

# **Strukturaufklärung und Totalsynthese von Thuggacin A**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

**– Dr. rer. nat. –**

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Martin Bock

geboren am 15.07.1979 in Hannover

**2008**

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie evtl. zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 19.06.2008

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion: 22.08.2008

*„Mut ist der Tat Anfang,  
doch das Glück entscheidet über das Ende“*

Demokrit (460-371 v. Chr.)

## Kurzfassung

Martin Bock

### Strukturaufklärung und Totalsynthese von Thuggacin A

*Schlagworte:* Strukturaufklärung, Totalsynthese, Tuberkulose

Die Thuggacine A, B und C wurden von Jansen *et al.* am HZI in Braunschweig aus dem Myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce895 isoliert. Sie zeigen antibiotische Aktivität gegen eine Reihe von Organismen, darunter auch *Mycobacterium tuberculosis*. Die Konstitution der Thuggacine konnte von Jansen bestimmt werden, die absolute und relative Konfiguration konnten allerdings nicht vollständig geklärt werden. Auch aus *Chondromyces crocatus* konnten Thuggacinderivate isoliert werden, die Thuggacine cmc-A und cmc-C.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst durch verschiedene Methoden die vollständige relative- und absolute Konfiguration von Thuggacin A, B und C bestimmt. Die NMR-spektroskopische Analyse von verschiedenen chemisch erzeugten Derivaten lieferte in Kombination mit computerchemischer Konformationsanalyse die relative Konfiguration von Thuggacin A. Die absolute Konfiguration wurde durch Mosherersteranalyse ermittelt. Parallel dazu konnte R. Müller durch Analyse des Biosynthese Genclusters von *Chondromyces crocatus* cmc 5 die absolute Konfiguration der cmc-Thuggacine bestimmen, beide Thuggacine weisen die gleiche absolute Konfiguration auf.

Die Kenntnis der absoluten Konfiguration ermöglichte die Totalsynthese der Thuggacine. Die Synthese wurde durch die Verknüpfung zweier komplexer Intermediate (Ost- und Westfragment) realisiert. Die im Ostfragment enthaltenen fünf der acht Stereozentren des Thuggacins konnten effizient durch eine Sharpless-Dihydroxylierung, eine substratkontrollierte Titan-Aldolreaktion und anschließende substratkontrollierte *syn*-selektive Reduktion des entstandenen  $\beta$ -Hydroxyketons aufgebaut werden. Die Synthese des Westfragments konnte basierend auf Vorarbeiten von Dehn und Jöge optimiert werden, so dass das Fragment in guten Ausbeuten und ausreichenden Mengen zugänglich war. Nach der erfolgreichen Synthese dieser Schlüsselverbindungen konnte Thuggacin B auf zwei Wegen über eine Suzuki- oder Sonogashira-Kupplung und anschließende Makrolactonisierung dargestellt werden. Die Synthese umfasste 23 lineare Stufen (insgesamt 36 Stufen) und konnte in einer Gesamtausbeute von 0.6 % (80 % pro Stufe) realisiert werden.

Durch die bei der NMR-Messung von Thuggacin B beobachtete Umlagerung in die Thuggacine A und C wurden diese ebenfalls durch die Synthese erschlossen.

## Abstract

Martin Bock

### Structure Elucidation and Total Synthesis of Thuggacin A

*Keywords:* structure elucidation, total synthesis, tuberculosis

The thuggacins A, B and C were isolated from *Myxobacterium Sorangium cellulosum* by Jansen *et al.* at the HZI in Braunschweig. They show antibiotic activity against a number of organisms, amongst them *Mycobacterium tuberculosis*. The constitution of the thuggacins was determined by Jansen. The relative and absolute configuration could not be fully assigned. Thuggacin derivatives were also isolated from *Chondromyces crocatus*, thuggacins cmc-A and cmc-C.

In the course of this thesis different methods were applied to determine the complete relative and absolute configuration of thuggacins A, B and C. The relative configuration of thuggacin A was deduced by NMR-spectroscopy and computerchemical conformational analysis of different chemically generated thuggacin derivatives. The absolute configuration was assigned after Mosher ester analysis. At the same time R. Müller could determine the absolute configuration of the cmc-thuggacins by analysis of the biosynthetic gene cluster of *Chondromyces crocatus*. Both classes of thuggacins show the same absolute configuration.

Knowledge of the absolute configuration allowed for the total synthesis of thuggacins. The synthesis was accomplished by connecting two complex intermediates (eastern- and western-fragment). The eastern fragment holding five of the eight stereogenic centres of thuggacin was efficiently synthesised by application of a Sharpless dihydroxylation, a substrate controlled titanium-mediated aldol reaction and subsequent substrate controlled *syn*-selective reduction of the resulting  $\beta$ -hydroxyketone. The synthetic route to the western fragment was optimised based on previous work by Dehn and Jöge, making it accessible in good yields and sufficient quantities. With both key intermediates available thuggacin B was obtained on two different routes, employing either Suzuki- or Sonogashira-coupling followed by macrolactonisation. Thuggacin B was synthesised in 23 linear steps (36 steps overall) with an overall yield of 0.6 %, an average yield of 80 % per step.

The observed rearrangement of thuggacin B into thuggacins A and C during NMR analysis makes these two thuggacins accessible by the same synthetic approach.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungen und Vorbemerkungen</b>	<b>1</b>
1.1	Abkürzungen	1
1.2	Sonstige Vorbemerkungen	3
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
2.1	Myxobakterien als Quelle von Sekundärmetaboliten	4
2.2	Thuggacine	6
2.3	Tuberkulose	11
<b>3</b>	<b>Problemstellung und Zielsetzung</b>	<b>14</b>
3.1	Konfigurationsbestimmung der Thuggacine	14
3.2	Totalsynthese der Thuggacine	14
<b>4</b>	<b>Bestimmung der Struktur der Thuggacine</b>	<b>15</b>
4.1	Vorarbeiten	15
4.2	Isolation von Thuggacin A	15
4.3	Strukturaufklärung durch chemische Derivatisierung	16
4.4	Analyse des biosynthetischen Genclusters	25
<b>5</b>	<b>Totalsynthese von Thuggacin B</b>	<b>28</b>
5.1	Retrosynthese	28
5.2	Synthese des Ostfragments	35
5.3	Synthese des Westfragments	53
5.4	Verknüpfung von Ost- und Westfragment	60
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>73</b>
6.1	Zusammenfassung	73
6.2	Ausblick	75
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>77</b>
7.1	Allgemeine Hinweise	77
7.2	Darstellung der Verbindungen	79
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>158</b>
8.1	Molecular Modeling	158
8.2	NMR-Spektren von Schlüsselverbindungen	166
8.3	CD-Spektren von Thuggacin B	195

# 1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

## 1.1 Abkürzungen

Å	Angström (0.1 nm)
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Asp	Aspartat
ber.	berechnet
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
c	Konzentration
cat.	katalytisch
CD	Circulardicroismus
COSY	correlation spectroscopy
cy	Cyclohexyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	distorsionless enhancement by polarisation transfer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
d.r.	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
EDC	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EE	Essigsäureethylester
ESI	electrospray ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
g	Gramm
gef.	gefunden
h	Stunde
Hex	<i>n</i> -Hexyl
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HOBT	Hydroxybenzotriazol
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry (Hochaufgelöste Massenspektrometrie)
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
ipc	isopinocampheylboran
IR	infrarot
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante

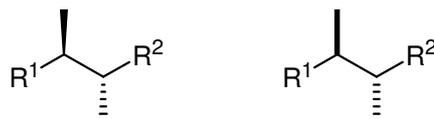
Kat.	Katalysator
KR	Ketoreduktase
L	Liter
LA	Lewis acid (Lewis-Säure)
Leu	Leucin
M	Molar
M	Molekülmasse
MDR	multi drug resistant
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
min	Minute
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
MPTA	Methoxyphenyltrifluormethyleessigsäure
MSA	Methansulfonamid
MVK	Methylvinylketon
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid-Hydrid
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMO	4-Methylmorpholin-N-oxid-monohydrat
NMR	nuclear magnetic resonance
nOe	nuclear Overhauser effect (Kern Overhauser Effekt)
NRPS	nicht-ribosomale Peptid-Synthetase
PE	Petrolether
PG	protecting group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
PMB	<i>p</i> -Methoxymethylbenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyrridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
quant.	quantitativ
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
ROESY	rotating frame nOe spectroscopy
RT	Raumtemperatur
TB	Tuberkulose
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>t</i> -Butyl-dimethylsilyl
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-Tetramethyluronium tetrafluoroborat
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Terahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl oder Tetramethylsilan
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat(VII)
Ts	Toluolsulfonyl
Tr	Trityl
Trp	Tryptophan
UPLC	ultra-high-performance liquid chromatography
UV	ultraviolett
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
XDR	extensively drug resistant

## 1.2 Sonstige Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Moleküle in der Synthese von Thuggacin folgt nicht den IUPAC-Regeln sondern orientiert sich an der Nummerierung im Thuggacin.

Darstellung von Stereochemie in Abbildungen und Schemata:

Zur Darstellung der absoluten Stereochemie werden Keile verwendet, die relative Stereochemie wird durch Balken beschrieben.



## 2 Einleitung

Es gibt eine Vielzahl von Gründen sich mit den verschiedenen Aspekten von Naturstoffen zu beschäftigen. Die Menschheit nutzt seit langem Naturstoffe in Form von Extrakten aus biologischen Materialien. Dabei ist besonders die Anwendung als Arzneimittel oder auch als Genussmittel/Droge verbreitet. Beispiele für solche Anwendungen sind Salicylsäure, die ursprünglich aus Weidenrinde extrahiert wurde und fiebersenkend wirkt, sowie Chinin aus der Rinde des Chinarindenbaumes, das bis in die 1940er Jahre das Malariamittel schlechthin war. Auch bei Morphin, das aus dem Schlafmohn gewonnen wird, handelt es sich um einen Naturstoff, der als Schmerzmittel und auch als Bestandteil einer Droge (Opium) bekannt ist. Diese Beispiele sollen verdeutlichen, dass Naturstoffe schon seit langem fester Bestandteil des menschlichen Lebens sind.

Aus chemischer Sicht sind zwei Aspekte von besonderem Interesse. Einerseits kann es sinnvoll sein einen Naturstoff synthetisch herzustellen, wenn die Isolierung aus der natürlichen Quelle sehr aufwendig ist. Dies ist zum Beispiel beim Vanillin der Fall. Es wird künstlich als Aromastoff hergestellt, da das Vorkommen in Vanillestangen nicht ausreichend ist, um die Nachfrage zu decken. Außerdem können Derivate eines Naturstoffs noch bessere Eigenschaften haben als der Naturstoff selbst. Acetylsalicylsäure (Aspirin<sup>®</sup>) ist ein Derivat der Salicylsäure, das im Körper zur Salicylsäure metabolisiert wird.

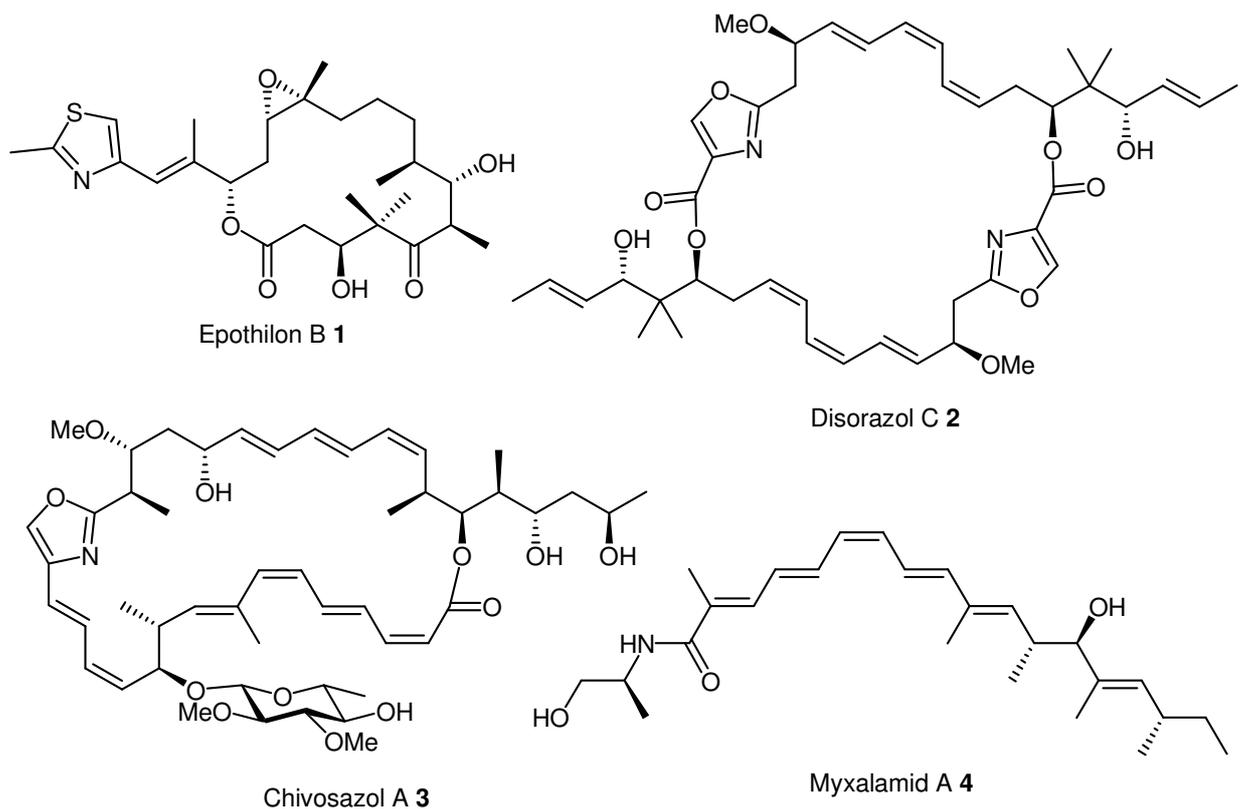
Eine weitere Motivation stellt gerade bei komplexen Naturstoffen die Syntheseplanung und Durchführung an sich dar. Die Entwicklung der retrosynthetischen Analyse und der stereoselektiven Synthese mit den dazugehörigen Methoden wäre ohne Naturstoffe gar nicht denkbar.

### 2.1 Myxobakterien als Quelle von Sekundärmetaboliten

Myxobakterien sind über die letzten 20 Jahre zu einer bedeutenden Quelle von biologisch aktiven Sekundärmetaboliten geworden. Bei den Myxobakterien handelt es sich um Gram negative stäbchenförmige Bakterien, die praktisch überall aus Bodenproben isoliert werden können. Sie bewegen sich auf Oberflächen gleitend fort und zeigen ein einzigartiges interzelluläres Sozialverhalten, das auf der Kommunikation mittels Exoenzymen beruht. Bei

Nahrungsknappheit bilden sie Myxosporen und Fruchtkörper aus<sup>1</sup>. Die Sekundärmetabolite der Myxobakterien sind sehr vielfältig, sowohl was ihre Struktur betrifft, als auch bezüglich ihrer biologischen Aktivität. Die Wirkweise dieser Sekundärmetabolite unterscheidet sich oft von der anderer Verbindungen, so dass sie eine vielversprechende Quelle für neue Leitstrukturen darstellen.

Die meisten bioaktiven Substanzen sind das Produkt einer vielstufigen Biosynthese. Für Myxobakterien typisch ist die Kombination von Polyketidsynthetasen (PKS) und nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS), die die Sekundärmetabolite aus einfachen Startereinheiten (meist Coenzym A-aktivierten Carbon- oder Aminosäuren) synthetisieren. Dies wird im folgenden Kapitel am Beispiel der Thuggacine erläutert. Um die strukturelle Vielfalt der Sekundärmetaboliten zu verdeutlichen sind einige Vertreter in Abbildung 1 exemplarisch dargestellt.

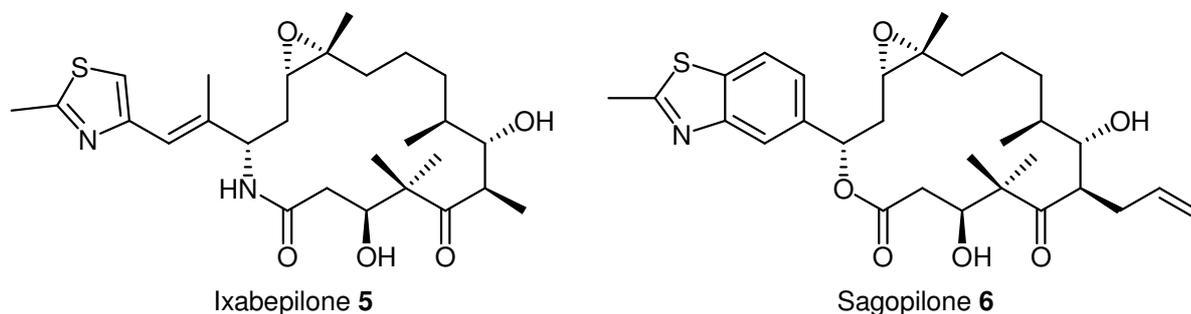


**Abbildung 1** Einige Sekundärmetabolite aus verschiedenen Myxobakterien.

Das Epothilon **1** stellt wohl einen der bekanntesten Sekundärmetabolite dar, dessen Derivate auf Grund ihrer Mikrotubuli-stabilisierenden Wirkung als Krebsmedikament untersucht

<sup>1</sup> a) S. K. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211-1224; b) W. Dawid, *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 403-427.

werden. Ixabepilone **5** von Bristol Myers Squibb ist seit Oktober 2007 für die Behandlung von Brustkrebs in den USA zugelassen<sup>2</sup>. Das von BayerSchering Pharma entwickelte Sagopilone (ZK-Epo) **6** befindet sich zurzeit in der klinischen Phase II<sup>3</sup>.



**Abbildung 2** Epothilonderivate als Wirkstoffe.

Das Beispiel Epothilon soll die Bedeutung von Naturstoffen als Leitstruktur in der Wirkstoffforschung unterstreichen. Aus chemischer Sicht ist besonders Sagopilone **6** hervorzuheben, da es durch Totalsynthese hergestellt wird. Ixabepilone **5** dagegen wird durch Semisynthese aus Epothilon B **1** gewonnen.

## 2.2 Thuggacine

Bei am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) durchgeführten Bioaktivitätstests zeigte der Extrakt von *Sorangium cellulosum* So ce895 unter anderem Aktivität gegen verschiedene Mycobakterien. In der Folge dieser Entdeckung wurde der Extrakt fraktioniert und die aktiven Substanzen isoliert. Dabei handelte es sich die Thuggacine A und B, wobei Thuggacin A die Hauptkomponente ist. Der Name Thuggacin geht auf die Stadt Dougga (früher Thugga) zurück, in deren Nähe die Bodenprobe entnommen wurde, aus der *S. cellulosum* So ce895 isoliert wurde.

### 2.2.1 Isolierung und biologische Aktivität

Die Isolierung der Thuggacine gelang aus einer Großfermentation (300 L) am HZI. Eine Mischung von Adsorberharz XAD1180 und Zellmasse wurde mit Aceton eluiert und der Rückstand nach Entfernen des Acetons mit DCM extrahiert. Der Rohextrakt wurde zwischen Methanol und Heptan verteilt. Die Methanolfraktion enthielt neben den Thuggacinen auch Ambruticine<sup>4</sup>. Da es sich bei den Ambruticinen um Carbonsäuren handelt, konnten sie durch

<sup>2</sup> [http://newsroom.bms.com/article\\_display.cfm?article\\_id=5206](http://newsroom.bms.com/article_display.cfm?article_id=5206).

<sup>3</sup> U. Klar, B. Buchmann, W. Schwede, W. Skuballa, J. Hoffmann, R.B. Lichtner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7942-7948.

<sup>4</sup> G. Höfle, H. Steinmetz, R. Jansen, K. Gerth, H. Reichenbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 941-945.

Verteilung zwischen Essigester und 1 %iger Sodalösung von den Thuggacinen getrennt werden. Nach zwei Chromatographien wurden Thuggacin A **7** (244 mg) und B **8** (61 mg) erhalten, die Gesamtausbeute liegt bei etwa 1 mg/L. Nach der Isolierung wurde die Aktivität von Thuggacin A gegen eine Reihe von Organismen getestet (Tabelle 1). Neben der Aktivität gegen Mycobakterien (Einträge 7, 8, 14, 16) zeigt es antibiotische Aktivität gegen einige andere Organismen. Die Wirkweise von Thuggacin A ist noch wenig untersucht. An *Micrococcus luteus* zeigte sich, dass bei einer Konzentration von 2.5 ng/ml die Sauerstoffaufnahme und somit die Oxidation von NADH und Cytochrom c vollständig inhibiert wurden<sup>5,6</sup>. Thuggacin B ist ähnlich aktiv wie Thuggacin A. Möglicherweise erfolgt bei den Thuggacinen eine flexible Anpassung an die Bindungsstelle, dies würde die vergleichbare Aktivität von Thuggacin A und B erklären. Ein weiterer Vorteil könnte möglicherweise die Fähigkeit sein, sich auf Grund dieser Flexibilität auch an kleine Veränderungen der Bindungsstelle anzupassen.

**Tabelle 1** Biologische Aktivität von Thuggacin A **7**<sup>6,7</sup>; a: IC<sub>50</sub> [nmol/ml].

Eintrag	Organismus	MHK [nmol/ml]
1	<i>Staphylococcus aureus</i> GBF	>30
2	<i>Bacillus subtilis</i> GBF	8
3	<i>Corynebacterium mediolaneum</i> GBF	8
4	<i>Corynebacterium glutamicum</i> DSM20300	0.01
5	<i>Nocardia corallina</i> GBF	0.01
6	<i>Micrococcus luteus</i> GBF	0.004
7	<i>Mycobacterium phlei</i> GBF	0.05
8	<i>Mycobacterium chitae</i> DSM43238	1
9	<i>Mycobacterium smegmatis</i> DSM43856	63
10	<i>Mycobacterium diernhoferii</i> DSM43218	32
11	<i>Escherichia coli</i> DSM5698	>30
12	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> GBF	>125
13	Mouse fibroblast cells L929	6 <sup>a</sup>
14	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37RV	13
15	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 8564/00	50
16	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 8738/00	13
17	<i>Mycobacterium avium</i> 8865/00	>50
18	<i>Mycobacterium avium</i> 8939/00	>50

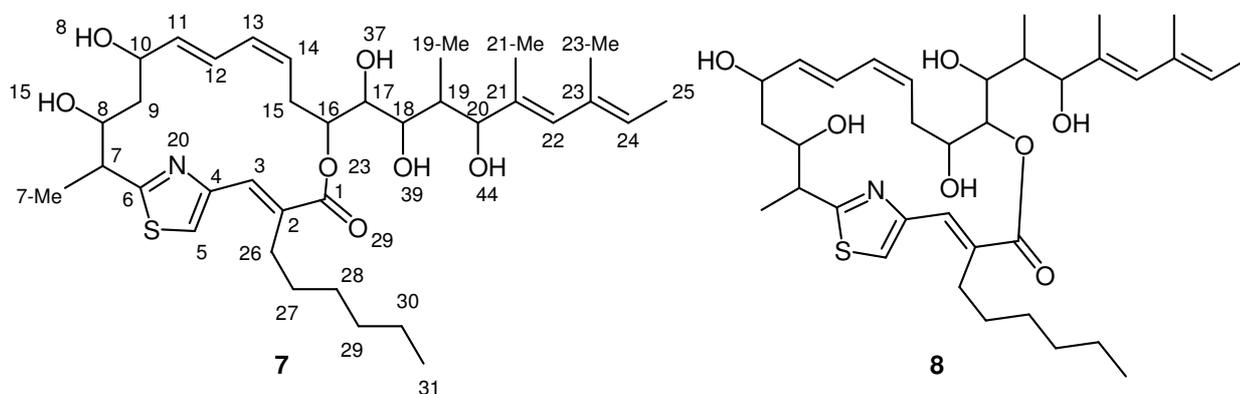
<sup>5</sup> H. Steinmetz, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822-5832.

<sup>6</sup> H. Irschik, H. Reichenbach, G. Höfle, R. Jansen, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 733-738.

<sup>7</sup> Eintrag 14-18 getestet am Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Mykobakterientest BACTEC 460TB, S. Rüscher-Gerdes, persönliche Kommunikation.

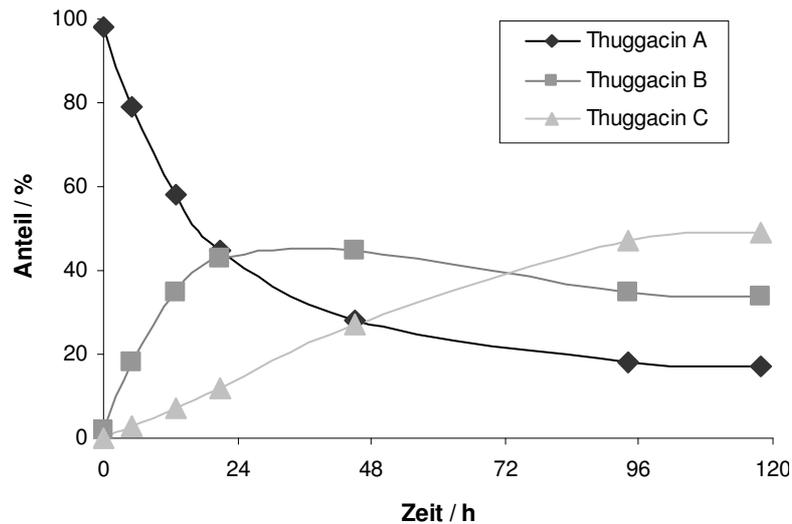
### 2.2.2 Bestimmung der Konstitution

Neben den Untersuchungen zur biologischen Aktivität wurde auch begonnen, die Konstitution von Thuggacin zu bestimmen. Da Thuggacin A **7** keine Kristalle bildete, die für die Röntgenstrukturanalyse geeignet waren, musste die Struktur mit spektroskopischen Methoden aufgeklärt werden. Massenspektrometrisch konnte dem Thuggacin A **7** die Summenformel  $C_{35}H_{53}NO_7S$  zugewiesen werden. Aus dem IR-Spektrum konnte das Vorhandensein von Hydroxygruppen und einem Ester/Lacton abgeleitet werden. Durch intensive NMR-Experimente ( $^1H$ ,  $^{13}C$ , COSY, HMBC, HMQC) konnte die Konstitution von Thuggacin A und auch B bestimmt werden<sup>5</sup>. Strukturell weist Thuggacin A einen 17-gliedrigen Makrolactonring, acht Stereozentren und fünf Doppelbindungen auf. Die Stereozentren liegen in zwei Domänen von C7 bis C10 und von C16 bis C20 vor (Abbildung 3).



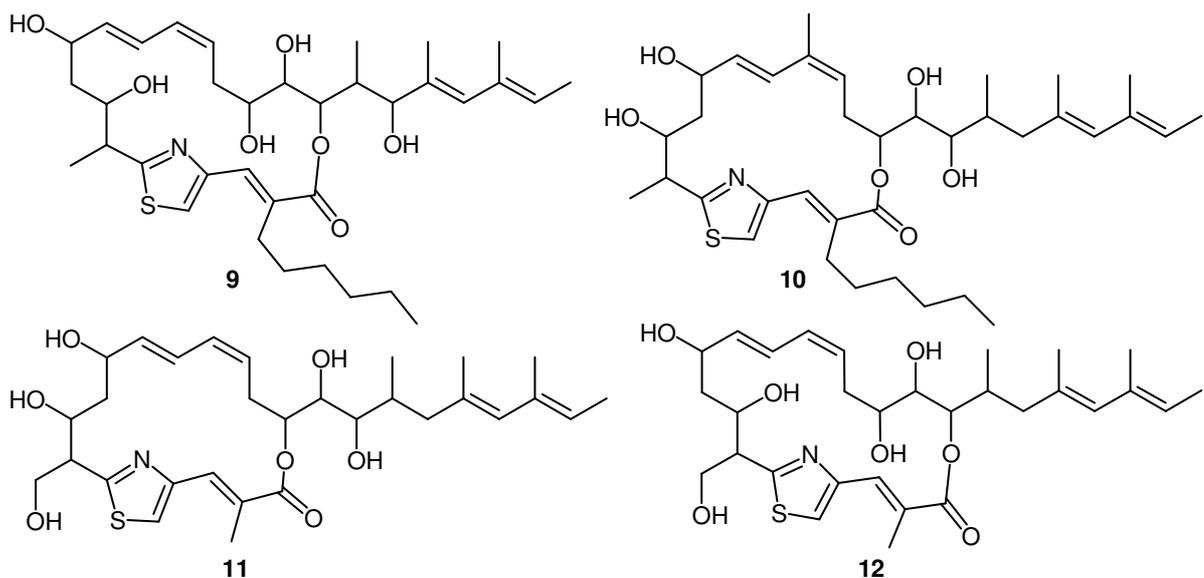
**Abbildung 3** Konstitution von Thuggacin A **7** und Thuggacin B **8**.

Interessanterweise wurde bei diesen Untersuchungen die Umlagerung von Thuggacin A **7** in Thuggacin B **8** und Thuggacin C **9**, dem C18 Lacton (Abbildung 5), beobachtet. Diese Acylwanderung vom C16-Lacton zum C17- und C18-Lacton tritt unter neutralen Bedingungen in Methanol ein, wobei nach fünf Tagen ein Gleichgewicht erreicht ist. Werden Spuren von Säure zugegeben, können die Thuggacine stabilisiert werden.



**Abbildung 4** Umlagerung von Thuggacin A in Methanol<sup>5</sup>.

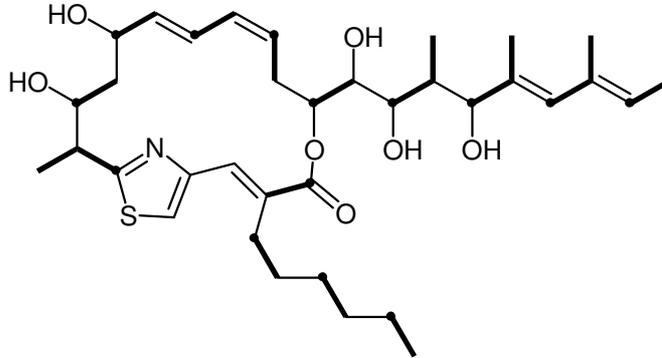
Neben den Thuggacinen A-C, die miteinander im Gleichgewicht stehen, konnte aus dem Extrakt ein weiteres Thuggacinderivat **10** isoliert werden, dass an C13 eine Methylgruppe aufweist. Außerdem wurden bei der HPLC-Analyse eines Extraktes von *Chondromyces crocatus* cmc-5 ebenfalls zwei Substanzen entdeckt, deren UV-Spektrum dem der Thuggacine gleicht. Die Konstitution dieser Substanzen wurde wie bei den Thuggacinen A-C mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. Dabei handelt es sich wiederum um das gleiche Kohlenstoffgerüst, das einmal über C16 (Thuggacin cmc-A **11**) und einmal über C18 (Thuggacin cmc-C **12**) lactonisiert ist (Abbildung 5). Die cmc-Thuggacine unterscheiden sich an drei Positionen von den So ce-Thuggacinen. Die Hexylseitenkette an C2 wird durch eine Methylgruppe ersetzt, die 7-Methylgruppe ist hydroxyliert und die 20-Hydroxygruppe fehlt.



**Abbildung 5** Weitere Thuggacinderivate; Thuggacin C **9**, 13-Methylthuggacin **10**, Thuggacin cmc-A **11** und Thuggacin cmc-C **12**.

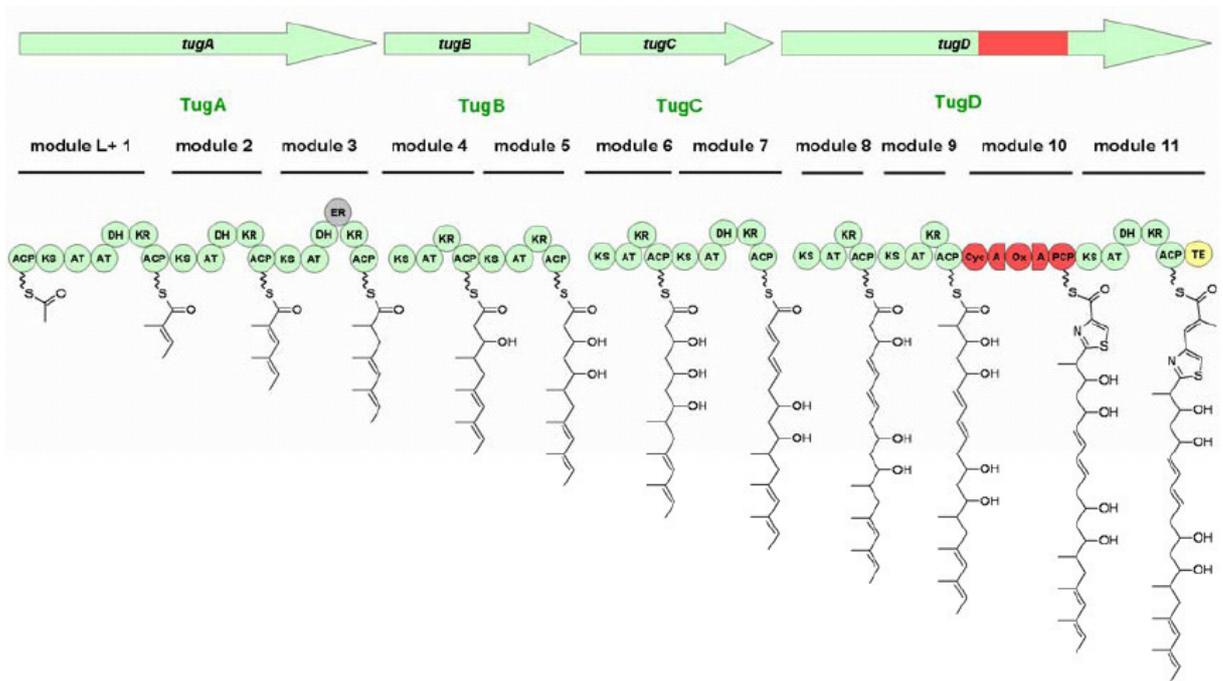
### 2.2.3 Biosynthese

Wie für Myxobakterien üblich, erfolgt die Biosynthese der Thuggacine über PKS- und NRPS-Hybride. Durch Verfütterung von 1-<sup>13</sup>C-Acetat und 1-<sup>13</sup>C-Propionat konnte der ketidische Aufbau von Thuggacin A **7** bestätigt werden.



**Abbildung 6** Verfütterung von 1-<sup>13</sup>C-Acetat und -Propionat (hervorgehoben, 1-Position durch Punkt markiert); die nicht markierten Kohlenstoffatome C3 bis C5 gehen auf Cystein zurück.

An *Chondromyces crocatus* *cmc5* gelang R. MÜLLER die Aufklärung des Thuggacin-*cmc*-Biosynthesegenclusters. Die Biosynthese mit allen Domänen ist in Abbildung 7 dargestellt. In Modul 10 wird die Thiazoleinheit durch eine nichtribosomale Peptidsynthetase aufgebaut, alle anderen Module sind Polyketidsynthasen<sup>8</sup>. Nach dem Aufbau des gesamten Rückgrates folgt die Abspaltung und Lactonisierung der *seco*-Säure über eine Thioesterase zum Thuggacin *cmc*-A **11** oder *cmc*-C **12**.



**Abbildung 7** Thuggacin cmc Biosynthese; ACP: acyl carrier protein, KS: ketoacyl synthase, AT: acyl transferase, KR:  $\beta$ -ketoacyl reductase, DH:  $\beta$ -hydroxyacyl-dehydrogenase, ER: Enoylreductase, A: adenylation domain, Cys: cyclisation domain, Ox: oxidation domain, PCP: peptide carrier protein, TE: thioesterase<sup>8</sup>.

Die Identifizierung des Genclusters der cmc-Thuggacine wird auch für die Strukturaufklärung von Bedeutung sein. Dies wird jedoch im Rahmen der Konfigurationsbestimmung in Kapitel 4.4 beschrieben.

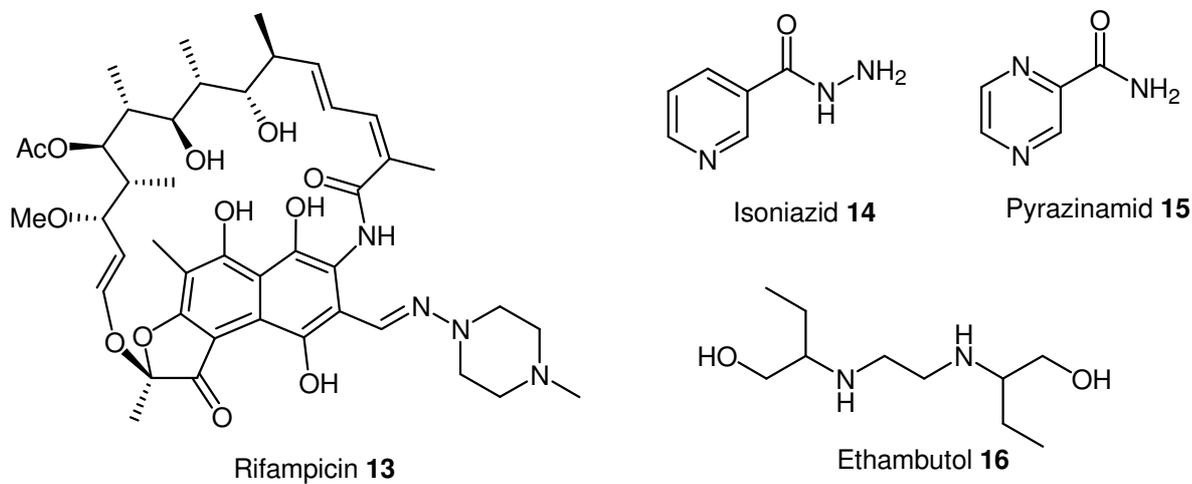
## 2.3 Tuberkulose

Bei ersten Tests zeigten die Thuggacine antibiotische Aktivität gegen Mycobakterien. Zu diesen zählen auch *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und andere Erreger der Tuberkulose (TB), früher auch Schwindsucht genannt. Nachdem man bis in die 1980er Jahre davon ausging, dass die Tuberkulose mit den vorhandenen Medikamenten und Impfstoffen eingedämmt und unter Kontrolle ist, kam es seit den 1980er Jahren in Verbindung mit der Ausbreitung von HIV zu einem schnellen Anstieg der Tuberkuloseinfektionen, wobei etwa ein Drittel der 40 Millionen HIV-infizierten auch mit TB infiziert ist. 80 % der Infektionen treten in Süd- und Zentralafrika, Südostasien, Brasilien und der ehemaligen Sowjetunion auf<sup>9</sup>. Zurzeit sterben jährlich 1.6 Millionen Menschen an TB, womit Tuberkulose nach HIV die zweithäufigste tödlich verlaufende Infektionskrankheit ist.

<sup>8</sup> R. Müller, persönliche Korrespondenz

<sup>9</sup> World Health Organization, Tuberculosis, <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>

Eine Besonderheit der Tuberkulose ist das Auftreten von latenten Infektionen. Bei der Mehrheit der Infizierten treten keine Symptome auf, allerdings kann die Tuberkulose auch Jahre nach der Infektion, z.B. im Alter oder bei Infektion mit HIV zum Ausbruch kommen, weil das Immunsystem geschwächt ist. Eine latente Infektion liegt bei etwa 2 Milliarden Menschen vor<sup>10</sup>. Tuberkulose ist normalerweise heilbar. Die WHO empfiehlt eine Therapie mit vier verschiedenen Antibiotika, Isoniazid **14**, Rifampicin **13**, Ethambutol **16** und Pyrazinamid **15**. Die Therapie dauert insgesamt 6 Monate. Latente TB wird in der Regel mit einer neunmonatigen Isoniazid-Therapie behandelt. Bei beiden Therapien ist die lange Dauer der Behandlung ein Problem, da viele Patienten die Behandlung abbrechen, was neben der Gefahr eines Rückfalls auch die Bildung von resistenten TB-Erregern fördert.

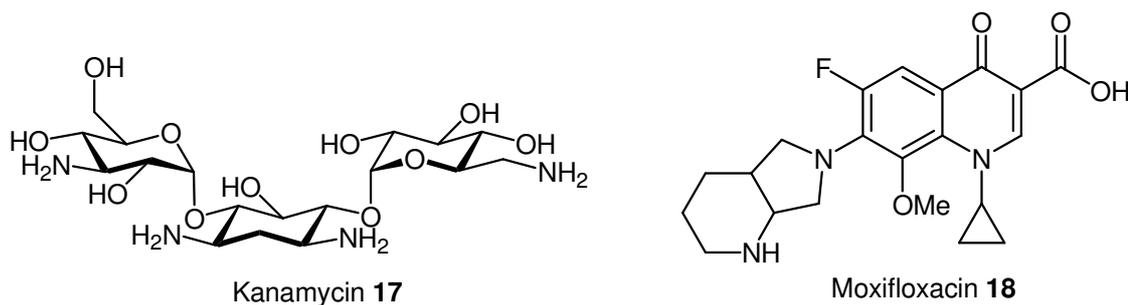


**Abbildung 8** Standardmedikamente für die Behandlung von TB.

In den letzten 25 Jahren sind zwei erschwerende Faktoren für eine erfolgreiche Therapie hinzugekommen. Zum einen ist die TB-Therapie oft nicht mit HIV-Therapien kompatibel, zum anderen treten auch vermehrt resistente TB-Erreger auf. Bei einer Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin spricht man von „multi-drug-resistant“ (MDR) TB. Diese ist besonders in China, der ehemaligen Sowjetunion und Indien verbreitet. MDR-TB kann noch therapiert werden, wenn auch die Therapie bis zu zwei Jahre dauert und die Medikamente (z. B. Kanamycin **17** oder Fluorchinolone wie Ciprofloxacin oder Moxifloxacin **18**) zum Teil schwere Nebenwirkungen aufweisen oder sehr teuer sind. Wenn auch gegen die Fluorchinolone und ein weiteres Antibiotikum Resistenz vorliegt, spricht man von „extensively-drug-resistant“ (XDR) TB. Ein weiteres Problem ist die Diagnostik: Es ist kein

<sup>10</sup> A. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, 85, 39, 21-32.

Schnelltest vorhanden, der zuverlässig MDR oder XDR-TB erkennt und somit die Grundlage für eine schnelle, erfolgreiche Therapie legt<sup>11</sup>.



**Abbildung 9** Antibiotika für die Behandlung von MDR-TB.

Gerade die Ausbreitung von MDR- und XDR-TB macht die Entwicklung neuer Medikamente, Diagnostik und Impfstoffe dringend erforderlich<sup>12</sup>. Obwohl sich etwa 30 Verbindungen in klinischen und präklinischen Phasen der Testung befinden, sind noch weitere Anstrengungen notwendig. Viele dieser Verbindungen sollen nur die Behandlungsdauer verkürzen oder sind nicht gegen XDR-TB wirksam. Bei der Therapie von HIV- und TB-Erkrankten gibt es noch viel zu tun, denn durch die TB-Therapie werden zum Teil die antiviralen Substanzen der HIV-Therapie zu schnell abgebaut.

Gerade die Behandlung von TB in Gegenwart von HIV und auch XDR-TB stellen weiterhin eine große Herausforderung dar, die die Forschung an neuen Wirkstoffen zu einem wichtigen Bestandteil im Kampf gegen die Tuberkulose macht.

<sup>11</sup> C. Drahl, *Chem. Eng. News* **2007**, 85, 39, 39-43.

<sup>12</sup> A. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, 85, 39, 34-37.

### 3 Problemstellung und Zielsetzung

#### 3.1 Konfigurationsbestimmung der Thuggacine

Zu Beginn der hier vorgestellten Arbeiten war die Konstitution der Thuggacine bekannt. Des Weiteren gab es eine Hypothese bezüglich der relativen Konfiguration innerhalb des Makrolactons von Thuggacin A **7**. Diese von R. JANSEN am HZI in Braunschweig durchgeführten Arbeiten wurden kürzlich veröffentlicht. Die von JANSEN verwendeten Methoden konnten jedoch keine Informationen zu den acyclischen Stereozentren und zur absoluten Konfiguration liefern<sup>5</sup>.

Die noch unvollständige Konfiguration von Thuggacin soll vollständig aufgeklärt werden. Dabei sollen durch chemische Methoden Derivate erzeugt werden. Die so erzeugten Derivate können dann wiederum neue Informationen über den Naturstoff liefern. Durch Derivatisierung lassen sich sowohl Informationen über relative als auch über absolute Konfiguration erhalten.

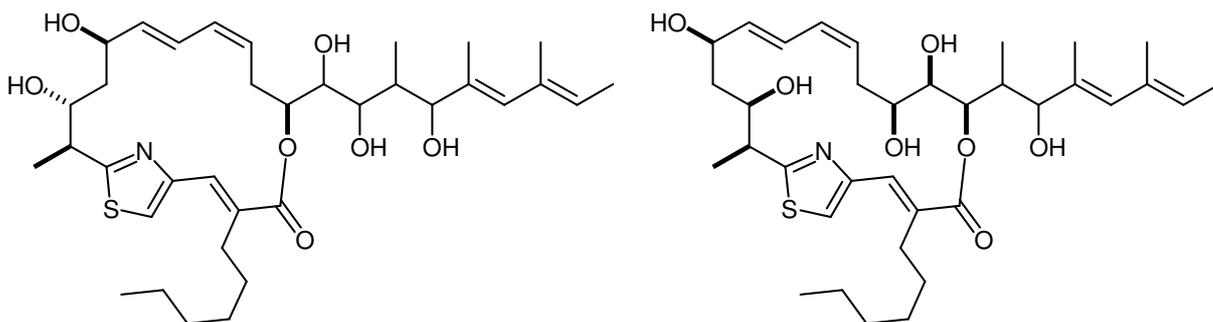
#### 3.2 Totalsynthese der Thuggacine

Aufbauend auf den in der Stukturbestimmung der Thuggacine gewonnen Erkenntnissen soll ein synthetischer Zugang zu den Thuggacinen entwickelt werden. Mit Blick auf die biologische Aktivität von Thuggacin A **7** sollte die Synthese konvergent und modular aufgebaut sein, damit man einen einfachen Zugang zu Derivaten des Naturstoffs erhalten kann, ohne eine völlig neue Synthese auszuarbeiten. Außerdem bedeutet eine modulare Synthese gleichzeitig Flexibilität bei der Syntheseoptimierung, da kleine Veränderungen möglich sind ohne eine komplett neue Synthese zu entwickeln.

## 4 Bestimmung der Struktur der Thuggacine

### 4.1 Vorarbeiten

Wie schon in Kapitel 3.1 erwähnt sind die Konstitution sowie Teile der relativen Konfiguration der Thuggacine von R. JANSEN bestimmt worden. Die Konstitution wurde durch eine Kombination von Massenspektrometrie (EI, (-)DCI), IR- und NMR-Spektroskopie (COSY, HMQC, HMBC ROESY, NOE) bestimmt. Zur Konformationsanalyse des Makrolaktons **7** wurden Berechnungen auf Grundlage der vicinalen Kopplungskonstanten und der nOe-Kontakte durchgeführt. Als Methode wurde das semiempirische PM3 Modell verwendet. In dem so berechneten Lactonring ohne Substituenten wurden diese dann gemäß der gemessenen vicinalen Kopplungskonstanten und nOe-Kontakte ergänzt. Das gleiche Verfahren wurde auf Thuggacin C **9** angewandt. Die so erhaltenen relativen Konfigurationen sind in Abbildung 10 dargestellt<sup>5</sup>.



**Abbildung 10** Strukturen von Thuggacin A **7** und C **9** wie von JANSEN *et al.* publiziert.

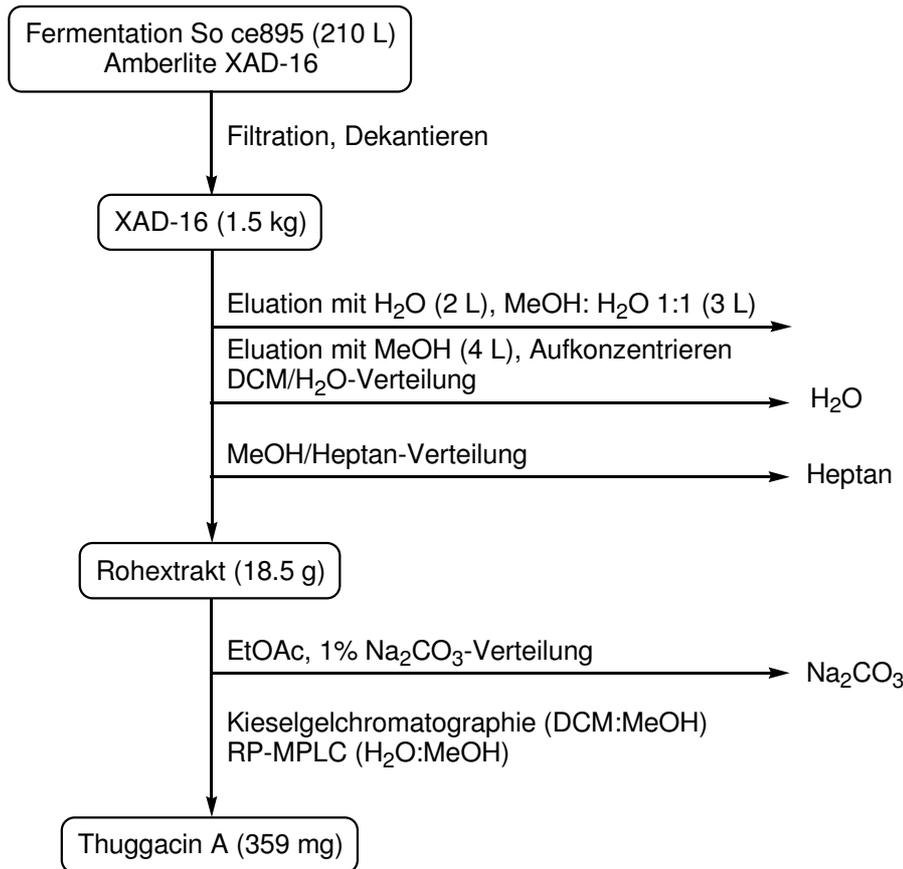
Da die von JANSEN verwendete Methode nur auf konformativ fixierte Systeme anwendbar ist, konnten keine Aussagen über die stereogenen Zentren an C19 und C20 gemacht werden. Auch zur absoluten Konfiguration konnte keine Aussage getroffen werden.

Die Röntgenstrukturanalyse, die sowohl bei der Bestimmung der relativen Konfiguration, als auch auf Grund des vorhandenen Schweratoms Schwefel für die Bestimmung der absoluten Konfiguration attraktiv wäre, kann nicht genutzt werden, da die Thuggacine nicht ausreichend gut kristallisieren.

### 4.2 Isolation von Thuggacin A

Für die Vollendung der Strukturaufklärung wurde zusätzliches Material des Naturstoffs benötigt. Am HZI in Braunschweig erhielt ich weiteres Thuggacin durch Isolierung aus einer Fermentation von Thuggacin A unter Anleitung von R. JANSEN. Thuggacin A **7** wurde aus

drei 70 L Fermentationen von *Sorangium cellulosum* So ce895 isoliert. Die Sekundärmetabolite wurden durch Zusatz des Adsorberharzes XAD-16 aus der Fermentationsbrühe extrahiert. Die Isolierung folgt zum Großteil der von Jansen publizierten Prozedur. Durch Austausch des Eluenten von Aceton zu einem MeOH/Wasser System wurde jedoch eine bessere Vortrennung erreicht. Außerdem wurde keine Kristallisation von Thuggacin A **7** versucht. Die Modifikationen in der Isolation wurden von R. JANSEN ausgearbeitet.



**Schema 1** Isolierung von Thuggacin A **7** für die Strukturaufklärung.

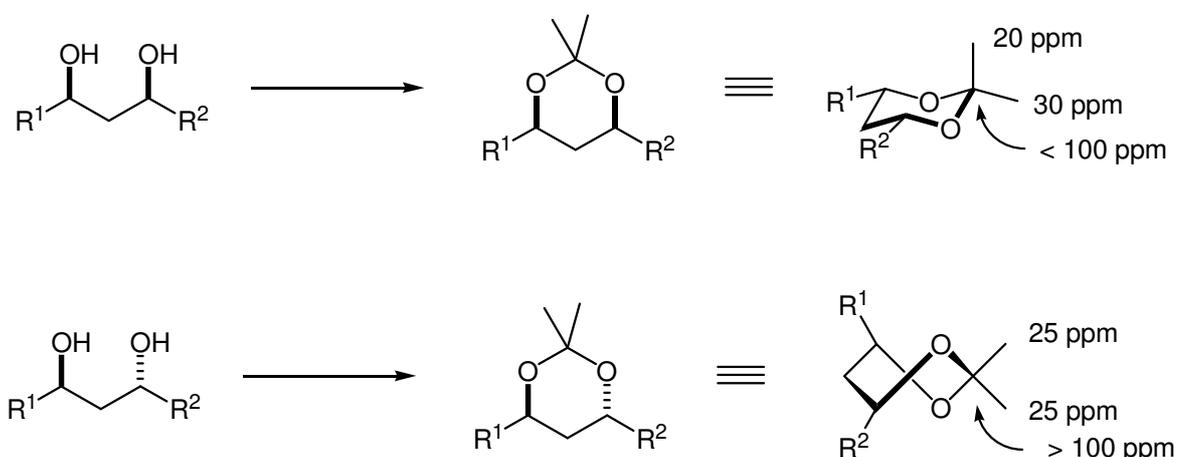
Mit dem so erhaltenen Material konnte die Strukturaufklärung durch chemische Derivatisierung begonnen werden.

## 4.3 Strukturaufklärung durch chemische Derivatisierung

### 4.3.1 Acetonidmethode

Für die Bestimmung der relativen Konfiguration von 1,2- und 1,3 Diolen bietet sich die Bildung der Acetonide und deren anschließende NMR-spektroskopische Untersuchung an.

RYCHNOVSKY und EVANS untersuchten die  $^{13}\text{C}$ -NMR Daten der Acetonide einer Reihe von 1,3-Diolen und leiteten daraus ein Modell für die Struktur von 1,3-Dioleinheiten ab<sup>13,14</sup>. Bei 1,3-*syn*-Diolen liegt das Acetonid in einer stabilen Sesselkonformation vor. Dabei nimmt eine Methylgruppe eine axiale Stellung ein, die andere eine äquatoriale, woraus verschiedene Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR resultieren. Bei 1,3-*anti*-Diolen ist der Sessel nicht mehr die bevorzugte Konformation, da es zu sterischen Wechselwirkungen zwischen den Methylgruppen des Acetonides und einem der Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  käme. Daraus resultiert eine twist-boat-Konformation, bei der die Methylgruppen des Acetonides eine ähnliche Umgebung und somit vergleichbare Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR aufweisen. Ein weiterer Aspekt ist die Verschiebung des quartären Kohlenstoffatoms: Für das *syn*-Diol liegt sie in der Regel bei  $< 100$  ppm, für das *anti*-Diol bei  $> 100$  ppm (Schema 2).



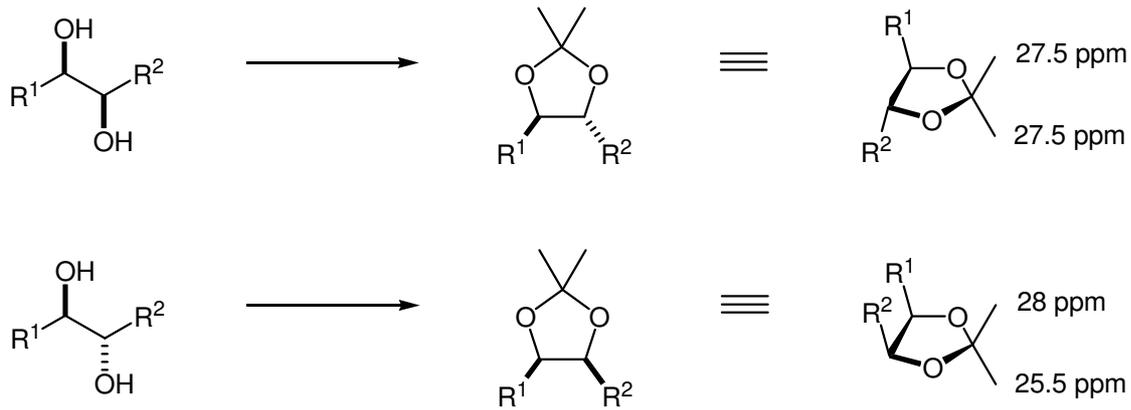
**Schema 2** NMR-Analyse der Acetonide von 1,3-Diolen.

Analog zur Analyse von 1,3-Diolen wurde von DANA eine Methode zur Bestimmung von 1,2-Diolen über das Acetonid entwickelt<sup>15</sup>. Auch hier wird anhand der unterschiedlichen Konformationen des Acetonides eine Verbindung mit den NMR-Daten hergestellt. Dabei wird ebenfalls mit den verschiedenen Umgebungen der Methylgruppen argumentiert, allerdings sind die zu beobachtenden Effekte im Fall der 1,2-Diole geringer (Schema 3).

<sup>13</sup> S. D. Rychnovsky, D. J. Stalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 954-948.

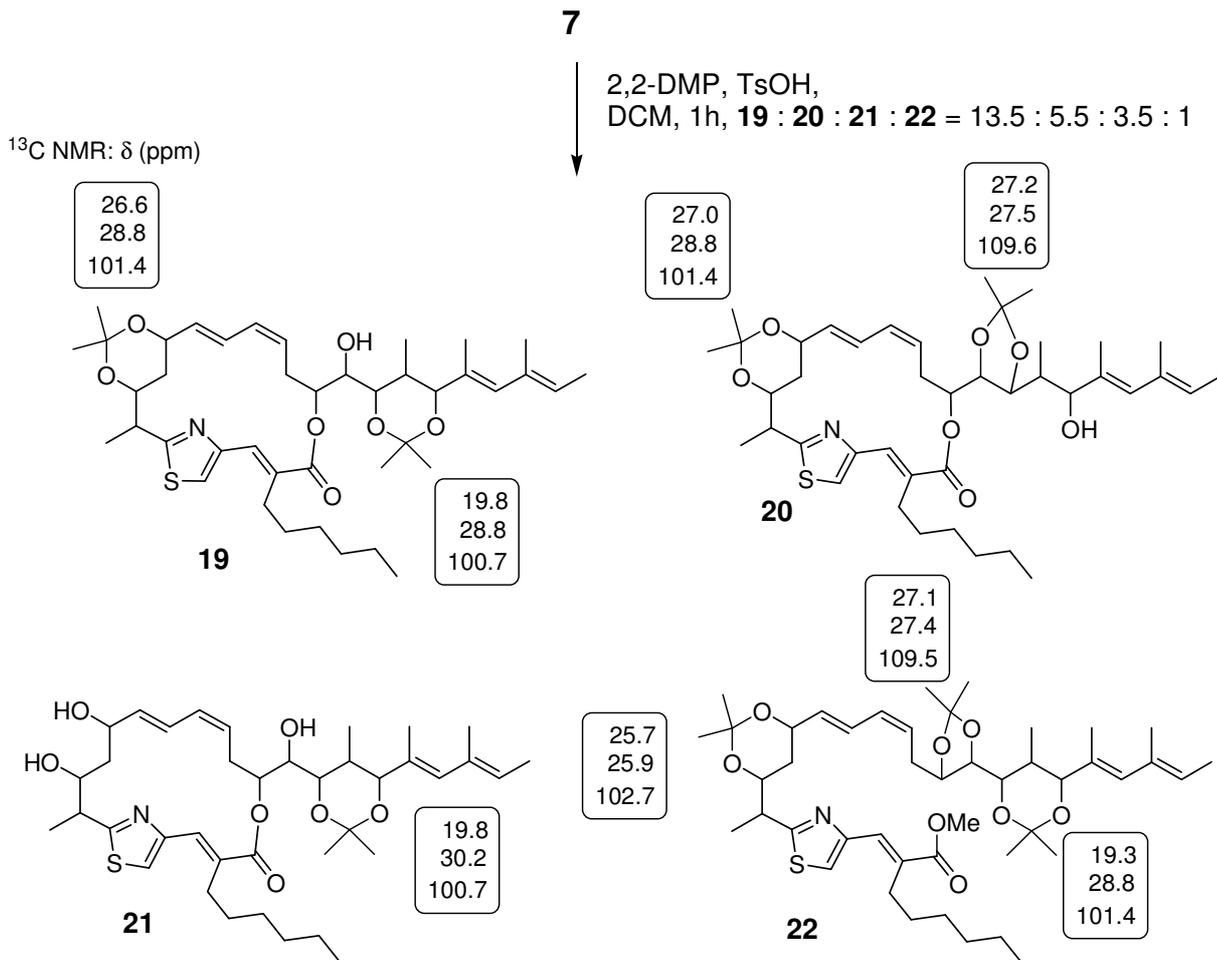
<sup>14</sup> D. A. Evans, D.L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099-7100.

<sup>15</sup> G. Dana, H. Denehpajouh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1980**, 395-399.



**Schema 3** NMR-Analyse der Acetonide von 1,2-Diolen.

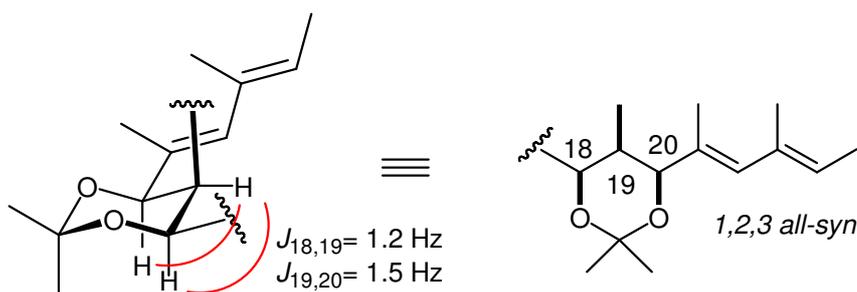
Thuggacin A verfügt über fünf freie Hydroxygruppen, so dass bei der Reaktion eine Vielzahl von Produkten denkbar ist. Vor Allem sollte es möglich sein, Informationen über die Stereozentren der Seitenkette zu erhalten. Bei der Reaktion von Thuggacin A mit 2,2-Dimethoxypropan handelte es sich glücklicherweise um eine unspezifische Reaktion, denn die verschiedenen Produkte konnten durch HPLC getrennt werden und lieferten so eine Vielzahl an Informationen (Schema 4).



**Schema 4** Acetonidbildung an Thuggacin A **7** und charakteristische NMR-Daten.

Bemerkenswert ist die teilweise Öffnung des Lactons zu Triacetonid **22**, wodurch zum einen C16 in Bezug zu den Zentren von C17 bis C20 gesetzt werden konnte, zum anderen räumte das offenkettige Derivat auch etwaige Zweifel an der Zuverlässigkeit der Ergebnisse zum C8/C10 Diol aus: Auf Grund des Makrocyclus' wäre eine Verfälschung der Analyse durch eine andere Konformation des Acetonids denkbar.

Im Thuggacin A **7** sind zwei 1,3-Diole vorhanden, an C8/C10 und an C18/C20. Durch Anwendung der von RYCHNOVKY und EVANS aufgestellten Regeln für die Analyse von 1,3-Diolen konnte dem C8/C10 Diol eine *anti*- und dem C18/C20 Diol ein *syn*-Anordnung zugewiesen werden. Die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der quartären Signale passen beim Thuggacin nicht perfekt zur Regel. Dies ist aber kein Einzelfall; entscheidend ist ein eindeutiges Bild bei den Verschiebungen der Methylgruppen<sup>16</sup>. Bei Betrachtung der vicinalen Kopplungskonstanten im Bereich des C18/C20 Acetonids konnten des Weiteren noch Informationen über die Position der C19 Methylgruppe in Bezug auf das C18/C20 Diol gewonnen werden. Da das *syn*-Acetonid in einer Sesselkonformation vorliegt, sind die Kopplungskonstanten zwischen 18-H/19-H und 19-H/20-H charakteristisch für die Position der 19-Methylgruppe (axial oder äquatorial). Bei der hier vorliegenden axialen Position steht 19-H äquatorial, so dass gemäß der Karplus-Kurve eine kleine Kopplung zu den axial stehenden Protonen an C18 und C20 zu erwarten ist (Diederwinkel ca.  $60^\circ$ ). Stünde die 19-Methylgruppe äquatorial und 19-H somit axial, müssten die beobachteten Kopplungskonstanten bei ca. 10 Hz liegen (Diederwinkel  $180^\circ$ ). Das Acetonid lieferte also die gesamte relative Anordnung der Stereozentren von C18 bis C20 (Abbildung 11).

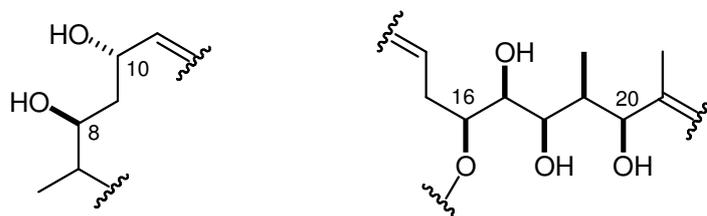


**Abbildung 11** Kopplungskonstanten im C18/C20 Acetonid.

Bei den beiden 1,3-Dioxolanen, die an C17/C18 bzw. C16/C17 gebildet wurden, gibt es ein eindeutiges Bild: Die beiden Methylgruppen weisen eine nahezu identische Verschiebung von etwa 27.5 ppm auf, ein klarer Hinweis auf eine 1,2-*syn* Anordnung.

<sup>16</sup> S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.

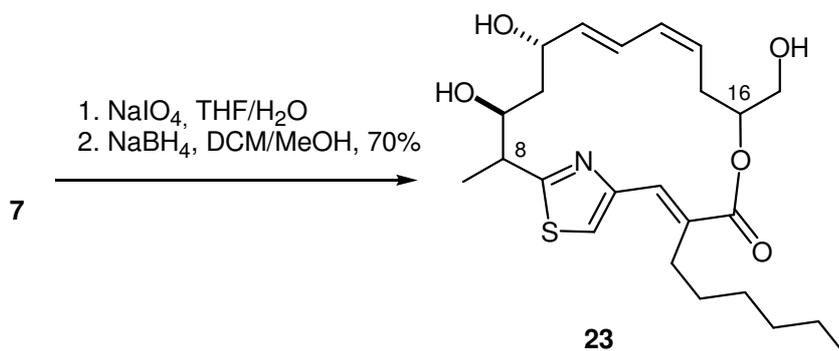
Bei Kombination aller Informationen aus der Analyse der verschiedenen Acetonide erhielt man zum einen die komplette Sequenz von C16 bis C20, zum anderen wurde die postulierte 1,3-*anti* Anordnung von C8/C10 bestätigt (Abbildung 12).



**Abbildung 12** Informationen aus der Acetonidbildung am Thuggacin A 7.

### 4.3.2 Abspaltung der Seitenkette und Molecular Modeling

Für die Bestimmung der gesamten relativen Konfiguration von Thuggacin A 7 waren nun noch zwei Punkte zu klären. Zum einen die Beziehung der 7-Methylgruppe zu C8/C10 und zum anderen das Verhältnis zwischen den beiden Stereodomänen C7 bis C10 und C16 bis C20. Beides war durch Molecular Modeling Studien eines vereinfachten Macrocyclus' möglich. Bei der Reaktion von Thuggacin A 7 mit Natriumperiodat und anschließender Reduktion war es möglich die C17/C18 Bindung zu spalten.



**Schema 5** Abspaltung der Seitenkette am Thuggacin A.

Dieses vereinfachte Derivat **23** wurde nun NMR-spektroskopisch analysiert. Zentrale Punkte hierbei waren nOe-Kontakte und die vicinalen Kopplungskonstanten, die die Grundlage der anschließenden computerchemischen Analyse bilden sollten. Aus dem ROESY-Spektrum waren einige charakteristische nOe-Kontakte zu entnehmen, die in die Konformationsanalyse per Monte Carlo Suche eingeschlossen wurden, indem die entsprechenden Abstände auf maximal 4.5 Å begrenzt wurden (Abbildung 13).

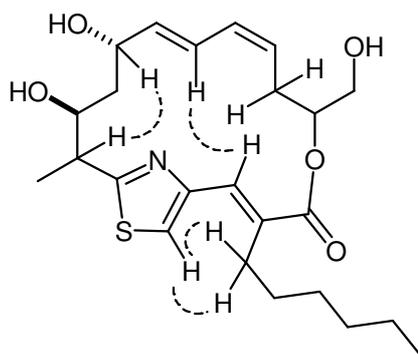


Abbildung 13 Charakteristische nOe-Kontakte.

Nun wurden die Stereozentren an C7 und C16 in Bezug auf das C8/C10 Diol variiert. Von den so erhaltenen vier Diastereomeren **23a-d** wurden computerchemisch energieminierte Konformationen gesucht (Abbildung 14).

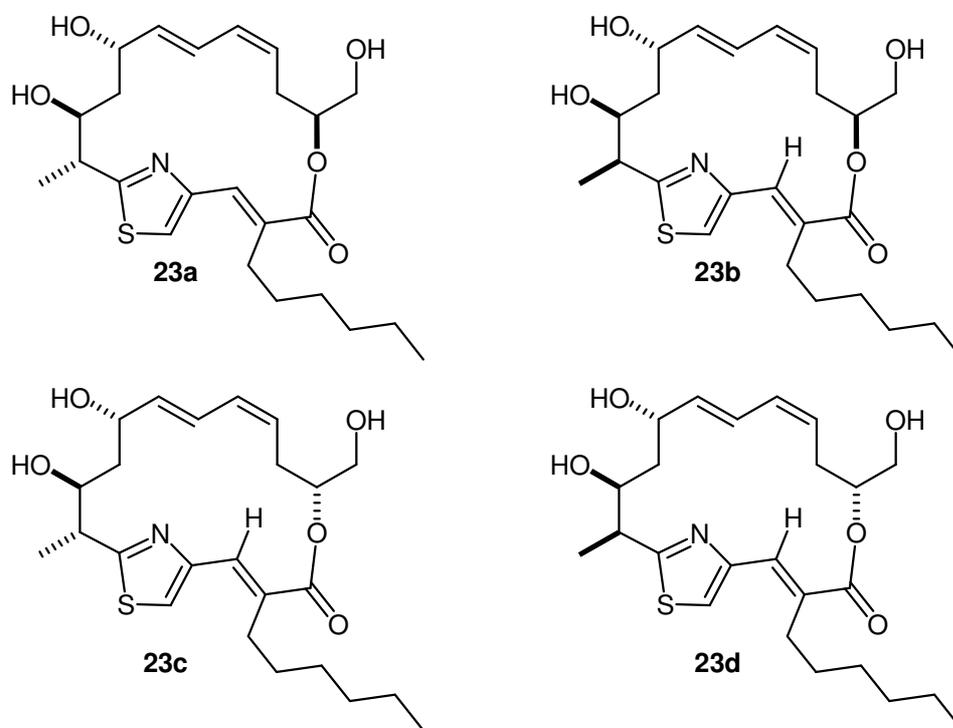


Abbildung 14 Die vier möglichen Diastereomere von **23**.

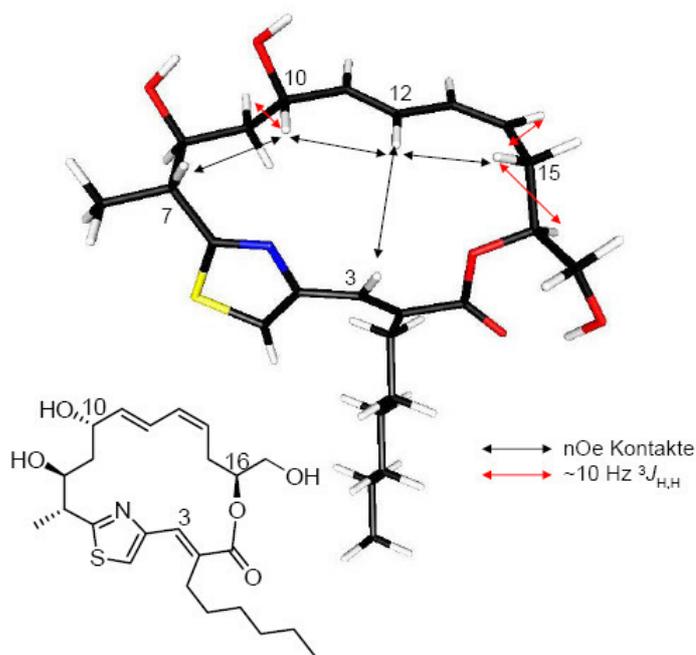
Die energieminierten Strukturen der vier Diastereomere wurden dann auf Übereinstimmungen und Abweichungen mit den gemessenen NMR-Daten untersucht. Dabei waren zum einen die  $^3J_{H,H}$  Kopplungskonstante von 15- $H_a$  zu 16-H und zum anderen der 7-H/10-H nOe-Kontakt von besonderem Interesse. 15- $H_a$  steht innerhalb des Ringes, was durch einen nOe-Kontakt zu 12-H zu erkennen ist. Außerdem liegt die Kopplungskonstante zwischen 15- $H_a$  und 16-H bei 10 Hz, was einem Diederwinkel von etwa  $170^\circ$  entspricht. Dies ist für zwei der vier Strukturen (**a** und **b**) der Fall. Bei **c** und **d** beträgt der entsprechende Winkel etwa  $60^\circ$ . Ein ähnliches Bild ergab sich für C7. Bei **a** und **c** steht 7-H innerhalb des

Ringes (*endo*), was zu den gemessenen nOe-Kontakten zwischen 7-H/10-H und 10-H/12-H passt. Bei **b** und **d** nimmt 7-H eine *exo*-Position ein, was im Widerspruch zu den gemessenen NMR-Daten steht (Tabelle 2). Aus diesen Ergebnissen konnte **23a** als das korrekte Diastereomer identifiziert werden.

**Tabelle 2** Ausgewählte Strukturmerkmale der vier Isomere von **23**.

Isomer	7-H Position	Diederwinkel <sub>15-Ha-C15-C16-16-H</sub>
<b>23a</b>	<i>endo</i>	167°
<b>23b</b>	<i>exo</i>	162°
<b>23c</b>	<i>endo</i>	62°
<b>23d</b>	<i>exo</i>	64°

In der energieminierten Konformation von **23a** (Abbildung 15) konnten weitere NMR-Daten mit der Struktur in Einklang gebracht werden. Durch die vier gezeigten nOe-Kontakte ist der Makrocyclus weitgehend fixiert. Daraus ergeben sich die rot eingezeichneten Kopplungskonstanten im Bereich von 10 Hz, die den jeweiligen *anti*-ständigen Protonen entsprechen.



**Abbildung 15** Energieminimierte Konformation von **23a**.

In Verbindung mit den Ergebnissen der Acetonidanalyse lieferte diese detaillierte Untersuchung des vereinfachten Derivates **23** die vollständige relative Konfiguration von Thuggacin A **7**.

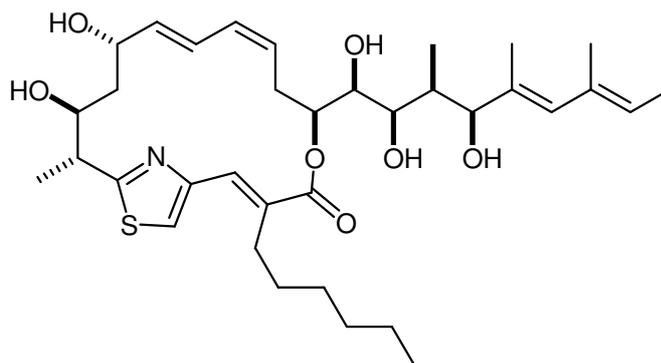


Abbildung 16 Relative Konfiguration von Thuggacin A 7.

### 4.3.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von sekundären Alkoholen hat sich die Veresterung nach MOSHER bewährt. Dabei wird die zu bestimmende Hydroxygruppe mit den beiden Enantiomeren der  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethyl-phenyllessigsäure verestert. Die daraus resultierenden diastereomeren Ester werden dann NMR-spektroskopisch untersucht. Bei den beiden diastereomeren Mosher-Estern ist jeweils eine Seite des Moleküls durch den Aromaten abgeschirmt, was in einer gegenüber dem anderen Ester geringeren chemischen Verschiebung resultiert (Abbildung 17)<sup>17</sup>.



$$\Delta\delta^{\text{SR}}_{L_1} = \delta_{L_1}(\text{S}) - \delta_{L_1}(\text{R}) < 0$$

$$\Delta\delta^{\text{SR}}_{L_2} = \delta_{L_2}(\text{S}) - \delta_{L_2}(\text{R}) > 0$$

Abbildung 17 Analyse von sekundären Alkoholen nach Mosher;  $\Delta\delta^{\text{SR}}$  beschreibt die Differenz der chemischen Verschiebung der jeweiligen Protonen von (S)-Ester und (R)-Ester.

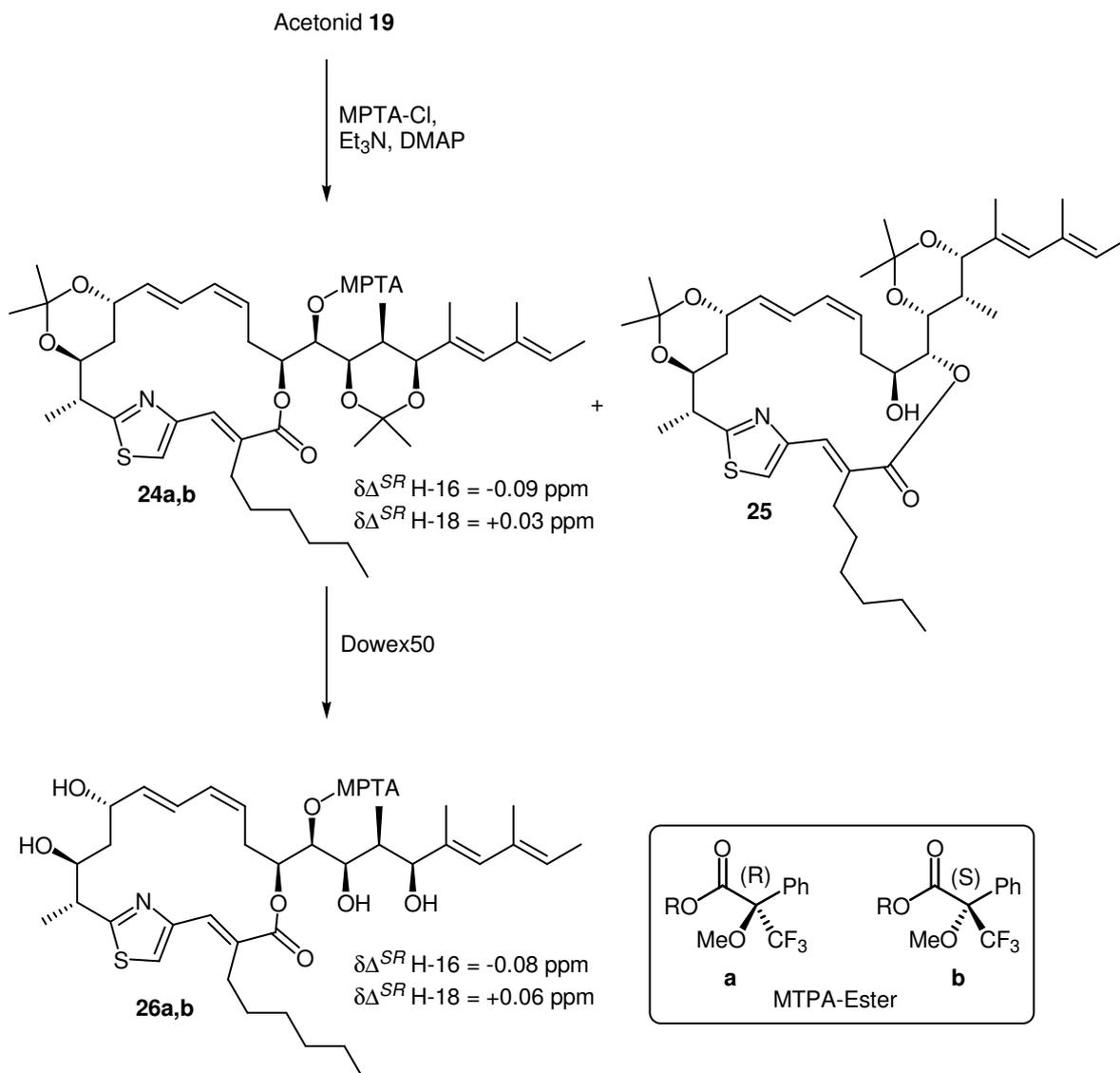
Dabei werden nicht nur die  $\alpha$ -ständigen Protonen berücksichtigt, sondern auch weiter entfernte Protonen liefern eine Aussage<sup>18</sup>.

Im Fall des Thuggacins A 7 sollte erst Diacetonid **20** an C20 verestert werden. Allerdings kam es zu keiner Reaktion mit dem Mosher-Chlorid. Vermutlich war durch die beiden benachbarten Methylgruppen die sterische Hinderung zu stark. Daraufhin wurde Diacetonid **19** erfolgreich an C17 verestert. Aus der Analyse der  $\Delta\delta$  Werte konnte die Konfiguration an

<sup>17</sup> a) J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738; b) J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.

<sup>18</sup> J.M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.

C17 als (*S*) bestimmt werden. Nebenprodukt bei dieser Reaktion war das durch Acylwanderung gebildete Thuggacin B-Derivat **25**, dessen NMR-Daten mit allen bisherigen Zuordnungen konsistent waren. Um weitere Sicherheit zu erhalten, wurden die beiden Acetonide abgespalten und am freien Tetraol erneut die  $\Delta\delta$ -Werte berechnet. Beide Verbindungen lieferten die gleiche Konfiguration, so dass mit hoher Sicherheit die korrekte Konfiguration ermittelt wurde.



**Schema 6** Bestimmung der absoluten Konfiguration an C17.

Die absolute Konfiguration an C17 zusammen mit den vorangegangenen Arbeiten zur relativen Konfiguration lieferte also die absolute Konfiguration von Thuggacin A **7**, B **8** und C **9**, die über Acylwanderung im Gleichgewicht stehen (Abbildung 18).

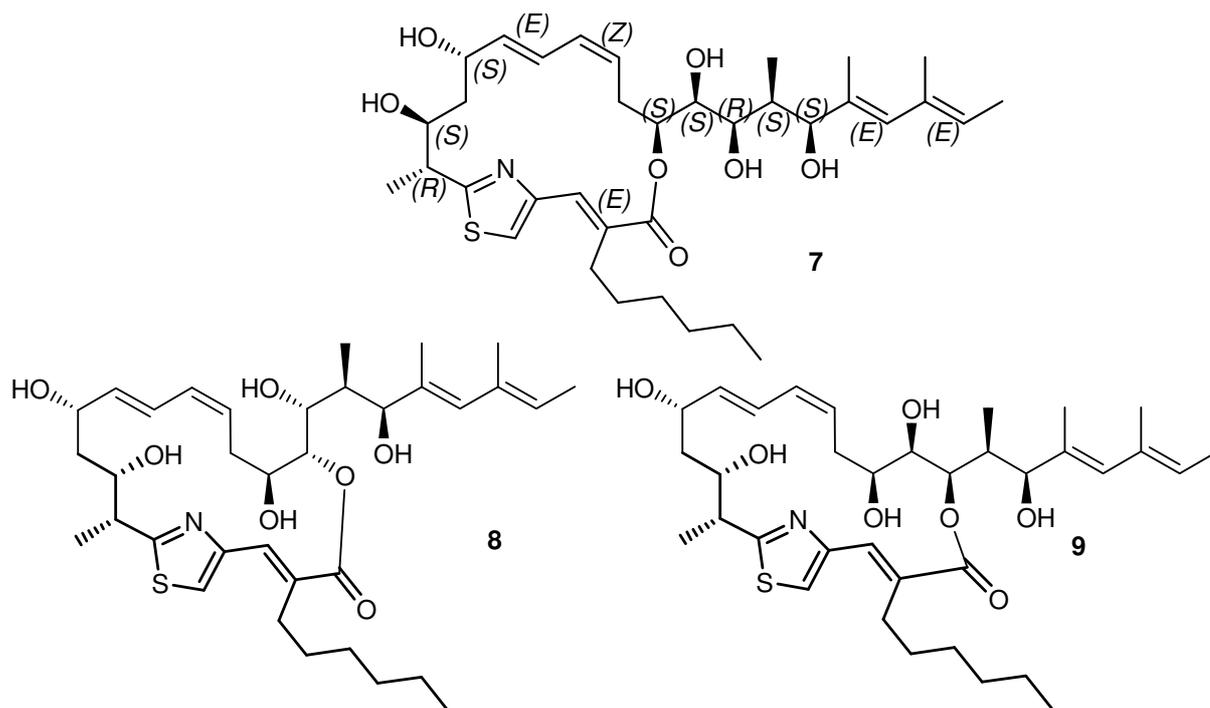


Abbildung 18 Absolute Konfiguration von Thuggacin A 7, B 8, und C 9.

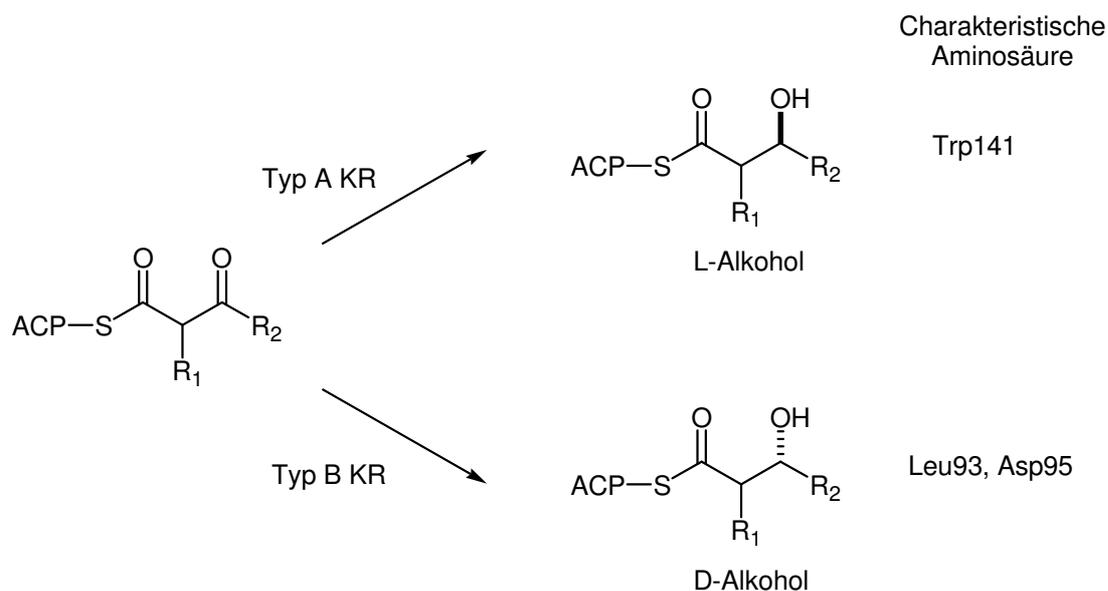
#### 4.4 Analyse des biosynthetischen Genclusters

Während alle bis jetzt vorgestellten Methoden zur Strukturbestimmung auf Proben des zu untersuchenden Naturstoffs angewiesen sind, ist dies bei der im Folgenden vorgestellten Methode nicht notwendig. Wie in Kapitel 2.2 bereits gezeigt, handelt es sich beim Thuggacin um ein Polyketid. In der Polyketidbiosynthese kommt es nach der Kondensation mit der Malonateinheit oft zur Reduktion des  $\beta$ -Ketothioesters zum  $\beta$ -Hydroxythioester. Diese Transformation wird von den entsprechenden Ketoreduktasen durchgeführt. Daran anschließend kann es dann auch noch zur Dehydratisierung und Reduktion kommen.

Seit Kurzem sind bioinformatische Untersuchungen der Ketoreduktasedomänen möglich, mit deren Hilfe die Stereochemie der gebildeten  $\beta$ -Hydroxythioester vorausgesagt werden kann<sup>19</sup>. Wie schon erwähnt ist es für diese Methode nicht notwendig, den Naturstoff selbst zu besitzen, allerdings müssen die entsprechenden Gene identifiziert und analysiert werden. CAFFREY und REID *et al.* konnten durch die Analyse von über 200 Ketoreduktasedomänen einige charakteristische Aminosäuren in den Sequenzen identifizieren, die für die Konfiguration des Alkohols entscheidend sind. Die beiden Typen von Ketoreduktasen werden

<sup>19</sup> a) R. Reid, M. Piagentini, E. Rodriguez, G. Ashley, N. Viswanathan, J. Carney, D. V. Santi, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Biochemistry* **2003**, 42, 72-79; b) P. Caffrey, *ChemBioChem* **2003**, 4, 654-657.

als A-Typ (L-Alkohol) und B-Typ (D-Alkohol) bezeichnet (Schema 7). Diese Methode wurde auch in der Strukturaufklärung von Chivosazol A **3** erfolgreich angewendet<sup>20</sup>.



**Schema 7** Typ A und Typ B Ketoreduktasen mit den charakteristischen Aminosäureresten.

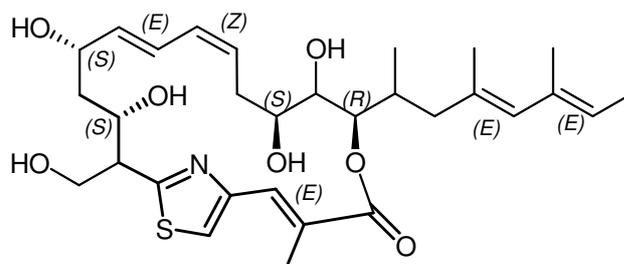
Im Fall des Thuggacins wurden die entsprechenden Arbeiten von R. MÜLLER und K. BUNTIN an den *Condromyces*-Thuggacinen durchgeführt. Der für die Produktion von Thuggacin cmc-A **11** und -C **12** verantwortliche Gencluster konnte identifiziert werden und die Gen-Sequenzen der entsprechenden Ketoreduktasen wurden bestimmt (Tabelle 3).

**Tabelle 3** Ketoreduktasetypen der Polyketidsynthese bei den Thuggacinen cmc-A **11** und cmc-C **12** mit den entsprechenden Konfigurationen an C8, C10, C16, C18 und C20. Bei allen anderen KR folgt zusätzlich eine Eliminierung von Wasser, die in Doppelbindungen resultiert.

Ketoreduktase	Typ	Konfiguration
KR1 TugA	B	DB <i>trans</i>
KR2 TugA	B	DB <i>trans</i>
KR3 TugA	B	C20 ( <i>S</i> )
KR1 TugB	B	C18 ( <i>R</i> )
KR2 TugB	B	C16 ( <i>S</i> )
KR1 TugC	A	DB <i>cis</i>
KR2 TugC	B	DB <i>trans</i>
KR1 TugD	A	C10( <i>S</i> )
KR2 TugD	A	C8( <i>S</i> )
KR3 TugD	B	DB <i>trans</i>

Obwohl Thuggacin cmc-C **12** keine Hydroxygruppe an C20 aufweist, ist die entsprechende Ketoreduktase vorhanden, so dass auch hier die Konfiguration bestimmt werden konnte (Abbildung 19).

<sup>20</sup> D. Janssen, D. Albert, R. Jansen, R. Müller, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4898-4901.



**Abbildung 19** Aus der Genanalyse abgeleitete Konfiguration von Thuggacin cmc-C **12**.

Wie in Abbildung 18 und Abbildung 19 zu sehen ist, sind die Konfigurationen von Thuggacin C **9** und Thuggacin cmc-C **12** identisch. Die gesamten Arbeiten zur Strukturaufklärung wurden kürzlich veröffentlicht<sup>21</sup>.

<sup>21</sup> M. Bock, K. Buntin, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2308-2311.

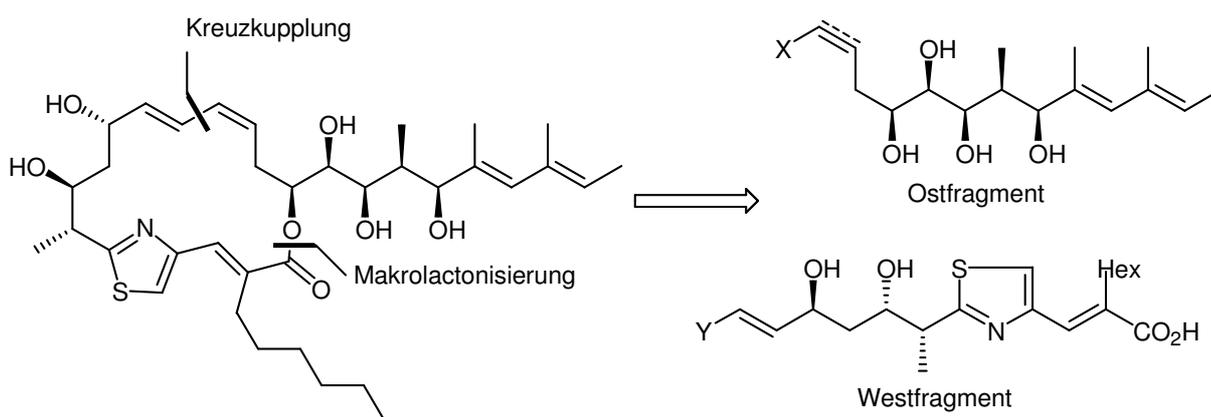
## 5 Totalsynthese von Thuggacin B

### 5.1 Retrosynthese

Mit der abgeschlossenen Strukturaufklärung von Thuggacin A (Kapitel 4) ist die wichtigste Voraussetzung für die Totalsynthese von Thuggacinen erfüllt. Mit Blick auf die biologische Aktivität der Thuggacine A und B sollte die Synthese flexibel sein, so dass außer den Thuggacinen selbst auch Derivate ohne große Veränderungen der Synthese herstellbar sind.

#### 5.1.1 Retrosynthetische Hauptschnitte

Um die Synthese hochgradig konvergent und flexibel zu gestalten, bieten sich die in Schema 8 gezeigten Hauptschnitte an, da sie zu zwei ähnlich komplexen Fragmenten führen. Durch Substitution eines Fragmentes wäre so ein einfacher Zugang zu Derivaten gegeben. Für die skizzierte Kreuzkupplung wäre z. B. eine HECK- oder SUZUKI-Kupplung denkbar. Die Lactonisierung könnte nach YAMAGUCHI oder einer Variante erfolgen.



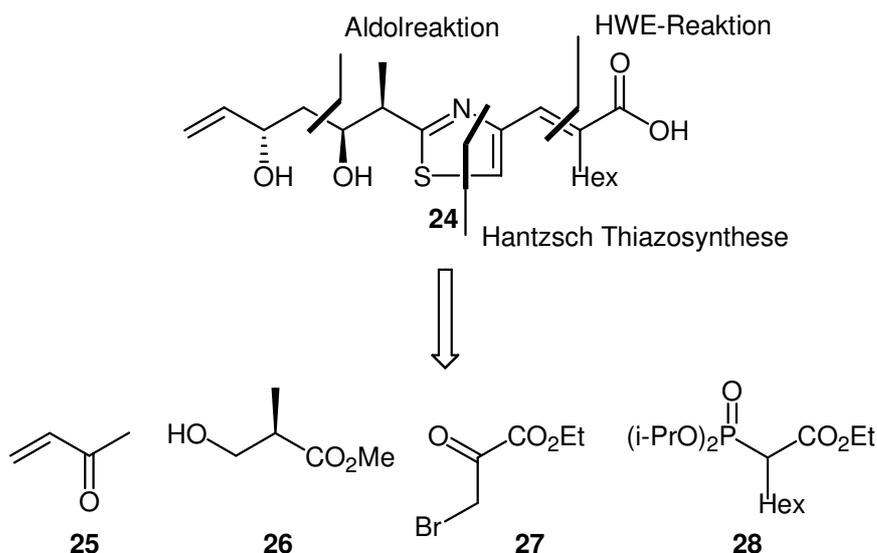
**Schema 8** Retrosynthetische Hauptschnitte; X = Br, I oder H; Y = BR<sub>2</sub> oder H oder Br, I.

Auch könnte die skizzierte Retrosynthese durch eine SONOGASHIRA-Reaktion mit anschließender LINDLAR-Reduktion realisiert werden. In diesem Fall wäre statt des Z-Vinylhalogenids ein Alkin als Kupplungsvorläufer notwendig.

#### 5.1.2 Retrosynthese des Westfragmentes und Vorarbeiten

Für die Synthese des Westfragmentes sind verschiedene Ansätze denkbar, die in den Diplomarbeiten von Dipl.-Chem. Falco-Magnus MEYER, Dipl.-Chem. Richard DEHN und Dipl.-Chem. Frank JÖGE untersucht wurden<sup>22,23,24</sup>. Die verschiedenen Routen werden mit ihren Vor- und Nachteilen im Folgenden kurz vorgestellt.

<sup>22</sup> F. Meyer, Diplomarbeit, Universität Hannover, Hannover 2006.



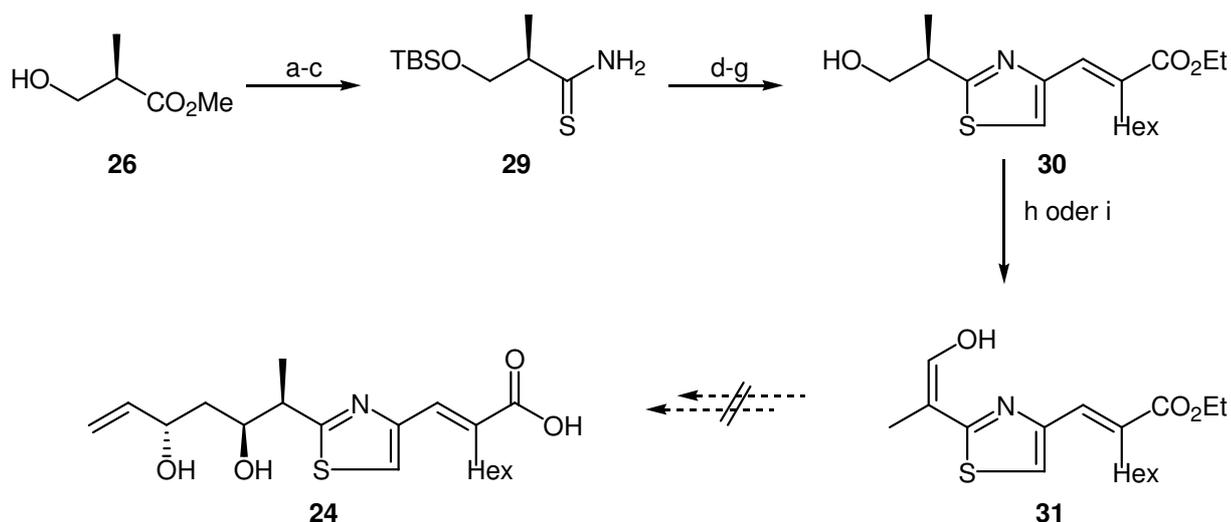
**Schema 9** Retrosynthese nach MEYER<sup>22</sup>.

Schlüsselschritt der Synthese von MEYER war die Hantzsch-Thiazolsynthese aus dem Thioamid des Rocheesters **29** und Ethylbrompyruvat **27**. Nach der HWE-Reaktion sollte dann eine direkte asymmetrische Aldolreaktion mit Methylvinylketon (MVK) **25** nach TROST folgen<sup>25</sup>. Der hierfür erforderliche Aldehyd ließ sich jedoch nicht erzeugen, da das Keto-Enol-Gleichgewicht vollständig auf der Seite des Enols **31** lag, was außerdem zur Planarisierung des C7 Stereozentrums führte. Um dieses Problem zu umgehen, wurde zusätzlich der Versuch unternommen, erst die Aldolreaktion zwischen MVK **25** und Rochealdehyd durchzuführen und dann die Hantzsch-Thiazolsynthese durchzuführen. Allerdings war die Aldolreaktion weder von den Ausbeuten (15 bis 20 %), noch von der Selektivität (d.r. 4:1 bis 8:1) zufriedenstellend.

<sup>23</sup> R. Dehn, Diplomarbeit, Universität Hannover, Hannover **2006**.

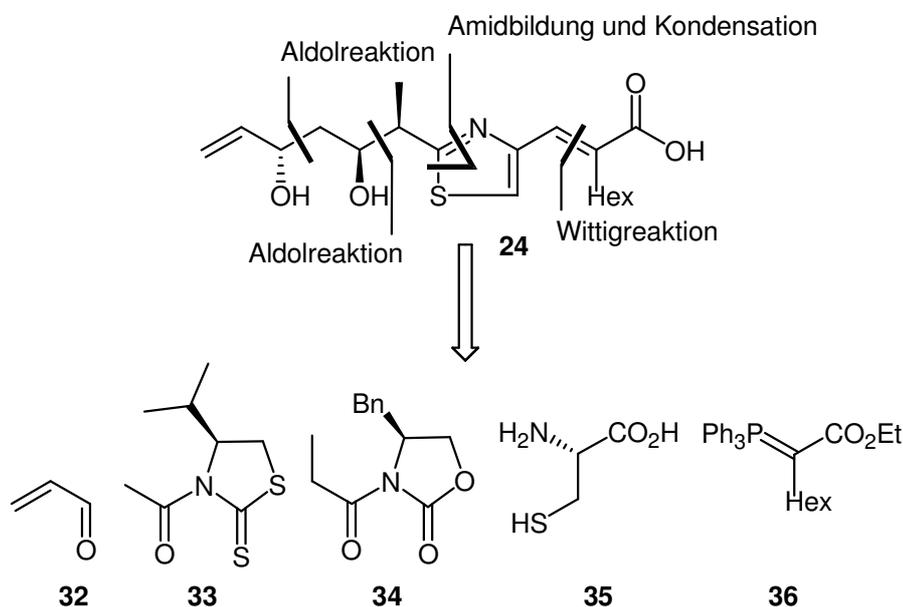
<sup>24</sup> F. Jöge, Diplomarbeit, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Hannover **2007**.

<sup>25</sup> B. M. Trost, S. Shin, J. A. Scalfani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8602-8603.



**Scheme 10** Synthese zum Westfragment nach MEYER; Bedingungen: a)  $\text{NH}_3$ , 62 %; b) TBSCl, Imid, 93 %; c) Lawessons Reagenz, 92 %; d) i. Ethylbrompyruvat **27**, ii. TFAA, Py, 78 %; e) DIBAL, 82 %; f) Phosphonat **28**, LiHMDS, 81 %, *E/Z* = 4:1; g) TBAF, 99 %; h) TPAP, NMO, 43 %; i) DMP, 29 %<sup>22</sup>.

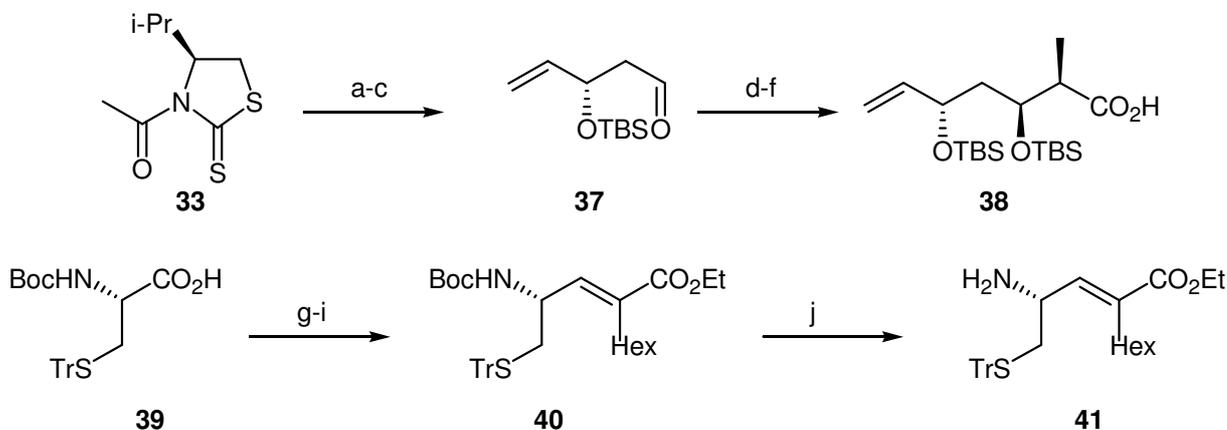
Da der Syntheseansatz von MEYER aus den dargelegten Gründen nicht in die Realität umzusetzen war, wurde ein neuer Ansatz entwickelt, der die Basis für die Diplomarbeit von R. DEHN sein sollte. Hierbei sollte eine komplexe Carbonsäure **38** mit einem Cysteinderivat zum Westfragment kondensiert werden.



**Scheme 11** Retrosynthese nach DEHN<sup>23</sup>.

Ausgehend von Acrolein **32** wurde die Säure von C12 bis C6 **38** durch zwei aufeinander folgende Aldolreaktionen nach NAGAO und EVANS synthetisiert. Außerdem wird ein Cysteinalester mit dem stabilisierten Ylen **36** zum  $\gamma$ -Aminosäureester **40** umgesetzt. Dann folgt die Entschützung des Carbamats. Bei Verwendung einer Vielzahl von Entschützungsbedingungen konnte jedoch keine Spaltung erzielt werden, erst die

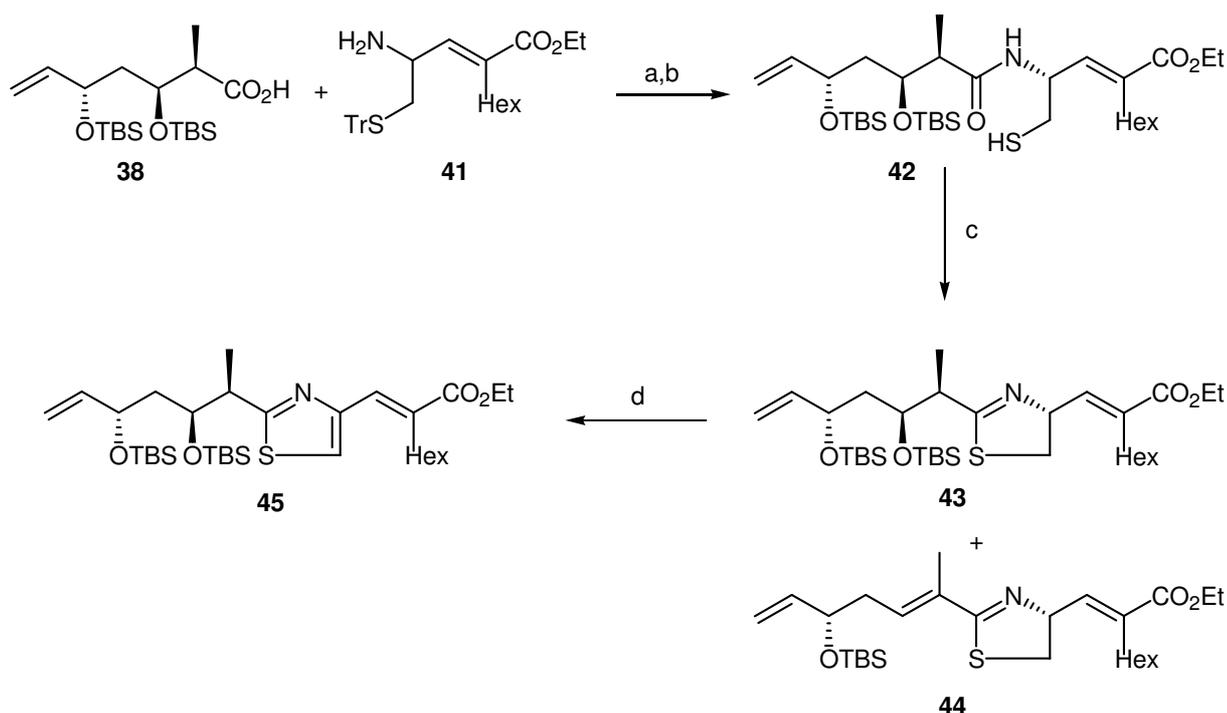
Verwendung von  $\text{SnCl}_4$  war erfolgreich. Allerdings scheint es sich um eine sehr empfindliche Reaktion zu handeln, bei Verwendung von  $\text{SnCl}_4$  verschiedener Chargen konnten keine reproduzierbaren Ausbeuten erzielt werden. Außerdem kam es zu unsaubereren Reaktionen bei größeren Ansätzen.



**Schema 12** Synthese der Bausteine nach DEHN; Bedingungen: a)  $\text{TiCl}_4$ , DIEA, Acrolein, d.r. 6:1; b) 2,6-Lut., TBSOTf, 93 %; c) DIBAL, 94 %;  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ , DIEA, **34**, 99 %, d.r. > 20:1; e) 2,6-lut., TBSOTf, 96 %; LiOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 78 %; g)  $\text{HN}(\text{Me})\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ , EDC, DMAP, 76 %; h) DIBAL, 99 %; i) **36** 94 %; j)  $\text{SnCl}_4$ , 76 %<sup>23</sup>.

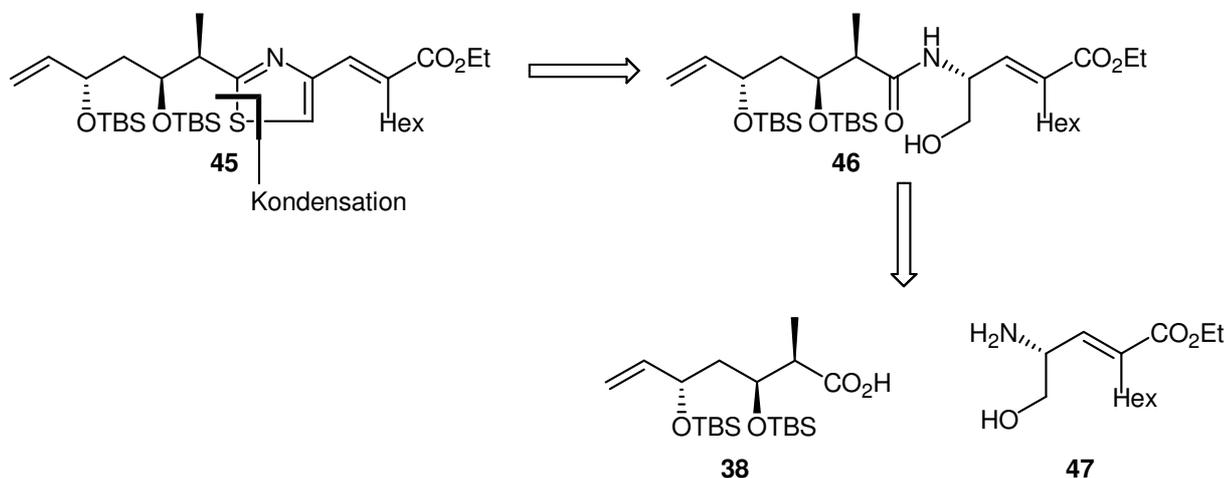
Die Synthese der beiden Bausteine ermöglichte die Kupplung der Fragmente. Nach der Abspaltung der Tritylschutzgruppe erfolgte die Kondensation zum Thiazolin **43**. Als Katalysator wurde hier  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  verwendet<sup>26</sup>. Allerdings kam es neben der Kondensation auch zur Eliminierung des C8-Alkohols. Des Weiteren lieferte die Reaktion nicht immer konstante Ausbeuten; auch der Anteil an Eliminierungsprodukt **44** variierte.

<sup>26</sup> A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishikara, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1971-1974.



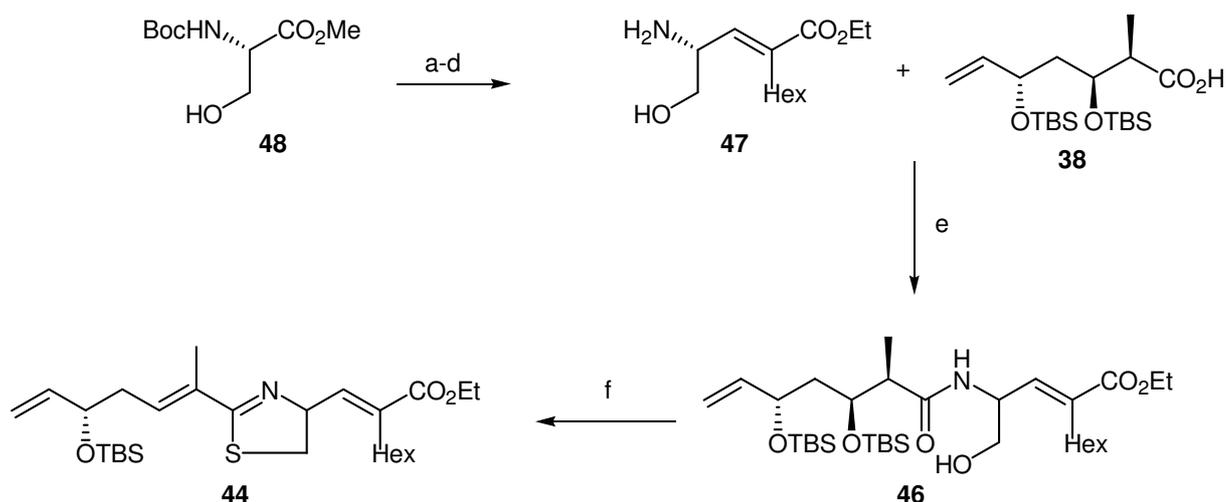
**Schema 13** Abschluss der Synthese des Westfragments; Bedingungen: a) TBTU, HOBT, DIEA, 99 %; b) i. Hg(OAc)<sub>2</sub>, ii. NaBH<sub>4</sub>, 82 %; c) MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>, 22 % **43**, 25 % **44**; d) MnO<sub>2</sub>, 84 %<sup>23</sup>.

Ein weiterer Ansatz zur Synthese von Thiazolen ist die Synthese über ein Hydroxyamin als Schlüsselintermediat. Verschiedene Sequenzen zur Überführung dieses Intermediates in ein Thiazol sind bekannt. Diese Untersuchungen wurden von F. JÖGE begonnen.



**Schema 14** Retrosynthese nach Jöge<sup>24</sup>.

Die Synthese der Bausteine erfolgte wie in der Dehn-Synthese bzw. analog mit dem Serinderivat **48**. Allerdings kam es auch hier zu Problemen, wiederum war die Eliminierung des C8-Alkohols zu beobachten.

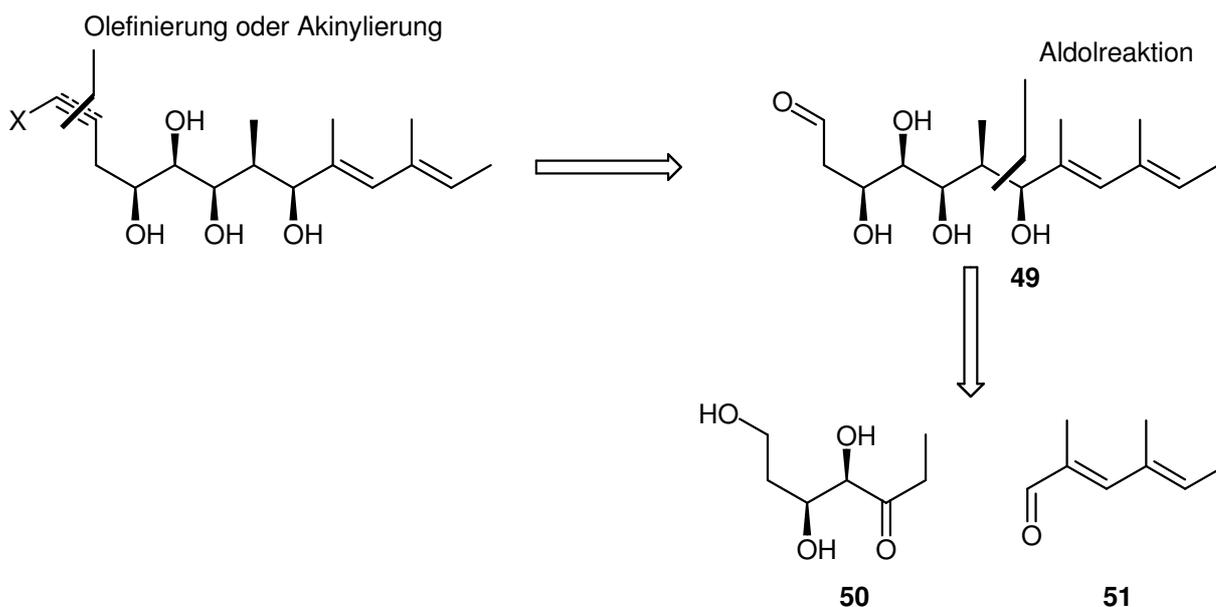


**Schema 15** Synthese zum Westfragment nach Jöge; Bedingungen: a) TBSCl, imid, 99 %; b) DIBAL; c) **36**, 89 % über 2 Stufen; d) TFA, 73 %; e) TBTU, HOBT, DIEA, 51 %; f) Lawessons Reagenz, 61 %<sup>24</sup>.

Da die Vorarbeiten von DEHN und JÖGE dem Ziel einer präparativ nutzbaren Synthese schon sehr nahe kamen, sollten hier keine prinzipiell neuen Ansätze mehr verfolgt werden, sondern durch Optimierung ein skalierbarer Zugang zum Westfragment gefunden werden.

### 5.1.3 Retrosynthese des Ostfragments

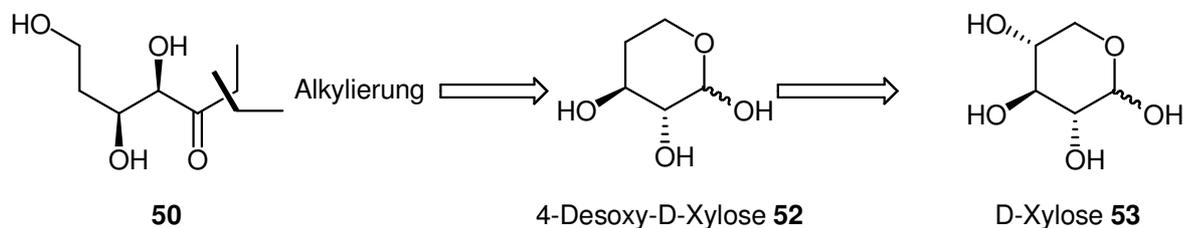
Das in Schema 8 dargestellte Fragment, entweder als Vinylhalogenid oder als Alkin funktionalisiert, ist in jedem Fall aus dem um ein Kohlenstoffatom verkürzten Aldehyd zugänglich. Durch eine Aldolreaktion kann dieser Aldehyd auf den bekannten Dienaldehyd **51**<sup>27</sup> und ein hochsubstituiertes Ethylketon **50** zurückgeführt werden.



**Schema 16** Retrosynthese des Ostfragments, X = Br, I oder H.

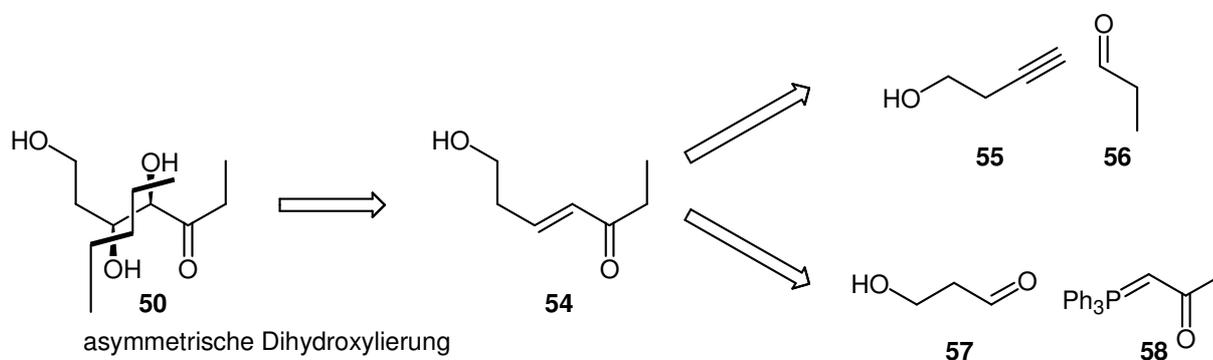
<sup>27</sup> J. E. Moses, S. Brückner, S. J. Eade, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3670-3684.

Für die Synthese des Ethylketons **50** sind verschiedene Ausgangssubstanzen denkbar. Auf Grund der vielen Sauerstofffunktionalitäten bietet sich der „chiral pool“, hier D-Xylose **53**, als Ausgangspunkt an. Die Herausforderung bei diesem Ansatz ist die Differenzierung der verschiedenen Hydroxyfunktionen des Zuckers; die korrekte Stereochemie ist im Zucker vorhanden.



**Schema 17** Retrosynthese zur Xylose **53**.

Ein anderer Zugang ist die *de novo* Synthese. Hierbei kann das  $\alpha,\beta$ -Dihydroxyketon durch asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS<sup>28</sup> erhalten werden. Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **54** kann auf verschiedenen Wegen synthetisiert werden. Eine Möglichkeit ist die Alkinylierung von Propionaldehyd **56** mit anschließender Reduktion des Alkins, eine andere die Wittig-Reaktion des stabilisierten Ylens **58** mit einem  $\beta$ -Hydroxypropionaldehyd **57**. Bei beiden Sequenzen kommt dem Aufbau der stereogenen Zentren eine Schlüsselrolle zu.



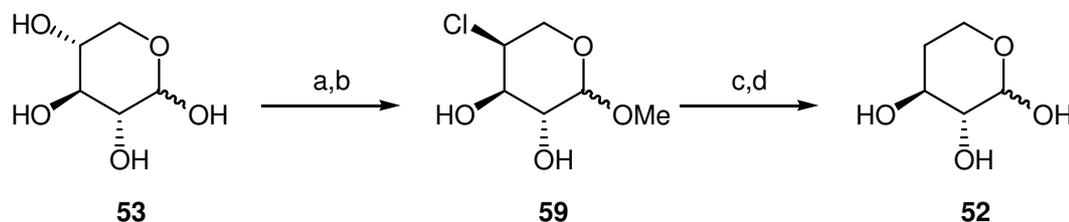
**Schema 18** Retrosynthese des Ethylketons **50** über Dihydroxylierung.

<sup>28</sup> a) W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771; b) P. J. Walsh, K. B. Sharpless, *Synlett.* **1993**, 605-606.

## 5.2 Synthese des Ostfragments

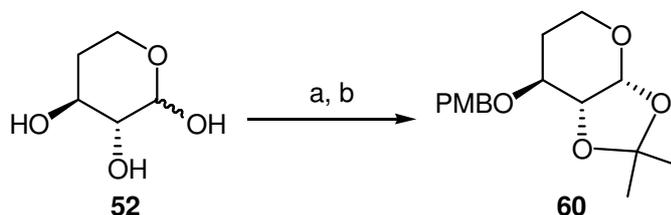
### 5.2.1 Chiral Pool Synthese

4-Desoxyxylose **52** kann ausgehend von Xylose **53** in vier Stufen erhalten werden<sup>29,30</sup>. Bevor das Ethylketon aufgebaut werden kann, müssen die Hydroxygruppen differenziert werden.



**Schema 19** Synthese von 4-Desoxy-D-xylose **52**<sup>29</sup>; Bedingungen: a)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , py, b) NaI, MeOH; c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, KOH; d) Dowex50, 40 % über 4 Stufen.

Die Desoxyxylose **52** muss nun vor der Alkylierung geschützt werden. Dazu wurde das  $\alpha$ -Anomer in das 1,2-Acetonid überführt und anschließend in der 3-Position in den PMB-Ether **60** überführt. Leider gelang dies nur in schlechten Ausbeuten, so dass dieser Ansatz verworfen wurde. Der Grund für die geringe Ausbeute ist vermutlich die geringe Stabilität des glycosidischen Acetonids.



**Schema 20** Differenzierung der Hydroxyfunktionen der 4-Desoxy-D-xylose; Bedingungen: a) Aceton,  $\text{AlCl}_3 \cdot \text{SiO}_2$ ; b) NaH, PMBCl, TBAI, 10 % über 2 Stufen.

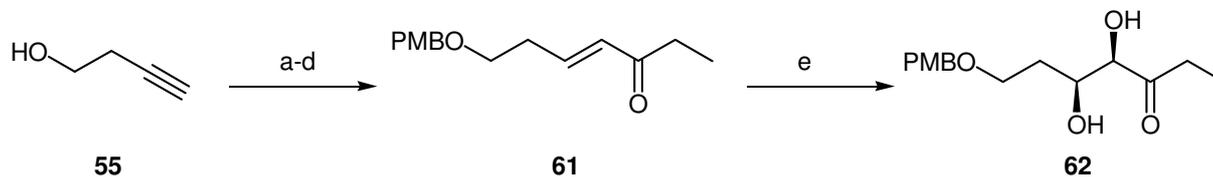
### 5.2.2 Synthese des Ostfragments über Alkinylierung

Als Alternative zur Synthese des Ethylketons aus Xylose **53** wurde die Synthese über Alkinylierung von Propionaldehyd **56** realisiert. 3-Butin-1-ol **55** wurde in den PMB-Ether überführt und dann an Propionaldehyd addiert. Nach Reduktion des Alkins zum *E*-Olefin mit  $\text{LiAlH}_4$  wurde der sekundäre Alkohol oxidiert. Die Alkohole an C16 und C17 wurden enantioselektiv durch eine asymmetrische Dihydroxylierung nach SHARPLESS eingeführt<sup>28</sup>. Dabei wurde das Standardprotokoll modifiziert, wie es von Sharpless für Ketone beschrieben

<sup>29</sup> K. E. Dow, R. J. Riopelle, W. A. Szarek, M. Bols, E. R. Ison, J. Plenkiewicz, A. Lyon, R. Kisilevsky, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, 156, 7-14.

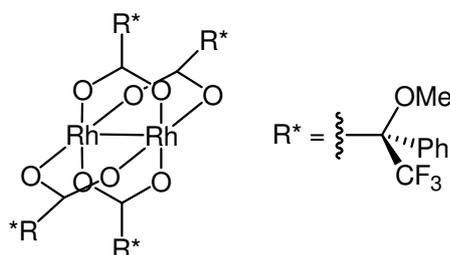
<sup>30</sup> W. A. Szarek, R. J. Beveridge, K. S. Kim, *J Carbohydr. Nucleosides Nucleotides* **1978**, 3, 273-284.

wurde: Eine erhöhte Katalysatorladung von 1 mol %, der Zusatz von  $\text{NaHCO}_3$  um eine Epimerisierung des  $\alpha$ -Alkohols zu unterdrücken und Methansulfonamid zur besseren Spaltbarkeit des Osmatesters. Nach einmaliger Umkristallisation des Diols **62** konnte der Enantiomerenüberschuss auf 94 % gesteigert werden.



**Schema 21** Synthese zum Ethylketon ausgehend von Butinol; Bedingungen: a) PMB-Cl, NaH, TBAI, 96 %; b) i. *n*-BuLi, ii. EtCHO, 96 %; c)  $\text{LiAlH}_4$ , 99 %; d) i. DMSO,  $(\text{COCl})_2$ , ii.  $\text{Et}_3\text{N}$ , 82; e) mod. AD-mix- $\alpha$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , MSA, 86 %, 94 %*ee*.

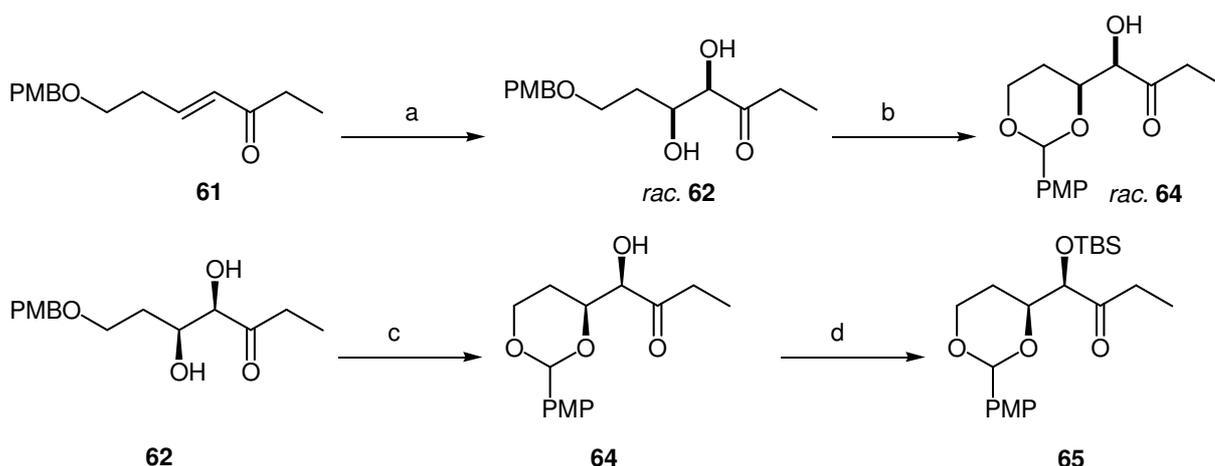
Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde die Dirhodium-Methode verwendet<sup>31</sup>. Hierbei wird das Substrat mit Dirhodiumkomplex **63** im 1:1 Verhältnis gemischt und NMR-spektroskopisch untersucht (Abbildung 20). Es bildet sich zwischen dem Komplex und weichen Lewis-Basen, hier dem Keton, eine koordinative Bindung, so dass im Fall von Enantiomeren zwei diastereomere Komplexe entstehen, die im NMR unterschiedliche Signale liefern.



**Abbildung 20** Dirhodiumkomplex **63**.

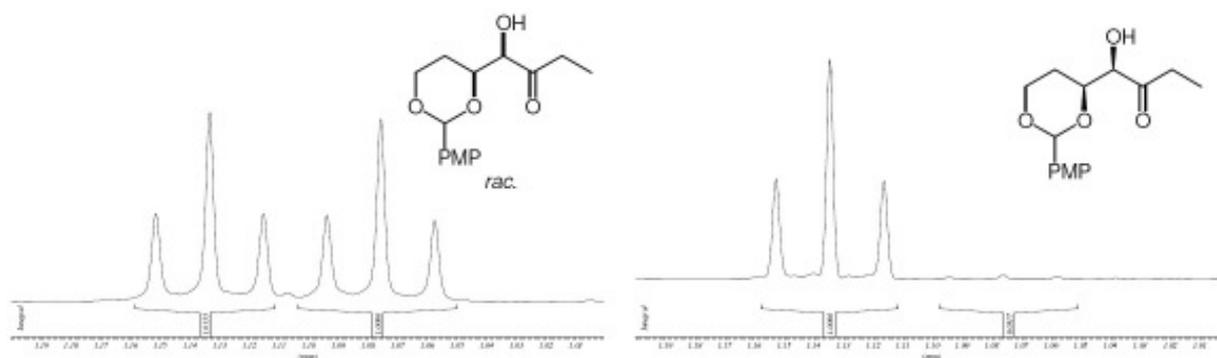
Um zu gewährleisten, dass das Substrat für diese Untersuchungen geeignet ist, wurde das entsprechende Racemat durch Dihydroxylierung von Keton **61** mit  $\text{OsO}_4/\text{NMO}$  synthetisiert. Um die Polarität des Substrates zu verringern wurde vor der *ee*-Bestimmung der PMB-Ether oxidativ zum PMP-Acetal **64** cyclisiert. Dies erleichtert die Bildung des Rhodiumkomplexes ist aber nicht prinzipiell notwendig, das Diol kann auch direkt komplexiert werden. Da dieser Schritt in der Synthese aber ohnehin geplant war, entstand kein zusätzlicher Aufwand (Schema 22).

<sup>31</sup> a) E. Diaz Gomez, D. Albert, H. Duddeck, S. I. Kozhushkov, A. deMeijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2278-2280; b) E. Diaz Gomez, J. Frelek, M. Woznica, P. Kowalska, J. Jazwinski, H. Duddeck, *Heterocycles* **2007**, 74, 357-367.



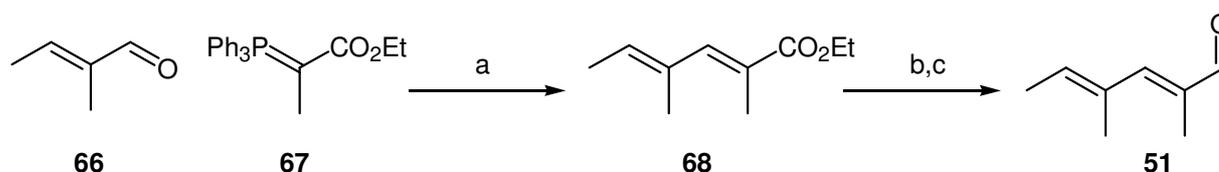
**Schema 22** Vorbereitungen zur *ee*-Bestimmung und Fertigstellung des Aldolvorläufers **65**. Bedingungen: a) OsO<sub>4</sub>, NMO, MSA, 81 %; b) DDQ, MS 4Å, 34 %; c) DDQ, MS 4Å, 68 %; d) TBSOTf, 2,6-Lut., 97 %.

Aus der NMR-Analyse einer 1:1 Mischung von Rhodiumkomplex **63** mit Keton *rac.* **64** ist eine Signaldopplung bei dem Triplett der Methylgruppe an C7 zu erkennen. Bei der asymmetrisch synthetisierten Verbindung tritt das zweite Triplett kaum auf. Durch Integration kann des Enantiomerenverhältnis bestimmt werden (Abbildung 21).



**Abbildung 21** Ausschnitt aus den NMR-Spektren von racemischem (links) und enantiomerenreinem (rechts) Keton **64** im Komplex mit **63**.

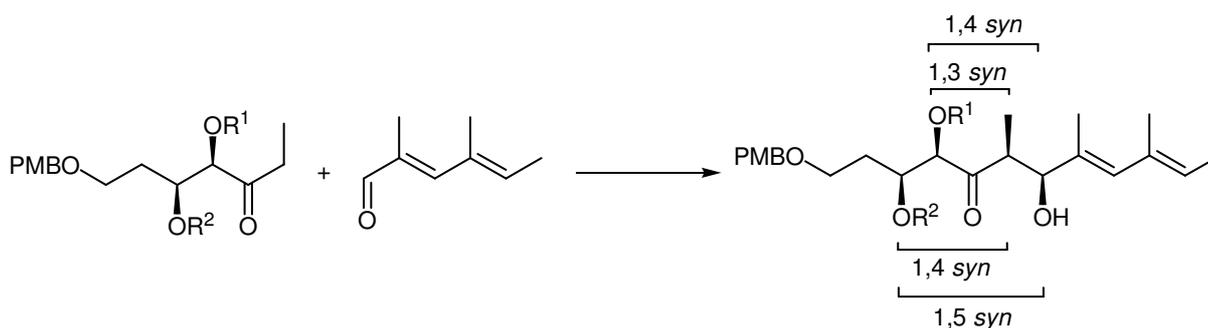
Der noch freie  $\alpha$ -Alkohol wird im nächsten Schritt noch in den TBS-Ether überführt, so dass man einen vollständig geschützten Vorläufer **65** für die Aldolreaktion erhält. Der benötigte Aldehyd wird wie beschrieben aus Trigonalaldehyd **66** hergestellt<sup>27</sup>.



**Schema 23** Synthese von Aldehyd **51**<sup>27</sup>; Bedingungen: a) 50 %, b) DIBAL, c) MnO<sub>2</sub>, quant. über 2 Stufen.

### 5.2.3 Substrat-kontrollierte Aldolreaktion

Das in 5.2.2 beschriebene Ethylketon sollte nun in einer substratkontrollierten Aldolreaktion zum Vorläufer des Ostfragments umgesetzt werden. Bei der Durchführung einer solchen substratkontrollierten Reaktion sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Es handelt sich um eine *syn*-Aldolreaktion, d. h. die Methylgruppe und die neu gebildete Hydroxygruppe stehen auf der gleichen Seite. Dies ist leicht über die Enolisierung zu steuern, das *Z*-Enolat liefert das *syn*-Aldolprodukt. In der Literatur sind eine Vielzahl von Enolisierungsbedingungen bekannt, die selektiv *Z*-Enolate erzeugen<sup>32,33</sup>.



**Schema 24** Substratkontrollierte Aldolreaktion und mögliche stereochemische Induktionen.

Synthetisch liegt die Herausforderung jedoch darin, die richtige relative Stereochemie zwischen den bereits im Keton vorhandenen Stereozentren und den neu zu bildenden Zentren aufzubauen. Wie in Schema 24 skizziert, können beide Hydroxyfunktionen als Induktoren für stereochemische Informationen dienen. Durch die Wahl von geeigneten Schutzgruppen (koordinierend, nicht koordinierend, sterisch anspruchsvoll oder schlank) kann man das Ergebnis der Reaktion beeinflussen.

Für Borenolate sind sowohl detaillierte Studien zur *E*-/*Z*-Enolisierung als auch diverse Untersuchungen zu chiralen Ketonen durchgeführt worden<sup>34,35,36</sup>. Betrachtet man die  $\alpha$ -Hydroxyfunktion, so sollte diese mit einer nicht koordinierenden Schutzgruppe versehen werden. MASAMUNE<sup>37</sup> und HEATHCOCK<sup>34</sup> zeigten, dass Silylether in der  $\alpha$ -Position die korrekte Stereoinduktion ausüben. Dies wird auf die Maximierung der Dipol-Dipol-

<sup>32</sup> K. Ganesan, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7162-7169.

<sup>33</sup> C. H. Heathcock in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, (Hrsg. B.M. Trost, I. Fleming) Pergamon Press, Oxford **1991**.

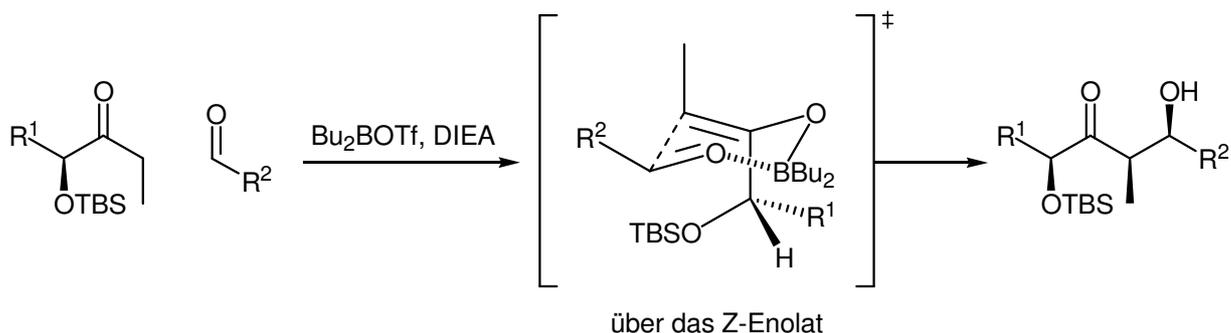
<sup>34</sup> N. A. Vam Draanen, S. Arseniyadis, M. T. Crimmins, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2499-2506.

<sup>35</sup> I. Paterson, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1821-1830.

<sup>36</sup> I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velazquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083-9086.

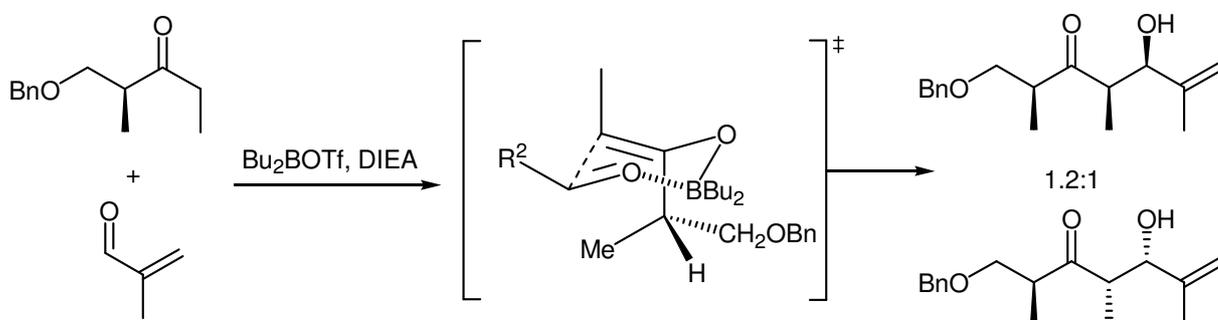
<sup>37</sup> S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1566-1568.

Abstoßung zurückgeführt. Die C-O-Bindung des Enolats und die C-O-Bindung des O-TBS-Ethers stehen antiperiplanar (Schema 25).



**Schema 25** Stereoinduktion in  $\alpha$ -Siloxy-Ethylketonen<sup>37</sup>.

Da es in der Literatur keine Beispiele für  $\alpha,\beta$ -Hydroxyketone gibt<sup>38</sup>, die die gewünschte Selektivität erzielen, wurden die Effekte eines  $\beta$ -Hydroxysubstituenten getrennt betrachtet. PATERSON konnte zeigen, dass bei Ethylketonen, die vom Rocheester abgeleitet sind, durch den  $\beta$ -Benzylether kaum Stereoinduktion erfolgt. Der Übergangszustand, wie hier gezeigt, tritt nur bei großen  $R^1$  eine gute Induktion aus. Im Fall von Benzylloxymethyl ist die Induktion gering<sup>39</sup>. Da  $R^1$  hier keinen direkten Einfluss ausübt und die Methylgruppe die gleiche Position einnimmt wie die OTBS-Gruppe im Fall der  $\alpha$ -Induktion, erschien die gewünschte Aldolreaktion mit Keton **65** realisierbar.



**Schema 26** Aldolreaktion mit  $\beta$ -Hydroxyfunktion<sup>39</sup>.

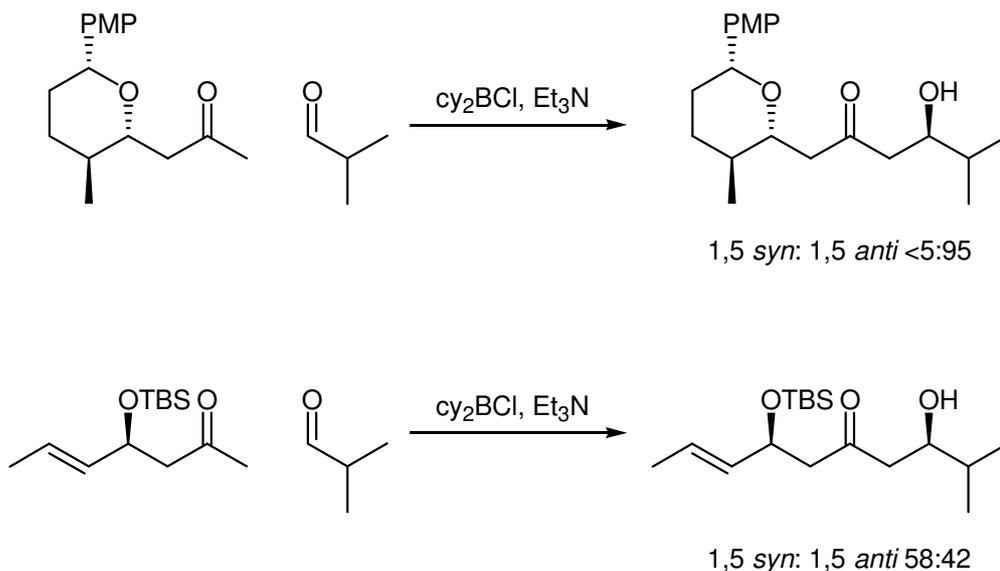
In Studien an Methylketonen ohne  $\alpha$ -Substitution konnte GOODMAN jedoch zeigen, dass eine  $\beta$ -Hydroxyfunktion auch andere Reaktionswege ermöglichen kann<sup>40</sup>. In diesen Studien wird ein „boat“ Übergangszustand postuliert, der prinzipiell auch für ein Ethylketon denkbar wäre. Außerdem wird im Fall eines Benzylidenacetals in der  $\beta$ -Position eine 1,5-*anti*-Induktion beobachtet, die die 1,4-*syn*-Induktion durch die Methylgruppe überwiegt. Ist die  $\beta$ -

<sup>38</sup> J. Murga, E. Falomir, F. Gonzalez, M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 58, 9697-9707.

<sup>39</sup> I. Paterson, M.A. Lister, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 588.

<sup>40</sup> a) R. S. Paton, J. M. Goodman, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4299-4302; b) R. S. Paton, J. M. Goodman, *J.Org.Chem.* **2008**, 73, 1253-1263.

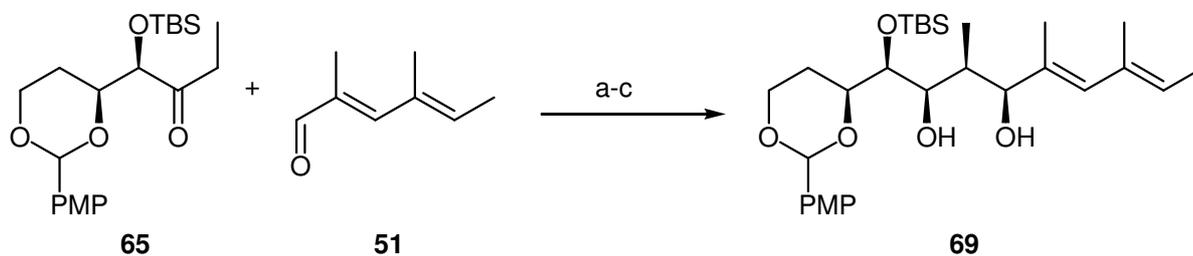
Hydroxygruppe allerdings mit einer nicht koordinationsfähigen Schutzgruppe wie TBS geschützt, so ist der Effekt gering (Schema 27).



**Schema 27** 1,5-Induktion in Aldolreaktionen von Methylketonen<sup>41,42</sup>.

#### 5.2.4 Dicyclohexylchlorboran

Mit diesen Informationen wurden die Studien zur Aldolreaktion von **65** mit Aldehyd **51** begonnen. Es zeigte sich schnell, dass das PMP-Acetal nicht mit Dibutylbortriflat kompatibel war. Die hohe Lewisacidität führte zur Spaltung des Acetals gefolgt von Zersetzung. Es konnte anschließend nur Anisaldehyd isoliert werden. Nachfolgend wurde Dicyclohexylchlorboran verwendet. Unter diesen Bedingungen kam es nicht zur Spaltung des Acetals. Das Aldolprodukt wurde *in situ* zum Diol **69** reduziert und dann analysiert<sup>43</sup>. Die Ausbeute für die zweistufige Sequenz lag bei 13 %, allerdings wird beim Vergleich mit später durchgeführten Experimenten deutlich, dass vermutlich das korrekte Diastereomer gebildet wurde (Schema 28). C20 und C22 weisen vergleichbare chemische Verschiebungen auf.



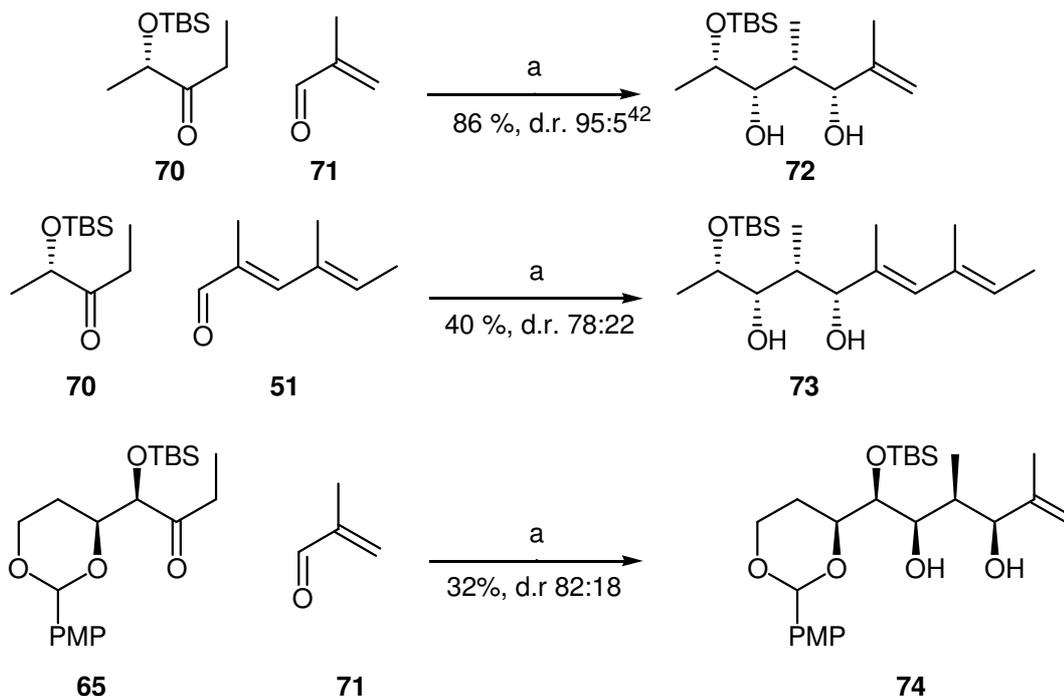
**Schema 28** Aldolreaktion von Ethylketon **65** mit Aldehyd **51**; Bedingungen: a)  $\text{cy}_2\text{BCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; b) i.  $\text{LiBH}_4$ , ii.  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; 13 % über 2 Stufen.

<sup>41</sup> L.C. Diaz, R. Z. Bau, M. A. deSousa, J. Zuckerman-Schpector, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325-4327.

<sup>42</sup> I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585-8588.

<sup>43</sup> M. Galobardes, M. Mena, P. Romea, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6145-6148.

Um zu überprüfen, ob die schlechten Ausbeuten auf die Reaktivität von Keton oder Aldehyd zurückzuführen sind, werden Kreuzexperimente mit bekannten Aldolpartnern durchgeführt. Hierzu werden das von Milchsäure abgeleitete Ethylketon **70** und Methacrolein **71** verwendet. Die Aldolreaktion zwischen den beiden Testsubstraten ist bekannt und läuft unter den gleichen Bedingungen mit guten Ausbeuten und Selektivitäten<sup>43</sup>. Aus Schema 29 lässt sich ableiten, dass beide Aldolpartner zu reduzierten Ausbeuten führen. Besonders stark ist dies beim Keton **65** der Fall.



**Schema 29** Kreuzexperimente zur Aldolreaktion von Keton **65** und Aldehyd **51**. Bedingungen: a) i.  $\text{Cy}_2\text{BCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ii.  $\text{LiBH}_4$ , iii.  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

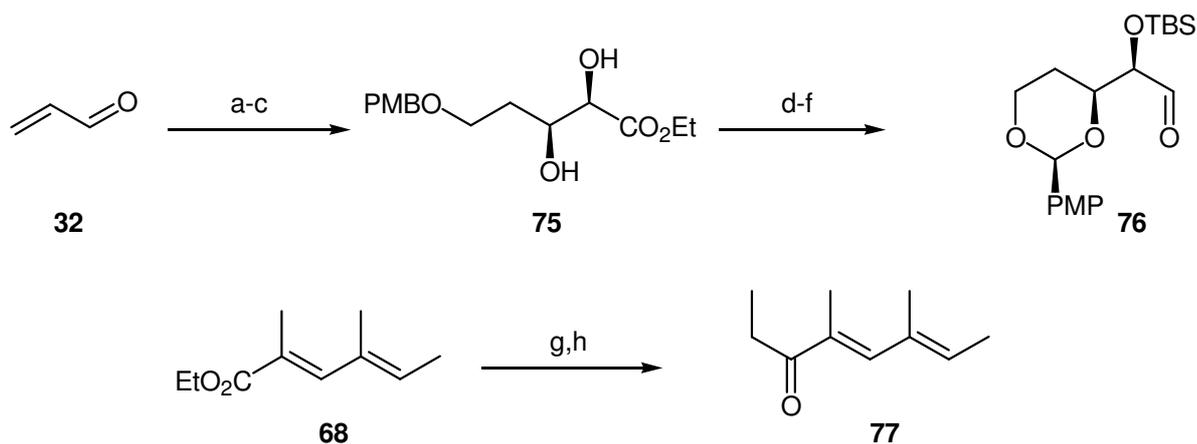
Zur Lösung wurden zwei Ansätze erwogen: a) Wechsel der Aldolpartner, also ein Dienethylketon und ein hochsubstituierter Aldehyd oder b) der Wechsel zu einem anderen Schutzgruppenmuster. Beides würde die Verwendung von anderen Enolisierungsbedingungen erlauben, da kein säurelabiles PMP-Acetal mehr im Keton vorläge.

Der Wechsel der Aldolkomponenten war schnell zu realisieren. Der Aldehyd **76** wurde analog zu Keton **65** aufgebaut, bis zur Dihydroxylierung ist die Synthese bekannt<sup>44,45,46</sup>. Keton **77** ist aus Ethylester **68** über das Weinreb-Amid zugänglich. Die geringe Ausbeute für die Grignard-Addition ist auf die Flüchtigkeit des Ketons zurückzuführen (Schema 30).

<sup>44</sup> C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129-8135.

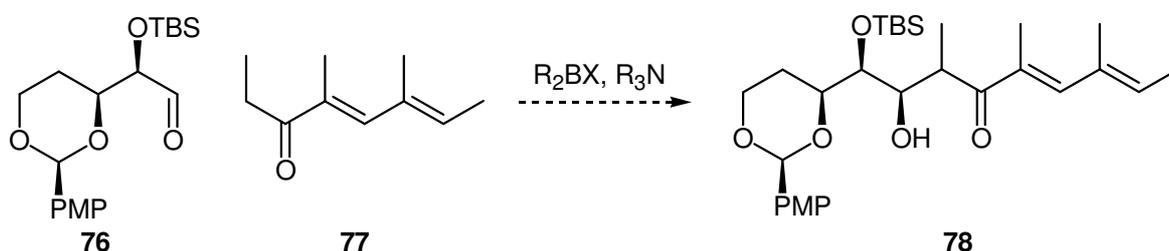
<sup>45</sup> T. K. Chakraborty, S. Purkait, S. Das, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9127-9135.

<sup>46</sup> J. Uenishi, M. Ohmi, K. Matsui, M. Iwano, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1971-1979.



**Schema 30** Adolvorläufer für den Wechsel der Reaktionspartner; Bedingungen: a) PMBOH, Acetatluffer, 36 %, b)  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ , 99 %,  $E:Z = 7.1:1$ ; c) AD-Mix  $\alpha$ , MSA, 88 %; d) DDQ, MS 4Å, 68 %; e) TBSOTf, 2,6-Lut. 76 %, f) DIBAL, 62 %; g)  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{MeN(OMe)H}\cdot\text{HCl}$ , 99 %, h)  $\text{EtMgBr}$ , 35 %.

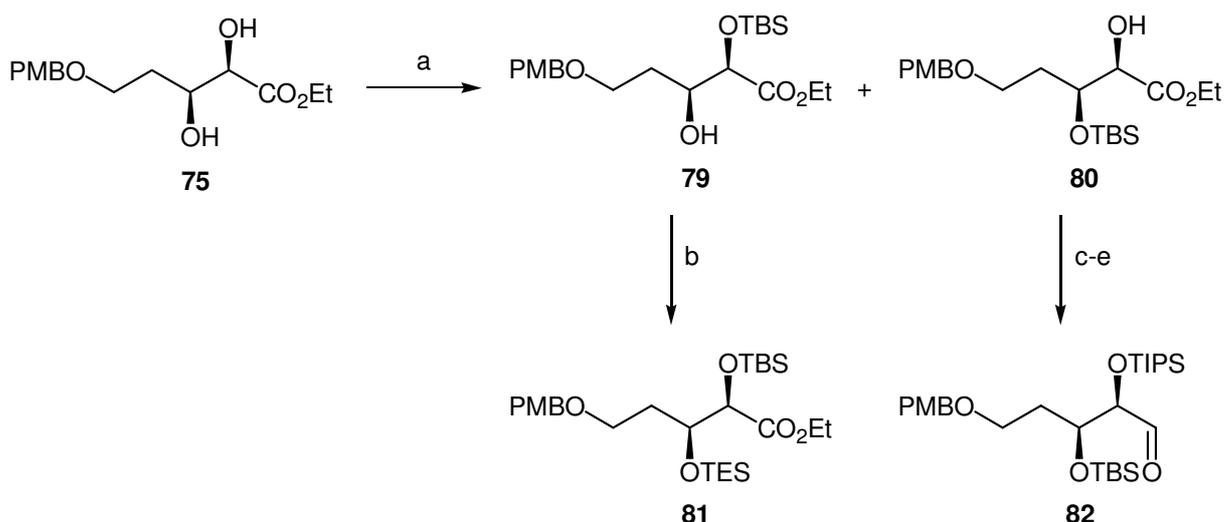
Für die anschließende Aldolreaktion wurden  $\text{Bu}_2\text{BOTf/DIEA}$ ,  $(-)\text{-ipc}_2\text{BOTf/DIEA}$ ,  $\text{cy}_2\text{BCl/Et}_3\text{N}$  und  $(-)\text{-ipc}_2\text{BCl/Et}_3\text{N}$  verwendet<sup>39</sup>. Im Fall der Chloride kam es zu keiner Reaktion. Der Einsatz von Triflaten führte zur Zersetzung. Da die Chloride keine ausreichende Reaktivität aufwiesen und die Triflate nicht mit dem PMP-Acetal kompatibel waren, wurde nach neuen Schutzgruppenmustern gesucht.



**Schema 31** Aldolreaktion zwischen Aldehyd **76** und Keton **77**; Bedingungen: a)  $\text{R}_2\text{BX} = \text{Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{R}_3\text{N} = \text{DIEA}$ , Zersetzung; b)  $\text{R}_2\text{BX} = \text{ipc}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{R}_3\text{N} = \text{DIEA}$ , Zersetzung; c)  $\text{R}_2\text{BX} = \text{cy}_2\text{BCl}$ ,  $\text{R}_3\text{N} = \text{Et}_3\text{N}$ , keine Reaktion; d)  $\text{R}_2\text{BX} = \text{ipc}_2\text{BCl}$ ,  $\text{R}_3\text{N} = \text{Et}_3\text{N}$ , keine Reaktion.

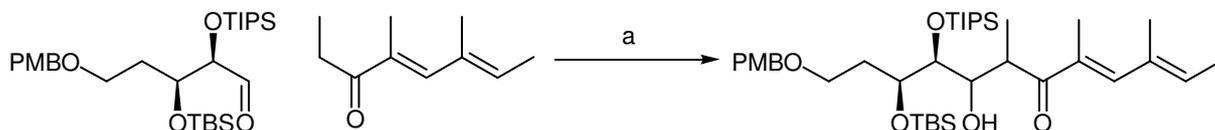
### 5.2.5 9-BBN-Triflat

Die Schutzgruppenmodifikation an Aldehyd **76** war durch die unterschiedliche Reaktivität der beiden Hydroxygruppen in Diol **75** möglich. Die Reaktion mit TBSCl/Imidazol bei 0°C ergab die beiden Mono-TBS-Ether **79** und **80** im Verhältnis 4:1. Die beiden Mono-TBS-Ether ließen sich säulenchromatographisch trennen und wurden anschließend jeweils am freien Alkohol silyliert.



**Schema 32** Alternative Aldehyde für die Aldolreaktion mit **77**; Bedingungen: a) TBSCl, Imid., 53 %,  $\alpha$ -TBS **79** :  $\beta$ -TBS **80** = 4:1; b) TESOTf, 2,6-Lut., 84 %; c) TIPSOTf, 2,6-Lut., 73 %; d) DIBAL, 88 %; e) DMP, 97 %.

Da die Dialkylborchloride in den vorherigen Experimenten keinen Umsatz zeigten, wurden die Enolate jetzt mit 9-BBNOTf erzeugt. Wie EVANS und Mitarbeiter zeigen konnten, liefern  $\alpha,\beta$ -Bissiloxyaldehyde in Boraldolreaktionen mit 9-BBNOTf die gewünschte Stereoinduktion bei der Reaktion mit Methylketonen<sup>47</sup>. Die Reaktion von Aldehyd **82** mit Keton **77** liefert das Aldolprodukt **83**, allerdings ist schon im NMR-Röhrchen Retroaldolreaktion zu beobachten.



**Schema 33** 9-BBNOTf-vermittelte Aldolreaktion; Bedingungen: a) i. 9-BBNOTf, Et<sub>3</sub>N; ii. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 25 %.

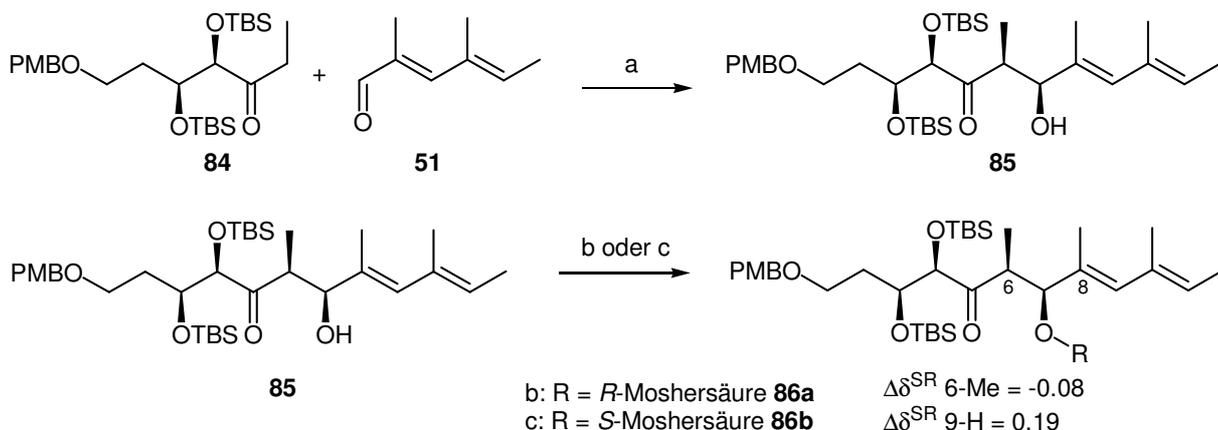
Da zum einen die schnelle Retroaldolreaktion auftrat und auch die Ausbeute nicht höher als die vorherigen Ausbeuten war, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

### 5.2.6 Dibutylbortriflat

Nachdem der Wechsel der Aldolpartner nicht die gewünschte Reaktivitätssteigerung erbracht hatte, wurde das Ethylketon des ersten Ansatzes modifiziert. Die Differenzierung der beiden Alkohole analog zu Ester **75** gelang in diesem Fall nicht, so dass in den Bis-TBS-Ether **84** überführt wurde. Dieser wies eine höhere Säurestabilität auf, so dass gemäß den Studien von PATERSON die Aldolreaktion mit Dibutylbortriflat möglich sein sollte. Die Reaktion ergab unter Standardbedingungen (1.2 Äq Bu<sub>2</sub>BOTf, 1.3 Äq DIEA, Aldehyd 4 Äq, 1 h Enolisierung

<sup>47</sup> D. A. Evans, V. J. Cee, S. J. Siska, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441.

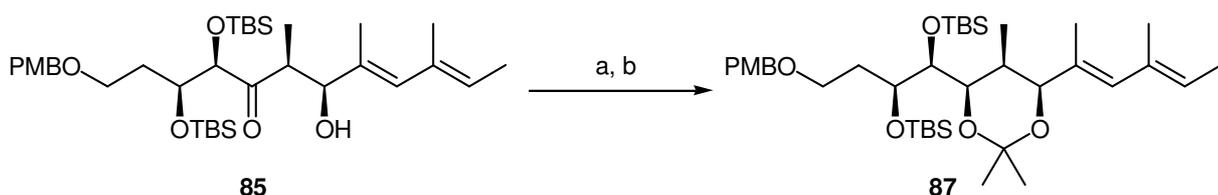
bei 0°C, Addition 16 h von -78°C nach -20°C) das Aldolprodukt in 55 % Ausbeute und einem d.r. von 15:1 (Verhältnis der beiden *syn*-Aldolprodukte).



**Schema 34** Aldolreaktion zwischen Keton **84** und Aldehyd **51**; Bedingungen: a)  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ , DIEA, 55 %, d.r. 15:1; b) *S*-Mosherchlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, 80 %; c) *R*-Mosherchlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, 80 %.

Durch Mosher-Ester-Bildung wurde die absolute Konfiguration des neu gebildeten Alkohols bestimmt. Wie aus den  $\Delta\delta$ -Werten ersichtlich ist, wurde das korrekte Isomer gebildet (siehe auch 4.3.3).

Durch *syn*-Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons wurde die Stereosequenz des Ostfragments komplettiert. Hierfür sind verschiedene Protokolle bekannt, wobei im Rahmen dieser Arbeit unterschiedliche Borhydridreagenzien untersucht wurden, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind<sup>48</sup>. Nach Schützung des Diols als Acetonid konnte auch die korrekte relative Stereochemie der Aldolreaktion und der Reduktion bestätigt werden (siehe 4.3.1).



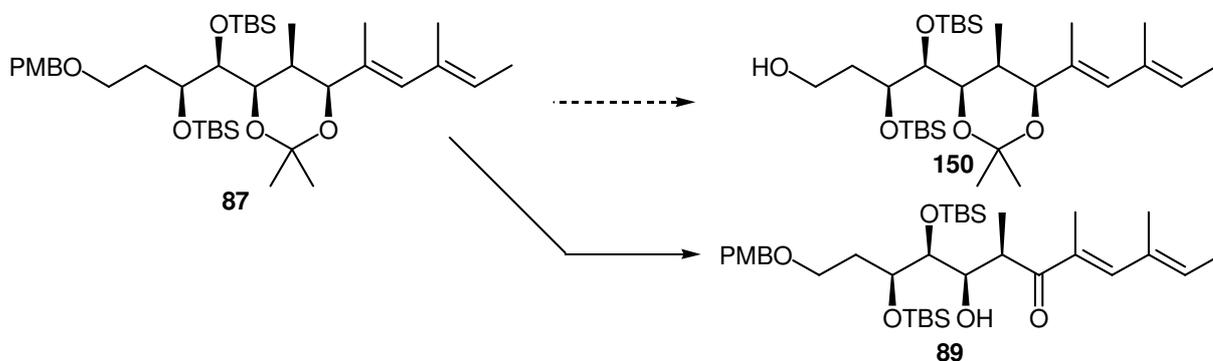
**Schema 35** *Syn*-selektive Reduktion und Acetonidschützung; Bedingungen: a) siehe Tabelle 4; b) 2,2-DMP, PPTS, 76 %.

**Tabelle 4** Bedingungen für die *syn*-selektive Reduktion von **85**.

Eintrag	Reagenz	Bedingungen	Ausbeute
1	$\text{LiBH}_4$	THF, -78°C $\rightarrow$ 0°C	86 %, d.r 3:1
2	$\text{LiBH}_4$ , $\text{Et}_2\text{BOMe}$	THF : MeOH 4 : 1, -78°C $\rightarrow$ 0°C	34 %, d.r. nicht bestimmt
3	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$	$\text{Et}_2\text{O}$ , -60°C $\rightarrow$ RT °C	52 %, d.r. 6:1

<sup>48</sup> S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, 557-588.

Um die Synthese des Ostfragmentes abzuschließen, musste die PMB-Gruppe abgespalten werden und anschließend über den Aldehyd ins Vinyljodid/Alkin überführt werden. Die Spaltung von PMB-Ethern ist entweder durch (Lewis)-Säuren oder oxidativ über DDQ bzw. CAN möglich<sup>49</sup>. Auf Grund der ebenfalls säurelabilen Acetonidfunktion wurde DDQ als Reagenz für die Abspaltung ausgewählt. Einzig das Dien stellte hierbei ein Problem dar, prinzipiell kann es mit DDQ zu Diels-Alder Reaktionen oder zur allylischen Oxidation kommen<sup>50</sup>. In den meisten Fällen laufen diese Reaktionen jedoch nur unter sauren Bedingungen ab, so dass man bei der PMB-Ether-Spaltung im gepufferten System arbeitet (NaHCO<sub>3</sub> oder Phosphatpuffer pH 7). Leider kam es beim Versuch der oxidativen Spaltung mit DDQ trotz des Zusatzes von NaHCO<sub>3</sub> zur allylischen Oxidation.



**Schema 36** Untersuchungen zur Abspaltung des PMB-Ethers; Bedingungen: siehe Tabelle 5.

Daraufhin wurden andere Bedingungen erprobt, die selektiv PMB-Ether spalten (Tabelle 5). Leider waren die verschiedenen Bedingungen entweder so mild, dass es zu keiner Reaktion kam oder das Substrat wurde zersetzt.

**Tabelle 5** Bedingungen für die Spaltung des PMB-Ethers

Eintrag	Reagenz	Bedingungen	Ausbeute
1	DDQ	DCM:H <sub>2</sub> O 20 : 1, RT	allylische Oxidation, 50 %
2	DDQ	DCM, gesätt. NaHCO <sub>3</sub> -Lsg 20 : 1, RT	allylische Oxidation, 98 %
3 <sup>51</sup>	MgBr <sub>2</sub> *Et <sub>2</sub> O	DMS, DCM, RT	keine Reaktion
4	BCl <sub>3</sub> *DMS	DCM, RT	Zersetzung
5 <sup>52</sup>	Na, NH <sub>3</sub> (liq)	-78 °C, 10 min	Zersetzung

Da die Aldolreaktion mit dem Bis-TBS-Ether **84** zufriedenstellend verlief und auch die weiteren Stufen akzeptable Ausbeuten und Selektivitäten zeigten, wurde der Ersatz der PMB-

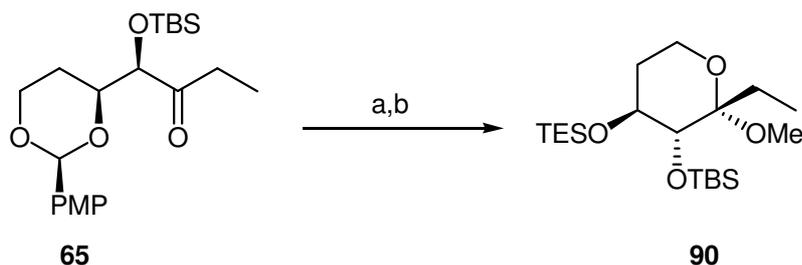
<sup>49</sup> P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Ed., Thieme, Stuttgart, New York **2004**.

<sup>50</sup> S. D. Burke, R. L. Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidizing and Reducing Agents*, Wiley, New York, Weinheim **1999**.

<sup>51</sup> T. Onoda, R. Shirai, S. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1443-1446.

<sup>52</sup> D. Qin, H. S. Sup, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 662-668.

Schutzgruppe durch einen nicht enolisierbaren Ester ins Auge gefasst. Es wurde zuerst versucht, auf der Stufe des Ketons umzuschützen, wobei es zur Lactolbildung kam.

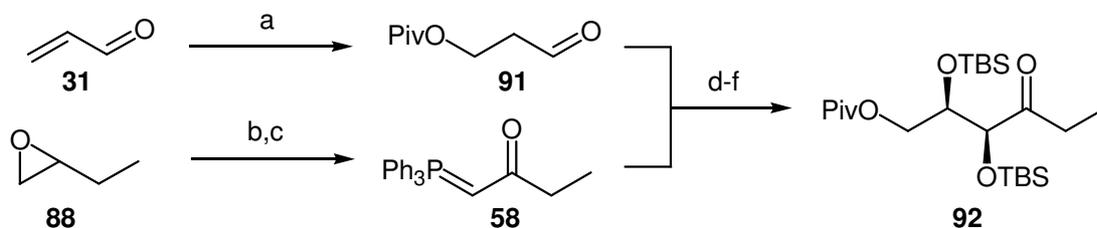


**Schema 37** Versuchte Umschützung am Ethylketon **65**; Bedingungen: a) PPTS, MeOH; TESOTf, 2,6-Lut. 95 % über 2 Stufen.

Eine alternative Esterschutzgruppe müsste zur Aldolreaktion und auch zur Reduktion des Ketons kompatibel sein. Eine selektive Entschützung durch DIBAL-Reduktion oder Verseifung ist orthogonal zu den anderen Schutzgruppen (Silylether und Acetal).

### 5.2.7 Pivaloat- und Benzoatester

Zunächst wurde die Pivaloylgruppe gewählt, da sie nicht enolisierbar ist und eine relativ hohe Stabilität aufweist, die sie für eine längere Synthesesequenz geeignet macht<sup>53</sup>. Der Aufbau des Ethylketons **92** folgte einer leicht veränderten Route, da die Reduktion des Alkins nicht mit dem Ester kompatibel war.



**Schema 38** Synthese des Pivaloyl-geschützten Ethylketons; Bedingungen: a) PivOH, NaOAc, 36 %; b) i. DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, MeOH, ii. Et<sub>3</sub>N, 58 %; c) i. PPh<sub>3</sub>, ii. NaOH, 72 %; d) **91** + **58**, 78 %; e) mod. AD-Mix- $\alpha$ , 80 %, 82 %*ee*; f) TBSOTf, 2,6-Lut., 91 %.

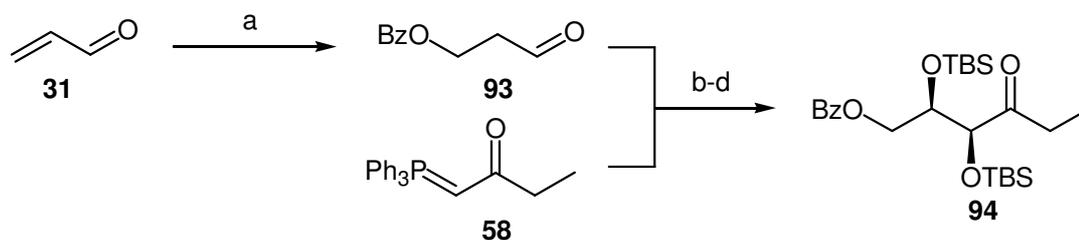
Die Synthese von Aldehyd **91** lief über eine Michael-Addition in einer Stufe. Das Wittigreagenz ist in zwei Stufen aus Butenoxid **88** über eine Eintopfreaktion aus Epoxidöffnung durch Chlorid und Oxidation des Alkohols unter Swern-Bedingungen zugänglich<sup>54</sup>. Die nachfolgende Wittig-Reaktion verläuft *E*-selektiv. Ein Problem stellt die Dihydroxylierung dar: Zuvor wurde der *ee* des Dihydroxyketons durch Umkristallisation von

<sup>53</sup> C. Kujat, *Dissertation*, Hannover **2007**.

<sup>54</sup> S. Raina, D. Bhuniya, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 32, 6021-6022.

ca. 80 % auf >90 % gesteigert. Im Fall des Piv-Ketons war dies jedoch nicht möglich, da es sich nicht um eine kristalline Verbindung handelte. Das aus der Synthese erhaltene Material wurde trotz des schlechten Enantiomerenüberschusses weiter umgesetzt. Zum Test der letzten Stufen der Fragmentsynthese war es in jedem Fall geeignet.

Parallel dazu wurde die Synthese mit Benzoat als Schutzgruppe wiederholt. Der Phenylring sollte bessere Kristallisationseigenschaften als die *t*-Butylgruppe aufweisen. Dies war auch der Fall, so dass auf diesem Weg enantiomerenreines Material zur Verfügung stand. Die Bestimmung des *ee* erfolgte wie in 5.2.2 beschrieben mit der Dirhodiummethode<sup>31</sup>.



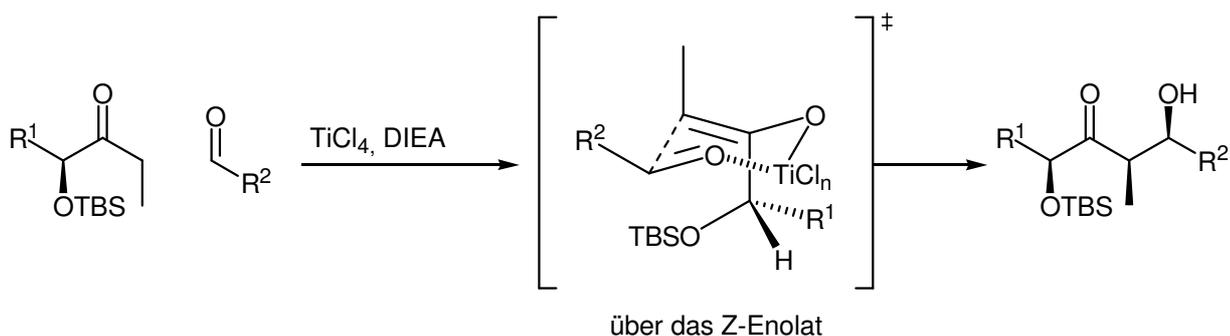
**Schema 39** Synthese des Bz-geschützten Ethylketons; Bedingungen: a) BzOH, 36 %<sup>55</sup>; b) **93** + **58**, 68 %; c) mod. AD-Mix- $\alpha$ , 78 %, 97 %*ee*; f) TBSOTf, 2,6-Lut., 79 %.

Die weitere Synthese sollte analog zum PMB-geschützten Keton **84** ablaufen. Bei der Aldolreaktion zeigte sich jedoch, dass unter den zuvor erfolgreichen Bedingungen keine Reaktion stattfand. Durch Veränderung des Verhältnisses von Substrat zu Base und Bortriflat konnten jedoch ähnliche Ausbeuten wie zuvor beim PMB-Keton **84** erzielt werden. Da die Boraldolreaktion Optimierungsarbeiten erforderlich machte, wurden in diese Untersuchungen auch Titanaldolreaktionen einbezogen.

Die Gruppe um URPI untersuchte  $\alpha$ -Hydroxyethylketone in Titanaldolreaktionen<sup>56</sup> analog zu HEATHCOCK<sup>34</sup> und MASAMUNE<sup>37</sup>, die Boraldolreaktionen studierten. Dabei konnten sie die gleiche Stereoinduktion beobachten, zum Teil aber mit besseren Ausbeuten und Selektivitäten. Es wird der gleiche Übergangszustand wie bei der Boraldolreaktion postuliert (Schema 40).

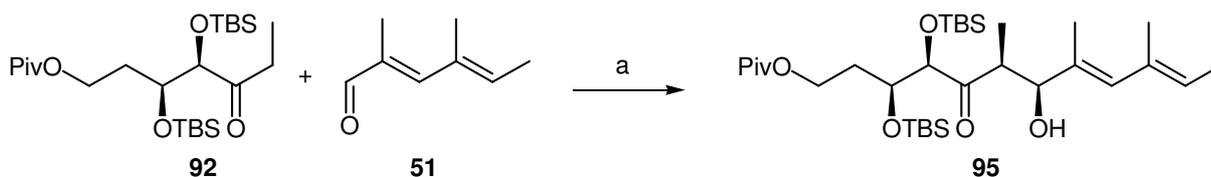
<sup>55</sup> Shell Devel. Co., US2638479 1949.

<sup>56</sup> a) S. Figueras, R. Martin, R. Romea, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1637-1640; b) J. G. Solsona, P. Romea, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 519-522; c) J. Nebot, S. Figueras, P. Romea, F. Urpi, Y. Ji, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11090-11099.



**Schema 40** Übergangszustand für die Titanaldol-Reaktion nach Urpi<sup>56</sup>.

Allerdings sind bei Titan auch andere Übergangszustände denkbar, da durch die größere Koordinationssphäre auch die  $\alpha$ -Siloxygruppe koordinieren könnte. Die notwendigen Berechnungen um dies zweifelsfrei zu klären sind allerdings noch nicht abgeschlossen. Titanaldolreaktionen sind trotz der nicht vollständig geklärten Übergangszustände in Totalsynthesen mit guten Ausbeuten und Selektivitäten angewandt worden<sup>57</sup>.



**Schema 41** Aldolreaktionen mit dem Keton **92**. Bedingungen: a) LA, DIEA, siehe Tabelle 6.

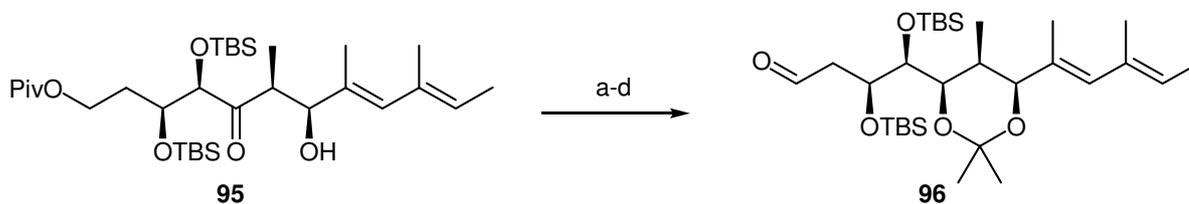
**Tabelle 6** Reaktionsbedingungen zu Schema 41; B = Bu<sub>2</sub>BOTf, Ti = TiCl<sub>4</sub>.

Eintrag	Äq LA	Äq, DIEA	Äq <b>51</b>	Bedingungen (Enolisierung/Reaktion)	Ausbeute
1	1.2 B	1.3	4	1 h, 0°C/16 h, -78°C -> 0°C	Kein Umsatz
2	2.0 B	2.2	3	1 h, 0°C/16 h, -78°C -> 0°C	53 %, d.r. 5:1
3	2.5 B	2.8	4	1 h, 0°C/16 h, -78°C -> 0°C	Zersetzung
4	1.2 Ti	1.4	3	3.5 h, -78°C/1 min, -78°C	Kein Umsatz
5	1.2 Ti	1.4	3	3.5 h, -78°C/16 h, -78 -> -45°C	77 %, d.r. >20:1
6	1.5 Ti	2	3	2 h, -45°C/ 30 min, -78°C	13 %, d.r. >20:1
7	1.5 Ti	2	3	2 h, -78°C/ 2 h, -78°C	20 %, d.r. >20:1

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, spielt das Verhältnis zwischen den Reagenzien eine entscheidende Rolle. Interessanterweise sind die Bedingungen vom PMB-Keton nicht auf das Piv-Keton übertragbar (Eintrag 1). Des Weiteren ist die Titan- der Boraldolreaktion in Bezug auf Ausbeute und Selektivität überlegen. Entscheidend ist hier die lange Enolisierungs- und Reaktionszeit.

<sup>57</sup> B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668-7687 und darin zitierte Referenzen.

Bei der *syn*-selektiven Reduktion des Aldolproduktes **95** wurden wiederum verschiedene Borhydridreagenzien untersucht (Tabelle 7). Die weitere Umsetzung erfolgte analog zum PMB-geschützten Derivat: Acetonidschätzung des Diols und damit auch die Bestätigung der relativen Konfiguration von C5 bis C7 verliefen ähnlich. Die reduktive Abspaltung des Piv-Esters gelang ohne Probleme, ebenso wie die anschließende Oxidation.

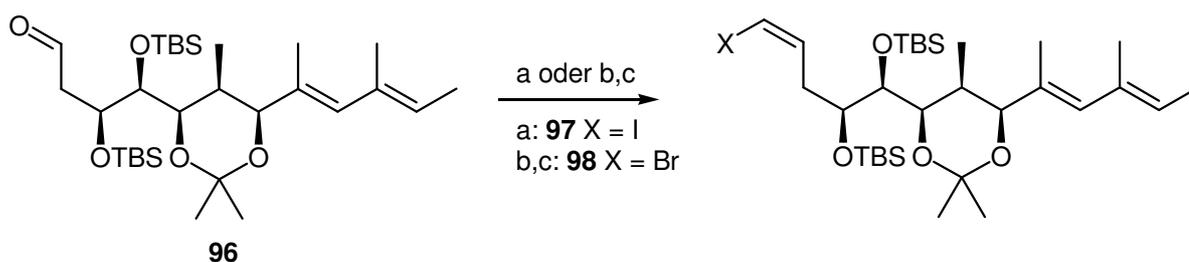


**Schema 42** Modifizierungen am Ostfragment; Bedingungen: a) siehe Tabelle 7; b) 2,2-DMP, CSA, DCM, 60 %; c) DIBAL, 95 %; d) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, 90 %.

**Tabelle 7** Reduktion von Aldol **95**.

Eintrag	Reagenz	Bedingungen	Ausbeute
1	Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O, -60 °C → -40 °C, 16 h	54 %, d.r. 3:1
2	Et <sub>2</sub> BOMe, NaBH <sub>4</sub>	THF/MeOH, -40 °C → 0 °C, 16 h	58 %, d.r. 9:1

An dem so erhaltenen Aldehyd **96** wurde nun die Überführung ins Vinylhalogenid untersucht. Die Wittig-Reaktion nach STORK/ZHAO<sup>58</sup> mit dem unstabilierten Ylen Ph<sub>3</sub>P=CHI gelang nicht. Es konnte zwar eine Umsetzung beobachtet werden, allerdings konnte das Produkt **97** nicht identifiziert werden. Das analoge Vinylbromid **98** konnte über eine Zweistufensequenz aus COREY-FUCHS-Reaktion<sup>59</sup> und Palladium-katalysierter Dehalogenierung mit Tributylzinnhydrid dargestellt werden<sup>60</sup>.



**Schema 43** Vollendung der Synthese des Westfragments; Bedingungen a) (Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>I)<sup>+</sup>I<sup>-</sup>, NaHMDS, kein Produkt; b) PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, 81 %; c) Bu<sub>3</sub>SnH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 95 %.

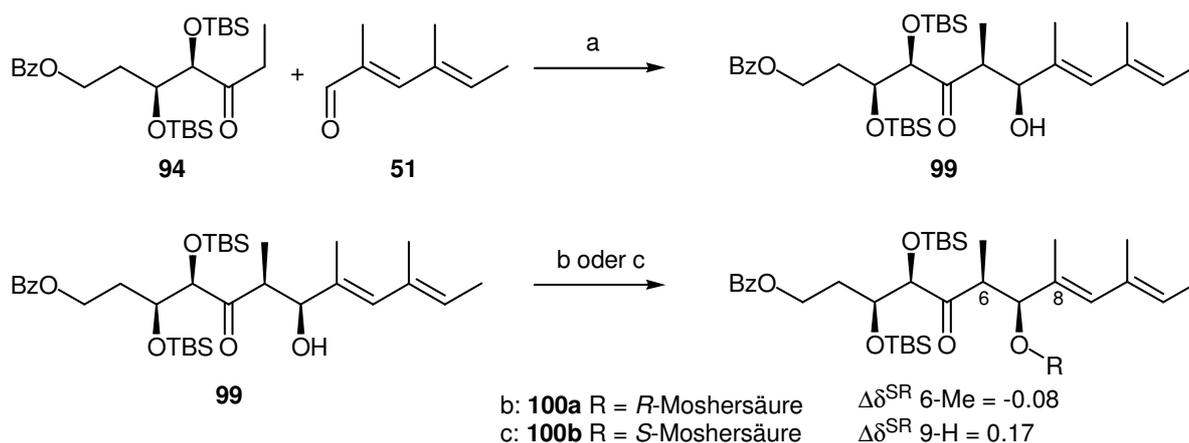
Nachdem die Synthese des Vinylhalogenids erfolgreich etabliert war, wurde die Sequenz mit dem Benzoyl-geschützten Keton **94** wiederholt. Für die Verknüpfung mit dem Aldehyd **51**

<sup>58</sup> G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173-2174.

<sup>59</sup> E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3762-3772.

<sup>60</sup> J. Uenishi, R. Kawahama, Y. Shiga, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6759-6762.

wurden wiederum Titan- und Boraldol untersucht. Auch hier war die Titan- der Boraldolreaktion überlegen, wobei sich die Boraldolreaktion wieder als empfindlich gegenüber dem Verhältnis der Reagenzien erwies. Bei der Titanaldolreaktion konnte die gute Selektivität bestätigt werden. Außerdem gelang es, bei etwas höherer Temperatur (-35°C) die Ausbeute auf 88 % zu steigern (Tabelle 8, Eintrag 4). Die Stereochemie des neu gebildeten Alkohols wurde wiederum über Mosher-Esteranalyse bestimmt.



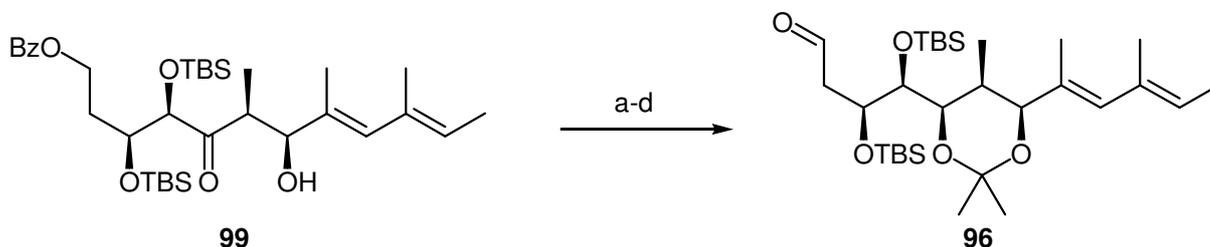
**Schema 44** Aldolreaktion des Benzoyl-geschützten Ketons **94** und Bestimmung der Konfiguration über Analyse der Mosher-Ester; Bedingungen: a) siehe Tabelle 8; b) *S*-Mosherchlorid, Py, DMAP; c) *R*-Mosherchlorid, Py., DMAP.

**Tabelle 8** Bedingungen für die Adolreaktion des Benzoylketons **94**.

Eintrag	Äq LA	Äq, DIEA	Äq <b>51</b>	Bedingungen (Enolisierung/Reaktion)	Ausbeute
1	1.2 B	1.3	4	1 h, -78°C/16 h, -78°C → 0°C	51 %, d.r. 8:1:1
2	2.0 B	2.2	4	1 h, -78°C/16 h, -78°C → 0°C	Zersetzung
3	1.2 Ti	1.4	3	3.5 h, -78°C/4.5 h -78°C → -45°C	65 %, d.r. >20:1
4	1.2 Ti	1.4	3	3.5 h, -78°C/ 16 h, -78°C → -35°C	88 %, d.r. >20:1

Bei der anschließenden Reduktion wurden wiederum verschiedene Borhydridreagenzien untersucht. Hier gelang es, die Ausbeute gegenüber dem Pivalolat **95** zu steigern, wobei sich eine leicht erhöhte Temperatur als vorteilhaft erwies. Für die Synthese konnte das gewünschte *syn*-Produkt in 78 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 9, Eintrag 3). Auch die nachfolgenden Stufen konnten durch Modifikationen effektiver gestaltet werden. Die Acetalschätzung verlief mit DMF als Lösungsmittel schneller und sauberer. Vermutlich kam es bei der langsamen Reaktion in DCM auf Grund von Silylwanderung zu einer geringeren Ausbeute. Die Benzoylgruppe wurde durch Umesterung in Methanol entfernt. Das NMR-Spektrum des erhaltenen Alkohols wurde mit dem Alkohol aus der Pivalolat-Sequenz verglichen. Beide Spektren waren identisch.

In der anschließenden Oxidation konnten im kleinen Maßstab wie zuvor mit DESS-MARTIN-Periodinan<sup>61</sup> oder unter SWERN-Bedingungen<sup>62</sup> gute Ausbeuten erzielt werden. Bei größeren Ansätzen brachen hier jedoch die Ausbeuten ein. LEYs Perrhutenat<sup>63</sup> lieferte **96** in stabilen Ausbeuten unabhängig von der Ansatzgröße.



**Schema 45** Weitere Synthese am Ostfragment; Bedingungen: a) siehe Tabelle 9; b) 2,2-DMP, CSA, DMF, 92 %; MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 95 %; TPAP, NMO, 89 %.

**Tabelle 9** Reduktion von Aldol **99**.

Eintrag	Reagenz	Bedingungen	Ausbeute
1	Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	DCM, -45 °C -> -0 °C, 16 h	61 %, d.r. 3:1
2	Et <sub>2</sub> BOMe, NaBH <sub>4</sub>	THF/MeOH, -40 °C -> -30 °C, 16h	64 %, d.r. 9:1
3	Et <sub>2</sub> BOMe, NaBH <sub>4</sub>	THF/MeOH, -30 °C -> -15 °C, 5h	89 %, d.r. 7:1

Die abschließende Funktionalisierung zum Vinylbromid **98** wurde schon beschrieben (Schema 43). Da die Synthese des Vinyljodids **97** über die STORK-ZHAO-Wittig-Reaktion nicht gelang, wurde versucht, das Iodid analog zum Bromid zu synthetisieren<sup>64</sup>. Die Reaktion zum Diiodid war unproblematisch, jedoch konnte nach Dehalogenierung durch Zink/Kupfer-Paar nur ein Gemisch der *E/Z*-Isomere erhalten werden. Die Verwendung von Tributylzinnhydrid wurde am Diiodid nicht versucht, da keine selektive Reaktion zu erwarten war<sup>65</sup>.

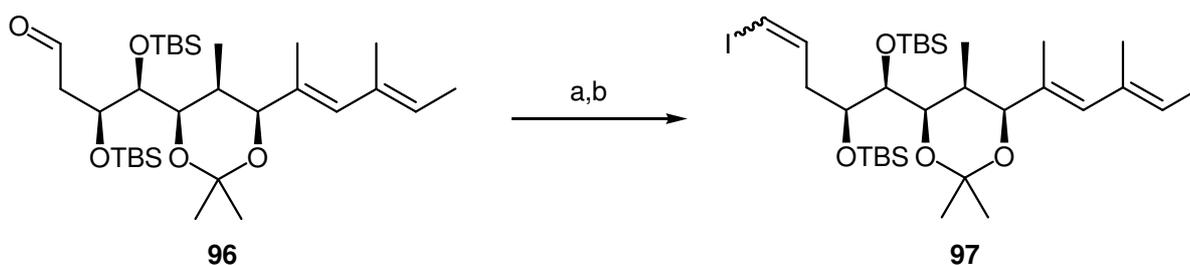
<sup>61</sup> D. Dess, C. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

<sup>62</sup> A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-183.

<sup>63</sup> S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639-666.

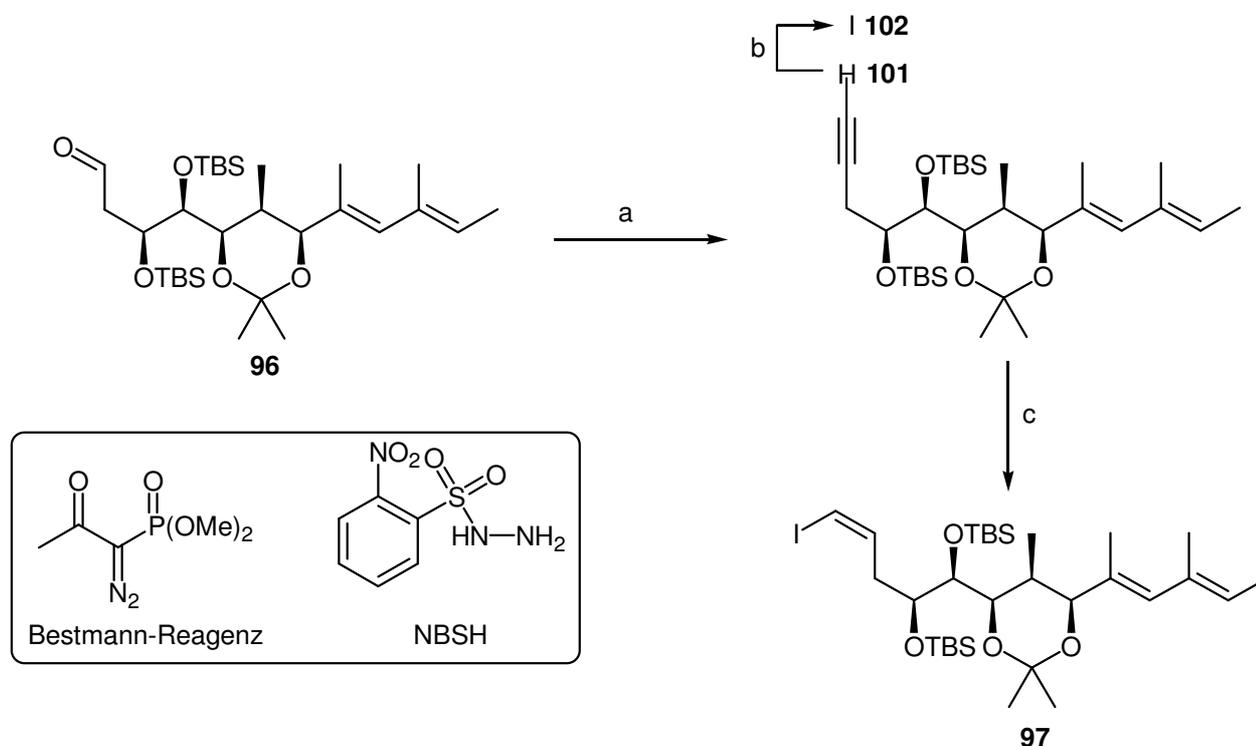
<sup>64</sup> J. M. Cloarec, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4731-4734.

<sup>65</sup> I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893-11899.



**Schema 46** Überführung des Aldehyds ins Vinylidid; Bedingungen:  $\text{Cl}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 83 %; b)  $\text{Zn/Cu}$ ,  $\text{MeOH}$ , E/Z unselektiv.

Im Folgenden wurde die Synthese des Vinylidids **97** über das Alkin untersucht. Das Alkin konnte nach der GILBERT-SEYFERTH Methode erzeugt werden<sup>66</sup>. Es wurde das OHIRA-BESTMANN-Reagenz<sup>67</sup> verwendet, da es einfacher zu handhaben ist. Damit war außerdem die Funktionalisierung für eine anschließende Sonogashira-Kupplung abgeschlossen.



**Schema 47** Syntheseveruche zum Vinylidid; Bedingungen: a) Bestmann-Reagenz,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 89 %; b)  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{I}_2$ , 89 %, c) NBSH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ca. 50 %.

Iod wurde nach Lithierung mit  $n\text{-BuLi}$  eingeführt. Für die Reduktion sind Hydroborierung gefolgt von Protolyse oder Diimidreduktion denkbar. Die Hydroborierung war an einem einfachen Derivat schon bekannt<sup>23</sup>, leider kam es hier jedoch zur Zersetzung des Moleküls.

<sup>66</sup> a) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997-4998; b) D. Seyferth, R. S. Marmor, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379-1386.

<sup>67</sup> S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522.

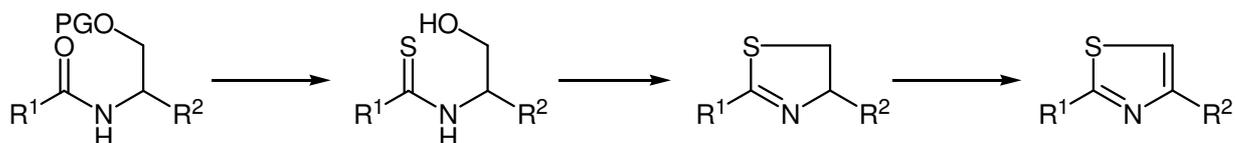
Nun wurden verschiedene Diimidquellen untersucht (Kaliumazadicarboxylat<sup>68</sup>, CuSO<sub>4</sub>/Hydrazin<sup>69</sup>, o-Nitrobenzolsulfonhydrazid<sup>70</sup>), von denen NBSH/Et<sub>3</sub>N die beste Selektivität ergab. Es wurde jedoch in alle Versuchen ein Gemisch mit dem doppelt reduzierten Produkt erhalten.

### 5.3 Synthese des Westfragments

Wie schon in der Retrosynthese angedeutet, sollte eine skalierbare Synthese des Westfragments durch Modifikation der Synthesen von DEHN und JÖGE gefunden werden. Zuerst wurden die Arbeiten an der Serin-Route begonnen. Für die Synthese der von DEHN und JÖGE schon beschriebenen Intermediate sei auf deren Arbeiten verwiesen<sup>23,24</sup>.

#### 5.3.1 Westfragment ausgehend von Serin

Da es bei der Kondensation des Serinamids mit LAWESSON-Reagenz zur Eliminierung des an C8 lokalisierten Alkohols kam, wurde eine andere Strategie für die Thiazolsynthese untersucht. In einer von NICOLAOU veröffentlichten Synthese des Antibiotikums GE2270A wurde der Thiazolring über ein Thioamid als Vorläufer hergestellt (Schema 48)<sup>71</sup>.



**Schema 48** Schematische Darstellung der Thiazolsynthese nach NICOLAOU<sup>71</sup>.

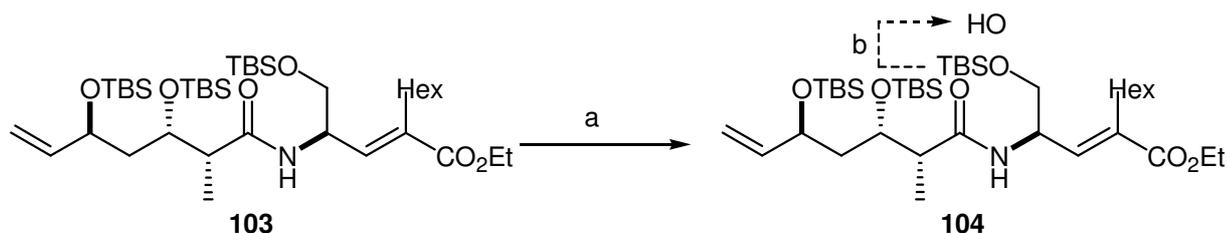
Für diesen Ansatz wurde das Amid **103** mit Lawessons Reagenz in das Thioamid **104** überführt. Die anschließende selektive Entschützung des primären TBS-Ethers in Gegenwart zweier sekundärer TBS-Ether gelang jedoch unter verschiedenen Bedingungen nicht (Tabelle 10).

<sup>68</sup> W. H. Pearson, M. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5662-5671.

<sup>69</sup> A. S. Kende, K. Kawamura, R. J. DeVita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4070-4072.

<sup>70</sup> Y. -G. Wang, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4615-4618.

<sup>71</sup> K. C. Nicolaou, B. Zou, D. H. Dethe, D. B. Li, Y. K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786-7792.

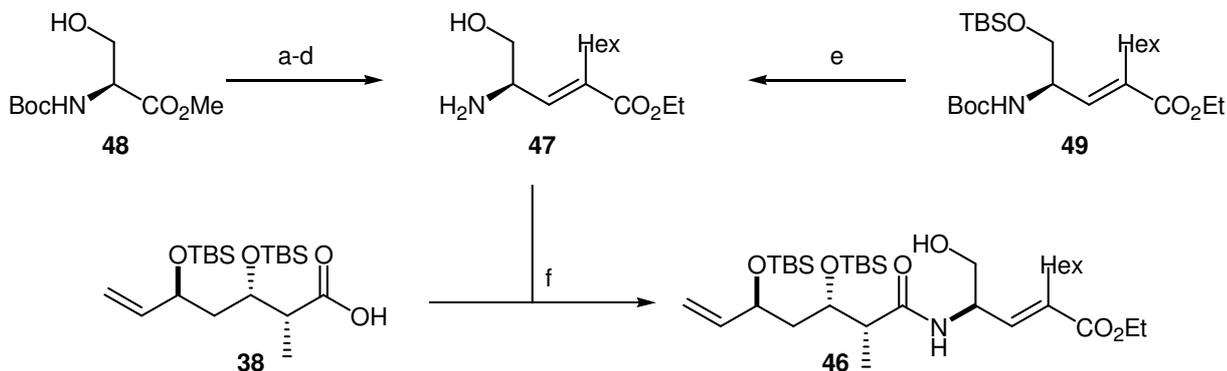


**Schema 49** Modifizierungen zur Thiazolsynthese; Bedingungen: a) Lawessons Reagenz, 93 %; b) siehe Tabelle 10.

**Tabelle 10** Reaktionsbedingungen für die Entschützung von **104**.

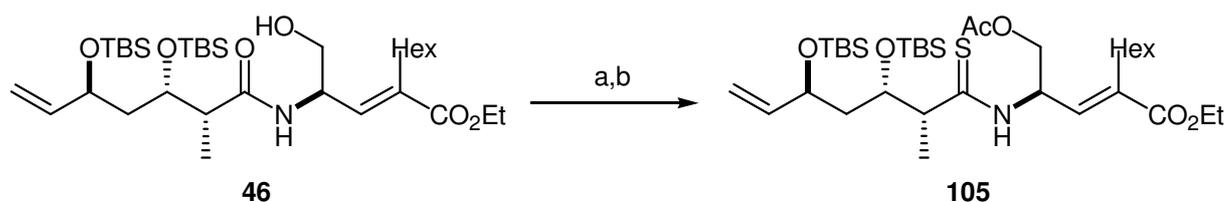
Eintrag	Reagenz	Ausbeute
1	HF*py	keine Reaktion
2	PPTS, MeOH	keine Reaktion
2	CSA, MeOH	Zersetzung
3	TFA, MeOH	Zersetzung

Da die Verknüpfung einer Carbonsäure mit einem Amin auch in Gegenwart eines freien Alkohols möglich ist, wurde das Amid **46** mit der freien Hydroxygruppe synthetisiert. Alternativ zu der etablierten Route mit der TBS-Schutzgruppe am Serin wurde die PMB-Schutzgruppe untersucht, dies führte jedoch zu keiner Verbesserung.



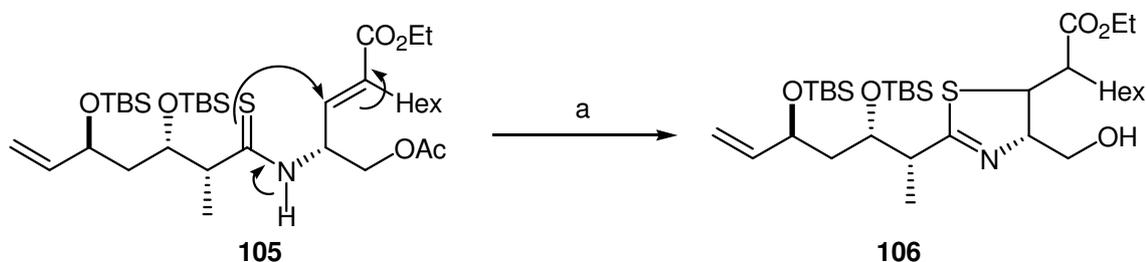
**Schema 50** Synthese eines Amids mit freier Hydroxygruppe; Bedingungen a) PMBOC(NH)CCl<sub>3</sub>, CSA, 39 %; b) DIBAL; c) Ph<sub>3</sub>PC(Hex)CO<sub>2</sub>Et, 33 % über 2 Stufen; d) TFA, 99 %; e) TFA, 73 %; f) i. (COCl)<sub>2</sub>, ii. DMAP, **47**, 51 %.

Zur Überführung ins Thioamid musste der freie Alkohol nun geschützt werden, wobei auf Orthogonalität zu den TBS-Ethern geachtet wurde. Als erstes viel die Wahl auf Acetat, denn es sollte sich durch Verseifung leicht in Gegenwart von TBS-Ethern abspalten lassen. Die Acetatschützung gelang problemlos, ebenso wie die anschließende Überführung ins Thioamid **105**.



**Schema 51** Überführung ins Acetat-geschützte Thioamid. Bedingungen: a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , py., 79 %; b) Lawessons Reagenz, 63 %.

Für die Cyclisierung zum Thiazolin musste nur noch das Acetat entfernt werden. Die Reaktion verlief sauber und auch eine erste massenspektrometrische Untersuchung bestätigte die Entfernung des Acetats. Bei Analyse des NMR-Spektrums war jedoch schnell klar, dass es sich bei dem Produkt nicht um den gewünschten Alkohol handelte. Neben der Verseifung war es zu einer Michael-Addition des Thioamids auf den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester gekommen, vermutlich durch die basischen Reaktionsbedingungen begünstigt.



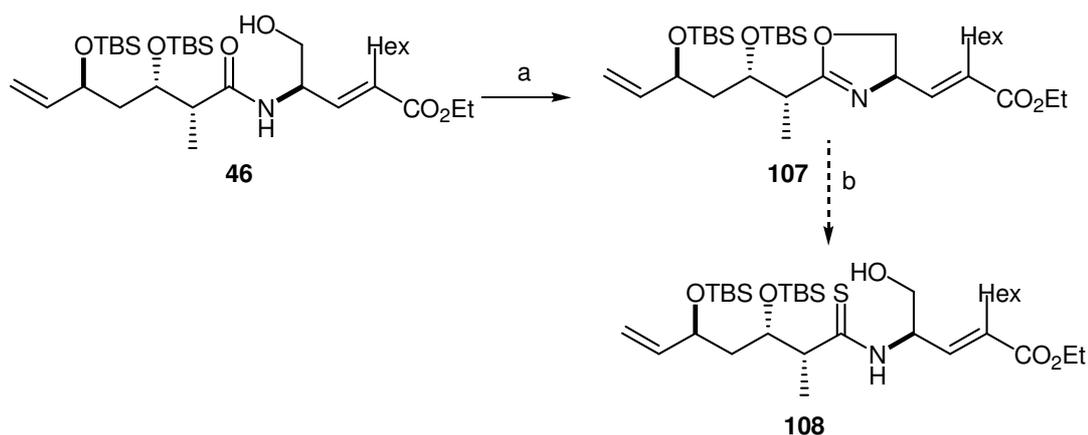
**Schema 52** Versuchte Verseifung des Acetats; Bedingungen: a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH oder  $\text{NH}_3$ , MeOH 48 %.

Als Alternative wurde die Umesterung untersucht. Jedoch lieferten sowohl OTERAS Stannoxan-Katalysator<sup>72</sup>, als auch  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  nicht das gewünschte Produkt. Der Versuch der enzymatischen Verseifung mit Novozym 435 lieferte ebenfalls keinen Umsatz. Auch beim Wechsel der Schutzgruppe zum Trichlorethylcarbonat (Troc), das unter neutralen Bedingungen reaktiv entfernt werden kann, gelang die Überführung ins Thioamid nicht, so dass diese Route nicht weiter verfolgt wurde.

Auf Grund der Basenlabilität wurden auch die Bemühungen, das Thiazolin über das Oxazolin zu synthetisieren, wie von WIPF beschrieben<sup>73</sup>, eingestellt. Dieser Weg beinhaltet ebenfalls basische Reaktionsbedingungen ( $\text{H}_2\text{S}$  in  $\text{Et}_3\text{N}$ ).

<sup>72</sup> J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307-5311.

<sup>73</sup> P. Wipf, P. C. Fitch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12358-12367.

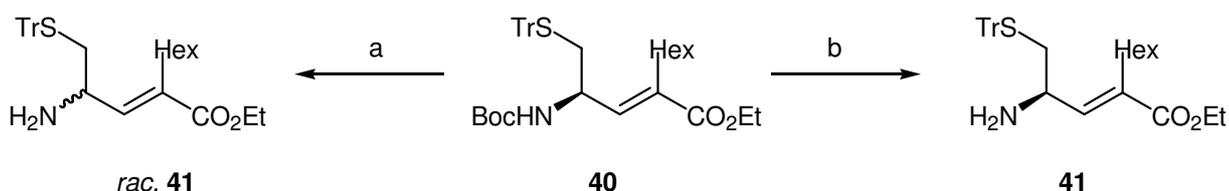


**Schema 53** Versuchte Thiazolinsynthese nach Wipf; Bedingungen: a) DAST, 86 %; b) H<sub>2</sub>S, Et<sub>3</sub>N.

Etwa zu dieser Zeit veröffentlichte die Gruppe um ISHIHARA einen verbesserten Molybdänkatalysator für die Kondensation zu Thiazolinen<sup>74</sup>. Daher wurden die Untersuchungen auf der Serin-Route eingestellt und die Cystein-Route fortgesetzt.

### 5.3.2 Westfragment ausgehend von Cystein

Die beiden Hürden bei der Synthese des Westfragments waren, wie schon beschrieben, die Abspaltung der Boc-Gruppe und die Kondensation zum Thiazolin **43**. Für die Abspaltung der Boc-Gruppe konnten relativ schnell Bedingungen gefunden werden. BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub> in Verbindung mit Molekularsieb<sup>75</sup> und auch TMSOTf, 2,6-Lutidin<sup>76</sup> führten zur selektiven Abspaltung der Boc-Gruppe. Beide Reaktionen waren auch im Grammmaßstab durchführbar.



**Schema 54** Abspaltung der Boc-Schutzgruppe; Bedingungen: a) BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub>, MS 4 Å, 80 %; b) TMSOTf, 2,6-lut., 79 %.

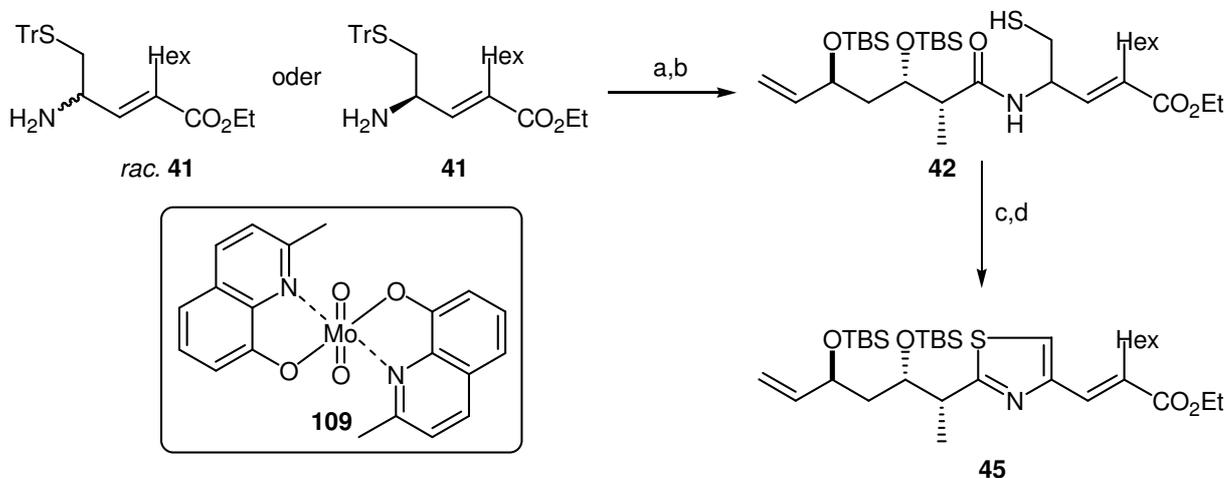
Bei der Verwendung von BF<sub>3</sub>-Etherat war eine langsame Zugabe des Reagenzes entscheidend (30-60 min), sonst wurde Zersetzung beobachtet. Außerdem epimerisierte das stereogene Zentrum an der Aminogruppe. Dieser Beobachtung wurde erst einmal keine Bedeutung beigemessen, denn im Lauf der Synthese sollte das Zentrum ohnehin planarisiert werden. Es zeigte sich jedoch, dass bei der Kondensation mit MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub> nur das vom L-Cystein abgeleitete Substrat cyclisierte<sup>24</sup>. Bei der Verwendung von TMSOTf blieb das Stereozentrum

<sup>74</sup> A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1641-1646.

<sup>75</sup> E. F. Evans, N. J. Lewis, I. Kapfer, G. Macdonald, R. J. K. Taylor, *Synth. Comm.* **1997**, 27, 1819-1825.

<sup>76</sup> T. Takahashi, A. Munakaba, Y. Memagiri, T. Doi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 531-534.

erhalten. Es war jedoch kaum möglich, das Amin vollständig vom Lutidin zu befreien. Allerdings konnte die Amidkupplung auch mit dem erhaltenen Gemisch in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die Abspaltung der Tritylgruppe verlief wie bekannt.



**Schema 55** Synthese des Westfragments; Bedingungen: a) Säure **38**, TBTU, HOBT, 99 %; b) i. Hg(OAc)<sub>2</sub>, ii. NaBH<sub>4</sub>, 82 %; c) Molybdänkat. **109**, 95 %; NiO<sub>2</sub>, 93 %.

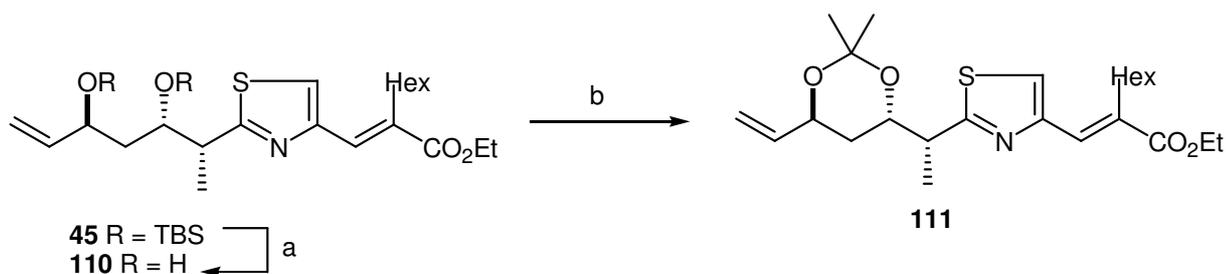
Für die Cyclisierung wurden sowohl das Epimerengemisch, als auch diastereomerenreines Material eingesetzt. Bei Verwendung des optimierten Katalysators mit den Hydroxychinolin-Liganden wurden beide Epimere cyclisiert. Die Eliminierung erfolgte bei 115 °C (Toluol, Δ) noch in Spuren, während bei 80 °C (Benzol, Δ) diese Nebenreaktion nicht mehr beobachtet wurde. Die Ausbeute konnte auf 95 % gesteigert werden. Vermutlich wird die Eliminierung durch die basischen Chinolinliganden unterdrückt. Die anschließende Oxidation zum Thiazol **45** wurde mit Nickelperoxid durchgeführt, wobei man gegenüber Mangandioxid eine etwas bessere Ausbeute erhält<sup>77</sup>. Ein weiterer Vorteil von Nickelperoxid ist die einfache Herstellung<sup>78</sup>.

Mit der terminalen Doppelbindung ist das Westfragment für eine HECK-Reaktion mit einem Vinylhalogenid geeignet. Allerdings konnte R. DEHN in ersten Studien mit einem Modellvinyljodid zeigen, dass diese Reaktion nur schlecht funktioniert, so dass als Alternative eine SUZUKI-Reaktion erwogen wurde. Die dazu benötigte Vinylborspezies konnte durch Kreuzmetathese erhalten werden<sup>79</sup>.

<sup>77</sup> D. L. Evans, D. K. Minster, U. Jordis, S. M. Hecht, A. L. Mazzu, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 497-501.

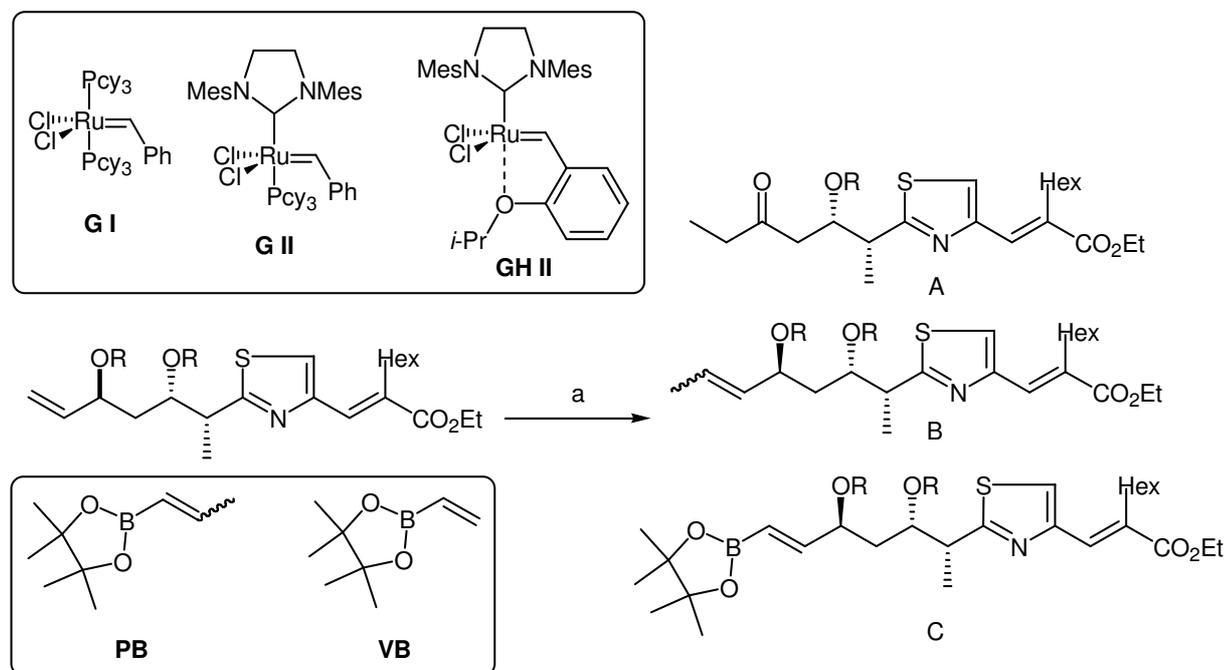
<sup>78</sup> K. Nakagawa, R. Konaka, T. Nakata, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1597-1601.

<sup>79</sup> P. Van de Weghe, P. Bissere, N. Blanchard, J. Eustache, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5078-5108.



**Scheme 56** Schutzgruppenmanipulationen am Westfragment; Bedingungen: a) TBAF, 74 %; b) 2,2-DMP, CSA, 82 %.

Hierzu wurden verschiedene Substrate untersucht: Bis-TBS-Ether **45**, Diol **110**, Acetonid **111** (Schema 56). Des Weiteren wurden Vinyl- und Propenylpinacolboronsäureester untersucht<sup>80,81</sup>. Als Katalysatoren kamen Grubbs I-, Grubbs II- und Grubbs-Hoveyda II-Katalysatoren zum Einsatz. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 11 zusammengefasst.



**Scheme 57** Kreuzmethatase zur Überführung in einen Vinylboronsäureester; Bedingungen: a) siehe Tabelle 11.

Bei der Reaktion mit dem Propenylpinacolboronsäureester kam es zum Methyltransfer als Nebenreaktion. Das freie Diol neigte zur Doppelbindungsmigration gefolgt von Keto-Enol-Tautomerie zum Ethylketon. Auch nach Zusatz von 2,6-Dichlorbenzochinon war diese Umlagerung nicht zu unterdrücken<sup>82</sup>. Die besten Resultate erhielt man bei Verwendung von

<sup>80</sup> H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58-71.

<sup>81</sup> C. Morril, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031-6034.

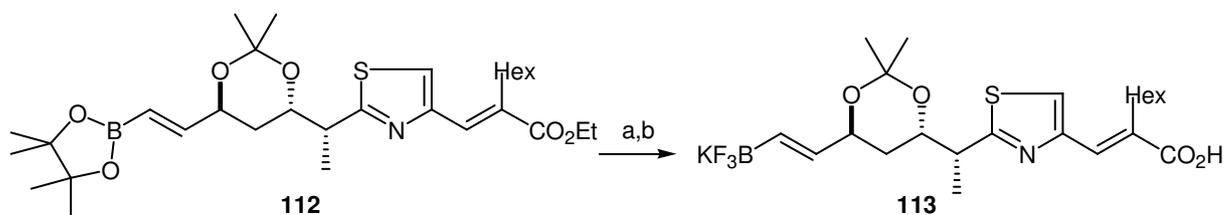
<sup>82</sup> S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.

Grubbs-I Katalysator und Vinylpinacolboronsäureester (Tabelle 11, Eintrag 6). Ein Problem dieser Reaktion war die Reinigung des Vinylboronsäureesters **112**. Das Ruthenium konnte nach Rühren mit DMSO bei der Säulenchromatographie abgetrennt werden<sup>83</sup>. Es war allerdings nicht möglich, das Dimer des Partners der Kreuzkupplung vollständig abzutrennen. Dies gelang lediglich durch eine zusätzliche Größenausschlusschromatographie (Sephadex LH-20, MeOH). Als einfacher erwies sich jedoch die weitere Umsetzung zur Carbonsäure. Dieses Vorgehen gestaltete die Synthese zum einen konvergenter, zum anderen war die Reinigung des Produkts danach wesentlich einfacher. Im Anschluss wurde der Pinacolboronsäureester in das Trifluorborat **113** überführt. Kaliumtrifluorborate wurden von MOLANDER als stabile Boronsäurevorläufer vorgeschlagen, im wässrigen System hydrolysiert das Fluorborat zur Boronsäure<sup>84</sup>.

**Tabelle 11** Kreuzmetathese zur Überführung in Vinylboronsäureester; CP = Kreuzmetathese Partner, Kat. Katalysator.

Eintrag	Substrat	CP	Kat.	Produkt
1	<b>45</b>	PB	G II	B (40 %), C (49 %)
2	<b>110</b>	PB	G II	A (80 %), C (12 %)
3	<b>111</b>	PB	G II	B (30 %), C (30 %)
4	<b>111</b>	VB	GH II	C (24 %)
5	<b>111</b>	PB	GI	B (35 %), C (61 %)
6	<b>111</b>	VB	GI	C (81 %)

Die Untersuchungen zur Verknüpfung der Fragmente werden in Kapitel 5.4 dargelegt.



**Schema 58** Modifizierungen am Westfragment; Bedingungen: a) 3M KOH, 75 %; b) KHF<sub>2</sub>, 94 %.

Für die zweite Kupplungsstrategie, die Sonogashira-Kupplung, musste das Olefin in ein Vinylhalogenid überführt werden. Hierfür wurde als Erstes die Überführung des Kaliumtrifluoroborats **113** ins Iodid versucht, jedoch ohne Erfolg<sup>85</sup>. Einen anderen Zugang stellt die Kreuzmethatese mit Triethoxyvinylsilan<sup>86</sup> gefolgt von Silicium-Iod-Austausch<sup>87</sup> dar.

<sup>83</sup> Y. M. Ahn, K. L. Yang, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1411-1413.

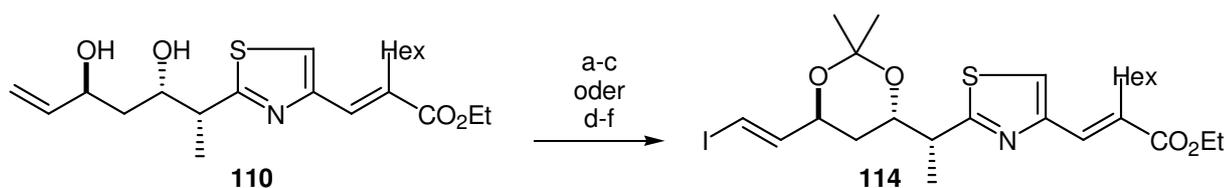
<sup>84</sup> a) G. A. Molander, L. A. Felix, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3950-3956; b) G. A. Molander, J. Ham, D. G. Seapy, *Tetrahedron* **2007**, 63, 768-775.

<sup>85</sup> G. W. Kabalka, A. R. Mereddy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1417-1419.

<sup>86</sup> M. J. Comin, D. A. Parrish, J. R. Deschamps, V. E. Marquez, *Org. Lett.* **2006**, 8, 705-708.

Diese Sequenz stellt eine attraktive Alternative zu Ozonolyse und TAKAI-Olefinierung dar, denn es kann auf stöchiometrische Mengen von Chrom verzichtet werden.

Dieser Ansatz konnte mit dem freien Diol **110** realisiert werden. Wie beschrieben verläuft die Kreuzmetathese in diesem Fall mit dem freien Diol **110** besser als mit dem geschützten Allylalkohol **111**<sup>86</sup>. Für die anschließende Überführung in das Iodid **114** mussten die Alkohole jedoch wieder als Acetonid geschützt werden, da sonst statt der Substitution durch Iod Desilylierung zum Olefin erfolgte.



**Schema 59** Überführung in das Vinylidiod; Bedingungen: a)  $(\text{EtO})_3\text{SiCH}=\text{CH}_2$ , G II (siehe Schema 57), 61 %; b) PPTS, 2,2-DMP, 72 %; c) i.  $\text{KHF}_2$ , ii.  $\text{I}_2$ , 96 %; d) CSA, 2,2-DMP, 82 %; e) G II (siehe Schema 57),  $(\text{EtO})_3\text{SiCH}=\text{CH}_2$ , 26 %; f) i.  $\text{KHF}_2$ , ii.  $\text{I}_2$ , 96 %.

Damit ist die Synthese des Westfragments abgeschlossen und es musste die Verknüpfung der Fragmente erfolgen.

## 5.4 Verknüpfung von Ost- und Westfragment

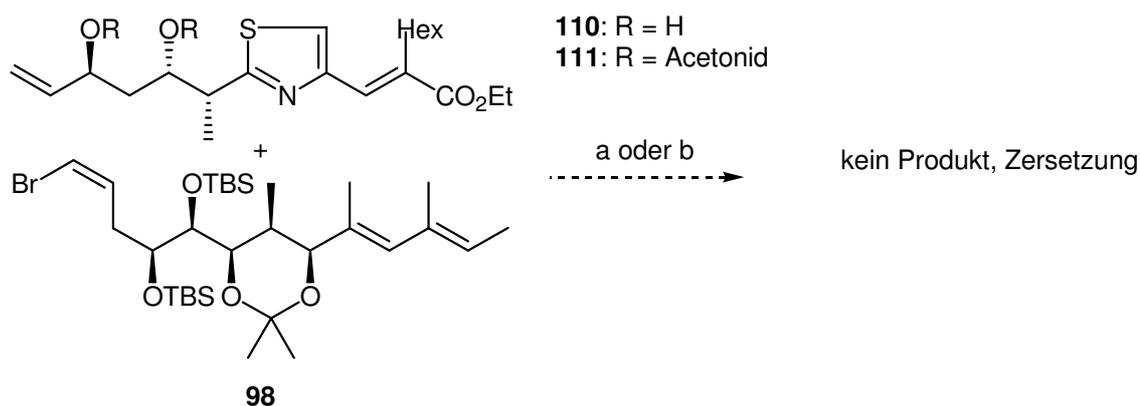
Im Folgenden wurden die verschiedenen Kupplungsstrategien für die in den Kapiteln 5.2 und 5.3 synthetisierten Verbindungen untersucht. Als C-C-Verknüpfungsreaktionen wurden die schon von DEHN in Ansätzen untersuchte HECK-Reaktion, sowie die SUZUKI-Reaktion und die SONOGASHIRA-Reaktion mit anschließender Reduktion des Enins gewählt. Jede dieser Routen hat die Bereitstellung der *seco*-Säure zum Ziel, die durch Makrolactonisierung und Entschützung in die Thuggacine überführt werden sollte.

### 5.4.1 HECK-Reaktion

Auf Grund der Ergebnisse aus den Vorarbeiten wurden der HECK-Reaktion keine großen Erfolgchancen eingeräumt. Dennoch wurde die Reaktion von Vinylbromid **98** mit zwei Substraten, Acetonid **111** und Diol **110**, erprobt<sup>88</sup>. Hierbei wurde statt Produktbildung nur Zersetzung beobachtet. Weitere Untersuchungen wurden deshalb nicht durchgeführt.

<sup>87</sup> K. Tamao, M. Akita, K. Maeda, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1100-1106.

<sup>88</sup> a) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, (Hrsg. F. Diederich, P.J. Stang) Wiley VCH, Weinheim **1998**; b) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2121-2124.



**Schema 60** HECK-Reaktion von Westfragment und **98**; Bedingungen: a) R, R = Acetonid, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMF, 80 °C->100 °C oder b) R, R = H, H, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, AgOAc, DMF, 70 °C.

### 5.4.2 SUZUKI-Reaktion

In der Literatur ist eine Vielzahl von Beispielen für die Anwendung der SUZUKI-Reaktion an fortgeschrittenen Syntheseintermediaten beschrieben<sup>89</sup>. Im Bereich der Vinyl-Vinyl-Kupplung sind die meisten Beispiele für die Verknüpfung von Boronsäuren mit Vinyliodiden zu finden, während für die Kupplung von Vinylbromiden kaum Beispiele bekannt sind. Pinacolboronsäureester sind auf Grund ihrer geringen Reaktivität ebenfalls nicht sehr verbreitet. Allerdings konnte MOLANDER die SUZUKI-Kupplung eines Kaliumtrifluoroborats mit einem Z-Vinylbromid in der formalen Totalsynthese von Oximidine II erfolgreich anwenden<sup>90</sup>. Als Katalysatoren werden meistens Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> verwendet. MOLANDER verwendet Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base; außerdem finden Thalliummethoxid bzw. Thalliumhydroxid besonders bei komplexen Substraten Anwendung<sup>91,92</sup>.

Für die Kupplung der Thuggacin-Fragmente wurden sowohl Pinacolboronsäureester, als auch Trifluoroborate eingesetzt. Die Boronsäuren wurden nicht gesondert synthetisiert, weil das Fluoroborat in MeCN:H<sub>2</sub>O (1:1) *in situ* schon unter neutralen Bedingungen hydrolysierte, so

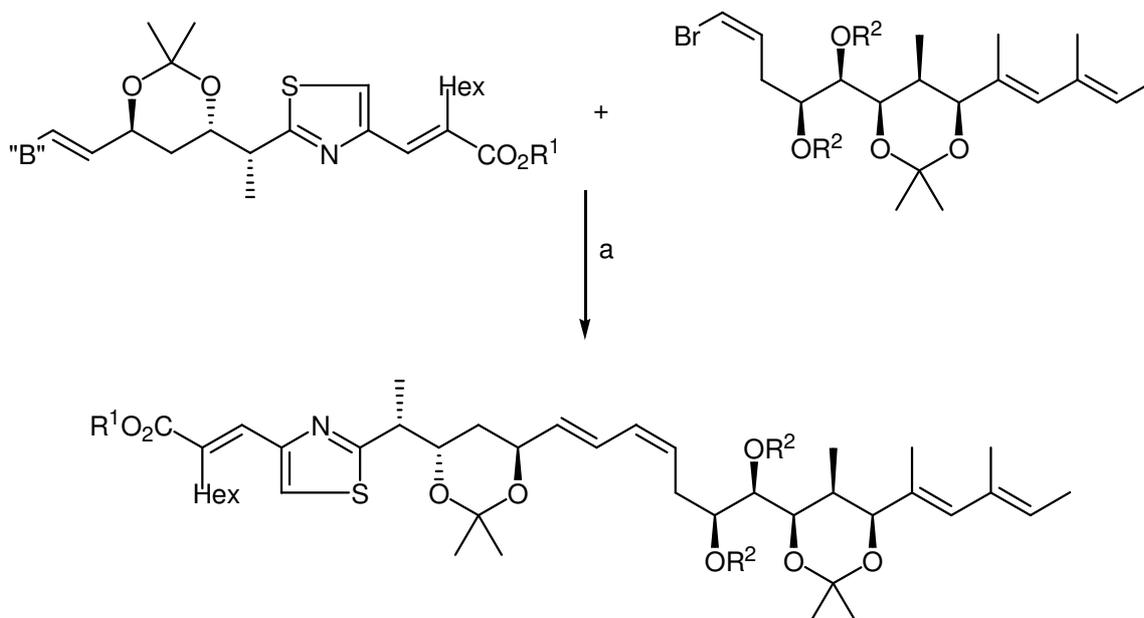
<sup>89</sup> K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

<sup>90</sup> G. A. Molander, F. Dehmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313-10318.

<sup>91</sup> R. W. Armstrong, J. -M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W. -H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525-7530.

<sup>92</sup> S. A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W.R. Roush, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691-2694.

dass mit einer ausreichend hohen Konzentration von freier Boronsäure zu rechnen war<sup>93</sup>. Bei der Reaktion von Vinylbromid **98** mit verschiedenen Borderivaten des Westfragments konnten keine synthetisch nutzbaren Ausbeuten erzielt werden, allerdings war das Produkt bei der Reaktion des Trifluorborats in Spuren vorhanden. Der Pinacolester reagierte nicht. Der Versuch, die Ausbeuten durch Verwendung von Thalliumbasen (TIOEt,  $Tl_2CO_3$ ) zu steigern, scheiterte.



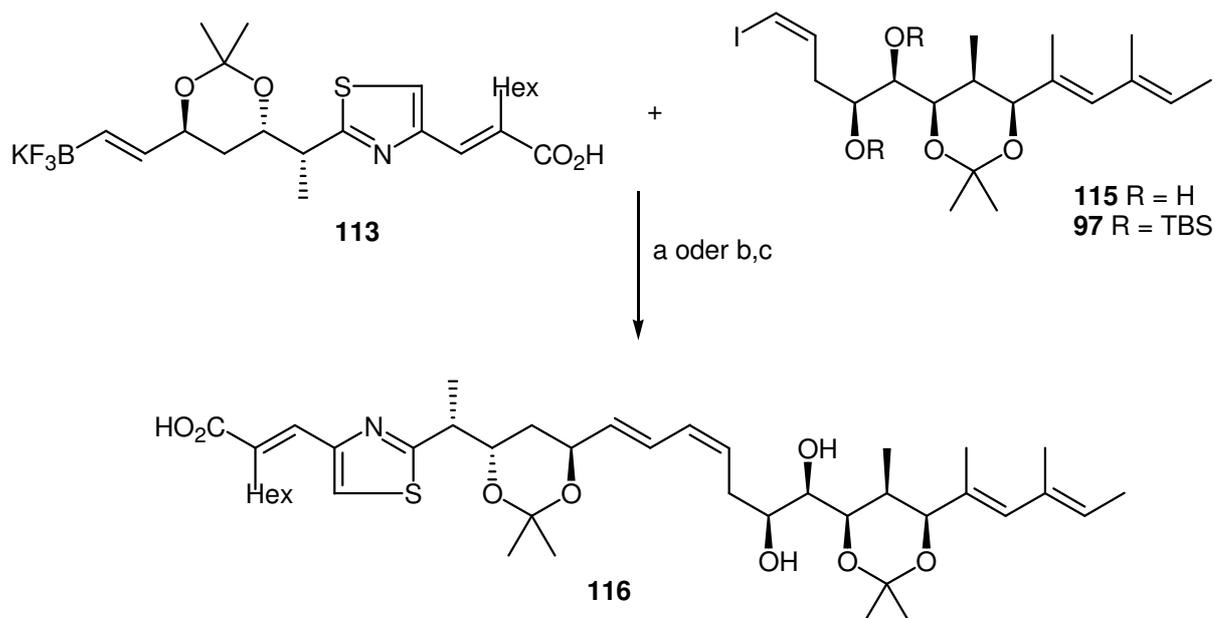
**Schema 61** SUZUKI-Reaktionen des Vinylbromids; Bedingungen: a) siehe Tabelle 12.

**Tabelle 12** Bedingungen zur SUZUKI-Reaktion gemäß Schema 61; die Ausbeute bezieht sich auf das Vinylbromid, da das Fluorborat im Überschuss eingesetzt wird.

Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	„B“	Base	Kat.	Ausbeute
1	Et	TBS	Pinacolboronat	TIOEt	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-
2	Et	H	Trifluorborat	Tl <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	-
3	Et	TBS	Trifluorborat	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	< 10 %
4	H	H	Trifluorborat	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	< 10 %

Da die SUZUKI-Reaktion mit dem Bromid keine befriedigenden Ausbeuten des Kupplungsproduktes lieferte, wurde im Anschluss das Iodid **97** untersucht. Wie in 5.2.7 beschrieben, konnte das Vinyljodid nicht von dem im Gemisch vorhandenen Vorläufer-Alkinyliodid **102** getrennt werden, so dass das Gemisch eingesetzt wurde.

<sup>93</sup> Eine Probe des Fluorborats wurde in H<sub>2</sub>O:MeCN gelöst und über 24 h wiederholt massenspektrometrisch untersucht. Schon nach einigen Stunden waren ca. 30 % des Edukts in Boronsäure hydrolysiert; nach 24 h lag kein Fluorborat mehr vor.



**Schema 62** SUZUKI-Reaktionen des Vinylidids; Bedingungen: a) R = H, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TIOEt, THF:H<sub>2</sub>O 3:1, < 10 %; b) R = TBS, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TIOEt, THF:H<sub>2</sub>O 3:1; 20 %, c) TBAF, 69 %.

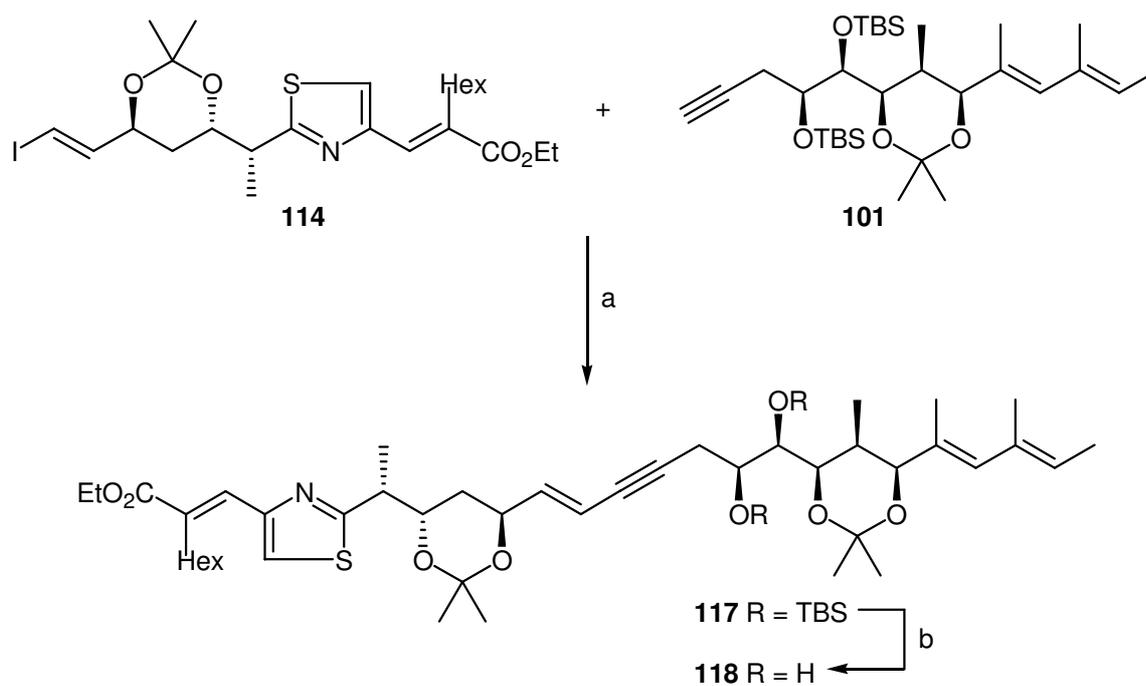
Die Reaktion lieferte eine etwas bessere Ausbeute als beim Vinylbromid. Allerdings waren die erreichten 20 % bezogen auf das Vinyljodid **97** nicht befriedigend. Auch der erforderliche große Überschuss des Fluorborats machte diese Reaktion uninteressant. Trotz der geringen Ausbeute wurde die Synthese zunächst fortgesetzt. Die Entfernung der TBS-Gruppen gelang unter Standardbedingungen (TBAF), so dass die *seco*-Säure **116** erstmals erfolgreich synthetisiert werden konnte.

### 5.4.3 SONOGASHIRA-Reaktion

Wie auch die SUZUKI-Reaktion wird die SONOGASHIRA-Reaktion seit vielen Jahren in Totalsynthesen angewandt<sup>89</sup>. Gegenüber den ursprünglichen Bedingungen mit einem Amin als Lösungsmittel<sup>94</sup> ist die Verwendung von Lösungsmitteln wie MeCN oder Benzol mit einem Amin als Reagenz ein wichtiger Fortschritt, der zu einem erweiterten Anwendungsspektrum führt. Für die SONOGASHIRA-Reaktion von Vinyljodid **114** und Alkin **101** wurden die Bedingungen von WIPFS Disorazol-C<sub>1</sub> Synthese übernommen, da auch hier relativ komplexe Substrate verknüpft wurden<sup>95</sup>.

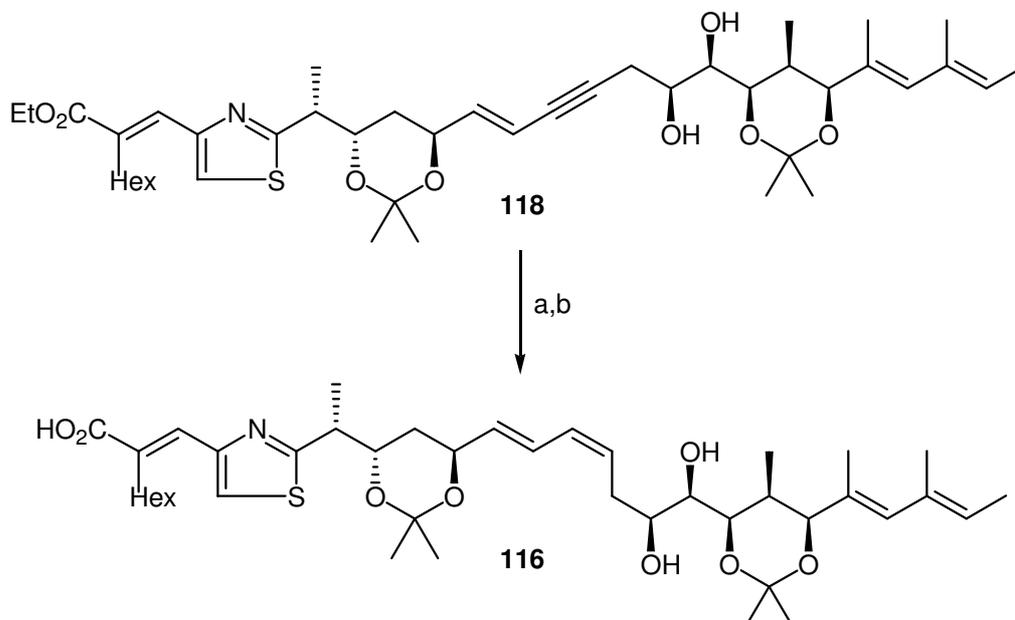
<sup>94</sup> K. Sonogashira in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, (Hrsg. F. Diederich, P.J. Stang) Wiley VCH, Weinheim **1998**.

<sup>95</sup> P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347.



**Schema 63** SONOGASHIRA-Reaktion zur Verknüpfung der Fragmente; Bedingungen: a)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN,  $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 75 %; b) TBAF, THF, 99 %.

Anschließend sollte das Enin zum *E,Z*-Dien reduziert werden. Die Hydrierung gelang jedoch weder mit Lindlar-Katalysator/Chinolin, noch mit  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4/\text{Chinolin}$ <sup>96</sup>. Daraufhin wurden die TBS-Gruppen entfernt und auf dieser Stufe nochmals verschiedene Reduktionsbedingungen untersucht.



**Schema 64** Reduktion des Enins zum *E,Z*-Dien; Bedingungen: a) siehe Tabelle 13; b) KOH, EtOH.

<sup>96</sup> G. Pattenden in *Comprehensive Organic Chemistry Vol. 1*, (Hrsg. D. Barton, W. D. Ollis) Pergamon Press, Oxford 1979.

In der katalytischen Semihydrierung war die Wahl der Reaktionsbedingungen von großer Bedeutung. Bei Verwendung von Lindlar-Katalysator in Verbindung mit Pyridin wurde das gewünschte Produkt bei 80 % Umsatz in 50 % Ausbeute gebildet. Bei weiterer Reaktion veränderte sich der Anteil des monoreduzierten Produkts nicht. Es wurde in der Bilanz das zweifachreduzierte Produkt aus dem Alkin gebildet. Andere Reduktionsprotokolle wie aktiviertes Zink führten zur Reduktion des Enins, allerdings kam es bei der langen Reaktionsdauer (mehrere Tage) zur teilweisen Epimerisierung an C20, möglicherweise über ein Allyl-Kation. Aus diesem Grund musste eine schnellere Reduktionsmethode gewählt werden.

**Tabelle 13** Reduktionsbedingungen für Schema 64; Verhältnis (Edukt : Mono : Di) = Verhältnis zwischen Edukt, Monoreduziertem Produkt und zweifach reduziertem Produkt.

Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Verhältnis (Edukt : Mono: Di)
1	Lindlar-Kat./H <sub>2</sub> , Chinolin	EtOAc	RT	1:0:0
2	Pd/BaSO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> , Chinolin	EtOAc	RT	1:0:0
3	Lindlar-Kat./H <sub>2</sub> , Chinolin	MeOH	0 °C	1:0:0
4	Pd/BaSO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> , Chinolin	MeOH	0 °C->RT	0:1:5
5	Lindlar-Kat./H <sub>2</sub>	MeOH	0 °C->RT	0:1:5
6	Zn/Cu/Ag <sup>97</sup>	MeOH:H <sub>2</sub> O	RT-> 40 °C	0:1:0, C20 Epimerisierung
7	Zn/KCN <sup>98</sup>	PrOH:H <sub>2</sub> O	RT-> 45 °C	0:1:0, C20 Epimerisierung
8	Lindlar-Kat./H <sub>2</sub> , Pyridin	EtOAc	RT	0.45:1:0.5

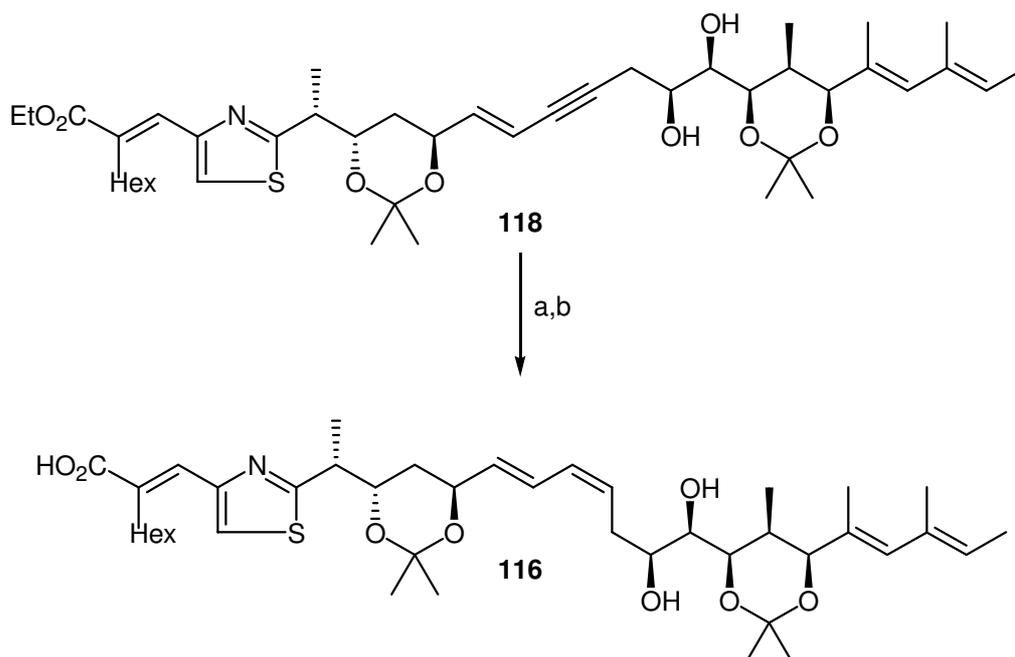
Das aus der Hydrierung erhaltene Gemisch aus Edukt, Enin und zweifach reduziertem Produkt war auch mittels HPLC nicht trennbar, daher wurde verseift. Das wiederum untrennbare Gemisch enthielt die *seco*-Säure zu etwa 50 % und konnte in Macrolactonisierungen eingesetzt werden.

Da die Hydrierung nur mit mäßiger Selektivität erfolgte, wurde die Reaktionssequenz so verändert, dass zuerst der Ester verseift und anschließend die Hydrierung durchgeführt wurde. Interessanterweise musste bei diesem Substrat ein anderes Pyridin/Katalysatorverhältnis gewählt werden als beim Ethylester. Unter den gleichen Bedingungen fand keine Reduktion statt. Erst bei Verdoppelung der Katalysatormenge erfolgte die Hydrierung, zudem stieg die Selektivität. Das Verhältnis von Edukt zu Produkt zu zweifach reduziertem Produkt betrug am Ende 0.36 : 1 : 0.43. Damit konnte der Anteil des monoreduzierten Produktes von ca. 50 %

<sup>97</sup> W. Boland, N. Schroer, C. Sieler, M. Feigel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1025-1040.

<sup>98</sup> F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen, B. Willhalm, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1016-1037.

auf 56 % angehoben werden. Das aus der Lindlar-Reduktion gewonnene Gemisch konnte auch hier nicht getrennt werden.



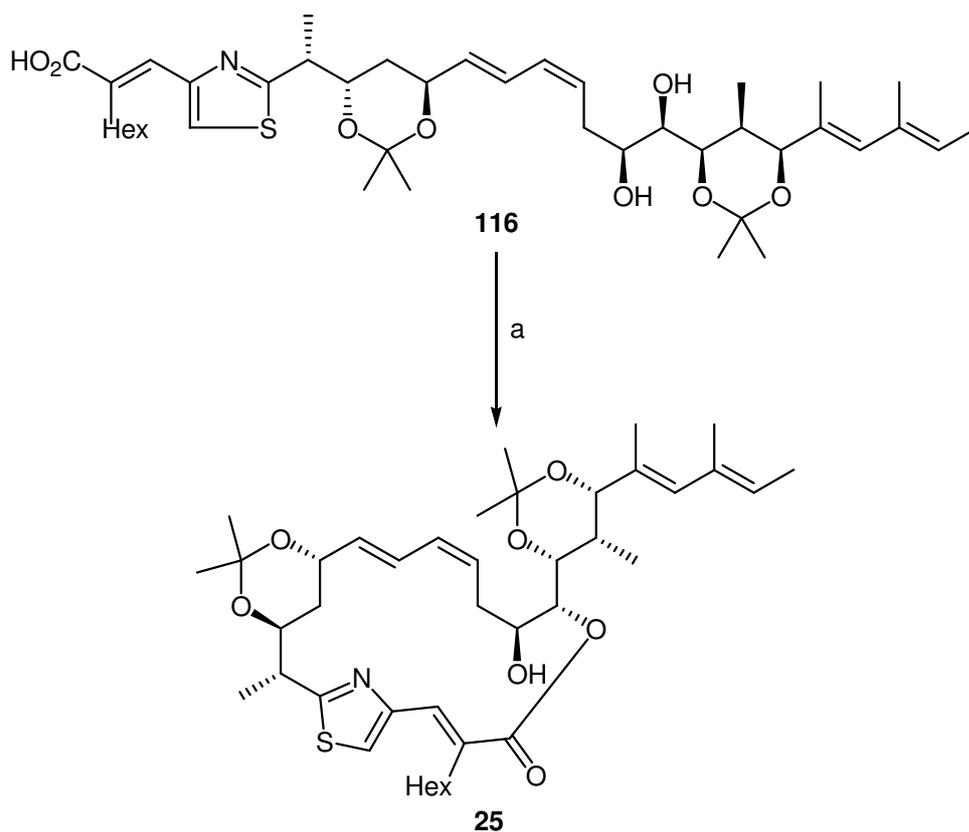
**Schema 65** Optimierte Synthese ausgehend vom Enin; Bedingungen: a) 3M KOH, 90 %; Lindlar-Kat., Py., 56 %.

Die auf drei verschiedenen Wegen erhaltenene *seco*-Säure sollte im Folgenden lactonisiert werden. Dafür wurden Makrolactonisierungen nach YAMAGUCHI<sup>99</sup> und SHIINA<sup>100</sup> untersucht<sup>101</sup>. Die Lactonisierung nach YAMAGUCHI war nicht erfolgreich. Bei der Verwendung von SHIINAS 2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid gelang die Cyclisierung zum Thuggacin B-Derivat bei 70 °C in 54 % Ausbeute (Schema 66). Bei Einsatz der Gemische aus den Hydrierungen läuft die Macrolactonisierung ebenfalls ab, im Anschluss lässt sich der gewünschte Makrocyclus per HPLC isolieren. Die Ausbeute liegt hier bei 42 %.

<sup>99</sup> J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.

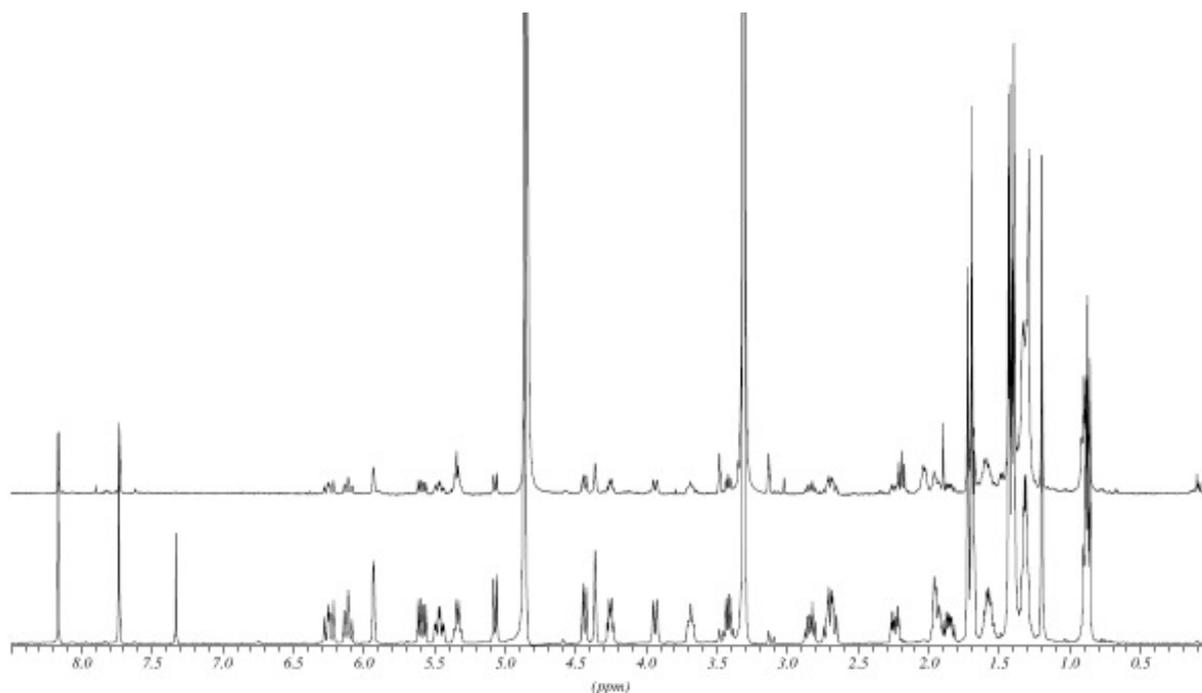
<sup>100</sup> a) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822-1830; b) D. Schweitzer, J. J. Kane, D. Strand, P. McMurry, M. Tenniswood, P. Helquist, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4619-4622.

<sup>101</sup> A. Parenty, X. Moreau, J. -M. Champagne, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911-939.



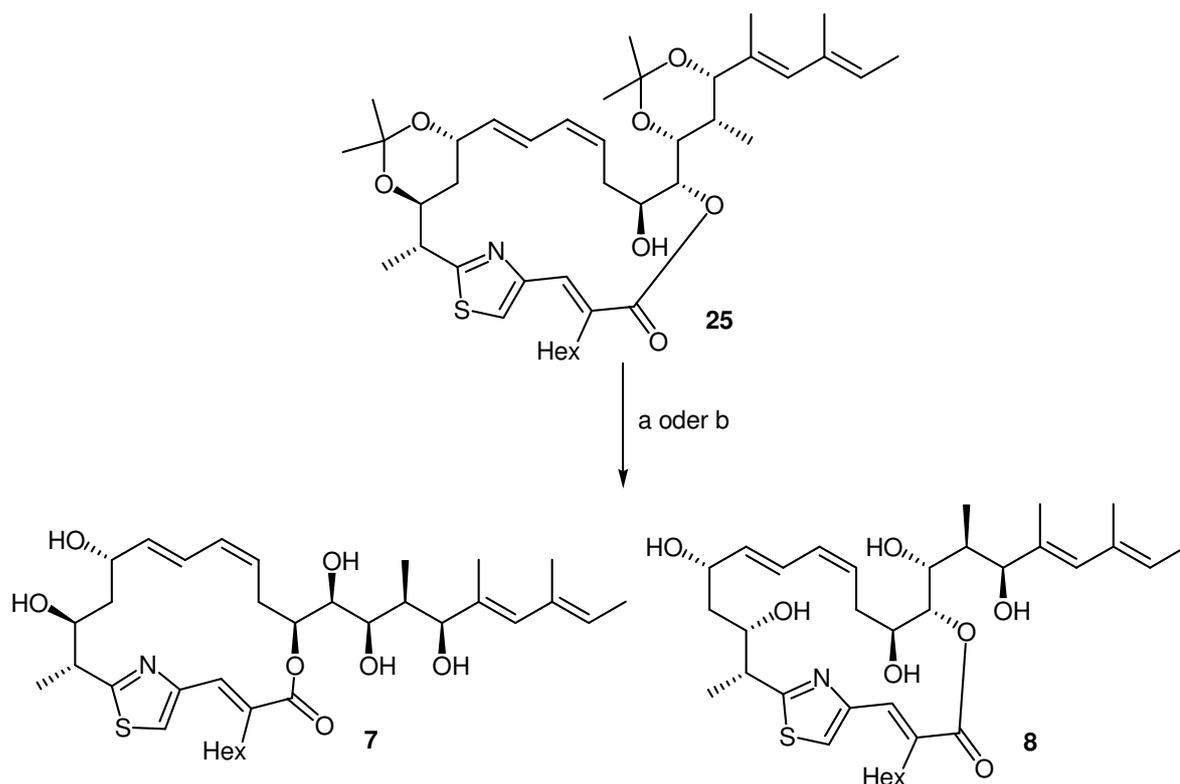
**Schema 66** Entschützung und Cyclisierung; Bedingungen: a) MS 4 Å, MNBA, DMAP, 0.2 mM in Toluol, 70 °C, 54 % (42 % bei Verwendung der Säure im Hydrierungsgemisch).

Das Produkt der Makrocyclisierung sollte identisch mit dem Nebenprodukt **25** der in Schema 6 beschriebenen Synthese der Mosher-Ester sein. Daher war es möglich durch Vergleich der NMR-Spektren die relative Konfiguration der Thuggacine zu bestätigen. Die  $^1\text{H-NMR}$  Spektren sind identisch, so dass die in Kapitel 4 beschriebene Struktur bestätigt werden konnte (Abbildung 22).



**Abbildung 22** <sup>1</sup>H-NMR Spektren von synthetischem (oben) und natürlichem (unten) Diacetonid **25** in MeOH d<sub>4</sub>.

Der letzte Schritt der Synthese wartete nochmals mit einer Hürde auf. Die Abspaltung der Acetonide gelang mit Dowex50 unter den gleichen Bedingungen wie bei den Mosher-Estern, jedoch kam es auch zur Eliminierung einer Alkoholfunktion. Vermutlich handelte es sich dabei um den Alkohol an C8. Die Eliminierung wurde lediglich massenspektrometrisch bestätigt. Die Position an C8 ist aus den Arbeiten von R. DEHN als säurelabil bekannt. Ein Grund für die jetzt nicht mehr ohne Nebenreaktionen ablaufende Acetalspaltung könnte in der Quelle oder dem Alter des Dowex50 liegen. Vermutlich weisen die Polymere aus verschiedenen Chargen unterschiedliche Reaktivitäten auf.



**Schema 67** Entschützung zum Thuggacin B **8**; Bedingungen: a) Dowex50, MeOH, 50 °C, 34 %; b) CSA, MeOH 38 % Thuggacin B, Thuggacin A **7** als Nebenprodukt.

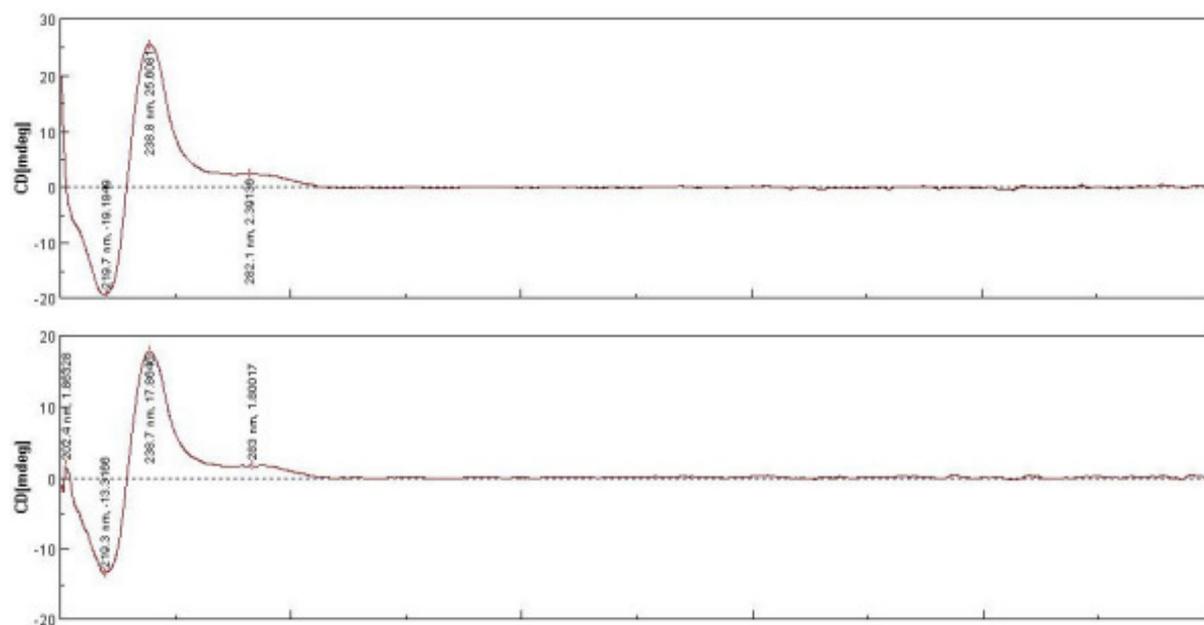
Da die Entschützung mit Dowex50 nicht befriedigend verlief, wurden andere Bedingungen untersucht. Bei Verwendung von Camphersulfonsäure in Methanol gelang die Abspaltung der Acetale bereits bei RT, jedoch war es wichtig, die Reaktion nach 30 bis 45 min abubrechen, da sich sonst bereits gebildetes Thuggacin B **8** zersetzte. Das bereits gebildete Thuggacin B **8** wurde per HPLC abgetrennt und das zurückbleibende Gemisch bestehend aus Edukt und einfach entschütztem Produkt wurde erneut für 30 min zur Reaktion gebracht. Nach vier Cyclen konnte Thuggacin B **8** in 38 % Ausbeute isoliert werden. Zusätzlich wurde auch Thuggacin A **7** isoliert, so dass die Ausbeute insgesamt noch etwas höher war. Bei ESI-UPLC-MS-Analyse stimmten die Retentionszeit und das Fragmentierungsmuster mit dem von Thuggacin A überein. Auf Grund der geringen Menge (< 100 mg), konnte kein NMR-Spektrum angefertigt werden, allerdings ist aus der Vorstufe kein anderes Produkt denkbar. Thuggacin A bildete sich vermutlich durch Acylwanderung, da die Thuggacine A **7**, B **8** und C **9** im Gleichgewicht stehen<sup>5</sup>.

Das synthetisch gewonnene Thuggacin B **8** wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Die NMR-Spektren des synthetischen Thuggacins stimmten in allen Aspekten mit denen einer Naturstoffprobe überein.

**Tabelle 14** NMR-Daten von Thuggacin B **8**; Kopplungen zu Hydroxyprotonen fallen beim Naturstoff-Spektrum weg, da die Daten nach dem H/D-Tausch angegeben sind<sup>6</sup>.

#	Isoliertes Thuggacin B <sup>5</sup> nach H/D-Tausch		Synthetisches Thuggacin	
	$\Delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\Delta^1\text{H}$ [ppm], m, J [Hz]	$\Delta^{13}\text{C}$ [ppm]	$\Delta^1\text{H}$ [ppm] m, J [Hz]
1	167.7, q	-	167.8	-
2	133.1, q	-	133.2	-
3	132.2, t	7.98, s	132.	7.98, s
4	149.7, q	-	149.7	-
5	119.3, t	7.73, s	119.4	7.75, s
6	170.2, q	-	170.2	-
7	44.3, t	3.30, dq, 6.2, 6.8	44.4	3.30 (unter H <sub>2</sub> O)
8	70.8, t	3.76, dt, 6.2, 4.9	70.8	3.78, p, 5.2
8-OH	-	4.87, d, 5.5	-	4.87, d, 5.2
9	39.2, s	1.68, m	unter	1.60-1.70, m
		1.62, m	DMSO	1.60-1.70, m
10	66.3, t	3.69, m (unter H <sub>2</sub> O)	66.3	3.70, m
10-OH	-	4.61, d, 5.6	-	4.60, d, 4.2
11	138.6, t	5.63, dd, 5.5, 15.3	138.6	5.65, dd, 5.4, 15.2
12	123.5, t	6.10, dd, 11.1, 15.3	123.6	6.14, dd, 10.9, 15.5
13	129.6, t	5.96, dd, 11.1, 11.1	129.7	5.97, t, 11.0
14	128.9, t	5.43, dt, 5.5, 10.3	129.0	5.43, dt, 5.6, 10.0
15	31.8, s	2.47, dt, 14.3, 10.4	31.9	(unter DMSO)
		1.93, ddt, 14.3, 5.6, 1.9		1.90-2.00 m
16	70.0, t	3.71, dt, 11.0, 2.2	70.0	3.70, m
16-OH	-	5.03, d, 6.1	-	5.01, d, 6.0
17	77.9, t	4.92, dd, 6.6, 2.5	78.0	4.94, dd, 2.5, 6.6
18	70.1, t	3.85, dd, 3.4, 6.8	70.1	3.88, ddd, 3.4, 5.6, 6.2
18-OH	-	4.47, d, 5.5	-	4.45, d, 5.4
19	37.1, t	1.82, ddq, 3.4, 7.2, 6.8	37.1	1.90, m
20	77.9, t	3.92, d, 7.2	78.0	3.93, dd, 6.8, 4.2
20-OH	-	4.62, d, 5	-	4.60, d, 4.2
21	136.2, q	-	136.2	-
22	128.9, t	5.82, s	129.0	5.82, s
23	133.1, q	-	133.2	-
24	123.3, t	5.35, tq, 1.1, 6.7	123.4	5.35, tq, 1.1, 7.0
25	13.5, p	1.62, d, 6.8	13.6	1.64, d, 7.0
26	27.6, s	2.66, ddd, 6.6, 8.8, 12.9	27.6	2.68, ddd, 6.6, 8.8, 12.9
		2.52, m (unter DMSO)		2.52, ddm, 6.5, 8.5
27	28.7, s	1.34, m	28.6	1.35, m
28	27.6, s	1.46 m	27.7	1.50, m
29	31.1, s	1.24 m	31.2	1.25, m
30	22.0, s	1.24, m	22.0	1.25, m
31	13.9, p	0.82, t, 7.2	14.0	0.85, t, 6.9
7-Me	17.9, p	1.31, d, 6.8	17.9	1.34, d, 7.0
19-Me	8.6, p	0.87, d, 6.8	8.7	0.89, d, 6.8
21-Me	13.6, p	1.64, s	13.6	1.66, s
23-Me	16.7, p	1.69, s	16.8	1.71, s





**Abbildung 24** CD-Spektren von isoliertem Thuggacin B (oben) und synthetischem Thuggacin B (unten).

Durch die erfolgreiche Synthese von Thuggacin B **8** und die beobachtete Umlagerung in die Thuggacine A **7** und C **9** ist es gelungen, einen synthetischen Zugang zu diesen drei miteinander im Gleichgewicht stehenden Naturstoffen zu schaffen.

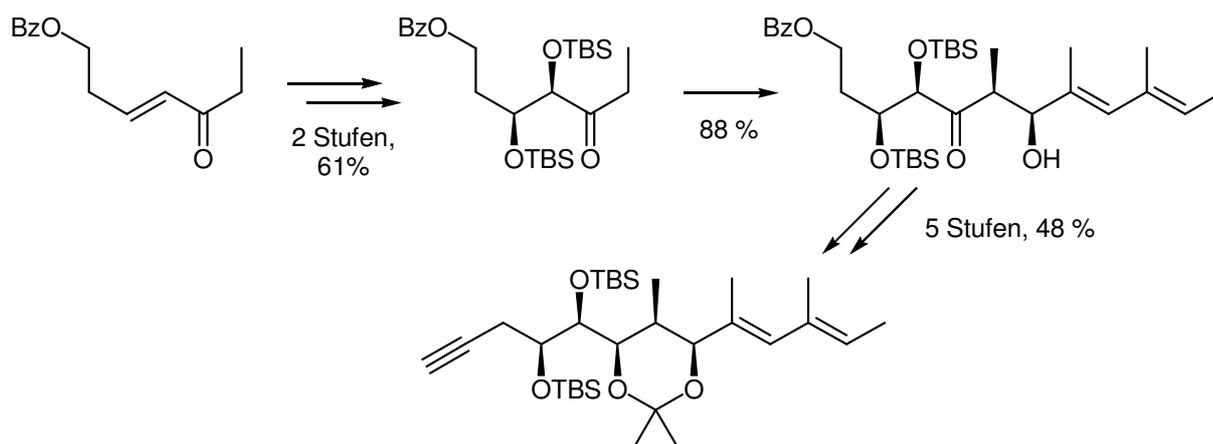
## 6 Zusammenfassung und Ausblick

### 6.1 Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit ist es gelungen, die relative und absolute Konfiguration aller stereogener Zentren der Thuggacine A-C zu bestimmen. Dabei wurden verschiedene Methoden eingesetzt. Die Bildung von Acetoniden lieferte die per NMR-Spektroskopie bestimmte relative Konfiguration der verschiedenen Stereodomänen. Durch Mosher-Esteranalyse konnte die absolute Konfiguration des Stereozentrums an C17 zugewiesen werden. Die abschließende Bestimmung der vollständigen Konfiguration konnte durch NMR-Studien an einem vereinfachten Macrocyclus in Kombination mit Molekülmodellrechnungen erreicht werden. Der so gewonnene Strukturvorschlag konnte durch bioinformatische Analyse der Ketoreduktasedomänen bestätigt werden.

Die Gesamtheit dieser Arbeiten war die Grundlage für die erfolgreiche Totalsynthese von Thuggacin B. Durch die beobachtete Umlagerung in Thuggacin A und C liefert die vorgestellte Synthese einen Zugang allen drei Thuggacinen. Auf Basis der in der Retrosynthese vorgestellten Hauptschnitte wurden Synthesen für diese beiden Fragmente, sowie eine erfolgreiche Verknüpfung und anschließende Entschützung zum Thuggacin B und A erreicht.

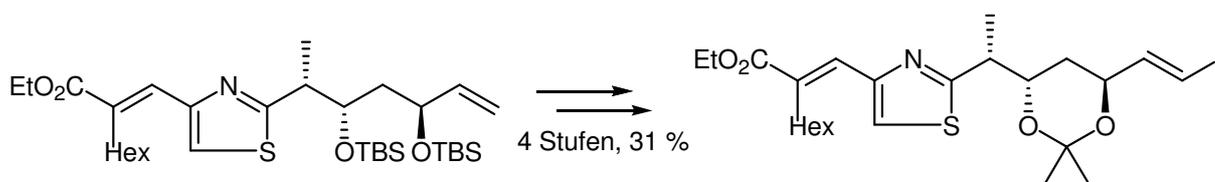
Schlüsselschritte in der Synthese des Ostfragments waren die asymmetrische Dihydroxylierung, aus der durch Substratkontrolle alle weiteren Stereozentren des Fragmentes synthetisiert wurden und die Aldolreaktion. Insbesondere die *syn*-Aldolreaktion stellte hierbei eine große Herausforderung dar, da es keine Präzedenzfälle für die gewünschte Stereoinduktion gab. Erschwerend kam die geringe Rektivität der beiden Aldolpartner hinzu. Die abschließende Funktionalisierung als *Z*-Vinylhalogenid gelang, jedoch im Falle des Iodids nur mit mäßiger Selektivität. Den erfolgreichsten Zugang zu Thuggacin B lieferte die Synthese über das Alkin.



**Schema 68** Schlüsselverbindungen in der Synthese des Ostfragments.

Für die Synthese des Westfragmentes gab es bereits weitgehende Vorarbeiten. Das Hauptaugenmerk lag hier also auf einer Steigerung der Effektivität bei der Fragmentsynthese wobei zwei Routen verfolgt wurden. Bei der Serin-Route ergaben sich grundlegende Probleme, da unter basischen Bedingungen die ungewünschte Michael-Additionen auf die C2,C3 Doppelbindung erfolgte.

Bei der von Cystein ausgehenden Route konnte die problematische Boc-Entschützung durch die Verwendung von TMSOTf/2,6-Lutidin erfolgreich im großen Maßstab durchgeführt werden. Bei der Cyclisierung zum Thiazolin konnte eine dramatische Verbesserung der Ausbeute durch Verwendung eines weiterentwickelten Katalysators erreicht werden. Diese beiden Verbesserungen machten die vom Cystein ausgehende Synthese zu einer robusten und skalierbaren Route, die die erfolgreiche Totalsynthese ermöglichte. Ein weiterer Schwerpunkt der synthetischen Arbeiten lag in der Endfunktionalisierung, d. h. der Transformation des terminalen Olefins in eine Vinylborspezies oder ein Vinyljodid. Die Schlüsselschritte für beide Transformationen waren jeweils gekreuzte Olefinmetathesen. Mit dem Vinylpinacolboronsäureester gelang diese Reaktion unter Verwendung des Grubbs I Katalysators. Die etwas ungewöhnliche Kreuzmetathese mit Vinyltriethoxysilan war die Grundlage für die Anwendung einer wenig beachteten Methode von KUMADA, bei der *E*-Vinylsilane selektiv in ein *E*- oder *Z*-Vinylhalogenid überführt werden können<sup>87</sup>. Diese Sequenz stellt somit eine Alternative zu der klassischen Ozonolyse gefolgt von TAKAI-Olefinierung dar.



**Schema 69** Funktionalisierung des Westfragments als Vinylidiod.

Die Kupplung der Bausteine gelang auf zwei Wegen, sowohl eine Suzuki- als auch eine Sonogashira-Reaktion führten zum Erfolg, wobei die Sonogashira-Reaktion schon bei stöchiometrischem Einsatz der Kupplungspartner gute Ausbeuten lieferte. Die Lactonisierung konnte durch Aktivierung der Säure als gemischtes Anhydrid erreicht werden. Einige Anstrengungen waren erforderlich, um die Spaltung der Acetale erfolgreich durchzuführen. Dies konnte letztendlich durch wiederholte Reaktion mit Camphersulfonsäure in Methanol erreicht werden.

Die Synthese von Thuggacin B konnte ausgehend von Acrolein, Boc-Cys-(STr)-OH, und Aldehyd **93** in insgesamt 36 Stufen (23 lineare Stufen ausgehend von Acrolein) in einer Gesamtausbeute von 0.6 % durchgeführt werden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 80 % pro Stufe.

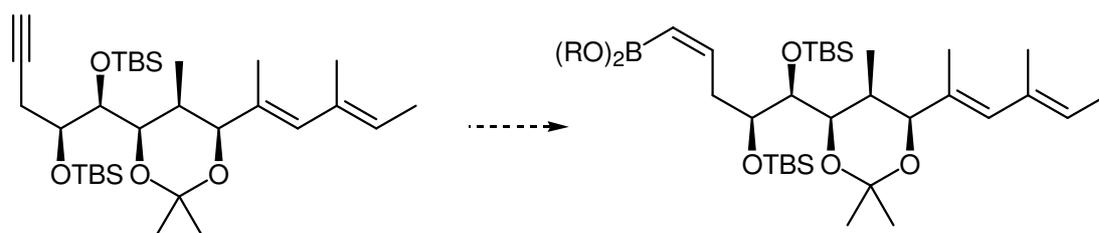
## 6.2 Ausblick

Die Synthesen der beiden Fragmente sind bereits gut ausgearbeitet. Lediglich die Funktionalisierung des Westfragmentes zum Vinylidiod könnte durch Anpassung der Reaktionsbedingungen noch etwas effektiver gestaltet werden.

Bei der Synthese über die Sonogashira-Kupplung ist die Lindlar-Reduktion problematisch. Eine systematische Untersuchung von Katalysatorgiften und Lösungsmitteln könnte hier möglicherweise noch Verbesserungen bringen. Auch für die Lactonisierung ist eine Reihe von Methoden bekannt, die zu verbesserten Ausbeuten führen könnten.

Eine weitere Option für die Kupplung der Fragmente wäre eine Suzuki-Reaktion unter Verwendung des Vinylidiods **114** mit einem Z-Vinylboronsäureester. Dieser wäre durch Rhodium-katalysierte *trans*-Hydroborierung des Alkins **101** zugänglich<sup>102</sup>. Ein Vorteil dieses Ansatzes läge in einer möglicherweise höheren Selektivität beim Aufbau des Z-Olefins.

<sup>102</sup> a) T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991; b) Y. K. Reddy, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969-971.

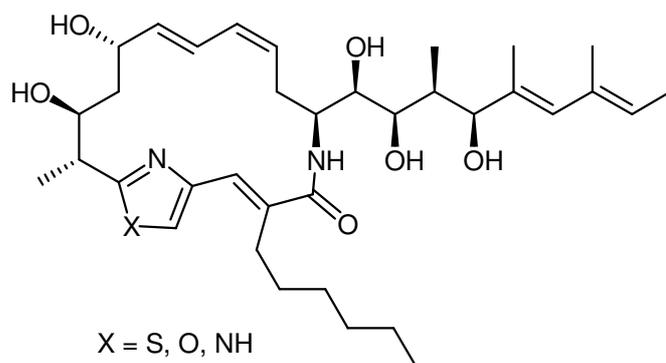


**Schema 70** Alternativ funktionalisiertes Ostfragment.

Alle diese Modifikationen stellen keine grundsätzlich neuen Synthesestrategien dar. Es handelt sich um kleinere Modifizierungen, die mit geringem Aufwand an bekannten Intermediaten durchgeführt werden könnten.

Außerdem ist mit der erfolgreichen Synthese der Weg für die Synthese von Derivaten bereitet. Gerade im Hinblick auf die biologische Aktivität ist dies von Bedeutung, da die Synthese von Derivaten Voraussetzung für die detaillierte Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ist.

Naheliegender wäre hier z. B. die Ersetzung des Lactons gegen ein Lactam, da dies auch gleichzeitig das Gleichgewicht der Lactone aufheben würde. Man könnte es als eine definierte Verbindung untersuchen. Andere Ansätze sind die Substitution des Thiazols durch andere Heteroaromaten und Vereinfachung der Struktur durch das Entfernen von Substituenten.



**Abbildung 25** Mögliche Derivate von Thuggacin A.

Möglicherweise kann durch die Derivatisierung eine Aktivitätssteigerung erreicht werden. Ein weiterer Aspekt wäre z. B. die Inkorporierung eines Fluoreszenz-Labels, das bei der Identifizierung der biologischen Targets Bedeutung haben könnte.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien werden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen werden bei 80 °C getrocknet und mit Inertgas gespült. Zum Trocknen in der Aufarbeitung werden wasserfreies Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat verwendet. Bei wässrigen Lösungen handelt es sich um gesättigte Lösungen, sofern nicht anders angegeben.

#### 7.1.1 Säulenchromatographie

Säulenchromatographie wird mit Kieselgel der Firma Fluka (Korngröße 40-63 µm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Das verwendete Solvens ist jeweils angegeben.

#### 7.1.2 Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie wird mit DC Aluminiumfolien Kieselgel 60 der Firma Merck durchgeführt. Die Indikation erfolgt mit Hilfe einer UV Lampe ( $\lambda = 254$  nm) und Kaliumpermanganat, Anisaldehyd, oder 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) Tauchreagenzien mit anschließender Wärmebehandlung.

#### 7.1.3 HPLC

HPLC-Reinigung wird an einer HPLC-Anlage der Firma Merck Hitachi (Pumpe L-7150, Interface D-7000, Diode Array Detector L-7450) durchgeführt. Es wird eine semipräparative Säule (LiChrospher Repasil-Pur Select B, 10 µm, 250 mm x 8 mm) eingesetzt. Die verwendeten Lösungsmittel werden von der Firma Acros bezogen und vor Gebrauch im Ultraschallbad entgast.

#### 7.1.4 NMR-Spektroskopie

$^1\text{H}$ -NMR Spektren werden an den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal<sup>103</sup>. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstante  $J$  in Hz. Für die Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, p = pseudo, br = breit.

---

<sup>103</sup> H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

$^{13}\text{C}$ -NMR Spektren werden an den Geräten DPX-200, DPX-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal<sup>103</sup>. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm. Für den Substitutionsgrad werden folgende Abkürzungen verwendet: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär.

Die Nummerierung der Kohlenstoffe und Wasserstoffe bei den NMR-Daten folgt der Nummerierung im Thuggacin von klein nach groß. Das Kohlenstoffatom mit der niedrigsten Nummer im Thuggacin ist C1, dessen Wasserstoffatom ist 1-H.

### 7.1.5 Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) werden mit einem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Alternativ wird ein Micromass Q-TOF in Verbindung mit einer Waters Aquity Ultraperformance LC Anlage verwendet. Die Ionisierung erfolgt durch ESI oder APCI. Angegeben sind berechnete Masse und gefundene Masse.

### 7.1.6 Drehwerte

Die Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Die Drehwerte wurden bei 20 °C und einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium-D-Linie) bestimmt. Die verwendete Quarzglaszelle hatte eine Länge von 10 cm. Die Konzentrationen  $c$  ist in  $[\text{g}\cdot 100 \text{ ml}^{-1}]$  und die Drehwerte  $\alpha$  in  $[\text{° ml}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}]$  angegeben.

### 7.1.7 Circular dichroismus-Spektren

CD-Spektren werden an einem Jasco J-500 Spektrometer bei RT in Methanol aufgenommen. Die Küvette hat eine Länge von 1 cm. Die molaren Elliptizitäten sind in  $[10^{-1} \text{° cm}^2 \text{ mol}^{-1}]$  angegeben. Die Scan-Rate beträgt 50 nm/min, die Antwortzeit 2 s.

### 7.1.8 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel werden entweder nach Standardvorschriften getrocknet und destilliert<sup>104</sup> oder es werden wasserfreie Lösungsmittel der Firmen Fluka oder Acros verwendet. Alle

---

<sup>104</sup> W.L.F. Armarego, D.D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed., Butterworth and Heinemann, Oxford 1996.

Reagenzien, deren Herstellung nicht angegeben ist, stammen von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka und ABCR.

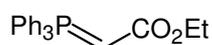
## 7.2 Darstellung der Verbindungen

### 7.2.1 Bekannte Reagenzien und Ausgangssubstanzen

#### Phosphatpuffer pH 7

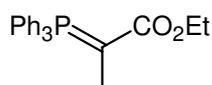
102.5 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.75 mol) und 152.4 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (1.07 mol) werden in 1 l Wasser gelöst. Dieses Konzentrat wird vor Gebrauch 1:10 verdünnt.

#### (Triphenylphosphanyliden)-essigsäureethylester **119**



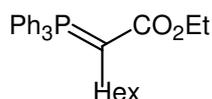
Ylen **119** wird aus Bromessigsäureethylester und Triphenylphosphan hergestellt. Benzol wird gegen Toluol ausgetauscht<sup>105</sup>.

#### 2-(Triphenylphosphanyliden)-propionsäureethylester **67**



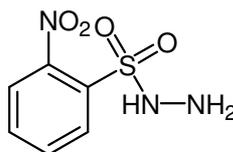
Ylen **67** wird aus 2-Brompropionsäureethylester und Triphenylphosphan hergestellt. Benzol wird gegen Toluol ausgetauscht<sup>105</sup>.

#### 2-(Triphenylphosphanyliden)-octansäureethylester **36**



Ylen **36** wird wie bei DEHN beschrieben aus 2-Bromoctansäureethylester und Triphenylphosphan hergestellt<sup>23</sup>.

#### 2-Nitrobenzolsulfonhydrazid (NBSH) **120**

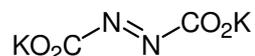


Das Sulfonhydrazid wird aus 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid und Hydrazin hergestellt<sup>106</sup>.

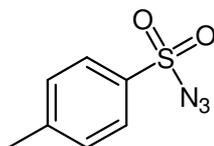
<sup>105</sup> H.J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1198-1207.

**Nickelperoxid**

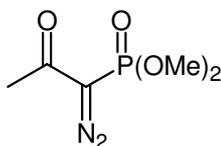
Nickelperoxid wird durch Umsetzen von  $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  mit NaOCl-Lösung hergestellt<sup>78</sup>.

**Kaliumazadicarboxylat 121**

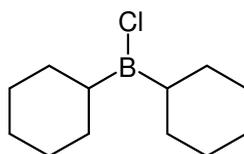
Kaliumazadicarboxylat **121** wird durch Umsetzung von Azadicarbamid mit 40 %iger KOH hergestellt<sup>107</sup>.

**4-Methylbenzolsulfonylazid 122**

Tosylazid wird durch Reaktion von Tosylchlorid mit Natriumazid hergestellt<sup>108</sup>.

**(1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonsäuredimethylester (Bestmann-Reagenz) 123**

Bestmann-Reagenz wird durch Umsetzen von 2-Oxo-propylphosphonsäuredimethylester mit Tosylazid hergestellt<sup>108</sup>.

**Dicyclohexylborchlorid ( $\text{cy}_2\text{BCl}$ ) 124**

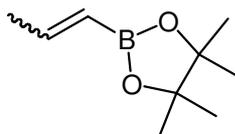
Dicyclohexylborchlorid wird durch Hydroborierung von Cyclohexen mit Monochlorboran-Dimethylsulfidkomplex hergestellt<sup>109</sup>.

<sup>106</sup> A.G. Meyers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7507.

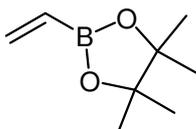
<sup>107</sup> R.K. Dieter, N. Chen, R.T. Watson, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3221-3230.

<sup>108</sup> U. Janssen, *Dissertation*, Hannover **2006**.

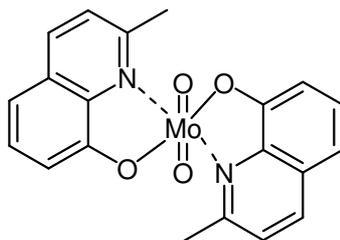
<sup>109</sup> I. Paterson, T. Temal-Laib, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2473-2476.

**4,4,5,5-Tetramethyl-2-propenyl-[1,3,2]dioxaborolan (PB) 125**

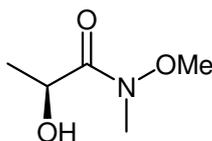
Propenylpinacolboronsäureester wird wie bei JÖGE beschrieben aus Propenylmagnesiumbromid und Trimethylborat hergestellt<sup>24</sup>.

**4,4,5,5-Tetramethyl-2-vinyl-[1,3,2]dioxaborolan (VB) 126**

Vinylpinacolboronsäureester wird analog zu Propenylpinacolboronsäureester aus Vinylmagnesiumbromid hergestellt<sup>24</sup>.

**Molybdän-Katalysator 109**

Katalysator **109** wird durch Ligandenaustausch aus  $\text{MoO}_2\text{acac}_2$  hergestellt<sup>74</sup>.

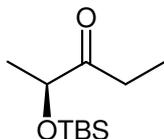
**2-Hydroxy-N-methoxy-N-methyl-propionamid 127**

Ethyl-S-lactat (2.0 g, 16.9 mmol, 1 Äq) und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (4.1 g, 42 mmol, 2.5 Äq) werden in THF (50ml) gelöst. Bei -20 °C wird über 20 min Isopropylmagnesiumchlorid (2M in THF, 42 ml, 84 mmol, 5 Äq) zugetropft und über 1 h auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung beendet und dreimal mit Essigester extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 1:1) ergibt Weinreb-Amid **127** (1.85 g, 14 mmol, 82.8 %) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}}$  1.36 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 3-H), 3.24 (3H, s, NMe), 3.34 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, 2-OH), 3.71 (3H, s, OMe) 4.48 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 2-H).

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>110</sup>.

### 2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentan-3-on **70**

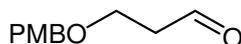


Weinreb-Amid **127** (1.85 g, 14.0 mmol, 1 Äq) wird in THF (100 ml) gelöst, bei 0 °C mit Ethylmagnesiumbromid (3M in Et<sub>2</sub>O, 14 ml, 3 Äq) versetzt auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet, mit Diethylether extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. THF (80 ml), Imidazol (1.89 g, 27.8 mmol, 2 Äq), DMAP (171 mg, 1.40 mmol, 0.1 Äq) und TBSCl (3.46 g, 20.85 mmol, 1.5 Äq) werden zugegeben und die Lösung wird 2 d gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet, mit Diethylether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE 50:1) ergibt TBS-Ether **70** (927 mg, 4.3 mmol, 31 %).

$[\alpha]_D^{20} = -10.9$  (c = 0.6 CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR: (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ<sub>H</sub> 0.07 (s, 6H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.03 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, 5-H) 1.27 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 1-H), 2.54 (1H, dq, *J* = 18.6 Hz, 7.3 Hz, 4-H<sub>a</sub>), 2.66 (1H, dq, *J* = 18.6 Hz, 7.3 Hz, 4-H<sub>b</sub>), 4.15 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, 2-H) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>111</sup>.

### 3-(4-Methoxy-benzyloxy)-propionaldehyd **128**



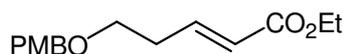
Aldehyd **128** wird durch Michael-Addition von Anisalkohol an Acrolein dargestellt<sup>44</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.60-1.72 (2H, m, 2-H), 2.72, d, *J* = 1.8, 6.0 Hz, 3-H), 3.82 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, 1-H), 3.85 (3H, s, PMB), 4.50 (2H, s, PMB) 6.88-6.99 (2H, m, PMB), 7.24-7.37 (2H, m, PMB) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>44</sup>.

<sup>110</sup> I. Paterson, D.J. Wallace, C.J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639-652.

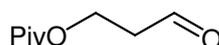
<sup>111</sup> S.E. Denmark, S.M. Pham, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2201-2204.

**5-(4-Methoxy-benzyloxy)-pent-2-ensäureethylester 129**

Ester **129** wird durch Wittig-Reaktion von Aldehyd **128** und Ylen **119** hergestellt (*E:Z* = 14:1, quant.)<sup>112</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.31 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, Et), 2.52 (2H, ddt, *J* = 1.5, 6.7, 6.5, 2-H), 3.48 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, 1-H), 3.83 (3H, s, PMB), 4.21 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, Et), 4.48 (2H, s, PMB), 5.91 (1H, dt, *J* = 15.6, 1.5 Hz, 4-H), 6.88 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, PMB), 6.97 (1H, dt, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 3-H), 7.24 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, PMB) ppm.

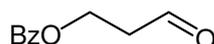
Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>112</sup>.

**Pivalinsäure-3-oxo-propylester 91**

Aldehyd **91** wird durch Addition von Pivalinsäure an Acrolein dargestellt.<sup>113</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.17 (9H, s, Piv), 2.75 (2H, dt, *J* = 1.6, 6.1 Hz, 2-H), 4.40 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, 1-H), 9.78 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, 3-H) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>114</sup>.

**Benzoessäure-3-oxo-propylester 93**

Aldehyd **93** wird durch Addition von Benzoessäure an Acrolein dargestellt<sup>55</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 2.91 (2H, dt, *J* = 1.4, 6.1 Hz, 2-H), 4.67 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, 1-H), 7.41-7.58 (3H, m, Bz), 7.97-8.05 (2H, m, Bz), 9.87 (1H, t, *J* = 1.4 Hz 3-H) ppm.

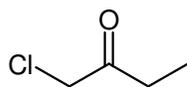
Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.<sup>115</sup>

<sup>112</sup> T. K. Chakraborty, S. Purkait, S. Das, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9127-9135.

<sup>113</sup> R. G. Hofstraat, J. Lange, H. W. Scheeren, R. J. F. Nivard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1988**, 2315-2322.

<sup>114</sup> W. R. Judd, S. Ban, J. Aube, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13736-13741.

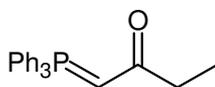
<sup>115</sup> I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413-9436.

**1-Chlor-butan-2-on 130**

DMSO (25 ml, 350 mmol, 3.5 Äq) gelöst in DCM (600 ml), wird bei -60 °C mit Oxalylchlorid (32 ml, 350 mmol, 3.5 Äq versetzt) und 15 min gerührt. Eine Lösung von Butenoxid **92** (8.7 ml, 100 mmol, 1 Äq) MeOH (0.4 ml, 10 mmol, 0.1 Äq) und DCM (10 ml) wird zugetropft und nach 50 min wird Et<sub>3</sub>N (100 ml) zugegeben und auf RT erwärmt. Wasser wird zugegeben bis sich alle Salze lösen. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden dann mit 1M HCl-, NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation (80 °C, 30 mbar) gereinigt. Man erhält Keton **130** (6.2 g, 58 mmol, 58 %) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.13 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, 4-H), 2.66 (2H, q, *J* = 7.4 Hz, 3-H), 4.10 (2H, s, 1-H) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.<sup>116</sup>

**1-(Triphenylphosphanyliden)-butan-2-on 58**

Chlorbutanon **130** (6.15 g, 58 mmol, 1 Äq) gelöst in Toluol (50 ml) wird mit Triphenylphosphan (15.2 g, 58 mmol, 1 Äq) versetzt und über Nacht bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird dekantiert und der Feststoff mit Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Phosphoniumsalz wird in Wasser gelöst und mit NaOH (2M) auf pH 10 eingestellt. Extraktion mit DCM, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels liefern das Ylen **58** (14 g, 42 mmol, 72 %) das als Rohprodukt ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.18 (3H, t, *J* = 7.7 Hz, 4-H), 2.33 (2H, q, *J* = 7.7 Hz, 3-H), 3.69 (1H, d, <sup>2</sup>*J*<sub>PH</sub> = 26.3 Hz, 1-H) 7.30-7.75 (15H, m, PPh<sub>3</sub>) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>117</sup>.

<sup>116</sup> F. Segat-Dioury, O. Lingibé, B. Graffe, M.-C. Sacquet, G. Lhomme, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 233-248.

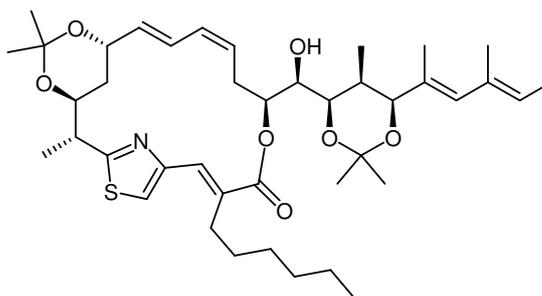
<sup>117</sup> P.F. Schuda, C.B. Ebner, S.J. Potlock, *Synthesis* **1987**, 1055-1057.

## 7.2.2 Derivate von Thuggacin A

### Acetonidbildung an Thuggacin A

Eine Lösung von Thuggacin A **7** (31 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) in 2,2-Dimethoxypropan (2.5 ml) wird TsOH (1 mg) versetzt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatbuffer pH 7 beendet und dreimal mit DCM extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird dreimal mit Toluol im Vakuum azeotrop destilliert. Reinigung mittels RP-HPLC (RP18, MeOH/H<sub>2</sub>O, 70 % MeOH nach 95 % MeOH über 90 min) ergibt die Acetonide **19** ( $t_r$  = 70 min, 13.5 mg) **HRMS** (ESI):  $m/z$  C<sub>41</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>7</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: ber. 734.4066, gef. 734.4045; **20** ( $t_r$  = 52 min, 5.5 mg) **HRMS** (ESI):  $m/z$  C<sub>41</sub>H<sub>62</sub>NO<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: ber. 712.4247, gef. 712.4246; **21** ( $t_r$  = 41 min, 3 mg) **HRMS** (ESI):  $m/z$  C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>7</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: ber. 694.3753, gef. 694.3745; und **22** ( $t_r$  = 85 min, 1 mg) **HRMS** (ESI):  $m/z$  C<sub>45</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>8</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: ber. 806.4642, gef. 806.4641.

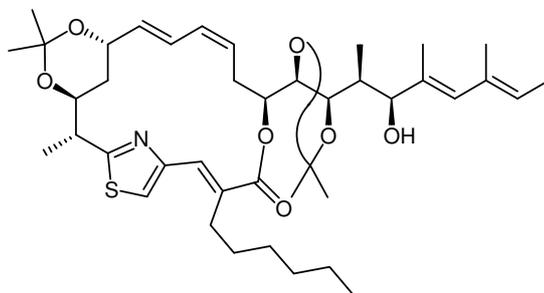
### NMR-Daten für **19** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)



$\delta$ -C [ppm]	#	mult.	$\delta$ -H [ppm]	mult.	$J$ [Hz]
171.2	6	q	-	-	-
169.2	1	q	-	-	-
153.2	4	q	-	-	-
134.5	2, 21, 23	3x q	-	-	-
134.4					
132.8					
134.3	11	t	5.32	m	-
133.4	3	t	7.82	s	-
132.3	13	t	5.94	dd	11.1, 11.5
130.5	12	t	6.15	dd	11.1, 14.9
129.5	14	t	5.49	ddd	6.0, 11.5, 11.5
129.2	22	t	5.92	s	-
124.1	24	t	5.32	m	-
123.1	5	t	7.62	s	-
101.4	8/10-Acetonid	q	-	-	-
100.7	18/20-Acetonid	q	-	-	-
76.9	20	t	4.25	s	-
76.0	18	t	3.95	dd	1.6, 8.1
75.1	17	t	3.73	dd	1.6, 8.1
74.3	16	t	5.07	d	10.2

73.3	8	t	4.17	m	-
70.9	10	t	3.04	dd	9.4, 9.4
41.3	7	t	3.52	dq	4.1, 6.8
33.1 30.8 29.7 29.5 23.7	26, 27, 28, 29, 30	5x s	2.72 (26-H) 1.25-1.45 (27, 28, 29, 30-H)	m m	- -
33.0	15	s	2.92 (15-Ha) 2.21 (15-Hb)	m dd	- 6.0, 14.3
32.3	19	t	2.06	ddq	1.6, 1.6, 6.5
32.2	9	t	2.23 (9-Ha) 1.75 (9-Hb)	m m	- -
30.3 19.8	18/20-Acetonid	2x p	1.48 1.47	s s	- -
28.8 26.9	8/10-Acetonid	2x p	1.38 1.21	s s	- -
17.0 15.3	21-Me, 23-Me	2x p	1.75 1.65	s s	- -
16.2	7-Me	p	1.44	d	6.8
14.5	31	p	0.91	t	6.1
13.7	25	p	1.68	d	7.1
6.2	19-Me	p	0.82	d	6.5

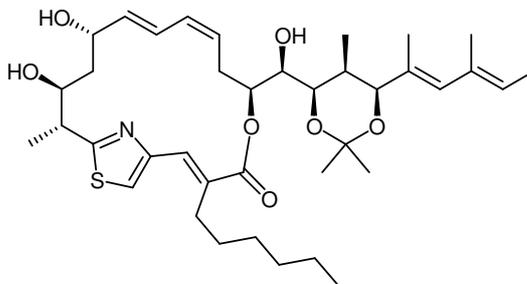
**NMR-Daten für 20 (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)**



$\delta$ -C [ppm]	#	mult.	$\delta$ -H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]
171.9	6	q	-	-	-
168.6	1	q	-	-	-
152.8	4	q	-	-	-
136.2					
134.6	2, 21, 23	q	-	-	-
134.2					
134.7			5.47 (14-H)	ddd	6.5, 11.0, 11.0
124.8	11, 14	2x t	5.35 (11-H)	dd	9.2, 14.6
132.7	13	t	5.97	dd	11.1, 11.1
132.7	22	t	5.83	s	-
132.5			7.60	s	-
122.8	3, 5	2x t	7.56	s	-
130.3	12	t	6.18	dd	11.1, 15.0
129.1	24	t	5.36	q	6.9

109.6	17/18-Acetonid	q	-	-	-
101.4	8/10-Acetonid	q	-	-	-
82.0 77.6	18, 20	2x t	3.88 (18-H, 20-H)	m	-
80.5	17	t	4.02	dd	2.4, 8.9
73.5	8	t	4.17	ddd	2.0, 4.4, 8.2
72.2	16	t	4.97	dd	1.7, 9.9
70.9	10	t	3.18	m	-
42.7	7	t	3.55	dq	4.3, 7.0
37.1	19	t	1.90	m	-
33.0 30.8 29.8 29.4 23.7	26,27,28,29,30	5x s	1.30-1.45, 2.70	m	-
28.8 27.0	8/10-Acetonid	2x p	1.25 1.40	s s	- -
27.5 27.2	17/18-Acetonid	p	1.43 1.43	s s	- -
16.8	25	p	1.62	d	6.8
16.3 12.9	21-Me, 23-Me	p	1.71 1.70	s s	- -
14.5	7-Me	p	1.46	d	7.0
13.8	31	p	0.91	t	6.8
9.65	19-Me	p	1.11	d	6.8

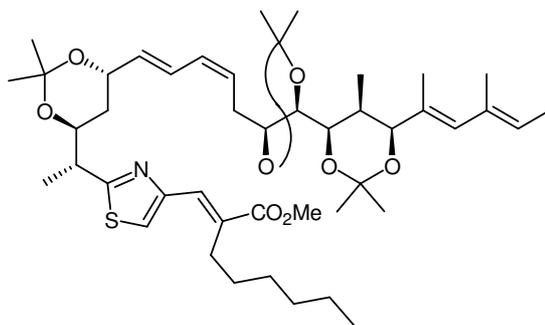
### NMR-Daten für 21 (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)



$\delta$ -C [ppm]	#	mult.	$\delta$ -H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]
173.1 168.9	1, 6	2x q	-	-	-
151.3	4	q	-	-	-
140.1 134.2 133.7	2, 21, 23	3x q	-	-	-
140.9 135.2 132.7 129.2 128.9 127.6 124.1	3, 5, 11, 12, 13, 14, 22, 24	8x t	8.00 (3/5-H) 7.64 (3/5-H) 6.67 (12-H) 5.94 (13-H) 5.88 (22-H) 5.43 (11-H) 5.39 (14-H)	s s dd dd s dd m	- - 11.1, 14.8 11.1, 11.7 - 9.4, 14.8 -

119.6			5.31 (24-H)	q	6.8
100.7	18/20-Acetonid	q	-	-	-
78.2	8, 10, 16, 17, 18, 20	6x t	5.11 (16-H)	d	10.6
77.1			5.07 (10-H)	dd	9.4, 9.4
75.8			4.23 (20-H)	s	-
74.2			3.93 (18-H)	dd	2.0, 8.4
73.9			3.75 (17-H)	dd	1.5, 8.4
71.7			3.64 (8-H)	ddd	3.0, 3.0, 9.3
45.0	7	dq	3.56	dq	9.3, 6.8
40.9	9	s	1.81 (9-Ha) 0.74 (9-Hb)	m dd	- 2.4, 15.3
32.3	19	t	2.15	ddq	2.0, 2.0, 6.6
33.0	15, 26, 27, 28, 29, 30	6x s	3.19 (15-Ha)	m	-
32.4			2.64 (26-Ha)	dd	7.3, 13.5
30.1			2.45 (26-Hb)	dd	6.8, 13.5
29.4			2.22 (15-Hb)	dd	5.3, 14.5
28.1			1.25-1.40 (27, 28, 29, 30-H)	m	-
23.6					
30.2	18/20 Acetonid	2x p	1.45	br s	-
19.8					
17.8	7-Me, 21-Me, 23-Me, 25, 31	5x p	1.71 (22-Me)	s	-
16.9			1.68 (25)	d	6.8
15.4			1.67 (24-Me)	s	-
14.4			1.57 (7-Me)	d	6.8
13.7			0.78 (31)	t	6.7
6.1	19-Me	p	0.88	d	6.6

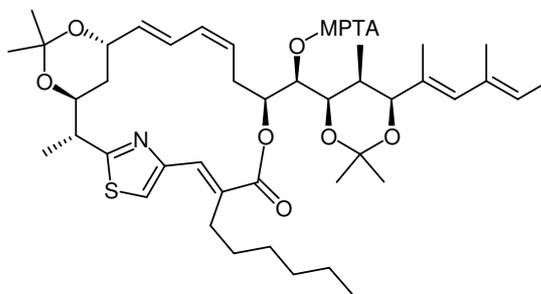
**NMR-Daten für 22 (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)**



$\delta$ -C [ppm]	#	mult.	$\delta$ -H [ppm]	mult.	J [Hz]
171.7	1, 6	q,q	-	-	-
168.5					
152.8	4	q	-	-	-
136.0	2, 3, 5, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24	8x t, 3x q	7.60 (3/5-H)	s	-
134.7			7.58 (3/5-H)	s	-
134.6			6.15 (12-H)	dd	11.1, 14.6
134.3			5.95 (13-H)	dd	11.0, 11.1
132.8			5.79 (22-H)	s	-
132.4			5.45 (14-H)	ddd	6.7, 10.9, 11.0
130.3			5.35 (11-H)	m	-
129.1			5.33 (24-H)	q	7.0

124.8					
122.7					
119.5					
109.5	16/17-Acetonid	q	-	-	-
102.7	8/10-Acetonid	q	-	-	-
101.4	18/20-Acetonid	q	-	-	-
82.0	8, 10, 16, 17, 18, 20	6x t	4.95 (16-H)	dd	1.0, 9.0
80.4			4.18 (8-H)	ddd	2.0, 4.3, 8.1
76.7			4.01 (17-H)	m	-
73.4			3.96 (18-H)	m	-
72.2			3.92 (20-H)	dd	1.2, 9.0
70.9			3.16 (10-H)	m	-
ca. 50	1-OMe	p	3.21	s	-
42.7	7	t	3.55	dq	4.0, 7.0
36.9	19	t	1.89	ddq	1.2, 2.0, 7.0
32.9	9, 15, 26, 27, 28, 29, 30	7x s	2.77 (15-Ha)	m	-
32.7			2.68 (26-H)	m	-
30.8			2.30 (15-Hb)	m	-
29.8			2.24 (9-Ha)	m	-
29.4			1.77 (9-Hb)	m	-
27.0			1.25-1.45 (27, 28, 29, 30-H)	m	-
28.8	18/20-Acetonid	2x p	1.41	s	-
19.3			1.41	s	-
27.4	16/17-Acetonid	2x p	1.35	s	-
27.1			1.33	s	-
25.9	8/10-Acetonid	2x p	1.38	s	-
25.7			1.23	s	-
16.7	7-Me, 21-Me, 23-Me, 25, 31	5x p	1.72 (22Me)	s	-
16.3			1.68 (24Me)	s	-
14.5			1.59 (25)	d	7.0
13.8			1.44 (7Me)	d	7.0
13.6			0.90 (31)	s	-
10.6	19-Me	p	1.09	d	7.0

### Mosher-Esterbildung von **8a** and **8b**



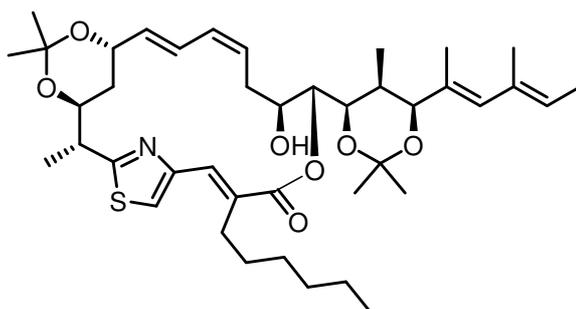
Acetonid **19** (5 mg, 7  $\mu$ mol, 1  $\text{\AA}$ q) gelöst in DCM (0.5 ml) wird mit Triethylamin (10  $\mu$ l), DMAP (1 mg) und *S*-Mosher chlorid (**24a**, 9 mg, 45  $\mu$ mol, 6.5  $\text{\AA}$ q) (*R*-Mosher chlorid (**24b**, 9 mg, 45  $\mu$ mol, 6.5  $\text{\AA}$ q)) versetzt und über Nacht bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wird

entfernt und *R*-Ester **24a** (*S*-Ester **24b**) werden über RP-HPLC (RP18, MeOH/H<sub>2</sub>O, 60 % MeOH nach 100 % MeOH über 60 min) isoliert **24a**  $t_r = 43$  min/**10**  $t_r = 42$  min und **24b**  $t_r = 57$  min.

#### Ausgewählte NMR-Daten für **24a** und **24b** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)

	<b>24a</b>			<b>24b</b>	
1H-shift	m	#	1H-shift	m	$\Delta\delta$
5.23	dd, 14.8, 9.0	14	5.38-5.45	m	-0.15
5.09	d, 10.2	16	5.19	d, 10.2	-0.1
4.27	s	20	4.25	s	+0.02
4.15	dd, 9.2, 2.0	18	4.12	dd, 9.4, 1.9	+0.03
2.09-2.20	m, 2H	15a	2.35-2.45	m, 2H, 15a	+
2.09-2.20	m, 2H	19	2.00-2.20	m, 2H, 19	-
2.02	dd, 14.0, 6.5	15b	2.00-2.20	m, 2H, 15b	-
0.89	d, 6.5	19-Me	0.88	d, 6.8	+0.01

#### Diacetonid **25**



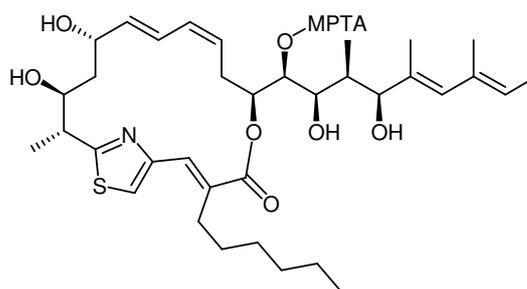
HRMS (ESI):  $m/z$  C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>NO<sub>7</sub>S [M-H]<sup>-</sup>: ber. 710.4091, gef. 710.4067.

#### NMR-Daten für **25** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)

$\delta$ -C [ppm]	#	mult.	$\delta$ -H [ppm]	mult.	$J$ [Hz]
171.9	6	q	-	-	-
169.7	1	q	-	-	-
151.7	4	q	-	-	-
135.9	3, 5, 11, 12, 13, 14, 22, 24	8x t	8.16 (3-H)	s	-
133.4			7.73 (5-H)	s	-
131.9			6.25 (12-H)	dd	11.1, 15.2
129.4			6.11 (13-H)	dd	10.9, 11.1
129.1			5.92 (22-H)	s	-
126.2			5.59 (11-H)	dd	6.5, 15.2
124.1			5.47 (14-H)	ddd	4.1, 9.8, 10.9
120.3			5.34 (24-H)	qq	1.5, 6.2
135.2	2, 21, 23	3x q	-	-	-
134.5			-	-	-
132.8			-	-	-
100.9	8/10-Acetonid	q	-	-	-
100.4	18/20-Acetonid	q	-	-	-
78.1	17	t	5.07	dd	1.4, 8.9

76.9	20	t	4.36	s	-
74.2	18	t	4.44	dd	1.7, 8.9
71.4	10	t	3.69	m	-
71.1	8	t	4.25	ddd	5.1, 5.1, 7.2
69.9	16	t	3.94	dd	1.7, 9.5
43.0	7	t	3.42	dq	5.1, 7.0
33.1 30.2 29.1 28.6 23.7	26, 27, 28, 29, 30	5x s	2.70 (26-H) 1.52-1.63 (2H), 1.28-1.42 (6H) (27, 28, 29, 30- H)	m m m	- - -
32.9	15	s	2.84 (15-Ha) 1.86 (15-Hb)	ddd ddd	7.6, 7.6, 13.6 7.5, 9.5, 13.6
32.5	19	t	1.95	m	-
31.8	9	s	2.24 (9-Ha)	ddd m	4.1, 5.1, 14.2 -
30.4 19.8	18/20-Acetonid	2x p	1.44 1.43	s s	- -
29.1 25.7	8/10-Acetonid	2x p	1.40 1.20	s s	- -
17.0	7-Me	p	1.40	d	7.0
16.9 15.3 14.4 13.7	21-Me, 23-Me, 25, 31	4x p	1.72 1.70 1.69 (25-H) 0.89 (31-H)	s s d t	- - 6.2 8.2
6.2	19-Me	p	0.87	d	6.8

### Entschützung zu **26a** und **26b**

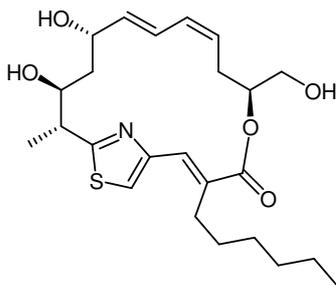


Eine Lösung von Mosher-Ester **24a** (**24b**) in Methanol (1 ml) wird mit Dowex50 (20 mg) versetzt und 30 min bei 50 °C gerührt. Nach Abfiltrieren des Harzes und Entfernen des Lösungsmittels erhält werden **26a** (**26b**) in quantitativer Ausbeute erhalten.

Ausgewählte NMR-Daten für 26a und 26b (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)

26a			26b		
1H-shift	m	#	1H-shift	m	Δδ
5.03	t, 9.2	16	5.12	t, 9.1	-0.09
4.13	dd, 9.5, 1.9	18	4.07	dd, 9.3, 1.7	+0.06
4.23	s	20	4.21	s	+0.02
0.89	d, 6.7	19-Me	0.89	d, 8.4	0

## Triol 23



Eine Lösung von Thuggacin A **7** (12 mg, 20 μmol, 1 Äq) in THF (0.1 ml) wird mit NaIO<sub>4</sub> (1M in Wasser, 0.1 ml, 100 μmol, 5 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaCl-Lösung beendet und fünfmal mit EE extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in DCM:MeOH 3:1 (2 ml) gelöst, NaBH<sub>4</sub> (2.3 mg, 60 μmol, 3 Äq) zugegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von EE wird das Lösungsmittel entfernt und das Produkt durch RP-HPLC (RP18, MeOH/H<sub>2</sub>O, 5 % MeOH nach 50 % MeOH über 60 min) gereinigt. Man erhält Triol **23**  $t_r = 24$  min (6 mg, 14 μmol, 70 %). **HRMS** (ESI):  $m/z$  C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: ber. 472.2134, gef. 472.2143.

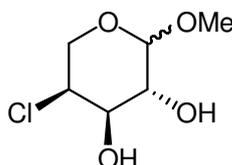
NMR-Daten für Triol 23 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz)

δ-C [ppm]	#	mult.	δ-H [ppm]	mult.	J [Hz]
172.0	6	q	-	-	-
168.0	1	q	-	-	-
150.6	4	q	-	-	-
137.1	11	t	5.43	dd	9.0, 15.0
133.9	3	t	8.26	s	-
132.8	2	q	-	-	-
131.7	13	t	5.91	dd	11.0, 11.0
126.3	12	t	6.64	dd	11.0, 15.0
126.2	14	t	5.22	ddd	5.6, 11.3, 11.0
117.6	5	t	6.93	s	-
76.3	8	t	3.75	m	-
75.5	16	t	4.86	dt	9.5, 4.8
72.0	10	t	5.11	dd	9.0, 9.8
65.3	17	s	3.55	m	-
44.4	7	t	3.55	m	-

40.2	9	s	1.98 (9-Ha) 1.02 (9-Hb)	ddd ddd	15.0, 9.0, 3.3 15.0, 3.9, 1.7
31.9	21	s	1.20-1.28	m	-
30.7	15	s	2.78 (15-Ha) 1.91 (15-Hb)	ddd dd	14.0, 11.3, 9.5 14.0, 5.6
29.7	20	s	1.30-1.39	m	-
28.4	19	s	1.56-1.60	m	-
27.9	18	s	2.71 (18-Ha) 2.45 (18-Hb)	dt dt	13.0, 8.0 13.0, 8.0
22.9	22	s	1.21-1.28	m	-
17.8	7-Me	p	1.58	d	6.8
14.2	23	p	0.89	d	6.8

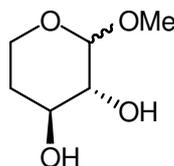
### 7.2.3 Synthese des Ostfragmentes

#### Methyl 4-chlor-4-desoxy- $\alpha,\beta$ -L-arabinopentopyranosid **59**



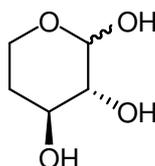
Verbindung **59** wird nach einer Vorschrift von K. E. DOW *et al.* synthetisiert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den berichteten überein<sup>29</sup>.

#### Methyl 4-desoxy- $\alpha,\beta$ -L-threo-pentopyranosid **131**

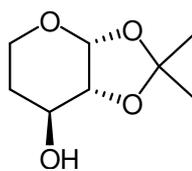


Verbindung **131** wird nach einer Vorschrift von K.E. DOW *et al.* synthetisiert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den berichteten überein<sup>29</sup>.

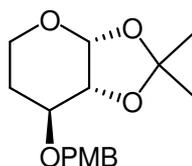
#### 4-Desoxy-L-threo-pentose **52**



Desoxy-Xylose **52** wird nach einer Vorschrift von K.E. DOW *et al.* synthetisiert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den berichteten überein<sup>29</sup>.

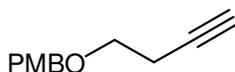
**4-Desoxy-1,2-isopropyliden- $\alpha$ -L-threo pentopyranosid 132**

Acetonid **132** wird nach einer Vorschrift von GAGNIEU *et al.* hergestellt und ohne Reinigung weiterverwendet<sup>118</sup>.

**4-Desoxy-1,2-isopropyliden-3-(4-Methoxybenzyloxy)- $\alpha$ -L-threo pentopyranosid 60**

Zu einer Suspension von NaH (60 %, 80 mg, 2.1 mmol, 1.05 Äq) in DMF (8 ml) wird eine Lösung von Acetonid **132** (348 mg, 2 mmol, 1 Äq) in DMF (10 ml) gegeben und 30 min gerührt. Dann werden PMB-Cl (470 mg, 3 mmol, 1.5 Äq) und TBAI (10 mg) zugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 9:1) ergibt PMB-Ether **60** (61 mg, 0.2 mmol, 10 %) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_{\text{H}}$  = 1.38 (3H, s, Acetonid), 1.55 (3H, s, Acetonid), 1.56-1.63 (1H, m, 4-H<sub>a</sub>), 2.05-2.12 (1H, m, 4-H<sub>b</sub>), 3.75-3.85 (2H, m, 5-H), 3.80 (3H, s, PMB), 3.87 (1H, dd,  $J$  = 2.9, 2.9 Hz, 3-H), 4.22 (1H, d,  $J$  = 3.1 Hz, 2-H), 4.61 (2H, s, PMB), 5.34 (1H, d,  $J$  = 3.1 Hz, 1-H), 6.85-6.91 (2H, m, PMB), 7.24-7.29 (2H, m, PMB) ppm;  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta_{\text{C}}$  = 26.3 (p, Acetonid), 27.8 (p, Acetonid), 28.4 (t, C4), 55.3 (p, PMB), 58.0 (t, C5), 65.0 (s, PMB), 65.9 (t, C3), 76.8 (t, C2), 96.4 (t, C1), 110.3 (q, Acetonid), 113.9 (t, PMB), 128.6 (t, PMB), 133.1 (q, PMB), 159.2 (q, PMB) ppm.

**1-(4-Methoxybenzyloxy)-3-Butin 133**

3-Butin-1-ol **55** (750  $\mu$ l, 10 mmol, 1 Äq) wird zu einer Suspension von Natriumhydrid (60 % Suspension in Paraffin, 440 mg, 11 mmol, 1.1 Äq) in THF (12 ml) gegeben. Nach 30 min

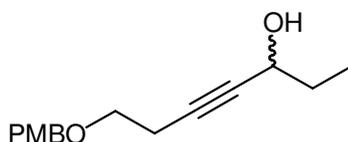
<sup>118</sup> C. Gagnieu, A. Groullier, *Carbohydr. Res.* **1980**, *84*, 61-69.

werden PMBCl (1.8 ml, 13 mmol, 1.3 Äq) und TBAI (20 mg) zugeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, mit Ether extrahiert, getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1) ergibt Benzylether **133** (1.82 g, 9.6 mmol, 96 %) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.99 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, 4-H), 2.49 (2H, dt, *J* = 2.7, 7.0 Hz, 2-H), 3.57 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.49 (2H, s, PMB), 6.84-6.94 (2H, m, PMB), 7.23-7.32 (2H, m, PMB) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>119</sup>.

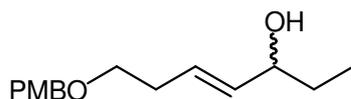
#### 1-(4-Methoxy-benzyloxy)-hept-3-in-5-ol **134**



Alkin **133**, (1.82 g, 9.6 mmol, 1 Äq) gelöst in THF (20 ml) wird bei -78 °C über 10 min mit *n*-BuLi (2.5 N in Hexan, 4 ml, 10 mmol, 1.05 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Dann wird frisch destilliertes Propanal (1.8 ml, 25 mmol, 2.5 Äq) zugegeben, weitere 30 min bei -78 °C gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Nach 90 min wird NH<sub>4</sub>Cl Lösung (10 ml) zugegeben und mit Ether extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 4:1) ergibt Alkohol **134** (2.294 g, 9.2 mmol, 96 %) als gelbliches Öl.

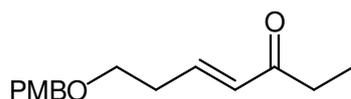
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.01 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, 7-H), 1.71 (2H, dq, *J* = 3.1, 7.4 Hz, 6-H), 1.80 (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 5-OH), 2.54 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, 2-H), 3.58 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.26-4.33 (1H, m, 5-H), 4.48 (2H, s, PMB), 6.85-6.91 (2H, m, PMB), 7.24-7.29 (2H, m, PMB) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 9.4 (p, C7), 20.1 (s, C2), 31.0 (s, C6), 55.3 (p, PMB), 63.9 (t, C5), 68.1 (s, C1), 72.6 (s, PMB), 82.1 (q, C3), 82.1 (q, C4), 113.8 (t, PMB), 129.3 (t, PMB), 130.1 (q, PMB), 159.2 (q, PMB) ppm; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 271.1310, gef. 271.1302.

<sup>119</sup> L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4331-4341.

**1-(4-Methoxy-benzyloxy)-hept-3-en-5-ol 135**

Alkinol **134** (2.16 g, 8.7 mmol, 1 Äq), gelöst in Ether (15 ml), wird über 15 min bei 0 °C zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (330 mg, 8.7 mmol, 1 Äq) in Ether (100 ml) gegeben und im Anschluss für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden Wasser (330 µl), 2N NaOH (660 µl) und nochmals Wasser (330 µl) zugegeben und 30 min gerührt. Trocknen, Abfiltrieren des Niederschlags und Entfernen des Lösungsmittels ergibt Allylalkohol **135** (2.15 g, 8.6 mmol, 99 %) als farbloses Öl, das ohne Reinigung weiter verwendet wird.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.90 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, 7-H), 1.48-1.60 (2H, m, 6-H), 1.91 (1H, s, 5-OH), 2.35 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, 2-H), 3.48 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 3.98 (1H, dd, *J* = 6.5, 6.7 Hz, 5-H), 4.44 (2H, s, PMB), 5.53 (1H, dd, *J* = 6.7, 15.4 Hz, 4-H), 5.66 (1H, dd, *J* = 6.7, 15.4 Hz, 3-H), 6.84-6.91 (2H, m, PMB), 7.23-7.32 (2H, m, PMB) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 9.8 (p, C7), 30.0 (s, C6), 32.7 (s, C2), 55.3 (p, PMB), 69.5 (t, C1), 72.6 (s, PMB), 74.4 (t, C5), 113.8 (t, PMB), 128.3 (t, C3), 129.3 (t, PMB), 130.5 (q, PMB), 134.7 (t, C4), 159.2 (q, PMB) ppm; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 273.1467, gef. 273.1472.

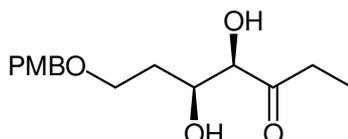
**1-(4-Methoxy-benzyloxy)-hept-3-en-5-on 61**

DMSO (1.5 ml, 21.5 mmol, 2.5 Äq) gelöst in DCM (80 ml) werden bei -60 °C mit Oxalylchlorid (1.3 ml, 15.5 mmol, 1.8 Äq) versetzt. Nach 30 min wird über 5 min Allylalkohol **135** (2.15 g, 8.6 mmol, 1 Äq) zugegeben und 90 min gerührt. Triethylamin (6.2 ml, 43 mmol, 5 Äq) wird zugegeben und nach 10 min auf RT erwärmt. Es wird Wasser zugegeben und nach Trennen der Phasen wird die organische Phase mit NH<sub>4</sub>Cl- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 9:1 nach 4:1) ergeben Enon **61** (1.77 g, 7.2 mmol, 82 %) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.12 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 7-H), 2.52 (2H, dq, *J* = 1.5, 7.3 Hz, 6-H), 2.58 (2H, dt, *J* = 7.1, 6.8 Hz, 2-H), 3.58 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.45 (2H, s, PMB), 6.17 (1H, dd, *J* = 1.5, 15.9 Hz, 4-H), 6.86 (1H,

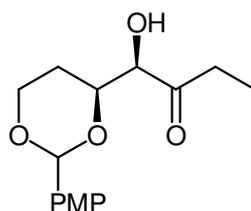
dd,  $J = 7.1, 15.4$  Hz, 3-H), 6.85-6.92 (2H, m, PMB), 7.21-7.28 (2H, m, PMB) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 8.1$  (p, C7), 32.8 (s, C6), 33.1 (s, C2), 55.3 (p, PMB), 68.0 (t, C1), 72.7 (s, PMB), 113.8 (t, PMB), 129.3 (t, PMB), 130.1 (q, PMB), 131.4 (t, C4), 134.4 (t, C3), 159.3 (q, PMB), 201.0 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 271.1310, gef. 271.1306.

### 3,4-Dihydroxy-1-(4-methoxy-benzyloxy)-heptan-5-on **62**



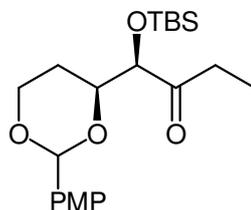
Modifizierter AD-Mix  $\alpha$  (1.43 g, 1 mol %  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ , 5 mol %  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ ) wird bei  $0^\circ\text{C}$  in  $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$  1:1 (10 ml) gelöst. Es werden nacheinander MSA (95 mg, 1 mmol, 1 Äq),  $\text{NaHCO}_3$  (252 mg, 3 mmol, 3 Äq) und Enon **61** (248 mg, 1 mmol, 1 Äq) gelöst in Toluol (1 ml) zugegeben und 4.5 h gerührt. Nach Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1.5 g) wird auf RT erwärmt mit DCM und Wasser versetzt und viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaOH}$  (1M) gewaschen und getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1 nach 1.5:1) ergibt Diol **62** (243 mg, 0.86 mmol, 86 %) als weißen Feststoff. Nach einmaligem Umkristallisieren (PE :  $\text{Et}_2\text{O}$ ) liegt der Enantiomerenüberschuss bei 94 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.8$  ( $c = 1.2$   $\text{CHCl}_3$ ); Smp =  $52^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 1.12$  (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, 7-H), 1.80-1.89 (2H, m, 2- $\text{H}_a$ ), 1.91-2.01 (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ), 2.50 (1H, dq,  $J = 18.1, 7.3$  Hz, 6- $\text{H}_a$ ), 2.71 (1H, dq,  $J = 18.1, 7.3$  Hz, 6- $\text{H}_b$ ), 2.79 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, 3-OH), 3.61-3.75 (2H, m, 1-H), 3.72 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz, 4-OH), 3.81 (3H, s, PMB), 4.06 (1H, dd,  $J = 4.9, 2.0$  Hz, 4-H), 4.19-4.26 (1H, m, 3-H), 4.44 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz PMB), 4.45 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz PMB), 6.85-6.91 (2H, m, PMB), 7.22-7.29 (2H, m, PMB) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 7.4$  (p, C7), 31.6 (s, C6), 33.3 (s, C2), 55.3 (p, PMB), 68.0 (t, C1), 71.3 (t, C3), 73.0 (s, PMB), 78.9 (t, C4), 113.9 (t, PMB), 129.4 (t, PMB), 129.8 (q, PMB), 159.3 (q, PMB), 211.3 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 305.1365, gef. 305.1365.

**1-Hydroxy-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-butan-2-on 64**

MS 4 Å (9 g) werden bei RT mit einer Lösung von Diol **62** (4.09 g, 14.4 mmol, 1 Äq) in DCM (200 ml) versetzt. DDQ (3.62 g, 16.0 mmol, 1.1 Äq) gelöst in DCM (50 ml) wird zugegeben und 3.5 h gerührt. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Ether werden zugegeben und es wird viermal mit NaHCO<sub>3</sub> extrahiert und getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1 nach 2:1) ergibt Acetal **64** (2.74 g, 9.8 mmol, 68 %) als weißen Feststoff.

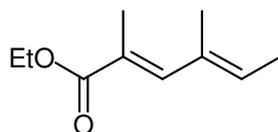
$[\alpha]_D^{20} = -54.0$  (c = 10 CHCl<sub>3</sub>); Smp = 86 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz, 7-H), 1.52-1.59 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 1.95-2.05 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 2.56 (1H, dq, J = 18.3, 7.3 Hz, 6-H<sub>a</sub>), 2.79 (1H, dq, J = 18.3, 7.3 Hz, 6-H<sub>b</sub>), 3.58 (1H, d, J = 6.2 Hz, 4-OH), 3.80 (3H, s, PMP), 3.99 (1H, ddd, J = 2.7, 11.4, 12.3 Hz, 1-H<sub>a</sub>), 4.21 (1H, dd, J = 3.1, 6.2 Hz, 4-H), 4.29 (1H, dd, J = 3.1, 11.8 Hz, 3-H), 4.32 (1H, ddd, J = 1.2, 4.8, 11.4 Hz, 1-H<sub>b</sub>), 5.47 (1H, s, CHPMP), 6.84-6.91 (2H, m, PMP), 7.27-7.45 (2H, m, PMP) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 7.4 (p, C7), 26.0 (s, C2), 32.4 (s, C6), 55.3 (p, PMP), 66.7 (t, C1), 77.3 (t, C3), 78.9 (t, C4), 101.2 (t, CHPMP), 113.6 (t, PMP), 127.2 (t, PMP), 130.5 (q, PMP), 159.9 (q, PMP), 210.9 (q, C5) ppm; HRMS (ESI): m/z ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 303.1208, gef. 303.1209.

**1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-butan-2-on 65**

Alkohol **64** (152 mg, 0.54 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (7 ml) wird bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (100 µl, 0.83 mmol, 1.5 Äq) und TBSOTf (165 µl, 0.62 mmol, 1.3 Äq) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Nach Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wird mit DCM extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 10:1) ergibt TBS-Ether **65** (283 mg, 0.52 mmol, 97 %) als weißen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = +41.0$  ( $c = 10$   $\text{CHCl}_3$ ); Smp = 58 °C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.02$  (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.92 (9H, s, TBS), 1.00 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, 7-H), 1.50-1.58 (1H, m, 2- $\text{H}_a$ ), 1.95-2.05 (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ), 2.59 (1H, dq,  $J = 18.3$ , 7.3 Hz, 6- $\text{H}_a$ ), 2.66 (1H, dq,  $J = 18.3$ , 7.3 Hz, 6- $\text{H}_b$ ), 3.80 (3H, s, PMP), 3.92 (1H, ddd,  $J = 2.0$ , 11.6, 12.0 Hz, 1- $\text{H}_a$ ), 4.04 (1H, ddd,  $J = 2.3$ , 4.4, 11.5 Hz, 3-H), 4.09 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz, 4-H), 4.25 (1H, dd,  $J = 3.9$ , 11.6 Hz, 1- $\text{H}_b$ ), 5.40 (1H, s, CHPMP), 6.84-6.89 (2H, m, PMP), 7.32-7.39 (2H, m, PMP) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.0$  (p, TBS), -4.9 (p, TBS), 7.1 (p, C7), 18.2 (q, TBS), 25.7 (p, TBS), 26.6 (s, C2), 32.7 (s, C6), 55.2 (p, PMP), 66.6 (t, C1), 79.0 (t, C3), 80.7 (t, C4), 101.3 (t, CHPMP), 113.4 (t, PMP), 127.3 (t, PMP), 131.0 (q, PMP), 159.8 (q, PMP), 213.3 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 395.2254, gef. 395.2267.

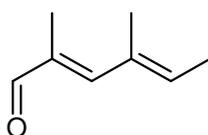
### 2,4-Dimethyl-hexa-2,4-diensäureethylester **68**



Ethyltriglylat (7 ml, 50 mmol, 1 Äq) in DCM (250 ml) wird bei -78 °C mit DIBAL (1M in Hexan, 100 ml, 2 Äq) versetzt und über 2 h auf RT erwärmt. Es wurde erneut auf -40 °C abgekühlt und nochmals DIBAL (1M in Hexan, 20 ml, 0.4 Äq) zugegeben und über 50 min auf RT erwärmt. Es werden nacheinander Wasser (12 ml), NaOH (2N, 24 ml), Wasser (12 ml) und  $\text{MgSO}_4$  zugegeben und 30 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, und das Filtrat mit DCM versetzt (600 ml) und auf 0 °C abgekühlt. Über 30 min werden 130 g  $\text{MnO}_2$  zugegeben und über Nacht auf RT erwärmt. Das  $\text{MnO}_2$  wird über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat auf 50 ml eingeeengt. Ylen **67** (31.7 g, 87 mmol, 1.7 Äq) wird zu der Lösung zugegeben und es wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf 60 g Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 50:1 nach 20:1). Ester **68** (4.16 g, 25 mmol, 50 % über 3 Stufen) wird als gelbliches Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 1.30$  (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Et), 1.75 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 6-H), 1.84, 2.00 (2x 3H, s, 2-Me, 4-Me), 4.20 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, Et), 5.71 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, 5-H), 7.17 (1H, s, 3-H) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>27</sup>.

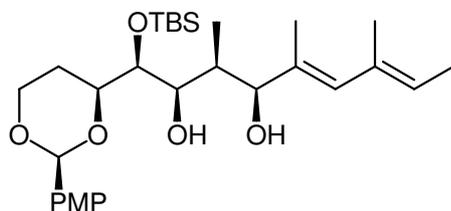
**2,4-Dimethyl-hexa-2,4-dienal 51**

Ester **68** (4.1 g, 24.4 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (150 ml) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit DIBAL (1M in Hexan, 60 ml, 2.5 Äq) versetzt und 1 h gerührt. Es wird K,Na-Tartratlösung (10 %, 100 ml) zugegeben und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält den Alkohol **136** (3.05 g, 24.1 mmol, 99 %) als gelbliches Öl.

Alkohol **136** (18 mg, 0.14 mmol 1 Äq), gelöst in DCM (1 ml), wird mit  $\text{MnO}_2$  (240 mg, 2.8 mmol, 20 Äq) versetzt und 2 h gerührt. Nach Abfiltrieren von  $\text{MnO}_2$  über Kieselgur erhält man Aldehyd **51** (17 mg, 0.14 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 1.82$  (3H, d,  $J = 6.0$  Hz, 6-H), 1.96, 1.97 (2x 3H, s, 2-Me, 4-Me), 5.98 (2H, q,  $J = 6.0$  Hz, 5-H), 6.74 (1H, s, 3-H), 9.38 (1H, s, 1-H) ppm.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>27</sup>.

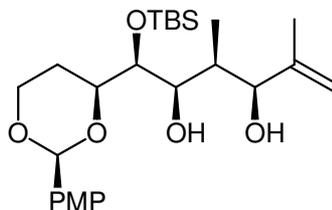
**1-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-3,5,7-trimethyl-nona-5,7-dien-2,4-diol 73**

Triethylamin (38  $\mu\text{l}$ , 0.27 mmol, 2.7 Äq) und  $\text{cy}_2\text{BCl}$  (1M in DCM, 200  $\mu\text{l}$ , 0.2 mmol, 2 Äq) werden in Diethylether (1 ml) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgelegt, mit Ethylketon **65** (40 mg, 0.1 mmol, 1 Äq) versetzt und 2 h gerührt. Aldehyd **51** (50 mg, 0.4 mmol, 4 Äq) gelöst in Diethylether (0.5 ml) wird zugegeben. Nach 3 h wird die Temperatur auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und die Lösung über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wird wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (145  $\mu\text{l}$ , 1 mmol, 2 Äq) und  $\text{LiBH}_4$  (2M in THF, 0.5 ml, 0.5 mmol, 10 Äq) versetzt. Nach 2 h wird  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben, auf RT erwärmt, dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wird in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 1 ml) gelöst, mit NaOAc (16 mg, 0.2 mmol, 2 Äq) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 0.3 ml) versetzt und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung beendet, fünfmal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Nach Säulenchromatographie (PE:EE = 10:1 nach 4:1) erhält man zwei diastereomere Dirole (12 mg, 0.23 mmol, 23 %, d.r. 71:29), die durch einen weiteren

Chromatographieschritt (PE:EE = 20:1 nach 10:1) getrennt werden können. Man erhält das Hauptdiastereomer **73** (5 mg) und eine Mischfraktion, beide als farblose Öle.

Hauptdiastereomer:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.10$  (3H, s, TBS), 0.11 (3H, s, TBS), 0.82 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, 6-Me), 0.88 (9H, s, TBS), 1.61-1.70 (1H, m, 2- $\text{H}_a$ ), 1.67 (3H, s, 8-Me), 1.68 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, 12-H), 1.75 (3H, s, 10-Me), 2.00-2.25 (2H, m, 2- $\text{H}_b$ , 6-H), 3.35 (1H, s, OH), 3.78 (1H, dd,  $J = 4.4, 9.0$  Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, PMP), 3.94 (1H, ddd,  $J = 2.3, 11.6, 11.9$  Hz, 1- $\text{H}_a$ ), 4.06 (1H, dd,  $J = 1.4, 9.0$  Hz, 5-H), 4.13 (1H, ddd,  $J = 2.3, 4.4, 11.7$  Hz, 4-H), 4.23 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz, 7-H), 4.36 (1H, dd,  $J = 3.6, 11.6$  Hz, 1- $\text{H}_b$ ), 5.38 (1H, q,  $J = 7.1$  Hz, 11-H), 5.40 (1H, s, CHPMP), 6.02 (1H, s, C9), 6.83-6.93 (2H, m, PMP), 7.32-7.40 (2H, m, PMP) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.8$  (p, TBS), -3.9 (p, TBS), 5.0 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.4 (p, C8), 16.8 (p, C10), 18.0 (q, TBS), 24.7 (s, C2), 25.8 (p, TBS), 35.0 (t, C6), 55.3 (p, PMP), 67.3 (s, C1), 70.9 (t, C4), 76.0 (t, C5), 80.5 (t, C3), 80.8 (t, C7), 102.3 (t, CHPMP), 113.8 (t, PMP), 123.5 (t, C11), 127.4 (t, PMP), 128.7 (t, C9), 130.3 (q, PMP), 133.4, 134.0 (2x q, C8, C10), 160.2 (q, PMP) ppm.

**1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-3,5-dimethyl-hex-5-en-2,4-diol **74****

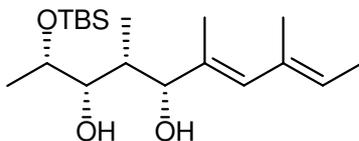


Triethylamin (351  $\mu\text{l}$ , 2.5 mmol, 2.5  $\ddot{\text{A}}\text{q}$ ) und  $\text{cy}_2\text{BCl}$  (212 mg, 1 mmol, 2  $\ddot{\text{A}}\text{q}$ ) werden in Diethylether (5 ml) bei  $-78$   $^\circ\text{C}$  vorgelegt und mit Ethylketon **65** (202 mg, 0.51 mmol, 1  $\ddot{\text{A}}\text{q}$ ) versetzt und 2 h gerührt. Es wird wieder auf  $-78$   $^\circ\text{C}$  abgekühlt und Aldehyd **51** (175 mg, 2.5 mmol, 5  $\ddot{\text{A}}\text{q}$ ) gelöst in Diethylether (0.5 ml) zugegeben. Nach 3 h wird die Temperatur auf  $-20$   $^\circ\text{C}$  erwärmt und die Lösung über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird wieder auf  $-78$   $^\circ\text{C}$  abgekühlt und  $\text{LiBH}_4$  (1M in THF, 0.63 ml, 1.25 mmol, 2.5  $\ddot{\text{A}}\text{q}$ ) versetzt. Nach 2 h wird  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben und auf RT erwärmt und dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wird in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 3 ml) gelöst mit NaOAc (82 mg, 1 mmol, 2  $\ddot{\text{A}}\text{q}$ ) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 0.5 ml) versetzt und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung beendet, fünfmal mit DCM extrahiert, getrocknet und

aufkonzentriert. Nach Säulenchromatographie (PE:EE = 10:1 nach 4:1) erhält man Diol **74** (76 mg, 0.16 mmol, 32 %, d.r. 81:19) als Öl.

**Hauptdiastereomer;**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.06$  (3H, s, TBS), 0.11 (3H, s, TBS), 0.87 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, 6-Me), 0.89 (9H, s, TBS), 1.55-1.64 (1H, m, 2- $\text{H}_a$ ), 1.68 (3H, s, 8-Me), 1.88-2.01 (2H, m, 2- $\text{H}_b$ , 6-H), 2.66 (1H, d  $J = 6.1$  Hz, 5-OH), 2.77 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, 7-OH), 3.80 (3H, s, PMP), 3.84-3.99 (4H, m, 1- $\text{H}_a$ , 3-H, 4-H, 5-H), 4.22 (1H, s, 7-H), 4.28 (1H, dd,  $J = 4.6, 11.1$  Hz, 1- $\text{H}_b$ ), 4.92 (1H, s, 9- $\text{H}_a$ ), 5.07 (1H, s, 9- $\text{H}_b$ ), 5.40 (1H, s, CHPMP), 6.83-6.92 (2H, m, PMP), 7.33-7.40 (2H, m, PMP) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.8$  (p, TBS), -3.8 (p, TBS), 6.5 (p, 6-Me), 18.3 (q, TBS), 19.6 (p, 8-Me), 25.8 (s, C2), 25.9 (p, TBS), 37.6 (t, C6), 55.3 (p, PMP), 66.9 (s, C1), 73.1 (t, C4), 74.1 (t, C5), 77.3 (t, C7), 79.3 (t, C3), 101.9 (t, CHPMP), 110.9 (s, C9), 113.5 (t, PMP), 127.6 (t, PMP), 130.9 (q, PMP), 145.4 (q, C8), 160.0 (q, PMP) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 467.2829, gef. 467.2805.

### 2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,6,8-trimethyl-deca-6,8-dien-3,5-diol **72**

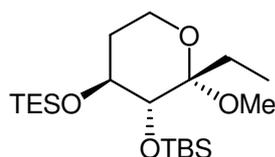


$\text{cy}_2\text{BCl}$  (400  $\mu\text{l}$ , 0.4 mmol, 2 Äq) gelöst in Diethylether (2 ml) wird bei  $-78$  °C mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (70  $\mu\text{l}$ , 0.5 mmol, 2.5 Äq) und Keton **70** (43 mg, 0.2 mmol, 1 Äq) versetzt und 2 h gerührt. Aldehyd **51** (76 mg, 0.6 mmol, 3 Äq) wird zugegeben und nach 2 h wird über Nacht bei  $-20$  °C stehen gelassen (Gefrierschrank). Es wird wieder auf  $-78$  °C abgekühlt,  $\text{Et}_3\text{N}$  (30  $\mu\text{l}$ , 0.2 mmol, 1 Äq) und  $\text{LiBH}_4$  (2M in THF, 350  $\mu\text{l}$ , 0.7 mmol, 3.5 Äq) zugegeben und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, auf RT erwärmt, dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wird mit Natriumacetat (33 mmol, 33 mg, 2 Äq) versetzt, in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 1 ml) gelöst und bei  $0$  °C mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 0.26 ml) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung beendet. Nach Extraktion (DCM), Trocknen, Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE =10:1) erhält man Diol **72** (27 mg, 0.08 mmol, 40 %, d.r. = 78:22) als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}}$  0.11 (s, 6H, TBS), 0.85 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 4-Me), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.12 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz, 1-H), 1.45-1.55 (1H, m, 4-H), 1.68

(3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 10-H), 1.71 (3H, s, 8-Me), 1.76 (3H, s, 6-Me), 2.77 (1H, s, OH), 3.19 (1H, s, OH), 3.46 (1H, dd,  $J = 1.9, 7.9$  Hz, 3-H), 3.76 (dq, 1H,  $J = 7.9, 6.1$  Hz, 2-H), 4.18 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz, 5-H), 5.39 (q,  $J = 6.7$  Hz, 9-H), 6.01 (1H, s, 7-H) ppm.

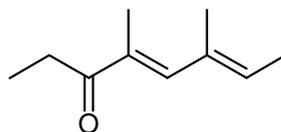
### 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-ethyl-2-methoxy-4-triethylsilyloxy-tetrahydropyran **90**



Acetal **65** (351 mg, 0.89 mmol, 1 Äq) gelöst in MeOH (10 ml) wird mit PPTS (10 mg) und Wasser (1 ml) versetzt und 3 h gerührt. Es wird  $\text{NaHCO}_3$  (fest) zugesetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird DCM zugegeben und auf  $-78$  °C abgekühlt. Dann werden nacheinander 2,6-Lutidin (310  $\mu\text{l}$ , 2.6 mmol, 3 Äq) und TESOTf (500  $\mu\text{l}$ , 2.2 mmol, 2.5 Äq) zugegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und dreimal mit DCM extrahiert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt TES-Ether **90** (340 mg, 0.84 mmol, 90 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +50.9$  ( $c = 1.5$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.12$  (3H, s, TBS), 0.13 (3H, s, TBS), 0.67 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz, TES), 0.86-0.92 (12H, m, TBS, Et), 0.97 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz, TES), 1.58-1.67 (1H, m, 4- $\text{H}_a$ ), 1.68-1.85 (2H, m, Et), 1.93 (1H, ddt,  $J = 4.8, 12.7, 2.6$  Hz, 4- $\text{H}_b$ ), 3.20 (3H, s, 1-OMe), 3.45 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 2-H), 3.49-3.61 (2H, m, 5-H), 4.01 (1H, ddd,  $J = 4.8, 8.5, 10.9$  Hz, 3-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.1$  (p, TBS),  $-2.7$  (p, TBS), 5.6 (s, TES), 7.06 (p, TES), 8.2 (p, Et), 18.6 (q, TBS), 24.3 (s, Et), 26.2 (p, TBS), 35.2 (s, 4), 47.6 (p, 1-OMe), 58.3 (s, C5), 70.9 (t, C3), 75.9 (t, C2), 102.8 (q, C1) ppm.

### 4,6-Dimethyl-octa-4,6-dien-3-on **77**



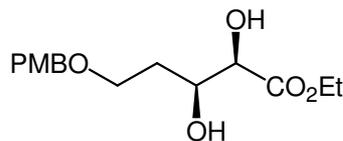
*N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (50.3 g, 51.6 mmol, 3 Äq), gelöst in DCM (200 ml) wird bei  $0$  °C mit  $\text{AlMe}_3$  (2M in Heptan, 25.8 ml, 51.6 mmol, 3 Äq) versetzt und 30 min gerührt. Eine Lösung von Ester **68** (2.89g, 17.2 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (50 ml) wird bei  $-50$  °C zugetropft, auf RT erwärmt und 23 h gerührt. Dann wird für 4 h auf  $40$  °C erwärmt.

Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktion durch Zugabe von K,Na-Tartrat-Lösung (10 %) beendet. Es wird dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Weinreb-Amid wird in THF (70 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Ethylmagnesiumbromid (3M in Et<sub>2</sub>O, 18 ml, 3.1 Äq) wird zugetropft und über 1 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1) ergibt Ethylketon **77** (0.92 g, 6.6 mmol, 35 %) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.05 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 1-H), 1.72 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, 8-H), 1.82 (3H, s, 6-Me), 1.90 (3H, s, 4-Me), 2.66 (2H, q, *J* = 7.3 Hz, 2-H), 5.69 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, 7-H), 6.92 (1H, s, 5-H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 8.9 (p, C1), 12.9 (p, C8), 14.0 (p, 4-Me), 16.0 (p, 6-Me), 30.4 (s, C2), 131.0 (t, C7), 133.2, 133.8 (2x q, C4, C6), 142.7 (t, C5), 203.2 (q, C3); **HRMS** (ESI) *m/z* ber. für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 153.1279, gef. 153.1276.

### 2,3-Dihydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)-pentansäureethylester **75**



Diol **75** wird durch asymmetrische Dihydroxylierung von **129** mit AD-Mix α hergestellt (88 %) <sup>46</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -2.0 (c = 1.0 CHCl<sub>3</sub>), Lit: -2.0 (c = 1.19 CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.31 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, Et), 1.73-1.91 (1H, m, 2-H), 1.92-2.13 (1H, m, 2-H), 2.93 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, OH), 3.16 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, OH), 3.51-3.76 (2H, m, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.01-4.21 (2H, m, 4-H, 5-H), 4.27 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, Et), 4.45 (2H, s, PMB), 6.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, PMB), 7.24 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, PMB) ppm.

Der Drehwert und die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein <sup>46</sup>.

**2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-hydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)-pentansäureethylester **79** und 3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-hydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)-pentansäureethylester **80****

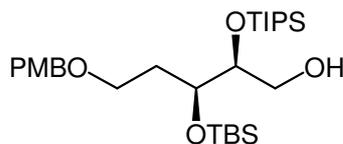


Diol **75** (4.3 g, 14.7 mmol, 1 Äq) gelöst in DMF (150 ml) wird bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Imidazol (4.0 g, 58.8 mmol, 4 Äq) und TBSCl (4 g, 26 mmol, 1.8 Äq) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, mit Wasser (500 ml) versetzt, dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 10:1) erhält man  $\alpha$ -TBS-Ether **79** (1.78 g, 4.3 mmol, 29 %) und  $\beta$ -TBS-Ether **80** (1.10 g, 2.7 mmol, 16 %) als farblose Öle.

$\alpha$ -TBS-Ether **79**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.7$  ( $c = 1.6$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.05$  (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.91 (9H, s, TBS), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.80 (2H, dt,  $J = 6.3, 6.3$  Hz, 2-H), 2.48 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, 3-OH), 3.57-3.68 (2H, m, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.00-4.10 (1H, m, 3-H), 4.12 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz, 4-H), 4.21 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, Et), 4.43 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, PMB), 4.47 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, PMB), 6.87 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, PMB), 7.26 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, PMB) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.4$  (p, TBS),  $-4.8$  (p, TBS), 14.2 (p, Et), 18.3 (q, TBS), 25.7 (p, TBS), 33.8 (s, C2), 55.3 (p, PMB), 61.0 (s, Et), 67.2 (s, C1), 71.3 (t, C3), 72.8 (s, PMB), 75.1 (t, C4), 113.8 (t, PMB), 129.3 (t, PMB), 130.4 (q, PMB), 159.2 (q, PMB), 172.0 (q, C5); **HRMS** (ESI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 435.2179, gef. 435.2185.

$\beta$ -TBS-Ether **80**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.5$  ( $c = 1.0$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = -0.01$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.85 (9H, s, TBS), 1.31 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.78-1.89 (1H, m 2- $\text{H}_a$ ), 1.99-2.08 (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ), 2.94 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, 4-OH), 3.51 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.08 (1H, dd,  $J = 1.4, 9.9$  Hz, 4-H), 4.12-4.33 (3H, m, 3-H, Et), 4.42 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, PMB), 4.46 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, PMB), 6.87 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, PMB), 7.26 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, PMB) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.1$  (p, TBS),  $-4.3$  (p, TBS), 14.1 (p, Et), 17.9 (q, TBS), 25.7 (p, TBS), 33.9 (s, C2), 55.3 (p, PMB), 61.4 (s, Et), 66.1 (s, C1), 71.1 (t, C3), 72.6 (s, PMB), 73.0 (t, C4), 113.8 (t, PMB), 129.2 (t, PMB), 130.3 (q, PMB), 159.2 (q, PMB), 173.2 (q, C5); **HRMS** (ESI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 435.2179, gef. 435.2180.

**3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2-triisopropylsilanyloxy-pentan-1-ol 136**



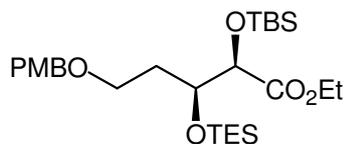
$\beta$ -TBS-Ether **80** (557 mg, 1.4 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 2,6-Lutidin (250  $\mu\text{l}$ , 2.15 mmol, 1.5 Äq) und TIPSOTf (480  $\mu\text{l}$ , 1.77 mmol, 1.2 Äq) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 nach 10:1) ergibt den Bissilyether im Gemisch mit TIPSOH.

**HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 591.3513, gef. 591.3536.

Das Gemisch wird in DCM (5 ml) gelöst in bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit DIBAL (1M in Hexan, 2.5 ml, 2.5 Äq) versetzt und auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH beendet und mit K,Na-Tartrat-Lösung (10 %) versetzt und gerührt bis sich zwei klare Phasen bilden. Die organische Phase wird getrocknet und säulenchromatographische Reinigung (PE:EE 10:1 nach 4:1) ergibt Alkohol **136** (263 mg, 0.49 mmol, 36 % über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.3$  ( $c = 0.6$   $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.04$  (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.87 (9H, s, TBS), 1.06 (27H, s, TIPS), 1.61-1.71 (1H, m, 2- $\text{H}_a$ ), 2.10-2.20 (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ), 2.59 (1H, br s, 5-OH), 3.46-3.59 (2H, m, 1-H), 3.68 (1H, dd,  $J = 4.7, 11.0$  Hz, 5- $\text{H}_a$ ), 3.78 (1H, dd,  $J = 6.8, 11.0$  Hz, 5- $\text{H}_b$ ), 3.80 (3H, s, PMB), 3.94 (1H, ddd,  $J = 4.5, 4.7, 6.9$  Hz, 4-H), 4.01 (1H, ddd,  $J = 2.2, 4.5, 9.9$  Hz, 3-H), 4.41 (2H, s, PMB), 6.84-6.89 (2H, m, PMB), 7.22-7.25 (2H, m, PMB) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.1$  (p, TBS),  $-4.3$  (p, TBS), 12.3 (q, TIPS), 18.0 (q, TBS), 18.1 (p, TIPS), 25.7 (p, TBS), 55.3 (p, PMB), 63.3 (t, C5), 66.8 (s, C1), 72.3 (s, PMB), 72.7 (t, C4), 113.6 (t, PMB), 129.0 (t, PMB), 130.8 (q, PMB), 159.0 (q, PMB) ppm.

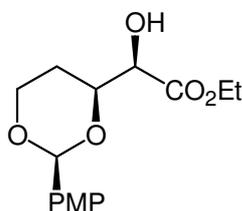
**2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-methoxy-benzyloxy)-3-triethylsilanyloxy-pentansäureethylester 81**



$\alpha$ -TBS-Ether **79** (155 mg, 0.37 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (4 ml) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 2,6-Lutidin (65  $\mu\text{l}$ , 0.56 mmol, 1.5 Äq) und TESOTf (108  $\mu\text{l}$ , 0.48 mmol, 1.3 Äq) versetzt und über 1 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 nach 10:1) ergibt Bissilyether **81** (164 mg, 0.31 mmol, 84 %) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.01$  (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.57 (6H, q,  $J = 7.9$  Hz, TES), 0.89 (9H, s, TBS), 0.94 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz, TES), 1.27 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.62-1.73 (1H, m, 2- $\text{H}_a$ ), 2.00-2.11 (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ), 3.45-3.56 (2H, m, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.07 (1H, dt,  $J = 4.1, 8.0$  Hz, 3-H), 4.10-4.23 (3H, m, 4-H, Et), 4.39 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, PMB), 4.43 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, PMB), 6.83-6.90 (2H, m, PMB), 7.21-7.29 (2H, m, Ar) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.2$  (p, TBS),  $-4.8$  (p, TBS), 5.0 (s, TES), 6.8 (p, TES), 14.2 (p, Et), 18.3 (q, TBS), 25.8 (p, TBS), 32.7 (s, C2), 55.3 (s, PMB), 60.5 (s, Et), 66.5 (t, C1), 71.3 (t, C3), 72.3 (s, PMB), 75.3 (t, C4), 113.7 (t, PMB), 129.2 (t, PMB), 130.7 (q, PMB), 159.1 (q, PMB), 171.9 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 549.3044, gef. 549.3039.

**Hydroxy-[2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-essigsäureethylester 137**



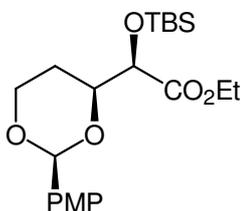
Aktiviertes Molsieb  $4\text{ \AA}$  (0.7 g) wird mit einer Lösung von Diol **75** (232 mg, 0.81 mmol, 1 Äq) in DCM (10 ml) versetzt. Es wird DDQ (203 mg, 0.90 mmol, 1.1 Äq) zugegeben und 1.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  und Wasser beendet und filtriert. Das Filtrat wird dreimal mit Ether extrahiert und die organische Phase mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung bis zur Farblosigkeit gewaschen. Trocknen, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und

Säulenchromatographie (PE:EE = 4:1 nach 2:1) ergeben Acetal **137** (116 mg, 0.41 mmol, 50 %) sowie den Orthoester der *p*-Methoxybenzoesäure (9 mg, 0.03 mmol, 4 %) als farbloses Öl.

**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_{\text{H}}$  = 1.29 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz, Et), 1.45-1.55 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 2.18-2.42 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 2.95 (1H, br s, 4-OH), 3.79 (3H, s, PMP), 3.88-4.39 (4H, m, 3-H, 4-H, Et), 5.48 (1H, s, CHPMP), 6.86 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, PMP), 7.34 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, PMP) ppm.

Die Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein<sup>120</sup>.

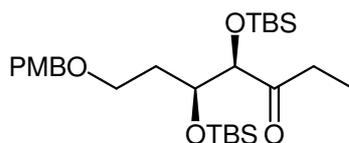
**(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-[2-(4-methoxy-phenyl)-[1,3]dioxan-4-yl]-essigsäureethylester **138****



Alkohol **137** (370 mg, 1.31 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (12 ml) wird bei -78 °C mit 2,6-Lutidin (230  $\mu$ l, 1.96 mmol, 1.5 Äq) und TBSOTf (390  $\mu$ l, 1.49 mmol, 1.2 Äq) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet, dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1) ergibt TBS-Ether **138** (390 mg, 0.99 mmol, 76 %) als gelbliches Öl.

**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_{\text{H}}$  = 0.04 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.89 (9H, s, TBS), 1.28 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, Et), 1.36-1.50 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 1.88-2.12 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 3.80 (3H, s, PMP), 3.84-4.33 (6H, m, 1-H, 3-H, 4-H, Et), 5.45 (1H, s, CHPMP), 6.86 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, PMP), 7.38 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, PMP) ppm.

**4,5-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-7-(4-methoxy-benzyloxy)-heptan-3-on **84****

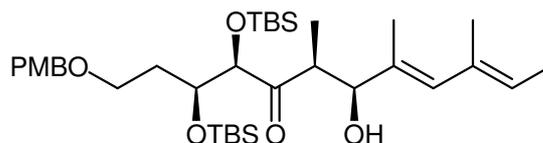


<sup>120</sup> C.H. Kim, H.J. An, W.K. Shin, W. Yu, S.K. Woo, S.K. Jung, E. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8019-8021.

Diol **62** (282 mg, 1.0 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (10 ml) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  nacheinander mit 2,6-Lutidin (350  $\mu\text{l}$ , 3.0 mmol, 3 Äq) und TBSOTf (460  $\mu\text{l}$ , 2.5 mmol, 2.5 Äq) versetzt und über 2 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 30:1) liefert Ethylketon **84** (443 mg, 0.87 mmol, 87 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.4$  ( $c = 0.9$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.00$  (3H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.87 (9H, s, TBS), 0.91 (9H, s, TBS), 1.01 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, 7-H), 1.50 (1H, ddt,  $J = 7.3, 13.8, 6.7$  Hz, 2- $\text{H}_a$ ), 2.01 (1H, ddt,  $J = 5.0, 13.8, 6.7$  Hz, 2- $\text{H}_b$ ), 2.46 (1H, dq,  $J = 18.8, 7.2$  Hz, 6- $\text{H}_a$ ), 2.65 (1H, dq,  $J = 18.8, 7.2$  Hz, 6- $\text{H}_b$ ), 3.46 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz, 1-H), 3.80 (3H, s, PMB), 3.99 (1H, ddd,  $J = 3.6, 5.0, 7.3$  Hz, 3-H), 4.07 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz, 4-H), 4.38 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz PMB), 4.42 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz PMB), 6.84-6.89 (2H, m, PMB), 7.22-7.27 (2H, m, PMB) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.0$  (p, TBS), -4.8 (p, TBS), 4.7 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), 7.1 (p, C7), 18.0 (q, TBS), 18.2 (q, TBS), 25.8 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 33.0 (s, C6), 33.5 (s, C2), 55.3 (p, PMB), 66.4 (t, C1), 72.0 (t, C3), 72.3 (s, PMB), 80.4 (t, C4), 113.9 (t, PMB), 129.1 (t, PMB), 130.6 (q, PMB), 159.1 (q, PMB), 212.3 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{NaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 533.3095, gef. 533.3088.

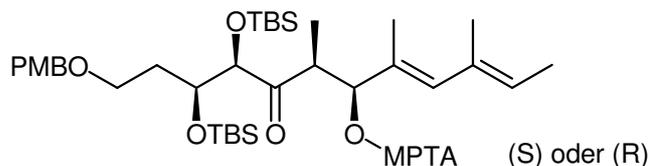
**3,4-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-hydroxy-1-(4-methoxy-benzyloxy)-6,8,10-trimethyl-dodeca-8,10-dien-5-on 85**



Ethylketon **84** (362 mg, 0.70 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (7 ml) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit DIEA (150  $\mu\text{l}$ , 0.91 mmol, 1.3 Äq) und  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1M in DCM, 0.85 ml, 0.85  $\mu\text{l}$ , 1.2 Äq) versetzt und im Anschluss 1 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit einer Lösung von Aldehyd **51** (346 mg, 2.8 mmol, 4 Äq) in DCM (1 ml) versetzt. Nach 1 h wird die Temperatur auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhöht und die Lösung über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und 1 h gerührt. Extraktion mit DCM, Trocknen, Aufkonzentrieren und säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 nach 10:1) liefern Aldolprodukt **85** (189 mg, 0.39 mmol, 55 %, d.r. 15:1) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{20}^D = -53.4$  ( $c = 0.8$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.00$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS), 0.89 (9H, s, TBS), 0.90 (9H, s, TBS), 1.04 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, 6-Me), 1.35-1.46 (1H, m, 2- $\text{H}_a$ ), 1.67 (3H, s, 10-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 1.73 (3H, s, 8-Me), 1.94-2.06 (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ), 3.27 (1H, dq,  $J = 2.2, 7.2$  Hz, 6-H), 3.44-3.52 (2H, m, 1-H), 3.56 (1H, s, 7-OH), 3.80 (3H, s, PMB), 4.0 (1H, dt,  $J = 4.1, 4.3$  Hz, 3-H), 4.37 (1H, s, 7-H), 4.40 (2H, s, PMB), 4.41 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz, 4-H), 5.36 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 11-H), 6.02 (1H, s, 9-H), 6.83-6.90 (2H, m, PMB), 7.20-7.25 (2H, m, PMB) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.3$  (p, TBS), -4.9 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.3 (p, TBS), 10.1 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.8 (p, 8-Me), 16.8 (p, 10-Me), 18.0 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 25.7 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 33.2 (s, C2), 44.6 (t, C6), 55.3 (p, PMB), 66.1 (s, C1), 72.1 (s, PMB), 72.4 (t, C3), 73.8 (t, C7), 79.2 (t, C4), 113.7 (PMB), 123.9 (t, C11), 129.1 (t, PMB), 129.5 (t, C9), 130.6 (q, PMB), 132.0 (q, C8), 133.2 (q, C10), 159.1 (q, PMB), 216.3 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{NaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 657.3983, gef. 657.3981.

### Mosher-Esterbildung an Aldol **85**



Aldolprodukt **85** (18 mg, 0.028 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (1 ml) wird nacheinander mit  $\text{Et}_3\text{N}$  (14  $\mu\text{l}$ , 0.1 mmol, 3 Äq), DMAP (2 mg) und *S*- bzw. *R*-Mosherchlorid versetzt und bei RT gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC) wird mit Phosphatpuffer (pH 7) versetzt, dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1) ergibt *R*-bzw. *S*-Mosher-Ester **86a** (**86b**) (jeweils 19 mg, 0.022 mmol, 80 %) als Öle.

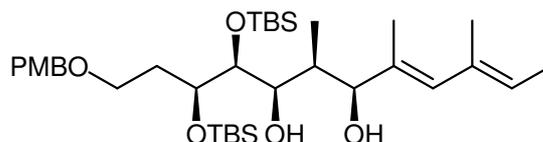
*R*-Ester **86a**: **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{O}_8\text{F}_3\text{NaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 873.4381, gef. 873.4399.

*S*-Ester **86b**: **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{O}_8\text{F}_3\text{NaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 873.4381, gef. 873.4386.

Ausgewählte  $^1\text{H-NMR}$ -Daten:

S-Ester <b>86b</b>		#	R-Ester <b>86a</b>		$\Delta\delta$
1H-shift	m		1H-shift	m	
1.09	d, 7.2	6-Me	1.17	d, 7.5	-0.08
1.79	s	8-Me	1.72	s	+0.07
6.07	s	9-H	5.87	s	+0.20

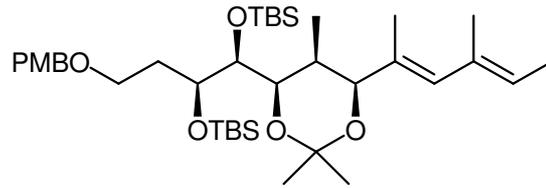
**3,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-methoxy-benzyloxy)-6,8,10-trimethyl-dodeca-8,10-dien-5,7-diol **139****



Aldolprodukt **85** (56 mg, 0.09 mmol, 1 Äq) gelöst in Et<sub>2</sub>O (1.5 ml) wird bei -60 °C mit Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (0.4 M in Et<sub>2</sub>O, 200 µl, 0.08 mmol, 1.8 Äq) versetzt und über 5 h auf RT erwärmt. Überschüssiges Borhydrid wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung abreagiert, dann wird dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 nach 20:1) liefert Diol **139** (29 mg, 0.046 mmol, 52 %, d.r = 6:1) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -28.6$  (c = 2.1 DCM); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.04 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.12 (6H, s, 2xTBS), 0.82 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, 6-Me), 0.86 (9H, s, TBS), 0.90 (9H, s, TBS), 1.54-1.64 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 1.66 (3H, s, 10-Me), 1.67 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 12-H), 1.74 (3H, s, 8-Me), 1.83-1.93 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 1.95-2.05 (1H, dq, *J* = 2.2, 7.2 Hz, 6-H), 2.85 (1H, br s, 5-OH), 3.43-3.55 (2H, m, 1-H), 3.62 (1H, dd, *J* = 3.5, 4.2 Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, PMB), 3.90 (1H, ddd, *J* = 2.1, 4.2, 9.8 Hz, 3-H), 4.05 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, 5-H), 4.24 (1H, s, 7-H), 4.38 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, PMB), 4.42 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, PMB), 5.36 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, 11-H), 6.01 (1H, s, 9-H), 6.83-6.89 (2H, m, PMB), 7.19-7.26 (2H, m, PMB) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = -5.1 (p, TBS), -4.9 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), -3.5 (p, TBS), 5.42 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.6 (p, 8-Me), 16.8 (p, 10-Me), 17.9 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 25.7 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 31.0 (s, C2), 38.9 (t, C6), 55.3 (p, PMB), 66.5 (s, C1), 70.7 (t, C3), 72.4 (s, PMB), 73.0 (t, C5), 74.9 (t, C4), 80.2 (t, C7), 113.4 (PMB), 123.4 (t, C11), 128.5 (t, C9), 129.0 (t, PMB), 130.7 (q, PMB), 133.4 (q, C8), 133.7 (q, C10), 159.0 (q, PMB) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>35</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 659.4139, gef. 659.4127.

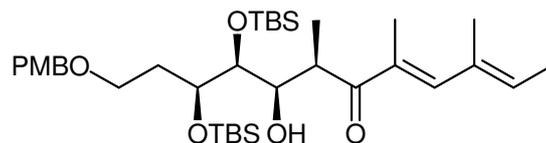
**4-[1,2-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-(4-methoxy-benzyloxy)-butyl]-6-(1,3-dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan **87****



Diol **139** (21 mg, 0.033 mmol, 1 Äq) gelöst in 2,2-DMP (2 ml) wird mit PPTS (5 mg) versetzt und über Nacht gerührt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) liefert Acetonid **87** (17 mg, 0.025 mmol, 76 %) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.02 (3H, s, TBS), 0.04 (6H, s, 2xTBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.88 (9H, s, TBS), 0.92 (9H, s, TBS), 1.18 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, 6-Me), 1.60-1.68 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 1.76 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 12-H), 1.85 (3H, s, 10-Me), 1.93 (3H, s, 8-Me), 1.98-2.09 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 2.49 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 5-OH), 3.43-3.55 (4H, m, 1-H, 4-H, 6-H), 3.75-3.78 (1H, m, 3-H), 3.80 (3H, s, PMB), 4.08 (1H, ddd, *J* = 2.8, 7.2, 7.7 Hz, 5-H), 4.35-4.43 (2H, m, PMB), 5.73 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, 11-H), 6.83-6.87 (2H, m, PMB), 6.94 (1H, s, 9-H), 7.20-7.25 (2H, m, PMB) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = -5.2 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), -3.8 (p, TBS), 13.1 (p, 8-Me), 14.1 (p, 12-Me), 14.6 (p, 6-Me), 16.2 (p, 10-Me), 18.0 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 25.9 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 31.8 (t, C2), 42.8 (t, C6), 55.3 (p, PMB), 66.9 (s, C1), 70.4 (t, C4), 70.9 (t, C3), 72.3 (s, PMB), 74.5 (t, C5), 113.6 (t, PMB), 129.0 (t, PMB), 130.9 (q, PMB), 131.4 (t, C11), 133.3 (q, C10), 133.8 (q, C8), 143.2 (t, C9), 158.9 (q, PMB), 205.5 (q, C7) ppm; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>38</sub>H<sub>68</sub>O<sub>6</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+ Na]<sup>+</sup>: 699.4452, gef. 699.4471.

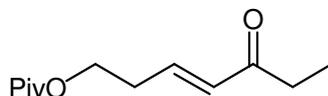
**9,10-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-8-hydroxy-12-(4-methoxy-benzyloxy)-3,5,7-trimethyl-dodeca-2,4-dien-6-on **89****



Acetonid **87** (22 mg, 0.032 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (2 ml) wird mit Wasser (0.1 ml) und DDQ (9 mg, 0.039 mmol, 1.2 Äq) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaSO<sub>3</sub> beendet und viermal mit DCM extrahiert. Säulenchromatographische Reinigung ergibt Keton **89** (20 mg, 0.031 mmol, 98 %) als farbloses Öl.

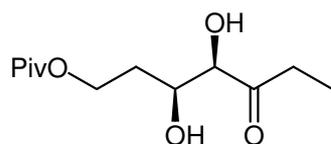
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.02 (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.06 (6H, s, 2xTBS), 0.71 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, 6-Me), 0.86 (18H, s, 2xTBS), 1.41 (3H, s, Acetonid), 1.43 (3H, s, Acetonid), 1.64 (3H, s, 10-Me), 1.68 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 12-H), 1.70-1.76 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 1.74 (3H, s, 8-Me), 1.77-1.87 (1H, m, 6-H), 2.01-2.13 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 3.46 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, 1-H), 3.57 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 5-H), 3.80 (3H, s, PMB), 3.89 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, 3-H), 3.95 (1H, dd, *J* = 1.3, 8.5 Hz, 4-H), 4.17 (1H, s, 7-H), 4.40 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, PMB), 4.44 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, PMB), 5.35 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, 11-H), 5.93 (1H, s, 9-H), 6.84-6.89 (2H, m, PMB), 7.22-7.28 (2H, m, PMB) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = -4.9 (p, 2xTBS), -3.8 (p, 2xTBS), 6.1 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.2 (p, 8-Me), 16.8 (p, 10-Me), 18.1 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.4 (p, Acetonid), 25.9 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 29.9 (p, Acetonid), 31.4 (s, C6), 33.2 (t, C2), 55.3 (p, PMB), 67.2 (s, C1), 71.0 (br, t, C3), 72.6 (s, PMB), 73.8 (t, C5), 74.4 (t, C4), 75.8 (t, C7), 99.1 (q, Acetonid), 113.7 (PMB), 123.5 (t, C11), 128.0 (t, C9), 129.3 (t, PMB), 130.5 (q, PMB), 131.8 (q, C8), 133.3 (q, C10), 159.1 (q, PMB) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>38</sub>H<sub>68</sub>O<sub>6</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+ Na]<sup>+</sup>: 699.4452, gef. 699.4471.

#### Pivalinsäure-5-oxo-hept-3-enylester **140**



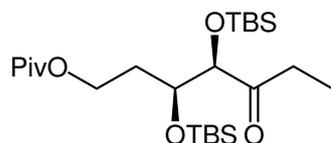
Aldehyd **91** (1.66 g, 10.5 mmol, 1 Äq) und Ylen **58** (4.37 g, 13.15 mmol, 1.25 Äq) werden in DCM (20 ml) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Kieselgel adsorbiert und nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 9:1) erhält man Enon **140** (1.73 g, 8.15 mmol, 78 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.10 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, 7-H), 1.18 (9H, s, Piv), 2.54 (2H, ddt, *J* = 1.0, 6.7, 6.4 Hz, 2-H), 2.56 (2H, q, *J* = 7.3 Hz, 6-H), 4.19 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, 1-H), 6.16 (1H, td, *J* = 1.0, 15.6 Hz, 4-H), 6.77 (1H, td, *J* = 6.7, 15.6 Hz, 3-H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 8.0 (p, C7), 27.1 (p, Piv), 31.8 (s, C2), 33.4 (s, C6), 38.7 (q, Piv), 62.1 (s, C1), 131.9 (t, C4), 141.8 (t, C3), 178.4 (q, Piv), 200.6 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+MeCN+Na]<sup>+</sup>: 276.1576, gef. 276.1584.

**Pivalinsäure-3*S*,4*R*-dihydroxy-5-oxo-heptylester **141****

Kaliumhexacyanoferrat(III) (10.1 g, 30.8 mmol, 3 Äq), Kaliumcarbonat (4.25 g, 30.8 mmol, 3 Äq) und Natriumhydrogencarbonat (2.6 g, 30.8 mmol, 3 Äq) werden in 100 ml Wasser/*t*-BuOH (1:1) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. DHQ<sub>2</sub>PHAL (170 mg, 0.22 mmol, 0.02 Äq), Kaliumosmat(VI)dihydrat (36 mg, 98 mmol, 0.01 Äq), Methansulfonamid (980 mg, 11.5 mmol, 1.1 Äq) und eine Lösung von Enon **140** (2.19 g, 10.3 mmol, 1 Äq) in Toluol (5 ml) werden nacheinander zugegeben und über Nacht bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung beendet und mit Wasser verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit KOH (1M) und NaCl-Lösungen gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2:1) ergibt Diol **141** (2.04 g, 8.3 mmol, 80 %, 82 %ee) als farbloses Öl.

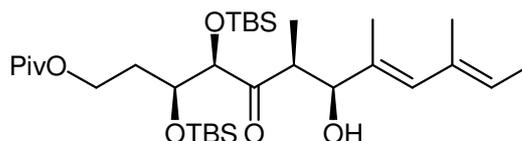
$[\alpha]_D^{20} = -70.7$  (c = 1 DCM); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.14 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 7-H), 1.21 (9H, s, Piv), 1.90-2.06 (2H, m, 2-H), 2.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 3-OH), 2.51 (1H, dq, *J* = 18.0, 7.3 Hz, 6-H<sub>a</sub>), 2.65 (1H, dq, *J* = 17.9, 7.3 Hz, 6-H<sub>b</sub>), 3.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 4-OH), 4.04-4.13 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.23 (1H, ddd, *J* = 5.7, 5.7, 11.3 Hz, 1-H), 4.30 (1H, *J* = 5.7, 7.4, 11.3 Hz, 1-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 7.4 (p, C7), 27.2 (p, Piv), 31.2 (s, C2), 33.5 (s, C6), 38.8 (q, Piv), 61.2 (s, C1), 69.0 (t, C3), 78.5 (t, C4), 178.8 (q, Piv), 210.5 (q, C5) ppm; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 269.1365, gef. 269.1375.

**Pivalinsäure-3*S*,4*R*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-oxo-heptylester **92****

Diol **141** (657 mg, 2.67 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (12 ml) wird bei -78 °C nacheinander mit 2,6-Lutidin (930 µl, 8.0 mmol, 3 Äq) und TBSOTf (1.54 ml, 6.7 mmol, 2.5 Äq) versetzt und über 1 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Trocknen, Aufkonzentrieren und säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergeben bis-TBS-Ether **92** (1.16 g, 2.44 mmol, 91 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -34.5$  ( $c = 1.2$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.03$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) 0.90 (9H, s, TBS), 0.92 (9H, s, TBS), 1.02 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, 7-H), 1.19 (9H, s, Piv), 1.42-1.55 (1H, m, 2-Ha), 1.96-2.08 (1H, m, 2-Hb) 2.45 (2H, dq,  $J = 19.1, 7.3$  Hz, 6 Ha), 2.67 (2H, dq,  $J = 19.1, 7.3$  Hz, 6-Hb), 3.96 (1H, ddd,  $J = 4.2, 8.3, 12.2$  Hz, 3-H), 3.98-4.05 (1H, m, 1-Ha), 4.14 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz, 4-H), 4.14-4.22 (1H, m, 1-Hb) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.1$  (p, TBS), -4.9 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -4.3 (p, TBS), 7.1 (p, C7), 18.0 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 25.7 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 27.2 (p, Piv), 31.8 (s, C2), 33.8 (s, C6), 38.7 (q, Piv), 60.7 (s, C1), 71.4 (t, C3), 79.9 (t, C4), 178.3 (q, Piv), 211.7 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{NaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 497.3095, gef. 497.3095.

**Pivalinsäure-3*S*,4*R*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7*S*-hydroxy-6*S*,8,10-trimethyl-5-oxo-dodeca-8*E*,10*E*-dienylester **95****

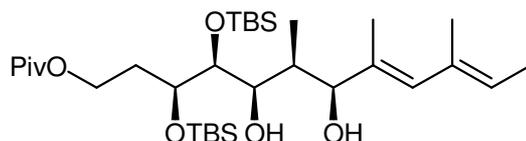


Ethylketon **92** (150 mg, 0.31 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (2 ml) wird bei  $-78$  °C mit  $\text{TiCl}_4$  (42  $\mu\text{l}$ , 0.37 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Nach 10 min wird DIEA (77  $\mu\text{l}$ , 0.43 mmol, 1.4 Äq) zugegeben und 3.5 h gerührt. Aldehyd **51** (115 mg, 0.93 mmol, 3 Äq) gelöst in DCM (0.5 ml) wird zugegeben, die Temperatur nach 40 min auf  $-45$  °C erhöht und über Nacht gerührt. Es wird auf  $0$  °C erwärmt,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben und 2 h gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 100:1 nach 20:1) ergibt Aldolprodukt **95** (145 mg, 0.24 mmol, 77 %, d.r. >20:1) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -65.4$  ( $c = 0.5$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.02$  (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.14 (3H, s, TBS), 0.91 (9H, s, TBS), 0.92 (9H, s, TBS), 1.07 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz, 6-Me), 1.19 (9H, s, Piv), 1.68 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 12-H), 1.68 (3H, s, 10-Me), 1.72 (3H, s, 8-Me), 1.94-2.04 (2H, m, 2-H), 3.28 (1H, dq,  $J = 2.7, 7.4$  Hz, 6-H), 3.44 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz, 7-OH), 3.95 (1H, ddd,  $J = 3.8, 3.9, 9.2$  Hz, 3-H), 4.00 (1H, ddd,  $J = 4.8, 9.7, 11.1$  Hz, 1-H<sub>a</sub>), 4.19 (1H, ddd,  $J = 5.4, 5.4, 11.1$  Hz, 1-H<sub>b</sub>), 4.37 (1H, s, 7-H), 4.47 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz, 4-H), 5.36 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, 11-H), 6.02 (1H, s, 9-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.3$  (p, TBS),  $-5.0$  (p, TBS),  $-4.6$  (p, TBS),  $-4.3$  (p, TBS),  $10.4$  (p, 6-Me),  $13.7$  (p, C12),  $15.7$  (p, 8-Me),  $16.7$  (p, 10-Me),  $18.0$  (q, TBS),  $18.2$  (q, TBS),  $25.7$  (p, TBS),  $25.8$  (p, TBS),  $27.2$  (p, Piv),  $32.2$  (s, C2),  $38.7$  (q, Piv),  $45.1$  (t, C6),  $60.5$  (s, C1),  $72.1$  (t, C3),  $74.0$  (t, C7),  $78.7$  (t, C4),  $124.1$  (t, C11),  $129.8$  (t, C9),  $132.1$  (q, C8),  $133.1$  (q, C10),  $178$  (q, Piv),  $215.9$  (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{NaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 621.3983, gef. 621.3984.

**Pivalinsäure-3*S*,4*S*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5*R*,7*S*-dihydroxy-6*S*,8,10-trimethyl-dodeca-8*E*,10*E*-dienylester **142****

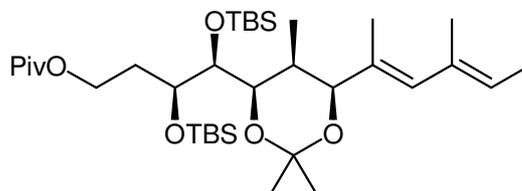


Aldolprodukt **95** (48 mg, 0.08 mmol, 1 Äq), gelöst in THF (600  $\mu\text{l}$ ), wird bei  $-78$  °C zu einer Lösung von Triethylboran (1M in THF, 110  $\mu\text{l}$ , 0.11 mmol, 1.4 Äq) in THF/MeOH 1:2 (0.5 ml) gegeben und 1 h gerührt.  $\text{NaBH}_4$  (4 mg, 0.11 mmol, 1.4 Äq) wird zugegeben und über 1 h auf  $-40$  °C erwärmt. Nach je 30 min wird dreimal  $\text{NaBH}_4$  (je 4 mg, 0.11 mmol, 1.4 Äq) zugegeben und über Nacht gerührt. Nach Erwärmen auf  $0$  °C wird  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben bis überschüssiges Borhydrid abreagiert ist (1 ml). Es wird  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 1 ml) zugegeben und 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  beendet, dreimal mit Essigester extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1 nach 20:1) ergibt Diol **142** (28 mg, 0.47 mmol, 58 %, d.r. = 9:1) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.3$  (c = 0.3 DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.05$  (3H, s, TBS),  $0.08$  (3H, s, TBS),  $0.16$  (3H, s, TBS),  $0.15$  (3H, s, TBS),  $0.84$  (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 6-Me),  $0.89$  (9H, s, TBS),  $0.92$  (9H, s, TBS),  $1.67$  (3H, s, 8-Me),  $1.68$  (3H,  $J = 7.0$  Hz, 12-H),  $1.65$ - $1.70$  (1H, m, 2- $\text{H}_a$ ),  $1.74$  (3H, s, 10-Me),  $1.80$ - $1.88$  (1H, m, 6-H),  $1.95$ - $2.05$  (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ),  $2.84$  (1H, d,  $J = 5.2$  Hz, 5-OH),  $3.50$  (1H, s, 7-OH),  $3.66$  (1H, dd,  $J = 3.8, 4.2$  Hz, 4-H),  $3.87$  (1H, ddd,  $J = 2.4, 3.8, 10.6$  Hz, 3-H),  $4.02$  (1H, dd,  $J = 4.6, 10.8$  Hz, 1- $\text{H}_a$ ),  $4.02$ - $4.09$  (1H, m, 5-H),  $4.19$  (1H, ddd,  $J = 4.4, 6.0, 10.8$  Hz, 1- $\text{H}_b$ ),  $4.25$  (1H, s, 7-H),  $5.36$  (1H, q,  $J = 7.0$  Hz, 11-H),  $6.01$  (1H, s, 9-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.1$  (p, TBS),  $-4.8$  (p, TBS),  $-3.9$  (p, TBS),  $-3.2$  (p, TBS),  $5.7$  (p, 6-Me),  $13.7$  (p, C12),  $15.6$  (p, 8-Me),  $16.8$  (p, 10-Me),  $17.9$  (q, TBS),  $18.0$  (q, TBS),  $25.8$  (p, TBS),  $25.9$  (p, TBS),  $27.3$  (p, Piv),  $29.8$  (s, C2),  $38.7$  (q, Piv),  $39.2$  (t, C6),  $61.2$  (s, C1),  $70.4$  (t, C3),  $72.4$  (t, C5),  $74.7$  (t,

C4), 80.1 (t, C7), 123.6 (t, C11), 128.7 (t, C9), 133.4 (q, C8), 133.6 (q, C10), 178.5 (q, Piv) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{32}H_{64}O_6NaSi_2$   $[M+Na]^+$ : 623.4139, gef. 623.4145.

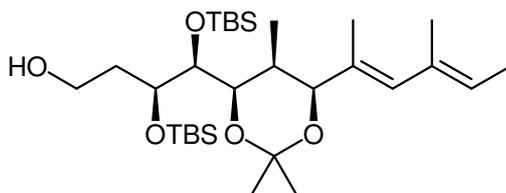
**Pivalinsäure-3*S*,4*S*-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4*R*-[6*S*-(1,3-dimethyl-penta-1*E*,3*E*-dienyl)-2,2,5*S*-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-butylester **143****



Diol **142** (28 mg, 0.046 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (11 ml) wird nacheinander mit 2,2-Dimethoxypropan (1 ml) und Camphersulfonsäure (2 mg) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Ether,  $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser werden zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 100:1) ergibt Acetonid **143** (18 mg, 0.028 mmol, 60 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -14.0$  (c = 0.3 DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.05$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.75 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 6-Me), 0.88 (9H, s, TBS), 0.89 (9H, s, TBS), 1.20 (9H, s, Piv), 1.43 (3H, s, Acetonid), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.64 (3H, s, 8-Me), 1.70 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 1.74 (3H, s, 10-Me), 1.78-1.87 (1H, m, 6-H) 2.03-2.18 (2H, m, 2-H), 3.65 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 4-H), 3.86-3.93 (1H, m, 3-H), 3.97 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.6$  Hz, 5-H), 4.04-4.17 (2H, m, 1-H), 4.19 (1H, s, 7-H), 5.38 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz, 11-H), 5.93 (1H, s, 9-H) ppm  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_C = -4.8$  (p, 2xTBS), -3.8 (p, 2xTBS), 6.2 (p, 6-Me), 13.6 (p, C12), 15.2 (p, 8-Me), 16.8 (p, 10-Me), 18.1 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.5 (p, Acetonid), 25.9 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 27.2 (p, Piv), 29.8 (p, Acetonid), 31.4 (t, C6), 32.0 (s, C2), 38.7 (q, Piv), 61.1 (s, C1), 70.4 (br, t, C3), 73.6 (t, C4), 74.3 (t, C5), 75.8 (t, C7), 99.2 (q, Acetonid), 123.6 (t, C11), 128.1 (t, C9) 131.6 (q, C10), 133.3 (q, C8), 178.5 (q, Piv); **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{35}H_{68}O_6NaSi_2Na$   $[M+Na]^+$ : 663.4452, gef. 663.4445.

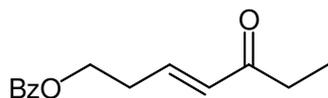
**3*S*,4*S*-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4*R*-[6*S*-(1,3-dimethyl-penta-1*E*,3*E*-dienyl)-2,2,5*S*-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-butan-1-ol **144****



Pivaloat **143** (22 mg, 0.034 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (1 ml) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit DIBAL (1.3 M in Toluol, 100  $\mu\text{l}$ , 0.13 mmol, 3.8 Äq) versetzt und 15 min gerührt. Es wird mit Essigester (200  $\mu\text{l}$ ) versetzt und nach Erwärmen auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  K,Na-Tartrat-Lösung (2 ml) zugegeben und 1 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 30:1 nach 20:1) ergibt Alkohol **144** (18 mg, 0.032 mmol, 95 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.6$  ( $c = 0.5$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.08$  (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.76 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 6-Me), 0.87 (9H, s, TBS), 0.90 (9H, s, TBS), 1.43 (3H, s, Acetonid), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.64 (3H, s, 8-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, 12-H), 1.73 (3H, s, 10-Me), 1.70-1.75 (1H, m, 2-Ha), 1.92 (1H, dq,  $J = 1.5, 6.5$  Hz, 6-H), 1.98-2.10 (1H, m, 2Hb), 3.69-3.75 (3H, m, 4-H, 2x 1-H), 3.84-3.91 (1H, m, 3-H), 4.15 (1H, dd,  $J = 1.5, 9.0$  Hz, 5-H), 4.20 (1H, s, 7-H), 5.35 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz, 11-H), 5.93 (1H, s, 9-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.1$  (p, TBS),  $-4.2$  (p, TBS),  $-4.1$  (p, 2xTBS), 6.3 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.1 (p, 8-Me), 16.9 (p, 10-Me), 18.0 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.7 (p, Acetonid), 25.8 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 29.9 (p, Acetonid), 31.4 (t, C6), 37.9 (s, C2), 60.2 (s, C1), 74.0 (t, C5), 74.1 (t, C3), 75.8 (t, C4), 76.0 (t, C7), 99.3 (q, Acetonid), 123.5 (t, C11), 127.9 (t, C9), 131.8 (q, C10), 133.3 (q, C8) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{60}\text{O}_5\text{NaSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 579.3877, gef. 579.3882.

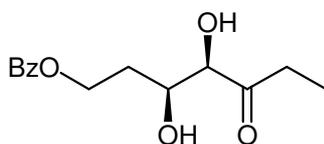
**Benzoessäure-5-oxo-hept-3-enylester **145****



Aldehyd **93** (2.37 g, 13.3 mmol, 1 Äq) und Ylen **58** (6.63 g, 20 mmol, 1.5 Äq) werden in  $\text{CHCl}_3$  (40 ml) gelöst und über Nacht bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Kieselgel absorbiert und nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 20:1) erhält man Enon **145** (2.08 g, 9.0 mmol, 68 %) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.10 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 7-H), 2.58 (2H, q, *J* = 7.3 Hz, 6-H), 2.69 (2H, ddt, *J* = 1.2, 6.7, 6.4 Hz, 2-H), 4.45 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, 1-H), 6.24 (1H, td, *J* = 1.2, 16.0 Hz, 4-H), 6.87 (1H, td, *J* = 6.7, 16.0 Hz, 3-H), 7.44 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.8 Hz, *m*-Bz), 7.51-7.565 (1H, m, *p*-Bz), 8.02 (dd, *J* = 1.0, 7.8 Hz, *o*-Bz) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 8.0 (p, C7), 31.8 (s, C2), 33.5 (s, C6), 62.8 (s, C1), 128.4 (t, *m*-Bz), 129.6 (t, *o*-Bz), 130.2 (q, Bz), 132.1 (t, C4), 133.1 (t, *p*-Bz), 141.8 (t, C3), 166.4 (q, Bz), 200.7 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+MeCN+Na]<sup>+</sup>: 296.1263, gef. 296.1262.

### Benzoessäure-3*S*,4*R*-dihydroxy-5-oxo-heptylester **146**

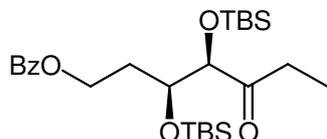


Kaliumhexacyanoferrat(III) (12.7 g, 38.8 mmol, 3 Äq), Kaliumcarbonat (5.35 g, 38.8 mmol, 3 Äq) und Natriumhydrogencarbonat (3.26 g, 38.8, 3 Äq) werden in 140 ml Wasser/*t*-BuOH (1:1) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. DHQ<sub>2</sub>PHAL (210 mg, 0.26 mmol, 0.02 Äq), Kaliumosmat(VI)dihydrat (44 mg, 120 mmol, 0.01 Äq), Methansulfonamid (1.23 g, 14.5 mmol, 1.1 Äq) und eine Lösung von Enon **145** (3.0 g, 12.9 mmol, 1 Äq) in Toluol (10 ml) werden nacheinander zugegeben und über Nacht bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung beendet und mit Wasser verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit KOH (1M) und NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung ergibt Diol **146** (2.7 g, 10.1 mmol, 78 %, 82 %ee) als weißen Feststoff. Durch Umkristallisation (PE/Et<sub>2</sub>O) kann der Enantiomerenüberschuss auf >97 % erhöht werden.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -67.3 (c = 1 DCM); Smp = 47 °C; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 1.14 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 7-H), 2.05-2.17 (2H, m, 2-H) 2.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 3-OH), 2.53 (1H, dq, *J* = 17.9, 7.3 Hz, 6-Ha), 2.67 (1H, dq, *J* = 17.9, 7.3 Hz, 6-Hb), 3.79 (d, *J* = 3.4 Hz, 4-OH), 4.14 (1H, br s, 4-H), 4.20 (1H, dt, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 3-H), 4.46-4.62 (2H, m, 1-H), 7.46 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, *m*-Bz), 7.58 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, *p*-Bz), 8.05 (d, *J* = 7.3 Hz, *o*-Bz) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 7.4 (p, C7), 31.2 (s, C2), 33.6 (s, C6), 61.7 (s, C1), 69.0 (t, C3), 78.6 (t, C4), 128.4 (t, *m*-Bz), 129.6 (t, *o*-Bz), 130.0 (q, Bz), 133.1 (t,

*p*-Bz), 166.8 (q, Bz), 210.5 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 289.1052, gef. 289.1053.

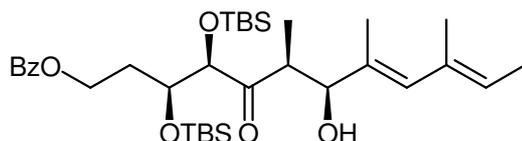
### Benzoessäure-3*S*,4*R*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-oxo-heptylester **94**



Diol **146** (1.8 g, 6.76 mmol, 1 Äq)m, gelöst in DCM (20 ml), wird bei -78 °C nacheinander mit 2,6-Lutidin (2.2 ml, 18.9 mmol, 2.8 Äq) und TBSOTf (3.4 ml, 14.9 mmol, 2.2 Äq) versetzt und über 1 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Trocknen, Aufkonzentrieren und säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergeben *Bis*-TBS-Ether **94** (2.64 g, 5.3 mmol, 79 %) als farbloses Öl.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -27.6 (c = 1.6 DCM); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_{\text{H}}$  = 0.03 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) 0.91 (9H, s, TBS), 0.92 (9H, s, TBS), 1.04 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, 7-H), 1.56-1.65 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 2.13-2.23 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 2.47 (1H, dq, *J* = 18.7, 7.2 Hz, 6-H<sub>a</sub>), 2.70 (2H, dq, *J* = 18.7, 7.2 Hz, 6-H<sub>b</sub>), 4.05 (1H, ddd, *J* = 4.1, 4.2, 8.3 Hz, 3-H), 4.19 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, 4-H), 4.29 (1H, ddd, *J* = 5.6, 8.5, 11.1 Hz, 1-H), 4.41 (1H, ddd, *J* = 5.6, 5.6, 11.1 Hz, 1-H), 7.43 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.5 Hz, *m*-Bz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, *p*-Bz), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, *o*-Bz) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta_{\text{C}}$  = -5.1 (p, TBS), -5.0 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -4.3 (p, TBS), 7.2 (p, C7), 18.0 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 25.7 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 31.9 (s, C2), 33.9 (s, C6), 61.5 (s, C1), 71.6 (t, C3), 80.1 (t, C4), 128.4 (t, *m*-Bz), 129.5 (t, *o*-Bz), 130.3 (q, Bz), 132.9 (t, *p*-Bz), 166.4 (q, Bz), 211.7 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 517.2782, gef. 517.2798.

### Benzoessäure-3*S*,4*R*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7*S*-hydroxy-6*S*,8,10-trimethyl-5-oxo-dodeca-8*E*,10*E*-dienylester **99**

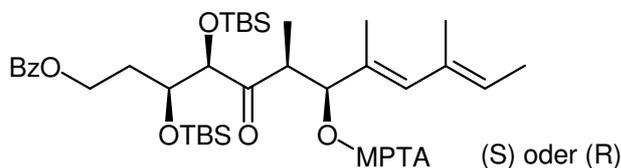


Ethylketon **94** (575 mg, 1.05 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (8 ml) wird bei -78 °C mit TiCl<sub>4</sub> (140  $\mu$ l, 1.3 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Nach 5 min wird DIEA (240  $\mu$ l, 1.5 mmol, 1.4 Äq)

zugegeben und 3.5 h gerührt. Aldehyd **51** (520 mg, 4.2 mmol, 4 Äq) gelöst in DCM (2 ml) wird zugegeben, die Temperatur nach 40 min auf -35 °C erhöht und über Nacht gerührt. Es wird auf 0 °C erwärmt nach Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung 2 h gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE 100:1 nach 20:1) ergibt Aldolprodukt **99** (575 mg, 0.93 mmol, 88 %, d.r. >20:1) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -63.8$  (c = 1.3 DCM); **<sup>1</sup>H-NMR** (Benzol d<sub>6</sub>, 400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 7.16 ppm):  $\delta_H =$  0.02 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.18 (3H, s, TBS), 0.92 (9H, s, TBS), 0.99 (9H, s, TBS), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, 6-Me), 1.59 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 12-H), 1.61-1.67 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 1.72 (3H, s, 10-Me), 1.84 (3H, s, 8-Me), 2.27 (1H, dddd, *J* = 3.8, 6.2, 9.5, 12.6 Hz, 2-H<sub>b</sub>), 3.35 (1H, s, 7-OH), 3.47 (1H, dq, *J* = 2.6, 7.2 Hz, 6-H), 4.20 (1H, ddd, *J* = 3.8, 3.8, 8.5 Hz, 3-H), 4.36 (1H, ddd, *J* = 5.2, 9.5, 11.0 Hz, 1-H<sub>a</sub>), 4.45 (1H, ddd, *J* = 5.1, 6.2, 11.0 Hz, 1-H<sub>b</sub>), 4.58 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, 4-H), 4.59 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 7-H), 5.49 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, 11-H), 6.48 (1H, s, 9-H), 7.05-7.14 (3H, m, *m*-Bz, *p*-Bz), 8.15-8.21 (2H, m, *o*-Bz) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (Benzol d<sub>6</sub>, 100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 128.0 ppm):  $\delta_C =$  -5.2 (p, TBS), -4.9 (p, TBS), -4.3 (p, 2xTBS), 11.3 (p, 6-Me), 13.8 (p, C12), 15.7 (p, 8-Me), 17.0 (p, 10-Me), 18.2 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 25.9 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 32.8 (s, C2), 45.8 (t, C6), 61.6 (s, C1), 72.8 (t, C3), 74.7 (t, C7), 79.4 (t, C4), 124.1 (t, C11), 128.5 (t, *m*-Bz), 129.9 (t, *o*-Bz), 130.8 (t, C9), 131.0 (q, Bz), 132.9 (t, *p*-Bz), 133.0 (q, C8), 133.8 (q, C10), 166.1 (q, Bz), 215.0 (q, C5) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 641.3670, gef. 641.3682.

### Mosher-Esterbildung an Aldol **99**

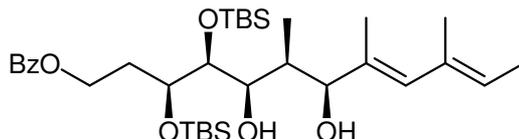


Aldolprodukt **99** (6 mg, 0.01 mmol, 1 Äq) gelöst in Pyridin (1 ml) wird mit DMAP (1 mg) und *S*- bzw. *R*-Mosher-Chlorid (10 µl) versetzt und gerührt bis die Reaktion beendet ist (DC). Es wird Ether zugegeben und mit CuSO<sub>4</sub>-Lösung und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Säulenchromatographische Reinigung liefert *R*-(**100a**) bzw. *S*-Mosher-Ester **100b** (5 mg bzw. 4 mg, 6 µmol bzw. 5 µmol, 60 % bzw. 50 %) als Öle.

Ausgewählte  $^1\text{H-NMR}$  Daten

S-Ester <b>100b</b>			R-Ester <b>100a</b>		
1H-Shift [ppm]	m	#	1H-Shift [ppm]	m	$\Delta\delta$
1.09	d, 7.2	6-Me	1.17	d, 7.5	-0.08
1.81	s	8-Me	1.73	dd, 9.3, 1.7	+0.08
6.07	s	9-H	5.90	s	+0.17

**Benzoessäure-3*S*,4*S*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5*R*,7*S*-dihydroxy-6*S*,8,10-trimethyl-dodeca-8*E*,10*E*-dienylester **147****



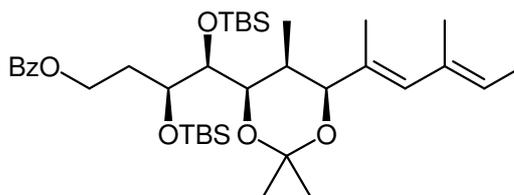
Aldolprodukt **99** (730 mg, 1.18 mmol, 1 Äq) gelöst in THF/MeOH (4:1, 50 ml) wird bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  mit  $\text{Et}_2\text{BOMe}$ -Lösung (1 M in THF, 1.24 ml, 1.24 mmol, 1.05 Äq) versetzt und über 90 min auf  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Es wird nach je 30 min sechsmal mit  $\text{NaBH}_4$  (je 46 mg, 1.2 mmol, 1 Äq) versetzt und nach weiteren 30 min auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Anschließend wird  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben bis überschüssiges Borhydrid abreagiert ist (6 ml). Es werden MeOH (10 ml) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 10 ml) zugegeben und 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  beendet, dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird dreimal mit MeOH und einmal mit PE aufgenommen und im Vakuum eingengt um Bor-Rückstände zu entfernen und dann säulenchromatographisch (PE:EE = 50:1 nach 20:1) gereinigt. Man erhält 1,3-*syn*-Diol **147** (574 mg, 0.92 mmol, 78 %) und 1,3-*anti*-Diol **148** (80 mg, 0.13 mmol, 11 %) als farblose Öle.

1,3-*syn*-Diol **147**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.0$  ( $c = 1.4$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.07$  (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.13 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS), 0.85 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, 6-Me), 0.89 (18H, s, TBS), 1.64-1.68 (3H, m, 12-H), 1.67 (3H, s, 8-Me), 1.74 (3H, s, 10-Me), 1.76-1.92 (2H, m, 2- $\text{H}_a$ , 6-H), 2.11-2.22 (1H, m, 2- $\text{H}_b$ ), 2.85 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz, 5-OH), 3.49 (1H, s, 7-OH), 3.69 (1H, dd,  $J = 3.8, 4.1$  Hz, 4-H), 3.97 (1H, ddd,  $J = 2.5, 3.8, 10.3$  Hz, 3-H), 4.07-4.13 (1H, m, 5-H), 4.26 (1H, s, 7-H), 4.30 (1H, dd,  $J = 4.9, 10.6$  Hz, 1- $\text{H}_a$ ), 4.51 (1H, ddd,  $J = 4.2, 6.4, 10.6$  Hz, 1- $\text{H}_b$ ), 5.37 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 11-H), 6.02 (1H, s, 9-H), 7.43 (2H, dd,  $J = 7.4, 7.6$  Hz, *m*-Bz), 7.56 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, *p*-Bz), 8.03 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, *o*-Bz) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -5.1$  (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), -3.4 (p, TBS), 5.6 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.6 (p, 8-Me), 16.8 (p, 10-Me), 17.9 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 25.8 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 29.9 (s, C2), 39.2 (t, C6), 61.7 (s, C1), 70.5 (t, C3), 72.5 (t, C5), 74.8 (t, C4), 80.1 (t, C7), 123.6 (t, C11), 128.3 (t, *m*-

Bz), 128.7 (t, C9), 129.5 (t, *o*-Bz), 130.3 (q, Bz), 132.9 (t, *p*-Bz), 133.4 (q, C8), 133.6 (q, C10), 166.5 (q, Bz) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{34}H_{60}O_6NaSi_2$   $[M+Na]^+$ : 643.3826, gef. 643.3821.

1,3-*anti*-Diol **148**:  $[\alpha]_D^{20} = -43.0$  ( $c = 1.4$  DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.11$  (3H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS), 0.13 (3H, s, TBS), 0.22 (3H, s, TBS), 0.86 (18H, s, TBS), 0.92 (18H, s, TBS), 1.00 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, 6-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 1.70 (3H, s, 8-Me), 1.73 (3H, s, 10-Me), 1.90-2.05 (2H, m, 2- $H_a$ , 6-H) 2.30-2.42 (1H, m, 2- $H_b$ ), 3.90-4.01 (2H, m, 4-H, 5-H), 4.19 (1H, ddd,  $J = 2.4, 2.4, 10.6$  Hz, 3-H), 4.33 (1H, ddd,  $J = 5.1, 10.7, 10.7$  Hz, 1- $H_a$ ), 4.58 (1H, s, 7-H), 4.64-4.92 (1H, m, 1- $H_b$ ), 5.35 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 11-H), 6.06 (1H, s, 9-H), 7.44 (2H, dd,  $J = 7.4, 7.6$  Hz, *m*-Bz), 7.57 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, *p*-Bz), 8.03 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, *o*-Bz) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_C = -5.3$  (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), -3.0 (p, TBS), 11.2 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 16.2 (p, 8-Me), 16.9 (p, 10-Me), 17.8 (q, TBS), 17.9 (q, TBS), 25.8 (p, 2xTBS), 25.7 (t, C6), 29.4 (s, C2), 61.4 (s, C1), 70.5 (t, C3), 73.0 (t, C5), 74.2 (t, C4), 79.1 (t, C7), 123.1 (t, C11), 128.3 (t, *m*-Bz), 128.5 (t, C9), 129.5 (t, *o*-Bz), 130.1 (q, Bz), 133.0 (t, *p*-Bz), 133.5 (q, C8), 134.2 (q, C10), 166.5 (q, Bz) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{34}H_{60}O_6NaSi_2$   $[M+Na]^+$ : 643.3826, gef. 643.3821.

**Benzoessäure-3*S*,4*S*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4*R*-[6*S*-(1,3-dimethyl-penta-1*E*,3*E*-dienyl)-2,2,5*S*-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-butylester **149****

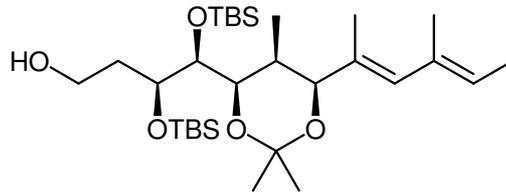


Diol **147** (312 mg, 0.5 mmol, 1 Äq) gelöst in DMF (10 ml) wird bei 0 °C nacheinander mit 2,2-Dimethoxypropan (2 ml) und Camphersulfonsäure (20 mg) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Ether,  $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser werden zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 50:1) ergibt Acetonid **149** (303 mg, 0.46 mmol, 92 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -33.3$  ( $c = 2.4$  DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.06$  (6H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.74 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 6-Me), 0.86 (9H,

s, TBS), 0.89 (9H, s, TBS), 1.44 (6H, s, Acetonid), 1.65 (3H, s, 8-Me), 1.68 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 1.74 (3H, s, 10-Me), 1.77-1.92 (2H, m, 2-H<sub>a</sub>, 6-H), 2.22-2.34 (1H, m, 2-H<sub>b</sub>), 3.68 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.8$  Hz, 4-H), 3.97 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.8$  Hz, 5-H), 4.00 (1H, ddd,  $J = 2.6, 4.8, 8.2$  Hz, 3-H), 4.21 (1H, s, 7-H), 4.32 (1H, ddd,  $J = 5.4, 8.5, 11.3$  Hz, 1-H<sub>a</sub>), 4.44 (1H, ddd,  $J = 5.6, 5.6, 11.3$  Hz, 1-H<sub>b</sub>), 5.35 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz, 11-H), 5.93 (1H, s, 9-H), 7.44 (2H, dd,  $J = 7.4, 7.6$  Hz, *m*-Bz), 7.56 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, *p*-Bz), 8.04 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, *o*-Bz) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = -5.0 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), -3.7 (p, TBS), 6.3 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.2 (p, 8-Me), 16.9 (p, 10-Me), 18.1 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.5 (p, Acetonid), 25.9 (p, 2xTBS), 29.9 (p, Acetonid), 31.6 (t, C6), 31.8 (s, C2), 61.9 (s, C1), 71.0 (br, t, C3), 73.7 (t, C4), 74.3 (t, C5), 75.9 (t, C7), 99.2 (q, Acetonid), 123.6 (t, C11), 128.1 (t, C9), 128.3 (t, *m*-Bz), 129.5 (t, *o*-Bz), 130.3 (q, Bz), 131.7 (q, C10), 132.9 (t, *p*-Bz), 133.3 (q, C8), 166.5 (q, Bz) ppm; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>NaSi<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 683.4139, gef. 683.4125.

**3*S*,4*S*-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4*R*-[6*S*-(1,3-dimethyl-penta-1*E*,3*E*-dienyl)-2,2,5*S*-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-butan-1-ol **150****

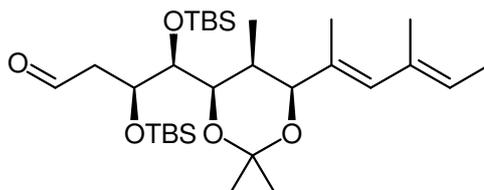


Benzoat **149** (24 mg, 0.036 mmol, 1 Äq) gelöst in MeOH (1 ml) wird bei RT mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mg, 0.14 mmol, 4 Äq) versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und dreimal mit Ether extrahiert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 30:1 nach 20:1) ergibt Alkohol **150** (19 mg, 0.034 mmol, 95 %) als farbloses Öl.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -50.6 (c = 0.5 DCM); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.08 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.76 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 6-Me), 0.87 (9H, s, TBS), 0.90 (9H, s, TBS), 1.43 (3H, s, Acetonid), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.64 (3H, s, 8-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, 12-H), 1.73 (3H, s, 10-Me), 1.70-1.75 (1H, m, 2-H<sub>a</sub>), 1.92 (1H, dq,  $J = 1.5, 6.5$  Hz, 6-H), 1.98-2.10 (1H, m, 2H<sub>b</sub>), 3.69-3.75 (3H, m, 4-H, 2x 1-H), 3.84-3.91 (1H, m, 3-H), 4.15 (1H, dd,  $J = 1.5, 9.0$  Hz, 5-H), 4.20 (1H, s, 7-H), 5.35 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz, 11-H), 5.93 (1H, s, 9-H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = -5.1 (p, TBS), -4.2 (p, TBS), -4.1 (p, 2xTBS), 6.3 (p, 6-Me), 13.7 (p, C12), 15.1 (p, 8-Me), 16.9 (p, 10-Me), 18.0 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.7 (p, Acetonid), 25.8 (p,

TBS), 25.9 (p, TBS), 29.9 (p, Acetonid), 31.4 (t, C6), 37.9 (s, C2), 60.2 (s, C1), 74.0 (t, C5), 74.1 (t, C3), 75.8 (t, C4), 76.0 (t, C7), 99.3 (q, Acetonid), 123.5 (t, C11), 127.9 (t, C9), 131.8 (q, C10), 133.3 (q, C8) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{30}H_{60}O_5NaSi_2$   $[M+Na]^+$ : 579.3877, gef. 579.3882.

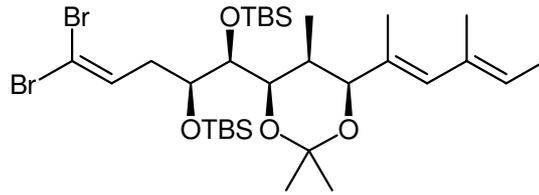
**3S,4S-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4R-[6S-(1E,3E-dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5S-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-butyraldehyd 96**



Molekularsieb 3 Å wird im Vakuum ausgeheizt und nach Abkühlen mit einer Lösung von Alkohol **150** (85 mg, 0.13 mmol, 1 Äq) in DCM (2.5 ml) versetzt. Es werden NMO (24 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq) und nach 10 min TPAP (5 mg, 0.033 mmol, 0.1 Äq) zugegeben und 50 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird direkt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (PE:EE = 200:1). Man erhält den Aldehyd **96** (64 mg, 0.12 mmol, 89 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -22.7$  (c = 2.3 DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.04$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.77 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 6-Me), 0.87 (9H, s, TBS), 0.88 (9H, s, TBS), 1.42 (3H, s, Acetonid), 1.43 (3H, s, Acetonid), 1.65 (3H, s, 8-Me), 1.68 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 1.73 (3H, s, 10-Me), 1.83 (1H, ddq,  $J = 1.9, 1.9, 6.8$  Hz, 6-H), 2.59 (1H, ddd,  $J = 2.2, 6.5, 16.2$  Hz, 2-Ha), 2.84 (1H, ddd,  $J = 1.8, 6.4, 16.2$  Hz, 2-Hb), 3.66 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.3$  Hz, 4-H), 3.95 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.3$  Hz, 5-H), 4.19 (1H, s, 7-H), 4.35 (1H, ddd,  $J = 6.4, 6.5, 2.6$  Hz), 5.35 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 11-H), 5.93 (1H, s, 9-H), 9.77 (1H, s, 1-H) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_C = -4.7$  (p, TBS), -4.1 (p, TBS), -4.0 (p, TBS), -3.5 (p, TBS), 6.2 (p, 6-Me), 13.6 (p, C12), 15.2 (p, 8-Me), 16.8 (p, 10-Me), 18.0 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.4 (p, Acetonid), 25.8 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 29.8 (p, Acetonid), 31.5 (t, C6), 48.0 (s, C2), 69.1 (t, C3), 74.1 (t, C4), 74.2 (t, C5), 75.8 (t, C7), 99.2 (q, Acetonid), 123.6 (t, C11), 128.2 (t, C9), 131.6 (q, C10), 133.3 (q, C8), 200.7 (t, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{30}H_{58}O_5NaSi_2$   $[M+Na]^+$ : 577.3721, gef. 577.3728.

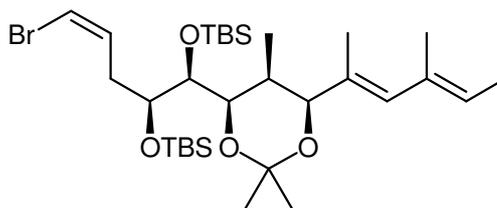
**4R-[5,5-Dibrom-1S,2S-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pent-4-enyl]-6S-(1,3-dimethyl-penta-1E,3E-dienyl)-2,2,5S-trimethyl-[1,3]dioxan **151****



$\text{CBr}_4$  (73 mg, 0.22 mmol, 4 Äq) gelöst in DCM (0.5 ml) wird bei 0 °C mit Triphenylphosphan (115 mg, 0.44 mmol, 8 Äq) versetzt, nach 45 min wird  $\text{Et}_3\text{N}$  (62  $\mu\text{l}$ , 0.44 mmol, 8 Äq) zugegeben, nach weiteren 45 min wird der Aldehyd **96** (30 mg, 0.054 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (1 ml) zugegeben und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  beendet und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird auf Kieselgel adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (PE:EE = 200:1). Man erhält Dibromid **151** (31 mg, 0.044 mmol, 81 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.7$  ( $c = 1.5$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.06$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.73 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 7-Me), 0.89 (9H, s, TBS), 0.90 (9H, s, TBS), 1.44 (6H, s, Acetonid), 1.66 (3H, s, 9-Me), 1.68 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 13-H), 1.74 (3H, s, 11-Me), 1.85 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, 7-H), 2.36-2.47 (2H, m, 3-H), 3.60 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.8$  Hz, 5-H), 3.84 (1H, dt,  $J = 2.6, 6.5$  Hz, 4-H), 3.93 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz 6-H), 4.20 (1H, s, 8-H), 5.35 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 5.93 (1H, s, 10-H), 6.48 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, 2-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.8$  (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.1 (p, TBS), -3.9 (p, TBS), 6.3 (p, 7-Me), 13.7 (p, C13), 15.2 (p, 9-Me), 16.8 (p, 11-Me), 18.0 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.4 (p, Acetonid), 25.8 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 29.8 (p, Acetonid), 31.5 (t, C7), 36.5 (s, C3), 72.7 (br, t, C4), 74.0 (t, C5), 74.2 (t, C6), 75.9 (t, C8), 89.9 (q, C1), 99.2 (q, Acetonid), 123.6 (t, C12), 128.2 (t, C10), 131.6 (q, C11), 133.3 (q, C9), 136.1 (t, C2) ppm; **HRMS**: konnte nicht erhalten werden.

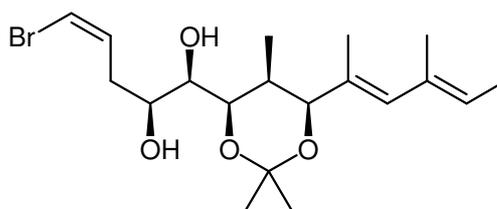
**4*R*-[5-Brom-1*S*,2*S*-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-pent-4*E*-enyl]-6*S*-(1,3-dimethyl-penta-1*E*,3*E*-dienyl)-2,2,5*S*-trimethyl-[1,3]dioxan**



Dibromid **151** (30 mg, 0.044 mmol, 1 Äq) in entgastem Benzol (1 ml) wird nacheinander mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.5 mg, 0.002 mmol, 0.05 Äq) und Tributylzinnhydrid (13 µl, 0.46 mmol, 1.1 Äq) versetzt und über Nacht gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 200:1) ergibt Vinylbromid **98** (28 mg, 0.044 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -16.4$  ( $c = 1.3$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.06$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.71 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 0.89 (18H, s, TBS), 1.43 (6H, s, Acetonid), 1.65 (3H, s, 9-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 13-H), 1.73 (3H, s, 11-Me), 1.82 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 7-H), 2.46-2.53 (2H, m, 3-H), 3.58 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.6$  Hz, 5-H), 3.84 (1H, dt,  $J = 2.0, 6.8$  Hz, 4-H), 3.97 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.6$  Hz 6-H), 4.20 (1H, s, 8-H), 5.35 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 5.93 (1H, s, 10-H), 6.16 (1H, dt,  $J = 7.0, 6.9$  Hz, 2-H), 6.24 (1H, d,  $J = 7.0, 1$ -H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.8$  (p, TBS), -4.1 (p, TBS), -4.0 (p, TBS), -3.7 (p, TBS), 6.1 (p, 7-Me), 13.7 (p, C13), 15.2 (p, 9-Me), 16.8 (p, 11-Me), 18.1 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.5 (p, Acetonid), 25.9 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 29.8 (p, Acetonid), 31.4 (t, C7), 33.6 (s, C3), 72.5 (br, t, C4), 74.1 (t, C5), 74.4 (t, C6), 75.8 (t, C8), 99.2 (q, Acetonid), 109.4 (t, C1), 123.5 (t, C12), 128.1 (t, C10), 131.7 (t, C2), 133.3 (q, C9), 133.7 (q, C11) ppm; **HRMS** (APCI):  $m/z$  ber. für C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>O<sub>4</sub>ClBrSi<sub>2</sub> [M+Cl]<sup>-</sup>: 665.2824, gef. 665.2834.

**5-Brom-1-[6*S*-(1,3-dimethyl-penta-1*E*,3*E*-dienyl)-2,2,5*S*-trimethyl-[1,3]dioxan-4*R*-yl]-pent-4*E*-en-1*R*,2*S*-diol **152****

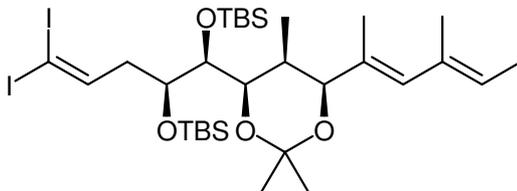


Bis-TBS-Ether **98** (13 mg, 0.021 mmol, 1 Äq) gelöst in THF (1 ml) wird bei 0 °C mit einer Lösung von TBAF\*3H<sub>2</sub>O (16 mg, 0.051 mmol, 2.5 Äq) in THF (1 ml) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und

dreimal mit EE extrahiert getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung und anschließende HPLC liefern das Diol **152** (6 mg, 0.015 mmol, 73 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -72.8$  ( $c = 0.7$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.73$  (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 1.47 (3H, s, Acetonid), 1.48 (3H, s, Acetonid), 1.67 (3H, s, 9-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, 13-H), 1.75 (3H, s, 11-Me), 1.73-1.85 (1H, m, 7-H), 2.35 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, 4-OH), 2.48-2.61 (2H, m, 3-H), 2.63 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz, 5-OH), 3.54 (1H, ddd,  $J = 1.9, 2.2, 7.4$  Hz, 5-H), 3.69 (1H, dt,  $J = 7.4, 7.5$  Hz, 4-H), 4.07 (1H, dd,  $J = 2.2, 7.4$  Hz, 6-H), 4.28 (1H, s, 8-H), 5.36 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz, 12-H), 5.94 (1H, s, 10-H), 6.25 (1H, dt,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 2-H), 6.31 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, 1-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 5.8$  (p, 7-Me), 13.7 (p, C13), 15.3 (p, 9-Me), 16.8 (p, 11-Me), 19.8 (p, Acetonid), 29.9 (p, Acetonid), 31.3 (t, C7), 35.2 (s, C3), 68.6 (t, C4), 72.3 (t, C5), 73.8 (t, C6), 75.4 (t, C8), 99.5 (q, Acetonid), 110.1 (t, C1), 123.9 (t, C12), 128.5 (t, C10), 130.2 (t, C2), 131.1 (q, C9), 133.1 (q, C11) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{BrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 425.1303, gef. 425.1310.

**4R-[5,5-Dibrom-1S,2S-bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pent-4-enyl]-6S-(1,3-dimethyl-penta-1E,3E-dienyl)-2,2,5S-trimethyl-[1,3]dioxin 153**

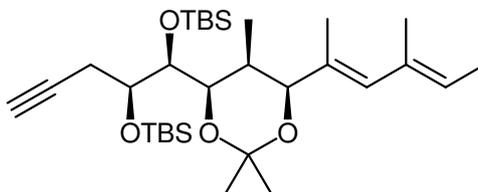


$\text{Cl}_4$  (150 mg, 0.29 mmol, 4 Äq) gelöst in DCM (2 ml) wird bei 0 °C mit Triphenylphosphan (151 mg, 0.58 mmol, 8 Äq) versetzt, nach 15 min wird der Aldehyd **96** (40 mg, 0.072 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (1 ml) zugegeben und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}$  (81  $\mu\text{l}$ , 0.58 mmol, 8 Äq) beendet und die Reaktionsmischung wird auf Kieselgel adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (PE:EE = 200:1). Man erhält das Diiodid **153** (48 mg, 0.059 mmol, 83 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -20.3$  ( $c = 1.1$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.07$  (6H, s, 2xTBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.74 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 7-Me), 0.89 (9H, s, TBS), 0.90 (9H, s, TBS), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.45 (3H, s, Acetonid), 1.66 (3H, s, 9-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 13-H), 1.74 (3H, s, 11-Me), 1.83-1.91 (1H, m, 7-H), 2.21-2.30

(2H, m, 3-H), 3.60 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 5-H), 3.87 (1H, dt,  $J = 2.4, 6.4$  Hz, 4-H), 3.92 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.6$  Hz 6-H), 4.23 (1H, s, 8-H), 5.35 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, 12-H), 5.94 (1H, s, 10-H), 7.04 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, 2-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.8$  (p, TBS),  $-4.4$  (p, TBS),  $-4.0$  (p, TBS),  $-3.9$  (p, TBS), 6.3 (p, 7-Me), 13.2 (q, C1), 13.7 (p, C13), 15.3 (p, 9-Me), 16.9 (p, 11-Me), 18.1 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 19.7 (p, Acetonid), 25.9 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 29.9 (p, Acetonid), 31.5 (t, C7), 43.0 (s, C3), 72.4 (br, t, C4), 74.1 (t, C5), 74.3 (t, C6), 75.9 (t, C8), 99.3 (q, Acetonid), 123.6 (t, C12), 128.1 (t, C10), 131.7 (q, C9), 133.3 (q, C11), 150.6 (t, C2) ppm; **HRMS** (APCI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{I}_2\text{ClSi}_2$   $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ : 839.1652, gef. 839.1652.

**4R-[1S,2S-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pent-4-ynyl]-6S-(1,3-dimethyl-penta-1E,3E-dienyl)-2,2,5S-trimethyl-[1,3]dioxin 101**

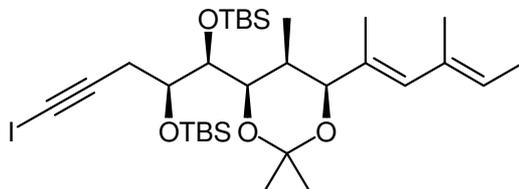


Der Aldehyd **96** (150 mg, 0.27 mmol, 1 Äq) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (94 mg, 0.68 mmol, 2.5 Äq) werden bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  in MeOH (3 ml) vorgelegt, mit Bestmann Reagenz **123** (78 mg, 0.41 mmol, 1.5 Äq) versetzt und über Nacht bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ether verdünnt und mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen, Aufkonzentrieren und säulenchromatographische Reinigung liefern das Alkin **101** (133 mg, 0.24 mmol, 89 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.2$  ( $c = 1.2$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.07$  (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.74 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 0.89 (18H, s, TBS), 1.43 (3H, s, Acetonid), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.65 (3H, s, 9-Me), 1.68 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, 13-H), 1.73 (3H, s, 11-Me), 1.71-1.79 (1H, m, 7-H), 2.00 (1H, t,  $J = 2.6$  Hz, 1-H), 2.33 (1H, ddd,  $J = 2.6, 5.1, 16.3$  Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2.60 (1H, ddd,  $J = 2.6, 8.6, 16.3$  Hz, 3-H<sub>b</sub>), 3.80 (1H, dd,  $J = 1.3, 8.6$  Hz, 5-H), 3.89 (1H, ddd,  $J = 1.3, 5.1, 8.6$  Hz, 4-H), 4.00 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.6$  Hz 6-H), 4.19 (1H, s, 8-H), 5.35 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz, 12-H), 5.94 (1H, s, 10-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.7$  (p, TBS),  $-4.2$  (br, p, 2xTBS),  $-3.5$  (p, TBS), 5.9 (p, 7-Me), 13.8 (p, C13), 15.4 (p, 9-Me), 17.9 (p, 11-Me), 18.2 (q, TBS), 18.6 (q, TBS), 19.5 (p, Acetonid), 23.6 (s, C3), 25.9 (p, TBS), 26.2 (p, TBS), 30.0 (p, Acetonid), 31.4 (t, C7), 70.7 (t, C4), 71.3 (t, C1), 73.2 (t, C5), 74.4 (t, C6), 75.8 (t, C8), 81.7

(q, C2), 99.2 (q, Acetonid), 123.7 (t, C12), 128.3 (t, C10), 131.8 (q, C9), 133.4 (q, C11) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{31}H_{58}O_4Si_2Na$   $[M+Na]^+$ : 573.3771, gef. 573.3760.

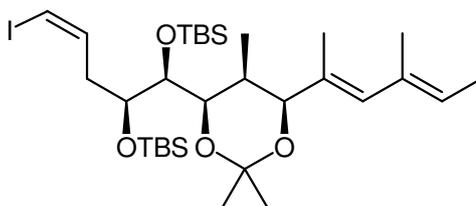
**4R-[1S,2S-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-iod-pent-4-ynyl]-6S-(1,3-dimethyl-penta-1E,3E-dienyl)-2,2,5S-trimethyl-[1,3]dioxin 102**



Alkin **101** (70 mg, 0.13 mmol, 1 Äq) gelöst in THF (1.5 ml) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 56  $\mu\text{l}$ , 0.14 mmol, 1.1 Äq) versetzt und 1 h gerührt. Iod (48 mg, 0.19 mmol, 1.5 Äq) gelöst in THF (0.5 ml) wird zugegeben und die Reaktionslösung über 4 h auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ether beendet und mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösungen gewaschen. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 200:1) liefert das Iodalkin **102** (78 mg, 0.12 mmol, 89 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -43.4$  (c = 0.85 DCM);  **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.07$  (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS), 0.74 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 0.90 (18H, s, TBS), 1.42 (3H, s, Acetonid), 1.44 (3H, s, Acetonid), 1.66 (3H, s, 9-Me), 1.68 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 13-H), 1.73 (3H, s, 11-Me), 1.72-1.80 (1H, m, 7-H), 2.53 (1H, dd,  $J = 5.7, 16.4$  Hz, 3-Ha), 2.74 (1H, dd,  $J = 7.6, 16.4$  Hz, 3-Hb), 3.74 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.7$  Hz, 5-H), 3.88 (1H, ddd,  $J = 1.8, 5.7, 7.6$  Hz, 4-H), 4.00 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.7$  Hz, 6-H), 4.20 (1H, s, 8-H), 5.35 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 5.94 (1H, s, 10-H) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.8$  (p, TBS),  $-4.2$  (p, TBS),  $-3.7$  (p, TBS),  $-3.5$  (p, TBS), 6.0 (p, 7-Me), 13.8 (p, C13), 15.4 (p, 9-Me), 17.0 (p, 11-Me), 18.2 (q, TBS), 18.6 (q, TBS), 19.5 (p, Acetonid), 24.2 (s, C3), 25.9 (p, TBS), 26.2 (p, TBS), 30.0 (p, Acetonid), 31.4 (t, C7), 70.7 (t, C4), 71.7 (q, C1), 73.4 (t, C5), 74.3 (t, C6), 75.8 (t, C8), 92.0 (q, C2), 99.2 (q, Acetonid), 123.7 (t, C12), 128.4 (t, C10), 131.8 (q, C9), 133.4 (q, C11) ppm; **HRMS** (APCI):  $m/z$  ber. für  $C_{31}H_{57}O_4Si_2ICl$   $[M+Cl]^-$ : 711.2529, gef. 711.2538.

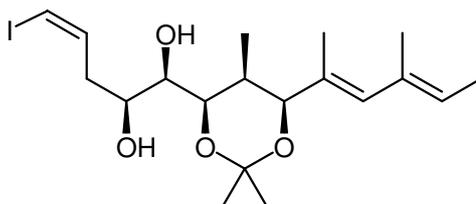
**4-[1,2-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-iod-pent-4-enyl]-6-(1,3-dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan **97****



Iodalkin **102** (20 mg, 0.030 mmol, 1 Äq) gelöst in THF/*i*-PrOH (1:1, 1 ml) wird entgast und mit NBSH (10 mg, 1.5 Äq) und Et<sub>3</sub>N (8 µl, 0.053 mmol, 1.8 Äq) versetzt und 1 d gerührt. Es wird NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und dreimal mit EE extrahiert, getrocknet, aufkonzentriert und über Kieselgel filtriert (PE:EE = 100:1). Man erhält ein Gemisch von Vinyliodid **97** mit dem entsprechenden Alkylidiodid und dem entsprechenden Alkinyliodid (19 mg, ca. 50 % Vinylidiodid, ca. 0.015 mmol, 50 %) als gelbliches Öl. Der Anteil an Vinylidiodid kann aus dem <sup>1</sup>H-NMR bestimmt werden. Eine Trennung des Gemisches ist mit chromatographischen Methoden nicht möglich.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm; charakteristische Signale des Vinylidiodids) 6.29 (1H, dt, *J* = 7.0, 6.2 Hz, 2-H), 6.35 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, 1-H) ppm; HRMS (APCI): *m/z* ber. für C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>ICl [M+Cl]<sup>+</sup>: 713.2685, gef. 713.2700.

**1-[6-(1,3-Dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-5-iodo-pent-4-en-1,2-diol **154****



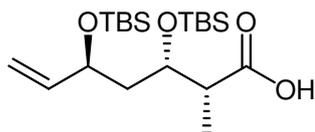
Das oben genannte Gemisch von Bis-TBS-Ether **97** (ca. 50 %, 10 mg, ca. 7 µmol, 1 Äq) gelöst in THF wird bei 0 °C mit TBAF (12 mg, 0.037 mmol, 5 Äq) versetzt und über Nacht gerührt. Es wird NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben und dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Nach HPLC-Reinigung (RP-18, MeOH:H<sub>2</sub>O = 89:11) erhält man das Diol **154** (1.5 mg, 3.3 µmol, 47 %) als C8-Epimerengemisch.

<sup>1</sup>H-NMR (Benzol d<sub>6</sub>, 400 MHz, Benzol d<sub>5</sub> = 7.16 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.86, 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 7-Me), 1.21-1.77 (19H, m, 7-H, 13-H, 7-Me, 9-Me, 11-Me, 2x Acetonid), 2.10-2.17, 2.41-2.50, 2.52-2.61 (4H, m, 3-H, 4-OH, 5-OH), 3.45 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 6-H), 3.64 (1H, dd, *J* =

7.2, 7.5 Hz, 5-H), 4.06 (1H, dt,  $J = 7.2, 2.1$  Hz, 4-H), 4.19, 4.22 (1H, s, 8-H), 5.33, 5.44 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 12-H), 5.97-6.01 (1H, m, 1-H), 6.05-6.13 (1H, m, 2-H), 6.24, 6.32 (1H, s, 12-H) ppm; **HRMS** (APCI):  $m/z$  ber. für  $C_{19}H_{31}O_4Cl$   $[M+Cl]^-$ : 485.0956, gef. 485.0959.

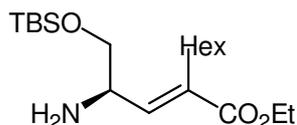
#### 7.2.4 Synthese des Westfragmentes

##### 3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-hept-6-ensäure **38**



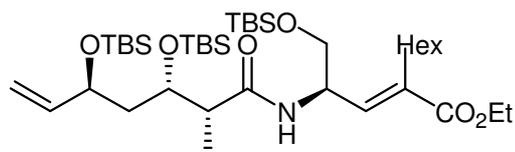
Die Carbonsäure **38** wird wie bei DEHN beschrieben in sechs Stufen aus Acrolein hergestellt<sup>23</sup>.

##### 2-[2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-propyliden]-octansäureethylester **49**



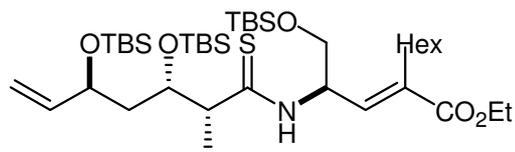
Amin **49** wird wie bei JÖGE beschrieben in drei Stufen aus Boc-Ser-(OTBS)-OMe hergestellt<sup>24</sup>.

##### 2-[2-[3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-hept-6-enoylamino]-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-propyliden]-octansäureethylester **103**



Amid **103** wird wie bei JÖGE beschrieben aus Amin **49** und Säure **38** hergestellt<sup>24</sup>.

##### 2-[2-[3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-hept-6-enthioylamino]-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-propyliden]-octansäureethylester **104**

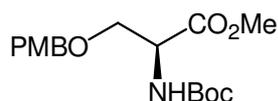


Amid **103** (113 mg, 0.15 mmol, 1 Äq) wird in THF (7 ml) vorgelegt und mit Lawessons Reagenz (182 mg, 0.45 mmol, 3 Äq) versetzt und 1 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen wird

mit Ether verdünnt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Trocknen, Aufkonzentrieren und säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 40:1) ergibt Thioamid **104** (108 mg, 0.14 mmol, 93 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -47.4$  ( $c = 1.3$  DCM); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_H = 0.02$  (6H, s, 2xTBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.11 (3H, s, TBS), 0.87 (9H, s, TBS), 0.88 (9H, s, TBS), 0.90 (9H, s, TBS), 0.85-0.95 (3H, m, Hexyl), 1.22-1.35 (14H, m, Hexyl, Et, 7-Me), 1.54-1.61 (1H, m, 9-H<sub>a</sub>), 1.73 (1H, ddd,  $J = 4.8, 8.4, 13.9$  Hz, 9-H<sub>b</sub>), 2.30-2.47 (2H, m, Hexyl), 2.86 (1H, dq,  $J = 2.9, 7.0$  Hz, 7-H), 3.66 (1H, dd,  $J = 3.4, 10.2$  Hz, 5-H<sub>a</sub>), 3.90 (1H, dd,  $J = 3.4, 10.2$  Hz, 5-H<sub>b</sub>), 4.06-4.24 (4H, m, Et, 8-H, 10-H), 5.06 (1H, dd,  $J = 1.0, 10.0$  Hz, 12-H<sub>a</sub>), 5.16 (1H,  $J = 1.0, 17.2$  Hz, 12-H<sub>b</sub>), 5.56-5.66 (1H, m, 4-H), 5.77 (1H, ddd,  $J = 7.4, 10.0, 17.2$  Hz, 11-H), 6.75 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, 3-H), 8.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4-NH) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta_C = -5.5$  (p, TBS), -5.2 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.1 (p, TBS), -3.4 (p, TBS), 14.1 (p, Hexyl), 14.2 (p, Et), 15.3 (p, 7-Me), 17.9 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 18.4 (q, TBS), 22.6 (s, Hexyl), 25.6 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 27.9 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.6 (s, Hexyl), 41.8 (s, C9), 52.1 (t, C7), 54.7 (t, C4), 60.6 (s, Et), 64.2 (s, C5), 72.0 (t, C10), 73.4 (t, C8), 115.3 (s, C12), 135.9 (t, C3), 136.7 (q, C2), 141.4 (t, C11), 167.3 (q, C1), 205.9 (q, C6) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>39</sub>H<sub>80</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 758.5065, gef. 758.5060.

### 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-methoxy-benzyloxy)-propionsäuremethylester **155**

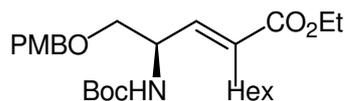


Boc-Ser-OMe **48** (714 mg, 3.2 mmol, 1 Äq) und PMB-Trichloracetimidat (1.23 g, 4.9 mmol, 1.5 Äq) werden in DCM (6.5 ml) gelöst und mit CSA (61 mg, 0.26 mmol, 0.08 Äq) versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser beendet und zweimal mit DCM extrahiert. Trocknen, Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation (Et<sub>2</sub>O) liefern PMB-Ether **155** (434 mg, 1.28 mmol, 39 %) als weißen Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -1.0$  ( $c = 1.2$  CHCl<sub>3</sub>); Smp: 137°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_H = 1.45$  (9H, s, Boc), 3.63-3.69 (1H, m, 3-H<sub>a</sub>), 3.74 (3H, s, OMe), 3.79-3.87 (1H, m, 3-H<sub>b</sub>), 3.81 (3H, s, PMB), 4.38-4.51 (3H, m, 2-H, PMB), 5.45 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, 2-NH), 6.85-6.91 (2H, m, PMB), 7.17-7.23 (2H, m, PMB) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>

= 77.0 ppm):  $\delta_C$  = 28.3 (p, Boc), 52.5 (p, OMe), 53.8 (t, C2), 55.3 (p, PMB), 69.5 (q, Boc), 71.5 (s, C3), 72.9 (s, PMB), 113.8 (t, PMB), 129.3 (t, PMB), 130.4 (q, PMB), 159.3 (q, Boc), 163.9 (q, PMB), 171.3 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{17}H_{25}NO_6Na$   $[M+Na]^+$ : 362.1580, gef. 362.1583.

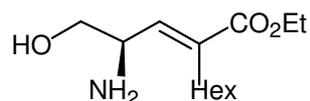
## 2-[2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(4-methoxy-benzyloxy)-propyliden]-octansäureethylester **156**



Methylester **155** (2g, 6 mmol, 1 Äq) gelöst in Toluol (26 ml) wird bei  $-78$  °C tropfenweise mit DIBAL (1.3 M in Hexan, 11.5 ml, 15 mmol, 2.5 Äq) versetzt und 2 h gerührt. Es wird nochmals DIBAL (1.3 M in Hexan, 2.3 ml, 3 mmol, 0.5 Äq) zugegeben und nach 30 min werden MeOH (2ml) und K,Na-Tartrat-Lösung (10 %, 10 ml) zugegeben, auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert. Das erhaltene Gemisch aus Aldehyd und Alkohol wird direkt in der nachfolgenden Wittig-Reaktion eingesetzt.

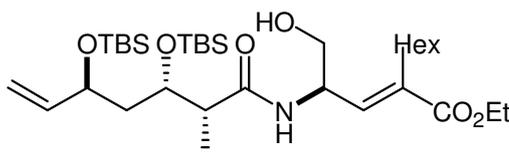
Das Rohprodukt wird mit Ylen **36** (8.2 g, 19 mmol, 3 Äq) in Chloroform (85 ml) gelöst und über Nacht bei  $65$  °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 4:1) liefert den ungesättigten Ester **156** (610 mg, 1.97 mmol, 33 % über zwei Stufen) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$  = -2.2 (c = 0.6 DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3$  = 7.26 ppm):  $\delta_H$  = 0.86 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz, Hexyl), 1.23-1.32 (8H, m, Hexyl), 1.29 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz, Et), 1.42 (9H, s, Boc), 2.29-2.43 (2H, m, Hexyl), 3.42 (1H, dd,  $J$  = 4.8, 9.6 Hz, 3- $H_a$ ), 3.53 (1H, dd,  $J$  = 4.1, 9.6 Hz, 3- $H_b$ ), 3.80 (3H, s, PMB), 4.19 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz, Et), 4.44 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz, PMB), 4.48 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz, PMB), 4.56 (1H, br s, 4-H), 4.93 (1H, br s, 4-NH), 6.60 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz, 3-H), 6.87 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, PMB), 7.24 (2H, d,  $J$  = 8.7 Hz, PMB) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3$  = 77.0 ppm):  $\delta_C$  = 14.1 (p, Hexyl), 14.2 (p, Et), 22.6 (s, Hexyl), 27.6 (s, Hexyl), 28.4 (p, Boc), 29.4 (s, Hexyl), 29.6 (s, Hexyl), 31.6 (s, Hexyl), 48.5 (t, C4), 55.3 (p, PMB), 60.6 (s, Et), 70.3 (s, C5), 71.7 (q, Boc), 72.9 (s, PMB), 113.8 (t, PMB), 129.3 (t, PMB), 129.8 (q, PMB), 134.9 (t, C3), 138.2 (q, C2), 155.1 (q, Boc), 159.3 (q, PMB), 167.7 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{26}H_{41}NO_6Na$   $[M+Na]^+$ : 486.2832, gef. 486.2850.

**2-(2-Amino-3-hydroxy-propyliden)-octansäureethylester 47**

Ester **156** (570 mg, 1.23 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (6 ml) wird bei 0 °C mit TFA (6 ml) versetzt und 5 h bei RT gerührt. DCM und TFA werden im Vakuum entfernt, der Rückstand wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (DCM:MeOH = 20:1 nach 10:1 liefert Amin **47** (298 mg, 1.23 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -2.2$  (c = 1.5 DCM); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_H = 0.87$  (3H, t,  $J = 6.6$  Hz, Hexyl), 1.20-1.47 (8H, m, Hexyl), 1.28 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, Et), 2.31 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz, Hexyl), 3.09 (3H, br s, 4-NH<sub>2</sub>, 5-OH), 3.46 (1H, t,  $J = 8.7$  Hz, 4-H), 3.60 (1H, br s, 5-H<sub>a</sub>), 3.84 (1H, br s, 5-H<sub>b</sub>), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz, Et), 6.51 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, 3-H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta_C = 14.0$  (p, Et), 14.2 (p, Hexyl), 22.6 (s, Hexyl), 27.3 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.8 (s, Hexyl), 31.5 (s, Hexyl), 51.1 (t, C4), 60.8 (s, Et), 65.0 (s, C5), 135.1 (t, C3), 139.3 (q, C2), 167.6 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 244.1913, gef. 244.1914.

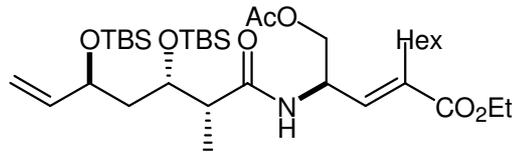
**2-{2-[3,5-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-hept-6-enoylamino]-3-hydroxy-propyliden}-octansäureethylester 46**

Carbonsäure **38** (25 mg, 0.062 mmol, 1 Äq), gelöst in DCM (1 ml), wird bei 0 °C mit Oxalylchlorid versetzt und 90 min gerührt, anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine Lösung von Amin **47** (15 mg, 0.062 mmol, 1 Äq) und DMAP (7.5 mg, 0.062 mg, 1 Äq) in CHCl<sub>3</sub> (1 ml) wird bei 0 °C mit dem oben dargestellten Carbonsäurechlorid (gelöst in 1 ml DCM) versetzt und 40 min gerührt. Die Lösung wird mit NaCl-Lösung versetzt und dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 20:1 nach 10:1) liefert Amid **46** (20 mg, 0.032 mmol, 51 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -21.8$  (c = 0.6 DCM); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_H = 0.02$  (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.13 (6H, s, 2xTBS), 0.86 (9H, s, TBS), 0.87 (3H, t,  $J =$

6.1 Hz, Hexyl), 0.91 (9H, s, TBS), 1.07 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, 7-Me), 1.22-1.33 (8H, m, Hexyl), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.37 (1H, ddd,  $J = 3.1, 8.1, 14.2$  Hz, 9-H<sub>a</sub>), 1.66 (1H, ddd,  $J = 2.3, 9.4, 14.2$  Hz, 9-H<sub>b</sub>), 2.30-2.38 (2H, m, Hexyl), 2.55 (1H, dq,  $J = 3.1, 7.2$  Hz, 7-H), 2.98 (1H, t,  $J = 3.9$  Hz, 5-OH), 3.67 (2H, dd,  $J = 3.7, 3.9$  Hz, 5-H), 3.95 (1H, ddd,  $J = 2.3, 2.6, 8.1$  Hz, 8-H), 4.09-4.23 (3H, m, Et, 10-H), 4.72-4.81 (1H, m, 4-H), 5.01 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz, 12-H<sub>a</sub>), 5.09 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, 12-H<sub>b</sub>), 5.75 (1H, ddd,  $J = 7.5, 10.0, 17.1$  Hz, 11-H), 6.49 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, 3-H), 6.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 4-NH) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.5$  (p, TBS),  $-4.4$  (p, TBS),  $-4.3$  (p, TBS),  $-3.1$  (p, TBS), 12.4 (p, 7-Me), 14.1 (p, Et), 14.2 (p, Hexyl), 17.9 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 22.6 (s, Hexyl), 25.8 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 27.5 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.5 (s, Hexyl), 42.0 (s, C9), 45.8 (t, C7), 50.7 (t, C4), 60.7 (s, Et), 66.4 (s, C5), 71.9 (t, C8), 72.0 (t, C10), 114.8 (s, C12), 135.3 (t, C3), 136.7 (q, C2), 141.7 (t, C11), 167.1 (q, C1), 174.6 (q, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>33</sub>H<sub>66</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 628.4429, gef. 628.4446.

**2-{3-Acetoxy-2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-hept-6-enoylamino]-propyliden}-octansäureethylester **157****

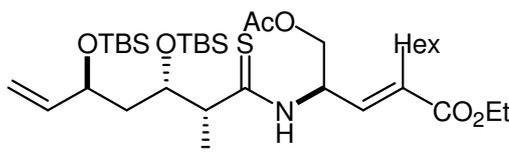


Hydroxyamid **46** (65 mg, 0.10 mmol, 1 Äq) gelöst in Pyridin (1.5 ml) wird nacheinander mit Acetanhydrid (50  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 5 Äq) und DMAP (2 mg) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ether versetzt und zweimal mit CuSO<sub>4</sub>-Lösung extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1) liefert Acetonid **157** (53 mg, 0.079 mmol, 79 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.4$  (c = 0.5 DCM);  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.02$  (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.13 (3H, s, TBS), 0.14 (3H, s, TBS), 0.86 (9H, s, TBS), 0.87 (3H, t,  $J = 5.5$  Hz, Hexyl), 0.94 (9H, s, TBS), 1.06 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, 7-Me), 1.22-1.48 (9H, m, Hexyl, 9-H<sub>a</sub>), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.63 (1H, ddd,  $J = 2.6, 9.4, 14.2$  Hz, 9-H<sub>b</sub>), 2.05 (3H, s, OAc), 2.29-2.43 (2H, m, Hexyl), 2.50 (1H, dq,  $J = 3.1, 7.2$  Hz, 7-H), 3.94 (1H, ddd,  $J = 2.6, 2.8, 8.1$  Hz, 8-H), 4.09-4.22 (5H, m, 5-H, 10-H, Et), 4.98-5.07 (1H, m, 4-H), 5.00 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, 12-H<sub>a</sub>), 5.07 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, 12-H<sub>b</sub>), 5.74 (1H, ddd,  $J = 7.5, 9.6, 17.1$  Hz, 11-H), 6.46 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, 3-H), 6.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4-NH) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.5$  (p, TBS),  $-4.4$  (p, TBS),  $-4.3$  (p, TBS),  $-3.1$

(p, TBS), 12.4 (p, 7-Me), 14.1 (p, Hexyl), 14.2 (p, Et), 17.9 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 20.8 (p, OAc), 22.6 (s, Hexyl), 25.8 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 27.5 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.6 (s, Hexyl), 41.9 (s, C9), 45.8 (t, C7), 46.2 (t, C4), 60.7 (s, Et), 65.7 (s, C5), 71.9 (t, C8), 72.0 (t, C10), 114.7 (s, C12), 135.3 (t, C3), 136.6 (q, C2), 141.8 (t, C11), 167.2 (q, C1), 170.7 (q, OAc), 172.9 (q, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{35}H_{67}NO_7Si_2Na$   $[M+Na]^+$ : 692.4354, gef. 692.4354.

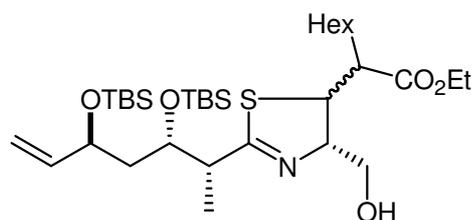
**2-{3-Acetoxy-2-[3,5-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-hept-6-enthioylamino]-propyliden}-octansäureethylester **105****



Amid **157** (47 mg, 0.070 mmol, 1 Äq) gelöst in THF (1.5 ml) wird mit Lawessons Reagenz (17 mg, 0.042 mmol, 0.6 Äq) versetzt und 2 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen wird  $NaHCO_3$ -Lösung zugegeben und dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1) ergibt Thioamid **105** (30 mg, 0.043 mmol, 63 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +23.0$  (c = 0.6 DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.02$  (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.14 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS), 0.86 (9H, s, TBS), 0.87 (3H, t,  $J = 4.8$  Hz, Hexyl), 0.94 (9H, s, TBS), 1.22-1.39 (9H, m, Hexyl, 9- $H_a$ ), 1.25 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 1.28 (t,  $J = 6.8$  Hz, Et), 1.71 (1H, ddd,  $J = 3.5, 9.0, 14.3$  Hz, 9- $H_b$ ), 2.06 (3H, s, OAc), 2.30-2.43 (2H, m, Hexyl), 2.50 (1H, dq,  $J = 2.8, 6.8$  Hz, 7-H), 4.00-4.29 (6H, m, 5-H, 8-H, 10-H, Et), 5.00 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, 12- $H_a$ ), 5.07 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, 12- $H_b$ ), 5.75 (1H, ddd,  $J = 7.5, 9.6, 17.2$  Hz, 11-H), 5.78-5.88 (1H, m, 4-H), 6.54 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, 3-H), 8.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4-NH) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_C = -4.4$  (p, TBS), -4.3 (p, TBS), -4.2 (p, TBS), -3.2 (p, TBS), 14.1 (p, Hexyl), 14.2 (p, Et), 16.1 (p, 7-Me), 17.9 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 20.8 (p, OAc), 22.6 (s, Hexyl), 25.8 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 28.0 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.5 (s, Hexyl), 41.7 (s, C9), 51.6 (t, C7), 51.7 (t, C4), 60.8 (s, Et), 64.7 (s, C5), 71.8 (t, C10), 73.6 (t, C8), 114.9 (s, C12), 133.5 (t, C2), 138.4 (q, C3), 141.7 (t, C11), 166.9 (q, C1), 170.7 (q, OAc), 206.8 (q, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{35}H_{68}NO_6SSi_2$   $[M+H]^+$ : 686.4306, gef. 686.4305.

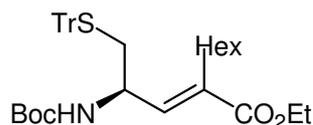
**2-{2-[2,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-hex-5-enyl]-4-hydroxymethyl-4,5-dihydro-thiazol-5-yl}-octansäureethylester **106****



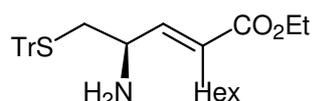
Thioamid **105** (30 mg, 0.043 mmol, 1 Äq), gelöst in EtOH (2 ml), wird mit  $K_2CO_3$  (24 mg, 0.18 mmol, 4 Äq) versetzt und 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $NH_4Cl$ -Lösung beendet und dreimal mit DCM extrahiert. Trocknen, Aufkonzentrieren und säulenchromatographische Reinigung ergeben ein Diastereomergemisch von Thiazolin **106** (13 mg, 0.021 mmol, 48 %) als farbloses Öl.

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.00-0.11$  (12H, m, 2xTBS), 0.85-0.92 (18H, m, 2xTBS), 0.87 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, Hexyl), 1.15-1.32 (14H, m, Hexyl, Et, 7-Me), 1.49-1.68 (2H, m, 9- $H_a$ , Hexyl), 1.73-1.83 (1H, m, 9- $H_b$ ), 1.91-2.09 (1H, m, 5-OH), 2.42-2.55 (1H, m, 2-H), 2.77 (1H, dq,  $J = 3.8, 6.9$  Hz, 7-H), 3.50-3.71 (2H, m, 5-H), 3.79-3.88 (1H, m, 3-H), 3.97-4.08 (1H, m, 8-H), 4.10-4.20 (3H, m, 10-H, Et), 4.34 und 4.51 (1H, dd,  $J = 5.3, 10.4$ , und  $5.3, 9.7$  Hz, 4-H), 5.00-5.06 (1H, m, 12- $H_a$ ), 5.10-5.15 (1H, m, 12- $H_b$ ), 5.73-5.84 (1H, m, 11-H) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_C = -4.5$  (p, TBS),  $-4.0$  (p, TBS),  $-4.0$  (p, TBS),  $-3.9$  (p, TBS),  $-3.5$  (p, TBS),  $-3.4$  (p, TBS), 13.9, 14.0, 14.2, 14.3 (p, 7-Me, Hexyl, Et), 18.1 (q, TBS), 18.2 (q, TBS), 22.5, 22.5 (s, Hexyl), 25.9, 26.0 (p, TBS), 26.8, 27.2, 29.0, 29.1, 29.2, 31.6, 31.8 (Hexyl, C9), 43.4, 43.5, 45.1, 45.2, 50.2, 51.0 (C2, C3, C7), 60.6, 60.7 (Et), 64.8 (s, C5), 71.8 (t, C8), 72.0 (t, C10), 79.8, 82.0 (t, C4), 114.6, 114.7 (s, C12), 141.7, 141.8 (t, C11), 173.8, 173.8 (q, C1, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{33}H_{65}NO_5SSi_2Na$   $[M+Na]^+$ : 666.4020, gef. 666.4021.

**2-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-tritylsulfanyl-propyliden)-octansäureethylester **40****

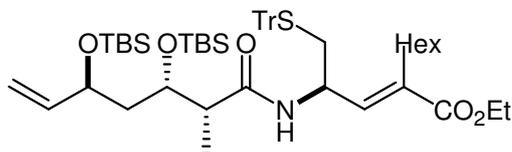


Carbamat **40** wird wie bei DEHN beschrieben aus Boc-Cys-(S<sub>Tr</sub>)-OH hergestellt<sup>23</sup>.

**2-(2-Amino-3-tritylsulfanyl-propyliden)-octansäureethylester 41**

Carbamat **40** (6.3 g, 10.45 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (100 ml) wird bei 0 °C nacheinander mit Lutidin (4.9 ml, 41.8 mmol, 4 Äq) und TMSOTf (3.88 ml, 20.9 mmol, 2 Äq) versetzt und auf RT erwärmt. Nach 4 h wird nochmals auf 0 °C abgekühlt und wiederum Lutidin (2.5 ml, 2 Äq) und TMSOTf (1.9 ml, 1 Äq) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (15 ml) beendet, mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 2:1) ergibt ein Gemisch von Amin **41** und Lutidin (5.04 g, 50 % Lutidin, 8.29 mmol, 79 %) als gelbliches Öl.

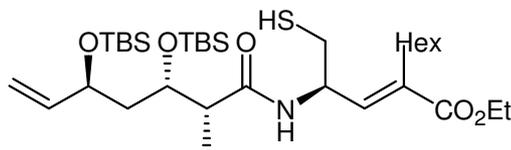
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.89 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, Hexyl), 1.29-1.39 (11H, m, Hexyl, Et), 2.02-2.15 (2H, m, Hexyl), 2.33 (1H, dd, *J* = 5.5, 12.2 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 2.37 (1H, dd, *J* = 8.3, 12.2 Hz, 5-H<sub>b</sub>), 3.50 (1H, ddd, *J* = 5.5, 8.3, 9.0 Hz, 4-H), 4.15 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, Et), 6.36 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 3-H), 7.20-7.30 (15H, m, Tr) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 14.1 (p, Et), 14.2 (p, Hexyl), 22.6 (s, Hexyl), 27.1 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.6 (s, Hexyl), 31.6 (s, Hexyl), 39.2 (s, C5), 48.9 (t, C4), 60.6 (s, Et), 66.8 (q, Tr), 126.7 (t, Tr), 127.9 (t, Tr), 129.6 (t, Tr), 133.2 (q, Tr), 142.8 (t, C3), 144.5 (q, C2), 167.7 (q, C1) ppm; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 502.2780, gef. 502.2780.

**2-{2-[3,5-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-hept-6-enoylamino]-3-tritylsulfanyl-propyliden}-octansäureethylester 42**

Carbonsäure **38** (180 mg, 0.45 mmol, 180 mg, 1 Äq) gelöst in DCM (4 ml) wird nacheinander mit HOBT (61 mg, 0.45 mmol, 1 Äq), TBTU (145 mg, 0.45 mmol, 1 Äq) und DIEA (220 µl, 1.35 mmol, 3 Äq) versetzt und 90 min gerührt. Eine Lösung von Amin **41** (328 mg, 50 % Lutidin, 0.54 mmol, 1.2 Äq) in DCM (4 ml) wird zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung ergibt Amid **42** (402 mg, 0.45 mmol, quant.) als farbloses Öl.

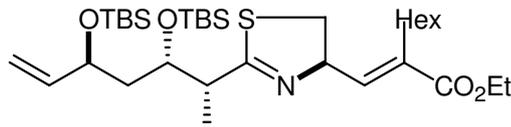
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.3$  ( $c = 5.7$   $\text{CDCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.02$  (3H, TBS), 0.05 (3H, TBS), 0.08 (3H, TBS), 0.13 (3H, TBS), 0.85-0.88 (12H, m, TBS, Hexyl), 0.89 (9H, s, TBS), 1.05 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, 7-H), 1.24-1.29 (11H, m, Hexyl, Et), 1.66 (1H, ddd,  $J = 2.8, 9.3, 14.3$  Hz, 9- $\text{H}_a$ ), 1.75 (1H, ddd,  $J = 3.0, 8.1, 14.3$  Hz, 9- $\text{H}_b$ ), 2.10-2.19 (2H, m, Hexyl), 2.24-2.35 (2H, m, 5-H), 2.45 (1H, dq,  $J = 3.0, 7.1$  Hz, 7-H), 3.98 (1H, ddd,  $J = 2.8, 3.0, 8.1$  Hz, 8-H), 4.10-4.22 (3H, m, Et, 10-H), 4.80-4.87 (1H, m, 4-H), 4.89 (1H, dd,  $J = 1.0, 10.1$  Hz, 12- $\text{H}_a$ ), 5.02 (1H, dd,  $J = 1.0, 17.2$  Hz, 12- $\text{H}_b$ ), 5.73 (1H, J = 7.6, 10.1, 17.2 Hz, 11-H), 6.36 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, 3-H), 6.86 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, 4-NH), 7.17-7.27 (10H, m, Tr), 7.34-7.38 (5H, m, Tr) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.4$  (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -3.0 (p, TBS), 14.1 (p, Hexyl), 14.2 (p, Et), 17.8 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 22.6 (s, Hexyl), 25.9 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 27.3 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.4 (s, Hexyl), 31.6 (s, Hexyl), 36.4 (s, C5), 41.7 (C9), 45.5 (t, C7), 46.5 (t, C4), 60.5 (s, Et), 66.8 (q, Tr), 72.1 (t, C8), 72.2 (t, C10), 114.7 (s, C12), 126.6 (t, Tr), 127.8 (t, Tr), 129.5 (t, Tr), 134.9 (q, Tr), 138.8 (t, C3), 141.7 (t, C11), 144.5 (q, C2), 167.7 (q, C1), 172.4 (q, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{52}\text{H}_{79}\text{NO}_5\text{SSi}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 908.5111, gef. 908.5115.

**2-{2-[3,5-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-hept-6-enoylamino]-3-mercapto-propyliden}-octansäureethylester 42**



Thiol **42** wird wie bei DEHN beschrieben durch Spalten des Tritylthioethers hergestellt<sup>23</sup>.

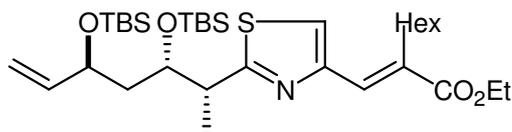
**2-{2-[2,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-methyl-hex-5-enyl]-4,5-dihydro-thiazol-4-ylmetylen}-octansäureethylester 43**



Thiol **42** (200 mg, 0.30 mmol, 1 Äq) gelöst in Benzol (15 ml) wird mit Molybdänkomplex **109** (13 mg, 0.030 mmol, 0.1 Äq) versetzt und über Nacht am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird filtriert, das Filtrat aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 10:1). Thiazolin **43** (189 mg, 0.28 mmol, 95 %) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = 5.0$  ( $c = 2.2$   $\text{CDCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = -0.18$  (3H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS), 0.04 (6H, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.85-0.88 (12H, m, TBS, Hexyl), 0.90 (9H, s, TBS), 1.26-1.54 (9H, m, Hexyl, 9- $\text{H}_a$ ), 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Et), 1.42 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, 7-Me), 1.82 (1H, ddd,  $J = 6.0, 7.7, 13.8$  Hz, 9- $\text{H}_b$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz, Hexyl), 3.33 (1H, dq,  $J = 3.1, 7.1$  Hz, 7-H), 4.11-4.19 (2H, m, 8-H, 10-H), 4.25 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, Et), 5.05-5.09 (2H, m, 4-H, 12- $\text{H}_a$ ), 5.15 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, 12- $\text{H}_b$ ), 5.80 (1H, ddd,  $J = 7.3, 10.2, 17.2$  Hz, 11-H), 6.72 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz, 3-H), ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.5$  (p, TBS), -4.2 (p, TBS), -4.1 (p, TBS), -3.6 (p, TBS), 13.0 (p, 7-Me), 14.1 (p, Hexyl), 14.2 (p, Et), 18.1 (q, TBS), 18.2 (q, TBS), 22.6 (s, Hexyl), 25.9 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 27.5 (s, Hexyl), 29.4 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.6 (s, Hexyl), 38.5 (s, C5), 43.6 (s, C9), 45.0 (t, C7), 60.6 (s, Et), 71.7 (t, C8), 71.7 (t, C10), 73.8 (t, C4), 114.6 (s, C12), 134.4 (q, C2), 139.9 (t, C3), 141.7 (t, C11), 167.6 (q, C1), 174.8 (q, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{63}\text{NO}_4\text{SSi}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 626.4105, gef. 626.4095.

**2-{2-[2,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methyl-hex-5-enyl]-thiazol-4-ylmethyl}-octansäureethylester **45****



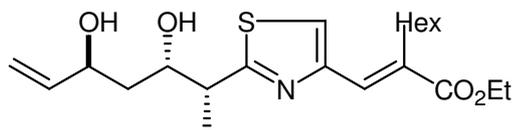
Thiazolin **43** (730 mg, 1.17 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (10 ml) wird mit  $\text{NiO}_2$  (1.06 g, 11.7 mmol, 10 Äq) versetzt und 4 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung direkt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 40:1). Thiazol **45** (680 mg, 1.09 mmol, 93 %) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -31.1$  ( $c = 1.4$   $\text{CDCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = -0.18$  (3H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.85-0.88 (12H, m, TBS, Hexyl), 0.90 (9H, s, TBS), 1.26-1.54 (9H, m, Hexyl, 9- $\text{H}_a$ ), 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Et), 1.42 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, 7-Me), 1.82 (1H, ddd,  $J = 6.0, 7.7, 13.8$  Hz, 9- $\text{H}_b$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz, Hexyl), 3.33 (1H, dq,  $J = 3.1, 7.1$  Hz, 7-H), 4.11-4.19 (2H, m, 8-H, 10-H), 4.25 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, Et), 5.04 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz, 12- $\text{H}_a$ ), 5.14 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, 12- $\text{H}_b$ ), 5.79 (1H, ddd,  $J = 7.3, 10.1, 17.2$  Hz, 11-H), 7.26 (1H, s, 3-H), 7.51 (1H, s, 5-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.7$  (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -3.6 (p, TBS), 13.7 (p, 7-Me), 14.1 (p, Hexyl), 14.3 (p, Et), 18.0 (q, TBS), 18.2 (q, TBS), 22.6 (s, Hexyl), 25.8 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 27.8 (s, Hexyl), 29.4 (s, Hexyl), 29.7 (s, Hexyl), 31.9 (s,

Hexyl), 43.2 (s, C9), 43.8 (t, C7), 60.7 (s, Et), 72.9 (t, C8), 73.1 (t, C10), 114.7 (s, C12), 121.5 (t, C5), 130.1 (t, C3), 133.4 (q, C2), 141.6 (t, C11), 151.3 (q, C4), 168.9 (q, C6), 173.1 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{33}H_{61}NO_4SSi_2$   $[M+H]^+$ : 624.3938, gef. 624.3931.

## 2-[2-(2,4-Dihydroxy-1-methyl-hex-5-enyl)-thiazol-4-ylmethyl]-octansäureethylester

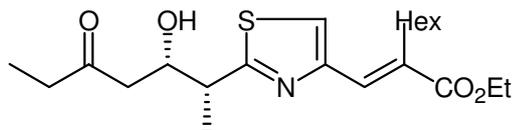
**110**



Bis-TBS-Ether **45** (680 mg, 1.09 mmol, 1 Äq), gelöst in THF (15 ml), wird bei 0 °C mit einer Lösung von TBAF (860 mg, 2.7 mmol, 2.5 Äq) in THF (5 ml) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $NH_4Cl$ -Lösung beendet, mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1) ergibt Diol **110** (320 mg, 0.81 mmol, 74 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -7.1$  ( $c = 0.7$  DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, Hexyl), 1.28-1.45 (6H, m, Hexyl), 1.34 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.42 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, 7-Me), 1.46-1.56 (3H, m, Hexyl, 9- $H_a$ ), 1.81 (1H, ddd,  $J = 3.5, 10.6, 14.2$  Hz, 9- $H_b$ ), 2.65 (1H,  $J = 5.5$  Hz, 10-OH), 2.76-2.89 (2H, m, Hexyl), 3.27 (1H, dq,  $J = 3.5, 7.1$  Hz, 7-H), 4.06 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz, 8-OH), 4.26 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, Et), 4.32-4.39 (1H, m, 8-H), 4.49 (1H, br s, 10-H), 5.14 (1H, dd,  $J = 1.2, 10.6$  Hz, 12- $H_a$ ), 5.32 (1H, dd,  $J = 1.2, 16.9$  Hz, 12- $H_b$ ), 5.92 (1H, ddd,  $J = 5.1, 10.6, 16.9$  Hz, 11-H), 7.29 (1H, s, 5-H), 7.52 (1H, s, 3-H) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_C = 14.1$  (p, Hexyl), 14.3 (p, Et), 15.3 (p, 7-Me), 22.6 (s, Hexyl), 28.0 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 38.9 (s, C9), 43.1 (t, C7), 60.9 (s, Et), 70.4 (t, C10), 70.8 (t, C8), 114.4 (s, C12), 120.6 (t, C5), 129.5 (t, C3), 134.2 (q, C2), 140.6 (t, C11), 151.7 (q, C4), 168.6 (q, C6), 174.2 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{21}H_{34}NO_4S$   $[M+H]^+$ : 396.2209, gef. 396.2202.

## 2-[2-(2-Hydroxy-1-methyl-4-oxo-hexyl)-thiazol-4-ylmethyl]-octansäureethylester **109**

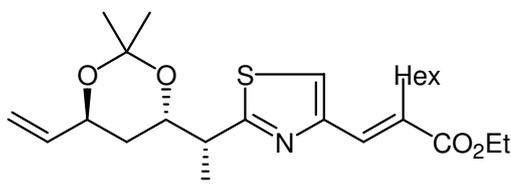


Diol **110** (5 mg, 0.013 mmol, 1 Äq) gelöst in DCM (0.5 ml) wird mit Pinacolboronsäureester **125** (10  $\mu$ l, 0.06 mmol, 5 Äq) und *p*-Benzochinon (1 mg), versetzt und auf 40 °C erwärmt. Es wird Grubbs II Katalysator zugegeben (1 mg) und 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird

direkt auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 10:1 nach 4:1). Hydroxyketon **109** (4 mg, 0.010 mmol, 80 %) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -26.8$  (c = 0.4 DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 6.8$  Hz, Hexyl), 1.04 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, 12-H), 1.23-1.54 (8H, m, Hexyl), 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Et), 1.44 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, 7-Me), 2.45 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz, 11-H), 2.51-2.64 (2H, m, 9-H), 2.80-2.89 (2H, m, Hexyl), 3.29-3.38 (1H, m, 7-H), 3.82 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz, 8-OH), 4.26 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, Et), 4.39 (1H, ddd,  $J = 4.3, 8.2, 8.2$  Hz, 8-H), 7.30 (1H, s, 5-H), 7.53 (1H, s, 3-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 7.5$  (p, C12), 14.1 (p, Hexyl), 14.3 (p, Et), 15.9 (p, 7-Me), 22.6 (s, Hexyl), 27.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 36.9 (s, C11), 42.9 (t, C7), 45.5 (s, C9), 60.8 (s, Et), 70.5 (t, C8), 121.0 (t, C5), 129.7 (t, C3), 134.2 (q, C2), 151.7 (q, C4), 168.6 (q, C6), 172.9 (q, C1), 211.6 (q, C10) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 396.2209, gef. 396.2209.

### 2-{2-[1-(2,2-Dimethyl-6-vinyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-thiazol-4-ylmethylene}-octansäureethylester **111**

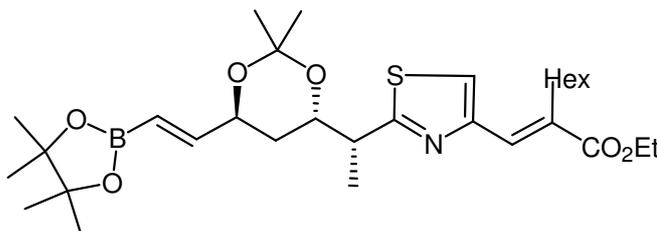


Diol **110** (29 mg, 0.07 mmol, 1 Äq), gelöst in DMF (2 ml), wird mit 2,2-DMP (50  $\mu\text{l}$ , 0.39 mmol, 5 Äq) und CSA (2 mg) versetzt und 30 min gerührt. Es werden Ether und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 10:1) ergibt Acetonid **111** (25 mg, 0.057 mmol, 82 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -66.8$  (c = 0.4 DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, Hexyl), 1.23-1.40 (6H, m, Hexyl), 1.33 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Et), 1.41 (6H, s, Acetonid), 1.44 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 1.48-1.54 (2H, m, Hexyl), 1.62 (1H, ddd,  $J = 6.1, 9.3, 13.1$  Hz, 9- $\text{H}_a$ ), 1.79 (1H, ddd,  $J = 6.2, 9.2, 13.1$  Hz, 9- $\text{H}_b$ ), 2.88 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz, Hexyl), 3.29 (1H, dq,  $J = 6.6, 6.8$  Hz, 7-H), 4.09 (1H, ddd,  $J = 6.2, 6.6, 9.3$  Hz, 8-H), 4.21-4.29 (1H, m, 10-H), 4.25 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, Et), 5.08 (1H, dd,  $J = 1.0, 10.5$  Hz, 12- $\text{H}_a$ ), 5.16 (1H, dd,  $J = 1.0, 17.4$  Hz, 12- $\text{H}_b$ ), 5.81 (1H, ddd,  $J = 6.0, 10.5, 17.4$  Hz, 11-H), 7.28 (1H, s,

3-H), 7.53 (1H, s, 5-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 14.1$  (p, Hexyl), 14.3 (p, Et), 16.7 (p, 7-Me), 22.7 (s, Hexyl), 24.6 (p, Acetonid), 25.4 (p, Acetonid), 27.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.7 (s, Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 34.8 (s, C9), 43.6 (t, C7), 60.7 (s, Et), 68.1 (t, C10), 69.4 (t, C8), 100.7 (q, Acetonid), 115.3 (s, C12), 121.4 (t, C5), 129.9 (t, C3), 133.9 (q, C2), 138.3 (t, C11), 151.5 (q, C4), 168.8 (q, C6), 171.6 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 458.2341, gef. 458.2348.

**2-[2-(1-{2,2-Dimethyl-6-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-vinyl]-[1,3]dioxan-4-yl}-ethyl)-thiazol-4-ylmethyl]-octansäureethylester 112**

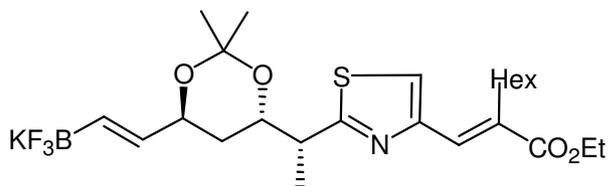


Olefin **111** (116 mg, 0.27 mmol, 1 Äq) und Vinylboronsäureester **126** (82 mg, 0.53 mmol, 2 Äq) werden in DCM (2 ml) gelöst und entgast. Die Lösung wird auf 45 °C erwärmt, Grubbs I Katalysator (11 mg, 0.014 mmol, 0.05 Äq) zugegeben und 2 h refluxiert. Es wird wiederum Grubbs I Katalysator (11 mg, 0.014 mmol, 0.05 Äq) und Vinylboronsäureester **126** (82 mg, 0.53 mmol, 2 Äq) zugegeben und weitere 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird DMSO (95  $\mu\text{l}$ , 1.35 mmol, 5 Äq) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird direkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE = 40:1 nach 10:1) und Vinylboronsäureester **112** (123 mg, 0.22 mmol, 81 %) wird als Gemisch mit dem Boronsäuredimer (138 mg, 89 % Vinylboronsäureester, 0.22 mmol, 81 %) als farbloses Öl erhalten. Reiner Vinylboronsäureester kann durch Sephadex LH-20 Chromatographie (MeOH) erhalten werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.4$  ( $c = 0.5$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, Hexyl), 1.22 (12H, s, Pinacol), 1.25-1.54 (8H, m, Hexyl), 1.34 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.40 (3H, s, Acetonid), 1.43 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, 7-Me), 1.59-1.67 (1H, m, 9-H<sub>a</sub>), 1.74-1.84 (1H, m, 9-H<sub>b</sub>), 2.87 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz, Hexyl), 3.27 (1H, dq,  $J = 6.8, 7.0$  Hz, 7-H), 4.06 (1H, ddd,  $J = 6.5, 6.8, 9.2$  Hz, 8-H), 4.26-4.34 (1H, m, 10-H), 4.26 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, Et), 5.58 (1H, dd,  $J = 1.4, 18.1$  Hz, 12-H), 6.55 (1H, dd,  $J = 5.1, 18.1$  Hz, 11-H), 7.27 (1H, s, 3-H), 7.53 (1H, s, 5-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 14.1$  (p, Hexyl), 14.3 (p, Et), 16.8 (p, 7-Me), 22.7 (s, Hexyl), 24.5 (p, Acetonid), 24.7 (p, Pinacol), 25.2 (p, Acetonid), 27.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.6 (s,

Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 34.5 (s, C9), 43.6 (t, C7), 60.7 (s, Et), 68.4 (t, C10), 69.5 (t, C8), 83.3 (q, Pinacol), 100.8 (q, Acetonid), 116.1 (t, C12), 124.9 (t, C5), 129.9 (t, C3), 133.9 (q, C2), 151.5 (t, C11), 152.0 (q, C4), 168.8 (q, C6), 171.5 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{30}H_{49}NO_6BS$   $[M+H]^+$ : 562.3374, gef. 562.3381.

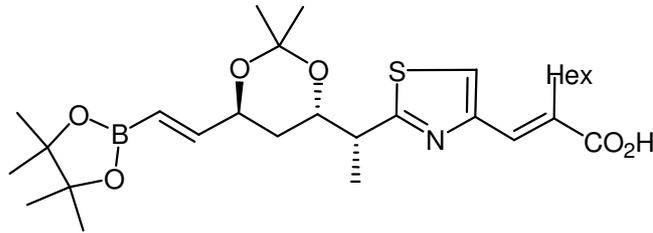
### Kaliumtrifluorborat **158**



Boronsäureester **112** (25 mg, 0.045 mmol, 1 Äq) gelöst in MeCN (1 ml) wird mit Wasser (0.1 ml) und  $KHF_2$  (12 mg, 0.16 mmol, 3.5 Äq) versetzt und 3h gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird dreimal mit siedendem Aceton behandelt und heiß filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man Fluoroborat **158** (24 mg, 0.044 mmol, 98 %) als Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -46.7$  ( $c = 1.6$  MeOH);  **$^1H$ -NMR** (Aceton  $d_6$ , 400 MHz, Aceton  $d_5 = 2.05$  ppm):  $\delta_H =$  0.91 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Hexyl), 1.27-1.57 (8H, m, Hexyl), 1.31 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Et), 1.34 (3H, s, Acetonid), 1.35 (3H, s, Acetonid), 1.45 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 7-Me), 1.60 (1H, ddd,  $J = 6.3, 9.2, 13.0$  Hz, 9- $H_a$ ), 1.71 (1H, ddd,  $J = 6.1, 9.3, 13.0$  Hz, 9- $H_b$ ), 2.94-3.00 (2H, m, Hexyl), 3.32 (1H, dq,  $J = 6.6, 6.7$  Hz, 7-H), 4.08-4.16 (1H, m, 8-H), 4.18-4.27 (1H, m, 10-H), 4.23 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, Et), 5.50 (1H, dq,  $J = 17.8, 3.5$  Hz, 12-H), 5.68 (1H, dd,  $J = 5.9, 17.8$  Hz, 11-H), 7.54 (1H, s, 3-H), 7.71 (1H, s, 5-H) ppm;  **$^{13}C$ -NMR** (Aceton  $d_6$ , 100 MHz, Aceton  $d_6 = 29.8$  ppm):  $\delta_C =$  14.5 (p, Hexyl), 14.7 (p, Et), 16.9 (p, 7-Me), 23.4 (s, Hexyl), 25.2 (p, Acetonid), 25.3 (s, Hexyl), 25.3 (p, Acetonid), 28.6 (s, Hexyl), 30.7 (s, Hexyl), 32.6 (s, Hexyl), 36.3 (s, C9), 44.4 (t, C7), 61.2 (s, Et), 70.4 (t, C10), 71.2 (t, C8), 100.8 (q, Acetonid), 124.9 (t, C5), 130.6 (t, C3), 134.1 (q, C2), 136.0 (br, 2x t, C11, C12), 152.3 (q, C4), 168.9 (q, C6), 173.2 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{30}H_{49}NO_4F_3BS$   $[M-K]^-$ : 502.2410, gef. 502.2404.

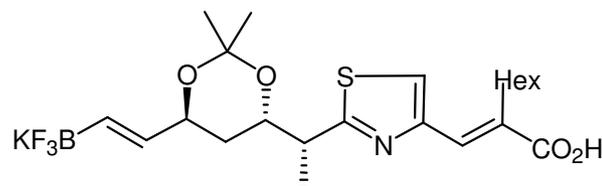
**2-[2-(1-{2,2-Dimethyl-6-[2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-vinyl]-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl)-thiazol-4-ylmethyl]-octansäure **159****



Ethylester **158** (56 mg, 0.10 mmol, 1 Äq), gelöst in EtOH (2 ml), wird bei 0 °C mit KOH (3M, 1 ml) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit HCl (1 M) auf ca. pH 5 angesäuert und fünfmal mit EE extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die so erhaltene Säure **159** (40 mg, 0.075 mmol, 75 %) wird direkt weiter umgesetzt.

$[\alpha]_D^{20} = -46.0$  ( $c = 1.9$  DCM);  **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, Hexyl), 1.22 (12H, s, Pinacol), 1.27-1.48 (6H, m, Hexyl), 1.34 (3H, s, Acetonid), 1.35 (3H, s, Acetonid), 1.44 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 1.49-1.58 (2H, m, Hexyl), 1.63 (1H, ddd,  $J = 6.4, 9.4, 13.1$  Hz, 9- $\text{H}_a$ ), 1.79 (1H, ddd,  $J = 6.1, 9.1, 13.1$  Hz, 9- $\text{H}_b$ ), 2.91 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz, Hexyl), 3.29 (1H, dq,  $J = 6.4, 6.8$  Hz, 7-H), 4.07 (1H, ddd,  $J = 6.4, 6.4, 9.1$  Hz, 8-H), 4.26-4.34 (1H, m, 10-H), 5.58 (1H, dd,  $J = 1.4, 18.1$  Hz, 12-H), 6.55 (1H, dd,  $J = 4.8, 18.1$  Hz, 11-H), 7.34 (1H, s, 5-H), 7.64 (1H, s, 3-H) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 14.1$  (p, Hexyl), 16.7 (p, 7-Me), 22.7 (s, Hexyl), 24.5 (p, Acetonid), 24.7 (p, Pinacol), 25.2 (p, Acetonid), 27.7 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.7 (s, Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 34.5 (s, C9), 43.6 (t, C7), 68.4 (t, C10), 69.5 (t, C8), 83.3 (q, Pinacol), 100.8 (q, Acetonid), 118.1 (br, t, C12), 122.7 (t, C5), 131.9 (q, C2), 132.7 (t, C3), 151.3 (t, C11), 151.9 (q, C4), 171.8 (q, C6), 174.2 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{BS}$   $[\text{M-H}]^-$ : 532.2904, gef. 532.2912.

**Kaliumtrifluoroborat-carbonsäure **113****

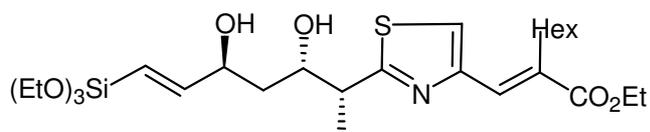


Carbonsäure **159** (40 mg, 0.075 mmol, 1 Äq), gelöst in MeCN (1 ml), wird mit Wasser (0.1 ml) und  $\text{KHF}_2$  (20 mg, 0.26 mmol, 3.5 Äq) versetzt und 3 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in siedendem Aceton aufgenommen und heiß filtriert.

Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man Trifluoroborat **113** (36 mg, 0.070 mmol, 94 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -36.9$  ( $c = 1.6$  MeOH);  **$^1\text{H-NMR}$**  (Aceton- $d_6$ , 400 MHz, Aceton  $d_5 = 2.05$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.90$  (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, Hexyl), 1.30-1.44 (6H, m, Hexyl), 1.32 (6H, s, Acetonid), 1.45 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, 7-Me), 1.46-1.60 (3H, m, Hexyl, 9- $\text{H}_a$ ), 1.61-1.70 (1H, m, 9- $\text{H}_b$ ), 2.88-2.95 (2H, m, Hexyl), 3.26 (1H, dq,  $J = 6.7, 6.8$  Hz, 7-H), 4.04-4.21 (2H, m, 8-H, 10-H) 5.50 (1H, dq,  $J = 17.8, 3.3$  Hz, 12-H), 5.69 (1H, dd,  $J = 5.8, 17.8$  Hz, 11-H), 7.52 (1H, s, 3-H), 7.62 (1H, s, 5-H) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (Aceton  $d_6$ , 100 MHz, Aceton- $d_6 = 29.8$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 14.4$  (p, Hexyl), 16.9 (p, 7-Me), 23.4 (s, Hexyl), 25.2 (p, Acetonid), 25.2 (s, Hexyl), 25.6 (p, Acetonid), 28.7 (s, Hexyl), 30.5 (s, Hexyl), 32.6 (s, Hexyl), 36.3 (s, C9), 44.4 (t, C7), 61.2 (s, Et), 70.4 (t, C10), 71.1 (t, C8), 100.8 (q, Acetonid), 123.1 (t, C5), 130.3 (t, C3), 134.9 (q, C2), 136.1 (br, 2x t, C11, C12), 152.6 (q, C4), 171.0 (q, C6), 172.9 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{F}_3\text{BS}$  [M-K]: 474.2097, gef. 474.2097.

### Vinylsilan **160**

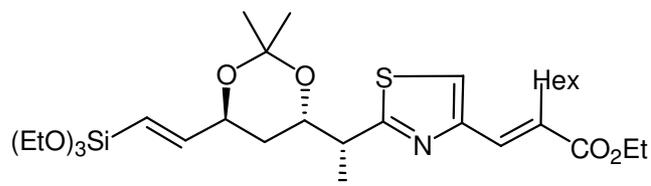


Diol **110** (80 mg, 0.2 mmol, 1 Äq), gelöst in DCM (1.5 ml) wird mit Vinyltriethoxysilan (210  $\mu\text{l}$ , 1.0 mmol, 5 Äq) versetzt und entgast. Nach Erwärmen auf 50 °C wird Grubbs II-Katalysator (10 mg, 0.012 mmol, 0.06 Äq) zugegeben und 2 h refluxiert. Es wird nochmals Grubbs II Katalysator (10 mg, 0.012 mmol, 0.06 Äq), Vinyltriethoxysilan (210  $\mu\text{l}$ , 1.0 mmol, 5 Äq) und DCM (1 ml) zugegeben. Nach 1 h wird auf RT abgekühlt, DMSO (100  $\mu\text{l}$ ) zugegeben und über Nacht gerührt. Direkte Säulenchromatographie ergibt Vinylsilan **160** (74 mg, 0.12 mmol, 61 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -8.2$  ( $c = 0.6$  DCM);  **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.88$  (3H, t,  $J = 6.7$  Hz, Hexyl), 1.21 (9H, t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{Si}(\text{OEt})_3$ ), 1.26-1.68 (9H, m, Hexyl, 9- $\text{H}_a$ ), 1.34 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.41 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, 7-Me), 1.79-1.88 (1H, m, 9- $\text{H}_b$ ), 2.69-2.86 (2H, m, Hexyl), 3.26 (1H, dq,  $J = 3.2, 7.1$  Hz, 7-H), 3.81 (6H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{Si}(\text{OEt})_3$ ), 4.23-4.36 (1H, m, 8-H), 4.26 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, Et), 4.48-4.59 (1H, m, 10-H), 5.77 (1H, dd,  $J = 1.9, 18.9$  Hz, 12-H), 6.47 (1H, dd,  $J = 4.1, 18.9$  Hz, 11-H), 7.29 (1H, s, 3-H), 7.52 (1H, s, 5-H) ppm;  **$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = 14.1$  (p, Hexyl), 14.3 (p,

Et), 15.2 (p, 7-Me), 18.2 (p, Si(OEt)<sub>3</sub>), 22.6 (s, Hexyl), 28.0 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.5 (s, Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 38.4 (s, C9), 43.0 (t, C7), 58.5 (s, Si(OEt)<sub>3</sub>), 60.9 (s, Et), 70.8 (t, C10), 71.2 (t, C8), 117.9 (t, C12), 120.6 (t, C5), 129.5 (t, C3), 134.3 (q, C2), 151.7 (t, C11), 154.3 (q, C4), 168.5 (q, C6), 174.2 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>7</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup>: 558.2921, gef. 598.32916.

### Vinylsilan **161**



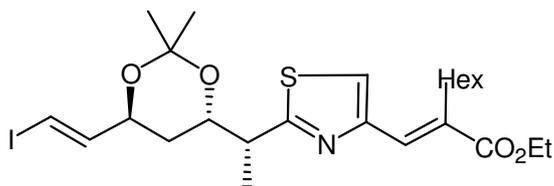
Aus Olefin **111**: Acetonid **111** (67 mg, 0.15 mmol, 1 Äq), gelöst in DCM (2 ml), wird mit Vinyltriethoxysilan (130 µl, 0.60 mmol, 4 Äq) versetzt und entgast. Nach Erwärmen auf 45 °C wird Grubbs-Hoveyda II Katalysator (5 mg, 7.5 mmol, 0.05 Äq) zugegeben und 2 h refluxiert. Es werden nochmals Grubbs-Hoveyda II Katalysator ((5 mg, 0.0075 mmol, 0.05 Äq) und Vinyltriethoxysilan (130 µl, 0.60 mmol, 4 Äq) zugegeben und nach weiteren 2 h wird Dichlorethan (2 ml) zugegeben und auf 60 °C erwärmt. Nach nochmals 2 h wird DMSO (100 µl) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Direkte Säulenchromatographie ergibt Vinylsilan **161** (23 mg, 0.038 mmol, 26 %) als farbloses Öl.

Aus Diol **160**: Diol **160** (71 mg, 0.13 mmol, 1 Äq), gelöst in 2,2-DMP (3 ml), wird mit PPTS (1 mg) versetzt und 2 h gerührt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält Acetonid **161** (52 mg, 0.087 mmol, 72 %) als Öl.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -45.2 (c = 1.0 DCM); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.88 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, Hexyl), 1.19 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, Si(OEt)<sub>3</sub>), 1.27-1.56 (8H, m, Hexyl), 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, Et), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.40 (3H, s, Acetonid), 1.43 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 7-Me), 1.57-1.65 (1H, m, 9-H<sub>a</sub>), 1.79 (1H, ddd, *J* = 6.1, 9.2, 13.0 Hz, 9-H<sub>b</sub>), 2.87 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, Hexyl), 3.28 (1H, dq, *J* = 6.7, 6.8 Hz, 7-H), 3.79 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, Si(OEt)<sub>3</sub>), 4.02-4.10 (1H, m, 8-H), 4.21-4.29 (1H, m, 10-H), 4.25 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, Et), 5.53 (1H, dd, *J* = 1.3, 18.9 Hz, 12-H), 6.37 (1H, dd, *J* = 4.6, 18.9 Hz, 11-H), 7.28 (1H, s, 3-H), 7.53 (1H, s, 5-H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 14.1 (p, Hexyl), 14.3 (p, Et), 16.7 (p, 7-Me), 18.2 (p, Si(OEt)<sub>3</sub>), 22.7 (s, Hexyl), 24.5 (p, Acetonid), 25.3 (p, Acetonid), 27.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.7 (s, Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 34.6 (s, C9), 43.5 (t, C7),

58.5 (s, Si(OEt)<sub>3</sub>), 60.7 (s, Et), 68.8 (t, C10), 69.4 (t, C8), 100.8 (q, Acetonid), 118.3 (t, C12), 121.3 (t, C5), 129.9 (t, C3), 133.9 (q, C2), 151.4 (t, C11), 151.8 (q, C4), 168.8 (q, C6), 171.5 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>7</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup>: 598.3234, gef. 598.3234.

**2-(2-{1-[6-(2-Iod-vinyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-ethyl}-thiazol-4-ylmethyl)-octansäureethylester 114**

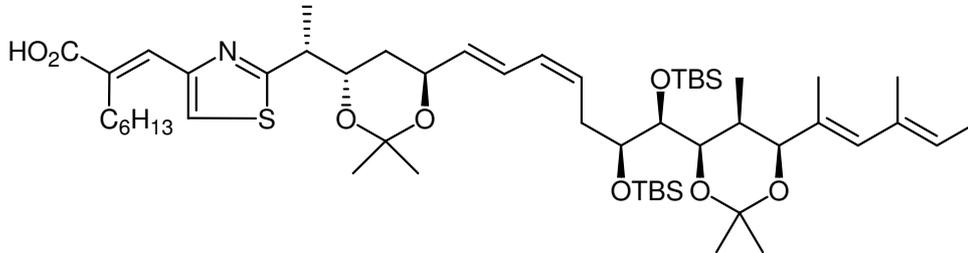


Vinylsilan **161** (23 mg, 0.038 mmol, 1 Äq), gelöst in MeOH (3 ml), wird mit KHF<sub>2</sub> (9 mg, 0.12 mmol, 3 Äq) versetzt und über Nacht gerührt. Die entstandene Suspension des Fluorosilicates wird mit Iod (10 mg, 0.038 mmol, 1 Äq) versetzt und weitere 4 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung beendet und dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Man erhält Vinyljodid **114** (20 mg, 0.036 mmol, 94 %) als gelbliches Öl.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -55.2 (c = 1.0 DCM); **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.88 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, Hexyl), 1.22-1.55 (8H, m, Hexyl), 1.33 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, Et), 1.38 (3H, s, Acetonid), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.43 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 7-Me), 1.57-1.66 (1H, m, 9-H<sub>a</sub>), 1.73-1.83 (1H, m, 9-H<sub>b</sub>), 2.83-2.92 (2H, m, Hexyl), 3.26 (1H, dq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 7-H), 4.03-4.14 (1H, m, 8-H), 4.17-4.33 (1H, m, 10-H), 4.26 (2H, q, *J* = 7.0 Hz, Et), 6.30 (1H, dd, *J* = 1.2, 14.5 Hz, 12-H), 6.51 (1H, dd, *J* = 5.6, 14.5 Hz, 11-H), 7.28 (1H, s, 5-H), 7.52 (1H, s, 3-H) ppm; **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ<sub>C</sub> = 14.1 (p, Hexyl), 14.4 (p, Et), 16.8 (p, 7-Me), 22.7 (s, Hexyl), 24.4 (p, Acetonid), 25.3 (p, Acetonid), 27.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.7 (s, Hexyl), 31.8 (s, Hexyl), 34.4 (s, C9), 43.5 (t, C7), 60.7 (s, Et), 69.3 (t, C10), 69.4 (t, C8), 77.6 (t, C12), 100.8 (q, Acetonid), 121.3 (t, C5), 129.8 (t, C3), 134.0 (q, C2), 145.4 (t, C11), 151.6 (q, C4), 168.7 (q, C6), 171.3 (q, C1) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z* ber. für C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>SI [M+H]<sup>+</sup>: 562.1488, gef. 562.1485.

### 7.2.5 Kupplung und Abschluss der Synthese

#### 2-{2-[1-(6-{6,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-[6-(1,3-dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-hepta-1,3-dienyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-thiazol-4-ylmethylen}-octensäure **162**



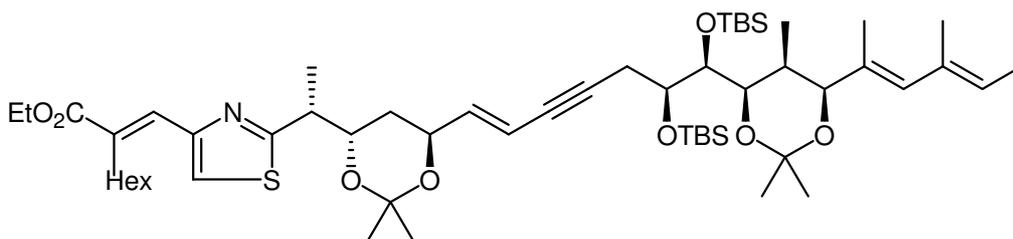
Eine Lösung von Trifluoroborat **113** (19 mg, 0.038 mmol, 4 Äq) gelöst in THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 1 ml), wird entgast und unter Lichtausschluss mit TIOEt (14 µl, 0.019 mmol, 20 Äq) versetzt. Eine Lösung von Vinyljodid **97** (ca. 50 % Vinyljodid, 13 mg, 0.010 mmol, 1 Äq) in THF (entgast, 0.5 ml) wird zugegeben und danach Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.9 µmol, 0.2 Äq) hinzugefügt. Es wird über Nacht bei 40°C gerührt, und dann mit Ether verdünnt und mit Pufferlösung pH 3 versetzt. Nach Filtration über Kieselgur wird dreimal mit Ether extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1) gefolgt von RP-HPLC (RP-18, MeOH, 0.1 % AcOH) liefert Carbonsäure **162** (2 mg, 2 µmol, 20 %).

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH d<sub>4</sub>, 400 MHz, MeOH d<sub>3</sub> = 3.31 ppm): δ<sub>H</sub> = 0.07 (3H, s, TBS), 0.08 (6H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.70 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 19-Me), 0.87-0.94 (21H, m, 2xTBS, Hexyl), 1.28-1.64 (9H, m, Hexyl, 9-Ha), 1.38 (6H, s, 2xAcetonid), 1.39 (3H, s, Acetonid), 1.40 (3H, Acetonid), 1.44 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 7-Me), 1.63 (3H, s, 9-Me), 1.69 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, 25-H), 1.70 (3H, s, 11-Me), 1.74-1.94 (2H, m, 9-Hb, 19-H), 2.50 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, 15-H), 2.83-3.00 (2H, m, Hexyl), 3.28-3.35 (1H, m, 7-H), 3.64 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 18-H), 3.77-3.84 (1H, m, 16-H), 4.01 (1H, dd, *J* = 0.7, 8.8 Hz, 17-H), 4.12-4.18 (1H, m, 8-H), 4.19 (1H, s, 20-H), 4.33 (1H, ddd, *J* = 4.9, 5.5, 9.8 Hz 10-H), 5.30 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, 24-H), 5.43-5.52 (1H, m, 14-H), 5.66 (1H, dd, *J* = 5.5, 15.1 Hz 11-H), 5.87 (1H, s, 22-H), 6.05 (1H, dd, *J* = 10.9, 11.0 Hz 13-H), 6.48 (1H, dd, *J* = 11.0, 15.1 Hz 12-H), 7.53, 7.54 (2x s, 3-H, 5-H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (MeOH d<sub>4</sub>, 100 MHz, MeOH d<sub>4</sub> = 49.0 ppm): δ<sub>C</sub> = -5.9 (p, TBS), -5.1 (p, 2xTBS), -4.6 (p, TBS), 5.2 (p, 7-Me), 12.3, 13.2, 14.1, 15.6, 15.8 (6x p, C25, 7-Me, 21-Me, 23-Me, Hexyl), 17.6 (q, TBS), 18.0 (q, TBS), 18.6 (p, Acetonid), 22.4 (s, Hexyl), 24.2 (p, Acetonid), 24.9 (p, Acetonid), 25.1 (p, TBS), 25.3 (p, TBS), 27.5 (s, Hexyl), 28.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.3 (s, Hexyl), 29.5 (p, Acetonid), 31.3, 31.7 (2x s, C9, C15), 35.3 (t, C19), 43.3 (t, C7), 67.3, 69.4, 69.4, 73.9, 74.3, 75.5 (6x t, C8, C10, C16, C17, C18, C20), 99.0 (q,

Acetonid), 100.6 (q, Acetonid), 121.8, 122.6, 123.5, 125.1, 127.8, 129.4, 129.5, 131.3, 133.0, 133.7, 136.2 (8x t, 3x q, C2, C3, C5, C11, C12, C13, C14, C21, C22, C23, C24), 151.6 (q, C4), 166.5 (q, C1), 171.8 (q, C6); **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{53}H_{91}NO_8SSi_2Na$   $[M+Na]^+$ : 980.5902, gef. 980.5017.

**2-{2-[1-(6-{6,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-[6-(1,3-dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-hept-1-en-3-ynyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-thiazol-4-ylmethyl}-octansäureethylester **117****

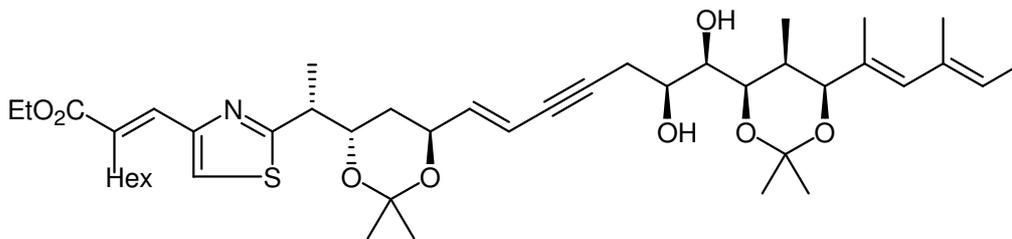


Vinyliodid **114** (47 mg, 0.084 mmol, 1 Äq) und Alkin **101** (46 mg, 0.084 mmol, 1 Äq) werden in Benzol eingefroren und zur Entfernung von Wasserspuren wird das Benzol im Vakuum entfernt. Dann wird MeCN (4 ml) zugegeben und entgast. Die Lösung wird auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, nacheinander werden CuI (8 mg, 0.042 mmol, 0.5 Äq) und  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (6 mg,  $8.4\text{ }\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq) zugegeben und 5 min gerührt.  $\text{Et}_3\text{N}$  (71  $\mu\text{l}$ , 0.50 mmol, 6 Äq) wird zugetropft und nach 5 min, wird die Lösung auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet, dreimal mit EE extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE = 100:1 nach 40:1) erhält man Enin **117** (62 mg, 0.063 mmol, 75 %) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.9$  ( $c = 0.9$  DCM);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.05$  (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.71 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 19-Me), 0.84-0.94 (21H, m, 2xTBS, Hexyl), 1.23-1.84 (11H, m, Hexyl, 9-Ha, 9-Hb, 19-H), 1.33 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.41 (3H, s, 2xAcetonid), 1.42 (3H, s, Acetonid), 1.43 (3H, Acetonid), 1.44 (3H, Acetonid), 1.46 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 7-Me), 1.63 (3H, s, 9-Me), 1.67 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 25-H), 1.73 (3H, s, 11-Me), 2.41 (1H, dd,  $J = 3.4, 16.3$  Hz, 15-Ha), 2.67 (1H, ddd,  $J = 1.5, 8.5, 16.3$  Hz, 15-Hb), 2.84-2.92 (2H, m, Hexyl), 3.27 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 7-H), 3.74 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 18-H), 3.79-3.85 (1H, m, 16-H), 3.98 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.5$  Hz, 17-H), 4.03-4.12 (1H, m, 8-H), 4.19 (1H, s, 20-H), 4.20-4.39 (1H, m, 10-H), 4.25 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, Et), 5.35 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 24-H), 5.55-5.67 (1H, m, 12-H), 5.86-5.99 (2H, m, 11-H, 22-H), 7.28 (1H, s, 5-H), 7.53 (1H, s, 3-H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$   $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_{\text{C}} = -4.8$  (p, TBS),  $-4.4$  (p, TBS),  $-3.6$  (p, 2xTBS), 5.8 (p, 7-Me), 13.7 (p, C25), 14.1 (p, Et),

14.3 (p, Hexyl), 15.2 (p, 24-Me), 16.6 (p, 7-Me), 16.8 (p, 22-Me), 18.1 (q, TBS), 18.5 (q, TBS), 19.3 (p, Acetonid), 22.7 (s, Hexyl), 24.5 (p, Acetonid), 25.3 (p, Acetonid), 25.7 (p, TBS), 26.1 (p, TBS), 27.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.7 (s, Hexyl), 29.8 (p, Acetonid), 31.2 (t, C19), 31.8 (s, Hexyl), 34.4 (s, C15), 34.8 (s, C9), 43.5 (t, C7), 60.7 (s, Et), 67.1 (t, C10), 69.3 (t, C8), 71.8 (t, C16), 73.2 (t, C17), 74.3 (t, C18), 75.6 (t, 20), 77.7, 80.4 (2x q, C13, C14), 99.1 (q, Acetonid), 100.9 (q, Acetonid), 110.2 (t, C12), 121.4 (t, C5), 123.6 (t, C24), 128.2 (t, C22), 129.9 (t, C3), 131.7 (q, C21), 133.4 (q, C23), 133.9 (q, C2), 141.5 (t, C11), 151.5 (q, C4), 168.7 (q, C1), 171.5 (q, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{55}H_{94}NO_8SSi_2$   $[M+H]^+$ : 984.6239, gef. 984.6224.

**2-{2-[1-(6-{7-[6-(1,3-Dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-6,7-dihydroxy-hept-1-en-3-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-thiazol-4-ylmethyl}-octansäureethylester **118****

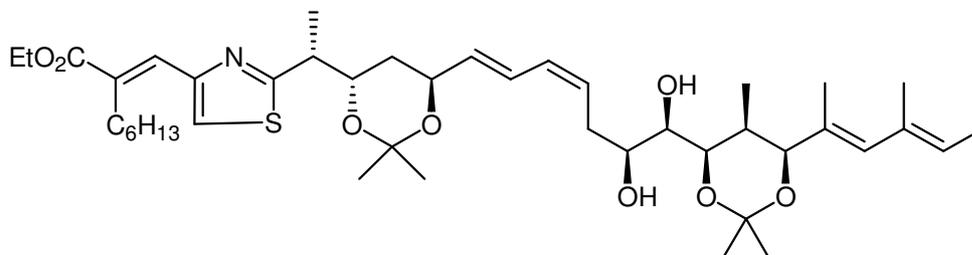


Enin **117** (62 mg, 0.063 mmol, 1 Äq), gelöst in THF (2 ml), wird bei 0 °C mit TBAF (80 mg, 0.25 mmol, 4 Äq), gelöst in THF (1 ml), versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $NH_4Cl$ -Lösung beendet und dreimal mit  $Et_2O$  extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE = 4:1 nach 2:1) ergibt Diol **118** (48 mg, 0.063 mmol, quant.) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -55.3$  (c = 0.8 DCM);  **$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta_H = 0.76$  (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, 19-Me), 0.89 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz, Hexyl), 1.25-1.56 (11H, m, Hexyl, 9-Ha, 9-Hb, 19-H), 1.33 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, Et), 1.35 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, 7-Me), 1.39 (3H, s, 2xAcetonid), 1.40 (3H, s, Acetonid), 1.43 (3H, Acetonid), 1.44 (3H, Acetonid), 1.68 (3H, s, 9-Me), 1.69 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, 25-H), 1.75 (3H, s, 11-Me), 2.49 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 16-OH), 2.58 (1H, s, 17-OH), 2.61-2.68 (2H, m, 15-H), 2.85-2.92 (2H, m, Hexyl), 3.28 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz, 7-H), 3.73 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, 16-H), 3.79 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, 17-H), 4.04-4.11 (2H, m, 8-H, 18-H), 4.23-4.34 (2H, m, 10-H, 20-H), 4.27 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, Et), 5.38 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, 24-H), 5.61 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, 12-H), 5.96 (1H, s, 22-H), 5.99 (1H, dd,  $J = 5.8, 16.0$  Hz, 11-H), 7.28 (1H, s, 5-H), 7.53 (1H, s, 3-H) ppm;  **$^{13}C$ -NMR**  $CDCl_3$ , 100 MHz,  $CDCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta_C = 6.0$  (p, 7-Me), 13.7 (p, C25), 14.1 (p, Et), 14.3 (p, Hexyl), 15.2 (p, 24-Me),

16.7 (p, 7-Me), 16.8 (p, 22-Me), 19.8 (p, Acetonid), 22.7 (s, Hexyl), 24.5 (p, Acetonid), 25.4 (p, Acetonid), 27.9 (s, Hexyl), 29.2 (s, Hexyl), 29.7 (s, Hexyl), 29.8 (p, Acetonid), 31.1 (t, C19), 31.8 (s, Hexyl), 33.5 (s, C15), 34.9 (s, C9), 43.5 (t, C7), 60.7 (s, Et), 67.1 (t, C10), 68.4 (t, C16), 69.3 (t, C8), 71.3 (t, C18), 73.9 (t, C17), 75.4 (t, 20), 80.4 (q, C13), 86.9 (q, C14), 99.5 (q, Acetonid), 100.9 (q, Acetonid), 110.1 (t, C12), 121.3 (t, C5), 123.8 (t, C24), 128.5 (t, C22), 129.9 (t, C3), 131.2 (q, C21), 133.2 (q, C23), 133.9 (q, C2), 142.0 (t, C11), 151.5 (q, C4), 168.8 (q, C1), 171.5 (q, C6) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{43}H_{65}NO_8SNa$   $[M+Na]^+$ : 778.4329, gef. 778.4336.

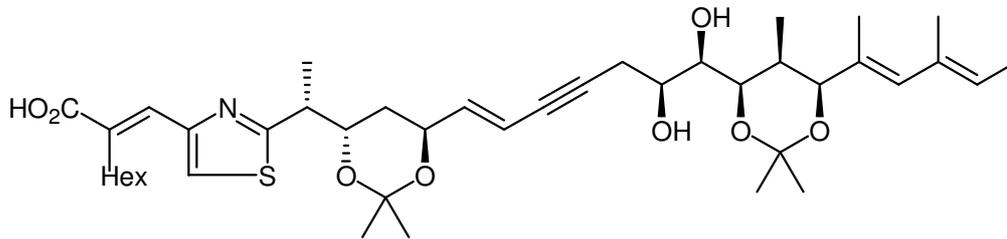
**2-{2-[1-(6-{7-[6-(1,3-Dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-6,7-dihydroxy-hepta-1,3-dienyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-thiazol-4-ylmethyl}-octensäureethylester 163**



Enin **117** (7 mg, 9.2  $\mu$ mol, 1  $\text{\AA}$ q), gelöst in EE (5 ml), wird bei RT mit Pyridin (50  $\mu$ l) und Lindlar-Katalysator (6 mg) versetzt und 3.5 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird massenspektrometrisch verfolgt. Es wird erneut Pyridin (50  $\mu$ l) und Lindlar-Katalysator (6 mg) zugegeben und nach weiteren 3.5 h wird die Reaktion beendet. Der Katalysator wird über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält das Dien **163** im Gemisch mit Enin **118** und überreduziertem Produkt (7 mg). Der Anteil des Diens liegt bei etwa 50 %.

**HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{43}H_{67}NO_8SNa$   $[M+Na]^+$ : 780.4485, gef. 780.4498.

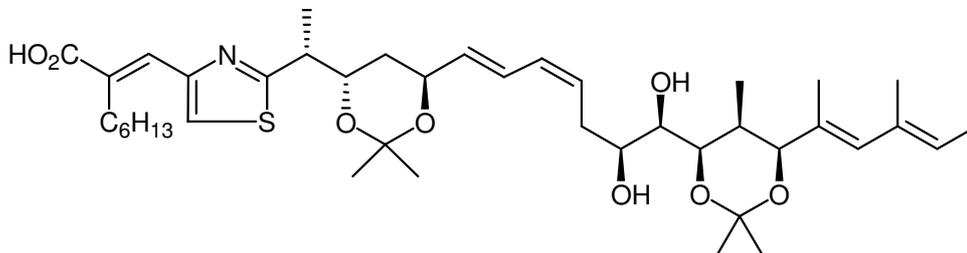
**2-{2-[1-(6-{7-[6-(1,3-Dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-6,7-dihydroxy-hept-1-en-3-ynyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-thiazol-4-ylmethyl}-octansäure **164****



Ethylester **118** (7 mg, 9.2  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq), gelöst in Ethanol (2 ml), wird bei 0 °C mit KOH (3 M, 1 ml) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit HCl (1 M) auf pH 3 angesäuert und fünf Mal mit EE extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Die Carbonsäure **164** (6 mg, 8.3  $\mu\text{mol}$ , 90 %) wird als Öl erhalten.

**HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{NO}_8\text{S}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 726.4040, gef. 726.4040.

**2-{2-[1-(6-{7-[6-(1,3-Dimethyl-penta-1,3-dienyl)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-6,7-dihydroxy-hepta-1,3-dienyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-ethyl]-thiazol-4-ylmethyl}-octansäure **116****



Methode A: Bis-TBS-Ether **162** (2 mg, 2  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq), gelöst in THF (1 ml), wird bei 0°C mit TBAF (5 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 8 Äq), gelöst in THF (0.5 ml), versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird Pufferlösung pH 3 (0.5 ml) zugegeben und das THF im Vakuum entfernt. Dann wird MeOH (0.5 ml) zugegeben und die Lösung mittels RP-HPLC (MeOH:H<sub>2</sub>O, 1 % AcOH Gradienteneluierung) gereinigt. Man erhält die *seco*-Säure (1.0 mg, 1.3  $\mu\text{mol}$ , 69 %). Die Säure **116** wird nicht weiter analysiert, sondern direkt in der nachfolgenden Macrolactonisierung eingesetzt.

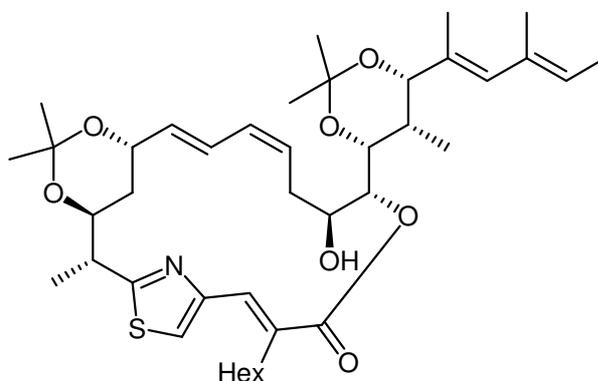
Methode B: Ethylester **118** (Gemisch aus der Lindlar-Reduktion, 50 % Dien), gelöst in EtOH (2 ml), wird bei 0 °C mit KOH (3 M, 1 ml) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit HCl (1 M) auf pH 3 angesäuert und fünfmal mit Essigester

extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Die Säure **116** wird direkt in der nachfolgenden Lactonisierung eingesetzt.

Methode C: Enin **164** (6 mg, 0.008 mmol, 1 Äq), gelöst in EE (5 ml), wird mit Pyridin (50  $\mu$ l) und Lindlar-Katalysator (6 mg) versetzt und 30 min unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Da massenspektrometrisch noch kein Umsatz nachzuweisen ist, wird nochmals Lindlar-Katalysator (3 mg) dazugegeben und 30 min gerührt. Es wird erneut Lindlar-Katalysator (3 mg) zugegeben und die Reaktion setzt ein. Nach weiteren 100 min steigt der Anteil an Produkt nicht weiter an. Der Wasserstoff wird im Vakuum entfernt und der Katalysator über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure (1 M) gewaschen und die Salzsäure dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und aufkonzentriert. Man erhält ein Gemisch (6 mg), das Dien **116** (56 %, 3.4 mg, 0.0046 mmol) enthält. Das Gemisch wird direkt in der nachfolgenden Lactonisierung eingesetzt.

**HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{41}H_{62}NO_8S$   $[M-H]^-$ : 728.4196, gef. 728.4190

#### Thuggacin B-8,10,18,20-Diacetonid **25**



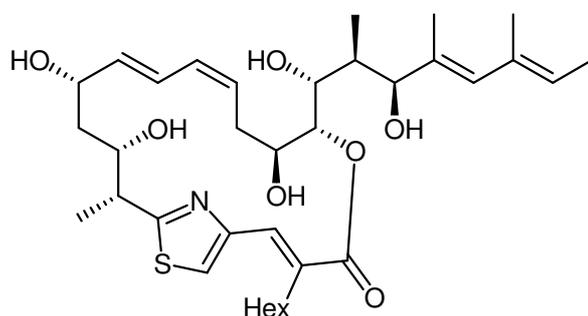
Methode A: *Seco*-Säure **116** (1.0 mg, 1.3  $\mu$ mol, 1 Äq) gelöst in THF (1 ml, plus 0.5 ml spülen) wird über 2 h bei 50 °C zu einer Lösung von MNBA (2 mg, 6  $\mu$ mol, 4.6 Äq) und DMAP (4 mg, 30  $\mu$ mol, 23 Äq) in Toluol (ca. 0.2mM, 15 ml) zugegeben (Spritzenpumpe) und 1 d bei dieser Temperatur gerührt. Da die Reaktion noch keinen Umsatz zeigt werden nochmals DMAP (4 mg, 30  $\mu$ mol, 23 Äq) und MNBA (2 mg, 6  $\mu$ mol, 4.6 Äq) zugegeben und weitere 24 h auf 70°C erwärmt. Die Reaktion wird nach Abkühlen durch Zugabe von  $NaHCO_3$ -Lösung beendet und fünfmal mit EE extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wird in MeOH aufgenommen und mittels RP-HPLC (MeOH:H<sub>2</sub>O, 0.01 % AcOH, Gradientenelution) gereinigt. Man erhält Thuggacin B-Derivat **25** (0.5 mg, 0.7  $\mu$ mol, 54 %).

Methode B: Das Gemisch aus der Lindlar-Reduktion (6 mg) das *seco*-Säure **116** (3.4 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq) enthält, gelöst in Toluol (0.8 ml, plus 0.5 ml spülen), wird über 2 h bei 70°C zu einer Lösung von MNBA (8 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 3 Äq bzgl. des Gemisches), DMAP (6 mg, 49  $\mu\text{mol}$ , 6 Äq bzgl. des Gemisches) und Molekularsieb 4 Å (50 mg) in Toluol (0.2mM bzgl. des Gemisches, 40 ml) gegeben (Spritzenpumpe) und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird nach Abkühlen über Kieselgur filtriert mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und fünf Mal mit EE extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wird in MeOH aufgenommen und mittels RP-HPLC (MeOH :  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.01 % AcOH, Gradientenelution) gereinigt. Man erhält das Thuggacin B-Derivat **25** (1.4 mg, 1.9  $\mu\text{mol}$ , 42 %).

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH  $d_4$ , 400 MHz, MeOH  $d_3 = 3.31$  ppm):  $\delta_{\text{H}} = 0.82\text{-}0.94$  (6H, m, 31-H, 19-Me) 1.27-1.64 (23H, m, 27-H, 28-H, 29-H, 30-H, 7-Me, 4x Acetonide), 1.67-1.74 (9H, m, 21-Me, 23-Me, 25-H), 1.82-2.05 (3H, m, 9-Ha, 15-Ha, 19-H), 2.22-2.32 (1H, m, 9-Hb), 2.62-2.72 (2H, m, 26-H), 2.80-2.90 (1H, m, 15-Hb), 3.38-3.46 (1H, m, 7-H), 3.65-3.73 (1H, m, 10-H), 3.94 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, 16-H), 4.21-4.27 (1H, m, 8-H), 4.36 (1H, s, 20-H), 4.44 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 18-H), 5.07 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 17-H), 5.28-5.37 (1H, m, 24-H), 5.43-5.51 (1H, m, 14-H), 5.59 (1H, dd,  $J = 6.5, 15.2$  Hz 11-H), 5.92 (1H, s, 22-H), 6.11 (1H, dd,  $J = 10.9, 11.1$  Hz 13-H), 6.25 (1H, dd,  $J = 11.1, 15.2$  Hz 12-H), 7.73 (1H, s, 5-H), 8.16 (1H, s, 3-H) ppm; **HRMS** (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{NO}_7\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 734.4066, gef. 734.4067.

Die NMR-Daten stimmen mit denen der aus der Stukturaufklärung gewonnenen Substanz überein.

### Thuggacin B **8**



Methode A: Bis-Acetonid **25** (0.5 mg, 0.7  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq) gelöst in MeOH (1 ml) wird mit DOWEX-50 (2 mg) versetzt 2 h bei 50 °C gerührt. Das Polymer wird abfiltriert und der Rückstand mittels RP-HPLC (MeOH :  $\text{H}_2\text{O}$ , Gradientenelution) gereinigt. Man erhält Thuggacin B **8** (150  $\mu\text{g}$ , 0.24  $\mu\text{mol}$ , 34 %). Als Nebenreaktion wird die Eliminierung von Wasser mit anschließender Methanolyse beobachtet (MS).

Methode B: Bis-Acetonid **25** (1.5 mg, 2.1  $\mu\text{mol}$ , 1  $\text{\AA}$ q) gelöst in MeOH (1 ml) wird mit CSA (0.5 mg) versetzt und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7) beendet und fünf Mal mit DCM extrahiert, getrocknet und aufkonzentriert. Durch HPLC wird Thuggacin B vom nicht umgesetzten Edukt **25** abgetrennt. Das nicht umgesetzte Material wird erneut mit MeOH/CSA umgesetzt. Diese Prozedur wird insgesamt vier Mal durchgeführt. Man erhält Thuggacin B **8** (0.5 mg, 0.8  $\mu\text{mol}$ , 38 %) und Thuggacin A **7** (< 100  $\mu\text{g}$ , < 0.15  $\mu\text{mol}$ , < 7 %, durch UPLC-MS nachgewiesen).

Methode C: Zum Vergleich mit dem synthetischen Thuggacin B **8** wurde isoliertes Thuggacin A **7** umgelagert. Thuggacin A (6 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ , 1  $\text{\AA}$ q) gelöst in MeOH (1 ml) wurde 2 d bei RT gerührt. Die Produkte wurden durch HPLC getrennt. Man erhielt Thuggacin B **8** (0.5 mg, 0.8  $\mu\text{mol}$ , 8 %) und Thuggacin A **7** (5 mg, 7.9  $\mu\text{mol}$ , 83 %).

**CD:** synthetisches Thuggacin B ( $c = 2.38 \cdot 10^{-5}$  mol/L in MeOH):  $\Theta_{219.3 \text{ nm}} = -56.0$ ,  $\Theta_{238.7 \text{ nm}} = +75.1$ ,  $\Theta_{283.0 \text{ nm}} = +7.8$ ; isoliertes Thuggacin B ( $c = 2.38 \cdot 10^{-5}$  mol/L in MeOH):  $\Theta_{219.7 \text{ nm}} = -80.7$ ,  $\Theta_{238.8 \text{ nm}} = +107.7$ ,  $\Theta_{282.1 \text{ nm}} = +10.1$ ; **NMR-Daten:** siehe Tabelle 14; **UPLC-MS:**  $t_{\text{R}} = 2.50$  min; **HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 632.3621, gef. 632.3625.

Thuggacin A: **UPLC-MS:**  $t_{\text{R}} = 2.75$  min; **HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 632.3621, gef. 632.3627.

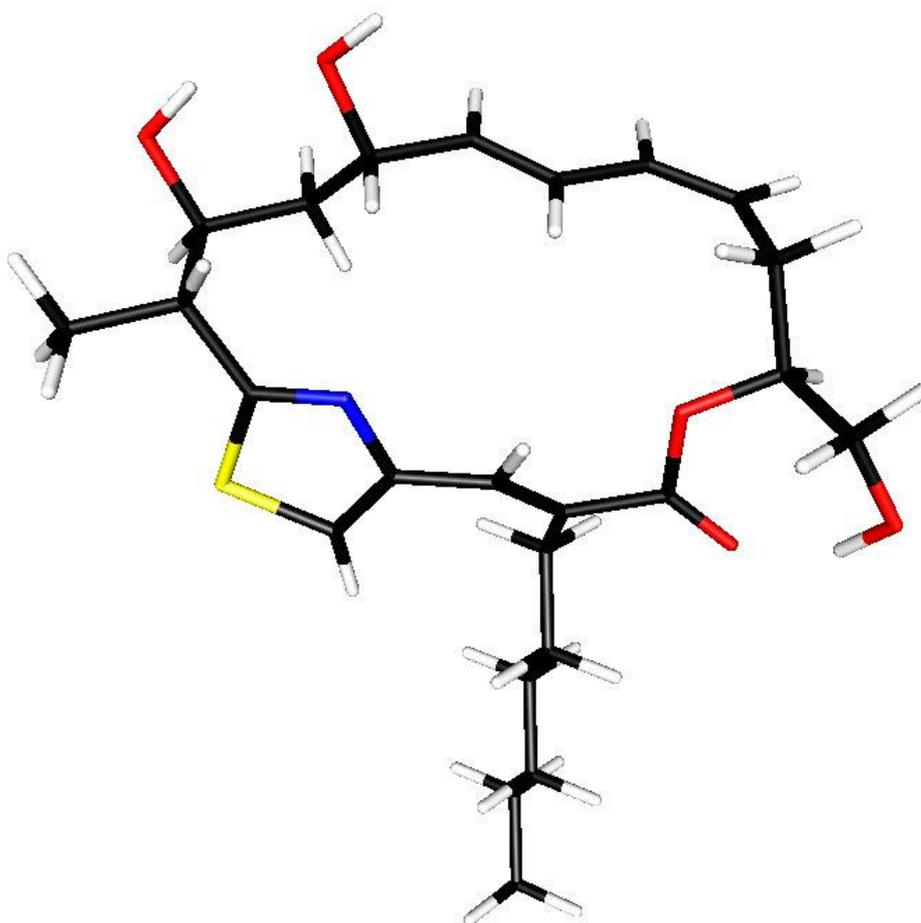
Thuggacin C: **UPLC-MS:**  $t_{\text{R}} = 2.86$  min; **HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 632.3621, gef. 632.3624.

## 8 Anhang

### 8.1 Molecular Modeling

Molecular modelling Studien der möglichen Diastereomere von Triol **8** werden mit Hilfe von Macromodel (Version 7.5), dem MMFFs Kraftfeld in Verbindung mit dem „Born/Surface area“ (GB/SA) Chloroform Lösungsmittel Modell durchgeführt. Strukturen werden einer Minimisierung unterzogen, bevor durch Monte Carlo Suche (1000 Schritte) Konformere neuer lokaler Energien erzeugt werden.

#### Energieminimierte Konformation von Triol 7

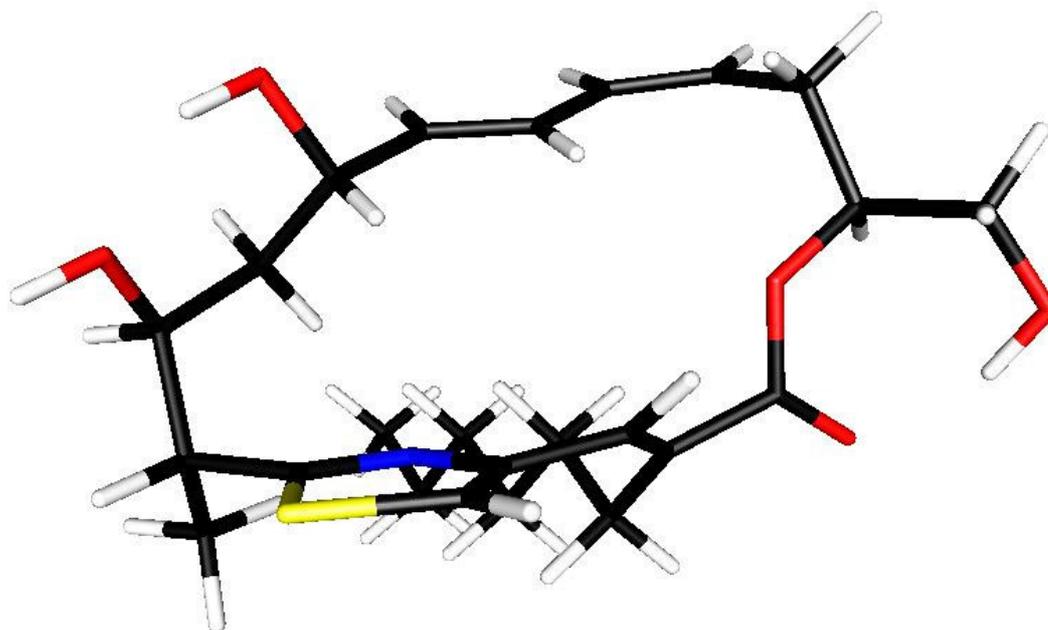


```
REMARK 1 PDB output from SCARECROW
REMARK 1 =====
ATOM 1 C1 C1 S 0 -5.037 -0.859 -10.397 0.00 0.00
ATOM 2 C2 C2 S 0 -4.066 0.007 -10.734 0.00 0.00
ATOM 3 C3 C3 S 0 -3.702 0.278 -12.106 0.00 0.00
ATOM 4 C4 C4 S 0 -2.784 1.160 -12.535 0.00 0.00
ATOM 5 C5 C5 S 0 -5.387 -1.213 -8.979 0.00 0.00
ATOM 6 C6 C6 S 0 -1.968 2.146 -11.733 0.00 0.00
ATOM 7 C7 C7 S 0 -0.511 1.688 -11.526 0.00 0.00
ATOM 8 C8 C8 S 0 0.353 2.858 -11.018 0.00 0.00
```

---

ATOM	9	O1	O1	S	0	-0.566	0.643	-10.522	0.00	0.00
ATOM	10	C9	C9	S	0	-5.216	-2.718	-8.722	0.00	0.00
ATOM	11	C10	C10	S	0	-5.527	-3.164	-7.274	0.00	0.00
ATOM	12	C11	C11	S	0	-4.697	-2.473	-6.162	0.00	0.00
ATOM	13	C12	C12	S	0	-5.027	-3.035	-4.774	0.00	0.00
ATOM	14	C13	C13	S	0	-3.223	-2.506	-6.487	0.00	0.00
ATOM	15	O2	O2	S	0	-6.755	-0.868	-8.752	0.00	0.00
ATOM	16	O3	O3	S	0	-6.927	-2.984	-7.013	0.00	0.00
ATOM	17	S1	S1	S	0	-2.185	-3.818	-6.085	0.00	0.00
ATOM	18	C14	C14	S	0	-0.911	-3.077	-6.973	0.00	0.00
ATOM	19	C15	C15	S	0	-1.367	-1.909	-7.538	0.00	0.00
ATOM	20	N1	N1	S	0	-2.653	-1.555	-7.197	0.00	0.00
ATOM	21	C16	C16	S	0	-0.720	-1.016	-8.438	0.00	0.00
ATOM	22	C17	C17	S	0	0.197	-1.256	-9.396	0.00	0.00
ATOM	23	C18	C18	S	0	0.522	-0.137	-10.329	0.00	0.00
ATOM	24	O4	O4	S	0	1.601	0.008	-10.882	0.00	0.00
ATOM	25	C19	C19	S	0	0.867	-2.563	-9.728	0.00	0.00
ATOM	26	C20	C20	S	0	2.244	-2.693	-9.068	0.00	0.00
ATOM	27	C21	C21	S	0	2.886	-4.044	-9.387	0.00	0.00
ATOM	28	C22	C22	S	0	4.263	-4.176	-8.733	0.00	0.00
ATOM	29	C23	C23	S	0	4.904	-5.527	-9.050	0.00	0.00
ATOM	30	C24	C24	S	0	6.272	-5.662	-8.400	0.00	0.00
ATOM	31	O5	O5	S	0	1.740	2.662	-11.300	0.00	0.00
ATOM	32	H1	H1	S	0	-6.866	0.039	-9.093	0.00	0.00
ATOM	33	H2	H2	S	0	-7.202	-2.168	-7.487	0.00	0.00
ATOM	34	H3	H3	S	0	1.954	1.718	-11.141	0.00	0.00
ATOM	35	H4	H4	S	0	6.711	-6.635	-8.640	0.00	0.00
ATOM	36	H5	H5	S	0	6.199	-5.580	-7.311	0.00	0.00
ATOM	37	H6	H6	S	0	6.954	-4.884	-8.758	0.00	0.00
ATOM	38	H7	H7	S	0	5.007	-5.645	-10.135	0.00	0.00
ATOM	39	H8	H8	S	0	4.256	-6.338	-8.695	0.00	0.00
ATOM	40	H9	H9	S	0	4.166	-4.061	-7.647	0.00	0.00
ATOM	41	H10	H10	S	0	4.916	-3.368	-9.086	0.00	0.00
ATOM	42	H11	H11	S	0	2.984	-4.157	-10.474	0.00	0.00
ATOM	43	H12	H12	S	0	2.234	-4.853	-9.035	0.00	0.00
ATOM	44	H13	H13	S	0	2.150	-2.581	-7.981	0.00	0.00
ATOM	45	H14	H14	S	0	2.903	-1.887	-9.413	0.00	0.00
ATOM	46	H15	H15	S	0	-4.407	-2.565	-4.002	0.00	0.00
ATOM	47	H16	H16	S	0	-4.868	-4.117	-4.724	0.00	0.00
ATOM	48	H17	H17	S	0	-6.074	-2.844	-4.516	0.00	0.00
ATOM	49	H18	H18	S	0	0.248	2.986	-9.936	0.00	0.00
ATOM	50	H19	H19	S	0	0.075	3.795	-11.509	0.00	0.00
ATOM	51	H20	H20	S	0	0.974	-2.652	-10.818	0.00	0.00
ATOM	52	H21	H21	S	0	0.232	-3.408	-9.441	0.00	0.00
ATOM	53	H22	H22	S	0	-5.349	-4.245	-7.224	0.00	0.00
ATOM	54	H23	H23	S	0	-4.998	-1.416	-6.122	0.00	0.00
ATOM	55	H24	H24	S	0	0.055	-3.551	-7.047	0.00	0.00
ATOM	56	H25	H25	S	0	-1.125	-0.007	-8.364	0.00	0.00
ATOM	57	H26	H26	S	0	-0.099	1.274	-12.455	0.00	0.00
ATOM	58	H27	H27	S	0	-2.442	2.341	-10.764	0.00	0.00
ATOM	59	H28	H28	S	0	-1.987	3.094	-12.285	0.00	0.00
ATOM	60	H29	H29	S	0	-2.613	1.207	-13.611	0.00	0.00
ATOM	61	H30	H30	S	0	-4.209	-0.322	-12.863	0.00	0.00
ATOM	62	H31	H31	S	0	-3.499	0.503	-9.950	0.00	0.00
ATOM	63	H32	H32	S	0	-4.203	-3.034	-9.000	0.00	0.00
ATOM	64	H33	H33	S	0	-5.908	-3.261	-9.381	0.00	0.00
ATOM	65	H34	H34	S	0	-5.606	-1.370	-11.171	0.00	0.00
ATOM	66	H35	H35	S	0	-4.789	-0.621	-8.282	0.00	0.00

**Energieminimiertes Konformer von Triol 7, C-7 Epimer**



REMARK 1 PDB output from SCARECROW

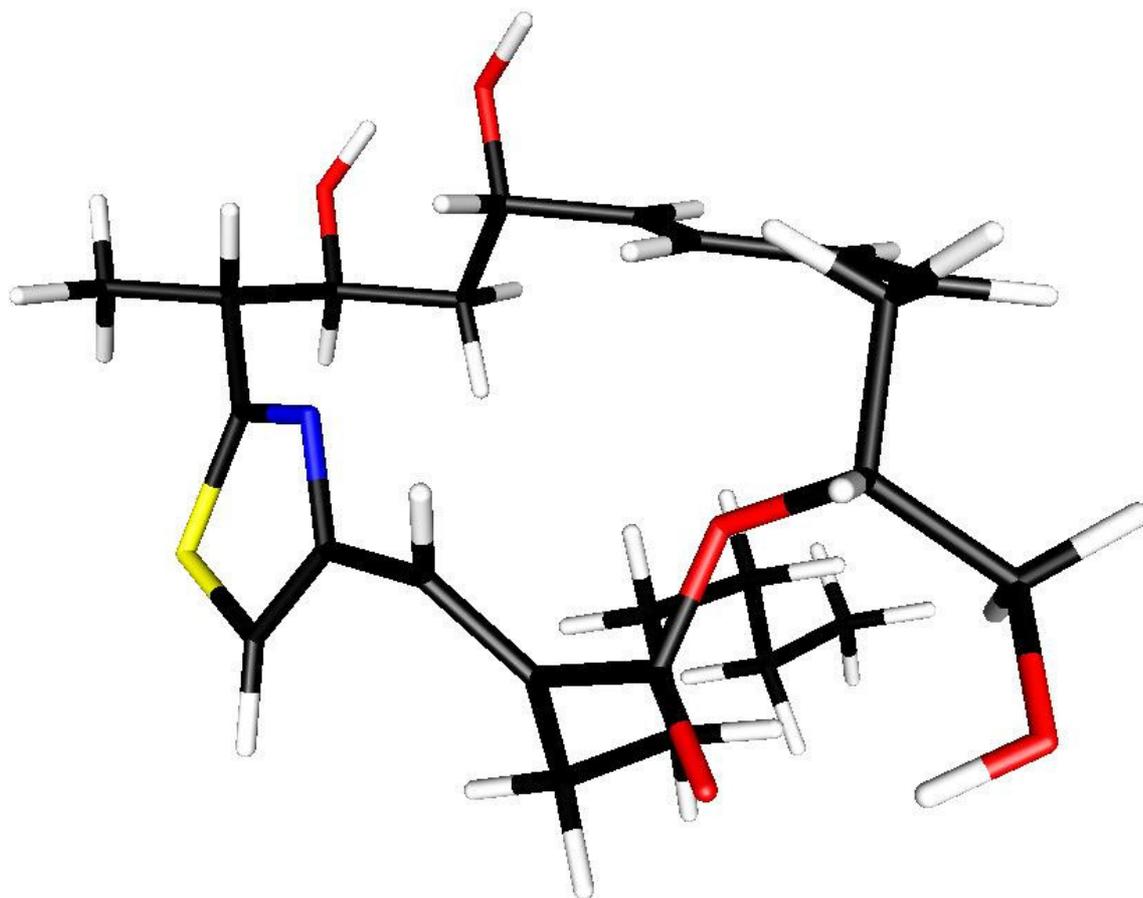
REMARK 1 =====

ATOM	1	C1	C1	S	0	2.752	-10.046	-17.589	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	3.809	-10.098	-18.418	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	3.947	-9.214	-19.554	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	4.987	-9.138	-20.401	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	2.523	-10.975	-16.428	0.00	0.00
ATOM	6	C6	C6	S	0	6.307	-9.870	-20.356	0.00	0.00
ATOM	7	C7	C7	S	0	6.295	-11.164	-21.189	0.00	0.00
ATOM	8	C8	C8	S	0	7.724	-11.641	-21.496	0.00	0.00
ATOM	9	O1	O1	S	0	5.632	-12.148	-20.359	0.00	0.00
ATOM	10	C9	C9	S	0	1.103	-11.572	-16.465	0.00	0.00
ATOM	11	C10	C10	S	0	0.766	-12.591	-15.351	0.00	0.00
ATOM	12	C11	C11	S	0	0.894	-14.096	-15.709	0.00	0.00
ATOM	13	C12	C12	S	0	2.263	-14.451	-16.226	0.00	0.00
ATOM	14	O2	O2	S	0	2.677	-10.184	-15.250	0.00	0.00
ATOM	15	O3	O3	S	0	1.505	-12.283	-14.158	0.00	0.00
ATOM	16	S1	S1	S	0	3.385	-15.313	-15.245	0.00	0.00
ATOM	17	C13	C13	S	0	4.559	-15.182	-16.491	0.00	0.00
ATOM	18	C14	C14	S	0	4.009	-14.526	-17.569	0.00	0.00
ATOM	19	N1	N1	S	0	2.697	-14.134	-17.427	0.00	0.00
ATOM	20	C15	C15	S	0	4.727	-14.105	-18.724	0.00	0.00
ATOM	21	C16	C16	S	0	4.229	-13.928	-19.964	0.00	0.00
ATOM	22	C17	C17	S	0	5.098	-13.239	-20.949	0.00	0.00
ATOM	23	O4	O4	S	0	5.241	-13.564	-22.116	0.00	0.00
ATOM	24	C18	C18	S	0	2.868	-14.326	-20.468	0.00	0.00
ATOM	25	C19	C19	S	0	1.928	-13.123	-20.592	0.00	0.00
ATOM	26	C20	C20	S	0	0.530	-13.554	-21.037	0.00	0.00
ATOM	27	C21	C21	S	0	-0.419	-12.357	-21.123	0.00	0.00
ATOM	28	C22	C22	S	0	-1.819	-12.787	-21.562	0.00	0.00
ATOM	29	C23	C23	S	0	-2.766	-11.600	-21.645	0.00	0.00
ATOM	30	O5	O5	S	0	7.761	-12.556	-22.594	0.00	0.00
ATOM	31	C24	C24	S	0	-0.179	-14.536	-16.711	0.00	0.00
ATOM	32	H1	H1	S	0	2.426	-10.786	-14.517	0.00	0.00
ATOM	33	H2	H2	S	0	1.146	-12.839	-13.440	0.00	0.00
ATOM	34	H3	H3	S	0	6.935	-13.083	-22.589	0.00	0.00
ATOM	35	H4	H4	S	0	-3.760	-11.930	-21.960	0.00	0.00
ATOM	36	H5	H5	S	0	-2.407	-10.861	-22.369	0.00	0.00
ATOM	37	H6	H6	S	0	-2.864	-11.108	-20.671	0.00	0.00
ATOM	38	H7	H7	S	0	-2.222	-13.520	-20.854	0.00	0.00

---

ATOM	39	H8	H8	S	0	-1.768	-13.275	-22.542	0.00	0.00
ATOM	40	H9	H9	S	0	-0.020	-11.622	-21.833	0.00	0.00
ATOM	41	H10	H10	S	0	-0.476	-11.864	-20.145	0.00	0.00
ATOM	42	H11	H11	S	0	0.128	-14.289	-20.328	0.00	0.00
ATOM	43	H12	H12	S	0	0.591	-14.048	-22.014	0.00	0.00
ATOM	44	H13	H13	S	0	2.334	-12.403	-21.313	0.00	0.00
ATOM	45	H14	H14	S	0	1.859	-12.603	-19.629	0.00	0.00
ATOM	46	H15	H15	S	0	8.163	-12.148	-20.631	0.00	0.00
ATOM	47	H16	H16	S	0	8.367	-10.802	-21.775	0.00	0.00
ATOM	48	H17	H17	S	0	2.419	-15.083	-19.815	0.00	0.00
ATOM	49	H18	H18	S	0	2.971	-14.815	-21.445	0.00	0.00
ATOM	50	H19	H19	S	0	-0.287	-12.422	-15.087	0.00	0.00
ATOM	51	H20	H20	S	0	5.562	-15.560	-16.360	0.00	0.00
ATOM	52	H21	H21	S	0	5.763	-13.827	-18.535	0.00	0.00
ATOM	53	H22	H22	S	0	5.726	-11.024	-22.118	0.00	0.00
ATOM	54	H23	H23	S	0	6.582	-10.085	-19.316	0.00	0.00
ATOM	55	H24	H24	S	0	7.065	-9.178	-20.743	0.00	0.00
ATOM	56	H25	H25	S	0	4.894	-8.431	-21.226	0.00	0.00
ATOM	57	H26	H26	S	0	3.096	-8.561	-19.751	0.00	0.00
ATOM	58	H27	H27	S	0	4.582	-10.842	-18.249	0.00	0.00
ATOM	59	H28	H28	S	0	0.878	-11.990	-17.452	0.00	0.00
ATOM	60	H29	H29	S	0	0.402	-10.735	-16.330	0.00	0.00
ATOM	61	H30	H30	S	0	1.987	-9.288	-17.737	0.00	0.00
ATOM	62	H31	H31	S	0	3.285	-11.758	-16.402	0.00	0.00
ATOM	63	H32	H32	S	0	0.716	-14.666	-14.786	0.00	0.00
ATOM	64	H33	H33	S	0	-0.119	-15.615	-16.894	0.00	0.00
ATOM	65	H34	H34	S	0	-1.181	-14.319	-16.327	0.00	0.00
ATOM	66	H35	H35	S	0	-0.074	-14.036	-17.680	0.00	0.00

## Energieminimiertes Konformer von Triol 7, C-16 Epimer



REMARK 1 PDB output from SCARECROW

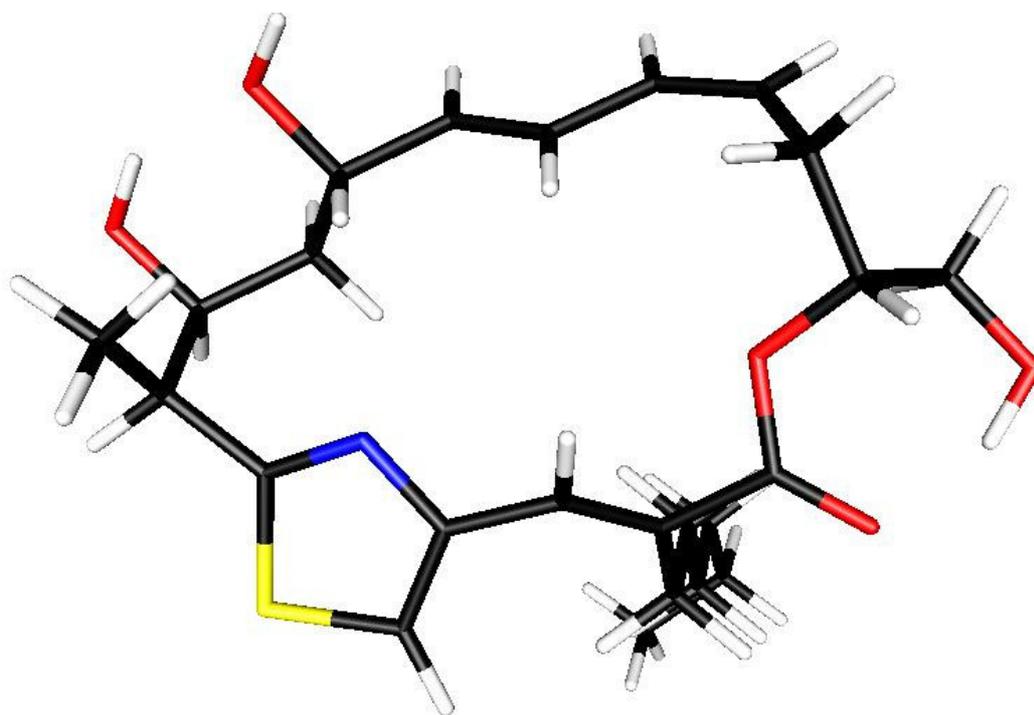
REMARK 1 =====

ATOM	1	C1	C1	S	0	19.307	-14.056	-12.476	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	19.065	-14.104	-13.797	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	17.852	-14.662	-14.351	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	17.523	-14.728	-15.652	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	20.574	-13.509	-11.882	0.00	0.00
ATOM	6	C6	C6	S	0	18.283	-14.199	-16.847	0.00	0.00
ATOM	7	C7	C7	S	0	19.108	-15.253	-17.615	0.00	0.00
ATOM	8	O1	O1	S	0	20.217	-15.597	-16.749	0.00	0.00
ATOM	9	C8	C8	S	0	21.339	-14.582	-11.094	0.00	0.00
ATOM	10	C9	C9	S	0	22.640	-14.080	-10.426	0.00	0.00
ATOM	11	C10	C10	S	0	23.679	-13.432	-11.376	0.00	0.00
ATOM	12	C11	C11	S	0	23.967	-14.331	-12.556	0.00	0.00
ATOM	13	O2	O2	S	0	20.225	-12.449	-10.988	0.00	0.00
ATOM	14	O3	O3	S	0	22.306	-13.160	-9.376	0.00	0.00
ATOM	15	S1	S1	S	0	25.172	-15.561	-12.543	0.00	0.00
ATOM	16	C12	C12	S	0	24.653	-16.081	-14.096	0.00	0.00
ATOM	17	C13	C13	S	0	23.580	-15.320	-14.495	0.00	0.00
ATOM	18	N1	N1	S	0	23.242	-14.284	-13.654	0.00	0.00
ATOM	19	C14	C14	S	0	22.764	-15.461	-15.650	0.00	0.00
ATOM	20	C15	C15	S	0	22.206	-16.581	-16.149	0.00	0.00
ATOM	21	C16	C16	S	0	21.218	-16.366	-17.232	0.00	0.00
ATOM	22	O4	O4	S	0	21.277	-16.876	-18.338	0.00	0.00
ATOM	23	C17	C17	S	0	22.372	-18.009	-15.713	0.00	0.00
ATOM	24	C18	C18	S	0	21.143	-18.582	-14.989	0.00	0.00
ATOM	25	C19	C19	S	0	20.855	-17.884	-13.656	0.00	0.00
ATOM	26	C20	C20	S	0	19.588	-18.392	-12.962	0.00	0.00

---

ATOM	27	C21	C21	S	0	19.690	-19.844	-12.493	0.00	0.00
ATOM	28	C22	C22	S	0	18.454	-20.261	-11.710	0.00	0.00
ATOM	29	C23	C23	S	0	18.270	-16.487	-18.000	0.00	0.00
ATOM	30	C24	C24	S	0	24.941	-12.992	-10.624	0.00	0.00
ATOM	31	O5	O5	S	0	18.777	-17.129	-19.172	0.00	0.00
ATOM	32	H1	H1	S	0	19.612	-11.871	-11.481	0.00	0.00
ATOM	33	H2	H2	S	0	21.548	-12.625	-9.702	0.00	0.00
ATOM	34	H3	H3	S	0	18.544	-21.303	-11.387	0.00	0.00
ATOM	35	H4	H4	S	0	17.552	-20.172	-12.324	0.00	0.00
ATOM	36	H5	H5	S	0	18.326	-19.640	-10.818	0.00	0.00
ATOM	37	H6	H6	S	0	20.576	-19.970	-11.861	0.00	0.00
ATOM	38	H7	H7	S	0	19.802	-20.514	-13.352	0.00	0.00
ATOM	39	H8	H8	S	0	18.729	-18.278	-13.635	0.00	0.00
ATOM	40	H9	H9	S	0	19.395	-17.749	-12.094	0.00	0.00
ATOM	41	H10	H10	S	0	20.726	-16.810	-13.824	0.00	0.00
ATOM	42	H11	H11	S	0	21.715	-17.999	-12.985	0.00	0.00
ATOM	43	H12	H12	S	0	21.327	-19.648	-14.813	0.00	0.00
ATOM	44	H13	H13	S	0	20.261	-18.518	-15.639	0.00	0.00
ATOM	45	H14	H14	S	0	23.245	-18.138	-15.068	0.00	0.00
ATOM	46	H15	H15	S	0	22.576	-18.625	-16.599	0.00	0.00
ATOM	47	H16	H16	S	0	23.106	-14.942	-9.931	0.00	0.00
ATOM	48	H17	H17	S	0	25.133	-16.910	-14.595	0.00	0.00
ATOM	49	H18	H18	S	0	22.465	-14.505	-16.082	0.00	0.00
ATOM	50	H19	H19	S	0	18.944	-13.381	-16.538	0.00	0.00
ATOM	51	H20	H20	S	0	17.550	-13.753	-17.531	0.00	0.00
ATOM	52	H21	H21	S	0	16.569	-15.199	-15.891	0.00	0.00
ATOM	53	H22	H22	S	0	17.149	-15.086	-13.634	0.00	0.00
ATOM	54	H23	H23	S	0	19.817	-13.734	-14.490	0.00	0.00
ATOM	55	H24	H24	S	0	21.559	-15.438	-11.743	0.00	0.00
ATOM	56	H25	H25	S	0	20.686	-14.953	-10.291	0.00	0.00
ATOM	57	H26	H26	S	0	18.572	-14.435	-11.770	0.00	0.00
ATOM	58	H27	H27	S	0	21.201	-13.073	-12.664	0.00	0.00
ATOM	59	H28	H28	S	0	23.246	-12.503	-11.773	0.00	0.00
ATOM	60	H29	H29	S	0	25.685	-12.575	-11.312	0.00	0.00
ATOM	61	H30	H30	S	0	24.704	-12.216	-9.888	0.00	0.00
ATOM	62	H31	H31	S	0	25.406	-13.824	-10.085	0.00	0.00
ATOM	63	H32	H32	S	0	18.256	-17.228	-17.195	0.00	0.00
ATOM	64	H33	H33	S	0	17.241	-16.201	-18.237	0.00	0.00
ATOM	65	H34	H34	S	0	19.524	-14.779	-18.513	0.00	0.00
ATOM	66	H35	H35	S	0	19.745	-17.240	-19.055	0.00	0.00

## Energiminimiertes Konformer von Triol 7, C-7 und C16 Epimer



REMARK 1 PDB output from SCARECROW

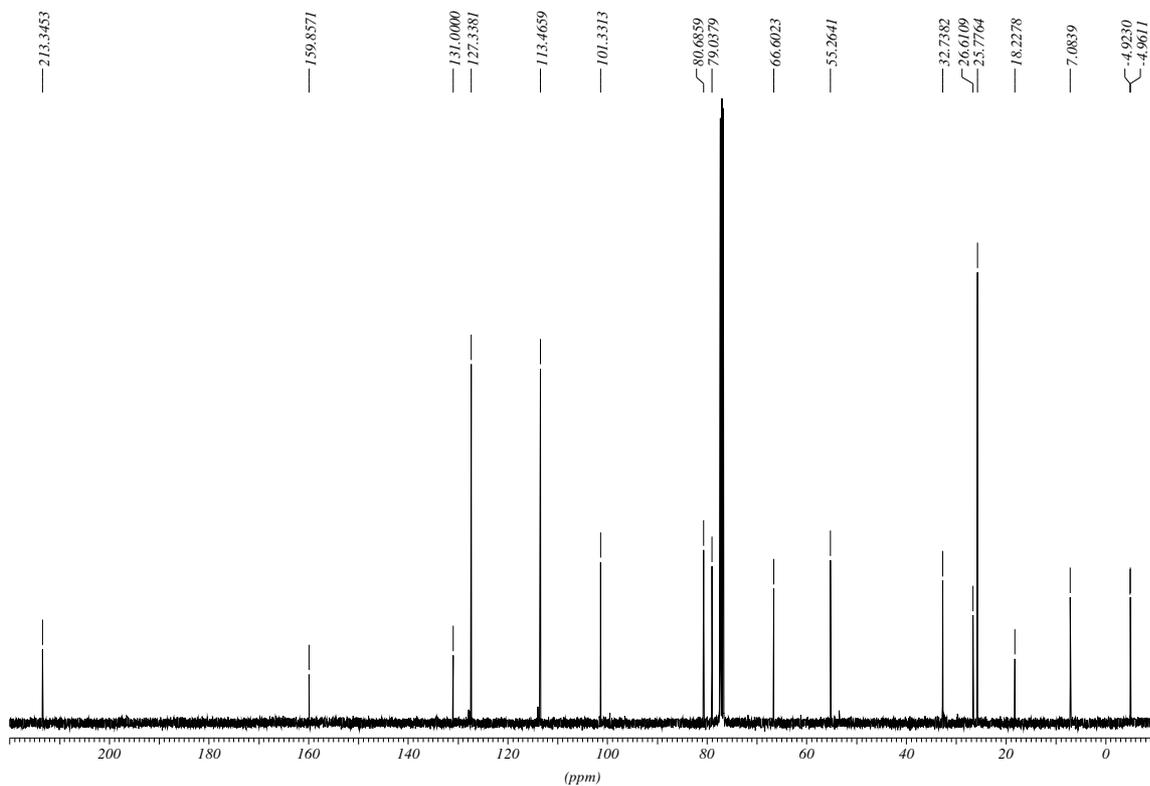
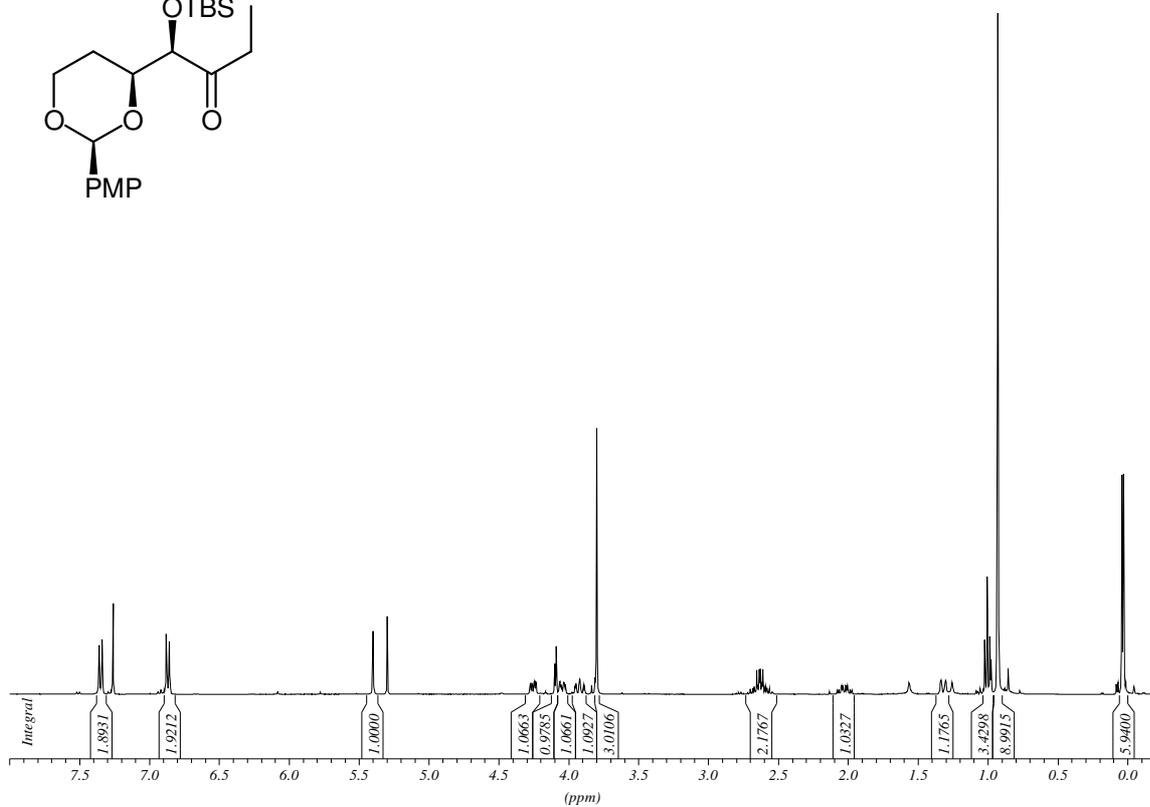
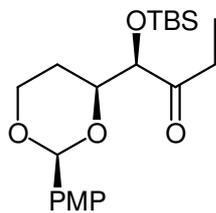
REMARK 1 =====

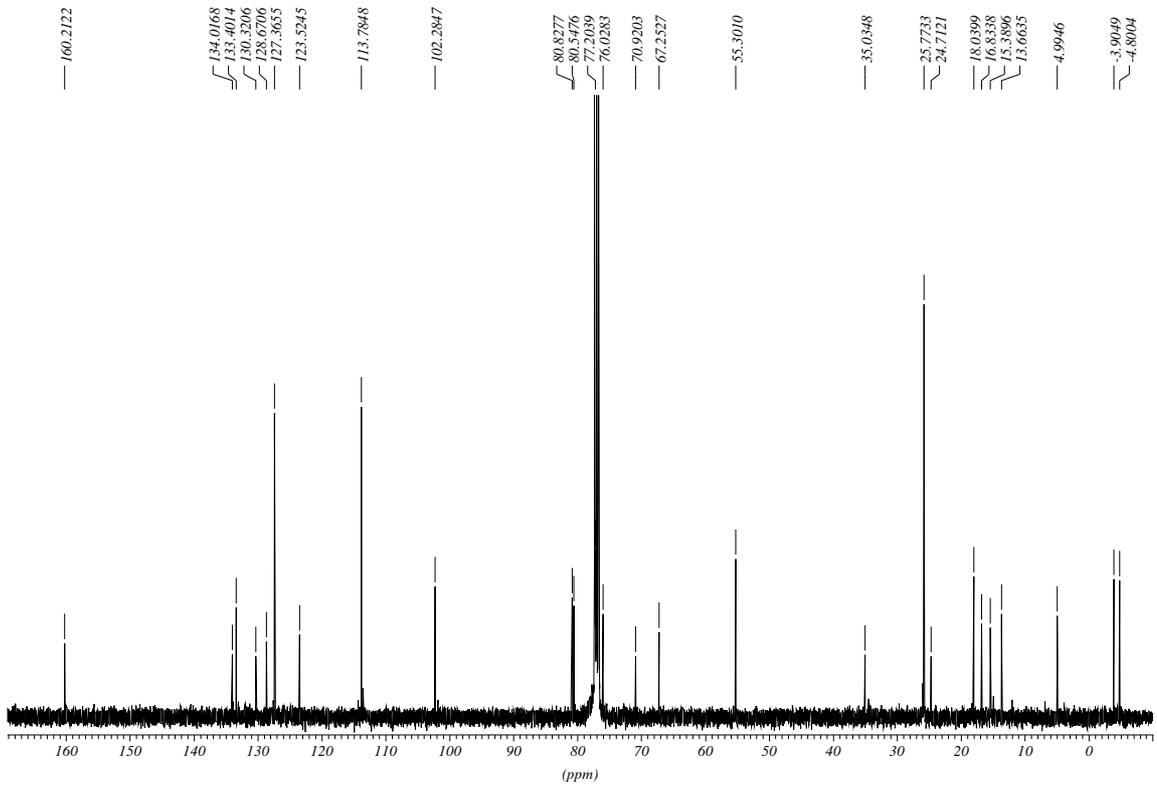
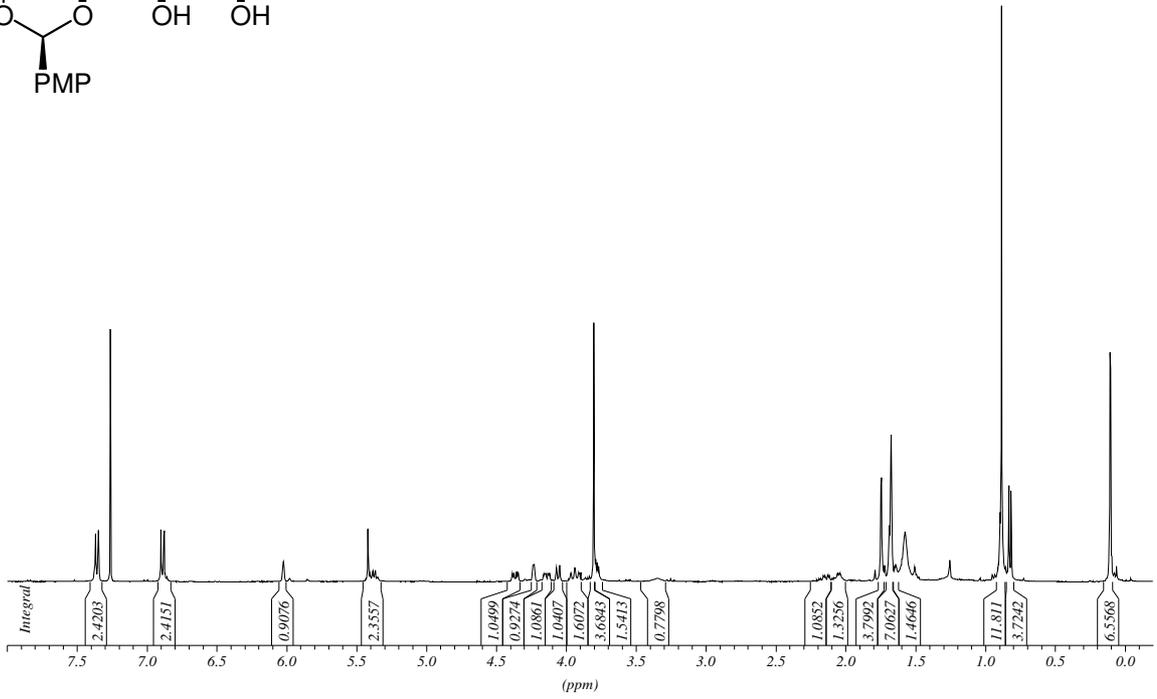
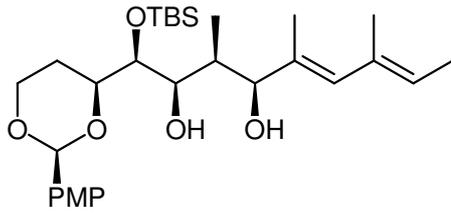
ATOM	1	C1	C1	S	0	2.627	-11.980	-19.183	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	1.967	-11.449	-20.227	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	0.586	-11.757	-20.519	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	-0.146	-11.262	-21.530	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	4.077	-11.710	-18.892	0.00	0.00
ATOM	6	C6	C6	S	0	0.242	-10.229	-22.562	0.00	0.00
ATOM	7	C7	C7	S	0	0.647	-10.790	-23.942	0.00	0.00
ATOM	8	O1	O1	S	0	1.957	-11.389	-23.767	0.00	0.00
ATOM	9	C8	C8	S	0	4.914	-12.986	-19.003	0.00	0.00
ATOM	10	C9	C9	S	0	6.411	-12.842	-18.651	0.00	0.00
ATOM	11	C10	C10	S	0	7.303	-11.886	-19.490	0.00	0.00
ATOM	12	C11	C11	S	0	7.014	-12.002	-20.964	0.00	0.00
ATOM	13	O2	O2	S	0	4.179	-11.208	-17.559	0.00	0.00
ATOM	14	O3	O3	S	0	6.553	-12.553	-17.252	0.00	0.00
ATOM	15	S1	S1	S	0	8.136	-12.725	-22.049	0.00	0.00
ATOM	16	C12	C12	S	0	7.021	-12.496	-23.339	0.00	0.00
ATOM	17	C13	C13	S	0	5.871	-11.919	-22.854	0.00	0.00
ATOM	18	N1	N1	S	0	5.899	-11.582	-21.521	0.00	0.00
ATOM	19	C14	C14	S	0	4.667	-11.592	-23.537	0.00	0.00
ATOM	20	C15	C15	S	0	3.982	-12.293	-24.461	0.00	0.00
ATOM	21	C16	C16	S	0	2.667	-11.729	-24.868	0.00	0.00
ATOM	22	O4	O4	S	0	2.274	-11.665	-26.022	0.00	0.00
ATOM	23	C17	C17	S	0	4.345	-13.591	-25.127	0.00	0.00
ATOM	24	C18	C18	S	0	3.536	-14.764	-24.561	0.00	0.00
ATOM	25	C19	C19	S	0	3.922	-16.083	-25.236	0.00	0.00
ATOM	26	C20	C20	S	0	3.117	-17.253	-24.666	0.00	0.00
ATOM	27	C21	C21	S	0	3.388	-18.581	-25.377	0.00	0.00
ATOM	28	C22	C22	S	0	4.809	-19.091	-25.189	0.00	0.00
ATOM	29	C23	C23	S	0	7.277	-10.419	-19.045	0.00	0.00
ATOM	30	C24	C24	S	0	-0.374	-11.802	-24.493	0.00	0.00
ATOM	31	O5	O5	S	0	-0.369	-11.841	-25.922	0.00	0.00
ATOM	32	H1	H1	S	0	3.527	-10.485	-17.491	0.00	0.00
ATOM	33	H2	H2	S	0	5.806	-11.961	-17.014	0.00	0.00
ATOM	34	H3	H3	S	0	4.913	-20.085	-25.635	0.00	0.00
ATOM	35	H4	H4	S	0	5.061	-19.169	-24.126	0.00	0.00
ATOM	36	H5	H5	S	0	5.539	-18.434	-25.671	0.00	0.00

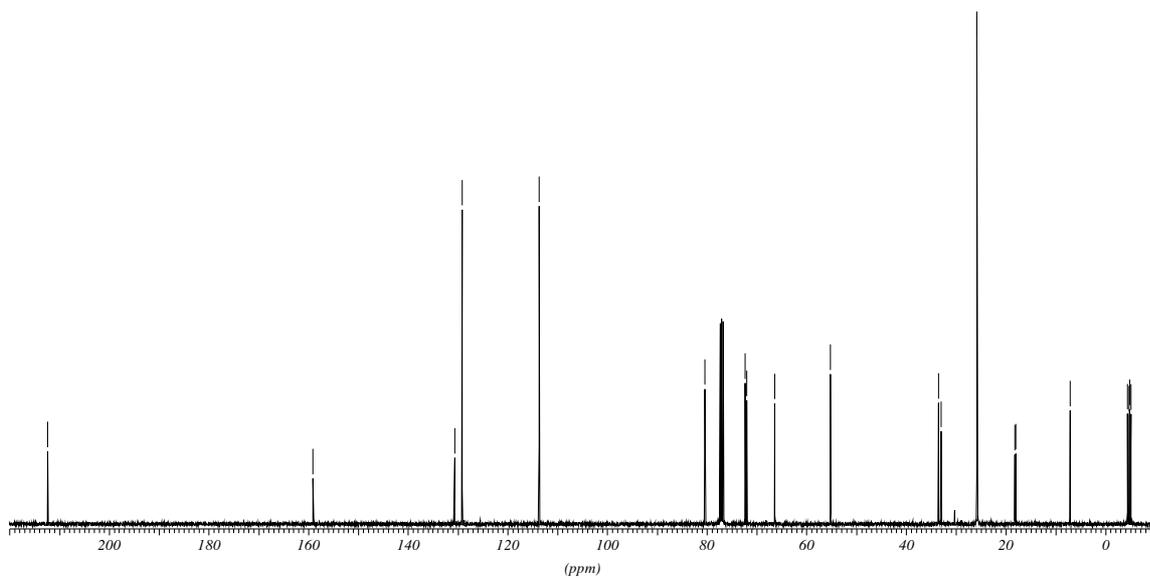
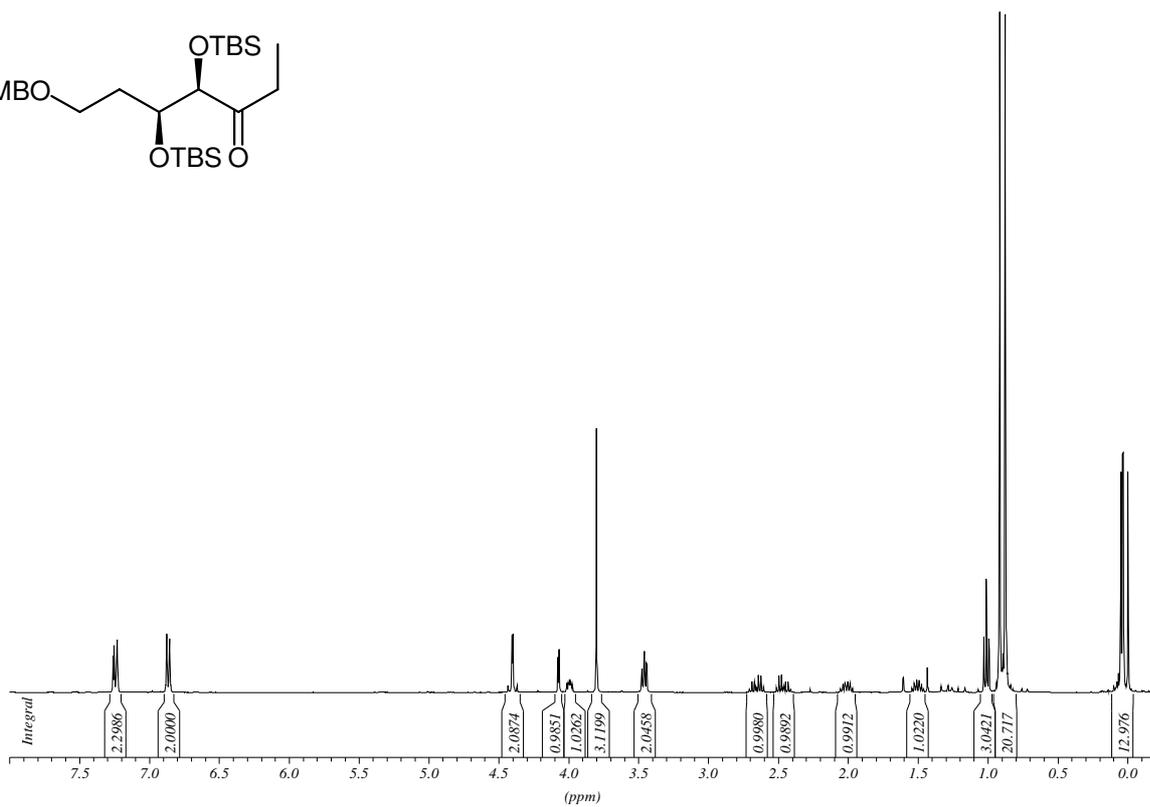
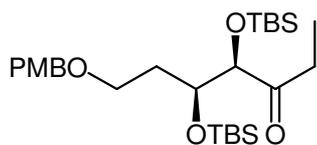
---

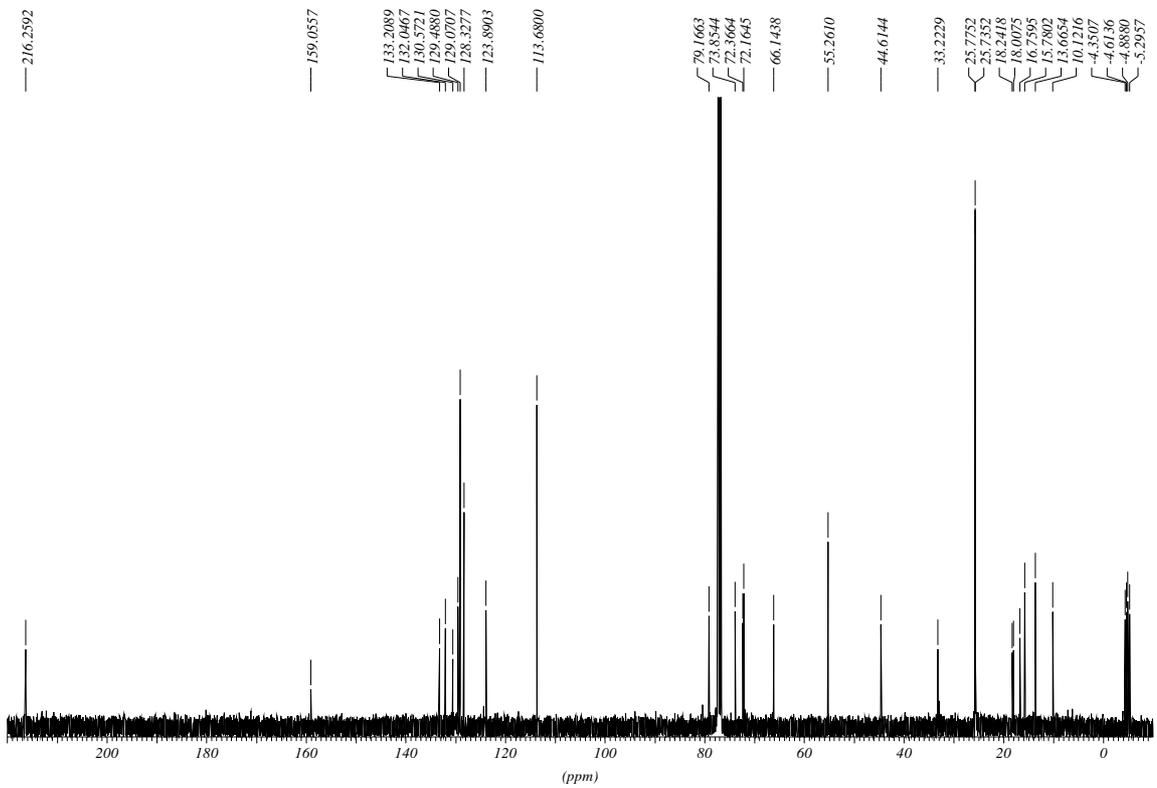
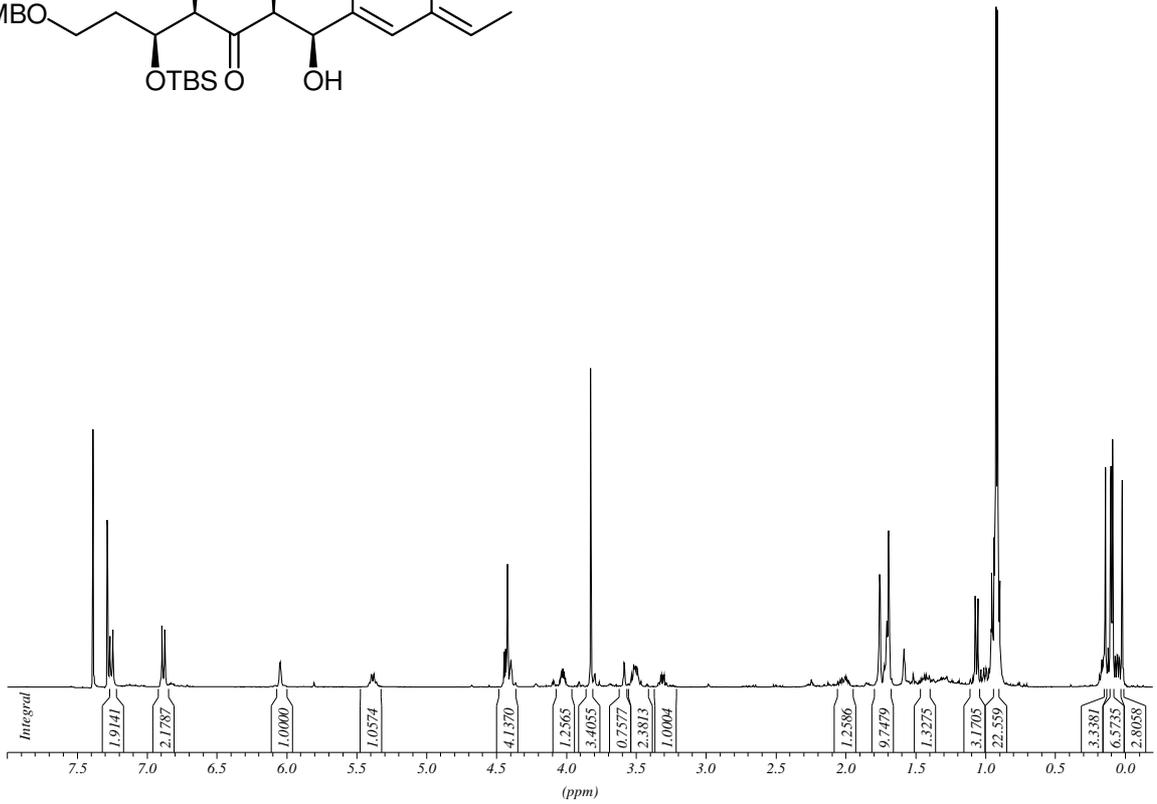
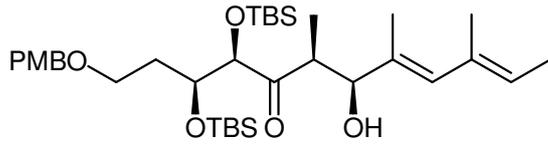
ATOM	37	H6	H6	S	0	3.175	-18.481	-26.447	0.00	0.00
ATOM	38	H7	H7	S	0	2.694	-19.333	-24.984	0.00	0.00
ATOM	39	H8	H8	S	0	2.046	-17.029	-24.756	0.00	0.00
ATOM	40	H9	H9	S	0	3.327	-17.360	-23.595	0.00	0.00
ATOM	41	H10	H10	S	0	4.993	-16.259	-25.092	0.00	0.00
ATOM	42	H11	H11	S	0	3.746	-16.007	-26.316	0.00	0.00
ATOM	43	H12	H12	S	0	2.464	-14.584	-24.703	0.00	0.00
ATOM	44	H13	H13	S	0	3.708	-14.843	-23.480	0.00	0.00
ATOM	45	H14	H14	S	0	5.409	-13.812	-25.020	0.00	0.00
ATOM	46	H15	H15	S	0	4.173	-13.508	-26.207	0.00	0.00
ATOM	47	H16	H16	S	0	6.837	-13.847	-18.778	0.00	0.00
ATOM	48	H17	H17	S	0	7.273	-12.800	-24.345	0.00	0.00
ATOM	49	H18	H18	S	0	4.212	-10.676	-23.157	0.00	0.00
ATOM	50	H19	H19	S	0	1.053	-9.599	-22.178	0.00	0.00
ATOM	51	H20	H20	S	0	-0.620	-9.561	-22.693	0.00	0.00
ATOM	52	H21	H21	S	0	-1.173	-11.620	-21.609	0.00	0.00
ATOM	53	H22	H22	S	0	0.107	-12.482	-19.861	0.00	0.00
ATOM	54	H23	H23	S	0	2.494	-10.782	-20.904	0.00	0.00
ATOM	55	H24	H24	S	0	4.805	-13.423	-20.003	0.00	0.00
ATOM	56	H25	H25	S	0	4.499	-13.723	-18.300	0.00	0.00
ATOM	57	H26	H26	S	0	2.120	-12.662	-18.503	0.00	0.00
ATOM	58	H27	H27	S	0	4.449	-10.934	-19.563	0.00	0.00
ATOM	59	H28	H28	S	0	8.339	-12.208	-19.306	0.00	0.00
ATOM	60	H29	H29	S	0	7.999	-9.833	-19.625	0.00	0.00
ATOM	61	H30	H30	S	0	6.302	-9.949	-19.188	0.00	0.00
ATOM	62	H31	H31	S	0	7.551	-10.319	-17.990	0.00	0.00
ATOM	63	H32	H32	S	0	-0.167	-12.815	-24.134	0.00	0.00
ATOM	64	H33	H33	S	0	-1.393	-11.524	-24.205	0.00	0.00
ATOM	65	H34	H34	S	0	0.759	-9.946	-24.634	0.00	0.00
ATOM	66	H35	H35	S	0	0.566	-11.879	-26.216	0.00	0.00

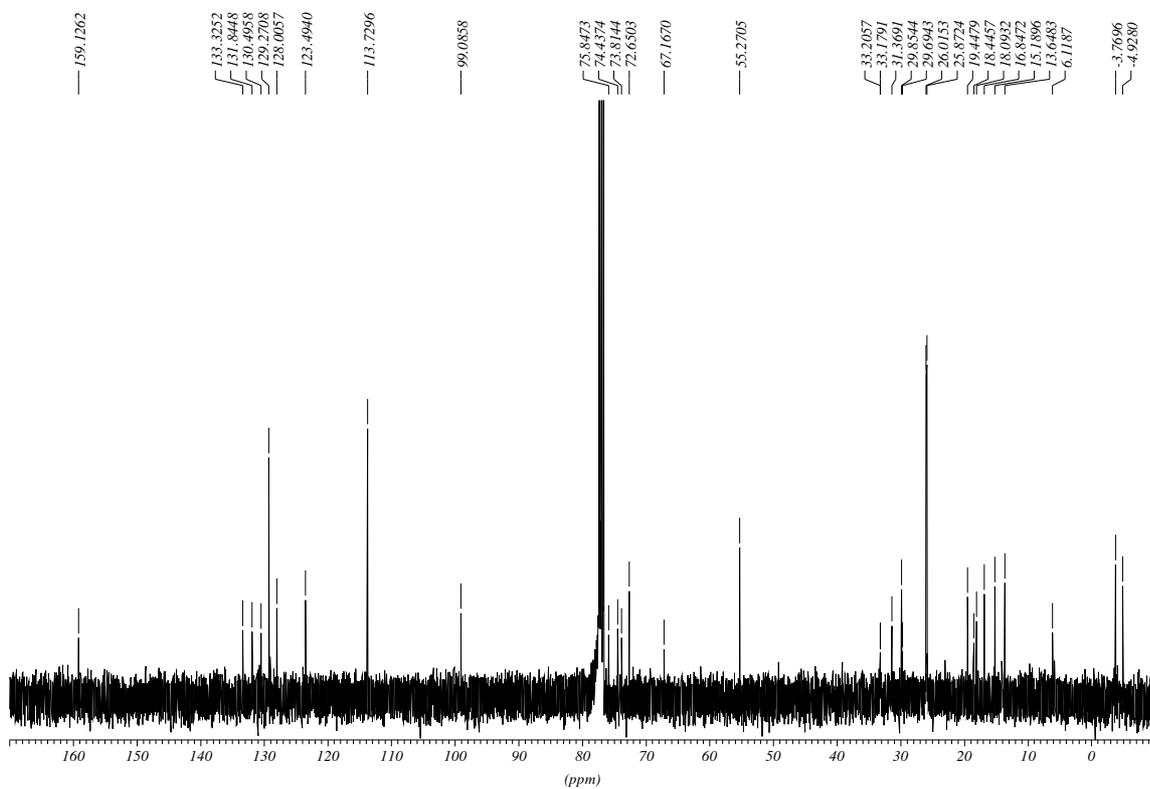
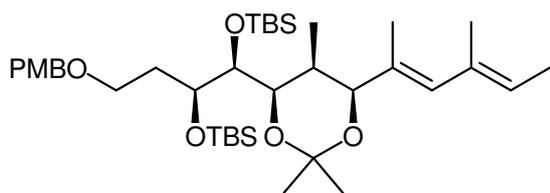
## 8.2 NMR-Spektren von Schlüsselverbindungen

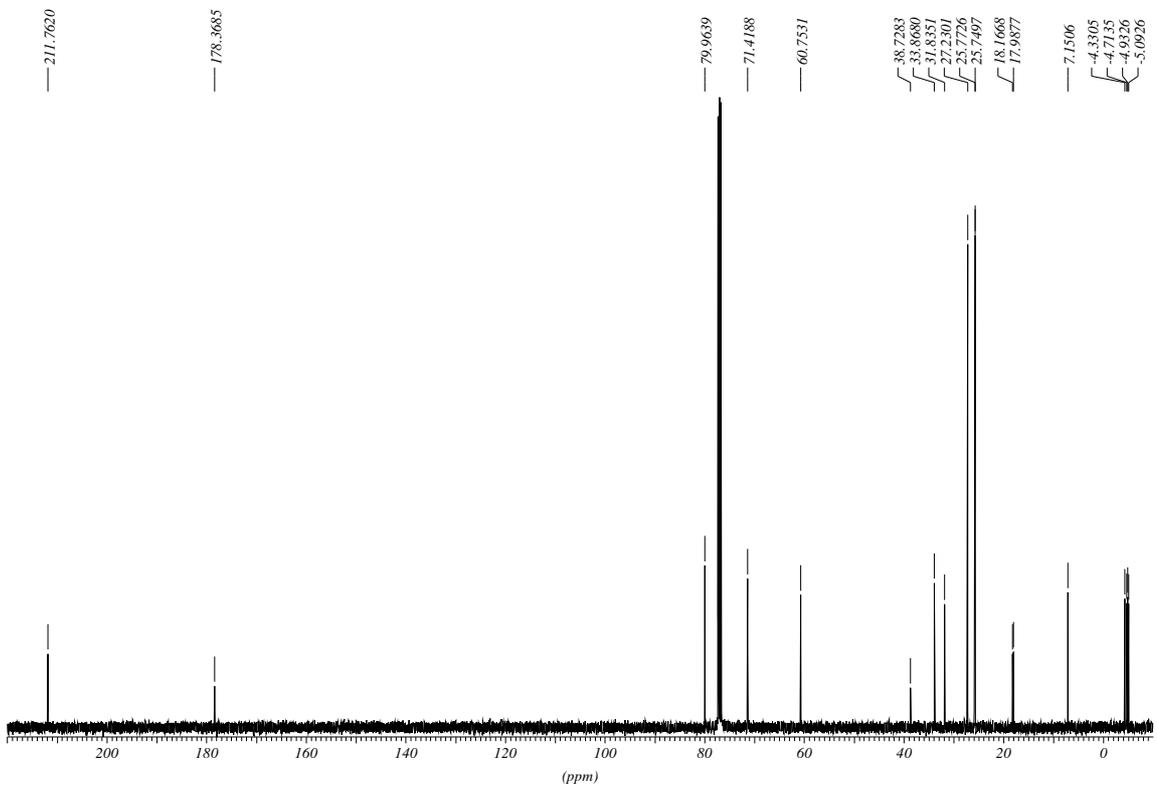
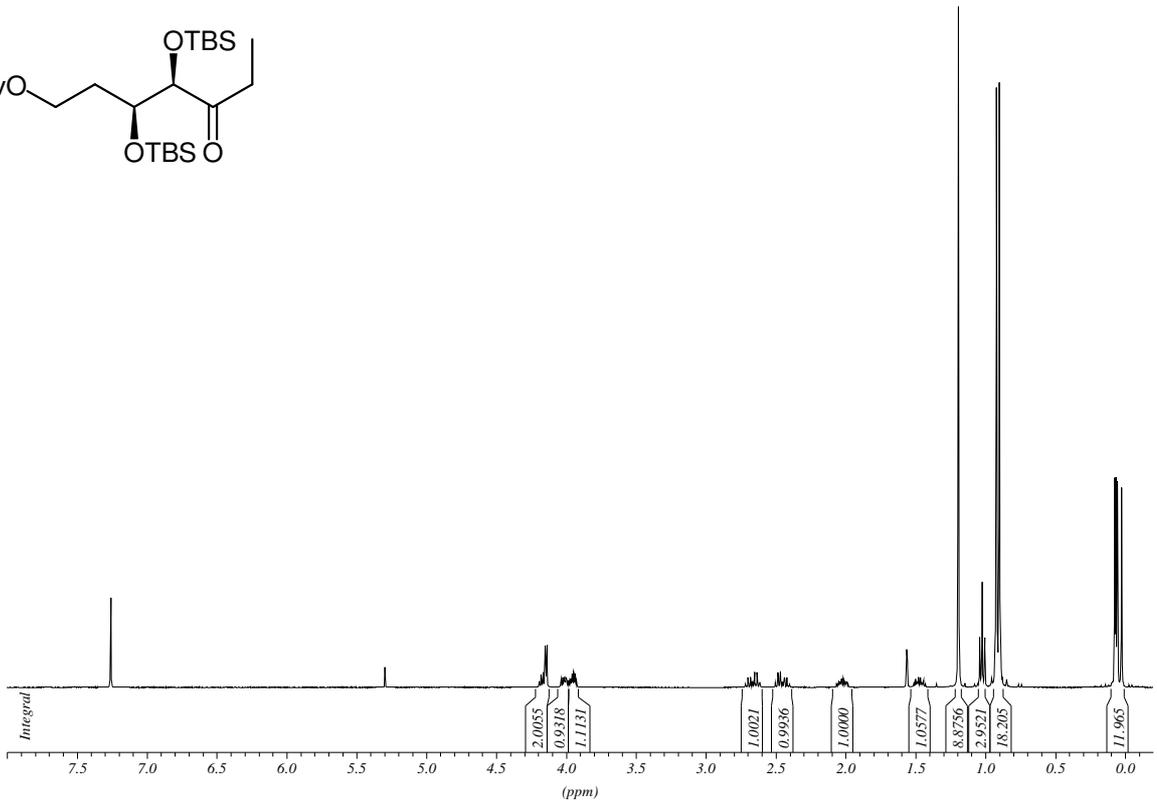
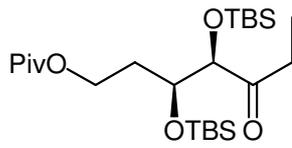


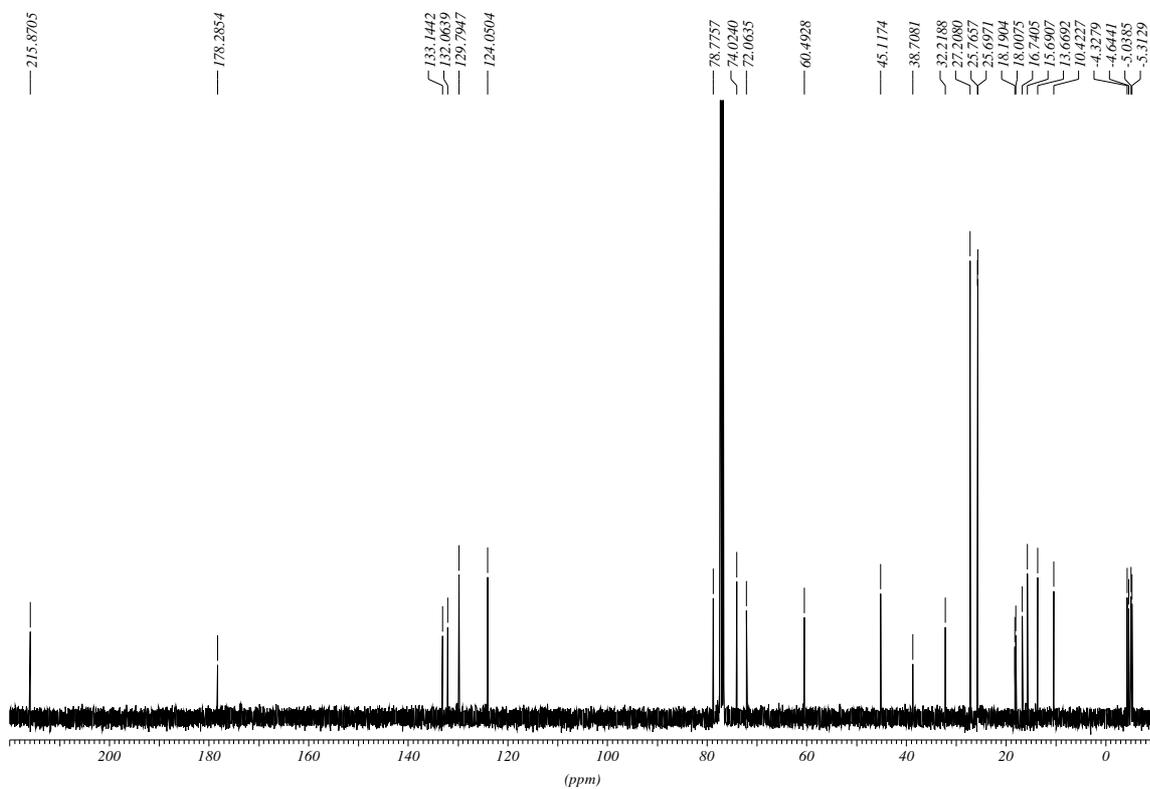
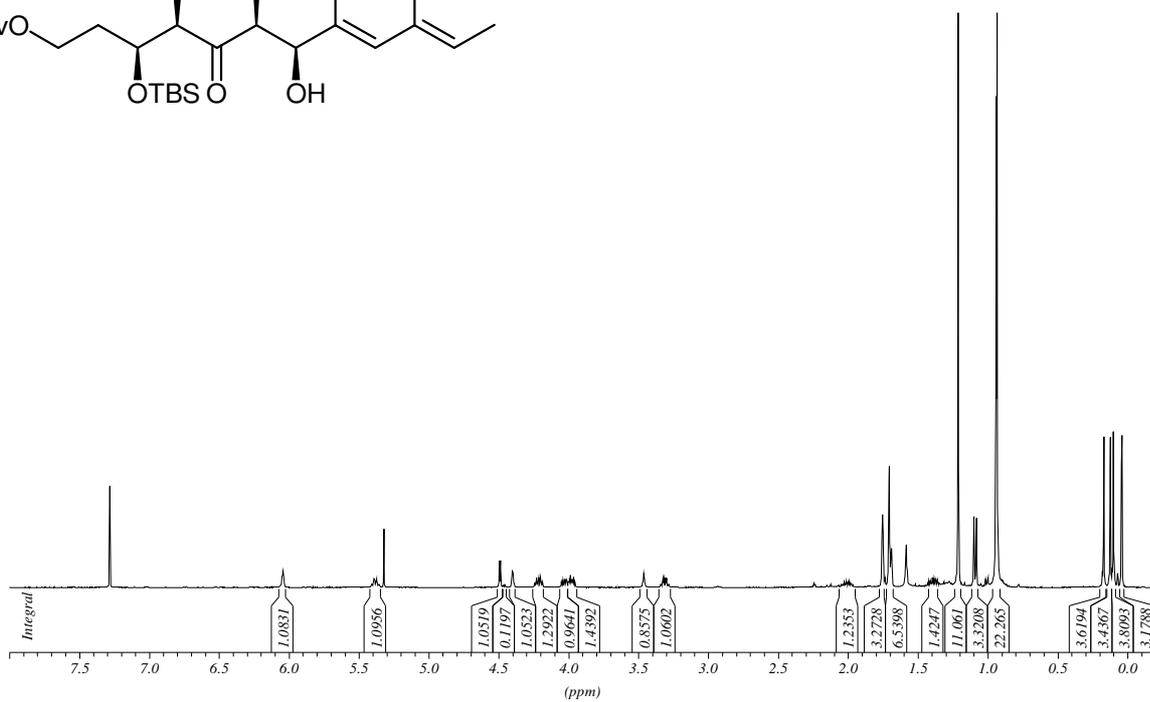
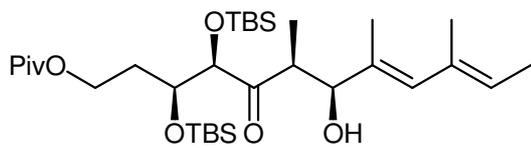


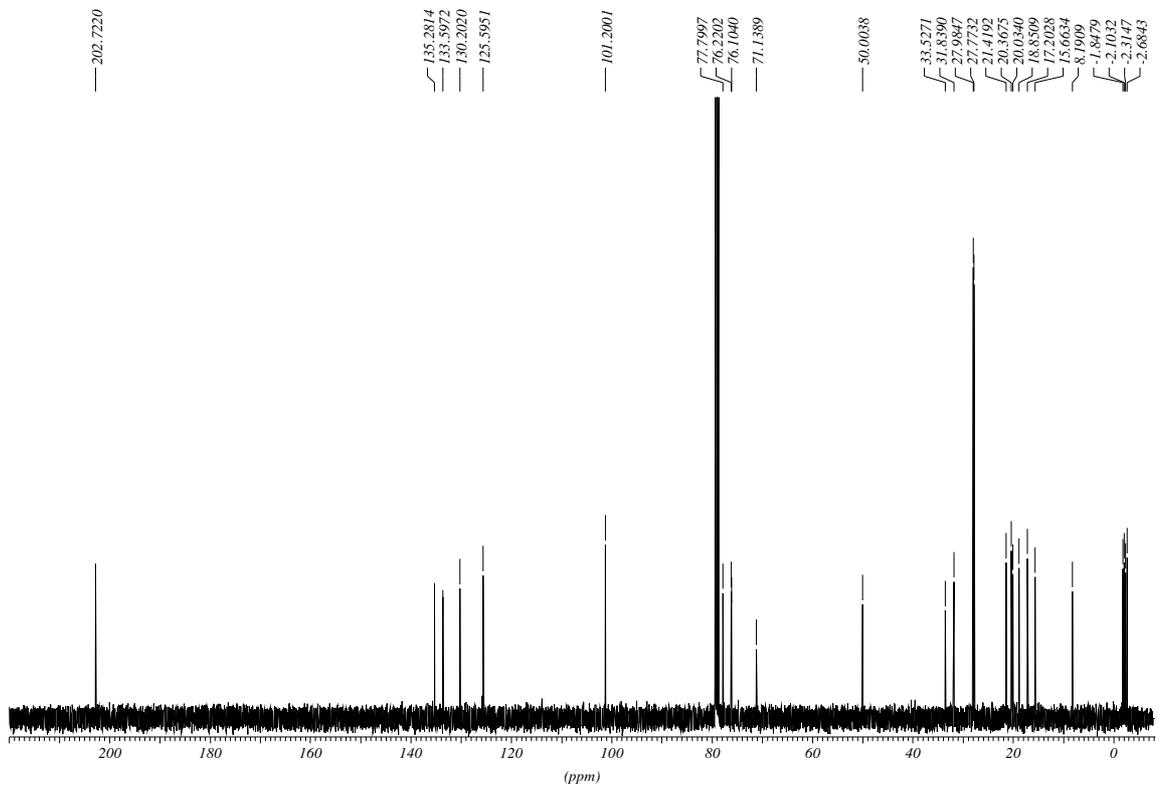
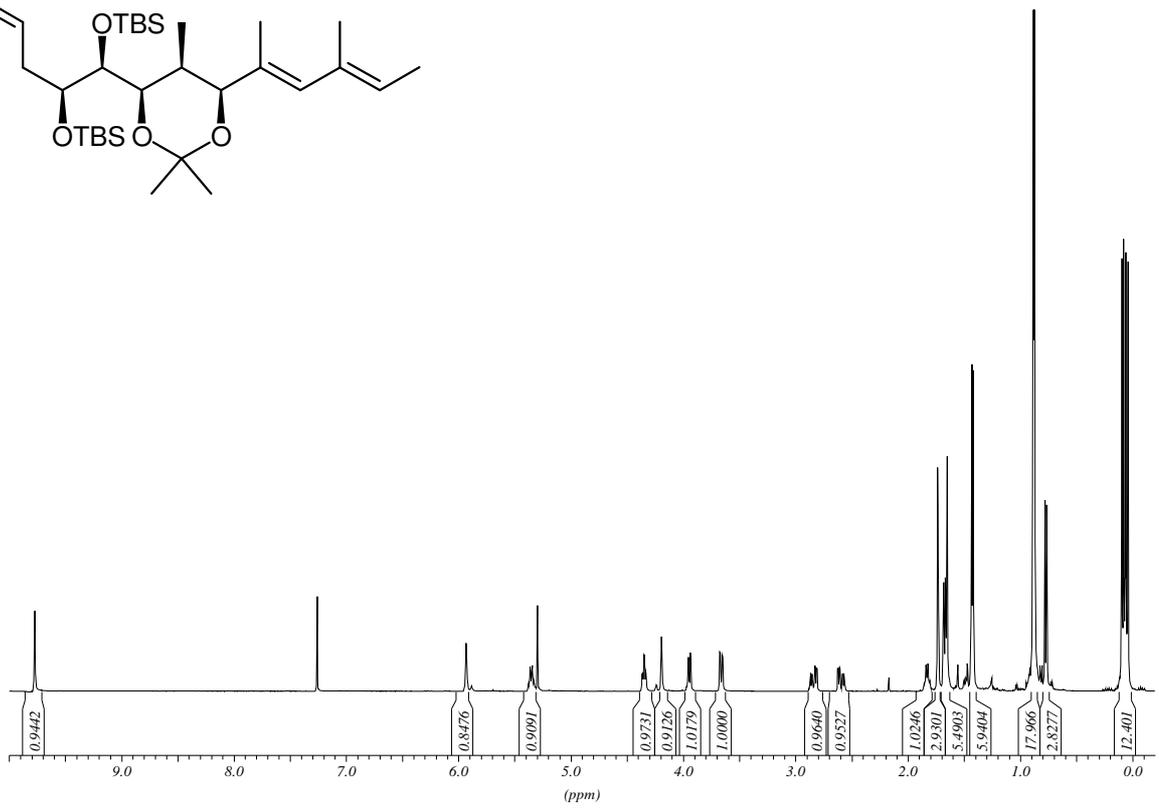
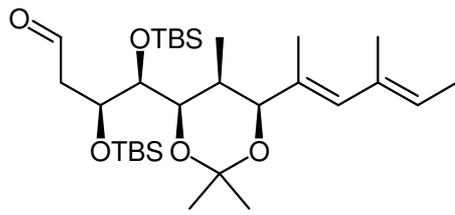


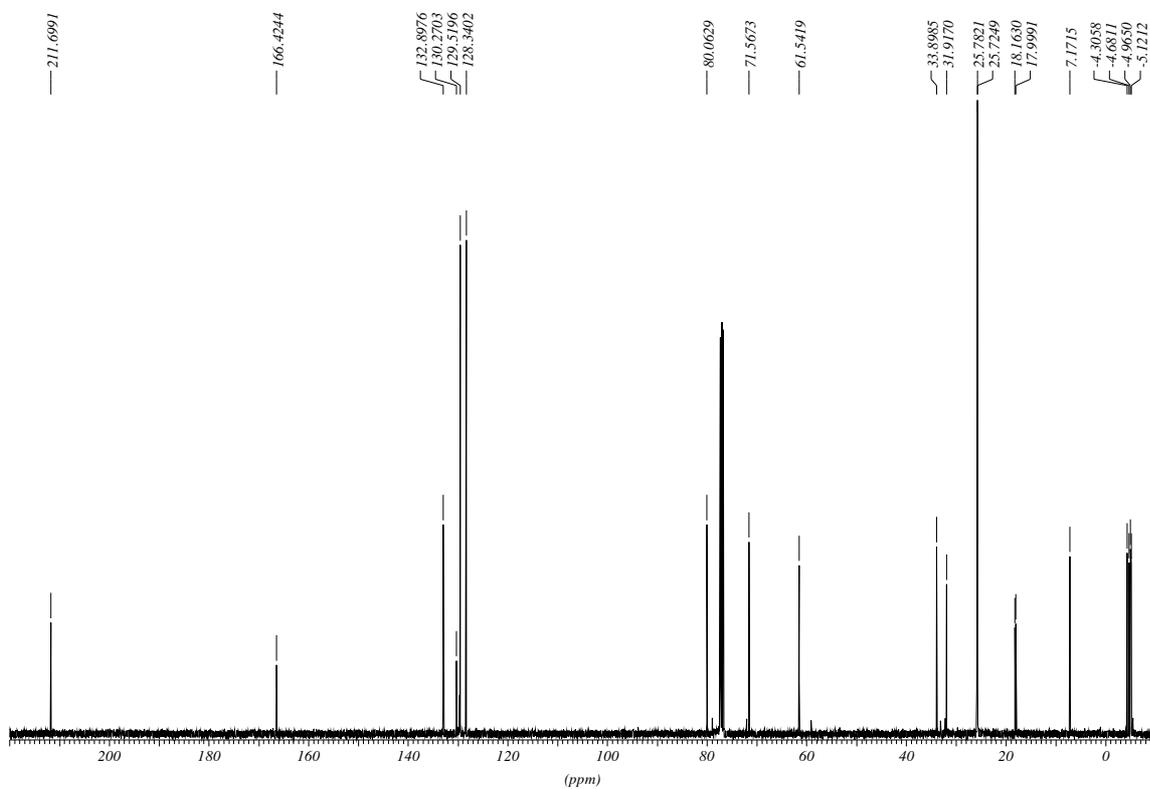
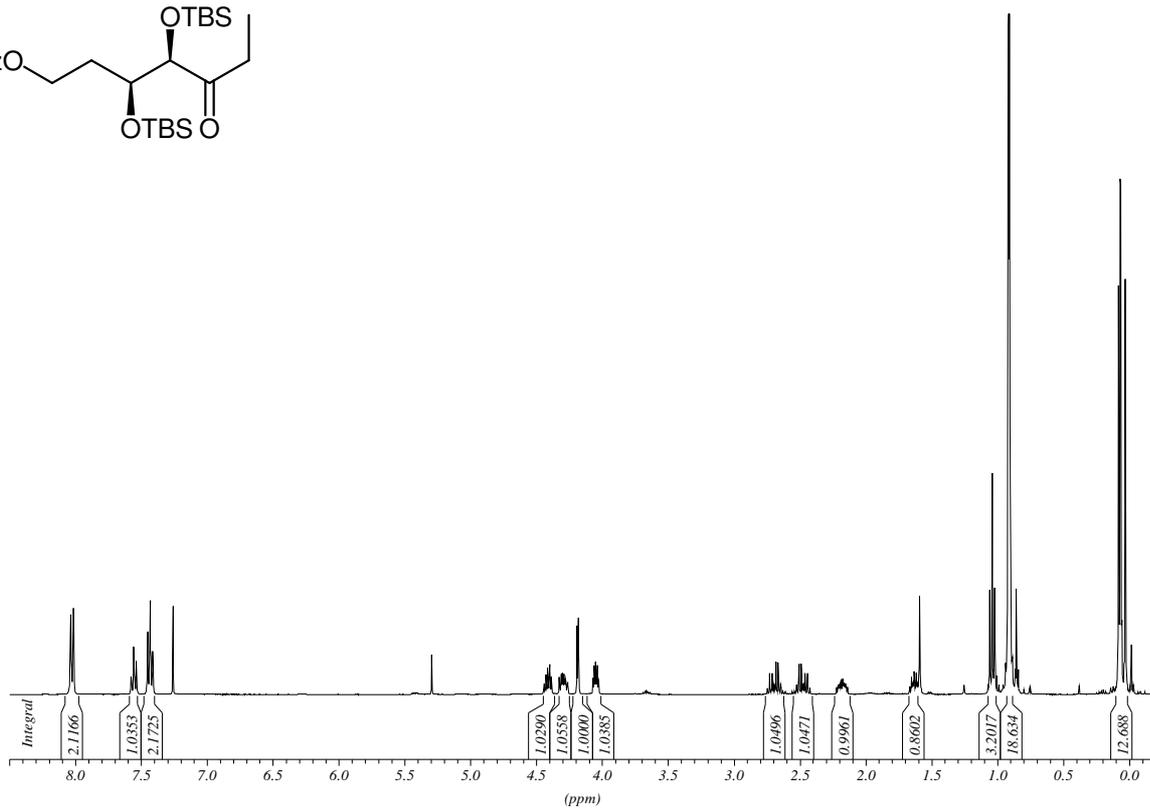
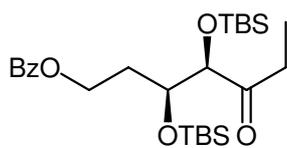


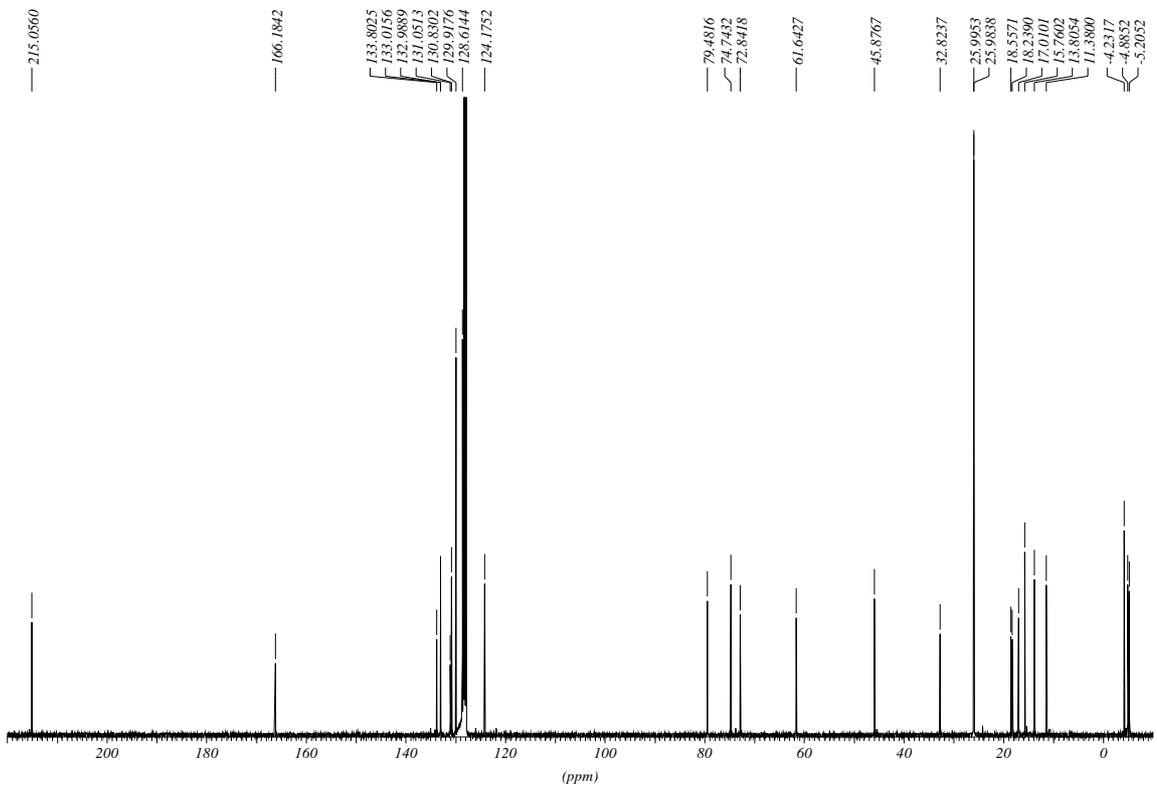
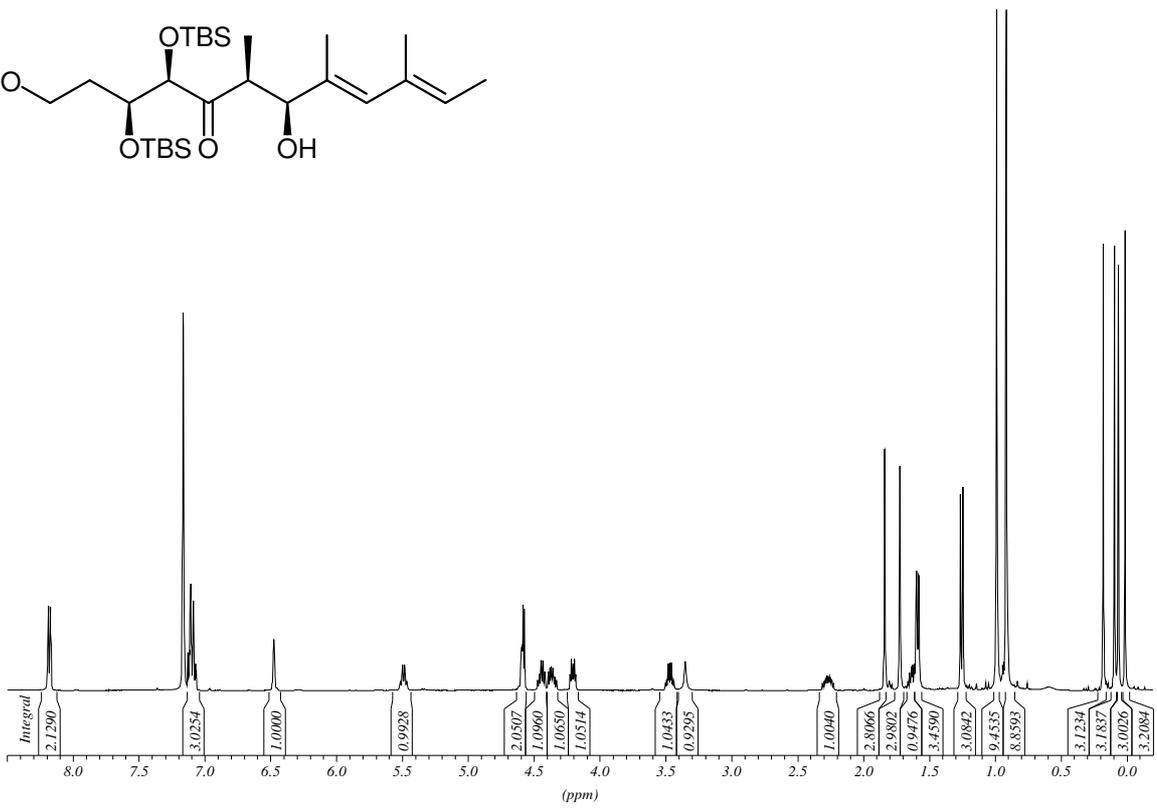
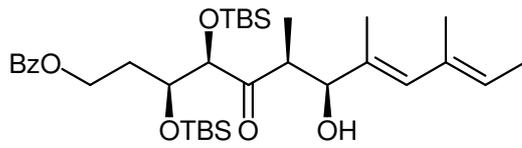


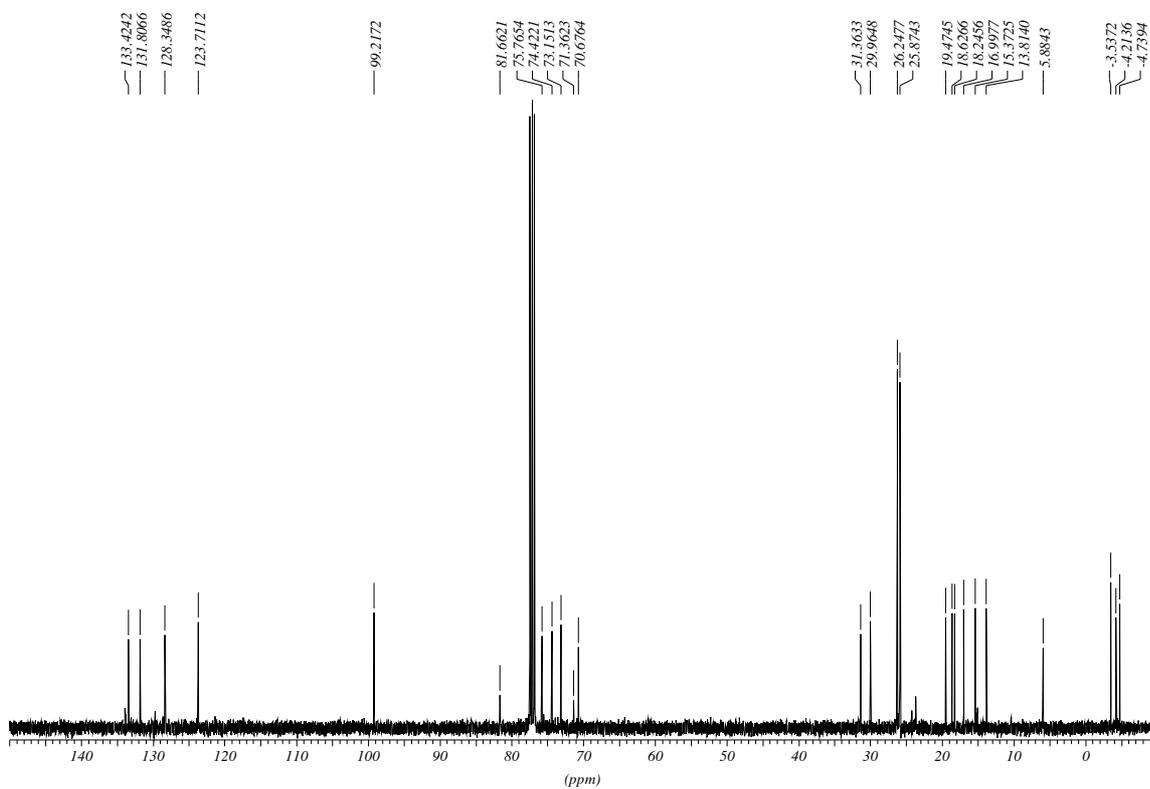
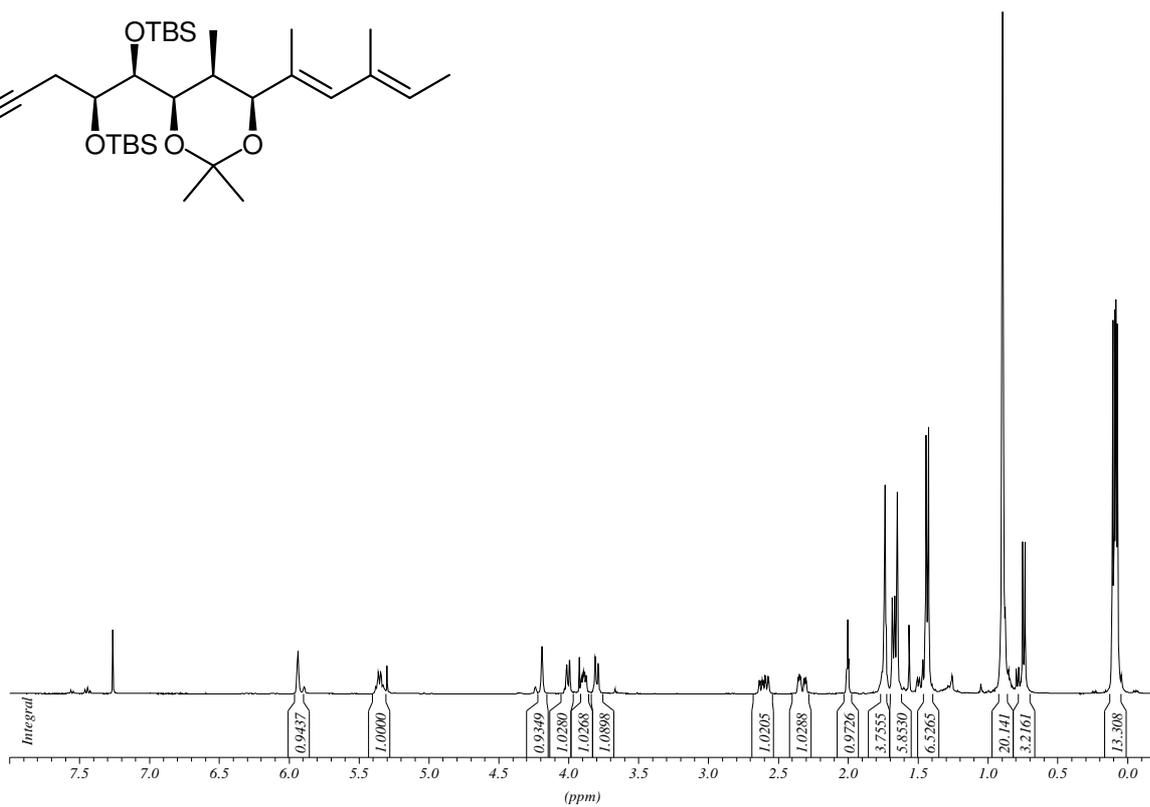
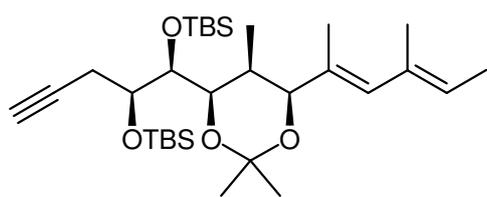


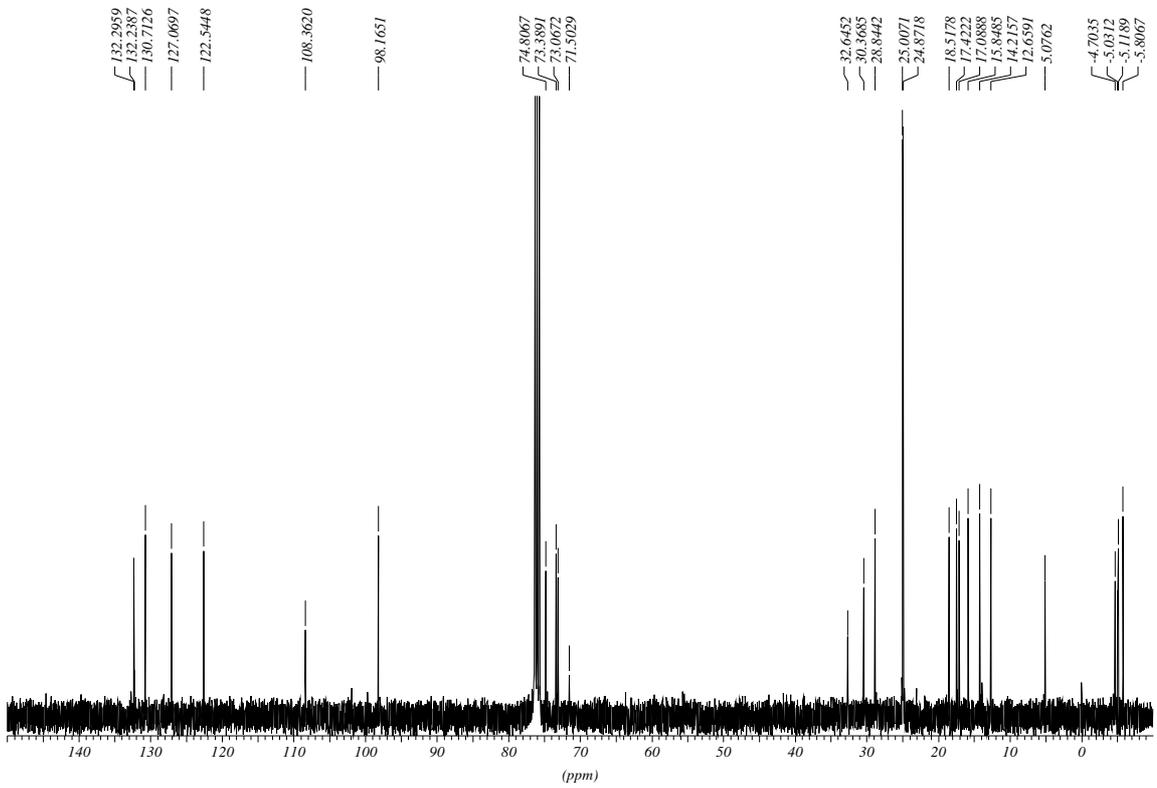
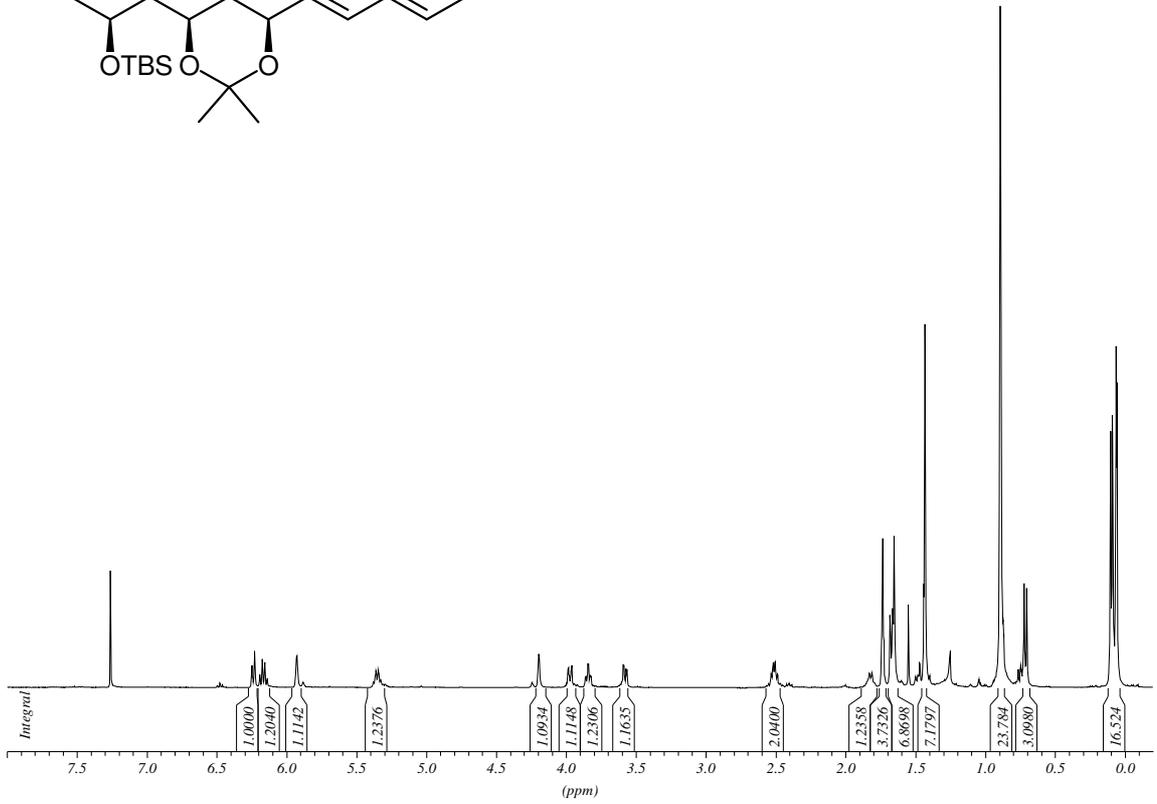
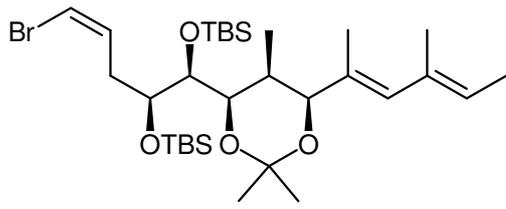


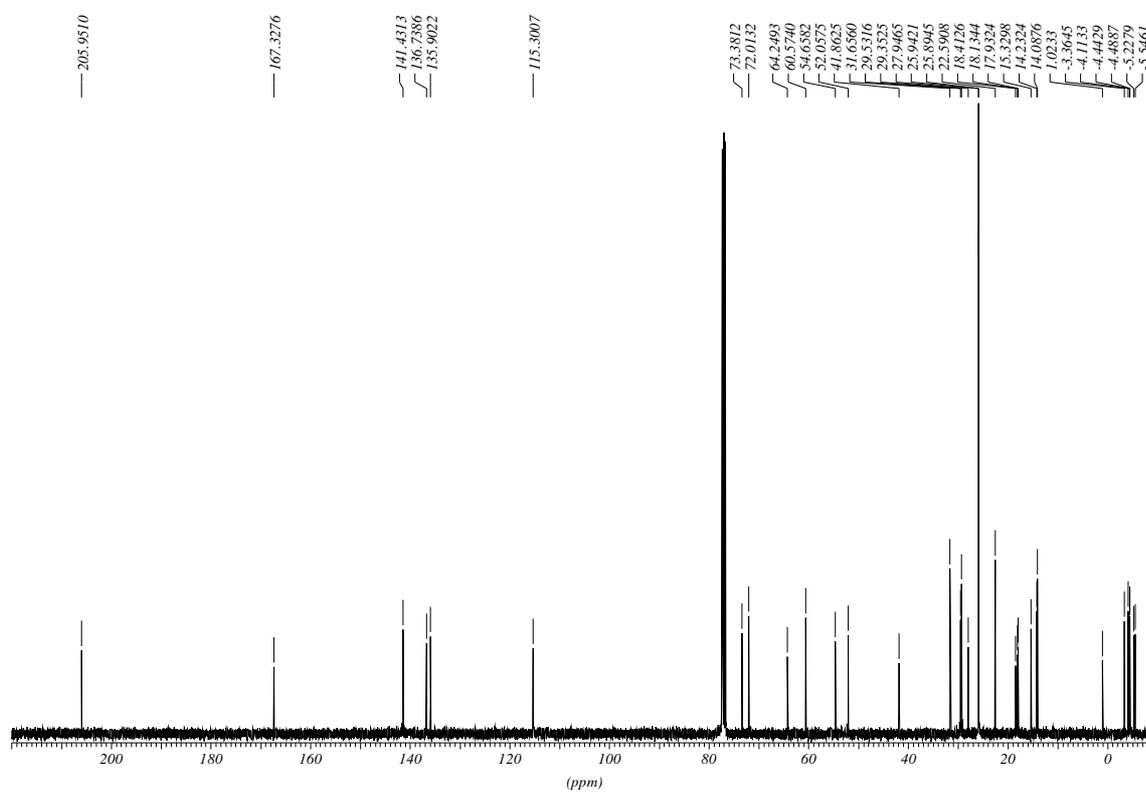
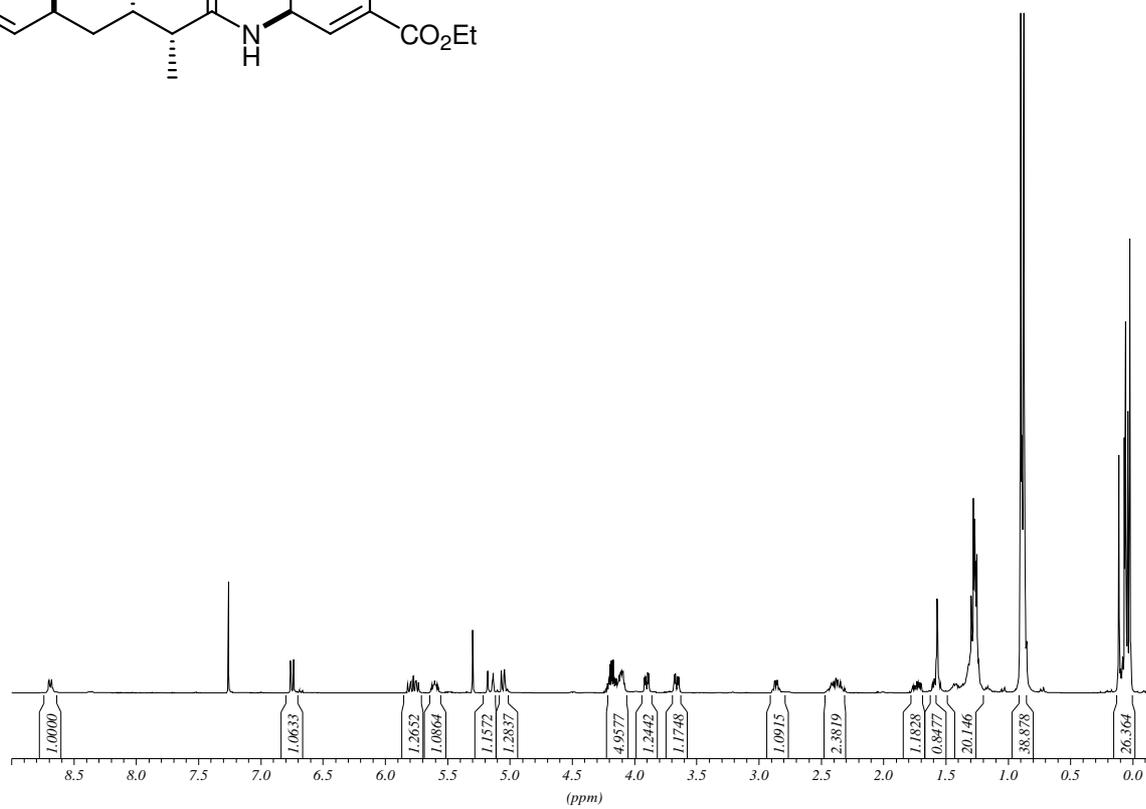
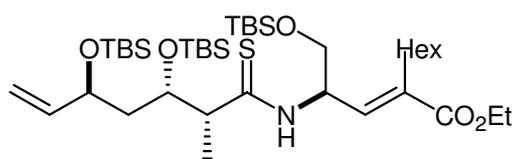


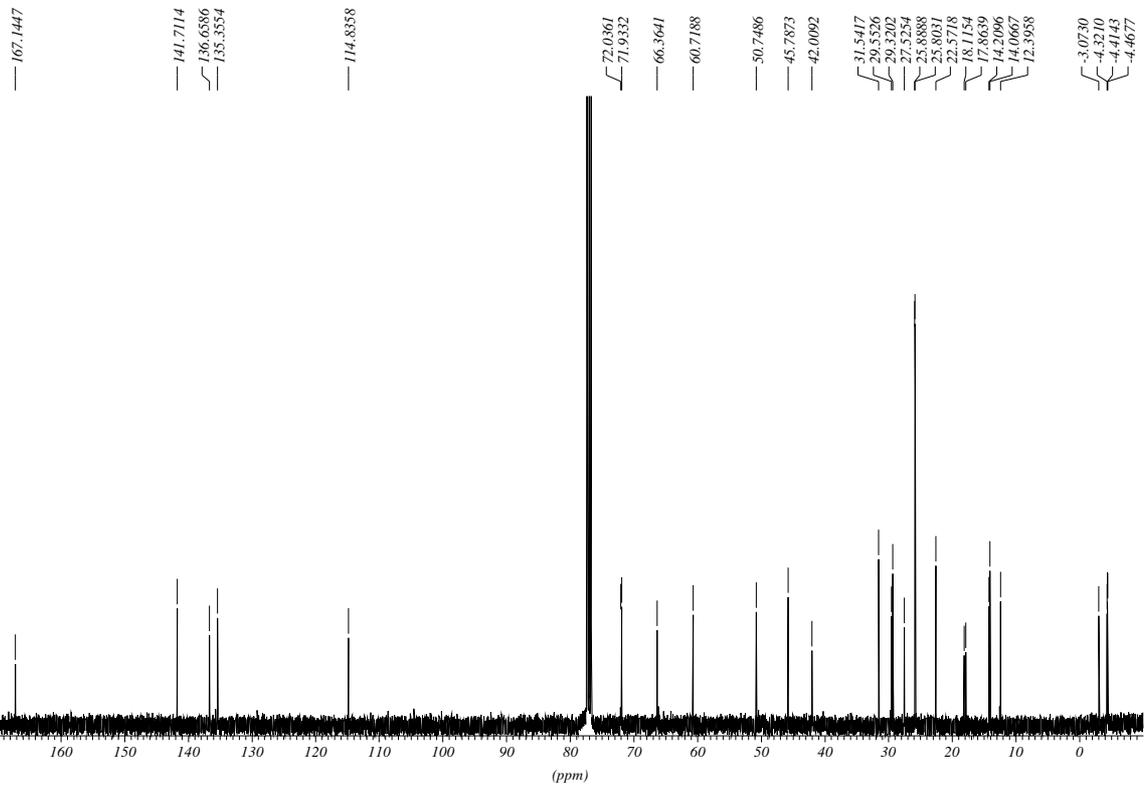
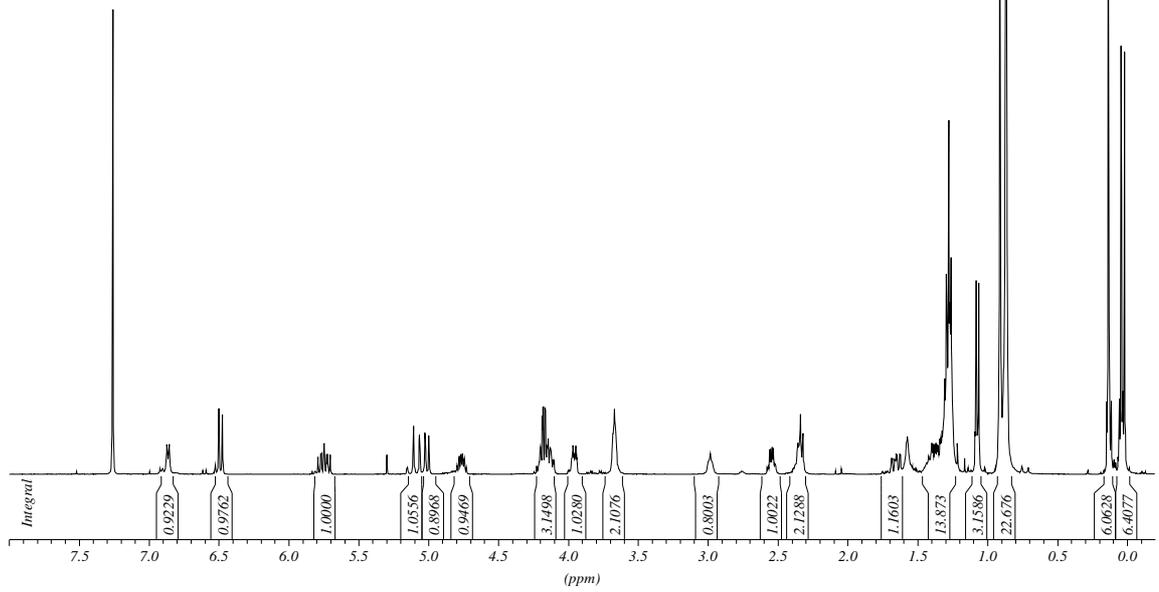
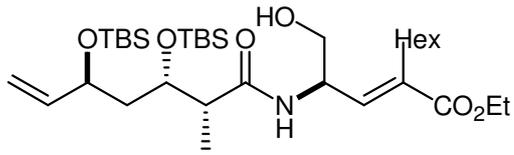


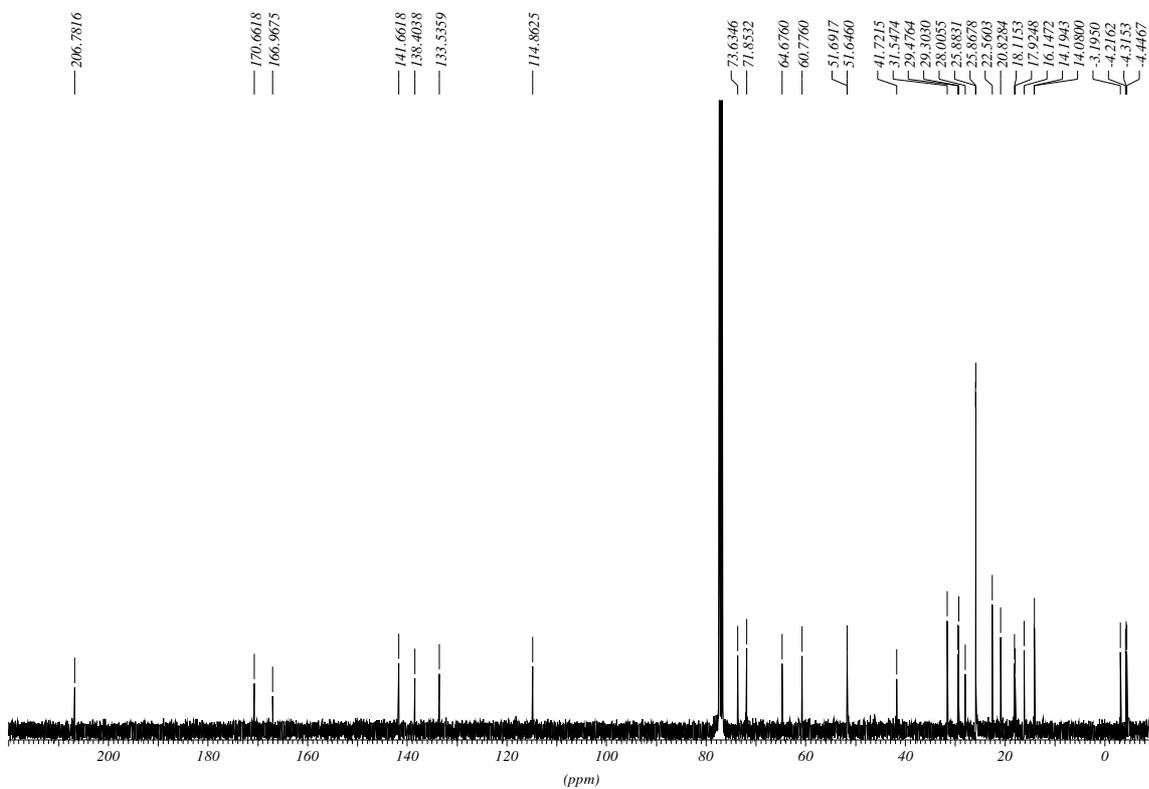
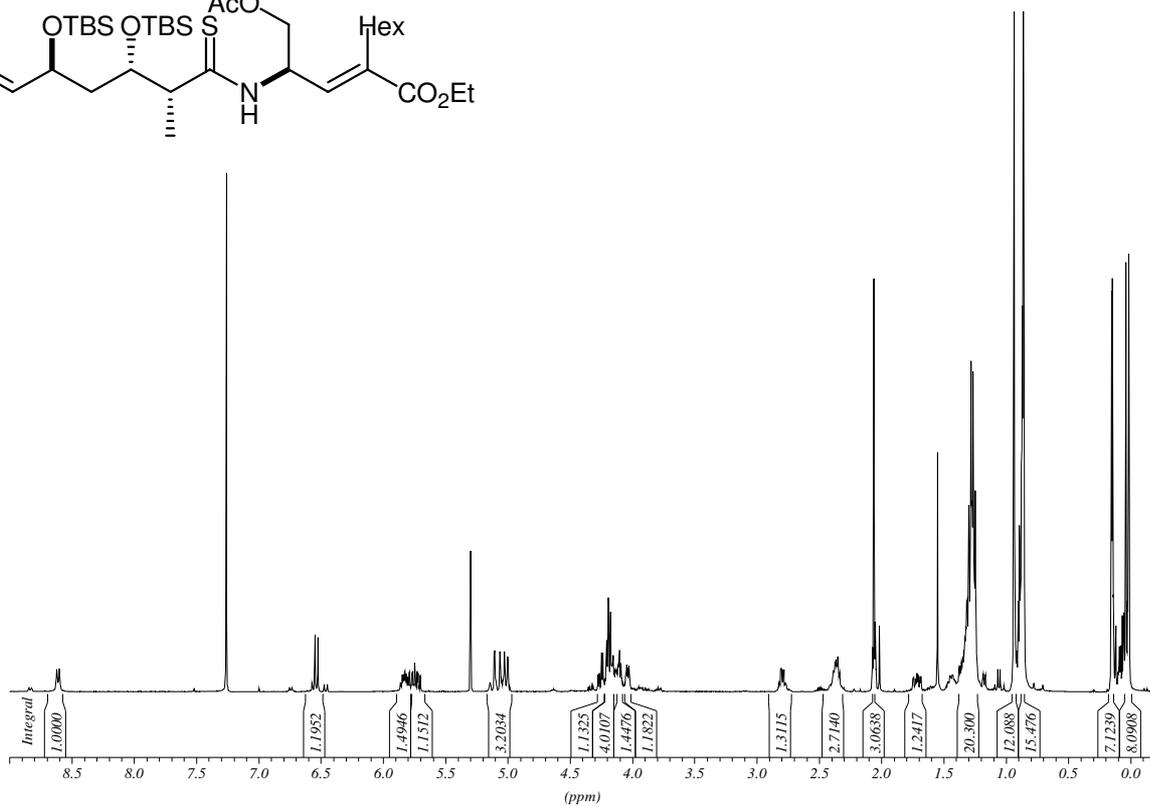
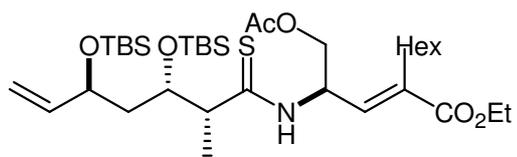


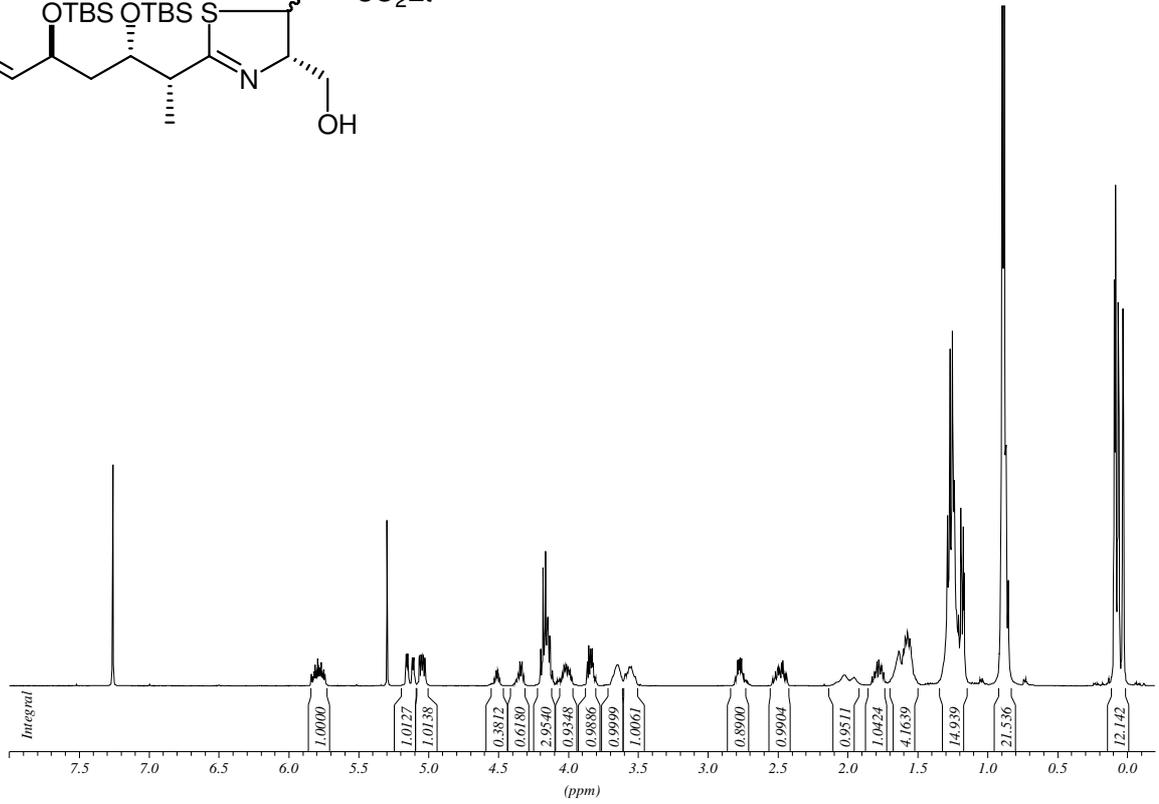
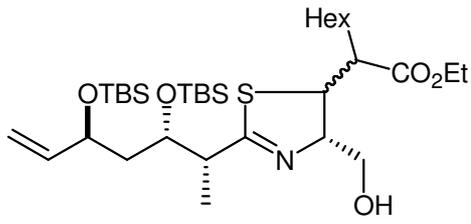










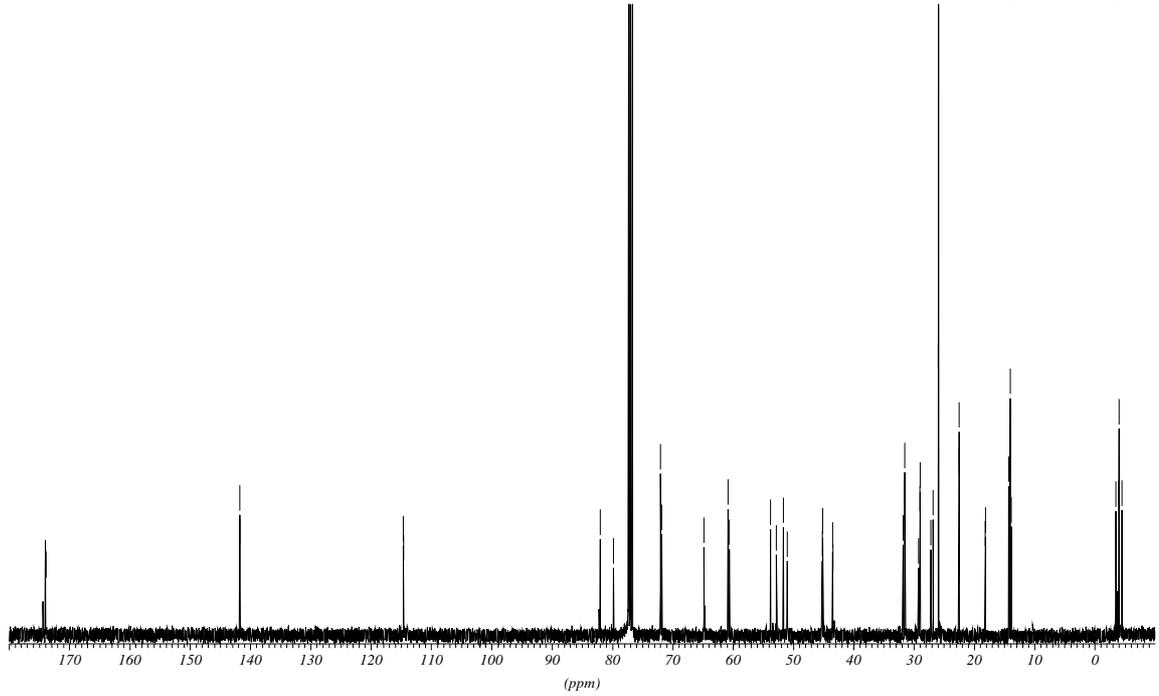


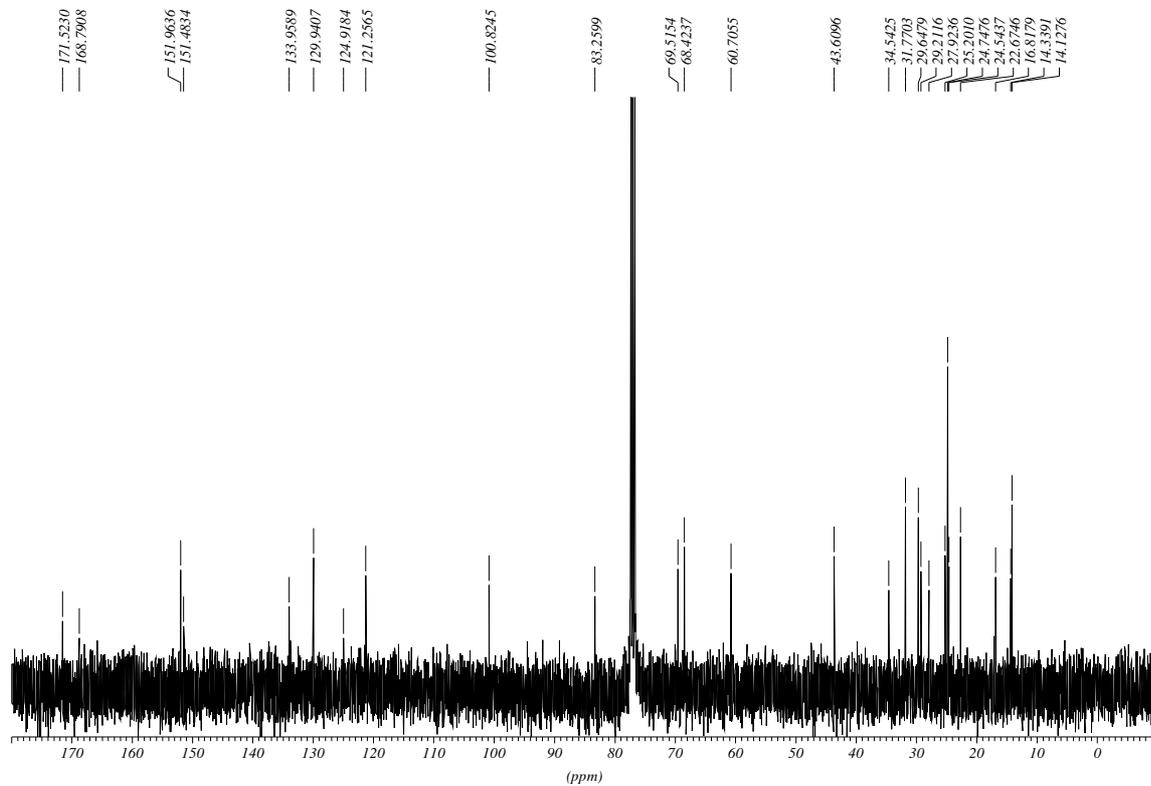
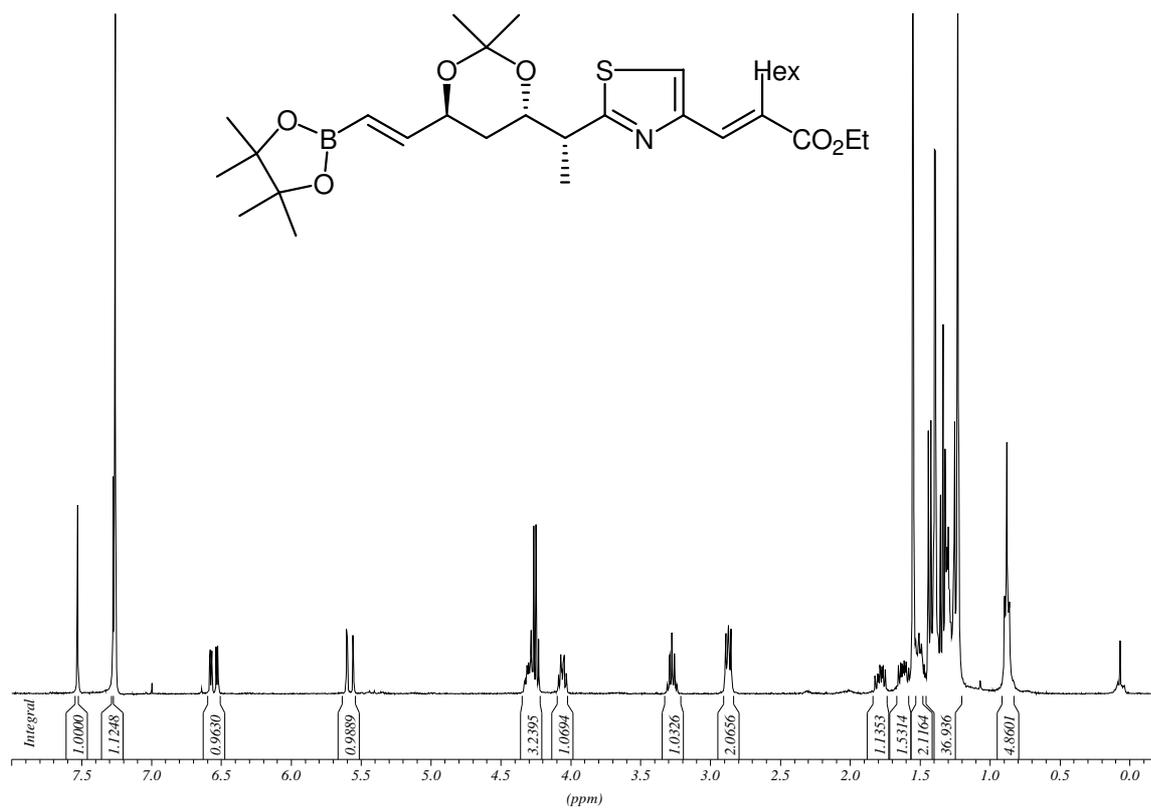
173.9045  
173.8817

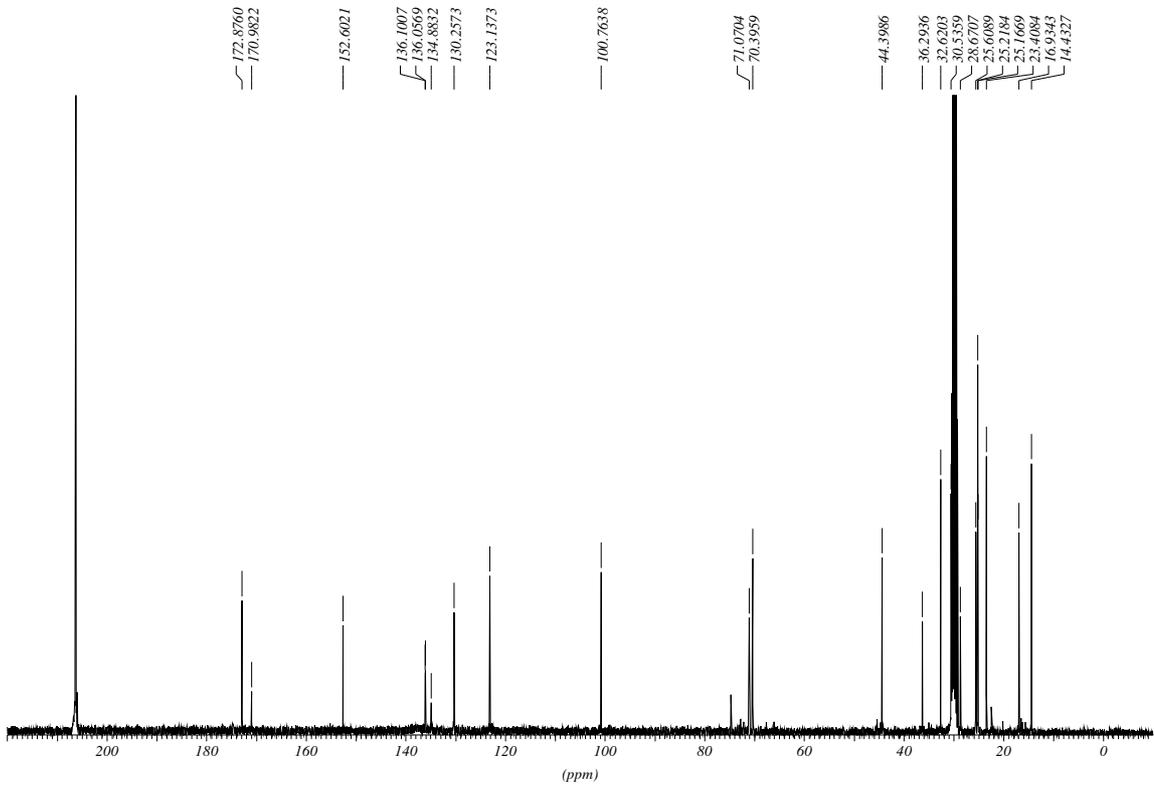
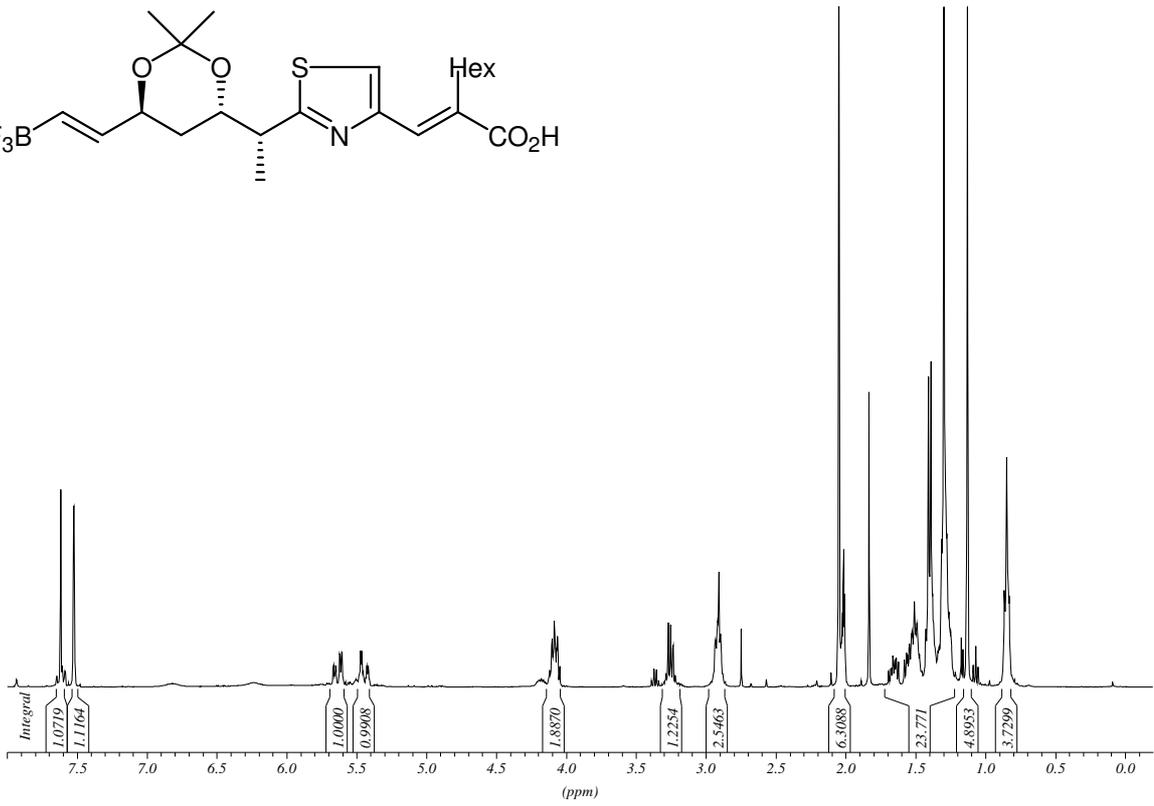
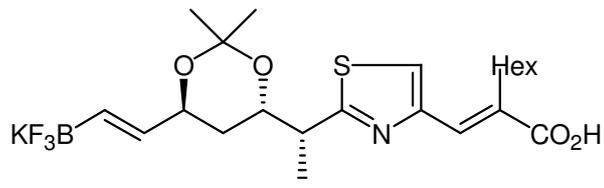
141.7857  
141.7647

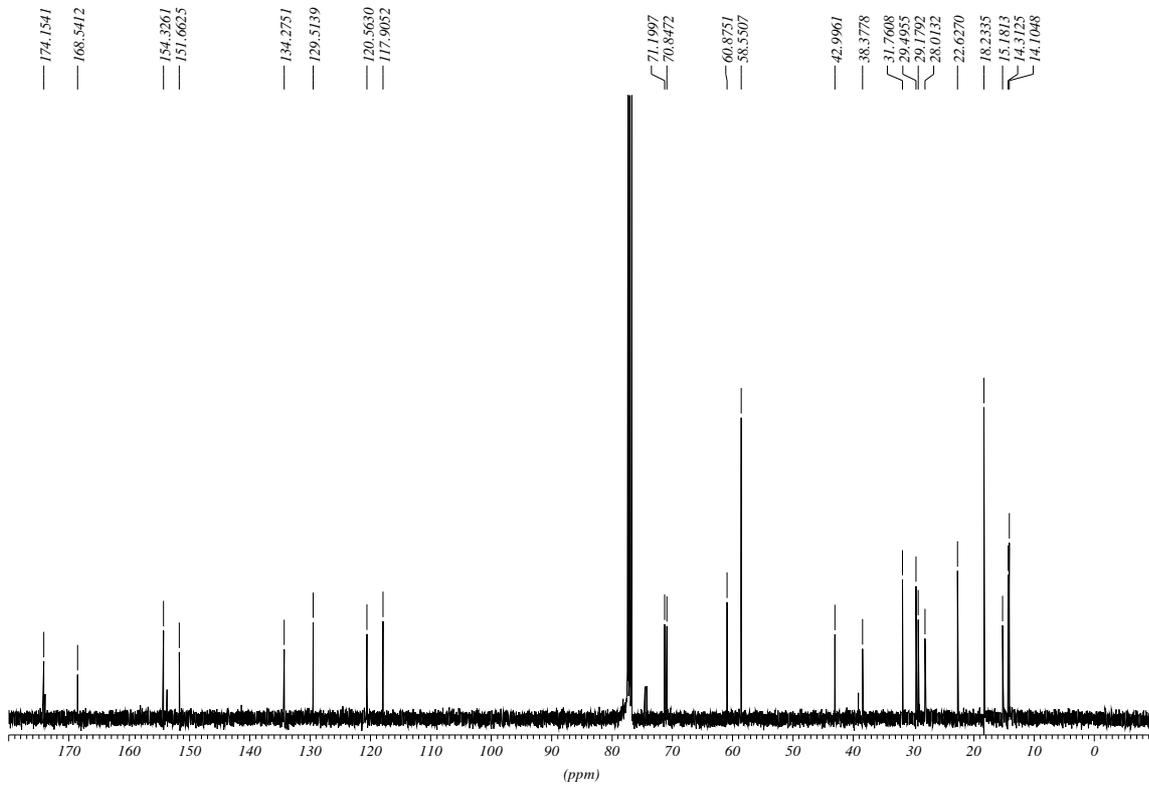
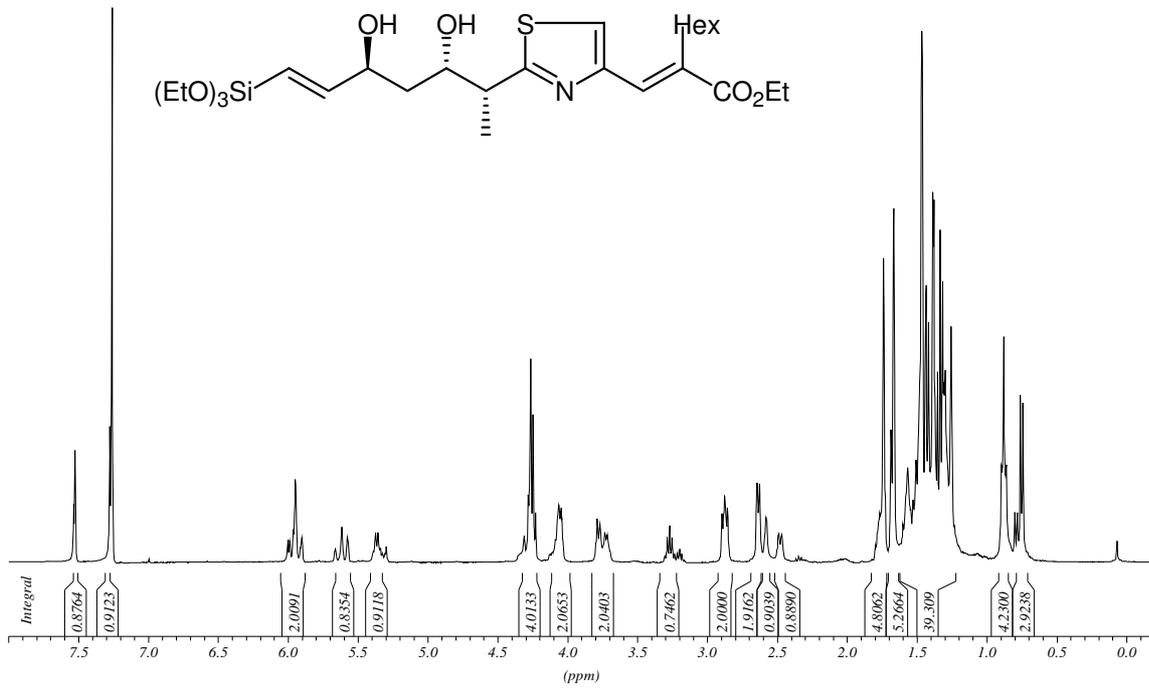
114.6624  
114.6243

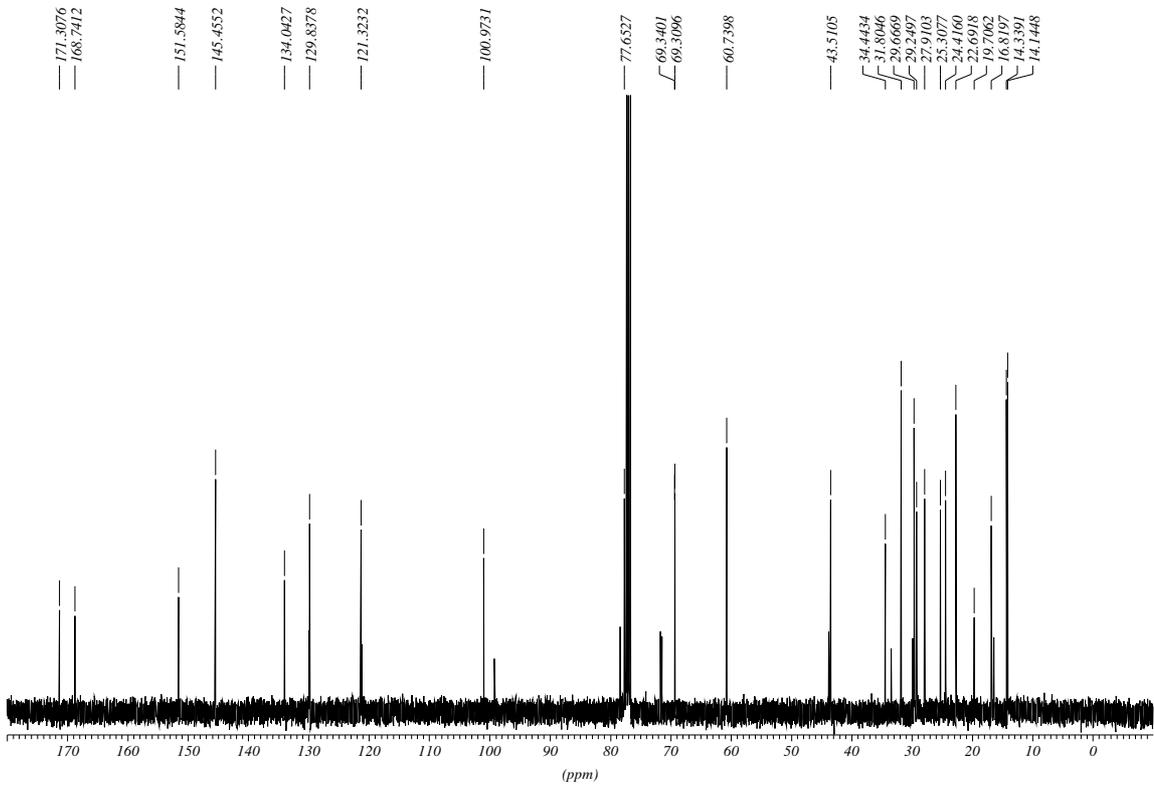
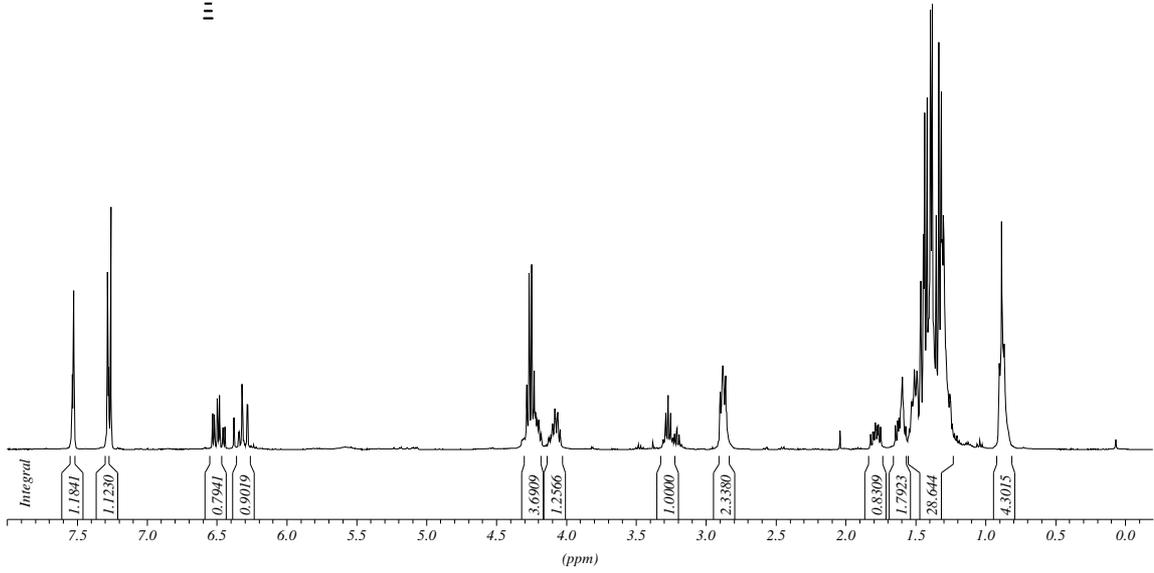
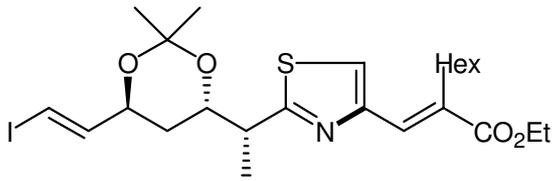
82.0044  
79.8133  
71.9656  
71.7693  
64.8151  
60.7684  
60.5931  
55.7894  
52.7568  
51.6403  
50.9849  
48.2291  
45.5105  
43.4210  
43.1856  
31.5912  
31.5303  
29.2497  
29.0534  
28.9925  
27.1844  
26.8052  
25.9536  
25.9212  
22.5336  
22.5203  
18.1668  
18.1401  
14.2991  
14.2820  
14.1791  
14.0343  
13.8647  
3.4808  
3.5036  
3.9514  
3.9723  
3.9676  
-4.5172

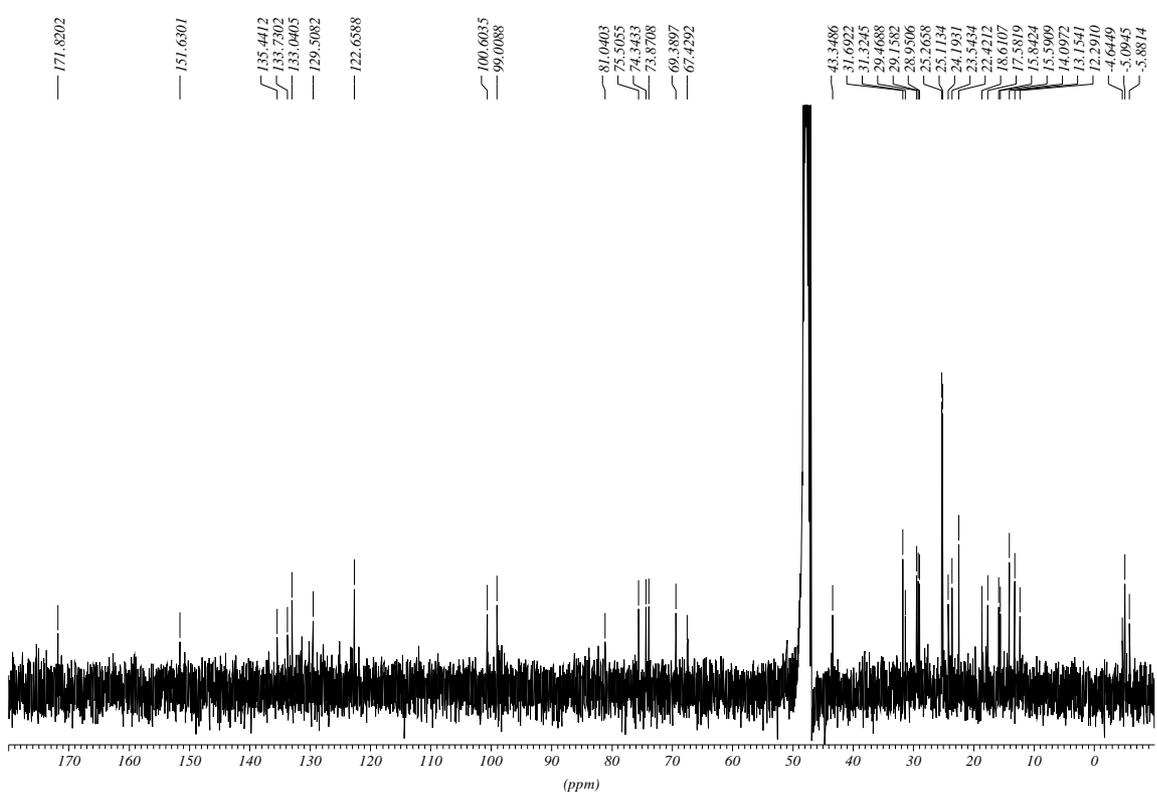
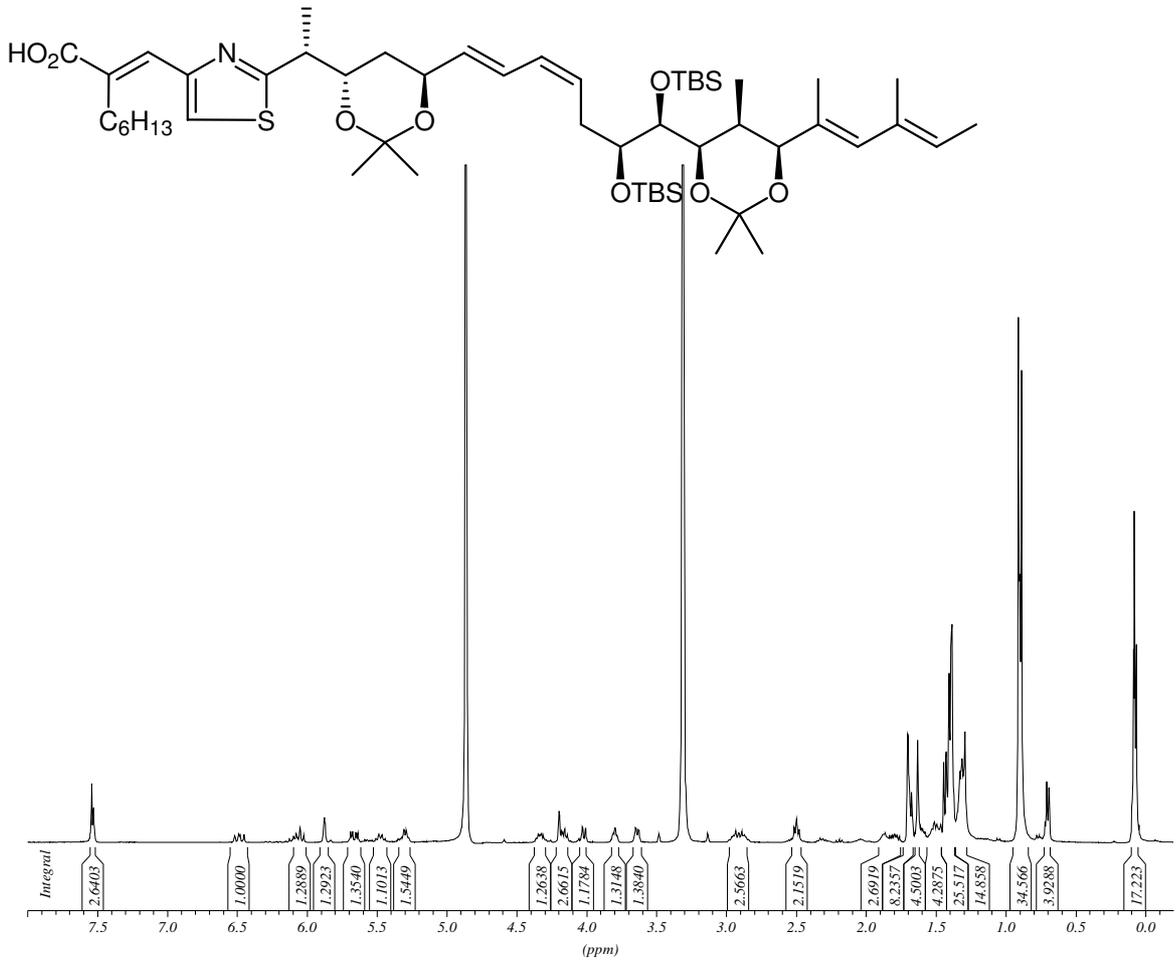


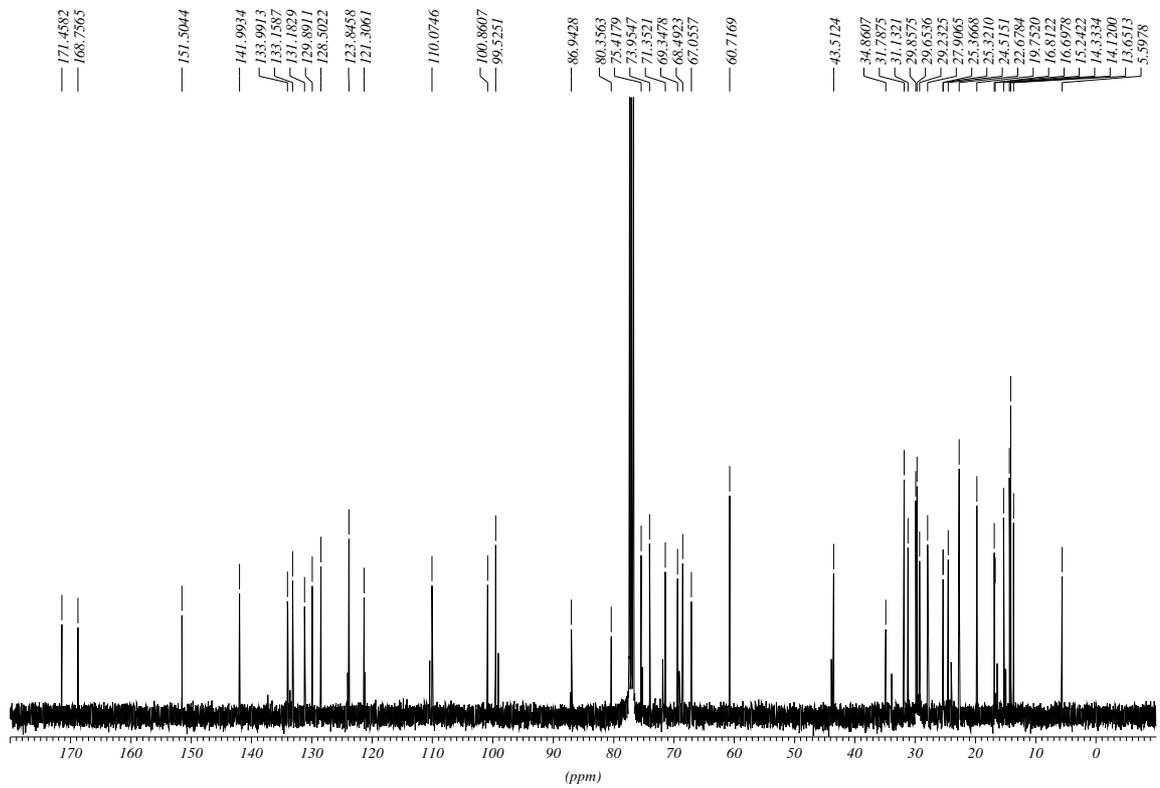
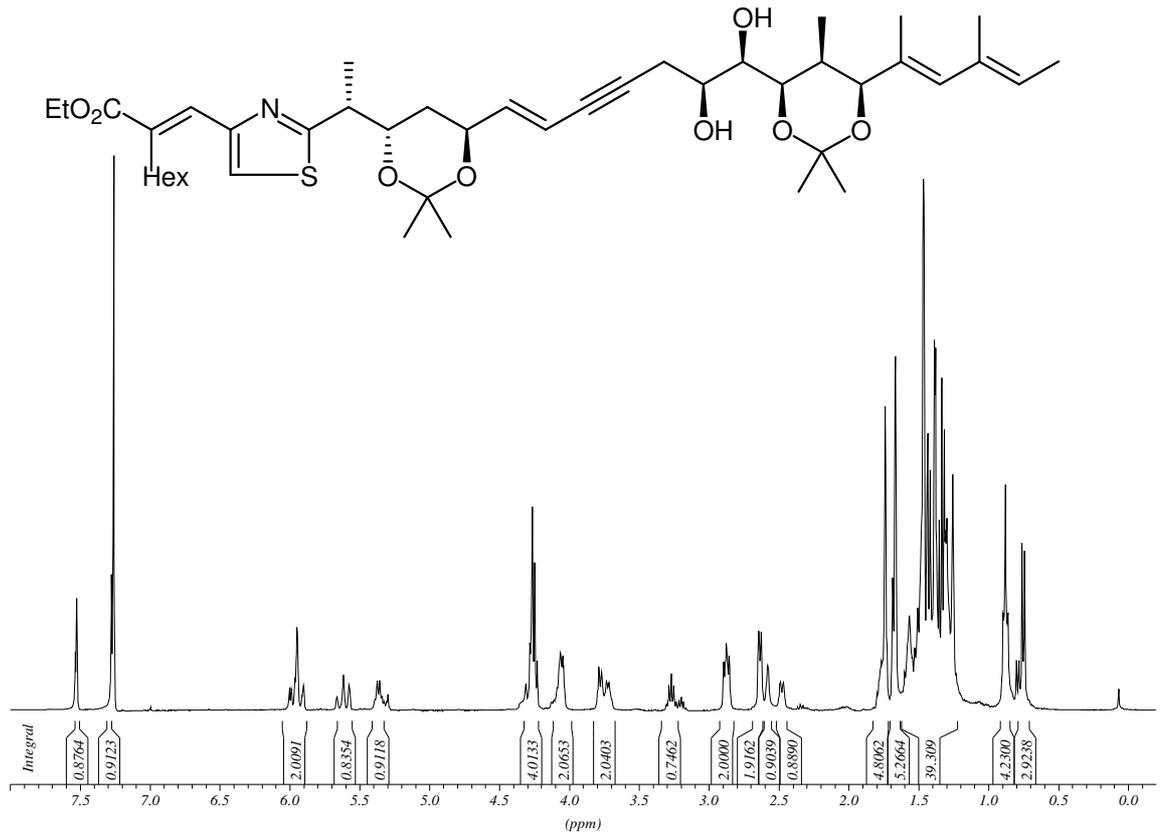


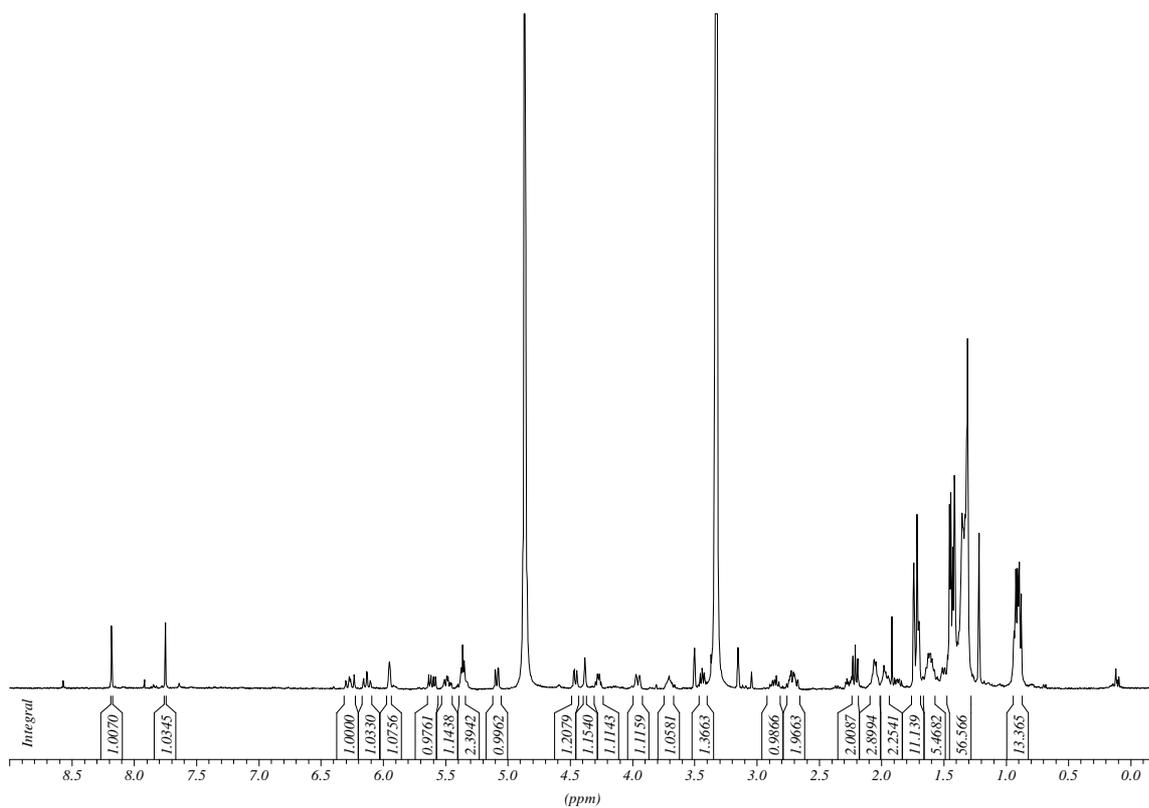
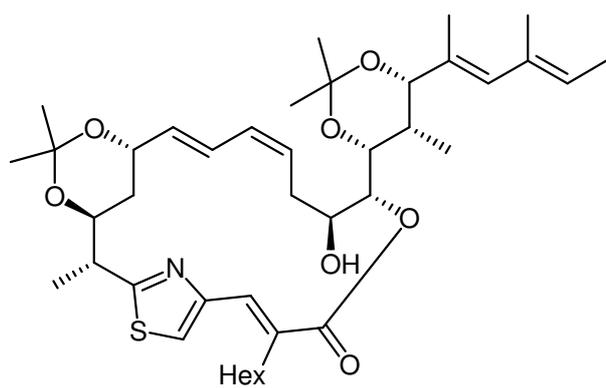


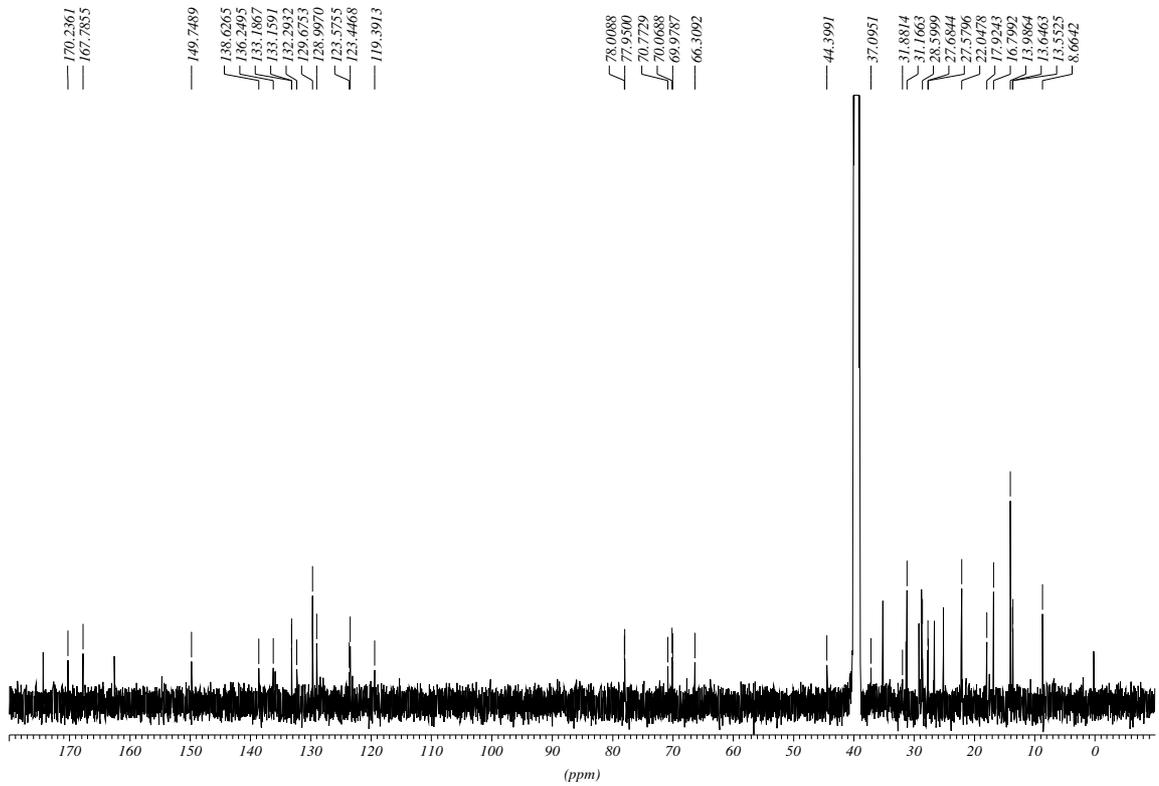
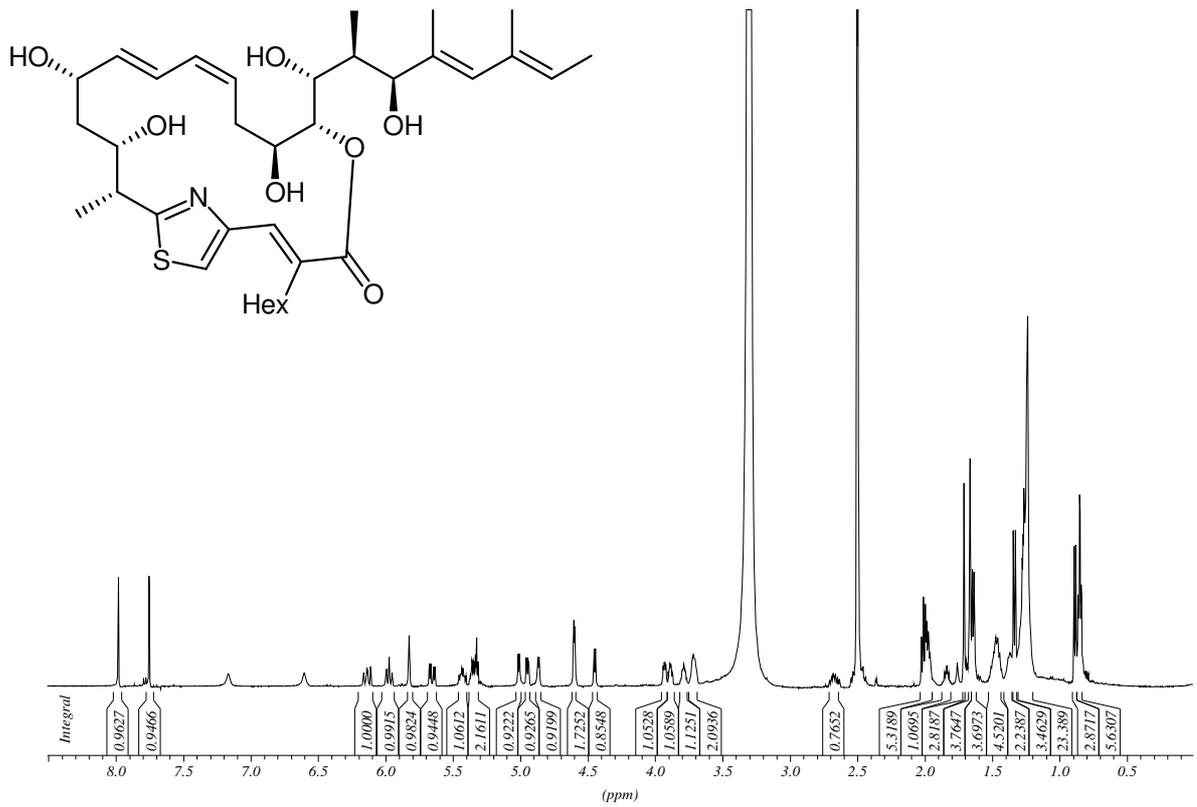


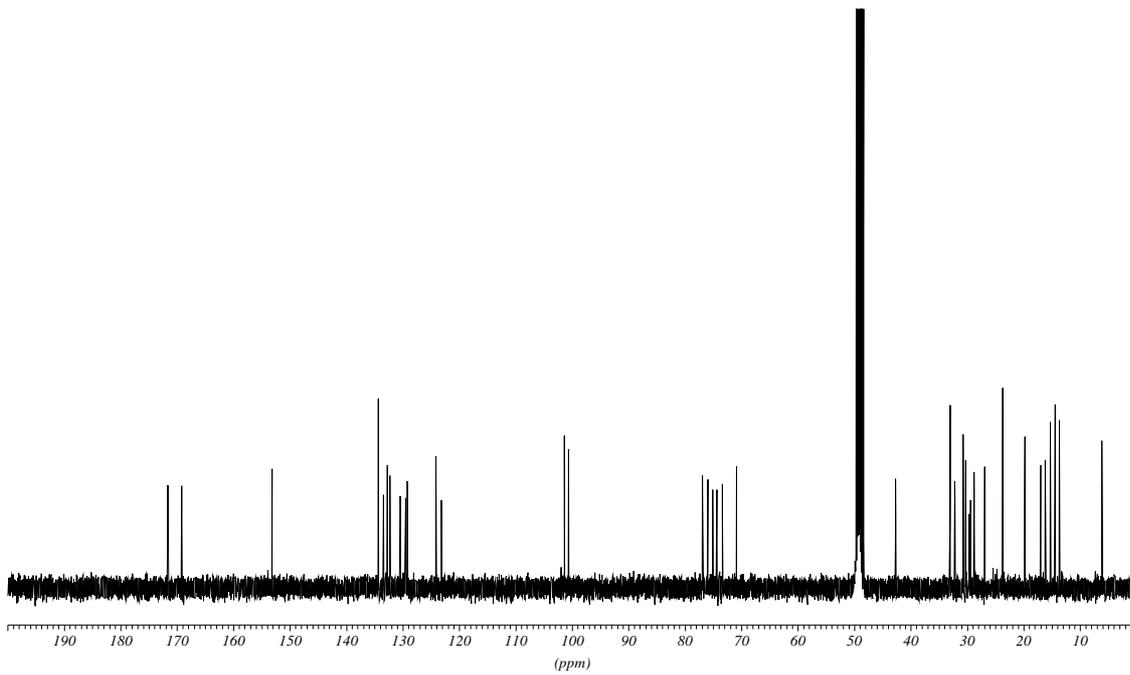
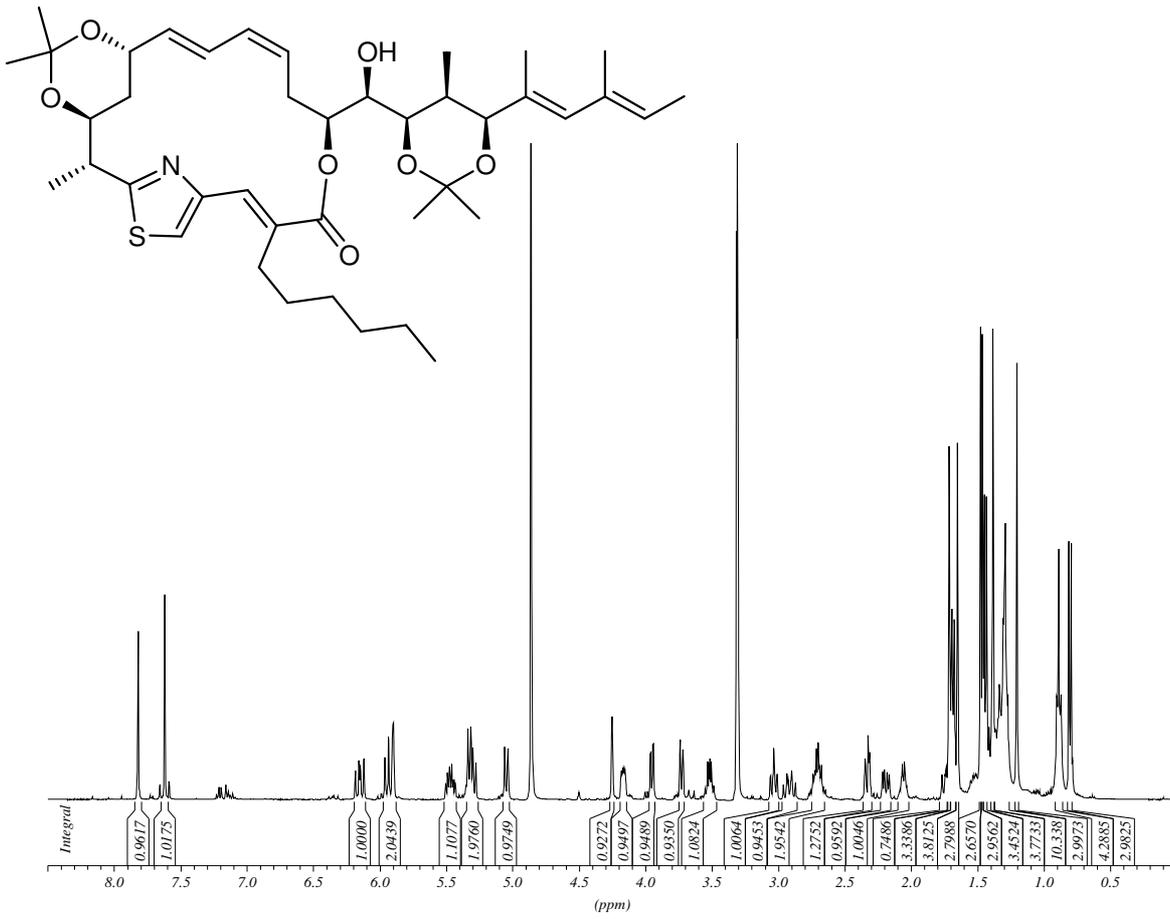


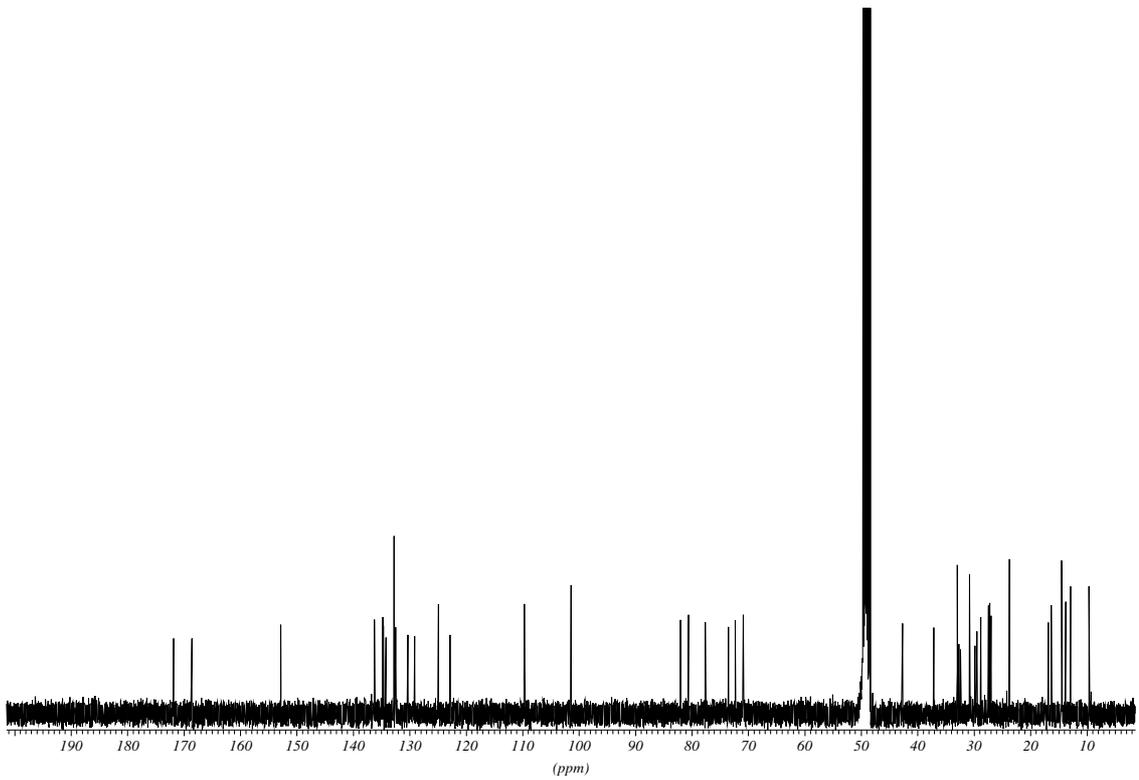
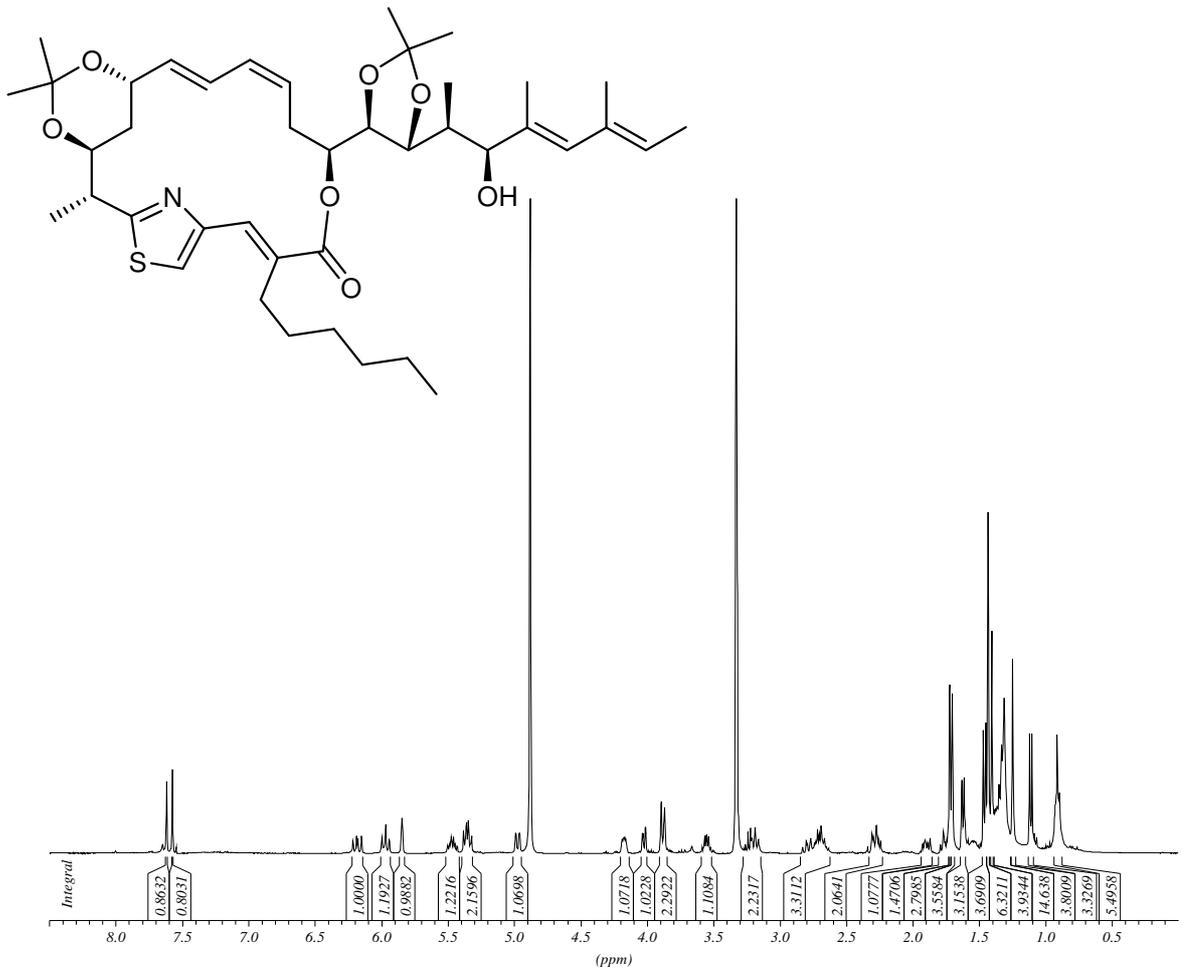


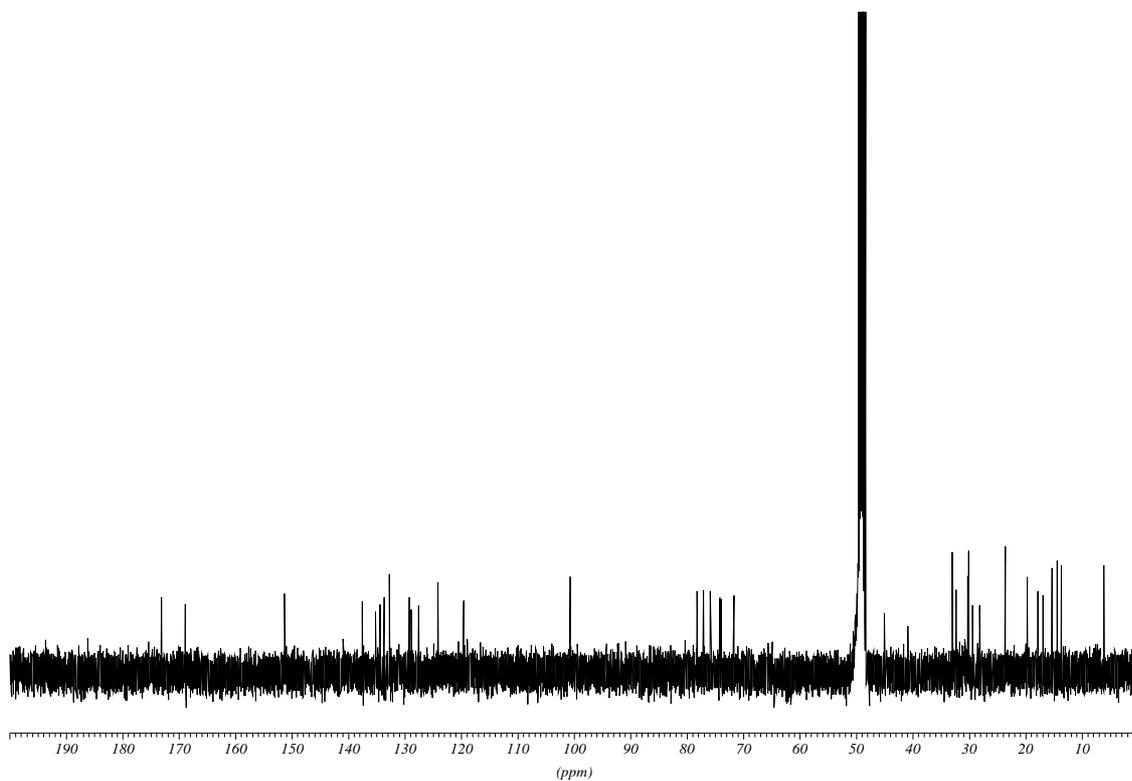
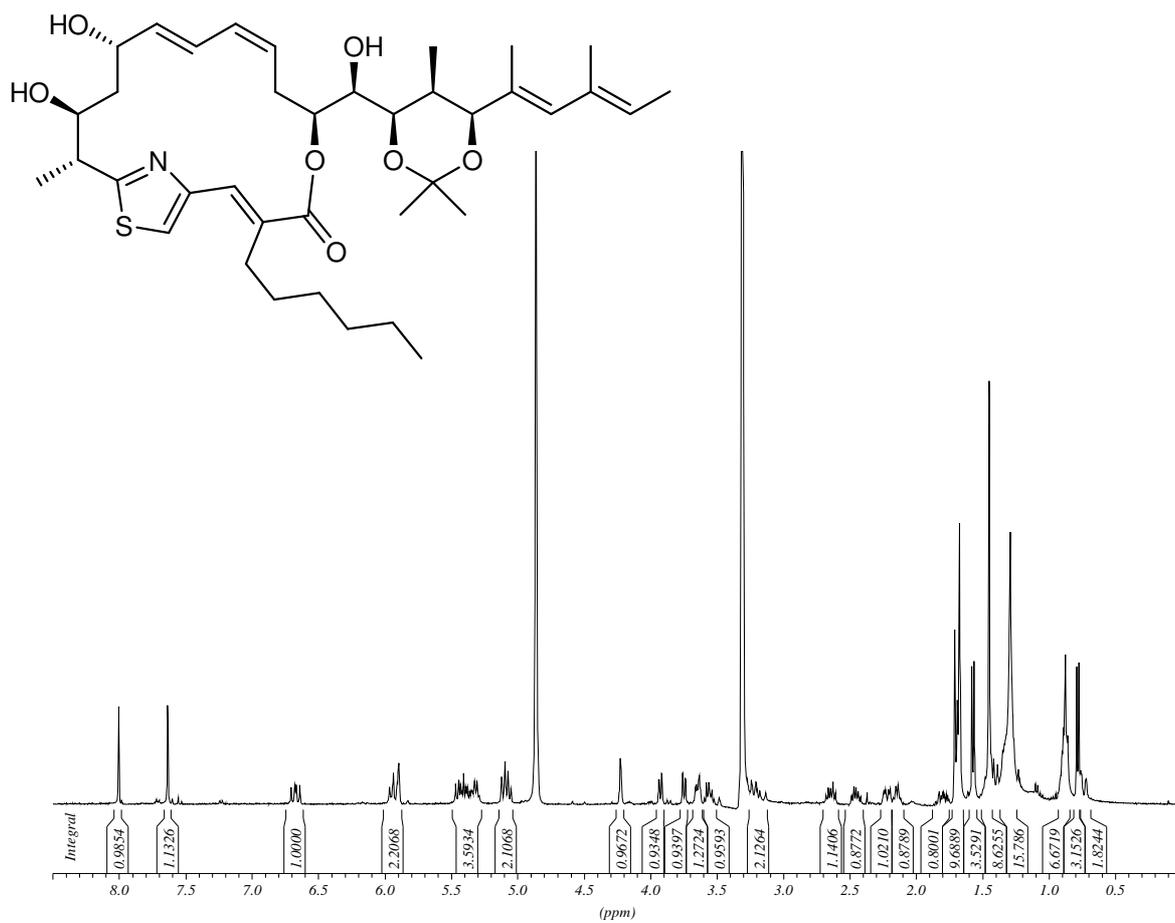


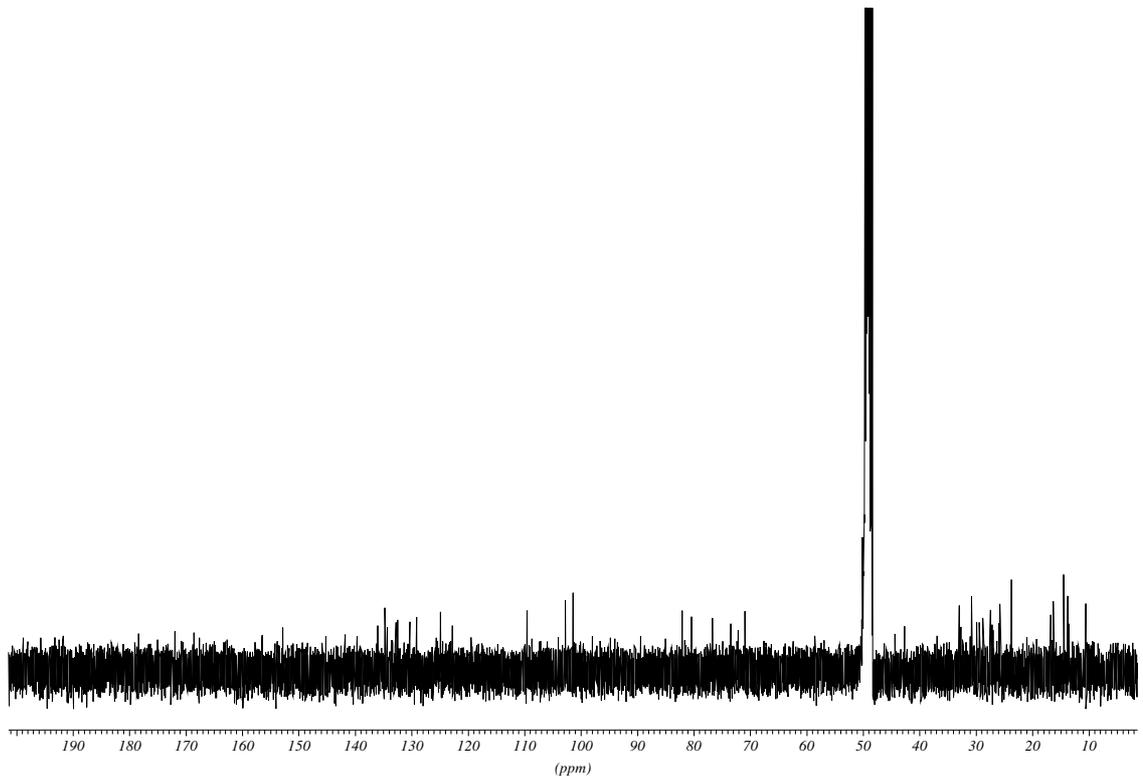
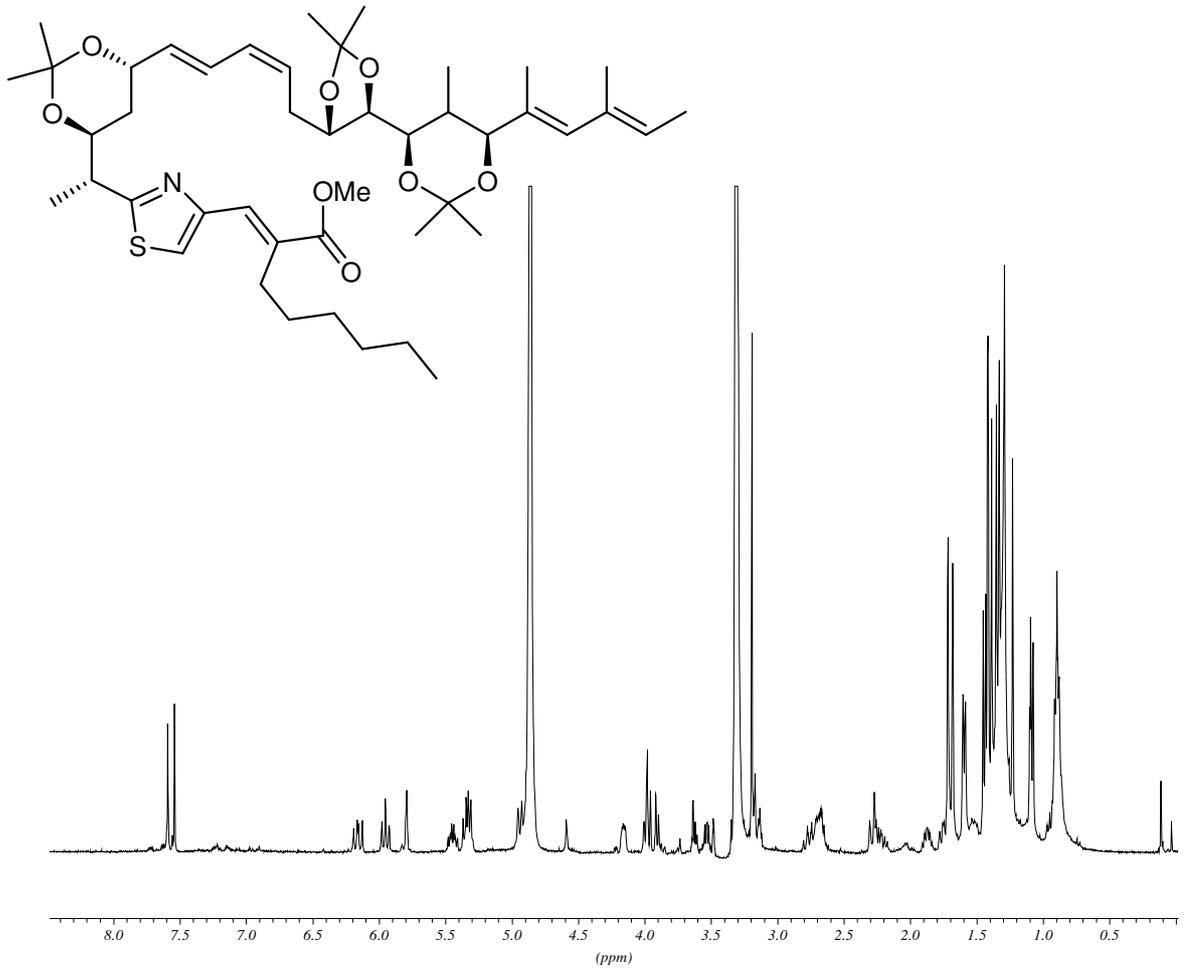


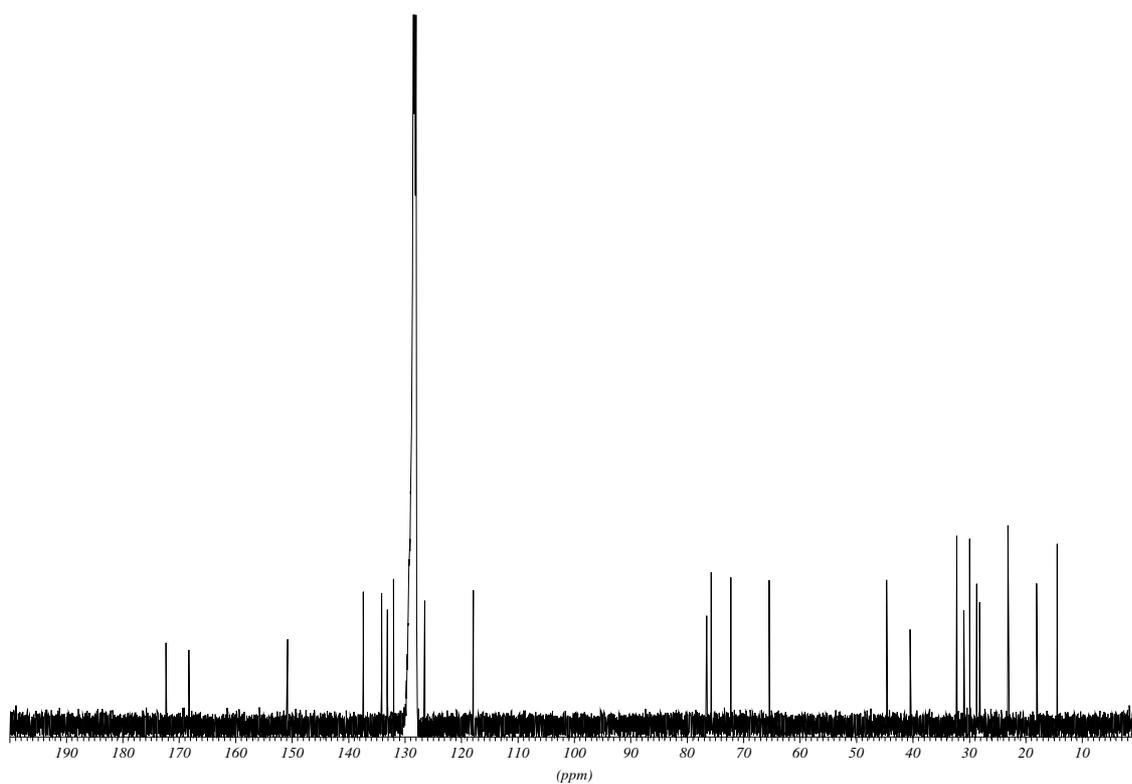
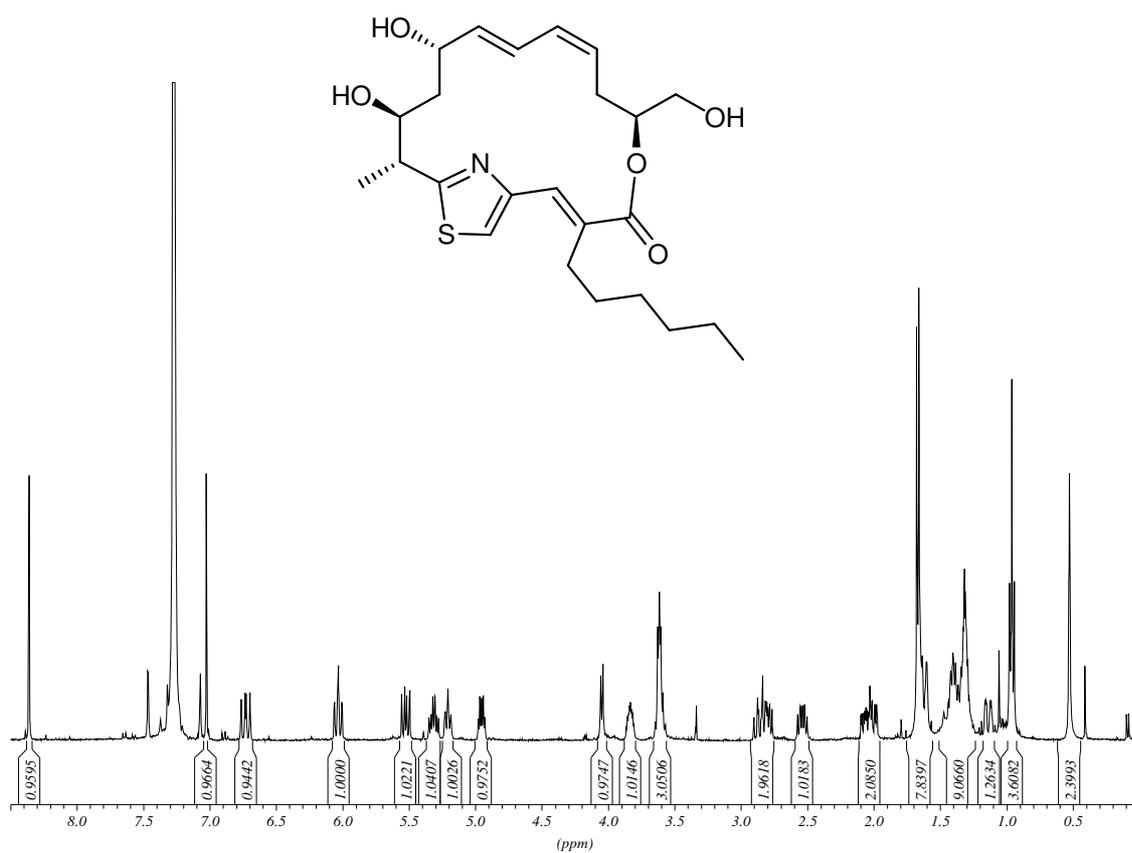




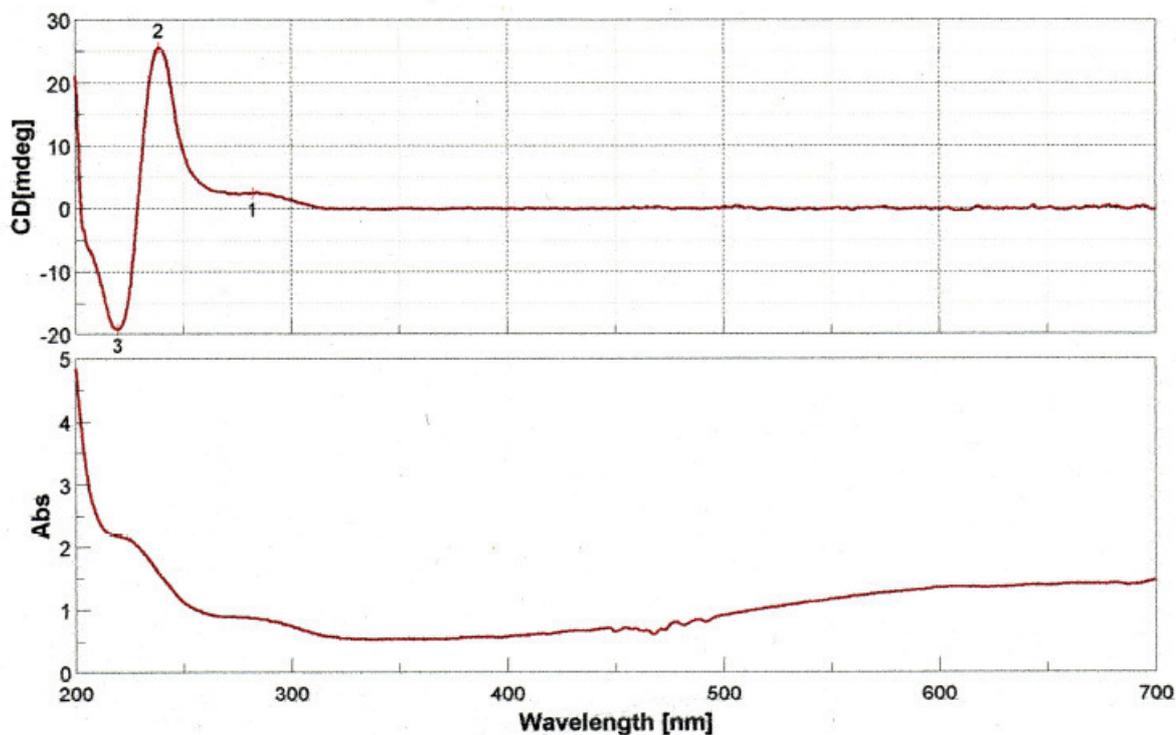








## 8.3 CD-Spektren von Thuggacin B

*Thuggacin B isoliert*

## [Comment Information]

Sample name Thuggacin B isoliert  
 Operator Daniel  
 Organization Univ. Göttingen  
 Comment

— Memory#5

## [Spectra Information]

Measurement date 17.06.2008 16:13  
 Update 17.06.2008 17:31  
 Data array type Linear data array \* 2  
 Start 700 nm  
 End 200 nm  
 Data pitch 0.1 nm  
 Data points 5001

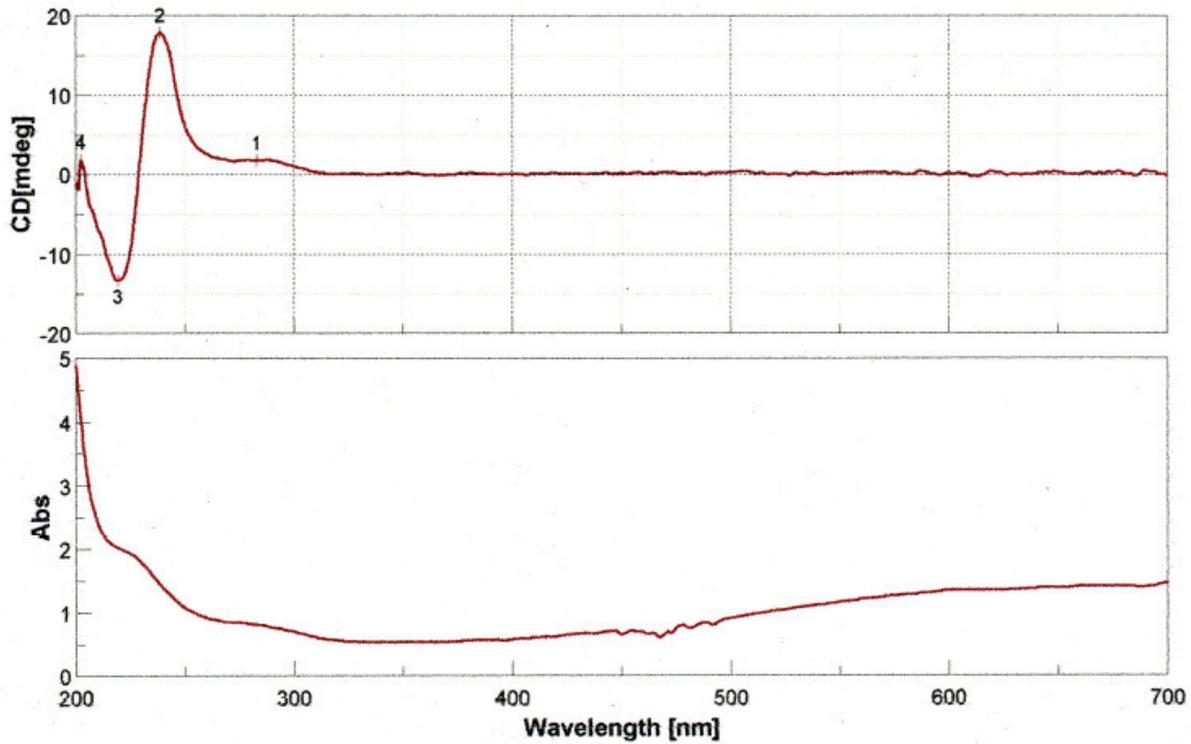
## Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity
1:	282.10	2.3914
2:	238.80	25.6081
3:	219.70	-19.1849

## [Measurement Information]

Model J-810  
 Serial No. B029460750  
 Band width 1 nm  
 Response 2 sec  
 Sensitivity Standard  
 Measurement range 700 - 200 nm  
 Data pitch 0.1 nm  
 Scanning speed 50 nm/min  
 Accumulation 2  
 Cell Length 1 cm  
 Concentration 2.377E-005 mol/L  
 Solvent MeOH  
 Temperature Room Temperature

## Thuggacin B synthetisch



### [Comment Information]

Sample name Thuggacin B synthetisch  
 Operator Daniel  
 Organization Univ. Göttingen  
 Comment

— Memory#6

### [Spectra Information]

Measurement date 17.06.2008 16:51  
 Update 17.06.2008 17:34  
 Data array type Linear data array \* 2  
 Start 700 nm  
 End 200 nm  
 Data pitch 0.1 nm  
 Data points 5001

### Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity
1:	283.00	1.8002
2:	238.70	17.8646
3:	219.30	-13.3166
4:	202.40	1.8633

### [Measurement Information]

Model J-810  
 Serial No. B029460750  
 Band width 1 nm  
 Response 2 sec  
 Sensitivity Standard  
 Measurement range 700 - 200 nm  
 Data pitch 0.1nm  
 Scanning speed 50 nm/min  
 Accumulation 2  
 Cell Length 1 cm  
 Concentration 2.377E-005 mol/L  
 Solvent MeOH  
 Temperature Room Temperature

### [History for Data Processing]

17.06.2008 [Subtraction]  
 17.06.2008 [Smoothing]  
 17.06.2008 [Peak Find]

Thuggacin B synthetisch - MeOH-170608  
 Source : Memory#5

## Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Kirschning für die interessante Themenstellung und die Freiheiten bei der Umsetzung danken.

Herrn Prof. Dr. M. Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats sowie die ein oder andere hilfreiche Diskussion.

Herrn Dr. Gerald Dräger danke ich für die Behandlung der massenspektrometrischen Prolemfälle, sowie die vielen anderen Kleinigkeiten die das Institut am Laufen halten.

Den Mitstreitern des Thuggacin Projekts Falco Magnus Meyer, Frank Jöge und im besonderen Richard Dehn danke ich für Vorarbeiten, Diskussionen und die gute Zusammenarbeit. Außerdem danke ich Anne Pieper für die stets gute Versorgung mit Syntheseintermediaten.

Herrn Dr. Rolf Jansen danke ich für die Möglichkeit, in seinem Labor Thuggacin isolieren zu können.

Richard Dehn, Tobias Knobloch, Sascha Ceylan, Simone Eichner und Silke Luiken danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen ehemaligen und jetzigen Laborkollegen Thomas Jöge, Christof Kujat, Stefan Benson, Hannah Schuster, Jens Wegner und Santosh Mhaske danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre.

Meinen F-Praktikanten Olga Kufelt, Marko Sandor, Heiko Drücker, Oliver Merka, Nina Eggers, Jingxiang Ma, Caroline Behrens, Georg Platz, Timo Steinke, Martin Hesse, Sebastian Fessel, Nils Köpper, Hans Tobias Alznauer, Daniel Junge, Corinna Szczepanek, Rebecca Bongartz, Manuela Vogt, Arne Weber und Jana Franke danke ich für das „Nachziehen“.

Vielen Dank Allen, die dafür gesorgt haben, dass die Zeit im Labor, im Kaffeeraum, beim Bowling oder beim Feierabendbier in guter Erinnerungen zurückbleibt: Silke Luiken, Marco Brünjes, Axel Meyer, Benjamin Oelze, Kirsten Harmrolfs, Eike Kunst und all den Anderen.

Bei den Mitgliedern der Analytikabteilung Dagmer Körtje, Monika Rettstadt, Rainer Nöthel und Dr. Dieter Albert bedanke ich mich für die zügige und kompetente Bearbeitung der NMR- und Massenproben. Besonders möchte ich nocheinmal Dr. Edgar Hofer für die komplizierte Vermessung von „kaum verunreinigtem DMSO“ am Ende dieser Arbeit danken.

Kristina Struckmeier und Monika Griese danke ich dafür, dass der Besuch im Sekretariat meist unterhaltsam war.

Daniel Vollmar (Göttingen) danke ich für die Messung der CD-Spektren.

Dr. Benjamin Oelze danke ich für die Einführung ins Molecular Modelling.

Den Orgänix danke ich dafür, dass freitagnachmittags Fusi vorgeht.

Dank gilt auch meiner Familie für die Unterstützung während des gesamten Studiums.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Martin Bock, geb. am 15.07.1979 in Hannover, ledig

### Schule

08/1986 – 07/1999 Schulausbildung  
07/1999 Abitur (Note 1,2), Gymnasium Leibnizschule Hannover

### Ersatzdienst

09/1997 – 11/2007 Dienst im Katastrophenschutz beim Technischen Hilfswerk (THW)

### Studium

10/1999 – 01/2005 Chemiestudium an der Universität Hannover  
07/2001 Vordiplomprüfung in anorganische Chemie, organischer Chemie, Physik, physikalischer Chemie, Gesamtnote „Sehr gut“  
10/2003 - 03/2004 Erasmus-Aufenthalt bei J. M. Goodman, University of Cambridge,  
„A Myrtanol based Sulfoxide as Chiral Reagent in Stereoselective Swern oxidations“  
07/2004 Diplomprüfung in anorganischer Chemie, organischer Chemie, physikalischer Chemie und technischer Chemie  
07/2004 - 01/2005 Diplomarbeit „Studien zur Totalsynthese von Ripostatin A“, Gesamtnote „sehr gut“  
seit 02/2005 Promotionsstudium im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Kirschning, Universität Hannover „Strukturaufklärung und Totalsynthese von Thuggacin A“

### Weiterbildung

11/2005 Dechema Kurs „Molecular Modelling für Einsteiger“

### Sonstiges

01/2000 - 08/2003 Tätigkeit als studentische Hilfskraft im Institut für anorganische Chemie der Universität Hannover  
seit 04/1998 Tätigkeit als Leichtathletiktrainer im TuS Bothfeld 04  
12/1999 Erwerb der C-Trainer Lizenz Leichtathletik

### Publikationen

“Synthesis of the C1-C5 and C6-C24 Fragments of the RNA Polymerase Inhibitors Ripostatin A and B”, C. Kujat, M. Bock, A. Kirschning, *Synlett* **2006**, 419-422.

“Stereochemical Determination of Thuggacins A-C, Highly Active Antibiotics from the Myxobacterium *Sorangium cellulosum*.”, M. Bock, K. Buntin, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2308-2311.

### Wissenschaftliche Vorträge

“Chemistry and Biology of Thuggacin – A new Secondary Metabolite from Myxybacteria”, 4th German-Polish Workshop, Hamburg, **2006**.

“Thuggacin A – A new Secondary Metabolite from Myxobacteria”, 27. Tübinger-Göttinger Gespräche zur Chemie von Mikroorganismen, Retzbach-Zellingen, **2006**.