

Die Totalsynthese von Brevipolid M

The total synthesis of brevipolide M

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie

an der Universität Hamburg eingereichte Dissertation zur Erlangung des
akademischen Grades Doctor rerum naturalium (*Dr. rer. nat.*)

vorgelegt von

Jelena Katharina Berl

2024

Universität Hamburg

1. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

2. Gutachter: Prof. Dr. Ralph Holl

Tag der Disputation: 11.10.2024

Tag der Druckfreigabe: 17.10.2024

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2020 bis Juni 2024 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Christian B. W. Stark am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung	1
2 Abstract	3
3 Einleitung	5
3.1 Eine neue Methode zur Darstellung von Pyrazolen	5
3.1.1 Von der <i>N</i> -Acetylneuraminsäure zur Pyrazolsynthese	5
3.1.2 <i>N</i> -Nitrosoverbindungen in Pyrazolsynthesen	7
3.1.3 Moderne Methoden der Pyrazolsynthese ausgehend von Vinyldi- azoverbindungen	9
3.2 Die Naturstoffklasse der Brevipolide A–O	11
3.2.1 Struktur und biologische Aktivität der Brevipolide A–O	11
3.2.2 Ansätze zur Totalsynthese von Brevipolid H	13
3.2.3 Totalsynthesen der Brevipolide M und N	15
3.3 Der Naturstoff <i>cis</i> -Solamin A	21
4 Zielsetzung	25
5 Ergebnisse und Diskussion	26
5.1 Pyrazolsynthese ausgehend von <i>N</i> -Nitrosoamiden	26
5.1.1 Kenntnisstand	26
5.1.2 Mechanistische Untersuchungen der Pyrazolsynthese	27
5.2 Totalsynthese von Brevipolid M	32
5.2.1 <i>chiral-pool</i> Ansatz	32
5.2.2 <i>de novo</i> Ansatz	42
5.3 Formale Totalsynthese von <i>cis</i> -Solamin A	71
6 Experimenteller Teil	73
6.1 Allgemeines	73
6.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	73
6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	75
6.4 Pyrazolsynthese	76

6.5	Totalsynthese von Brevipolid M	84
6.5.1	<i>chiral-pool</i> Route	84
6.5.2	<i>de novo</i> Route	91
6.6	Formale Totalsynthese von <i>cis</i> -Solamin A	136
7	Literatur	139
8	Anhang	144
8.1	Gefahrstoffverzeichnis	144
8.2	Eidesstattliche Versicherung	160
9	Danksagung	161

Abkürzungsverzeichnis

α	optischer Drehwert
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ADOA	4-Acetylamino-2,4-dideoxy-D- <i>glycero</i> -D- <i>galacto</i> -octonsäure
<i>aq.</i>	in wässriger Lösung
Äquiv.	Äquivalente
Bn	Benzyl
<i>borsm</i>	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	Konzentration
CAVM	katalytisch asymmetrisch vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion
CD	Circulardichroismus
CSA	Camphersulfonsäure
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
δ	chemische Verschiebung
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DET	Diethyltartrat
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DIC	<i>Diisopropylcarbodiimid</i>

DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimethylsulfoxid (sechsfach deuteriert)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i>
ECD	<i>electronic circular dichroism</i>
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
EE	Ethylacetat
ED ₅₀	mittlere effektive Dosis
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alia</i>
fod	1,1,1,2,2,3,3-Heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandionat
HCT	<i>Human Colorectal Carcinoma</i>
HeLa	Henrietta Lacks
Hep	Humane Epithelzellen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HT	<i>Human Tumor</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>

IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
Ipc	<i>Isopinocampheyl</i>
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
KB	Københavns Universitet
KDN	3-Deoxy-D- <i>glycero</i> -D- <i>galacto</i> -nonulosonsäure
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
konz.	konzentrierte
LHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
M	Molar
Me	Methyl
MCF	<i>Michigan Cancer Foundation</i>
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
Mont-K	Montmorillonit K
MS	Massenspektrometrie
Neu5Ac	<i>N</i> -Acetylneuraminsäure
NF	<i>nuclear factor</i>
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PC	<i>Prostate Cancer</i>
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
p <i>K</i> _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante

PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
quant.	quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Smp	Schmelzpunkt
<i>t</i>	Reaktionszeit und <i>tert</i>
<i>T</i>	Temperatur
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAT	Tetrabutylammoniumdifluortriphenylsilikat
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCCA	1,3,5-Trichlor-1,3,5-triazin-2,4,6-trion
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
THF	Tetrahydrofuran
tol-BINAP	2,2'-Bis(di- <i>para</i> -tolylphosphino)-1,1'-Binaphthyl
Ts	Tosyl
UV	ultraviolett

1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden drei Themen untersucht: die Entwicklung einer neuen Methode zur Darstellung von Pyrazolen, die Totalsynthese von Brevipolid M sowie die formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A.

Bei der Umsetzung des peracetylierten Methylesters von ADOA mit Nitrosyltetrafluorborat wurde anstelle der entsprechenden *N*-Nitrosoverbindung ein hoch funktionalisiertes Pyrazol als Produkt erhalten. Daraufhin wurde die generelle Anwendung der Darstellung von Pyrazolen ausgehend von *N*-Acetylallylamiden untersucht. In vorherigen Arbeiten wurde gezeigt, dass einfache, Alkyl-substituierte Amide lediglich in geringen Ausbeuten zu Produktbildung führten. Es wurde vermutet, dass die Pyrazolsynthese ausgehend von *N*-Nitroso-*N*-acetylallylaminen über Diazonium-Ionen verläuft, die durch benachbarte Acetat-Gruppen einen stabilisierenden Effekt erfahren könnten. Infolgedessen wurden entsprechende, Acetat-substituierte Allylamide ausgehend von L-Serin dargestellt. Zudem wurde ein Einfluss der Doppelbindungskonfiguration vermutet, da die daraus resultierende räumliche Nähe der Ester-Gruppe zu einer zusätzlichen Stabilisierung führen könnte. Aus diesem Grund wurden die Vorläufer als (*E*)- und (*Z*)-konfigurierte Allylamide synthetisiert. Die darauffolgende Nitrosierung und Cyclisierung wurde unter Verwendung von DBU bei RT sowie durch Pyridin unter thermischen Bedingungen getestet. Ersteres führte lediglich beim (*Z*)-konfigurierten Substrat zu Produktbildung, durch die thermischen Bedingungen konnten jedoch beide Pyrazole erfolgreich synthetisiert werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Totalsynthese von Brevipolid M untersucht. *Chiral-pool* Ansätze über die chemoselektive Tosylierung von 2-Desoxy-D-galactose sowie D-Galactal oder die Verwendung von Schutzgruppen zeigten sich nicht als zielführend. Hingegen konnte der Naturstoff in einem asymmetrisch katalytischen *de novo* Ansatz erfolgreich synthetisiert werden. Zunächst wurde in einer drei-stufigen *one-pot* Reaktion ausgehend von 1,5-Hexadien und Allylchlorid *via* Metathese, oxidativer Cyclisierung und Substitution ein symmetrisches Bisepoxid in einem *d.r.* von 6:1 erhalten. In einer darauffolgenden asymmetrischen JACOBSEN-Hydrolyse gelang die Desymmetrisierung der Mesoverbindung in einem *ee* >99 %. Eine Reduktion des resultierenden Epoxids gab das gewünschte Triol, das chemoselektiv zum Aldehyd oxidiert werden konnte. In einer

konsekutiven katalytisch asymmetrisch vinylogen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion und einer asymmetrischen Hetero-DIELS-ALDER wurde kein Umsatz erzielt. Da ein Schutzgruppenfreier Ansatz erfolglos blieb, wurde das Triol in einer Sequenz von Benzoylschützung des primären Alkohols, TBS-Schützung der sekundären Alkohole, Freisetzung und Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd umgesetzt. Die Einführung eines C-4-Motivs konnte weder durch eine katalytisch asymmetrisch vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion noch durch eine asymmetrische Hetero-DIELS-ALDER erzielt werden. Infolgedessen wurde das Lacton über vier Stufen in einer BROWN-Allylierung (*d.r.* 4:1), Veresterung, Ringschlussmetathese sowie Freisetzung der sekundären Alkohole dargestellt. Durch die Veresterung einer der sekundären Alkohole wurde der Naturstoff erfolgreich synthetisiert, überraschenderweise zeigte sich das Regioisomer als Hauptprodukt. Brevipolid M wurde über 14 Stufen in einer Gesamtausbeute von 0.5 % erhalten.

Im dritten Teil der Arbeit konnte die formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A durch die Darstellung eines von BROWN *et al.* beschriebenen Triols in 17 % Ausbeute über 7 Stufen und einem *ee* >99 % erzielt werden.

2 Abstract

In this work, three topics were investigated: the development of a novel method towards the synthesis of pyrazoles, the total synthesis of brevipolide M, and the formal total synthesis of *cis*-solamin A.

Upon reacting the peracetylated methyl ester of ADOA with nitrosyltetrafluoroborate, serendipitous formation of a highly functionalized pyrazole instead of the corresponding *N*-nitroso compound was observed. Subsequently, the general application of the synthesis of pyrazoles from *N*-acetylallylamides was investigated. Previous studies showed that simple, alkyl-substituted amides led to product formation in only low yields. It was assumed that the pyrazole synthesis from *N*-nitroso-*N*-acetylallylamines could proceed via diazonium ions, stabilized by neighboring acetate groups. Consequently, the corresponding acetate-substituted allylamides were synthesized from serine. Additionally, an influence of the double bond configuration was suspected, as the resulting spatial proximity of the ester group and consequently the additional stabilization could have a significant impact. Therefore, the precursors were synthesized as (*E*)- and (*Z*)-configured allylamides. The subsequent nitrosation and cyclization were tested using DBU at room temperature and pyridine under thermal conditions. DBU led to product formation only with the (*Z*)-configured substrate, while pyridine provided the corresponding pyrazoles in moderate yields.

In the second part of this work, the total synthesis of brevipolide M was investigated. Initial attempts conducted by a chiral pool approach were unsuccessful because the chemoselective tosylation of 2-deoxy-D-galactose failed. Additionally, the use of D-galactal or the application of protecting groups did not prove to be successful. However, the natural product was successfully synthesized using an asymmetric catalytic *de novo* approach. Initially, a symmetric bisepoxide was obtained from 1,5-hexadiene and allyl chloride *via* cross metathesis, oxidative cyclization, and substitution in a three-step one-pot reaction in a d.r. of 6:1. In a subsequent asymmetric Jacobsen hydrolysis, the meso compound was desymmetrized with an ee >99 %. Reduction of the epoxide led to the desired triol, which could be converted to the corresponding aldehyde by chemoselective oxidation of the primary alcohol. Since a protecting group-free approach was unsuccessful, the triol was processed in a sequence involving benzoyl protection of the primary alcohol, TBS

protection of the secondary alcohols, deprotection, and oxidation of the primary alcohol to the aldehyde. The introduction of a C-4 motif could not be achieved by either a catalytic asymmetric vinylogous Mukaiyama-aldol-reaction or an asymmetric hetero Diels-Alder reaction. Consequently, the lactone was synthesized in four steps via Brown allylation (d.r. 4:1), esterification, ring-closing metathesis and deprotection. The natural product was obtained by esterification; surprisingly, the regioisomer was the main product. Brevipolide M was obtained over 14 steps with an overall yield of 0.5 %.

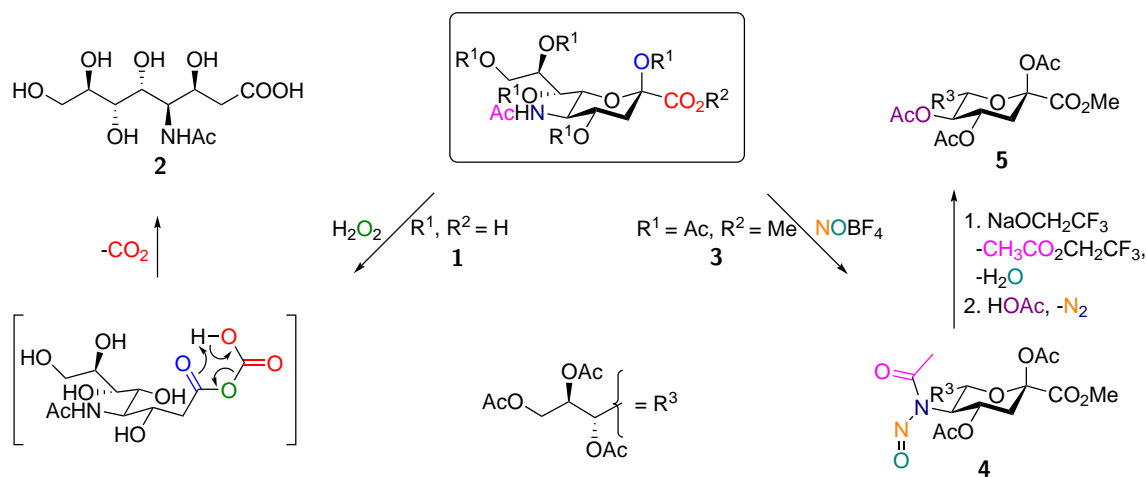
In the third part of the work, the formal total synthesis of *cis*-solamin A was achieved by preparing a triol described by Brown *et al.* in 17 % yield over 7 steps with an ee >99 %.

3 Einleitung

3.1 Eine neue Methode zur Darstellung von Pyrazolen

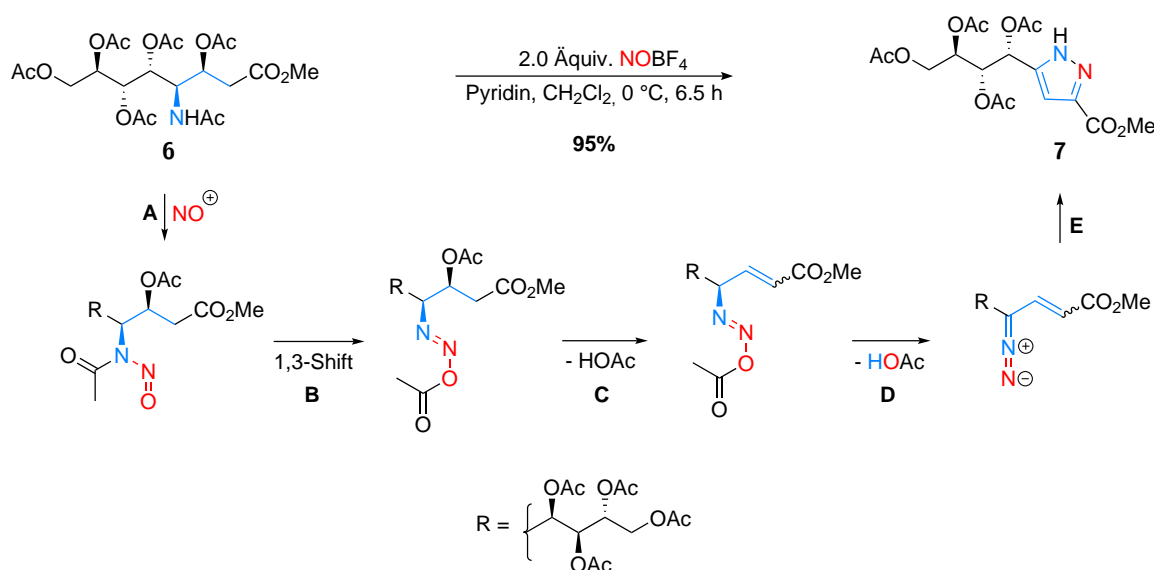
3.1.1 Von der *N*-Acetylneuraminsäure zur Pyrazolsynthese

Die *N*-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac, **1**) gehört zur Gruppe der Sialinsäuren, einer Kohlenhydrat-Klasse von α -Keto-Carbonsäuren. Das natürliche Vorkommen der *N*-Acetylneuraminsäure (**1**) reicht von Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen und höheren Tieren bis hin zur Muttermilch. Genauso vielfältig ist ihre biologische Funktion, welche im Bereich der zellulären Erkennung, Zelladhäsion, Befruchtung, viralen Invasion und Tumorentstehung nachgewiesen werden konnte.^[1] Im Jahr 2004 beschrieben IJIMA *et al.* die 4-Acetylamino-2,4-dideoxy-D-glycero-D-galacto-octonsäure (ADOA, **2**), ein neues Sialinsäure-Derivat, das aus der Oxidation von Neu5Ac (**1**) mit Wasserstoffperoxid gebildet wird. Hierbei handelt es sich um das Produkt einer BAEYER-VILLIGER Oxidation mit anschließender Decarboxylierung. Dies deutet daraufhin, dass Neu5Ac (**1**) in seiner biologischen Funktion als Wasserstoffperoxid-Fänger agieren könnte.^[2]



Schema 1: Die Darstellung von 4-Acetylamino-2,4-dideoxy-D-glycero-D-galacto-octonsäure (ADOA, **2**) ausgehend von *N*-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac, **1**) sowie die Synthese des peracetylierten Methylesters der 3-Deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonsäure **5** ausgehend vom peracetylierten Methylester von Neu5Ac (**3**).^[2-4]

Einen weiteren Vertreter der Sialinsäure-Analoga stellt die 3-Deoxy-D-*glycero*-D-*galacto*-nonulosonsäure (KDN) dar. KDN ist vorwiegend bei Wirbeltieren und Bakterien vertreten, wo es in jeglicher Art von Glykokonjugaten zu finden ist, unter anderem in Glycolipiden, Glycoproteinen und Kapselpolysacchariden.^[5] Die erste chemische Synthese von KDN wurde 1990 von ZBIRAL *et al.* beschrieben. Sie verläuft, ausgehend vom peracetylierten Methylester von Neu5Ac (**3**), über die jeweiligen *N*-Nitroso-Isomere (**4**). Durch die Zugabe von Natriumtrifluorethanolat konnten die *N*-Nitrosoverbindungen, über die entsprechende Diazoverbindung, unter Eliminierung von Stickstoff und Addition eines Acetats, zum gewünschten peracetylierten Methylester von KDN (**5**) umgesetzt werden.^[3] 2010 berichteten CRICH *et al.* über eine Verbesserung der Methode durch den Wechsel des Nitrosierungsreagenzes sowie eine erleichterte Aufarbeitung und Reinigung.^[4] Die Synthesen der Sialinsäure-Derivate ADOA (**2**) und des peracetylierten Methylester von KDN (**5**) sind in Schema 1 zusammengefasst. Insbesondere führte die Diversität in biologischer Rolle und Anwendung zu einem generellen Interesse an der Reaktivität dieser Verbindungsklasse.^[6-9]



Schema 2: Darstellung des hoch funktionalisierten Pyrazols (**7**) ausgehend vom peracetylierten Methylester von ADOA (**6**) durch die Umsetzung mit Nitrosyltetrafluorborat.^[10]

In Analogie zu den Untersuchungen von ZBIRAL und CRICH war die Umsetzung des peracetylierten Methylesters von ADOA **6** mit Nitrosyltetrafluorborat über die *N*-Nitrosoverbindung zum entsprechenden Acetat von Interesse. Überraschenderweise wurde

anstelle der *N*-Nitrosoverbindung das Pyrazol **7** in einer exzellenten Ausbeute von 95 % isoliert (Schema 2). Die fünf Stufen, bestehend aus Nitrosierung (**A**), 1,3-Acyl Shift (**B**), Eliminierung von Essigsäure (**C**), Deprotonierung (**D**) und 1,5-Electrocyclisierung (**E**), welche bei der Reaktion in Form einer *one-pot* Synthese durchlaufen wurden sowie die nahezu quantitative Ausbeute, führten zu einem verstärkten Interesse an dieser Methode.^[10]

3.1.2 *N*-Nitrosoverbindungen in Pyrazolsynthesen

Die Synthese von Pyrazolen ist ein aktuelles Thema, denn die 5-gliedrigen Heterocyclen finden in vielen Bereichen Anwendung, beispielsweise als pharmazeutische Wirkstoffe. Sie werden unter anderem aufgrund ihrer antibakteriellen, antimykotischen, antioxidativen und entzündungshemmenden Wirkung eingesetzt. In Abb. 1 sind die kommerziell erhältlichen Medikamente Antipyrin (Analgetikum), Phenylbutazon (Arthritis-Medikament) sowie Lonazolac, Ramifenazon und Rimonabant (nichtsteroidale Entzündungshemmer) gezeigt, welche als Strukturmotiv einen Pyrazolkern tragen.^[11]

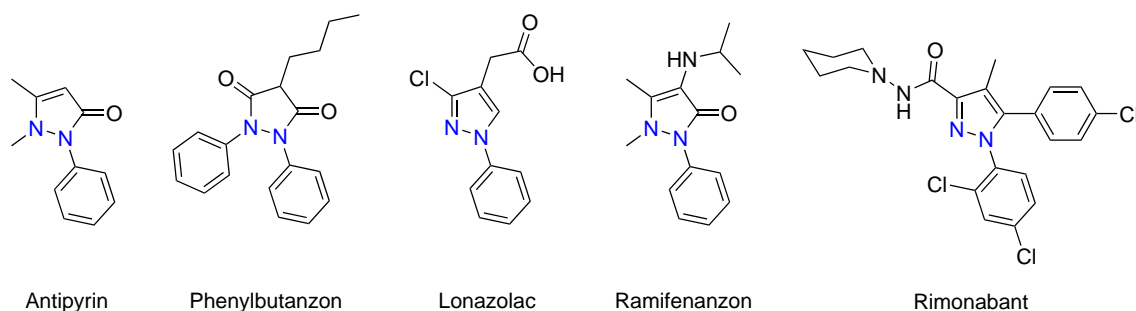
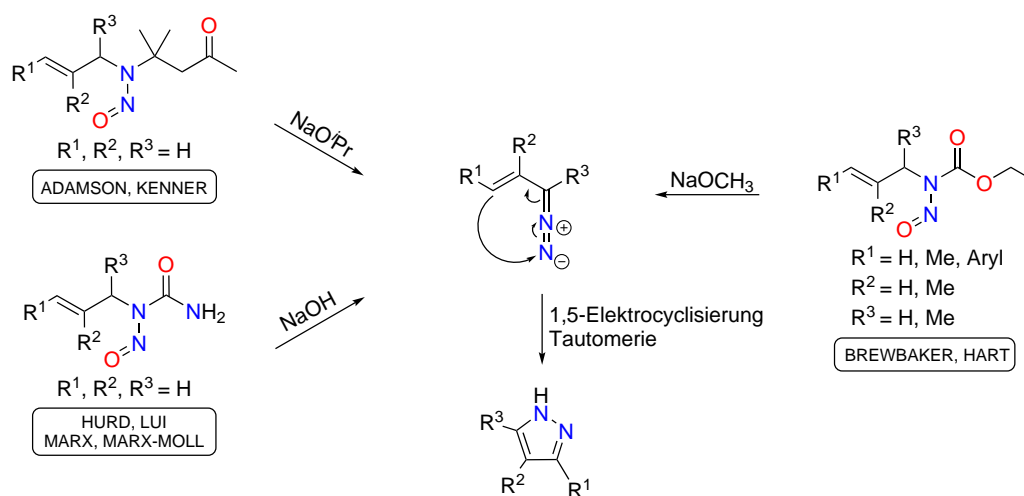


Abb. 1: Die kommerziell erhältlichen Medikamente Antipyrin, Phenylbutazon, Lonazolac, Ramifenazon und Rimonabant, die als Strukturmotiv einen Pyrazolkern tragen.^[11]

Ogleich die konventionellen Synthesemethoden von Pyrazolen immer noch durch Cyclokondensation und [2+3]-Cycloaddition gegeben sind, wurden die Bedingungen bezüglich Temperaturen, Reaktionszeiten und Toxizität der Reagenzien über die Zeit deutlich milder. Ein grundlegendes Konzept ist dabei der Einsatz von Multikomponenten-Reaktionen, bei denen die aktive Spezies *in situ* gebildet wird. Die 2020 veröffentlichten Arbeiten von SAPKAL und KAMBLE sind ein Beispiel eines umweltfreundlichen Synthese-Ansatzes durch Cyclokondensation, wobei in einer Dreikomponentenreaktion mittels

Umsetzung von Phenylhydrazin, unterschiedlicher aromatischer Aldehyde und Malon-säuredinitril durch die Zugabe von Natrium-*p*-toluolsulfonat, die gewünschten 5-Amino-pyrazol-4-carbonitrile dargestellt wurden. Der besondere Vorteil dieser Methode besteht darin, dass anstelle von organischem Lösungsmittel gut verfügbares, kostengünstiges und umweltfreundliches Wasser als Solvens zum Einsatz kam.^[12]

Eine Methode zur Darstellung von Pyrazolen, die in der Literatur deutlich seltener beschrieben wurde, ist die 1,5-Elektrocyclisierung von Vinyldiazoverbindungen, ein thermisch erlaubter Prozess der zur Bildung von 3*H*-Pyrazolen führt. Die Standardverfahren zur Darstellung von Diazoverbindungen sind zum einen die Thermolyse der entsprechenden Tosylhydrazone und zum anderen der Diazotransfer mittels Tosylazid.^[13] Da in dieser Arbeit die Synthese der Pyrazole ausgehend von *N*-Nitrosoverbindungen erfolgte, soll ein Einblick in die Entwicklung dieses Bereichs gegeben werden. ADAMSON und KENNER veröffentlichten 1934 die erste Synthese von 1*H*-Pyrazol ausgehend von Vinyldiazomethan, welches wiederum aus der Umsetzung von *N*-Nitrosoallylaminoisobutylmethylketon mit Natriumisopropylat erhalten wurde.^[14] Die 1,5-Elektrocyclisierung von Vinyldiazomethan wurde zwei weitere Male beschrieben, dabei variierte jedoch die *N*-Nitrosoverbindung, welche als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde.



Schema 3: Darstellung von 1*H*-Pyrazolen ausgehend von *N*-Nitrosoverbindungen.^[14–17]

HURD und LUI beschrieben 1934 die Darstellung von Vinyldiazomethan ausgehend von *N*-Nitroso-*N*-allylurethan, das anschließend mit Benzoesäure zum entsprechenden Allyl-ester umgesetzt wurde. Dabei beobachteten sie die Bildung von 1*H*-Pyrazol als Neben-

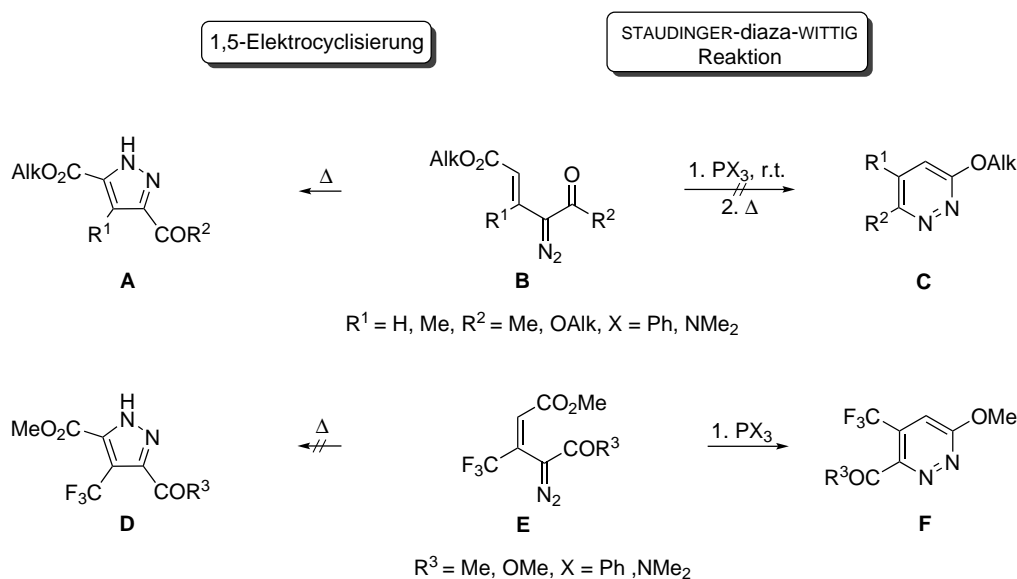
produkt.^[15] Im Jahr 1954 veröffentlichten MARX und MARX-MOLL eine Notiz zur Synthese von 1*H*-Pyrazol ausgehend von *N*-Nitroso-*N*-allylurethan unter Verwendung von Natriumhydroxid, dabei wurde eine Ausbeute von 19 % erzielt.^[16] Zuletzt beschrieben BREWBAKER und HART im Jahr 1968 die Reaktion verschiedener *N*-Nitroso-*N*-allylcarbamate mit Natriummethanolat unter Bildung substituierter 1*H*-Pyrazole. Es wurden gute bis exzellente Ausbeuten erzielt, wobei die Berechnungen der Mengen eingesetzten Eduktes auf einer spektroskopischen Bestimmung der Konzentration der Diazoverbindungen basierte. Die 3-Diazoalkene selbst wurden in Ausbeuten von 10–65 % hergestellt, deren Berechnung sich aus dem entwickelten Gasvolumen bei der Umsetzung mit *p*-Nitrobenzoesäure ergab.^[17] Eine Zusammenfassung dieser Methoden ist in Schema 3 gezeigt. BREWBAKER und HART beobachteten, dass ein elektronenziehender Substituent an C-1 zu einer Minderung der Reaktionsgeschwindigkeit führt. PINCOCK und MURRAY untersuchten in einer Kinetikstudie die Konkurrenz zwischen der 1,5-Elektrocyclisierung von Vinyldiazoverbindungen und der Eliminierung von Stickstoff unter Bildung eines Cyclopropens. Bei der 1,5-Elektrocyclisierung muss eine Rotation der Bindung an C-1 erfolgen, sodass es zur Überlappung mit der *in-plane* π -Bindung des terminalen Stickstoffatoms kommt. Ein elektronenziehender Substituent erschwert durch die Stabilisierung der negativen Ladung den Übergang der *out-of-plane* π -Elektronendichte in die *in-plane* σ -Bindung.^[18]

Im folgenden Kapitel sollen aktuellere Methoden der Pyrazolsynthese ausgehend von Vinyldiazoverbindungen betrachtet werden.

3.1.3 Moderne Methoden der Pyrazolsynthese ausgehend von Vinyldiazoverbindungen

NIKOLAEV *et al.* behandelten eingehend die Reaktivität von Vinyldiazoverbindungen, unter anderem untersuchten sie im Jahr 2011 Viny-2-diazocarbonylverbindungen (**B**) sowie 3-(Trifluormethyl)-substituierte 2-Vinyl-2-diazocarbonylverbindungen (**E**) auf zwei Reaktionstypen: die 1,5-Elektrocyclisierung und die STAUDINGER–diaza-WITTIG Reaktion (Schema 4). Dabei konnten sie einen Zusammenhang der Doppelbindungskonfiguration der Diazoverbindungen und deren Reaktivität finden: die nicht fluorierten, *trans*-konfigurierten Verbindungen zeigten in der STAUDINGER–diaza-WITTIG Reaktion keine Umsetzung (**C**), unter thermischen Bedingungen hingegen cyclisierten sie zu den ent-

sprechenden Pyrazolen (**A**). Dagegen bildeten die *cis*-konfigurierten, fluorsubstituierten Analoga in der STAUDINGER–diaza-WITTIG Reaktion Pyridazine (**F**), sie gingen unter thermischen Bedingungen jedoch keine 1,5-Elektrocyclisierung ein (**D**).^[19]

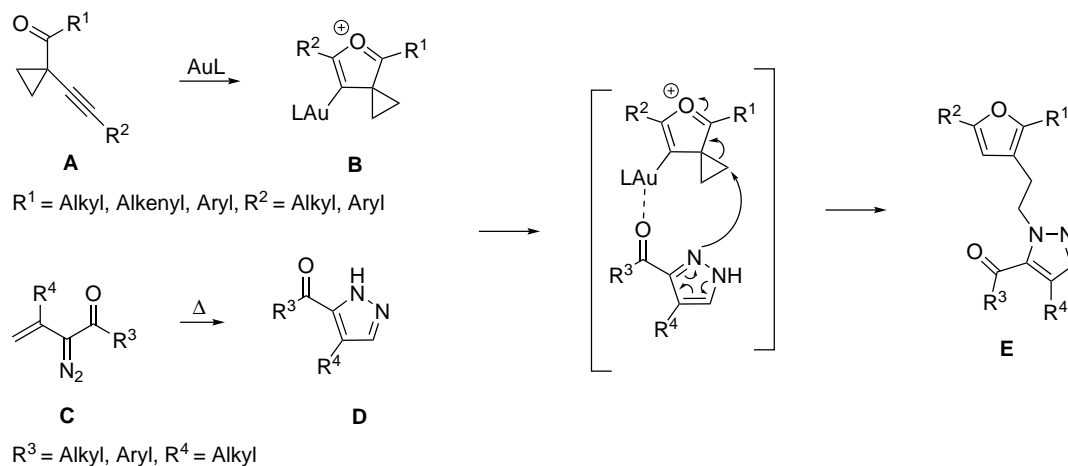


Schema 4: Umsetzung von *trans*-konfigurierten Vinyl-2-diazocarbonylverbindungen (**B**) sowie von *cis*-konfigurierten 3-(Trifluormethyl)-substituierten 2-Vinyl-2-diazocarbonylverbindungen (**E**) in 1,5-Elektrocyclisierungen bzw. in STAUDINGER-diaza-WITTIG Reaktionen.^[19]

In einer 2015 veröffentlichten Arbeit wurden diese Studien weiter vertieft: NIKOLAEV *et al.* konnten zeigen, dass *cis*-konfigurierte, nicht fluorierte Vinyl-diazocarbonylverbindungen verglichen zu ihren *trans*-Isomeren höhere Reaktionstemperaturen und längere Reaktionszeiten für die Cyclisierung benötigten. Zudem wurden Furane, die aus den entsprechenden Vinyl-oxocarbenen gebildet wurden, als Nebenprodukte beobachtet. Mittels DFT-Rechnungen wurden anschließend die relativen freien Energien der Reaktionswege berechnet. Diese stützten die zuvor erhaltenen, empirischen Daten: die Energiebarriere der 1,5-Elektrocyclisierung für die *cis*-konfigurierten Vinyl-diazoverbindungen ist höher als die der *trans*-Isomere.^[20]

LIU *et al.* beschrieben 2023 die in Schema 5 gezeigte Gold-katalysierte Synthese von substituierten [(Furan-3-yl)ethyl]-1*H*-pyrazol-5-ylmethanonen (**E**) ausgehend von 1-(1-Alkynyl)cyclopropylketonen (**A**) und Vinyl-diazoketonen (**C**). Unter thermischen Bedingungen reagiert das eingesetzte Vinyl-diazoketon (**C**) in einer 1,5-Elektrocyclisierung zum

Pyrazol (**D**). Parallel cyclisiert das 1-(1-Alkynyl)cyclopropylketon Gold-katalysiert unter Bildung eines Furan-Gerüsts (**B**), woraufhin der Cyclopropanrest durch das nucleophile Pyrazol (**D**) geöffnet wird. Die untypische *N*-1 Regioselektivität lässt sich dabei durch eine Wechselwirkung zwischen der Gold- und der Carbonyl-Einheit der beiden Substrate begründen, welche zu einer Addition des 5*H*-Pyrazols anstelle des 1*H*-Pyrazols führt.^[21]

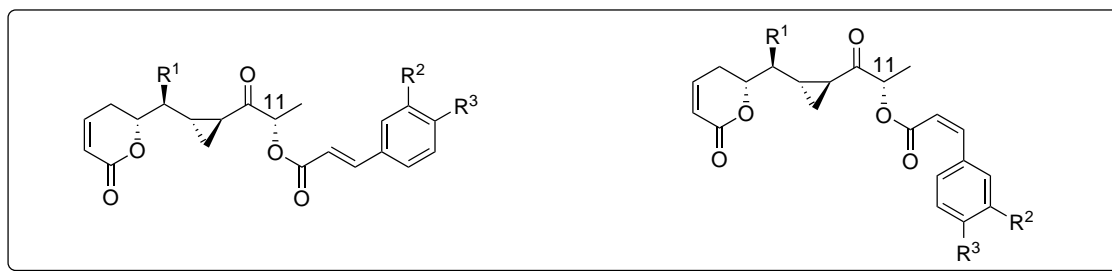


Schema 5: Die Gold-katalysierte Synthese von substituierten [(Furan-3-yl)ethyl]-1*H*-pyrazol-5-ylmethanonen ausgehend von Vinyldiazoketonen und 1-(1-Alkynyl)cyclopropylketonen.^[21]

3.2 Die Naturstoffklasse der Brevipolide A–O

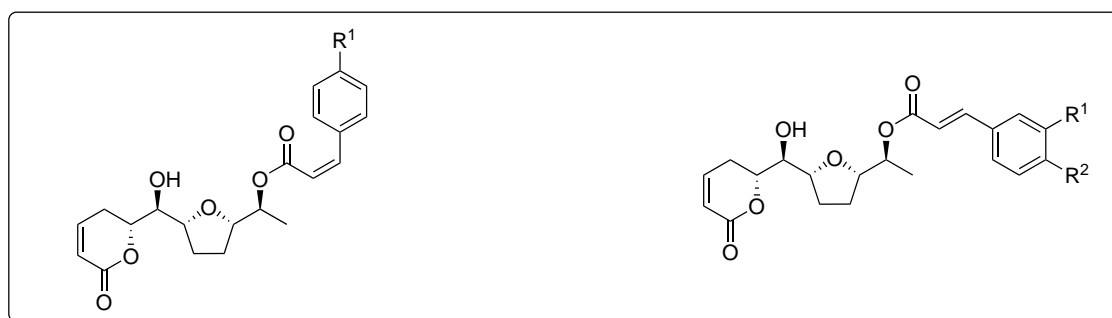
3.2.1 Struktur und biologische Aktivität der Brevipolide A–O

Die *Hyptis Brevipes* ist eine invasive Pflanzenart die zu den Lippenblütlern gehört. Ihren Ursprung hat das Rundkraut in Mexiko, sie ist jedoch mittlerweile in vielen anderen tropischen Gebieten zu finden. Der Pflanzenextrakt fand in der Volksmedizin breite Anwendung, u. a. gegen Kopfschmerzen, Durchfall, Würmer bei Neugeborenen sowie zur Vorbeugung und Behandlung diverser Krebsarten.^[22]



- 8** Brevipolid A: $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$
10 Brevipolid C: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{OH}$
12 Brevipolid E: $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{OH}$
14 Brevipolid G: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$
15 Brevipolid H: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$
17 Brevipolid J: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{OMe}$

- 9** Brevipolid B: $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$
11 Brevipolid D: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{OH}$
13 Brevipolid F: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OH}$
16 Brevipolid I: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$



- 18** Brevipolid K: $R^1 = \text{OMe}$
19 Brevipolid L: $R^1 = \text{OH}$

- 20** Brevipolid M: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OMe}$
21 Brevipolid N: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$
22 Brevipolid O: $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OH}$

Abb. 2: Struktur der Brevipolide A–O (8–22).^[22]

In biologischen Studien von pflanzlichen Roh-Extrakten konnte eine Hemmung gegenüber Bakterien- und Pilzwachstum sowie eine DNS-Interkalationsaktivität nachgewiesen werden.^[23] Aufgrund ihres Interesses an neuen, natürlich vorkommenden Krebsmedikamenten untersuchten KINGHORN *et al.* *Hyptis Brevipes* auf biologisch aktive Verbindungen und beschrieben 2009 sechs neue 5,6-Dihydro- α -pyron-Derivate: die Brevipolide A–F (8–13). Die absolute Konfiguration der Verbindungen wurde anhand von CD-Spektren sowie der Umsetzung zum entsprechenden MOSHER Ester bestimmt. Lediglich die Konfiguration an C-11 konnte aufgrund der schnellen Epimerisierung während der Zimtsäureester-Hydrolyse nicht ermittelt werden.^[24] Brevipolid G (14) wurde bereits zuvor aus dem Extrakt der peruanischen Pflanze *Lippia alva* isoliert.^[25] Die Brevipolide B (9), F (13) und G (14) zeigten Cytotoxizität gegenüber menschlichen Brustkrebszellen (MCF-7), die Brevipolide A (8), B (9) und F (13) gegenüber menschlichen Darm-

krebszellen (HT-29). Bei Brevipolid G (**14**) wurde zudem eine Aktivität in einem Enzymbasierten ELISA NF- κ B-Assay mit einem ED₅₀-Wert von 15.3 μ M nachgewiesen. In einem Mitochondrien-Membranpotential Assay zeigten die Brevipolide C (**10**) und G (**14**) ED₅₀-Werte von 8.5 und 75 nM.^[24] Im Jahr 2013 isolierten PEREDA-MIRANDA *et al.* die Brevipolide A–J (**8–17**) und bestimmten die Konfiguration an C-11 durch Kristallstrukturanalyse der hydrierten Brevipolid-Derivate. Die Brevipolide A–J (**8–17**) weisen neben dem ungesättigten δ -Lacton eine Cyclopropan-Einheit sowie ein Zimtsäureester-Motiv auf.^[26] Die Brevipolide G (**14**), H (**15**) und I (**16**) wurden als Inhibitoren des Chemokinrezeptors CCR5 identifiziert, des Haupt-Co-Rezeptors des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1), und könnten folglich potentielle Wirkstoffe gegen HIV sein.^[25] Im Jahr 2017 isolierten PEREDA-MIRANDA *et al.* die Brevipolide K–O (**18–22**), die anstelle einer Cyclopropan-Einheit einen *cis*-konfigurierten Tetrahydrofuran-Ring (THF-Ring) tragen. Die absolute Konfiguration der Brevipolide K–O (**18–22**) wurde durch eine Kombination von DFT-Berechnungen, der Umsetzung zum MOSHER-Ester sowie ihrer NMR- und ECD-Spektren bestimmt. Die Verbindungen **18–22** zeigten Cytotoxizität gegen Kolonkarzinom- (HCT-15), Brustkarzinom- (MCF-7), Prostatakarzinom- (PC-3), und Larynx-Epidermoidkarzinomzelllinien (Hep-2), wobei die höchsten IC₅₀-Werte bei Zervixkarzinom- (HeLa) und Nasopharynxkarzinomzelllinien (KB) mit 1.7 – 10 μ M ermittelt wurden.^[27] In Abb. 2 sind die Brevipolide A–O (**8–22**) dargestellt. Die vielseitigen biologischen Aktivitäten sowie die interessanten Strukturmerkmale dieser Naturstoffklasse führte zu einem allgemeinen Interesse an der Totalsynthese der Brevipolide.

3.2.2 Ansätze zur Totalsynthese von Brevipolid H

Der erste Ansatz zur Totalsynthese von Brevipolid H (**15**) wurde 2014 von KUMARASWAMY *et al.* beschrieben. Anstelle des gewünschten Naturstoffes wurde das 10-Hydroxy-Derivat von 11-*epi*-Brevipolid H **23** (Abb. 3) erhalten, da weder die Inversion des Stereozentrums an C-11 mittels MITSUNOBU-Reaktion noch die Oxidation des sekundären Alkohols an C-10 erzielt werden konnte.

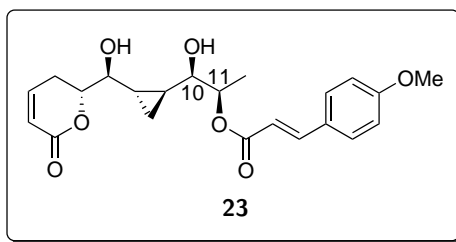


Abb. 3: Struktur des 10-Hydroxy-Derivates von 11-*epi*-Brevipolid H **23**.^[28]

Das reduzierte Naturstoff-Epimer **23** wurde über 23 lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 2.5 % ausgehend von 2-Acetylfuran dargestellt.^[28] Im selben Jahr veröffentlichten HOU *et al.* die Totalsynthese von *ent*-Brevipolid H (*ent*-**15**) über 11 Stufen in einer Ausbeute von 10 %. Den Schlüsselschritt stellte dabei eine COREY-CHAYKOVSKY-Reaktion eines α,β -ungesättigten Enons unter Bildung der *anti*-konfigurierten Cyclopropan-Einheit dar.^[29] Im Jahr 2015 beschrieben MOHAPATRA *et al.* die Synthese des C-1–C-12-Segments von Brevipolid H **24** in einer Sequenz von 18 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 12.5 % ausgehend von *trans*-Crotonaldehyd. Die Totalsynthese von Brevipolid H (**15**) scheiterte erneut an einer MITSUNOBU-Reaktion. Da der invertierte, sekundäre Alkohol nicht erhalten werden konnte, endete MOHAPATRAS Ansatz mit der Synthese von Verbindung **24** (Abb. 4).^[30]

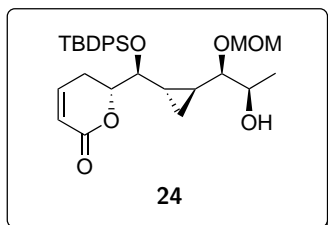


Abb. 4: Struktur des C-1–C-12-Segments von Brevipolid H **24**.^[30]

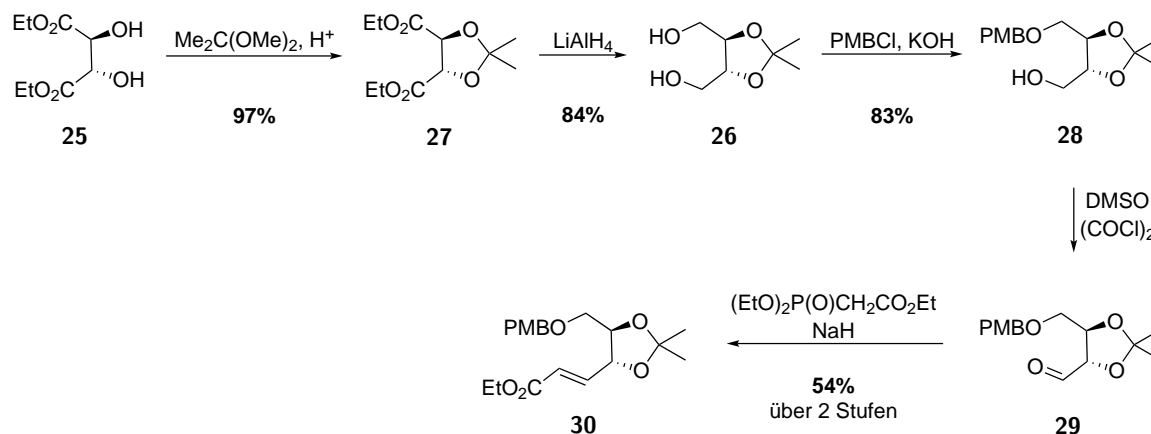
Die erste erfolgreiche Totalsynthese von Brevipolid H (**15**) wurde 2016 von HOU *et al.* über 15 Schritte in einer Gesamtausbeute von 3.5 % ausgehend von Penta-1,4-dien-3-ol beschrieben. Die Desymmetrisierung von Penta-1,4-dien-3-ol *via* SHARPLESS-Epoxidierung, ein Schlüsselschritt der Totalsynthese, führte zu den jeweils enantiomerenreinen Olefinen, die daraufhin miteinander in einer Kreuzmetathese umgesetzt wurden.^[31] Zuletzt ist hervorzuheben, dass die Synthese des Pentenolid-Motivs in al-

len vier Totalsynthese-Ansätzen mittels Ringschlussmetathese erfolgte. Das δ -Lacton ist eine zentrale Struktureinheit aller Brevipolide und folglich von besonderem Interesse.

3.2.3 Totalsynthesen der Brevipolide M und N

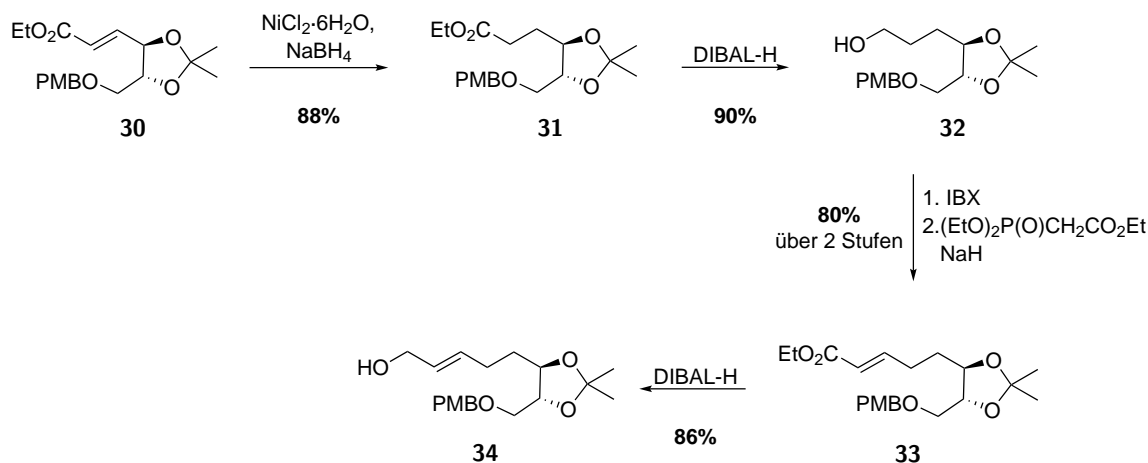
Da Brevipolid M (**20**) die Zielstruktur dieser Arbeit ist, werden dessen bisher veröffentlichte Naturstoffsynthesen detailliert betrachtet. Die erste Totalsynthese von Brevipolid M (**20**) wurde 2017 von SABITHA *et al.* über 17 Schritte in einer Gesamtausbeute von 5.8 % ausgehend von (-)-Diethyltartrat (DET, **25**) beschrieben. Dabei sei erwähnt, dass die ersten fünf literaturbekannten Transformationen weder in der Gesamtzahl der Stufen noch in der berechneten Gesamtausbeute berücksichtigt wurden.^[32]

Zur Darstellung des Diols **26** nach LECLERC *et al.* wurde (-)-DET (**25**) zunächst in Form des Acetonids **27** geschützt und anschließend reduziert.^[33] Daraufhin wurde nach ONO *et al.* eine der Hydroxygruppen des Substrats **26** durch die Umsetzung mit *p*-Methoxybenzylchlorid (PMB-Chlorid) unter Bildung des Ethers **28** zur Reaktion gebracht, die übrige Hydroxygruppe in einer SWERN-Oxidation zum Aldehyd **29** transformiert und dieser wiederum in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zum gewünschten Olefin **30** umgesetzt.^[34] Die fünf-stufige Synthese von Alken **30** (Schema 6) führt zur Ausgangsverbindung der Totalsynthese von SABITHA *et al.*



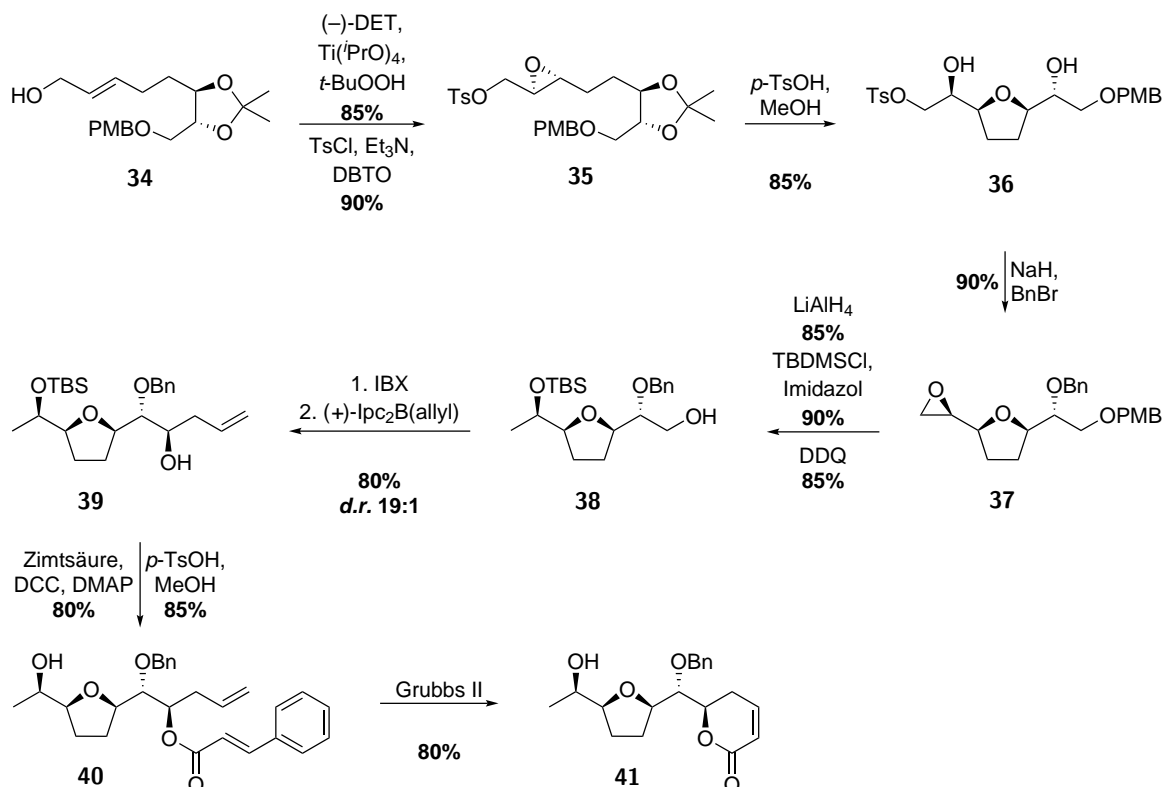
Schema 6: Synthese des Olefins **30** ausgehend von (-)-DET.^[30]

Im ersten Schritt der Totalsynthese wurde der α,β -ungesättigte Ester **30** zunächst chemoselektiv zum gesättigten Ester **31** und daraufhin mit DIBAL-H zum Alkohol **32** reduziert. Untersuchungen bezüglich einer einstufigen Reduktion des ungesättigten Esters **30** mit Lithiumaluminiumhydrid wurden nicht angegeben. Eine Oxidation des Alkohols **32** zum Aldehyd, darauffolgende HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zum Olefin **33** und erneute Reduktion führten zur Bildung des Allylalkohols **34** (Schema 7).



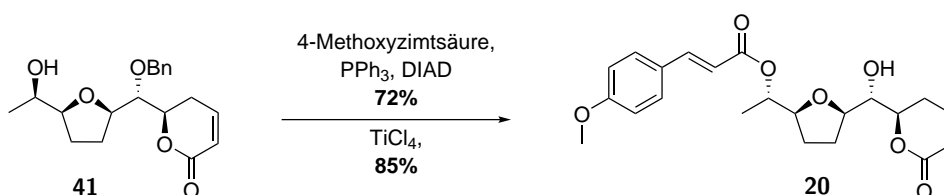
Schema 7: Die Darstellung des Allylalkohols **34**.^[32]

Nach SHARPLESS-Epoxidierung und darauffolgender Tosylierung von Allylalkohol **34** wurde Epoxid **35** erhalten. Säurekatalysierte Freisetzung des Diols führte zur Cyclisierung unter Bildung des *cis*-THFs **36**. Durch Substitution des Tosylats und Benzyl-Schützung des sekundären Alkohols unter basischen Bedingungen ließ sich Epoxid **37** darstellen. In einer anschließenden Reduktion des terminalen Epoxids, darauffolgender TBS-Schützung des resultierenden Alkohols sowie der Freisetzung des primären Alkohols wurde Verbindung **38** gewonnen. Diese wurde in einer Oxidation zum Aldehyd sowie konsekutiver BROWN-Allylierung zum Homoallyl-Alkohol **39** umgesetzt. Eine STEGLICH-Veresterung mit Zimtsäure, Freisetzung des sekundären Alkohols und eine Ringschlussmetathese führten über Ester **40** zur Bildung des Lactons **41** (Schema 8).



Schema 8: Synthesesequenz zur Darstellung des Lactons **41**.^[32]

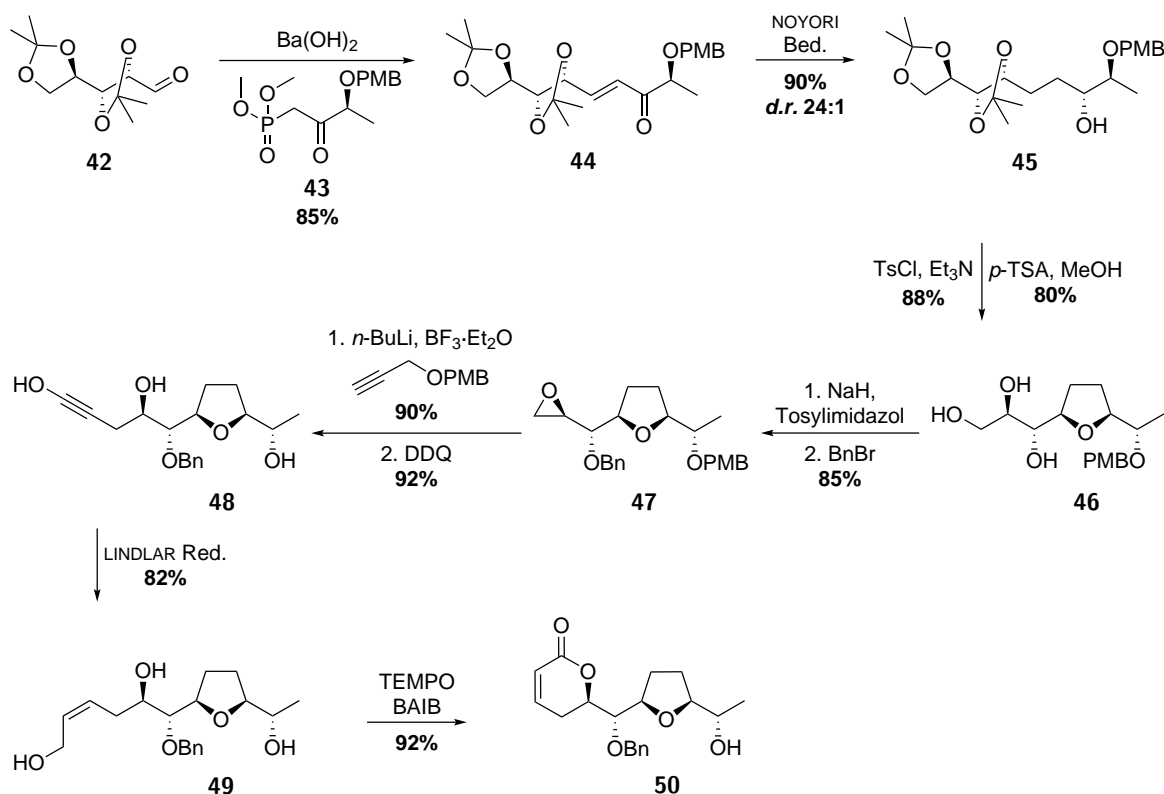
Die Inversion des sekundären Alkohols **41** wurde mittels MITSUNOBU-Reaktion unter Verwendung von 4-Methoxyzimtsäure erzielt. Zuletzt wurde durch die Freisetzung des sekundären Alkohols der Naturstoff Brevipolid M (**20**) isoliert. Schema 9 zeigt die letzten beiden Schritte der Totalsynthese.



Schema 9: Synthese von Brevipolid M (**20**) ausgehend von Lacton **41**.^[32]

Nur wenig später veröffentlichten SABITHA *et al.* die Totalsynthesen der Brevipolide M (**20**) und N (**21**) ausgehend von D-Mannitol.^[35] Dabei handelt es sich bei den ersten drei literaturbekannten Stufen um die Acetonid-Schätzung von D-Mannitol nach

FISCHER,^[36] die Hydrolyse von 1,2:3,4:5,6-Tri-*O*-isopropyliden-D-mannitol zu 3,4:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannitol nach WIGGINS^[37] gefolgt von einer Glykospaltung des Diols unter Bildung des gewünschten Aldehyds **42**, der Ausgangsverbindung der Totalsynthese.^[38] Anstelle der Originalliteratur zitierten SABITHA *et al.* für die Synthese des Aldehyds **42** DRUECKHAMMER *et al.*^[39] Die zweite Ausgangsverbindung, das Phosphonat **43**, wurde durch die PMB-Schützung von L-Methylactat und anschließender Umsetzung mit Dimethylmethylphosphonat dargestellt.

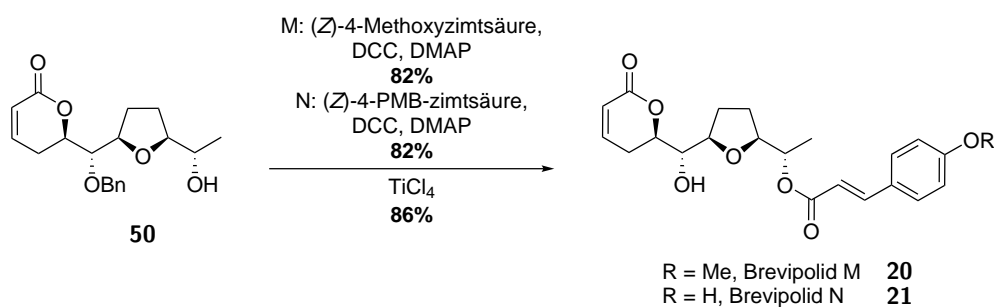


Schema 10: Synthese des Lactons **50** ausgehend vom Aldehyd **42**.^[35]

Die Totalsynthese beginnt mit der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion des Aldehyds **42** mit dem Phosphonat **43**. Das resultierende α,β -ungesättigte Keton **44** wurde unter NOYORI-Bedingungen in einer Tandem-1,2/1,4-Reduktion unter Bildung des sekundären Alkohols **45** in einem *d.r.* von 24:1 umgesetzt. Die resultierende Hydroxygruppe wurde tosyliert, gefolgt von einer säurekatalysierten Freisetzung des Tetrols, das *in situ via* Substitution zur Bildung des *cis*-konfigurierten THFs **46** führte. Durch erneute Tosylierung, basenkatalysierte Substitution und Benzyl-Schützung des sekundären Alkohols wurde Epoxid **47** isoliert. Darauf folgte eine nucleophile Epoxid-Öffnung und

Freisetzung der PMB-geschützten Alkohole mit DDQ, sodass der Homopropargylalkohol **48** erhalten wurde. Eine anschließende LINDLAR-Reduktion führte zur Bildung des (*Z*)-konfigurierten Alkens **49**, gefolgt von der Oxidation zum α,β -ungesättigten Lacton **50** (Schema 10).

Zuletzt konnten durch die STEGLICH-Veresterungen mit den jeweiligen Zimtsäure-Derivaten sowie der Freisetzung der Alkohole die Naturstoffe **20** und **21** erhalten werden. Da ursprünglich die Totalsynthesen von Brevipolid K (**18**) und L (**19**) geplant waren, wurden die (*Z*)-konfigurierten Zimtsäure-Derivate eingesetzt. Stattdessen wurden durch die Isomerisierungen der Doppelbindungen die Brevipolide M (**20**) und N (**21**) in Ausbeuten von 20 % über 11 Stufen ausgehend von Aldehyd **42** und Phosphonat **43** isoliert. Die Synthesen der beiden Ausgangsverbindungen sind erneut weder in der Gesamtausbeute noch in der Anzahl der Stufen enthalten. Die letzten beiden Reaktionen sind in Schema 11 dargestellt.

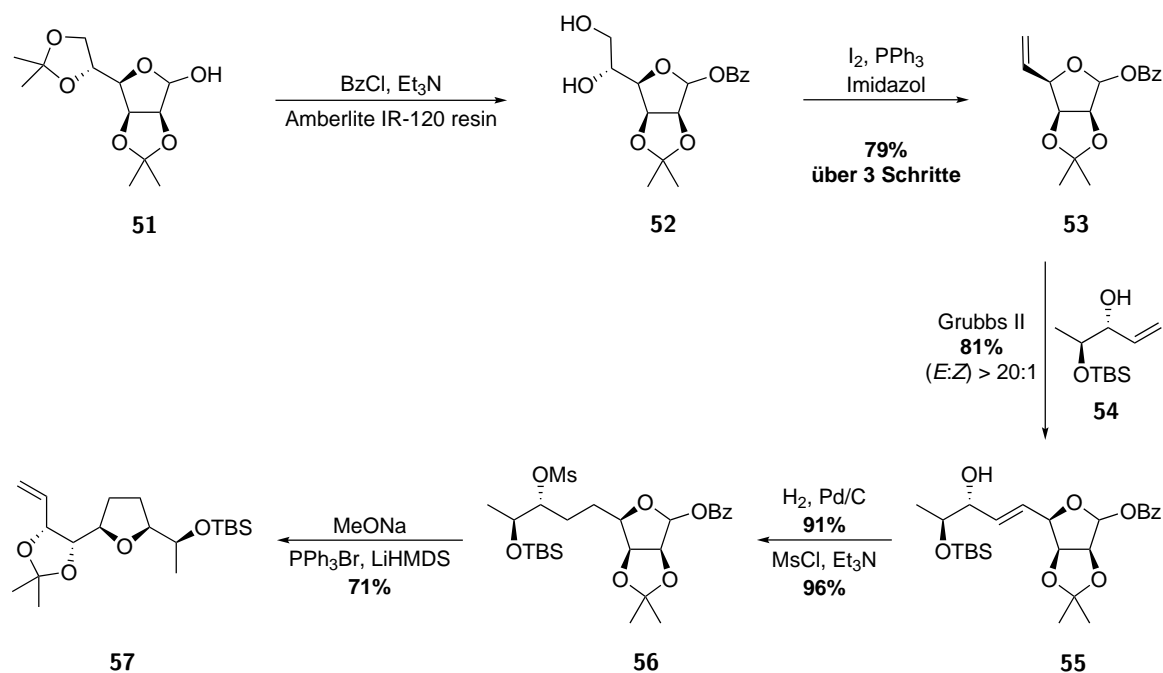


Schema 11: Synthesen der Brevipolide M (**20**) und N (**21**) ausgehend von Lacton **50**.^[35]

Die aktuellste Totalsynthese von Brevipolid M (**20**) wurde von LIU *et al.* über 13 Stufen in einer Gesamtausbeute von 17.8 % ausgehend von 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-mannofuranose (**51**) beschrieben.^[40]

Zunächst erfolgte eine Benzoylschützung des anomeren Zentrums des Kohlenhydrates **51** gefolgt von einer selektiven Hydrolyse des terminalen Acetonids. Das Diol **52** wurde unter Verwendung der von GAREGG und SAMUELSSON entwickelten Methode zum Alken **53** umgesetzt.^[41] Daraufhin wurde in einer Kreuzmetathese mit Allylalkohol **54** das Alken **55** in einem (*E:Z*)-Verhältnis >20:1 dargestellt. Der Allylalkohol **54** konnte, ausgehend von L-Ethyllactat, durch TBS-Schützung, Reduktion und anschließende Grignard-Addition gewonnen werden. Durch die Hydrierung des Alkens **55** und Mesylier-

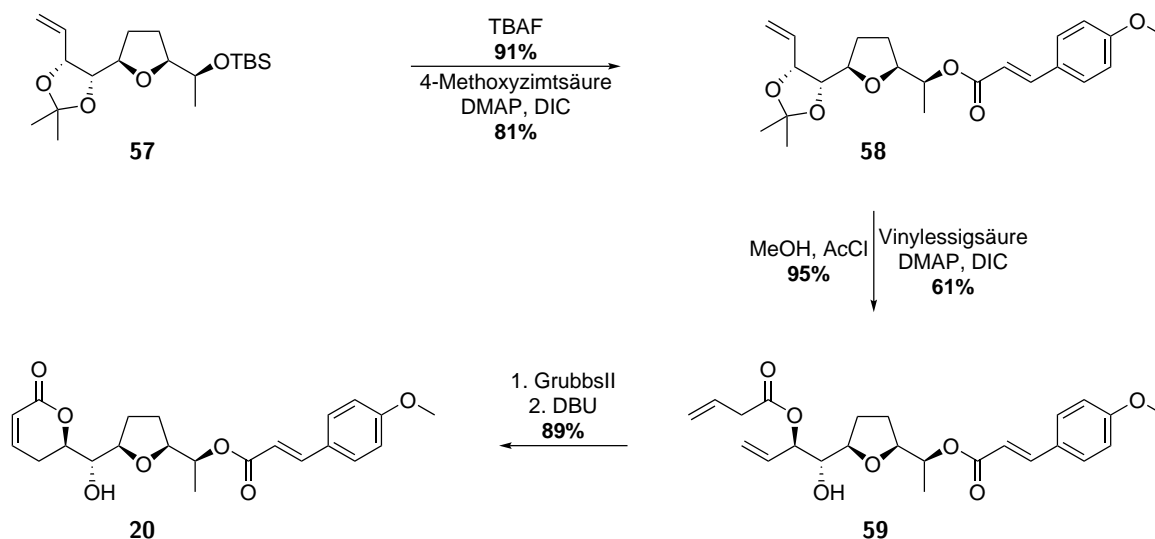
Die Freisetzung des sekundären Alkohols wurde durch den Sulfonsäureester **56** erreicht. Auf die Freisetzung des anomeren Zentrums folgte eine WITTIG-Olefinierung, und *via* Substitution des Mesylats konnte das *cis*-konfigurierte THF **57** dargestellt werden (Schema 12).



Schema 12: Synthese des *syn*-konfigurierten THFs **57** ausgehend von D-Mannofuranose-di-acetonid (**51**).^[40]

Verbindung **57** wurde durch Freisetzung des sekundären Alkohols und Veresterung unter STEGLICH-Bedingungen zum Zimtsäure-Derivat **58** umgesetzt. Die Freisetzung des Diols gefolgt von einer Veresterung mit Vinyllessigsäure führten zu Bildung des Esters **59**, der durch Ringschlussmetathese und basenkatalysierter Doppelbindungs-Migration zu Brevipolid M (**20**) umgesetzt wurde. Die Synthese von Brevipolid M (**20**) ausgehend von THF **57** ist in Schema 13 gezeigt.

SABITHA und LIU verfolgten in den drei Totalsynthesen von Brevipolid M (**20**) einen *chiral-pool* Ansatz. Dabei wurden die erforderlichen Stereozentren durch Verwendung von (–)-DET (**25**)^[32] oder durch die Umsetzung eines Mannose- und eines Lactat-Derivates^[35,40] eingeführt. Im Kontrast dazu wird in dieser Arbeit unter anderem eine asymmetrisch katalytische *ne novo* Strategie verfolgt.



Schema 13: Synthese von Brevipolid M (**20**) ausgehend von THF **57**.^[40]

3.3 Der Naturstoff *cis*-Solamin A

Neben der Totalsynthese von Brevipolid M (**20**) wird in dieser Arbeit die formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A (**60**) behandelt. Im Folgenden sollen Struktur, biologische Eigenschaften und bereits veröffentlichte Totalsynthesen von *cis*-Solamin A (**60**) näher betrachtet werden.

cis-Solamin A (**60**) wurde erstmals 1998 von LAURENS *et al.* aus den Wurzeln von *Annona muricata* isoliert. Es handelt sich dabei um ein *cis*-konfiguriertes Mono-Tetrahydrofuran Acetogenin.^[42] Ein weiterer Vertreter der Solamine ist *cis*-Solamin B (**61**), ein Diastereomer von **60**.

Die absolute Konfiguration von *cis*-Solamin wurde 2006 von BROWN *et al.* via stereoselektiver Synthese von *cis*-Solamin A (**60**) und B (**61**) und darauf folgendem Abgleich mit einer Probe des Naturstoffes bestimmt. Dabei wurde festgestellt, dass natürliches *cis*-Solamin als Gemisch von **60** und **61** in einem Verhältnis von 9:8 vorliegt (Abb. 5).^[43]

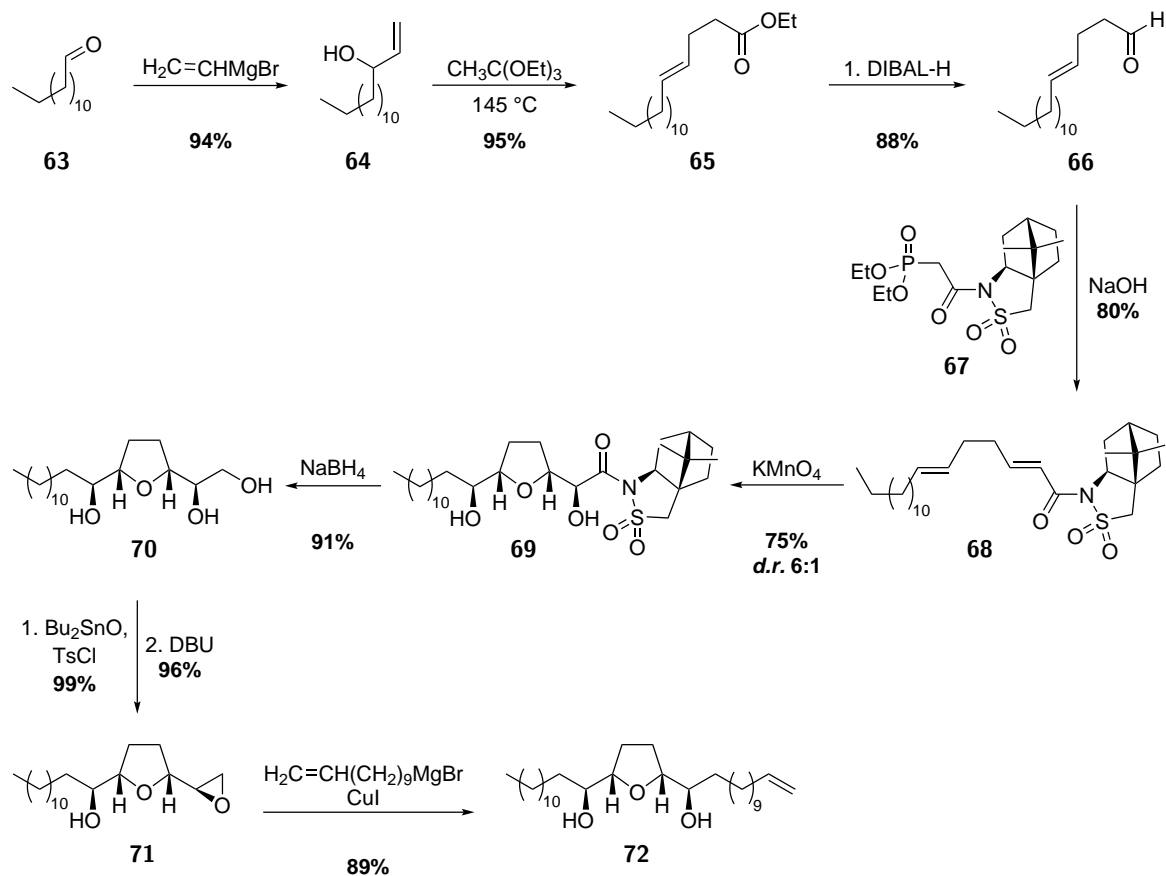


Abb. 5: Strukturen der *cis*-Solamine A (**60**) und B (**61**).^[43]

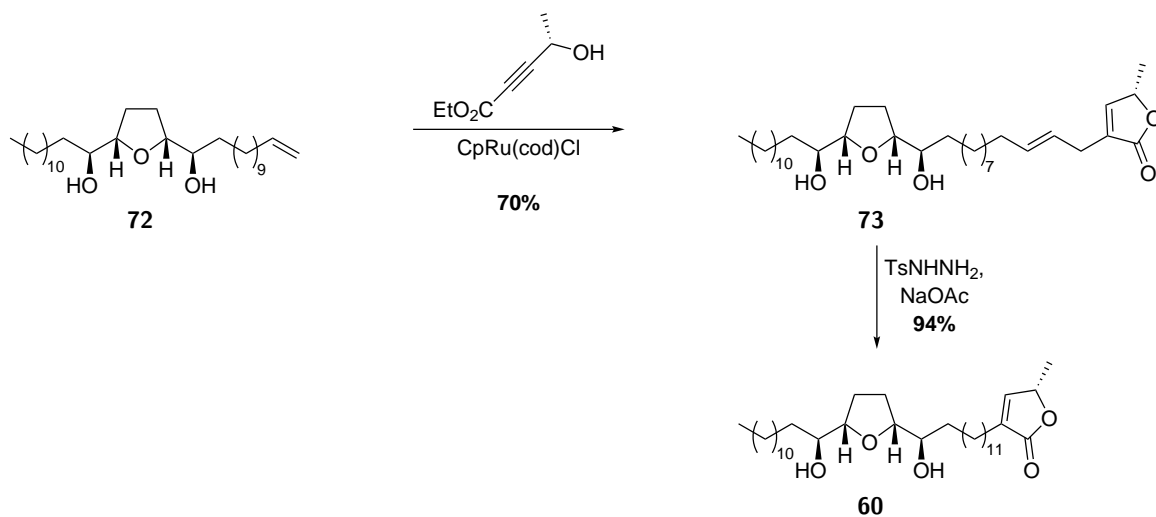
Diese Verbindungsklasse besticht durch ihre interessanten biologischen Aktivitäten, z. B. als potentielle Anti-Tumor Mittel. *cis*-Solamin A (**60**) zeigte Cytotoxizität gegen Maus-Krebszellen der B16F10-Zelllinien mit einem $\text{IC}_{50} = 2.8 \mu\text{M}$, *cis*-Solamin B (**61**) wies einen $\text{IC}_{50} = 7.0 \mu\text{M}$ auf.^[44]

Die Totalsynthese von *cis*-Solamin A (**60**) wurde von den Gruppen um STARK,^[45] DONOHOE,^[46] BROWN,^[44,47] MAKABE^[48–50] und KONNO^[51,52] beschrieben. Die Arbeiten von BROWN *et al.*^[44] werden im Folgenden detailliert betrachtet.

Die Totalsynthese beginnt mit der Umsetzung des langkettigen Aldehyds **63** mit Vinylmagnesiumchlorid unter Bildung des Allylkohols **64**. Auf die Grignard-Addition folgte eine JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung zum Ester **65**, der mit DIBAL-H zum Aldehyd **66** reduziert wurde. Daraufhin konnte durch eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit Phosphonat **67** das optisch aktive Sultam **68** dargestellt werden. Dieses diente als Vorläufer für den Schlüsselschritt der oxidativen Cyclisierung, wodurch das *cis*-konfigurierte THF **69** in einem *d.r.* von 6:1 isoliert wurde. Durch die reduktive Spaltung des Sultams wurde Triol **70** synthetisiert, das daraufhin *via* Tosylierung und Substitution zum Epoxid **71** umgesetzt wurde. Die Epoxid-Öffnung mittels Organyl-Cuprat führte zur Bildung des langkettigen Olefins **72** (Schema 14).



Schema 14: Synthese des Alkens **72** ausgehend von Aldehyd **63**.^[44]



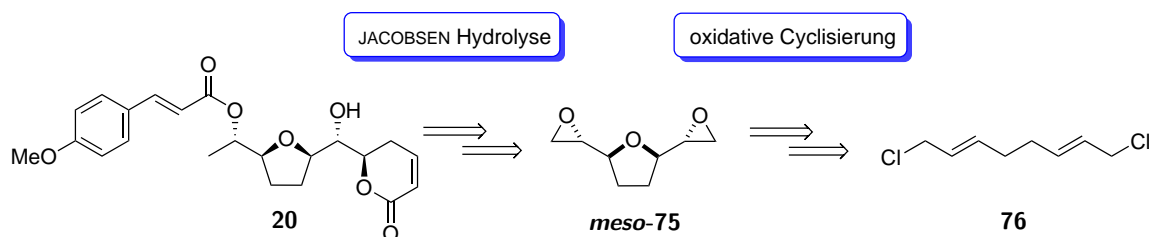
Schema 15: Synthese von *cis*-Solamin A (**60**) ausgehend von Alken **72**.^[44]

Die Einführung des Butenolids erfolgte durch eine von TROST entwickelte, Ruthenium-katalysierte Alder-En-Reaktion^[53] unter Bildung des Produktes **73**. Die Regioisomere wurden in einem Verhältnis von 6:1 isoliert. Durch Diimid-Reduktion konnte schließlich der Naturstoff **60** dargestellt werden. Die Synthese von *cis*-Solamin A (**60**) ausgehend von Alken **72** ist in Schema 15 gezeigt. Der Naturstoff konnte über 11 Stufen in einer Gesamtausbeute von 21 % ausgehend von Aldehyd **63** dargestellt werden. Das Triol **70** stellt die Zielstruktur der formalen Totalsynthese dieser Dissertation dar.^[44]

4 Zielsetzung

Diese Arbeit ist in drei unterschiedliche Themengebiete gegliedert. Der erste Teil befasst sich mit der Untersuchung und Optimierung einer neuen Methode zur Darstellung von Pyrazolen ausgehend von *N*-Acetyllallylaminen. Durch die Anwendung der in der Gruppe entwickelten Methode auf verschiedene Substrate war ein tieferes Verständnis der *in situ* ablaufenden Prozesse von Interesse. Dabei sollte das Strukturmotiv der Ausgangsverbindungen schrittweise an das ADOA-Derivat **6** angenähert werden. Zudem war der Einfluss der Temperatur zu untersuchen, da 1,5-Elektrocyclisierungen unter thermischen Bedingungen ablaufen.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Totalsynthese von Brevipolid M (**20**). Dabei sollten parallel zwei Ansätze verfolgt werden: eine *chiral-pool* Synthese ausgehend von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) und ein asymmetrisch katalytischer *de novo* Ansatz. Schlüsselschritte der *de novo* Synthese sind die Epoxid-Hydrolyse nach JACOBSEN zur Desymmetrisierung des Bisepoxids *meso*-**75** sowie die oxidative Cyclisierung des 1,5-Diens **76** (Schema 16).



Schema 16: Syntheseplanung des *de novo* Ansatzes der Totalsynthese von Brevipolid M (**20**): Der Naturstoff soll über Bisepoxid *meso*-**75** und 1,5-Dien **76** dargestellt werden.

Im dritten Teil dieser Arbeit wird die formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A (**60**) behandelt, dabei ist die Zielstruktur das Triol **70**, das von BROWN *et al.* beschrieben wurde. Die Synthese des Triols **70** sollte ebenfalls über das Bisepoxid *meso*-**75** verlaufen.

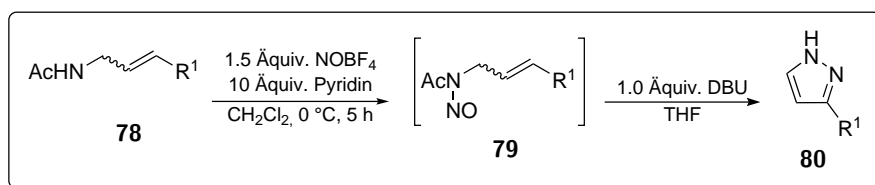
5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Pyrazolsynthese ausgehend von *N*-Nitrosoamiden

5.1.1 Kenntnisstand

In der untersuchten Methode wurden *in situ* Vinyldiazoverbindungen generiert die zu Pyrazolen cyclisierten. Nachdem das Pyrazol **7** (Schema 2) isoliert wurde, sollte das für die Reaktion notwendige Minimalmotiv gefunden werden. Zur Erleichterung der Vorläufersynthesen wurden die entsprechenden Allylamine **78a–d** anstelle der jeweiligen Acetate verwendet, sodass die Reaktionssequenz um die Eliminierung von Essigsäure verkürzt wurde. Dafür wurden die *N*-Acetylallylamine **78a–d** unter denselben Bedingungen wie der peracetylierte Methylester von ADOA **6** nitrosiert. Es wurde festgestellt, dass ein vollständiger Umsatz der Nitrosierung nur durch Steigerung der Amidkonzentration (0.6 M), verglichen zu der Nitrosierung von Verbindung **6** (0.1 M), erreicht werden konnte. Anstelle der gewünschten Pyrazole wurden die entsprechenden *N*-Nitroso-*N*-acetylallylamine **79a–d** isoliert, die sich daraufhin mit DBU zu den gewünschten Produkten **80a–d** cyclisieren ließen (Tab. 1).

Tab. 1: Die Nitrosierung der allylischen Amide **78a–d** zu den entsprechenden *N*-Nitrosoverbindungen **79a–d** mit anschließender Cyclisierung zu den Pyrazolen **80a–d**. ^aIsolierte Ausbeute, ^bAusbeute bestimmt mittels quantitativem NMR.^[10]



Eintrag	R ¹	Verbindung	Ausbeute 80
1	H	a	43 ^a
2	Pr	b	23 ^a
3	Me	c	12 ^b
4	CO ₂ Et	d	Zersetzung

Aufgrund der Flüchtigkeit und der Instabilität der *N*-Nitrosoverbindungen **79a–d** wurden die Ausbeuten über zwei Stufen bestimmt. Es wurde eine gute Ausbeute für 1*H*-Py-

razol (**80a**, Eintrag 1), eine mäßige Ausbeute für 3(5)-Propyl-1*H*-pyrazol (**80b**, Eintrag 2) und eine geringe Ausbeute für 3(5)-Methyl-1*H*-pyrazol (**80c**, Eintrag 3) erzielt. Ethyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (**80d**, Eintrag 4) konnte nicht isoliert werden, bei der Reaktion trat lediglich Zersetzung auf.^[10]

Ogleich die grundsätzliche Bildung von Produkt beobachtet wurde, fielen die Ausbeuten deutlich geringer aus verglichen mit der Darstellung des Pyrazols **7**. Bei den ausgewählten Substraten wurde von einer Variation des Minimalmotivs *N*-Acetylallylamin (**78a**) ausgegangen. Da die Ergebnisse nicht die außergewöhnliche Reaktivität des ADOA-Derivats **6** erklären, wurde im Folgenden eine strukturelle Annäherung an Verbindung **6** getestet.

5.1.2 Mechanistische Untersuchungen der Pyrazolsynthese

Aufgrund der mäßigen Ausbeuten der Pyrazole **80a–d** wurde vermutet, dass eine zusätzliche CH₂OAc-Gruppe mechanistisch eine Rolle spielen könnte. Das *in situ* gebildete Diazoacetat könnte im Gleichgewicht mit seinem Diazonium-Ion vorliegen (Abb. 6).

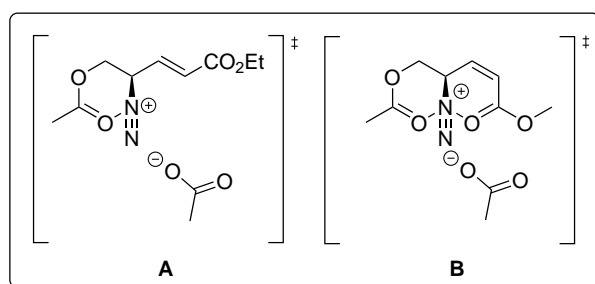
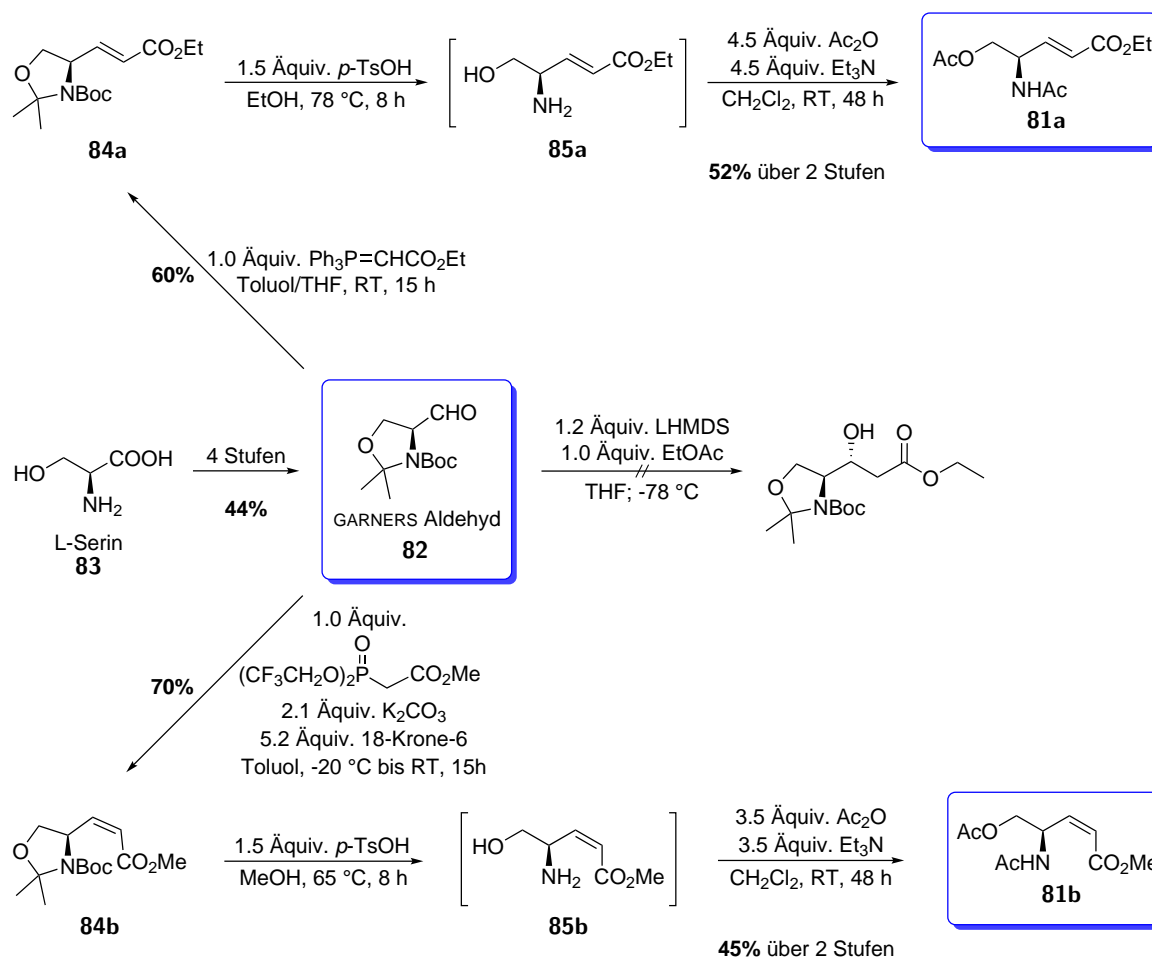


Abb. 6: Schematische Darstellung des vermuteten stabilisierenden Effekts der Carbonylgruppen auf das *in situ* gebildete Diazonium-Ion während der Pyrazolsynthese.

Unter dieser Annahme nimmt die Verbindung eine Konformation ein, bei der die Carbonyl-Gruppe einen stabilisierenden Effekt auf das Diazonium-Ion ausübt (**A+B**). Zudem könnte die Konfiguration der Doppelbindung durch die unterschiedlich stark ausgeprägte räumliche Nähe des Esters zum Diazonium-Ion einen Einfluss auf die Reaktion haben. Infolgedessen wurde eine bessere Stabilisierung des (*Z*)-Isomers (**B**) erwartet. Daraufhin wurden die beiden Allylamide **81a** und **81b** als Vorläufer synthetisiert (Schema 17).

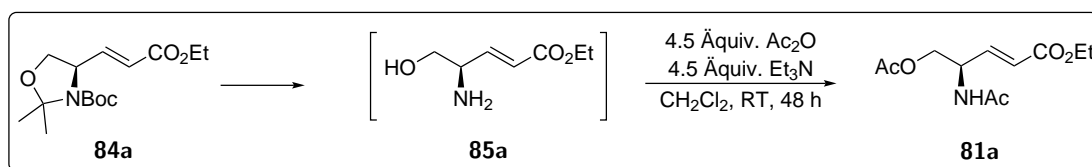


Schema 17: Synthese der (*E*)- und (*Z*)-konfigurierten Allylamide **81a** und **81b** ausgehend von L-Serin (**83**).

Zunächst wurde GARNERS Aldehyd (**82**) ausgehend von L-Serin (**83**) in 44 % über vier Stufen hergestellt.^[54] Der Aldehyd **82** wurde daraufhin in einer WITTIG-Reaktion^[55] zum (*E*)-konfigurierten Alken **84a** bzw. in einer STILL-GENNARI-Reaktion^[56] zum (*Z*)-konfigurierten Alken **84b** umgesetzt. Beim Versuch einer Acetat-Aldol-Reaktion ausgehend von GARNERS Aldehyd (**82**) wurde lediglich Zersetzung beobachtet. Für die Freisetzung der Aminoalkohole sollten zunächst die geeigneten Bedingungen gefunden werden. Dafür wurden die in Tab. 2 zusammengefassten Reagenzien bei der Umsetzung von Oxazolidin **84a** zu Aminoalkohol **85a** getestet. Mit 40 Äquivalenten Trifluoressigsäure (TFA) wurde Zersetzung beobachtet (Eintrag 1), bei einer Verminderung der Äquivalente sowie bei der Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur wurde kein Umsatz erzielt (Eintrag 2-4). Durch die Verwendung von 1.5 Äquivalenten

p-Toluolsulfonsäure und Erhitzen der Reaktionslösung zum Rückfluss konnte jedoch ein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 5). Diese Bedingungen wurden daraufhin ebenfalls auf Oxazolidin **84b** angewandt. Zur Vermeidung einer Umesterung wurde allerdings Methanol als Solvens verwendet. Die beiden Aminoalkohol **85a** und **85b** wurden aufgrund ihrer Polarität nicht isoliert sondern direkt acetyliert, wobei Allylamid **81a** in 52 % und Verbindung **81b** in 45 % über jeweils zwei Stufen erhalten wurden.

Tab. 2: Zusammenfassung der untersuchten Bedingungen bei der Freisetzung des Aminoalkohols **85a** ausgehend von Oxazolidin **84a** und darauffolgende Acetylierung zum Allylamid **81a**.

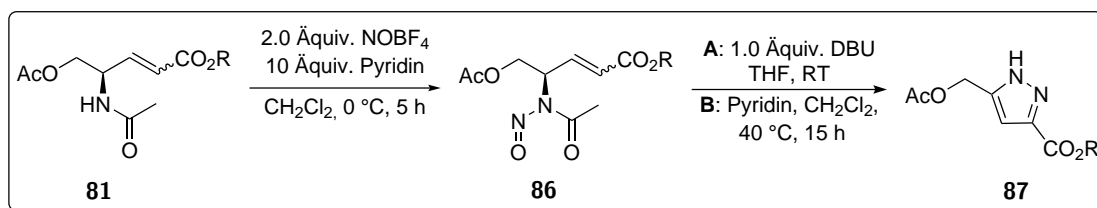


Eintrag	Reagenzien (Äquiv.)	Lösungsmittel	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Ausbeute über 2 Stufen 81a (%)
1	TFA (40)	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 20:1	RT	12	Zersetzung
2	TFA (2.0)	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 20:1	RT	12	kein Umsatz
3	<i>p</i> -TsOH (1.5)	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 20:1	RT	12	kein Umsatz
4	<i>p</i> -TsOH (1.5)	EtOH	RT	12	kein Umsatz
5	<i>p</i> -TsOH (1.5)	EtOH	78	8	52

Daraufhin wurden die Allylamide **81a** und **81b** denselben Bedingungen wie das ADOA-Derivat **6** ausgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefasst. Bei der Nitrosierung zeigte sich eine Steigerung der Konzentration wie bei den Substraten **78a-d** als nicht notwendig. Es konnte bei einer 0.1 M Reaktionslösung ein vollständiger Umsatz der Edukte **81a** und **81b** erzielt werden. Dabei wurden die *N*-Nitroso-*N*-acetylallylamine **86a** und **86b** isoliert. Die darauffolgende Umsetzung mit DBU (Variante **A**) zum Pyrazol konnte nur bei dem (*Z*)-konfigurierten Substrat **86b** (Eintrag 2) erzielt werden, wohingegen die Verwendung der (*E*)-konfigurierten *N*-Nitrosoverbindung **86a** (Eintrag 1) zu Zersetzung führte. Die Tatsache, dass das (*Z*)-konfigurierte *N*-Acetylallylamin zu einem besseren Ergebnis führte als dessen (*E*)-konfiguriertes Derivat stärkt die These des stabilisierten Diazonium-Ions. Daraufhin wurden thermische Bedingungen (Variante **B**) auf die *N*-Nitrosoverbindungen **86a** und **86b** angewendet. Dafür wurden sie nach der Nitrosierung zur Abtrennung des Überschusses an Nitrosyltetrafluorborat über Kieselgel filtriert. Dieser Reinigungsschritt war notwendig, da sich bei Erwärmen des Reagenzes nitrose Gase bildeten. Daraufhin wurde der Großteil der flüchtigen Komponenten ent-

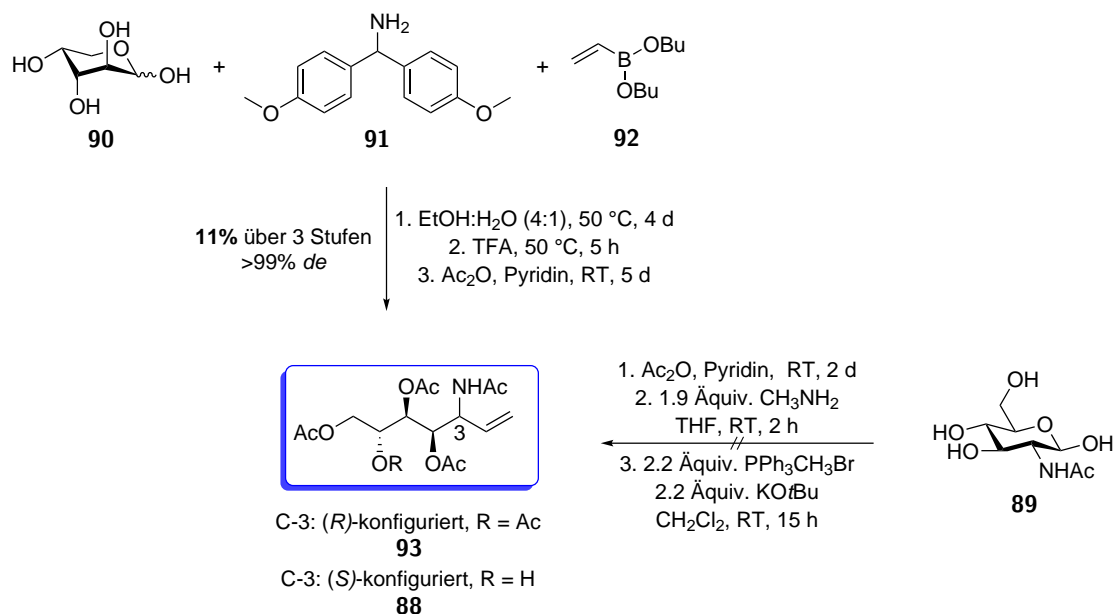
fernt; eine komplette Reduktion des Lösungsmittels war aufgrund der Flüchtigkeit und Instabilität der Produkte nicht möglich. Anschließend wurden die Substrate in Dichlormethan (0.1 M) und Pyridin (1.3 M) gelöst und auf 40 °C erhitzt. Die Pyrazole **87a** (Eintrag 1) und **87b** (Eintrag 2) wurden in Ausbeuten von 18 % und 25 % über zwei Stufen isoliert. Schließlich konnte durch Methode **B** verglichen zu Methode **A** eine höhere Ausbeute des Pyrazols **87b** und eine Isolierung des Produktes **87a** erzielt werden.

Tab. 3: Ergebnisse der Nitrosierung und Cyclisierung der Allylamide **81a** und **81b**.



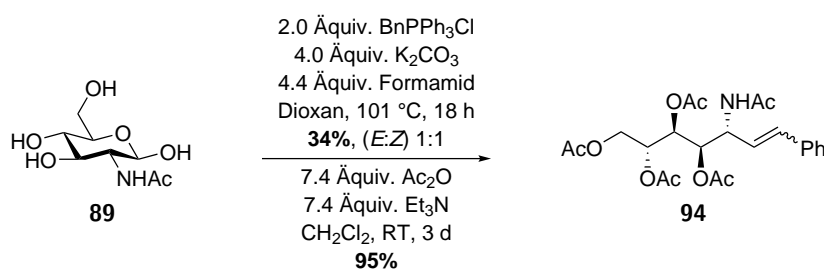
Eintrag	Konfiguration	R	<i>t</i> (h)	Ausbeute 87		
				Methode A	Methode B	
1	a	<i>E</i>	Et	15	Zersetzung	18
2	b	<i>Z</i>	Me	4	21	25

Nichtsdestotrotz sind die erreichten Ausbeuten deutlich geringer als 95 %, die bei der Darstellung des Pyrazols **7** erzielt wurden. Zudem ist hervorzuheben, dass bei der Synthese des Pyrazols **7** eine Reaktionstemperatur von 0 °C ausreichend war für die quantitative Darstellung des Produktes. Der Vergleich dieser Ergebnisse liegt die Annahme nahe, dass im Fall des ADOA-Derivats **6** jede der Acetat-Gruppen einen stabilisierenden Effekt auf das Diazonium-Ion einnehmen könnte. Ausgehend von diesen Befunden wurde die Synthese von Substraten mit dem selben Acetat-substituierten Rest verfolgt. Dafür wurde zunächst versucht, das Allylamid **88** herzustellen. Dementsprechend wurde *N*-Acetylglucosamin (**89**) unter Standard-Bedingungen peracetyliert, das anomere Zentrum wurde freigesetzt,^[57] und die offenkettige Form des Kohlenhydrates diente als Substrat einer WITTIG-Reaktion. Das gewünschte Produkt **88** konnte trotz eines Screenings der Basen-Äquivalente und des WITTIG-Reagenzes (Überschuss von 2.2-6.0 Äquiv.) nicht isoliert werden. Infolgedessen wurde eine drei-stufige *one-pot* PETASIS-Reaktion ausgehend von D-Arabinose (**90**), dem primären Amin **91** und Vinylborsäureester **92** mit anschließender Freisetzung des Amins^[58] und Peracetylierung verfolgt. Das Produkt **93** wurde in einer Ausbeute von 11 % über drei Stufen isoliert und es wurde keine Bildung des C-3-Epimers beobachtet. Der Syntheseversuch von Verbindung **88** und die Synthese des funktionalisierten Allylamids **93** sind in Schema 18 gezeigt.



Schema 18: Schematische Darstellung des Syntheseversuchs von Verbindung **88** und Synthese des funktionalisierten Allylamids **93**.^[57,58]

Parallel wurden in der Literatur beschriebene Synthesen für Substrate mit der gewünschten Acetat-substituierten Alkylkette gesucht. Die WITTIG-Reaktion von *N*-Acetylglucosamin (**89**) mit Benzyltriphenylphosphoniumchlorid führte zur Bildung eines geeigneten Vorläufers. Das resultierende Olefin wurde in einer Ausbeute von 34 % als nicht trennbares (*E/Z*)-Isomeren-Gemisch im Verhältnis 1:1 erhalten. Die moderate Ausbeute ist auf eine Epimerisierung am C-2 des Kohlenhydrates zurückzuführen ist.^[59,60] Durch anschließende Peracetylierung wurde das Substrat **94** dargestellt (Schema 19).



Schema 19: Synthese des Allylamids **94** ausgehend von *N*-Acetylglucosamin (**89**).^[60]

In vorherigen Arbeiten wurde die Nitrosierung und darauffolgende Cyclisierung mit DBU von *N*-Acetyllallylamin (**78a**) und *N*-(3-Phenylallyl)acetamid untersucht, wobei 1*H*-Py-

razol (**80a**) in einer Ausbeute von 43 % erhalten wurde, von 3-Phenylpyrazol wurden lediglich Spuren isoliert.^[10] Die Ausgangsverbindungen **93** und **94** sollten einen direkten Vergleich der Pyrazolsynthese mit den jeweiligen Minimalmotiven zulassen. Bedauerlicherweise führten die Nitrosierungen der beiden hoch funktionalisierten Edukte **93** und **94** zu Zersetzung. Aufgrund des massiven zeitlichen Aufwands der Vorläufersynthesen wurde auf die Darstellung weiterer komplexer Substrate verzichtet.

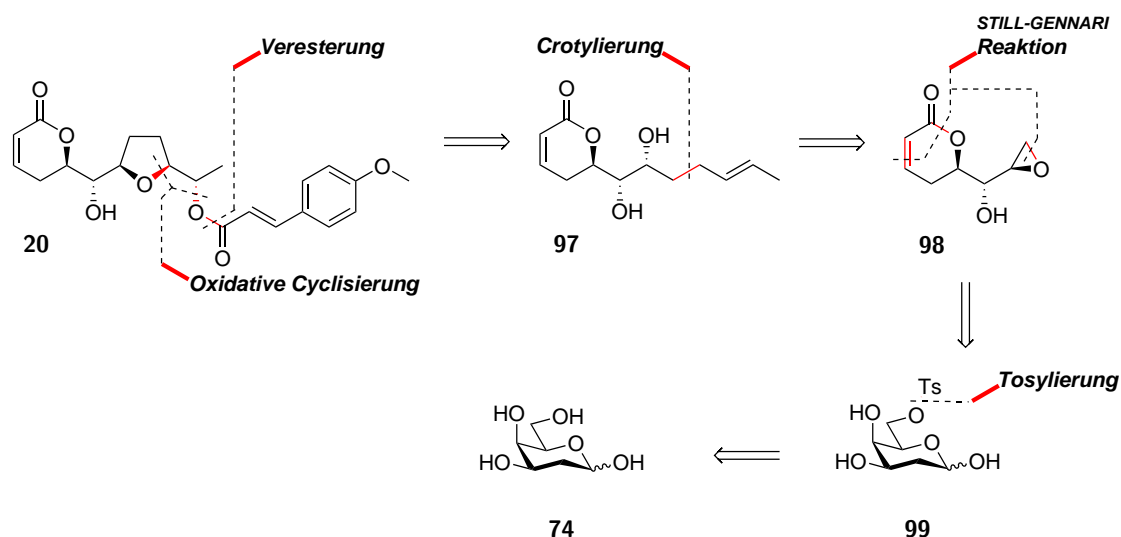
5.2 Totalsynthese von Brevipolid M

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Totalsynthese von Brevipolid M (**20**). Dabei wurden zwei Synthese-Konzepte verfolgt: Eine *chiral-pool* Synthese ausgehend von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) und ein *de novo* Ansatz ausgehend von 1,5-Hexadien (**95**) und Allylchlorid (**96**).

5.2.1 *chiral-pool* Ansatz

Retrosynthetische Analyse

Brevipolid M (**20**) sollte durch Veresterung mit 4-Methoxyzimtäure und oxidative Cyclisierung ausgehend von Diol **97** dargestellt werden, welches wiederum *via* Crotylierung von Epoxid **98** synthetisiert werden sollte. Der Schlüsselschritt der Reaktion stellt die Gewinnung des ungestättigten Lactons **98** durch eine STILL-GENNARI-Reaktion von 2-Desoxy-6-*O*-tosyl-D-galactose (**99**) dar, welche über eine (*Z*)-selektive Olefinierung der offenkettigen Form des Kohlenhydrates und einer parallel ablaufenden Umesterung verlaufen würde. Zudem sollte eine Substitution des Tosylats, induziert durch die basischen Bedingungen, stattfinden, welche zur Bildung des Epoxid-Motivs führen würde. Zuletzt sollte 2-Desoxy-6-*O*-tosyl-D-galactose (**99**) durch die selektive Tosylierung von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) erhalten werden. Ein großer Vorteil dieses Ansatzes ist der mögliche Verzicht auf Schutzgruppen. Die schematische Darstellung der retrosynthetischen Analyse des *chiral-pool* Ansatzes ist in Schema 20 gezeigt.



Schema 20: Retrosynthetische Analyse des *chiral-pool* Ansatzes ausgehend von 2-Desoxy-D-galactose (**74**).

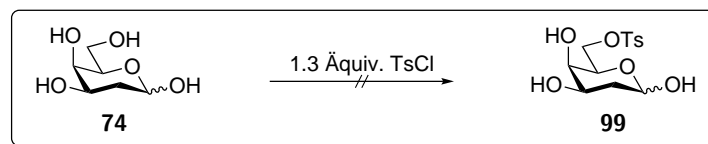
Synthesen zum *chiral-pool* Ansatz

Die kommerziell erhältliche 2-Desoxy-D-galactose (**74**) ist verhältnismäßig teuer. Sie kann jedoch leicht in einer 5-stufigen Synthese bestehend aus Peracetylierung, Bromierung, reduktiver Eliminierung, Addition von Wasser und Deacetylierung ausgehend von D-Galactose erhalten werden. Die Synthese wurde im Maßstab von 80 mmol D-Galactose durchgeführt.^[61]

Eine chemoselektive Tosylierung des primären Alkohols von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) in Gegenwart zweier ungeschützter Hydroxygruppen und einem Halbacetal mag zunächst gewagt wirken, jedoch wurde die Darstellung von 6-*O*-Tosyl-D-mannose, 6-*O*-Tosyl-D-glucose und 6-*O*-Tosyl-D-galactose ausgehend von den jeweiligen, ungeschützten Zuckern bereits beschrieben.^[62] 6-*O*-Tosyl-D-mannose konnte in einer guten Ausbeute von 78 % erhalten werden.^[63] BOULLANGER *et al.* untersuchten die basische Umsetzung von 6-*O*-Tosyl-D-galactose, wobei die für diese Arbeit relevante Bildung des entsprechenden Epoxids anstelle eines ursprünglich geplanten 1,6-Anhydro-Derivates beobachtet wurde. Vermutlich ist dies auf eine Wasserstoffbrücke zwischen der Tosyl- und der 4'-Hydroxygruppe zurückzuführen, welche die Konformationsänderung von 4C_1 zu 1C_4 unterbindet und folglich keine Substitution durch das anomere Zentrum stattfinden

kann.^[62] Auf der Basis dieser Literaturdaten schien die chemoselektive Tosylierung von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) vielversprechend.

Tab. 4: Versuch der chemoselektiven Tosylierung von 2-Desoxy-D-galactose (**74**).

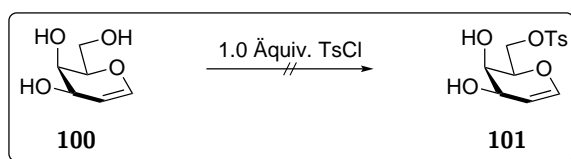


Eintrag	T (°C)	Lösungsmittel	Reaktionsführung	Ergebnis
1	0 °C bis RT	Pyridin	Reagenzien vorlegen ohne Dosierung	Zersetzung
2	0	Pyridin	Langsame Zugabe einer TsCl-Lösung	Zersetzung
3	-40	Pyridin	Langsame Zugabe einer TsCl-Lösung	Zersetzung
4a	-40 bis -20	DMF	Langsame Zugabe einer TsCl-Lösung	Kein Umsatz
4b	-50		Zugabe von Pyridin (20 Äquiv.)	Kaum Umsatz
4c	RT			Zersetzung

Die Ergebnisse des Versuchs der chemoselektiven Tosylierung von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) sind in Tab. 4 zusammengefasst. Zunächst wurde das Kohlenhydrat **74** in Anlehnung an BOULLANGER *et al.*^[62] mit Tosylchlorid bei einer Temperatur von 0 °C unter Erwärmen auf Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Dabei wurde lediglich Zersetzung beobachtet (Eintrag 1). Daraufhin wurde durch die Dosierung einer Tosylchlorid-Lösung eine geringe Konzentration des Reagenzes in der Reaktionslösung sichergestellt. Dies verfolgte das Ziel mögliche mehrfach Tosylierungen zu unterbinden. Bedauerlicherweise wurde erneut eine Vielzahl von Produkten gebildet, die Identifizierung eines Nebenproduktes war nicht relevant (Eintrag 2). Auch die Senkung der Temperatur auf -40 °C führte nicht zur Produktbildung (Eintrag 3). Der Wechsel des Lösungsmittels von Pyridin auf DMF sollte die katalytische Wirkung von Pyridin verhindern, dadurch wurde jedoch jeglicher Umsatz unterbunden (Eintrag 4a). Das Nachdosieren von Pyridin bei -50 °C konnte den Umsatz kaum steigern (Eintrag 4b), durch das Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde erneut Zersetzung beobachtet (Eintrag 4c).

Da die direkte Tosylierung von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) nicht gelang, wurde versucht den primären Alkohol von D-Galactal (**100**) selektiv zu tosylieren (Tab. 5). Dem lag die Annahme zugrunde, dass durch die Abwesenheit des anomeren Zentrums Nebenreaktionen verhindert werden können. Dafür wurden zunächst die Standard-Bedingungen in Anlehnung an BOULLANGER *et al.*^[62] angewendet, es wurde jedoch lediglich Zersetzung beobachtet (Eintrag 1). Auch ein Wechsel des katalytisch wirkenden Lösungsmittels und die Senkung der Reaktionstemperatur führten nicht zur Bildung des Produktes (Eintrag 2).

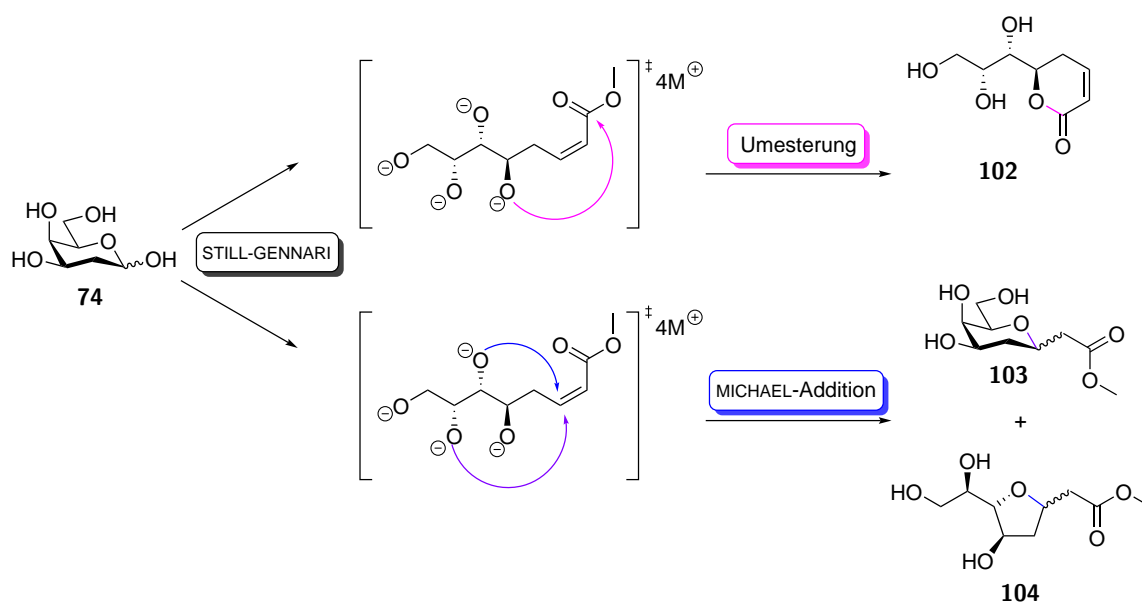
Tab. 5: Versuch der chemoselektiven Tosylierung von D-Galactal (**100**).



Eintrag	T (°C)	Lösungsmittel	Ergebnis
1	0 bis RT	Pyridin	Zersetzung
2	-70 bis -10	DMF	Zersetzung

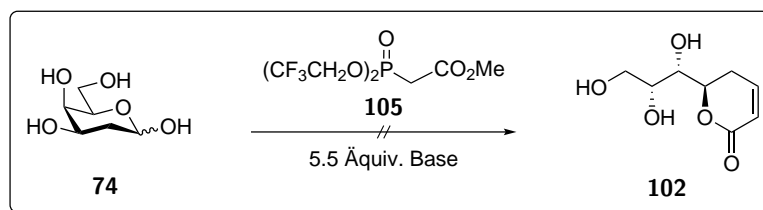
Daraufhin wurde als neuer Ansatz eine Änderung der Reaktionssequenz verfolgt. So sollte 2-Desoxy-D-galactose (**74**) zunächst in einer STILL-GENNARI-Reaktion zum Lacton **102** umgesetzt werden. Dabei wurde die Möglichkeit einer Konkurrenzreaktion in Form einer MICHAEL-Addition unter basischen Bedingungen zwar in Betracht gezogen (siehe Schema 21), jedoch hätte dieser Ansatz den großen Vorteil, dass immer noch auf Schutzgruppen verzichtet werden könnte.

Die Ergebnisse des Versuchs der STILL-GENNARI-Reaktion von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) sind in Tab. 6 zusammengefasst. Zunächst wurden Bedingungen in Anlehnung der WITTIG-Reaktionen von GIANNIS *et al.* angewandt.^[59] In Standard WITTIG-Reaktionen ist das eingesetzte Salz in den herkömmlichen organischen Lösungsmitteln häufig nicht löslich.



Schema 21: Schematische Darstellung der Konkurrenz einer STILL-GENNARI-Reaktion und einer MICHAEL-Addition bei der Umsetzung von 2-Desoxy-D-galactose (74).

Tab. 6: Versuch der STILL-GENNARI-Reaktion von 2-Desoxy-D-galactose (74).



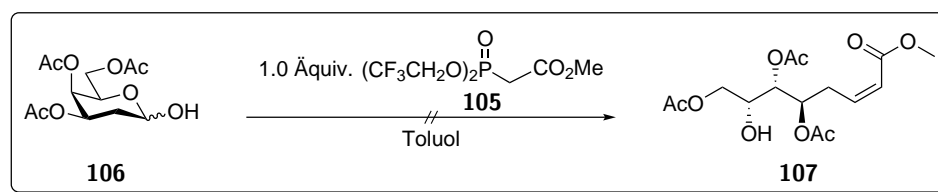
Eintrag	Äquiv. 105	Base	Additiv (Äquiv.)	T (°C)	Lösungsmittel	Ergebnis
1	2.0	K ₂ CO ₃	Formamid (4.4) 18-Krone-6 (1.8)	-10 bis RT	Dioxan	Zersetzung
2	5.0	K ₂ CO ₃	Formamid (12) 18-Krone-6 (2.0)	-10 bis RT	THF	Zersetzung
3	5.0	NaH	/	RT	DMSO	Zersetzung

In dieser Reaktion kam erschwerend hinzu, dass die Löslichkeit des Kohlenhydrats sehr gering ist. Die Verwendung von Formamid als Co-Solvent sollte den Festphasen-Flüssigkeits-Transferprozess verbessern.^[64] Es konnte jedoch weder in Dioxan (Eintrag 1) noch in Tetrahydrofuran (Eintrag 2) Produktbildung beobachtet werden. Zuletzt wurde versucht, das Produkt durch die Verwendung von DMSO wegen des guten Lösungsver-

mögens über das entsprechende Methylsulfinyl-Carbanion darzustellen (Eintrag 3),^[65] es trat jedoch lediglich Zersetzung auf.

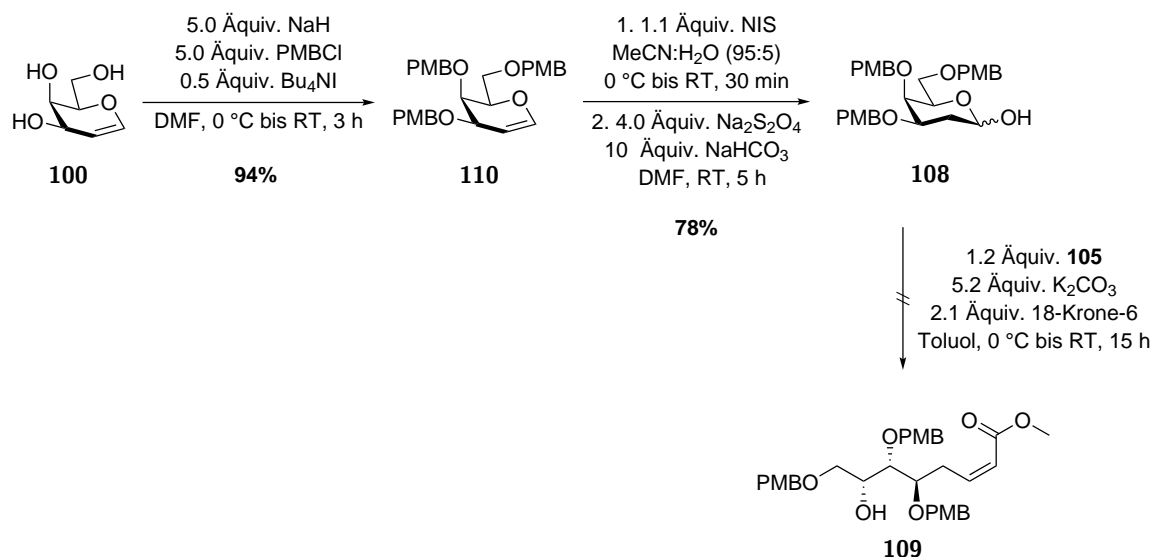
Es wurde vermutet, dass der geringen Selektivität dieser Reaktionen die Polarität des Eduktes zugrunde lag. Durch die Umsetzung des Eduktes wird die Lipophilie sowie die Löslichkeit des Substrates erhöht, wodurch wiederum eine gesteigerte Reaktivität und Nebenreaktionen induziert werden können. Daraufhin wurde die Verwendung von Schutzgruppen verfolgt, sodass die Löslichkeit der Edukte in organischen Lösungsmittel stieg. Dafür wurde die STILL-GENNARI-Reaktion von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-D-galactose (**106**) untersucht (Tab. 7). Das Substrat **106** wurde durch die säurekatalysierte Addition von Wasser ausgehend von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-galactal gewonnen.^[66] Bei der Umsetzung von **106** wurden die Basen Kaliumcarbonat (Eintrag 1) und KHMDS (Eintrag 2) getestet. In beiden Fällen wurde Zersetzung beobachtet.

Tab. 7: Versuch der STILL-GENNARI-Reaktion von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-D-galactose (**106**).



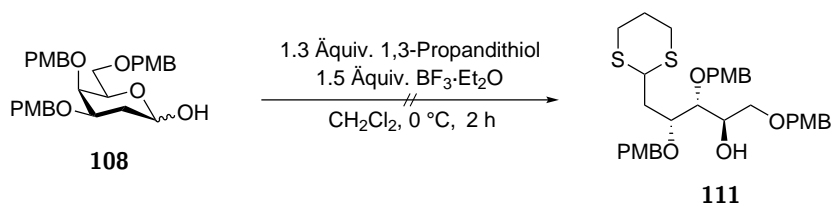
Eintrag	T (°C)	Base (Äquiv.)	Additiv (Äquiv.)	Ergebnis
1	-10 bis RT	K_2CO_3 (5.2)	18-Krone-6 (2.1)	Zersetzung
2	-78 bis RT	KHMDS (1.0)	18-Krone-6 (1.0)	Zersetzung

Da die Labilität der Acetatgruppen unter basischen Bedingungen ein mögliches Problem darstellen könnte, wurde das basenstabile Tris-PMB-geschützte Substrat **108** synthetisiert und als Vorläufer in einer STILL-GENNARI-Reaktion eingesetzt. Dafür wurde D-Galactal (**100**) zunächst mit PMB-Chlorid zum Tris-Ether **108** geschützt^[67] und anschließend in Anlehnung an eine Methode von THIEM *et al.*^[68] und FATTORUSSO *et al.*^[69] über den 2-Desoxy-2-iodzucker zur Tris-PMB-geschützten 2-Desoxy-D-galactose **108** reduziert. Der darauffolgende Syntheseversuch einer STILL-GENNARI-Reaktion zur Darstellung von **109** führte lediglich zu Zersetzung. In Schema 22 ist die Bildung der Tris-PMB-geschützten 2-Desoxy-D-galactose **108** ausgehend von D-Galactal (**100**) und darauffolgender Syntheseversuch von Ester **109** gezeigt.



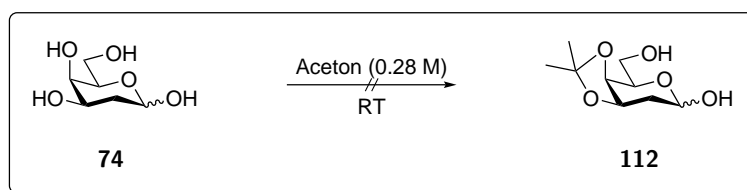
Schema 22: Darstellung der Tris-PMB-geschützten 2-Desoxy-D-galactose **108** ausgehend von D-Galactal (**100**) und darauffolgender Syntheseversuch von Ester **109**.

Zuletzt wurde versucht, die PMB-geschützte 2-Desoxy-D-galactose **108** zum 1,3-Dithiolan **111** umzusetzen. Bedauerlicherweise zersetzte sich das Edukt. Der Syntheseversuch von **111** ist in Schema 23 gezeigt.



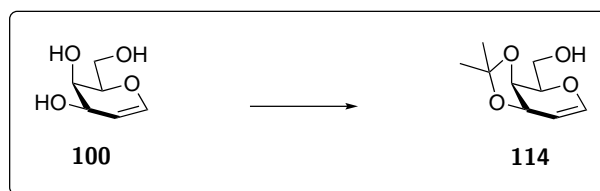
Schema 23: Syntheseversuch des 1,3-Dithiolans **111** ausgehend von der PMB-geschützten 2-Desoxy-D-galactose **108**.

Daraufhin sollte 2-Desoxy-D-galactose (**74**) in Form eines Acetonids geschützt werden, das in einer konsekutiven STILL-GENNARI-Reaktion eingesetzt werden könnte. Die Ergebnisse des Syntheseversuchs von **112** sind in Tab. 8 zusammengefasst. Die 3,4-*O*-Isopropyliden-2-desoxy-D-galactose (**112**) konnte trotz unterschiedlicher Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden. Es wurden dabei Standard-Protokolle der Kohlenhydrat-Chemie verwendet. Bei den Reaktionen mit Phosphorpentoxid (Eintrag 1) bzw. Schwefelsäure (Eintrag 2) wurde der 1,6-Anhydrozucker **113** isoliert. Beim Einsatz von Calciumsulfat wurde die Zersetzung des Substrats beobachtet (Eintrag 3).

Tab. 8: Versuch der Acetonid-Schützung von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) zur Darstellung von 3,4-*O*-Isopropyliden-2-desoxy-D-galactose (**112**).

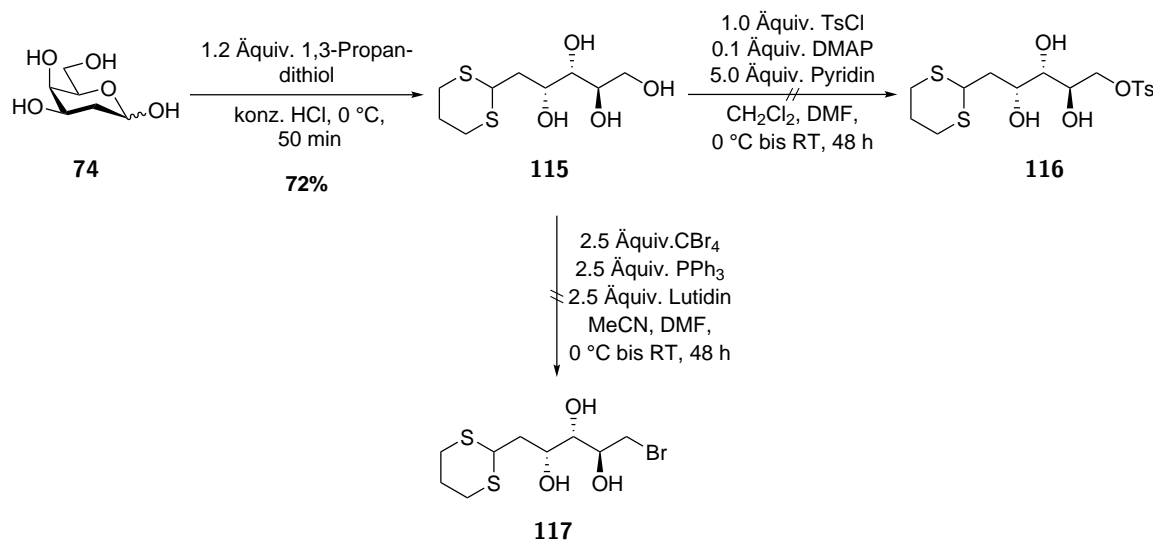
Eintrag	Additiv (Äquiv.)	Ergebnis
1	ZnCl ₂ (1.4), P ₂ O ₅ (1.5)	 113 63%
2	H ₂ SO ₄ (5.9)	 113 27%
3	ZnCl ₂ (1.4), CaSO ₄ (1.9)	Zersetzung

Anschließend wurde versucht D-Galactal (**100**) in Form eines Acetonids zu schützen. Das resultierende 3,4-*O*-Isopropyliden-D-galactal (**114**) sollte daraufhin in einer Tosylierung des primären Alkohols gefolgt von einer STILL-GENNARI-Reaktion umgesetzt werden. Die Ergebnisse des Syntheseversuchs von Acetonid **114** sind in Tab. 9 gezeigt. Erneut wurden Standard-Bedingungen der Kohlenhydrat-Chemie angewendet. Bei der Umsetzung von D-Galactal (**100**) mit 2,2-DMP (2,2-Dimethoxypropan) wurde Zersetzung beobachtet (Eintrag 1), wohingegen der Einsatz von Aceton unter sauren Bedingungen kein Umsatz bewirkte (Eintrag 2).

Tab. 9: Versuch der Acetonid-Schützung von D-Galactal (**100**) zur Darstellung von 3,4-*O*-Isopropyliden-D-galactal (**114**).

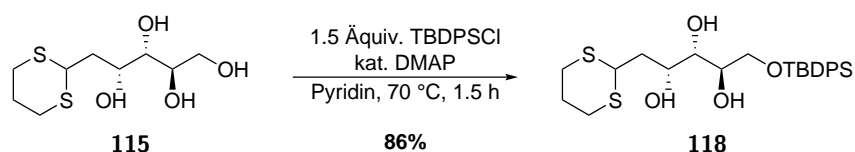
Eintrag	<i>T</i> (°C)	Druck (mbar)	Reagenz	Katalysator	Ergebnis
1	40	300	2,2-DMP	/	Zersetzung
2	RT	ND	Aceton	Amberlite	kein Umsatz

Letztlich wurde eine Schützung des anomeren Zentrums in Betracht gezogen. Dafür wurde das 1,3-Dithiolan **115** ausgehend von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) in einer Ausbeute von 72 % dargestellt. In den konsekutiven Synthesen wurde versucht den primären Alkohol chemoselektiv zum Tosylat **116** bzw. in einer APPEL-Reaktion zum Bromid **117** zu transformieren. Beide funktionelle Gruppen sollten als Abgangsgruppen für die folgende Substitution, unter Bildung des gewünschten Epoxids, dienen. Allerdings wurden in den entsprechenden Syntheseversuchen lediglich Zersetzungen beobachtet (Schema 24).



Schema 24: Darstellung des 1,3-Dithiolans **115** ausgehend von 2-Desoxy-D-galactose (**74**) und darauffolgender Syntheseversuch von Tosylat **116** und Bromid **117**.

Da der primäre Alkohol nicht selektiv zu einer Abgangsgruppe umgesetzt werden konnte, wurde er mit *tert*-Butyldiphenylsilyl-Chlorid (TBDPS-Chlorid) als Silylether geschützt. Die Darstellung des TBDPS-geschützten 1,3-Dithiolans **118** ist in Schema 25 gezeigt.



Schema 25: Darstellung des TBDPS-geschützten 1,3-Dithiolans **118** ausgehend von 1,3-Dithiolan **115**.

Daraufhin sollte Triol **118** in Form des *trans*-Acetonids **119** geschützt werden. Die Bildung des 1,3-Dioxolans ist gegenüber dem 1,3-Dioxan unter kinetischen Bedingungen

begünstigt. Zudem ist die Bildung eines *trans*-Acetonids gegenüber dem *cis*-Acetonid bevorzugt. Es wurden verschiedene Bedingungen getestet, die in Tab. 10 zusammengefasst sind.

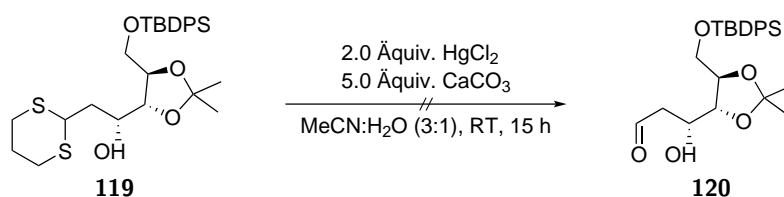
Tab. 10: Zusammenfassung der Bedingungen der Acetonid-Schützung von Triol **118**.



Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	T (°C)	Druck (mbar)	Katalysator	Ausbeute 119 (%)
1	2-Methoxypropen (6 Äquiv.)	CH_2Cl_2	RT	atm	10 Mol% PPTS	Zersetzung
2	2,2-DMP (0.1 M)	/	40	300	Amberlite (49 g/L)	13
3	2,2-DMP (0.7 M)	DMF	RT	atm	10 Mol% PPTS	44

Durch den Einsatz von 2-Methoxypropen wurde Zersetzung beobachtet (Eintrag 1). Unter Verwendung von 2,2-DMP unter saurer Katalyse bei 40 °C und 300 mbar wurde das Produkt **119** in 13 % Ausbeute erhalten (Eintrag 2). Mittels Zugabe von PPTS (Pyridinium-*para*-toluolsulfonat) bei Raumtemperatur und Normaldruck wurde die Ausbeute auf 44 % gesteigert. Die Bildung des gewünschten Regioisomers wurde mittels NOESY-NMR-Spektroskopie nachgewiesen, wobei ein NOE zwischen der Methylengruppe an C-6 und den Methylgruppen des Acetonids beobachtet wurde.

Daraufhin sollte das 1,3-Dithiolan **119** unter Bildung des Aldehyds **120** zur Reaktion gebracht werden. Der resultierende Aldehyd **120** würde als Substrat für eine STILLGENNARI-Reaktion eingesetzt werden. Die freie β -Hydroxygruppe könnte *in situ* zum α,β -ungesättigten Lacton cyclisieren. Allerdings wurde dabei kein Umsatz des 1,3-Dithiolans **119** erzielt. Der Syntheserversuch von **120** ist in Schema 26 gezeigt.



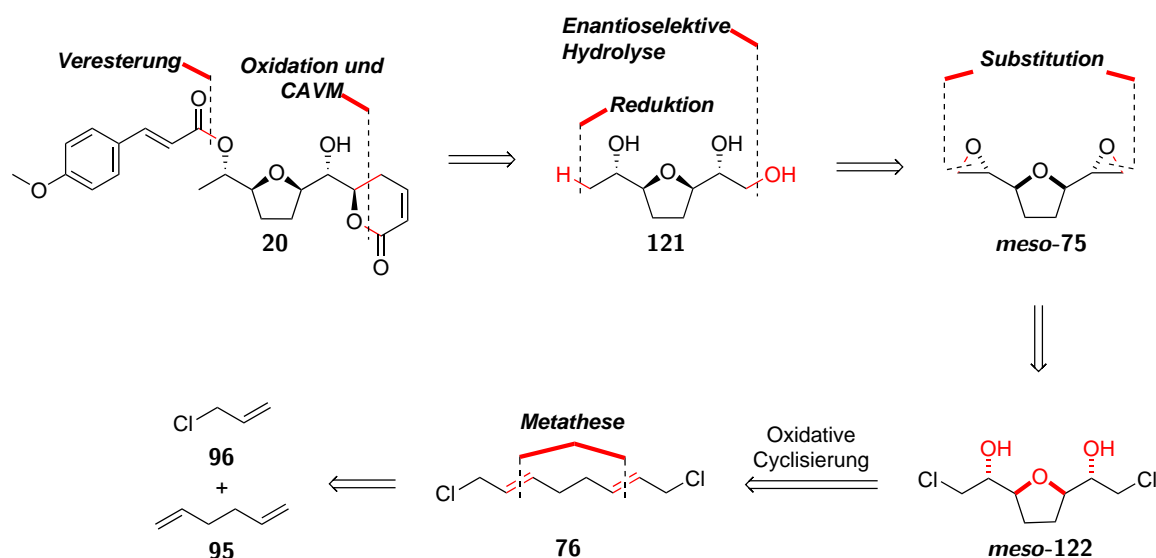
Schema 26: Syntheseversuch des β -Hydroxyaldehyds **120** ausgehend von 1,3-Dithiolan **119**.

Zu diesem Zeitpunkt wurde die Arbeit auf dieser Route aufgrund der aufwendigen Schutzgruppen-Strategie sowie der Toxizität der zur Freisetzung des Aldehyds benötigten Quecksilberverbindungen eingestellt. Daraufhin wurde der *de novo* Ansatz verfolgt.

5.2.2 *de novo* Ansatz

Retrosynthetische Analyse ausgehend von 1,5-Hexadien (**95**) und Allylchlorid (**96**)

Brevipolid M (**20**) sollte durch Veresterung, katalytisch asymmetrisch vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion (CAVM) sowie chemoselektive Oxidation ausgehend von Triol **121** dargestellt werden. Triol **121** könnte wiederum durch Reduktion und JACOBSEN-Hydrolyse von *meso*-Bisepoxid **75** synthetisiert werden. Das Tetrahydrofuran **75** würde durch eine Substitution des Dichlorids **122** gewonnen werden, das in einer oxidativen Cyclisierung ausgehend von Dien **76** dargestellt werden sollte. Das Dien **76** könnte durch die Metathese von 1,5-Hexadien (**95**) und Allylchlorid (**96**) zugänglich sein. Die retrosynthetische Analyse ist in Schema 27 gezeigt. Wie der *chiral-pool* Ansatz hätte diese Strategie den Vorteil, dass auf Schutzgruppen verzichtet werden könnte.



Schema 27: Retrosynthese von Brevipolid M (**20**) ausgehend von 1,5-Hexadien (**95**) und Allylchlorid (**96**).

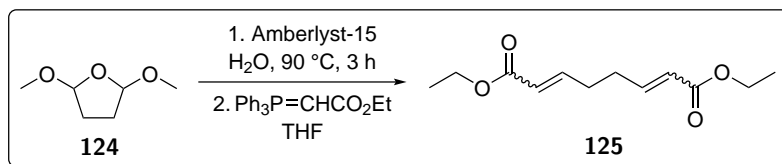
Synthese des Bisepoxids *meso*-75

Die erste Stufe der Totalsynthese ist die Darstellung des (*E,E*)-1,8-Dichlorocta-2,6-diens (**76**). Die Metathese von 1,5-Hexadien (**95**) und Allylchlorid (**96**) ist in der Literatur beschrieben, allerdings wurde das Verhältnis der gebildeten Doppelbindungs-Isomere nicht angegeben.^[70] Die Konfigurationen der Doppelbindungen sind jedoch maßgeblich, da sie in der stereospezifischen oxidativen Cyclisierung die Konfiguration des THF-Diols induzieren. Eine quantitative Analyse des Verhältnisses war daher zwingend erforderlich. Vermutlich nimmt das 1,5-Dien **76** in Lösung eine Vorzugskonformation ein, sodass es bei NMR-spektroskopischer Analyse zu Spektren höherer Ordnung führte. Demzufolge konnten die Kopplungskonstanten und die daraus resultierenden Konfigurationen der Doppelbindungen nicht ermittelt werden. Infolgedessen wurde eine stereoselektive Synthese von **76** und ein anschließender Vergleich der NMR-Spektren mit denen des Metathese-Produktes verfolgt.

Dafür wurde 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (**124**) über zwei Stufen im wässrigem Medium umgesetzt. Zunächst erfolgte eine säurekatalysierte Hydrolyse zu Succinaldehyd,^[71] welcher als Substrat in einer folgenden WITTIG-Reaktion diente. Die Isolierung des flüch-

tigen, wasserlöslichen Succinaldehyds ist in Arbeiten von ADRIAN als limitierender Faktor der Ausbeute beschrieben.^[72] Die Möglichkeit der Verwendung eines wässrigen Milieus ist hier von großem Vorteil. Zudem ist die WITTIG-Reaktion unter dem Einsatz eines stabilisierten Ylids durch die möglichst entgegengesetzte Ausrichtung der Dipolmomente des Aldehyds und des Ylids (*E*)-selektiv. Die angewandten Bedingungen der Hydrolyse von **124** und darauffolgender WITTIG-Reaktion unter Bildung der Diester-Isomere **125** sind in Tab. 11 zusammengefasst. Bei Raumtemperatur und der Verwendung von 1.7 Äquiv. Ylid wurde der Diester **125** in einer Ausbeute von 62 % und einem (*Z,Z*): (*E,Z*): (*E,E*)-Verhältnis von 1.0: 4.7: 7.6 isoliert (Eintrag 1). Die (*E/Z*)-Isomere des Diesters konnten säulenchromatografisch getrennt werden und eine Auswertung der gewünschten Kopplungskonstanten konnte erfolgen. Es wurde versucht, durch Verminderung der Temperatur eine gesteigerte kinetische Kontrolle zu erlangen, das Isomerenverhältnis konnte jedoch nicht verbessert werden (Eintrag 2). Aufgrund des wässrigen Mediums konnte die SCHLOSSER-Variante nicht angewandt werden, jedoch wurde in Bemühungen einer Steigerung des stereochemischen Drifts und der damit verbundenen (*E*)-Selektivität durch eine salzhaltige WITTIG-Reaktion Lithiumbromid zugegeben. Die (*E*)-Selektivität konnte dadurch nicht verbessert werden, da jedoch die Gesamtausbeute der Reaktion gesteigert wurde, nahm auch die Ausbeute des Diens (*E,E*)-**125** zu (Eintrag 3).

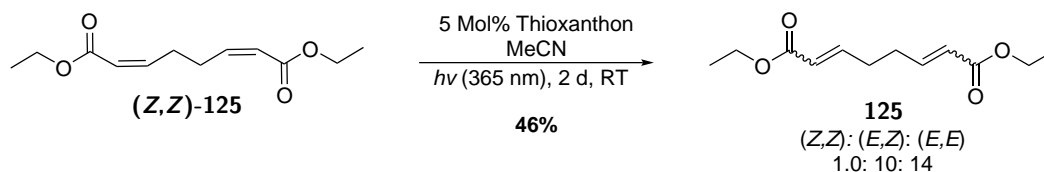
Tab. 11: Bedingungen der Hydrolyse von **124** mit darauffolgender WITTIG-Reaktion unter Bildung der Diester-Isomere **125**.



Eintrag	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Äquiv. Ylid	Additiv (Äquiv.)	Ausbeute 125 über 2 Stufen (%)	Isomerenverhältnis (<i>Z,Z</i>): (<i>E,Z</i>): (<i>E,E</i>)
1	RT	15	1.7	/	62	1.0: 4.7: 7.6
2	0	15	3.0	/	79	1.0: 5.8: 6.4
3	RT	23	3.0	LiBr (2.0)	84	1.0: 3.8: 5.3

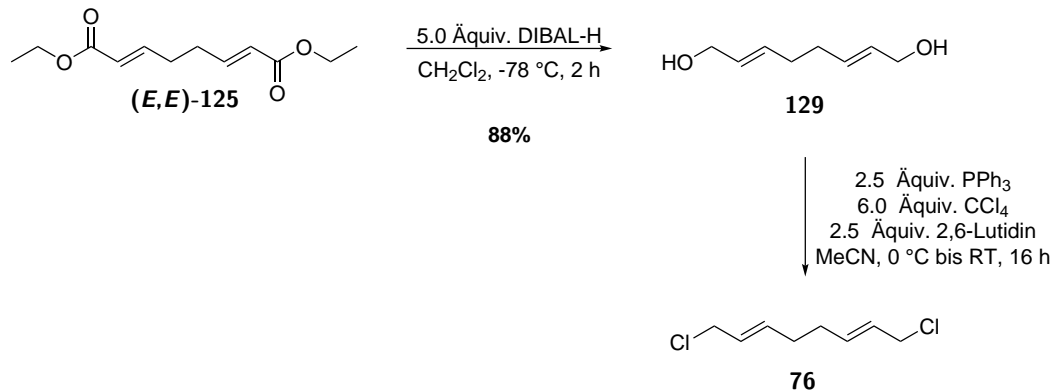
Um das Nebenprodukt (*Z,Z*)-**125** nutzen zu können, wurde der Diester nach säulenchromatografischer Trennung der Diastereomere in einer photochemischen Isomerisierung eingesetzt. Unter Verwendung von Thioxanthon als Photosensitizer wurden die Diastereomere im Verhältnis von (*Z,Z*): (*E,Z*): (*E,E*) = 1.0: 10: 14 erhalten. Aufgrund

von Zersetzung konnten jedoch lediglich 46 % des Gesamtmaterials reisoliert werden. Bezüglich des Diesters (*E,E*)-**125** entspricht dies einer Ausbeute von 25 %. Bei größeren Mengen könnte dies ein wertvoller Ansatz sein. Die photochemische Isomerisierung ist in Schema 28 gezeigt.



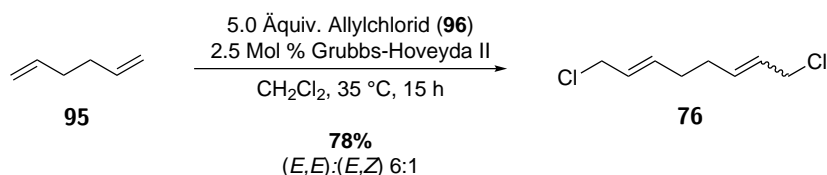
Schema 28: Photochemische Isomerisierung des Diesters (*Z,Z*)-**125**.

Anschließend wurde der Diester (*E,E*)-**125** zum Diol **129** reduziert,^[73] das wiederum in einer APPEL-Reaktion zum Dichlorid **76** umgesetzt wurde. Aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindung konnte das Lösungsmittel nicht vollständig vom Produkt getrennt werden, sodass die Ausbeute zu einem späteren Punkt über zwei Stufen bestimmt wurde. In Bemühungen, das Diol **129** zum Ditosylat umzusetzen, mit dem Ziel ein weniger flüchtiges Produkt zu erhalten, wurde lediglich Zersetzung beobachtet. Die Synthese des Dichlordiens **76** ist in Schema 29 dargestellt.



Schema 29: Darstellung des Dichlordiens **76** ausgehend von Diester *E,E*-**125** durch Reduktion zum Diol **129** und anschließende APPEL-Reaktion.

Daraufhin wurde das Dichlordien **76** durch Metathese von 1,5-Hexadien (**95**) mit Allylchlorid (**96**) synthetisiert (Schema 30).



Schema 30: Metathese von 1,5-Hexadien (**95**) und Allylchlorid (**96**) zur Darstellung des Dichlordiens **76** in einem Verhältnis (E,E):(E,Z) = 6:1.

Bei der Reaktion wurde ein Verhältnis von (E,E):(E,Z) = 6:1 (aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt) erzielt. Der Vergleich der ¹H-NMR-Spektren zeigte, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das gewünschte (E,E)-konfigurierte Alken **76** handelt. Das Diastereomerengemisch der (E,E)- und (E,Z)-Isomere konnte säulenchromatografisch nicht getrennt werden. Im ¹H-NMR-Spektrum unterscheidet sich lediglich die chemische Verschiebung der H-1-Protonen, anhand derer das Verhältnis bestimmt wurde. Ein Ausschnitt der NMR-Spektren der Produkte, die aus der APPEL-Reaktion und der Metathese gewonnen wurden, sind in Abb. 7 gezeigt.

Die säulenchromatografische Trennung des Olefins **76** von 1,4-Dichlorbuten (**130**), dem Homo-Produkt von Allylchlorid, erwies sich durch die ähnliche Polarität und die aus der hohen Lipophilie der Verbindungen resultierenden Diffusion zwar als möglich, jedoch äußerst zeitintensiv. Sobald ein *scale-up* der Reaktion durchgeführt wurde (90 mmol eingesetztes 1,5-Hexadien **95**), stellte sich die Möglichkeit der Destillation als deutlich effizienter heraus. Es wurde eine Ausbeute von 78 % erhalten.

Die zweite Stufe der Naturstoffsynthese, eine oxidative Cyclisierung des 1,5-Diens **76**, ist eine stereospezifische und stereoselektive Reaktion. Die Stereospezifität, bedingt durch die zwei ablaufenden [2+3]-Cycloadditionen, zeigt sich in der relativen Stereochemie des gebildeten THF-Diols, die durch die Konfiguration des eingesetzten 1,5-Diens induziert wird. Dies ist in Abb. 8 schematisch gezeigt.

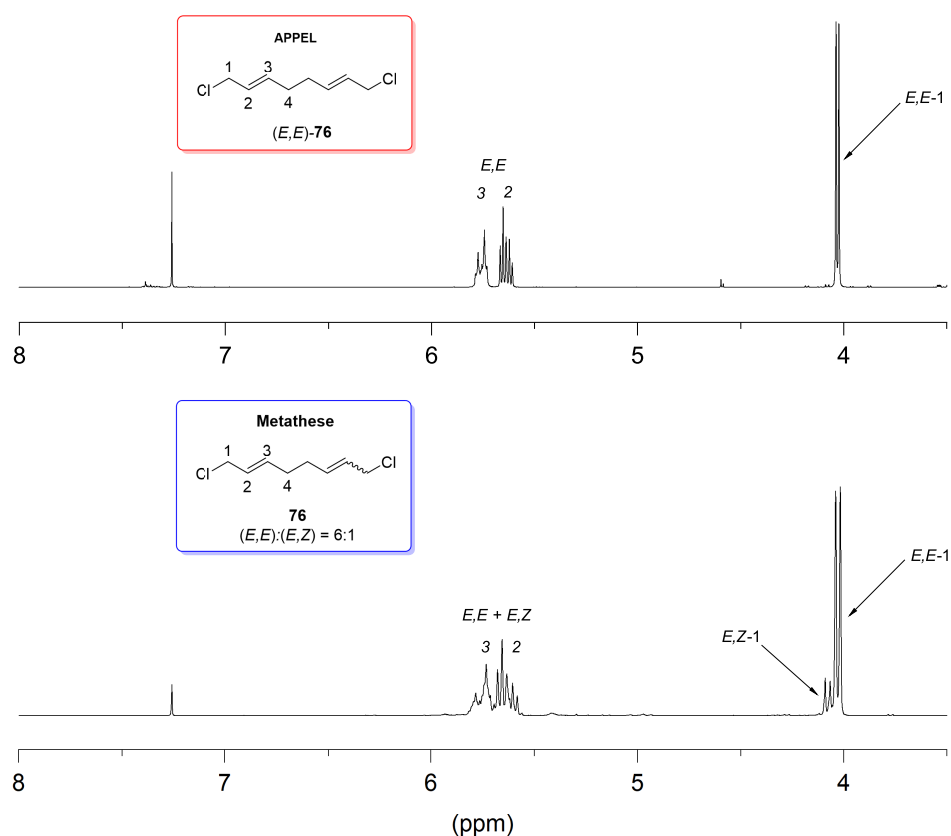


Abb. 7: ¹H-NMR-Spektren des Dichlorids **76**, dem Produkt der APPEL-Reaktion (oben) sowie der Metathese (unten), 500 MHz (oben), 300 MHz (unten), RT, CDCl₃.

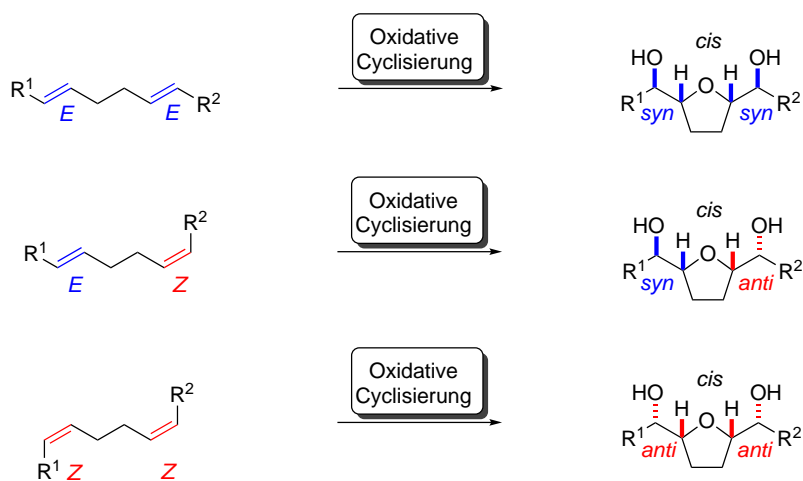
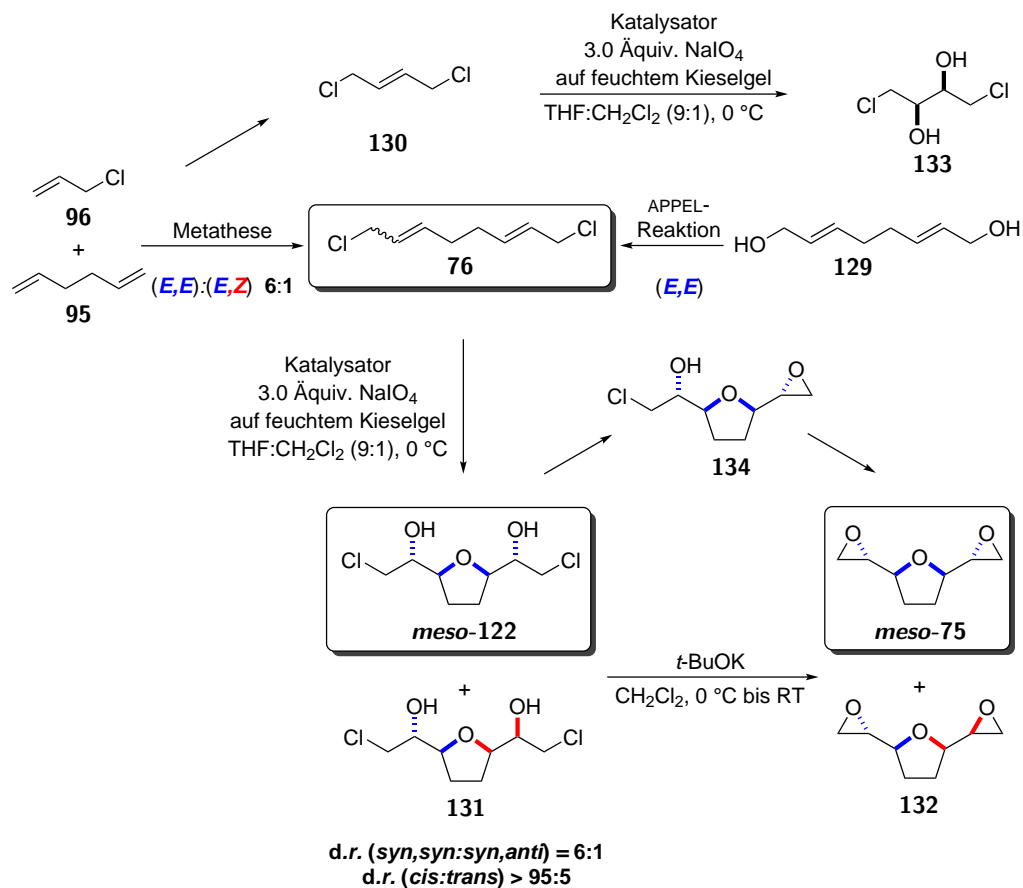


Abb. 8: Darstellung der Stereospezifität der oxidativen Cyclisierung: die Konfigurationen der 1,5-Diene bestimmen die relative Stereochemie der THF-Diole.

Die Reaktion ist stereoselektiv bezüglich der Bildung des *cis*-konfigurierten THF-Diols (i.d.R. *d.r.* > 95:5). DFT-Rechnungen zeigten, dass die Bildung des *trans*-THFs gegenüber dem *cis*-Isomer aufgrund der C-O- und Ru-O-Bindungslängen des *in situ* gebildeten Ruthenium(IV)-Diesters ungünstiger ist.^[74] STARK *et al.* beschrieben die Verwendung von Natriumperiodat auf feuchtem Kieselgel als Co-Oxidant. Zuvor stellte die Notwendigkeit eines wässrigen Mediums, bedingt durch die Wasserlöslichkeit der Produkte, einen limitierenden Faktor der Ausbeuten dar. Der Einsatz des festphasengestützten Natriumperiodats führte zu Ausbeuten von bis zu 98 % und sehr guten Diastereoselektivitäten >95:5, die maßgeblich vom Lösungsmittelsystem beeinflusst wurden.^[75]

Die Ergebnisse der oxidativen Cyclisierung und der darauffolgenden Substitution sind in Tab. 12 zusammengefasst. Das THF-Diol *meso*-**122** wurde zunächst in einer APPEL-Reaktion ausgehend von Diol **129** über eine oxidative Cyclisierung von Dichlordien **76** in einer Ausbeute von 51 % über zwei Stufen dargestellt. Da das (*E,E*)-konfigurierte Dichlordien **76** als reines Isomer eingesetzt wurde, lag das Produkt **122** als *syn,syn*-konfiguriertes THF-Diol in einem *d.r.* > 95:5 bezüglich der *cis*-Konfiguration des THFs vor. Als Präkatalysator wurde Rutheniumtrichlorid verwendet. Bereits nach einer Minute wurde ein vollständiger Umsatz der Reaktion erzielt. In der darauffolgenden Substitution des Dichlorids *meso*-**122** zum Bisepoxid *meso*-**75** wurde eine Ausbeute von 71 % erreicht. Dies entspricht einer Ausbeute von 36 % über drei Stufen (Eintrag 1). Die 2010 von SCHMIDT beschriebene Synthese des Bisepoxids *meso*-**75** verwendete eine um vier Stufen längere Reaktionssequenz.^[76] Anschließend wurde das THF-Diol *meso*-**122** über zwei Stufen ausgehend von 1,5-Hexadien (**95**) synthetisiert. Das in der Metathese erhaltene Diastereomergemisch von (*E,E*):(*E,Z*) = 6:1 führte im Produkt zu einem *d.r.* von 6:1. Das Enantiomerenpaar **131** konnte nicht säulenchromatografisch vom Produkt *meso*-**122** getrennt werden. Es wurde eine Ausbeute von 40 % über zwei Stufen (28 % über drei Stufen) erhalten (Eintrag 2). Die Ausbeute von 72 % über zwei Stufen, die von SCHMIDT beschrieben wurde, konnte nicht reproduziert werden.^[76] Daraufhin wurde die Route unter Anwendung einer Katalysator-Transformation weiter optimiert. Dafür wurde der in der Metathese eingesetzte GRUBBS-HOVEYDA-II-Katalysator nach erfolgter Reaktion mit Natriumperiodat auf feuchtem Kieselgel zu Rutheniumtetroxid oxidiert.^[77,78] Ein Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan auf THF:Dichlormethan (9:1) zeigte sich dabei als essentiell, da die Diastereoselektivität dadurch stark beeinflusst wurde. Nichtsdestotrotz konnte die Reaktion in Form einer *one-pot reaction* durchgeführt werden.

Tab. 12: Bedingungen der oxidativen Cyclisierung des Dichlordiens **76** unter Bildung des THF-Diols *meso*-**122** sowie darauffolgende Substitution zum Bisepoxid *meso*-**75**.



Eintrag	Edukt	Konfiguration 76	Katalysator (Mol%)	<i>t</i> (min) ox. Cyc.	Äquiv. <i>t</i> -BuOK	<i>t</i> (h) Sub.	Ausbeute <i>meso</i> - 75 über 3 Stufen
1	129	(<i>E,E</i>)	RuCl ₃ (1.0)	1	2.0	0.3	36
2	95	(<i>E,E</i>):(<i>E,Z</i>) 6:1	RuCl ₃ (1.0)	30	2.2	1	28
3	95	(<i>E,E</i>):(<i>E,Z</i>) 6:1	GRUBBS- HOVEYDA-II (2.5)	45	Überschuss	5	51
4	95	(<i>E,E</i>):(<i>E,Z</i>) 6:1	GRUBBS-II (2.5)	45	Überschuss	5	13

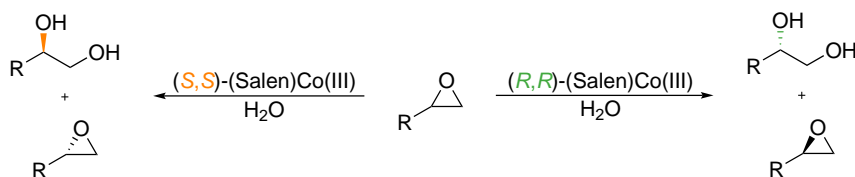
Das bei der Metathese als Nebenprodukt gebildete 1,4-Dichlorbuten (**130**) wurde folglich nicht entfernt und bei der oxidativen Cyclisierung anteilig zum Diol **133** dihydroxyliert. Dabei konnte die säulenchromatografische Trennung des Nebenproduktes **133** vom THF *meso*-**122** nicht erzielt werden. Indem jedoch eine direkte Substitution des THFs *meso*-**122**, ohne vorherige Reinigung, in Form einer drei-stufigen *one pot reaction* durchgeführt wurde, konnte die Ausbeute des Bisepoxids *meso*-**75** auf 51 % über drei Stufen gesteigert werden (Eintrag 3). Essentiell zeigte sich dabei der Überschuss an Kalium-*tert*-butanolat, das bis zum vollständigen Umsatz nachdosiert werden musste. Zu Beginn wurde eine nicht ausreichende Menge Base verwendet, sodass zusätzlich zum Produkt *meso*-**75** das Enantiomerenpaar **134** durch Mono-Substitution in einer Ausbeute von 10 % erhalten wurde. Dieses konnte jedoch quantitativ zum Bisepoxid *meso*-**75** umgesetzt werden. Daraufhin wurde das Monochlorid **134** als DC-Referenz zur Überprüfung des Umsatzes verwendet. Da der Überschuss an Kalium-*tert*-butanolat von der Menge an gebildetem Diol **133** abhing, variierte er stets und musste bei jeder Reaktion angepasst werden. Es wurde vermutet, dass Diol **133** ebenfalls anteilig zum entsprechenden Bisepoxid reagierte. Bedingt durch dessen Flüchtigkeit bedurfte es keiner säulenchromatografischen Trennung vom Produkt *meso*-**75** mehr. Das entsprechende Bisepoxid konnte jedoch nie nachgewiesen werden. Beim Austausch des GRUBBS-HOVEYDA-II-Katalysators gegen den GRUBBS-II-Katalysators sank die Ausbeute auf 13 % über drei Stufen (Eintrag 4). Dies korreliert mit dem von ROTH beschriebenen Trend der in der Transformation eingesetzten Katalysatoren.^[77] Das in der Substitution aus Dichlorid **131** gebildete Enantiomerenpaar **132** konnte nicht vom Produkt **122** getrennt werden, jedoch konnte diese Problematik auf der nächsten Stufe gelöst werden.

Durch diese Route konnten erfolgreich vier zusammenhängende Stereozentren in einer *one pot reaction* ausgehend von den Reagenzien 1,5-Hexadien (**95**) und Allylchlorid (**96**) eingeführt werden. In der folgenden Stufe wurde die Desymmetrisierung der *meso*-Verbindung **75** behandelt.

Schutzgruppenfreie Konzeption

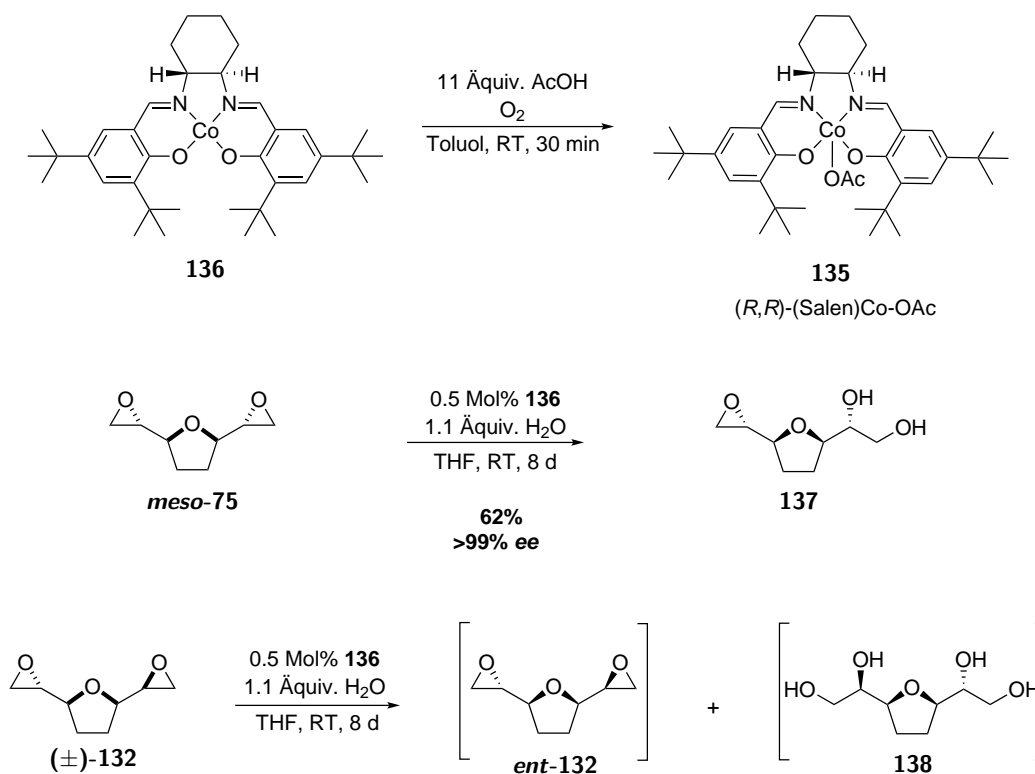
Der Schlüsselschritt dieser Totalsynthese ist die asymmetrische Epoxid-Hydrolyse nach JACOBSEN *et al.* Hauptsächlich wird diese Methodik zur kinetischen Racematspaltung genutzt, da nur in den seltensten Fällen zwei enantiotope Epoxide innerhalb einer Ver-

bindung vorliegen. Als Katalysator dient dabei ein (Salen)Co(III)-Komplex. Die Reaktion besteht durch ihre hohe Substratbandbreite und sehr gute Enantioselektivitäten.^[79] Der postulierte Mechanismus basiert auf kinetischen Studien, die darauf hinweisen, dass der geschwindigkeits- und selektivitätsbestimmende Schritt nach einem kooperativen bimetalischen Mechanismus verläuft. Dabei findet eine Wechselwirkung statt zwischen einem Cobalt-Komplex, der als Lewis-Säure ein Epoxid aktiviert, und einem weiteren Cobalt-Komplex, der ein Wassermolekül zum Nukleophil aktiviert. Die schematische Darstellung der asymmetrischen Hydrolyse nach JACOBSEN in Form einer kinetischen Racematspaltung ist in Schema 31 gezeigt.^[80]



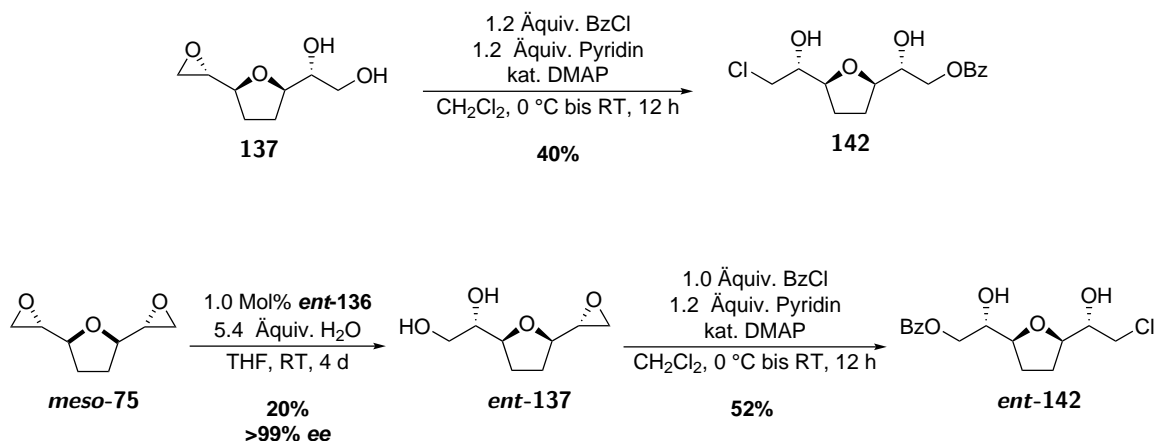
Schema 31: Schematische Darstellung der asymmetrischen Hydrolyse nach JACOBSEN in Form einer kinetischen Racematspaltung.

Der Katalysator (*R,R*)-(Salen)Co-OAc **135** wurde durch Oxidation des (Salen)Co(II)-Komplexes **136** unter Verwendung von Luftsauerstoff und Essigsäure dargestellt. Anschließend erfolgte die asymmetrische Hydrolyse des Bisepoxids *meso*-**75** unter Bildung des gewünschten Diols **137** in einer Ausbeute von 62 %. Die Desymmetrisierung ist nicht nur ein Schlüsselschritt der Totalsynthese, sondern dient zudem als Reinigungsschritt. Aus den in Schema 31 gezeigten Befunden geht hervor, dass das zuvor nicht trennbare Enantiomerenpaar (\pm)-**132** unter Verwendung des (*R,R*)-konfigurierten Katalysators **135** nicht zum Diol hydrolysiert wird. Demzufolge sollte das Bisepoxid *ent*-**132** nicht umgesetzt werden, wohingegen dessen Enantiomer zum Tetrol **138** reagieren sollte. Unglücklicherweise zersetzte sich das Bisepoxid *ent*-**132** bei mehrfacher säulenchromatografischer Reinigung, die sich aufgrund der schwierigen Trennung vom Katalysator als notwendig zeigte. Tetrol **138** konnte infolge der Polarität der Verbindung nicht isoliert werden. Obgleich die beiden Verbindungen *ent*-**132** und **138** nicht nachgewiesen werden konnten, wies das gewünschte Diol **137** keine Verunreinigungen durch die entsprechenden Epimere mehr auf. Die asymmetrische Epoxid-Hydrolyse von Bisepoxid *meso*-**75** ist in Schema 32 gezeigt.



Schema 32: Asymmetrische Epoxid-Hydrolyse von *meso*-Bisepoxid **75**.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (*ee*) wurde Diol **137** zu einer UV-aktiven Verbindung umgesetzt, die anschließend einer HPLC-Analyse unterzogen wurde. Zudem sollte eine racemische Probe als Referenz für eine HPLC-Messung synthetisiert werden. Dafür wurde Diol **137** zunächst in einer Benzoylierung zur Reaktion gebracht. Überraschenderweise wurde dabei Chlorid **142** isoliert, das durch eine nucleophile Epoxid-Öffnung gebildet wurde. Diese Folgereaktion hatte jedoch keine Auswirkung auf den *ee*, sodass Verbindung **142** als Substrat der HPLC-Analyse diente. Beim Versuch der Darstellung eines racemischen Gemisches konnte die säurekatalysierte Hydrolyse nicht auf der Stufe des entsprechenden Diols *rac*-**137** abgebrochen werden. Vermutlich lief eine vollständige Hydrolyse zum entsprechenden Tetrol ab, das Produkt konnte jedoch aufgrund seiner Polarität nicht isoliert werden. Infolgedessen wurde das Enantiomer *ent*-**137** unter Verwendung des Katalysators (*S,S*)-(Salen)Co-OAc (*ent*-**135**) dargestellt und Diol *ent*-**137** anschließend in einer Benzoylierung zum Chlorid *ent*-**142** umgesetzt. Die Synthesen der beiden Benzoate **142** und *ent*-**142** sind in Schema 33 gezeigt.



Schema 33: Darstellung der Benzoate **142** und *ent*-**142** für eine HPLC-Messung zur Bestimmung des *ee* der JACOBSEN-Hydrolyse.

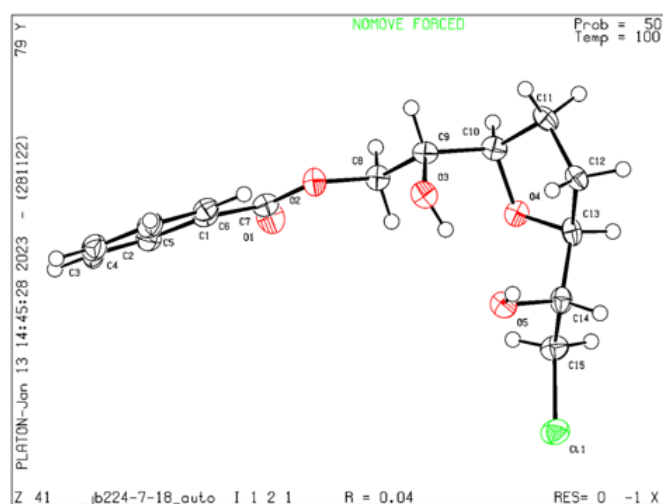
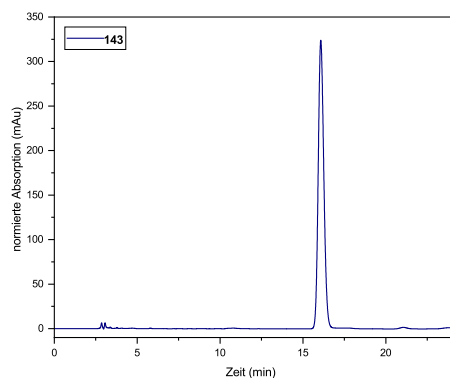
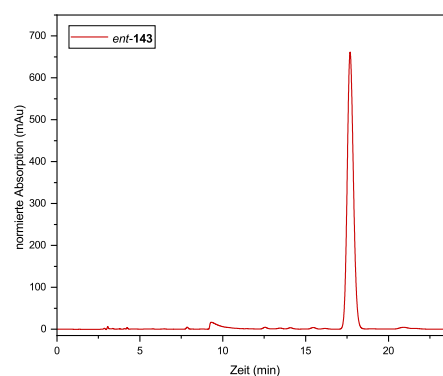
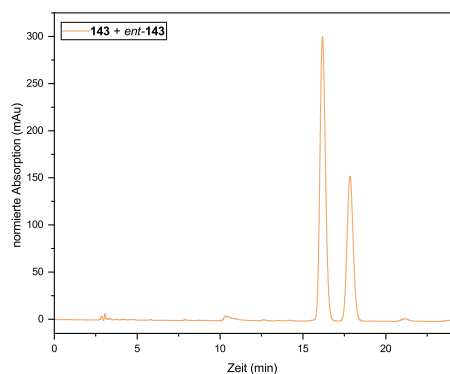
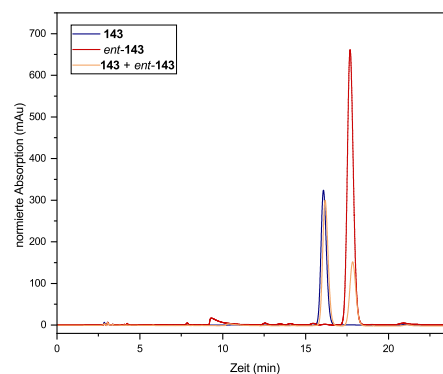


Abb. 9: Kristallstruktur von Benzoat **142**; grün = Chlor, rot = Sauerstoff, schwarz = Kohlenstoff, weiß = Wasserstoff.

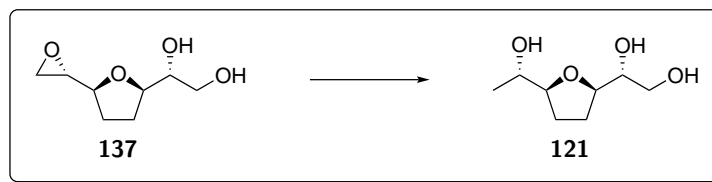
Anstelle der racemischen Probe wurde als Referenz ein Gemisch der beiden Enantiomere **142** und *ent*-**142** verwendet. In der chiralen HPLC-Analyse des Benzoats **142** wurde ein Enantiomerenverhältnis von 99.9:0.1 gemessen, das des Benzoats *ent*-**142** betrug 99.7:0.3. Dies entspricht für beide asymmetrische Hydrolysen einem *ee* >99 %. Die HPLC-Chromatogramme des Diols **142**, des Enantiomers *ent*-**142**, des Gemisches von **142** und *ent*-**142** sowie die Überlagerung der drei Chromatogramme sind in Abb. 10 dargestellt. Zudem konnte die Struktur des Benzoats **142** durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig nachgewiesen werden, diese ist in Abb. 9 gezeigt.

(a) HPLC-Chromatogramm von **142**.(b) HPLC-Chromatogramm von *ent-142*.(c) HPLC-Chromatogramm des Gemisches von **142** und *ent-142*.

(d) Überlagerung der drei Chromatogramme.

Abb. 10: Vergleich der HPLC-Chromatogramme des Diols **142**, des Enantiomers *ent-142*, des Gemisches von **142** und *ent-142* sowie der Überlagerung der drei Chromatogramme.

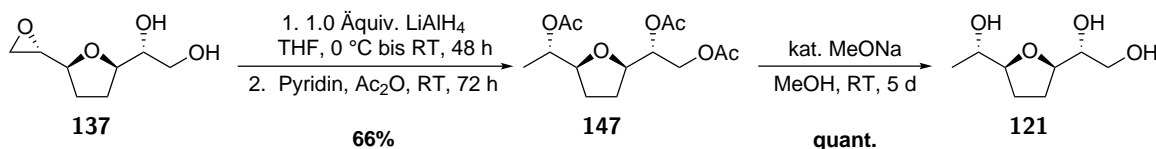
Im nächsten Schritt erfolgte die regioselektive Reduktion des Epoxids **137** zum sekundären Alkohol **121**. Eine Zusammenfassung der angewandten Bedingungen ist in Tab. 13 gezeigt. Als Reduktionsmittel wurde Lithiumaluminiumhydrid gewählt, dessen eingesetzte Stoffmenge nach dem ersten Ansatz stets auf einen vollständigen Umsatz angepasst wurde. Obwohl die Reaktion eine hohe Selektivität sowie vollständigen Umsatz aufwies, wurden zunächst lediglich 50 % Ausbeute erzielt (Eintrag 1). Aufgrund der Polarität des Produktes zeigte sich die Isolierung des Triols als problematisch. Eine Extraktion des Reaktionsgemisches war durch die Wasserlöslichkeit von Triol **121** kei-

Tab. 13: Zusammenfassung der angewandten Bedingungen für die Reduktion des Epoxids **137** unter Bildung des Triols **121**.

Eintrag	Reagenz (Äquiv.)	<i>t</i> (h)	Lösungsmittel	Aufarbeitung	Ausbeute 121 (%)
1	LiAlH ₄ (0.8)	2	THF	Hydrolyse mit MeOH	50 (60 <i>borsm</i>)
2	LiAlH ₄ (1.0)	1	THF	Hydrolyse mit H ₂ O und 1 M NaOH, Filtration, Gefrietrocknung	41
3	LiAlH ₄ (1.8)	3	THF	Hydrolyse mit Na ₂ SO ₄ · H ₂ O (0.4 Äquiv.), Filtration	24
4	Pd/C (0.01) H ₂	96	MeOH	/	44
5	LiAlH ₄ (0.8)	2	THF	Hydrolyse mit H ₂ O und 1 M NaOH, Trocknen über Na ₂ SO ₄ , repetitives Suspendieren und Filtrieren des Trocknungsmittels	81
6	LiAlH ₄ (1.3)	2	THF	Hydrolyse mit 1 M NaOH und 1 M Natriumkaliumtartrat, Trocknen über Na ₂ SO ₄ , repetitives Suspendieren im Ultraschallbad und Filtrieren des Trocknungsmittels	97
7	LiAlH ₄ (1.3)	2	THF	Hydrolyse mit 1 M NaOH und 1 M Natriumkaliumtartrat, Trocknen über Na ₂ SO ₄ , Soxleth-Extraktion des Trocknungsmittels	92

ne Option, sodass verschiedene Aufarbeitungsvarianten getestet wurden. Nachdem die Umsetzung des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids mit Methanol zu einer moderaten Ausbeute führte, wurde vermutet, dass Methanol die Aluminium-Alokoholate nicht vollständig hydrolysierte. Daraufhin wurde zur Hydrolyse Wasser und 1 M Natronlauge verwendet. Die wässrige Phase wurde mittels Gefriertrocknung vom Produkt entfernt, wobei sich die Ausbeute auf 41 % verringerte (Eintrag 2). Die Verwendung stöchiometrischer Mengen Natriumsulfat-Decahydrat reduzierte die Ausbeute weiter auf 21 % (Eintrag 3). Das Triol **121** scheint durch die vier Sauerstoffe generell ein guter Ligand zu sein, sodass versucht wurde eine Reaktion ohne Metall, das eine koordinative Bindung eingehen kann, durchzuführen. Folglich wurde eine durch Palladium auf Kohle katalysierte Hydrierung getestet. Die Ausbeute konnte dadurch jedoch nicht gesteigert werden, moderate 44 % des Triols **121** wurden isoliert (Eintrag 4). Anschließend wurde erneut Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel eingesetzt, allerdings unter Anwendung einer optimierten Aufarbeitung: die Reaktion wurde durch die Zugabe von wenig Wasser und 1 M Natronlauge beendet und die wässrige Phase vollständig über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde daraufhin repetitiv in Dichlormethan suspendiert und filtriert. Dadurch konnte die Ausbeute auf 81 % gesteigert werden (Eintrag 5). Durch Suspension des Trocknungsmittels im Ultraschallbad konnte eine exzellente Ausbeute von 97 % erzielt werden (Eintrag 6). Als das Natriumsulfat einer Soxleth-Extraktion ausgesetzt wurde, sank die Ausbeute auf 92 % (Eintrag 7).

In einem Maßstab >6 mmol konnte die Ausbeute der Reduktion nicht reproduziert werden. Daher wurde die Synthese wie folgt optimiert: das Epoxid **137** wurde zum Triol **121** reduziert, das daraufhin peracetyliert wurde. Das resultierende Triacetat **147** konnte durch seine verminderte Polarität leicht säulenchromatografisch gereinigt werden. Zuletzt erfolgte die Freisetzung des Triols unter ZEMPLÉN-Bedingungen in quantitativer Ausbeute (Schema 34).

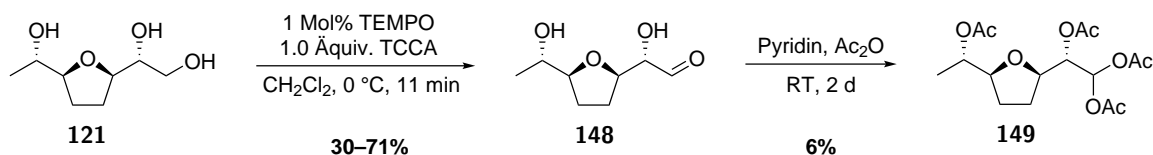


Schema 34: Reduktion und darauffolgende Acetylierung des Epoxids **137** zum Triester **147** und anschließende Freisetzung des Triols **121** unter ZEMPLÉN-Bedingungen.

Bei einem *scale-up* der JACOBSEN-Hydrolyse (36 mmol eingesetztes Bisepoxid **75**) wurde auf eine Reinigung des Diols **137** verzichtet. Das Rohprodukt wurde vom Lösungsmittel befreit, im Ölpumpenvakuum getrocknet und über drei Stufen bis zum Acetat **147** umgesetzt. Dieses Vorgehen ermöglichte den Umgang mit sehr polaren Verbindungen im Gramm-Maßstab.

Im nächsten Schritt der Totalsynthese sollte die chemoselektive Oxidation des primären Alkohols **121** erfolgen. Dafür wurde eine im Jahr 2001 von GIACOMELLI beschriebene Methode angewandt. Durch den Einsatz von 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-oxyl (TEMPO) als Oxidationsmittel und Trichlorisocyanursäure (TCCA) als Co-Oxidant wurden exzellente Selektivitäten und Umsätze beschrieben.^[81] Bei der Anwendung dieser Methode auf Triol **121** konnte der Aldehyd **148** zwar isoliert werden, allerdings schwankten die Ausbeuten zwischen 30–71 %. Eine sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeit sowie das steti-ge Abwiegen von Umsatz gegen Selektivität erschwerten das Erzielen guter Ausbeuten. Eine Verminderung der Reaktionstemperatur auf -20 °C verlangsamte den Gesamtumsatz auf Kosten der Selektivität: eine vermehrte Bildung von Überoxidationsprodukt wurde beobachtet. Zudem war die Trennung des Aldehyds **148** vom überschüssigen TCCA aufgrund seiner hohen Polarität schwierig, der Großteil wurde in Dichlormethan gefällt und anschließend filtriert.

Das ¹H-NMR-Spektrum des Aldehyds **148** wies Signale von Verbindungen auf, die auch durch mehrfache Säulenchromatografie nicht vom Produkt getrennt werden konnten. Das im HRMS (ESI)⁺ gemessene Signal von $m/z = 371$ entsprach dem eines [Dimers+Na]⁺. Da unklar war, ob es sich um das Produkt handelte, wurde der Aldehyd **148** peracetyliert. Dabei wurde das Ziel verfolgt, eine lipophilere Verbindung zu erhalten, die leichter durch Säulenchromatografie gereinigt werden könnte. Als Produkt wurde eine Verbindung, die ein Signal bei $m/z = 383$ aufwies und vier Acetat-Gruppen trug (aus dem ¹H-NMR-Spektrum ersichtlich), isoliert. Es handelte sich um das Tetraacetat **149**. Die chemoselektive Oxidation des primären Alkohols **121** unter Bildung des Aldehyds **148** sowie die darauffolgende Umsetzung zum Tetraacetat **149** ist in Schema 35 gezeigt.



Schema 35: Chemoselektive Oxidation des primären Alkohols **121** unter Bildung des Aldehyds **148** sowie die darauffolgende Umsetzung zum Tetraacetat **149**.

Es wurde erkannt, dass der Aldehyd **148** im Gleichgewicht mit seinem Dimer **150** vorliegt, welches die unerwarteten Signale im ¹H-NMR-Spektrum verursachte. In Abb. 11 sind die ¹H-NMR-Spektren des Tetraacetats **149** in deuteriertem Chloroform sowie des Produktes in deuteriertem Methanol, Deuteriumoxid und deuteriertem Chloroform gezeigt. In deuteriertem Methanol wurde die Bildung des Halbacetals **151**, das als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 vorlag, beobachtet. In Deuteriumoxid lag das Produkt vollständig als Hydrat **152** vor. Es scheint sich bei Verbindung **148** um einen außergewöhnlich elektrophilen Aldehyd zu handeln.

In der folgenden Stufe sollte der Aldehyd **148** in einer katalytisch asymmetrisch vinylogon MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion unter Anwendung einer von CAMPAGNE im Jahr 2006 beschriebenen Methode zum ungesättigten δ -Lacton **153** umgesetzt werden (Schema 36).^[82] CARREIRA *et al.* postulierten einen Mechanismus für Kupfer-katalysierte, asymmetrische Aldol-Reaktionen unter Verwendung des sogenannten CARREIRA Katalysators CuF(tol-BINAP). Dabei schlugen sie einen Katalysezyklus vor, der über die Bildung eines Kupferdienolats verläuft.^[83,84] CAMPAGNE *et al.* stellten diesen in Frage, da das chirale Kupferzentrum für die Induktion der Enantioselektivität räumlich zu weit entfernt vom prochiralen Aldehyd sei. Sie postulierten einen Mechanismus, der über eine unselektive α -Aldol-Addition mit anschließender Retro-Aldol-Reaktion zur Bildung einer Allyl-Kupfer-Spezies führt. Diese sitzt wiederum nah genug am prochiralen Zentrum, um die aktive Komponente der asymmetrischen Transformation zu sein.^[82]

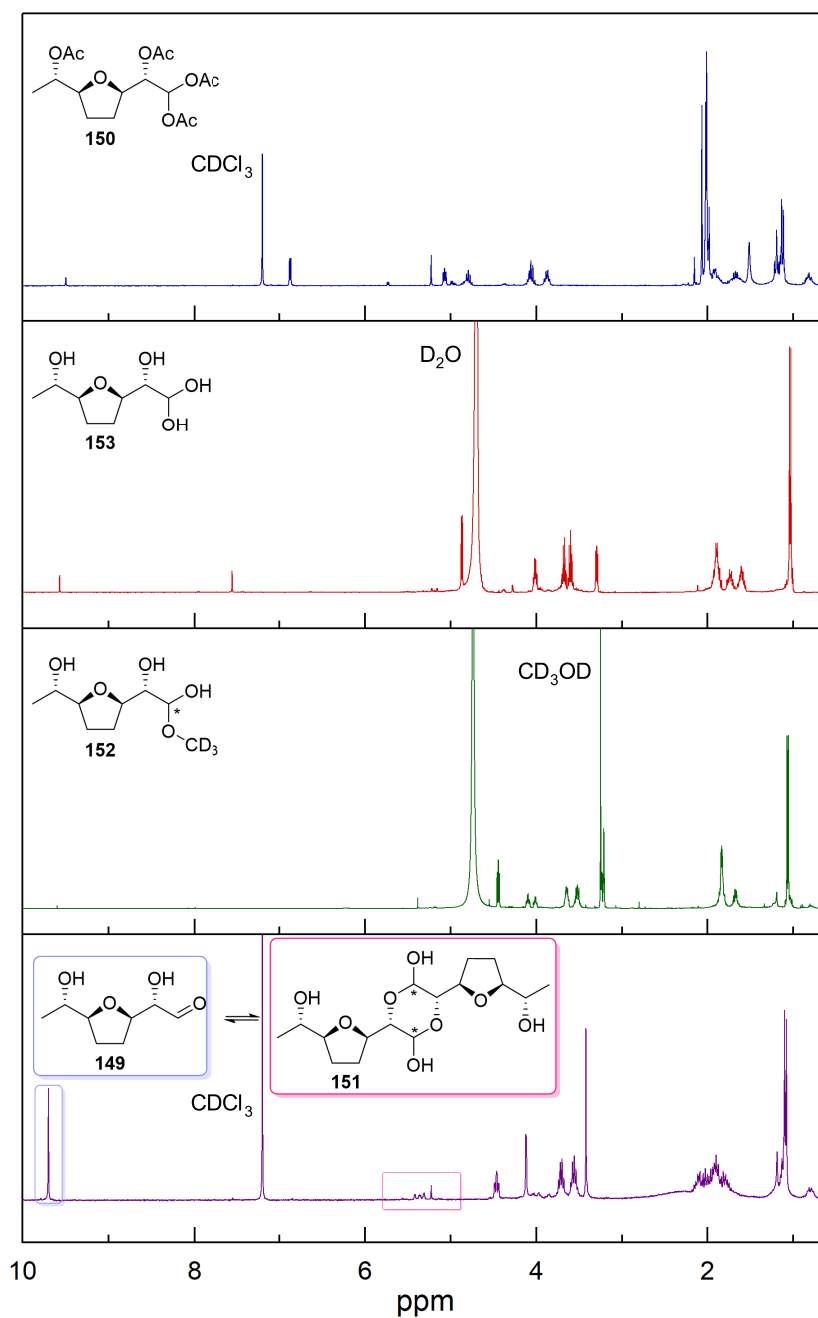
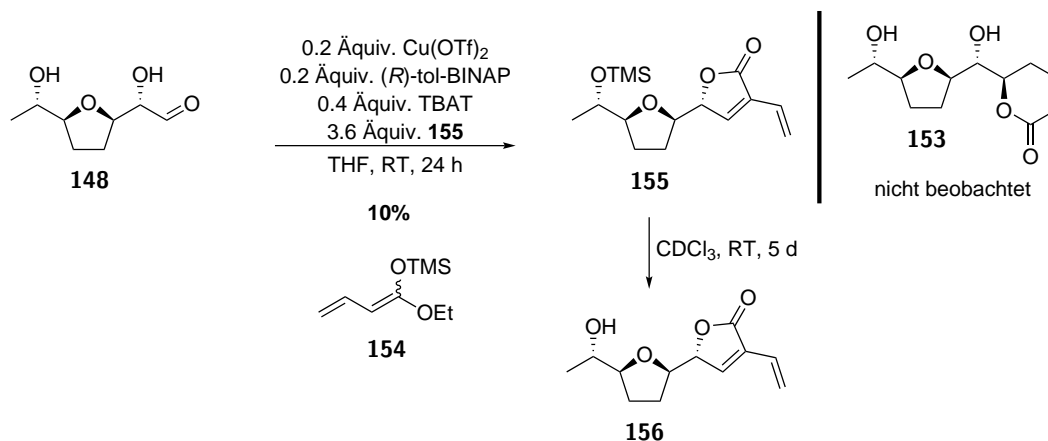


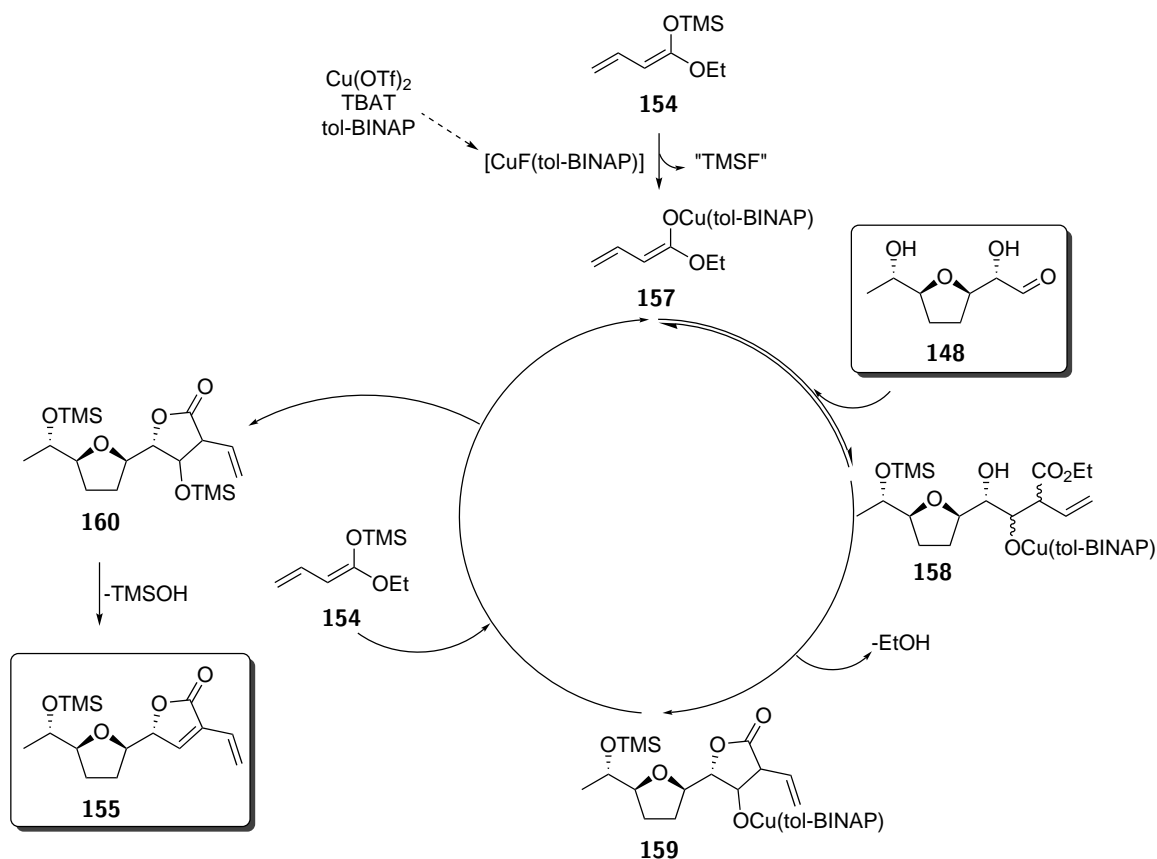
Abb. 11: ¹H-NMR-Spektren Tetraacetats **149** in deuteriertem Chloroform (300 MHz), des Halbacetals **151** in deuteriertem Methanol (400 MHz), des Hydrats **152** in Deuteriumoxid (400 MHz) und des Aldehyds **148** in deuteriertem Chloroform (300 MHz), RT.

Zunächst erfolgte die Darstellung des Silyldienolats **154** nach CAMPAGNE *et al.* Um die Ausgangsverbindung **154** zu testen, wurde die beschriebene Umsetzung mit Benzaldehyd reproduziert, wobei die Bildung des gewünschten δ -Lactons beobachtet wurde.^[82] Anschließend wurde die in Schema 36 gezeigte Reaktion des Aldehyds **148** mit Silyldienolat **154** untersucht. Anstelle des gewünschten Lactons **153** wurde das Butenolid **155** isoliert, das langsam zu Alkohol **156** hydrolysierte. Die geringe Ausbeute von 10 % ist vermutlich mit der Hydrolyse des Silylethers **155** während der säulenchromatografischen Reinigung zu begründen.



Schema 36: Katalytisch asymmetrisch vinyloge MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion des Aldehyds **148** unter Bildung des Butenolids **155**, das zum Alkohol **156** hydrolysierte. Das gewünschte Lacton **153** wurde nicht beobachtet.

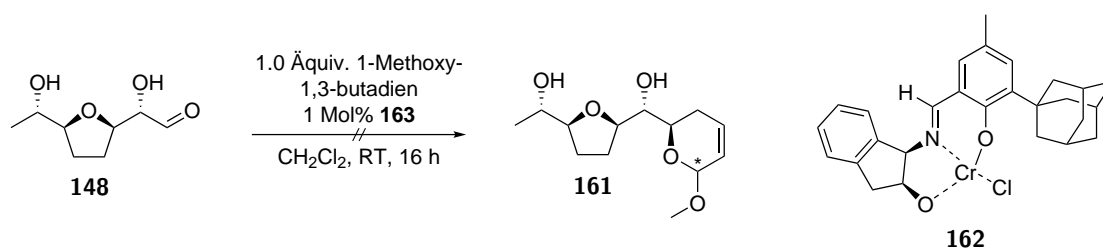
Unter Berücksichtigung der Arbeiten von CARREIRA und CAMPAGNE^[82-84] wird der in Schema 37 gezeigte Mechanismus vorgeschlagen. Zunächst erfolgt die Bildung der aktiven Katalysator Spezies, welche zur Umsetzung des Silyldienolats **154** zum entsprechenden Kupferdienolat **157** führt. Dieses reagiert in einer α -Aldol-Addition mit Aldehyd **148** zum Kupferalkoholat **158**. Die konsekutive Umesterung zum Butenolid **159** läuft schneller ab als die Retro-Aldol-Reaktion, die somit nicht mehr erfolgen kann. Das Butenolid **159** wird zu Verbindung **160** silyliert, die unter Eliminierung von Trimethylsilanol zur Bildung des erhaltenen Produktes **155** führt.



Schema 37: Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung des Butenolids **155** in einer katalytisch asymmetrisch vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion nach CAMPAGNE *et al.*^[82]

Ogleich die Bildung des gewünschten Lactons **153** nicht erzielt wurde, konnte die α -Aldol-Addition, die Teil des von CAMPAGNE *et al.* vorgeschlagenen Mechanismus ist, nachgewiesen werden.

Der nächste Ansatz, der verfolgt wurde, stellte die Umsetzung des Aldehyds **148** in einer asymmetrischen Hetero-DIELS-ALDER Reaktion nach JACOBSEN dar.^[85] Das resultierende Methoxyacetal **161** sollte anschließend chemoselektiv in Allyl-Position oxidiert werden. Der Katalysator **162** wurde ausgehend von 2-(1-Adamantyl)-4-methylphenol über zwei Stufen synthetisiert.^[85] Daraufhin wurde der Aldehyd **148** den beschriebenen Reaktionsbedingungen ausgesetzt, es konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Der Syntheseversuch für das Methoxyacetal **161** ist in Schema 38 gezeigt.

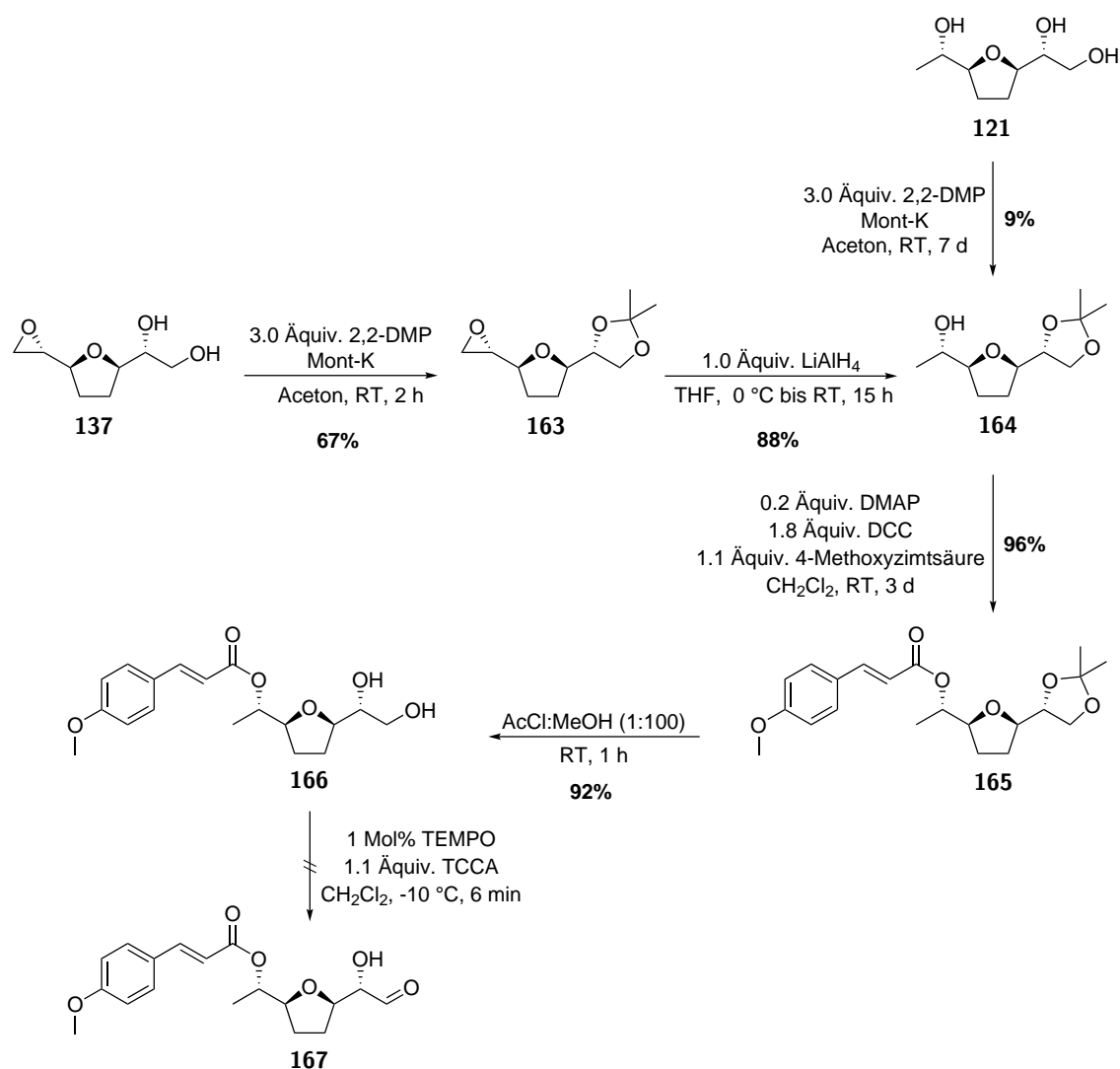


Schema 38: Syntheseversuch des Methoxyacetals **161** in einer asymmetrischen Hetero-DIELS-ALDER Reaktion nach JACOBSEN.^[85]

Zudem wurde eine durch Tris-(6,6,7,7,8,8,8-heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandionato)-europium ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) katalysierte Hetero-DIELS-ALDER Reaktion des Aldehyds **148** mit 1-Methoxy-1,3-butadien bei 20 bar und 55 °C getestet, es wurde jedoch lediglich Zersetzung beobachtet. Daraufhin wurde ein Ansatz unter Verwendung von Schutzgruppen verfolgt.

Acetonid-Route

Zunächst erfolgte die Darstellung des Acetonids **163** durch Acetalisierung des Diols **137** in einer Ausbeute von 67 % und darauffolgend die Reduktion zum Alkohol **164** in einer Ausbeute von 88 %. Die Methode zur Acetalisierung besticht durch besonders milde Bedingungen,^[86] die aufgrund der Labilität des Epoxids **137** gewählt wurden. Anscheinend waren diese zu mild für die Schützung des Triols **121**, da lediglich eine Ausbeute von 9 % erzielt werden konnte. Dies hätte vermutlich durch acidere Bedingungen optimiert werden können. Die Route über das Epoxid **163** wurde aufgrund der gesteigerten Lipophilie der Verbindungen ohnehin bevorzugt, sodass von einer weiteren Optimierung der Sequenz über Triol **121** abgesehen wurde. In der anschließenden STEGLICH-Veresterung konnte das Zimtsäureester-Derivat **165** in einer Ausbeute von 96 % dargestellt werden, auf das die säurekatalysierte Freisetzung des Diols **166** in einer Ausbeute von 92 % folgte. Die konsekutive chemoselektive Oxidation des primären Alkohols **166** führte nicht zur Bildung des gewünschten Aldehyds **167**. Es konnte kein Nebenprodukt identifiziert werden, anhand des Isotopenmusters des HRMS (ESI)⁺ wurde jedoch die Addition eines Chlorids nachgewiesen. Der Syntheseversuch des Aldehyds **167** ausgehend von Epoxid **137** bzw. Triol **121** ist in Schema 39 gezeigt. Daraufhin wurde ein neuer Schutzgruppen-Weg verfolgt.



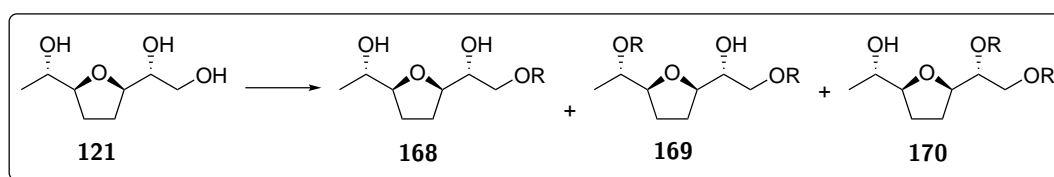
Schema 39: Syntheserversuch des Aldehyds **167** ausgehend von Epoxid **137** bzw. Triol **121**.

tert-Butyldimethylsilyl-Route

Zunächst erfolgte die chemoselektive Schützung des primären Alkohols **121** (Tab. 14). Das Pivalat **168a** konnte in einer Ausbeute von 46 % dargestellt werden (Eintrag 1) und durch Verwendung einer Benzoyl-Schutzgruppe ließ sich die Ausbeute unter Bildung des Esters **168b** auf 58 % steigern (Eintrag 2). In beiden Reaktionen wurden zudem die zweifach geschützten Regioisomere **169** und **170** erhalten. Die Benzoylierung verlief unter unvollständigem Umsatz, da das Edukt **121** jedoch zusammen mit Pyridinium-

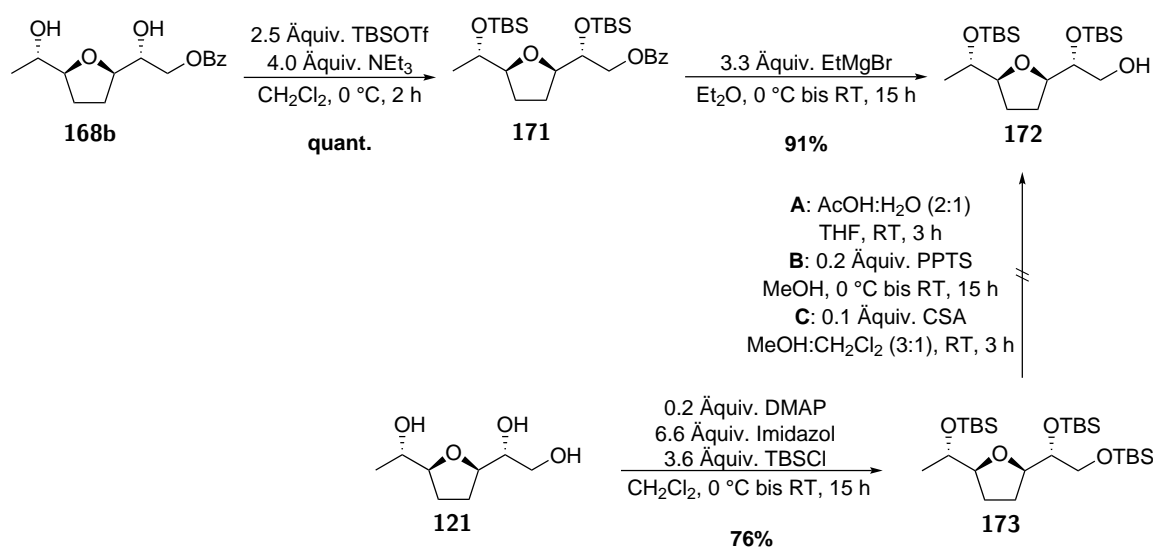
chlorid eluierte, konnte keine *borsm* angegeben werden. Anschließend wurden die beiden

Tab. 14: Bedingungen der chemoselektiven Schützung des primären Alkohols **121**.



Eintrag	R	Reagenzien (Äquiv.)	Lösungs- mittel	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	Ausbeute 168 (%)	Ausbeute 169 (%)	Ausbeute 170 (%)	
1	a	Piv	PivCl (1.5)	Pyridin	5	0 bis RT	46	15	8
2	b	Bz	BzCl (1.2), Pyridin (1.2), DMAP (kat.)	CH ₂ Cl ₂	2	0	58	10	3

freien OH-Gruppen von Benzoat **168b** als *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether (TBS-Ether) geschützt. Durch den Einsatz von TBS-Chlorid konnte kein Umsatz erzielt werden, hingegen führte TBS-Triflat zu einer quantitativen Darstellung des Bis-Silylethers **171**. Der primäre Alkohol **172** wurde unter Verwendung von Ethylmagnesiumbromid in einer Ausbeute von 91 % freigesetzt (Schema 40).

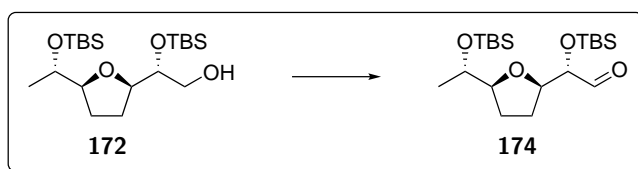


Schema 40: Synthese des Alkohols **172** über Bis-Silylether **171** ausgehend von Benzoat **168b** sowie Versuch der selektiven Hydrolyse von Tris-Silylether **173**.

Es sei erwähnt, dass in vorherigen Versuchen Triol **121** zum Tris-TBS-geschützten Silylether **173** umgesetzt wurde. Darauf folgende Bemühungen, die primäre TBS-Gruppe selektiv zu hydrolysieren, blieben jedoch erfolglos (Schema 40).

Im Folgenden wurde der primäre Alkohol **172** zum Aldehyd **174** oxidiert, die angewandten Bedingungen sind in Tab. 15 zusammengefasst. Bei der Verwendung von Pyridiniumchlorochromat (PCC) wurde eine Ausbeute von 54 % erzielt (Eintrag 1). In der PARIKH-DOERING-Oxidation sank die Ausbeute auf 53 % (Eintrag 2). Mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) konnte weder bei Raumtemperatur noch bei 82 °C Umsatz beobachtet werden (Eintrag 3). Hingegen führten SWERN-Bedingungen zu Zersetzung (Eintrag 4). Unter Anwendung von TEMPO als Oxidationsmittel, verminderte sich die Ausbeute auf 33 % (Eintrag 5). Letztlich konnte das Produkt **174** durch den Einsatz von DESS-MARTIN-Periodinan (DMP) in einer guten Ausbeute von 74 % isoliert werden (Eintrag 6).

Tab. 15: Zusammenfassung der angewandten Bedingungen der Oxidation des primären Alkohols **172** zum Aldehyd **174**.



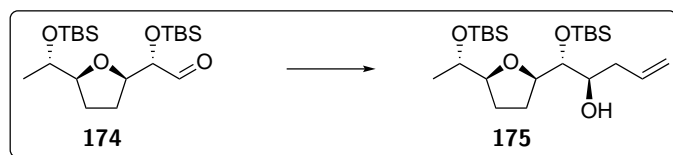
Eintrag	Reagenzien (Äquiv.)	Lösungsmittel	t (h)	T (°C)	Ausbeute 174 (%)
1	PCC (1.4)	CH ₂ Cl ₂	24	RT	54
2	SO ₃ ·Pyridin (3.0) Et ₃ N (3.0) DMSO (10)	CH ₂ Cl ₂	24	0 bis RT	53
3	IBX (1.0)	MeCN	24 5	RT 82	kein Umsatz kein Umsatz
4	(COCl) ₂ (1.5) Et ₃ N (4.7) DMSO (2.1)	CH ₂ Cl ₂	1	-78 bis RT	Zersetzung
5	TEMPO (0.01) TCCA (1.1)	CH ₂ Cl ₂	3	0	33
6	DMP (8.0)	CH ₂ Cl ₂	48	RT	74

In der konsekutiven katalytisch asymmetrisch vinylogenen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion^[82] des Aldehyds **174** mit Silyldienolat **154** wurde kein Umsatz erzielt. Auf Basis der Totalsynthesen, die diese Methode verwendeten, wurde als Grund eine zu große sterische

Hinderung durch die α -TBS-Gruppe vermutet.^[87–89] Zudem wurde in der Hetero-DIELS-ALDER Reaktion nach JACOBSEN lediglich Edukt reisoliert. Auch hier wird als Grund der räumliche Anspruch der TBS-Gruppe in Betracht gezogen. So konnten JACOBSEN *et al.* sterisch gehinderte Aldehyde wie *Isobutyraldehyd* and *Cyclohexancarboxaldehyd* nicht umsetzen.^[85]

Da eine direkte Einführung eines C-4-Motivs nicht gelang, wurde auf die klassische Methode zur Darstellung α,β -ungesättigter δ -Lactone zurückgegriffen. Dafür wurde der Aldehyd **174** zunächst allyliert, der resultierende Homoallylkohol **175** mit Acrylsäure verestert und das Produkt **176** zuletzt in einer Ringsschlussmetathese umgesetzt. In Tab. 16 sind die Ergebnisse der Allylierung des Aldehyds **174** zum Homoallylkohol **175** zusammengefasst.

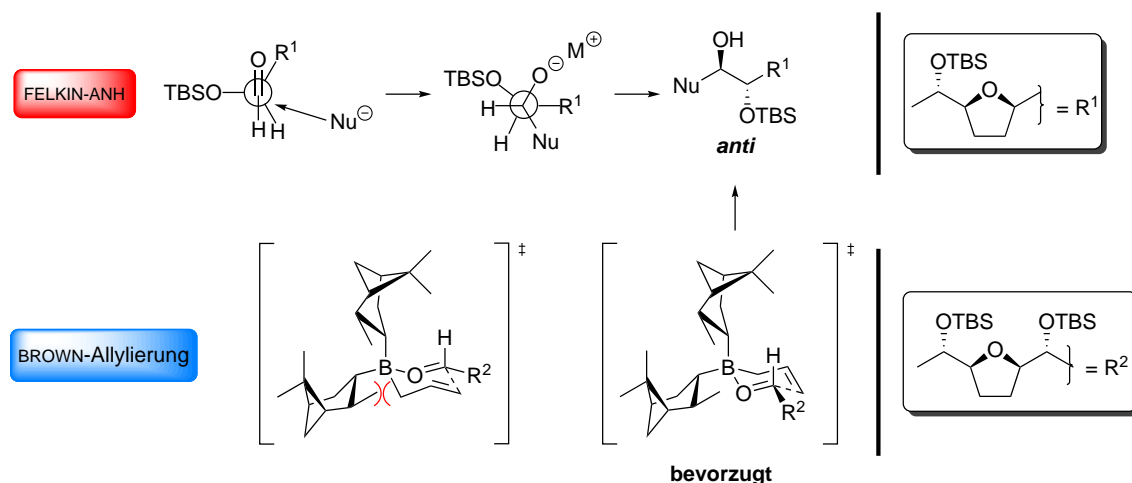
Tab. 16: Ergebnisse der Allylierung des Aldehyds **174** zum Homoallylkohol **175**.^[90]



Eintrag	Reagenzien (Äquiv.)	Lösungsmittel	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	Ausbeute 175 (%)	<i>d.r.</i>
1	Magnesium (5.0) Allylbromid (6.0)	THF	15	RT	71	1:1
2	(+)-Ipc ₂ B(allyl) (1.3)	Et ₂ O	4	-116 bis 10	67	4:1

Zu Beginn wurde Aldehyd **174** auf der Basis von Substrat-induzierter Stereokontrolle in einer GRIGNARD-Addition umgesetzt. Da es sich bei dem α -Silylether um eine nicht chelatisierende funktionelle Gruppe handelt, wurde FELKIN-ANH-Kontrolle erwartet, wodurch das gewünschte *anti*-konfigurierte Diol gebildet werden sollte.^[91,92] Unglücklicherweise zeigte sich die Substrat-induzierte Kontrolle als sehr gering, das Produkt wurde als nicht trennbares Diastereomergemisch im Verhältnis 1:1 und einer Ausbeute von 71 % isoliert (Eintrag 1). Infolgedessen wurde der Aldehyd **174** in einer BROWN-Allylierung unter Anwendung von Reagenzkontrolle umgesetzt.^[93] Durch die doppelte Stereodifferenzierung konnte ein *d.r.* von 4:1 und eine Ausbeute von 67 % erzielt werden (Eintrag 2). Die BROWN-Allylierung läuft über einen ZIMMERMANN-TRAXLER-artigen Übergangszustand, bei dem der Rest des Aldehyds die äquatoriale Position einnimmt. Die hohe Selektivität der Reaktion wird durch die Minimierung der sterischen Wechselwirkung

zwischen der äquatorialen *Isopinocampheyl*- (IPC) und der Allyl-Gruppe verursacht.^[90] In Schema 41 ist die Anwendung des FELKIN-ANH-Modells auf Aldehyd **174** sowie der Übergangszustand der BROWN-Allylierung gezeigt.

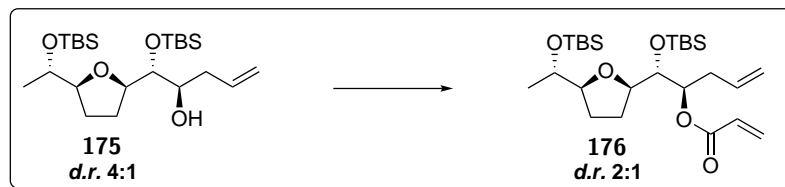


Schema 41: Darstellung der Anwendung des FELKIN-ANH-Modells^[91,92] auf Aldehyd **174** und des Übergangszustands der BROWN-Allylierung^[90].

Die Ergebnisse der folgenden Stufe, der Veresterung des Homoallylkohols **175** zum Acrylat **176** mit Acryloylchlorid, sind in Tab. 17 zusammengefasst. Zunächst wurde der Ester **176** in 22 % Ausbeute erhalten, bei der Reaktion konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Infolgedessen wurden Acryloylchlorid und Triethylamin nachdosiert, wodurch der Umsatz jedoch nicht vervollständigt werden konnte (Eintrag 1). Zudem wies das reisolierte Edukt **175** nicht trennbare Zersetzungsprodukte auf, sodass keine *borsm* angegeben werden konnte. Außerdem reagierte das Epimer bevorzugt, sodass sich der *d.r.* von 4:1 auf 2:1 verringerte. Die Diastereomere konnten nicht säulenchromatografisch getrennt werden. Basierend auf der geringen Ausbeute und der beobachteten Zersetzung wurde angenommen, dass zu Beginn der Reaktion kein ausreichend basischer pH-Wert vorlag, wodurch die TBS-Gruppen vermutlich hydrolysiert wurden. Durch einen größeren Überschuss an Base konnte die Ausbeute auf 25 % gesteigert werden (Eintrag 2). Unter Anwendung harscher Bedingungen durch Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (LHMDS) wurde die Ausbeute wiederum auf 20 % verringert (Eintrag 3). Mit dem Ziel, durch mildere Bedingungen die Zersetzung zu reduzieren, wurde der Überschuss an Reagenzien vermindert und auf die Verwendung von DMAP verzichtet. Dadurch konnte die Ausbeute auf 53 % gesteigert werden. Zudem konnte das reisolierte Edukt bei einer *borsm* von

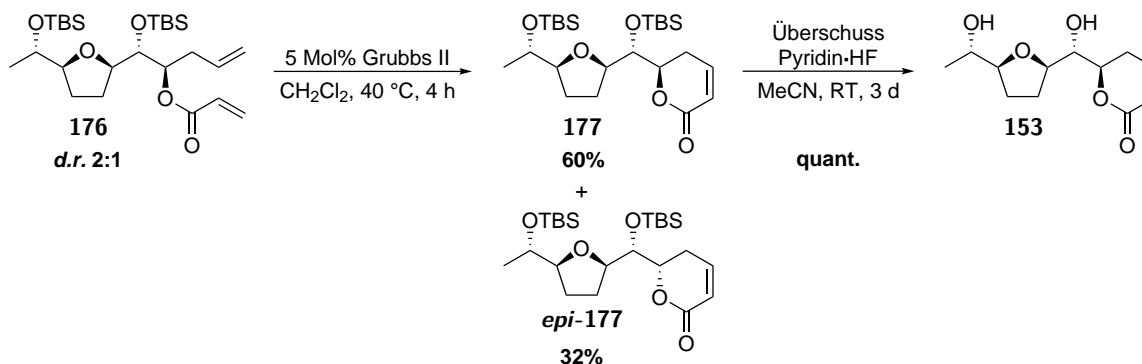
99 % als Reinstoff erhalten werden (Eintrag 4). Aufgrund des fortgeschrittenen Standes der Naturstoffsynthese erwies sich dies als deutlicher Vorteil.

Tab. 17: Ergebnisse der Veresterung des Homoallylalkohols **175** zum Acrylat **176**.^[90]



Eintrag	Äquiv. Acryloylchlorid	Reagenzien (Äquiv.)	Lösungs- mittel	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	Ausbeute 176 (%)
1	2 + 2	Et ₃ N (2 + 2) DMAP (0.05)	CH ₂ Cl ₂	24	RT	22
2	3	Et ₃ N (8) DMAP (0.05)	CH ₂ Cl ₂	24	RT	25
3	1	LHMDS (1)	THF	2	-78	20
4	2	Et ₃ N (3)	CH ₂ Cl ₂	24	RT	53 (99 <i>borsm</i>)

In der folgenden Ringschlussmetathese des Acrylats **176** unter Bildung des Lactons **177** wurde eine Ausbeute von 60 % erzielt. Das Epimer *epi-177* wurde in 32 % Ausbeute erhalten. Die Diastereomere konnten auf dieser Stufe säulenchromatografisch getrennt werden.



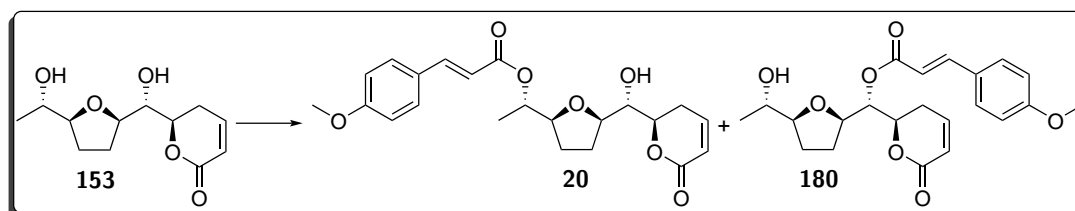
Schema 42: Synthese des Lactons **153** ausgehend von Acrylat **176** über Di-Silylether **177**.

Die darauffolgende Freisetzung des Diols **153** führte bei der Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu Zersetzung. Hingegen konnte das Produkt **153** durch

Zugabe von HF·Pyridin in einer quantitativen Ausbeute von isoliert werden (Schema 42).

Der letzte Schritt der Totalsynthese stellte die regioselektive Veresterung des sekundären Alkohols **153** unter Bildung von Brevipolid M (**20**) dar (Tab. 18). Überraschenderweise wurde das Regioisomer **180** unter STEGLICH-Bedingungen als einziges Produkt isoliert (Eintrag 1). Durch Anwendung von SHIINA-Bedingungen zeigte sich der 4-Methoxyzimtsäureester **180** mit 36 % Ausbeute zwar immer noch als Hauptprodukt, der Naturstoff Brevipolid M (**20**) konnte jedoch erfolgreich in einer Ausbeute von 19 % dargestellt werden (Eintrag 2). Der gemessene Drehwert von 10.0° ($c = 0.01$; CHCl_3) stimmt nahezu mit dem Literaturwert von 10.8° ($c = 0.01$; CHCl_3)^[27] überein.

Tab. 18: Ergebnisse der Veresterung des sekundären Alkohols **153** zum Naturstoff Brevipolid M (**20**) und dessen Regioisomer **180**.

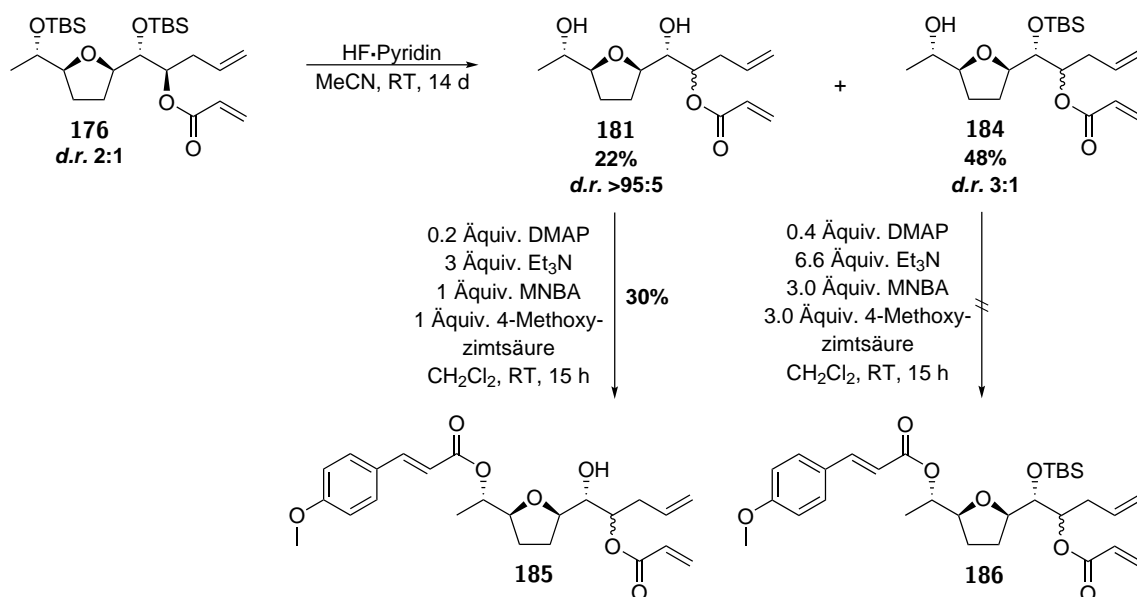


Eintrag	Reagenzien (Äquiv.)	Lösungs- mittel	t (h)	T ($^\circ\text{C}$)	Ausbeute 20 (%)	Ausbeute 180 (%)
	DCC (1.8)					
1	4-Methoxyzimtsäure (1.0) DMAP (0.2)	CH_2Cl_2	4	RT	/	quant.
	Et_3N (3.3)					
2	MNBA (1.0) 4-Methoxyzimtsäure (1.0) DMAP (0.2)	CH_2Cl_2	15	RT	19	36
	Et_3N (3.3)					
3	MNBA (1.0) 4-Methoxyzimtsäure (1.0) DMAP (0.2)	Toluol	15	RT	/	14

Die beobachtete Regioselektivität bei der Veresterung entsprach nicht den Erwartungen, denn die Methyl-substituierte Position wurde als weniger sterisch gehindert erachtet. Insbesondere bei Betrachtung der chemoselektiven Veresterung des Triols **121** als Testsystem geht dies aus der bevorzugten Bildung des Regioisomers **169** hervor. Daraufhin wurde vermutet, dass die unvorhergesehene Reaktivität durch lipophile Wechselwirkun-

gen des ungesättigten Lactons und der aromatischen Reagenzien verursacht wurde. Infolgedessen wurde die Reaktion in Toluol durchgeführt. Dabei wurde jedoch lediglich das Regioisomer **180** in 14 % Ausbeute isoliert (Eintrag 3).

Mit dem Ziel die Ausbeute der Veresterung zu steigern, wurde die Reaktionsabfolge getauscht. Dafür wurden die TBS-Gruppen des Acrylats **176** zunächst hydrolysiert. Bei dem resultierenden, verzweigten Alkohol **181** sollte die größere sterische Hinderung zu einer gesteigerten Regioselektivität bei der Veresterung führen. Die Ergebnisse dieser Reaktionssequenz sind in Schema 43 dargestellt.



Schema 43: Syntheseversuch von Brevipolid M (**20**) über den verzweigten Alkohol **181**.

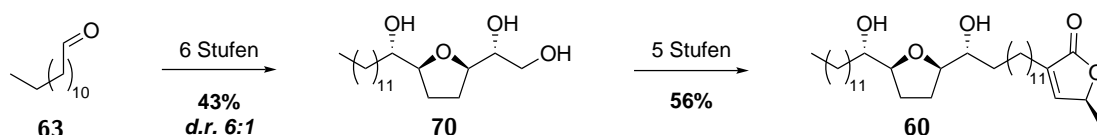
Die Freisetzung von Diol **181** verlief nicht vollständig, das Produkt **181** wurde in 22 % Ausbeute in einem *d.r.* >95:5 erhalten. Zudem wurde das mono-geschützte Diol **184** in einer Ausbeute von 48 % in Form eines nicht trennbaren Diastereomergemisches im Verhältnis von 3:1 erhalten. Da das Edukt **176** in einem *d.r.* von 2:1 eingesetzt wurde und die Gesamtausbeute der Reaktion lediglich 70 % betrug, konnte auf Basis der Verhältnisse keine eindeutige Zuordnung der Stereoisomere erfolgen. Daraufhin sollten die beiden Acrylate **181** und **184** umgesetzt werden und eine anschließende Charakterisierung des Endproduktes sollte zeigen, ob es sich um den Naturstoff **20** oder dessen Epimer *epi*-**20** handelt. In der SHINA-Veresterung von Alkohol **184** konnte jedoch auch durch die Zugabe eines Überschusses an Reagenzien kein Umsatz erzielt werden. Hingegen führte die Veresterung des Diols **181** in einer Ausbeute von 30 % zur Bildung

des 4-Methoxyzimtsäureesters **185** als einziges Regioisomer. Die Regioselektivität der Veresterung konnte auf diesem Syntheseweg zwar gesteigert werden, jedoch wurde eine geringere Gesamtausbeute (6 % über zwei Stufen) verglichen zu der zuvor bearbeiteten Route (11 % über drei Stufen) erhalten, sodass diese Reaktionssequenz nicht weiter verfolgt wurde.

Letztlich könnte die Problematik der geringen Regioselektivität durch das orthogonale Schützen der sekundären Alkohole behoben werden. Darauf wurde jedoch aufgrund der zunehmenden Anzahl an Stufen verzichtet. Brevipolid M (**20**) wurde über 14 Stufen in einer Gesamtausbeute von 0.5 % erhalten. Es ist die erste katalytisch asymmetrische *de novo* Totalsynthese des Naturstoffes **20**. Zudem konnte die in der Gruppe entwickelte, Ruthenium-katalysierte oxidative Cyclisierung in der Synthese eines komplexen Naturstoffes angewendet werden.

5.3 Formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A

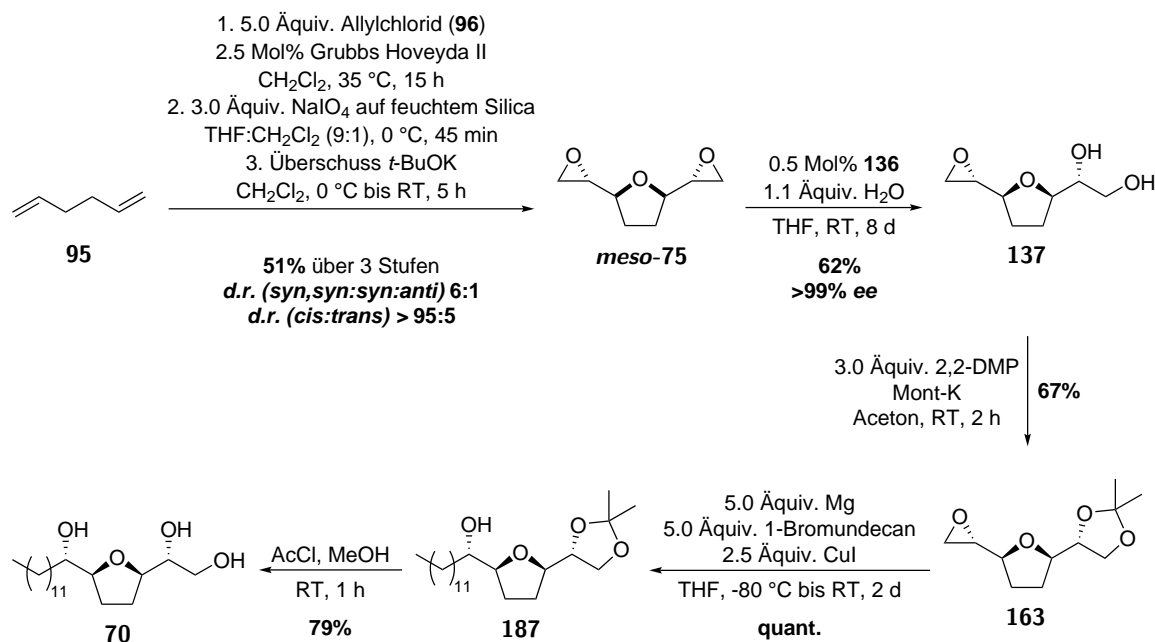
Im letzten Teil dieser Arbeit wurde die formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A (**60**) behandelt. BROWN *et al.* beschrieben 2004 die Totalsynthese des Naturstoffes **60** über Triol **70**, das wiederum in einer Ausbeute von 43 % über 6 Stufen und einem *d.r.* von 6:1 isoliert wurde (Schema 44). Da die chirale Induktion Auxiliar-basiert erfolgte, ist ein Diastereomenverhältnis anstelle eines Enantiomerenüberschusses angegeben.^[44]



Schema 44: Synthese von *cis*-Solamin A (**60**) über Triol **70** nach BROWN *et al.*^[44]

Das zuvor beschriebene THF *meso*-**75** wurde ausgehend von 1,5-Hexadien (**95**) über drei Stufen in einer Ausbeute von 51 % und einem *d.r.* von 6:1 dargestellt. Anschließend konnte Bisepoxid *meso*-**75** in 62 % Ausbeute und einem *ee* >99 % zum Diol **137** hydrolysiert werden. Das Epoxid **137** sollte in nur einer Stufe durch ein Organylcuprat zu Triol **70** geöffnet werden, die Bildung des Produktes **70** wurde jedoch nicht beobachtet. Durch die Alkylierung des Acetonid-geschützten Diols **163** konnte der Alkohol **187**

hingegen in quantitativer Ausbeute dargestellt werden. Die konsekutive Freisetzung des geminalen Diols führte in 79 % Ausbeute zum gewünschten Produkt **70**. In Schema 45 ist die Darstellung des Triols **70** über Acetonid **163** ausgehend von 1,5-Hexadien (**95**) gezeigt. Somit wurde Triol **70** in 17 % Ausbeute über 7 Stufen und einem *ee* >99 % erhalten.



Schema 45: Formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A (**60**): Darstellung des Triols **70** über Acetonid **187** ausgehend von Epoxid **163**.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

Wenn nicht anders angegeben wurden die Reaktionen unter Luftatmosphäre durchgeführt. Feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt.

Chemikalien

Das Nitrosyltetrafluorborat wurde vor Verwendung im Ölpumpenvakuum getrocknet. Alle weiteren Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Alpha Aesar, Merck und TCI bezogen und ohne Reinigung eingesetzt. Technische Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung destillativ unter vermindertem Druck gereinigt. Absolute Lösungsmittel wurden käuflich (Merck und Acros) erworben.

6.2 Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte

Dünnschichtchromatografie (DC)

Die durchgeführten Reaktionskontrollen sowie die Analyse der durch die Säulenchromatografie erhaltenen Fraktionen erfolgten durch Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel und Fluoreszenzindikator beschichteten Aluminiumfolien (Macherey-Nagel ALU-GRAM® Xtra SIL G/UV254 Nr. 818333, Schichtdicke 0.2 mm). Die Ermittlung aller R_f -Werte fand bei vollständiger Kammersättigung statt und die angegebenen Eluentengemische sind in Volumeneinheiten angegeben. UV-aktive Substanzen wurden mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm detektiert. Nicht UV-aktive Substanzen wurden durch Anfärben mit folgenden Färbereagenzien detektiert: Cer-Ammoniummolybdat-Reagenz (2.0 g Cersulfat, 5.0 g Phosphormolybdänsäure, 16 mL konz. Schwefelsäure, 200 mL Wasser), Kaliumpermanganat-Reagenz (2.4 g Kaliumpermanganat, 16 g Kaliumcarbonat, 4 mL einer 5-%igen Natronlauge, 240 mL Wasser), Ninhydrin-Reagenz (10 g Ninhydrin, 190 mL Ethanol).

Säulenchromatografie

Als stationäre Phase bei säulenchromatografischen Trennungen wurde Kieselgel (Macherey-Nagel 60, 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM) verwendet.

Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die Aufnahme der NMR-Spektren wurde von der spektroskopischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg durchgeführt. Folgende Geräte wurden verwendet:

¹H-NMR: Bruker FourierHD (300 MHz), Bruker Avance III HD (400 MHz), Bruker Avance II (400 MHz), Bruker Avance I (500 MHz), Bruker Avance III HD (600 MHz). Es wurden Messwerte zwischen 0 und 14 ppm aufgenommen.

¹³C-NMR: Bruker FourierHD (75 MHz), Bruker Avance III HD (101 MHz), Bruker Avance II (101 MHz), Bruker Avance (125 MHz), Bruker Avance III HD (151 MHz). Es wurden Messwerte zwischen -20 und 220 ppm aufgenommen.

Die Benennung der Verbindungen im experimentellen Teil erfolgte gemäß der IUPAC-Nomenklatur. Die für die Zuordnung der Signale der ¹H- und der ¹³C-NMR-Spektren notwendige Nummerierung der Atome wurde nach praktischem Ermessen festgelegt und ist in der jeweiligen Abbildung dargestellt. Die Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme von Korrelationsspektren (COSY, HSQC, HMBC) oder durch den Abgleich mit Literaturwerten. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software MestReNova 14.1.0. Die chemische Verschiebung δ ist in parts per millions (ppm) angegeben. Das Signal des Lösungsmittels diente als interner Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Multiplizitäten lassen sich folgendermaßen klassifizieren: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), b (breites Signal) sowie den jeweiligen Kombinationen aus diesen.

Massenspektrometrie (MS)

Die Messungen der Massenspektren erfolgten in der massenspektrometrischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg. Die Aufnahmen der ESI-MS-Spektren wurden am Agilent 6224 ESI-TOF Spektrometer (Massenbereich: 110 bis

3200 m/z), die Aufnahmen der EI-MS-Spektren wurden am Thermo ISQ LT EI-Spektrometer durchgeführt.

Infrarotspektroskopie (IR)

Die Messungen der IR-Spektren erfolgten bei Raumtemperatur an einem ALPHA Platinum ATR-IR-Spektrometer der Firma Bruker. Es wurde ein Messbereich von 400 bis 4000 cm^{-1} gewählt.

Schmelzpunktbestimmung

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde das Gerät Melting Point M-565 der Firma Büchi genutzt.

Drehwertbestimmung

Optische Drehwerte wurden mit dem P8000 der Firma A.Krüss Optronic ermittelt und anhand der Formel $[\alpha]_D^T = \alpha \cdot 100 \cdot c^{-1} \cdot d^{-1}$ in spezifische Drehwerte umgerechnet, wobei α = gemessener Drehwinkel in $^\circ$, d = Schichtdicke der Küvette in dm, c = Konzentration der Lösung in g/100 mL, T der Temperatur in $^\circ\text{C}$ und D der Wellenlänge von 589 nm entspricht.

HPLC

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mittels chiraler HPLC wurde an einem Agilent 1260 Infinity II System durchgeführt. Als chirale stationäre Phase wurde Chiralpak AD-H genutzt. Die Lösungsmittel-Zusammensetzung aus *n*-Hexan und *i*-PrOH ist angegeben.

6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV1: Freisetzung eines Aminoalkohols und direkte Acetylierung

Es wurden 1.0 Äquiv. des Oxazolidins in Alkohol ($c_{\text{Oxazolidin}} = 0.14 \text{ mol/L}$) gelöst, mit 1.5 Äquiv. *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nach 5 h wurden 1.5 Äquiv. Triethylamin zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan ($c = 0.05 \text{ mol/L}$) gelöst, mit 4.5 Äquiv. Essigsäureanhydrid und 4.5 Äquiv. Triethylamin

versetzt. Die Lösung wurde 2 d bei RT gerührt und anschließend mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

AAV2: Nitrosierung von *N*-Acetamiden

Es wurden 1.0 Äquiv. des entsprechenden Amids in abs. Dichlormethan ($c_{\text{Amid}} = 0.1 \text{ mol/L}$) vorgelegt und mit 10 Äquiv. Pyridin versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, 2.0 Äquiv. Nitrosyltetrafluorborat zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension über Kieselgel filtriert (Dichlormethan) und bei 700 mbar vom Großteil des Lösungsmittels befreit.

AVV3: Basisch induzierte Cyclisierung

Es wurden 1.0 Äquiv. (bezogen auf das Amid) der entsprechenden *N*-Nitrosoverbindung in abs. THF ($c_{\text{NO-Verbindung}} = 0.6 \text{ mol/L}$) gelöst und mit 1.0 Äquiv. DBU versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde die Lösung mit Ethylacetat verdünnt, über Kieselgel filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

AVV4: Hitze induzierte Cyclisierung

Es wurden 1.0 Äquiv. (bezogen auf das Amid) der entsprechenden *N*-Nitrosoverbindung in abs. Dichlormethan ($c_{\text{NO-Verbindung}} = 0.1 \text{ mol/L}$) und abs. Pyridin ($c_{\text{NO-Verbindung}} = 1.3 \text{ mol/L}$) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 h zum Rückfluss erhitzt und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

6.4 Pyrazolsynthese

Ethyl-(*R,E*)-4-acetamido-5-acetoxypent-2-enoat (81a)

Die Synthese erfolgte nach AAV1 mit Ethanol als Lösungsmittel. Ansatzgröße: 21.8 mmol des *tert*-Butyl-(*R,E*)-4-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxy-

lats (**84a**). Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 7:3 → EE) gereinigt. Es wurden 2.78 g (11.4 mmol, 52 % über zwei Stufen) eines farblosen Feststoffes erhalten.

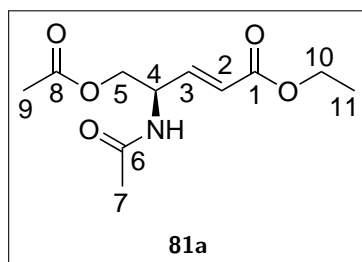
Molmasse: 243.259 g/mol

Summenformel: C₁₁H₁₇NO₅

R_f: 0.25 (EE)

Smp: 104.9-106.5 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 266.0999 [M+Na]⁺, gef.: 266.0998



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.83 (dd, ³*J*_{2,3} = 15.8, ³*J*_{3,4} = 4.9 Hz, 1H, **H-3**), 5.97 (dd, ³*J*_{2,3} = 15.7, ⁴*J*_{2,4} = 1.5 Hz, 1H, **H-2**), 5.90 (d, ³*J*_{4,NH} = 7.9 Hz, 1H, **NH**), 4.99-4.90 (m, 1H, **H-4**), 4.26 (dd, ³*J*_{4,5} = 5.2, ²*J*_{5,5'} = 11.4 Hz, 1H, **H-5**), 4.20 (q, ³*J*_{10,11} = 7.2 Hz, 2H, **H-10**), 4.15 (dd, ³*J*_{4,5'} = 3.9, ²*J*_{5,5'} = 11.2 Hz, 1H, **H-5'**), 2.08 (s, 3H, **H-9**), 2.05 (s, 3H, **H-7**), 1.29 (t, ³*J*_{10,11} = 7.1 Hz, 3H, **H-11**).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.1 (**C-8**), 169.8 (**C-6**), 165.9 (**C-1**), 143.4 (**C-3**), 123.3 (**C-2**), 65.2 (**C-5**), 60.9 (**C-10**), 49.6 (**C-4**), 23.4 (**C-7**), 20.9 (**C-9**), 14.3 (**C-11**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3280, 2980, 1722, 1650, 1547, 1385, 1303, 1185, 1154, 1040, 983, 779, 623, 615, 490, 422.

[α]_D²⁰ = -5.6° (*c* = 0.47; CH₂Cl₂).

Methyl-(*R,Z*)-4-acetamido-5-acetoxypent-2-enoat (**81b**)

Die Synthese erfolgte nach AAV1 mit Methanol als Lösungsmittel. Ansatzgröße: 1.68 mmol des *tert*-Butyl-(*R,Z*)-4-(3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-carboxylats (**84b**). Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 7:3 → EE) gereinigt. Es wurden 0.173 g (0.755 mmol, 45 % über zwei Stufen) eines farblosen Feststoffes erhalten.

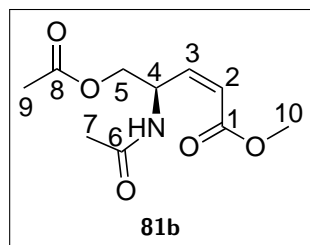
Molmasse: 229.232 g/mol

Summenformel: C₁₀H₁₅NO₅

R_f: 0.24 (EE)

Smp: 60.6-63.1 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 252.0842 [M+Na]⁺, gef.: 252.0842



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.43 (d, ³J_{4,NH} = 7.7 Hz, 1H, NH), 6.13 (dd, ³J_{2,3} = 11.6, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, 1H, **H-3**), 5.92 (dd, ³J_{2,3} = 11.7, ⁴J_{2,4} = 1.3 Hz, 1H, **H-2**), 5.53 (dddd, ⁴J_{2,4} = 1.3, ³J_{3,4} = 7.7, ³J_{4,NH} = 7.7, ³J_{4,5} = 5.6, ³J_{4,5'} = 4.2 Hz, 1H, **H-4**), 4.34 (dd, ³J_{4,5} = 6.2, ²J_{5,5'} = 11.3 Hz, 1H, **H-5**), 4.22 (dd, ³J_{4,5'} = 4.2, ²J_{5,5'} = 11.3 Hz, 1H, **H-5'**), 3.74 (s, 3H, **H-10**), 2.08 (s, 3H, **H-9**), 1.98 (s, 3H, **H-7**).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.4 (**C-8**), 169.9 (**C-6**), 166.2 (**C-1**), 145.8 (**C-3**), 122.2 (**C-2**), 65.5 (**C-5**), 51.8 (**C-10**), 48.3 (**C-4**), 23.5 (**C-7**), 21.0 (**C-9**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3287, 3086, 2960, 1718, 1640, 1547, 1435, 1405, 1371, 1322, 1230, 1205, 1071, 822, 745, 606.

[α]_D²⁰ = 20.9° (c = 0.11; CH₂Cl₂).

Ethyl-(*R,E*)-5-acetoxy-4-(*N*-nitrosoacetamido)-pent-2-enoat (**86a**)

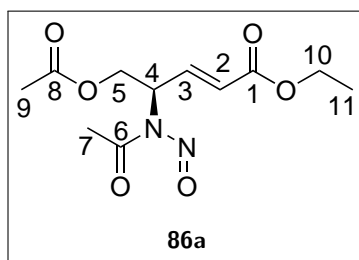
Die Synthese erfolgte nach AAV2. Ansatzgröße: 0.21 mmol des Amids **81a**. Es wurde eine grüne Flüssigkeit erhalten. Aufgrund der Flüchtigkeit und Instabilität der Verbindung wurde die Ausbeute über zwei Stufen bestimmt.

Molmasse: 272.257 g/mol

Summenformel: C₁₁H₁₆N₂O₆

R_f: 0.77 (EE)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.79 (dd, ³J_{2,3} = 15.9, ³J_{3,4} = 6.0 Hz, 1H, **H-3**), 5.76 (dd, ³J_{2,3} = 15.9, ⁴J_{2,4} = 1.7 Hz, 1H, **H-2**), 5.61 (dddd, ⁴J_{2,4} = 1.7,



$^3J_{3,4} = 5.9$, $^3J_{4,5} = 6.0$, $^3J_{4,5'} = 7.8$ Hz, 1H, **H-4**), 4.41 (dd, $^3J_{4,5} = 5.9$, $^2J_{5,5'} = 11.9$ Hz, 1H, **H-5**), 4.25 (dd, $^3J_{4,5'} = 8.3$, $^2J_{5,5'} = 11.3$ Hz, 1H, **H-5'**), 4.15 (q, $^3J_{10,11} = 7.1$ Hz, 2H, **H-10**), 2.75 (s, 3H, **H-7**), 1.95 (s, 3H, **H-9**), 1.24 (t, $^3J_{10,11} = 7.1$ Hz, 3H, **H-11**).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.3 (**C-6**), 170.2 (**C-8**), 165.3 (**C-1**), 139.0 (**C-3**), 124.7 (**C-2**), 61.7 (**C-5**), 60.9 (**C-10**), 49.6 (**C-4**), 23.2 (**C-7**), 20.6 (**C-9**), 14.2 (**C-11**).

IR: ν [cm^{-1}] = 2983, 1718, 1650, 1368, 1221, 1184, 1035, 928, 736, 705, 654, 604, 527.

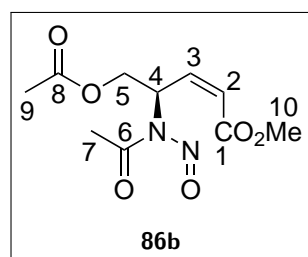
Methyl-(*R,Z*)-5-acetoxy-4-(*N*-nitrosoacetamido)-pent-2-enoat (**86b**)

Die Synthese erfolgte nach AAV2. Ansatzgröße: 92 μmol des Amids **81b**. Es wurde eine grüne Flüssigkeit erhalten. Aufgrund der Flüchtigkeit und Instabilität der Verbindung wurde die Ausbeute über zwei Stufen bestimmt.

Molmasse: 258.230 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$

R_f : 0.77 (EE)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.43-6.26 (m, 2H, **H-3**, **H-4**), 5.84 (d, $^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, 1H, **H-2**), 4.32-4.10 (m, 2H, **H-5**), 3.66 (s, 3H, **H-10**), 2.73 (s, 3H, **H-7**), 1.96 (s, 3H, **H-9**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.5 (**C-6**), 170.4 (**C-8**), 165.3 (**C-1**),

139.7 (**C-3**), 123.0 (**C-2**), 62.2 (**C-5**), 51.8 (**C-10**), 47.3 (**C-4**), 23.2 (**C-7**), 20.7 (**C-9**).
IR: ν [cm⁻¹] = 2955, 1721, 1647, 1525, 1372, 1222, 1199, 1180, 1123, 1039, 929, 825, 705, 639, 602.

Ethyl-5-(acetoxymethyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (**87a**)

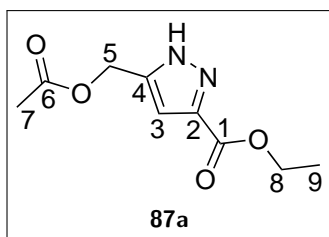
Die Synthese erfolgte nach AAV4. Ansatzgröße: 0.21 mmol der *N*-Nitrosoverbindung **86a**. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:4 → EE:PE 1:1) gereinigt. Es wurden 8 mg (0.04 mmol, 18 % über zwei Stufen) eines gelblichen Öls erhalten.

Molmasse: 212.205 g/mol

Summenformel: C₉H₁₂N₂O₄

R_f: 0.65 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 235.0689 [M+Na]⁺, gef.: 235.0687



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.86 (s, 1H, **H-3**), 5.14 (s, 2H, **H-5**), 4.39 (q, ³*J*_{8,9} = 7.1 Hz, 2H, **H-8**), 2.11 (s, 3H, **H-7**), 1.39 (t, ³*J*_{8,9} = 7.1 Hz, 3H, **H-9**).

Das Signal des NH wurde in CDCl₃ nicht beobachtet. Das ¹H-NMR Spektrum stimmt mit den Literaturwerten überein.^[94]

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.4 (**C-6**), 160.2 (**C-1**), 144.7 (**C-4**), 138.4* (**C-2**), 109.0 (**C-3**), 61.6 (**C-8**), 58.6 (**C-5**), 21.0 (**C-7**), 14.4 (**C-9**).

*: Die chemische Verschiebung wurde aus dem HMBC-Spektrum ermittelt.

Methyl-5-(acetoxymethyl)-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (**87b**)

Die Synthese erfolgte nach AAV3. Ansatzgröße: 0.14 mmol der *N*-Nitrosoverbindung **86b**. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:1)

gereinigt. Es wurden 6 mg (0.03 mmol, 21 % über zwei Stufen) eines gelblichen Öls über zwei Stufen erhalten.

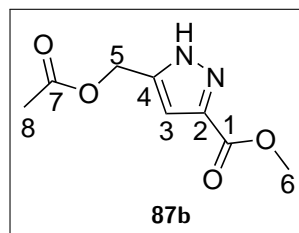
Die Synthese erfolgte nach AAV4. Ansatzgröße: 0.22 mmol der *N*-Nitrosoverbindung **86b**. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:4 → EE:PE 1:1) gereinigt. Es wurden 11 mg (56 μmol, 25 % über zwei Stufen) eines gelblichen Öls erhalten.

Molmasse: 198.178 g/mol

Summenformel: C₈H₁₀N₂O₄

R_f: 0.24 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 221.0533 [M+Na]⁺, gef.: 221.0516



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.86 (s, 1H, **H-3**), 5.15 (s, 2H, **H-5**), 3.92 (s, 3H, **H-6**), 2.10 (s, 3H, **H-8**).

Das Signal des NH wurde in CDCl₃ nicht beobachtet. Das ¹H-NMR Spektrum stimmt mit den Literaturwerten überein.^[94]

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.3 (**C-7**), 161.0 (**C-1**), 145.3 (**C-4**), 138.6 (**C-2**), 109.1 (**C-3**), 58.4 (**C-5**), 52.4 (**C-6**), 20.9 (**C-8**).

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-Acetamidohept-6-en-1,2,3,4-tetraacetat (93)

Es wurden 0.140 g (0.347 mmol, 1.00 Äquiv.) des (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-Aminohept-6-en-1,2,3,4-tetrols^[58] in 5.5 mL Essigsäureanhydrid und 11.2 mL Pyridin gelöst und für 5 d bei RT gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch zwei Mal mit Toluol coevaporiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:1 → EE) gereinigt. Es wurden 47 mg (0.12 mmol, 36 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

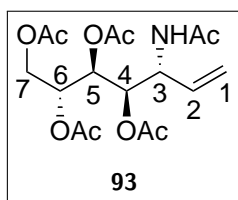
Molmasse: 387.385 g/mol

Summenformel: C₁₇H₂₅NO₅

R_f: 0.40 (EE:PE 4:1)

Smp: 124.5-128.4 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 410.1422 [M+Na]⁺, gef.: 410.1423



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.84-5.65 (m, 2H, NH, **H-2**), 5.42 (dd, ³J_{4,5} = 3.3, ³J_{5,6} = 7.9 Hz, 1H, **H-5**), 5.26 (ddd, ²J_{1trans,1cis} = 1.3, ³J_{1trans,2} = 17.0, ⁴J_{1trans,3} = 1.3 Hz, 1H, **H-1_{trans}**), 5.22-5.16 (m, 2H, **H-4**, **H-1_{cis}**), 5.12 (ddd, ³J_{5,6} = 7.9, ³J_{6,7} = 3.0, ³J_{6,7'} = 5.8 Hz, 1H, **H-6**), 4.73 (dddd, ⁴J_{1trans,3} = 1.3, ⁴J_{1cis,3} = 1.3, ³J_{2,3}/³J_{3,4} = 7.0/9.5 Hz, 1H, **H-3**), 4.25 (dd, ³J_{6,7} = 3.0, ²J_{7,7'} = 12.4 Hz, 1H, **H-7**), 4.06 (dd, ³J_{6,7'} = 5.8, ²J_{7,7'} = 12.4 Hz, 1H, **H-7'**), 2.11, 2.06, 2.05, 2.05 (4 x s, 12H, 4 x OCOCH₃), 1.97 (s, 3H, NHCOCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.7, 170.6, 170.2, 170.0 (4 x OCOCH₃), 169.5 (NHCOCH₃), 133.6 (**C-2**), 118.6 (**C-1**), 71.6 (**C-4**), 68.9 (**C-6**), 68.7 (**C-5**), 62.0 (**C-7**), 51.9 (**C-3**), 23.5 (NHCOCH₃), 21.0, 2 x 20.9, 20.8 (4x OCOCH₃).

IR: ν [cm⁻¹] = 3243, 2925, 1740, 1667, 1648, 1636, 1562, 1469, 1431, 1371, 1314, 1294, 1203, 1104, 1067, 1032, 967, 932, 906, 853, 773, 730, 651, 614, 596, 573, 491, 446, 428, 404.

[α]_D²⁰ = 12.6° (c = 0.43; CHCl₃).

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-Acetamido-7-phenylhept-6-en-1,2,3,4-tetrayltetraacetat (94)

Es wurden 0.451 g (1.53 mmol, 1.00 Äquiv.) des *N*-((3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5,6,7-Tetrahydroxy-1-phenylhept-1-en-3-yl)acetamids in 46 mL Dichlormethan gelöst, mit 1.1 mL (11 mmol, 7.4. Äquiv.) Essigsäureanhydrid und 1.6 mL (11 mmol, 7.4. Äquiv.) Triethylamin versetzt und für 3 d bei RT gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch mit 50 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Ma-

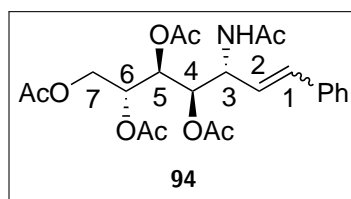
gnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde zwei Mal säulenchromatografisch an Kieselgel (1. EE, 2. Toluol:Aceton 7:3) gereinigt. Es wurden 0.669 g (1.44 mmol, 95 %) eines farblosen Feststoffes als nicht trennbares Diastereomengemisch im Verhältnis (*E*:*Z*) 1:1 (aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt) erhalten.

Molmasse: 463.483 g/mol

Summenformel: C₂₃H₂₉NO₉

R_f: 0.56 (EE)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 486.1735 [M+Na]⁺, gef.: 486.1734



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43-7.20 (m, 10H, **Ph_{E,Z}**), 6.68-6.54 (m, 2H, **H-1_{E,Z}**), 6.01 (dd, ³*J*_{1,2_E} = 15.8, ³*J*_{2_E,3} = 8.1 Hz, 1H, **H-2_E**), 5.83 (d, ³*J*_{NH,3} = 9.1 Hz, 2H, **NH_{E,Z}**), 5.58-5.44 (m, 2H, **H-2_Z**, **H-5_E**), 5.37 (dd, ³*J*_{4,5_Z} = 1.9, ³*J*_{5_Z,6} = 8.7 Hz, 1H, **H-5_Z**), 5.31-5.26 (m, 3H, **H-3_Z**, **H-4_E**, **H-4_Z**), 5.14 (ddd, ³*J*_{5,6_E}/³*J*_{6_E,7}/³*J*_{6_E,7'} = 8.3/5.7/2.8 Hz, 1H, **H-6_E**), 5.08 (ddd, ³*J*_{5,6_Z} = 8.3, ³*J*_{6_Z,7} = 5.9, ³*J*_{6_Z,7'} = 2.9 Hz, 1H, **H-6_Z**), 4.87 (dddd, ⁴*J*_{1,3_E} = 1.1, ³*J*_{2,3_E} = 8.1, ³*J*_{3_E,NH} = 9.2, ³*J*_{3_E,4} = 6.9 Hz, 1H, **H-3_E**), 4.29-4.19 (m, 2H, **H-7_{E,Z}**), 4.10-3.98 (m, 2H, **H-7'_{E,Z}**), 2.12-1.87 (m, 30 H, **NHCOCH_{3(E,Z)}**, 4 x **OCOCH_{3(E,Z)}**).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2 x 170.8, 170.7, 170.2, 170.1 (**NHCOCH_{3(E,Z)}**, 4 x **OCOCH_{3(E,Z)}**), 134.2, 133.9 (**C-1_{E,Z}**), 128.8, 128.6, 128.3, 127.9, 126.7 (**Ph_{E,Z}**), 126.7 (**C-2_Z**), 124.6 (**C-2_E**), 71.6, 71.1 (**C-4_{E,Z}**), 68.9, 68.7 (**C-6_{E,Z}**), 68.6 (**C-5_E**), 68.2 (**C-5_Z**), 62.3, 62.1 (**C-7_{E,Z}**), 52.0 (**C-3_E**), 47.1 (**C-3_Z**), 23.5 (**NHCOCH_{3(E,Z)}**), 21.0, 2 x 20.9, 2 x 20.8 (4 x **OCOCH_{3(E,Z)}**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3268, 1741, 1653, 1537, 1496, 1433, 1368, 1205, 1027, 969, 949, 857, 810, 779, 753, 733, 696, 648, 594, 459, 425, 402.

6.5 Totalsynthese von Brevipolid M

6.5.1 *chiral-pool* Route

(2*R*,3*R*)-3,4-Bis((4-methoxybenzyl)oxy)-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran (**110**)

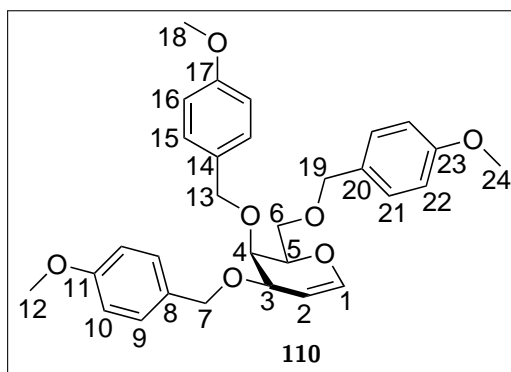
Unter inerten Bedingungen wurden 50 mg (0.34 mmol, 1.0 Äquiv.) D-Galactal (**100**) in 0.7 mL abs. DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 68 mg (1.7 mmol, 5.0 Äquiv.) 60 %-igem Natriumhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit 63 mg (0.17 mmol, 0.50 Äquiv.) *n*-Bu₄NI und 0.23 mL (1.7 mmol, 5.0 Äquiv.) PMBCl versetzt. Die Reaktion wurde unter Erwärmen auf RT für 3 h gerührt und anschließend durch Zugabe von 1 mL Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit jeweils 2 mL EE extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:4) gereinigt. Es wurden 0.163 g (0.322 mmol, 94 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 506.595 g/mol

Summenformel: C₃₀H₃₄O₇

R_f: 0.19 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 529.2198 [M+Na]⁺, gef.: 529.2197



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33-7.17 (m, 6H, **H-9**, **H-15**, **H-21**), 6.92-6.79 (m, 6H, **H-10**, **H-16**, **H-22**), 6.34 (dd, ³*J*_{1,2} = 6.3, ⁴*J*_{1,3} = 1.5 Hz, 1H, **H-1**), 4.84-4.79 (m, 1H, **H-2**), 4.79, 4.57, 4.56, 4.56, 4.34 (d, ²*J*_{gem} = 11.6 Hz, 1H, 3 x d,

$3 \times {}^2J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 3 x 1H, s, 2H, **H-7**, **H-13**, **H-19**), 4.17-4.08 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 3.92-3.86 (m, 1H, **H-3**), 3.81, 3.80, 3.79 (3 x s, 9H, **H-12**, **H-18**, **H-24**), 3.71 (dd, ${}^3J_{5,6} = 7.1$, ${}^2J_{6,6'} = 10.1$ Hz, 1H, **H-6**), 3.57 (dd, ${}^3J_{5,6'} = 5.2$, ${}^2J_{6,6'} = 10.1$ Hz, 1H, **H-6'**).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4, 2 x 159.3 (**C-11**, **C-17**, **C-23**), 144.1 (**C-1**), 130.7, 130.2, 130.0, 129.7, 129.2, 128.8 (**C-8**, **C-9**, **C-14**, **C-15**, **C-20**, **C-21**), 114.1, 113.9, 113.8 (**C-10**, **C-16**, **C-22**), 100.0* (**C-2**), 75.9* (**C-4**), 72.9*, 70.6* (**C-7**, **C-13**, **C-19**), 70.6* (**C-3**), 70.4* (**C-5**), 68.3* (**C-6**), 3 x 55.4 (**C-12**, **C-18**, **C-24**).

*: Die chemische Verschiebung wurde aus dem HSQC-Spektrum ermittelt. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[67,95,96]

(4*S*,5*S*,6*R*)-4,5-Bis((4-methoxybenzyl)oxy)-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-4-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-ol (108)

Es wurden 0.498 g (0.983 mmol, 1.00 Äquiv.) des PMB-geschützten Galactals **110** in 7.9 mL eines Lösungsmittelgemisches von MeCN:H₂O 95:5 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde anschließend mit 0.243 g (1.08 mmol, 1.10 Äquiv.) NIS versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt und der Rückstand in 9.8 mL DMF gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit 9.8 mL (9.8 mmol, 10 Äquiv.) einer 8 %-igen NaHCO₃-Lösung sowie mit 0.685 g (3.93 mmol, 4.00 Äquiv.) Natriumdithionit versetzt und 5 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde es drei Mal mit jeweils 15 mL Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (Toluol:Aceton 6:1) gereinigt. Es wurden 0.403 g (0.768 mmol, 78 %) eines farblosen Feststoffes erhalten. Es liegt ein α : β -Verhältnis von 3:1 (aus ${}^1\text{H-NMR}$ Spektrum bestimmt) vor.

Molmasse: 524.610 g/mol

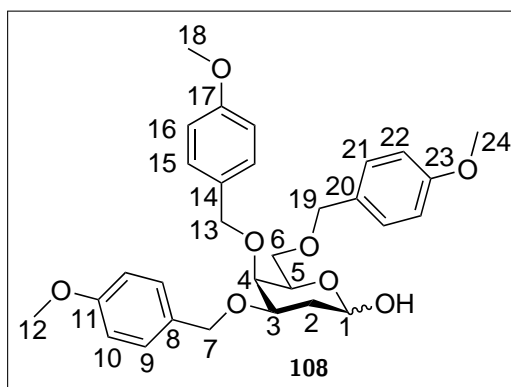
Summenformel: C₃₀H₃₆O₈

R_f: 0.27 (Toluol:Aceton 6:1)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 547.2302$ [M+Na]⁺, $\text{gef.}: 547.2300$

Signale des α -Anomers:

${}^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.31-7.12 (m, 6H, **H-9**, **H-15**, **H-21**),



6.92-6.78 (m, 6H, **H-10**, **H-16**, **H-22**), 5.44 (d, ${}^3J_{1,2_{ax}} = 3.4$ Hz, 1H, **H-1**), 4.87-4.78, 4.58-4.49, 4.47-4.40, 4.37-4.30 (4 x m, 6H, **H-7**, **H-13**, **H-19**), 4.09 (t, ${}^3J_{5,6} = 6.2$ Hz, 1H, **H-5**), 3.94 (ddd, ${}^3J_{2_{ax},3} = 12.0$, ${}^3J_{2_{äqu},3} = 4.6$, ${}^3J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1H, **H-3**), 3.83-3.77 (m, 10H, **H-4**, **H-12**, **H-18**, **H-24**), 3.61-3.46 (m, 1H, **H-6**), 3.39 (dd, ${}^3J_{5,6'} = 5.9$, ${}^2J_{6,6'} = 9.5$ Hz, 1H, **H-6'**), 2.19 (ddd, ${}^3J_{1,2_{ax}} = 3.6$, ${}^2J_{2_{ax},2_{äqu}} = 12.3$, ${}^3J_{2_{ax},3} = 12.2$ Hz, 1H, **H-2_{ax}**), 1.98 (ddd, ${}^3J_{1,2_{äqu}} = 5.0$, ${}^2J_{2_{ax},2_{äqu}} = 12.7$ Hz, 1H, **H-2_{äqu}**).

Das Signal des -OH wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

${}^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4, 2 x 159.3 (**C-11**, **C-17**, **C-23**), 131.1, 130.7, 130.2, 130.1, 129.8, 129.7 (**C-8**, **C-9**, **C-14**, **C-15**, **C-20**, **C-21**), 114.0, 113.9, 113.8 (**C-10**, **C-16**, **C-22**), 92.8 (**C-1**), 74.1 (**C-3**), 73.8, 73.2, 2 x 70.3 (**C-5**, **C-7**, **C-13**, **C-19**), 72.7 (**C-4**), 70.0 (**C-6**), 3 x 55.4 (**C-12**, **C-18**, **C-24**), 31.2 (**C-2**).

Aufgrund von Überlagerungen konnte lediglich die chemische Verschiebung des Signals von **H-1** und **C-1** des β -Anomers bestimmt werden:

${}^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.71 (d, ${}^3J_{1,2_{ax}} = 9.5$ Hz, 1H, **H-1**).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 95.0 (**C-1**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3428, 3002, 2936, 2897, 2857, 2834, 1667, 1612, 1585, 1510, 1465, 1456, 1441, 1386, 1363, 1347, 1324, 1301, 1240, 1169, 1101, 1049, 1029, 948, 911, 901, 868, 812, 768, 748, 718, 706, 668, 636, 600, 566, 555, 515, 420.

(3a*R*,4*R*,7*R*,8a*R*)-2,2-Dimethylhexahydro-4,7-epoxy[1,3]dioxolo[4,5-d]oxepin (113)

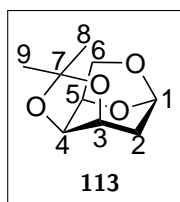
Es wurden 52 mg (0.32 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Desoxy-D-galactose (**74**) in 1.2 mL Aceton suspendiert, mit 59 mg (0.43 mmol, 1.4 Äquiv.) Zinkchlorid und 67 mg (0.48 mmol, 1.5 Äquiv.) Phosphorpentoxid versetzt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde

die Reaktion durch Zugabe von 2 mL Wasser beendet und drei Mal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 37 mg (0.20 mmol, 63 %) eines gelben Öls erhalten.

Molmasse: 186.207 g/mol

Summenformel: C₉H₁₄O₄

MS (EI): *m/z* (%): 171 (100) [(M-CH₃)⁺], 85 (38) [(C₅H₉O)⁺], 69 (22) [(C₄H₅O)⁺], 59 (24) [(C₃H₇O)⁺]



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.49 (dd, $^3J_{1,2_{\text{äqu}}} = 2.6$, $^3J_{1,2_{\text{ax}}} = 1.2$ Hz, 1H, **H-1**), 4.44-4.40 (m, 1H, **H-5**), 4.38-4.30 (m, 2H, **H-3**, **H-4**), 4.18 (dd, $^3J_{5,6_{\text{en}}} = 1.1$, $^2J_{6_{\text{en}},6_{\text{ex}}} = 7.5$ Hz, 1H, **H-6_{en}**), 3.61 (dd, $^3J_{5,6_{\text{ex}}} = 5.5$, $^2J_{6_{\text{en}},6_{\text{ex}}} = 7.6$ Hz, 1H, **H-6_{ex}**), 2.18-2.10 (m, 2H, **H-2**), 1.54, 1.34 (2 x s, 6H, **H-8**, **H-9**).

Das ¹H-NMR Spektrum stimmt mit den Literaturwerten überein.^[97]

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 108.6 (**C-7**), 98.8 (**C-1**), 72.3 (**C-5**), 71.5 (**C-4**), 69.1 (**C-3**), 64.0 (**C-6**), 34.9 (**C-2**), 26.0, 24.7 (**C-8**, **C-9**).

IR: ν [cm⁻¹] = 2985, 2936, 1422, 1382, 1369, 1336, 1312, 1278, 1252, 1205, 1157, 1128, 1086, 1058, 1031, 989, 939, 890, 869, 852, 826, 736, 719, 629, 517, 486, 453, 418.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.6^\circ$ (c = 0.8; CH₂Cl₂)

(2R,3R,4R)-5-(1,3-Dithian-2-yl)pentan-1,2,3,4-tetraol (115)

Es wurden 0.716 g (4.36 mmol, 1.00 Äquiv.) 2-Desoxy-D-galactose (**74**) in 1.6 mL 37 %-iger HCl suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.53 mL (5.2 mmol, 1.2 Äquiv.) 1,3-Propandithiol zugegeben und 50 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 8 mL Methanol beendet, dann mit 30 mL Wasser versetzt, mit ges. NaHCO₃-Lösung neutral gestellt und gefriergetrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch mittels *dry-load* an Kieselgel (MeOH:CH₂Cl₂ 1:6) gereinigt. Es wurden 0.803 g (3.16 mmol, 72 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

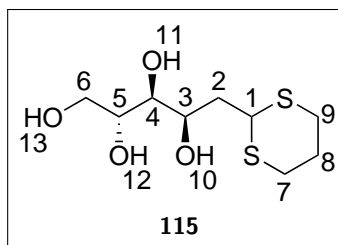
Molmasse: 254.359 g/mol

Summenformel: C₉H₁₈O₄S₂

R_f: 0.62 (MeOH:CH₂Cl₂ 1:6)

Smp: 132.8-133.4 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 277.0539 [M+Na]⁺, gef.: 277.0539



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4.63 (d, ³*J*_{3,10} = 6.7 Hz, 1H, **H-10**), 4.43 (t, ³*J*_{6,13} = 5.6 Hz, 1H, **H-13**), 4.27 (dd, ³*J*_{1,2} = 11.4, ³*J*_{1,2'} = 3.2 Hz, 1H, **H-1**), 4.23 (d, ³*J*_{4,11} = 7.4 Hz, 1H, **H-11**), 4.13 (d, ³*J*_{5,12} = 6.5 Hz, 1H, **H-12**), 3.71-3.63 (m, 2H, **H-3**, **H-5**), 3.41-3.32 (m, 2H, **H-6**), 3.14 (ddd, ³*J*_{3,4/4,5} = 7.7, 1.9, ³*J*_{4,11} = 7.7 Hz, 1H, **H-4**), 2.95-2.87, 2.83-2.76 (2 x m, 4H, **H-7**, **H-9**), 2.09 (ddd, ³*J*_{1,2} = 11.3, ²*J*_{2,2'} = 13.8, ³*J*_{2,3} = 2.1 Hz, 1H, **H-2**), 2.05-2.00 (m, 1H, **H-8**), 1.76-1.65 (m, 1H, **H-8'**), 1.52 (ddd, ³*J*_{1,2'} = 3.2, ²*J*_{2,2'} = 13.9, ³*J*_{2',3} = 10.3 Hz, 1H, **H-2'**).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 73.3 (**C-4**), 70.0 (**C-5**), 66.8 (**C-3**), 63.0 (**C-6**), 43.5 (**C-1**), 39.9 (**C-2**), 29.5, 28.8 (**C-7**, **C-9**), 25.8 (**C-8**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3314, 2938, 2927, 2892, 1414, 1316, 1277, 1169, 1124, 1094, 1056, 1039, 1023, 1004, 973, 910, 880, 835, 682, 665, 573, 519, 473, 418.

[α]_D²⁰ = 20.4° (*c* = 0.23; MeOH).

(2*R*,3*R*,4*R*)-1-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(1,3-dithian-2-yl)pentan-2,3,4-triol (**118**)

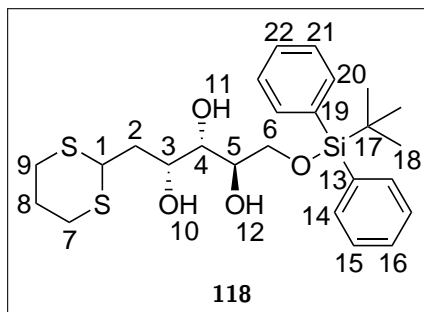
Unter inerten Bedingungen wurden 0.150 g (0.590 mmol, 1.00 Äquiv.) des Dithians **115** in 3.0 mL abs. Pyridin gelöst, mit 0.23 mL (0.89 mmol, 1.5 Äquiv.) TBDPSCl und katalytischen Mengen DMAP versetzt und die klare Lösung 1.5 h auf 70 °C erhitzt. Daraufhin wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 mL Methanol beendet, unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit, das Rohprodukt drei Mal mit Toluol coevaporiert und daraufhin säulenchromatographisch an Kieselgel (EE:PE 2:3) gereinigt. Es wurden 0.251 g (0.509 mmol, 86 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 492.764 g/mol

Summenformel: C₂₅H₃₆O₄S₂Si

R_f: 0.45 (EE:PE 2:3)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 515.1716 [M+Na]⁺, gef.: 515.1717



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.69-7.63 (m, 4H, **H-14**, **H-20**), 7.47-7.43 (m, 2H, **H-16**, **H-22**), 7.43-7.37 (m, 4H, **H-15**, **H-21**), 4.27 (dd, ³J_{1,2} = 9.4, ³J_{1,2'} = 5.0 Hz, 1H, **H-1**), 4.06 (dddd, ³J_{2,3} = 9.9, ³J_{2,3} = 2.6, ³J_{3,4} = 5.9, ³J_{3,10} = 5.9 Hz, 1H, **H-3**), 3.94 (dtd, ³J_{4,5} = 1.8, ³J_{5,6} = 5.3, ³J_{5,12} = 5.3 Hz, 1H, **H-5**), 3.80 (d, ³J_{5,6} = 5.3 Hz, 2H, **H-6**), 3.52 (ddd, ³J_{3,4} = 5.7, ³J_{4,5} = 1.7, ³J_{4,11} = 7.2 Hz, 1H, **H-4**), 2.98 (d, ³J_{4,11} = 6.6 Hz, 1H, **H-11**), 2.93-2.83 (m, 5H, **H-7**, **H-9**, **H-12**), 2.74 (d, ³J_{3,10} = 6.3 Hz, 1H, **H-10**), 2.16-2.03 (m, 2H, **H-2**, **H-8**), 1.98-1.85 (m, 2H, **H-2'**, **H-8'**), 1.07 (s, 9H, **H-18**).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2 x 135.7 (**C-14**, **C-20**), 132.9, 132.8 (**C-13**, **C-19**), 130.2 (**C-16**, **C-22**), 128.1, 128.0 (**C-15**, **C-21**), 73.5 (**C-4**), 70.9 (**C-3**), 70.5 (**C-5**), 66.4 (**C-6**), 44.2 (**C-1**), 39.1 (**C-2**), 30.3, 30.0 (**C-7**, **C-9**), 27.0 (**C-18**), 26.0 (**C-8**), 19.3 (**C-17**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3407, 3070, 3047, 2929, 2895, 2856, 1471, 1426, 1391, 1361, 1276, 1244, 1187, 1106, 997, 908, 873, 822, 739, 700, 612, 503, 487, 428.

[α]_D²⁰ = 23.0° (*c* = 0.23; CH₂Cl₂).

(R)-1-(((4R,5R)-5-(((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(1,3-dithian-2-yl)ethan-1-ol (119)

Unter inerten Bedingungen wurden 0.123 g (0.250 mmol, 1.00 Äquiv.) des Triols **118** in 0.34 mL abs. DMF und 0.34 mL 2,2-DMP gelöst, mit 6 mg (0.03 mmol, 0.1 Äquiv.) PPTS versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit

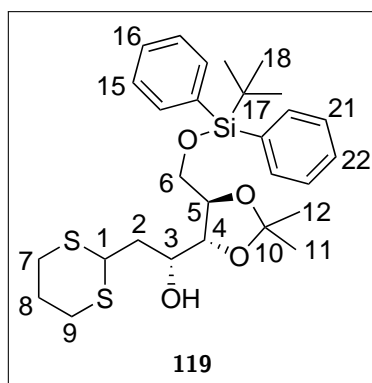
2 mL Wasser und 2 mL Dichlormethan versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:6) gereinigt. Es wurden 58 g (0.11 mmol, 44 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 532.829 g/mol

Summenformel: C₂₈H₄₀O₄S₂Si

R_f: 0.37 (EE:PE 1:6)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 555.2029 [M+Na]⁺, gef.: 555.2032



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.72-7.64 (m, 4H, **H-14**, **H-20**), 7.47-7.36 (m, 6H, **H-15**, **H-16**, **H-21**, **H-22**), 4.32 (dd, ³*J*_{1,2} = 10.0, ³*J*_{1,2'} = 4.6 Hz, 1H, **H-1**), 4.10-3.99 (m, 2H, **H-3**, **H-5**), 3.87 (dd, ³*J*_{3,4}/³*J*_{4,5} = 7.4/6.3 Hz, 1H, **H-4**), 3.81-3.73 (m, 2H, **H-6**), 2.95-2.81 (m, 4H, **H-7**, **H-9**), 2.15-2.05 (m, 2H, **H-2**, **H-8**), 1.97-1.83 (m, 2H, **H-2'**, **H-8'**), 1.38, 1.37 (2 x s, 6H, **H-11**, **H-12**), 1.07 (s, 9H, **H-18**).

Das Signal des OH wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.8 (**C-14**, **C-20**), 2 x 132.9 (**C-13**, **C-19**), 130.1, 130.0 (**C-16**, **C-22**), 2 x 128.0 (**C-15**, **C-21**), 109.3 (**C-10**), 81.4 (**C-4**), 79.3 (**C-5**), 69.3 (**C-3**), 64.9 (**C-6**), 43.8 (**C-1**), 39.2 (**C-2**), 30.2, 29.8 (**C-7**, **C-9**), 27.2, 27.1 (**C-11**, **C-12**), 27.0 (**C-18**), 26.2 (**C-8**), 19.3 (**C-17**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3453, 3071, 3049, 2929, 2856, 1721, 1589, 1472, 1462, 1427, 1379, 1370, 1244, 1214, 1187, 1166, 1137, 1111, 1077, 998, 939, 909, 859, 822, 792, 740, 701, 613, 503, 489, 435.

[α]_D²⁰ = 34.4° (*c* = 0.18; CH₂Cl₂).

6.5.2 *de novo* Route

Schutzgruppenfreie Route

(*E,E*)-Diethyl-2,6-octadiendioat (*E,E*-125)

Es wurden 0.49 mL (3.8 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (**124**) in 2.5 mL Wasser gelöst und mit 50 mg Amberlyst-15 versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 90 °C gerührt, anschließend filtriert^[71] und das Filtrat mit einer ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Es wurden 20 mL THF und anschließend portionsweise 2.2 g (6.3 mmol, 1.7 Äquiv.) des (Triphenylphosphoraniliden)-essigsäureethylesters unter Rühren zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 15 h bei RT gerührt, dann mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und mit 50 mL Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit jeweils 75 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE = 12:1) gereinigt.

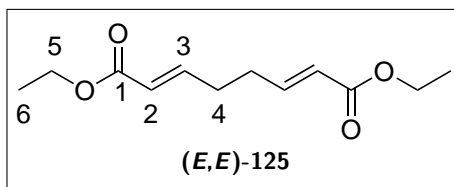
Die Diastereomere wurden in einem (*Z,Z*): (*E,Z*): (*E,E*)-Verhältnis von 1.0: 4.7: 7.6 erhalten. Dabei wurden 0.303 g (1.33 mmol, 35 %) (*E,E*)-**125**, 0.19 g (0.84 mmol, 22 %) (*E,Z*)-**125** und 40 mg (0.19 mmol, 5 %) (*Z,Z*)-**125** erhalten. Alle drei Verbindungen lagen in Form farbloser Öle vor.

Molmasse: 226.272 g/mol

Summenformel: C₁₂H₁₈O₄

R_f: 0.27 (PE:EE 9:1)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 249.1097 [M+Na]⁺, gef.: 249.1096



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.98-6.87 (m, 2H, **H-3**), 5.85 (d, ³*J*_{2,3} = 15.8 Hz, 2H, **H-2**), 4.18 (q, ³*J*_{5,6} = 7.1 Hz, 4H, **H-5**), 2.38-2.35 (m, 4H, **H-4**), 1.28 (t, ³*J*_{5,6} = 7.1 Hz, 6H, **H-6**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.5 (**C-1**), 147.0 (**C-3**), 122.5 (**C-2**), 60.4 (**C-5**), 30.6 (**C-4**), 14.4 (**C-6**).

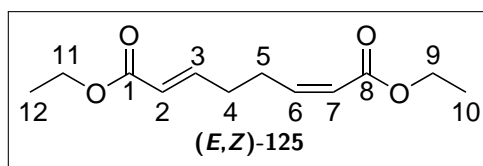
IR: ν [cm^{-1}] = 2982, 2935, 1714, 1653, 1446, 1392, 1367, 1312, 1264, 1239, 1199, 1177, 1149, 1094, 1037, 979, 861, 812, 716.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[98]

Charakterisierung des (*E,Z*)-Diethyl-2,6-octadiendioats (*E,Z*-**125**)

R_f: 0.37 (PE:EE 9:1)

HRMS (ESI^+): m/z = ber.: 249.1097 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 249.1099



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.95 (dt, $^3J_{2,3} = 15.6$, $^3J_{3,4} = 6.8$ Hz, 1H, **H-3**), 6.17 (dt, $^3J_{5,6} = 7.4$, $^3J_{6,7} = 11.5$ Hz, 1H, **H-6**), 5.85 (dt, $^3J_{2,3} = 15.8$, $^4J_{2,4} = 1.7$ Hz, 1H, **H-2**), 5.80 (dt, $^4J_{5,7} = 1.7$, $^3J_{6,7} = 11.5$ Hz, 1H, **H-7**), 4.21-4.13 (m, 4H, **H-9**, **H-11**), 2.83 (tdd, $^3J_{4,5} = 7.4$, $^3J_{5,6} = 7.4$, $^4J_{5,7} = 1.7$ Hz, 2H, **H-5**), 2.36 (tdd, $^4J_{2,4} = 1.6$, $^3J_{3,4} = 7.0$, $^3J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, **H-4**), 1.28, 1.27 (t, $^3J_{9,10} = 7.1$ Hz, 3H, t, $^3J_{11,12} = 7.1$ Hz, 3H, **H-10**, **H-12**).

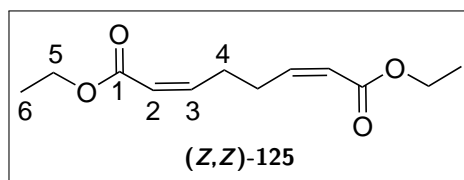
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 166.3 (**C-1**, **C-8**), 148.1 (**C-6**), 147.7 (**C-3**), 122.3 (**C-2**), 121.1 (**C-7**), 60.4, 60.1 (**C-9**, **C-11**), 31.5 (**C-4**), 27.3 (**C-5**), 14.4 (**C-10**, **C-12**).

IR: ν [cm^{-1}] = 2981, 2935, 1713, 1651, 1446, 1415, 1389, 1367, 1339, 1297, 1265, 1177, 1151, 1095, 1033, 980, 931, 855, 820, 712.

Charakterisierung des (*Z,Z*)-Diethyl-2,6-octadiendioats (*Z,Z*-**125**)

R_f: 0.47 (PE:EE 9:1)

HRMS (ESI^+): m/z = ber.: 249.1097 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 249.1097



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.24-6.18 (m, 2H, **H-3**), 5.79 (d, $^3J_{2,3} = 11.4$ Hz, 2H, **H-2**), 4.16 (q, $^3J_{5,6} = 7.1$ Hz, 4H, **H-5**), 2.86-2.78 (m, 4H, **H-4**), 1.28 (t, $^3J_{5,6} = 7.1$ Hz, 6H, **H-6**).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.5 (**C-1**), 148.8 (**C-3**), 120.7 (**C-2**), 60.0 (**C-5**), 28.3 (**C-4**), 14.4 (**C-6**).

IR: ν [cm⁻¹] = 2981, 2931, 1714, 1643, 1446, 1415, 1387, 1284, 1182, 1154, 1095, 1031, 928, 822, 731.

Photokatalysierte (*Z*) → (*E*) Isomerisierung

Es wurden 50 mg (0.22 mmol, 1.0 Äquiv.) des (*Z,Z*)-Diethyl-2,6-octadiendioats (*Z,Z*-**125**) in 2.2 mL abs. Acetonitril gelöst und mit 2 mg (0.01 mmol, 5 Mol%) Thioxanthon versetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Bestrahlung mit UV-Licht (365 nm) für 2 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 12:1) gereinigt.

Es wurden 23 mg (0.10 mmol, 46 %) des Diesters **125** in einem *d.r.* von (*Z,Z*): (*E,Z*): (*E,E*) = 1.0: 10: 14 erhalten. Dabei wurden 13 mg (55 μ mol, 25 %) des (*E,E*)-Diethyl-2,6-octadiendioats (*E,E*-**125**) isoliert.

(*E,E*)-1,8-Dichlorocta-2,6-dien (76)

Metathese

Die Reaktion erfolgte in Anlehnung an ALEXAKIS *et al.*^[70] Unter inerten Bedingungen wurden 10.8 mL (91.3 mmol, 1.00 Äquiv.) 1,5-Hexadien (**95**), 37.2 mL (0.457 mol, 5.00 Äquiv.) Allylchlorid (**96**) und 1.43 g (2.28 mmol, 2.50 Mol%) Grubbs-Hoveyda II in 14.6 mL abs. Dichlormethan gelöst und über Nacht bei 35 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert (Petrolether) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde bei 26 mbar und 112 °C destilliert. Es wurden 12.8 g (71.3 mmol, 78 %) einer farblosen Flüssigkeit erhalten. Die Diastereomere wurden im Verhältnis (*E,E*):(*E,Z*) 6:1 erhalten.

APPEL-Reaktion

Es wurden 51 mg (0.35 mmol, 1.0 Äquiv.) (*E,E*)-Octa-2,6-dien-1,8-diol (**129**) in 2.1 mL Acetonitril gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 0.23 g (0.88 mmol, 2.5 Äquiv.) Triphenylphosphan, 0.2 mL (2 mmol, 6 Äquiv.) Tetrachlorkohlenstoff und 0.1 mL (0.9 mmol, 2.5 Äquiv.) 2,6-Lutidin versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde die Lösung mit 10 mL Wasser versetzt und mit 10 mL Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit jeweils 10 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Membranpumpenvakuum bei 500 mbar eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (Pentan) gereinigt. Das Produkt konnte aufgrund seiner Flüchtigkeit nicht vollständig vom Lösungsmittel befreit werden, weshalb die Ausbeute über zwei Stufen bestimmt wurde.

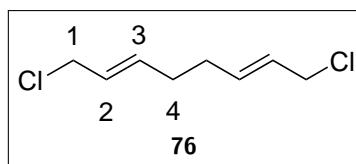
Molmasse: 179.084 g/mol

Summenformel: C₈H₁₂Cl₂

R_f: 0.26 (Pentan)

Sp: 112 °C (26 mbar)

MS (EI): *m/z* (%): 145 (5) [(M-Cl)⁺ (Cl³⁷)], 143 (16) [(M-Cl)⁺ (Cl³⁵)], 131 (14) [(M-CH₂Cl)⁺ (Cl³⁷)], 129 (43) [(M-CH₂Cl)⁺ (Cl³⁵)], 93 (24) [(ClCH₂CH₂CH₂CH₂)⁺ (Cl³⁷)], 91 (53) [(ClCH₂CH₂CH₂CH₂)⁺ (Cl³⁵)], 54 (100) [(CH₂CHCHCH₂)⁺]



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.82-5.70 (m, 4H, **H-3_{EE,EZ}**), 5.70-5.57 (m, 4H, **H-2_{EE,EZ}**), 4.10-4.06 (m, 4H, **H-1_{EZ}**), 4.05-4.00 (m, 4H, **H-1_{EE}**), 2.26-2.13 (m, 8H, **H-4_{EE,EZ}**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 134.7 (**C-3_{EE,EZ}**), 126.9 (**C-2_{EE,EZ}**), 45.4 (**C-1_{EE,EZ}**), 31.4 (**C-4_{EE,EZ}**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3336, 2959, 2912, 1721, 1631, 1432, 1292, 1245, 1193, 1161, 1109, 1053, 1000, 965, 945, 860, 812, 743, 673, 641, 581, 486, 454.

Die analytischen Daten des (*E,E*)-Isomers stimmen mit den Literaturwerten überein (das (*E,Z*)-Isomer wurde in der Literatur nicht erwähnt, obgleich es im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar ist).^[70]

(*S*)-2-Chlor-1-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-chlor-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-ethan-1-ol (*meso*-122)

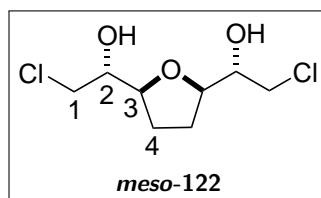
Es wurden 63 mg (0.35 mmol, 1.0 Äquiv.) des 1,5-Diens **76** in 7 mL eines Lösungsmittelgemisches von THF:CH₂Cl₂ 9:1 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurden 1.62 g (1.05 mmol, 0.64 mmol/g, 3.00 Äquiv.) NaIO₄ auf feuchtem Kieselgel sowie 70 µL (3.5 µmol, 1.0 Mol%) einer 0.05 M RuCl₃-Lösung (*aq.*) gegeben und für 1 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 40 Äquiv. Isopropanol beendet und für 5 min bei 0 °C und daraufhin für 5 min bei RT gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 41 mg (0.18 mmol, 51 % über 2 Stufen) eines gelblichen Öls erhalten.

Molmasse: 229.097 g/mol

Summenformel: C₈H₁₄Cl₂O₃

R_f: 0.19 (Toluol:Aceton 4:1)

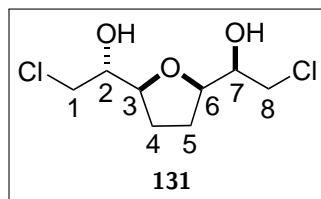
HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 251.0212 [M+Na]⁺, gef.: 251.0218



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.27-4.18 (m, 2H, **H-3**), 3.72 (ddd, $^3J_{1,2}/^3J_{1,2}/^3J_{2,3} = 7.6/6.0/1.9$ Hz, 2H, **H-2**), 3.65-3.60 (m, 4H, **H-1, H-1'**), 2.54 (bs, 2H, **OH**), 2.17-2.03 (m, 4H, **H-4, H-4'**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 79.1 (**C-3**), 74.2 (**C-2**), 47.0 (**C-1**), 28.3 (**C-4**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3034, 2930, 2849, 1666, 1441, 1349, 1250, 1199, 1082, 1019, 964, 805, 760, 671, 513.

^{13}C -NMR-Daten des Enantiomerenpaares **131**

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 80.4, 79.0 (C-3, C-6), 74.0, 73.3 (C-2, C-7), 47.0, 46.8 (C-1, C-8), 28.3, 25.8 (C-4, C-5).

Im ^1H -NMR-Spektrum überlagern die Signale des Enantiomerenpaares **131** mit denen des Dichlorids **122**. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[76]

(2*R*,5*S*)-2-((*R*)-Oxiran-2-yl)-5-((*S*)-oxiran-2-yl)tetrahydrofuran (*meso*-75)

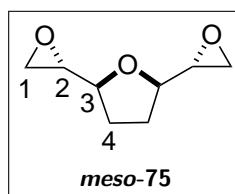
Unter inerten Bedingungen wurden 49 mg (0.21 mmol, 1.0 Äquiv.) des Dichlorids *meso*-**122** in 4.4 mL abs. Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 48 mg (0.42 mmol, 2.0 Äquiv.) Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Unter Erwärmen auf RT wurde das Reaktionsgemisch 20 min gerührt, dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 1:3) gereinigt. Es wurden 23 mg (0.15 mmol, 71 %) eines gelblichen Öls erhalten.

Molmasse: 156.181 g/mol

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$

R_f : 0.55 (PE:EE 1:3)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 179.0679 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 179.0677



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.88-3.82 (m, 2H, H-3), 2.99 (ddd, $^3J_{1cis,2} = 4.1$, $^3J_{1trans,2} = 2.8$, $^3J_{2,3} = 4.9$ Hz, 2H, H-2), 2.74 (dd, $^2J_{1cis,1trans} = 5.2$,

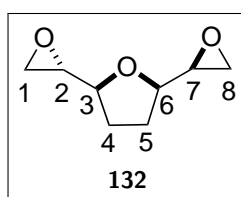
$^3J_{1_{cis},2} = 4.1$ Hz, 2H, **H-1_{cis}**), 2.70 (dd, $^2J_{1_{cis},1_{trans}} = 5.2$, $^3J_{1_{trans},2} = 2.8$ Hz, 2H, **H-1_{trans}**), 2.07-1.91 (m, 4H, **H-4**, **H-4'**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 79.6 (**C-3**), 53.9 (**C-2**), 43.7 (**C-1**), 28.6 (**C-4**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3056, 2987, 2878, 1464, 1446, 1423, 1358, 1294, 1257, 1179, 1162, 1131, 1100, 1059, 1034, 938, 884, 804, 754, 726, 630, 560, 524, 481, 444.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[76]

$^{13}\text{C-NMR}$ -Daten des Enantiomerenpaares **132**



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 80.2, 79.6 (**C-3**, **C-6**), 54.0, 53.3 (**C-2**, **C-7**), 46.0, 44.1 (**C-1**, **C-8**), 28.5, 28.1 (**C-4**, **C-5**).

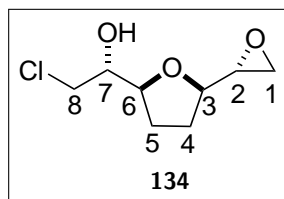
Analytische Daten des Enantiomerenpaares **134**

Molmasse: 192.639 g/mol

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}_3$

R_f: 0.59 (PE:EE 1:3)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 215.0445 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 215.0446



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.29 (ddd, $^3J_{5,6}/^3J_{5',6'}/^3J_{6,7} = 6.7/6.7/1.8$ Hz, 1H, **H-6**), 4.24 (ddd, $^3J_{2,3} = 1.8$, $^3J_{3,4} = 7.8$, $^3J_{3,4'} = 6.0$ Hz, 1H, **H-3**), 3.67-3.55 (m, 1H, **H-7**), 3.55-3.47 (m, 2H, **H-8**), 3.08 (ddd, $^3J_{1_{cis},2} = 4.4$, $^3J_{1_{trans},2} = 2.9$, $^3J_{2,3} = 1.8$ Hz, 1H, **H-2**), 2.87 (dd, $^2J_{1_{cis},1_{trans}} = 5.1$, $^3J_{1_{trans},2} = 2.9$ Hz, 1H, **H-1_{trans}**),

2.79 (dd, ${}^2J_{1_{cis},1_{trans}} = 5.1$, ${}^3J_{1_{cis},2} = 4.2$ Hz, 1H, **H-1_{cis}**), 2.23-2.10 (m, 2H, **H-4**, **H-4'**), 2.10-1.97 (m, 2H, **H-5**, **H-5'**).

Das Signal des OH wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 78.9 (**C-6**), 75.9 (**C-3**), 73.9 (**C-7**), 55.0 (**C-2**), 45.8 (**C-8**), 44.6 (**C-1**), 29.7 (**C-4**), 27.9 (**C-5**).

Sequenzielle Katalyse

Unter inerten Bedingungen wurden 1.45 mL (12.1 mmol, 1.00 Äquiv.) 1,5-Hexadien (**95**) und 4.96 mL (60.9 mmol, 5.00 Äquiv.) Allylchlorid (**96**) in 12 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 0.258 g (0.304 mmol, 2.50 Mol%) Grubbs-Hoveyda II versetzt und über Nacht bei 35 °C gerührt. Durch Abdestillation von Lösungsmittel bei 800 mbar wurde das Reaktionsgemisch auf 24 mL reduziert und mit 219 mL THF versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 56.2 g (36.5 mmol, 0.64 mmol/g, 3.00 Äquiv.) NaIO₄ auf feuchtem Kieselgel versetzt und für 45 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 49 mL Isopropanol beendet, für 5 min bei 0 °C und 5 min bei RT gerührt, dann die Suspension filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter inerten Bedingungen in 100 mL abs. Dichlormethan gelöst, bis zum vollständigen Umsatz mit einem Überschuss Kalium-*tert*-butanolat versetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand als *dry-load* säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 1:3) gereinigt. Es wurden 0.968 g (6.19 mmol, 51 %) eines farblosen Öls erhalten.

(R)-1-((2R,5S)-5-((S)-Oxiran-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diol (137)

Zur Darstellung des Katalysators wurden 2 mg (3 μ mol, 0.5 Mol%) (*R,R*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt (II) (**136**) in 0.4 mL Toluol gelöst und mit 2 μ L (0.04 mmol, 11 Äquiv.) Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei RT gerührt und daraufhin das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von 0.103 g (0.662 mmol, 1.00 Äquiv.) des Bisepoxids *meso*-**75** in 2 mL THF versetzt, daraufhin 13 μ L (0.73 mmol, 1.1 Äquiv.) Wasser zugegeben und die Lösung 8 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das Rohprodukt mit Toluol coevaporiert und säulenchromatografisch an Kie-

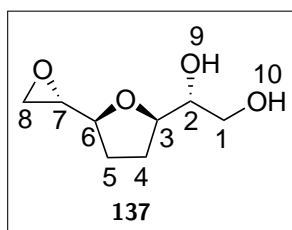
selgel (EE) gereinigt. Es wurden 72 mg (0.41 mmol, 62 %, >99 % *ee*) eines gelblichen Öls erhalten.

Molmasse: 174.196 g/mol

Summenformel: C₈H₁₄O₄

R_f: 0.18 (EE)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 197.0784 [M+Na]⁺, gef.: 197.0781



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.10 (ddd, $^3J_{5,6} = 7.6$, $^3J_{5',6} = 5.8$, $^3J_{6,7} = 2.7$ Hz, 1H, **H-6**), 4.06 (ddd, $^3J_{2,3} = 3.1$, $^3J_{3,4} = 7.0$, $^3J_{3,4'} = 6.1$ Hz, 1H, **H-3**), 3.66-3.62 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 3.55 (dddd, $^3J_{1,2} = 5.2$, $^3J_{1',2} = 5.2$, $^3J_{2,3} = 3.0$, $^3J_{2,9} = 8.2$ Hz, 1H, **H-2**), 3.29 (d, $^3J_{2,9} = 8.1$ Hz, 1H, **H-9**), 3.06 (ddd, $^3J_{6,7} = 2.8$, $^3J_{7,8_{cis}} = 4.1$, $^3J_{7,8_{trans}} = 2.8$ Hz, 1H, **H-7**), 2.81 (dd, $^3J_{7,8_{trans}} = 2.9$, $^2J_{8_{cis},8_{trans}} = 5.1$ Hz, 1H, **H-8_{trans}**), 2.79 (dd, $^3J_{7,8_{cis}} = 4.1$, $^2J_{8_{cis},8_{trans}} = 5.1$ Hz, 1H, **H-8_{cis}**), 2.21 (s, 1H, **H-10**), 2.10-2.05 (m, 2H, **H-5**, **H-5'**), 2.05-1.97 (m, 2H, **H-4**, **H-4'**).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 80.8 (**C-3**), 77.0 (**C-6**), 73.9 (**C-2**), 65.5 (**C-1**), 54.6 (**C-7**), 44.5 (**C-8**), 29.4 (**C-5**), 28.1 (**C-4**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3393, 2879, 1649, 1464, 1409, 1297, 1255, 1200, 1053, 941, 888, 868, 807, 753, 721, 700, 549, 505, 450.

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.1° (*c* = 0.55; CH₂Cl₂).

(*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-Oxiran-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diol (*ent*-137**)**

Zur Darstellung des Katalysators wurden 2 mg (4 μ mol, 0.5 Mol%) (*S,S*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt (II) (*ent*-**136**) in 40 μ L Toluol gelöst und mit einem Tropfen Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei RT gerührt und daraufhin wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von 0.110 g (0.704 mmol, 1.00 Äquiv.) des Bisepoxids *me*-

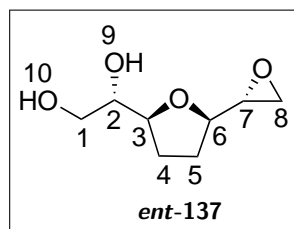
so-**75** in 4.1 mL THF und 28 μ L (1.5 mmol, 2.2 \AA quiv.) Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde f \ddot{u} r 4 d bei RT ger \ddot{u} hrt. Nach 1 d wurde das THF unter vermindertem Druck entfernt und es wurden 28 μ L (2.2 mmol, 2.2 \AA quiv.) Wasser nachdosiert. Nach 2 d wurden 2 mg (4 μ mol, 0.5 Mol%) des Katalysators *ent*-**136** und 12 μ L (0.70 mmol, 1.0 \AA quiv.) Wasser nachdosiert. Anschließend wurde das L \ddot{o} sungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt mit Toluol coevaporiert und säulenchromatografisch an Kieselgel (EE) gereinigt. Es wurden 24 mg (0.14 mmol, 20 %, >99 % *ee*) eines gelblichen \ddot{O} ls erhalten.

Molmasse: 174.196 g/mol

Summenformel: C₈H₁₄O₄

R_f: 0.18 (EE)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 197.0784 [M+Na]⁺, gef.: 197.0788



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.11 (ddd, ³*J*_{5,6} = 7.6, ³*J*_{5',6} = 5.8, ³*J*_{6,7} = 2.7 Hz, 1H, **H-6**), 4.06 (ddd, ³*J*_{2,3} = 3.1, ³*J*_{3,4} = 7.0, ³*J*_{3,4'} = 6.1 Hz, 1H, **H-3**), 3.66-3.62 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 3.55 (dddd, ³*J*_{1,2} = 5.2, ³*J*_{1',2} = 5.2, ³*J*_{2,3} = 3.0, ³*J*_{2,9} = 8.3 Hz, 1H, **H-2**), 3.29 (d, ³*J*_{2,9} = 8.1 Hz, 1H, **H-9**), 3.06 (ddd, ³*J*_{6,7} = 2.8, ³*J*_{7,8_{cis}} = 4.1, ³*J*_{7,8_{trans}} = 2.8 Hz, 1H, **H-7**), 2.81 (dd, ³*J*_{7,8_{trans}} = 2.9, ²*J*_{8_{cis},8_{trans}} = 5.1 Hz, 1H, **H-8_{trans}**), 2.79 (dd, ³*J*_{7,8_{cis}} = 4.1, ²*J*_{8_{cis},8_{trans}} = 5.1 Hz, 1H, **H-8_{cis}**), 2.21 (s, 1H, **H-10**), 2.10-2.05 (m, 2H, **H-5**, **H-5'**), 2.05-1.97 (m, 2H, **H-4**, **H-4'**).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 81.0 (**C-3**), 77.2 (**C-6**), 74.1 (**C-2**), 65.7 (**C-1**), 55.0 (**C-7**), 44.7 (**C-8**), 29.6 (**C-5**), 28.3 (**C-4**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3394, 2923, 2877, 1734, 1463, 1408, 1296, 1255, 1200, 1053, 941, 889, 868, 807, 752, 721, 552, 502.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 5.3° (*c* = 0.54; CH₂Cl₂).

(R)-2-((2R,5S)-5-((R)-2-Chlor-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-2-hydroxyethylbenzoat (142)

Unter inerten Bedingungen wurden 29 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) des Diols **137** vorgelegt, in 0.85 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 23 µL (0.20 mmol, 1.2 Äquiv.) Benzoylchlorid, 16 µL (0.20 mmol, 1.2 Äquiv.) Pyridin und katalytischen Mengen DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, daraufhin die Reaktion durch Zugabe von 0.1 mL Methanol beendet, die organische Phase mit 0.8 mL Wasser gewaschen und die wässrige Phase zwei Mal mit jeweils 1 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 1:1) gereinigt. Es wurden 21 mg (66 µmol, 40 %) farbloser Kristalle erhalten.

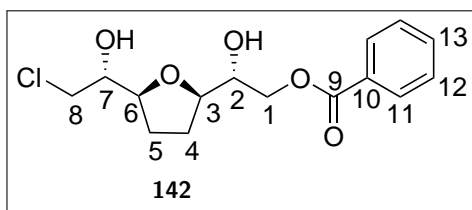
Molmasse: 314.762 g/mol

Summenformel: C₁₅H₁₉ClO₅

R_f: 0.36 (PE:EE 1:1)

Smp.: 86.6-91.5 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 337.0813 [M+Na]⁺, gef.: 337.0819



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.09-8.02 (m, 2H, **H-11**), 7.57 (tt, ⁴*J*_{11,13} = 1.5, ³*J*_{12,13} = 7.6 Hz, 1H, **H-13**), 7.50-7.40 (m, 2H, **H-12**), 4.51-4.38 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 4.27-4.15 (m, 2H, **H-3**, **H-6**), 3.93 (ddd, ³*J*_{1,2}/³*J*_{1',2}/³*J*_{2,3} = 6.6/5.2/2.3 Hz, 1H, **H-2**), 3.73 (ddd, ³*J*_{6,7}/³*J*_{7,8}/³*J*_{7,8'} = 2.0/7.6/5.6 Hz, 1H, **H-7**), 3.66-3.59 (m, 2H, **H-8**, **H-8'**), 2.64 (bs, 2H, -OH), 2.24-1.98 (m, 4H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**, **H-5'**).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.0 (**C-9**), 133.4 (**C-13**), 130.0 (**C-10**), 129.9 (**C-11**), 128.6 (**C-12**), 79.6, 79.2, (**C-3**, **C-6**), 74.2 (**C-7**), 72.3 (**C-2**), 67.5 (**C-1**), 46.9 (**C-8**), 28.2 (**C-4**, **C-5**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3320, 3066, 2957, 2876, 2853, 1711, 1581, 1314, 1120, 1097, 1061, 1024, 1002, 983, 714, 675, 527.

[α]_D²⁰ = 18.0° (*c* = 0.10; CH₂Cl₂).

HPLC: (AD-H, 1.000 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH (90:10), 232 nm): 16.08 min (99.9 %), 17.76 min (0.1 %); >99 % *ee*.

(*S*)-2-((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-2-Chlor-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-2-hydroxyethylbenzoat (*ent*-142)

Unter inerten Bedingungen wurden 22 mg (0.13 mmol, 1.0 Äquiv.) des Diols *ent*-137 vorgelegt, in 0.65 mL abs. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 15 µL (0.13 mmol, 1.0 Äquiv.) Benzoylchlorid, 12 µL (0.15 mmol, 1.2 Äquiv.) Pyridin und katalytischen Mengen DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, daraufhin die Reaktion durch Zugabe von 0.1 mL Methanol beendet, die organische Phase mit 0.7 mL Wasser gewaschen und die wässrige Phase zwei Mal mit jeweils 1 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 1:1) gereinigt. Es wurden 21 mg (0.066 mmol, 52 %) farbloser Kristalle erhalten.

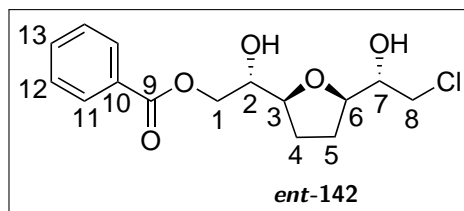
Molmasse: 314.762 g/mol

Summenformel: C₁₅H₁₉ClO₅

R_f: 0.36 (PE:EE 1:1)

Smp.: 84.2-88.4 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 337.0813 [M+Na]⁺, gef.: 337.0812



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.08-8.02 (m, 2H, **H-11**), 7.56 (tt, ⁴*J*_{11,13} = 1.4, ³*J*_{12,13} = 7.5 Hz, 1H, **H-13**), 7.50-7.40 (m, 2H, **H-12**), 4.51-4.38 (m, 2H, **H-1, H-1'**), 4.27-4.15 (m, 2H, **H-3, H-6**), 3.93 (ddd, ³*J*_{1,2}/³*J*_{1',2}/³*J*_{2,3} = 7.0/4.9/2.3 Hz, 1H, **H-2**), 3.73 (ddd, ³*J*_{6,7}/³*J*_{7,8}/³*J*_{7,8'} = 2.1/7.7/5.7 Hz, 1H, **H-7**), 3.66-3.59 (m, 2H, **H-8, H-8'**), 2.95 (bs, 2H, -OH), 2.24-1.98 (m, 4H, **H-4, H-4', H-5, H-5'**).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.9 (**C-9**), 133.4 (**C-13**), 130.0 (**C-10**), 129.9 (**C-11**), 128.6 (**C-12**), 79.6, 79.2, (**C-3, C-6**), 74.2 (**C-7**), 72.3 (**C-2**), 67.5 (**C-1**), 46.9 (**C-8**), 28.2 (**C-4, C-5**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3322, 3065, 2955, 1711, 1581, 1276, 1140, 1120, 1060, 1024, 983, 968, 766, 745, 714, 675, 454.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.0^\circ$ ($c = 0.10$; CH₂Cl₂).

HPLC: (AD-H, 1.000 mL/min, *n*-Hexan:*i*-PrOH (90:10), 232 nm): 16.17 min (0.3 %), 17.68 min (99.7 %); >99 % *ee*.

**(*R*)-1-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-Hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diol
(121)**

Reduktion

Unter inerten Bedingungen wurden 59 mg (1.4 mmol, 1.3 Äquiv.) LiAlH₄ in 2.4 mL abs. THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 0.181 g (1.04 mmol, 1.00 Äquiv.) des Epoxids **137** in 0.42 mL abs. THF zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch für 10 min bei 0 °C gerührt wurde, wurde die Kühlung entfernt und für 10 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde die Suspension mit 60 µL Wasser, 60 µL 1 M NaOH-Lösung (*aq.*), 0.18 mL 1 M Natriumkaliumtartrat-Lösung (*aq.*) und 10 mL THF versetzt. Die Suspension wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Natriumsulfat 10 Mal in jeweils 10 mL Dichlormethan im Ultraschallbad suspendiert und unter vermindertem Druck filtriert. Daraufhin wurden alle Filtrate vereint und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 0.178 g (1.01 mmol, 97 %) eines gelblichen Öls erhalten.

Zemplén-Deacetylierung

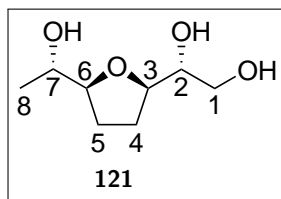
Es wurden 1.36 g (4.15 mmol, 1.00 Äquiv.) des Triacetats **147** unter inerten Bedingungen in 23 mL abs. Methanol gelöst und mit 100 µL einer 1 M Natriummethanolat-Lösung auf pH 9 eingestellt. Nach 5 d wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 0.731 g (4.15 mmol, **quant.**) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 176.212 g/mol

Summenformel: C₈H₁₆O₄

R_f: 0.48 (MeOH:CH₂Cl₂ 1:9)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 199.0941$ [M+Na]⁺, $\text{gef.}: 199.0942$



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.00-3.94 (m, 1H, **H-3**), 3.75 (dd, $^3J_{5,6}/^3J_{5,6}/^3J_{6,7} = 6.4$ Hz, 1H, **H-6**), 3.70-3.64 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 3.64-3.59 (m, 1H, **H-7**), 3.59-3.53 (m, 1H, **H-2**), 1.99-1.89 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 1.89-1.81 (m, 1H, **H-4'**), 1.77-1.66 (m, 1H, **H-5'**), 1.16 (d, $^3J_{7,8} = 6.3$ Hz, 3H, **H-8**).

Das Signal der -OH-Gruppen wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 84.4 (**C-6**), 80.5 (**C-3**), 74.2 (**C-2**), 70.5 (**C-7**), 64.9 (**C-1**), 28.1, 28.0 (**C-4**, **C-5**), 19.8 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3301, 2920, 2852, 2670, 1449, 1367, 1224, 1088, 997, 964, 728, 695, 648.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -37.1° ($c = 0.45$; CH_2Cl_2).

(R)-1-((2R,5S)-5-((S)-1-Acetoxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diyldiacetat (147)

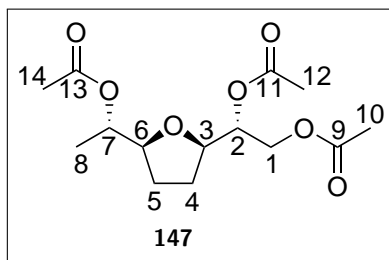
Die Ausbeute wurde ausgehend von Epoxid **137** über zwei Stufen bestimmt. Es wurden 1.19 g (6.83 mmol, 1.00 Äquiv.) des Epoxids **137** eingesetzt. Die Reaktion wurde analog zur zuvor beschriebenen Reduktion unter Verwendung von 1.0 Äquiv. LiAlH_4 und einer Reaktionszeit von 48 h durchgeführt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1.3 mL Methanol und mit 1 mL einer 15 %igen NaOH -Lösung versetzt, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und mit Toluol coevaporiert. Daraufhin wurden 32 mL Pyridin und 16 mL Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 3 d wurde eine gelbe Emulsion erhalten, welche vier Mal mit Toluol coevaporiert wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 6:4) gereinigt. Es wurden 1.36 g (4.15 mmol, 66 % über 2 Stufen) eines gelblichen Öls erhalten.

Molmasse: 302.323 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7$

R_f : 0.44 (EE:PE 2:3)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 325.1258$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 325.1257



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.11 (ddd, $^3J_{1,2} = 3.6$, $^3J_{1',2} = 7.3$, $^3J_{2,3} = 4.9$ Hz, 1H, **H-2**), 4.89 (dq, $^3J_{6,7} = 6.4$, $^3J_{7,8} = 6.4$ Hz, 1H, **H-7**), 4.34 (dd, $^2J_{1,1'} = 11.9$, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 4.14-4.10 (m, 1H, **H-3**), 4.09 (dd, $^2J_{1,1'} = 11.9$, $^3J_{1',2} = 7.3$ Hz, 1H, **H-1'**), 3.93 (dt, $^3J_{5,6} = 7.6$, $^3J_{5',6} = 7.6$, $^3J_{6,7} = 6.5$ Hz, 1H, **H-6**), 2.10 (s, 3H, **H-12**), 2.06 (s, 3H, **H-14**), 2.03 (s, 3H, **H-10**), 2.02-1.88 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 1.75-1.62 (m, 2H, **H-4'**, **H-5'**), 1.19 (d, $^3J_{7,8} = 6.4$ Hz, 3H, **H-8**).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.1* (**C-9**, **C-11**, **C-13**), 81.3 (**C-6**), 77.7 (**C-3**), 72.8 (**C-2**), 72.3 (**C-7**), 63.5 (**C-1**), 27.8, 27.8 (**C-4**, **C-5**), 21.4 (**C-14**), 21.1 (**C-12**), 20.9 (**C-10**), 16.4 (**C-8**).

*: Die chemische Verschiebung wurde aus dem HMBC-Spektrum ermittelt.

IR: ν [cm⁻¹] = 2956, 1732, 1443, 1369, 1219, 1113, 1041, 940, 850, 604, 480, 422.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 17.2^\circ$ ($c = 0.68$; CH₂Cl₂).

(S)-2-Hydroxy-2-((2R,5S)-5-((S)-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)acetaldehyd (148)

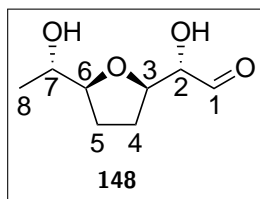
Es wurden 17 mg (0.10 mmol, 1.0 Äquiv.) des Triols **121** in 0.2 mL Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 23 mg (0.10 mmol, 1.0 Äquiv.) TCCA und 71 μ L (1.0 μ mol, 1.0 Mol%) einer 0.01 M TEMPO-Lösung in Dichlormethan versetzt. Nach 11 min wurde das Reaktionsgemisch direkt säulenchromatografisch an Kieselgel (MeOH:CH₂Cl₂ 1:9) gereinigt. Die vereinigten Fraktionen wurden unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, in wenig Dichlormethan suspendiert und filtriert, um verbliebenes TCCA zu entfernen. Es wurden 12 mg (71 μ mol, 71 %) eines trüben Films erhalten.

Molmasse: 174.196 g/mol

Summenformel: C₈H₁₄O₄

R_f: 0.45 (15 % MeOH in CH₂Cl₂)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 371.1676$ [Dimer+Na]⁺, gef.: 371.0000



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.76 (s, 1H, **H-1**), 4.53 (ddd, $^3J_{2,3} = 2.4$, $^3J_{3,4} = 7.1$, $^3J_{3,4'} = 7.1$ Hz, 1H, **H-3**), 4.18 (d, $^3J_{2,3} = 2.4$ Hz, 1H, **H-2**), 3.85-3.72 (m, 1H, **H-6**), 3.69-3.56 (m, 1H, **H-7**), 2.54 (bs, 2H, -OH), 2.25-1.68 (m, 4H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**, **H-5'**), 1.15 (d, $^3J_{7,8} = 6.5$ Hz, 3H, **H-8**).

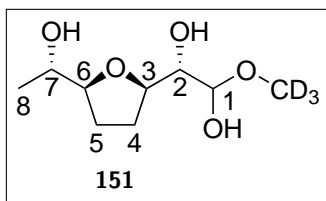
Das Signal der OH-Gruppen wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 201.2 (**C-1**), 84.7 (**C-6**), 79.3 (**C-2**), 78.0 (**C-3**), 70.6 (**C-7**), 28.2, 27.6 (**C-4**, **C-5**), 19.8 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3333, 2973, 2944, 2879, 2155, 2142, 2041, 1712, 1651, 1447, 1377, 1286, 1060, 906, 873, 728, 699, 624, 598, 584, 542, 523, 506, 491, 482, 442, 432, 418.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 11.3^\circ$ ($c = 0.45$; CH_2Cl_2).

Charakterisierung des Halbacetals **151**

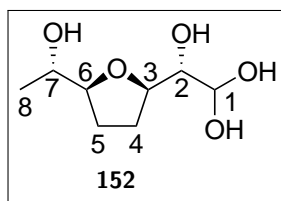


HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 232.1235$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, gef.: 232.1236.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 4.45 (d, $^3J_{1_a,2_a} = 5.3$ Hz, 1H, **H-1_a**), 4.44 (d, $^3J_{1_b,2_b} = 5.0$ Hz, 1H, **H-1_b**), 4.23, 4.14 (ddd, $^3J_{2,3}/^3J_{3,4}/^3J_{3,4'} = 3.0/7.2/7.2$ Hz, 1H, ddd, $^3J_{2,3}/^3J_{3,4}/^3J_{3,4'} = 3.4/7.2/7.2$ Hz, 1H, **H-3_a**, **H-3_b**), 3.83-3.74 (m, 2H, **H-6_{a,b}**), 3.72-3.59 (m, 2H, **H-7_{a,b}**), 3.37-3.32 (m, 2H, **H-2_{a,b}**), 2.06-1.90 (m, 6H, **H-4_{a,b}**, **H-4'_{a,b}**, **H-5_{a,b}**), 1.87-1.73 (m, 2H, **H-5'_{a,b}**), 1.19 (d, $^3J_{7,8} = 6.4$ Hz, 6H, **H-8_{a,b}**).

Das Signal der OH-Gruppen wurde in MeOD nicht beobachtet.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 99.7, 99.4 (**C-1_{a,b}**), 85.1, 85.1 (**C-6_{a,b}**), 80.2 (**C-3_b**), 80.0 (**C-3_a**), 76.1, 75.6 (**C-2_{a,b}**), 71.2, 71.1 (**C-7_{a,b}**), 28.8, 28.7, 28.6 (**C-4_{a,b}**, **C-5_{a,b}**), 20.0, 19.9 (**C-8_{a,b}**).

Charakterisierung des Hydrats **152**

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 215.0890 [M+Na]⁺, gef.: 215.0897.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 4.96 (d, ³ $J_{1,2}$ = 5.7 Hz, 1H, **H-1**), 4.10 (ddd, ³ $J_{2,3}$ = 4.1, ³ $J_{3,4}$ = 7.0, ³ $J_{3,4'}$ = 7.0 Hz, 1H, **H-3**), 3.77 (ddd, ³ $J_{5,6}$ = 6.7, ³ $J_{5',6}$ = 6.7, ³ $J_{6,7}$ = 6.7 Hz, 1H, **H-6**), 3.69 (dq, ³ $J_{6,7}$ = 6.3, ³ $J_{7,8}$ = 6.3 Hz, 1H, **H-7**), 3.39 (dd, ³ $J_{1,2}$ = 5.6, ³ $J_{2,3}$ = 4.1 Hz, 1H, **H-2**), 2.15-1.90 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 1.88-1.76 (m, 1H, **H-4'**), 1.75-1.64 (m, 1H, **H-5'**), 1.12 (d, ³ $J_{7,8}$ = 6.4 Hz, 3H, **H-8**).

Das Signal der OH-Gruppen wurde in D₂O nicht beobachtet.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 90.0 (**C-1**), 83.7 (**C-6**), 78.9 (**C-3**), 75.2 (**C-2**), 69.9 (**C-7**), 27.3, 27.1 (**C-4**, **C-5**), 18.3 (**C-8**).

**(S)-2-((2R,5S)-5-((S)-1-Acetoxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,1,2-tri-
yltriacetat (149)**

Es wurden 28 mg (0.16 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **148** mit 0.5 mL Essigsäureanhydrid und 1 mL Pyridin versetzt und für 2 d bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zwei Mal mit Toluol coevaporiert und säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 1:1) gereinigt. Es wurden 5 mg (0.01 mmol, 6 %) eines farblosen Öls erhalten.

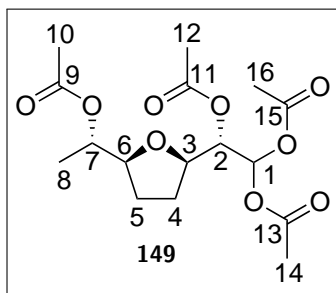
Molmasse: 360.359 g/mol

Summenformel: C₁₆H₂₄O₉

R_f: 0.32 (PE:EE 1:1)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 383.1313 [M+Na]⁺, gef.: 383.1316

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.94 (d, ³ $J_{1,2}$ = 4.3 Hz, 1H, **H-1**), 5.14 (dd, ³ $J_{1,2}$ = 4.4, ³ $J_{2,3}$ = 5.8 Hz, 1H, **H-2**), 4.85 (dq, ³ $J_{6,7}$ = 6.4, ³ $J_{7,8}$ = 6.4 Hz, 1H, **H-7**), 1.81-1.74 (m, 1H, **H-3**), 3.94 (ddd, ³ $J_{6,5}$ = 9.2, ³ $J_{6,5'}$ = 4.3, ³ $J_{6,7}$ = 6.4 Hz, 1H, **H-6**), 2.13 (s, 3H, **H-12**), 2.09, 2.07 (s, 3H, **H-14**, s, 3H, **H-16**), 2.08 (s, 3H, **H-10**),



2.03-1.91 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 1.81-1.74 (m, 1H, **H-4'**), 1.74-1.66 (m, 1H, **H-5'**), 1.19 (d, $^3J_{7,8} = 6.4$ Hz, 3H, **H-8**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.8 (**C-9**), 170.3 (**C-11**), 168.5, 168.5 (**C-13**, **C-15**), 87.3 (**C-1**), 81.1 (**C-6**), 76.7 (**C-3**), 73.4 (**C-2**), 72.1 (**C-7**), 28.0, 27.8 (**C-4**, **C-5**), 21.4, 20.9, 20.8, 20.8 (**C-10**, **C-12**, **C-14**, **C-16**), 16.4 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 2955, 2924, 1733, 1446, 1371, 1241, 1218, 1200, 1109, 1040, 1011, 962, 887, 806, 727, 604.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 10.9^\circ$ ($c = 0.23$; CH_2Cl_2).

(*R*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-((Trimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-3-vinylfuran-2(5*H*)on (155)

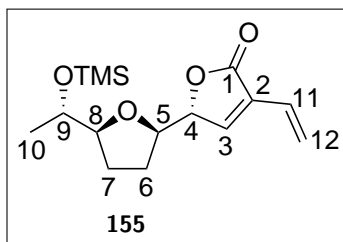
Unter inerten Bedingungen wurden 13 mg (38 μmol , 0.19 Äquiv.) Kupfertriflat und 28 mg (41 μmol , 0.21 Äquiv.) *R*-Tol-BINAP in 3.4 mL abs. THF gelöst, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbte. Nach 30 min wurde das nun hellgelbe Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 35 mg (75 μmol , 0.38 Äquiv.) TBAT in 0.4 mL abs. THF versetzt, wobei ein Farbumschlag hin zu kräftig gelb beobachtet wurde. Nach 15 min wurden 0.135 g (0.725 mmol, 3.63 Äquiv.) des Silyldienolats **154** tropfenweise zugegeben. Zu der nun dunkelroten Lösung wurden 35 mg (0.20 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **148** gegeben. Nach 24 h wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und anschließend säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 6:1) gereinigt. Es wurden 6 mg (0.02 mmol, 10 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 296.438 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$

R_f : 0.15 (PE:EE 6:1)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 319.1336$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 319.1378



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.22 (d, $^3J_{3,4} = 1.9$ Hz, 1H, **H-3**), 6.42 (dd, $^3J_{11,12_{trans}} = 17.7$, $^3J_{11,12_{cis}} = 11.3$ Hz, 1H, **H-11**), 6.27 (d, $^3J_{11,12_{trans}} = 17.7$ Hz, 1H, **H-12_{trans}**), 5.48 (d, $^3J_{11,12_{cis}} = 11.2$ Hz, 1H, **H-12_{cis}**), 4.99 (ddd, $^3J_{3,4} = 2.0$, $^3J_{4,5} = 3.9$, $^5J_{4,11} = 0.9$ Hz, 1H, **H-4**), 4.26 (ddd, $^3J_{4,5} = 3.7$, $^3J_{5,6} = 8.6$, $^3J_{5,6'} = 5.8$ Hz, 1H, **H-5**), 3.74 (ddd, $^3J_{7,8} = 8.6$, $^3J_{7',8} = 8.6$, $^3J_{8,9} = 5.8$ Hz, 1H, **H-8**), 3.68 (dq, $^3J_{8,9} = 6.2$, $^3J_{9,10} = 6.2$ Hz, 1H, **H-9**), 2.04-1.98 (m, 1H, **H-6**), 1.89-1.84 (m, 1H, **H-6'**), 1.83-1.79 (m, 1H, **H-7**), 1.64-1.59 (m, 1H, **H-7'**), 1.10 (d, $^3J_{9,10} = 6.3$ Hz, 3H, **H-10**), 0.08 (s, 9H, Si- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.7 (**C-1**), 146.0 (**C-3**), 130.9 (**C-2**), 125.5 (**C-11**), 121.5 (**C-12**), 85.1 (**C-8**), 82.2 (**C-4**), 77.9 (**C-5**), 70.8 (**C-9**), 27.5, 27.4 (**C-6**, **C-7**), 20.2 (**C-10**), 0.4 (Si- CH_3).

IR: ν [cm^{-1}] = 2955, 2926, 1759, 1459, 1408, 1374, 1342, 1297, 1249, 1180, 1150, 1103, 1055, 994, 965, 933, 839, 799, 749, 687.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 88.7^\circ$ ($c = 0.30$; CH_2Cl_2).

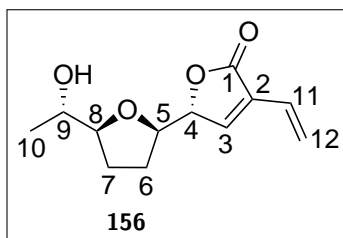
Eine Lösung des Lactons **155** in CDCl_3 wurde für 5 d bei RT gelagert. Daraufhin wurde der desilylierte Alkohol **156** erhalten.

Molmasse: 224.256 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$

R_f : 0.17 (PE:EE 1:1)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 247.0941$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 247.0940



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.16 (d, $^3J_{3,4} = 1.9$ Hz, 1H, **H-3**), 6.44 (dd, $^3J_{11,12_{trans}} = 17.7$, $^3J_{11,12_{cis}} = 11.2$ Hz, 1H, **H-11**), 6.30 (d, $^3J_{11,12_{trans}} = 17.7$ Hz, 1H, **H-12_{trans}**), 5.51 (d, $^3J_{11,12_{cis}} = 11.2$ Hz, 1H, **H-12_{cis}**), 4.96 (dd, $^3J_{3,4} = 1.9$, $^3J_{4,5} = 3.9$ Hz, 1H, **H-4**), 4.24 (ddd, $^3J_{4,5} = 3.7$, $^3J_{5,6} = 7.9$, $^3J_{5,6'} = 5.6$ Hz, 1H, **H-5**), 3.72 (ddd, $^3J_{7,8} = 7.0$, $^3J_{7,8} = 7.0$, $^3J_{8,9} = 7.0$ Hz, 1H, **H-8**), 3.58 (dq, $^3J_{8,9} = 6.5$, $^3J_{9,10} = 6.5$ Hz, 1H, **H-9**), 2.13-2.06 (m, 1H, **H-6**), 1.99-1.94 (m, 1H, **H-6'**), 1.94-1.89 (m, 1H, **H-7**), 1.72-1.65 (m, 1H, **H-7'**), 1.13 (d, $^3J_{9,10} = 6.3$ Hz, 3H, **H-10**).

Das Signal des OH wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.5 (**C-1**), 145.4 (**C-3**), 131.0 (**C-2**), 125.3 (**C-11**), 121.9 (**C-12**), 85.4 (**C-8**), 82.0 (**C-4**), 78.2 (**C-5**), 70.8 (**C-9**), 28.0, 27.6 (**C-6**, **C-7**), 19.1 (**C-10**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3454, 2969, 2924, 1752, 1447, 1408, 1372, 1343, 1299, 1258, 1201, 1106, 1061, 994, 939, 904, 872, 799, 647, 500, 458.

Acetonid-Route

(*R*)-2,2-Dimethyl-4-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-oxiran-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)-1,3-dioxolan (**163**)

Unter inerten Bedingungen wurden 0.208 g (1.19 mmol, 1.00 Äquiv.) des Diols **137** in 12 mL abs. Aceton gelöst, mit 41 mg Montmorillonit K und 0.44 mL (3.6 mmol, 3.0 Äquiv.) 2,2-DMP versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Suspension filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 7:3) gereinigt. Es wurden 0.170 g (0.793 mmol, 67 %) eines farblosen Öls erhalten.

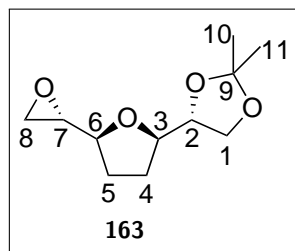
Molmasse: 214.261 g/mol

Summenformel: C₁₁H₁₈O₄

R_f: 0.29 (PE:EE 7:3)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 237.1097$ [M+Na]⁺, $\text{gef.}: 237.1099$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.13-4.06 (m, 1H, **H-2**), 3.99 (dd, $^2J_{1,1'} = 8.2$, $^3J_{1,2} = 6.6$ Hz, 1H, **H-1**), 3.96-3.90 (m, 2H, **H-3**, **H-6**), 3.69 (dd, $^2J_{1,1'} = 8.2$,



$^3J_{1,2} = 7.2$ Hz, 1H, **H-1'**), 2.99 (dt, $^3J_{6,7} = 4.5$, $^3J_{7,8} = 3.4$ Hz, 1H, **H-7**), 2.72 (d, $^3J_{7,8} = 3.4$ Hz, 2H, **H-8**, **H-8'**), 2.08-1.99 (m, 1H, **H-5**), 1.97-1.90 (m, 1H, **H-5'**), 1.90-1.84 (m, 1H, **H-4**), 1.72-1.60 (m, 1H, **H-4'**), 1.43, 1.36 (2 x s, 6H, **H-10**, **H-11**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 109.8 (**C-9**), 80.8, 78.9 (**C-3**, **C-6**), 78.3 (**C-2**), 65.9 (**C-1**), 54.1 (**C-7**), 43.9 (**C-8**), 28.7, 27.4 (**C-4**, **C-5**), 26.7, 25.6 (**C-10**, **C-11**).

IR: ν [cm^{-1}] = 2984, 2933, 2881, 1458, 1370, 1256, 1213, 1157, 1055, 964, 943, 885, 852, 511.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 20.0^\circ$ ($c = 0.08$; CH_2Cl_2).

(S)-1-((2S,5R)-5-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1-ol (164)

Reduktion

Es wurden 0.161 g (0.750 mmol, 1.00 Äquiv.) des Epoxids **163** in 1.0 mL abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 14 mg (0.38 mmol, 0.50 Äquiv.) LiAlH_4 versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt. Nach 1 h wurden 14 mg (0.38 mmol, 0.50 Äquiv.) LiAlH_4 nachdosiert und die Suspension über Nacht gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 mL einer 1 M NaOH-Lösung (*aq.*) beendet und drei Mal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 3:2) gereinigt. Es wurden 0.143 g (0.659 mmol, 88 %) eines farblosen Öls erhalten.

Acetalisierung

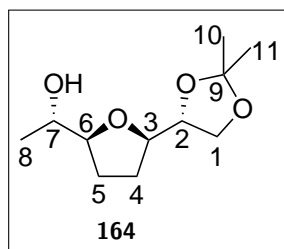
Unter inerten Bedingungen wurden 0.105 g (0.596 mmol, 1.00 Äquiv.) des Triols **121** in 6 mL abs. Aceton gelöst und mit 21 mg Montmorillonit K und 0.22 mL (1.8 mmol, 3.0 Äquiv.) 2,2-DMP versetzt. Nachdem die Suspension für 7 d bei RT gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 3:2) gereinigt. Es wurden 11 mg (51 μ mol, 9 %) eines gelblichen Öls erhalten.

Molmasse: 216.277 g/mol

Summenformel: C₁₁H₂₀O₄

R_f: 0.29 (PE:EE 3:2)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 239.1254 [M+Na]⁺, gef.: 239.1256



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.11-4.06 (m, 1H, **H-2**), 4.00 (dd, ² $J_{1,1'}$ = 8.1, ³ $J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1H, **H-1**), 3.97 (ddd, ³ $J_{2,3}$ /³ $J_{3,4}$ /³ $J_{3,4'}$ = 5.0/7.1/7.1 Hz, 1H, **H-3**), 3.78 (ddd, ³ $J_{5,6}$ = 5.7, ³ $J_{5,6}$ = 5.7, ³ $J_{6,7}$ = 6.7 Hz, 1H, **H-6**) 3.75 (dd, ² $J_{1,1'}$ = 7.8, ³ $J_{1,2}$ = 7.8 Hz, 1H, **H-1'**), 3.60 (dq, ³ $J_{6,7}$ = 6.3, ³ $J_{7,8}$ = 6.3 Hz, 1H, **H-7**), 2.74 (bs, 1H, -OH), 1.99-1.90 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 1.80-1.68 (m, 2H, **H-4'**, **H-5'**), 1.44, 1.37 (2 x s, 6H, **H-10**, **H-11**), 1.16 (d, ³ $J_{7,8}$ = 6.4 Hz, 3H, **H-8**).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 109.8 (**C-9**), 84.4 (**C-6**), 79.5 (**C-3**), 78.2 (**C-2**), 70.8 (**C-7**), 66.2 (**C-1**), 28.1, 28.0 (**C-4**, **C-5**), 26.6, 25.6 (**C-10**, **C-11**), 19.6 (**C-8**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3474, 2980, 2935, 2879, 1456, 1370, 1257, 1156, 1129, 1054, 962, 903, 851, 795, 510.

$[\alpha]_D^{20}$ = 25.9° (c = 0.31; CH₂Cl₂).

(S)-1-((2S,5R)-5-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydrofuran-2-yl)-ethyl-(E)-3-(4-methoxyphenyl)acrylat (165)

Unter inerten Bedingungen wurden 88 mg (0.43 mmol, 1.8 Äquiv.) DCC, 7 mg (0.05 mmol, 0.2 Äquiv.) DMAP und 47 mg (0.27 mmol, 1.1 Äquiv.) 4-Methoxyzimtsäure vorgelegt und mit einer Lösung von 51 mg (0.23 mmol, 1.0 Äquiv.) des Acetonids **164** in 2 mL abs. Dichlormethan versetzt. Nachdem die Lösung für 3 d bei RT gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch mit 2 mL Wasser versetzt und drei Mal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 5:1) gereinigt. Es wurden 84 mg (0.22 mmol, 96 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

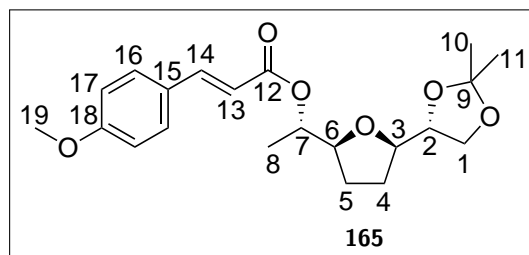
Molmasse: 376.449 g/mol

Summenformel: C₂₁H₂₈O₆

R_f: 0.13 (PE:EE 5:1)

Smp: 66-69 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 399.1778 [M+Na]⁺, gef.: 399.1777



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.65 (d, ³*J*_{13,14} = 15.9 Hz, 1H, **H-14**), 7.49-7.45 (m, 2H, **H-16**), 6.92-6.87 (m, 2H, **H-17**), 6.31 (d, ³*J*_{13,14} = 15.9 Hz, 1H, **H-13**), 5.09-5.03 (m, 1H, **H-7**), 4.18-4.13 (m, 1H, **H-2**), 4.08 (ddd, ³*J*_{5,6}/³*J*_{5,6}/³*J*_{6,7} = 7.5/5.3/6.4 Hz, 1H, **H-6**), 4.00 (dd, ²*J*_{1,1'} = 8.2, ³*J*_{1,2} = 6.6 Hz, 1H, **H-1**), 3.99-3.95 (m, 1H, **H-3**), 3.83 (s, 3H, **H-19**), 3.73 (dd, ²*J*_{1,1'} = 8.2, ³*J*_{1,2} = 7.4 Hz, 1H, **H-1'**), 2.02-1.94 (m, 1H, **H-5**), 1.94-1.87 (m, 1H, **H-4**), 1.80-1.73 (m, 1H, **H-5'**), 1.73-1.65 (m, 1H, **H-4'**), 1.43, 1.38 (2 x s, 6H, **H-10**, **H-11**), 1.29 (d, ³*J*_{7,8} = 6.5 Hz, 3H, **H-8**).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.9 (**C-12**), 161.5 (**C-18**), 144.6 (**C-14**), 129.9 (**C-16**), 127.3 (**C-15**), 116.03 (**C-13**), 114.5 (**C-17**), 109.7 (**C-9**), 81.2 (**C-6**), 80.1 (**C-3**), 78.2 (**C-2**), 72.0 (**C-7**), 65.9 (**C-1**), 55.5 (**C-19**), 27.7, 27.5 (**C-4**, **C-5**), 26.7, 25.7 (**C-10**, **C-11**), 16.5 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 2982, 2935, 2879, 1703, 1634, 1603, 1575, 1512, 1457, 1422, 1370, 1346, 1303, 1287, 1249, 1205, 1166, 1115, 1056, 1029, 983, 917, 851, 827, 730, 553, 517.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 77.4^\circ$ ($c = 0.27$; CH_2Cl_2).

(S)-1-((2S,5R)-5-((R)-1,2-Dihydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)ethyl-(E)-3-(4-methoxyphenyl)acrylat (166)

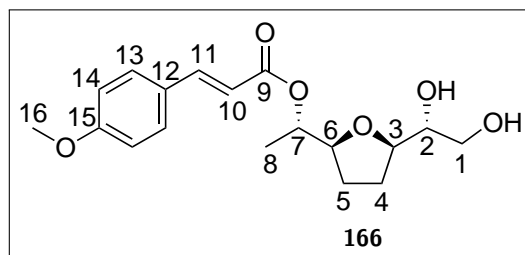
Es wurden 20 mg (53 μmol , 1.0 Äquiv.) des Acetonids **165** in 6.1 mL Methanol suspendiert und mit 60 μL Acetylchlorid versetzt. Nachdem die klare Lösung für 1 h bei RT rührte, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 1:2) gereinigt. Es wurden 17 mg (49 μmol , 92 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 336.384 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$

R_f: 0.24 (PE:EE 1:2)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 359.1465$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{gef.}: 359.1466$



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.70 (d, $^3J_{10,11} = 15.9$ Hz, 1H, **H-11**), 7.51-7.46 (m, 2H, **H-13**), 6.92-6.88 (m, 2H, **H-14**), 6.32 (d, $^3J_{10,11} = 15.9$ Hz, 1H, **H-10**), 5.07 (dq, $^3J_{6,7} = 6.5$, $^3J_{7,8} = 6.5$ Hz, 1H, **H-7**), 4.05 (ddd, $^3J_{2,3}/^3J_{3,4}/^3J_{3,4'} = 3.6/6.6/6.2$ Hz, 1H, **H-3**), 4.00 (ddd, $^3J_{5,6} = 6.8$, $^3J_{5',6} = 6.6$, $^3J_{6,7} = 6.6$ Hz, 1H, **H-6**), 3.84 (s, 3H, **H-16**), 3.69-3.60 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 3.58-3.52 (m, 1H, **H-2**), 2.42 (bs, 2H, -OH), 2.08-1.91 (m, 3H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**), 1.83-1.71 (m, 1H, **H-4'**), 1.29 (d, $^3J_{7,8} = 6.5$ Hz, 3H, **H-8**).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.7 (**C-9**), 161.6 (**C-15**), 145.4 (**C-11**), 130.0 (**C-13**), 127.2 (**C-12**), 115.5 (**C-10**), 114.5 (**C-14**), 82.5 (**C-6**), 81.0 (**C-3**), 72.9 (**C-2**), 72.5 (**C-7**), 65.3 (**C-1**), 55.5 (**C-16**), 28.2, 27.8 (**C-4**, **C-5**), 17.2 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3439, 2933, 2876, 1697, 1632, 1602, 1575, 1512, 1461, 1422, 1378, 1346,

1303, 1288, 1250, 1204, 1169, 1113, 1066, 1028, 984, 876, 828, 553, 520.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 25.4^{\circ}$ ($c = 0.39$; CH_2Cl_2).

tert-Butyldimethylsilyl-Route

(*R*)-2-Hydroxy-2-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-ethylpivalat (**168a**)

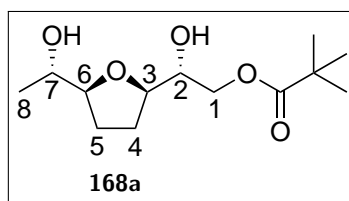
Unter inerten Bedingungen wurden 45 mg (0.26 mmol, 1.0 Äquiv.) des Triols **121** in 3.6 mL abs. Pyridin gelöst, auf 0° C gekühlt und mit 47 μL (0.39 mmol, 1.5 Äquiv.) Pivaloylchlorid versetzt. Die Lösung wurde für 5 h bei RT gerührt, mit 1 mL Methanol versetzt und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:4 \rightarrow EE:PE 1:1) gereinigt. Es wurden 32 mg (0.12 mmol, 46 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 260.330 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$

R_f : 0.25 (EE:PE 1:1)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 283.1516$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 283.1518



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.23-4.12 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 4.01 (ddd, $^3J_{2,3} = 6.8$, $^3J_{3,4} = 7.1$, $^3J_{3,4'} = 7.7$ Hz, 1H, **H-3**), 3.80 (ddd, $^3J_{5,6} = 6.3$, $^3J_{5',6} = 6.2$, $^3J_{6,7} = 6.2$ Hz, 1H, **H-6**), 3.72 (ddd, $^3J_{1,2} = 4.3$, $^3J_{1',2} = 4.3$, $^3J_{2,3} = 6.6$ Hz, 1H, **H-2**), 3.65 (dq, $^3J_{6,7} = 6.2$, $^3J_{7,8} = 6.2$ Hz, 1H, **H-7**), 2.37 (bs, 2H, -OH), 2.04-1.89 (m, 3H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**), 1.85-1.73 (m, 1H, **H-5'**), 1.22 (s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (d, $^3J_{7,8} = 6.5$ Hz, 3H, **H-8**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.9 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 84.2 (**C-6**), 79.6 (**C-3**), 72.3 (**C-2**), 70.6 (**C-7**), 66.6 (**C-1**), 39.0 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 28.2, 28.1 (**C-4**, **C-5**), 27.3 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3393, 2971, 2932, 2874, 1728, 1481, 1460, 1398, 1367, 1284, 1230, 1159, 1072, 1036, 1001, 941, 908, 871, 810, 771, 592, 489.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 6.7^\circ$ ($c = 0.36$; CH_2Cl_2).

Zudem wurden die di-geschützten Regioisomere **169a** und **170a** erhalten.

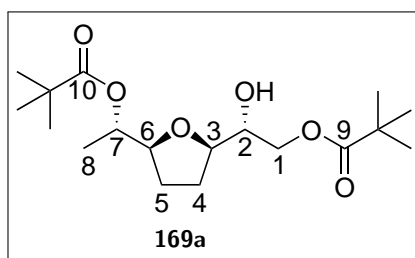
Es wurden 13 mg (39 μmol , 15 %) des farblosen Öls **169a** erhalten.

Molmasse: 344.448 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6$

R_f: 0.44 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 367.2091$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{gef.}: 367.2094$



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.90 (dq, $^3J_{6,7} = 6.5$, $^3J_{7,8} = 6.5$ Hz, 1H, **H-7**), 4.15-4.01 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 4.02-3.90 (m, 2H, **H-3**, **H-6**), 3.66 (ddd, $^3J_{1,2}/^3J_{1,2}/^3J_{2,3} = 6.1/6.1/3.8$ Hz, 1H, **H-2**), 2.90-1.87 (m, 3H, **H-4**, **H-5**, **H-5'**), 1.80-1.69 (m, 1H, **H-4'**), 1.33-1.07 (m, 21H, **H-8**, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.1 (**C-10**), 178.6 (**C-9**), 82.2 (**C-6**), 79.8 (**C-3**), 72.1 (**C-7**), 71.1 (**C-2**), 66.2 (**C-1**), 39.0, 38.9 (2 x $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 28.1, 27.6, 27.3, 27.3, 27.2 (**C-4**, **C-5**, 2 x $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 16.9 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3458, 2973, 2935, 2874, 1727, 1481, 1460, 1398, 1366, 1283, 1230, 1156, 1069, 1035, 942, 908, 885, 865, 799, 770, 744, 587, 545, 521, 488.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 18.3^\circ$ ($c = 0.36$; CH_2Cl_2).

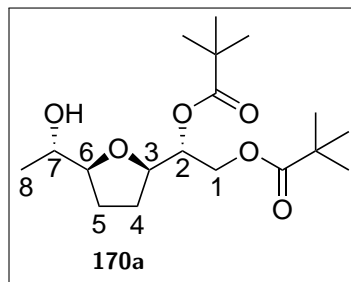
Es wurden 7 mg (0.02 mmol, 8 %) des farblosen Öls **170a** erhalten.

Molmasse: 344.448 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_6$

R_f : 0.25 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 367.2091 [M+Na]⁺, gef.: 367.2089



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.12 (ddd, ³ $J_{1,2}$ = 3.3, ³ $J_{1,2}/^3J_{2,3}$ = 7.4/5.8 Hz, 1H, **H-2**), 4.32 (dd, ² $J_{1,1'}$ = 12.0, ³ $J_{1,2}$ = 3.3 Hz, 1H, **H-1**), 4.17-4.07 (m, 2H, **H-1'**, **H-3**), 3.74 (dd, ³ $J_{5,6}$ = 6.1, ³ $J_{6,7}$ = 6.1 Hz, 1H, **H-6**), 3.57 (dq, ³ $J_{6,7}$ = 6.2, ³ $J_{7,8}$ = 6.2 Hz, 1H, **H-7**), 2.06-1.68 (m, 4H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**, **H-5'**), 1.23, 1.18 (2 x s, 18H, COC(CH₃)₃), 1.15 (d, ³ $J_{7,8}$ = 6.4 Hz, 3H, **H-8**).

Das Signal der -OH-Gruppe wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.0 (2 x COC(CH₃)₃), 84.4 (**C-6**), 78.3 (**C-3**), 73.1 (**C-2**), 69.8 (**C-7**), 63.8 (**C-1**), 39.1, 38.9 (2 x COC(CH₃)₃), 28.0, 27.9 (**C-4**, **C-5**) 27.3, 27.3 (2 x COC(CH₃)₃), 19.7 (**C-8**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3506, 2971, 2932, 2873, 1729, 1480, 1460, 1397, 1367, 1281, 1142, 1073, 1035, 942, 913, 882, 805, 768, 588, 516, 487.

$[\alpha]_D^{20}$ = 19.0° (c = 0.21; CH₂Cl₂).

(*R*)-2-Hydroxy-2-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-ethylbenzoat (**168b**)

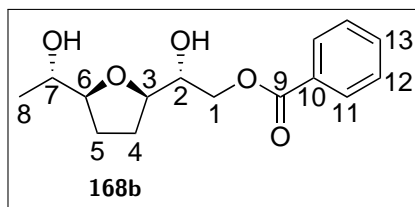
Unter inerten Bedingungen wurden 53 mg (0.31 mmol, 1.0 Äquiv.) des Triols **121** in 1.6 mL abs. Dichlormethan vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 42 μ L (0.37 mmol, 1.2 Äquiv.) Benzoylchlorid, 30 μ L (0.37 mmol, 1.2 Äquiv.) Pyridin und katalytischen Mengen DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 0 °C gerührt, mit 0.5 mL MeOH versetzt und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 1:1) gereinigt. Es wurden 50 mg (0.18 mmol, 58 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 280.320 g/mol

Summenformel: C₁₅H₂₀O₅

R_f: 0.28 (PE:EE 1:1)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 303.1203 [M+Na]⁺, gef.: 303.1204



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.10-8.02 (m, 2H, **H-11**), 7.57 (t, ³*J*_{12,13} = 7.4 Hz, 1H, **H-13**), 7.44 (t, ³*J*_{12,13} = 7.6 Hz, 2H, **H-12**), 4.53-4.34 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 4.12 (ddd, ³*J*_{2,3} = 6.8, ³*J*_{3,4} = 7.1, ³*J*_{3,4'} = 3.4 Hz, 1H, **H-3**), 3.88 (ddd, ³*J*_{1,2} = 4.1, ³*J*_{1',2} = 4.1, ³*J*_{2,3} = 6.6 Hz, 1H, **H-2**), 3.85-3.78 (m, 1H, **H-6**), 3.68 (dq, ³*J*_{6,7} = 6.2, ³*J*_{7,8} = 6.2 Hz, 1H, **H-7**), 2.33 (bs, 2H, -OH), 2.10-1.92 (m, 3H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**), 1.89-1.77 (m, 1H, **H-5'**), 1.21 (d, ³*J*_{7,8} = 6.2 Hz, 3H, **H-8**).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.9 (**C-9**), 133.3 (**C-13**), 130.0 (**C-10**), 129.9 (**C-11**), 128.6 (**C-12**), 84.2 (**C-6**), 79.6 (**C-3**), 72.3 (**C-2**), 70.7 (**C-7**), 67.1 (**C-1**), 28.2, 28.2 (**C-4**, **C-5**), 20.0 (**C-8**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3375, 2971, 2924, 1716, 1602, 1451, 1376, 1315, 1271, 1177, 1114, 1068, 1026, 1001, 907, 869, 806, 710, 687, 616, 491.

Zudem wurden die di-geschützten Regioisomere **169b** und **170b** erhalten.

Es wurden 12 mg (31 μmol, 10 %) des farblosen Öls **169b** erhalten.

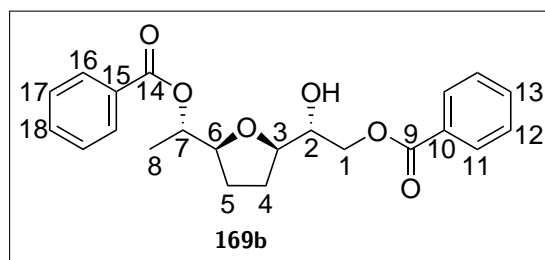
Molmasse: 384.428 g/mol

Summenformel: C₂₂H₂₄O₆

R_f: 0.20 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 407.1465 [M+Na]⁺, gef.: 407.1466

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.13-8.00 (m, 4H, **H-11**, **H-16**), 7.59-7.51 (m, 2H, **H-13**, **H-18**), 7.49-7.37 (m, 4H, **H-12**, **H-17**), 5.23 (dq, ³*J*_{6,7} = 6.5, ³*J*_{7,8} = 6.5 Hz, 1H, **H-7**), 4.41-4.28 (m, 2H, **H-1**, **H-1'**), 4.17-4.06 (m, 2H, **H-3**, **H-6**), 3.87 (ddd, ³*J*_{1,2}/³*J*_{1',2}/³*J*_{2,3} = 6.4/5.1/3.7 Hz, 1H, **H-2**), 2.15-1.97, 1.90-1.80 (m, 4H,



H-4, H-4', H-5, H-5', 1.36 (d, $^3J_{7,8} = 6.5$ Hz, 3H, **H-8**).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.1 (**C-14**), 166.6 (**C-9**), 133.2, 133.1 (**C-13, C-18**), 130.4, 130.2 (**C-10, C-15**), 129.9, 129.8 (**C-11, C-16**), 128.6, 128.5 (**C-12, C-17**), 82.3 (**C-6**), 80.0 (**C-3**), 73.2 (**C-7**), 71.2 (**C-2**), 66.7 (**C-1**), 28.2, 27.8 (**C-4, C-5**), 17.1 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3457, 3063, 2980, 2953, 2878, 1714, 1602, 1585, 1491, 1451, 1380, 1342, 1315, 1271, 1177, 1113, 1069, 1026, 1001, 942, 902, 856, 806, 709, 687, 648, 490.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 29.9^\circ$ ($c = 0.55$; CH_2Cl_2).

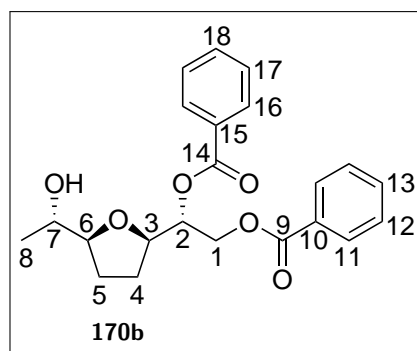
Es wurden 5 mg (0.01 mmol, 3 %) des farblosen Öls **170b** erhalten.

Molmasse: 384.428 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$

R_f: 0.59 (EE:PE 1:1)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 407.1465$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 407.1465



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.13-7.95 (m, 4H, **H-11, H-16**), 7.64-7.36 (m, 6H, **H-12, H-13, H-17, H-18**), 5.56 (ddd, $^3J_{1,2} = 6.6$, $^3J_{1',2} = 4.2$, $^3J_{2,3} = 5.2$ Hz, 1H, **H-2**), 4.69-4.56 (m, 2H, **H-1, H-1'**), 4.37 (ddd, $^3J_{2,3} = 5.2$, $^3J_{3,4} = 6.7$,

$^3J_{3,4'} = 6.7$ Hz, 1H, **H-3**), 3.84-3.76 (m, 1H, **H-6**), 3.66 (dq, $^3J_{6,7} = 6.3$, $^3J_{7,8} = 6.3$ Hz, 1H, **H-7**), 2.18-2.05 (m, 1H, **H-4**), 2.05-1.91 (m, 1H, **H-5**), 1.91-1.83 (m, 1H, **H-4'**), 1.83-1.71 (m, 1H, **H-5'**), 1.16 (d, $^3J_{7,8} = 6.4$ Hz, 3H, **H-8**).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6 (**C-14**), 166.4 (**C-9**), 133.5, 133.3 (**C-13**, **C-18**), 130.3, 129.7 (**C-10**, **C-15**), 130.0 (**C-16**), 129.8 (**C-11**), 128.7, 128.6 (**C-12**, **C-17**), 84.6 (**C-6**), 78.3 (**C-3**), 73.8 (**C-2**), 70.0 (**C-7**), 64.2 (**C-1**), 28.2, 28.0 (**C-4**, **C-5**), 19.6 (**C-8**).

IR: ν [cm^{-1}] = 3484, 3063, 2972, 2878, 1715, 1602, 1584, 1451, 1377, 1315, 1260, 1176, 1096, 1068, 1025, 1002, 941, 907, 804, 707, 686, 651, 617, 499.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 8.9^\circ$ ($c = 0.17$; CH_2Cl_2).

(R)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((2R,5S)-5-((S)-1-((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (171)

Unter inerten Bedingungen wurden 98 mg (0.35 mmol, 1.0 Äquiv.) des Benzoats **168b** in 1.4 mL abs. Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.19 mL (1.4 mmol, 4.0 Äquiv.) abs. Triethylamin und 0.20 mL (0.87 mmol, 2.0 Äquiv.) TBSOTf versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend wurde es mit 1.5 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 20:1) gereinigt. Es wurden 0.178 g (0.350 mmol, quant.) eines farblosen Öls erhalten.

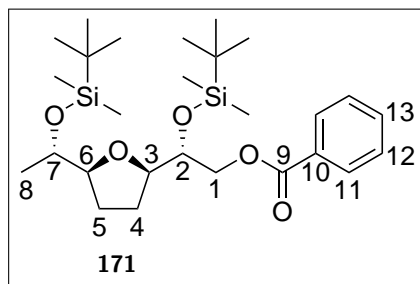
Molmasse: 508.846 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2$

R_f: 0.42 (EE:PE 1:20)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 531.2932$ [M+Na]⁺, $\text{gef.}: 531.2926$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.07-8.03 (m, 2H, **H-11**), 7.58-7.53 (m, 1H, **H-13**), 7.47-7.40 (m, 2H, **H-12**), 4.42 (dd, $^2J_{1,1'} = 11.1$, $^3J_{1,2} = 4.5$ Hz, 1H, **H-1**), 4.36 (dd, $^2J_{1,1'} = 11.1$, $^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, 1H, **H-1'**), 4.07-4.03 (m, 1H, **H-3**), 4.03-3.99 (m, 1H, **H-2**), 3.83 (dq, $^3J_{6,7} = 5.9$, $^3J_{7,8} = 5.9$ Hz, 1H, **H-7**), 3.79 (ddd, $^3J_{5,6} = 7.7$,



$^3J_{5,6} = 6.6$, $^3J_{6,7} = 5.5$ Hz, 1H, **H-6**), 1.94-1.85 (m, 1H, **H-4**), 1.85-1.77 (m, 2H, **H-4'**, **H-5**), 1.72-1.65 (m, 1H, **H-5'**), 1.12 (d, $^3J_{7,8} = 6.2$ Hz, 3H, **H-8**), 0.89, 0.88 (2 x s, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.10, 0.08, 0.08 (3 x s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.7 (**C-9**), 133.0 (**C-13**), 130.4 (**C-10**), 129.8 (**C-11**), 128.5 (**C-12**), 83.8 (**C-6**), 80.2 (**C-3**), 72.5 (**C-2**), 70.7 (**C-7**), 66.7 (**C-1**), 27.3, 27.2 (**C-4**, **C-5**), 26.0, 25.9 (2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.5 (**C-8**), 18.3, 18.2 (2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 (4 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 2954, 2929, 2886, 2856, 1723, 1472, 1462, 1452, 1388, 1373, 1361, 1315, 1272, 1252, 1176, 1105, 1069, 1027, 1005, 989, 937, 891, 832, 811, 774, 710, 686, 666.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 23.2^\circ$ ($c = 0.38$; CH_2Cl_2).

(R)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-((2R,5S)-5-((S)-1-((tert-butyl-dimethylsilyloxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1-ol (172)

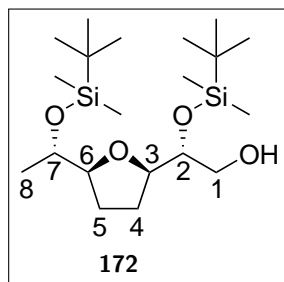
Unter inerten Bedingungen wurden 2.03 g (3.99 mmol, 1.00 Äquiv.) des Benzoats **171** in 16 mL abs. Diethylether gelöst, auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 4.4 mL (13 mmol, 3.3 Äquiv.) einer 3 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Erwärmen auf RT gerührt und daraufhin mit 5 mL einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit jeweils 5 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:10) gereinigt. Es wurden 1.47 g (3.63 mmol, 91 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 404.738 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}_2$

R_f: 0.24 (EE:PE 1:10)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 427.2670 [M+Na]⁺, gef.: 427.2672



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.03 (ddd, ³ $J_{2,3}$ = 5.0, ³ $J_{3,4}$ = 7.0, ³ $J_{3,4'}$ = 6.7 Hz, 1H, **H-3**), 3.87 (ddd, ³ $J_{1,2}$ = 6.2, ³ $J_{1',2}$ = 4.7, ³ $J_{2,3}$ = 4.7 Hz, 1H, **H-2**), 3.83-3.79 (m, 1H, **H-7**), 3.79-3.75 (m, 1H, **H-6**), 3.69 (dd, ² $J_{1,1'}$ = 11.3, ³ $J_{1,2}$ = 6.3 Hz, 1H, **H-1**), 3.52 (dd, ² $J_{1,1'}$ = 11.3, ³ $J_{1',2}$ = 4.5 Hz, 1H, **H-1'**), 2.02 (bs, 1H, -OH), 1.86-1.76 (m, 3H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**), 1.76-1.69 (m, 1H, **H-5'**), 1.15 (d, ³ $J_{7,8}$ = 6.2 Hz, 3H, **H-8**), 0.89 (2 x s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.09, 0.07 (3 x s, 12H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 83.5 (**C-6**), 81.6 (**C-3**), 73.0 (**C-2**), 70.2 (**C-7**), 64.2 (**C-1**), 27.1, 26.4 (**C-4**, **C-5**), 26.0 (2 x SiC(CH₃)₃), 20.1 (**C-8**), 18.3, 18.3 (2 x SiC(CH₃)₃), -4.4, -4.5, -4.6, -4.6 (4 x Si(CH₃)₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2954, 2929, 2885, 2857, 1472, 1463, 1389, 1361, 1252, 1187, 1106, 1063, 1004, 937, 830, 812, 773, 666.

$[\alpha]_D^{20}$ = 6.4° (c = 0.13; CH₂Cl₂).

(R)-5-((2R,5S)-5-((S)-1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan (173)

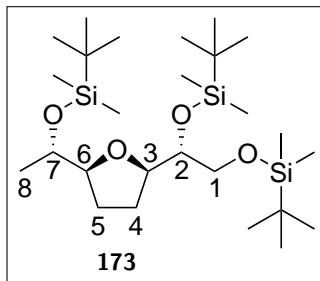
Es wurden 20 mg (0.11 mmol, 1.0 Äquiv.) des Triols **121** in 1.2 mL abs. Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 51 mg (0.75 mmol, 6.6 Äquiv.) Imidazol, 3 mg (0.02 mmol, 0.2 Äquiv.) DMAP und 0.111 g (0.735 mmol, 3.60 Äquiv.) TBSCl versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit 1 mL einer ges. Ammoniumchlorid-Lösung (*aq.*) versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten, organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (PE:EE 50:1) gereinigt. Es wurden 44 mg (84 μ mol, 76 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 519.001 g/mol

Summenformel: C₂₆H₅₈O₄Si₃

R_f: 0.17 (PE:EE 50:1)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 541.3535 [M+Na]⁺, gef.: 541.3534



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.94 (ddd, ³J_{2,3} = 3.7, ³J_{3,4} = 7.0, ³J_{3,4'} = 6.8 Hz, 1H, **H-3**), 3.79 (dq, ³J_{6,7} = 6.1, ³J_{7,8} = 6.1 Hz, 1H, **H-7**), 3.76-3.69 (m, 2H, **H-1**, **H-6**), 3.63 (ddd, ³J_{1,2} = 5.2, ³J_{1',2} = 5.4, ³J_{2,3} = 3.7 Hz, 1H, **H-2**), 3.54 (dd, ²J_{1,1'} = 9.7, ³J_{1',2} = 5.8 Hz, 1H, **H-1'**), 1.85-1.78 (m, 1H, **H-4**), 1.78-1.73 (m, 1H, **H-5**), 1.73-1.67 (m, 1H, **H-4'**), 1.66-1.59 (m, 1H, **H-5'**), 1.08 (d, ³J_{7,8} = 6.2 Hz, 3H, **H-8**), 0.91, 0.89, 0.88, 0.86 (4 x s, 27H, SiC(CH₃)₃), 0.07, 0.06, 0.04, 0.04, 0.01 (5 x s, 18H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 83.4 (**C-6**), 80.1 (**C-3**), 75.7 (**C-2**), 70.9 (**C-7**), 65.4 (**C-1**), 27.5, 27.2 (**C-4**, **C-5**), 26.2, 26.1, 26.0 (3 x SiC(CH₃)₃), 18.6, 18.4, 18.3 (3 x SiC(CH₃)₃), 19.4 (**C-8**), -4.2, -4.4, -4.5, -4.6, -5.2, -5.2 (6 x Si(CH₃)₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2954, 2929, 2885, 2857, 1472, 1463, 1388, 1361, 1252, 1187, 1083, 1005, 938, 900, 830, 811, 772, 664.

[α]_D²⁰ = -2.6° (*c* = 0.27; CH₂Cl₂).

(S)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-((2R,5S)-5-((S)-1-((tert-butyl dimethylsilyloxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)acetaldehyd (174)

Unter inerten Bedingungen wurden 33 mg (80 μmol, 1.0 Äquiv.) des Alkohols **172** in 0.3 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 68 mg (0.16 mmol, 2.0 Äquiv.) DMP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.204 g (0.482 mmol, 6.00 Äquiv.) DMP und 0.3 mL abs. Dichlormethan nachgegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit 1 mL einer ges. NaHCO₃-Lösung und 1 mL einer ges. Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, woraufhin

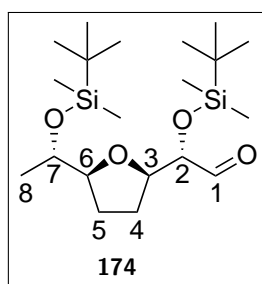
es für 15 min bei RT gerührt wurde. Daraufhin wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase drei Mal mit jeweils 2 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch mittels *dry-load* an Kieselgel (EE:PE 1:25) gereinigt. Es wurden 24 mg (59 μ mol, 74 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 402.722 g/mol

Summenformel: C₂₀H₄₂O₄Si₂

R_f: 0.21 (EE:PE 1:25)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 425.2514 [M+Na]⁺, gef.: 425.2515



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.65 (d, ³ $J_{1,2}$ = 1.3 Hz, 1H, **H-1**), 4.20 (ddd, ³ $J_{2,3}$ = 3.6, ³ $J_{3,4}$ = 7.6, ³ $J_{3,4'}$ = 6.1 Hz, 1H, **H-3**), 3.96 (dd, ³ $J_{1,2}$ = 1.3, ³ $J_{2,3}$ = 3.6 Hz, 1H, **H-2**), 3.79-3.70 (m, 1H, **H-7**), 3.70-3.65 (m, 1H, **H-6**), 1.93-1.83 (m, 1H, **H-4**), 1.83-1.69 (m, 2H, **H-4'**, **H-5**), 1.65-1.56 (m, 1H, **H-5'**), 1.04 (d, ³ $J_{7,8}$ = 6.1 Hz, 3H, **H-8**), 0.88, 0.82 (2 x s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.04, 0.01, 0.00, -0.02 (4 x s, 12H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 203.6 (**C-1**), 84.5 (**C-6**), 80.2 (**C-3**), 79.9 (**C-2**), 70.8 (**C-7**), 27.5, 27.1 (**C-4**, **C-5**), 25.9, 26.0 (2 x SiC(CH₃)₃), 19.5 (**C-8**), 18.4, 18.3 (2 x SiC(CH₃)₃), -4.5, -4.6 (4 x Si(CH₃)₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2954, 2929, 2886, 2857, 1737, 1472, 1463, 1389, 1372, 1361, 1253, 1105, 1080, 1005, 987, 936, 910, 891, 831, 774, 666.

$[\alpha]_D^{20}$ = -29.4° (c = 0.27; CH₂Cl₂).

(1*R*,2*R*)-1-((2*R*,5*S*)-5-((1*S*)-1-((*tert*-Butyl(ethyl)(methyl)silyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-ol (175)

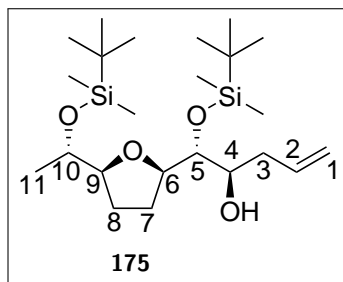
Unter inerten Bedingungen wurden 0.31 mL (0.31 mmol, 1.3 Äquiv.) einer 1 M (+)-Ipc₂B(allyl)-boran-Lösung in Pentan in 3.3 mL abs. Diethylether gelöst und auf -116 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 96 mg (0.24 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **174** in 3.3 mL abs. Diethylether zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei -116 °C gerührt und anschließend über 2 h hinweg auf 10 °C erwärmt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1.0 mL 30 %-iger H₂O₂ (*aq.*) und 1 mL 1 M NaOH-Lösung (*aq.*) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:14) gereinigt. Es wurden 71 mg (0.16 mmol, 67 %) eines farblosen Öls als nicht trennbares Diastereomergemisch im Verhältnis a:b 4:1 (aus dem ¹H-NMR bestimmt) erhalten.

Molmasse: 444.803 g/mol

Summenformel: C₂₃H₄₈O₄Si₂

R_f: 0.39 (EE:PE 1:14)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 467.2983 [M+Na]⁺, gef.: 467.2984



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.92 (dddd, $^3J_{1a,trans,2a} = 17.1$, $^3J_{1a,cis,2a} = 10.1$, $^3J_{2a,3a} = 6.9$, $^3J_{2a,3'a} = 6.9$ Hz, 1H, **H-2_a**), 5.81 (dddd, $^3J_{1b,trans,2b} = 17.1$, $^3J_{1b,cis,2b} = 10.4$, $^3J_{2b,3b} = 7.0$, $^3J_{2b,3'b} = 7.3$ Hz, 1H, **H-2_b**), 5.12-5.00 (m, 4H, **H-1_{a,b}**), 4.17-4.03 (m, 2H, **H-6_{a,b}**), 3.92-3.74 (m, 4H, **H-9_{a,b}**, **H-10_{a,b}**), 3.74-3.62 (m, 4H, **H-4_{a,b}**, **H-5_{a,b}**), 2.44-2.33 (m, 1H, **H-3_a**), 2.33-2.22 (m, 2H, **H-3_b**, **H-3'_b**), 2.22-2.10 (m, 1H, **H-3'_a**), 1.97-1.67 (m, 8H, **H-7_{a,b}**, **H-7'_{a,b}**, **H-8_{a,b}**, **H-8'_{a,b}**), 1.16 (d, $^3J_{10a,11a} = 6.2$ Hz, 3H, **H-11_a**), 1.11 (d, $^3J_{10b,11b} = 6.1$ Hz, 3H, **H-11_b**), 0.92,

0.89, 0.88 (3 x s, 36H, SiC(CH₃)_{3(a,b)}), 0.14, 0.12, 0.09, 0.08, 0.06, 0.05 (6 x s, 24H, Si(CH₃)_{2(a,b)}).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 136.1 (C-2_a), 135.3 (C-2_b), 117.3 (C-1_b), 116.5 (C-1_a), 83.7 (C-9_a), 83.0 (C-9_b), 81.7 (C-6_a), 81.5 (C-6_b), 74.4, 72.1 (C-4_a, C-5_a), 76.0, 71.0 (C-4_b, C-5_b), 69.9 (C-10_a, C-10_b), 40.1 (C-3_b), 38.2 (C-3_a), 26.3, 26.2 (C-7_{a,b}, C-8_{a,b}), 26.0 (4 x SiC(CH₃)_{3(a,b)}), 20.2 (C-11_{a,b}), 18.3 (4 x SiC(CH₃)_{3(a,b)}), -4.17, -4.31, -4.52, -4.67 (8 x Si(CH₃)_{2(a,b)}).

IR: ν [cm⁻¹] = 3501, 2954, 2929, 2885, 2857, 1641, 1472, 1463, 1389, 1361, 1291, 1252, 1187, 1086, 1004, 938, 910, 833, 813, 774, 667.

(1*S*,2*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)pent-4-en-2-ylacrylat (176)

Unter inerten Bedingungen wurden 22 mg (49 μmol, 1.0 Äquiv.) des Homoallylkohols **175** in 1.2 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 20 μL (0.15 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin und 6 μL (0.07 mmol, 2 Äquiv.) Acryloylchlorid versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h bei RT gerührt und daraufhin mit 1 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit jeweils 1 mL Chloroform extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:33) gereinigt. Es wurden 13 mg (26 μmol, 53 %, *borsm*: 99 %) eines nicht trennbares Diastereomengemisches im Verhältnis a:b 2:1 als farbloses Öl erhalten.

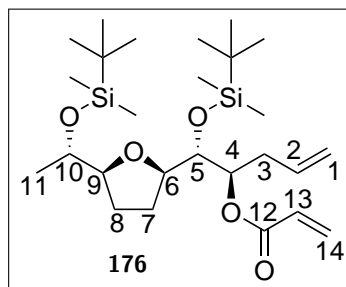
Molmasse: 498.851 g/mol

Summenformel: C₂₆H₅₀O₅Si₂

R_f: 0.33 (EE:PE 1:33)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 521.3089 [M+Na]⁺, gef.: 521.3099.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.40 (dd, ³*J*_{13_a,14_a,*trans*} = 17.4, ²*J*_{14_a,*trans*,14_a,*cis*} = 1.5 Hz, 1H, H-14_{a,*trans*}), 6.39 (dd, ³*J*_{13_b,14_b,*trans*} = 17.3, ²*J*_{14_b,*trans*,14_b,*cis*} = 1.5 Hz, 1H, H-14_{b,*trans*}), 6.11 (dd, ³*J*_{13_b,14_b,*trans*} = 17.3, ³*J*_{13_b,14_b,*cis*} = 10.5 Hz, 1H, H-13_b), 6.10 (dd, ³*J*_{13_a,14_a,*trans*} = 17.4, ³*J*_{13_a,14_a,*cis*} = 10.4 Hz, 1H, H-13_a), 5.81 (dd, ³*J*_{13_{a,b},14_(a,b)} = 10.4, ²*J*_{14_(a,b),*trans*,14_(a,b),*cis*} = 1.5 Hz, 2H,



H-14_{(a,b) cis}, 5.79-5.68 (m, 2H, **H-2**_{a,b}), 5.11-4.95 (m, 6H, **H-1**_{a,b}, **H-4**_{a,b}), 3.90-3.80 (m, 4H, **H-9**_{a,b}, **H-10**_{a,b}), 3.80-3.72 (m, 4H, **H-5**_{a,b}, **H-6**_{a,b}), 2.62-2.49 (m, 2H, **H-3**_{a,b}), 2.47-2.37 (m, 2H, **H-3'**_{a,b}), 1.85-1.74 (m, 6H, **H-7**_{a,b}, **H-8**_{a,b}, **H-8'**_{a,b}), 1.74-1.58 (m, 2H, **H-7'**_{a,b}), 1.10 (d, $^3J_{10a,11a} = 6.2$ Hz, 3H, **H-11**_a), 1.09 (d, $^3J_{10b,11b} = 6.2$ Hz, 3H, **H-11**_b), 0.92, 0.90, 0.88, 0.87 (4 x s, 36H, SiC(CH₃)_{3(a,b)}), 0.11, 0.10, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04 (7 x s, 24H, Si(CH₃)_{2(a,b)}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.9 (**C-12**_{a,b}), 134.8 (**C-2**_a), 134.3 (**C-2**_b), 130.9 (**C-14**_a), 130.8 (**C-14**_b), 130.0 (**C-13**_b), 128.8 (**C-13**_a), 117.7 (**C-1**_b), 117.3 (**C-1**_a), 83.1 (**C-9**_b), 82.5 (**C-9**_a), 81.3 (**C-6**_a), 80.2 (**C-6**_b), 77.4 (**C-5**_{a,b}), 75.6 (**C-4**_a), 74.7 (**C-4**_b), 70.4 (**C-10**_b), 69.8 (**C-10**_a), 35.1 (**C-3**_b), 33.3 (**C-3**_a), 28.1, 26.4 (**C-7**_a, **C-8**_a), 28.0, 26.9 (**C-7**_b, **C-8**_b), 26.1, 26.0 (4 x SiC(CH₃)_{3(a,b)}), 19.4 (**C-11**_b), 19.0 (**C-11**_a), 18.6, 18.2 (2 x SiC(CH₃)_{3(a)}), 18.5, 18.3 (2 x SiC(CH₃)_{3(b)}), -4.1, -4.4, -4.6, -4.8 (8 x Si(CH₃)_{2(a,b)}).

IR: ν [cm⁻¹] = 2954, 2928, 2886, 2856, 1726, 1639, 1472, 1462, 1405, 1389, 1361, 1296, 1252, 1191, 1110, 1064, 984, 938, 914, 832, 809, 774, 667, 615, 568.

(R)-6-((S)-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-((2R,5S)-5-((S)-1-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)ethyl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (177)

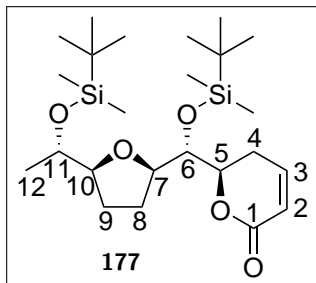
Unter inerten Bedingungen wurden 23 mg (46 μ mol, 1.0 Äquiv.) des Acrylats **176** in 15 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 2 mg (2 μ mol, 5 Mol%) Grubbs II versetzt und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:10) gereinigt. Von Lacton **177** wurden 13 mg (28 μ mol, 60 %) in Form eines farblosen Öls isoliert.

Molmasse: 470.797 g/mol

Summenformel: C₂₄H₄₆O₅Si₂

R_f: 0.24 (EE:PE 1:10)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 493.2776 [M+Na]⁺, gef.: 493.2775



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.90 (ddd, ³J_{2,3} = 9.7, ³J_{3,4} = 2.2, ³J_{3,4'} = 6.3 Hz, 1H, **H-3**), 5.96 (dd, ³J_{2,3} = 9.7, ⁴J_{2,4} = 2.9 Hz, 1H, **H-2**), 4.51 (ddd, ³J_{4,5} = 12.5, ³J_{4',5} = 4.0, ³J_{5,6} = 2.1 Hz, 1H, **H-5**), 3.96 (dd, ³J_{5,6} = 2.1, ³J_{6,7} = 5.0 Hz, 1H, **H-6**), 3.87-3.70 (m, 3H, **H-7**, **H-10**, **H-11**), 2.76 (dddd, ⁴J_{2,4} = 2.5, ³J_{3,4} = 2.5, ²J_{4,4'} = 19.0, ³J_{4,5} = 12.5 Hz, 1H, **H-4**), 2.39 (ddd, ³J_{3,4'} = 6.3, ²J_{4,4'} = 19.0, ³J_{4',5} = 4.1 Hz, 1H, **H-4'**), 1.89-1.59 (m, 4H, **H-8**, **H-8'**, **H-9**, **H-9'**), 1.10 (d, ³J_{11,12} = 5.9 Hz, 3H, **H-12**), 0.89, 0.88 (2 x s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.13, 0.06, 0.04 (3 x s, 12H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.2 (**C-1**), 146.2 (**C-3**), 120.7 (**C-2**), 83.1 (**C-10**), 80.5, 80.3 (**C-5**, **C-7**), 75.5 (**C-6**), 70.1 (**C-11**), 27.9, 26.6 (**C-8**, **C-9**), 26.1, 26.0 (2 x SiC(CH₃)₃), 24.3 (**C-4**), 19.2 (**C-12**), 18.5, 18.2 (2 x SiC(CH₃)₃), -4.0, -4.3, -4.4, -4.6 (4 x Si(CH₃)₂).

IR: ν [cm⁻¹] = 2954, 2929, 2886, 2856, 1472, 1462, 1426, 1386, 1361, 1247, 1189, 1141, 1103, 1075, 1042, 990, 937, 918, 832, 814, 773, 675, 568, 484.

[α]_D²⁰ = 56.9° (c = 0.23; CH₂Cl₂)

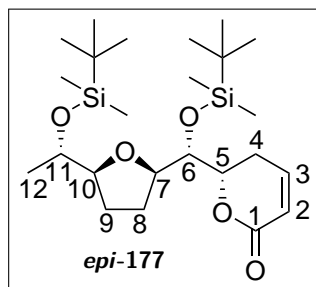
Zudem wurden 7 mg (0.01 mmol, 32 %) des Diastereomers *epi-177* erhalten.

Molmasse: 470.797 g/mol

Summenformel: C₂₄H₄₆O₅Si₂

R_f: 0.29 (EE:PE 1:10)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 493.2776 [M+Na]⁺, gef.: 493.2770



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.76 (ddd, $^3J_{2,3} = 9.7$, $^3J_{3,4} = 2.3$, $^3J_{3,4'} = 6.2$ Hz, 1H, **H-3**), 5.87 (ddd, $^3J_{2,3} = 9.8$, $^4J_{2,4} = 2.8$, $^4J_{2,4'} = 0.9$ Hz, 1H, **H-2**), 4.37 (ddd, $^3J_{4,5} = 12.2$, $^3J_{4',5} = 4.0$, $^3J_{5,6} = 5.2$ Hz, 1H, **H-5**), 3.91 (ddd, $^3J_{6,7}/^3J_{7,8}/^3J_{7,8'} = 3.8/7./7.0$ Hz, 1H, **H-7**), 3.66 (dq, $^3J_{10,11} = 6.1$, $^3J_{11,12} = 6.1$ Hz, 1H, **H-11**), 3.63-3.57 (m, 2H, **H-6**, **H-10**), 2.47 (dddd, $^4J_{2,4} = 2.6$, $^3J_{3,4} = 2.6$, $^2J_{4,4'} = 18.4$, $^3J_{4,5} = 12.3$ Hz, 1H, **H-4**), 2.32 (dddd, $^4J_{2,4'} = 1.0$, $^3J_{3,4'} = 6.2$, $^2J_{4,4'} = 18.4$, $^3J_{4',5} = 4.0$ Hz, 1H, **H-4'**), 1.80-1.61 (m, 3H, **H-8**, **H-8'**, **H-9**), 1.61-1.49 (m, 1H, **H-9'**), 0.97 (d, $^3J_{11,12} = 6.1$ Hz, 3H, **H-12**), 0.78, 0.75 (2 x s, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.04, 0.00, -0.07, -0.09 (4 x s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.2 (**C-1**), 145.6 (**C-3**), 121.3 (**C-2**), 83.9 (**C-10**), 79.9 (**C-5**), 79.3 (**C-7**), 75.4 (**C-6**), 70.8 (**C-11**), 27.6, 27.1 (**C-8**, **C-9**), 26.2, 26.0 (2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (**C-4**), 19.7 (**C-12**), 18.5, 18.3 (2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.2, -4.3, -4.4, -4.5 (4 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR: ν [cm^{-1}] = 2953, 2929, 2885, 2856, 1732, 1472, 1463, 1384, 1360, 1247, 1199, 1152, 1106, 1081, 1032, 1005, 990, 961, 937, 897, 832, 816, 773, 665, 569, 547, 493, 483, 449, 436, 425, 413.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -36.4 ° ($c = 0.50$; CHCl_3).

(*R*)-6-((*S*)-Hydroxy((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-methyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (153)

Es wurden 27 mg (57 μmol , 1.0 Äquiv.) des TBS-geschützten Lactons **177** in 1 mL Acetonitril gelöst und mit einem Überschuss HF·Pyridin versetzt. Die Reaktion wurde für 3 d bei RT gerührt und anschließend mit 1 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit 1 mL Ethylacetat extrahiert, bis das Produkt dünnschichtchromatografisch nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermin-

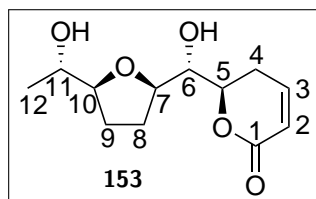
dertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (MeOH:CH₂Cl₂ 1:19) gereinigt. Es wurden 14 mg (57 µmol, quant.) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 242.271 g/mol

Summenformel: C₁₂H₁₈O₅

R_f: 0.12 (MeOH:CH₂Cl₂ 1:19)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 265.1046 [M+Na]⁺, gef.: 265.1045



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.94 (ddd, ³J_{2,3} = 9.8, ³J_{3,4} = 5.8, ³J_{3,4'} = 2.8 Hz, 1H, **H-3**), 6.02 (ddd, ³J_{2,3} = 9.7, ⁴J_{2,4} = 1.2, ⁴J_{2,4'} = 2.6 Hz, 1H, **H-2**), 4.48 (ddd, ³J_{4,5} = 4.5, ³J_{4',5}/³J_{5,6} = 11.3/7.1 Hz, 1H, **H-5**), 4.31 (ddd, ³J_{6,7}/³J_{7,8}/³J_{7,8'} = 2.2/7.1/7.1 Hz, 1H, **H-7**), 3.83 (ddd, ³J_{9,10} = 6.6, ³J_{9',10} = 6.3, ³J_{10,11} = 4.3 Hz, 1H, **H-10**), 3.74-3.61 (m, 2H, **H-6**, **H-11**), 2.68 (dddd, ⁴J_{2,4} = 1.2, ³J_{3,4} = 5.8, ²J_{4,4'} = 18.8, ³J_{4,5} = 4.5 Hz, 1H, **H-4**), 2.61-2.41 (m, 3H, **H-4'**, -OH), 2.12-1.91 (m, 3H, **H-8**, **H-8'**, **H-9**), 1.91-1.78 (m, 1H, **H-9'**), 1.23 (d, ³J_{11,12} = 6.3 Hz, 3H, **H-12**).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.0 (**C-1**), 145.9 (**C-3**), 121.2 (**C-2**), 83.8 (**C-10**), 77.9 (**C-7**), 78.7 (**C-5**), 74.1 (**C-6**), 70.6 (**C-11**), 28.4, 28.3 (**C-8**, **C-9**), 26.0 (**C-4**), 20.5 (**C-12**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3370, 2970, 2917, 1703, 1448, 1420, 1384, 1247, 1191, 1140, 1056, 1036, 976, 904, 870, 816, 741, 663, 576, 524, 483.

[α]_D²⁰ = 26.2° (*c* = 0.39; CH₂Cl₂).

Brevipolid M (20)

SHINA-Veresterung

Unter inerten Bedingungen wurden 75 µL (0.54 mmol, 3.3 Äquiv.) Triethylamin, 57 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) MNBA, 5 mg (38 µmol, 0.2 Äquiv.) DMAP und 29 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Methoxyzimtsäure in 2 mL abs. Dichlormethan vorgelegt.

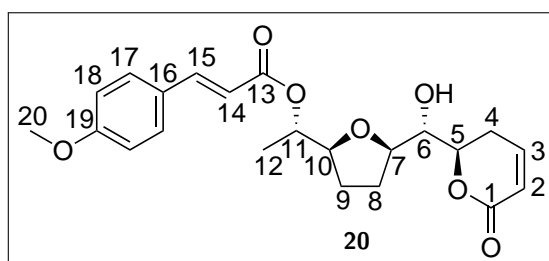
Die gelbe Lösung wurde für 15 min bei RT gerührt. Daraufhin wurde eine Lösung von 40 mg (0.17 mmol, 1.00 Äquiv.) des Lactons **153** in 1 mL abs. Dichlormethan zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde es unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 2:3) gereinigt. Es wurden 13 mg (32 μ mol, 19 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 402.443 g/mol

Summenformel: C₂₂H₂₆O₇

R_f: 0.52 (EE:PE 2:3)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 425.1571 [M+Na]⁺, gef.: 425.1571



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.66 (d, ³ $J_{14,15}$ = 15.9 Hz, 1H, **H-15**), 7.50-7.45 (m, 2H, **H-17**), 6.93-6.87 (m, 3H, **H-3**, **H-18**), 6.31 (d, ³ $J_{14,15}$ = 15.9 Hz, 1H, **H-14**), 5.97 (ddd, ³ $J_{2,3}$ = 9.7, ⁴ $J_{2,4}$ = 1.1, ⁴ $J_{2,4'}$ = 2.6 Hz, 1H, **H-2**), 5.04 (dq, ³ $J_{10,11}$ = 7.1, ³ $J_{11,12}$ = 6.6 Hz, 1H, **H-11**), 4.39-4.32 (m, 2H, **H-5**, **H-7**), 4.01 (ddd, ³ $J_{9,10}$ = 7.2, ³ $J_{9',10}$ = 5.0, ³ $J_{10,11}$ = 7.1 Hz, 1H, **H-10**), 3.84 (s, 3H, **H-20**), 3.61-3.49 (m, 2H, **H-6**, -OH), 2.70 (dddd, ⁴ $J_{2,4}$ = 1.1, ³ $J_{3,4}$ /³ $J_{4,5}$ = 5.6/4.2, ² $J_{4,4'}$ = 18.7 Hz, 1H, **H-4**), 2.50 (dddd, ⁴ $J_{2,4'}$ = 2.6, ³ $J_{3,4'}$ /³ $J_{4',5}$ = 11.1/2.6, ² $J_{4,4'}$ = 18.7 Hz, 1H, **H-4'**), 2.14-2.05 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 2.03-1.94 (m, 1H, **H-8'**), 1.86-1.78 (m, 1H, **H-9'**), 1.29 (d, ³ $J_{11,12}$ = 6.4 Hz, 3H, **H-12**).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.0 (**C-13**), 163.9 (**C-1**), 161.7 (**C-19**), 145.7 (**C-3**), 145.4 (**C-15**), 130.0 (**C-17**), 127.1 (**C-16**), 121.3 (**C-2**), 115.5 (**C-14**), 114.5 (**C-18**), 82.4 (**C-10**), 78.3 (**C-7**), 78.1 (**C-5**), 73.2 (**C-6**), 72.8 (**C-11**), 55.5 (**C-20**), 28.5 (**C-9**), 27.5 (**C-8**), 26.6 (**C-4**), 17.3 (**C-12**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3428, 2912, 1703, 1631, 1602, 1574, 1512, 1462, 1422, 1383, 1346, 1303, 1288, 1249, 1205, 1170, 1119, 1056, 1029, 981, 898, 868, 816, 779, 745, 576, 555, 523.

$[\alpha]_D^{20}$ = 10.0° (c = 0.01; CHCl₃).

Der gemessene Drehwert und die spektroskopischen Daten sind in guter Übereinstimmung mit den Literaturdaten.^[27]

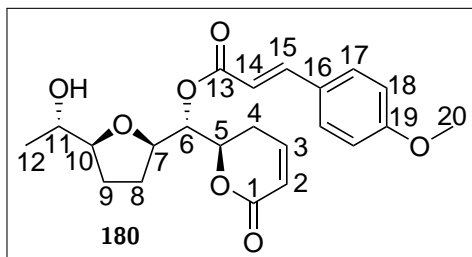
Zudem wurden 25 mg (62 μmol , 36 %) des Regioisomers **180** erhalten.

Molmasse: 402.443 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$

R_f : 0.22 (EE:PE 2:3)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 425.1571 [M+Na]⁺, gef.: 425.1571



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.74 (d, $^3J_{14,15}$ = 15.9 Hz, 1H, **H-15**), 7.54-7.47 (m, 2H, **H-17**), 6.95-6.86 (m, 3H, **H-3**, **H-18**), 6.31 (d, $^3J_{14,15}$ = 15.9 Hz, 1H, **H-14**), 6.05 (dd, $^3J_{2,3}/^4J_{2,4}$ = 9.7/1.8 Hz, 1H, **H-2**), 5.28 (dd, $^3J_{5,6}$ = 7.7, $^3J_{6,7}$ = 3.0 Hz, 1H, **H-6**), 4.76 (ddd, $^3J_{4,5}$ = 7.8, $^3J_{4',5}$ = 7.8, $^3J_{5,6}$ = 7.7 Hz, 1H, **H-5**), 4.46 (ddd, $^3J_{6,7}$ = 3.2, $^3J_{7,8}$ = 7.4, $^3J_{7,8'}$ = 7.0 Hz, 1H, **H-7**), 3.84 (s, 3H, **H-20**), 3.82-3.75 (m, 1H, **H-10**), 3.59 (dq, $^3J_{10,12}$ = 6.6, $^3J_{11,12}$ = 6.4 Hz, 1H, **H-11**), 2.52-2.46 (m, 2H, **H-4**, **H-4'**), 2.09-2.00 (m, 1H, **H-8**), 2.00-1.90 (m, 1H, **H-9**), 1.81-1.68 (m, 2H, **H-8'**, **H-9'**), 1.16 (d, $^3J_{11,12}$ = 6.3 Hz, 3H, **H-12**).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.7 (**C-13**), 163.2 (**C-1**), 162.0 (**C-19**), 146.8 (**C-15**), 144.9 (**C-3**), 130.3 (**C-17**), 126.8 (**C-16**), 121.5 (**C-2**), 114.6 (**C-18**), 113.9 (**C-14**), 84.1 (**C-10**), 77.1 (**C-7**), 75.9 (**C-5**), 73.9 (**C-6**), 70.0 (**C-11**), 55.6 (**C-20**), 28.2 (**C-9**), 27.9 (**C-8**), 26.1 (**C-4**), 19.8 (**C-12**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3484, 2965, 2920, 1710, 1631, 1601, 1574, 1512, 1462, 1444, 1423, 1383, 1305, 1289, 1245, 1204, 1152, 1072, 1029, 985, 908, 868, 828, 813, 729, 665, 647, 554, 520, 433.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 66.2° (c = 0.07; CH₂Cl₂).

(1*S*,2*R*)-1-Hydroxy-1-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxyethyl)tetrahydrofuran-2-yl)pent-4-en-2-ylacrylat (181)

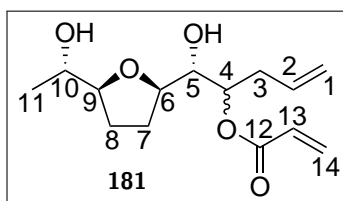
Es wurden 41 mg (82 μmol , 1.0 Äquiv.) des TBS-geschützten Acrylats **176** in 1.4 mL Acetonitril gelöst und mit einem Überschuss HF·Pyridin versetzt. Die Reaktion wurde für 14 d bei RT gerührt und anschließend mit 1.5 mL einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde wiederholt mit 1.5 mL Ethylacetat extrahiert, bis das Produkt dünnschichtchromatografisch nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:4 \rightarrow EE:PE 7:3) gereinigt. Es wurden 5 mg (18 μmol , 22 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 270.325 g/mol

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$

R_f : 0.55 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 293.1359 [\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 293.1356



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.42 (dd, $^3J_{13,14\text{trans}} = 17.3$, $^2J_{14\text{trans},14\text{cis}} = 1.5$ Hz, 1H, **H-14_{trans}**), 6.13 (dd, $^3J_{13,14\text{trans}} = 17.3$, $^3J_{13,14\text{cis}} = 10.4$ Hz, 1H, **H-13**), 5.84 (dd, $^3J_{13,14\text{cis}} = 10.4$, $^2J_{14\text{trans},14\text{cis}} = 1.4$ Hz, 1H, **H-14_{cis}**), 5.82-5.74 (m, 1H, **H-2**), 5.17-5.00 (m, 3H, **H-1**, **H-4**), 4.05 (ddd, $^3J_{5,6} = 3.3$, $^3J_{6,7} = 7.0$, $^3J_{6,7'} = 6.9$ Hz, 1H, **H-6**), 3.77 (ddd, $^3J_{8,9} = 6.8$, $^3J_{8',9} = 5.3$, $^3J_{9,10} = 6.5$ Hz, 1H, **H-9**), 3.66 (dq, $^3J_{9,10} = 6.5$, $^3J_{10,11} = 6.4$ Hz, 1H, **H-10**), 3.60 (dd, $^3J_{4,5} = 6.1$, $^3J_{5,6} = 3.3$ Hz, 1H, **H-5**), 2.61 (dddd, $^4J_{1,3} = 1.4$, $^3J_{2,3}/^3J_{3,4} = 6.7/4.4$, $^2J_{3,3'} = 14.8$ Hz, 1H, **H-3**), 2.55-2.49 (m, 1H, **H-3'**), 2.03-1.87 (m, 3H, **H-7**, **H-7'**, **H-8**), 1.84-1.71 (m, 1H, **H-8'**), 1.20 (d, $^3J_{10,11} = 6.5$ Hz, 3H, **H-11**).

Das Signal der OH-Gruppen wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.0 (**C-12**), 133.8 (**C-2**), 131.3 (**C-14**), 128.6 (**C-13**), 118.1 (**C-1**), 84.1 (**C-9**), 78.7 (**C-6**), 74.8 (**C-4**), 74.3 (**C-5**), 70.6 (**C-10**), 34.9 (**C-3**), 28.6 (**C-7**), 28.2 (**C-8**), 20.0 (**C-11**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3363, 3077, 2971, 2924, 1721, 1640, 1618, 1442, 1406, 1376, 1294, 1266, 1189, 1121, 1062, 979, 912, 871, 808, 648, 486.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 2.7^\circ$ ($c = 0.26$; CH₂Cl₂).

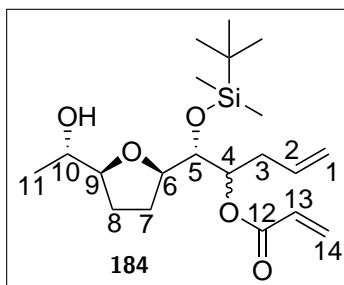
Zudem wurden 15 mg (39 μ mol, 48 %) des mono-TBS-geschützten Acrylats **184** als nicht trennbares Diastereomengemisch im Verhältnis a:b 3:1 (aus dem ¹H-NMR bestimmt) erhalten.

Molmasse: 384.588 g/mol

Summenformel: C₂₀H₃₆O₅Si

R_f: 0.44 (EE:PE 7:3)

HRMS (ESI⁺): $m/z = \text{ber.}: 407.2224$ [M+Na]⁺, $\text{gef.}: 407.2224$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.41 (dd, $^3J_{13_{a,b},14_{(a,b)trans}} = 17.3$, $^2J_{14_{(a,b)trans},14_{(a,b)cis}} = 1.5$ Hz, 2H, **H-14**_{(a,b)trans}), 6.11 (dd, $^3J_{13_{a,b},14_{(a,b)trans}} = 17.3$, $^3J_{13_{a,b},14_{(a,b)cis}} = 10.4$ Hz, 2H, **H-13**_{a,b}), 5.84 (dd, $^3J_{13_{a,b},14_{(a,b)cis}} = 10.4$, $^2J_{14_{(a,b)trans},14_{(a,b)cis}} = 1.5$ Hz, 2H, **H-14**_{(a,b)cis}), 5.81-5.68 (m, 2H, **H-2**_{a,b}), 5.12-4.97 (m, 6H, **H-1**_{a,b}, **H-4**_{a,b}), 4.05-3.98 (m, 1H, **H-6**_b), 3.91 (ddd, $^3J_{5_a,6_a} = 6.0$, $^3J_{6_a,7_a} = 8.4$, $^3J_{6_a,7_a} = 6.0$ Hz, 1H, **H-6**_a), 3.80 (dd, $^3J_{4_a,5_a} = 1.9$, $^3J_{5_a,6_a} = 5.8$ Hz, 1H, **H-5**_a), 3.76-3.66 (m, 3H, **H-9**_{a,b}, **H-5**_b), 3.56 (dq, $^3J_{9_{a,b},10_{a,b}} = 6.7$, $^3J_{10_{a,b},11_{a,b}} = 6.5$ Hz, 2H, **H-10**_{a,b}), 2.66-2.41 (m, 4H, **H-3**_{a,b}), 1.98-1.83 (m, 4H, **H-7**_{a,b}, **H-8**_{a,b}), 1.83-1.73 (m, 2H, **H-7'**_{a,b}), 1.73-1.63 (m, 2H, **H-8'**_{a,b}), 1.16 (d, $^3J_{10_b,11_b} = 6.5$ Hz, 3H, **H-11**_b), 1.15 (d, $^3J_{10_a,11_a} = 6.5$ Hz, 3H, **H-11**_a), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)_{3(a)}), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)_{3(b)}), 0.14, 0.12 (2 x s, 6H, Si(CH₃)_{2(b)}), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)_{2(a)}).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.0 (**C-12**_a), 165.8 (**C-12**_b), 134.5 (**C-2**_a), 134.4 (**C-2**_b), 131.2 (**C-14**_a), 131.1 (**C-14**_b), 128.7 (**C-13**_b), 128.7 (**C-13**_a), 117.7 (**C-1**_a), 117.5 (**C-1**_b), 83.8 (**C-9**_a), 83.8 (**C-9**_b), 81.3 (**C-6**_a), 79.6 (**C-6**_b), 76.8 (**C-5**_a), 75.8 (**C-4**_a), 75.0 (**C-4**_b), 74.0 (**C-5**_b), 70.6 (**C-10**_a), 70.5 (**C-10**_b), 34.6 (**C-3**_b),

33.4 (**C-3_a**), 28.2, 28.0 (**C-7_b**, **C-8_b**), 28.0, 27.8 (**C-7_a**, **C-8_a**), 26.1 (2 x SiC(CH₃)_{3(a,b)}), 19.8 (**C-11_b**), 19.5 (**C-11_a**), 18.6, 18.4 (2 x SiC(CH₃)_{3(a,b)}), -4.0, -4.2, -4.4 (4 x Si(CH₃)_{2(a,b)}).

IR: ν [cm⁻¹] = 3498, 3078, 2955, 2929, 2885, 2857, 1722, 1638, 1619, 1472, 1463, 1405, 1361, 1296, 1254, 1192, 1134, 1075, 1045, 983, 940, 912, 834, 809, 775, 680, 617, 484.

(S)-1-((2S,5R)-5-((1S,2R)-2-(Acryloyloxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)tetrahydrofuran-2-yl)ethyl-(E)-3-(4-methoxyphenyl)acrylat (185)

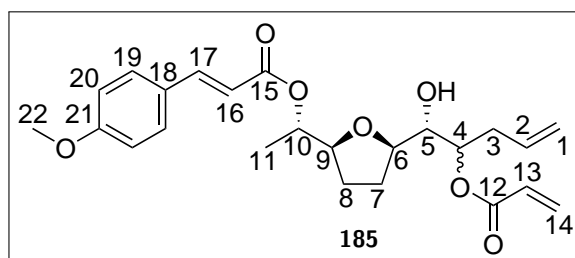
Unter inerten Bedingungen wurden 6 μ L (0.04 mmol, 3 Äquiv.) Triethylamin, 5 mg (0.01 mmol, 1 Äquiv.) MNBA, 8 μ L (3 μ mol, 0.2 Äquiv.) einer 0.4 M DMAP-Lösung (in abs. Dichlormethan) und 2 mg (0.01 mmol, 1 Äquiv.) 4-Methoxyzimtsäure in 1 mL abs. Dichlormethan vorgelegt. Die gelbe Lösung wurde für 15 min bei RT gerührt. Daraufhin wurde eine Lösung von 4 mg (0.01 mmol, 1 Äquiv.) des Diols **181** in 0.5 mL abs. Dichlormethan zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde es unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:4) gereinigt. Es wurde 1 mg (3 μ mol, 30 %) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 430.497 g/mol

Summenformel: C₂₄H₃₀O₇

R_f: 0.25 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): m/z = ber.: 453.1884 [M+Na]⁺, gef.: 453.1881



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.69 (d, ³ $J_{16,17}$ = 15.9 Hz, 1H, **H-17**), 7.51-7.48 (m, 2H, **H-19**), 6.92-6.88 (m, 2H, **H-20**), 6.39 (dd, ³ $J_{13,14trans}$ = 17.3, ² $J_{14trans,14cis}$ = 1.4 Hz, 1H, **H-14_{trans}**), 6.32 (d, ³ $J_{16,17}$ = 15.9 Hz, 1H, **H-16**), 6.10 (dd, ³ $J_{13,14trans}$ = 17.3, ³ $J_{13,14cis}$ = 10.4 Hz, 1H, **H-13**), 5.83-5.74 (m, 1H, **H-2**), 5.79 (dd, ³ $J_{13,14cis}$ = 10.4, ² $J_{14trans,14cis}$ = 1.5 Hz, 1H, **H-14_{cis}**), 5.10-5.00 (m, 3H, **H-1**, **H-10**), 4.98

(ddd, ${}^3J_{3,4} = 3.6$, ${}^3J_{3',4} = 7.9$, ${}^3J_{4,5} = 6.3$ Hz, 1H, **H-4**), 4.04 (ddd, ${}^3J_{5,6} = 3.0$, ${}^3J_{6,7} = 6.8$, ${}^3J_{6,7'} = 6.7$ Hz, 1H, **H-6**), 4.00 (ddd, ${}^3J_{8,9}/{}^3J_{8',9'}/{}^3J_{9,10} = 6.2/6.3/6.3$ Hz, 1H, **H-9**), 3.84 (s, 3H, **H-22**), 3.59 (dd, ${}^3J_{4,5} = 6.3$, ${}^3J_{5,6} = 3.1$ Hz, 1H, **H-5**), 2.65-2.59 (m, 1H, **H-3**), 2.51 (ddd, ${}^3J_{2,3'} = 7.7$, ${}^2J_{3,3'} = 15.2$, ${}^3J_{3',4} = 7.7$ Hz, 1H, **H-3'**), 2.08-1.99 (m, 2H, **H-7**, **H-8**), 1.99-1.91 (m, 1H, **H-7'**), 1.82-1.75 (m, 1H, **H-8'**), 1.30 (d, ${}^3J_{10,11} = 6.5$ Hz, 3H, **H-11**).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl_3 nicht beobachtet.

${}^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.7* (**C-15**), 165.4* (**C-12**), 161.4* (**C-21**), 145.6* (**C-17**), 133.7* (**C-2**), 131.0 (**C-14**), 130.1 (**C-19**), 128.7 (**C-13**), 127.1* (**C-18**), 117.8 (**C-1**), 115.3* (**C-16**), 114.4 (**C-20**), 82.3 (**C-9**), 79.2 (**C-6**), 74.8 (**C-4**), 73.3 (**C-5**), 72.5 (**C-10**), 55.5 (**C-22**), 34.7 (**C-3**), 28.3, 28.3 (**C-7**, **C-8**), 17.4 (**C-11**).

*: Die chemische Verschiebung wurde aus dem HMBC-Spektrum ermittelt.

IR: ν [cm^{-1}] = 3447, 2923, 2852, 1718, 1634, 1604, 1575, 1513, 1462, 1423, 1405, 1377, 1347, 1289, 1254, 1171, 1117, 1066, 1032, 983, 919, 830, 809, 722, 666, 636, 554, 522, 475, 443.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 3.33^\circ$ ($c = 0.06$; CH_2Cl_2).

6.6 Formale Totalsynthese von *cis*-Solamin A

(*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydrofuran-2-yl)-tridecan-1-ol (**187**)

Unter inerten Bedingungen wurden 17 mg (0.70 mmol, 5.0 Äquiv.) gemörsertes Magnesium mit 1 mL abs. Tetrahydrofuran überschichtet. Das Magnesium wurde zunächst im Ultraschallbad aktiviert, und daraufhin mit einer Lösung von 0.16 mL (0.70 mmol, 5.0 Äquiv.) 1-Bromundecan in 1 mL abs. Tetrahydrofuran und einer Spatelspitze Iod versetzt. Nach punktuelltem Erwärmen wurde das Reaktionsgemisch für 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde es zu einer auf -80°C gekühlten Suspension von 67 mg (0.35 mmol, 2.5 Äquiv.) Kupferiodid in 2.8 mL abs. Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 min unter Erwärmen auf -50°C gerührt. Daraufhin wurde die Suspension erneut auf -80°C gekühlt und mit einer Lösung von 30 mg (0.14 mmol, 1.0 Äquiv.) des Epoxids **163** in 1.0 mL abs. Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Erwärmen auf RT für 2 d gerührt. Anschließend wurde es mit 1 mL

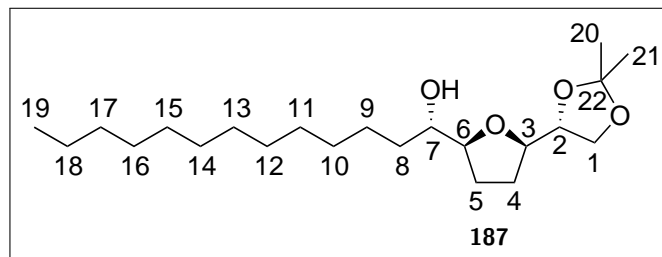
Methanol versetzt, filtriert, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel (EE:PE 1:4) gereinigt. Es wurden 52 mg (0.14 mmol, quant.) eines farblosen Öls erhalten.

Molmasse: 370.574 g/mol

Summenformel: C₂₂H₄₂O₄

R_f: 0.31 (EE:PE 1:4)

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 393.2975 [M+Na]⁺, gef.: 393.2976



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.12-4.06 (m, 1H, **H-2**), 4.00 (dd, ²*J*_{1,1'} = 8.0, ³*J*_{1,2} = 6.5 Hz, 1H, **H-1**), 3.97 (ddd, ³*J*_{2,3}/³*J*_{3,4}/³*J*_{3,4'} = 4.8/7.3/7.1 Hz, 1H, **H-3**), 3.86 (ddd, ³*J*_{5,6} = 6.9, ³*J*_{5,6'} = 5.1, ³*J*_{6,7} = 5.1 Hz, 1H, **H-6**), 3.76 (dd, ²*J*_{1,1'} = 7.9, ³*J*_{1,2} = 7.9 Hz, 1H, **H-1'**), 3.39 (ddd, ³*J*_{6,7} = 4.5, ³*J*_{7,8} = 8.8, ³*J*_{7,8'} = 4.5 Hz, 1H, **H-7**), 1.99-1.89 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 1.84-1.75 (m, 2H, **H-4'**, **H-5'**), 1.52-1.40 (m, 2H, **H-8**, **H-8'**), 1.44, 1.37 (2 x s, 6H, **H-20**, **H-21**), 1.33-1.12 (m, 20H, **H-9** – **H-18**), 0.87 (t, ³*J*_{18,19} = 7.0 Hz, 3H, **H-19**).

Das Signal der OH-Gruppe wurde in CDCl₃ nicht beobachtet.

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 109.8 (**C-22**), 83.0 (**C-6**), 79.2 (**C-3**), 78.2 (**C-2**), 74.6 (**C-7**), 66.3 (**C-1**), 34.3 (**C-8**), 32.1, 5 x 29.8, 29.7, 29.5, 25.9, 22.8 (**C-9-C-18**), 28.3, 28.1 (**C-4**, **C-5**), 26.6, 25.6 (**C-20**, **C-21**), 14.3 (**C-19**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3426, 2922, 2853, 1718, 1460, 1377, 1256, 1213, 1157, 1059, 964, 852, 722, 589, 511.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.8^\circ$ (*c* = 0.40; CH₂Cl₂).

(R)-1-[(2R,5S)-5-((S)-1-Hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-yl]ethan-1,2-diol (70)

Es wurden 16 mg (43 μ mol, 1.0 Äquiv.) des Acetonids **187** in 4.9 mL Methanol gelöst und mit 50 μ L Acetylchlorid versetzt. Die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt und

anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (MeOH:CH₂Cl₂ 1:19) gereinigt. Es wurden 12 mg (34 µmol, 79 %) farbloser Kristalle erhalten.

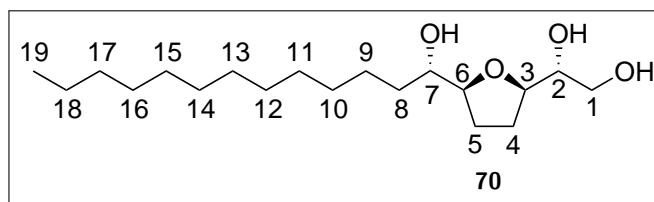
Molmasse: 330.509 g/mol

Summenformel: C₁₉H₃₈O₄

R_f: 0.12 (MeOH:CH₂Cl₂ 1:19)

Smp.: 43-45 °C

HRMS (ESI⁺): *m/z* = ber.: 353.2662 [M+Na]⁺, gef.: 353.2661



¹H-NMR (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 3.97 (ddd, $^3J_{2,3} = 4.1$, $^3J_{3,4} = 6.8$, $^3J_{3,4'} = 6.7$ Hz, 1H, **H-3**), 3.80 (ddd, $^3J_{5,6}/^3J_{5',6'}/^3J_{6,7} = 6.8/6.7/4.6$ Hz, 1H, **H-6**), 3.62 (dd, $^2J_{1,1'} = 11.2$, $^3J_{1,2} = 5.2$ Hz, 1H, **H-1**), 3.57 (dd, $^2J_{1,1'} = 11.2$, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 1H, **H-1'**), 3.50 (ddd, $^3J_{1,2} = 5.2$, $^3J_{1',2} = 6.4$, $^3J_{2,3} = 3.9$ Hz, 1H, **H-2**), 3.44-3.37 (m, 1H, **H-7**), 1.98-1.85 (m, 3H, **H-4**, **H-4'**, **H-5**), 1.85-1.76 (m, 1H, **H-5'**), 1.54-1.44 (m, 3H, **H-8**, **H-8'**, **H-9**), 1.41-1.24 (m, 19H, **H-9'** – **H-18**), 0.90 (t, $^3J_{18,19} = 7.0$ Hz, 3H, **H-19**).

Das Signal der OH-Gruppen wurde in MeOD nicht beobachtet.

¹³C-NMR (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 83.8 (**C-6**), 80.8 (**C-3**), 75.3 (**C-2**), 74.9 (**C-7**), 65.1 (**C-1**), 35.2 (**C-8**), 33.1, 5 x 30.8, 30.7, 30.5, 23.7 (**C-10** – **C-18**), 28.9 (**C-5**), 28.6 (**C-4**), 26.9 (**C-9**), 14.4 (**C-19**).

IR: ν [cm⁻¹] = 3394, 3303, 2954, 2915, 2849, 1469, 1410, 1373, 1342, 1316, 1298, 1222, 1195, 1181, 1134, 1120, 1075, 1055, 1041, 1007, 956, 945, 921, 882, 874, 845, 831, 813, 770, 719, 682, 633, 605, 588, 528, 489, 452.

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.5° (*c* = 0.76; CHCl₃).

Die erhaltenen Daten sind in guter Übereinstimmung mit den Literaturwerten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist, verglichen zum Literaturspektrum, um -0.04 ppm verschoben.^[44]

7 Literatur

- [1] M. Zhao, Y. Zhu, H. Wang, W. Zhang, W. Mu, *Synth. Syst. Biotechnol.* **2023**, *8*, 509–519.
- [2] R. Iijima, H. Takahashi, R. Namme, S. Ikegami, M. Yamazaki, *FEBS Lett.* **2004**, *561*, 163–166.
- [3] E. Schreiner, E. Zbiral, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 581–586.
- [4] D. Crich, C. Navuluri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3049–3052.
- [5] S. Inoue, K. Kitajima, *Glycoconj. J.* **2006**, *23*, 277–290.
- [6] D. Schmidt, J. Thiem, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1–7.
- [7] S. Meinke, J. Thiem, *Top. Curr. Chem.* **2015**, *367*, 231–250.
- [8] S. Böttcher, M. Hederos, E. Champion, G. Dékány, J. Thiem, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3766–3769.
- [9] C. Czaschke, R. F. de Abreu, C. B. W. Stark, J. Thiem, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3373–3376.
- [10] J. Berl, *Masterarbeit*, Universität Hamburg, **2020**.
- [11] M.-C. Ríos, J. Portilla, *Chemistry* **2022**, *4*, 940–968.
- [12] A. Sapkal, S. Kamble, *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 3597–3604.
- [13] M. P. Sammes, A. R. Katritzky, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *34*, 1–52.
- [14] D. W. Adamson, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1935**, 286–289.
- [15] C. D. Hurd, S. Lui, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2656–2657.
- [16] J. Marx, L. Marx-Moll, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1499–1500.
- [17] J. L. Brewbaker, H. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 711–715.
- [18] J. A. Pincock, K. P. Murray, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1403–1410.
- [19] M. B. Supurgibekov, V. M. Zakharova, J. Sieler, V. A. Nikolaev, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 341–345.
- [20] M. B. Supurgibekov, D. Cantillo, C. O. Kappe, G. S. Prakash, V. A. Nikolaev, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 682–689.
- [21] A. S. Narode, R.-S. Liu, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300199.

- [22] Y. D. Kurniawan, A. Rosyidah, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2399–2416.
- [23] M. Gupta, A. Monge, G. Karikas, A. Lopez de Cerain, P. Solis, E. De Leon, M. Trujillo, O. Suarez, F. Wilson, G. Montenegro, Y. Noriega, A. Santana, M. Correa, C. Sanchez, *Int. J. Pharmacol.* **1996**, *34*, 19–27.
- [24] Y. E. Deng, M. J. Balunas, J.-A. Kim, D. D. Lantvit, Y.-W. Chin, H. Chai, S. Sugiarto, L. B. S. Kardono, H. H. S. Fong, J. M. Pezzuto, S. M. Swanson, E. J. Carcache de Blanco, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1165–1169.
- [25] V. R. Hegde, H. Pu, M. Patel, P. R. Das, J. Strizki, V. P. Gullo, C.-C. Chou, A. V. Buevich, T.-M. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5339–5342.
- [26] G. A. Suarez-Ortiz, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, A. Hernandez-Rojas, R. Pereda-Miranda, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 72–78.
- [27] G. A. Suarez-Ortiz, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, M. Fragosó-Serrano, R. Pereda-Miranda, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 181–189.
- [28] G. Kumaraswamy, N. Jayaprakash, D. Rambabu, A. Ganguly, R. Banerjee, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1793–1803.
- [29] J.-W. Lin, Y. D. Kurniawan, W.-J. Chang, W.-J. Leu, S.-H. Chan, D.-R. Hou, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5328–5331.
- [30] D. K. Mohapatra, S. Kanikarapu, P. R. Naidu, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1041–1044.
- [31] C.-N. Chen, D.-R. Hou, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6762–6768.
- [32] K. S. Raju, G. Sabitha, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6393–6400.
- [33] G. Fourriere, E. Leclerc, J.-C. Quirion, X. Pannecoucke, *J. Fluor. Chem.* **2012**, *134*, 172–179.
- [34] M. Ono, K. Nishimura, H. Tsubouchi, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8199–8203.
- [35] K. S. Raju, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4213–4215.
- [36] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145–1167.
- [37] L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1946**, 13–14.
- [38] J. English jr, P. H. Griswold jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1390–1392.
- [39] J. W. Darrow, D. G. Drueckhammer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2976–2985.
- [40] Y. Liu, Z. Zhao, C. Hu, C. Zhao, J. Liu, Y. Du, *Synlett* **2022**, *33*, 478–482.

- [41] P. J. Garegg, B. Samuelson, *Synthesis* **1979**, 469–470.
- [42] C. Gleye, P. Duret, A. Laurens, R. Hocquemiller, A. Cavé, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 576–579.
- [43] Y. Hu, A. R. Cecil, X. Frank, C. Gleye, B. Figadère, R. C. Brown, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1217–1219.
- [44] A. R. Cecil, Y. Hu, M. J. Vicent, R. Duncan, R. C. Brown, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3368–3374.
- [45] H. Göksel, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433–3436.
- [46] T. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4766–4768.
- [47] A. R. Cecil, R. C. Brown, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3715–3718.
- [48] H. Makabe, Y. Hattori, A. Tanaka, T. Oritani, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1083–1085.
- [49] H. Makabe, Y. Hattori, Y. Kimura, H. Konno, M. Abe, H. Miyoshi, A. Tanaka, T. Oritani, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10651–10657.
- [50] H. Makabe, A. Kuwabara, Y. Hattori, H. Konno, *Heterocycles* **2009**, *78*, 2369–2376.
- [51] H. Konno, Y. Okuno, H. Makabe, K. Nosaka, A. Onishi, Y. Abe, A. Sugimoto, K. Akaji, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 782–785.
- [52] H. Konno, H. Makabe, Y. Hattori, K. Nosaka, K. Akaji, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7946–7953.
- [53] B. M. Trost, T. J. J. Mueller, J. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1888–1899.
- [54] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361–2364.
- [55] P. K. Upadhyay, P. Kumar, *Synthesis* **2010**, *2010*, 3063–3066.
- [56] A. M. Koskinen, J. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6977–6980.
- [57] H. G. Sudibya, J. Ma, X. Dong, S. Ng, L.-J. Li, X.-W. Liu, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2723–2726.
- [58] Z. Hong, L. Liu, C.-C. Hsu, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7417–7421.
- [59] A. Giannis, T. Henk, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 789–793.
- [60] P. Stallforth, S. Matthies, A. Adibekian, D. G. Gillingham, D. Hilvert, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11987–11989.

- [61] M. Bergmann, H. Schotte, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 440–455.
- [62] D. Lafont, P. Boullanger, O. Cadas, G. Descotes, *Synthesis* **1989**, 191–194.
- [63] Y. Zhu, X. Chen, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 1286–1296.
- [64] Y. L. Bigot, N. Hajjaji, I. Rico, A. Lattes, M. Delmas, A. Gaset, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 495–497.
- [65] R. Greenwald, M. Chaykovsky, E. Corey, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1128–1129.
- [66] T. Ghosh, A. Mukherji, H. K. Srivastava, P. K. Kancharla, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2870–2875.
- [67] T. Mathew, C. Billaud, A. Billich, M. Cavallari, P. Nussbaumer, G. De Libero, A. Vasella, *Chem. Biodiversity* **2009**, *6*, 725–738.
- [68] J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696–698.
- [69] V. Costantino, C. Imperatore, E. Fattorusso, A. Mangoni, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9177–9180.
- [70] F. Giacomina, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6710–6721.
- [71] Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450–3452.
- [72] J. Adrian, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2016**.
- [73] E. Vedejs, M. J. Arnost, J. P. Hagen, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3230–3238.
- [74] P. J. di Dio, S. Zahn, C. B. W. Stark, B. Kirchner, *Z. Naturforsch. B* **2010**, *65*, 367–400.
- [75] S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4109–4118.
- [76] A. Schmidt, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2010**.
- [77] A. Roth, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2007**.
- [78] P. K. Dornan, D. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6372–6375.
- [79] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.
- [80] D. D. Ford, L. P. Nielsen, S. J. Zuend, C. B. Musgrave, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15595–15608.
- [81] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041–3043.











- [82] B. Bazán-Tejeda, G. Bluet, G. Broustal, J.-M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8358–8366.
- [83] J. Krüger, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837–838.
- [84] B. L. Pagenkopf, J. Krüger, A. Stojanovic, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124–3126.
- [85] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398–2400.
- [86] N. S. Shaikh, S. S. Bhor, A. S. Gajare, V. H. Deshpande, R. D. Wakharkar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5395–5398.
- [87] R. Schäckel, B. Hinkelmann, F. Sasse, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1619–1622.
- [88] L. Fang, H. Xue, J. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4645–4648.
- [89] G. Kumaraswamy, N. Raghu, N. Jayaprakash, K. Ankamma, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5472–5477.
- [90] H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4089–4091.
- [91] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199–2204.
- [92] N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145–162.
- [93] H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092–2093.
- [94] A. Akhrem, E. Kvasyuk, I. Mikhailopulo, *Heterocycl. Chem.* **1976**, *12*, 1029–1032.
- [95] Y. Xu, W. Wang, Y. Cai, X. Yang, P. G. Wang, W. Zhao, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 46662–46665.
- [96] B. Wang, D.-C. Xiong, X.-S. Ye, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5698–5701.
- [97] P. Köll, R.-W. Rennecke, K. Heyns, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2537–2541.
- [98] P. J. Murphy, W. H. Lloyd, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, K. A. Malik, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8315–8332.
- [99] Sigma Aldrich, zu finden unter www.sigmaaldrich.com, **01.09.2024**.
- [100] Gestis Stoffdatenbank, zu finden unter <http://gestis.itrust.de>, **01.09.2024**.

8 Anhang



















8.1 Gefahrstoffverzeichnis

In Tab. 19 sind die verwendeten Chemikalien, deren Gefahrenpiktogramme sowie die zugehörigen H- und P-Sätze zusammengefasst.^[99,100]

Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Aceton	 	225, 319, 336	210, 233, 240, 241, 242, 305+351+338
Acetonitril	 	225, 302+312+332, 319	210, 280, 301+312, 303+361+353, 304+340+312, 305+351+338
Acetylchlorid	  	225, 302, 314, EUH014	210, 280, 305+351+338, 310
<i>N</i> -Acetyl-D-glucosamin	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Acryloylchlorid	  	330, 314	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, EUH014














Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Allylbromid	 	340, 350, 314,	280, 303+361+353,
	 	301+331	304+340+310, 305+351+338
Allylchlorid	 	341, 351	280,
	 		308+313
(+) -Allyldiisopinocampheylboran (1 M in Pentan)	 	224, 304	210, 233,
	 		301+310,
	 		331, 403+233
Amberlyst-15	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Ammoniumchlorid		302, 319	264, 280, 301+312,
			305+351+338, 337+313, 501
D-Arabinose	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Benzoylchlorid	 	331, 317, 314	261, 280, 303+361+353,
			304+340+310, 305+351+338
Benzyltriphenylphosphoniumbromid		315, 319, 335	261, 264, 271, 280, 302+352, 305+351+338



















Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
2,2'-Bis(di- <i>para</i> -tolylphosphino)-1,1'-Binaphthyl		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
(<i>R,R</i>)- <i>N,N'</i> -Bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butylsilyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt (II)		372, 412, 317	260, 264, 280, 302+352, 314
(<i>S,S</i>)- <i>N,N'</i> -Bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butylsilyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt (II)		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
Bis(4-methoxyphenyl)-methanamin		410	273, 391, 501
Bortrifluorid-diethyletherat		372, 314	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 314
1-Bromundecan		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
Calciumcarbonat		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
Calciumsulfat		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
(1 <i>S</i>)-Campher-10-sulfonsäure		314	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Chloroform		331, 351, 372, 361d	202, 304+340+311, 308+313








Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahren- piktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Chloroform- d_1	 	302, 315, 319, 331, 351, 361d, 372	202, 308+313, 304+340+311
DESS-MARTIN- Periodinan		272, 315, 319, 335	210, 220, 264, 261, 302+352, 305+351+338
2-Desoxy-D-galactose	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Deuteriumoxid	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Deuteriumsulfoxid- d_6	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]- undec-7-en	 	301, 314, 412	280, 303+361+353, 304+340+310
Diisobutyl- aluminiumhydrid (1 M in Toluol)	   	250, 304, 314, 412, 361d	280, 301+330+331, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 370+378, EUH014
Dichlormethan	 	315, 319, 335, 336, 351, 371	260, 280, 301+312+330, 304+340+311, 305+351+338, 403+233
<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl- carbodiimid	 	318, 317, 311	261, 280, 302+352+312, 305+351+338














Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Diethylether	 	224	210, 233, 240, 241, 403+233, EUH019, EUH066
2,2-Dimethoxypropan	 	225, 319	210, 233, 240, 241, 242, 305+351+338
2,5-Dimethoxytetrahydrofuran	 	331	304+340+311
4-(Dimethylamino)pyridin	   	310, 370, 318, 301+331	262, 280, 301+310, 302+352+310, 305+351+338
Dimethylformamid	  	360D	280, 308+313
Dimethylsulfoxid- <i>d</i> ₆	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
1,4-Dioxan	  	350	202, 308+313, EUH019, EUH066
Essigsäure	 	226, 314	210, 280, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338







Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Essigsäureanhydrid		226, 302, 331, 314, 335	210, 260, 280, 303+361+353, 305+351+338, 312
Ethanol		225, 319	210, 233, 240, 241, 242, 305+351+338
Ethylacetat		225, 319, 336, EUH066	210, 305+351+338, 370+378, 403+235
Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether)		224, 314	210, 233, 280, 303+361+353, 305+351+338, 403+233, EUH014, EUH019
Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex		300+310+330, 314	260, 270, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Formamid		351, 360D	202, 280, 308+313, 405, 501
D-Galactal		315, 319, 335	261, 264, 271, 280, 302+352, 305+351+338








Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Grubbs II		228	210, 240, 241, 280, 370+378
Grubbs Hoveyda II	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
1,5-Hexadien	 	225, 319, 335	210, 305+351+338
Imidazol	  	314, 360D	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Iod	  	372	314
2-Iodbenzoesäure	 	318	305+351+338
Kalium-bis(tri-methylsilyl)amid		314	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 363, EUH014
Kaliumcarbonat		315, 319, 335	261, 264, 271, 280, 302+352, 305+351+338
Kalium-Natriumtartrat Tetrahydrat	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		







Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Kalium- <i>tert</i> -butanolat		228, 252, 260, 314	210, 231+232, 260, 280, 303+361+353, 305+351+338
Kieselgel	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Kupferiodid		317, 372, 318	280, 302+352, 260, 280, 305+351+338, 314
Kupfertriflat	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
18-Krone-6		302	264, 270, 301+312, 501
Lithiumaluminiumhydrid		314	260, 280, 303+361+353, 305+351+338
Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid		251, 314	235, 260, 280, 303+361+353, 305+351+338
2,6-Lutidin		226, 302, 315, 319	210, 233, 240, 301+312, 303+361+353, 305+351+338
Lithiumbromid		317	261, 302+352
Magnesiumsulfat	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		

Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Methanol		225, 331, 311, 301, 370	210, 233, 280, 302+352, 304+340, 308+310, 403+235
Methanol- d_4		301+311+331, 370	301+310, 304+340+311
Methyl- <i>P,P</i> -bis-(2,2,2-trifluorethyl)-phosphonacetat		315, 319, 335	261, 264, 271, 280, 302+352, 305+351+338
2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid		315, 319, 335	261, 264, 271, 280, 302+352, 305+351+338
Natriumdithionit		251	235, 280, EUH031
Natriumhydrid		260, 290, 314	231+232, 280, 301+330+331, 303+361+353, 305+351+338, 310
Natriumhydroxid		314	260, 304+340+310, 303+361+353, 305+351+338








Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Natriumhydrogencarbonat		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
Natriummethanolat		370, 314, 301+311+331	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, EUH014
<i>p</i> -Methoxybenzylchlorid		314	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 363, 405
Natriumperiodat		271, 372, 314	210, 260, 280, 303+361+353, 305+351+338
Natriumsulfat		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
Natriumthiosulfat		Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.	
<i>N</i> -Iodsuccinimid		317, 341	202, 280, 302+352, 308+313
Nitrosyltetrafluorborat		314	280, 305+351+338, 310
Magnesium		251	235, 403

Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
<i>p</i> -Methoxybenzylchlorid		314	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 363, 405
1-Methoxy-1,3-butadien		225, 305	210, 233, 240, 241, 301+312
2-Methoxypropen		224	210, 233, 240, 241, 403+235, EUH019
4-Methoxyzimtsäure	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Methylamin		220, 331, 318	210, 304+340+311, 305+351+338, 403+233
Methyltriphenylphosphoniumbromid		301	301+310+330
Montmorillonit K 10	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Oxalylchlorid		314, 301+331	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, EUH014, EUH029, EUH071
Palladium auf Aktivkohle		315, 319	305+351+338

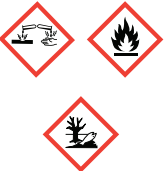






Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Pentan		304	301+310, 331, EUH066
Petrolether		225, 331, 311, 301, 370	210, 233, 280, 302+352, 304+340, 308+310, 403+235
Pivaloylchlorid		330, 314	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Phosphorpentoxid		314	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 363, EUH014
1,3-Propandithiol		301	301+310
2-Propanol		225, 319, 336	210, 233, 240, 305+351+338, 403+235
Pyridin		225, 332, 302, 312, 319, 315	210, 280, 305+351+338

Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Pyridiniumchlorochromat		317, 350i	202, 280, 302+352, 308+313
Pyridinium- (<i>p</i> -toluolsulfonat)	Kein gefährlicher Stoff gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008.		
Quecksilber(II)-chlorid		300, 372, 314, 341, 361f	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Rutheniumtrichlorid		314	260, 280, 303+361+353, 305+351+338
Salzsäure konz.		314	280, 303+361+353, 305+351+338
Schwefelsäure konz.		314	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex		314	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338









Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
<i>tert</i> -Butyldimethylchlorsilan		228, 314, 411	210, 260, 273, 280, 303+361+353, 305+351+ 338+310
<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat		314	280, 303+361+353, 305+351+338
<i>tert</i> -Butyldiphenylchlorsilan		314	280, 303+361+353, 301+312, 304+340+310, 305+351+338
Tetrabutylammoniumdifluortriphenylsilikat		314	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338, 363, EUH014
Tetrabutylammoniumfluorid		351, 412	308+313, EUH019, EUH032
Tetrabutylammoniumiodid		302, 315, 319	264, 280, 301+312, 305+351+338, 332+313
Tetrabrommethan		318	305+351+338

Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
Tetrachlormethan		317, 351, 372, 420, 412, 301+311+331	280, 301+310, 302+352+312, 304+340+311, 502
Tetrahydrofuran		225, 302, 319, 335, 336, 351, EUH019	202, 210, 233, 301+312, 305+351+338, 308+313
2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy		314, 412	260, 280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Toluol		225, 302, 319, 335, 336, 351, EUH019	202, 210, 233, 301+312, 305+351+338, 308+313
<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid		318, 317	280, 302+352, 305+338+ 351+310
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat		315, 319, 335	261, 264, 271, 280, 302+352, 305+338+351

Tab. 19: Zusammenfassung der verwendeten Chemikalien, der Gefahrenpiktogramme sowie der zugehörigen H- und P-Sätze.

Substanz	Gefahrenpiktogramme	H-Sätze	P-Sätze
1,3,5-Trichlor-1,3,5-triazin-2,4,6-trion		272, 302, 319, 335, 410	210, 220, 261, 273, 301+312, 305+351+338
Triethylamin		314, 311+331	280, 303+361+353, 304+340+310, 305+351+338
Trifluoressigsäure		290, 331, 314, 412, EUH071	260, 273, 280, 303+361,353, 305+351+338, 312
Triphenylphosphin		317, 372, 318	260, 280, 302+352, 305+351+338, 314
Vinylborsäure-dibutylester		317	261, 302+352
Wasserstoff		220	210, 377, 381
Wasserstoffperoxid (30 %, aq.)		318, 412	280, 305+351+338
Zinkchlorid		314	260, 280, 303+361+353, 305+351+338

8.2 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertationsschrift selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt zu haben. Sofern im Zuge der Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift generative Künstliche Intelligenz (gKI) basierte elektronische Hilfsmittel verwendet wurden, versichere ich, dass meine eigene Leistung im Vordergrund stand und dass eine vollständige Dokumentation aller verwendeten Hilfsmittel gemäß der Guten wissenschaftlichen Praxis vorliegt. Ich trage die Verantwortung für eventuell durch die gKI generierte fehlerhafte oder verzerrte Inhalte, fehlerhafte Referenzen, Verstöße gegen das Datenschutz- und Urheberrecht oder Plagiate.

Datum, Ort

Unterschrift

9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem für die fortwährende Unterstützung während der Promotionszeit bedanken. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Christian B. W. Stark für die Aufgabenstellung. Herrn Prof. Dr. Ralph Holl danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt meinem Laborpartner Lukas, dafür dass Du immer Zeit für chemische Diskussionen hattest. Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Arbeitskreises Stark bedanken. Insbesondere bedanke ich mich bei Finni, Charlotte, Lara, Philipp, Matthias und Daniel, die den manchmal grauen Labor-Alltag heller strahlen ließen. Auch bei Marie, Sarah und Jacqueline möchte ich mich für die außeruniversitären Unternehmungen und für das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Lilia, Felix, Thomas und Gunnar, die wahre Koryphäen ihres Gebietes sind, und fast immer eine Lösung parat hatten. Zudem bedanke ich mich bei Ann-Kathrin, Duc, Dominik, Jannika und Luisa für die absolvierten Praktika und Bachelor-Arbeiten.

Der wohl größte Dank gewehrt meiner Mutter und meiner Schwester, auf deren Unterstützung ich immer zählen konnte und Jeremias, ohne den diese Zeit unvorstellbar wäre. Zudem bin ich Nele, die mich mit ihrer ruhigen Art vor jeder Prüfung erden konnte, und Sabrina, die mich daraufhin in etlichen aufeinanderfolgenden Sport-Kursen wieder motivieren konnte, sehr dankbar.