

**Studien zur Synthese der Kernstruktur der
Gulmirecine sowie zur Totalsynthese von
Gulmirecin B**

Dissertation

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

vorgelegt von
Dipl. Chem. Jessica Jünger
aus Henstedt-Ulzburg

Tübingen
2023

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

Tag der mündlichen Qualifikation: 26.03.2024

Dekan: Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. Doris Kunz

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die auf direktem oder indirektem Wege zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken.

Besonders möchte ich Prof. Dr. Martin E. MAIER, meinem Doktorvater, für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas, sowie die in all den Jahren immer offene Tür, danken. Die zahlreichen Gespräche werden mir als wertvolle Unterstützung sowie bereichernder und konstruktiver intellektueller Austausch immer in Erinnerung bleiben. Zusätzlich möchte ich mich für die Möglichkeit zur Teilnahme an mehreren internationalen Konferenzen und die damit verbundenen unersetzlichen Erfahrungen bedanken.

Für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens danke ich Prof. Dr. Doris KUNZ.

Frau Maria MUNARI möchte ich herzlich für die Unterstützung bei den täglichen organisatorischen Aufgaben hinsichtlich der Chemikalien und Glasgeräte, sowie ihr immer offenes Ohr in allen Phasen dieser Arbeit, danken. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Florian HERRMANN für die Synthese wichtiger Zwischenstufen.

Ohne die unterstützende Arbeit der MS- sowie der NMR-Abteilung, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Insbesondere möchte ich mich in diesem Kontext bei Dr. Norbert GRZEGORZEK, Priska KOLB und Dominik BRZECKI bedanken.

Für die Unterstützung in allen bürokratischen Belangen und zusätzliche moralische Unterstützung möchte ich mich bei Magdalena MURESAN bedanken.

Weiterer Dank für die angenehme, inspirierende und unterstützende Atmosphäre gilt allen ehemaligen und gegenwärtigen Mitgliedern des Arbeitskreises, von denen einige über die lange Zeit mehr als nur Kollegen wurden. Für den hilfreichen Austausch in den ersten Jahren danke ich Dr. Lea-Marina RUDEK und Dr. Sibylle RIEDEL. Meinen Dank im letzten Teil dieses wichtigen Abschnitts möchte ich an dieser Stelle Frank SCHMIDT, Marvin WENNINGER, Tamer KOCAKAYA, Csaba SZABÓ und Marc HALANG aussprechen.

Für die Untersuchung unterstützender Fragestellungen und die Synthese hilfreicher Zwischenstufen möchte ich mich bei den Studierenden bedanken, die ich im Rahmen dieser Arbeit betreuen durfte.

Prof. Dr. Martin E. MAIER, Csaba SZABÓ, Rita STAUDER und Frank SCHMIDT danke ich für das sorgfältige und kritische Korrekturlesen dieser Arbeit.

Für ihre unermüdliche und liebevolle Geduld sowie ihren Glauben in mich, vor allem in Zeiten von gehäuften Rückschlägen, möchte ich meiner Familie und insbesondere meinen Freunden Marc JUNGE und Rita STAUDER danken. Von Herzen danke ich, für seine stoische Gelassenheit, seinen schelmischen Witz sowie seine bedingungslos vertrauensvolle Unterstützung während meines Studiums und auch der kompletten Doktorarbeit, meinem Partner Matthias LÖFFLER.

Generell schätze ich mich sehr glücklich, dass so viele klassische und weniger klassische Mentoren in dieser Zeit des persönlichen Wachstums meinen Weg gekreuzt haben. Ich bedaure sehr, dass ein paar von ihnen diese Zeilen nicht mehr lesen werden.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2015 bis Oktober 2023 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT Tübingen angefertigt.

Für meine Familie

VERÖFFENTLICHUNGEN

Teilveröffentlichungen der Ergebnisse im Rahmen von Konferenzen, Vorträgen und Symposien:

i. Vortrag im Rahmen des organischen Institutskolloquiums:

„Towards the total synthesis of Gulmirecin B – a macrolide antibiotic born in the mud“
Februar **2021**.

ii. Posterpräsentationen im Rahmen von Konferenzen:

„Approach to the total Synthesis of Gulmirecin B“
17th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS), Namur, Belgium, July **2022**.

„Approach to the total Synthesis of Gulmirecin B“
International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC), Virtual Event, September **2020**.

„Approach to the total Synthesis of Gulmirecin B“
International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC), Athens, Greece, September **2019**.

„Approach to the total Synthesis of Gulmirecin B“
EFMC Young Medicinal Chemist Symposium (EFMC-YMCS), Athens, Greece, September **2019**.

„Approach to the total Synthesis of Gulmirecin A and B“
45th National Organic Chemistry Symposium, Davis (California), USA, June **2017**.

iii. Betreute Bachelorarbeiten:

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die im folgenden gelisteten Abschlussarbeiten sowohl fachlich als auch technisch betreut und angeleitet. Teilergebnisse dieser Abhandlung sind somit im Rahmen dieser Abschlussarbeiten bereits veröffentlicht worden.

„Darstellung einer Vorstufe für das Antibiotikum Gulmirecin B“

L. Burhop, November **2020**.

„Syntheseschritte zu einer Teilstruktur von Gulmirecin B“

T. M. Meier, Februar **2020**.

„Synthese eines Fragmentes des Grundgerüsts der Gulmirecine“

M. Websky, August **2018**.

„Optimierung der Synthese eines Fragments des Grundgerüsts der Gulmirecine“

A. Hahn, August **2018**.

„Studie zu einer neuen Synthesevariante von Gulmirecin“

S. Hänsch, Mai **2018**.

„Darstellung eines Fragmentes des Grundgerüsts der Gulmirecine“

P. A. Mecke, Mai **2018**.

„Studien zur Synthese des Gulmirecins“

A. Volpp, November **2017**.

„Anfänge zur Synthese der Grundstruktur des Gulmirecins“

K.-E. Rohm, Mai **2017**.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung und theoretischer Hintergrund	14
I.1	Die Naturstoffsynthese und Antibiotika.....	14
I.1.1	Naturstoffe, Antibiotika und die Medizin.....	14
I.1.2	Myxobakterien als Quelle zahlreicher Sekundärmetabolite.....	23
I.1.3	Totalsynthese von Naturstoffen: Ist das Kunst oder kann das weg?.....	26
I.1.4	Die Wirkstoffklasse der Makrolidantibiotika.....	30
I.2	Bekannte Total- und Teilsynthesen von Gulmirecin und Disciformycin.....	34
I.2.1	Totalsynthese von Disciformycin A und B von Fürstner <i>et al.</i>	35
I.2.2	Synthese der Kernstruktur des mit Gulmirecin strukturverwandten Makrolides Disciformycin A von Kirschning <i>et al.</i>	40
I.2.3	Synthese des C1–C12 Fragmentes von Gulmirecin B von R. Rengarasu und M.E. Maier	44
I.2.4	Synthesestrategie für das Makrolakton Gulmirecin A von Ichikawa <i>et al.</i>	47
I.2.5	Totalsynthese von Disciformycin B mittels RCM von Altmann <i>et al.</i>	51
I.2.6	Abschließender Vergleich und Zusammenfassung der vorgestellten Synthesen	56
I.3	Makrozyklisierungsstrategien.....	59
I.3.1	Alken-Ringschlussmetathese	59
I.3.2	Alkin-Ringschlussmetathese	61
I.3.3	Trans-Hydrometallierung von Alkinen mittels dirigierendem Nachbargruppeneffekt von Hydroxylfunktionen	66
II.	Motivation und Aufgabenstellung	69
III.	Ergebnisse und Diskussion	70
III.1	Synthese der ersten Generation	70
III.1.1	Zusammenfassung der Vorarbeit im Rahmen der Diplomarbeit.....	71
III.1.2	Variation I: basierend auf Hydrometallierungs-reaktionen.....	73
III.1.3	Variation II: basierend auf Glaser- bzw. Hay-Kupplung.....	80
III.2	Synthese der zweiten Generation	86
III.2.1	Äpfelsäure Variante I: über das α -Hydroxy- γ -butyrolacton (I-59).....	87
III.2.2	Evans-Aldol-Route.....	93
III.2.3	Äpfelsäure Variante II: basierend auf selektiver Öffnung des benzylichen Acetals ..	106
III.3	Modifizierte Retrosynthese der zweiten Generation.....	127

III.3.1	C9–C14 Fragment I-54a – Äpfelsäure Variante II: Optimierungen und Anpassungen	129
III.3.2	C9-C14 Fragment I-54b – Äpfelsäure Variante I: Problemlösungen und Weiterentwicklung	133
III.3.3	C5-C8 Fragment I-119	137
III.3.4	C1-C4 Fragment I-120	146
III.3.5	Kupplungsversuch des C1–C4 Fragments mit dem C5–C8 Fragment	153
IV.	Fazit und Ausblick	155
IV.1	Syllabus der ersten Generation	155
IV.2	Syllabus der zweiten Generation	157
IV.2.1	Ergebnisse für das C9-C14 – Fragment (I-54a/b)	157
IV.2.2	Äpfelsäure als chirale Vorläuferverbindung	158
IV.2.3	C5-C8 – Fragment (I-119)	160
IV.3	Fazit und Ausblick	164
V.	Experimental section	166
V.1	General manufacturing practice	166
V.1.1	Applied chemicals and equipment	166
V.1.2	Analytics und Chromatography	166
V.2	Experimental procedures - reagents	169
V.3	Experimental procedures - first generation	175
V.4	Experimental procedures - second generation	189
VI.	Anhang	243
VI.1	Abkürzungsverzeichnis	243
VI.2	Zusatzmaterial	247
VI.3	Strukturverzeichnis Ergebnisse und Diskussion	248
VI.4	Spektrenanhang	262
VI.5	Abbildungsverzeichnis	354
VI.6	Literaturverzeichnis	364

I. EINLEITUNG UND THEORETISCHER HINTERGRUND

I.1 DIE NATURSTOFFSYNTHESE UND ANTIBIOTIKA

I.1.1 NATURSTOFFE, ANTIBIOTIKA UND DIE MEDIZIN

Ob die Gesundheit des Menschen höchstes Gut ist oder nur ein Mittel zum Zweck, um sein Leben sinnvoll zu gestalten und zu genießen, lässt sich sicher streiten. Sicher ist aber, dass wir alle ein gewisses Maß an Gesundheit brauchen. Auch ohne das heutige Verständnis von Strukturen, Mechanismen und Funktionen war die Natur schon immer eine wertvolle Apotheke und Inspiration für diejenigen, die sich mit ihr auseinandersetzten. Mittlerweile ist nachgewiesen, dass die Menschen unwissentlich schon ungefähr 1600 Jahre vor der Entdeckung des Penicillins 1928 durch Alexander FLEMMING antibiotische Substanzen zu sich nahmen.

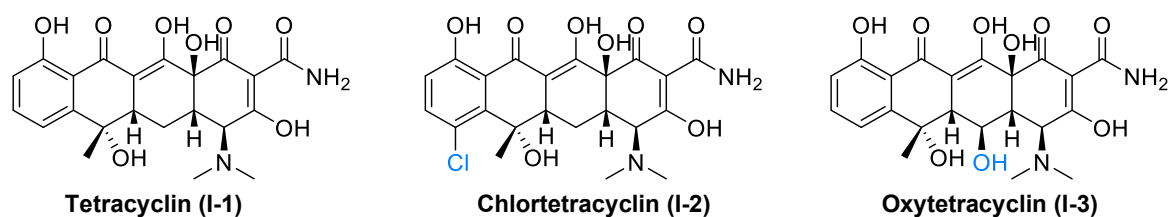


Abbildung 1-1: Struktur von Tetracyclin I-1 (links) und Chlortetracyclin (Aureomycin) I-2 (mitte), Oxytetracyclin (Terramycin) I-3 (rechts).

Der Konsum von Tetracyclin (**I-1**) hinterlässt seine Spuren in Knochen und kann durch gelb-grüne Fluoreszenz bei einer Anregungswellenlänge von 49 nm mittels Fluoreszenzmikroskopie nachgewiesen werden. Durch diese Eigenschaft und weitere Analysen konnte die Anwesenheit von Tetracyclin in mehreren nubischen Mumien gezeigt werden. Die Nubier hatten den Naturstoff vermutlich über Weizen, Gerste und Hirse zu sich genommen, die sie in Erdlöchern lagerten^[1]. So boten sie Tetracyclin produzierenden *Streptomyceten* gute Wachstumsbedingungen. Die bewusste Entdeckung des ersten antibiotisch-wirkenden Tetracyclin-Derivates Aureomycin (**I-2**) erfolgte 1948 durch den bereits emeritierten Pflanzenphysiologen DUGGAR in einer Bodenprobe^[2]. Die Strukturaufklärung der Tetracycline Aureomycin (**I-2**) und Terramycin (**I-3**) gelang der Firma Pfizer in Zusammenarbeit mit R. B. WOODWARD 1950^[3].

Die Tetracycline haben ein breites Wirkspektrum, welches sowohl gram-positive wie auch gram-negative Erreger umfasst, und sie können unter anderem zur Behandlung von hochgefährlichen Infektionskrankheiten wie Pest, Cholera und Malaria verwendet werden^[4].

Bis heute sind Naturstoffe aus fast allen Bereichen der Medizin nicht wegzudenken.^[5] **Abbildung 1-2** zeigt die zwischen Januar 1981 und September 2019 neu zugelassenen antibakteriellen Wirkstoffe aufgeschlüsselt nach ihrem strukturellen Ursprung.

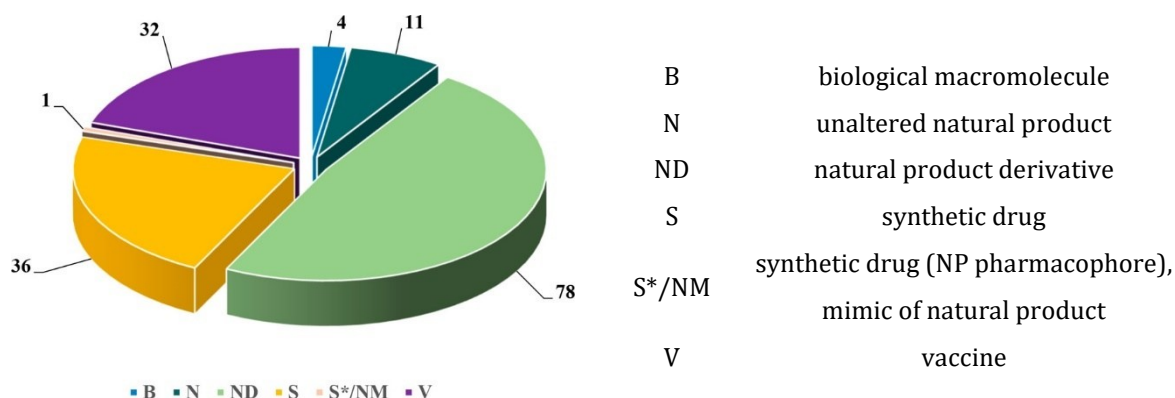


Abbildung 1-2: Antibakterielle Wirkstoffe des Zeitraums Jan 1981–Sep 2019 unterschieden nach ihrem Ursprung.^[5]

Zwar ist der Anteil der nicht-modifizierten Naturstoffe (N) mit 11 von 162 dabei nicht besonders hoch, betrachtet man allerdings die auf Naturstoffen basierenden Derivate (ND) zusätzlich, so zeichnet sich mit 89 von 162 Verbindungen, was 55% entspricht, ein anderes Bild. Nur 22% der Wirkstoffe (S) sind komplett synthetisch ohne direktes biologisches Vorbild. Diese Verteilung der Leitstrukturen ist vor allem auch unter dem Aspekt interessant, dass es 2006 um die Finanzierung der Forschung an antibakteriellen Naturstoffen nicht besonders gut stand. Viele Pharmaunternehmen hatten sich aus diesem Bereich auf Grund wirtschaftlicher Interessen zurückgezogen^[6].

Die Entdeckung und Isolation von nützlichen Naturstoffen aus Extrakten von Pflanzen und Mikroorganismen, die aus häufig hoch komplexen Gemischen bestehen, stellt bis heute eine große Herausforderung dar. Viele Fortschritte der letzten Jahre wie zum Beispiel bei den analytischen Methoden, der Genom-Sequenzierung oder auch dem Kultivieren von Mikroorganismen haben allerdings dazu beigetragen, dass die Forschung an Naturstoffen wieder attraktiver geworden ist^[7].

Die Tetracycline und Doxycyclin **I-4**: Struktur-Wirkbeziehung und Resistenzbildung

Seit der Entdeckung der Tetracycline waren sie Gegenstand vielfältiger Forschung und das in **Abbildung 1-4** gezeigte Doxycyclin **I-4** steht heute auf der Liste der WHO der unentbehrlichen Arzneimittel^[8].

Zur Entwicklung neuer Arzneimittel ist das Verständnis, welche Strukturmerkmale wichtig sind, damit eine Substanz biologisch wie gewünscht aktiv ist, unerlässlich. In **Abbildung 1-3** sind einige der bekannten Aspekte der Struktur-Wirkbeziehung der Tetracycline gezeigt. Die Positionen 5, 6 und 7 tolerieren unterschiedliche Substituenten, ohne dass die antibakterielle Wirkung verloren geht. Mit Aminoalkylsubstituenten am Amid kann die Wasserlöslichkeit verbessert werden. Wird die Position 9 mit einem Glycoamido-Rest substituiert, zeigen diese Derivate eine gute Aktivität gegen Bakterienstämme, die mittels Effluxpumpen eine Resistenz entwickelt haben.

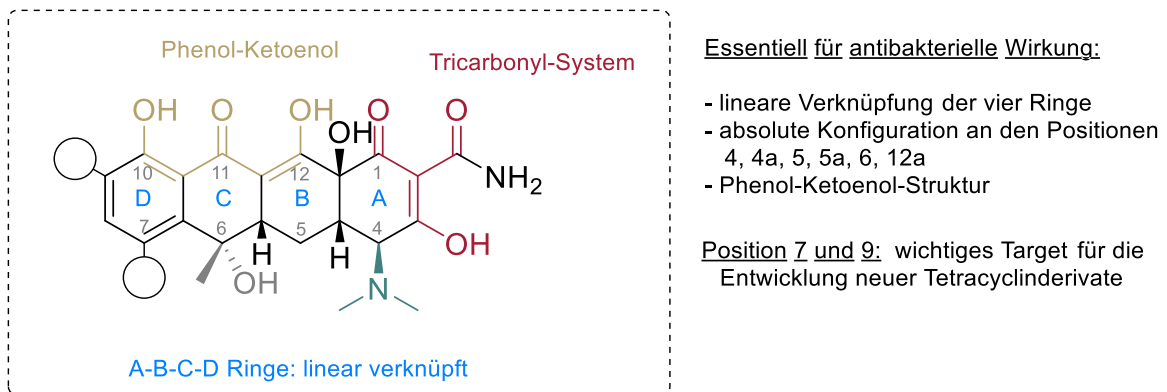


Abbildung 1-3: Ausgewählte Aspekte der Struktur-Wirkbeziehung der Tetracycline^[9-11].

Die Eigenschaft von Doxycyclin (**I-4**) und einigen anderen Tetracyclinen sehr stabile Chelatkomplexe mit zweiwertigen Kationen einzugehen (wie in **Abbildung 1-4** gezeigt) hat gleich mehrere Effekte. Zum einen entstehen zwar durch Einlagerungen im Zahnschmelz unerwünschte Verfärbungen, zum anderen werden aber auch Matrix-Metalloproteasen dadurch gehemmt, welche eine Rolle bei entzündlichen Erkrankungen wie Akne spielen^[12].

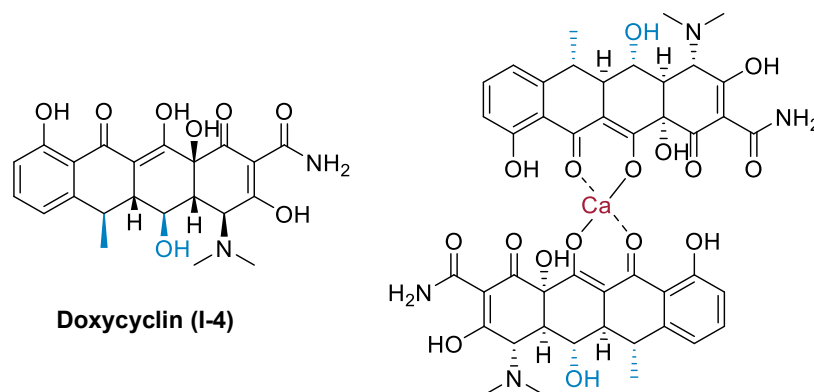


Abbildung 1-4: Doxycyclin I-4 (Abweichungen von der Tetracyclin-Grundstruktur in blau dargestellt) und die Chelatisierung zweiwertiger Kationen.

Das breite Einsatzgebiet der Tetracycline, unter anderem auch in der Geflügelmast zur Verbesserung des Wachstums^[13], führte zur Entwicklung mehrerer Resistenzmechanismen. Die

ursprüngliche bakteriostatische Wirkung der Tetracycline basiert auf der Bindung an das bakterielle 30S-Ribosom wodurch die Verlängerung der Proteinkette gestört wird^[14]. Zwar gibt es auch an den 40S-Ribosomen der Säugetiere geeignete Bindungsstellen, allerdings pumpen Bakterien die Tetracycline aktiv ins Zytoplasma im Gegensatz zu Säugetieren^[15].

Heute sind im Wesentlichen vier Resistenzmechanismen gegen die Tetracycline bekannt. Die häufigste Resistenzform ist der aktive Efflux zur Reduktion der Tetracyclin-Konzentration in der Zelle. Die entsprechenden Effluxproteine haben eine wesentlich höhere Affinität (etwa Faktor 1000) zum Tetracyclin als zu den Ribosomen, was diese Art der Resistenz sehr effizient macht. Der zweite Resistenzmechanismus basiert auf der Bildung von Schutzproteinen, welche in der Lage sind, den Ribosomen-Tetracyclin-Komplex zu spalten. **Abbildung 1-5** zeigt einen dritten Resistenzmechanismus. Das durch die Hydroxylierung in 11a Position entstandene Derivat **I-5** ist unter physiologischen Bedingungen nicht stabil, so dass es zur Zersetzung kommt. Auch Mutationen an 30S-Ribosomen an den unterschiedlichen Bindungsstellen der Tetracycline wurde bereits beobachtet^[16].

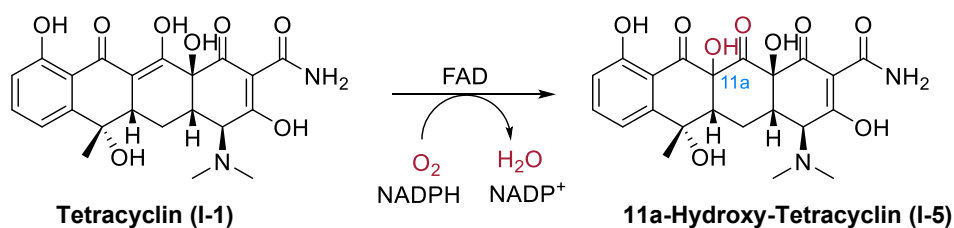


Abbildung 1-5: Hydroxylierung der Tetracycline an der Position 11a als einer der Resistenzmechanismen.

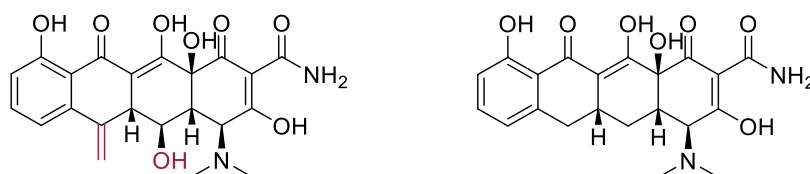
Synthese der Tetracycline

Um ein Antibiotikum als Medikament einzusetzen, ist der Zugang zu den Substanzen in großem Maßstab unerlässlich. Bis heute werden die Tetracycline in drei unterschiedliche Generationen unterteilt (siehe **Tabelle 1-1**). Die Erste Generation wurde dabei komplett mittels Fermentation gewonnen. Chemikern von Pfizer und Lederle Laboratories gelang ausgehend von der ersten Generation mittels Partialsynthese die Weiterentwicklung bezüglich Wirkspektrum, Toxizität und Pharmakokinetik, was zur zweiten Generation führte. Methacyclin (**I-6**) wurde erstmals 1966 von der FDA zugelassen, Doxycylin (**I-4**) 1967^[17].

Tabelle 1-1: Kommerzielle Darstellungsmethoden der Tetracycline mit einzelnen Repräsentanten nach Generation^[9]

Generation	Gewinnung	Repräsentanten
Erste (ab 1948)	Biosynthese	Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Demeclocyclin
Zweite (ab 1966)	Partialsynthese	Doxycyclin, Minocyclin, Lymecycline, Meclocycline, Methacycline, Rolitetracyclin
Dritte (ab 1980)	Partialsynthese Totalsynthese	Tigecyclin, Omadacyclin, Sarecyclin, Eravacyclin

Parallel zur pharmakologischen Weiterentwicklung der Tetracycline wurden auch die ersten Wege zur Totalsynthese untersucht. Die erste racemische Totalsynthese eines vollständig biologisch aktiven Tetracyclin-Derivates (6-Demethyl-6-Deoxytetracyclin (**I-7**)) wurde 1962 von WOODWARD publiziert^[18]. Weitere racemische Synthesen von Derivaten folgten. Erst 2000 gelang der Gruppe von TATSUTA^[19] die erste enantioselektive Totalsynthese des Naturstoffes.


 Abbildung 1-6: Metacycline (**I-6**) Tetracyclin der zweiten Generation (rechts), 6-Demethyl-6-Deoxytetracyclin (**I-7**) (links).

Fünf Jahre später gelang es der MYERS-Gruppe gleich mehrere Derivate der Tetracycline, darunter auch das Doxycyclin (**I-4**) mit einer Ausbeute von 8.3 % über 18 Stufen vollsynthetisch zugänglich zu machen^[20,21]. Dafür wurde eine Art Baukastensystem, welches auf einem AB- und unterschiedlichen D-Ringfragmenten beruhte (dargestellt in **Abbildung 1-7**), verwendet.

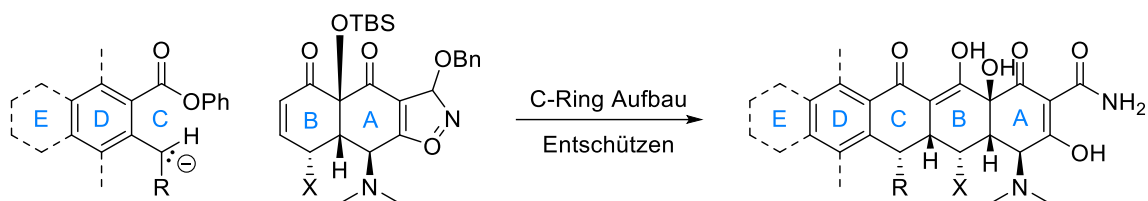


Abbildung 1-7: Generalisiertes Baukastensystem zum Aufbau von unterschiedlichen Tetracyclin-Derivaten mittels einer MICHAEL-DIECKMANN Reaktionssequenz zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts ausgehend von unterschiedlichen Anionischen D-Ringbausteinen (X= H oder OCO₂Bn) nach der MYERS-Gruppe.^[20]

Teile der von MYERS entwickelten Synthese sind in **Abbildung 1-8** dargestellt. Als Ausgangsverbindung diente Benzoesäure (**I-8**), welche bereits im ersten Schritt mikrobiell dihydroxyliert wurde. Die Einführung der an der Position 12a des Grundgerüst befindlichen Hydroxylfunktion hatte in anderen Synthesen häufig ein Problem dargestellt. Die Stereochemie der anschließenden Epoxidierung wird mittels der benachbarten Hydroxylfunktion gesteuert.

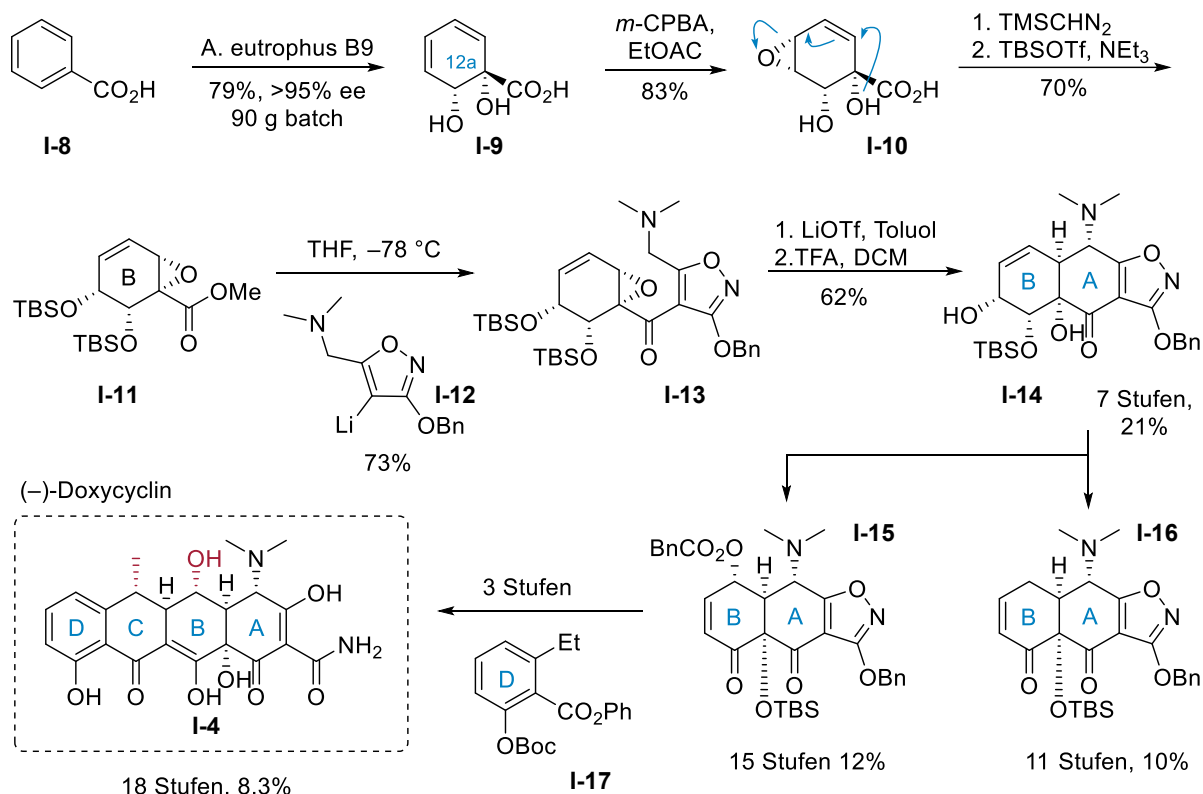


Abbildung 1-8: Verkürzte Darstellung der Totalsynthese von (-)-Doxycyclin (I-4) nach MYERS^[20].

Nach Veresterung, Umlagerung des Epoxids und anschließender Schützung der freien Hydroxylfunktionen mittel TBS, wurde das gezeigte Isoxazol-Derivat **I-12** zur Alkylierung des Esters eingesetzt. Dieses Schlüsselfragment wurde im Rahmen einer anderen Tetracyclin-Synthese von HAGEDORN und STORK entwickelt^[22]. Der darauffolgende Ringschluss zum A-Ring erfolgt vermutlich anhand einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung, wie in **Abbildung 1-9** gesondert

gezeigt, und lieferte das erste Schlüsselfragment des AB-Rings **I-14** mit einer Gesamtausbeute von 21% über 7 Stufen. Die beiden fertigen Bausteine **I-15** und **I-16** konnten über 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12% beziehungsweise über 11 Stufen mit einer Ausbeute von 10% erhalten werden.

Das fertige Tetracyclin-Gerüst wird im Anschluss über eine MICHAEL-DIECKMANN Kondensation bzw. HAUSER-ANELLIERUNG zwischen dem AB-Ringfragment **I-15** und dem Benzoesäurederivat **I-17** erhalten. Als letzter Schritt erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppen und die Freisetzung der vinylogenen Carbaminsäure mittels Hydrierung.

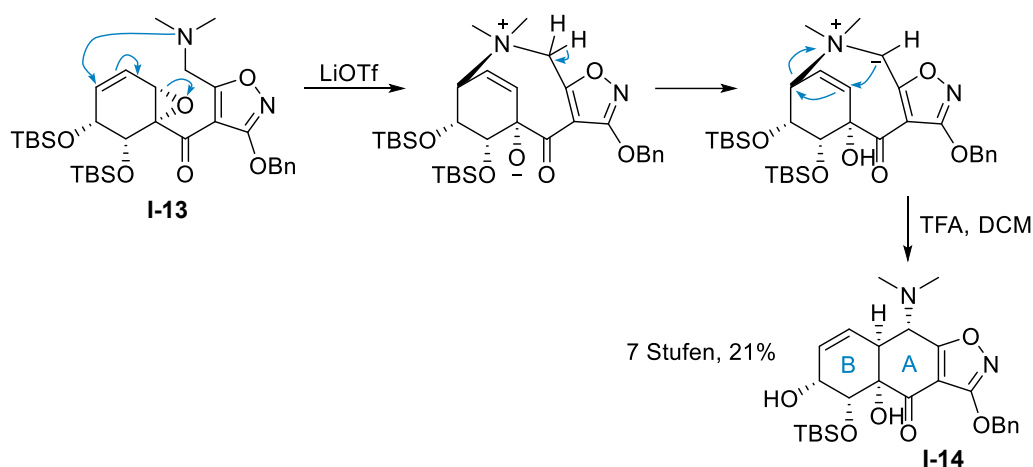


Abbildung 1-9: Ringschluss zum A-Ring vermutlich über $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Angriff mit anschließender [2,3]-sigmatropen Umlagerung^[15].

Darobactin: Neuer Wirkmechanismus und selektiv gegen gram-negative Bakterien

Während die in den vorherigen Abschnitten diskutierten Tetracyclin-Derivate sowohl gegen gram-positive als auch gram-negative Erreger einsetzbar sind, ist es seit den 1960er nicht mehr gelungen neue Antibiotika-Klassen gegen gram-negative Erreger zu entwickeln^[23]. Dabei sind laut WHO alle gefährlichen Pathogene, gegen die mit hoher Priorität Wirkstoffe entwickelt werden müssten, gram-negative Erreger^[24].

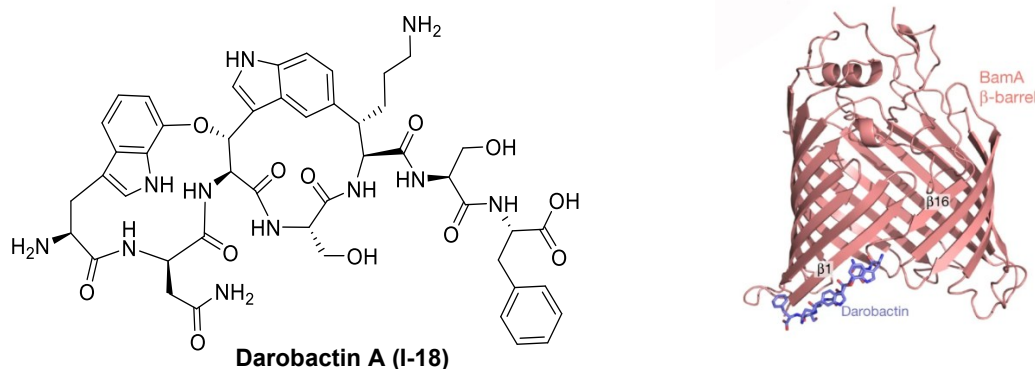


Abbildung 1-10: Struktur von Darobactin A (I-18) (links)^[25] und Kristallstruktur von Darobactin A gebunden an die β -Fass-Struktur von BamA (rechts)^[26].

Hoffnung auf eine neue Leitstruktur für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen gram-negative Bakterien bietet der erst 2019 mittels klassischem *screening* von der LEWIS-Gruppe entdeckte Naturstoff Darobactin A (I-18) (gezeigt in **Abbildung 1-10** links)^[25]. Für das *screening* wurden Extrakte vom Mikrobiom von Nematoden (Fadenwürmern) untersucht. Strukturell handelt es sich bei Darobactin A (I-18) um sieben Aminosäuren, welche mittels ungewöhnlicher Ringschlüsse miteinander verknüpft sind.

Erste Untersuchungen zeigten keine Zelltoxizität gegenüber menschlichen Zellen. Zusätzlich zeigt die Substanz einen neuen Wirkmechanismus, indem es sich an das Protein BamA bindet, welches sich auf der äußeren Zellmembran gram-negativer Bakterien befindet. Dabei imitiert das Darobactin A (I-18) die dreidimensionale Struktur der Proteine, welche die Bakterien zum Aufbau der äußeren Zellmembran selbst synthetisieren. Die Bindung erfolgt von außen an zentrale Atome, welche für die Struktur von BamA essenziell sind und nur schwer über Mutation ausgetauscht werden können (**Abbildung 1-10** rechts), und blockiert somit den Aufbau der Zellmembran^[26].

Seit Isolation und Charakterisierung des Darobactins A (I-18) ist es bereits den Gruppen von Baran^[27] und Sarlah^[28] gelungen das Darobactin A (I-18) mittels Totalsynthese darzustellen. Anderen Forschern gelang es währenddessen vielversprechende Derivate biosynthetisch herzustellen. Die bisher potentesten, Darobactin B (I-19) von der SCHÄBERLE-Gruppe^[29] und Darobactin 9 (I-20)^[30] von der MÜLLER-Gruppe sind in **Abbildung 1-11** gezeigt.

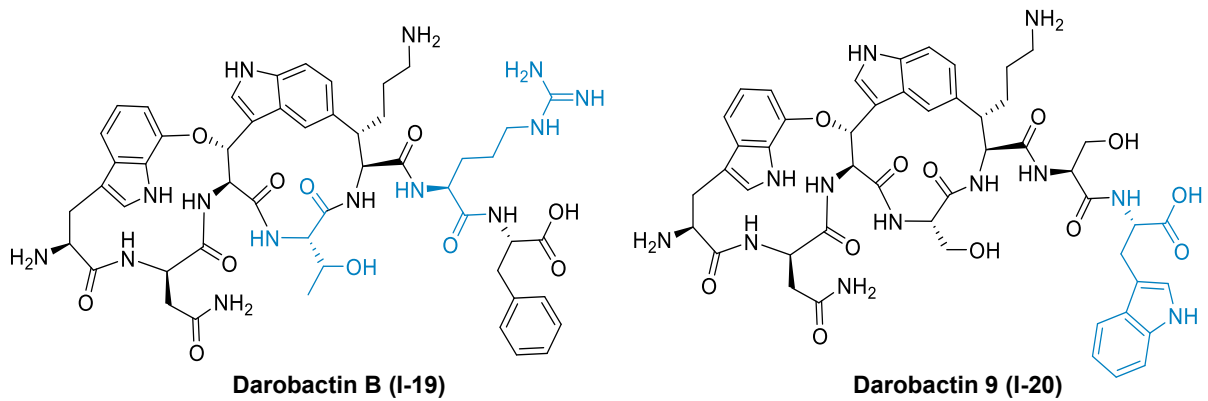


Abbildung 1-11: Struktur der Analoga Darobactin B (I-19)^[29] und Darobactin 9 (I-20)^[30], Abweichungen vom Darobactin A sind in blau dargestellt.

Die strukturellen Modifikationen in Darobactin B (**I-19**) führten zu einer leicht erhöhten Aktivität gegen *Acinetobacter baumannii* und einer veränderten Pharmakokinetik, während die Bindungsstelle an BamA und die Zelltoxizität keine Veränderungen gegenüber dem Naturstoff zeigten. Der Austausch der Aminosäure Phenylalanin gegen Tryptophan in Darobactin 9 (**I-20**) führt zu erhöhter Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Klebsiella pneumoniae*.

I. 1.2 MYXOBAKTERIEN ALS QUELLE ZAHLREICHER SEKUNDÄRMETABOLITE

Als Quelle für Leitstrukturen für die medizinische Forschung dienen insbesondere Mikroorganismen mit einem großen Genom. Wichtige Vertreter sind hier die Actinobakterien und die Myxobakterien^[32]. Die Bakterien der Klasse der *Actinomycetales*, standen lange Zeit im Fokus der Forschung und lieferten wichtige Entdeckungen wie die Cephalosporine und zahlreiche Verbindungen aus der Strukturklasse der Makrolide. Aktuelle Forschungen an den *Actinomycetales* lieferten allerdings kaum noch neue Erkenntnisse^[23]. Dem entgegen wurden zwischen den Jahren 2011 und 2017 allein 42 neue Grundgerüste unterschiedlicher Molekülklassen aus Myxobakterien isoliert und publiziert^[31].

Die gram-negativen Mikroorganismen der Ordnung der Myxobakterien sind schon lange dafür bekannt Lieferant für besonders interessante und biologisch aktive Sekundärmetabolite zu sein. Sie leben vorwiegend in Böden und ausschließlich aerob. Ihre sekundären Metabolite weisen eine Vielzahl biologischer Aktivitäten im Menschen auf. Das Wirkspektrum erstreckt sich von potenziellen Chemotherapeutika über Fungizide bis hin zu antibiotisch wirkenden Substanzen^[33]. Ein prominentes Beispiel ist die Klasse der Epothilone, welche 1987 von HÖFLE und REICHENBACH erstmals identifiziert und charakterisiert wurden^[34]. Es handelt sich bei diesen Verbindungen um 16-gliedrige Makrolaktone mit zytostatischer Wirkung. Ihren Namen verdanken sie ihren drei charakteristischen Strukturmerkmalen, die fast alle Vertreter aufweisen. Diese wären: ein Thiazol-Substituent, das Vorhandensein eines Ketons in der Kernstruktur, sowie ein Epoxid in der Position 12 des Makrolaktons. Wobei letzteres auf die Derivate Epothilon C (**I-23**) und D (**I-24**) nicht zutrifft. Eine Übersicht über die Strukturen der Epothilone^[35] befindet sich in **Abbildung 1-13**. Insbesondere Epothilon B (**I-22**) diente als Leitstruktur für die Entwicklung von Krebsmedikamenten. Es war somit Inspiration für das heute in der USA eingesetzte teilsynthetische Analogon Ixabepilon (**I-27**), welches gegen metastasierenden Brustkrebs eingesetzt wird^[36].

Dabei wirkt es ähnlich wie Taxol (**I-28**), indem es die Mikrotubuli stabilisiert und somit die Mitose und dafür benötigte Ausbildung eines Spindelapparates verhindert^[37]. Ixabepilon (**I-27**) hat allerdings den entscheidenden Vorteil, dass es auch gegen Tumorzellen eingesetzt werden kann,

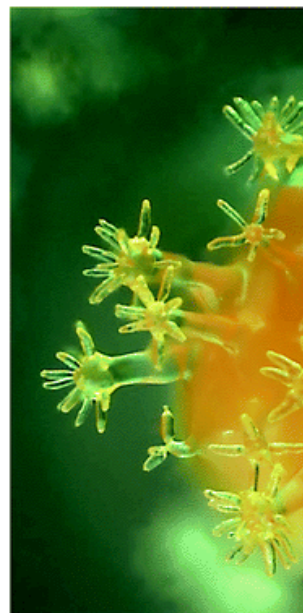


Abbildung 1-12: Fruchtkörper eines Myxobakteriums^[31].

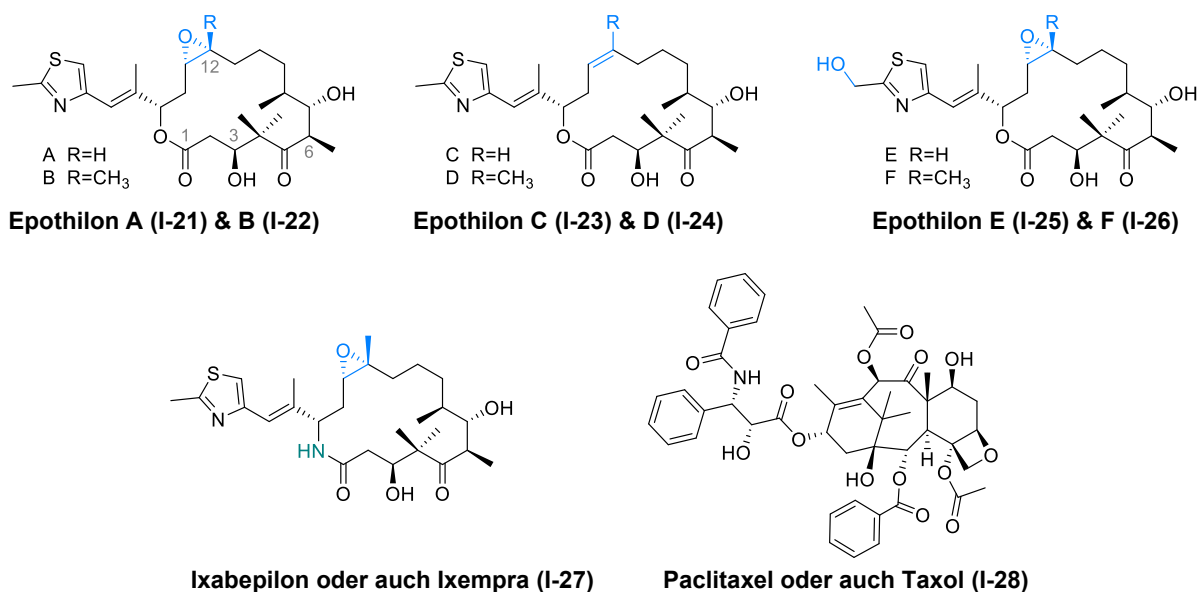


Abbildung 1-13: Strukturüberblick über die Epothilone, Ixabepilone (I-27) und Taxol (I-28).

die sich unempfindlich gegenüber den Taxanen gezeigt haben. Es führt allerdings durch seine Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit im Gegensatz zu den Taxanen zu einer hohen Zahl von Nervenschädigungen (Neuropathien). Aus diesem Grund erhielt es 2008 in Europa (ausgenommen der Schweiz) keine Zulassung. 2015 geriet Epothilone B (I-22) erneut in den Focus der Forschung, weil die Gruppe um F. BRADKE auf eine weitere medizinische Anwendungsmöglichkeit stieß. Was sich bis hierher als Problem für den Einsatz in der Medizin herausgestellt hatte, nämlich die Fähigkeit der Epothilone die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, war nun Ansatzpunkt für die Lösung eines anderen Problems. Sie konnten zeigen, dass nach Rückenmarksverletzungen in Nagetieren die Gabe von Epothilone B (I-22) zu einer verminderten Narbenbildung führte und das Wachstum der Axone angeregt werden konnte. Die führte zur Verminderung der Lähmungserscheinungen^[38].

Auch im antibiotischen Wirkspektrum können Myxobakterien einer großen Strukturvielfalt aufwarten^[33]. Der Grund, warum sich so viele antibiotische Substanzen in diesen Bakterien finden lassen, liegt in der Art wie sie sich ernähren. Die Myxobakterien gehören zu den räuberischen Bakterien, und als solche jagen und töten sie gezielt andere Bakterien mit Hilfe ihrer Sekundärmetabolite. Dabei sind einige in der Lage, sich zu sogenannten Wolfsrudeln zusammen zu schließen und zusammenzuarbeiten^[39].

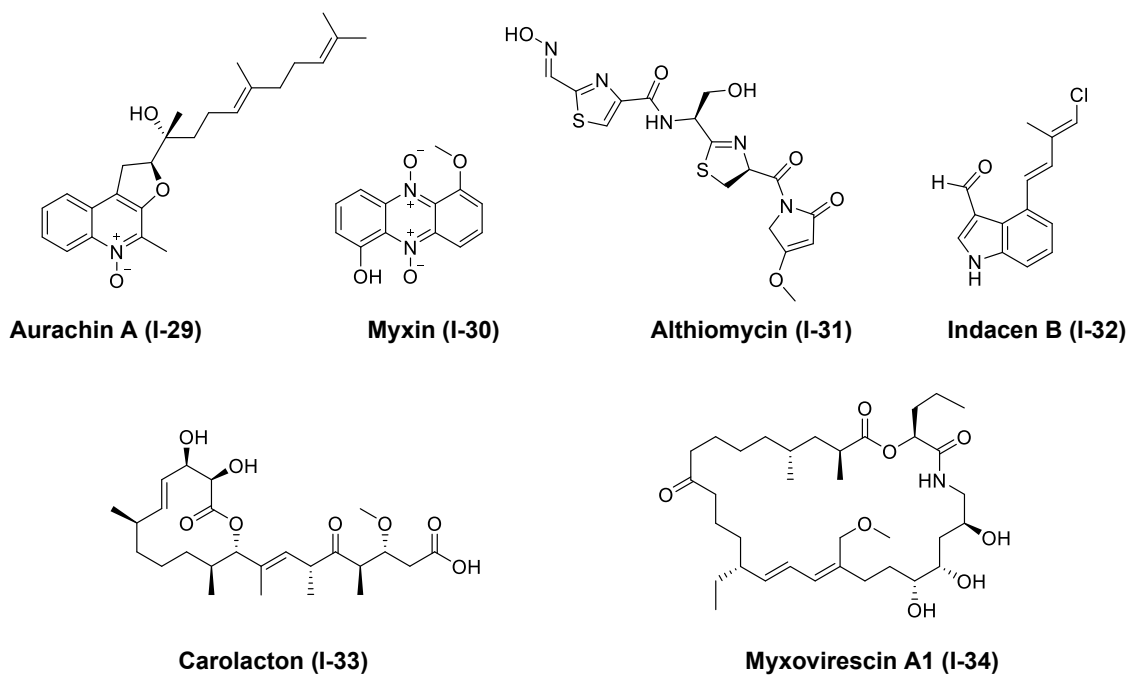


Abbildung 1-14: Übersicht von ausgewählten antimikrobiell wirkenden Sekundärmetaboliten der Myxobakterien.

Die Beobachtung, dass die Myxobakterien in der Lage sind antibiotisch wirkende Substanzen zu synthetisieren, wurde erstmals 1946 gemacht^[40]. Eine der ersten beschriebenen antimikrobiellen Substanzen war das in **Abbildung 1-14** gezeigte Myxin (**I-30**)^[41], ein Derivat des trizyklischen Heteroaromaten Phenazin, welches sich später allerdings als zytotoxisch herausstellte^[42]. Es dauerte bis in die 1980er bis es gelang das erste vielversprechende Antibiotikum aus Myxobakterien zu isolieren^[32].

I. 1.3 TOTALSYNTHESE VON NATURSTOFFEN: IST DAS KUNST ODER KANN DAS WEG?

Die Naturstoffsynthese hat seit der Entdeckung durch WÖHLER 1828^[43], dass Harnstoff aus anorganischem Ammoniumcyanat hergestellt werden kann, bereits fast 200 Jahre Entwicklung hinter sich^[44]. Dabei stand ihre Sinnhaftigkeit nicht erst in jüngster Zeit sondern immer wieder in der Kritik, und das Aussterben dieser Disziplin scheint seit Jahren durch den technologischen Fortschritt vorherbestimmt zu sein^[45].

We have travelled far since 1828 and the interest attached to total synthesis has disappeared.

(Sir Robert ROBINSON 1936)

Betrachtet man allerdings noch immer die Natur als Lehrmeister eines Naturstoffchemikers, so führt ein verändertes Umfeld nur für die Arten zum Aussterben, die sich nicht rechtzeitig an die neuen Umstände anpassen konnten. Die Naturstoffsynthese hat in ihrer langen Geschichte allerdings schon mehrfach bewiesen, dass sie diese Wandlungsfähigkeit besitzt^[44].

Anforderungen an das Forschungsgebiet der Totalsynthese von Naturstoffen:

Eine der klassischen Hauptaufgaben der Totalsynthese ist die Struktur von neuen Naturstoffen zu beweisen. In der Vergangenheit gab es zahlreiche Publikationen, in denen die Totalsynthese Fehler in den Strukturen von Naturstoffen aufdeckte^[46], und obwohl sich die Strukturaufklärung immer weiter verbessert hat, finden sich noch immer aktuelle Beispiele in denen die Totalsynthese fündig wird: *Viridicatumtoxin* (Tetracyclin-artiges Antibiotikum) von NICOLAOU^[47] (2013), *Hyacinthacine C1* von PYNE^[48] (2019), *(-)-Illisimonin A* von RYCHNOVSKY^[49] (2019), *Mytilipin B* von CARREIRA^[50] (2019), *Garcinielliptin Oxide* und *Garcinielliptone E* von YANG^[51] (2020), *Preussochromones E* und *F* von KOERT^[52] (2022), *(-)-Phaeocaulisin A* von PROCTER^[53] (2022).

Eine Übersicht, wie sich die Aufgaben und Anforderungen von Naturstoffchemikern seit 1828 stetig weiterentwickelt haben, ist in **Abbildung 1-15** gezeigt. War die Naturstoffsynthese anfangs noch als eine Art Grundlagenforschung zu sehen, sind mittlerweile viele anwendungsbezogene Fragestellungen wie Methodenentwicklung dazugekommen, die viel mehr darauf abzielen effizientere Synthesestrategien zu entwickeln^[54,55]. Dies erlaubt jenseits von den bereits

diskutierten Tetracyclinen auch Zugang zu Derivaten von anderen Pharmakophoren für eine umfangreichere Untersuchung von Struktur-Wirkbeziehungen^[56].

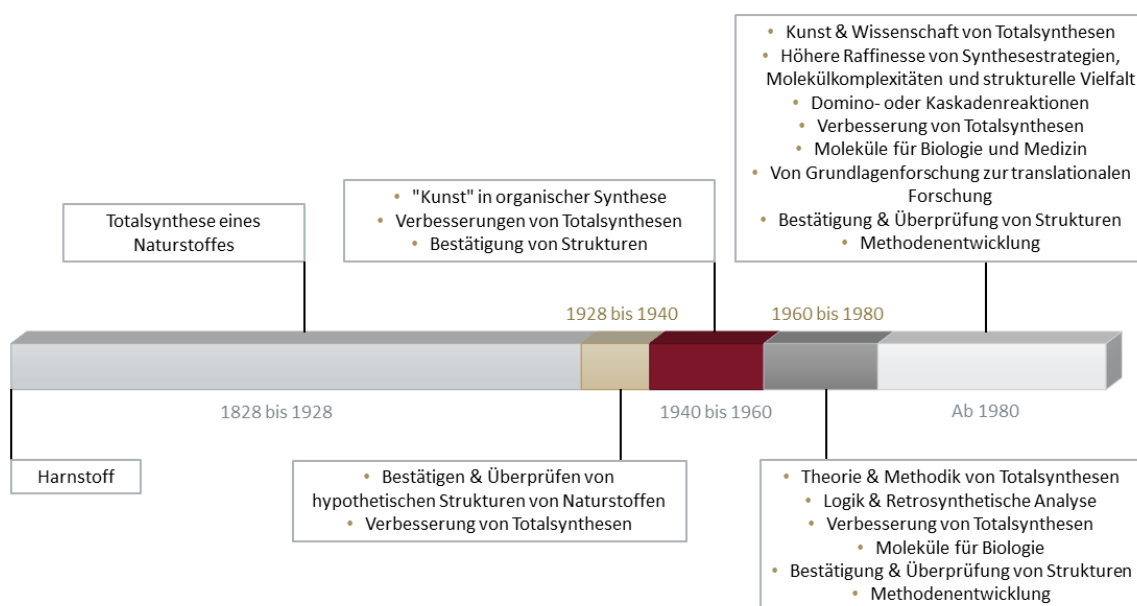


Abbildung 1-15: Veränderung der Aufgabengebiete eines Naturstoffchemikers seit 1828 (basierend auf Review-Artikeln von HOFFMANN^[44] und NICOLAOU^[57]).

Begriffe wie Atom- oder Redox-Ökonomie^[58] sind aus dem Alltag der Naturstoffsynthese nicht mehr wegzudenken. Mittlerweile lässt sich die moderne Naturstoffsynthese zusätzlich auch als Testplattform für die Anwendbarkeit und Limitation neuer Synthesemethoden und Katalysatoren sehen^[59]. Die Quervernetzung mit vielen anderen Forschungsbereichen wie zum Beispiel der Mikrobiologie, der Medizin, der Pharmazie, der Metallorganik oder auch künstlicher Intelligenz erfordert dabei ein hohes Level an Kooperationsbereitschaft und die Fähigkeit, sich häufig außerhalb der Komfortzone zu bewegen zu können.

Didaktik und die Naturstoffsynthese: Lernen, Lehre und Leitstrukturen

Hochschulen sind nicht nur Forschungseinrichtungen, sondern auch Lehrinstitutionen für höhere Bildung. Somit sind sie unter Anderem direkt verantwortlich für die Ausbildung des eigenen akademischen Nachwuchses. Forschung unterscheidet sich von anderen Arbeitsbereichen (abgesehen von der Kunst) in der Notwendigkeit zum kreativen Denken und Problemlösen. Es gibt unterschiedliche Meinungen und Ansätze was Kreativität ist und wie man sie am besten kultiviert. Betrachtet man Kreativität als die Fähigkeit Eigenes zu erschaffen anhand der Taxonomie nach BLOOM (vereinfacht dargestellt in **Abbildung 1-16**), fällt auf, dass zur Ausbildung dieser Fähigkeit vorher fünf Stufen (Erinnern, Verstehen, Anwenden, Analysieren und Evaluieren)

durchlaufen werden müssen, die alle aufeinander aufbauen. In der schulischen Ausbildung wird hauptsächlich Wert auf die erste Stufe gelegt. Jede Stufe erfordert jedoch eine eigne Herangehensweise und die Ausbildung anderer Denkmuster. Zur Erschaffung von Neuem benötigt es immer auch die Fähigkeit Altes in Frage zu stellen, die Bereitschaft Fehler zu machen und zusätzlich wiederkehrende Rückschläge hinzunehmen ohne sich von diesen komplett entmutigen zu lassen (NICOLAOU 2020)^[57].

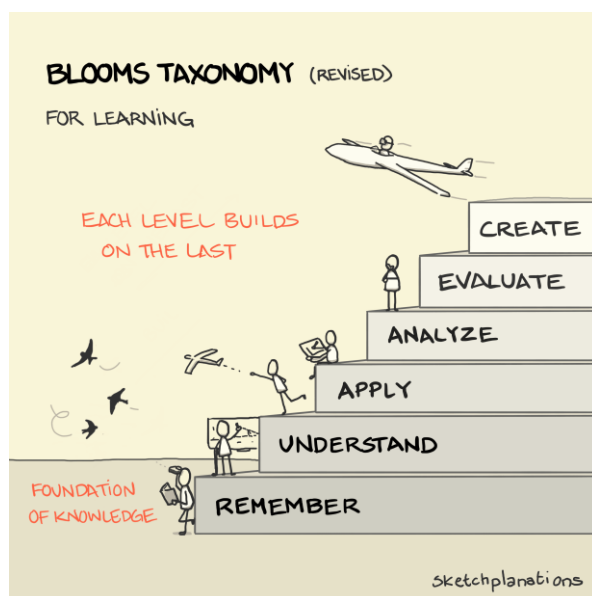


Abbildung 1-16: Vereinfachte Darstellung der korrigierten Taxonomie nach Bloom^[60].

Vergleicht man die **Abbildung 1-15** und **Abbildung 1-16** drängen sich viele Parallelen und damit das Gefühl auf, dass dieses an vielen Stellen als „ausgewachsen“^[44] beschriebene Forschungsgebiet eigentlich gerade erst ab 1960 mit der retrosynthetischen Analyse (*analyse*) angefangen hat, die letzte Stufe der Treppe zu betreten^[59]. So ließe sich der größer werdende Fokus auf die Verbesserung bestehender Synthesen als Form der Evaluation (*evaluate*) sehen und die damit einhergehende Methodenentwicklung als Versuch der Effizienz und Eleganz der Biosynthese vollsynthetisch immer näher zu kommen (*create*).

Damit bietet die Naturstoffsynthese ein gutes Gerüst, um den Studierenden selbst die nötigen Fähigkeiten zum Erklimmen der Treppe mitzugeben, indem man die Entwicklung dieses Gebietes zusammen aufarbeitet. Zusätzlich dazu lassen sich viele organische Reaktionsmechanismen anhand der chemischen Grundlagen logisch nachvollziehen, so dass sie Spielraum zu vielseitiger Betrachtung und Verknüpfung der Materie liefern und das Anwenden der erlernten Muster auf neue Fragestellungen erlauben.

Ein positiver Nebeneffekt der Digitalisierung und dem damit verbundenen Trend zu längeren Publikationen ist, dass mittlerweile mehr Raum zum konstruktiven Aufarbeiten von Sackgassen und Umwegen zur Verfügung steht, welche häufig nicht weniger wertvolles Wissen liefern als die

gelungenen Synthesen^[61]. Die erhöhte Sichtbarkeit von Problemen und Problemlösungsansätzen kann zu Lehrzwecken didaktisch geschickt eingesetzt werden, um die benötigte Resilienz für forschende Tätigkeiten in den Studierenden gezielt zu fördern.

I.1.4 DIE WIRKSTOFFKLASSE DER MAKROLIDANTIBIOTIKA

Erythromycin und der strukturelle Einfluss zyklischer Verbindung auf die biologische Wirksamkeit

Erythromycin (**I-35**) wurde als erstes Makrolid-Antibiotikum 1949 isoliert. Ihren Namen „Makrolid“ verdankt diese Substanzklasse R. B. WOODWARD. Die Bezeichnung wurde ursprünglich verwendet, um metabolische Produkte von *Streptomyces* zu beschreiben, die einen Makro-Lactonring enthalten^[62].

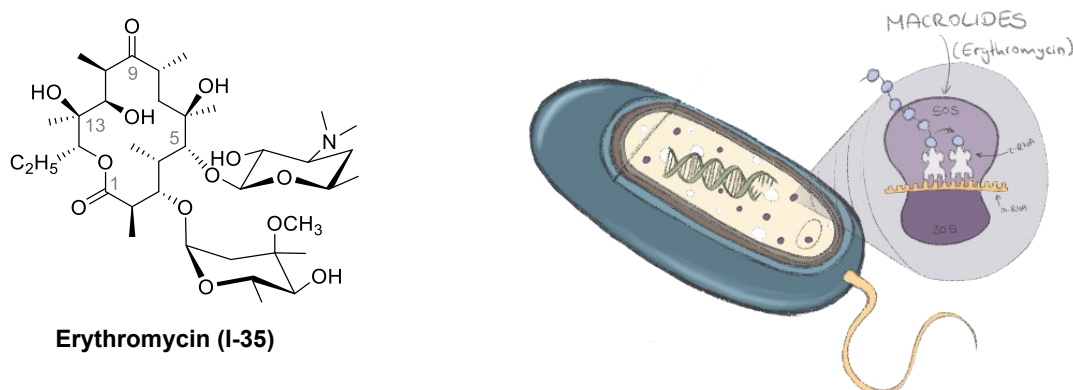


Abbildung 1-17: Erythromycin A (I-35) und schematische Darstellung der Interaktion von Makrolidantibiotika mit vereinfachter Bakterienzelle.

Die meisten bekannten Makrolide hemmen die bakterielle Proteinbiosynthese mittels Bindung an das 50S Ribosom. Sie blockieren so den Ausgang für die entstehenden Proteine. Große Makrolide unterbrechen die Kettenverlängerung der Proteine bereits nach zwei Aminosäuren, kleinere erlauben Kettenlängen von sechs bis acht Aminosäuren^[63,64]. Alle für die Antibiotika-Entwicklung untersuchten Erythromycin-Derivate waren bis vor kurzem nur partialsynthetisch zugänglich. Ein effizienter vollsynthetischer Zugang zu 14-gliedrigen sowie zu den 15-gliedrigen Azaketolid-Derivaten steht durch Arbeiten der MYERS-Gruppe erst seit 2016 zur Verfügung^[65]. Diese Entwicklung ermöglichte das bisher auf hauptsächlich gram-positive Erreger limitierte Wirkspektrum der Erythromycine auf gram-negative Bakterien auszudehnen^[66]. Als Leitfaden zur Entdeckung neuer oral verabreichter Therapeutika gilt die empirische „Rule of five“ von LIPINSKY^[67,68]. Erythromycin (**I-35**) verstößt mit einer Molekülmasse von 733.93 g/mol allerdings deutlich gegen diese Regel, die eine Molekülmasse von weniger als 500 g/mol vorschreibt. Auch andere Makrolide, sowie cyclische Peptide verletzen diese Regel, erhalten sich dabei aber trotzdem eine gute orale Bioverfügbarkeit^[67] und weisen eine bessere metabolische Stabilität auf als acyclische Analoga. Zusätzlich lassen sich gute Affinitäten und Selektivitäten zu den jeweiligen Bindungsstellen beobachten, die mit der weniger flexiblen räumlichen Anordnung der Ringstrukturen und somit besseren Anpassung an die Zielstruktur erklären lassen^[56].

Die Gulmirecine und die Disciformycine

Die strukturverwandten und antibiotisch wirkenden Polyketide Gulmirecin A (**I-36**) und B (**I-37**) sowie Disciformycin A (**I-38**) und B (**I-39**) wurden im Jahr 2014 als Sekundärmetabolite zweier unterschiedlicher Stämme des räuberischen Myxobakteriums *Pyxidicoccus fallax* von den Arbeitsgruppen NETT^[69] und MÜLLER^[70,71] entdeckt. Das natürliche Beutespektrum von *P. fallax* beschränkt sich dabei, anders als bei anderen Vertretern dieser Familie, auf gram-positive Bakterien wie zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, weshalb davon auszugehen ist, dass die biologische Wirksamkeit der Sekundärmetabolite von *P. fallax* ebenfalls auf gram-positive Bakterien begrenzt ist.

Die Gulmirecine, gezeigt in **Abbildung 1-18**, welche im Fokus dieser Arbeit stehen, wurden aus dem Stamm HKI 727 des *Pyxidicoccus fallax* isoliert. Die Bodenprobe mit den darin lebenden Bakterien stammte vom Ufer des Flusses Saale. Das von NETT *et al.* beschriebene Verfahren für die Fermentation von *P. fallax* HKI 727 wurde in einem MD1 Nährmedium im 50 L-Maßstab durchgeführt. Nach unterschiedlichen Aktivitätsscreenings und einer abschließenden Aufreinigung mittels *Reversephase*-HPLC war es ihnen möglich 8.2 mg vom Gulmirecin A (**I-36**) und 2.1 mg vom Gulmirecin B (**I-37**) zu isolieren.

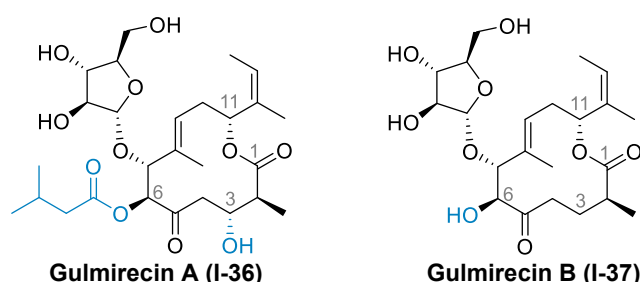


Abbildung 1-18: Die beiden 12-gliedrigen Makrolaktone Gul A (**I-36**) und Gul B (**I-37**) isoliert von NETT *et al.* ^[69].

Als zwölfgliedriges mit Arabinose glykosyliertes Makrolakton weist Gulmirecin zwar kein ungewöhnliches Strukturmotiv für einen Naturstoff auf, allerdings waren nur wenige Vertreter mit diesen Strukturmerkmalen bisher bakteriellen Ursprungs. Die beiden Gulmirecine unterscheiden sich nur in zwei Positionen. Die Kernstrukturen (Aglycone) unterscheiden sich nur an C3 des Makrolides. In Gulmirecin A (**I-36**) befindet sich hier eine Hydroxylfunktion, während Gulmirecin B an C3 keine funktionelle Gruppe trägt. Somit weist Gul A (**I-36**) im Aglycon ein zusätzliches Stereozentrum auf. Der zweite Unterschied zeigt sich in der Substitution der Hydroxylfunktion an C6. Das Gul A (**I-36**) trägt einen Isovaleriansäureester, während Gul B (**I-37**) nicht substituiert ist.

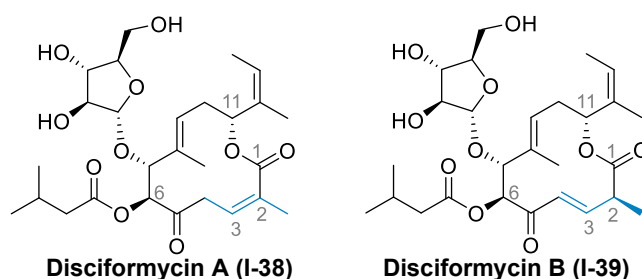


Abbildung 1-19: Strukturen von Disciformycin A (I-38) und B (I-39) nach MÜLLER *et al.* [70,71].

Die in **Abbildung 1-19** gezeigten Disciformycine wurde im gleichen Jahr wie die Gulmirecine von der Gruppe um MÜLLER^[70,71] publiziert. Die Isolation erfolgte aus dem Bakterium *Pyxidicoccus fallax* AndGT8. Dieses Bakterium wurde auf Grund seiner antibiotischen Aktivität gegen gram-positive Erreger für die Untersuchungen ausgewählt. In den bekannten Datenbanken waren zu diesem Bakterium keine Sekundärmetabolite gelistet, die diese Wirkung hätten erklären können. Nach Optimierung der Kulturbedingungen gelang es aus einem 70 L-Fermentationsansatz 25.4 mg von Disciformycin A (**I-38**) und 7.6 mg von Disciformycin B (**I-39**) zu isolieren. Die Disciformycine unterschieden sich von den Gulmirecinen strukturell nur in den Positionen C2 bis C4 des Aglycons, welche in der Abbildung farbig hervorgehoben sind.

Auf Grund der strukturellen Gemeinsamkeiten kann davon ausgegangen werden, dass diese vier Makrolide auch biosynthetisch eng miteinander verwandt sind. Ein Vorschlag, wie diese Strukturen in der Biosynthese miteinander verknüpft sein könnten (gezeigt in **Abbildung 1-20**) wurde von der KIRSCHNING-Gruppe publiziert^[72]. In diesem postulierten Zusammenhang der einzelnen Biosynthesen ist die späte Oxidation an C3 zwischen GulB (**I-37**) und GulA (**I-36**) als eher ungewöhnlich anzusehen. Während der Polyketid-Biosynthese hatte sich an dieser Position zu einem früheren Zeitpunkt bereits eine Carbonylfunktion befunden, die zur Darstellung vom linearen Polyketid **I-40** mittels Dehydratase (DR) und Enoyl-ACP-Reductase (ER) hätte reduziert werden müssen. Warum diese Position im Rahmen der Biosynthese erst reduziert werden sollte, um später erneut oxidiert zu werden ist kontraintuitiv. Weitere Informationen zu den Biosyntheseclustern finden sich in Publikationen der Gruppen MÜLLER und NETT^[70,71].

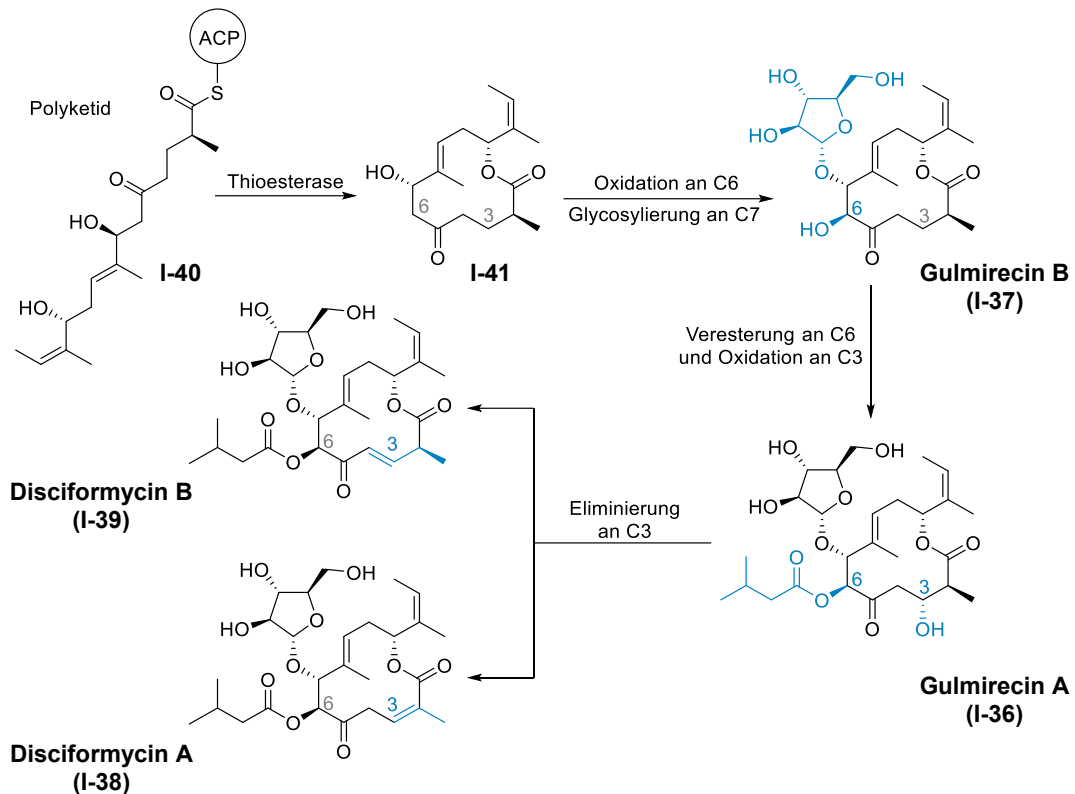


Abbildung 1-20: Biosynthetischer Zusammenhang zwischen den Gulmirecinen und den Disciformycinen vorgeschlagen von KIRSCHNING *et al.* [72].

Erste Studien zur biologischen Aktivität der Gulmirecine und der Disciformycine zeigen vielversprechende Resultate gegen bereits methicillin- oder auch vancomycin-resistente Vertreter von *Staphylococcus aureus*. Die benötigten Wirkstoffkonzentrationen sind mit denen bisher gebräuchlichen Antibiotika gegen sensible Keime vergleichbar. Dabei zeigen sie in den bisher durchgeführten und veröffentlichten Zellkulturtests keine bis kaum Zytotoxizität. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass sie auch Aktivität gegen Bakterien zeigen, die bereits eine Resistenz gegen die gängigen Makrolidantibiotika aufweisen. Die Wirkspektren der einzelnen Derivate unterscheiden sich allerdings signifikant voneinander. So berichtet NETT *et al.*, dass zwar beide Gulmirecine Aktivität gegen *Staphylococcus* Spezies bewiesen haben, allerdings nur das Gulmirecin A (I-36), auch in der Lage ist das Wachstum von Bakterien Gattungen der *Bacillus subtilis* und *Mycobacterium vaccae* zu hemmen^[69]. Im Gegensatz dazu scheinen die Disciformycine A (I-38) und B (I-39) gegen *Bacillus subtilis* aktiv zu sein. In den bisher getesteten Fällen erwies sich Disciformycin B (I-39) als das effektivere der beiden. In einem Patent von 2016 werden zusätzlich die Disciformycine C und D erwähnt, allerdings ohne Tests auf biologische Aktivität^[73].

I.2 BEKANNTE TOTAL- UND TEILSYNTHESEN VON GULMIRECIN UND DISCIFORMYCIN

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit den bereits literaturbekannten Ansätzen der Totalsynthese der Gulmirecine und Disciformycine A und B. Als besonders herausfordernd für die synthetische Planung gelten hierbei die Stereozentren in den jeweiligen Aglycon-Kernstrukturen; drei in Disciformycin A (Dis A) (**I-38**), vier in Disciformycin B (Dis B) (**I-39**) und Gulmirecin B (Gul B) (**I-37**) und fünf Gulmirecin A (Gul A) (**I-36**). Die gezielte Einführung von Isovaleriansäure- und Arabinoserest an den Hydroxylfunktionen an C6 und C7 zusätzlich zum intakten Erhalt der Stereozentren, erfordern eine komplexe Schutzgruppenstrategie. Die Position sowie die Konfiguration der ebenfalls in den Kernstrukturen enthaltenen Olefine, sowie der Ringschluss zum Makrolakton stellen weitere Herausforderungen dar.

In den folgenden Unterkapiteln (I.2.1 bis I.2.6) soll ein kurzer Überblick über die bisher literaturbekannten Ansätze und Problemlösungsstrategien gegeben werden. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde eine Harmonisierung der Darstellung von allen vier Naturstoffen sowie eine Vereinfachung der Reaktionsschemata durch Auslassung synthetischer Details, wie Reaktionszeiten oder Temperaturen, sofern nicht diskussionsrelevant, angestrebt.

I.2.1 TOTALSYNTHESE VON DISCIFORMYCIN A UND B VON FÜRSTNER *ET AL.*

Der Arbeitsgruppe um FÜRSTNER gelang es 2018 eine Totalsynthese zu publizieren, die sowohl Dis A (**I-38**) als auch Dis B (**I-39**) vollsynthetisch zugänglich machte^[74]. In **Abbildung 1-21** ist die verfolgte retrosynthetische Strategie abgebildet. Die Kernstruktur des Aglycons sollte hierbei aus drei Fragmenten (**I-46**, **I-45** und **I-44**) aufgebaut werden, welche bereits die meisten funktionellen Gruppen des späteren Makrolides tragen. Der Ringschluss zum zwölfgliedrigen Grundgerüst **I-43** sollte über eine Alkin-Metathese (RCAM) erfolgen (einige theoretische Aspekte zur RCAM sind in I.3.2 erläutert).

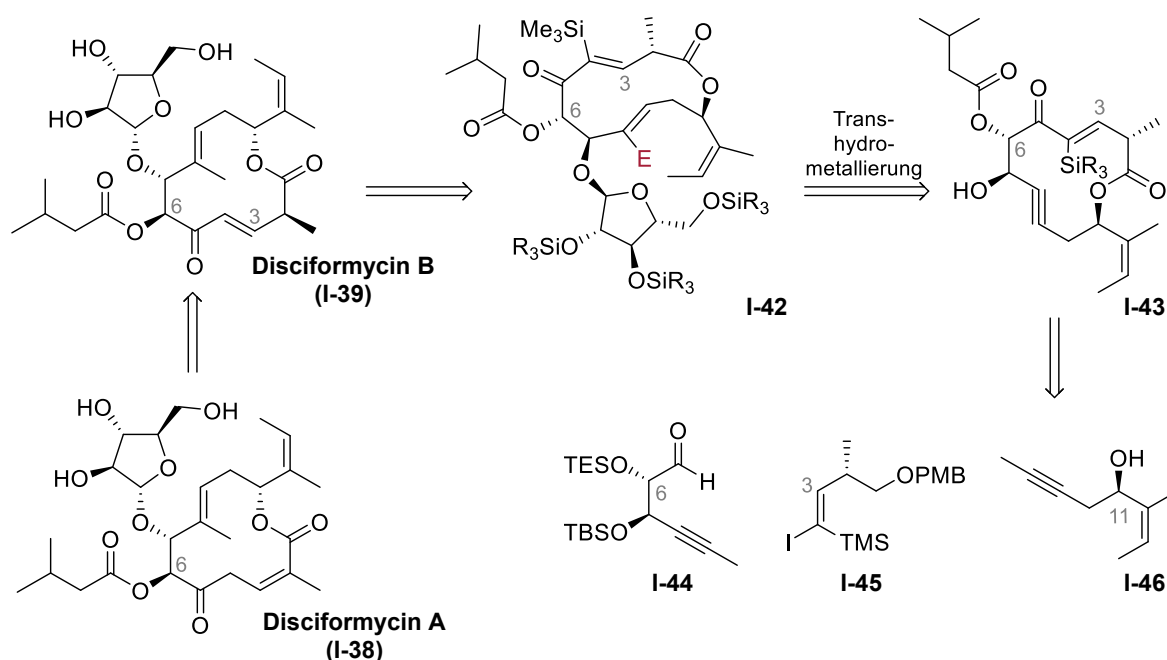


Abbildung 1-21: Retrosynthetischer Ansatz der Arbeitsgruppe FÜRSTNER zur Totalsynthese von Disciformycin A (**I-38**) und B (**I-39**).

Diese Art der Ringschlussmetathese fand in der FÜRSTNER-Arbeitsgruppe in den letzten Jahren schon mehrfach erfolgreich Anwendung zum Aufbau von unterschiedlichen Makrolid-Strukturen^[75]. Das dreifachsubstituierte Alken in der Position C8 der Kernstruktur sollte in diesem Fall durch trans-Hydrometallierung (Hintergrundinformationen zur Reaktion siehe I.3.3) mit anschließender Pd-katalysierter Kreuzkupplung zugänglich werden. Die späte Funktionalisierung des Alkins **I-43** kann Zugang zu interessanten Derivaten für die Untersuchung von Struktur-Wirkbeziehungen bieten. Die Synthesen von zwei der drei Schlüsselfragmente ist in **Abbildung 1-22** gezeigt. Dabei wurde mit dem Isopropyliden-geschützten Glycerinaldehyd (**I-47**) und dem (*R*)-Enantiomer des 3-Hydroxy-buttersäure-methylesters (**I-49**) von optisch aktiven Startmaterialien ausgegangen. Beide Verbindungen sind zwar kommerziell erhältlich, stellen jedoch teure Ausgangsverbindungen für lange lineare Synthesen dar. Ausgehend von **I-47** gelang es der Gruppe das C5–C8-Fragment **I-44** in einer fünfstufigen Synthese herzustellen. Eine der

Haupt Herausforderungen hierbei, der Aufbau des Stereozentrums an C6 von **I-48**, wurde über eine enantioselektive CARREIRA-Addition des Zink-Organyls des Propins mithilfe eines chiralen Liganden gelöst. Die so entstandene Alkoholfunktion wurde mit Hilfe von TBS geschützt (**I-48**), ehe anschließend die cyclische Acetonid-Schutzgruppe durch Silyl-Schutzgruppen abgelöst wurde. Für die anschließende Oxidation zum Aldehyd **I-44** wurde sich die Tatsache zu Nutze gemacht, dass primäre TES-geschützte Alkohole unter SWERN-Bedingungen direkt oxidierbar sind, ohne dass eine vorhergehende Abspaltung der Schutzgruppe nötig wird.

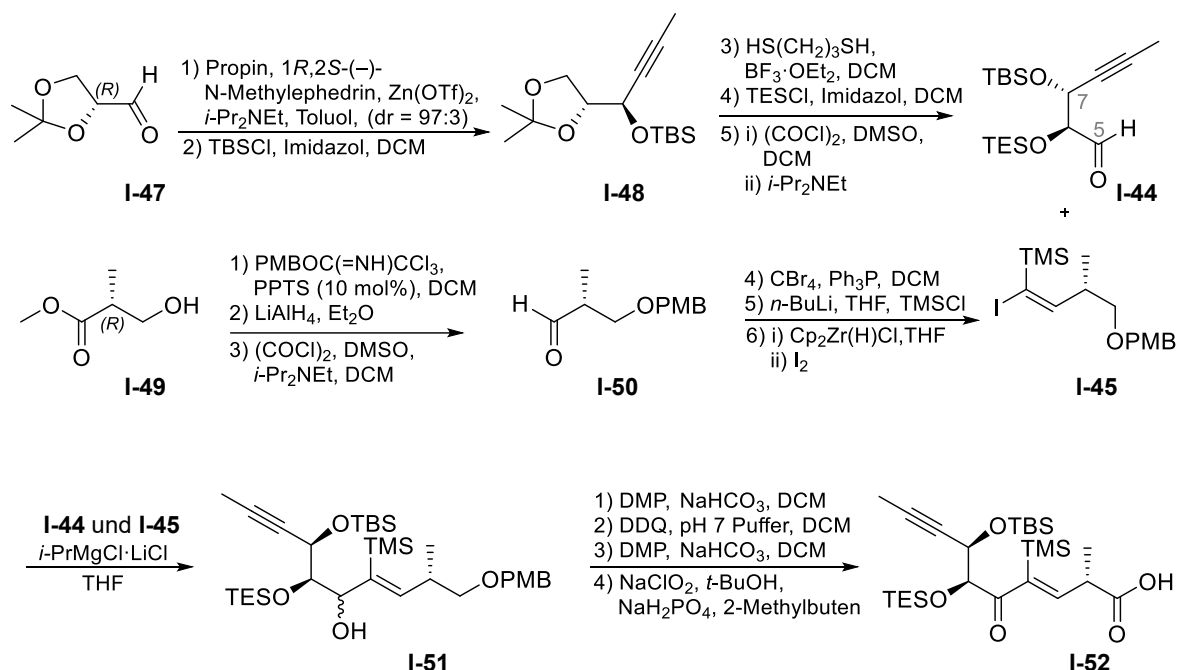


Abbildung 1-22: Darstellung des C1-C8 Fragments **I-52** der Disciformycin-Kernstruktur nach FÜRSTNER *et al.* [74].

Die Darstellung von **I-45** wurde in einer sechstufigen Synthesesequenz erreicht, wobei neben einer PMB-Schätzung, Reduktion, Oxidation, auch eine COREY-FUCHS- und eine SCHWARTZ-Reaktion Anwendung fanden, um das für die Kupplung der beiden Fragmente (**I-44** und **I-45**) benötigte Iodalken **I-45** zu erhalten. Interessant an dieser Stelle ist die Verwendung von TMS als Substituent am Alken, obwohl hier für den späteren Naturstoff keine Funktionalisierung notwendig gewesen wäre. Begründet wurde dies von FÜRSTNER *et al.* die Doppelbindung so vor der Isomerisierung von C3 zu dem thermodynamisch stabileren Alken an C2 schützen zu wollen. Erste Versuche die Fragmente **I-44** und **I-45** zu kuppeln schlugen fehl. Der Li-Halogen-Austausch der an dieser Stelle angestrebt war, führte selbst bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer E/Z-Isomerisierung der Doppelbindung. Dieses Problem konnte durch die Verwendung von $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ als Metallierungsreagenz gelöst werden. Die Autoren beschreiben außerdem, dass auch alle Folgereaktionen der Sequenz durch die Gefahr des Migrierens der Doppelbindung an C3 (selbst auf Kieselgel oder neutralem Forisil)

erheblich erschwert wurden und nur auf Grund der TMS-Funktion erfolgreich durchgeführt werden konnten.

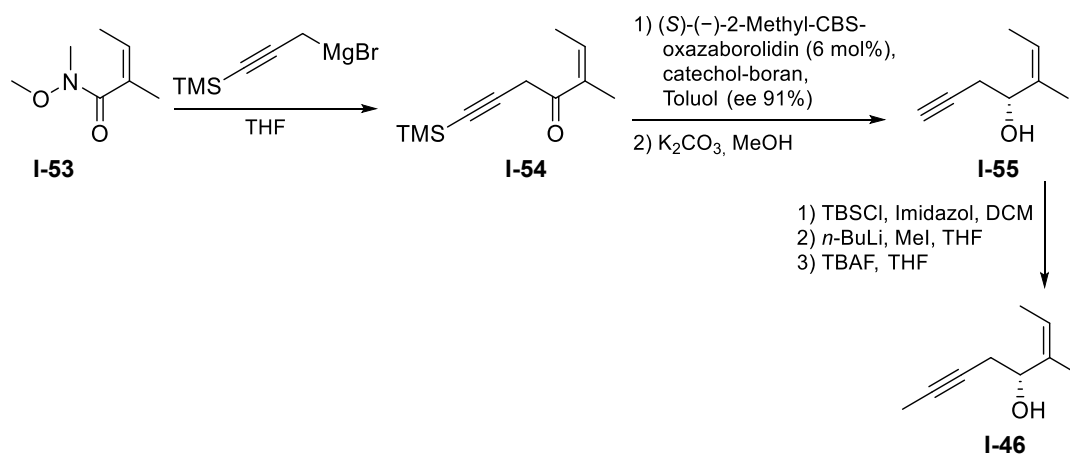


Abbildung 1-23: Darstellung des C9-14 Fragmentes **I-46** nach FÜRSTNER *et al.*^[74].

Die Darstellung des letzten der drei Schlüsselfragmente **I-46** erfolgte ausgehend von dem WEINREB-Amid **I-53** in einer sechsstufigen Synthese. Zur stereoselektiven Einführung der Hydroxylfunktion wurde sich einer COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reduktion bedient, welche den gewünschten Alkohol mit einem ee-Wert von 91% lieferte. Zur Einführung des Methylsubstituenten am endständigen Alkin mittels *n*-BuLi und MeI, um das vollständige Fragment **I-46** aufzubauen, wurde somit die vorübergehende Schützung der Hydroxyl-Funktion notwendig. Die folgenden Versuche, den Naturstoff darzustellen, wurden gegenüber der originalen Literatur stark gekürzt und in **Abbildung 1-24** auf die erfolgreichen Teile der Synthese zusammenkondensiert. Die Veresterung von **I-46** und **I-56** erwies sich auf Grund der bereits erwähnten Eigenschaften des Fragmentes als eine Herausforderung, die letztendlich durch Zuhilfenahme von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDCI), einem wasserlöslichen Carbodiimidderivat, gelöst werden konnte. Betracht man die in **Abbildung 1-24** dargestellte Reaktionssequenz genauer, so ist auffällig, dass der Isovalerylrest vergleichsweise früh an C6 eingeführt wird. Es wurde ursprünglich auch versucht, diese funktionelle Gruppe zu einem späteren Zeitpunkt einzuführen, allerdings führte die Abwesenheit dazu, dass dann bei der späteren *trans*-Hydrometallierung des Alkins eine Retroaldol-Reaktion auftrat.

Die Alkin-Ringschluss-Metathese (RCAM) lief nach Anpassung des Ligandensystems mit einer Ausbeute zwischen 81 und 90% im halb-Gramm-Maßstab, auch wenn mit 35 mol% von **I-57** ein verhältnismäßig hoher Katalysatoreinsatz notwendig war. Die *trans*-Hydrometallierung des Alkins machte es erforderlich, die TMS-Gruppe zur Sicherung des Alkens vorzeitig zu entfernen, da ansonsten eine Wanderung des Isovaleryl-Restes nach der Entschützung der Hydroxylfunktion an C7 nicht verhindert werden konnte. Da die dirigierende Eigenschaft der propargylichen

Hydroxylfunktion allerdings für die regioselektive trans-Hydrometallierung unerlässlich ist, führte trotz des Risikos der Isomerisierung des Alkens kein Schritt an der Modifikation der Syntheseroute vorbei.

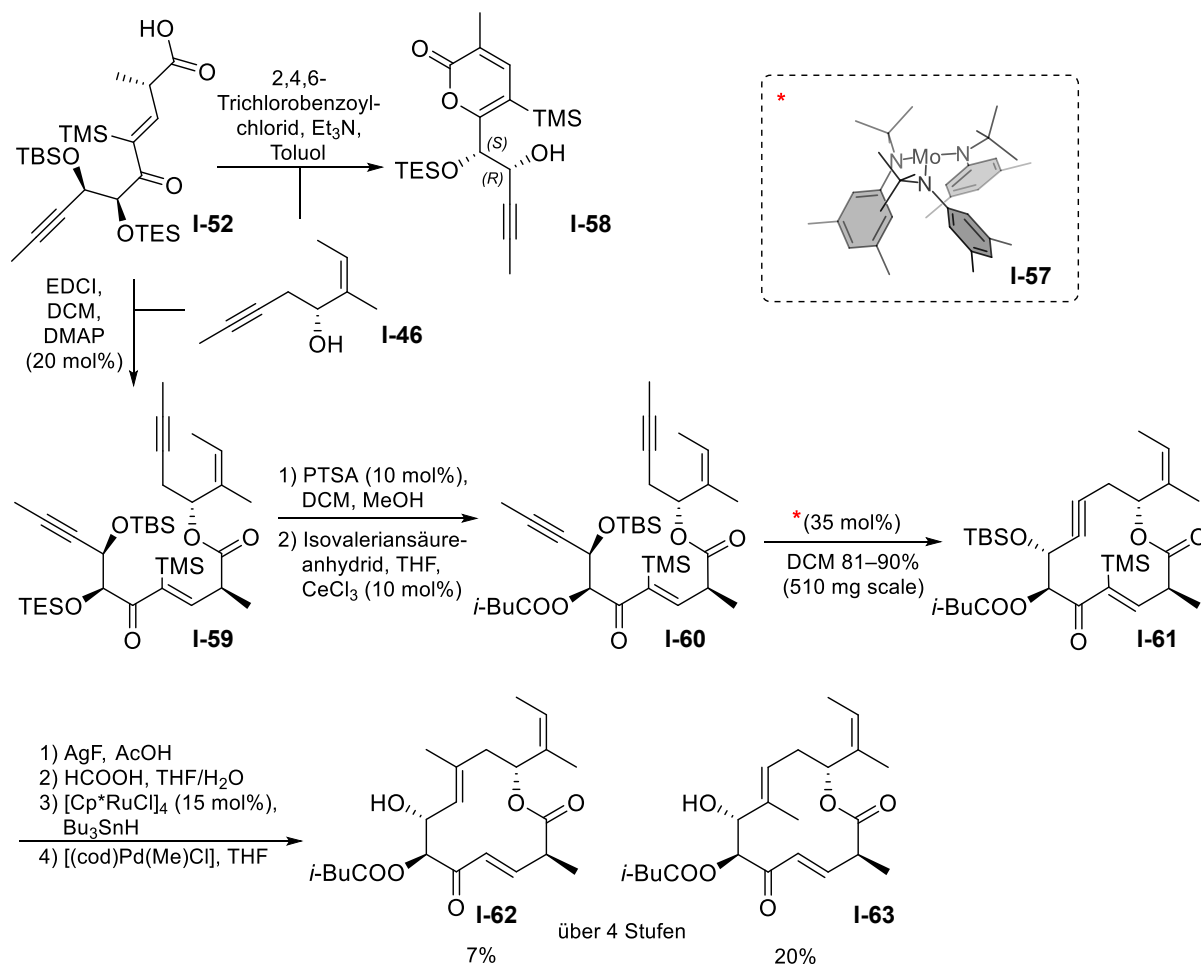


Abbildung 1-24: Veresterung der beiden Hauptfragmente (I-52 und I-46) und anschließender Aufbau der Kernstruktur von Dis B (I-63).

Die Ruthenium-katalysierte Hydrostannylierung zeigte in diesem Fall allerdings eine geringe Selektivität mit einem Regio-Isomerenverhältnis von ungefähr 3:1. Die Autoren vermuten den Grund hierfür bei einem konkurrierenden Nachbargruppeneffekt durch den Isovaleriansäureester an C6.

Zusätzlich erwies sich die stannylierte Verbindung als sehr sensibel, so dass hier auf eine Aufreinigung des Produktgemisches verzichtet werden musste. Auch die Wahl der Reaktionsbedingungen zur Einführung der Methylgruppe zeigte sich als schwierig, da sich dieses Zwischenprodukt ebenfalls als anfällig gegenüber einer Retroaldol-Reaktion zeigte. Die milden Reaktionsbedingungen der STILLE-Kupplung erlaubten abschließend die gewünschte Transformation zur vollständigen Kernstruktur des Aglycons des Disciformycins **I-63**. Allerdings

war hierfür der stöchiometrischer Einsatz von $[(\text{cod})\text{Pd}(\text{Cl})\text{Me}]$ als Methylgruppendonor notwendig.

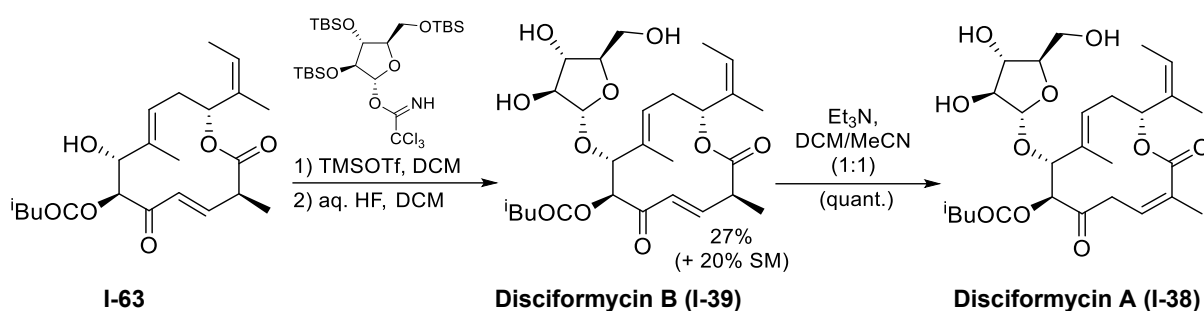


Abbildung 1-25: Abschließende Schritte der Synthese der Naturstoffe Dis A (**I-38**) und Dis B (**I-39**).

Durch die Glykosylierung und die anschließende vollständige Entfernung aller Schutzgruppen gelang es der Fürstner-Gruppe den Naturstoff Disciformycin B (**I-39**) zu erhalten. Die Isomerisierung zum Disciformycin A (**I-38**) gelang mit Hilfe von Triethylamin quantitativ.

I.2.2 SYNTHESE DER KERNSTRUKTUR DES MIT GULMIRECIN STRUKTURVERWANDTEN MAKROLIDES DISCIFORMYCIN A VON KIRSCHNING *ET AL.*

In **Abbildung 1-26** ist eine Übersicht des retrosynthetischen Ansatzes für die Synthese von Disciformycin A (**I-38**) nach KIRSCHNING *et al.* gezeigt. Die Reste an den Positionen C6 und C7 sollten gegen Ende der Synthesesequenz mittels Glykosylierung und Acylierung eingeführt werden. Auch das Olefin an C12 sollte erst möglichst spät aufgebaut werden. Aufgrund der möglichen Isomerisierung der Z-konfigurierten Doppelbindung zwischen C2 und C3 während des Aufbaus des Kohlenstoffgerüsts, sollte zunächst der E-konfigurierte Makrozyklus (**I-64**) aufgebaut werden mit späterer Isomerisierung.

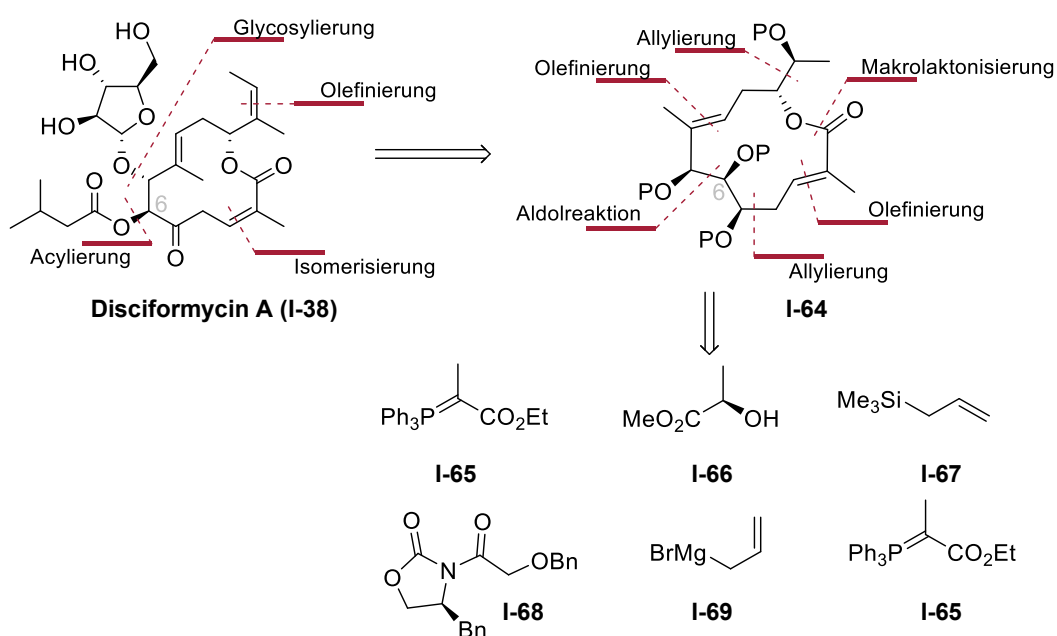


Abbildung 1-26: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von Dis A (**I-38**) von Kirschning *et al.*^[72].

Das Rückgrat des Makrolaktons sollte hauptsächlich mit Hilfe von Allylierungs- und ALDOL-Reaktionen aus sechs Fragmenten, wie in der **Abbildung 1-26** gezeigt, aufgebaut werden.

Ausgehend vom Methyl-(*R*)-lactat (**I-66**), wurde mittels PMB-Schätzung und Reduktion des Esters zum Aldehyd mit anschließender HOSOMI-SAKURAI-Reaktion mit **I-67** das erste benötigte Stereozentrum aufgebaut (siehe **Abbildung 1-27**). Mittels der TBS-Schätzung der Hydroxylfunktion mit anschließender Ozonolyse der Doppelbindung aus der Allylierungsreaktion wurde der für die darauffolgende WITTIG-Reaktion benötigte Aldehyd erhalten.

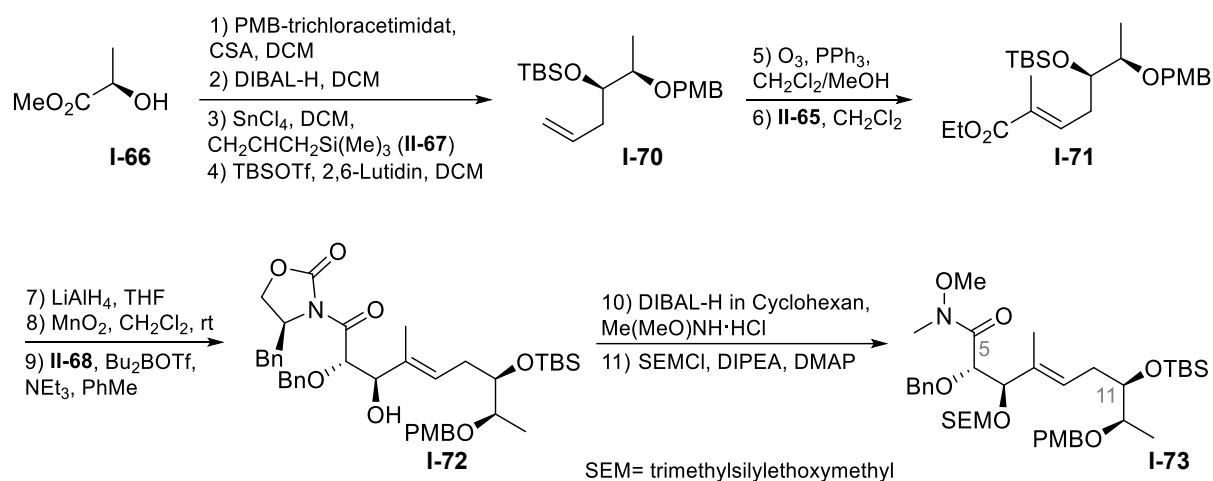


Abbildung 1-27: Reaktionsschema des Aufbaus vom Kohlenstoffrückgrad C4-C13 **I-73** nach KIRSCHNING *et al.*^[72].

Der über die WITTIG-Reaktion mit **I-65** eingeführte Ethylester wird mittels Reduktion zum Alkohol und anschließender Oxidation in den für die anschließende Aldol-Reaktion benötigten Aldehyd umgewandelt. Als weiteres Edukt für die EVANS-ALDOL-Reaktion wurde ein, bereits mit einem benzyl-geschützten Glycolsäurederivat funktionalisiertes, EVANS-Reagenz **I-68** verwendet. Nach Abspaltung des Auxiliars und Überführung in das dazugehörige WEINREB-Amid mit anschließender Schützung der freien Hydroxylfunktion wurde das Fragment **I-73** von KIRSCHNING *et al.* in guter Regio- und Stereoselektivität erhalten.

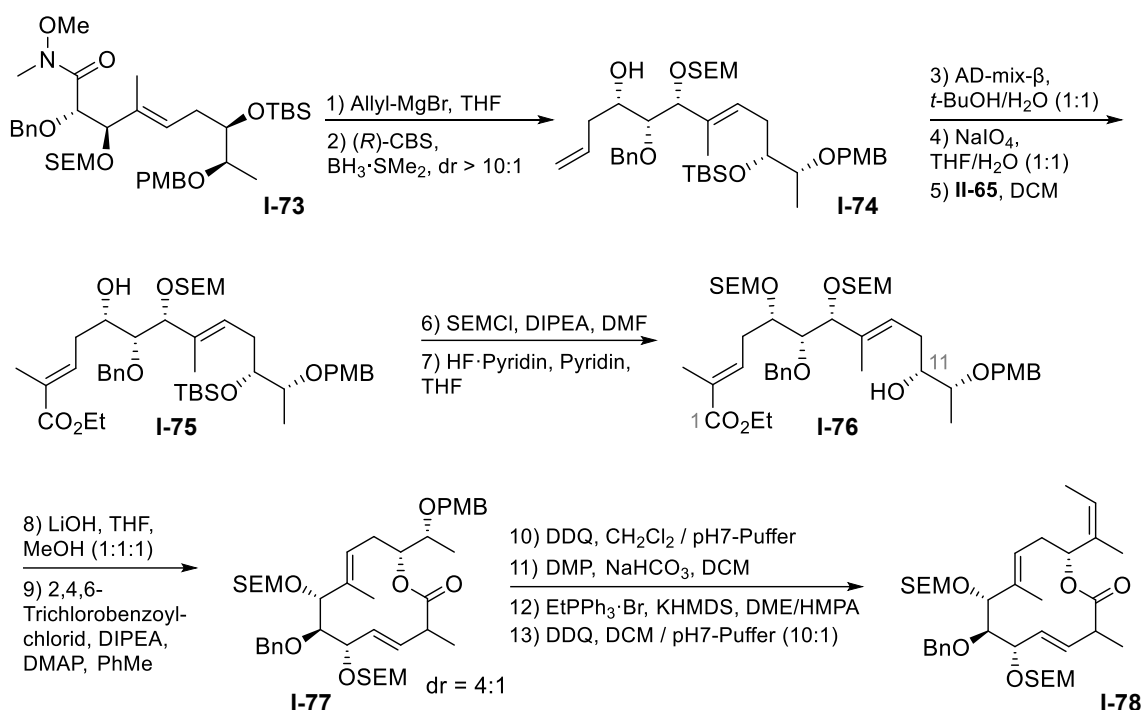


Abbildung 1-28: Aufbau des Aglycon-Gerüsts **I-78** der Disciformycine nach KIRSCHNING *et al.*[72].

Das WEINREB-Amid **I-73** wurde erneut allyliert und mittels einer enantio-selektiven CBS (COREY-BAKSHI-SHIBATA)-Reduktion zum Allylalkohol **I-74** umgesetzt. Dabei fand die Gruppe um Kirschning heraus, dass diese Reaktion so stark substratkontrolliert ablief, dass es keinen Unterschied machte, welches Enantiomer des Katalysators eingesetzt wurde. Andere getestete Reduktionsreaktionen führten allerdings nicht zu vergleichbar selektiven Ergebnissen.

Für die folgende Reaktionssequenz aus Dihydroxylierung, Periodatspaltung und erneuter WITTIG-Reaktion zum Ethylester **I-75**, musste auf den AD-Mix-β (Zusammensetzung auf Seite 169) zurückgegriffen werden, da sich die Reaktion mit OsO₄ als nicht ausreichend chemoselektiv der endständigen Doppelbindung gegenüber herausstellte. Nach Anpassung der Schutzgruppen wurde eine Makrozyklisierung nach YAMAGUCHI durchgeführt, die allerdings zu einer Isomerisierung der Doppelbindung an C2 zum Zyklus **I-77** führte (siehe **Abbildung 1-28** unten). Der theoretischen Berechnungen nach weist diese Struktur einen wesentlich niedrigeren energetischen Grundzustand auf als das C2-Regioisomer (gilt für *Z*- und *E*-Konfiguration).

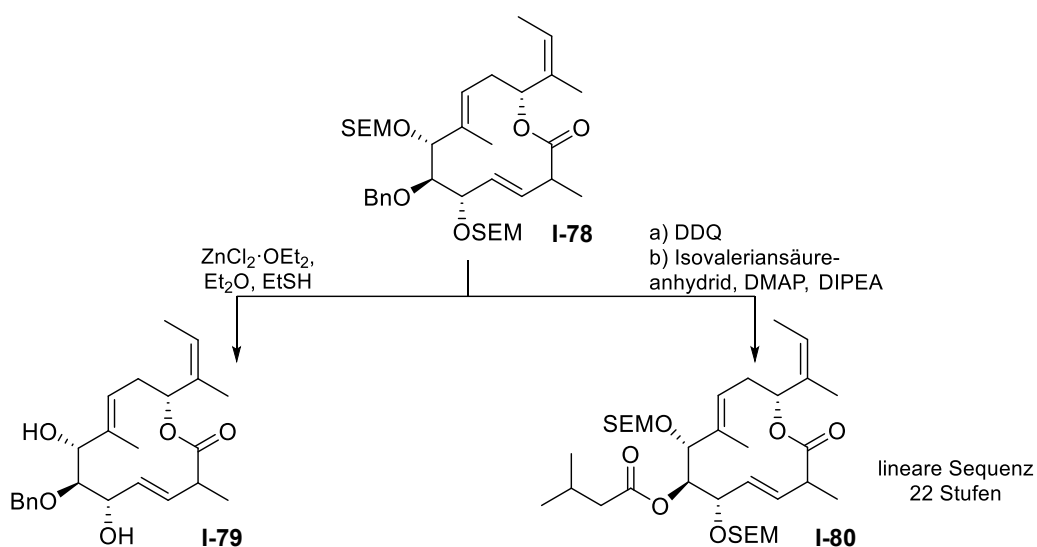


Abbildung 1-29: Endstufen der Studien zur Totalsynthese von Disciformycin A nach KIRSCHNING *et al.*^[72].

Die Einführung des *Z*-konfigurierten Alkens an der Seitenkette zu **I-78** verlief nach Anpassungen ohne weitere Komplikationen (gezeigt in **Abbildung 1-28**), allerdings scheiterte die Fertigstellung des Naturstoffes an der Schutzgruppenstrategie. Es war nur möglich, entweder die Benzyl-Schutzgruppe abzuspalten und den Isovaleriansäurerest einzuführen (siehe **I-80**) oder die SEM-Schutzgruppen zu entfernen (siehe **I-79**). Andere Versuche zogen eine Zersetzung des Moleküls nach sich.

I.2.3 SYNTHESE DES C1–C12 FRAGMENTES VON GULMIRECIN B VON R. RENGARASU UND M.E. MAIER

Die bereits publizierte Arbeit von R. Rengarasu aus unserer Arbeitsgruppe hatte die Totalsynthese von Gulmirecin B (**I-37**) zum Ziel. In der untenstehenden **Abbildung 1-30** sind die retrosynthetischen Überlegungen im Rahmen dieses Projektes abgebildet. Die Kernstruktur des vollständig funktionalisierten Aglycons **I-81** sollte nach Lactonisierung mittels Oxidation an C5 und Reduktion an C7 ausgehend von der acyclischen Vorläuferverbindung **I-82** erhalten werden. Das vollständige Kohlenstoffgerüst der Kernstruktur **I-82** sollte ausgehend von den zwei Schlüsselfragmenten (**I-83** und **I-84**) erhalten werden.

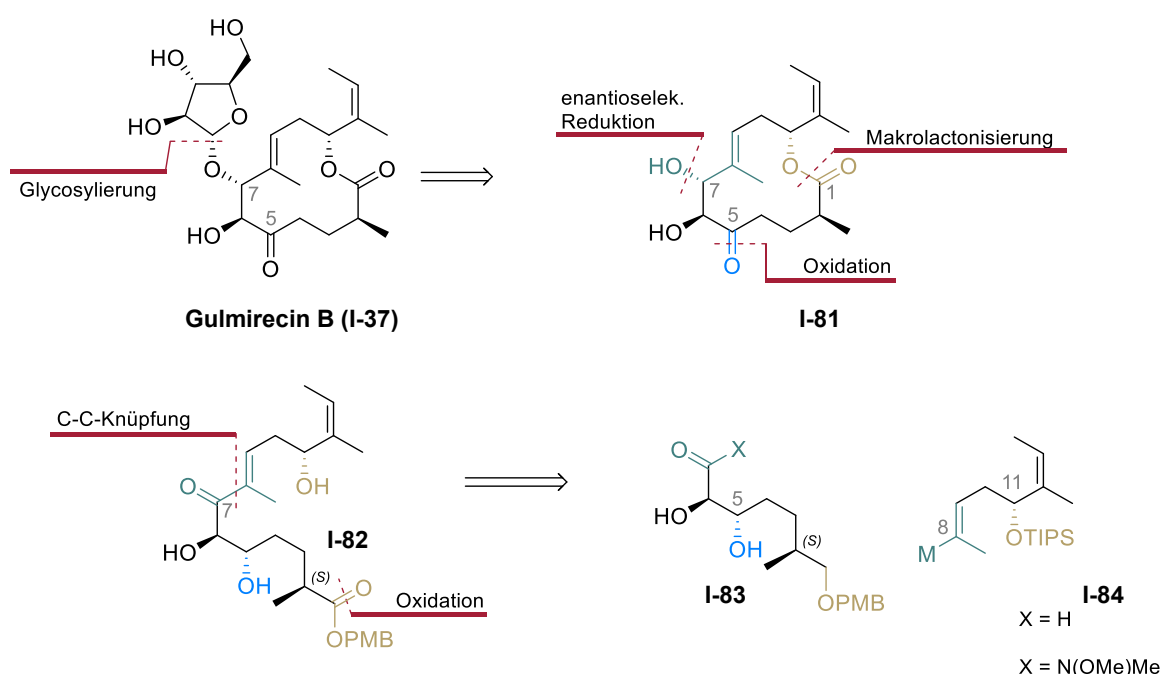


Abbildung 1-30: Retrosynthetische Überlegungen zum Aufbau von Gul B (**I-37**) nach MAIER *et al.*[76].

Für den Aufbau des C8–C14 Fragmentes **I-84** wurde von der natürlich vorkommenden L-Äpfelsäure (**I-85**), wie in **Abbildung 1-31** gezeigt, ausgegangen. Diese weist zwar nicht die ursprüngliche Konfiguration des Naturstoffes an C11 auf, stellt aber ein wesentlich günstigeres Ausgangsmaterial dar, und dieses Stereozentrum kann im weiteren Verlauf der Synthese unter Umständen mittels MITSUNOBU-Bedingungen trotzdem zum Naturstoff zyklisiert werden. Der Aufbau des C8–C12 Fragmentes umfasst dabei eine lineare Sequenz von 15 Stufen, welche sich hauptsächlich gut etablierter Transformationen bedient. Der erste Abschnitt der Sequenz zum Aufbau des C8–C12 Fragmentes umfasst 9 Stufen. Die Dicarbonsäure **I-85** wurde mit Hilfe von Borandimethylsulfid-Komplex zum Triol reduziert und mit Cyclohexanon selektiv zum

entsprechenden 5-Ringacetal als Schutzgruppe umgesetzt. Zum Aufbau der für die SCHWARTZ-Reaktion benötigten Propinylfunktionalität in Verbindung **I-88** wurde sich anschließend einer SWERN- sowie einer COREY-FUCHS Reaktion mit abschließender Methylierung bedient.

Die selektive Umsetzung zum entsprechenden Bromalken stellte jedoch eine Herausforderung bezüglich der Selektivität der Hydrozirkonierung bzw. der anschließenden Bromierung mittels NBS dar. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen erlaubte eine Verschiebung der Regioisomerenverhältnisse zu Gunsten des gewünschten Produktes von 4:1. Nach saurer Spaltung der Acetal-Schutzgruppe und anschließender selektiven Schützung des primären Alkohols wurde damit das C8-C12-Fragment **I-89**, welches im Folgenden noch mal aufgegriffen werden wird, erfolgreich dargestellt.

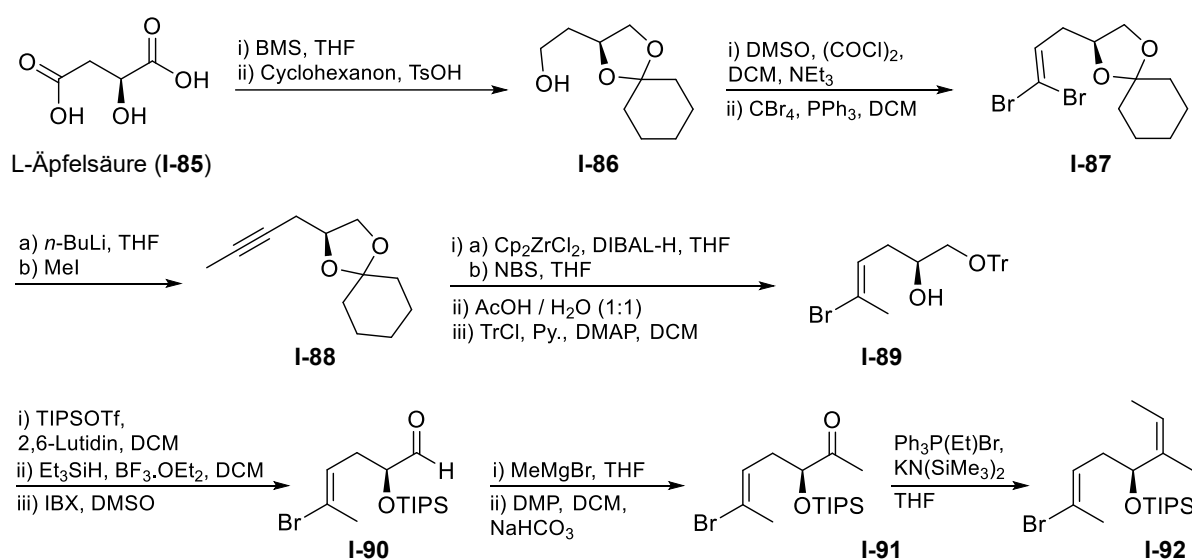


Abbildung 1-31: Aufbau des C8-C14 I-92 bzw. C8-C12-Fragmentes I-89 der Kernstruktur.

Ausgehend vom Bromalkenol **I-89** gelang die abschließende Darstellung des C8-C14-Fragments **I-92** mittels sechs weiterer Stufen. Die primäre Trityl-Schutzgruppe und deren orthogonale Abspaltung erlaubte hierbei eine erfolgreiche Differenzierung der beiden Hydroxylfunktionen in der Reaktionssequenz, welche letztlich entscheidend für den erfolgreichen Aufbau dieses Kernfragmentes war. Der zweite Hauptbaustein wurde ausgehend von der 5-Hexensäure (**I-93**) in einer 9-stufigen Synthese dargestellt. Neben Schutzgruppenchemie sowie klassischen Oxidations- bzw. Reduktionstransformationen fanden hier als Schlüsselschritte vor allem eine EVANS-Alkylierung, eine GRUBBS-II-Metathese und eine SHARPLESS-Dihydroxylierung, wie in **Abbildung 1-32** gezeigt, Anwendung.

Die entscheidende Kupplung der beiden Schlüsselfragmente erwies sich, wie in **Abbildung 1-32** dargestellt, abschließend leider als problematisch. Es war im Rahmen der vorgestellten Arbeit

nicht möglich, Reaktionsbedingungen zu finden, welche eine Kupplung des C8–C14-Fragmentes **I-92** mit dem C1–C7-Fragment **I-99** erlaubten.

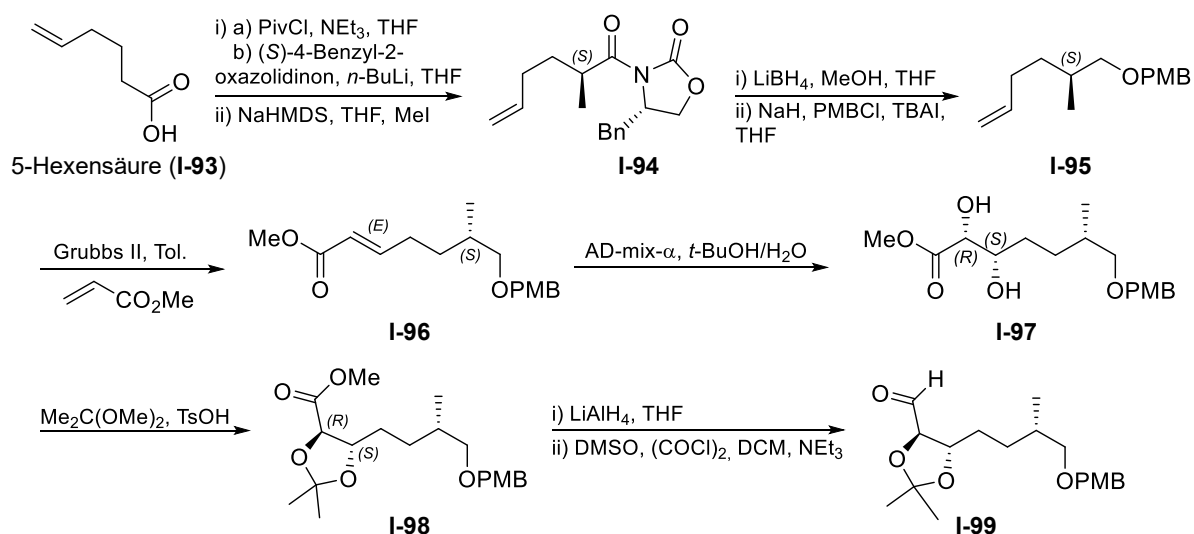


Abbildung 1-32: Aufbau des C1–C7-Fragmentes **I-83** der Grundstruktur.

Sowohl mit *t*-BuLi als auch mit *s*-BuLi führte der Halogen-Metallaustausch an **I-92** lediglich zu der debromierten Spezies nach den Kopplungsversuchen. Auch der Versuch das WEINREB-Amid-Derivat von **I-99** als Kopplungspartner zu verwenden, änderte an Ergebnissen nichts. Eine erfolgreiche Kopplung konnte nur innerhalb einer Modellstudie zwischen dem C8–C12-Fragment **I-89** und dem C1–C7-Fragment **I-99** erreicht werden. Die anschließende Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan lieferte somit das C1–C12 Gerüst **I-101** des Gul B (**I-37**). Versuche **I-89** mit dem WEINREB-Derivat von **I-99** zu koppeln blieben allerdings auch in diesem Fall erfolglos.

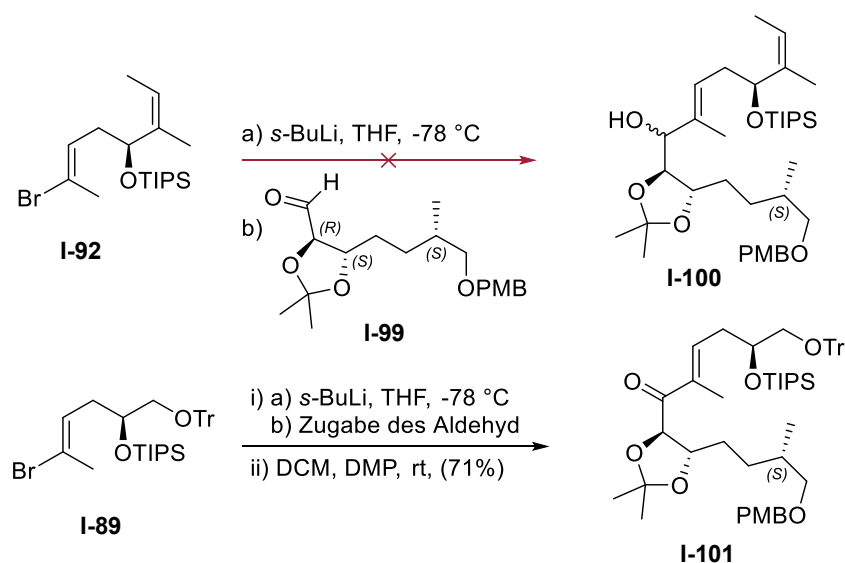


Abbildung 1-33: Abschließende Versuche zum Aufbau des Aglycons von Gul B (**I-37**).

I.2.4 SYNTHESESTRATEGIE FÜR DAS MAKROLAKTON GULMIRECIN A VON ICHIKAWA *ET AL.*

Der retrosynthetische Plan von ICHIKAWA *et al.* sieht vor die Abrabinose-Einheit an C7 der Kernstruktur mit Hilfe eines Trichloracetimidats einzuführen. Das Makrolacton **I-102** als Kernstruktur soll dabei mittels einer Nickel (0)-dirigierten reduktiven Kupplung geschlossen werden. Die entsprechende Reaktion wurde von MONTGOMERY *et al.*^[77] publiziert und benötigt einen Aldehyden sowie das methylierte Alkin als Substrat. Die katalytisch aktive Spezies wird dabei aus der Nickel (0)-Vorstufe in Kombination mit einem Phosphan oder einem *N*-Heterocyclischen Carben als Liganden gebildet. Über eine oxidative Addition bildet sich ein fünf-gliedriger Metallo-Heterocyclus aus, welcher mit Hilfe von Reduktionsmitteln in den entsprechenden Allylalkohol überführt werden kann. Die Regioselektivität kann dabei über die Größe der Liganden am Nickel (0) gesteuert werden. Das für diese Ringschlussreaktion notwendige Kohlenstoffgerüst **I-103** soll mit Hilfe einer Veresterung aus den zwei Hauptfragmenten **I-46** und **I-104** aufgebaut werden, welche zusammen mit der restlichen Retrosynthese in **Abbildung 1-34** gezeigt sind. Auf die Synthese der Schlüsselfragmente **I-46** und **I-104** wird im Folgenden näher eingegangen.

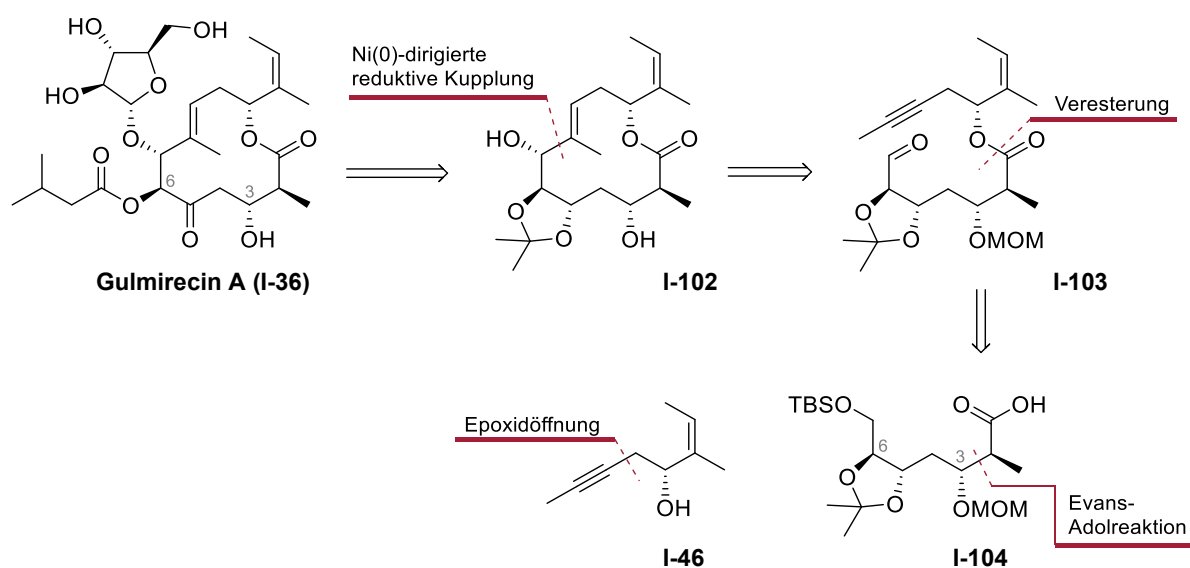


Abbildung 1-34: Retrosynthese von Gulumirecin A (I-36) nach ICHIKAWA *et al.*^[78].

Das C1-C7-Fragment wurde im Rahmen der Publikation ausgehend vom (L)-(+)-Weinsäurediethylester (**I-105**) dargestellt. Dieser wurde erst mit 2,2-Dimethoxypropan geschützt, bevor beide Esterfunktionen zum entsprechenden Diol **I-106** reduziert wurden. Eine Seite des Diols **I-106** wurde anschließend TBS-geschützt und die andere erst mittels einer APPEL-Reaktion in das Iodid überführt und unter zu Hilfenahme von CuI mit Vinylmagnesiumbromid zum endständigen Alken **I-107** umgesetzt. Aus dem Alken **I-107** konnte mittels Dihydroxylierung

und Periodatspaltung der Aldehyd **I-108** erhalten werden, welcher als Edukt für die anschließende Titanatetrachlorid-vermittelte EVANS-Aldol-Reaktion diente. Eine abschließende Schützung der neu entstandenen Hydroxylfunktion sowie die Abspaltung des Auxiliars lieferte **I-104** als C1-C7 Fragment der Kernstruktur wie in **Abbildung 1-35** gezeigt.

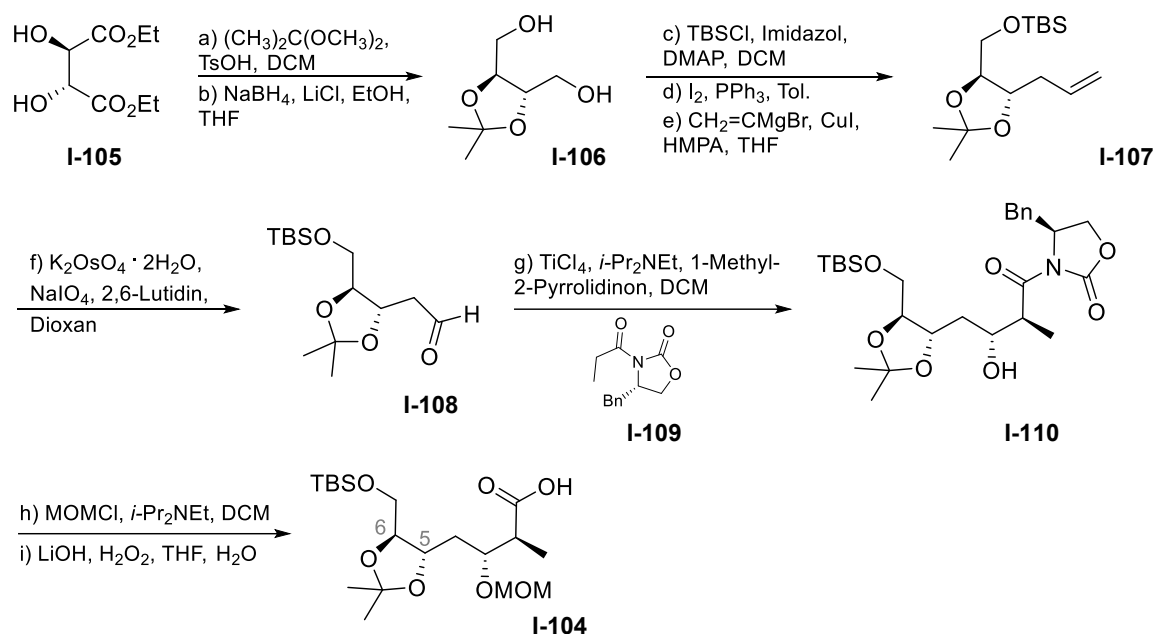


Abbildung 1-35: Zusammenfassung der Synthese des C1-C7 Fragments (**I-104**) nach ICHIKAWA *et al.*^[78].

Auch die Synthese des anderen Fragments, dargestellt in **Abbildung 1-36**, bedient sich eines bereits optisch aktiven Ausgangsmaterials. Hier wurde das (*S*)-Glycidol **I-111** eingesetzt, welches zuerst PMB-geschützt wurde, bevor eine Öffnung des Epoxides mittels lithiiertem Propin, unterstützt von BF_3 -Etherat, durchgeführt wurde.

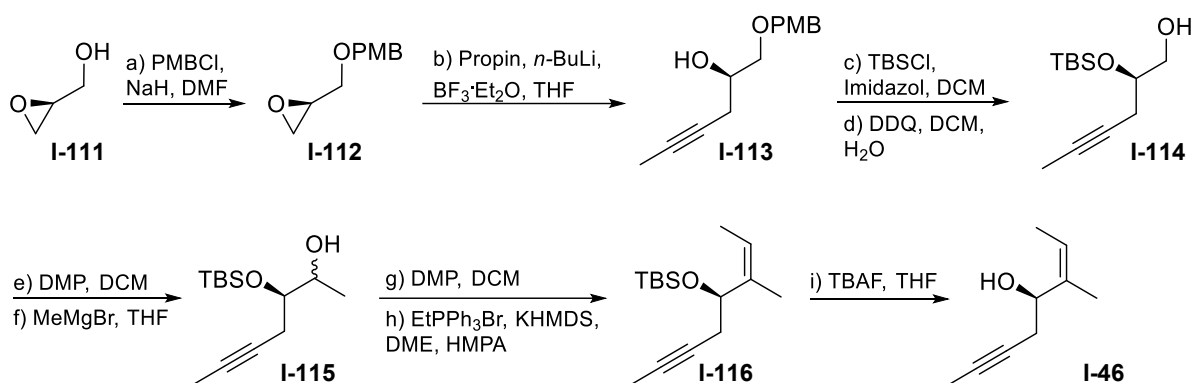


Abbildung 1-36: Zusammenfassung der Synthese des C8 - C14 Fragments nach ICHIKAWA *et al.*^[78].

Eine TBS-Schützung und Abspaltung der PMB-Gruppe lieferten den endständigen Alkohol **I-114**, welcher mit Hilfe einer DESS-MARTIN-Oxidation, gefolgt von einer GRIGNARD-Reaktion den Alkohol **I-115**, als Epimerengemisch an C12 generierte. Eine weitere DMP-Oxidation, gefolgt von einer

WITTIG-Reaktion und die Entfernung der TBS-Schutzgruppe führten so zu dem angestrebten Fragment **I-46**.

Die Verknüpfung der Fragmente **I-104** und **I-46** wurde von ICHIKAWA *et al.* mittels einer STEGLICH-Veresterung durchgeführt. **Abbildung 1-37** zeigt die abschließenden Schritte der Synthese des Kerngerüsts von Gulmirecin A **I-122**. Die DMP-Oxidation von Alkohol **I-117** um den Aldehyden als *Precursor* für den oxidativen Ringschluss mit Nickel zu erhalten, stellte sich an dieser Stelle als problematisch heraus. Mit den gängigen wässrigen Aufarbeitungen kam es immer wieder zu einer Polymerisation des erhaltenen Aldehyd. Das machte die Suche nach einer wasserfreien Aufarbeitung unerlässlich.

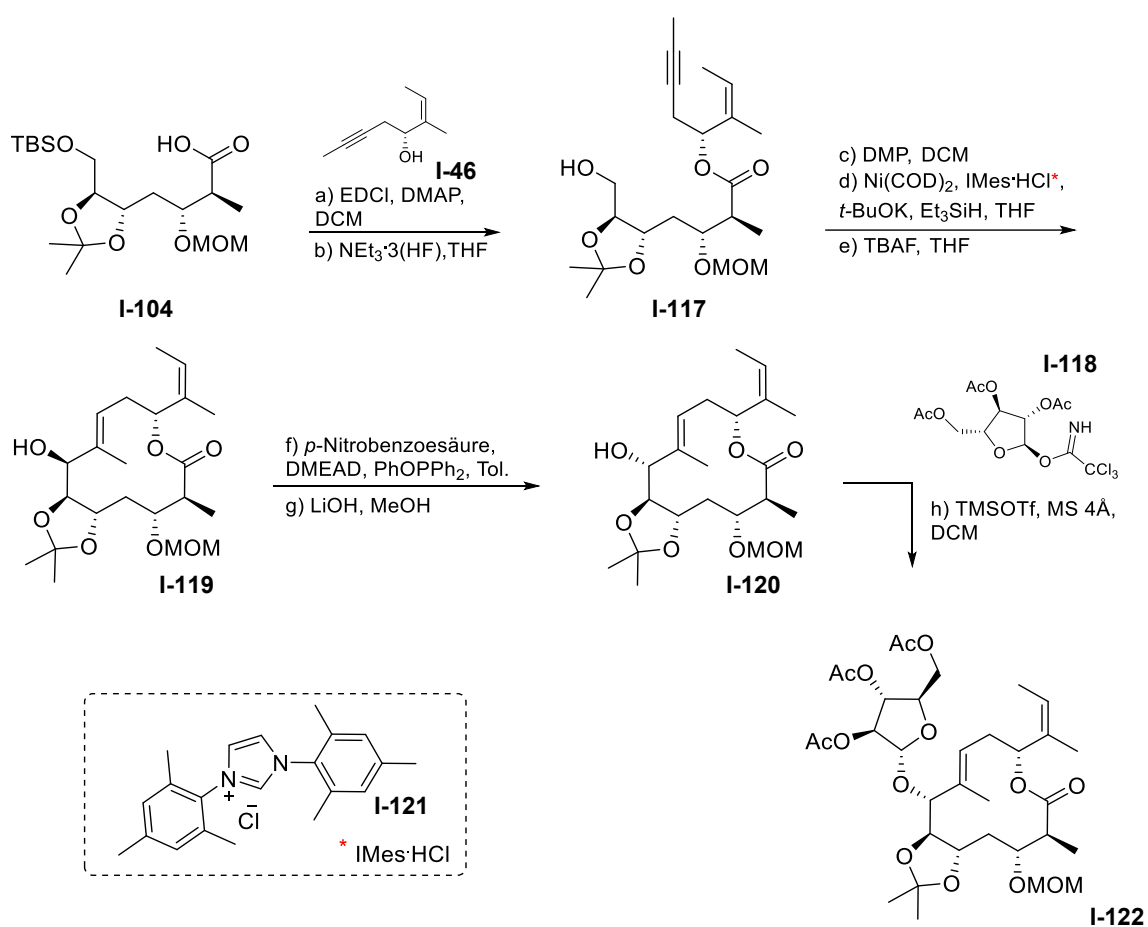


Abbildung 1-37: Ni(0)-katalysierte Kupplung und Aufbau der Kernstruktur **I-122** nach ICHIKAWA *et al.*[78].

Auch die anschließende Ringschlussreaktion erwies sich als herausfordernd. So musste eine Reihe von unterschiedlichen Schutzgruppen für die Hydroxylfunktionen sowie andere Variationen von funktionellen Gruppen ausgetestet werden, um eine Kombination zu finden, welche sich mittels Ni(0) zyklisieren ließ (Moleküle der dazu durchgeführten Modellstudien sind in **Abbildung 1-38** dargestellt). Dabei stellte sich heraus, dass die Reaktion gut funktionierte, wenn die Hydroxylfunktionen an C3 und C5 mittels eines PMP-Acetals geschützt waren, allerdings nur in

einem Modellmolekül ohne die Seitenkette C12 bis C14 (Verbindung **I-126** und **I-128**). Dass sich diese Funktionalität tendenziell als problematisch erweisen kann wurde bereits in der Synthese von MAIER *et al.*^[76] (siehe Abschnitt I.2.3) gezeigt, wenn auch an anderen Vorläuferfragmenten. Zusätzlich zeigte sich bei diesen Studien, dass die nickelkatalysierte Reaktion vermutlich nur dann erfolgreich ablaufen kann, wenn das Edukt eine bestimmte räumliche Anordnung aufweist. Diese Tatsache wird es voraussichtlich schwer machen diese Zyklisierungsstrategie auf andere Makrolaktone anzuwenden.

Trotzdem lieferte die Cyclisierung selektiv das gewünschte *endo*-Produkt, allerdings nicht mit der im Naturstoff vorgegebenen Konfiguration des Stereozentrums an C7. Mittels einer modifizierten MITSUNOBU-Reaktion an **I-119** gelang es dies zu beheben und mittels NOE die korrigierte Konfiguration nachzuweisen. Nach Einführung des Zuckers an C7 war es allerdings nicht möglich, die MOM-Schutzgruppe von **I-122** an C3 zu entfernen ohne dabei das Produkt zu zersetzen. Als abschließende Syntheseschritte zum fertigen Naturstoff hätten ausgehend von dem Makrolacton **I-122** noch die Acetal-Schutzgruppe entfernt, der Isovaleriansäurerest an C6 eingeführt und die Hydroxyfunktion an C5 des Aglycons oxidiert werden müssen.

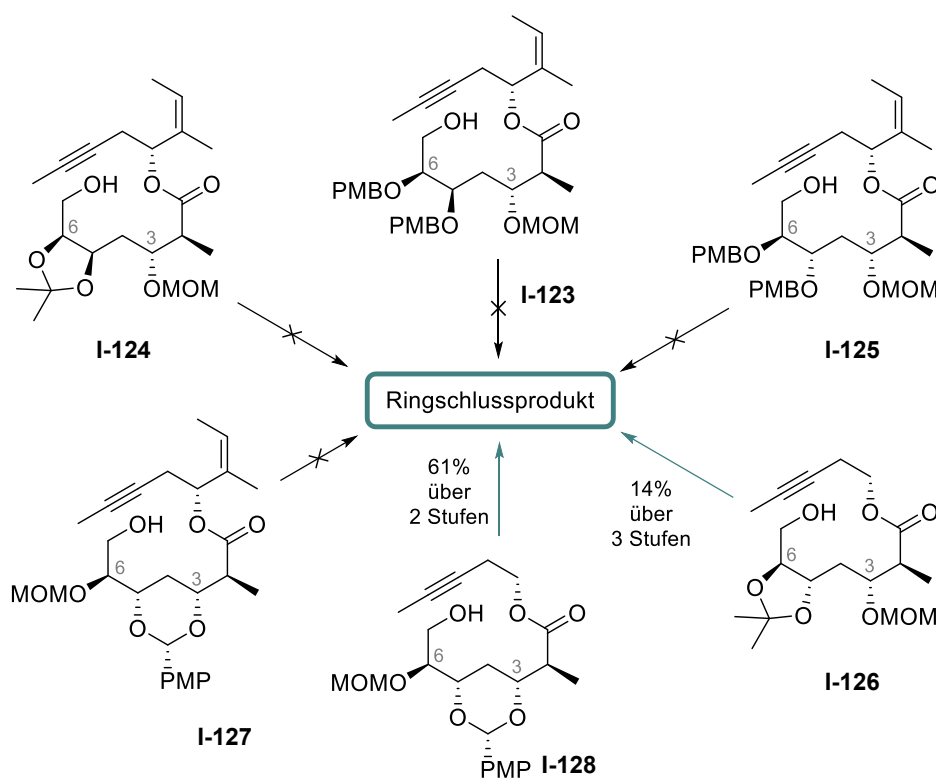


Abbildung 1-38: Studien zu Ni(0)-katalysierte Ringschlussmetathese nach ICHIKAWA *et al.*^[78].

I.2.5 TOTALSYNTHESE VON DISCIFORMYCIN B MITTELS RCM VON ALTMANN

ET AL.

Die bis zu diesem Zeitpunkt aktuellste Totalsynthese, welche die Substanzfamilie der Gulmirecine und Disciformycine adressiert, wurde im Jahre 2020 von der ALTMANN-Gruppe publiziert^[79,80]. In **Abbildung 1-39** ist der retrosynthetische Ansatz zur Darstellung gezeigt, in den, laut Angaben der Autoren, die Erkenntnisse über mögliche Probleme der vorrangegangenen Arbeiten (Kapitel I.2.1 bis I.2.4) eingeflossen sind.

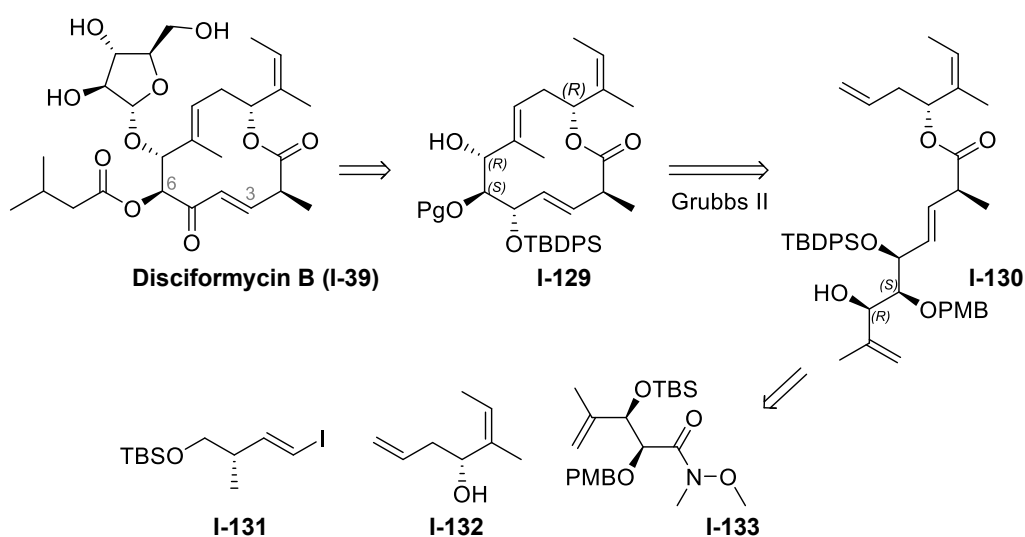


Abbildung 1-39: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des Dis B (I-39) von der ALTMANN-Gruppe^[79,80].

Für die Synthese wurde eine Herangehensweise gewählt, welche auf den drei abgebildeten Schlüsselfragmenten **I-131**, **I-132** und **I-133** beruht und damit auf eine GRUBBS-II-Metathese als Ringschlussstrategie setzt. Das damit verbundene Risiko der Bildung des intern gekuppelten Cyclopentenol-Derivates wurde in der Hoffnung auf eine mögliche Steuerung des bevorzugten Produktes, mittels angepasster Schutzgruppen in der entsprechenden Tetraenvorläuferverbindung **I-130**, in Kauf genommen. In Hinblick auf die von der FÜRSTNER-Gruppe berichteten Probleme bezüglich der Stabilität bzw. Reaktivität der Enon-Funktionalität zwischen C3–C5 in den abschließenden Stufen der Synthesesequenz (siehe Kapitel I.2.1) und mit dem Ziel die Effektivität der Synthese durch das Vermeiden dieser zu erhöhen, entschieden sich die Autoren für eine möglichst späte Installation dieses Strukturmerkmals.

Auf die Darstellung des Iodoalkens **I-131** wird im Rahmen der Publikation nicht näher eingegangen und stattdessen auf eine Veröffentlichung der CLAYDEN-Gruppe verwiesen^[81]. Die Synthese des WEINREB-Amid-Fragmentes **I-133** ist im oberen Abschnitt der **Abbildung 1-40** gezeigt. Hierfür wurde sich einer klassischen *syn*-EVANS-Aldol-Reaktion mit Methacrolein bedient.

Die Entfernung des dafür benötigten Oxazolidinon-Auxiliars und Darstellung des WEINREB-Amid-Derivates konnte in einem Schritt unter Zuhilfenahme von AlMe_3 erreicht werden.

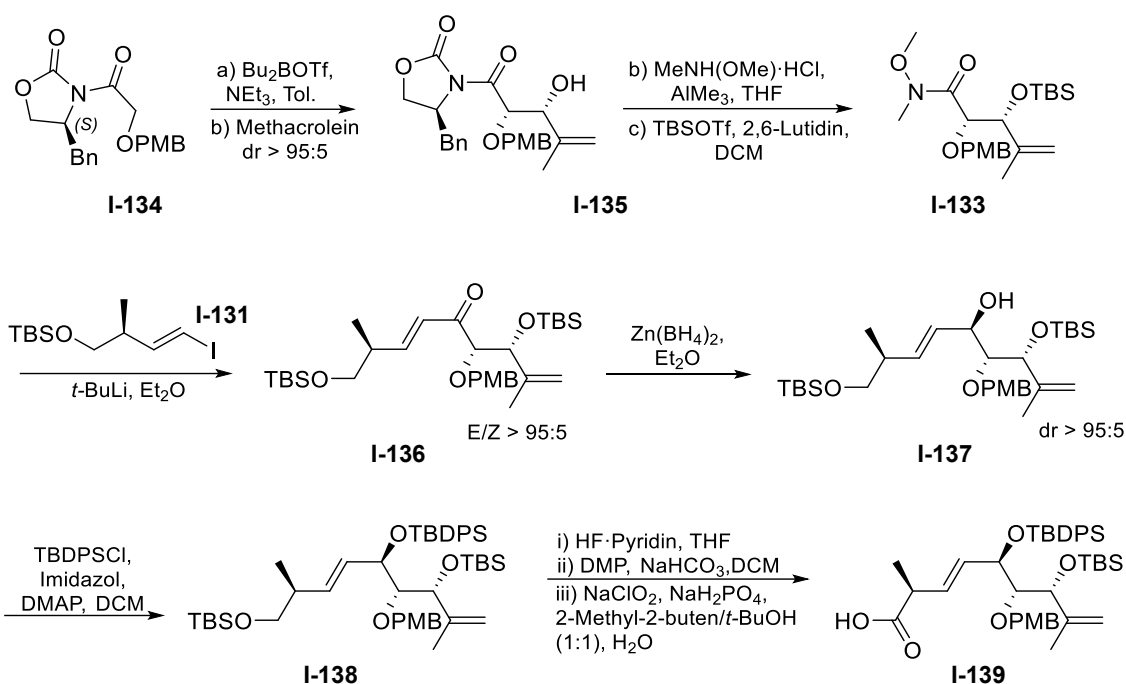


Abbildung 1-40: Syntheschema der Darstellung des C1-C8 Fragmentes I-139 der Kernstruktur von Dis B (I-39) nach ALTMANN *et al.* [79,80].

Die anschließende TBS-Schätzung des Enols lieferte so das zweite Schlüsselfragment **I-133**. Die Verknüpfung der beiden Fragmente erfolgte mittels eines Li-Halogen austausches an **I-131** und anschließender Addition an das WEINREBAMID **I-133**, die so entstandene Enon-Funktion wurde daraufhin diastereoselektiv mit frisch hergestelltem $\text{Zn(BH}_4)_2$ reduziert (auf diese wird im späteren Verlaufe dieses Abschnitts noch mal näher eingegangen) und der resultierende Alkohol mit TBDPS geschützt.

Die Ausbeute der Reduktion zeigte eine gewisse Abhängigkeit von der Ansatzgröße und lieferte tendenziell in größeren Ansätzen (einstelliger Grammbereich) bessere Ergebnisse. Nach Entschätzung der primären Alkoholfunktion vom vollständig geschützten Tetraol **I-138** wurde die entsprechende Carbonsäure **I-139** mittels einer zweistufigen Oxidation unter PINNICK-KRAUS-Bedingungen erhalten, ohne Aufreinigung des intermediär erhaltenen Aldehyds. Die Darstellung des C9 bis C14 Fragmentes **I-132** wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen Methyl ester der Angelikasäure (**I-140**) in drei Stufen erreicht (Abbildung 1-41 oben). Die Autoren geben hier eine Ausbeute von 52% und einen ee von über 90% über alle drei Stufen an. Die nachfolgende Veresterung von **I-139** und **I-132** unter MITSUNOBU-Bedingungen lief komplikationslos. Eine in diesem Rahmen interessante Beobachtung der ALTMANN-Gruppe war, dass die Veresterung des entsprechenden C5-Epipimers **I-145** von der Carbonsäure **I-139** (Nummerierung des Naturstoffes)

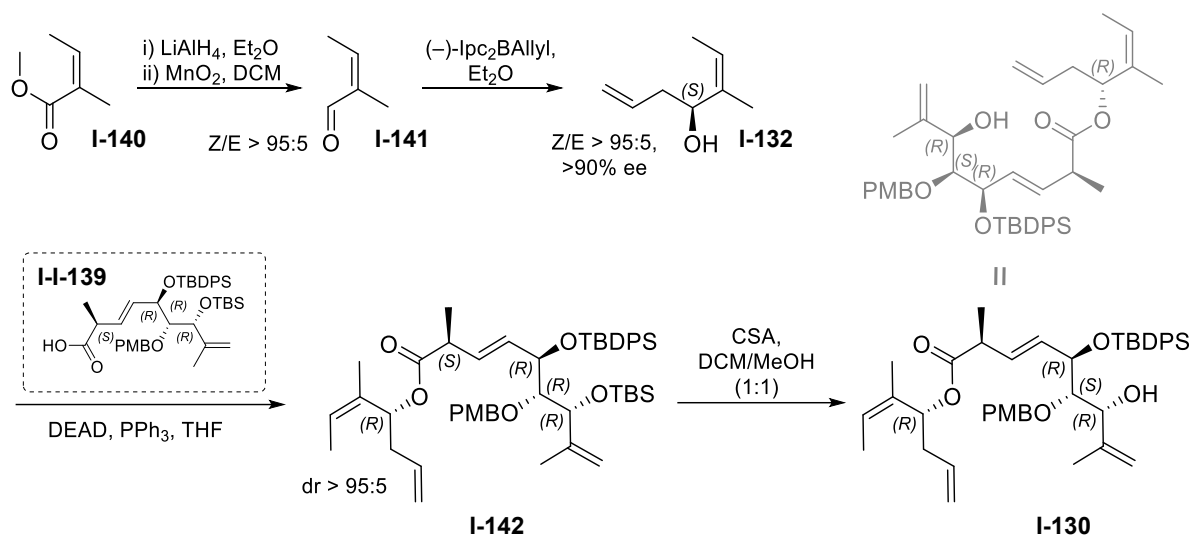


Abbildung 1-41: Aufbau des C9 bis C14 Fragmentes I-132 mit anschließender Veresterung zum offenkettigen vollfunktionalisierten Kohlenstoffgerüst I-130.

unter denselben Reaktionsbedingungen eine Epimerisierung an C2 zur Folge hatte. Diese Nebenreaktion ließ sich auch durch Modifikationen der Reaktionsbedingungen nur bedingt unterdrücken (mindestens 8% Nebenprodukt nach Optimierung). Um die Ringschlussmetathese sterisch zu erleichtern, erfolgte vor der Durchführung die selektive Abspaltung der TBS-Schutzgruppe an der Hydroxyfunktion an C7 zum fertigen Präkursor für die GRUBBS-II-Metathese **I-130**.

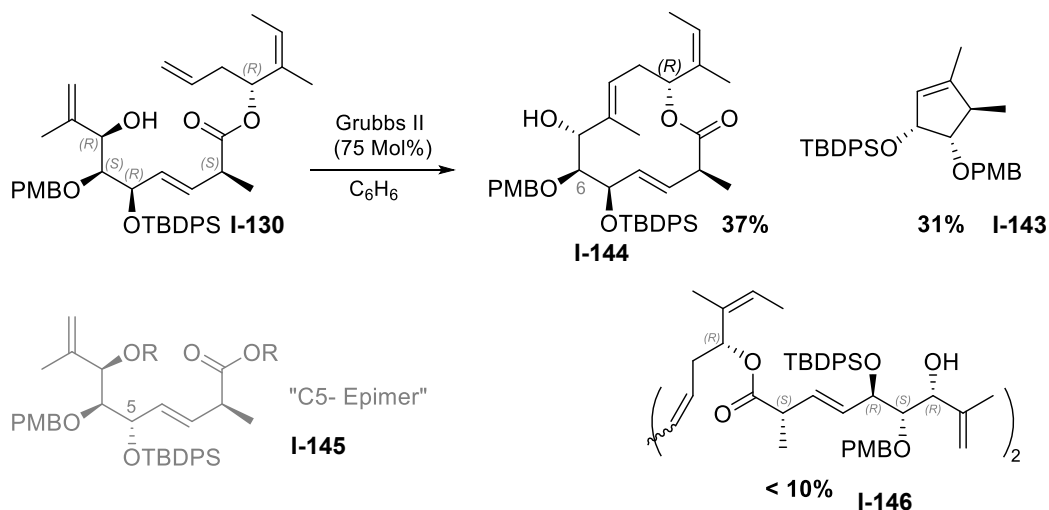


Abbildung 1-42: GRUBBS-II-Metathese als Schlüsselschritt in der Synthesesequenz zum Aufbau des Disciformycins B nach ALTMANN *et al.* [79,80].

Die Konfiguration an C5 spielt nicht nur bei der Veresterung eine Rolle, sondern trägt laut den Autoren auch signifikant zum Produktverhältnis der in **Abbildung 1-42** gezeigten GRUBBS-II-Metathese-Reaktion bei (weiteres zu Reaktion und Mechanismus siehe Abschnitt I.3.1). So wurde bei Cyclisierungsversuchen aus dem C5-Epimer **I-145** lediglich eine Ausbeute des gewünschten

Makrolides von 21% erhalten. Ausgehend von **I-130** gelang es allerdings das Makrolacton **I-144** in einer Ausbeute von 37% zu erhalten, während das Cyclopenten-Nebenprodukt **I-143** mit 31% auftrat und das acyclische Dimer **I-146** mit einem Anteil von weniger als 10% beobachtet wurde.

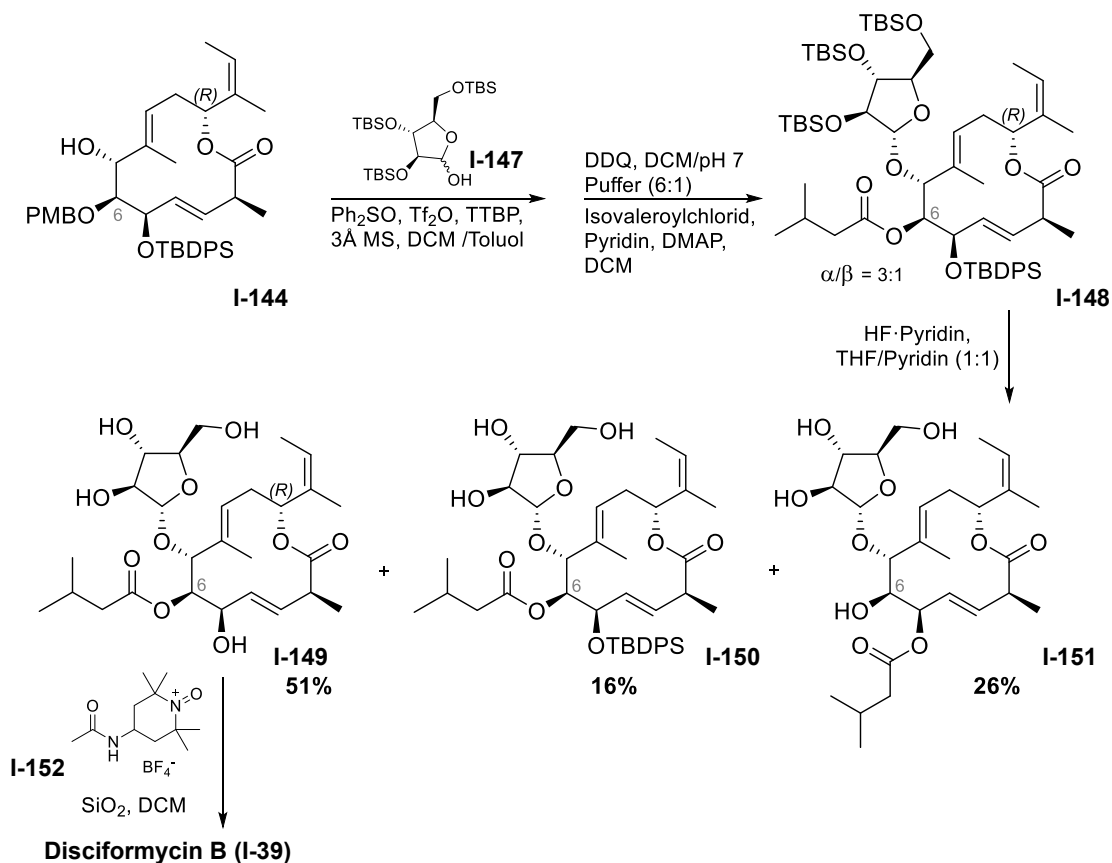


Abbildung 1-43: Abschließende Syntheseschritte zum Aufbau des Naturstoffs Disciformycin B (I-39) nach ALTMANN *et al.* [79,80].

Abbildung 1-43 zeigt die letzten Stufen der Synthesesequenz zur Darstellung des fertigen Naturstoffes. Die Glykosylierung gelang mit einem Anomeren-Verhältnis von α/β 3:1, und auch die Entfernung der PMB-Schutzgruppe, sowie die anschließende Veresterung mit Isovalerylchlorid zur Verbindung **I-148** verliefen ohne Komplikationen. Als herausfordernder erwies sich allerdings die Entfernung der Silyl-Schutzgruppen inklusive der TBDPS-Gruppe an C5 und die anschließende Oxidation zum entsprechenden Naturstoff Disciformycin B (**I-39**). Es wurde beobachtet, dass die globale Entschützung abgebrochen werden musste, bevor die stabilisierend wirkende TBDPS-Schutzgruppe vollständig abgespalten wurde. Zusätzlich zeigte sich als vorteilhaft das Reaktionsgemisch leicht sauer aufzuarbeiten, da es sonst zu hohen Produktverlusten durch Wanderung des Isovaleriansäure-Restes kam. Das Regioisomer **I-151** ließ durch Behandlung mit wässriger KHCO_3 in THF eine Einstellung des Gleichgewichtes zwischen der Zielverbindung **I-149** und dem Isomer **I-151** zu, so dass ein Recyclen des Nebenproduktes generell möglich wäre. Die abschließende Oxidation zur Enon-Funktionalität des

fertigen Naturstoffs **I-39** in Gegenwart der freien Hydroxyfunktionen des Zuckers, wird dagegen als unkompliziert und selektiv beschrieben.

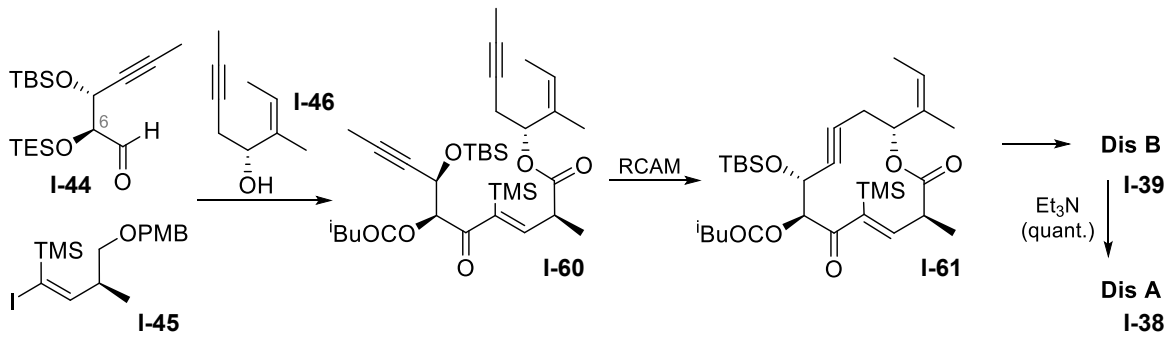
I.2.6 ABSCHLIEßENDER VERGLEICH UND ZUSAMMENFASSUNG DER VORGESTELLTEN SYNTHESSEN

Dieser Abschnitt mit der dazugehörigen **Abbildung 1-44** soll einen kurzen Überblick der in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Synthesen geben und sie dabei in Kontext setzen. Die Darstellung wurde dabei wie in den Kapiteln selbst auch chronologisch gewählt. Nur zwei der vorgestellten Synthesen (FÜRSTNER *et al.* 2018^[74] und ALTMANN *et al.* 2020^[80]) gelang letztendlich die abschließende Synthese des angestrebten Naturstoffes.

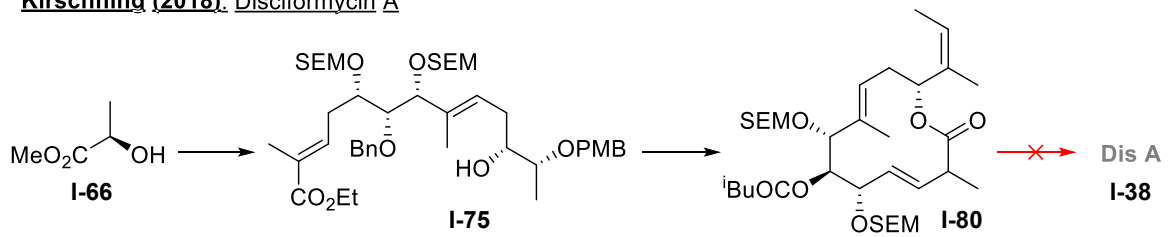
Beide Synthesen wählten dabei das Disciformycin B (**I-39**), welches von den vier vorgestellten Vertretern die höchste Bioaktivität im bisher getesteten Spektrum, zeigt, wobei in der Veröffentlichung von FÜRSTNER beschrieben ist, dass die Isomerisierung in das thermodynamisch stabilere aber deutlich inaktivere Disciformycin A (**I-38**) quantitativ möglich ist, sodass auch die von ALTMANN publizierte Synthese durchaus beide Vertreter zugänglich macht. Beide Synthesen wählen einen Ansatz, der auf drei Schlüsselfragmente zum Aufbau des Naturstoffes setzen und ziehen vor, das Kerngerüst erst zu verestern, bevor das Makrolacton mittels Übergangsmetallkatalyse geschlossen wird. Während die Gruppe von Fürstner dabei eine Alkin-Metathese-Reaktion wählte, welche bereits in mehreren Naturstoffsynthesen in der Gruppe erfolgreich Anwendung fand und eine weitere selektive Funktionalisierung der Acetylenfunktion von **I-60** erfordert (oder damit zeitgleich auch späte Diversifizierung zur Darstellung von Analoga eröffnet), entschied sich die ALTMANN-Gruppe für eine GRUBBS-II-Metathese zum bereits vollständig funktionalisierten Alken **I-144**. Letzteres lässt zwar keine Darstellung entsprechender Derivate zu, spart auf diese Weise allerdings auch eine potenzielle Risikoreaktion in der entsprechenden Synthesesequenz. Allerdings waren die Ausbeuten der GRUBBS-II-Metathese mit 37% (auf Grund der Bildung des Cyclopenten-Nebenproduktes **I-143**) nach Optimierung und Anpassung der linearen Vorläufer-Verbindung **I-130** auch nur akzeptabel, aber leider nicht abschließend zufriedenstellend.

In der Synthese der FÜRSTNER-Gruppe erwies sich die Stabilität der Enon-Funktionalität zwischen C3 und C5 als massive synthetische Herausforderung in den späten Stufen der Totalsynthese. Der Versuch, die Doppelbindung mittels TMS-Substitution vor Isomerisierung zu sichern, zeigte sich dabei nur bedingt effektiv. Aus sterischen Gründen war es nötig, diese Gruppe aus **I-61** vorzeitig zu entfernen, und dementsprechend waren einige der nachfolgenden Stufen kaum sauber isolierbar ohne Zersetzungsproblematik.

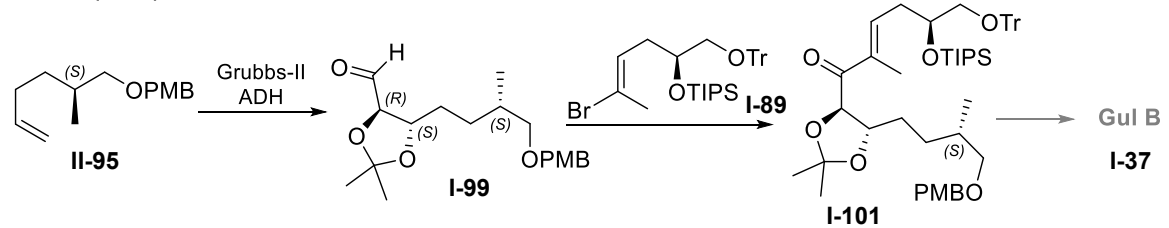
Fürstner (2018): Disciformycin A und B



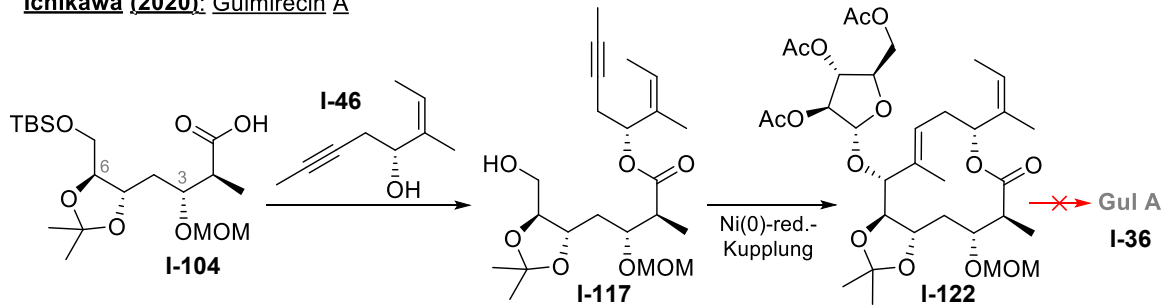
Kirschning (2018): Disciformycin A



Maier (2019): Gulumirecin B



Ichikawa (2020): Gulumirecin A



Altmann (2020): Disciformycin B

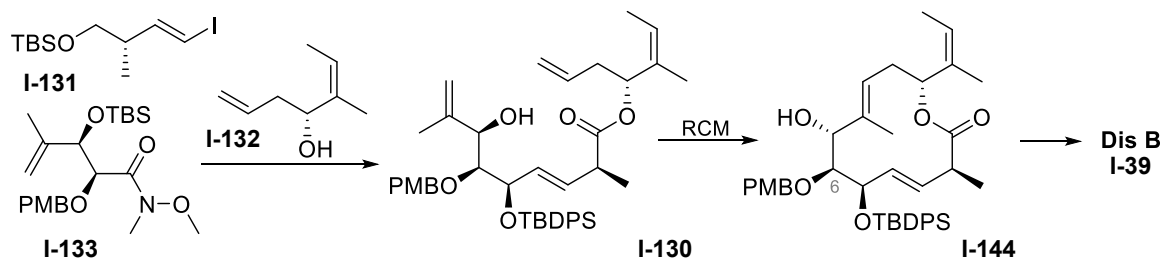


Abbildung 1-44: Übersichtsdarstellung der bisher publizierten Totalsynthesen und Totalsyntheseversuchen der Gulumirecine und Disciformycine.

Dementgegen versuchte die ALTMANN-Gruppe, diese Problematik durch sehr späte Installation des Enons, bzw. zeitweiliges Maskieren der Funktionalität als geschütztes Enol zu umgehen. Diese Strategie eröffnete mehrere interessante Erkenntnisse. Zum einen scheint es wirklich die Stabilitätsprobleme der FÜRSTNER-Gruppe zu umgehen, zum anderen zeigen sich im Laufe der Synthesesequenz interessante Einflüsse der Konfiguration an C5 auf unterschiedliche Syntheseschritte, wie die Veresterung und die GRUBBS-II-Metatese.

Sowohl die Synthese von der KIRSCHNING-Gruppe, als auch von der Gruppe um ICHIKAWA scheiterte an der Schutzgruppenstrategie, weil die Entfernung der Schutzgruppen an **I-80** bzw **I-122** ohne Zersetzung des Makrolides nicht möglich war. Der Versuch der Totalsynthese von MAIER und RENGARASU für das Gulmirecin musste dementsgegen schon zu einem früheren Zeitpunkt beendet werden. Hier zeigten sich massive Probleme in der Kupplung der beiden Schlüsselfragmente. Das C9–C14-Fragment **I-92** zeigte keine Reaktivität in entsprechenden Kupplungsversuchen, während die Vorläuferverbindung **I-89** ohne die Alken-Funktion an C12 sich nach Modifikation der Reaktionsbedingungen kuppeln ließ. Weitere Unterschiede lassen sich in der generellen Annäherung der Gruppen an die jeweilige Kernstruktur entdecken. Während MAIER und RENGARASU^[76], sowie ICHIKAWA^[78] und auch zuvor Fürstner einen eher modularen Ansatz wählten, ist die Synthese von der KIRSCHNING-Gruppe^[72] linear orientiert und weist bis zur Endstufe **I-80** damit 22 Schritte auf.

Trotz, dass alle drei Synthesen nicht den anvisierten Naturstoff erhalten konnten, lieferten sie doch alle für sich und auch im Kontext interessante Erkenntnisse. So zeigte sich in der Synthese von MAIER und RENGARASU, dass die Kupplung der beiden Schlüsselfragmente nur dann funktionierte, wenn das exo-cyklische E-Alken in der Vorläuferverbindung noch nicht aufgebaut war. Diese Beobachtung konnte von der Synthese der ICHIKAWA-Gruppe untermauert werden. Trotz dass diese zwar auf eine Ni(0)-vermittelte Ringschlussreaktion zurückgriffen, konnten sie zeigen, dass auch hier der Ringschluss ohne die Alken-Funktionalität einfacher war, obwohl es ihnen nach Anpassung der Schutzgruppenstrategie abschließend doch gelang, den Ringschluss an **I-117** samt es Alkens durchzuführen. Dementgegen zeigt die Synthese von KIRSCHNING am strukturverwandten Disciformycin-Gerüst, dass aber auch eine tendenziell sehr späte Einführung der Funktionalität auch eine realistische Option zum Aufbau der Kernstruktur ist.

I.3 MAKROZYKLISIERUNGSSTRATEGIEN

Der Aufbau von Makrozyklen wie Makrolactonen stellte lange Zeit synthetisch eine sehr große Herausforderung dar. Ringspannung und Entropieverlust im Zuge einer Zyklisierung führten zu einem hohen Risiko von Nebenreaktionen wie der Bildung von Dimeren. Für die Lösung dieses Problems stehen mittlerweile mehrere klassische und auch unkonventionelle Strategien zur Verfügung^[75,82].

Eine Möglichkeit, diesen Problemen vorzubeugen ist das Verwenden von noch stärker gespannten Ringsystemen in den Ausgangsverbindungen, die während der Zyklisierung geöffnet werden, so dass die Makrozyklisierung in der Bilanz ein Abbau an Ringspannung bedeutet, oder das Arbeiten in großer Verdünnung^[83]. Im Abschnitt I.2 wurden zur Synthese der Gulmirecine und Disciformycine bereits die zwei prinzipiellen Möglichkeiten zum Aufbau von Makrolactonen (intramolekulare Veresterung / Lactonisierung und C-C-Knüpfung an einem Estersubstrat) im Rahmen der jeweiligen Synthese kurz dargestellt. Im Folgenden soll kurz auf den Einsatz von Ringschluss-Metathesen in diesem Kontext eingegangen werden und welche Möglichkeiten zur späten Diversifizierung diese bieten können.

I.3.1 ALKEN-RINGSCHLUSSMETATHESE

Bei der Alken-Ringschlussmetathese handelt sich um eine spezielle Form der Olefin-Metathese, welche bereits 1955 entdeckt und 2005 mit einem Nobelpreis ausgezeichnet wurde (Yves CHAUVIN, Robert H. GRUBBS und Richard R. SCHROCK). Zum Ringschluss bei Makrolactonen wurde sie erstmals 1980 von D. VILLEMEN verwendet^[84].

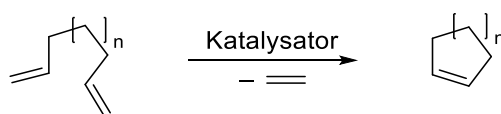


Abbildung 1-45: Reaktionsschema einer Ringschluss-Olefin-Metathese.

Als Übergangsmetalle für die Katalysatoren werden Ruthenium (GRUBBS-Typ), Molybdän und Wolfram eingesetzt. Während der Reaktion wird gasförmiges Ethen (im Fall von monosubstituierten Alkenen als Substrat) frei, welches sich positiv auf die Entropiebilanz der Reaktion auswirkt.

Bei den gewöhnlich eingesetzten 16-Elektronen-Metallkomplexen handelt es sich um katalytische Vorstufen und die eigentliche katalytische 14-Elektronen-Spezies wird erst *in situ* gebildet (gezeigt in **Abbildung 1-46a**). Wie schnell der Initiationsschritt durchlaufen wird, hat einen wesentlichen Einfluss auf den Ablauf der Reaktion und ist von der eingesetzten katalytischen

Vorstufe abhängig. Der Mechanismus als formale [2+2]Cycloaddition (siehe **Abbildung 1-46** am Beispiel eines GRUBBS-Katalysators) läuft über einen Carben-Austausch zwischen einem Metallcarben und dem Alken ab, wobei sich intermediär Metallacyclobutan ausbildet^[85]. Nach anschließender Cycloreversion wird das Produkt erhalten.

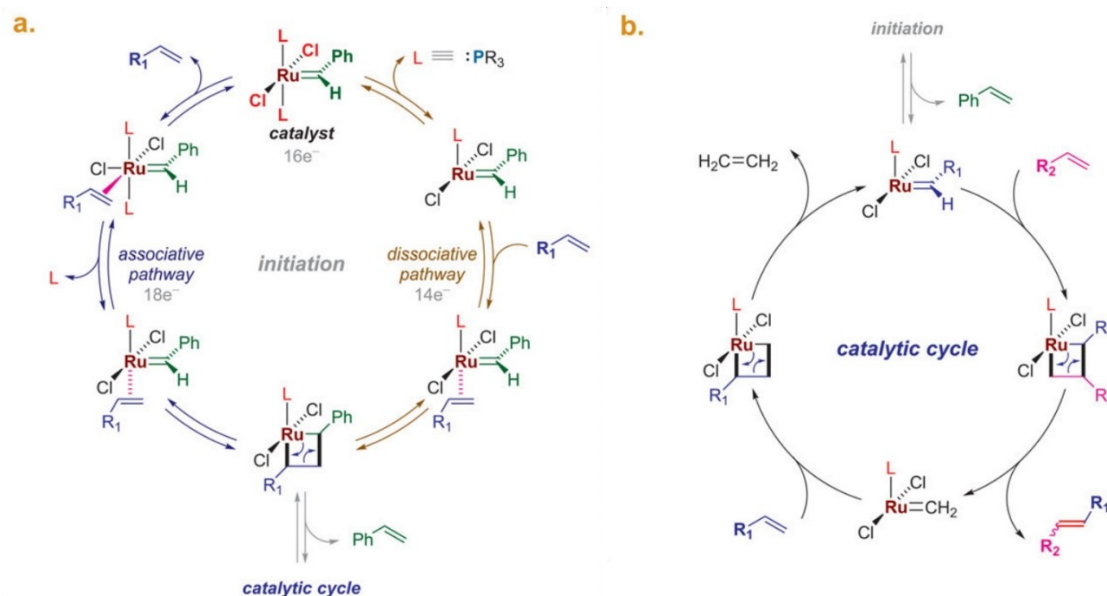


Abbildung 1-46: Allgemeiner Mechanismus einer Olefin-Metathese mit Hilfe eines Ruthenium-Katalysators
 a) Initiierung ausgehend von 16-Elektronen-Komplex zur Bildung des eigentlichen Katalysators,
 b) Katalysezyklus, *Abbildungen von R. VALIULIN übernommen*^[86].

Da alle Schritte reversibel sind, ist die Bildung von *E* oder *Z*-Isomeren klassischerweise stark von der Ringspannung (macht mittelgroße Ringsysteme schwer zugänglich) und vom eingesetzten Dien abhängig. Durch die Weiterentwicklung der Liganden-Systeme der Katalysatoren sind Möglichkeiten zur Steuerung stark verbessert worden^[87]. So demonstrierte HOVEYDA mit Hilfe eines „tungsten-based alkylidene“ Katalysators (Struktur gezeigt in **Abbildung 1-49**) 2011 die *Z*-selektive Synthese von Epothilon C^[88] und 2017 die *E*-selektive Synthese von *Recifeolide* und *Pacritinib*^[89]. Der somit erleichterte Zugang zu einigen wichtigen Pharmakophoren hat Alken-Ringschlussmetathesen auch für die Pharmaindustrie zu einem wichtigen Werkzeug werden lassen^[90].

Neben *E/Z*-Isomeren sind auch andere Nebenprodukte wie Polymere oder die Ausbildung kleinerer Ringe^[91] denkbar. Die Produktverteilung beim Einsatz von GRUBBS-Katalysatoren kann häufig mittels thermodynamischer Daten durch DFT-Kalkulation berechnet werden^[85]. Der von der Altmann-Gruppe eingesetzte GRUBBS-Katalysator **I-153** der zweiten Generation, weist neben einem Phosphan-Liganden als zweiten Liganden ein *N*-Heterocyclisches Carben auf. Ihr großes Einsatzgebiet verdanken diese Katalysatoren unter anderem ihrer Stabilität gegenüber Luft und

Feuchtigkeit, sowie der erhöhten Aktivität im Vergleich zu den Katalysatoren der ersten Generation (mit zwei Phosphan-Liganden)^[92].

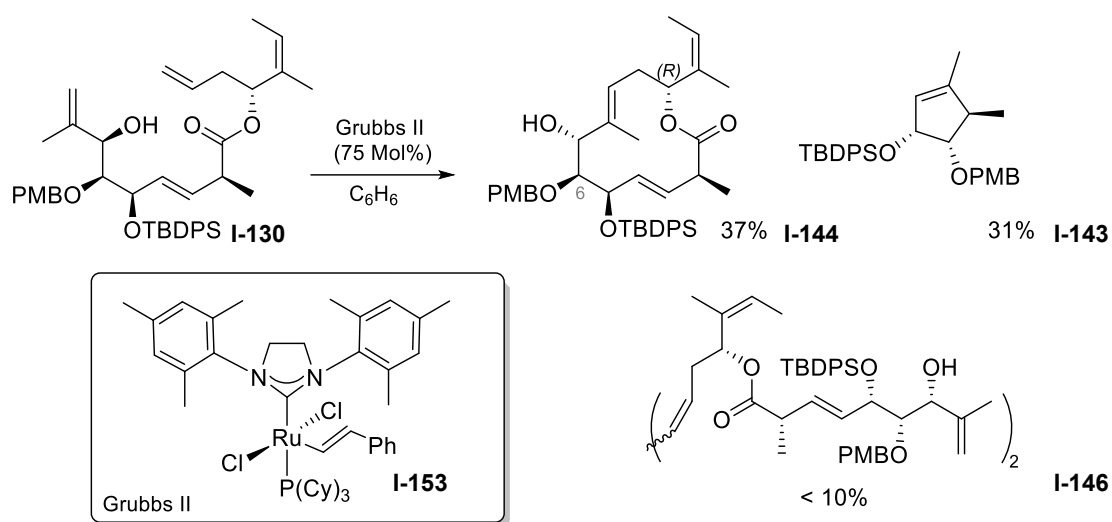


Abbildung 1-47: Ringschlussmetathese verwendet von der ALTMANN-Gruppe^[79,80] für die Darstellung von Disciformycin B (**I-39**) für komplette Synthesesequenz siehe I.2.5)

Die mangelnde Selektivität zwischen dem gewünschten Lacton **I-144** und dem Cyclopenten **I-143** im Fall von Disciformycin könnte auf ähnlichen Ringspannungen oder die räumliche Anordnung des Diens zurückzuführen sein. Kinetisch ist die Bildung von 5-Ringlactonen gegenüber allen anderen Ringgrößen stark bevorzugt^[93].

I.3.2 ALKIN-RINGSCHLUSSMETATHESE

Bei der Alkin-Metathese handelt es sich auch um einen bereits älteren Reaktionstyp. Sie wurde das erste Mal in den späten 1960er von BAILEY *et al.* beschrieben^[94]. Ursprünglich wurde ein heterogener Katalysator (WO₃ immobilisiert auf Kieselgel) verwendet und es waren hohe Temperaturen von 200–450 °C notwendig. Damit war die Anwendung auf komplexere organische Moleküle uninteressant^[95].

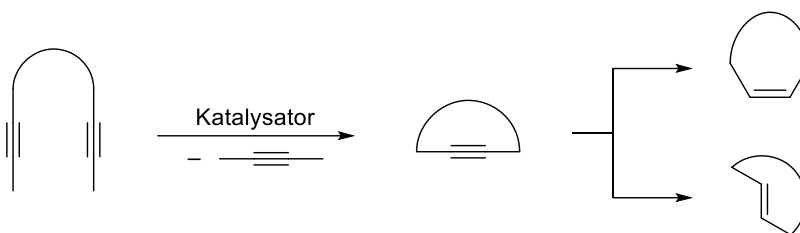


Abbildung 1-48: Schematische Darstellung einer Alkin-Ringschlussmetathese (RCAM) mit anschließender stereoselektiver Reduktion.

Erst durch die Weiterentwicklung der Katalysatoren (siehe **Abbildung 1-49**), wurde die Alkin-Metathese für die organische Synthese zunehmend interessant. Wird die Alkin-Metathese für Ringschlüsse (RCAM) eingesetzt, ergeben sich dabei Vor- und Nachteile im Vergleich zur Alken-Ringschlussmetathese (RCM). Die Darstellung der benötigten Ausgangs-Alkine ist meist aufwendiger als bei den Alkenen, dafür bieten stereoselektive Reduktionsmethoden meist bessere Ergebnisse bezüglich der *E/Z*-Selektivität.

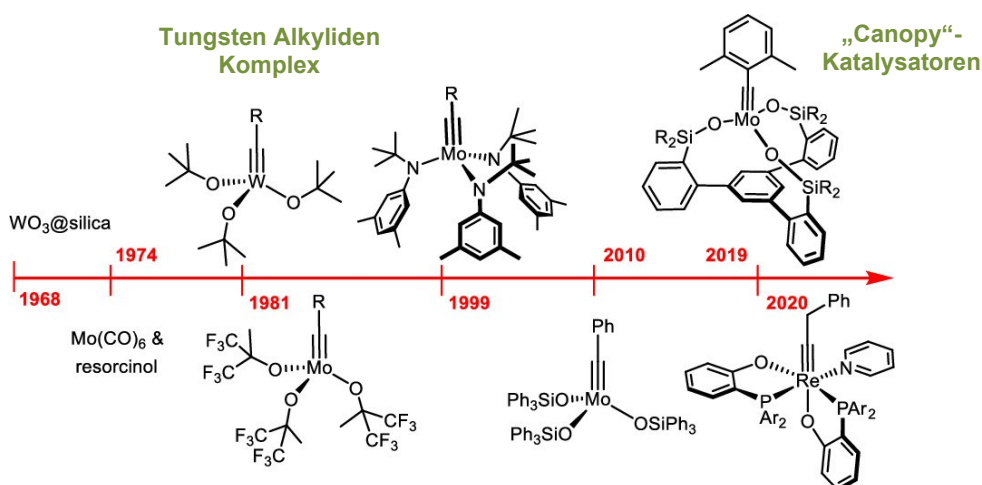


Abbildung 1-49: Weiterentwicklung der für die Alkin-Metathese eingesetzten Katalysatoren, Abbildung übernommen von A. FÜRSTNER^[96].

Neben den benötigten hohen Reaktionstemperaturen für die Metathese war durch die hohe LEWIS-Acidität der eingesetzten Wolfram-Komplexe die Toleranz für funktionelle Gruppen im Substrat sehr gering. Die hohe LEWIS-Acidität führt zur Koordination von Heteroatomen an den Katalysator und verdrängt damit die Liganden, was die Zersetzung des Katalysators zur Folge haben kann.

Der Wechsel des Zentralatoms von Wolfram zu Molybdän vergrößerte das Spektrum von tolerierbaren funktionellen Gruppen signifikant. Allerdings sind niedervalente Molybdän-Verbindungen sehr empfindlich gegenüber Redox-Prozessen, so dass mit diesen Katalysatoren zwar mehr funktionelle Gruppen eingesetzt werden konnten, der präparative Umgang aber

wesentlich erschwert wurde. Stickstoff wurde ebenfalls durch den Katalysator aktiviert, sodass Argon als Schutzgas zwingend erforderlich wurde. Auf die Elektronenstruktur und LEWIS-Acidität des Molybdäns kann auch über die Bindungswinkel der verwendeten Liganden Einfluss genommen werden. Inspiriert vom ersten heterogenen auf Silica-Gel immobilisierten Katalysator konnten die Eigenschaften der Katalysatoren durch die Verwendung von beweglichen Silanol-Liganden weiter verbessert werden. Das Problem der möglichen Verdrängung von Liganden konnte allerdings auch dadurch nicht gelöst werden.

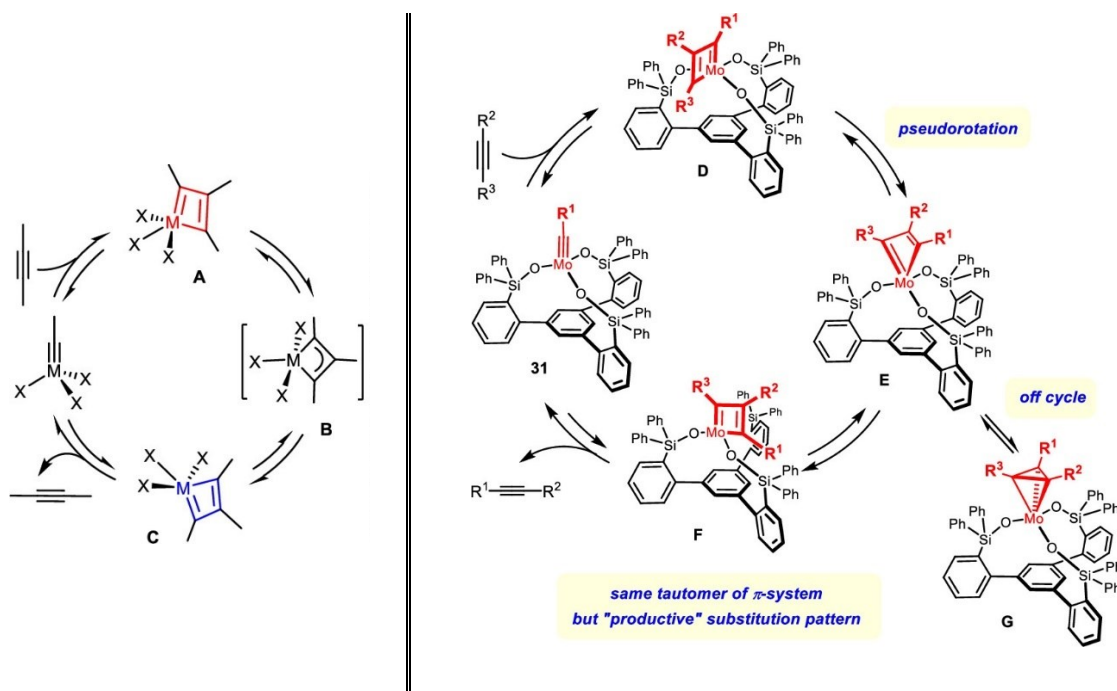


Abbildung 1-50: Klassischer Katalysezyklus der Alkin-Metathese (links), Katalysezyklus bei Einsatz von *Canopy*-Katalysatoren (rechts), Abbildungen von A. FÜRSTNER übernommen^[96].

Es ist zwar wahrscheinlich, dass während der Reaktion ein Ligand ausgetauscht wird, aber gleichzeitig sehr unwahrscheinlich ist, dass alle drei gleichzeitig betroffen sind. Zusätzlich ist der Austausch reversibel. Statt also nach einem Liganden zu suchen, der nicht verdrängt wird, setzte man in der Weiterentwicklung zu den sogenannten „*Canopy*“-Katalysatoren (*canopy* (eng.) = Überdachung) auf die Verwendung von dreizähligen Silanol-Liganden (siehe **Abbildung 1-49**). Ein entscheidender Schritt im veränderten Katalysezyklus ist die Pseudorotation am Metallacyclobutadien D und die damit einhergehende Valenzisomerisierung zu E.

Die zusätzlichen Orthosubstituenten schützen dabei den Katalysator durch sterische Abschirmung vor Zersetzung. Der sterische Anspruch dieses Liganden-Systems führte nachweislich zur Veränderung des Katalysezyklus (beide Zyklen gezeigt in **Abbildung 1-50**).

Während bekannt ist, dass die standartmäßig für die Alken-Metathese verwendeten Katalysatoren auch mit Alkinen reagieren, zeigen dementsprechend die Katalysatoren, die für die

Alkin-Metathese verwendet eine hohe Selektivität gegenüber der Dreifachbindung. Doppelbindungen bleiben während der Alkin-Metathese unberührt, was sie orthogonal zur Alken-Metathese macht^[96,101]. Wegen der Gefahr von C-H-Insertionen während der Reaktion werden standartmäßig methylierte Alkine als Substrate eingesetzt. Es können aber mittlerweile auch bestimmte terminale Alkine für die Metathese eingesetzt werden (ausgewählte Beispiele sind in **Abbildung 1-51** gezeigt).

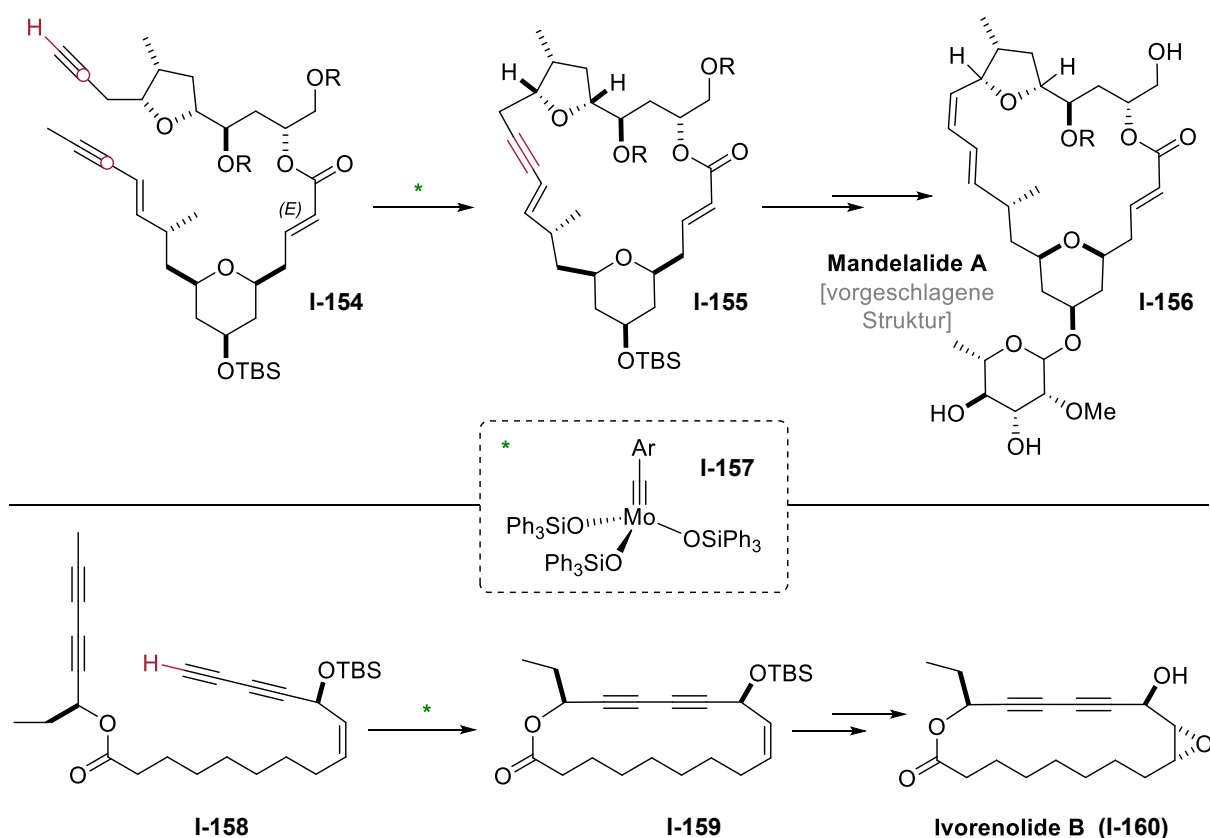


Abbildung 1-51: Anwendungsbeispiele der RCAM an terminalen Alkinen zum Aufbau von unterschiedlichen Naturstoffen von der FÜRSTNER Gruppe (oben^[97,98], unten^[99,100]).

Für die Reaktion mit terminalen Alkinen wird ein Katalysator vom SCHROCK-Typ mit wenig basischen Hexafluoro-*tert*-butoxid Liganden benötigt^[102,103]. Bemerkenswert ist auch die Möglichkeit zur selektiven Synthese von Diin-Strukturelementen ohne Ringverkleinerung (**Abbildung 1-51**). Trotz allen Weiterentwicklungen ist keines der bisher verfügbaren Katalysator-Systeme universell einsetzbar. Am Beispiel der von der FÜRSTNER-Gruppe publizierten Totalsynthese der Disciformycine (diskutiert in I.2.1) zeigte sich der mit drei einzelnen Amin-Liganden substituierte Katalysator **I-57**, gegenüber dem neueren *Canopy*-Ligandensystem **I-161** überlegen.

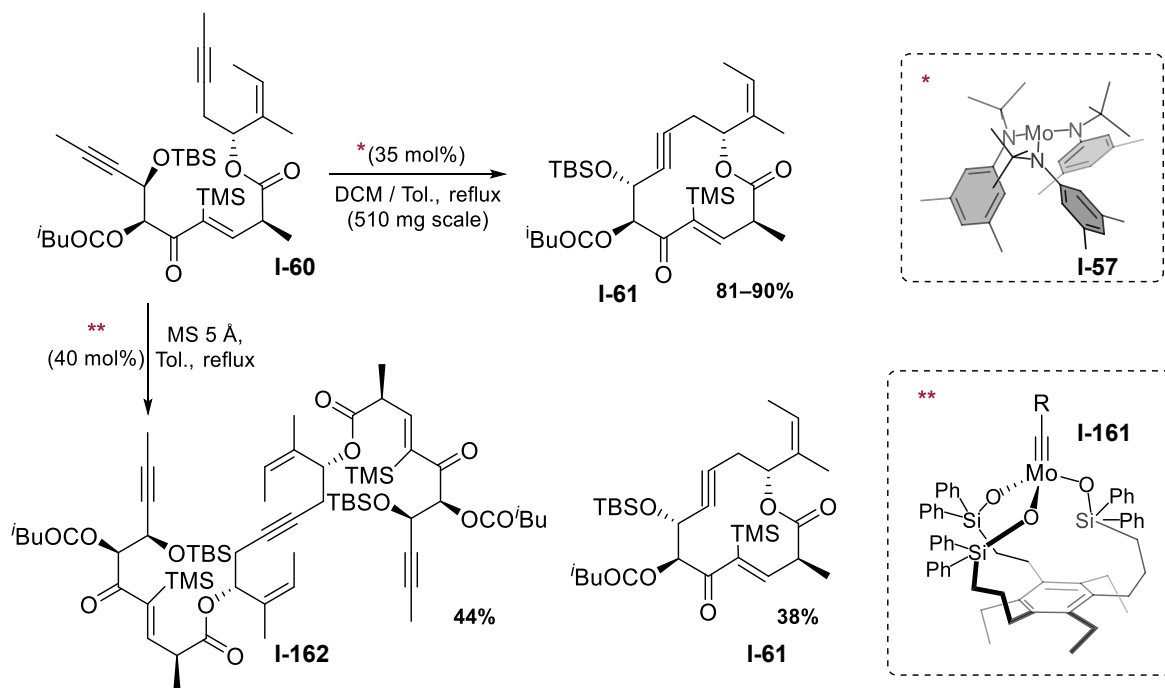


Abbildung 1-52: Ergebnisse des Macrozyklisierungsversuchs zum Aufbau des Aglykons der Disciformycine mit unterschiedlichen RCAM-Katalysatoren^[74].

Metatheseversuche mit dem *Canopy*-Katalysator **I-161** lieferten das acyclische Dimer **I-162** der Disciformycin-Kernstruktur als Hauptprodukt mit 44%, während das Makrolacton **I-61** nur mit einer Ausbeute von 38% erhalten werden konnte (siehe **Abbildung 1-52**).

Bei dem Komplex **I-57** der für die erfolgreiche Zyklisierung eingesetzt wurde, handelt es sich nur um eine Vorstufe der katalytisch aktiven Spezies (**I-163** und **I-165**), deren Darstellung *in situ* mit Hilfe von *Di-gem*-Halogenidverbindungen erfolgt, wie in **Abbildung 1-53** gezeigt, und je nach eingesetztem Halogenid auch die Möglichkeit zum Recyclen der Molybdänverbindung **I-57** bietet.

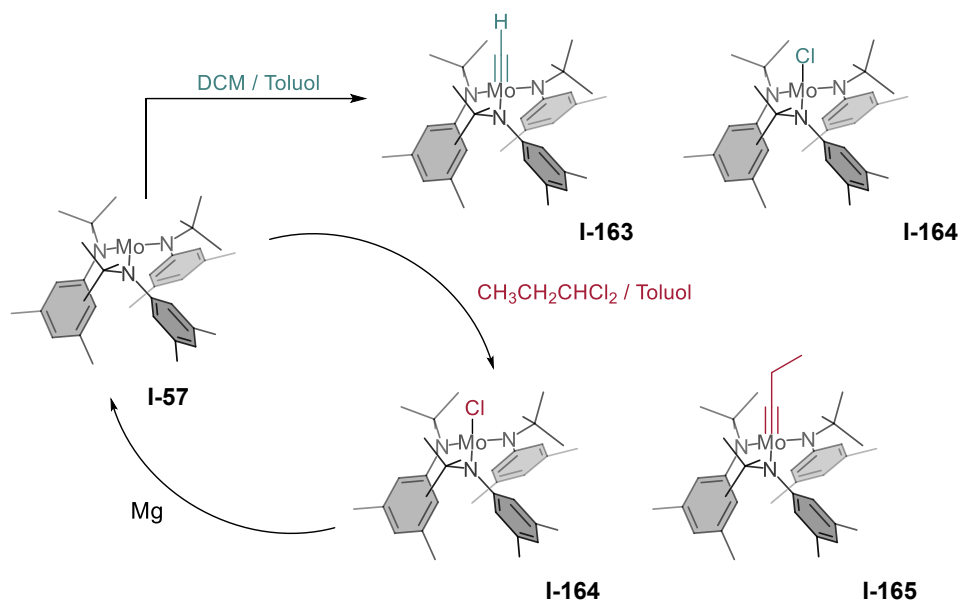


Abbildung 1-53: *In situ* Darstellung des Mo-Alkylidyn-Komplexes (I-163 bzw I-165) aus der Mo(+III)-Vorstufe I-57 unter Verwendung von Di-*gem*-Halogeniden (DCM und DCE) in Toluol^[96].

I.3.3 TRANS-HYDROMETALLIERUNG VON ALKINEN MITTELS DIRIGIERENDEM NACHBARGRUPPENEFFEKT VON HYDROXYLFUNKTIONEN

Neben der schon erwähnten stereoselektiven Reduktion von Alkinen bieten die erhaltenen internen Alkin-Derivate aus den Ringschluss-synthesen auch weiteren Modifikationsspielraum^[96] für vielfältige Struktur-motive.

Eine Möglichkeit zur anschließenden Funktionalisierung, die nicht nur im Kontext der Gulmirecine und Disciformycine interessant ist, ist die in **Abbildung 1-54** gezeigte *trans*-selektive Hydrometallierung der Dreifachbindung mit Hilfe des dirigierenden Effektes des benachbarten Propargylalkohol-Derivats und dessen Interaktion mit dem Rutheniumkomplex. Erste richtungsweisende Untersuchung für die rutheniumkatalysierte *trans*-Silylierung wurden von der TROST-Gruppe mit dem kationischen Komplex [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ durchgeführt^[104,105]. Die Selektivität der Reaktion an unsymmetrischen Alkinen war allerdings gering. Wesentliche Verbesserungen konnten durch den Einsatz von [Cp**Ru*Cl]₄ und das Ausnutzen von dirigierenden Substituenten erreicht werden. Neben Hydroxylfunktionen lassen sich auch andere -XH-acide Gruppen verwenden. Die Stärke des dirigierenden Effektes steigt mit der Acidität^[106].

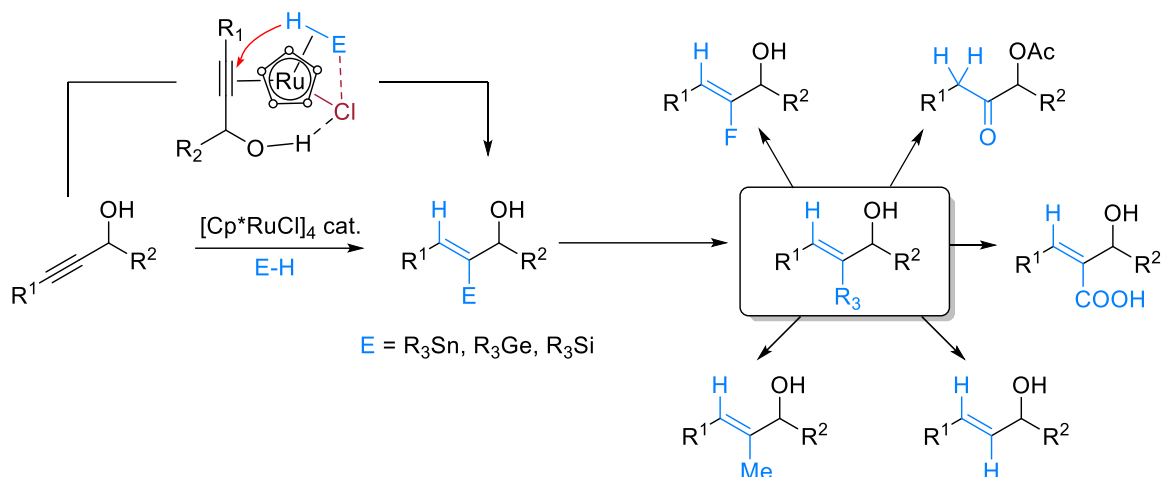


Abbildung 1-54: *Trans*-Hydrometallierung der Dreifachbindung mit Hilfe eines Ruthenium-Katalysators^[75].

Selektive *trans*-Hydroborierungen sind zwar in der breiten Anwendung durch sterische Effekte eingeschränkt ebenfalls mit diesem Katalysatorsystem möglich, obwohl sie klassisch für orbital-kontrollierte *syn*-Additionen bekannt sind^[107].

Das Ausnutzen des dirigierenden Effektes bringt einen weiteren Vorteil mit sich. Im Falle von Hydrostannylierung und Hydrogermylierung lassen sich so unterschiedliche Alkine in den Molekülen bei hohen Temperaturen differenzieren. Tendenziell haben sich Hydrostannylierungen regioselektiver gezeigt als Hydrosilylierungen oder Hydrogermylierungen. Es gibt Hinweise, dass das auf ein intermediär ausgebildetes penta-koordiniertes Stannan zurückzuführen ist. Alkine ohne dirigierende Gruppe reagieren bei hohen Temperaturen nicht (**Abbildung 1-55: a**). En-In-Strukturen ohne benachbarte dirigierende Gruppe zeigen ebenfalls kaum Aktivität (**Abbildung 1-55: b**).

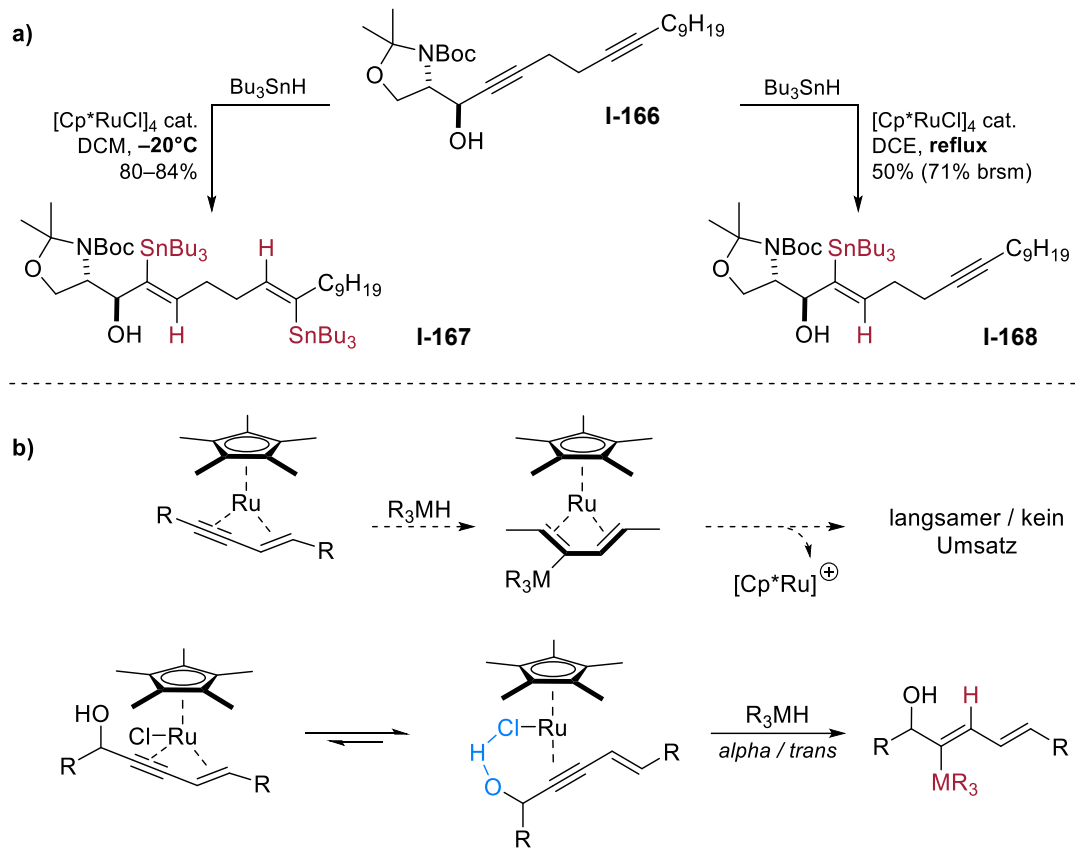


Abbildung 1-55: Beispiele für den Einfluss von Substratstruktur und Temperatur auf die Selektivität der Ruthenium-katalysierten *trans*-Hydrometallierung^[107].

II. MOTIVATION UND AUFGABENSTELLUNG

Die Resistenzentwicklung pathologischer Mikroorganismen ist ein bekanntes und allgegenwärtiges Problem. Hochrechnungen aus dem Jahr 2018 gehen von 2.4 Millionen Toten auf Grund von Infektionen mit resistenten Keimen in Europa, Nordamerika und Australien in den nächsten 30 Jahren aus. Dazu ist mit Kosten von 3.5 Milliarden US-Dollar pro Jahr zu rechnen^[108]. Am größten ist das Problem in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen, wo bereits 40–60 % der Infektionen von resistenten Erregern ausgelöst werden. Davon wiederum sind 39 % der Keime bereits resistent gegen Reserveantibiotika^[109,110].

Lange Zeit hatte sich die Pharmaindustrie wegen hoher Entwicklungskosten und geringer Gewinnspannen weitgehend aus der Antibiotikaforschung zurückgezogen. Ohne verlässlich wirksame Antibiotika verlieren allerdings auch Krebs-Behandlungen, Organ-Transplantationen und viele andere wirtschaftlich interessante Felder der Medizin und medizinischen Forschung durch erhöhte Sterblichkeit verursacht von nichtbehandelbaren Sekundärinfektionen, langfristig an Relevanz.

Neben der Weiterentwicklung bereits bewährter Antibiotikaklassen ist auch die Entdeckung weiterer Wirkmechanismen von Interesse. Die Gulmirecine und die Disciformycine (siehe Abschnitt I.1.4) zeigen Hinweise auf einen bisher unbekanntem Wirkmechanismus, können aber gleichzeitig nur in sehr geringen Mengen aus ihrer biologischen Quelle isoliert werden. Zu Beginn des Projektes war noch kein vollsynthetischer Zugang zu diesen Molekülen bekannt, was sich im Laufe der letzten Jahre allerdings geändert hat (siehe Abschnitt I.2). Auch wenn Gulmirecin B (**I-37**) strukturell der einfachste Vertreter der Gulmirecine und Disciformycine ist, existiert bis zu diesem Zeitpunkt keine publizierte Totalsynthese.

Ziel des Projektes war es eine Totalsynthese zur Darstellung von Gulmirecin B (**I-37**) zu entwickeln und zunächst Schlüsselfragmente zur Verfügung zu stellen, welche auch den synthetischen Zugang zu den verwandten Strukturen (Gul A, Dis A und Dis B) erleichtern würden. Die dafür verfolgten Synthesestrategien sind am Anfang der einzelnen Projektabschnitte erläutert.

III. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

III.1 SYNTHESE DER ERSTEN GENERATION

Retrosynthetische Überlegungen

Die in **Abbildung 3-1** gezeigte retrosynthetische Analyse wurde so in abgewandelter Form schon im Rahmen der von der Autorin verfassten Diplomarbeit publiziert^[111] und für diese Abhandlung optisch und fachlich nur leicht angepasst. Die in der Abbildung verwendeten Reste (-R) stellen in diesem Fall nicht näher definierte Schutzgruppen dar.

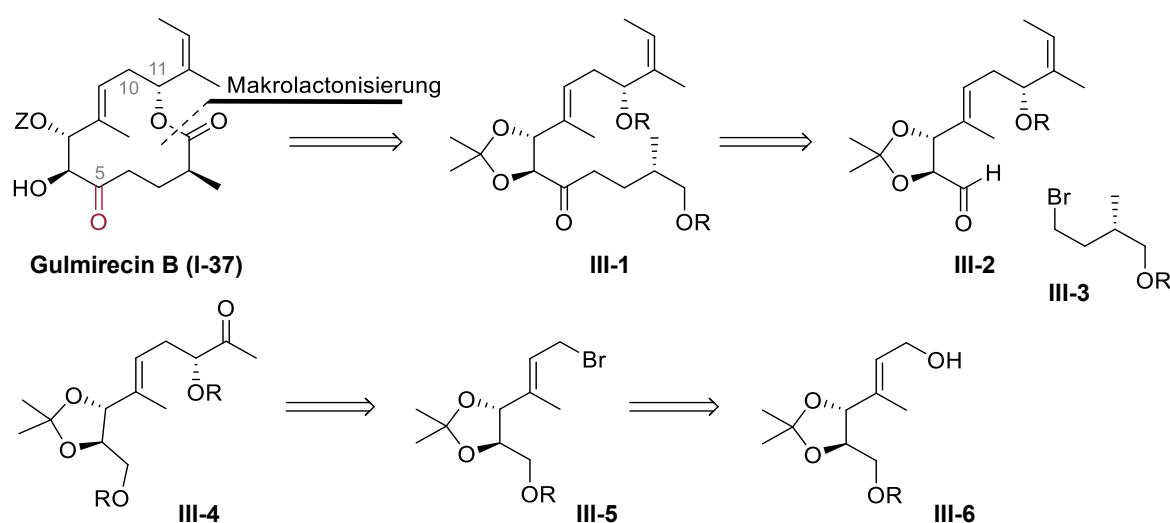


Abbildung 3-1: Erste Retrosynthetische Annäherung an Gul B (I-37) (Z = Arabinose).

Als Ringschlussstrategie ist hier eine Makrolactonisierung vorgesehen sowie eine späte Glykosylierung des Kohlenstoff-Grundgerüsts (auch gleichzeitig das Aglycon) durch ein Arabinose-Derivat. Zum Aufbau der linearen *seco*-Verbindung **III-1**, soll eine Alkylierung des Carbonyls von **III-2** an C5 mittels eines Derivats von **III-3** verwendet werden. Dies würde zwar theoretisch eine Diversifizierung der Synthese hinsichtlich anderer Repräsentanten der Disciformycine und Gulmirecine erlauben, könnte sich aber reell auf Grund der zusätzlich benötigten funktionellen Gruppen als schwierig erweisen. Neben dem abgebildeten Aldehyd **III-2** wäre hier auch ein Weinrebamid-Derivat als Ausgangsverbindung denkbar. Die Darstellung des später *exo*-cyclischen *Z*-Alkens von **III-2** sollte über eine WITTIG-Reaktion ausgehend von der Carbonylverbindung **III-4** möglich sein. Ein weiterer Schnitt des Kohlenstoffgerüsts zwischen C10 und C11 würde das Tetraol **III-6** bzw. das entsprechende Bromid **III-5** (oder andere Halogenide) zu einem vielversprechenden ersten Schlüsselfragment machen.

III.1.1 ZUSAMMENFASSUNG DER VORARBEIT IM RAHMEN DER DIPLOMARBEIT

Zum besseren Verständnis soll an dieser Stelle eine kurze Zusammenfassung der in der Vorarbeit der Autorin erzielten Ergebnisse gegeben werden^[111]. Im Rahmen der Prüfungsarbeit wurden dabei zwei unterschiedliche Ansätze zur Darstellung des C5–C10-Fragmentes des Gulmirecin-Grundgerüsts verfolgt, welche in **Abbildung 3-2** und **Abbildung 3-3** gezeigt sind.

In der ersten Synthesesequenz wurde versucht die Stereozentren von C6 und C7 anhand unterschiedlich funktionalisierter Diene **III-11** und **III-14** mittels SHARPLESS-Dihydroxylierung aufzubauen.

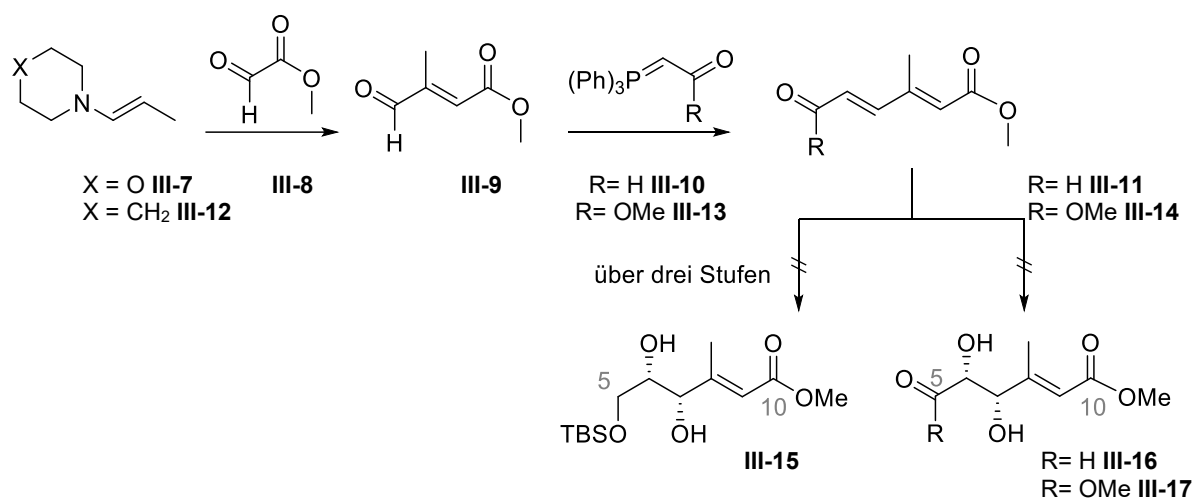


Abbildung 3-2: Stark gekürzte Darstellung der ersten synthetischen Annäherung an das C5 bis C10 Fragment der Gulmirecin-Kernstruktur im Rahmen der vorhergegangenen Diplomarbeit^[111].

Trotz der Versuche die Elektronendichte des konjugierten Systems mittels unterschiedlicher Substituenten zu beeinflussen, konnte auch nach Variation der Reaktionsbedingungen keine Dihydroxylierung der in **Abbildung 3-2** Vorstufen **III-11** und **III-14** beobachtet werden. Auch die Reduktion des Aldehyds **III-11** zum Alkohol mit anschließender TBS-Schützung vor der SHARPLESS-Dihydroxylierung führte nicht zum gewünschten Diol **III-15**. Im letzteren Fall legen Literaturquellen^[112,113] nahe, dass die Dihydroxylierung am TBS-geschützten Dienol bei Umsetzung zum falschen Regioisomer geführt hätte.

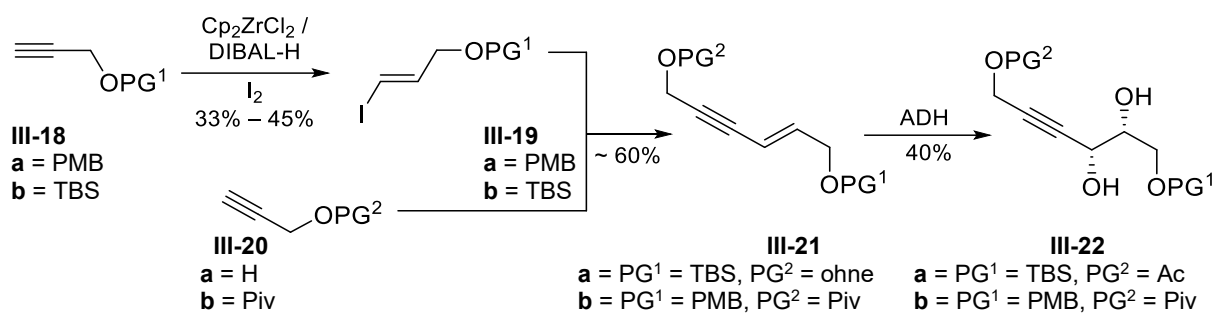


Abbildung 3-3: Übersichtsschema zur zweiten synthetischen Annäherung im Rahmen der Diplomarbeit.

Als alternative Vorstufe, die eine spätere Einführung der Methylengruppe an C8 zulässt, wurde ein Eninol-Strukturelement (**III-21**) gewählt. Diese Strategie umgeht dabei auch das Problem mit der Regioselektivität am Dien. Der Aufbau der entsprechend unterschiedlich geschützten Derivate erfolgte mittels einer SCHWARTZ-Reaktion an den Propargylethern **III-18** gefolgt von einer SONOGASHIRA-Kupplung mit den Alkenen **III-20**, wie in **Abbildung 3-3** gezeigt. Ausgehend von den Verbindungen **III-21a** bzw. **III-21b** (nach vorhergegangener Einführung einer Acetylschutzgruppe (PG²) an der freien Hydroxylfunktion) war es möglich die angestrebte Dihydroxylierung zu **III-22** mit jeweils ca. 40% Ausbeute durchzuführen. Zwar waren die Ausbeuten zum Teil noch unbefriedigend, vor allem die SCHWARTZ-Reaktion zu den *trans*-Iodalkenol-Derivaten **III-19** (a 33%, b 45%), doch diese Ergebnisse stellten den Anknüpfungspunkt für die folgende Projektarbeit dar. Der limitierte Zeitrahmen der Diplomarbeit hatte wenig Spielraum bezüglich der Optimierung der Reaktionsbedingungen geboten.

III.1.2 VARIATION I: BASIEREND AUF HYDROMETALLIERUNGS-REAKTIONEN

Problemstellungen und notwendige Optimierungen

Ausgehend von den Ergebnissen aus Abschnitt III.1.1 lag das erste Hauptaugenmerk im Rahmen dieser Dissertation auf der Frage, ob es möglich wäre die Ausbeuten der SCHWARTZ-Reaktion zu verbessern, oder Alternativen zu Darstellung des Fragmentes **III-21** zu finden. Die eingesetzten Mengen Zirconocendichlorid (ZrCp_2Cl_2) und die schlechten Ausbeuten, machten ein Weiterverfolgen der bisherigen Synthesestrategie ohne Optimierung unpraktikabel zusätzlich zu der schlechten Haltbarkeit des geschützten Iodalkenols **III-19**.

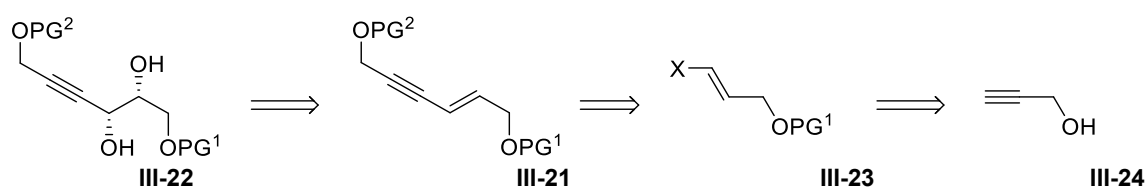


Abbildung 3-4: Übersichtsschema zur generellen Synthesestrategie für eine Vorstufe des C5-C10 Fragmentes (**III-22**).

Um größere Anpassungen der Strategie zu vermeiden, wurde im Folgenden untersucht, ob die Wahl einer anderen Darstellungsmethode für die Synthese des Iodalkenols, die Verwendung eines Bromalkenols oder der Einsatz einer anderen Schutzgruppe zu einer signifikanten Verbesserung führen würde.

Palladiumkatalysierte Hydrostannylierung

Aus den bisher beobachteten Problemen mit der Darstellung des PMB- beziehungsweise TBS-geschützten (*E*)-Iod-propenols (**III-19**), entstand die Idee sich einer anderen Hydrometallierung zur Darstellung des Bausteins zu bedienen. Inspiriert von einer Publikation der Chong-Gruppe^[114,115], sollte der Propargylalkohol (**III-20a**) erst palladiumkatalysiert hydrostannyliert werden mit anschließendem Austausch der Stannylgruppe gegen das erwünschte Iodid. Die Überlegungen bezüglich der Regio- und Stereoselektivität sind in **Abbildung 3-5** gezeigt.

In der Publikation wurde allerdings nur ungeschützter Propargylalkohol (**III-20a**), sowie das TBS-geschützte Derivat **III-18b** untersucht. Bei dem Versuch diese Reaktionsbedingungen auf das PMB-geschützte Derivat des Propargylalkohols **III-18a** zu übertragen, zeigte sich allerdings, dass dies nicht ohne weiteres möglich war. Im Rohprodukt war zu beobachten, dass mindestens drei unterschiedliche Olefin-Spezies gebildet wurden, deren Isolation sich als schwierig gestaltete.

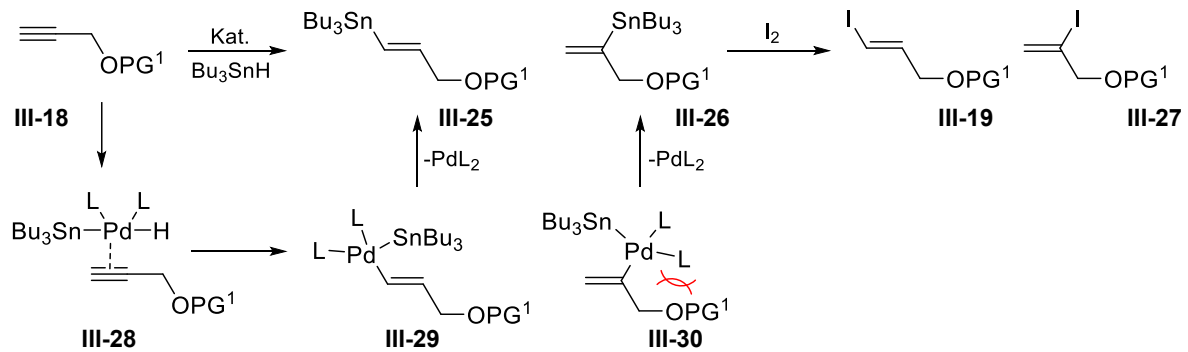


Abbildung 3-5: geplante Darstellung des (E)-Iodpropenols III-19 basierend auf Publikationen der Gruppe von J. M. CHONG^[114,115].

Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie war es nur möglich eine Ausbeute von ungefähr 16% eines Gemisches zu isolieren. Der Wechsel zu einem niedrigsiedenden Lösemittelgemisch für die Chromatographie, um Verluste auf Grund von der Flüchtigkeit der Komponenten zu vermeiden, führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Weitere Optimierungsversuche wurden nicht unternommen.

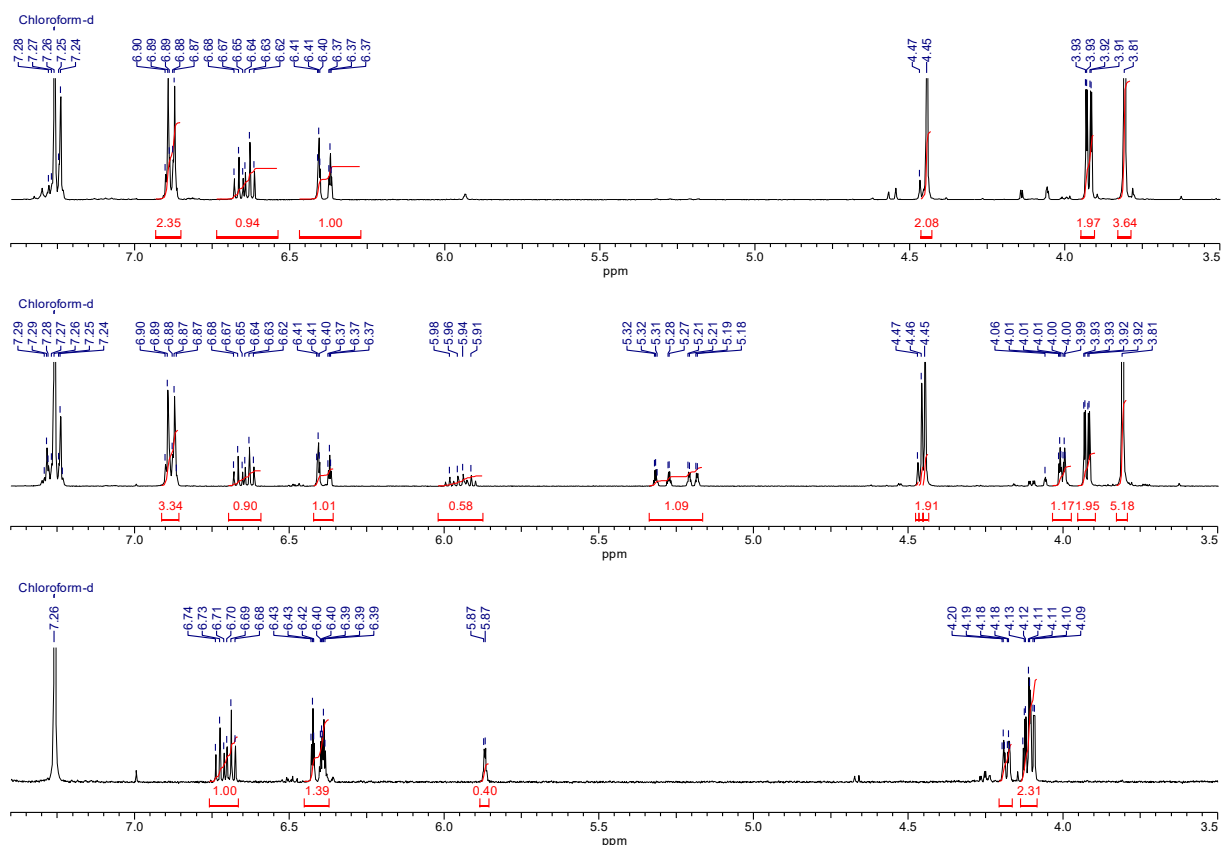


Abbildung 3-6: Referenzverbindung III-19a aus Darstellung mittels SCHWARZ-Reagenz (oben), Pd-kat. Hydrostannylierung vom PMB-geschützten Derivat III-18a (mitte), Pd-kat. Hydrostannylierung Testansatz ohne Schutzgruppe III-20a (unten).

Versuche stattdessen mit dem ungeschützten Propargylalkohol (**III-20a**) zu arbeiten waren entgegen den publizierten Ergebnissen allerdings auch nicht erfolgsversprechender. Die in der Veröffentlichung beschriebene Verteilung von dem *trans*- zum *gem*-Isomer von 67:33 konnte bestätigt werden (siehe **Abbildung 3-6** unten). Allerdings waren die erhaltenen Ausbeuten wesentlich geringer und das Trennproblem bestand weiterhin. In **Abbildung 3-6** sind die Spektren-Ausschnitte der durchgeführten Pd-katalysierten Hydrostannylierungs-Versuche der Referenzverbindung **III-19a** gegenübergestellt.

Ein abschließender Versuch der radikalischen Hydrostannylierung zeigte wie erwartet keine Selektivität zugunsten des gewünschten *trans*-Produktes aber auch keine bessere Ausbeute. Die erhaltenen Resultate lieferten keine Hinweise darauf, dass eine Optimierung der Reaktionsbedingungen realistisch bessere Ergebnisse für diese Transformation liefern könnte als bereits mittel SCHWARTZ-Reaktion erzielt worden war.

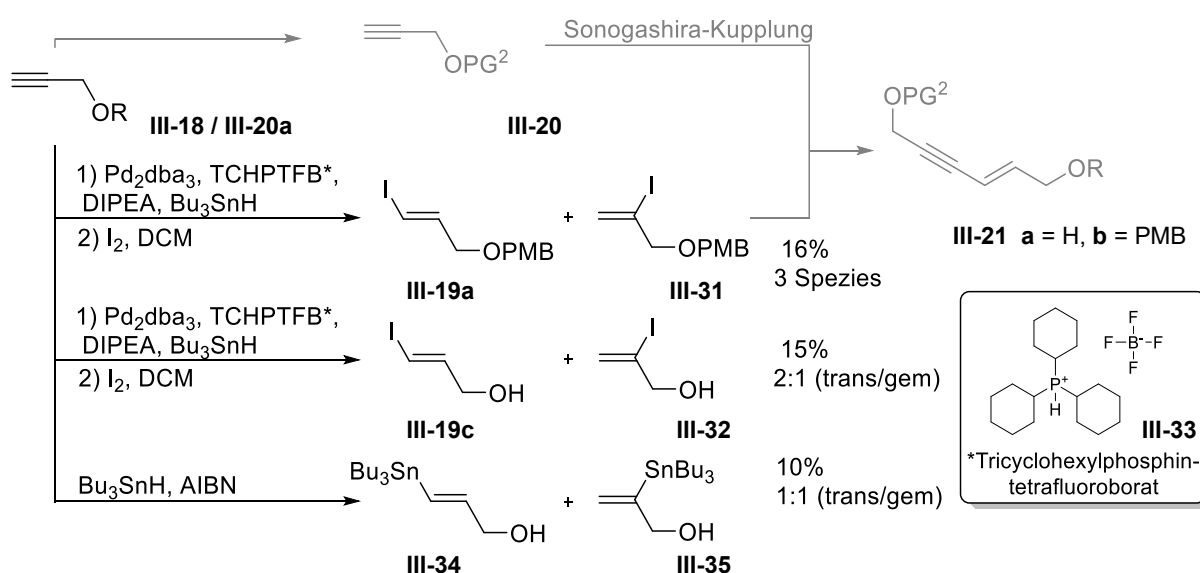


Abbildung 3-7: Zusammenfassung der durchgeführten Versuche zur Darstellung des (*E*)-Iodpropenols **III-19c** bzw. **III-19a** mittels Hydrostannylierung.

Formale Hydrobromierung über zwei Stufen

Auf Grund der fortbestehenden Problematik der effizienten Darstellung des (*E*)-Iodpropenol-Bausteins **III-19** entstand die Idee für die SONOGASHIRA-Reaktion auf ein Bromo-Derivat auszuweichen. Das ungeschützte (*E*)-Bromopropenol (**III-38**) ist bereits mehrfach literaturbekannt^[116,117].

Die in **Abbildung 3-8** dargestellten Ergebnisse und Reaktionsbedingungen wurden nicht optimiert. Abgesehen von der erwarteten Flüchtigkeit des Bromalkinols **III-37a** und auch des (*E*)-Bromopropenols (**III-38**), erwies sich die Darstellung als einfacher und das Fragment gegenüber der Iodo-Verbindung (**III-19c**) auch wie erwartet als stabiler. Die Ergebnisse für die Einführung der PMB-Schutzgruppe waren mit einer Ausbeute von 47% für **III-36** nicht zufriedenstellend.

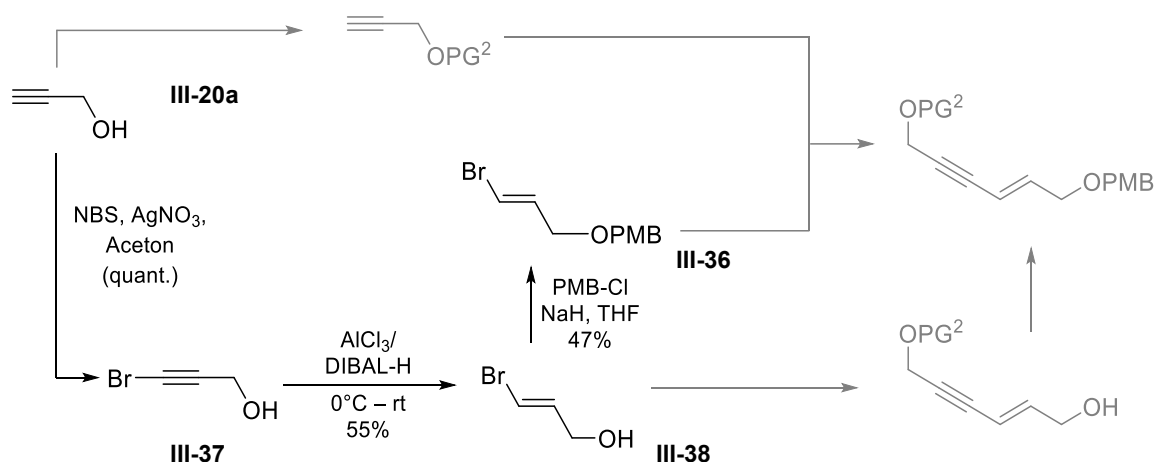


Abbildung 3-8: Darstellung des (*E*)-Bromopropenol (**III-38**) mit anschließender Einführung der PMB-Schutzgruppe.

Warum an dieser Stelle auf Optimierungsversuche verzichtet wurde, wird in den folgenden Abschnitten über die anschließende SONOGASHIRA-Reaktion (Seite 77f) sowie den Schutzgruppenstudien am Enindiol-Strukturelement (Seite 84f) offengelegt.

Hydrozirkonierung

Auf Grund der vorher beschriebenen Ergebnisse wurde abschließend versucht die Darstellung des Iodalkenols mit anschließender SONOGASHIRA-Reaktion (**Abbildung 3-9**) zu optimieren. Dabei wurden zwei Möglichkeiten getestet, welche im Rahmen der Vorarbeit^[111] nicht untersucht wurden.

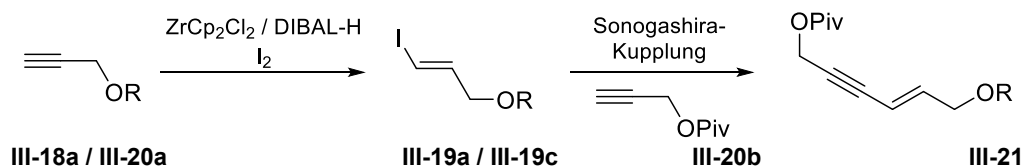


Abbildung 3-9: Übersichtsschema der in diesem Abschnitt diskutierten Reaktionen.

Zum Einen wurde wegen der Lichtempfindlichkeit des Iodids auf eine Aufreinigung und Isolierung vor der Folgereaktion verzichtet und zum anderen wurde mit dem Propargylalkohol (**III-20a**)

statt mit dem PMB-geschützten Derivat **III-18a** gearbeitet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3-2** im Vergleich gezeigt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Ausbeute über die zwei Stufen mit dem PMB-geschützten Propargylalkohol **III-18a** durch den Verzicht auf zwischenzeitliche Aufreinigungsschritte signifikant verbessert werden konnte, auch wenn sich dadurch die Isolation des En-In-Diol-Derivates **III-21b** (R = PMB) herausfordernder gestaltete. Der Verzicht auf die Schutzgruppe erhöhte die Ausbeute über zwei Stufen, trotz Isolation und Aufreinigung des Iodalkens Alkens **III-19c** zusätzlich.

Tabelle 3-2 Vergleich der Ausbeuten in den unterschiedlichen Reaktionsführungen.

R	Aufreinigung	Hydrozirkonierung/ Iodierung	Sonogashira- Reaktion	Gesamt- ausbeute
PMB	ja	33%	58%	19%
PMB	nein	(-)	(-)	34%
H	ja	70%	65%	46%

SONOGASHIRA-Kupplung der unterschiedlichen Halogenalkenol-Derivate

Auch wenn die SONOGASHIRA-Reaktion ursprünglich kein Hauptaugenmerk der Optimierung der Reaktionssequenz darstellte, zeigte sich die Ergebnisse der Kupplung sehr sensibel gegenüber den Modifikationen am Halogenalkenol.

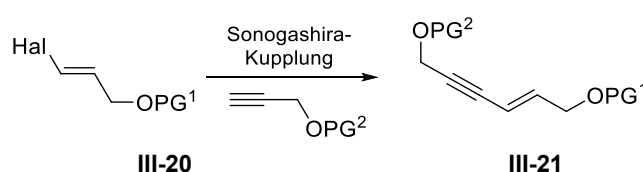


Abbildung 3-10: Verallgemeinertes Reaktionsschema der in diesem Abschnitt untersuchten Ansätze.

In der **Tabelle 3-3** wurden die Ergebnisse der unterschiedlichen Kombinationen aus Halogen und Schutzgruppe zusammengefasst. Die Einträge, welche mit einem Stern gekennzeichnet wurden, waren bereits Bestandteil der ersten Studien im Rahmen der zitierten Vorarbeit^[111].

Die höchste Ausbeute unter den verglichenen Reaktionen konnte mit dem TBS-geschützten Iodalkenol **III-19b** und dem ungeschützten Propargylalkohol **III-20a** erzielt werden. Allerdings erwies sich die Isolation dieser Verbindung als schwierig, da sie schon bei leichten Spuren von Säure und der Abwesenheit von Lösemittel unter anderem dazu neigte sich durch Wanderung und Abspaltung der Schutzgruppe zu zersetzen. Generell ließen sich mit den verwendeten Iod-

Alkenolen **III-19ab** und **III-19c** wesentlich bessere Ausbeuten erzielen als mit dem den entsprechenden Brom-Derivaten **III-36** und **III-38**. Unabhängig vom eingesetzten Halogenidsubstituenten konnten mit den ungeschützten Derivaten **III-19c** und **III-38** (Eintrag 3 und 5) bessere Ausbeuten erzielt werden als mit den PMB-geschützten Derivaten **III-19a** und **III-36** (Eintrag 2 und 4).

Tabelle 3-3: Vergleich der durchgeführten SONOGASHIRA-Kupplungen zum Aufbau der En-In-Diol Struktur (* kennzeichnet Ergebnisse aus Diplomarbeit^[111]).

	Alkin		Alken			
	PG ²	Hal.	PG ¹			
1*	-	I	TBS	III-19a	80%	III-21a
2*	Piv	I	PMB	III-19b	58%	III-21b
3	Piv	I	-	III-19c	70%	III-21c
4	Piv	Br	PMB	III-36	35%	III-21b
5	Piv	Br	-	III-38	62%	III-21c

Zwischenbilanz Variation I

Für eine Bewertung, ob die einzelnen Variationen der Synthesesequenz zu einer wesentlichen Verbesserung beitragen konnten, müssen alle durchgeführten Schritte zur Darstellung des En-In-Bausteins zusammen im Vergleich betrachtet werden. **Abbildung 3-11** fasst die relevantesten Kombinationsmöglichkeiten und deren Ausbeute über alle beschriebenen Schritte zusammen. Als relevant in diesem Fall wurden Sequenzen bewertet, die mindestens 40% Ausbeute in den jeweiligen Einzelschritten aufwiesen. Auf Grund dieser Einschränkung finden sich die Ergebnisse der Hydrostannylierung nicht in der Übersicht wieder.

Trotz anfänglich guter Ergebnisse für die Darstellung der Brom-Derivate, konnten diese wegen der schlechteren Ausbeute während der SONOGASHIRA-Reaktion zu keiner Verbesserung der Route beitragen. Die zusätzlich angegebenen Ausbeuten bei iv) geben an, welche Ausbeute über die Stufen erzielt hätte werden können, falls das Bromalken mit Literatúrausbeute erhalten worden wäre^[116]. Diese liegt allerdings immer noch unter der erhaltenen Ausbeute von iii).

Die in der Vorarbeit^[111] erzielte Ausbeute für **III-21b** mit 19% über die Stufen konnte signifikant verbessert werden. Durch die Verwendung des rohen Iodalkenols (dargestellt unter ii)) zur Darstellung von **III-21b** konnte die Ausbeute auf 34% erhöht werden. Durch den Verzicht der PMB-Schutzgruppe während der Kupplung (dargestellt unter iii)) zur Darstellung von **III-21c** konnte die Ausbeute zusätzlich erhöht werden. Dieser Verzicht bedeutet, allerdings dass die PMB-Schutzgruppe an **III-21c** zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt werden muss, so dass die Ergebnisse, ohne diesen Schritt zu betrachten zu einer Verzerrung führen würde. Auf Grund von parallelen Entwicklungen in dem Projekt wird die Frage nach der Einführung der PMB-

Schutzgruppe in einem späteren Abschnitt Schutzgruppenstudien am Enindiol-Strukturelement in Kapitel III.1.3 (Seite 84f) behandelt.

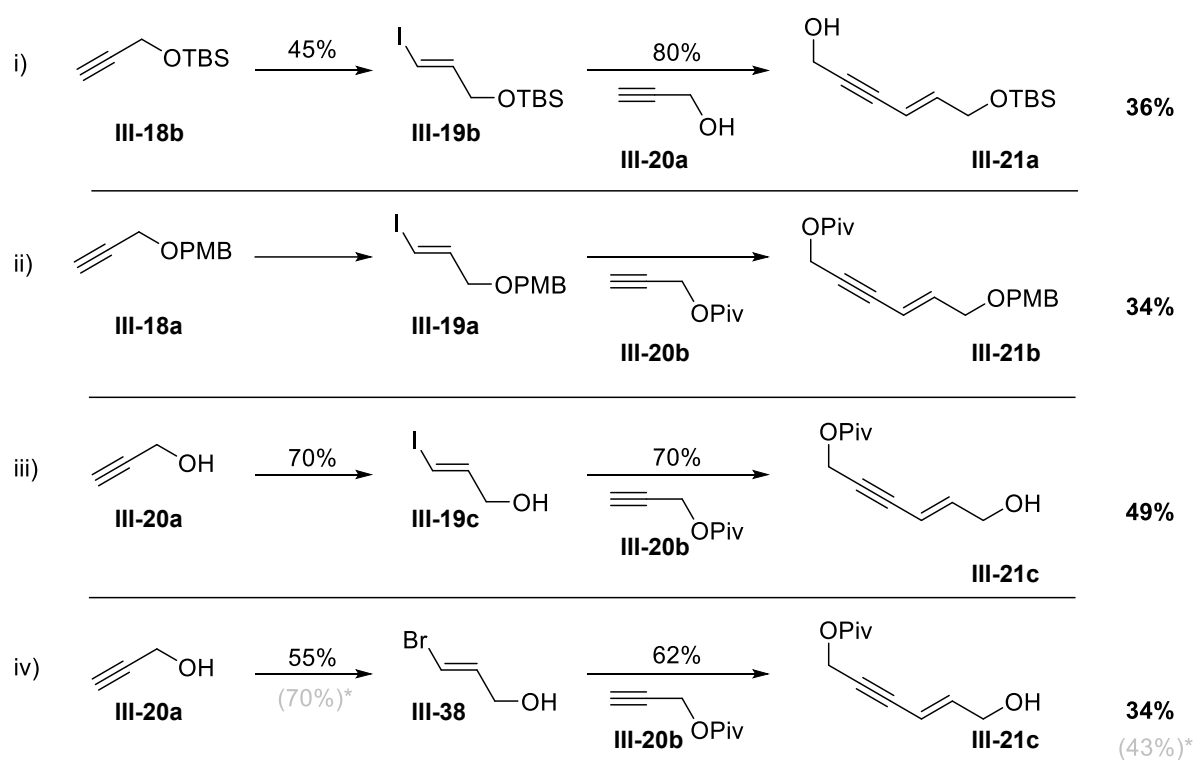


Abbildung 3-11: Vergleich der Effizienz der unterschiedlichen Derivate zur Darstellung des Enindiols III-21a-c (kombinierte Ausbeute über die abgebildeten Stufen rechts in fett dargestellt).

III.1.3 VARIATION II: BASIEREND AUF GLASER- BZW. HAY-KUPPLUNG

Strategische Anpassungen gegenüber Variation I

Vor dem kompletten Abschluss der Studien zur ersten Variation (beschrieben in III.1.2) wurde auf Grund der durchwachsenen Zwischenergebnisse eine Anpassung der Synthesestrategie erwogen, die ohne die Halogenalkenol-Derivate und die darauffolgende SONOGASHIRA-Reaktion auskommen sollte. Eine Übersicht der geplanten alternativen Synthesesequenz basierend auf einer Glaser-Kupplung ist in **Abbildung 3-12** dargestellt.

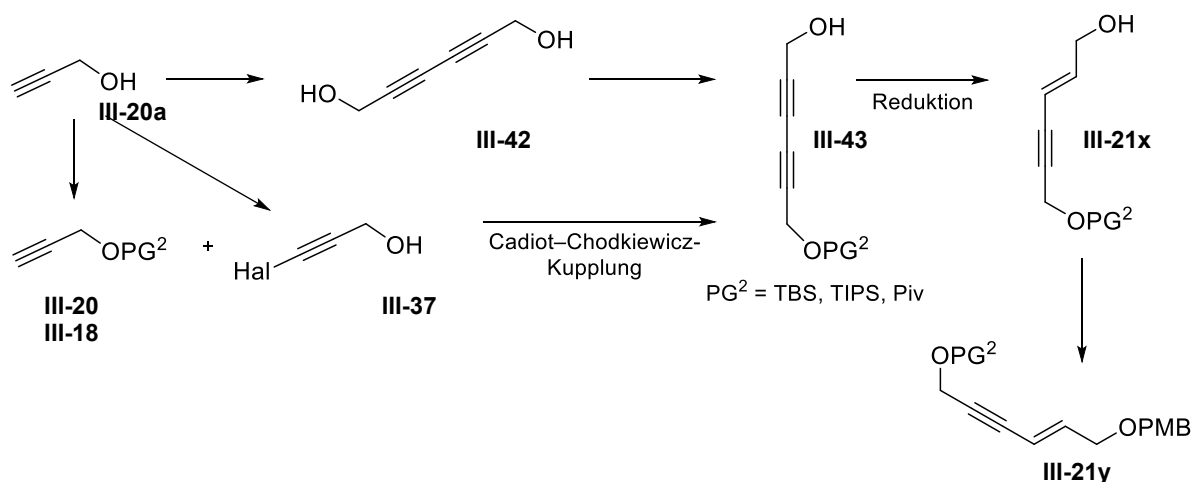


Abbildung 3-12: Alternative Strategie zum Aufbau des Enindiol-Strukturelements III-21.

Ein potenzielles Problem stellt hierbei allerdings die Verlängerung der linearen Reaktionssequenz durch die Verlagerung der benötigten Schutzgruppen-Reaktionen dar.

Aufbau des einseitig geschützten Enindiol-Strukturelementes

Der erste Schritt im Rahmen dieser geplanten Reaktionssequenz war die Darstellung des 2,4-Hexadiin-1,6-diols **III-42**. Zu diesem Zweck wurden mehrere unterschiedliche Reaktionsbedingungen basierend auf der GLASER-Kupplung sowie auf der HAY-Kupplung untersucht.

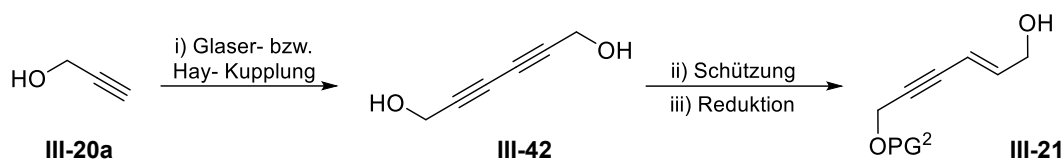


Abbildung 3-13: Allgemeines Reaktionsschema zum Aufbau des Enin-Strukturelementes III-21 mit Hilfe von GLASER- bzw HAY-Kupplung.

Es stellte sich in diesen Untersuchungen heraus, dass die Reaktionsbedingungen der HAY-Kupplung mit TMEDA als Base, reproduzierbar die besseren Ausbeuten erzielten. Die Idee auf die Reaktionsbedingungen einer SONOGASHIRA-Reaktion zurückzugreifen, in deren Verlauf die GLASER-Kupplung häufig als Nebenreaktion auftritt, hatte in diesem Fall leider keine verwertbaren Ergebnisse geliefert, obwohl diese Strategie bereits literaturbekannt ist^[118].

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen, war es aber möglich unter HAY-Bedingungen eine Ausbeute vom Diol III-42 nach Umkristallisieren von 75% zu erzielen. Um eine spätere selektive Reduktion des Bausteins III-42 zu ermöglichen, war das vorhergehende Einführen einer geeigneten Schutzgruppe an einer der Alkoholfunktionalitäten zwingend notwendig. Dabei fanden drei unterschiedliche Schutzgruppen Anwendung (siehe **Tabelle 3-4**). Die Wahl fiel dabei zuerst auf die TBS-Schutzgruppe, da sich diese Strategie laut einer Publikation der TROST-Gruppe als geeignet für die anschließende Reduktion erwiesen hatte^[119]. Da sich die TBS-geschützte Verbindung III-21a (nach Reduktion) aber bereits auf anderen Routen als empfindlich erwiesen hatte, wurden hier auch weitere tendenziell stabilere Schutzgruppen in Erwägung gezogen. Die Wahl fiel dabei zusätzlich auf die TIPS- und Pivaloyl-Schutzgruppe in Anlehnung an die bereits gewählten Schutzgruppen aus Variation I (Abschnitt III.1.2).

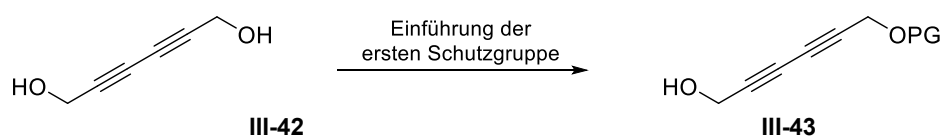


Abbildung 3-14: Einseitige Einführung der Schutzgruppe am symmetrischen 2,4-Hexadiin-1,6-diol III-42 (Wahl der Bezeichnung PG für Vergleichbarkeit und Übereinstimmung der unterschiedlichen Variationen aus Abschnitt III.1.2 und III.1.3).

Als Grundstrategie zur Vermeidung der Einführung der Schutzgruppe an beiden Hydroxylfunktionen, wurden die benötigten Reagenzien im Überschuss eingesetzt. Die in **Tabelle 3-4** mit dem Stern gekennzeichnete Ausbeute bezieht sich auf die Äquivalente der Schutzgruppe und berücksichtigt zusätzlich das rückgewonnene Edukt (ohne diese Modifikation wäre die Ausbeute bei 48%). Die modifizierte Ausbeute deckt sich mit der Literatur^[119]. Bei den Einträgen **b** und **c** war es allerdings unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht möglich Edukt zurückzugewinnen.

Tabelle 3-4: Einführung der unterschiedlichen Schutzgruppen am 2,4-Hexadiin-1,6-diol III-42 (* based on recovered starting material).

	Schutzgruppe	Reaktionsbedingungen	Maßstab	Ausbeute
a	TBS	TBS-Cl (0.66 Äq), NaH, THF	2 g	61%*
b	Piv	Piv-Cl (0.6 Äq.), Pyridin, DMAP, DCM, Aceton	0.25 g	47%
c	TIPS	TIPS-Cl (0.8 Äq), NaH, THF	3 g	51%

Die erzielten Ausbeuten gestatteten zwar ein Fortführen der Route, waren allerdings hinsichtlich der noch folgenden linearen Reaktionssequenz als suboptimal für eine Schutzgruppenreaktion zu bewerten.

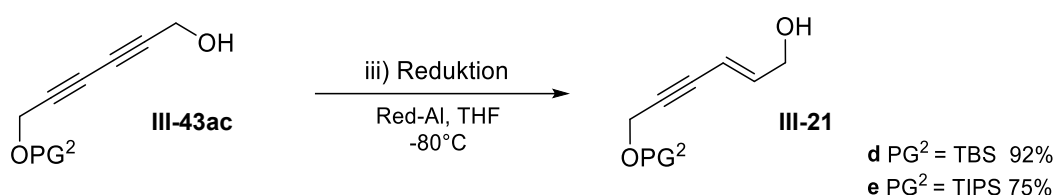


Abbildung 3-15: Ergebnisse der Reduktion der silylgeschützten 2,4-Hexadiin-1,6-diole III-43a (TBS) und III-43c (TIPS) mit Hilfe von Red-Al.

Die darauffolgende einseitige Reduktion am Diindiol-Derivat III-43 zum Enindiol III-21d bzw. III-21e konnte sowohl mit der TBS- als auch der TIPS-Schutzgruppe problemlos durchgeführt werden, auch wenn die Ausbeute am TBS-geschützten Derivat III-43a höher ausfiel.

Anpassungsversuch nach CADIOT-CHODKIEWICZ

Wegen der geringen Ausbeuten bei der Einführung der ersten Schutzgruppe und der Verfügbarkeit von Propargylalkohol-Derivaten aus den vorher beschriebenen Synthesen, wurde die Durchführung von einer unsymmetrischen Alkin-Kupplung nach CADIOT-CHODKIEWICZ untersucht (Reaktionsschema gezeigt in **Abbildung 3-16**).

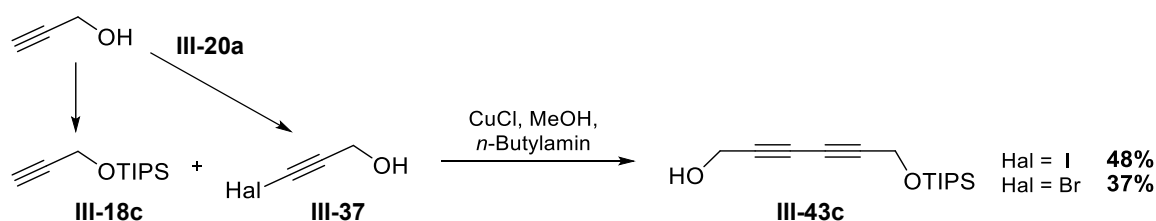


Abbildung 3-16: Alternative Syntheseroute zum Umgehen der Schutzgruppenproblematik der einfachen Schützung.

Analog zu den Ergebnissen der SONOGASHIRA-Kupplung konnten auch in diesem Fall mit der iodierten Komponente bessere Ergebnisse in der Kupplung erzielt werden. Die Ergebnisse waren

allerdings insgesamt nicht denen, welche bereits über die HAY-Kupplung und anschließender Schützung erzielt wurden, überlegen. So dass dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde.

Schutzgruppenstudien am Enindiol-Strukturelement

Alle der bis hierher vorgestellten Synthesebemühungen von Variation I und Variation II zielten auf die Synthese des Enindiol-Strukturelements **III-21** ab. Während es in Variation I möglich war beide Seiten orthogonal geschützt unsymmetrisch zu koppeln, eröffnet die Nutzung der modifizierten GLASER-Reaktionen diese Möglichkeit nicht. Somit ist dieser Abschnitt, wenn auch mit unterschiedlicher Gewichtung, relevant für beide Synthesesequenz-Variationen (siehe **Abbildung 3-17**).

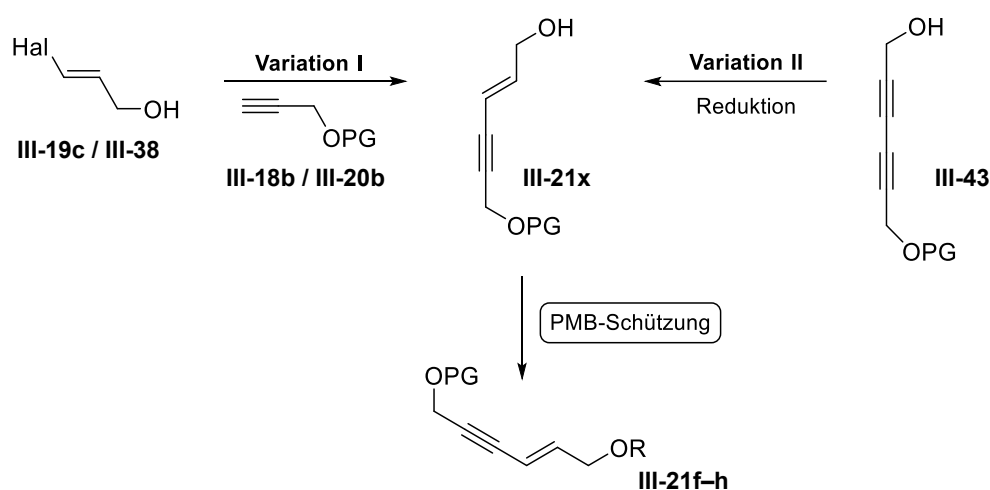


Abbildung 3-17: Bedeutung dieses Kapitels im Kontext des Projektes.

In Anlehnung an die erste Variation war es das Ziel PMB als zweite Schutzgruppe in das Molekül einzuführen. Für die Untersuchungen wurden die Derivate **III-21c-e** (PG = Piv (**c**), TBS (**d**), TIPS (**e**)) verwendet. In **Tabelle 3-5** ist eine Zusammenfassung der jeweils getesteten Reaktionsbedingungen und ihrer Ergebnisse gegeben. Im Anhang, Abschnitt Zusatzmaterial, befindet sich eine ausführlichere Version dieser Tabelle, welche noch die Reaktionszeiten der jeweiligen Ansätze mit einbezieht.

Fast alle der angeführten Ansätze waren von dem Problem begleitet, dass das entstandene Produkt nach Reaktion schwer bis gar nicht sauber isolierbar war. Die Aufreinigung wurde säulenchromatographisch mit unterschiedlichen Lösemittelgemischen durchgeführt. Der Einsatz einer Kugelrohrdestillation führte auch zu keinen besseren Ergebnissen, da selbst bei einem Vakuum unterhalb von 1 mbar signifikante Mengen von Zersetzungsprodukten zu beobachten waren.

Die besten Ergebnisse konnten mittels annähernd äquimolaren Einsatzes der Reagenzien erzielt werden. Säurekatalysierte Reaktionsbedingungen ausgehend vom Trichloracetimidat des PMBs führten bei den Silyl-geschützten Ausgangsverbindungen **III-21d** und **III-21e** zu wesentlichen Nebenreaktionen, selbst bei sehr geringen Säuremengen und trotz Versuchen die Säurestärke

anzupassen. Camphersulfonsäure als sterisch gehinderte Protonenquelle erlaubte als Einzige das Recyclen des Silyl-geschützten Ausgangsmaterials, war allerdings nicht in der Lage die angestrebte Reaktion unter den gewählten Bedingungen ausreichend zu katalysieren. Lediglich basenkatalysierte Bedingungen erlaubten eine Isolation des angestrebten Produktes **III-21f** bzw **III-21g**. Die Verwendung von PMB-Bromid statt PMB-Chlorid an der TIPS-geschützten Ausgangsverbindung **III-21e** führte ebenfalls zu keiner Verbesserung.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Schutzgruppenstudien (gekürzt).

I-21	PG	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Anmerkungen
f	TBS	PMB-Cl (1.1 Äq.), NaH (1.5 Äq.), TBAI, THF	48%	
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (1.3 Äq.), TfOH (0.1% mol), EtOH	-	Zersetzung
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (1.6 Äq.), CSA, DCM	Spuren	kaum Umsatz, Produkt nicht isolierbar
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (1.5 Äq.), PTSA (kat.), DCM	-	Zersetzung
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (2.0 Äq.), PPTS (8% mol), DCM	-	Zersetzung
		p-Anisoyl-Cl* (1.0 Äq.), NEt ₃ , DMAP, DCM	56%	leichte Wanderung der TBS-Schutzgruppe
g	TIPS	PMB-Cl (1.1 Äq.), NaH (1.5 Äq.), TBAI, THF	35%*	Berechnet aus Mischung
		PMB-Br (1.1 Äq.), NaH (1.2 Äq.), THF	-	Trennproblem PMB-OH/ Produkt (4:1)
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (2.0 Äq.), MSA (0.1% mol), TfOH (kat.) Et ₂ O	Spuren	MSA nicht ausreichend u. Trennproblem
h	Piv	PMB-Cl (1.1 Äq.), NaH (1.5 Äq.), TBAI, THF	-	komplexes Gemisch
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (0.84 Äq.), PTSA (kat.), DCM	33%	komplexes Trennproblem
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (2.0 Äq.), TfOH (0.1% mol), EtOH	-	Zersetzung bei Zugabe

Das Pivaloyl-geschützte Ausgangsmaterial hingegen, konnte nur unter sauer katalysierten Reaktionsbedingungen zum angestrebten Produkt **III-21h** umgesetzt werden. Wobei auch hier das Trennproblem erhalten blieb und die erhaltene Ausbeute von 33% unbefriedigend war. Die höchste Ausbeute mit 56% konnte ausgehend von der TBS-geschützten Verbindung **III-21d**, unter Verwendung des Säurechlorid-Derivates der Schutzgruppe und DMAP als basischen Katalysator, erzielt werden.

Diese Ergebnisse führten dazu, dass die Synthesestrategie der ersten Generation verlassen wurde um eine komplett neue Synthesestrategie (siehe Kapitel III.2) zu verfolgen

III.2 SYNTHESE DER ZWEITEN GENERATION

Retrosynthetische Überlegungen

Der retrosynthetische Ansatz der zweiten Generation basiert analog zu dem der Ersten auf einer Makrolactonisierung als Ringschlussstrategie. Je nach verwendeten Reagenzien eröffnet dies dabei die Möglichkeit der Verwendung von MITSUNOBU-Bedingungen, so dass die Konfiguration des Stereozentrums an C11 im zu darstellenden Fragment nicht zwingend der das Naturstoffes entsprechen muss. Auch diese retrosynthetische Annäherung setzt dabei auf zwei wesentliche Schlüsselfragmente, welche im Unterschied zur ersten Generation durch den Schnitt zwischen C7 und C8 der Kernstruktur entstehen.

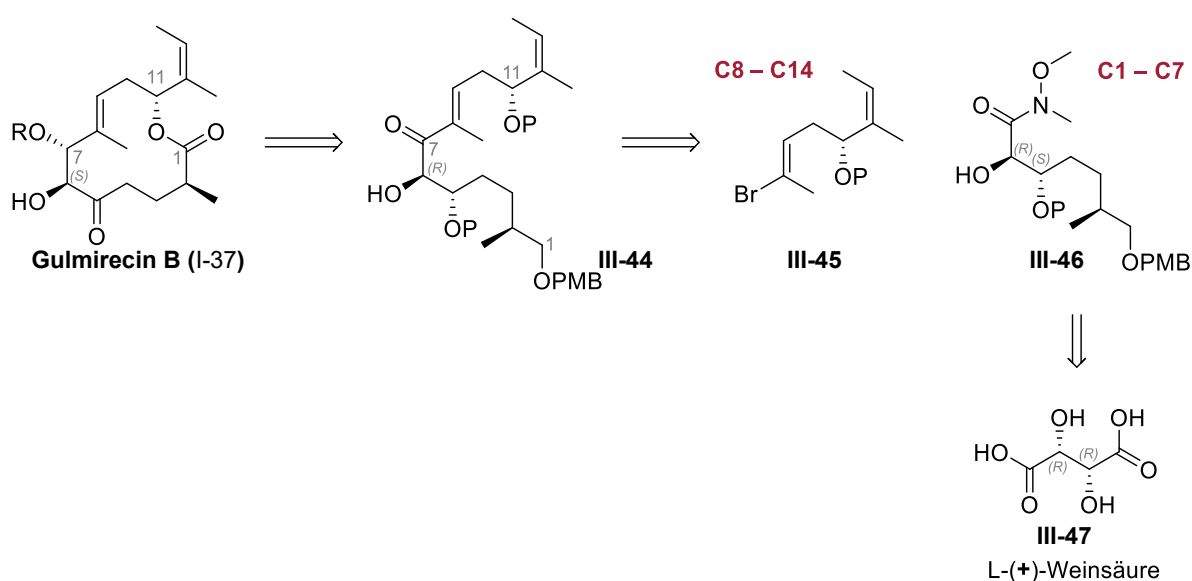


Abbildung 3-18: Retrosynthetischer Ansatz der zweiten Generation zum Aufbau der Kernstruktur von Gul B (I-37), bereits veröffentlicht von R. RENGARASU und M. E. MAIER^[120].

Für den Aufbau der jeweiligen Schlüsselfragmente ist eine Vielzahl unterschiedlicher Ausgangsverbindungen denkbar. Abhängig davon, ob die Stereozentren vollsynthetisch aufgebaut werden sollen oder entsprechende natürliche Vorläuferverbindungen, die die optisch aktiven Zentren bereits tragen, als Startmaterial in Frage kommen, unterscheiden sich die hierfür notwendigen Strategien.

Neben der in der obenstehenden **Abbildung 3-18** abgebildeten L-(+)-Weinsäure (**III-47**) als Ausgangsverbindung für das Schlüsselfragment C1-C7, wäre auch ein Aufbau der Stereozentren mittels EVANS-Aldol-Reaktion oder asymmetrischer Dihydroxylierung denkbar. Relevant ist an dieser Stelle in den frühen Stufen der Reaktionssequenz lediglich die richtige Konfiguration von C6, da das Stereozentrum von C7 auf Grund der so notwendigen C-C-Knüpfungsreaktion zwischen C7 und C8 erst zu einem späteren Zeitpunkt aufgebaut werden kann. Zusätzlich hat die Konfiguration an C5 keine Priorität, da die hier lokalisierte Hydroxylfunktion auf dem Weg zum

fertigen Naturstoff abschließend oxidiert werden müsste. Auf weitere Details der Strategie, auch bezüglich der Schutzgruppen, soll erst in den folgenden Unterkapiteln, die sich mit den dazugehörigen Synthesen beschäftigen, eingegangen werden.

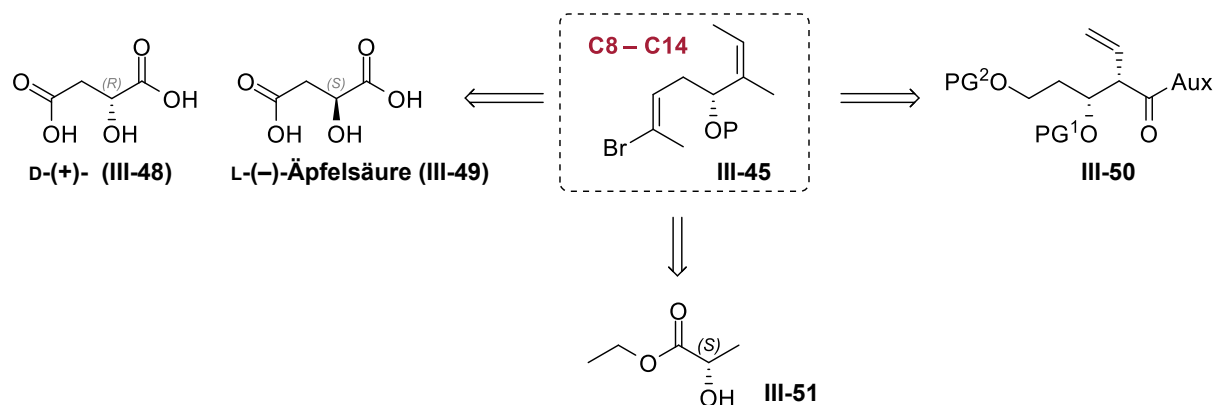


Abbildung 3-19: Ausgewählte Ansatzmöglichkeiten zur Darstellung des C8-C14-Fragmentes III-45 der Kernstruktur von Gulmirecin B (I-37).

Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für das C8-C14 Fragment. Auch hier bietet sich die Möglichkeit auf einen chiralen Naturstoff wie (D-(+)- oder L(-)-) Äpfelsäure (III-48 oder III-49) zurückzugreifen oder das Stereozentrum an C11 über eine klassische EVANS-Aldol-Reaktion aufzubauen. Alternativ wäre beispielsweise auch eine Synthese mit Hilfe von der BROWN-Allylierung als Schlüsselreaktion ausgehend von L(-)-Ethyllactat (III-51) denkbar, wie ebenfalls in **Abbildung 3-19** dargestellt. Die ersten beiden erwähnten Möglichkeiten werden in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels näher beschrieben.

Zwar wurde im Rahmen des Projektes auch der Ansatz der BROWN-Allylierung verfolgt, diesem wird aber wegen mangelnder relevanter Ergebnisse im Folgenden kein eigener Abschnitt gewidmet werden.

III.2.1 ÄPFELSÄURE VARIANTE I: ÜBER DAS α -HYDROXY- γ -BUTYROLACTON (III-58)

Retrosynthetische Überlegungen

Die Synthesestrategie zur Darstellung des C8 bis C14-Fragmentes auf die L(-)-Äpfelsäure (III-49) zurückzugreifen wurde von der Epothilon B-Synthese der ALTMANN-Gruppe aus 2011 inspiriert^[121]. Das in **Abbildung 3-20** dargestellte Hydroxyketon III-55, welches laut der Veröffentlichung im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Lactol III-56 vorliegt, konnte laut

den Autoren in vier Schritten ausgehend von der L-(-)-Äpfelsäure (**III-49**) in guten Ausbeuten erhalten werden.

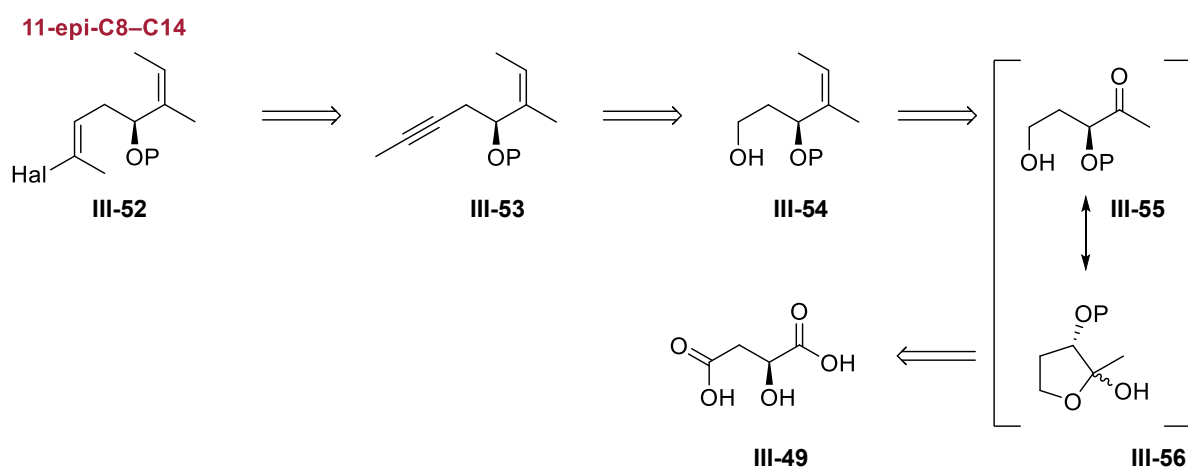


Abbildung 3-20: Synthesestrategie des 11-epi-C8-C14-Fragmentes **III-52** ausgehend von der L-(-)-Äpfelsäure (**III-49**).

Ausgehend von dieser Vorläuferverbindung **III-55** sollte es möglich sein mittels klassischer Transformationen das für die Kernstruktur von Gulmirecin B notwendige 11-epi-C8-C14-Fragment **III-52** aufzubauen. Ausgehend von **III-55** müsste das Alken an C12 über eine WITTIG-Reaktion aufgebaut und anschließend die primäre Hydroxylfunktion von **III-54** zum Aldehyd oxidiert werden. Der Aldehyd wiederum sollte die Möglichkeit bieten das methylierte Alkin **III-53** über eine SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung oder eine COREY-FUCHS-Reaktion aufzubauen. Das für die Kupplung der beiden geplanten Kernfragmente notwendige halogenierte *E*-Alken **III-52**, sollte sich ausgehend von **III-53** analog zur Strategie der ersten Generation entweder durch Hydrozirkonierung oder Hydrostannylierung mit anschließendem Metall-Halogen-Austausch erhalten lassen.

Darstellung des (S)-(-)- α -Hydroxy- γ -butyrolactons (**III-58**)

Die **Abbildung 3-21** zeigt die ersten Schritte der geplanten Synthesesequenz und fasst dabei die im Rahmen des Projektes erzielten Ausbeuten zusammen. Es war nicht möglich die Ausbeuten unter den in der Publikation von der ALTMANN-Gruppe beschriebenen Reaktionsbedingungen zu reproduzieren. Die Gruppe selbst verweist auch insbesondere für die Einführung der Acetal-Schutzgruppe und die anschließende Reduktion sowie Zyklisierung zum (S)-(-)- α -Hydroxy- γ -butyrolacton (**III-58**) auf ältere Publikationen der Gruppen von DENMARK^[122], MULZER^[123], WHITE^[124] und GREEN^[125].

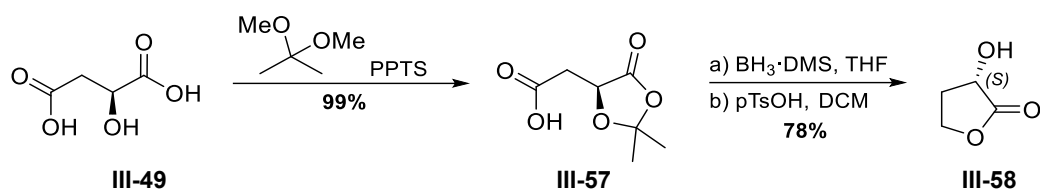


Abbildung 3-21: Zusammengefasste Ergebnisse für die literaturbekannten Syntheseschritte zum (S)-(-)- α -Hydroxy- γ -butyrolacton (III-58) ausgehend von der L-(-)-Äpfelsäure (III-49).

Obwohl mehrfach beschrieben, führte der Versuch die Acetal-geschützte Dicarbonsäure **III-57** mit dem Boran-THF-Komplex reduzieren zu wollen in diesem Fall nicht zu dem gewünschten Produkt. Auch durchgeführte Testreaktionen mit Hilfe einer Glovebox lieferten keine besseren Ergebnisse, sodass für die Reduktion auf den Boran-Dimethylsulfid-Komplex als Reduktionsmittel zurückgegriffen wurde. Nach dieser Anpassung und anschließender Behandlung des reaktiven und empfindlichen Zwischenproduktes mit *para*-Toluolsulfonsäure in DCM konnte das erwünschte (S)-(-)- α -Hydroxy- γ -butyrolacton (**III-58**) mit einer Ausbeute von 78% über zwei Stufen synthetisiert werden.

Resultate der Syntheseroute unter Verwendung von TBS als Schutzgruppe

Die Einführung der TBS-Schutzgruppe an der freien Hydroxylfunktion im Lacton **III-58** konnte unter Übernahme der Reaktionsbedingungen der ALTMANN-Gruppe mit einer Ausbeute von 78% durchgeführt werden. Diese Reaktion lieferte somit, auch wenn die Ausbeute nicht mit den publizierten 97% vergleichbar war, genug Ausgangsmaterial für die darauffolgenden durchgeführten Testreaktionen.

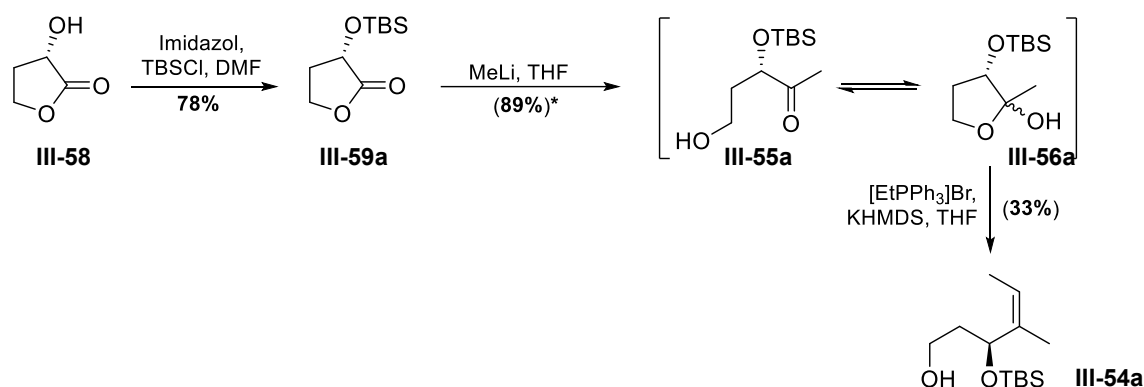


Abbildung 3-22: Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse ausgehend vom Hydroxy- γ -butyrolacton (**III-58**) zur Darstellung des Z-Alkens **III-54a** (a = TBS als Schutzgruppe). (Ausbeuten in Klammern nicht abschließend gesichert, *-Markierung im Text erläutert).

Die anschließende Methylierung zum Lactol **III-56a** gestaltete sich herausfordernd. Zwar konnte die Ausbeute der ALTMANN-Gruppe mit 89% reproduziert werden, diese ist aber unter Vorbehalt zu sehen. Die durchgeführte Reaktionskontrolle, während der Methylierung mittels Dünnschichtchromatographie, zeigte eine vollständige Umsetzung des Eduktes ohne erkennbare Nebenprodukte, allerdings waren die NMR-Spektren schwer interpretierbar. Durch das vorherrschende Gleichgewicht zwischen Lactol **III-56a** (*cis/trans*) und offenkettiger Form **III-55a** waren bis zu drei Signalsätze zu erwarten. Ein Abgleich mit der Publikation zeigte dabei deutlich mehr Signale als das Literatur-Spektrum erwarten ließ. Daran änderten auch zusätzliche Aufreinigungsversuche nichts.

Mittels Massen-Spektrometrie, abgebildet in **Abbildung 3-23**, ließ sich nachweisen, dass sich zusätzlich zum gewünschten Produkt **III-56a** ($m/z = 255.0$ (Natrium-Addukt)) der tertiäre Alkohol **III-60a** ($m/z = 271.0$ (Natrium-Addukt)) als Nebenprodukt gebildet hatte. Die Bildung dieses Nebenproduktes erklärt die abweichenden ^1H -NMR-Spektren. Aufgrund der höheren Elektrophilie des Ketons **III-55a** gegenüber dem Lacton **III-59a**, ist die Weiterreaktion des Ketons **III-55a** zum tertiären Alkohol **III-60a** nicht überraschend. Da die Ausbeute der Produkte **III-55a** bzw. **III-56a** so nur näherungsweise aus der Masse des Substanzgemisches ermittelt werden konnte, wurde sie in **Abbildung 3-22** in Klammern vermerkt.

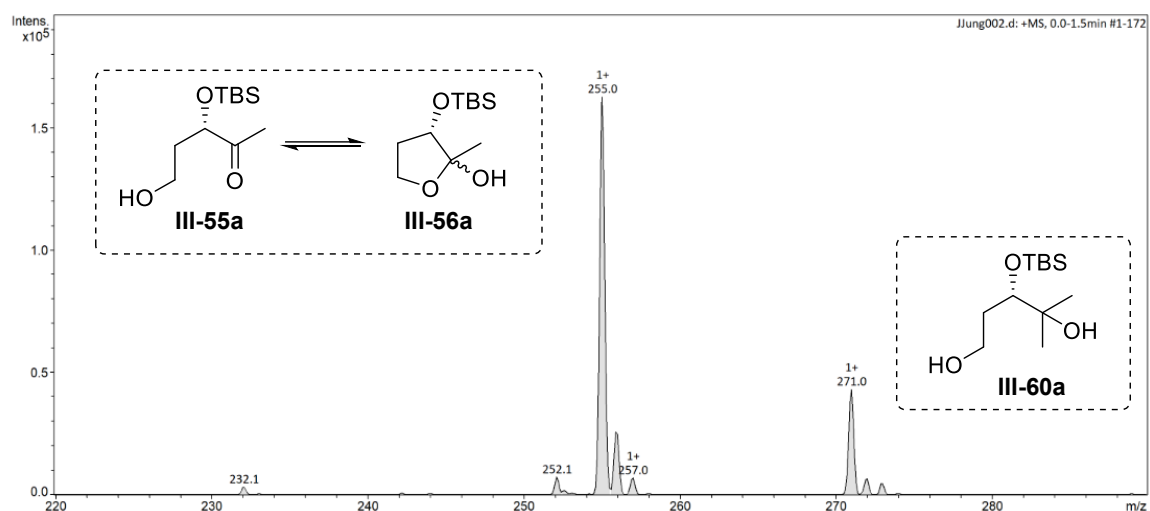


Abbildung 3-23: Ausschnitt aus dem Massen-Spektrum des erhaltenen Substanzgemisches nach Methylierungsversuch von **III-59a**.

Nach mehreren Versuchen war es möglich das gewünschte Alken **III-54a** nach WITTIG-Reaktion mit einer Ausbeute von ungefähr 33% zu erhalten. Diese Ausbeute ist allerdings ausgehend von dem verunreinigten Edukt, sowie Schwierigkeiten das entstandene Triphenylphosphan abzutrennen nur ein Richtwert. Zusätzlich führten die Mehrzahl der durchgeführten Syntheseveruche zu Nebenreaktionen ohne nachweisliche Produktbildung. Stattdessen konnten nur Derivate der abgespaltenen Schutzgruppe isoliert werden. Eine Optimierung der

Reaktionsbedingungen hätte eine bessere Anpassung der Äquivalente der verwendeten Reagenzien, wie der Base KHMDS sowie dem Ethyl-triphenylphosphoniumbromid erfordert. Da diese Anpassungen auf Grund des Substanzgemisches als Ausgangsverbindung nur bedingt durchführen ließen, wurde darauf verzichtet. Stattdessen wurde die Synthesestrategie zu Gunsten einer stabileren Schutzgruppe angepasst.

Anpassung der Schutzgruppenstrategie

In einer Publikation der MULZER-Gruppe^[123] wurde das (*S*)-(-)- α -Hydroxy- γ -butyrolacton **III-58** mit einer PMB-Schutzgruppe versehen. Versuche dies zu reproduzieren, wiesen allerdings dieselben Trennprobleme auf, wie bereits aus den Schutzgruppen-Versuchen der Generation I bekannt, sodass stattdessen auf TIPS als Schutzgruppe zurückgegriffen wurde.

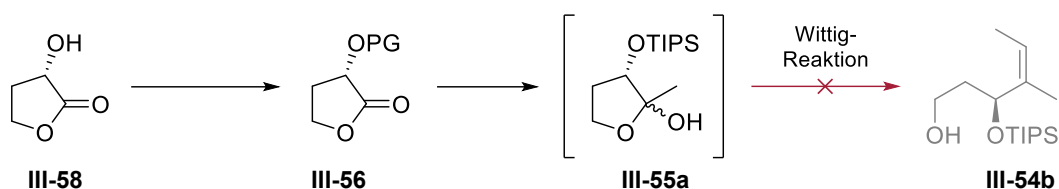
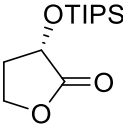
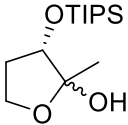
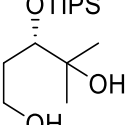


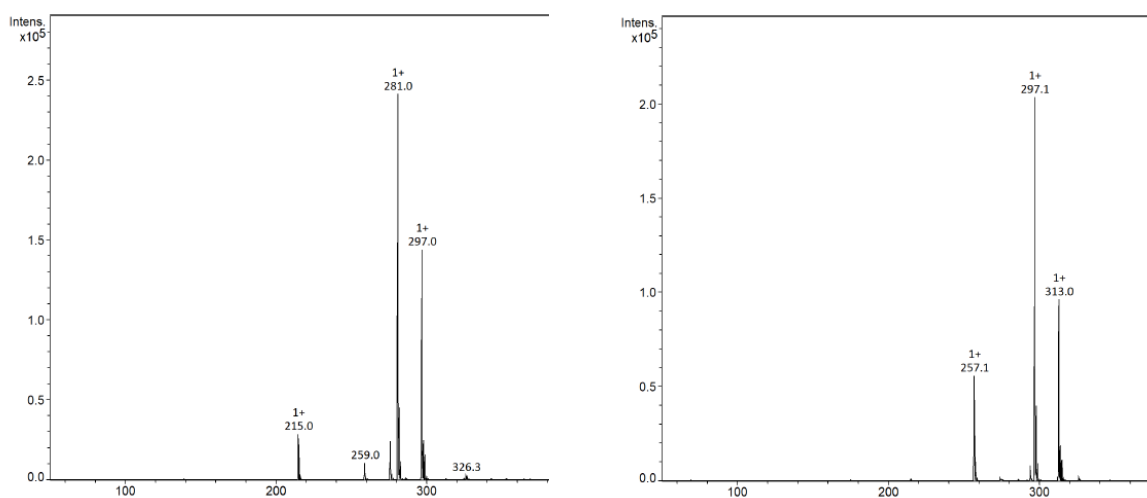
Abbildung 3-24: Auswirkung der Verwendung von PMB (**III-61b**) bzw. TIPS (**III-62c**) als Schutzgruppe für **III-63** auf die Synthesesequenz zu **III-54b** (b = TIPS).

Leider waren die Ausbeuten, die bei der Methylierung des TIPS-geschützten Lactons **III-59c** erzielt werden konnten, mit 23% wesentlich geringer als bei dem TBS-geschützten Derivat **III-59a**. Unter denselben Reaktionsbedingungen konnte kein vollständiger Umsatz des TIPS-geschützten Lactons **III-59c** beobachtet werden, sodass das gewünschte Produkt nur in geringen Mengen isoliert wurde. Obwohl nach Durchführung 56% der Ausgangsverbindung **III-59c** reisoliert wurden, zeigt die durchgeführte Massen-Spektrometrie auch hier bereits die Bildung des tertiären Alkohols **III-60b** als Nebenprodukt (gezeigt in **Abbildung 3-25**). Eine Trennung war nicht möglich. Im $^1\text{H-NMR}$ zeigt sich zusätzlich weitere Verunreinigungen im Bereich der Silyl-Schutzgruppe. Wobei eine partielle Zersetzung von **III-56b** auf Kieselgel oder bei Trocknung nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 3-6: Übersicht von Molekülmasse und m/z $[M+Na]$ von Edukt **III-60c**, Produkt **III-57b** und Nebenprodukt **III-61b**.

	 III-59c	 III-56b	 III-60b
Summenformel	$C_{13}H_{26}O_3Si$	$C_{14}H_{30}O_3Si$	$C_{15}H_{34}O_3Si$
Molare Masse	258,43	274,48	290,52
m/z $M+Na$	281	297	313

Die unter diesen Voraussetzungen durchgeführten WITTIG-Testreaktionen, führten zu keiner beobachtbaren Produktbildung von **III-54b**. Es war auf Grund der beobachteten Stabilität und Reaktivität der TIPS-geschützten Derivate **III-59c** und **III-56b** nicht davon auszugehen, dass diese Route langfristig durch weitere Anpassungen zufriedenstellende Ausbeuten für eine lange Synthesesequenz zur Verfügung stellen würde, sodass sich gegen eine Fortführung entschieden wurde.


 Abbildung 3-25: Massenspektren-Ausschnitte unterschiedlicher Säulenfraktionen nach Methylierung von **III-59c**. Edukt **III-59c** (m/z $M+Na$ 281) und Produkt **III-56b** (m/z $M+Na$ 297)-Gemisch links, Produkt **III-56b** (m/z $M+Na$ 297) und Nebenprodukt **III-60b** (m/z $M+Na$ 313)-Gemisch rechts.

III.2.2 EVANS-ALDOL-ROUTE

Retrosynthetische Überlegungen

Dieser Abschnitt der Arbeit beschäftigt sich mit einer alternativen Strategie zur Synthese des C8–C14-Fragmentes **III-45**. In dieser Annäherung an das Fragment **III-45** soll eine EVANS-Aldol-Reaktion zum Aufbau des Stereozentrums an C11 verwendet werden. Wie an dem Diol **III-65** und dem Alkin **III-64** zu Erkennen (vgl. **Abbildung 3-20**) weist dieser Ansatz (gezeigt in **Abbildung 3-26**) in den späteren Stufen Überschneidungen zu der Strategie ausgehend von der L-(–)-Äpfelsäure (**III-49**) auf. Auf die davon betroffenen Transformationen soll deswegen an dieser Stelle nicht gesondert eingegangen werden (zu finden auf Seite 87).

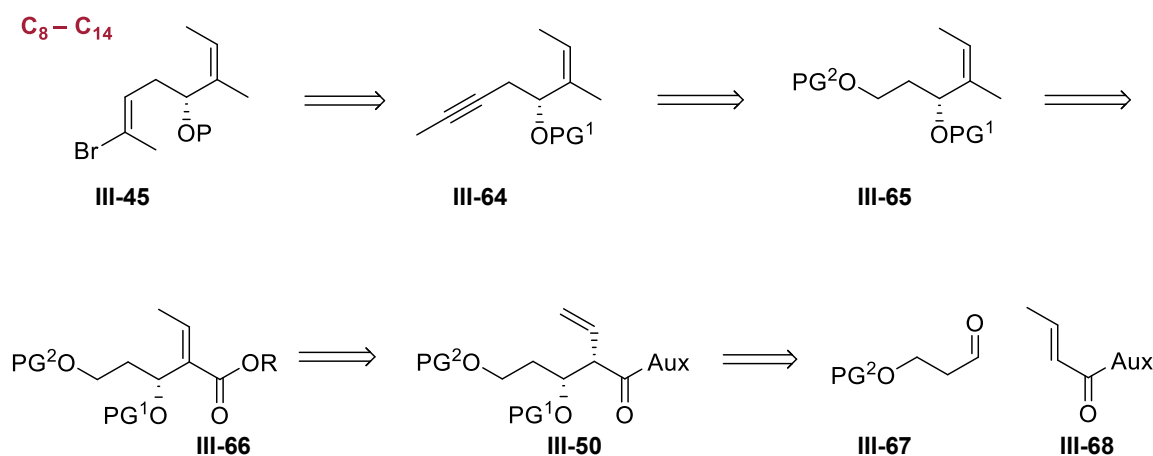


Abbildung 3-26: Retrosynthetische Annäherung mittels EVANS-Aldol-Reaktion an das C8–C14-Fragment **III-45**.

Das Oxazolidinon-Derivat **III-68** sowie der geschützte Aldehyd **III-67** stellen für diese Synthese die Ausgangsverbindungen für die EVANS-Aldol-Reaktion zum Hydroxyalken **III-50** dar. Der benötigte Aldehyd **III-67** kann ausgehend vom Propandiol **III-69** in zwei bzw. drei Stufen hergestellt werden, während das Oxazolidinon-Derivat **III-68** sich aus der Aminosäure (L-Valin **III-70** bzw. L-Phenylalanin **III-71**) und der Crotonsäure **III-72** darstellen lässt.

Nach Abspaltung des Auxiliars aus dem Aldol-Produkt **III-50**, muss die Isomerisierung der Doppelbindung zum α -Ethyliden- β -hydroxy-carboxyl **III-66** erfolgen; entweder mit vorhergehender Einführung der Schutzgruppe an der Hydroxylfunktion oder ohne diesen Schritt. Der Plan für diese Transformation ist von einer Publikation der DAVIES-Gruppe aus 2009^[126] inspiriert worden und das dazugehörige Reaktionsschema ist in **Abbildung 3-27** gezeigt^[127]. Die Autoren beschreiben, dass die Umlagerung des Alkens **III-77** bereits während der Abspaltung des Auxiliars als Nebenreaktion mit einer guten *E/Z*-Selektivität aus Verbindungen des Typs **III-74** erfolgen kann. Zusätzlich wird angemerkt, dass die Umsetzung aus den Methylester-Derivaten mit DBU in den dort verwendeten Testsubstanzen nahezu quantitativ erfolgt.

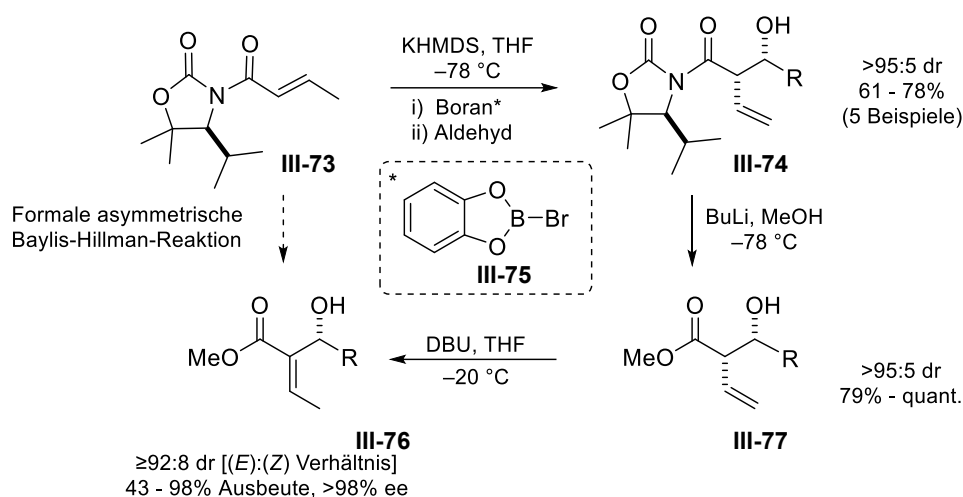


Abbildung 3-27: Studien zum Aufbau analoger Aldol-Produkte der DAVIES-Gruppe^[127].

Die Carboxylverbindung **III-66** würde anschließend zum Methyl-Derivat **III-65** reduziert werden müssen. Für diese Umsetzung stehen generell klassische Reaktionen wie die CLEMMENSEN- oder die WOLFF-KISCHNER-Reduktion, sowie aktuellere Weiterentwicklungen (beispielsweise silylbasierte Reaktionssysteme^[128]) zur Verfügung.

Darstellung der benötigten Aldehyd-Derivate

Wie bereits in **Abbildung 3-26** zum retrosynthetischen Ansatz durch die nicht näher definierten PG^1 und PG^2 angedeutet, ist auch in diesem Syntheseansatz eine Variation der Schutzgruppen gegebenenfalls notwendig und sinnvoll. Hauptaugenmerk liegt dabei auf den Schutzgruppen PMB und TBS.

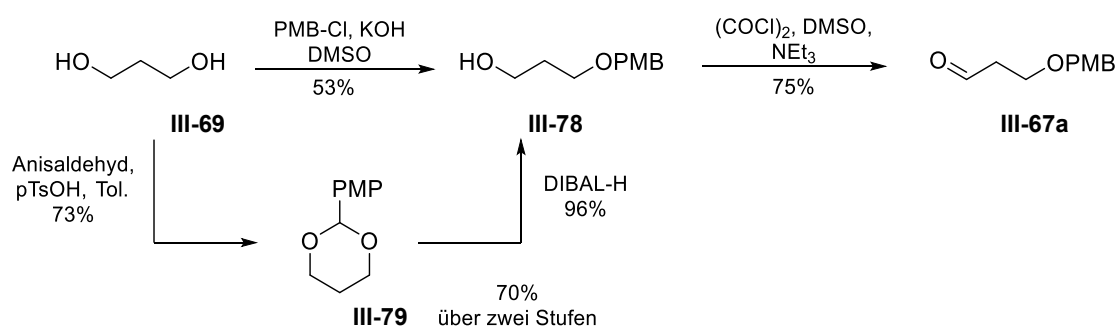


Abbildung 3-28: Darstellungsvariationen von 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal (**III-67a**).

In der obenstehende **Abbildung 3-28** sind die verwendeten Reaktionen zusammengefasst den PMB-geschützten-Aldehyd in zwei beziehungsweise drei Stufen darzustellen. Die dabei verwendeten Reaktionsbedingungen sind dabei mehrfach publiziert^[129]. Da die Ausbeute für die

einseitige Schützung nicht zufriedenstellend war, wurde in Erwägung gezogen stattdessen die selektive Schützung in zwei Stufen über das Acetal **III-79** zu erreichen. Ein Teil der Untersuchungen, wurde im Rahmen eines Bachelor-Projektes durchgeführt^[130].

Diese Variante verbesserte die Ausbeute um 17% und eröffnete dabei zusätzlich die Möglichkeit zur Vakuumdestillation des Acetals **III-79**. Dadurch wurde die Aufreinigung vor Allem in großen Maßstäben erleichtert. Das isolierte Acetal **III-79** wird als farbloser Feststoff erhalten, der im Vakuum leicht sublimiert, so dass bei der Destillation entsprechende Vorsichtsmaßnahmen (wie eine zusätzliche Kühlfalle oder starke Kühlung der Vorlage) gegen Produktverlust getroffen werden müssen. Für die Oxidation des Alkohols **III-78** zum Aldehyd **III-67a** wurden sowohl SWERN- als auch DESS-MARTIN-Reaktionsbedingungen untersucht. Neben den abgebildeten Reaktionsbedingungen der SWERN-Oxidation, welche reproduzierbar eine Ausbeute zwischen 70 und 75% lieferte, war die Ausbeute unter Verwendung von DMP mit 50% wesentlich geringer.

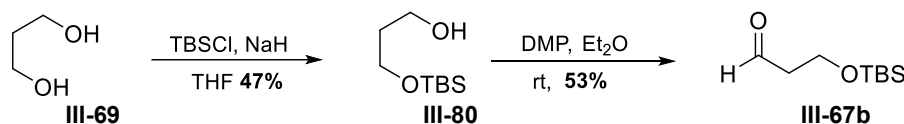


Abbildung 3-29: Darstellung von 3-TBS-oxy-Propanal (**III-67b**).

Die Darstellung des TBS-geschützten Propanals **III-67b**^[131,132] erwies sich ebenfalls als problematisch. Zum einen war es nicht möglich die Bildung des doppelt geschützten Nebenproduktes komplett zu unterdrücken. Obwohl bei längerkettigen Diolen, wie Pentandiol bekannt ist, dass durch die Komplexierung der Hydroxylfunktionen mit Natrium eine erhöhte Selektivität zu beobachten ist, ist der Effekt im Propandiol reduziert^[133].

Zum anderen waren sowohl der Alkohol **III-80** als auch der Aldehyd **III-67b** stark säureempfindlich, was die Aufreinigung erschwerte. Trotzdem waren die leicht sauren Reaktionsbedingungen der DESS-MARTIN-Oxidation denen der SWERN-Oxidation überlegen. Der pure Aldehyd **III-67b** zeigte selbst bei einer Lagerung bei -28 °C eine beginnende Zersetzung innerhalb von 24 Std. (beobachtbar über Kristallisation und stechenden Silyl-geruch). Eine Kontrolle mittels Dünnschicht Chromatographie und ¹H-NMR-Spektroskopie bestätigte die Beobachtung. Lösen von dem Aldehyd **III-67b** in leicht flüchtigen Lösemitteln wie Diethylether erlaubte eine Lagerung der Verbindung bei -28 °C über mehrere Monate ohne signifikante Anzeichen von Zersetzung. Neuere Publikationen berichten über gute Ergebnisse zur Darstellung von **III-67b** unter Verwendung von katalytischen Mengen von [Cu(MeCN)₄]BF₄ und TEMPO als Oxidationsmittel^[134].

Ergebnisse der Synthesesequenz unter Verwendung von (S)-4-Benzyloxazolidinon (**III-82**) als Auxiliar

Nach Darstellung der unterschiedlich geschützten Propanalderivate **III-67a** und **III-67b** (beschrieben im vorhergehenden Abschnitt Seite 94 ff) erfolgte die Synthese des für die EVANS-Aldol-Reaktion benötigten enantiomerenreinen Urethans **III-68a**. Sowohl die zweistufige Synthese des Oxazolidinons **III-82** ausgehend von L-Phenylalanin **III-71** als auch die anschließende Acylierung zu **III-68a** sind in der Literatur bereits mehrfach beschrieben und konnten ohne Modifikationen reproduziert werden. Die besten Ergebnisse für die Acylierung wurden über Synthese des Säurechlorids ausgehend von Crotonsäure **III-72** mit anschließender Destillation und weiterer Umsetzung am selben Tag erzielt. Die in **Abbildung 3-30** angegebene Ausbeute von 94% bezieht sich auf das eingesetzte Oxazolidinon **III-82**.

EVANS-Aldol-Reaktion

Ausgehend vom PMB-geschützten Propanal **III-67a** als Edukt für die Aldol-Reaktion konnten reproduzierbar Ausbeuten im Bereich von 70% erzielt werden, wobei die NMR-Spektren keine Hinweise auf die Bildung von mehr als einem Diastereomer liefern. Das erhaltene Produkt **III-81a** zeigte sich semistabil. Innerhalb weniger Stunden war in deuteriertem und über neutralem Alox getrockneten Chloroform signifikante Zersetzung zu beobachten. Auch wenn keine weiteren Untersuchungen vorgenommen wurden, liegt die Vermutung einer Retro-Aldol-Reaktion nahe.

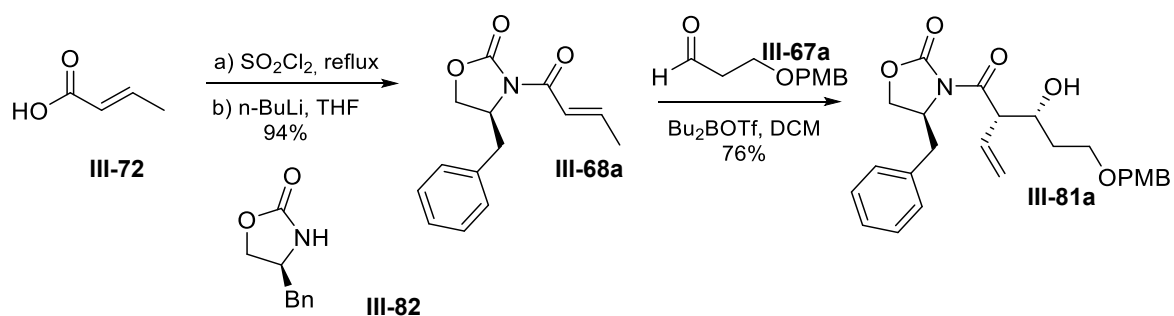


Abbildung 3-30: Ergebnisse der EVANS-Aldol-Reaktion am Crotonsäure-Derivat **III-68a** unter Verwendung von 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal (**III-67a**).

Die Versuche das TBS-Propanal-Derivat **III-67b** stattdessen für die Aldol-Reaktion zu verwenden (Reaktionsschema zu sehen in **Abbildung 3-31**), waren nicht erfolgreich. Die isolierten produkthaltigen-Fractionen enthielten ein untrennbares Gemisch, welches mehr aus dem Startmaterial Urethan **III-68a** (ca. 80%) als dem erwünschten Produkt **III-81b** (etwa 20%) bestand. Das lässt sich vermutlich auf die bereits diskutierten Stabilitätsprobleme des Aldehyds

III-67b zurückführen. Auf weitere Untersuchungen der Route, basierend auf TBS-Propanal **III-67b**, wurde verzichtet.

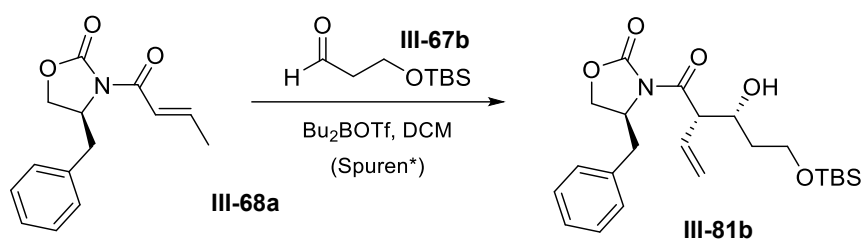


Abbildung 3-31: Ergebnisse der EVANS-Aldol-Reaktion am Crotonsäure-Derivat **III-68a** unter Verwendung vom 3-TBS-oxy-Propanal-Derivat **III-67b**.

Ausgehend von den Ergebnissen der Gruppe von DAVIES^[126], ist eine Isomerisierung der endständigen Doppelbindung zum thermodynamisch stabileren Derivat erst nach Abspaltung des Auxiliars sinnvoll möglich. Beste Ergebnisse wurden in der zitierten Publikation ausgehend von den entsprechenden Methylestern erreicht.

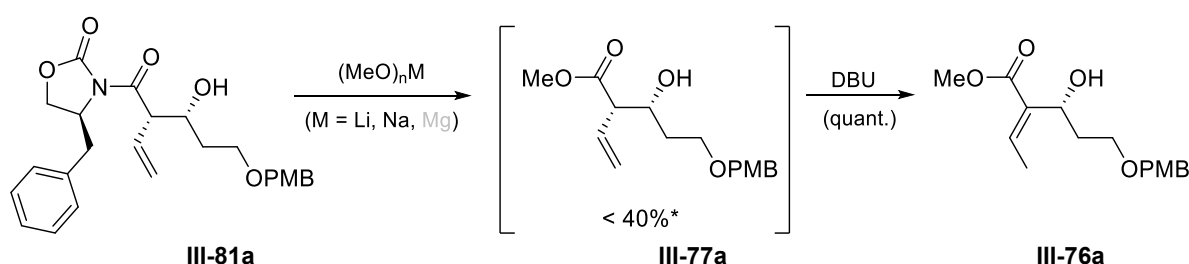


Abbildung 3-32: Zusammengefasste Ergebnisse der Auxiliar-Abspaltungsstudien an **III-81a** zur direkten Darstellung des Methylesters **III-77a** und anschließender Isomerisierung der terminalen Doppelbindung mit Hilfe von DBU.

Die Entfernung des Auxiliars aus dem Aldol-Produkt **III-81a** gestaltete sich problematisch. Der Versuch die Reaktionsbedingungen, *n*-BuLi und Methanol bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, der DAVIES-Gruppe^[126] für das dort verwendete SuperQuat-Auxiliar (nähere Beschreibung im folgenden Abschnitt ab Seite 101) auf das EVANS-Auxiliar zu übertragen führte mit einer maximalen Ausbeute von 35% zu keinem zufriedenstellendem Ergebnis. Die Verwendung von frisch hergestelltem Natrium-Methanolat inklusive Bestimmung des Gehaltes mittels Titration konnte die Ausbeute auf 40% im 100 mg-Maßstab erhöhen. Die Verwendung von Magnesium-Methanolat (sowohl *in situ* generiert als auch separat frisch dargestellt) führte zu keinen verwendbaren Ergebnissen.

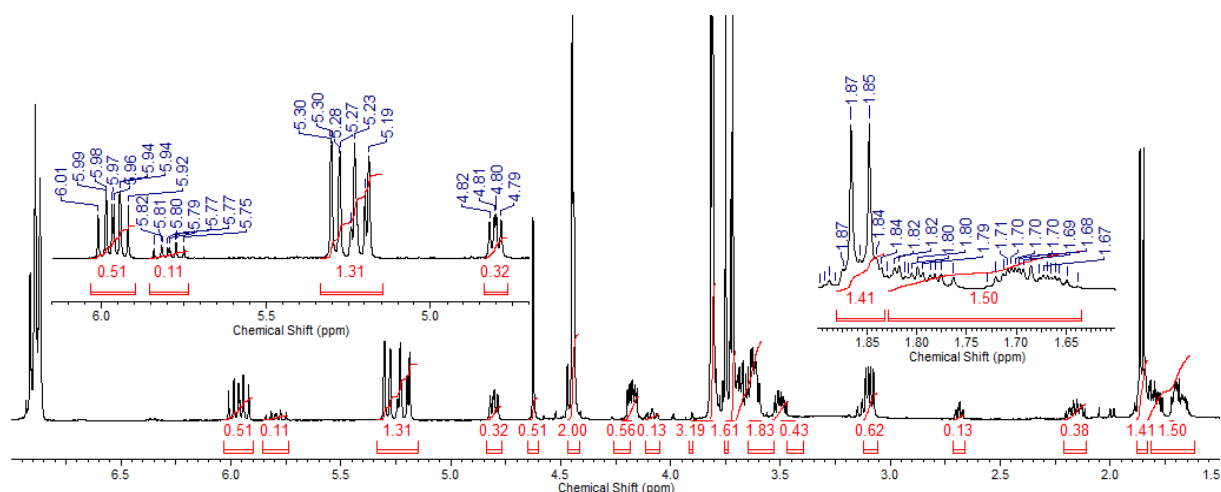


Abbildung 3-33: $^1\text{H-NMR}$ vor Behandlung des Produktgemisches von **III-77a** mit DBU.

Die unter Vorbehalt vermerkten 35% bzw. 40% Ausbeute entsprechen dabei nicht dem reinen Methylester **III-77a**, sondern stellen ein komplexes, nicht trennbares Gemisch aus mindestens drei Verbindungen dar. Das dazugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach dem Versuch der Abspaltung mit Natriummethanolat ist inklusive Vergrößerung interessanter Ausschnitte in **Abbildung 3-33** gezeigt. Die Signale im Bereich zwischen 5.0 ppm und 6.0 ppm stammen von der endständigen Doppelbindung. Das kleinere Multiplett 5.75–5.82 ppm liefert einen starken Hinweis darauf, dass es sich um zwei unterschiedliche Verbindungen mit endständiger Doppelbindung handeln muss. Rückstände des Startmaterials kommen auf Grund der Verschiebung nicht in Betracht, ein Diastereomergemisch wäre wahrscheinlicher. Das Signal 4.79–4.82 ppm stammt von dem Proton an C3 nach Isomerisierung der Doppelbindung. Anhand der Integralverhältnisse lässt sich der Anteil in dem Gemisch auf ungefähr ein Drittel der 40% abschätzen. Eine komplette Zuordnung des Gemisches wurde nicht durchgeführt und zwei Testreaktionen mit DBU im 20–30 mg Maßstab zeigten eine nahezu vollständige Isomerisierung. Das entsprechende $^1\text{H-NMR}$ ist in **Abbildung 3-34** mit vergrößerten Bereichen dargestellt.

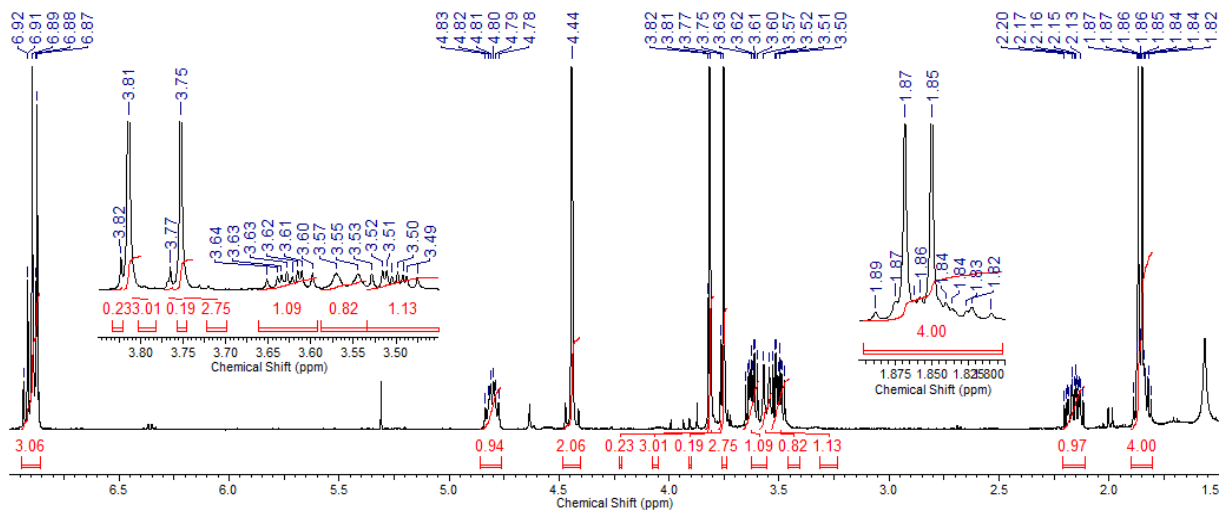


Abbildung 3-34: $^1\text{H-NMR}$ nach Behandlung des Produktgemisches von **III-77a** mit DBU.

Das Dublett bei 1.86 ppm, sowie das Multiplett zwischen 4.79–4.82 ppm, welche bereits in der Mischung in **Abbildung 3-33** zu sehen sind konnten so abschließend mittels 2D-NMR-Methoden dem Methylester **III-76a** zugeordnet werden. Bei genauer Betrachtung des vergrößerten Multipletts (dargestellt in **Abbildung 3-35**), ist allerdings auffällig, dass sich das Kopplungsmuster vor und nach der Behandlung mit DBU unterscheidet, obwohl die Spektren am selben Gerät aufgenommen wurden. Das lässt vermuten, dass es sich bei dem Alken **III-76a** nach der Reaktion mit DBU auch nicht um eine Reinverbindung handelt. Auf eine umfassende Abklärung wurde wegen der geringen Ausbeuten während der Abspaltung des Auxiliars verzichtet.

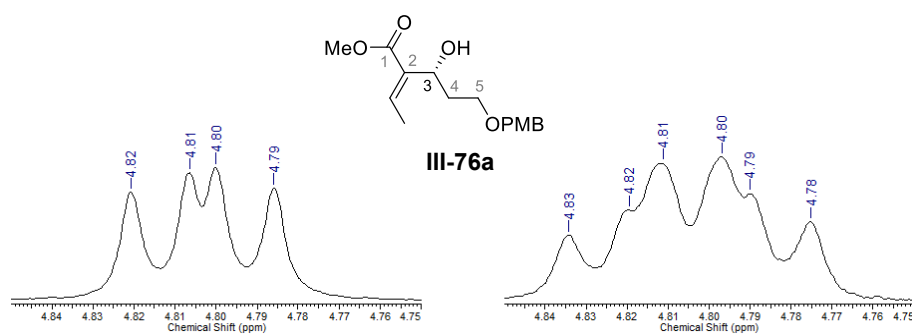


Abbildung 3-35: Gegenüberstellung der Multiplizitäten des Protons an C3 vor der Behandlung mit DBU (links) und nach der Behandlung mit DBU (rechts) aufgenommen am selben 400 MHz Spektrometer.

Wie bereits angemerkt bestand der Verdacht, dass die Probleme in der Synthesesequenz auf die Zersetzung des Aldol-Produktes **III-81a** zurückzuführen sein könnten. Um diese mögliche Rückreaktion zu unterbinden, wurde die Hydroxylfunktion an C3 mit einer TBS-Schutzgruppe versehen. Die besten Resultate für die Einführung der Schutzgruppe wurden dabei unter

Verwendung der Reaktionsbedingungen von SHERMAN *et al.* erzielt^[135]. Die SHERMAN-Gruppe entfernte das Auxiliar anschließend unter reduktiven Bedingungen um den Alkohol statt des Methylesters **III-84a** zu erhalten. Diese Strategie war im Rahmen dieses Projekt wenig attraktiv, da der Methylester für die Isomerisierung der Doppelbindung von entscheidender Bedeutung ist und die so notwendige erneute Oxidation des Alkohols nach Abspaltung die Synthesesequenz unnötig verlängert hätte. Stattdessen wurde sich dafür entschieden an der freien Hydroxylfunktion eine weitere Schutzgruppe einzuführen und zu untersuchen, inwiefern sich diese Veränderung auf die Auxiliar-Abspaltung auswirkt.

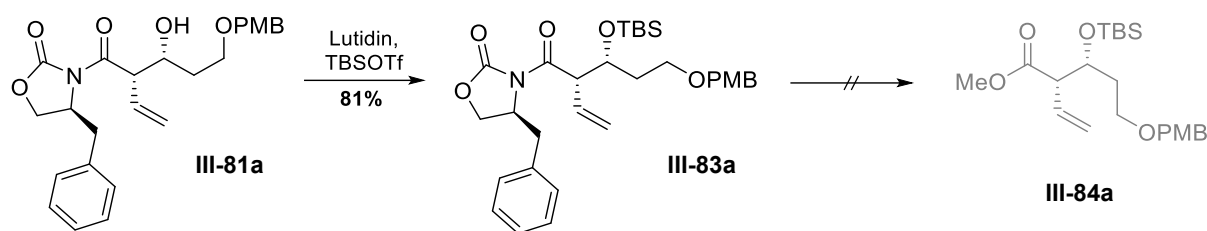


Abbildung 3-36: Einführung der TBS-Schutzgruppe am Aldol-Produkt **III-81a** und Ergebnisse der folgenden Untersuchungen zur Abspaltung des Auxiliars von **III-83a**.

Die Testreaktionen an **III-83a** analog zum nicht TBS-geschützten Aldol-Produkt **III-81a** (Reaktionsschema dargestellt in **Abbildung 3-36**) unter Verwendung der unterschiedlichen Methanolate, lieferten keine verwendbaren Verbindungen für Folgeuntersuchungen.

Statt mit TBS eine neue Schutzgruppe in das Aldol-Produkt **III-81a** einzuführen, was auch unter Gesichtspunkten der Atomökonomie nur eine Notlösung dargestellt hätte, wurde als Alternative auf die bereits vorhandene PMB-Schutzgruppe zurückgegriffen. Mittels Oxidation der benzylichen Position der PMB-Schutzgruppe durch DDQ wurde die Hydroxylfunktion an C3 als Acetal **III-83b** geschützt. Die Verwendung von frisch umkristallisiertem DDQ war für zufriedenstellende und reproduzierbare Ausbeuten unerlässlich.

Nachdem der Abspaltungsversuch des Auxiliars aus dem als PMB-Acetal geschützten Derivat **III-83b** mittels *n*-BuLi/MeOH nicht zielführend war, konnte **III-83b** mit Hilfe von zwei Äquivalenten MeMgBr/MeOH zum angestrebten Methylester **III-85a** umgesetzt werden (dargestellt in **Abbildung 3-37**). Zwar blieb in diesem Derivat die Teil-Isomerisierung der Doppelbindung im Abspaltungsschritt, sowie die Bildung anderer untrennbarer Nebenprodukte aus, allerdings lag die Ausbeute in den Testreaktionen nicht über 40%. Versuche der Abspaltung mittels LiOOH um stattdessen das Carbonsäure-Derivat **III-85b** darzustellen, lieferten ebenfalls nur eine maximale Ausbeute von 40%.

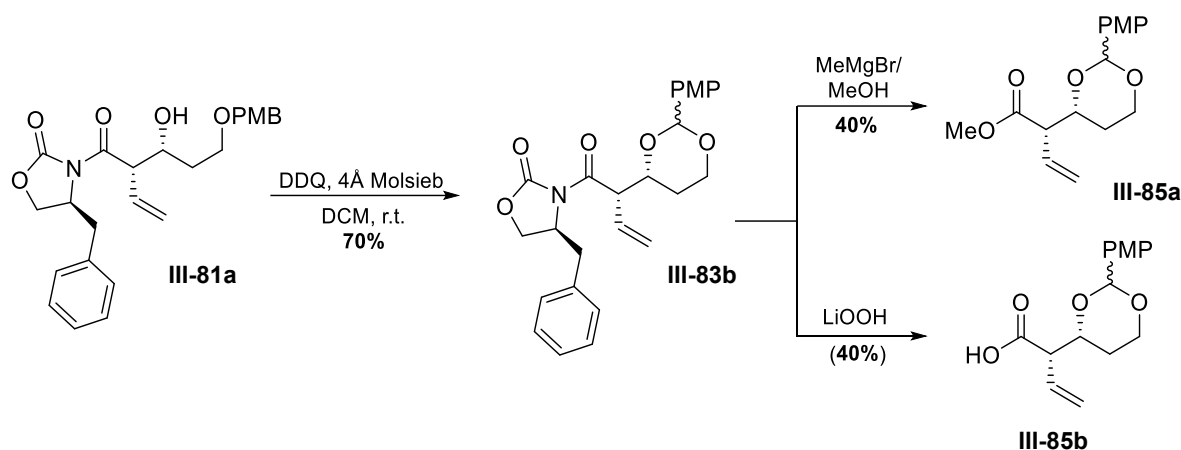


Abbildung 3-37: Ergebnisse der Schützung der freien Hydroxylfunktion von III-81a als PMP-Acetal und anschließender Versuche der Entfernung des Auxiliars.

Die Wahl des PMP-Acetals als Schutzgruppe führt ein weiteres Stereozentrum in das Molekül ein, womit die Bildung von Diastereomeren nicht ausgeschlossen werden kann. Im $^1\text{H-NMR}$ fanden sich allerdings nach Acetalisierung zu **III-83b** keine Hinweise auf die Bildung von Diastereomeren. Die Reaktion wurde im Rahmen eines unterstützenden Bachelor-Projektes von L. BURHOP^[136] wiederholt. In den dazugehörigen Spektren können ungefähr 5% des Diastereomers beobachtet werden. Nach der Auxiliar-Abspaltung mit LiOOH war es möglich die erhaltenen Epimere des PMB-Acetals chromatographisch teilweise aufzutrennen. Hinweise auf eine Epimerisierung der Hydroxylfunktion unter den basischen Bedingungen wurden in den Kopplungskonstanten der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nicht beobachtet.

Modifikation der Synthese unter Verwendung eines SuperQuat-Auxiliars

Statt weiterhin zu versuchen die Ausbeuten der Methylester-Derivate wie **III-84** durch Anpassung der Schutzgruppen zu verbessern wurde die Wahl eines anderen Auxiliars in Erwägung gezogen. Seit der Entwicklung der EVANS-Auxiliare gab es mehrere Weiterentwicklungen. Eine davon stellen die SuperQuat-Auxiliare der DAVIES Gruppe dar^[127,137]. Da die Arbeiten dieser Gruppe auch unter anderem Inspiration für diese Synthese-Route waren (vgl. Seite 93ff) wurde beschlossen auf diese Auxiliare zurückzugreifen. Die SuperQuat-Auxiliare unterscheiden sich von den klassischen EVANS-Auxiliaren durch die beiden zusätzlichen Methylreste im Oxazolidinonring (dargestellt in blau in **Abbildung 3-38**). Laut DAVIES *et al.* bringen diese zwei Vorteile gegenüber den EVANS-Auxiliaren: i) sie erlauben eine erhöhte diastereofaciale Selektivität während der Reaktion, da die beiden Methylgruppen weniger Bewegung des R^1 -Restes erlauben und somit dessen sterischen Einfluss verstärken und

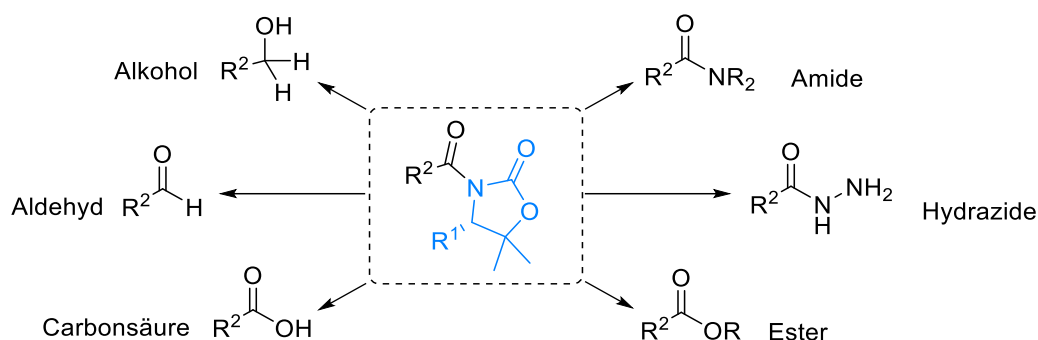


Abbildung 3-38: Mögliche Abspaltungsprodukte nach Aldol-Reaktion mit SuperQuat-Auxiliaren nach DAVIES et al.^[127],

ii) diese Methylgruppen verhindern zusätzlich durch ihren abschirmenden Effekt eine bei der Abspaltung von Evans-Auxiliaren typische Nebenreaktion, nämlich den endo-cyclischen Angriff am Oxazolidinonring. Da in den vorhergegangenen Versuchen keine quantitative Rückgewinnung des Auxiliars möglich war, konnte der Einfluss dieser bekannten Nebenreaktion auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. In **Abbildung 3-38** ist eine Übersicht gezeigt, welche funktionellen Gruppen generell nach Abspaltung dieses Auxiliar-Typs abhängig von der Wahl der Reagenzien zugänglich werden können.

Zusätzlich dazu zeigt **Abbildung 3-39** die Abspaltung des auf der Aminosäure Valin **III-70** basierenden SuperQuat-Auxiliars **III-86** aus einer zu der hier im Kapitel diskutierten Syntheseroute analogen Aldol-Verbindung **III-81**. In Übereinstimmung mit den in **Abbildung 3-33** gezeigten Ergebnissen nach Abspaltung des EVANS-Auxiliars aus dem Aldol-Produkt **III-81a**, berichtet die DAVIES-Gruppe ebenfalls von einer partiellen Isomerisierung der Doppelbindung bei der Alkohololyse des SuperQuat-Auxiliars **III-86**.

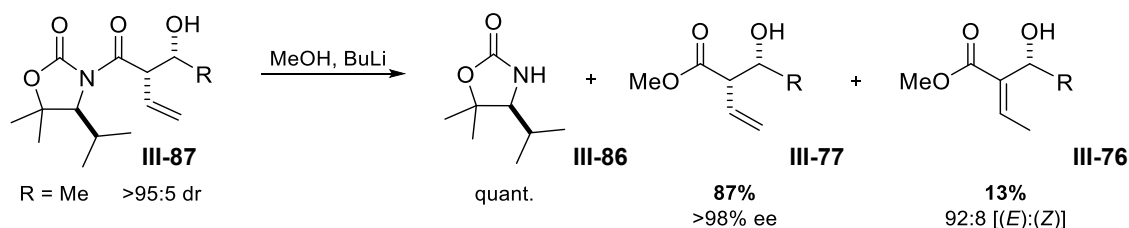


Abbildung 3-39: Methanolyse-Ergebnisse der DAVIES-Gruppe^[126].

In derselben Publikation wird zusätzlich angemerkt, dass die Ausbeuten, während der Methanolyse des Auxiliars sehr stark vom Rest R abhängig sind und dass auch bei gleichen Reaktionsbedingungen die An- bzw. Abwesenheit der Schutzgruppe in β -Position eine entscheidende Rolle spielen kann.

Die Darstellung der infrage kommenden Auxiliare kann, wie bei den EVANS-Auxiliaren, aus den Aminosäuren erfolgen. In **Abbildung 3-40** sind die benötigten Schritte zur Darstellung ausgehend von L-Valin (**III-70**) gezeigt. Dieses Oxazolidinon-Derivat **III-86** wurde für die weitere Arbeit verwendet.

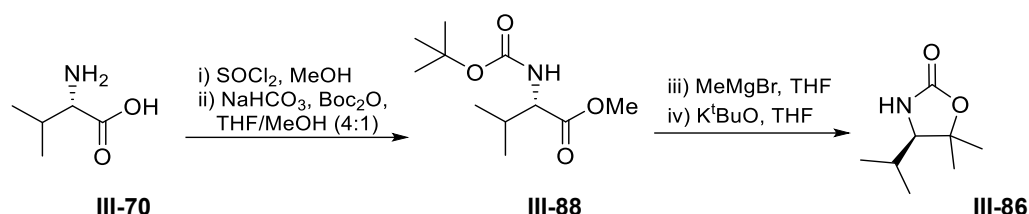


Abbildung 3-40: Darstellung des SuperQuat-Auxiliars **III-86** ausgehend von L-Valin (**III-70**) nach MABE und ZAKARIAN^[138].

Die Darstellung von **III-86** erfordert im Vergleich zu den klassischen Auxiliaren eine vier- statt zwei-stufige Synthese. Die Synthese war im großen Maßstab leicht reproduzierbar und konnte mit einer Ausbeute von 75% über alle vier Stufen durchgeführt werden^[127], auch wenn zusätzliche Aufreinigungsschritte notwendig wurden.

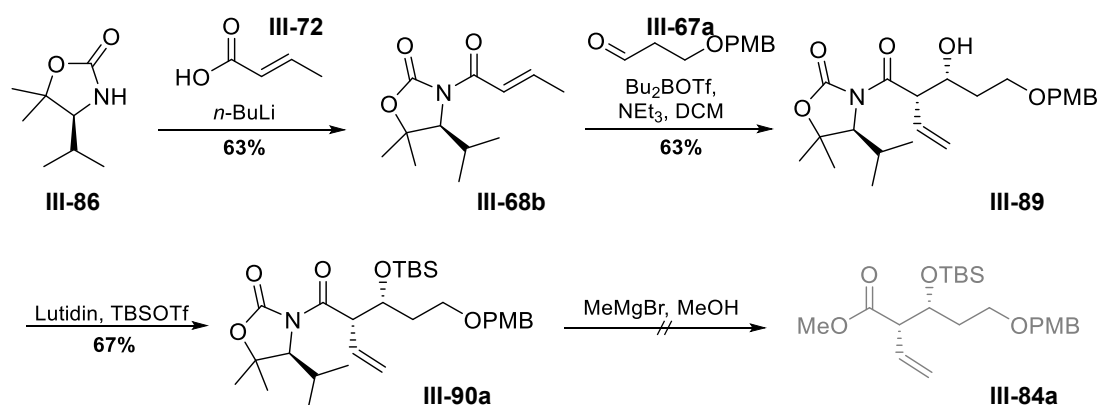


Abbildung 3-41: Reaktionsschema der Ergebnisse der Aldol-Route unter Verwendung des SuperQuat-Auxiliars **III-86** basierend auf L-Valin (**III-70**).

Zum Aufbau der benötigten Aldol-Verbindung **III-89** wurde die Synthese, wie in **Abbildung 3-41** gezeigt, durchgeführt. Für die Aldol-Reaktion wurden ohne Anpassungen dieselben Reaktionsbedingungen wie für das EVANS-Auxiliar-Derivat **III-81a** verwendet. Dabei fiel die Ausbeute 12% schlechter aus. Auch die Einführung der TBS-Schutzgruppe zeigte mit 67% Ausbeute von **III-90** im Vergleich zu 81% schlechtere Ergebnisse. Erste Versuche zur Abspaltung des Auxiliars unter Verwendung von *in situ* generiertem Magnesium-Methanolat lieferten weder das Produkt **III-84a** noch das Konstitutionsisomer des Produktes.

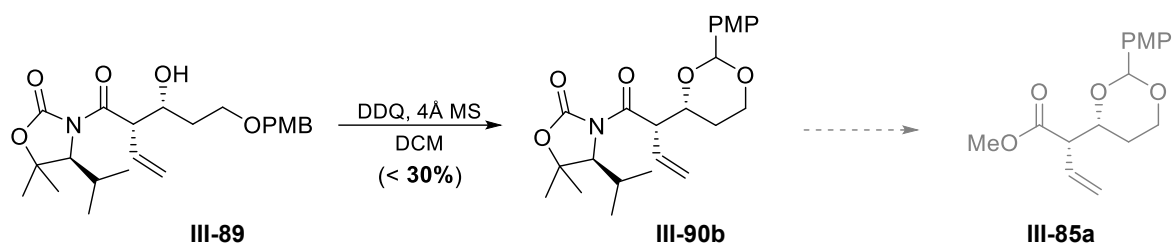


Abbildung 3-42: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Abspaltung des SuperQuat-Auxiliars III-86 unter Verwendung des PMP-Acetals als Schutzgruppe.

In Anlehnung an die bereits durchgeführten Studien und wegen der suboptimalen Ausbeute der TBS-Schätzung an **III-89**, wurde versucht das PMP-Acetal-Derivat **III-90b** herzustellen. Das Edukt wurde dabei zwar komplett umgesetzt, allerdings konnten nach Säulenchromatographie nur ungefähr 30% eines komplexen Gemisches isoliert werden.

Auf weitere Anpassungen der Route wurde auf Grund der geringeren Ausbeuten während der Aldol-Reaktion und der Einführung der Schutzgruppen verzichtet.

Zusammenfassung der Studien zur Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen (Auxiliare)

Mit zeitlichem Abstand zu den in Abschnitt III.2.2 diskutierten Ergebnissen wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit von L. BURHOP^[136] weitere Studien zur Abspaltung des Evans-Auxiliars **III-82** durchgeführt. Die Ergebnisse sollen der Vollständigkeit halber an dieser Stelle kurz zusammengefasst erläutert werden und sind in **Abbildung 3-43** dargestellt.

Auch wenn bisher nicht bekannt ist, ob die Folgeschritte der Syntheseroute auch an einem Thioester-Derivat statt dem Methylester durchführbar wären, sollte getestet werden, ob sich das Auxiliar mit den nukleophileren und weniger basischen Thiolaten besser abspalten lassen würde. Leider konnte in den durchgeführten Versuchen kein Produkt isoliert werden, ebenso wenig wie bei den Versuchen die Alkohololyse mit Hilfe von Ytterbium-Triflat in Methanol durchzuführen. Lediglich unter reduktiven Bedingungen war es möglich das erwartete Produkt **III-91** in geringen Ausbeuten zu isolieren.

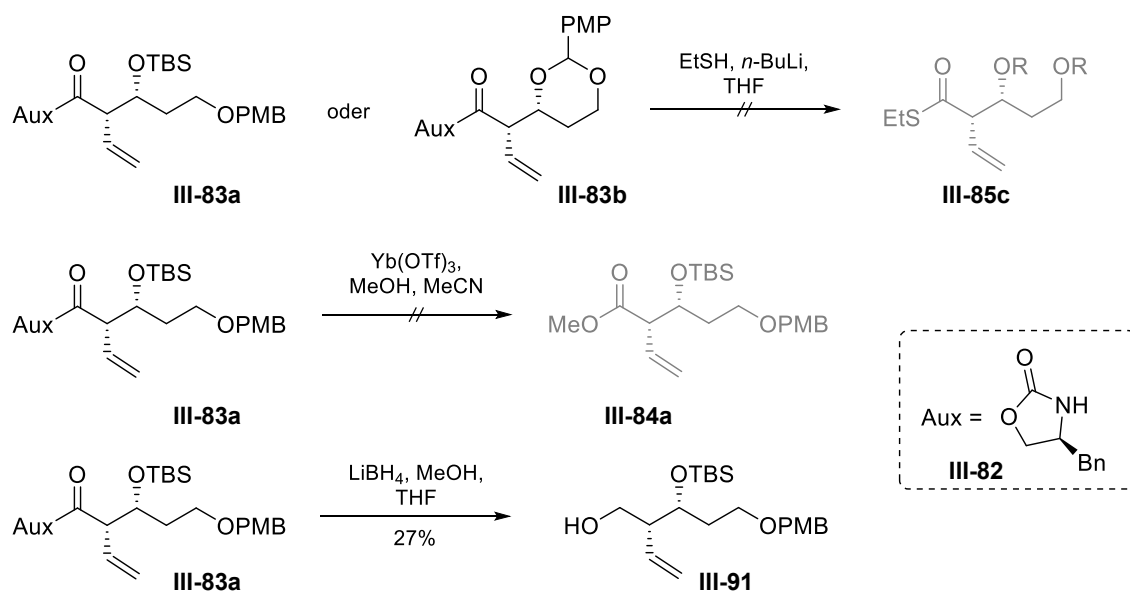


Abbildung 3-43: Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse der Bachelorarbeit von L. BURHOP^[136].

In der Literatur finden sich generell noch andere mögliche Reaktionsbedingungen zur Abspaltung von Oxazolidinon-basierenden chiralen Auxiliaren, welche an dieser Stelle nicht untersucht worden sind. Denkbar wäre auch die Verwendung von Thiazolidinthion-basierenden Auxiliaren. In der folgenden **Abbildung 3-44** ist die mögliche Alkoholyse für dieses Auxiliar-Typ gezeigt. Diese würde unter milden Bedingungen direkt den für die weiteren Reaktionen benötigten Methylester liefern.

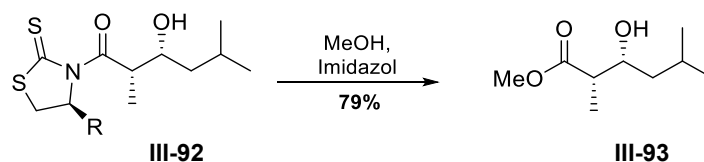


Abbildung 3-44: Literaturbeispiel von CRIMMINS et al. für die Alkoholyse eines auf Thiazolidin-thion-basierenden chiralen Auxiliars^[139].

Auf Grund parallel erzielter Fortschritte in der Darstellung des Fragmentes **III-52** ausgehend von der Äpfelsäure **III-48** bzw. **III-49** wurde sich gegen weitere Untersuchungen dieser Route entschieden.

III.2.3 ÄPFELSÄURE VARIANTE II: BASIEREND AUF SELEKTIVER ÖFFNUNG DES BENZYLISCHEN ACETALS

Ausgehend von der bereits in Abschnitt III.2.3 verwendeten Äpfelsäure **III-48** bzw. **III-49** sind auch andere Transformationssequenzen zur Darstellung des gewünschten Fragmentes denkbar. Die ersten Schritte sind dabei einer bereits erwähnten Publikation der MULZER Gruppe^[123] entnommen und in der folgenden **Abbildung 3-45** gezeigt. Das Methylketon **III-94** wurde über vier Stufen hergestellt, von denen die ersten drei Stufen ohne Aufreinigung oder Analytik der Zwischenprodukte durchgeführt wurden. Eine abschließende Methylierung bei -100°C liefert das Methylketon **III-94**.

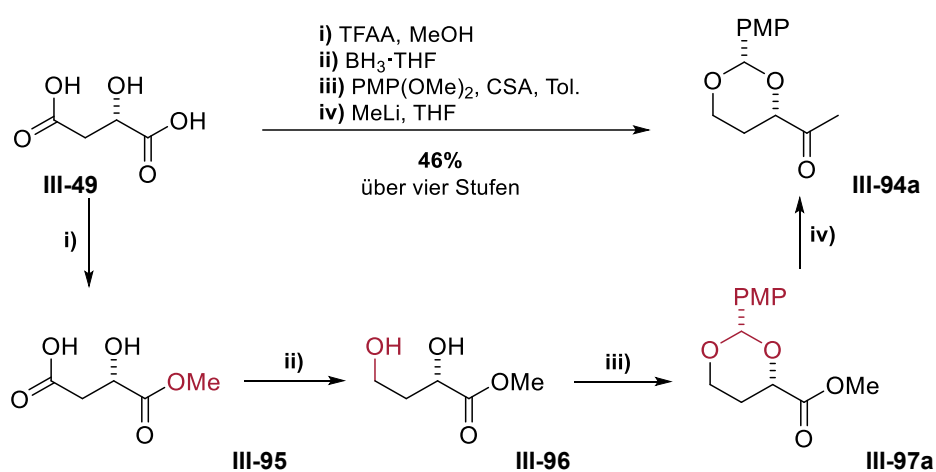


Abbildung 3-45: Synthese des Methylketons **III-94** nach MULZER et al.^[123].

Ausgehend vom literaturbekannten Keton sollte das benötigte C11 Epimer des C8-C14 Fragments **III-52** in ungefähr fünf zusätzlichen Stufen darstellbar sein. Diese benötigten Transformationen umfassen, wie in **Abbildung 3-46** gezeigt, eine WITTIG-Reaktion mit anschließender selektiver Öffnung des benzylischen Acetals zum primären Alkohol **III-54**. Über eine Oxidation zum Aldehyd **III-99**, kann ausgehend von der Carbonyl-Verbindung **III-99** eine Homologisierung zum methylierten Alkin **III-53a** durchgeführt werden.

Für die Homologisierung stehen generell die SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung (mit der Modifikation für enolisierbare Carbonylverbindungen nach BESTMANN-OHIRA) und die COREY-FUCHS-Reaktion zur Verfügung. Das für die Kupplung benötigte Halogenalkan **III-52a** sollte sich im Anschluss mit Hilfe, der bereits in der Synthese der ersten Generation beschriebenen, Hydrometallierungs-Reaktion darstellen lassen.

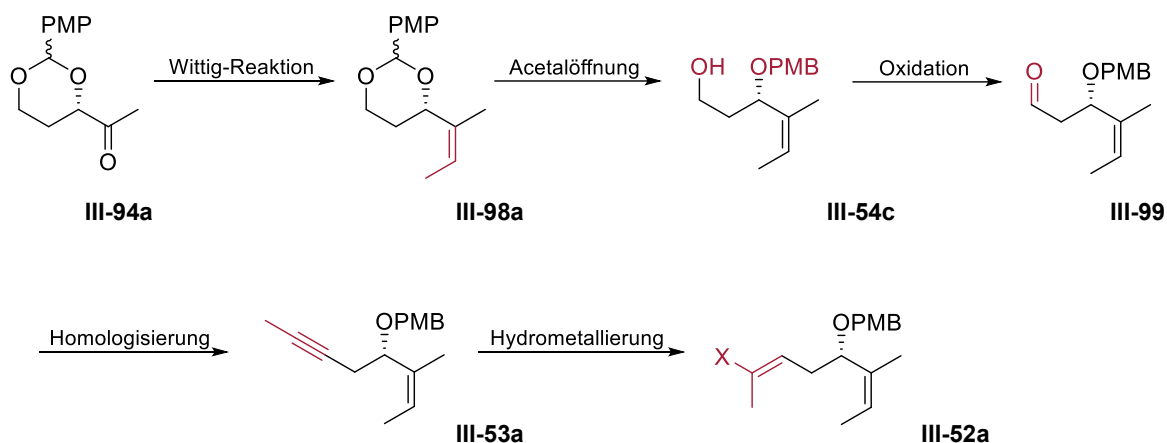


Abbildung 3-46: Geplante Weiterführung der Reaktionssequenz zum C8-C14 Fragment III-52a ausgehend vom literaturbekannten Methylketon III-94.

Bei mehreren Versuchen die bereits literaturbekannten Verbindungen, wie in **Abbildung 3-45** gezeigt unter Verwendung der publizierten Vorschriften zu reproduzieren, konnte das gewünschte Methylketon **III-94** in einer maximalen Ausbeute von 2% über vier Stufen isoliert werden. Die Anzahl der beobachteten Nebenprodukte war zu hoch, um Rückschlüsse zu ziehen, welche der Stufen das Problem darstellte. Deshalb wurde entschieden jeden der Syntheseschritte isoliert zu betrachten um, wenn möglich, Optimierungen durchführen zu können.

Die folgenden Abschnitte beschäftigen sich deshalb nicht nur mit den Synthesen der literaturunbekannten Verbindungen, sondern auch mit den Problemen und Optimierungen der bereits bekannten Syntheseschritte.

Synthese und Optimierung des Monomethylesters **III-95**

Die Selektivität während der Synthese des Monoesters **III-95** lässt sich, wie in **Abbildung 3-47** gezeigt, über die Bildung des Trifluoracetats des Äpfelsäureanhydrides **III-100** als Zwischenprodukt erklären^[140]. Der Angriff des schwach nukleophilen Methanols erfolgt anschließend an der stärker positiv polarisierten Carboxylfunktion des zyklischen Anhydrids.

Auch wenn es sich um eine literaturbekannte Transformation handelt, war die nebenproduktarme Darstellung des Monomethylesters **III-95** eine Herausforderung. Die ersten Versuche wiesen jedes Mal relevante Mengen des Diesters auf. Es war wahrscheinlich, dass dies großen Einfluss auf die Ausbeute der Folgeschritte haben würde, sollten die Äquivalente der dort eingesetzten Chemikalien nicht der eigentlichen Menge des Startmaterials entsprechen.

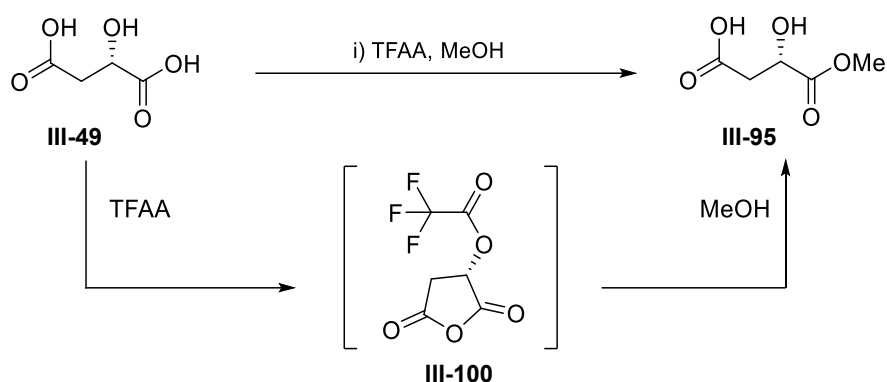


Abbildung 3-47: Selektive Bildung des Monoesters der Äpfelsäure III-95 über das Trifluoracetat des Äpfelsäureanhydrides III-100 als Zwischenstufe^[140].

Mit Hilfe von studentischer Beteiligung wurden mehrere Ansätze mit leicht veränderten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Es konnte eine Temperaturabhängigkeit hinsichtlich des gebildeten Diesters **III-101** als Nebenprodukt beobachtet werden. In allen Fällen wurde die feste L-(-)-Äpfelsäure (**III-49**) möglichst wasserfrei, aber nicht unter absoluten Bedingungen in einem gekühlten Kolben vorgelegt und mit Trifluoressigsäure-Anhydrid versetzt. Die Äpfelsäure selbst ist im Trifluoressigsäure-Anhydrid unlöslich, das gebildete Zwischenprodukt löst sich aber. Das Aufklären der Reaktionslösung zeigt so zuverlässig den vollständigen Umsatz an. Bei sehr großen Ansätzen (ca. über 50 g Äpfelsäure (**III-49**)), war die Reaktion allerdings bei -10 °C so langsam, dass es nötig war nach über 16 h die Kühlung zu entfernen, um vollständigen Umsatz zu erreichen.

Tabelle 3-7: Temperaturabhängigkeit der Diesterbildung

Zugabe-Temperatur (TFAA/MeOH)	Anteil von gebildetem Diester III-101
RT	100%
0 °C	21%
-10 °C	7%

Bevor zur Veresterung das Methanol hinzugefügt wurde, war es notwendig die übrige Trifluoressigsäure sowie überschüssiges Trifluoressigsäure-Anhydrid vollständig zu entfernen, sodass das Trifluoracetat des Äpfelsäureanhydrides **III-100** als leicht beiger Feststoff erhalten wird. Eine Trocknung am Hochvakuum vor weiterem Umsetzen reduziert die Bildung des Diesters **III-101** zusätzlich. Da sich die Reaktionsgemisch bei Zugabe von Methanol stark erwärmt, ist eine Kühlung besonders bei großen Ansätzen von Vorteil.

Optimierung der Reduktion zum Diol

Die in **Abbildung 3-48** gezeigte Reduktion der Carboxylfunktion des L-Äpfelsäuremonomethylesters (**III-95**) lieferte unter den von der MULZER-Gruppe publizierten Reaktionsbedingungen^[123] leider nicht das gewünschte Produkt. Laut Literatur sollte die Reduktion bei 0°C mit zwei Äquivalenten (bezogen auf die ursprünglich eingesetzte Äpfelsäure (**III-49**) vor Veresterung) von 1 M BH₃·THF in THF erfolgen.

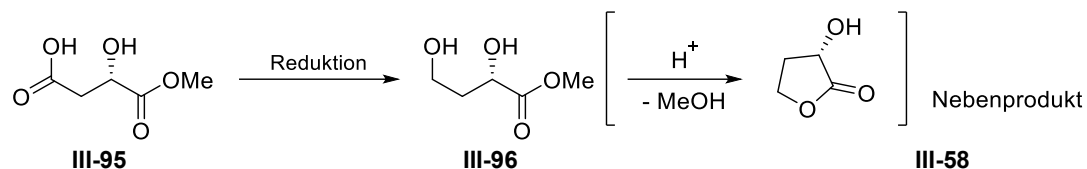


Abbildung 3-48: Reaktionsschema der Reduktion des L-Äpfelsäuremonomethylesters (**III-95**) zum entsprechenden Diol **III-96**.

Versuche dies zu reproduzieren lieferten entweder nur das nicht umgesetzte Startmaterial **III-95** oder nicht weiter identifizierte Nebenprodukte. Daran änderten auch Testreaktionen, welche in einer Glovebox oder bei höheren Temperaturen durchgeführt wurden, nichts.

Angelehnt an die Reaktionsbedingungen von HAYASHI *et al.*^[141] wurde versucht den Ester **III-95** stattdessen mit vier Äquivalenten BH₃·DMS-Komplex bei -5 bis 0 °C zu reduzieren. In dem dazugehörigen Spektrum waren neue Signale zu erkennen, welche auf das gewünschte Produkt hindeuteten, allerdings waren auch die in **Abbildung 3-49** gezeigten Signale, welche zum Lacton **III-58**, das sich als Nebenprodukt ausbildet, gehören. Da mit BH₃·DMS als Reduktionsmittel Hinweise auf das Produkt zu erkennen waren, wurde ausgehend von dieser Vorschrift versucht die Reaktion zu optimieren.

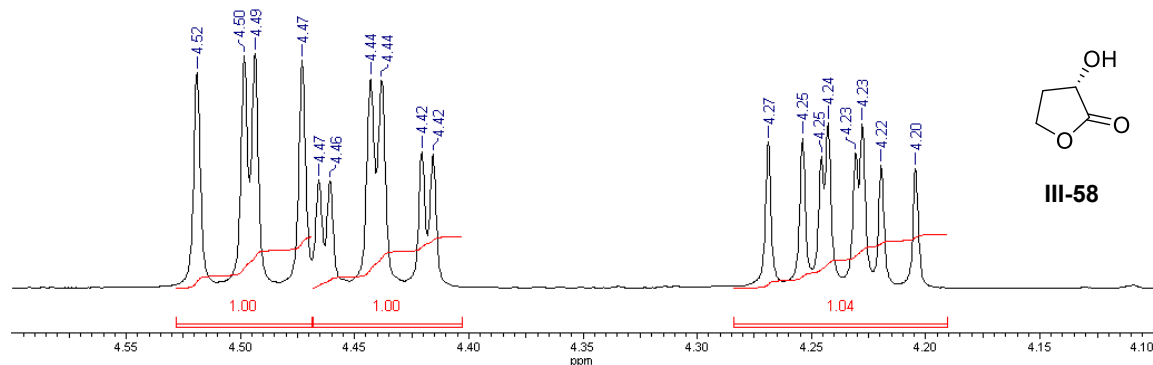


Abbildung 3-49: Vergrößerter Verschiebungsbereich zwischen 4.10 und 4.60 ppm für das als Nebenprodukt gebildete Hydroxyketon **III-58**.

Als einfachste Möglichkeit die Bildung des Lactons **III-58** zuverlässig zu verhindern, erwies sich das Spülen des Reaktionsgefäßes mit isopropanolischer KOH mit anschließender Trocknung vor

Verwendung. Diese Vorsichtsmaßnahme stellte die Abwesenheit von Säurespuren während der Reaktion sicher und verhinderte somit die Spaltung des Methylesters und den anschließenden Ringschluss. Eine Kühlung der Reaktionsmischung auf 0 °C oder -10 °C erwies sich zusätzlich als sinnvoll. In Abhängigkeit von der Ansatzgröße kann es sinnvoll sein, das Reduktionsmittel mit THF zu verdünnen, damit die Temperatur bei großen Ansätzen während der Zugabe nicht zu stark ansteigt.

Tabelle 3-8: Reaktionsergebnisse der Reduktion im Verhältnis zu den eingesetzten Äquivalenten des Reduktionsmittels.

Reaktionsbedingungen (BH ₃ ·DMS in THF, -10 °C- rt, 6h)	Substanzverhältnis Edukt (III-95): Produkt (III-96)
1.2 Äq.	0.35:1
1.8 Äq.	0.10:1
2.4 Äq.	überlagert von Fremdsignal

In der folgenden **Tabelle 3-8** sind die Ergebnisse der Reduktion in Abhängigkeit der verwendeten Äquivalente des Reduktionsmittels gezeigt. Zur gezielten Darstellung des Lactons **III-58**, wie in **Abbildung 3-21** gezeigt, wird ein Äquivalent des BH₃·DMS eingesetzt. Im Gegensatz dazu ist bei der Reduktion des L-Äpfelsäuremonomethylesters (**III-95**) auf Grund der freien Hydroxylfunktion der Einsatz von fast zwei Äquivalenten notwendig.

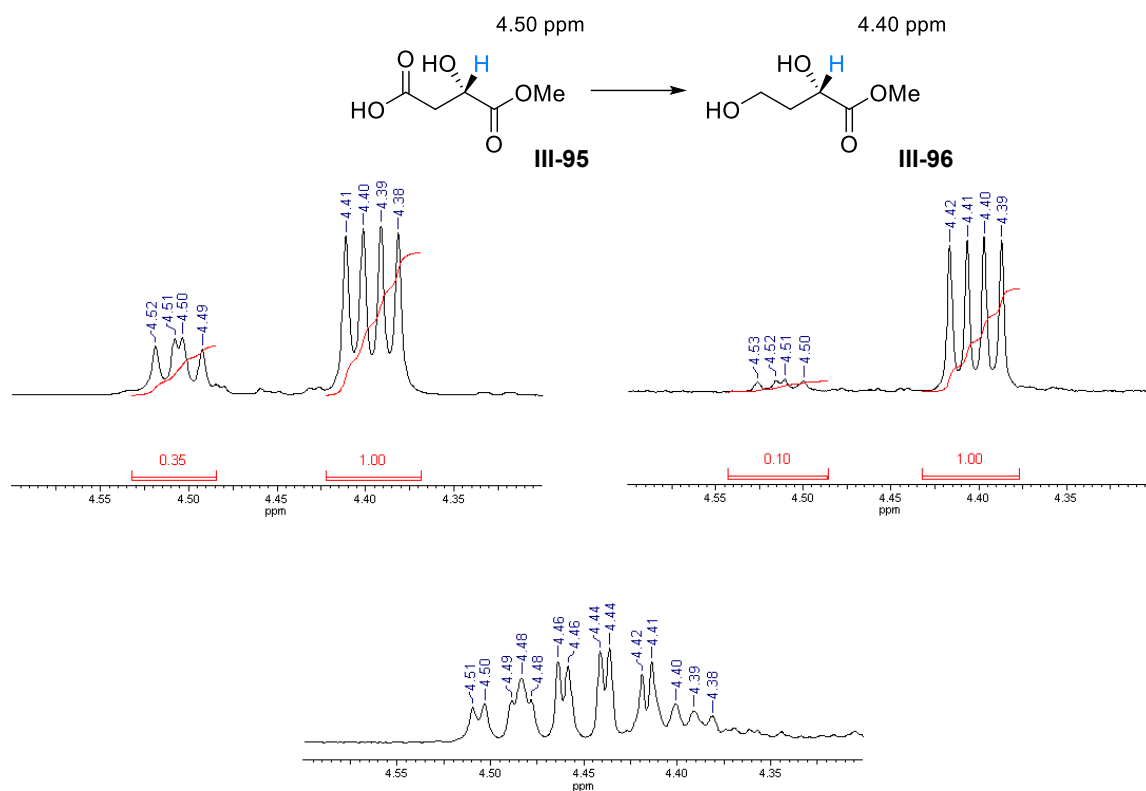


Abbildung 3-50: Darstellung des Verschiebungsbereichs zwischen 4.30 und 4.60 ppm für die Reduktionsversuche mit unterschiedlichen Äquivalenten von $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (links oben 1.2 Äq., rechts oben 1.8 Äq., 2.4 Äq. unten).

Der Einsatz von 2.4 Äquivalenten führte allerdings in den durchgeführten Versuchen zu einem großen Anteil nicht weiter definierter Nebenprodukte. In **Abbildung 3-50** sind Spektrenausschnitte der ^1H -NMR-Spektren in CDCl_3 der unterschiedlichen Ansätze gezeigt. Wegen der Gefahr, dass das erhaltene Produkt zum Lacton **III-58** weiterreagieren könnte, wurde das so erhaltene Rohprodukt nach mehrmaligem Evaporieren mit Methanol zur Entfernung der Borreste als Borsäureester ohne weitere Aufreinigung in der Folgestufe eingesetzt.

Modellstudien zur Synthesesequenz am Benzylacetal

Als dritter der vier publizierten Schritte der Synthesesequenz (dargestellt in **Abbildung 3-45**) erfolgte die Einführung der Schutzgruppe am 1,3-Diol **III-96**.

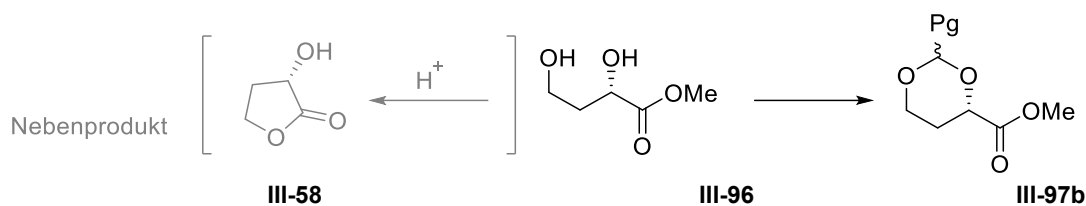


Abbildung 3-51: Schematische Darstellung für die Einführung der Schutzgruppe an der Diolfunktionalität von III-96.

Auch diese Reaktion ließ sich nicht wie beschrieben^[123] reproduzieren. Laut Literatur sollte die Schützung mit Hilfe vom Anisaldehyddimethylacetal (III-102) katalysiert durch Camphersulfonsäure in Toluol am Soxletextraktor durchführbar sein. In Übereinstimmung an das im vorhergegangenen Abschnitt beschriebenen Verhalten des Diols III-96, welcher zur Lactonbildung neigt, war dieser intramolekulare Ringschluss auch in dieser Reaktion das Hauptproblem.

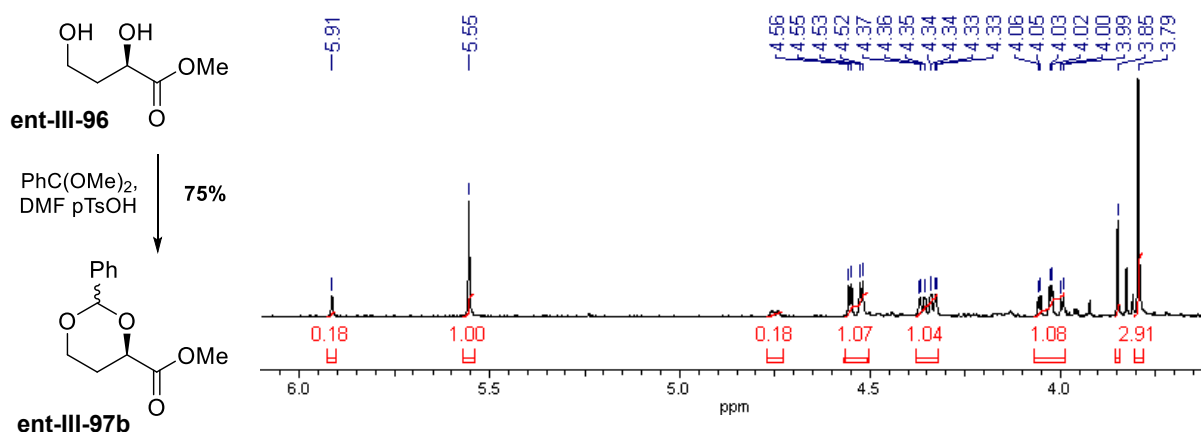


Abbildung 3-52: ¹H-NMR Ausschnitt: Diastereomerenverteilung nach Einführung der Schutzgruppe im Rohprodukt III-97b.

Bessere Ergebnisse für die Schützung konnten mit Hilfe von Benzaldehyddimethylacetal (III-103) nach einer Vorschrift der INAZU-Gruppe^[142] erzielt werden. Im Rahmen einer Bachelor-Arbeit von P. MECKE^[143] wurde untersucht, ob die geplanten Folgeschritte der Reaktionssequenz an dem Modellmolekül **ent-III-97b** durchführbar sein würden. Die erhaltenen Ergebnisse sind im Folgenden kurz zusammengefasst.

Bei der Einführung der Schutzgruppe wurde das Acetal als Epimeren-Gemisch, welches mittels Säulenchromatographie problemlos trennbar war, erhalten. Ein Ausschnitt des dazugehörigen Rohproduktes **ent-III-97b** ist in **Abbildung 3-52** gezeigt. Die Signale bei 5.91 bzw. 5.55 ppm entsprechen dabei dem Proton an der benzylic Position. Das Verhältnis der gebildeten Epimere, ermittelt über das Integrationsverhältnis entspricht dabei ungefähr 5.6:1. Obwohl das

Stereozentrum nicht relevant für die weitere Synthese ist, wurde zu Gunsten einfacherer Spektren nur mit dem bevorzugt gebildeten Epimer weitergearbeitet.

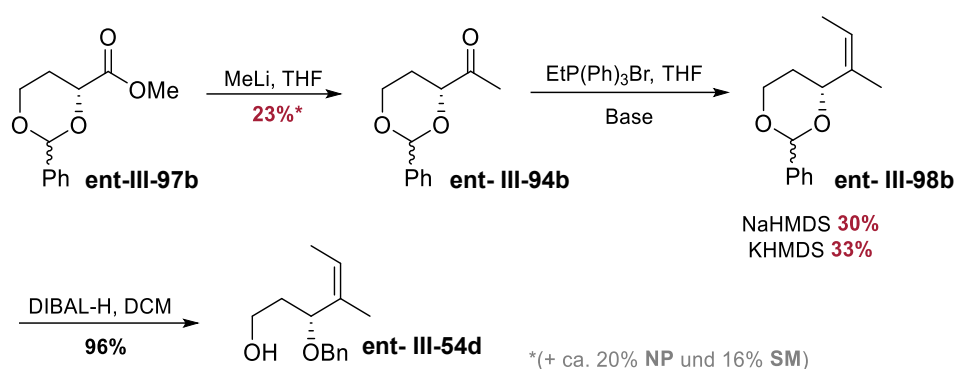


Abbildung 3-53: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Modellstudien der Bachelorarbeit von P. MECKE^[143].

Die anschließende Alkylierung des Methylesters nach MULZER^[123] führte zwar zur Produktbildung des Methylketons **ent-III-94b**, allerdings ließ sich die Bildung des tertiären Alkohols als dominantes Nebenprodukt auch bei Temperaturen unterhalb von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und kurzen Reaktionszeiten nicht komplett vermeiden. Die anschließende WITTIG-Reaktion lieferte, sowohl mit KHMDS als auch mit NaHMDS als verwendete Base, vergleichbar schlechte Ausbeuten. Die im Anschluss durchgeführte regioselektive Öffnung des zyklischen Acetals **ent-III-98b** mit Hilfe von DIBAL-H lieferte mit 96% eine zufriedenstellende Ausbeute.

Zwischenfazit der bisherigen Projektentwicklung

Auf Grund der höheren Elektrophilie der Methylketone gegenüber den dazugehörigen Estern, war nicht zu erwarten, dass die Bildung des tertiären Alkohols durch Anpassung der Reaktionsbedingungen während der Alkylierung unterbunden werden kann. Eine selektive Reaktion zum Methylketon **ent-III-94**, sollte allerdings ausgehend von einem WEINREB-Amid-Derivat möglich sein. Diese Erkenntnisse führten zur Anpassung der Synthesestrategie.

Bis zu diesem Zeitpunkt des Projektes hatten sich mehrere Probleme für die die weitere Synthese gezeigt. Zum einen mussten selbst literaturbekannte Synthesen mehrfach angepasst werden, um eine Reproduzierbarkeit der ersten Stufen zu gewährleisten und zum anderen waren neben der Darstellung des Methylketons zwei weitere Syntheseschritte (Einführung der Schutzgruppe und die WITTIG-Reaktion) stark optimierungsbedürftig.

Optimierungsstudien zur Schützung der Diol-Funktionalität als *para*-Methoxyphenylacetal **III-97a**

Auch wenn die Einführung der Schutzgruppe mittels Benzaldehyddimethylacetal (**III-103**) in tolerierbaren Ausbeuten ohne weitere Optimierungen möglich war (**Abbildung 3-52** und **Abbildung 3-54**), wurde sich dagegen entschieden dieses Derivat für die Weitführung der Route zu verwenden. Ohne die *para*-Methoxy-Funktion an der Schutzgruppe, würde diese zu einem späteren Zeitpunkt nur noch schwer zu entfernen sein, ohne eine Zersetzung des Fragmentes zu riskieren. Reproduzierbare Reaktionsbedingungen in akzeptablen Ausbeuten für die Darstellung von **III-97a** zu finden war somit unerlässlich.

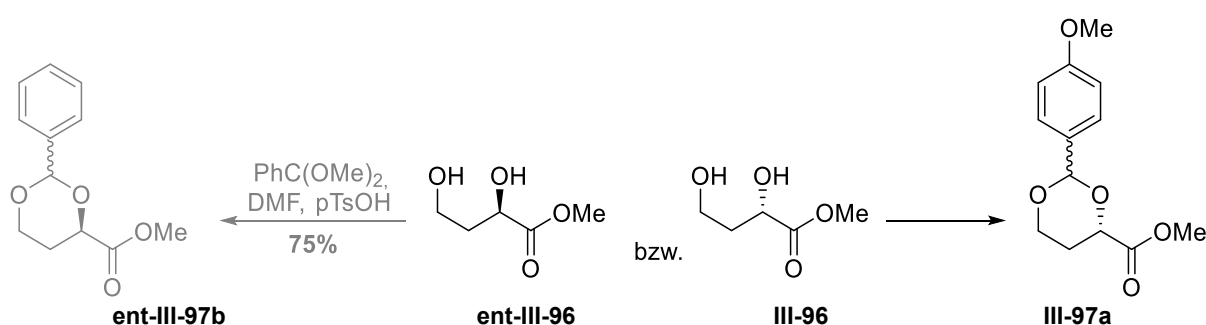


Abbildung 3-54: Reaktionsschema zu den Optimierungsstudien der Reaktion zum Acetal **III-97a**.

Ein Teil der durchgeführten Reaktionen inklusive der Reaktionsbedingungen und Ergebnisse ist in **Tabelle 3-9** aufgeführt. Die Auswahl der Reaktionsbedingungen war dabei von mehreren unterschiedlichen Gedanken geleitet. Zum einen würde es vorteilhaft sein, entstehende Nebenprodukte wie Wasser oder Methanol kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen um das Gleichgewicht zu Gunsten des gewünschten Produktes zu verschieben und zum anderen sollten ausreichende Mengen des Reagenzes zu jedem Zeitpunkt zur Verfügung stehen, um die intermolekulare gegenüber der intramolekularen Reaktion zum Lacton **III-58** bzw. **III-59a** zu bevorzugen.

Tabelle 3-9: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten unterschiedlicher Darstellungsversuche von Acetal **III-97a**.

	Reagenz (= Rg)	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	PMP-CHO	Rg (1.0 Äq.), $\text{pTsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.7 mol%), Tol., Wasserabscheider, 130 °C, 15 h	Spuren
2	PMP-C(OMe) ₂	Rg (1.8 Äq. (1.5 + 0.3 nach 24 h), $\text{pTsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.7 mol%), Tol., (MeOH abdestilliert 90 °C), 48 h	68%
3	PMP-C(OMe) ₂	Rg (1.3 Äq.), CSA (10 mol%), Tol., Soxhlet (4 Å MS), Reflux (150 °C), 8 h	Spuren
4	PMP-C(OMe) ₂	Rg (1.3 Äq.), CSA (Spuren), Tol., 4 Å MS, Reflux, 8 h	Spuren
5	PMP-C(OMe) ₂	Rg (1.5 Äq.), ppTS (0.7 mol%), DCM (1.3 M), rt., 2 h	44%
6	PMP-C(OMe) ₂	Rg (1.5 Äq.), ppTS (0.5 mol%), LM-frei, rt., 4 h	53%

Großer Überschuss von Anisaldehyd oder dem entsprechenden Dimethylacetal **III-102** war aber nicht ratsam, da der Anisaldehyd nach Beenden der Reaktion nur schwer vom Produkt abtrennbar war. Versuche das Produkt zu destillieren, statt es säulenchromatographisch aufzureinigen führten, trotz reduziertem Druck während der Destillation, zu Produktverlusten um die 15%. Eine Zersetzung des Produktes während der Destillation kann nicht ausgeschlossen werden. Das reine Produkt ist ein weißer Feststoff und hat einen kaum wahrnehmbaren Geruch nach Anisaldehyd. Ein stark süßlicher Geruch ist ein Indikator für Restkontamination.

Die Lösemittelkonzentration scheint ebenfalls Einfluss auf die Reaktion zu haben. Gute Ergebnisse konnten in hochkonzentrierten Reaktionsmischungen (Eintrag 5 in **Tabelle 3-9**) oder Lösemittelfreien Reaktionen erreicht (Eintrag 6 in **Tabelle 3-9**) werden. In beiden Fällen konnte davon abgesehen werden das entstehende Methanol während der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen und ein kompletter Umsatz war bereits nach 2-4 h im Gegensatz zum zweiten Eintrag mit 48 h zu beobachten.

Darstellung des Methylketons III-94a über die Verwendung des Weinrebamides **III-104**

Auch wenn die Verwendung des WEINREB-Amides eine zusätzliche Stufe in der linearen Synthesesequenz bedeutete, sollte diese Möglichkeit zumindest grundsätzlich evaluiert werden. Um aus dem Ester direkt das WEINREB-Amid **III-104** zu erhalten, wurde das Hydrochlorid von *N*, *O*-Dimethylhydroxylamin in Kombination mit frisch hergestellt und titriertem Isopropylmagnesiumchlorid (GRIGNARD-Reagenz) in THF eingesetzt. Ein erster Syntheserversuch im Rahmen eines Bachelor-Projektes von A. HAHN^[144] nach einer allgemeinen Vorschrift von J. M. WILLIAMS *et al.*^[145] lieferte das gewünschte Weinrebamid **III-104** ohne Anpassungen, wie in **Abbildung 3-55** gezeigt, mit einer Ausbeute von 54%.

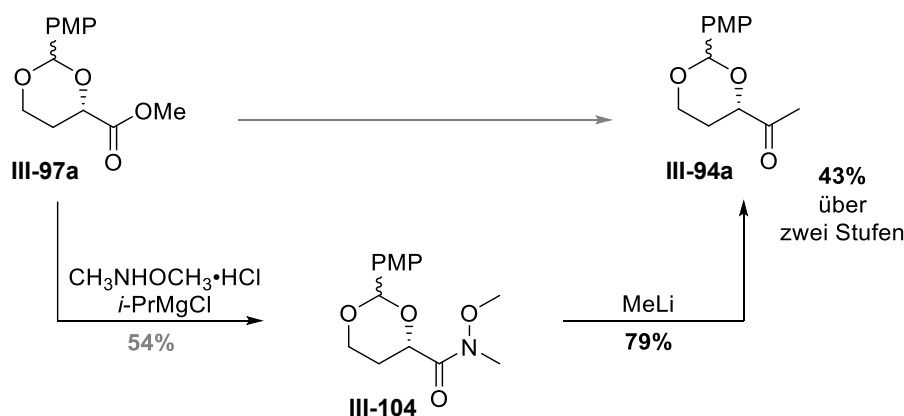


Abbildung 3-55: Darstellung des Methylketons **III-94a** ausgehend vom Ester **III-97a** über das Weinrebamid **III-104**.

Die anschließende Darstellung des Methylketons **III-94a** erfolgte mit einer Ausbeute von 79%, sodass über beide Stufen zusammen eine Ausbeute ohne Optimierungen von 43% erzielt wurden. Diese Ausbeute lag damit schon fast doppelt so hoch, wie die einstufige Synthese zum Methylketon am Derivat **III-97b**. Da ausreichend **III-94a** für erste Testreaktionen erhalten werden konnte, wurde vorerst von einer Optimierung der WEINREB-Amidsynthese abgesehen.

Es ließ sich beobachten, dass das WEINREB-Amid **III-104** bei Raumtemperatur ohne Schutzgas und in einem geschlossenen Gefäß mit Lichteinwirkung nur begrenzt stabil war. Dünnschichtchromatographie, Geruch und Verlust der pulvrigen Konsistenz wiesen auf eine Abspaltung der Schutzgruppe hin. Das Methylketon **III-94a** erwies sich diesbezüglich als nochmal empfindlicher.

WITTIG-Reaktion, Acetalöffnung, und die Stabilitätsprobleme

Die geplante WITTIG-Reaktion wurde testweise mit den Reaktionsbedingungen einer Publikation der GILHEANY-Gruppe^[146] durchgeführt, welche bereits in der, im Abschnitt zu den Studien am Derivat von P. MECKE^[143] (siehe Seite 111f), durchgeführten WITTIG-Reaktion zur Vorlage dienten.

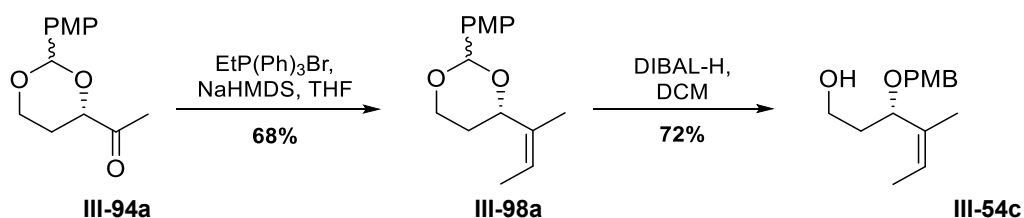


Abbildung 3-56: Reaktionsschema der WITTIG-Reaktion an **III-94a** mit anschließender Acetal-Öffnung zum Alkohol **III-54c**.

Erste Testreaktionen sowohl mit KHMDS als auch mit NaHMDS in THF zeigten ohne Anpassungen bereits Ausbeuten von 65% (30 mg Methylketon **III-94a**, KHMDS) bzw. 68% (800 mg

Methylketon **III-94a**, NaHMDS). Das entstandene Produkt **III-98a** zeigte allerdings eine Empfindlichkeit gegenüber Spuren von Säure. Dies wurde vor Allem bei der Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren in (feuchtem) CDCl_3 bei Raumtemperatur (Ausschnitt gezeigt in **Abbildung 3-57**), sowie Versuchen das Produkt ohne Zusatz von Triethylamin mittels Säulenchromatographie über Silicagel aufzureinigen, sichtbar.

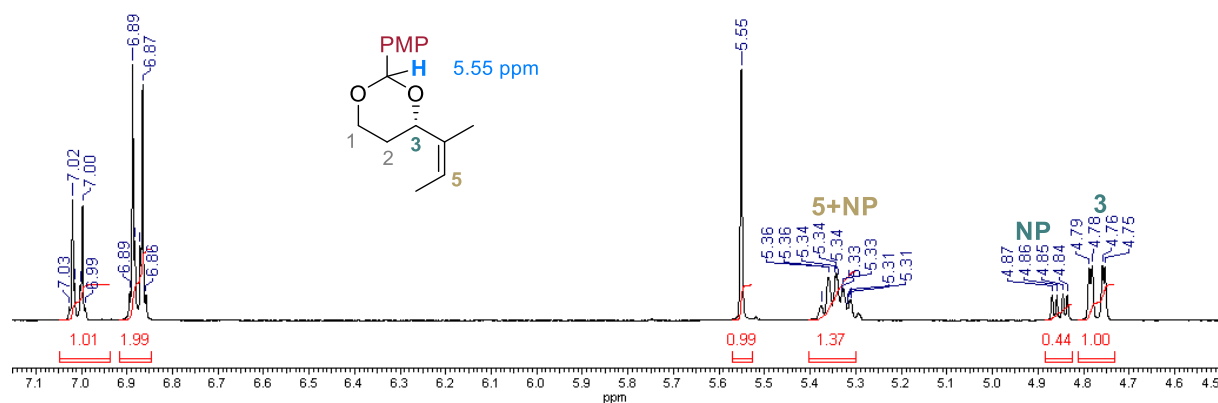


Abbildung 3-57: Spektren-Ausschnitt nach Wittig-Reaktion zu **III-54c** inklusive Zersetzungsprodukte in einem ungefähren Verhältnis von 2.3:1 (Produkt zu Zersetzungsprodukt).

Zwar wäre denkbar, dass die WITTIG-Reaktion nicht selektiv zum gewünschten *Z*-Isomer verlaufen ist, allerdings müsste in diesem Fall das Acetal-Proton bei 5.55 ppm entweder ein höheres Integrationsverhältnis in Bezug auf die Doppelbindungsprotonen bei 4.77 bzw. 4.86 ppm aufweisen oder es müsste ein weiteres Singulett im ähnlichen Verschiebungsbereich für das Acetal-Proton des *E*-Isomers auftauchen. Da sich die Ergebnisse bei Verwendung von KHMDS bzw. NaHMDS nicht signifikant unterschieden und die 1M Lösung von NaHMDS in THF wesentlich günstiger war (KHMDS (100 mL) 171 €, NaHMDS (100 mL) 81 € bei Merck), wurde im Folgenden mit NaHMDS weitergearbeitet.

Auch wenn unter Beibehaltung der Reaktionsbedingung vom Derivat **III-98b** für die Öffnung des Acetals **III-98a** nur eine Ausbeute von 72% erzielt werden konnte, wurde vorläufig von einer Optimierung abgesehen.

Oxidation zum Aldehyden **III-99** und Aufbau des methylierten Alkins **III-53a**

Ausgehend vom PMB-geschützten Alkohol **III-54c** waren drei weitere Transformationen notwendig um das für den Aufbau der Kernstruktur benötigte halogenierte Alken **III-52a** als Baustein zu erhalten (dargestellt in **Abbildung 3-58**). Für die Oxidation kann klassisch auf die SWERN-Oxidation mittels DMSO, wie bereits in Abschnitt **III.2.2** verwendet, zurückgegriffen

werden oder auf DESS-MARTIN-Oxidation. Für die Darstellung des methylierten Alkins **III-53a** sind sowohl die Verwendung der SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung (mit oder ohne Modifikation durch Verwendung des OHIRA-BESTMANN-Reagenzes) als auch die COREY-FUCHS-Reaktion denkbar.

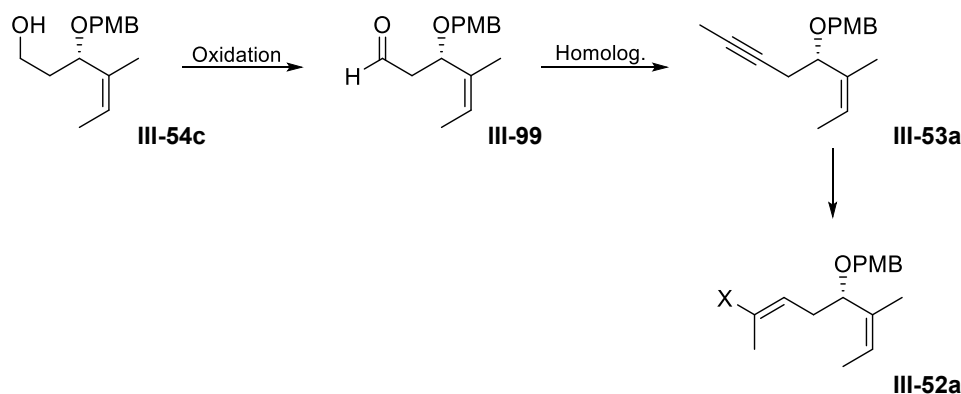


Abbildung 3-58: Reaktionsschema der geplanten Transformationen vom Alkohol **III-54c** zum halogenierten Alken **III-52a**.

Wegen der einfacheren Reaktionsführung und der bereits fortgeschrittenen linearen Sequenz, wurde sich dazu entschieden auf die Oxidation zu **III-99** mittels DMP (**III-105**) zurückzugreifen. Diese lieferte bereits im ersten Testversuch eine Ausbeute von 60%. Die während der Reaktion freigesetzte Essigsäure könnte zu Problemen mit der PMB-Schutzgruppe führen. Es wurde ebenfalls versucht die Oxidation stattdessen mit IBX (**III-106**) (Vorstufe von DMP) in Ethylacetat bei 80°C (auf Grund geringer Löslichkeit in organischen Lösemitteln) durchzuführen. IBX (**III-106**) ist generell in der Lage Alkohole zu Aldehyden zu oxidieren ohne dabei Essigsäure frei zusetzen. Bei diesen Reaktionsbedingungen war aber eine Zersetzung des Startmaterials **III-54c** vor Bildung des gewünschten Aldehyds **III-99** zu beobachten.

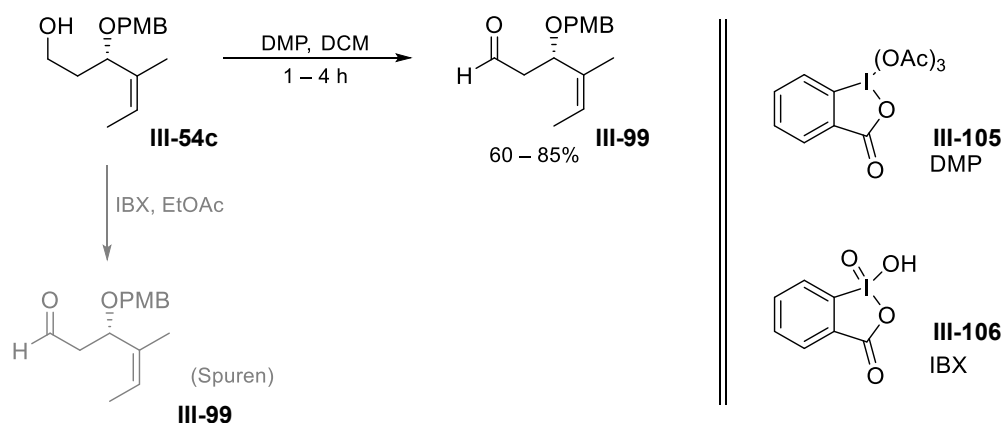


Abbildung 3-59: DMP-Oxidation des Alkohols **III-54c** zum Aldehyden **III-99** (links), Reagenzien DMP (**III-105**) und IBX (**III-106**) (rechts).

In mehreren Wiederholungen der Oxidation mit DMP (**III-105**) war es möglich die Ausbeute auf bis zu 85% zu erhöhen (**Abbildung 3-59**). Wobei die Reaktion an sich nicht angepasst wurde.

Entscheidend an dieser Stelle war viel mehr die Qualität des DMPs (**III-105**). Nach eigener Darstellung des Reagenzes nach einer Publikation der BOECKMAN-Gruppe^[147] konnte das DMP laut NMR frei von überschüssiger Essigsäure erhalten werden und wurde bis zur Verwendung unter Argon bei -30°C gelagert. Die Reaktionslösungen während der Oxidation mit diesem DMP (**III-105**) unterschieden sich daraufhin auch optisch von den vorhergegangenen. Das DMP (**III-105**) löste sich komplett klar im Lösemittel und die Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz des Alkohols **III-54c** verlängerte sich auf 3-4 h im Gegensatz zu ca. 1

Der einmalige Test der SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung mit Verwendung des OHIRA-BESTMANN-Reagenzes **III-107**, lieferte das gewünschte terminale Alkin **III-108** vor Methylierung nur in Spuren. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte eine komplexe Mischung, welche nur dank des Färbeverhaltens des als Indikator eingesetzten Vanillin ansatzweise trennbar war.

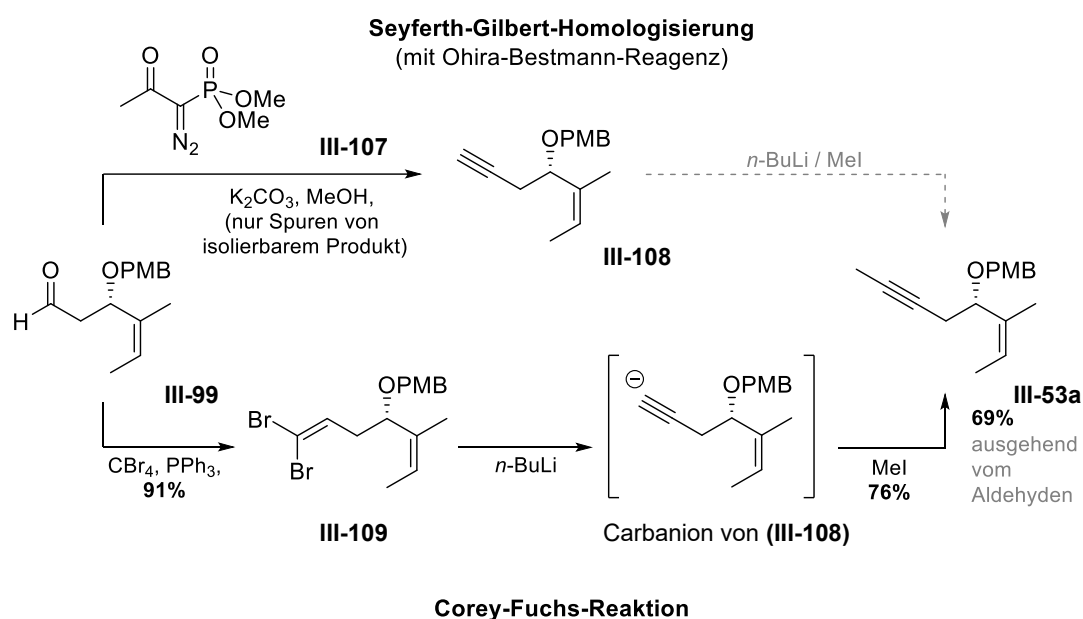


Abbildung 3-60: Homologisierung des Aldehyden **III-99** zum Alkin **III-53a**.

Obwohl die Reaktion mittels OHIRA-BESTMANN-Reagenz die schonendere Möglichkeit zur Darstellung des benötigten Alkins **III-108** sein sollte, wurde trotzdem versucht wegen der schlechten Ergebnisse alternativ auf die COREY-FUCHS-Reaktion zurückzugreifen (beide Reaktionsvarianten sind inklusive der dazugehörigen Ergebnisse in **Abbildung 3-60** zusammenfassend dargestellt).

Im ersten Schritt wird *in situ* das Ylid aus Tetrabrommethan und Triphenylphosphin gebildet, sodass eine WITTIG-Reaktion am Aldehyd **III-99** durchgeführt wird. Die Darstellung des dibromierten Alkens **III-109** lieferte, in einer ersten Testreaktion (41 mg Aldehyd **III-99**) nach

den Reaktionsbedingungen von R. RENGARASU und M. E. MAIER^[76], eine Ausbeute von 41%. Im 1 g-Maßstab konnte eine Ausbeute von 63% erhalten werden.

Der anschließende Versuch der 1,2-Hydrid-Umlagerung^[148] über das mittels *n*-BuLi aus **III-108** generiertem Carbanion zum gewünschten Alkin **III-53a** gestaltete sich herausfordernd. Durch die sehr ähnlichen Retentionsfaktoren vom Dibromalken **III-109** und dem terminalen Alkin **III-108** gelang eine Unterscheidung zur Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie nur über das unterschiedliche Färbeverhalten in Vanillin, wie in **Abbildung 3-61** schematisch gezeigt.

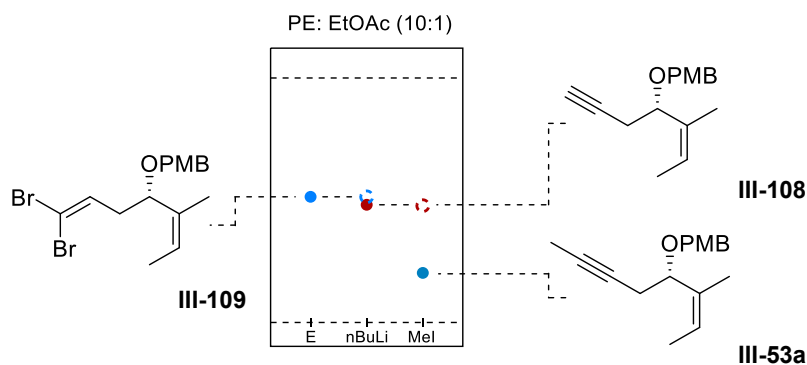


Abbildung 3-61: Schematische Darstellung der Reaktionskontrolle: links Startmaterial (E) **III-109**, mittig nach Zugabe von *n*-BuLi, rechts nach Zugabe von MeI.

Diesen Reaktionsschritt verlässlich beobachten zu können war entscheidend für das Gelingen der Reaktion, da verfrühte Zugabe von MeI vor vollständigem Umsatz des Alkens **III-109** zu untrennbaren Substanzgemischen führte. Auf diese Art und Weise war es möglich reproduzierbar Ausbeuten zwischen 68–76% für diesen Syntheseschritt zu erhalten.

Hydrozirconierung

Ausgehend vom methylierten Alkin **III-53a** war die letzte notwendige Transformation zum benötigten C8–C14 Fragment **III-52aA** eine regio- und stereoselektive Hydrometallierung mit anschließendem Metall-Halogen austausch. Als erste Möglichkeit wurde hierfür erneut auf die Hydrozirconierung mittels SCHWARTZ-Reagenz zurückgegriffen und der anschließende Metall-

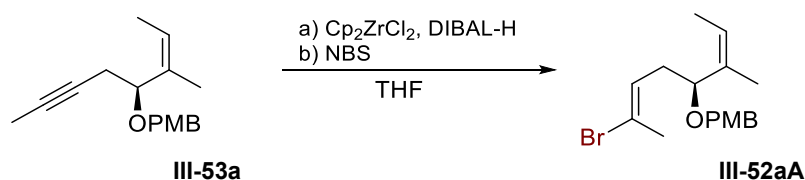


Abbildung 3-62: Reaktionsschema der geplanten regio- und stereoselektiven Hydrometallierung von **III-53a** mit anschließendem Metall-Halogen-Austausch zu **III-52aA**.

Halogen austausch sollte mittels NBS erfolgen., wie in der **Abbildung 3-62** gezeigt. Die getesteten Reaktionsbedingungen für diese Umsetzung wurden an eine Arbeit der NEGISHI-Gruppe^[149]

angelehnt und sollten ausgehend davon falls möglich an das Fragment angepasst werden. Eine Auswahl der verwendeten Reaktionsbedingungen und deren Resultate sind in **Tabelle 3-10** zusammengefasst.

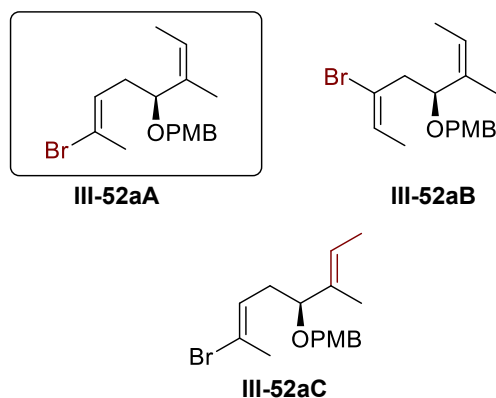


Abbildung 3-63: gebildete Isomere während der Hydrozirconierung unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.

Tabelle 3-10: Isomerenverhältnis von III-52a (A:B:C) in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingen.

Cp ₂ ZrCl ₂	Temp.	Ausbeute	Produktverhältnis
1.5 Äq.	0 °C-rt	42 %	57:43:0
3 Äq.	0 °C-rt	45 %	50:50:0
3 Äq.	rt-55 °C	46 %	33:0:66

Dabei machte es keinen Unterschied für die Ausbeuten oder Verhältnisse, ob das benötigte Schwartz-Reagenz in situ während der Reaktion durch Umsatz mit DIBAL-H generiert wurde oder zuvor in der Glovebox hergestellt und möglichst salzfrei eingesetzt wurde. Die Reaktion konnte mangels Ausgangsverbindung dabei jeweils nur im 30 mg Maßstab durchgeführt werden, weshalb die Verhältnisse und Ausbeuten unter Vorbehalt zu sehen sind. Da alle erhaltenen Isomere sehr ähnliche Retentionsfaktoren aufwiesen konnten die sauberen Verbindungen (**III-52aA**, **III-52aB** und **III-52aC**) nur im 1–3 mg-Bereich isoliert werden.

Die **Abbildung 3-64** zeigt den Doppelbindungsbereich des ¹H-NMR Spektrums der beiden vermutlich gebildeten Isomere **III-52aA** (oben) und **III-52aB** (Mitte) und im Vergleich dazu das Rohspektrum (unten) zur Verdeutlichung der gebildeten Isomerenverhältnisse. Die Verwendung von 1.5 beziehungsweise 3.0 Äquivalenten hatte dabei nur einen geringen Einfluss auf das Produktverhältnis zwischen den Verbindungen A und B. Mehr Äquivalente des Reagenzes führten wider Erwarten eher zur Bildung des Nebenproduktes **III-52aB**, obwohl laut Literatur durch die Beteiligung von zwei Cp₂ZrClH selektiver das sterisch weniger gehinderte Produkt gebildet werden sollte^[150]. Eine Zusammenfassung der entsprechenden Literatur findet sich im Abschnitt Exkurs auf Seite 124ff.

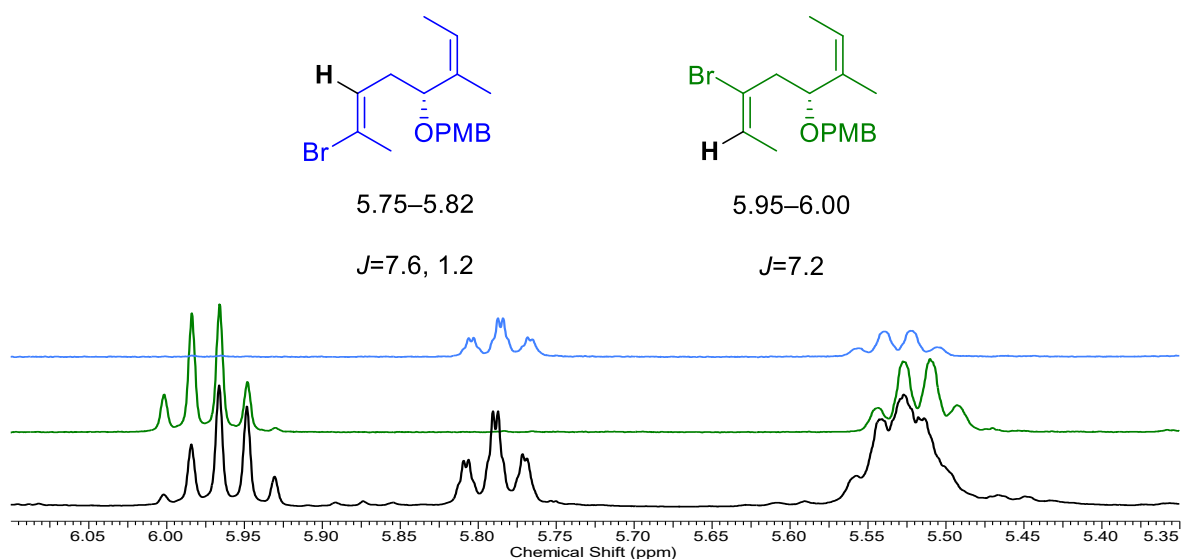


Abbildung 3-64: Vergleichender Spektrenausschnitt aus dem Doppelbindungsbereich: Gewünschtes Isomer 53aA (blau), Nebenprodukt III-52aB (grün) und Rohprodukt bei Verwendung von 1.5 bzw. 3 Äq. Cp_2ZrCl_2 bei einer Reaktionsführung zwischen 0 °C und rt.

Auf Grund analoger Probleme in der Arbeitsgruppe an einer ähnlichen Verbindung^[76] wurde sich dafür entschieden die Reaktion mit 3 Äquivalenten SCHWARTZ-Reagenz und bei höheren Temperaturen durchzuführen (**Tabelle 3-10**). Diese Modifikation war zwar in der Lage die Bildung des Nebenproduktes **III-52aB** zu unterdrücken, hatte aber das Auftreten einer neuen Nebenreaktion zur Folge.

Auch wenn auf Grund von Trennproblemen keine Komplettanalytik der neuen Verbindung angefertigt werden konnte, weist der in **Abbildung 3-65** gezeigte Abschnitt des Rohspektrums dieses Versuchs stark daraufhin, dass die bereits im Edukt vorhandene Doppelbindung während der Reaktion zusätzlich isomerisiert wurde. Der direkte Vergleich mit dem Spektrum des gewünschten Isomers zeigt dabei, dass die isomerisierte Spezies **III-52aC** mit einem Verhältnis von 2:1 die bevorzugte Spezies darstellt. Auch wenn eine Anpassung der Reaktionszeit und Temperatur noch denkbare Optimierungsansätze wären, spricht die konstante Ausbeute des Gemisches von zwischen 42–46 % nicht dafür, dass mit dieser Reaktion nach Anpassung zufriedenstellende Ausbeuten erzielt werden können.

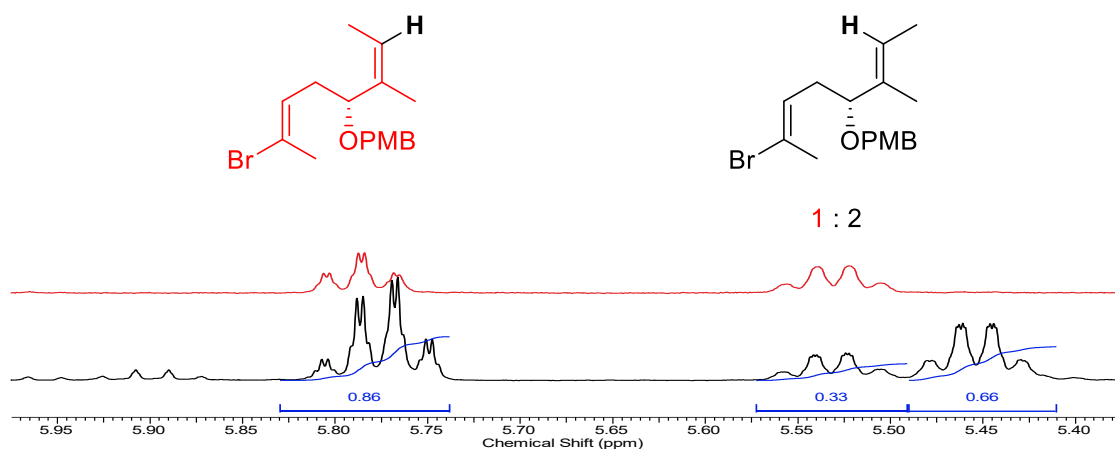


Abbildung 3-65: Vergleichender $^1\text{H-NMR}$ -Spektrenausschnitt aus dem Bereich der Doppelbindungsprotonen. Gewünschtes Produkt III-52aA dargestellt in rot (oben) und Gemisch (Produkt III-52aA zu Nebenprodukt III-52aC 1:2) dargestellt in schwarz.

In **Abbildung 3-66** ist ein Vorschlag zur Bildung des Nebenproduktes **III-52aC** aus der gewünschten Zielverbindung **III-52aA** gezeigt. Dabei wird davon ausgegangen, dass nach der Produktbildung von **III-52aA** eine erneute Hydrometallierung mit anschließender syn-Eliminierung nach Rotation um die intermediär gebildete Einfachbindung stattfinden könnte.

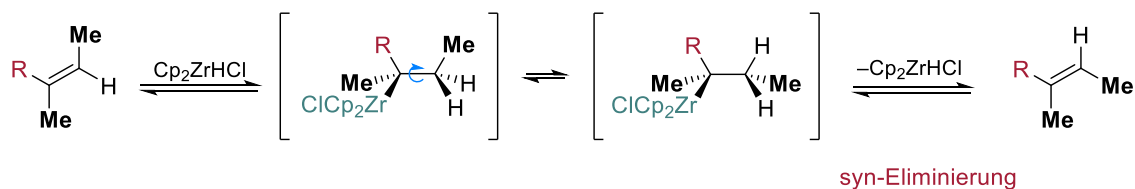


Abbildung 3-66: Vermuteter Mechanismus der Bildung des isomerisierten Nebenproduktes **III-52aC**.

Exkurs: Hydrozirconierung von Alkinen

Die Entwicklung unterschiedlicher metallorganischer Katalysatoren und Reagenzien hat die regio- und stereoselektive Darstellung substituierter Alkene signifikant verbessert. Alkine stellen wegen ihrer guten Verfügbarkeit eine interessante Ausgangsverbindung für die Alkensynthese dar. Ein wichtiges Reagenz ist dabei das sogenannte SCHWARTZ-Reagenz (**III-110**) (Cp_2ZrHCl), welches im Jahre 1970 erstmals synthetisiert wurde und seinen Namen durch die Entwicklung der Hydrozirconierung 1974^[151] erhielt.

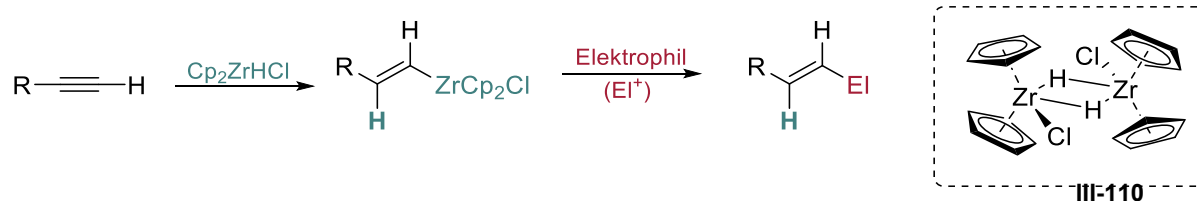


Abbildung 3-67: Reaktionsschema der Hydrozirconierung mittels SCHWARTZ-Reagenz (**III-110**) (li.) und Struktur von Cp_2ZrHCl (**III-110**) laut MicoED^[152] (re.).

Laut Studien der SCHWARTZ-Gruppe handelt es sich bei der Regioselektivität der beobachteten Produktbildung um kinetische Kontrolle. Es bildet sich bevorzugt das Produkt, bei dem der schon vorhandene Substituent des Alkins die geringste sterische Wechselwirkung mit dem Zirkonkomplex aufweist, so dass bei terminalen Alkinen bevorzugt das Anti-MARKOWNIKOW-Produkt gebildet wird. Die Hydrometallierung erfolgt dabei syn, sodass hauptsächlich *E*-Alkene gebildet werden. Ausgehend vom hydrometallierten Alken können beispielsweise Kupplungsreaktionen durchgeführt werden oder wie in **Abbildung 3-67** gezeigt Elektrophile (El^+) eingeführt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Reaktion hauptsächlich zur Darstellung von halogenierten Alkenen verwendet. Hierfür sind als Elektrophil je nach gewünschtem Substituent NCS, NBS oder I_2 denkbar.

Da es sich beim SCHWARTZ-Reagenz um eine luft- und feuchtigkeitsempfindliche Verbindung handelt, hat sich in den letzten Jahren eine *in situ*-Darstellung des Reagenzes ausgehend von Cp_2ZrCl_2 mit Hilfe von DIBAL-H etabliert^[149]. Da aber unterschiedliche Aluminium-Komplexe ebenfalls zu Hydrometallierungen in der Lage sind, kann eine Beteiligung von Aluminiumspezies nicht ausgeschlossen werden, wenn vor Einsatz keine Isolation des SCHWARTZ-Reagenzes erfolgt.

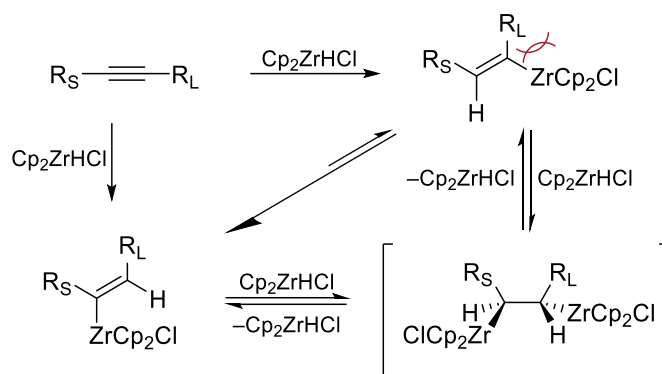


Abbildung 3-68: Scheme von READY-Gruppe^[150].

Es sind mittlerweile zahlreiche Beispiele bekannt, bei denen das SCHWARTZ-Reagenz statt an terminalen Alkinen an methylierten Derivaten erfolgreich eingesetzt wurde. Allerdings ist in diesen Fällen die Regioselektivität der Reaktion nicht immer gegeben. In **Abbildung 3-68** ist gezeigt, warum es in Fällen von mangelnder Regioselektivität sinnvoll sein kann mit mindestens zwei Äquivalenten des SCHWARTZ-Reagenzes zu arbeiten. Durch den zusätzlichen Reaktionsweg der doppelten Addition des Reagenzes und anschließende β -Hydrid-Eliminierung wird der Einfluss des sterischen Anspruchs durch die Reste R_S und R_L auf die Produktbildung verstärkt und die Selektivität somit erhöht.

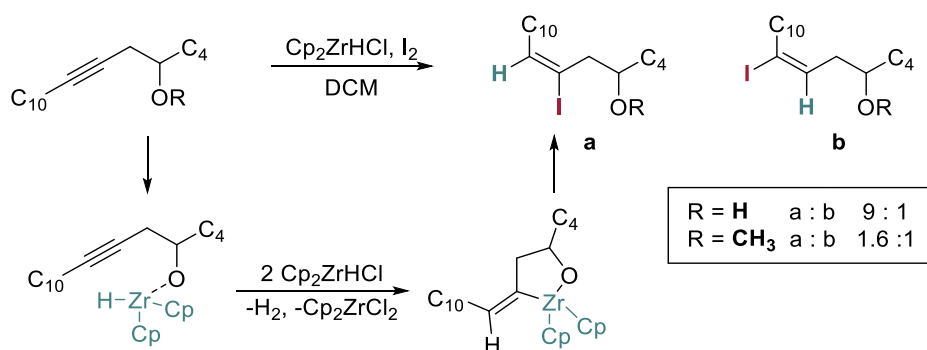


Abbildung 3-69: Dirigierender Effekt von Homopropargyl Alkoholen auf die Hydrozirconierung laut einer Publikation der READY-Gruppe^[150].

Abbildung 3-69 zeigt einen Ausschnitt von Studien der READY-Gruppe betreffend der Regioselektivität der Hydrozirconierung an Homopropargylalkohol-Derivaten. Sie konnten zeigen, dass vor allem bei internen Alkinen, bei denen die Umsetzung mit dem SCHWARTZ-Reagenz langsamer abläuft, dirigierende Nachbargruppen-Effekte an Einfluss auf die Regioselektivität gewinnen. Der Sauerstoff ist dabei in der Lage über Chelatisierung einen fünf-gliedrigen Übergangszustand mit dem Zirkonium auszubilden, was die beobachtete Selektivität erklären würde. Zwar konnte die Schützung des Alkohols als Methylether die Produktverhältnisse

verschieben, doch die Bildung des proximalen gegenüber dem distalen Produkt bleibt weiterhin bevorzugt.

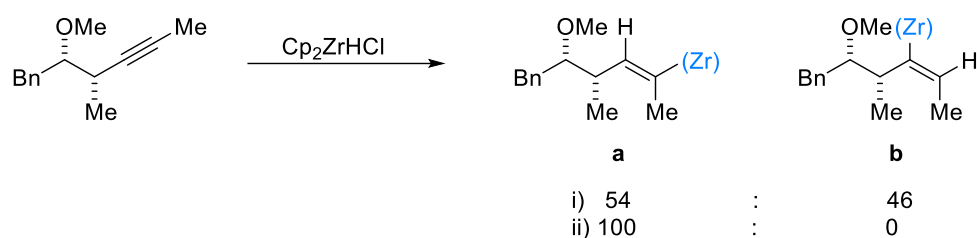


Abbildung 3-70: Ergebnisse ausgewählter Reaktionsbedingungen zur Untersuchung der Regioselektivität während der Hydrozirconierung aus einer Publikation der PANEK-Gruppe^[153]. i) $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (2.5 Äq.), THF, \underline{rt} , ii) $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (2.0 Äq.), THF, 50 °C.

An dem in **Abbildung 3-70** gezeigten Beispiel anhand eines geschützten Homopropargylalkohol-Derivates aus einer Publikation der PANEK-Gruppe^[153] konnte demonstriert werden, dass wenn die Erhöhung der Äquivalente des Reagenzes für die Steigerung der Selektivität nicht ausreichend ist, die Reaktionstemperatur ein zusätzlich wichtiger Parameter sein kann. Während durch die reine Verwendung von 2.5 Äquivalenten nur eine sehr geringe Selektivität zu Gunsten des gewünschten Regioisomers **a** erreicht werden konnte, führte die Erhöhung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 50 °C mit nur 2 Äquivalenten des Reagenzes zu einer vollständig selektiven Produktbildung. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Temperaturerhöhung somit der dirigierenden Wirkung der Chelatbildung, wie in **Abbildung 3-69** gezeigt, entgegenwirkt.

III.3 MODIFIZIERTE RETROSYNTHESE DER ZWEITEN GENERATION

Parallel erzielte Ergebnisse von R. RENGARASU und M. E. MAIER^[76] zeigten, dass selbst bei erfolgreicher Darstellung des Alkens **III-52aA**, dieses voraussichtlich nicht die erwünschte Reaktion zur Kernstruktur eingehen würde (zusammengefasst gezeigt in **Abbildung 3-71**). Somit wurde auf die Untersuchung von alternativen Reaktionsbedingungen wie zum Beispiel die palladiumkatalysierte Hydrostannylierung mit anschließender Halogenierung am Alkin **III-53a** zur Darstellung des Fragmentes **III-52aA** verzichtet.

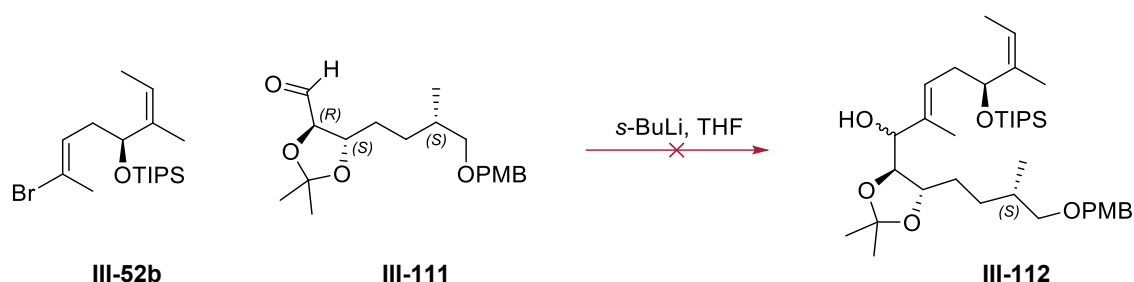


Abbildung 3-71: Reaktionsschema des Kupplungsversuchs zwischen dem C1-C7 Fragment und dem C8-C14 Fragment nach R. RENGARASU und M.E. MAIER^[76].

Um die erzielten Ergebnisse zur Darstellung des Alkins **III-53a** für die Synthese von Gulmirecin B (**I-37**) weiterhin verwenden zu können, wurde entschieden analog zu der Strategie der FÜRSTNER-Gruppe für die Totalsynthese der strukturverwandten Disciformycine^[74] (dargestellt in **Abbildung 3-72**) auf eine Alkin-Ringschluss-Metathese zum Aufbau der Kernstruktur des Aglycons von Gulmirecin B zurückzugreifen.

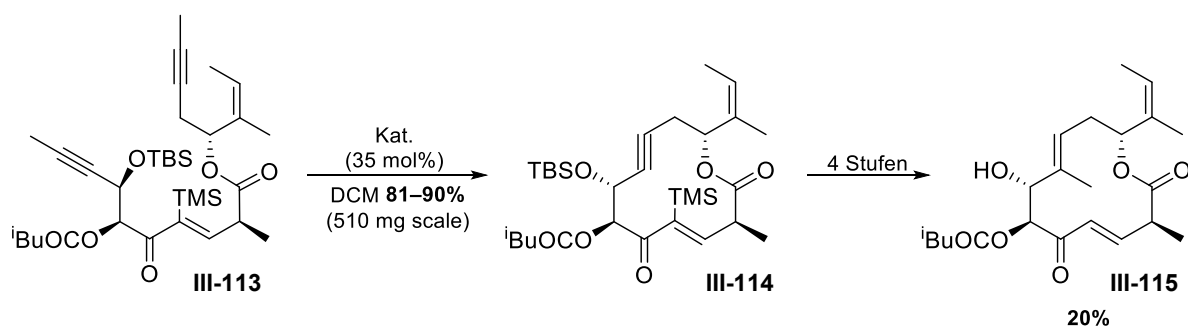


Abbildung 3-72: Reaktionsschema des Ringschlusses von **III-113** und der Folgestufen der FÜRSTNER-Gruppe für die Totalsynthese von Disciformycin A und B (zusammengefasste Darstellung)^[74].

Die verhältnismäßig geringe Ausbeute über 4 Stufen von 20% für die fertige Kernstruktur des Makrolaktons **III-115** ist unter anderem Stabilitätsproblemen mit der Doppelbindung an C3 geschuldet, welche in der Struktur von Gulmirecin allerdings nicht vorhanden ist. Weitere Produktverluste ergeben sich durch die Bildung von unterschiedlichen Konstitutionsisomeren während der Modifikation des Alkins an C8, wobei mit 7% als Nebenprodukt das methylierte *E*-

Alken in Position C9 gebildet wurde. Ähnliche Isomerenverhältnisse sind auf Grund der analogen chemischen Umgebung auch für die entsprechende Reaktion am Gulmirecin-Aglycon **III-116** zu erwarten.

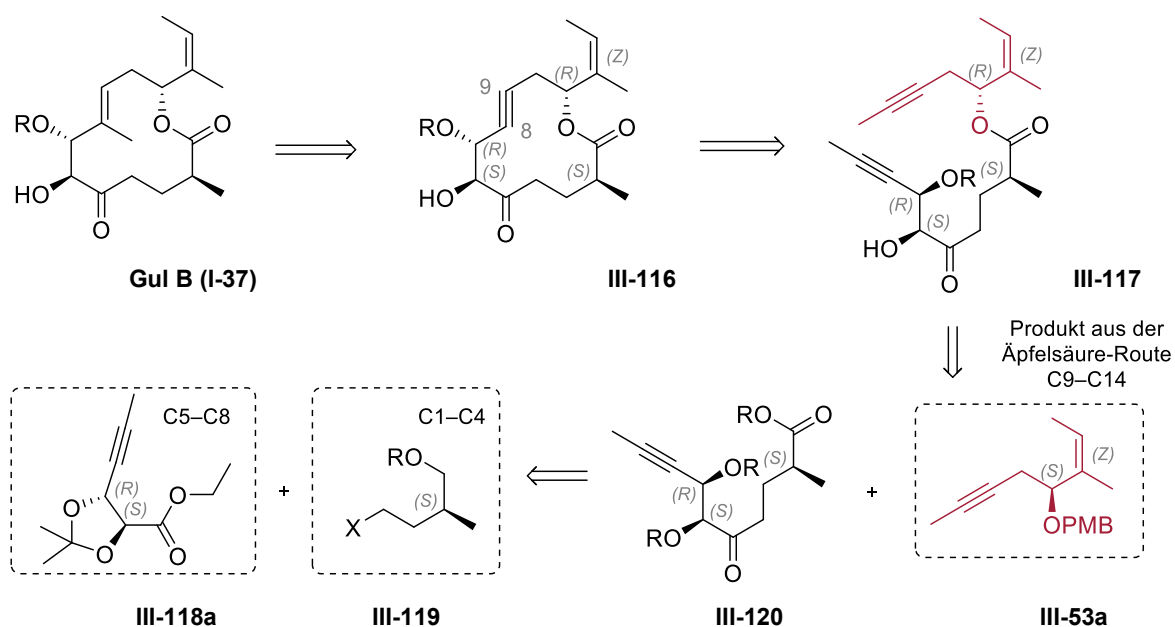


Abbildung 3-73: Angepasste Retrosynthese für den weiteren Projektverlauf.

Die in **Abbildung 3-73** gezeigte Retrosynthese basiert auf diesen Überlegungen. Zudem würde sie den Vorteil bieten, dass das durch die Ringschlussstrategie das entstandene Alkin Zugang für die Darstellung unterschiedlicher Derivate für die Untersuchung von Struktur-Wirkbeziehungen bietet. Eine späte Oxidation der Hydroxylfunktion an C7 mit anschließender diastereoselektiver Reduktion wie bei der Strategie in **Abbildung 3-18** zuvor gezeigt, würde so entfallen. Ebenso wie bei der bereits chiralen Vorläuferverbindung (Äpfelsäure) des C9-C14 Fragmentes **III-53a**, ist so denkbar auch für das C5-C8 Fragment **III-118** auf günstige und bereits enantiomerenreine Ausgangsverbindungen wie (D)-(-)-Weinsäure zurückzugreifen.

III.3.1 C9–C14 FRAGMENT **III-53a** – ÄPFELSÄURE VARIANTE II: OPTIMIERUNGEN UND ANPASSUNGEN

Im Zuge der Bemühungen das C8–C14 Fragment **III-53a** nach Anpassung der Strategie im größeren Maßstab zur Verfügung zu stellen, zeigten drei der Syntheseschritte Optimierungsbedarf. Dies betraf die Darstellung des WEINREB-Amids, die WITTIG-Reaktion und die COREY-FUCHS-Reaktion. Die durchgeführten Anpassungen sollen in diesem Abschnitt kurz erläutert werden.

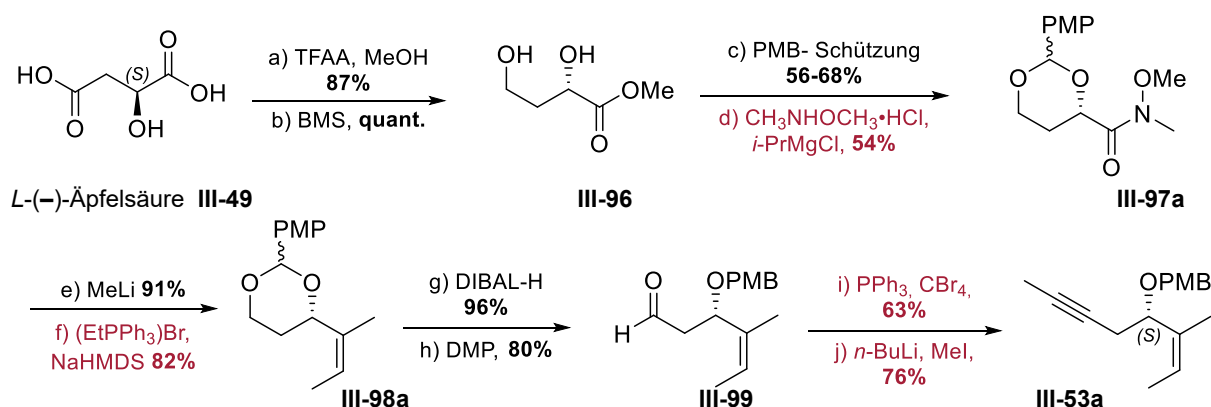


Abbildung 3-74: Übersicht über die Reaktionssequenz zum Alkin **III-53a** ausgehend von der Äpfelsäure (**III-49**).

Darstellung des WEINREB-Amids **III-104**

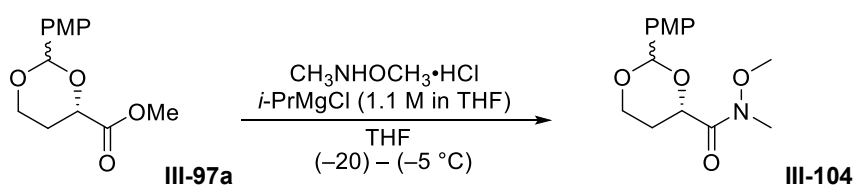


Abbildung 3-75: Reaktionsschema der WEINREB-Keton-Synthese zum WEINREB-Amid **III-104**.

Die verlässliche Reproduzierbarkeit der Synthese des WEINREB-Amids **III-104** stellte anfangs ein Problem unabhängig vom gewählten Maßstab der Reaktion dar. Da das zum Aktivieren des N,O-Dimethyl-hydroxylamins benötigte Isopropyl-magnesiumchlorid (GRIGNARD-Reagenz) aus dem Isopropylchlorid in THF für jeden Ansatz selbst hergestellt wurde, gab es in der Konzentration nach Titration unterschiedlich starke Schwankungen. Diese Konzentrationsunterschiede zeigten einen großen Einfluss auf die Ausbeute der Synthese, obwohl die Äquivalente des Reagenzes jedes Mal unverändert blieben. Die Verwendung von 1.1 M $i\text{-PrMgCl}$ gegenüber 1.7 M in THF konnte somit die Ausbeute von 54 % auf 73 % im Maßstab zwischen 6 g und 20 g erhöhen. Da für das

Gelingen der Reaktion die Einhaltung der Temperatur von $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ während der Zugabe des *i*-PrMgCl entscheidend ist, ist es nicht abschließend zu sagen, ob die Konzentration des Reaktionsgemisches oder die bessere Kontrolle der Temperatur für die Verbesserung verantwortlich ist.

WITTIG-Reaktion zu **III-98a**

Beim Durchführen der WITTIG-Reaktion im größeren Maßstab ausgehend vom Methylketon **III-94a** traten ebenfalls Probleme in der Reproduzierbarkeit auf (siehe **Tabelle 3-11** Eintrag 4 und 5).

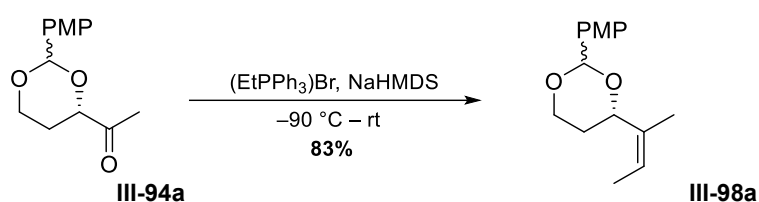


Abbildung 3-76: Reaktionsschema der WITTIG-Reaktion ausgehend vom Methylketon **III-94a**.

Obwohl an den Reaktionsbedingungen nichts verändert wurde und der Maßstab zwischen Eintrag 3 und 4 nur im einstelligen gramm-Maßstab verdoppelt wurde, reagierte das Startmaterial im Ansatz 4 und 5 wesentlich schneller ab als es in den vorhergegangenen Versuchen der Fall war, so dass in diesen Fällen die Reaktion schneller beendet wurde.

Tabelle 3-11: Ergebnisse der WITTIG-Reaktion in Relation zum Versuchsmaßstab, der Reaktionstemperatur und den eingesetzten Mengen der Reagenzien
 (*Edukt stammt aus Reaktionssequenz ausgehend von der *D*-Äpfelsäure (**III-48**)).

	Maßstab (g)	(EtPPh ₃)Br (Äq.)	NaHMDS (Äq.)	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)
1	0.03	2.1	2.3	-78 – rt	16	65
2	0.8	2.1	2.3	-78 – rt	16	68
3	3.0	2.1	2.3	-90 – rt	16	83
4	7.5	2.1	2.2	-90 – rt	2.5	31
5	7.0	2.1	2.3	-70	1	27
6	0.1	1.5	1.45	-78 – rt	16	83
7*	0.1	1.5	1.45	-70 – rt	16	82
8*	3.0	1.5	1.45	-90 – rt	16	82

In den vorhergegangenen Stufen hatte sich immer wieder gezeigt, dass die Verbindungen dieser Route häufig Stabilitätsprobleme bezüglich pH-Wert und Oxidation aufweisen, so dass in diesem Fall versucht wurde die Äquivalente der vom eingesetzten WITTIG-Reagenz sowie dem Natriumhexamethyldisilazid zu reduzieren. Da in den beiden Ansätzen mit geringer Ausbeute

erstmals ein harziges Nebenprodukt in großen Mengen auftrat, wurde von einer Polymerisation als verursachende Nebenreaktion ausgegangen. Aus diesem Grund wurde sich dafür entschieden anders als bei den ersten Ansätzen die Base im leichten Unterschuss im Verhältnis zum Wittig-Reagenz einzusetzen. In den Versuchen 1–3 war eine ältere Charge NaHMDS zum Einsatz gekommen als bei den Einträgen 4 und 5, so dass die Menge der eingesetzten Äquivalente deutlich geringer gewesen sein könnte, als vom Volumen her erwartet. Die Reduktion von beiden Reagenzien hatte wie oben zu sehen den erhofften positiven Effekt und erhöhte die Ausbeute reproduzierbar wieder auf 82–83%. Gegenüber einer Temperaturschwankung zwischen –70 und –90 °C bei Zugabe des gelösten Ketons, zeigte sich die Reaktion unempfindlich. Leider konnte mangels Ausgangsverbindung kein abschließender Versuch im 7 g Maßstab durchgeführt werden, um diesen Einfluss auszuschließen.

COREY-FUCHS-Reaktion

Analog zur WITTIG-Reaktion zeigte die COREY-FUCHS-Reaktion mit unterschiedlichen Chargen von Reagenzien Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (siehe **Tabelle 3-12** Eintrag 3 und 4).

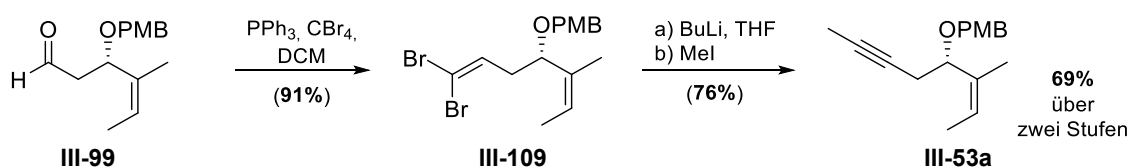


Abbildung 3-77: Reaktionsschema der zweistufigen COREY-FUCHS-Reaktion ausgehend vom Aldehyd **III-99** zum Alkin **III-53a** nach Anpassung der Reaktionsbedingung.

Da es sich bei diesem Schritt mechanistisch um eine Sonderform der WITTIG-Reaktion handelt, wobei das aktive Reagenz *in situ* aus Triphenylphosphan und Tetrabrommethan gebildet wird, wurde erneut versucht die eingesetzten Reagenzien zu reduzieren. Zur Bildung des Reagenzes sind dabei mindestens zwei Äquivalente des Triphenylphosphans im Verhältnis zum Tetrabrommethan notwendig. Eine Reduktion beider Reagenzien führte dazu, dass kein Produkt mehr isoliert werden konnte (Eintrag 5 in **Tabelle 3-12**). Die Reaktion verlief wesentlich langsamer bei gleichzeitiger Bildung von mehreren unbekanntem Spezies laut Reaktionskontrolle. Von einer Isolation der einzelnen Verbindung wurde abgesehen.

Für die angepassten Reaktionsbedingungen der Einträge 6–8 der **Tabelle 3-12** wurde sich an einer Veröffentlichung der WULFF-Gruppe orientiert^[154]. Die Reaktionsbedingungen der Publikation sind nicht konsistent mit dem experimentellen Teil. Für die hier verwendeten Modifikationen wurde sich am experimentellen Teil orientiert.

Tabelle 3-12: Anpassung der Reaktionsbedingungen der COREY-FUCHS-Reaktion, Ausbeute in Klammern entspricht dem ohne Aufreinigung weiter eingesetztem Rohprodukt

	Maßstab (g)	PPh ₃ (Äq.)	CBr ₄ (Äq.)	Temp. (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)
1	0.04	3.8	2.5	0 – rt	1.0	41
2	0.17	3.8	2.5	0 – rt	1.0	59
3	1.00	3.8	2.5	0 – rt	2.5	63
4	0.92	3.8	2.5	0 – rt	3.0	24
5	0.10	2.5	1.25	0 – rt	2.0+10	-
6	0.10	4.0	2.0	0	2.0	75
7	0.37	4.0	2.0	0	1.0	75
8	0.80	4.0	2.0	0	1.0	(91)

Die eingesetzten Äquivalente der Reagenzien wurden ohne Anpassung übernommen. Mit diesen Reaktionsbedingungen war es möglich die Ausbeute auf 75% nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie zu erhöhen. Bei dem Eintrag 8 handelt es sich bei der angegebenen Ausbeute um das Rohprodukt, da auf der DC und auch im NMR kaum Verunreinigungen zu beobachten waren und das Dibromalkan **III-109** sowohl flüchtig (auf DC unterhalb von 200 mbar in der Blase des Rotationsverdampfers nachweisbar) als auch zersetzungsgefährdet zu sein scheint. Die Verwendung des Rohproduktes in der Folgereaktion stellte kein Problem dar, sondern führte zu einer leicht erhöhten Ausbeute. Nach Aufreinigung belief sich die Ausbeute ausgehend vom Aldehyd **III-99** über zwei Stufen auf 69 %.

III.3.2 C9-C14 FRAGMENT **III-53b** – ÄPFELSÄURE VARIANTE I: PROBLEMLÖSUNGEN UND WEITERENTWICKLUNG

Die im Abschnitt III.2.3 (Seite 106 ff) und III.3.1 (Seite 129 ff) beschriebene Syntheseroute war in der Lage das PMB-geschützte C9-C14 Fragment **III-53a** ausgehend von beiden Enantiomeren der Äpfelsäure darzustellen. Während der Sequenz gab es allerdings immer wieder Probleme, vor allem hinsichtlich der verwendeten Schutzgruppe. Trotz aller Optimierungsversuche bleibt die Einführung der Schutzgruppe der Schritt mit der geringsten Ausbeute und die Isolation gestaltet sich schwierig.

Um das Fragment mit einer anderen Schutzgruppe, in diesem Fall TBS, darzustellen wurden die Erfahrungen und Erkenntnisse aus dem vorherigen Abschnitt auf die bereits verworfene Äpfelsäure-Route über das α -Hydroxy- γ -butyrolacton (**III-58**) (siehe Abschnitt III.2.1, Seite 87 ff) angewendet.

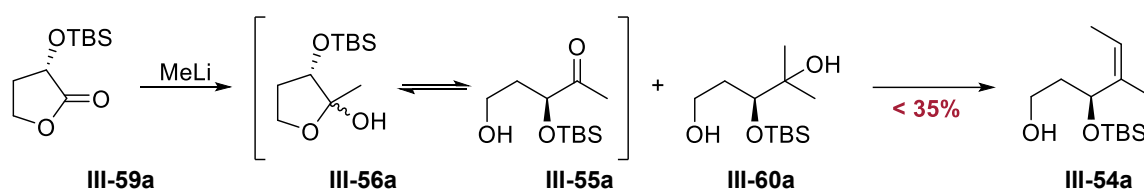


Abbildung 3-78: Zusammenfassende Darstellung der Probleme der in Abschnitt III.3.1 beschriebenen Syntheseroute zum C9-C14 Fragment **III-53b**.

Die Probleme, die zum Abbruch der Route geführt hatten, sind in **Abbildung 3-78** noch mal kurz dargestellt. Ausschlaggebend für den ursprünglichen Abbruch der Route waren die schlechten Ausbeuten der WITTIG-Reaktion von weniger als 35% ausgehend von Hemiacetal **III-56a**. Mittels Massenspektrometrie ließ sich nachweisen, dass diese geringen Ausbeuten zum Teil auf die Bildung des tertiären Alkohols **III-60a** als Nebenprodukt der Alkylierung zurückzuführen war. Um dieses Problem zu umgehen, sollte versucht werden aus dem TBS-geschützten α -Hydroxy- γ -butyrolacton **III-59a** analog zur Synthese im vorhergehenden Abschnitt III.3.1 das entsprechende WEINREB-Amid zu synthetisieren und davon ausgehend erst die Alkylierung zum Methylketon **III-55a** durchzuführen.

Darstellung des Methylketons **III-55a** über das WEINREB-Amid und Anpassung der Schutzgruppenstrategie

Die ersten Schritte dieser Syntheseroute sind in Abschnitt III.2.1 zu finden. Von den getesteten Schutzgruppen (PMB, TIPS, TBS) hatte sich TBS als die vielversprechendste gezeigt, sodass sie

hier wieder aufgegriffen wurde. Die zusammengefassten Ergebnisse der so angepassten Reaktionssequenz bis zur Synthese des Silyl-geschützten Methylketons **III-55a** sind in **Abbildung 3-79** dargestellt.

Die Öffnung des TBS-geschützten α -Hydroxy- γ -butyrolacton **III-59a** zum WEINREB-Amid **III-121** verlief unter denselben Reaktionsbedingungen, die für das PMP-geschützte Derivat **III-97a** aus Abschnitt III.3.1 optimiert worden waren, mit einer fast quantitativen Ausbeute von 96%. Für die anschließende Schützung der freien Hydroxylfunktion in **III-121** wurde TES als Schutzgruppe gewählt, da in der Literatur mehrere Beispiele existieren, dass primäre TES-geschützte Alkohole unter SWERN-Bedingungen ohne vorhergehende Abspaltung der Schutzgruppe zum Aldehyd umgesetzt werden können^[74,155,156]. Diese Eigenschaft sollte auch in dieser Reaktionssequenz ausgenutzt werden.

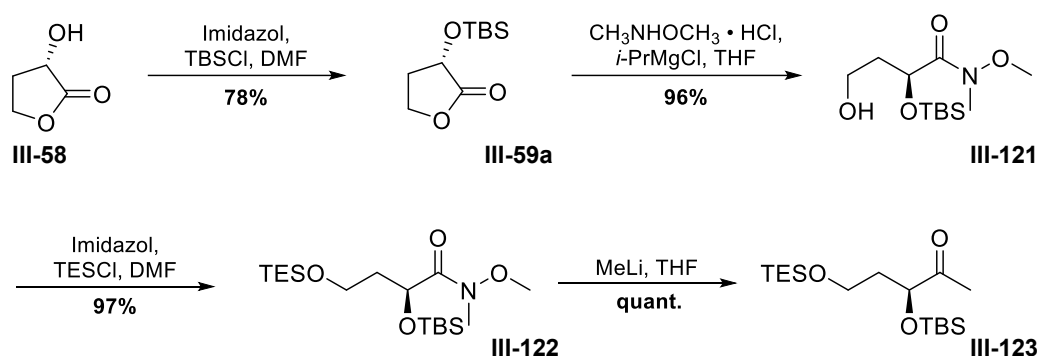


Abbildung 3-79: Reaktionsschema der Reaktionssequenz vom α -Hydroxy- γ -butyrolacton **III-58** über das WEINREB-Amid **III-121** zum Methylketon **III-123**.

Die Einführung der TES-Schutzgruppe wurde unter analogen Reaktionsbedingungen wie zu vor bei der TBS-Schutzgruppe durchgeführt und lieferte mit einer Ausbeute von 97% wesentlich bessere Ergebnisse als die Schützung mit TBS am α -Hydroxy- γ -butyrolacton **III-58**. Die anschließende Darstellung des Methylketons **III-123** ausgehend vom Weinrebamid **III-122** verlief ebenfalls mit 99.6 % und somit annähernd quantitativ sehr zufriedenstellend, so dass diese Syntheseroute fortgesetzt wurde.

Abschluss der Reaktionssequenz durch Anwendung der Optimierungen und Erfahrungen aus Variante II

Erfreulicherweise war es auch in den Folgestufen weitestgehend möglich die Reaktionsbedingungen des PMB-geschützten Derivates zur Darstellung des Zielmoleküls, wie in **Abbildung 3-80** gezeigt, zu verwenden. Wie bereits geplant, wurde dieses Mal allerdings bei der Oxidation des primären Alkohols auf die Bedingungen der SWERN-Oxidation zurückgegriffen. Bei der Durchführung wurde sich an einer Publikation der SPUR-Gruppe orientiert^[155,156]. Die

Oxidation des TES-geschützten primären Alkohols lieferte so den gewünschten Aldehyd **III-125** Maßstab mit einer Ausbeute von 69–73%. Leider war diese Reaktion aber nur eingeschränkt reproduzierbar. Durch den Einsatz von großer Mengen Aminbasen (NEt₃ oder DIPEA (Modifikation nach FÜRSTNER^[157])) konnte vor allem in Kombination mit Silica-Gel während der Aufreinigung die Bildung von relevanten Mengen eines Nebenproduktes beobachtet werden. Dabei handelte es sich vermutlich um das Dien, welches sich als Eliminierungsprodukt nach Abspaltung des TBS-Ethers bildet. Stattdessen konnte für die Oxidation auf IBX in DMSO^[158] zurückgegriffen werden. Nach Anpassung der verwendeten Lösemittel in den einzelnen Prozessschritten konnte eine reproduzierbare Ausbeute von über 80% für den gewünschten Aldehyd **III-125** erzielt werden.

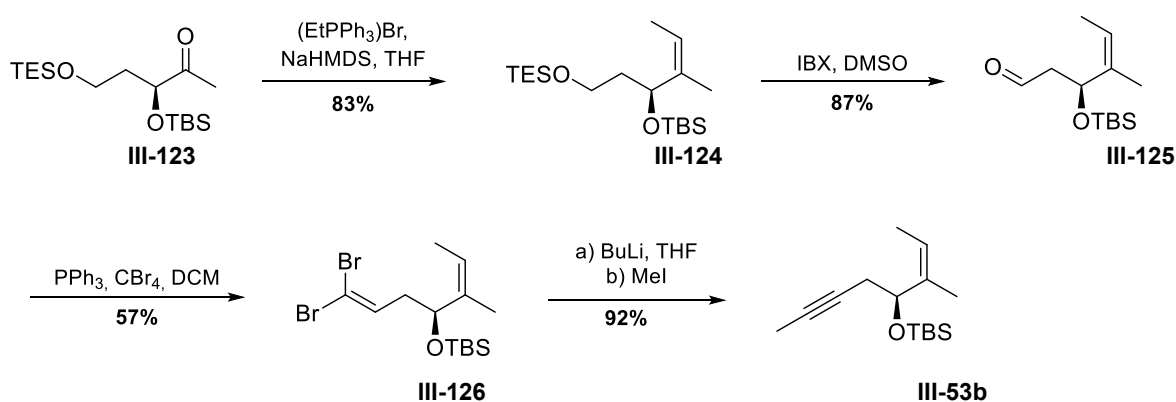


Abbildung 3-80: Reaktionsschema zur Darstellung des C9-C14 Fragmentes **III-53b** ausgehend vom Methylketon **III-55a**.

Auch wenn sich die Wahl der TBS-Schutzgruppe gegenüber der PMB-Schutzgruppe hinsichtlich Stabilität und Aufreinigung der einzelnen Stufen als vorteilhaft erwies, war der so dargestellte Aldehyd, sowie auch das aus der COREY-FUCHS-Reaktion erhaltene Dibromid **III-126** wesentlich flüchtiger als das PMB-geschützte Derivat **III-109**. Durch die Wahl geeigneter Lösemittel ließen sich die dadurch entstehenden Produktverluste für **III-125**, **III-126** und **III-53b** auf ein vertretbares Maß reduzieren.

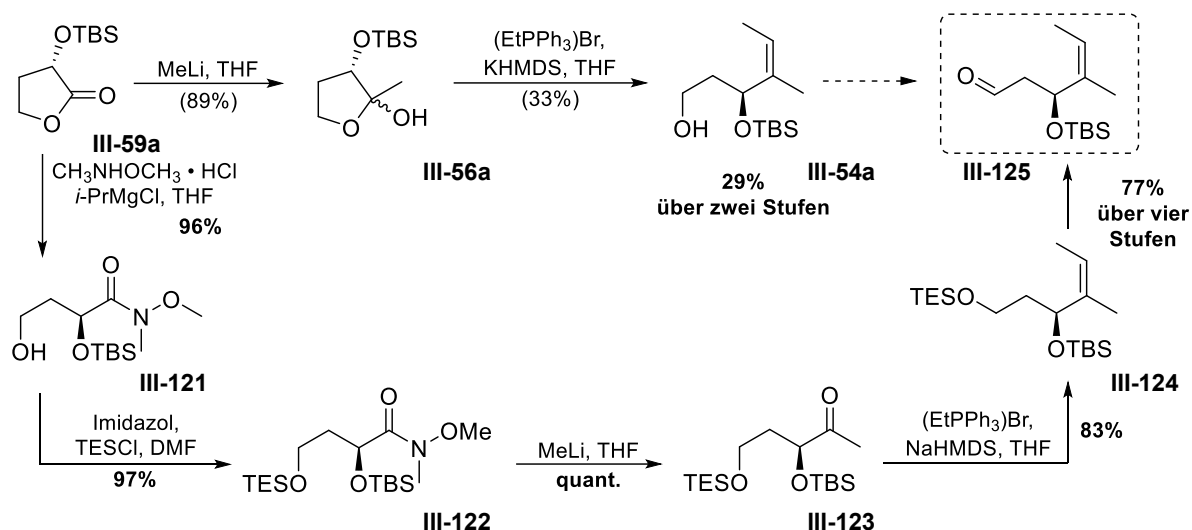


Abbildung 3-81: Gegenüberstellung der Ergebnisse ausgehend vom TBS-geschützten Lacton III-59a zum Alkenol III-54a bzw. III-124.

Der Einsatz des WEINREB-Amides hat die Syntheseroute gegenüber der ursprünglich geplanten und auf literaturbekannten Stufen der MULZER-Gruppe basierenden Synthesen^[123] zwar um zwei Stufen verlängert (Überblick in **Abbildung 3-81** dargestellt) allerdings konnte die Ausbeute dadurch signifikant verbessert werden. Bei der berechneten Ausbeute wurde von der letzten gemeinsamen Verbindung ausgegangen und als Endverbindung wurden jeweils die Vorstufen **III-54a** und **III-124** zur Aldehyd Oxidation gewählt.

III.3.3 C5-C8 FRAGMENT **III-118**

Bei dem Molekülabschnitt C5-C8 **III-118** des Aglycons von Gulmirecin B (**I-37**) handelt es sich um einen kleinen, aber hochfunktionalisierten Teilbereich, welcher zusätzlich zwei Stereozentren aufweist und somit synthetisch nicht einfach zugänglich ist. Die Kettenlänge des gewählten Fragmentes ist um zwei Kohlenstoffatome länger als der tatsächliche Molekülteil, da dieser Alkin-Abschnitt im später geplanten Ringschluss mittels Metathese geopfert werden müsste.

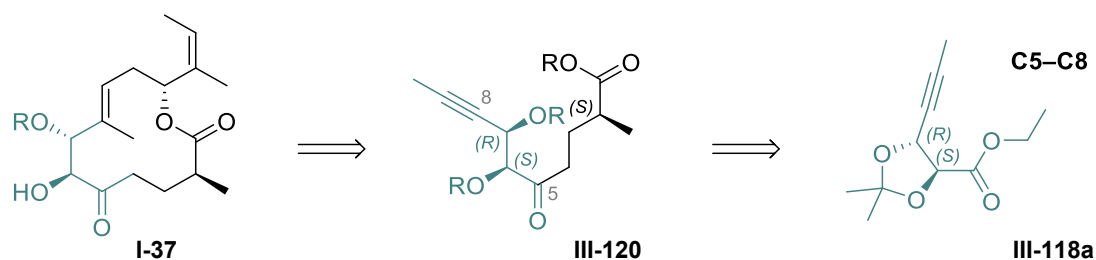


Abbildung 3-82: Einordnung (Kurzversion) des C5-C8-Fragmentes **III-118** in die Synthesestrategie zur Darstellung der Grundstruktur von Gulmirecin B (**I-37**).

Wie bereits im Rahmen der retrosynthetischen Überlegungen angeschnitten gibt es mehrere Möglichkeiten die nötigen Stereozentren an C6 und C7 zu erhalten. Neben der SHARPLESS-Dihydroxylierung von Alkenen ist beispielsweise auch denkbar schon vorhandene Stereozentren einfacher Naturstoffe wie der Weinsäure zu nutzen. Zwar kommen in der Natur sowohl die L-(+)-(**III-128**) als auch die D-(-)-Weinsäure (**III-129**) zu unterschiedlichen Teilen vor, letztere, welche die benötigte Konfiguration der Stereozentren aufweisen würde, hat allerdings mit dem Westafrikanischen Orchideenbaum^[159] nur eine natürliche Quelle und ist somit die teurere Ausgangsverbindung. Technisch kann die D-Weinsäure (**III-129**) aus dem Racemat mit Hilfe von Pinselschimmel erhalten werden, da der Pilz nur die L-Weinsäure abbaut^[160].

D-(-)-Weinsäure **III-129**: Baran – decarboxylierende Alkylierung

Ausgehend von der bereits erwähnten D-(-)-Weinsäure (**III-129**) beziehungsweise dem dazugehörigen kommerziell erhältlichen Diester **III-127** sind mehrere Möglichkeiten denkbar das C5-C8 Fragment, wie in **Abbildung 3-83** gezeigt, aufzubauen. Der klassische Ansatz zur Synthese der für die Ringschlussmetathese benötigten Alkin-Funktionalität könnte mittels Reduktion der Carboxyl-Funktion zum Aldehyden erfolgen. Anschließend müsste dieser, wie bereits bei der Äpfelsäure-Route verwendet, mittels BESTMANN-OHIRA-Reaktion oder COREY-FUCHS-Reaktion weiter umgesetzt werden.

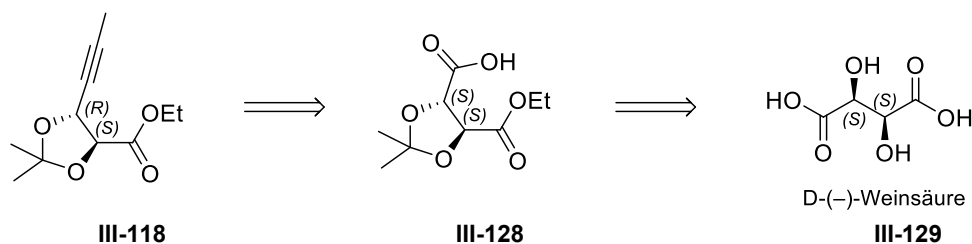


Abbildung 3-83: vereinfachte Synthesestrategie zur Darstellung des C5-C8-Fragmentes der Kernstruktur des Gulumirecin B (I-37) ausgehend von der D-(-)-Weinsäure (III-129).

Hinsichtlich neuer Methoden in der Synthese hat sich in den vergangenen Jahren dank unterschiedlicher katalytischer Systeme viel getan. Eine eher neuere Entwicklung ist die von unterschiedlichen Metallen katalysierte decarboxylierende C-C-Knüpfung redoxaktiver Ester. Dass in diesem Kontext die Weinsäure eine interessante Ausgangsverbindung für diverse Naturstoffe darstellen kann, wurde auch bereits von der BARAN-Gruppe erkannt und die Anwendbarkeit der Transformation auf die Weinsäure unter Erhalt der Stereochemie untersucht.

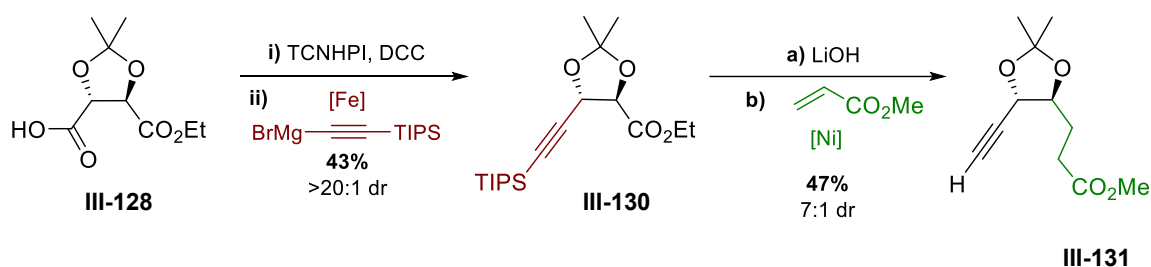


Abbildung 3-84: Beispielhafte Demonstration für die Anwendbarkeit der decarboxylierenden Kupplung an dem geschützten Monoethylester der L-(+)-Weinsäure III-128 von der BARAN-Gruppe^[161].

Die erste Transformation des geschützten Monoethylesters der L-(+)-Weinsäure III-47 wäre angewendet auf das benötigte D-Enantiomer eine elegante Möglichkeit das gewünschte Fragment III-118 in wenigen Schritten zu erhalten. Die Literaturlausbeute mit 43% ist zwar nicht optimal, aber diese katalytische Transformation ersetzt dabei mindestens drei klassische Syntheseschritte.

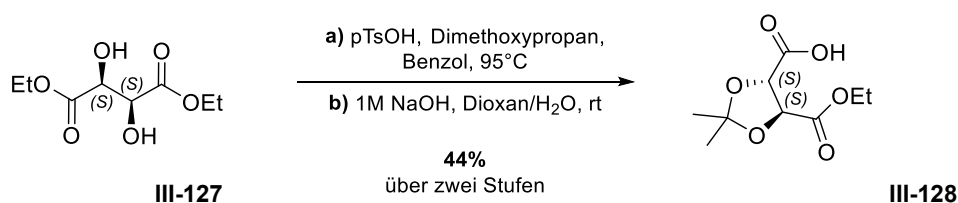


Abbildung 3-85: Reaktionsschema zur Darstellung vom Acetonid-geschützten Monoethylester der D-(-)-Weinsäure (III-128).

Als Ausgangsverbindung für die geplante Darstellung von III-118 durch decarboxylierende Alkinylierung wurde der acetonid-geschützte Monoethylester der D-(-)-Weinsäure (III-128) über zwei Stufen aus dem D-Weinsäurediethylester III-127 nach Literatur^[162,163] dargestellt. Der erste Versuch der Synthese lieferte nur 17% Ausbeute über zwei Stufen. Eine wesentliche Verbesserung

konnte durch das destillative Entfernen des während der Reaktion entstehenden Methanols im zweiten Versuch erreicht werden. Die angegebenen 44% für die Reaktion sind unter Vorbehalt zu sehen und bei erneuter Durchführung möglicherweise ausbaubar.

Ausgehend vom acetonid-geschützten Monoethylester der D-(-)-Weinsäure (**III-128**) wurde nun versucht anhand von zwei Publikationen der BARAN-Gruppe^[161,164] die benötigte Alkin-Funktionalität zu erhalten. Auch wenn die Durchführung ohne Isolation des Zwischenproduktes erfolgen kann, handelt es sich formal um zwei Synthesestufen. In der ersten Stufe wird die freie Carbonsäure mit DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) und TCNHPI (**III-132**) (*N*-Hydroxytetrachlorophthalimid) zum redoxaktiven Ester **III-133** umgesetzt. Dieser sollte nach Entfernen des Lösemittels ohne Isolation und Aufreinigung im zweiten Schritt mittels Eisenkatalyse und der gewünschten GRIGNARD-Verbindung zur Zielverbindung **III-118a** beziehungsweise **III-118b** umsetzbar sein (dargestellt in **Abbildung 3-86**).

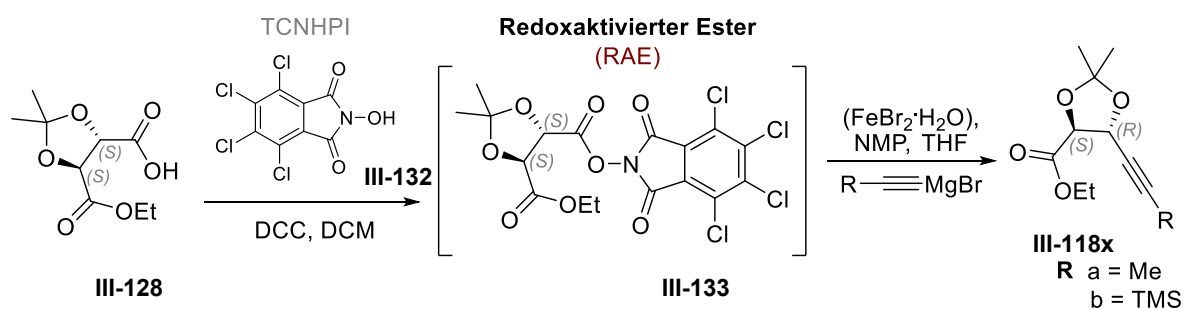


Abbildung 3-86: Umsetzung des Acetonid-geschützten Monoethylesters der (D)-Weinsäure **III-128** nach BARAN et al. (variierte Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zusammengefasst in Tabelle 3-13)

Für das angestrebte Fragment **III-118a** bietet sich die direkte Umsetzung mit 1-Propynylmagnesiumbromid an, welches kommerziell verfügbar ist. Bisher publiziert wurden allerdings nur das TMS-geschützte **III-118b** oder das TIPS-geschützte Derivat.

Unter Verwendung der allgemeinen publizierten Anleitungen, war zwar möglich die gewünschte Substanz zu erhalten, allerdings war es sehr schwer das Zielmolekül **III-118a** sauber zu isolieren. Die Angaben zur Darstellung des redoxaktiven Esters **III-133** sowie die weitere Umsetzung waren teilweise widersprüchlich oder uneindeutig. Zur Verbesserung der Ergebnisse wurde versucht die allgemeine Anleitung anzupassen. Die BARAN-Gruppe selbst bezeichnet den geschützten Weinsäureester als herausforderndes Substrat für die Reaktion. Eine Isolation des RAE **III-133** vor der weiteren Umsetzung war nur bedingt möglich. Nach Aufreinigung des Rohproduktes konnte der RAE **III-133** nur mit einer Ausbeute von ungefähr 32% erhalten werden. Eine komplett saubere Isolation des Esters **III-133** nach Chromatographie war nicht möglich. Das Verhalten der Substanz während der Chromatographie lässt eine partielle Zersetzung vermuten, was sich auch mit der Empfehlung der BARAN-Gruppe deckt den RAE **III-133** *in situ* zu generieren

und weiter umzusetzen. Da die DC-Kontrolle wegen unscharfen Spots keine verlässlichen Ergebnisse lieferte, wurde mit den Daten aus dem Isolationsversuch versucht das Fortschreiten der Reaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ der Reaktionsmischung zu verfolgen. So konnte festgestellt werden, dass die Empfehlung die RAE-Synthese bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durchzuführen, immer in unvollständiger Umsetzung resultierte, selbst bei Erhöhung der Äquivalente der Kupplungsreagenzien und längerem anschließenden Rühren bei Raumtemperatur. Vollständiger Umsatz dahingegen konnte bei Raumtemperatur bereits nach 30 min beobachtet werden. Eine Zusammenfassung der untersuchten Reaktionsbedingungen findet sich in **Tabelle 3-13**.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der variierten Reaktionsbedingungen der in Abbildung 3-86 dargestellten Umsetzung des acetonid-geschützten Monoethylester der (D)-Weinsäure III-128 (Eintrag 1-6 R=Me, Eintrag 7 R=TMS).

	Temp. / Zeit RAE	Temp. / Zeit Kupplung	SG	Anmerkung	Prod.
1	RT / 2.5 h	$-15\text{ }^\circ\text{C}$ / 15 min	nein	keine Isolation RAE	Spuren
2	RT / 2.0 h	$-20\text{ }^\circ\text{C}$ / 30 min	N_2	keine Isolation RAE	ja*
3	$-10\text{ }^\circ\text{C}$ / 1.0 h	$-20\text{ }^\circ\text{C}$ / 30 min	N_2	Zusatz DMAP, RAE über Celite filtriert	ja*
4	$-20\text{ }^\circ\text{C}$ / 1.0 h	-	N_2	Isolationsversuch von RAE, unvollständiger Umsatz	-
5	$-20\text{ }^\circ\text{C}$ -RT / 2+16 h	-	N_2	nach 2 h: + 20% DCC u. TCNHPI RAE nur zu 50% gebildet	-
6	RT / 1.0 h	-78 -(-30) $^\circ\text{C}$ / 2 h	N_2	NMR-Kontrolle von RAE NMP gefriert unterhalb von $-30\text{ }^\circ\text{C}$	-
7*	RT / 30 min	$-20\text{ }^\circ\text{C}$ / 30 min	N_2	NMR-Kontrolle von RAE Frisches Grignard-Reagenz	3.5% (TMS)

Der letzte Eintrag in der Tabelle wurde mit dem TMS-geschützten Acetylen-GRIGNARD-Reagenz durchgeführt, welches in situ hergestellt wurde. In diesem Fall war es möglich das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 3.5% zu erhalten. Die Daten der NMR-Spektren stimmen überein. Die erhaltenen Ergebnisse ließen allerdings nicht hoffen, dass diese Transformation, die für die weitere Reaktionssequenz benötigten Substanzmengen nach zusätzlichen Optimierungen liefern können. Sodass ein anderer Weg zur Darstellung des Fragmentes eingeschlagen wurde.

Palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen

Wie bereits auf Seite 137 angedeutet wäre es ebenfalls denkbar das C5-C8-Fragment **III-118** mittels einer asymmetrischen SHARPLESS-Dihydroxylierung darzustellen. Diese wurde schon in der synthetischen Annäherung der ersten Generation verwendet (Abschnitt III.1.2f), bietet sich auch in diesem Fall ein Enin-Strukturelement an. Um die dort aufgetretenen Probleme zu umgehen, wurden in diesem Fall andere Reste für R¹ und R² gewählt. Im einfachsten Fall wäre es möglich das En-In-Fragment bereits mit der für Ringschluss-Metathese geplanten Methylgruppe an der Position R² darzustellen. Abhängig von den gewählten Gruppen für X und Y bieten sich unterschiedliche metallorganische Kupplungsreaktionen an, welche zur Bindungsknüpfung zwischen einem sp²- und einem sp-hybridisierten Kohlenstoff eingesetzt werden können.

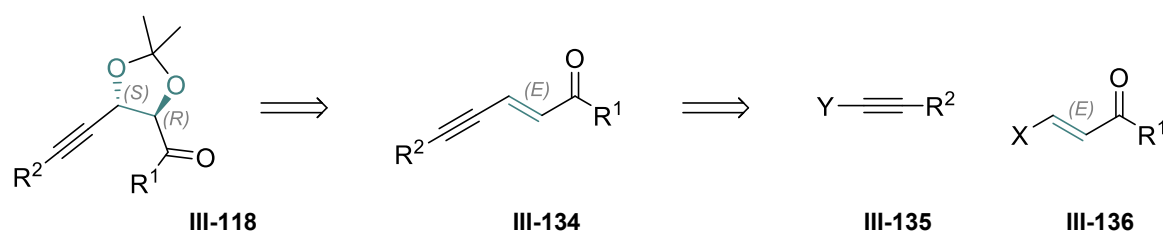


Abbildung 3-87: Allgemeine Synthesestrategie zur Darstellung des C5-C8-Fragmentes **III-118** unter Verwendung von palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen (X und Y als Platzhalter für unterschiedliche Abgangsgruppen, R₁= OMe o. N(Me)(OMe), R₂= Silylschutzgruppe o. Me).

Die Darstellung der Ausgangsverbindungen sowie die durchgeführten Kupplungs-Reaktionen werden im Folgenden näher erläutert.

SONOGASHIRA-Kupplung

Ausgehend von den im Rahmen des Projektes gesammelten Erkenntnissen wurde sich dafür entschieden zur Darstellung des benötigten Enins **III-134** auf eine SONOGASHIRA-Kupplung zurückzugreifen. Das für die Kupplung benötigte Methyl-(*E*)-3-bromoacrylat (**III-138b**) als sp²-hybridisierte Komponente wurde ausgehend vom Propargylalkohol **III-20a** in einer dreistufigen Synthese hergestellt, wobei sich die Veresterung mit Methanol zu **III-137b** schwierig gestaltete und mit einer Ausbeute von weniger als 23% keine gute Ausgangsposition für eine mehrstufige Synthese darstellte, da auch die Folgestufe mit 51% keine gute Ausbeute lieferte (siehe **Abbildung 3-88**). Die Umsetzung der Propionsäure (**III-137a**), erhalten aus der JONES-Oxidation, zum Ethylester **III-137c** dagegen lieferte unter denselben Reaktionsbedingungen^[165] das (*E*)-Ethylacrylat (**III-137c**) in einer Ausbeute von 48%.

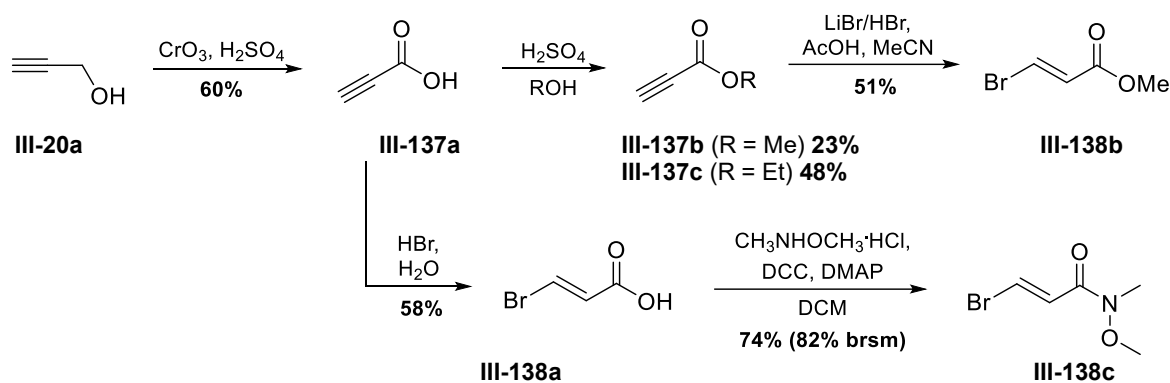


Abbildung 3-88: Übersichtsschema zur Darstellung der für die SONOGASHIRA-Kupplung benötigten Halogenalkenderivate III-138b und III-138c ausgehend von Propargylalkohol III-20a.

Wegen der geringen Ausbeuten der Ester und hinsichtlich der weiteren Syntheseplanung wurde sich dazu entschieden zusätzlich die Synthese des Acrylamid-Derivates **III-138c** zu untersuchen (siehe **Abbildung 3-88** unten). Sowohl die Hydrobromierung als auch die Umsetzung zum WEINREB-Amid sind literaturbekannt^[166]. Die Umsetzung der Propinsäure (**III-137a**) in wässriger HBr lieferte reproduzierbar akzeptable Ausbeuten um die 58%. Produktverluste gegenüber der Literatur sind dabei vermutlich auf die hohe Löslichkeit des Produktes **III-137a** im Wasser zurückzuführen. Dies konnte allerdings auch durch Ansäuern nicht vermieden werden. Das Amid **III-138c** wurde nach einer Publikation der GILMOUR-Gruppe^[167] für eine analoge Verbindung synthetisiert. Neben dem gewünschten Produkt **III-138c** in einer Ausbeute von 74% wurden nach Aufreinigung zusätzlich 10% des Startmaterials **III-138a** zurückgewonnen.

Als Alkin-Komponente für die SONOGASHIRA-Kupplung kommen generell einige unterschiedliche Acetylen-Derivate in Frage. Für die geplante Ringschlussmetathese nach dem Vorbild der FÜRSTNER- Gruppe wäre die direkte Einführung eines Propins von Vorteil. Dieses ist allerdings gasförmig und somit unvorteilhaft zu handhaben und auch teuer zu erwerben.

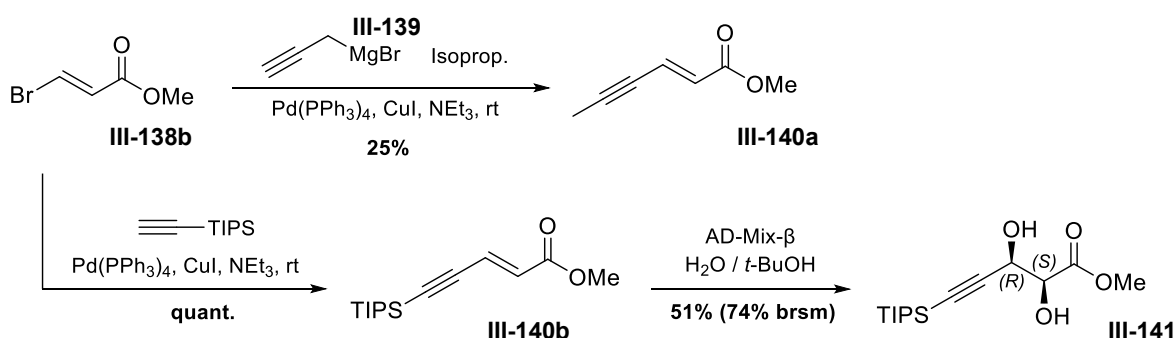


Abbildung 3-89: Reaktionsschema der Synthese der Methylester III-140a und III-140b ausgehend vom trans-Bromalken III-138b mit anschließender SHARPLESS-Dihydroxylierung zu III-141.

Stattdessen wurde versucht das Propin *in situ* aus dem Prop-2-yn-1-ylmagnesiumbromid (**III-139**) durch *quenchen* mit Isopropanol zu generieren (dargestellt in **Abbildung 3-89** oben). Da das benötigte Grignard-Reagenz instabil ist, wurde es nach Literatur^[168,169] für die Versuche aus

3-Bromoprop-1-in frisch dargestellt. Leider lieferte dieser Ansatz nur eine Ausbeute von maximal 25%, wobei eine vermutete Korrelation der Ausbeute zum eingesetzten CuI beobachtet wurde. Es ist denkbar, dass das generierte Propingas nicht lange genug in der Reaktionslösung vorlag, um die Kupplung eingehen zu können. Ein intermediär gebildetes Kupferaddukt könnte das Propin als Reaktand für die Kupplung zur Verfügung stellen. Zusätzlich erwies es sich als schwer das gebildete Produkt auf Grund seiner Flüchtigkeit lösemittel- und verunreinigungsfrei zu isolieren. Dahingegen erwies sich die Sonogashira-Kupplung des Methyl-(*E*)-3-bromoacrylat (**III-138b**) mit dem käuflich erworbenen TIPS-acetylen als quantitativ ohne Schwierigkeiten bei der Isolation. Die anschließende SHARPLESS-Dihydroxylierung lief allerdings nur langsam und trotz Zusatz von Methansulfonamid konnte nur ein Umsatz von 51% erzielt werden, wobei Teile des Startmaterials zurückgewonnen werden konnten (**Abbildung 3-89** unten)

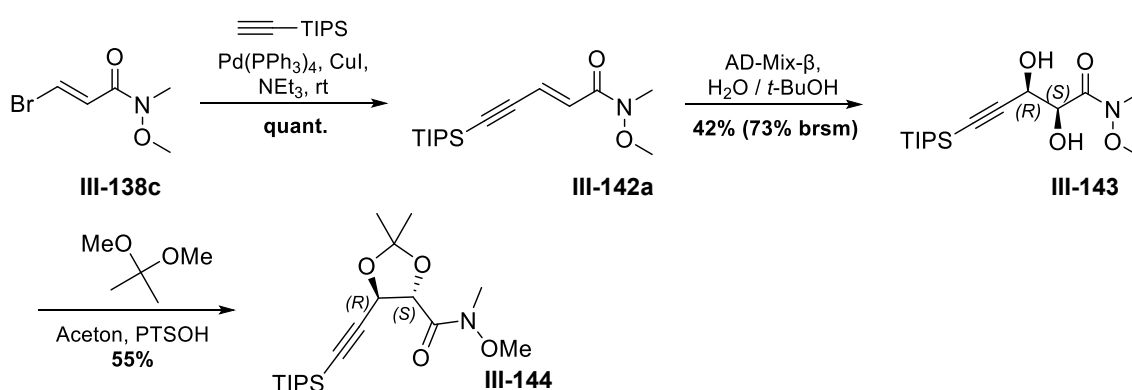


Abbildung 3-90: Reaktionsschema der Synthese des WEINREB-Amidderivates **III-144** ausgehend vom trans-Bromalken **III-138c**, SHARPLESS-Dihydroxylierung zu **III-143** und anschließender Einführung der Acetonid-Schutzgruppe zu **III-144**.

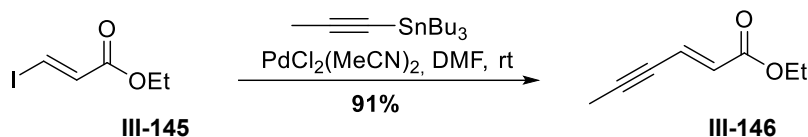
Analog zu der in **Abbildung 3-89** gezeigten Synthese wurde das Arcylamid **III-138c** unter denselben Reaktionsbedingungen sowohl in der SONOGASHIRA-Kupplung als auch in der SHARPLESS-Dihydroxylierung eingesetzt (dargestellt in **Abbildung 3-90**). Leider war der Umsatz des Amid-Derivates **III-142a** mit 42% in der SHARPLESS-Dihydroxylierung geringer als beim Methylester **III-140b**, allerdings konnten abzüglich des rückisolierten Startmaterials vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Die anschließende Schützung des Diols **III-143** mittels Dimethoxypropan lieferte den TIPS-geschützten C5–C8 Baustein **III-144** mit einer Ausbeute von 55%.

STILLE-Kupplung

Da sich die direkte Einführung des Propins mittels SONOGASHIRA-Kupplung als zwar möglich aber nicht zufriedenstellend gezeigt hatte, wurde versucht stattdessen auf eine STILLE-Kupplung

zurückzugreifen (Reaktionsschema zu sehen in **Abbildung 3-91**). Diese Reaktion wurde bereits von der FÜRSTNER-Gruppe am analogen Ethyl-(*E*)-3-iodoacrylat (**III-145**) durchgeführt^[170].

Fürstner 2017



Diese Arbeit

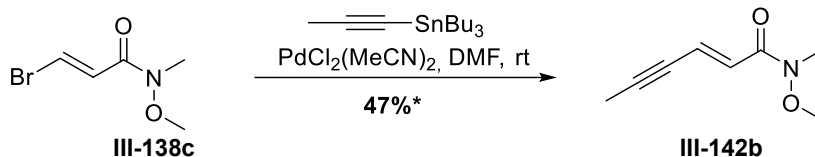


Abbildung 3-91: STILLE Kupplung am Ethyl-(*E*)-3-iodoacrylat (**III-145**) zu **III-146** durchgeführt von der FÜRSTNER-Gruppe^[170] (oben), Anwendung zur Darstellung von **III-142b** im Rahmen dieser Arbeit (unten).

Eine Beobachtung des Umsatzes während der Reaktion war mittels DC leider nicht möglich, da sich der R_f -Wert im verwendeten Laufmittel nicht signifikant unterschied, allerdings spricht der sofortige Farbumschlag, der bei Zugabe des Stannans zu beobachten war für eine schnell einsetzende Reaktion. Obwohl das Produkt wie erhofft im Gegensatz zum Methylester **III-140a** nicht flüchtig war, gelang es leider nicht die Verbindung **III-142b** nach Säulenchromatographie vollständig sauber zu isolieren, so dass die angegebene Ausbeute (*) in **Abbildung 3-91** unter Vorbehalt zu sehen ist. Eine Identifikation erfolgte mittels Massenspektrometrie und 2D-NMR der erhaltenen Mischung.

HIYAMA-Kupplung

Die HIYAMA-Kupplung gehört zu denen im Vergleich der palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen in der Synthese eher selten verwendeten^[171]. Mechanistisch ist sie stark mit der SUZUKI-Kupplung verwandt und kann verwendet werden, um (klassischerweise) mit Hilfe eine Fluoridquelle und eines Palladiumkatalysators C-C-Bindungen zwischen einer großen Bandbreite von unterschiedlich hybridisierten Zentren zu bilden (siehe **Abbildung 3-92** oben). Auch wenn sich wesentlich mehr Anwendungsbeispiele für die Umsetzung von aromatischen Ausgangsverbindungen in der Literatur finden^[172], wurde bereits 1988 von der HIYAMA-Gruppe gezeigt, dass sie sich auch zum Aufbau von Enin-Strukturelementen ausgehend von TMS-Acetylenen in guten Ausbeuten eignet (**Abbildung 3-92** unten).

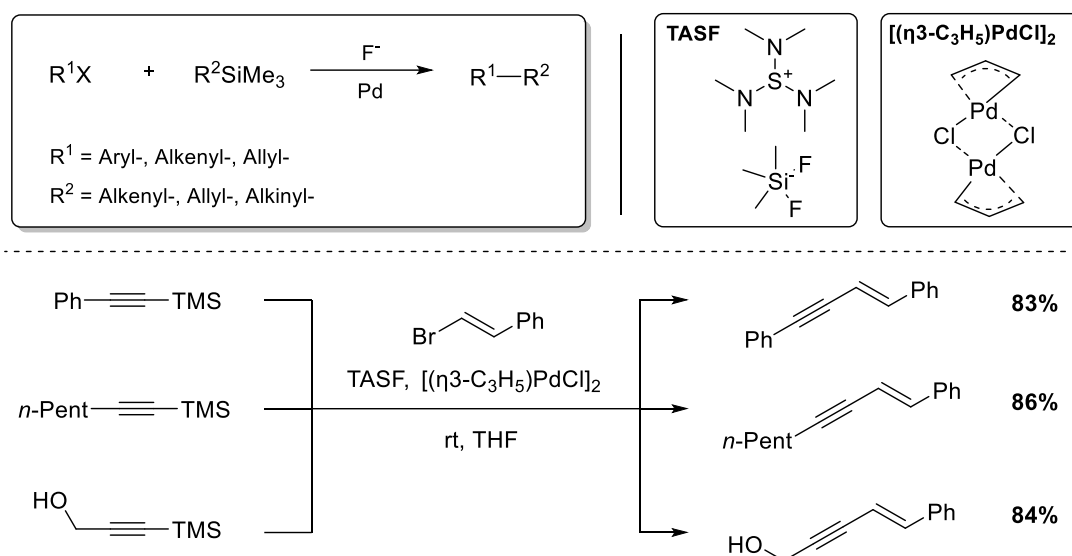


Abbildung 3-92: Generelles Reaktionsschema der HIYAMA-Kupplung (oben) und Beispiele zur Anwendung für die Synthese von unterschiedlichen Enin-Derivaten (unten) nach HIYAMA^[173].

Nach fachlichen Anmerkungen von Prof. Dr. KUNZ und auf Grund der Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen wurde sich dafür entschieden erste Testversuche der Kupplung mit 1-(Trimethylsilyl)prop-1-in (**III-147**) als Acetylenkomponente und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (**III-148**) als Katalysator durchzuführen, während die Fluoridquellen variiert werden sollten (Reaktionsschema dargestellt in **Abbildung 3-93**).

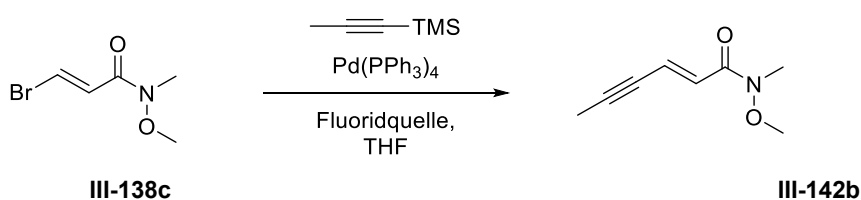


Abbildung 3-93: Reaktionsschema der Hiyama-Kupplung zum C5-C8 Fragment **III-138c** am WEINREB-Amidderivat **III-142b**.

Leider konnten aus zeitlichen Gründen nur zwei Variationen getestet werden. In der ersten diente KF als Fluoridquelle, in der zweiten TBAF gelöst in THF. In beiden Fällen zeigte die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie ein ähnlich komplexes Gemisch. Im Vergleich der NMR-Daten des Produktes aus der STILLE-Kupplung mit dem Rohprodukt, erhalten aus der Testreaktion mittels TBAF als Fluoridquelle, kann davon ausgegangen werden, dass das gewünschte Produkt zumindest in Teilen erhalten worden ist. Ein Ausschnitt des Rohspektrums ist in **Abbildung 3-94** gezeigt. Der Hauptteil der Fremdsignale, welche ebenfalls im Spektrenausschnitt zu erkennen sind, können dem Startmaterial **III-138c** zugeordnet werden.

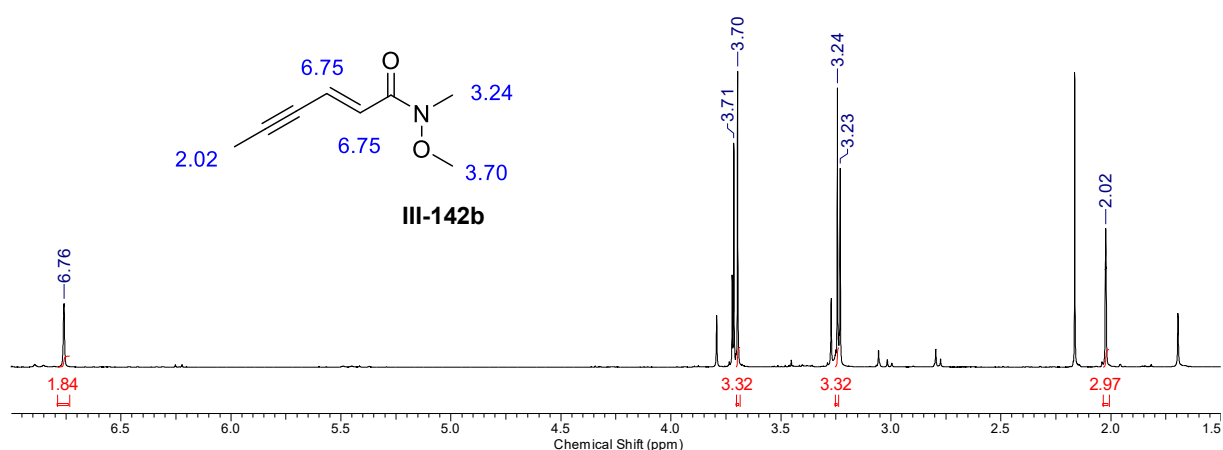


Abbildung 3-94: Rohspektrumsausschnitt aus dem HIYAMA-Kupplungsversuch mittels TBAF als Fluoridquelle (nur Signale des Produktes III-142b integriert).

III.3.4 C1-C4 FRAGMENT III-119

Das bisher noch nicht diskutierte Molekülfragment C1–C4 **III-119** soll im folgenden Abschnitt behandelt werden. In **Abbildung 3-95** ist noch mal kurz die Einordnung in die Kernstruktur des Gulmirecin B (**I-37**) gezeigt. Dieses Strukturelement **III-119** findet sich abgesehen vom Gulmirecin B (**I-37**) auch in anderen Naturstoffen wie beispielsweise den Epothilonen und dementsprechend sind einige Derivate, abhängig von der gewünschten Schutzgruppe und der für X (zumeist Iodid oder Bromid) gewählten funktionellen Gruppe, bereits literaturbekannt^[174–177].

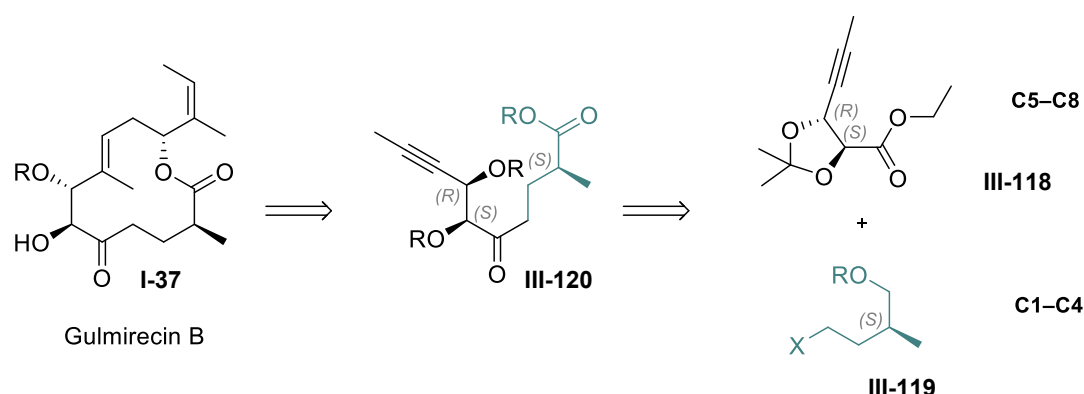


Abbildung 3-95: Ausschnitt aus den retrosynthetischen Überlegungen zur Darstellung der Kernstruktur von Gul B (**I-37**) zur optischen Einordnung des Teilfragmentes C1–C8 **III-120** (vollständiges Schema siehe **Abbildung 3-73** auf Seite 128).

Im Rahmen der Masterarbeit von A. PAUL^[178], welche ebenfalls in der Arbeitsgruppe von M. E. MAIER angefertigt wurde, waren bereits unterschiedliche Synthesestrategien zur Darstellung des PMB-geschützten C1–C4 Fragmentes unternommen worden. In weiterführenden Arbeiten zeigte sich dabei, dass die iodidierte Variante **III-151a** nur bei sehr tiefen Temperaturen über einen

kurzen Zeitraum stabil ist (vermutlich auf Grund eines intramolekularen Ringschlusses). Dies erschwert die reproduzierbare Umsetzung in Folgestufen, so dass entschieden wurde in dieser Arbeit den Fokus auf ein Silyl-geschütztes Derivat, wie **III-152a** oder **III-152b** zu legen.

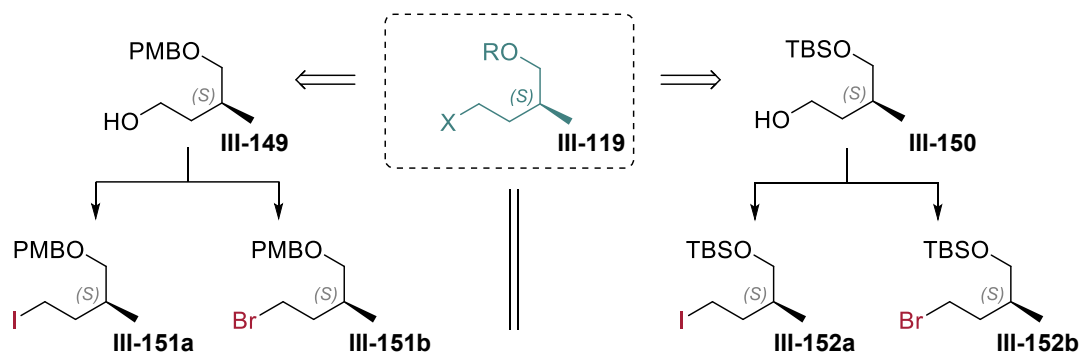


Abbildung 3-96: Strategisch relevante Derivate des C1-C4 Fragmentes III-119.

γ -Butyrolacton

Der erste Ansatz im Rahmen dieses Projektes war die Darstellung des C1-C4 Fragmentes **III-153** ausgehend vom γ -Butyrolacton (**III-155**), welches eine kommerziell gut erhältliche und günstige Ausgangsverbindung darstellt. Die Synthesestrategie ist in **Abbildung 3-100** dargestellt und würde das benötigte Fragment bereits in der für das Gulumirecin B (**I-37**) benötigten Oxidationstufe des Carboxyls liefern. Dies kann von Vorteil sein, je nachdem wie die einzelnen Fragmente im späteren Syntheseverlauf gekuppelt werden sollen, kann allerdings auch durchzuführen, dass zur Vermeidung von unerwünschten Nebenreaktionen weitere Redox-Schritte notwendig werden könnten.

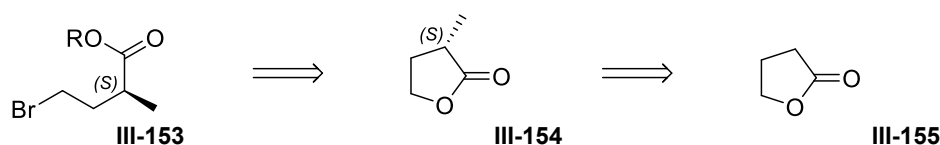


Abbildung 3-97: Synthesestrategie zur Darstellung des C1-C4 Fragmentes III-153 in Anlehnung an die Publikationen KOERT und OHTA et al.^[179,180].

Die Darstellung des Carbonsäure- bzw. Ethylester-Derivats des Bromides **III-153** ist bereits literaturbekannt und wurde bereits von der KOERT-Gruppe genutzt, um einen Baustein für die Totalsynthese der postulierten Struktur von Fulcinerosid durchzuführen^[179].

Dieser Ansatz wurde nur bis zur enantioselektive Reduktion verfolgt. Die Reaktionsbedingungen der verwendeten Transformationen sind in **Abbildung 3-98** gezeigt. In ersten Versuchen war die

Ausbeute des alkenylierten γ -Butyrolactons **III-156** auf Grund von Polymerisation während der Aufreinigung trotz Zusatz von BHT als Stabilisator während der Destillation nicht besonders hoch, lieferte aber durch die preiswerten Ausgangsverbindungen genug Material zur Untersuchung der anschließenden Ruthenium-katalysierten Reduktion.

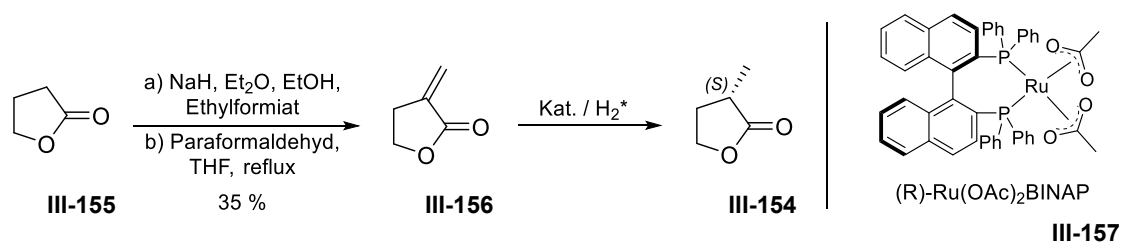


Abbildung 3-98: Verwendete Reaktionsschritte ausgehend vom γ -Butyrolacton (III-155) zum (S)- α -Methyl-Derivat III-156 (*Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zusammengefasst in Tabelle 3-14).

Für die des α -Methylenbutyrolactons **III-156** Reduktion musste von der Originalvorschrift von OHTA *et al.*^[180] abgewichen werden, da kein Autoklav für Hochdruckreaktionen mit 100 bar Wasserstoffdruck zur Verfügung stand. Eine erste Testreaktion im 100 mg Maßstab bei 60 bar zeigte allerdings kompletten Umsatz zum gewünschten Produkt (Spektrenausschnitt zu sehen in **Abbildung 3-99** oben). Ob sich der verminderte Druck negativ auf die Enantioselektivität des Katalysators ausgewirkt hat, wurde nicht abschließend geklärt. Da in dem Druckbereich ein *upscaling* auf Grund apparativer Einschränkungen nur bis maximal 250 mg möglich gewesen wäre, wurde mit den Folgeansätzen, gezeigt in **Tabelle 3-14**, untersucht, ob die Reaktion theoretisch auch bei geringeren Drücken akzeptabel abläuft.

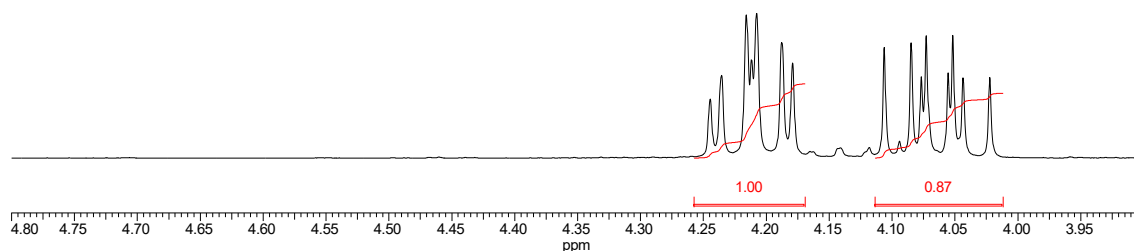
Tabelle 3-14: Ergebnisse der Reduktion von III-156 mittels (R)-Ru(OAc)₂BINAP in Abhängigkeit von den variierten Reaktionsparametern.

	Druck (bar)	Reaktionszeit (h)	Temp. (°C)	BHT	Ausbeute (%)	Anmerkungen
1	60	48 (72)	55	-	72	Hälfte der Reaktionslösung wurde für 72 h geheizt. Aufreinigung Silicaplug
2	atm	48	55	-	-	H ₂ -Ballon als einziger Überdruck; Edukt komplett umgesetzt ohne Produktbildung
3	10	48	65	-	HD-NMR-R	P + Np
4	10	22	65	ja	HD-NMR-R	P + Np (Integrationsv. identisch zu Eintrag 3)
5	10	96	40	ja	HD-NMR-R	P + Np (NP-Anteil höher als bei 3 und 4)

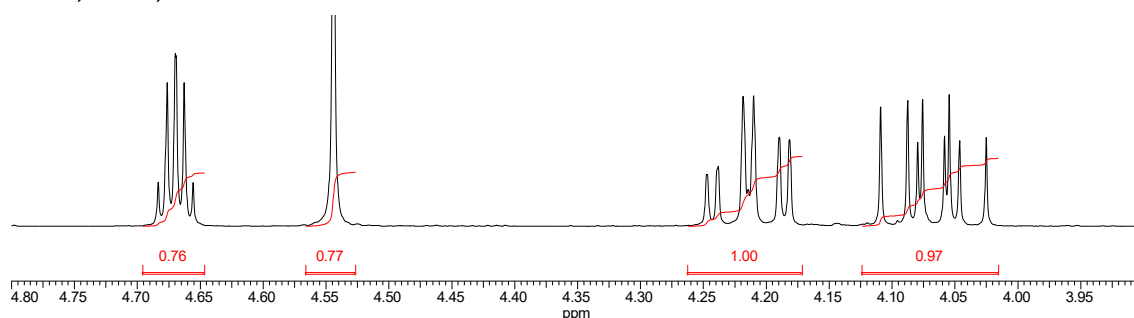
Wie der **Tabelle 3-14** zu entnehmen ist, führte der Versuch die Reduktion mit einem H₂-gefüllten Ballon bei 55 °C durchzuführen nur zu Verlust des kompletten Startmaterials **III-156** ohne dass Produktbildung im ¹H-NMR nachgewiesen werden konnte. Die folgenden drei Einträge wurden in einem Hochdruck-NMR-Röhrchen (HD-NMR-R; Leihgabe der Arbeitsgruppe Kunz) durchgeführt und der Umsatz in deuteriertem THF wurde wegen des geringen Reaktionsmaßstabes nur mittels NMR beobachtet ohne die Substanzen abschließend zu isolieren.

Erfreulicherweise konnte bei einem Reaktionszeitraum von 48 h bei 65 °C ein kompletter Umsatz des Eduktes beobachtet werden, bei dem sich auch große Anteile der erwarteten Produktsignale im NMR beobachten ließen. Allerdings waren auch neue Signale zu sehen, welche bei der Reaktion bei 60 bar weder im Rohprodukt noch im über Silica gefilterten Produkt zu beobachten waren. Es könnte sich bei der Verbindung um ein ungewünschtes Polymerisationsprodukt handeln (Spektrenausschnitt zu sehen in **Abbildung 3-99** Mitte).

60 bar, 55 °C, 48 h in THF-d8



10 bar, 65 °C, 48 h in THF-d8



10 bar, 40 °C, 96 h in THF-d8 + BHT

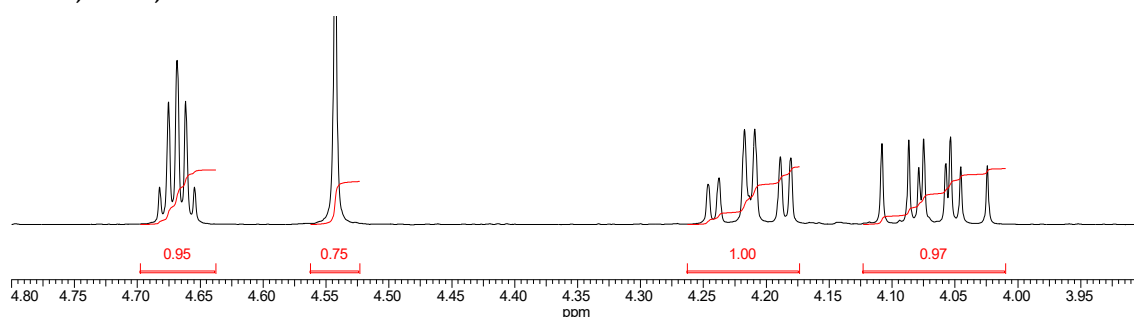


Abbildung 3-99: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren der Reduktionsansätze **1**, **3** (4 identisch) und **5** im Bereich zwischen 3.90–4.80 ppm.

Auf Grund dieser Vermutung wurde die Reaktion erneut mit BHT als Stabilisator durchgeführt. Die erste Reaktionskontrolle nach 22 h zeigte erneut kompletten Umsatz, leider wies das Gemisch allerdings fast identische Integrationsverhältnisse zwischen der gewünschten und der unerwünschten Verbindung auf. Sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Zusatz von BHT keinen positiven Einfluss auf die Reaktionsergebnisse ausübt. Ein letzter Ansatz wurde bei einer geringeren Temperatur über drei Tage durchgeführt, da leider aus technischen Gründen eine frühere Reaktionskontrolle nicht möglich war. Dabei konnte im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet werden, dass sich das Signalverhältnis negativ verschoben hatte (Spektrenausschnitt zu sehen in **Abbildung 3-99** unten). Ob dieses Ergebnis durch die Reaktionstemperatur oder Zeit (oder beiden Parametern) beeinflusst wurde, kann abschließend nicht gesagt werden.

EVANS-Alkylierung

Die Darstellung des TBS-geschützten Fragmentes **III-165** über eine EVANS-Alkylierung und späterer Spaltung eines Alkens zur Darstellung der zweiten Hydroxylfunktion ist bereits literaturbekannt^[174,181] und soll im Folgenden deshalb nur kurz zusammengefasst werden. Die Alkylierung kann hierbei entweder ausgehend von der Verbindung **III-158** oder **III-161** durchgeführt werden (gezeigt in **Abbildung 3-100**).

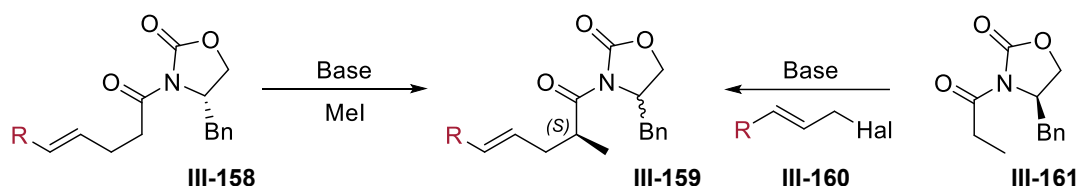


Abbildung 3-100: Generell mögliche Syntheseveränderungen der EVANS-Alkylierung ausgehend von den unterschiedlichen Enantiomeren des EVANS-Auxiliars.

Abhängig davon ob bei der Alkylierung nur methyliert wird oder das Alken eingeführt wird, müssen unterschiedliche Enantiomere des vom Phenylalanin abgeleiteten Auxiliars **III-82** eingesetzt werden. Wegen der besseren Verfügbarkeit und dem geringeren Preis ist das Auxiliar, welches sich aus dem natürlichen Enantiomer der Aminosäure darstellen lässt zu bevorzugen (linker Syntheseweg). **R** kann in beiden Fällen frei gewählt werden, da dieser Molekülteil später abgespalten werden soll. Für die beste Atomökonomie bietet sich ein endständiges Alken an.

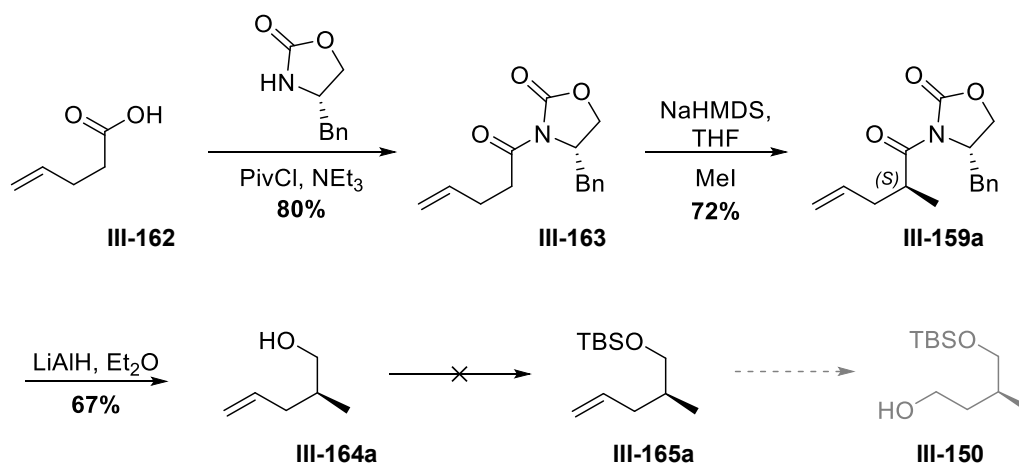


Abbildung 3-101: Erste synthetische Annäherung an das C1-C4 Fragment **III-150** mittels EVANS-Alkylierung.

Dieser Strategie folgend wurde die für die Alkylierung benötigte Verbindung **III-163** ausgehend von (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**III-82**) und der 4-Pentensäure (**III-162**) nach Literatur dargestellt^[182]. Für die anschließende Abspaltung des Auxiliars zum Alkohol **III-150** war es nötig mehrere Reduktionsmittel zu testen. Obwohl die Reaktion in der Literatur unter Verwendung von NaBH_4 , LiBH_4 und LiAlH_4 beschrieben ist, konnten im Rahmen dieser Arbeit zufriedenstellende

Ergebnisse nur unter Verwendung von LiAlH_4 angelehnt an Literatur der HIERSEMANN-Gruppe^[183] erzielt werden, wobei Aufarbeitung und Aufreinigung angepasst wurden. Nach Umsetzung des Alkohols mit TBS-Chlorid zum Ether **III-165** war es nicht möglich, das gewünschte Produkt zu isolieren, auch wenn die Reaktion laut DC-Kontrolle erfolgreich abgelaufen zu sein schien. Dies ist vermutlich auf die Flüchtigkeit der Komponente zurückzuführen, so dass beschlossen wurde für weitere Versuche das Fragment C1–C4 **III-152** darzustellen auf ein längeres Alken zurückzugreifen, welches in diesem Schritt der Reaktionssequenz weniger flüchtig sein sollte.

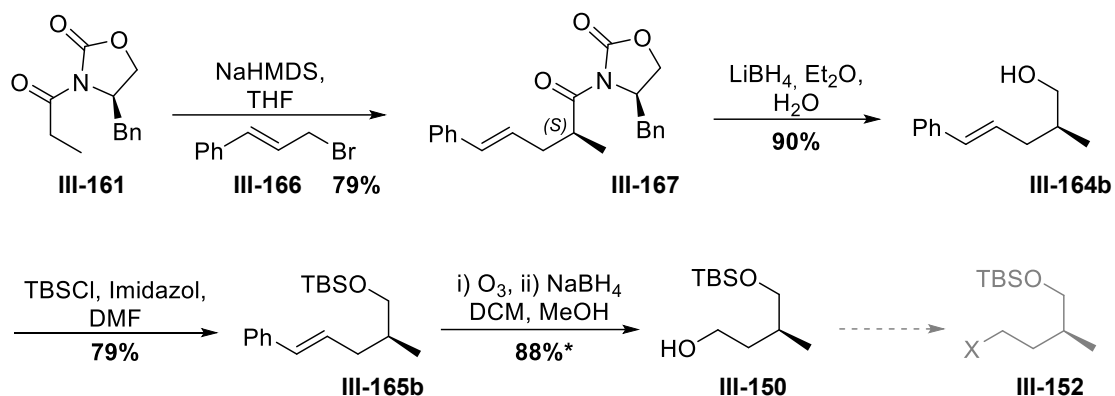


Abbildung 3-102: Modifizierte Synthesesequenz für das C1–C4 Fragment **III-119** mittels EVANS-Alkylierung (*64% Ausbeute aus Reifraktion + 24% als Produktanteil in Mischfraktion nach Säulenchromatographie).

Auf Grund von vorhandenen Vorstufen und kommerzieller Verfügbarkeit der Reagenzien wurde sich in diesem Fall entschieden von dem bereits mit der Propionsäure acyliertem (*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon **III-161** auszugehen. Die anschließende Alkylierung wurde mit *trans*-Cinnamylbromid (**III-166**) und Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) nach Literatur durchgeführt und lieferte mit 79% das erwartete Ergebnis. Allerdings war es zu diesem Zeitpunkt mit zweimaliger Säulenchromatographie nicht möglich, das Produkt komplett vom Ausgangsmaterial **III-166** abzutrennen. Soweit aus dem $^1\text{H-NMR}$ sichtbar, wurde das Produkt bei der Umsetzung annähernd diastereomerenrein gebildet. Sowohl die Abspaltung des Auxiliars als auch die anschließende Einführung der Schutzgruppe konnten ohne Probleme durchgeführt werden. Zwar erwies sich der TBS-Ether **III-165b** erneut als flüchtig, allerdings stellt die Isolation bei vorsichtiger Handhabung keine weiteren Probleme dar.

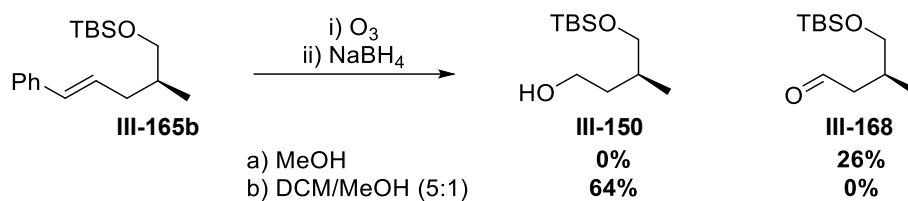


Abbildung 3-103: Ergebnisse der Ozonolyse von III-165b mit anschließender Reduktion mittels NaBH₄ in unterschiedlichen Lösemitteln.

Die Spaltung der Doppelbindung des Styrolrestes sollte mittels Ozonolyse durchgeführt werden. Die Ozonolyse hat gegenüber anderen Methoden wie der Periodatspaltung den Vorteil, dass nicht erst mit giftigen Chemikalien wie Osmiumtetroxid dihydroxyliert werden muss, um dann in einem zweiten Schritt eine Periodatspaltung durchzuführen, sondern der gewünschte Alkohol in einem Schritt zugänglich sein sollte. Beide Reaktionsvarianten wurden bereits von der MULZER-Gruppe publiziert^[174,181], wobei nur die Reaktionsführung mittels Osmiumtetroxid detailliert beschrieben wurde. Bei der Durchführung der Ozonolyse an III-165b wurde sich deshalb an anderen Literaturquellen^[184] orientiert.

Die erste Testreaktion wurde in reinem Methanol als Lösungsmittel durchgeführt. Dabei war auffällig, dass es 50 min dauerte, bis sich die charakteristische Blaufärbung des Ozons im Lösemittel zeigte, welche den vollständigen Umsatz markieren sollte. Das gebildete Ozonid sollte im Anschluss durch NaBH₄ zum Alkohol III-150 reduziert werden. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnte lediglich der Aldehyd III-168 mit einer Ausbeute von 26% isoliert werden. Nach Anpassung des Lösemittels auf ein Gemisch von DCM/MeOH (5:1), konnte ein wesentlich schnelleres Eintreten der Blaufärbung beobachtet werden (nach 5 min). Die anschließende Reduktion mit Säulenchromatographie lieferte den gewünschten Alkohol III-150 mit 64% als Reifraktion. Zusammengenommen mit dem Produktanteil der Mischfraktion konnte eine Gesamtausbeute von 88% erzielt werden. Aus zeitlichen Gründen konnte die anschließende Appel-Reaktion zum fertigen Fragment nicht mehr durchgeführt werden.

III.3.5 KUPPLUNGSVERSUCH DES C1–C4 FRAGMENTS MIT DEM C5–C8 FRAGMENT

Ein Derivat III-151a, gezeigt in **Abbildung 3-104**, des C1–C4 Fragmentes wurde von A. PAUL für eine einmalige Testreaktion für die Alkylierung des WEINREB-Amids III-144 zur Verfügung gestellt. Die Testreaktion erfolgte unter Lichtausschluss und unter Argon. Nach einem Lithium-Halogen-Austausch mittels *t*-BuLi bei -78 – (-90 °C) wurde das WEINREB-Amid III-144, langsam

bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft, wobei darauf geachtet wurde, dass die Innentemperatur nicht über $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt.

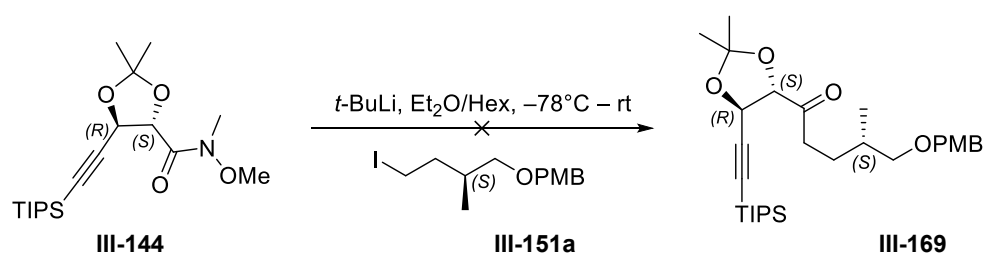


Abbildung 3-104: Reaktionsschema des Kupplungsversuchs zwischen dem C5–C8 Fragmentes **III-144** und dem C1–C4 Fragmentes **III-151a**.

Da nach 1 h laut DC-Kontrolle kaum Umsatz zu beobachten war, wurde das Gemisch auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und für 3 h auf der Temperatur gehalten. Auch bei dieser Temperatur war nur wenig Umsatz zu beobachten, so dass entschlossen wurde die Temperatur langsam weiter zu erhöhen. Nach 48 h war das WEINREB-Amid **III-144** vollständig umgesetzt, leider ließ sich unter den isolierten Verbindungen das Zielmolekül **III-169** nicht nachweisen.

Es wird vermutet, dass das *in situ* hergestellte Lithiumorganyl durch die PMB-Schutzgruppe nur bei sehr geringen Temperaturen für kurze Zeit stabil ist, die Reaktivität von **III-144** bei dieser Temperatur allerdings nicht ausreichend war, um einen Umsatz zwischen **III-144** und **III-151a** zu erreichen.

IV. FAZIT UND AUSBLICK

IV.1 SYLLABUS DER ERSTEN GENERATION

Ausgehend von der Zwischenbilanz von Variation I (Seite 78ff) in Kombination mit den Schutzgruppenstudien, sind in der untenstehenden Abbildung 4-1 die Ausbeuten der vielversprechendsten Schritte abschließend gegenübergestellt.

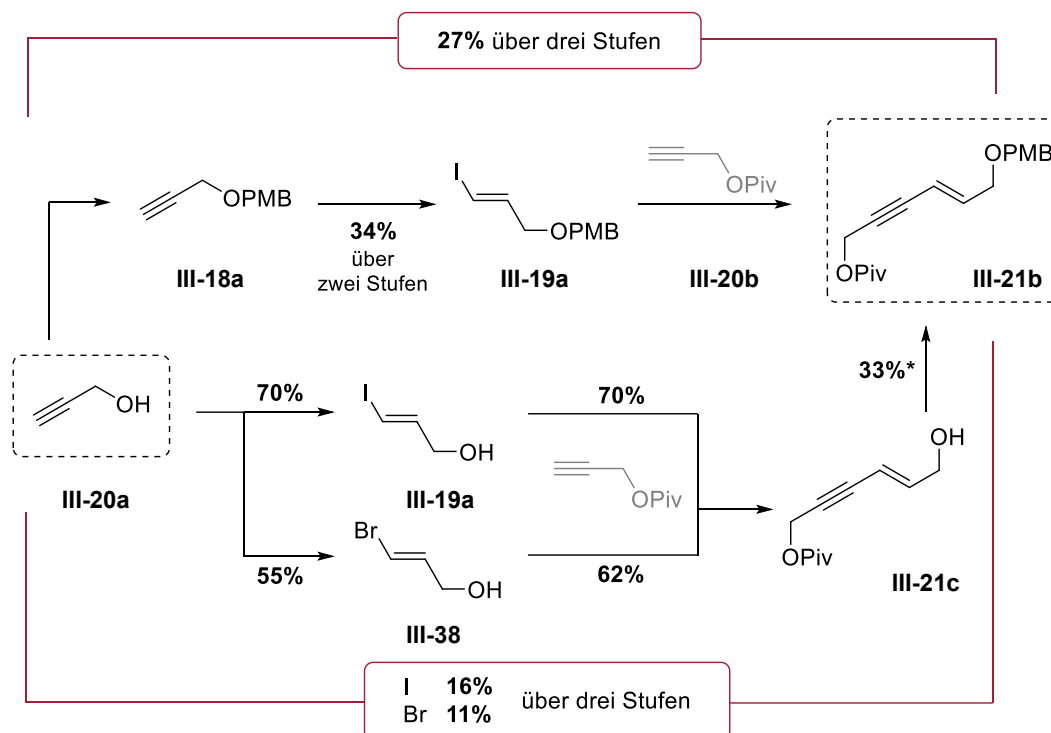


Abbildung 4-1: Syntheseveriationen basierend auf der SONOGASHIRA-Kupplungsreaktion des En-In-Fragmentes III-21b ausgehend von Propargylalkohol (III-20a).

Es war möglich eine leichte Optimierung hinsichtlich des monogeschützten Enindiols **III-21c** zu erzielen, die abschließenden Versuche analog zur ursprünglichen Route eine PMB-Schutzgruppe an der freien Hydroxylfunktion von **III-21c** zu etablieren, waren auf Grund der geringen Ausbeuten und Trennprobleme als nicht erfolgreich anzusehen. Das schlägt sich dementsprechend, wie in **Abbildung 4-2** gezeigt, in der verglichenen Gesamtausbeute nieder. Einziger Vorteil der einseitig geschützten Synthese wäre der Verzicht auf Zirconocendichlorid als kostspieliges Reagenz (5 g, 40 Euro).

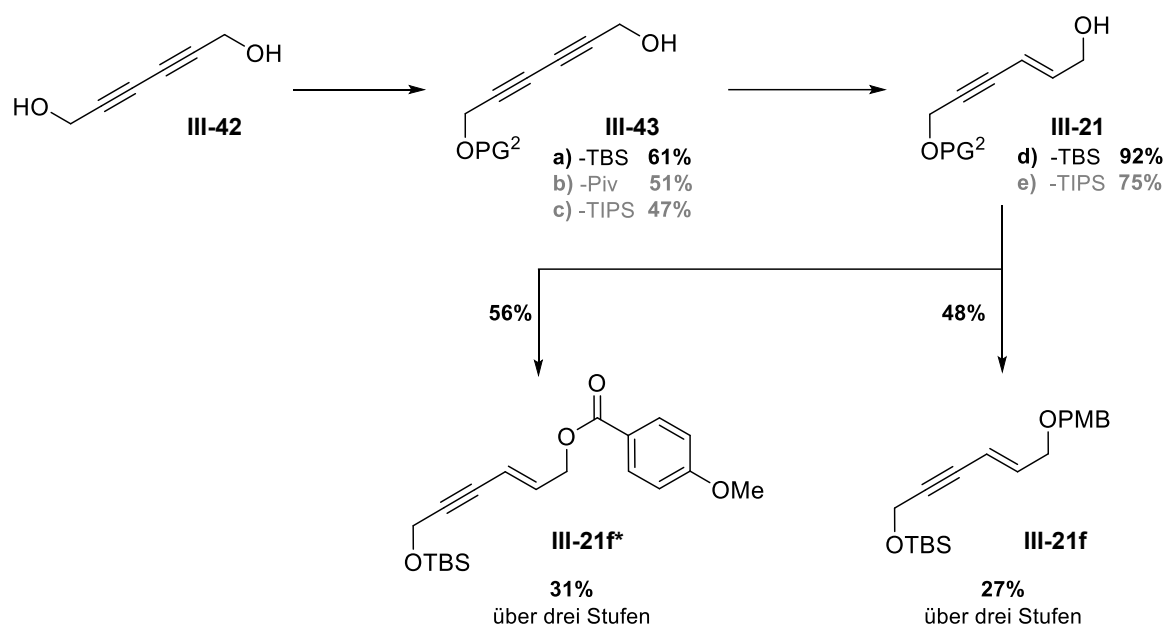


Abbildung 4-2: Alternative Syntheseroute zur Darstellung der Enin-Derivate **III-21f*** bzw. **III-21f**.

Die zweite Variation zur Darstellung des orthogonal geschützten Enindiol-Strukturelementes **III-21f** bzw. **III-21f*** wies die schlechtesten Ausbeuten ebenfalls in den Schritten zur Einführung der Schutzgruppen auf. Auf Grund der gesammelten Erkenntnisse aus der ersten Variation bezüglich der Verwendung von Pivaloyl- als PG² wurde auf entsprechende Versuche zur Effizienz der Reduktion, sowie die Optimierung der Bedingungen zum Einführen von PG² verzichtet. Die Hoffnung bekannte Probleme der Stabilität der TBS-Schutzgruppe durch die Verwendung von TIPS zu umgehen, war ebenfalls nicht erfolgreich.

Die besten Ausbeuten konnten an der TBS-geschützten Verbindung **III-21d** erzielt werden. Durch die geringe Ausbeute während der Installation der PMB-Schutzgruppe ist die komplette Ausbeute über die betrachteten Stufen, allerdings auch nicht höher als in der Synthesesequenz von Variation I.

Durch die aus der Vorarbeit^[111] zu erwarteten Probleme hinsichtlich der Reaktivität der anschließend notwendigen SHARPLESS-Dihydroxylierung und der noch nötigen linearen Folgestufen, wurde von einem weiteren Verfolgen dieses retrosynthetischen Ansatzes abgesehen.

IV.2 SYLLABUS DER ZWEITEN GENERATION

In der **Abbildung 4-3** sind die im Folgenden diskutierten Fragmente als Übersicht dargestellt. Diese hatten sich aus der modifizierten Synthesestrategie der zweiten Generation ergeben, welche auf einer Alkin-Ringschluss-Metathese für den Aufbau der Aglykon-Kernstruktur des Gulmirecin B (**I-37**) basiert.

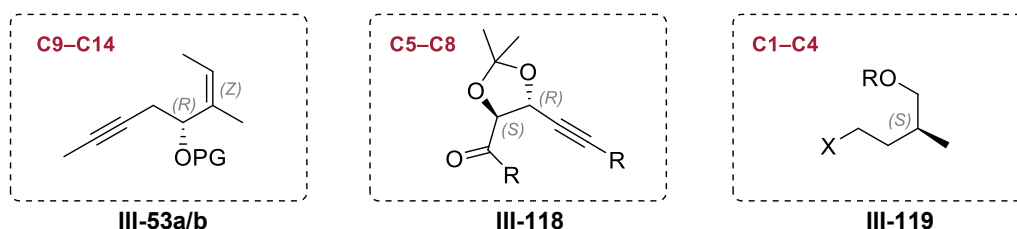


Abbildung 4-3: Angestrebte Schlüsselfragmente der Synthesestrategie der zweiten Generation.

IV.2.1 ERGEBNISSE FÜR DAS C9-C14 – FRAGMENT (**III-53A/B**)

Ergebnisse der Synthesestrategie basierend auf der EVANS-Aldol-Reaktion

Zur Untersuchung der Synthese des C9-C14 Fragmentes (**III-53a/b**) mit Hilfe der EVANS-Aldol-Reaktion, wurde die in **Abbildung 4-4** gezeigte Synthesesequenz mehrfach mit unterschiedlichen Anpassungen durchgeführt. Neben dem PMB-geschützten Propanal **III-67a**, wurde ebenfalls versucht die Synthese mit dem TBS-geschützten Derivat durchzuführen. Dies lieferte allerdings sowohl bei der Darstellung des Aldehyds, sowie auch der Aldol-Reaktion selbst keine relevanten Ergebnisse, sodass diese Variante in der **Abbildung 4-4** nicht berücksichtigt wurde.

Ziel der Variationen war es den Ester **III-77a** oder ein Derivat (Carbonsäure **III-85b**, Alkohol **III-91** oder Thioester **III-85c**) nach Abspaltung des Auxiliars in guten Ausbeuten zu erhalten. Testreaktionen im kleinen Maßstab zur anschließenden Isomerisierung der Doppelbindung ausgehend vom Methylester **III-77a** zeigten quantitativen Umsatz. Leider war es weder über die Anpassung des Auxiliars, der Schutzgruppen (PG¹ und PG²) oder der Reaktionsbedingungen für die Abspaltung möglich größere Ausbeuten von mehr als 40% für den Ester **III-77a** bzw. **III-85a** zu erhalten. Somit musste dieser Syntheseansatz verworfen werden. Eine denkbare Lösung der Problematik könnte die Verwendung von auf Thiazolidin-thion basierenden Auxiliaren sein, weil diese unter milderer Bedingungen mittels Alkoholyse abgespalten werden könnten. Diese Möglichkeit wurde allerdings in diesem Rahmen nicht untersucht.

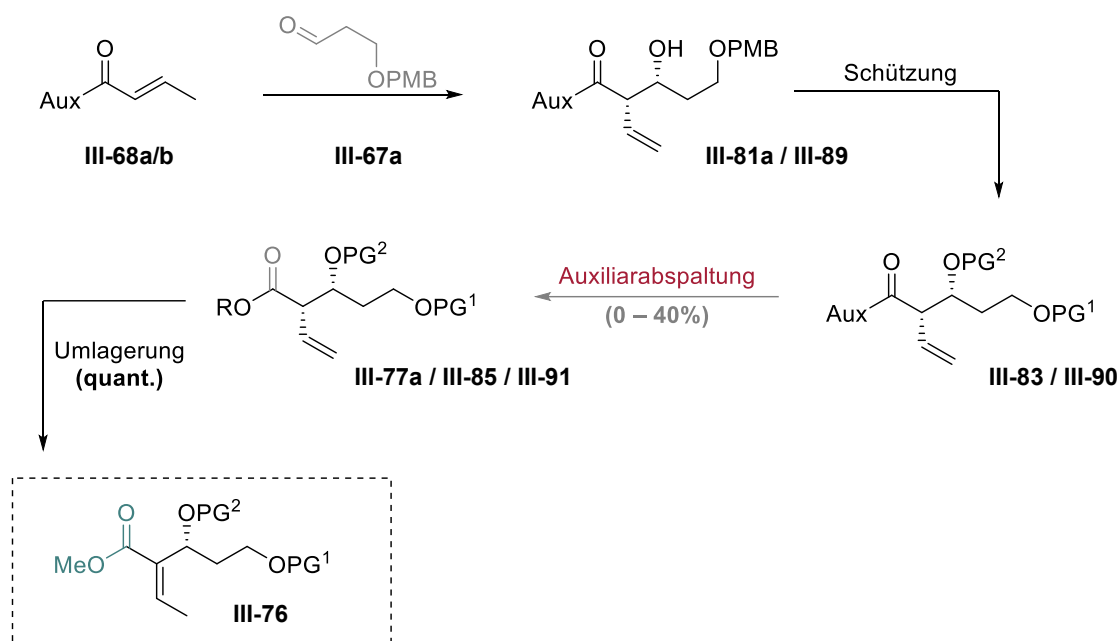


Abbildung 4-4: Syntheseroute zur Darstellung des Fragmentes (III-53a/b) basierend auf einer EVANS-Aldol-Reaktion.

IV.2.2 ÄPFELSÄURE ALS CHIRALE VORLÄUFERVERBINDUNG

Ausgehend von der Äpfelsäure ((D) **III-48** / (L) **III-49**) war es nach mehreren Optimierungen und Anpassungen möglich, das PMB-geschützte C9–C14 Fragment (**III-53a**) wie in der **Abbildung 4-5** abgebildet, darzustellen. Allerdings traten immer wieder Probleme mit der Schutzgruppe auf bezüglich der Stabilität der einzelnen Stufen, sowie auch bei der Aufreinigung einiger Produkte. Die Einführung der Schutzgruppe selbst blieb nach zahlreichen Optimierungsversuchen trotzdem der Schritt mit der geringsten Ausbeute. Für die Untersuchung der Synthesebedingungen wurde die günstigere (L)-Äpfelsäure (**III-49**) eingesetzt, auch wenn das Stereozentrum gegenüber dem Naturstoff die falsche Konfiguration aufweist. Theoretisch sollte es möglich sein die nötige Veresterung mit dem C1 enthaltenden Baustein unter Konfigurationsumkehr durchzuführen. Die Synthesesequenz wurde zusätzlich ausgehend von der (D)-Äpfelsäure (**III-48**) wiederholt, wobei die Konfiguration des Stereozentrums keinen Einfluss auf Ausbeute oder Durchführbarkeit der einzelnen Schritte zeigte.

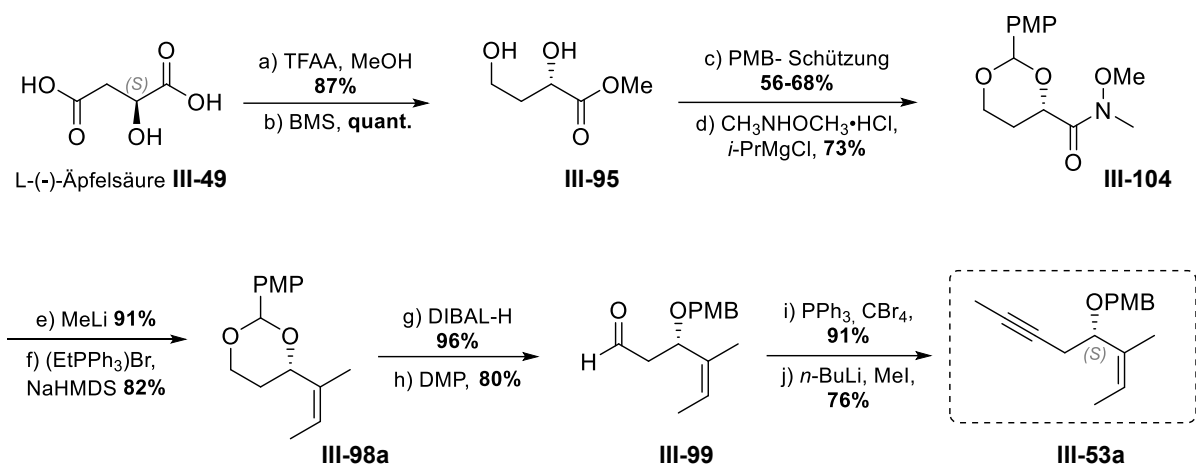


Abbildung 4-5: Synthesesequenz zur Darstellung vom C9-C14 Fragment (**III-53a**) ausgehend von **III-48** und **III-49** (exemplarisch abgebildet für (L)-Äpfelsäure **III-49**).

Alle Produkte zeigen bei Drehwertmessungen optische Aktivität, sodass eine vollständige Racemisierung ausgeschlossen werden kann. Die Stufen, welche PMP-Acetal-geschützt durchgeführt wurden, zeigen im NMR keinen Hinweis auf die Bildung von Diastereomeren. Eine abschließende Bestimmung des ee-Wertes wurde nicht durchgeführt.

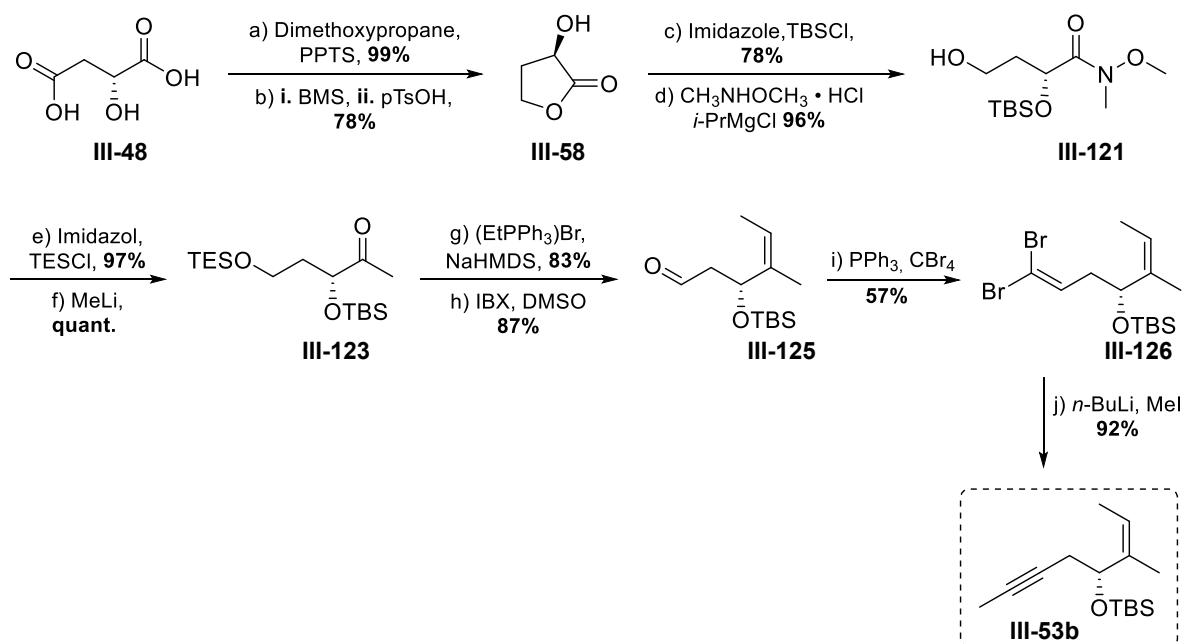


Abbildung 4-6: Synthesesequenz zur Darstellung vom C9-C14 Fragment (**III-53b**) ausgehend von **III-48** und **III-49** (exemplarisch abgebildet für (D)-Äpfelsäure **III-48**).

Auch wenn die PMB bzw. PMP-Schutzgruppe teilweise hilfreiche Eigenschaften zeigte, gestaltete sich die Reproduzierbarkeit der Synthese in größeren Maßstäben teilweise problematisch. Die Entwicklung einer Synthesesequenz, welche auch andere Schutzgruppen zulassen würde war somit attraktiv. **Abbildung 4-6** zeigt die angepasste Synthesesequenz, welche auf den gesammelten Erkenntnissen aus den in **Abbildung 4-5** gezeigten Reaktionen beruht.

Viele der hier verwendeten Reaktionen, wie zum Beispiel die WITTIG-Reaktion, erlaubten die Verwendung der bereits untersuchten Reaktionsbedingungen ohne weitere Anpassungen. Für die Oxidation zum Aldehyd **III-125** konnte zwar auf SWERN-Bedingungen zurückgegriffen werden, die ein vorheriges Entfernen der TES-Schutzgruppe unnötig machten, diese waren allerdings nur eingeschränkt reproduzierbar. Die Oxidation mittels IBX in DMSO lieferte hingegen verlässlich Ausbeuten über 80%. Einziger Nachteil dieser Route gegenüber der in **Abbildung 4-5** gezeigten, war dass die TBS-geschützten Derivate flüchtiger sind, trotzdem kann bei routinierter Arbeitsweise verlässlich eine höhere Gesamtausbeute erzielt werden.

Tabelle 4-15: Abschließende Gegenüberstellung der auf Äpfelsäure, basierenden Syntheserouten.

	Stufen	Gesamtausbeute	Anmerkungen
PMB-Schutzgruppe	10	17%	Stabilitäts- und Aufreinigungs-probleme führen teilweise zu stark schwankenden Ausbeuten
TBS-Schutzgruppe	10	21%	Präparate stabiler, aber leichter flüchtig (erschwert Isolation vor allem in kleinen Maßstäben)

IV.2.3 C5-C8 – FRAGMENT (**III-118**)

Decarboxylierende Alkinylierung

Die Verwendung von redox-aktivierten Estern unter decarboxylierenden Bedingungen zum Aufbau unterschiedlicher funktioneller Gruppen hat in den letzten Jahren einige Synthesebausteine über stark verkürzte Syntheserouten zugänglich gemacht. Leider konnte diese Strategie ausgehend vom (D)-Weinsäurediethylester **III-127**, wie in **Abbildung 4-7** gezeigt, nicht erfolgreich genutzt werden, um das erwünschte Fragment **III-118a** darzustellen. In einem Kontrollversuch konnte das TMS-geschützte Fragment **III-118b** mit einer Ausbeute von 4% (gerundet) erhalten werden. Diese Ergebnisse ließen kein weiteres Verfolgen der Synthesestrategie zu.

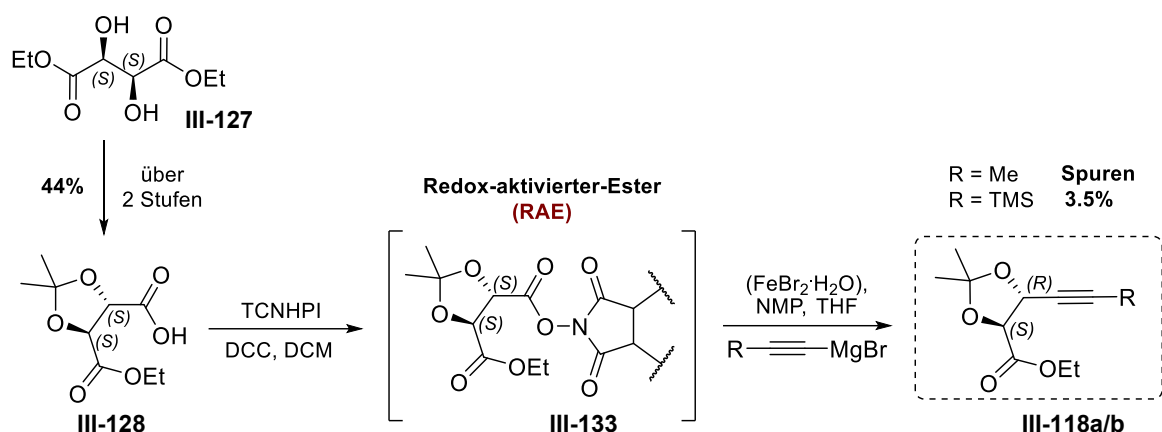


Abbildung 4-7: Syntheseversuch des C5-C8 Fragmentes III-118 ausgehend vom (D)-Weinsäurediethylester (III-127) als chirale Vorläuferverbindung mittels einer decarboxylierenden Alkinylierung.

Kreuzkupplungs-Strategie

Die alternative Strategie, welche in **Abbildung 4-8** zusammenfassend dargestellt ist, sah den Einsatz von Kreuzkupplungsreaktionen zum Aufbau eines Enins vor mit anschließender asymmetrischer Dihydroxylierung.

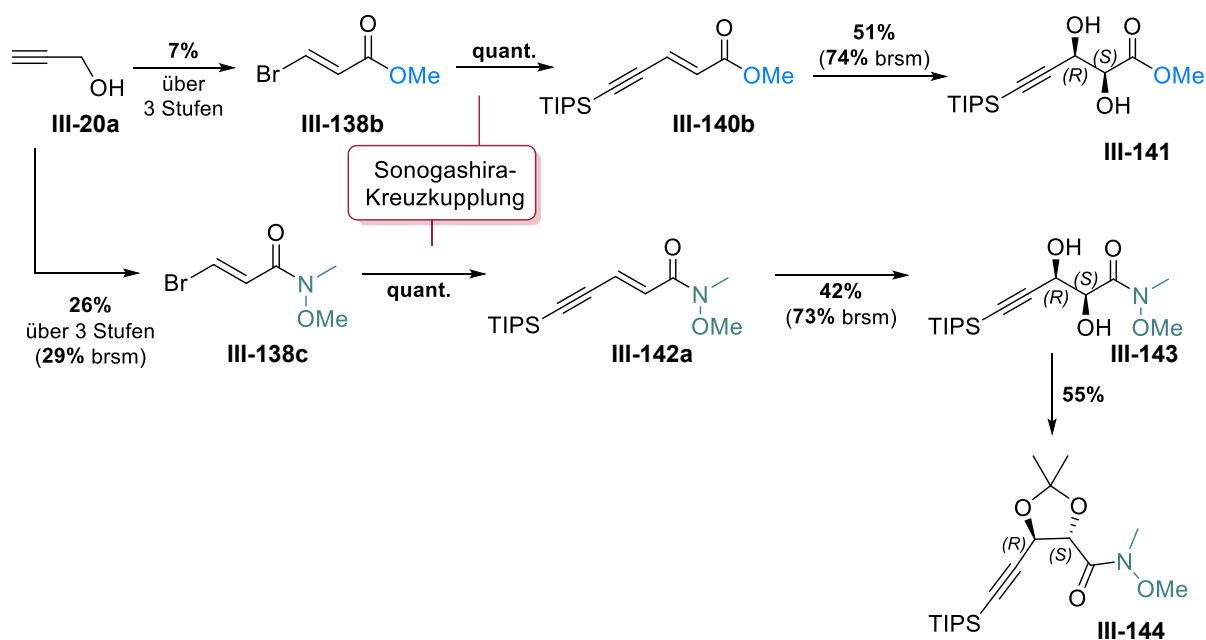


Abbildung 4-8: Zusammengefasste Ergebnisse der Synthesestrategie basierend auf der SONOGASHIRA-Kreuzkupplung für ein Derivat des C5-C8 Schlüsselfragmentes III-118 ausgehend von Propargylalkohol (III-20a).

Ausgehend vom Propargylalkohol **III-20a** wurden die *trans*-Bromalkene **III-138b** und **III-138c** jeweils über drei Stufen hergestellt und mittels einer SONOGASHIRA-Kreuzkupplung mit TMS-

Acetylen umgesetzt. Beide SONOGASHIRA-Kupplungen konnten mit quantitativer Ausbeute durchgeführt werden. Da es sich bei Propin um eine gasförmige Verbindung handelt konnte auf diesem Wege nicht direkt das methylierte Alkin dargestellt werden. Die Ausbeuten der SHARPLESS-Dihydroxylierung waren am Methylester **III-140b** und am WEINREB-Amid **III-142a** nach Abzug des reisolierten Startmaterials vergleichbar, die Vorstufen für das WEINREB-Amid **III-138c** wiesen allerdings wesentlich bessere Ausbeuten auf.

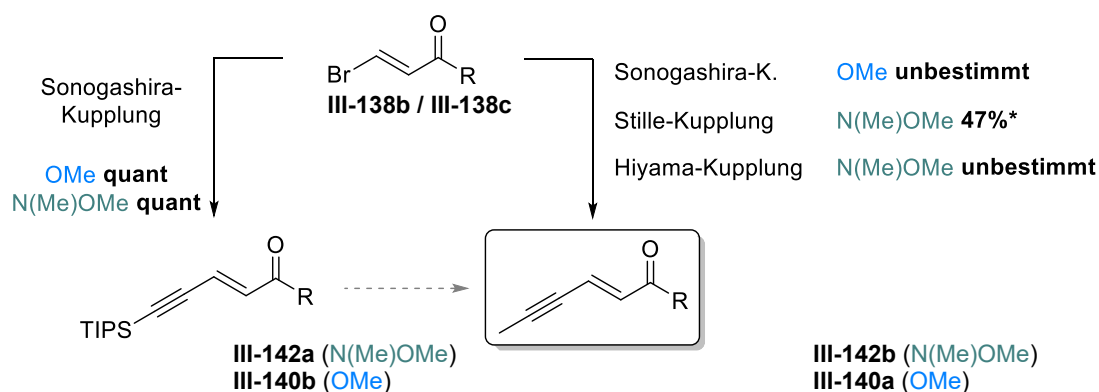


Abbildung 4-9: Vergleich der Ergebnisse für unterschiedliche Kreuzkupplungsreaktion an **III-138b** / **III-138c** zur Darstellung eines En-In-Fragmentes als Vorstufe für ein Derivat des C5-C8 Schlüsselfragmentes **III-118**.

Um direkt ein Propin-Derivat mittels Kreuzkupplung einführen zu können, wurde versucht auf andere Kreuzkupplungsreaktionen zurückzugreifen (Übersicht dargestellt in **Abbildung 4-9**), welche den Einsatz von weniger flüchtigen Bausteinen erlaubten. Für diese Versuche wurde nur das WEINREB-Amid **III-138c** eingesetzt. Unter Verwendung von Tributyl(1-propynyl)zinn konnte die STILLE-Kupplung erfolgreich durchgeführt werden. Die HIYAMA-Kupplung unter Einsatz von 1-(Trimethylsilyl)-propin lieferte mittels NMR-Spektroskopie Hinweise auf die Zielverbindung, die Anwendbarkeit für die weitere Synthese würde allerdings weitere Studien zu den Reaktionsbedingungen erfordern.

C1-C4 – Fragment (**III-119**)

Für das C1-C4 Fragment **III-119** wurden ebenfalls mehrere Strategien untersucht. Die enantioselektive Reduktion von **III-156** mittels Ruthenium-Katalyse war zwar anfangs vielversprechend (**Abbildung 4-10** oben), wurde aber wegen des benötigten hohen Drucks von 60 bar und den damit verbundenen apparativen Voraussetzungen für größere Ansätze nicht weiterverfolgt.

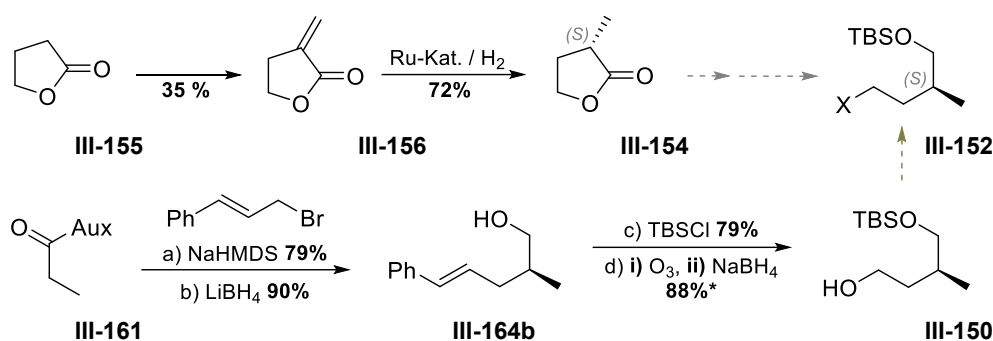


Abbildung 4-10: Zusammenfassung der verfolgten Synthesestrategien zur Darstellung des C1-C4 Fragment III-119.

Im unteren Bereich von **Abbildung 4-10** sind die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt, bei denen das TBS-geschützte Diol **III-150** über eine diastereoselektive Alkylierung mittels Cinnamylbromid dargestellt wurde. Auch wenn der später über die Ozonolyse abgespaltene Phenylrest sich nicht günstig auf die Atomökonomie der Reaktion auswirkte, was das zusätzliche Atomgewicht für die erfolgreiche Durchführung wichtig. Das Derivat **III-164a** (R=H statt Ph) von **III-164b** war zu flüchtig für eine saubere Isolation und anschließende weiterführende Reaktionen gewesen.

IV.3 FAZIT UND AUSBLICK

Die im Rahmen der Synthesestrategie der ersten Generation (Abschnitt III.1) hergestellten Verbindungen fanden im weiteren Projektverlauf keine weitere Verwendung. Von den drei angestrebten Schlüsselfragmenten (**III-53a/b**, **III-118** und **III-119**) im Rahmen der modifizierten Synthesestrategie der zweiten Generation, war es möglich zwei Derivate **III-53a** und **III-53b** aus der Äpfelsäure zu synthetisieren, ohne dabei auf teure Methoden zurückgreifen zu müssen.

Das Fragment C5–C8 (**III-118**) konnte mittels einer SONOGASHIRA-Kreuzkupplung ebenfalls dargestellt werden, wenn auch bisher ohne die für die angestrebte Alkin-Ringschlussmetathese benötigte Methylgruppe am Alkin. Auch wenn ein erster Alkylierungsversuch am dargestellten WEINREB-Amid **III-144** unter Verwendung des PMB-geschützten Derivates des C1–C4 Fragmentes **III-151a** nicht erfolgreich war (siehe **Abbildung 4-11**), kann noch keine Aussage darüber getroffen werden, wie sich das TBS-geschützte Fragment **III-152** in der Reaktion verhalten würde.

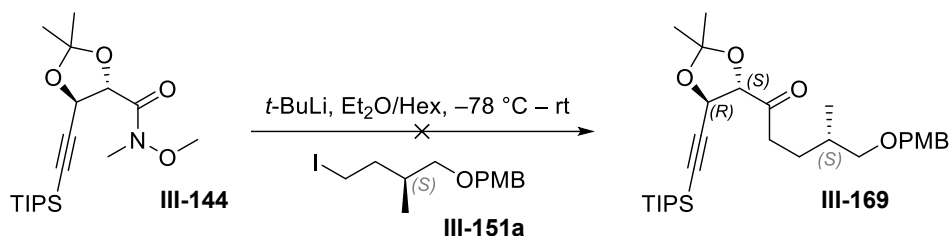


Abbildung 4-11: Reaktionsschema des fehlgeschlagenen Kupplungsversuches zwischen einem Derivat des C1–C4 Fragmentes **III-151a** und dem WEINREB-Amid **III-144**.

In **Abbildung 4-12** ist ein Überblick gezeigt, welche Syntheseschritte zur fertigen Kernstruktur des Gulmirecin B **I-37** ausgehend von den erzielten Ergebnissen noch offen sind. Nach Darstellung des Bromids **III-152b** (oder Iodids **a**) müsste die Alkylierung des WEINREB-Amids **III-144** untersucht werden. Auch muss die Frage geklärt werden, wann und wie sich die Einführung der Methylgruppe am Acetylen statt der TIPS-Gruppe anbietet. Dies könnte generell durch die wasserfreie Abspaltung der Silylgruppe mit anschließendem *Quench* mittels Methyljodid sein. Anschließend müsste die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit anschließender Oxidation zur Carbonsäure erfolgen, damit die Veresterung mit dem C9–C14 Fragment **III-53b** erfolgen kann. Da beide Enantiomere dieses Fragmentes zur Verfügung stehen, wäre eine erfolgreiche Veresterung unter MITSONOBU-Bedingungen zwar, wegen der günstigeren Startverbindung wünschenswert, aber nicht erforderlich.

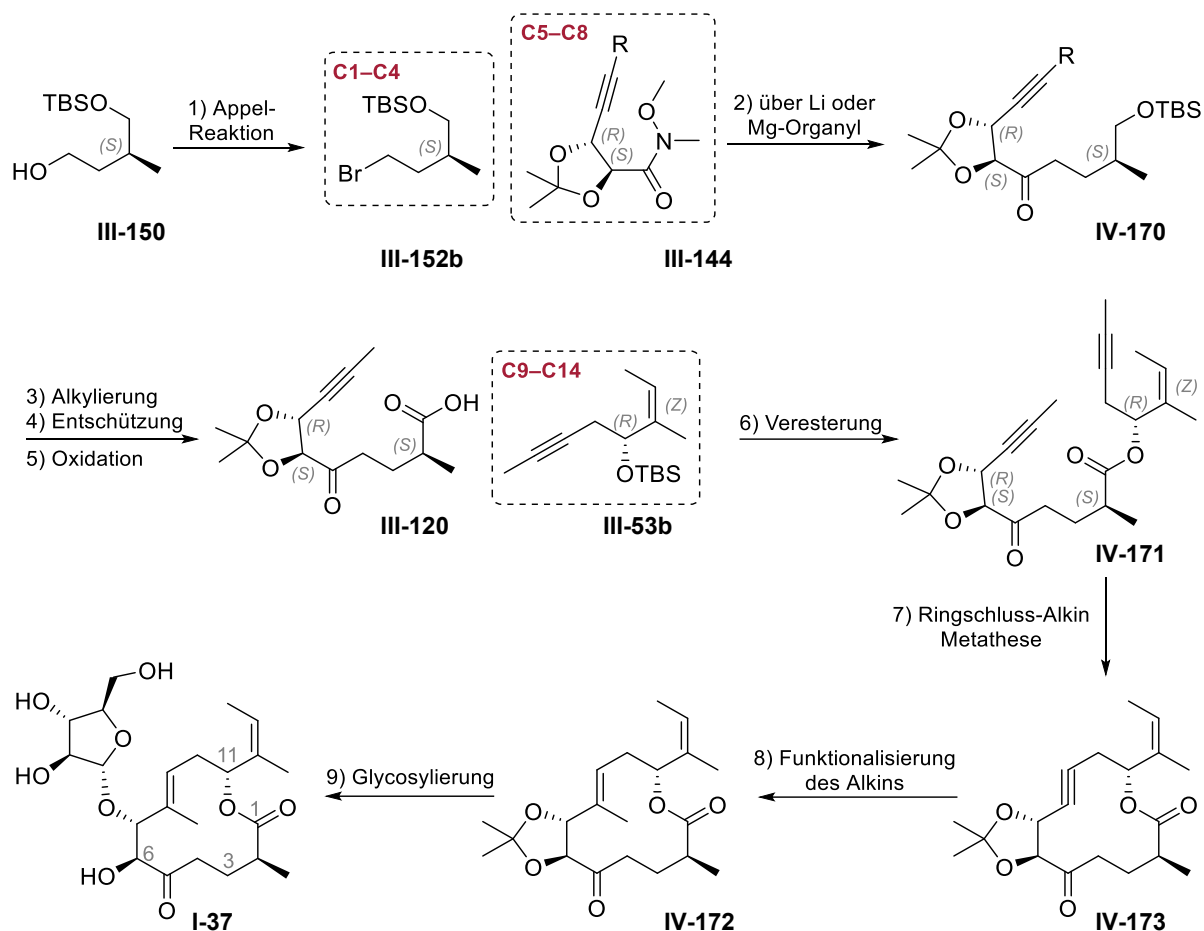


Abbildung 4-12: Denkbare Synthesesequenz zum Abschluss der Synthese von Gul B (I-37) basierend auf den diskutierten Schlüsselfragmenten.

Die geplante Ringschluss-Alkin-Metathese so wie die Funktionalisierung der Dreifachbindung wurde von der FÜRSTNER-Gruppe, wie in der Einleitung beschrieben, bereits für die Makrolactone Disciformycin A **I-38** und B **I-39** durchgeführt, so dass die Chancen der Übertragbarkeit auf das Gulmirecin B **I-37** hoch sind. Nach Entfernen der Acetonid-Schutzgruppe fehlt zur Darstellung des vollständigen Naturstoffes noch die selektive Glykosylierung der Hydroxylfunktion an C7.

V. EXPERIMENTAL SECTION

V.1 GENERAL MANUFACTURING PRACTICE

V.1.1 APPLIED CHEMICALS AND EQUIPMENT

Commercially purchased chemicals and solvents

All reagents unless mentioned otherwise, were used as purchased from commercial vendors: ABCR CHEMICALS, ACROS ORGANICS, ALFA AESAR, CARBOLUTION Chemicals, FLUKA, FLUOROCHEM, J&K SCIENTIFIC, MERK (SIGMA ALDRICH), TCI EUROPE. Bulk chemicals were acquired through the chemical supply department of the University of Tübingen. The applied petroleum ether boils between 40–60 °C.

Protection gas and glove box

If not mentioned otherwise, all reaction were performed under nitrogen [N₂] atmosphere in absolute solvents. Commercial purchased solvents were dried and purified according to literature known procedures^[185]. Syringes and septa were used to handle liquids under inert conditions. Solid components were added under inert gas counter current or were inertised together with the glassware if possible. The used apparatus was inertised by evacuating three times with a pressure of 2.3×10^{-2} mbar. The used nitrogen gas was first led through CaCl₂ with blue gel as indicator to reduce the remaining water impurities before usage.

In special reactions a glovebox from the company MBRAUN type UNILAB ECO in combination with a MBSPS5 for absolute solvents was used.

V.1.2 ANALYTICS UND CHROMATOGRAPHY

Due to economic considerations the additional analytic measurements were preferable performed for the most important substances only.

Chromatography

The preparative purification was performed according to literature known procedures from STILL *et al.*^[186]. Flash chromatography was performed on silica gel (MACHERY and NAGEL 60 M, particle size 0.04-0.063 nm) applying 0.3-0.5 bar pressure, with appropriate eluents indicated in the

procedures. All TLCs (thin layer chromatography) were performed on silica gel plates type POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ from MACHEREY & NAGEL in combination with an UV-lamp (254 nm) and the indicator reagents mentioned in the reagent section (page 169).

NMR-machines and solvents

All NMR-spectra were measured with the machines and the resonance frequencies mentioned below. Which solvent and which frequency was applied to analyse the discussed compound is given in the corresponding experimental section. If not mentioned otherwise, all ¹³C spectra were measured broadband decoupled. The residual signals of non-deuterated solvent components were used to reference the ¹H spectra. The ¹³C spectra were referenced to the deuterated solvent (used shifts δ in ppm are given below).

	¹ H	¹³ C
benzene (C₆D₆)	7.16	128.06
chloroform (CDCl₃)	7.26	77.0
DMSO ((CD₃)₂SO)	2.50	39.51
tetrahydrofuran (THF-<i>d</i>₈)	1.72/3.58	67.21/25.31

Bruker Avance III HD 300 NanoBay spectrometer:	300.13 MHz (¹ H), 75.47 MHz (¹³ C)
Bruker Avance III HD 400 spectrometer:	400.16 MHz (¹ H), 100.62 MHz (¹³ C)
Bruker Avance III HDX 600 spectrometer:	600.13 MHz (¹ H), 150.90 MHz (¹³ C)
Bruker Avance III HDX 700 spectrometer:	700.29 MHz (¹ H), 176.09 MHz (¹³ C)

Used abbreviations for observed multiplicities: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quin (quintet), sxt (sextet), m (multiplet), br. (broad signal) and combined.

Mass-spectrometers

All mass spectrometry systems used for the following MS analytics are given below.

High resolution (HRMS)

	System (Ionisation)	Analyser
ESI-TOF	BRUKER maXis 4G	time-of-flight
EI-SEM	MASCOS Bremen MAT 95	secondary electron multiplier

Low resolution (LRMS)

	System (Ionisation)	Analyser
ESI-Ion Trap	BRUKER amazon SL system	ion trap
EI-QMS	AGILENT 5977 MSD	quadrupole mass analyser

Polarimeter

For the optical rotation measurements was used a PERKIN-ELMER-341 polarimeter (D = 589 nm (sodium D line)). The measurement temperature, solvent and concentration of the substance is given separate in each case in the following format:

$$[\alpha]_D^{\text{temp}} = -/+xx.xx \text{ (c = (mg/cm cuvette), solvent)}$$

Ozonolyse

The used ozone for ozonolysis was in situ generated with an ozone generator (FISCHER OZ 502) out of pre dried oxygen (CuSO₄ column). The applied flow rate was 50 l/h with a pressure of 0.5 bar and a conversion of 100% resulting in 1.6 mol ozone per hour.

V.2 EXPERIMENTAL PROCEDURES - REAGENTS

TLC-indicators

Potassium permanganate (KMnO₄): H₂O (400 mL), KMnO₄ (4 g), conc. H₂SO₄ (0.5 mL)

Cer-ammonium molybdate (CAM): (NH₄)₆Mo₇O₂₄ (2.5 g), Ce(SO₄)₂ (1.0 g), H₂O (90 mL),
conc. H₂SO₄ (10.0 mL)

Vanillin (vanillin): Vanillin (3 g), ethanol (100 mL), conc. H₂SO₄ (0.5 mL)

AD-mix-β

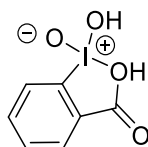
General (gives 234.67 g)^[187]

(DHQD)₂PHAL (1.25 g, 1.6 mmol), K₂CO₃ (68.93 g, 499 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (164.23 g, 499 mmol),
K₂OsO₄ H₂O (0.26 g, 0.7 mmol)

For 10 g scale:

(DHQD)₂PHAL (0.053 g, 0.068 mmol), K₂CO₃ (2.94 g, 21.26 mmol), K₃[Fe(CN)₆] (7.00 g,
21.26 mmol), K₂OsO₄ H₂O (0.011 g, 0.030 mmol)

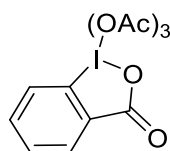
(III-106) 2-Iodoxybenzoic acid (IBX)^[147]



A mechanical stirrer is highly recommended and the evolving bromine gas should be neutralized by a gas washing flask filled with a solution of sodium bisulfite (a second empty washing is recommended). Hypervalent iodine species (like IBX and DMP) can be shock sensitive and explosive. This behaviour was not observed in our case although intentionally assessed with small substance amounts.

KBrO₃ (80 g, 479 mmol, 1.5 equiv) in H₂SO₄ (2 M, 750 mL) was heated to 60 °C (temperature in solution!) before 2-iodobenzoic acid (80 g, 323 mmol, 1.0 equiv) was added in portions (10 g each) over 40 min. The solution was heated for 2.5 h and stirred at rt overnight. (floating precipitate formation) After suspending the floating solid back into the solution, the reaction mixture was heated again to 65 °C for 2 h (further bromine evolution was observed). To remove remaining bromine gas from the reaction flask, the aperture was flushed with nitrogen for 5 min. The reaction mixture was cooled to 0 °C and the formed precipitate was isolated by filtration washed with ice cooled water (500 mL), ethanol (2×80 mL) and ice cooled water (500 mL) successively. The crude IBX was obtained as crème-coloured solid (72.9 g, 260 mmol, 81 %), that was dried over CaCl₂ in an exicator for 3 d (*some sources recommend keeping the IBX moist to reduce the shock sensitivity*^[147]) and used without further purification.

(III-105) Dess-Martin-periodinane (DMP)



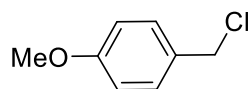
Was performed under argon atmosphere.

IBX (72.9 g, 260 mmol, 1.0 equiv) suspended in AcOH (150 mL) and Ac₂O (300 mL) was heated to 85 °C. After 15 min the solid was completely dissolved resulting in a slightly yellow mixture. The solution was allowed to cool down slowly to crystallize (can simplify filtration). After 24 h the remaining solvent was removed in vacuo and the solid was washed with diethyl ether (2×80 mL) under inert conditions and dried in vacuo for 8 h. The pure DMP was obtained as snow-white crystals (108 g, 255 mmol, 98 %) and was stored under argon atmosphere, protected at -18 °C until usage.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=2.00 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 7.90 (td, *J*=7.4, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (ddd, *J*=8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (td, *J*=8.2, 0.9 Hz, 2H)

Observed NMR-data matched with the literature^[147]. (*absolute NMR-solvent used, otherwise partial decomposition due to solvent impurities)

PMB-chloride

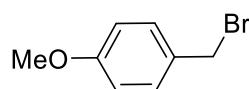


The PMB-chloride was synthesized according to the literature^[188] without any modifications starting from PMB-OH (31.5 mL, 35.0 g, 253 mmol, 1.0 equiv). The desired compound was obtained as colourless oil (30.8 g, 198. mmol, 78 %) and was purified by vacuum distillation to remove the residues of hydrochloric acid. To prevent polymerisation, it is recommended to store the oil at low temperature.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=3.80 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.84–6.91 (m, 2 H), 7.27–7.34 (m, 2H)

Observed NMR-data matched with the literature^[188].

PMB-bromide

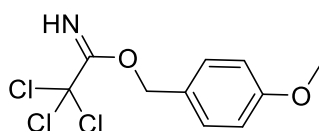


The PMB-bromide was synthesized according to the literature^[189] without any modifications starting from PMB-OH (3.48 g, 23 mmol, 1.0 equiv). The desired compound was obtained as colourless oil (3.0 g, 14.9 mmol, 65 %) and was used without further purifications. To protect the bromide from polymerisation it is recommended to store it at low temperature.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=3.81 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.84–6.90 (m, 2H), 7.30–7.35 (m, 2H)

Observed NMR-data matched with the literature^[189].

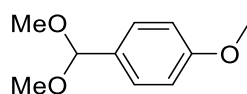
PMB-trichloroacetimidate



The PMB-trichloroacetimidate was synthesized according to the literature^[190] without any modifications in 9.0 mmol scale (PMB-OH). The desired compound was obtained as slightly yellow coloured oil (16.1 g, 57.0 mmol, 79 %).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm]=3.24 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.67–6.73 (m, 2H), 7.17–7.21 (m, 2H), 8.36 (br. s., 1H)

(III-102) PMP-dimethyl acetal



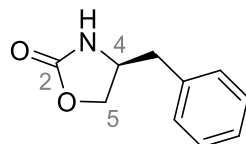
The PMP-dimethyl acetal was synthesized according to the literature^[191].

A mixture of anisaldehyde (42.0 mL, 346 mmol, 1.0 equiv) and trimethyl orthoformate (41.5 mL, 379 mmol, 1.1 equiv) was treated with *p*TsOH (0.33 g, 1.7 mmol, 0.5 %mol) and stirred for 4 d at rt. The reaction was quenched by the addition of Na₂CO₃ (0.37 g) and was stirred for additional 25 h. After filtration the remaining reagent was removed in vacuo (9 mbar / 40 °C) and the residue was purified by distillation (15 mbar, 150 °C). The desired dimethyl acetal was obtained as colourless oil (54.7 g, 300 mmol, 81 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=3.31 (s, 6H, (OCH₃)₂), 3.80 (s, 3H, OCH_{3AR}), 5.35 (s, 1H, CH), 6.85–6.92 (m, 2H, H_{AR}), 7.33–7.39 (m, 2H, H_{AR})

NMR data are congruent with the literature^[191].

(III-82) (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-one^[192]



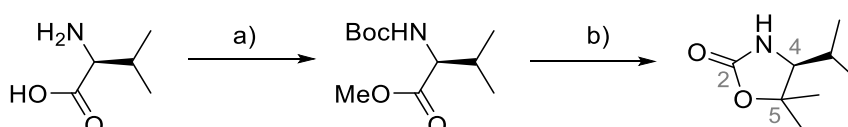
A suspension of L-phenylalanine (25.0 g, 151 mmol, 1.0 equiv) and NaBH₄ (27.5 g, 728 mmol, 4.8 equiv) in THF (500 mL) was cooled to 0 °C, before a solution of iodine (38.3 g, 151 mmol, 1.0 equiv) in THF (100 mL) was added dropwise over 30 min. The reaction mixture was heated to 80 °C/reflux for 16 h. The reaction was quenched by the careful addition of MeOH (100 mL) at rt. After 21 h the solvent was removed in vacuo and the highly viscous residue was suspended in a

KOH solution (20 %, 330 mL) and stirred for 6 h. The suspension was extracted with DCM (3×300 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The obtained crude product was used without further purification.

A suspension of the crude L-phenyl alaninol and K₂CO₃ (4.3 g, 31 mmol, 0.2 equiv) in diethyl carbonate (42 mL, 347 mmol, 2.3 equiv) was heated to 135 °C while the resulting ethanol was removed from the reaction mixture by distillation. After 80 min a further portion of diethyl carbonate (10 mL, 83 mmol, 0.5 equiv) was added and the mixture was heated for additional 2.5 h. The solution was diluted with DCM (450 mL) and washed with H₂O (3×120 mL) and sat. NaCl solution (120 mL), dried over Na₂SO₄ before the solvent was removed in vacuo. The obtained crude product (slightly yellow solid) was recrystallized from a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (2 : 1, 90 mL). The oxazolidinone **III-82** was received as colourless solid (15.3 g, 86 mmol, 57 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=2.71–2.90 (m, 2H, CH₂Ph), 3.97–4.05 (m, 1H, 4-H), 4.05–4.10 (m, 1H, 5-H), 4.36 (t, *J*=8.2 Hz, 1H, 5-H), 5.72 (br. s., 1H, NH), 7.07–7.13 (m, 2H, H_{AR}), 7.16–7.32 (m, 3H, H_{AR}).

(III-86) (*S*)-4-Isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one: SuperQuat-auxiliary



a) (III-88) Methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-valinate^[138]

To a solution of L-valine (25.0 g, 213 mmol, 1.0 equiv) in methanol (430 mL) thionyl chloride (31.1 mL, 427 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise at 0 °C. After stirring 10 min at constant temperature, the solution was refluxed for 4 h before the excess reagents were removed in vacuo. The crude ester was obtained as colourless solid.

The residue was suspended in a mixture of THF and methanol (4 : 1, 560 mL) and cooled to 0 °C before NaHCO₃ (53.8 g, 640 mmol, 3.0 equiv) was added. After 5 min at constant temperature Boc₂O (47.0 g, 46.1 mL, 216 mmol, 1.01 equiv) was added. The resulting reaction mixture was stirred at rt for 2 h, before the reaction was quenched carefully with water (200 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×200 mL) and the combined organic layers were washed

with sat. NaHCO₃ solution (200 mL) and sat. NaCl solution (200 mL) successively. After drying over Na₂SO₄ the solvent was removed in vacuo. The BOC-protected ester was obtained as yellow oil (43.1 g, 186 mmol, 87 %); R_f=0.59 (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1).

b) (III-86) (S)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one^[138]

To the dissolved oil (16.7 g, 72.1 mmol, 1.0 equiv) in THF (170 mL) MeMgBr (3 M in Et₂O, 68 mL, 204.0 mmol, 2.8 equiv) was added dropwise at 0 °C. After stirring the mixture for 10 min at constant temperature the solution was allowed to warm up to rt and stirred for 1 h until the TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1, KMnO₄). The reaction was slowly quenched at 0 °C by the addition of sat. NH₄Cl solution (150 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×80 mL) and the combined organic layers were washed with sat NaCl solution (300 mL) before dried over Na₂SO₄. After removing the solvent in vacuo (50 mbar, 40 °C) the crude product was obtained as yellow oil (15.8 g, 68.3 mmol, 95 %); R_f=0.34 (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1).

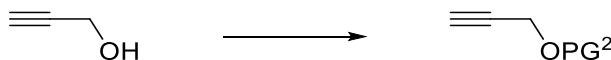
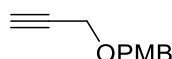
To the tertiary alcohol (15.8 g) dissolved in THF (180 mL) potassium *tert*-butoxide (8.8 g, 78.2 mmol, 1.15 equiv) was added at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred for 4 h at rt until TLC confirmed the complete consumption of the tertiary alcohol (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1, KMnO₄). To quench the reaction sat. NH₄Cl solution (150 mL) was added (salt precipitation observed). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×70 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (250 mL) before dried over Na₂SO₄. After the solvent was removed in vacuo (50 mbar, 40 °C), the desired auxiliary **III-86** was obtained as orange coloured solid (10.1 g, 64 mmol, 94 %) with minor impurities according to the spectra. If necessary, the crude product can be purified by flash chromatography; R_f=0.14 (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.92 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.75–1.91 (m, 1H), 3.18 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H)

NMR data are congruent with the literature.^[138]

V.3 EXPERIMENTAL PROCEDURES - FIRST GENERATION

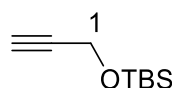
Protected propargyl alcohol derivatives

a) **(III-18a) 1-Methoxy-4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene**^[132]

To propargyl alcohol (1.10 g, 1.12 mL, 19.2 mmol, 1.0 equiv) dissolved in THF (60 mL) NaH (60 % in oil, 1.15 g, 28.9 mmol, 1.5 equiv) was added slowly in portions at 0 °C. After 30 min PMBCl (3.0 mL, 3.31 g, 21.2 mmol, 1.1 equiv) and TBAI (924 mg, 2.5 mmol, 13 %mol) were added at constant temperature before the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 26 h. The reaction was quenched by the addition of sat. NH₄Cl solution (25 mL) and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (15 mL) and water (2×15 mL) before being dried over MgSO₄. After removal of the solvent in vacuo the crude product was obtained as orange coloured oil, that was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 10 : 1), after the first attempt by vacuum distillation failed. The PMB-protected alcohol **III-18** (2.6 g, 14.5 mmol, 75 %) was obtained as colourless liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=2.46 (t, *J*=2.4 Hz, 1H, 3-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (d, *J*=2.4 Hz, 2H, 1-H), 4.55 (s, 2H, CH₂PMP), 6.85–6.92 (m, 2H, H_{AR}), 7.27–7.32 (m, 2H, H_{AR})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=55.3 (OCH₃), 56.7 (C-1), 71.2 (CH₂PMP), 74.5 (C-3), 79.8 (C-2), 113.9 (C_{AR}), 129.3 (C_{AR}), 129.8 (C_{AR}), 159.4 (C_{AR})

b) **(III-18b) *tert*-Butyldimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane**^[193]

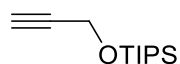
To propargyl alcohol (2.0 g, 2.1 mL, 35.7 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DCM (20 mL) TBSCl (5.9 g, 39.2 mmol, 1.1 equiv) and imidazole (4.9 g, 71.4 mmol, 2.0 equiv (portionwise)) were added successively at rt. After refluxing for 4 h, the reaction mixture was quenched at rt with ice cooled

water (20 mL) and the aqueous phase was extracted with DCM (3×20 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (2×20 mL) and dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude TBS-protected alcohol **III-18b** (5.2 g, 30.3 mmol, 85 %) was obtained as yellow oil. Since the NMR spectra of the crude alcohol showed sufficient purity, the compound was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.11–0.15 (m, 6H, Si(CH₃)₂), 0.89–0.93 (s, 9H, Si^tBu), 2.39 (t, *J*=2.4 Hz, 1H, 3-H), 4.31 (d, *J*=2.3 Hz, 2H, 1-H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=−5.2 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 51.5 (C-1), 72.8 (C-3), 82.4 (C-2)

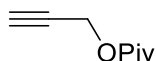
c) (III-18c) Triisopropyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane^[194]



To propargyl alcohol (2.5 g, 2.6 mL, 44.6 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (3.0 g, 44.7 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DCM (30 mL) TIPSCl (8.6 g, 44.6 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise at 0 °C. After stirring the reaction mixture 2 h at rt the mixture was diluted with DCM (20 mL) and sat. NaCl solution (30 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The TIPS-protected alcohol **III-18c** was obtained as yellow oil (7.1 g, 33.4 mmol, 75 %), that was used for further synthesis without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.03–1.13 (m, 21H, TIPS), 2.39 (t, *J*=2.4 Hz, 1H, 3-H), 4.38 (d, *J*=2.5 Hz, 2H, 1-H)

d) (III-20b) Prop-2-yn-1-yl pivalate^[195]

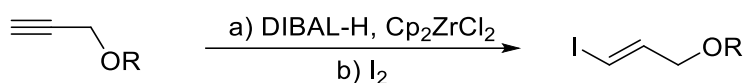


To propargyl alcohol (4.8 g, 5.0 mL, 86.0 mmol, 1.0 equiv) and imidazole (6.7 g, 99 mmol, 1.15 equiv) dissolved in DCM (30 mL) pivaloyl chloride (12.2 mL, 11.9 g, 99 mmol, 1.15 equiv) were added dropwise over 45 min at rt. After stirring for 18 h, the resulting suspension was extracted with HCl (3 M, 3×20 mL). The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ solution (3×30 mL) and dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude protected alcohol **III-20b** (9.5 g, 67.8 mmol, 79 %) was used without further purification. If necessary, the crude substance can be purified by vacuum distillation (35 mbar, 110 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.21 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 2.43 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.65 (d, $J=2.5$ Hz, 2 H, 1-H)

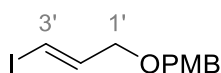
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=27.0 ($(\text{CH}_3)_3$), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.9 (C-1), 74.4 (C-2), 78.0 (C-3), 177.7 (COO^tBu)

General procedure: Hydrozirconation and iodination of propargylic alcohols and ethers (via SCHWARTZ reagent)^[149,196,197]



To the alkyne (1.0 equiv) dissolved in THF (0.8 M) was added DIBAL-H (1 M in *n*-hexane, 1.0 equiv) dropwise at 0 °C and the resulting reaction mixture was stirred for 2 h at rt. In a second flask was Cp_2ZrCl_2 (1.25 equiv) suspended in THF (0.44 M) treated with DIBAL-H (1 M in *n*-hexane, 1.25 equiv) at 0 °C, resulting in a milky suspension that was stirred for 1.5 h. After cooling both mixtures to 0 °C, the alkyne solution was added slowly to the *in situ* generated SCHWARTZ reagent giving a yellow suspension that was stirred at rt until it turned clear (1-2 h). Iodine (1.95 equiv) dissolved in THF (0.9 M) was added at -78 °C dropwise before the solution was allowed to warm up slowly (approximately 2 h) then the reaction was quenched by careful addition of sat. NH_4Cl solution (2 mL/mmol alkyne) resulting in precipitation. The diluted (better phase separation) aqueous phase was extracted with ethyl acetate or diethyl ether (5×10 mL/mmol alkyne) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 before the solvent was removed in vacuo to obtain the crude product (*light sensitive*). After purification by flash chromatography, the iodoalkene was obtained as slightly coloured oil.

a) (III-19a) R = PMB: (*E*)-1-(((3-Iodoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene^[198]

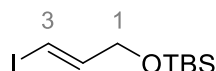


$R_f=0.34$ (petroleum ether/diethyl ether, 10 : 1), yield 41 % (817 mg, 2.7 mmol), yellow oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (dd, $J=5.6, 1.5$ Hz, 2H, 1'-H), 4.45 (s, 2H, CH_2PMP), 6.39 (dt, $J=14.4, 1.5$ Hz, 1H, 3'-H), 6.65 (dt, $J=14.5, 5.6$ Hz, 1H, 2-H), 6.85–6.91 (m, 2H, H_{AR}), 7.22–7.27 (m, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=55.3 (OCH_3), 71.5, 72.0 (C-1', CH_2PMP), 78.7 (C-3), 113.9 (C_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 129.8 (C_{AR}), 142.5 (C-2), 159.3 (C_{AR})

b) (III-19b) R = TBS: (*E*)-*tert*-Butyl((3-iodoallyl)oxy)dimethylsilane^[149]

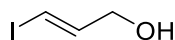


$R_f=0.59$ (petroleum ether/diethyl ether, 50 : 1), yield 46 % (170 mg, 0.57 mmol), yellow oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.05–0.08 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88–0.92 (m, 9H, Si^tBu), 4.11 (dd, $J=4.6, 2.0$ Hz, 2H, CH_2), 6.29 (dt, $J=14.3, 1.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.60 (dt, $J=14.3, 4.6$ Hz, 1H, 2-H)

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=−5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.4 (SiC), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3$), 65.2 (C-3), 75.7 (C-1), 145.3 (C-2)

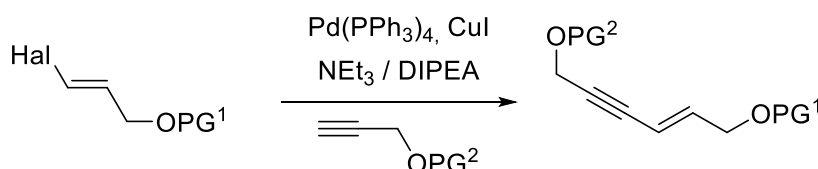
c) (III-19c) R = H: (*E*)-3-Iodoprop-2-en-1-ol^[149]



yield 68 % (780 mg, 4.24 mmol), yellow oil, used as crude product for further synthesis.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=4.10 (dd, $J=5.4, 1.6$ Hz, 2H), 6.40 (dt, $J=14.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.70 (dt, $J=14.5, 5.5$ Hz, 1H)

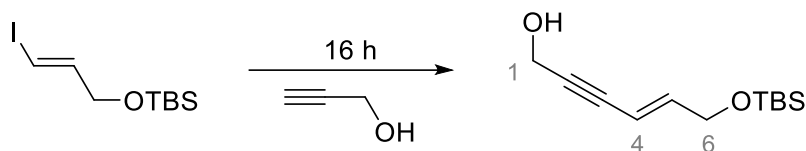
General procedure: SONOGASHIRA reaction (A) (scale 0.1 – 10 mmol N_2/Ar)^[199]:



To a solution of the vinyl halide (1 equiv) in a mixture of abs. NEt_3 (6 mL/mmol) and DIPEA (3 mL/mmol) the alkyne (1.5 equiv), dissolved in abs. NEt_3 (3 mL/mmol) was added at rt. Afterwards $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5% mol) and CuI (20% mol) were added successively. The reaction mixture was turning muddy and dark (brown, black or green depending on the starting material) almost immediately and was stirred until TLC confirmed complete consumption of the halogenated compound (usually 1–16 h). As soon as the reaction was finished the solution was

diluted with n-hexane (3 mL/mmol) and filtered through a short plug of celite. After the removal of the remaining solvent, the crude product was purified by flash chromatography.

a) (III-21a) (*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-4-en-2-yn-1-ol^[200]

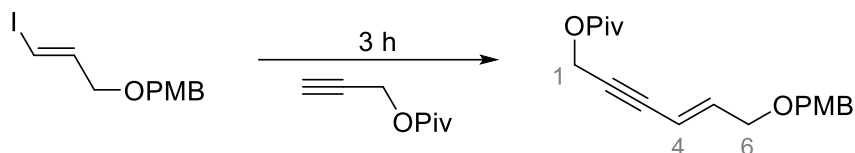


$R_f=0.38$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1), yield 79 % (30 mg, 0.13 mmol), colourless oil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, Si^tBu), 4.21 (dd, $J=2.1$, 4.2 Hz, 2H, 6-H), 4.37 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, 1-H), 5.76, 6.19 (dq, $J=15.8$ Hz, 2.1 Hz, dt, $J=15.8$ Hz, 4.2 Hz, 2H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 51.6 (C-1), 62.8 (C-6), 84.0, 87.5 (C-2, C-3), 108.1 (C-4), 142.9 (C-5).

b) (III-21b) (*E*)-6-((4-Methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-2-yn-1-yl pivalate



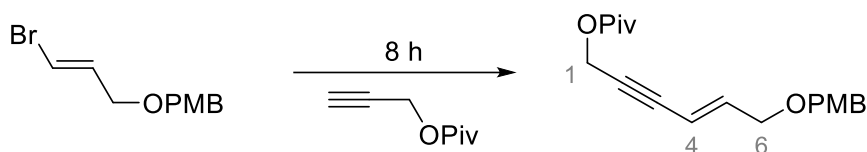
$R_f=0.4$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4 : 1), yield 58 % (120 mg, 0.38 mmol), colourless oil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.22 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (dd, $J=5.3$ Hz, 1.8 Hz, 2H, 6-H), 4.45 (s, 2H, CH_2PMP), 4.78 (d, $J=1.8$ Hz, 2H, 1-H), 5.78 (dq, $J=15.9$ Hz, 1.9 Hz, 1H, 4-H), 6.24 (dt, $J=16.0$ Hz, 5.4 Hz, 1H, 5-H), 6.87 (m, 2H, H_{AR}), 7.21 (m, 2H, H_{AR})

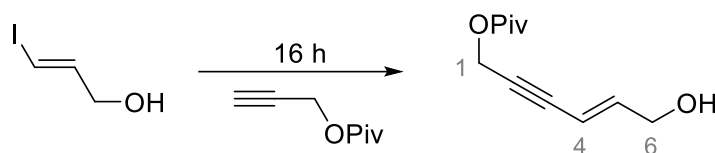
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (dd, $J=4.9$ Hz, 1.9 Hz, 2H, 6-H), 4.18 (s, 2H, CH_2PMP), 4.65 (d, $J=1.5$ Hz, 2H, 1-H), 5.78 (dq, $J=16.0$ Hz, 1.9 Hz, 1H, 4-H), 6.14 (dt, $J=15.9$ Hz, 5.1 Hz, 1H, 5-H), 6.74 (m, 2H, H_{AR}), 7.15 (m, 2H, H_{AR})

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.7 (C-1), 54.8 (OCH_3), 69.2 (C-6), 72.1 (CH_2PMP), 84.67, 84.71 (C-3, C-2), 110.4 (C-4), 114.1 (C_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 130.7 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 141.5 (C-5), 159.8 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 177.0 (COO^tBu)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$) 339.15668 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 339.15650, Δm_{rel} 0.54 ppm

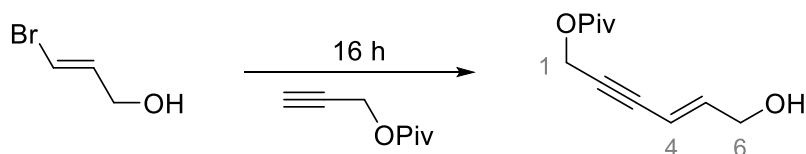
c) (III-21b) (*E*)-6-((4-Methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-2-yn-1-yl pivalate

$R_f=0.21$ (petroleum ether/ethyl acetate, 15 : 1), yield 35 % (17 mg, 0.053 mmol), colourless oil
for further analytical data see **b**)

d) (III-21c) (*E*)-6-Hydroxyhex-4-en-2-yn-1-yl pivalate

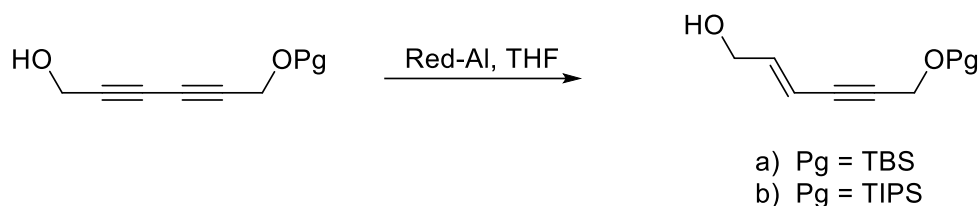
$R_f=0.5$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1), yield 70 % (450 mg, 2.29 mmol), yellow oil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.22 (s, 12 (9)H, Piv), 1.62 (bs, 1H, OH), 4.23 (dd, $J=5.0$ Hz, $J=1.8$ Hz, 2H, 6-H), 4.78 (d, $J=1.7$ Hz, 2H, 1-H), 5.78 (qd, $J=16.1$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.29 (td, $J=16.1$ Hz, $J=5.1$ Hz 1H, 4-H)

e) (III-21c) (*E*)-6-Hydroxyhex-4-en-2-yn-1-yl pivalate

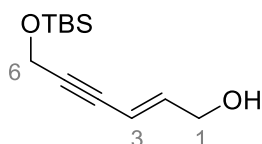
$R_f=0.5$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1), yield 62 % (81 mg, 0.41 mmol), brown oil

For NMR-data see d)

General procedure: Red-Al reduction^[201]

Red-Al (3.5 M in toluene, 1.5 equiv) was added to the dissolved diynol (1.0 equiv) in THF (3.5 mL/mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dropwise (gas evolution). After 30 min at constant temperature, the reaction mixture was brought to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred until TLC confirmed the consumption of the diynol. The reaction was quenched by the careful addition of water (1 mL/mmol Red-Al) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, then diluted NaOH (10 %, 1 mL/ mmol Red-Al) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate ($3\times(7\text{ mL/mmol})$) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo.

Depending on the quality of the starting material the crude product can be obtained pure and used for further synthesis. Otherwise, it is possible to purify the compound by flash chromatography using NEt_3 as additive in the eluent (*in presence of acid traces the product is prone to decompose*).

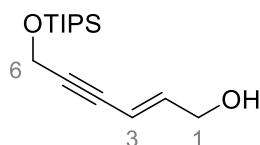
a) (III-21d) (*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-en-4-yn-1-ol^[119]

scale 0.45 mmol–6.69 mmol, yield 92–81 %; $R_f=0.41$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.10–0.15 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88–0.95 (m, 9H, Si^tBu), 4.21 (dd, $J=5.1, 1.7\text{ Hz}$, 2H, 6-H), 4.43 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 2H, 1-H), 5.77 (dq, $J=15.9, 1.9\text{ Hz}$, 1H, 3-H), 6.24 (dt, $J=15.9, 5.3\text{ Hz}$, 1 H, 2-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.2 (C-6), 62.9 (C-1), 82.7, 88.6 (C-4, C-5), 110.1 (C-3), 141.7 (C-2)

MS (ESI-Ion Trap): calcd. ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$) 249.13 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 249.0

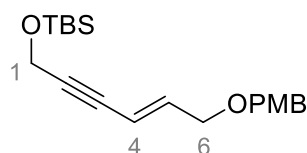
b) (III-21e) (*E*)-6-((Triisopropylsilyl)oxy)hex-2-en-4-yn-1-ol

scale 0.38 mmol, yield 74 % (65 mg); $R_f=0.39$ (n-hexane/ethyl acetate, 3 : 1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.07 (s, 21H, TIPS), 1.58 (br. s., 1H, OH), 4.21 (dd, $J=5.3, 1.8$ Hz, 2H, 6-H), 4.50 (d, $J=1.5$ Hz, 2H, 1-H), 5.77 (dquin, $J=15.9, 1.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.23 (dt, $J=15.9, 5.2$ Hz, 2H, 2-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=12.0 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 17.9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 52.4 (C-6), 63.0 (C-1), 82.4, 88.8 (C-4, C-5), 110.3 (C-3), 141.6 (C-2)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$) 291.18 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 291.13890

(III-21f) (*E*)-*tert*-Butyl ((6-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-2-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane

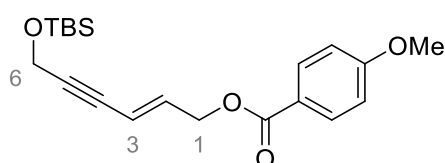
To enynol **III-21d** (425 mg, 1.88 mmol, 1.0 equiv), dissolved in THF (7.5 mL), was added NaH (60 % in paraffin oil, 150 mg, 2.0 equiv) in portions at 0 °C. After stirring for 30 min at constant temperature PMBCl (0.375 mL, 433 mg, 2.77 mmol, 1.5 equiv) and TBAI (121 mg, 0.33 mol, 17 mol%) were added then the reaction mixture was allowed to warm up slowly and stirred overnight (16 h). The reaction was quenched by the addition of sat. NH_4Cl solution (8 mL) and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×5 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and dried over MgSO_4 then the solvent was removed in vacuo to afford the crude product as orange oil. After purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 10 : 1) the product was obtained as colourless oil (423 mg, 1.22 mmol, 65 %); $R_f=0.44$ (petroleum ether/ethyl acetate, 10 : 1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.13 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.87–0.93 (m, 9H, Si^tBu), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (dd, $J=5.6, 1.7$ Hz, 2H, 6-H), 4.43 (d, $J=1.7$ Hz, 2H, 1-H), 4.45 (s, 2H, CH_2PMP),

5.77 (dt, $J=16.0$, 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.18 (dt, $J=16.0$, 5.5 Hz, 1H, 5-H), 6.86–6.91 (m, 2H, H_{AR}), 7.23–7.28 (m, 2H, H_{AR})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=−5.1 (Si(CH₃)₂), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 52.2 (C-1), 55.3 (OCH₃), 69.5 (C-6), 72.0 (CH₂PMP), 82.8, 88.5 (C-2, C-3), 111.4 (C-4), 113.8 (C_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 130.0 (C-5), 139.6 (C_{AR}), 159.3 (C_{AR}(quart))

(III-21f*) (E)-6-((tert-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-en-4-yn-1-yl 4-methoxybenzoate

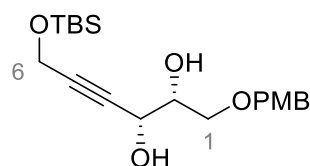


Was performed under argon atmosphere.

To alcohol **III-21d** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DCM (2.2 mL) was added NEt₃ (90 μ L, 0.66 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. After the addition of DMAP (3 mg, 25 μ mol, 6 %mol) and 4-methoxybenzoyl chloride (60 μ L, 75 mg, 0.66 mmol, 1.5 equiv) the mixture was allowed to warm to rt (orange solution). While stirring for 2 h the solution turned brown before it was quenched by the addition of sat. NH₄Cl solution (1 mL) and stirred vigorously for 5 min. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2×3 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product (brown inhomogeneous oil) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate/chloroform, 15 : 1 : 1) and the benzoate **III-21f*** was obtained as colourless oil (90 mg, 0.25 mmol, 57 %).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm]=0.07–0.13 (m, 6H, Si(CH₃)₂), 0.93–1.04 (m, 9H, Si^tBu), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (d, $J=1.6$ Hz, 2H, 6-H), 4.50 (dd, $J=5.9$, 1.6 Hz, 2H, 1-H), 5.69 (dt, $J=15.9$, 1.8 Hz, 1H, 3-H), 6.11 (dt, $J=16.0$, 5.8 Hz, 1H, 2-H), 6.59–6.64 (m, 2H, H_{AR}), 8.05–8.10 (m, 2H, H_{AR})

¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆): δ [ppm]=−5.0 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 52.3 (C-6), 54.8 (OCH₃), 64.0 (C-1), 82.8, 89.0 (C-4, C-5), 113.4 (C-3), 114.0 (C_{AR}), 123.0 (C=OPMP) 132.0 (C_{AR}), 137.4 (C-2), 163.8 (C_{AR}), 165.5 (C_{AR}(quart))

(III-22) (2R,3R)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-4-yne-2,3-diol^[202]

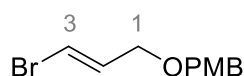
Was performed without protection gas atmosphere.

AD-mix- β (620 mg) dissolved in a mixture of H₂O (1.5 mL) and ^tBuOH (1.5 mL) was stirred until the solution turned clear. After addition of MeSO₂NH₂ (40 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv) and stirring for 10 min, the solution was given to the alkene **III-21f** (150 mg, 0.43 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 5 d at rt until TLC confirmed the complete conversion of the starting material. To quench the reaction, solid Na₂SO₃ (610 mg) was added, the solution was stirred until both layers have become clear. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4×7 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1 to provide the diol **III-22** (27 mg, 0.07 mmol, 16 %*) as colourless and highly viscous oil; R_f=0.4 (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.08–0.13 (m, 6H, Si(CH₃)₂), 0.88–0.92 (m, 9H, Si^tBu), 3.58 (dd, J =9.8, 5.6 Hz, 1H, 1-H), 3.67 (dd, J =9.8, 4.2 Hz, 1H, 1-H), 3.78–3.80 (m, 3H, OCH₃), 3.81–3.85 (m, 1H, 2-H), 4.33 (d, J =1.7 Hz, 2H, 6-H), 4.44 (dt, J =5.9, 1.7 Hz, 1H, 3-H), 4.49 (d, J =2.0 Hz, 2H, CH₂PMP), 6.83–6.91 (m, 2H, H_{AR}), 7.22–7.26 (m, 2H, H_{AR})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=−5.2 (Si(CH₃)₂), 18.2 (SiC(CH₃)₂), 25.8 (SiC(CH₃)₂), 51.7 (C-6), 55.2 (OCH₃), 63.7 (C-3), 70.2 (C-1), 73.2 (C-2), 73.3 (CH₂PMP), 82.4 (C-4), 85.0 (C-5), 113.8 (C_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 133.1 (C_{AR}(quart)), 159.4 (C_{AR}(quart))

**Unknown amount of substance was lost due to an incident while purification*

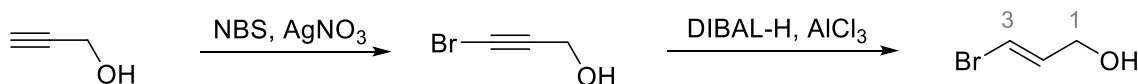
(III-36) (*E*)-1-(((3-Bromoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene^[132]

To bromoalkenol **III-38** (180 mg, 1.31 mmol, 1.0 equiv) dissolved in THF (4 mL), NaH (60 % in oil, 78 mg, 1.97 mmol, 1.5 equiv) was added at 0 °C. After 30 min PMBCl (0.2 mL, 226 mg, 1.45 mmol,

1.1 equiv) and TBAI (54 mg, 0.15 mmol, 13 %mol) were added at constant temperature before the reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred for 26 h. The reaction was quenched by the addition of sat. NH_4Cl solution (2 mL) and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×2 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (2 mL) and water (2×2 mL) before being dried over MgSO_4 . After removal of the solvent in vacuo the crude product was obtained as orange coloured oil, that was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 10 : 1), The PMB ether **III-36** (172 mg, 0.67 mmol, 51 %) was obtained as colourless liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, 1-H) 4.44 (s, 2H, CH_2PMP), 6.23–6.40 (m, 2H, 2-H, 3-H), 6.83–6.94 (m, 2H, H_{AR}), 7.20–7.28 (m, 2H, H_{AR})

(III-38) (*E*)-3-Bromoprop-2-en-1-ol^[116,117]



i) (III-37) 3-Bromoprop-2-yn-1-ol

Was performed light protected without protection gas.

To a solution of propargyl alcohol (1.75 mL, 1.6 g, 28.54 mmol, 1.0 equiv) in acetone (50 mL), NBS (5.60 g, 31.39 mmol, 1.1 equiv) and AgNO_3 (484 mg, 2.85 mmol, 0.1 equiv) were added. The reaction mixture was stirred for 16 h, before the solvent was removed in vacuo (100 mbar, 25 °C). The residue was dissolved in ice water (75 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (100 mL and 3×50 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (75 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed in vacuo (100 mbar, 25 °C). The crude product was obtained as yellow oil (3.96 g) and used for the following reduction without purification.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=4.30 (d, $J=0.6$ Hz, 2H)

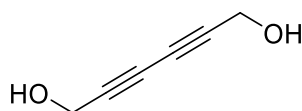
ii) (III-38) (*E*)-3-Bromoprop-2-en-1-ol

To AlCl_3 (668 mg, 5.01 mmol, 2.0 equiv), dissolved in diethyl ether (12 mL), DIBAL-H (1 M in *n*-hexane, 10.0 mL, 10.0 mmol, 4.0 equiv) was added dropwise over 30 min at 0 °C resulting in a milky mixture that was stirred for 15 min before the alkynol **III-37** (338 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv)

dissolved in diethyl ether (12 mL) was added over 10 min at constant temperature. After 45 min (TLC confirmed complete consumption of the starting material) stirring at rt the reaction mixture was quenched by the addition of MeOH (2 mL) and sat. Rochelle salt solution (20 mL) at 0 °C. After 16 h at rt, the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×10 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (20 mL). After drying over MgSO₄, the solvent was removed in vacuo and the crude bromoalkenol **III-38** was acquired as yellow oil (190 mg, 1.39 mmol, 55 %), that was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=4.11–4.14 (m, 2H), 6.35–6.39 (m, 2H)

(III-42) Hexa-2,4-diyne-1,6-diol^[203]

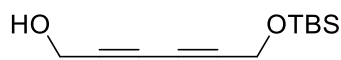


Was performed without protection gas.

CuCl (573 mg, 5.80 mmol, 0.1 equiv) and TMEDA (0.89 mL, 5.9 mmol, 0.1 equiv) were dissolved in acetone (85 mL), then pure oxygen was bubbled through the reaction mixture for 45 min. The solution was heated to 45 °C while propargyl alcohol (6.50 g, 116 mmol, 2.0 equiv) was added to the open flask. After 72 h stirring at rt and oxygen atmosphere, the reaction mixture was quenched with Et₂O (140 mL) and stirred vigorously. After phase separation, the organic phase was washed with sat. NH₄Cl solution (2×85 mL) until the organic phase has lost its green colour. The organic phase was washed with sat. NaCl solution (85 mL) and the combined aqueous phases were extracted with Et₂O (85 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtrated and the solvent was removed in vacuo. The received crude product was recrystallized from benzene and ethyl acetate (1 : 1) to achieve the product as a pale brown solid (4.8 g, 43.6 mmol, 75%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=4.16 (d, *J*=6.0 Hz, 4H, CH₂), 5.38 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, OH)

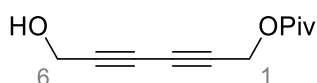
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=49.3 (CH₂), 67.9 (C-3, C-4), 79.5 (C-2, C-5)

(III-43a) 6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-diyne-1-ol^[119]

The diol **III-42** (5.34 g, 48.5 mmol, 1.5 equiv) was added in one portion to an ice-cooled solution of NaH (1.96 g, 60% in oil, 48.5 mmol, 1.5 equiv) in abs. THF (80 mL). The reaction mixture was stirred for 1.5 h (until the gas evolution stopped) at rt. While the TBSCl (4.87 g, 32 mmol, 1.0 equiv) was added portion wise, the solution was cooled with a water bath and stirred at rt for 10 h, before it was slowly quenched by the addition of MeOH (5 mL) and diluted with H₂O (70 mL) and diethyl ether (70 mL). After phase separation the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2×70 mL) until the diethyl ether phase stayed colourless. The combined organic phases were dried with MgSO₄, filtrated and the solvent was removed in vacuo. The resulting suspension was diluted with petroleum ether/ethyl acetate (5 : 1) and the solid starting material was recovered by filtered (2.55 g, 23 mmol). The filtrate was concentrated in vacuo and the crude oil was received. After purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate (5 : 1)), the product was received as yellow oil (3.46 g, 15 mmol, 48 % (61 % brsm), R_f=0.4 (petroleum ether/ethyl acetate, 5 : 1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.11–0.15 (m, 6H, Si(CH₃)₂), 0.86–0.94 (m, 9H, Si^tBu), 4.34 (d, *J*=6.4 Hz, 2H, CH₂), 4.38 (t, *J*=0.8 Hz, 2H, CH₂)

MS (ESI-Ion Trap): calcd. (C₁₂H₂₀O₂Si) 247.11 [M+Na]⁺, found 247.0

(III-43b) 6-Hydroxyhexa-2,4-diyne-1-yl pivalate

A solution of the diol **III-42** (0.25 g, 2.27 mmol, 1.0 equiv) in abs. DCM (2.5 mL)/acetone (1.5 mL) was cooled to 0 °C before pyridine (0.36 mL, 4.5 mmol, 2.0 equiv) and DMAP (cat.) were added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for additional 10 min, then PivCl (0.17 mL, 1.36 mmol, 0.6 equiv) was added dropwise before the mixture was allowed to warm to rt. After 3 d stirring at rt, the reaction was quenched with H₂O (5 mL) (first murky, then clear solution). For better phase separation the mixture was diluted with DCM (9 mL), then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2×5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and the solvent was removed in vacuo. The yellow-brownish crude product (350 mg, 1.80 mmol, 79 %) was almost

pure according to the NMR spectra. Attempts to purify the substance by flash chromatography led to decomposition; $R_f=0.29$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1).

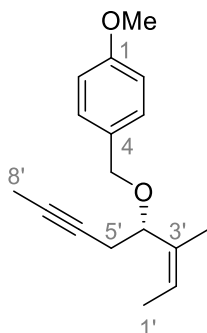
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.22 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 4.35 (d, $J=2.2$ Hz, 2H, CH_2 , 1-H), 4.70–4.75 (m, 2H, CH_2 , 6-H)

(III-43c) 6-((Triisopropylsilyl)oxy)hexa-2,4-diyne-1-ol^[194,204]



NaH (1.42 g, 60% in oil, 35.4 mmol, 1.3 equiv) in abs. THF (60 mL) was cooled to 0° and the diol **III-42** (3.0 g, 27.2 mmol, 1 equiv), dissolved in abs. THF (15 mL), was added dropwise to the reaction mixture. The resulted solution was stirred at rt for 30 min until the gassing stopped. After cooling the reaction mixture to 0°C , TIPSCl (4.97 mL, 23.4 mmol, 0.86 equiv) was added dropwise over 30 min, that resulted in additional gas evolution. The reaction was quenched after 2 h stirring at rt by the careful addition of methyl *tert*-butyl ether (MTBE) (40 mL) and H_2O (40 mL). After separating the phases, the aqueous phase was extracted with MBTE (2×40 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaHCO_3 solution (20 mL) as well as with sat. NaCl solution (20 mL) before they were dried over MgSO_4 . Filtration and removing the solvent provided the crude product as a brownish suspension, that was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4 : 1). The product was obtained as yellow oil (3.20 g, 12 mmol, 51 %); $R_f=0.29$ (petroleum ether/ethyl acetate, 4 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.94–1.06 (m, 21H, TIPS), 4.27 (s, 2H, CH_2), 4.39 (s, 2H, CH_2)

V.4 EXPERIMENTAL PROCEDURES - SECOND GENERATION**(III-53a) (S,Z)-1-Methoxy-4-(((3-methyloct-2-en-6-yn-4-yl)oxy)methyl)benzene^[120]**

The crude dibromoalkene **III-109** (557 mg, 1.4 mmol, 1 equiv) was subjected to one freeze pump thaw cycle before it was dissolved in THF (12 mL) and cooled to $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution of *n*-BuLi 2.5 M in *n*-hexane (1.38 mL, 3.5 mmol, 2.5 equiv) was added slowly and consistently over 30 min while the temperature was kept between -90 and $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 15 min at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ the solution was allowed to warm to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 15 min and stirred for additional 30 min until the whole amount of starting material (blue spot, $R_f=0.82$) was consumed and the formation of the primary alkyne (red spot, $R_f=0.78$) was confirmed by TLC (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1, vanillin/ H_2SO_4). The reaction was quenched by the addition of MeI (0.34 mL, 5.5 mmol, 4 equiv) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, then the cooling was removed, and the solution was stirred for 14 h at rt. For the aqueous work up a mixture of water and sat. NH_4Cl solution (5 : 1, 10 mL) was added, and the aqueous phases was extracted with EtOAc (3×10 mL). After the drying of the combined organic phase over MgSO_4 and the removal of the solvent in vacuo, the crude product was obtained as orange oil, that was purified by flash chromatography to provide the methylated alkyne **III-53a** (270 mg, 1.1 mmol, 76 % (or 69 % calc. over two steps)) as colourless oil; $R_f=0.2$ (petroleum ether/ diethyl ether, 1 : 1).

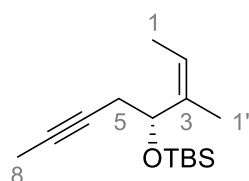
S $[\alpha]_D^{22.0}=-51.0$ ($c = 1.0$, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.60 (dq, $J=7.0, 1.4$ Hz, 3H, 8'-H), 1.67–1.68 (m, 3H, 1''-H), 1.76 (t, $J=2.6$ Hz 3H, 1'-H), 2.28–2.36 (m, 1H, 4'-H), 2.46–2.54 (m, 1H, 4'-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.31 (t, $J=7.2$ Hz 1H, 5'-H), 4.45 (d, $J=11.6$ Hz 1H, 5-H), 5.53–5.59 (m, 1H, 6'-H), 6.85–6.88 (m, 2H, H_{AR}), 7.25–7.28 (m, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=3.5 (C-1'), 13.1 (C-8'), 17.3 (C-1''), 23.7 (C-4'), 55.3 (OCH_3), 69.5 (C-5), 74.0 (C-5'), 75.7 (C-3'), 76.6 (C-2'), 113.7 (C_{AR}), 124.7 (C-7'), 129.3 (C_{AR}), 130.7 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart.})}$), 134.0 (C-6'), 159.1 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart.})}\text{OCH}_3$)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$) 281.1512 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 281.15130, Δm_{rel} 0.35 ppm

(III-53b) (*R,Z*)-tert-Butyldimethyl((3-methyloct-2-en-6-yn-4-yl)oxy)silane^[120]



The dibromoalkene **III-126** (359 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) was subjected to one freeze pump thaw cycle before it was dissolved in THF (9 mL) and cooled to -80 °C. The solution of *n*-BuLi 2.5 M in *n*-hexane (0.90 mL, 2.25 mmol, 2.5 equiv) was added slowly and consistently over 10 min while the temperature was kept below -80 °C (mixture stays clear and colourless). After 30 min at -90 °C the solution was allowed to warm up slowly to -40 °C while turning yellow, stirred for additional 30 min until the starting material ($R_f=0.9$ blue-green spot) was completely consumed and the formation of the primary alkyne (red spot) was confirmed by TLC (petroleum ether/diethyl ether, 19 : 1, vanillin). The reaction was quenched by the addition of MeI (0.07 mL, 1.05 mmol, 4 equiv) at -40 °C, then the cooling was removed and the solution was stirred for 14 h at rt. For the aqueous work up a mixture of water and sat. NH_4Cl solution (2 : 1, 5 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with *n*-pentane (3×10 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (10 mL) dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo (40 °C, 300 mbar). The remaining yellow oil was purified by flash chromatography (gradient from pure petroleum ether to petroleum ether/diethyl ether, 20 : 1) and the alkyne **III-53b** (210 mg, 0.83 mmol, 92 %) was obtained as colourless to pale yellow oil; $R_f=0.78$ (petroleum ether/diethyl ether, 12 : 1, vanillin (purple spot)).

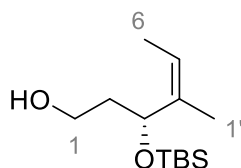
R $[\alpha]_{\text{D}}^{20.8} = 5.8$ ($c = 0.5$, DCM)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.02–0.08 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.88–0.90 (m, 9H, $\text{Si}(\text{Me})_2^t\text{Bu}$), 1.61–1.65 (m, 6H, 1-H, 1'-H), 1.76 (t, $J=2.6$ Hz, 3H, 8-H), 2.19–2.27 (m, 1H, 5-H), 2.33–2.41 (m, 1H, 5-H), 4.69 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, 4-H), 5.24 (m, 1H, 2-H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 3.5 (C-8), 13.0 (C-1), 17.3 (C-1'), 18.2 (SiCCH_3), 25.7 (SiCCH_3), 26.4 (C-5), 69.3 (C-4(CHOTBS)), 76.5, 76.6 (C-6, C-7), 120.3 (C-2), 137.3 (C-3)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{OSi}$) 275.18016 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 275.18059, Δm_{rel} 1.56 ppm

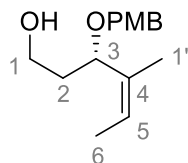
(III-54a) (*R, Z*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-4-en-1-ol^[123]



To a solution of ethyltriphenylphosphonium bromide (45 mg, 121 μmol , 2.7 equiv) in THF (0.23 mL) KHMDS (1 M in THF, 0.12 mL, 121 μmol , 2.7 equiv) was added dropwise and stirred for 15 min at rt. The solution was cooled to -78°C before the hemiacetal **III-56a** (10.5 mg, 45 μmol , 1.0 equiv) dissolved in THF (0.23 mL) was added. After stirring for 15 min at -78°C , the reaction mixture was allowed to warm up to rt over 1.5 h and stirred for 3 h until TLC confirmed (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1, CAM) the complete consumption of the starting material. The reaction mixture was diluted by adding *n*-pentane (0.5 mL) and H_2O (0.2 mL). The aqueous phase was extracted with *n*-pentane () and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 before the solvent was removed in vacuo. The crude product (23.5 mg) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 15 : 1) to deliver the alkene **III-54a** (3.5 mg, 14 μmol , 32 %) as mixture of diastereomers (0.14 : 1) with residues of triphenyl phosphine oxide; $R_f=0.8$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

Major diastereomer

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=0.06–0.09 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.10–0.14 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.97–1.02 (m, 9H, Si^tBu), 1.44–1.51 (m, 1H, 2-H), 1.53 (dq, $J=7.0, 1.5$ Hz, 3H, 6-H), 1.73 (quin, $J=1.4$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.76–1.88 (m, 1H, 2-H), 3.41–3.60 (m, 2H, 1-H), 4.84 (dd, $J=8.5, 5.0$ Hz, 1H, 3-H), 5.09–5.16 (m, 1H, 5-H)

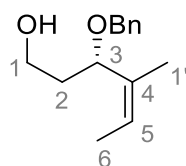
(III-54c) (S,Z)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4-methylhex-4-en-1-ol^[205]

The acetal **III-98a** (2.47 g, 10 mmol, 1 equiv) dissolved in DCM (50 mL) was cooled to 0 °C before DIBAL-H in DCM (30 mL, 1 M, 30 mmol, 3 equiv) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was kept at 0 °C and stirred for 1 h until the TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, CAM). The reaction mixture was quenched according to “Fieser’s method”. For this it was diluted with Et₂O (50 mL) at 0 °C, before H₂O (1.2 mL (0.04 mL × mmol of DIBAL-H)) was added, followed by the addition of 15 % NaOH (1.2 mL (0.04 mL × mmol of DIBAL-H)). This results in precipitation and increased viscosity of the solution. After the addition of H₂O (3 mL (0.1 mL × mmol of DIBAL-H)), the reaction mixture was warmed to rt and stirred for 15 min while the viscosity decreases. Without phase separation or extraction routine, anhydrous MgSO₄ were directly added to the solution before it was filtered and the solvent was removed in vacuo. The crude product was obtained as a yellow oil, which was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3 : 2) to afford the desired substance (2.4 g, 9.6 mmol, 96 %) as colourless oil; R_f=0.11 (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1).

$[\alpha]_D^{20.4} = -32.6$ (c = 1.0, DCM)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.53–1.57 (m, 1H, 2-H), 1.60 (dq, J=8.4, 1.4 Hz, 3H, 6-H), 1.69–1.70 (m, 3H, 1'-H), 1.96–2.06 (m, 1H, 2-H), 2.25–2.70 (bs, 1H, OH), 3.73 (dd, J=6.1, 4.9 Hz, 2H, 1-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (d, J=11.4 Hz, 1H, CH₂PMP), 4.43 (d, J=11.6 Hz, 1H, CH₂PMP), 4.46–4.49 (m, 1H, 3-H), 5.47–5.52 (m, 1H, 5-H), 6.86–6.89 (m, 2H, H_{AR}), 7.22–7.25 (m, 2H, H_{AR})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=12.9 (C-6), 17.7 (C-1'), 35.6 (C-2), 55.3 (OCH₃), 61.6 (C-1), 69.4 (CH₂-PMP), 75.5 (C-3), 113.8 (C_{AR}), 123.6 (C-5), 129.4 (C_{AR}), 130.4 (C_{AR}(quart.)), 134.9 (C-4), 159.2 (C_{AR}(quart.)OCH₃)

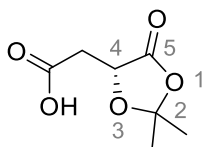
(III-54d) (S,Z)-3-(Benzyloxy)-4-methylhex-4-en-1-ol^[143,146]

The acetal **III-98b** (3 mg, 0.014 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DCM (0.05 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ before DIBAL-H (1 M in n-hexane, 0.04 mL, 1 M, 0.041 mmol, 3.0 equiv) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at 0 ° for 2 h until the TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, CAM). The reaction mixture was quenched by the addition of ROCHELLE salt solution (0.5 M, 0.02 mL) and sat. NH_4Cl solution (0.02 mL). The mixture was stirred for 30 min at rt before the aqueous phase was extracted with DCM (3×0.5 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (0.5 mL) and dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo. The crude product **III-54d** was obtained as yellow oil (2.9 mg, 0.013 mmol, 96 %) and almost pure without further purification; $R_f=0.21$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.56–1.64 (m, 4H, 6-H, 2-H), 1.71 (t, $J=1.5$ Hz, 3H, 1'-H), 1.97–2.09 (m, 1H, 2-H), 3.71–3.79 (m, 2H), 4.24 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.45–4.55 (m, 2H), 5.51 (m, 1H, 5-H), 7.28–7.40 (m, 5H, H_{AR})

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=12.9 (C-6), 17.7 (C-1'), 35.7 (C-2), 61.5 (C-1), 69.8 (CH_2Ph), 75.7 (C-3), 123.7 (C-5), 127.7 (C_{AR}), 127.8 (C_{AR}), 128.4 (C_{AR}), 134.8 (C-4), 138.4 (C_{AR})

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$) 243.13555 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 243.13588, Δm_{rel} 1.36 ppm

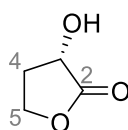
(III-57) (R)-2-(2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-acetic acid^[206]

PPTS (7.9 g, 32.5 mmol, 8 mol%) was added to a suspension of D-malic acid (50.0 g, 373 mmol, 1 equiv) in 2,2-dimethoxypropane (220 mL, 1.80 mol, 4.8 equiv). The reaction mixture turned completely clear while stirring at rt for 36 h. After removal of all liquid components in vacuo, the crude product was obtained as pale-yellow solid. The solid was dissolved in EtOAc (yellow solution), filtrated over s silica gel plug and the residue was rinsed with EtOAc. The product was

obtained as cream-colored solid (64.2 g, 369 mmol, 99 %) after removal of the solvent from the colourless filtrate and was used for further synthesis without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.57 (s, 3H, CH_3), 1.63 (s, 3H, CH_3), 2.83–2.89 (m, 1H, CH_2), 2.98–3.03 (m, 1H, CH_2), 4.72 (dd, $J=3.9, 6.5$ Hz, 1H, CH)

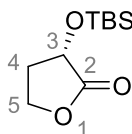
(III-58) (S)-3-Hydroxydihydrofuran-2(3H)-one^[123]



A solution of acetal **III-57** (62.7 g, 360 mmol, 1 equiv) in THF (590 mL) was cooled to -60 °C before $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (65 mL, 650 mmol, 1.8 equiv) was added dropwise to it. The resulting mixture was allowed to warm up to 10 °C over 14 h. TLC-control (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, CAM) showed significant amounts of remaining starting material, so that the reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred for additional 16 h until the TLC confirmed the complete consumption of the starting material. The remaining reducing agent was quenched by the slow addition of MeOH (500 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h and the solvent was then removed in vacuo. The resulting pale-yellow oil was dissolved in DCM (1.8 L), treated with $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12.4 g, 72 mmol, 20 mol%) and stirred for additional 16 h. The solvent was removed in vacuo and the obtained oil was purified by flash chromatography (diethyl ether). The α -hydroxylactone **III-58** (28.6 g, 360 mmol, 78 %) was obtained as colourless highly viscous oil; $R_f=0.6$ (diethyl ether).

$[\alpha]_D^{22.3} = -2.5$ ($c = 1.0$, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=2.23–2.34 (m, 1H, 4-H), 2.58–2.65 (m, 1H, 4-H), 2.50–2.80 (bs, 1H, OH), 4.24 (ddd, $J=10.5, 9.3, 6.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.44 (td, $J=9.0, 1.9$ Hz, 1H, 5-H), 4.50 (dd, $J=10.2, 8.3$ Hz, 1H, 3-H)

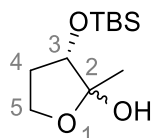
(III-59a) (S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-one^[123]

To the lactone **III-58** (137 mg, 1.34 mmol, 1 equiv) dissolved in DMF (1.8 mL) (in a light-protected brown glass flask) was added imidazole (183 mg, 2.68 mmol, 2 equiv) at 0 °C. After stirring the reaction mixture for 10 min at constant temperature, TBSCl (263 mg, 1.74 mmol, 1.3 equiv) was added and the solution stirred for 15 min at 0 °C before it was allowed to reach rt. After 3 h the TLC confirmed the complete consumption of the starting material, so that NEt₃ (2 mL) was added. The suspension was extracted (slow phase separation) with diethyl ether (4×5 mL), dried over MgSO₄ and filtrated before the solvent was removed in vacuo. The crude product was obtained as colourless oil with a characteristic silylic smell. After purification by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 2 : 1 and 0.1% NEt₃) the silylether was obtained as colourless oil (226 mg, 1.04 mmol, 78 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.16 (dt, *J*=10.0, 3.0 Hz, 6H, Si(CH₃)₂tBu), 0.91–0.92 (m, 9H, Si(Me)₂C(CH₃)₃), 2.18–2.28 (m, 1H, 4-H), 2.42–2.50 (m, 1H, 4-H), 4.20 (td, *J*=9.2, 6.5 Hz, 1H, 3-H), 4.36–4.43 (m, 2H, 5-H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=−5.3 (SiCH₃), −4.7 (SiCH₃), 18.2 (SiCCH₃), 25.6 (C(CH₃)₃), 32.3 (C-4), 64.8 (C-5), 68.2 (C-3), 175.9 (C-2).

HRMS (ESI-TOF): calcd. (C₁₀H₂₀O₃Si) 239.11 [M+Na]⁺, found 239.10758, Δ_{m,rel} 0.77 ppm

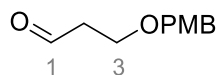
(III-60a) (S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyltetrahydrofuran-2-ol^[123]

To the TBS protected lactone **III-59a** (144 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.7 mL) MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.5 mL, 0.80 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise at −78 °C. The reaction mixture was stirred until the TLC (petroleum ether/diethyl ether, 2 : 1, KMnO₄) confirmed the complete consumption of the starting material (spot to spot reaction). While the reaction was allowed to warm up to rt it was quenched by the addition of sat. NH₄Cl solution (1.5 mL). At rt sat. Rochelle salt solution (3 mL) was added, resulting in a clear solution with decent phase separation. The

aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude hemiacetal **III-60a** (137 mg, 0.59 mmol, 89 %*) was obtained as colourless solid. (*due to the dynamic equilibrium between open and closed form used without further analytics according to the literature*^[121])

$[\alpha]_D^{21.5} = -17.3$ (c = 1.0, DCM)

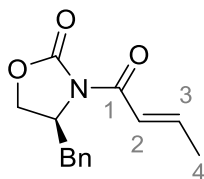
(III-67a) 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal^[129]



A mixture of abs. DMSO (14.4 mL, 203 mmol, 4 equiv) in abs. DCM (600 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then oxalyl chloride (11.3 mL, 132 mmol, 2.6 equiv) was added dropwise over 35 min. Thereafter a solution of alcohol **III-78** (10.0 g, 51 mmol, 1 equiv) in DCM (100 mL) over 2 h and NEt₃ (28.2 mL, 202 mmol, 4 equiv) were added successively dropwise to the solution at constant temperature. After complete addition, the reaction mixture was stirred for 30 min, before it was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and kept there until TLC (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 1) showed the complete consumption of the starting material (2 h). To quench the oxidation, water (130 mL) was added at -7°C . After separating the phases, the aqueous phase was extracted with Et₂O (50 mL) and DCM (75 mL). The combined organic phases were washed with sat. NaCl solution (2×100 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to reveal the crude product as orange oil. After purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 1) the aldehyde **III-67a** (7.5 g, 39 mmol, 76 %) was obtained as slightly yellowish oil; $R_f=0.26$ (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=2.67 (dt, $J=1.8, 6.1$ Hz, 2H, 2-H), 3.78 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, 3-H), 3.80 (s, 3H, OCH_{3(AR)}), 4.46 (s, 2H, CH₂PMP), 6.89–7.87 (m, 2H, H_{AR}), 7.24–7.26 (m, 2H, H_{AR}), 9.77 (t, $J=1.8$ Hz, 1H, CHO)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=43.8 (C-2), 55.2 (OCH₃), 63.4 (CH₂OPMB), 72.8 (CH₂PMP), 113.8 (C_{AR}), 129.3 (C_{AR}), 129.8 (CH₂C_{AR}), 159.2 (C_{AR}OCH₃), 201.2 (CHO).

(III-68a) (S,E)-4-Benzyl-3-(but-2-enoyl)oxazolidin-2-one^[207]**Preparation of crotonyl chloride**

For best results the acid chloride needs to be freshly synthesized. Thionyl chloride (8.8 mL, 121 mmol, 1.2 equiv) was added to solid crotonic acid (8.6 g, 100 mmol, 1 equiv.) (*gas evolution immediately*). The reaction mixture was heated to 80 °C until the gas evolution stopped (1 h) and the crude product was fractionally distilled under inert conditions. The acid chloride (b.p. 125 °C, 1 bar) was obtained as pale yellowish oil (8.3 g) and used for synthesis without further analytics.

(III-68a) Preparation of the amide

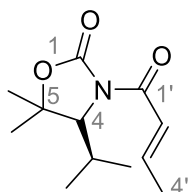
The oxazolidinone **III-82** (2.15 g, 12.1 mmol, 1 equiv) dissolved in THF (50 mL) was cooled to –78 °C before *n*-BuLi 2.5 M in *n*-hexane (5.4 mL, 13.5 mmol, 1.11 equiv) was added dropwise to the solution. After the addition the reaction mixture was stirred at –78 °C to –90 °C for 15 min while it turned from colourless to orange. Then the acid chloride (1.39 g, 13.3 mmol, 1.1 equiv) was added at –78 °C, upon which the solution showed a colour shift to yellow before it got darker again. The reaction mixture was stirred for additional 30 min at –78 °C before it was warmed to 0 °C over 30 min and subsequently quenched by adding a sat. solution of NH₄Cl (20 mL) after the TLC confirmed the complete consumption of the oxazolidinone. After stirring for 5 min at ambient temperature the organic phase was first reduced in vacuo and afterwards dissolved in DCM (30 mL). The organic phase was washed with a solution of saturated NaHCO₃ (20 mL) and dried with MgSO₄ before the solvent was removed to reveal the crude product as yellow oil, that crystallised in the cold. After purification by chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5 : 1), the product **III-68a** was obtained as colourless solid (2.8 g, 11.4 mmol, 94 %); *R*_f=0.21 (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +77.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.99 (d, *J*=5.3 Hz, 3H, CH₃), 2.80 (dd, *J*=13.3, 9.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.33 (dd, *J*=13.4, 3.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.15–4.26 (m, 2H, CH_{2(oxaz)}), 4.73 (ddt, *J*=9.6, 7.5, 3.2 Hz, 1H, CH_(oxaz)), 7.16–7.41 (m, 7H, 2-H, 3-H, H_{AR}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]=18.6 (Me), 37.9 (CH_2Ph), 55.3 ($\text{CH}_{(\text{oxaz})}$), 66.1 ($\text{CH}_{2(\text{oxaz})}$), 121.9 (C-2), 127.3 (C_{AR}), 129.0 (C_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 135.4 (C_{AR}), 147.0 (C-3), 153.4 (COON), 165.0 (C-1)

(III-68b) (*R,E*)-3-(But-2-enoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one^[127]



Preparation of crotonyl chloride

For best results the acid chloride needs to be freshly synthesized (procedure as described at page 103).

(III-68b) Preparation of the amide

The oxazolidinone **III-86** (1.8 g, 11.3 mmol, 1 equiv) dissolved in abs. THF (45 mL) was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ then *n*-BuLi (2.5 M in *n*-hexane, 5.0 mL, 12.5 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. After stirring for 15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ the acid chloride (1.2 mL, 12.4 mmol, 1.1 equiv) was added to the reaction mixture. The resulted solution was stirred for another 30 min before it was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ over 15 min, then quenched by the addition of sat. NH_4Cl solution (45 mL) after the complete consumption of the oxazolidinone starting material **III-86** was shown by TLC (petroleum ether/ diethyl ether 1 : 1, KMnO_4). To quench the reaction sat. NH_4Cl solution (30 mL) was added and it was extracted with ethyl acetate (3×30 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (150 mL) and dried with MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo. The obtained crude product (2.7 g) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 1) to get the pure product **III-68b** (1.9 g, 8.5 mmol, 75 %) as colourless solid; $R_f=0.24$ (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 1).

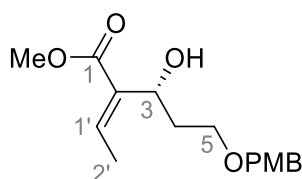
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +14.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.96 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{oxaz})$), 1.51 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{oxaz})$), 1.96 (dd, $J=6.9$, 1.6 Hz, 3H, 4'-H),

2.10–2.21 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.21 (d, *J*=3.4 Hz, 1H, CH_(oxaz)), 7.15 (dq, *J*=15.2, 6.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.32 (dq, *J*=15.2, 1.6 Hz, 1H, 2'-H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=17.1 (CH(CH₃)₂), 18.5 (CH(CH₃)₂), 21.4 (C-4), 28.8 (CH_{3(oxaz)}), 29.6 (CH_{3(oxaz)}), 66.3 (C-4), 82.7 (C-5), 121.9 (C-2'), 146.6 (C-3'), 165.6 (C-2), 175.5 (C-1')

(III-76a) Methyl (*R,E*)-2-ethylidene-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentanoate^[126]



Was performed without protection gas atmosphere.

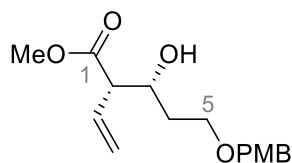
The methyl ester **III-77a** (12 mg, 41 μmol, 1.0 equiv) dissolved in DCM (0.28 mL) was cooled to –30 °C then DBU (24 μL, 163 μmol, 4.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 96 h while warming up slowly. After the solution was diluted with *n*-pentane (0.4 mL), it was washed with sat. NH₄Cl solution (0.4 mL) and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×0.5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The product **III-76a** (11.8 mg, 40 μmol, 98 %) was obtained pure without further purification; *R*_f=0.20 (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1)

[α]_D^{22.7} = 1.3 (*c* = 0.5, DCM)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.80–1.88 (m, *J*=7.3 Hz, 4H, 5-H, 2'-H), 2.11–2.19 (m, 1H, 4-H), 3.46–3.51 (m, 1H, 5-H), 3.55 (bd, 1H, OH), 3.59–3.64 (m, 1H, 4-H), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.43 (s, 2H, CH₂PMP), 4.76–4.82 (m, 1H, 3-H), 6.85–6.88 (m, 2H, H_{AR(PMB)}), 6.88–6.92 (m, 1H, 1'-H), 7.24–7.26 (m, 2H, H_{AR(PMB)})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=14.0 (C-2'), 36.9 (C-4), 51.7 (OCH₃-C1), 55.3 (OCH_{3(PMB)}), 66.2 (C-3), 67.1 (C-5), 72.7 (CH₂PMP), 113.8 (C-1'), 129.2 (C_{AR}), 130.5 (C_{AR(quant)}), 133.5 (C-2), 139.4 (C_{AR}), 159.1 (C_{AR(quant)}), 167.8 (C-1)

HRMS (ESI-TOF): calcd. (C₁₆H₂₂O₅) 317.14 [M+Na]⁺, found 317.13652, Δ*m*_{rel} 1.81 ppm

(III-77a) Methyl (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoate**a) *n*-BuLi/MeOH^[126]**

Amide derivative **III-81a** (80 mg, 0.182 mmol, 1.0 equiv) dissolved in MeOH (4.6 mL) was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ then *n*-Buli (2.5 M in *n*-hexane, 0.09 mL, 1.25 equiv) was added dropwise. After 10 min at constant temperature, the mixture was allowed to warm up to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for additional 30 min until TLC control confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1, CAM). The solvent mixture was removed in vacuo and the residue was extracted with ethyl acetate (2×2 mL) and DCM (2×2 mL). After solvent removal the inhomogeneous crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1 to 0 : 1). The ether **III-77a** (18.6 mg, 0.063 mmol, 35 %) was obtained as complex mixture ($R_f=0.46$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1)) of isomers and the used auxiliary (17.3 mg, 0.098 mmol, 54 %) was partially recycled.

b) NaOMe in MeOH^[208]

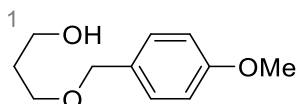
The used NaOMe was freshly generated and titrated (0.1 M HCl and phenolphthalein) before usage. **III-81a** (90 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) dissolved in MeOH (0.2 M, 1.0 mL) was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ before the NaOMe (1.14 M in MeOH, 0.18 mL, 0.2 mmol, 1.0 equiv) was added, and the reaction mixture was stirred for 10 min before the reaction was quenched by the addition of moist diethyl ether (0.5 mL), followed by sat. NH_4Cl solution (0.5 mL). The resulting suspension was diluted with H_2O until the mixture got clear. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo. The crude product (65 mg, colourless oil) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1). The ether **III-77a** (24 mg, 0.082 mmol, 40 %) was obtained as colourless oil; $R_f=0.46$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

MS (ESI-Ion Trap): calcd. ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$) 317.14 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 317.1

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$) 317.14 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 317.13578, Δm_{rel} 0.52 ppm

The product was obtained as complex mixture containing significant amounts of the isomerised alkene derivative **III-76a**. The mixture was used for the isomerisation without further characterisation.

(III-78) 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol

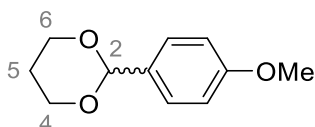


one-step procedure^[209]

To a suspension of propane diol (**III-69**) (10.5 g, 138 mmol, 2 equiv) and KOH powder (7.72 g, 138 mmol, 2 equiv) in DMSO (45 mL), PMBCl (9.3 mL, 69 mmol, 1 equiv) was added dropwise at rt. While stirring the mixture for 2 h the colour switched from colourless to yellow and the powder dissolved completely. For quenching the reaction, the mixture was cooled to 0 °C and HCl (5 M, 27 mL) was added slowly. After extraction with ethyl acetate (3×100 mL), the combined organic phases (emulsion) were washed with H₂O (100 mL) and sat. NaCl solution (100 mL). Drying the organic phase with MgSO₄ and removing the solvent revealed the crude product as yellow oil. The pure compound was obtained after purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 8 : 1 to 1 : 1) as pale yellow oil (7.1 g, 36 mmol, 53 %); R_f=0.32 (petroleum ether /ethyl acetate, 1 : 1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]=1.85 (quin, *J*=5.8 Hz, 2H, 2-H), 2.05 (br s, 1 H, OH), 3.64 (t, *J*=5.9 Hz, 2H, 1-H), 3.77 (t, *J*=5.6 Hz, 2H, 3-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (s, 2H, CH₂PMP), 6.88 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, H_{AR}), 7.25 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, H_{AR}).

two-step procedure^[129]



i) A mixture of propane diol (**III-69**) (6.64 g, 87 mmol, 1.2 equiv), *p*-anisaldehyde (9.9 g, 72.7 mmol, 1 equiv) and *p*TsOH (100 mg, 0.58 mmol, 1% mol) in toluene (50 mL) was heated to 135 °C for 48 h, while the developing water was removed by a Dean-Stark apparatus. After the

solution cooled down to ambient temperature, it was treated with sat. NaHCO₃ solution (2 mL) and washed with H₂O (50 mL). The inorganic phase was extracted with Et₂O (50 mL) before the combined organic phases were dried over MgSO₄, followed by the removal of the solvent. To receive the pure acetal **III-79** as colourless to pale yellow solid (10.4 g, 54 mmol, 74 %) the crude product can either be recrystallized from petroleum ether or distilled in *vacuo* (2×10⁻² mbar, 220 °C/140 °C).

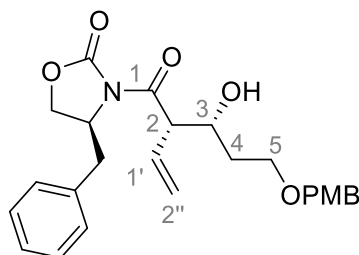
Distillation usually provides a better purity, but can be challenging, because the pure product sublimates earlier than the mixture boils (dry ice cooling or similar recommended). Long term storage in the dark, at low temperature and under inert atmosphere is highly recommended.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]=1.46–1.41 (m, 1H, 5-H), 2.28–2.16 (m, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.01–3.94 (m, 2H, 4-H, 6-H), 4.28–4.23 (m, 2H, 4-H, 6-H), 5.46 (s, 1H, 2-H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H, H_{AR}), 7.40 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H, H_{AR}).

ii) To a –78 °C cold solution of acetal **III-79** (7.8 g, 40 mmol, 1 equiv) in abs. DCM (230 mL) DIBAL-H (1 M in *n*-hexane, 140 mL, 140 mmol, 3.5 equiv) was added dropwise. After complete addition, the mixture was warmed to rt and stirred for 2 h. As soon as the TLC confirmed the complete consumption of the starting material, the reaction was stopped by the addition of sat. Rochelle salt solution (150 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h, the inorganic layer was extracted with ethyl acetate (3×100 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, before removing the solvent. The desired product was obtained as colourless oil (7.6 g, 40 mmol, 96 %) and used without further purification; R_f=0.32 (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

For analytical data see page 201 (one-step procedure)

(III-81a) (*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*)-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)oxazolidin-2-one^[135,210]



To a solution of the oxazolidinone **III-68a** (1.32 g, 5.4 mmol, 1 equiv) in abs. DCM (20 mL) at –78 °C Bu₂BOTf (1 M in tol., 6.0 mL, 6.0 mmol, 1.11 equiv) was added over 10 min. NEt₃ (0.9 mL, 6.5 mmol, 1.2 equiv) was added to the reaction mixture, that was stirred at –78 °C for 1 h, before

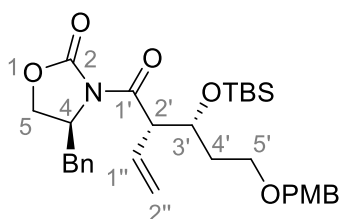
it was allowed to warm to 0 °C for 20 min and again cooled to -78 °C. A solution of aldehyde **III-67a** (1.48 g, 7.62 mmol, 1.42 equiv) in DCM (6.5 mL) was added to the reaction over 20 min. The obtained solution was stirred at -78 °C, before it was warmed up to 0 °C. After consumption of the starting material tracked by TLC (1.5 h), the reaction was quenched by the addition of pH 7 phosphate buffer (6.6 mL) and MeOH (24 mL). The obtained suspension was stirred for 30 min at 0 °C before H₂O₂ (30%, 6.6 mL) was added at rt and the mixture stirred for additional 5 min. The solvent was removed in vacuo and the residue dissolved in a mixture of ethyl acetate (40 mL) and H₂O (25 mL). The organic phase was washed with sat. NH₄Cl solution (25 mL), sat. NaHCO₃ solution (30 mL) and sat. NaCl solution (30 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The obtained crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1 to 1 : 1) to get pure substance (1.8 g, 4.1 mmol, 76 %) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.71–1.78 (m, 1H, 4-H), 1.82–1.91 (m, 1H, 4-H), 2.75 (dd, *J*=13.5, 9.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.25 (dd, *J*=13.4, 3.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.59–3.70 (m, 2H, 5-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.13–4.17 (m, 2H, OCH₂CH_(oxaz.)), 4.19–4.25 (m, 1H, 3-H), 4.43 (s, 2H, CH₂PMP), 4.56 (dd, *J*=8.9, 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (ddd, *J*=13.2, 6.9, 3.5 Hz, 1H, OCH₂CH_(oxaz.)), 5.36–5.40 (m, 2H, H-2'), 6.06 (ddd, *J*=17.6, 9.9, 9.1 Hz, 1H, H-1'), 6.84–6.88 (m, 2H, H_{AR}), 7.18–7.34 (m, 7H, H_{AR})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=33.9 (C-4), 37.6 (CH₂Ph), 52.5 (C-2), 55.2 (OCH₂CH_(oxaz.)), 55.2 (OCH₃), 66.0 (OCH₂CH_(oxaz.)), 67.7 (C-5), 70.5 (C-3), 72.9 (CH₂PMP), 113.8 (C_{AR}), 121.0 (C-2'), 127.4 (C_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 129.3 (C_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 130.1 (C_{AR}(quart)), 131.7 (C-1'), 135.1 (C_{AR}(quart)), 152.9 (COON), 159.2 (C_{AR}(PMB)), 173.5 (C-1)

MS (ESI-Ion Trap): calcd. (C₂₅H₂₉NO₆) 462.19 [M+Na]⁺, found 462.1

(III-83a) (S)-4-Benzyl-3-((2S, 3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)oxazolidin-2-one^[135,210]



Was performed under argon atmosphere.

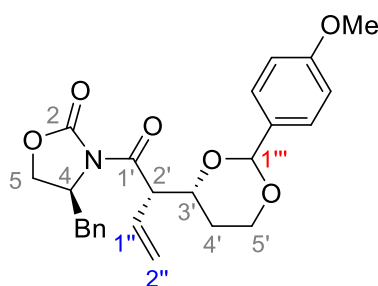
The aldol product **III-81a** (290 mg, 0.66 mmol, 1 equiv) dissolved in DCM (2.1 mL), was treated with freshly distilled 2,6-lutidine (0.15 mL, 1.3 mmol, 2 equiv) at rt. After stirring the mixture for 10 min, TBSOTf (0.22 mL, 0.96 mmol, 1.45 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 h, then TLC confirmed the complete consumption of the starting material. The solution was diluted with H₂O (3 mL), stirred for 30 min before it was extracted with DCM (3×3 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (3 mL) and dried over Na₂SO₄, before the solvent was removed. The pure compound was obtained as slightly yellowish oil (296 mg, 0.53 mmol, 81 %) through purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4 : 1); *R*_f=0.71 (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +40.7$ (*c* = 1.0, DCM)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂R), 0.86 (s, 9H, SiR₂C(CH₃)₃), 1.84–1.97 (m, 2H, 4'-H), 2.71 (dd, *J*=13.4, 9.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.26 (dd, *J*=13.4, 3.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.45–3.62 (m, 2H, 5'-H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.85–3.89 (m (t), 1H, 5-H), 4.05 (dd, 1H, *J*=9.1, 2.2 Hz, 1H, 5-H), 4.20–4.24 (m, 1H, 3'-H), 4.35–4.42 (m, 2H, CH₂PMP), 4.51–4.56 (m, 1H, 4-H), 4.57–4.61 (m, 1H, 2'-H), 5.24–5.29 (m, 2H, 2''-H), 5.96–6.05 (m, 1H, 1''-H), 6.83–4.87 (m, 2H, H_{AR(PMB)}), 7.17–7.20 (m, 2H, H_{AR}), 7.23–7.34 (m, 5H, H_{AR})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]=−4.5 (Si(CH₃)₂R), −4.6 (Si(CH₃)₂R), 25.8 (SiR₂C(CH₃)₃), 35.3 (C-4'), 37.5 (CH₂Ph), 53.2 (C-4), 55.3 (OCH₃), 55.4 (C-2'), 65.7 (C-5), 65.8 (C-5'), 71.1 (C-3'), 72.6 (CH₂PMP), 113.6 (C_{AR(PMB)}), 119.5 (C-2''), 127.3 (C_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 129.3 (C_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 130.6 (C_{AR(PMB)}), 134.0 (C-1'), 152.8 (C-2), 159.0 (C_{AR(PMB)}), 172.4 (C-1')

(III-83b) (4*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*)-2-((4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enyl)oxazolidin-2-one^[211]



For best results DDQ needs to be freshly recrystallized from benzene/chloroform 1:4 before usage.

To aldol product **III-81a** (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) dissolved in abs. DCM (1.9 mL) molecular sieve 4 Å (580 mg) was added at rt. When DDQ (73 mg, 0.32 mmol, 1.4 equiv) was added to the

suspension in one portion, the reaction mixture turned blood-red. After stirring for 2 h, the mixture was filtered through a glass filter diluted with DCM, and treated with sat. NaHCO₃-solution (2 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3×2 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. After purification by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 2 : 1) the desired compound was obtained as colourless solid (70.4 mg, 0.16 mmol, 71%); R_f=0.71 (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 2).

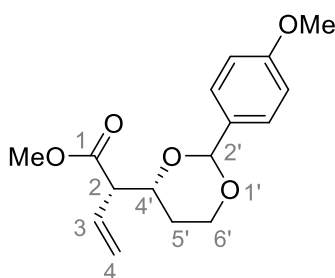
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +31.8$ (c = 1.0, DCM)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.57 (dd, J=13.2, 1.47 Hz, 1H, 4'-H), 1.94–2.05 (m, 1H, 4'-H), 2.75 (dd, J=13.3, 9.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.25–3.29 (m, 1H, CH₂Ph), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.92–3.98 (m, 1H, 4-H, 5-H), 4.06–4.14 (m, 2H, 3-H, 5-H), 4.23–4.28 (m, 2H, 5'-H), 4.64–4.69 (m, 1H, 4-H), 4.82 (dd, J=8.8, 6.5 Hz, 1H, 2'-H), 5.33 (s, 1H, 2''-H), 5.36 (d, J=5.9 Hz, 1H, 2''-H), 5.47 (s, 1H, 1'''-H), 6.10–6.19 (m, 1H, 1'''-H), 6.86–6.88 (m, 2H, H_{AR(PMP)}), 7.19–7.21 (m, 2H, H_{AR(Bn)}), 7.25–7.40 (m, 5H, H_{AR(PMP)}, H_{AR(Bn)})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=28.0 (C-4'), 37.6 (C-4), 51.9 (C-1'''), 55.2 (OCH₃), 55.4 (C-4), 65.9 (C-5), 77.4 (C-5'), 100.7 (C-1'''), 113.4 (C-1''), 119.8 (C-2''), 127.1 (C_{AR}), 127.2 (C_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 131.0 (C_{AR(PMB)quart}), 132.4 (C_{AR}), 135.11 (C_{AR}), 153.1 (C-2), 159.7 (C_{AR(PMB)quart}), 171.3 (C-1')

HRMS (ESI-TOF): calcd. (C₂₅H₂₇NO₆) 460.17306 [M+Na]⁺, found 460.17296, Δm_{rel} 0.21 ppm

(III-85a) Methyl (2S)-2-((4R)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enoate^[212]



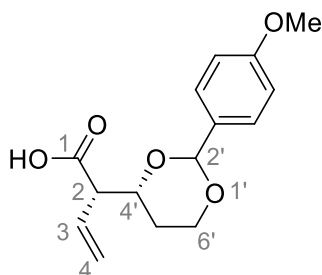
A solution of acylated oxazolidinone **III-83b** (37 mg, 85 μmol, 1.0 equiv) in a mixture of DCM (0.2 mL) and methanol (0.2 mL) was cooled to 0 °C. In a second flask methanol (0.12 mL) and MeMgBr (3 M in Et₂O, 32 μL, 1.1 equiv) were mixed to form the corresponding methoxide *in situ* at rt. The methoxide solution was added dropwise to the dissolved PMP acetal **III-83b** at 0 °C, resulting in a pink coloured reaction mixture (indicator for PMB cleavage). After 90 min at 0 °C another portion of methoxide (3 M in Et₂O, 32 μL, 1.1 equiv / MeOH 0.12 mL) was added, *since*

significant amounts of starting material remained unreacted. The mixture was stirred for 2.5 h at 0 °C and 16 h at rt. The reaction was quenched by the addition of sat. NH₄Cl solution (0.2 mL) and the aqueous phase was extracted with DCM (3×0.5 mL), before the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product (27 mg, colourless solid) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4 : 1 to 0 : 1) and the methyl ester **III-85a** (4.0 mg, 13.7 μmol, 16 %) was obtained as colourless oil; R_f=0.13 (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm]=0.97–1.05 (m, 1H, 5'-H), 1.74–1.88 (m, 1H, 5'-H), 3.16 (dd, *J*=8.8, 6.5 Hz, 1H, 4'-H), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (s, 3H, COOCH₃), 3.44–3.54 (m, 1H, 2-H), 3.93 (ddd, *J*=11.4, 5.1, 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 4.10 (ddd, *J*=11.3, 6.5, 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 5.03–5.15 (m, 2H, 4-H), 5.36 (s, 1H, CHPMP), 6.14 (ddd, *J*=17.2, 10.3, 8.9 Hz, 1H, 3-H), 6.75–6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54–7.61 (m, 2H, H_{Ar})

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm]=28.9 (C-5'), 51.4 (COOCH₃), 54.7 (OCH₃), 55.9 (C-4'), 66.4 (C-2), 77.2 (C-6'), 101.5 (CHPMP), 113.7 (C_{AR}), 118.9 (C-4), 127.0 (C_{AR}), 132.0 (C_{AR(quant)}), 133.3 (C-3), 160.3 (C_{AR(quant)}), 171.6 (COOMe)

(III-85b) (2S)-2-((4R)-2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enoic acid^[213]



Was performed without protection gas atmosphere.

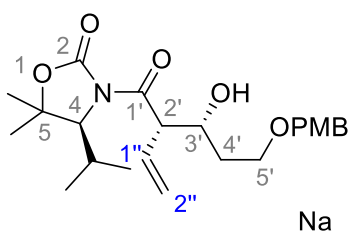
III-83b (35 mg, 80 μmol, 1.0 equiv) dissolved in a mixture of THF (0.4 mL) and water (0.1 mL) was treated with H₂O₂ (30 %, 36 μL, 320 μmol, 4.0 equiv) and LiOH·H₂O (5.5 mg, 130 μmol, 1.6 equiv) at rt (suspension). The reaction was stopped after 2.5 h stirring (TLC control) by solvent removal in vacuo. The residue was dissolved in diluted KOH (1 M, 0.1 mL) and extracted with DCM (3×0.5 mL) to recycle the auxiliary (16.8 mg). The aqueous phase was cooled to 0 °C to adjust the pH to 3–4 (diluted HCl), before it was extracted with ethyl acetate (3×0.5 mL). The combined ethyl acetate layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude product (19.5 mg) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl

acetate, 1 : 1 to 0 : 1) to provide the acid **III-85b** (6.6 mg, 24 μ mol, 30 %) as colourless oil; $R_f=0.15$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=0.89–0.93 (m, 1H, 5'-H), 1.70–1.81 (m, 1H, 5'-H), 3.06 (dd, $J=8.9, 5.8$ Hz, 1H, 4'-H), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 3.40–3.47 (td, $J=11.9, 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.86–3.92 (m, 1H, 6'-H), 4.02 (ddd, $J=11.4, 5.8, 2.3$ Hz, 1H, 6'-H), 5.02 (dt, $J=17.2, 1.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.08 (dd, $J=10.2, 1.2$ Hz, 1H, 4-H), 5.31 (s, 1H, CHPMP), 6.07 (ddd, $J=17.2, 10.2, 9.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.77 (ddd, $J=9.2, 2.8, 2.5$ Hz 2H, H_{AR}), 7.52–7.56 (m, 2H, H_{AR})

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=28.6 (C-5'), 54.7 (OCH_3), 55.5 (C-4'), 66.4 (C-2), 76.9 (C-6'), 101.5 (CHPMP), 113.7 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 119.6 (C-4), 127.9 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 131.7 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 132.4 (C-3), 160.4 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 176.4 (COOCH_3)

(III-89) (S)-3-((2S, 3R)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one^[126]



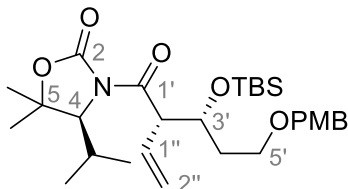
A solution of imide **III-68b** (380 mg, 1.69 mmol, 1 equiv) in abs DCM (6.2 mL) was cooled to -78 °C before Bu_2BOTf (1 M in tol. 1.9 mL, 1.9 mmol, 1.13 equiv) was added dropwise. After stirring 5 min at -78 °C, NEt_3 (0.33 mL, 2.37 mmol, 1.4 equiv) was added. Over 1 h the reaction mixture turned from yellow to orange while it was allowed to warm up to -40 °C. After the solution was cooled to -78 °C again, the aldehyde **III-67a** (0.5 g, 2.57 mmol, 1.53 equiv) dissolved in abs. DCM (2 mL) was added. While the solution was allowed to warm up slowly over 2.5 h, the reaction progress was tracked by TLC. The reaction was quenched by the addition of aqueous pH 7 phosphate buffer solution (100 mL, pH 7, $3.42 \text{ g L}^{-1} \text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $7.26 \text{ g L}^{-1} \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and MeOH (7.5 mL). After stirring for 14 h at ambient temperature H_2O_2 (30%, 2 mL) was added at 0 °C added to the solution, before it was extracted with ethyl acetate (3 \times 5 mL) and dried over MgSO_4 . The removal of the solvent revealed the crude product as yellow oil, which was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 3) to obtain the aldol product **III-89** (446 mg, 1.06 mmol, 63 %) as pale yellow oil; $R_f=0.31$ (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.92 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.68–1.89 (m, 2H, 4'-H), 2.08–2.16 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.44 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, OH), 3.57–3.68 (m, 2H, 5'-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.16–4.20 (m, 2H, 4-H, 3'-H), 4.43 (s, 2H, CH_2PMP), 4.68 (dd, $J=4.5, 8.9$ Hz, 1H, 2'-H), 5.36 (dd, $J=10.2, 1.5$ Hz, 1H, 2''-H), 5.45 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, 2''-H), 5.95–6.04 (m, 1H, 1''-H), 6.85–6.87 (m, 2H, H_{AR}), 7.23–7.25 (m, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=16.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.4 ($\text{C}-5(\text{CH}_3)_2$), 21.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 ($\text{C}-5(\text{CH}_3)_2$), 29.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.7 (C-4'), 52.2 (C-2'), 55.3 (OCH_3), 66.1 (C-4), 67.5 (C-5'), 70.3 (C-3'), 72.8 (CH_2PMP), 82.7 (C-5), 113.8 (C_{AR}), 121.2 (C-2''), 128.7 (C_{AR}), 129.3 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 132.1 (C-1''), 153.1 (C-2), 159.2 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 174.3 (C-1')

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_6$) 442.22 [M+Na] $^+$, found 442.22050, Δm_{rel} 1.11 ppm

(III-90a) (S)-3-((2S, 3R)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one^[210]



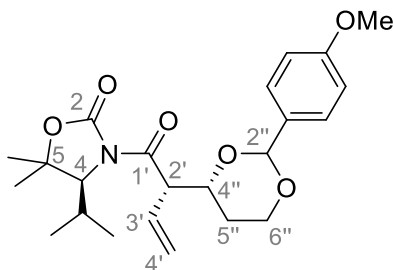
The aldol product **III-89** (1.3 g, 3.1 mmol, 1 equiv) dissolved in abs. DCM (26 mL) was treated with 2,6-lutidine (0.9 mL, 7.75 mmol, 2.5 equiv) at rt. After stirring the mixture for 10 min, TBSOTf (0.93 mL, 4.3 mmol, 1.3 equiv) was added (smoke observed). Because the reaction monitoring by TLC showed remaining starting material after 20 h at rt, a small amount TBSOTf (0.25 mL, 0.82 mmol, 0.35 equiv) was added. After additional 3 h of stirring at rt, the starting material was no longer observed by TLC, so the reaction mixture was diluted with H_2O (20 mL). The resulting suspension was stirred for 30 min, before it was extracted with DCM (3×15 mL), washed with sat. NH_4Cl -solution (20 mL), sat. NaHCO_3 -solution (20 mL) and sat. NaCl solution (20 mL). After drying the combined organic layers with MgSO_4 and evaporating the solvent, the crude product was obtained as light brownish oil with characteristic smell (2.5 g). Purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 10 : 1 to 4 : 1), delivered the silyl ether **III-90a** (1.11 g, 2.1 mmol, 67%) as a colourless to pale yellow oil; $R_f=0.78$ (petroleum ether /ethyl acetate, 2 : 1).

$[\alpha]_D^{23.4}=5.7$ ($c = 1.0$, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.01 (d, $J=8.1$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.76–1.90 (m, 2H, 4'-H), 2.08–2.15 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.43 (dt, $J=9.3, 5.9$ Hz, 1H, 5'-H), 3.53 (ddd, $J=9.2, 7.1, 6.1$ Hz, 1H, 5'-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.15 (d, $J=3.1$ Hz, 1H, 4-H), 4.21 (ddd, $J=8.2, 4.5, 4.2$ Hz, 1H, 3'-H), 4.36 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH_2PMP), 4.43 (d, $J=11.9$ Hz, 1H, CH_2PMP), 4.75 ((t) dd, $J=8.3$ Hz, 1H, 2'-H), 5.24 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H, 2''-H), 5.37 (ddd, $J=17.2, 1.3, 0.7$ Hz, 1H, 2''-H), 5.89 (ddd, $J=17.3, 10.1, 8.8$ Hz, 1H, 1''-H), 6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_{AR})

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−4.4 (SiCH_3), −4.3 (SiCH_3), 16.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.5 (CH_3 -5), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.5 (CH_3 -5), 29.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.0 (C-4'), 53.0 (C-2'), 55.2 (OCH_3), 65.1 (C-5'), 66.1 (C-4), 71.0 (C-3'), 72.5 (CH_2PMP), 82.4 (C-5), 113.7 (C_{AR}), 119.6 (C-2''), 129.4 (C_{AR}), 130.6 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 135.4 (C-1''), 153.0 (C-2), 159.0 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 173.1 (C-1')

(III-90b) (4S)-4-Isopropyl-3-((2S)-2-((4R)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enoyl)-5,5-dimethyloxazolidin-2-one^[211]

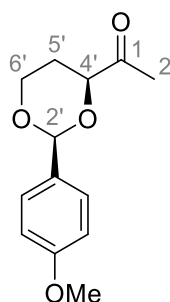


To a mixture of aldol product **III-89** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) and molecular sieve 4 Å (594 mg) in DCM (1.9 mL), DDQ (74 mg, 0.33 mmol, 1.4 equiv) was added at rt in one portion resulting in a dark brown reaction mixture. The reaction was stirred for 2 h until TLC confirmed the complete consumption of the starting material, then filtered through a glass filter and diluted with DCM and washed with sat. NaHCO_3 -solution (2 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3×2 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo. The crude product (brown oil) was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 2 : 1) and the acetal **III-90b** was obtained as colourless solid (27.7 mg, 0.066 mmol, 28 %); $R_f=0.52$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (s, 3H, 5- CH_3), 1.45 (s, 3H, 5- CH_3), 1.48–1.56 (m, 2H, 5''-H), 1.93–2.17 (m, 2H, 4-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (td, $J=11.9, 2.5$ Hz, 1H, 4''-H), 4.12 (d, $J=3.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.16–4.28 (m, 2H, 6''-H), 5.03 (dd, $J=8.6, 7.0$ Hz, 1H, 2'-H), 5.29 (dd, $J=10.2, 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 5.39 (dt, $J=17.3, 1.1$ Hz, 1H, 4'-H), 5.46 (s, 1H, 2''-H), 6.05 (ddd, $J=17.3, 10.2, 8.7$ Hz, 1H, 3'-H), 6.83–6.87 (m, 2H, H_{AR}), 7.33–7.39 (m, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=16.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.7 (C-5''), 28.4 (CH_3 -5), 29.7 (CH_3 -5), 51.3 (C-2'), 55.2 (OCH_3), 66.7 (C-5), 78.0 (C-6''), 100.8 (C-2''), 113.8 (C-3'), 119.8 (C-4'), 127.2 (C_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 131.0 (C-2''), 132.4 (C_{AR}), 133.0 (C_{AR}), 153.4 (C-2), 159.7 (C_{AR}), 171.8 (C-1')

(III-94a) 1-((4S)-2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)ethan-1-one^[123,214]



To an ice cooled solution of the amide **III-104** (13.5 g, 48 mmol, 1 equiv) in THF (450 mL), MeLi (51 mL, 1.6 M in Et_2O , 81.6 mmol, 1.7 equiv) was added dropwise over 30 min. The reaction mixture started to turn yellow after the addition of 2/3 of the MeLi. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred for 1.5 h at constant temperature until TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, KMnO_4). The reaction was quenched at 0 °C by adding a half-saturated NH_4Cl -solution (200 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×150 mL), and the combined organic phases were dried over Na_2SO_4 before the solvent was removed in vacuo. The crude product was pure beside traces of anisaldehyde, that can be removed by recrystallisation (petroleum ether/DCM). The product (10.3 g, 43.6 mmol, 91 %) was obtained as crème-coloured solid; $R_f=0.41$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, KMnO_4).

$[\alpha]_{\text{D}}^{19.9}=-36.6$ ($c = 1.0$, DCM)

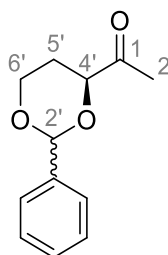
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.80–1.85 (m, 1H, 5'-H), 1.87–1.97 (m, 1H, 5'-H), 1.98 (s, 3H, 2-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (dt, $J=11.8, 2.8$ Hz, 1H, 6'-H), 4.28 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H, 4'-H), 4.30–4.35 (m, 1H, 6'-H), 5.52 (s, 2'-H), 6.90–6.93 (m, 2H, H_{AR}), 7.43–7.46 (m, 2H, H_{AR})

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=1.34–1.39 (m, 1H, 5'-H), 1.59–1.70 (m, 1H, 5'-H), 2.29 (s, 3H, 2-H), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.33–3.40 (m, 1H, 6'-H), 3.73 (dd, $J=11.7, 2.9$ Hz, 1H, 4'-H), 3.85 (ddd, $J=11.4, 5.0, 1.2$ Hz, 1H, 6'-H), 5.20 (s, 2''-H), 6.81–6.85 (m, 2H, H_{AR}), 7.51–7.54 (m, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=25.4 (C-2), 27.5 (C-5'), 54.8 (OCH_3), 66.6 (C-6'), 81.7 (C-4'), 101.1 (C-2'), 113.8 (C_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 131.6 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 160.6 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}\text{OCH}_3$), 206.5 (C-1)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$) 259.09408 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 259.09439, Δm_{rel} 1.18 ppm

(III-94b) (S)-1-(2-Phenyl-1,3-dioxan-4-yl)ethan-1-one^[123]



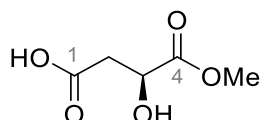
To the dissolved acetal **III-97b** (100 mg) in THF (1.9 mL) was added MeLi (1.6 M, 0.34 mL, 0.54 mmol, 1.2 equiv) dropwise at -78 °C. After 1.5 h the reaction mixture was allowed to warm up to -20 °C and the reaction mixture turned yellow. Due to remaining starting material, the reaction mixture was stirred for further 2.5 h at -20 °C before it was quenched by the addition of sat. NH_4Cl solution. The solution was diluted with diethyl ether (4 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 \times 2 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo to reveal the crude product as slightly yellow oil. After purification the methyl ketone **III-94b** was obtained as colourless oil (18.4 mg, 0.09 mmol, 20 %); $R_f=0.60$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1). Significant amount of the starting material **III-97b** (16.2 mg, 16 %, $R_f=0.51$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1)) and the tertiary alcohol (19.1 mg, 19 %, $R_f=0.26$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1)) as side product were also obtained.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.79–1.99 (m, 2H, 2-H), 2.30 (s, 3H, CH_3), 4.00 (td, $J=11.8, 2.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.29 (dd, $J=11.6, 3.1$ Hz, 1H, 3-H), 4.34 (ddd, $J=11.5, 4.9, 1.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.57 (s, 1H, 2'-H), 7.33–7.44 (m, 3H, H_{AR}), 7.48–7.58 (m, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=25.7 (C-2), 27.2 (C-5'), 66.8 (C-6'), 81.5 (C-4'), 100.9 (C-2'), 126.0 (C_{AR}), 126.1 (C_{AR}), 128.2 (C_{AR}), 129.0(C_{AR}), 138.0 (C_{AR}), 208.0 (C-1)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$) 229.08352 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 229.08385, Δm_{rel} 1.47 ppm.

(III-95) (S)-3-Hydroxy-4-methoxy-4-oxobutanoic acid^[123,141]

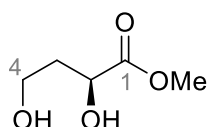


This reaction was not performed under inert conditions, the flask was however equipped with a drying tube (CaCl_2).

To ice-cold solid malic acid (20.0 g, 149 mmol, 1 equiv.) TFAA (75 mL, 539.6 mmol, 3.6 equiv.) was added at the same temperature. The resulting suspension was stirred until it turned clear (1 h at 0 °C and 1 h at rt). Afterwards the remaining anhydride was removed in vacuo until the residue became a cream-colored powder (crucial!). The reaction flask was cooled to 0 °C before dry MeOH (100 mL) was added carefully and the mixture was stirred for 30 min at constant temperature. The clear solution was stirred for 16 h at rt, before the solvent was removed to reveal a highly viscous oil. The oil was treated with small amounts of petroleum ether, so that the product precipitated as colourless solid, which was isolated by filtration. The colourless, amorphous solid (22.1 g) can be used without further purification containing ca. 9% of the diester side product. To remove the side product the solid can be recrystallized from a mixture of DCM/*n*-hexane.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=2.81–2.95 (m, 2H, 3-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (dd, $J=6.1$, 4.4 Hz, 1H, 2-H).

(III-96) Methyl (S)-2,4-dihydroxybutanoate^[123]



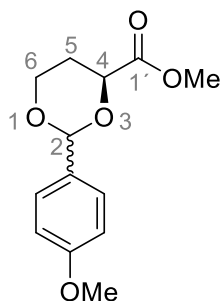
The reaction flask was treated with diluted solution of KOH in isopropanol and oven dried before usage.

The crude hydroxy acid **III-95** (22.01 g) dissolved in THF (200 mL) was cooled to $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ before $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (27.0 mL, 10 M, 270 mmol, 1.8 equiv.) was added dropwise to the solution. After the gas evolution stopped, the reaction mixture was allowed to reach rt. Within the first 3 h the reaction mixture got tarnished and was stirred for additional 16 h. The solution was cooled to $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ before the borane was quenched by careful addition of MeOH (160 mL) (reaction mixture turns clear again). The solvent was removed in vacuo. To remove the boron impurities, the crude oil was another two times dissolved in MeOH (80 mL) and the volatile components were again removed in vacuo. The crude product was obtained as slightly brownish and highly viscous oil (19.7 g) and used in the next step without further purification due to its sensitivity and tendency to easily form the five-membered lactone.

$[\alpha]_{\text{D}}^{19.8} = -5.6$ ($c = 1.0$, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.88–1.97 (m, 1H, 3-H), 2.06–2.13 (m, 1H, 3-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.82–3.88 (m, 2H, 4-H), 4.40 (dd, $J=7.9, 4.0$ Hz, 1H, 2-H)

(III-97a) Methyl (4*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane-4-carboxylate



variant a

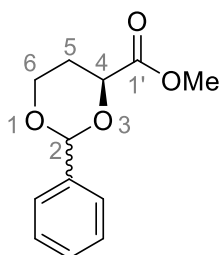
The crude diol **III-96** (19.7 g) and anisaldehyde dimethyl acetal (38 mL, 220 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in DCM (100 mL) before a catalytic amount of PPTS (369 mg, 1.47 mmol, 1% mol) was added at rt. After stirring for 16 h, triethylamine (0.5 mL) was added, and the solution was washed with sat. NaCl solution (2×150 mL), the combined aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×150 mL), and the combined organic layer was dried over Na_2SO_4 before the solvent was removed in vacuo. The crude product was obtained as oily suspension, which was first purified by recrystallization from DCM/*n*-hexane and with gradient flash chromatography afterwards to reveal the product **III-97a** as colourless powder (14.7 g, 58.4 mmol, 40 % over three steps).

variant b^[142]

Methyl 2,4-dihydroxybutanoate **III-96** (1.0 g, 7.5 mmol, 1.0 equiv) and anisaldehyde dimethyl acetal (2.0 g, 1.9 mL, 11.2 mmol, 1.5 equiv) dissolved in toluene were treated with *p*TsOH (monohydrate, 9 mg, 0.05 mmol, 0.7 %mol) and heated to 90 °C for 16 h to remove the formed MeOH by distillation. Due to the incomplete consumption of the starting material further anisaldehyde dimethyl acetal (0.4 mL, 2.3 mmol, 0.3 equiv) was added. After 24 h the mixture was quenched by the addition of triethylamine (0.05 mL) and washed with sat. NaCl solution (2×15 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5 : 1) and the protected diol **III-97a** (1.3 g, 5.1 mmol, 69 %) was obtained as slightly yellow coloured solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{19.6} = -17.7$ (c = 1.0, DCM)

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm]=1.30–1.35 (m, 1H, 5-H), , 1.94–2.04 (m, 1H, 5-H), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH_{3(AR)}), 3.33–3.40 (m, 1H, 6-H), 3.84 (ddd, *J*=11.5, 5.0, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 4.08 (dd, *J*=11.9, 2.7 Hz, 1H, 4-H), 5.26 (s, 2-H), 6.77–6.80 (m, 2H, H_{AR}), 7.61–7.63 (m, 2H, H_{AR})

(III-97b) Methyl (S)-2-phenyl-1,3-dioxane-4-carboxylate^[142,143]

Methyl (S)-2,4-dihydroxybutanoate **III-96** (500 mg, 3.73 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DMF (70 mL) and benzaldehyde dimethyl acetal (0.70 mL, 4.92 mmol, 1.3 equiv) was treated with catalytic amounts of *p*TsOH monohydrate (8 mg, 0.04 mmol, 1 %mol) before the solution was heated to 70 °C for 12 h to remove the developing methanol by continuous distillation. After TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, KMnO₄) triethylamine was added to quench the reaction and the amount of solvent was reduced in vacuo before the residue was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and washed with sat. NaCl solution (10 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×10 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄. The crude product was purified by flash

chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3 : 1) and the acetal was obtained as colourless solid (620 mg, 2.79 mmol, 75 % (5 : 1 mixture of diastereomers); $R_f=0.63$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

Major diastereomer

$[\alpha]_D^{23.4}=-0.5$ ($c = 0.4$, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.90 (dsxt, $J=13.5$, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 2.16 (dtd, $J=13.3$, 12.2, 5.0 Hz, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (td, $J=12.0$, 2.6 Hz, 1H, 6-H), 4.35 (ddd, $J=11.6$, 5.0, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 4.54 (dd, $J=11.8$, 2.8 Hz, 1H, 4-H), 5.55 (s, 1H, 2-H), 7.31–7.41 (m, 3H, H_{AR}), 7.49–7.55 (m, 2H, H_{AR})

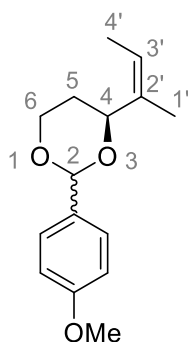
Minor diastereomer

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=2.04 (dq, $J=13.8$, 2.3 Hz, 1H, 5-H), 2.42 (dddd, $J=13.7$, 12.1, 6.5, 5.3 Hz, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (td, $J=12.0$, 2.6 Hz, 1H, 6-H), 4.15 (dddd, $J=11.7$, 5.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H, 6-H), 4.75 ((br. d), $J=5.9$ Hz, 1H, 4-H), 5.91 (s, 1H, 2-H), 7.31–7.41 (m, 3H, H_{AR}), 7.48–7.54 (m, 2H, H_{AR})

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$) 245.07843 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 245.07850, Δm_{rel} 0.28 ppm

After separation only the major diastereomer was used for further synthesis to keep the upcoming spectra easier to analyse.

(III-98a) (4S)-4-((Z)-But-2-en-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane^[146]



To ethyltriphenylphosphonium bromide (7.1 g, 19.1 mmol, 1.5 equiv) suspended in THF (55 mL) NaHMDS (1 M in THF, 18.4 mL, 18.4 mmol, 1.45 equiv) was added at rt. The resulting orange reaction mixture was stirred for 1 h then it was cooled to -90 °C before ketone **III-94** (3.0 g, 12.7 mmol, 1 equiv) dissolved in THF (5 mL) was added over 10 min (slightly decolourisation). After the complete addition the solution was allowed to slowly warm to rt and was stirred for 14 h

(mixture turns yellow and precipitate is formed). To dissolve the precipitate, the solution was diluted with half-saturated solution of NH_4Cl (90 mL). The aqueous phase was extracted with Et_2O (3×50 mL), the combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo to reveal the crude product as yellow oil (starts to crystallize slowly at rt). After purification by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 4 : 1, $R_f=0.50$) the alkene **III-98a** (2.6 g, 10.4 mmol, 82 %) was obtained as colourless oil, which crystallises exothermic at rt.

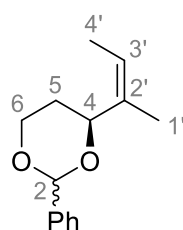
$S [\alpha]_{\text{D}}^{20.3} = +68.6$ ($c = 1.0$, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.32–1.37 (m, 1H, 5-H), 1.66 (dq, $J=7.0, 1.5$ Hz, 3H, 4'-H), 1.79 (m, 3H, 2'- CH_3), 2.06–2.16 (m, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.99–4.06 (m, 1H, 6-H), 4.28 (ddd, $J=11.4, 4.9, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 4.77 (dd, $J=11.4, 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 5.33–5.38 (m, 1H, 3'-H), 5.55 (s, 2-H), 6.86–6.90 (m, 2H, H_{AR}), 7.41–7.44 (m, 2H, H_{AR})

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=13.0 (C-4'), 18.7 (C-1'), 28.6 (C-5), 55.3 (OCH_3), 67.1 (C-6), 75.5 (C-4), 101.2 (C-2) 113.5 (C_{AR}), 121.5 (C-3'), 127.5 (C_{AR}), 131.5 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 135.6 (C-2'), 159.9 ($\text{C}_{\text{AR}}\text{OCH}_3$)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$) 271.13047 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 271.13093, Δm_{rel} 1.72 ppm

(III-98b) (4S)-4-((Z)-But-2-en-2-yl)-2-phenyl-1,3-dioxane^[143]



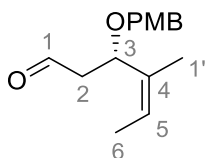
To ethyltriphenylphosphonium bromide (16 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) suspended in THF (0.1 mL) KHMDS (1 M in THF, 0.04 mL, 0.04 mmol, 0.9 equiv) was added at rt and the mixture was stirred for 15 min. The orange-coloured reaction mixture was cooled to -90 °C before ketone **III-94a** (9 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) dissolved in THF (0.05 mL) was added and the mixture was stirred at constant temperature for 45 min before the solution was allowed to slowly reach rt. The mixture was diluted with *n*-pentane (0.1 mL) and water (0.1 mL). The aqueous phase was extracted with *n*-pentane (3×0.1 mL), the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , and the solvent was removed in vacuo. After purification of the residue by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5 : 1, $R_f=0.50$) the alkene **III-98b** (3 mg, 0.014 mmol, 31 %) was obtained as colourless crystals.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.34–1.40 (m, 1H, 5-H), 1.67 (dq, $J=6.9, 1.5$ Hz, 3H, 4'-H), 1.80 (quin, $J=1.4$ Hz, 3H, 2'-H), 2.07–2.19 (m, 1H, 5-H), 4.04 (ddd, $J=12.2, 11.6, 2.4$ Hz, 1H, 6-H), 4.30 (ddd, $J=11.4, 5.0, 1.3$ Hz, 1H, 6-H), 4.79 (dd, $J=11.5, 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 5.31–5.41 (m, 1H, 3'-H), 5.60 (s, 1H, 2-H), 7.28–7.40 (m, 3H, H_{AR}), 7.50 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=13.0 (C-4'), 18.8 (C-1'), 28.7 (C-5), 67.2 (C-6), 75.5 (C-4), 101.3 (C-2), 121.6 (C-3'), 126.2 (C_{AR}), 128.2 (C_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 135.6 (C-2')

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$) 241.11990 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 241.12034, Δm_{rel} 1.82 ppm

(III-99) (*S,Z*)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4-methylhex-4-enal



DMP (4.8 g, 11.3 mmol, 1.5 equiv) was dissolved residue-free and colourless in DCM (45 mL) (*remaining solid is an indicator for impurities in the reagent, this reaction is sensitive*). The alcohol **III-54c** (1.9 g, 7.6 mmol, 1 equiv) dissolved in DCM (5 mL) was added dropwise to the DMP solution at rt and stirred for 3 h until TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1). The reaction was quenched by the addition of a 5:1 mixture of H_2O and saturated NaHCO_3 solution (20 mL). For better phase separation, it may be necessary to filtrate the reaction mixture before the aqueous phase can be extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo to deliver the crude product as a yellow oil. After purification, the aldehyde **III-99** (1.6 g, 6.4 mmol, 85 %) was obtained as a colourless oil. $R_f=0.27$ (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1)

S [α] $_{\text{D}}^{23.0} = -30.0$ ($c = 1.0$, DCM)

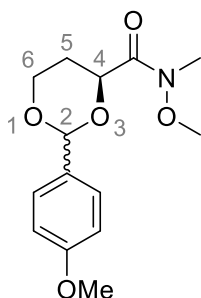
R (ent-) [α] $_{\text{D}}^{22.8} = 32.9$ ($c = 1.0$, DCM)

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=1.40 (dq, $J=7.0, 1.5$ Hz, 3H, 6-H), 1.58 (m, 3H, 4- CH_3), 1.98 (ddd, $J=16.1, 4.7, 1.8$ Hz, 1H, 2-H), 2.55 (ddd, $J=16.0, 9.1, 2.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, CH_2PMP), 4.35 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, CH_2PMP), 4.68 (dd, $J=9.1, 4.7$ Hz, 1H, 3-H), 5.25–5.30 (m, 1H, 5-H), 6.76–6.80 (m, 2H, H_{AR}), 7.16–7.18 (m, 2H, H_{AR}), 9.46 (dd, 1H, $J=2.6, 1.8$ Hz, CHO)

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=12.9 (C-6), 17.7 (C-1'), 47.4 (C-2), 54.7 (OCH_3), 69.4 (CH_2PMP), 71.4 (C-3), 114.0 (C_{AR}), 124.2 (C-5), 129.5 (C_{AR}), 130.9 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}$), 134.1 (C-4), 159.7 ($\text{C}_{\text{AR}(\text{quart})}\text{OCH}_3$), 199.3 (CHO)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$) 271.13047 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 271.13047, Δm_{rel} 0.02 ppm

(III-104) (4S)-N-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,3-dioxane-4-carboxamide^[144,145]



The *i*PrMgCl solution (1.0–1.2 M in THF) was freshly prepared and titrated before usage for reliable results.

The solid N,O-dimethylhydroxylamin hydrochloride (9.95 g, 102 mmol, 1.55 equiv) was added to the dissolved ester **III-97a** (16.6 g, 65.8 mmol, 1 equiv) in THF (150 mL). The resulting suspension was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ before *i*PrMgCl (200 mL, 200 mmol, 1.0 M in THF, 3.0 equiv) was added dropwise over 2 h. It is important that the temperature is not allowed to rise above $-5\text{ }^\circ\text{C}$ while the Grignard-reagent is added. After the complete addition, the solution was stirred for 2 h at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (while it turned first yellow then to a greyish suspension), until the TLC (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, $R_f=0.06$, KMnO_4) confirmed the complete consumption of the starting material. To end the reaction NaHCO_3 solution (150 mL, sat. NaHCO_3 solution/water 1:3) was added, the aqueous phase was extracted with EtOAc (4×150 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The removal of the solvent revealed the crude product as a yellow solid (22 g) which was purified by gradient flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 3 to 1 : 1). The amide was obtained as colourless solid (13.5 g, 48 mmol, 73 %), that should be stored cold, and light-protected for longer periods of time.

S [α] $_{\text{D}}^{19.7}=+12.2$ ($c = 1.0$, DCM)

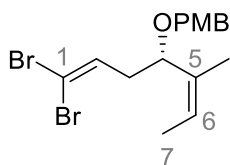
^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=1.24 (dd, $J=13.5, 1.2$ Hz 1H, 5-H), 2.53 (dtd, $J=12.7, 12.5, 5.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.85 (s, 3H, NCH_3), 3.20 (bs, 3H, NOCH_3), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.50–3.56 (m, 1H, 6-

H), 3.97 (ddd, $J=11.4, 5.0, 1.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.50–4.70 (br s, 1H, 4-H), 5.37 (s, 1H, 2-H), 6.78–6.81 (m, 2H, H_{AR}), 7.54–7.56 (m, 2H, H_{AR})

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm]=27.1 (C-5), 31.9 (NCH_3), 54.8 (OCH_3), 61.4 ($NOCH_3$), 66.6 (C-6), 74.9 (C-4), 102.2 (C-2), 113.8 (C_{AR}), 128.0 (C_{AR}), 131.8 ($C_{AR(quarter)}$), 160.6 ($C_{AR(quarter)}OCH_3$), 169.8 ($C_{(amide)}$)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($C_{15}H_{21}NO_5$) 304.11554 $[M+Na]^+$, found 304.11550, Δm_{rel} 0.16 ppm

(III-109) (S,Z)-1-(((1,1-Dibromo-5-methylhepta-1,5-dien-4-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene^[120]



A flask containing solid CBr_4 (2.14 g, 6.4 mmol, 2 equiv) was evacuated and nitrogen flushed. The CBr_4 was dissolved in DCM (16 mL) and ice-cooled to 0 °C. As soon as the solid PPh_3 (3.38 g, 12.9 mmol, 4 equiv) was added to the solution, it turned from colourless to brown and was stirred for 15 min at 0 °C before the aldehyde **III-99** (800 mg, 3.2 mmol, 1 equiv) dissolved in DCM (8 mL) was added dropwise over 15 min. After 1 h the precipitate was dissolved, and TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/diethyl ether, 2 : 1, CAM). The reaction mixture was diluted with petroleum ether (10 mL) (new precipitate was formed), filtered over celite and the solvent was removed in vacuo (200 mbar, 40 °C). The residue was dissolved in petroleum ether (10 mL), shaken in an ultrasound bath and filtered over celite before the solvent was removed in vacuo (200 mbar, 40 °C). The crude product **III-109** (1.18 g 2.9 mmol, 91 %) was obtained as yellow oil and usually used without further purification due to its volatility.

The dibromoalkene can be purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether from 99 : 1 to 20 : 1, $R_f=0.66$ (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1)) if necessary. The purification had no positive effect on the performance of the following step.

$[\alpha]_D^{22.5} = -58.8$ ($c = 1.0$, DCM)

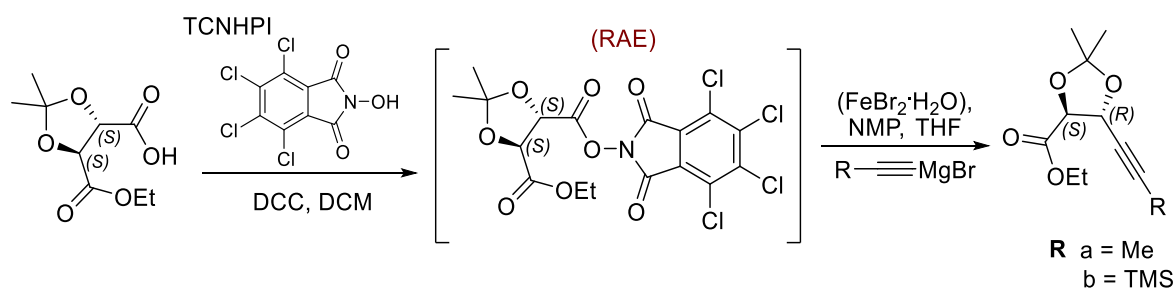
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]=1.59 (dq, $J=7.0, 1.4$ Hz, 3H, 7-H), 1.68 (m, 3H, 5- CH_3), 2.24 (ddd, $J=14.9, 7.5, 6.4$ Hz, 1H, 3-H), 2.45 (ddd, $J=14.9, 8.1, 6.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.15 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, CH_2PMP), 4.31 (dd, $J=7.7, 6.7$ Hz 1H, 4-H), 4.42 (d, $J=11.4$ Hz 1H,

CH₂PMP), 5.54 (dq, *J*=7.0, 0.6 Hz 1H, 6-H), 6.39 (dd, *J*=7.5, 6.7 Hz 1H, 2-H), 6.86–6.90 (m, 2H, H_{AR}), 7.22–7.25 (m, 2H, H_{AR})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=13.0 (C-7), 17.5 (CH₃-5), 37.0 (C-3), 55.3 (OCH₃), 69.5 (CH₂-PMP), 73.3 (C-4), 89.7 (C-1), 113.8 (C_{AR}), 124.5 (C-6), 129.3 (C_{AR}), 130.5 (C_{AR(quant)}), 134.1 (C-2), 135.4 (C-5) 159.1 (C_{AR(quant)}OCH₃)

HRMS (ESI-TOF): calcd. (C₁₆H₂₀Br₂O₂) 424.97 [M+Na]⁺, found 424.97250, Δ_{m,rel} 0.64 ppm

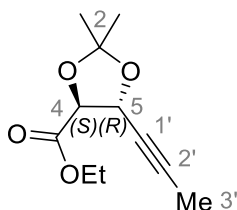
(III-118) General procedure: decarboxylative alkylation^[164,215]



The ester **III-128** (300 mg, 1.37 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in DCM (6.9 mL, 0.2 M), TCNHPI (455 mg, 1.51 mmol, 1.1 equiv) and DCC (312 mg, 1.51 mmol, 1.1 equiv) were added successively at rt resulting in an orange-coloured reaction mixture. After 30 min the complete consumption of the starting material was confirmed by ¹H NMR of the crude mixture. The mixture was filtered through a thin celite pad, before the solvent was removed in vacuo (first evaporator 40 °C, then oil pump / HV for 15 min) affording a yellow solid (**III-133**).

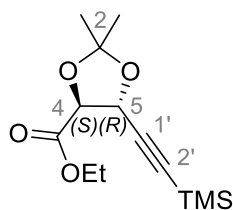
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.53–1.55 (s, 3H), 1.56–1.58 (s, 3H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 5.03 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=4.7 Hz, 1H)

The FeBr₂·xH₂O (64 mg, 0.28 mmol, 20 mol%) was dried for 15 min (HV) before it was added to the crude RAE (redox-activated ester). Both components were dissolved in NMP (13.8 mL, 0.1 M) before cooled to –20 °C to add the Grignard reagent in diethyl ether (0.5 M, 2.1 mmol, 1.5 equiv). After 30 min at –20 °C the reaction was quenched with half saturated NH₄Cl (8 mL) solution and diluted with diethyl ether (10 mL). To enhance the phase separation CuSO₄ solution (1 M) (and if this is not sufficient LiCl solution) can be added for the work up. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×10 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄ filtered through a glass frit and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 10 : 1) to deliver the desired compound (see a and b) as colourless oil.

a) (III-118a) Ethyl (4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolane-4-carboxylate

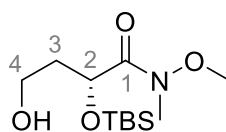
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.46 (s, 3H, 2- CH_3), 1.54 (s, 3H, 2- CH_3), 1.88 (d, $J=2.1$ Hz, 3H, 3'-H), 4.26 (qd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.49 (d, $J=6.2$ Hz, 1H 4-H), 4.82 (dq, $J=6.2, 2.1$ Hz, 1H, 5-H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=3.7 (C-3'), 14.1 (CH_2CH_3), 26.2 (CH_3 -2), 26.6 (CH_3 -2), 61.7 (CH_2CH_3), 69.0 (C-5), 75.2 (C-2'), 79.9 (C-4), 83.7 (C-1'), 112.3 (C-2), 169.6 (COOEt)

b) (III-118b) Ethyl (4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)-1,3-dioxolane-4-carboxylate^[161]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.47 (s, 3H, 2- CH_3), 1.55 (s, 3H, 2- CH_3), 4.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.56 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, 4-H), 4.87 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, 5-H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−0.41 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (CH_2CH_3), 26.3 (CH_3 -2), 26.6 (CH_3 -2), 61.7 (CH_2CH_3), 69.1 (C-5), 79.9 (C-4), 92.3, 101.3 (C-1', C-2'), 112.9 (C-2), 169.5 (COOEt)

(III-121) (R)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylbutanamide^[144,145,216]

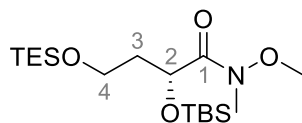
The *i*PrMgCl (1.0–1.2 M in THF) was freshly prepared and titrated before usage for reliable results. The solid *N*,*O*-dimethylhydroxylamin hydrochloride (18.3 g, 188 mmol, 1.55 equiv) was added to a solution of the TBS-protected hydroxy lactone **III-59a** (26.2 g, 121 mmol, 1 equiv) dissolved in THF (300 mL). The resulting suspension was cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ before the *i*PrMgCl (342 mL, 363 mmol, 1.06 M in THF, 3.0 equiv) was added dropwise over 2 h. It is important that the temperature is kept below $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ while the Grignard reagent is added. After the complete addition the solution was stirred for 2 h at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ until TLC confirmed (petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, $R_f=0.06$, KMnO_4) the complete consumption of the starting material. To end the reaction NaHCO_3 solution (300 mL, sat. NaHCO_3 solution/water 1:3) was added, the aqueous phase was extracted with EtOAc (4×300 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The removal of the solvent revealed the crude product which was purified by gradient flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 7 : 3 to 1 : 1). The WEINREB amide **III-121** was obtained as a colourless solid (32.3 g, 116 mmol, 96 %); $R_f=0.32$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.2} = -5.5$ ($c = 1.0$, DCM) (sample partial decomposed)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$), 0.92 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$), 1.85–2.00 (m, 2H, 3-H), 2.26 (bs, 1H, OH) 3.21 (bs, 3H, NCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.72–3.88 (m, 2H, 4-H), 4.80 (bs, 1H, 2-H)

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$), −4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.3 (b, NMe), 36.5 (C-3), 59.5 (C-4), 61.3 (b, NOCH_3), 68.2 (C-2), 175.9 (C-1)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}$) 300.16016 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 300.16024, Δm_{rel} 0.26 ppm

(III-122) (R)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-((triethylsilyl)oxy)butanamide

The amide **III-121** (32.3 g, 116 mmol, 1 equiv) dissolved in DMF (195 mL) in a light-protected brown glass flask was cooled to 0 °C before adding the imidazole (15.8 g, 233 mmol, 2 equiv). After stirring the reaction mixture for 10 min at 0 °C, TESCOI (22.8 g, 151 mmol, 1.3 equiv) was added and the solution stirred for 15 min at 0 °C before it was allowed to reach rt. After 3h TLC confirmed the complete consumption of the starting material, NEt_3 (195 mL) was added. The suspension was extracted with Et_2O (4×200 mL), dried over MgSO_4 and filtrated before the solvent was removed in vacuo. The crude product was obtained as colourless oil. After purification by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 2 : 1 + 0.1 % NEt_3) the TES-protected product **III-122** was received as colourless oil (44.0 g, 112 mmol, 97 %); $R_f=0.32$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

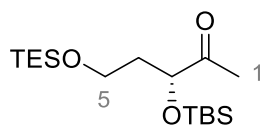
$[\alpha]_D^{20.9}=7.8$ (c = 1.0, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.05–0.08 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.55–0.60 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.87–0.90 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.92–0.98 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.74–1.90 (m, 2H, 3-H), 3.18 (bs, 3H, NCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.66–3.83 (m, 2H, 4-H), 4.79 (bs, 1H, 2-H)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.05–0.07 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.07–0.09 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.55–0.61 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.88–0.91 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.92–0.97 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.76–1.82 (m, 1H, 3-H), 1.83–1.92 (m, 1H, 3-H), 3.18 (bs, 3H, NCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.69–3.79 (m, 2H, 4-H), 4.79 (bs, 1H, 2-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), −4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 6.8 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 32.3 (NCH_3), 37.7 (C-3), 58.6 (C-4), 61.2 (OCH_3), 66.5 (C-2), 175.9 (C-1)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{18}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}_2$) 414.24663 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 414.24652, Δm_{rel} 0.27 ppm

(III-123) (R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)pentan-2-one^[217]

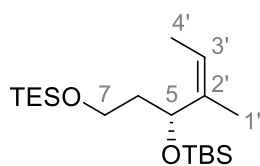
To a solution of the amide **III-122** (44.0 g, 112 mmol, 1 equiv) in THF (1100 mL), MeLi (69 mL, 1.7 M in Et₂O, 118 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise over 60 min at -70 °C. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred for 2 h at constant temperature until TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/diethyl ether, 4 : 1, KMnO₄). The reaction was quenched at -20 °C by adding a half-saturated NH₄Cl-solution (400 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×300 mL), and the combined organic phases were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 5 : 1 (+ NEt₃ 0.1 %)). The ketone **III-123** (38.8 g, 112 mmol, quant.) was obtained as crème-coloured solid; R_f=0.73 (petroleum ether/diethyl ether, 4 : 1, KMnO₄).

[α]_D^{20.8}=-2.1 (c = 1.0, DCM) (*partial decomposed sample*)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.05–0.06 (m, 6H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.54–0.62 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.90–0.93 (m, 9H, Si(Me)₂^tBu), 0.91–0.97 (m, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.75–1.90 (m, 2H, 4-H), 2.16 (s, 3H, 1-H), 3.63–3.75 (m, 2H, 5-H), 4.15 (dd, J=6.7, 5.2 Hz, 1H, 3-H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=-5.2 (Si(CH₃)₂^tBu), -5.0 (Si(CH₃)₂^tBu), 4.3 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.7 (Si(CH₂CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.4 (C-1), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 37.8 (C-4), 58.1 (C-5), 75.8 (C-3), 212.2 (C=O)

HRMS (ESI-TOF): calcd. (C₁₇H₃₈O₃Si₂) 369.22517 [M+Na]⁺, found 369.22495, Δ_{m,rel} 0.59 ppm

(III-124) (R,Z)-5-(But-2-en-2-yl)-9,9-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane

To ethyltriphenylphosphonium bromide (2.56 g, 6.9 mmol, 1.5 equiv) suspended in THF (20 mL), NaHMDS (1 M in THF, 6.7 mL, 6.7 mmol, 1.45 equiv) was added at rt. The resulting orange reaction

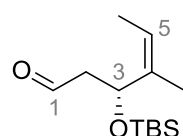
mixture was stirred for 1 h before it was cooled to $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ to add the ketone **III-123** (1.6 g, 4.6 mmol, 1 equiv) dissolved in THF (10 mL) over 10 min (slight decolourisation). After the complete addition, the solution was allowed to slowly reach rt while it was stirred for 14 h. To dissolve the precipitate, the solution was diluted with a half-saturated solution of NH_4Cl (40 mL) and the aqueous layers were extracted with EtO_2 (3×30 mL). The combined organic phase was dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo (150 mbar, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, volatile). After purification by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 19 : 1, the alkene **III-124** (1.36 g, 3.8 mmol, 83 %) was obtained as a colourless oil; $R_f=0.9$ (petroleum ether/diethyl ether, 9 : 1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.03–0.02 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$ (TBS)), 0.02–0.07 (m, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$ (TBS)), 0.52–0.64 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ (TES)), 0.86–0.91 (m, 9H, $\text{Si}(\text{Me})_2^t\text{Bu}$ (TBS)), 0.92–1.02 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ (TES)), 1.50–1.56 (m, 1H, 6-H), 1.57–1.61 (m, 3H, 4'-H), 1.62–1.66 (m, 3H, 1'-H), 1.80 (ddt, $J=13.6, 8.0, 6.1$ Hz, 1H, 6-H), 3.53–3.71 (m, 2H, 7-H), 4.73 (dd, $J=8.2, 5.1$ Hz, 1H, 5-H), 5.10–5.28 (m, 1H, 3'-H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$ (TBS)), −4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$ (TBS)), 4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ (TES)), 6.8 ($\text{Si}(\text{Me})_2^t\text{Bu}$ (TBS)), 12.8 (C-4'), 17.6 (C-1'), 18.2 ($\text{Si}(\text{Me})_2^t\text{Bu}$ (TBS)), 25.8 ($\text{Si}(\text{Me})_2^t\text{Bu}$ (TBS)), 39.3 (C-6), 59.6 (C-7), 66.6 (C-5), 119.2 (C-3'), 138.5 (C-2')

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$) 381.26155 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, found 381.26165, Δm_{rel} 0.25 ppm

(III-125) (*R,Z*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-4-enal^[72]



a) Swern oxidation^[155,156,218]

To a cooled solution of oxalyl chloride (0.62 mL, 7.2 mmol, 7.2 equiv) in DCM (22 mL) at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, DMSO (0.46 mL, 8.8 mmol, 8.8 equiv) was added dropwise before the reaction mixture was stirred for 30 min at a constant temperature. After the addition of the TES-protected alcohol **III-124** (359 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) dissolved in DCM (4 mL), the solution was stirred for 30 min at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, then for 2 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was cooled to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ again and triethylamine (6 mL) was added slowly. As soon as the solution reached rt, it was diluted with DCM (20 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (2×20 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (20 mL) and dried over MgSO_4 before the solvent was

removed in vacuo. The crude product was obtained as yellow oil, that was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 19 : 1). The aldehyde **III-125** (178 mg, 0.7 mmol, 73 %) was received as colourless oil; $R_f=0.47$ (petroleum ether/diethyl ether, 9 : 1).

Make sure, that the hole amount of triethylamine is removed as soon as possible, the aldehyde is prone to elimination, especially in presence of triethylamine and silica gel.

b) IBX oxidation^[158]

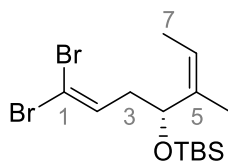
To a solution of the TES-protected alcohol **III-124** (1.0 g, 2.8 mmol, 1.0 equiv) in DMSO (0.085 M, 33 mL) was IBX (1.56 g, 5.6 mmol, 2.0 equiv) added in one portion at rt. The pale yellow reaction mixture was stirred for 48 h at rt until TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ diethyl ether, 10 : 1, vanillin). The solution was diluted with n-pentane (40 mL) and stirred vigorously for 30 min. After separation of the organic layers, the DMSO layer was extracted with n-pentane (3×30 mL). The combined pentane layers were diluted with Et₂O (30 mL) before the combined layers were washed with water (30 mL) and sat. NH₄Cl solution (30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude product was obtained as pale yellow oil (1.2 g), that was purified by flash chromatography (gradient from pure petroleum ether to petroleum ether/diethyl ether, 20 : 1). The aldehyde **III-125** (588 mg, 2.4 mmol, 87 %) was received as colourless oil; $R_f=0.47$ (petroleum ether/diethyl ether, 9 : 1).

$[\alpha]_D^{22.2}=3.5$ (c = 0.5, DCM)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.01–0.03 (m, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.04–0.08 (m, 3H, Si(CH₃)₂^tBu), 0.85–0.87 (m, 9H, Si(Me)₂^tBu), 1.63 (dq, $J=7.0, 1.4$ Hz 3H, 6-H), 1.66–1.70 (m, 3H, 4-CH₃), 2.34 (ddd, $J=15.3, 4.5, 2.2$ Hz 1H, 2-H), 2.74 (ddd, $J=15.3, 8.9, 2.9$ Hz 1H, 2-H), 5.11 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 1H, 3-H), 5.21–5.30 (m, 1H, 5-H), 9.76 (dd, $J=2.9, 2.2$ Hz, 1H, 1-H (CHO))

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=−5.2 (Si(CH₃)₂^tBu), −4.9 (Si(CH₃)₂^tBu), 12.9 (C-6), 17.5 (4-CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 49.7 (C-2), 65.6 (C-3), 120.5 (C-5), 136.9 (C-4), 201.8 (C-1 (CHO))

HRMS (ESI-TOF): calcd. (C₁₃H₂₆O₂Si) 265.15943 [M+Na]⁺, found 265.15951, Δm_{rel} 0.30 ppm; *main species found*: 525.34020 [2M+H₂O+Na]⁺, found 525.34036, Δm_{rel} 0.31 ppm

(III-126) (*R,Z*)-*tert*-Butyl((1,1-dibromo-5-methylhepta-1,5-dien-4-yl)oxy)dimethylsilane

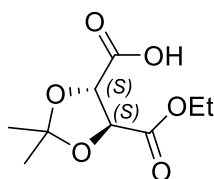
The solid CBr_4 (1.04 g, 3.1 mmol, 2 equiv) was evacuated together with the reaction flask before it was dissolved in DCM (8 mL) and cooled with to 0 °C. As soon as PPh_3 (1.65 g, 6.3 mmol, 4 equiv) was added to the solution it turned from colourless to orange (clear solution) and was stirred for 35 min at 0 °C before the solution of aldehyde **III-125** (381 mg, 1.6 mmol, 1 equiv) in DCM (8 mL) was added dropwise over 40 min. After 1 h TLC confirmed the complete consumption of the starting material (petroleum ether/ diethyl ether, 10 : 1, vanillin). the reaction mixture was quenched with water (15 mL) at 0 °C and stirred for 20 min resulting in a clear and decoloured mixture. The aqueous phase was extracted with DCM (3×10 mL) and the combined organic layers were washed sat. NaCl solution (20 mL) before a major part of the solvent was removed in vacuo (40 °C, 350 mbar). The crude product was obtained as yellow viscous oil, that was purified by flash chromatography (gradient from pure petroleum ether to petroleum ether/diethyl ether, 10 : 1). After the solvent was removed (40 °C, 300 mbar), the dibromo silyl ether **III-126** (360 mg, 0.9 mmol, 57 %) was obtained as colourless oil; $R_f=0.86$ (petroleum ether/diethyl ether, 19 : 1, blue-green spot in vanillin).

$[\alpha]_D^{21.3}=19.9$ ($c = 1.0$, DCM)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.01–0.07 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 0.88–0.90 (m, 9H, $\text{Si}(\text{Me})_2^t\text{Bu}$), 1.59 (dq, $J=6.9, 1.4$ Hz 3H, 7-H), 1.65–1.66 (m, 3H, 5- CH_3), 2.17 (ddd, $J=14.2, 7.5, 5.9$ Hz 1H, 3-H), 2.37 (dt, $J=14.3, 7.7$ Hz 1H, 3-H), 4.63 (dd, $J=7.9, 6.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.24 (dd, $J=6.7, 1.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.38 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, 2-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=−5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2^t\text{Bu}$), 12.9 (C-7), 17.5 (CH_3 -5, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 39.4 (C-3), 68.3 (C-4), 89.7 (C-1), 120.2 (C-6), 135.9 (C-2), 137.4 (C-5)

HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{OSi}$) 419.00119 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 419.00044, Δm_{rel} 1.78 ppm

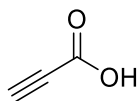
(III-128) (4*S*,5*S*)-5-(Ethoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid^[162,163]

The D-(-)-diethyl-tartrate (**III-127**) (10.0 g, 48.5 mmol, 1 equiv) dissolved in benzol (40 mL) was treated with dimethoxypropane (48 mL, 388.0 mmol, 8 equiv) and *p*TsOH (461 mg, 2.4 mmol, 5 mol%) was added. The reaction mixture was heated to 95 °C for 2 h to remove the formed methanol by distillation. After 2 h, 10 mL methanol had been distilled off, and the reaction mixture turned from colourless to brown. The solution was diluted with a mixture of water (100 mL) and diethyl ether (50 mL) at rt. The organic layer was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (100 mL), sat. NaCl solution (100 mL) and dried over MgSO₄ before the remaining solvent was removed in vacuo. The yellow oil (9.8 g, some amount got lost accidentally while work-up), was obtained as crude product used after a check-up by ¹H NMR (ca. 15 % side product) without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 6H CH₂CH₃), 1.49 (s, 6H, CH₃), 4.27 (q, *J*=7.2 Hz, 4H, CH₂CH₃), 4.76 (s, 2H, CH) Side product: 3.82 (s, OCH₃)

For the saponification NaOH (1 M, 44 mL, 44 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to the oil (approximately 40 mmol) dissolved in a mixture of H₂O (100 mL) and dioxane (100 mL) over 30 min. After 4 h at rt, TLC showed the complete conversion of the starting material. The reaction mixture was diluted with water (100 mL) and DCM (100 mL). After the separation of the yellow organic layer, the aqueous phase was acidified to pH 2 with hydrochloric acid before it was extracted with ethyl acetate (3×100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was obtained as a brownish oil (4.6 g, 21.1 mmol, 43 %), which was pure enough to be used without further purification.

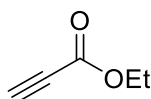
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.53 (s, 3H, CH₃), 4.31 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.79 (d, *J*=5.4 Hz, 1H, CH), 4.88 (d, *J*=5.4 Hz, 1H, CH)

(III-137a) Propiolic acid^[219]

Was performed without protection gas atmosphere.

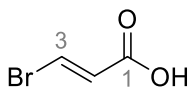
Conc. H₂SO₄ (502 g, 274 mL, 5.12 mol, 14.8 equiv) was dissolved carefully in ice cooled H₂O (750 mL), then CrO₃ (69.3 g, 694 mmol, 2.0 equiv) was added resulting in an orange-coloured solution. Upon the careful addition of propargylic alcohol (20 mL, 347 mmol, 1.0 equiv) dissolved in acetone (400 mL), the reaction mixture turned blue-greenish to black. The reaction mixture was allowed to warm slowly to rt over 16 h. Before the mixture was diluted by the addition of H₂O (600 mL), acetone was removed in vacuo (40 °C/200 mbar). The residue was extracted with diethyl ether (5×300 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (500 mL). After drying over MgSO₄, the solvent was removed in vacuo. The crude product was obtained as a yellow oil (25 mL), that was purified by distillation. The propiolic acid **III-137a** (14.4 g, 206.2 mmol, 60 %) was obtained as a colourless oil with high surface tension.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=3.03 (s, CH), 8.71 (bs, OH)

(III-137c) Ethyl propiolate^[165]

To the acid **III-137a** (5.5 g, 78.7 mmol, 1.0 equiv) dissolved in EtOH (25 mL, 428.2 mmol, 5.4 equiv) conc. H₂SO₄ (2.4 g, 24.5 mmol, 0.3 equiv) was added at rt. The reaction mixture was stirred for 5 d before the reaction was stopped by the addition of ice cooled H₂O (100 mL). After 15 min the mixture was extracted with diethyl ether (3×30 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ solution (3×30 mL). After drying over MgSO₄ the solvent was removed in vacuo (40 °C/200 mbar) and the obtained crude product (yellow oil) was purified by distillation to provide the ethyl ester **III-137c** (3.7 g, 37.7 mmol, 48 %) as colourless oil.

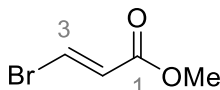
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.86 (s, 1H, CH), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃)

(III-138a) (*E*)-3-Bromoacrylic acid^[166]

The propiolic acid **III-137a** (3.4 g, 48.4 mmol, 1.0 equiv) dissolved in HBr (48% in water, 17.6 mL, 155.4 mmol, 3.2 equiv) was heated to reflux for 1.5 h (145 °C oil). Immediate decolourization of the solution observable. The product starts to crystallize from the reaction mixture as soon as the solution was allowed to cool down. The suspension was cooled to 0 °C to filtrate the crème-coloured crystals (needles) and to wash the solid with small amounts of ice-cooled water. The obtained slightly coloured crude product (4.2 g, 27.8 mmol, 58 %) can be recrystallized from water if necessary (*due to the solubility product loss possible, just recommended if the crude product is strongly coloured*).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=6.54 (d, *J*=13.9 Hz, 1H, 2-H), 7.76 (d, *J*=13.9 Hz, 1H, 3-H)

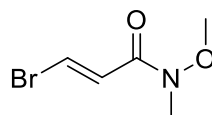
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=128.1 (alkene), 129.9 (alkene), 169.3 (COOH)

(III-138b) Methyl (*E*)-3-bromoacrylate^[220]

To LiBr (6.1 g, 70.3 mmol, 1.25 equiv) dissolved in acetonitrile (50 mL) were added acetic acid (4.0 mL, 70.3 mmol, 1.25 equiv) and methyl propiolate (5.0 mL, 4.7 g, 56.2 mmol, 1.0 equiv) successively and the reaction mixture was heated at reflux for 20 h. As soon as the solution reached rt, it was diluted with H₂O (10 mL) and cooled to 0 °C before K₂CO₃ (1.94 g) was added. The aqueous phase was extracted with DCM (3×20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The obtained crude (*cis*-)product (yellow oil) containing traces of the desired *trans*-alkene **III-138b** was dissolved in a mixture of acetonitrile (50 mL) and HBr in acetic acid (33 %, 4.84 mL, 28.0 mmol, 0.5 equiv) and was refluxed for 8 h until the complete conversion was proved by ¹H NMR. The solution was poured into ice water (100 mL) and diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with sat NaCl solution (100 mL) and saturated Na₂SO₃ solution (100 mL) and dried over MgSO₄ followed by removal of the solvent in vacuo. The obtained slightly brownish oil (5.7 g) was purified by distillation (60 mbar/100–130 °C (oil), 70 °C (steam)) to deliver the methyl *trans*-3-bromoacrylate (**III-138b**) as colourless liquid (4.73 g, 31.8 mmol, 51 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=3.75 (s, 3H), 6.53 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=13.8$ Hz, 1H)

(III-138c) (*E*)-3-Bromo-*N*-methoxy-*N*-methylacrylamide^[167,221]

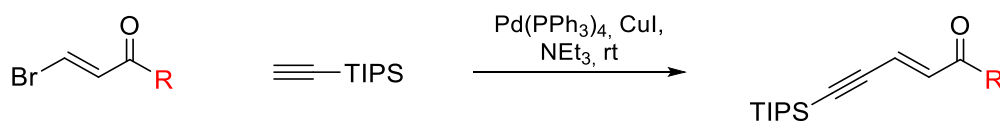


Carboxylic acid **III-138a** (6.0 g, 39.8 mmol, 1.0 equiv), DMAP (485 mg, 4.0 mmol, 0.1 equiv) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (4.1 g, 41.7 mmol, 1.05 equiv) were rendered inert and dissolved residue-free in DCM (120 mL). DCC (8.6 g, 41.7 mmol, 1.05 equiv) was added to the ice cooled reaction mixture resulting in temperature rise and precipitation. After 48 h at rt (mixture turned clear again) the reaction control by TLC (petroleum ether/diethyl ether 1 : 1, KMnO_4) showed significant amounts of the carboxylic acid remaining, thus further *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (0.8 g, 8.0 mmol, 0.2 equiv) and DCC (1.6 g, 8.0 mmol, 0.2 equiv) were added at 0 °C. The reaction was quenched after additional 24 h at rt by adding a mixture of ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×75 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo. The obtained inhomogeneous crude product (12 g) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 2). The desired acrylhydroxyl amide **III-138c** was obtained as yellow oil (5.7 g, 29.4 mmol, 74 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=3.24 (s, 3H, NCH_3), 3.72 (s, 3H, NOCH_3), 7.09 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, 2-H), 7.58 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, 3-H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=32.2 (NCH_3), 62.0 (NOCH_3), 125.4 (alkene), 126.4 (alkene), 164.4 (amide)

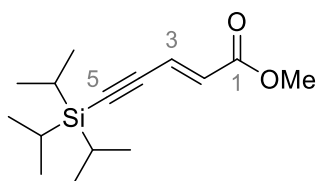
General procedure SONOGASHIRA reaction (B)^[199]



To a solution of the vinyl halide (1 equiv) in a mixture of abs. NEt_3 (4.3 mL/mmol) and THF (6 mL/mmol) the alkyne (1.1 equiv) was added at rt. Afterwards $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5% mol) and CuI (25% mol) were added successively. The reaction mixture became muddy and brown almost

immediately and was stirred until TLC confirmed the complete consumption of the halogenated compound (2 h for amide **III-138c** and 5 h for ester **III-138b**). As soon as the reaction was finished the solution was diluted with petroleum ether (5 mL/mmol) and filtered through a short plug of celite. After the removal of the remaining solvent, the crude product was purified by flash chromatography.

a) (III-140b) Methyl (*E*)-5-(triisopropylsilyl)pent-2-en-4-ynoate^[222]



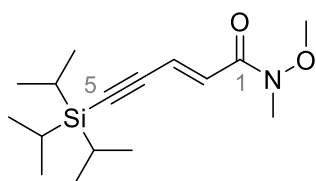
scale 3 mmol (500 mg)

$R_f=0.70$ (petroleum ether/ethyl acetate, 10 : 1), purification (petroleum ether/ethyl acetate, 30 : 1 + 0.1 % TEA), yield (806 mg, 3.0 mmol, quant.), colourless oil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.05–1.12 (m, 21H, TIPS), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.26 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, 2-H), 6.78 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, 3-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=11.1 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 51.9 (OCH_3), 102.1, 103.2 (C-2, C-3), 125.5, 130.6 (C-4, C-5), 166.4 (C-1)

b) (III-142a) (*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-5-(triisopropylsilyl)pent-2-en-4-ynamide^[223]



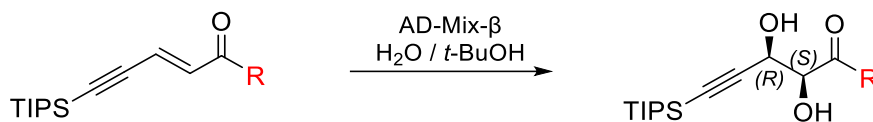
scale 1 mmol (200 mg)

$R_f=0.53$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1), purification (petroleum ether/diethyl ether, 20 : 1 to 1 : 1), yield (298 mg, 1.0 mmol, 98 %), yellow oil (*turns orange at rt*)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.99–1.20 (m, 21H, TIPS), 3.26 (s, 3H, NCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (s, 2H, 2-H, 3-H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=11.2 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 32.4 (NCH_3), 62.0 (NOCH_3), 100.4, 104.3 (C-2, C-3), 123.9, 128.4 (C-4, C-5), 165.8 (C-1)

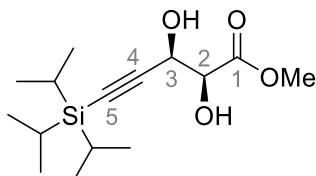
General procedure SHARPLESS dihydroxylation^[187,202]



Was performed without protection gas atmosphere.

AD-mix β (1.4 g/mmol, (see page 169)) dissolved in a mixture of H₂O (3 mL/mmol) and *t*BuOH (3 mL/mmol) was cooled to -5 °C before the alkene (1 equiv) was added. The mixture was stirred until TLC confirmed the complete consumption of the starting material (details are listed below). To quench the reaction, solid Na₂SO₃ (1.4 g/mmol) was added, and the solution was stirred at constant temperature until both layers have become clear. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×3 mL/mmol) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ before the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography.

a) (III-141) Methyl (2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxy-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoate



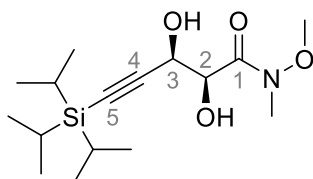
1.16 mmol scale (310 mg), reaction at rt, addition of additional +30% AD-mix-β and 1.0 equiv methanesulfonamide after 3 h, quench after 24 h

R_f =0.60 (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1), purification (petroleum ether/ ethyl acetate, 20 : 1 to 1 : 1), yield (178 mg, 0.59 mmol, 51 % + 96 mg, 0.31 mmol, 27 % starting material reisolated; 74 % *brsm*), yellow oil

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.95–1.05 (m, 21H, TIPS), 2.53 (br. s., 1H), 3.02 (br. s., 1H), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (d, J =2.7 Hz, 1H, 3-H), 4.58 (d, J =1.7 Hz, 1H, 2-H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=11.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.5 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 53.0 (OCH₃), 64.4 (C-3), 73.8 (C-2), 87.8 (C-5), 104.2 (C-4), 172.2 (C-1)

b) (III-143) (2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynamide



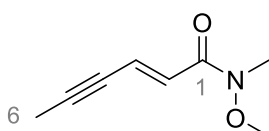
0.9 mmol scale (258 mg), total reaction time 4 d: 24 h at 0 °C (no consumption), +24 h at rt (beginning of consumption, addition of 1.0 equiv methanesulfoneamide), +48 h at rt (complete consumption of the starting material)

$R_f=0.06$ (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1), purification (petroleum ether/diethyl ether, 2 : 1 to 1 : 1), yield (120 mg, 0.36 mmol, 42 % (+ 110 mg, 0.37 mmol, 43 % starting material reisolated); 73 % *brsm*), yellow oil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.96–1.13 (m, 21H, TIPS), 2.92 (br. s, 1H, OH), 3.25 (s, 3H, NCH_3), 3.73 (s, 3H, NOCH_3), 3.83 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, OH), 4.50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.66 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, 3-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=11.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 32.4 (NCH_3), 61.4 (NOCH_3), 63.8 (C-3), 71.9 (C-2), 86.9 (C-5), 105.0 (C-4), 170.9 (C-1)

(III-142b) (*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methylhex-2-en-4-ynamide^[170]



Was performed under argon protection gas atmosphere.

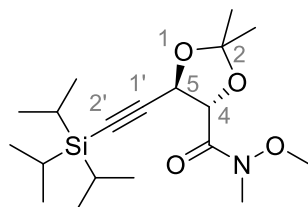
To (*E*)-3-bromo-*N*-methoxy-*N*-methylacrylamide (**III-138c**) (400 mg, 2.06 mmol, 1.0 equiv) dissolved in DMF (0.5 M, 4.12 mL), $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (21.4 mg, 82 μmol , 4 %mol) and tributyl(prop-1-yn-1-yl)stannane (0.65 mL, 706 mg, 2.14 mmol, 1.04 equiv) added at rt (resulting immediately in a dark reaction mixture as soon as the stannane was added). After 16 h of stirring at rt, the TLC control was indiscriminate. After additional 48 h the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (diethyl ether maybe better) (8 mL) and quenched with KF solution (0.5 M, 8 mL) and vigorously stirred for 1 h. The resulting suspension was diluted with water (5 mL) and filtered through a short celite plug for better phase separation. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×5 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 before the solvent

was removed in vacuo (40 °C, 200 mbar). The crude product (orange-brown oil) was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 3 : 1) to reveal the enyne **III-142b** (147 mg, 0.96 mmol, 47 %*, not completely pure) as colourless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=2.02 (s, 3H, CH_3), 3.24 (s, 3H, NCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 6.75 ((br s), 2H, double bond)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=4.7 (C-6), 32.4 (NCH_3), 61.9 (OCH_3), 77.9 (C-4), 95.0 (C-5), 124.8126.8 (C-2, C-3), 166 (C-1)

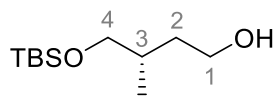
(III-144) (4*S*,5*R*)-*N*-Methoxy-*N*,2,2-trimethyl-5-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1,3-dioxolane-4-carboxamide^[120]



A solution of the diol **III-143** (96 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv) and 2,2-dimethoxy propane (42 μL , 0.35 mmol, 1.2 equiv) in acetone (0.3 M, 1 mL), was treated with *p*TsOH (0.6 mg, 3 μmol , 1 %mol) and stirred at rt for 18 h. Due to remaining starting material shown by TLC further 2,2-dimethoxypropane (42 μL , 0.35 mmol, 1.2 equiv) was added and the resulting reaction mixture was stirred for additional 16 h, then it was quenched by the addition of diluted NaHCO_3 solution (sat. solution/ water, 1 : 2, 1 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 \times 1 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo. The crude colourless product (120 mg) was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 3 : 1 to 1 : 1). The protected diol **III-144** (58.7 mg, 0.16 mmol, 55 %) was obtained as colourless oil; $R_f=0.64$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.01–1.09 (m, 21H, TIPS), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 3.21 (s, 3H, NCH_3), 3.73 (s, 3H, NOCH_3), 4.92 (d, $J=3.7$ Hz, 1H, 4-H), 5.00 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, 5-H)

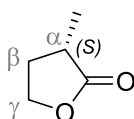
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=11.0 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 26.6 (CH_3), 26.6 (CH_3), 32.4 (NCH_3), 61.5 (NOCH_3), 68.9 (C-5), 78.8 (C-4), 87.5 (C-2''), 105.0 (C-1''), 112.9 (C-2), 169.6 (amide)

(III-150) (S)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylbutan-1-ol^[184,224]

Freshly generated ozone was passed through a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ cold solution of the alkene **III-165b** (130 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of DCM (2.8 mL) and MeOH (0.560 mL). As soon as the mixture turned blue (after 5 min), the ozone source was exchanged for N_2 gas source for 15 min. At $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ NaBH_4 (170 mg, 4.2 mmol, 9.7 equiv) was added and afterwards the reaction mixture was allowed to warm up slowly to rt and stirred for 2 h. The reaction monitoring by TLC delivered no clear results so the reaction mixture was again cooled to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and additional NaBH_4 (100 mg, 2.6 mmol, 6.0 equiv) was added to the solution. After 10 min at constant temperature, the mixture was allowed to warm up to rt and was stirred for additional 16 h. The reaction was quenched at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ by the addition of water (5 mL). For better phase separation the mixture was diluted with water (20 mL) before the aqueous phase was extracted with ethyl acetate ($3 \times 15\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (30 mL) and afterwards dried over Na_2SO_4 before the solvent was removed in vacuo. After purification of the crude product by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 4 : 1) the desired alcohol **III-150** (84 mg, 0.38 mmol, 86 %) was obtained as a colourless oil; $R_f=0.48$ (petroleum ether /diethyl ether, 1 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.04–0.10 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.82–0.89 (m, 3H, 3- CH_3), 0.90–0.91 (m, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.55–1.64 (m, 2H, 2-H), 1.72–1.83 (m, 1H, 3-H), 2.74 (dd, $J=6.3$, 5.4 Hz, 1H, OH), 3.43 (dd, $J=10.0$, 7.2 Hz, 1H, 4-H), 3.54 (dd, $J=10.0$, 4.5 Hz, 1H, 4-H), 3.59–3.67 (m, 1H, 1-H) 3.68–3.75 (m, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]= -5.5 (SiCH_3), -5.4 (SiCH_3), 17.3 (3- CH_3), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 34.0 (C-3), 38.1 (C-2), 61.1 (C-1), 68.8 (C-4)

(III-154) (S)- α -Methyl- γ -butyrolactone^[179,180]

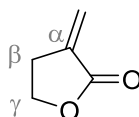
The α -methylene lactone **III-156** (100 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) and the catalyst (*R*)-Ru-BINAP(OAc)₂ (4.3 mg, 5 μmol , 5 %mol) dissolved in THF (10 mL) were heated to $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ in an autoclave under 64 bar H_2 pressure for 48 h. After removal of the solvent the residue was

dissolved in petroleum ether/ethyl acetate, 2 : 1, and rinsed through a silica-gel plug. After the removing the solvent in vacuo the (*S*)- α -methyl- γ butyrolactone (**III-154**) was obtained as colourless oil (72 mg, 0.72 mmol, 71 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.28 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.83–1.99 (m, 1H, α -H), 2.37–2.49 (m, 1H, β -H), 2.50–2.65 (m, 1H, β -H), 4.12–4.23 (m, 1H, γ -H), 4.33 (td, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H, γ -H)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, THF-d_8): δ [ppm]=1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.75–1.91 (m, $J=12.1, 10.2, 10.2, 8.4$ Hz, 1H, α -H), 2.30–2.42 (m, $J=12.1, 8.6, 6.3, 2.5$ Hz, 1H, β -H), 2.43–2.57 (m, 1H, β -H), 4.06 (ddd, $J=10.0, 8.8, 6.4$ Hz, 1H, γ -H), 4.21 (td, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H, γ -H)

(III-156) 3-Methylenedihydrofuran-2(3*H*)-one^[225,226]

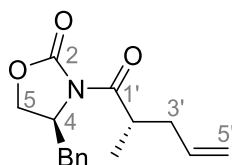


NaH (60 %, 5.5 g, 231 mmol, 1.1 equiv) suspended in diethyl ether (210 mL) was treated with ethanol (1.35 ml, 23 mmol, 0.11 equiv) and stirred for 15 min (strong gas evolution). A premixed solution of γ -butyrolactone **III-155** (18 g, 16 mL, 210 mmol, 1.0 equiv) and ethyl formate (20.3 mL, 252 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise over 15 min at rt. The resulting reaction mixture was stirred for 16 h while a colourless precipitate was formed. The suspension was filtered, and the solid washed with diethyl ether before it was dried in vacuo (oil pump, dust-like solid). After the solid was suspended in THF (420 mL) paraformaldehyde (31.5 g, 1.05 mol, 5 equiv) was added and the reaction mixture was refluxed for 2.5 h. For quenching with K_2CO_3 solution (1 M, 200 mL) the solution was first cooled to 10 °C. Further amounts of K_2CO_3 solution and water were added until phase separation was possible. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 \times 250 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution and dried over MgSO_4 . After filtration the dissolved crude product was treated with BHT to prevent polymerisation before the solvent was removed in vacuo. The crude product, obtained as colourless oil combined with BHT was distilled (1×10^{-2} mbar, 100 °C oil bath, 50 °C vapour) for purification. The desired alkene **III-156** was obtained as colourless oil (7.1 g, 72 mmol, 34 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=2.98 (tt, $J=7.3, 2.8$ Hz, 2H, β -H), 4.37 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, γ -H), 5.67 (td, $J=2.6, 0.2$ Hz, 1H, = CH_2), 6.25 (t, $J=2.9$ Hz, 1H, = CH_2)

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8): δ [ppm]=2.93 (tt, $J=7.3$, 2.7 Hz, 2H, β -H), 4.26 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, γ -H), 5.58 (td, $J=2.6$, 0.9 Hz, 1H, =CH₂), 6.05 (td, $J=2.9$, 0.7 Hz, 1H, =CH₂)

(III-159a) (S)-4-Benzyl-3-((S)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one^[227]



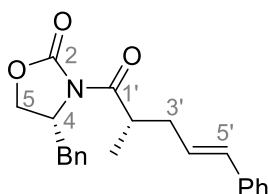
To the oxazolidinone **III-163** (2.0 g, 7.7 mmol, 1 equiv) dissolved in THF (40 mL) NaHMDS in THF (1 M, 11.6 mL, 11.6 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise at -80 °C over 5 min. After 1 h stirring at constant temperature MeI (1.9 mL, 31 mmol, 4 equiv) was added over 5 min and the mixture was kept at -80 °C for 30 min then it was warmed to 0 °C over 30 min and stirred for 14 h at rt. The inhomogeneous mixture was treated with sat. NH_4Cl -solution (80 mL) and diluted with water (5 mL) for better phase separation. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3×50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 before the solvent was removed in vacuo. The yellow oil, that was received as crude product, was purified by flash chromatography (petroleum ether /diethyl ether, 5 : 1). The alkylated amide **III-159a** (1.5 g, 5.5 mmol, 71 %) was obtained as colourless oil, that started to crystallize at low temperature; $R_f=0.45$ (petroleum ether /diethyl ether, 1 : 1).

$[\alpha]_D^{21.1}=93.2$ ($c = 1.0$, DCM)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 2'-CH₃) 2.15–2.25 (m, 1H, 3'-H), 2.48 (dtt, $J=14.0$, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 3'-H), 2.77 (dd, $J=13.4$, 9.6 Hz, 1H, CH₂Ph) 3.27 (dd, $J=13.3$, 3.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.77–3.88 (m, 1H, 2'-H), 4.14–4.22 (m, 2H, 5-H), 4.67 (ddt, $J=9.8$, 6.7, 3.4 Hz, 1H, 4-H), 5.00–5.11 (m, 2H, 5'-H), 5.78 (ddt, $J=17.1$, 10.1, 7.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.19–7.24 (m, 2H, Ph), 7.26–7.36 (m, 3H, Ph)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=17.0 (2'-CH₃), 37.5 (C-2'), 37.6 (C-3'), 37.9 (CH₂Ph), 55.3 (C-4), 66.1 (C-5), 117.0 (C-5'), 127.3 (Ph), 128.9 (Ph), 129.4 (Ph), 135.3 (Ph), 135.5 (C-4'), 153.1 (C-2), 176.5 (C-1')

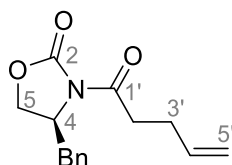
HRMS (ESI-TOF): calcd. ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) 296.12571 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, found 296.12608, Δm_{rel} 1.25 ppm

(III-159b) (R)-4-Benzyl-3-((S,E)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl) oxazolidin-2-one^[228]

For this reaction a mechanical stirrer is recommended due to high amounts of precipitate formed during the reaction.

To the oxazolidinone **III-161** (3.0 g, 12.9 mmol, 1.0 equiv) dissolved in THF (40 mL) was NaHMDS in THF (1 M, 14 mL, 14 mmol, 1.1 equiv) added dropwise at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 5 min. After the complete addition the reaction mixture was stirred for 1.5 h at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ while it was turning yellow. The *trans*-cinnamyl bromide (5.0 g, 25.4 mmol, 2.0 equiv) dissolved in THF (3 mL) was added slowly to the reaction mixture at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ before the solution was allowed to warm to rt. After 4.5 h, the reaction was quenched by the addition of H_2O (20 mL) and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3×90 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed in vacuo to provide the crude product as yellow inhomogeneous oil. After purification by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 4 : 1) the alkylated product **III-159b** (3.5 g, 10 mmol, 78 %) was obtained as colourless oil; $R_f=0.13$ (petroleum ether/diethyl ether, 3 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 2.39 (dddd, $J=13.8, 7.1, 7.0, 1.2$ Hz 1H, 3'-H), 2.57–2.72 (m, 2H, 4- CH_2Ph , 3'-H), 3.26 (dd, $J=13.3, 3.4$ Hz, 1H, 4- CH_2Ph), 3.96 (q, $J=6.8$, Hz, 1H, 2'-H), 4.09–4.15 (m, 1H, 5-H), 4.15–4.21 (m, 1H, 5-H), 4.65–4.73 (ddt, $J=9.8, 7.8, 3.2$ Hz, 1H, 4-H), 6.25 (dt, $J=15.7, 7.3$ Hz, 1H, 4'-H), 6.46 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 5'-H), 7.12–7.25 (m, 4H, Ph), 7.27–7.37 (m, 6H, Ph).

(III-163) (S)-4-Benzyl-3-(pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one^[229]

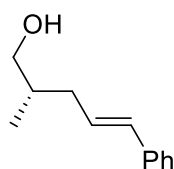
Due to high amounts of precipitate formed during the reaction a mechanical stirrer is recommended.

To a solution of 4-pentenoic acid (2.0 mL, 19.9 mmol, 1 equiv) and NEt_3 (3.0 mL, 21.6 mmol, 1.1 equiv) in Et_2O (90 mL) freshly distilled pivaloyl chloride (2.5 mL, 20.3 mmol, 1 equiv) was added dropwise at -80°C . After 5 min the inhomogeneous mixture was allowed to slowly reach 0°C and stirred at this temperature for 1.5 h. For better stirring the mixture was diluted with Et_2O (50 mL). In a second flask, oxazolidinone **III-82** (3.5 g, 19.8 mmol, 1 equiv) dissolved in THF (30 mL) was treated with *n*-BuLi in *n*-hexane (2.5 M, 7.8 mL, 19.5 mmol, 1 equiv) at -80°C . After the complete addition of *n*-BuLi, the resulting mixture was stirred at constant temperature for 30 min. Both solutions were cooled to -80°C before the deprotonated oxazolidinone mixture was added to the suspension of the mixed anhydride in THF. After 1 h the combined reaction mixture was allowed to reach 0°C and stirred for 1.5 h. The reaction was stopped by the careful addition of water (75 mL) at 0°C . The resulting aqueous phase was extracted with Et_2O (3×50 mL) and the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (80 mL) before they were dried over Na_2SO_4 . The yellow oil, that was obtained as crude product, was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate, 5 : 1) to deliver the desired amide **III-163** (4.0 g, 15.4 mmol, 78 %) as colourless solid; $R_f=0.31$ (petroleum ether/ethyl acetate, 1 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=2.43–2.49 (m, 2H, 2'-H), 2.76 (dd, $J=13.4, 9.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.06 (qt, $J=17.5, 17.5, 7.4$ Hz, 2H, 3'-H), 3.30 (dd, $J=13.4, 3.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.15–4.23 (m, 2H, 5-H), 4.65–4.71 (m, 1H, 4-H), 5.04 (qd, $J=10.2, 1.4$ Hz, 1H, 5'-H), 5.11 (qd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H, 5'-H), 5.89 (ddt, $J=17.0, 10.4, 6.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.19–7.22 (m, 2H, Ph), 7.28–7.36 (m, 3H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=28.1 (C-3'), 34.8 (C-2'), 37.9 (CH_2Ph), 55.2 (C-4), 66.2 (C-5), 115.7 (C-5'), 127.4 (Ph), 129.0 (Ph), 129.4 (Ph), 135.2 (C-4'), 136.7 (Ph), 153.5 (C-2), 172.6 (C-1')

(III-164b) (*S,E*)-2-Methyl-5-phenylpent-4-en-1-ol^[174]



To the oxazolidinone **III-159b** (460 mg, 1.3 mmol, 1 equiv) dissolved in a mixture of Et_2O (20 mL) and H_2O (25 μL , 1.4 mmol, 1.1 equiv), LiBH_4 in THF (1 M, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise at 0°C (white precipitate is formed). After 2.5 h stirring at rt TLC confirmed the complete consumption of the starting material. The reaction mixture was quenched by the

addition of sat. NaOH solution (1.5 mL). After 15 min the mixture was diluted with water (8 mL) and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (20 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. After purification of the crude product by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 5 : 1), the alkenol **III-164b** (210 mg, 1.2 mmol, 91 %) was obtained as colourless oil; R_f=0.27 (petroleum ether/diethyl ether, 1 : 1).

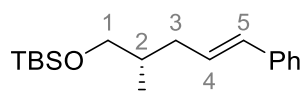
$[\alpha]_D^{22.2} = -8.3$ (c = 0.62, DCM)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (bs, 1H, OH), 1.83 (ttq, J=6.6 Hz, 1H, 2-H), 2.03–2.19 (m, 1H, 3-H), 2.28–2.41 (m, 1H, 3-H), 3.46–3.62 (m, 2H, 1-H), 6.23 (dt, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H, 4-H), 6.36–6.48 (m, 1 H, 5-H), 7.16–7.24 (m, 1H, Ph), 7.27–7.40 (m, 4H, Ph)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm]=16.5 (CH₃), 36.1 (C-2), 36.9 (C-3), 67.9 (C-1), 126.0 (Ph), 127.0 (Ph), 128.5 (Ph), 128.7 (C-4), 131.4 (C-5), 137.6 (Ph).

HRMS (ESI-TOF): calcd. (C₁₂H₁₆O) 199.11 [M+Na]⁺, found 199.10926, Δm_{rel} 0.55 ppm

(III-165b) (*S,E*)-tert-Butyldimethyl((2-methyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)oxy)silan^[174]



A solution of the alkenol **III-164b** (190 mg, 1.1 mmol, 1 equiv) in DMF (5.4 mL) was cooled to 0 °C then imidazole (140 mg, 2.0 mmol, 1.9 equiv) and TBSCl (210 mg, 1.4 mmol, 1.3 equiv) were added successively. After 3.5 h of stirring at rt the TLC confirmed the complete consumption of the alkenol. The reaction mixture was diluted by the addition of petroleum ether (7 mL), before it was washed with sat. NaHCO₃ solution (7 mL). For better phase separation water (12 mL) was added (optional). The aqueous phase was extracted with petroleum ether (3×20 mL), the organic layer was washed with H₂O (12 mL) and the remaining aqueous phase was extracted with Et₂O (3×20 mL). The combined organic layers were treated with sat. NaCl solution (25 mL) and afterwards dried over MgSO₄. After the removal of the solvent in vacuo, the obtained crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether/diethyl ether, 10 : 1, (0.1 % NEt₃)) to get the pure silyl ether **III-165b** (240 mg, 0.84 mmol, 77%) as colourless oil; R_f = 0.83 (petroleum ether/diethyl ether, 10 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=0.03–0.06 ppm (m, 6H $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84–0.93 (m, 12H, ^tBu , 2- CH_3), 1.77 (dd, $J=13.4$, 6.7 Hz, 1H, 2-H), 1.96–2.08 (m, 1H, 3-H), 2.30–2.41 (m, 1H, 3-H), 3.47 (dd, $J=6.2$, 1.0 Hz, 2H, 1-H), 6.21 (dt, $J=15.7$, 7.3 Hz, 1H, 4-H), 6.38 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.16–7.22 (m, 1H, Ph), 7.27–7.37 (m, 4H, Ph),

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm]=–5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.5 (2- CH_3), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.2 (C-2), 36.8 (C-3), 67.7 (C-1), 125.9 (Ph), 126.8 (Ph), 128.5 (Ph), 129.3 (C-4), 131.1 (C-5), 137.9 (Ph)

VI. ANHANG

VI.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Einheiten

Äq. bzw Äquiv./ equiv (eng)	Äquivalente
Å	Angström
ppm	<i>Parts per million</i>
(M)Hz	(Mega)hertz

Chemikalien

Ac	Acetyl
AD-Mix	Kommerziell erhältliche Reagenzien-Mixtur für asymmetrische Dihydroxylierung
BMS	Borandimethylsulfid
cod	1,5-Cyclooctadien
Cp/Cp*	Cyclopentadienyl/1,2,3,4,5-Pentamethylcyclopentadien
CSA	Camphersulfonsäure
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethylethan
DMEAD	Azodicarbonsäure-bis-(2-methoxyethylester)
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
IBX	2-Iodoxybenzoesäure

KMnO ₄	Kaliumpermanganat
Mes	Mesylgruppe oder auch Methansulfonylgruppe
MOM	Methoxymethyl-
MSA	Methansulfonsäure
N(B/C)S	N-(Brom/Chlor)succinimid
p-Anisoyl-Cl	4-Methoxybenzoylchlorid
PIV / Piv	Pivaloyl-
PMA	Phosphomolybdic acid (eng.), Molybdänblau (Färbereagenz)
PMB	4-Methoxybenzyl-
PMB- OC(=NH)CCl ₃	4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat
PMP	4-Methoxyphenyl-
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
PTSA	Para-Toluolsulfonsäure
pTsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
SEM(Cl)	2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethyl(chlorid)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tributylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TCHPTB	Tricyclohexylphosphoniumtetrafluoroborat
TES	Triethylsilyl
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Tol.	Toluol
Tr	Trityl (Triphenylmethyl)
TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylphenol
m-CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
LiOTf	Lithiumtrifluormethansulfonat
Py	Pyridin
Ts	Tosylgruppe
Ipc ₂ BH	Diisopinocampheylborane
TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylphenol
ADH	asymmetrische Dihydroxylierung
Cy	Cyclohexyl
Ar	Aryl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl

Red-Al	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
(K/Na)HMDS	(Kalium/Natrium)hexamethyldisilazid
DBU	Diazabicycloundecen
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
Alox	Aluminiumoxid
CSA	Camphersulfonsäure
RAE	redoxaktivierter Ester
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
Hal	Halogenid
Hex	Hexan
ⁱ PrOH/Isoprop.	Isopropanol

Allgemeines und Fachtermini

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CBS	COREY-BAKSHI-SHIBATA
Dis A/B	Disciformycin A bzw. B
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (wörtlich übersetzt „und andere“)
Gul A/B	Gulmirecin A bzw. B
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
MicroED	microcrystal electron diffraction
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Molekularsieb
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (engl. <i>nuclear Overhauser effect</i>)
RCAM	Alkin-Ringschluss-Metathese
RT	Raumtemperatur
WHO	<i>World Health Organization</i>
BOSS	<i>Belgian Organic Synthesis Symposium</i>
EFMC	<i>European Federation for Medicinal Chemistry</i>
NOS	<i>National Organic Chemistry Symposium</i>
N	nicht modifizierte Naturstoffe
ND	auf Naturstoffen basierende Derivate
S/NM	Synthetische Verbindungen, die in der Wirkung einen Naturstoff imitieren
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
BamA	Protein der <i>β-barrel assembly machinery</i>

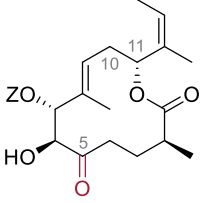
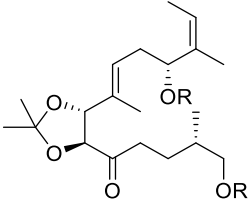
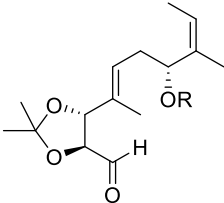
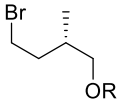
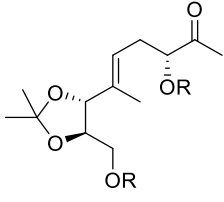
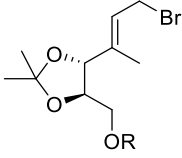
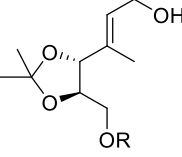
S_N2'	nukleophile Substitution zweiter Ordnung
<i>p. fallax</i>	<i>Pyxidicoccus fallax</i>
ACP	Acyl-Carrier-Protein
ee-Wert	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)
SM	<i>starting material</i>
DFT	<i>Density-functional theory</i>
RCM	Alken-Ringschlussmetathese
brsm	<i>based on recovered starting material</i>
PG	<i>protecting group</i>
Kat	Katalysator
rt	<i>room temperature</i>
dr	Diastereomerenverhältnis (<i>diastereomeric ratio</i>)
quant	quantitativ
Aux	Auxiliar (Hilfsstoff)
LM	Lösungsmittel
M	Molarität
f(f)	folgende
El ⁺	Elektrophil
DC/TLC	Dünnschichtchromatographie/ Thin-layer chromatography
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
o.	oder
R _f	<i>retarding-front</i> oder <i>relate to front</i>
HD-NMR-R	Hochdruck-NMR-Röhrchen

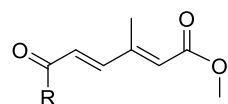
VI.2 ZUSATZMATERIAL

PG2	PG1	Reaktionsbedingungen	Reaktions- zeit	Ausbeute	
TBS	PMB	PMB-Cl (1.1 Äq.), NaH (1.5 Äq.), TBAI, THF	16 h	48%	
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (1.3 Äq.), TfOH (0.1% mol), EtOH	3 h	-	Zersetzung
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (1.6 Äq.), CSA, DCM	16 h	Spuren	kaum Umsatz, Produkt nicht isolierbar
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (1.5 Äq.), PTSA (kat.), DCM	16 h	-	Zersetzung
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (2.0 Äq.), PPTS (8% mol), DCM	16 h	-	Zersetzung
	PMB-Ester*	p-Anisoyl-Cl, NEt ₃ , DMAP, DCM	2 h	56%	l. Zersetzung TBS
TIPS	PMB	PMB-Cl (1.1 Äq.), NaH (1.5 Äq.), TBAI, THF	16 h	35%*	Berechnet aus Mischung
		PMB-Br (1.1 Äq.), NaH (1.2 Äq.), THF	16	-	Trennproblem PMB-OH/ Produkt (4:1)
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (2.0 Äq.), MSA (0.1% mol), TfOH (kat.), Et ₂ O	3.5 h	Spuren	MSA nicht ausreichend u. Trennproblem
PIV	PMB	PMB-Cl (1.1 Äq.), NaH (1.5 Äq.), TBAI, THF	16 h	-	komplexes Gemisch
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (0.84 Äq.), PTSA (kat.), DCM	16 h	33%	komplexes Trennproblem
		PMB-OC(=NH)CCl ₃ (2.0 Äq.), TfOH (0.1% mol), EtOH	-	-	Zersetzung bei Zugabe

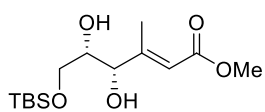
Tabelle VI-16 Vollständige Tabelle zum Kapitel *Schutzgruppenstudien am En-In-diol-Strukturelement*.

VI.3 STRUKTURVERZEICHNIS ERGEBNISSE UND DISKUSSION

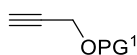
Struktur	Bezeichnung/ Details	Nummer
	Gulumirecin B	I-37
		III-1
		III-2
		III-3
		III-4
		III-5
		III-6



III-11



III-15

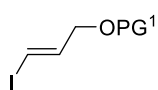


a = PMB

III-18

b = TBS

c = TIPS

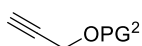


a = PMB

III-19

b = TBS

c = H



a = H

III-20

b = Piv

a = TBS und H

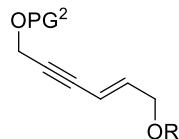
III-21

b = PMB und Piv

c = Piv und ohne

d = H und TBS

e = H und TIPS



f = PMB und TBS

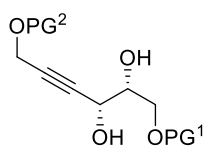
g = PMB und TIPS

h = PMB und Piv

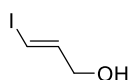
x = H und PG²

y = PMB und PG²

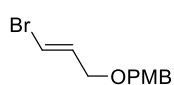
III-22



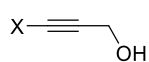
III-19c



III-36

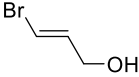
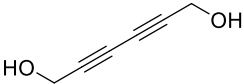

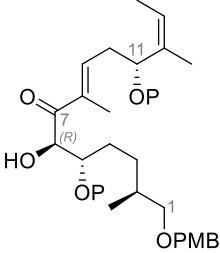
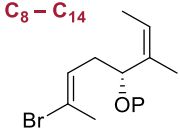
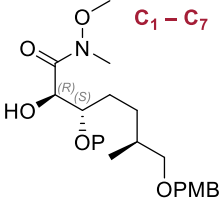
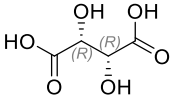
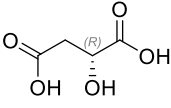
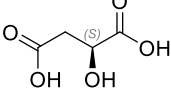


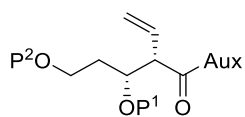
III-37



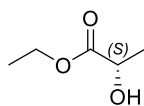
a = Br

b = I

		III-38
		III-42
	a = TBS b = Piv c = TIPS	III-43
		III-44
		III-45
		III-46
	L-(+)-Weinsäure	III-47
	D-Äpfelsäurer	III-48
	L-Äpfelsäure	III-49

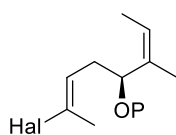


III-50



L-(-)-Ethyllactat

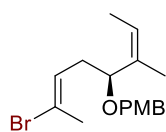
III-51



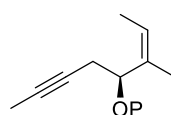
a = PMB

III-52

b = TIPS



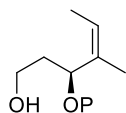
III-52a



a = PMB

III-53

b = TBS



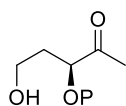
a = TBS

III-54

b = TIPS

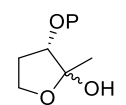
c = PMB

d = Bn



a = TBS

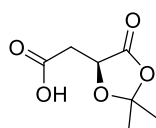
III-55



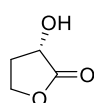
a = TBS

III-56

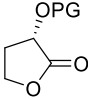
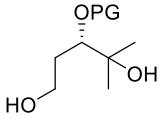
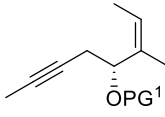
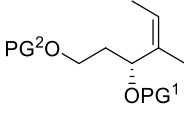
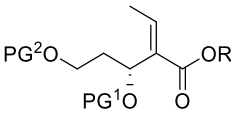
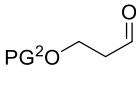
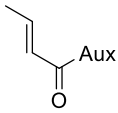
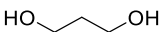
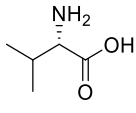
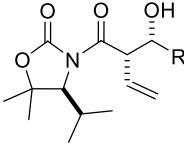
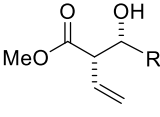
b = TIPS



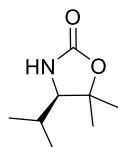
III-57



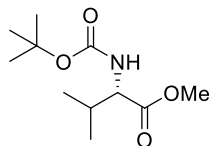
III-58

	<p>a = TBS b = PMB c = TIPS</p>	<p>III-59</p>
	<p>a = TBS b = TIPS</p>	<p>III-60</p>
		<p>III-64</p>
		<p>III-65</p>
		<p>III-66</p>
	<p>a = PMB b = TBS</p>	<p>III-67</p>
	<p>a = Phenylala. b = SuperQuat</p>	<p>III-68</p>
	<p>Propandiol</p>	<p>III-69</p>
	<p>L-Valin</p>	<p>III-70</p>
		<p>III-74</p>
	<p>a = C₂H₄OPMB</p>	<p>III-77</p>

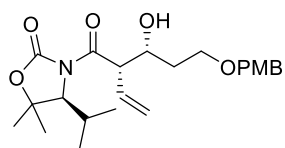
	<p>a = C₂H₄OPMB</p>	<p>III-76</p>
<p>HO-CH₂-CH₂-CH₂-OPMB</p>		<p>III-78</p>
		<p>III-79</p>
		<p>III-80</p>
	<p>a = PMB b = TBS</p>	<p>III-81</p>
		<p>III-82</p>
	<p>a = TBS b = PMP</p>	<p>III-83</p>
	<p>a = TBS</p>	<p>III-84</p>
	<p>a = OMe b = OH c = SEt</p>	<p>III-85</p>



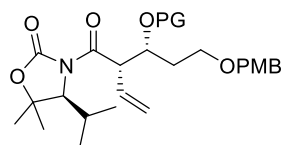
III-86



III-88

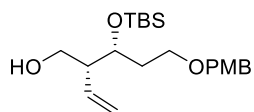


III-89

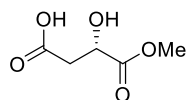


a = TBS
b = PMP

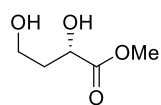
III-90



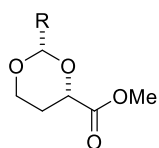
III-91



III-95

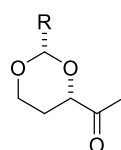


III-96



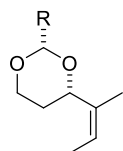
a = PMP
b = Ph

III-97



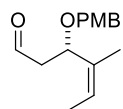
a = PMP
b = Ph

III-94

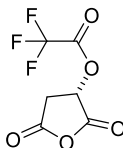


a = PMP
b = Ph

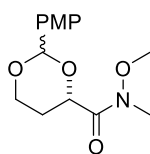
III-98



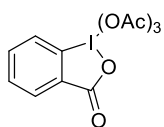
III-99



III-100

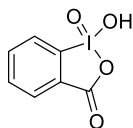


III-104



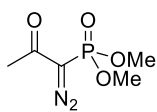
DMP

III-105

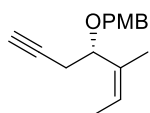


IBX

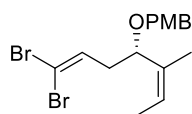
III-106



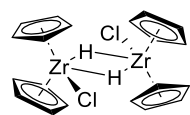
III-107



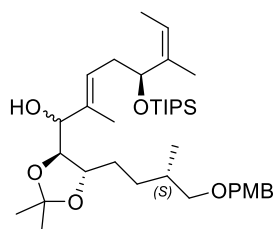
III-108



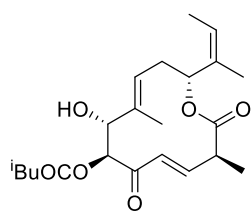
III-109



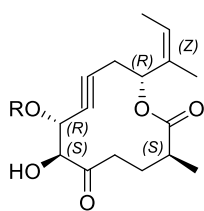
III-110



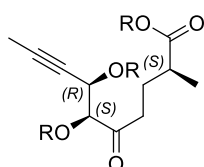
III-113



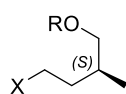
III-115



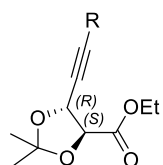
III-116



III-120



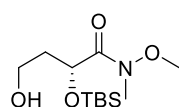
III-119



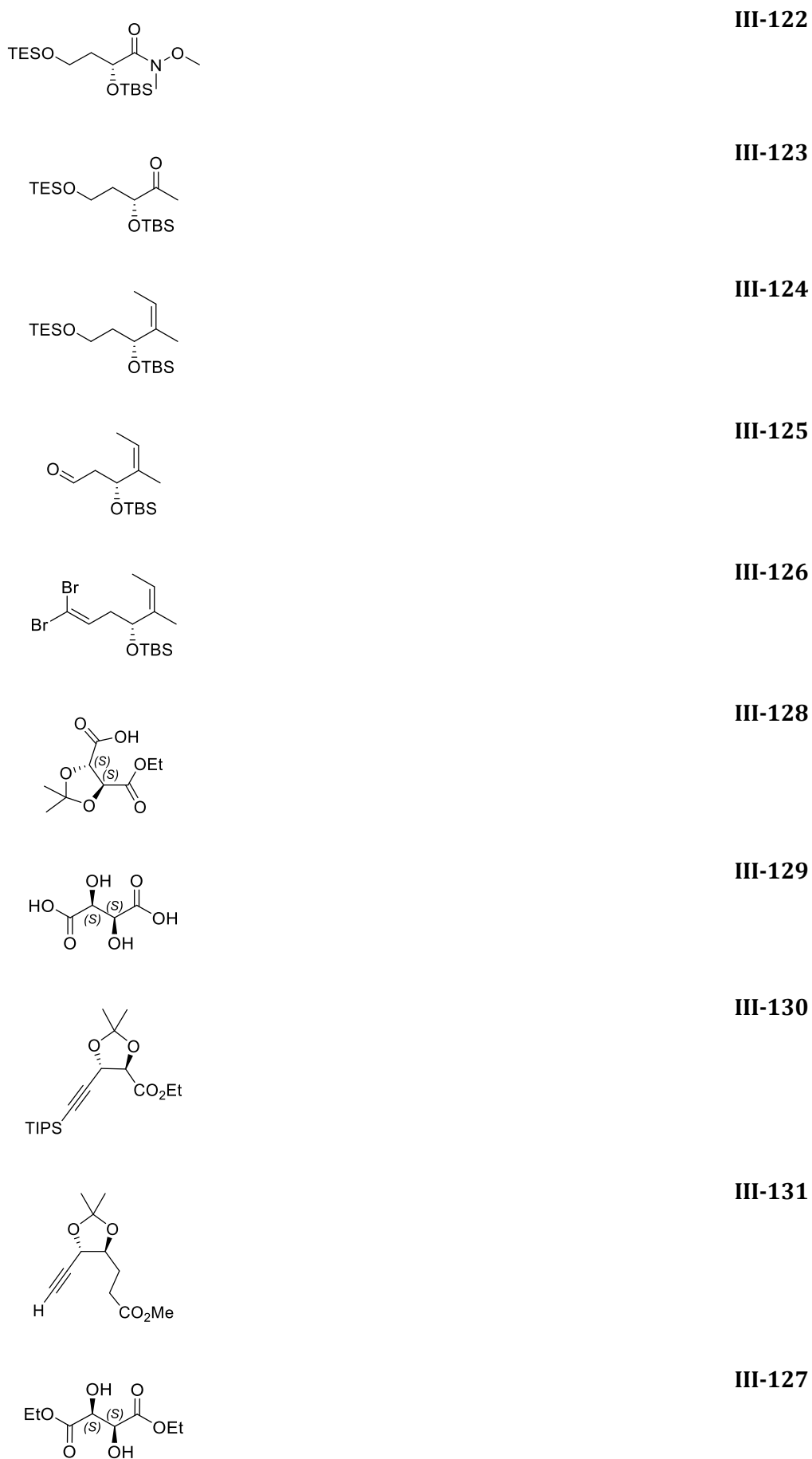
a = Me

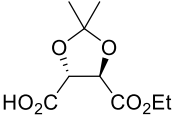
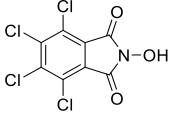
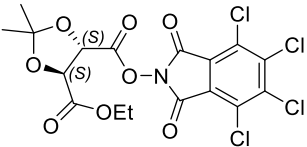
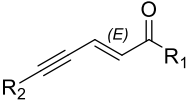

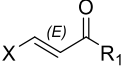
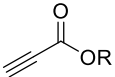
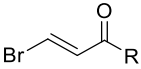
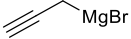
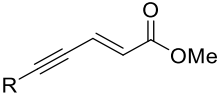
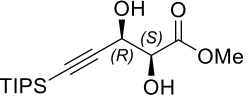
III-118

b = TMS



III-121



	<p>III-128</p>	
	<p>TCNHPI</p>	<p>III-132</p>
	<p>(RAE)</p>	<p>III-133</p>
	<p>III-134</p>	
	<p>III-135</p>	
	<p>III-136</p>	
	<p>a = H b = Me c = Et</p>	<p>III-137</p>
	<p>a = OH b = OMe c = NMe(OMe)</p>	<p>III-138</p>
	<p>III-139</p>	
	<p>a = Me b = TIPS</p>	<p>III-140</p>
	<p>III-141</p>	

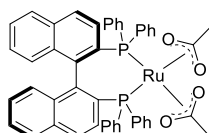
	<p>a = TIPS b = Me</p>	<p>III-142</p>
		<p>III-143</p>
		<p>III-144</p>
		<p>III-145</p>
		<p>III-146</p>
		<p>III-149</p>
		<p>III-150</p>
	<p>a = I b = Br</p>	<p>III-151</p>
	<p>a = I b = Br</p>	<p>III-152</p>
		<p>III-153</p>
		<p>III-154</p>



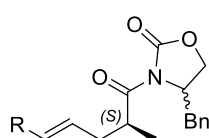
III-155



III-156

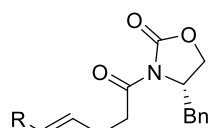


III-157

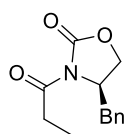


a = H
b = Ph

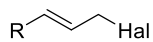
III-159



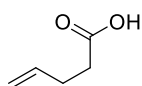
III-158



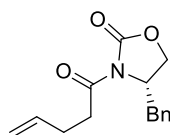
III-161



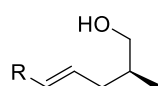
III-160



III-162

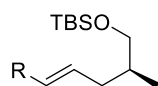


III-163



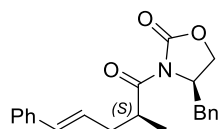
a = H
b = Ph

III-164

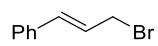


a = H
b = Ph

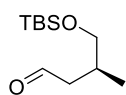
III-165



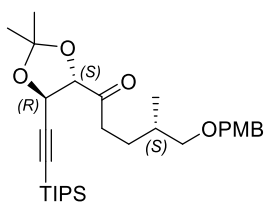
III-167



III-166



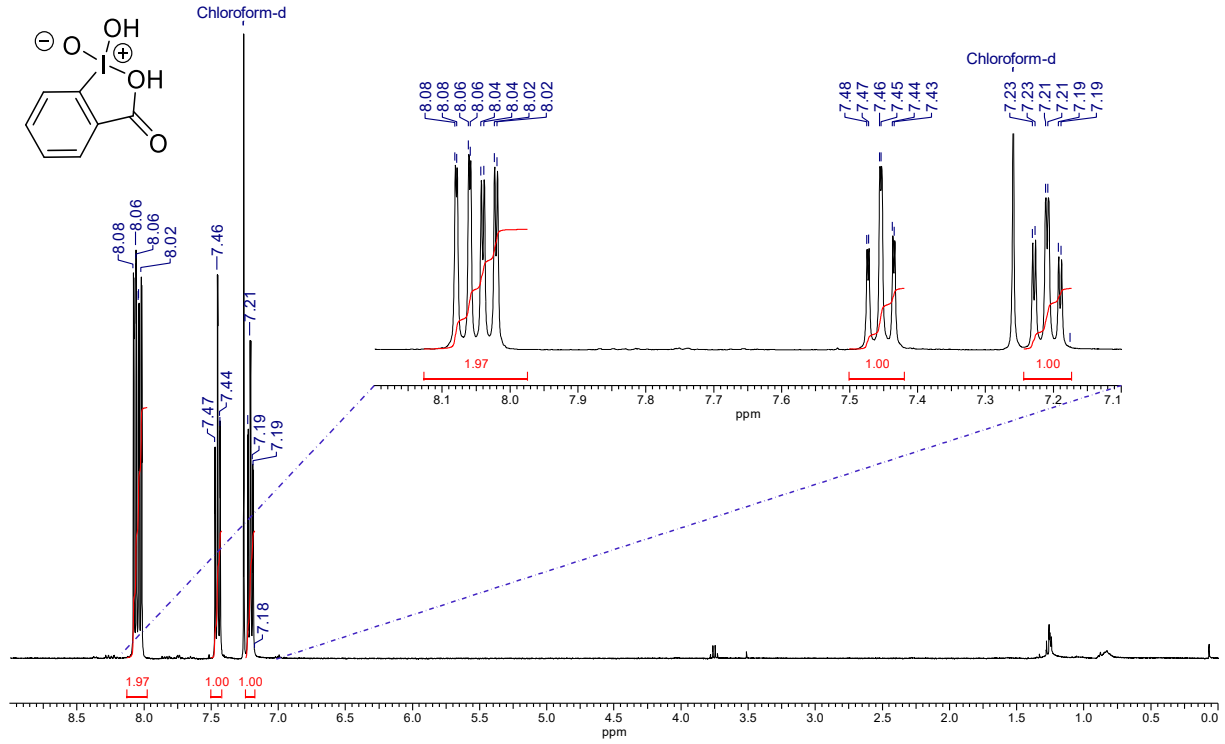
III-168



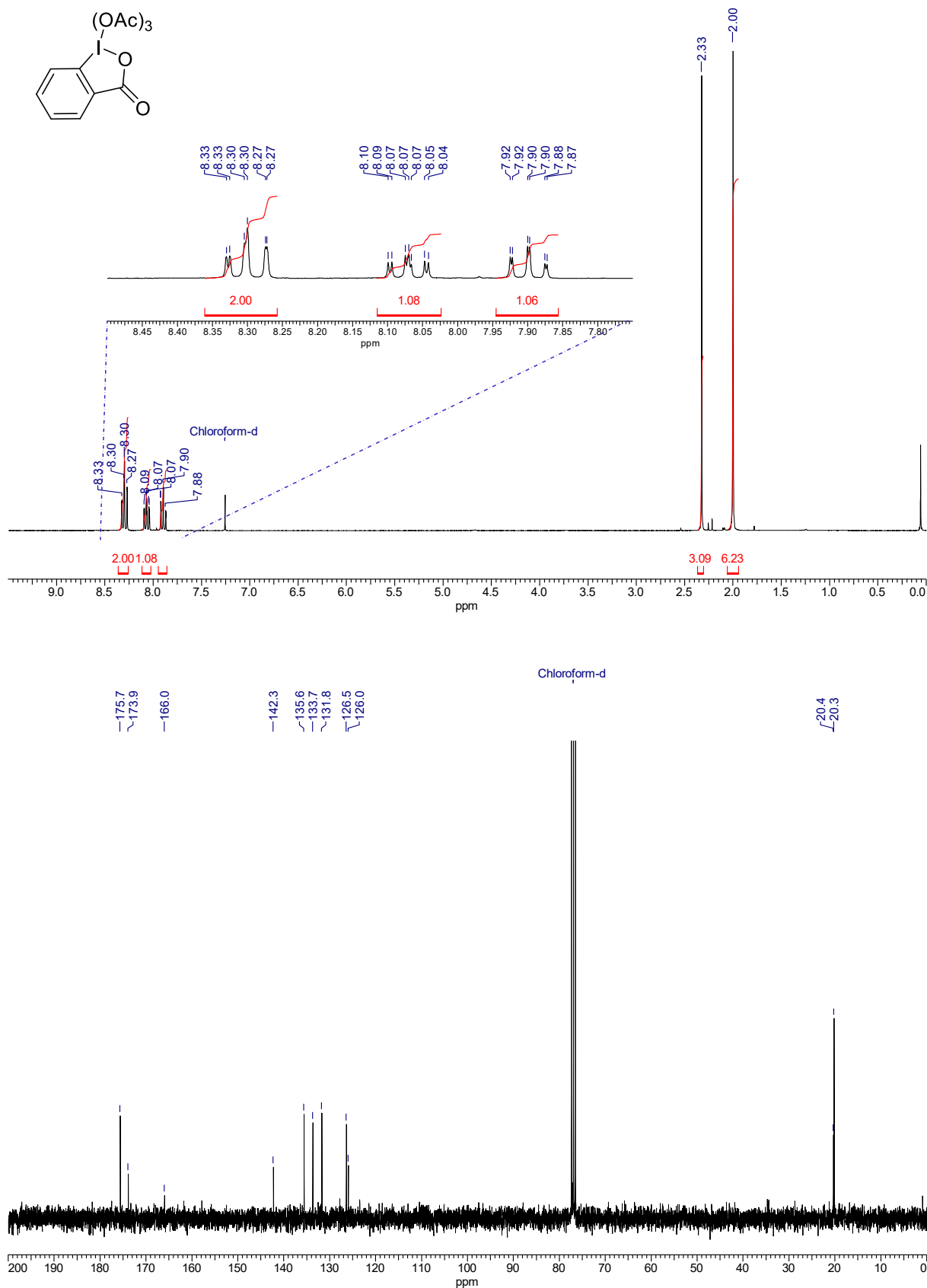
III-169

VI.4 SPEKTRENANHANG

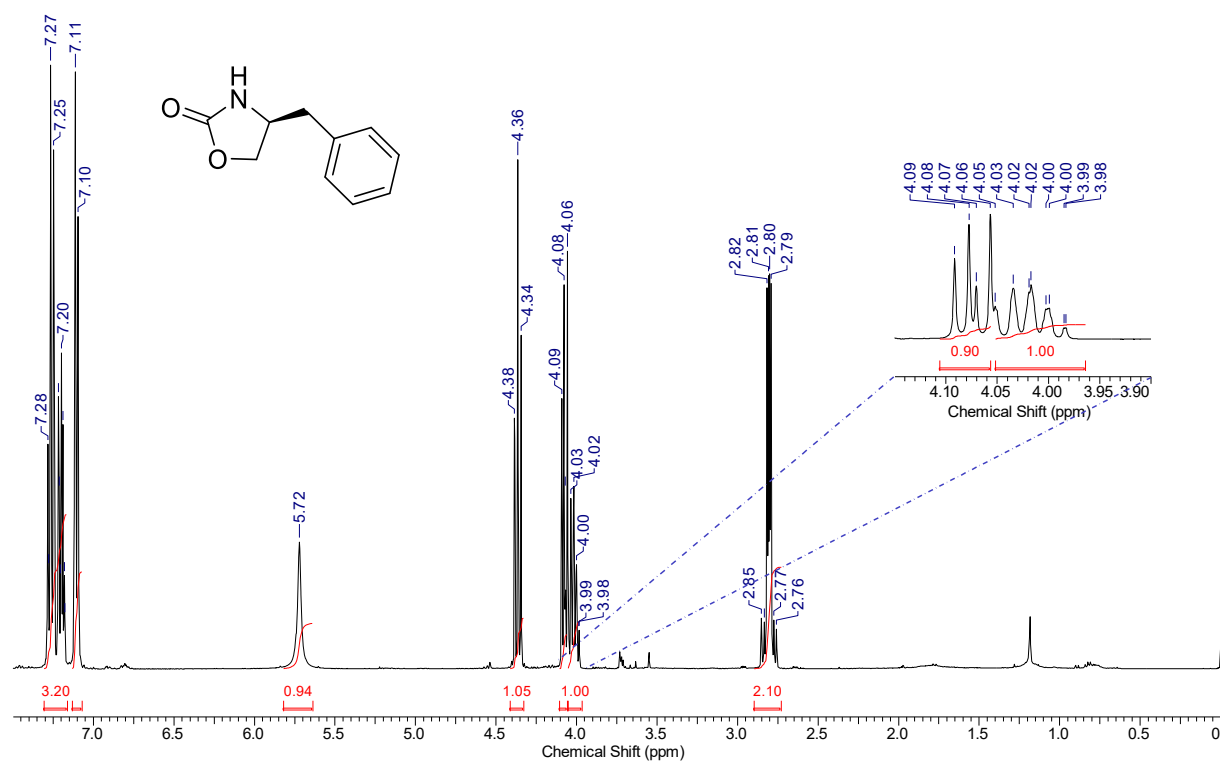
(III-106) 2-Iodoxybenzoic acid (IBX)



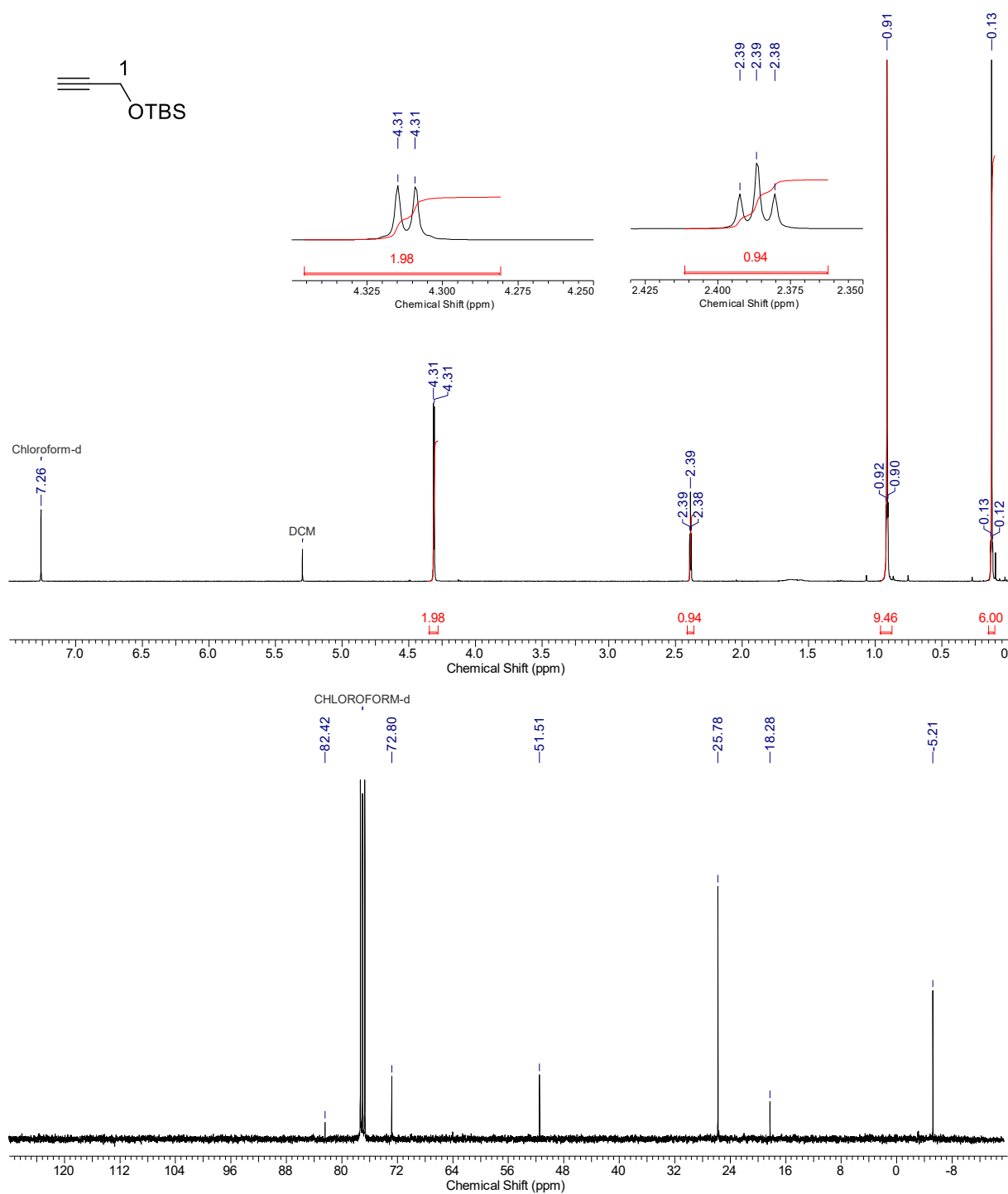
(III-105) Dess-Martin-periodinane (DMP)

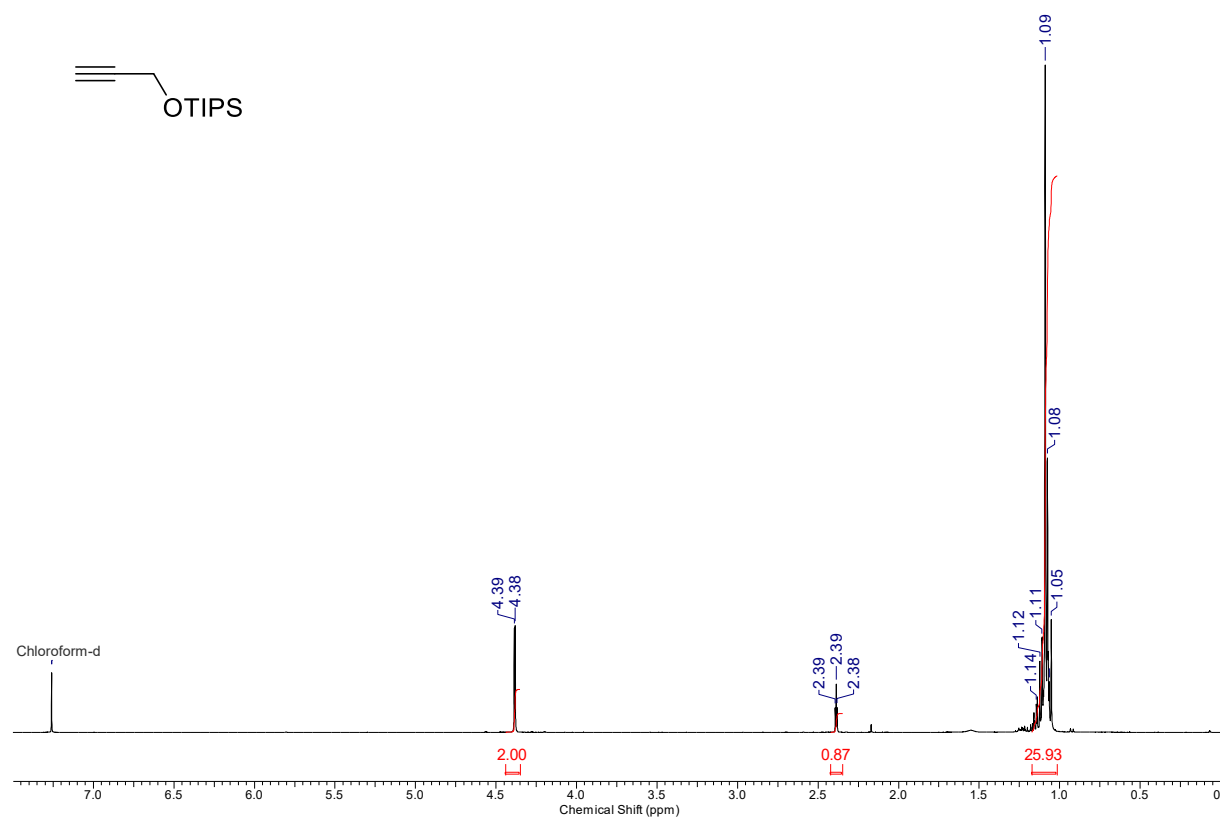


(III-82) (S)-4-Benzylloxazolidin-2-one

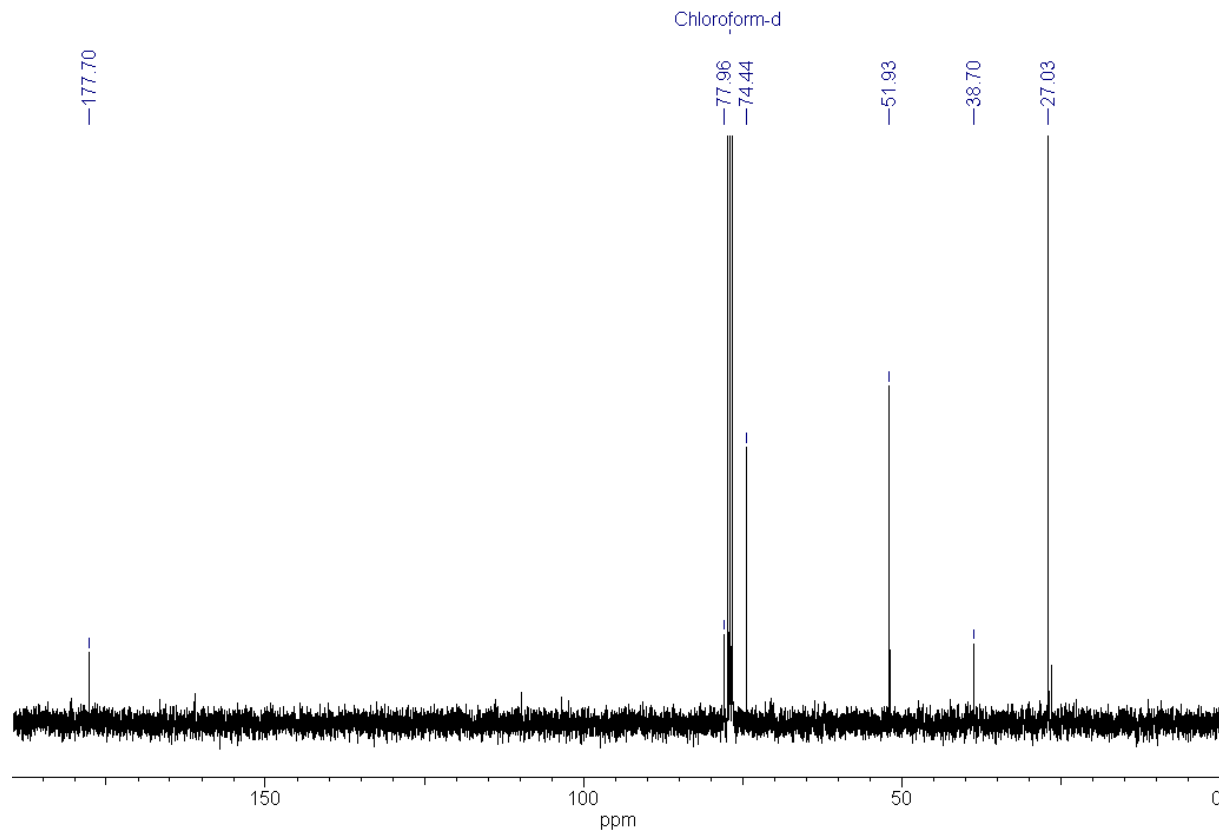
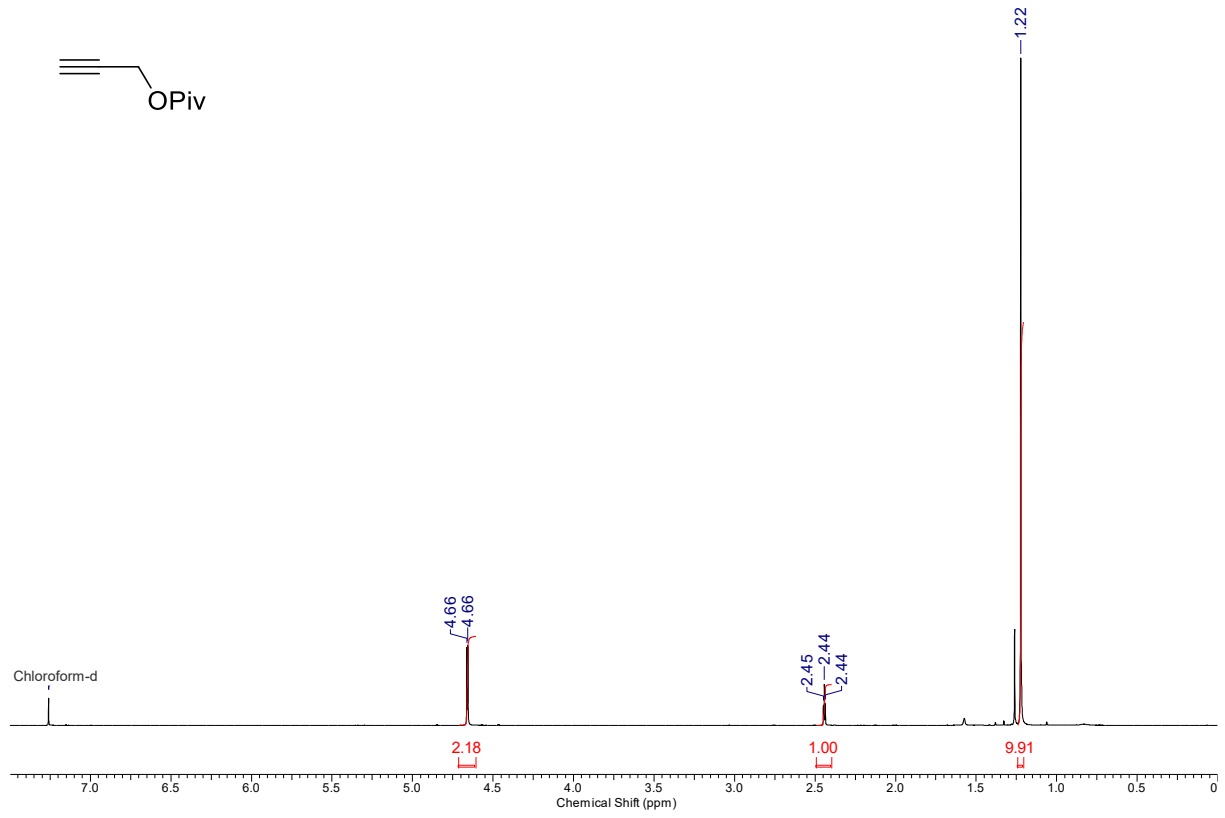


(III-18b) *tert*-Butyldimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane

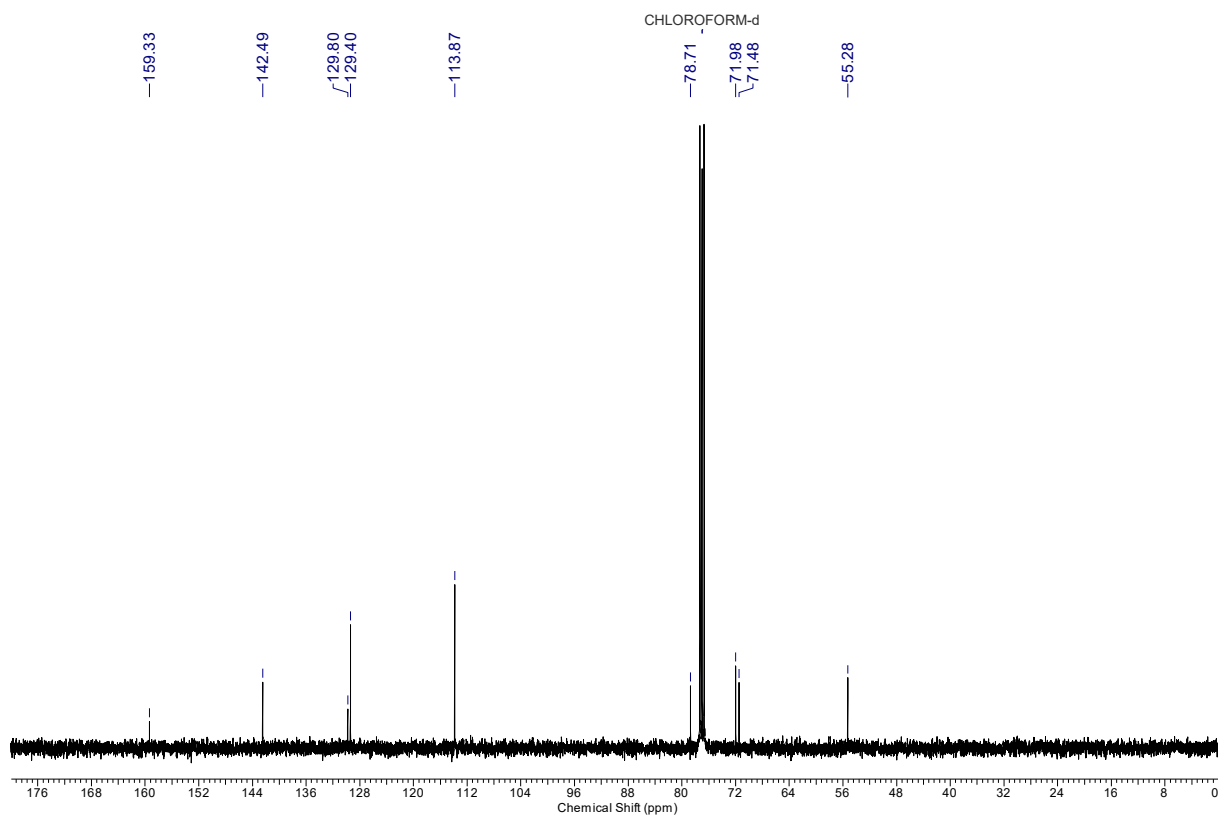
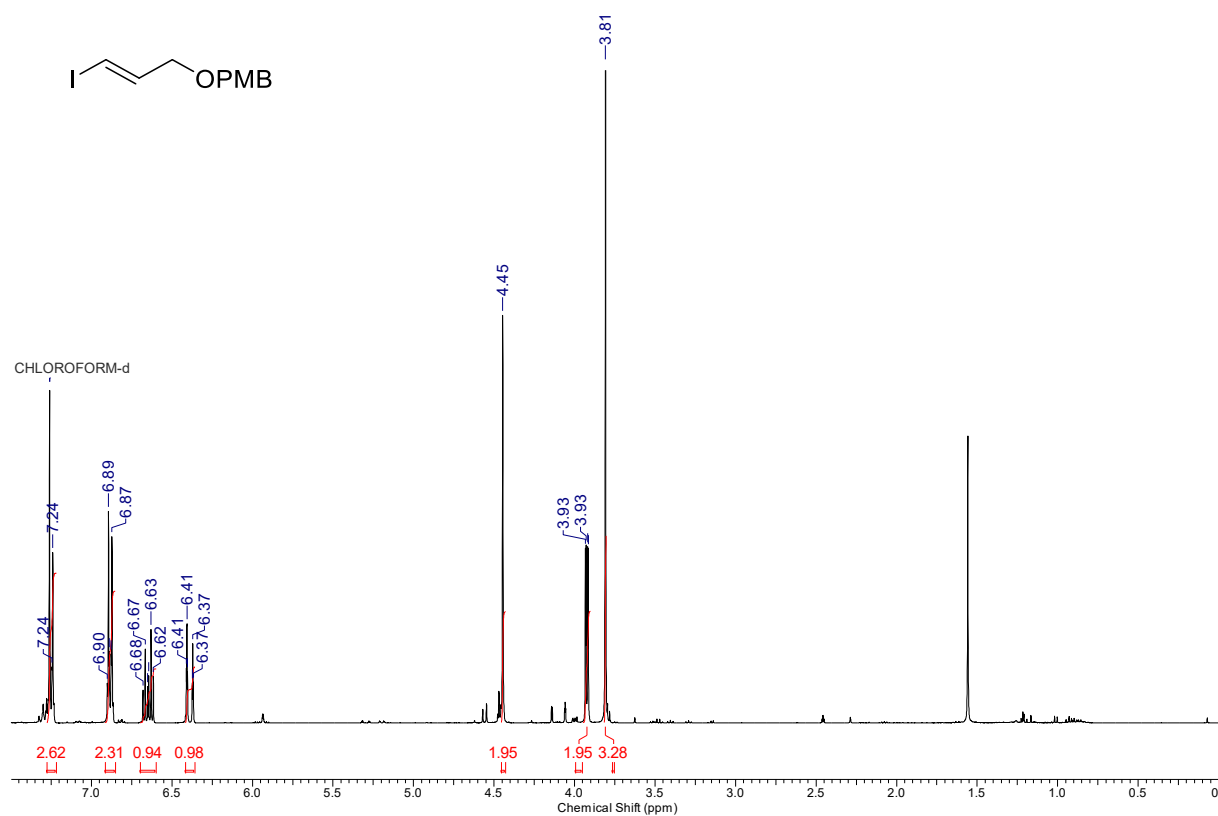


(III-18c) Triisopropyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane

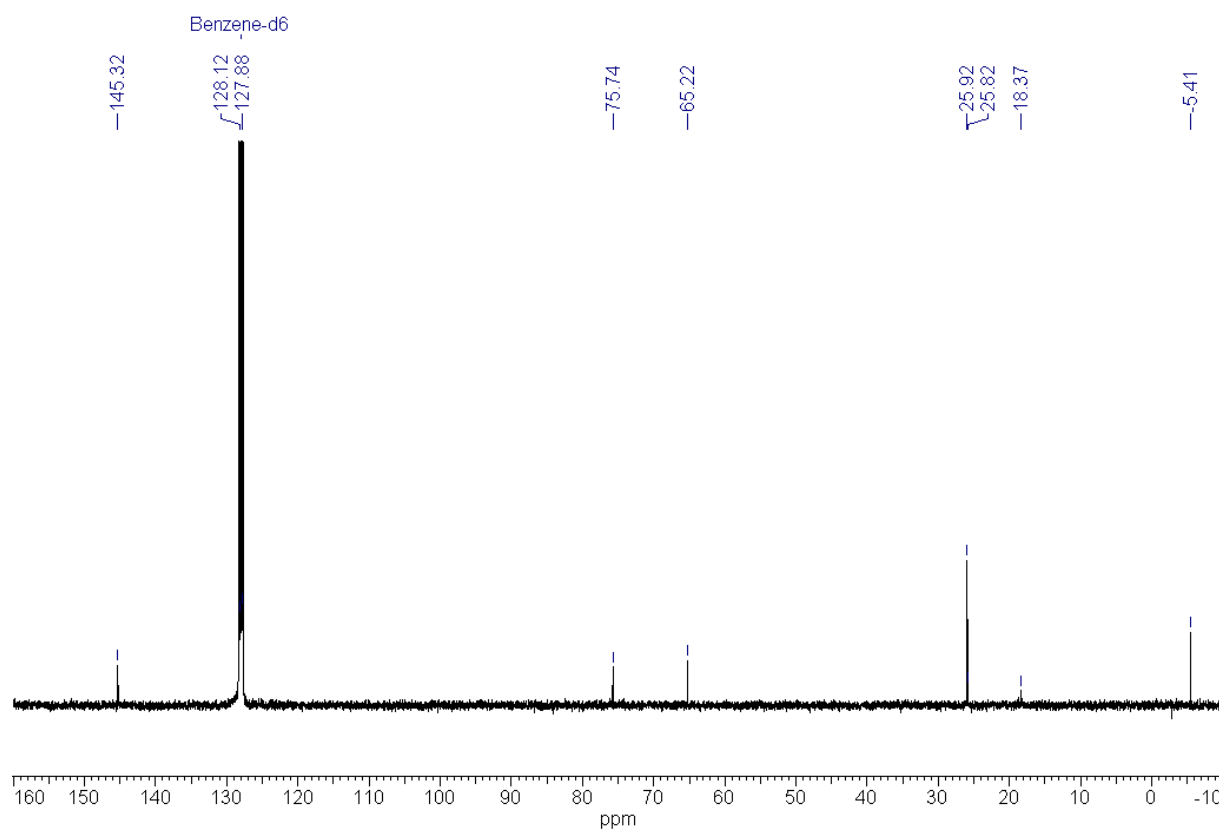
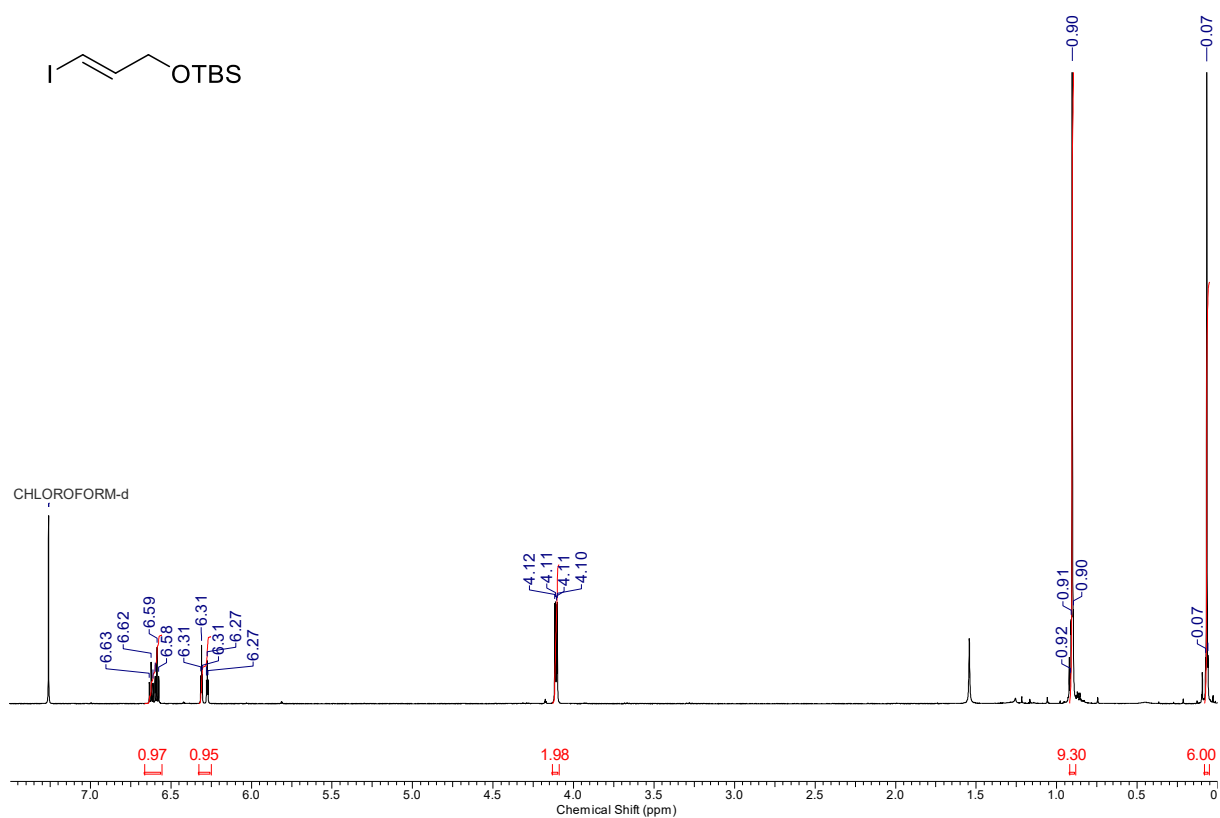
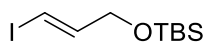
(III-20b) Prop-2-yn-1-yl pivalate

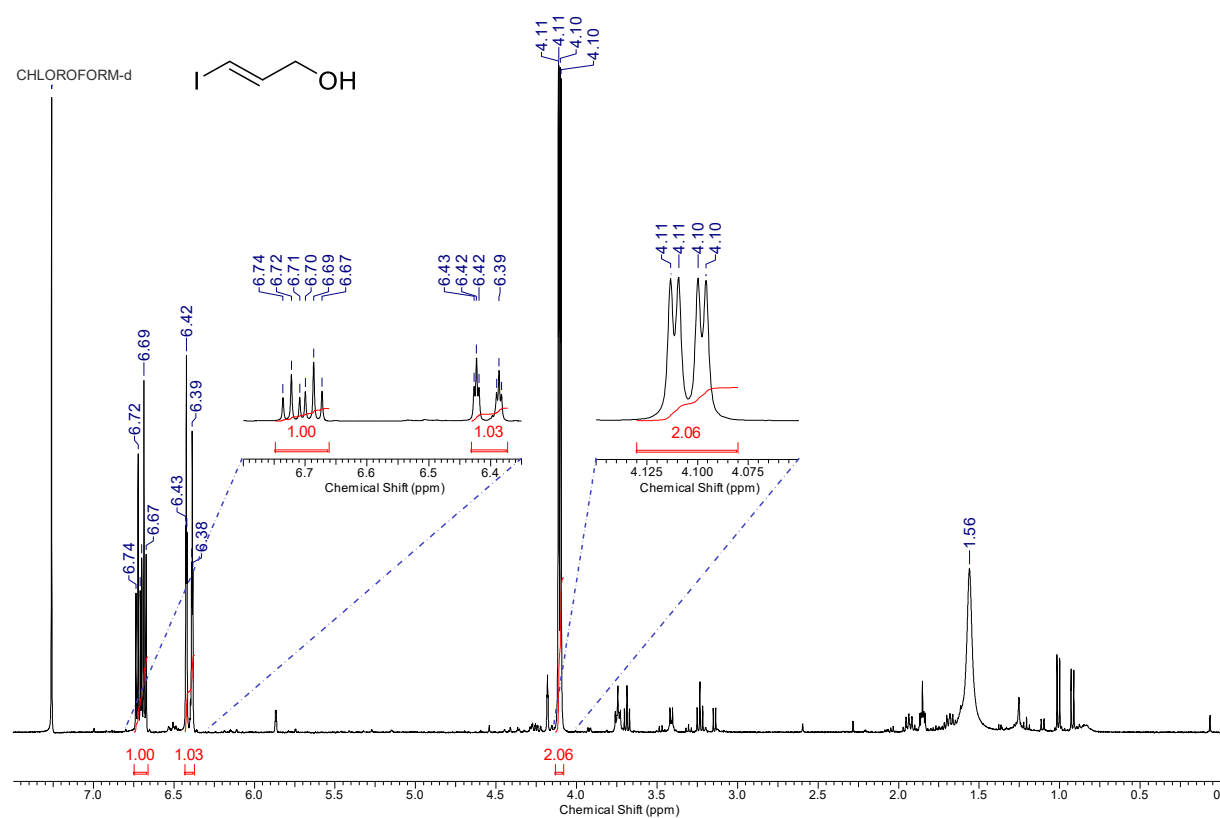


(III-19a) (E)-1-(((3-Iodoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene

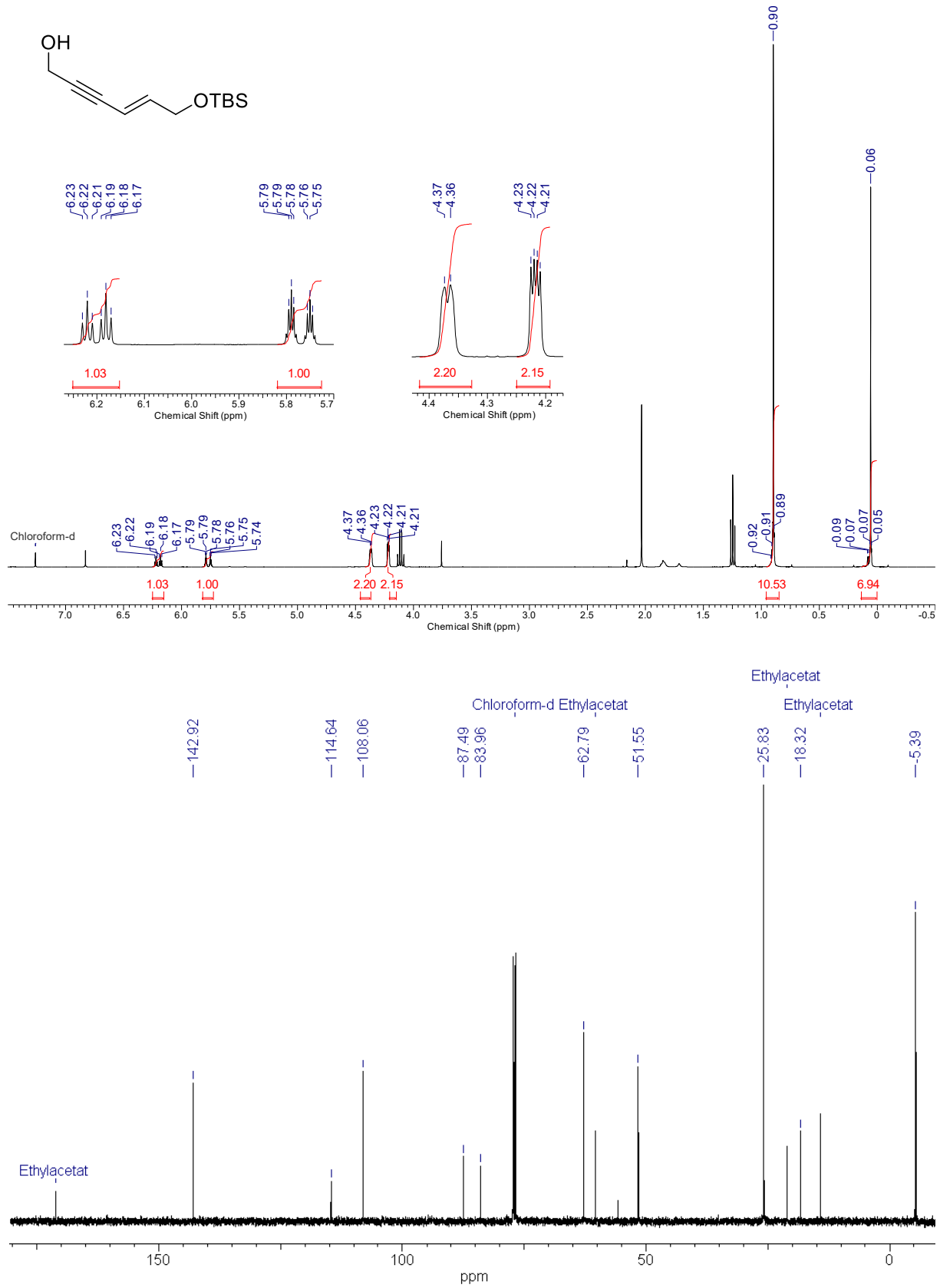


(III-19b) (*E*)-*tert*-Butyl((3-iodoallyl)oxy)dimethylsilane

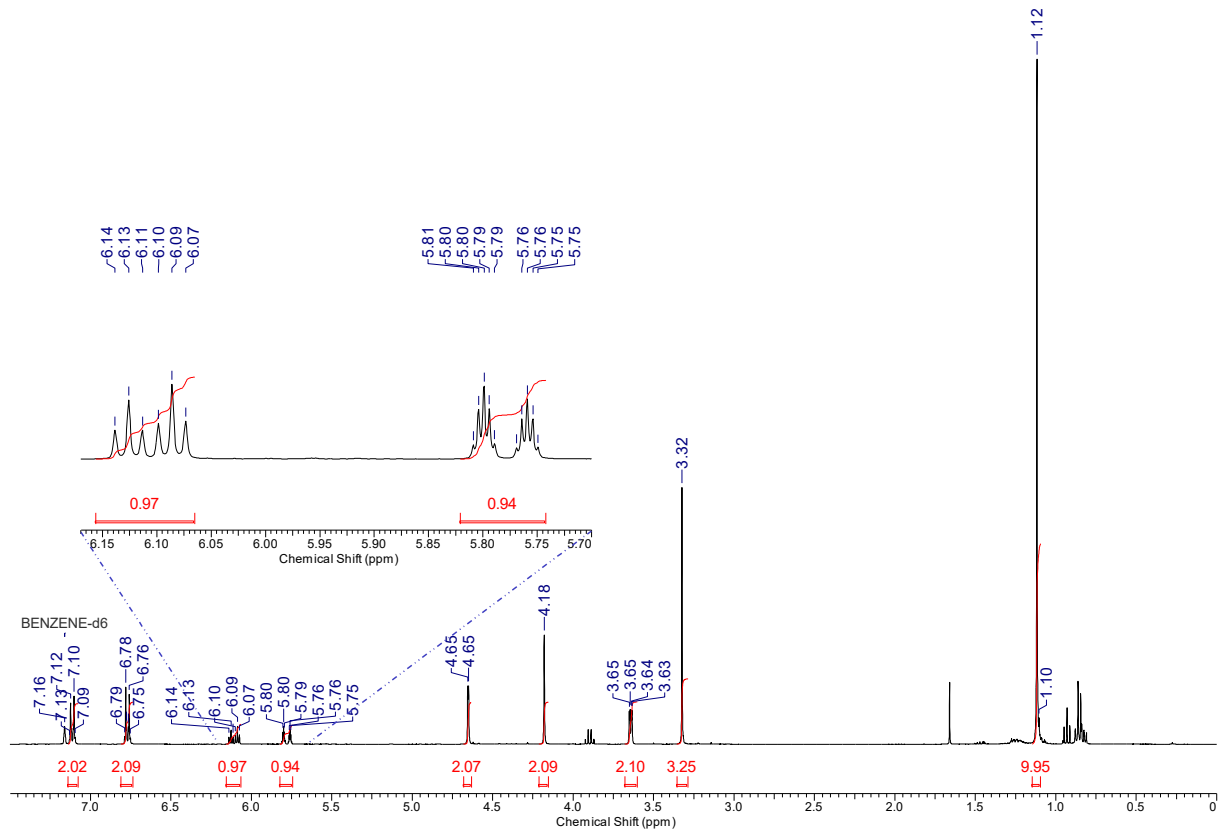
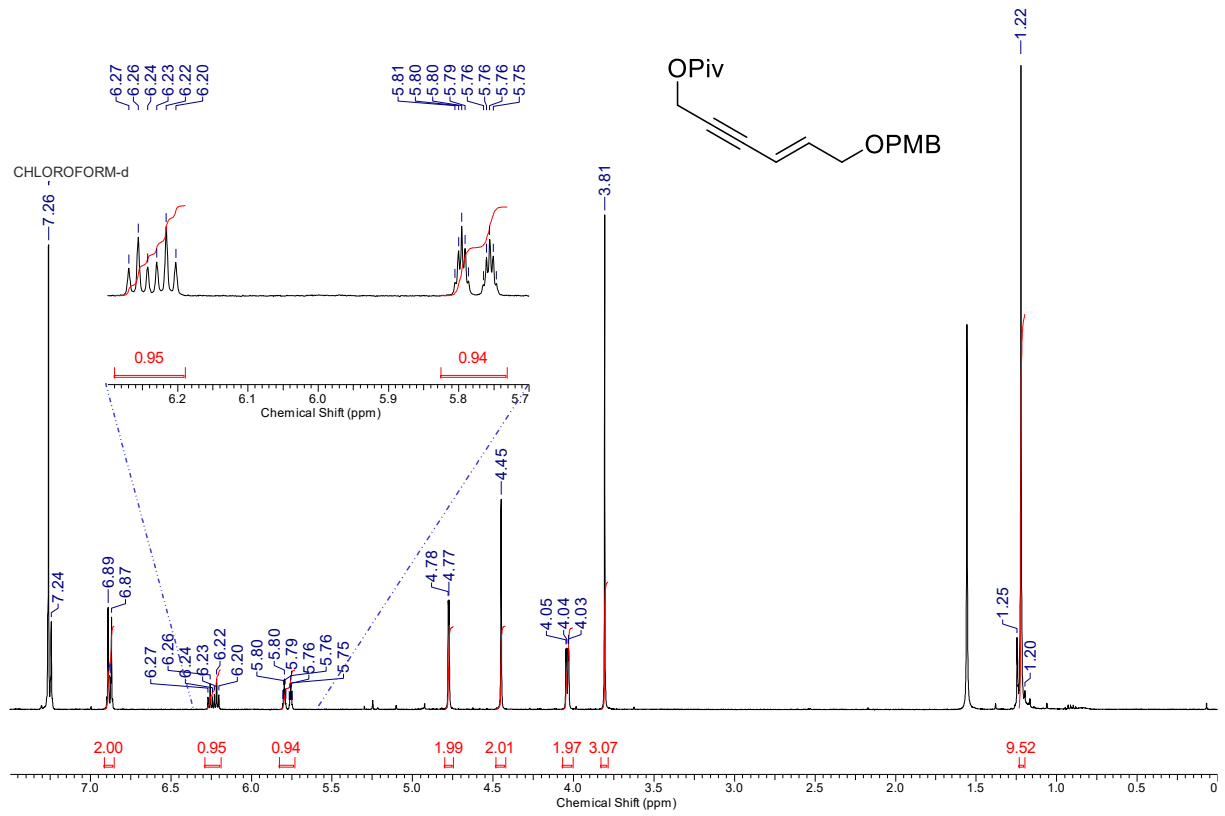


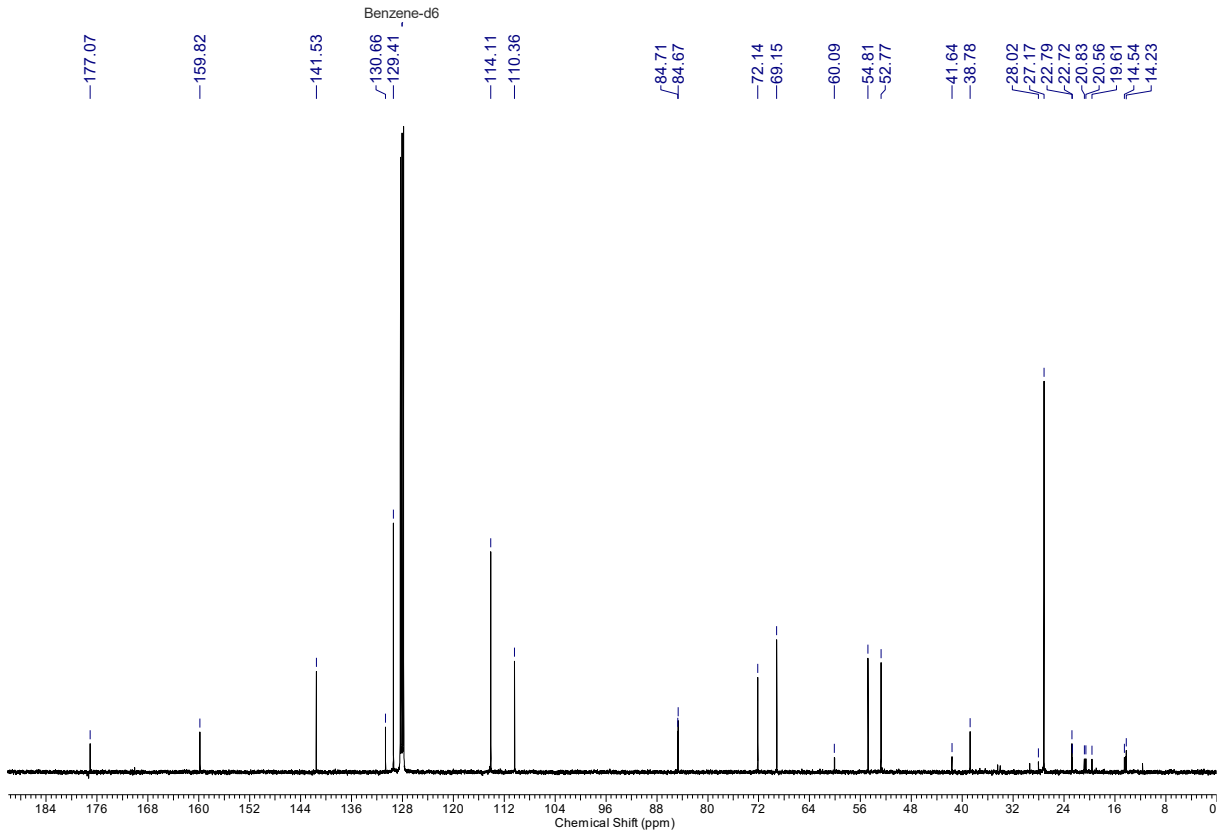
(III-19c) (*E*)-3-Iodoprop-2-en-1-ol

(III-21a) (E)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-4-en-2-yn-1-ol

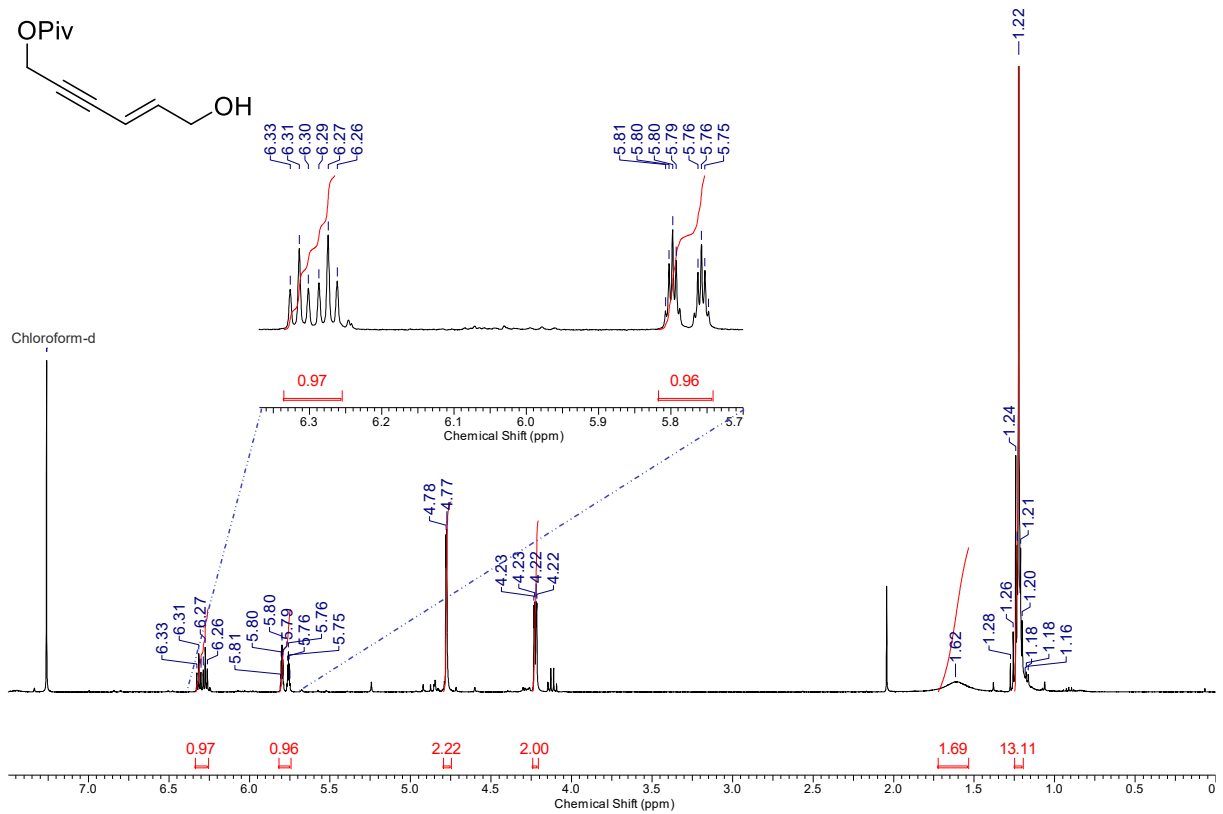


(III-21b) (E)-6-((4-Methoxybenzyl)oxy)hex-4-en-2-yn-1-yl pivalate

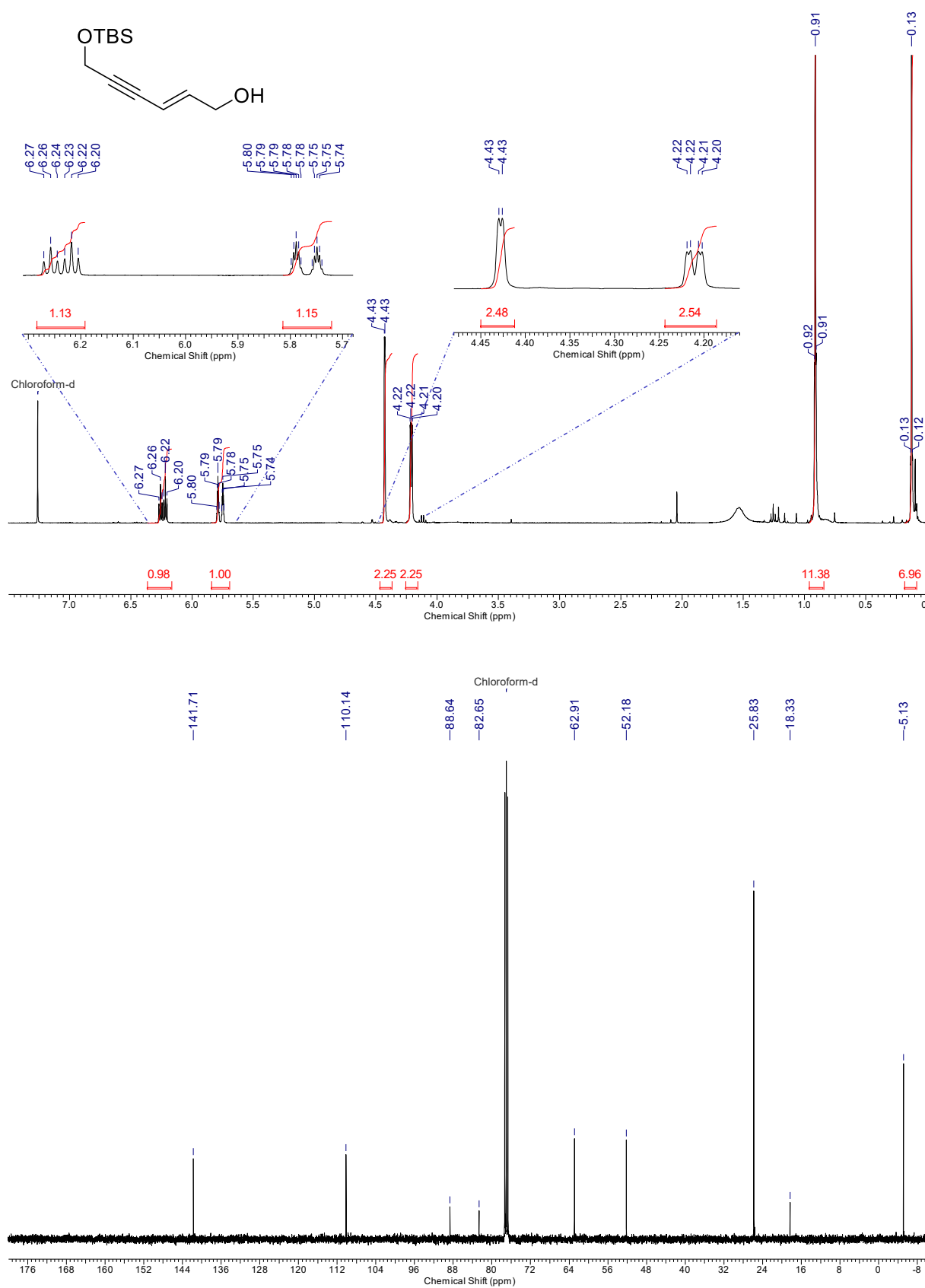




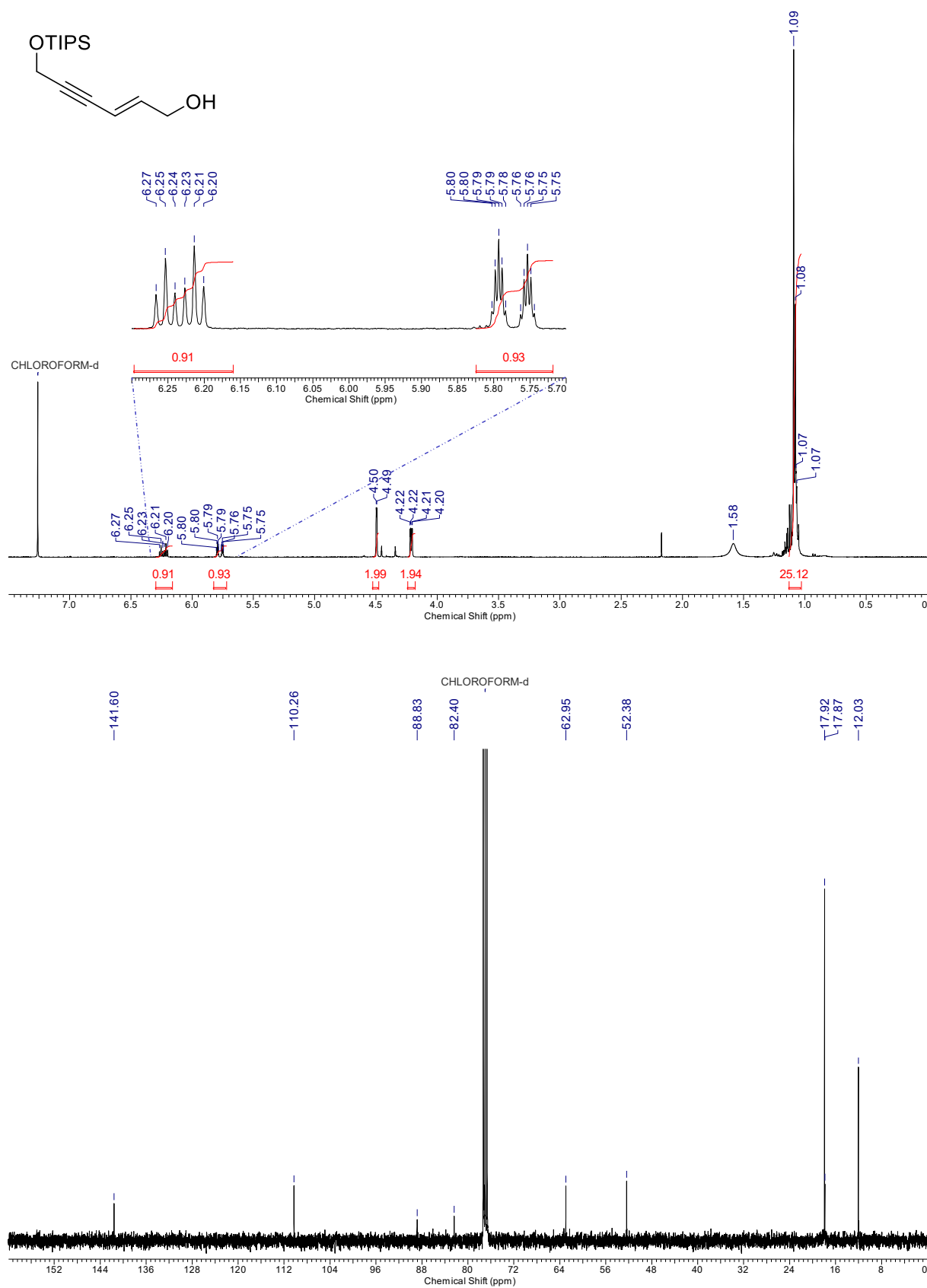
(III-21c) (*E*)-6-Hydroxyhex-4-en-2-yn-1-yl pivalate



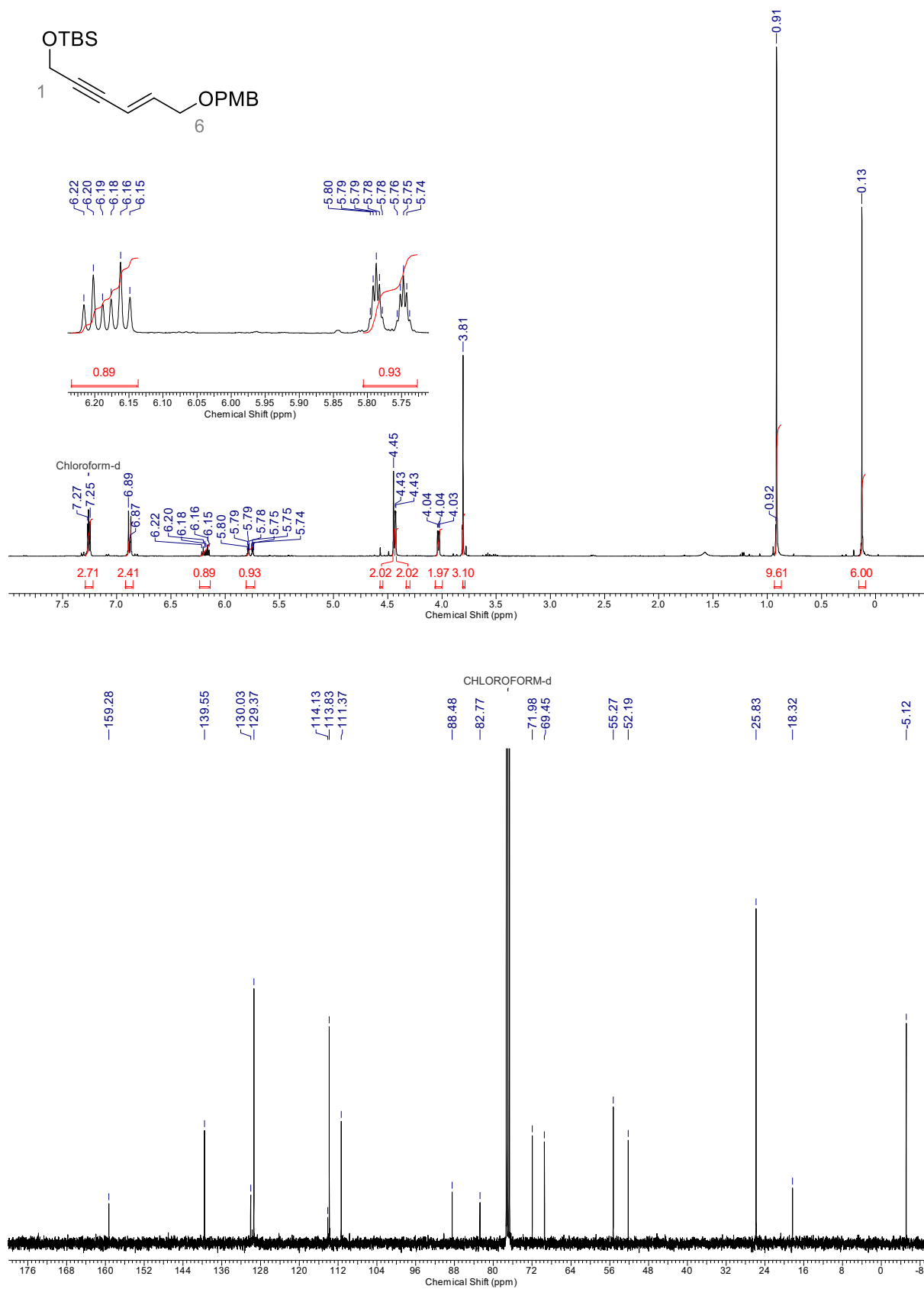
(III-21d) (*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-en-4-yn-1-ol



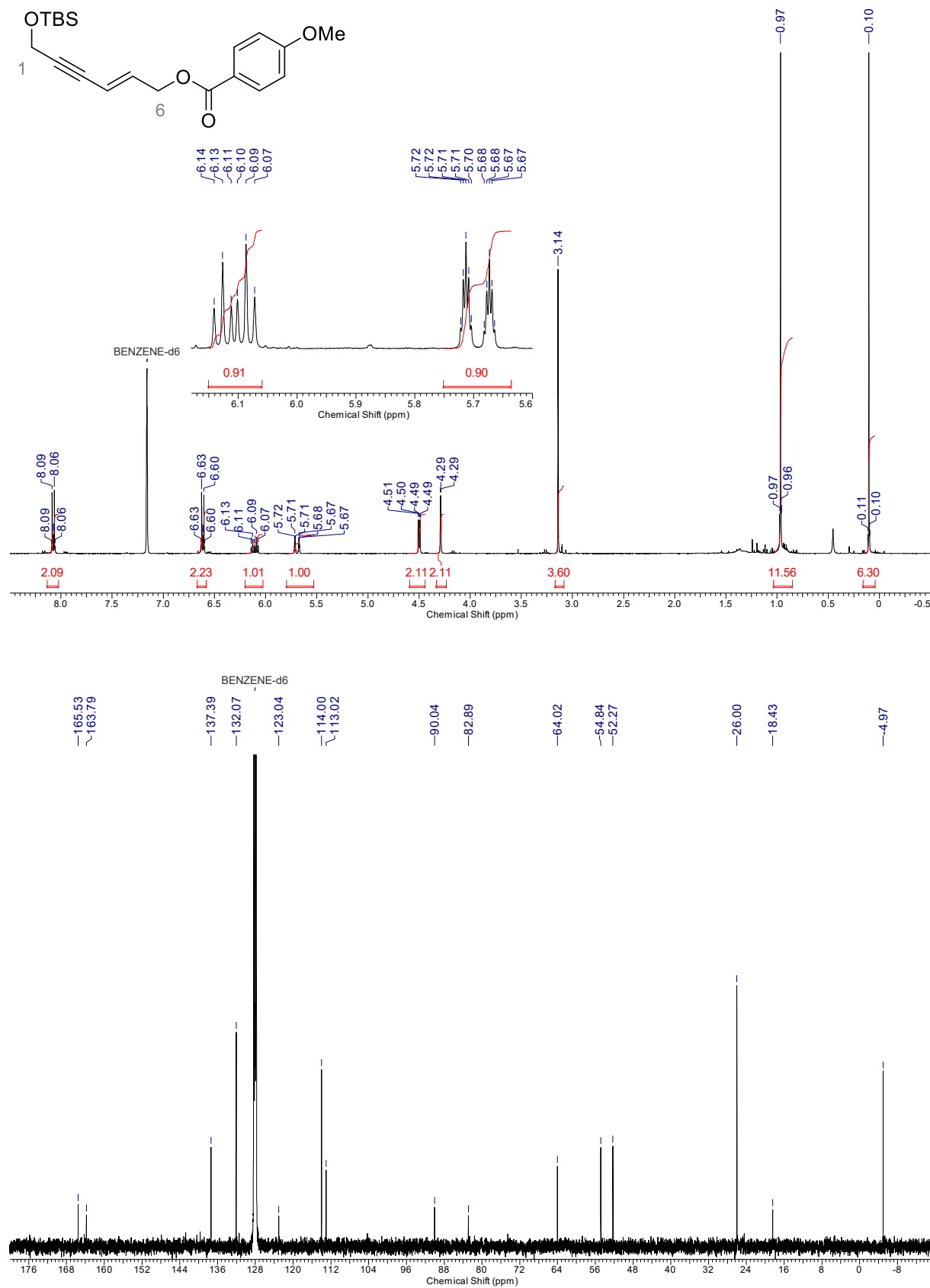
(III-21e) (E)-6-((Triisopropylsilyl)oxy)hex-2-en-4-yn-1-ol



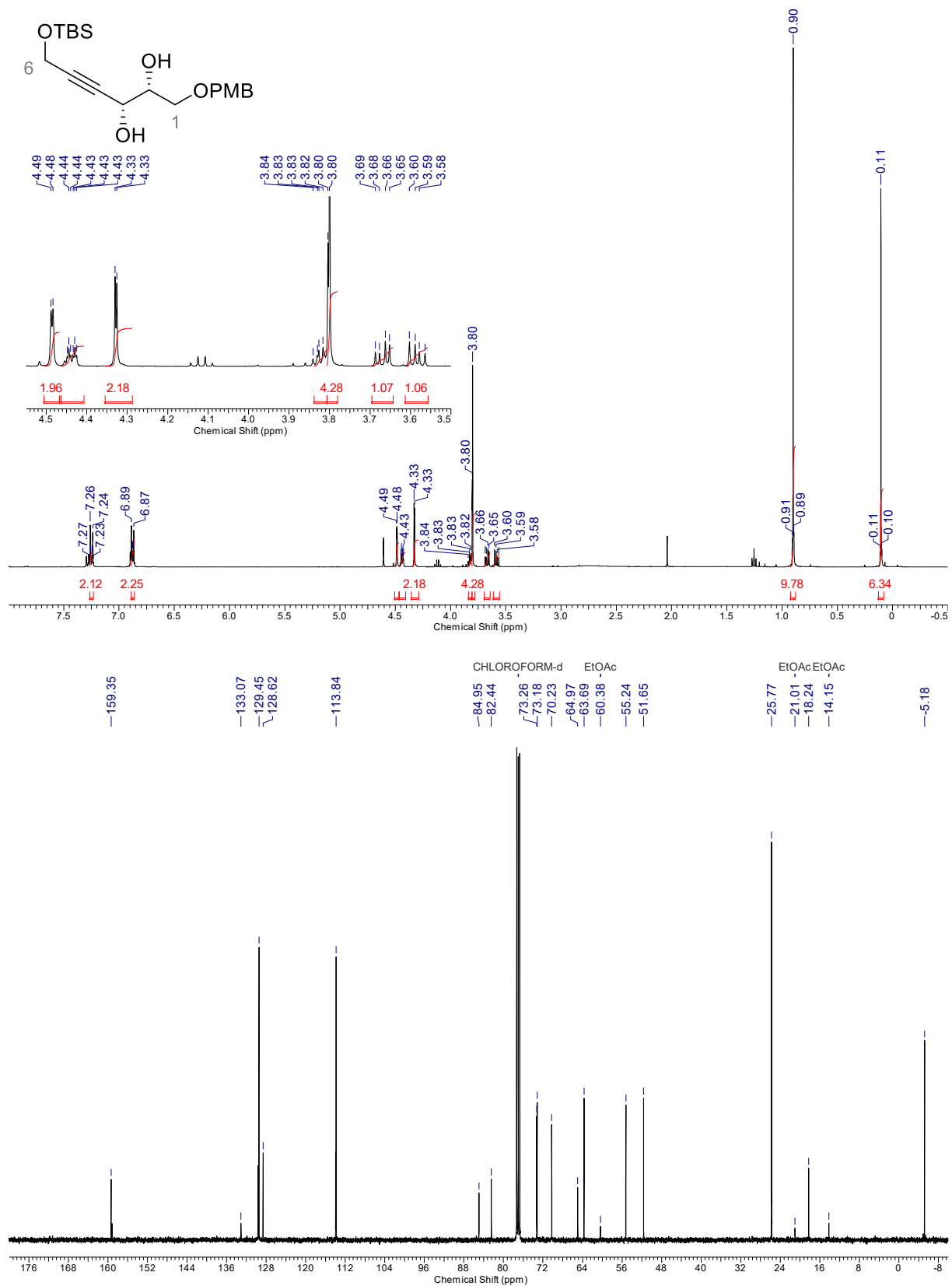
(III-21f) (*E*)-*tert*-Butyl ((6-((4-methoxybenzyl) oxy) hex-4-en-2-yn-1-yl) oxy) dimethylsilane

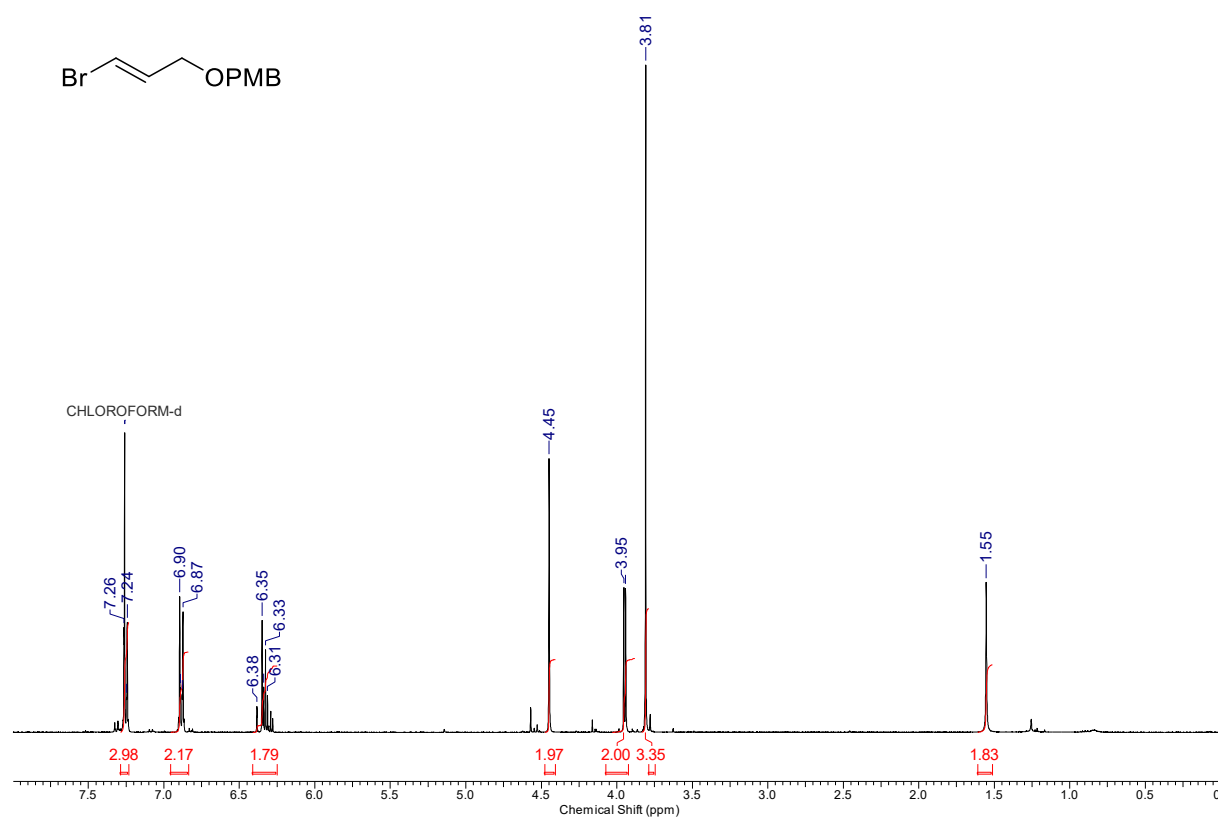


(III-21f*) (*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-en-4-yn-1-yl 4-methoxybenzoate

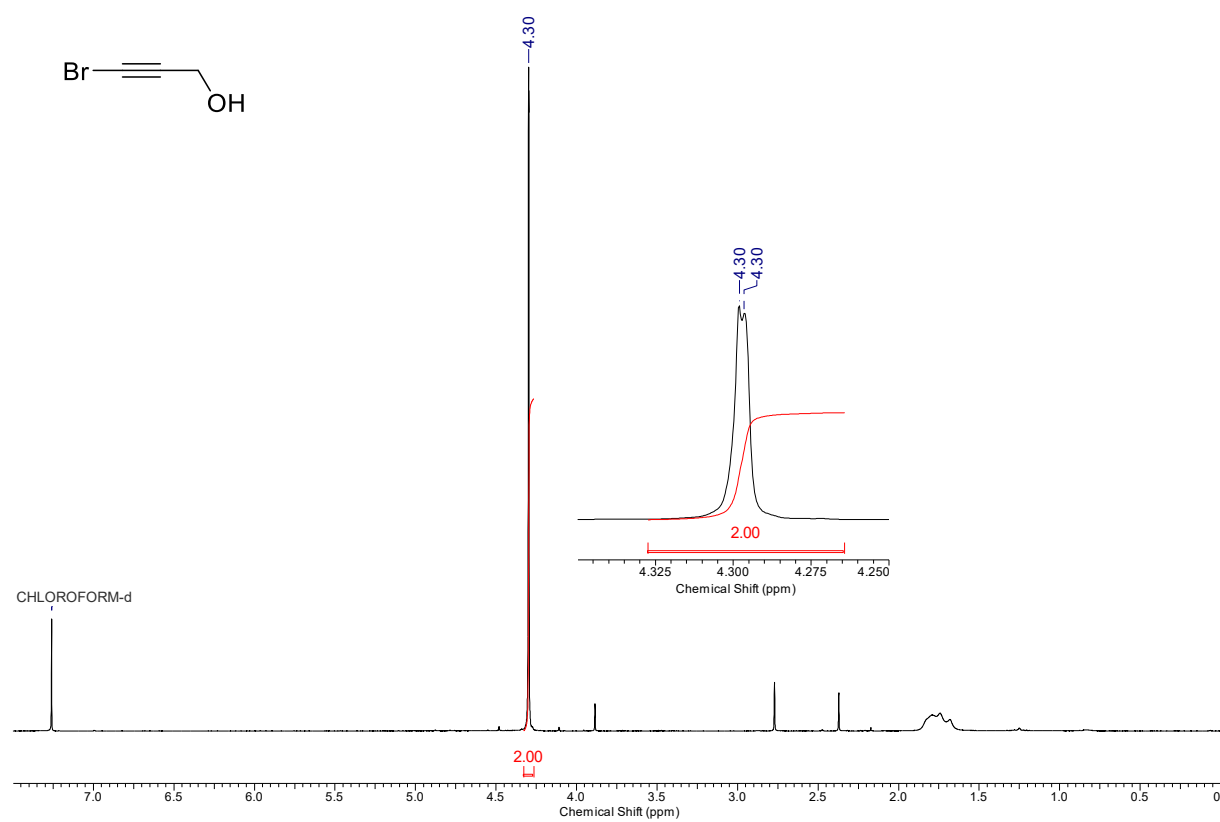


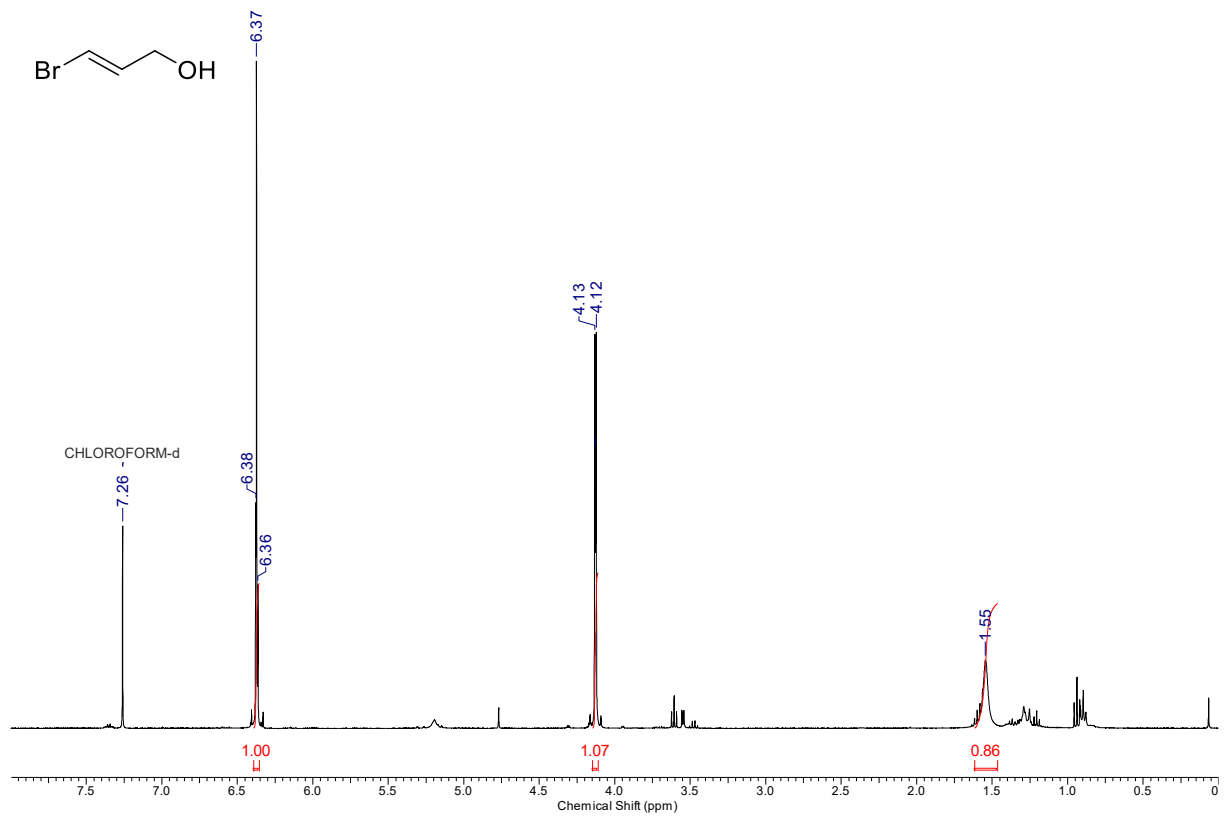
(III-22) (2*R*,3*R*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-4-yn-2,3-diol-1-((4-methoxybenzyl)oxy)



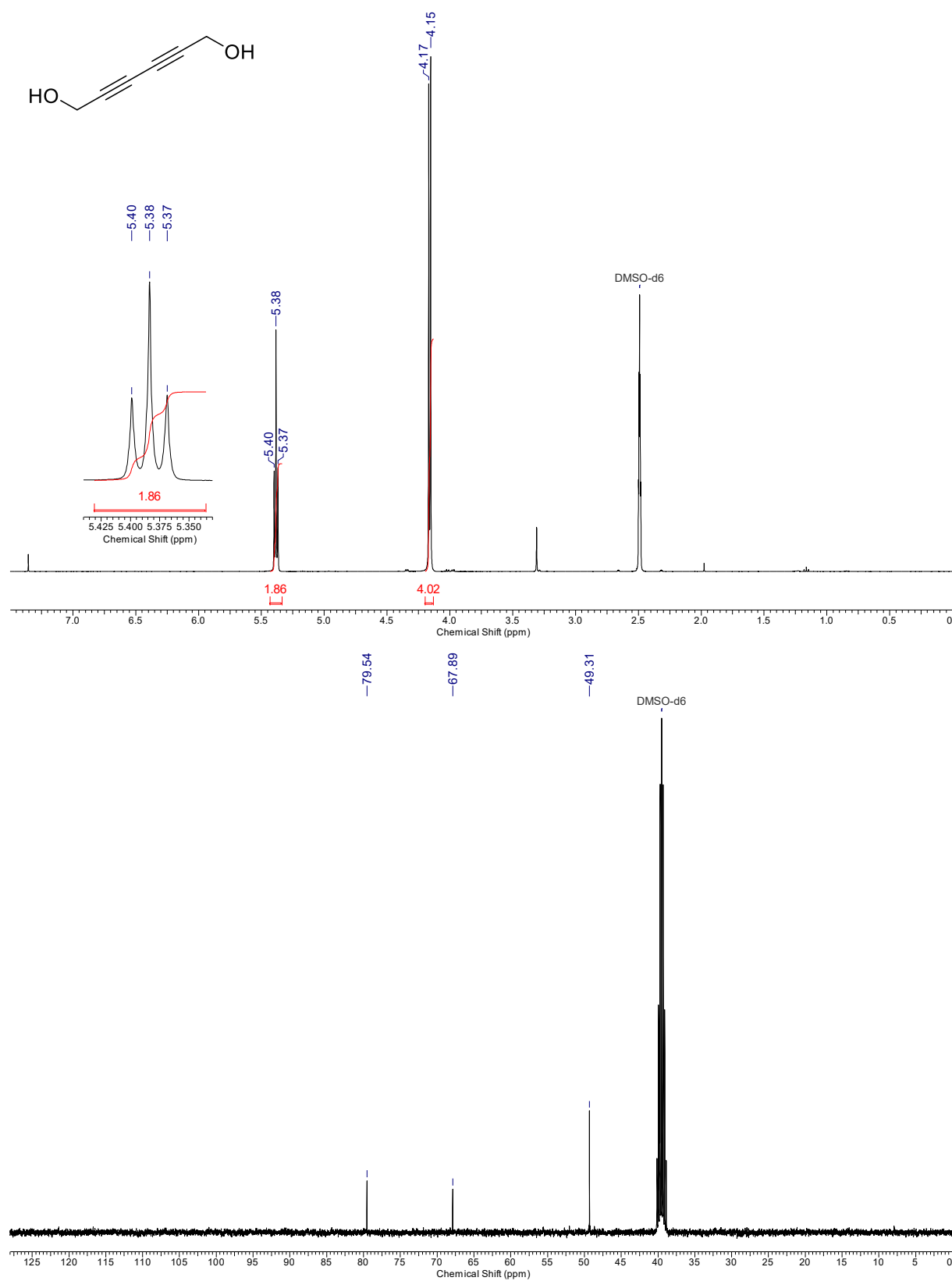
(III-36) (E)-1-(((3-Bromoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene

(III-37) 3-Bromoprop-2-yn-1-ol

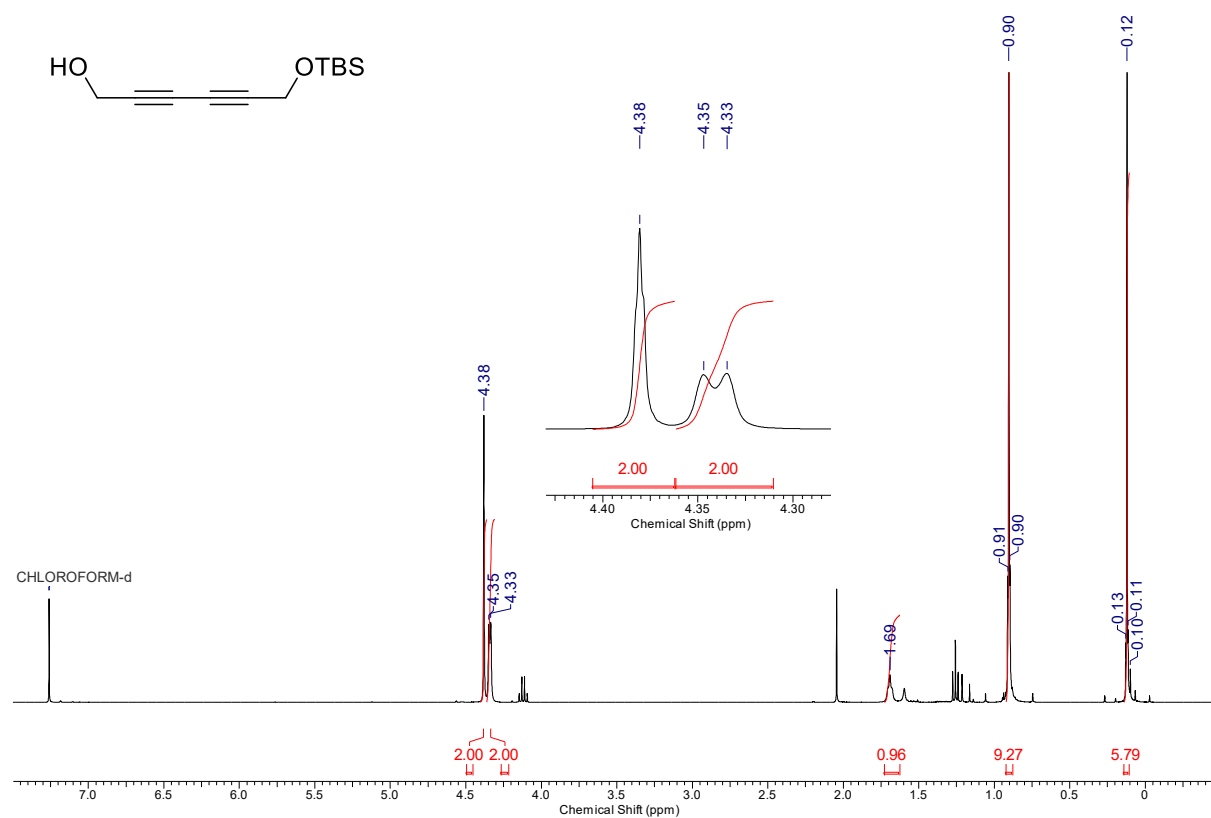


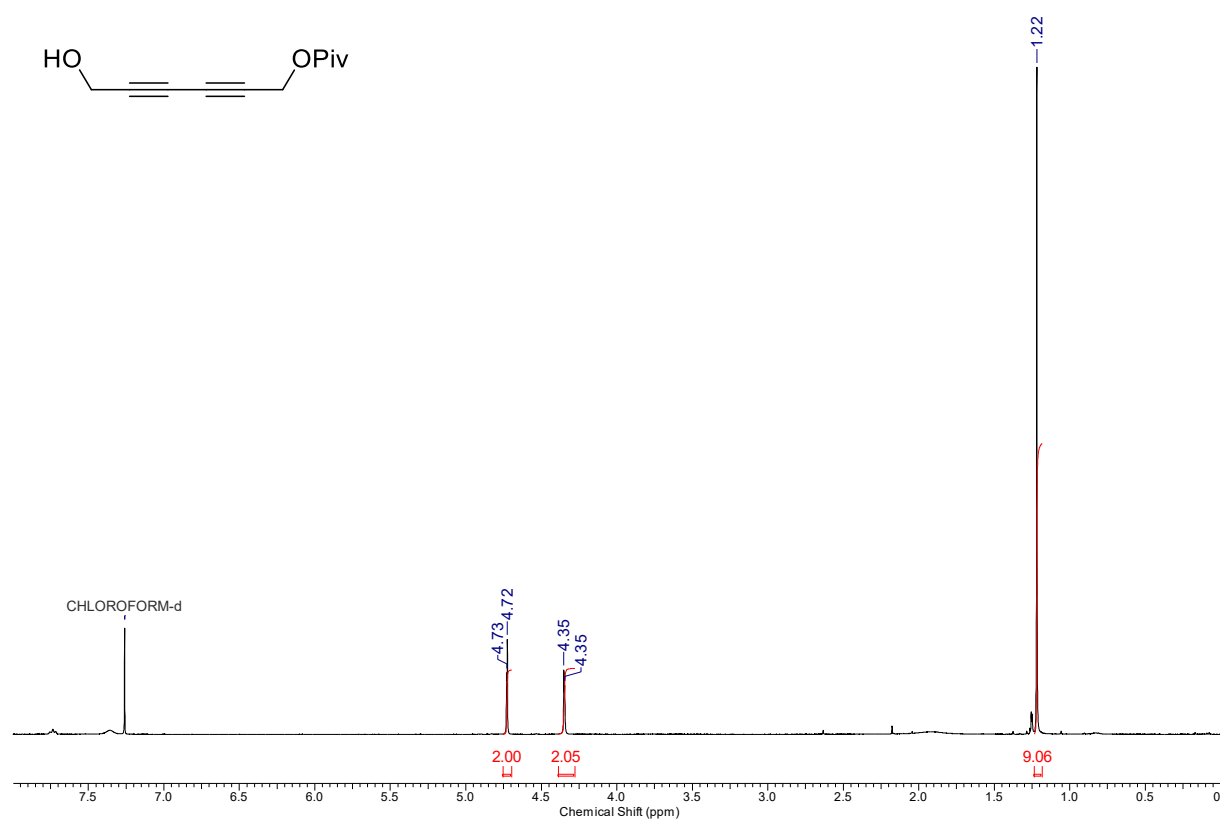
(III-38) (*E*)-3-Bromoprop-2-en-1-ol

(III-42) Hexa-2,4-diyne-1,6-diol

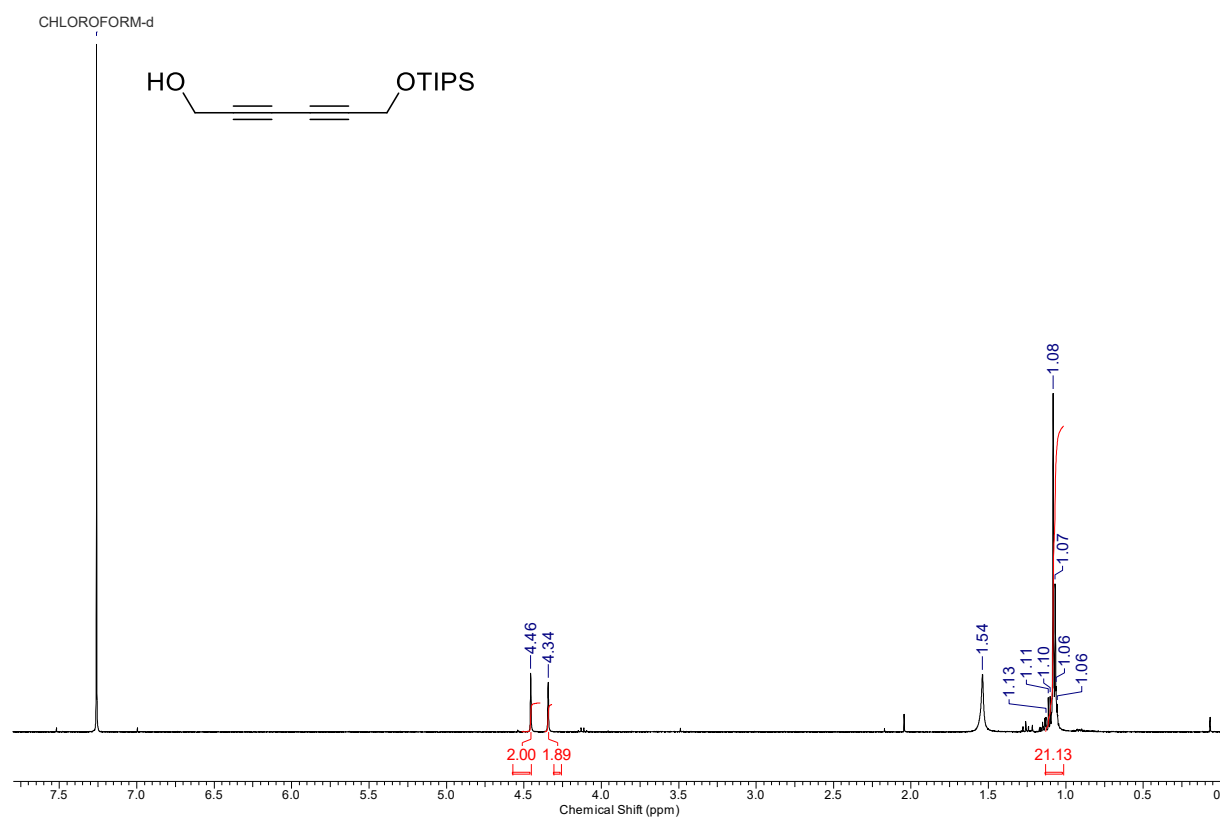


(III-43a) 6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexa-2,4-diyne-1-ol

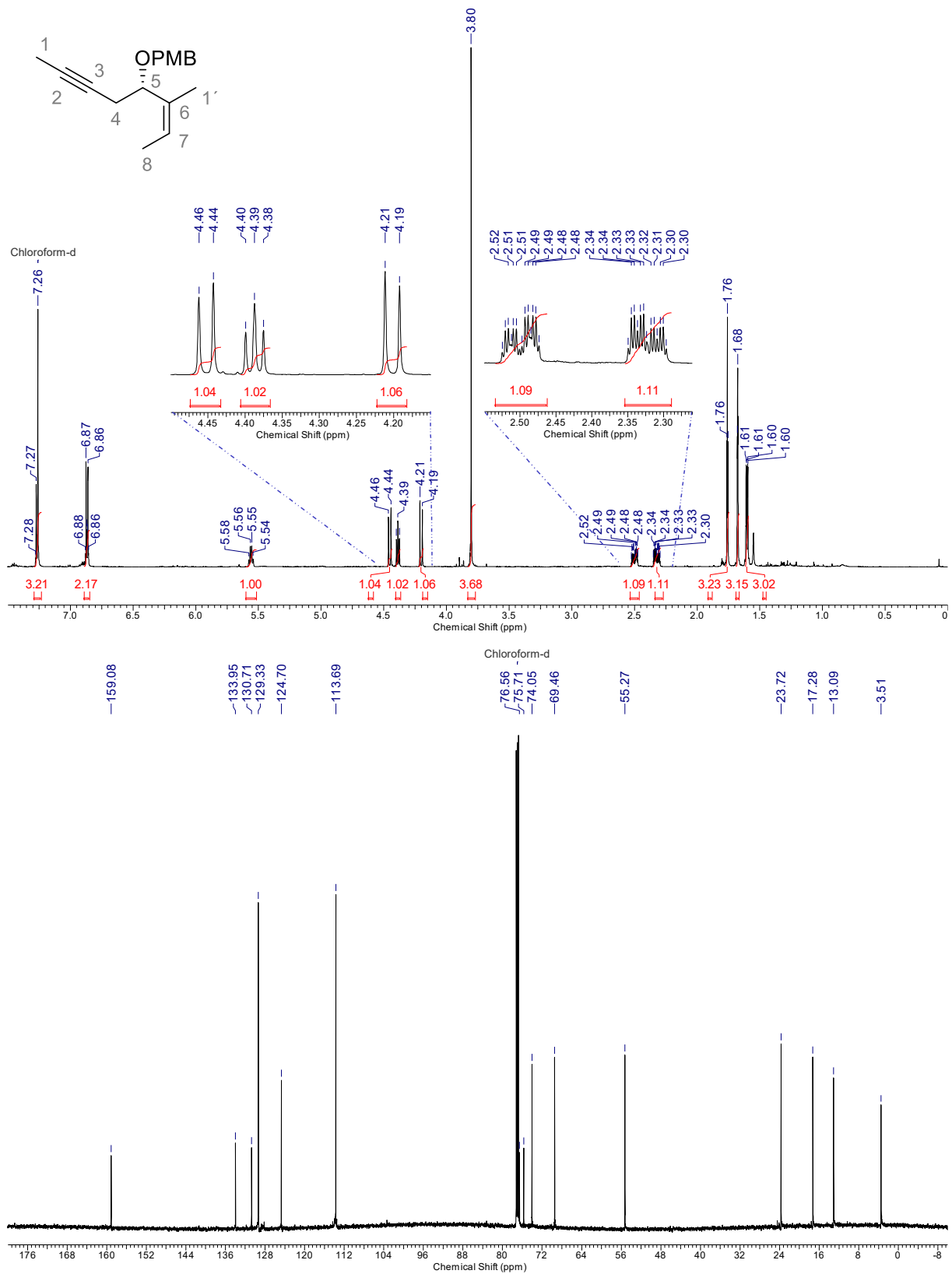


(III-43b) 6-Hydroxyhexa-2,4-diyne-1-yl pivalate

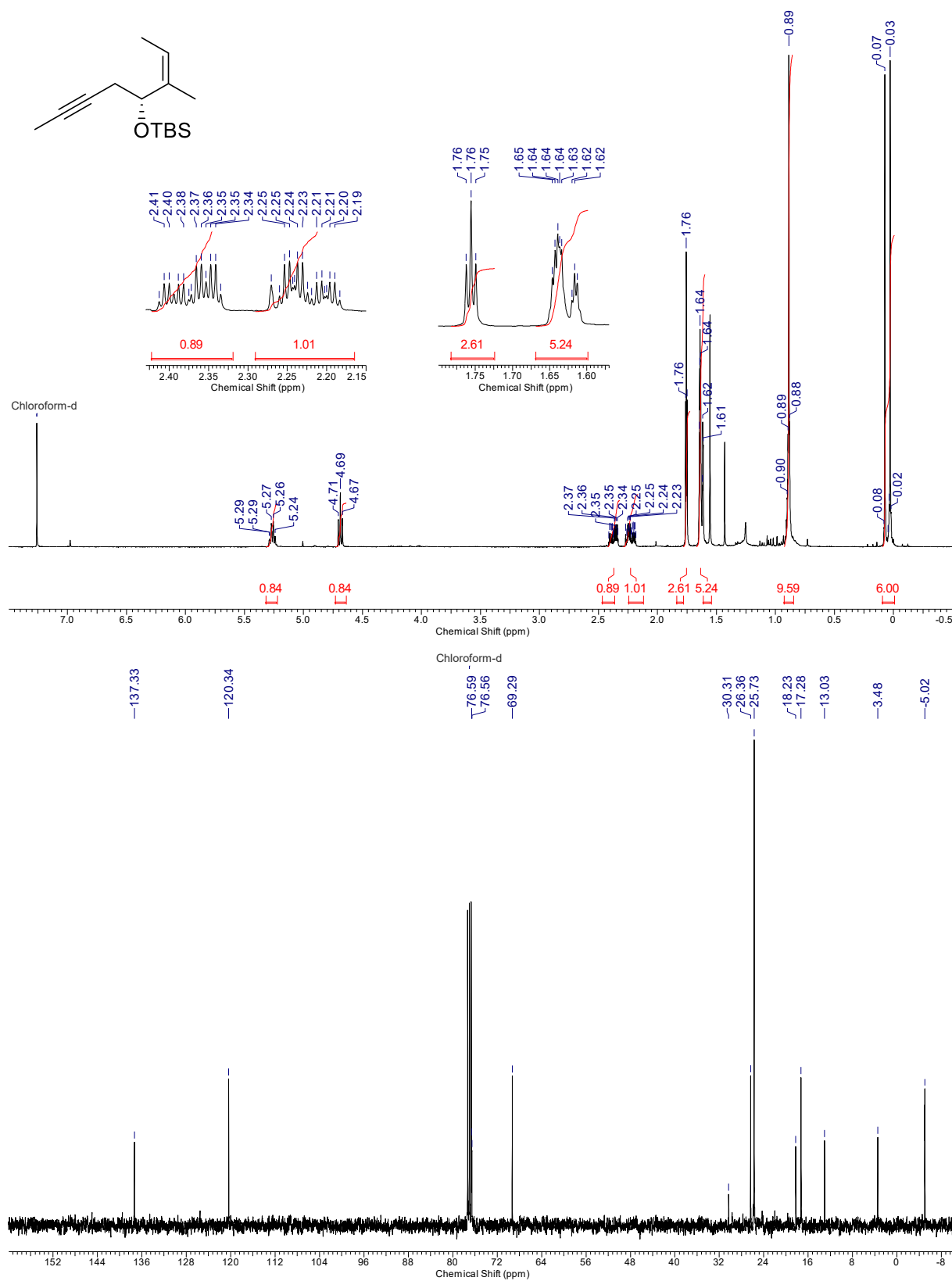
(III-43c) 6-((Triisopropylsilyl)oxy)hexa-2,4-diyne-1-ol



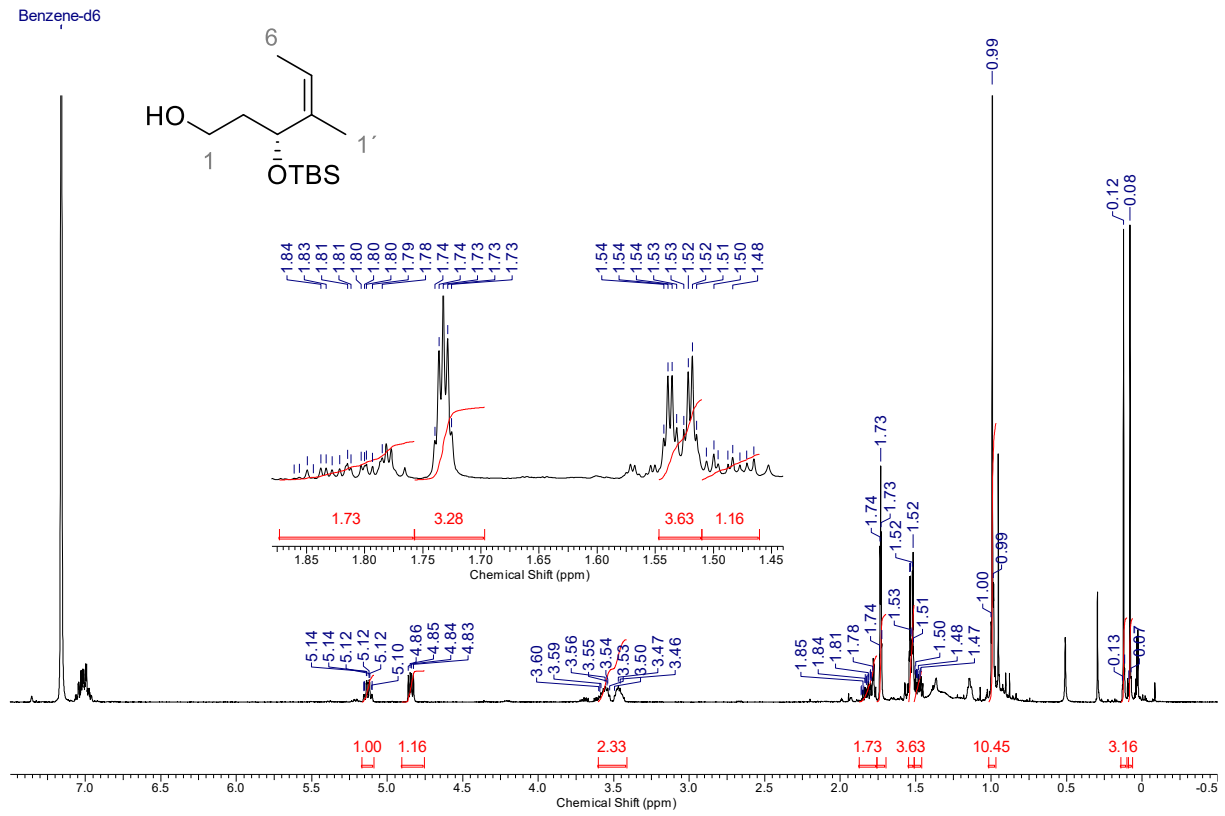
(III-53a) (*S,Z*)-1-Methoxy-4-(((3-methyloct-2-en-6-yn-4-yl)oxy)methyl)benzene



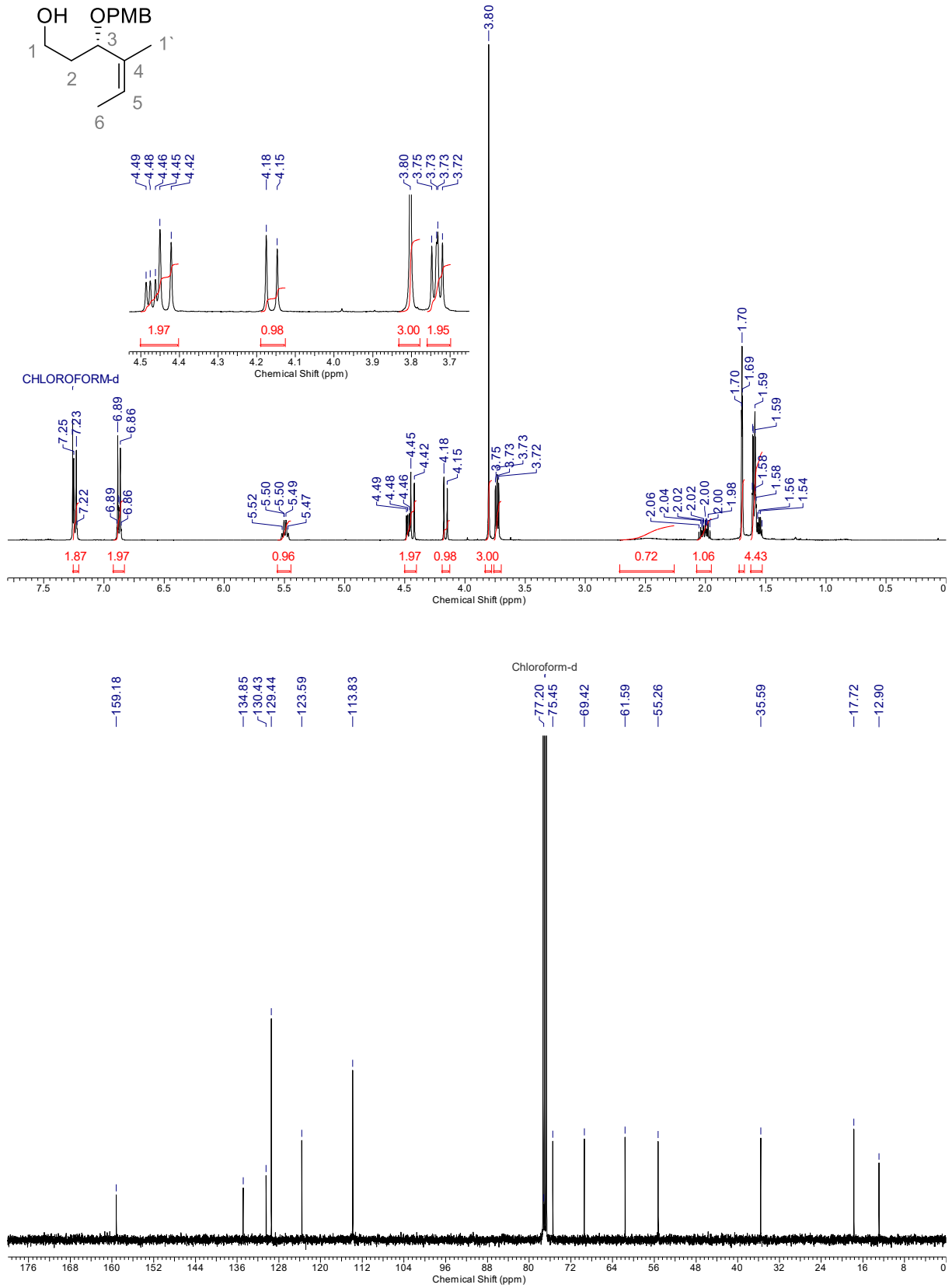
(III-53b) (*R,Z*)-*tert*-Butyldimethyl((3-methyloct-2-en-6-yn-4-yl)oxy)silane



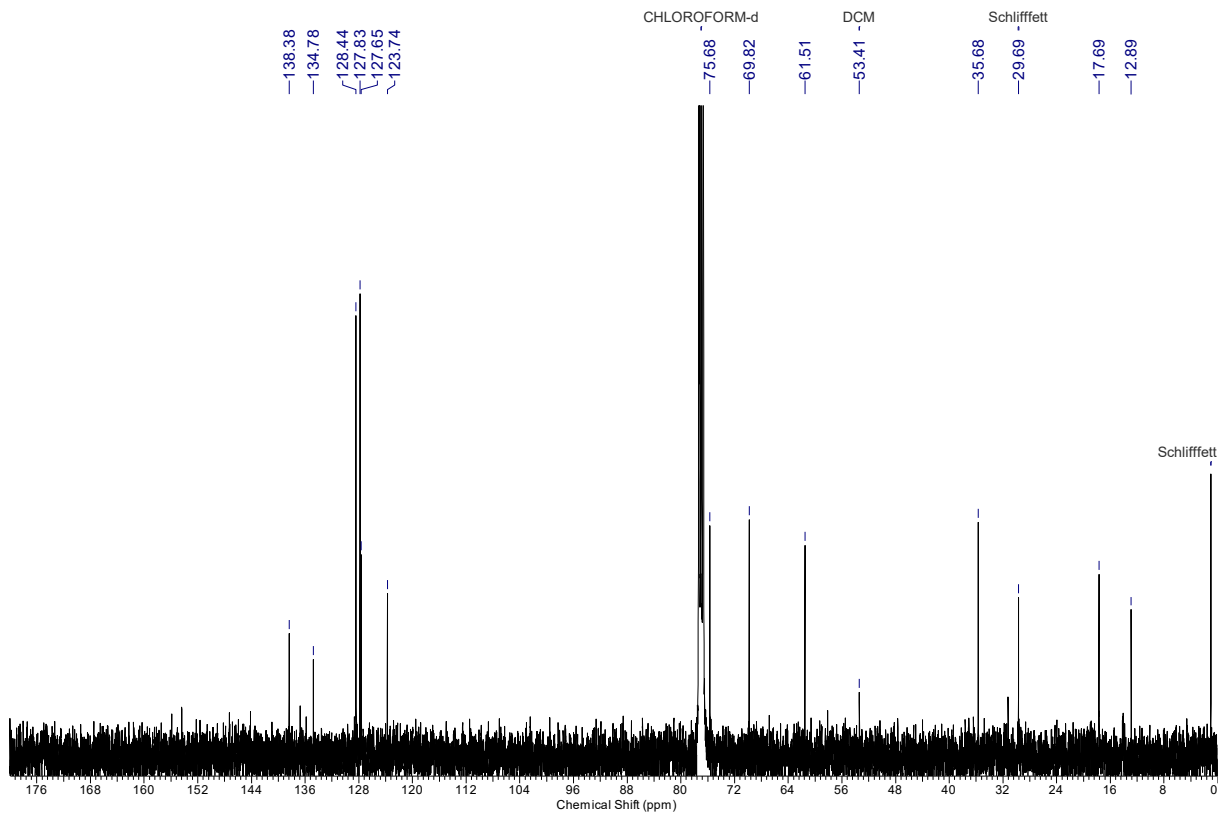
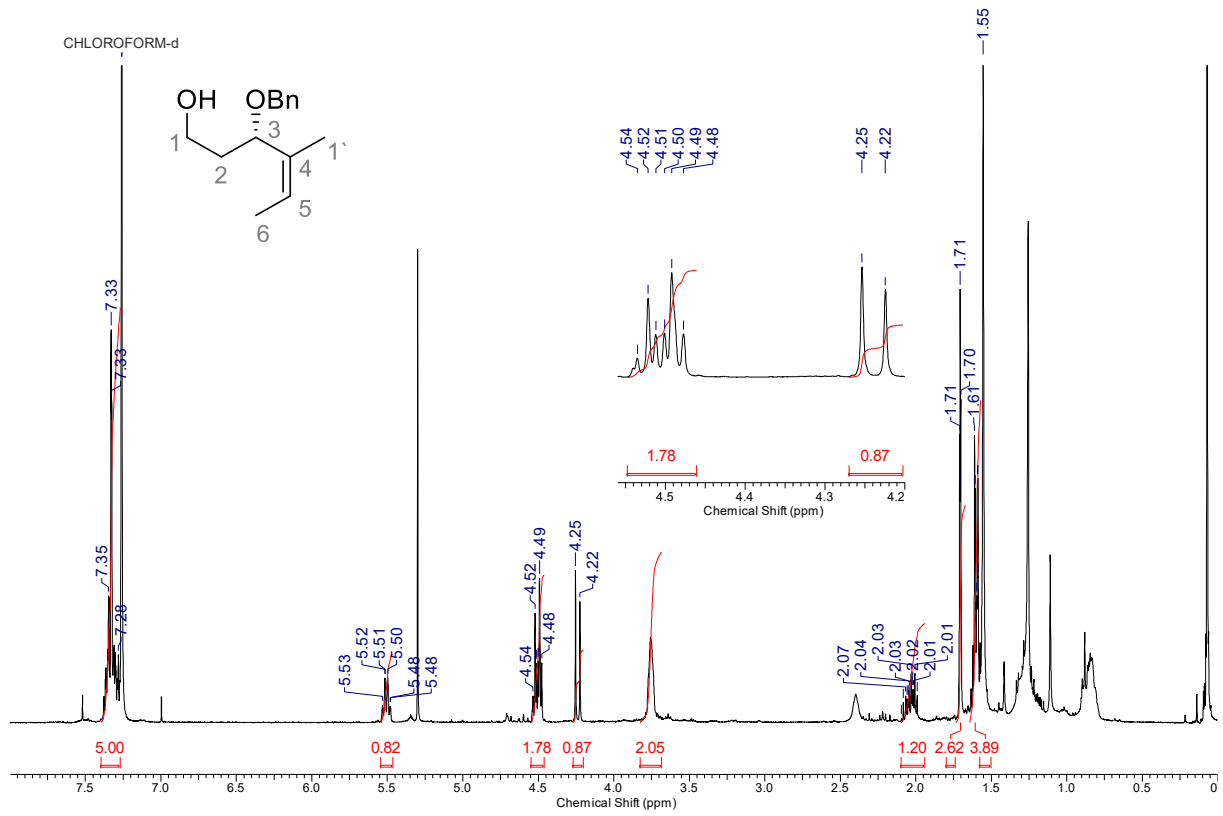
(III-54a) (S, Z)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-4-en-1-ol



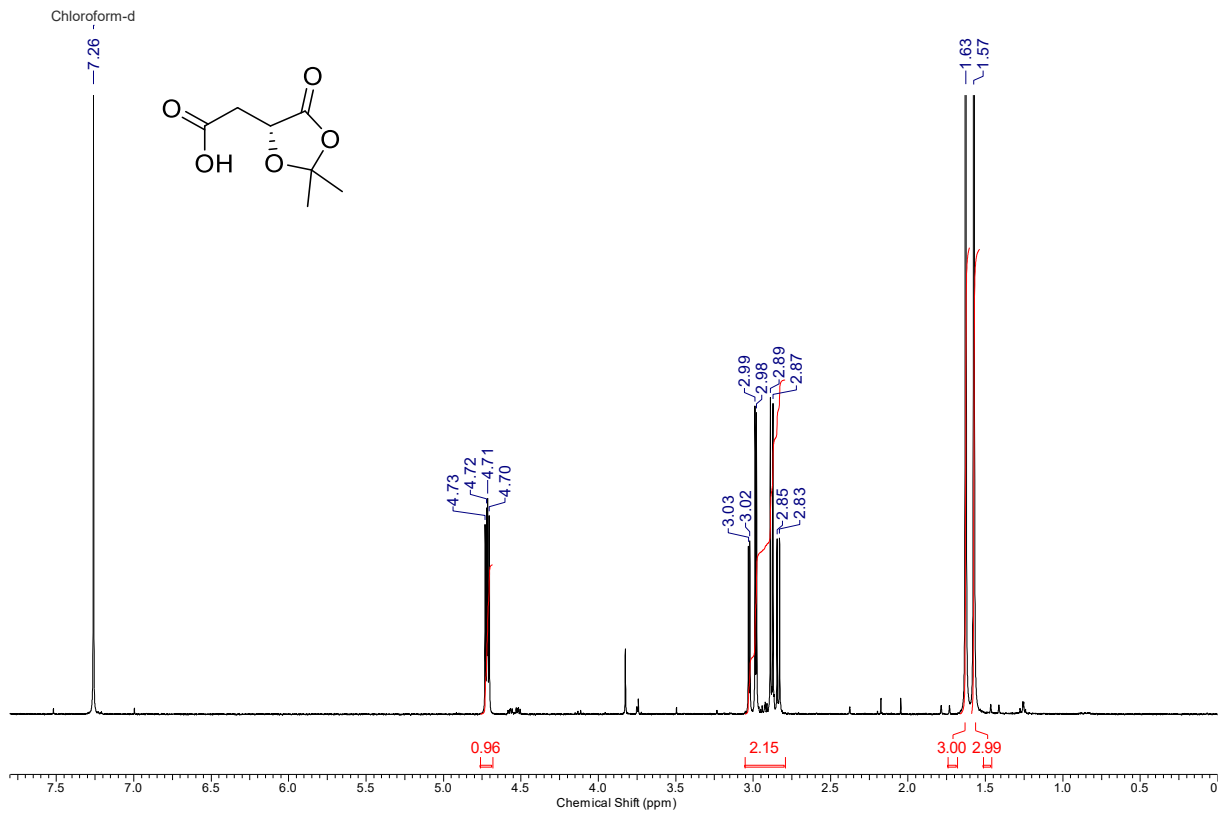
(III-54c) (S,Z)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4-methylhex-4-en-1-ol



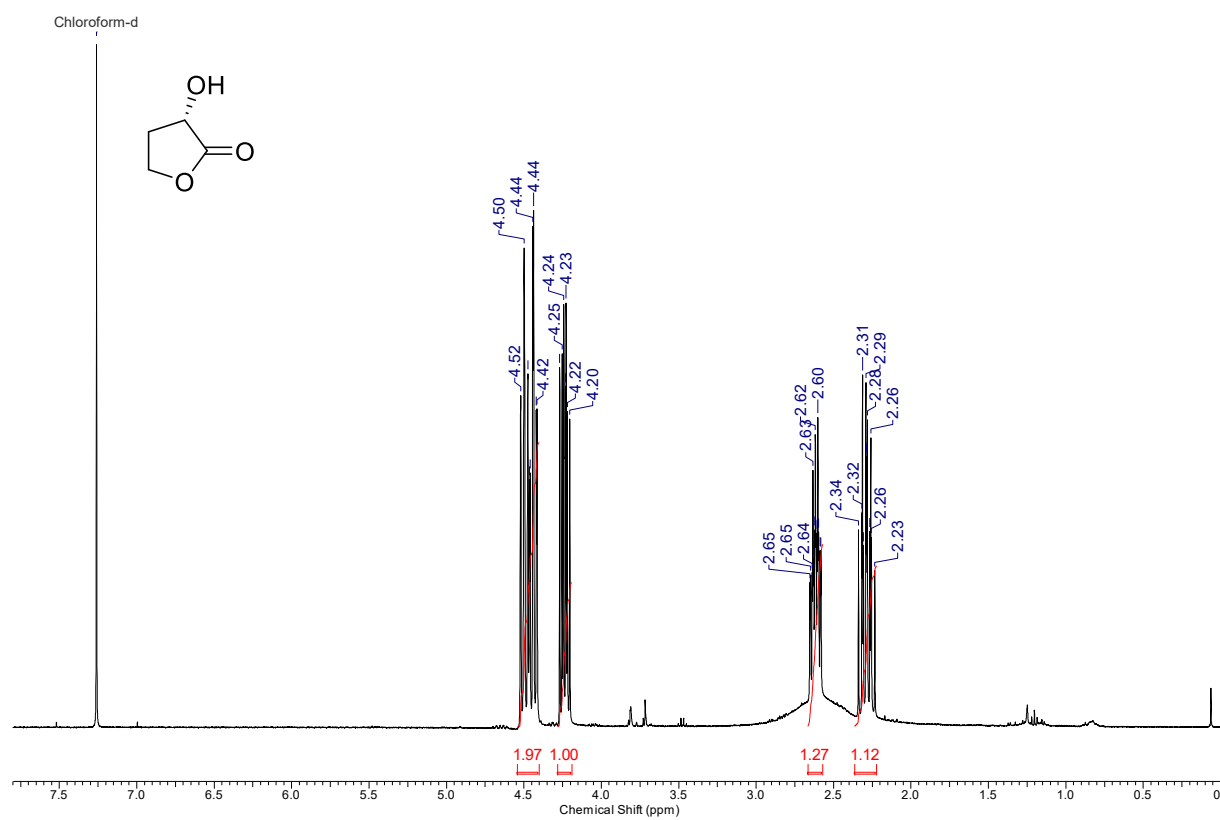
(III-54d) (S,Z)-3-(Benzyloxy)-4-methylhex-4-en-1-ol



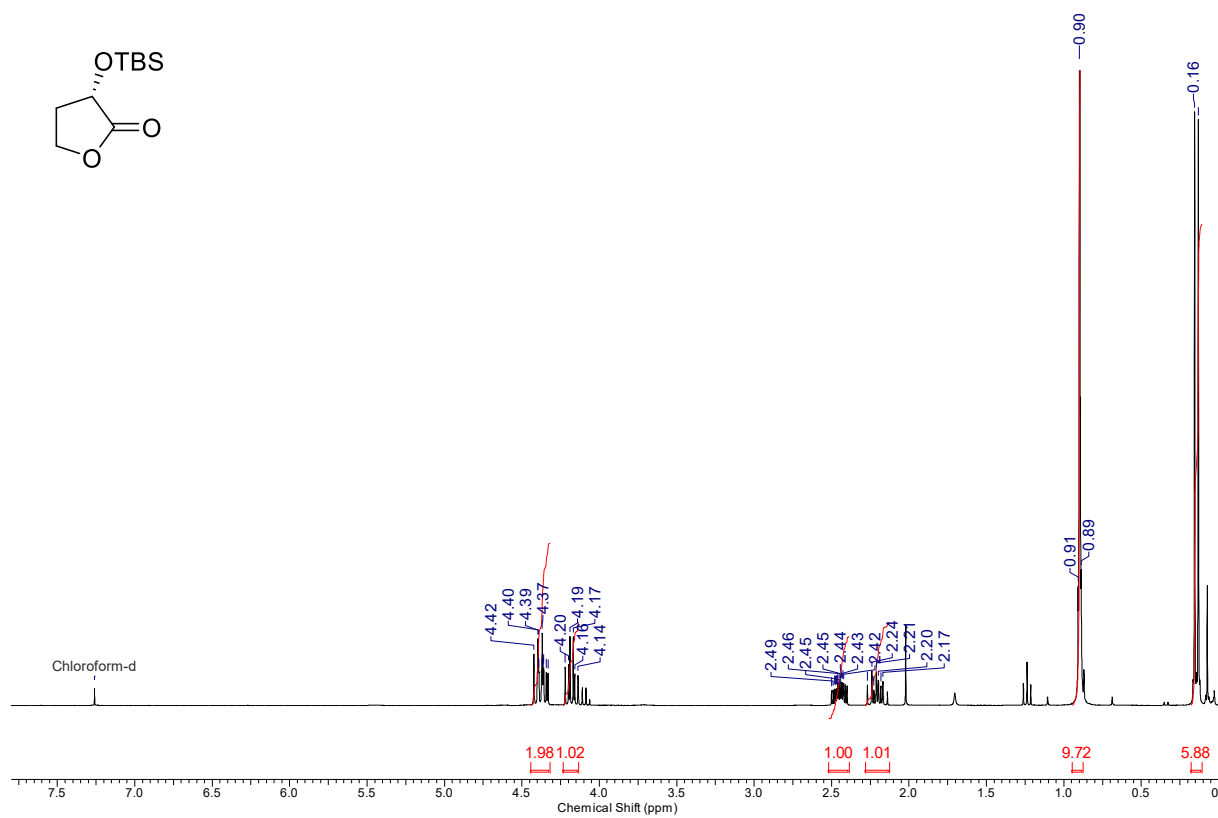
(III-57) (R)-2-(2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-acetic acid



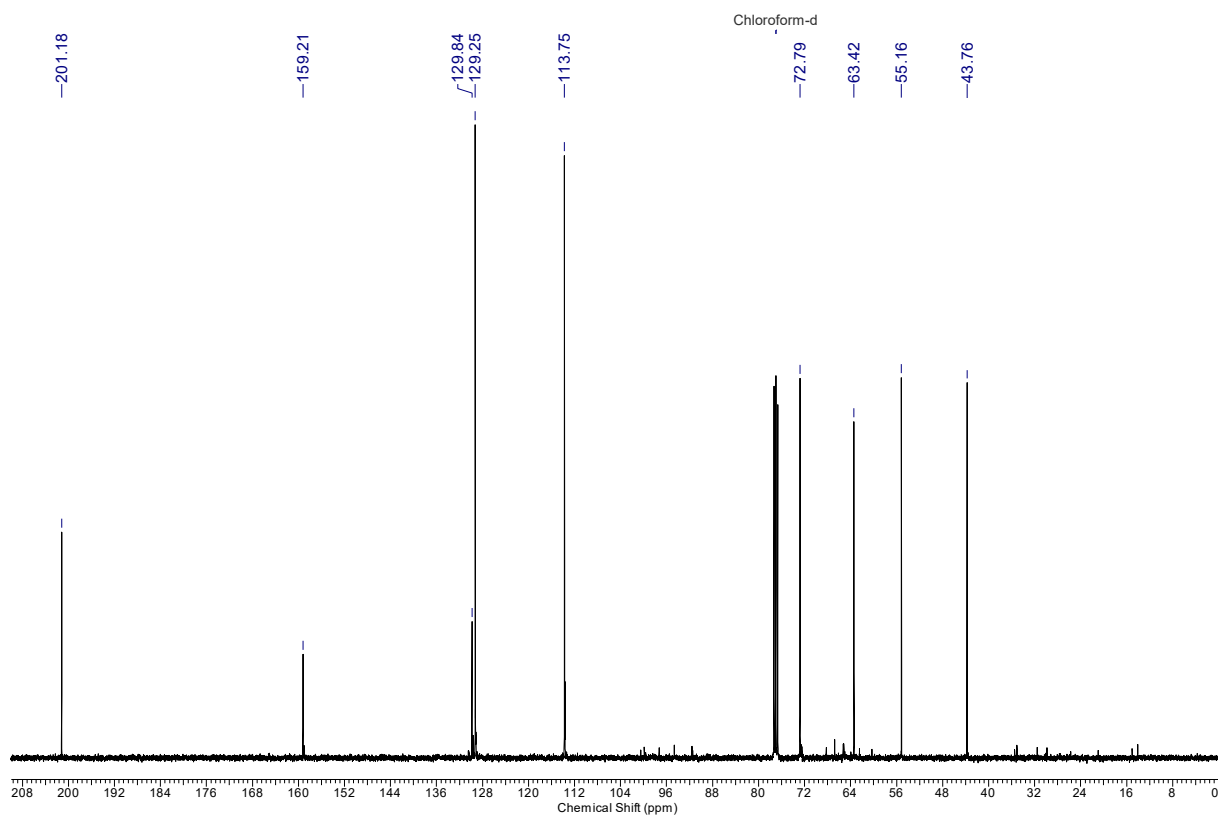
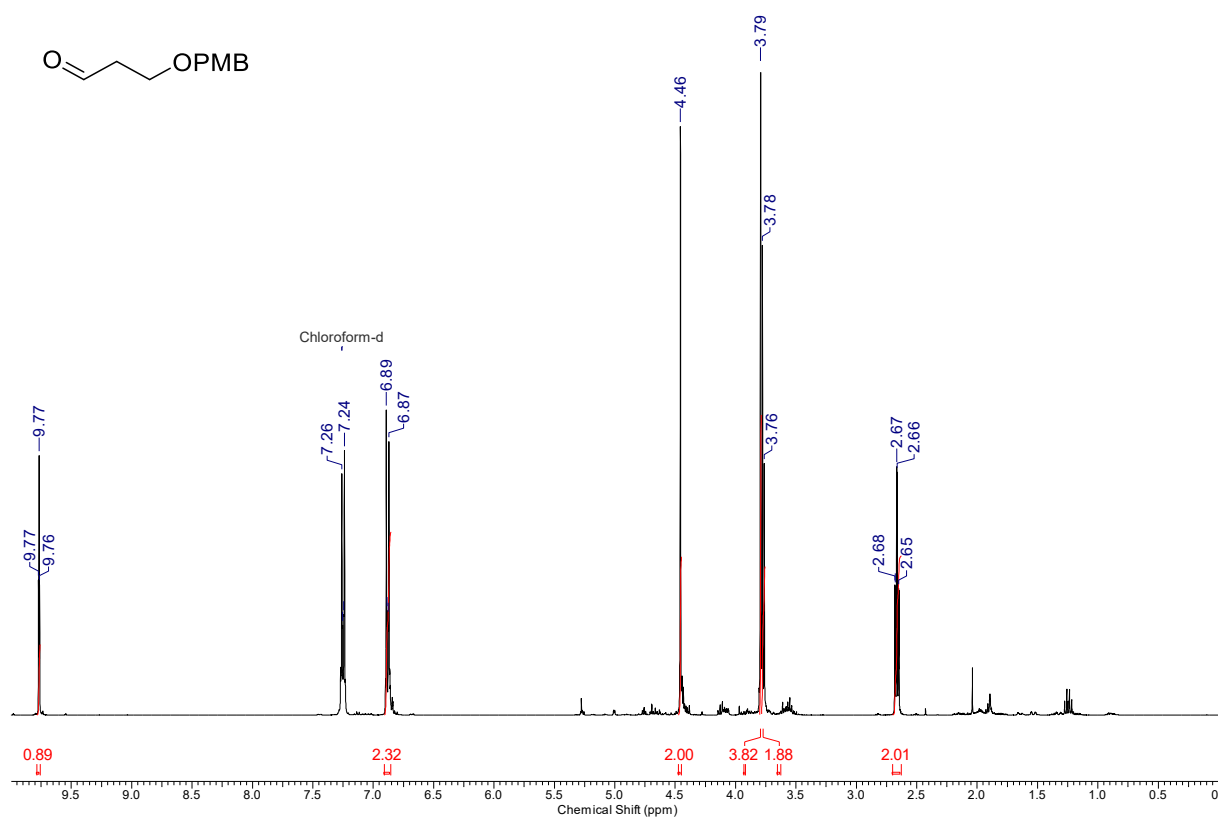
(III-58) (S)-3-Hydroxydihydrofuran-2(3H)-one



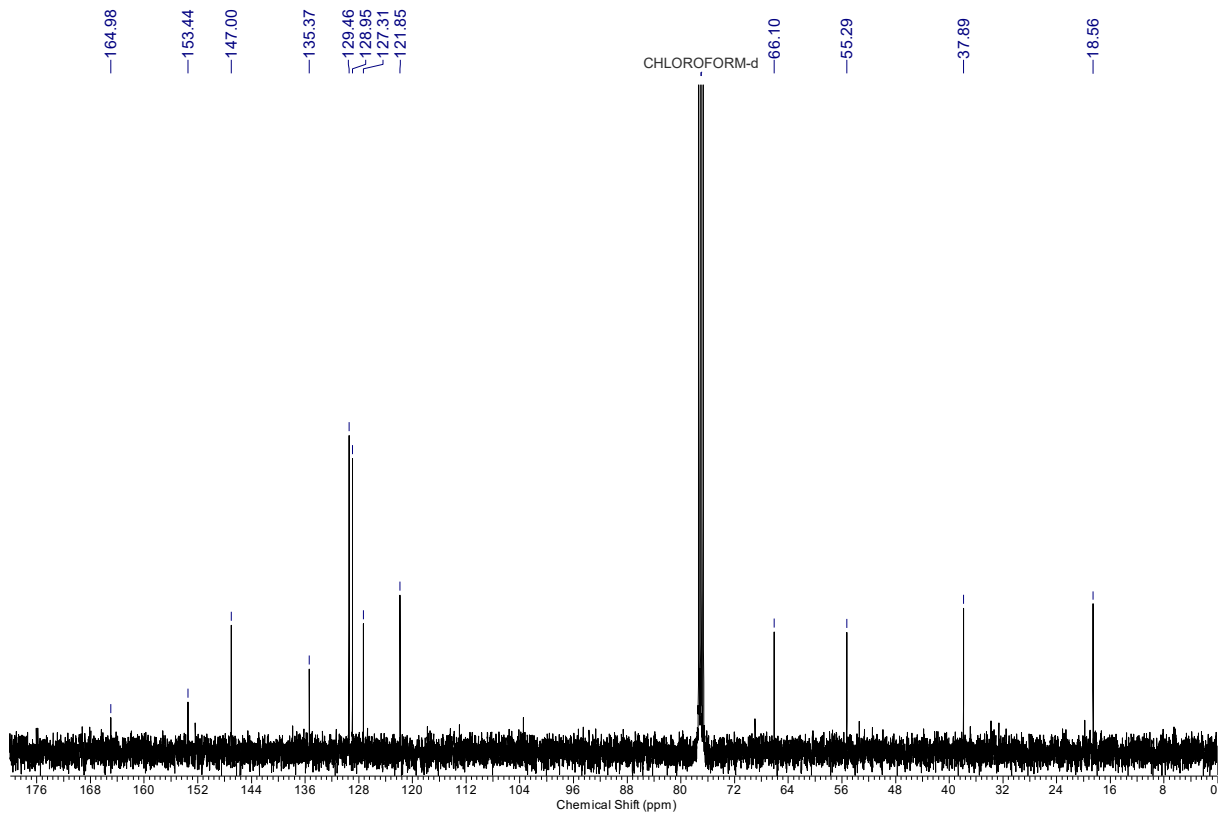
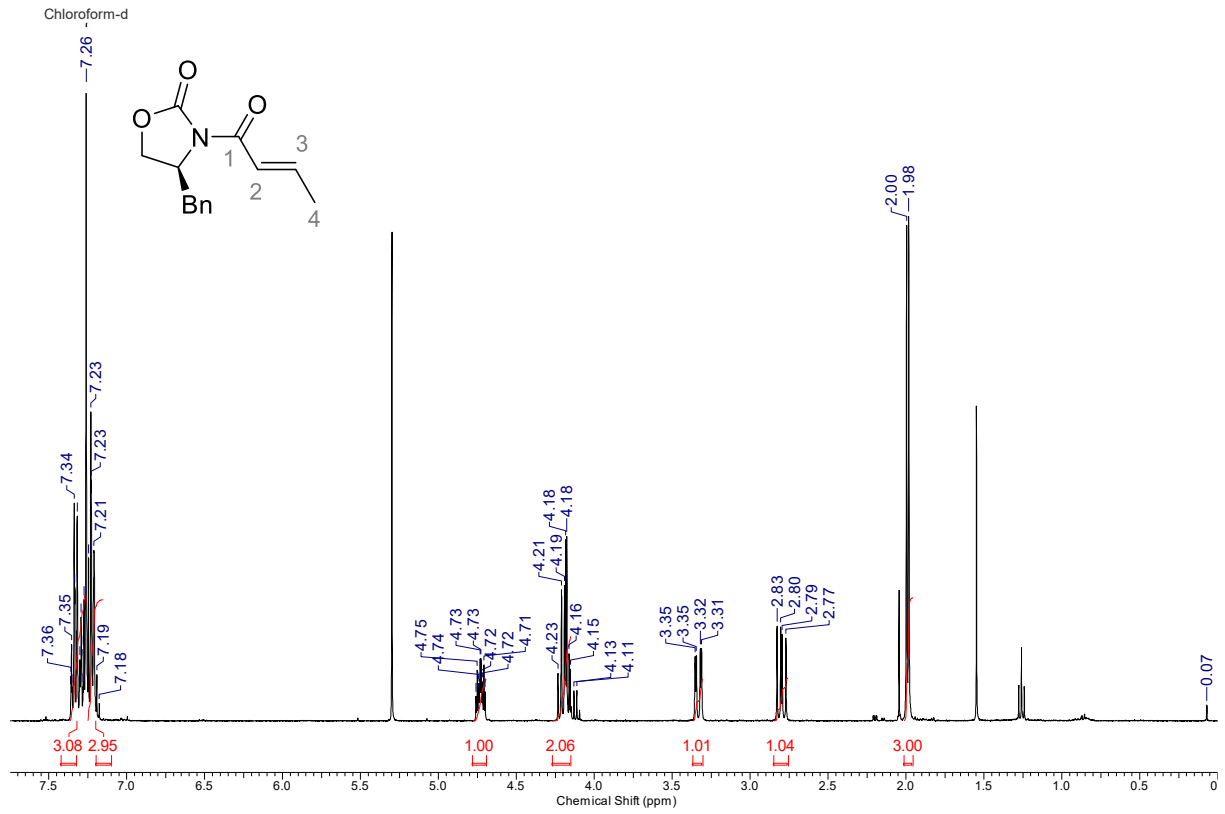
(III-59a) (S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-one



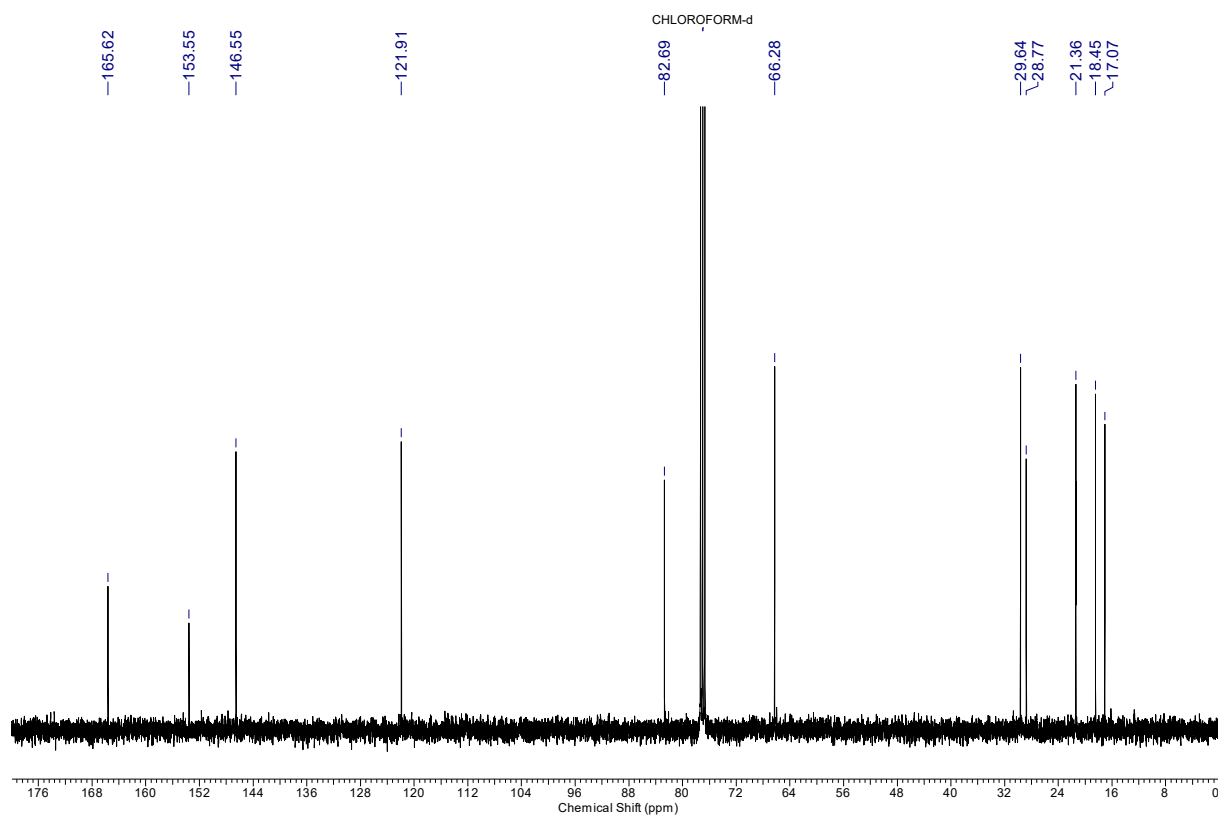
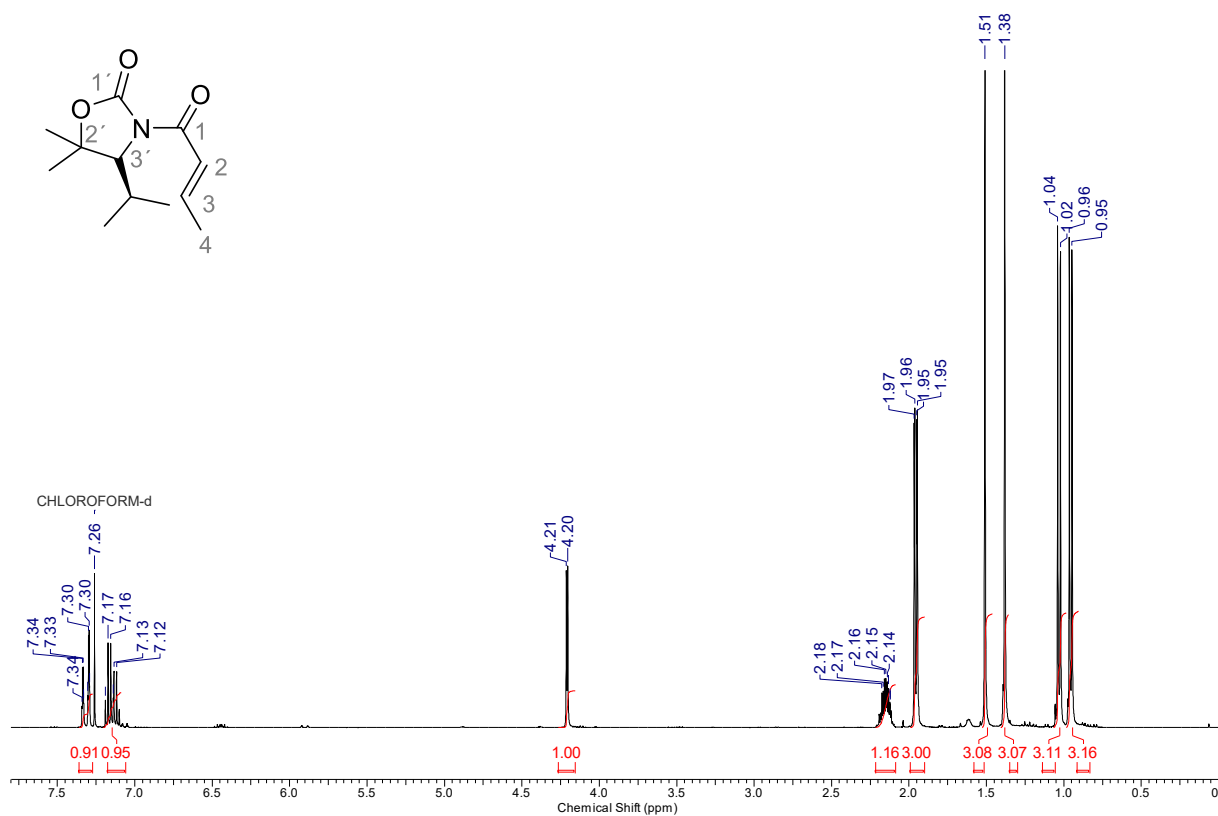
(III-67a) 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal



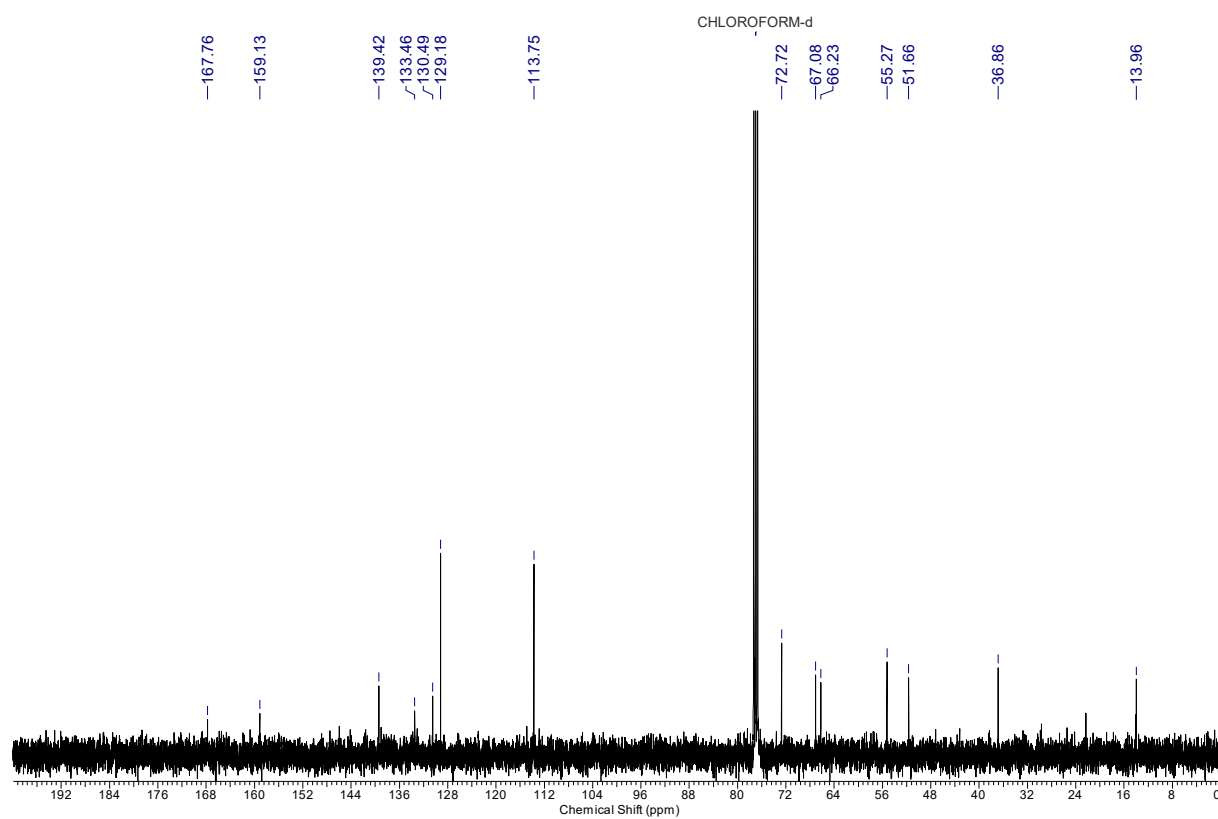
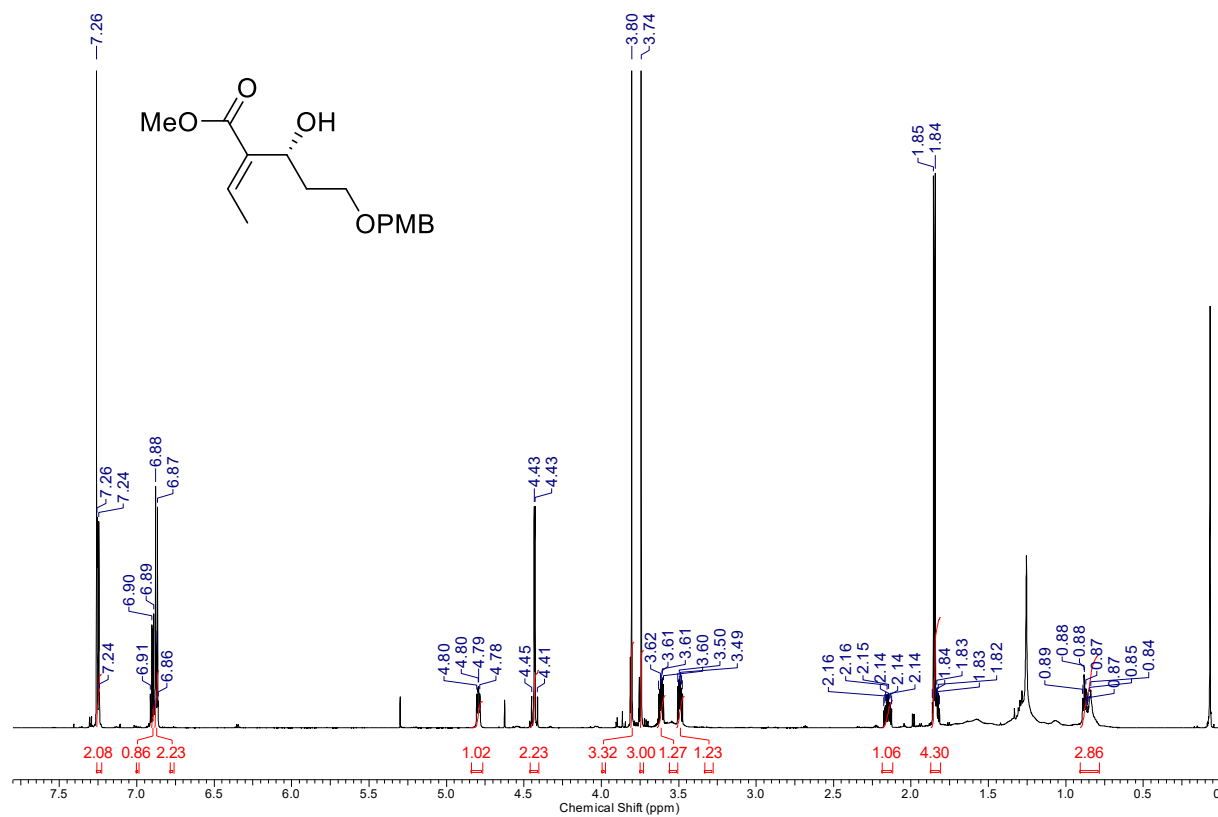
(III-68a) (*S,E*)-4-Benzyl-3-(but-2-enyl)oxazolidin-2-one



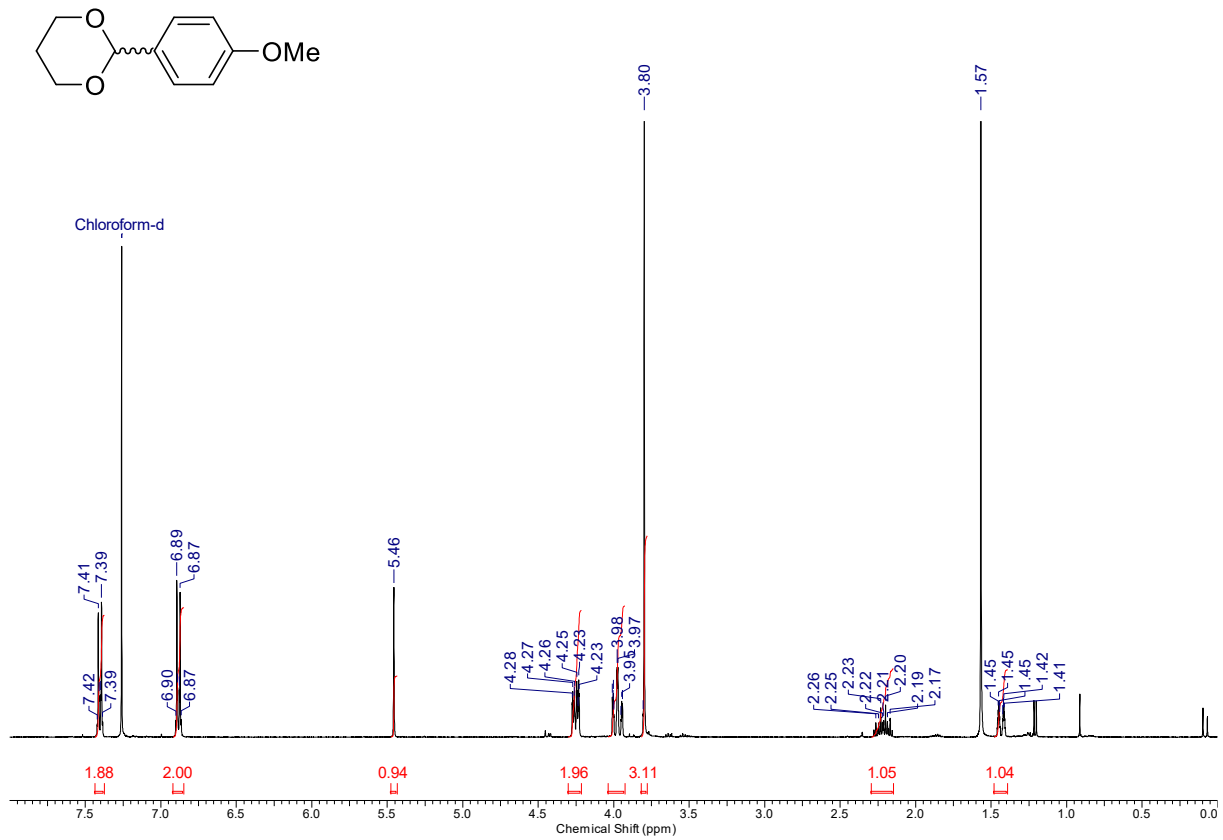
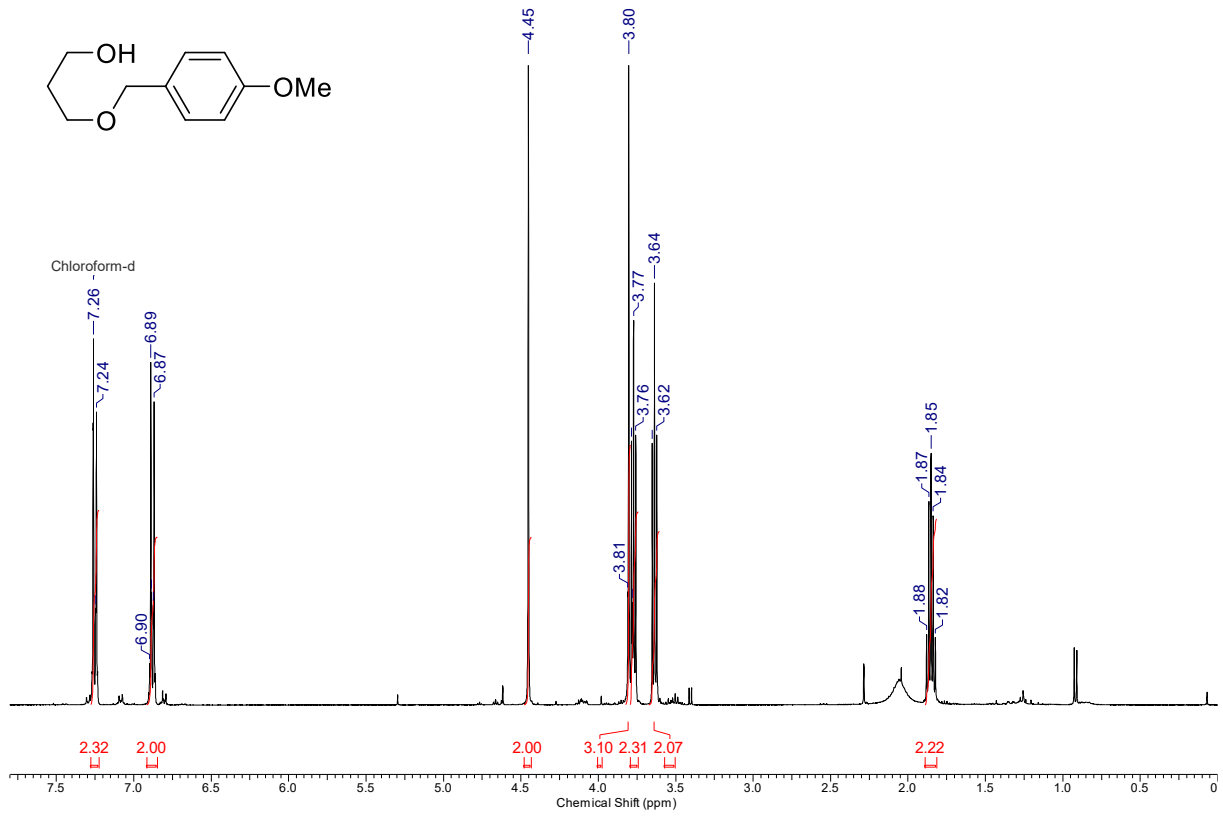
(III-68b) (R,E)-3-(But-2-enoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one



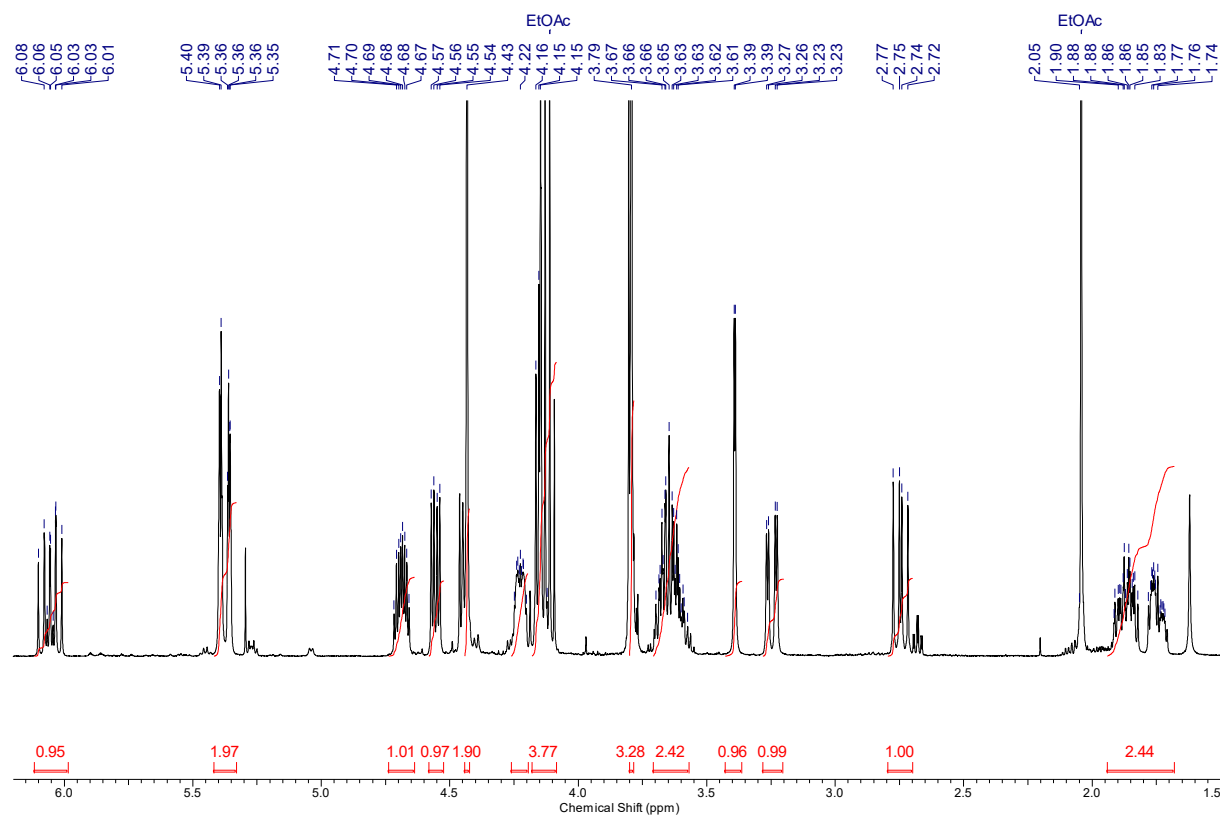
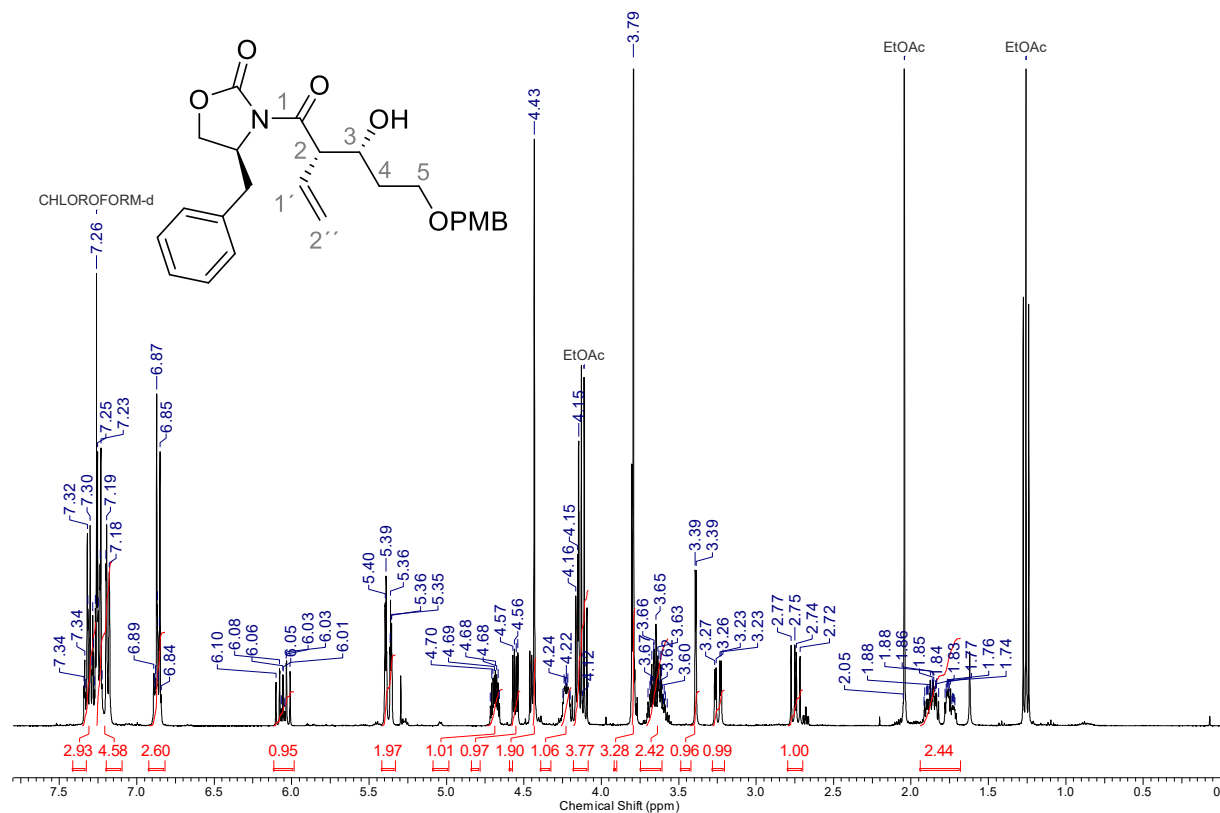
(III-76a) Methyl (*R,E*)-2-ethylidene-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy) pentanoate

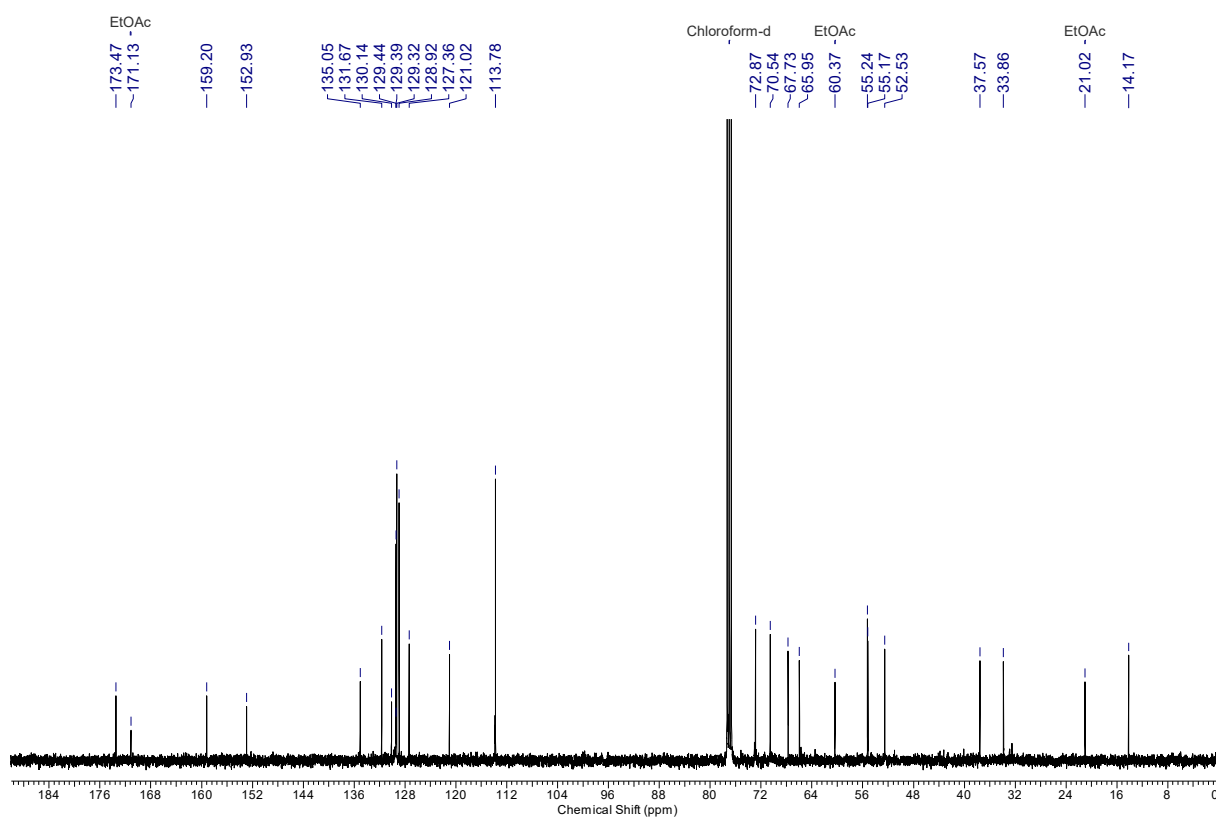


(III-78) 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol

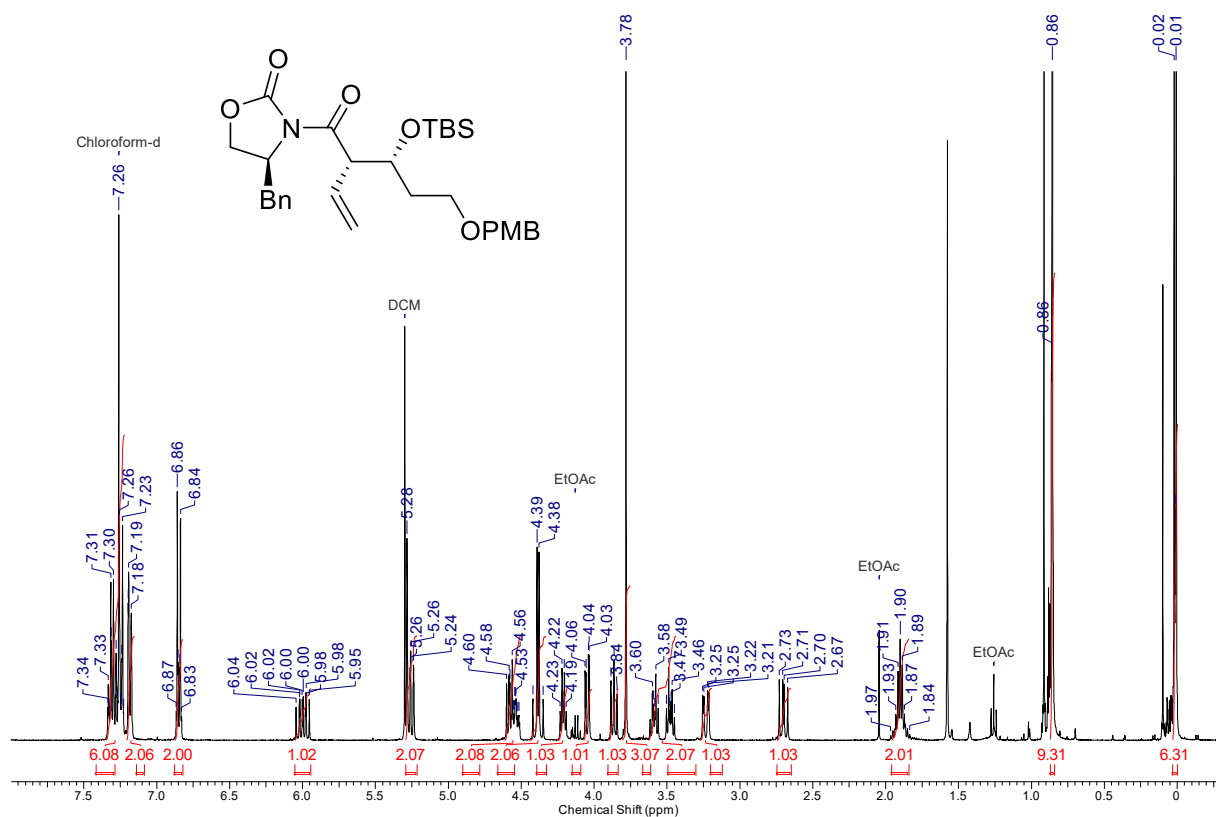


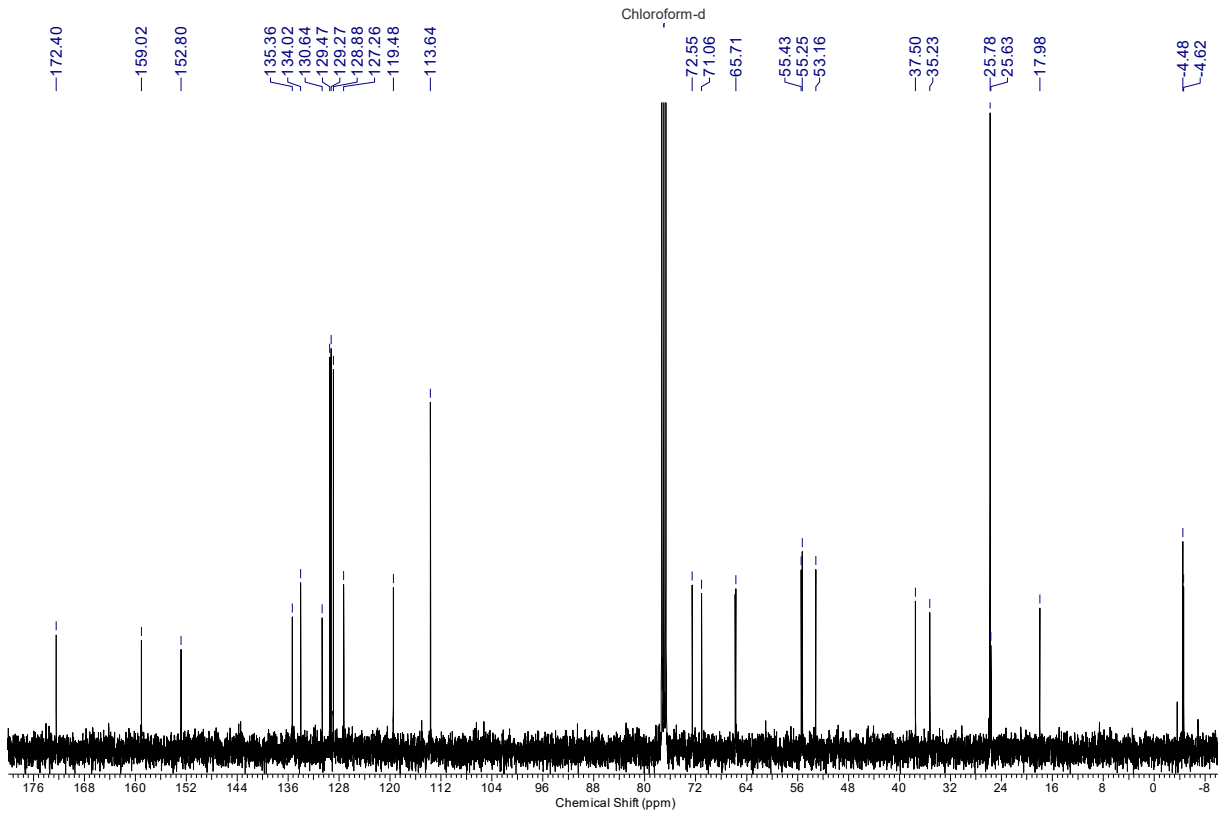
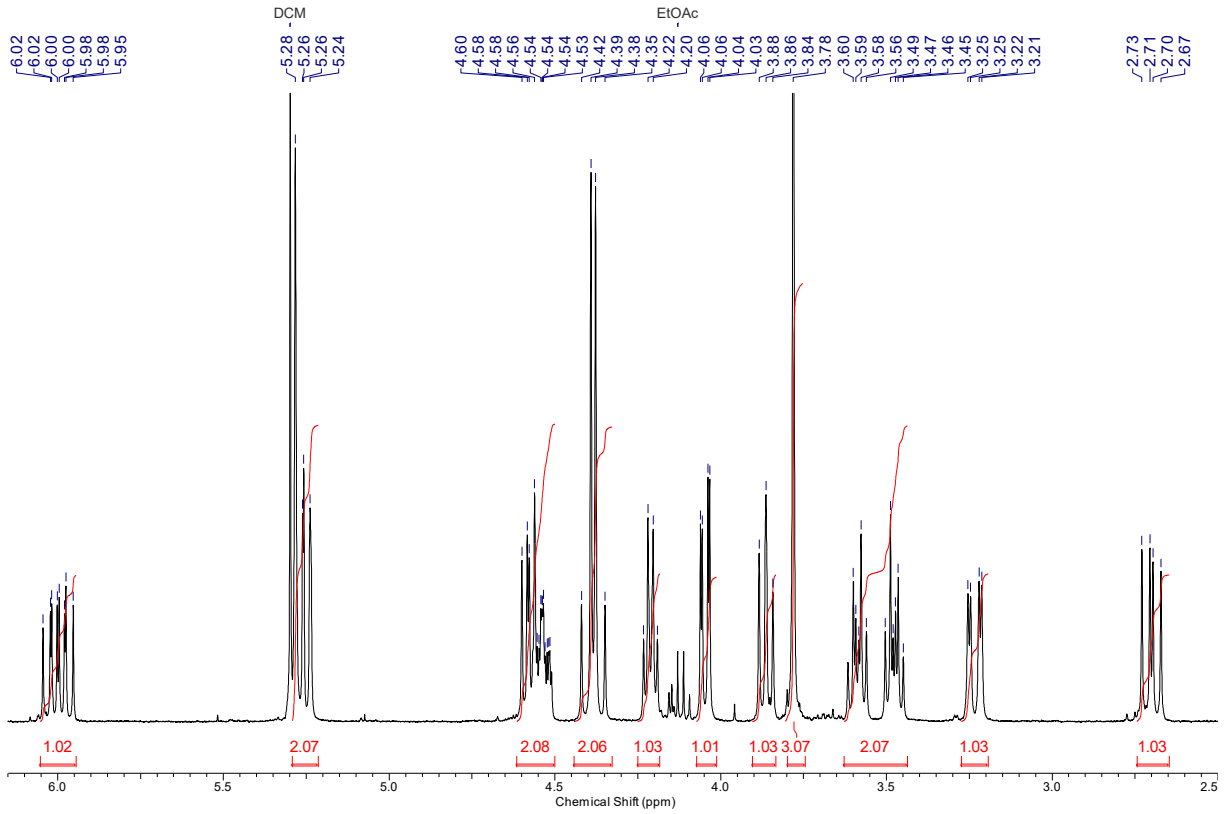
(III-81a) (S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)oxazolidin-2-one



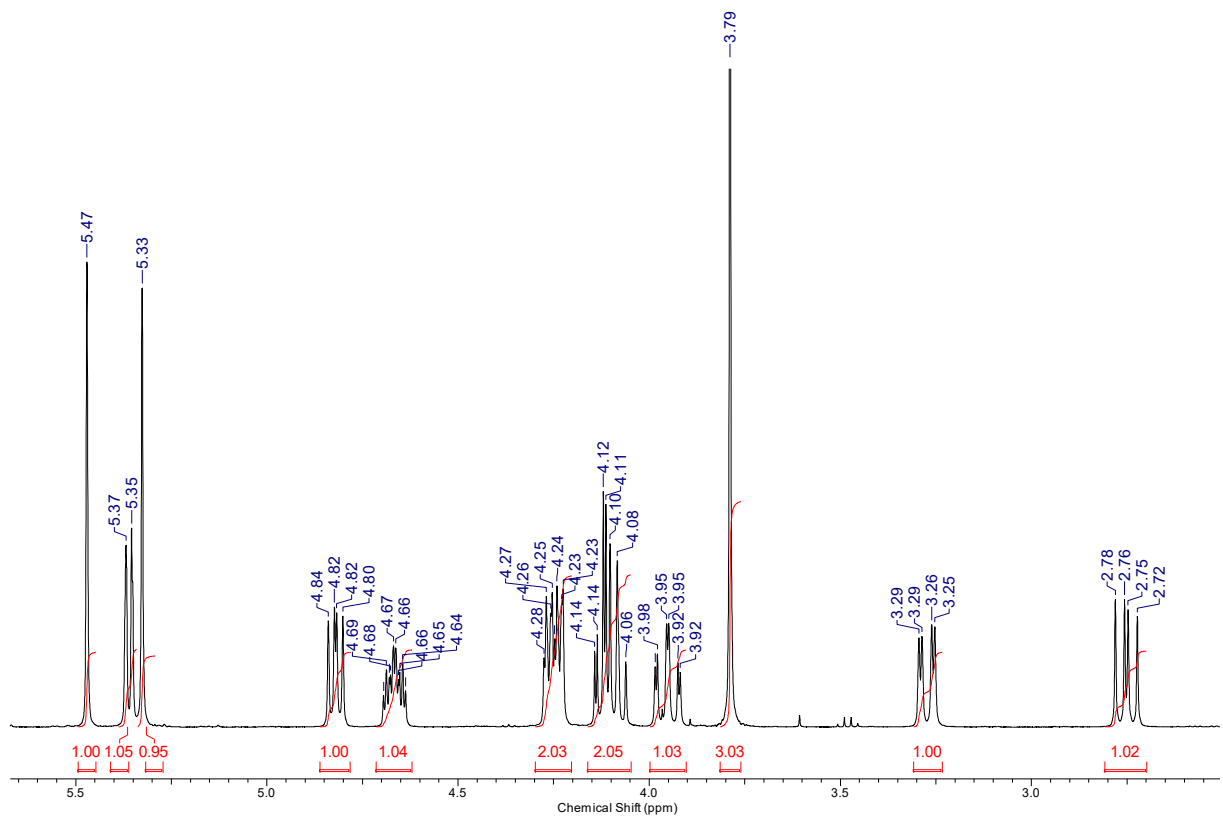
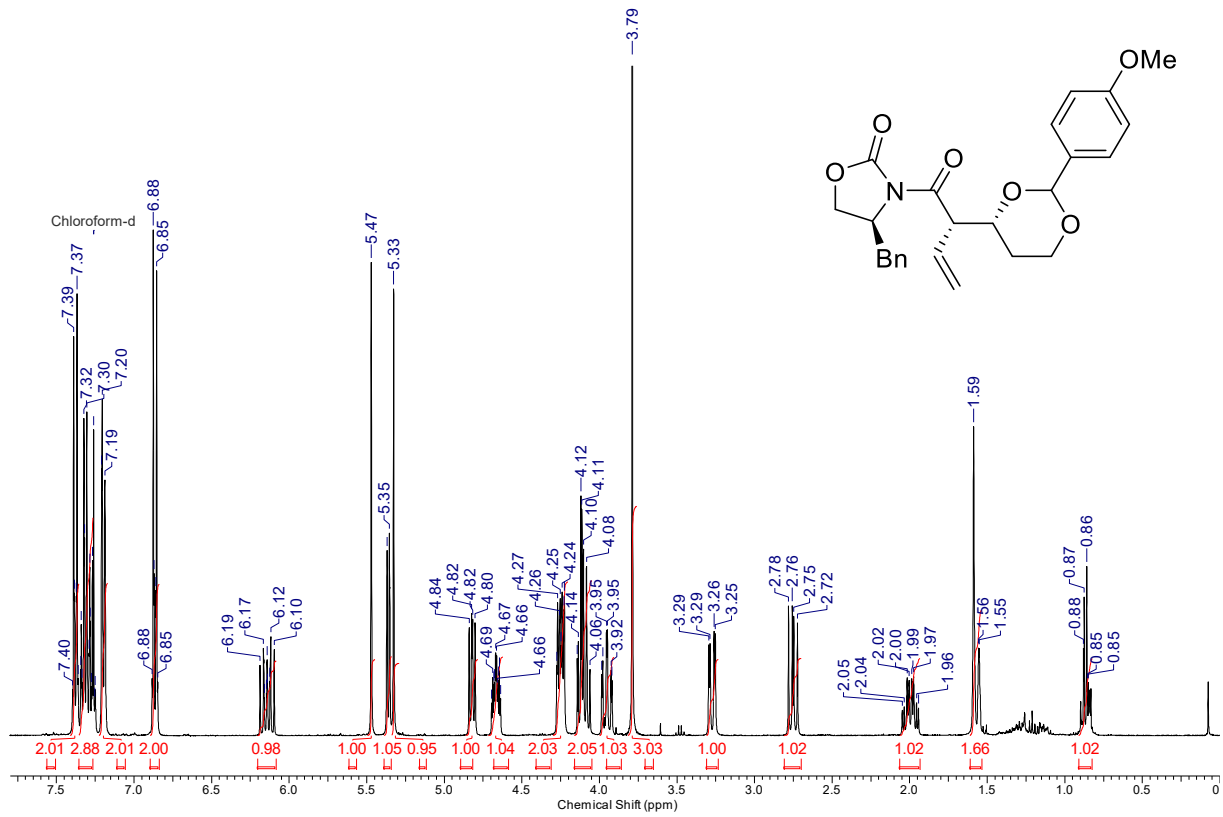


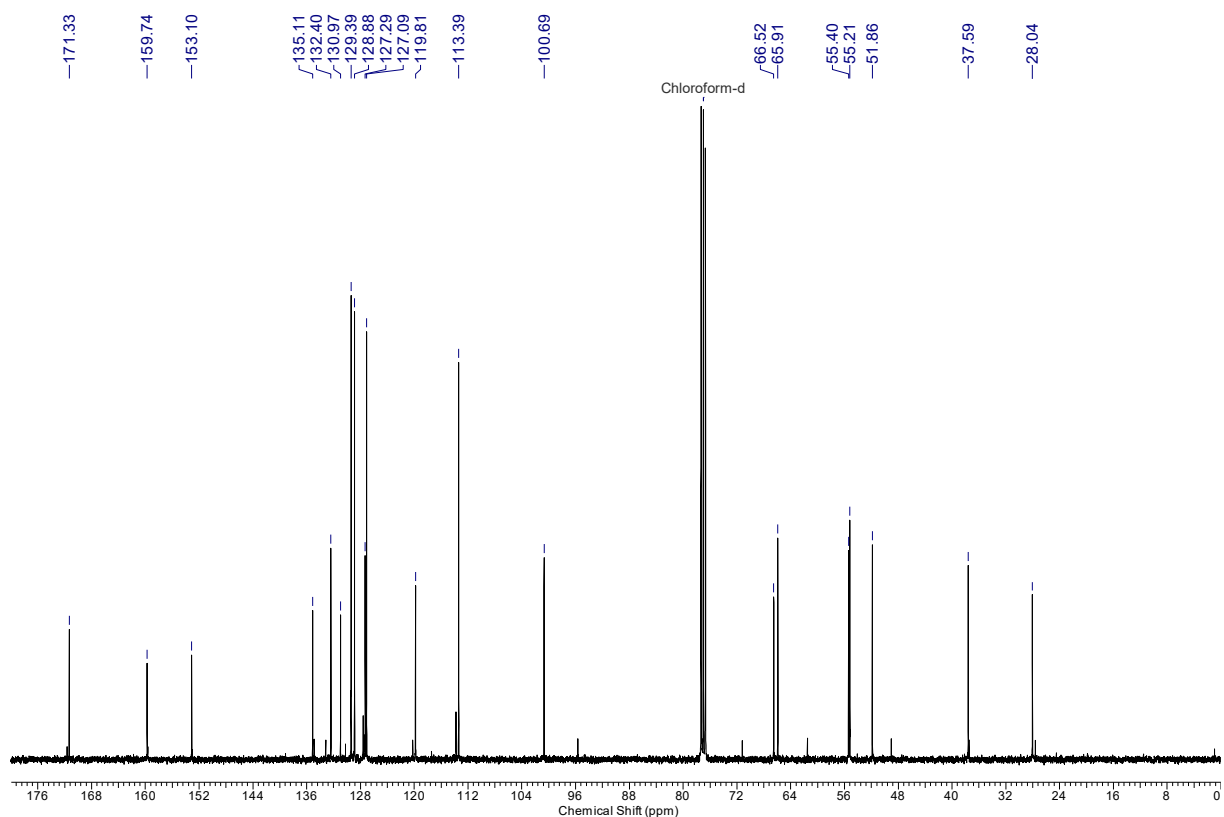
(III-83a) *(S)*-4-Benzyl-3-((2*S*, 3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)oxazolidin-2-one



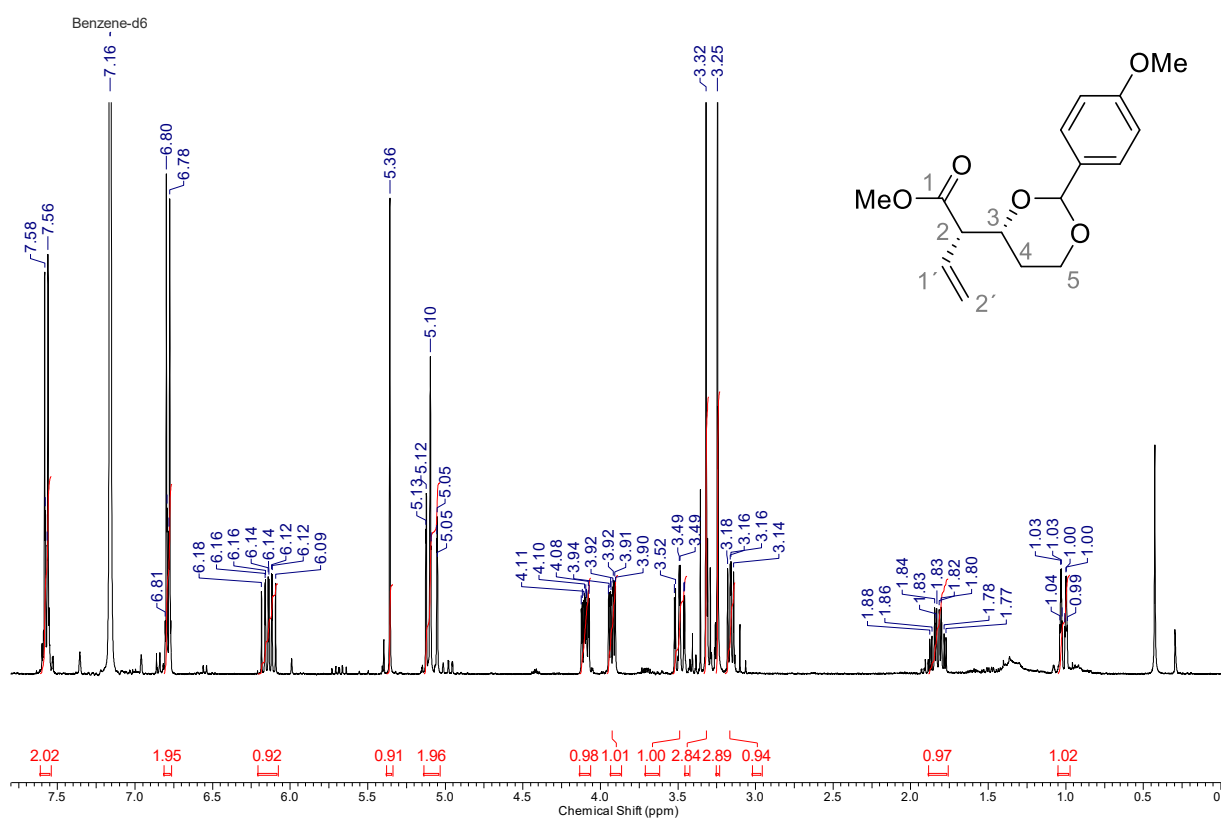


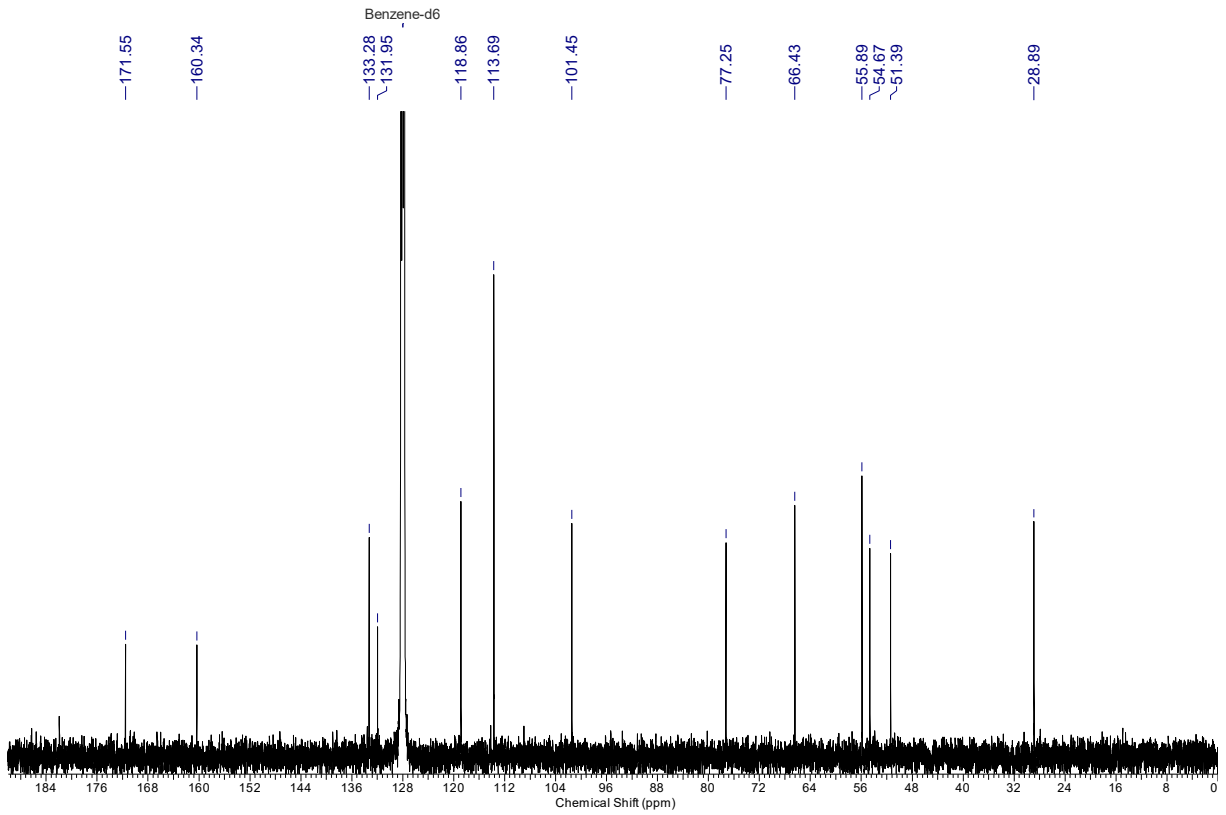
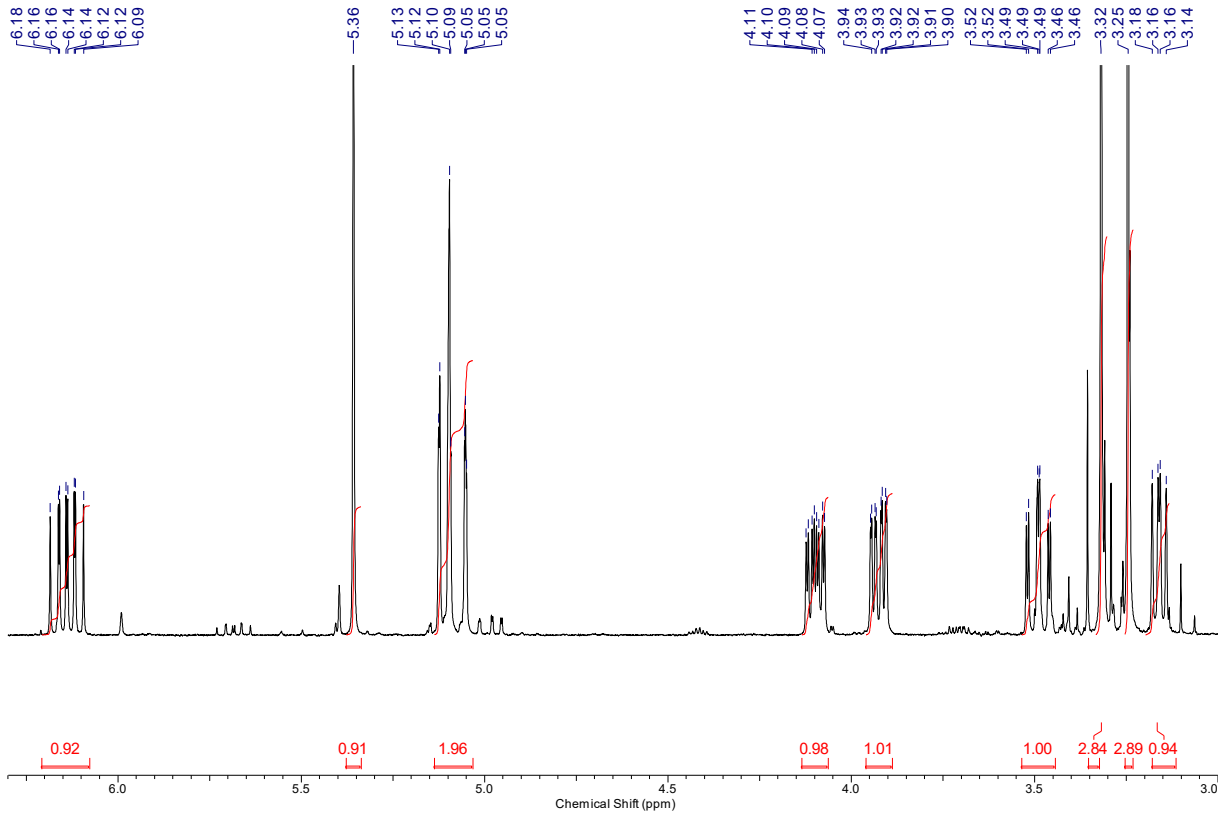
(III-83b) (4S)-4-Benzyl-3-((2S)-2-((4R)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enyl)oxazolidin-2-one



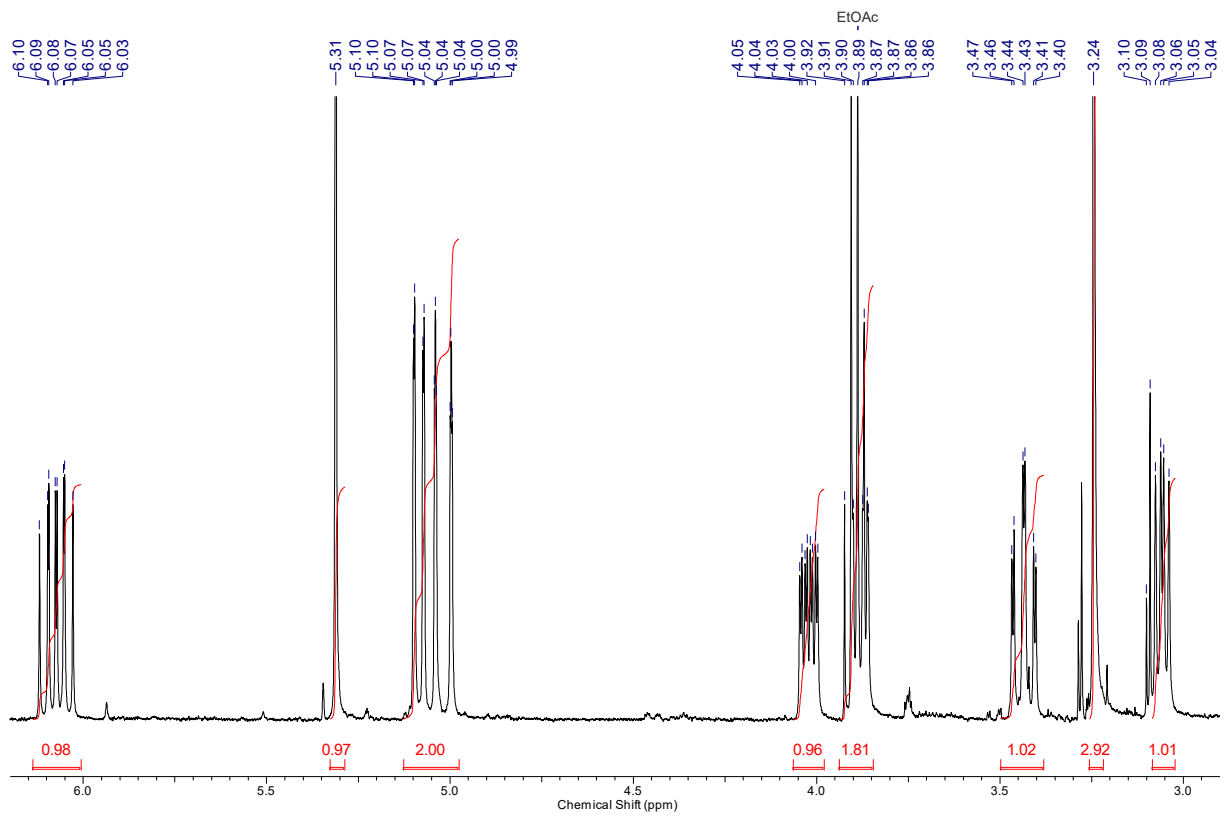
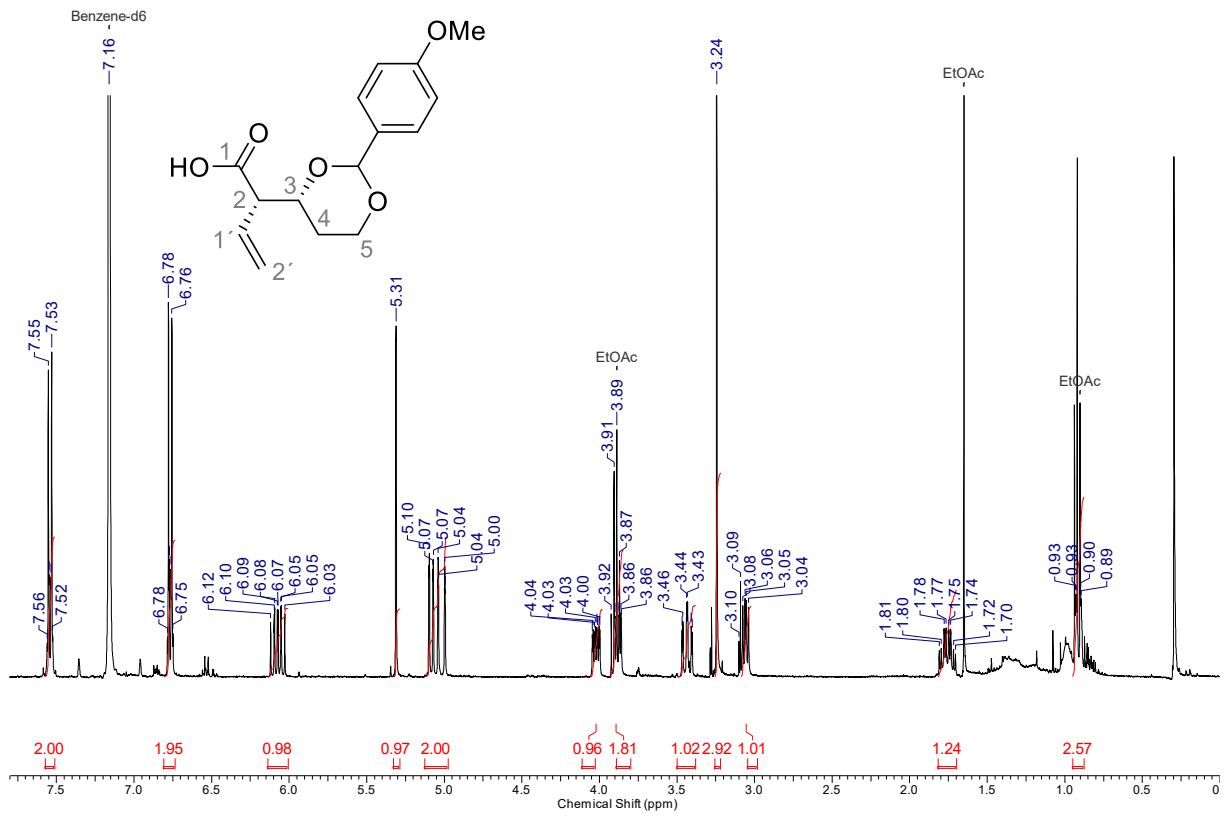


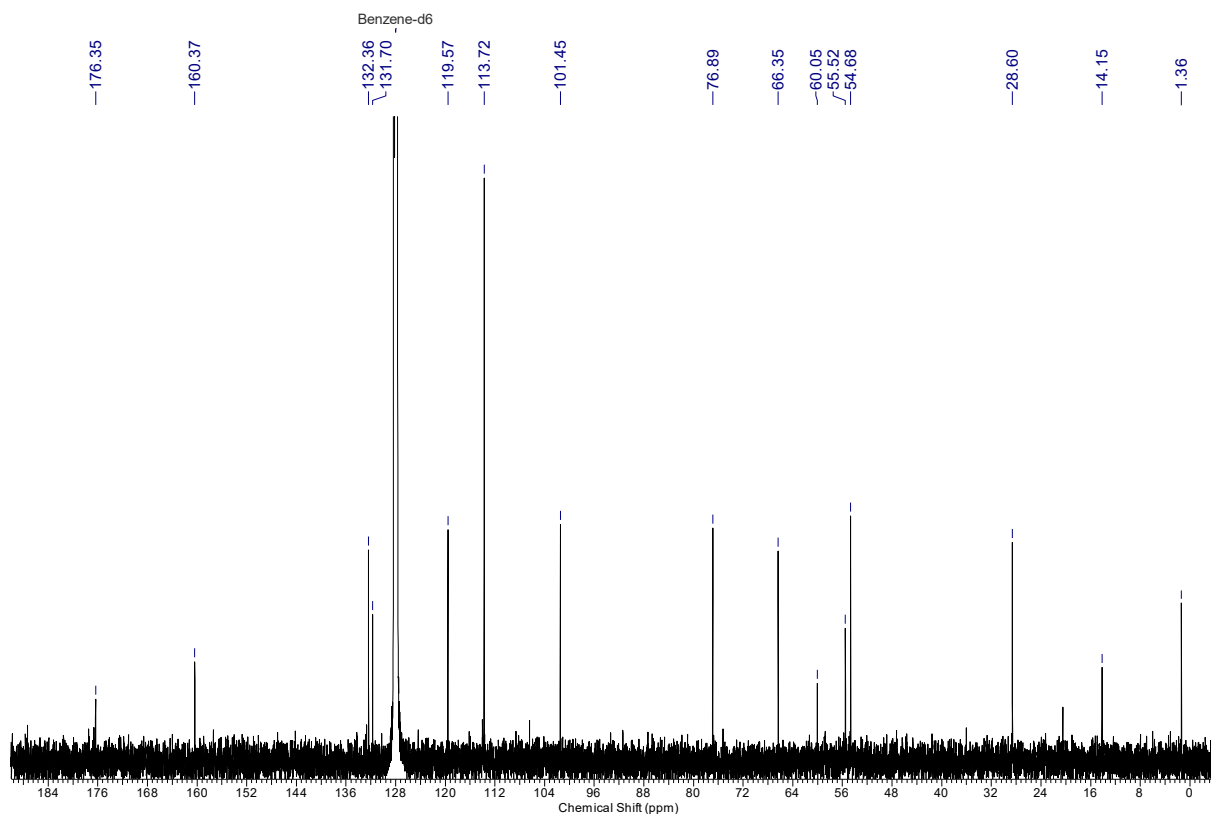
(III-85a) Methyl (2*S*)-2-((4*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enoate



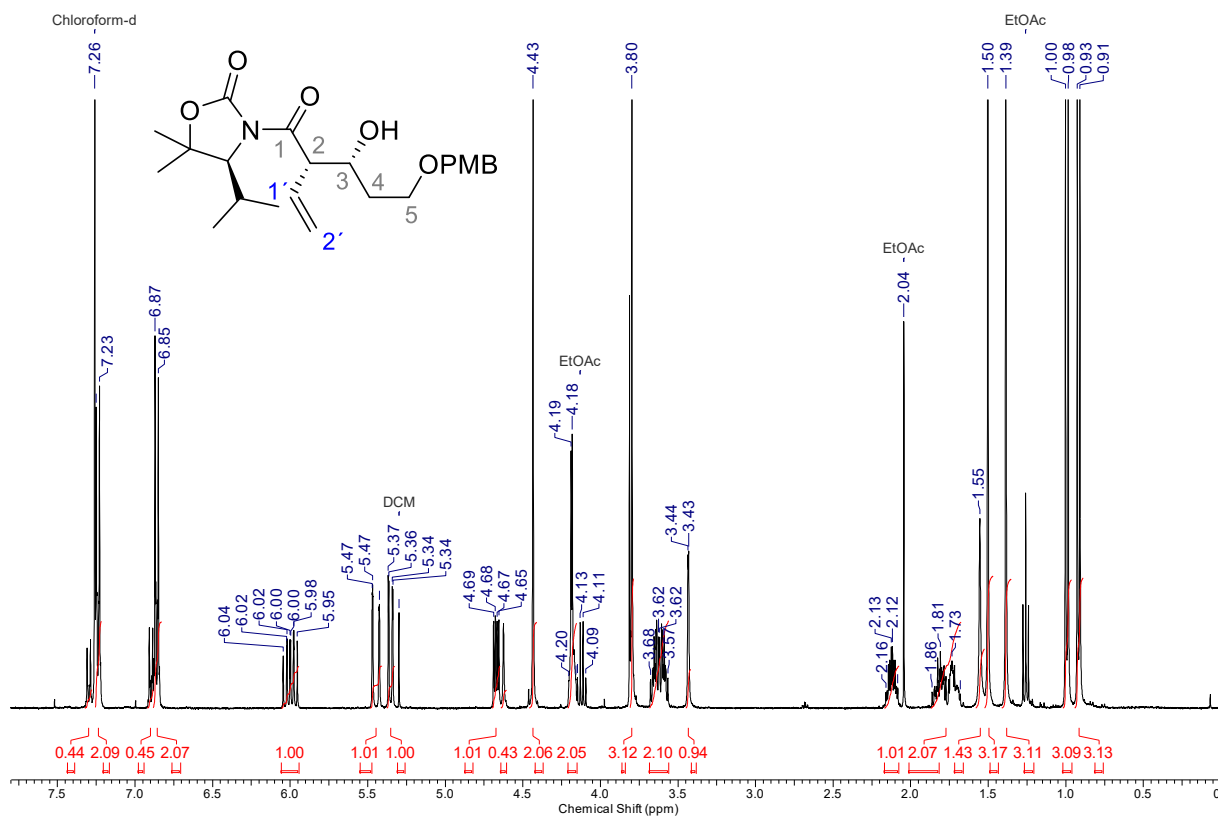


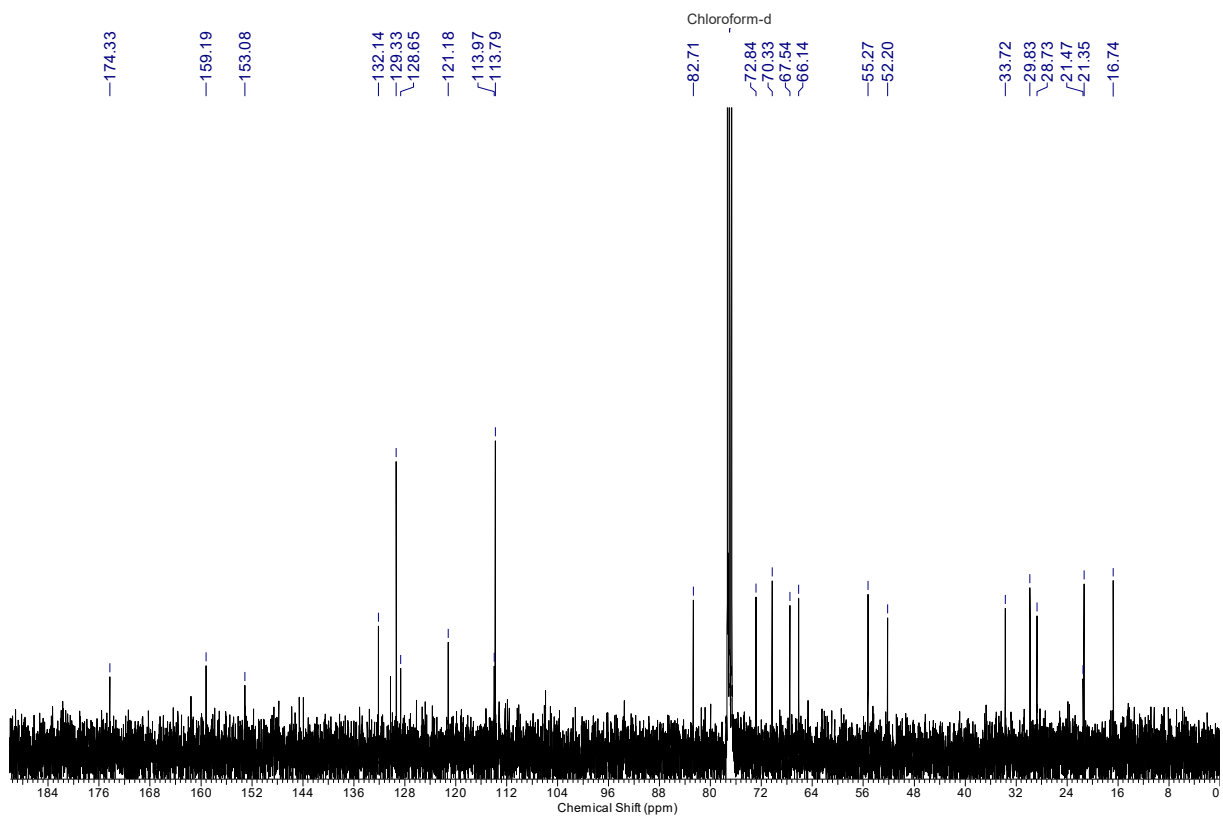
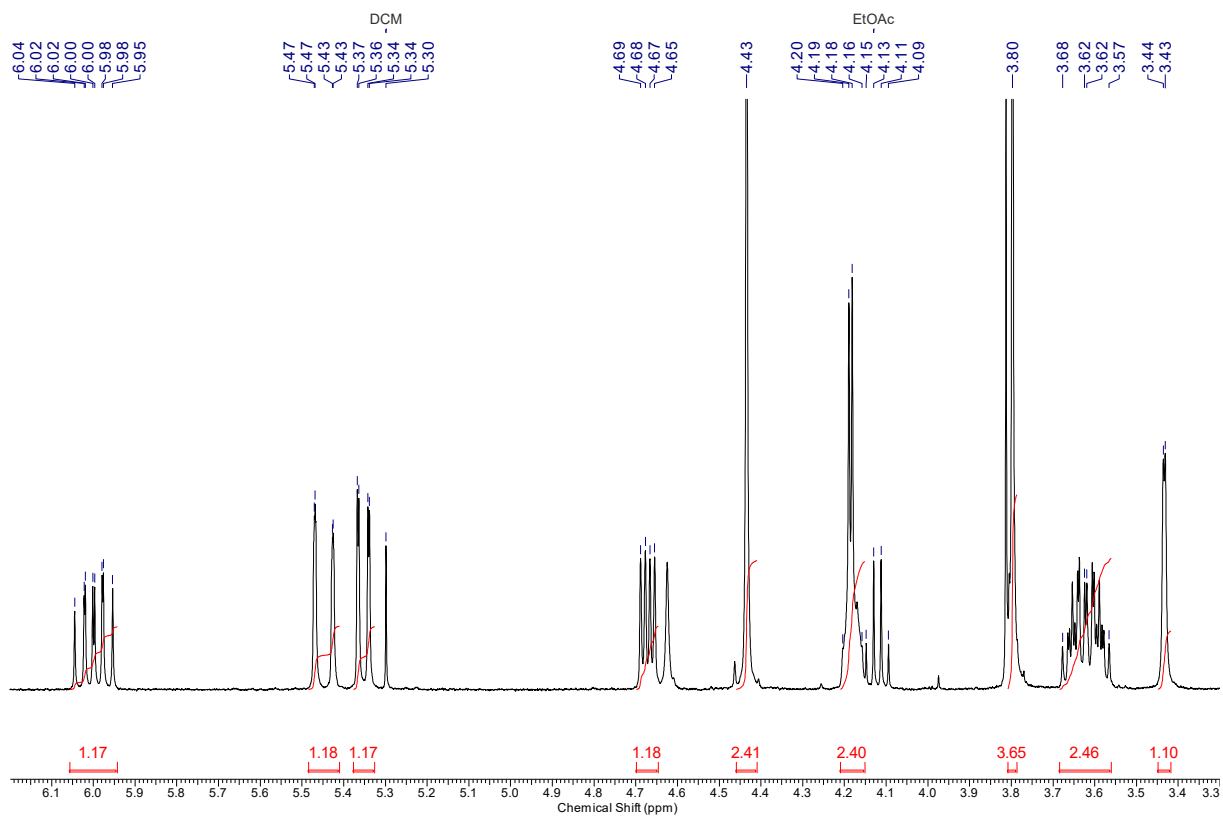
(III-85b) (2S)-2-((4R)-2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enoic acid



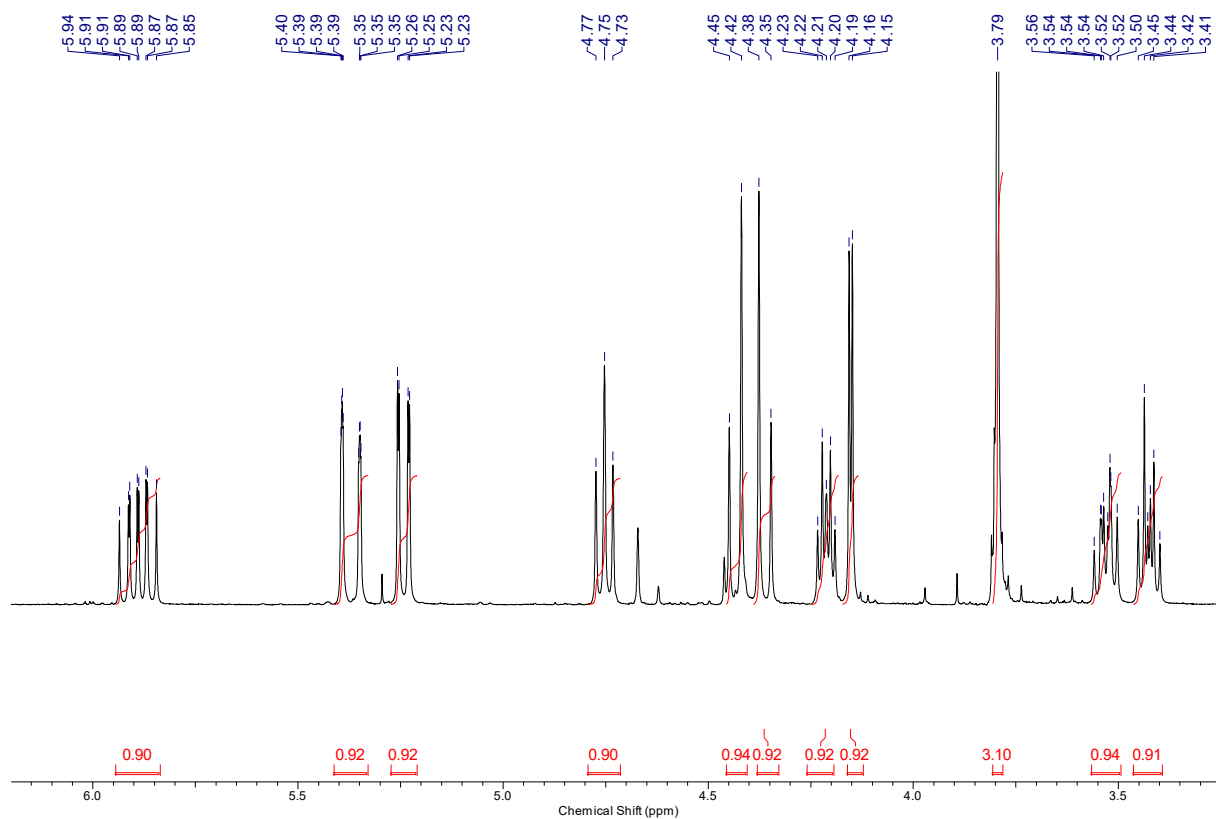
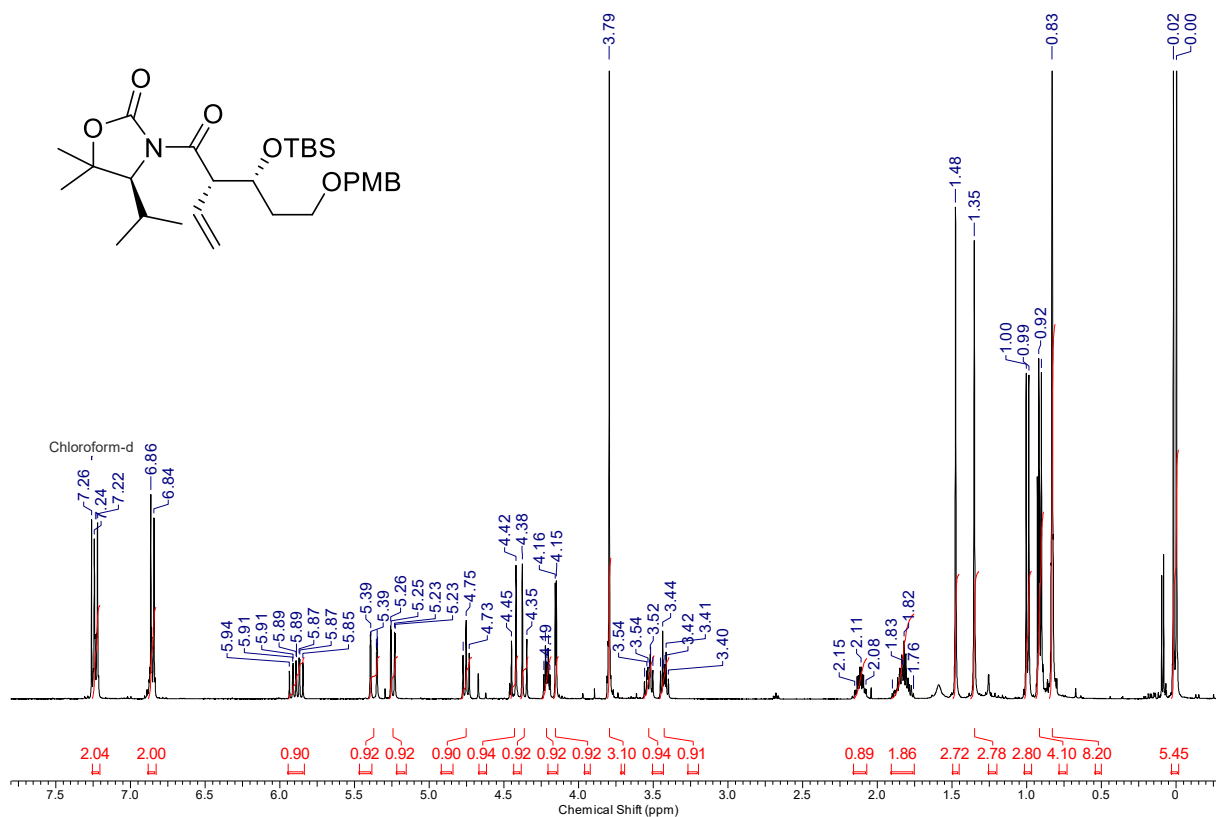


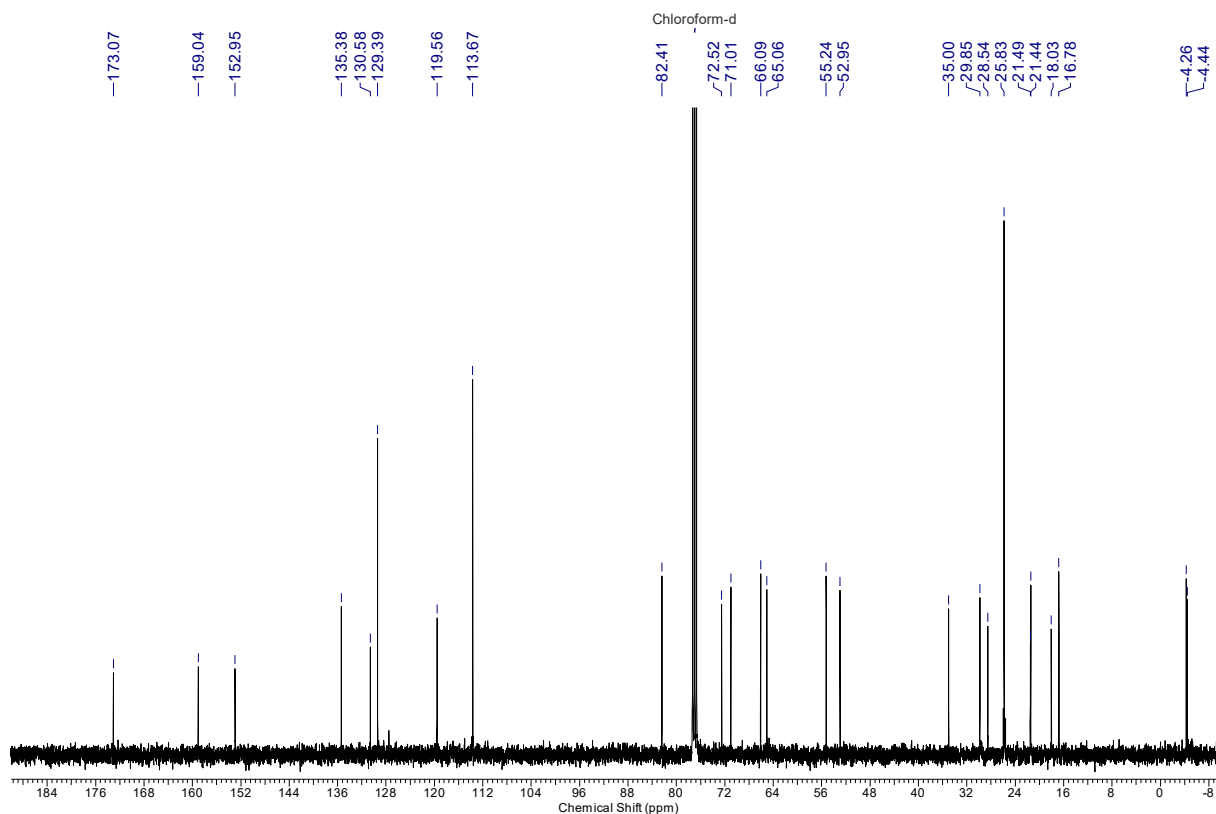
(III-89) (*S*)-3-((2*S*, 3*R*)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one



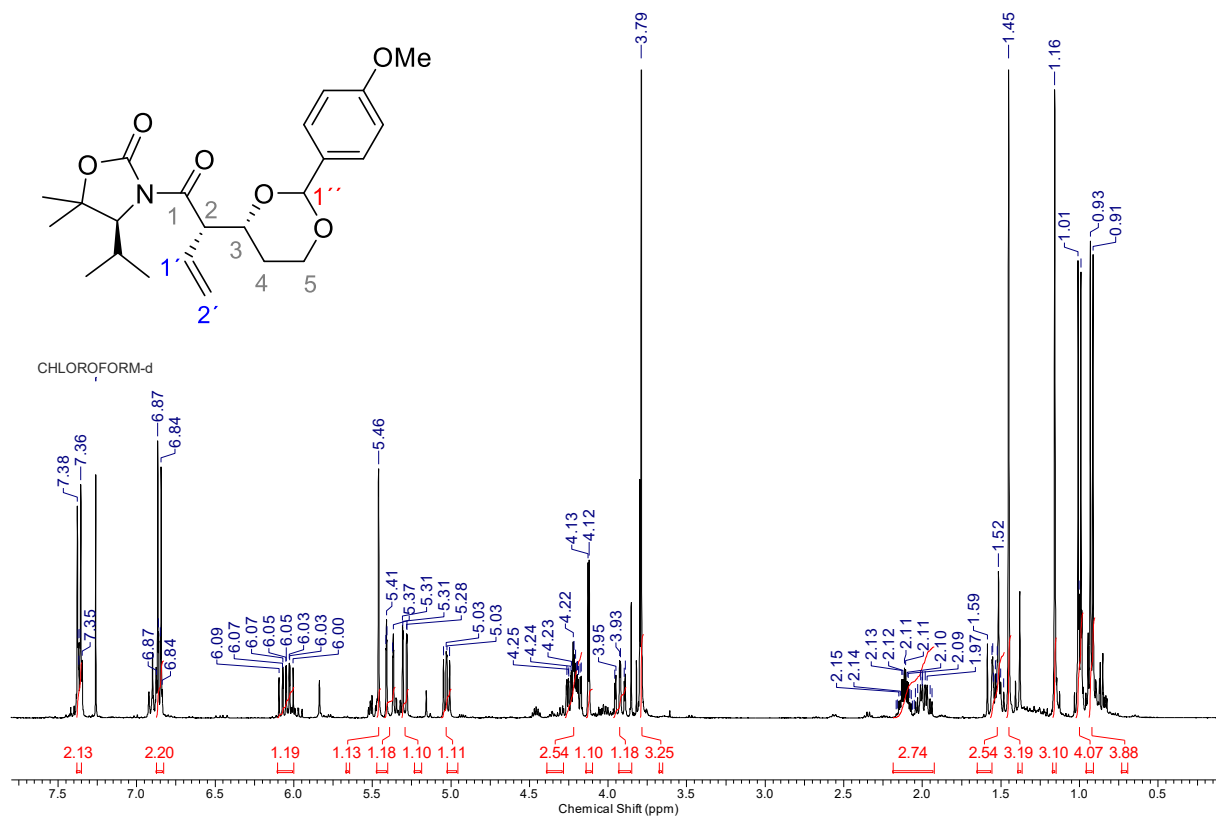


(III-90a) (S)-3-((2S, 3R)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-vinylpentanoyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one

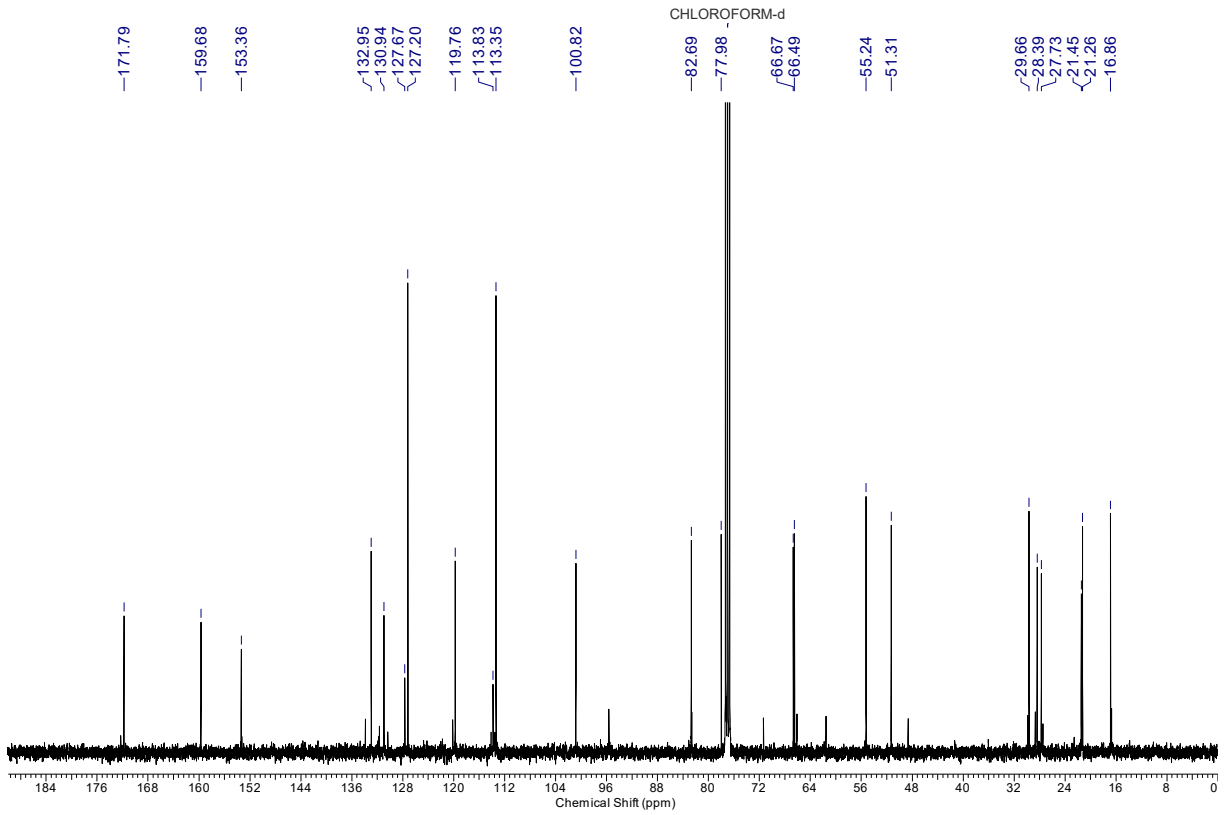
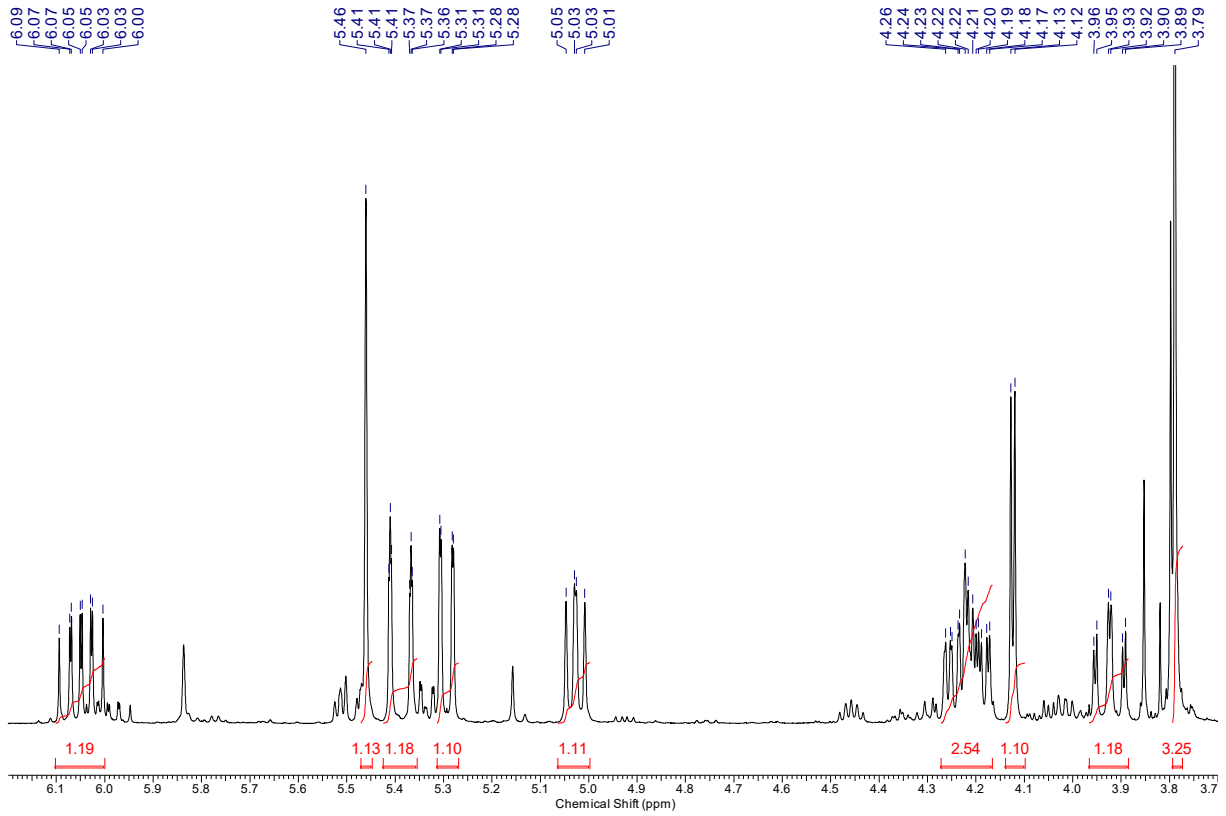




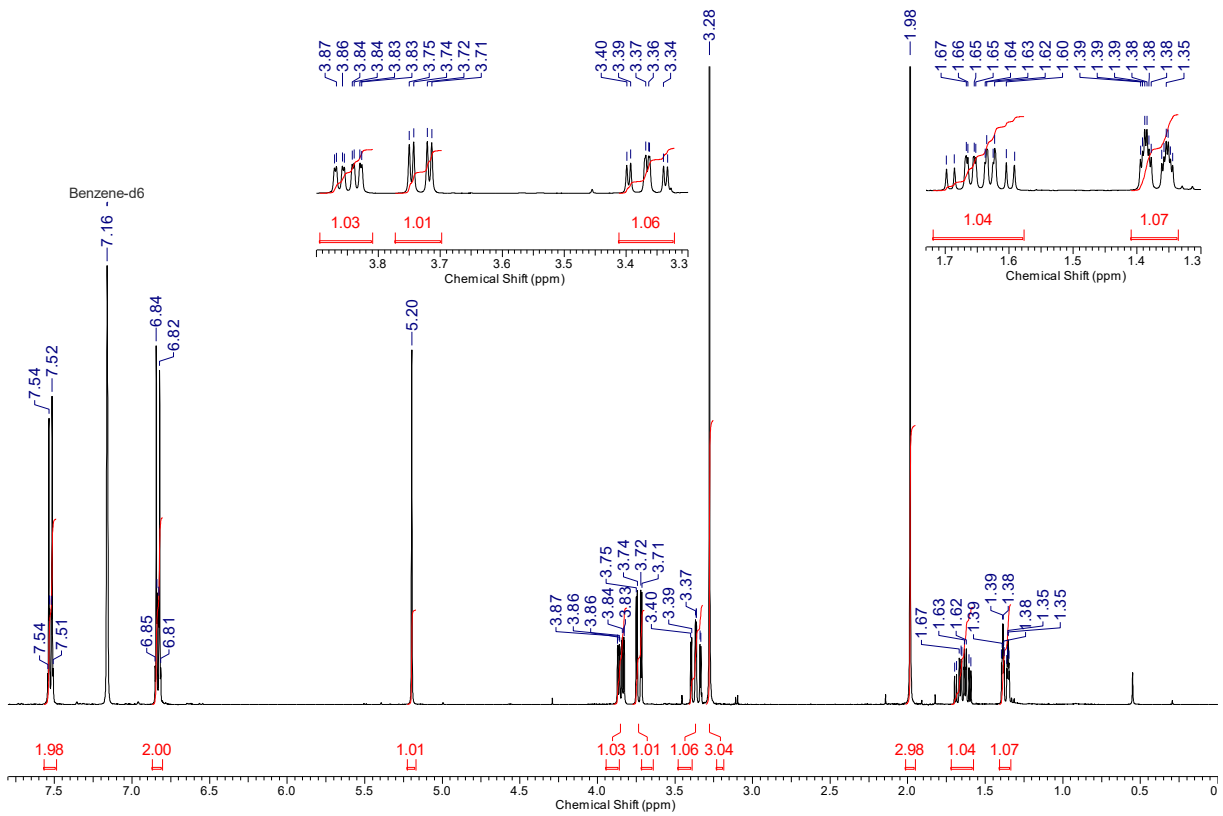
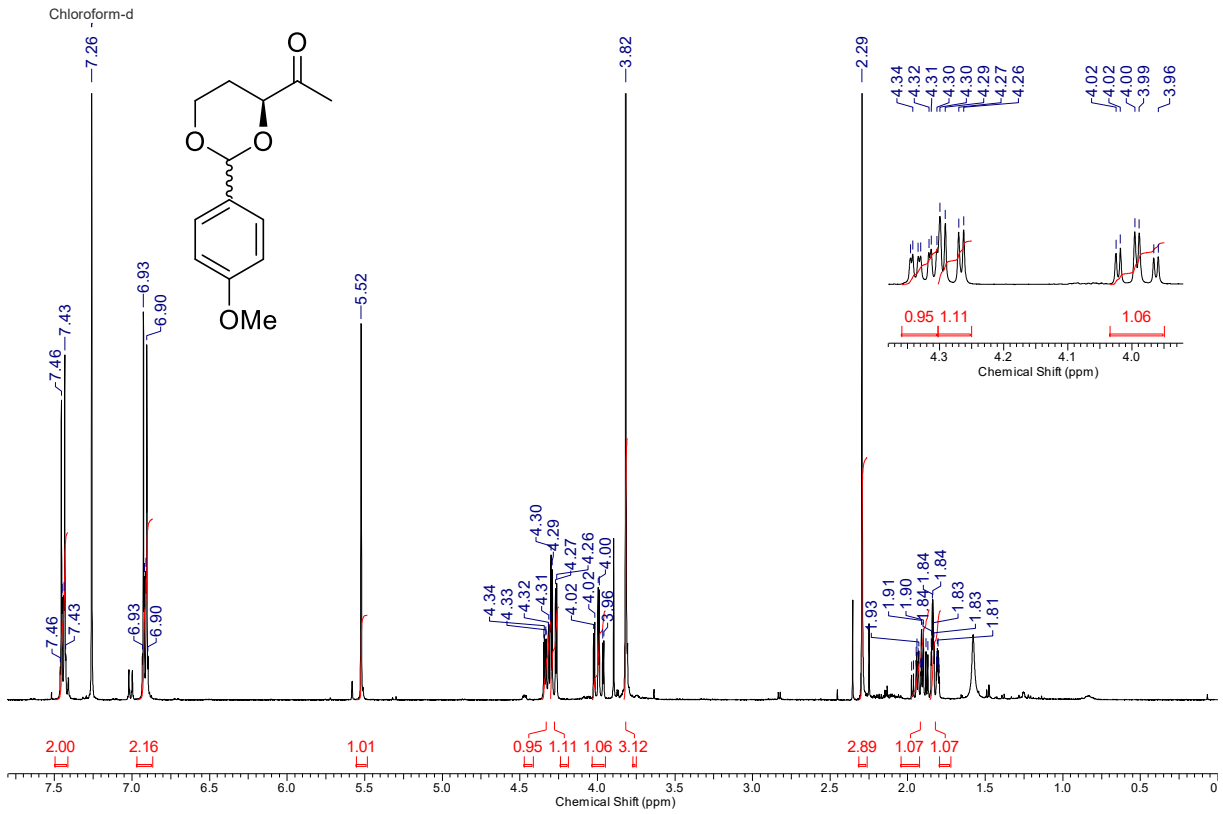
(III-90b) (4S)-4-Isopropyl-3-((2S)-2-((4R)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enyl)-5,5-dimethyloxazolidin-2-one

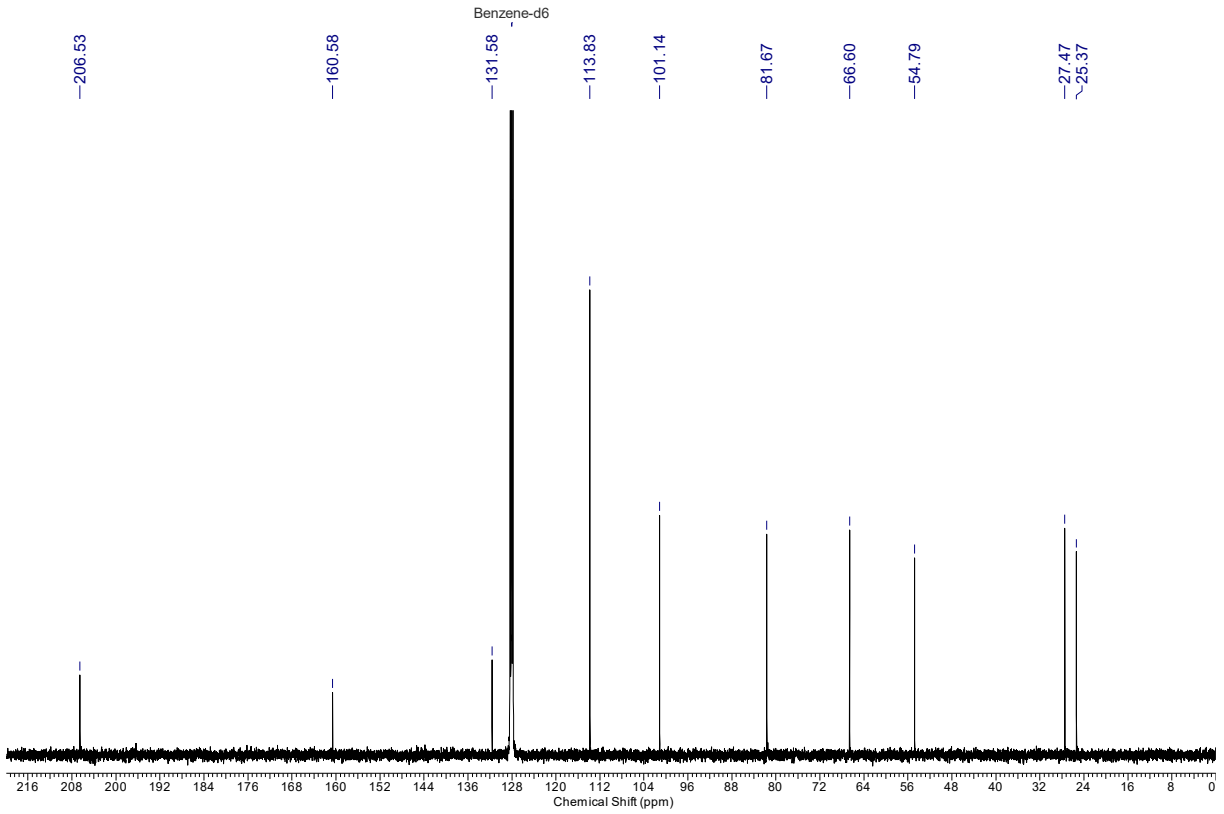


ANHANG

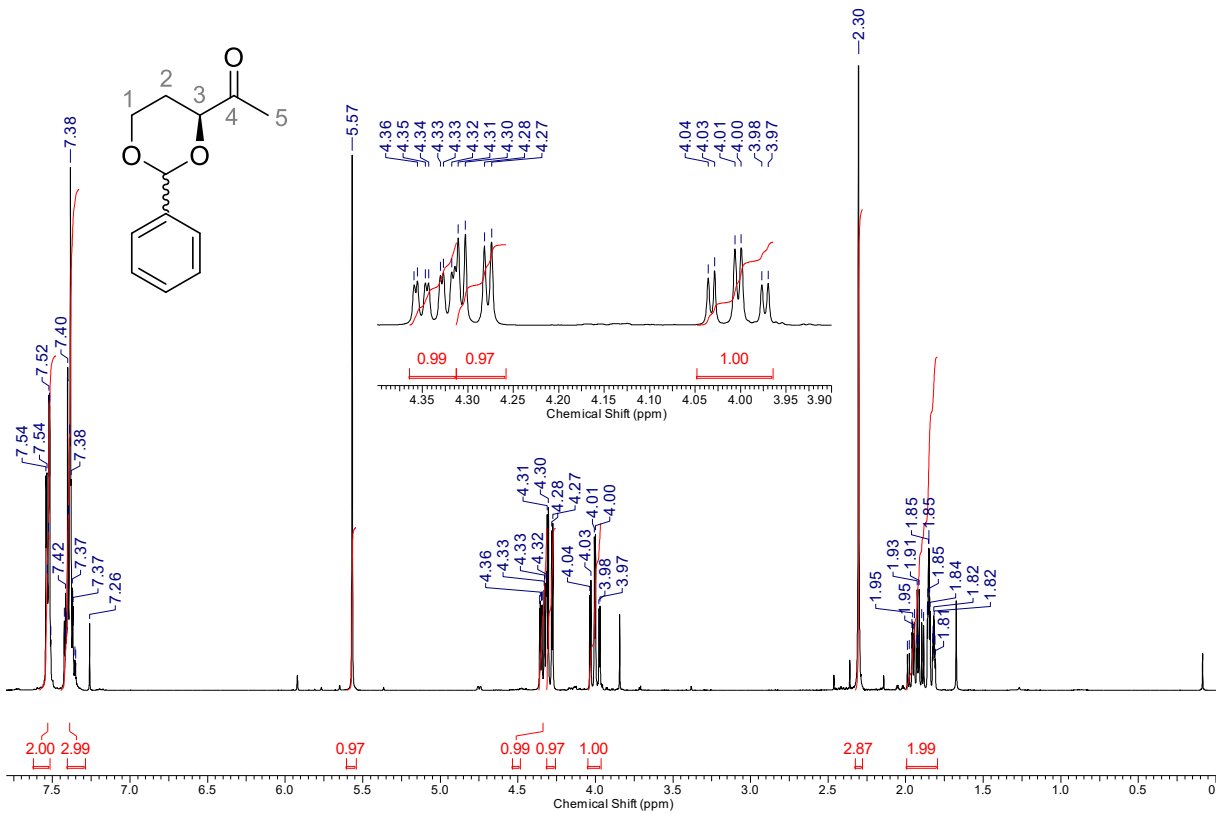


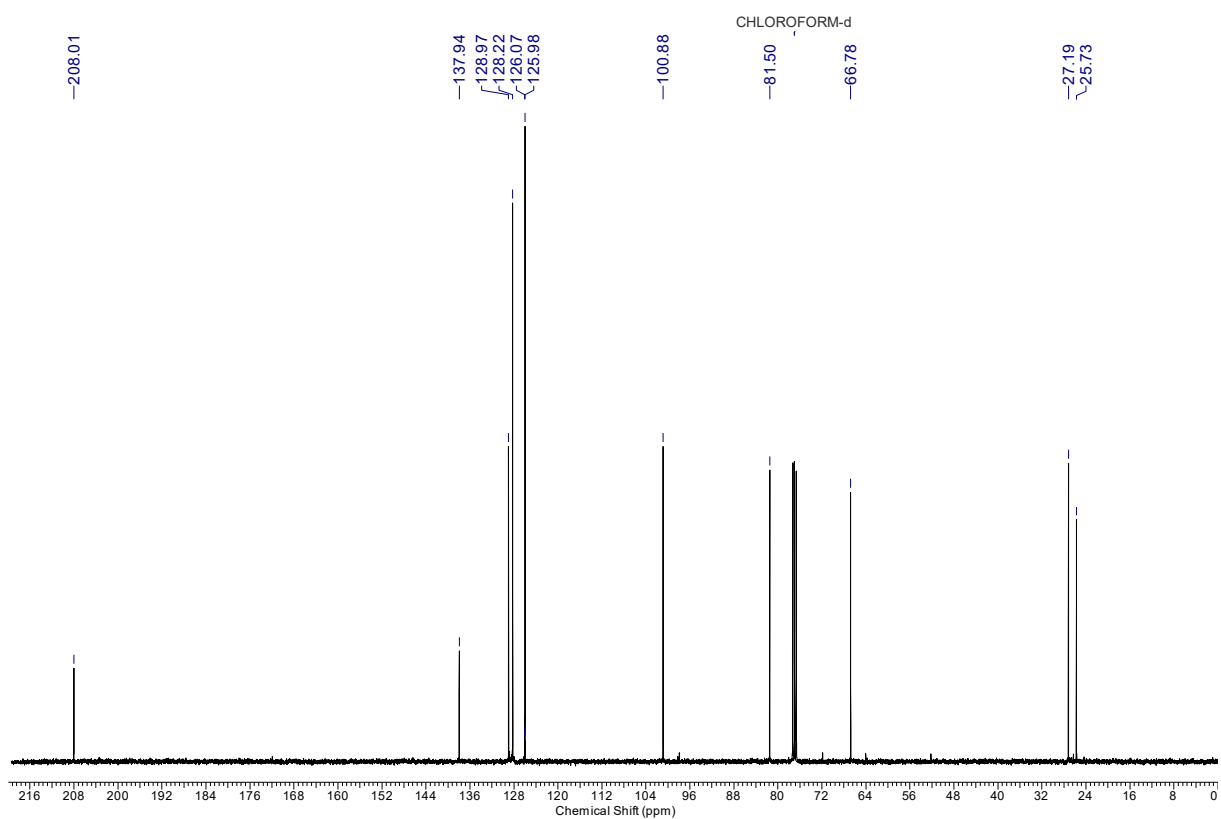
(III-94a) 1-((4S)-2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxan-4-yl)ethan-1-one



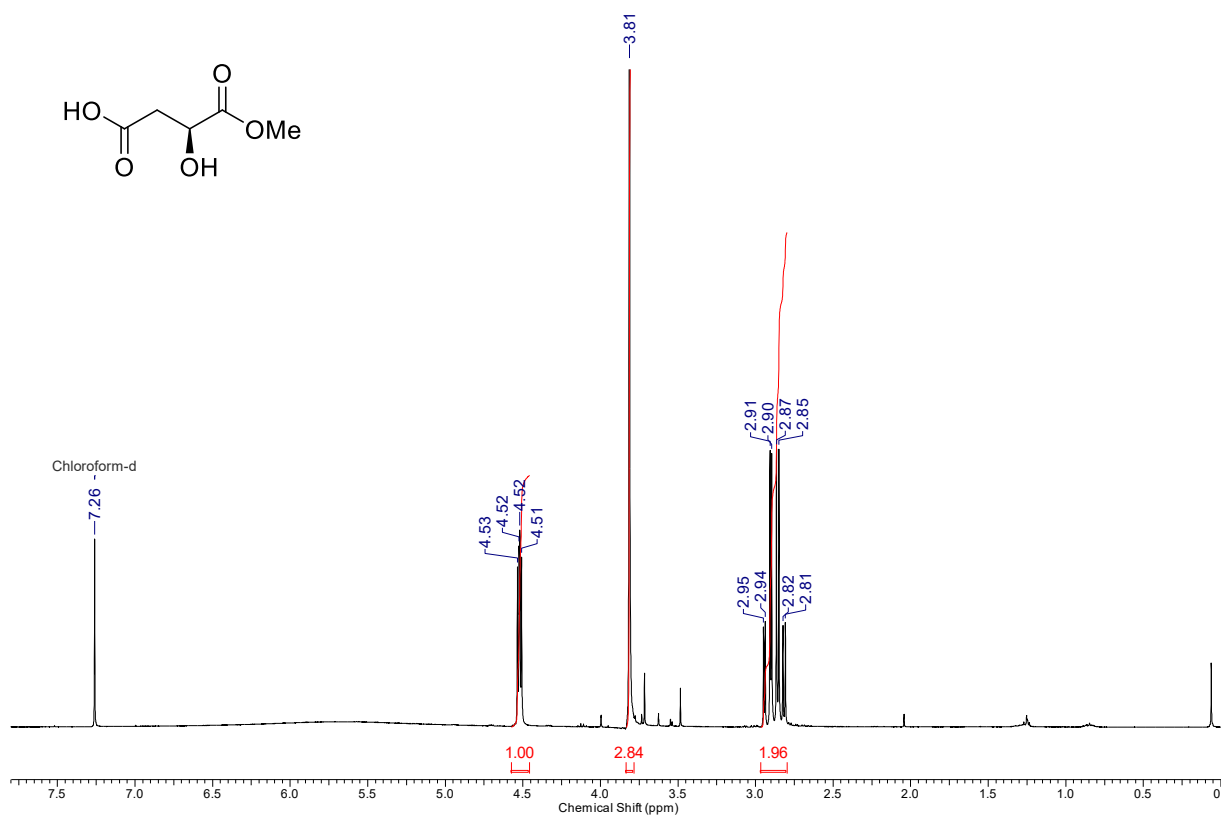


(III-94b) (S)-1-(2-Phenyl-1,3-dioxan-4-yl)ethan-1-one

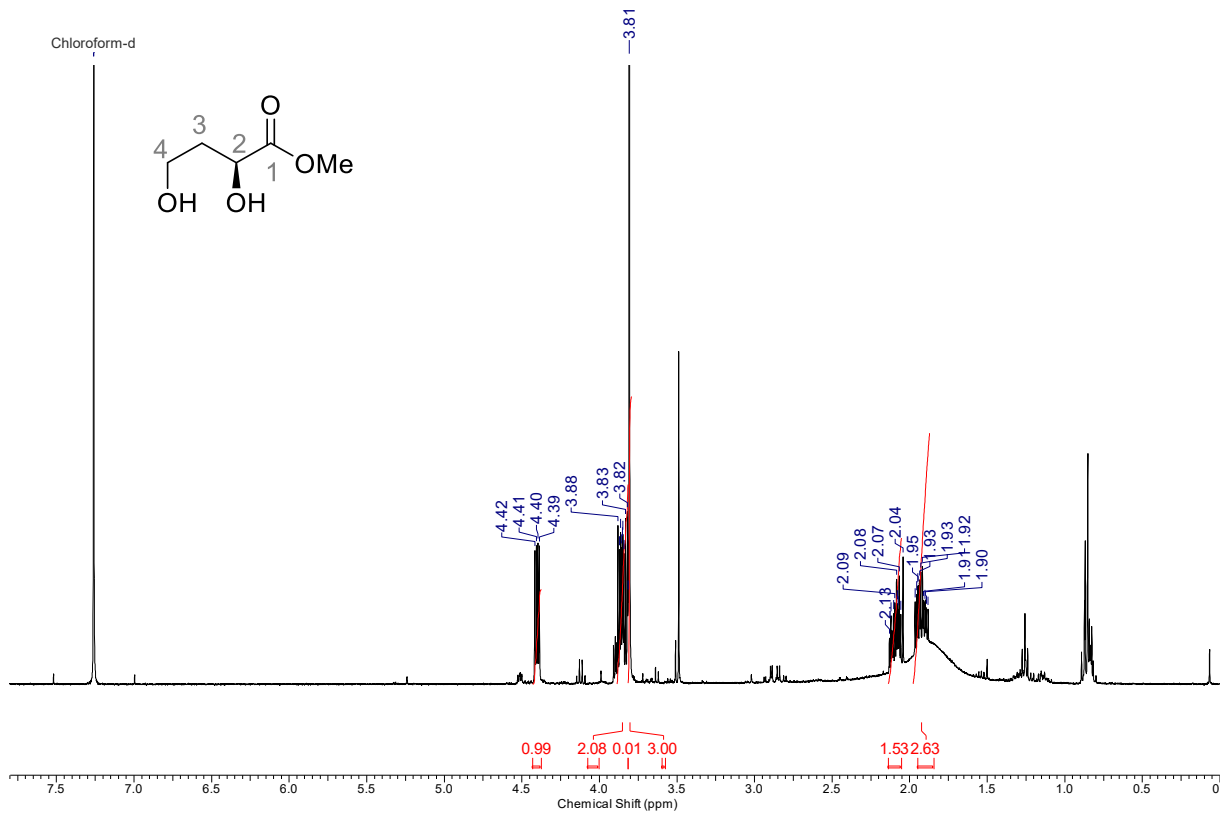




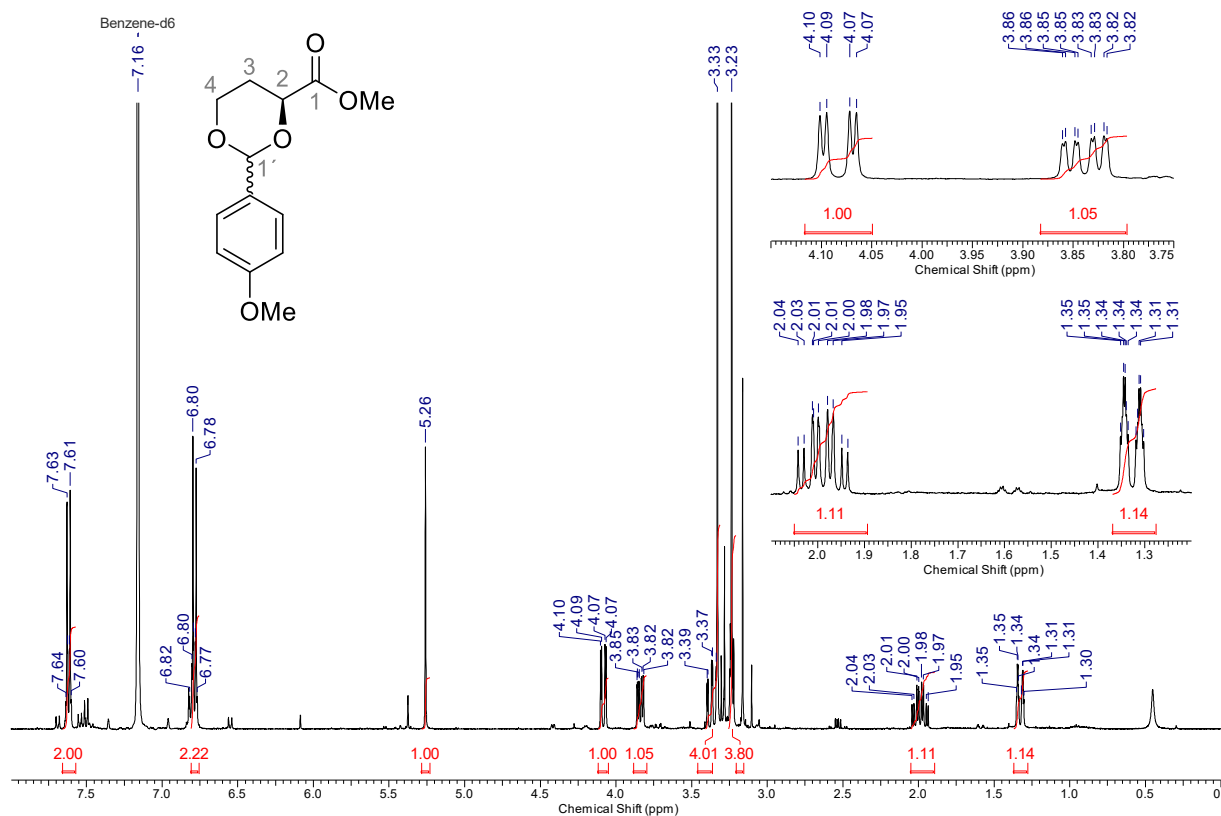
(III-95) *(S)*-3-Hydroxy-4-methoxy-4-oxobutanoic acid



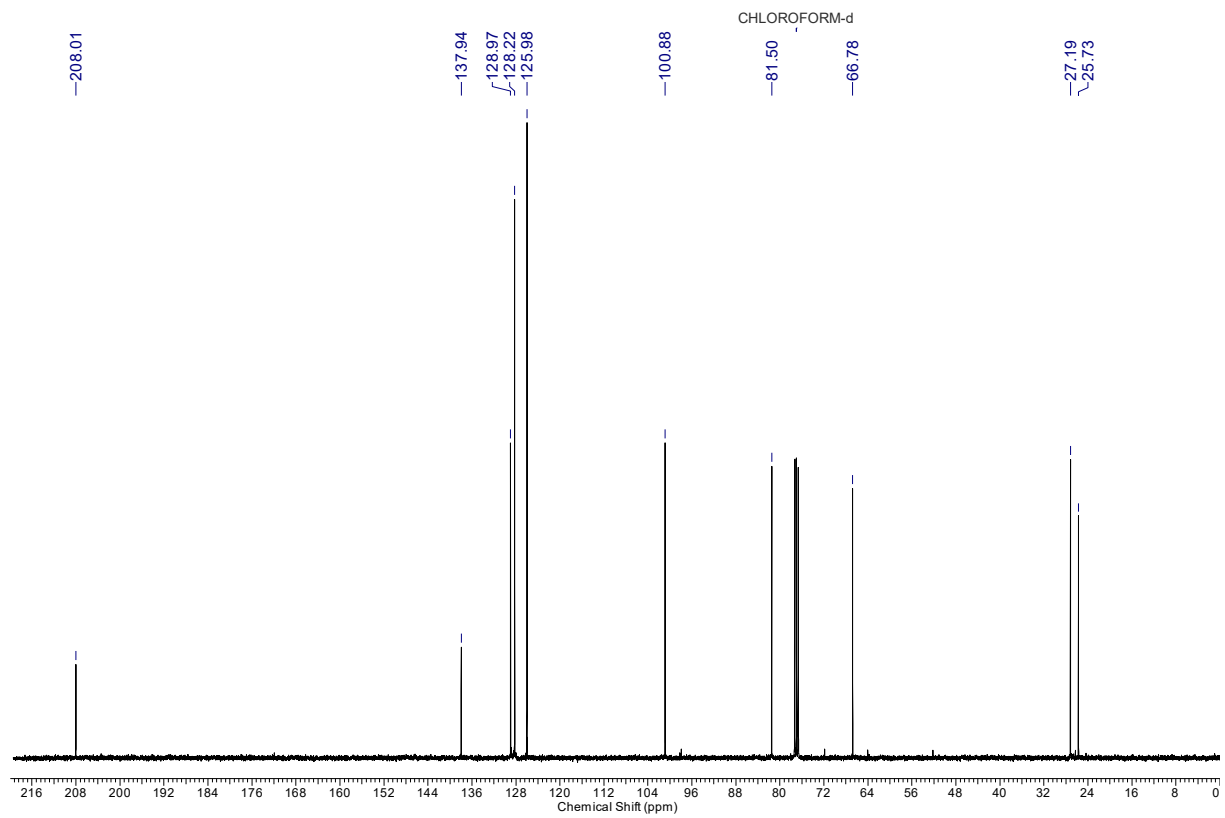
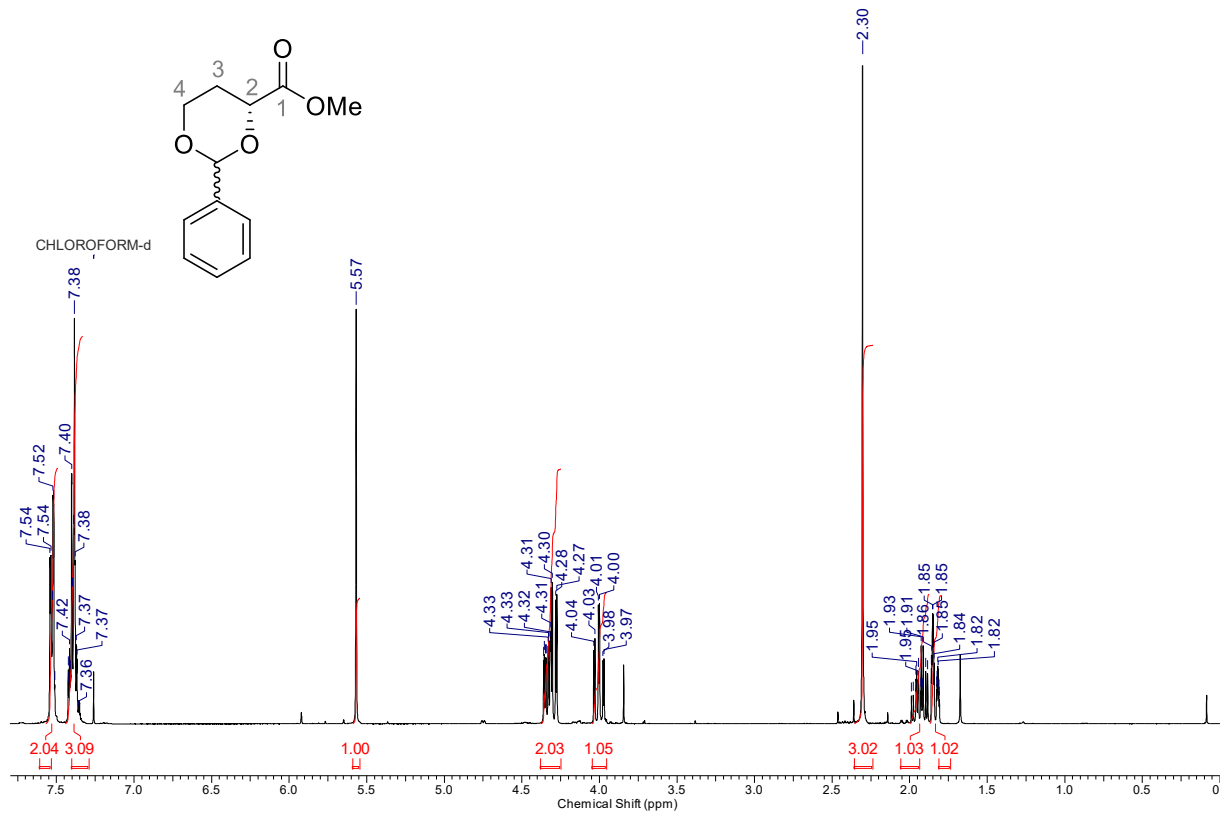
(III-96) Methyl (*S*)-2,4-dihydroxybutanoate

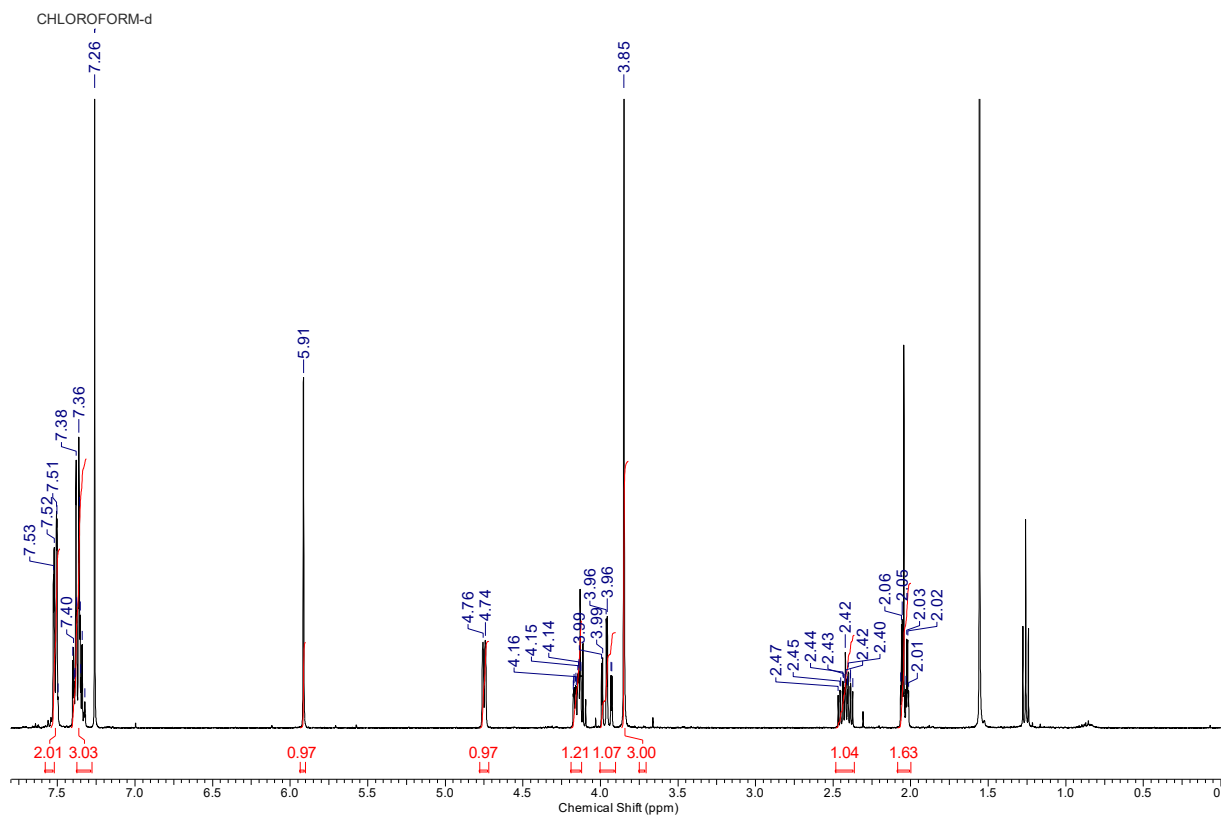


(III-97a) Methyl (4S)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane-4-carboxylate

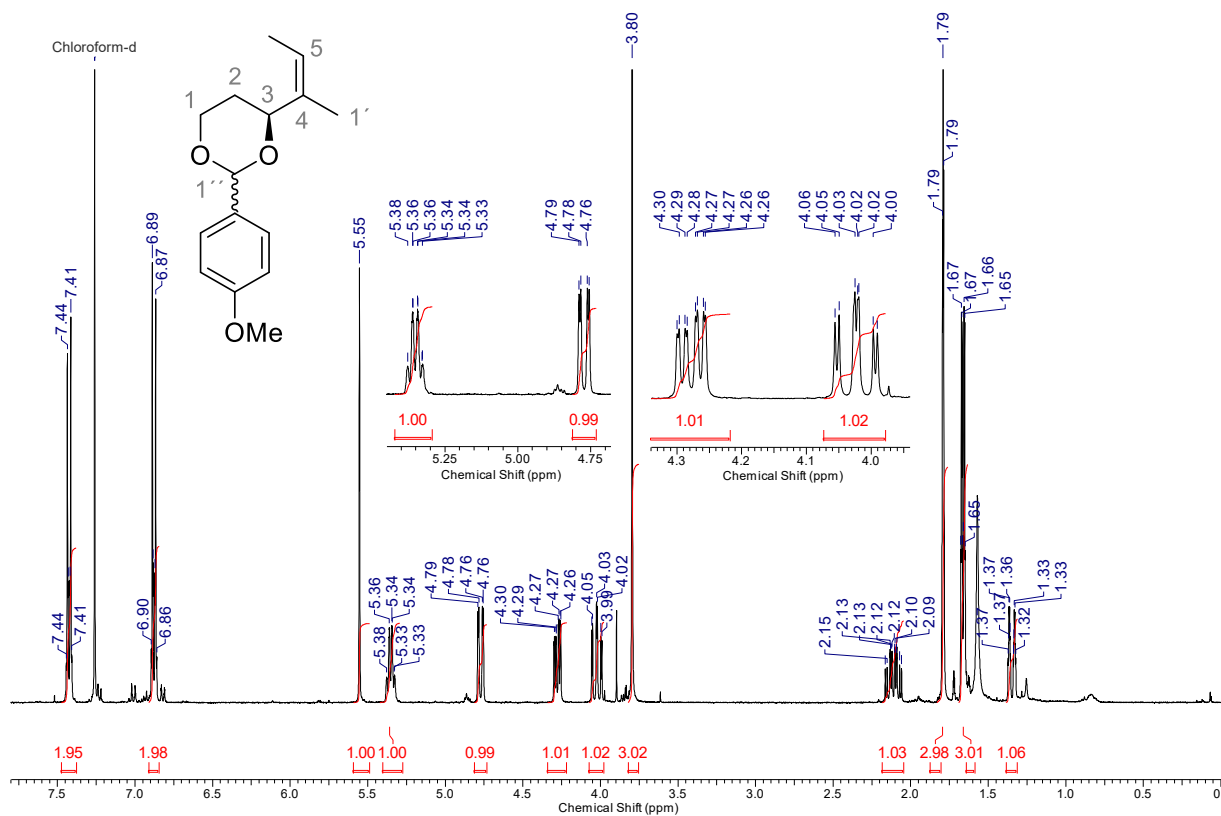


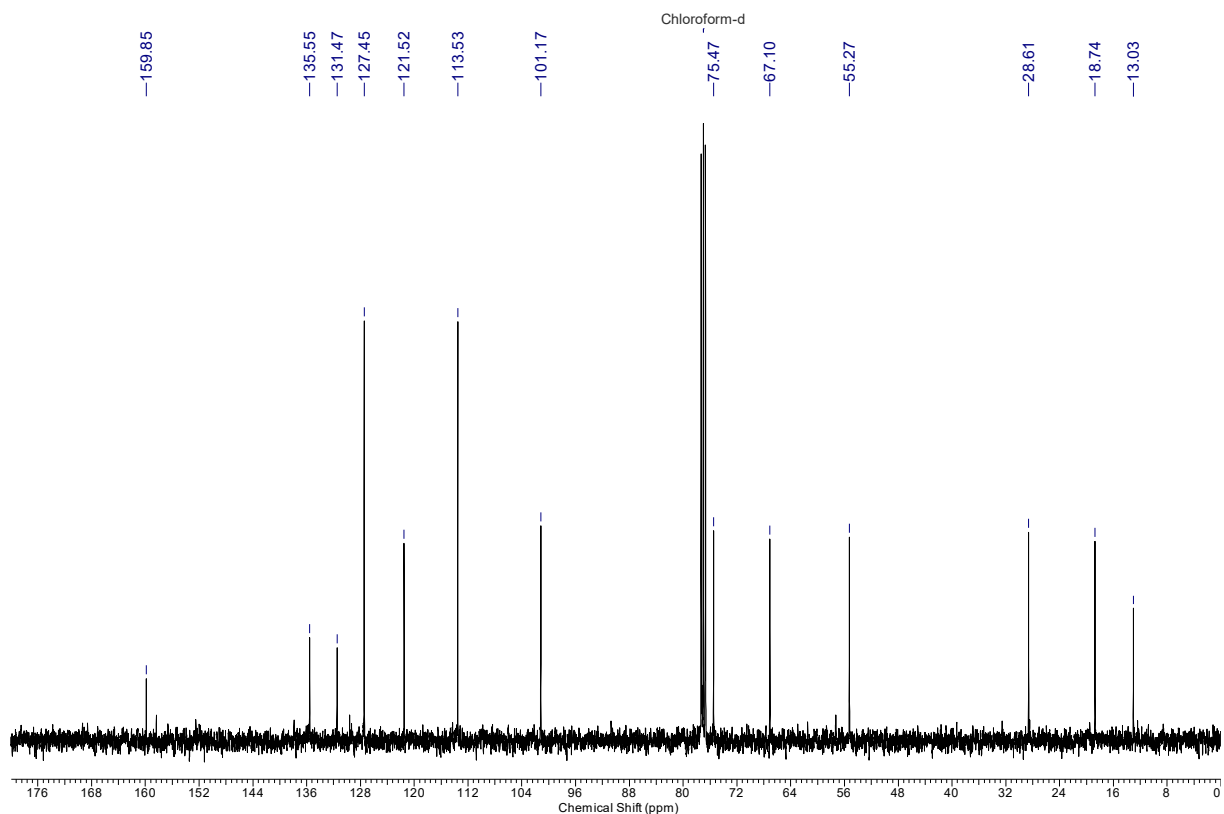
(III-97b) Methyl (*S*)-2-phenyl-1,3-dioxane-4-carboxylate



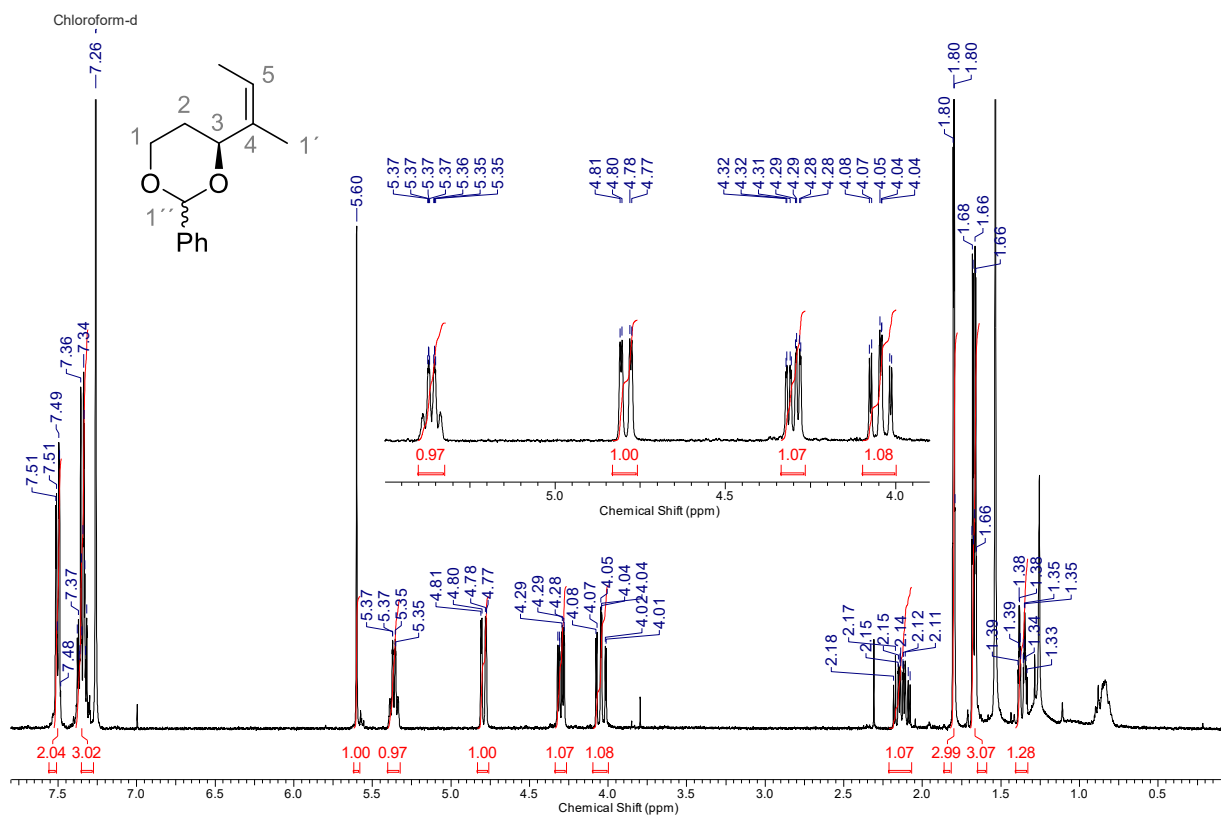


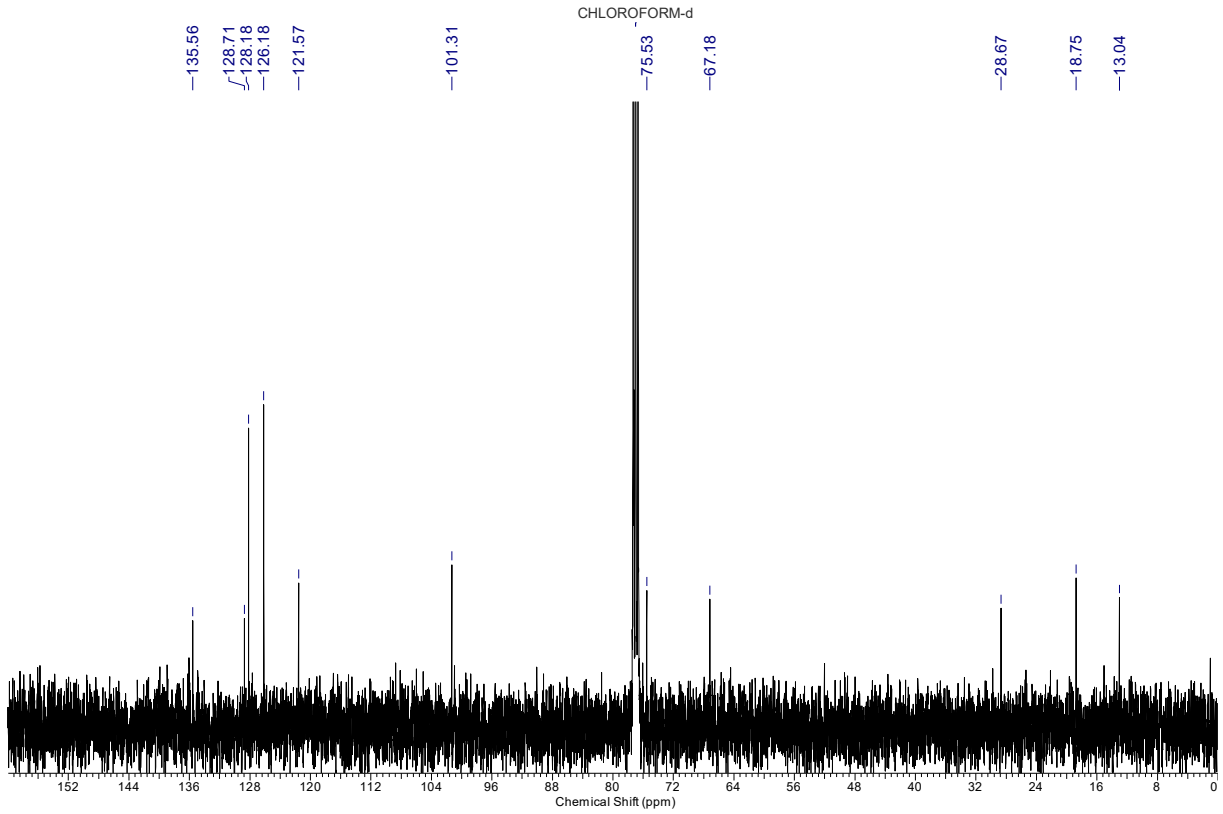
(III-98a) (4R)-4-((Z)-But-2-en-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane



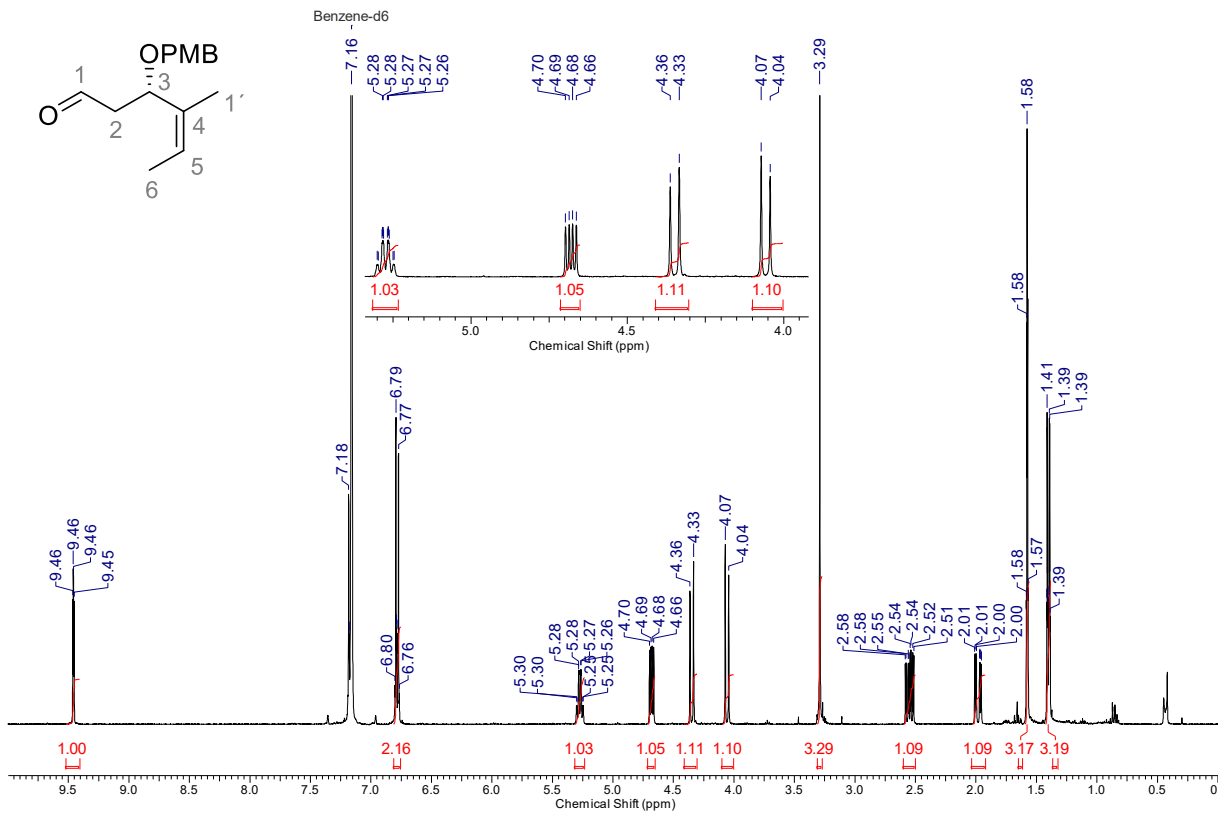


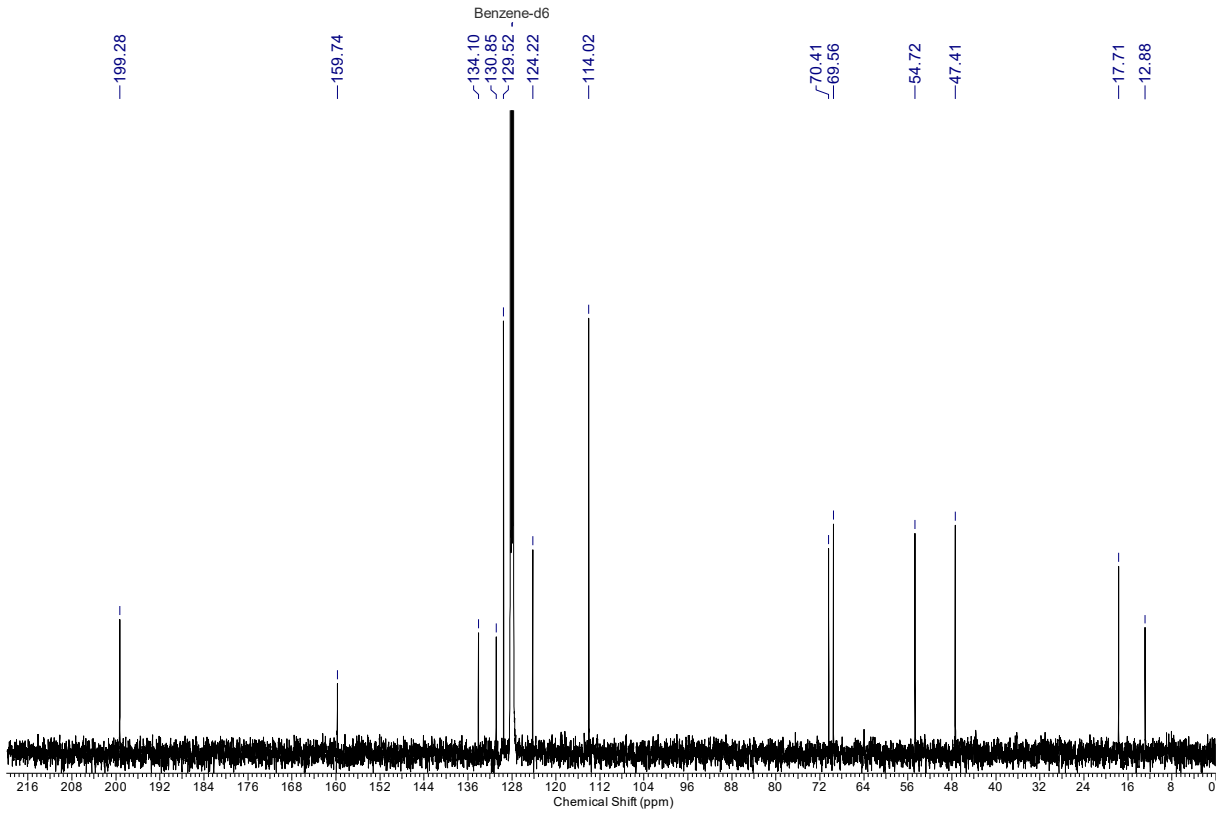
(III-98b) (4*R*)-4-((*Z*)-But-2-en-2-yl)-2-phenyl-1,3-dioxane



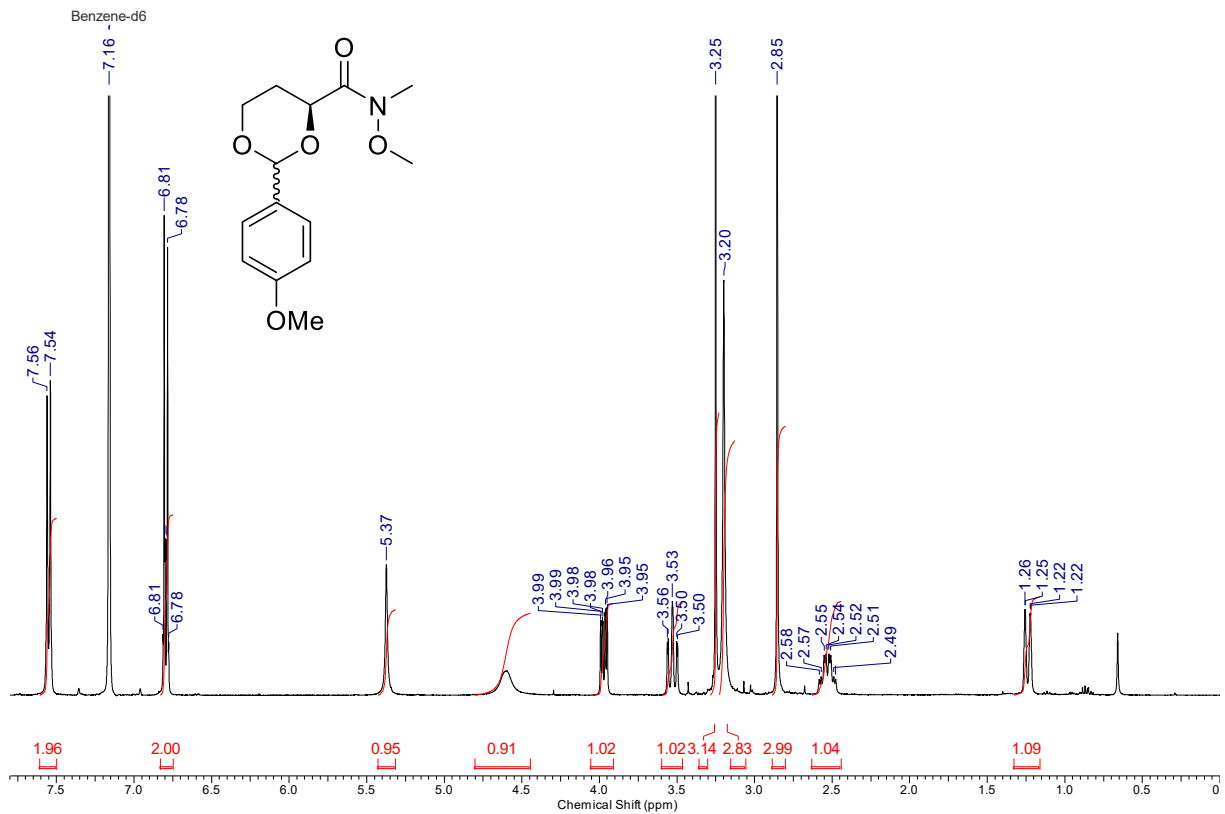


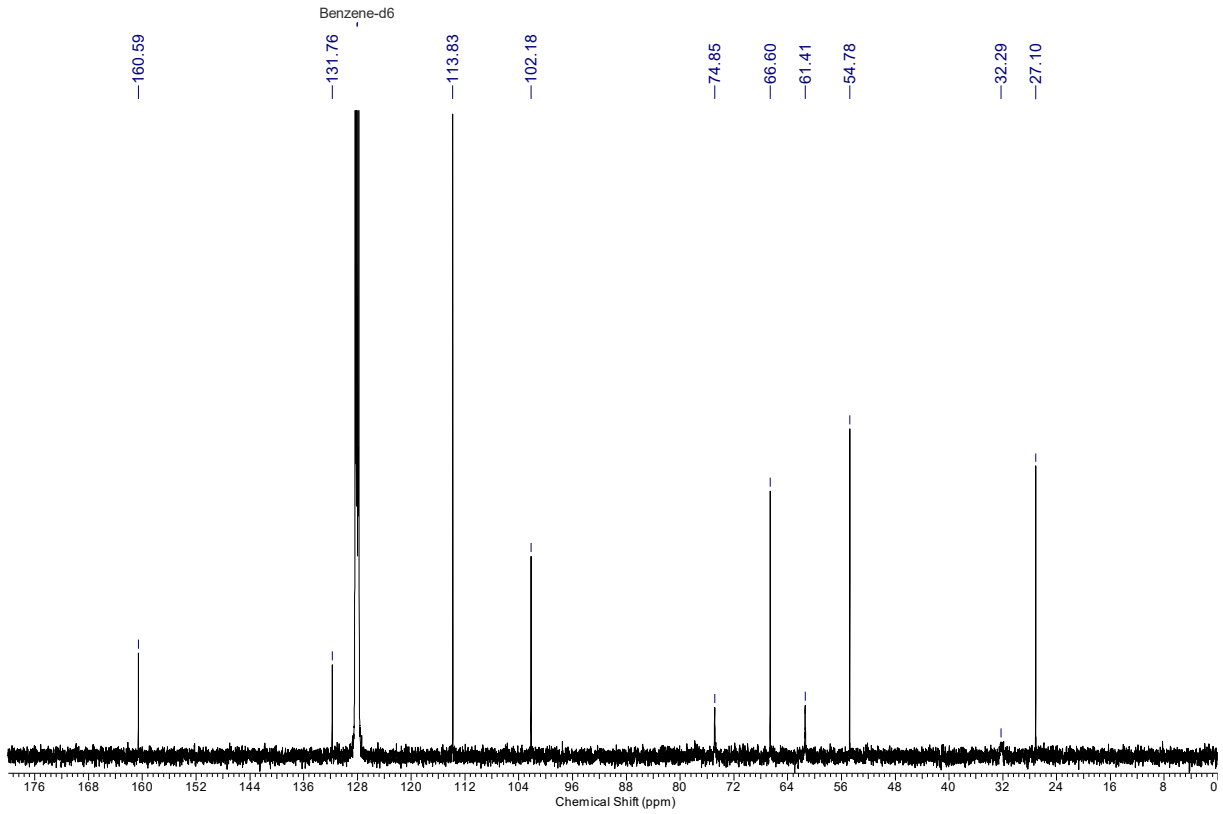
(III-99) (*S,Z*)-3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4-methylhex-4-enal



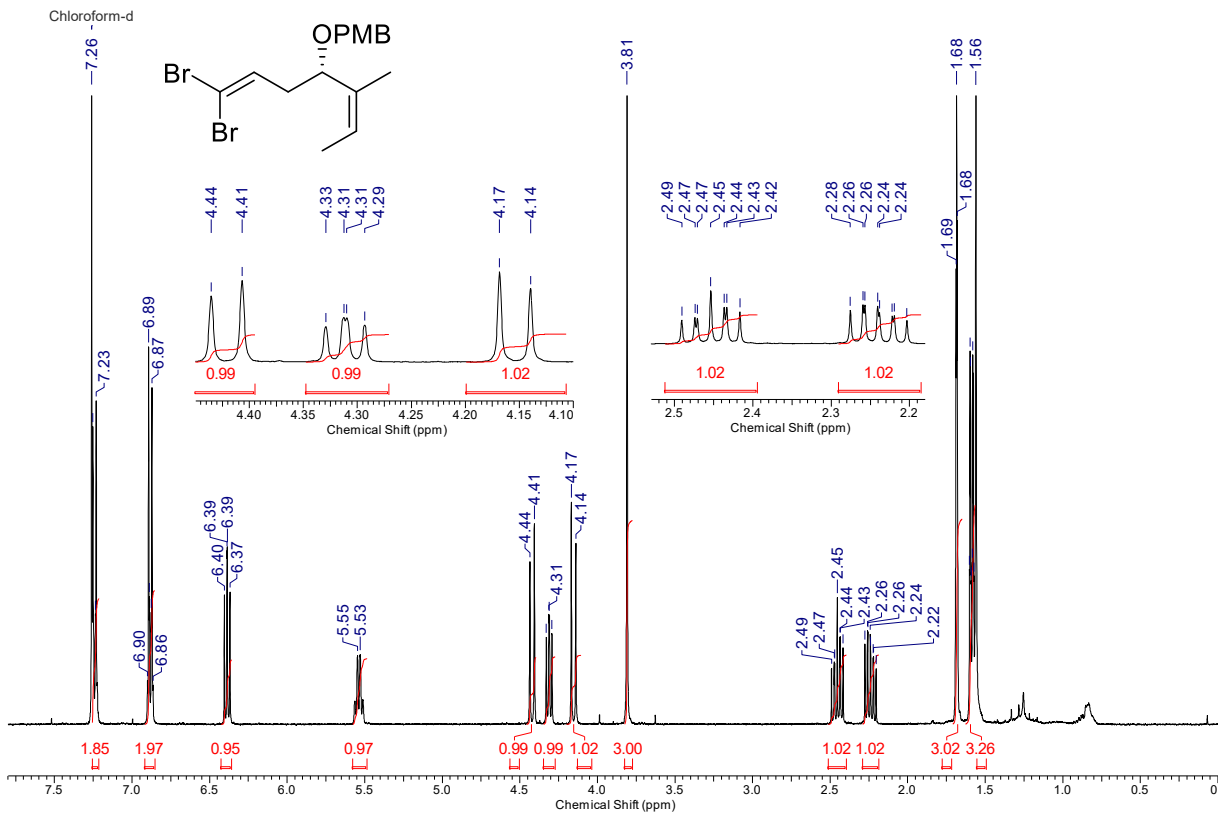


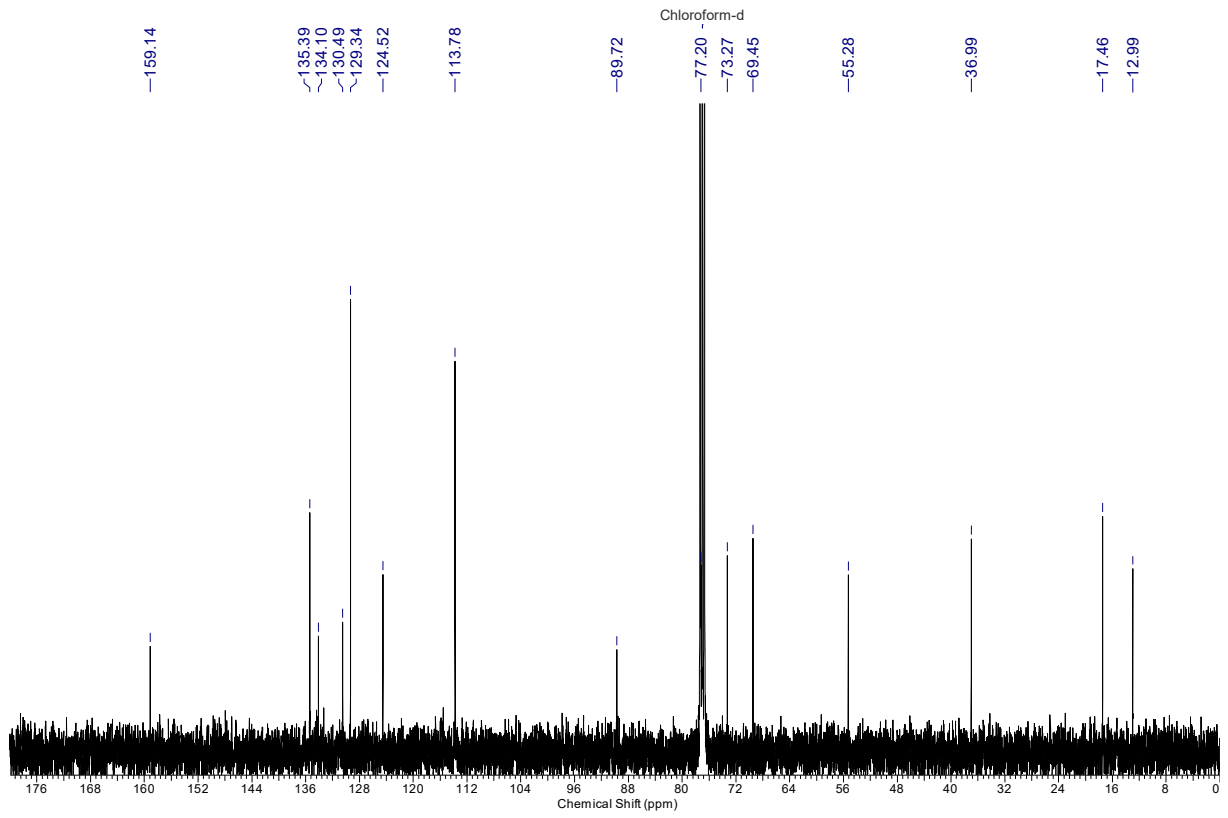
(III-104) (4S)-N-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-N-methyl-1,3-dioxane-4-carboxamide



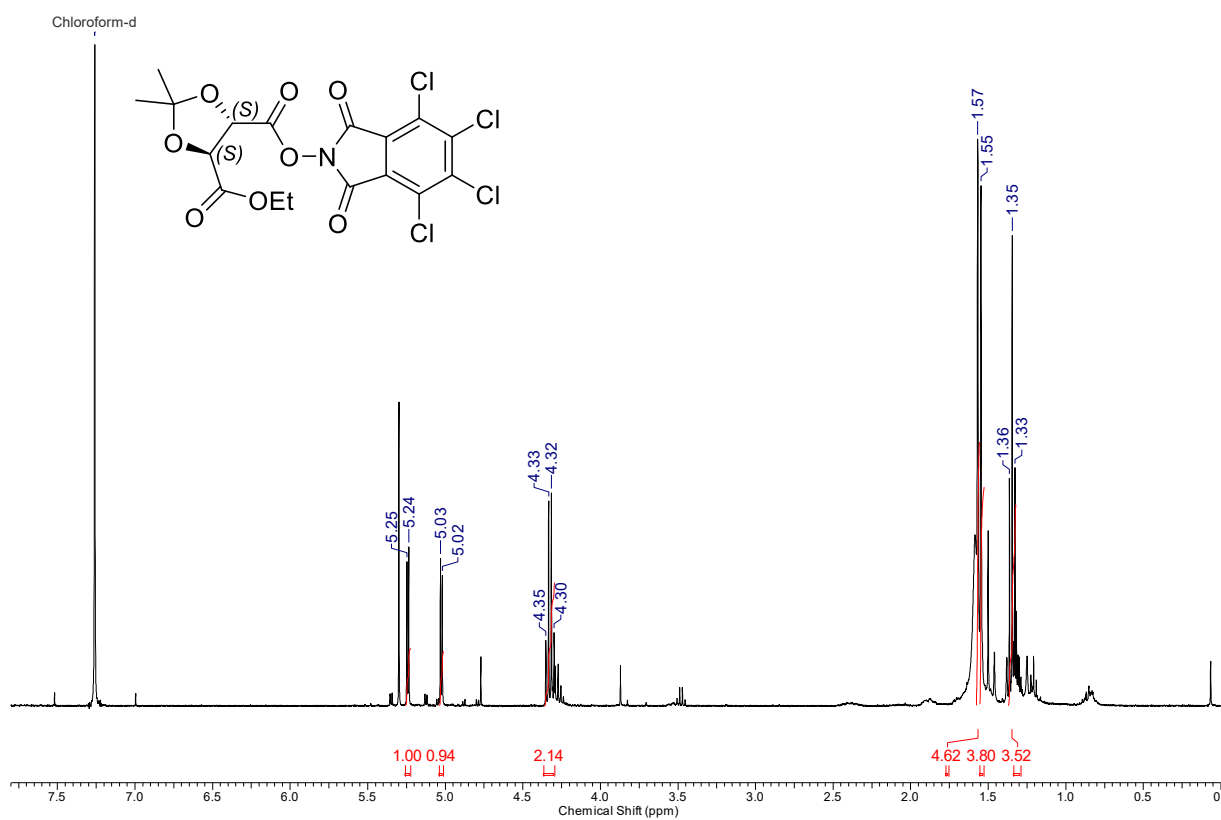


(III-109) (*S,Z*)-1-(((1,1-Dibromo-5-methylhepta-1,5-dien-4-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene

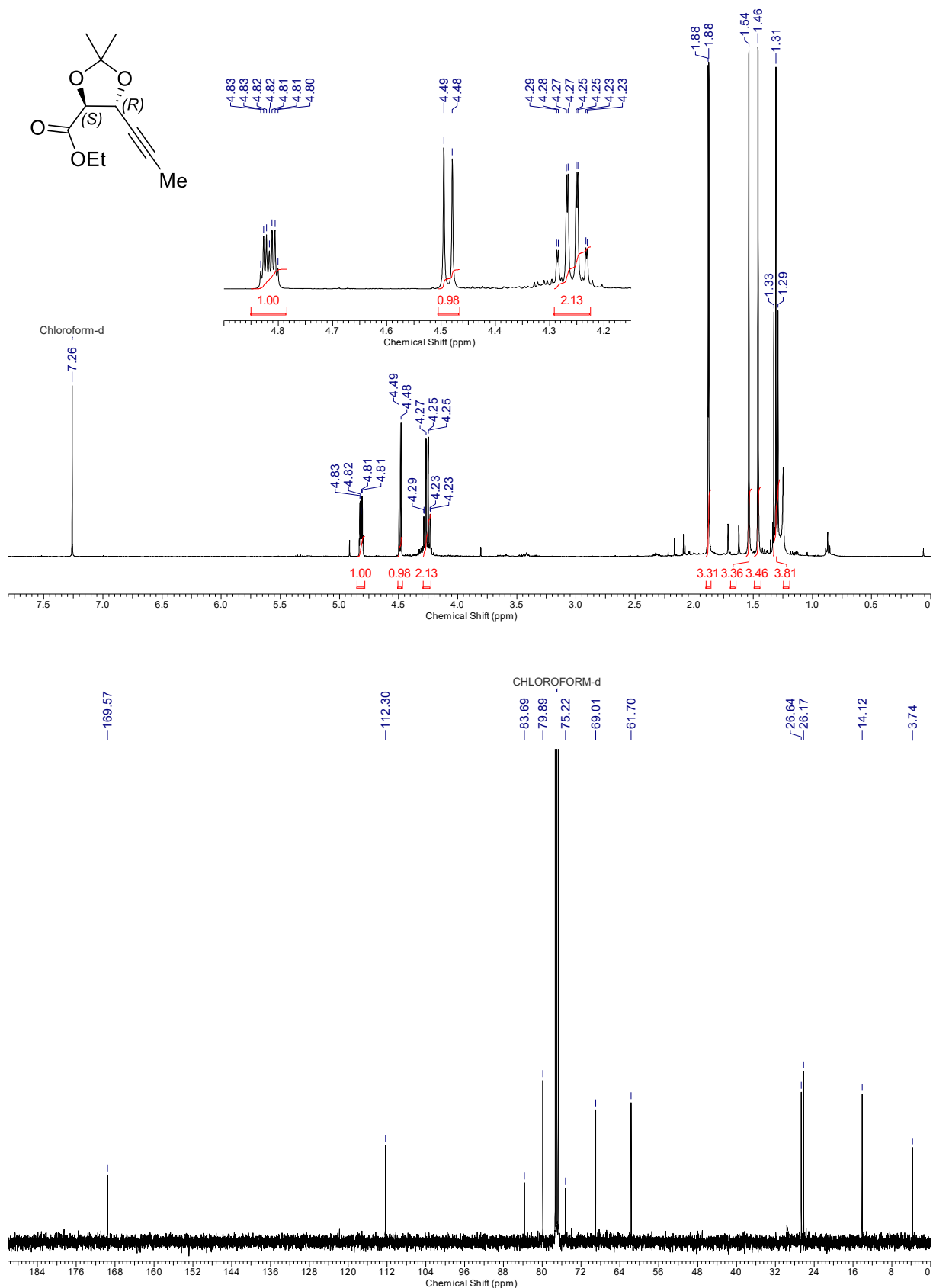




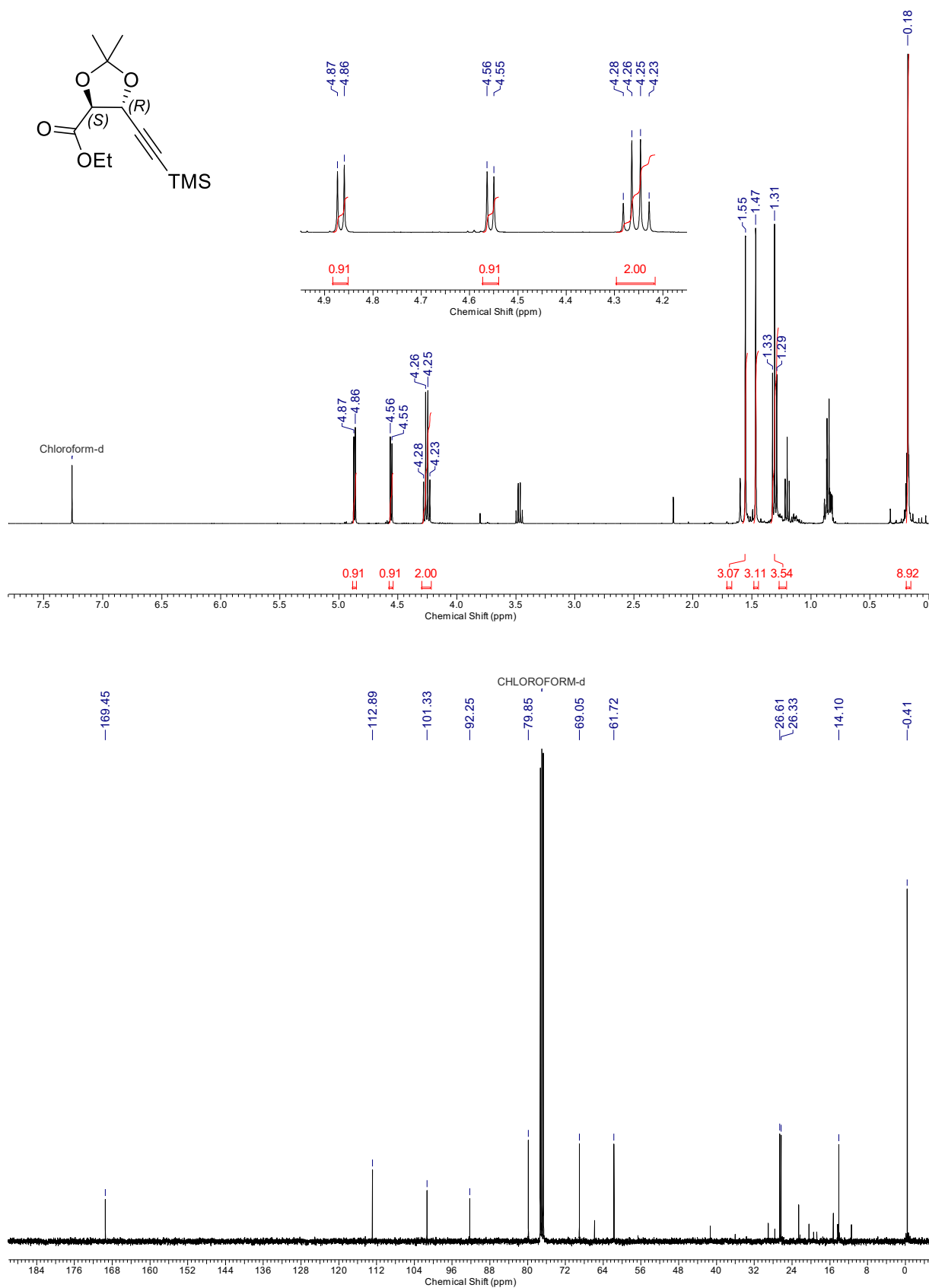
(III-133) RAE



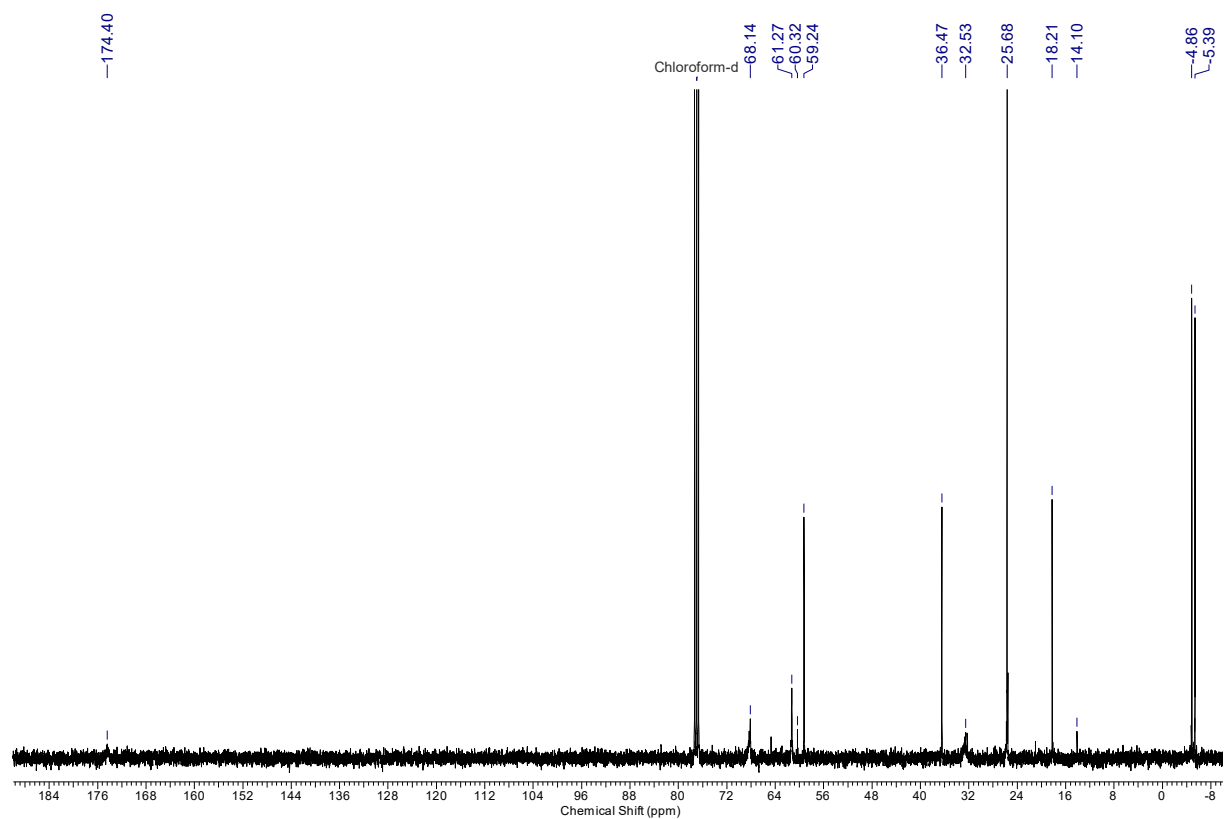
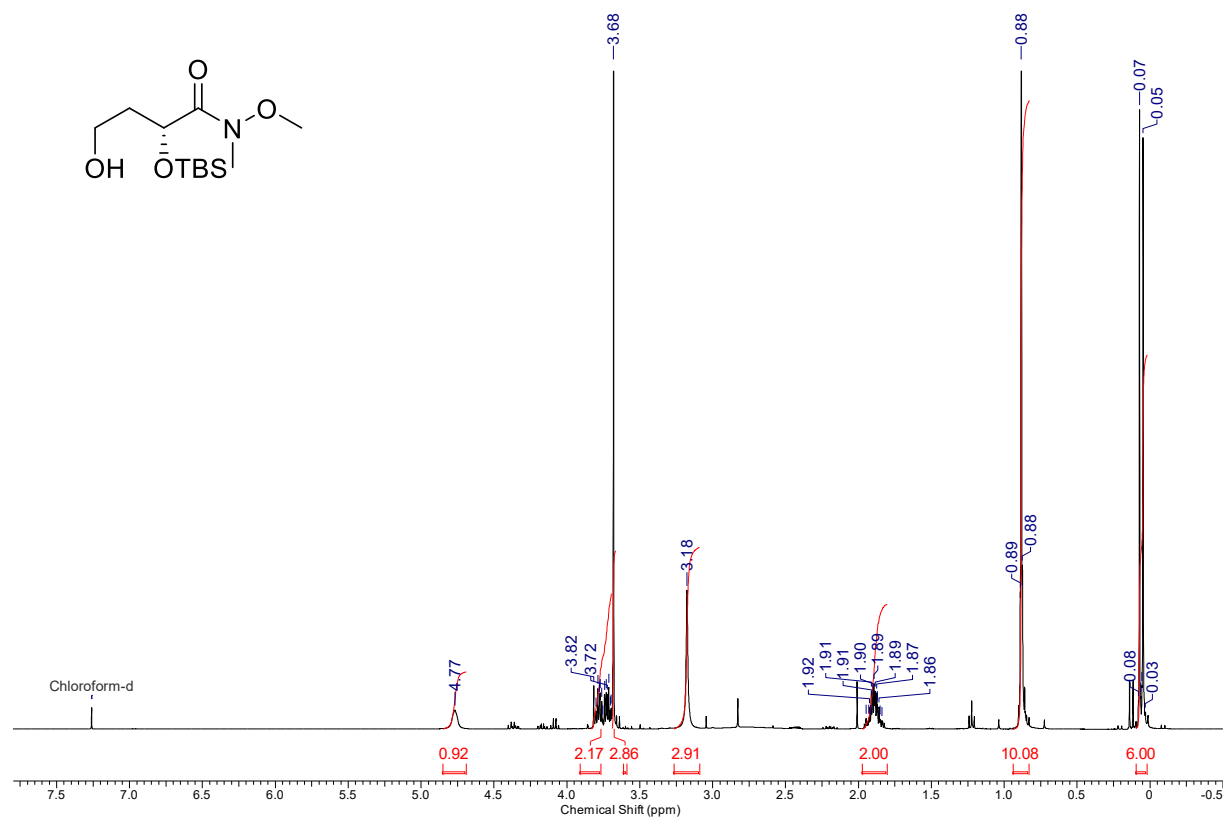
(III-118a) Ethyl (4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolane-4-carboxylate



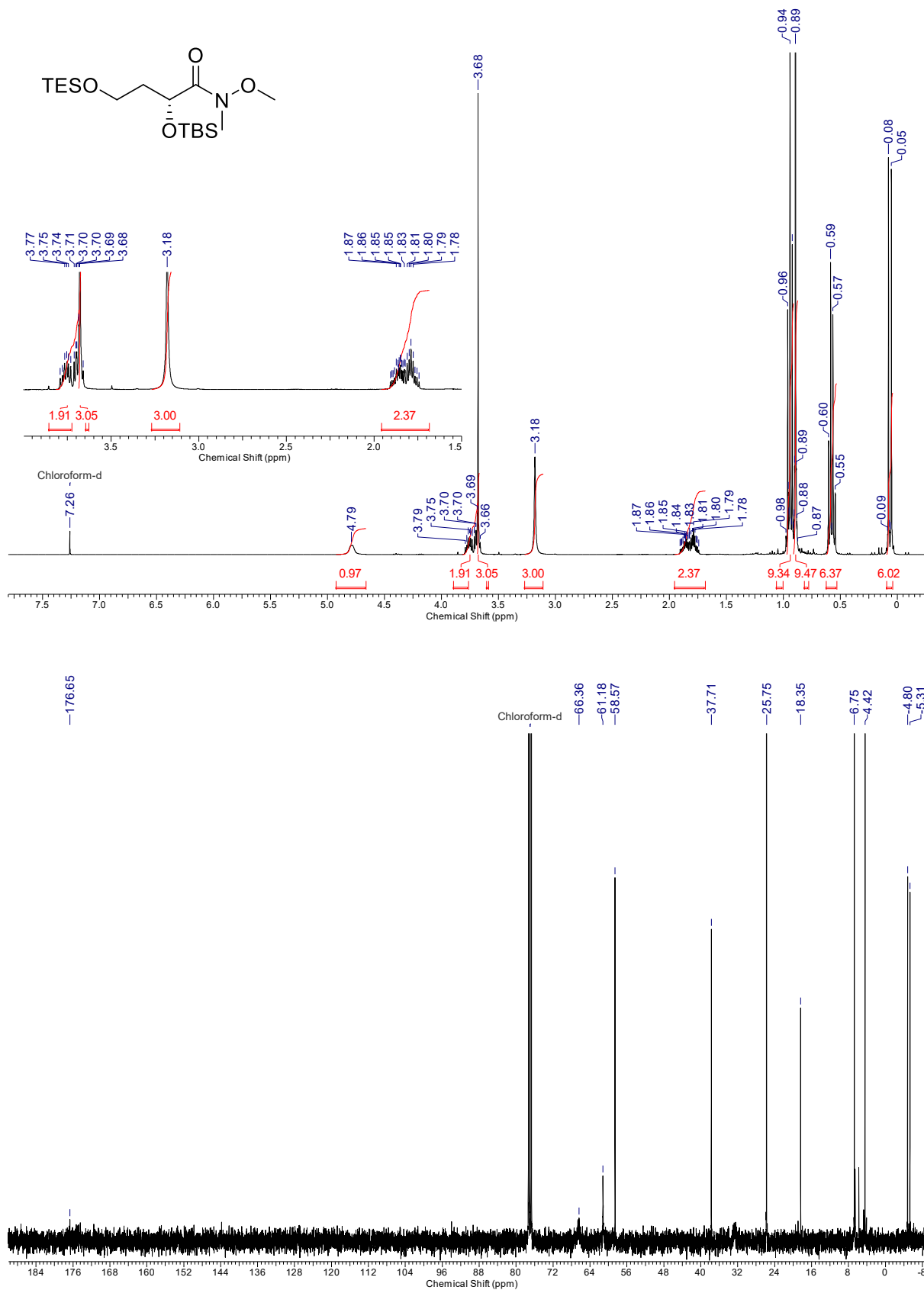
(III-118b) Ethyl (4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)-1,3-dioxolane-4-carboxylate



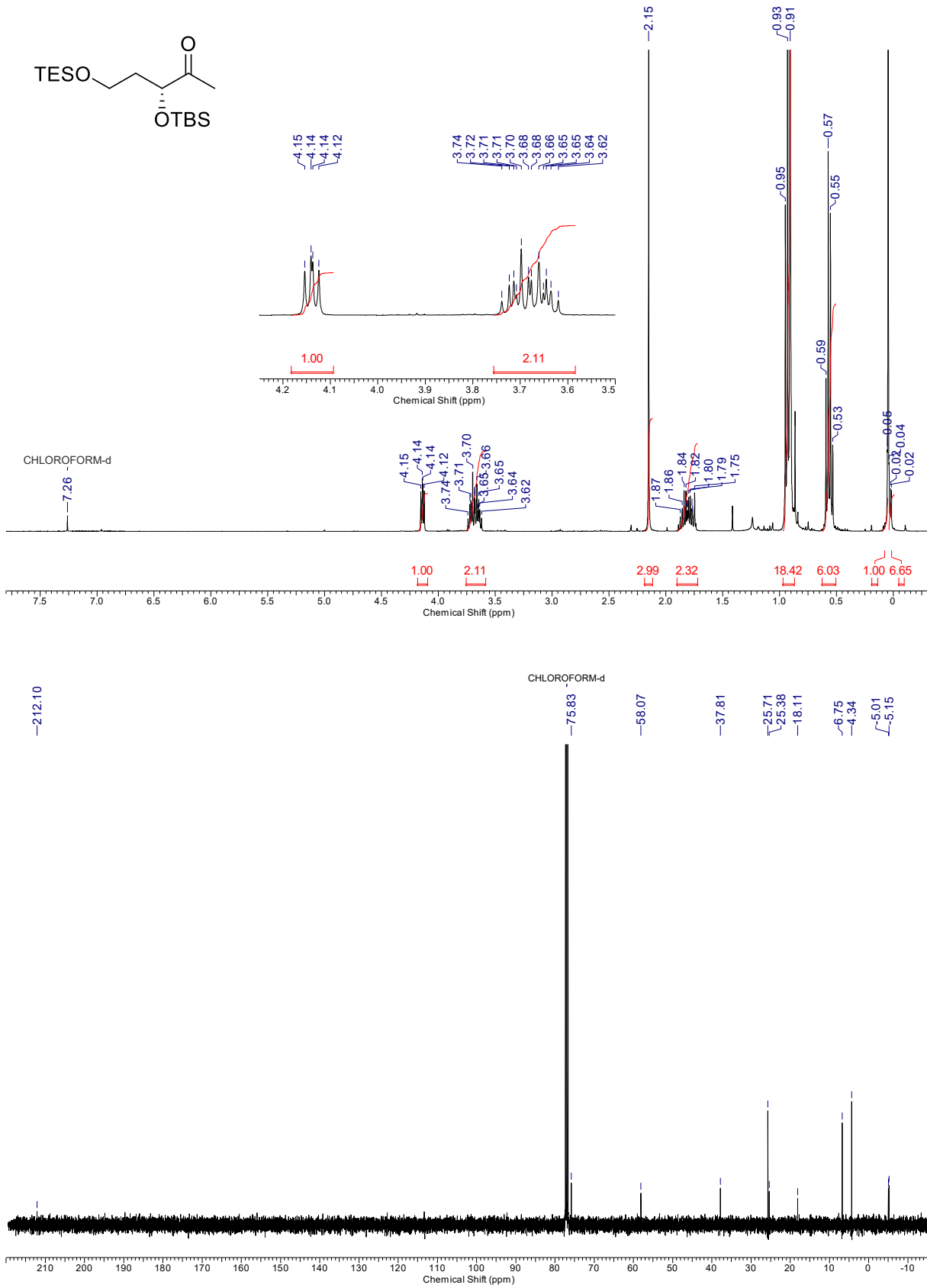
(III-121) (*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylbutanamide



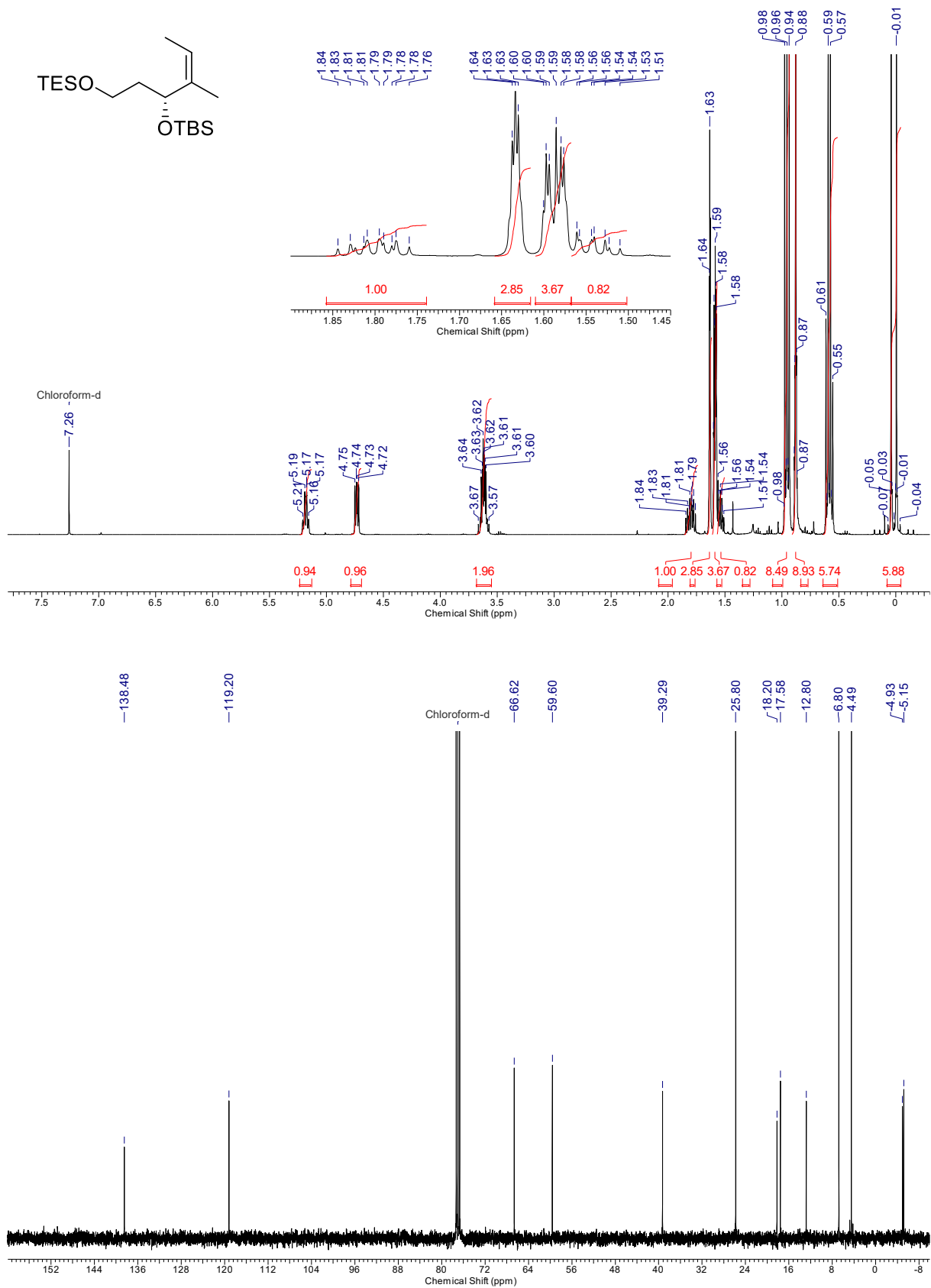
(III-122) (*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-((triethylsilyl)oxy)butanamide



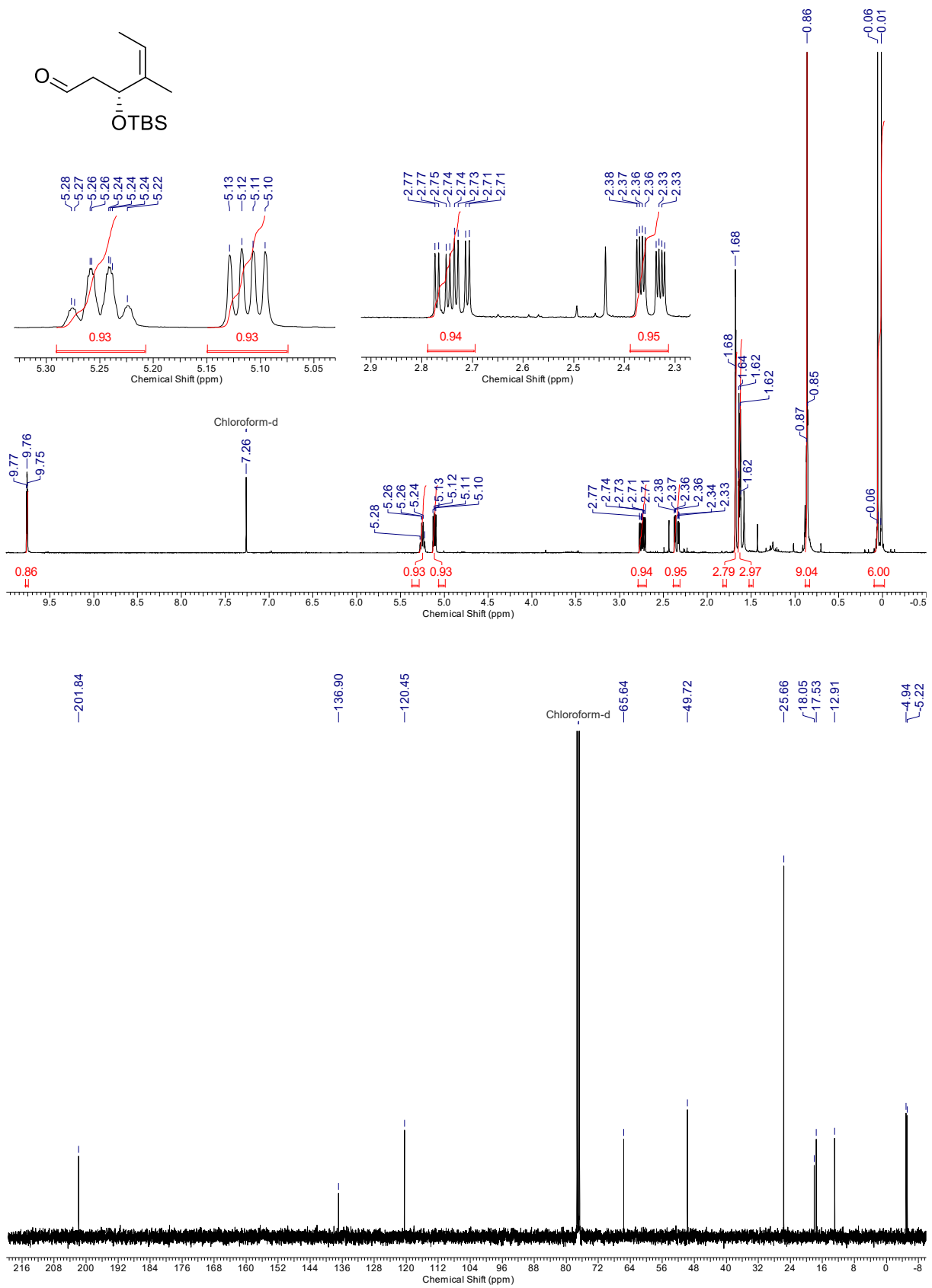
(III-123) (R)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)pentan-2-one



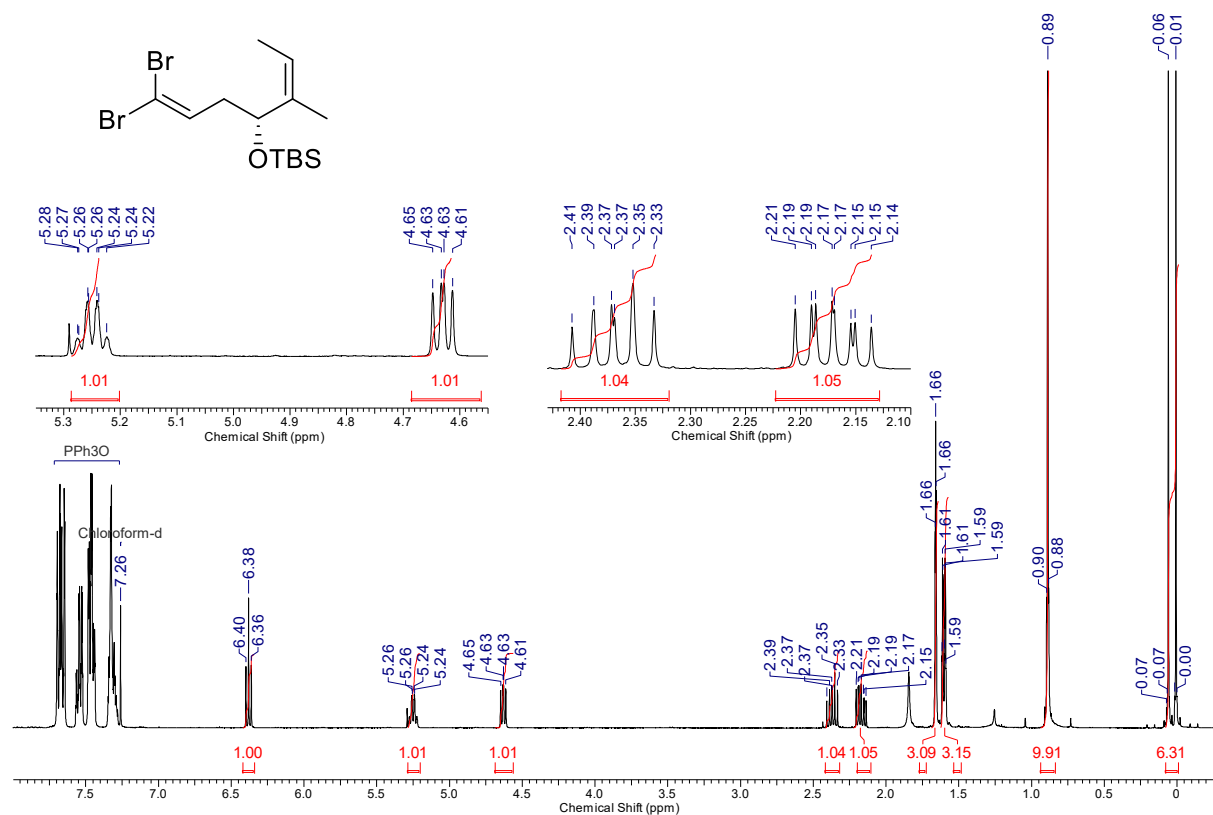
(III-124) (R,Z)-5-(But-2-en-2-yl)-9,9-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane



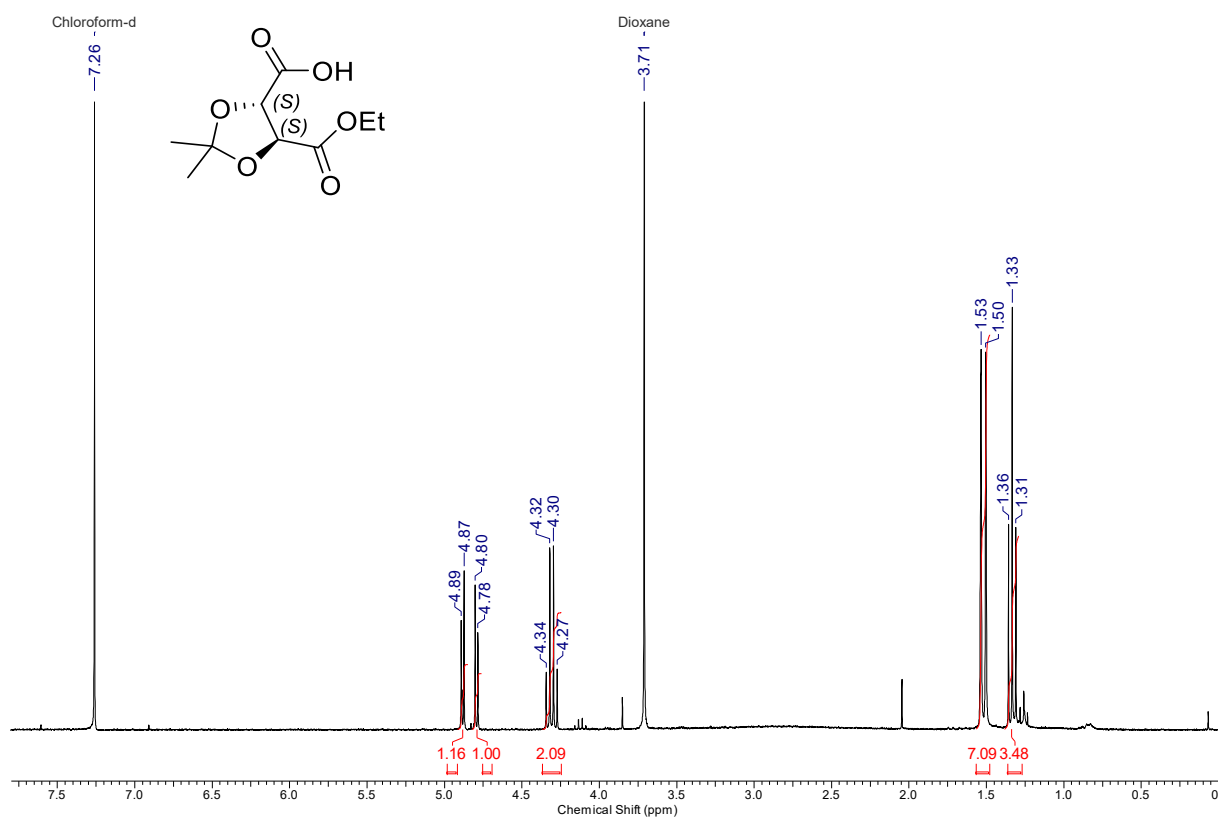
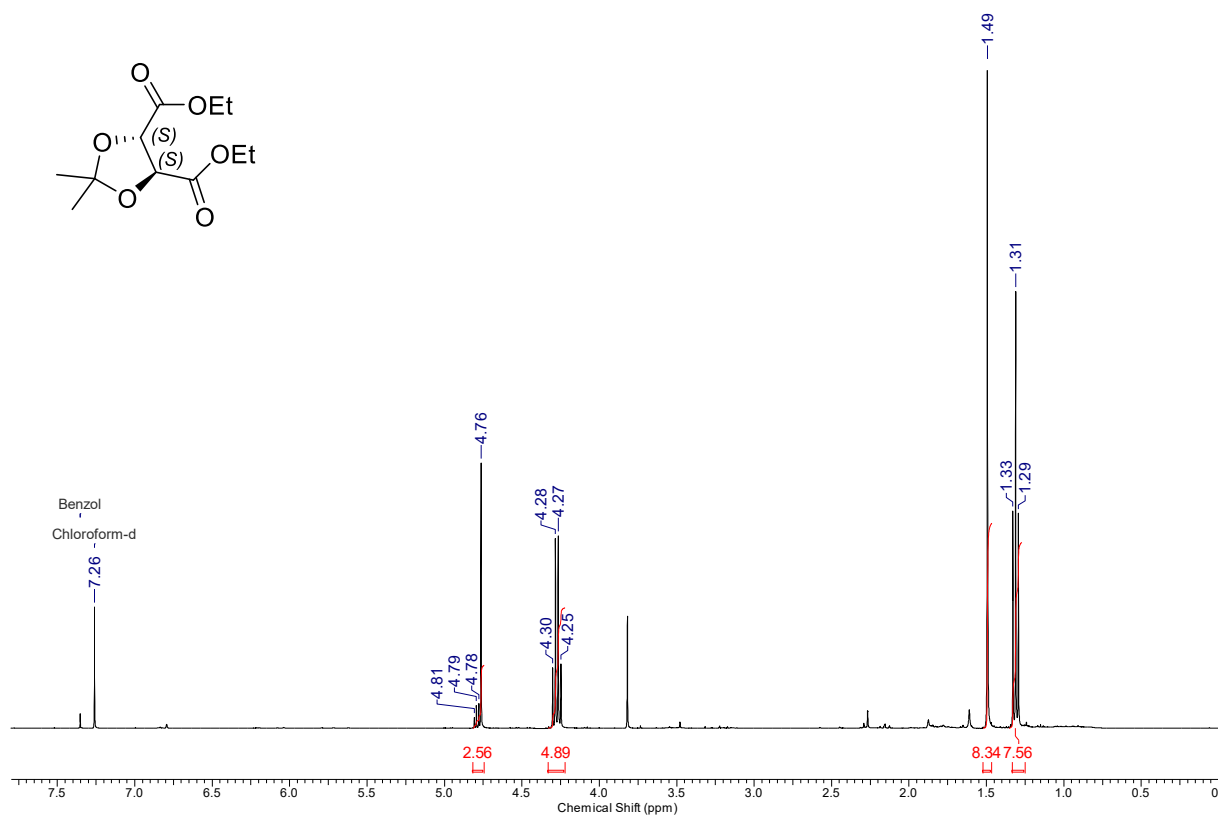
(III-125) (R,Z)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhex-4-enal

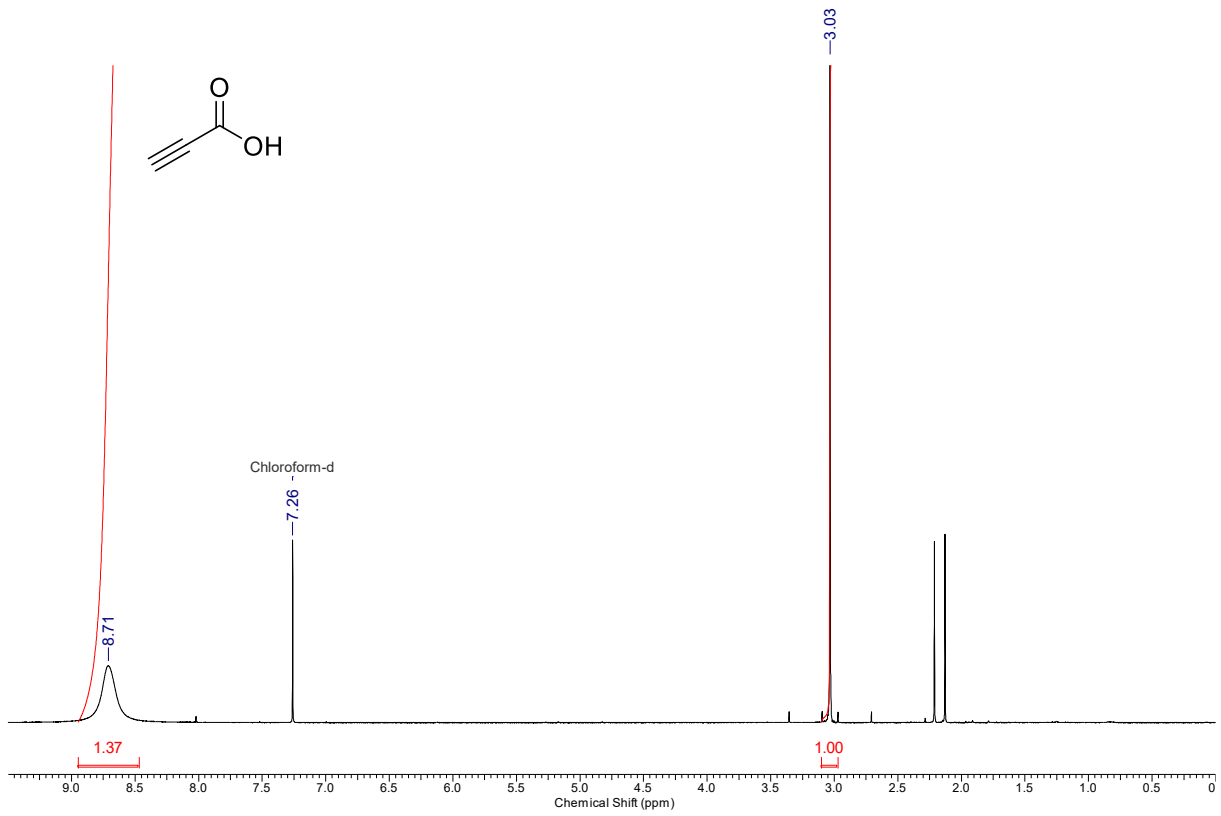


(III-126) (*R,Z*)-*tert*-Butyl((1,1-dibromo-5-methylhepta-1,5-dien-4-yl)oxy)dimethylsilane

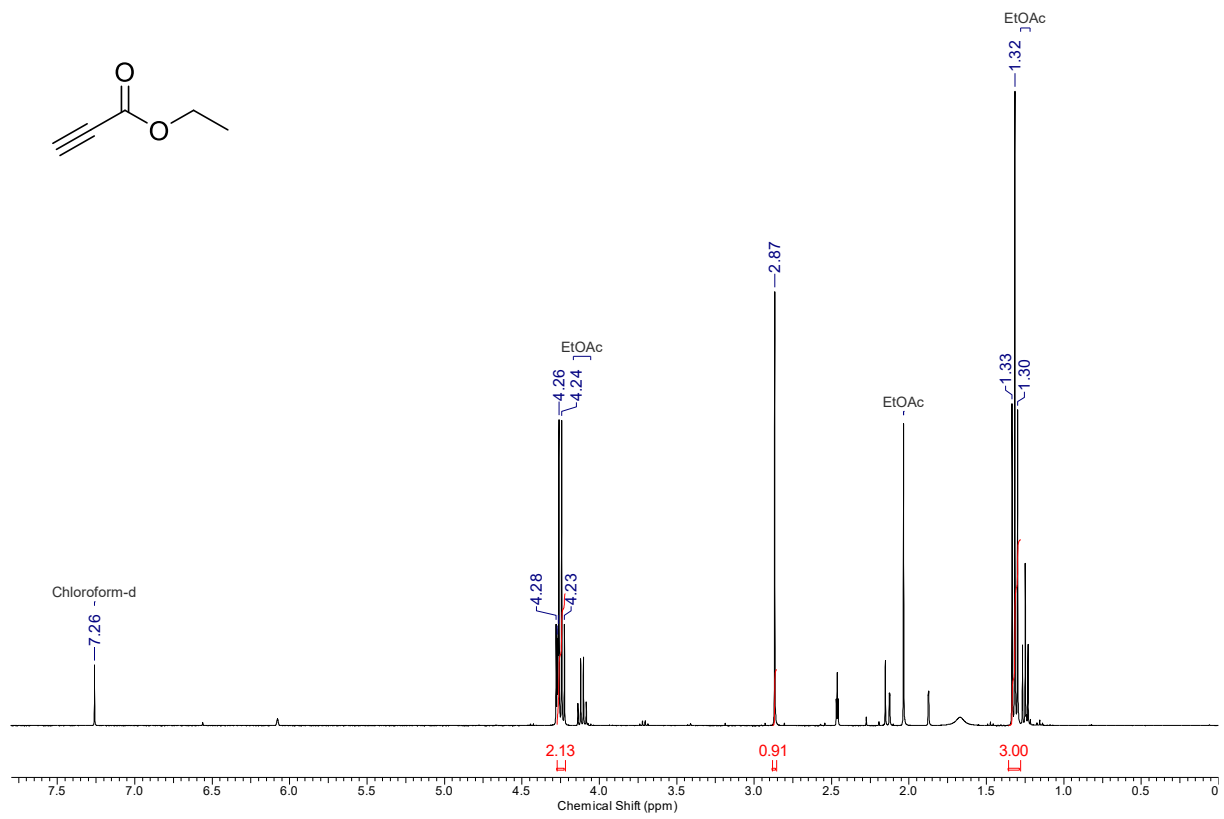


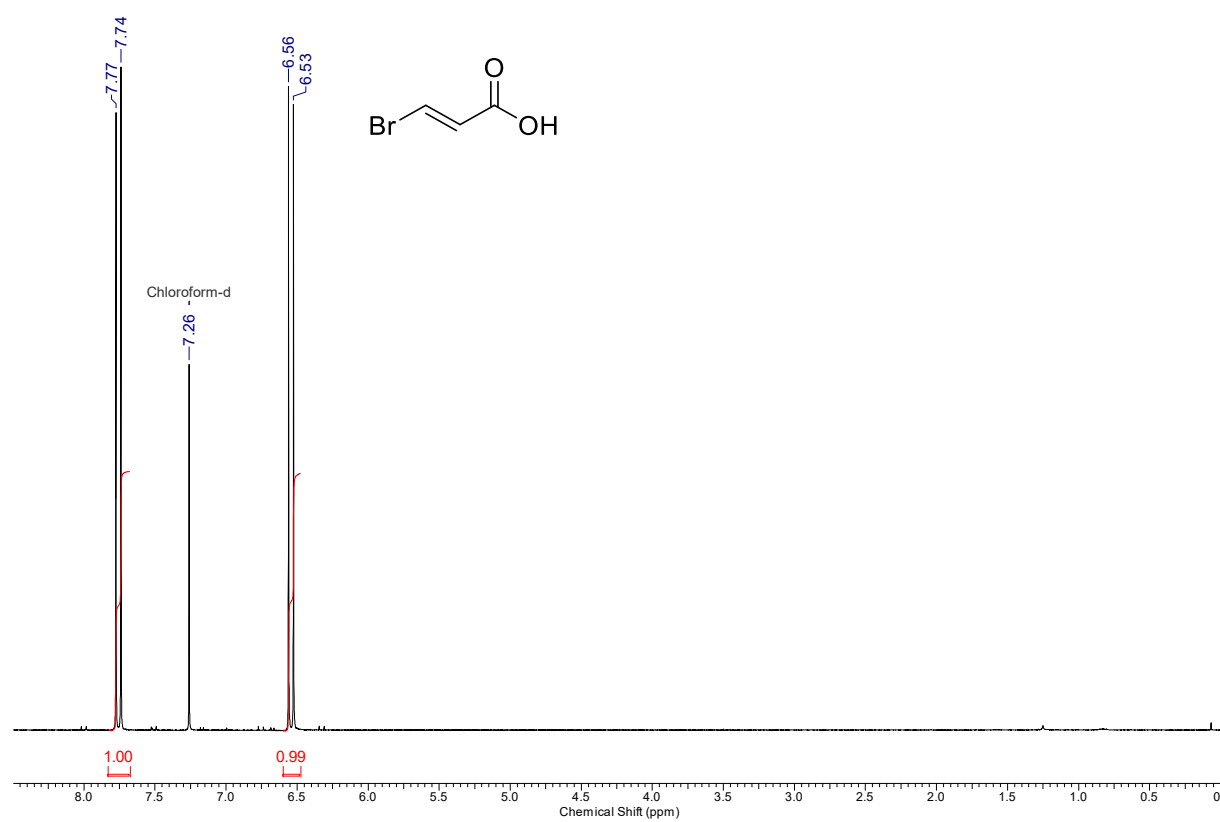
(III-128) (4*S*,5*S*)-5-(Ethoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carboxylic acid

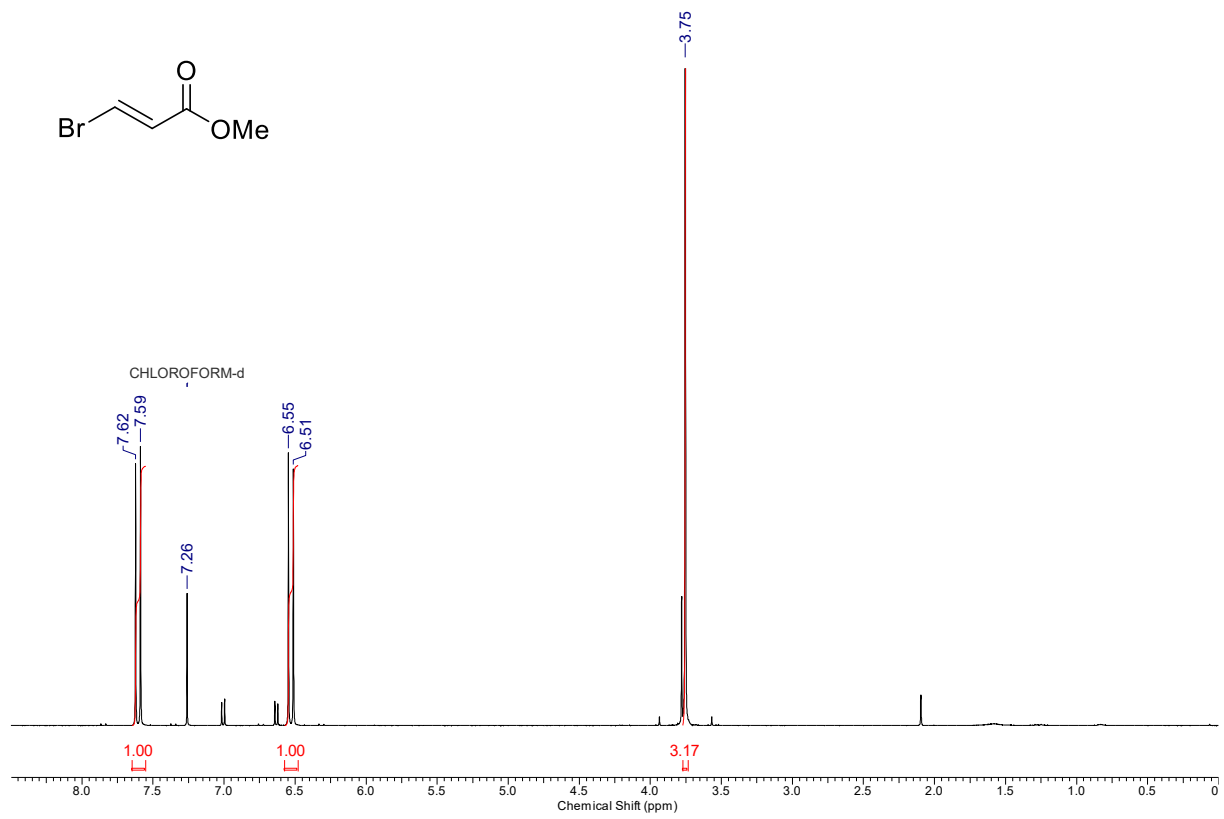


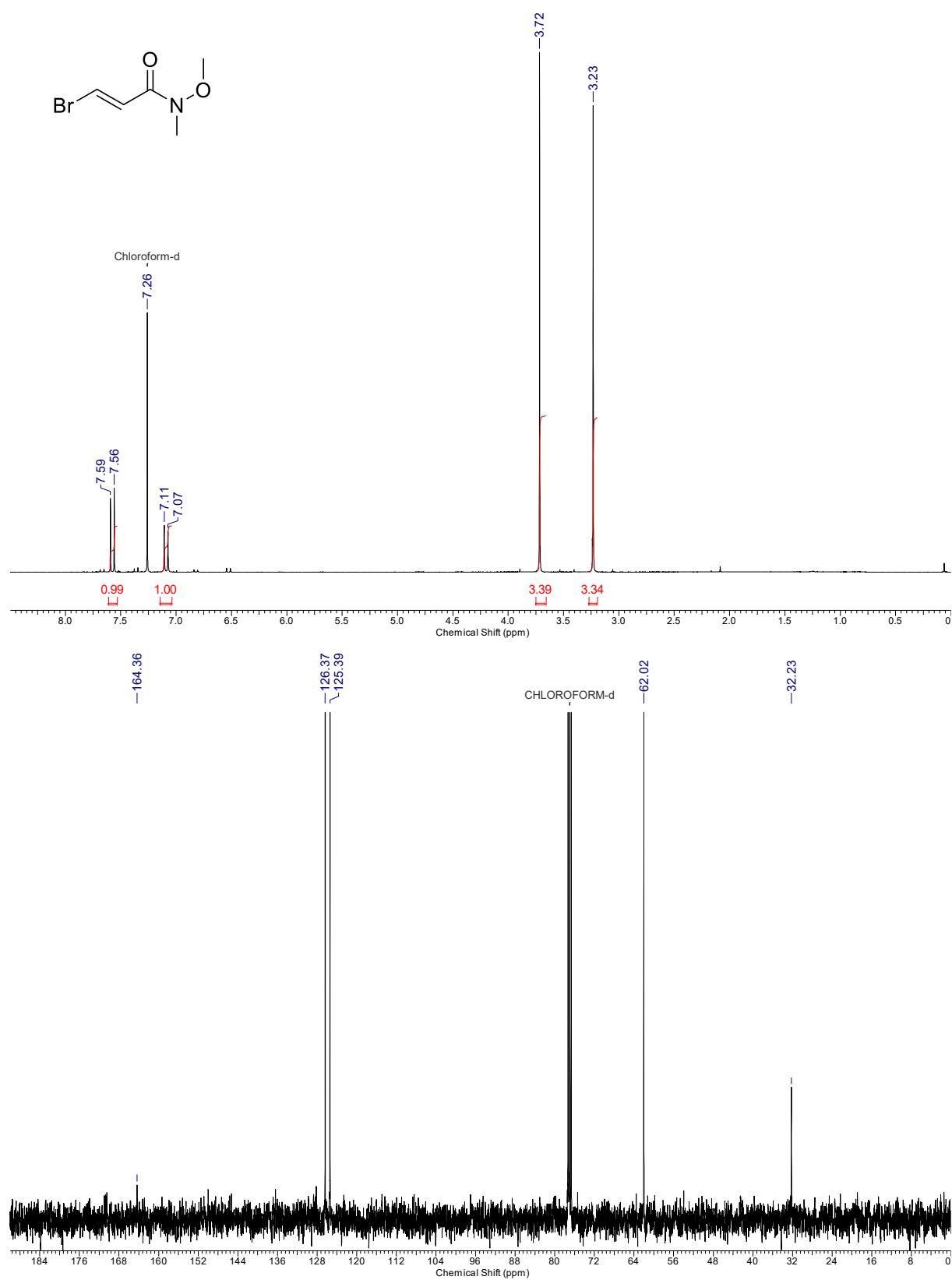
(III-137a) Propiolic acid

(III-137c) Ethyl propiolate

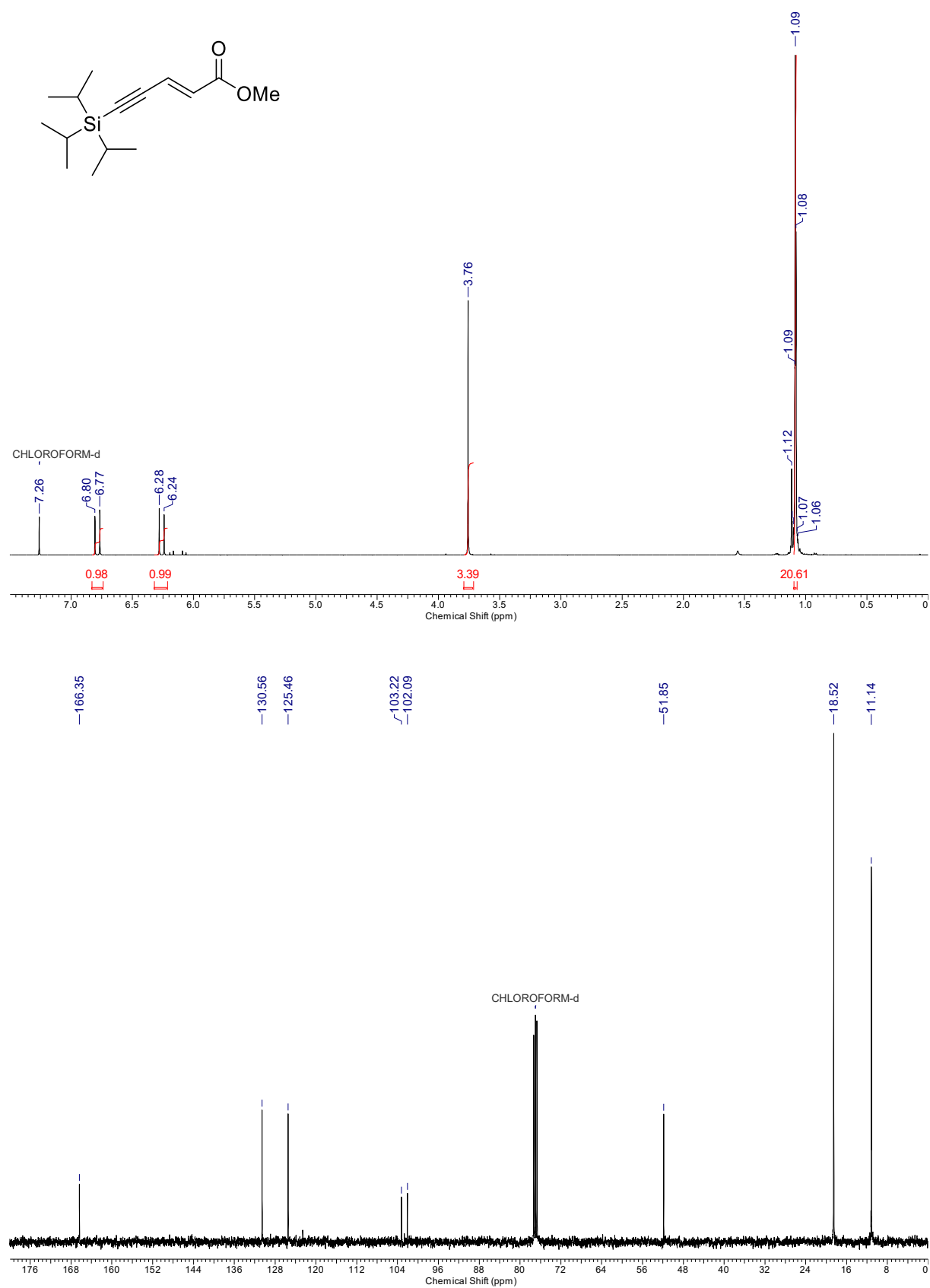


(III-138a) (*E*)-3-Bromoacrylic acid

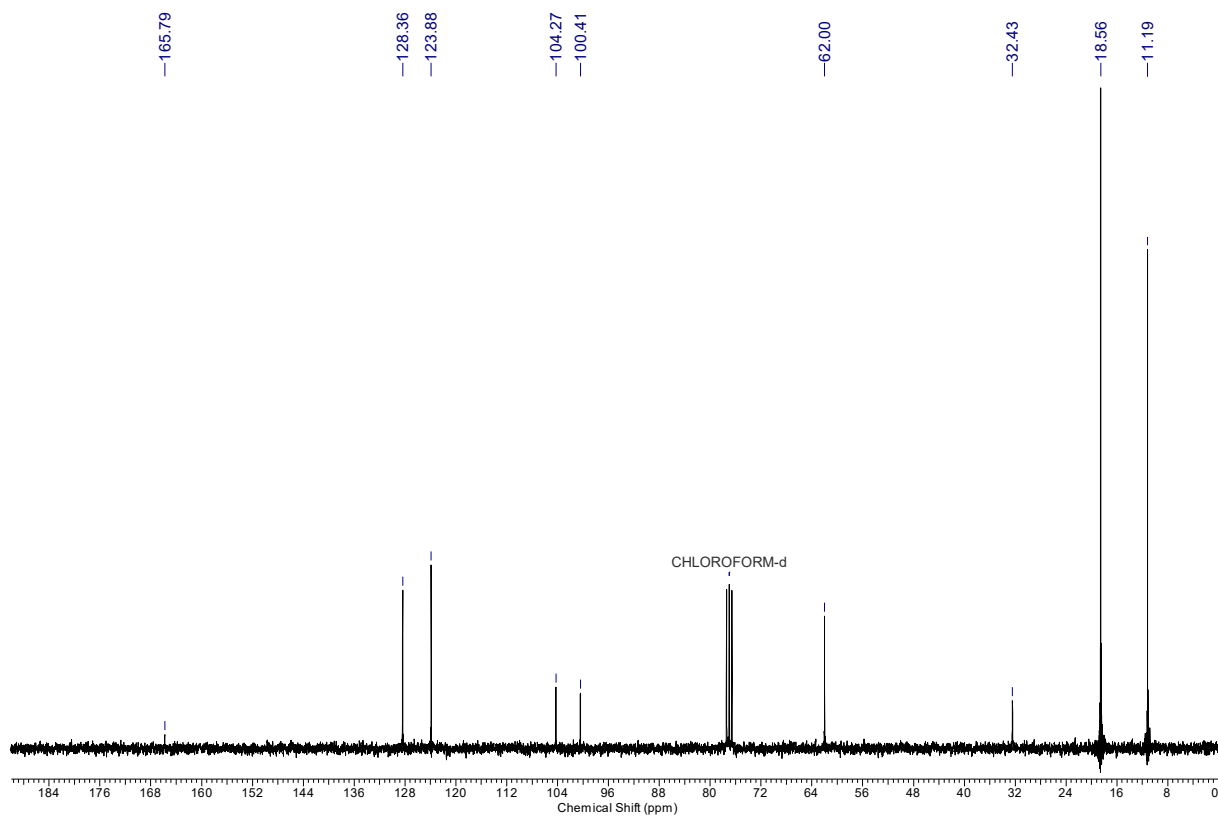
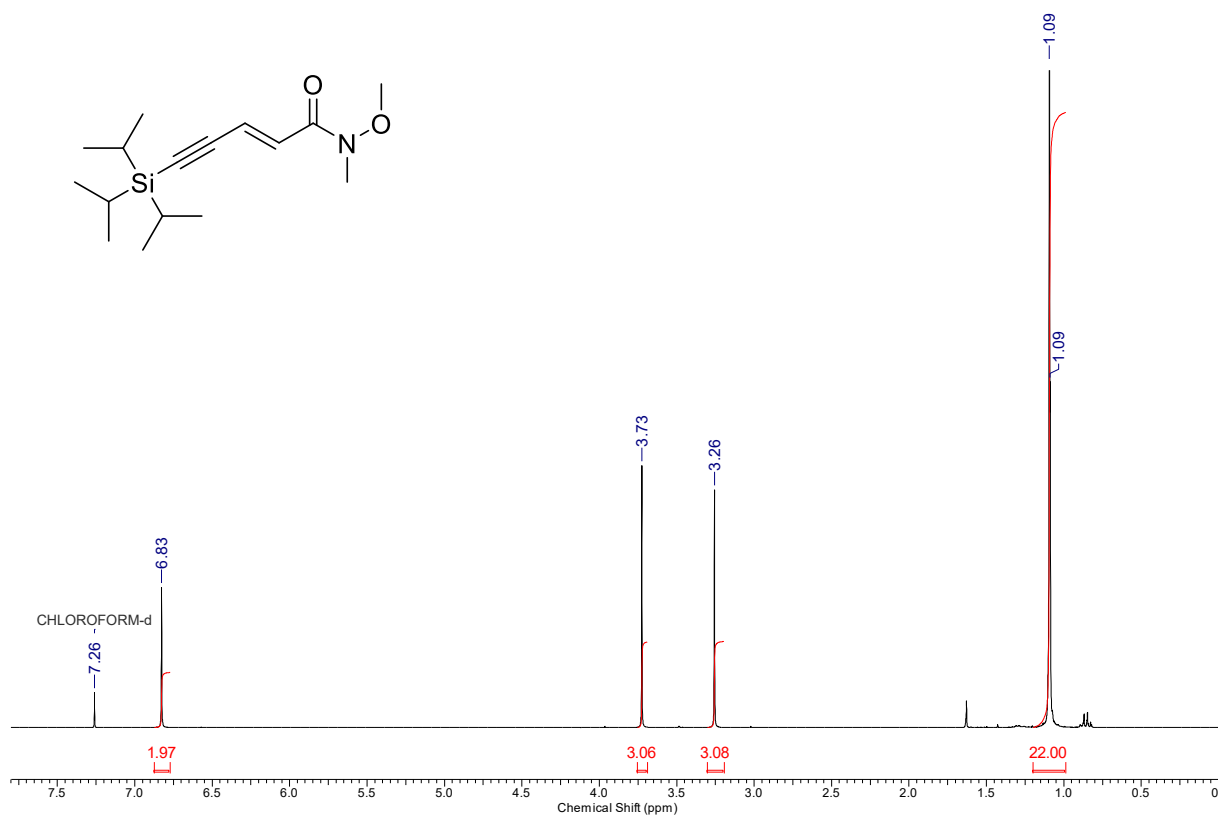
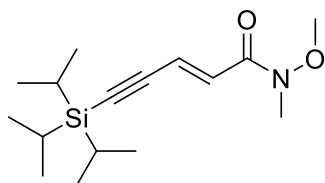
(III-138b) Methyl (*E*)-3-bromoacrylate

(III-138c) (*E*)-3-Bromo-*N*-methoxy-*N*-methylacrylamide

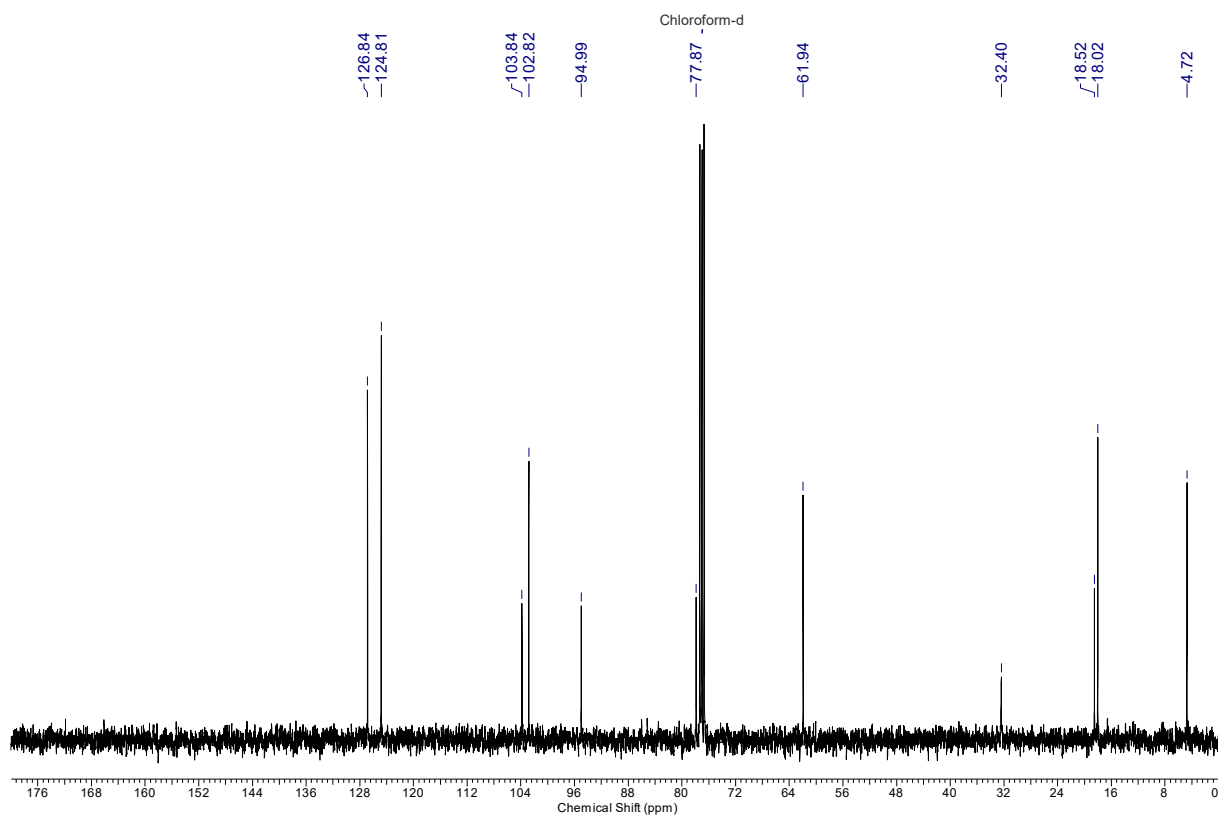
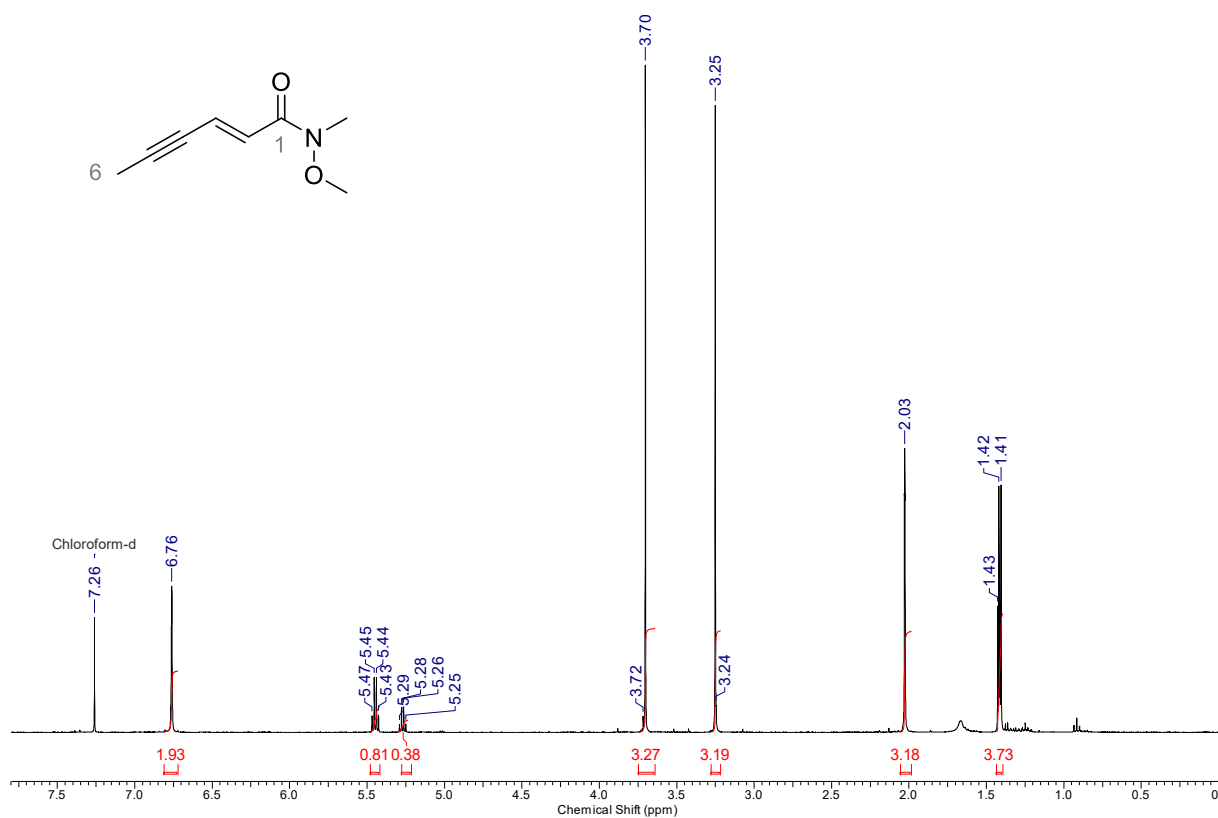
(III-140b) Methyl (*E*)-5-(triisopropylsilyl)pent-2-en-4-ynoate



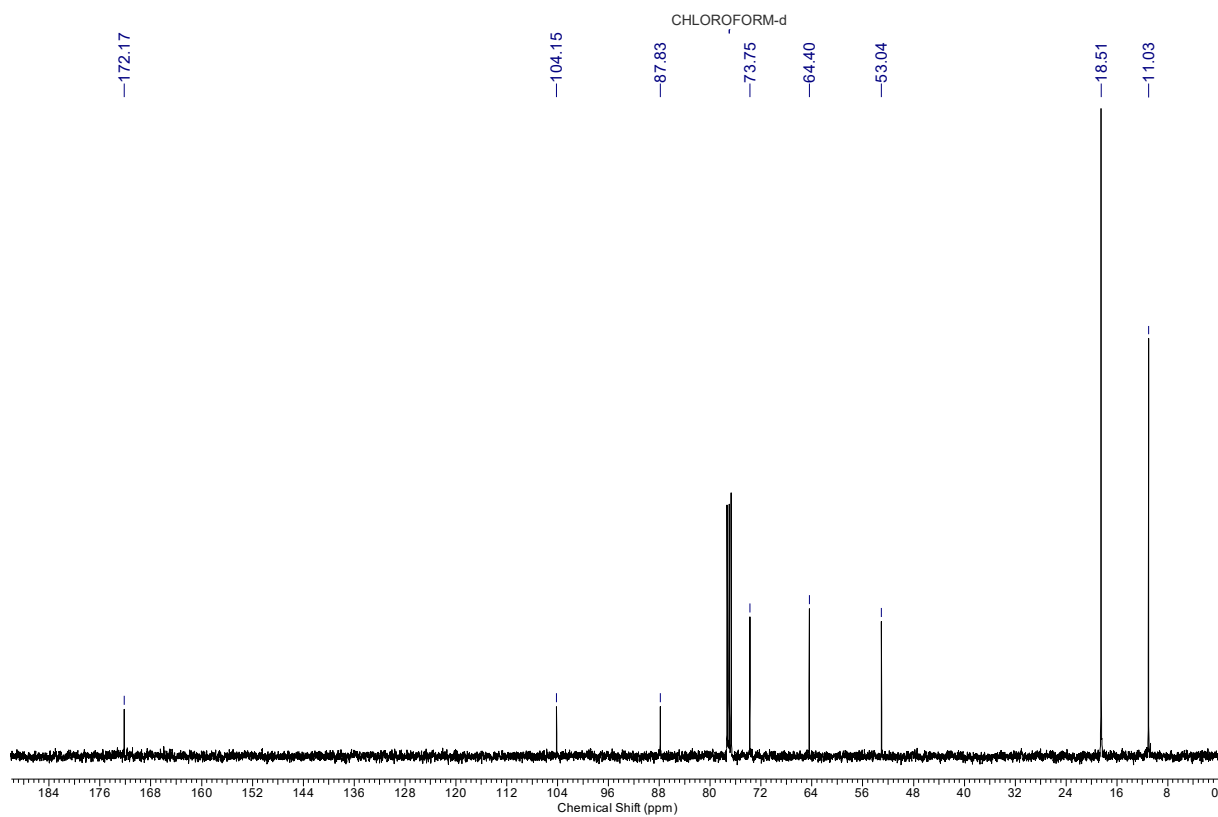
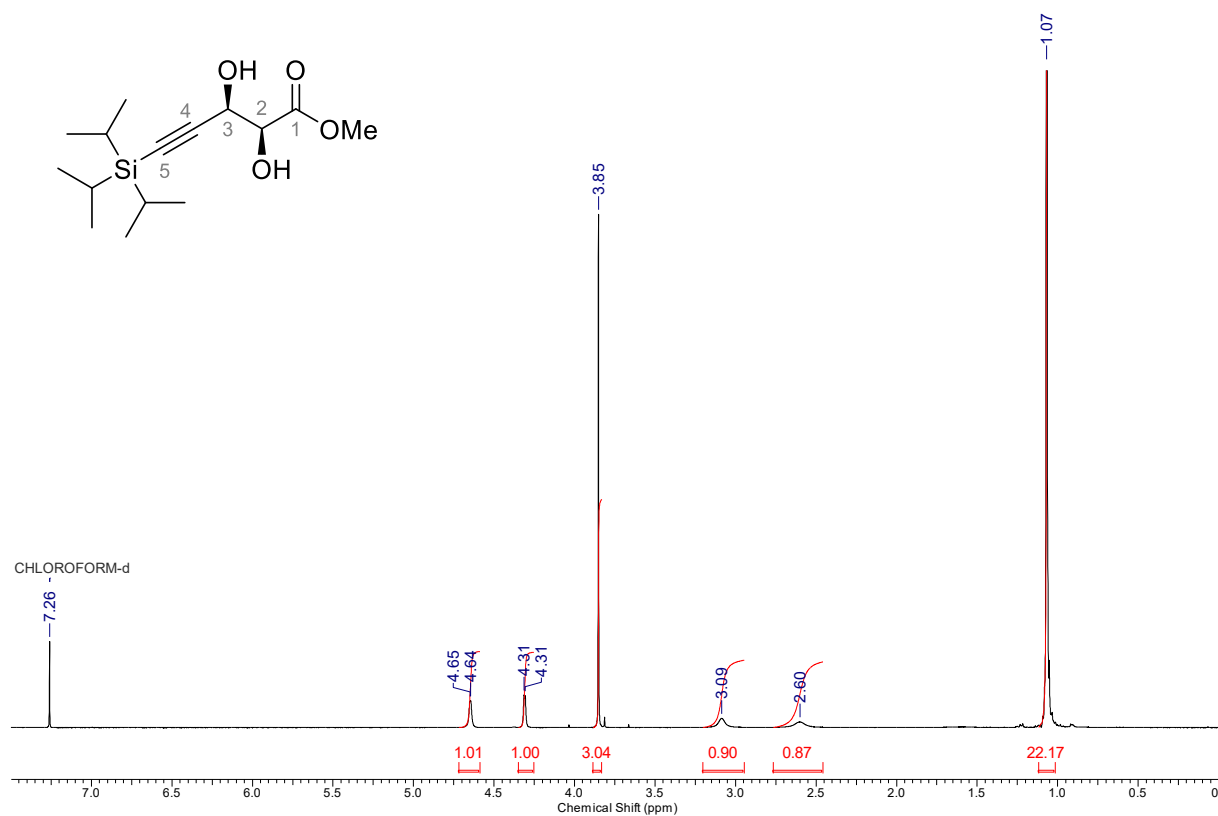
(III-142a) (*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-5-(triisopropylsilyl)pent-2-en-4-ynamide



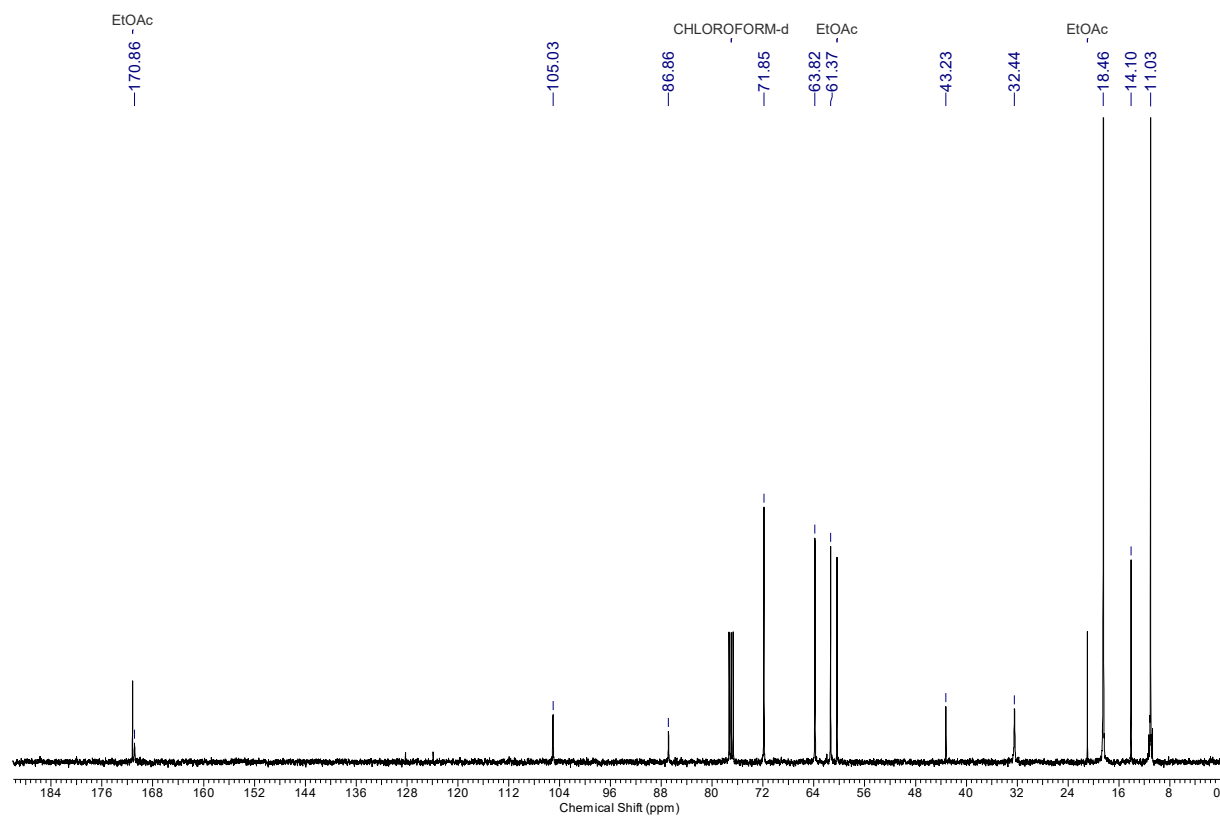
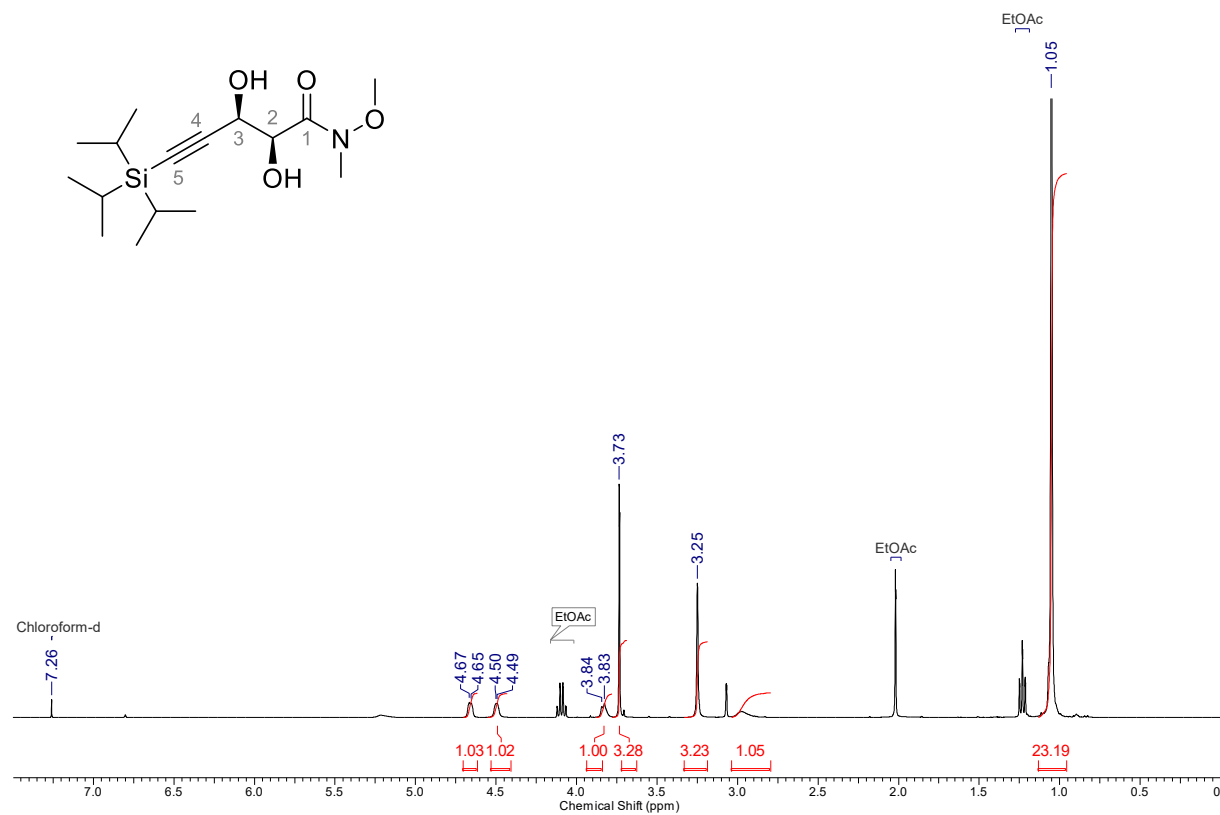
(III-142b) (*E*)-*N*-methoxy-*N*-methylhex-2-en-4-ynamide



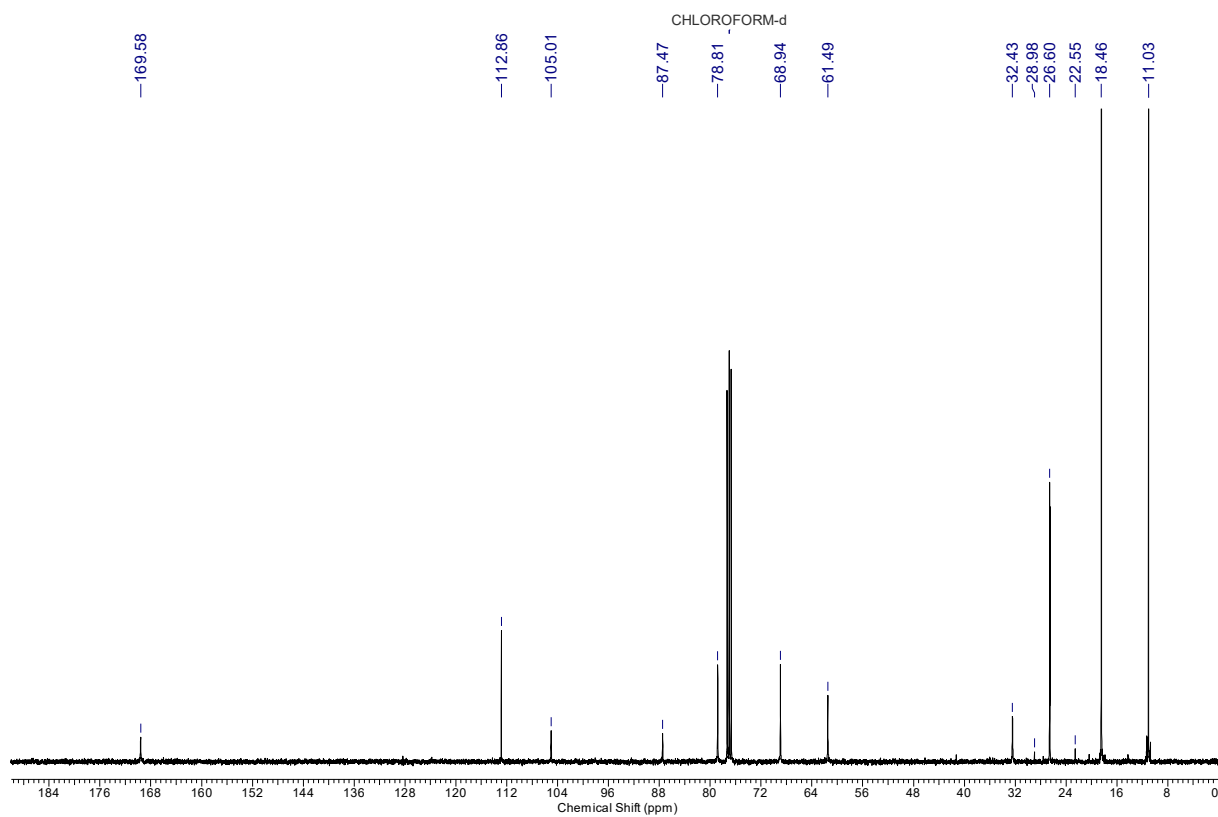
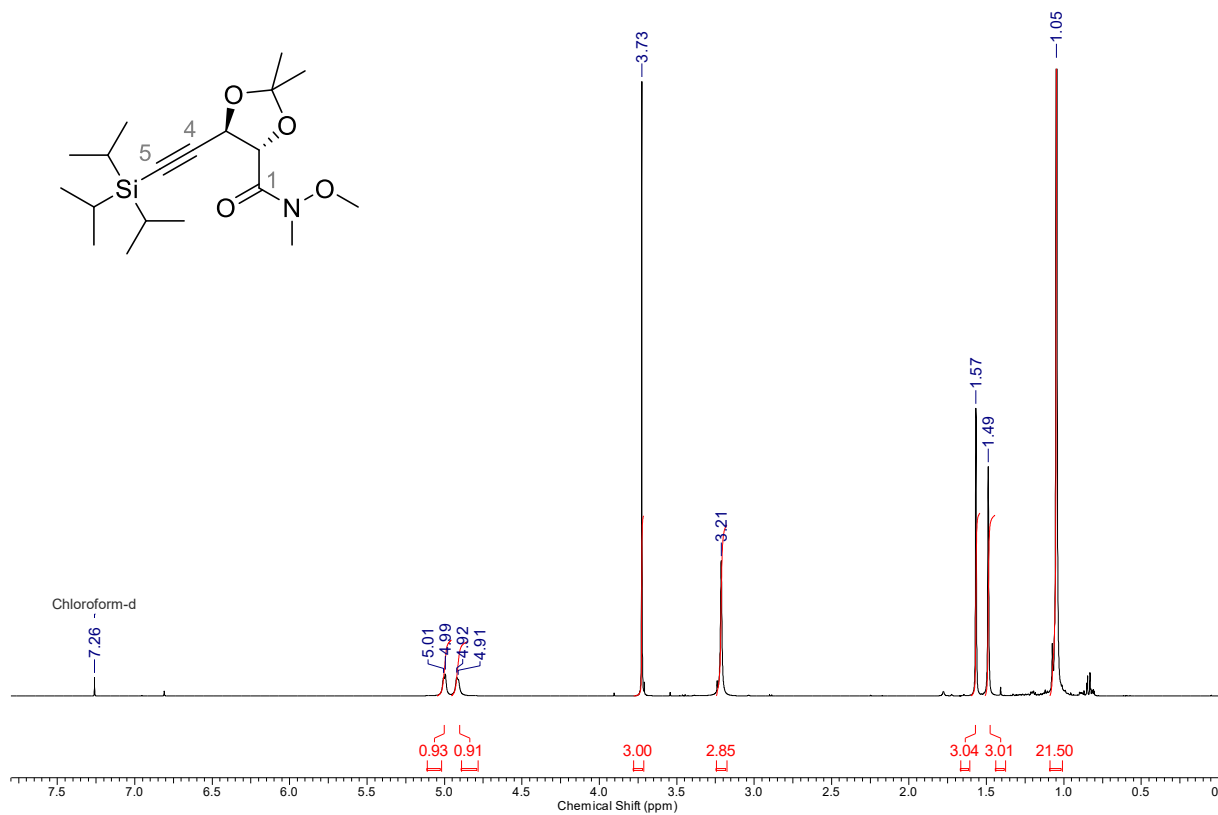
(III-141) Methyl (2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxy-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoateester



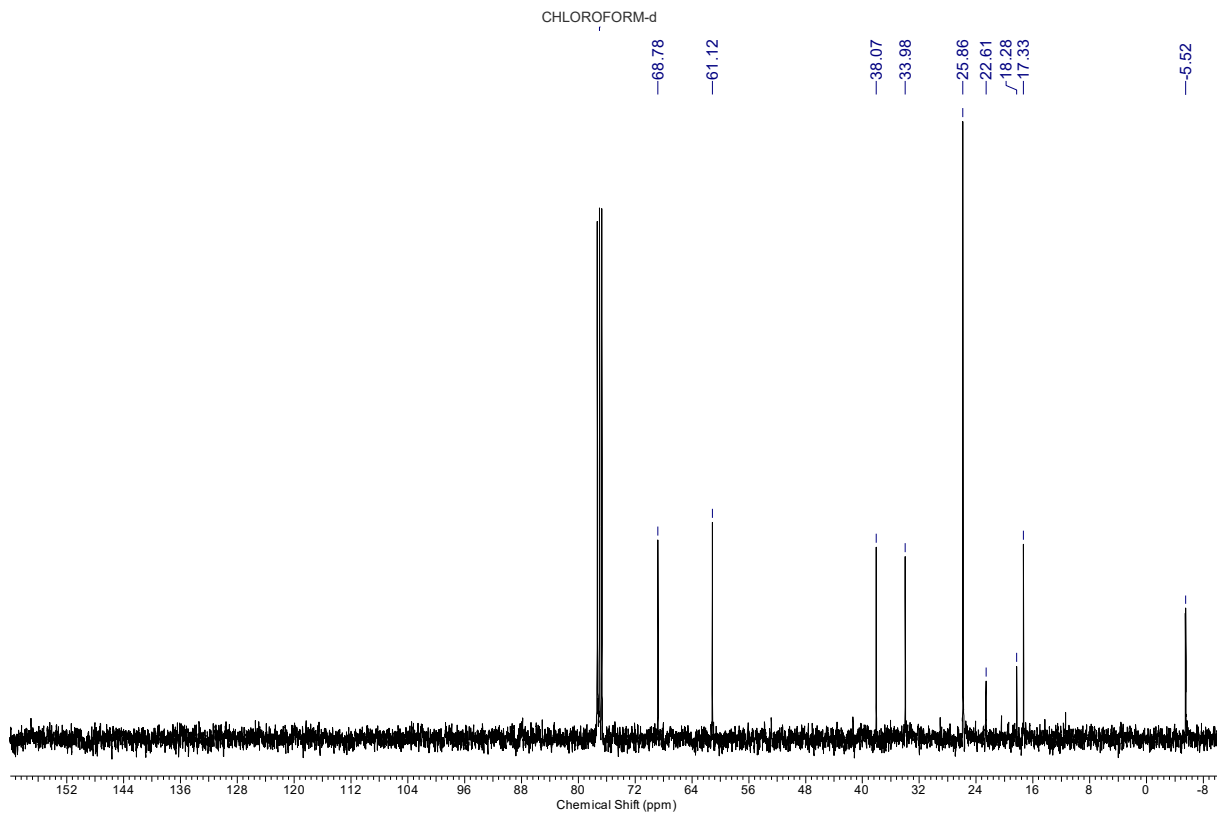
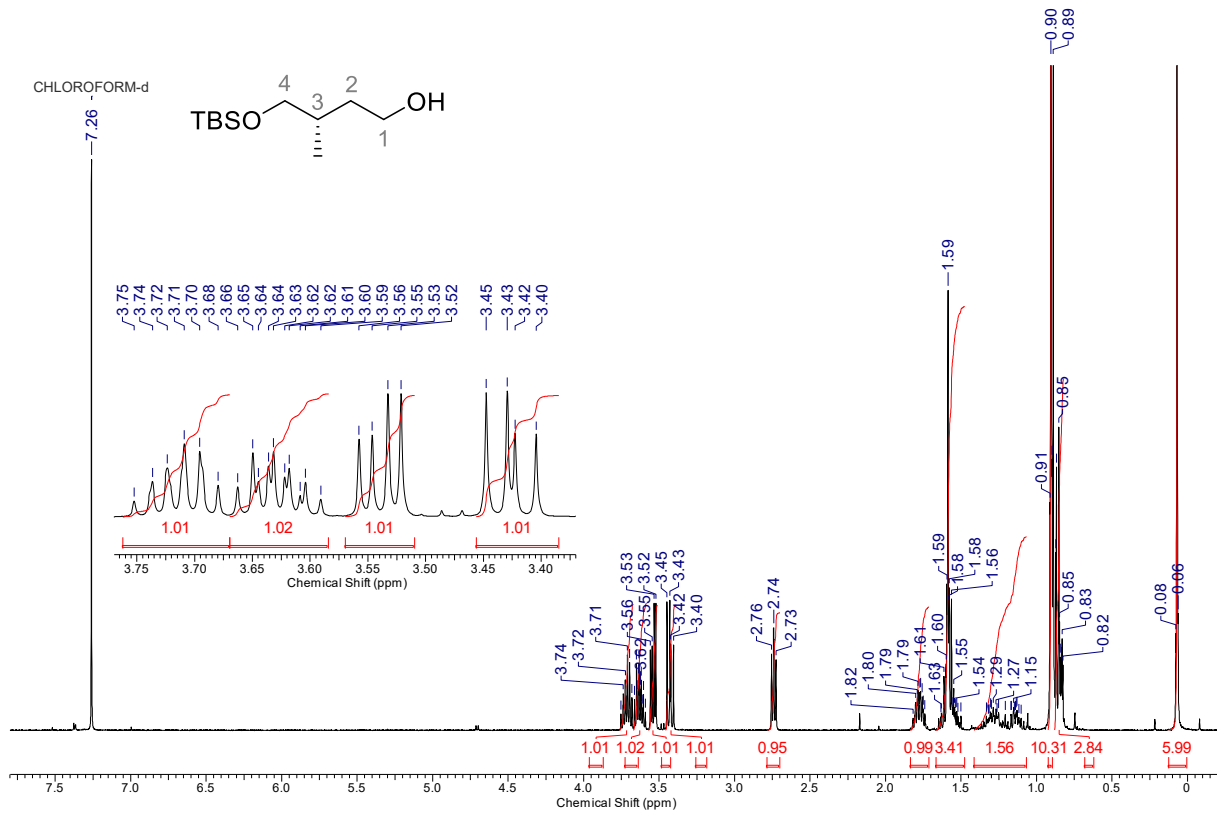
(III-143) (2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynamide



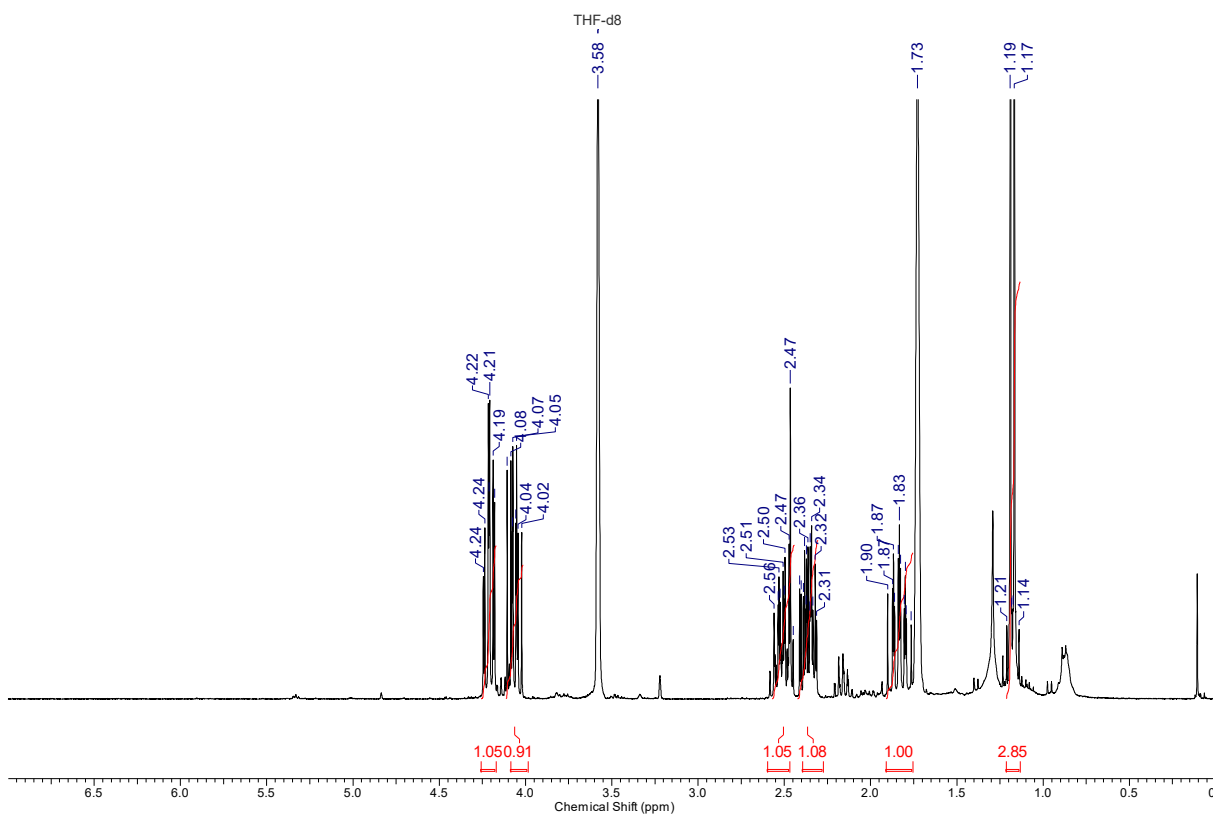
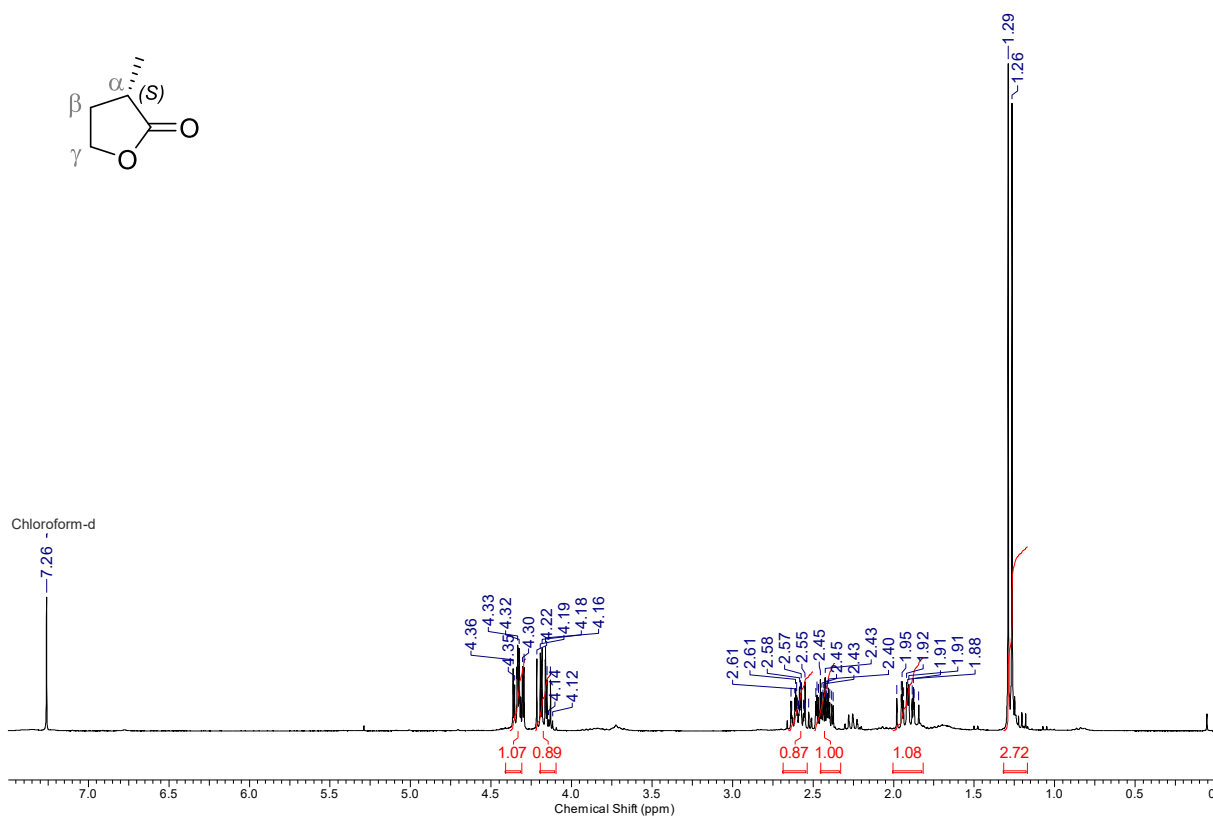
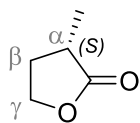
(III-144) (4*S*,5*R*)-*N*-Methoxy-*N*,2,2-trimethyl-5-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1,3-dioxolane-4-carboxamide



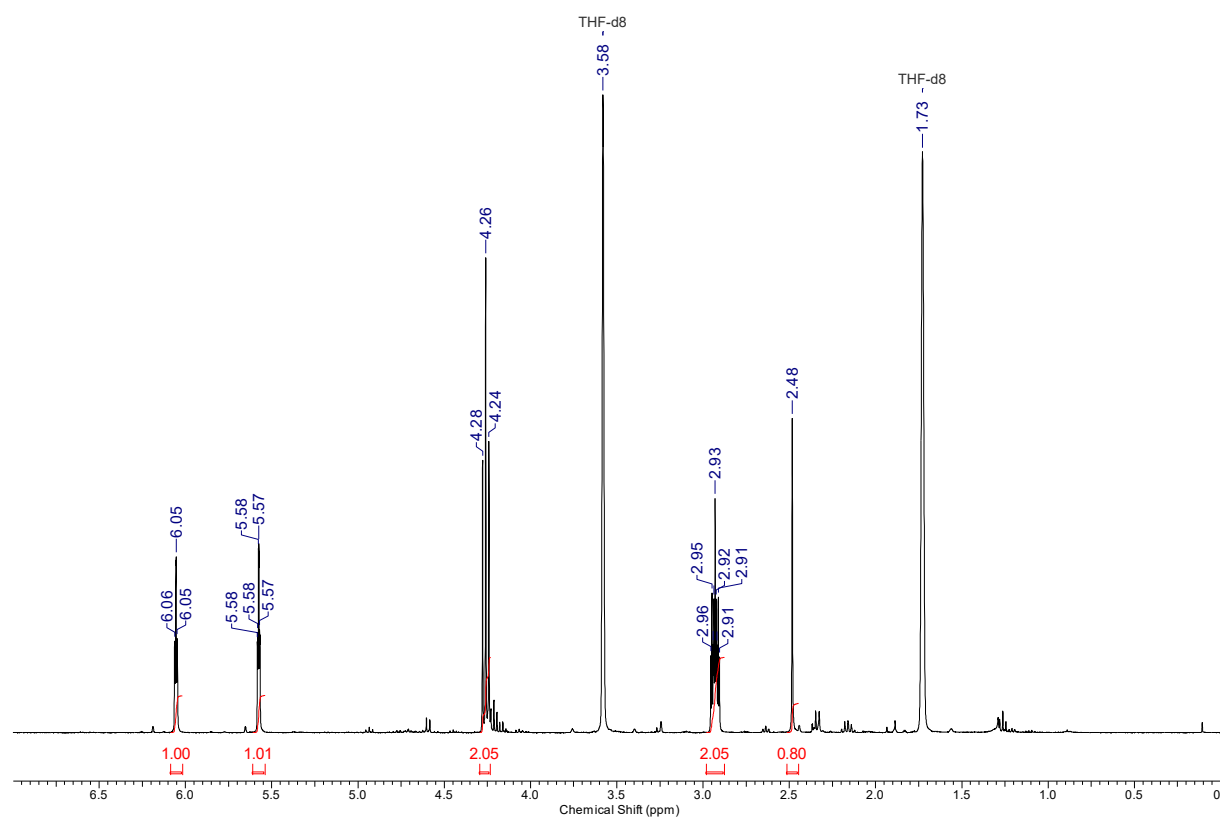
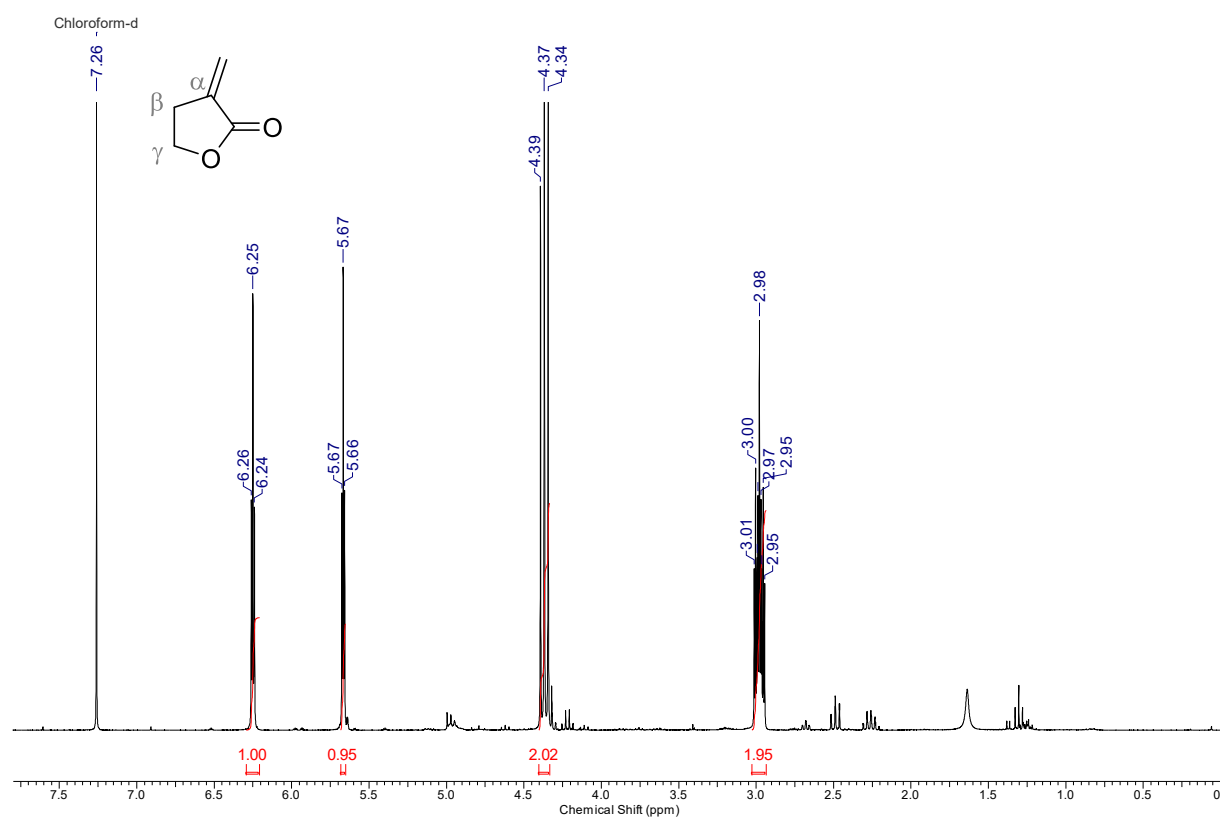
(III-150) (S)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylbutan-1-ol



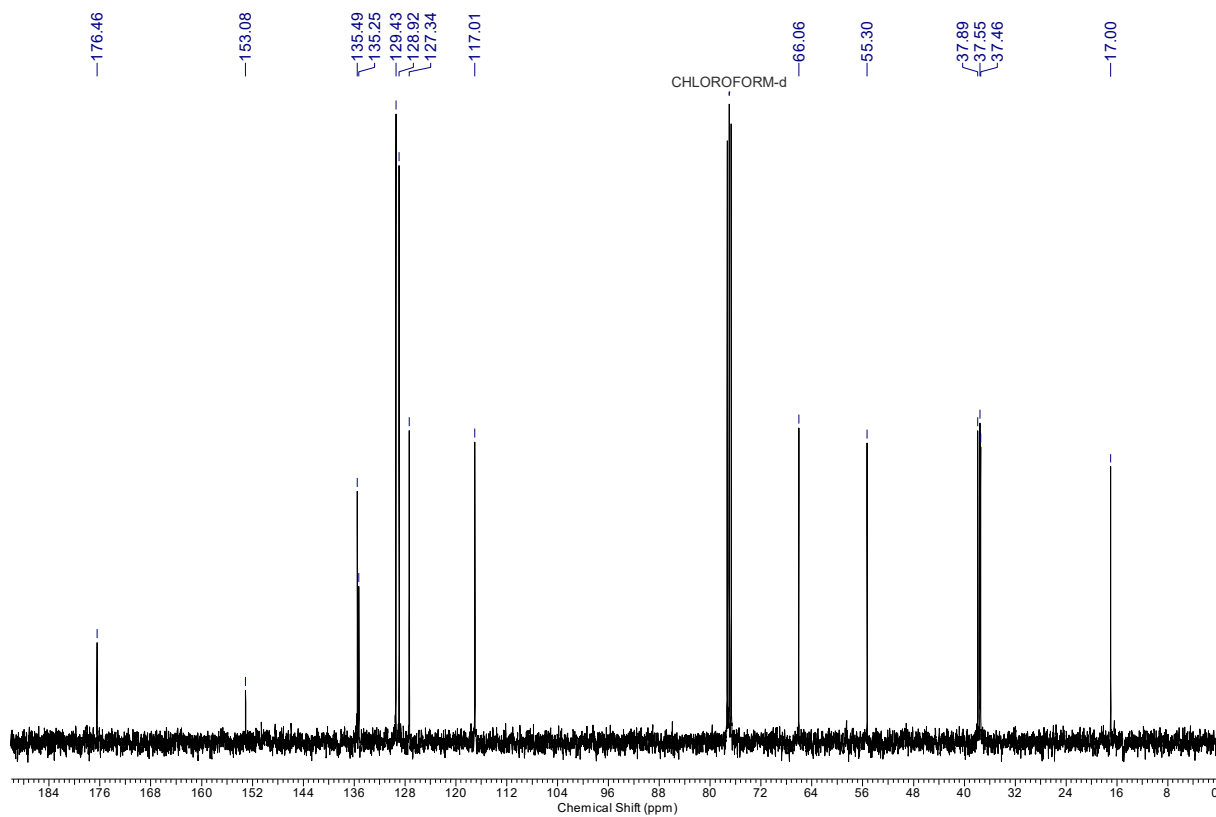
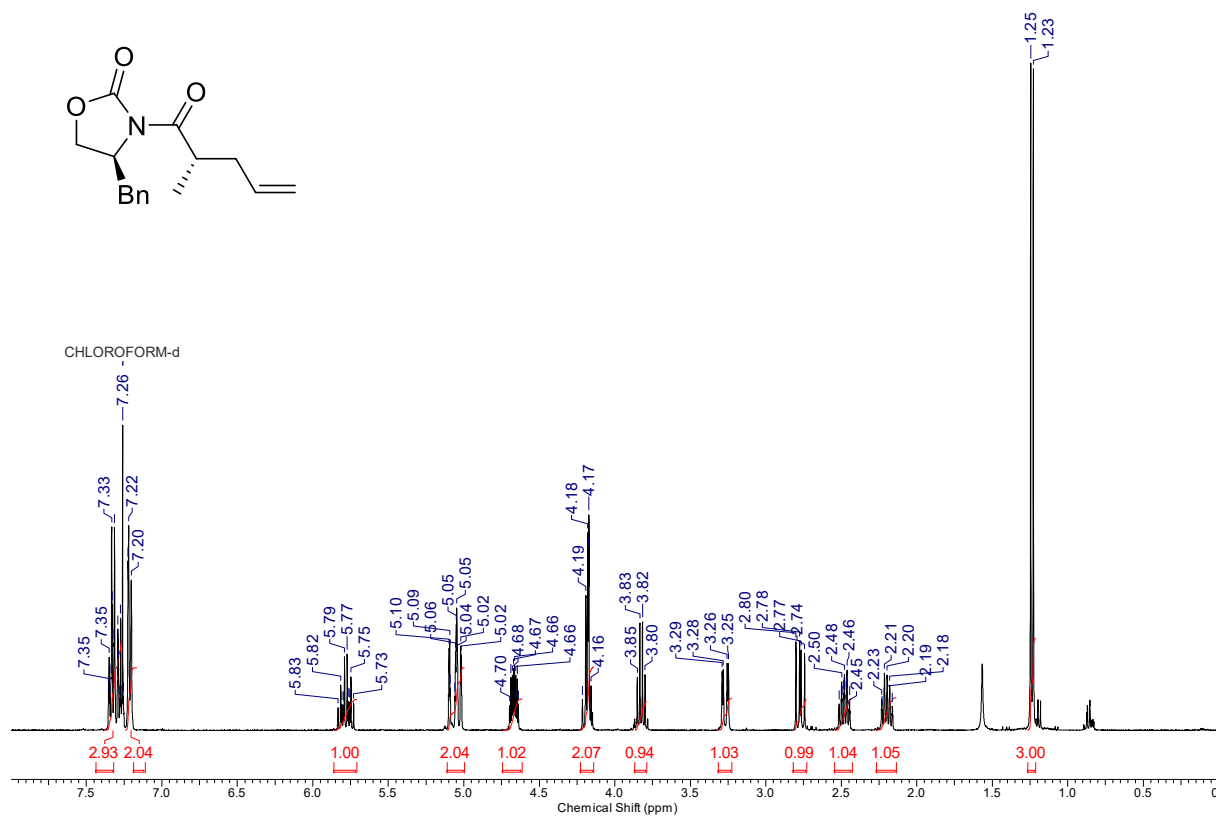
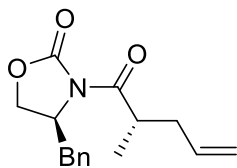
(III-154) (S)- α -Methyl- γ butyrolactone



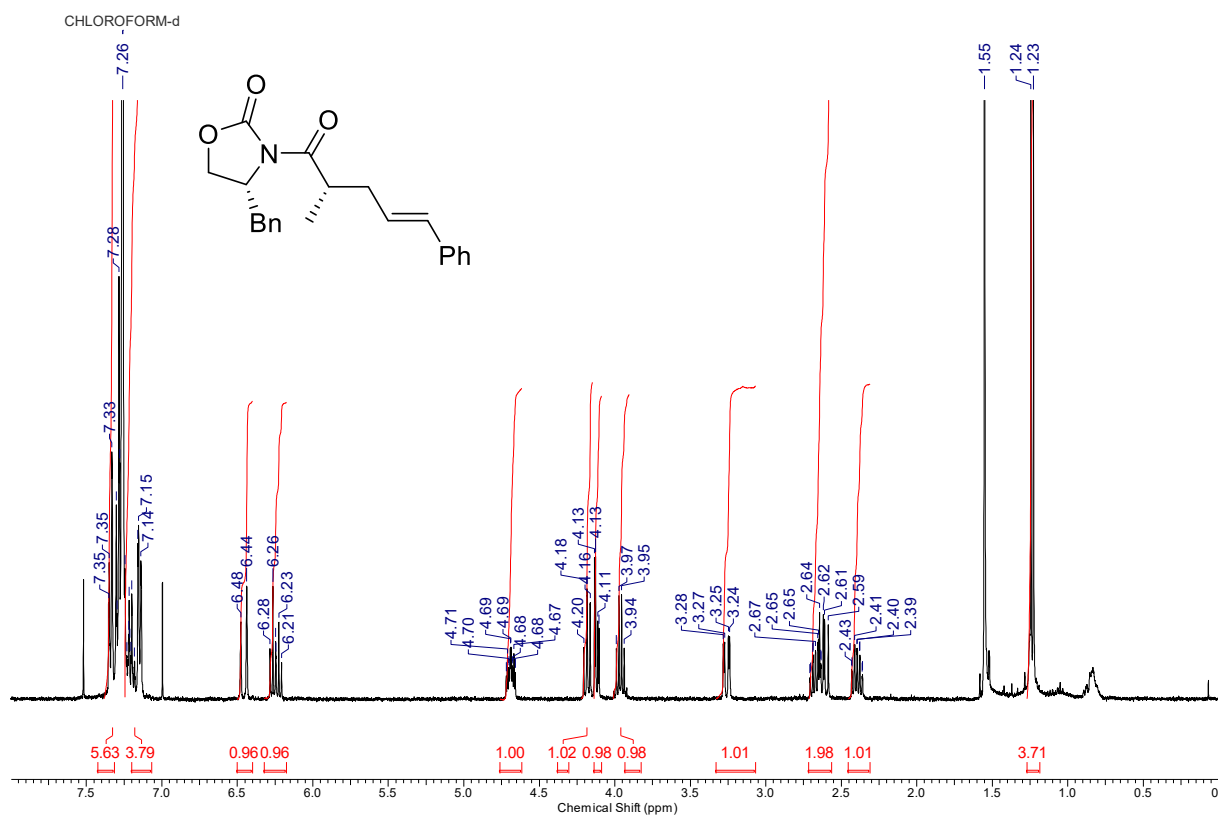
(III-156) 3-Methylenedihydrofuran-2(3H)-one



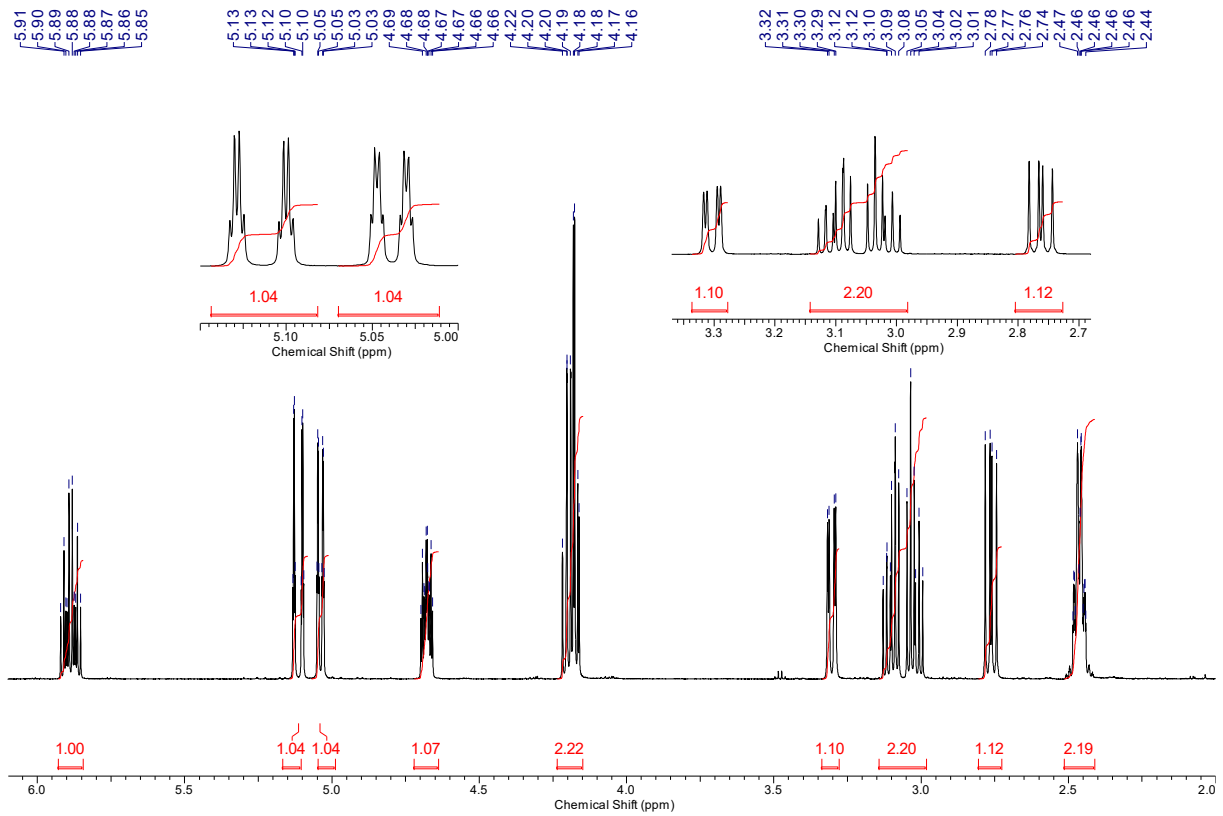
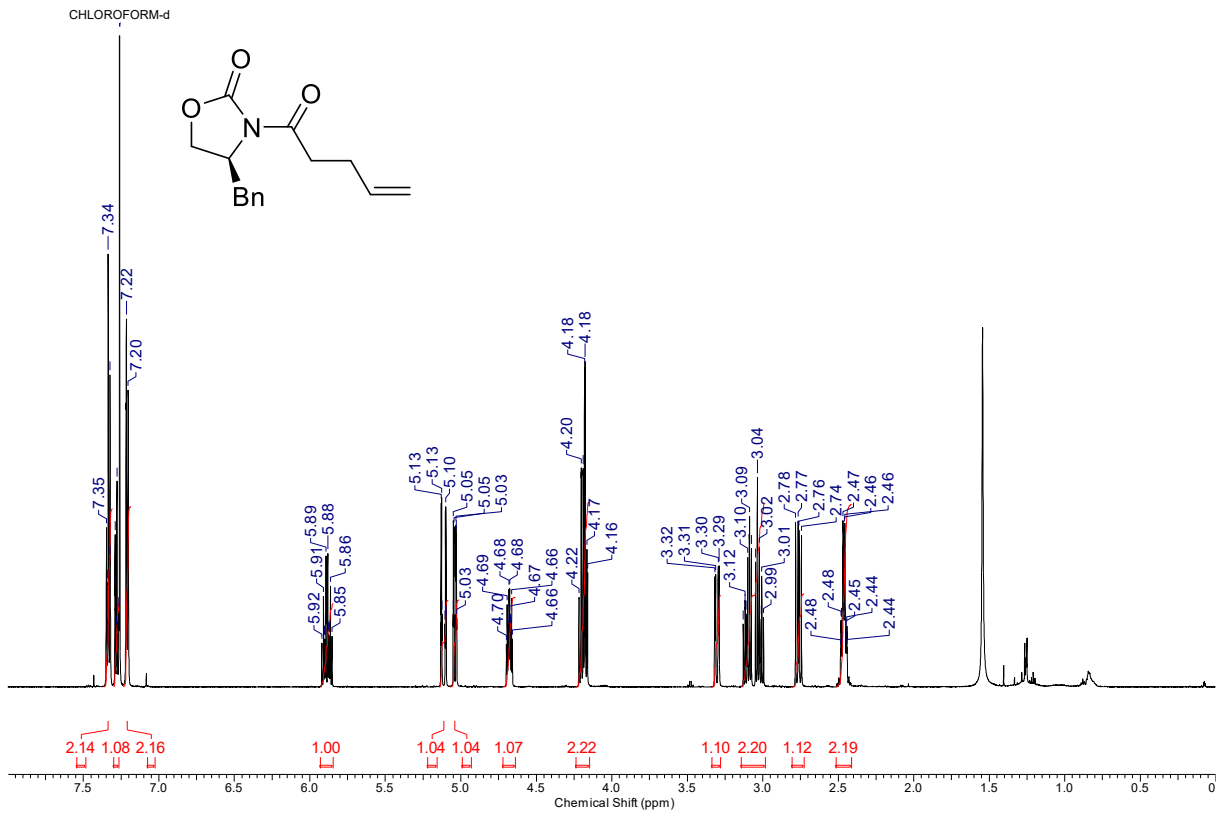
(III-159a) (S)-4-Benzyl-3-((S)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one

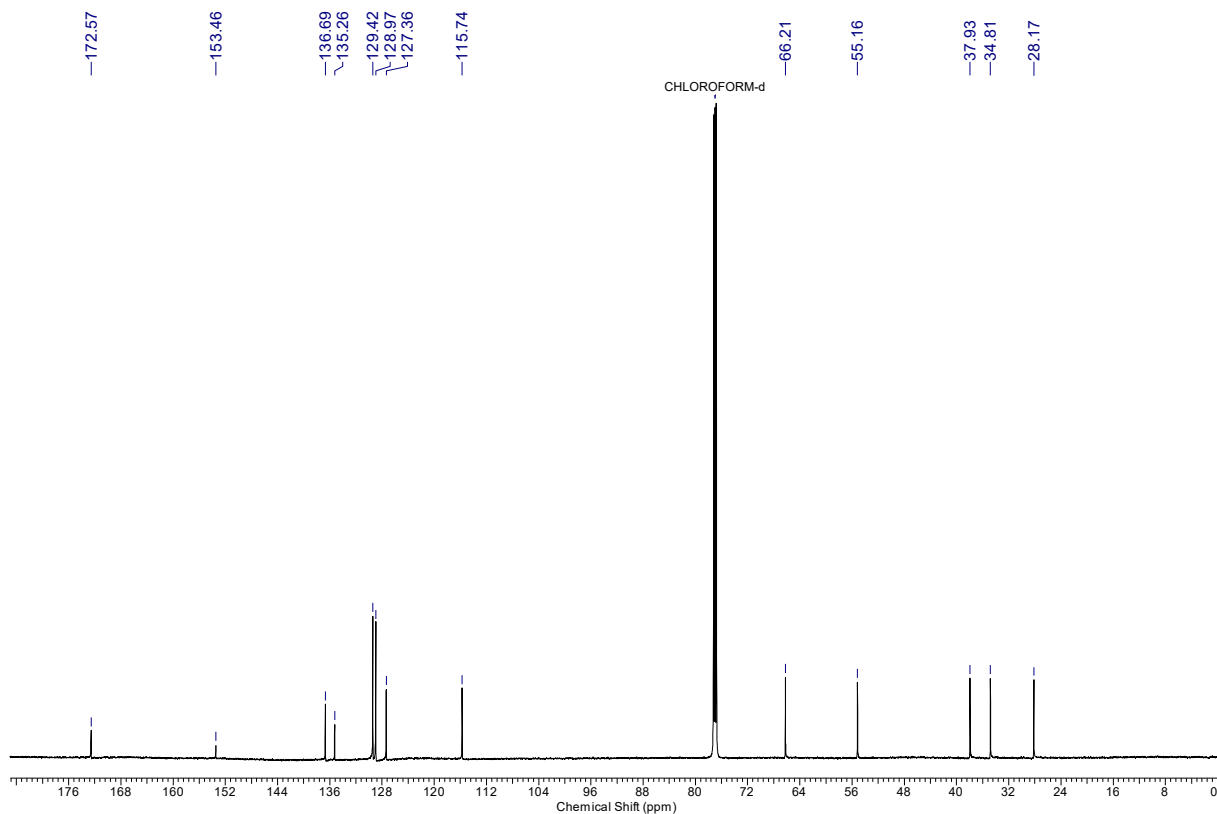


(III-159b) (R)-4-Benzyl-3-((S,E)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl) oxazolidin-2-on

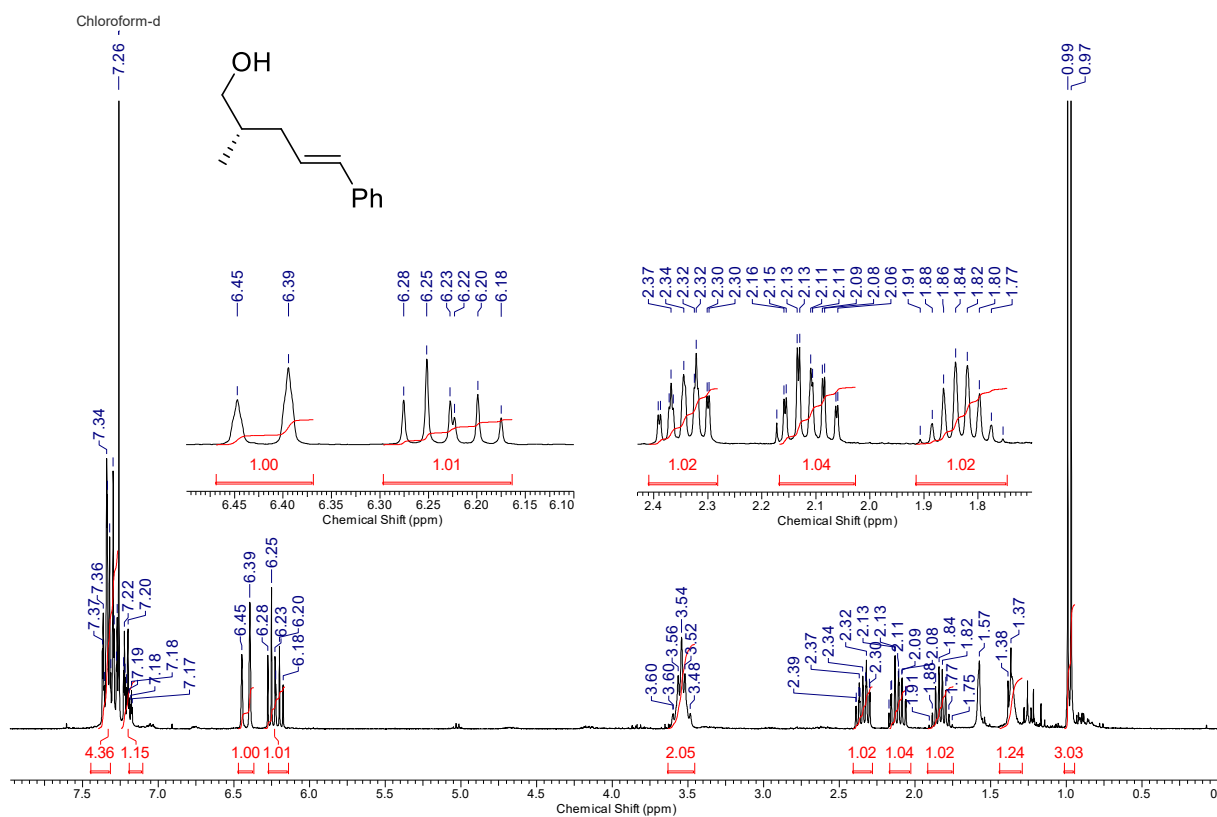


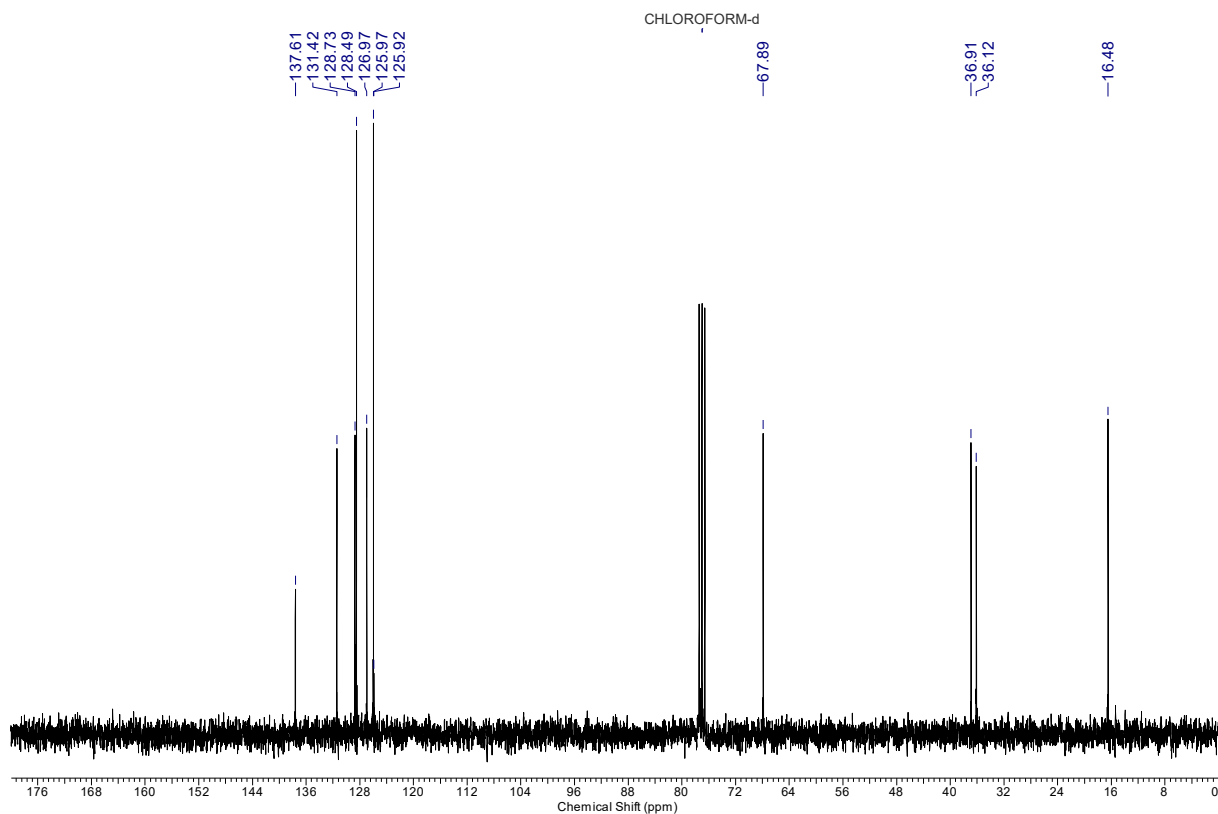
(III-163) (S)-4-Benzyl-3-(pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one



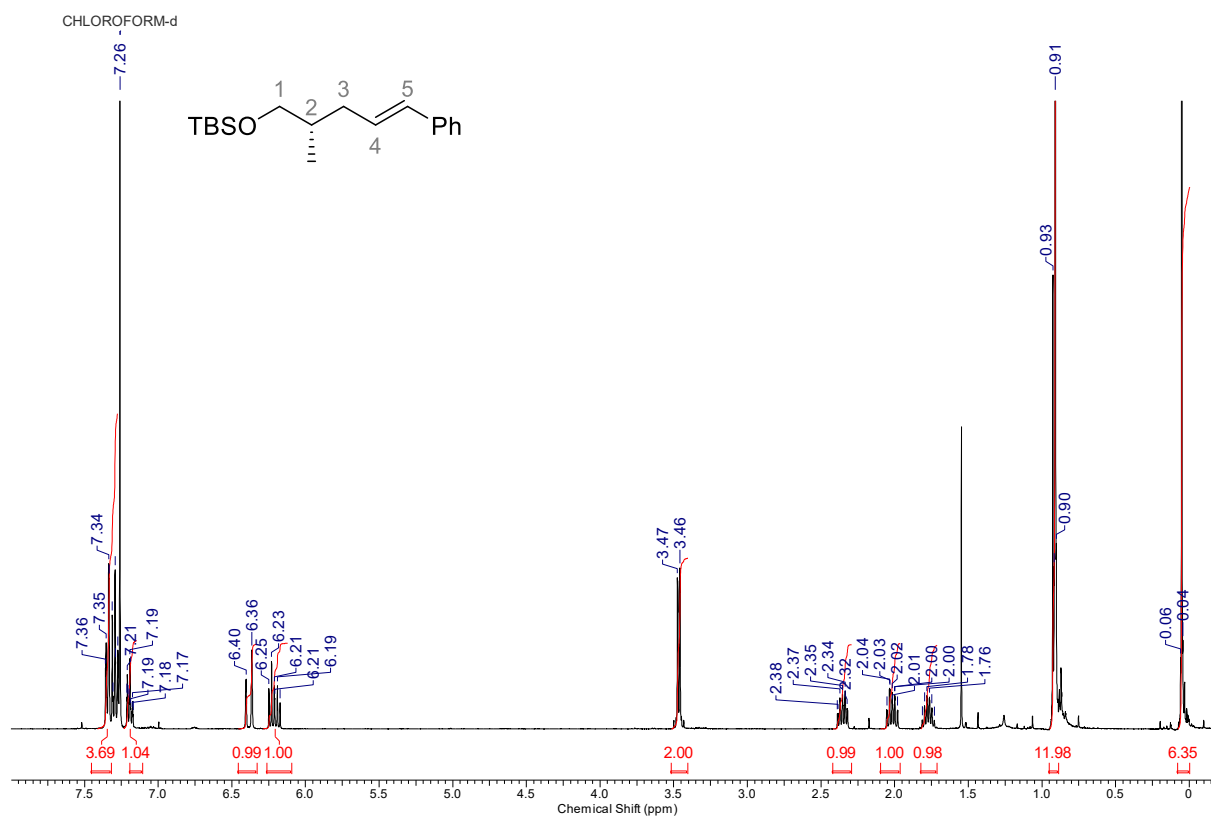


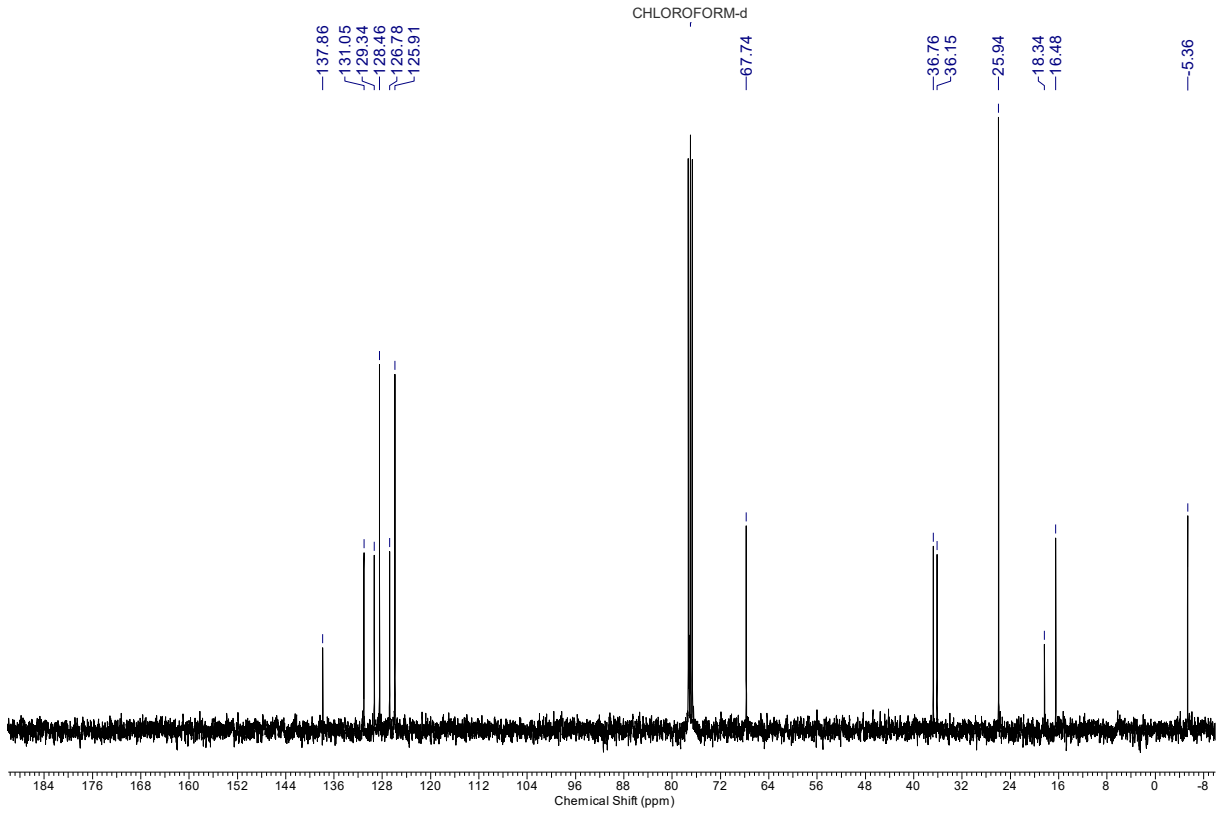
(III-164b) (*S,E*)-2-Methyl-5-phenylpent-4-en-1-ol





(III-165b) (*S,E*)-*tert*-Butyldimethyl((2-methyl-5-phenylpent-4-en-1-yl)oxy)silan





VI.5 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung I-1: Struktur von Tetracyclin I-1 (links) und Chlortetracyclin (Aureomycin) I-2 (mitte), Oxytetracyclin (Terramycin) I-3 (links).....	14
Abbildung I-2: Antibakterielle Wirkstoffe des Zeitraums Jan 1981–Sep 2019 unterschieden nach ihrem Ursprung. ^[5]	15
Abbildung I-3: Ausgewählte Aspekte der Struktur-Wirkbeziehung der Tetracycline ^[9]	16
Abbildung I-4: Doxycyclin I-4 (Abweichungen von der Tetracyclin-Grundstruktur in blau dargestellt) und die Chelatisierung zweiwertiger Kationen.	16
Abbildung I-5: Hydroxylierung der Tetracycline an der Position 11a als einer der Resistenzmechanismen.	17
Abbildung I-6: Generalisiertes Baukastensystem zum Aufbau von unterschiedlichen Tetracyclin-Derivaten mittels einer Michael-Dieckmann Reaktionssequenz zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts ausgehend von unterschiedlichen Anionischen D-Ringbausteinen (X= H oder OCO ₂ Bn) nach der Myers-Gruppe. ^[17]	19
Abbildung I-7: Verkürzte Darstellung der Totalsynthese von (-)-Doxycyclin (I-4) nach Myers ^[17]	19
Abbildung I-8: Ringschluss zum A-Ring vermutlich über Sn ²⁺ -Angriff mit anschließender [2,3]-sigmatropen Umlagerung ^[20]	20
Abbildung I-9: Struktur von Darobactin A (I-18) (links) ^[23] und Kristallstruktur von Darobactin A gebunden an die β-Fass-Struktur von BamA (rechts) ^[24]	21
Abbildung I-10: Struktur der Analoga Darobactin B (I-19) ^[27] und Darobactin 9 (I-20) ^[28] , Abweichungen vom Darobactin A sind in blau dargestellt.	22
Abbildung I-11: Fruchtkörper eines Myxobakteriums ^[29]	23
Abbildung I-12: Strukturüberblick über die Epothilone, Ixabepilon (I-27) und Taxol (I-28).	24
Abbildung I-13: Übersicht von ausgewählten antimikrobiell wirkenden Sekundärmetaboliten der Myxobakterien.....	25
Abbildung I-14: Veränderung der Aufgabengebiete eines Naturstoffchemikers seit 1828 (basierend auf Review-Artikeln von Hoffmann ^[42] und Nicolaou ^[55]).....	27
Abbildung I-15: Vereinfachte Darstellung der korrigierten Taxonomie nach Bloom.....	28
Abbildung I-16: Erythromycin A (I-35) und schematische Darstellung der Interaktion von Makrolidantibiotika mit vereinfachter Bakterienzelle.	30
Abbildung I-17: Die beiden 12-gliedrigen Makrolaktone Gul A (I-36) und Gul B (I-37) isoliert von Nett <i>et al.</i> ^[66]	31
Abbildung I-18: Strukturen von Disciformycin A (I-38) und B (I-39) nach Müller <i>et al.</i> ^[67,68]	32

Abbildung I-19: Biosynthetischer Zusammenhang zwischen den Gulmirecinen und den Disciformycinen vorgeschlagen von Kirschning <i>et al.</i> ^[69]	33
Abbildung I-20: Retrosynthetischer Ansatz der Arbeitsgruppe Fürstner zur Totalsynthese von Disciformycin A (I-38) und B (I-39).	35
Abbildung I-21: Darstellung des C1-C8 Fragments I-52 der Disciformycin-Kernstruktur nach Fürstner <i>et al.</i> ^[71]	36
Abbildung I-22: Darstellung des C9-14 Fragmentes I-46 nach Fürstner <i>et al.</i> ^[71]	37
Abbildung I-23: Veresterung der beiden Hauptfragmente (I-52 und I-46) und anschließender Aufbau der Kernstruktur von Dis B (I-63).	38
Abbildung I-24: Abschließende Schritte der Synthese der Naturstoffe Dis A (I-38) und Dis B (I-39).	39
Abbildung I-25: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von Dis A (I-38) von Kirschning <i>et al.</i> ^[69]	40
Abbildung I-26: Reaktionsschema des Aufbaus vom Kohlenstoffrückgrad C4-C13 I-73 nach Kirschning <i>et al.</i> ^[69]	41
Abbildung I-27: Aufbau des Aglycon-Gerüsts I-78 der Disciformycine nach Kirschning <i>et al.</i> ^[69]	42
Abbildung I-28: Endstufen der Studien zur Totalsynthese von Disciformycin A nach Kirschning <i>et al.</i> ^[69]	43
Abbildung I-29: Retrosynthetische Überlegungen zum Aufbau von Gul B (I-37) nach Maier <i>et al.</i> ^[73]	44
Abbildung I-30: Aufbau des C8-C14 I-92 bzw. C8-C12-Fragmentes I-89 der Kernstruktur.....	45
Abbildung I-31: Aufbau des C1-C7-Fragmentes I-83 der Grundstruktur.	46
Abbildung I-32: Abschließende Versuche zum Aufbau des Aglycons von Gul B (I-37).	46
Abbildung I-33: Retrosynthese von Gulmirecin A (I-36) nach Ichikawa <i>et al.</i> ^[75]	47
Abbildung I-34: Zusammenfassung der Synthese des C1-C7 Fragments (I-104) nach Ichikawa <i>et al.</i> ^[75]	48
Abbildung I-35: Zusammenfassung der Synthese des C8 -C14 Fragments nach Ichikawa <i>et al.</i> ^[75]	48
Abbildung I-36: Ni(0)-katalysierte Kupplung und Aufbau der Kernstruktur I-121 nach Ichikawa <i>et al.</i> ^[75]	49
Abbildung I-37: Studien zu Ni(0)-katalysierte Ringschlussmetathese nach Ichikawa <i>et al.</i> ^[75] . ..	50
Abbildung I-38: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des Dis B (I-39) von der Altmann-Gruppe ^[76,77]	51
Abbildung I-39: Syntheschema der Darstellung des C1-C8 Fragmentes I-139 der Kernstruktur von Dis B (I-39) nach Altmann <i>et al.</i> ^[76,77]	52

Abbildung I-40: Aufbau des C9 bis C14 Fragmentes I-132 mit anschließender Veresterung zum offenkettigen vollfunktionalisierten Kohlenstoffgerüst I-130	53
Abbildung I-41: Grubbs-II-Metathese als Schlüsselschritt in der Synthesesequenz zum Aufbau des Disciformycins B nach Altmann <i>et al.</i> [76,77].....	53
Abbildung I-42: Abschließende Syntheseschritte zum Aufbau des Naturstoffs Disciformycin B (I-39) nach Altmann <i>et al.</i> [76,77].....	54
Abbildung I-43: Übersichtsdarstellung der bisher publizierten Totalsynthesen und Totalsyntheseversuchen der Gulmirecine und Disciformycine.....	57
Abbildung I-44: Reaktionsschema einer Ringschluss-Olefin-Metathese.....	59
Abbildung I-45: Allgemeiner Mechanismus einer Olefin-Metathese mit Hilfe eines Ruthenium-Katalysators a) Initiation ausgehend von 16-Elektronen-Komplex zur Bildung des eigentlichen Katalysators, b) Katalysezyklus, <i>Abbildungen von R. Valiulin übernommen</i> [83].....	60
Abbildung I-46: Ringschlussmetathese verwendet von der Altmann-Gruppe[76,77] für die Darstellung von Disciformycin B (I-39) für komplette Synthesesequenz siehe I.2.5)....	61
Abbildung I-47: Schematische Darstellung einer Alkin-Ringschlussmetathese (RCAM) mit anschließender stereoselektiver Reduktion.....	62
Abbildung I-48: Weiterentwicklung der für die Alkin-Metathese eingesetzten Katalysatoren, <i>Abbildung übernommen von Quelle</i> [92].....	62
Abbildung I-49: Klassischer Katalysezyklus der Alkin-Metathese (links), Katalysezyklus bei Einsatz von Canopy-Katalysatoren (rechts), <i>Abbildungen von A. Fürstner übernommen</i> [92].	63
Abbildung I-50 Anwendungsbeispiele der RCAM an terminalen Alkinen zum Aufbau von unterschiedlichen Naturstoffen von der Fürstner Gruppe(oben[93,94], unten[95,96]).	64
Abbildung I-51 Ergebnisse des Macrozyklisierungsversuchs zum Aufbau des Agylkons der Disciformycine mit unterschiedlichen RCAM-Katalysatoren[71].	65
Abbildung I-52 <i>In situ</i> Darstellung des Mo-Alkyldyn-Komplexes (I-163 bzw I-166) aus der Mo(+3)-Vorstufe I-57 unter Verwendung von Di-gem-Halogeniden (DCM und DCE) in Toluol[92].	66
Abbildung I-53 Trans-Hydrometallierung der Dreifachbindung mit Hilfe eines Ruthenium-Katalysators[72].	67
Abbildung I-54 Beispiele für den Einfluss von Substratstruktur und Temperatur auf die Selektivität der Ruthenium-katalysierten trans-Hydrometallierung[102].	68
Abbildung III-1: Erste Retrosynthetische Annäherung an Gul B (I-37) (Z = Arabinose).	70
Abbildung III-2: Stark gekürzte Darstellung der ersten synthetischen Annäherung an das C5 bis C10 Fragmentes der Gulmirecin-Kernstruktur im Rahmen der vorhergegangenen Diplomarbeit[106].	71

Abbildung III-3: Übersichtsschema zur zweiten synthetischen Annäherung im Rahmen der Diplomarbeit.	72
Abbildung III-4: Übersichtsschema zur generellen Synthesestrategie für eine Vorstufe des C5–C11 Fragmentes (III-23).	73
Abbildung III-5: geplante Darstellung des (<i>E</i>)-Iodpropenols III-20 basierend auf Publikationen der Gruppe von J. M. Chong ^[109,110]	74
Abbildung III-6: Referenzverbindung III-20a aus Darstellung mittels Schwarz-Reagenz (oben), Pd-kat. Hydrostannylierung vom PMB-geschützten Derivat III-19a (mitte), Pd-kat. Hydrostannylierung Testansatz ohne Schutzgruppe III-21a (unten).	74
Abbildung III-7: Zusammenfassung der durchgeführten Versuche zur Darstellung des (<i>E</i>)-Iodpropenols III-20c bzw III-20a mittels Hydrostannylierung.	75
Abbildung III-8: Darstellung des (<i>E</i>)-Bromopropenol (III-39) mit anschließender Einführung der PMB-Schutzgruppe.	76
Abbildung III-9: Übersichtsschema der in diesem Abschnitt diskutierten Reaktionen.	76
Abbildung III-10: Verallgemeinertes Reaktionsschema der in diesem Abschnitt untersuchten Ansätze.	77
Abbildung III-11: Vergleich der Effizienz der unterschiedlichen Derivate zur Darstellung des En-In-Diols III-22a–c (kombinierte Ausbeute über die abgebildeten Stufen rechts in fett dargestellt).	79
Abbildung III-12: Alternative Strategie zum Aufbau des En-In-Diol-Strukturelements III-22	80
Abbildung III-13: Allgemeines Reaktionsschema zum Aufbau des En-In-Strukturelementes III-22 mit Hilfe von GLASER- bzw HAY-Kupplung.	81
Abbildung III-14: Einseitige Einführung der Schutzgruppe am symmetrischen 2,4-Hexadiyne-1,6-diol III-43 (Wahl der Bezeichnung PG für Vergleichbarkeit und Übereinstimmung der unterschiedlichen Variationen aus Abschnitt III.1.2 und III.1.3).	81
Abbildung III-15: Ergebnisse der Reduktion des silylgeschützten 2,4-Hexadiyne-1,6-diol III-44a (TBS) und III-44c (TIPS) mit Hilfe von Red-Al.	82
Abbildung III-16: Alternative Syntheseroute zum Umgehen der Schutzgruppenproblematik der einfachen Schützung.	82
Abbildung III-17: Bedeutung dieses Kapitels im Kontext des Projektes.	84
Abbildung III-18: Retrosynthetischer Ansatz der zweiten Generation zum Aufbau der Kernstruktur von Gul B (I-37), bereits veröffentlicht von R. Rengarasu und M. E. Maier ^[115]	86
Abbildung III-19: Ausgewählte Ansatzmöglichkeiten zur Darstellung des C8–C14-Fragmentes III-46 der Kernstruktur von Gulmirecin B (I-37).	87
Abbildung III-20: Synthesestrategie des 11-epi-C8–C14-Fragmentes III-53 ausgehend von der L-(–)-Äpfelsäure (III-50).	88

Abbildung III-21: Zusammengefasste Ergebnisse für die literaturbekannten Syntheseschritte zum (S)-(-)- α -Hydroxy- γ -butyrolacton (III-59) ausgehend von der L-(-)-Äpfelsäure (III-50).....	89
Abbildung III-22 Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse ausgehend vom Hydroxy- γ -butyrolactons (III-59) zur Darstellung des Z-Alkens III-55a (a = TBS als Schutzgruppe). (Ausbeuten in Klammern nicht abschließend gesichert, *-Markierung im Text erläutert).	89
Abbildung III-23 Ausschnitt aus dem Massen-Spektrum des erhaltenen Substanzgemisches nach Methylierungsversuch von III-60a	90
Abbildung III-24: Auswirkung der Verwendung von PMB (III-63b) bzw. TIPS (III-64c) als Schutzgruppe für III-65 auf die Synthesesequenz zu III-55b (b = TIPS).....	91
Abbildung III-25: Massenspektren-Ausschnitte unterschiedlicher Säulenfraktionen nach Methylierung von III-60c . Edukt III-60c (m/z M+Na 281) und Produkt III-57b (m/z M+Na 297)-Gemisch links, Produkt III-57b (m/z M+Na 297) und Nebenprodukt III-61b (m/z M+Na 313)-Gemisch rechts	92
Abbildung III-26: Retrosynthetische Annäherung mittels EVANS-Aldol-Reaktion an das C8-C14-Fragment III-46	93
Abbildung III-27: Studien zum Aufbau analoger Aldol-Produkte der Davies-Gruppe ^[122]	94
Abbildung III-28: Darstellungsvariationen von 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal (III-69a). 94	
Abbildung III-29: Darstellung von 3-TBS-oxy-Propanal (III-69b).....	95
Abbildung III-30: Ergebnisse der EVANS-Aldol-Reaktion am Crotonsäure-Derivat III-70a unter Verwendung von 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal (III-69a).....	96
Abbildung III-31: Ergebnisse der EVANS-Aldol-Reaktion am Crotonsäure-Derivat III-70a unter Verwendung vom 3-TBS-oxy-Propanal-Derivat III-69b	97
Abbildung III-32: Zusammengefasste Ergebnisse der Auxiliar-Abspaltungsstudien an III-83a zur direkten Darstellung des Methylesters III-79a und anschließender Isomerisierung der terminalen Doppelbindung mit Hilfe von DBU	97
Abbildung III-33: ¹ H-NMR vor Behandlung des Produktgemisches von III-79a mit DBU	98
Abbildung III-34: ¹ H-NMR nach Behandlung des Produktgemisches von III-79a mit DBU.....	99
Abbildung III-35: Gegenüberstellung der Multiplizitäten des Protons an C3 vor der Behandlung mit DBU (links) und nach der Behandlung mit DBU (rechts) aufgenommen am selben 400 MHz Spektrometer.....	99
Abbildung III-36: Einführung der TBS-Schutzgruppe am Aldol-Produkt III-83a und Ergebnisse der folgenden Untersuchungen zur Abspaltung des Auxiliars von III-85a	100
Abbildung III-37: Ergebnisse der Schützung der freien Hydroxylfunktion von III-83a als PMP-Acetal und anschließender Versuche der Entfernung des Auxiliars.....	101

Abbildung III-38: Mögliche Abspaltungsprodukte nach Aldol-Reaktion mit SuperQuat-Auxiliaren nach Davies <i>et al.</i> ^[122]	102
Abbildung III-39: Methanolyse-Ergebnisse der Davies-Gruppe ^[121]	102
Abbildung III-40: Darstellung des SuperQuat-Auxiliars III-88 ausgehend von L-Valin (III-72) nach Mabe und Zakarian ^[129]	103
Abbildung III-41: Reaktionsschema der Ergebnisse der Aldol-Route unter Verwendung des SuperQuat-Auxiliars III-88 basierend auf L-Valin (III-72).	103
Abbildung III-42: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Abspaltung des SuperQuat-Auxiliars III-88 unter Verwendung des PMP-Acetals als Schutzgruppe.....	104
Abbildung III-43: Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse der Bachelorarbeit von L. Burhop ^[127]	105
Abbildung III-44: Literaturbeispiel von Crimmins <i>et al.</i> für die Alkoholyse eines auf Thiazolidin- thion-basierenden chiralen Auxiliars ^[130]	105
Abbildung III-45: Synthese des Methylketons III-96 nach Mulzer <i>et al.</i> ^[118]	106
Abbildung III-46: Geplante Weiterführung der Reaktionssequenz zum C8-C14 Fragment III-53a ausgehend vom literaturbekannten Methylketon III-96	107
Abbildung III-47: Selektive Bildung des Monoesters der Äpfelsäure III-97 über das Trifluoracetat des Äpfelsäureanhydrides III-102 als Zwischenstufe ^[131]	108
Abbildung III-48: Reaktionsschema der Reduktion des L-Äpfelsäuremonomethylesters (III-97) zum entsprechenden Diol III-98	109
Abbildung III-49: Vergrößerter Verschiebungsbereich zwischen 4.10 und 4.60 ppm für das als Nebenprodukt gebildete Hydroxyketon III-59	109
Abbildung III-50: Darstellung des Verschiebungsbereichs zwischen 4.30 und 4.60 ppm für die Reduktionsversuche mit unterschiedlichen Äquivalenten von BH ₃ ·DMS (links oben 1.2 Äq., rechts oben 1.8 Äq., 2.4 Äq. unten).	111
Abbildung III-51: Schematische Darstellung für die Einführung der Schutzgruppe an der Diolfunktionalität von III-98	112
Abbildung III-52: 1H-NMR Ausschnitt: Diastereomerenverteilung nach Einführung der Schutzgruppe im Rohprodukt III-99b	112
Abbildung III-53: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Modellstudien der Bachelorarbeit von P. Mecke ^[134]	113
Abbildung III-54: Reaktionsschema zu den Optimierungsstudien der Reaktion zum Acetal III-99a	114
Abbildung III-55: Darstellung des Methylketons III-96a ausgehend vom Ester III-99a über das Weinrebamid III-106	116
Abbildung III-56: Reaktionsschema der Wittig-Reaktion an III-96a mit anschließender Acetal- Öffnung zum Alkohol III-55c	116

Abbildung III-57: Spektren-Ausschnitt nach Wittig-Reaktion zu III-55c inklusive Zersetzungsprodukte in einem ungefähren Verhältnis von 2.3:1 (Produkt zu Versetzungsprodukt).....	117
Abbildung III-58: Reaktionsschema der geplanten Transformationen vom Alkohol III-55c zum halogenierten Alken III-53a	118
Abbildung III-59: DMP-Oxidation des Alkohols III-55c zum Aldehyden III-101 (links), Reagenzien DMP (III-107) und IBX (III-108) (rechts).....	118
Abbildung III-60: Homologisierung des Aldehyden III-101 zum Alkin III-54a	119
Abbildung III-61: Schematische Darstellung der Reaktionskontrolle: <i>links</i> Startmaterial (E) III-111 , <i>mittig</i> nach Zugabe von <i>n</i> -BuLi, <i>rechts</i> nach Zugabe von MeI.....	120
Abbildung III-62: Reaktionsschema der geplanten regio- und stereoselektiven Hydrometallierung von III-54a mit anschließendem Metall-Halogen-Austausch zu III-53aA	120
Abbildung III-63: gebildete Isomere während der Hydrozirconierung unter unterschiedlichen Reaktionsbedingen.....	121
Abbildung III-64: vergleichender Spektrenausschnitt aus dem Doppelbindungsbereich: Gewünschtes Isomer 53aA (blau), Nebenprodukt III-53aB (grün) und Rohprodukt bei Verwendung von 1.5 bzw. 3 Äq. Cp ₂ ZrCl ₂ bei einer Reaktionsführung zwischen 0 °C und rt.....	122
Abbildung III-65: Vergleichender ¹ H-NMR-Spektrenausschnitt aus dem Bereich der Doppelbindungsprotonen. Gewünschtes Produkt III-53aA dargestellt in rot (oben) und Gemisch (Produkt III-53aA zu Nebenprodukt III-53aC 1:2) dargestellt in schwarz...	123
Abbildung III-66: Reaktionsschema der Hydrozirconierung mittels Schwartz-Reagenz (III-112) (li.) und Struktur von Cp ₂ ZrHCl (III-112) laut MicoED ^[142] (re.).....	124
Abbildung III-67 Scheme von Ready-Gruppe ^[140]	125
Abbildung III-68 dirigierender Effekt von Homopropargyl Alkoholen auf die Hydrozirconierung laut einer Publikation der Ready-Gruppe ^[140]	125
Abbildung III-69: Ergebnisse ausgewählter Reaktionsbedingungen zur Untersuchung von der Regioselektivität während der Hydrozirconierung aus einer Publikation der Panek-Gruppe ^[144]	126
Abbildung III-70: Reaktionsschema des Kupplungsversuchs zwischen dem C1–C7 Fragment und dem C8–C14 Fragment nach R. Rengarasu und M.E. Maier ^[73]	127
Abbildung III-71 Reaktionsschema des Ringschlusses von III-115 und der Folgestufen der Fürstner-Gruppe für die Totalsynthese von Disciformycin A und B (zusammengefasste Darstellung) ^[71]	127
Abbildung III-72: Angepasste Retrosynthese für den weiteren Projektverlauf.....	128

Abbildung III-73: Übersicht über die Reaktionssequenz zum Alkin III-54a ausgehend von der Äpfelsäure (III-50).	129
Abbildung III-74: Reaktionsschema der WEINREB-Keton-Synthese zum Weinrebamid III-106	129
Abbildung III-75: Reaktionsschema der WITTIG-Reaktion ausgehend vom Methylketon III-96a	130
Abbildung III-76: Reaktionsschema der zweistufigen COREY-FUCHS-Reaktion ausgehend vom Aldehyden III-101 zum Alkin III-54a nach Anpassung der Reaktionsbedingung.	131
Abbildung III-77: Zusammenfassende Darstellung der Probleme der in Abschnitt III.3.1 beschriebnen Syntheseroute zum C9–C14 Fragment III-54b	133
Abbildung III-78: Reaktionsschema der Reaktionssequenz vom α -Hydroxy- γ -butyrolacton III-59 über das Weinrebamid III-123 zum Methylketon III-125	134
Abbildung III-79: Reaktionsschema zur Darstellung des C9–C14 Fragmentes III-54b ausgehend vom Methylketon III-56a	135
Abbildung III-80: Gegenüberstellung der Ergebnisse ausgehend vom TBS-geschützten Lacton III-60a zum Alkenol III-55a bzw. III-126	136
Abbildung III-81: Einordnung (Kurzversion) des C5–C8-Fragmentes III-120 in die Synthesestrategie zur Darstellung der Grundstruktur von Gulmirecin B (I-37).	137
Abbildung III-82: vereinfachte Synthesestrategie zur Darstellung des C5–C8-Fragmentes der Kernstruktur des Gulmirecin B (I-37) ausgehend von der D-(–)-Weinsäure (III-131).	138
Abbildung III-83: Beispielhafte Demonstration für die Anwendbarkeit der decarboxylierenden Kupplung an dem geschützten Monoethylester der L-(+)-Weinsäure III-130 von der Baran-Gruppe ^[148]	138
Abbildung III-84: Reaktionsschema zur Darstellung vom Acetonid-geschützten Monoethylester der D-(–)-Weinsäure (III-130).	138
Abbildung III-85: ¹ H-NMR-Spektren-Ausschnitt (3.50–5.0 ppm) vom Rohprodukt nach Schützung des D-Weinsäurediethylesters (III-129) mit Dimethoxypropan..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Abbildung III-86: Umsetzung des Acetonid-geschützten Monoethylester der (D)-Weinsäure III-130 nach Baran <i>et al.</i> (varierte Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zusammengefasst in Tabelle III-12)	139
Abbildung III-87: Allgemeine Synthesestrategie zur Darstellung des C1-C5-Fragmentes III-120 unter Verwendung von palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen (X und Y als Platzhalter für unterschiedliche Abgangsgruppen, R ₁ = OMe o. N(Me)(OMe), R ₂ = Silylschutzgruppe o. Me).	141

Abbildung III-88: Übersichtsschema zur Darstellung der für die SONOGASHIRA-Kupplung benötigten Halogenalkenderivate III-142b und III-142c ausgehend von Propagylalkohol III-21a	142
Abbildung III-89: Reaktionsschema der Synthese der Methylester III-144a und III-144b ausgehend vom trans-Bromalken III-142b mit anschließender SHARPLESS-Dihydroxylierung zu III-145	142
Abbildung III-90: Reaktionsschema der Synthese des WEINREB-Amidderivates III-148 ausgehend vom trans-Bromalken III-142c , SHARPLESS-Dihydroxylierung zu III-147 und anschließender Einführung der Acetonid-Schutzgruppe zu III-148	143
Abbildung III-91: Stille Kupplung am Ethyl-(<i>E</i>)-3-iodoacrylat (III-149) durchgeführt von der Fürstner-Gruppe ^[157] (oben), Anwendung zur Darstellung von III-146b im Rahmen dieser Arbeit (unten).....	144
Abbildung III-92: Generelles Reaktionsschema der HIYAMA-Kupplung (oben) und Beispiele zur Anwendung für die Synthese von unterschiedlichen En-In-Derivaten (unten) nach Hiyama ^[160]	145
Abbildung III-93: Reaktionsschema der Hiyama-Kupplung zum C5–C8 Fragment III-142c am WEINREB-Amidderivat III-146b	145
Abbildung III-94: Rohspektrumsausschnitt aus dem HIYAMA-Kupplungsversuch mittels TBAF als Flouridquelle (nur Signale des Produktes III-146b integriert).....	146
Abbildung III-95: Ausschnitt aus den retrosynthetischen Überlegungen zur Darstellung der Kernstruktur von Gul B (I-37) zur optischen Einordnung des Teilfragmentes C1–C8 III-122 (vollständiges Schema siehe Abbildung III-72 auf Seite 123).....	146
Abbildung III-96: strategisch relevante Derivate des C1–C4 Fragmentes III-121	147
Abbildung III-97: Synthesestrategie zur Darstellung des C1–C4 Fragmentes III-157 in Anlehnung an die Publikationen Koert und Ohta <i>et al.</i> ^[165,166]	147
Abbildung III-98: Verwendete Reaktionsschritte ausgehend vom γ -Butyrolacton (III-159) zum (<i>S</i>)- α -Methyl-Derivat III-160 (*Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zusammengefasst in Tabelle III-13).....	148
Abbildung III-99: Ausschnitte der ¹ H-NMR-Spektren der Reduktionsansätze 1, 3 (4 identisch) und 5 im Bereich zwischen 3.90–4.80 ppm.....	150
Abbildung III-100: Generell mögliche Synthesevariationen der Evans-Alkylierung ausgehend von den unterschiedlichen Enantiomeren des Evans-Auxiliars.....	151
Abbildung III-101: Erste synthetische Annäherung an das C1–C4 Fragment III-154 mittels Evans-Alkylierung.....	151
Abbildung III-102: Modifizierte Synthesesequenz für das C1–C4 Fragment III-121 mittels Evans-Alkylierung.....	152

Abbildung III-103: Ergebnisse der Ozonolyse von III-169b mit anschließender Reduktion mittels NaBH ₄ in unterschiedlichen Lösemitteln.....	153
Abbildung III-104: Reaktionsschema des Kupplungsversuchs zwischen dem C5–C8 Fragmentes III-148 und dem C1–C4 Fragmentes III-155a	154
Abbildung IV-105: Synthesevariationen basierend auf der SONOGASHIRA-Kupplungsreaktion des En-In-Fragmentes III-22b ausgehend von Propargylalkohol (III-21a).....	155
Abbildung IV-106: Alternative Syntheseroute zur Darstellung der En-In-Derivate III-22f* bzw. III-22f	156
Abbildung IV-107: Angestrebte Schlüsselfragmente der Synthesestrategie der zweiten Generation.....	157
Abbildung IV-108: Syntheseroute zur Darstellung des Fragmentes (III-54a/b) basierend auf einer EVANS-Aldol-Reaktion.	158
Abbildung IV-109: Synthesesequenz zur Darstellung vom C9–C14 Fragment (III-54a) ausgehend von III-49 und III-50 (exemplarisch abgebildet für (L)-Äpfelsäure III-50).....	159
Abbildung IV-110: Synthesesequenz zur Darstellung vom C9–C14 Fragment (III-54b) ausgehend von III-49 und III-50 (exemplarisch abgebildet für (D)-Äpfelsäure III-49).....	159
Abbildung IV-111 Syntheserversuch des C5–C8 Fragmentes III-120 ausgehend vom (D)-Weinsäurediethylester (III-129) als chirale Vorläuferverbindung mittels einer decarboxylierenden Alkinylierung.	161
Abbildung IV-112: Zusammengefasste Ergebnisse der Synthesestrategie basierend auf der SONOGASHIRA-Kreuzkupplung für ein Derivat des C5–C8 Schlüsselfragmentes III-120 ausgehend von Propargylalkohol (III-21a).	161
Abbildung IV-113: Vergleich der Ergebnisse für unterschiedliche Kreuzkupplungsreaktion an III-142b / III-142c zur Darstellung eines En-In-Fragmentes als Vorstufe für ein Derivat des C5–C8 Schlüsselfragmentes III-120	162
Abbildung IV-114: Zusammenfassung der verfolgten Synthesestrategien zur Darstellung des C1–C4 Fragment III-121	163
Abbildung IV-115: Reaktionsschema des fehlgeschlagenen Kupplungsversuches zwischen einem Derivat des C1–C4 Fragmentes III-155a und dem Weinreb-Amid III-148	164
Abbildung IV-116: Denkbare Synthesesequenz zum Abschluss der Synthese von Gul B (I-37) basierend auf den diskutierten Schlüsselfragmenten.....	165

VI.6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. J. Bassett, M. S. Keith, G. J. Armelagos, D. L. Martin, A. R. Villanueva, *Science* **1980**, *209*, 1532–1534.
- [2] B. M. Duggar, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, *51*, 177–181.
- [3] C. R. Stephens, L. H. Conover, F. A. Hochstein, P. P. Regna, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4976–4977.
- [4] I. Chopra, M. Roberts, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, *65*, 232–260.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
- [6] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254.
- [7] A. G. Atanasov, S. B. Zotchev, V. M. Dirsch, C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2021**, *20*, 200–216.
- [8] (WHO) World Health Organisation, *World Health Organization Model List of Essential Medicines*, **2019**.
- [9] A. Rusu, E. L. Buta, *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 2085.
- [10] P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8984–9014.
- [11] P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 8840–8869.
- [12] J. Stechmiller, L. Cowan, G. Schultz, *Biol. Res. Nurs.* **2010**, *11*, 336–344.
- [13] E. L. R. Stokstad, T. H. Jukes, J. Pierce, A. C. Page, A. L. Franklin, *J. Biol. Chem.* **1949**, *180*, 647–654.
- [14] S. R. Connell, D. M. Tracz, K. H. Nierhaus, D. E. Taylor, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 3675–3681.
- [15] B. Schäfer, *Chem. Unserer Zeit* **2017**, *51*, 238–253.
- [16] F. Nguyen, A. L. Starosta, S. Arenz, D. Sohmen, A. Dönhöfer, D. N. Wilson, *Biol. Chem.* **2014**, *395*, 559–575.
- [17] G. G. Zhanel, K. Homenuik, K. Nichol, A. Noreddin, L. Vercaigne, J. Embil, A. Gin, J. A. Karlowsky, D. J. Hoban, *Drugs* **2004**, *64*, 63–88.
- [18] L. H. Conover, K. Butler, J. D. Johnston, J. J. Korst, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3222–3224.
- [19] K. Tatsuta, T. Yoshimoto, H. Gunji, Y. Okado, M. Takahashi, *Chem. Lett.* **2000**, 646–647.
- [20] M. G. Charest, C. D. Lerner, J. D. Brubaker, D. R. Siegel, A. G. Myers, *Science* **2005**, *308*, 395–398.
- [21] M. G. Charest, D. R. Siegel, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8292–8293.
- [22] G. Stork, A. A. Hagedorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3609–3611.
- [23] K. Lewis, *Cell* **2020**, *181*, 29–45.
- [24] E. Tacconelli, E. Carrara, A. Savoldi, S. Harbarth, M. Mendelson, D. L. Monnet, C. Pulcini, G. Kahlmeter, J. Kluytmans, Y. Carmeli, et al., *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18*, 318–327.
- [25] Y. Imai, K. J. Meyer, A. Iinishi, Q. Favre-Godal, R. Green, S. Manuse, M. Caboni, M. Mori, S. Niles, M. Ghiglieri, et al., *Nature* **2019**, *576*, 459–464.
- [26] H. Kaur, R. P. Jakob, J. K. Marzinek, R. Green, Y. Imai, J. R. Bolla, E. Agustoni, C. V. Robinson, P. J. Bond, K. Lewis, et al., *Nature* **2021**, *593*, 125–129.
- [27] Y.-C. Lin, F. Schneider, K. J. Eberle, D. Chiodi, H. Nakamura, S. H. Reisberg, J. Chen, M. Saito, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 32, 14458–14462.
- [28] M. Nesic, D. B. Ryffel, J. Maturano, M. Shevlin, S. R. Pollack, D. R. Gauthier, P. Trigo-Mouriño, L.-K. Zhang, D. M. Schultz, J. M. McCabe Dunn, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 14026–14030.
- [29] N. Böhringer, R. Green, Y. Liu, U. Mettal, M. Marner, S. M. Modaresi, R. P. Jakob, Z. G. Wuisan,

- T. Maier, A. Iinishi, et al., *Microbiol. Spectr.* **2021**, 9, DOI 10.1128/spectrum.01535-21.
- [30] S. Groß, F. Panter, D. Pogorevc, C. E. Seyfert, S. Deckarm, C. D. Bader, J. Herrmann, R. Müller, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 11882–11893.
- [31] J. Herrmann, A. A. Fayad, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, 34, 135–160.
- [32] J. Wink, *Microorganisms* **2020**, 8, 1–3.
- [33] T. F. Schäberle, F. Lohr, A. Schmitz, G. M. König, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 953–972.
- [34] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, Hans Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671–1673.
- [35] B. Buchmann, U. Klar, in *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2007**, pp. 125–138.
- [36] R. Goldstein, Cobham, Donovan, *Cancer Manag. Res.* **2009**, 69.
- [37] E. L. and C. M. W. Daniel M. Bollag, Patricia A. McQueney, Jian Zhu, Otto Hensens, Lawrence Koupal, Jerrold Liesch, Michael Goetz, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325–2333.
- [38] J. Ruschel, F. Hellal, K. C. Flynn, S. Dupraz, D. A. Elliott, A. Tedeschi, M. Bates, C. Sliwinski, G. Brook, K. Dobrindt, et al., *Science* **2015**, 348, 347–352.
- [39] R. Keane, J. Berleman, *Microbiology* **2016**, 162, 1–11.
- [40] A. E. Oxford, B. N. Singh, *Nature* **1946**, 158, 745–745.
- [41] S. M. Lesley, R. M. Behki, *J. Bacteriol.* **1967**, 94, 1837–1845.
- [42] G. Chowdhury, U. Sarkar, S. Pullen, W. R. Wilson, A. Rajapakse, T. Fuchs-Knotts, K. S. Gates, *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, 25, 197–206.
- [43] F. Wöhler, *Ann. der Phys. und Chemie* **1828**, 88, 253–256.
- [44] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 133–140.
- [45] D. Lowe, “The End of Synthesis,” can be found under <https://www.science.org/content/blog-post/end-synthesis>, **2015**.
- [46] M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1105–1124.
- [47] K. C. Nicolaou, C. Nilewski, C. R. H. Hale, H. A. Ioannidou, A. ElMarrouni, L. G. Koch, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8898–8904.
- [48] A. W. Carroll, A. C. Willis, M. Hoshino, A. Kato, S. G. Pyne, *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 358–367.
- [49] A. S. Burns, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 13295–13300.
- [50] P. Sondermann, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 10510–10519.
- [51] R. B. Grossman, X. W. Yang, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 2041–2044.
- [52] M. P. Beller, S. Ivlev, U. Koert, *Org. Lett.* **2022**, 24, 912–915.
- [53] Á. Péter, G. E. M. Crisenza, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 7457–7464.
- [54] D. S. Peters, C. R. Pitts, K. S. McClymont, T. P. Stratton, C. Bi, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 605–617.
- [55] S. E. Reisman, T. J. Maimone, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1815–1816.
- [56] H. Itoh, M. Inoue, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 10002–10031.
- [57] K. C. Nicolaou, S. Rigol, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, 37, 1404–1435.
- [58] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2896–2910.
- [59] P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4751–4755.
- [60] J. Hey, “Bloom’s Taxonomy - Sketchplanations,” can be found under <https://sketchplanations.com/blooms-taxonomy>, **n.d.**
- [61] M. A. Sierra, M. C. de la Torre, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2000**, 39, 1538–1559.
- [62] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 50–58.
- [63] K. Kannan, P. Kanabar, D. Schryer, T. Florin, E. Oh, N. Bahroos, T. Tenson, J. S. Weissman, A. S. Mankin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, 111, 15958–15963.
- [64] J. Poehlsgaard, S. Douthwaite, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, 3, 870–881.
- [65] I. B. Seiple, Z. Zhang, P. Jakubec, A. Langlois-Mercier, P. M. Wright, D. T. Hog, K. Yabu, S. R.

- Allu, T. Fukuzaki, P. N. Carlsen, et al., *Nature* **2016**, *533*, 338–345.
- [66] A. G. Myers, R. B. Clark, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1635–1645.
- [67] L. Z. Benet, C. M. Hosey, O. Ursu, T. I. Oprea, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2016**, *101*, 89–98.
- [68] M. E. Maier, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5302–5343.
- [69] S. Schieferdecker, S. König, C. Weigel, H.-M. Dahse, O. Werz, M. Nett, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 15933–15940.
- [70] F. Surup, K. Viehrig, K. I. Mohr, J. Herrmann, R. Jansen, R. Müller, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13806–13809.
- [71] F. Surup, K. Viehrig, K. I. Mohr, J. Herrmann, R. Jansen, R. Müller, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 13588–13591.
- [72] M. Wolling, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 648–656.
- [73] F. Surup, H. Steinmetz, K. Mohr, K. Viehrig, R. Müller, et al., *WO 2016/005049 Al 4*, 30625, **2016**, WO 2015-EP1384.
- [74] Y. Kwon, S. Schulthoff, Q. M. Dao, C. Wirtz, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 109–114.
- [75] A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 861–874.
- [76] R. Rengarasu, M. E. Maier, *Synlett* **2019**, *30*, 1346–1350.
- [77] G. M. Mahandru, G. Liu, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3698–3699.
- [78] S. Kitahata, A. Katsuyama, S. Ichikawa, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2697–2701.
- [79] P. Waser, K. Altmann, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 17393–17397.
- [80] P. Waser, K. Altmann, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 17546–17550.
- [81] N. Fleary-Roberts, G. Lemièrre, J. Clayden, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7204–7208.
- [82] I. Saridakis, D. Kaiser, N. Maulide, *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 1869–1889.
- [83] R. Chen, Y. Shen, S. Yang, Y. Zhang, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59*, 14198–14210.
- [84] D. Villemin, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1715–1718.
- [85] D. J. Nelson, S. Manzini, A. Urbina-Blanco, S. P. Nolan, *Chem. Commun* **2014**, *50*, 10355.
- [86] R. Valiulin, *Org. Chem. 100 Must-Know Mechanisms* **2020**, 150–153.
- [87] Q. Michaudel, S. J. Kempel, T.-W. Hsu, J. N. deGruyter, *Ref. Modul. Chem. Mol. Sci. Chem. Eng.* **2022**, DOI 10.1016/B978-0-12-820206-7.00114-1.
- [88] M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *479*, 88–92.
- [89] X. Shen, T. T. Nguyen, M. J. Koh, D. Xu, A. W. H. Speed, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2017**, *541*, 380–385.
- [90] M. Yu, S. Lou, F. Gonzalez-Bobes, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 918–946.
- [91] A. Dumas, S. Colombel-Rouen, I. Curbet, G. Forcher, F. Tripoteau, F. Caijo, P. Queval, M. Rouen, O. Baslé, M. Mauduit, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 436–443.
- [92] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
- [93] C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, P. Tamborra, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2591–2597.
- [94] F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Chem. Commun.* **1968**, 1548.
- [95] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454.
- [96] A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15538–15555.
- [97] J. Willwacher, B. Heggen, C. Wirtz, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 10416–10430.
- [98] J. Willwacher, A. Fürstner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 4217–4221.
- [99] F. Ungeheuer, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 11387–11392.
- [100] S. Schaubach, K. Gebauer, F. Ungeheuer, L. Hoffmeister, M. K. Ilg, C. Wirtz, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 8494–8507.
- [101] P. M. Cromm, S. Schaubach, J. Spiegel, A. Fürstner, T. N. Grossmann, H. Waldmann, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11300.

- [102] B. Haberlag, M. Freytag, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 13019–13022.
- [103] O. Coutelier, A. Mortreux, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2038–2042.
- [104] B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, *2005*, 853–887.
- [105] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.
- [106] S. M. Rummelt, J. Preindl, H. Sommer, A. Fürstner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 6241–6245.
- [107] A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11–24.
- [108] OECD, *Stemming the Superbug Tide*, OECD, **2018**.
- [109] A. Cassini, L. D. Högberg, D. Plachouras, A. Quattrocchi, A. Hoxha, G. S. Simonsen, M. Colomb-Cotin, M. E. Kretzschmar, B. Devleesschauwer, M. Cecchini, et al., *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 56–66.
- [110] U. Hofer, *Nat. Rev. Microbiol.* **2019**, *17*, 3–3.
- [111] J. Jünger, *Erste Schritte Zur Synthese Des Grundgerüsts von Gulmirecin*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2015**.
- [112] H. Guo, M. S. Mortensen, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3149–3152.
- [113] M. M. Ahmed, M. S. Mortensen, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7741–7746.
- [114] A. Darwish, A. Lang, T. Kim, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 861–864.
- [115] A. Darwish, J. M. Chong, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 654–658.
- [116] S. B. Kamptmann, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6584–6600.
- [117] W. Yan, Z. Li, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6219–6225.
- [118] I. J. S. Fairlamb, P. S. Bäuerlein, L. R. Marrison, J. M. Dickinson, *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 632–633.
- [119] B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970–11978.
- [120] R. Rengarasu, M. E. Maier, *Synlett* **2019**, *30*, 1346–1350.
- [121] R. Schiess, J. Gertsch, W. B. Schweizer, K. H. Altmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1436–1439.
- [122] S. E. Denmark, S. M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432–12440.
- [123] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456–7467.
- [124] J. D. White, P. Hrnčiar, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129–9142.
- [125] D. L. C. Green, J. J. Kiddle, C. M. Thompson, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2865–2874.
- [126] S. G. Davies, D. L. Elend, S. Jones, P. M. Roberts, E. D. Savory, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7837–7851.
- [127] S. G. Davies, A. M. Fletcher, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1322–1335.
- [128] R. D. Nimmagadda, C. McRae, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5755–5758.
- [129] A. Hemi Cumming, S. L. Brown, X. Tao, C. Cuyamendous, J. J. Field, J. H. Miller, J. E. Harvey, P. H. Teesdale-Spittle, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5117–5127.
- [130] M. Websky, *Darstellung Eines Fragmentes Des Grundgerüsts Der Gulmirecine*, Tübingen, **2018**.
- [131] J. Jägel, M. E. Maier, *Synlett* **2006**, 0693–0696.
- [132] C. D. Donner, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1258–1261.
- [133] A. Riefert, *Studie Zur Synthese Der Kernstruktur von (-)-Exiguolid*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2016**.
- [134] F. Anderl, S. Größl, C. Wirtz, A. Fürstner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 10712–10717.
- [135] J. J. Schmidt, Y. Khatir, S. I. Brody, C. Zhu, H. Pietraszkiewicz, F. A. Valeriote, D. H. Sherman, *ACS Chem. Biol.* **2020**, *15*, 524–532.
- [136] L. Burhop, *Darstellung Einer Vorstufe Für Das Antibiotikum Gulmirecin B*, **2020**.
- [137] S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, H. J. Sanganec, *J. Chem. Soc. - Perkin Trans.* **1999**, *6*, 387–398.

- [138] P. J. Mabe, A. Zakarian, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 516–519.
- [139] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902.
- [140] M. J. Miller, J. S. Bajwa, P. G. Mattingly, K. Peterson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4928–4933.
- [141] Y. Hayashi, J. Yamaguchi, M. Shoji, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9839–9846.
- [142] Y. Tomabechei, T. Inazu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6504–6507.
- [143] P. A. Mecke, Darstellung Eines Fragmentes Des Grundgerüsts Der Gulmirecine, **2017**.
- [144] A. Hahn, Optimierung Der Synthese Eines Fragments Des Grundgerüsts Der Gulmirecine, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2018**.
- [145] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.
- [146] P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1–121.
- [147] R. K. Boeckman, P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- [148] B. Sahu, R. Muruganantham, I. N. N. Namboothiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477–2489.
- [149] Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.
- [150] X. Liu, J. M. Ready, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6955–6960.
- [151] D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.
- [152] C. G. Jones, M. Asay, L. J. Kim, J. F. Kleinsasser, A. Saha, T. J. Fulton, K. R. Berkley, D. Cascio, A. G. Malyutin, M. P. Conley, et al., *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1507–1513.
- [153] J. S. Panek, T. Hu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4912–4913.
- [154] A. M. Gilbert, R. Miller, W. D. Wulff, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1607–1630.
- [155] A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161–5164.
- [156] A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J. J. Godfroid, T. H. Lee, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 25–37.
- [157] Y. Kwon, S. Schulthoff, Q. M. Dao, C. Wirtz, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 109–114.
- [158] C. Tao, J. Zhang, X. Chen, H. Wang, Y. Li, B. Cheng, H. Zhai, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1056–1059.
- [159] M. J. O’Neil, *Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, Royal Society Of Chemistry, **2013**.
- [160] J. Gal, *Chirality* **2008**, *20*, 5–19.
- [161] P. S. Baran, J. M. Smith, T. Qin, R. R. Merchant, J. T. Edwards, L. R. Malins, Z. Liu, G. Che, Z. Shen, S. A. Shaw, et al., *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 11906–11910.
- [162] R. A. Fernandes, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5064–5070.
- [163] A. R. Yeager, N. S. Finney, *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12*, 6451–6460.
- [164] J. T. Edwards, R. R. Merchant, K. S. McClymont, K. W. Knouse, T. Qin, L. R. Malins, B. Vokits, S. A. Shaw, D.-H. Bao, F.-L. Wei, et al., *Nature* **2017**, *545*, 213–218.
- [165] J. L. Herrmann, M. H. Berger, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1544–1549.
- [166] C. Drescher, M. Keller, O. Potterat, M. Hamburger, R. Brückner, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2559–2563.
- [167] J. J. Molloy, M. Schäfer, M. Wienhold, T. Morack, C. G. Daniliuc, R. Gilmour, *Science* **2020**, *369*, 302–306.
- [168] C. Kang, K. Jung, S. Ahn, T. L. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17140–17146.
- [169] H. P. Acharya, K. Miyoshi, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3535–3538.
- [170] S. Schaubach, K. Michigami, A. Fürstner, *Synth.* **2017**, *49*, 202–208.
- [171] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.
- [172] F. Foubelo, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2521–2533.
- [173] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920.
- [174] T. Gaich, G. Karig, H. J. Martin, J. Mulzer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3372–3394.
- [175] J. H. Chung, A. H. Tang, K. Geraghty, L. Corcilius, M. Kaiser, R. J. Payne, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3089–3093.

- [176] S. Y. Wang, P. Song, L. Y. Chan, T. P. Loh, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5166–5169.
- [177] N. Katoh, T. Nakahata, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9073–9077.
- [178] A. Paul, *Versuche Zur Synthese von Gulmirecin B*, Tübingen, **2018**.
- [179] R. Bartholomäus, F. Dommershausen, M. Thiele, N. S. Karanjule, K. Harms, U. Koert, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 7423–7436.
- [180] T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 357–363.
- [181] J. Mulzer, G. Karig, P. Pojarliev, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7635–7638.
- [182] J. Kerhervé, C. Botuha, J. Dubois, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2214–2222.
- [183] A. Klüppel, A. Gille, C. E. Karayel, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2421–2425.
- [184] K. M. Miller, W.-S. Huang, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3442–3443.
- [185] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Inc., **2013**.
- [186] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [187] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **2002**, *94*, 2483–2547.
- [188] N. Maraš, **2011**, DOI 10.1039/SP518.
- [189] A. S. Khartulyari, M. Kapur, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5833–5836.
- [190] K. Ikeuchi, K. Murasawa, H. Yamada, *Synlett* **2019**, *30*, 1308–1312.
- [191] S. Ito, A. Hayashi, H. Komai, H. Yamaguchi, Y. Kubota, M. Asami, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2081–2089.
- [192] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.
- [193] M. Higashino, N. Ikeda, T. Shinada, K. Sakaguchi, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 422–425.
- [194] R. Xu, V. Gramlich, H. Frauenrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5541–5547.
- [195] R. Redic, G. B. Schuster, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2006**, *179*, 66–74.
- [196] P. Sawant, M. Maier, *Synlett* **2011**, *2011*, 3002–3004.
- [197] D. Gagnon, S. Lauzon, C. Godbout, C. Spino, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769–4771.
- [198] S. Raghavan, V. V. Kumar, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4835–4844.
- [199] S. Riedel, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8203–8208.
- [200] C. Xu, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431–434.
- [201] J.-L. Chen, F. Zheng, Y. Huang, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6525–6533.
- [202] S. Mahapatra, R. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10792–10803.
- [203] W. R. Roush, M. L. Reilly, K. Koyama, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8708–8721.
- [204] S. Neufeind, N. Hülsken, J. M. Neudörfl, N. Schlörer, H. G. Schmalz, *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 2633–2641.
- [205] Y. Watanabe, K. Miura, M. Shiozaki, S. Kanai, S. Kurakata, M. Nishijima, *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 257–277.
- [206] F. E. Dutton, B. H. Lee, S. S. Johnson, E. M. Coscarelli, P. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2057–2073.
- [207] H. Abas, S. M. Linsdall, M. Mamboury, H. S. Rzepa, A. C. Spivey, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2486–2489.
- [208] S. Oishi, J. Yoshimoto, S. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8748–8749.
- [209] S. Shibahara, M. Fujino, Y. Tashiro, N. Okamoto, T. Esumi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Synthesis* **2009**, *2009*, 2935–2953.
- [210] P. Phukan, M. Bauer, M. E. Maier, *Synthesis* **2003**, *2003*, 1324–1328.
- [211] J. I. Aird, A. N. Hulme, J. W. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 631–634.
- [212] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151–7157.
- [213] A. Sudo, K. Saigo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2939–2956.
- [214] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [215] F. Toriyama, J. Cornella, L. Wimmer, T. G. Chen, D. D. Dixon, G. Creech, P. S. Baran, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11132–11135.
- [216] J. Švenda, N. Hill, A. G. Myers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 6709–6714.
- [217] B. M. Trost, W.-J. Bai, C. E. Stivala, C. Hohn, C. Poock, M. Heinrich, S. Xu, J. Rey, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17316–17326.
- [218] J. Pietruszka, T. Wilhelm, *Synlett* **2003**, *15*, 1698–1700.
- [219] B. C. Holland, N. W. Gilman, *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 203–210.
- [220] S. Ma, X. Lu, *Org. Synth.* **1995**, *72*, 112.
- [221] I. Iriarte, O. Olaizola, S. Vera, I. Gamboa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 8860–8864.
- [222] T. Nishimura, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2185–2187.
- [223] T. Nishimura, H. Makino, M. Nagaosa, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12865–12867.
- [224] P. Veeraraghavan Ramachandran, G. Parthasarathy, P. D. Gagare, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5359–5362.
- [225] A. W. Murray, R. G. Reid, *Synthesis* **1985**, *1985*, 35–38.
- [226] J. Shin, Y. Lee, W. B. Tolman, M. A. Hillmyer, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 3833–3840.
- [227] D. Poth, P. S. Peram, M. Vences, S. Schulz, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1548–1558.
- [228] G. L. Hoang, S. Zhang, J. M. Takacs, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4838–4841.
- [229] J. Kerhervé, C. Botuha, J. Dubois, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2214–2222.

