

Synthese von Polyketiden mittels Matteson-Homologisierung

Dissertation

**Zur Erlangung des Grades des Doktors der
Naturwissenschaften**

**Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät (NT)
Universität des Saarlandes**

**Vorgelegt von
Oliver Andler**

Saarbrücken, 2022

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 2019 bis April 2022 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums:	09.09.2022
Dekan:	Prof. Dr. Jörn Erik Walter
Berichterstatter:	Prof. Dr. Uli Kazmaier Prof. Dr. Andreas Speicher Prof. Dr. Thorsten Bach
Vorsitz:	Prof. Dr. Gregor Jung
Akad. Beisitzer:	Dr. Josef Zapp

Abstract

This dissertation covers the synthesis of complex polyketide products via Matteson homologation.^[1,2] For this purpose, new or rarely used functionalized nucleophiles were employed in this reaction. In the total synthesis of the cytotoxic cyclic depsipeptides apratoxin A^[3] and B^[4], the stereocenters of the polyketide moiety were constructed via five iterative Matteson homologations. A key step was the introduction of an ester enolate as a nucleophile.

In addition to simple ester enolates, dienolates of α,β -unsaturated esters were also suitable as nucleophiles. In particular, tiglic acid esters reacted with excellent γ -selectivity, which was utilized in the synthesis of the side chain of the antimicrobial peptide-polyketide conjugate meliponamycin A^[5]. Allylzinc reagents also proved to be potent nucleophiles. The allylated boronic acid esters could subsequently be further functionalized. For example, ozonolysis gave aldehydes and ketones not directly accessible by introduction of the corresponding enolates.

For the synthesis of new lagunamide^[6] analogues for SAR studies, Matteson homologations were also applied. Variations in the peptide and polyketide moieties of the cytotoxic cyclo-depsipeptides allowed the construction of simplified derivatives with activities in the low nanomolar range as well as analogues for photoaffinity labeling.

Kurzfassung

Diese Doktorarbeit behandelt die Synthese komplexer Polyketid-Naturstoffe mittels Matteson-Homologisierung.^[1,2] Hierzu wurden neue bzw. bisher wenig in dieser Reaktion verwendete funktionalisierte Nucleophile eingesetzt. In der Totalsynthese der cytotoxischen cyclischen Depsipeptide Apratoxin A^[3] und B^[4] wurden die Stereozentren des Polyketidteils in fünf iterativen Matteson-Homologisierungen aufgebaut. Schlüsselschritt war die Einführung eines Esterenolats als Nucleophil.

Neben einfachen Esterenolaten eigneten sich auch Dienolate von α,β -ungesättigten Estern als Nucleophile. Insbesondere Tiglinsäureester reagierten in hervorragender γ -Selektivität, was in der Synthese der Seitenkette des antimikrobiellen Peptid-Polyketid-Konjugats Meliponamycin A^[5] ausgenutzt wurde. Allylzinkreagenzien erwiesen sich ebenfalls als potente Nucleophile. Die allylierten Boronsäureester ließen sich anschließend weiter funktionalisieren. Durch Ozonolyse wurden beispielsweise Aldehyde und Ketone erhalten, die nicht direkt durch Einführung der entsprechenden Enolate zugänglich sind.

Zur Synthese neuer Lagunamid-Analoga^[6] für SAR-Studien fanden ebenfalls Matteson-Homologisierungen Anwendung. Durch Variationen im Peptid- und Polyketidteil der cytotoxischen Cyclo-depsipeptide konnten vereinfachte Derivate mit Aktivitäten im niedrigen nanomolaren Bereich sowie Analoga für Photoaffinity-Labeling-Studien aufgebaut werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Kenntnisstand	4
2.1	Matteson-Homologisierung	4
2.2	Apratoxine	20
2.3	Reaktionen von Dienolaten	28
2.4	Reaktionen von Allylnukleophilen	34
2.5	Lagunamide	42
3	Ergebnisse und Diskussion	55
3.1	Zielsetzung	55
3.2	Totalsynthese von Apratoxin A und B	56
3.3	Dienolate als Nukleophile in Matteson-Homologisierungen.....	67
3.4	Einsatz von Allylnukleophilen in Matteson-Homologisierungen	93
3.5	Synthese von Lagunamid-Derivaten	106
4	Experimenteller Teil	121
4.1	Allgemeine Angaben.....	121
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	122
4.3	Synthese.....	124
5	Zusammenfassung	307
6	Literaturverzeichnis	311
7	Anhang	320

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

(DHQ) ₂	Hydrochinin-1,4-phthalazin-	DIPEA	Diisopropylethylamin
Phal	diyl-diether	DIPED	1,2-Diisopropylethan-1,2-diol
(DHQD) ₂	Hydrochinidin-1,4-phthalazin-	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
Phal	diyl-diether	DME	1,2-Dimethoxyethan
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Ac	Acetyl	DMP	Dess-Martin-Periodinan
ACP	Acyl-Carrier-Protein	DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	DMSO	Dimethylsulfoxid
AIBN	Azobis(isobutyronitril)	DPPA	Diphenylphosphorylazid
Äq.	Äquivalente	dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)- ethan
AT	Acyltransferase	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino- propyl)carbodiimid
Bed.	Bedingungen	<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
binap	2,2'-Bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthyl	EE	Ethylacetat
Bn	Benzyl	ER	Enon-Reduktase
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	ESI	Elektrosprayionisation
Bu	<i>n</i> -Butyl	Et	Ethyl
Bz	Benzoyl	<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
Cl	chemische Ionisation	FID	Flammenionisationsdetektor
CoA	Coenzym A	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
cod	1,5-Cyclooctadien	GC	Gaschromatographie
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxo- ethylidenaminoxy)dimethyl- aminomorpholinocarbenium- hexafluorphosphat	Grubbs I	Benzylidenbis(tricyclohexyl- phosphin)dichlorruthenium
CSA	Campher-10-sulfonsäure	Grubbs II	Benzyliden[1,3-bis(2,4,6-tri- methylphenyl)-2- imidazolidinyliden]dichlor- (tricyclohexylphosphin)- ruthenium
Cy	Cyclohexyl	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium- hexafluorphosphat
d. Th.	der Theorie	HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)- 1,1,3,3-tetramethyluronium- hexafluorphosphat
<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)	HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2- propanol
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
DCM	Dichlormethan		
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4- benzochinon		
DH	Dehydratase		
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat		
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid		
DICHED	1,2-Dicyclohexylethan-1,2- diol		

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

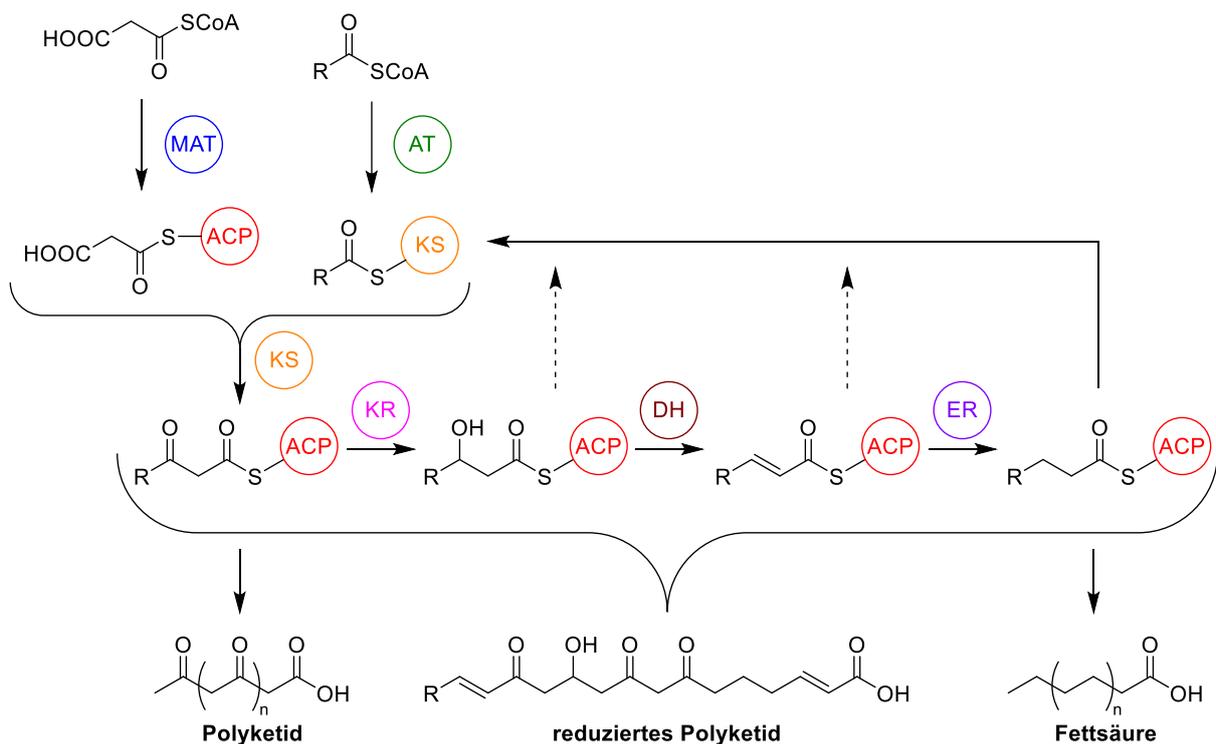
HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid	MIC	<i>minimum inhibitory concentration</i> (minimale Hemmkonzentration)
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol	MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäure-anhydrid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	MOM	Methoxymethyl
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> (höchstes besetztes Molekülorbital)	MS	Molekularsieb
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (Hochleistungsflüssig-chromatographie)	MT	Methyltransferase
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> (hochaufgelöste Massenspektrometrie)	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>	n. b.	nicht bestimmt
HV	Hochvakuum	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>i</i> -Bu	Isobutyl	<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexyl
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
ipc	Isopinocampheyl	NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)
<i>i</i> -Pr	Isopropyl	NOESY	<i>Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
kat.	katalytisch	NRPS	nichtribosomale Peptidsynthetase
KR	Ketoreduktase	PE	Petrolether
KS	Ketoacylsynthase	Ph	Phenyl
LC-MS	<i>liquid chromatography–mass spectrometry</i> (Flüssig-chromatographie–Massenspektrometrie)	PKS	Polyketidsynthase
LDA	Lithiumdiisopropylamid	PMB	4-Methoxybenzyl
LDMAN	Lithium-(dimethylamino)-naphthalid	PMP	4-Methoxyphenyl
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
LRMS	<i>low resolution mass spectrometry</i> (niedrigaufgelöste Massenspektrometrie)	Pr	<i>n</i> -Propyl
M	Metall	PTFE	Polytetrafluorethylen
Mal	Malonyl	PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorphosphat
MAT	Malonyltransferase	pybox	2,6-Bis(4,5-dihydrooxazol-2-yl)pyridin
Me	Methyl	quant.	quantitativ
		RP	<i>reversed phase</i> (Umkehrphase)
		RT	Raumtemperatur
		SAH	S-Adenosylhomocystein
		SAM	S-Adenosylmethionin
		SAR	<i>structure-activity relationship</i> (Struktur-Wirkungsbeziehung)
		<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Butyl
		SG	Schutzgruppe
		Su	Succinyl

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBC	4- <i>tert</i> -Butylcatechol
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TCDI	1,1'-Thiocarbonyldiimidazol
TE	Thioesterase
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl- piperidinyloxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	(Trifluormethyl)sulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,6,6-Tetramethyl- piperidinyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammonium- perruthenat
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
Trt	Triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
ü. N.	über Nacht
VMAR	Vinyloge Mukaiyama-Aldol- Reaktion

1 Einleitung

Polyketide stellen eine große, strukturell äußerst vielfältige Naturstoffklasse dar. Gemeinsam ist ihnen die Biosynthese über den Polyketidweg, der der Fettsäuresynthese ähnelt. Hierbei wird in Multienzymkomplexen, den sogenannten Polyketid-Synthasen (PKS), eine Startereinheit (häufig Acetyl- oder Propionyl-CoA) mit einer Verlängerungseinheit (üblicherweise Malonyl-CoA oder Methylmalonyl-CoA) unter Decarboxylierung zu einem β -Ketoacylprodukt kondensiert. Dieses kann anschließend sukzessive um weitere Malonyl-CoA-Einheiten verlängert werden, wodurch im einfachsten Fall β -Polyketone erhalten werden. Die Verlängerungseinheit wird jeweils katalysiert durch eine Malonyltransferase (MAT) an ein Acyl-Carrier-Protein (ACP) gebunden. Anschließend erfolgt eine Claisen-Kondensation mit der wachsenden Polyketidkette, die zuvor durch eine Acyltransferase (AT) vom ACP auf eine Ketoacylsynthase (KS) übertragen wurde. Häufig finden zwischen den Verlängerungsschritten weitere Modifikationen statt, etwa eine Reduktion der Carbonylgruppen zum Alkohol durch Ketoreduktasen (KR), H_2O -Eliminierung durch Dehydratasen (DH) oder eine Reduktion von Doppelbindungen durch Enon-Reduktasen (ER) (Schema 1). Die finale Abspaltung des Polyketids vom ACP kann intermolekular durch Hydrolyse oder intramolekular durch Makrocyclisierung erfolgen.^[7]



Schema 1: Allgemeines Reaktionsschema für Fettsäure- und Polyketidsynthasen.^[8]

Nach der Biosynthese in den PKS-Enzymkomplexen können Polyketide unter anderem durch Glycosylierung, Oxidation oder Aromatisierung modifiziert werden, was die strukturelle Vielfalt weiter vergrößert.^[9] Sie reicht von einfachen Aromaten wie 6-Methylsalicylsäure über Makrolide und Polyether wie Erythromycin A oder Monesin A (Abbildung 1)^[10] bis hin zu hochkomplexen polycyclischen Systemen marinen Ursprungs wie den Maitotoxinen.^[11]

Ebenso unterschiedlich wie die Strukturen der Polyketide sind ihre biologischen Aktivitäten. Auch wenn die genaue Aufgabe vieler Polyketide in den produzierenden Organismen noch unbekannt ist, scheint ein großer Teil seinen Produzenten zur chemischen Verteidigung zu dienen. Aus pharmakologischer Sicht handelt es sich um privilegierte Strukturen; etwa 1 % der bekannten Polyketide (Stand: 2007)^[12] besitzen eine pharmazeutische Wirkung. Polyketid-Antibiotika wie Tetracyclin, Erythromycin, Nystatin, Avermectin und Spiramycin, das Cytostatikum Doxorubicin, der Cholesterinsenker Lovastatin sowie das Immunsuppressivum Rapamycin zählen zu den weltweit umsatzstärksten Arzneimitteln. Andere Polyketide wie die Spinosyne werden als Insektizide eingesetzt.

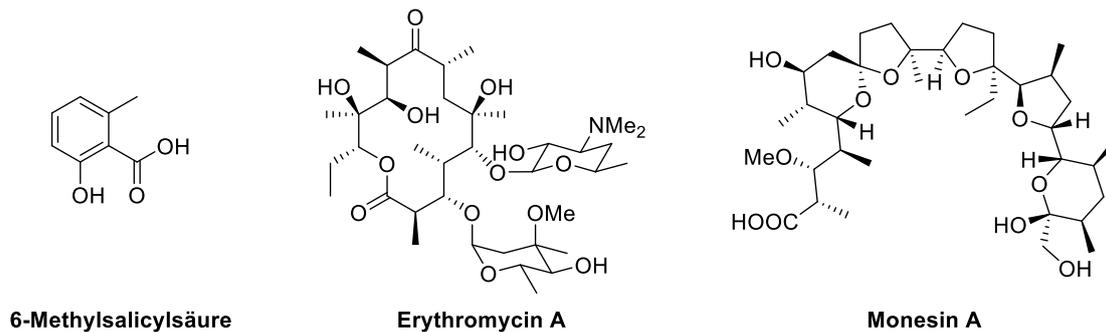


Abbildung 1: Beispiele für Polyketid-Naturstoffe.

Nach einem ähnlichen Konzept wie die Polyketidbiosynthese läuft die nichtribosomale Peptidsynthese ab, die Mikroorganismen wie Bakterien oder Pilzen die Synthese strukturell sehr variabler Peptide auch aus nicht-proteinogenen Aminosäuren ermöglicht.^[13] Sowohl PKS-Enzymkomplexe als auch nichtribosomale Peptidsynthetasen (NRPS) sind modular aufgebaut und über Thioester in Carrier-Proteinen kovalent an die wachsende Polyketid- bzw. Peptidkette gebunden. Die finale Spaltung des Thioesters erfolgt in beiden Fällen durch eine Thioesterase-Domäne (TE).

Die Kombination von NRPS- und PKS-Modulen in einem Enzymkomplex ermöglicht Organismen die Synthese von Peptid-Polyketid-Hybriden, was die ohnehin schon große strukturelle Vielfalt der nichtribosomalen Peptide und Polyketide nochmals erweitert.^[14] Beispiele für Peptid-Polyketid-Konjugate sind das oben erwähnte Immunsuppressivum Rapamycin, die antimikrobiellen Meliponamycine^[5] sowie die cytotoxischen Apratoxine^[3,4] und Lagunamide^[6,15,16] (Abbildung 2).

Aufgrund ihrer interessanten biologischen Aktivitäten, aber auch ihrer strukturellen und stereochemischen Komplexität, die eine Herausforderung für synthetisch arbeitende Chemiker darstellt, waren polyketidische Naturstoffe bereits Gegenstand zahlreicher Totalsynthesen. Überaus häufig kamen in diesen Synthesen asymmetrische Aldolreaktionen und verwandte Reaktionen zum Einsatz.^[17,18] Diese Methoden eignen sich hervorragend zum Aufbau von 3,5,7-usw.-polyhydroxylierten Carbonsäuren, lassen sich aber nur eingeschränkt in der Synthese von Polyketiden mit anderen, ungewöhnlichen Substitutionsmustern anwenden.

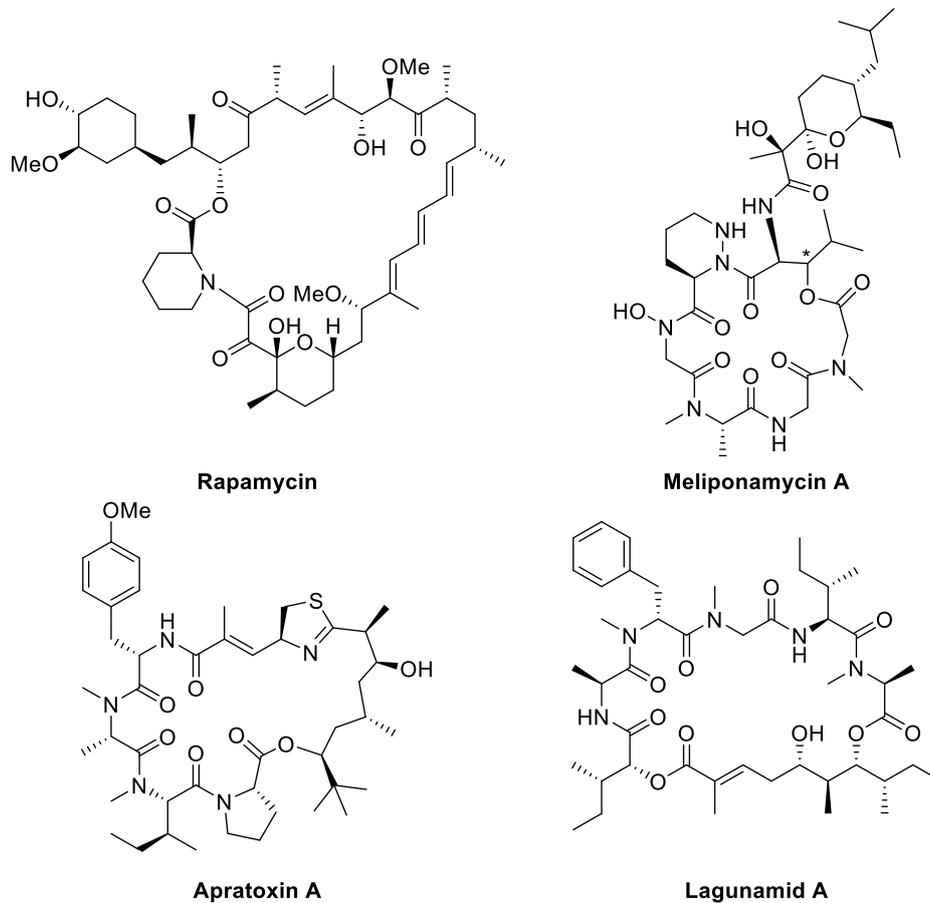


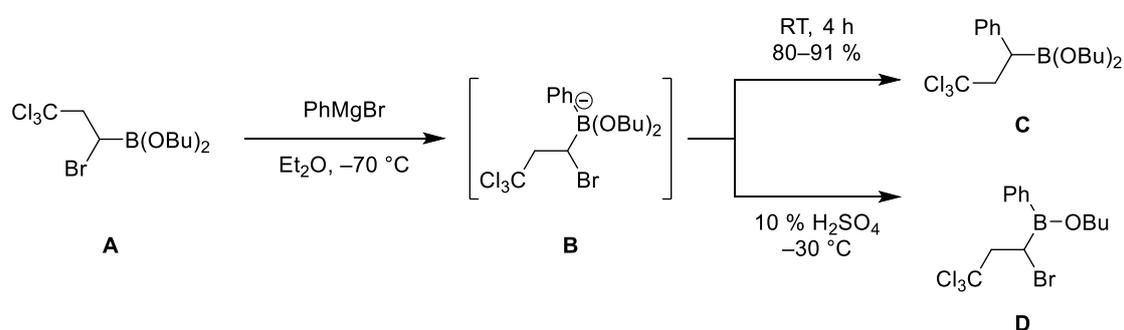
Abbildung 2: Beispiele für Peptid-Polyketid-Konjugate.

Die 1980 von Matteson *et al.* vorgestellte asymmetrische Homologisierung von Boronsäureestern^[19] ist bezüglich des Substitutionsmusters flexibler als Aldolreaktionen. Obwohl diese Reaktion den iterativen Aufbau benachbarter Stereozentren in herausragender Diastereoselektivität ermöglicht, wurde sie bislang nur selten zur Synthese komplexerer Polyketide eingesetzt, etwa in den Totalsynthesen von Stegobinon^[20] oder Lagunamid A^[21].

2 Kenntnisstand

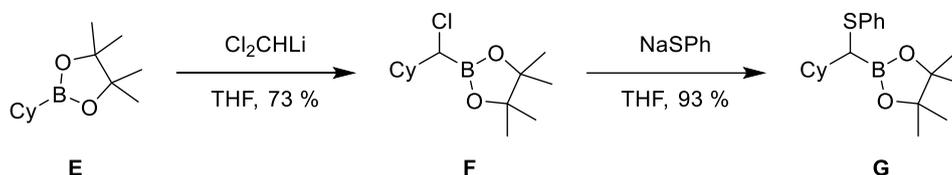
2.1 Matteson-Homologisierung

1963 zeigten Matteson *et al.* erstmals, dass die nukleophile Substitution von α -Haloboronsäureestern durch den Nachbargruppeneffekt des Boratoms erheblich erleichtert wird.^[22] Bei Umsetzung des α -Bromboronsäureesters **A** mit Phenylmagnesiumbromid wurde beispielsweise nach Erwärmen auf Raumtemperatur das Substitutionsprodukt **C** in sehr guter Ausbeute erhalten. Wässrige Aufarbeitung bei tiefer Temperatur lieferte dagegen den Borinsäureester **D**, wodurch bestätigt werden konnte, dass die Reaktion von **A** zu **C** über den At-Komplex **B** verläuft. Aus **B** entsteht das Substitutionsprodukt **C** anschließend durch 1,2-Umlagerung (Schema 2). Statt Grignard-Reagenzien konnten Matteson *et al.* auch schwächere, heteroatom-basierte Nucleophile wie Alkoholate einsetzen.



Schema 2: Nucleophile Substitution eines α -Bromboronsäureesters nach Matteson *et al.*

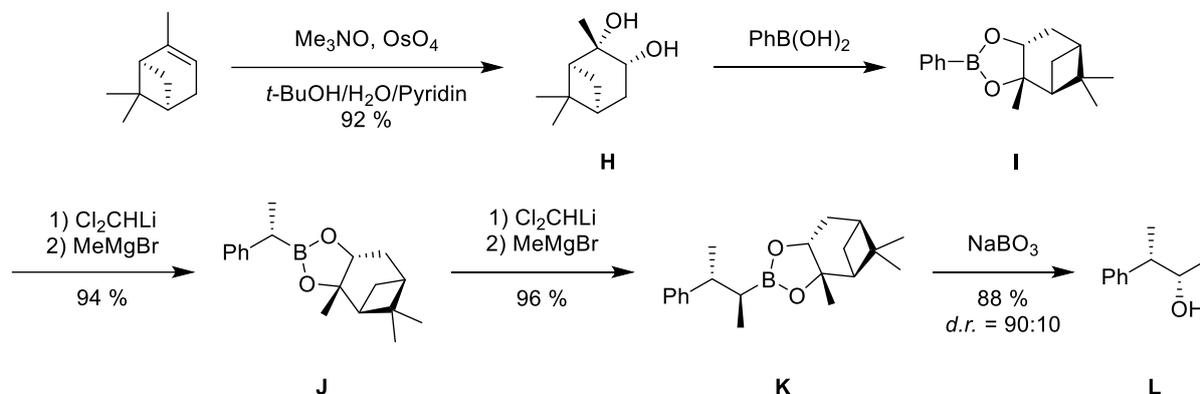
Da zunächst keine geeigneten, allgemein anwendbaren Routen zur Herstellung von α -Haloboronsäureestern zur Verfügung standen, fand die Methode kaum Anwendung, bis Matteson *et al.* 1980 die Homologisierung von Boronsäureestern zu α -Chlorboronsäureestern beschrieben.^[23,24] Durch Reaktion des Cyclohexylboronsäureesters **E** mit (Dichlormethyl)-lithium wurde beispielsweise **F** erhalten. Die α -Chlorboronsäureester konnten anschließend mit einer Vielzahl von Nucleophilen wie Thiolaten, Alkoholaten, Enolaten, Organolithiumverbindungen oder Grignard-Reagenzien umgesetzt werden. Substitution von **F** mit NaSPh lieferte etwa in hervorragender Ausbeute den Thioether **G** (Schema 3). Funktionelle Gruppen wie Acetale, Ether und *tert*-Butylester wurden unter den Reaktionsbedingungen toleriert.



Schema 3: Homologisierung eines achiralen Boronsäureesters.

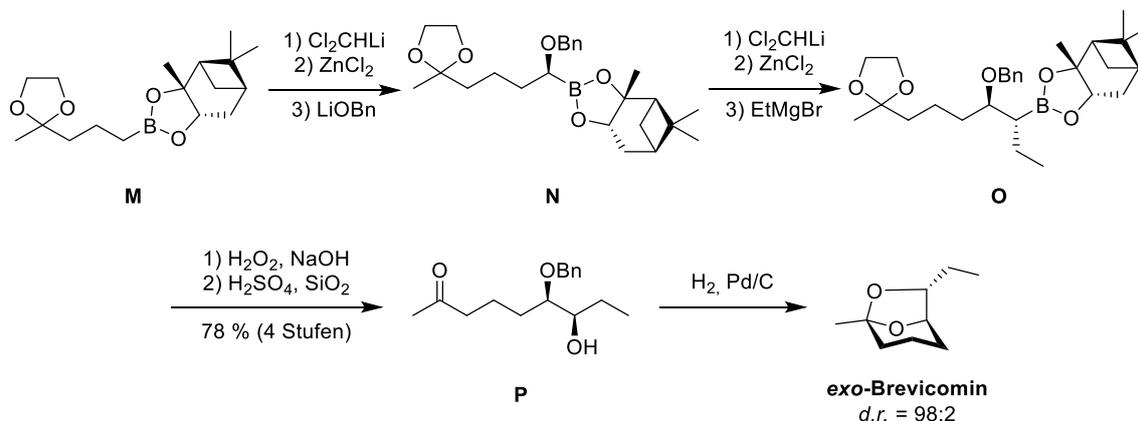
Werden in dieser als Matteson-Homologisierung bezeichneten Reaktion^[1,2] Boronsäureester chiraler Dirole eingesetzt, sind hoch diastereoselektive Umsetzungen zu chiralen α -Chlorboronsäureestern möglich. Dies wurde von Matteson *et al.* erstmals 1980 am Phenylboronsäurepinandiolester **I** gezeigt, welcher mit (Dichlormethyl)lithium in den α -Chlorboronsäureester überführt und anschließend mit einem Grignard-Reagenz substituiert wurde, wodurch der Boronsäureester **J** erhalten wurde. Nochmalige Homologisierung und Umsetzung mit MeMgBr

lieferte den Boronsäureester **K**, welcher zum Alkohol **L** oxidiert wurde. **L** konnte in guter Diastereoselektivität isoliert werden.^[19] Beide Enantiomere des chiralen Auxiliars **H** sind durch *syn*-Dihydroxylierung von α -Pinen zugänglich (Schema 4).^[25]



Schema 4: Matteson-Homologisierungen mit Pinandiol **H** als chirales Auxiliar.

Durch Zusatz von Zinkchlorid können sowohl die Ausbeuten als auch die *d.r.*-Werte der Matteson-Homologisierung drastisch erhöht werden. Mit Pinandiol als chirales Auxiliar lassen sich unter diesen Bedingungen Diastereoselektivitäten von 98.5–99.5 % erreichen, was Matteson *et al.* beispielsweise in der Synthese von *exo*-Brevicomine, dem Pheromon des Westlichen Kiefernkäfers *Dendroctonus brevicomis*, ausnutzten (Schema 5).^[26]

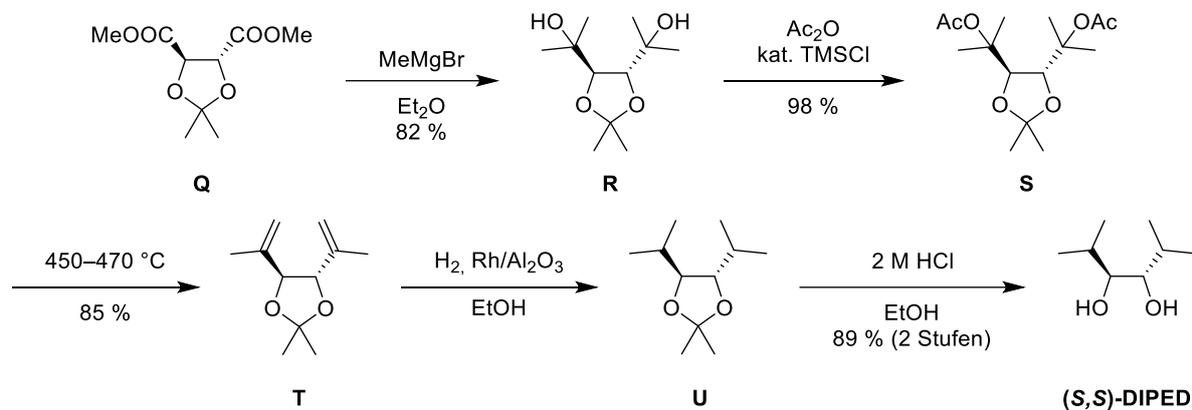


Schema 5: Synthese von *exo*-Brevicomine mittels Matteson-Homologisierung.

In einer ersten Homologisierung ausgehend vom chiralen Boronsäureester **M** wurde zunächst der α -Alkoxyboronsäureester **N** aufgebaut, welcher anschließend unter Verwendung von EtMgBr als Nukleophil zu **O** homologisiert wurde. Durch Oxidation des Boronsäureesters und Ketalsspaltung wurde das Hydroxyketon **P** erhalten, welches nach Entschützung des Benzylethers spontan zum Acetal *exo*-Brevicomine cyclisierte. Der Naturstoff konnte in hervorragender Diastereoselektivität isoliert werden.

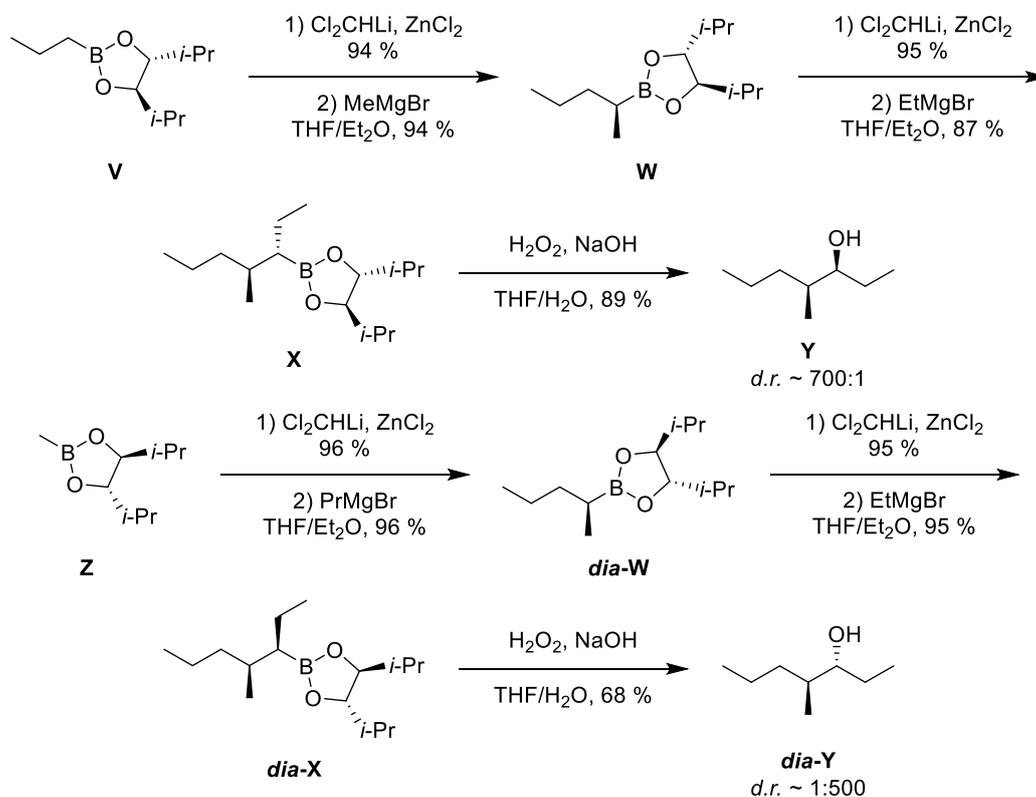
Durch Verwendung chiraler, C_2 -symmetrischer Dirole als Auxiliar ist eine weitere Steigerung der Diastereoselektivitäten möglich. Sehr gute Ergebnisse lassen sich beispielsweise mit Diisopropylethandiol (DIPED)^[27] erzielen, welches Matteson *et al.* in fünf Stufen aus dem geschützten Weinsäureester **Q** herstellen konnten.^[28] Hierzu wurde **Q** zunächst in einer Grignard-Reaktion in das Diol **R** überführt, welches anschließend zu **S** acetyliert wurde. Acetatpyrolyse lieferte das Dien **T**, welches Rhodium-katalysiert zu **U** hydriert wurde. Dieses

wurde durch saure Hydrolyse des Acetonids in das freie Diol (*S,S*)-DIPED überführt (Schema 6).



Schema 6: Synthese von (*S,S*)-DIPED aus dem geschützten Weinsäureester **Q**.

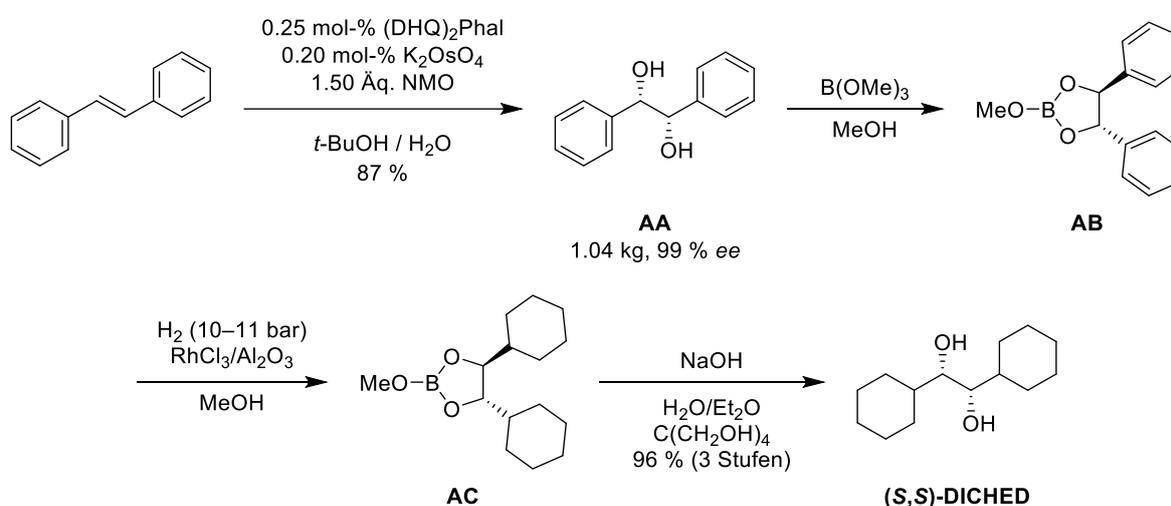
Anwendung fand DIPED unter anderem in der Synthese von (*3S,4S*)-4-Methyl-3-heptanol **Y**, dem Pheromon des Kleinen Ulmensplintkäfers *Scolytus multistriatus*, sowie dem (*3R,4S*)-Diastereomer **dia-Y**, dem Pheromon der Urameise *Leptogenys diminuta*.^[29] Für die Synthese von **Y** wurde vom Propylboronsäure-(*R,R*)-DIPED-Ester **V** ausgegangen, welcher in zwei Matteson-Homologisierungen mit MeMgBr bzw. EtMgBr als Nukleophil in den Boronsäureester **X** überführt wurde. Nach Oxidation wurde der nahezu diastereomerenreine Alkohol **Y** erhalten. Zur Synthese des (*3R,4S*)-Diastereomers wurde vom Methylboronsäure-(*S,S*)-DIPED-Ester **Z** ausgegangen und im ersten Homologisierungsschritt PropylMgBr als Nukleophil verwendet. Die weiteren Stufen erfolgten analog zur Synthese des (*S,S*)-Diastereomers (Schema 7).



Schema 7: Synthese von Insektenpheromonen mit DIPED als chirales Auxiliär.

Wie die *d.r.*-Werte der Alkohole **Y** und **dia-Y** zeigen, können bei Verwendung C₂-symmetrischer Diole in Matteson-Homologisierungen herausragende Diastereoselektivitäten erzielt werden. Für einzelne Homologisierungsschritte sind mit diesen Auxiliaren Diastereomerenverhältnisse von $\geq 1000:1$ möglich.^[29]

Häufiger als DIPED wird Dicyclohexylethandiol (DICHEd) als chirales Diol eingesetzt, da es sich vergleichsweise einfach aus *trans*-Stilben aufbauen lässt. Dieses wird zunächst in einer Sharpless-Dihydroxylierung, welche auch im Kilogramm-Maßstab durchführbar ist, in (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-Hydrobenzoin **AA** überführt.^[30] Prinzipiell lässt sich **AA** direkt zum DICHEd hydrieren,^[31] allerdings ist die schlechte Reproduzierbarkeit dieser Reaktion problematisch. Alternativ kann **AA** zunächst in den Borsäureester **AB** überführt werden, welcher ohne Schwierigkeiten zu **AC** hydriert werden kann. Anschließende Hydrolyse des Borats liefert das chirale Auxiliar (Schema 8).^[32]



Schema 8: Synthese von (*S,S*)-DICHEd aus *trans*-Stilben.

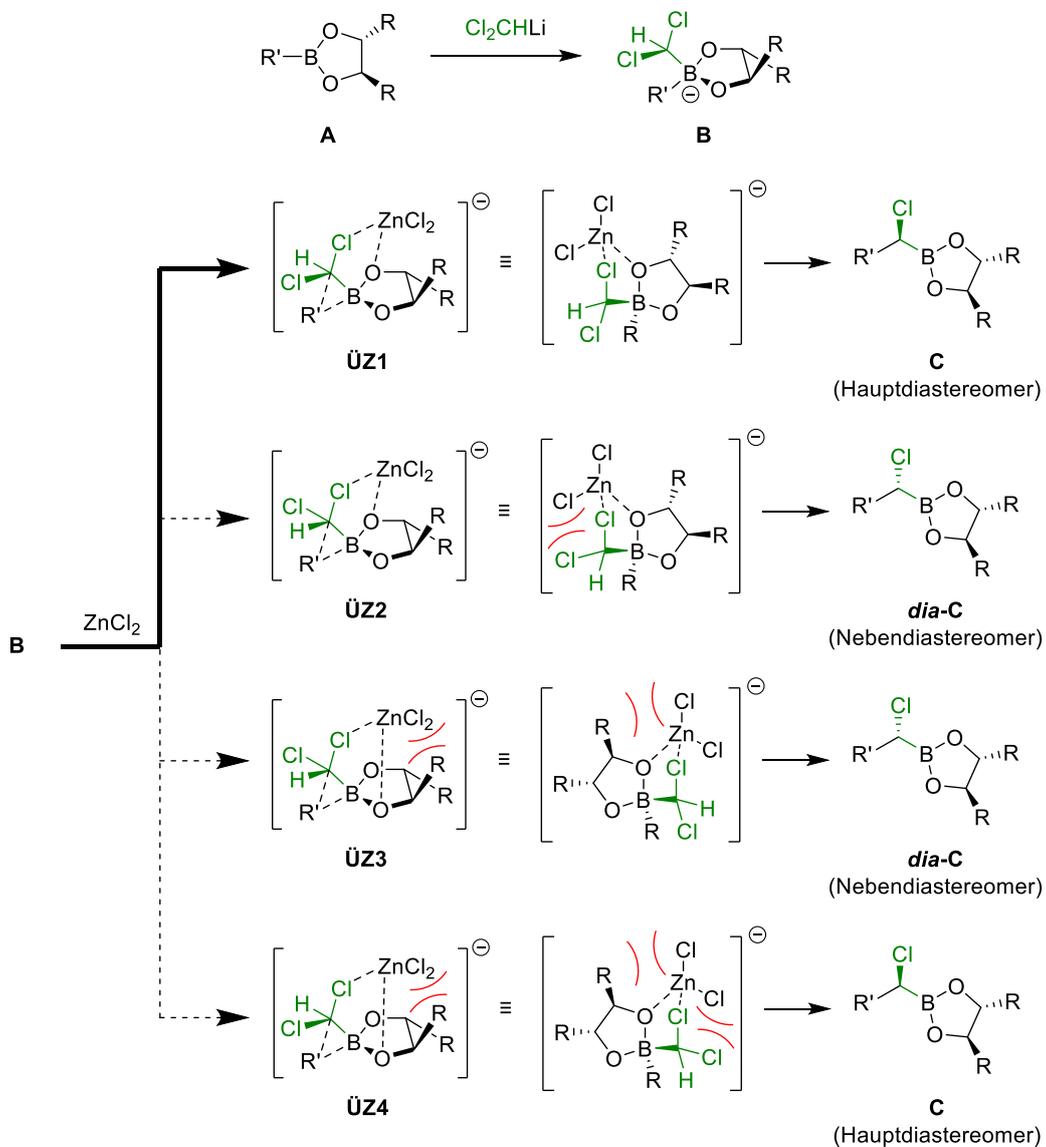
Chirale Diole, die weitere Sauerstoffatome im Rückgrat enthalten, eignen sich weniger gut als Auxiliare in der Matteson-Homologisierung und führen häufig zu geringen Umsätzen oder Diastereoselektivitäten.^[33] Vergleichsweise gute Ergebnisse lassen sich mit zweifach Cyclohexanon-geschütztem Mannitol erzielen (*d.r.* = 93.5:6.5–98:2). Allerdings können die herausragenden Diastereomerenverhältnisse, die mit DICHEd oder DIPED möglich sind, auch mit diesem Auxiliar nicht erreicht werden.^[34]

Wie die oben aufgeführten Beispiele zeigen, eignet sich die Matteson-Homologisierung hervorragend zum iterativen Aufbau benachbarter Stereozentren in hohen Enantio- und Diastereoselektivitäten. Bezogen auf die als Nukleophil eingeführten Reste liegt eine 1,2-*anti*-Selektivität vor, wobei die Stereochemie substratkontrolliert durch das chirale Diol gesteuert wird.^[1]

2.1.1 Mechanismus

Der allgemeine Mechanismus der Matteson-Homologisierung ist in Schema 9 dargestellt.^[35] Zunächst addiert das Carbenoid (Dichlormethyl)lithium an den chiralen Borsäureester **A**, wodurch sich ein tetrahedraler At-Komplex **B** bildet. In Gegenwart von Zinkchlorid erfolgt beim Erwärmen auf Raumtemperatur eine 1,2-Umlagerung zu **C** bzw. **dia-C**, welche prinzipiell über

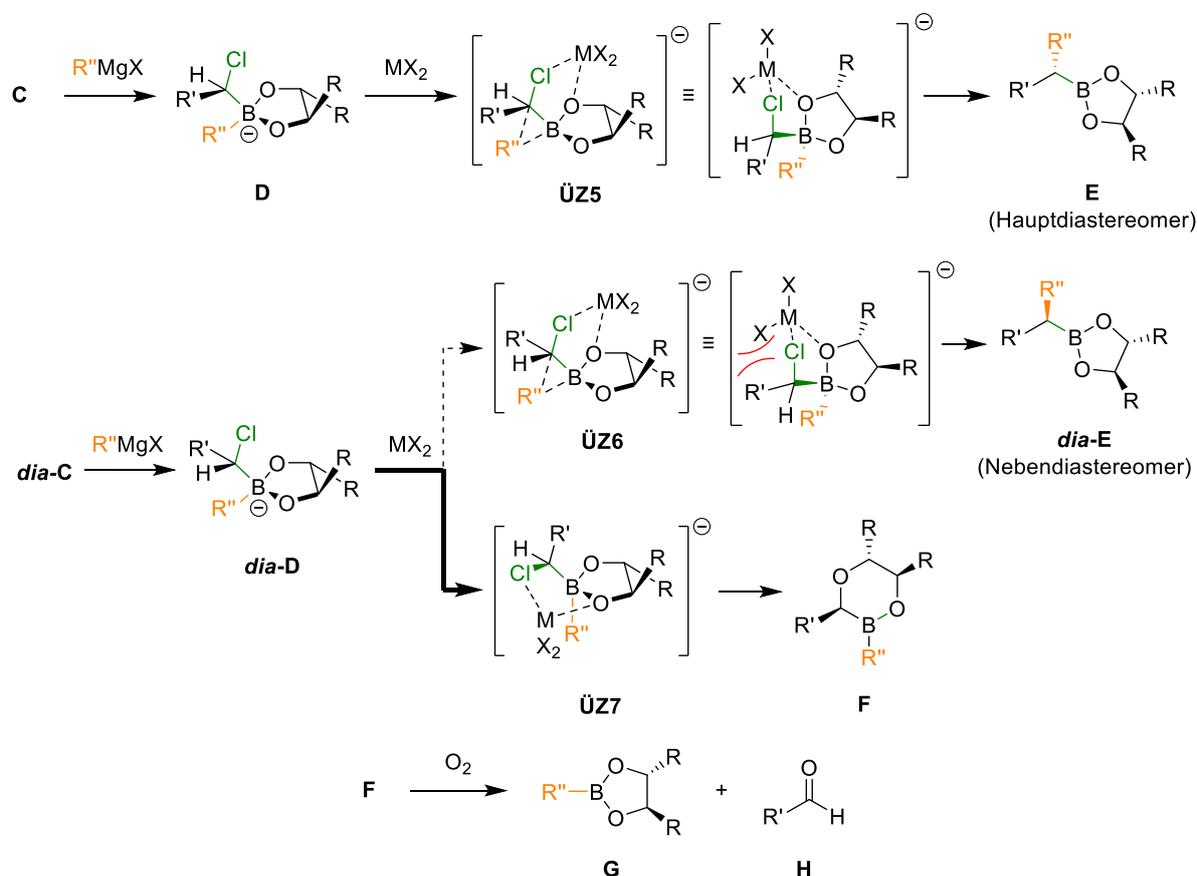
vier verschiedene Übergangszustände verlaufen kann. In allen Fällen koordiniert ein Sauerstoffatom des Diols sowie ein Chloratom an die Lewis-Säure. Im günstigsten Übergangszustand **ÜZ1** erfolgt die Koordination des Zinks über das freie Elektronenpaar am Sauerstoff, das *anti* zum Alkylrest R angeordnet ist. Die Chloratome des (Dichlormethyl)rests ordnen sich so an, dass das unbeteiligte Cl-Atom den größtmöglichen Abstand zum Zinkchlorid einnimmt, wodurch das Hauptdiastereomer **C** gebildet wird. Die Übergangszustände **ÜZ2** und **ÜZ3**, welche jeweils zum Nebendiastereomer **dia-C** führen, sind energetisch deutlich ungünstiger. Im Fall von **ÜZ2** kommt es durch die räumliche Nähe des zweiten Cl-Atoms des (Dichlormethyl)rests zum Zinkchlorid und im Fall von **ÜZ3** durch die Nähe von R zur Lewis-Säure zu sterischer Hinderung. Besonders ungünstig und folglich vernachlässigbar ist **ÜZ4**, in dem sterische Hinderung an beiden Positionen auftritt (Schema 9). 1998 konnte von Midland durch *ab initio*-Rechnungen bestätigt werden, dass es sich bei **ÜZ1** um den günstigsten Übergangszustand handelt.^[36]



Schema 9: Mechanismus der Matteson-Homologisierung.

Werden **C** und **dia-C** anschließend mit einem Nukleophil, beispielsweise einem Grignard-Reagenz, umgesetzt, bildet sich zunächst analog zum ersten Schritt der At-Komplex **D** bzw.

dia-D. Bei der nachfolgenden 1,2-Umlagerung, die durch Zink oder Magnesium katalysiert wird, ordnen sich ausgehend von **D** das Chloratom sowie der neu eingeführte Rest R'' im Übergangszustand **ÜZ5** antiperiplanar an und es wird das Hauptdiastereomer **E** erhalten. Werden C₂-symmetrische Diole wie DICHD oder DIPED als Auxiliar eingesetzt, erfolgt in diesem Schritt eine weitere Verbesserung der Diastereoselektivität, da eine analoge 1,2-Umlagerung von **dia-D** zu **dia-E** über den sterisch gehinderten Übergangszustand **ÜZ6** kaum abläuft. Stattdessen reagiert das Nebendiastereomer bevorzugt unter 1,2-Umlagerung eines Alkoxyrestes des chiralen Diols über **ÜZ7** zum Dioxaborinan **F**, welches an Luft rasch zum Boronsäureester **G** sowie dem Aldehyd **H** oxidiert wird (Schema 10). Da **D** und **dia-D** zu unterschiedlichen Produkten reagieren, können mit C₂-symmetrischen chiralen Diolen in Matteson-Homologisierungen für das Hauptprodukt **E** extrem hohe Diastereoselektivitäten erzielt werden.^[29]



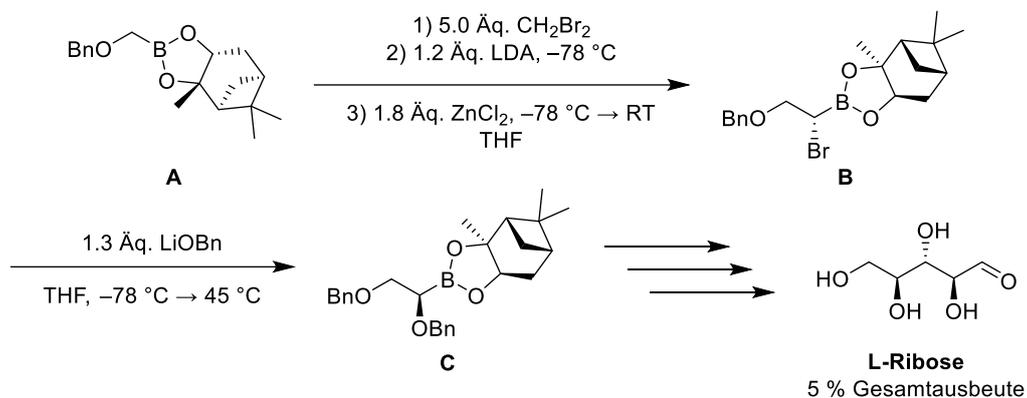
Schema 10: Sequenzielle doppelte Diastereodifferenzierung bei Verwendung C₂-symmetrischer Diole als Auxiliar.

2.1.2 Variation der Carbenoide

Das häufig in Matteson-Homologisierungen eingesetzte (Dichlormethyl)lithium wurde in frühen Arbeiten von Matteson *et al.* durch Deprotonierung von Dichlormethan mit *n*-Butyllithium bei -100 °C hergestellt. Die Carbenoidlösung wurde erst anschließend mit dem zu homologisierenden Boronsäureester versetzt.^[23,24] Eine weniger aufwändige Methode zur Herstellung von (Dichlormethyl)lithium, die kein Arbeiten bei -100 °C erfordert, wurde von Brown *et al.* beschrieben. Hierbei wurde das Carbenoid in Gegenwart des Boronsäureesters *in situ* durch Deprotonierung von DCM mit *sec*-Butyllithium bei -78 °C hergestellt.^[37] Alternativ lässt sich

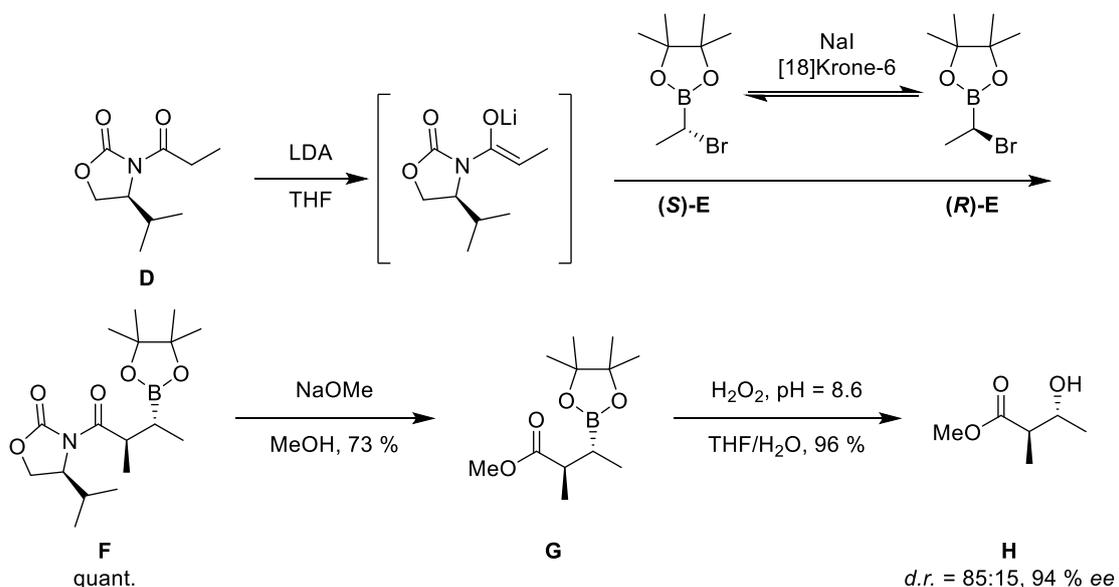
DCM mit LDA bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ *in situ* zu (Dichlormethyl)lithium deprotonieren, was auch im größeren Maßstab einfach durchführbar ist.^[20]

Für einige Substitutionsreaktionen sind α -Chlorboronsäureester zu unreaktiv. In diesen Fällen bietet sich die Verwendung der entsprechenden α -Bromboronsäureester an, welche durch Homologisierung mit (Dibrommethyl)lithium erhalten werden können. Dieses Carbenoid kann lediglich *in situ* durch Deprotonierung mit LDA hergestellt werden, da mit *n*-Butyllithium bevorzugt Halogen-Metall-Austausch zu (Brommethyl)lithium abläuft.^[38,39] Verwendung fand Br_2CHLi unter anderem in der Synthese von L-Ribose nach Matteson *et al.*, da mit (Dichlormethyl)lithium in Gegenwart der polaren, desaktivierenden Alkoxy substituenten im Boronsäureester nur geringe Ausbeuten erzielt wurden und die die Synthese nicht vervollständigt werden konnte (Schema 11).^[40]



Schema 11: Synthese von L-Ribose über α -Bromboronsäureester.

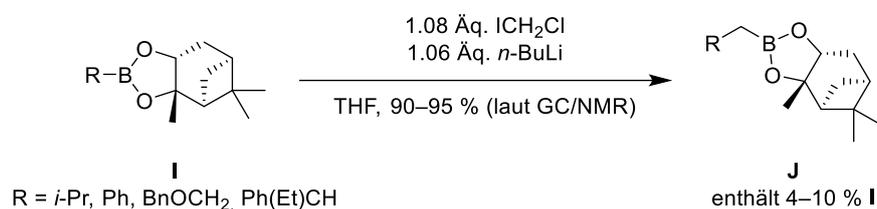
α -Bromboronsäureester sind zwar reaktiver als ihre Chloranaloga, allerdings auch deutlich epimerisierungsanfälliger. Beispielsweise beobachteten Matteson *et al.* bei der sechstägigen Lagerung eines (1-Brompentyl)boronsäure-DICHD-Esters Isomerisierung zu einem 1:1-Epimerengemisch. Die Tendenz zur Epimerisierung lässt sich jedoch auch synthetisch ausnutzen, wie die Autoren an der Enolat-Alkylierung des Evans-Oxazolidinons **D** mit dem racemischen α -Bromboronsäureester **E** zeigen konnten (Schema 12).^[41]



Schema 12: Dynamisch-kinetische Racematspaltung eines α -Bromboronsäureesters.

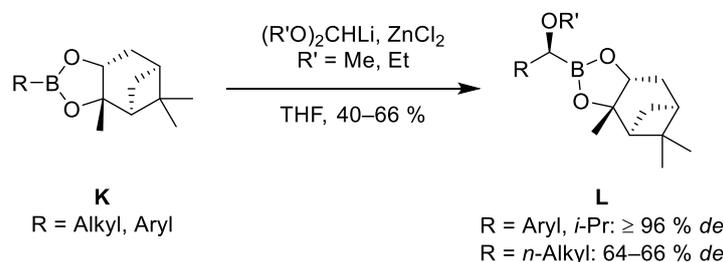
In einer dynamisch-kinetischen Racematspaltung reagierte der (*S*)-Bromboronsäureester wesentlich schneller als das (*R*)-Enantiomer, sodass nach Abspaltung des Auxiliars und Oxidation des Boronsäureesters der β -Hydroxyester **H** in hervorragender Enantioselektivität erhalten wurde. Um die Racemisierung von **E** zu beschleunigen, wurden katalytische Mengen Natriumiodid sowie [18]Krone-6 zugesetzt.

Neben Carbenoiden des Typs X_2CHLi können (Chlormethyl)lithium oder (Brommethyl)lithium in Matteson-Homologisierungen eingesetzt werden, wodurch Boronsäureester um eine CH_2 -Gruppe verlängert werden können. Die Carbenoide lassen sich jeweils *in situ* durch Halogen-Metall-Austausch mit *n*-Butyllithium aus Chloriodmethan^[42], Bromchlormethan^[43] oder Dibrommethan^[39] herstellen. Homologisierungen von Boronsäureestern **I** mit (Chlormethyl)- oder (Brommethyl)lithium gelingen zwar in sehr hohen Ausbeuten, allerdings sind die Produkte **J** häufig mit schwer abtrennbaren Eduktresten verunreinigt (Schema 13).^[42]



Schema 13: Einf\u00fchrung von CH_2 -Gruppen mit (Chlormethyl)lithium.

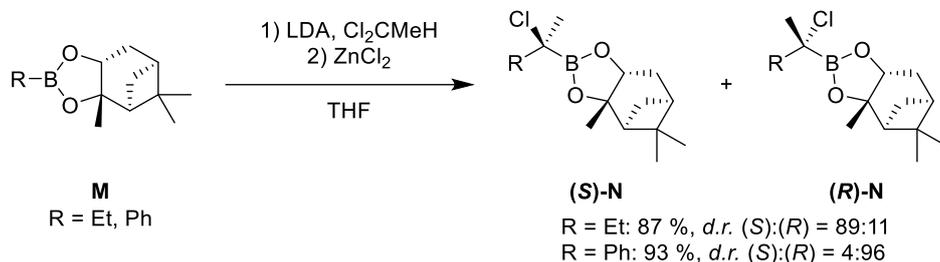
Die \u00fcblicherweise in Matteson-Homologisierungen eingesetzten Carbenoide enthalten ein Halogenid als Abgangsgruppe. 2000 konnten Carreaux *et al.* zeigen, dass auch Alkoxyreste als Abgangsgruppe fungieren k\u00f6nnen.^[44] Bei der Homologisierung verschiedener Borons\u00e4urepinandiolester **K** mit (Dialkoxymethyl)lithium wurden die α -Alkoxyborons\u00e4ureester **L** erhalten. Im Vergleich zur klassischen Matteson-Homologisierung mit (Dichlormethyl)lithium gefolgt von der Substitution mit einem Alkoholat konnten die α -Stereozentren in umgekehrter Konfiguration aufgebaut werden. Gute Diastereoselektivit\u00e4ten konnten allerdings nur mit Aryl- und sterisch anspruchsvollen Alkylborons\u00e4ureestern erzielt werden, wohingegen *n*-Alkylborons\u00e4ureester Diastereomergemische lieferten (Schema 14). Die Carbenoide wurden jeweils aus den entsprechenden (Dialkoxymethyl)stannanen durch Transmetallierung mit *n*-Butyllithium hergestellt.



Schema 14: Matteson-Homologisierungen mit (Dialkoxymethyl)lithium.

Der Aufbau quart\u00e4rer Stereozentren mit Carbenoiden des Typs Cl_2CRLi wurde bisher nicht umfassend untersucht. In Arbeiten von Matteson *et al.* zur Homologisierung von Borons\u00e4urepinandioleestern **M** mit (Dichlorethyl)lithium konnten zwar gute bis sehr gute Diastereomerenverh\u00e4ltnisse erreicht werden, jedoch lie\u00df sich die Stereochemie der Produkte nur schwer

vorhersagen.^[45] Beispielsweise wurde für R = Et bevorzugt das (S)-Produkt erhalten, wohingegen für R = Ph nahezu ausschließlich der (R)- α -Chlorboronsäureester isoliert wurde (Schema 15).

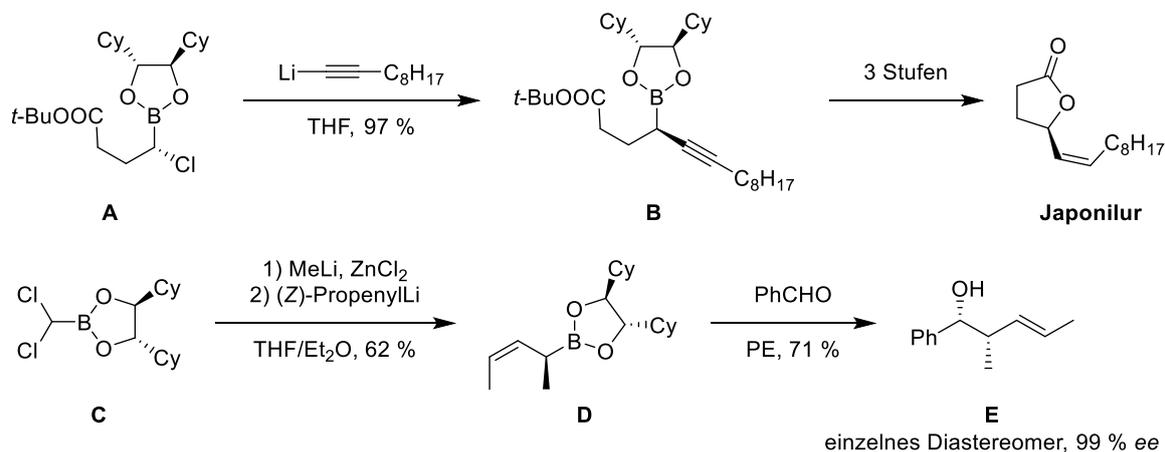


Schema 15: Aufbau quartärer Stereozentren mit (Dichlorethyl)lithium als Carbenoid.

2.1.3 Variation der Nukleophile

2.1.3.1 C-Nukleophile

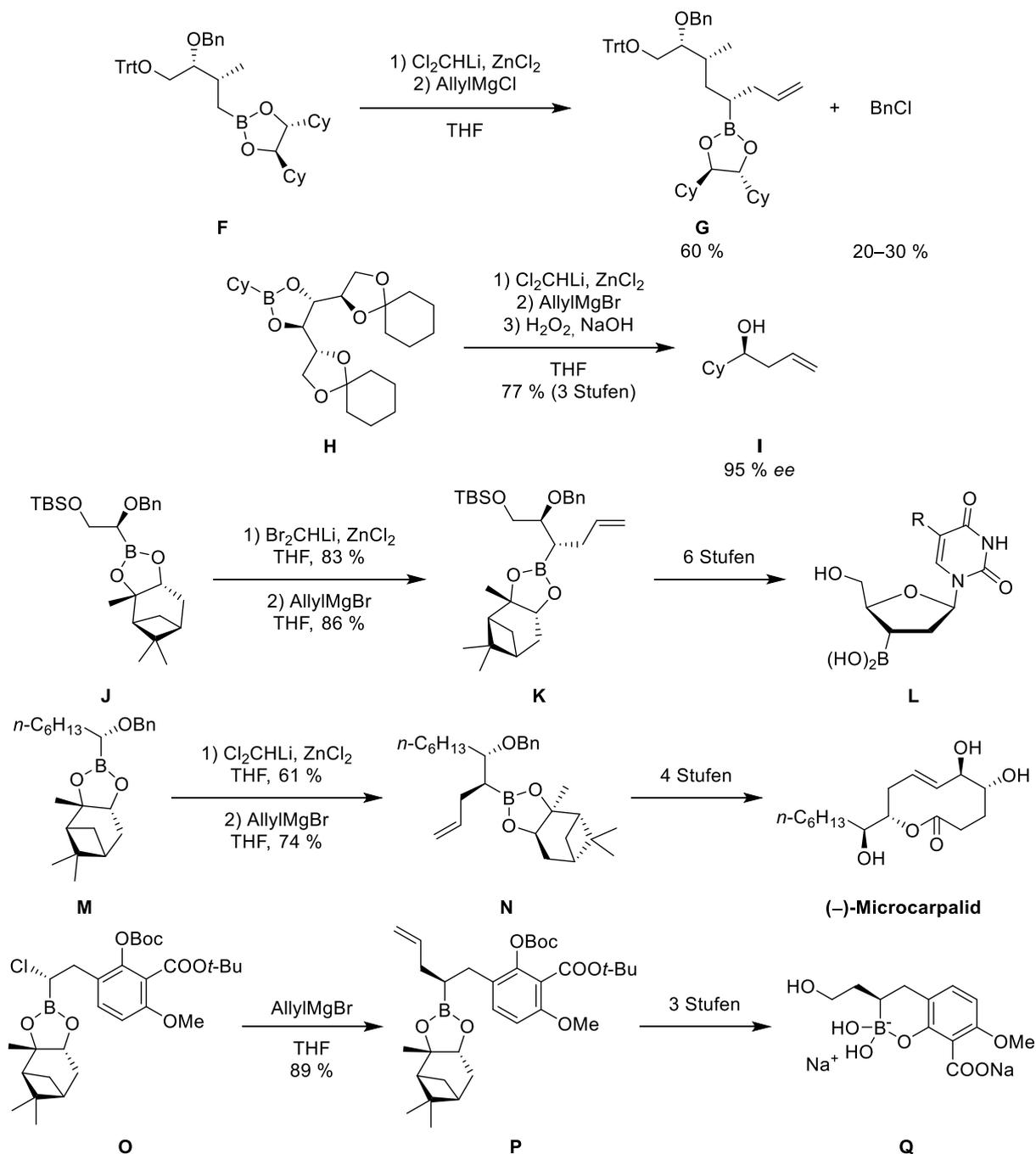
Während die oben erwähnten Alkylgrignard-Reagenzien sowie entsprechende Lithiumorganyle in Matteson-Homologisierungen wohl etabliert sind,^[1,2] wurden andere Kohlenstoffnukleophile bisher deutlich weniger untersucht. Insbesondere der Einsatz ungesättigter C-Nukleophile wird in der Literatur nur vereinzelt beschrieben. In der Synthese von Japonilur, dem Pheromon des Japankäfers *Popillia japonica*, substituierten Matteson *et al.* beispielsweise den α -Chlorboronsäureester **A** in hervorragender Ausbeute mit einem Lithiumacetylid.^[46] Untersuchungen zum Einsatz von Vinylnukleophilen wurden unter anderem von Hoffmann *et al.* durchgeführt. Die hierbei erhaltenen enantiomerenreinen Allylboronsäureester **D** konnten anschließend in asymmetrischen Allylierungen von Aldehyden eingesetzt werden (Schema 16).^[31]



Schema 16: Einsatz eines Lithiumacetylids bzw. eines Vinylolithiumreagenz als Nukleophil.

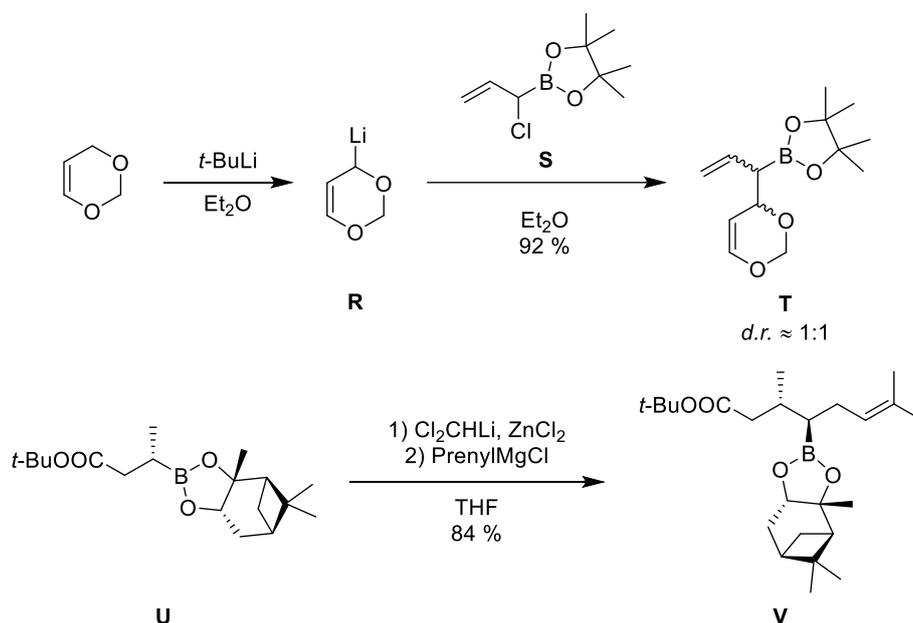
Auch Allylnukleophile wurden in Matteson-Homologisierungen bisher nur selten verwendet. Vorwiegend kamen unsubstituierte Allylgrignard-Reagenzien zum Einsatz. So homologisierten beispielsweise Matteson *et al.* in Syntheseversuchen von Leuconolid **F** zum α -Chlorboronsäureester, der mit AllylMgCl in mäßiger Ausbeute in den Homoallylboronsäureester **G** überführt wurde. Als Nebenprodukt bei dieser Reaktion wurde Benzylchlorid beobachtet, was vermutlich auf eine Koordination des Benzylether-Sauerstoffs an das Boratom und anschließende Debenzylierung durch Cl⁻ zurückzuführen ist.

Daneben fanden unsubstituierte Allylgrignard-Reagenzien Verwendung in methodischen Untersuchungen zum Einsatz eines Mannitolderivats **H** als chirales Auxiliar für die Matteson-Homologisierung,^[34] in der Synthese borylierter Nukleosid-Analoga **L**,^[48] in der Totalsynthese des cyclischen Lactons (–)-Microcarpalid^[49] sowie in medizinisch-chemischen Studien zu neuen β -Lactamase-Inhibitoren **Q**.^[50] In allen Fällen wurden α -Chlor- bzw. α -Bromboronsäureester mit Allylmagnesiumbromid substituiert (Schema 17).^[47]



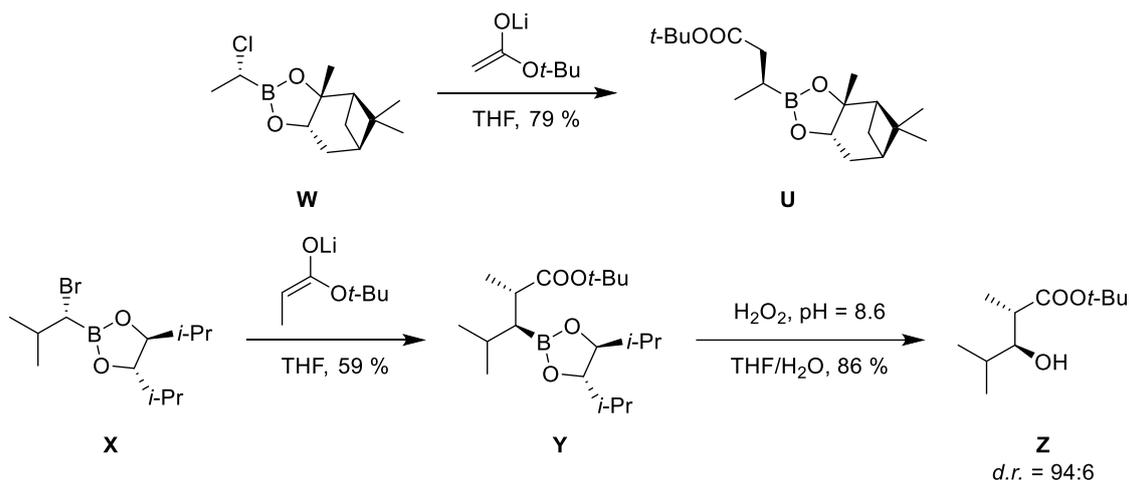
Schema 17: Matteson-Homologisierung mit Allylgrignard-Reagenzien als Nukleophil.

Substituierte Allylnukleophile fanden bisher in Matteson-Homologisierungen nur sehr selten Anwendung. Unter anderem deprotonierten Hoffmann *et al.* 1,3-Dioxen zum Allyllithiumreagenz **R**, das mit dem α -Chlorboronsäurepinakolester **S** zum Diastereomeregemisch **T** umgesetzt wurde. **T** wurde anschließend zur Allylierung von Aldehyden eingesetzt.^[51] Da das Allylsystem in **R** symmetrisch ist, treten bei dieser Reaktion keine Regioselektivitätsprobleme auf. Ein unsymmetrisches Allylsystem wurde lediglich in der Synthese von Eldanolid, dem Pheromon des Afrikanischen Zuckerrohrbohrers *Eldana saccharina*, eingesetzt.^[52] Hierbei homologisierten Matteson *et al.* **U** zum α -Chlorboronsäureester, welcher anschließend mit Prenylmagnesiumchlorid zu **V** substituiert wurde. Auch ohne Zusatz von Kupferiodid, das in anderen Reaktionen mit PrenylMgCl zur Unterdrückung der Allylinversion eingesetzt wurde,^[53] wurde **V** als einzelnes Regioisomer isoliert (Schema 18).



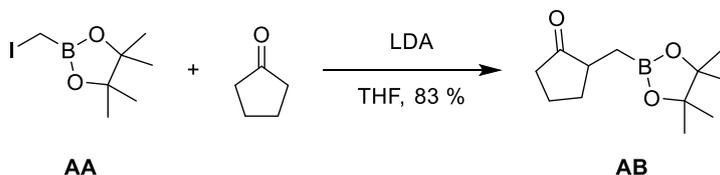
Schema 18: Matteson-Homologisierungen mit substituierten Allylnukleophilen.

Wie Matteson *et al.* in der Totalsynthese von Eldanolid zeigen konnten, eignen sich auch Esterenolate als Nukleophile. Der Boronsäureester **U** wurde beispielsweise durch Umsetzung des α -Chlorboronsäureesters **W** mit *tert*-Butyllithioacetat in guter Ausbeute erhalten.^[52] In späteren Arbeiten verwendeten Matteson *et al.* zudem das Enolat von Propionsäure-*tert*-butylester, wodurch ausgehend von **X** zwei neue Stereozentren aufgebaut werden konnten.^[54] Mit diesem Nukleophil lieferten α -Chlorboronsäureester nur geringe Ausbeuten, weshalb auf die reaktiveren Bromboronsäureester zurückgegriffen wurde. Zudem war die Verwendung sterisch anspruchsvoller *tert*-Butylester erforderlich, da andere Ester überwiegend in einer Claisen-Kondensation reagierten. Durch Oxidation des Produkts **Y** mit H₂O₂ wurde der β -Hydroxyester **Z** in sehr guter *anti*-Selektivität erhalten. Da der Enantiomerenüberschuss von **Z** nicht exakt bestimmt wurde, kann eine teilweise Epimerisierung des α -Bromboronsäureesters **X** vor der Reaktion mit dem Enolat nicht ausgeschlossen werden (Schema 19).



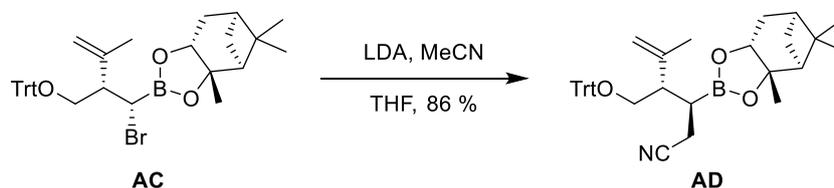
Schema 19: Matteson-Homologierungen mit Esterenolaten als Nukleophil.

Substitutionen mit Ketonenolaten konnten bisher nur an einem (Iodmethyl)boronsäureester erfolgreich durchgeführt werden. Beispielsweise konnte Whiting bei der Umsetzung des Enolats von Cyclopentanon mit **AA** in guter Ausbeute das β -Borylketon **AB** isolieren (Schema 20). Mit dem entsprechenden α -Chlorboronsäureester wurden nur geringe Ausbeuten erzielt.^[55] Bei Versuchen von Matteson *et al.*, einen sekundären α -Chlorboronsäureester mit einem Ketonenolat umzusetzen, wurde lediglich Dimerisierung des Ketons in einer Aldolreaktion beobachtet.^[54]



Schema 20: Substitution eines (Iodmethyl)boronsäureesters mit einem Ketonenolat.

Der sterisch anspruchsvolle α -Bromboronsäureester **AC** ließ sich in Arbeiten von Matteson *et al.* nicht durch *tert*-Butyllithioacetat substituieren. Ohne Schwierigkeiten gelang hingegen die Einführung von lithiiertem Acetonitril als Nukleophil (Schema 21).^[56] Nitrilanionen fanden zudem bei der Cyclisierung von 1-Chlor-4-cyanobutylboronsäureestern zu Cyclobutan-derivaten Anwendung in der Matteson-Homologisierung.^[57]



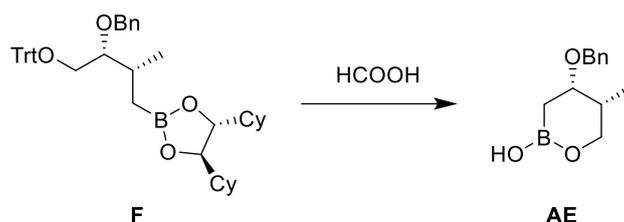
Schema 21: Matteson-Homologierung mit Lithioacetonitril als Nukleophil.

2.1.3.2 O-Nukleophile

Neben C-Nukleophilen eignen sich auch Lithium- oder Natriumalkoholate als Nukleophile in Matteson-Homologierungen (siehe Schema 5 bzw. Schema 11). Bei den üblicherweise verwendeten chiralen Auxiliaren reagiert hierbei in der Regel nur der neu eingeführte Alkoxyrest in einer 1,2-Umlagerung. Die Wanderung von Alkoxyresten verläuft im Vergleich zu

C- oder N-Nucleophilen langsamer, kann aber durch Zusatz von DMSO als Cosolvens beschleunigt werden.^[2]

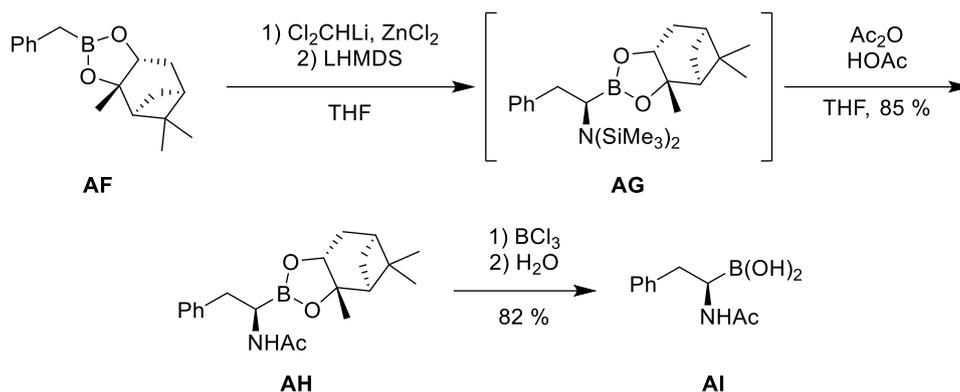
Die eingeführten Ether werden in weiteren Homologisierungen prinzipiell toleriert. Da sie als Lewis-basische Substituenten ebenfalls an Zinkchlorid koordinieren können, muss dieses allerdings im größeren Überschuss eingesetzt werden. Zudem kann bei der Homologisierung von Boronsäureestern, die Alkoxyreste enthalten, die Verwendung der reaktiveren α -Bromboronsäureester erforderlich sein (siehe Schema 11).^[40] Insbesondere bei Bor-Sauerstoff-Abständen zwischen drei und sechs C-Atomen können Alkoxysubstituenten nachfolgende Homologisierungen behindern oder zu Nebenreaktionen führen (siehe z. B. Schema 17).^[2] Die Ursache für diese Schwierigkeiten ist nicht vollständig geklärt, vermutlich kommt es aber zur Koordination des Ether-Sauerstoffs an das Boratom. Diese Probleme treten vor allem bei sterisch weniger anspruchsvollen Alkoxyresten wie Benzylethern auf, wohingegen Trityl-^[47] oder Silylether^[58] in nachfolgenden Homologisierungen meist nicht stören. Hinweise auf die Koordination von Sauerstoffatomen an den Boronsäureester lieferte beispielsweise die Detritylierung von **F**, die in einer Abspaltung des chiralen Diols und Cyclisierung zum Oxaborinanol **AE** resultierte (Schema 22).^[47]



Schema 22: Cyclisierung eines Alkoxyboronsäureesters zum Oxaborinanol **AE** nach Tritylentschützung.

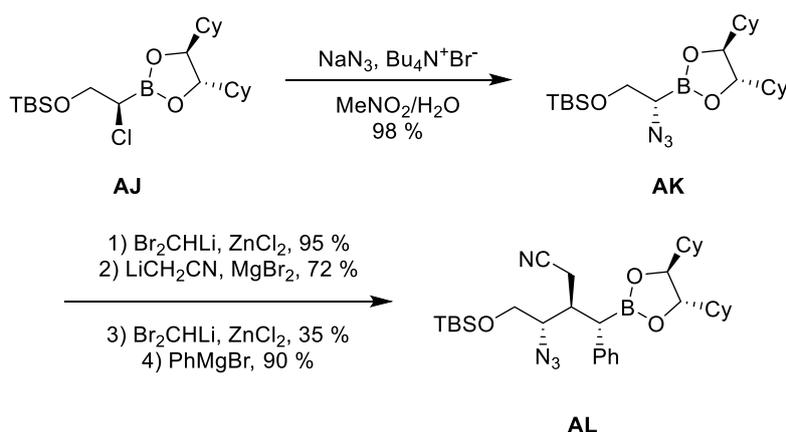
2.1.3.3 Weitere Nucleophile

Stickstoffnucleophile finden in Matteson-Homologisierungen vor allem zur Synthese von α -Amidoboronsäuren Anwendung, welche als Serinprotease-Inhibitoren pharmazeutisch relevant sind.^[59] Ammoniak und primäre Amine eignen sich allerdings nicht als Nucleophile, da die erhaltenen α -Aminoboronsäureester instabil sind und rasch deborieren.^[60] Demgegenüber liefert die Umsetzung von α -Chlorboronsäureestern mit LHMDS stabile silylierte α -Aminoboronsäureester, welche anschließend in einer Eintopfreaktion desilyliert und acyliert werden können. Die erhaltenen α -Amidoboronsäureester sind ebenfalls lagerstabil. Verwendet wurde diese Methode unter anderem in der Synthese der Bor-Analogs von N-Acetylphenylalanin nach Matteson *et al.* Ausgehend vom Benzylboronsäureester **AF** wurde durch Homologisierung mit (Dichlormethyl)lithium und Substitution mit LHMDS **AG** erhalten und in das Amid **AH** überführt. Abspaltung des Pinandiols mit BCl_3 lieferte die freie Boronsäure **AI**.^[61] (Schema 23). Auch der Arzneistoff Bortezomib, welcher zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt wird, kann mittels Matteson-Homologisierung mit LHMDS als Nucleophil synthetisiert werden.^[62]



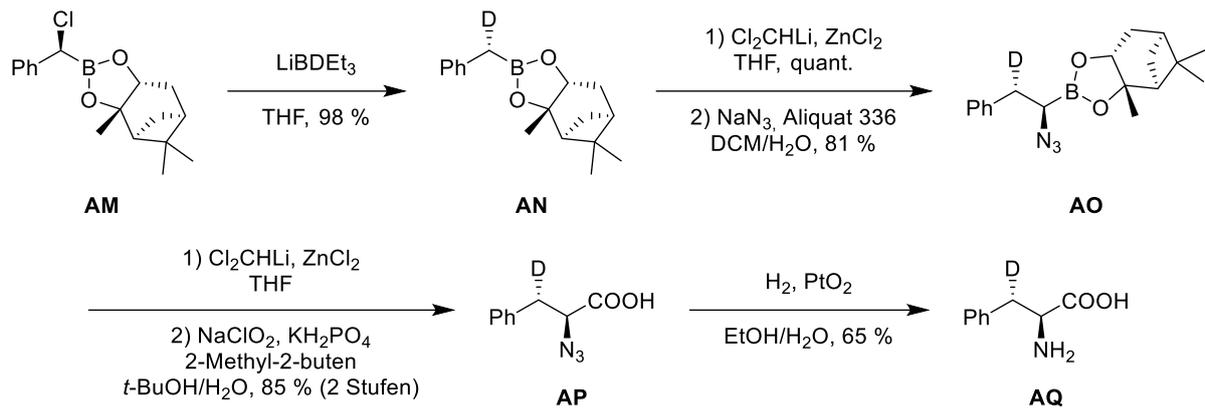
Schema 23: Synthese des Boranalogs von *N*-Acetylphenylalanin.

Eine erneute Homologisierung von silylierten α -Aminoboronsäureestern wie **AG** ist zwar prinzipiell möglich, verläuft aber in der Regel langsam und liefert nur geringe Ausbeuten.^[56,63] Im Gegensatz dazu werden Azide in nachfolgenden Matteson-Homologisierungen toleriert. Die Einführung der N_3 -Gruppe kann mit Natriumazid in Zweiphasensystemen in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators erfolgen.^[52] Wie Matteson *et al.* am Beispiel der Überführung von **AJ** in **AL** zeigen konnten, sind weitere Homologisierungen der Azidoboronsäureester in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten möglich (Schema 24).^[58]



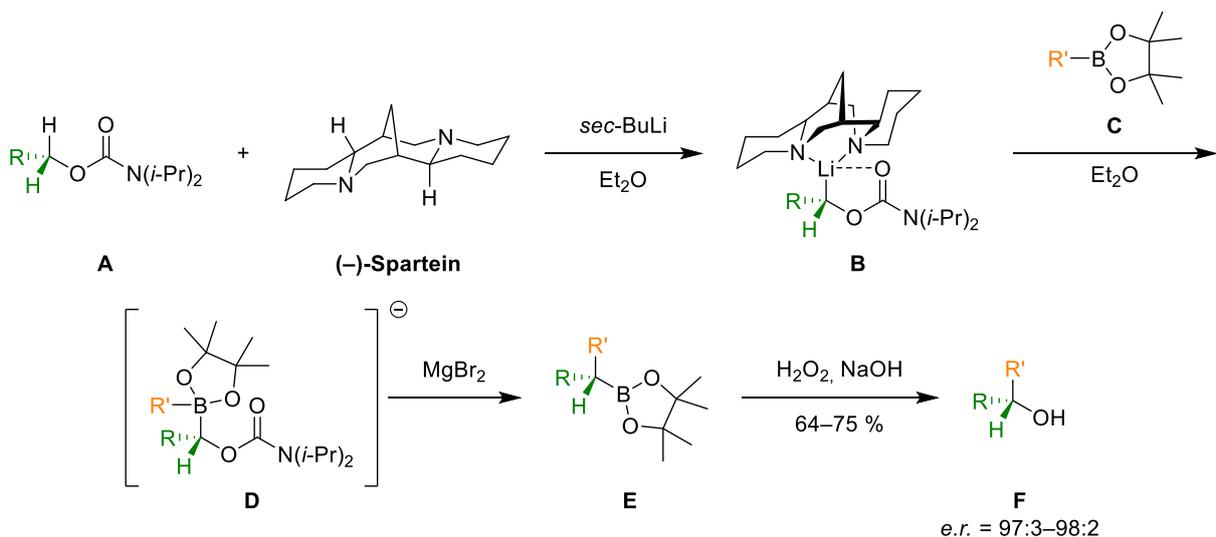
Schema 24: Synthese des α -Azidoboronsäureester **AK** und weitere Homologisierungen.

Daneben können Hydride als Nucleophile in Matteson-Homologisierungen eingesetzt werden, was eine zweistufige Einführung von CH_2 -Gruppen über α -Haloboronsäureester ermöglicht. Diese Methode stellt eine Alternative zu den in Abschnitt 2.1.2 beschriebenen Homologisierungen mit Carbenoiden des Typs XCH_2Li dar. Als Hydridquellen lassen sich $\text{KBH}(\textit{i}\text{-Pr})_3$ ^[43], LiBHET_3 ^[64,65], NaH ^[47] oder NaBH_4 ^[66] einsetzen. Die Verwendung der entsprechenden Deuteride ermöglicht die Synthese asymmetrisch deuterierter Verbindungen. Beispielsweise konnten Matteson *et al.* auf diese Weise (2*S*,3*S*)-Phenylalanin-3-*d* **AQ** herstellen.^[67] Ausgehend vom α -Chlorboronsäureester **AM** wurde durch Substitution mit LiBDEt_3 **AN** erhalten. Nochmalige Homologisierung mit Natriumazid als Nucleophil lieferte den Azidoboronsäureester **AO**, welcher in den α -Chlorboronsäureester überführt und zur Carbonsäure **AP** oxidiert wurde. Abschließend wurde das Azid zum Amin **AQ** reduziert (Schema 25).



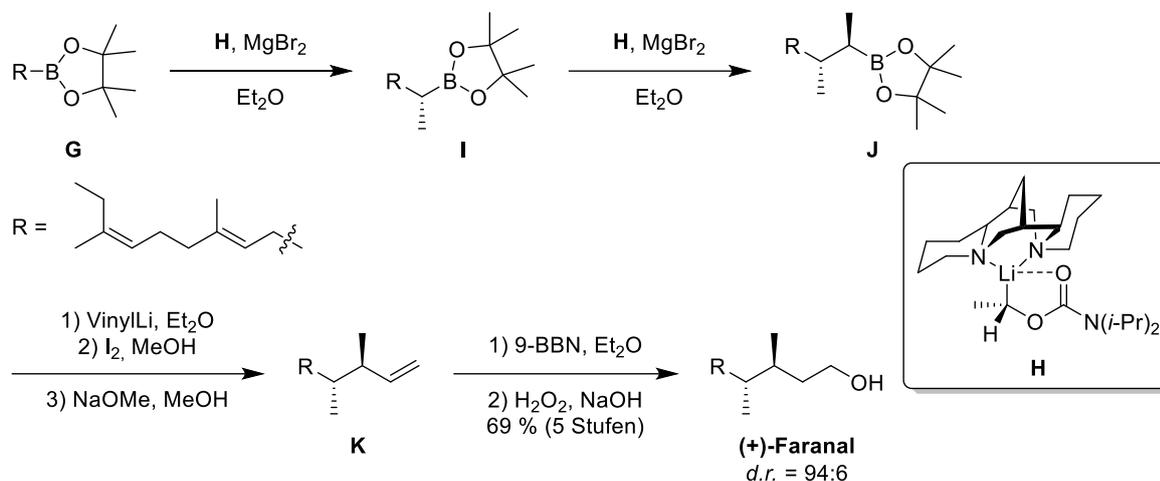
2.1.4 Reagenzkontrollierte und katalytische Varianten

Die Matteson-Homologisierung ermöglicht den hoch diastereoselektiven Aufbau benachbarter Stereozentren in 1,2-*anti*-Anordnung. Weniger geeignet ist sie jedoch, wenn die eingeführten Reste 1,2-*syn* zueinander stehen sollen. In diesen Fällen ist entweder ein Austausch des chiralen Diols^[68] oder bei nicht-C₂-symmetrischen Diolen als Auxiliar eine Invertierung des α -Stereozentrums^[69] erforderlich. Einfacher lassen sich solche Strukturen mittels Lithiierung-Borylierung nach Aggarwal aufbauen.^[70] Bei dieser reagenzkontrollierten Variante der Matteson-Homologisierung werden achirale Boronsäurepinakolester **C** mit chiralen Carbenoiden **B** umgesetzt. Diese werden durch asymmetrische Deprotonierung von Carbamaten **A** mit *sec*-Butyllithium/Spartein hergestellt. Über den At-Komplex **D** werden durch MgBr₂-katalysierte 1,2-Umlagerung die verlängerten Boronsäureester **E** erhalten. Diese können anschließend zu den Alkoholen **F** oxidiert oder nochmals homologisiert werden (Schema 26).



2009 gelang Aggarwal *et al.* mit dieser Methode die Totalsynthese von (+)-Faranal, dem Pheromon der Pharaoaameise *Monomorium pharaonis*.^[71] Ausgehend von **G** wurde in zwei Homologisierungen mit dem enantioselectiv deprotonierten Carbamat **H** der Boronsäureester

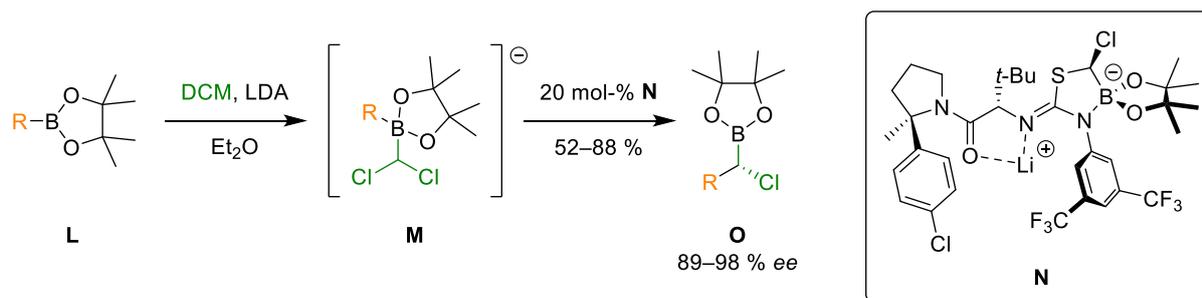
J aufgebaut. Zweifel-Olefinierung^[72,73] mit Vinylolithium lieferte das Alken **K**, das mittels Hydroborierung/Oxidation in den Naturstoff überführt wurde. Bemerkenswert ist, dass die gesamte Sequenz im Eintopf ohne Isolierung der Intermediate durchgeführt werden konnte (Schema 27).



Schema 27: Synthese von (+)-Faranal durch Aggarwal-Homologisierung.

Mit der Aggarwal-Homologisierung können benachbarte Stereozentren sowohl in *syn*- als auch in *anti*-Anordnung aufgebaut werden. Durch Einsatz von (–)- oder (+)-Sparteïn bzw. (+)-Sparteïn-Surrogat kann die Konfiguration des neu eingeführten Stereozentrums beliebig gesteuert werden.^[70] Ein großer Nachteil der Reaktion ist jedoch, dass für jeden Homologisierungsschritt stöchiometrische Mengen Sparteïn als chirales Hilfsreagenz benötigt werden. Demgegenüber ist die Matteson-Homologisierung bezüglich der Konfiguration benachbarter Stereozentren weniger flexibel, allerdings lassen sich mit dem gleichen Auxiliar prinzipiell beliebig viele Stereozentren einführen.

Mit einer katalytischen, enantioselektiven Variante der Matteson-Homologisierung könnten die Nachteile beider Methoden umgangen werden. Versuche zur Homologisierung von Boronsäurepinakolestern mit chiralen Ytterbiumkatalysatoren gelangen allerdings nur in mäßigen Enantioselektivitäten. Zudem waren hohe Katalysatorladungen erforderlich.^[74,75] Deutlich bessere Ergebnisse erzielten Jacobsen *et al.* mit dem Lithium-Isouthioharnstoff-Boratkomplex **N**.^[76] Mit diesem Organokatalysator ließen sich verschiedene Boronsäurepinakolester **L** in guter Ausbeute und Enantioselektivität über den At-Komplex **M** zu **O** homologisieren (Schema 28). Die Chlorboronsäureester ließen sich anschließend mit Grignard-Reagenzien oder Heteroatom-basierten Nucleophilen substituieren.



Schema 28: Katalytische, enantioselektive Homologisierung nach Jacobsen *et al.*

2.2 Apratoxine

2.2.1 Isolierung und biologische Aktivität

2001 beschrieben Moore *et al.* die Isolierung des cyclischen Depsipeptids Apratoxin A aus dem marinen Cyanobakterium *Lyngbya majuscula*.^[3] In den folgenden Jahren wurde eine Reihe an weiteren Apratoxinen isoliert^[4,77–80] (Abbildung 3). Bei den Apratoxinen handelt es sich um 25-gliedrige Pentapeptid-Polyketid-Konjugate, die im Peptidteil jeweils eine zumeist ungesättigte verlängerte Cysteineinheit enthalten. Während das Stereozentrum im Thiazolinring in den meisten Apratoxinen *S*-konfiguriert ist, weist Apratoxin E an dieser Position eine *R*-Konfiguration auf.^[81,82]

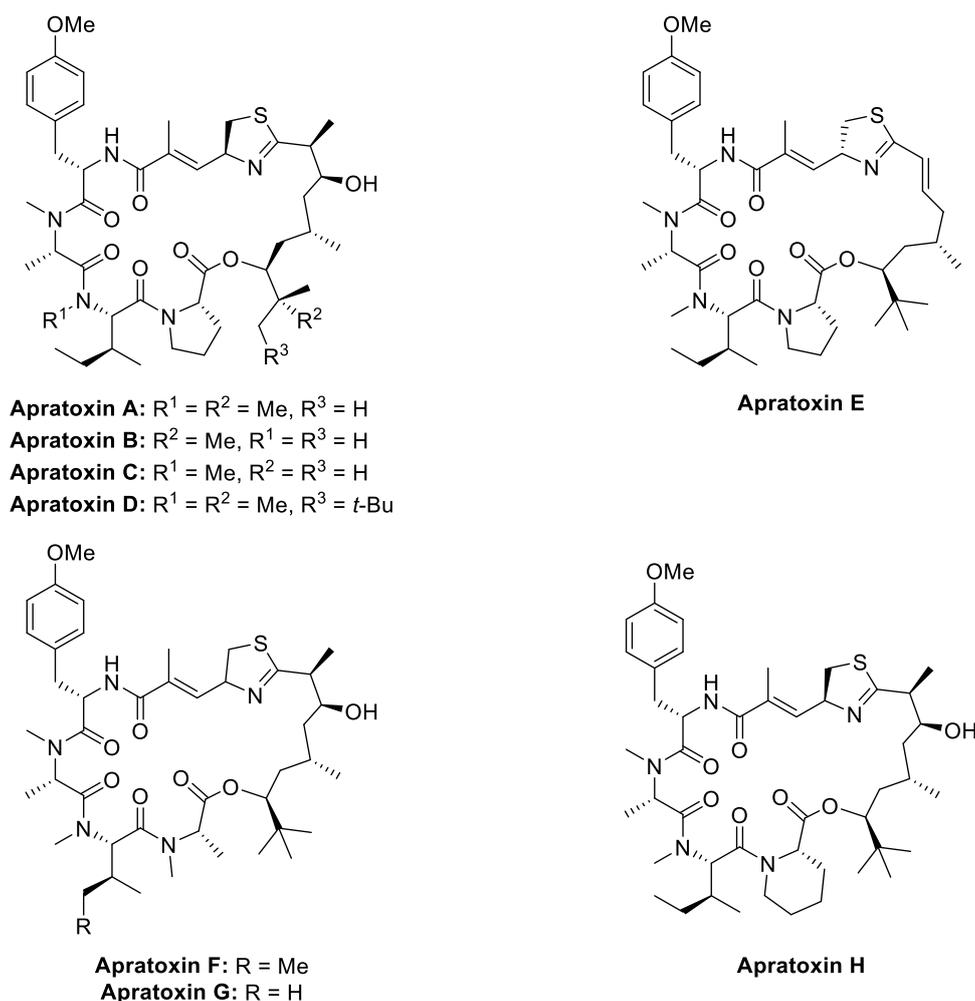
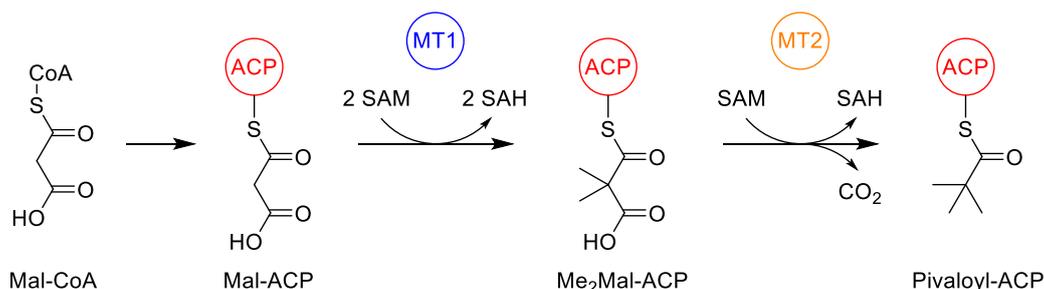


Abbildung 3: Struktur der Apratoxine A–H.

Der Polyketidteil enthält häufig einen ungewöhnlichen terminalen *tert*-Butylrest. In Untersuchungen zur Biosynthese von Apratoxin A konnten Smith *et al.* zeigen, dass die *tert*-Butylgruppe als Pivaloyl-ACP aus Malonyl-CoA gebildet wird. Eine Eisen-abhängige Methyltransferase MT1 katalysiert zunächst die zweimalige Methylierung von Malonyl-ACP zu Dimethylmalonyl-ACP. Durch die Methyltransferase MT2 wird dieses anschließend decarboxyliert und nochmals zum Pivaloyl-ACP methyliert (Schema 29).^[83,84]



Schema 29: Biosynthese von Pivaloyl-ACP aus Malonyl-CoA.

Die Apratoxine sind gegenüber einer Vielzahl von Tumorzelllinien hoch cytotoxisch. Mit IC₅₀-Werten im subnanomolaren Bereich sind Apratoxin A und C die potentesten Vertreter dieser Klasse von Cyclodepsipetiden (Tabelle 1).^[3,4,77–80] *In vivo*-Untersuchungen von Huang *et al.* zeigten jedoch, dass Apratoxin A nur eine geringe therapeutische Breite besitzt.^[85] So wurde in Mäusen bei einer Dosis von 0.75 mg/kg Apratoxin A zwar eine deutliche Inhibition des Wachstums von BxPC3 T1-Tumorzellen (41 % Tumorgroße im Vergleich zu nicht behandelten Tieren) beobachtet. Diese ging allerdings mit einem erheblichen Gewichtsverlust der Versuchstiere einher, da der Naturstoff eine Atrophie der Bauspeicheldrüse auslöste. Bei niedrigeren Dosen (0.5 mg/kg) kam es zu keinem signifikanten Gewichtsverlust, jedoch nahm die Aktivität ebenfalls drastisch ab (82 % Tumorgroße im Vergleich zu nicht behandelten Tieren).

Tabelle 1: IC₅₀-Werte [nM] der Apratoxine A–F gegen verschiedene Krebszelllinien.

Apratoxin	KB	LoVo	H-460	HT29	HeLa	U2OS	HCT-116
A	0.52	0.36		1.41	10	10	1.21
B	21.3	10.8					
C	1.0	0.73					
D			2.6				
E				21	72	59	
F			2				36.7
G			14				
H			3.4				

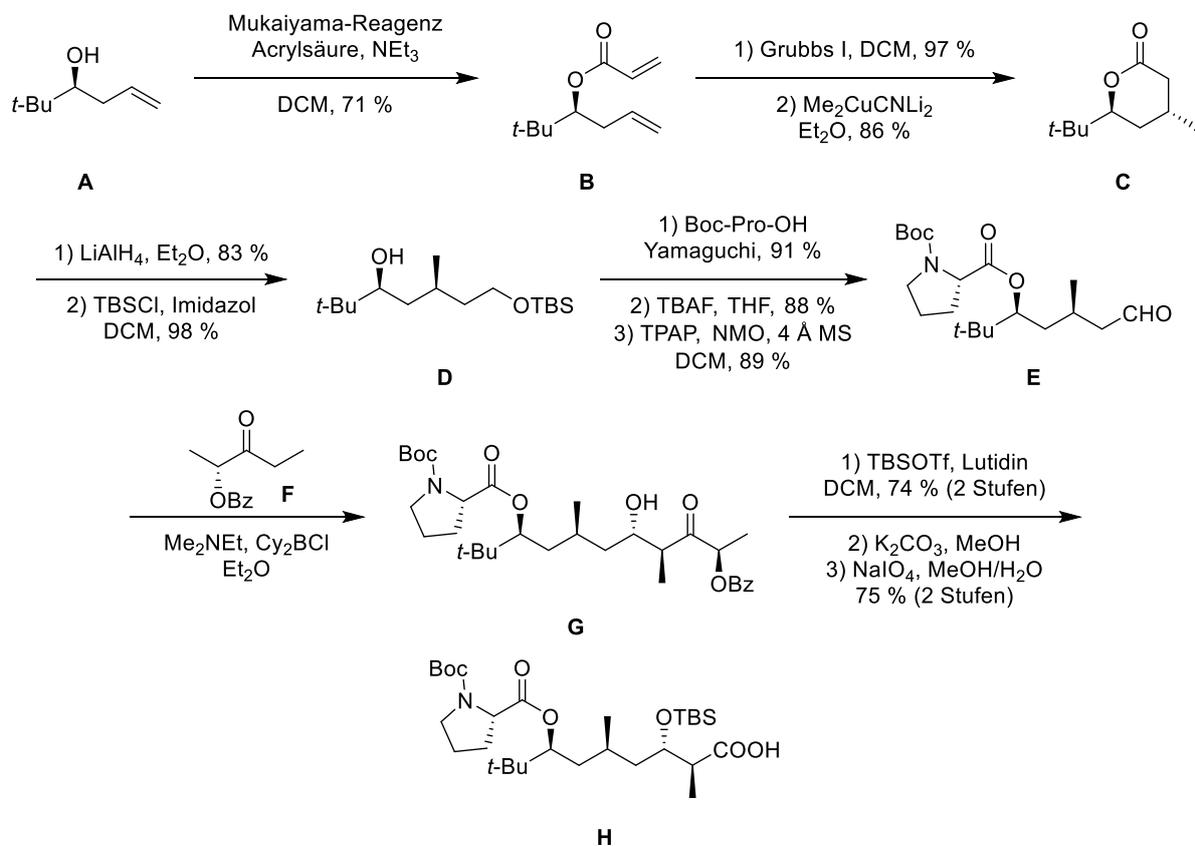
Als molekulares Target von Apratoxin A konnte der Membranproteinkomplex Sec61 identifiziert werden. Der Naturstoff inhibiert dort die cotranslationale Translokation von Proteinen in das endoplasmatische Retikulum. Die ungefalteten Proteine werden anschließend durch das Proteasom degradiert.^[85,86] 2021 konnten Ishmael *et al.* zeigen, dass Apratoxin A als Breitband-Sec61-Inhibitor unter anderem die Expression von Proteinen der HER/ErbB-Familie hemmt. Diese epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren sind in humanen Krebszellen häufig dysreguliert.^[87]

2.2.2 Totalsynthesen

Der Polyketidteil der Apratoxine^[88–91], die Naturstoffe selbst^[92–99] sowie Apratoxin-Derivate für SAR-Studien^[81,100,109,101–108] waren bereits Gegenstand verschiedener Totalsynthesen und Syntheserversuche. Eine Gemeinsamkeit aller bisher publizierten Totalsynthesen ist, dass die Thiazolineinheit erst in einer späten Stufe aufgebaut wird, da diese oxidationsempfindlich ist

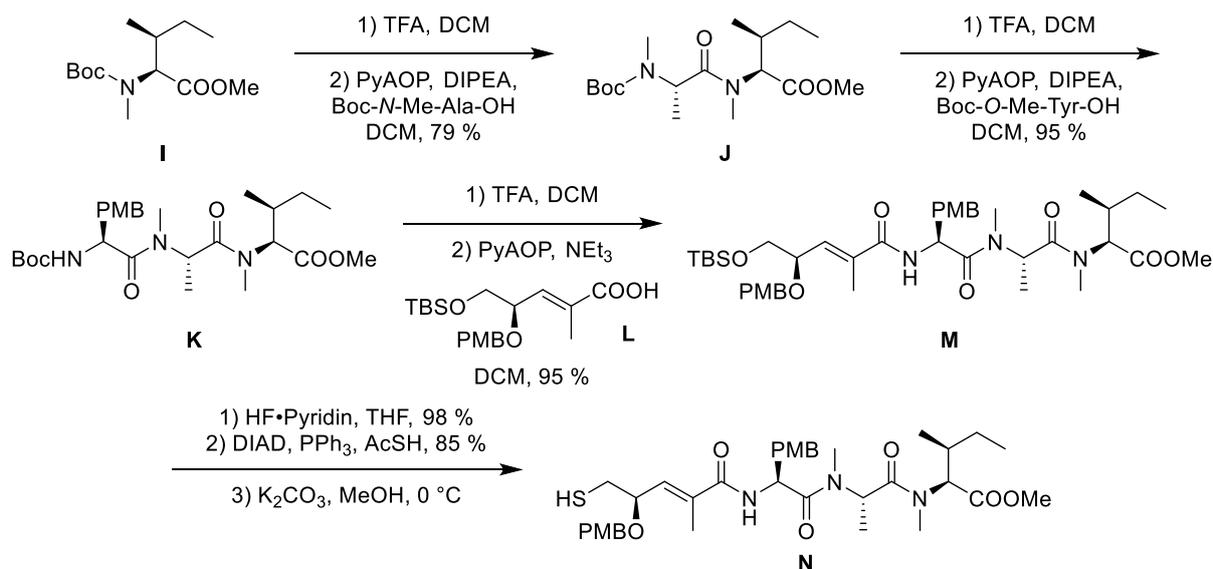
und leicht unerwünschte Nebenreaktionen wie Epimerisierung des α -Stereozyentrums oder Eliminierung zum α,β -ungesättigten Thiazolin einget.

Die erste Totalsynthese von Apratoxin A wurde 2003 von Forsyth *et al.* publiziert.^[92,93] Der chirale Homoallylalkohol **A** wurde hierbei zunächst mit Acrylsäure zu **B** verestert. Ringschlussmetathese gefolgt von einer asymmetrischen Cuprataddition lieferte das Lacton **C**. Dieses wurde mit LiAlH_4 reduziert und am primären Alkohol mono-O-TBS-geschützt. Der erhaltene Alkohol **D** wurde unter Yamaguchi-Bedingungen mit Boc-Prolin verestert, TBS-entschützt und in einer Ley-Oxidation zum Aldehyd **E** umgesetzt. In einer *anti*-selektiven Aldolreaktion mit dem Borenolat des chiralen Ketons **F** wurde Baustein **G** erhalten, der durch TBS-Schätzung und oxidative Spaltung des α -(Benzyloxy)ketons in die Carbonsäure **H** überführt wurde (Schema 30).



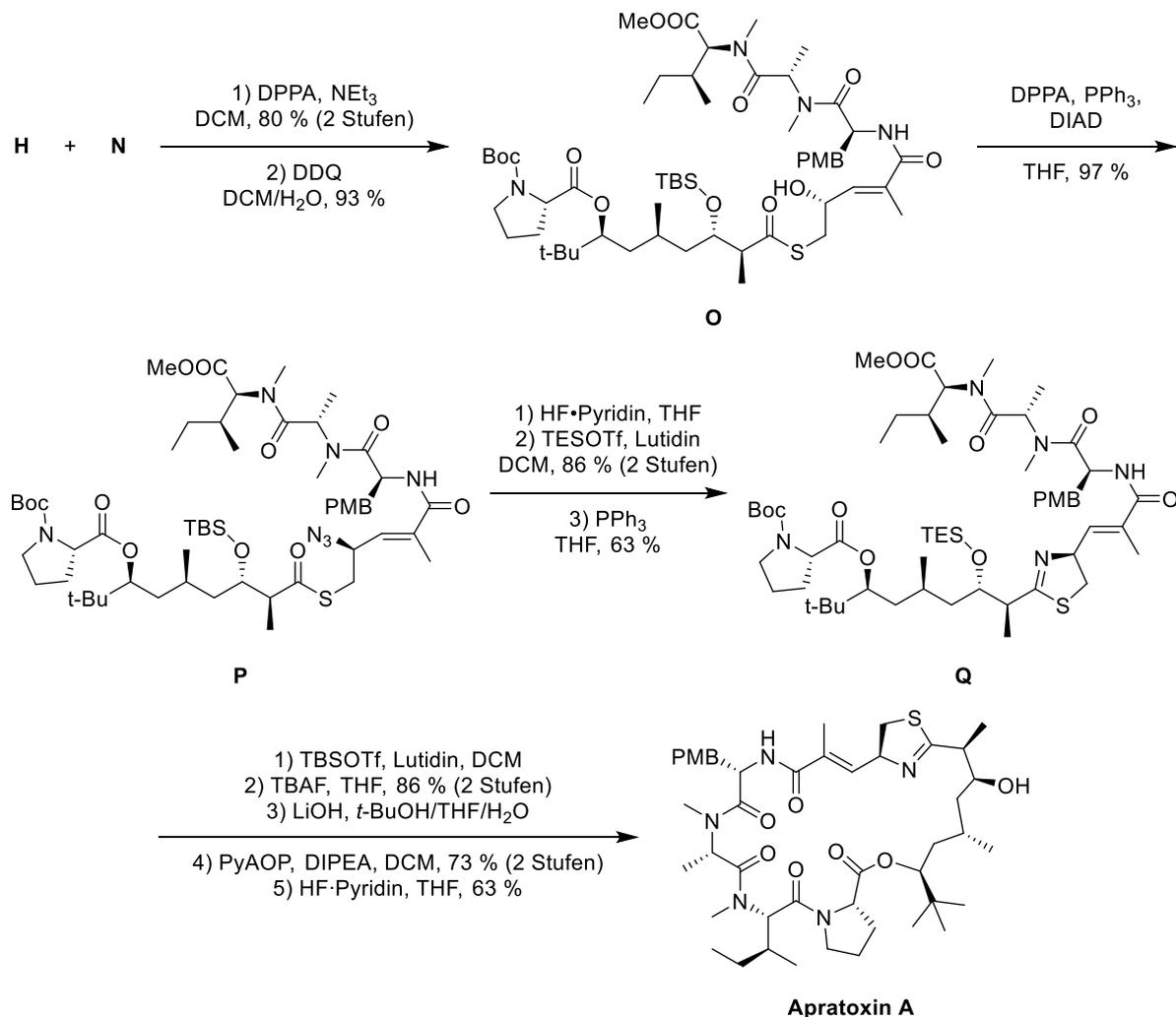
Schema 30: Synthese des Prolin-Polyketidesters **H** nach Forsyth *et al.*

Ausgehend von Boc-N-Me-Ile-OMe **I** wurde in zwei Peptidknüpfungen mit PyAOP das Tripeptid **K** aufgebaut. Knüpfung mit der α,β -ungesättigten Carbonsäure **L** lieferte Baustein **M**, welcher anschließend TBS-entschützt und mittels Mitsunobu-Reaktion mit Thioessigsäure gefolgt von einer Spaltung des Thioacetats in das Thiol **N** überführt wurde (Schema 31).



Schema 31: Synthese des Thiols **N** nach Forsyth *et al.*

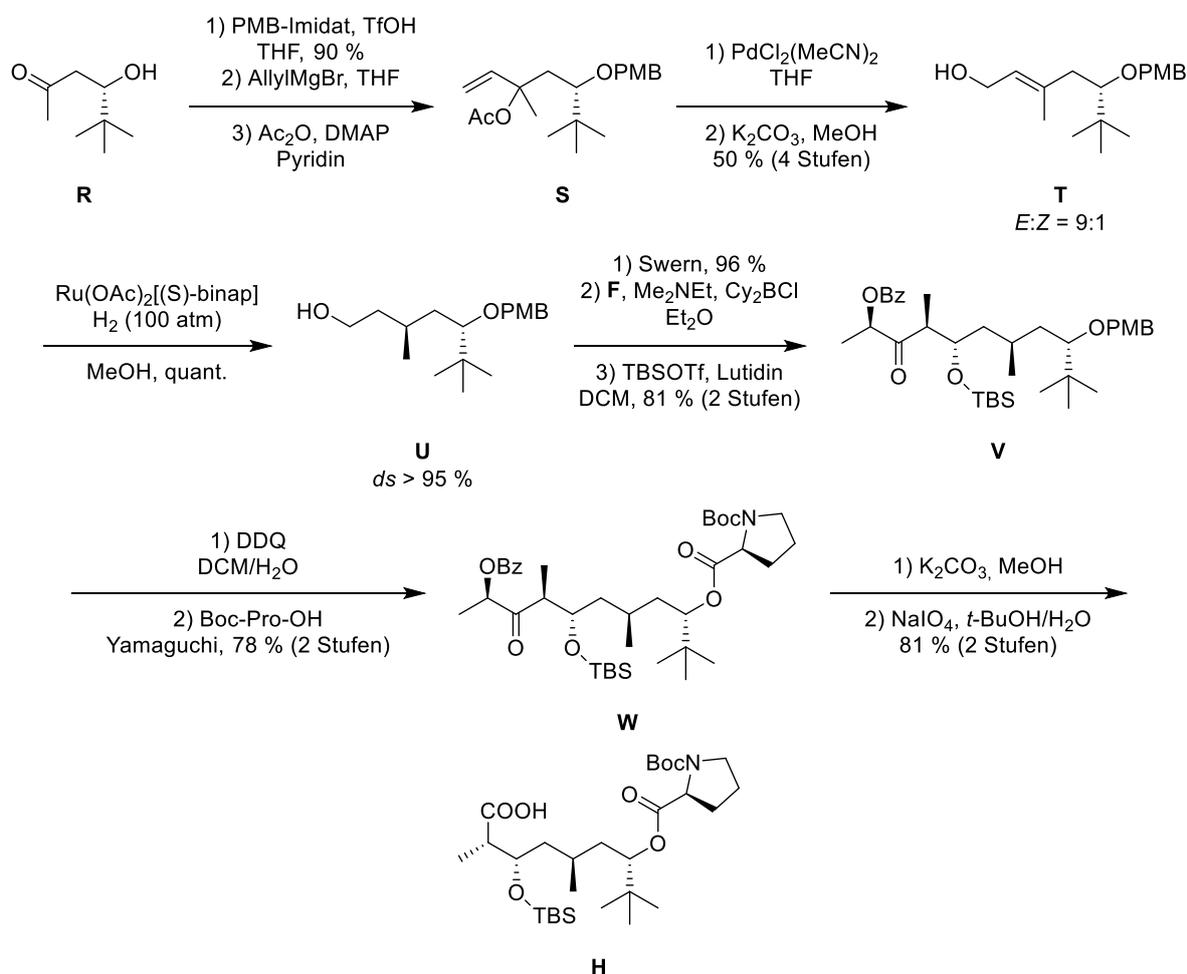
Die Bausteine **H** und **N** wurden anschließend mit Diphenylphosphorylazid in den entsprechenden Thioester überführt. Nach oxidativer Spaltung des PMB-Ethers wurde Alkohol **O** erhalten, welcher unter Mitsunobu-Bedingungen zum α -Azidothioester **P** umgesetzt wurde.



Schema 32: Knüpfung von **H** und **N** und Überführung in Apratoxin A nach Forsyth *et al.*

Da eine Abspaltung des TBS-Ethers am Ende der Synthese nicht gelang, war zunächst eine Umschätzung auf die labilere TES-Gruppe erforderlich. Anschließend wurde in einer Eintopfsequenz aus einer Staudinger-Reduktion und einer intramolekularen Aza-Wittig-Reaktion^[88] das Thiazolin **Q** aufgebaut. Eine Eliminierung zum α,β -ungesättigten Thiazolin wurde unter den neutralen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet. Zur Vervollständigung der Total-synthese wurde zunächst in zwei Stufen das Boc-Carbamat mit TBSOTf/TBAF entschützt. Nach Methylesterverseifung, Makrocyclisierung mit PyAOP und Spaltung des TES-Ethers wurde Apratoxin A erhalten (Schema 32).

2006 beschrieben Doi *et al.* eine alternative Synthese von Apratoxin A, die sowohl beim Aufbau des Polyketids als auch des Thiazolins von der Route nach Forsyth *et al.* abweicht.^[94,102] Ausgehend vom chiralen β -Hydroxyketon **R** wurde in einer Sequenz aus PMB-Schätzung, Grignard-Reaktion mit AllylMgBr und Acetylierung Baustein **S** erhalten. Palladium(II)-katalysierte Isomerisierung und Spaltung des Acetats lieferte den Allylalkohol **T**, welcher asymmetrisch zu **U** hydriert wurde.

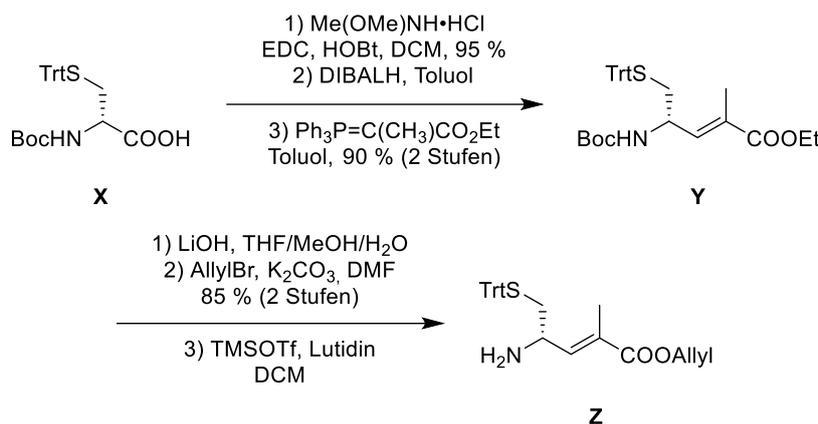


Schema 33: Synthese des Prolin-Polyketidesters **H** nach Doi *et al.*

Zum Aufbau der weiteren Stereozentren im Polyketidteil wurde eine ähnliche Strategie wie in der Synthese nach Forsyth *et al.* angewendet. Zunächst wurde **U** mittels Swern-Oxidation in den Aldehyd überführt und in einer Paterson-*anti*-Aldolreaktion mit **F** umgesetzt. TBS-Schätzung des Alkohols lieferte Baustein **V**, der nach PMB-Entschätzung mit Boc-Prolin zu **W**

verestert wurde. Nach Abspaltung des Benzoats und oxidativer Spaltung des α -Hydroxyketons wurde die aus der Synthese von Forsyth *et al.* bekannte Säure **H** erhalten (Schema 33).

Während Forsyth *et al.* die Thiazolineinheit aus einem α -Azidothiolester aufbauten, verwendeten Doi *et al.* den verlängerten Cysteinbaustein **Z** als Vorstufe. Zur Synthese von **Z** wurde *N*-Boc-S-Trityl-D-Cystein **X** in ein Weinreb-Amid überführt, zum Aldehyd reduziert und in einer Wittig-Reaktion zu **Y** olefiniert. Umschüttung des Ethylesters zu einem Allylester gefolgt von einer selektiven Boc-Entschüttung lieferte das freie Amin **Z** (Schema 34).

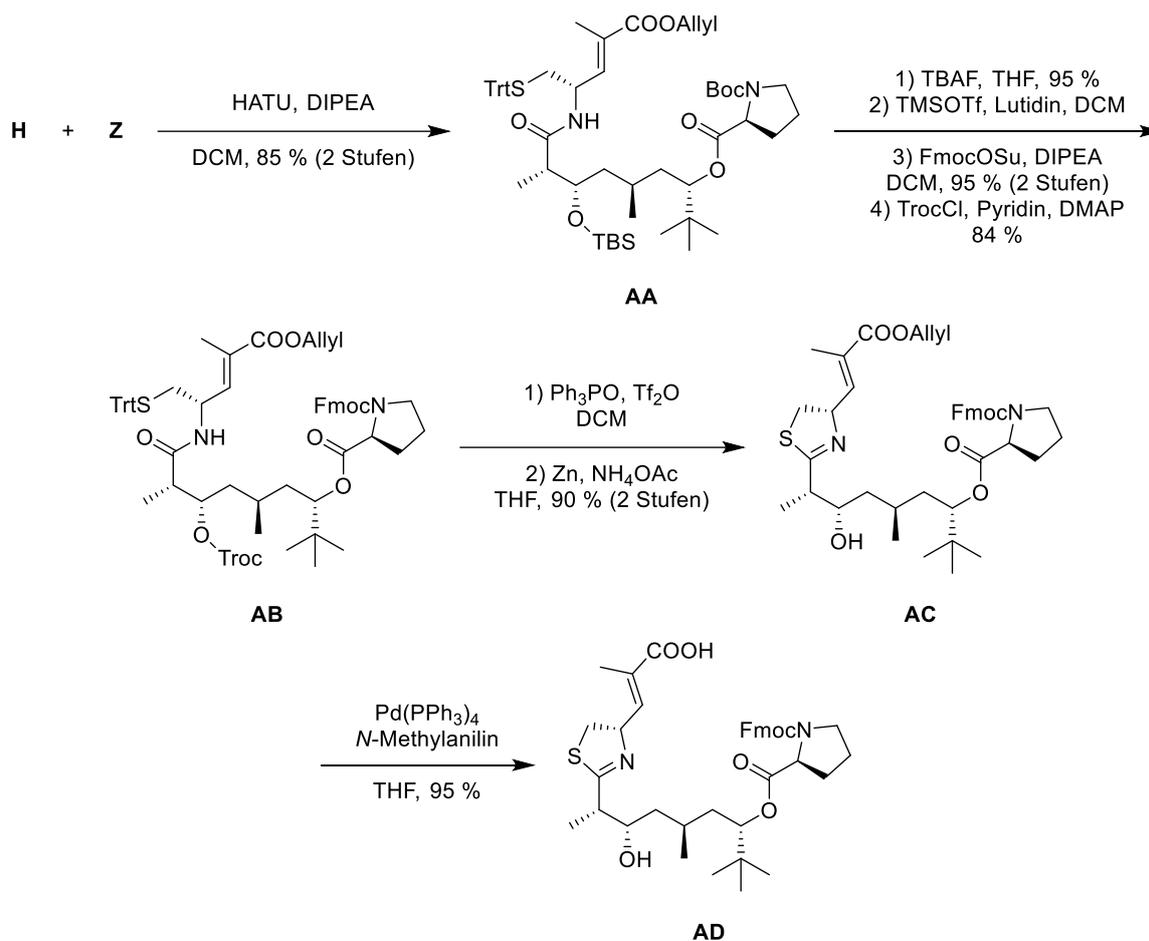


Schema 34: Synthese des verlängerten Cysteinbausteins **Z** nach Doi *et al.*

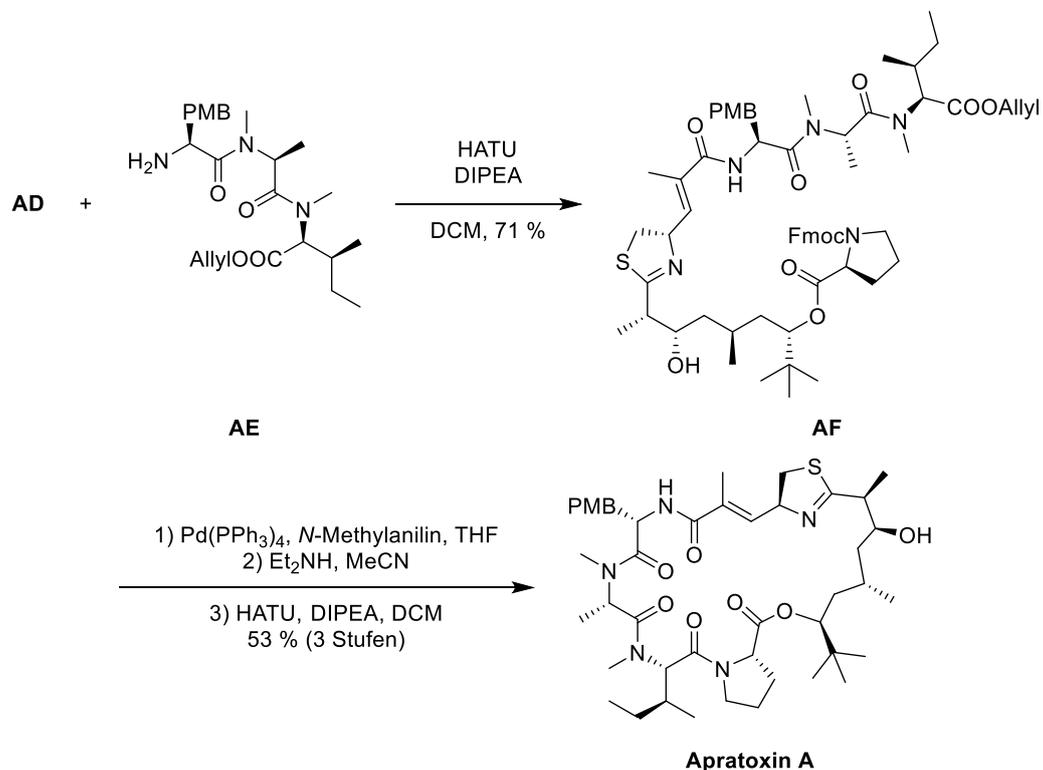
Nach der Knüpfung von **H** und **Z** zum Amid **AA** war eine mehrstufige Umschüttung des TBS-Ethers zu einem Troc-Carbonat sowie des Boc-Carbamats zu einem Fmoc-Carbamat erforderlich. Anschließend konnte **AB** nach einer Methode von Kelly *et al.* in ein Thiazolin überführt werden.^[110] Da bei Versuchen, das Rohprodukt säulenchromatographisch zu reinigen, β -Eliminierung der O-Troc-Gruppe auftrat, wurde die Schutzgruppe ohne vorherige Aufreinigung reaktiv gespalten, wodurch Alkohol **AC** erhalten wurde. Palladium-katalysierte Allylentschüttung lieferte die Carbonsäure **AD** (Schema 35).

Nach Knüpfung mit dem Tripeptid **AE** wurde die lineare Vorstufe **AF** erhalten, welche nach Spaltung des Allylestere und des Fmoc-Carbamats zu Apratoxin A makrocyclisiert wurde (Schema 36). Da die α -Position von Thiazolinen bekanntermaßen sehr epimerisierungsanfällig ist, synthetisierten die Autoren nach einer ähnlichen Route 34-*epi*-Apratoxin A mit umgekehrter Konfiguration des α -Stereozen-trums. Vergleich der NMR-Spektren der beiden Makrocyclen zeigte, dass unter den Reaktionsbedingungen nach Doi *et al.* keine Epimerisierung an dieser Position auftrat.^[102]

Über vergleichbare Routen konnten die Autoren zudem Apratoxin C^[97] sowie eine Reihe von Apratoxin-Derivaten^[95,107] synthetisieren. Die Peptidteile der Apratoxin-Analoga wurden jeweils mittels Festphasensynthese aufgebaut.

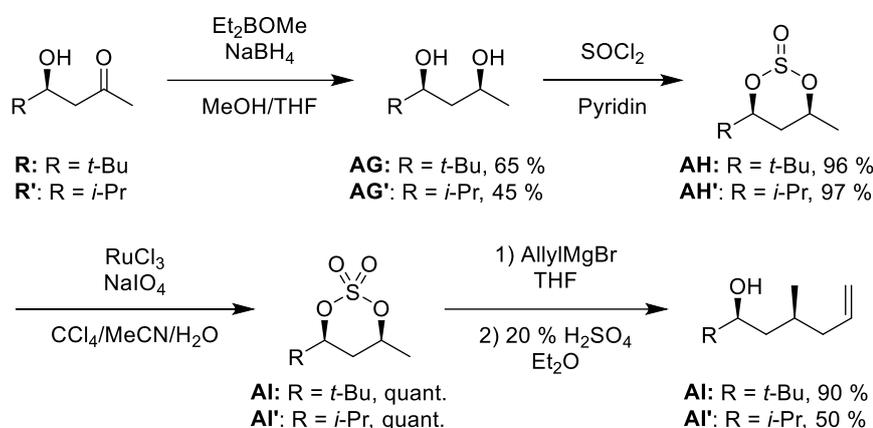


Schema 35: Überführung von **H** und **Z** in die Carbonsäure **AD** nach Doi *et al.*



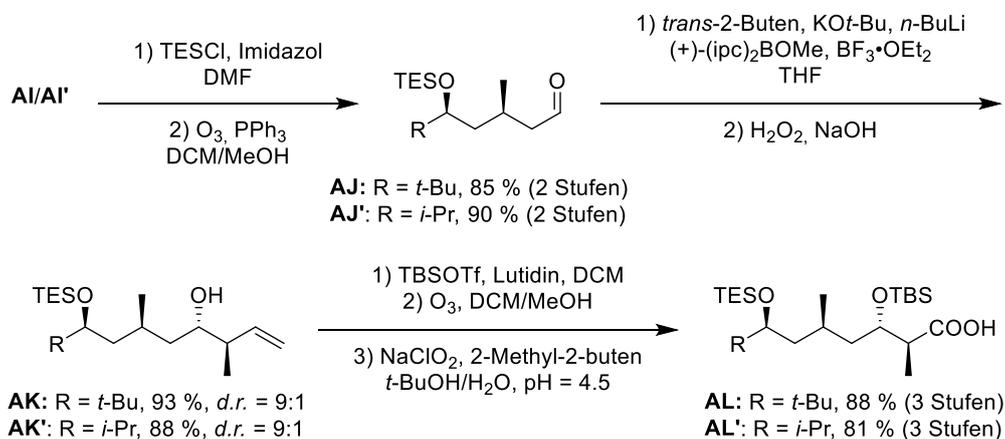
Schema 36: Knüpfung von **AD** mit **AE** und Makrocyclisierung nach Doi *et al.*

Eine alternative Synthese des Polyketidteils von Apratoxin A, C sowie von Apratoxin-Analoga wurde 2011 von Gilles *et al.* beschrieben.^[90] Wie Doi *et al.* gingen sie von den chiralen β -Hydroxyketonen **R** bzw. **R'** aus. Diese wurden in einer Narasaka-Prasad-Reduktion in die Diole **AG** bzw. **AG'** überführt. Die Umsetzung von **R'** zu **AG'** verlief hierbei nur in mäßiger Diastereoselektivität [*d.r.*(**AG**) = 95:5; *d.r.*(**AG'**) = 65:35], allerdings ließen sich die Nebendiastereomere jeweils säulenchromatographisch abtrennen. Umsetzung mit Thionylchlorid lieferte die cyclischen Sulfite **AH** bzw. **AH'**, welche anschließend zu den Sulfaten **AI** bzw. **AI'** oxidiert wurden. Durch regioselektive nukleophile Substitution mit AllylmgBr und Hydrolyse wurden die Alkohole **AI** und **AI'** erhalten. Während für R = *t*-Butyl **AI** in hervorragender Ausbeute als einzelnes Isomer isoliert wurde, war beim sterisch weniger anspruchsvollen R = *i*-Pr die Bildung eines Regioisomers zu beobachten, welches chromatographisch abgetrennt werden konnte. Folglich wurde **AI'** nur in mäßiger Ausbeute isoliert (Schema 37).



Schema 37: Synthese der Bausteine **AI/AI'** nach Gilles *et al.*

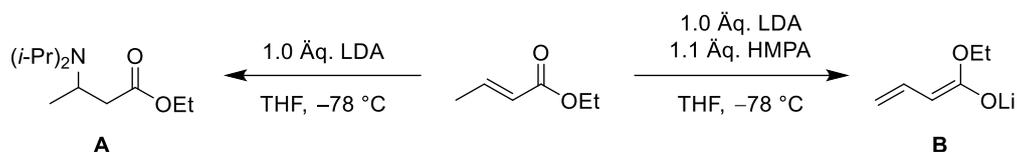
O-TES-Schützung und Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung lieferte die Aldehyde **AJ/AJ'**. Da Versuche, die weiteren Stereozentren im Polyketidteil ausgehend von **AJ/AJ'** mittels Aldolreaktion aufzubauen, nicht erfolgreich verliefen, griffen die Autoren auf eine Brown-*anti*-Crotylierung zurück. Als chirales Auxiliar wurde (+)- α -Methoxydiisopinocampheylboran eingesetzt, wodurch **AK/AK'** in guter Diastereoselektivität erhalten wurden. Die Nebendiastereomere ließen sich in beiden Fällen chromatographisch abtrennen. Nach O-TBS-Schützung, Ozonolyse und Pinnick-Oxidation wurden die geschützten Polyketidsäuren **AL/AL'** erhalten.



Schema 38: Überführung von **AI/AI'** in die geschützten Polyketide **AL/AL'**.

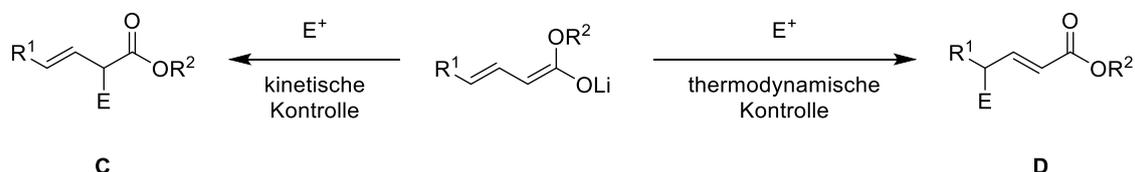
2.3 Reaktionen von Dienolaten

Analog zur Überführung von Estern in Enolate durch α -Deprotonierung können aus α,β -ungesättigten Carbonsäureestern durch Deprotonierung in γ -Position Dienolate erhalten werden. Hierfür sind jedoch sterisch sehr stark gehinderte, nicht nukleophile Basen erforderlich, da ansonsten eine Michael-Addition der Base als Konkurrenzreaktion auftritt. So gelingt die Deprotonierung mit LDA beispielsweise nur bei α,β -ungesättigten Estern, die durch zwei γ -Substituenten sterisch stark abgeschirmt sind.^[111] Bei sterisch weniger gehinderten Estern wie Crotonsäureethylester wird hingegen in nahezu quantitativer Ausbeute das Additionsprodukt **A** erhalten. Schlessinger *et al.* beschrieben allerdings, dass durch Zusatz von HMPA zur LDA-Lösung die Nukleophilie unterdrückt werden kann, sodass das gewünschte Dienolat **B** erhalten wird (Schema 39).^[112]



Schema 39: Überführung von Ethylcrotonat in das Dienolat **B** nach Schlessinger *et al.*

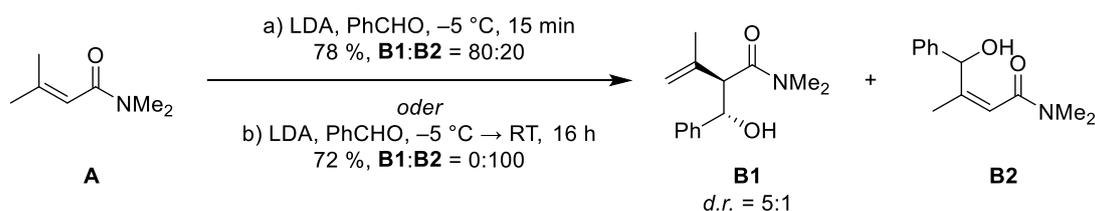
Im Gegensatz zu einfachen Enolaten können Dienolate mit Elektrophilen sowohl in α - als auch in γ -Position reagieren. Reaktion in α -Position liefert das kinetische Produkt **C**, wohingegen bei der Reaktion in γ -Position das thermodynamisch stabilere konjugierte Alken **D** erhalten wird (Schema 40).^[111] Für reversible Reaktionen wie vinyloge Aldol- oder Mannich-Reaktionen sowie vinyloge Michael-Additionen kann somit je nach Wahl der Reaktionsbedingungen bevorzugt das α - oder γ -Produkt erhalten werden.^[111,113–115]



Schema 40: Regioselektivität bei der Reaktion von Dienolaten mit Elektrophilen.

2.3.1 Vinyloge Aldolreaktionen

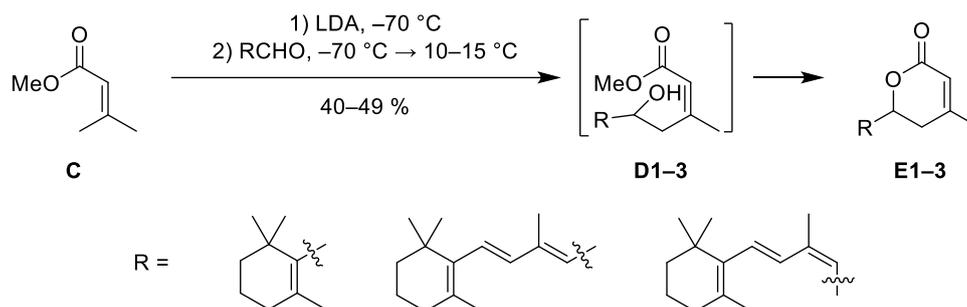
Bei der Reaktion von Dienolaten mit harten Elektrophilen wie Carbonylverbindungen werden in der Regel Gemische aus dem α - und γ -Regioisomer erhalten. Kurze Reaktionszeiten und tiefe Temperaturen begünstigen hierbei die Bildung des kinetischen α -Produkts, wohingegen bei längeren Reaktionszeiten und höheren Temperaturen unter thermodynamischer Kontrolle bevorzugt die γ -Isomere entstehen.^[111]



Schema 41: Regioselektivität einer vinylogenen Aldolreaktion unter kinetischer bzw. thermodynamischer Kontrolle.

Dies konnten Snieckus *et al.* am Beispiel des Dienolats des Amids **A** zeigen.^[116] Während nach 15 min bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ überwiegend das Isomer **B1** vorlag, wurde nach Erwärmen auf RT über 16 h ausschließlich **B2** isoliert (Schema 41).

Anwendung fand die vinyloge Aldolreaktion eines Metalldienolats unter anderem in der Synthese der Retinoidlactone **E1–3** nach Heathcock *et al.*^[117] Hierbei wurde der Methylester **C** mit LDA in das Dienolat überführt und anschließend mit verschiedenen Carotinoidaldehyden umgesetzt. Nach Erwärmen auf $10\text{--}15\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden die thermodynamischen γ -Produkte **D1–3** erhalten, die unter den Reaktionsbedingungen weiter zu den Lactonen **E1–3** reagierten (Schema 42).



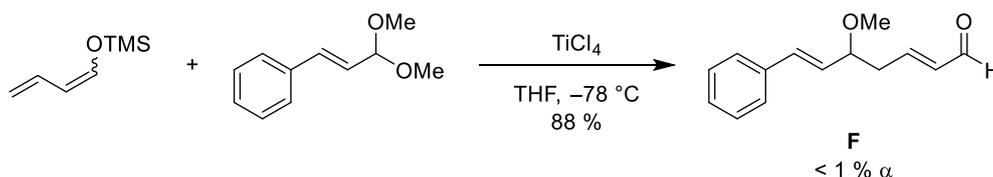
Schema 42: Synthese der Retinoidlactone **E1–3** über eine vinyloge Aldolreaktion.

Sehr häufig kommen daneben vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktionen (VMAR) zum Einsatz, bei denen statt freier Dienolats die entsprechenden Silylketenacetale bzw. Silylenolether in Gegenwart von Lewis-Säuren verwendet werden.^[114,115] Im Vergleich zu Li-Dienolaten reagieren diese selektiver in γ -Position, was anhand der unterschiedlichen Orbitalkoeffizienten und elektronischen Suszeptibilitäten des HOMO erklärt werden kann (Abbildung 4). Außerdem ist in Silylketenacetalen bzw. -enolethern die α -Position sterisch stärker abgeschirmt, was ebenfalls einen Angriff in γ -Position begünstigt.^[118]

Orbitalkoeffizient	0.289 0.311	0.302 0.230
elektronische Suszeptibilität	0.572 0.614	0.592 0.451

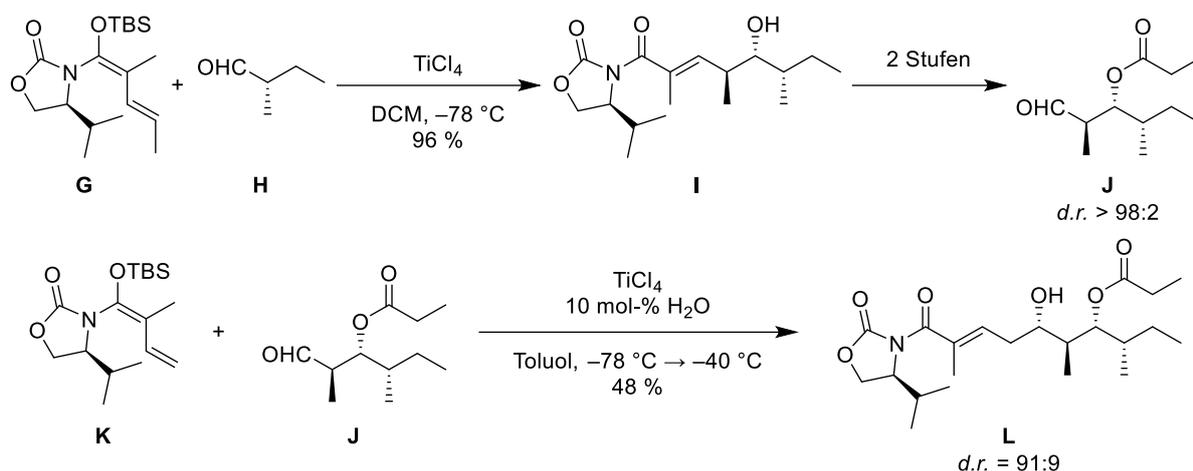
Abbildung 4: Orbitalkoeffizienten und elektronische Suszeptibilitäten des HOMO in einem Li-Dienolat und einem Silylketenacetal.

Die erste vinyloge Aldolreaktion mit einem Silylenolether wurde 1975 von Mukaiyama *et al.* beschrieben.^[119] Bereits bei einer sehr niedrigen Reaktionstemperatur wurde in hervorragender Regioselektivität das γ -Isomer **F** erhalten (Schema 43).



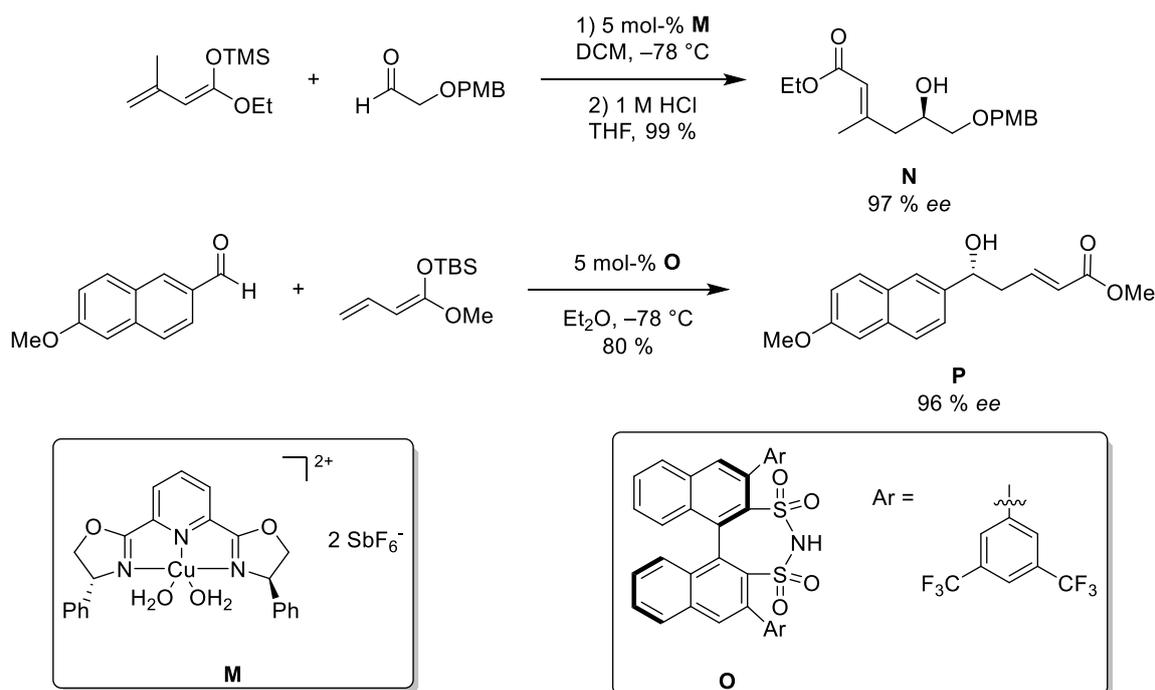
Schema 43: Erstes Beispiel für eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.

Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktionen wurden in zahlreichen Totalsynthesen polyketidischer Naturstoffe erfolgreich angewendet.^[111,113–115,118] So nutzten beispielsweise Bergdahl *et al.* bei der Synthese des Polyketidteils von Lagunamid A zwei auxiliargesteuerte VMAR zum hoch diastereoselektiven Aufbau des Bausteins **L** (Schema 44).^[120] Als chirales Auxiliar wurde in Anlehnung an Arbeiten von Kobayashi *et al.* ein Evans-Oxazolidinon verwendet.^[121] In den Totalsynthesen der verwandten Naturstoffe Palau'amid^[122], Aurilid^[123,124] und Kulokekahlid-2^[125] kamen ebenfalls vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktionen zum Einsatz.



Schema 44: Synthese des Polyketidteils von Lagunamid A über vinyloge Aldolreaktionen.

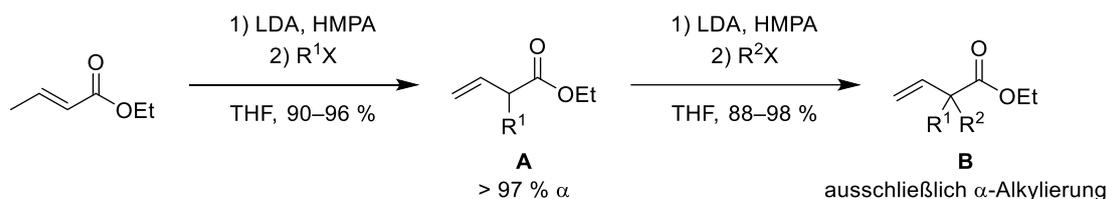
Von der vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktion existiert auch eine Reihe von enantioselektiven Varianten mit chiralen Katalysatoren. In der Totalsynthese des Makrolids Callipeltosid A verwendeten Evans *et al.* zum Beispiel den Cu(II)-pybox-Komplex **M**, um in hoher Stereoselektivität sowie *E*-Selektivität den Homoallylalkohol **N** aufzubauen.^[126] Mit Hilfe des Disulfonimids **O** als chirale Brønsted-Säure gelang List *et al.* zudem eine organokatalytische VMAR (Schema 45).^[127]



Schema 45: Katalytische enantioselektive vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktionen.

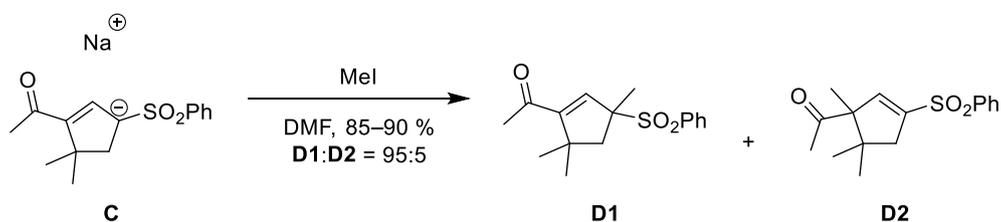
2.3.2 Dienolat-Alkylierungen

Während bei vinylogenen Aldolreaktionen und verwandten Reaktionen das $\alpha:\gamma$ -Verhältnis durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden kann, liefern Alkylierungen von Dienolaten mit Alkylhalogeniden und anderen Elektrophilen in der Regel in sehr hoher Regio-selektivität die kinetischen α -Produkte. Dies wurde beispielsweise von Schlessinger *et al.* am Dienolat von Crotonsäureethylester gezeigt, das mit einer Reihe von Halogenalkanen zu den α -alkylierten ($\alpha:\gamma > 97:3$) β,γ -ungesättigten Estern **A** reagierte. Durch erneute Deprotonierung und Alkylierung konnten die Ester **B** mit quartärem α -Kohlenstoffatom aufgebaut werden. Auch die zweite Alkylierung erfolgte ausschließlich in α -Position (Schema 46).^[112]



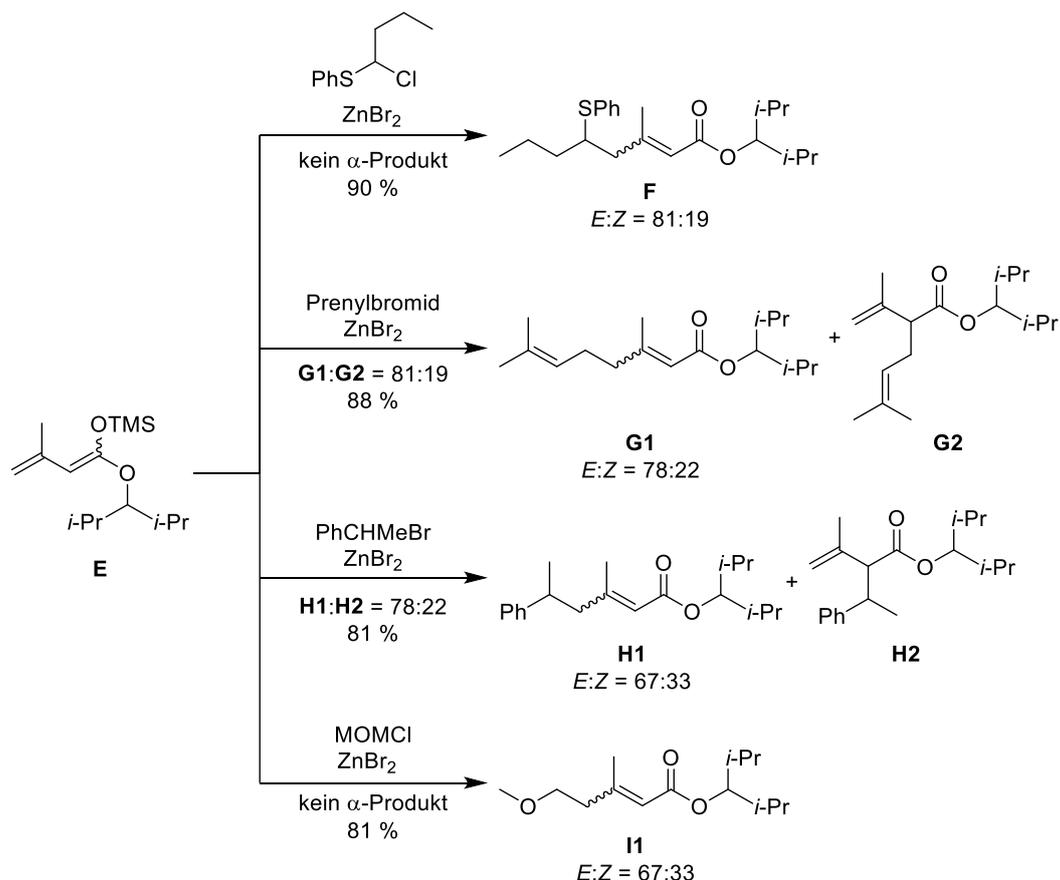
Schema 46: α -selektive Alkylierung eines Dienolats nach Schlessinger *et al.* $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Methyl, Ethyl, Isopropyl, 3-Brompropyl, Allyl, Propargyl, Methoxymethyl}$; $\text{X} = \text{Cl, Br, I}$.

γ -Alkylierungen treten hingegen nur bei speziellen Strukturmotiven auf. So beobachteten Lansbury *et al.* bei der Umsetzung des Natriumdienolats des α,β -ungesättigten γ -Sulfonylketons **C** mit verschiedenen Alkylierungsmitteln eine hohe γ -Selektivität (Schema 47).^[128,129] Weitere γ -selektive Alkylierungen wurden für einige substituierte 3(2*H*)-Furanone und verwandte Verbindungen^[130], konjugierte Enaminoketone^[131], 4-Methylcarbostyryl^[132] und 4-Bromcrotonsäuremethylester^[133] beschrieben.



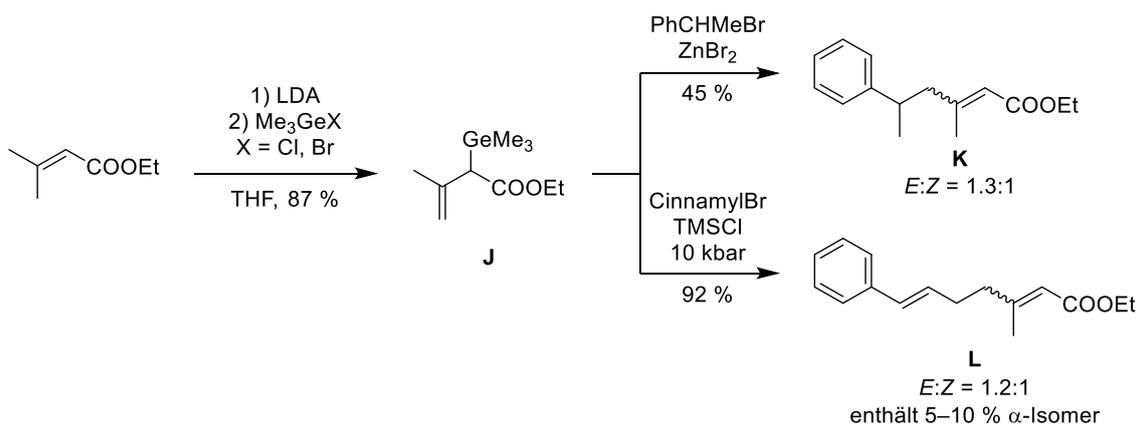
Schema 47: γ -selektive Alkylierung eines α,β -ungesättigten γ -Sulfonylketons.

In einigen Fällen können außerdem von α,β -ungesättigten Estern abgeleitete Silylketenacetale selektiv γ -alkyliert werden. Allerdings hängt die Regioselectivität stark vom verwendeten Elektrophil sowie der Struktur des Silylketenacetals ab. Sehr hohe Selektivitäten beobachteten Paterson *et al.* etwa bei der Zinkbromid-katalysierten Alkylierung von **E** mit α -Chlor-*n*-butylphenylsulfid oder MOMCl.^[134] Mit anderen Alkylierungsmitteln konnten ebenfalls gute γ -Selektivitäten erzielt werden. Variationen in der Struktur des Silylketenacetals, insbesondere der Einsatz eines sterisch weniger anspruchsvollen Esters oder das Entfernen der β -Methylgruppe, führten zu einer deutlichen Abnahme der Regioselectivität. Neben den in Schema 48 gezeigten Elektrophilen lieferte auch 1,3-Dithieniumtetrafluorborat sehr hohe Regioselectivitäten.^[135]



Schema 48: γ -selektive Alkylierung eines Silylketenacetals nach Paterson *et al.*

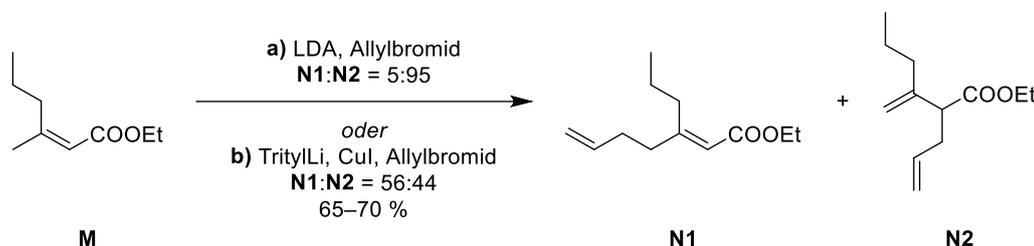
Einen ähnlichen Einfluss auf die Regioselektivität beobachteten Yamamoto *et al.* beim Abfangen des Dienolats von 3-Methyl-2-butensäureethylester mit Me_3GeX . Hierbei wurde der germylierte Ester **J** erhalten, der mit verschiedenen Elektrophilen in hoher γ -Selektivität reagierte (Schema 49).^[136] Interessanterweise erfolgte die Germylierung des Dienolats in α -Position, wohingegen mit TMSX eine O-Silylierung und mit Bu_3SnX eine γ -Stannylierung^[137] auftritt.



Schema 49: γ -selektive Alkylierung eines Dienolats über den α -germylierten Ester **J**.

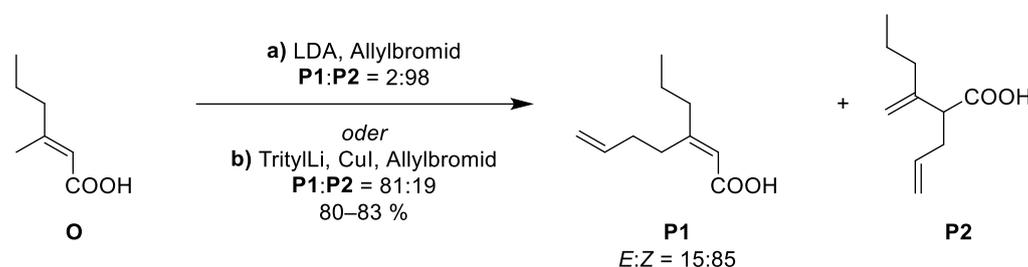
Bei freien Dienolaten hängt die Regioselektivität in Alkylierungsreaktionen laut Untersuchungen von Katzenellenbogen *et al.* vom Metallkation ab.^[138] Während das Li-Dienolat von **M** mit Allylbromid überwiegend das α -Produkt **N2** lieferte, konnte mit dem Cu-Dienolat der Anteil des γ -Isomers **N1** deutlich erhöht werden (Schema 50). Mechanistische Untersuchungen mit deuteriertem Allylbromid als Elektrophil zeigten, dass die Alkylierung in diesem

Beispiel nahezu vollständig nach S_N1 verläuft. Bei Elektrophilen wie Methyljodid oder Benzylbromid, welche nicht nach S_N1 reagieren können, hatte der Austausch des Li-Dienolats durch das Cu-Dienolat keinen Einfluss auf die Regioselektivität und es wurde in beiden Fällen ausschließlich das α -Alkylierungsprodukt erhalten. Arbeiten von Snieckus *et al.* zeigten, dass auch bei der Alkylierung von α,β -ungesättigten Carbonsäureamiden der Einsatz von Cu-Dienolaten zu einer erhöhten γ -Selektivität führt.^[139]



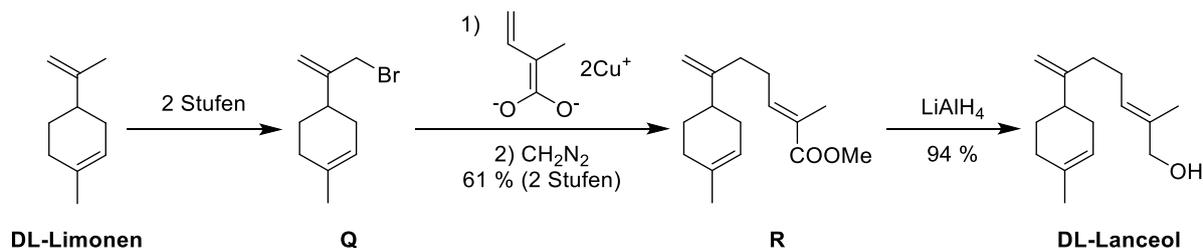
Schema 50: Einfluss des Metallkations auf die Regioselektivität der Dienolat-Alkylierung.

Wurden statt Esterdienolaten die Dianionen freier Carbonsäuren verwendet, konnten die γ -Selektivitäten weiter gesteigert werden. Mit dem Cu-Dianion der Säure **O** konnte bei der Umsetzung mit Allylbromid beispielsweise ein γ : α -Verhältnis von 81:19 erzielt werden. Das entsprechende Li-Dianion lieferte dagegen hoch selektiv das α -Produkt (Schema 51).^[140] Katzenellenbogen *et al.* testeten auch eine Reihe weiterer Metallsalze, darunter $MgCl_2$, $AgBF_4$, $ZnCl_2$, $NiBr_2$, CdI_2 und $HgCl_2$. Hohe γ -Selektivitäten wurden jedoch ausschließlich mit Kupfersalzen erzielt. Zudem ist die Methode auf Allylhalogenide limitiert. Mit einfachen Alkylhalogeniden wurden je nach Struktur des Elektrophils Regioisomerengemische in geringer Selektivität bzw. nur die α -Produkte erhalten.^[141]



Schema 51: Reaktion des Dianions der Carbonsäure **P** mit Allylbromid.

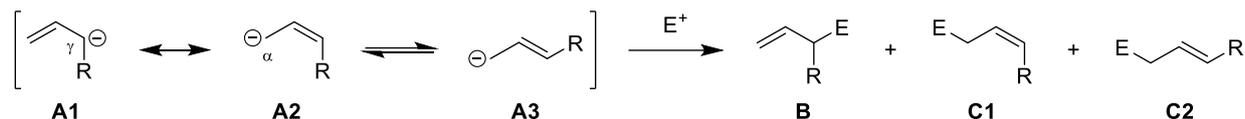
Anwendung fand diese Methode in der Synthese von DL-Lanceol aus DL-Limonen. Dieses wurde zunächst in zwei Stufen in das Allylbromid **Q** überführt. Reaktion mit dem Cu-Dianion von Tiglinsäure und anschließende Umsetzung mit Diazomethan lieferte den Ester **R**, der mit $LiAlH_4$ zum Lanceol reduziert werden konnte (Schema 52).^[140]



Schema 52: Synthese von DL-Lanceol aus DL-Limonen.

2.4 Reaktionen von Allylnukleophilen

Metallorganische Allylnukleophile können formal als Allylanionen aufgefasst werden, in denen die negative Ladung zwischen dem α - und γ -Kohlenstoff mesomeriestabilisiert ist. Je nach Substitutionsmuster des Allylrests kann zudem ein Gleichgewicht zwischen den Doppelbindungsisomeren **A2** und **A3** vorliegen. Die Reaktion von Allylmetallen mit Elektrophilen kann demnach in α - oder in γ -Position erfolgen, wodurch die isomeren Produkte **B** bzw. **C1/2** erhalten werden (Schema 53). Die α : γ -Selektivität hängt hierbei stark vom Metallkation und der Struktur des Elektrophils ab.^[142,143]



Schema 53: Mögliche Konfigurationen von Allylanionen sowie α - und γ -Funktionalisierung.

2.4.1 Allyllithium- und -kalium-Reagenzien

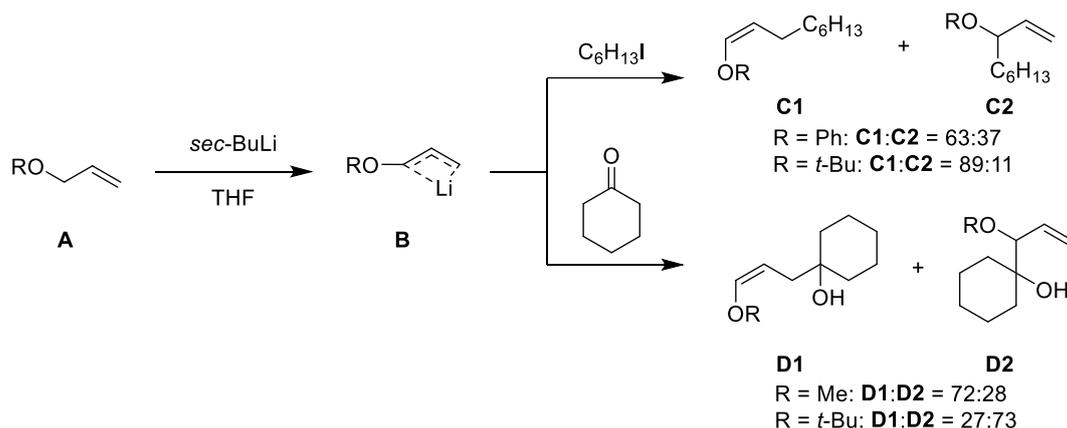
Allyllithium-Reagenzien können durch Deprotonierung der entsprechenden Alkene synthetisiert werden. Wird die negative Ladung z. B. durch Heteroatomsubstituenten stabilisiert, reichen häufig LDA, *n*- oder *sec*-Butyllithium als Base aus.^[143] Die weniger aciden Protonen in einfachen Alkenen ohne stabilisierende Reste lassen sich unter diesen Bedingungen auch nach Zusatz von TMEDA als Deaggregierungsreagenz nur sehr langsam abstrahieren.^[144] Bessere Ergebnisse liefert in diesen Fällen die Lochmann-Schlosser-Base *n*-BuLi/KO*t*-Bu, mit der Allylnukleophile mit Lithium und/oder Kalium als Gegenion hergestellt werden können.^[145] Alternativ lassen sich Allyllithiumreagenzien durch Transmetallierung aus Allylzinnverbindungen^[146] oder durch Reduktion von Allylethern^[147,148] bzw. Allylthioethern^[149] mit elementarem Lithium, Li/Biphenyl bzw. Lithium-1-(dimethylamino)naphthalid (LDMAN) synthetisieren. Eine Darstellung aus Allylseleniden durch Umsetzung mit Alkylolithium-Reagenzien ist ebenfalls möglich.^[150]

Wie Schlosser *et al.* durch NMR-Messungen deuterierter Allylmetalle zeigen konnten, liegen Allyllithium-Reagenzien als unsymmetrische η^3 - π -Komplexe vor. Mit zunehmendem sterischem Anspruch der Substituenten am γ -C-Atom vergrößert sich die entsprechende *Li-C*-Bindungslänge. Demgegenüber handelt es sich bei Allylkaliumreagenzien um symmetrische π -Komplexe (Schema 54).^[151]



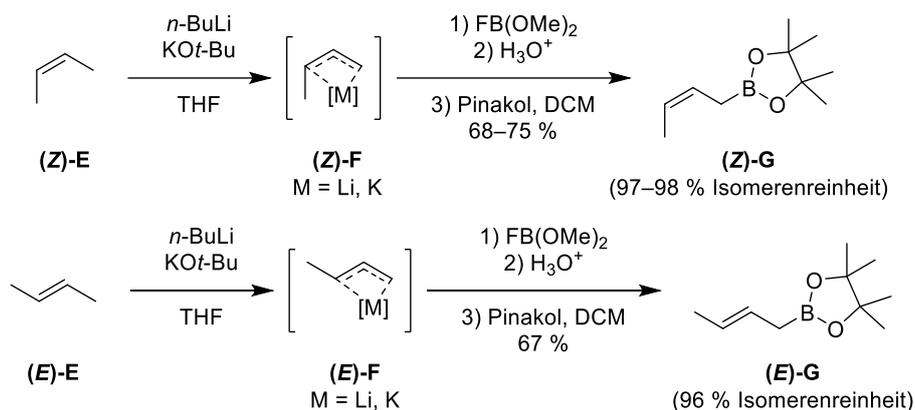
Schema 54: Struktur von Allyllithium- und Allylkalium-Reagenzien.

Reaktionen von Allyllithiumreagenzien mit Elektrophilen verlaufen meist nur in geringer Regioselektivität. So beobachteten Evans *et al.* bei der Alkylierung des Nucleophils **B** stets die Bildung von α / γ -Gemischen **C1/2**, wobei der Anteil des linearen α -Produkts mit zunehmendem sterischem Anspruch des Allylrests zunahm. Wurden Ketone als Elektrophil eingesetzt, wurde bei sterisch anspruchsvolleren Allylnukleophilen dagegen in mäßiger Selektivität das verzweigte γ -Isomer erhalten (Schema 55).^[152] Aufgrund der geringen Regioselektivitäten werden Allyllithiumreagenzien vor der Umsetzung mit Elektrophilen wie Carbonylverbindungen meist auf andere Metalle transmetalliert.^[143]



Schema 55: Umsetzung der Allyllithium-Reagenzien **B** mit verschiedenen Elektrophilen.

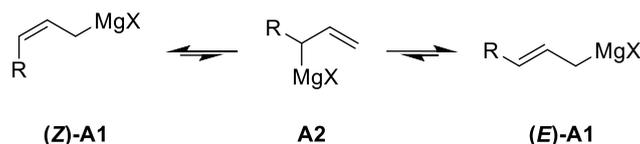
Demgegenüber verläuft die Reaktion von Allyllithium- bzw. -kaliumreagenzien mit Dialkoxyfluorboranen hoch selektiv an der sterisch weniger gehinderten Position.^[153,154] Durch Deprotonierung von (*Z*)-2-Buten (**Z-E**) mittels Lochmann-Schlosser-Base, Umsetzung mit Dimethoxyfluorboran und Umesterung mit Pinakol lässt sich somit der nahezu isomerenreine *cis*-Crotylboronsäureester (**Z-G**) erhalten. Da die Doppelbindungsgeometrie in dieser Sequenz erhalten bleibt, kann der *trans*-Crotylboronsäureester (**E-G**) analog aus (**E-E**) synthetisiert werden.^[155]



Schema 56: Synthese des *cis*- und *trans*-Crotylboronsäureesters (**E**)/(**Z**-**G**) aus 2-Buten.

2.4.2 Allylmagnesium-Reagenzien

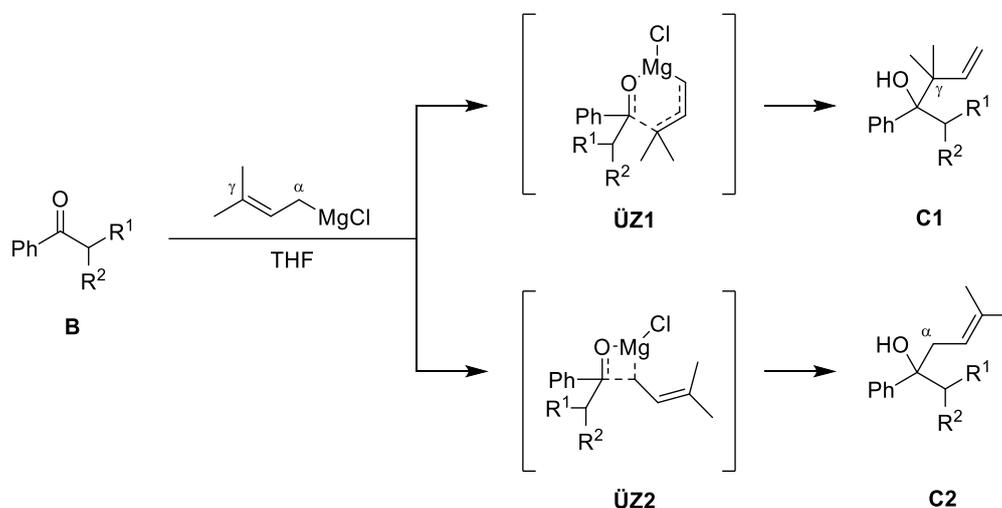
Im Gegensatz zu Allyllithium- oder -kalium-Verbindungen liegen Allylgrignard-Reagenzien als η^1 - σ -Komplexe vor.^[151] Selbst bei Temperaturen von -100 °C stehen laut NMR-Untersuchungen von Grutzner *et al.* die linearen Doppelbindungsisomere (**E-A1**) und (**Z-A1**) in einem sehr schnellen Gleichgewicht. Die Isomerisierung erfolgt vermutlich über das verzweigte Regioisomer **A2**, das im Gleichgewicht nur in Spuren auftritt (Schema 57). Das *E/Z*-Verhältnis hängt hierbei stark vom sterischen Anspruch des Rests R ab. Für R = Methyl liegt das Grignard-Reagenz beispielsweise bevorzugt in *Z*-Konfiguration vor (*Z:E* = 60:40), wohingegen für R = *tert*-Butyl das *E*-Isomer dominiert (*Z:E* = 3:97).^[156]



Schema 57: Struktur von Allylgrignard-Reagenzien.

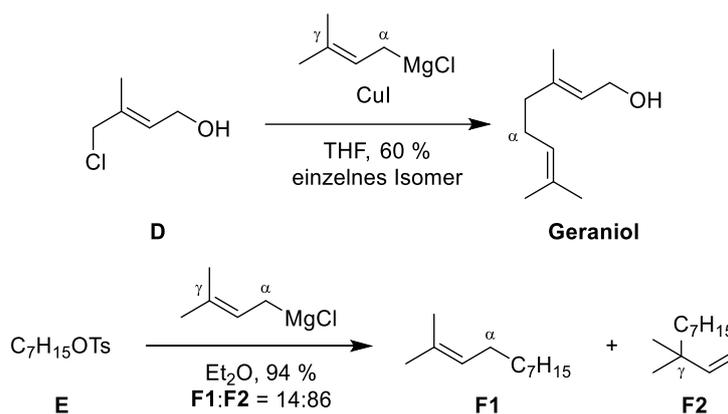
Allylmagnesium-Reagenzien sind gegenüber Aldehyden und Ketonen deutlich reaktiver als Alkylgrignard-Verbindungen. Die Addition von AllylMgX an Carbonylverbindungen **B** erfolgt bevorzugt unter Allylinversion über den konzertierten, sechsgliedrigen Übergangszustand **ÜZ1** zum γ -Additionsprodukt **C1**. α -Addition über **ÜZ2** zu **C2** wird in der Regel nur in Spuren beobachtet. Tabelle 2 zeigt Beispiele für die Addition eines substituierten Allylgrignard-Reagenz an verschiedene Ketone.^[157]

Tabelle 2: Addition von Prenylmagnesiumchlorid an Ketone **B**.



Eintrag	R ¹	R ²	C1:C2	d.r. (C1)	d.r. (C2)	Ausbeute (C1)
1	Me	H	> 99:1	--	--	80 %
2	Me	OMe	96:4	61:39	> 99:1	56 %
3	Ph	H	99:1	--	--	89 %
4	Ph	OMe	> 99:1	75:25	--	83 %
5	Ph	OH	> 99:1	> 99:1	--	31 %

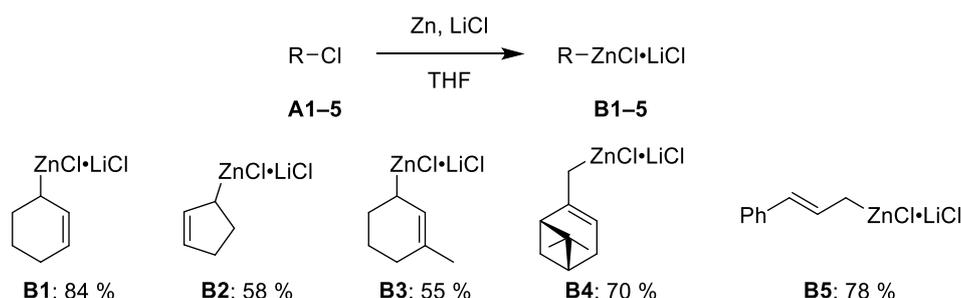
Alkylierungen von Allylgrignard-Reagenzien mit Alkylhalogeniden verlaufen nur sehr langsam, können aber durch Zusatz katalytischer Mengen an Kupfer(I)-iodid beschleunigt werden. Unter diesen Bedingungen konnten Linstromelle *et al.* Crotyl- und Prenylmagnesiumchlorid selektiv in α -Position alkylieren.^[158] Umsetzung des Allylchlorids **D** mit PrenylMgCl lieferte beispielsweise Geraniol als einzelnes Regioisomer. Wurden stattdessen Tosylate wie **E** in Abwesenheit von Kupfersalzen als Elektrophil eingesetzt, erfolgte die Alkylierung bevorzugt in γ -Position (Schema 58).



Schema 58: Alkylierung von Crotylmagnesiumchlorid.

2.4.3 Allylzink-Reagenzien

Allylzink-Reagenzien können prinzipiell durch direkte Insertion von Zink in Allylhalogenide hergestellt werden. Da hierbei Homokupplung als Konkurrenzreaktion auftritt, können mit dieser Methode allerdings für substituierte Allylsysteme nur mäßige Ausbeuten erzielt werden.^[159] Wie Knochel *et al.* zeigen konnten, lässt sich durch Zusatz von Lithiumchlorid die Bildung der Nebenprodukte weitgehend unterdrücken und die Reaktionsgeschwindigkeit der Zn-Insertion erhöhen. Mit dieser Methode konnten verschiedene Allylchloride **A1–5** in guter Ausbeute in die entsprechenden Zinkorganyle **B1–5** überführt werden (Schema 59).^[160] Die mechanistische Rolle von LiCl in Zink-Insertionen wurde 2016 von Blum *et al.* untersucht. Nach der Bildung des Allylzinkreagenz bleibt dieses zunächst an der Zinkoberfläche adsorbiert. LiCl dient anschließend als Lösungsvermittler. Da sich die $RZnX \cdot LiCl$ -Komplexe schneller lösen als Reagenzien des Typs $RZnX$, wird die reaktive Metalloberfläche in Gegenwart von LiCl rasch wieder für weitere Halogenidmoleküle freigelegt.^[161]

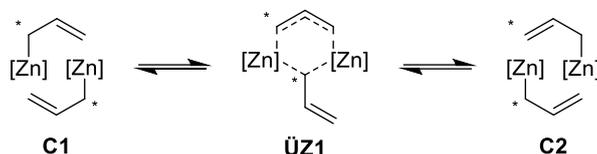


Schema 59: Synthese von Allylzinkreagenzien durch Zink-Insertion in Gegenwart von LiCl.

Alternativ lassen sich Allylzink-Reagenzien aus den entsprechenden Grignard-Reagenzien durch Transmetallierung mit Zinkchlorid synthetisieren. Abhängig vom Stoffmengenverhältnis sind somit Allylzinkhalogenide^[162] oder Diallylzink-Reagenzien^[163] zugänglich. Bor-Zink-Austausch von Triallylboranen mit Dimethylzink ermöglicht ebenfalls die Synthese von Diallylzink-Reagenzien.^[163]

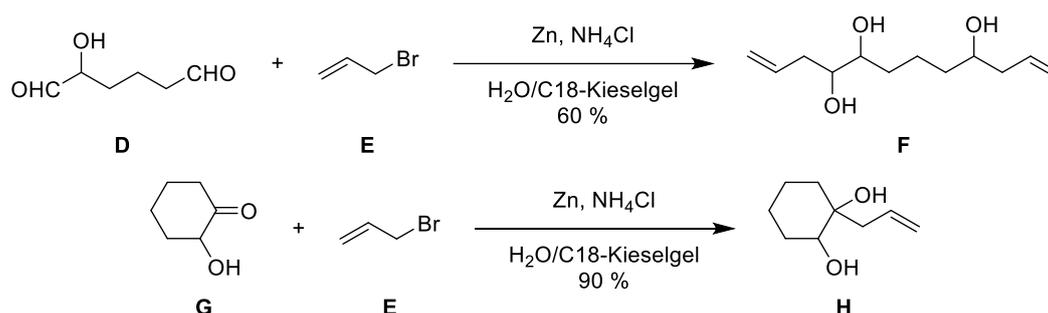
Okuda *et al.* konnten durch Röntgenstrukturanalysen und *ab initio*-Rechnungen zeigen, dass Allylzink-Reagenzien ähnlich wie Grignard-Reagenzien als η^1 - σ -Komplexe vorliegen, wohingegen keine η^3 -Komplexe beobachtet wurden. Bei Raumtemperatur erfolgt eine schnelle Allyl-

inversion zwischen **C1** und **C2**, die vermutlich intermolekular über den $\mu_2\text{-}\eta^1\text{:}\eta^1$ -Übergangszustand **ÜZ1** verläuft (Schema 60).^[164] Unsymmetrisch substituierte Allylzink-Reagenzien liegen wie die entsprechenden Magnesiumverbindungen in einem schnellen Gleichgewicht aus linearem *E*- und *Z*-Isomer vor, wohingegen das verzweigte Isomer nur in Spuren vorkommt (vergleiche Schema 57).^[165]



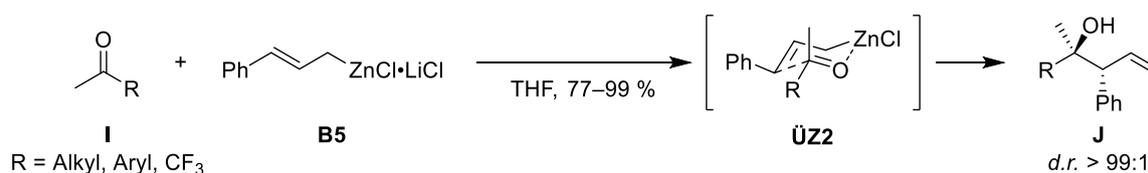
Schema 60: Intermolekulare Allylinversion zwischen **C1** und **C2**.

Allylzink-Nukleophile sind reaktiver als Alkylzinkverbindungen und reagieren ohne Zusatz von Übergangsmetallsalzen mit Aldehyden oder Ketonen.^[143] Häufig werden diese Additionen unter Barbier-Bedingungen durchgeführt, d. h. das Zinkorganyl wird erst *in situ* aus dem Allylhalogenid und Zinkstaub hergestellt. Wie Wilson *et al.* zeigten, können diese Umsetzungen in Wasser durchgeführt werden. Eine Schützung von Hydroxylgruppen in der Carbonylverbindung ist nicht erforderlich. Als organisches Cosolvens setzten die Autoren festes C18-Kieselgel ein, welches nach der Reaktion zurückgewonnen und wiederverwendet werden konnte (Schema 61).^[166]



Schema 61: Allylierung von Aldehyden und Ketonen in Wasser.

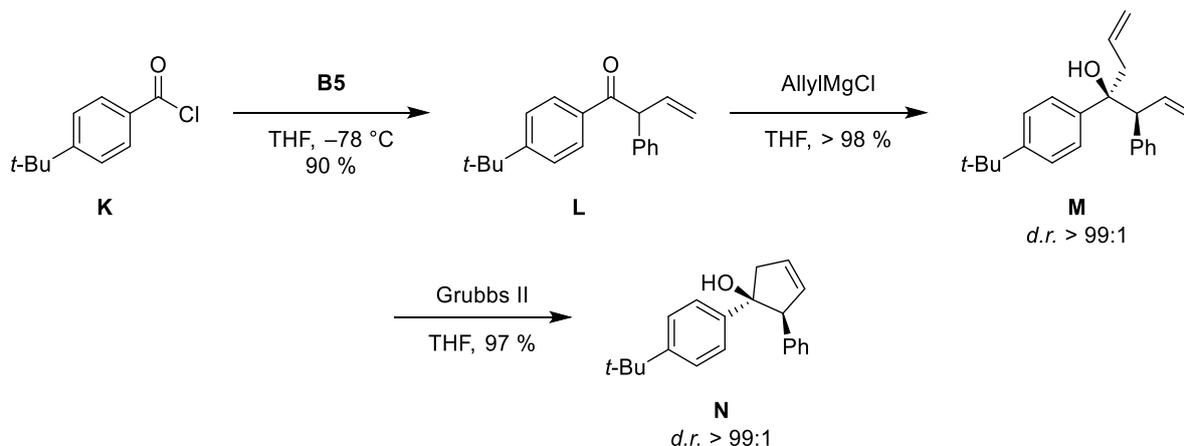
Knochel *et al.* setzten verschieden substituierte Methylketone **I** mit dem Cinnamylzinkbromid-Lithiumchlorid-Komplex **B5** um, wodurch in durchweg hervorragenden Diastereoselektivitäten unter Allylinversion die Homoallylalkohole **J** isoliert werden konnten. Die Diastereoselektivität lässt sich anhand des sesselförmigen Übergangszustands **ÜZ2** erklären, in dem sich der Phenylrest sowie der Rest R äquatorial anordnen (Schema 62).^[160]



Schema 62: Diastereoselektive Allylierung von Methylketonen mit Cinnamylzinkchlorid.

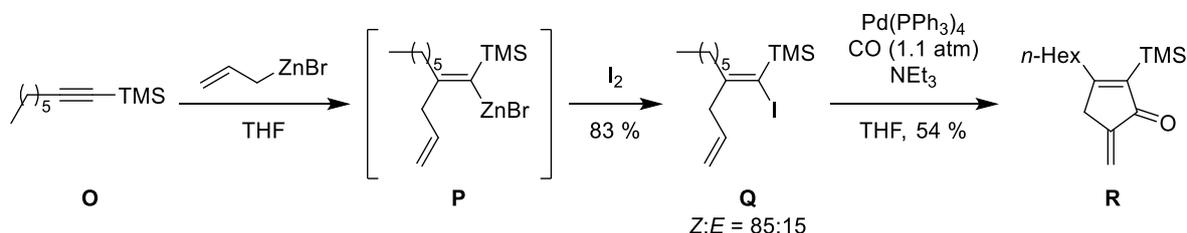
Mit Carbonsäurechloriden reagieren Allylzinkreagenzien ebenfalls unter Allylinversion. Knochel *et al.* substituierten beispielsweise **K** mit CinnamylZnCl-LiCl, wodurch das γ,δ -ungesättigte Keton **L** als einzelnes Regioisomer in hervorragender Ausbeute erhalten wurde.

Anschließende Allylierung mit AllylmgBr lieferte hoch diastereoselektiv den Alkohol **M**, welcher in einer Ringschlussmetathese in das Cyclopentenderivat **N** überführt wurde (Schema 63).^[167]



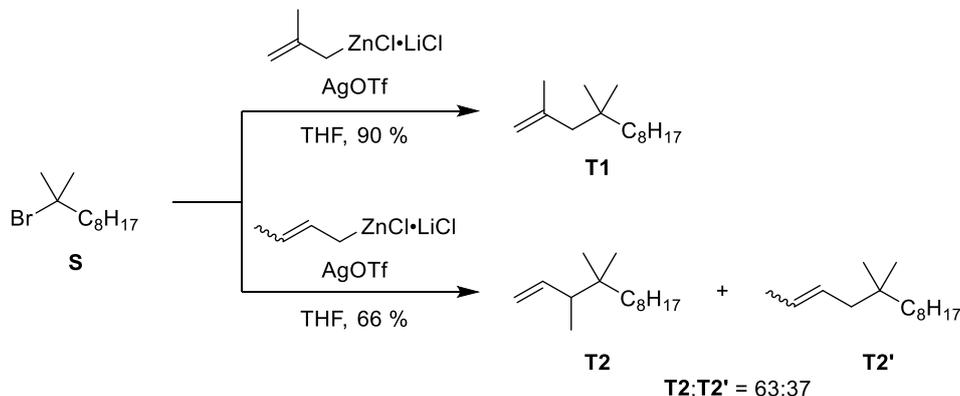
Schema 63: Substitution eines Säurechlorids mit Cinnamylzinkchlorid und Folgereaktionen.

Während Allyllithium-, -magnesium-, -bor-, -aluminium- oder -kupferreagenzien nicht intermolekular mit Dreifachbindungen reagieren, können die entsprechenden Zinkorganyle Carbometallierungen mit terminalen oder TMS-geschützten Alkinen eingehen.^[143] Die erhaltenen Vinylzinkreagenzien können anschließend weiter funktionalisiert werden. Negishi *et al.* konnten beispielsweise das TMS-Alkin **O** mit Allylzinkbromid zu **P** carbometallieren. Umsetzung mit Iod lieferte **Q** als einzelnes Regioisomer in guter *Z*-Selektivität. In einer Heck-Reaktion mit CO-Insertion konnte **Q** anschließend in das Cyclopentenon **R** überführt werden (Schema 64).^[168]



Schema 64: Carbometallierung eines TMS-Alkins mit Allylzinkbromid und Folgereaktionen.

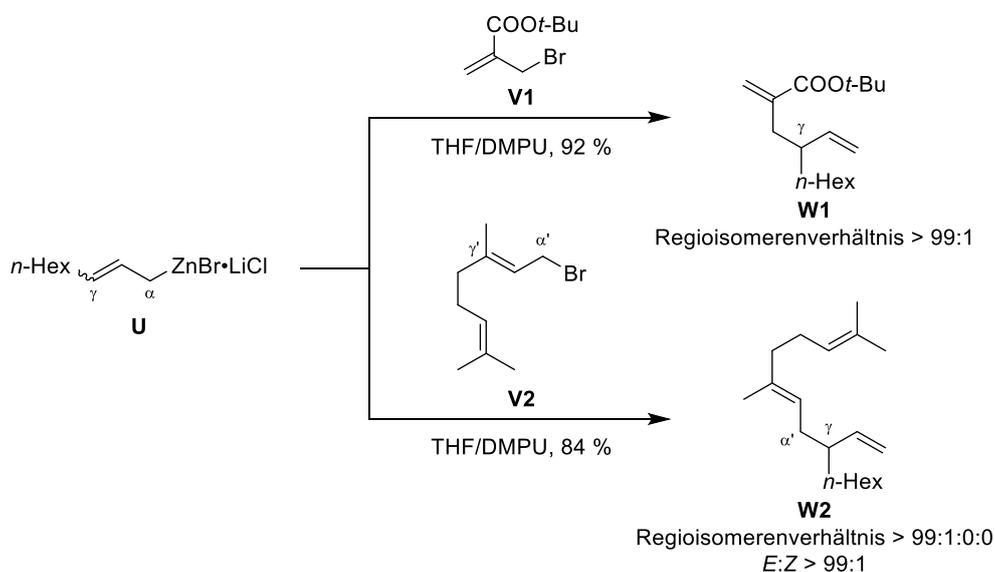
Bisher existieren in der Literatur nur wenige Beispiele zur Alkylierung von Allylzinkreagenzien mit Alkylhalogeniden. Unter anderem beschrieben Oshima *et al.*, dass Benzyl- und Allylzink-LiCl-Komplexe mit tertiären Alkylbromiden **S** in Gegenwart von Silberkatalysatoren nukleophile Substitutionen eingehen.^[169]



Schema 65: Silber-katalysierte Alkylierung von Allylzinkreagenzien.

In Abwesenheit des Ag-Salzes wurde keine Reaktion beobachtet. Die Methode ließ sich prinzipiell sowohl auf symmetrische als auch auf unsymmetrische Allylsysteme anwenden, bei letzteren wurden allerdings Regioisomerengemische in geringer Selektivität erhalten (Schema 65).

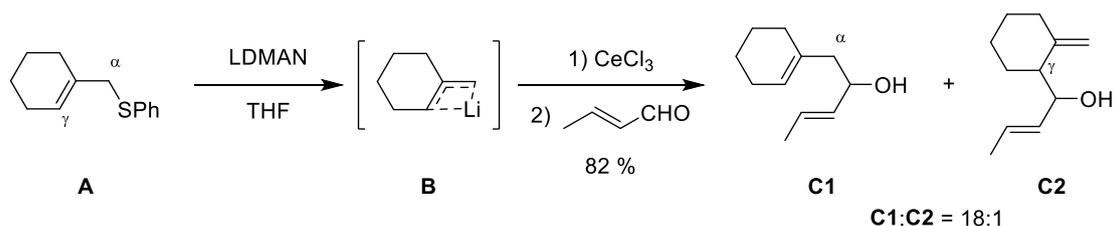
Ebenfalls möglich sind S_N2 -Reaktionen von Allylzink-Br-LiCl-Komplexen mit Allylhalogeniden. Wie Knochel *et al.* zeigen konnten, reagiert das Allylzinkreagenz hierbei nahezu ausschließlich an der höher substituierten γ -Position, während im Allylhalogenid keine Allylinversion erfolgt. Somit werden bevorzugt die γ,α' -Isomere erhalten. Substitution der Allylbromide **V1** und **V2** mit dem Nonylzinkreagenz **U** lieferte beispielsweise in sehr guter Ausbeute die isomerenreinen 1,5-Diene **W1** und **W2**. Statt Allylhalogeniden konnten auch Propargyl- oder Benzylhalogenide eingesetzt werden.^[170]



Schema 66: Substitution von Allylbromiden mit Allylzinkreagenzien.

2.4.4 Weitere Allylnukleophile

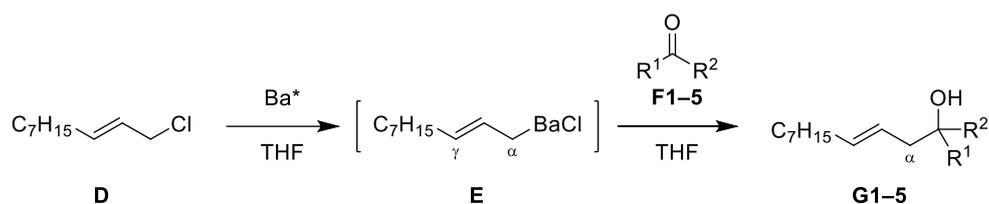
Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Allylgrignard- bzw. -zinkreagenzien liegen Allylcer(III)-Nukleophile als π -Komplexe vor und reagieren mit Carbonylverbindungen bevorzugt an der niedriger substituierten α -Position. Die Cer-Reagenzien lassen sich durch Transmetallierung der entsprechenden Lithiumorganyle mit Cer(III)-salzen herstellen.^[149] Durch Reduktion des Allylthioethers **A** mit LDMAN erhielten Cohen *et al.* beispielsweise das Allyllithiumreagenz **B**, welches nach Transmetallierung auf Cer in einer 1,2-Addition mit Crotonaldehyd umgesetzt wurde. Hierbei wurde in guter Regioselektivität das α -Isomer **C1** erhalten (Schema 67).^[171]



Schema 67: α -selektive Addition eines Allylcer-Nukleophils an Crotonaldehyd.

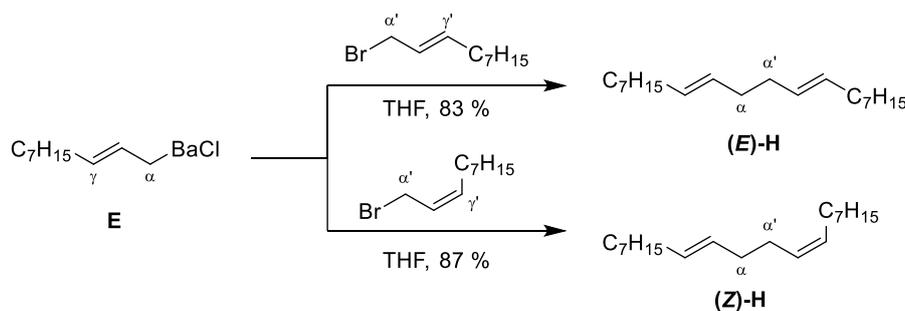
Hervorragende α -Selektivitäten lassen sich auch mit Allylbarium-Reagenzien erzielen, welche durch Insertion von *in situ* hergestelltem Rieke-Barium in Allylchloride synthetisiert werden können. Yamamoto *et al.* konnten beispielsweise aus **D** das Allylbariumreagenz **E** herstellen, welches mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen **F1–5** in hervorragender Regioselektivität und unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie zu den Homoallylalkoholen **G** reagierte (Tabelle 3).^[172]

Tabelle 3: Addition des Allylbarium-Reagenz **E** an Aldehyde und Ketone **F1–5**.



Eintrag	F	Ausbeute	$\alpha:\gamma$	<i>E:Z</i>
1	PhCHO	80 %	97:3	> 99:1
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CHO	82 %	98:2	97:3
3	<i>trans</i> -Zimtaldehyd	73 %	94:6	98:2
4	Cyclohexanon	95 %	99:1	99:1
5	Acetophenon	94 %	96:4	99:1

Die nukleophile Substitution von Allylhalogeniden mit Allylbariumreagenzien verläuft für beide Reaktionspartner unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie und ohne Allylinversion, d. h. es werden bevorzugt die α,α' -Isomere erhalten. Durch Umsetzung von **E** mit *trans*- bzw. *cis*-2-Decenylbromid erhielten Yamamoto *et al.* beispielsweise in hoher Ausbeute (**E**- bzw. (**Z**)-**H** (Schema 68).^[173]



Schema 68: Nukleophile Substitution von Allylbromiden mit einem Allylbarium-Reagenz.

Neben den oben beschriebenen metallorganischen Reagenzien wird eine Vielzahl weiterer Allylmetalle in der organischen Synthese verwendet. Besonders Allylbor- und Allylzinnverbindungen spielen eine bedeutende Rolle in der enantio- und diastereoselektiven Allylierung von Carbonylverbindungen.^[143] Während Allylverbindungen der Hauptgruppenmetalle ausschließlich als Nukleophile reagieren, können Übergangsmetall- π -Allylkomplexe abhängig vom Metall sowohl als Nukleophile als auch als Elektrophile fungieren. Die Elektrophilie von π -Allylkomplexen wird etwa in Übergangsmetall-katalysierten allylischen Alkylierungen ausgenutzt.^[174]

2.5 Lagunamide

2.5.1 Isolierung und biologische Aktivität

Lagunamid A und B wurden von Tan *et al.* aus einem Cyanobakterienstamm der Art *Lyngbya majuscula* isoliert, der 2007 in der westlichen Lagune von Pulau Hantu Besar in Singapur gesammelt wurde.^[6] Die Konfiguration je eines Stereozentrums im Peptid- sowie im Polyketidteil von Lagunamid A wurde zunächst falsch bestimmt und konnte durch die erste Total-synthese des Naturstoffs korrigiert werden.^[175] Aus dem gleichen Bakterienstamm wurde 2011 Lagunamid C isoliert.^[15] 2019 isolierten Luesch *et al.* aus einer Sammlung mariner Cyanobakterien aus den Dry Tortugas in Florida das strukturell verwandte Lagunamid D (Abbildung 5).^[16]

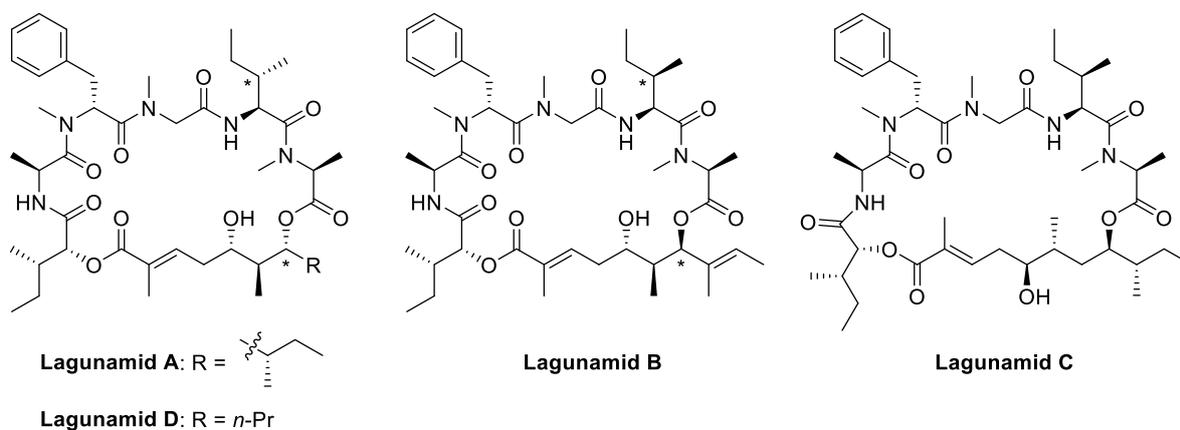


Abbildung 5: Struktur von Lagunamid A–C.

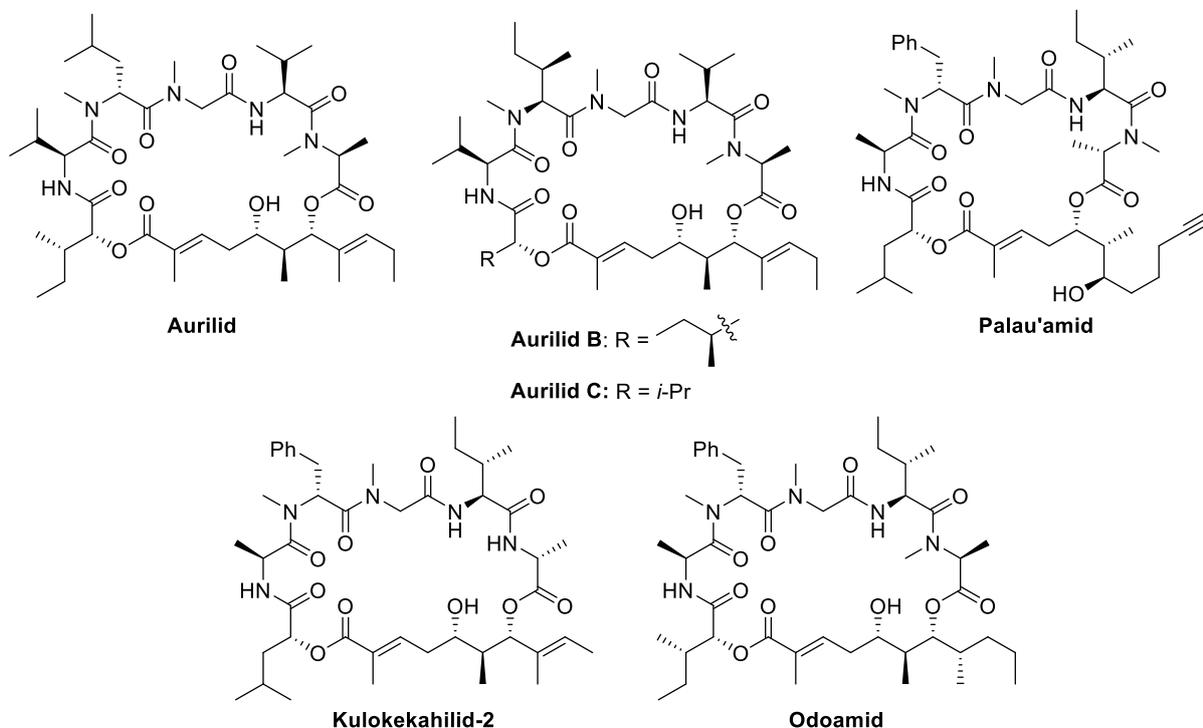
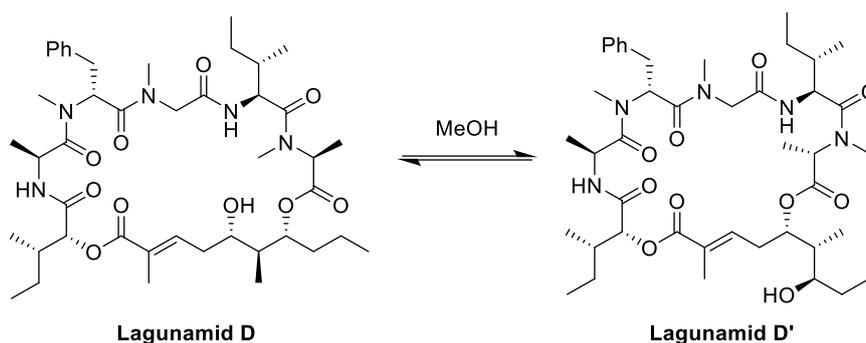


Abbildung 6: Struktur verwandter Naturstoffe.

Neben den Lagunamiden existiert eine Reihe von ähnlichen Peptid-Polyketid-Konjugaten, die ebenfalls aus marinen Cyanobakterien bzw. Organismen isoliert wurden, die Cyanobakterien

enthalten oder sich von ihnen ernähren. Hierzu zählen die Aurilide^[176,177], Palau'amid^[178,179], Kulokekahlid-2^[125,180] sowie Odoamid^[181] (Abbildung 6).

Während der Isolierung von Lagunamid D beobachteten Luesch *et al.* eine teilweise intramolekulare Umesterung zum 24-gliedrigen Isomer Lagunamid D'. Diese trat vorwiegend in Methanol und in geringerem Maß in Acetonitril auf, wohingegen in DMSO-d₆ keine Isomerisierung beobachtet wurde (Schema 69).^[16] Ähnliche Beobachtungen machten Kimura *et al.* bei einigen Kulokekahlid-2-Analoga, allerdings erfolgte die Umesterung bei diesen Verbindungen nur in apolaren Lösemitteln wie CD₂Cl₂.^[182] Wie Oishi *et al.* zeigen konnten, liegen Odoamid und sein 24-gliedriges Isomer auch im wässrigen Medium unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht zueinander vor.^[183]



Schema 69: Isomerisierung von Lagunamid D zum 24-gliedrigen Lagunamid D'.

Tabelle 4 zeigt die biologischen Aktivitäten von Lagunamid A–D'. Alle Lagunamide weisen IC₅₀-Werte im niedrigen nanomolaren Bereich gegen verschiedene Krebszelllinien auf. Lagunamid A–C besitzen zudem eine dreistellig nanomolare Antimalaria-Aktivität. Im Vergleich zum 24-gliedrigen Lagunamid D' besitzt Lagunamid D eine um den Faktor 9.6 höhere Aktivität gegen A549-Zellen.

Tabelle 4: IC₅₀-Werte der Lagunamide A–D' gegen verschiedene Zelllinien.

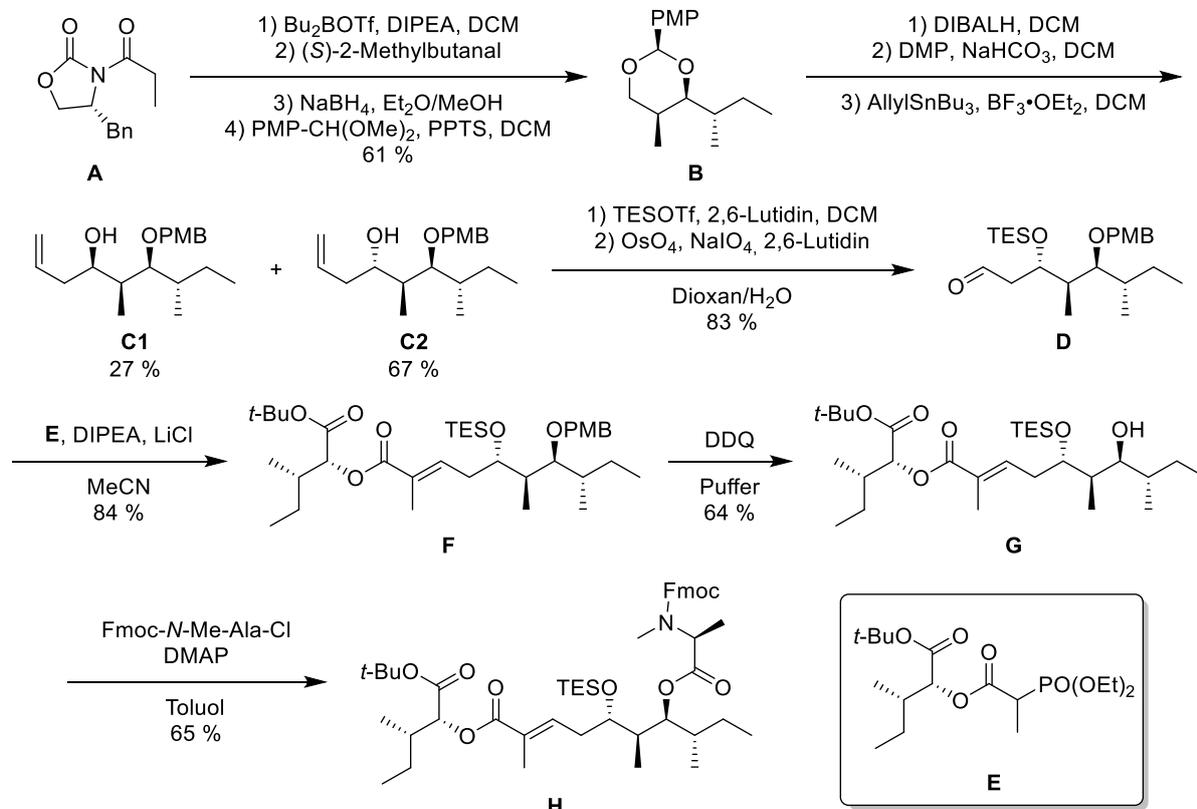
Zelllinie	IC ₅₀ (Lagunamid)				
	A	B	C	D	D'
Malaria (<i>Plasmodium falciparum</i>)	190 nM	910 nM	290 nM		
P388	6.4 nM	20.5 nM	24.4 nM		
A549	8.7 nM		2.4 nM	7.1 nM	68.2 nM
HCT116	8.2 nM				
HeLa	17.0 nM				
HL-60	19.8 nM				
HepG2	11.4 nM				
PC3			2.6 nM		
HCT8			2.1 nM		
SK-OV			4.5 nM		

Wie Deng *et al.* zeigen konnten, regt Lagunamid A in Tumorzellen eine Caspasen- sowie Mitochondrien-vermittelte Apoptose an. Diese Form des kontrollierten Zelltods ist ein Teil des Stoffwechsels der Zelle und wird von dieser aktiv durchgeführt.^[184] Auch für Lagunamid D beobachteten Luesch *et al.* die Auslösung von Apoptose durch rasche Aktivierung der

Caspase 3/7.^[16] Das molekulare Target der Lagunamide wurde bisher nicht identifiziert. Für den verwandten Naturstoff Aurilid ist allerdings bekannt, dass er selektiv an Prohibitin 1 (PHB1) in der inneren Mitochondrienmembran bindet. Dadurch wird die Proteolyse des OPA1-Proteins aktiviert, was die Mitochondrien-vermittelte Apoptose auslöst.^[185]

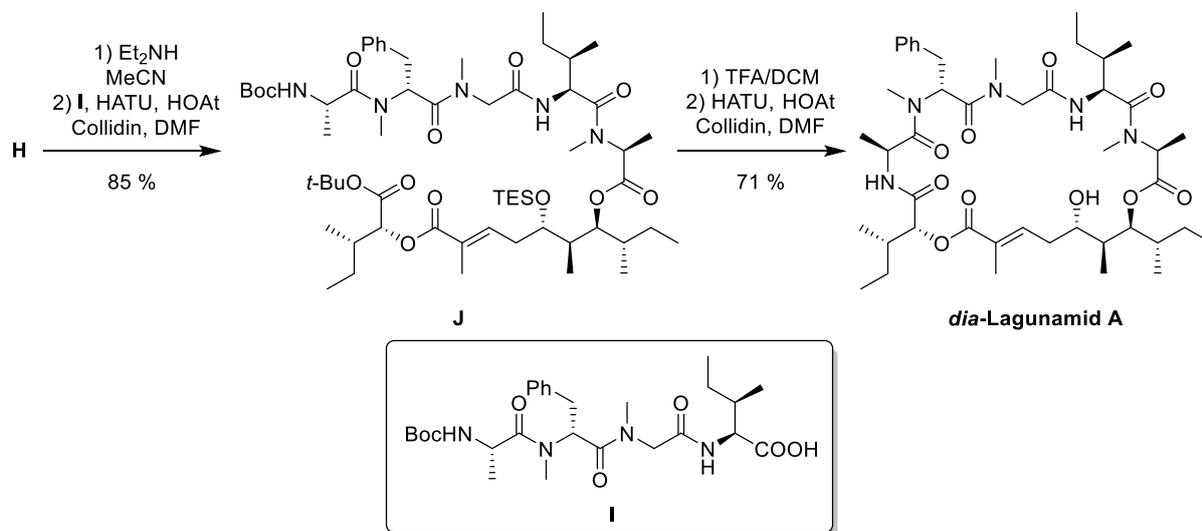
2.5.2 Totalsynthesen

Ye *et al.* beschrieben 2012 die erste Totalsynthese von Lagunamid A. Im Rahmen dieser Synthese konnte die zunächst falsch bestimmte Konfiguration im Peptid- sowie im Polyketidteil korrigiert werden.^[175] Zum Aufbau des Polyketids in der ursprünglich postulierten Konfiguration wurde das Evans-Oxazolidinon **A** in ein Borenolat überführt und in einer Aldolreaktion mit 2-Methylbutanal umgesetzt. Reduktive Abspaltung des Auxiliars und Schützung des erhaltenen Diols als Anisylidenacetal lieferte **B**, das anschließend reaktiv zum primären Alkohol geöffnet wurde. Nach Dess-Martin-Oxidation wurde der Aldehyd mit AllylSnBu_3 in die diastereomeren Homoallylalkohole **C1** und **C2** überführt. Das *anti*-Diastereomer **C2** wurde anschließend O-TES-geschützt und in einer Lemieux-Oxidation zum Aldehyd **D** gespalten. Dieser wurde in einer HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **E** umgesetzt, wodurch in sehr guter Ausbeute der α,β -ungesättigte Ester **F** erhalten wurde. Die mäßige Ausbeute bei der nachfolgenden PMB-Entschützung zu **G** ist auf eine teilweise Spaltung des TES-Ethers unter den Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Das zweifach entschützte Nebenprodukt ließ sich allerdings regioselektiv zu **G** silylieren. Durch Veresterung mit dem Säurechlorid von Fmoc-N-Methylalanin wurde Baustein **H** erhalten (Schema 70).



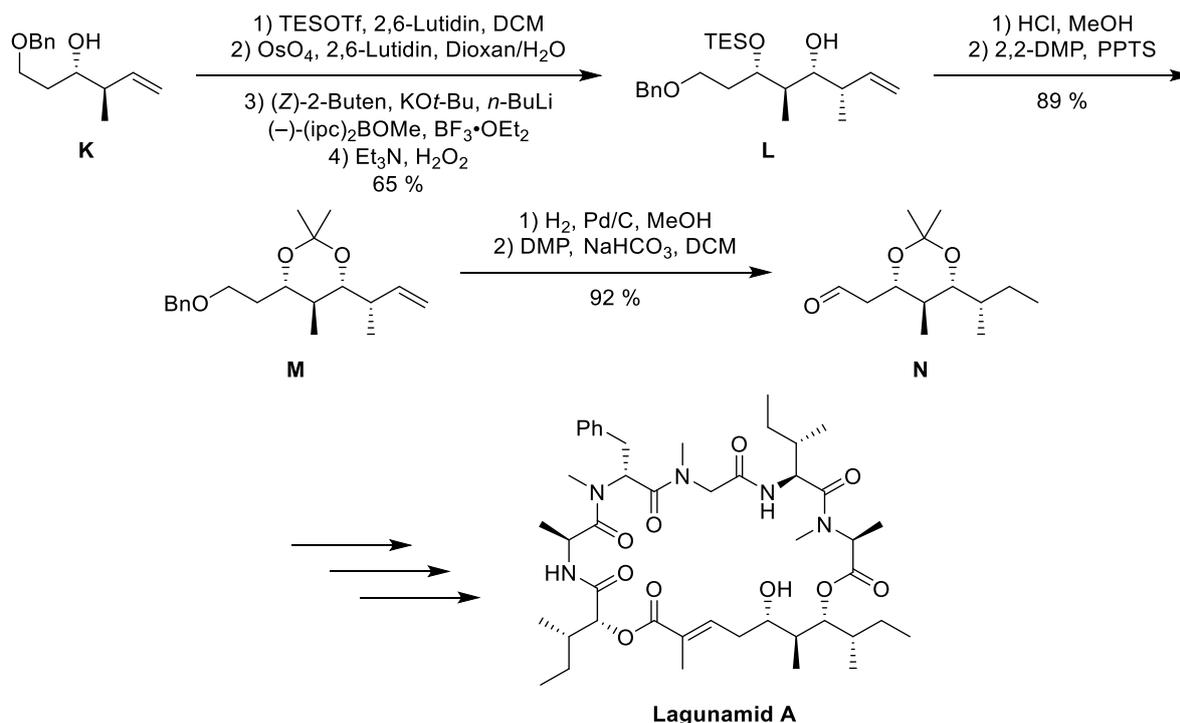
Schema 70: Synthese des Polyketidteils von *epi*-Lagunamid A und Veresterung zu **H**.

H wurde anschließend Fmoc-entschützt und mit dem Tetrapeptid **I** zur linearen Vorstufe **M** geknüpft. Nach globaler Entschützung und Makrocyclisierung wurde *dia*-Lagunamid **A** erhalten, dessen NMR-Spektren nicht mit denen des Naturstoffs übereinstimmten (Schema 71).



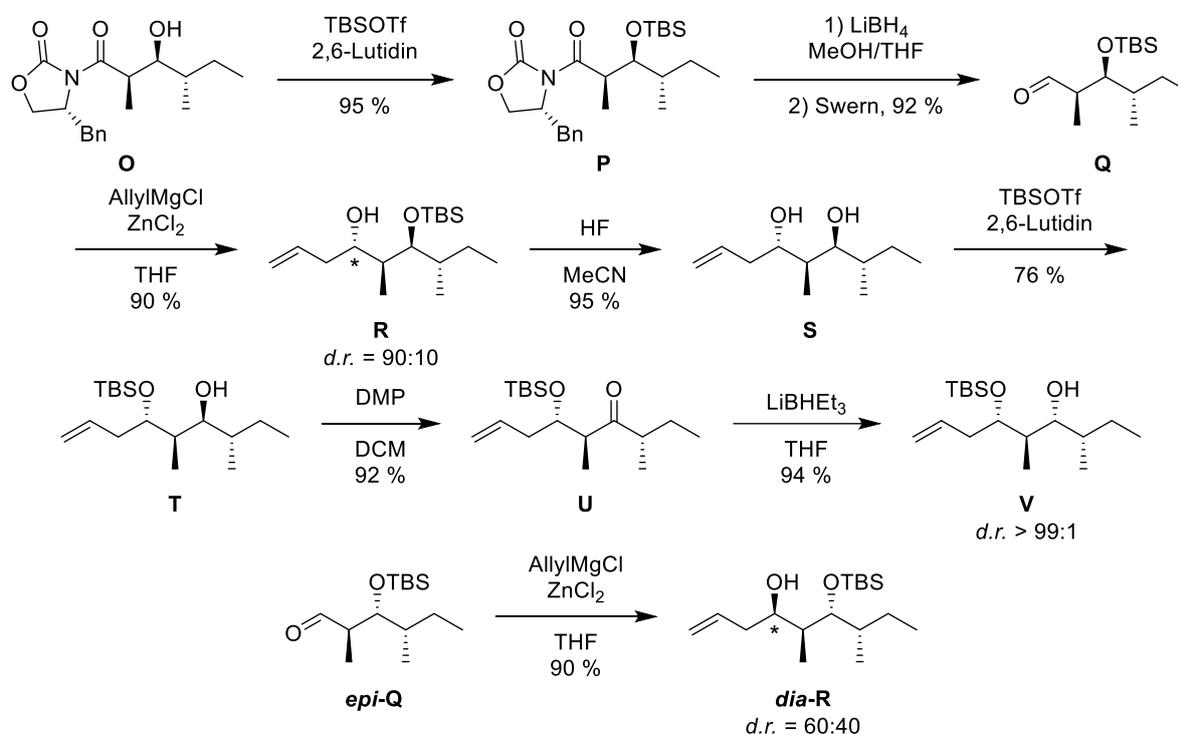
Schema 71: Peptidknüpfung zu **M** und Makrocyclisierung zu *dia*-Lagunamid **A**.

Der natürliche Polyketidteil wurde ausgehend vom chiralen Homoallylalkohol **K** aufgebaut. In einer Sequenz aus TES-Schützung, Lemieux-Oxidation und Brown-*anti*-Crotylierung wurde dieser zu Baustein **L** umgesetzt, welcher anschließend in zwei Stufen in das Acetonid **M** überführt wurde. Katalytische Hydrierung der Doppelbindung sowie Benzyletherspaltung gefolgt von einer Dess-Martin-Oxidation lieferte den Aldehyd **N** (Schema 72). Die weiteren Umsetzungen zum Naturstoff erfolgten analog zur Synthese von *dia*-Lagunamid **A**. L-*allo*-Isoleucin im Peptidteil wurde dabei durch L-Isoleucin ausgetauscht.



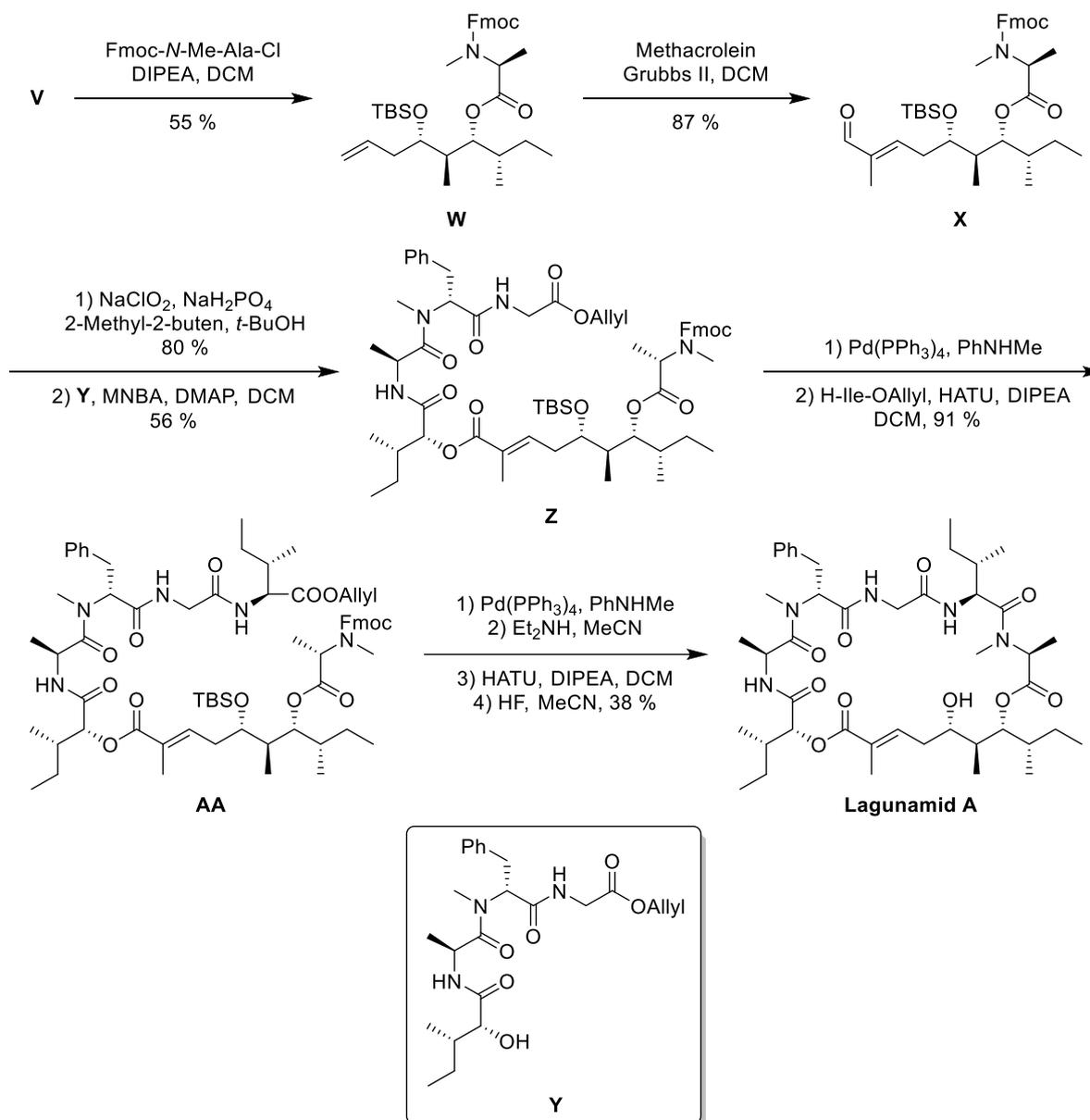
Schema 72: Synthese des Polyketidteils von natürlichem Lagunamid **A** nach Ye *et al.*

In der 2013 von Lin *et al.* publizierten Synthese wurde der α,β -ungesättigte Ester nicht mittels HWE-Reaktion, sondern in einer Kreuzmetathese aufgebaut. Die Makrocyclisierung erfolgte zwischen den Aminosäuren Isoleucin und *N*-Methylalanin.^[186] Da den Autoren zu Beginn ihrer Synthese die korrekte Stereochemie des Polyketidteils nicht bekannt war, gingen sie zunächst vom Evans-Oxazolidinon **O** mit umgekehrter Konfiguration des Alkohols im Vergleich zum Naturstoff aus. Dieser wurde zu **P** TBS-geschützt. Nach Abspaltung des Auxiliars und Swern-Oxidation wurde der Aldehyd **Q** erhalten, der diastereoselektiv zu **R** allyliert werden konnte. Da die Allylierung des Epimers **epi-Q** nur in geringer Diastereoselektivität gelang und das unerwünschte Isomer **dia-R** als Hauptprodukt erhalten wurde, erfolgte die Synthese des natürlichen Polyketidteils ausgehend von **R** durch Inversion eines Stereozentrums. Hierzu wurde **R** zunächst zum Diol **S** entschützt und regioselektiv am sterisch weniger gehinderten Alkohol zu **T** silyliert. Der freie Alkohol wurde anschließend zum Keton **U** oxidiert und mit LiBHEt₃ zum gewünschten Stereoisomer **V** reduziert (Schema 73).



Schema 73: Synthese des Polyketidteils von Lagunamid A nach Lin *et al.*

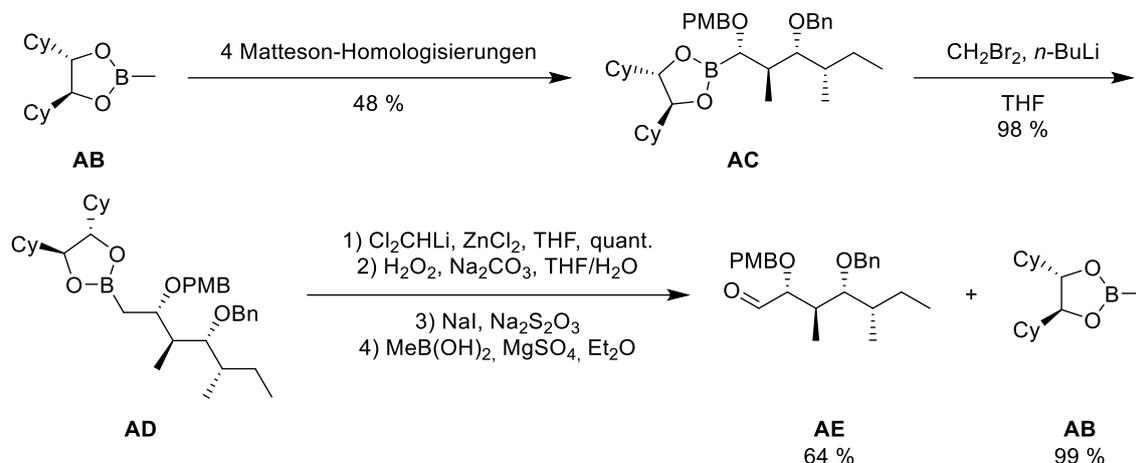
Zur Vervollständigung der Totalsynthese wurde **V** mit Fmoc-*N*-Methylalanin zu **W** verestert. Die Aminosäure erwies sich in diesem Schritt unter verschiedenen Reaktionsbedingungen als epimerisierungsanfällig. Nur bei Verwendung des Säurechlorids in Abwesenheit von DMAP konnte **W** als einzelnes Diastereomer isoliert werden. Durch Kreuzmetathese wurde der Aldehyd **X** erhalten, der anschließend zur Carbonsäure oxidiert und mit dem Alkohol **Y** zu **Z** verestert wurde. Nach Allyl-Entschützung und Knüpfung mit H-Ile-OAllyl wurde die lineare Vorstufe **AA** erhalten. Allyl- und Fmoc-Entschützung gefolgt von einer Makrocyclisierung und Spaltung des TBS-Ethers lieferte den Naturstoff (Schema 74). Ähnliche Routen konnten Lin *et al.* auch zur Synthese von Lagunamid-Analoga für SAR-Studien anwenden.^[184,186]



Schema 74: Überführung von **V** in Lagunamid **A** nach Lin *et al.*

In den beiden oben beschriebenen Totalsynthesen wurden die Stereozentren des Polyketidteils über Aldolreaktionen und Carbonyl-Allylierungen aufgebaut, was teilweise nur in mäßigen Diastereoselektivitäten gelang. In der Synthese von Lin *et al.* wurde zudem ein unerwünschtes Diastereomer als Hauptprodukt erhalten, welches in mehreren Stufen in das natürliche Isomer überführt werden musste. Die 2018 von Kazmaier *et al.* beschriebene Totalsynthese lieferte dagegen das natürliche Diastereomer in hervorragender Selektivität. Der Polyketidteil wurde hierbei in sechs iterativen Matteson-Homologisierungen aufgebaut. Durch Austausch der Nukleophile in den Homologisierungsschritten sollte nach dieser Route auch der Aufbau von Lagunamid-Derivaten für SAR-Studien möglich sein.^[21] Ausgehend vom Methylboronsäureester **AB** wurden in den ersten vier Homologisierungsschritten nacheinander EtMgBr, NaOBn, MeMgCl und NaOPMB als Nukleophil eingeführt, wodurch in sehr guter Gesamtausbeute **AC** erhalten wurde. Die Homologisierung um eine CH₂-Einheit gelang nach umfassenden Optimierungen mit *in situ* hergestelltem (Brommethyl)lithium in hervorragender Ausbeute. **AD** wurde anschließend zum α-Chlorboronsäureester homologisiert und zum Aldehyd **AE** oxidiert.

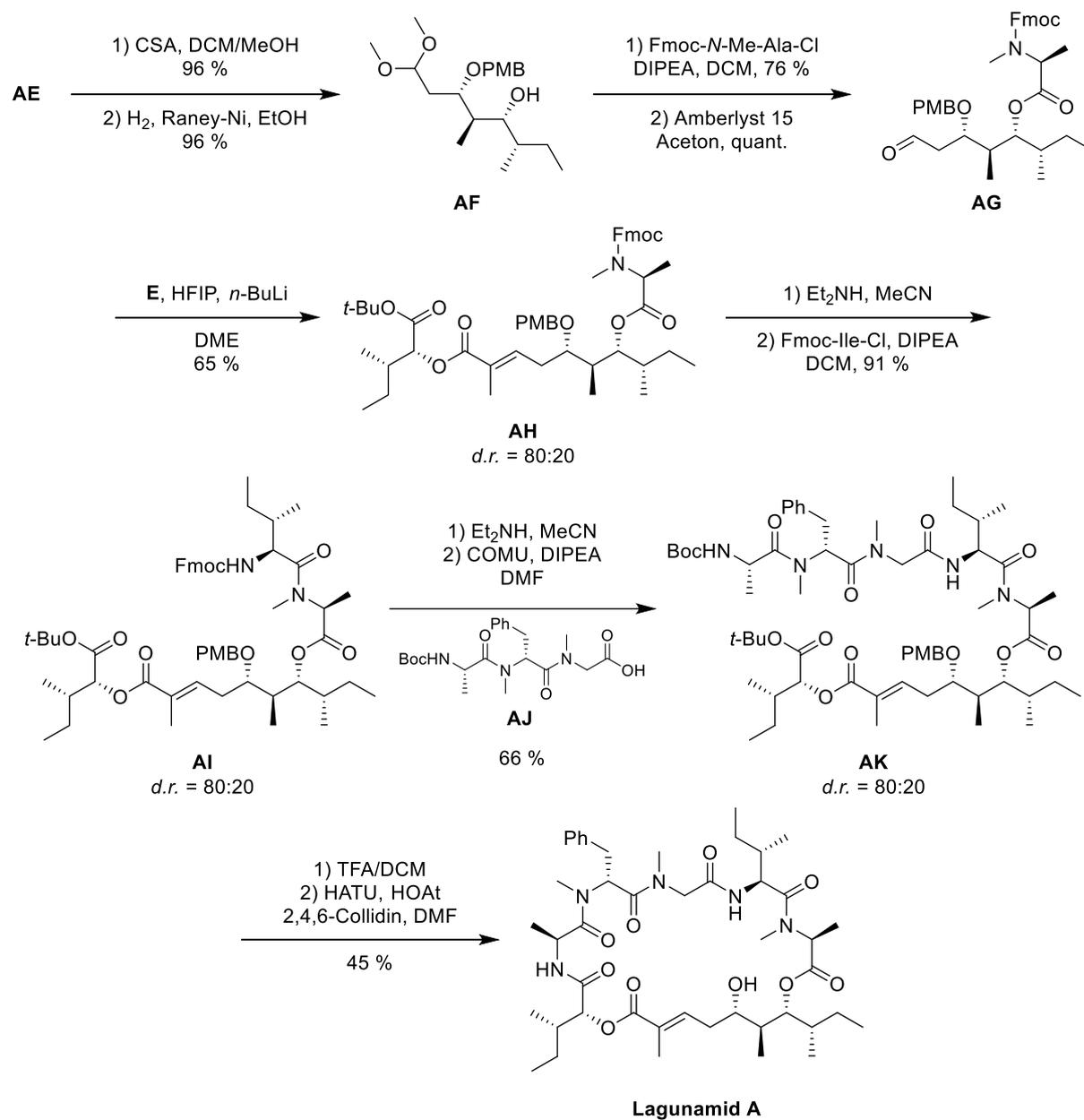
Das chirale Auxiliär (*S,S*)-DICHED ließ sich nach Veresterung mit Methylboronsäure leicht von **AE** abtrennen, wodurch **AB** zurückgewonnen werden konnte (Schema 75).



Schema 75: Synthese des Polyketidteils **AE** mittels Matteson-Homologisierung.

Nach Schützung des Aldehyds als Dimethylacetal lieferte selektive Benzyletherspaltung den Alkohol **AF**, der mit dem Säurechlorid von Fmoc-*N*-Methylalanin verestert wurde. Das Säurechlorid wurde mittels Ghosez-Reagenz^[187] aus der Carbonsäure hergestellt. Spaltung des Dimethylacetals mit dem sauren Ionenaustauscher Amberlyst 15 lieferte den Aldehyd **AG**. Wurde dieser in einer HWE-Reaktion mit Lithiumhexafluoropropanolat als Base mit dem Phosphonat **E** umgesetzt, wurde das Olefin **AH** als nicht trennbares Isomerengemisch erhalten. Als Ursache vermuteten die Autoren eine teilweise Epimerisierung des *N*-Methylalanins unter den basischen Reaktionsbedingungen. Die weiteren Peptidknüpfungen gelangen ohne Epimerisierung, wenn **AH** nach Fmoc-Entschützung zunächst mit Fmoc-Ile-Cl zu **AI** und anschließend mit dem Tripeptid **AJ** zu **AK** umgesetzt wurde. Nach globaler Entschützung wurde die lineare Vorstufe mit HATU/HOAt zu Lagunamid A makrocyclisiert. Das zuvor enthaltene Nebenisomer konnte nach der Cyclisierung abgetrennt, aber nicht als Reinstoff isoliert werden (Schema 76).

Während für Lagunamid A bereits verschiedene Totalsynthesen^[21,175,186] sowie Synthesen des Polyketidteils^[120,188] existieren, konnten Totalsynthesen von Lagunamid B und C bislang nicht abgeschlossen werden. Bisherige Syntheseversuche der Polyketidteile dieser Naturstoffe basieren überwiegend auf asymmetrischen Aldolreaktionen.^[189,190]

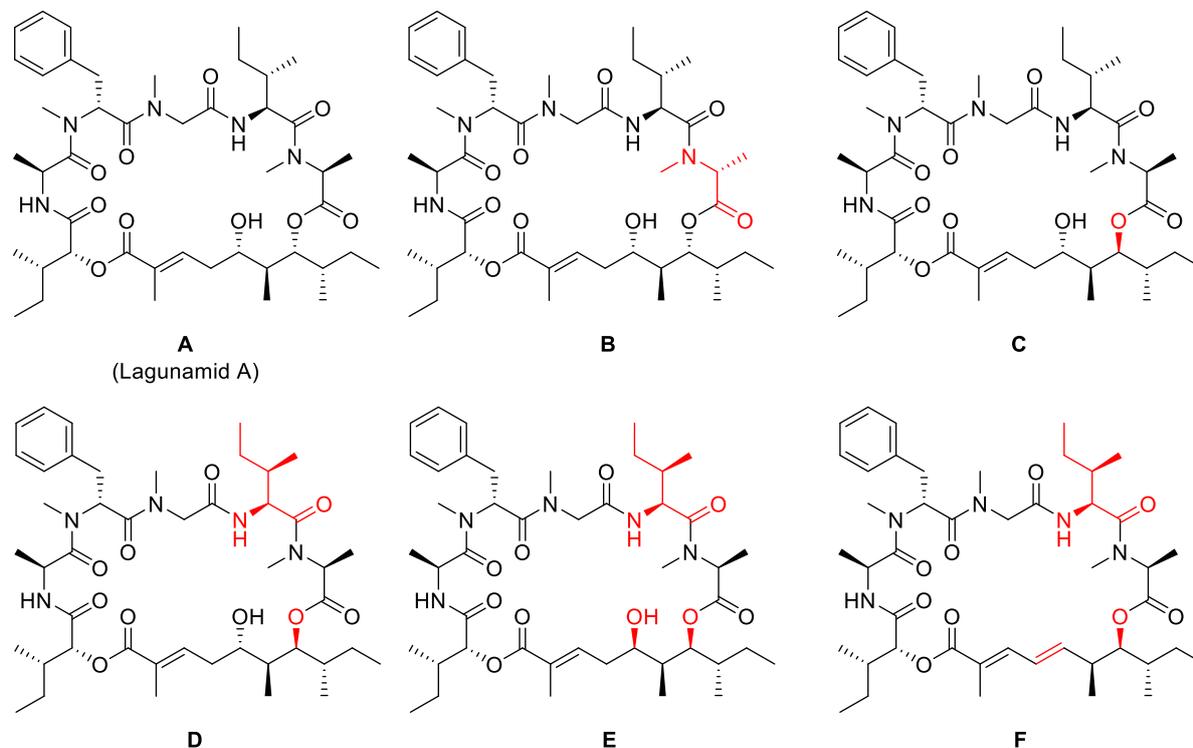


Schema 76: Überführung von AE in Lagunamid A nach Kazmaier *et al.*

2.5.3 SAR-Studien

Die von Lin *et al.* synthetisierten Lagunamid-Analoga^[186] wurden von Deng *et al.* gegen verschiedene humane Tumorzelllinien getestet.^[184] Die IC₅₀-Werte sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

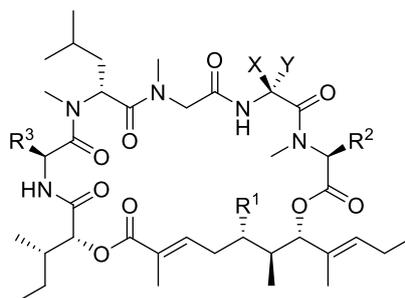
Tabelle 5: IC₅₀-Werte von Lagunamid A und seinen Analoga gegen humane Krebszelllinien.

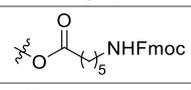
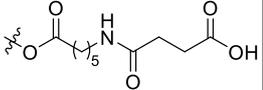
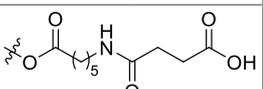


Zelllinie	IC ₅₀ (A)	IC ₅₀ (B)	IC ₅₀ (C)	IC ₅₀ (D)	IC ₅₀ (E)	IC ₅₀ (F)
A549	8.7 nM	62.3 nM	273 nM	3.40 μM	> 10 μM	> 10 μM
HCT116	8.2 nM	52.4 nM	200 nM	3.80 μM	> 10 μM	> 10 μM
HeLa	17.0 nM	67.3 nM	192 nM	1.38 μM	> 10 μM	> 10 μM
HL-60	19.8 nM	92.6 nM	714 nM	8.63 μM	> 10 μM	> 10 μM
HepG2	11.4 nM	67.4 nM	247 nM	2.54 μM	> 10 μM	> 10 μM

Von allen getesteten Verbindungen besaß natürliches Lagunamid A die höchste Antitumor-Aktivität. Durch Umkehr der Konfiguration des *N*-Methylalanins (**B**) erhöhten sich die IC₅₀-Werte um den Faktor 4–7. Das *epi*-Lagunamid **C** mit umgekehrter Konfiguration im Polyketidteil besaß lediglich Aktivitäten im dreistellig nanomolaren Bereich. Wurde zusätzlich *L*-Isoleucin durch *L-allo*-Isoleucin ausgetauscht (**D**), verschlechterten sich die IC₅₀-Werte nochmals um den Faktor 7–19. Derivate, in denen ausgehend von **D** die Konfiguration des Alkohols umgekehrt (**E**) wurde bzw. dieser zum konjugierten Dien **F** eliminiert wurde, waren gegen alle getesteten Zelllinien inaktiv.

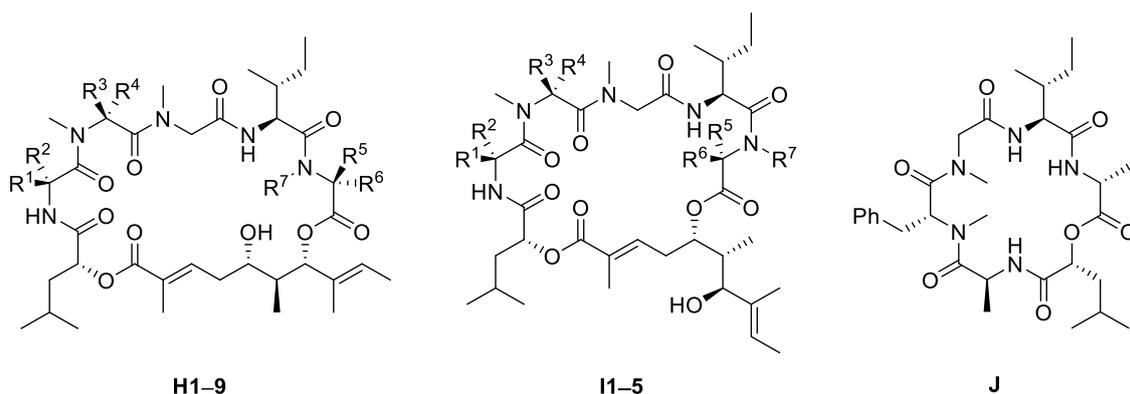
Weitere SAR-Studien führten Kigoshi *et al.* am verwandten Naturstoff Aurilid **G1** und seinen Analoga **G2–9** durch.^[191] Auch hier besaß der Naturstoff höhere Aktivitäten gegen HeLa S₃-Zellen als alle untersuchten Analoga (Tabelle 6).

Tabelle 6: IC₅₀-Werte von Aurilid und seinen Analoga gegen HeLa S₃-Zellen.**G1–9**

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	X	Y	IC ₅₀ [ng/ml]
G1 Aurilid	OH	Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	2.4–11
G2	OH	Me	<i>i</i> -Pr	H	<i>i</i> -Pr	>4000
G3	H	Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	17
G4	OH	(CH ₂) ₄ NHBoc	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	20
G5	OH	Me	<i>i</i> -Pr	(CH ₂) ₄ NHBoc	H	260
G6	OH	Me	(CH ₂) ₄ NHBoc	<i>i</i> -Pr	H	32
G7		Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	420
G8		Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	140
G9		Me	<i>i</i> -Pr	H	<i>i</i> -Pr	>10.000

Als entscheidend erwies sich die L-Konfiguration des Valins. Wurde dieses wie in **G2** oder **G9** durch D-Valin ersetzt, brach die Aktivität drastisch ein. Eine Entfernung der Hydroxylgruppe im Polyketidteil (**G3**) wurde dagegen toleriert. Daneben ersetzten die Autoren verschiedene Aminosäuren im Peptidteil durch geschütztes Lysin. An der so eingeführten Aminogruppe könnte das Molekül anschließend weiter funktionalisiert werden. Ein Austausch von *N*-Methylalanin (**G4**) oder Valin (R³, **G6**) durch diese Aminosäure führte zu geringen Aktivitätsverlusten, wohingegen der IC₅₀-Wert nach dem Ersetzen von Valin (X) durch Boc-Lysin (**G5**) nur noch im dreistellig nanomolaren Bereich lag. Ähnliche Aktivitäten wurden für die *O*-acylierten Derivate **G7** und **G8** beobachtet, die an der Aminogruppe bzw. der Carbonsäure des Linkers ebenfalls weiter funktionalisiert werden könnten.

An den Kulokekahilid-2-Derivaten **H1–9** sowie den durch intramolekulare Umesterung entstandenen 24-gliedrigen Isomeren **I1–5** und dem Cyclodepsipeptid **J**, in dem kein Polyketidteil vorhanden ist, führten Kimura *et al.* weitere SAR-Studien durch. Variationen erfolgten hierbei ausschließlich im Peptidteil (Tabelle 7).^[192]

Tabelle 7: IC₅₀-Werte der Kulokekahilid-2-Derivate **H1–J** gegen P388- und HeLa-Zellen.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	IC ₅₀ (P388) [ng/ml]	IC ₅₀ (HeLa) [ng/ml]
H1	Me	H	H	Bn	H	Me	H	16	3.2
I1	Me	H	H	Bn	H	Me	H	7.2	40
H2	H	Me	Bn	H	H	Me	H	> 10.000	> 10.000
H3	H	Me	Bn	H	Me	H	H	10.000	> 10.000
H4	Me	H	H	Bn	Me	H	H	16	5.2
H5	Me	H	Bn	H	H	Me	H	400	39
I2	Me	H	Bn	H	H	Me	H	400	39
H6	H	Me	H	Bn	H	Me	H	4.500	2.000
I3	H	Me	H	Bn	H	Me	H	4.500	2.000
H7	Me	H	H	<i>p</i> -Cl-Bn	H	Me	H	7.2	1.4
I4	Me	H	H	<i>p</i> -Cl-Bn	H	Me	H	16	1.4
H8	Me	H	H	Bn	H	Me	Me	7.2	7.2
H9/I5 (1.4:1)	Me	H	Bn	H	H	Bn	H	80	80
J	--	--	--	--	--	--	--	> 10.000	> 10.000

In den untersuchten Derivaten zeigten die 26-gliedrigen (**H**) und die 24-gliedrigen Isomere (**I**) jeweils ähnliche Aktivitäten. Einen deutlich größeren Einfluss hatte die L-Konfiguration des Alanins (R¹ = Me, R² = H). Alle Derivate, die an dieser Position D-Alanin enthielten (**H2**, **H3**, **H6**, **I3**), erwiesen sich als nahezu inaktiv. Die Konfiguration an den Resten R³ und R⁴ wirkte sich dagegen nur mäßig und an den Resten R⁵ und R⁶ kaum auf die IC₅₀-Werte aus. Auch eine N-Methylierung an R⁷ im Derivat **H8** wurde toleriert. Die höchsten Cytotoxizitäten konnten durch Austausch von D-Phenylalanin durch 4-Chlor-D-phenylalanin (**H7**, **I4**) erzielt werden. Inaktiv gegen beide getesteten Zelllinien war das Derivat **J**.

Ähnliche Beobachtungen machten Oishi *et al.* bei SAR-Studien an Odoamid und seinen Epimeren.^[183] Insbesondere der Austausch von L- durch D-Alanin oder von L-Isoleucin durch L-*allo*-Isoleucin verringerte die biologische Aktivität drastisch. Einen weniger großen Einfluss hatte die Umkehr der Konfiguration des Phenylalanins. Durch Austausch von L-N-Methylalanin durch das D-Isomer konnte die Aktivität dagegen leicht erhöht werden (Abbildung 7).

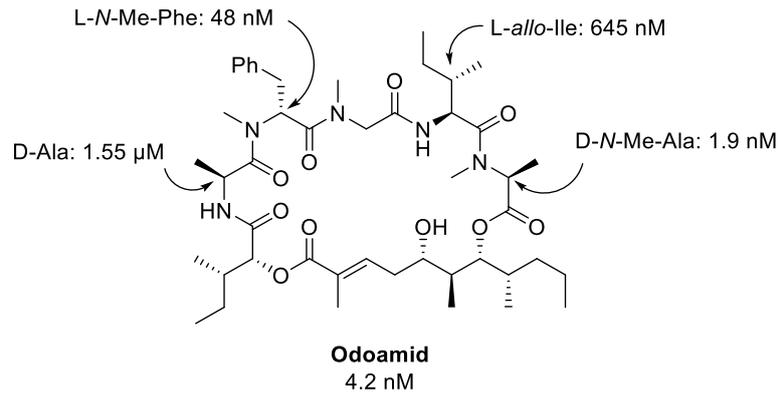


Abbildung 7: IC_{50} -Werte von Odoamid und einigen *epi*-Odoamiden gegen A549-Zellen.

Da die Autoren zeigen konnten, dass das 26- und 24-gliedrige Isomer unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht vorliegen, fixierten sie die Ringgröße, indem sie die jeweils freie Hydroxylgruppe in einen Methylether **K** bzw. **K'** überführten. Im Gegensatz zu den nicht methylierten Odoamiden **J/J'**, die nahezu gleiche IC_{50} -Werte besitzen, war für die methylierten Derivate ein signifikanter Aktivitätsunterschied erkennbar. Während sich **K** in seiner Cytotoxizität kaum vom Naturstoff unterschied, lag die Aktivität von **K'** nur im mikromolaren Bereich (Abbildung 8).

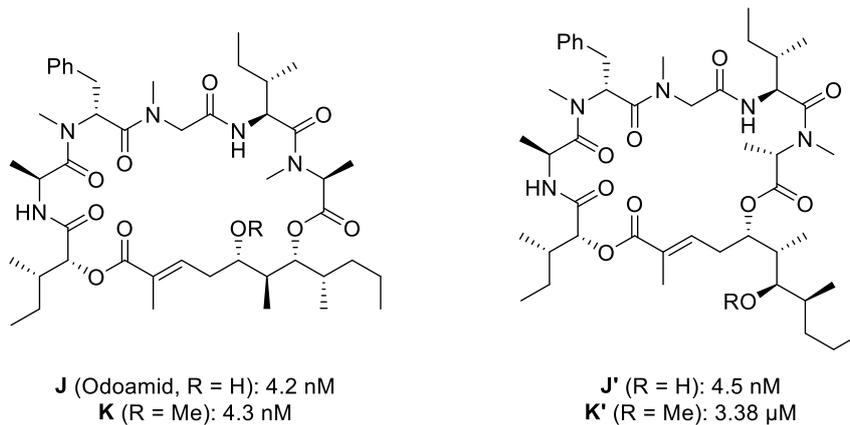


Abbildung 8: IC_{50} -Werte von 24- und 26-gliedrigen Odoamid-Analoga gegen A549-Zellen.

Daneben führten die Autoren Veränderungen am Peptid- und Polyketidgerüst des Naturstoffs durch. Eliminierung des Alkohols zum konjugierten Dien **L** führte zu einer geringfügigen Abnahme der biologischen Aktivität. Auch das 27-gliedrige Isomer **M** sowie **N**, in dem Sarkosin durch Glycin ausgetauscht wurde, waren weniger potent als natürliches Odoamid. Entfernung der *N*-Methylgruppe des Phenylalanins in **O** beeinflusste die Aktivität nicht signifikant (Abbildung 9).

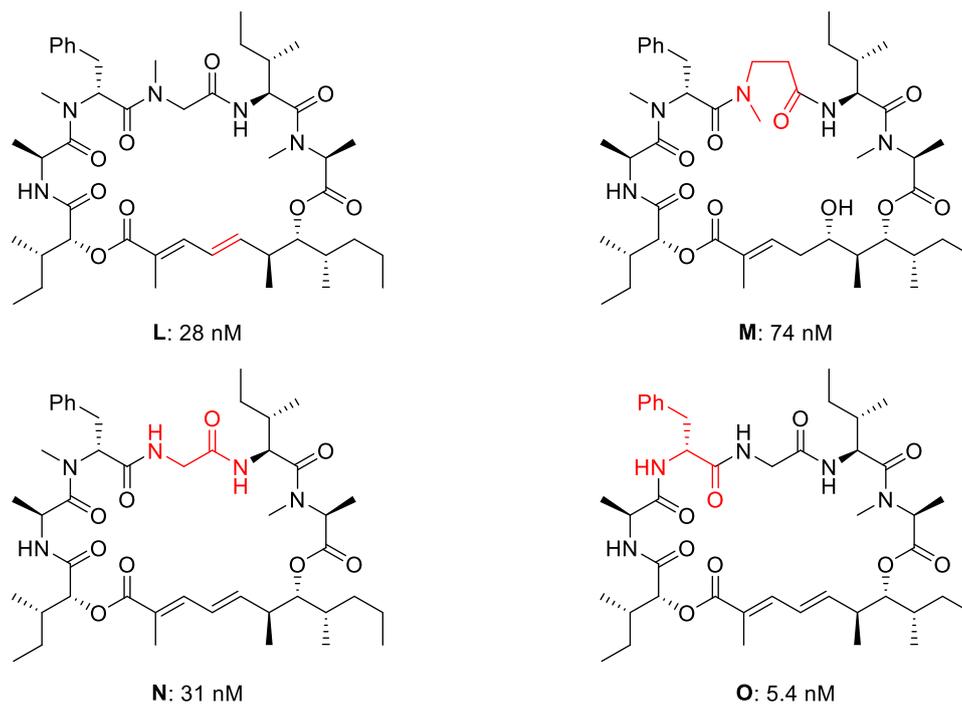


Abbildung 9: IC₅₀-Werte der Odoamid-Analoga **L–O** gegen A549-Zellen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Zielsetzung

Obwohl die Matteson-Homologisierung den sequenziellen Aufbau benachbarter Stereozentren in hervorragender Diastereoselektivität ermöglicht, fand sie bisher wenig Anwendung in der Synthese komplexerer polyketidischer Naturstoffe. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass bisher nur relativ wenige Nucleophile zur Substitution von α -Haloboronsäureestern untersucht wurden. So sind zwar einfache Alkylgrignard-Reagenzien und Alkoholate wohl etabliert, funktionalisiertere Nucleophile wie Enolate oder ungesättigte metallorganische Reagenzien wurden aber bislang kaum eingesetzt.

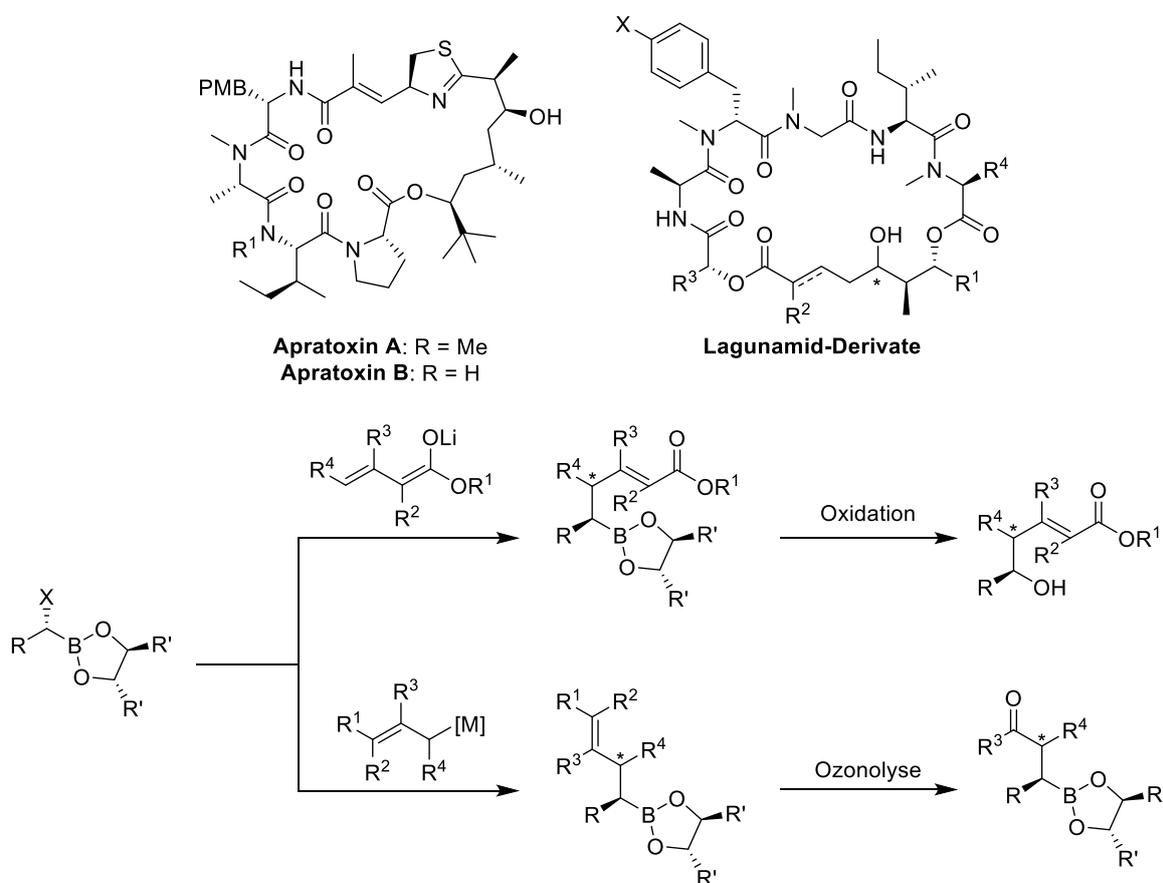


Abbildung 10: Zielsetzung dieser Arbeit.

Um zu zeigen, dass sich die Verwendung von Enolaten als Nucleophile auch zum Aufbau komplexerer Naturstoffe eignet, sollten die cyclischen Depsipeptide Apratoxin A und B total-synthetisiert werden. Da die Stereozentren schrittweise mittels Matteson-Homologisierung aufgebaut werden sollten, könnte diese Route auch die Herstellung modifizierter Polyketide für SAR-Studien ermöglichen.

Ergänzend sollten statt einfachen Enolaten auch Dienolate von α,β -ungesättigten Estern als Nucleophile in Matteson-Homologisierungen eingesetzt werden. Nach Oxidation der homologisierten Boronsäureester könnten somit die in Polyketiden häufig vorkommenden α,β -ungesättigten δ -Hydroxyester erhalten werden. Außerdem sollten verschieden substituierte Allylnucleophile in Matteson-Homologisierungen Verwendung finden. Die so zugänglichen

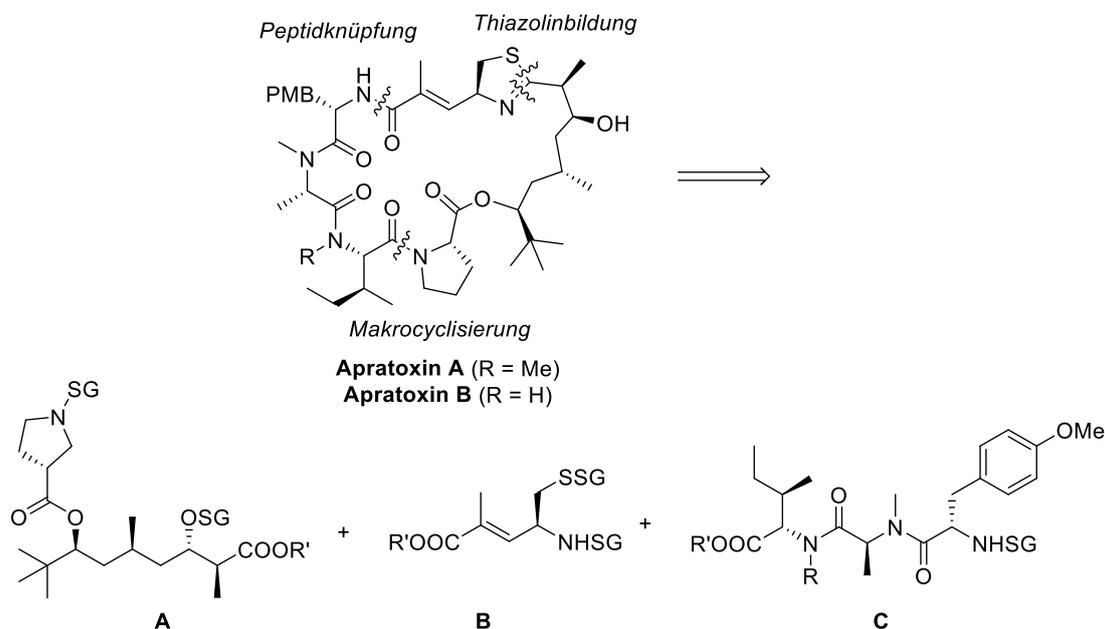
α -allylierten Boronsäureester könnten anschließend beispielsweise durch Ozonolyse in die entsprechenden Aldehyde oder Ketone überführt werden.

In Anlehnung an die von Kazmaier *et al.* publizierte Totalsynthese^[21] sollten zudem neue Lagunamid-Analoga mittels Matteson-Homologisierung aufgebaut werden. Variationen waren hierbei sowohl im Polyketidteil als auch im Peptidteil geplant (Abbildung 10).

3.2 Totalsynthese von Apratoxin A und B

3.2.1 Retrosynthese

Bisher existieren in der Literatur nur wenige Beispiele zum Einsatz von Esterenolaten als Nukleophile in Matteson-Homologisierungen. Hierbei wurden lediglich einfache α -Haloboronsäureester mit den Lithiumenolaten von Essigsäure- oder Propionsäureestern umgesetzt. Zudem ist teilweise unklar, in welcher Diastereoselektivität die Reaktionen abliefen.

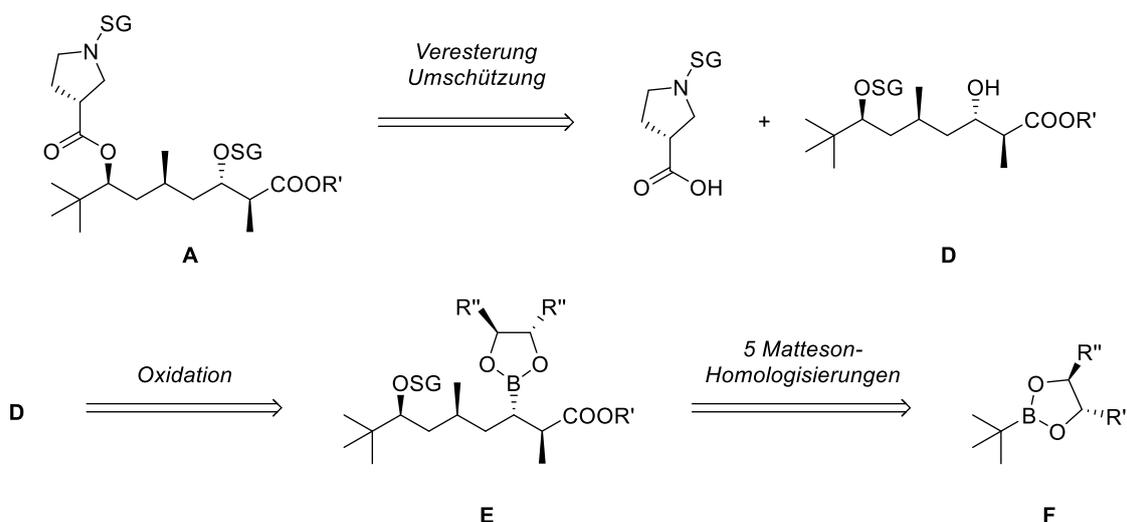


Schema 77: Retrosynthese von Apratoxin A und B.

Um den Einsatz von Esterenolaten auch in der Synthese eines komplexeren Polyketids zu erproben, sollten die cyclischen Depsipeptide Apratoxin A und B mittels Matteson-Homologisierung aufgebaut werden. Aus bisherigen Totalsynthesen ist bekannt, dass die Makrocyclisierung zwischen den Aminosäuren Prolin und Isoleucin erfolgen kann. Die lineare Vorstufe lässt sich auf den mit Prolin veresterten Polyketidteil **A**, die von D-Cystein abgeleitete α,β -ungesättigte γ -Aminosäure **B** sowie das Tripeptid **C** zurückführen. Während **B** und **C** nach leicht modifizierten Vorschriften aus der Totalsynthese nach Doi *et al.* synthetisiert werden sollten,^[94,102] sollte **A** mittels Matteson-Homologisierung und anschließender Veresterung mit geschütztem Prolin aufgebaut werden (Schema 77).

Baustein **A** lässt sich durch Knüpfung mit *N*-geschütztem Prolin und Umschützung auf den Alkohol **D** zurückführen. Dieser könnte durch Oxidation aus dem Boronsäureester **E** erhalten werden, welcher wiederum in fünf aufeinander folgenden Matteson-Homologisierungen aus dem *tert*-Butylboronsäureester **F** zugänglich sein sollte. Im letzten Homologisierungsschritt

sollte hierbei das Enolat eines Propionsäureesters als Nukleophil Verwendung finden (Schema 78).

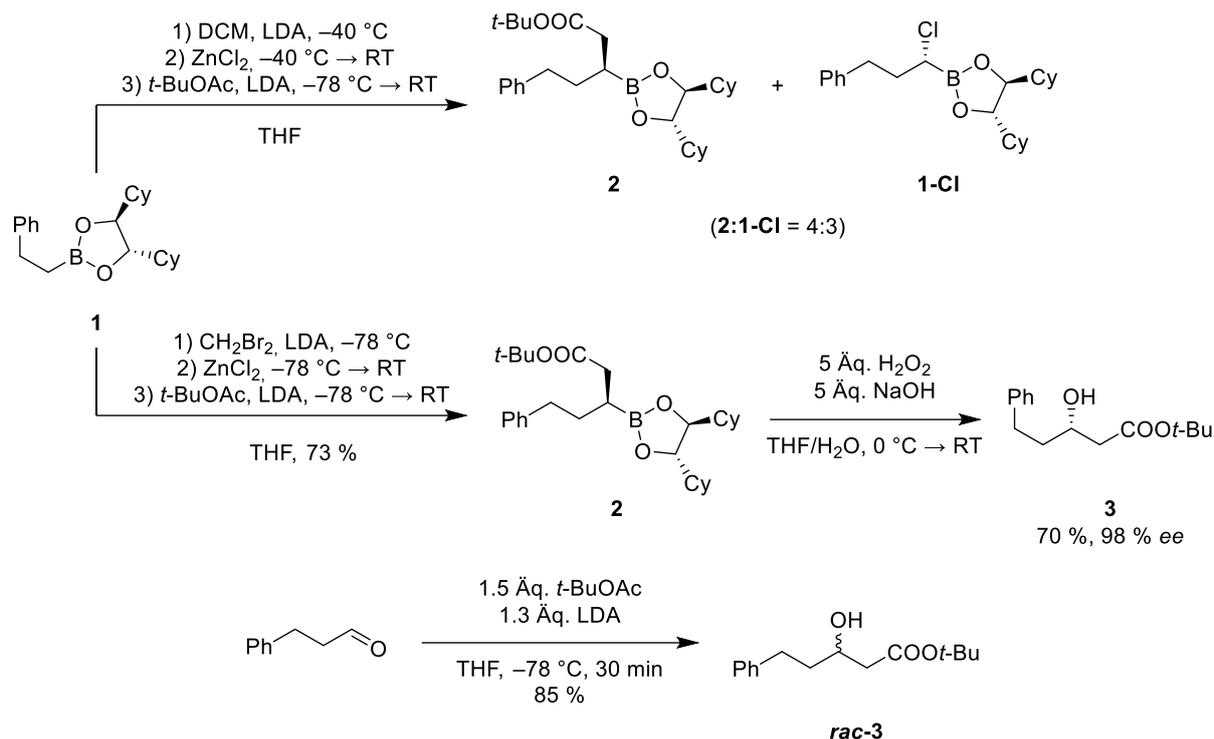


Schema 78: Retrosynthetische Überlegungen zu Baustein **A**.

3.2.2 Methodische Voruntersuchungen

Da Enolate bisher kaum in Matteson-Homologisierungen eingesetzt wurden, wurden zunächst einige Testreaktionen an einem einfachen Boronsäureester durchgeführt. Als Modellverbindung wurde der bereits von Molander *et al.* beschriebene (Phenylethyl)boronsäureester **1** eingesetzt. Die Synthese des Boronsäureesters^[193] sowie des chiralen Auxiliars (*S,S*)-DICHD^[30,32] erfolgte nach Literaturvorschriften.

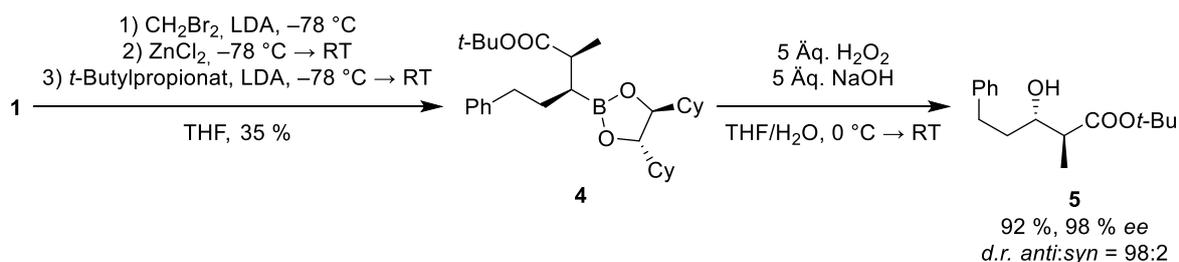
In frühen Arbeiten beschrieben Matteson *et al.* die Reaktion eines α -Chlorboronsäurepinandiolesters mit dem Lithiumenolat von *tert*-Butylacetat.^[52] Zunächst wurde versucht, diese Umsetzung am DICHD-Ester **1** zu reproduzieren. Hierzu wurde **1** mit *in situ* aus DCM und LDA hergestelltem (Dichlormethyl)lithium in den α -Chlorboronsäureester **1-Cl** überführt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde **1-Cl** zum frisch hergestellten Enolat getropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur konnte allerdings nur ein mäßiger Umsatz zu **2** beobachtet werden. Da Untersuchungen von Matteson *et al.* gezeigt hatten, dass die reaktiveren α -Bromboronsäureester bei der Substitution mit Enolaten häufig bessere Ergebnisse liefern,^[54] wurde **1** anschließend mit (Dibrommethyl)lithium homologisiert und mit *tert*-Butyllithioacetat versetzt. Unter diesen Bedingungen reagierte der Bromboronsäureester vollständig ab und **2** konnte in guter Ausbeute isoliert werden. Wurde der α -Bromboronsäureester direkt nach der Herstellung weiter umgesetzt, wurde **2** in exzellenter Diastereoselektivität erhalten, sodass Oxidation des Boronsäureesters den nahezu enantiomerenreinen β -Hydroxyester **3** lieferte. Der *ee*-Wert von **3** wurde über chirale HPLC durch Vergleich mit dem racemischen Alkohol *rac-3* bestimmt. Dieser wurde in einer Aldolreaktion von 3-Phenylpropionaldehyd mit *tert*-Butylacetat synthetisiert (Schema 79).^[194]



Schema 79: Matteson-Homologisierungen mit *tert*-Butyllithioacetat als Nukleophil.

Bei der Verwendung von α -Bromboronsäureestern ist zu beachten, dass diese bei Lagerung epimerisierungsanfällig sind.^[41,195] Aus diesem Grund sollten sie stets frisch hergestellt und sofort weiter umgesetzt werden. Bezüglich des eingesetzten Enolats ist anzumerken, dass lediglich mit Essigsäure-*tert*-butylester gute Ergebnisse erzielt wurden. Versuche, stattdessen die entsprechenden Benzyl-, TMS- oder TBS-Ester einzusetzen, lieferten nur geringe Mengen stark verunreinigter Produkte. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen von Matteson *et al.* bei der Umsetzung eines α -Chlorboronsäurepinakolesters mit verschiedenen Enolaten.^[54]

Anschließend sollte unter analogen Bedingungen das Lithiumenolat von Propionsäure-*tert*-butylester eingesetzt werden, welches später auch in der Synthese von Apratoxin A und B verwendet werden sollte. Hierbei wurde in mäßiger Ausbeute der Boronsäureester **4** erhalten. Die geringe Ausbeute scheint allerdings kein generelles Problem bei dieser Reaktion zu sein. Mit einem anderen α -Bromboronsäureester (siehe Abschnitt 3.2.3) wurden deutlich bessere Ergebnisse erzielt. Da auf der Stufe des Boronsäureesters wegen Signalüberlagerungen in den NMR-Spektren keine exakte Bestimmung des Diastereomenverhältnisses möglich war, wurde **4** zum Alkohol **5** oxidiert, welcher nahezu isomerenrein erhalten wurde. Der Vergleich mit Literaturspektren zeigte, dass sich fast ausschließlich das *anti*-Diastereomer gebildet hatte. Chirale HPLC bestätigte zudem, dass **5** in exzellentem Enantiomerenüberschuss erhalten wurde. Epimerisierung des α -Bromboronsäureesters trat folglich nicht in nennenswertem Maß auf (Schema 80).

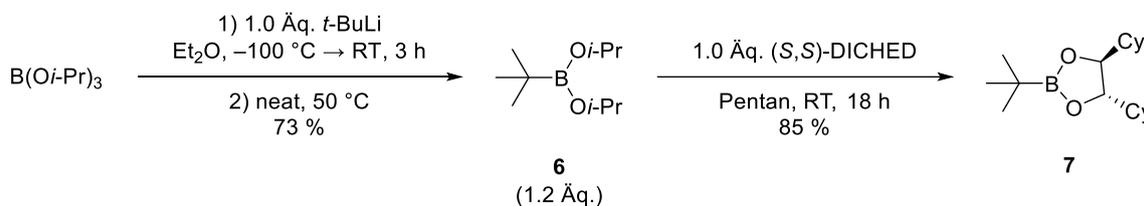


Schema 80: Matteson-Homologisierung mit *tert*-Butyllithiopropionat als Nukleophil.

Ergänzend wurde versucht, statt Esterenolaten auch Ketonenolate als Nukleophile zu verwenden. Allerdings war bei der Umsetzung der Lithiumenolate von Aceton oder Acetophenon mit dem aus **1** hergestellten α -Bromboronsäureester jeweils Zersetzung zu einem komplexen Produktgemisch zu beobachten und die gewünschten Produkte konnten nicht gefunden werden. Bei der Umsetzung von α -Bromboronsäureestern mit Zink-chelatisierten Glycinenolaten, welche von Kazmaier *et al.* bereits in verschiedenen stereoselektiven Enolatreaktionen erfolgreich eingesetzt wurden,^[196–199] konnten in allen Fällen nur die nicht umgesetzten Edukte reisoliert werden. Wurde stattdessen das Lithiumenolat von *N,N*-Dibenzylglycin-*tert*-butylester verwendet, wurden zumindest Spuren des erwarteten Produkts erhalten. Allerdings konnten auch nach umfangreichen Optimierungsversuchen keine akzeptablen Ausbeuten (~ 20 %) erzielt werden, weshalb die Anwendung von Aminosäurenolaten in Matteson-Homologisierungen nicht weiter untersucht wurde.

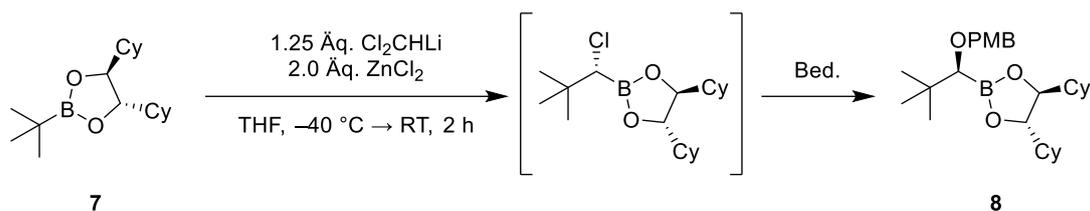
3.2.3 Synthese des Bausteins A über Matteson-Homologisierung

Für die Sequenz aus fünf Matteson-Homologisierungen zum Aufbau des Polyketidteils von Apratoxin A und B wurde der *tert*-Butylboronsäureester **7** als Edukt benötigt. Hierzu wurde zunächst nach einer Vorschrift von Brown *et al.* Triisopropylborat bei tiefer Temperatur mit *tert*-Butyllithium umgesetzt. Der erhaltene Boratkomplex wurde anschließend bei 50 °C pyrolysiert, wodurch der *tert*-Butylboronsäurediisopropylester **6** erhalten wurde.^[200] Umesterung mit (*S,S*)-DICHED lieferte in guter Ausbeute den chiralen Boronsäureester **7** (Schema 81). (*S,S*)-DICHED wurde als chirales Diol gewählt, da es sich vergleichsweise einfach ausgehend von *trans*-Stilben herstellen lässt,^[30,32] in Matteson-Homologisierungen hervorragende Diastereoselektivitäten liefert^[20] und da mit diesem Diol bereits in der Totalsynthese von Lagunamid A gute Ergebnisse erzielt wurden.^[21]



Schema 81: Synthese des chiralen Boronsäureesters **7**.

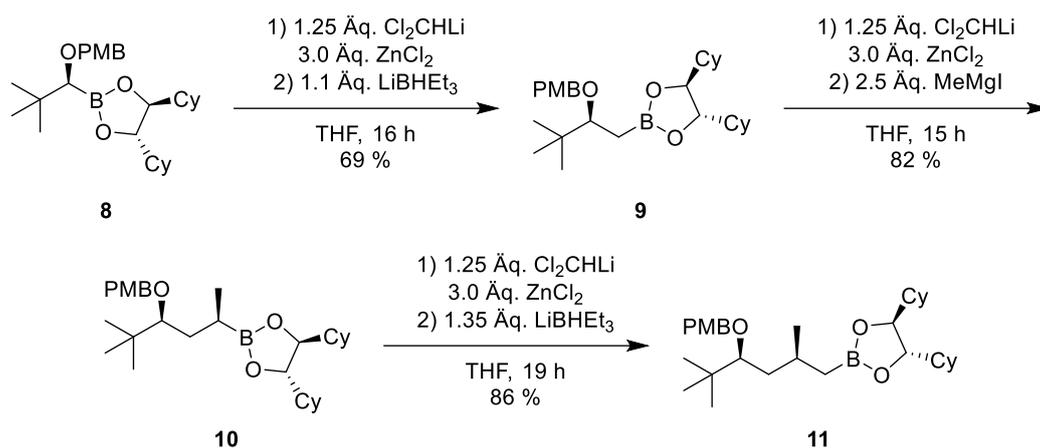
7 sollte in einer Matteson-Homologisierung mit NaOPMB als Nukleophil in den PMB-Ether **8** überführt werden. Während die Herstellung des α -Chlorboronsäureesters auch in Gegenwart der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe unter den üblichen Bedingungen gelang, waren für die nachfolgende Substitution mit dem Alkoholat Optimierungen erforderlich (Tabelle 8).

Tabelle 8: Homologisierung von **7** zu **8**.

Eintrag	Bedingungen	Maßstab	Umsatz (Ausbeute)
1	1.4 Äq. PMBOH, 1.3 Äq. NaH Eintopf, THF/DMSO, 0 °C → RT, 2 d	882 µmol	56 % (n. b.)
2	2.8 Äq. PMBOH, 2.6 Äq. NaH Eintopf, THF/DMSO, 0 °C → RT, 5 d	882 µmol	88 % (69 %)
3	1.4 Äq. PMBOH, 1.3 Äq. NaH isolierter Chlorboronsäureester, DMF, 0 °C → RT, 4 d	882 µmol	100 % (< 79 %, verunreinigt)
4	3.25 Äq. PMBOH, 3.0 Äq. NaH Eintopf, THF/DMSO, 0 °C → RT, 3 d	22.9 mmol	100 % (91 %)

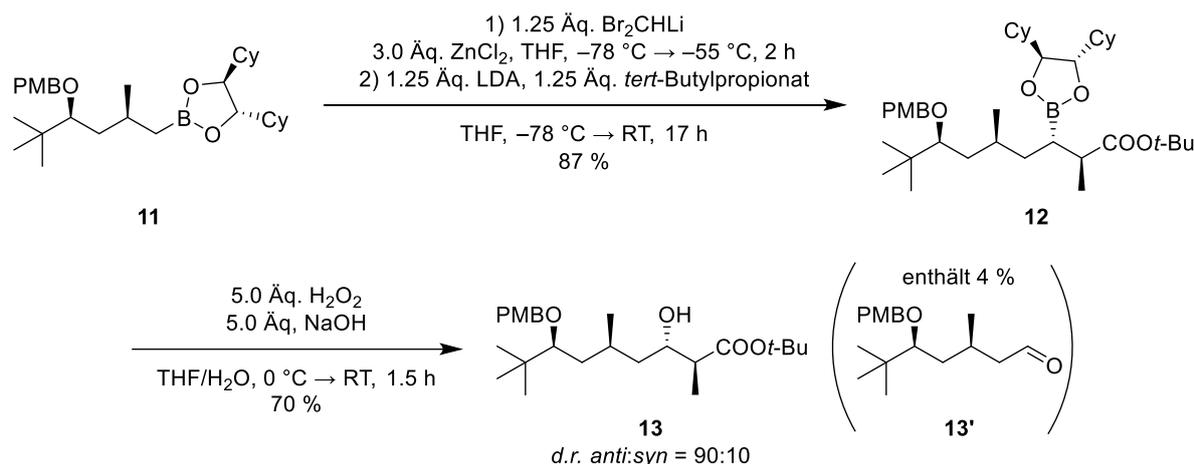
Wurde NaOPMB nur im geringen Überschuss eingesetzt, war auch bei längerer Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz zu **8** zu beobachten (Eintrag 1). Durch Einsatz des Alkoholats im größeren Überschuss konnte der Umsatz auf 88 % gesteigert und nach säulenchromatographischer Reinigung der PMB-Ether in guter Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Wurde der α -Chlorboronsäureester zunächst isoliert und anschließend in DMF mit dem Nukleophil umgesetzt, verlief die Reaktion bereits mit einem geringen Überschuss an NaOPMB vollständig, aber weniger sauber, sodass nach säulenchromatographischer Reinigung nur ein verunreinigtes Produkt erhalten wurde (Eintrag 3). Im größeren Maßstab verlief die Reaktion bei Verwendung des Alkoholats im Überschuss ebenfalls vollständig und **8** konnte in sehr guter Ausbeute isoliert werden (Eintrag 4).

Zur Homologisierung um eine CH_2 -Einheit existieren in der Literatur sowohl einstufige Protokolle, bei denen Carbenoide des Typs LiCH_2X eingesetzt werden,^[39,42,43] als auch zwei-stufige Vorschriften, in denen zunächst ein α -Haloboronsäureester hergestellt und dieser anschließend durch ein Hydrid substituiert wird.^[43,47,64–66,201] Da in Vorversuchen die einstufigen Protokolle insbesondere im größeren Maßstab teilweise zu unvollständigen Umsätzen oder doppelter Homologisierung führten, wurde auf eine zweistufige Methode zurückgegriffen. Der α -Chlorboronsäureester wurde hierbei in akzeptabler Ausbeute mit LiBHEt_3 als Hydridquelle zu **9** umgesetzt.^[64,65] Da **8** im Vergleich zu **7** einen zusätzlichen Ether enthält, welcher ebenfalls an Zink koordinieren kann, wurde in diesem sowie in den folgenden Homologisierungsschritten ein zusätzliches Äquivalent Zinkchlorid eingesetzt.^[40] Anschließend wurde unter den üblichen Bedingungen eine weitere Homologisierung mit Methylmagnesiumiodid als Nukleophil zu **10** durchgeführt sowie erneut eine CH_2 -Gruppe eingeführt, wodurch **11** in sehr guter Ausbeute erhalten wurde (Schema 82). In der Totalsynthese von Lagunamid A war dieser Homologisierungsschritt problematisch,^[21] was vermutlich auf die Bildung eines B-O-Sechsrings zurückzuführen ist. Dass dieses Problem hier nicht auftritt, hängt möglicherweise mit der sterischen Abschirmung des PMB-Ethers durch den benachbarten *tert*-Butylrest zusammen.



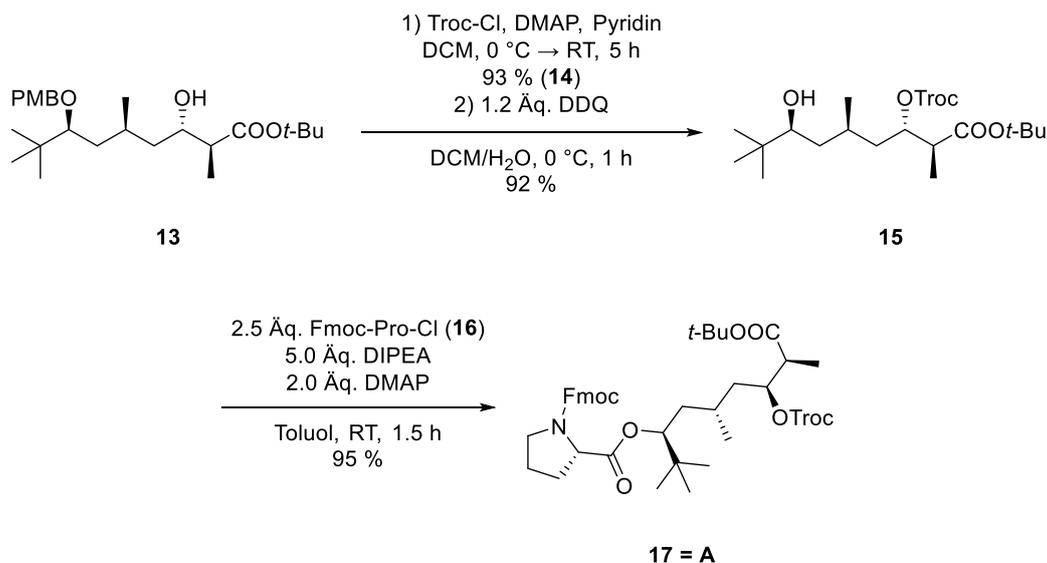
Schema 82: Matteson-Homologisierungen von **8** zu **11**.

Zur Einführung des Esterenolats wurde **11** zunächst mit (Dibrommethyl)lithium homologisiert. Da NMR-Kontrolle bereits bei $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine vollständige Homologisierung zeigte, wurde die Reaktion bei dieser Temperatur abgebrochen und der α -Bromboronsäureester nach wässriger Aufarbeitung sofort mit dem Lithiumenolat von Propionsäure-*tert*-butylester umgesetzt. Erfreulicherweise trat unter diesen Bedingungen keine Epimerisierung des Bromboronsäureesters auf und **12** konnte in hoher Ausbeute isoliert werden. Auf der Stufe des Boronsäureesters war wegen Signalüberlagerungen im NMR-Spektrum keine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses möglich, weshalb dieses nach der Oxidation zum Alkohol **13** ermittelt wurde. Bei dieser Reaktion entstanden in ersten Testansätzen ($\sim 0.2\text{ mmol}$) neben **13** größere Mengen (bis zu 31 %) des *retro*-Aldolprodukts **13'**. Weder ein Austausch des Oxidationsmittels zu Natriumperborat^[202] noch die Verwendung einer schwächeren Base (Phosphatpuffer, pH = 8–9)^[20] veränderte die Menge an **13'** signifikant. Im Gegensatz dazu wurde im größeren Maßstab (6 mmol) der unerwünschte Aldehyd nur in Spuren (4 %) gebildet. **13** wurde in allen Fällen in guter Diastereoselektivität (*anti:syn* = 90:10) erhalten (Schema 83).



Schema 83: Einführung des Esterenolats und Oxidation zum Alkohol **13**.

Der Alkohol **13** musste für die nachfolgenden Umsetzungen geschützt werden. Die Schutzgruppe sollte später in Gegenwart eines oxidationsempfindlichen und sehr epimerisierungsanfälligen Thiazolins abgespalten werden und möglichst unter den sauren Bedingungen der *tert*-Butylester-Entschützung stabil sein. Als hierzu geeignet erwies sich ein Troc-Carbonat, welches bereits in der Totalsynthese nach Doi *et al.* Anwendung gefunden hatte.^[94,102]

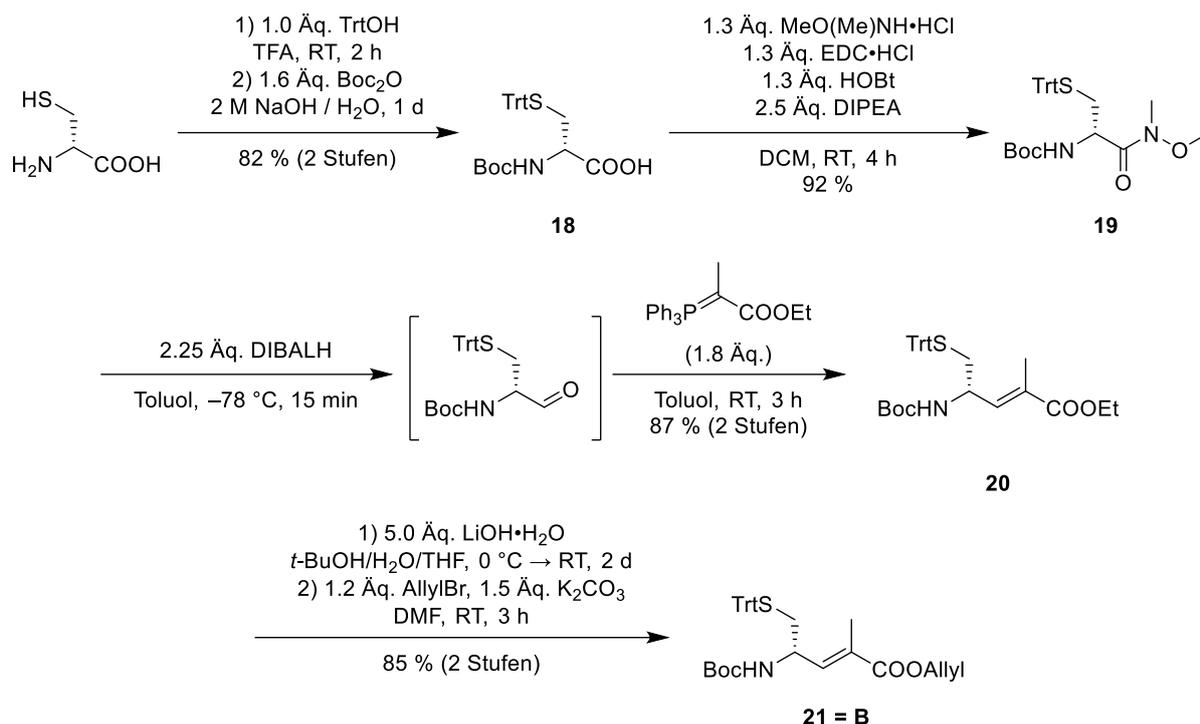


Schema 84: Umsetzung von **13** zum Prolinester **17**.

Mit Troc-Cl in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP gelang die Einführung der Schutzgruppe in hervorragender Ausbeute. Oxidative Spaltung des PMB-Ethers lieferte den Alkohol **15**. In Anlehnung an die Synthese von Lagunamid A^[21] erfolgte die Veresterung des sterisch gehinderten Alkohols mit Fmoc-Prolin zu **17** über das Säurechlorid **16**.^[203] Die höchsten Ausbeuten wurden hierbei mit einem Überschuss an DMAP in Toluol erhalten (Schema 84). Die NMR-Spektren von **17** zeigten bei Raumtemperatur einen doppelten Signalsatz, der allerdings bei 100 °C koaleszierte. Epimerisierung des Prolins trat folglich nicht auf. Unter anderen Bedingungen (0.1 Äq. DMAP in DCM) verlief die Reaktion langsam und unvollständig, sodass **17** nur in 26 % Ausbeute isoliert werden konnte. Das zuvor enthaltene Nebendiastereomer konnte auf der Stufe des Esters **17** weitgehend abgetrennt werden.

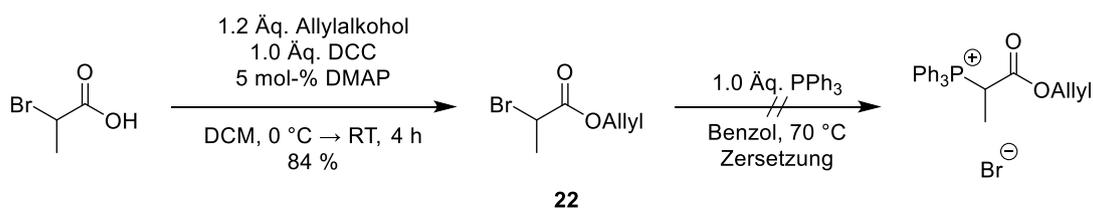
3.2.4 Synthese der Bausteine B und C

Die Synthese von **B** erfolgte nach leicht modifizierten Literaturvorschriften.^[94,102] Zunächst wurde D-Cystein S-Trityl- und N-Boc-geschützt^[204] und in das Weinreb-Amid **19** überführt. Dieses wurde anschließend mit DIBALH zum Aldehyd reduziert. Um eine Racemisierung des α -Stereozen-trums zu vermeiden, wurde dieser sofort in einer Wittig-Reaktion in den α,β -ungesättigten Ester **20** überführt, welcher als einzelnes Isomer erhalten wurde. Umschützung zum Allylester lieferte den Baustein **21**. Alle Umsetzungen gelangen in sehr guter Ausbeute (Schema 85).



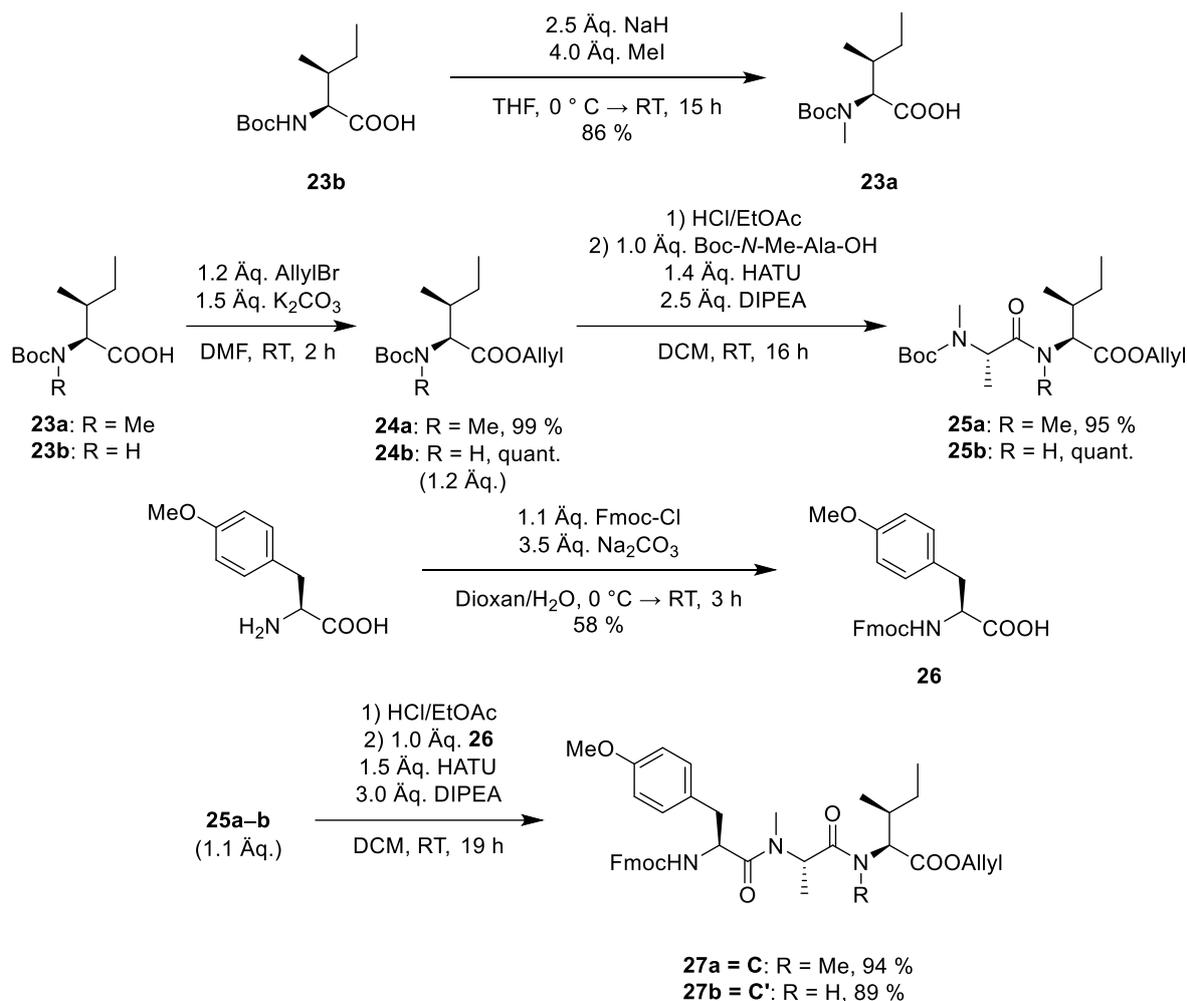
Schema 85: Synthese des Bausteins **B**.

Um die Umschätzung vom Ethyl- zum Allylester **21** zu vermeiden, wurde alternativ versucht, ein Wittig-Salz herzustellen, das bereits einen Allylester enthält. Hierzu wurde zunächst 2-Brompropionsäure mit Allylalkohol zu **22** verestert. **22** wurde anschließend nach einer Literaturvorschrift mit Triphenylphosphin umgesetzt,^[205] allerdings ließ sich die Vorschrift nicht reproduzieren und es wurde lediglich ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten erhalten (Schema 86). Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde **21** nach der oben beschriebenen Route aufgebaut.



Schema 86: Versuche zur Synthese eines Wittig-Salzes mit einem Allylester.

Für die Synthese von **C** mit R = Methyl (Apratoxin A) konnte ebenfalls auf Literaturvorschriften zurückgegriffen werden.^[94,102] Für **C'** mit R = H (Apratoxin B) wurde bisher keine Synthese beschrieben, allerdings konnten identische Bedingungen wie für R = Methyl verwendet werden.

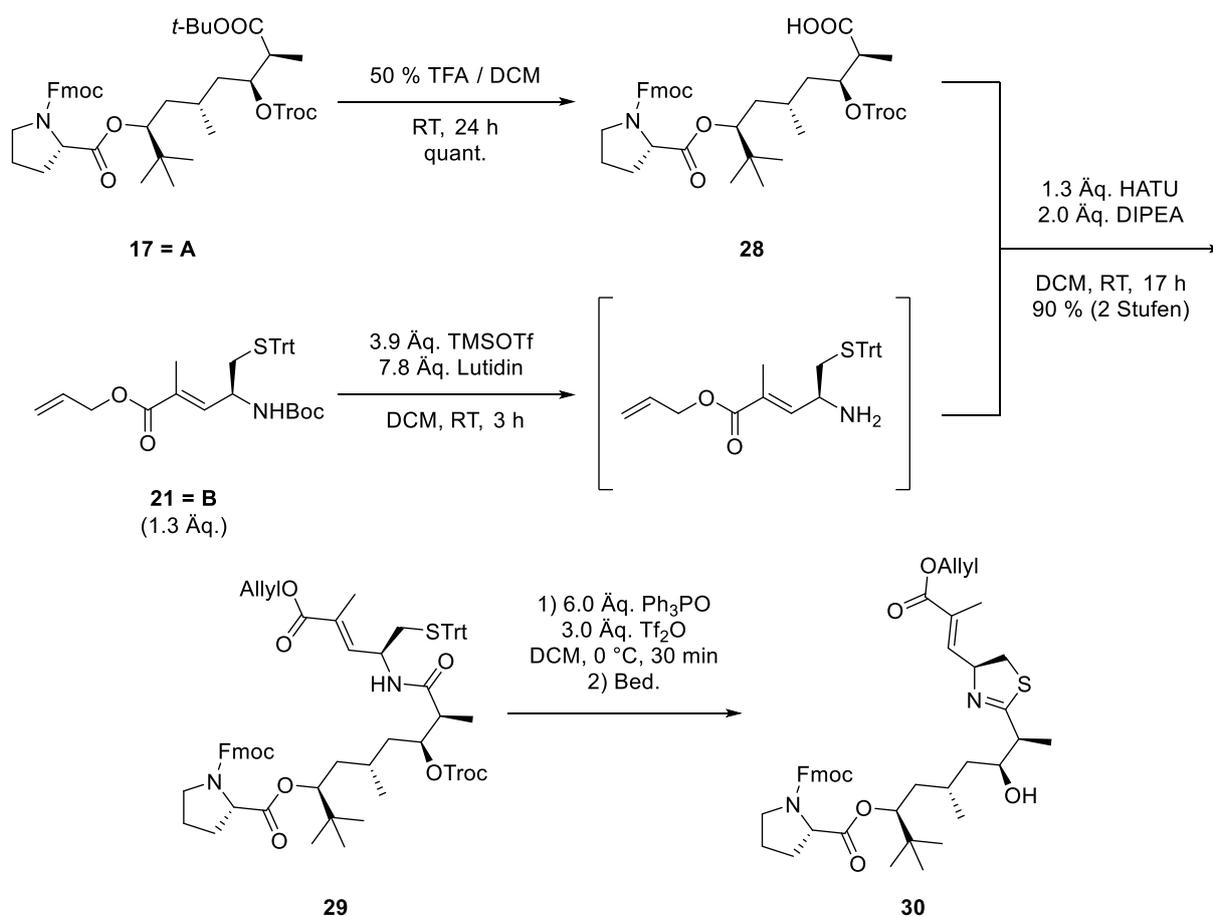


Schema 87: Synthese der Tripeptid-Bausteine **C** und **C'**.

Zunächst wurde Boc-Isoleucin **23b** zu **23a** N-methyliert.^[206] **23a–b** wurden anschließend als Allylester **24a–b** geschützt.^[207] Boc-Entschützung und Knüpfung mit Boc-N-Methylalanin lieferte in hervorragender Ausbeute die Dipeptide **25a–b**. Nach einer weiteren Boc-Entschützung wurden durch Knüpfung mit Fmoc-O-Methyltyrosin **26** in sehr guter Ausbeute die Tripeptide **27a–b** erhalten (Schema 87).

3.2.5 Synthese von Apratoxin A und B

Zur Vervollständigung der Totalsynthese von Apratoxin A und B wurde zunächst der *tert*-Butylester **17** sauer gespalten und die erhaltene freie Säure **28** in hervorragender Ausbeute mit dem Boc-entschützten Amin **21** geknüpft. Das Amid **29** ist ein bekanntes Intermediat aus der Synthese von Doi *et al.*, sodass die nachfolgenden Schritte in Anlehnung an Literaturvorschriften durchgeführt werden konnten.^[94,102] Die Überführung von **29** in ein Thiazolin erfolgte nach einer Methode von Kelly *et al.* mit Ph₃PO und Tf₂O.^[110] Da das β-O-Troc-Thiazolin bekanntermaßen auf Kieselgel sehr leicht zum α,β-ungesättigten Thiazolin eliminiert,^[94,102] wurde es ohne Aufreinigung weiter umgesetzt. Zur Spaltung des Troc-Carbonats wurden verschiedene Bedingungen getestet (Tabelle 9).

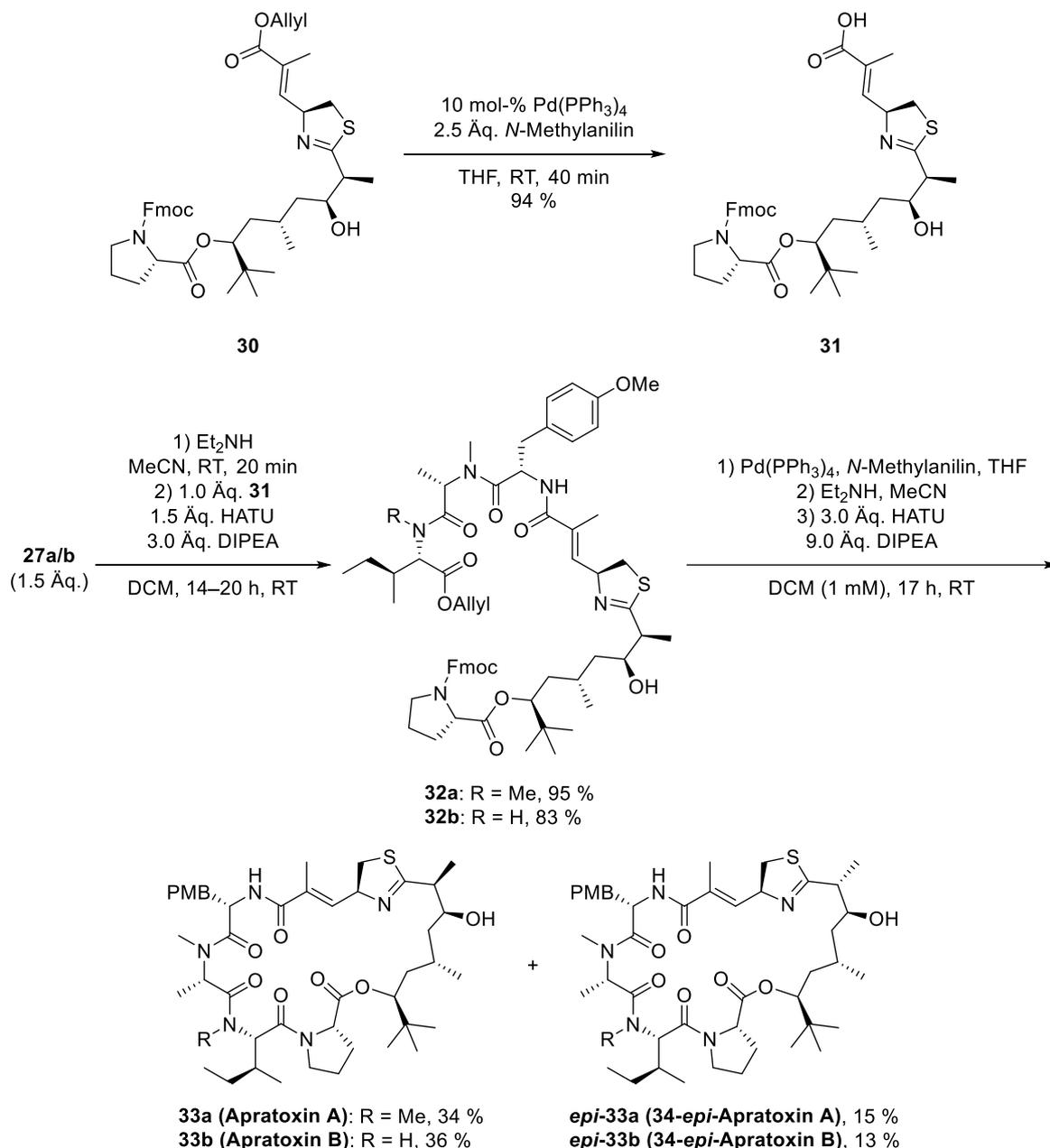
Tabelle 9: Synthese des Thiazolins **30** und Optimierung der O-Troc-Entschützung.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	Bemerkung
1	10 \u00c4q. Zn (kommerziell) THF / 1 M NH ₄ OAc, RT, 24 h	75 %	Nebenreaktion: H ₂ O-Eliminierung
2	10 \u00c4q. Zn (aktiviert mit HCl) THF / 1 M NH ₄ OAc, RT, 90 min	n. b.	Umsatz < 10 %
3	10 \u00c4q. Zn (aktiviert mit I ₂) THF / 1 M NH ₄ OAc, RT, 2 h	n. b.	Umsatz ~ 3 %
4	10 \u00c4q. Zn/Cu (1–3 % Cu) THF / 1 M NH ₄ OAc, RT, 3 h	36 %	Umsatz unvollst\u00e4ndig, hauptsächlich H ₂ O-Eliminierung
5	6 \u00c4q. Me ₃ SnOH Dichlorethan, RT, 66 h	22 %	Umsatz unvollst\u00e4ndig, teilweise Fmoc-Entsch\u00fctzung

\u00dcberraschenderweise wurden die besten Ergebnisse mit kommerziellem, nicht aktiviertem Zinkstaub erzielt, auch wenn eine deutlich l\u00e4ngere Reaktionszeit als in Literaturvorschriften nach Doi *et al.* ben\u00f6tigt wurde. Als Nebenprodukt trat trotz der nahezu neutralen Reaktionsbedingungen das durch H₂O-Eliminierung aus **30** gebildete α,β -unges\u00e4ttigte Thiazolin auf, welches allerdings s\u00e4ulenchromatographisch abgetrennt werden konnte (Eintrag 1). Demgegen\u00fcber trat Epimerisierung des α -Stereozen-trums des Thiazolins in diesem Schritt nicht oder nur in geringem Ma\u00df auf. Versuche, das Zink zur Verk\u00fcrzung der Reaktionszeit mit HCl oder Iod zu aktivieren bzw. stattdessen Zn/Cu-Legierung zu verwenden (Eintrag 2–4), f\u00fchrten nicht zu einer erh\u00f6hten Reaktivit\u00e4t. Eine Hydrolyse des Troc-Carbonats mit Me₃SnOH in Anlehnung an Vorschriften von Trost *et al.*^[208] lieferte ebenfalls keine zufriedenstellenden

Ergebnisse, da unter diesen Bedingungen das Fmoc-Carbat teilweise gespalten wurde (Eintrag 5).

Ausgehend von **30** wurde anschließend der Allylester Pd-katalysiert gespalten. Um eine gleichzeitige Fmoc-Entschützung zu unterdrücken, wurde das nur schwach basische *N*-Methylanilin als Nukleophil eingesetzt. Nach Fmoc-Entschützung der Tripeptidbausteine **27a/b** wurden durch Peptidknüpfung mit HATU die linearen Vorstufen **32a/b** in guter Ausbeute erhalten. Abschließend wurden das Fmoc-Carbat und der Allylester entschützt und mit HATU zu Apratoxin A **33a** bzw. Apratoxin B **33b** cyclisiert.



Schema 88: Synthese von Apratoxin A und B **9a–b** und *epi-9a–b*.

Während der Umsetzungen von **30** zu **33a/b** erwies sich das α -Stereozentrum des Thiazolins als äußerst epimerisierungsanfällig. Auch in schwach saurem CDCl_3 waren die Produkte nur für kurze Zeit stabil. Nach mehrtägiger Lagerung im NMR-Lösungsmittel zeigte sich in erheblichem Maße Epimerisierung und Zersetzung (unter anderem H_2O -Eliminierung),

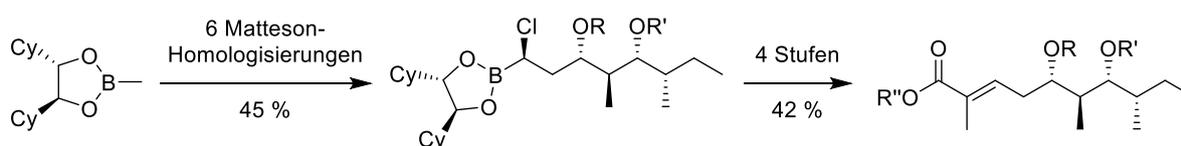
weshalb die NMR-Proben jeweils nach der Messung verworfen und nicht in den nächsten Synthesestufen verwendet wurden. Da sich die Epimerisierung in der Sequenz von **30** zu **33a/b** nicht vollständig unterdrücken ließ, wurde nach der Cyclisierung jeweils ein Gemisch aus dem Naturstoff **33a/b** und dessen Epimer *epi-33a/b* (*d.r.* **33a:epi-33a** = 70:30, *d.r.* **33b:epi-33b** = 73:27 laut HPLC) erhalten, das durch präparative HPLC getrennt werden konnte (Schema 88). Die NMR-Spektren von **33a** und **33b** stimmten mit denen von isoliertem Apratoxin A und B überein. Wie in der Literatur beschrieben lag **33b** als Gemisch aus zwei Rotameren vor.^[3,4]

3.3 Dienolate als Nucleophile in Matteson-Homologisierungen

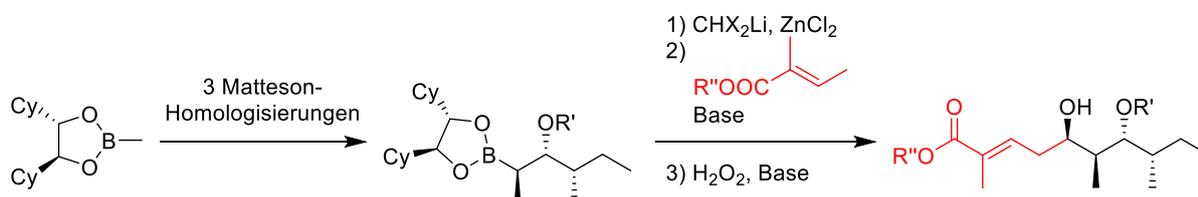
3.3.1 Voruntersuchungen

Wie in Abschnitt 3.2 am Beispiel der Totalsynthese von Apratoxin A und B gezeigt wurde, eignen sich Enolate als Nucleophile in Matteson-Homologisierungen zum Aufbau komplexer Polyketidstrukturen. Im nächsten Schritt sollte versucht werden, statt einfacher Esterenolate Dienolate von α,β -ungesättigten Estern einzusetzen. Nach Oxidation der Boronsäureester zum Alkohol würden α,β -ungesättigte δ -Hydroxyester erhalten, welche in der Natur beispielsweise in den Lagunamiden^[6,15,16,175] und verwandten Naturstoffen^[125,176,178,180,181] vorkommen. Diese Herangehensweise wäre eine interessante Ergänzung zur Lagunamid-Synthese nach Kazmaier *et al.*^[21] Hierbei wird der geschützte Alkohol in δ -Position als Nucleophil in einer Matteson-Homologisierung eingeführt, wohingegen er bei Verwendung eines Dienolats als Nucleophil durch Oxidation des Boronsäureesters erhalten würde. Folglich sollte der Alkohol in umgekehrter Konfiguration erhalten werden, was für die Synthese von Lagunamid-Derivaten für SAR-Studien interessant ist (Schema 89).

Lagunamid-Synthese nach Kazmaier *et al.*:



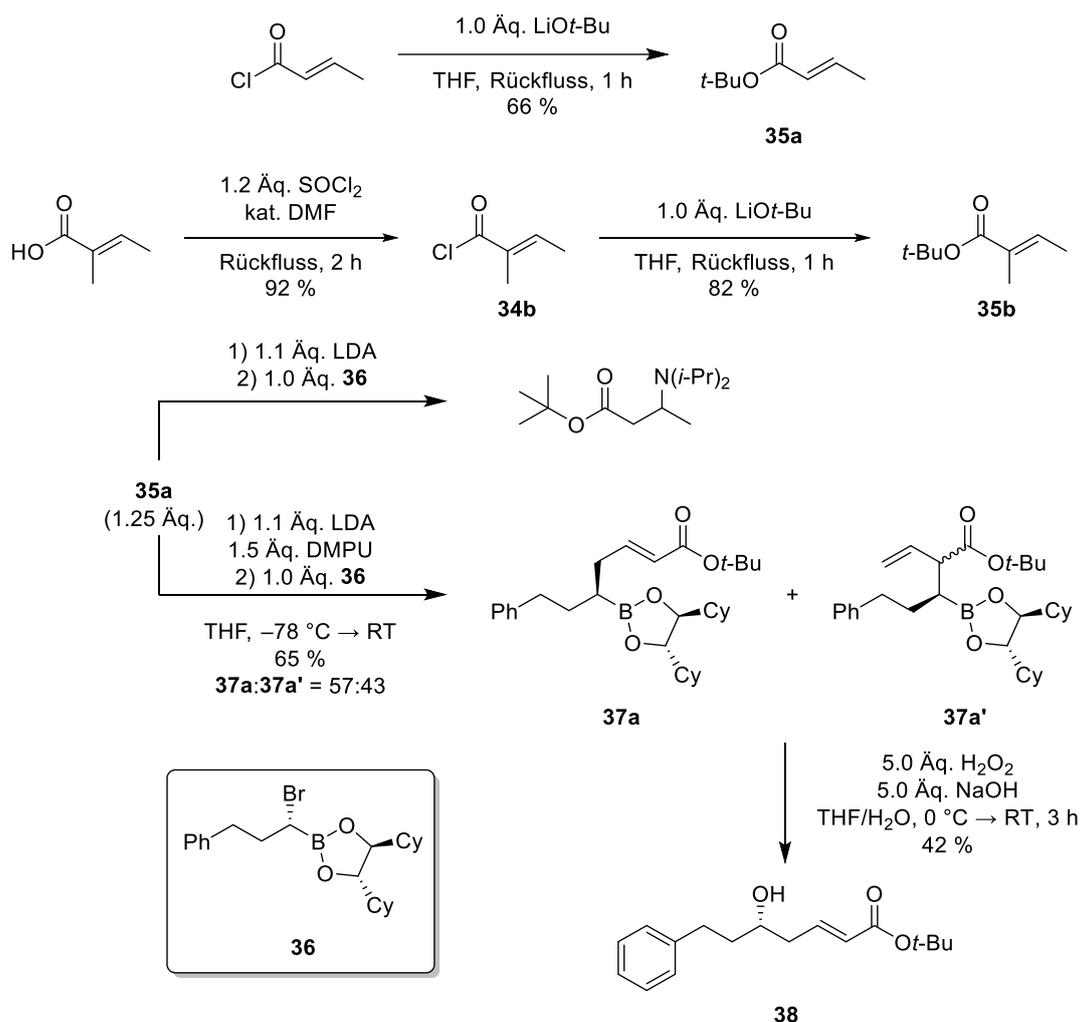
geplante Synthese eines *epi*-Lagunamids durch Einführung eines Dienolats:



Schema 89: Geplante Synthese eines *epi*-Lagunamid-Derivats.

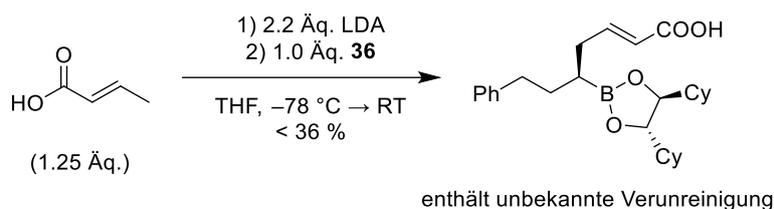
Erste Testreaktionen wurden mit *tert*-Butylcrotonat **35a** bzw. *tert*-Butyltiglat **35b** durchgeführt, welche durch Substitution der Säurechloride mit Lithium-*tert*-butanolat hergestellt wurden.^[209,210] Der *tert*-Butylester wurde gewählt, da dieser bei einfachen Esterenolaten die mit Abstand besten Ergebnisse geliefert hatte (siehe Abschnitt 3.2.2). Versuche, **35a** mit LDA zu deprotonieren und anschließend als Nucleophil einzusetzen, lieferten nicht das erwartete Produkt. Stattdessen war hauptsächlich eine Michael-Addition von LDA zu beobachten. Die Reaktion von LDA als Nucleophil ist aus vinylogenen Aldolreaktionen bekannt und kann durch

Zusatz von HMPA unterdrückt werden.^[112] Um die Verwendung des krebserregenden HMPA zu vermeiden, wurde stattdessen DMPU eingesetzt. Unter diesen Bedingungen wurde bei der Umsetzung des Enolats mit dem frisch hergestellten α -Bromboronsäureester **36**, welcher bereits in Abschnitt 3.2.2 als Modellverbindung verwendet wurde, ein Gemisch aus zwei Isomeren **37a** und **37a'** erhalten. Hierbei handelt es sich um das γ - bzw. α -Alkylierungsprodukt. Nach der Oxidation der Boronsäureester zum Alkohol wurde das lineare Produkt **38** in 42 % Ausbeute erhalten. Das verzweigte Produkt konnte nicht als Reinstoff isoliert werden (Schema 90).



Schema 90: Einsatz des Dienolats von **35a** als Nukleophil.

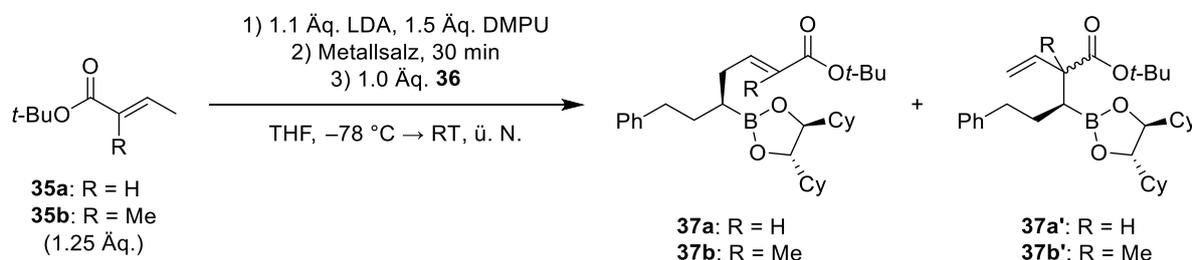
In Alkylierungsreaktionen liefern die Dianionen von freien Carbonsäuren in einigen Fällen höhere γ -Selektivitäten als die entsprechenden Esterdienolate.^[140,141] Versuche, diese Bedingungen auf die Matteson-Homologisierung zu übertragen, lieferten bei der Umsetzung von **36** mit dem Dianion von Crotonsäure nur geringe Mengen des erwarteten Boronsäureesters. Zudem war eine unbekannte Verunreinigung, die chromatographisch nicht abgetrennt werden konnte, enthalten (Schema 91).



Schema 91: Einsatz des Dianions von Crotonsäure als Nukleophil.

Anschließend sollte überprüft werden, wie sich eine α -Methylgruppe im Ester auf die Regio-selektivität auswirkt. Zudem sollte der Einfluss des Metallkations im Dienolat auf die γ -Selektivität durch Zusatz verschiedener Metallsalze zur Dienolatlösung überprüft werden (Tabelle 10).

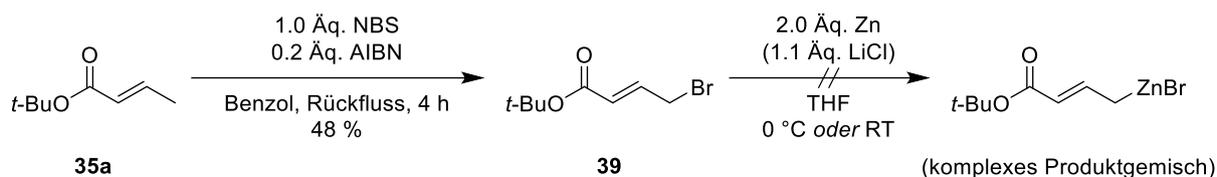
Tabelle 10: Einfluss einer α -Methylgruppe bzw. verschiedener Metallsalze auf die γ -Selektivität.



Eintrag	R	MX_2	Ausbeute	$\gamma:\alpha$
1	H	--	65 %	57:43
2	H	1.2–2.0 Äq. ZnCl_2	68 %	7:3–4:6
3	H	1.2 Äq. CuI	48 %	43:57
4	H	1.0 Äq. $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$	53 %	56:44
5	H	2.0 Äq. $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$	n. b. (Umsatz unvollständig)	43:57
6	Me	--	63 %	96:4
7	Me	1.2 Äq. ZnCl_2	52 %	96:4

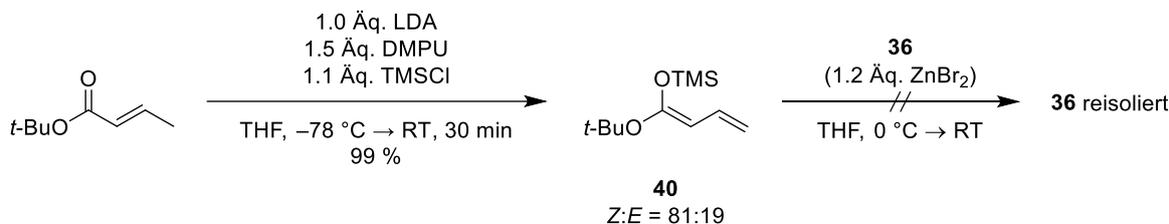
Mit dem Li-Dienolat von Tiglinsäure-*tert*-butylester (Eintrag 6) konnten deutlich höhere γ -Selektivitäten erzielt werden als mit dem Li-Dienolat von Crotonsäure-*tert*-butylester (Eintrag 1), was anhand der stärkeren sterischen Abschirmung der α -Position erklärt werden kann. Ein signifikanter Einfluss auf die Regioselektivität beim Zusatz verschiedener Metallsalze, wie er von Katzenellenbogen *et al.* bei der Dienolat-Alkylierung mit Allylhalogeniden beschrieben wurde,^[138] war hingegen nicht zu beobachten. Mit ZnCl_2 konnte zwar eine leicht erhöhte γ -Selektivität erzielt werden, allerdings ließ sich dieses Ergebnis nicht reproduzieren (Eintrag 2). Es wurde ebenfalls versucht, **36** durch den stabileren und leichter handhabbaren α -Chlorboronsäureester zu ersetzen, hierbei konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

Statt die Zn-Dienolate durch Transmetallierung herzustellen, wurde zudem eine Reformatsky-artige Synthese ausgehend vom Allylbromid **39** untersucht. Die Zn-Organyle erwiesen sich allerdings unter den Reaktionsbedingungen als instabil und es wurden in allen Fällen komplexe Produktgemische erhalten (Schema 92).



Schema 92: Versuche zur Synthese eines Zn-Dienolats durch Zn-Insertion.

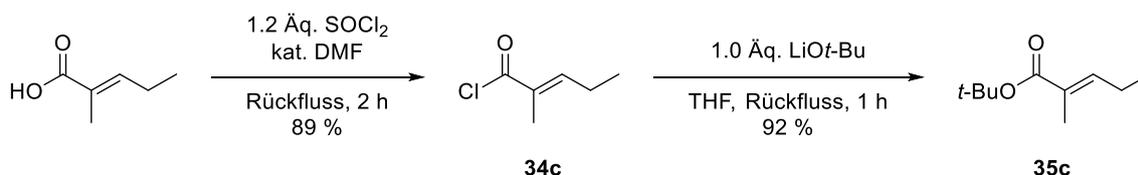
In vinylogen Aldolreaktionen lässt sich die γ -Selektivität erhöhen, wenn statt Li-Dienolaten Silylketenacetale eingesetzt werden.^[114,115,118] Um zu überprüfen, wie Silylketenacetale mit α -Bromboronsäureestern reagieren, wurde aus **35a** mit LDA, DMPU und TMSCl Verbindung **40** hergestellt.^[211] Da sich **40** bei Raumtemperatur innerhalb weniger Tage zersetzt, sollte es stets frisch hergestellt werden. Allerdings war bei der Umsetzung von **36** mit **40** keine Reaktion zu beobachten und es wurde lediglich der Bromboronsäureester reisoliert. Auch nach Zusatz von Zinkbromid als Lewis-Säure wurde nur das nicht umgesetzte Edukt gefunden (Schema 93). Weitere Testreaktionen wurden mit Methyljodid als Elektrophil durchgeführt, allerdings wurden selbst mit diesem einfachen Alkylierungsmittel keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt.



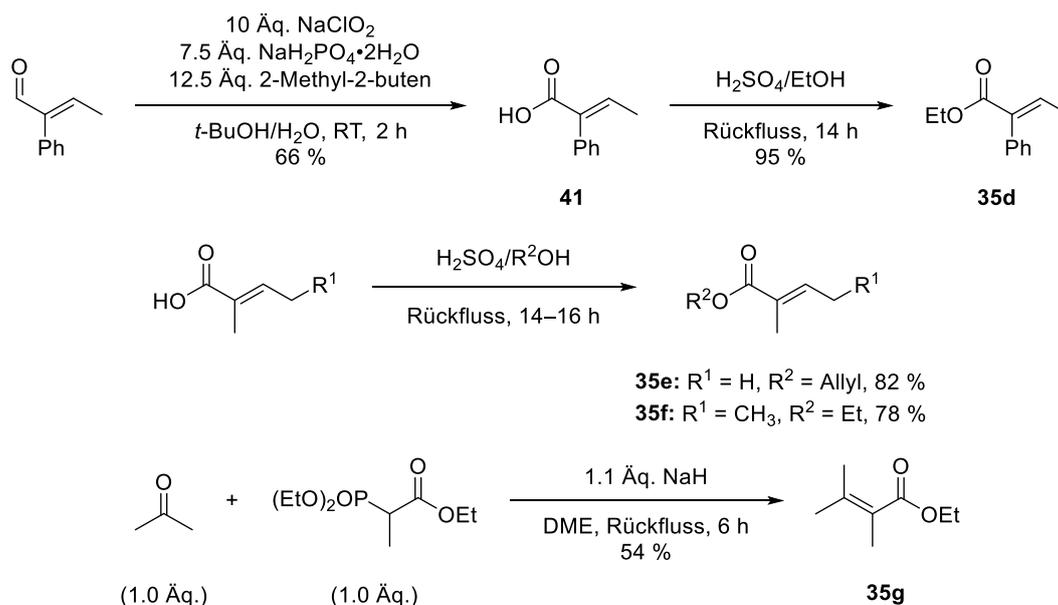
Schema 93: Versuche zum Einsatz eines Silylketenacetals als Nukleophil.

3.3.2 Variation des Dienolats

Da weder der Zusatz von Metallsalzen noch die Verwendung von Silylketenacetalen als Nukleophil zu verbesserten Ausbeuten oder Regioselektivitäten führte, wurden für alle weiteren Ansätze Li-Dienolate verwendet. Zunächst sollte die Dienolate verschiedener α,β -ungesättigter Ester **35c–g** untersucht werden. **35c–f** wurden analog zu **35a–b** über das Säurechlorid oder alternativ mittels Fischer-Veresterung^[212] synthetisiert. Carbonsäure **41** wurde aus kommerziellem 2-Phenyl-2-butenal in einer Pinnick-Oxidation erhalten.^[213] Daneben wurde der Ester **35g** mit einer vierfach substituierten Doppelbindung nach Literaturvorschrift in einer HWE-Reaktion hergestellt (Schema 94a/b).^[214]



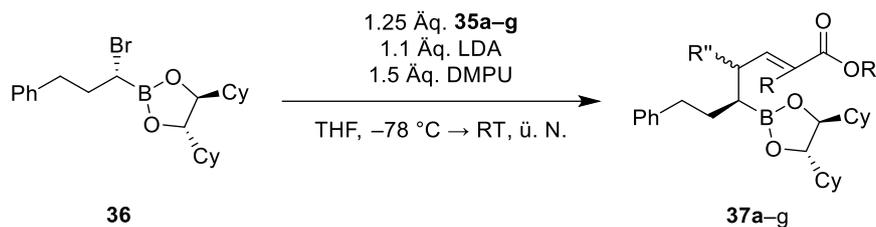
Schema 94a: Synthese des α,β -ungesättigten Esters **35c**.



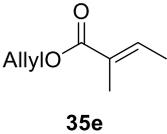
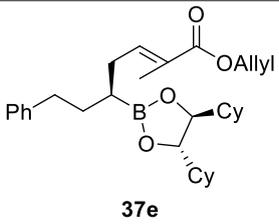
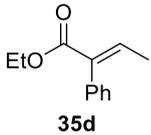
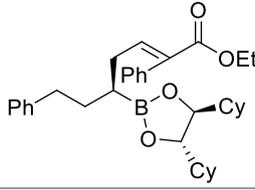
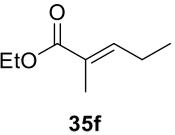
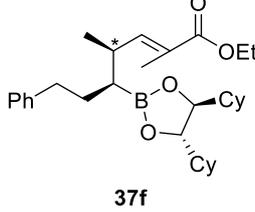
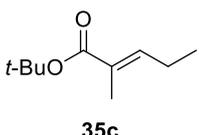
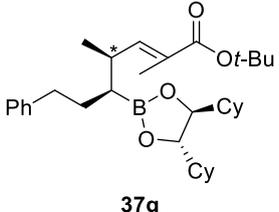
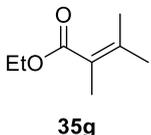
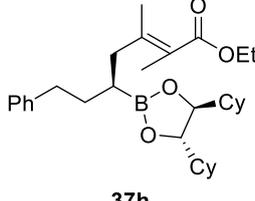
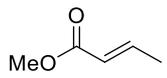
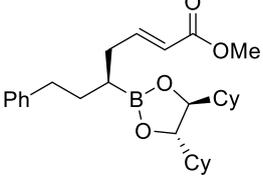
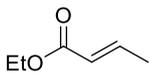
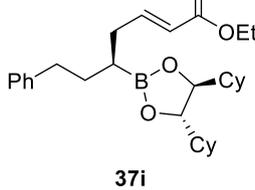
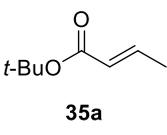
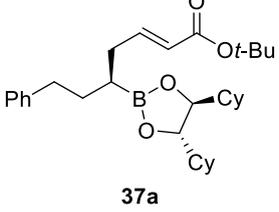
Schema 94b: Synthese der α,β -ungesättigten Ester **35d–g**.

35c–g sowie einige kommerziell erhältliche Tiglinsäureester wurden anschließend mit dem α -Bromboronsäureester **36** umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Reaktion der Dienolate verschiedener α,β -ungesättigter Ester mit **36**.



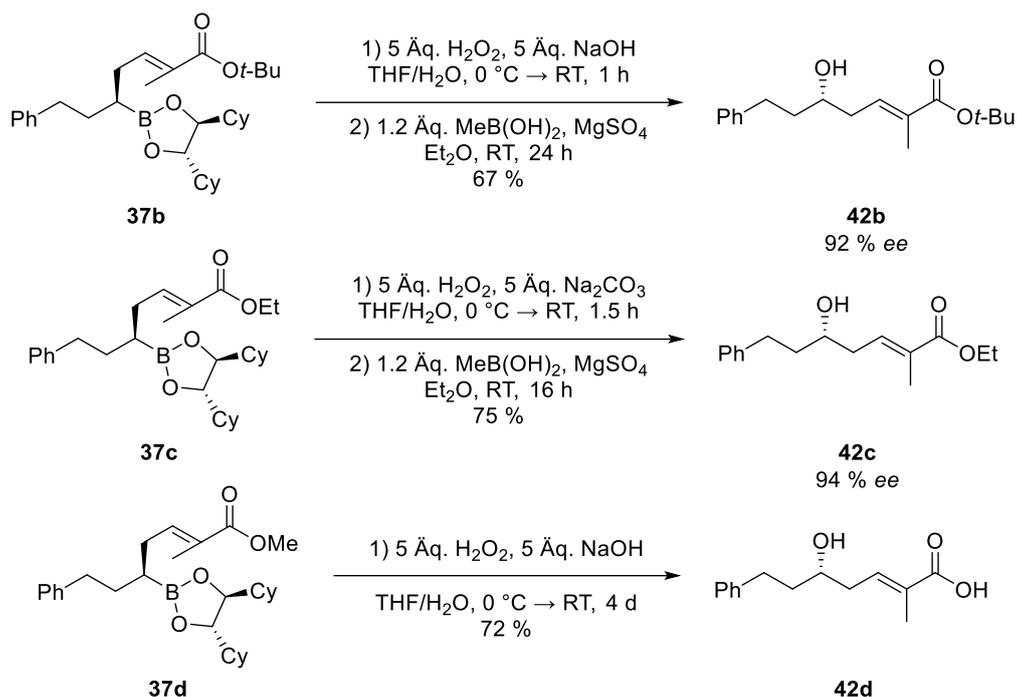
Eintrag	Ester	Produkt	Ausbeute	$\gamma:\alpha$	Bemerkung
1	 35b	 37b	63 %	96:4	--
2		 37c	60 %	> 96:4	--
3		 37d	51 %	> 96:4	--

Eintrag	Ester	Produkt	Ausbeute	$\gamma:\alpha$	Bemerkung
4	 <p>35e</p>	 <p>37e</p>	n. b.	> 96:4 ^a	verunreinigt, Ausbeute nach Oxidation zu 42e (2 Stufen) 14 %
5	 <p>35d</p>	 <p>37d</p>	Spuren	n. b.	enthält unbekannte Verunreinigungen
6	 <p>35f</p>	 <p>37f</p>	62 %	78:22 ^a	γ -Produkt: <i>d.r.</i> = 95:5 ^a α -Produkt: Isomeren-gemisch
7	 <p>35c</p>	 <p>37g</p>	60 %	85:15 ^a	γ -Produkt: <i>d.r.</i> = 83:17 ^a α -Produkt: Isomeren-gemisch
8	 <p>35g</p>	 <p>37h</p>	52 %	> 96:4	<i>E:Z</i> = 94:6
9	 <p>35b</p>	 <p>37i</p>	Spuren	88:12	enthält unbekannte Verunreinigungen
10	 <p>35a</p>	 <p>37j</p>	54 %	63:37	--
11	 <p>35a</p>	 <p>37k</p>	65 %	57:43	--

^a: Verhältnis wurde nach Oxidation zum Alkohol mittels ¹H-NMR bestimmt.

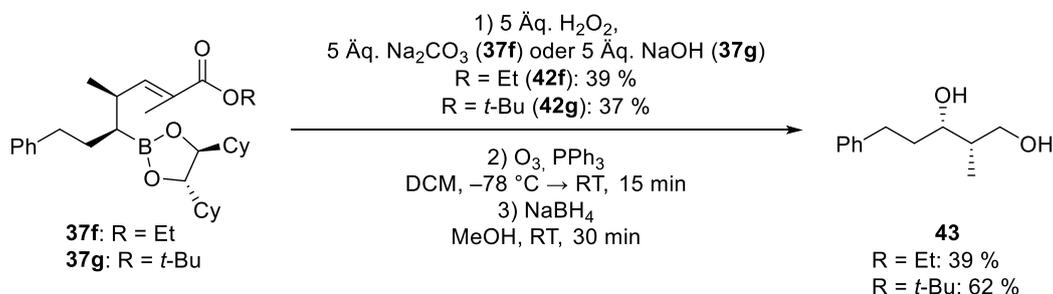
Mit Tiglinsäure-*tert*-butylester (Eintrag 1) und -ethylester (Eintrag 2) wurden sehr ähnliche Ergebnisse erhalten, wobei mit dem *tert*-Butylester eine geringfügig höhere Ausbeute und mit dem Ethylester eine geringfügig höhere Regioselektivität erzielt wurde. Mit dem entsprechenden Methylester wurde das lineare Produkt ebenfalls in sehr guter Regioselektivität, aber etwas geringerer Ausbeute erhalten (Eintrag 3). Weniger zufriedenstellende Ergebnisse wurden mit dem Allylester erzielt. Hier entstand ein Gemisch aus zwei Boronsäureestern. Möglicherweise handelt es sich beim Nebenprodukt um das α -Produkt, aufgrund von Signalüberlagerungen ist hierzu anhand der NMR-Spektren allerdings keine eindeutige Aussage möglich. Nach Oxidation des Boronsäureesters **37e** wurde der erwartete Alkohol **42e** nur in geringer Ausbeute isoliert (Eintrag 4). Wurde die Methylgruppe in α -Position durch einen Phenylrest ersetzt, sank die Ausbeute deutlich und es konnte lediglich ein verunreinigtes Produkt erhalten werden (Eintrag 5). Substituenten in γ -Position des Esters führten zu einer Abnahme der Regioselektivität. Da auf der Stufe der Boronsäureester **37f–g** wegen Signalüberlagerungen keine vollständige Auswertung der NMR-Spektren möglich war, wurden das α : γ -Verhältnis sowie das Diastereomerenverhältnis nach Oxidation zum Alkohol **42f–g** bestimmt. Bemerkenswerterweise wurden die γ -Isomere insbesondere im Fall des Ethylesters **37f** in guter Diastereoselektivität erhalten (Eintrag 6, 7). Mit der vierfach substituierten Doppelbindung im Ester **35g** gelang die Reaktion ebenfalls. Hierbei bildete sich ein (*E/Z*)-Gemisch im Verhältnis 94:6. Als Hauptprodukt konnte mittels NOESY das (*E*)-Produkt identifiziert werden (Eintrag 8). Das Dienolat von Crotonsäuremethylester lieferte lediglich Spuren eines verunreinigten Produkts (Eintrag 9). Mit dem entsprechenden Ethyl- bzw. *tert*-Butylester gelang die Reaktion zwar in höherer Ausbeute, aber nur in mäßiger Regioselektivität (Eintrag 10, 11).

Mit einigen Boronsäureestern wurde anschließend exemplarisch die Oxidation zu den entsprechenden Alkoholen getestet. **37b** ließ sich unter den üblichen Bedingungen mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ zu **42b** umsetzen. Beim Ethylester **37c** wurde statt NaOH die schwächere Base Na_2CO_3 verwendet. Unter diesen Bedingungen war keine Verseifung des Ethylesters in **42c** zu beobachten. Wurde hingegen der Methylester **37d** längere Zeit mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ gerührt, wurde die freie Säure **42d** isoliert. Die Alkohole **42b** sowie **42c** konnten säulenchromatographisch nicht vom freien DICHD abgetrennt werden. Allerdings konnte das Diol jeweils mit Methylboronsäure in den unpolaren und leicht abtrennbaren Boronsäureester überführt werden.^[21] Eine Scheffer-Weitz-Epoxidierung der elektronenarmen Doppelbindungen war in keinem Beispiel zu beobachten. **42b–c** wurden in sehr gutem Enantiomerenüberschuss erhalten. Epimerisierung auf der Stufe des α -Bromboronsäureesters trat demnach nur in geringem Maß auf (Schema 95).



Schema 95: Oxidation der Boronsäureester **37b–d**.

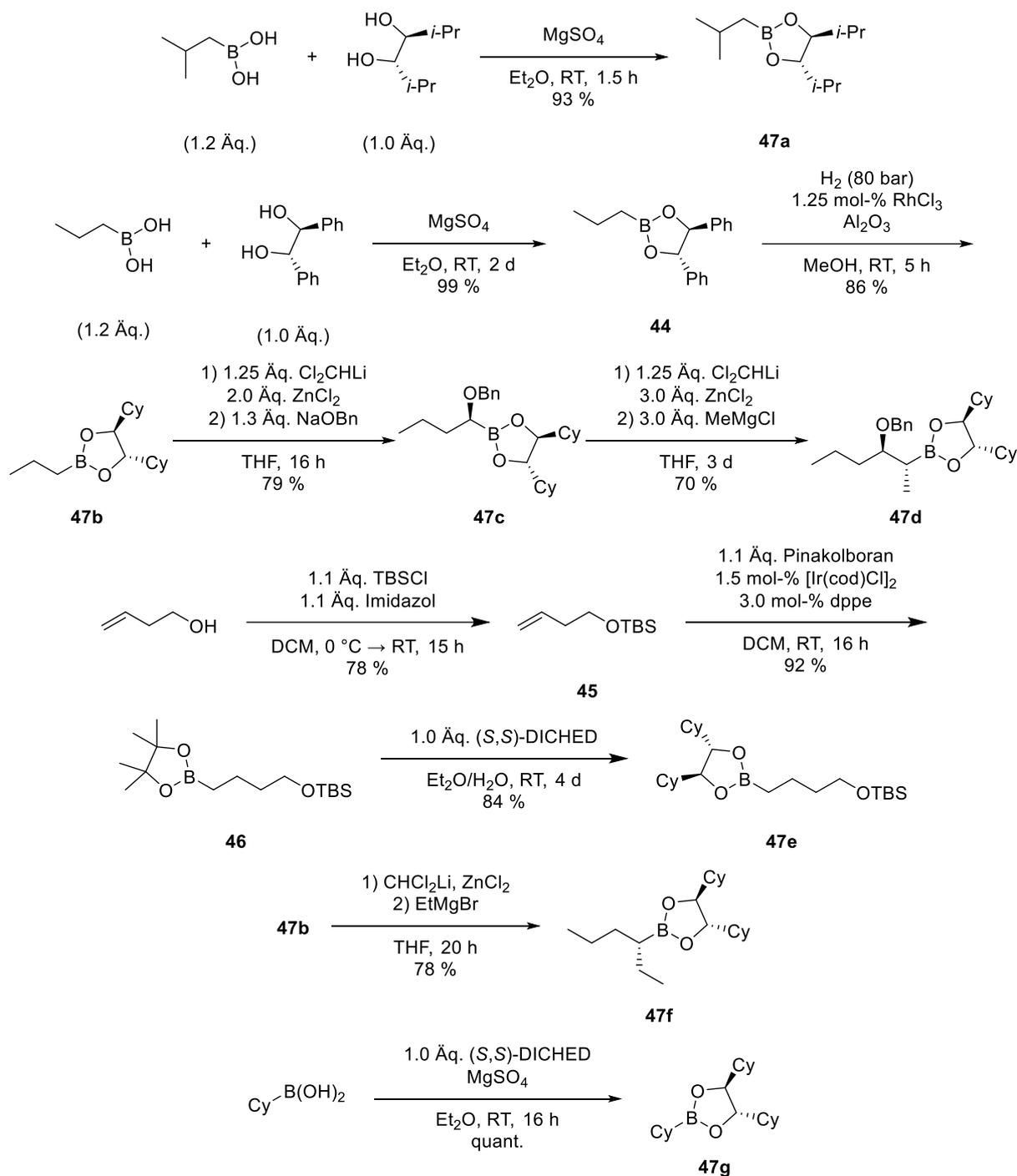
Um die Konfiguration von **37f–g** zu bestimmen, wurden die Boronsäureester zu den Alkoholen **42f–g** oxidiert. Die Hauptisomere wurden isoliert, ozonolysiert und zum bekannten Diol **43** reduziert. Vergleich mit Literaturspektren^[215] zeigte, dass sich in beiden Fällen hauptsächlich der (4*R*,5*S*)-Boronsäureester gebildet hatte (Schema 96).



Schema 96: Bestimmung der Konfiguration der Hauptisomere von **37f–g**.

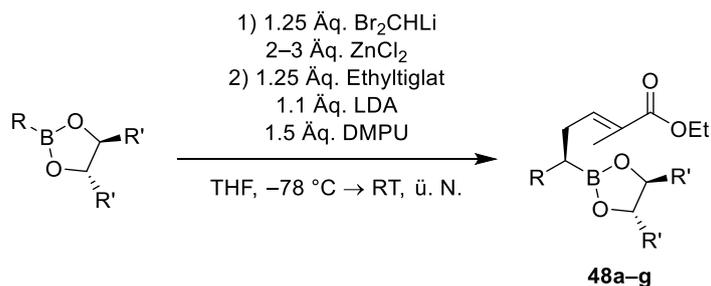
3.3.3 Variation des α -Bromboronsäureesters

Anschließend sollten die eingesetzten Boronsäureester variiert werden. Hierzu wurden **47a–f** nach den üblichen Methoden synthetisiert. **47a** wurde durch Veresterung von Isobutylboronsäure mit (*S,S*)-DIPED^[28] hergestellt. Homologisierung des Propylboronsäureesters **47b** lieferte die funktionalisierten Boronsäureester **47c** und **47d** sowie den sekundären Boronsäureester **47f**. **47e** wurde aus TBS-geschütztem Homoallylalkohol **45**^[216] in einer Sequenz aus Iridium-katalysierter Hydroborierung^[217,218] und Umesterung mit (*S,S*)-DICHED erhalten. Daneben wurde der Cyclohexylboronsäureester **47g** synthetisiert (Schema 97).

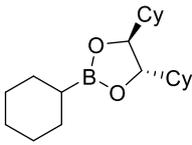
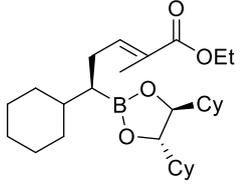


Schema 97: Synthese der Boronsäureester **47a–f**.

47a–g wurden zum jeweiligen α -Bromboronsäureester homologisiert. Anschließend erfolgte eine Umsetzung mit dem Li-Dienolat von Tiglinsäureethylester, welcher in vorherigen Ansätzen gute Ergebnisse geliefert hatte. In allen Fällen wurde das lineare *E*-Produkt **48a–g** als einzelnes Isomer isoliert (Tabelle 12).

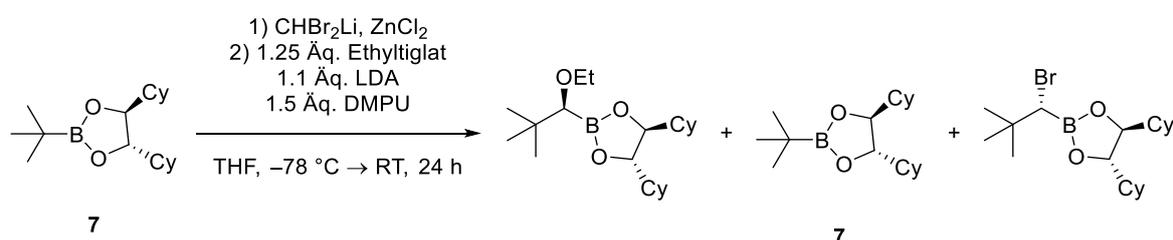
Tabelle 12: Reaktion verschiedener Bromboronsäureester mit einem Li-Dienolat.

Eintrag	Boronsäureester	Produkt	Ausbeute	Bemerkung
1	 47a	 48a	62 %	--
2	 47b	 48b	61 %	--
3	 47c	 48c	Spuren	Zersetzung
4	 47d	 48d	68 %	--
5	 47e	 48e	69 %	--
6	 47f	 48f	61 %	--

Eintrag	Boronsäureester	Produkt	Ausbeute	Bemerkung
7	 47g	 48g	78 %	--

Einfache primäre (Eintrag 1, 2) und sekundäre (Eintrag 6, 7) Alkylboronsäureester lieferten die Produkte in einer Ausbeute von 61–78 %, wobei sich DICHD und DIPED gleichermaßen als Auxiliar eigneten. Ein Benzylether in β -Position (Eintrag 4) wurde ebenso toleriert wie ein δ -TBS-Ether (Eintrag 5). Lediglich mit dem α -Benzyloxyboronsäureester **47c** wurden keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt, sondern es wurde ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten erhalten, welches das erwartete Produkt nur in Spuren enthielt (Eintrag 3). NMR-Kontrolle der Reaktionsmischung zeigte, dass die Zersetzung bereits im Homologisierungsschritt auftrat.

Mit dem sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylboronsäureester **7** wurde ebenfalls nicht das erwartete Produkt, sondern ein Gemisch aus einem Ethylether sowie geringen Mengen des Edukts **7** und des nicht substituierten Bromids erhalten. Folglich verlief der Homologisierungsschritt nicht vollständig und die Substitution des α -Bromboronsäureesters setzte erst nach der Zersetzung des Dienolats zu Keten und Alkoholat ein (Schema 98).



Schema 98: Versuche zur Homologisierung eines *tert*-Butylboronsäureesters.

3.3.4 Synthese des Polyketidteils von Meliponamycin A

Anschließend sollte die Methode zur Synthese polyketidischer Naturstoffe bzw. Naturstoffderivate eingesetzt werden. Die Synthese eines *epi*-Lagunamid-Derivats wird in Abschnitt 3.5.1 näher beschrieben.

Meliponamycin A ist ein cyclisches Hexadepsipeptid, das 2020 von Pupo *at al.* aus *Streptomyces* sp. ICBG1318 in Ammenbienen der Art *Melipona scutellaris* isoliert wurde. Es besitzt eine antimikrobielle Aktivität gegen die Bakterien *Paenibacillus larvae* (MIC = 0.43 $\mu\text{g/ml}$) und *Staphylococcus aureus* (MIC = 1.72 $\mu\text{g/ml}$) sowie gegen den einzelligen Parasiten *Leishmania infantum* (IC_{50} = 2.19 μM). Aus dem gleichen Bakterienstamm wurde zudem Meliponamycin B isoliert, das im Polyketidteil statt des Isobutylrestes einen 3-Pentylrest enthält und eine ähnliche Aktivität wie Meliponamycin A aufweist (Abbildung 11).^[5] Während zu den Meliponamycinen bisher keine Synthese publiziert wurde, existieren bereits Synthesen für die Polyketidteile der strukturell verwandten Polyoxypeptide,^[219,220] in denen die Stereozentren mittels Sharpless-Epoxidierung und regioselektiver Epoxidöffnung^[221,222] oder

mittels diastereoselektiver Carbonyladdition eines asymmetrisch deprotonierten Allyl-carbamats^[223] aufgebaut wurden. Die α -Hydroxylgruppe wurde in allen Fällen mittels Sharpless-Dihydroxylierung eingeführt.

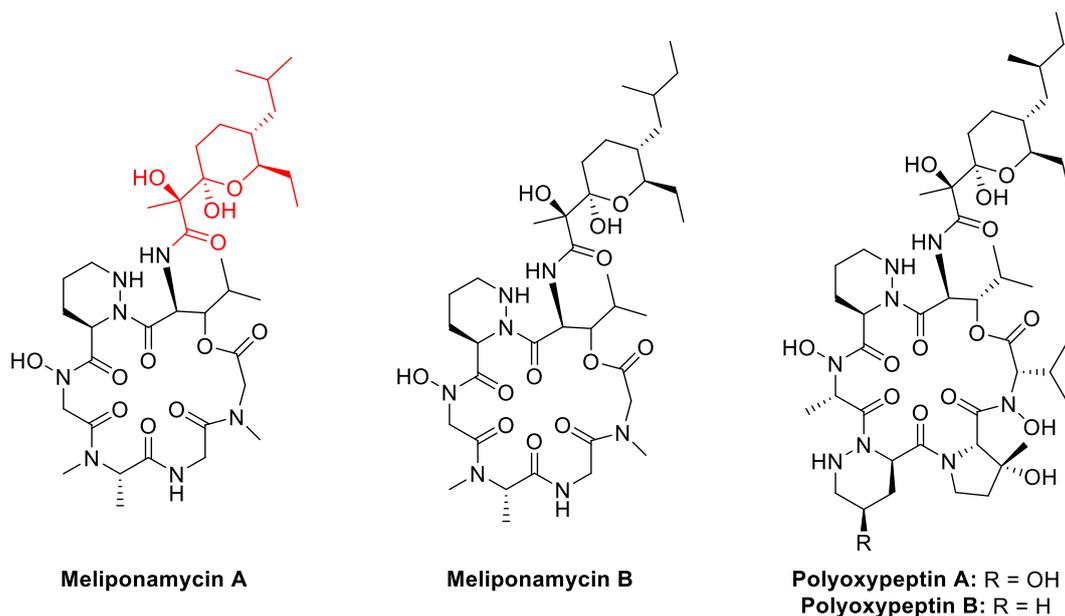
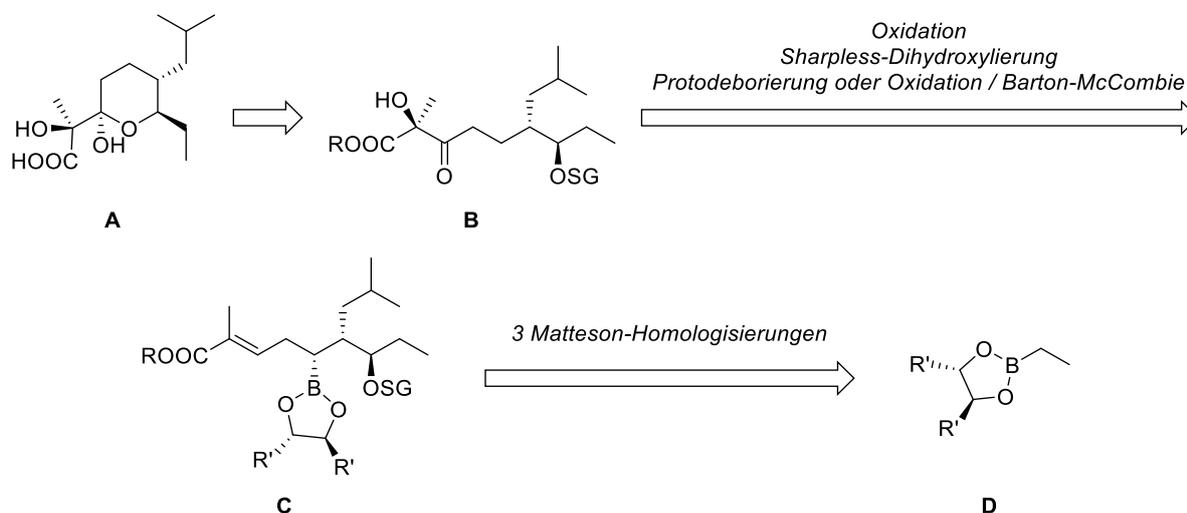


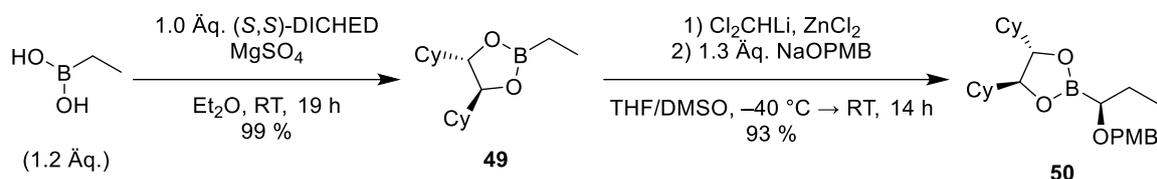
Abbildung 11: Struktur von Meliponamycin A und B sowie Polyoxypeptin A und B.

Im Gegensatz zu den bisher publizierten Synthesen sollte das Polyketid von Meliponamycin A mittels Matteson-Homologisierung aufgebaut werden. Der in Abbildung 11 rot markierte Polyketidteil **A** lässt sich retrosynthetisch auf den 7-O-geschützten 2,7-Dihydroxy- β -Ketoester **B** zurückführen. Dieser könnte aus dem Boronsäureester **C** erhalten werden, indem dieser zunächst protodeboriert oder alternativ zum Alkohol oxidiert und mittels Barton-McCombie-Deoxygenierung defunktionalisiert werden würde. Anschließend könnte eine Sharpless-Dihydroxylierung der Doppelbindung und Oxidation des sekundären Alkohols durchgeführt werden. **C** könnte wiederum aus dem Ethylboronsäureester **D** in drei Matteson-Homologisierungen synthetisiert werden, wobei im letzten Schritt ein Dienolat als Nukleophil eingesetzt werden sollte (Schema 99).



Schema 99: Retrosynthese des Polyketidteils **A**.

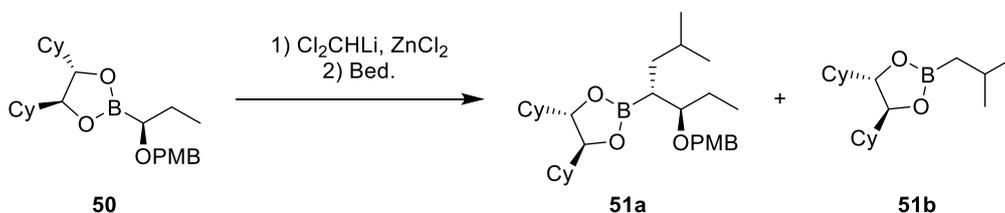
Zur Synthese des Polyketidteils wurde zunächst Ethylboronsäure mit (S,S)-DICHD zu **49** verestert. Matteson-Homologisierung mit NaOPMB als Nukleophil lieferte in sehr guter Ausbeute den Alkoxyboronsäureester **50** (Schema 100).



Schema 100: Synthese des Boronsäureesters **49** und Homologisierung zu **50**.

Problematischer war die nachfolgende Homologisierung zu **51a** mit Isobutylmagnesiumchlorid als Nukleophil. Während die Bildung des α -Chlorboronsäureesters unter den üblichen Bedingungen gelang, verlief der Substitutionsschritt erst nach Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgreich (Tabelle 13).

Tabelle 13: Optimierung der Homologisierung von **50** zu **51a**.

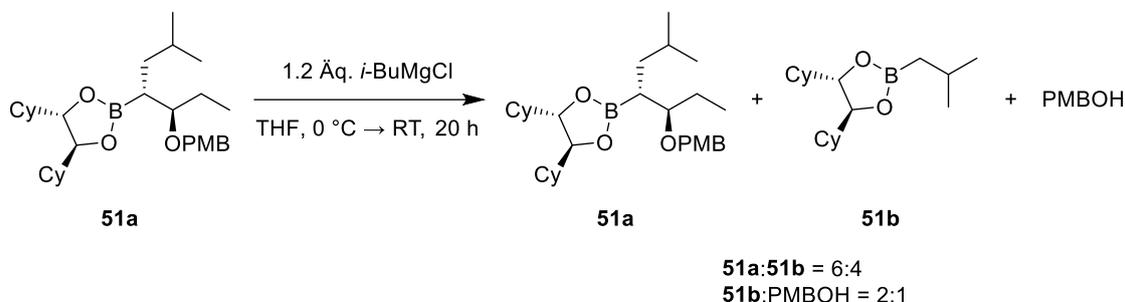


Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	2.5 Äq. <i>i</i> -BuMgCl, THF, 0 °C → RT, 5 d, Eintopf	kein Umsatz
2	2.4 Äq. <i>i</i> -BuMgCl, 1.4 Äq. ZnCl ₂ , THF, 0 °C → RT, 2 d, isolierter Chlorboronsäureester	kein Umsatz
3	1.4 Äq. <i>i</i> -BuMgCl, THF, 0 °C → RT, 1 d, isolierter Chlorboronsäureester	56 % 51a 16 % 51b
4	1.15 Äq. <i>i</i> -BuMgCl, THF, -40 °C → RT, 18 h, isolierter Chlorboronsäureester	72 % 51a 16 % 51b

Unter den üblichen Bedingungen, d. h. bei einer Durchführung des Homologierungs- und Substitutionsschritts im Eintopf, war keinerlei Umsatz zum erwarteten Produkt zu beobachten (Eintrag 1). Wurde der α -Chlorboronsäureester zunächst isoliert und dann in Gegenwart von Zinkchlorid mit dem Grignard-Reagenz umgesetzt, erfolgte ebenfalls keine Reaktion (Eintrag 2). Vermutlich transmetalliert das Grignard-Reagenz unter den beschriebenen Bedingungen zum Zinkorganyl, das zu unreaktiv für die Substitution ist. Wurde hingegen der isolierte α -Chlorboronsäureester in Abwesenheit von Zinksalzen mit *i*-BuMgCl versetzt, verlief die Substitution innerhalb eines Tages vollständig. Allerdings wurde neben **51a** der Isobutylboronsäureester **51b** als Nebenprodukt isoliert. **51a** und **51b** ließen sich säulenchromatographisch trennen (Eintrag 3). Durch Zugabe des Nukleophils in geringerem Überschuss bei tiefer Temperatur konnte die Ausbeute von **51a** auf 72 % gesteigert werden (Eintrag 4).

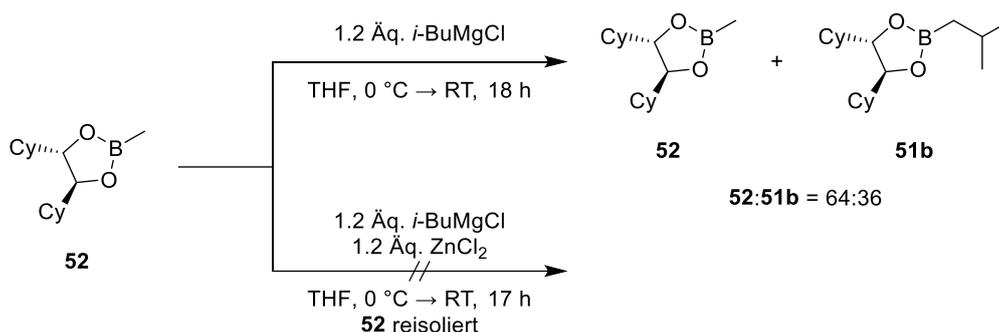
Eine mögliche Erklärung für die Bildung des Nebenprodukts **51b** ist, dass nach erfolgter Substitution des Chlorids erneut ein At-Komplex mit überschüssigem Grignard-Reagenz

gebildet wird. Im Fall von **51a** könnte dann durch β -Eliminierung eines PMB-Borats ein Alken gebildet werden. Nach wässriger Aufarbeitung würden somit **51b** sowie PMBOH entstehen. Um diese Annahme zu überprüfen, wurde der isolierte Boronsäureester **51a** mit Isobutylmagnesiumchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung wurde wie erwartet ein Gemisch aus **51a**, **51b** und PMBOH erhalten, wodurch diese Annahme bestätigt werden konnte (Schema 101).



Schema 101: Testreaktion zur Nebenproduktbildung aus **51a**.

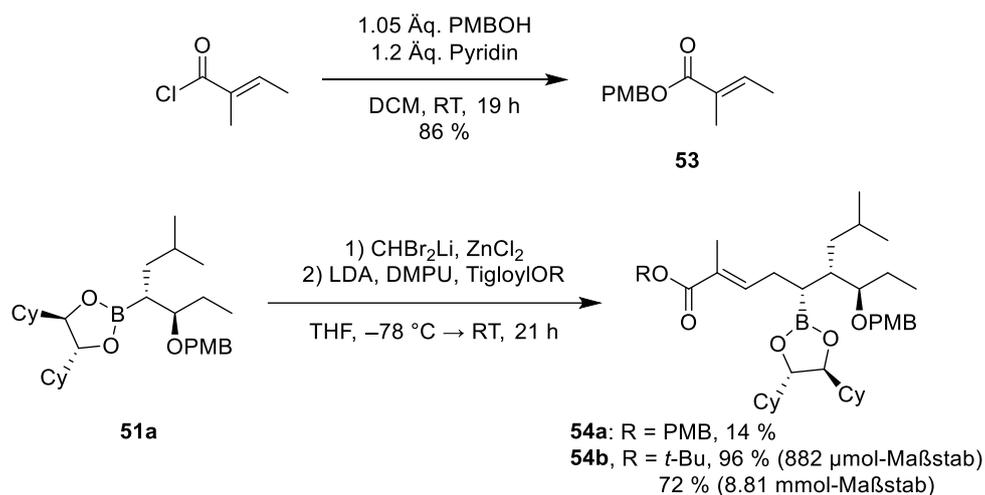
Da sich **51b** und PMBOH allerdings nicht im Verhältnis 1:1 gebildet hatten, muss die Nebenproduktbildung zusätzlich auf einem anderen Weg erfolgt sein. Möglicherweise war der At-Komplex noch nicht vollständig eliminiert und bei der wässrigen Aufarbeitung wurde teilweise nicht der Isobutylrest, sondern der ursprüngliche Alkylrest protoniert. Um zu überprüfen, ob auch dieser Reaktionsweg für die Nebenproduktbildung eine Rolle spielt, wurde die Umsetzung mit dem Methylboronsäureester **52**^[32] wiederholt, bei dem keine β -Eliminierung möglich ist. Auch in diesem Beispiel wurde eine Bildung von **51b** beobachtet, was die Annahme bestätigt. Wurde **52** hingegen in Gegenwart von ZnCl_2 mit MeMgCl versetzt, war keinerlei Nebenproduktbildung zu beobachten. Offenbar transmetallierte das Grignard-Reagenz unter diesen Bedingungen zum Zinkorganyl, welches zu unreaktiv ist, um den At-Komplex in signifikanten Mengen zu bilden (Schema 102).



Schema 102: Testreaktionen zur Nebenproduktbildung aus **52**.

Im nächsten Homologisierungsschritt sollte das Dienolat eines Tiglinsäureesters als Nukleophil eingeführt werden. Ursprünglich war geplant, den PMB-Ester **53** einzusetzen, da PMB-Tiglat in Untersuchungen zur Sharpless-Dihydroxylierung von Brückner *et al.* bessere Enantioselektivitäten lieferte als aliphatische Tiglinsäureester.^[210] Ein weiterer Vorteil hierbei wäre, dass der PMB-Ether und der PMB-Ester später in einem Schritt gespalten werden könnten. **53** wurde durch Veresterung von Tigloylchlorid mit PMBOH synthetisiert. Das

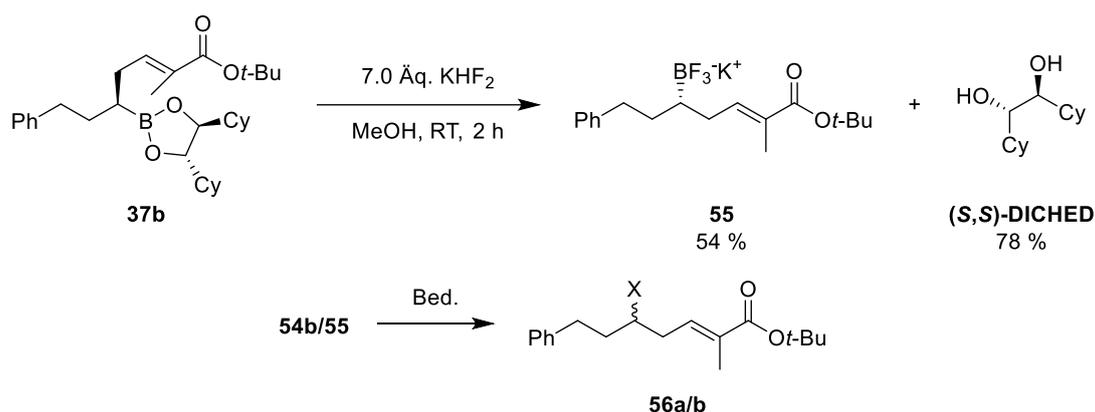
Dienolat von **53** lieferte allerdings als Nukleophil in der Homologisierung nur geringe Ausbeuten des erwarteten Esters **54a**. Daneben wurde hauptsächlich nicht umgesetztes Edukt **53** sowie ein Gemisch aus unbekanntem Zersetzungsprodukten des α -Bromboronsäureesters erhalten. Deutlich besser gelang die Umsetzung mit dem Enolat von *tert*-Butyltiglat **35b**, bei der **54b** in einem Testansatz in hervorragender Ausbeute isoliert werden konnte. Im größeren Maßstab wurde eine etwas geringere Ausbeute erzielt (Schema 103). Da sich sowohl *tert*-Butylester als auch PMB-Ether sauer entschützen lassen, sollte auch hier eine Abspaltung beider Schutzgruppen in einer Stufe möglich sein.



Schema 103: Synthese des Esters **53** und Homologisierung von **52a** zu **54a/b**.

Im nächsten Schritt sollte der Boronsäureester formal durch Wasserstoff substituiert werden, was am einfachsten durch eine direkte Protodeborierung möglich sein sollte. Protodeborierungen von Boronsäure-DICHD-Estern wurden allerdings in der Literatur bisher nicht beschrieben. Methoden zur radikalischen Protodeborierung von Boronsäurepinakolestern mit TBAF, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ und *tert*-Butylcatechol^[224] bzw. Methoxycatecholboran, Di-*tert*-butylhyponitrit, TfOH und *tert*-Butylcatechol^[225] ließen sich an Verbindung **54a/b** nicht reproduzieren und es wurden lediglich nicht umgesetztes Edukt sowie Zersetzungsprodukte erhalten. Versuche, den Boronsäureester mit 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyllithium in einen At-Komplex zu überführen^[226] und anschließend sauer aufzuarbeiten, lieferten ebenfalls nicht das erwartete Produkt. Alternativ wurde versucht, **54a** mit Cs_2CO_3 in Ethanol zu protodeborieren, was für einige β -Borylcarbonylverbindungen literaturbekannt ist.^[227] Auch hierbei wurde allerdings überwiegend nicht umgesetztes Edukt reisoliert.

Da sich **54a/b** nicht direkt protodeborieren ließen, wurde alternativ versucht, den Boronsäureester zunächst in ein Alkyltrifluorborat zu überführen, welches anschließend zum Radikal oxidiert werden sollte. Ähnliche Reaktionen wurden bereits in der Literatur beschrieben, allerdings wurden die Radikale bisher nicht mit $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, Bu_3SnH o. ä. abgefangen, sondern überwiegend mit TEMPO oder α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen.^[228,229] Um die prinzipielle Anwendbarkeit dieser Methode zur Protodeborierung zu überprüfen, wurden erste Testansätze an der Modellverbindung **55** durchgeführt, welche in Anlehnung an bekannte Vorschriften aus **37b** durch Umsetzung mit KHF_2 in Methanol erhalten wurde.^[230,231] Das chirale Auxiliar wurde bei der Synthese des Trifluorborats in guter Ausbeute zurückgewonnen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Synthese des Trifluorborats **55** und Versuche zur Überführung in ein Radikal.

Eintrag	Edukt	X	Bedingungen	Ausbeute
1	55	OTMP	1.0 Äq. TEMPO, 1.0 Äq. Ag ₂ O Toluol/H ₂ O, RT, 20 min	14 % (56a)
2	55	OTMP	1.0 Äq. TEMPO, 1.0 Äq. Ag ₂ O Toluol/H ₂ O, RT, 2.25 h	58 % (56a)
3	55	H	2.0 Äq. (TMS) ₃ SiH, 1.0 Äq. Ag ₂ O Toluol/H ₂ O, RT, 2 h	52 % (56b)
4	55	H	2.0 Äq. TBC, 1.0 Äq. Ag ₂ O Toluol/H ₂ O, RT, 2.5 h	--
5	55	H	2.0 Äq. TBC, 1.0 Äq. Ag ₂ O DCM/H ₂ O, RT, 2.5 h	--
6	54b	H	2.0 Äq. (TMS) ₃ SiH, 1.0 Äq. Ag ₂ O Toluol/H ₂ O, RT, 2 h	-- (Edukt reisoliert)
7	55	H	2.0 Äq. (TMS) ₃ SiH, 1.2 Äq. CuCl ₂ Toluol/H ₂ O, RT, 1 d oder 5 d	-- (Zersetzung)
8	55	H	2.0 Äq. (TMS) ₃ SiH, 1.2 Äq. DMP Toluol/H ₂ O, RT, 1 d oder 5 d	-- (Zersetzung)

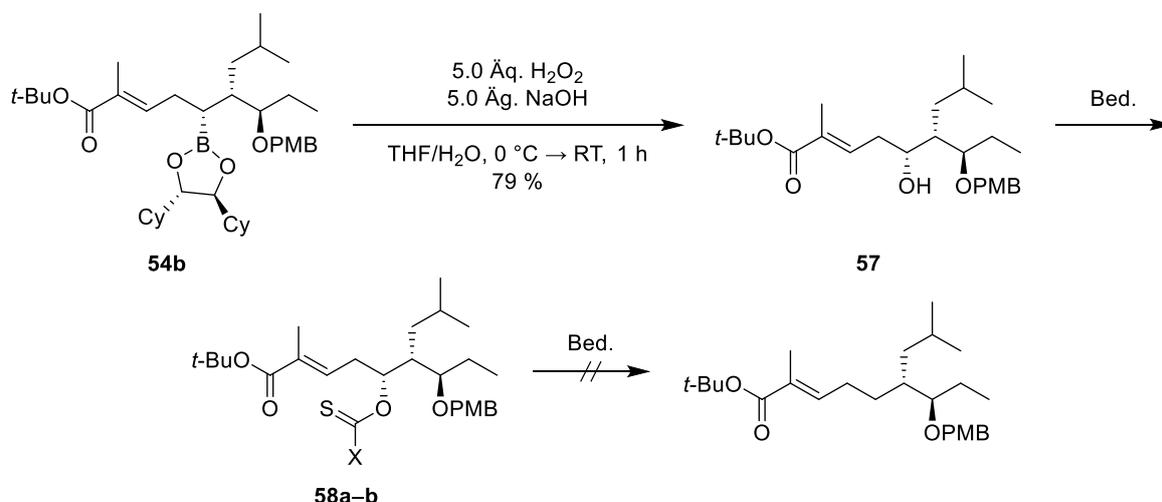
Um zu überprüfen, ob sich unter den Bedingungen überhaupt Radikale bilden, wurde **55** zunächst mit Ag₂O sowie TEMPO als Abfangreagenz umgesetzt.^[228] Während nach 20 min nur ein geringer Umsatz beobachtet wurde (Eintrag 1), war der Umsatz nach 2.25 h vollständig und **56a** konnte in mäßiger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Wurden die Radikale unter ansonsten analogen Bedingungen mit (TMS)₃SiH abgefangen, wurde das Protodeborierungsprodukt **56b** in ähnlicher Ausbeute erhalten (Eintrag 3). Demgegenüber eignete sich *tert*-Butylcatechol (TBC) nicht als Wasserstoffquelle, da es von Ag₂O direkt oxidiert wurde (Eintrag 4–5). Wie erwartet war auch bei der direkten Verwendung des Boronsäureesters **54b** anstatt des Trifluorborats **55** keine Reaktion zu beobachten und es wurde ausschließlich nicht umgesetztes Edukt reisoliert (Eintrag 6). Wurden statt Ag₂O andere, ebenfalls in der Literatur beschriebene Oxidationsmittel verwendet (CuCl₂ bzw. DMP, Eintrag 7–8),^[229] war lediglich Zersetzung von **55** zu einem komplexen Produktgemisch zu beobachten.

Da die radikalische Protodeborierung von **55** zumindest in mäßiger Ausbeute gelang, sollte auch **54b** in ein Alkyltrifluorborat überführt und anschließend deboriert werden. Allerdings

konnte bei der Umsetzung des Boronsäureesters mit KHF_2 kein Umsatz zum Trifluorboratsalz beobachtet werden und es wurde lediglich nicht umgesetztes Edukt reisoliert. Wurden stattdessen KF und Weinsäure als Reagenzien verwendet,^[232] wurde ein nicht trennbares Gemisch aus dem Edukt **54b**, dem Trifluorboratsalz und (*S,S*)-DICHED erhalten. Auch nach umfassenderen Optimierungsversuchen konnte der Umsatz nicht über 40 % gesteigert werden, sodass sich diese Route nicht zur Protodeborierung von **54b** eignete.

Da die Versuche zur Protodeborierung nicht gelangen, wurde alternativ versucht, **54b** zunächst zum Alkohol **57** zu oxidieren und diesen anschließend in einer Barton-McCombie-Reaktion zu desoxygenieren.^[233] (Tabelle 15).

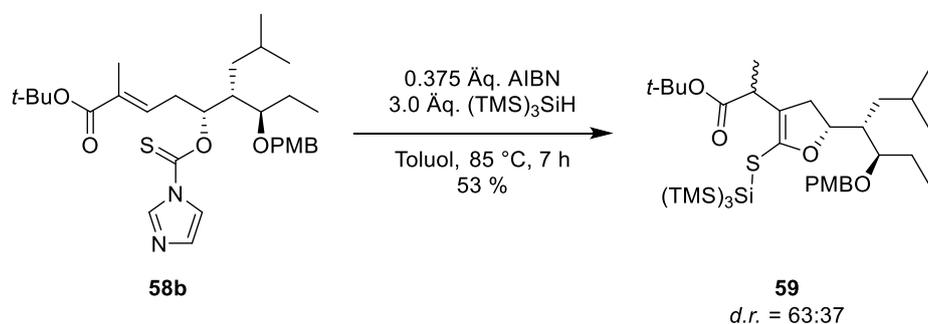
Tabelle 15: Versuche zur Barton-McCombie-Deoxygenierung von **58a–b**.



Eintrag	X	Bed. (57 → 58)	Ausbeute (21 → 22)	Bed. Deoxygenierung	Ergebnis
1	SMe	NaH, CS_2 , MeI, THF, RT, 35 min	-- (Alkohol reisoliert)	--	--
2	SMe	NaH, kat. Imidazol, CS_2 , MeI, THF, RT, 3 h	90 % (58a)	AIBN, Bu_3SnH , Toluol, Rückfluss, 90 min	Zersetzung
3	Im	TCDI, DCE, DMAP, Rückfluss, 18 h	-- (< 10 % Umsatz)	--	--
4	Im	CSCl_2 , Imidazol, DMAP, Rückfluss, 26 h	80 % (58b)	AIBN, $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, Toluol, 85 °C, 7 h	53 % 59 (Schema 104)

Versuche, **57** unter den üblicherweise verwendeten Bedingungen^[234] in THF als Lösungsmittel in das Xanthogenat **58a** zu überführen, verliefen nicht erfolgreich, sondern es wurde ausschließlich nicht umgesetzter Alkohol reisoliert (Eintrag 1). Vermutlich verlief der Deprotonierungsschritt unter diesen Bedingungen nur sehr langsam. Durch Zusatz katalytischer Mengen Imidazol als Protonenübertragungsreagenz^[235] konnte **58a** dagegen in sehr guter Ausbeute isoliert werden. Nach Umsetzung mit $\text{AIBN}/\text{Bu}_3\text{SnH}$ wurde allerdings nicht das

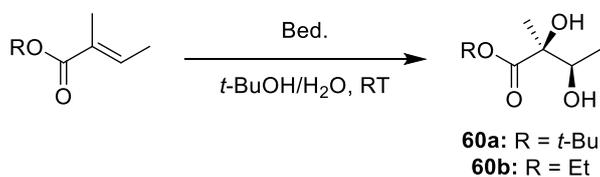
erwartete Protodeborierungsprodukt, sondern ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten erhalten (Eintrag 2). Alternativ wurde versucht, **57** in das entsprechende O-(Imidazol-1-ylthiocarbonyl)derivat **58b** zu überführen. Während hierbei mit kommerziellem Thiocarbonyldiimidazol (TCDI) nur geringe Umsätze erzielt wurden (Eintrag 3), lieferte frisch aus Thiophosgen und Imidazol hergestelltes TCDI das Produkt **58b** in guter Ausbeute (Eintrag 4). Die anschließende Defunktionalisierung wurde in diesem Beispiel mit Bu_3SnH statt $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ durchgeführt, wobei nicht das erwartete Produkt, sondern durch 5-exo-Cyclisierung des intermediären Radikals und Eliminierung von Imidazol das Dihydrofuranderivat **59** erhalten wurde (Schema 104). Da offenbar die 5-exo-Cyclisierung schneller als die Fragmentierung des Radikals erfolgt, wurden auf dieser Stufe keine weiteren Untersuchungen zur Barton-McCombie-Reaktion durchgeführt. Als alternative Methode zur Deoxygenierung des Alkohols **57** wurde eine InCl_3 -katalysierte Reduktion mit Chlordiphenylsilan getestet;^[236] hierbei war allerdings eine komplette Zersetzung des Edukts zu beobachten.



Schema 104: Bildung von **59** aus **58b**.

Da eine Barton-McCombie-Deoxygenierung von **58a/b** nicht möglich war, sollten die Doppelbindungen zunächst asymmetrisch dihydroxyliert werden. Zur Sharpless-Dihydroxylierung der elektronenarmen, dreifach substituierten Doppelbindungen wurden Testreaktionen an Ethyl- bzw. *tert*-Butyltiglat durchgeführt. Die Enantiomerenverhältnisse wurden jeweils mittels GC-FID bestimmt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Sharpless-Dihydroxylierung von Tiglinsäureestern.

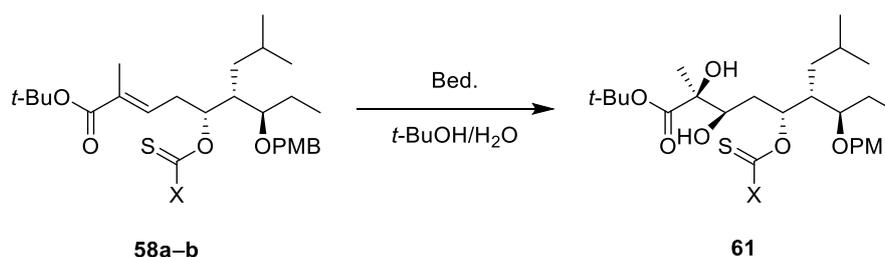


Eintrag	R	Reagenzien	Zeit	Ausbeute	ee	Bem.
1	<i>t</i> -Bu	AD-Mix β , 1.0 Äq. MeSO_2NH_2	4 d	36 %	63 %	unvollst. Umsatz
2	Et	AD-Mix β , 1.0 Äq. MeSO_2NH_2	2 d	53 %	93 %	--
3	<i>t</i> -Bu	MeSO_2NH_2 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, K_2CO_3 , $(\text{DHQD})_2\text{Phal}$, 1 mol-% K_2OsO_4	21 h	46 %	72 %	--
4	Et	MeSO_2NH_2 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, K_2CO_3 , $(\text{DHQD})_2\text{Phal}$, 1 mol-% K_2OsO_4	21 h	55 %	92 %	--

Sowohl beim *tert*-Butylester als auch beim Ethylester verlief die Dihydroxylierung mit kommerziellem AD-Mix β (0.4 mol-% Os) vergleichsweise langsam. Im Fall des Ethylesters wurde nach 2 d vollständiger Umsatz zu **60b** beobachtet (Eintrag 2), wohingegen beim *tert*-Butylester auch nach 4 d noch nicht umgesetztes Edukt gefunden wurde (Eintrag 1). Wurde dagegen ein selbst hergestellter AD-Mix mit einem höheren Osmiumgehalt (1 mol-%)^[210] verwendet, verlief die Reaktion in beiden Fällen innerhalb von 21 h vollständig (Eintrag 3, 4). Auffällig war zudem, dass mit dem *tert*-Butylester nur mäßige *ee*-Werte erzielt wurden, wohingegen die Dihydroxylierung des Ethylesters hoch enantioselektiv verlief. Auch wenn durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 0 °C die *ee*-Werte vermutlich gesteigert werden könnten, zeigte dieses Ergebnis bereits, dass sich ein sterisch weniger anspruchsvoller Ester besser für die Dihydroxylierung eignen sollte. Die in allen Fällen nur mäßigen Ausbeuten sind möglicherweise auf die hohe Polarität der Dirole und Verluste bei der wässrigen Aufarbeitung zurückzuführen.

Anschließend wurde versucht, **58a** und **58b** ebenfalls asymmetrisch zu dihydroxylieren. Wegen der geringen Reaktivität der elektronenarmen, dreifach substituierten Doppelbindungen wurde jeweils ein selbst hergestellter AD-Mix mit einem erhöhten Osmiumgehalt (1 mol-%) verwendet (Tabelle 17).

Tabelle 17: Sharpless-Dihydroxylierung von **58a/b**.



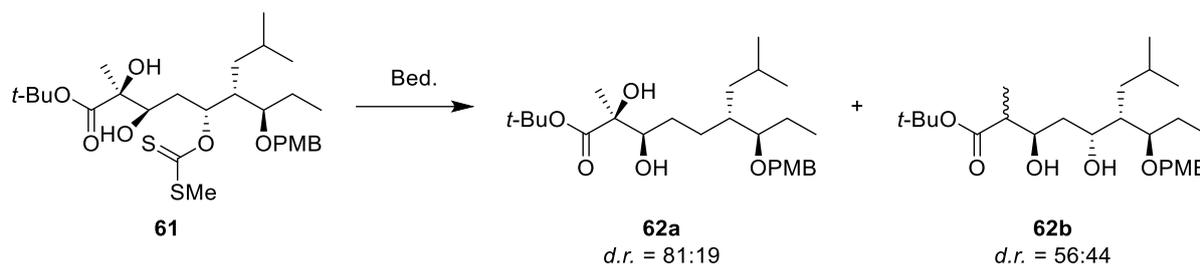
Eintrag	X	Reagenzien	Zeit	Ausbeute	d.r.
1	SMe (58a)	3.0 Äq. K ₃ [Fe(CN) ₆], 3.0 Äq. K ₂ CO ₃ , 2 mol-% (DHQD) ₂ Phal, 1 mol-% K ₂ OsO ₄ , 1.0 Äq. MeSO ₂ NH ₂ , 0 °C	4 d	91 %	81:19
2	Im (58b)	AD-Mix β (1 mol-% K ₂ OsO ₄) 1.0 Äq. MeSO ₂ NH ₂ , 0 °C → RT	5 d	-- (Edukt reisoliert)	--

Mit dem Xanthogenat **58a** verlief die Dihydroxylierung bereits bei 0 °C vollständig und lieferte in sehr guter Ausbeute und akzeptabler Diastereoselektivität das Diol **61**. Im Gegensatz dazu erwies sich das *O*-(Imidazol-1-ylthiocarbonyl)derivat **58b** auch nach Erhöhung der Temperatur auf 10 °C bzw. RT als unreaktiv und es konnte lediglich das nicht umgesetzte Edukt reisoliert werden. Ein Problem ist hier möglicherweise die Koordination des Imidazolstickstoffs an das Osmium, wodurch die Komplexierung mit dem Sharpless-Ligand unterdrückt werden könnte.

Versuche, den sekundären Alkohol auf dieser Stufe mittels Dess-Martin-Oxidation in das Keton zu überführen, verliefen nicht erfolgreich und es wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten. Neben Spuren des Edukts sowie des erwarteten Produkts zeigte LC-MS-Kontrolle hauptsächlich Tschugajew-Eliminierung des Xanthogenats. Da das Xanthogenat offenbar unter oxidativen Bedingungen instabil war, sollte stattdessen **61** direkt in einer Barton-

McCombie-Reaktion defunktionalisiert werden. Hierzu wurden verschiedene Initiatoren sowie Wasserstoffquellen getestet (Tabelle 18).

Tabelle 18: Versuche zur Barton-McCombie-Deoxygenierung von **61**.



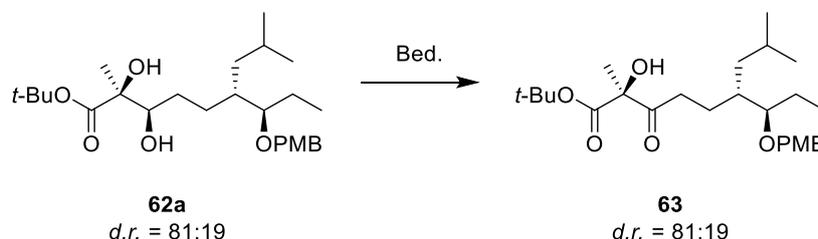
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	2.0 Äq. (TMS) ₃ SiH, 1.1 Äq. BEt ₃ , O ₂ Benzol, RT, 2 h	Gemisch aus Edukt und Zersetzungsprodukten
2	2.0 Äq. (TMS) ₃ SiH, 0.25 Äq. AIBN Toluol, 85 °C, 1 d	Gemisch aus Edukt und Zersetzungsprodukten
3	1.3 Äq. Bu ₃ SnH, 1.1 Äq. BEt ₃ , O ₂ Benzol, RT, 22 h	kein Umsatz
4	1.3 Äq. Bu ₃ SnH, 0.25 Äq. AIBN Toluol, Rückfluss, 2 h	46 % 62a
5	1.3 Äq. Bu ₃ SnH, 0.25 Äq. AIBN Toluol, 85 °C, 2 h	64 % 62a 14 % 62b

Wurde (TMS)₃SiH als Wasserstoffquelle bzw. BEt₃/O₂ als Initiator verwendet, konnte keine Produktbildung beobachtet werden, sondern es wurden in allen Fällen das nicht umgesetzte Edukt **61** sowie unbekannte Zersetzungsprodukte erhalten (Eintrag 1–3). Ein Problem bei der Verwendung von Triethylboran ist möglicherweise, dass dieses nicht mit den freien Alkoholen in **61** kompatibel ist. Lediglich bei der Verwendung von AIBN/Bu₃SnH erfolgte die erwartete Defunktionalisierung zu **62a**. Wurde die Reaktion bei 85 °C durchgeführt (Eintrag 5), konnte eine höhere Ausbeute an **62a** erhalten werden als bei höheren Temperaturen (Eintrag 4). In beiden Fällen wurde das Nebenprodukt **62b** beobachtet, welches durch Migration des Xanthogenats und anschließende Deoxygenierung entsteht. Aufgrund der geringen Ansatzgröße wurde **62b** im Fall von Eintrag 4 allerdings nicht isoliert. Mittels LC-MS wurde zudem in beiden Fällen Rekombination der intermediären Alkylradikale als Nebenreaktion beobachtet. Die entsprechenden Dimere konnten jedoch nicht isoliert werden. **62a** sollte anschließend zum Keton **63** oxidiert werden (Tabelle 19).

Wurde Dess-Martin-Periodinan als Oxidationsmittel verwendet, konnte ein vollständiger Umsatz nur mit einem vergleichsweise großen Überschuss an Reagenz erzielt werden. Zudem verlief die Reaktion sehr unsauber und es wurde lediglich ein verunreinigtes Produkt **63** isoliert. Als Nebenprodukt konnte Anisaldehyd identifiziert werden, was auf eine teilweise oxidative Spaltung des PMB-Ethers zurückzuführen ist. Im NMR des verunreinigten Produkts war zudem ein weiteres Aldehydsignal erkennbar, welches vermutlich dem Glykolspaltungsprodukt zugeordnet werden kann (Eintrag 1). Mit NaOCl/TEMPO als Oxidationsmittel^[210] wurden die gleichen Nebenreaktionen beobachtet und der Umsatz zu **63** war unvollständig

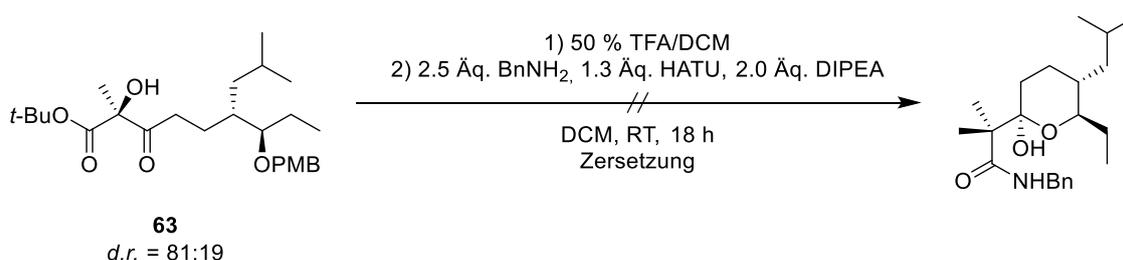
(Eintrag 2). Im Gegensatz dazu verlief die Parikh-Doering-Oxidation von **62a** deutlich sauberer (Eintrag 3, 4). Zur Erzielung zufriedenstellender Umsätze mussten die Reagenzien allerdings im großen Überschuss eingesetzt werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit erhöhte den Umsatz jeweils nur geringfügig.

Tabelle 19: Oxidation von **62a** zum Keton **63**.



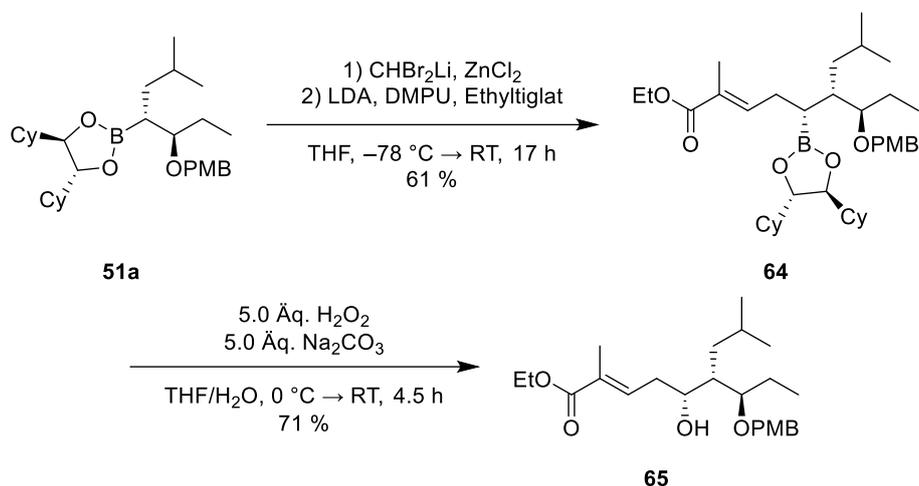
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	1.1 Äq. DMP, RT, 1 d dann 0.9 Äq. DMP, RT, 5.5 h	~ 65 % 63 (verunreinigt); Nebenreaktionen: Glykolspaltung, PMB-Entschützung
2	1.65 Äq. NaOCl, 1.0 Äq. KBr, 0.5 Äq. TEMPO DCM/ges. NaHCO ₃ , 0 °C, 1 h	unvollst. Umsatz (~ 75 %); überwiegend Glykolspaltung, PMB-Entschützung
3	3.3 Äq. Pyridin·SO ₃ , 7.0 Äq. NEt ₃ DCM/DMSO, 0 °C → RT, 1 h	~ 40 % Umsatz; keine Nebenreaktionen
4	9.0 Äq. Pyridin·SO ₃ , 17.0 Äq. NEt ₃ DCM/DMSO, 0 °C → RT, 1.5 h	70 % 63 23 % 62a reisoliert

63 sollte anschließend mit TFA/DCM versetzt werden, um unter Bildung des cyclischen Halbketals den PMB-Ether sowie den *tert*-Butylester zu spalten. Allerdings wurde lediglich ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten erhalten. Da aus dem Roh-NMR nicht eindeutig erkennbar war, ob sich das erwartete Produkt überhaupt gebildet hatte und auch säulenchromatographisch keine sauberen Fraktionen isoliert werden konnten, wurde versucht, die Rohmischung mit Benzylamin zu knüpfen. Nach dieser Knüpfung war das erwartete Benzylamid nicht auffindbar und es konnte auch kein anderes Produkt als Reinstoff isoliert werden (Schema 105). Offenbar ist **63** unter den stark sauren Bedingungen der Entschützung also instabil. Auch wenn sich der PMB-Ether vermutlich mit anderen Methoden (z. B. oxidativ mit DDQ) entschützen ließe, ist unklar, wie anschließend der *tert*-Butylester gespalten werden könnte.



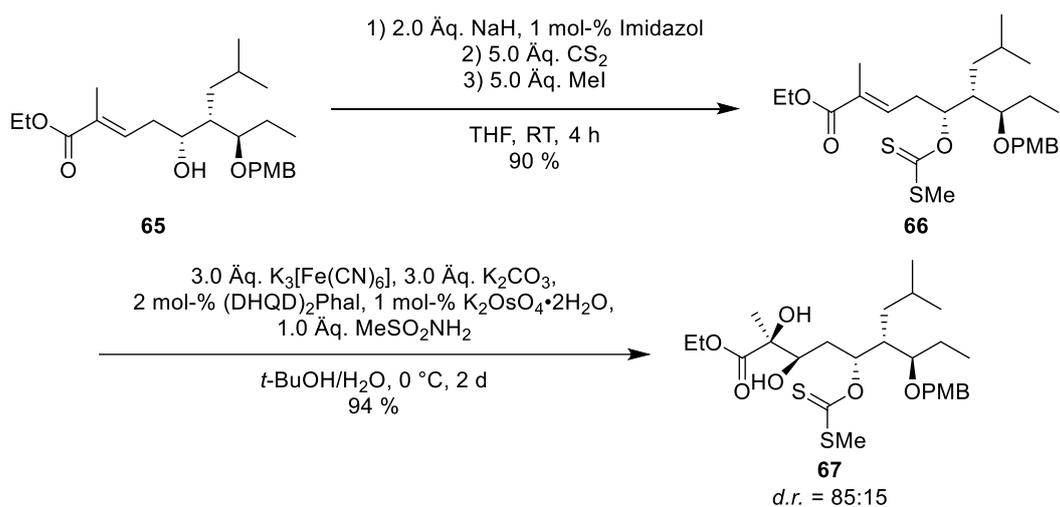
Schema 105: Versuche zur Spaltung des PMB-Ethers und *tert*-Butylesters von **63**.

Aufgrund dieser Probleme sowie der nur mäßigen Diastereoselektivität der Sharpless-Dihydroxylierung wurde die Sequenz anschließend mit einem Ethylester statt einem *tert*-Butylester wiederholt. Hierzu wurde **51a** zunächst mit dem Dienolat von Ethyltiglat als Nucleophil zu **64** homologisiert und anschließend zum Alkohol **65** oxidiert. Statt NaOH wurde die schwächere Base Na₂CO₃ verwendet, um eine Verseifung des Ethylesters zu unterdrücken. Beide Reaktionen gelangen in ähnlichen Ausbeuten wie für den entsprechenden *tert*-Butylester (Schema 106).



Schema 106: Homologisierung von **51a** zu **64** und Oxidation zu **65**.

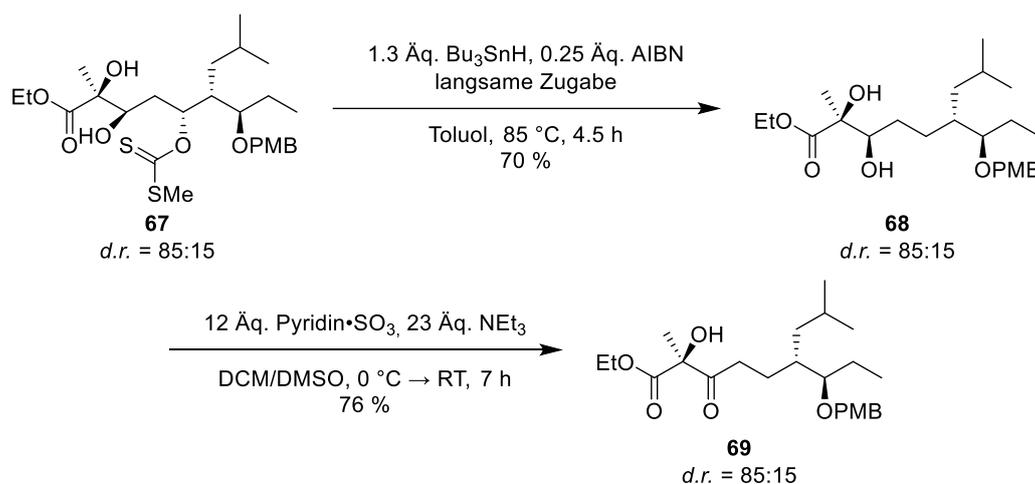
65 wurde anschließend unter analogen Bedingungen wie der entsprechende *tert*-Butylester **58b** in das Xanthogenat **66** überführt und zu **67** dihydroxyliert. Hierbei konnte eine geringfügig höhere Diastereoselektivität erzielt werden als bei der Dihydroxylierung von **58a**, die Selektivitäten unterschieden sich allerdings weniger stark als bei den in Tabelle 16 gezeigten Testreaktionen an Tiglinsäureestern (Schema 107).



Schema 107: Überführung von **65** in das Xanthogenat **66** und Dihydroxylierung zu **67**.

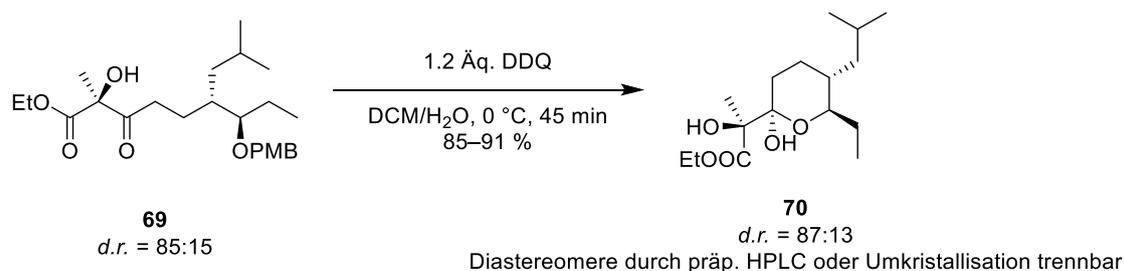
Um bei der Barton-McCombie-Deoxygenierung von **67** mögliche Nebenreaktionen durch Migration des Xanthogenats oder Rekombination der Alkylradikale zu unterdrücken, wurden **67** und AIBN innerhalb von 30 min langsam zu Bu₃SnH getropft. Somit sollte die Konzentration

des Xanthogenats bzw. der Radikale möglichst geringgehalten werden. Reaktionskontrolle nach beendeter Zugabe zeigte allerdings nur geringen Umsatz und es musste noch 4 h nachgerührt werden. Anschließend zeigte sich nach LC-MS-Analyse erneut die Bildung des Dimerisierungsprodukt als Nebenreaktion und **68** konnte in 70 % Ausbeute isoliert werden. Eine Wanderung des Xanthogenats wie bei der Deoxygenierung von **61** wurde dagegen nicht beobachtet. Wurden Edukt und Initiator noch langsamer (6 h) mittels Spritzenpumpe zugegeben, konnte die Ausbeute nicht weiter gesteigert werden. Bei der Parikh-Doering-Oxidation von **68** wurde der Überschuss an Reagenzien im Vergleich zur Oxidation von **62a** weiter erhöht. Die höchste Ausbeute wurde bei einer Reaktionsdauer von 7 h erzielt (Schema 108). Nach längeren Rührzeiten zersetzte sich das Produkt teilweise.



Schema 108: Barton-McCombie-Deoxygenierung und Parikh-Doering-Oxidation von **67**.

Bei der Spaltung des PMB-Ethers mit DDQ erfolgte spontane Cyclisierung zum Halbketal **70**, welches in sehr guter Ausbeute als Diastereomerenmisch isoliert werden konnte. Mittels Flashchromatographie ließen sich die Diastereomere von **70** nicht trennen, wohingegen durch präparative HPLC ein Großteil des Nebendiastereomers abgetrennt werden konnte und **70** in einem Diastereomerenverhältnis von 96:4 erhalten wurde (67 % Ausbeute ausgehend von **69**). Alternativ konnte diastereomerenreines **70** durch Umkristallisation aus Ethanol/Wasser erhalten werden (59 % Ausbeute ausgehend von **69**). Durch Einengen der Mutterlauge und erneute Umkristallisation wurden weitere 12 % eines Diastereomerenmischs ($d.r. = 89:11$) isoliert (Schema 85). Dass eine Trennung der Diastereomere durch einfache Umkristallisation möglich ist, ist insbesondere für eine Wiederholung der Synthese im größeren Maßstab interessant.



Schema 109: PMB-Entschützung von **69** und Cyclisierung zum Halbketal **70**.

Die bei der Umkristallisation von **70** erhaltenen Nadeln eigneten sich zur Einkristalldiffraktometrie, wodurch die erwartete Struktur sowie die absolute und relative Konfiguration bestätigt werden konnten (Abbildung 12). Wie erwartet liegt **70** in einer nahezu perfekten Sesselkonformation vor, daneben ist ein sehr kleiner Anteil einer Envelope-Form erkennbar (Puckering-Parameter^[237,238] $Q = 0.552(3) \text{ \AA}$, $\Theta = 6.5(3)^\circ$, $\Phi = 245(2)^\circ$). Im Kristall bildet **70** inter- und intramolekulare Wasserstoffbrücken aus (Abbildung 13).

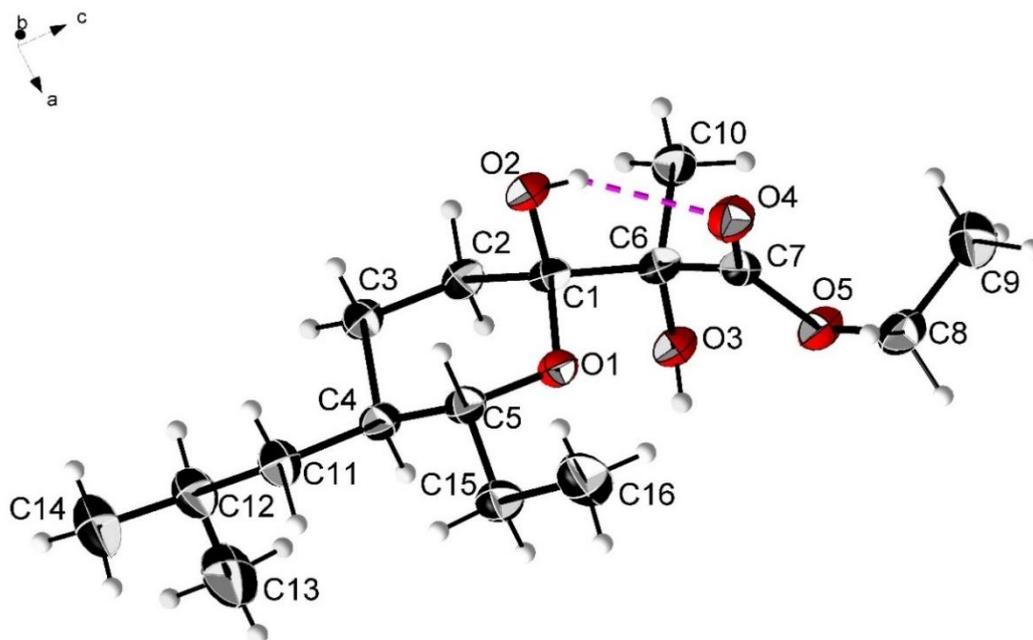


Abbildung 12: Kristallstruktur des Hauptdiastereomers von **70**.

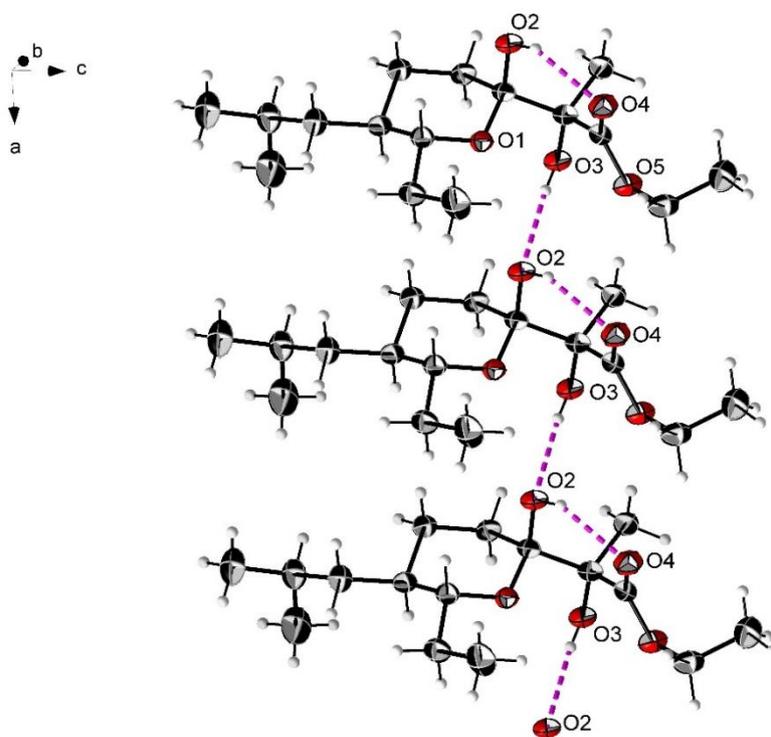
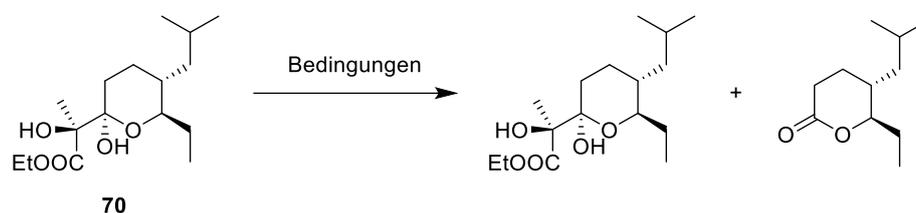


Abbildung 13: Darstellung der inter- und intramolekularen Wasserstoffbrücken in **70**.

Anschließend wurde versucht, den Ethylester **70** zur freien Carbonsäure zu verseifen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

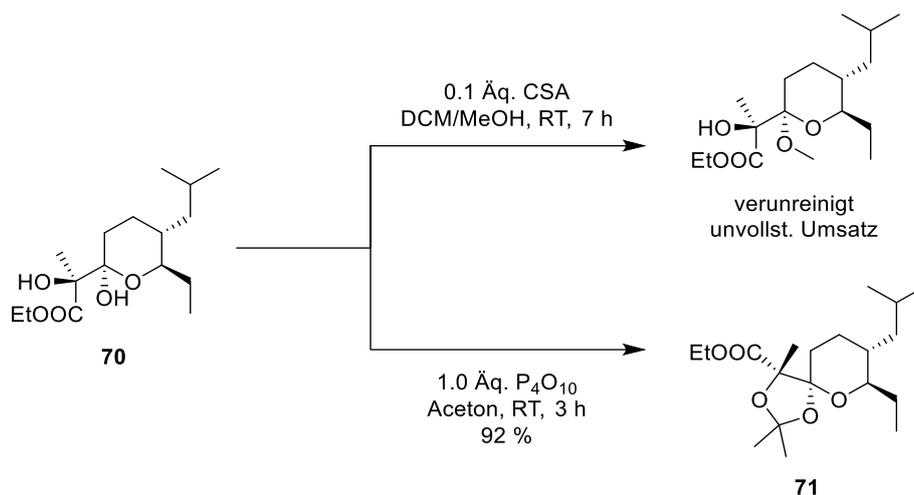
Tabelle 20: Versuche zur Verseifung des Ethylesters **3**.



Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	5.0 Äq. LiOH EtOH/THF/H ₂ O, 0 °C → RT, 90 min	Zersetzung, hauptsächlich <i>retro</i> -Claisen
2	1.5 Äq. Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O MeOH, RT, 3 h	Zersetzung, unvollst. Umsatz, hauptsächlich <i>retro</i> -Claisen
3	10 Äq. Me ₃ SnOH DCE, 80 °C, 2 d	Zersetzung, unvollst. Umsatz
4	3.0 Äq. NEt ₃ , 10 Äq. LiCl oder LiBr MeCN/H ₂ O, RT, 5 d	Zersetzung, hauptsächlich <i>retro</i> -Claisen
5	10 Äq. MgI ₂ THF, MW, 120 °C, 30 min	Zersetzung
6	Novozym 435, 50 Äq. H ₂ O MTBE, RT → 35 °C, 9 h	70 reisoliert

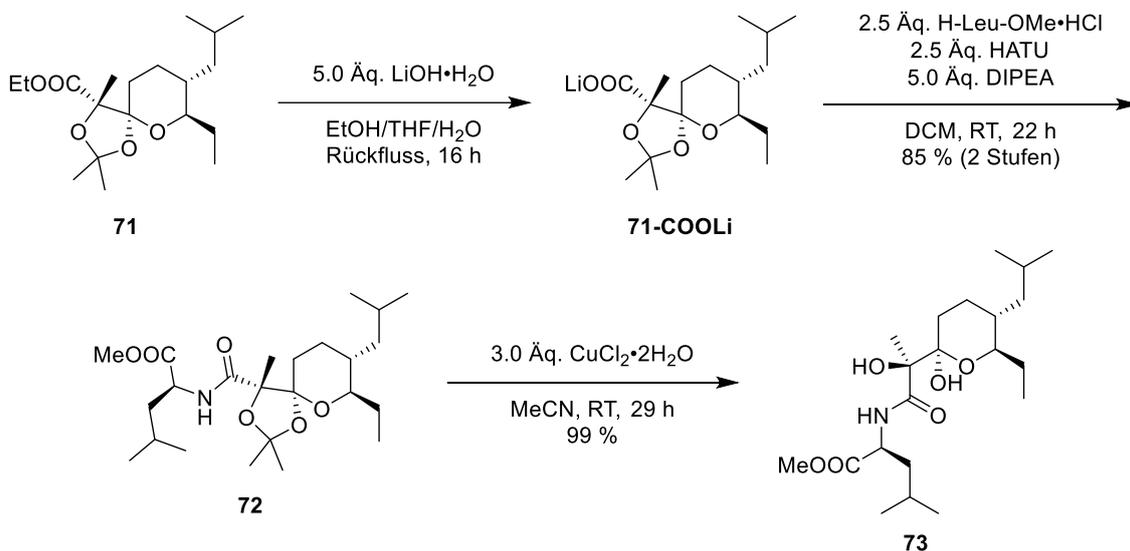
Da bei der Verseifung mit LiOH überwiegend *retro*-Claisen-Kondensation zum entsprechenden Lacton erfolgte (Eintrag 1), wurden andere Bedingungen zur Spaltung des Esters getestet. In der Literatur wird zur Verseifung von β -Hydroxyestern häufig Bariumhydroxid eingesetzt, wodurch *retro*-Aldolreaktionen in einigen Fällen unterdrückt werden können.^[239] **70** fragmentierte allerdings auch unter diesen Bedingungen überwiegend zum Lacton (Eintrag 2). Wurde stattdessen Me₃SnOH verwendet,^[240] erfolgte zwar keine *retro*-Claisen-Kondensation, aber es wurde dennoch erneut ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten erhalten (Eintrag 3). Versuche, den Ester mit Lewis-Säuren zu spalten,^[241,242] verliefen ebenfalls nicht erfolgreich (Eintrag 4, 5). Eine enzymatische Hydrolyse des Esters mit Novozym 435^[243] gelang ebenfalls nicht, sondern es wurde lediglich das nicht umgesetzte Edukt reisoliert. Vermutlich ist der Ester durch die benachbarten quartären C-Atome sterisch zu stark abgeschirmt (Eintrag 6).

Aufgrund dieser Probleme wurde anschließend versucht, **70** säurekatalysiert in ein Methylketal zu überführen. Die Reaktion verlief allerdings unvollständig und es bildeten sich unbekannte Nebenprodukte, sodass das Ketal nicht als Reinstoff isoliert werden konnte. Bessere Ergebnisse wurden erzielt, wenn beide Hydroxylgruppen als Acetonid **71** geschützt wurden. Als wasserziehendes Reagenz wurde P₄O₁₀ eingesetzt (Schema 110).



Schema 110: Schützung der OH-Gruppen in **70**.

Verbindung **71** sollte nun ebenfalls mit LiOH verseift werden. Da bei RT kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt, wodurch das Lithiumcarboxylat **71-COOLi** als einziges Produkt erhalten wurde. Da sich das Carboxylat beim Ansäuern mit wässriger HCl vollständig zersetzte, wurde es ohne Aufreinigung zum Amid **72** geknüpft. L-Leucin dient hierbei lediglich als Modellverbindung. In Meliponamycin befindet sich an dieser Position ein β -Hydroxyleucin mit unbekannter Konfiguration des β -Stereo-zentrums. **72** konnte in guter Ausbeute als einzelnes Stereoisomer isoliert werden. Zur Spaltung des Acetonids wurde eine milde Methode mit Kupfer(II)-chlorid-Dihydrat verwendet.^[244] Hierbei wurde ohne Schwierigkeiten in nahezu quantitativer Ausbeute das erwartete Produkt **73** erhalten (Schema 111).



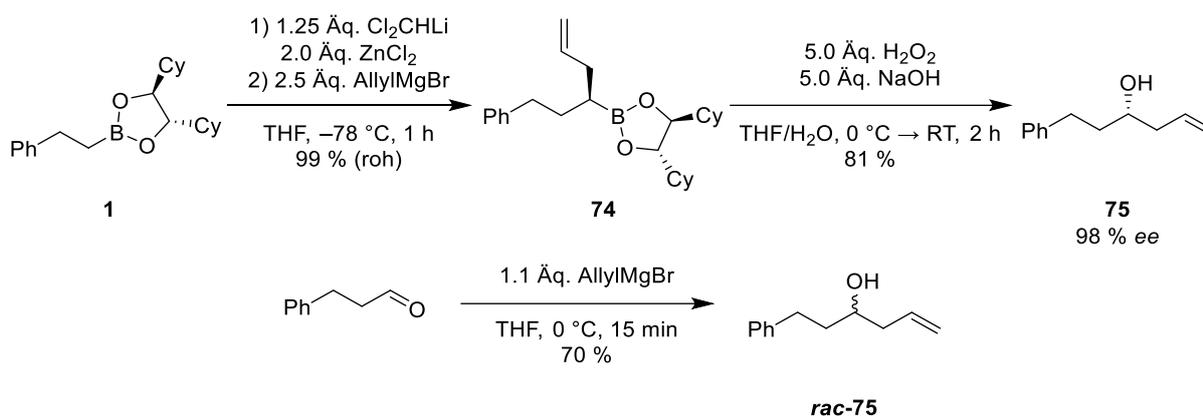
Schema 111: Verseifung von **71**, Knüpfung mit Leucin-Methylester und Entschützung zu **73**.

3.4 Einsatz von Allylnukleophilen in Matteson-Homologisierungen

3.4.1 Unsubstituierte Allylsysteme

Während Alkylgrignard-Reagenzien bereits häufig als Nukleophile in Matteson-Homologisierungen eingesetzt wurden, existieren nur wenige Beispiele zur Verwendung ungesättigter metallorganischer Reagenzien. Als Allylnukleophile wurden in der Literatur bisher nur unsubstituierte Allylgrignard-Reagenzien sowie Prenylmagnesiumchlorid eingesetzt. Zudem ist nicht bekannt, ob Allylnukleophile den α -Chlorboronsäureester bevorzugt mit oder ohne Allylinversion substituieren. Auch zur Doppelbindungsgeometrie des Produkts beim Einsatz substituierter Allylsysteme wurden bisher keine Untersuchungen durchgeführt bzw. publiziert.

In einer ersten Testreaktion wurde der (Phenylethyl)boronsäureester **1** zum α -Chlorboronsäureester homologisiert und in einer Eintopfreaktion mit unsubstituiertem AllylMgBr umgesetzt, wobei der Homoallylboronsäureester **74** in hervorragender Rohausbeute erhalten wurde. Auffällig war die im Vergleich zu Alkylgrignard-Reagenzien deutlich höhere Reaktivität des Allylgrignard-Nukleophils. So war bereits nach 1 h bei -78 °C ein nahezu vollständiger Umsatz zu beobachten, während für die Reaktion mit Alkylgrignard-Reagenzien in einigen Fällen mehrere Tage bei RT erforderlich sind. Das Rohprodukt **2** konnte in guter Ausbeute zum Alkohol **75** oxidiert werden. Vergleich mit racemischem **rac-75**^[245] über chirale HPLC zeigte, dass **75** in 98 % ee erhalten wurde (Schema 112).



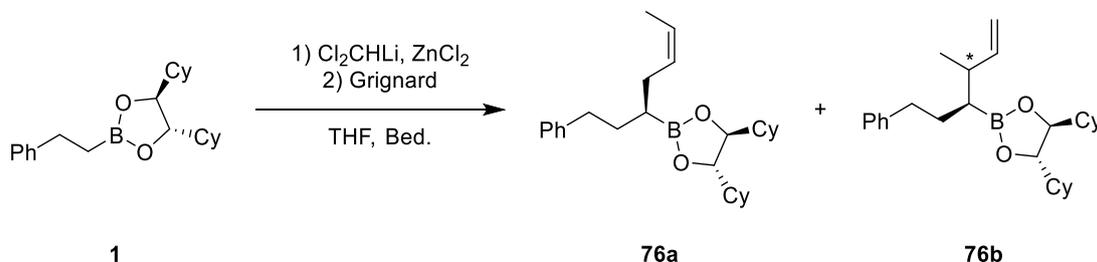
Schema 112: Matteson-Homologisierung mit einem unsubstituierten Allylgrignard-Reagenz als Nukleophil.

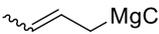
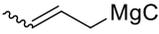
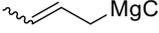
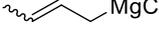
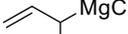
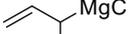
3.4.2 Einfluss des Metallkations bei substituierten Allylsystemen

Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse sollten anschließend substituierte Allylsysteme untersucht werden. Bei diesen kann die Substitution des α -Chlorboronsäureesters formal mit oder ohne Allylinversion erfolgen, was zur Bildung verschiedener Regioisomere führen kann. Je nach Substitutionsmuster des Allylsystems können zudem *E/Z*-Isomere bzw. Diastereomere entstehen. Für erste Testreaktionen wurde kommerzielles Crotylmagnesiumchlorid bzw. 1-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid eingesetzt. Ob diese Bezeichnungen allerdings die tatsächliche Struktur der Allylgrignard-Reagenzien in Lösung korrekt beschreiben, ist fragwürdig. Bereits 1973 legten NMR-spektroskopische Untersuchungen von Grutzner *et al.* nahe, dass substituierte Allylgrignard-Reagenzien selbst bei sehr niedrigen Temperaturen (-100 °C) in

einem schnellen Gleichgewicht zwischen den primären *E*- und *Z*-Isomeren (CrotylMgX) vorliegen. Die Isomerisierung der Doppelbindung erfolgt vermutlich über die sekundäre Allylmetallspezies (1-Methyl-2-propenylMgX), die im Gleichgewicht nur in geringen Konzentrationen auftritt.^[156]

Tabelle 21: Einsatz von substituierten Allylgrignard-Reagenzien (Eintopfreaktion).



Eintrag	Grignard	T	t	Umsatz ^a	76a:76b	<i>E</i> : <i>Z</i> (76a)	<i>d.r.</i> (76b)
1	 (2.5 Äq.)	-78 °C → RT	3 d	100 %	72:28	8:92	66:34
2	 (2.5 Äq.)	-78 °C	1 d	63 %	60:40	16:84	61:39
3	 (2.5 Äq.)	RT	2.5 h	100 %	77:23	25:75	61:39
4	 (1.1 Äq., langsame Zugabe)	RT	3 d	76 %	83:17	n. b.	n. b.
5	 (2.5 Äq.)	-78 °C	2 d	87 %	54:46	n. b.	n. b.
6	 (2.5 Äq.)	RT	16 h	100 %	76:24	22:78	48:52

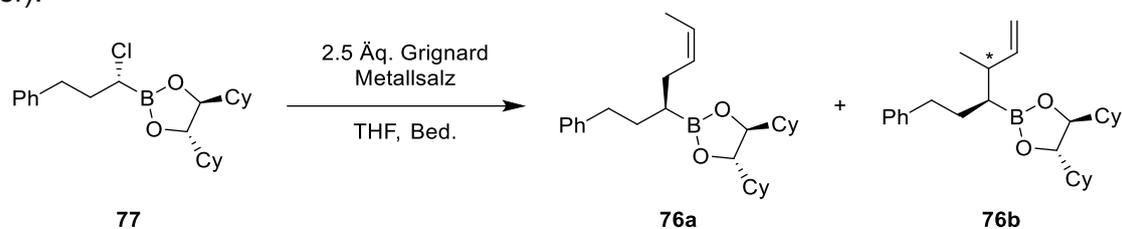
^a: Umsatz des α -Chlorboronsäureesters zu **76a/b**.

Wurden die Reaktionen im Eintopf unter den üblichen Bedingungen durchgeführt, wurde in allen Ansätzen das lineare *Z*-Isomer als Hauptprodukt erhalten, wobei die Regioselektivität mit zunehmender Temperatur zunahm. Die Bestimmung der *d.r.*-Werte erfolgte jeweils aus dem Roh-NMR der Homoallylboronsäureester (Tabelle 21). Da die *E*:*Z*-Verhältnisse erst nach Oxidation der Rohmischung ermittelt werden konnten, wurde möglicherweise in einigen Ansätzen während der chromatographischen Aufreinigung ein Teil des Nebenisomers abgetrennt. Dies könnte die ungewöhnlich hohe *Z*-Selektivität in Eintrag 1 erklären.

Wie bereits Arbeiten von Grutzner *et al.* nahelegten,^[156] hatte es nur einen geringen Einfluss auf die Regioselektivität, ob das „lineare“ (Eintrag 1–4) oder das „verzweigte“ (Eintrag 5–6) Grignard-Reagenz verwendet wurde. Wie erwartet zeigte NMR-Kontrolle der Grignard-Lösungen, dass in beiden Reagenzien CrotylMgCl und 1-Methyl-2-propenylMgCl im Gleichgewicht vorliegen.

Alle in Tabelle 21 dargestellten Reaktionen wurden in einer Eintopfsequenz durchgeführt, sodass bei der Zugabe der Grignard-Lösung Zink- und Lithiumsalze aus dem Homologisierungsschritt in der Reaktionsmischung enthalten waren. Um den Einfluss dieser Salze auf die Selektivität zu überprüfen, wurden die Umsetzungen anschließend mit dem isolierten α -Chlorboronsäureester **77** wiederholt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Einsatz von substituierten Allylgrignard-Reagenzien (isolierter Chlorboronsäureester).



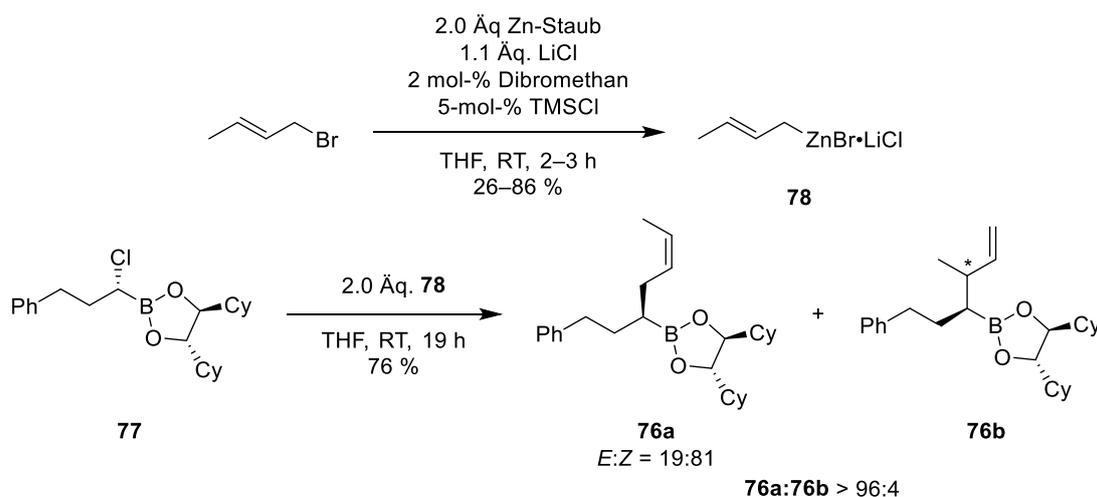
Eintrag	Reagenzien	T	t	Umsatz	76a:76b
1	MgCl	RT	4 h	100 %	34:66
2	MgCl	RT	4 h	100 %	42:58
3	MgCl 2.5 Äq. LiCl	RT	21 h	69 %	35:65
4	MgCl 2.5 Äq. ZnCl ₂	RT	6 h	75 %	67:33
5	MgCl 2.5 Äq. LiCl, 2.5 Äq. ZnCl ₂	RT	21 h	> 90 %	86:14
6	MgCl 2.5 Äq. CeCl ₃	RT	17 h	53 %	41:59
7	MgCl 2.5 Äq. BaCl ₂	RT	17 h	73 %	41:59

Wurde das isolierte Chlorid **77** ohne Zusatz weiterer Metallsalze mit den Grignard-Reagenzien umgesetzt, war im Vergleich zur Eintopfreaktion eine umgekehrte Selektivität zu beobachten und es wurde hauptsächlich das verzweigte Produkt erhalten (Eintrag 1, 2). Während der Zusatz von LiCl keinen Einfluss auf das Regioisomerenverhältnis hatte (Eintrag 3), wurde bei Zugabe von ZnCl₂ eine moderate Selektivität für das lineare Produkt erzielt (Eintrag 4). Wurde ein Gemisch aus LiCl und ZnCl₂ zugesetzt, wurde **76a** in guter Selektivität und nahezu vollständigem Umsatz erhalten (Eintrag 5). Ursache für die Selektivität für das lineare Produkt in den Eintopfreaktionen ist also vermutlich eine Transmetallierung auf Zinkorganyle des Typs RZnCl·LiCl. Der Zusatz anderer Metallsalze (Eintrag 6, 7) hatte hingegen nur einen geringen Einfluss auf die Selektivität.

Um die Annahme zu überprüfen, dass Allylzinkreagenzien für die hohe Selektivität für **76a** verantwortlich sind, wurde in Anlehnung an Vorschriften von Knochel *et al.* CrotylZnBr·LiBr **78** aus *trans*-Crotylbromid durch Zn-Insertion synthetisiert. Im Vergleich zu Allylgrignard-Reagenzien haben Zinkorganyle den Vorteil, dass sie vergleichsweise einfach durch Direktsynthese hergestellt werden können, ohne dass Homokupplung als Nebenreaktion auftritt.

Außerdem besitzen die Zn-Organyle eine größere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.^[160,167] Die Konzentrationsbestimmung der Zn-Organyle erfolgte jeweils durch iodometrische Titration.^[246] Je nach Charge des verwendeten Crotylbromids schwankten die Ausbeuten sehr stark. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn das Bromid frisch aus Crotylalkohol hergestellt wurde.

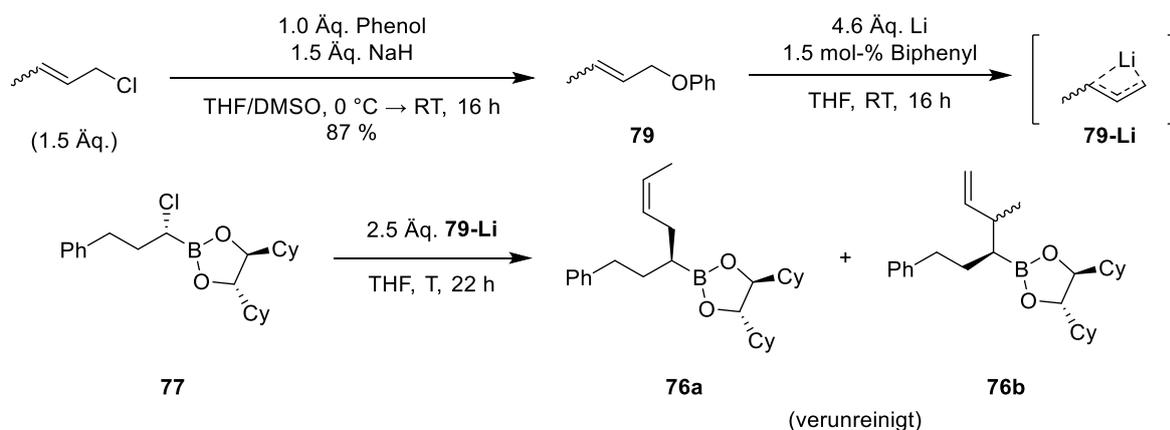
Bei der Reaktion mit dem α -Chlorboronsäureester **77** wurden sehr ähnliche Ergebnisse erzielt wie bei der Eintopfreaktion (Tabelle 21, Eintrag 3), d. h. es wurde vorwiegend das lineare Z-Produkt erhalten. Dies bestätigt die Vermutung, dass die Selektivität in der Eintopfreaktion durch Transmetallierung auf Zink zustande kommt. Erfreulicherweise konnte die Regio-selektivität für das lineare Produkt sogar auf > 96:4 gesteigert werden (Schema 113).



Schema 113: Synthese von CrotylZnBr·LiCl **78** und Umsetzung mit **77**.

Ergänzend zu den Mg- und Zn-Organyle sollte Crotyllithium **79-Li** als Nukleophil getestet werden. Dieses wurde gemäß Literaturvorschrift aus Crotylphenylether **79** und elementarem Lithium hergestellt.^[247,248]

Tabelle 23: Reaktion von **77** mit Crotyllithium **79-Li**.

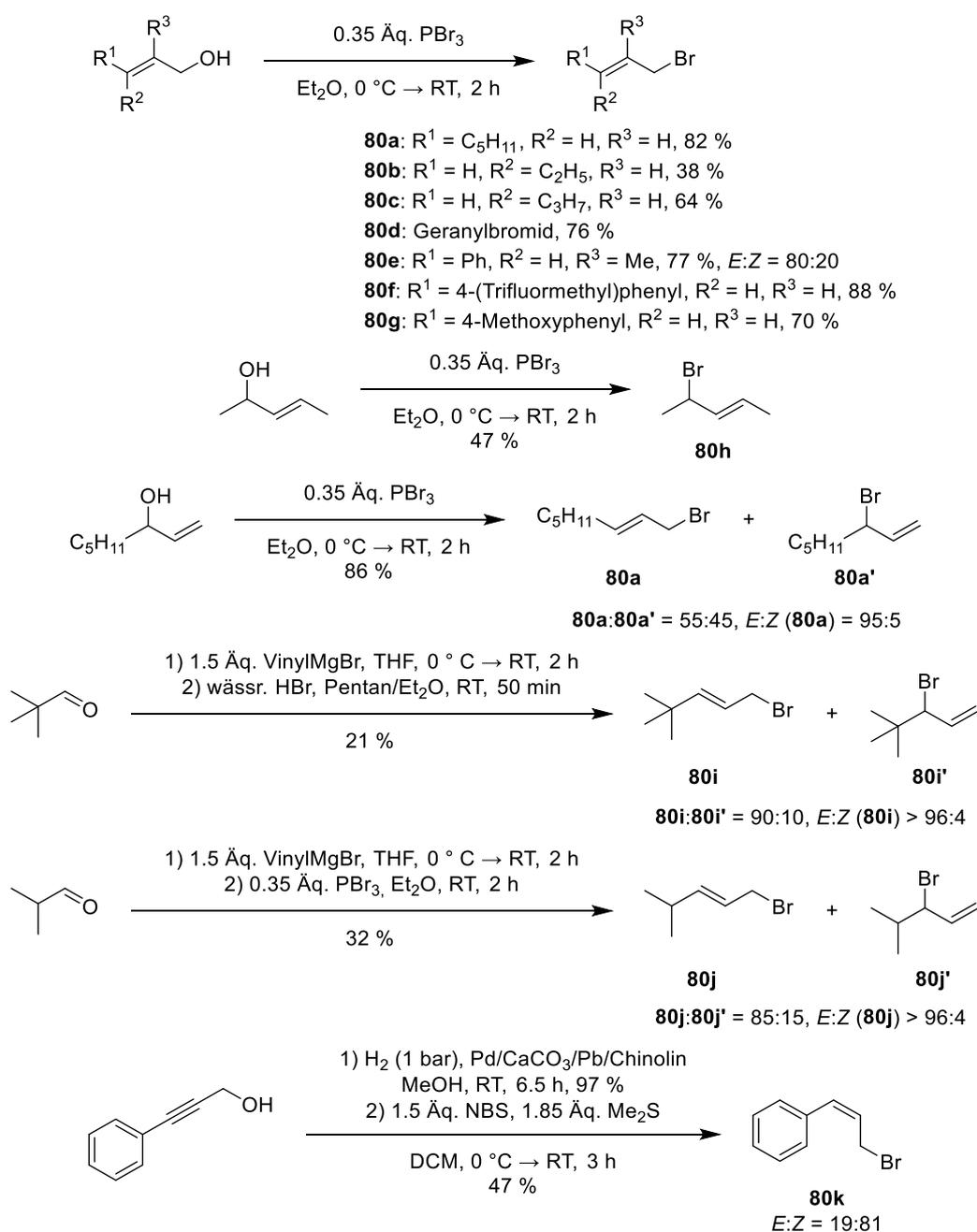


Eintrag	Temperatur	76a:76b
1	RT	56:44
2	0 °C → RT	52:48
3	-78 °C → RT	43:57

Die Ergebnisse der Umsetzung mit **77** sind in Tabelle 23 zusammengefasst. Da unabhängig von der Temperatur keine akzeptablen Regioselektivitäten erzielt wurden und die Rohprodukte jeweils stark verunreinigt waren, wurde der Einsatz von Crotyllithium nicht weiter untersucht.

3.4.3 Variation des Allylnukleophils

Um das Substratspektrum bezogen auf substituierte Allylnukleophile zu untersuchen, wurden zunächst einige Allylbromide mit PBr_3 bzw. HBr aus den entsprechenden Allylalkoholen synthetisiert. Nicht kommerziell erhältliche Alkohole wurden in einer Grignard-Reaktion hergestellt. In den meisten Fällen verliefen die Bromierungen sehr sauber; die teilweise geringen Ausbeuten sind vor allem darauf zurückzuführen, dass die entsprechenden Allylbromide sehr flüchtig sind und somit nicht verlustfrei isoliert werden konnten (Schema 114).



Schema 114: Synthese der Allylbromide **80a–k**.

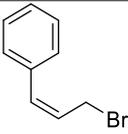
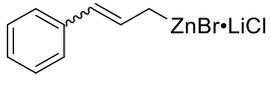
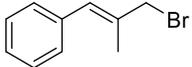
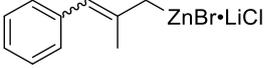
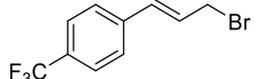
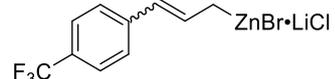
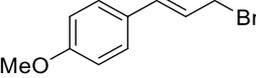
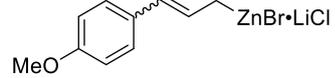
Die Bromierung verschiedener primärer Allylalkohole zu **80a–g** verlief jeweils unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie. Lediglich im Fall des α -Methylcinnamylbromids **80e** wurde ein *E/Z*-Gemisch erhalten. Bei der Bromierung sekundärer Allylalkohole (**80a/a'**, **80i/i'**, **80j/j'**) war eine teilweise Allylinversion zu beobachten, wobei bei sterisch anspruchsvollen Resten (*tert*-Butyl oder Isopropyl) das invertierte Produkt **80i–j** mit der höher substituierten Doppelbindung stark bevorzugt gebildet wurde. Zur Synthese von *cis*-Cinnamylbromid **80k** wurde 3-Phenyl-2-propin-1-ol zunächst in einer Lindlar-Hydrierung zum *cis*-Alken umgesetzt^[249] und anschließend unter Corey-Kim-Bedingungen bromiert,^[250] wobei eine teilweise Isomerisierung zum *trans*-Alken erfolgte. Bei der Bromierung mit PBr_3 wurde überwiegend das *trans*-Produkt isoliert.

80a–k sowie einige kommerziell erhältliche Allylbromide wurden anschließend nach Vorschriften von Knochel *et. al.* in die Zinkorganyle **81a–k** überführt.^[167] Die Konzentration der Lösungen wurde jeweils durch iodometrische Titration bestimmt (Tabelle 24).^[246]

Tabelle 24: Synthese der Allylzinkreagenzien **81a–k**.



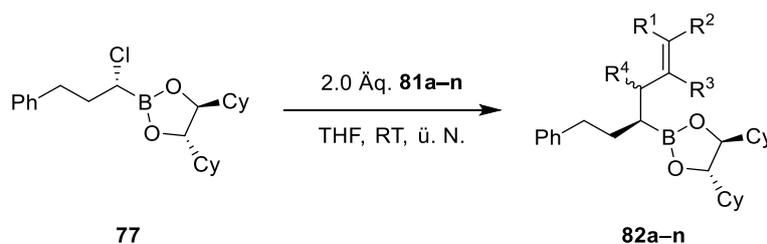
Eintrag	Allylhalogenid	Zn-Organyl	Ausbeute
1		(81a)	46 %
2		(78)	26–86 %
3		(81b)	78–80 %
4	 (45:55)	(81b)	82–96 %
5		(81c)	84 %
6		(81d)	86 %
7		(81e)	52–66 %
8		(81f)	88 %
9		(81g)	64–80 %
10		(81h)	64 %
11		(81i)	56 %
12		(81j)	46–74 %

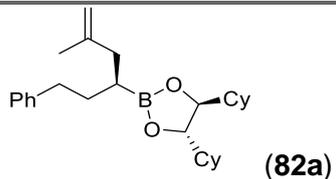
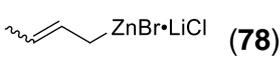
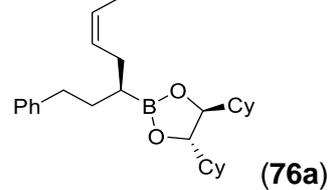
Eintrag	Allylhalogenid	Zn-Organyl	Ausbeute
13	 $E:Z = 19:81$	 (81j)	78 %
14	 $E:Z = 80:20$	 (81k)	74 %
15	 F_3C	 F_3C	n. b. (Zersetzung)
16	 MeO	 MeO	n. b. (Zersetzung)

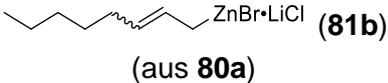
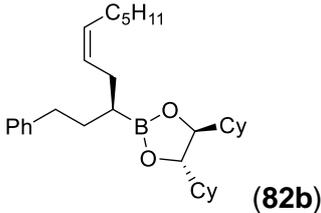
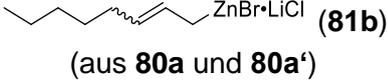
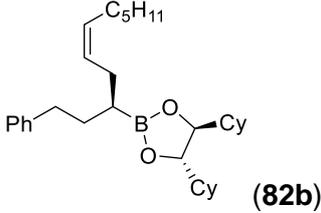
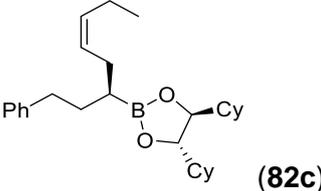
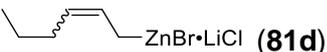
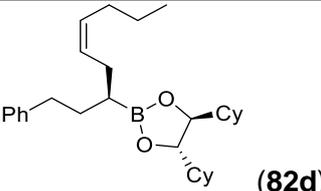
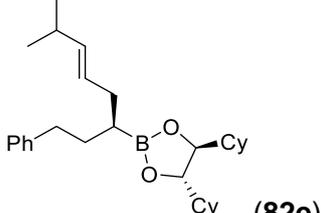
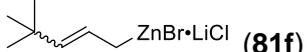
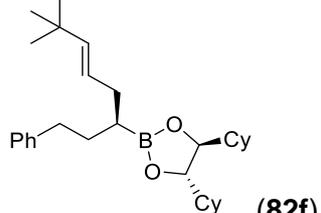
Für alle untersuchten aliphatischen Allylbromide (Eintrag 1–11) sowie für einfache Cinnamylbromide (Eintrag 12–14) konnten die entsprechenden Zinkorganyle in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten werden. Im Gegensatz dazu bildete sich bei CF_3 - bzw. Methoxy-substituierten Cinnamylbromiden (Eintrag 15–16) nicht das erwartete metallorganische Reagenz. Vermutlich erfolgte in diesen Fällen stattdessen überwiegend Homokupplung der Allylbromide.

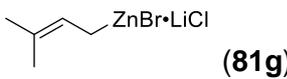
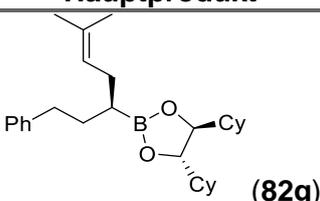
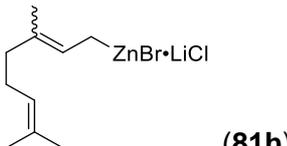
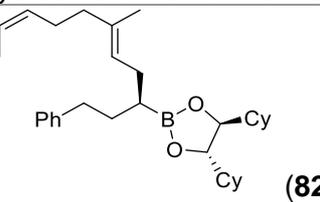
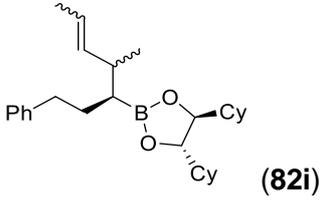
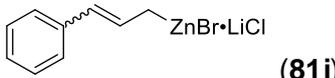
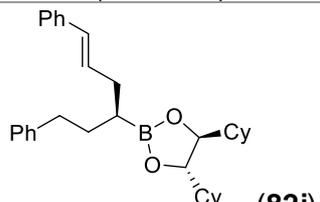
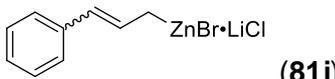
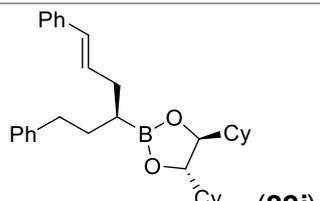
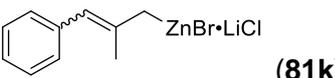
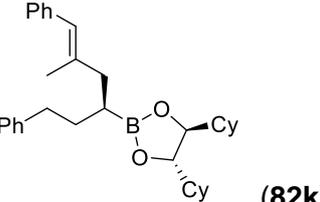
Die Zn-Organyle **81a–k** wurden anschließend jeweils mit dem α -Chlorboronsäureester **77** umgesetzt. Die E/Z -Verhältnisse sowie die Regioisomerenverhältnisse wurden NMR-spektroskopisch bestimmt. Falls sich die Signale der Isomere in den NMR-Spektren überlagerten, erfolgte eine Bestimmung der Isomerenverhältnisse nach Oxidation zum Alkohol (Tabelle 25). **82b** wurde ebenfalls zum Alkohol oxidiert, um durch Vergleich mit Literaturspektren^[251] zu zeigen, dass sich das Z -Isomer als Hauptprodukt gebildet hatte.

Tabelle 25: Umsetzung von **77** mit verschiedenen Allylzinkreagenzien.



Eintrag	Zn-Organyl	Hauptprodukt	Ausbeute
1	 (81a)	 (82a)	85 %
2	 (78)	 (76a) Regioisomerenverhältnis > 96:4 ^a $E:Z = 19:81^a$	76 %

Eintrag	Zn-Organyl	Hauptprodukt	Ausbeute
3	 <p>(aus 80a)</p>	 <p>(82b) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> = 39:61</p>	77 %
4	 <p>(aus 80a und 80a')</p>	 <p>(82b) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> = 39:61</p>	81 %
5	 <p>(81c)</p>	 <p>(82c) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> = 41:59</p>	82 %
6	 <p>(81d)</p>	 <p>(82d) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> = 42:58</p>	80 %
7	 <p>(81e)</p>	 <p>(82e) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> = 77:23</p>	83 %
8	 <p>(81f)</p>	 <p>(82f) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> > 96:4</p>	81 %

Eintrag	Zn-Organyl	Hauptprodukt	Ausbeute
9	 (81g)	 (82g) Regioisomerenverhältnis > 96:4	75 %
10	 (81h)	 (82h) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> = 75:25	70 %
11	 (81i)	 (82i) Gemisch aus 4 Isomeren (~ 1:2:3:1)	86 %
12	 (81j) (aus <i>E</i> -Cinnamylbromid)	 (82j) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> > 96:4	quant.
13	 (81j) (aus <i>Z</i> -Cinnamylbromid)	 (82j) Regioisomerenverhältnis > 96:4 <i>E:Z</i> > 96:4	90 %
14	 (81k)	 (82k) Regioisomerenverhältnis > 96:4 ^a <i>E:Z</i> = 86:14 ^a	85 %

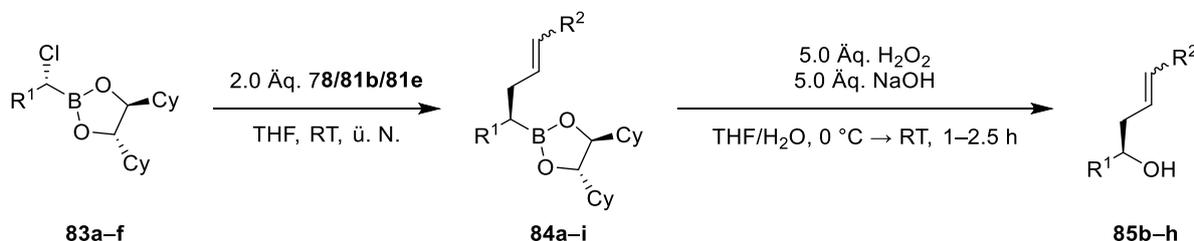
^a: Verhältnis wurde nach Oxidation zum Alkohol bestimmt.

Erfreulicherweise wurde in allen Fällen nahezu ausschließlich das Produkt mit der höher substituierten Doppelbindung erhalten, während die Regioisomere mit endständiger Doppelbindung nicht oder nur in Spuren gefunden wurden. Die *E/Z*-Selektivität hing dagegen stark vom sterischen Anspruch der Substituenten an der Doppelbindung ab. So wurde mit Crotyl-zinkbromid **78** bevorzugt das *cis*-Isomer erhalten (Eintrag 2). Zinkorganyle mit länger-kettigen primären Alkylresten lieferten *E/Z*-Gemische in geringer Selektivität (Eintrag 3–6). Das Produktverhältnis war hierbei unabhängig von der Doppelbindungsgeometrie bzw. dem Regioisomerenverhältnis der Allylbromide, aus denen die Zinkorganyle **81b–d** hergestellt wurden. Vermutlich erfolgt also entweder auf der Stufe der Zinkorganyle oder auf der Stufe der At-Komplexe eine Isomerisierung der Doppelbindung. Wurde der sterische Anspruch der Substituenten an der Doppelbindung weiter gesteigert, erhöhte sich die *E*-Selektivität (Eintrag 7–8). Im Fall der *tert*-butyl-substituierten Doppelbindung in **81f** wurde sogar ausschließlich das *trans*-Isomer erhalten. Mit Geranyl-bromid, welches eine dreifach substituierte Doppelbindung enthält, wurde nur eine mäßige *E/Z*-Selektivität erzielt (Eintrag 10). **81i** lieferte ein Gemisch aus *E/Z*-Isomeren sowie Diastereomeren in geringer Selektivität (Eintrag 11). Eine exzellente *E*-Selektivität konnte mit Cinnamylzinkbromid erzielt werden (Eintrag 12–13). Auch hier war das Ergebnis der Reaktion unabhängig von der Doppelbindungsgeometrie des Allylbromids, aus dem das Zn-Organyl hergestellt wurde. Mit α -Methylcinnamylzinkbromid **81k** wurde ebenfalls bevorzugt das *E*-Isomer erhalten, allerdings in einer etwas geringeren Selektivität (Eintrag 14).

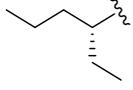
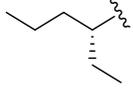
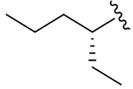
3.4.4 Variation des α -Chlorboronsäureesters

Wie in Abschnitt 3.4.3 gezeigt wurde, steigt mit zunehmendem sterischem Anspruch des Allylnukleophils der Anteil des *E*-Produkts. Nun sollte zusätzlich untersucht werden, welchen Einfluss der sterische Anspruch des Boronsäureesters hat. Hierzu wurden zunächst die α -Chlorboronsäureester **83a–e** synthetisiert und anschließend mit verschiedenen substituierten Allylzinkreagenzien **78/81b/81e** umgesetzt. Die *E:Z*-Verhältnisse wurden NMR-spektroskopisch bestimmt. Falls dies wegen Signalüberlagerungen nicht möglich war, wurden die Produkte zunächst zum Alkohol oxidiert und das Isomerenverhältnis anschließend mittels $^1\text{H-NMR}$ oder GC-FID ermittelt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Umsetzung verschiedener α -Chlorboronsäureester mit Allylzink-Nukleophilen.



Eintrag	R ¹	R ²	<i>E:Z</i>	Ausbeute	Ausbeute Oxidation
1	H (83a)	Me	63:37	84 % (84a)	--
2	Me (83b)	Me	24:76 ^a	77 % (84b)	46 % (85b)
3	Me (83b)	C ₅ H ₁₁	37:63 ^a	91 % (84c)	86 % (85c)
4	Cy (83c)	Me	39:61 ^a	92 % (84d)	90 % (85d)

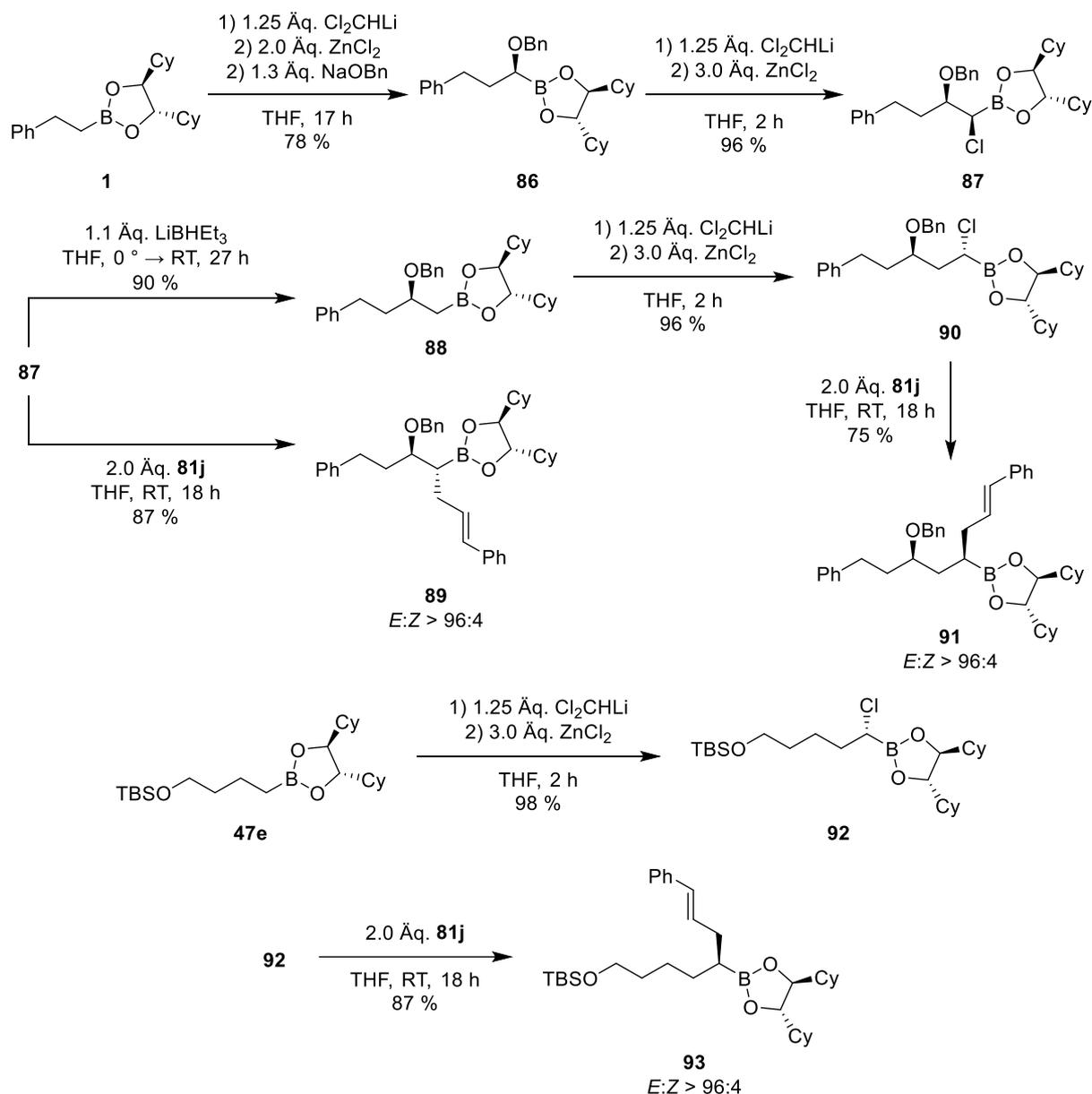
Eintrag	R ¹	R ²	<i>E</i> : <i>Z</i>	Ausbeute	Ausbeute Oxidation
5	Cy (83c)	C ₅ H ₁₁	59:41 ^a	89 % (84e)	87 % (85e)
6	Cy (83c)	<i>i</i> -Pr	80:20	34 % (84f)	--
7	 (83d)	Me	37:63 ^a	70 % (84g)	58 % (85g)
8	 (83d)	C ₅ H ₁₁	57:43 ^a	75 % (84h)	74 % (85h)
9	 (83d)	<i>i</i> -Pr	78:22	68 % (84i)	--
10	<i>t</i> -Bu (83e)	Me	--	Zersetzung	--

^a: Verhältnis wurde nach Oxidation zum Alkohol bestimmt.

Auch der Rest R¹ am Boronsäureester hatte einen Einfluss auf die *E/Z*-Selektivität, der allerdings geringer ausfiel als der Einfluss des Restes R² am Allylzinkreagenz. So wurden für den primären Alkylrest R¹ = Me mit sterisch weniger anspruchsvollen Allylnukleophilen hauptsächlich die *Z*-Produkte in mäßiger Selektivität erhalten (Eintrag 2–3). Bei α -Chlorboronsäureestern mit einem sekundären Alkylrest R¹ war insgesamt ein höherer Anteil des *E*-Produkts zu beobachten (Eintrag 4–9). Ein tertiärer Alkylrest R¹ = *t*-Bu wurde unter den Reaktionsbedingungen nicht toleriert. Nach einer Reaktionszeit von 18 h war im Reaktions-NMR noch überwiegend nicht umgesetzter α -Chlorboronsäureester zu beobachten, wohingegen nach 3 d ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten erhalten wurde (Eintrag 10). Beim α -Chlorboronsäureester **83a** mit R¹ = H wurde bei der Umsetzung mit CrotylZnBr·LiCl eine unerwartet geringe *Z*-Selektivität beobachtet (Eintrag 1).

Die meisten in Tabelle 26 gezeigten Umsetzungen gelangen in guten bis sehr guten Ausbeuten. Lediglich für R¹ = Cy, R² = *i*-Pr (Eintrag 6) konnten nur mäßige Ausbeuten erzielt werden. Die Oxidationen verliefen ebenfalls sauber; Produktverluste sind hier überwiegend auf die Flüchtigkeit der isolierten Alkohole zurückzuführen.

Nachdem der Einfluss des sterischen Anspruchs der Substituenten am Boronsäureester bzw. am Allylzinkreagenz untersucht wurde, sollte anschließend die Toleranz gegenüber geschützten Alkoholen in verschiedenen *B-O*-Abständen überprüft werden. Als Nukleophil wurde jeweils CinnamylZnBr·LiCl **81j** eingesetzt, welches bereits in vorherigen Ansätzen die Produkte in einer hervorragenden *E*-Selektivität geliefert hatte (Schema 115). Hierzu wurde der α -(Benzyloxy)boronsäureester **86** synthetisiert und zu **87** homologisiert. Umsetzung mit dem Allylzinkreagenz lieferte den Homoallylboronsäureester **88** in hervorragender Ausbeute und *E/Z*-Selektivität. Der um eine CH₂-Gruppe verlängerte γ -Alkoxy- α -Chlorboronsäureester **90** konnte ebenso in guter Ausbeute und hervorragender *E/Z*-Selektivität zu **91** allyliert werden. Auch bei der Umsetzung des *O*-TBS-geschützten α -Chlorboronsäureesters **92** zu **93** konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden.

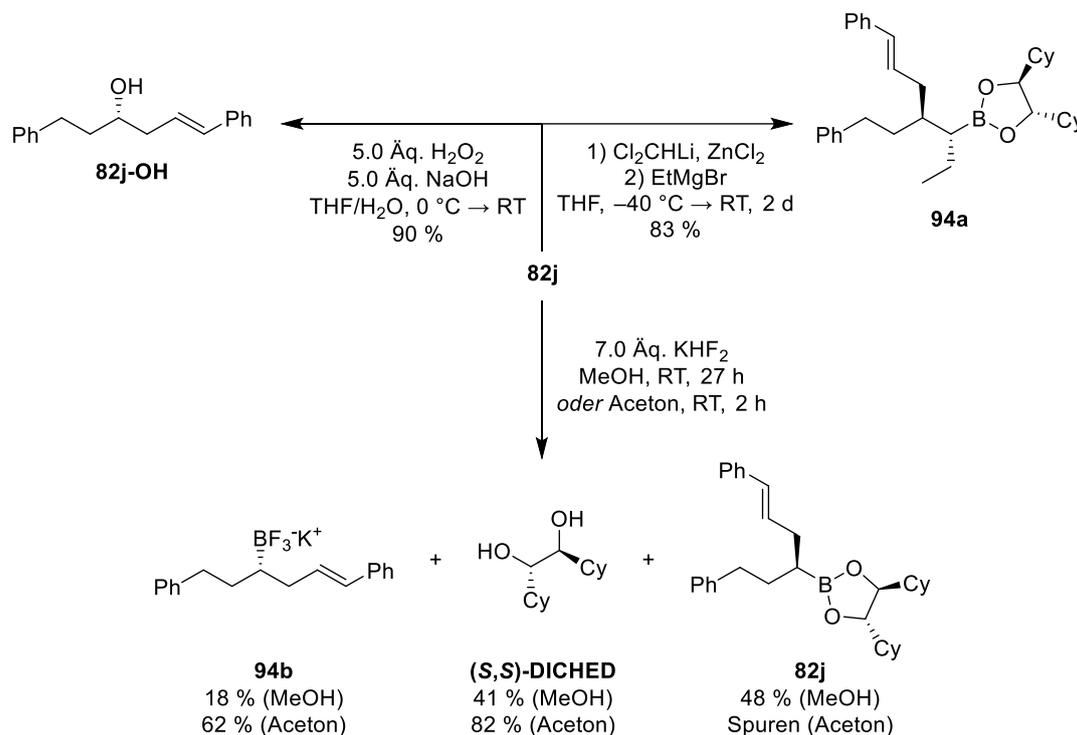


Schema 115: Reaktion funktionalisierter α -Chlorboronsäureester mit CinnamylZnBr·LiCl **81j**.

3.4.5 Folgereaktionen

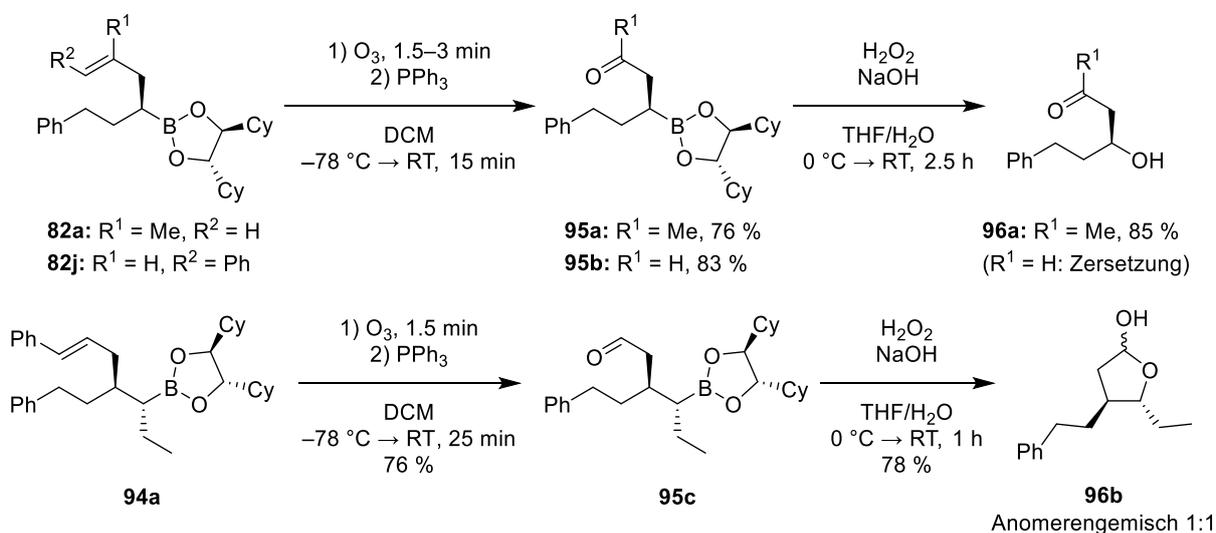
Am Beispiel des allylierten Boronsäureesters **82j** wurden mögliche Folgereaktionen untersucht. Sowohl eine anschließende Oxidation zum Alkohol **82j-OH** als auch eine weitere Homologisierung zu **94a** gelangen problemlos in sehr guten Ausbeuten. Daneben wurde versucht, **82j** in das Kaliumtrifluorborat **94b** zu überführen, welches beispielsweise als Edukt für Suzuki-Kupplungen^[193] oder Aminierungsreaktionen^[231] dienen könnte. Allerdings wurde in einer Testreaktion in Anlehnung an Literaturvorschriften^[230,231] **94b** trotz ungewöhnlich langer Reaktionszeit nur in geringer Ausbeute isoliert. Daneben wurde ein Gemisch aus freiem (S,S)-DICHED sowie größeren Mengen an nicht umgesetztem Edukt **82j** erhalten. Ein Problem war vermutlich die sehr schlechte Löslichkeit von **82j** in Methanol, wodurch das Gleichgewicht zwischen **82j** und **94b** stark zur Eduktseite verschoben war. Wurde statt Methanol Aceton als

Lösungsmittel verwendet, traten diese Probleme nicht auf und sowohl **94b** als auch (S,S)-DICHD konnten in guter Ausbeute isoliert werden (Schema 116).



Schema 116: Folgereaktionen ausgehend von **82j**.

Daneben wurde versucht, die allylierten Boronsäureester **82a**, **82j** und **94a** mittels Ozonolyse in die entsprechenden Aldehyde bzw. Ketone **95a–c** zu überführen. In einer Sequenz aus Matteson-Homologisierung mit einem Allylzinkreagenz und anschließender oxidativer Spaltung der Doppelbindung würden die Allylnukleophile somit als Aldehyd- oder Ketonenolat-Äquivalente dienen. In allen drei Fällen gelang die Ozonolyse in guter Ausbeute und es war keine Oxidation des Boronsäureesters zu beobachten. Anschließende Umsetzung mit H₂O₂/NaOH lieferte ausgehend von **95a** das β-Hydroxyketon **96a** bzw. ausgehend von **95c** das cyclische Halbacetal **96b** (Schema 117).



Schema 117: Ozonolyse der allylierten Boronsäureester **82a**, **82f** und **96b**.

Versuche, **95b** durch Oxidation in den entsprechenden β -Hydroxyaldehyd zu überführen, verliefen hingegen nicht erfolgreich, da sich das Produkt unter den Reaktionsbedingungen zersetzte. Wurde die Reihenfolge der Umsetzungen verändert, d. h. **82j** zunächst zum Alkohol **82j-OH** oxidiert und anschließend ozonolysiert, war ebenfalls Zersetzung zu einem komplexen Produktgemisch zu beobachten.

3.5 Synthese von Lagunamid-Derivaten

3.5.1 Synthese

Kazmaier *et al.* beschrieben 2018 eine Totalsynthese von Lagunamid A, in der die vier benachbarten Stereozentren des Polyketidteils mittels sechs iterativer Matteson-Homologisierungen aufgebaut wurden.^[21] Basierend auf dieser Synthese sollten für SAR-Studien und weiterführende biologische Untersuchungen Lagunamid-Analoga aufgebaut werden. Ein Ziel war hierbei die Vereinfachung der Struktur im Vergleich zum Naturstoff.

Eine Schwierigkeit in der Lagunamid-Synthese nach Kazmaier *et al.* stellte der Aufbau der dreifach substituierten Doppelbindung mittels HWE-Reaktion dar, da hierbei ein Isomerenmisch erhalten wurde (siehe Abschnitt 2.5.2). Zunächst wurde angenommen, dass unter den basischen Reaktionsbedingungen das *N*-Methylalanin teilweise epimerisierte. Ebenso wäre allerdings möglich, dass die HWE-Reaktion nur mit mäßiger *E/Z*-Selektivität ablief und somit ein Gemisch aus Doppelbindungsisomeren erhalten wurde. Die NMR-Spektren des Produkts der HWE-Reaktion ließen hierzu keine eindeutige Aussage zu. Aus diesem Grund sollten Desmethyl-Derivate aufgebaut werden, in denen entweder das *N*-Methylalanin durch Sarkosin ersetzt ist (Abbildung 14, $R^2 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$) oder eine niedriger substituierte Doppelbindung enthalten ist ($R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$). Zudem sollte in einem der Derivate die Doppelbindung hydriert werden, um zu überprüfen, wie sich die höhere konformative Flexibilität im Ring auf die Aktivität auswirkt. Bereits im Rahmen der Masterarbeit konnte gezeigt werden, dass die von teurem *D-allo*-Isoleucin abgeleitete Hydroxysäure ohne Aktivitätsverlust durch die von *D*-Valin abgeleitete Hydroxysäure ($R^3 = i\text{-Pr}$) ersetzen lässt.^[252] Aus diesem Grund wurde in allen in dieser Arbeit synthetisierten Analoga ebenfalls dieser Baustein eingesetzt.

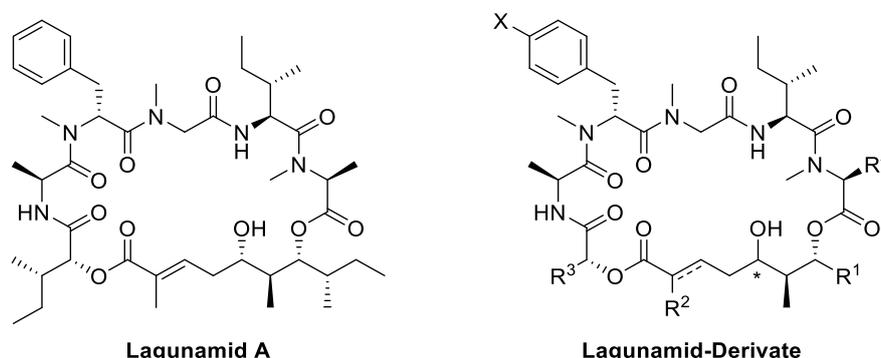
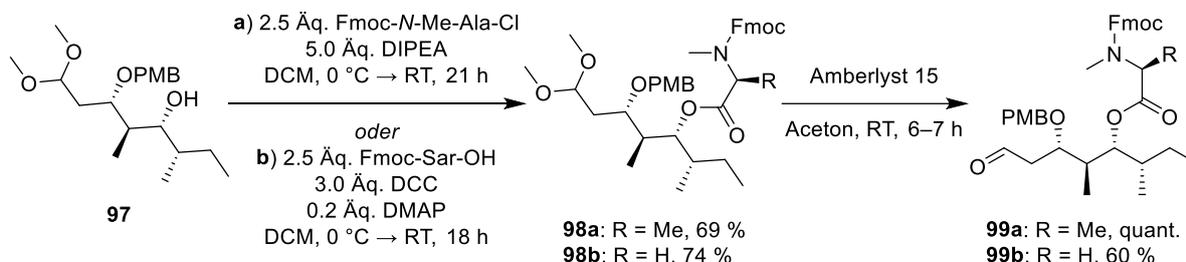


Abbildung 14: Struktur des Naturstoffs Lagunamid A sowie zu synthetisierender Derivate.

Daneben waren weitere Variationen im Polyketidteil geplant. Mittels der in Abschnitt 3.3 beschriebenen Matteson-Homologisierung mit Dienolaten als Nukleophil sollte ein *epi*-Lagunamid mit umgekehrter Konfiguration der Hydroxylgruppe synthetisiert werden. Für

Photoaffinity-Labeling-Studien sollten zudem Derivate aufgebaut werden, die einen Propargyl-ether sowie ein β -Azido-D-phenylalanin ($X = N_3$) enthalten. Die Einführung der Dreifachbindung sollte im Rest R^1 erfolgen, da dieser bereits innerhalb der Lagunamide bzw. verwandter Naturstoffe vergleichsweise variabel ist und so eine weitere Veränderung der Struktur ohne größere Aktivitätsverluste möglich sein sollte.

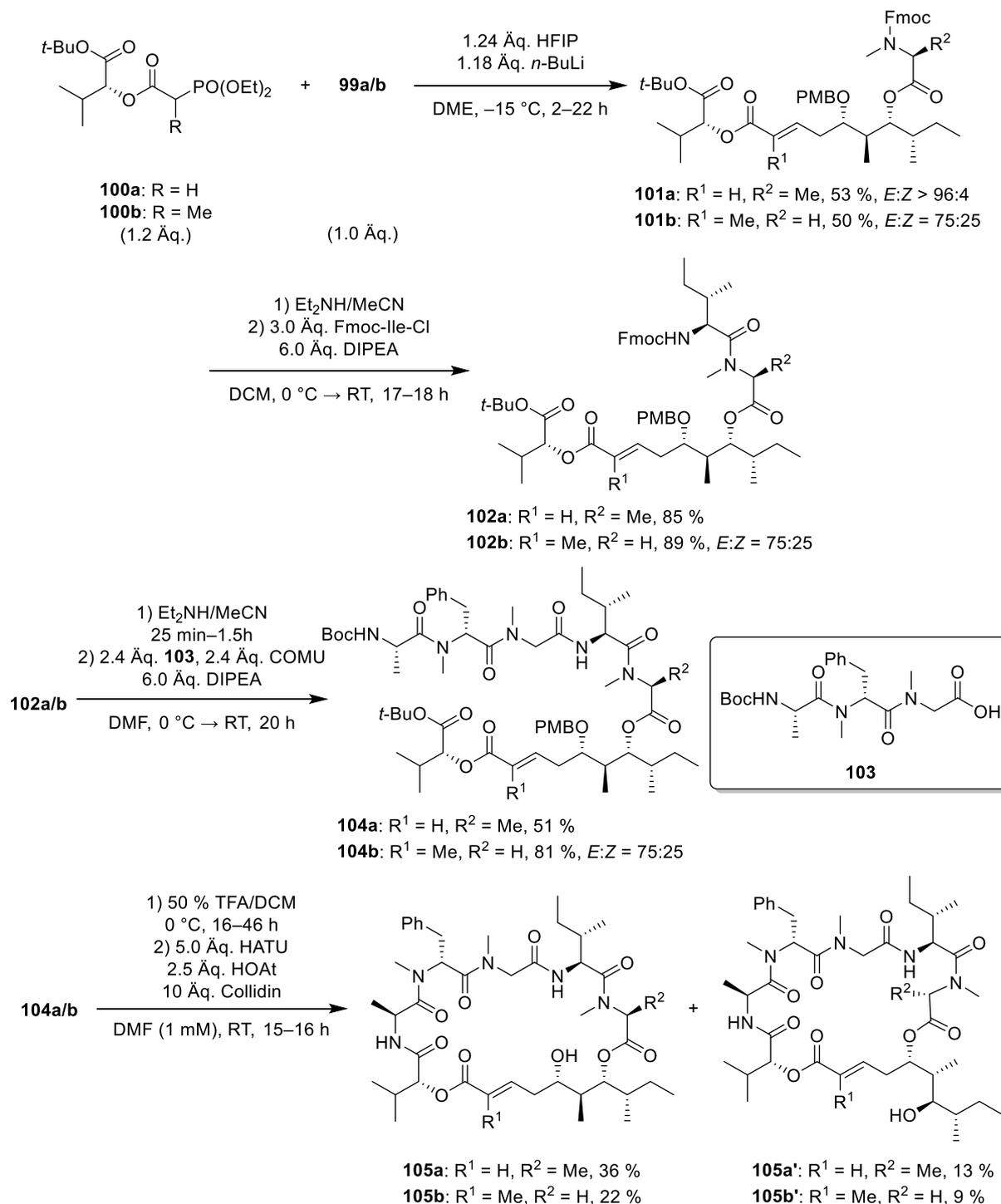
Zur Synthese der Desmethyl-Lagunamide wurde vom Alkohol **97** ausgegangen, welcher gemäß Literaturvorschrift aufgebaut wurde.^[21] Die Veresterung von **97** mit Fmoc-*N*-Methylalanin zu **98a** über das Säurechlorid, welches mittels Ghosez-Reagenz^[187] hergestellt wurde, gelang ohne Probleme. Demgegenüber wurde beim Einsatz von Fmoc-Sarkosin unter analogen Bedingungen keine Produktbildung beobachtet. Vermutlich eliminiert das sterisch leichter zugängliche Fmoc-Sar-Cl in Gegenwart von DIPEA zum Keten, das sich anschließend zersetzt. Unter Yamaguchi-Bedingungen (Trichlorbenzoylchlorid, NEt_3 , DMAP) konnte das Produkt **98b** nur in mäßiger Ausbeute (37 %) isoliert werden. Die besten Ergebnisse wurden bei einer Steglich-Veresterung mit DCC und DMAP erzielt. Spaltung des Dimethylacetals mit dem sauren Ionenaustauscher Amberlyst 15 lieferte die Aldehyde **99a** und **99b** (Schema 118).



Schema 118: Veresterung von **97** zu **98a/b** und Spaltung des Dimethylacetals.

Die Aldehyde wurden anschließend mit den Phosphonaten **100a/b** in einer HWE-Reaktion umgesetzt. Wie bei der Totalsynthese von Lagunamid A wurde eine milde Methode mit Lithiumhexafluoropropanolat als Base verwendet.^[253] Auffällig war, dass die Bildung der dreifach substituierten Doppelbindung in **101b** deutlich langsamer erfolgte als im Fall des zweifach substituierten Olefins **101a**. Zudem wurde **101b** als *E/Z*-Gemisch erhalten, wohingegen **101a** als einzelnes Isomer isoliert wurde. Wie sich an diesen Umsetzungen zeigt, war bei der HWE-Reaktion in der Synthese nach Kazmaier *et al.* nicht die Epimerisierung des *N*-Methylalanin, sondern die geringe *E/Z*-Selektivität der HWE-Reaktion bei höher substituierten Doppelbindungen die Ursache für die Bildung eines Isomerengemischs. **101a/b** wurden anschließend Fmoc-entschützt und in guter Ausbeute mit Fmoc-Ile-Cl zu den Dipeptidestern **102a/b** geknüpft.

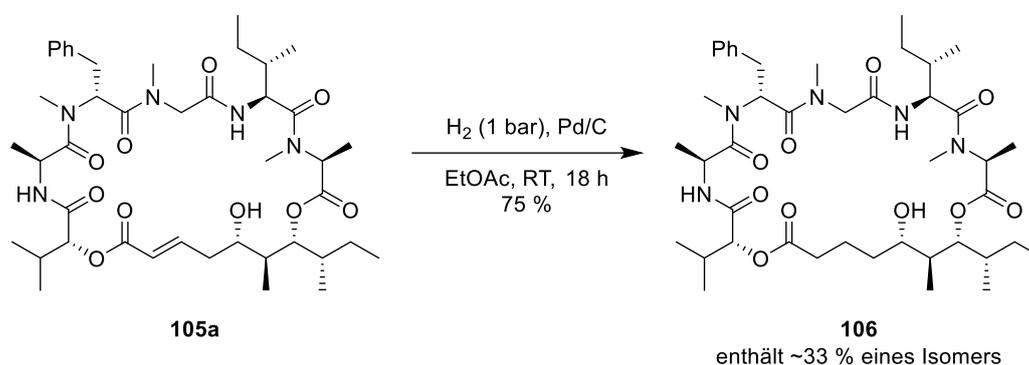
Bei der nachfolgenden Fmoc-Entschützung trat unter den basischen Reaktionsbedingungen Abspaltung des Diketopiperazins als Nebenreaktion auf. Wurde die Entschützung wie im Fall von **102a** erst nach 1.5 h abgebrochen, wurde nach der Knüpfung mit dem Tripeptid **103** der Pentapeptidester **104a** deshalb nur in mäßiger Ausbeute isoliert. Bei einer Verkürzung der Reaktionsdauer wie im Fall der Umsetzung von **102b** zu **104b** konnten deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Spaltung des Boc-Carbamats, des PMB-Ethers und des *tert*-Butylesters gefolgt von einer Makrocyclisierung mit HATU/HOAt lieferte die Lagunamid-Analoga **105a/b** (Schema 119).



Schema 119: Umsetzung von **100a/b** zu **104a/b** und Cyclisierung.

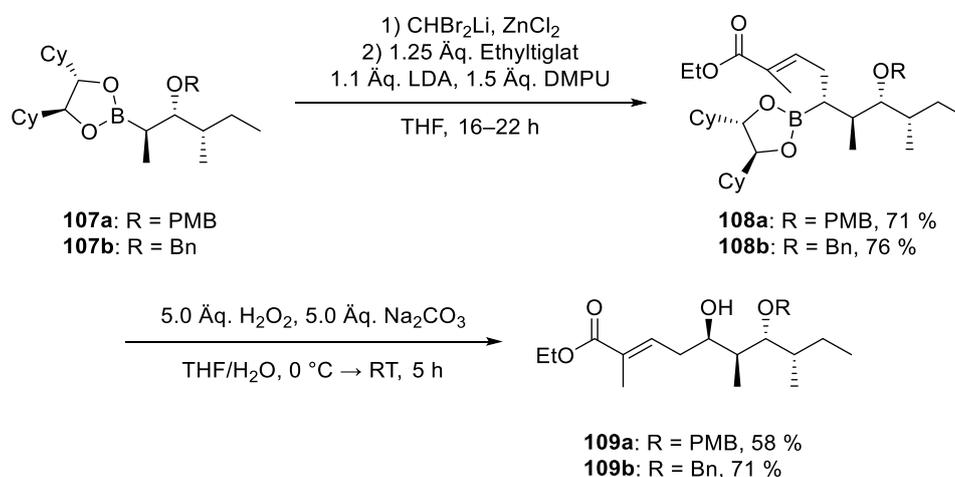
Im Fall des Derivats **105a** lag die Ausbeute in einem ähnlichen Bereich wie beim Naturstoff, im Fall von **105b** etwas niedriger. Eine Cyclisierung des (*Z*)-Isomers von **104b** erfolgte unter den Reaktionsbedingungen nicht. Auffällig war, dass beide Derivate unter den Bedingungen der Cyclisierung teilweise zum 24-gliedrigen Ring **105a'/b'** umesterten. Die Isomere konnten jeweils durch präparative HPLC getrennt werden. Ähnliche intramolekulare Umesterungen wurden bereits bei einigen Kulokekahlid-2-Derivaten^[192], Odoamid^[183] und Lagunamid D^[16] beobachtet.

Ausgehend von **105a** sollte durch katalytische Hydrierung das Lagunamid-Analogon **106** hergestellt werden. Die Hydrierung gelang in guter Ausbeute, allerdings zeigte das NMR-Spektrum von **106** einen mehrfachen Signalsatz, der auch bei 100 °C nicht vollständig koaleszierte. Mittels selektiver 1D-NOESY-Messungen^[254] konnte gezeigt werden, dass es sich um ein Gemisch aus zwei Isomeren handelte, die zudem jeweils als Rotamerengemische vorlagen. Vermutlich erfolgte auch während der Hydrierung eine teilweise Umesterung vom 26-gliedrigen zum 24-gliedrigen Ring; die NMR-Spektren ließen hierzu allerdings aufgrund von Signalüberlagerungen keine eindeutige Aussage zu (Schema 120). Interessanterweise waren bei allen anderen synthetisierten Lagunamid-Analoga keine oder nur schwach ausgeprägte Rotamerensignale erkennbar. Die Hydrierung der Doppelbindung scheint die konformative Flexibilität des Systems also deutlich zu erhöhen.



Schema 120: Hydrierung des Lagunamid-Derivats **8**.

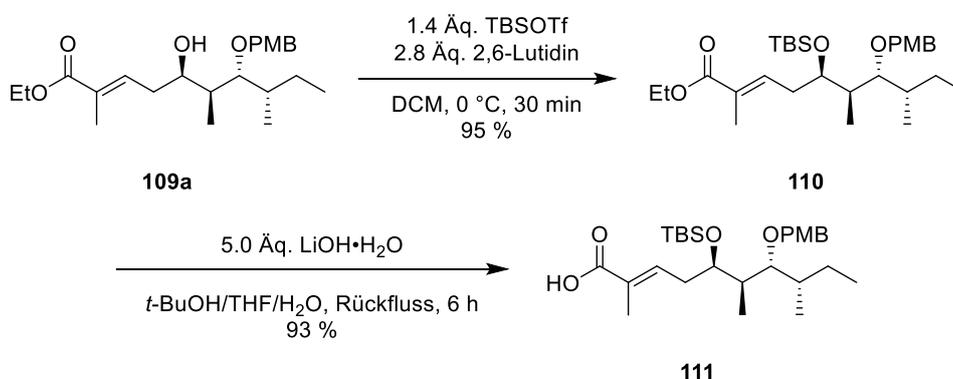
Daneben sollte ein *epi*-Lagunamid-Derivat aufgebaut werden. Aus SAR-Studien an Aurilid-Analoga ist bekannt, dass die Hydroxylgruppe nur einen geringen Einfluss auf die biologische Aktivität hat und sich ohne größeren Aktivitätsverlust entfernen oder acylieren lässt.^[191] Aus diesem Grund sollte nun überprüft werden, ob auch eine Umkehr der Konfiguration des Alkohols toleriert wird. Hierzu wurden die bekannten Boronsäureester **107a/b**^[21,255] zum α -Bromboronsäureester homologisiert und wie in Abschnitt 3.3 beschrieben mit dem Dienolat von Ethyltiglat umgesetzt. Oxidation der Produkte **108a/b** mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$ lieferte die Alkohole **109a/b** (Schema 121).



Schema 121: Homologisierung von **107a/b** zu **108a/b** und Oxidation zum Alkohol **109a/b**.

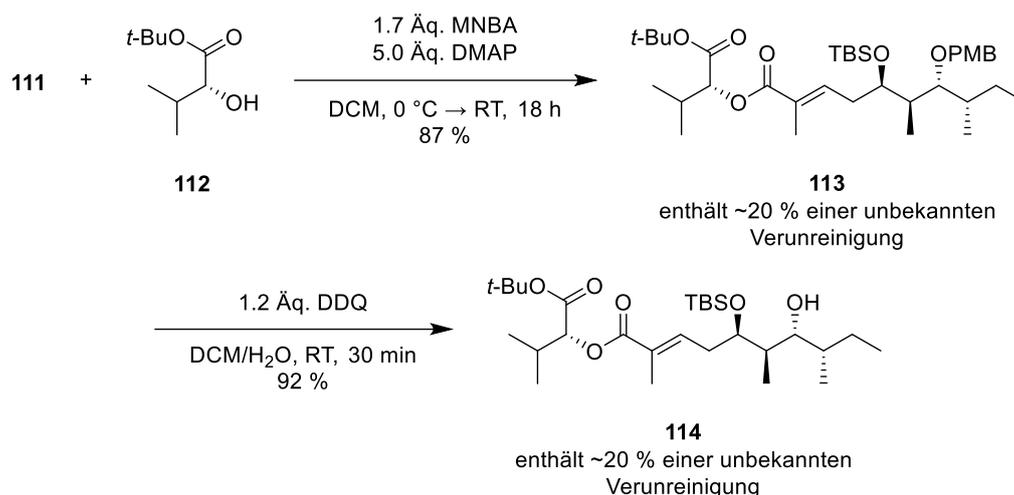
Nach der Oxidation konnte das chirale Auxiliar (*S,S*)-DICHED im Fall von **109b** in 79 % Ausbeute zurückgewonnen werden. Eine chromatographische Abtrennung des Diols von **109a** war nicht möglich, weshalb es zunächst in den Methylboronsäureester überführt wurde. Dieser konnte in 76 % Ausbeute erhalten werden.

Obwohl die Synthese des Benzylethers **109b** in einer höheren Gesamtausbeute gelang, erwies sich der PMB-Ether **109a** als geeigneter für die nachfolgenden Umsetzungen, da später eine oxidative Entschützung mit DDQ möglich war. Eine hydrogenolytische Benzyletherspaltung kam wegen der im Molekül vorhandenen Doppelbindung nicht infrage. Durch Umsetzung von **109a** mit TBSOTf/Lutidin wurde in hervorragender Ausbeute der TBS-Ether **110** erhalten, der nachfolgend zur freien Carbonsäure **111** verseift wurde. Bei Raumtemperatur verlief die Verseifung nur sehr langsam und unvollständig, weshalb die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt wurde (Schema 122).



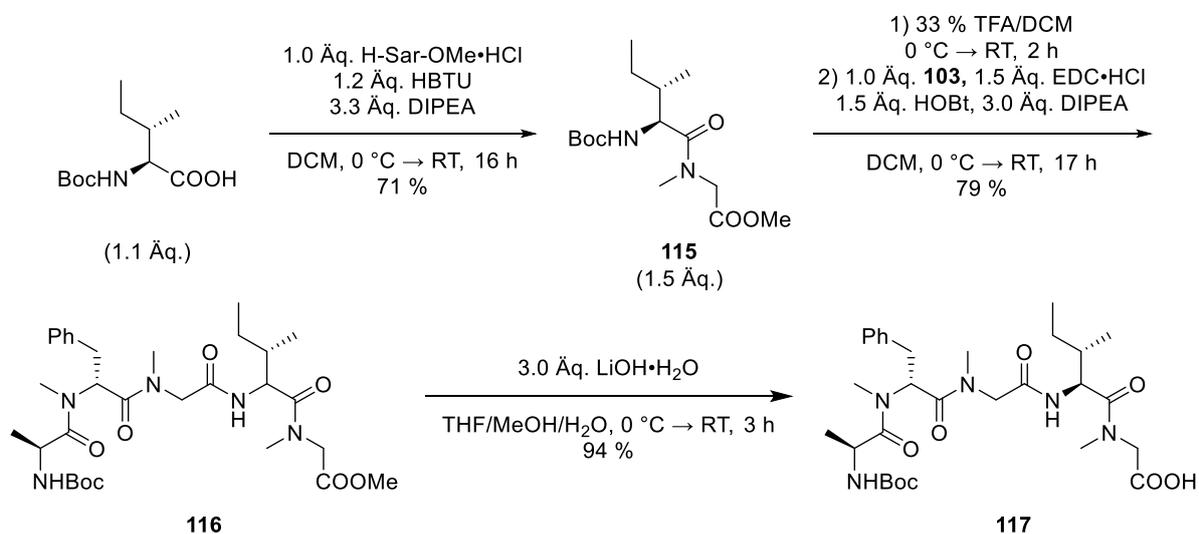
Schema 122: TBS-Schützung und Verseifung von **109a**.

Als problematisch erwies sich die nachfolgende Veresterung von **111** mit der Hydroxysäure **112**. So wurde mit DCC/DMAP zwar der gewünschte Ester **113** erhalten, allerdings bildeten sich größere Mengen des *N*-Acylharnstoffs als Nebenprodukt. Auch bei der Verwendung des reaktiveren Acylgruppenüberträgers 4-Pyrrolidinopyridin statt DMAP konnte die Bildung des *N*-Acylharnstoffs nicht unterdrückt werden. Wurde stattdessen in Anlehnung an andere Total-synthesen von Lagunamid A das Knüpfungsreagenz MNBA (6-Methyl-2-nitrobenzoesäureanhydrid) / DMAP eingesetzt,^[186] wurde der Ester **113** in zufriedenstellender Ausbeute erhalten. Allerdings enthielt das Produkt auch in diesem Fall ca. 20 % einer unbekanntenen Verunreinigung. Dennoch wurde die Synthese fortgesetzt, um die Verunreinigung gegebenenfalls in einer späteren Stufe abzutrennen. Hierzu wurde zunächst der PMB-Ether mit DDQ gespalten (Schema 123). Zum Erreichen einer hohen Ausbeute war es erforderlich, die PMB-Entschützung bereits nach 30 min abubrechen, da bei längerer Reaktionszeit eine langsame Spaltung des TBS-Ethers zu beobachten war.



Schema 123: Veresterung von **111** mit **112** und anschließende PMB-Entschützung.

Wie sich bei der biologischen Evaluation des Lagunamid-Derivats **105b** gezeigt hatte (siehe Abschnitt 3.5.2), lässt sich im Peptidteil *N*-Methylalanin durch Sarkosin ersetzen. Da somit an dieser Position keine Epimerisierung mehr erfolgen kann, wurde versucht, das Pentapeptid direkt mit dem Polyketidteil zu verestern, anstatt es schrittweise aufzubauen. Zur Synthese des geschützten Pentapeptids **117** wurden zunächst Boc-Ile-OH und H-Sar-OMe zum Dipeptid **115** geknüpft.^[189] Boc-Entschützung gefolgt von einer Knüpfung mit dem Tripeptid **103** lieferte **116** in guter Ausbeute. **116** wurde anschließend zur Carbonsäure **117** verseift (Schema 124).^[189]

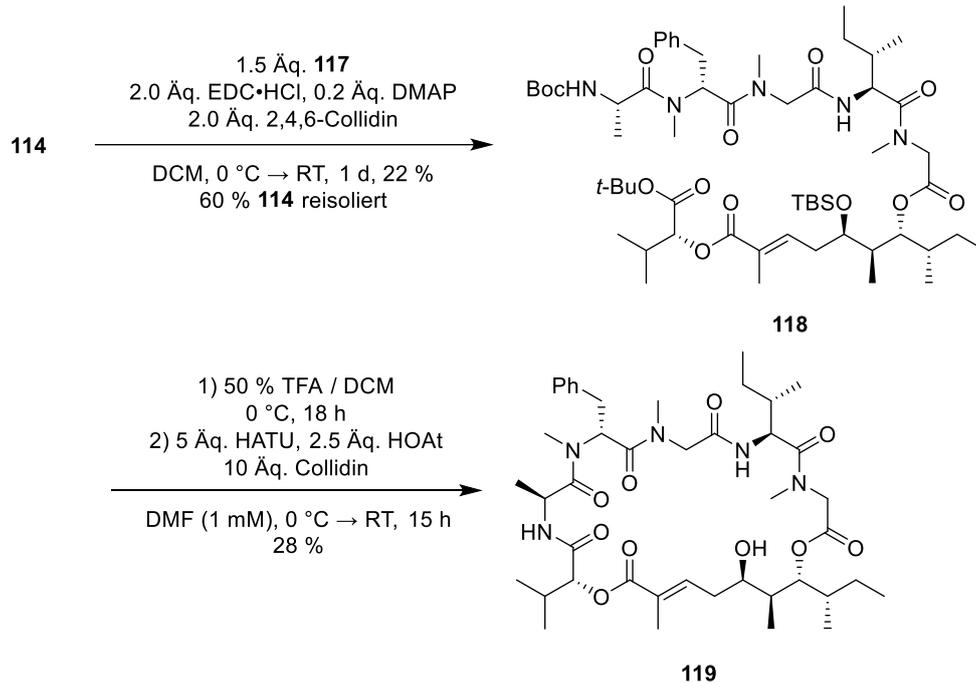


Schema 124: Synthese des Pentapeptids **117**.

114 wurde mit dem Pentapeptid **117** zum linearen Depsipeptid **118** verestert. Allerdings gelang die Veresterung nur in geringer Ausbeute und es wurde hauptsächlich nicht umgesetzter Alkohol **114** reisoliert. Signale der zuvor enthaltenen Verunreinigung waren im NMR-Spektrum von **118** nicht mehr erkennbar. Trotz der geringen Ausbeute stand **118** in ausreichender Menge zur Verfügung, um die Cyclisierung zum *epi*-Lagunamid-Derivat durchzuführen. Hierzu wurden der TBS-Ether, das Boc-Carbamat und der *tert*-Butylester sauer abgespalten und das

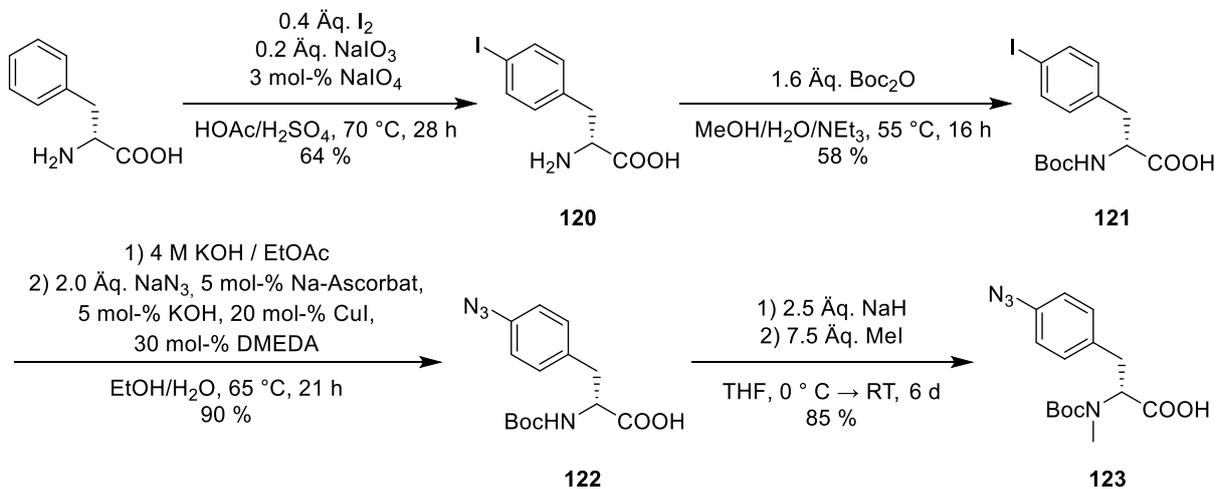
erhaltene lineare Depsipeptid unter Hochverdünnung mit HATU/HOAt umgesetzt (Schema 125).

Im Gegensatz zu den übrigen synthetisierten Derivaten wurde mittels LC-MS bereits während der Entschützung die Eliminierung des Alkohols zum konjugierten Dien beobachtet. Während der Cyclisierung erhöhte sich der Anteil des Eliminierungsprodukts weiter. Neben dem erwarteten Produkt **119**, welches als Reinstoff isoliert werden konnte, wurden außerdem geringere Mengen eines nicht trennbaren Isomergemischs erhalten. Das konjugierte Dien konnte nicht in akzeptabler Reinheit isoliert werden. Da sich **119** in biologischen Tests als nahezu inaktiv erwies (siehe Abschnitt 3.5.2), wurde die Synthese dieses Derivats nicht weiter optimiert.



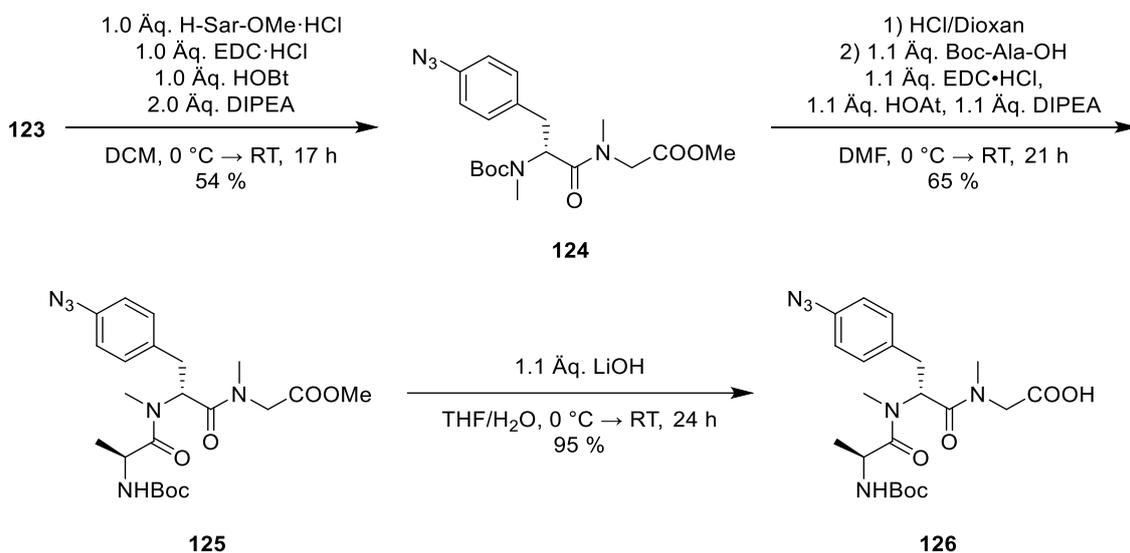
Schema 125: Veresterung von **114** mit **117**, Entschützung und Cyclisierung.

Zur Synthese eines Lagunamid-Analogons für Photoaffinity-Labeling-Studien wurde Boc-geschütztes 4-Azido-D-phenylalanin **122** hergestellt. Die Synthese wurde in Anlehnung an Literaturvorschriften für das L-Enantiomer durchgeführt.^[256]



Schema 126: Synthese des Azidophenylalaninderivats **123**.

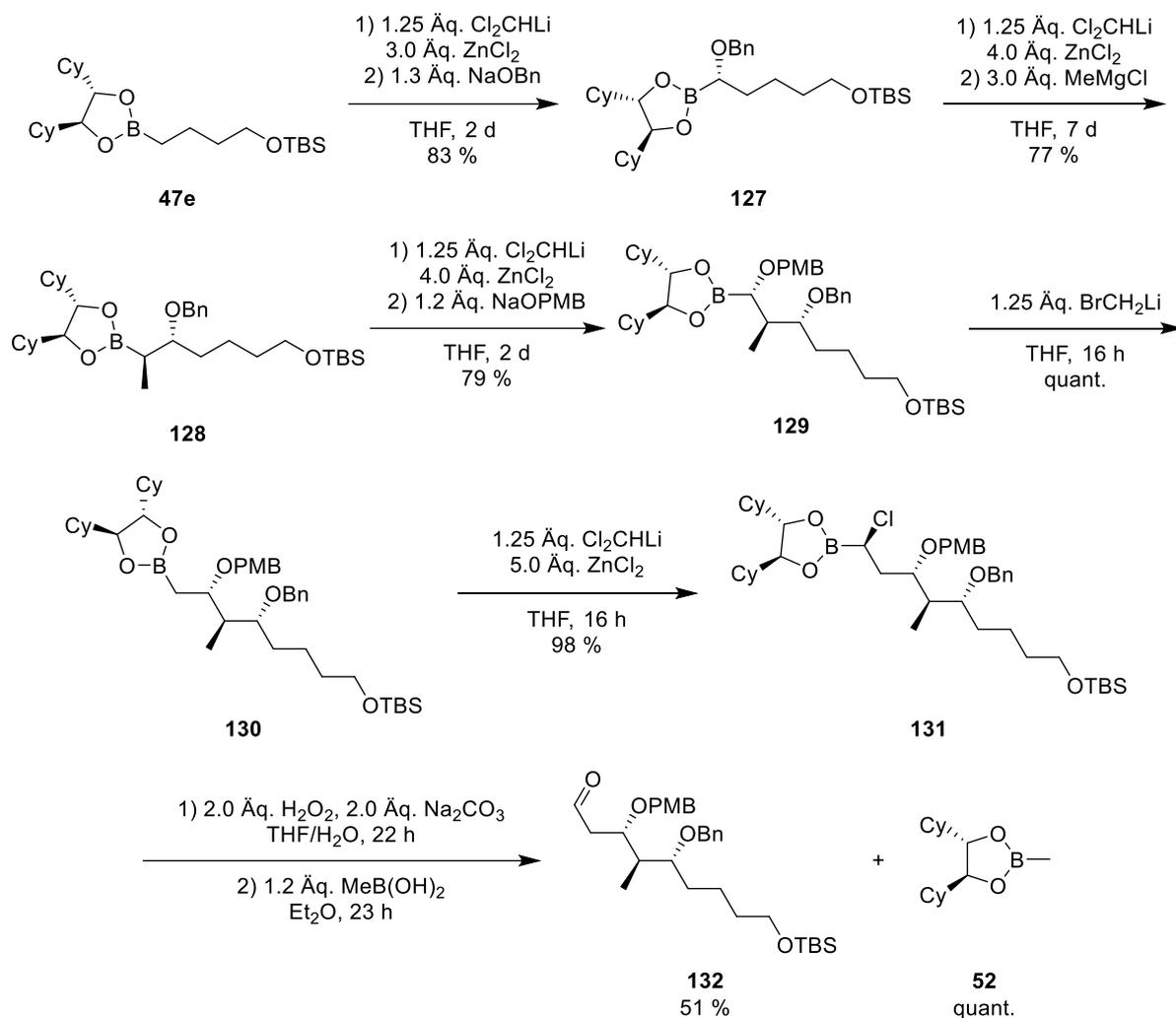
Zunächst wurde D-Phenylalanin in *para*-Position zu **120** iodiert und *N*-Boc-geschützt. **121** wurde in guter Ausbeute Kupfer(I)-katalysiert in das Azid **122** überführt, welches anschließend zu **123** *N*-methyliert wurde (Schema 126). Ausgehend von **123** wurde in zwei Peptidknüpfungen gefolgt von einer Verseifung des Methylesters das Tripeptid **126** aufgebaut. Die Reaktionsbedingungen wurden hierbei aus der Synthese von natürlichem Lagunamid A übernommen (Schema 127).^[21]



Schema 127: Peptidknüpfungen von **123** zu **125** und Verseifung des Methylesters.

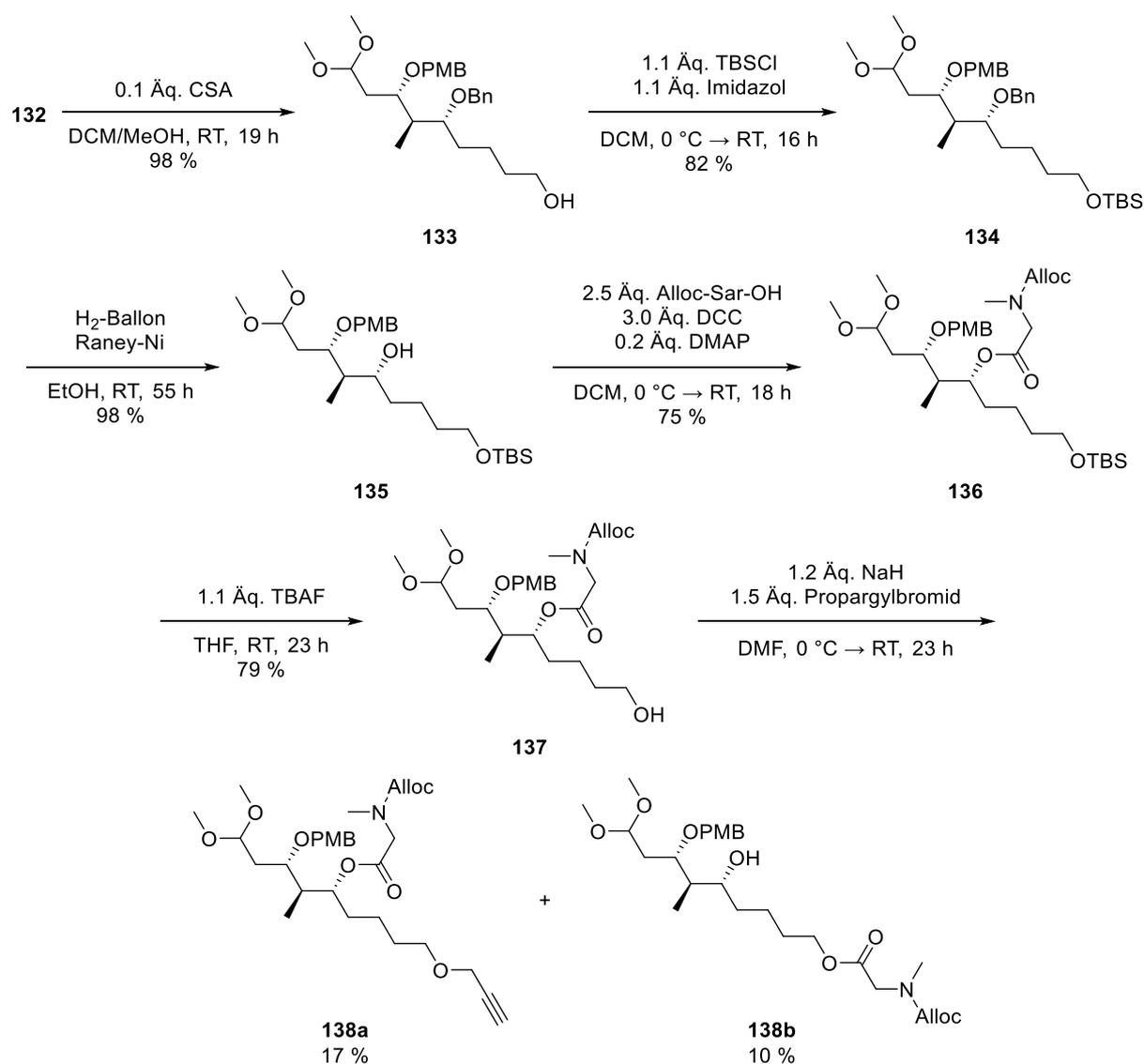
Zum Aufbau des modifizierten Polyketidteils wurde vom *O*-TBS-geschützten Boronsäureester **47e** ausgegangen. Geplant war, den TBS-Ether erst in einer späteren Stufe zu spalten und den freien Alkohol in einen Propargylether zu überführen, da der vergleichsweise acide Propargylrest vermutlich inkompatibel mit den in Matteson-Homologisierungen verwendeten metallorganischen Reagenzien wäre. Auch die Spaltung des Benzylethers wäre in Gegenwart eines Propargylrests nicht ohne Probleme möglich. Matteson-Homologisierung von **47e** mit NaOBn als Nukleophil lieferte ohne Schwierigkeiten den Benzylether **127**. Probleme durch eine mögliche Koordination des Silylether-Sauerstoffs an das Boratom traten nicht auf, was vermutlich auf die sterische Abschirmung durch die TBS-Gruppe zurückzuführen ist.

Wie bereits in der Synthese von Lagunamid A verlief die Einführung von Methylmagnesiumchlorid im nächsten Homologisierungsschritt zwar sauber, aber mit einer Reaktionszeit von 7 Tagen vergleichsweise langsam. In den nachfolgenden Homologisierungen wurden in Anlehnung an die Synthese des natürlichen Polyketidteils zunächst ein PMB-Ether und eine CH_2 -Gruppe eingeführt und im nächsten Schritt der α -Chlorboronsäureester **131** isoliert. Alle Homologisierungen gelangen in sehr guter Ausbeute. Die Produkte **130** und **131** konnten jeweils ohne chromatographische Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet werden. Nach Oxidation von **131** zum Aldehyd **132** wurde (*S,S*)-DICHD mit Methylboronsäure zu **52** verestert, wodurch es einfach und in quantitativer Ausbeute vom Polyketidbaustein **132** abgetrennt werden konnte (Schema 128).



Schema 128: Matteson-Homologisierungen von **47e** und Oxidation zum Aldehyd **132**.

Aldehyd **132** sollte anschließend in ein Dimethylacetal überführt werden, wozu verschiedene Bedingungen getestet wurden. Allerdings wurde bei der Umsetzung mit Triethylorthoformiat und Amberlyst 15,^[257] Montmorillonit K-10^[258] oder katalytischen Mengen HCl ^[259] entweder TBS-Entschützung beobachtet oder es konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde das Acetal **133** analog zur Synthese von natürlichem Lagunamid A mit Camphersulfonsäure in DCM/Methanol aufgebaut. Da der Silylether auch hierbei vollständig gespalten wurde, wurde **133** anschließend mit TBSCl zu **134** geschützt. Katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel lieferte den Alkohol **135**, der mit Alloc-Sar-OH zu **136** verestert wurde. Statt einer Fmoc-Schutzgruppe wurde hier die Alloc-Gruppe gewählt, da diese unter den basischen Bedingungen der Propargylethersynthese besser toleriert werden sollte. Nach TBS-Entschützung wurde **137** erhalten, welches anschließend mit NaH und Propargylbromid in den Propargylether **138a** überführt werden sollte. Diese Reaktion gelang allerdings nur in einer sehr geringen Ausbeute von 17 % und es wurde eine Reihe von Nebenprodukten beobachtet. Isoliert werden konnte neben **138a** das intramolekulare Umesterungsprodukt **138b** (Schema 129). Eine Propargylierung von **138b** trat interessanterweise auch beim Einsatz von Natriumhydrid und Propargylbromid im größeren Überschuss nicht auf.



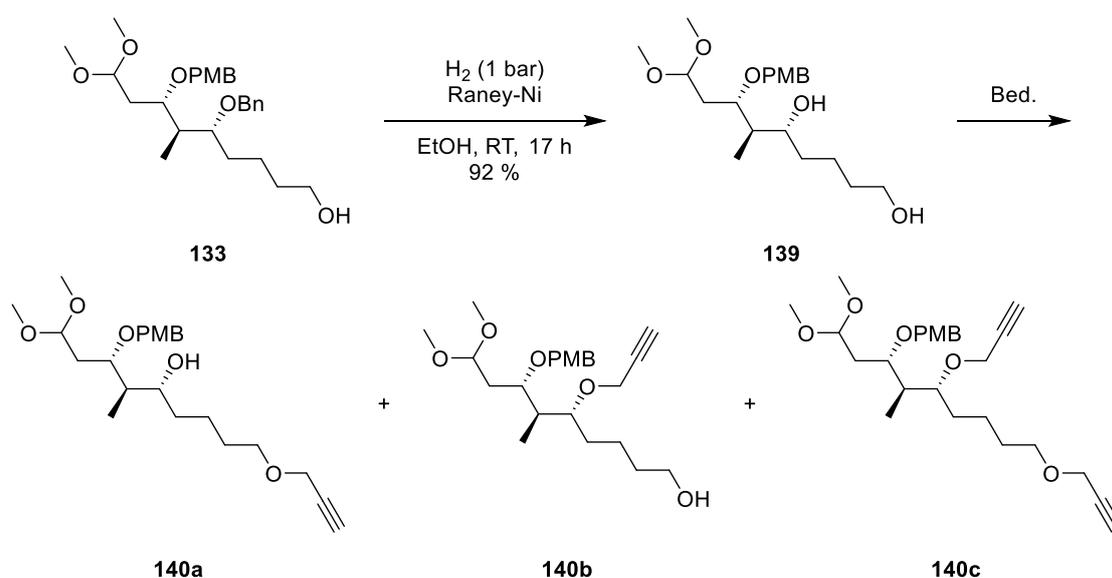
Schema 129: Überführung von **132** zu **137** und Versuche zur Propargylethersynthese.

Offenbar unterscheiden sich der primäre und der sekundäre Alkohol aus sterischen Gründen deutlich in ihrer Reaktivität. Deshalb wurde anschließend versucht, den Benzylether bereits in **133** zu spalten und anschließend das Diol **139** regioselektiv zu propargylieren. Dies würde die Synthese um zwei Stufen verkürzen und die Schwierigkeiten bei der Ethersynthese könnten so umgangen werden. Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der Optimierung. Die erhaltenen Gemische aus nicht umgesetztem **139**, den Regioisomeren **140a** und **140b** sowie dem zweifach propargylierten Produkt **140c** konnten jeweils säulenchromatographisch getrennt werden.

Bei der Verwendung von Natriumhydrid und stöchiometrischen Mengen an Propargylbromid in DMF wurde kein vollständiger Umsatz erzielt (Eintrag 1), weshalb die Menge an Propargylbromid auf 1.8 Äq. erhöht wurde. Unter diesen Bedingungen wurde **140a** in guter Regioselektivität erhalten, allerdings war der Umsatz weiterhin unvollständig und die isolierten Ausbeuten insgesamt eher gering (Eintrag 2). Dies ist vermutlich auf eine teilweise Zersetzung des Edukts unter den Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Wurde statt NaH in DMF KOt-Bu in THF verwendet, verlief die Reaktion deutlich sauberer und **140a** wurde beim Einsatz stöchiometrischer Mengen an Propargylbromid in höherer Ausbeute erhalten (Eintrag 3).

Durch Einsatz von Propargylbromid im Überschuss konnte der Umsatz nicht gesteigert werden (Eintrag 4), weshalb anschließend auch die Menge an Base erhöht wurde. Unter diesen Bedingungen konnte **140a** in akzeptabler Ausbeute isoliert werden. Zudem wurde nicht umgesetztes Edukt **139** zurückgewonnen. Die unerwünschten Propargylierungsprodukte am sekundären Alkohol **140b** und **140c** wurden weiterhin nur in Spuren gefunden (Eintrag 5). Bei Wiederholung der Reaktion unter analogen Bedingungen im größeren Maßstab konnte die Ausbeute an **140a** geringfügig gesteigert werden, während **139** nur noch in Spuren vorhanden war (Eintrag 6).

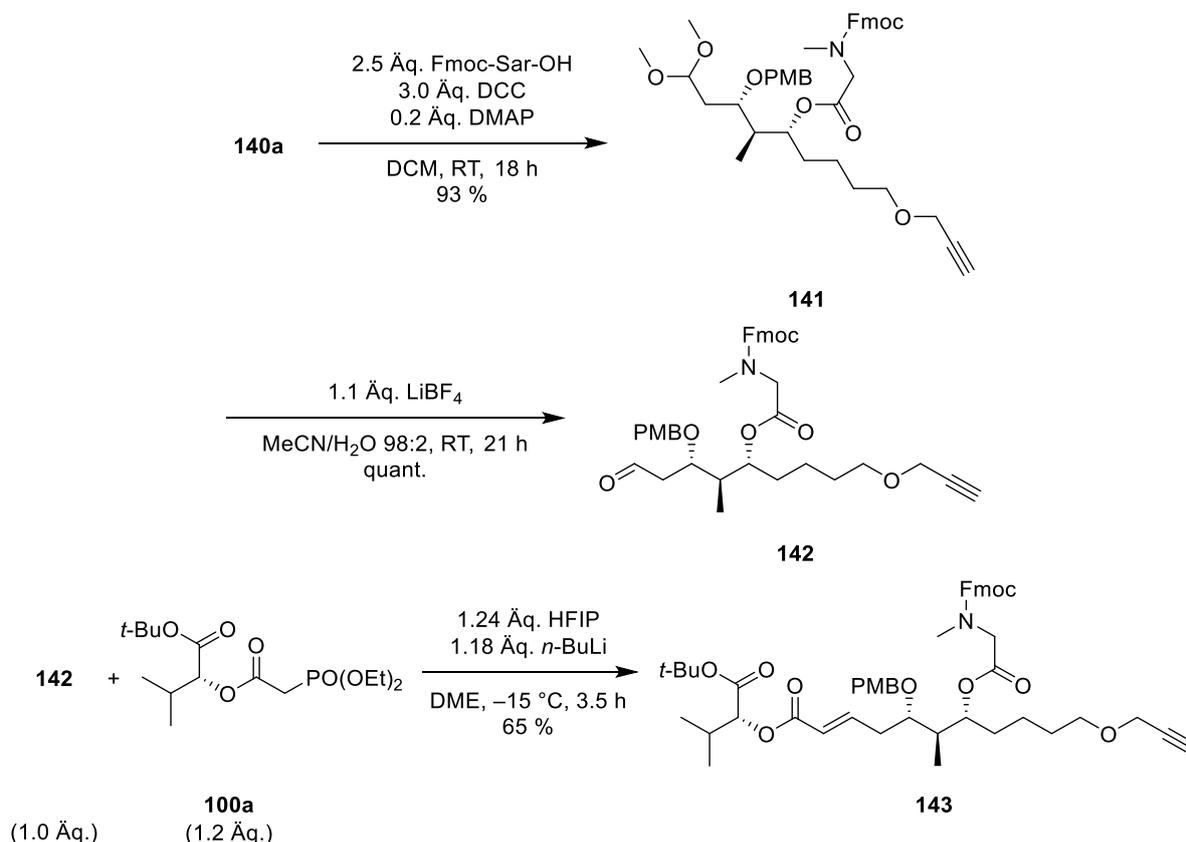
Tabelle 27: Optimierung der regioselektiven Monopropargylierung von **139**.



Eintrag	Bedingungen	Maßstab	Ausbeute			
			139	140a	140b	140c
1	3.0 Äq. NaH, 1.05 Äq. PropargylBr DMF, 0 °C → RT, 22 h	140 µmol	n. b. (~ 60 % Umsatz)			
2	3.0 Äq. NaH, 1.8 Äq. PropargylBr DMF, 0 °C → RT, 2 d	140 µmol	15 %	26 %	3 %	Spuren
3	1.05 Äq. KO t -Bu, 1.05 Äq. PropargylBr THF, 0 °C → RT, 1 d	105 µmol	33 %	37 %	Spuren	Spuren
4	1.05 Äq. KO t -Bu, 3.0 Äq. PropargylBr THF, 0 °C → RT, 1 d	131 µmol	n. b. (LC-MS identisch zu Eintrag 3)			
5	2.10 Äq. KO t -Bu, 3.0 Äq. PropargylBr THF, 0 °C → RT, 2 d	131 µmol	23 %	51 %	Spuren	Spuren
6	2.10 Äq. KO t -Bu, 3.0 Äq. PropargylBr THF, 0 °C → RT, 2 d	1.74 mmol	Spuren	57 %	Spuren	Spuren

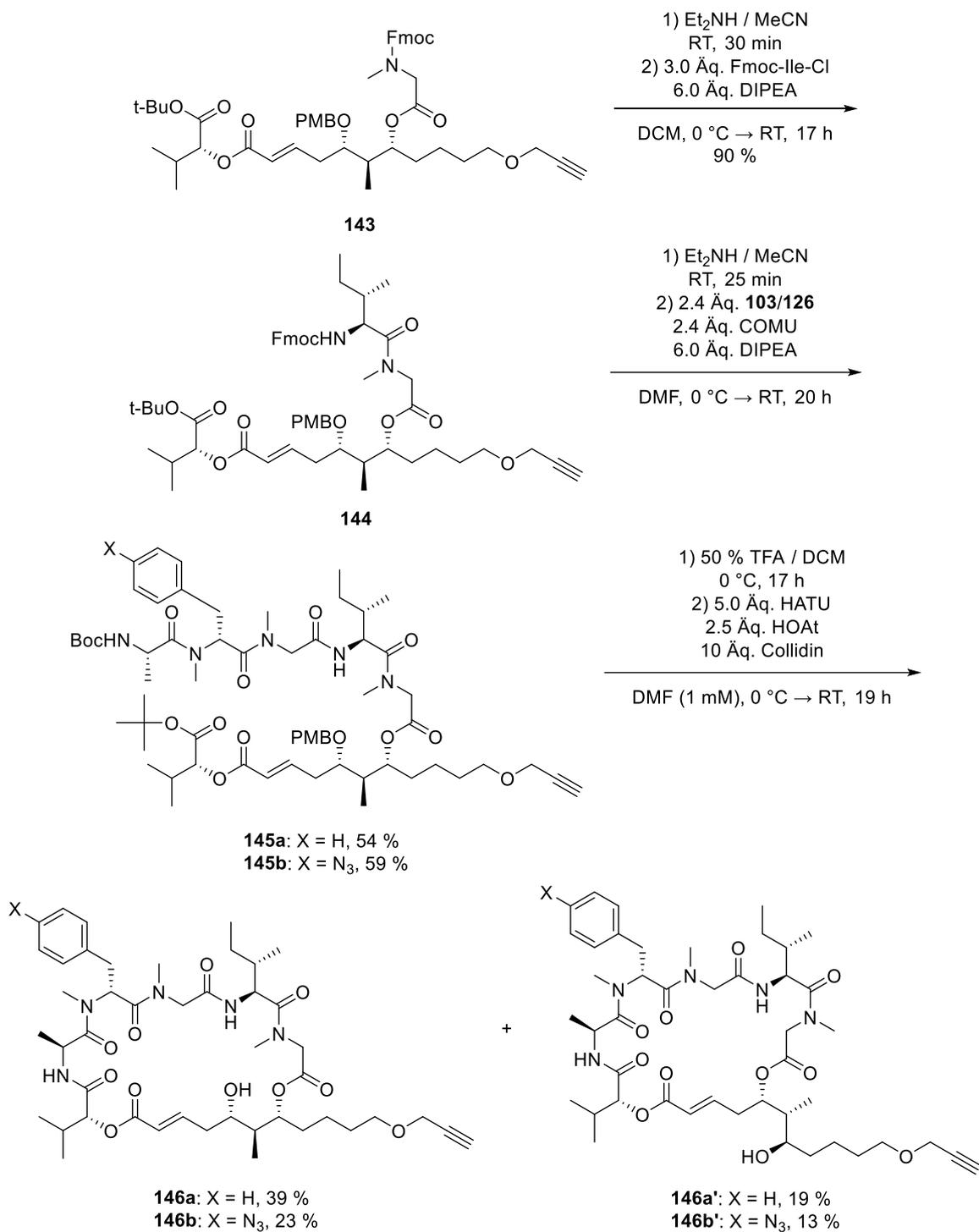
Steglich-Veresterung von **140a** mit Fmoc-Sarkosin lieferte **141** in sehr guter Ausbeute, wohingegen die anschließende Spaltung des Dimethylacetals unter den üblichen Bedingungen nicht gelang. Mit Amberlyst 15 in Aceton wurde nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet, während

in wässriger Essigsäure eine Eliminierung von PMBOH zum α,β -ungesättigten Aldehyd als Nebenreaktion auftrat. Deutlich bessere Ergebnisse wurden bei Verwendung einer milden Methode mit Lithiumtetrafluorborat in nassem Acetonitril erzielt.^[260] Unter diesen Bedingungen war keine Eliminierung zu beobachten und **142** konnte in quantitativer Ausbeute isoliert werden. HWE-Reaktion von **142** mit dem Phosphonat **100a** lieferte in guter Ausbeute das *trans*-Alken **143** als einzelnes Isomer (Schema 130).



Schema 130: Synthese von **143** mittels HWE-Reaktion.

Ausgehend von Baustein **143** wurde durch Knüpfung mit Fmoc-Ile-Cl der Dipeptidester **144** erhalten. Dieser wurde mit dem Tripeptid **103** bzw. dessen Azido-Analogon **126** zu **145a/b** geknüpft. Die Pentapeptidester wurden anschließend global entschützt und makrocyclisiert. Hierbei trat erneut eine teilweise Umesterung von **146a/b** zu den 24-gliedrigen Ringen **146a'/b'** auf (Schema 131). **146a/b** und **146a'/b'** ließen sich jeweils mittels präparativer HPLC trennen.

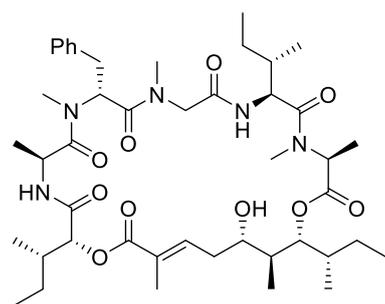


Schema 131: Umsetzung von **143** zu den Lagunamid-Derivaten **146a/b** und **146a'/b'**.

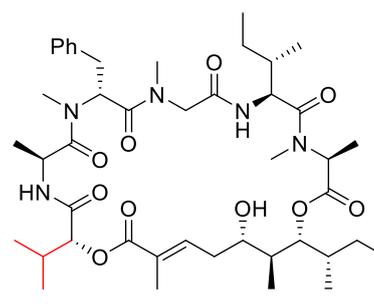
3.5.2 Biologische Evaluation

Die synthetisierten Lagunamid-Derivate wurden im Arbeitskreis von Prof. Rolf Müller an Helmholtz-Institut für pharmazeutische Forschung Saarland biologisch evaluiert. Die Cytotoxizität gegenüber den Zelllinien KB3.1 und HCT-116 ist in Abbildung 15–17 zusammengefasst. Zum Vergleich sind auch die Aktivitäten des Naturstoffs **A**^[6] sowie des im Rahmen der Masterarbeit synthetisierten Derivats **B**^[252] aufgelistet.

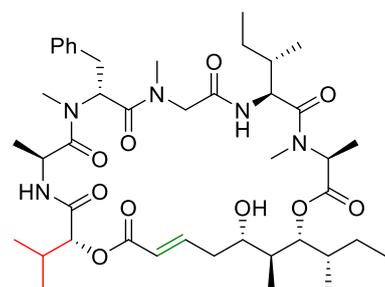
Erfreulicherweise zeigten die Derivate **105a**, **105a'**, **105b** und **105b'** eine biologische Aktivität im niedrigen nanomolaren Bereich. Sowohl eine Variation der Ringgröße als auch der Austausch von Alanin durch Glycin bzw. der dreifach substituierten Doppelbindung durch eine zweifach substituierte beeinflusste die Aktivität nur geringfügig (Abbildung 15).



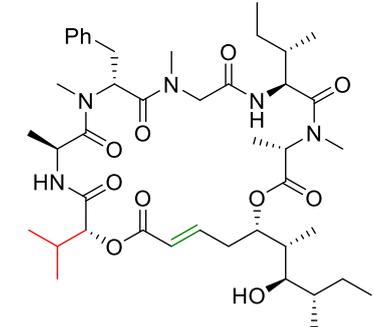
A (Lagunamid A): 8.7 nM (HCT-116)



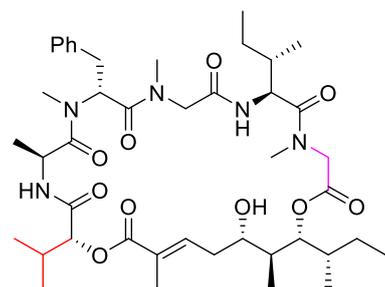
B: 3.0 nM (KB3.1), 3.4 nM (HCT-116)



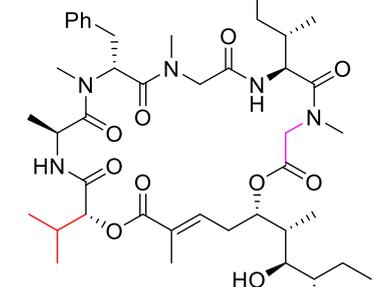
105a: 9.2 nM (KB3.1), 36.9 nM (HCT-116)



105a': 7.2 nM (KB3.1), 19.3 nM (HCT-116)



105b: 1.3 nM (KB3.1), 6.7 nM (HCT-116)

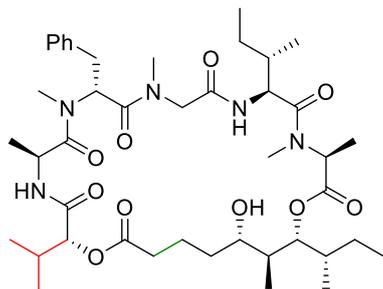


105b': 7.3 nM (KB3.1), 22.1 nM (HCT-116)

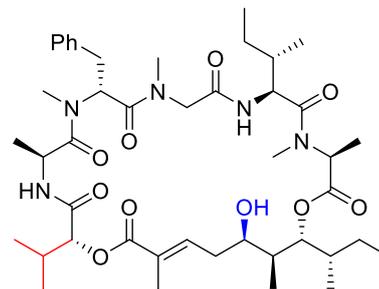
Abbildung 15: IC₅₀-Werte von natürlichem Lagunamid A (**A**)^[184] sowie der Derivate **B**, **105a**, **105a'**, **105b** und **105b'**.

Demgegenüber brach die biologische Aktivität nach Hydrierung der Doppelbindung in **105a** zu **106** stark ein und lag nur noch im mikromolaren Bereich. Offenbar wirkt sich die höhere konformative Flexibilität negativ auf die Affinität zum Target aus. Ebenfalls nicht toleriert wurde

eine Umkehr der Konfiguration des Alkohols in **119**. Dieses Derivat erwies sich sowohl gegenüber KB3.1 als auch gegenüber HCT-116 als nahezu inaktiv (Abbildung 16).



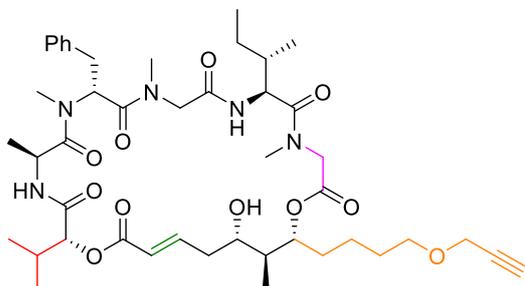
106: 1.38 μM (KB3.1), 2.83 μM (HCT-116)
enthält ~33 % eines Isomers



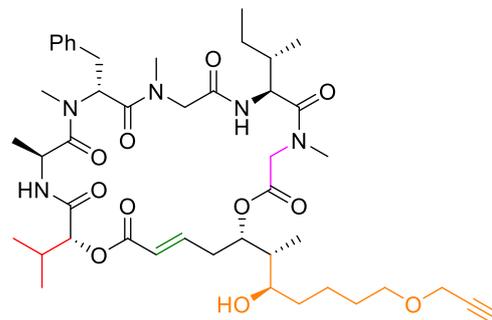
119: 7.1 μM (KB3.1), 6.7 μM (HCT-116)

Abbildung 16: IC_{50} -Werte des hydrierten Lagunamid-Derivats **106** und des *ep*-Lagunamids **119**.

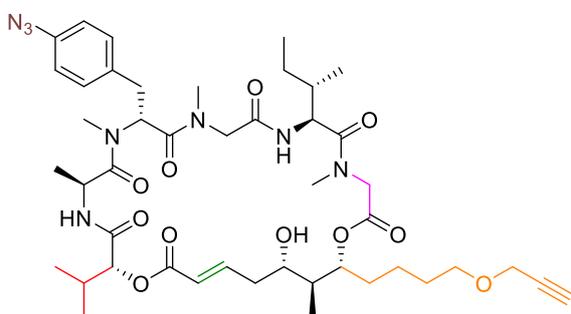
Bei den Derivaten **146a**, **146a'**, **146b** und **146b'** lagen die IC_{50} -Werte im mittleren nanomolaren Bereich. Trotz dieses deutlichen Einbruchs der Aktivitäten im Vergleich zu den zuvor synthetisierten Analoga sollten die Verbindungen für Target-Fishing-Studien ausreichend aktiv sein. Da sich die IC_{50} -Werte zwischen **146a** und dem Azido-Analogen **146b** nur geringfügig unterschieden, ist der Aktivitätsverlust hauptsächlich auf den modifizierten Polyketidteil zurückzuführen (Abbildung 17).



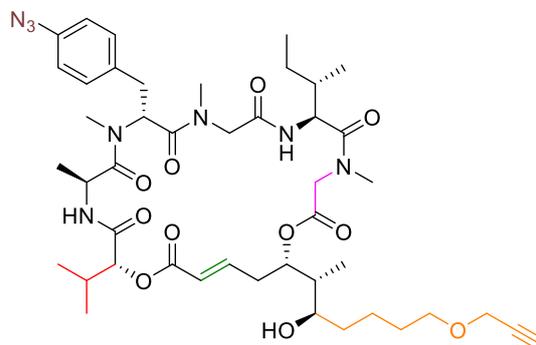
146a: 211 nM (KB3.1), 70.3 nM (HCT-116)



146a': 515 nM (KB3.1), 129 nM (HCT-116)



146b: 223 nM (KB3.1), 145 nM (HCT-116)



146b': 78.2 nM (KB3.1), 101 nM (HCT-116)

Abbildung 17: IC_{50} -Werte der Lagunamid-Derivate **146a**, **146a'**, **146b** und **146b'**.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden *POLYGRAM® SIL G-* bzw. *POLYGRAM® ALOX N-*Platten (mit Fluoreszenzindikator 254 nm, Schichtdicke: 0.20 mm, 4 x 8 cm) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (254 nm), KMnO_4 -, Ninhydrin- oder Ce(IV) /Ammoniummolybdat-Tauchbädern.

Zur **Säulenchromatographie** wurden die Säulen mit Kieselgel (60 Å, 40–63 µm bzw. 63–200 µm, technisch) der Firma *Macherey-Nagel* bzw. mit Aluminiumoxid (90 Å, 63–200 µm, aktiv basisch, Aktivitätsstufe 1) der Firma *Merck* nassgepackt. Alternativ wurde ein *Reveleris® Flash Chromatography System* der Firma *Grace Discovery*, ein *Reveleris® Prep Chromatography System* der Firma *Büchi* oder ein *Pure C-185 Chromatography System* der Firma *Büchi* mit Fertigsäulen des Typs *RediSep® Rf* der Firma *Teledyne Isco* (Normalphase), *FlashPure Select C18* der Firma *Büchi* bzw. *Telos® Flash C18* der Firma *Kinesis GmbH* (Umkehrphase) verwendet.

Präparative HPLC wurde mit einem *Reveleris® Prep Chromatography System* der Firma *Büchi* durchgeführt. Als Trennphase wurde eine *Luna C18(2)-Fertigsäule* (250 x 21.1 mm, Korngröße 5 µm) der Firma *Phenomenex* verwendet.

$^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit einem *Avance II 400* der Firma *Bruker* bei 400 MHz, einem *Avance I 500* der Firma *Bruker* bei 500 MHz oder einem *Avance Neo 500* der Firma *Bruker* bei 500 MHz aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte auf das Lösemittelsignal (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, CD_2Cl_2 : $\delta = 5.23$ ppm, $\text{DMSO-}d_6$: $\delta = 2.50$ ppm, CD_3OD : $\delta = 3.31$ ppm, CD_3CN : $\delta = 1.94$ ppm, $\text{Aceton-}d_6$: $\delta = 2.05$ ppm). Die Auswertung wurde nach erster Ordnung mittels der Software *ACD/NMR Processor Academic Edition* (Version 12.01) durchgeführt. Die Multiplizitäten sind folgendermaßen abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett, bs = breites Signal, m = Multiplett, sh = Signalhaufen.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden mit einem *Avance II 400* der Firma *Bruker* bei 100 MHz, einem *Avance I 500* der Firma *Bruker* bei 125 MHz oder einem *Avance Neo 500* der Firma *Bruker* bei 125 MHz aufgenommen. Die Messungen erfolgten breitbandentkoppelt, beobachtete Kopplungen sind nachfolgend angegeben. Mit * gekennzeichnete chemische Verschiebungen wurden aus HSQC- oder HMBC-Spektren abgeschätzt. Die Auswertung erfolgte mit der oben genannten Software. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH₂-Gruppe), q = Quartett (CH₃-Gruppe), bs = breites Signal.

$^{11}\text{B-NMR-Spektren}$ wurden mit einem *Avance II 400* der Firma *Bruker* bei 128 MHz aufgenommen. Die Messung von **$^{19}\text{F-NMR-Spektren}$** erfolgte mit einem *Avance Neo 500* der Firma *Bruker* bei 471 MHz.

Zur **HPLC** wurden Anlagen des Typs *Merck Hitachi D-7000*, *Shimadzu 10 A VP* sowie *Shimadzu LC-2030* eingesetzt. Als Trennphasen wurden bei der *Merck Hitachi D-7000* eine *Chiralcel OD-H-Fertigsäule* (250 x 4.6 mm, Korngröße 5 µm) der Firma *Daicel Chemical Industries* und bei der *Shimadzu 10 A VP* sowie der *Shimadzu LC-2030* eine *Luna C18(2)-Fertigsäule* (50 x 4.6 mm, Korngröße 3 µm) oder eine *Onyx Monolithic C18-Fertigsäule* (50 x 4.6 mm) der Firma *Phenomenex* verwendet. Die Detektion erfolgte jeweils über einen Diodenarraydetektor (190–300 nm) und bei der *Shimadzu 10 A VP* bzw. der *Shimadzu LC-2030* zusätzlich über einen Massendetektor *Shimadzu LCMS-2020*. Die Ionisierung erfolgte mittels Elektrospray (LRMS, ESI).

Gaschromatographie wurde an einer Anlage des Typs *GC-2010* der Firma *Shimadzu* durchgeführt. Als Trennphase wurde eine *CP-Chirasil-Dex-CB-Kapillarsäule* (25 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser) der Firma *Agilent Technologies* mit Stickstoff als Trägergas verwendet. Die Detektion erfolgte über einen Flammenionisationsdetektor.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter *Model 341* bzw. *Model 241* der Firma *PerkinElmer* oder einem Polarimeter *P-2000* der Firma *Jasco* bestimmt. Die Messung erfolgte

in einer auf 20 ± 0.1 °C thermostatisierten 1 dm-Küvette. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ($\lambda = 589$ nm). Die $[\alpha]_D^{20}$ -Werte sind in der Einheit $10^{-1} \text{ }^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$ angegeben.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einem Gerät des Typs *MAT 95* der Firma *Finnigan* mittels chemischer Ionisation bzw. am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland von Frau Christine Walt an einem *maXis 4G hr-ToF*-Gerät der Firma *Bruker Daltonics* mittels Elektrosprayionisation aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden an einem Gerät des Typs *MEL-TEMP II* der Firma *Laboratory Devices* bzw. *M5000* der Firma *A. Krüss Optronik GmbH* in offenen Glaskapillaren gemessen und sind unkorrigiert.

Reagenzien: Die verwendeten Chemikalien stammen aus Laborbeständen oder wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Lösemittel wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen. Petrolether, Pentan und Ethylacetat wurden vor der Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösemittel wurden nach den üblichen Verfahren hergestellt (THF über Natrium und Benzophenon, Aceton über B_2O_3 , Diisopropylamin über Calciumhydrid) und unter Stickstoffatmosphäre gelagert. Absolutes DCM, Methanol, DMF, DMSO, DME, Acetonitril, 1,2-Dichlorethan sowie Toluol wurden von der Firma *Acros Organics* und absolutes DMPU von der Firma *Sigma-Aldrich* erworben. Versuche mit absoluten Lösemitteln wurden grundsätzlich in zuvor im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Synthese von α -Bromboronsäureestern

LDA-Lösung: In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 1.35 Äq. Diisopropylamin abs. in THF abs. (0.2 ml/mmol) gelöst. Die Lösung wurde auf -40 °C gekühlt und es wurden 1.25 Äq. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min bei -40 °C und 20 min bei RT gerührt.

Homologisierung: In einem zweiten Schlenkkolben wurden 1.0 Äq. des Boronsäureesters sowie 3.0 Äq. Dibrommethan in THF abs. (1.4 ml/mmol) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde die LDA-Lösung langsam zugetropft und 1 h bei -78 °C gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von 2.0–3.0 Äq. im Hochvakuum ausgeheiztem Zinkchlorid in THF abs. (0.6 ml/mmol ZnCl_2) getropft und über Nacht langsam auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit Pentan wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und im HV getrocknet.

Anmerkung: Da α -Bromboronsäureester bei Lagerung leicht epimerisieren,^[41,195] sollten sie stets frisch hergestellt und sofort weiter umgesetzt werden.

AAV2: Oxidation von Boronsäureestern zum Alkohol

Bei 0 °C wurden zu einer Lösung von 1.0 Äq. des Boronsäureesters in THF (2 ml/mmol) 5.0 Äq. Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie eine Lösung von 5.0 Äq. Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat in Wasser (2 ml/mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 1–5 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte NaCl -Lösung zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Gegebenenfalls erfolgte eine weitere Aufreinigung mittels präparativer HPLC.

Falls sich der Alkohol sowie das chirale Auxiliar (*S,S*)-DICHD nicht chromatographisch trennen ließen, wurde das Diol zunächst in den entsprechenden Methylboronsäureester überführt. Hierzu wurde das Rohprodukt in Diethylether (5 ml/mmol) gelöst und mit 1.2 Äq.

Methylboronsäure sowie einem Überschuss an Magnesiumsulfat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV3: Alkylierung von Dienolaten mit α -Bromboronsäureestern

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 1.15 Äq. Diisopropylamin abs. in THF abs. (2.5 ml/mmol) gelöst. Die Lösung wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wurden 1.10 Äq. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 20 min bei RT gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden zur LDA-Lösung wurden 1.5 Äq. DMPU abs. getropft und 30 min gerührt. Anschließend wurden 1.25 Äq. des α,β -ungesättigten Esters zugetropft und weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zur erhaltenen Dienolatlösung wurden 1.0 Äq. des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters in THF abs. (2.5 ml/mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und im HV getrocknet.

AAV4: Matteson-Homologisierung mit (Dichlormethyl)lithium

LDA-Lösung: In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 1.35 Äq. Diisopropylamin abs. in THF abs. (0.2 ml/mmol) gelöst. Die Lösung wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wurden 1.25 Äq. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 20 min bei RT gerührt.

Homologisierung: In einem zweiten Schlenkkolben wurden 1.0 Äq. des Boronsäureesters sowie 3.0 Äq. DCM abs. in THF abs. (1.4 ml/mmol) gelöst und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde die LDA-Lösung langsam zugetropft und 10 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde eine Lösung von 2.0–5.0 Äq. im Hochvakuum ausgeheiztem Zinkchlorid in THF abs. (0.6 ml/mmol ZnCl_2) getropft. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 h bei RT gerührt.

Umsetzung mit Nukleophil: Die Reaktionsmischung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und die Nukleophillösung wurde langsam zugetropft. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 14 h – 7 d gerührt. Nach Verdünnen mit Pentan wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und im Hochvakuum getrocknet.

AAV5: Synthese von Allylzinkreagenzien durch Zn-Insertion^[167]

1.1 Äq. im Hochvakuum ausgeheiztes Lithiumchlorid und 2.0 Äq. Zinkstaub wurden in THF abs. (1 ml/mmol) suspendiert. Zur Aktivierung des Zinks wurde die Mischung mit 2 mol-% 1,2-Dibromethan versetzt, bis das Gemisch schwach zu sieden begann vorsichtig erwärmt und auf RT abgekühlt. Anschließend wurden 5 mol-% TMSCl zugegeben und nochmals erwärmt, bis die Suspension schwach siedete. Nach dem Abkühlen auf RT wurde eine Lösung von 1.0 Äq. des Allylbromids in THF abs. (1 ml/mmol) zugetropft, wobei eine exotherme Reaktion einsetzte, und anschließend 2–3 h bei RT gerührt. Nachdem sich der überschüssige Zinkstaub abgesetzt hatte, wurde die überstehende Lösung direkt in der nächsten Synthesestufe verwendet. Die Konzentration der Zinkorganyllösung wurde durch iodometrische Titration bestimmt.^[246]

AAV6: Substitution von α -Chlorboronsäureestern mit Allylzinkreagenzien

Zu einer Lösung von 1.0 Äq. des α -Chlorboronsäureesters in THF abs. (3 ml/mmol) wurden bei RT 2.0 Äq. des Allylzinkreagenz getropft. Nach 14–19 h Rühren bei RT wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt und im Hochvakuum getrocknet.

AAV7: Synthese von Allylbromiden aus Allylalkoholen mit PBr₃

Zu einer Lösung von 1.0 Äq. des Allylalkohols in Et₂O abs. (0.4 ml/mmol) wurden bei 0 °C 0.35 Äq. Phosphortribromid getropft. Anschließend wurde die Mischung 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde bei 0 °C vorsichtig Wasser zugegeben und zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie oder Destillation im Vakuum.

AAV8: Ozonolyse von allylierten Boronsäureestern

In eine Lösung von 1.0 Äq. des allylierten Boronsäureesters in DCM (20 ml/mmol) wurde bei -78 °C bis zur Blaufärbung (1.5–3 min) Ozon eingeleitet. Überschüssiges Ozon wurde durch Durchleiten von Sauerstoff entfernt und es wurden 1.2 Äq. Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 15–25 min auf RT erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt und im HV getrocknet.

4.3 Synthese**(S)-3-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-5-phenylpentansäure-*tert*-butylester (2)**

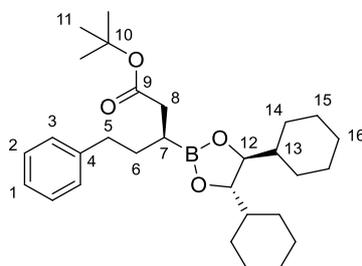
(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenethyl-1,3,2-dioxaborolan **1** wurde nach einer Vorschrift von Molander *et al.* hergestellt.^[193]

Homologisierung: Gemäß AAV1 wurden 300 mg (882 µmol, 1.0 Äq.) **1**, 185 µl (ρ = 2.49 g/ml, 2.64 mmol, 3.0 Äq.) Dibrommethan, 170 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin, 689 µl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid in den α-Bromboronsäureester überführt.

Umsetzung mit Nukleophil: Zu einer Lösung von 144 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs. in 2.2 ml THF abs. wurden bei -40 °C 606 µl (970 µmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 20 min gerührt. Zur LDA-Lösung wurden bei -78 °C 149 µl (ρ = 0.86 g/ml, 1.10 mmol, 1.25 Äq.) *tert*-Butylacetat getropft. Nach 30 min Rühren bei -78 °C wurde eine Lösung des frisch hergestellten α-Bromboronsäureesters in 2.2 ml THF abs. zugetropft und die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt.

Nach 24 h wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) und Trocknung im HV wurden 301 mg (642 µmol, 73 % d. Th.) **2** als farbloses Öl erhalten.

R_f(2) = 0.20 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (m, 2 H, 15-H), 1.05 (m, 2 H, 14-H), 1.12–1.37 (sh, 9 H, 7-H, 13-H, 14-H', 15-H'), 1.43 (s, 9 H, 11-H), 1.55–1.71 (sh, 5 H, 6-H_a, 14-H'', 16-H), 1.71–1.92 (sh, 7 H, 6-H_b, 14-H''', 15-H''', 16-H'), 2.40 (d, ³J_{8,7} = 6.7 Hz, 2 H, 8-H), 2.66 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 12-H), 7.12–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-15), 26.0 (t, C-14), 26.5 (t, C-16), 27.7 (t, C-15'), 28.1 (q, C-11), 28.5 (t, C-14'), 32.8 (t, C-6), 35.3 (t, C-5), 37.1 (t, C-8), 43.0 (d, C-13), 80.0 (s, C-10), 83.6 (d, C-12), 125.6 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.9 (s, C-4), 173.1 (s, C-9).

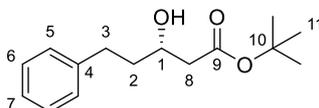
Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = −32.3 (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₆ O ₄ B [M+H] ⁺	469.3484	469.3482

(S)-3-Hydroxy-5-phenylpentansäure-*tert*-butylester (**3**)

Gemäß AAV2 wurden 70 mg (149 μmol, 1.0 Äq.) **2** mit 69.4 μl (747 μmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 30 mg (747 μmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 3:1) lieferte 26 mg (104 μmol, 70 % d. Th., 98 % ee laut HPLC) **3** als farbloses Öl.

R_f(**3**) = 0.17 (Pentan/Diethylether 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9 H, 11-H), 1.72 (m, 1 H, 2-H_a), 1.84 (m, 1 H, 2-H_b), 2.37 (dd, ²J_{8a,8b} = 16.5 Hz, ³J_{8a,1} = 8.3 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.44 (dd, ²J_{8b,8a} = 16.3 Hz, ³J_{8b,1} = 3.3 Hz, 1 H, 8-H_b), 2.70 (ddd, ²J_{3a,3b} = 13.9 Hz, ³J_{3a,2a} = 9.5 Hz, ³J_{3a,2b} = 6.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.82 (ddd, ²J_{3b,3a} = 14.1 Hz, ³J_{3b,2b} = 9.9 Hz, ³J_{3b,2a} = 5.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.19 (bs, 1 H, OH), 3.98 (dddd, ³J_{1,2a} ≈ ³J_{1,8a} = 8.3 Hz, ³J_{1,2b} ≈ ³J_{1,8b} = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.15–7.24 (sh, 3 H, 5-H/6-H, 7-H), 7.29 (m, 2 H, 5-H/6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (q, C-11), 31.7 (t, C-3), 38.1 (t, C-2), 42.2 (t, C-8), 67.3 (d, C-1), 81.3 (s, C-10), 125.8 (d, C-7), 128.4 (d, C-5), 128.4 (d, C-6), 141.9 (s, C-4), 172.5 (s, C-9).

HPLC: Säule: Chiralcel OD-H 5 μm, Hexan:*i*-PrOH 9:1, Fluss 1.0 ml/min, 20 °C, t_R(S) = 6.51 min, t_R(R) = 8.97 min.

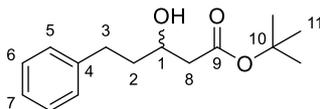
Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = −4.3 (c = 1.0, CHCl ₃) ((S)- 3 mit 98 % ee)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₃ O ₃ [M+H] ⁺	251.1642	251.1645

rac-3-Hydroxy-5-phenylpentansäure-*tert*-butylester (*rac*-**3**)^[194]

Zu einer Lösung von 152 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.06 mmol, 1.4 Äq.) Diisopropylamin abs. in 4 ml THF abs. wurden bei −40 °C 617 μl (987 μmol, 1.3 Äq.) *n*-Butyllithium getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 20 min gerührt. Zur LDA-Lösung wurden bei −78 °C 154 μl (ρ = 0.86 g/ml, 1.13 mmol, 1.5 Äq.) *tert*-Butylacetat getropft. Nach 30 min Rühren bei −78 °C wurde eine Lösung von 100 μl (ρ = 1.019 g/ml, 759 μmol, 1.0 Äq.) 3-Phenylpropanal in 1.5 ml THF abs. zugegetropft und weitere 30 min bei −78 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben. Nach Erwärmen auf RT wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15) wurden 161 mg (643 μmol, 85 % d. Th.) *rac*-**3** als farbloses Öl erhalten.

R_f(*rac*-**3**) = 0.27 (PE/EE 8:2)



Die NMR-Spektren stimmen mit denen von (*S*)-**3** überein.

HPLC: Säule: Chiralcel OD-H 5 μm , Hexan:*i*-PrOH 9:1, Fluss 1.0 ml/min, 20 °C, $t_{\text{R}}(\text{S}) = 6.53$ min, $t_{\text{R}}(\text{R}) = 9.00$ min.

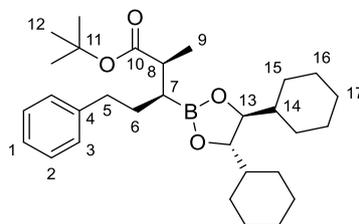
(2*S*,3*S*)-3-[(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methyl-5-phenylpentansäure-*tert*-butylester (**4**)

Homologisierung: Gemäß AAV1 wurden 300 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) **1**, 185 μl ($\rho = 2.49$ g/ml, 2.64 mmol, 3.0 Äq.) Dibrommethan, 170 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin, 689 μl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt.

Umsetzung mit Nukleophil: Zu einer Lösung von 145 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs. in 2.25 ml THF abs. wurden bei -40 °C 606 μl (970 μmol , 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 20 min gerührt. Zur LDA-Lösung wurden bei -78 °C 133 μl ($\rho = 0.865$ g/ml, 882 μmol , 1.0 Äq.) *tert*-Butylpropionat getropft. Nach 30 min Rühren bei -78 °C wurde eine Lösung des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters in 2.25 ml THF abs. zugetropft und die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt.

Nach 2 d wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) und Trocknung im HV wurden 150 mg (312 μmol , 35 % d. Th.) **4** als farbloses Öl erhalten.

$R_{\text{f}}(\mathbf{4}) = 0.29$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92\text{--}1.10$ (sh, 4 H, 15-H, 16-H), 1.12–1.37 (sh, 12 H, 7-H, 9-H, 14-H, 15-H', 16-H'), 1.41 (s, 9 H, 12-H), 1.55–1.71 (sh, 5 H, 6-H_a, 15-H'', 17-H), 1.71–1.92 (sh, 7 H, 6-H_b, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.47–2.64 (sh, 2 H, 5-H_a, 8-H), 2.77 (m, 1 H, 5-H_b), 3.85 (m, 2 H, 13-H), 7.12–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (q, C-9), 25.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 27.9 (t, C-16'), 28.1 (q, C-12), 28.7 (t, C-15'), 31.0 (t, C-6), 35.7 (t, C-5), 42.2 (d, C-8), 43.0 (d, C-14), 79.8 (s, C-11), 83.6 (d, C-13), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.5 (d, C-3), 143.1 (s, C-4), 176.1 (s, C-10).

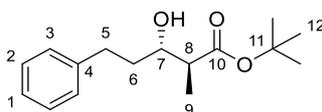
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	483.3640	483.3644

(2S,3S)-3-Hydroxy-2-methyl-5-phenylpentansäure-tert-butylester (5)

Gemäß AAV2 wurden 143 mg (287 μmol , 1.0 Äq.) **4** mit 133 μl (1.44 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 58 mg (1.44 μmol , 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan \rightarrow Hexan/EE 8:2) und Trocknung im HV lieferte 70 mg (265 μmol , 92 % d. Th., *d.r.* = 98:2 laut GC-FID, 98 % *ee* laut HPLC) **5** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{5}) = 0.31$ (PE/EE 8:2)



Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $^3J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3 H, 9-H), 1.46 (s, 9 H, 12-H), 1.78 (m, 2 H, 6-H), 2.42 (dq, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, $^3J_{8,7} = 6.2$ Hz, 1 H, 8-H), 2.70 (ddd, $^2J_{5a,5b} = 13.8$ Hz, $^3J_{5a,6a} = 9.3$ Hz, $^3J_{5a,6b} = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.76–2.95 (sh, $^2J_{5b,5a} = 13.8$ Hz, $^3J_{5b,6b} = 9.3$ Hz, $^3J_{5b,6a} = 5.5$ Hz, 2 H, 5-H_b, OH), 3.62 (m, 1 H, 7-H), 7.14–7.25 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.28 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$ (q, C-9), 28.1 (q, C-12), 32.0 (t, C-5), 36.8 (t, C-6), 45.8 (d, C-8), 72.7 (d, C-7), 81.2 (s, C-11), 125.8 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 128.5 (d, C-3), 142.1 (s, C-4), 175.6 (s, C-10).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (d, $^3J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3 H, 9-H), 3.87 (ddd, $^3J_{7,6a} = 9.4$ Hz, $^3J_{7,6b} \approx ^3J_{7,8} = 3.5$ Hz, 1 H, 7-H).

HPLC: Säule: Chiralcel OD-H 5 μm , Hexan:*i*-PrOH 95:5, Fluss 1.0 ml/min, 20 °C, $t_R(\text{S,S}) = 7.95$ min, $t_R(\text{R,R}) = 9.61$ min.

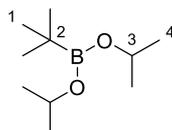
GC-FID: Säule: CP-Chirasil-Dex CB, T_0 [5 min] = 40 °C, 5 °C/min bis 200 °C [5 min], Injektor 250 °C, Detektor 275 °C, $t_R(\text{S,S}) = 37.33$ min, $t_R(\text{R,S}) = 37.61$ min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$ [M+H] ⁺	265.1798	265.1787

tert-Butylboronsäurediisopropylester (6)^[200]

Zu einer Lösung von 12.1 ml ($\rho = 0.81$ g/ml, 52.2 mmol, 1.0 Äq.) Triisopropylborat in 52 ml Diethylether abs. wurden bei -100 °C innerhalb von 30 min 27.5 ml (52.2 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyllithium (1.9 M in Pentan) getropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 1 h bei -100 °C und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation im Vakuum entfernt (0 °C, 20 mbar) und der Rückstand im HV getrocknet.

Zur Spaltung des At-Komplexes wurde der Reaktionskolben mit einer auf -78 °C gekühlten Kühlfalle verbunden und bei 0.15 mbar unter Rühren 2 h auf 50 °C erwärmt. In der Kühlfalle wurden 8.14 g Rohprodukt als farblose Flüssigkeit gesammelt. Nach Destillation unter N_2 bei Atmosphärendruck (64–65 °C) wurden 7.09 g (38.1 mmol, 73 % d. Th.) **6** als farblose Flüssigkeit erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (s, 9 H, 1-H), 1.13 (d, $^3J_{4,3} = 6.1$ Hz, 12 H, 4-H), 4.52 (sept, $^3J_{3,4} = 6.1$ Hz, 2 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.7$ (q, C-4), 28.1 (q, C-1), 64.5 (d, C-3).

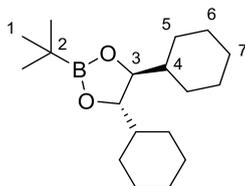
Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

(4*S*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (7)

(*S,S*)-DICHD wurde nach Literaturvorschriften synthetisiert.^[30,32]

Zu einer Lösung von 5.64 g (30.3 mmol, 1.2 Äq.) **6** in 125 ml Pentan wurden 5.72 g (25.3 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-DICHD gegeben. Die weiße Suspension wurde 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die erhaltene klare Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Pentan/Diethylether 98.5:1.5), wodurch 6.28 g (21.5 mmol, 85 % d. Th.) **7** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{7}) = 0.70$ (Pentan/Diethylether 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.85\text{--}1.00$ (sh, 11 H, 1-H, 6-H), 1.06 (m, 2 H, 5-H), 1.10–1.28 (sh, 6 H, 5-H', 6-H'), 1.32 (m, 2 H, 4-H), 1.58 (m, 2 H, 5-H''), 1.68 (m, 2 H, 7-H), 1.70–1.84 (sh, 6 H, 5-H''', 6-H'', 7-H'), 3.84 (m, 2 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 26.0$ (t, C-6), 26.0 (t, C-5), 26.5 (t, C-7), 27.3 (t, C-6'), 27.3 (q, C-1), 28.1 (t, C-5'), 43.1 (d, C-4), 83.1 (d, C-3).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -49.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 72–73 °C

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₁₈H₃₄BO₂ [M+H]⁺ 293.2646 293.2633

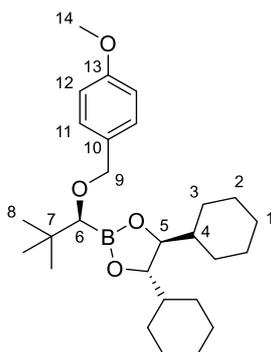
(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-1-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,2-dimethylpropyl)-1,3,2-dioxaborolan (8)

Gemäß AAV4 wurden 6.70 g (22.9 mmol, 1.0 Äq.) **7** mit 4.42 ml ($\rho = 1.32$ g/ml, 68.8 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 17.9 ml (28.7 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 4.41 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 30.9 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 6.25 g (45.8 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 4.5 h bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 2.75 g (68.8 mmol, 3.0 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) in 14 ml THF abs. sowie 42 ml DMSO abs. suspendiert und 9.27 ml ($\rho = 1.11$ g/ml, 74.5 mmol, 3.25 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde 7 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Nucleophilösung wurde langsam zugegeben. Anschließend wurde auf RT erwärmt, 3 d gerührt, aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 97:3) gereinigt. Nach Trocknung im HV wurden 9.27 g (21.0 mmol, 91 % d. Th.) **8** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{8}) = 0.31$ (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 9 H, 8-H), 0.98–1.11 (sh, 4 H, 2-H, 3-H), 1.12–1.35 (sh, 8 H, 1-H, 2-H', 3-H', 4-H), 1.60 (m, 2 H, 3-H''), 1.68 (m, 2 H, 1-H'), 1.72–1.85 (sh, 6 H, 2-H'', 3-H'''), 2.89 (s, 1 H, 6-H), 3.80 (s, 3 H, 14-H), 3.87 (m, 2 H, 5-H), 4.35 (d, ²J_{9a,9b} = 11.7 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.54 (d, ²J_{9b,9a} = 11.6 Hz, 1 H, 9-H_b), 6.85 (d, ³J_{12,11} = 8.6 Hz, 2 H, 12-H), 7.27 (d, ³J_{11,12} = 8.6 Hz, 2 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.3 (q, C-8), 27.7 (t, C-2'), 28.6 (t, C-3'), 34.1 (s, C-7), 43.1 (d, C-4), 55.2 (q, C-14), 73.1 (t, C-9), 83.7 (d, C-5), 84.5 (s, C-7), 113.5 (d, C-12), 129.4 (d, C-11), 131.6 (s, C-10), 158.9 (s, C-13).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -12.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

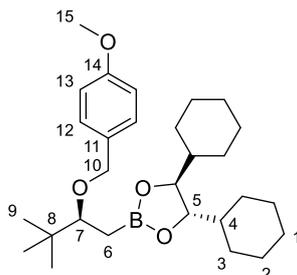
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₃ O ₄ B [M] ⁺	442.3249	442.3255

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((*S*)-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,3-dimethylbutyl)-1,3,2-dioxaborolan (**9**)

Gemäß AAV4 wurden 244 mg (551 μmol, 1.0 Äq.) **8** mit 106 μl (ρ = 1.32 g/ml, 1.65 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 431 μl (689 μmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 106 μl (ρ = 0.71 g/ml, 744 μmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 225 mg (1.65 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Der α-Chlorboronsäureester wurde in 1.4 ml THF abs. gelöst und es wurden bei 0 °C 607 μl (607 μmol, 1.1 Äq.) Lithiumtriethylborhydrid (1.0 M in THF) zugetropft. Nach 16 h Rühren bei RT wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) und Trocknung im HV lieferte 174 mg (381 μmol, 69 % d. Th.) **9** als farblosen Feststoff.

R_f(9) = 0.27 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 9 H, 9-H), 1.02 (m, 2 H, 2-H), 1.04–1.13 (sh, 4 H, 3-H, 6-H), 1.13–1.24 (sh, 6 H, 1-H, 2-H', 3-H'), 1.29 (m, 2 H, 4-H), 1.58 (m, 2 H, 3-H''), 1.66 (m, 2 H, 1-H'), 1.70–1.78 (sh, 4 H, 2-H'', 3-H'''), 1.81 (m, 2 H, 2-H'''), 3.35 (dd, ³J_{7,6a} = 6.8 Hz, ³J_{7,6b} =

5.9 Hz, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.83 (m, 2 H, 5-H), 4.41 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.1$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.66 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.1$ Hz, 1 H, 10-H_b), 6.85 (d, $^3J_{13,12} = 8.7$ Hz, 2 H, 13-H), 7.27 (d, $^3J_{12,13} = 8.1$ Hz, 2 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (bs, C-6), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.1 (q, C-9), 26.4 (t, C-1), 27.7 (t, C-2'), 28.6 (t, C-3'), 36.3 (s, C-8), 43.0 (d, C-4), 55.3 (q, C-15), 72.1 (t, C-10), 83.6 (d, C-5), 84.5 (d, C-7), 113.5 (d, C-13), 128.6 (d, C-12), 131.9 (s, C-11), 158.7 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -43.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 49–51 °C

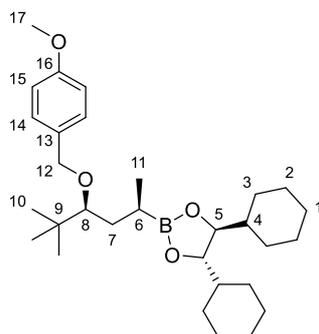
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{B}$ [M]⁺ 456.3405 456.3403

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2*R*,4*S*)-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-5,5-dimethylhexan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (10)

Gemäß AAV4 wurden 5.58 g (12.2 mmol, 1.0 Äq.) **9** mit 3.11 ml ($\rho = 1.32$ g/ml, 36.7 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 9.55 ml (15.3 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 2.35 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 16.5 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 5.00 g (36.7 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und es wurden 10.2 ml (30.6 mmol, 2.5 Äq.) Methylmagnesiumchlorid (3.0 M in THF) zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 15 h gerührt. Aufarbeitung, säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) und Trocknung im HV lieferte 4.86 g (10.0 mmol, 82 % d. Th.) **10** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{10}) = 0.33$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (s, 9 H, 10-H), 1.00–1.08 (sh, $^3J_{11,6} = 7.3$ Hz, 5 H, 2-H, 11-H), 1.08–1.27 (sh, 8 H, 1-H, 2-H', 3-H), 1.33 (m, 2 H, 4-H), 1.38–1.50 (sh, 2 H, 6-H, 7-H_a), 1.57–1.73 (sh, 5 H, 1-H', 3-H', 7-H_b), 1.74–1.90 (sh, 6 H, 2-H'', 3-H''), 3.11 (dd, $^3J_{8,7a} = 10.1$ Hz, $^3J_{8,7b} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 3.87 (m, 2 H, 5-H), 4.48 (d, $^2J_{12a,12b} = 10.3$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.57 (d, $^2J_{12b,12a} = 10.4$ Hz, 1 H, 12-H_b), 6.86 (d, $^3J_{15,14} = 8.7$ Hz, 2 H, 15-H), 7.30 (d, $^3J_{14,15} = 8.6$ Hz, 2 H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (bs, C-6), 17.6 (q, C-11), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 26.6 (q, C-10), 27.5 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 35.9 (t, C-7), 36.2 (s, C-9), 43.2 (d, C-4), 55.3 (q, C-17), 75.1 (t, C-12), 83.2 (d, C-5), 88.1 (d, C-8), 113.7 (d, C-15), 129.2 (d, C-14), 131.7 (s, C-13), 159.0 (s, C-16).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -70.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

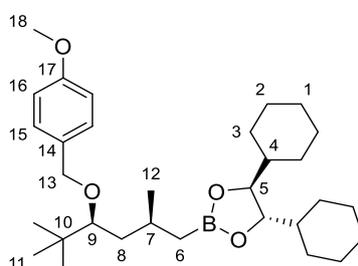
$\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{B}$ [M]⁺ 484.3718 484.3719

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((2S,4S)-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,5,5-trimethylhexyl)-1,3,2-dioxaborolan (11)

Gemäß AAV4 wurden 4.83 g (9.97 mmol, 1.0 Äq.) **10** mit 2.54 ml ($\rho = 1.32$ g/ml, 29.9 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 7.79 ml (12.5 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 1.92 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 13.5 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 4.08 g (29.9 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Der α -Chlorboronsäureester wurde in 25 ml THF abs. gelöst und es wurden bei 0 °C 11.0 ml (11.0 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumtriethylborhydrid (1.0 M in THF) zugetropft. Nach 19 h Rühren bei RT wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) und Trocknung im HV lieferte 4.25 g (8.52 mmol, 86 % d. Th.) **11** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{11}) = 0.30$ (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.68$ (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.4$ Hz, $^3J_{6a,7} = 8.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 0.93 (s, 9 H, 11-H), 1.00 (d, $^3J_{12,7} = 6.7$ Hz, 3 H, 12-H), 1.03–1.14 (sh, 3 H, 2-H, 6-H_b), 1.09–1.37 (sh, 10 H, 1-H, 2-H', 3-H, 4-H), 1.37–1.47 (m, 2 H, 8-H), 1.60 (m, 2 H, 3-H'), 1.68 (m, 2 H, 1-H'), 1.71–1.86 (sh, 6 H, 2-H'', 3-H''), 1.97 (m, 1 H, 7-H), 3.11 (dd, $^3J_{9,8a} = 8.6$ Hz, $^3J_{9,8b} = 3.1$ Hz, 1 H, 9-H), 3.80 (s, 3 H, 18-H), 3.84 (m, 2 H, 5-H), 4.50 (d, $^2J_{13a,13b} = 10.3$ Hz, 1 H, 13-H_a), 4.57 (d, $^2J_{13b,13a} = 10.5$ Hz, 1 H, 13-H_b), 6.86 (d, $^3J_{16,15} = 8.7$ Hz, 2 H, 16-H), 7.31 (d, $^3J_{15,16} = 8.7$ Hz, 2 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.9$ (q, C-12), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 26.5 (q, C-11), 26.8 (d, C-7), 27.5 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 36.1 (s, C-10), 41.1 (t, C-8), 43.1 (d, C-4), 55.3 (q, C-18), 74.4 (t, C-13), 83.3 (d, C-5), 85.7 (d, C-9), 113.6 (d, C-16), 129.2 (d, C-15), 131.7 (s, C-14), 158.9 (s, C-17).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -55.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₅₁ O ₄ B [M] ⁺	498.3875	498.3866

(2S,3S,5S,7S)-3-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,5,8,8-tetramethylnonansäure-tert-butylester (12)

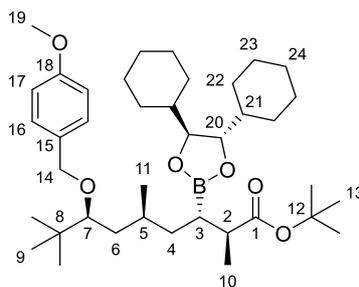
Homologisierung: Gemäß AAV1 wurden 3.36 g (6.74 mmol, 1.0 Äq.) **11**, 1.41 ml ($\rho = 2.49$ g/ml, 20.2 mmol, 3.0 Äq.) Dibrommethan, 1.30 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 9.10 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin, 5.27 ml (8.42 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 2.76 g (20.2 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt. Im Gegensatz zur AAV wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h von -78 °C auf -55 °C erwärmt und anschließend aufgearbeitet.

Umsetzung mit Nukleophil: Zu einer Lösung von 1.29 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 9.10 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. in 22 ml THF abs. wurden bei -40 °C 5.27 ml (8.42 mmol, 1.25 Äq.)

n-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 20 min gerührt. Zur LDA-Lösung wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.27 ml ($\rho = 0.865\text{ g/ml}$, 8.42 mmol, 1.25 Äq.) *tert*-Butylpropionat getropft. Nach 30 min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Lösung des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters in 22 ml THF abs. zugetropft und die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt.

Nach 17 h wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 96:4) und Trocknung im HV wurden 3.77 g (5.88 mmol, 87 % d. Th.) **12** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{12}) = 0.33$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (s, 9 H, 9-H), 0.93–1.23 (sh, 17 H, 4- H_a , 10-H, 11-H, 22-H, 23-H, 24-H), 1.23–1.40 (sh, 5 H, 3-H, 6-H, 21-H), 1.44 (s, 9 H, 13-H), 1.56 (m, 2 H, 22- H'), 1.63 (m, 2 H, 24- H'), 1.67–1.86 (sh, 8 H, 4- H_b , 5-H, 22- H'' , 23- H'), 2.53 (dq, $^3J_{2,10} = 7.2\text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 4.6\text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 3.07 (dd, $^3J_{7,6b} = 7.1\text{ Hz}$, $^3J_{7,6a} = 3.3\text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 3.74–3.86 (sh, 5 H, 19-H, 20-H), 6.85 (d, $^3J_{17,16} = 8.7\text{ Hz}$, 2 H, 17-H), 7.28 (d, $^3J_{16,17} = 8.6\text{ Hz}$, 2 H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.0$ (q, C-10), 20.7 (q, C-11), 25.9 (t, C-23), 26.0 (t, C-22), 26.4 (q, C-9), 26.5 (t, C-24), 27.9 (t, C-23'), 28.1 (q, C-13), 28.5 (t, C-22'), 30.3 (d, C-5), 35.9 (t, C-4), 36.1 (s, C-8), 40.6 (t, C-6), 42.8 (d, C-2), 42.9 (d, C-21), 55.3 (q, C-19), 73.4 (t, C-14), 79.7 (s, C-12), 83.4 (d, C-20), 86.0 (d, C-7), 113.6 (d, C-17), 128.9 (d, C-16), 131.9 (s, C-15), 158.8 (s, C-18), 176.2 (s, C-1).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -34.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

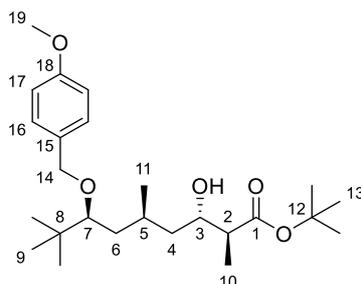
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	641.4947	641.4959

(2*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-3-Hydroxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,5,8,8-tetramethylnonansäure-*tert*-butylester (**13**)

Gemäß AAV2 wurden 3.86 g (6.02 mmol, 1.0 Äq.) **12** mit 2.80 ml (30.1 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 1.21 g (30.1 μmol , 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl -Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 85:15) und Trocknung im HV lieferte 1.79 g (4.23 mmol, 70 % d. Th., *d.r. anti:syn* = 9:1 laut $^1\text{H-NMR}$) **13** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{13}) = 0.38$ (PE/EE 8:2)

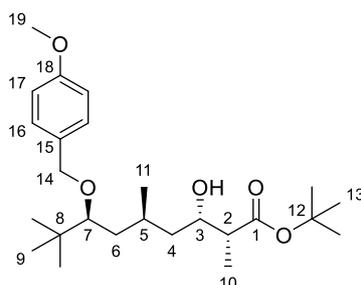
Hauptdiastereomer:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (s, 9 H, 9-H), 0.97 (d, ³J_{11,5} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 1.08 (ddd, ²J_{4a,4b} = 13.4 Hz, ³J_{4a,5} = 11.0 Hz, ³J_{4a,3} = 2.0 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.19 (d, ³J_{10,2} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H), 1.34 (ddd, ²J_{6a,6b} = 13.9 Hz, ³J_{6a,5} = 9.7 Hz, ³J_{6a,7} = 2.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 1.41–1.55 (sh, 10 H, 6-H_b, 13-H), 1.64 (ddd, ²J_{4b,4a} = 13.6 Hz, ³J_{4b,3} = 11.0 Hz, ³J_{4b,5} = 2.4 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.04 (m, 1 H, 5-H), 2.38 (dq, ³J_{2,3} ≈ ³J_{2,10} = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.63 (bs, 1 H, OH), 3.08 (dd, ³J_{7,6b} = 9.0 Hz, ³J_{7,6a} = 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.75 (ddd, ³J_{3,4b} = 10.8 Hz, ³J_{3,2} = 6.4 Hz, ³J_{3,4a} = 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, 19-H), 4.50 (d, ²J_{14a,14b} = 10.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.63 (d, ²J_{14b,14a} = 10.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.86 (d, ³J_{17,16} = 8.7 Hz, 2 H, 17-H), 7.30 (d, ³J_{16,17} = 8.6 Hz, 2 H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-10), 20.9 (q, C-11), 26.3 (d, C-5), 26.5 (q, C-9), 28.1 (q, C-13), 36.1 (s, C-8), 39.8 (t, C-6), 41.3 (t, C-4), 46.8 (d, C-2), 55.2 (q, C-19), 71.2 (d, C-3), 74.3 (t, C-14), 81.0 (s, C-12), 85.3 (d, C-7), 113.7 (d, C-17), 129.2 (d, C-16), 131.6 (s, C-15), 158.9 (s, C-18), 175.6 (s, C-1).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.05 (dd, ³J_{7,6b} = 8.4 Hz, ³J_{7,6a} = 3.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.92 (ddd, ³J_{3,4b} = 10.4 Hz, ³J_{3,2} = 3.9 Hz, ³J_{3,4a} = 1.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, 19-H), 4.48 (d, ²J_{14a,14b} = 10.5 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.57 (d, ²J_{14b,14a} = 11.1 Hz, 1 H, 14-H_b).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.9$ (c = 1.0, CHCl₃)

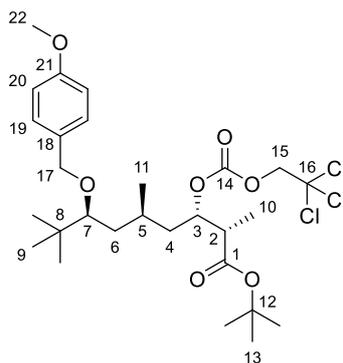
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₄₃ O ₅ [M+H] ⁺	423.3105	423.3119

(2S,3S,5S,7S)-7-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,5,8,8-tetramethyl-3-[[[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl]oxy]nonansäure-tert-butylester (14)

Zu einer Lösung von 1.79 g (4.23 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **13**, 2.05 ml (ρ = 0.978 g/ml, 25.4 mmol, 6.0 Äq.) Pyridin und 5 mg (42 μmol, 1 mol-%) DMAP in 42 ml DCM abs. wurden bei 0 °C 1.75 ml (ρ = 1.539 g/ml, 12.7 mmol, 3.0 Äq.) Troc-Cl gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und 5 h gerührt. Nach Verdünnen mit Diethylether wurde zweimal mit 0.25 M HCl und je einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5, 9:1) und Trocknung im HV wurden 2.36 g (3.95 mmol, 93 % d. Th., *d.r. anti:syn* = 9:1 laut ¹H-NMR) **14** als farbloses Öl erhalten.

R_f(14) = 0.31 (PE/EE 9:1)

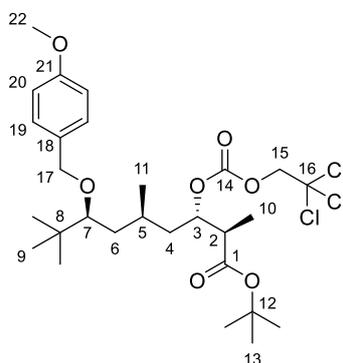
Hauptdiastereomer:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (s, 9 H, 9-H), 1.04 (d, ³J_{11,5} = 6.5 Hz, 3 H, 11-H), 1.09–1.24 (sh, ³J_{10,2} = 7.1 Hz, 4 H, 4-H_a, 10-H), 1.34 (ddd, ²J_{6a,6b} = 14.1 Hz, ³J_{6a,5} = 9.5 Hz, ³J_{6a,7} = 2.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 1.40–1.56 (sh, 10 H, 6-H_b, 13-H), 1.80 (m, 1 H, 5-H), 1.95 (ddd, ²J_{4b,4a} = 13.6 Hz, ³J_{4b,3} = 11.1 Hz, ³J_{4b,5} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.81 (dq, ³J_{2,3} ≈ ³J_{2,10} = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.06 (dd, ³J_{7,6b} = 9.3 Hz, ³J_{7,6a} = 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.79 (s, 3 H, 22-H), 4.46 (d, ²J_{15a,15b} = 11.9 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.50 (d, ²J_{17a,17b} = 10.6 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.58 (d, ²J_{17b,17a} = 10.6 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.74 (d, ²J_{15b,15a} = 11.9 Hz, 1 H, 15-H_b), 5.21 (ddd, ³J_{3,4b} = 10.9 Hz, ³J_{3,2} = 6.5 Hz, ³J_{3,4a} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (d, ³J_{20,19} = 8.7 Hz, 2 H, 20-H), 7.27 (d, ³J_{19,20} = 8.8 Hz, 2 H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.1 (q, C-10), 20.9 (q, C-11), 26.2 (d, C-5), 26.5 (q, C-9), 28.0 (q, C-13), 36.1 (s, C-8), 37.2 (t, C-4), 39.8 (t, C-6), 44.6 (d, C-2), 55.3 (q, C-22), 74.4 (t, C-17), 76.6 (t, C-15), 78.4 (d, C-3), 81.1 (s, C-12), 85.1 (d, C-7), 94.4 (s, C-16), 113.7 (d, C-20), 128.8 (d, C-19), 131.4 (s, C-18), 153.8 (s, C-14), 158.9 (s, C-21), 172.1 (s, C-1).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (dq, ³J_{2,3} ≈ ³J_{2,10} = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.11 (dd, ³J_{7,6b} = 9.3 Hz, ³J_{7,6a} = 2.7 Hz, 1 H, 7-H_a), 3.79 (s, 3 H, 22-H), 4.45 (d, ²J_{15a,15b} = 11.9 Hz, 1 H, 15-H_a), 5.14 (ddd, ³J_{3,4b} = 10.7 Hz, ³J_{3,2} = 7.2 Hz, ³J_{3,4a} = 1.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (d, ³J_{20,19} = 8.7 Hz, 2 H, 20-H), 7.27 (d, ³J_{19,20} = 8.8 Hz, 2 H, 19-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

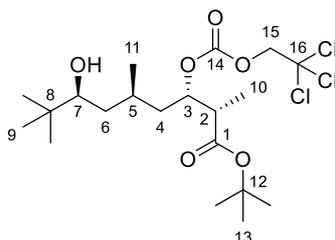
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₃ O ₇ Cl ₃ [M] ⁺	596.2069	596.2080

(2S,3S,5R,7S)-7-Hydroxy-2,5,8,8-tetramethyl-3-[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl]oxy}nonansäure-tert-butylester (15)

Eine Lösung von 2.32 g (3.88 mmol, 1.0 Äq.) des PMB-Ethers **15** in 23 ml DCM und 2.6 ml Wasser wurde bei 0 °C mit 1.06 g (4.66 mmol, 1.2 Äq.) DDQ versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde die erhaltene Suspension filtriert und das Filtrat zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15) und Trocknung im HV wurden 1.77 g (3.56 mmol, 92 % d. Th., *d.r. anti:syn* = 9:1 laut ¹H-NMR) **15** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(15) = 0.40$ (PE/EE 8:2)

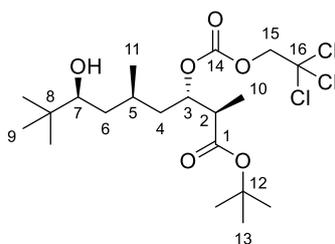
Hauptdiastereomer:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (s, 9 H, 9-H), 1.02 (d, $^3J_{11,5} = 6.6$ Hz, 3 H, 11-H), 1.15 (d, $^3J_{10,2} = 7.3$ Hz, 3 H, 10-H), 1.18 (m, 1 H, 4- H_a), 1.30 (m, 2 H, 6-H), 1.37–1.59 (sh, 10 H, 13-H, OH), 1.76 (m, 1 H, 5-H), 1.83 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 14.0$ Hz, $^3J_{4b,3} = 11.0$ Hz, $^3J_{4b,5} = 2.4$ Hz, 1 H, 4- H_b), 2.77 (dq, $^3J_{2,3} \approx ^3J_{2,10} = 7.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.25 (dd, $^3J_{7,6b} = 9.8$ Hz, $^3J_{7,6a} = 1.9$ Hz, 1 H, 7-H), 4.74 (d, $^2J_{15a,15b} = 12.0$ Hz, 1 H, 15- H_a), 4.77 (d, $^2J_{15b,15a} = 12.0$ Hz, 1 H, 15- H_b), 5.16 (ddd, $^3J_{3,4b} = 10.4$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.9$ Hz, $^3J_{3,4a} = 1.6$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.1$ (q, C-10), 20.8 (q, C-11), 25.6 (q, C-9), 26.2 (d, C-5), 28.0 (q, C-13), 34.9 (s, C-8), 36.7 (t, C-4), 39.4 (t, C-6), 44.5 (d, C-2), 76.7 (t, C-15), 77.0 (d, C-7), 78.6 (d, C-3), 81.0 (s, C-12), 94.5 (s, C-16), 153.7 (s, C-14), 172.2 (s, C-1).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.60$ (dq, $^3J_{2,3} \approx ^3J_{2,10} = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (ddd, $^3J_{3,4b} = 9.8$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.3$ Hz, $^3J_{3,4a} = 2.5$ Hz, 1 H, 3-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27.1$ (c = 1.0, CHCl_3)

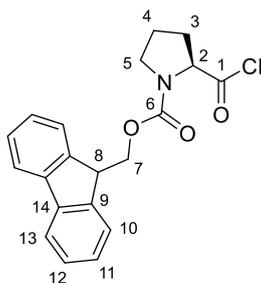
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Cl}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.1572 477.1570

[[*(9H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]-L-prolylchlorid (**16**)^[203]

Zu einer Lösung von 6.75 g (20.0 mmol, 1.0 Äq.) Fmoc-Pro-OH in 110 ml DCM wurden bei RT nacheinander 14.6 ml ($\rho = 1.63$ g/ml, 200 mmol, 10 Äq.) Thionylchlorid und 155 μl ($\rho = 0.944$ g/ml, 2.00 mmol, 0.1 Äq.) DMF getropft. Nach 1 h Rühren bei RT wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im HV wurde der Rückstand in 22 ml DCM gelöst und unter starkem Rühren mit 220 ml Hexan versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und im HV getrocknet. Es wurden 3.26 g **16** als schwach gelbe Kristalle erhalten. Zur Gewinnung einer zweiten Produktfraktion wurde die Mutterlauge auf -30 °C gekühlt und nochmals abgesaugt und im HV getrocknet, wodurch weitere 2.31 g **16** als farblose Kristalle erhalten wurden.

[Gesamtausbeute: 5.57 g (15.7 mmol, 78 % d. Th.)]

**Hauptrotamer:**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.93 (m, 1 H, 4-H_a), 2.03 (m, 1 H, 4-H_b), 2.22 (m, 1 H, 3-H_a), 2.34 (m, 1 H, 3-H_b), 3.59 (m, 2 H, 5-H), 4.28 (t, ³J_{8,7} = 6.9 Hz, 1 H, 8-H), 4.37 (dd, ²J_{7a,7b} = 11.0 Hz, ³J_{7a,8} = 7.6 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.51 (dd, ²J_{7b,7a} = 10.6 Hz, ³J_{7b,8} = 6.8 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.69 (dd, ³J_{2,3a} = 8.8 Hz, ³J_{2,3b} = 4.1 Hz, 1 H, 2-H), 7.33 (m, 2 H, 11-H), 7.41 (m, 2 H, 12-H), 7.58 (m, 2 H, 10-H), 7.77 (m, 2 H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.0 (t, C-4), 29.3 (t, C-3), 46.6 (t, C-5), 47.1 (d, C-8), 67.8 (t, C-7), 67.9 (d, C-2), 120.0 (d, C-13), 124.7 (d, C-13'), 125.1 (d, C-10), 127.1 (d, C-11), 127.7 (d, C-12), 141.3 (s, C-14), 143.6 (s, C-9), 154.7 (s, C-6), 174.4 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.20 (t, ³J_{8,7} = 6.1 Hz, 1 H, 8-H), 4.45 (dd, ³J_{2,3a} = 9.0 Hz, ³J_{2,3b} = 3.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.46 (dd, ²J_{7a,7b} = 10.7 Hz, ³J_{7a,8} = 6.3 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.55 (dd, ²J_{7b,7a} = 10.7 Hz, ³J_{7b,8} = 5.7 Hz, 1 H, 7-H_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.9 (t, C-4), 30.5 (t, C-3), 47.0 (t, C-5), 47.2 (d, C-8), 67.3 (d, C-2), 67.5 (t, C-7), 124.8 (d, C-13), 125.0 (d, C-10), 143.9 (s, C-9), 153.8 (s, C-6), 174.4 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -40.6$ (c = 1.0, CH₂Cl₂)

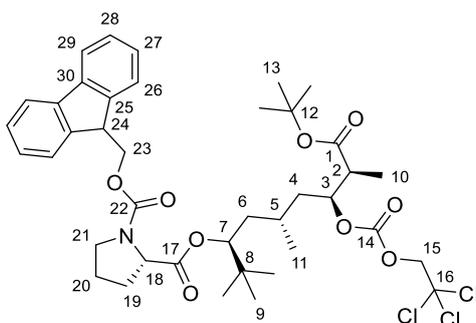
lit. $[\alpha]_D^{24} = -39.9$ (c = 1.0, CH₂Cl₂)^[203]

Schmelzpunkt: 87–88 °C (lit. 93–94 °C)^[203]

***N*-[(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl]-2-({3*S*,5*S*,7*S*,8*S*}-9-*tert*-butoxy)-2,2,5,8-tetramethyl-9-oxo-7-[(2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl]oxy}nonan-3-yl)-(S)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**17**)**

Eine Lösung von 50 mg (104 μmol, 1.0 Äq.) Alkohol **15** in 1 ml Toluol abs. wurde bei 0 °C mit 91 μl (522 mmol, 5.0 Äq.) DIPEA, 26 mg (209 μmol, 2.0 Äq.) DMAP und 93 mg (261 μmol, 2.5 Äq.) Fmoc-Pro-Cl **16** versetzt und auf RT erwärmt. Nach 1.5 h Rühren wurde mit EE verdünnt und mit 1 M HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) wurden 79 mg (100 μmol, 95 % d. Th.) **17** als farbloser Schaum erhalten.

R_f(17) = 0.31 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 0.80–0.91 (sh, 12 H, 9-H, 11-H), 1.06 (d, ³J_{10,2} = 7.2 Hz, 3 H, 10-H), 1.27 (m, 1 H, 4-H_a), 1.37–1.44 (sh, 10 H, 6-H_a, 13-H), 1.46–1.57 (sh, 2 H, 5-H, 6-H_b), 1.81 (ddd, ²J_{4b,4a} = 14.4 Hz, ³J_{4b,3} = 9.9 Hz, ³J_{4b,5} = 2.7 Hz, 1 H, 4-H_b), 1.85–1.99

(sh, 3 H, 19-H_a, 20-H), 2.25 (m, 1 H, 19-H_b), 2.70 (m, 1 H, 2-H), 3.42 (t, $^3J_{21,20} = 6.8$ Hz, 2 H, 21-H), 4.12–4.48 (sh, 4 H, 18-H, 23-H, 24-H), 4.68 (dd, $^3J_{7,6a} = 9.4$ Hz, $^3J_{7,6b} = 1.9$ Hz, 1 H, 7-H), 4.84 (m, 2 H, 15-H), 4.98 (m, 1 H, 3-H), 7.33 (m, 2 H, 27-H), 7.41 (ddd, $^3J_{28,27} \approx ^3J_{28,29} = 7.5$ Hz, $^4J_{28,26} = 0.9$ Hz, 2 H, 28-H), 7.63 (m, 2 H, 26-H), 7.86 (d, $^3J_{29,28} = 7.5$ Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): $\delta = 11.8$ (q, C-10), 19.5 (q, C-11), 22.9 (bs, C-20), 25.0 (q, C-9), 25.7 (d, C-5), 27.2 (q, C-13), 29.2 (bs, C-19), 33.9 (s, C-8), 36.5 (t, C-4), 37.3 (t, C-6), 43.7 (d, C-2), 45.8 (bs, C-21), 46.5 (d, C-24), 58.9 (d, C-18), 66.3 (t, C-23), 75.9 (t, C-15), 77.9 (s, C-8), 78.7 (d, C-3), 79.9 (s, C-12), 94.5 (s, C-16), 119.5 (d, C-29), 124.4 (d, C-26), 126.5 (d, C-27), 127.1 (d, C-28), 140.3 (s, C-30), 143.4 (s, C-25), 152.4 (s, C-14), 153.4 (bs, C-22), 170.9 (s, C-1), 171.3 (s, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -58.3$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI): Berechnet Gefunden

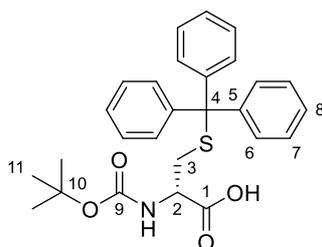
C₄₀H₅₃NO₉Cl₃ [M+H]⁺ 796.2780 796.2778

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*S*-trityl-*D*-cystein (**18**)**^[204]

***S*-Trityl-Schützung:** Eine Lösung von 5.00 g (28.5 mmol, 1.0 Äq.) *D*-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat in 57 ml Trifluoressigsäure wurde bei RT mit 7.41 g (28.5 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylmethanol versetzt. Nach 2 h Rühren wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt. Es wurde mit 45 ml Diethylether verdünnt und durch Zugabe von 4 M NaOH auf pH = 4–5 eingestellt. Anschließend wurde eine 10 % NaOAc-Lösung zugegeben, bis der pH-Wert bei 5–6 lag. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

***N*-Boc-Schützung:** Das Rohprodukt wurde in 180 ml 2 M NaOH suspendiert, mit 9.94 g (45.6 mmol, 1.6 Äq.) Boc₂O versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst mit konz. HCl und anschließend mit 1 M HCl auf pH = 2 angesäuert. Anschließend wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, DCM, DCM/MeOH 95:5) wurden 11.0 g (23.6 mmol, 83 % d. Th.) **18** als farbloser Schaum erhalten.

R_f(18) = 0.32 (DCM/MeOH 95:5, Schmierspür)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 9 H, 11-H), 2.35 (dd, $^2J_{3a,3b} = 12.2$ Hz, $^3J_{3a,4} = 4.$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.53 (dd, $^2J_{3b,3a} = 12.1$ Hz, $^3J_{3b,2} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.79 (ddd, $^3J_{2,3b} \approx ^3J_{2,NH} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3a} = 4.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.07–7.40 (sh, 16 H, 6-H, 7-H, 8-H, NH), 12.6 (bs, 1 H, COOH)

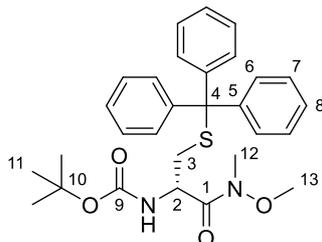
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 28.1$ (q, C-11), 32.9 (t, C-3), 53.0 (d, C-2), 66.1 (s, C-4), 78.2 (s, C-10), 126.8 (d, C-8), 128.0 (d, C-6), 129.1 (d, C-7), 144.3 (s, C-5), 155.2 (s, C-9), 172.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

tert-Butyl-(S)-{1-[methoxy(methyl)amino]-1-oxo-3-[tritylthio]propan-2-yl}carbamate (19)^[94,102]

Zu einer Lösung von 5.66 g (12.2 mmol, 1.0 Äq.) **18** und 1.55 g (15.9 mmol, 1.3 Äq.) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in 61 ml DCM wurden bei RT 5.33 ml ($\rho = 0.74$ g/ml, 30.5 mmol, 2.5 Äq.) DIPEA, 2.43 g (15.9 mmol, 1.3 Äq.) HOBt und 3.04 g (15.9 mmol, 1.3 Äq.) EDC·HCl gegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wurde mit EE verdünnt und mit 1 M HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 65:35) wurden 5.66 g (11.2 mmol, 92 % d. Th.) Weinreb-Amid **19** als farbloser Schaum erhalten.

$R_f(\mathbf{19}) = 0.50$ (PE/EE 1:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43$ (s, 9 H, 11-H), 2.38 (dd, $^2J_{3a,3b} = 12.1$ Hz, $^3J_{3a,2} = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.55 (dd, $^2J_{3b,3a} = 12.3$ Hz, $^3J_{3b,2} = 4.7$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.14 (s, 3 H, 12-H), 3.64 (s, 3 H, 13-H), 4.75 (m, 1 H, 2-H), 5.10 (d, $^3J_{NH,2} = 8.8$ Hz, 1 H, NH), 7.20 (m, 3 H, 8-H), 7.27 (m, 6 H, 6-H), 7.40 (m, 6 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.3$ (q, C-11), 32.1 (q, C-12), 34.2 (t, C-3), 49.7 (d, C-2), 61.5 (q, C-13), 68.7 (s, C-4), 79.7 (s, C-10), 126.7 (d, C-8), 127.9 (d, C-6), 129.6 (d, C-7), 144.5 (s, C-5), 155.2 (s, C-9), 171.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.8$ ($c = 1.06$, CHCl₃)
lit. $[\alpha]_D^{24} = +17.3$ ($c = 1.06$, CHCl₃)^[94]

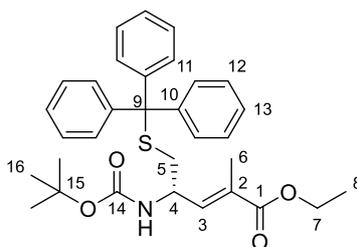
(S,E)-4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-2-methyl-5-(tritylthio)pent-2-ensäureethylester (20)^[94,102]

DIBALH-Reduktion: Zu einer Lösung von 4.87 g (9.61 mmol, 1.0 Äq.) Weinreb-Amid **19** in 96 ml Toluol abs. wurden bei -78 °C innerhalb von 15 min 21.6 ml (21.6 mmol, 2.25 Äq.) DIBALH (1 M in Hexan) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 15 min bei -78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung bei 0 °C zu einer 10 % Kaliumnatriumtartratlösung getropft und 1 h bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene Rohaldehyd wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet.

Ylid: Zu einer Lösung von 7.67 g (17.3 mmol, 1.8 Äq.) (1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid in 70 ml Wasser wurden 768 mg (19.2 mmol, 2.0 Äq.) Natriumhydroxid in 2.4 ml Wasser gegeben. Die erhaltene zweiphasige Mischung wurde zweimal mit je 40 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt, wodurch das Ylid als gelber Feststoff erhalten wurde.

Wittig-Reaktion: Der Rohaldehyd wurde zu einer Lösung des Ylids in 56 ml Toluol gegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 85:15). Es wurden 4.44 g (8.35 mmol, 87 % d. Th.) **20** als farbloser Schaum erhalten.

$R_f(\mathbf{20}) = 0.45$ (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, ³J_{8,7} = 7.1 Hz, 3 H, 8-H), 1.41 (s, 9 H, 16-H), 1.77 (d, ⁴J_{6,3} = 0.9 Hz, 3 H, 6-H), 2.35 (dd, ²J_{5a,5b} = 12.3 Hz, ³J_{5a,4} = 5.4 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.42 (dd, ²J_{5b,5a} = 12.3 Hz, ³J_{5b,4} = 6.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.17 (q, ³J_{7a,8} = 6.9 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.18 (q, ³J_{7b,8} = 6.9 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.38 (m, 1 H, 4-H), 4.55 (bs, 1 H, NH), 6.40 (dq, ³J_{3,4} = 8.8 Hz, ⁴J_{3,6} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.22 (m, 3 H, 13-H), 7.29 (m, 6 H, 11-H), 7.40 (m, 6 H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.8 (q, C-6), 14.2 (q, C-8), 28.3 (q, C-16), 36.4 (t, C-5), 48.3 (d, C-4), 60.8 (t, C-7), 67.0 (s, C-9), 79.7 (s, C-15), 126.8 (d, C-13), 128.0 (s, C-2, d, C-11), 129.6 (d, C-12), 140.0 (d, C-3), 144.5 (s, C-10), 154.8 (s, C-14), 167.6 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -23.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

lit. $[\alpha]_D^{24} = -16.3$ (c = 1.68, CHCl₃)^[94]

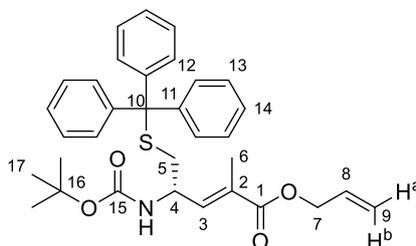
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₃₈ O ₄ NS [M+H] ⁺	532.2516	532.2538

(S,E)-4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-2-methyl-5-(tritylthio)pent-2-ensäureallylester (21)^[94,102]

Verseifung: Zu einer Lösung von 2.43 g (4.57 mmol, 1.0 Äq.) Ethylester **20** in 31 ml *tert*-Butanol, 7.6 ml Wasser und 7.6 ml THF wurden bei 0 °C 959 mg (22.9 mmol, 5.0 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 2 d gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und im HV getrocknet.

Veresterung: Die Rohsäure wurde in 24 ml DMF abs. gelöst und es wurden bei RT 948 mg (6.86 mmol, 1.5 Äq.) Kaliumcarbonat sowie 475 µl (ρ = 1.398 g/ml, 5.49 mmol, 1.2 Äq.) Allylbromid zugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung mit EE verdünnt und dreimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) wurden 2.12 g (3.91 mmol, 85 % d. Th.) Allylester **21** als farbloser Schaum erhalten.

R_f(21) = 0.47 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H, 17-H), 1.78 (d, ⁴J_{6,3} = 1.2 Hz, 3 H, 6-H), 2.35 (dd, ²J_{5a,5b} = 12.3 Hz, ³J_{5a,4} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.42 (dd, ²J_{5b,5a} = 12.5 Hz, ³J_{5b,4} = 7.2 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.38 (m, 1 H, 4-H), 4.55 (bs, 1 H, NH), 4.62 (d, ³J_{7,8} = 5.7 Hz, 2 H, 7-H), 5.24 (dtd, ³J_{9a,8} = 10.4 Hz, ⁴J_{9a,7} ≈ ²J_{9a,9b} = 1.3 Hz, 1 H, 9-H_a), 5.32 (dtd, ³J_{9b,8} = 17.2 Hz, ⁴J_{9b,7} ≈ ²J_{9b,9a} = 1.5 Hz, 1 H, 9-H_b), 5.94 (ddt, ³J_{8,9b} = 17.2 Hz, ³J_{8,9a} = 10.5 Hz, ³J_{8,7} = 5.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.43 (dq, ³J_{3,4} = 8.9 Hz, ⁴J_{3,6} = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.22 (m, 3 H, 14-H), 7.29 (m, 6 H, 12-H), 7.39 (m, 6 H, 13-H).

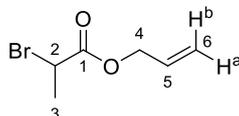
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.8 (q, C-6), 28.4 (q, C-17), 36.3 (t, C-5), 48.3 (d, C-4), 65.5 (t, C-7), 67.1 (s, C-10), 118.1 (t, C-9), 126.9 (d, C-14), 127.9 (s, C-2), 128.0 (d, C-12), 129.6 (d, C-13), 132.3 (d, C-8), 140.5 (d, C-3), 144.4 (s, C-11), 154.8 (s, C-15), 167.2 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -22.2$ (c = 1.0, CHCl₃)
lit. $[\alpha]_D^{24} = -17.3$ (c = 1.0, CHCl₃)^[94]

2-Brompropionsäureallylester (**22**)^[205]

Zu einer Lösung von 30.0 g (196 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brompropionsäure, 16.0 ml (ρ = 0.854 g/ml, 235 mmol, 1.2 Äq.) Allylalkohol und 1.20 g (9.81 mmol, 0.05 Äq.) DMAP in 120 ml DCM abs. wurden bei 0 °C 40.5 g (196 mmol, 1.0 Äq.) DCC gelöst in 30 ml DCM abs. gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 500 mbar). Destillation des Rückstands über eine 5 cm Vigreux-Kolonnen (94–95 °C, 50 mbar) lieferte 31.9 g (165 mmol, 84 % d. Th.) **22** als farblose Flüssigkeit.

$R_f(\mathbf{22}) = 0.64$ (PE/EE 8:2)

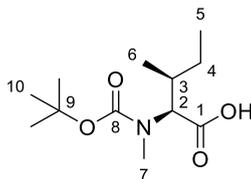


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (d, ³J_{3,2} = 6.9 Hz, 3 H, 3-H), 4.39 (q, ³J_{2,3} = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.64 (ddt, ²J_{4a,4b} = 13.2 Hz, ³J_{4a,5} = 5.7 Hz, ⁴J_{4a,6} = 1.3 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.68 (ddt, ²J_{4b,4a} = 13.2 Hz, ³J_{4b,5} = 5.7 Hz, ⁴J_{4b,6} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H_b), 5.27 (ddt, ³J_{6a,5} = 10.5 Hz, ²J_{6a,6b} ≈ ⁴J_{6a,4} = 1.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 5.37 (ddt, ³J_{6b,5} = 17.1 Hz, ²J_{6b,6a} ≈ ⁴J_{6b,4} = 1.4 Hz, 1 H, 6-H_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (q, C-3), 39.9 (d, C-2), 66.3 (t, C-4), 118.9 (t, C-6), 131.3 (d, C-5), 169.9 (s, C-1).

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-isoleucin (**23a**)^[261]

Zu einer Lösung von 9.25 g (40.0 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*L*-Isoleucin **23b** in 80 ml THF abs. wurden bei 0 °C portionsweise 4.00 g (100 mmol, 2.5 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) gegeben. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wurden 10.0 ml (ρ = 2.27 g/ml, 160 mmol, 4.0 Äq.) Methyljodid zugetropft. Die erhaltene Suspension wurde mit weiteren 30 ml THF abs. verdünnt und über Nacht bei RT gerührt. Nach 15 h wurden 100 ml Wasser zugegeben und die erhaltene klare Lösung mit 200 ml Diethylether gewaschen. Die Et₂O-Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert und anschließend verworfen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 1 M HCl auf pH = 2 angesäuert und zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 5 % Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 8.44 g (34.4 mmol, 86 % d. Th.) **23a** als schwach gelbes Öl erhalten.



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.98 (d, ³J_{6,3} = 6.6 Hz, 3 H, 6-H), 1.09 (m, 1 H, 4-H_a), 1.38–1.56 (sh, 10 H, 4-H_b, 10-H), 2.09 (m, 1 H, 3-H), 2.86 (s, 3 H, 7-H), 4.23 (d, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 10.4 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.7 (q, C-5), 15.8 (q, C-6), 25.1 (t, C-4), 28.3 (q, C-10), 32.9 (d, C-3), 33.3 (q, C-7), 65.0 (d, C-2), 81.1 (s, C-9), 157.1 (s, C-8), 175.0 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.00 (m, 1 H, 3-H).

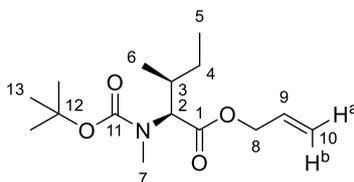
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.4 (q, C-5), 16.0 (q, C-6), 30.6 (d, C-3), 33.5 (q, C-7), 63.3 (d, C-2), 80.6 (s, C-9), 155.6 (s, C-8), 176.5 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -65.0$ (c = 1.0, CHCl₃)
lit. $[\alpha]_D^{20} = -59.4$ (c = 0.1, CHCl₃)^[261]

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-isoleucinallylester (**24a**)**

Zu einer Lösung von 8.42 g (34.3 mmol, 1.0 Äq.) **23a** und 7.12 g (51.5 mmol, 1.5 Äq.) Kaliumcarbonat in 69 ml DMF abs. wurden bei RT 3.56 ml (ρ = 1.398 g/ml, 41.2 mmol, 1.2 Äq.) Allylbromid gegeben. Nach 2 h Rühren wurde mit Diethylether verdünnt und zweimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und im HV getrocknet, wodurch 9.70 g (34.0 mmol, 99 % d. Th.) **24a** als schwach gelbes Öl erhalten wurden.

R_f(24a) = 0.62 (PE/EE 8:2)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, 3 H, 5-H), 0.92 (d, ³J_{6,3} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H), 1.08 (ddq, ²J_{4a,4b} = 14.4 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.33–1.52 (sh, 10 H, 4-H_b, 13-H), 1.97 (m, 1 H, 3-H), 2.83 (s, 3 H, 7-H), 4.56 (d, ³J_{2,3} = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.60 (d, ³J_{8,9} = 5.6 Hz, 2 H, 8-H), 5.21 (m, 1 H, 10-H_a), 5.30 (d, ³J_{10b,9} = 17.2 Hz, 1 H, 10-H_b), 5.89 (m, 1 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.3 (q, C-5), 15.9 (q, C-6), 24.9 (t, C-4), 28.3 (q, C-13), 30.2 (d, C-3), 33.4 (q, C-7), 63.3 (t, C-8), 65.1 (d, C-2), 80.2 (s, C-12), 118.3 (t, C-10), 131.9 (d, C-9), 155.6 (s, C-11), 171.4 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.80 (s, 3 H, 7-H), 4.25 (d, ³J_{2,3} = 10.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.60 (d, ³J_{8,9} = 5.6 Hz, 2 H, 8-H).

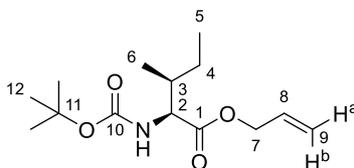
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.7 (q, C-5), 15.8 (q, C-6), 25.0 (t, C-4), 30.4 (d, C-3), 33.6 (q, C-7), 61.9 (t, C-8), 65.0 (d, C-2), 79.9 (s, C-12), 118.1 (t, C-10), 131.8 (d, C-9), 155.1 (s, C-11), 170.9 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -81$ (c = 1.0, CHCl₃)
lit. $[\alpha]_D^{21} = -74.4$ (c = 1.1, CHCl₃)^[262]

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-isoleucinallylester (**24b**)^[207]**

Zu einer Lösung von 5.00 g (21.6 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*L*-Isoleucin **23b** und 4.48 g (32.4 mmol, 1.5 Äq.) Kaliumcarbonat in 43 ml DMF abs. wurden bei RT 2.25 ml (ρ = 1.398 g/ml, 25.9 mmol, 1.2 Äq.) Allylbromid gegeben. Nach 2 h Rühren wurde mit Diethylether verdünnt und zweimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und im HV getrocknet, wodurch 5.88 g (21.6 mmol, quant.) **24b** als farbloses Öl erhalten wurden.

R_f(24b) = 0.60 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86–0.96 (sh, ³J_{5,4} = 7.3 Hz, ³J_{6,3} = 6.9 Hz, 6 H, 5-H, 6-H), 1.16 (m, 1 H, 4-H_a), 1.35–1.51 (sh, 10 H, 4-H_b, 12-H), 1.86 (m, 1 H, 3-H), 4.27 (dd, ³J_{2,NH} = 8.8 Hz, ³J_{2,3} = 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.62 (m, 7-H), 5.03 (d, ³J_{NH,2} = 8.2 Hz, 1 H, NH), 5.24 (d, ³J_{9a,8} = 10.4 Hz, 1 H, 9-H_a), 5.33 (ddt, ³J_{9b,8} = 17.2 Hz, ²J_{9b,9a} ≈ ⁴J_{9b,7} = 1.2 Hz, 1 H, 9-H_b), 5.90 (ddt, ³J_{8,9b} = 17.2 Hz, ³J_{8,9a} = 10.6 Hz, ³J_{8,7} = 5.7 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (q, C-5), 15.5 (q, C-6), 25.0 (t, C-4), 28.3 (q, C-12), 38.0 (d, C-3), 57.9 (d, C-2), 65.6 (t, C-7), 79.7 (s, C-11), 118.7 (t, C-9), 131.7 (d, C-8), 155.5 (s, C-10), 172.0 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +7$ (c = 1.0, CHCl₃)

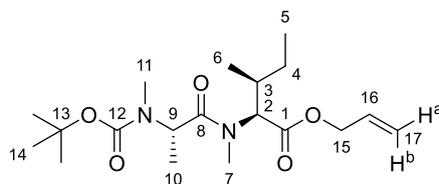
lit. $[\alpha]_D^{20} = +10.2$ (c = 1.0, CHCl₃)^[207]

***N*-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methyl-*L*-alanyl]-*N*-methyl-*L*-isoleucinallylester (**25a**)**^[94,102]

Boc-Entschützung: Bei 0 °C wurden zu einer Lösung von 7.23 ml (ρ = 0.792 g/ml, 179 mmol, 12.1 Äq.) Methanol in 25 ml EE 12.1 ml (ρ = 1.104 g/ml, 170 mmol, 11.5 Äq.) Acetylchlorid getropft. Nach 20 min Rühren wurde die HCl-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung von 5.06 g (17.7 mmol, 1.2 Äq.) **24a** in 5 ml DCM getropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurden das Lösemittel und überschüssige HCl im N₂-Strom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Peptidknüpfung: Das Hydrochloridsalz wurde in 74 ml DCM gelöst und es wurden bei RT nacheinander 3.00 g (14.8 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*N*-Methyl-*L*-Alanin, 6.45 ml (ρ = 0.74 g/ml, 36.9 mmol, 2.5 Äq.) DIPEA und 7.86 g (20.7 mmol, 1.4 Äq.) HATU zugegeben. Nach 16 h Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in EE aufgenommen und mit 1 M KHSO₄, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 3:1) wurden 5.20 g (14.0 mmol, 95 % d. Th.) Dipeptid **25a** als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f(25a) = 0.60 (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 0.85–0.92 (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.06 (m, 1 H, 4-H_a), 1.17 (bs, 3 H, 10-H), 1.34–1.49 (sh, 10 H, 4-H_b, 14-H), 2.02 (m, 1 H, 3-H), 2.69 (bs, 3 H, 11-H), 2.94 (bs, 3 H, 7-H), 4.49–4.83 (sh, 3 H, 2-H, 15-H), 3.92 (bs, 1 H, 9-H), 5.14–5.37 (sh, 2 H, 17-H_a, 17-H_b), 5.90 (m, 1 H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 10.3 (q, C-5), 14.4 (q, C-6), 15.6 (q, C-10), 24.8 (t, C-4), 28.0 (q, C-14), 29.1 (bs, C-7), 32.9 (bs, C-3), 50.7 (d, C-9), 60.9 (bs, C-2), 64.7 (t, C-15), 79.4 (s, C-13), 118.0 (t, C-17), 132.3 (d, C-16), 154.7 (s, C-12), 169.8 (s, C-1).

Die Signale von C-8 und C-11 liegen im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -157$ (c = 1.0, CHCl₃)

lit. $[\alpha]_D^{29} = -145$ (c = 1.09, CHCl₃)^[94]

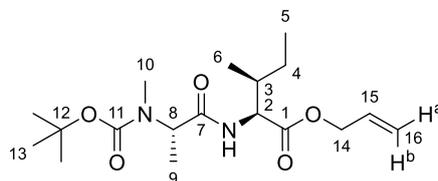
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₅ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	371.2540	371.2541

***N*-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methyl-L-alanyl]-L-isoleucinallylester (**25b**)**

Boc-Entschützung: Zu einer Lösung von 7.23 ml ($\rho = 0.792$ g/ml, 179 mmol, 12.1 Äq.) Methanol in 25 ml EE wurden bei 0 °C 12.1 ml ($\rho = 1.104$ g/ml, 170 mmol, 11.5 Äq.) Acetylchlorid getropft. Nach 20 min Rühren wurde die HCl-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung von 4.81 g (17.7 mmol, 1.2 Äq.) **24b** in 5 ml DCM getropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurden das Lösemittel und überschüssige HCl im N₂-Strom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Peptidknüpfung: Das Hydrochloridsalz wurde in 74 ml DCM gelöst und es wurden bei RT nacheinander 3.00 g (14.8 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-*N*-Methyl-L-Alanin, 6.45 ml ($\rho = 0.74$ g/ml, 36.9 mmol, 2.5 Äq.) DIPEA und 7.86 g (20.7 mmol, 1.4 Äq.) HATU zugegeben. Nach 16 h Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in EE aufgenommen und mit 1 M KHSO₄, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 3:1) wurden 5.26 g (14.8 mmol, quant.) Dipeptid **25b** als schwach gelbes Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{25b}) = 0.62$ (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): $\delta = 0.83\text{--}0.93$ (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.22 (m, 1 H, 4-H_a), 1.28 (d, $^3J_{9,8} = 7.3$ Hz, 3 H, 9-H), 1.41–1.49 (sh, 10 H, 4-H_b, 13-H), 1.87 (m, 1 H, 3-H), 2.78 (s, 3 H, 10-H), 4.31 (dd, $^3J_{2,3} = 8.2$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 6.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.54–4.65 (sh, 3 H, 8-H, 14-H), 5.23 (ddt, $^3J_{16a,15} = 10.6$ Hz, $^4J_{16a,14} \approx ^2J_{16a,16b} = 1.1$ Hz, 1 H, 16-H_a), 5.34 (ddt, $^3J_{16b,15} = 17.3$ Hz, $^4J_{16b,14} \approx ^2J_{16b,16a} = 1.6$ Hz, 1 H, 16-H_b), 5.92 (ddt, $^3J_{15,16b} = 17.3$ Hz, $^3J_{15,16a} = 10.7$ Hz, $^3J_{15,14} = 5.4$ Hz, 1 H, 15-H), 7.38 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 6.3$ Hz, 1 H, NH).

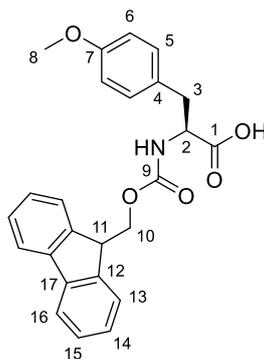
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): $\delta = 10.3$ (q, C-5), 14.1 (q, C-6), 14.8 (q, C-9), 24.3 (t, C-4), 27.6 (q, C-13), 29.5 (q, C-10), 36.0 (d, C-3), 53.2 (d, C-8), 55.9 (d, C-2), 64.2 (t, C-14), 78.6 (s, C-12), 117.4 (t, C-16), 131.8 (d, C-15), 154.7 (s, C-11), 170.3 (s, C-1), 171.1 (s, C-7).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -68$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	357.2384	357.2397

***N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*O*-methyl-L-tyrosin (**26**)**

Zu einer Lösung von 5.10 g (26.1 mmol, 1.0 Äq.) *O*-Methyl-L-Tyrosin und 9.69 g (91.0 mmol, 3.5 Äq.) Natriumcarbonat in 65 ml Dioxan und 65 ml Wasser wurden bei 0 °C 7.43 g (28.7 mmol, 1.1 Äq.) Fmoc-Cl gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C und 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und zweimal mit Diethylether gewaschen. Die organischen Phasen wurden verworfen und die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl auf pH = 2 angesäuert und viermal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Umkristallisation des Rückstands aus 100 ml PE/EE 1:1 und Trocknung im HV lieferte 6.32 g (15.1 mmol, 58 % d. Th.) **26** als farblosen Feststoff.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.07 (dd, ²J_{3a,3b} = 14.2 Hz, ³J_{3a,2} = 5.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.15 (dd, ²J_{3b,3a} = 14.1 Hz, ³J_{3b,2} = 5.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.77 (s, 3 H, 8-H), 4.21 (t, ³J_{11,10} = 6.8 Hz, 1 H, 11-H), 4.37 (dd, ²J_{10a,10b} = 10.5 Hz, ³J_{10a,11} = 6.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.45 (dd, ²J_{10b,10a} = 10.1 Hz, ³J_{10b,11} = 7.2 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.67 (dt, ³J_{2,NH} = 7.3 Hz, ³J_{2,3} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.01–5.79 (sh, 2 H, COOH, NH), 6.82 (d, ³J_{6,5} = 8.2 Hz, 2 H, 6-H), 7.06 (d, ³J_{5,6} = 8.1 Hz, 2 H, 5-H), 7.30 (dd, ³J_{14,13} ≈ ³J_{14,15} = 7.3 Hz, 2 H, 14-H), 7.40 (dd, ³J_{15,14} ≈ ³J_{15,16} = 7.5 Hz, 2 H, 15-H), 7.55 (m, 2 H, 13-H), 7.76 (d, ³J_{16,15} = 7.5 Hz, 2 H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 36.9 (t, C-3), 47.1 (d, C-11), 54.7 (d, C-2), 55.2 (q, C-8), 67.0 (t, C-10), 114.1 (d, C-6), 120.0 (d, C-16), 125.0 (d, C-13), 125.1 (d, C-13'), 127.1 (d, C-14), 127.4 (s, C-4), 127.7 (d, C-15), 130.4 (d, C-5), 141.3 (s, C-17), 143.6 (s, C-12), 155.8 (s, C-9), 158.8 (s, C-7), 175.8 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +41.3$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 148 °C (lit. 158 °C)^[263]

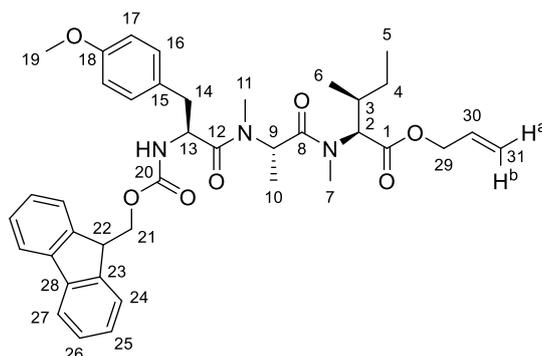
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₂₄ O ₅ N [M+H] ⁺	418.1649	418.1633

[[*N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*O*-methyl-L-tyrosyl]-*N*-methyl-L-alanyl]-*N*-methyl-L-isoleucinallylester (27a**)^[94,102]**

Boc-Entschützung: Zu einer Lösung von 3.38 ml (ρ = 0.792 g/ml, 83.0 mmol, 11.1 Äq.) Methanol in 12 ml EE wurden bei 0 °C 5.67 ml (ρ = 1.104 g/ml, 80.0 mmol, 10.6 Äq.) Acetylchlorid getropft. Nach 20 min Rühren wurde die HCl-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung von 3.07 g (8.27 mmol, 1.1 Äq.) **25a** in 2.5 ml DCM getropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurden das Lösemittel und überschüssige HCl im N₂-Strom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Peptidknüpfung: Das Hydrochloridsalz wurde in 38 ml DCM gelöst und es wurden bei RT nacheinander 3.14 g (7.52 mmol, 1.0 Äq.) **26**, 3.94 ml (ρ = 0.74 g/ml, 22.6 mmol, 3.0 Äq.) DIPEA und 4.29 g (11.3 mmol, 1.5 Äq.) HATU zugegeben. Nach 19 h Rühren wurde mit EE verdünnt und mit 1 M KHSO₄, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 6:4) wurden 4.73 g (7.06 mmol, 94 % d. Th.) Tripeptid **27a** als farbloser Schaum erhalten.

R_f(27a) = 0.37 (PE/EE 6:4)

**Hauptrotamer:**

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.76 (t, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, 3 H, 5-H), 0.85 (d, $^3J_{6,3}$ = 6.6 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (m, 1 H, 4-H_a), 1.09 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 1.18 (m, 1 H, 4-H_b), 1.91 (m, 1 H, 3-H), 2.59 (s, 3 H, 7-H), 2.65–2.92 (sh, 5 H, 11-H, 14-H), 3.68 (s, 3 H, 19-H), 3.93–4.26 (sh, 3 H, 21-H, 22-H), 4.39–4.67 (sh, 3 H, 13-H, 29-H), 4.72 (d, $^3J_{2,3}$ = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.08–5.44 (sh, 3 H, 9-H, 31-H), 5.91 (ddt, $^3J_{30,31b}$ = 17.0 Hz, $^3J_{30,31a}$ = 10.8 Hz, $^3J_{30,29}$ = 5.4 Hz, 1 H, 30-H), 6.80 (d, $^3J_{17,16}$ = 8.4 Hz, 2 H, 17-H), 7.21 (d, $^3J_{16,17}$ = 8.3 Hz, 2 H, 16-H), 7.31 (m, 2 H, 25-H), 7.41 (dd, $^3J_{26,25} \approx ^3J_{26,27}$ = 7.3 Hz, 2 H, 26-H), 7.68 (d, $^3J_{24,25}$ = 7.5 Hz, 2 H, 24-H), 7.82–7.95 (sh, 3 H, 27-H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.0 (q, C-5), 14.1 (q, C-10), 15.5 (q, C-6), 24.3 (t, C-4), 29.9 (q, C-11), 30.5 (q, C-7), 32.4 (d, C-3), 36.2 (t, C-14), 46.6 (d, C-22), 49.3 (d, C-9), 52.6 (d, C-13), 54.9 (q, C-19), 60.0 (d, C-2), 64.7 (t, C-29), 65.7 (t, C-21), 113.6 (d, C-17), 118.0 (t, C-31), 120.1 (d, C-27), 125.3 (d, C-24), 127.0 (d, C-25), 127.6 (d, C-26), 129.2 (s, C-15), 130.3 (d, C-16), 132.3 (d, C-30), 140.7 (s, C-28), 143.7 (s, C-23), 143.8 (s, C-23'), 155.8 (s, C-20), 157.9 (s, C-18), 169.9 (s, C-1), 170.9 (s, C-8), 171.0 (s, C-12).

Nebenrotamer a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.64 (s, 3 H, 19-H).

Nebenrotamer b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.72 (s, 3 H, 19-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -83$ (c = 1.0, CHCl₃)

lit. $[\alpha]_D^{29} = -87.1$ (c = 1.08, CHCl₃)^[94]

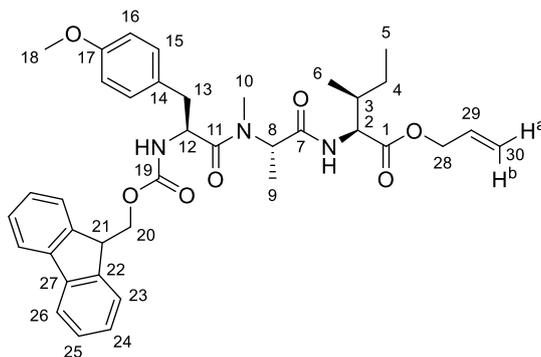
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₉ H ₄₈ N ₃ O ₇ [M+H] ⁺	670.3487	670.3490

[[*N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*O*-methyl-*L*-tyrosyl]-*N*-methyl-*L*-alanyl]-*L*-isoleucinallylester (27b)

Boc-Entschützung: Zu einer Lösung von 3.38 ml (ρ = 0.792 g/ml, 83.0 mmol, 11.1 Äq.) Methanol in 12 ml EE wurden bei 0 °C 5.67 ml (ρ = 1.104 g/ml, 80.0 mmol, 10.6 Äq.) Acetylchlorid getropft. Nach 20 min Rühren wurde die HCl-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung von 2.95 g (8.27 mmol, 1.1 Äq.) **25b** in 2.5 ml DCM getropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurden das Lösemittel und überschüssige HCl im N₂-Strom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Peptidknüpfung: Das Hydrochloridsalz wurde in 38 ml DCM gelöst und es wurden bei RT nacheinander 3.14 g (7.52 mmol, 1.0 Äq.) **26**, 3.94 ml (ρ = 0.74 g/ml, 22.6 mmol, 3.0 Äq.) DIPEA und 4.29 g (11.3 mmol, 1.5 Äq.) HATU zugegeben. Nach 19 h Rühren wurde mit EE verdünnt und mit 1 M KHSO₄, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 6:4) wurden 4.37 g (6.66 mmol, 89 % d. Th.) Tripeptid **27b** als farbloser Schaum erhalten.

R_f(27b) = 0.37 (PE/EE 6:4)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ = 0.71–0.90 (sh, 6 H, 5-H, 6-H), 1.01–1.34 (sh, 4 H, 4-H_a, 9-H), 1.40 (m, 1 H, 4-H_b), 1.82 (dtq, $^3J_{3,2} \approx ^3J_{3,4} \approx ^3J_{3,6} = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 2.54–2.97 (sh, 5 H, 10-H, 13-H), 3.71 (s, 3 H, 18-H), 4.13–4.33 (sh, 4 H, 2-H, 20-H, 21-H), 4.51–5.07 (sh, 4 H, 8-H, 12-H, 28-H), 5.21 (d, $^3J_{30a,29} = 9.4$ Hz, 1 H, 30-H_a), 5.31 (d, $^3J_{30b,29} = 17.3$ Hz, 1 H, 30-H_b), 5.90 (m, 1 H, 29-H), 6.81 (d, $^3J_{16,15} = 8.2$ Hz, 2 H, 16-H), 7.15 (d, $^3J_{15,16} = 6.9$ Hz, 2 H, 15-H), 7.32 (m, 2 H, 24-H), 7.41 (dd, $^3J_{25,24} \approx ^3J_{25,26} = 7.4$ Hz, 2 H, 25-H), 7.64 (d, $^3J_{23,24} = 7.2$ Hz, 2 H, 23-H), 7.85 (d, $^3J_{26,25} = 7.5$ Hz, 2 H, 26-H).

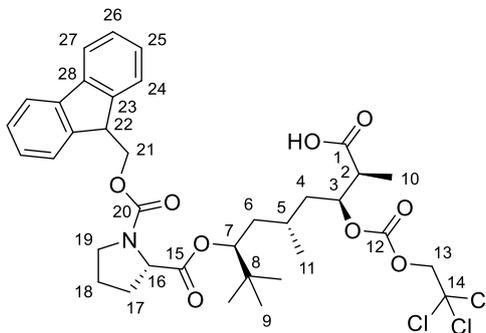
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ = 11.3 (q, C-5), 14.6 (q, C-9), 15.8 (q, C-6), 25.4 (t, C-4), 36.8 (d, C-3), 37.2 (bs, C-10, C-13), 47.4 (d, C-21), 53.2 (bs, C-8, C-12), 55.6 (q, C-18), 57.1 (d, C-2), 65.2 (t, C-28), 66.4 (t, C-20), 114.4 (d, C-16), 118.4 (t, C-30), 120.4 (d, C-26), 125.5 (d, C-23), 127.4 (d, C-24), 128.0 (d, C-25), 129.8 (s, C-14), 130.7 (d, C-15), 132.9 (d, C-29), 141.3 (s, C-27), 144.3 (s, C-22), 158.7 (s, C-17, C-19), 171.2 (s, C-1/7), 171.3 (s, C-1/7), 172.2 (s, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -46$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₈ H ₄₆ N ₃ O ₇ [M+H] ⁺	656.3330	656.3321

(2S,3S,5S,7S)-7-[[[(9H-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]-L-prolyl]oxy]-2,5,8,8-tetramethyl-3-[[[(2,2,2-trichlorethoxy)carbonyl]oxy]nonansäure (28)

Zu einer Lösung von 2.41 g (3.02 mmol, 1.0 Äq.) des *tert*-Butylesters **17** in 24 ml DCM wurden bei RT 24 ml Trifluoressigsäure gegeben. Nach 24 h Rühren bei RT wurde die Mischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol und zweimal mit DCM versetzt und jeweils am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 2.24 g (3.02 mmol, quant.) der Rohsäure **28** als gelber Schaum erhalten. **28** wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet.



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ = 0.82–0.97 (sh, 12 H, 9-H, 11-H), 1.12 (d, $^3J_{10,2} = 7.2$ Hz, 3 H, 10-H), 1.23–1.48 (sh, 2 H, 4-H_a, 6-H_a), 1.48–1.63 (sh, 2 H, 5-H, 6-H_b), 1.83 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 14.4$ Hz, $^3J_{4b,3} = 10.0$ Hz, $^3J_{4b,5} = 2.5$ Hz, 1 H, 4-H_b), 1.87–2.02 (sh, 3 H, 17-H_a, 18-H), 2.27 (m, 1 H, 17-H_b), 2.78 (dq, $^3J_{2,3} \approx ^3J_{2,10} = 7.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.44 (t, $^3J_{19,18} = 6.8$ Hz, 2 H, 19-H), 4.14–4.49 (sh, 4 H, 16-H, 21-H, 22-H), 4.71 (dd, $^3J_{7,6a} = 9.1$ Hz, $^3J_{7,6b} = 1.6$ Hz, 1 H, 7-H), 4.85 (d, $^2J_{13a,13b} = 12.2$ Hz, 1 H, 13-H_a), 4.89 (d, $^2J_{13b,13a} = 12.2$ Hz, 1 H, 13-H_b), 5.06 (ddd, $^3J_{3,4b} = 8.8$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.2$ Hz, $^3J_{3,4a} = 1.9$ Hz, 1 H, 3-H), 7.35 (m, 2 H, 25-H), 7.43 (ddd, $^3J_{26,25} \approx$

$^3J_{26,27} = 7.5$ Hz, $^4J_{26,24} = 0.9$ Hz, 2 H, 26-H), 7.65 (m, 2 H, 24-H), 7.88 (d, $^3J_{27,26} = 7.5$ Hz, 2 H, 27-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C): $\delta = 11.5$ (q, C-10), 19.4 (q, C-11), 23.0 (bs, C-18), 25.0 (q, C-9), 25.8 (d, C-5), 29.2 (bs, C-17), 33.9 (s, C-8), 36.1 (t, C-4), 37.2 (t, C-6), 42.5 (d, C-2), 45.8 (bs, C-19), 46.5 (d, C-22), 58.8 (d, C-16), 66.3 (t, C-21), 75.9 (t, C-13), 77.8 (d, C-3), 78.7 (d, C-7), 94.6 (s, C-14), 119.4 (d, C-27), 124.4 (d, C-24), 126.5 (d, C-25), 127.1 (d, C-26), 140.3 (s, C-28), 143.4 (s, C-23), 152.5 (s, C-12), 153.3 (bs, C-20), 171.3 (s, C-15), 173.0 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -63$ (c = 1.0, CHCl_3)

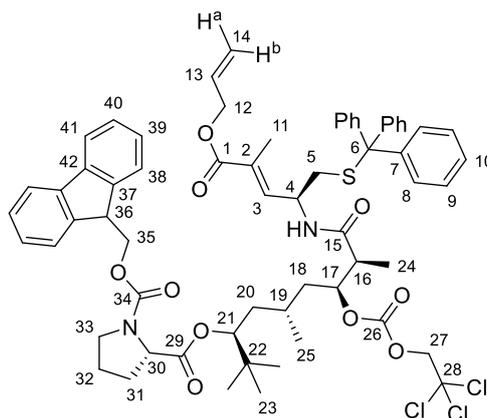
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{NO}_9\text{Cl}_3$ [M+H] ⁺	740.2154	740.2130

1-[(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl]-2-[(3*S*,5*S*,7*S*,8*S*)-9-[[(*S*,*E*)-5-(allyloxy)-4-methyl-5-oxo-1-(tritylthio)pent-3-en-2-yl]amino]-2,2,5,8-tetramethyl-9-oxo-7-[[2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl]oxy]nonan-3-yl]-(*S*)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (29**)**

Boc-Entschützung: Zu einer Lösung von 1.15 g (2.11 mmol, 1.3 Äq.) der Boc-geschützten Aminosäure **21** in 10.9 ml DCM abs. wurden bei RT 1.47 ml ($\rho = 0.92$ g/ml, 12.6 mmol, 7.8 Äq.) 2,6-Lutidin sowie 1.14 ml ($\rho = 1.23$ g/ml, 6.32 mmol, 3.9 Äq.) TMSOTf gegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wurde die erhaltene gelbe Lösung mit Methanol und Wasser versetzt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Peptidknüpfung: Die entschützte Aminosäure wurde in 4.3 ml DCM gelöst und es wurden nacheinander eine Lösung von 1.20 g (1.62 mmol, 1.2 Äq.) Carbonsäure **28** in 9.6 ml DCM, 566 μl ($\rho = 0.74$ g/ml, 3.24 mmol, 2.0 Äq.) DIPEA und 800 mg (2.11 mmol, 1.3 Äq.) HATU zugegeben. Nach 17 h Rühren bei RT wurde mit EE verdünnt und mit 1 M KHSO_4 , gesättigter NaHCO_3 -Lösung sowie gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 3:1) und Trocknung im HV wurden 1.71 g (1.47 mmol, 90 % d. Th.) **29** als farbloser Schaum erhalten.

$R_f(\mathbf{29}) = 0.47$ (PE/EE 7:3)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 9 H, 23-H), 0.92 (d, $^3J_{25,19} = 6.6$ Hz, 3 H, 25-H), 1.10 (d, $^3J_{24,16} = 6.9$ Hz, 3 H, 24-H), 1.31 (m, 1 H, 20- H_a), 1.40–1.54 (sh, 2 H, 18- H_a , 20- H_b), 1.62 (m, 1 H, 19-H), 1.73 (s, 3 H, 11-H), 1.87 (m, 1 H, 18- H_b), 1.95 (m, 2 H, 32-H), 2.07–2.56 (sh, 5 H, 5-H, 16-H, 31-H), 3.44–3.71 (m, 2 H, 33-H), 4.16–4.32 (sh, 2 H, 35- H_a , 36-H), 4.39 (m, 1 H, 35- H_b), 4.47–4.69 (sh, 5 H, 4-H, 12-H, 27- H_a , 30-H), 4.70–4.88 (sh, 2 H, 27- H_b , 21-H), 4.98 (m, 1 H, 17-H), 5.17 (d, $^3J_{14a,13} = 10.4$ Hz, 1 H, 14- H_a), 5.25 (d, $^3J_{14b,13} = 18.6$ Hz, 1 H, 14- H_b), 5.45 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 7.6$ Hz, 1 H, NH), 5.85 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.9$ Hz, $^3J_{13,14a} = 11.1$ Hz, $^3J_{13,12} =$

5.7 Hz, 1 H, 13-H), 6.39 (d, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.15–7.44 (sh, 19 H, 8-H, 9-H, 10-H, 39-H, 40-H), 7.59 (m, 2 H, 38-H), 7.76 (m, 2 H, 41-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.9$ (q, C-11), 13.5 (q, C-24), 19.8 (q, C-25), 24.2 (t, C-32), 25.8 (q, C-23), 26.0 (d, C-19), 30.0 (t, C-31), 35.0 (s, C-22), 35.9 (t, C-5), 36.7 (t, C-18), 37.3 (t, C-20), 44.6 (d, C-16), 46.3 (t, C-33), 47.2 (d, C-36), 47.2 (d, C-4), 59.7 (d, C-30), 65.4 (t, C-12), 67.0 (s, C-6), 67.4 (t, C-35), 76.5 (t, C-27), 78.6 (d, C-21), 79.0 (d, C-17), 94.8 (s, C-28), 118.1 (t, C-14), 119.9 (d, C-41), 125.1 (d, C-38), 126.8 (d, C-10), 127.1 (d, C-40), 127.7 (d, C-39), 128.0 (d, C-8), 129.5 (d, C-9), 130.0 (s, C-2), 132.2 (d, C-13), 139.5 (d, C-3), 141.2 (s, C-42), 143.8 (s, C-37), 144.4 (s, C-7), 153.8 (s, C-26), 154.7 (s, C-34), 167.1 (s, C-1), 171.8 (s, C-15), 172.1 (s, C-29).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73$ (d, $^3J_{25,19} = 6.6$ Hz, 3 H, 25-H), 0.87 (s, 9 H, 23-H), 1.07 (d, $^3J_{24,16} = 6.9$ Hz, 3 H, 24-H), 5.32 (d, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.94 (ddt, $^3J_{13,14b} = 16.4$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.7$ Hz, $^3J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H), 6.36 (d, $^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.70 (d, $^3J_{38,39} = 7.3$ Hz, 2 H, 38-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8$ (q, C-24), 20.3 (q, C-25), 23.4 (t, C-32), 25.8 (q, C-23), 31.2 (t, C-31), 34.7 (s, C-22), 45.2 (d, C-16), 59.4 (d, C-30), 65.5 (t, C-12), 67.1 (s, C-6), 67.8 (t, C-35), 76.5 (t, C-27), 78.3 (d, C-21), 79.1 (d, C-17), 94.7 (s, C-28), 118.2 (t, C-14), 125.1 (d, C-38), 126.9 (d, C-10), 127.0 (d, C-40), 127.7 (d, C-39), 128.0 (d, C-8), 130.2 (s, C-2), 139.3 (d, C-3), 141.1 (s, C-42), 144.0 (s, C-37), 144.3 (s, C-7), 153.7 (s, C-26), 154.4 (s, C-34), 167.1 (s, C-1), 171.7 (s, C-15), 172.5 (s, C-29).

Die NMR-Spektren von **29** stimmen mit Literaturspektren überein.^[94]

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.4$ (c = 1.0, CHCl_3)
lit. $[\alpha]_D^{26} = -34.6$ (c = 1.35, CHCl_3)^[94]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{64}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}\text{Cl}_3$ [M+H] ⁺	1165.3968	1165.3970

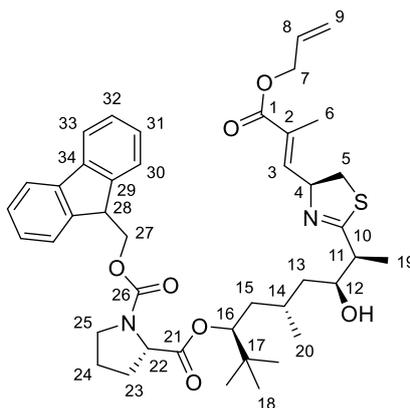
1-[(9H-Fluoren-9-yl)methyl]-2-({3S,5S,7S,8S})-8-((S)-4-[(E)-3-(allyloxy)-2-methyl-3-oxoprop-1-en-1-yl]-4,5-dihydrothiazol-2-yl)-7-hydroxy-2,2,5-trimethylnonan-3-yl)-(S)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (30**)**

30 wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift synthetisiert.^[94,102]

Thiazolinsynthese: 157 μl ($\rho = 1.67$ g/ml, 927 μmol , 3.0 Äq) Tf_2O wurden bei 0 °C zu einer Lösung von 516 mg (1.85 mmol, 6.0 Äq.) Triphenylphosphinoxid in 7.2 ml DCM abs. getropft. Nach 10 min Rühren bei 0 °C wurden 360 mg (309 μmol , 1.0 Äq.) **29** zugegeben und es wurde weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Roh-Thiazolin wurde ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet.

Troc-Entschützung: Eine Lösung des O-Troc-geschützten Thiazolins in 14.4 ml THF wurde bei RT mit 3.60 ml (3.60 mmol, 11.7 Äq.) Ammoniumacetat-Lösung (1 M in Wasser) sowie 202 mg (3.09 mmol, 10.0 Äq.) Zinkstaub versetzt. Die Mischung wurde 24 h stark gerührt. Anschließend wurden EE und gesättigte NaCl -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 \rightarrow MeCN) und Trocknung im HV wurden 170 mg (233 μmol , 75 % d. Th.) **30** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{30}) = 0.33$ (PE/EE 7:3)

**Hauptrotamer:**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (s, 9 H, 18-H), 0.96 (d, ³J_{20,14} = 6.3 Hz, 3 H, 20-H), 1.00 (m, 1 H, 13-H_a), 1.21 (d, ³J_{19,11} = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 1.26–1.77 (sh, 4 H, 13-H_b, 15-H, OH), 1.85 (m, 1 H, 14-H), 1.90–2.09 (sh, 6 H, 6-H, 23-H_a, 24-H), 2.25 (m, 1 H, 23-H_b), 2.71 (m, 1 H, 11-H), 2.97 (m, 1 H, 5-H_a), 3.30 (dd, ²J_{5b,5a} ≈ ³J_{5b,4} = 9.8 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.52 (m, 1 H, 25-H_a), 3.63 (m, 1 H, 25-H_b), 3.79 (m, 1 H, 12-H), 4.27 (t, ³J_{28,27} = 6.8 Hz, 1 H, 28-H), 4.33–4.54 (sh, 3 H, 22-H, 27-H), 4.59 (d, ³J_{7,8} = 5.0 Hz, 2 H, 7-H), 4.90 (d, ³J_{16,15a} = 11.3 Hz, 1 H, 16-H), 5.10–5.39 (sh, 3 H, 4-H, 9-H), 5.92 (m, 1 H, 8-H), 6.81 (d, ³J_{3,4} = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.30 (dd, ³J_{31,30} ≈ ³J_{31,30} = 7.3 Hz, 2 H, 31-H), 7.39 (dd, ³J_{32,31} ≈ ³J_{32,33} = 7.3 Hz, 2 H, 32-H), 7.63 (m, 2 H, 30-H), 7.75 (d, ³J_{33,32} = 7.3 Hz, 2 H, 33-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.1 (q, C-6), 16.1 (q, C-19), 20.3 (q, C-20), 24.5 (t, C-24), 24.8 (d, C-14), 26.0 (q, C-18), 29.9 (t, C-23), 34.7 (s, C-17), 37.5 (t, C-5), 37.6 (t, C-15), 38.9 (t, C-13), 45.8 (d, C-11), 46.4 (t, C-25), 47.1 (d, C-28), 59.5 (d, C-22), 65.4 (t, C-7), 67.7 (t, C-27), 71.3 (d, C-11), 74.0 (bs, C-4), 78.2 (d, C-16), 118.1 (t, C-9), 119.9 (d, C-33), 125.2 (d, C-30), 126.9 (d, C-31), 127.6 (d, C-32), 129.2 (s, C-2), 132.2 (d, C-8), 140.1 (bs, C-3), 141.2 (s, C-34), 143.9 (s, C-29), 154.8 (s, C-26), 167.2 (s, C-1), 172.4 (s, C-21, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, ³J_{20,14} = 6.6 Hz, 3 H, 20-H), 1.25 (d, ³J_{19,11} = 6.9 Hz, 3 H, 19-H), 2.65 (m, 1 H, 11-H), 3.43 (dd, ²J_{5b,5a} ≈ ³J_{5b,4} = 9.8 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.68 (m, 1 H, 12-H), 4.21 (m, 1 H, 28-H), 4.64 (m, 2 H, 7-H), 4.82 (d, ³J_{16,15a} = 10.7 Hz, 1 H, 16-H), 6.77 (d, ³J_{3,4} = 10.1 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (q, C-19), 20.5 (q, C-20), 25.9 (q, C-18), 31.1 (t, C-23), 34.5 (s, C-17), 37.8 (t, C-15), 40.0 (t, C-13), 47.1 (d, C-28), 65.5 (t, C-7), 67.7 (t, C-27), 79.3 (d, C-16), 118.2 (t, C-9), 125.2 (d, C-30), 127.0 (d, C-31), 127.6 (d, C-32), 141.3 (s, C-34), 144.1 (s, C-29), 154.2 (s, C-26), 172.8 (s, C-21, C-10).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -70.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

lit. $[\alpha]_D^{26} = -62.4$ (c = 0.9, CHCl₃)^[94]

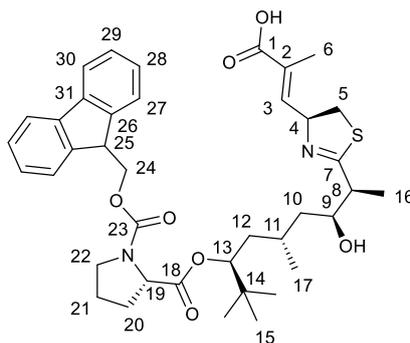
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₂ H ₅₅ N ₂ O ₇ S [M+H] ⁺	731.3724	731.3747

(E)-3-((S)-2-((2S,3S,5S,7S)-7-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-prolyl)oxy)-3-hydroxy-5,8,8-trimethylnonan-2-yl)-4,5-dihydrothiazol-4-yl)-2-methylacrylsäure (31)

31 wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift synthetisiert.^[94,102]

20 mg (17 μmol, 10 mol-%) Pd(PPh₃)₄ wurden bei RT zu einer Lösung von 126 mg (173 μmol, 1.0 Äq.) des Allylesters **30** und 47 μl (ρ = 0.989 g/ml, 433 μmol, 2.5 Äq.) *N*-Methylanilin in 10.7 ml THF abs. gegeben. Nach 40 min Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5) gereinigt. Nach Trocknung im HV wurden 122 mg (162 μmol, 94 % d. Th.) **31** als schwach gelber Schaum erhalten.

$R_f(31) = 0.29$ (DCM/MeOH 95:5)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (s, 9 H, 15-H), 0.92–1.06 (sh, $^3J_{17,11} = 6.4$ Hz, 4 H, 10- H_a , 17-H), 1.21 (d, $^3J_{16,8} = 7.0$ Hz, 3 H, 16-H), 1.30 (m, 1 H, 12- H_a), 1.57–1.76 (sh, 2 H, 10- H_b , 12- H_b), 1.84 (m, 1 H, 11-H), 1.93 (m, 3 H, 6-H), 1.97–2.10 (sh, 3 H, 20- H_a , 21-H), 2.23 (m, 1 H, 20- H_b), 2.74 (m, 1 H, 8-H), 2.95 (m, 1 H, 5- H_a), 3.30 (dd, $^2J_{5b,5a} = 10.7$ Hz, $^3J_{5b,4} = 8.9$ Hz, 1 H, 5- H_b), 3.40–3.88 (sh, 3 H, 9-H, 22-H), 4.16–4.56 (sh, 4 H, 19-H, 24-H, 25-H), 4.90 (dd, $^3J_{13,12a} = 11.7$ Hz, $^3J_{13,12b} = 1.7$ Hz, 1 H, 13-H), 5.21 (m, 1 H, 4-H), 6.87 (dq, $^3J_{3,4} = 9.0$ Hz, $^4J_{3,6} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 7.29 (dd, $^3J_{28,27} \approx ^3J_{28,29} = 7.5$ Hz, 2 H, 28-H), 7.38 (dd, $^3J_{29,28} \approx ^3J_{29,30} = 7.1$ Hz, 2 H, 29-H), 7.62 (m, 2 H, 27-H), 7.74 (d, $^3J_{30,29} = 7.5$ Hz, 2 H, 30-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8$ (q, C-6), 15.6 (q, C-16), 20.2 (q, C-17), 24.4 (t, C-21), 24.8 (d, C-11), 25.9 (q, C-15), 29.8 (t, C-20), 34.6 (s, C-14), 37.4 (t, C-5), 37.5 (t, C-12), 38.9 (t, C-10), 45.8 (d, C-8), 46.4 (t, C-22), 47.1 (d, C-25), 59.5 (d, C-19), 67.7 (t, C-24), 71.3 (d, C-9), 73.5 (bs, C-4), 78.3 (d, C-13), 119.8 (d, C-30), 125.2 (d, C-27), 127.0 (d, C-28), 127.6 (d, C-29), 129.2 (bs, C-2), 141.2 (s, C-31), 143.9 (s, C-26), 144.1 (s, C-26'), 154.9 (s, C-23), 171.7 (s, C-1), 172.4 (s, C-7, C-18).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ (d, $^3J_{17,11} = 6.6$ Hz, 3 H, 17-H), 0.89 (s, 9 H, 15-H), 1.24 (d, $^3J_{16,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 16-H), 1.93 (m, 3 H, 6-H), 2.68 (m, 1 H, 8-H), 3.36 (dd, $^2J_{5b,5a} = 10.9$ Hz, $^3J_{5b,4} = 8.7$ Hz, 1 H, 5- H_b), 4.82 (d, $^3J_{13,12a} = 10.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.84 (d, $^3J_{3,4} = 8.9$ Hz, 1 H, 3-H), 7.56 (d, $^3J_{27,28} = 7.5$ Hz, 2 H, 27-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7$ (q, C-6), 14.3 (q, C-16), 20.3 (q, C-17), 25.0 (d, C-11), 34.4 (s, C-14), 37.2 (t, C-5), 37.4 (t, C-12), 39.3 (t, C-10), 46.4 (t, C-22), 47.1 (d, C-25), 70.7 (d, C-9), 78.4 (d, C-13), 125.2 (d, C-27), 126.9 (d, C-28), 127.5 (d, C-29), 141.1 (s, C-31), 143.8 (s, C-26), 144.1 (s, C-26'), 155.0 (s, C-23), 171.8 (s, C-1), 172.8 (s, C-7, C-18).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -89$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

lit. $[\alpha]_D^{26} = -76.3$ ($c = 1.11$, CHCl_3)^[94]

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$	673.3306	673.3328

1-[(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl]-2-[(3*S*,5*S*,7*S*,8*S*)-8-({*S*}-4-{[5*S*,8*S*,11*S*,*E*]-11-[(*S*)-*sec*-butyl]-5-[4-methoxybenzyl]-2,7,8,10-tetramethyl-3,6,9,12-tetraoxo-13-oxa-4,7,10-triazahexadeca-1,15-dien-1-yl]-4,5-dihydrothiazol-2-yl)-7-hydroxy-2,2,5-trimethylnonan-3-yl]-(*S*)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (32a)

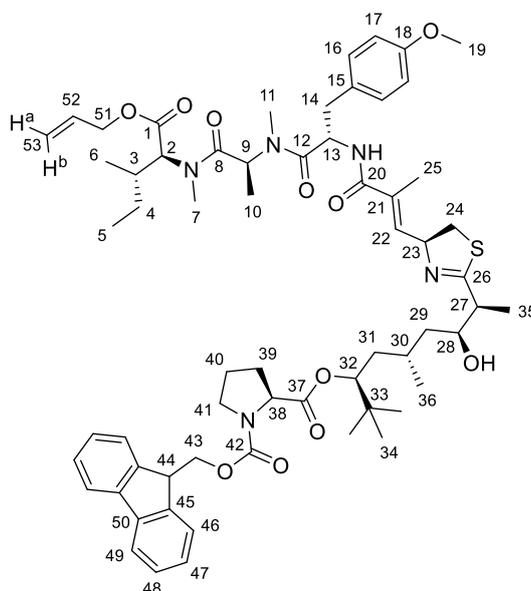
31 wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift synthetisiert.^[94,102]

Fmoc-Entschützung: Zu einer Lösung von 161 mg (240 μmol , 1.5 $\text{\AA}q.$) Tripeptid **27a** in 8.7 ml MeCN abs. wurden bei RT 3.2 ml Diethylamin gegeben. Nach 20 min Rühren wurde die Mischung am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol und

zweimal mit DCM versetzt und jeweils am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wurde das freie Amin im HV getrocknet.

Peptidknüpfung: Zu einer Lösung desamins in 2.3 ml DCM wurden bei RT nacheinander eine Lösung von 111 mg (160 μmol , 1.0 Äq.) Carbonsäure **31** in 6.6 ml DCM, 84 μl ($\rho = 0.74 \text{ g/ml}$, 481 μmol , 3.0 Äq.) DIPEA und 91 mg (240 μmol , 1.5 Äq.) HATU gegeben. Nach 14 h Rühren bei RT wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol/Aceton 83:17) und im HV getrocknet, wodurch 171 mg (153 μmol , 95 % d. Th.) **32a** als farbloser Schaum erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{32a}) = 0.10$ (Toluol/Aceton 83:17)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76\text{--}1.02$ (sh, 23 H, 4- H_a , 5-H, 6-H, 29- H_a , 34-H, 35-H, 36-H), 1.16–1.40 (sh, 5 H, 4- H_b , 10-H, 31- H_a), 1.58–1.78 (sh, 2 H, 29- H_b , 31- H_b), 1.83 (m, 1 H, 30-H), 1.87–2.10 (sh, 7 H, 3-H, 25-H, 39- H_a , 40-H), 2.21 (m, 1 H, 39- H_b), 2.65 (m, 1 H, 27-H), 2.72 (s, 3 H, 7-H), 2.81–2.93 (sh, 2 H, 14- H_a , 24- H_a), 2.95 (s, 3 H, 11-H), 3.03 (m, 1 H, 14- H_b), 3.22–3.44 (m, 1 H, 24- H_b), 3.51 (m, 1 H, 41- H_a), 3.63 (m, 1 H, 41- H_b), 3.71–3.83 (sh, 4 H, 19-H, 28-H), 4.13–4.53 (sh, 4 H, 38-H, 43-H, 44-H), 4.58 (d, $^3J_{51,52} = 4.7 \text{ Hz}$, 2 H, 51-H), 4.89 (d, $^3J_{32,31b} = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H), 4.93 (d, $^3J_{2,3} = 9.8 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 5.11 (m, 1 H, 23-H), 5.18 (m, 1 H, 13-H), 5.22 (d, $^3J_{53a,52} = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, 53- H_a), 5.29 (d, $^3J_{53b,52} = 17.0 \text{ Hz}$, 1 H, 53- H_b), 5.39 (q, $^3J_{9,10} = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 5.87 (ddt, $^3J_{52,53b} = 16.7 \text{ Hz}$, $^3J_{52,53a} = 11.0 \text{ Hz}$, $^3J_{52,51} = 5.6 \text{ Hz}$, 1 H, 52-H), 6.28 (m, 1 H, 22-H), 6.47 (bs, 1 H, NH), 6.77 (m, 2 H, 17-H), 7.07 (m, 2 H, 16-H), 7.29 (dd, $^3J_{48,47} \approx ^3J_{48,49} = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H, 48-H), 7.38 (dd, $^3J_{47,46} \approx ^3J_{47,48} = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H, 47-H), 7.63 (m, 2 H, 46-H), 7.74 (d, $^3J_{49,48} = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H, 49-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.5$ (q, C-35), 13.4 (q, C-25), 14.3 (q, C-10), 15.7 (q, C-6), 20.3 (q, C-5), 20.4 (q, C-36), 24.4 (t, C-40), 24.9 (d, C-30), 25.0 (t, C-4), 25.9 (q, C-34), 29.8 (t, C-39), 30.5 (q, C-11), 30.9 (q, C-7), 33.2 (d, C-3), 34.7 (s, C-33), 37.5 (t, C-31), 37.6 (t, C-14, t, C-24), 38.8 (t, C-29), 45.8 (d, C-27), 46.4 (t, C-41), 47.1 (d, C-44), 49.5 (d, C-9), 50.4 (d, C-13), 55.1 (q, C-19), 59.5 (d, C-38), 60.4 (d, C-2), 65.3 (t, C-51), 67.7 (t, C-43), 71.4 (d, C-28), 78.3 (d, C-32), 113.8 (d, C-17), 118.6 (t, C-53), 119.9 (d, C-49), 125.2 (d, C-46), 127.0 (d, C-47), 127.6 (d, C-48), 127.9 (s, C-15), 130.4 (d, C-16), 131.6 (d, C-52), 141.3 (s, C-50), 143.9 (s, C-45), 154.8 (s, C-42), 158.5 (s, C-18), 168.0 (s, C-20), 170.6 (s, C-1), 171.3 (s, C-12), 171.8 (s, C-8), 172.4 (s, C-37).

Die Signale von C-21, C-22 und C-26 liegen im Rauschen des Spektrums.

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.81$ (d, $^3J_{32,31b} = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H, 32-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.5$ (q, C-11), 30.9 (q, C-7), 34.6 (s, C-33), 46.4 (t, C-41), 47.1 (d, C-44), 78.4 (d, C-32), 125.2 (d, C-46), 141.2 (s, C-50), 144.1 (s, C-45), 155.0 (s, C-42), 171.4 (s, C-12), 172.4 (s, C-37).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -89$ ($c = 1.0$, CHCl_3)
lit. $[\alpha]_D^{26} = -89.0$ ($c = 1.28$, CHCl_3)^[94]

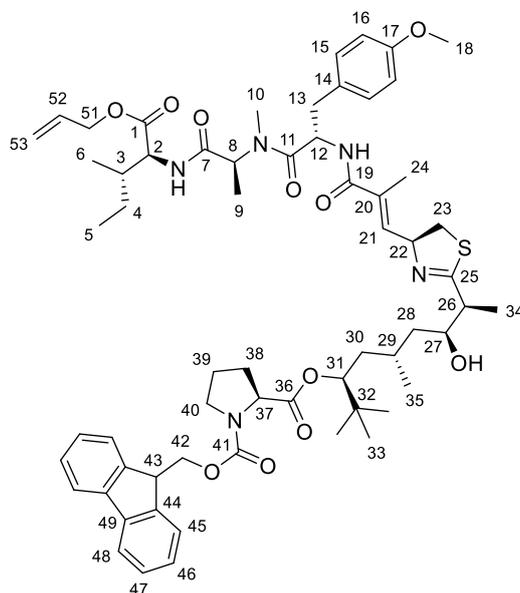
HRMS (ESI): Berechnet Gefunden
 $\text{C}_{63}\text{H}_{86}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1120.6039 1120.6040

1-[(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl]-2-[(3*S*,5*S*,7*S*,8*S*)-8-((*S*)-4-[[5*S*,8*S*,11*S*,*E*]-11-[(*S*)-*sec*-butyl]-5-[4-methoxybenzyl]-2,7,8-trimethyl-3,6,9,12-tetraoxo-13-oxa-4,7,10-triazahexadeca-1,15-dien-1-yl)-4,5-dihydrothiazol-2-yl)-7-hydroxy-2,2,5-trimethylnonan-3-yl]-(*S*)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (32b**)**

Fmoc-Entschützung: Zu einer Lösung von 69 mg (105 μmol , 1.5 Äq.) Tripeptid **27b** in 3.8 ml MeCN abs. wurden bei RT 1.4 ml Diethylamin gegeben. Nach 20 min Rühren wurde die Mischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol und zweimal mit DCM versetzt und jeweils am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wurde das freie Amin im HV getrocknet.

Peptidknüpfung: Zu einer Lösung desamins in 1.0 ml DCM wurden bei RT nacheinander eine Lösung von 56 mg (70 μmol , 1.0 Äq.) Carbonsäure **31** in 2.9 ml DCM, 37 μl ($\rho = 0.74$ g/ml, 209 μmol , 3.0 Äq.) DIPEA und 40 mg (105 μmol , 1.5 Äq.) HATU gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol/Aceton 83:17) und im HV getrocknet, wodurch 64 mg (58 μmol , 83 % d. Th.) **32b** als farbloser Schaum erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{32b}) = 0.13$ (Toluol/Aceton 83:17)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.15$ –1.01 (sh, 20 H, 4- H_a , 5-H, 9-H, 28- H_a , 33-H, 35-H), 1.05–1.40 (sh, 8 H, 4- H_b , 6-H, 30- H_a , 34-H), 1.47–1.70 (sh, 2 H, 28- H_b , 30- H_b), 1.77–1.98 (sh, 8 H, 3-H, 24-H, 29-H, 38- H_a , 39-H), 2.19 (m, 1 H, 38- H_b), 2.43 (s, 3 H, 10-H), 2.57 (m, 1 H, 26-H), 2.78–2.97 (sh, 3 H, 13-H, 23- H_a), 3.27–3.52 (sh, 3 H, 23- H_b , 40-H), 3.61–3.67 (sh, 4 H, 18-H, 27-H), 4.07–4.77 (sh, 9 H, 2-H, 8-H, 12-H, 37-H, 42-H, 43-H, 51-H), 4.83 (m, 1 H, 31-H), 5.04–5.28 (sh, 3 H, 22-H, 53-H), 5.84 (m, 1 H, 52-H), 6.33 (dq, $^3J_{21,22} = 8.7$ Hz, $^4J_{21,24} = 1.4$ Hz, 1 H, 21-H), 6.66–7.07 (sh, 4 H, 15-H, 16-H), 7.21 (m, 2 H, 46-H), 7.30 (m, 2 H, 47-H), 7.55 (m, 2 H, 45-H), 7.73 (m, 2 H, 48-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 11.9 (q, C-5), 13.7 (q, C-24), 13.8 (q, C-9), 16.2 (q, C-34), 16.3 (q, C-6), 20.6 (q, C-35), 25.7 (t, C-39), 26.3 (t, C-4), 26.5 (d, C-29), 26.6 (q, C-33), 29.5 (q, C-10), 31.1 (t, C-38), 35.9 (s, C-32), 37.7 (d, C-3), 38.3 (t, C-13), 38.4 (t, C-23), 39.0 (t, C-30), 40.3 (t, C-28), 47.1 (d, C-26), 47.9 (t, C-40), 48.5 (d, C-43), 53.3 (d, C-12), 55.9 (q, C-18), 57.0 (d, C-8), 59.2 (d, C-2), 61.1 (d, C-37), 66.7 (t, C-51), 69.2 (t, C-42), 73.0 (d, C-27), 75.4 (d, C-22), 79.8 (d, C-31), 115.3 (d, C-16), 118.9 (t, C-53), 121.1 (d, C-48), 126.4 (d, C-45), 126.9 (s, C-20), 128.4 (d, C-46), 129.0 (d, C-47), 129.1 (s, C-14), 131.7 (d, C-15), 133.5 (d, C-52), 137.0 (d, C-21), 142.8 (s, C-49), 145.0 (s, C-44), 156.7 (s, C-41), 171.7 (s, C-19), 172.7 (s, C-7), 173.0 (s, C-1), 174.4 (s, C-36), 174.7 (s, C-11), 178.5 (s, C-25).

Nebenrotamer a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 2.50 (s, 3 H, 10-H), 6.19 (dq, ³J_{21,22} = 9.0 Hz, ⁴J_{21,24} = 1.4 Hz, 1 H, 21-H).

Nebenrotamer b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 2.48 (s, 3 H, 10-H), 6.29 (dq, ³J_{21,22} = 8.7 Hz, ⁴J_{21,24} = 1.4 Hz, 1 H, 21-H).

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = -94 (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₆₂ H ₈₄ N ₅ O ₁₁ S [M+H] ⁺	1106.5883	1106.5890

Apratoxin A (33a)

34-*epi*-Apratoxin A (*epi*-33a)

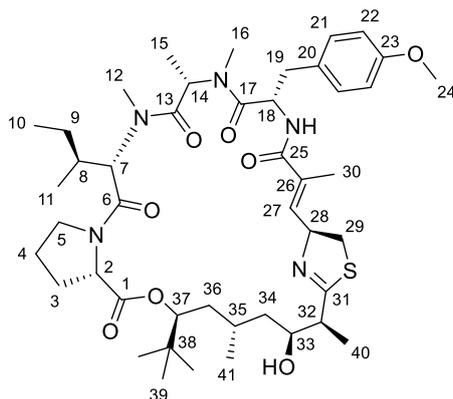
33a wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift synthetisiert.^[94,102]

Allyl-Entschützung: 15 mg (13 μ mol, 10 mol-%) Pd(PPh₃)₄ wurden bei RT zu einer Lösung von 144 mg (129 μ mol, 1.0 Äq.) des Allylesters **32a** und 34.8 μ l (ρ = 0.989 g/ml, 321 μ mol, 2.5 Äq.) *N*-Methylanilin in 9.2 ml THF abs. gegeben. Nach 20 min Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 96:4, 9:1) gereinigt. Nach Trocknung im HV wurden die Carbonsäure als schwach gelber Feststoff erhalten (R_f = 0.23, DCM/MeOH 96:4).

Fmoc-Entschützung: Die *N*-Fmoc-geschützte Carbonsäure wurde in 9.2 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 4.6 ml Diethylamin versetzt. Nach 30 min Rühren wurde die Mischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol und zweimal mit DCM versetzt und jeweils am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wurde das freie Amin im HV getrocknet.

Cyclisierung: Zu einer Lösung der entschützten linearen Vorstufe in 130 ml DCM abs. wurden 202 μ l (ρ = 0.74 g/ml, 1.16 mmol, 9.0 Äq.) DIPEA und 147 mg (386 μ mol, 3.0 Äq.) HATU gegeben. Nach 14 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM/*i*-PrOH 97:3, 94:6) lieferte ein Gemisch aus **33a** und *epi*-**33a** (*d.r.* = 70:30 laut HPLC), das durch präparative HPLC (Phenomenex Luna[®] C18(2), H₂O/MeCN 6:4 \rightarrow MeCN) getrennt wurde. Es wurden 36.7 mg (44 μ mol, 34 % d. Th.) **33a** als farbloser, amorpher Feststoff sowie 15.9 mg (19 μ mol, 15 % d. Th.) *epi*-**33a** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

R_f (**33a/epi-33a**) = 0.33 (DCM/*i*-PrOH 94:6)

Apratoxin A (**33a**):

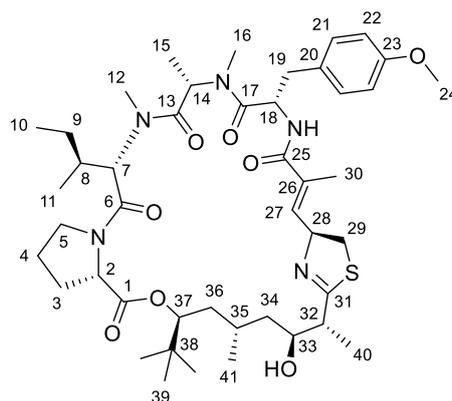
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (s, 9 H, 39-H), 0.91 (t, ³J_{10,9} = 7.3 Hz, 3 H, 10-H), 0.95 (d, ³J_{11,8} = 6.8 Hz, 3 H, 11-H), 0.97–1.01 (sh, ³J_{41,35} = 6.6 Hz, 4 H, 9-H_a, 41-H), 1.03–1.14 (sh, ³J_{40,32} = 6.9 Hz, 4 H, 34-H_a, 40-H), 1.21 (d, ³J_{15,14} = 6.6 Hz, 3 H, 15-H), 1.23–1.35 (sh, 2 H, 9-H_b, 36-H_a), 1.57 (ddd, ²J_{34b,34a} = 13.2 Hz, ³J_{34b,33} = 11.7 Hz, ³J_{34b,35} = 4.1 Hz, 1 H, 34-H_b), 1.79 (ddd, ²J_{36b,36a} = 14.2 Hz, ³J_{36b,37} = 12.6 Hz, ³J_{36b,35} = 3.5 Hz, 1 H, 36-H_b), 1.84–1.94 (sh, 2 H, 3-H_a, 4-H_a), 1.96 (d, ⁴J_{30,27} = 1.3 Hz, 3 H, 30-H), 2.06 (m, 1 H, 4-H_b), 2.16 (m, 1 H, 35-H), 2.19–2.30 (sh, 2 H, 3-H_b, 8-H), 2.63 (dq, ³J_{32,33} = 10.0 Hz, ³J_{32,40} = 7.0 Hz, 1 H, 32-H), 2.71 (s, 3 H, 12-H), 2.80 (s, 3 H, 16-H), 2.86 (dd, ²J_{19a,19b} = 12.5 Hz, ³J_{19a,18} = 4.6 Hz, 1 H, 19-H_a), 3.11 (dd, ²J_{19b,19a} = 12.3 Hz, ³J_{19b,18} = 11.3 Hz, 1 H, 19-H_b), 3.14 (dd, ²J_{29a,29b} = 11.0 Hz, ³J_{29a,28} = 3.8 Hz, 1 H, 29-H_a), 3.28 (q, ³J_{14,15} = 6.3 Hz, 1 H, 14-H), 3.46 (dd, ²J_{29b,29a} = 10.9 Hz, ³J_{29b,28} = 8.7 Hz, 1 H, 29-H_b), 3.55 (dddd, ³J_{33,32} ≈ ³J_{33,34b} ≈ ³J_{33,OH} = 10.7 Hz, ³J_{33,34a} = 3.3 Hz, 1 H, 33-H), 3.66 (m, 1 H, 5-H_a), 3.78 (s, 3 H, 24-H), 4.18 (t, ³J_{2,3} = 7.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.24 (ddd, ²J_{5b,5a} = 10.4 Hz, ³J_{5b,4a} = 6.9 Hz, ³J_{5b,4b} = 3.5 Hz, 1 H, 5-H_b), 4.70 (d, ³J_{OH,33} = 10.7 Hz, 1 H, OH), 4.97 (dd, ³J_{37,36b} = 12.5 Hz, ³J_{37,36a} = 2.0 Hz, 1 H, 37-H), 5.04 (ddd, ³J_{18,19b} = 10.9 Hz, ³J_{18,NH} = 9.6 Hz, ³J_{18,19a} = 4.7 Hz, 1 H, 18-H), 5.20 (d, ³J_{7,8} = 11.7 Hz, 1 H, 7-H), 5.25 (ddd, ³J_{28,27} = 9.7 Hz, ³J_{28,29b} = 8.9 Hz, ³J_{28,29a} = 4.2 Hz, 1 H, 28-H), 5.99 (d, ³J_{NH,18} = 9.4 Hz, 1 H, NH), 6.35 (dq, ³J_{27,28} = 9.8 Hz, ⁴J_{27,30} = 1.3 Hz, 1 H, 27-H), 6.80 (d, ³J_{22,21} = 8.5 Hz, 2 H, 22-H), 7.15 (d, ³J_{21,22} = 8.5 Hz, 2 H, 21-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.0 (q, C-10), 13.4 (q, C-30), 13.9 (q, C-15), 14.0 (q, C-11), 16.6 (q, C-40), 19.8 (q, C-41), 24.3 (d, C-35), 24.6 (t, C-9), 25.6 (t, C-4), 26.0 (q, C-39), 29.3 (t, C-3), 30.5 (q, C-12), 31.7 (d, C-8), 34.9 (s, C-38), 36.7 (q, C-16), 37.2 (t, C-19), 37.6 (t, C-29), 37.6 (t, C-36), 38.1 (t, C-34), 47.6 (t, C-5), 49.1 (d, C-32), 55.3 (q, C-24), 56.6 (t, C-4), 59.7 (d, C-2), 71.6 (d, C-33), 72.5 (d, C-28), 77.3 (d, C-37), 113.8 (d, C-22), 128.2 (s, C-20), 130.5 (s, C-26), 130.6 (d, C-21), 136.3 (d, C-27), 158.6 (s, C-23), 169.5 (s, C-25), 170.0 (s, C-13), 170.4 (s, C-17), 170.7 (s, C-6), 172.6 (s, C-1), 177.5 (s, C-31).

Die NMR-Spektren von **33a** stimmen mit denen des isolierten Naturstoffs überein.^[3]

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -187.0$ (c = 1.33, MeOH)
lit. $[\alpha]_D^{25} = -161$ (c = 1.33, MeOH)^[3]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₇₀ N ₅ O ₈ S [M+H] ⁺	840.4940	840.4936

34-*epi*-Apratoxin A (*epi*-33a):**Hauptrotamer:**

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.62 (d, ³J_{15,14} = 6.6 Hz, 3 H, 15-H), 0.75 (m, 1 H, 34-H_a), 0.82 (t, ³J_{10,9} = 7.4 Hz, 3 H, 10-H), 0.87 (s, 9 H, 39-H), 0.93 (m, 1 H, 9-H_a), 0.99 (d, ³J_{41,35} = 6.9 Hz, 3 H, 41-H), 1.05 (d, ³J_{11,8} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 1.11 (d, ³J_{40,32} = 6.6 Hz, 3 H, 40-H), 1.20–1.35 (sh, 3 H, 9-H_b, 36-H_a, OH), 1.67–1.85 (sh, 2 H, 34-H_b, 36-H_b), 1.86–2.09 (sh, ⁴J_{30,27} = 1.3 Hz, 8 H, 3-H_a, 4-H, 8-H, 30-H, 35-H), 2.27 (m, 1 H, 3-H_b), 2.53 (m, 1 H, 32-H), 2.57 (s, 3 H, 12-H), 2.68 (s, 3 H, 16-H), 2.90 (dd, ²J_{19a,19b} = 12.9 Hz, ³J_{19a,18} = 5.0 Hz, 1 H, 19-H_a), 3.04–3.19 (m, 2 H, 19-H_b, 29-H_a), 3.44 (dd, ²J_{29b,29a} = 10.7 Hz, ³J_{29b,28} = 8.2 Hz, 1 H, 29-H_b), 3.59 (m, 1 H, 5-H_a), 3.75 (s, 3 H, 24-H), 3.98–4.15 (sh, 2 H, 5-H_b, 33-H), 4.37 (dd, ³J_{2,3a} = 8.4 Hz, ³J_{2,3b} = 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.77 (q, ³J_{14,15} = 6.5 Hz, 1 H, 14-H), 4.84 (d, ³J_{7,8} = 11.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.90 (dd, ³J_{37,36b} = 12.5 Hz, ³J_{37,36a} = 3.3 Hz, 1 H, 37-H), 5.33–5.38 (sh, 2 H, 18-H, 28-H), 6.25 (dq, ³J_{27,28} = 10.2 Hz, ⁴J_{27,30} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H), 6.30 (d, ³J_{NH,18} = 9.5 Hz, 1 H, NH), 6.81 (d, ³J_{22,21} = 8.5 Hz, 2 H, 22-H), 7.15 (d, ³J_{21,22} = 8.5 Hz, 2 H, 21-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.6 (q, C-40), 9.9 (q, C-10), 12.9 (q, C-30), 13.9 (q, C-11), 15.7 (q, C-15), 20.4 (q, C-41), 25.4 (t, C-4), 25.4 (d, C-35), 25.8 (t, C-9), 26.2 (q, C-39), 28.9 (q, C-12), 29.6 (t, C-3), 29.8 (q, C-16), 34.1 (d, C-8), 35.3 (s, C-38), 37.4 (t, C-36), 38.2 (t, C-29), 39.4 (t, C-34), 39.6 (t, C-19), 45.9 (d, C-32), 48.0 (t, C-5), 50.2 (d, C-18), 54.2 (d, C-14), 55.5 (q, C-24), 58.1 (d, C-7), 59.4 (d, C-2), 70.3 (d, C-33), 73.2 (d, C-28), 77.7 (d, C-37), 114.2 (d, C-22), 128.7 (s, C-26), 129.1 (s, C-20), 130.8 (d, C-21), 137.8 (d, C-27), 159.0 (s, C-23), 167.8 (s, C-25), 170.1 (s, C-6), 170.6 (s, C-13), 170.9 (s, C-1), 172.3 (s, C-17), 176.3 (s, C-31).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (s, 9 H, 39-H), 0.91 (d, ³J_{15,14} = 6.6 Hz, 3 H, 15-H), 1.08 (d, ³J_{40,32} = 6.9 Hz, 3 H, 39-H), 1.13 (d, ³J_{11,8} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 2.67 (s, 3 H, 16-H), 2.85 (dd, ²J_{19a,19b} = 12.9 Hz, ³J_{19a,18} = 5.7 Hz, 1 H, 19-H_a), 2.88 (s, 3 H, 12-H), 3.28 (bs, 1 H, OH), 3.50 (dd, ²J_{29b,29a} = 10.9 Hz, ³J_{29b,28} = 8.7 Hz, 1 H, 29-H_b), 3.76 (s, 3 H, 24-H), 4.11 (m, 1 H, 2-H), 5.02 (ddd, ³J_{18,NH} ≈ ³J_{18,19b} = 9.7 Hz, ³J_{18,19a} = 5.5 Hz, 1 H, 18-H), 5.13 (d, ³J_{7,8} = 8.8 Hz, 1 H, 7-H), 5.98 (d, ³J_{NH,18} = 8.8 Hz, 1 H, NH), 6.18 (dq, ³J_{27,28} = 9.6 Hz, ⁴J_{27,30} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H), 6.81 (d, ³J_{22,21} = 8.8 Hz, 2 H, 22-H), 7.14 (d, ³J_{21,22} = 8.5 Hz, 2 H, 21-H).

Die NMR-Spektren von ***epi*-33a** stimmen mit Literaturspektren überein.^[102]

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -248$ (c = 0.115, MeOH)

lit. $[\alpha]_D^{24} = -197$ (c = 0.115, MeOH)^[102]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₇₀ N ₅ O ₈ S [M+H] ⁺	840.4940	840.4939

HPLC: Säule: Phenomenex Luna C18(2) 3 μm, H₂O + 0.1 % HCOOH:MeCN 35:65, Fluss 1.25 ml/min, 40 °C, t_R(**33a**) = 4.01 min, t_R(***epi*-33a**) = 4.69 min.

Apratoxin B (33b)**34-*epi*-Apratoxin B (*epi*-33b)**

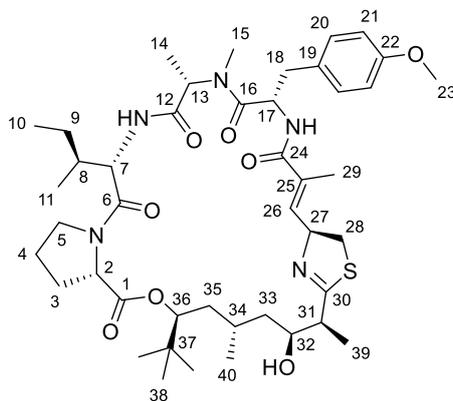
Allyl-Entschützung: 6 mg (5. μmol , 10 mol-%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurden bei RT zu einer Lösung von 57 mg (52 μmol , 1.0 Äq.) des Allylesters **33b** und 14.0 μl ($\rho = 0.989 \text{ g/ml}$, 129 μmol , 2.5 Äq.) *N*-Methylanilin in 3.7 ml THF abs. gegeben. Nach 20 min Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 96:4, 9:1) gereinigt. Nach Trocknung im HV wurden die Carbonsäure als schwach gelber Feststoff erhalten ($R_f = 0.21$, DCM/MeOH 96:4).

Fmoc-Entschützung: Die *N*-Fmoc-geschützte Carbonsäure wurde in 3.7 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 1.86 ml Diethylamin versetzt. Nach 30 min Rühren wurde die Mischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol und zweimal mit DCM versetzt und jeweils am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wurde das freie Amin im HV getrocknet.

Cyclisierung: Zu einer Lösung der entschützten linearen Vorstufe in 52 ml DCM abs. wurden 81 μl ($\rho = 0.74 \text{ g/ml}$, 464 μmol , 9.0 Äq.) DIPEA und 59 mg (155 μmol , 3.0 Äq.) HATU gegeben. Nach 15 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM/*i*-PrOH 97:3, 94:6) lieferte ein Gemisch aus **33b** und *epi*-**33b** (*d.r.* = 73:27 laut HPLC), das durch präparative HPLC (Phenomenex Luna[®] C18(2), H₂O/MeCN 35:65) getrennt wurde. Es wurden 15.3 mg (18.7 μmol , 36 % d. Th.) **33b** als farbloser, amorpher Feststoff sowie 5.7 mg (6.9 μmol , 13 % d. Th.) *epi*-**33b** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{33b}/\mathbf{epi}\text{-}\mathbf{33b}) = 0.41$ (DCM/*i*-PrOH 94:6)

Apratoxin B (33b):



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.65$ (d, $^3J_{14,13} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, 14-H), 0.71 (t, $^3J_{10,9} = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H, 10-H), 0.82 (m, 1 H, 9-H_a), 0.88 (s, 9 H, 38-H), 0.95 (d, $^3J_{11,8} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 11-H), 0.97 (d, $^3J_{40,34} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 40-H), 1.03–1.16 (sh, $^3J_{39,31} = 6.9 \text{ Hz}$, 5 H, 9-H_b, 33-H_a, 39-H), 1.25 (m, 1 H, 35-H_a), 1.55 (ddd, $^2J_{33b,33a} = 14.2 \text{ Hz}$, $^3J_{33b,31} = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J_{33b,34} = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, 33-H_b), 1.73 (ddd, $^2J_{35b,35a} = 13.6 \text{ Hz}$, $^3J_{35b,36} = 12.6 \text{ Hz}$, $^3J_{35b,34} = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, 35-H_b), 1.86–2.05 (sh, 8 H, 3-H_a, 4-H, 8-H, 29-H, 34-H), 2.23 (m, 1 H, 3-H_b), 2.65 (s, 3 H, 15-H), 2.68 (dq, $^3J_{31,32} = 9.8 \text{ Hz}$, $^3J_{31,39} = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, 31-H), 2.88 (dd, $^2J_{18a,18b} = 12.8 \text{ Hz}$, $^3J_{18a,17} = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H, 18-H_a), 3.08 (d, $^2J_{28a,28b} = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, 28-H_a), 3.23 (dd, $^2J_{18b,18a} = 12.3 \text{ Hz}$, $^3J_{18b,17} = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H, 18-H_b), 3.37 (dd, $^2J_{28b,28a} = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J_{28b,27} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 28-H_b), 3.53 (m, 1 H, 32-H), 3.60 (d, $^3J_{\text{OH},32} = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 3.68 (m, 1 H, 5-H_a), 3.77 (s, 3 H, 23-H), 4.17 (dd, $^3J_{7,8} = 10.7 \text{ Hz}$, $^3J_{7,\text{NH}} = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 4.19 (m, 1 H, 5-H_b), 4.46 (dd, $^3J_{2,3a} = 8.8 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3b} = 4.7 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 4.88–4.98 (sh, 2 H, 13-H, 36-H), 5.21–5.32 (sh, 2 H, 17-H, 27-H), 6.48 (d, $^3J_{\text{NH},17} = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H, 17-NH), 6.80 (d, $^3J_{21,20} = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H, 21-H), 6.94 (d, $^3J_{26,27} = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H, 26-H), 7.07 (d, $^3J_{20,21} = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H, 21-H), 7.92 (d, $^3J_{\text{NH},7} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 7-NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.4$ (q, C-10), 12.2 (q, C-29), 14.1 (q, C-14), 14.2 (q, C-11), 16.4 (q, C-39), 20.1 (q, C-40), 24.2 (d, C-34), 24.7 (t, C-9), 24.8 (t, C-4), 26.0 (q, C-38), 28.3 (q, C-15), 29.1 (t, C-3), 34.7 (s, C-37), 35.0 (d, C-8), 37.5 (t, C-35), 37.6 (t, C-18), 38.0 (t, C-28),

39.1 (t, C-33), 47.4 (t, C-5), 48.5 (d, C-31), 50.3 (d, C-17), 54.9 (d, C-7), 54.9 (d, C-13), 55.3 (q, C-23), 59.0 (d, C-2), 72.2 (d, C-32), 72.3 (d, C-27), 77.5 (d, C-36), 114.1 (d, C-21), 126.2 (s, C-25), 128.2 (s, C-19), 130.1 (d, C-20), 144.8 (d, C-26), 158.6 (s, C-22), 167.2 (s, C-24), 169.2 (s, C-12), 170.9 (s, C-6), 171.4 (s, C-16), 171.9 (s, C-1), 178.5 (s, C-30).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (t, ³J_{10,9} = 7.4 Hz, 3 H, 10-H), 0.86 (s, 9 H, 38-H), 1.08 (d, ³J_{39,31} = 6.9 Hz, 3 H, 39-H), 1.27 (d, ³J_{40,34} = 6.9 Hz, 3 H, 40-H), 2.84 (s, 3 H, 15-H), 2.91 (dd, ²J_{18a,18b} = 12.9 Hz, ³J_{18a,17} = 5.4 Hz, 1 H, 18-H_a), 3.28 (m, 1 H, 18-H_b), 3.40 (dd, ²J_{28b,28a} = 10.7 Hz, ³J_{28b,27} = 7.9 Hz, 1 H, 28-H_b), 3.78 (s, 3 H, 23-H), 4.33 (dd, ³J_{7,NH} = 8.4 Hz, ³J_{7,8} = 5.8 Hz, 1 H, 7-H), 4.61 (dd, ³J_{2,3a} = 11.0 Hz, ³J_{2,3b} = 9.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.22 (d, ³J_{NH,17} = 6.9 Hz, 1 H, 17-NH), 6.62 (d, ³J_{26,27} = 10.1 Hz, 1 H, 26-H), 6.81 (d, ³J_{21,20} = 8.2 Hz, 2 H, 21-H), 7.10 (d, ³J_{NH,7} = 10.1 Hz, 1 H, 7-NH), 7.14 (d, ³J_{20,21} = 8.5 Hz, 2 H, 20-H).

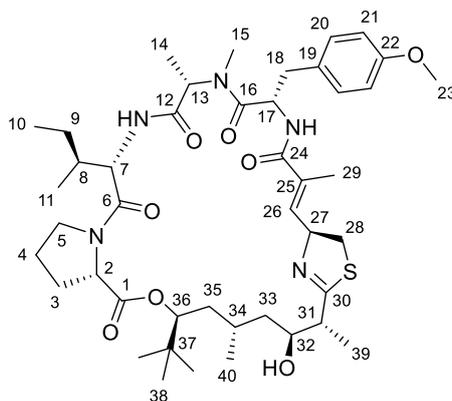
Die NMR-Spektren von **33b** stimmen mit denen des isolierten Naturstoffs überein.^[4]

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -165$ (c = 0.2, MeOH)

lit. $[\alpha]_D^{25} = -73$ (c = 0.2, MeOH)^[3]

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₄ H ₆₈ N ₅ O ₈ S [M+H] ⁺	826.4783	826.4784

34-epi-Apratoxin B (epi-33b):



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.56 (d, ³J_{14,13} = 6.9 Hz, 3 H, 14-H), 0.71 (t, ³J_{10,9} = 7.3 Hz, 3 H, 10-H), 0.76–0.85 (sh, 2 H, 9-H_a, 33-H_a), 0.88 (s, 9 H, 38-H), 0.98 (d, ³J_{40,34} = 6.3 Hz, 3 H, 40-H), 0.98 (d, ³J_{11,8} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 1.14–1.31 (sh, ³J_{39,31} = 6.9 Hz, 5 H, 9-H_b, 35-H_a, 39-H), 1.66 (ddd, ²J_{35b,35a} = 14.5 Hz, ³J_{35b,36} = 12.0 Hz, ³J_{35b,34} = 2.5 Hz, 1 H, 35-H_b), 1.80–2.04 (sh, 9 H, 3-H_a, 4-H, 8-H, 29-H, 33-H_b, 34-H), 2.23 (m, 1 H, 3-H_b), 2.59 (qd, ³J_{31,39} = 6.6 Hz, ³J_{31,32} = 1.6 Hz, 1 H, 31-H), 2.63 (s, 3 H, 15-H), 2.88 (dd, ²J_{18a,18b} = 12.3 Hz, ³J_{18a,17} = 5.0 Hz, 1 H, 18-H_a), 3.06 (d, ²J_{28a,28b} = 10.4 Hz, 1 H, 28-H_a), 3.19 (dd, ²J_{18b,18a} = 12.1 Hz, ³J_{18b,17} = 10.9 Hz, 1 H, 18-H_b), 3.43 (dd, ²J_{28b,28a} = 10.7 Hz, ³J_{28b,27} = 7.9 Hz, 1 H, 28-H_b), 3.46 (d, ³J_{OH,32} = 6.0 Hz, 1 H, OH), 3.68 (dt, ²J_{5a,5b} = 9.7 Hz, ³J_{5a,4} = 6.7 Hz, 1 H, 5-H_a), 3.77 (s, 3 H, 23-H), 4.04–4.13 (sh, 2 H, 5-H_b, 32-H), 4.22 (dd, ³J_{7,8} = 10.6 Hz, ³J_{7,NH} = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.47 (dd, ³J_{2,3a} = 8.4 Hz, ³J_{2,3b} = 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.88 (q, ³J_{13,14} = 6.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.98 (dd, ³J_{36,35b} = 12.1 Hz, ³J_{36,35a} = 1.4 Hz, 1 H, 36-H), 5.12 (m, 1 H, 17-H), 5.36 (dd, ³J_{27,26} ≈ ³J_{27,28b} = 8.2 Hz, 1 H, 27-H), 6.40 (d, ³J_{NH,17} = 7.9 Hz, 1 H, 17-NH), 6.81 (d, ³J_{21,20} = 8.8 Hz, 2 H, 21-H), 6.89 (d, ³J_{26,27} = 8.5 Hz, 1 H, 26-H), 7.06 (d, ³J_{20,21} = 8.5 Hz, 2 H, 20-H), 8.33 (d, ³J_{NH,7} = 8.2 Hz, 1 H, 7-NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.7 (q, C-39), 9.8 (q, C-10), 12.3 (q, C-29), 13.6 (q, C-14), 14.6 (q, C-11), 21.0 (q, C-40), 24.7 (t, C-9), 24.9 (t, C-4), 24.9 (d, C-34), 26.0 (q, C-38), 28.4 (q, C-15), 29.1 (t, C-3), 34.6 (s, C-37), 35.5 (d, C-8), 37.4 (t, C-35), 37.9 (t, C-18), 39.1 (t, C-28), 39.9 (t, C-33), 45.4 (d, C-31), 47.3 (t, C-5), 50.8 (d, C-17), 55.0 (d, C-7), 55.1 (d, C-13), 55.3 (q, C-23), 59.1 (d, C-2), 69.3 (d, C-32), 73.0 (d, C-27), 77.6 (d, C-36), 114.2 (d, C-21), 126.4 (s, C-25), 128.1 (s, C-19), 130.2 (d, C-20), 144.8 (d, C-26), 158.8 (s, C-22), 167.1 (s, C-24), 169.3 (s, C-12), 171.4 (s, C-6), 171.4 (s, C-16), 171.6 (s, C-1), 177.0 (s, C-30).

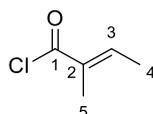
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -150$ (c = 0.2, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₇₀ N ₅ O ₈ S [M+H] ⁺	826.4783	826.4783

HPLC: Säule: Phenomenex Luna C18(2) 3 μ m, H₂O + 0.1 % HCOOH:MeCN 35:65, Fluss 1.25 ml/min, 40 °C, t_R(**33b**) = 4.52 min, t_R(**epi-33b**) = 4.03 min.

Tigloylchlorid (**34b**):^[210]

6.00 g (59.9 mmol, 1.0 Äq.) Tiglinsäure wurden bei RT mit 5.25 ml (ρ = 1.63 g/ml, 71.9 mmol, 1.2 Äq.) Thionylchlorid versetzt. Es wurde ein Tropfen DMF zugegeben und vorsichtig zum Rückfluss erhitzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung (ca. 30 min) wurde weitere 60 min zum Rückfluss erhitzt. Destillation im Vakuum (50 mbar, 64 °C) lieferte 6.57 g (55.4 mmol, 92 % d. Th.) des Säurechlorids **34b** als farblose Flüssigkeit.

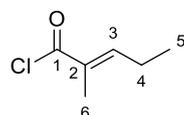


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.90 (m, 3 H, 5-H), 1.93 (dq, ³J_{4,3} = 7.2 Hz, ⁵J_{4,5} = 1.0 Hz, 3 H, 4-H), 7.30 (qq, ³J_{3,4} = 7.1 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.2 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.1 (q, C-5), 15.3 (q, C-4), 133.6 (s, C-2), 147.8 (d, C-3), 169.1 (s, C-1).

(*E*)-2-Methylpent-2-enoylchlorid (**34c**):

1.50 g (13.1 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-2-Methylpent-2-ensäure wurden bei RT mit 1.15 ml (ρ = 1.63 g/ml, 15.8 mmol, 1.2 Äq.) Thionylchlorid versetzt. Es wurde ein Tropfen DMF zugegeben und vorsichtig zum Rückfluss erhitzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung (ca. 30 min) wurde weitere 90 min zum Rückfluss erhitzt. Destillation im Vakuum (45 mbar, 65 °C) lieferte 1.55 g (11.7 mmol, 89 % d. Th.) des Säurechlorids **34c** als schwach gelbe Flüssigkeit.

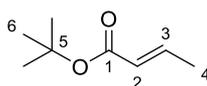


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (t, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, 3 H, 5-H), 1.89 (d, ⁴J_{6,3} = 1.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.30 (dq, ³J_{4,3} \approx ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁵J_{4,6} = 0.7 Hz, 2 H, 4-H), 7.18 (tq, ³J_{3,4} = 7.4 Hz, ⁴J_{3,6} = 1.2 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (q, C-6), 13.3 (q, C-5), 22.9 (t, C-4), 132.1 (s, C-2), 145.2 (d, C-3), 169.3 (s, C-1).

Crotonsäure-*tert*-butylester (**35a**):^[209]

Zu einer Lösung von 4.78 ml (ρ = 0.775 g/ml, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butanol in 60 ml THF abs. wurden bei RT langsam 31.2 ml (50.0 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft und 40 min bei RT gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 10 min eine Lösung von 5.32 ml (ρ = 1.091 g/ml, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) Crotonsäurechlorid (technisch, 90 %) in 40 ml THF abs. zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser verdünnt und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 300 mbar). Destillation des Rückstands im Vakuum (24 mbar, 60 °C) lieferte 4.67 g (32.8 mmol, 66 % d. Th.) **35a** als farblose Flüssigkeit.

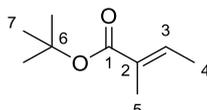


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47$ (s, 9 H, 6-H), 1.83 (dd, $^3J_{4,3} = 6.8$ Hz, $^4J_{4,2} = 1.7$ Hz, 3 H, 4-H), 5.75 (dq, $^3J_{2,3} = 15.5$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.85 (dq, $^3J_{3,2} = 15.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.7$ (q, C-4), 28.1 (q, C-6), 79.9 (s, C-5), 124.5 (d, C-2), 143.1 (d, C-3), 166.0 (s, C-1).

Tiglylsäure-*tert*-butylester (**35b**):

Zu einer Lösung von 5.26 ml ($\rho = 0.775$ g/ml, 55.0 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butanol in 65 ml THF abs. wurden bei RT langsam 34.4 ml (55.0 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft und 40 min bei RT gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 10 min eine Lösung von 6.52 g (55.0 mmol, 1.0 Äq.) **34b** in 45 ml THF abs. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser verdünnt und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 300 mbar). Destillation des Rückstands im Vakuum (105 mbar, 90–95 °C) lieferte 7.04 g (45.1 mmol, 82 % d. Th.) **35b** als farblose Flüssigkeit.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48$ (s, 9 H, 7-H), 1.75 (m, 3 H, 4-H), 1.78 (m, 3 H, 5-H), 6.74 (qq, $^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H).

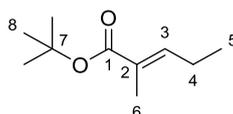
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.0$ (q, C-5), 14.2 (q, C-4), 28.1 (q, C-7), 79.8 (s, C-6), 130.1 (s, C-2), 135.7 (d, C-3), 167.5 (s, C-1).

(*E*)-2-Methylpent-2-ensäure-*tert*-butylester (**35c**)

Zu einer Lösung von 1.10 ml ($\rho = 0.775$ g/ml, 11.5 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butanol in 15 ml THF abs. wurden bei RT langsam 7.17 ml (11.5 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft und 40 min bei RT gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 10 min eine Lösung von 1.52 g (55.0 mmol, 1.0 Äq.) **34c** in 10 ml THF abs. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser verdünnt und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 100 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 96:4) lieferte 1.80 g (10.6 mmol, 92 % d. Th.) **35c** als farblose Flüssigkeit.

$R_f(\mathbf{35c}) = 0.32$ (Pentan/Diethylether 96:4)

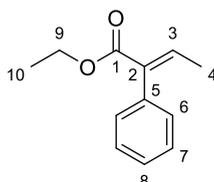


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (t, $^3J_{5,4} = 7.6$ Hz, 3 H, 5-H), 1.48 (s, 9 H, 8-H), 1.82 (d, $^4J_{6,3} = 1.1$ Hz, 3 H, 6-H), 2.15 (dqq, $^3J_{4,3} \approx ^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, $^5J_{4,6} = 0.7$ Hz, 2 H, 4-H), 6.73 (tq, $^3J_{3,4} = 7.4$ Hz, $^4J_{3,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.2$ (q, C-6), 13.1 (q, C-5), 21.9 (t, C-4), 28.1 (q, C-8), 79.8 (s, C-7), 128.6 (s, C-2), 142.6 (d, C-3), 167.7 (s, C-1).

(E)-2-Phenylbut-2-ensäureethylester (35d)

Eine Lösung von 400 mg (2.47 mmol, 1.0 Äq.) **41** in 4.2 ml Ethanol wurde mit 70 μ l ($\rho = 1.84$ g/ml, 1.26 mmol, 0.5 Äq.) konzentrierter Schwefelsäure (96 %) versetzt und 16 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 96:4) lieferte 448 mg (2.36 mmol, 95 % d. Th.) **35d** als farblose Flüssigkeit. $R_f(\mathbf{35d}) = 0.14$ (Pentan/Diethylether 97:3)



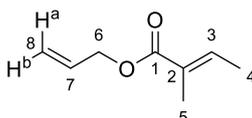
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $^3J_{10,9} = 7.2$ Hz, 3 H, 10-H), 1.74 (d, $^3J_{4,3} = 7.2$ Hz, 3 H, 4-H), 4.20 (q, $^3J_{9,10} = 7.1$ Hz, 2 H, 9-H), 7.09–7.23 (m, 3 H, 3-H, 6-H), 7.30 (m, 1 H, 8-H), 7.37 (m, 2 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, C-10), 15.4 (q, C-4), 60.7 (t, C-9), 127.3 (d, C-8), 127.9 (d, C-7), 129.8 (d, C-6), 135.0 (s, C-2/5), 135.1 (s, C-2/5), 139.6 (d, C-3), 167.1 (s, C-1).

Tiglinsäureallylester (35e)

Eine Lösung von 3.00 g (30.0 mmol, 1.0 Äq.) Tiglinsäure in 50 ml Allylalkohol wurde mit 830 μ l ($\rho = 1.84$ g/ml, 15.0 mmol, 0.5 Äq.) konzentrierter Schwefelsäure (96 %) versetzt und 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnen mit Pentan wurde viermal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 300 mbar). Destillation des Rückstands bei Atmosphärendruck (153 °C) lieferte 3.45 g (24.6 mmol, 82 % d. Th.) **35e** als farblose Flüssigkeit.

$R_f(\mathbf{35e}) = 0.38$ (Pentan/Diethylether 96:4)



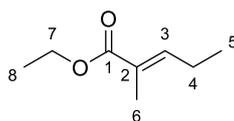
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.79$ (dq, $^3J_{4,3} = 7.1$ Hz, $^5J_{4,5} = 1.2$ Hz, 3 H, 4-H), 1.84 (m, 3 H, 5-H), 4.63 (dt, $^3J_{6,7} = 5.6$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.4$ Hz, 2 H, 6-H), 5.22 (ddt, $^3J_{8b,7} = 10.5$ Hz, $^2J_{8b,8a} \approx ^4J_{8b,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H_b), 5.32 (ddt, $^3J_{8a,7} = 17.2$ Hz, $^2J_{8a,8b} \approx ^4J_{8a,6} = 1.5$ Hz, 1 H, 8-H_a), 5.95 (ddt, $^3J_{7,8a} = 17.2$ Hz, $^3J_{7,8b} = 10.6$ Hz, $^3J_{7,6} = 5.5$ Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.0$ (q, C-5), 14.3 (q, C-4), 65.0 (t, C-6), 117.7 (t, C-8), 128.5 (s, C-2), 132.6 (d, C-7), 137.4 (d, C-3), 167.7 (s, C-1).

(E)-2-Methylpent-2-ensäureethylester (35f):

Eine Lösung von 1.00 g (8.76 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-2-Methylpent-2-ensäure in 15 ml Ethanol wurde mit 250 μ l ($\rho = 1.84$ g/ml, 4.50 mmol, 0.5 Äq.) konzentrierter Schwefelsäure (96 %) versetzt und 14 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C, > 100 mbar), der Rückstand mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 96:4) lieferte 977 mg (6.87 mmol, 78 % d. Th.) **35f** als farblose Flüssigkeit.

$R_f(\mathbf{35f}) = 0.26$ (Pentan/Diethylether 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, ³J_{5,4} = 7.6 Hz, 3 H, 5-H), 1.28 (t, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.82 (d, ⁴J_{6,3} = 1.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.17 (dq, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁵J_{4,6} = 0.7 Hz, 2 H, 4-H), 4.18 (q, ³J_{7,8} = 7.1 Hz, 2 H, 7-H), 6.73 (tq, ³J_{3,4} = 7.4 Hz, ⁴J_{3,6} = 1.5 Hz, 1 H, 3-H).

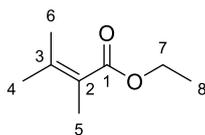
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.1 (q, C-6), 13.0 (q, C-5), 14.3 (q, C-8), 21.9 (t, C-4), 60.3 (t, C-7), 127.2 (s, C-2), 143.6 (d, C-3), 168.3 (s, C-1).

2,3-Dimethylbut-2-ensäureethylester (35g)^[214]

280 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) Triethylphosphonopropionat wurden in 1.2 ml DME abs. gelöst und bei 0 °C mit 52 mg (1.29 mmol, 1.1 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) versetzt. Nach 20 min Rühren wurden 86 µl (ρ = 0.791 g/ml, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) Aceton zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 6 h zum Rückfluss erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde Wasser zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 200 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan, Pentan/Diethylether 96:4) lieferte 91 mg (640 µmol, 54 % d. Th.) **35g** als farblose Flüssigkeit.

R_f(35g) = 0.28 (Pentan/Diethylether 96:4)



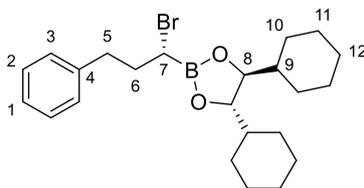
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, ³J_{8,7} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.80 (s, 3 H, 4-H), 1.85 (m, 3 H, 5-H), 2.00 (m, 3 H, 6-H), 4.19 (q, ³J_{7,8} = 7.1 Hz, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-8), 15.6 (q, C-5), 22.3 (q, C-4), 22.8 (q, C-6), 60.0 (t, C-7), 122.6 (s, C-2), 142.7 (s, C-3), 169.8 (s, C-1).

(4S,5S)-2-[(R)-1-Brom-3-phenylpropyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (36)

Gemäß AAV1 wurden 305 mg (896 µmol, 1.0 Äq.) (4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-phenethyl-1,3,2-dioxaborolan **1**^[193] mit 188 µl (ρ = 2.49 g/ml, 2.69 mmol, 3.0 Äq.) Dibrommethan, 700 µl (1.12 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 172 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.21 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. sowie 244 mg (1.79 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt. Nach 19 h wurde aufgearbeitet und im HV getrocknet, wodurch 381 mg (879 µmol, 98 % d. Th.) des α-Bromboronsäureesters **36** als schwach gelbes Öl erhalten wurden.

R_f(36) = 0.21 (PE/EE 98:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (m, 2 H, 11-H), 1.07 (m, 2 H, 10-H), 1.13–1.30 (sh, 6 H, 10-H', 11-H', 12-H), 1.37 (m, 2 H, 9-H), 1.62 (m, 2 H, 10-H''), 1.69 (m, 2 H, 12-H'), 1.72–1.84 (sh, 6 H, 10-H''', 11-H''), 2.19 (m, 1 H, 6-H_a), 2.23 (m, 1 H, 6-H_b), 2.75 (m, 1 H, 5-H_a), 2.85 (m, 1 H, 5-H_b), 3.36 (dd, ³J_{7,6a} = 8.1 Hz, ³J_{7,6b} = 7.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.95 (m, 2 H, 8-H), 7.17–7.25 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.29 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.8$ (t, C-11), 26.0 (t, C-10), 26.4 (t, C-12), 27.3 (t, C-11'), 28.2 (t, C-10'), 32.6 (bs, C-7), 34.6 (t, C-5), 35.8 (t, C-6), 42.9 (d, C-9), 84.0 (d, C-8), 126.0 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 128.6 (d, C-3), 141.0 (s, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -62.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

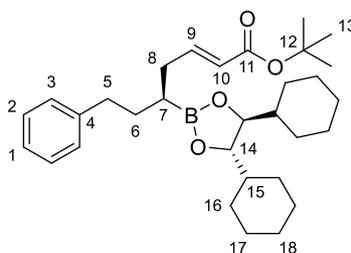
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{BBr} [\text{M}]^+$	432.1830	432.1829

(S,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-7-phenylhept-2-ensäure-tert-butylester (37a)

Gemäß AAV3 wurden 382 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters **36** mit 157 mg (1.10 mmol, 1.25 Äq.) **35a**, 144 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 159 μl ($\rho = 1.06$ g/ml, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 16 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 284 mg (553 μmol , 65 % d. Th., Isomerengemisch 57:43 laut $^1\text{H-NMR}$) **37a** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{37a}) = 0.22$ (PE/EE 95:5)

Hauptisomer (γ -Isomer):

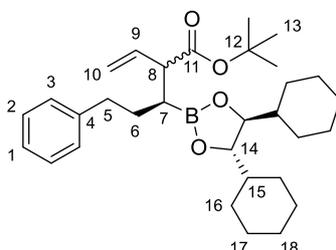


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ –1.38 (sh, 13 H, 7-H, 15-H, 16-H, 17-H), 1.47 (s, 9 H, 13-H), 1.60 (m, 2 H, 16-H'), 1.64–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 18-H), 1.71–1.87 (sh, 7 H, 6-H_b, 16-H'', 17-H', 18-H'), 2.34 (m, 2 H, 8-H), 2.66 (m, 2 H, 5-H), 3.86 (m, 2 H, 14-H), 5.74 (d, $^3J_{10,9} = 15.7$ Hz, 1 H, 10-H), 6.86 (dt, $^3J_{9,10} = 15.5$ Hz, $^3J_{9,8} = 7.2$ Hz, 1 H, 9-H), 7.11–7.21 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.9$ (t, C-17), 26.0 (t, C-16), 26.4 (t, C-18), 27.5 (t, C-17'), 28.2 (q, C-13), 28.5 (t, C-16'), 33.1 (t, C-6), 33.7 (t, C-8), 35.4 (t, C-5), 43.1 (d, C-15), 79.8 (s, C-12), 83.5 (d, C-14), 123.5 (d, C-10), 125.7 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.7 (s, C-4), 147.7 (d, C-9), 166.0 (s, C-11).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (α -Isomer, ausgewählte Signale):



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.14$ (m, 2 H, 10-H), 5.79 (m, 1 H, 9-H).

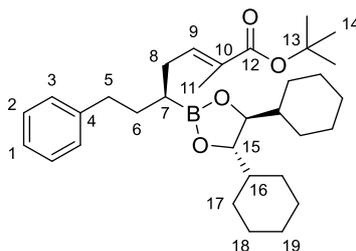
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	495.3640	495.3606

(S,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäure-*tert*-butylester (37b)

Gemäß AAV3 wurden 382 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters **36** mit 172 mg (1.10 mmol, 1.25 Äq.) **35b**, 144 μl ($\rho = 0.71 \text{ g/ml}$, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 159 μl ($\rho = 1.06 \text{ g/ml}$, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 17 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 281 mg (553 μmol , 63 % d. Th., Isomerenmisch 96:4 laut $^1\text{H-NMR}$) **37b** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{37b}) = 0.26$ (PE/EE 95:5)

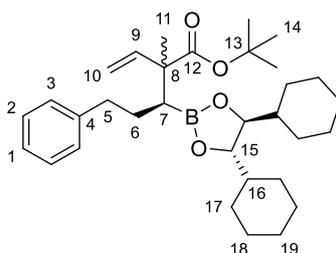
Hauptisomer (γ -Isomer):



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (m, 2 H, 18-H), 1.08 (m, 2 H, 17-H), 1.12–1.37 (sh, 9 H, 7-H, 16-H, 17-H', 18-H'), 1.48 (s, 9 H, 14-H), 1.60 (m, 2 H, 17-H''), 1.64–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 19-H), 1.72–1.85 (sh, 10 H, 6-H_b, 11-H, 17-H''', 18-H'', 19-H'), 2.26 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 14.9 \text{ Hz}$, $^3J_{8a,7} \approx ^3J_{8a,9} = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H_a), 2.33 (ddd, $^2J_{8b,8a} = 14.9 \text{ Hz}$, $^3J_{8b,7} \approx ^3J_{8b,9} = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, 8-H_b), 2.64 (m, 2 H, 5-H), 3.86 (m, 2 H, 15-H), 6.67 (tq, $^3J_{9,8} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{9,11} = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 7.12–7.21 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (q, C-11), 22.7* (bs, C-7), 25.9 (t, C-18), 26.0 (t, C-17), 26.4 (t, C-19), 27.4 (t, C-18'), 28.1 (q, C-14), 28.4 (t, C-17'), 30.4 (t, C-8), 33.3 (t, C-6), 35.5 (t, C-5), 43.1 (d, C-16), 79.7 (s, C-13), 83.5 (d, C-15), 125.6 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 129.2 (s, C-10), 141.0 (d, C-9), 142.8 (s, C-4), 167.5 (s, C-12).

Nebenisomer (α -Isomer, ausgewählte Signale):



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (s, 9 H, 14-H), 5.09 (m, 2 H, 10-H), 5.91 (m, 1 H, 9-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -12.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

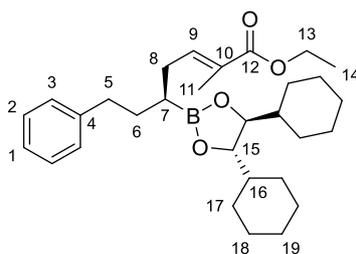
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

$\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509.3797 509.3801

(S,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäureethylester (37c)

Gemäß AAV3 wurden 127 mg (293 μmol , 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters **36** mit 51 μl ($\rho = 0.923 \text{ g/ml}$, 366 μmol , 1.25 Äq.) Ethyltigliat, 48 μl ($\rho = 0.71 \text{ g/ml}$, 337 μmol , 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 202 μl (322 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 53 μl ($\rho = 1.06 \text{ g/ml}$, 440 μmol , 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 20 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 85 mg (177 μmol , 60 % d. Th.) **37c** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{37c}) = 0.22$ (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 2 H, 18-H), 1.07 (m, 2 H, 17-H), 1.14–1.39 (sh, ³J_{14,13} = 7.1 Hz, 12 H, 7-H, 14-H, 16-H, 17-H', 18-H'), 1.60 (m, 2 H, 17-H''), 1.64–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 19-H), 1.72–1.82 (sh, 7 H, 6-H_b, 17-H''', 18-H'', 19-H'), 1.83 (s, 3 H, 11-H), 2.32 (m, 2 H, 8-H), 2.64 (m, 2 H, 5-H), 3.86 (m, 2 H, 15-H), 4.17 (q, ³J_{13,14} = 7.1 Hz, 2 H, 13-H), 6.78 (tq, ³J_{9,8} = 7.5 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.13–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.5 (q, C-11), 14.3 (q, C-14), 22.8 (bs, C-7), 25.9 (t, C-18), 26.0 (t, C-17), 26.4 (t, C-19), 27.4 (t, C-18'), 28.5 (t, C-17'), 30.4 (t, C-8), 33.4 (t, C-6), 35.5 (t, C-5), 43.1 (d, C-16), 60.3 (t, C-13), 83.5 (d, C-15), 125.7 (d, C-1), 127.9 (s, C-10), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.1 (d, C-9), 142.7 (s, C-4), 168.2 (s, C-12).

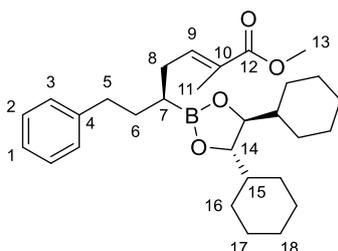
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₅ O ₄ B [M] ⁺	480.3405	480.3396

(S,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäuremethylester (37d)

Gemäß AAV3 wurden 127 mg (293 μmol, 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α-Bromboronsäureesters **36** mit 44 μl (ρ = 0.95 g/ml, 366 μmol, 1.25 Äq.) Methyltigliat, 48 μl (ρ = 0.71 g/ml, 337 μmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 202 μl (322 μmol, 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 53 μl (ρ = 1.06 g/ml, 440 μmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 70 mg (177 μmol, 51 % d. Th.) **37d** als farbloses Öl erhalten.

R_f(37d) = 0.15 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 2 H, 17-H), 1.07 (m, 2 H, 16-H), 1.14–1.39 (sh, 9 H, 7-H, 15-H, 16-H', 17-H'), 1.61 (m, 2 H, 16-H''), 1.64–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 18-H), 1.72–1.82 (sh, 7 H, 6-H_b, 16-H''', 17-H'', 18-H'), 1.84 (m, 3 H, 11-H), 2.32 (m, 2 H, 8-H), 2.65 (m, 2 H, 5-H), 3.72 (s, 3 H, 13-H), 3.86 (m, 2 H, 14-H), 6.79 (tq, ³J_{9,8} = 7.5 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.2 Hz, 1 H, 9-H), 7.12–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.5 (q, C-11), 22.8 (bs, C-7), 25.9 (t, C-17), 26.0 (t, C-16), 26.4 (t, C-18), 27.4 (t, C-17'), 28.4 (t, C-16'), 30.4 (t, C-8), 33.4 (t, C-6), 35.5 (t, C-5), 43.1 (d, C-15), 51.6 (q, C-13), 83.5 (d, C-14), 125.7 (d, C-1), 127.6 (s, C-10), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.4 (d, C-9), 142.7 (s, C-4), 168.6 (s, C-12).

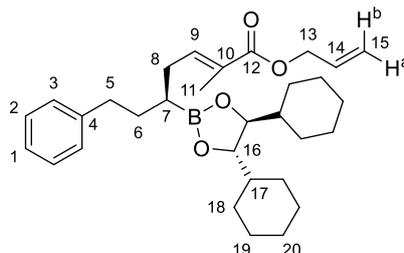
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -31.7$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₄ O ₄ B [M+H] ⁺	467.3327	467.3327

(S,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäureallylester (37e)

Gemäß AAV3 wurden 127 mg (293 μmol , 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters **36** mit 51 mg (366 μmol , 1.25 Äq.) **35e**, 48 μl ($\rho = 0.71 \text{ g/ml}$, 337 μmol , 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 202 μl (322 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 53 μl ($\rho = 1.06 \text{ g/ml}$, 440 μmol , 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 96:4). Nach Trocknung im HV wurden 52 mg verunreinigtes Produkt **37e** als farbloses Öl erhalten. **37e** wurde ohne weitere Aufreinigung zum Alkohol **42e** oxidiert.

$R_f(\mathbf{37e}) = 0.18$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (m, 2 H, 19-H), 1.07 (m, 2 H, 18-H), 1.14–1.39 (sh, 9 H, 7-H, 17-H, 18-H', 19-H'), 1.60 (m, 2 H, 18-H''), 1.63–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 20-H), 1.72–1.82 (sh, 7 H, 6-H_b, 18-H''', 19-H'', 20-H'), 1.85 (m, 3 H, 11-H), 2.33 (m, 2 H, 8-H), 2.64 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 16-H), 4.63 (dt, $^3J_{13,14} = 5.5 \text{ Hz}$, $^4J_{13,15} = 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 13-H), 5.22 (dtd, $^3J_{15a,14} = 10.4 \text{ Hz}$, $^2J_{15a,15b} \approx ^4J_{15a,13} = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, 15-H_a), 5.32 (ddt, $^3J_{15b,14} = 17.2 \text{ Hz}$, $^2J_{15b,15a} \approx ^4J_{15b,13} = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, 15-H_b), 5.95 (ddt, $^3J_{14,15b} = 17.1 \text{ Hz}$, $^3J_{14,15a} = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J_{14,13} = 5.5 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 6.83 (tq, $^3J_{9,8} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{9,11} = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 7.12–7.24 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.5$ (q, C-11), 25.9 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.4 (t, C-20), 27.4 (t, C-19'), 28.5 (t, C-18'), 30.4 (t, C-8), 33.4 (t, C-6), 35.5 (t, C-5), 43.1 (d, C-17), 65.0 (t, C-13), 83.5 (d, C-16), 117.6 (t, C-15), 125.7 (d, C-1), 127.6 (s, C-10), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 132.6 (d, C-14), 142.7 (s, C-4; d, C-9), 167.7 (s, C-12).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

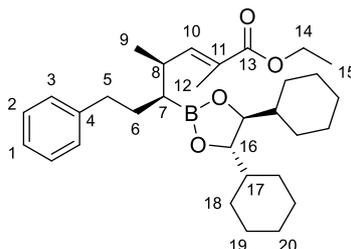
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	493.3484	493.3526

(2E,4R,5S)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2,4-dimethyl-7-phenylhept-2-ensäureethylester (37f)

Gemäß AAV3 wurden 382 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters **36** mit 157 mg (1.10 mmol, 1.25 Äq.) **35f**, 144 μl ($\rho = 0.71 \text{ g/ml}$, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 159 μl ($\rho = 1.06 \text{ g/ml}$, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 270 mg (546 μmol , 62 % d. Th., Isomerenmischung) **37f** als farbloses Öl erhalten. Das Isomerenverhältnis wurde nach Oxidation zum Alkohol **42f** bestimmt.

$R_f(\mathbf{37f}) = 0.27$ (PE/EE 95:5)

Hauptisomer (γ -Isomer):

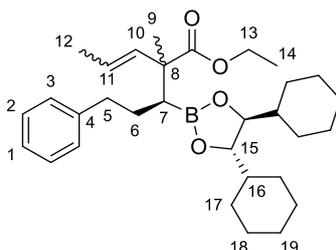


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.97–1.11 (sh, $^3J_{9,8}$ = 6.6 Hz, 7 H, 9-H, 18-H, 19-H), 1.13–1.31 (sh, $^3J_{15,14}$ = 7.1 Hz, 10 H, 7-H, 15-H, 18-H', 19-H'), 1.33 (m, 2 H, 17-H), 1.58–1.72 (sh, 5 H, 6-H_a, 18-H'', 20-H), 1.73–1.90 (sh, 10 H, 6-H_b, 12-H, 18-H''', 19-H'', 20-H'), 2.45–2.81 (sh, 3 H, 5-H, 8-H), 3.88 (m, 2 H, 16-H), 4.18 (q, $^3J_{14,15}$ = 6.9 Hz, 2 H, 14-H), 6.62 (dq, $^3J_{10,8}$ = 10.4 Hz, $^4J_{10,12}$ = 1.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.12–7.24 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.5 (q, C-12), 14.3 (q, C-15), 19.4 (q, C-9), 25.9 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.5 (t, C-17), 27.8 (t, C-19'), 28.7 (t, C-18'), 33.3 (t, C-6), 34.8 (d, C-8), 35.9 (t, C-5), 43.2 (d, C-17), 60.4 (t, C-14), 83.7 (d, C-16), 125.6 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.3 (d, C-3), 128.6 (s, C-11), 142.8 (s, C-4), 148.2 (d, C-10), 168.5 (s, C-13).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (α -Isomer, Gemisch aus Diastereomeren und *E/Z*-Isomeren, ausgewählte Signale):



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.36–5.67 (sh, 2 H, 10-H, 11-H).

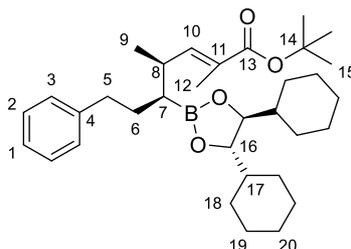
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	495.3640	495.3640

(2*E*,4*R*,5*S*)-5-[(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2,4-dimethyl-7-phenylhept-2-ensäure-*tert*-butylester (37g)

Gemäß AAV3 wurden 382 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters **36** mit 188 mg (1.10 mmol, 1.25 Äq.) **35c**, 144 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 159 μl (ρ = 1.06 g/ml, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 275 mg (526 μmol , 60 % d. Th., Isomeregemisch) **37g** als farbloses Öl erhalten. Das Isomerenverhältnis wurde nach Oxidation zum Alkohol **42g** bestimmt.

$R_f(\mathbf{37f})$ = 0.34 (PE/EE 95:5)

Hauptisomer (γ -Isomer):

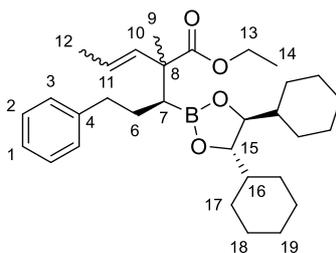


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.98–1.10 (sh, 7 H, 9-H, 18-H, 19-H), 1.14–1.29 (sh, 7 H, 7-H, 18-H', 19-H'), 1.33 (m, 2 H, 17-H), 1.49 (s, 9 H, 15-H), 1.58–1.72 (sh, 5 H, 6-H_a, 18-H'', 20-H), 1.73–1.90 (sh, 10 H, 6-H_b, 12-H, 18-H''', 19-H'', 20-H'), 2.49–2.78 (sh, 3 H, 5-H, 8-H), 3.87 (m, 2 H, 16-H), 6.51 (dq, $^3J_{10,8} = 10.2$ Hz, $^4J_{10,12} = 1.4$ Hz, 1 H, 10-H), 7.12–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.6 (q, C-12), 19.6 (q, C-9), 25.9 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.5 (t, C-20), 27.8 (t, C-19'), 28.1 (q, C-15), 28.7 (t, C-18'), 32.3 (t, C-6), 34.7 (d, C-8), 35.9 (t, C-5), 43.2 (d, C-17), 79.8 (s, C-14), 83.6 (d, C-16), 125.6 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.3 (d, C-3), 128.6 (s, C-11), 142.6 (s, C-4), 147.2 (d, C-10), 167.8 (s, C-13).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (α -Isomer, Gemisch aus Diastereomeren und *E/Z*-Isomeren, ausgewählte Signale):



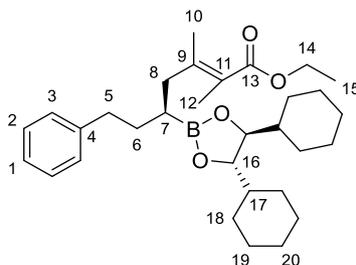
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.33–5.64 (sh, 2 H, 10-H, 11-H).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	495.3640	495.3640

(*S,E*)-5-[(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2,3-dimethyl-7-phenylhept-2-ensäureethylester (**37h**)

Gemäß AAV3 wurden 171 mg (395 μmol , 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α -Bromboronsäureesters **36** mit 78 mg (494 μmol , 1.25 Äq.) **35g**, 65 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 454 μmol , 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 272 μl (434 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 71 μl ($\rho = 1.06$ g/ml, 592 μmol , 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 96:4) und im HV getrocknet. Es wurden 102 mg (206 μmol , 52 % d. Th., *E:Z* = 94:6 laut $^1\text{H-NMR}$) **37h** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{37h}) = 0.27$ (PE/EE 95:5)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90–1.12 (sh, 4 H, 18-H, 19-H), 1.15–1.44 (sh, ³J_{15,14} = 7.1 Hz, 12 H, 7-H, 15-H, 17-H, 18-H', 19-H'), 1.60 (m, 2 H, 17-H''), 1.64–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 20-H), 1.72–1.85 (sh, 7 H, 6-H_b, 18-H''', 19-H'', 20-H'), 1.87 (m, 3 H, 12-H), 1.94 (m, 3 H, 10-H), 2.25 (dd, ²J_{8a,8b} = 13.1 Hz, ³J_{8a,7} = 8.1 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.32 (dd, ²J_{8b,8a} = 13.2 Hz, ³J_{8b,7} = 8.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 2.62 (m, 2 H, 5-H), 3.84 (m, 2 H, 16-H), 4.17 (q, ³J_{14,15} = 7.2 Hz, 2 H, 14-H), 7.12–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-15), 15.7 (q, C-12), 20.6 (q, C-10), 21.5 (bs, C-7), 25.9 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.5 (t, C-20), 27.6 (t, C-19'), 28.5 (t, C-18'), 33.5 (t, C-6), 35.8 (t, C-5), 37.3 (t, C-8), 43.1 (d, C-17), 59.9 (t, C-14), 83.6 (d, C-16), 123.3 (s, C-11), 125.6 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.7 (s, C-4), 145.9 (s, C-9), 169.9 (s, C-13).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.01 (m, 3 H, 10-H), 3.80 (m, 2 H, 16-H), 4.12 (q, ³J_{14,15} = 7.1 Hz, 2 H, 14-H).

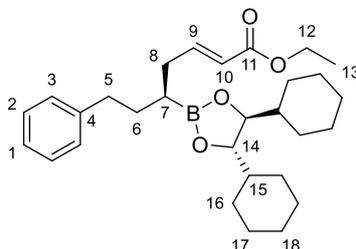
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₈ O ₄ B [M+H] ⁺	495.3640	495.3637

(S,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-7-phenylhept-2-ensäureethylester (37i)

Gemäß AAV3 wurden 127 mg (293 μmol, 1.0 Äq.) des frisch hergestellten α-Bromboronsäureesters **36** mit 46 μl (ρ = 0.923 g/ml, 366 μmol, 1.25 Äq.) Ethylcrotonat, 48 μl (ρ = 0.71 g/ml, 337 μmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 202 μl (322 μmol, 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 53 μl (ρ = 1.06 g/ml, 440 μmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 20 h wurde aufgearbeitet, das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 74 mg (159 μmol, 54 % d. Th., Isomerenmisch 63:37 laut ¹H-NMR) **37i** als farbloses Öl erhalten.

R_f(37i) = 0.20 (PE/EE 95:5)



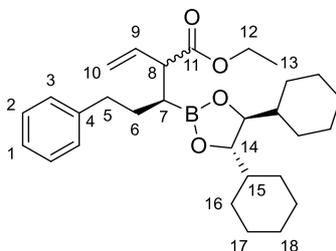
Hauptisomer (γ-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (m, 2 H, 17-H), 1.07 (m, 2 H, 16-H), 1.12–1.41 (sh, ³J_{13,12} = 7.1 Hz, 12 H, 7-H, 13-H, 15-H, 16-H', 17-H'), 1.61 (m, 2 H, 16-H''), 1.64–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 18-H), 1.72–1.89 (sh, 7 H, 6-H_b, 16-H''', 17-H'', 18-H'), 2.35 (m, 2 H, 8-H), 2.64 (m, 2 H, 5-H), 3.86 (m, 2 H, 15-H), 4.17 (q, ³J_{12,13} = 7.1 Hz, 2 H, 12-H), 5.82 (d, ³J_{10,9} = 15.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.97 (dt, ³J_{9,10} = 15.4 Hz, ³J_{9,8} = 7.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.13–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-13), 25.9 (t, C-17), 26.0 (t, C-16), 26.4 (t, C-18), 27.5 (t, C-17'), 28.5 (t, C-16'), 33.2 (t, C-6), 33.9 (t, C-8), 35.4 (t, C-5), 43.1 (d, C-15), 60.1 (t, C-12), 83.6 (d, C-14), 121.8 (d, C-10), 125.7 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.6 (s, C-4), 149.0 (d, C-9), 166.6 (s, C-11).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (α-Isomer, ausgewählte Signale):



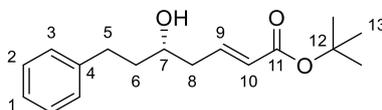
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (m, 2 H, 10-H), 5.88 (m, 1 H, 9-H).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₄ O ₄ B [M+H] ⁺	467.3327	467.3327

(S,E)-5-Hydroxy-7-phenylhept-2-ensäure-tert-butylester (38)

Gemäß AAV2 wurden 116 mg (235 μmol, 1.0 Äq., Isomerengemisch) **37a** mit 109 μl (1.17 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 47 mg (1.17 μmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5, 8:2) und Trocknung im HV lieferte 23 mg (83 μmol, 36 % d. Th., einzelnes Isomer) **38** als farbloses Öl.

R_f(38) = 0.29 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9 H, 13-H), 1.72 (bs, 1 H, OH), 1.80 (m, 2 H, 6-H), 2.37 (m, 2 H, 8-H), 2.69 (dt, ²J_{5a,5b} = 14.1 Hz, ³J_{5a,6} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.81 (dt, ²J_{5b,5a} = 13.9 Hz, ³J_{5b,6} = 7.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.77 (m, 1 H, 7-H), 5.83 (d, ³J_{10,9} = 15.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.85 (dt, ³J_{9,10} = 15.4 Hz, ³J_{9,8} = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.14–7.23 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.29 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (q, C-13), 31.9 (t, C-5), 38.6 (t, C-6), 40.2 (t, C-8), 69.7 (d, C-7), 80.3 (s, C-12), 125.8 (d, C-10), 125.9 (d, C-1), 128.4 (d, C-3), 128.4 (d, C-2), 141.6 (s, C-4), 143.5 (d, C-9), 165.6 (s, C-11).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −10.0 (c = 1.0, CHCl₃)

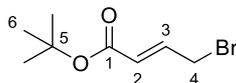
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₃ O ₂ [M+H−H ₂ O] ⁺	259.1693	259.1690

4-Bromcrotonsäure-tert-butylester (39)

3.32 g (23.4 mmol, 1.0 Äq.) **35a**, 4.16 g (23.4 mmol, 1.0 Äq.) NBS sowie 767 mg (4.67 mmol, 0.2 Äq.) AIBN wurden in 45 ml Benzol suspendiert und 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt (40 °C, > 70 mbar). Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst und zweimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Destillation im Vakuum (1.4 mbar, 85–87 °C) lieferte 3.79 g eines schwach gelben Öls, das durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan/Diethylether

93:7) weiter gereinigt wurde. Es wurden 2.48 g (11.2 mmol, 48 % d. Th.) **39** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{39}) = 0.29$ (PE/Diethylether 9:1)



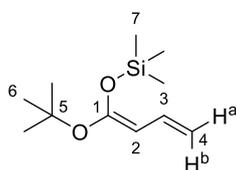
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48$ (s, 9 H, 6-H), 3.98 (dd, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, $^4J_{4,2} = 1.1$ Hz, 2 H, 4-H), 5.94 (dt, $^3J_{2,3} = 15.3$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.1$ Hz, 1 H, 2-H), 6.89 (dt, $^3J_{3,2} = 15.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.6$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.0$ (q, C-6), 29.3 (t, C-4), 81.0 (s, C-5), 126.5 (d, C-2), 140.5 (d, C-3), 164.8 (s, C-1).

(Z)-{[1-(tert-Butoxy)buta-1,3-dien-1-yl]oxy}trimethylsilan (**40**)

Zu einer Lösung von 1.10 ml (7.74 mmol, 1.1 Äq.) Diisopropylamin abs. in 5 ml THF abs. wurden bei -40 °C 4.40 ml (7.03 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) getropft. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 20 min gerührt. Zur LDA-Lösung wurden bei -78 °C 1.27 ml ($\rho = 1.063$ g/ml, 10.6 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. gegeben. Nach 30 min Rühren bei -78 °C wurden 1.00 g (7.03 mmol, 1.0 Äq.) **35a** zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Zur gelben Dienolat-Lösung wurden 989 μl ($\rho = 0.85$ g/ml, 7.74 mmol, 1.1 Äq.) TMSCl gegeben. Anschließend wurde die erhaltene viskose Suspension innerhalb von 30 min auf RT erwärmt.

Nach Verdünnen mit Pentan wurde die Reaktionsmischung einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wurden 1.50 g (7.00 mmol, 99 % d. Th.) des Silylketenacetals **40** (*Z:E* = 81:19 laut $^1\text{H-NMR}$) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet.



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.23$ (s, 9 H, 7-H), 1.36 (s, 9 H, 6-H), 4.65 (ddd, $^3J_{4a,3} = 10.4$ Hz, $^2J_{4a,4b} = 2.2$ Hz, $^4J_{4a,2} = 0.6$ Hz, 1 H, 4- H_a), 4.75 (d, $^3J_{2,3} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.87 (ddd, $^3J_{4b,3} = 17.0$ Hz, $^2J_{4b,4a} = 2.2$ Hz, $^4J_{4b,2} = 0.6$ Hz, 1 H, 4- H_b), 6.44 (ddd, $^3J_{3,4b} = 17.2$ Hz, $^3J_{3,2} \approx ^3J_{3,4a} = 10.5$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.4$ (q, C-7), 28.6 (q, C-6), 79.5 (s, C-5), 93.1 (d, C-2), 108.3 (t, C-4), 132.8 (d, C-3), 153.6 (s, C-1).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

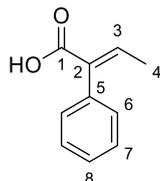
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.26$ (s, 9 H, 7-H), 1.35 (s, 9 H, 6-H), 4.62 (ddd, $^3J_{4a,3} = 10.7$ Hz, $^2J_{4a,4b} = 2.2$ Hz, $^4J_{4a,2} = 0.6$ Hz, 1 H, 4- H_a), 4.69 (d, $^3J_{2,3} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.84 (ddd, $^3J_{4b,3} = 17.3$ Hz, $^2J_{4b,4a} = 2.2$ Hz, $^4J_{4b,2} = 0.6$ Hz, 1 H, 4- H_b), 6.47 (ddd, $^3J_{3,4b} = 17.1$ Hz, $^3J_{3,2} \approx ^3J_{3,4a} = 10.5$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.1$ (q, C-7), 29.0 (q, C-6), 94.0 (d, C-2), 108.0 (t, C-4), 133.1 (d, C-3).

(E)-2-Phenylbut-2-ensäure (41)^[213]

Eine Lösung von 1.25 g (8.55 mmol, 1.0 Äq.) 2-Phenyl-2-butenal in 100 ml *tert*-Butanol wurde bei RT mit 11.3 ml (107 mmol, 12.5 Äq.) 2-Methyl-2-buten versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 9.67 g (86.0 mmol, 10.0 Äq.) Natriumchlorit (technisch, 80 %) und 10.0 g (64.1 mmol, 7.5 Äq.) Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat in 50 ml Wasser zugegeben. Nach 2 h Rühren bei RT wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung zweimal mit PE/EE 1:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Umkristallisation des Rückstands aus 15 ml PE/EE 1:1 lieferte 914 mg (5.64 mmol, 66 % d. Th.) **41** (*E:Z* > 96:4 laut ¹H-NMR) als farblose Kristalle.

R_f(41) = 0.40 (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (d, ³J_{4,3} = 7.3 Hz, 3 H, 4-H), 7.19 (m, 2 H, 6-H), 7.28–7.35 (sh, 2 H, 3-H, 8-H), 7.38 (m, 2 H, 7-H), 11.57 (bs, 1 H, COOH).

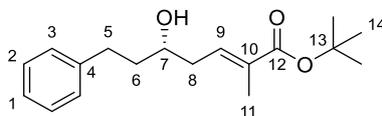
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.8 (q, C-4), 127.6 (d, C-8), 128.0 (d, C-7), 129.8 (d, C-6), 134.1 (s, C-2/5), 134.4 (s, C-2/5), 142.7 (d, C-3), 172.4 (s, C-1).

Schmelzpunkt: 132 °C (lit. 135 °C)^[264]

(S,E)-5-Hydroxy-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäure-*tert*-butylester (42b)

Gemäß AAV2 wurden 247 mg (486 μmol, 1.0 Äq.) **37b** mit 226 μl (ρ = 1.11 g/ml, 2.43 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 97 mg (2.43 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Zur Abtrennung des (S,S)-DICHED wurde der Rückstand in 5 ml Diethylether gelöst und mit 35 mg (583 μmol, 1.2 Äq.) Methylboronsäure sowie 520 mg wasserfreiem MgSO₄ versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5, 8:2) und Trocknung im HV lieferte 161 mg (327 μmol, 67 % d. Th., 92 % ee laut HPLC) **42b** als farbloses Harz.

R_f(42b) = 0.29 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9 H, 14-H), 1.63 (bs, 1 H, OH), 1.79–1.87 (sh, 5 H, 6-H, 11-H), 2.36 (m, 2 H, 8-H), 2.70 (dt, ²J_{5a,5b} = 13.9 Hz, ³J_{5a,6} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.82 (dt, ²J_{5b,5a} = 14.2 Hz, ³J_{5b,6} = 7.6 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.78 (tt, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8} = 6.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.70 (tq, ³J_{9,8} = 7.6 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.17–7.24 (sh, 3 h, 1-H, 3-H), 7.29 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.7 (q, C-11), 28.1 (q, C-14), 32.0 (t, C-5), 36.9 (t, C-8), 38.7 (t, C-6), 70.4 (d, C-7), 80.2 (s, C-13), 125.9 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 131.7 (s, C-10), 136.4 (d, C-9), 141.7 (s, C-4), 167.2 (s, C-12).

HPLC: Säule: Chiralcel OD-H 5 μm, Hexan:*i*-PrOH 9:1, Fluss 1.0 ml/min, 20 °C, t_R(S) = 9.76 min, t_R(R) = 12.85 min.

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +7.8 (c = 1.0, CHCl₃) ((S)-**30** mit 92 % ee)

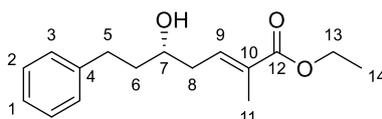
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₁₈H₂₇O₃ [M+H]⁺ 291.1955 291.1959

(S,E)-5-Hydroxy-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäureethylester (42c)

Gemäß AAV2 wurden 68 mg (142 μmol , 1.0 Äq.) **37c** mit 66 μl ($\rho = 1.11 \text{ g/ml}$, 708 μmol , 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 75 mg (708 μmol , 5.0 Äq.) Natriumcarbonat umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer auf ca. 2 ml eingengt. Zur Abtrennung des (S,S)-DICHED wurde der Rückstand mit 10 mg (170 μmol , 1.2 Äq.) Methylboronsäure sowie 205 mg wasserfreiem MgSO_4 versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) lieferte 28 mg (107 μmol , 75 % d. Th., 94 % ee laut HPLC) **42c** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{42c}) = 0.26$ (PE/EE 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (t, $^3J_{14,13} = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, 14-H), 1.70–1.93 (sh, 6 H, 6-H, 11-H, OH), 2.37 (dd, $^3J_{8,7} \approx ^3J_{8,9} = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H, 8-H), 2.68 (dt, $^2J_{5a,5b} = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J_{5a,6} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_a), 2.81 (dt, $^2J_{5b,5a} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{5b,6} = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_b), 3.78 (tt, $^3J_{7,6} \approx ^3J_{7,8} = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 4.18 (q, $^3J_{13,14} = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, 13-H), 6.80 (t, $^3J_{9,8} = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 7.11–7.23 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.28 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7$ (q, C-11), 14.2 (q, C-14), 32.0 (t, C-5), 36.9 (t, C-8), 38.7 (t, C-6), 60.6 (t, C-13), 70.3 (d, C-7), 125.9 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 130.1 (s, C-10), 137.6 (d, C-9), 141.7 (s, C-4), 167.9 (s, C-12).

HPLC: Säule: Chiralcel OD-H 5 μm , Hexan:*i*-PrOH 9:1, Fluss 1.0 ml/min, 20 °C, $t_R(S) = 14.84 \text{ min}$, $t_R(R) = 20.73 \text{ min}$.

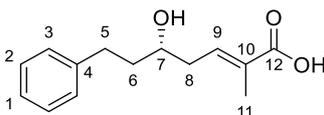
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +6.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3) ((S)-**42c** mit 94 % ee)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$ [M+H] ⁺	263.1642	263.1659

(S,E)-5-Hydroxy-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäure (42d)

Gemäß AAV2 wurden 61 mg (131 μmol , 1.0 Äq.) **37d** mit 61 μl ($\rho = 1.11 \text{ g/ml}$, 654 μmol , 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 26 mg (654 μmol , 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 4 d wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die Mischung zweimal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl auf pH = 2 angesäuert und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten EE-Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (RP-Kieselgel, $\text{H}_2\text{O} + 0.1 \text{ % HCOOH} \rightarrow 50 \text{ % MeCN}$). Nach Lyophilisation wurden 22 mg (94 μmol , 72 % d. Th.) der Carbonsäure **42d** als farbloses Harz erhalten.

$R_f(\mathbf{42d}) = 0.06$ (PE/EE 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 1.70$ –1.87 (sh, 5 H, 6-H, 11-H), 2.40 (m, 2 H, 8-H), 2.69 (ddd, $^2J_{5a,5b} = 13.6 \text{ Hz}$, $^3J_{5a,6a} = 9.2 \text{ Hz}$, $^3J_{5a,6b} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_a), 2.83 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 13.7 \text{ Hz}$, $^3J_{5b,6b} = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J_{5b,6a} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_b), 3.76 (m, 1 H, 7-H), 6.93 (tq, $^3J_{9,8} = 7.3 \text{ Hz}$, $^4J_{9,11} = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 7.11–7.31 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H).

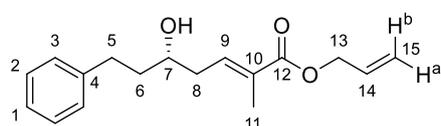
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 12.8$ (q, C-11), 32.8 (t, C-5), 37.8 (t, C-8), 40.2 (t, C-6), 70.4 (d, C-7), 126.5 (d, C-1), 129.2 (d, C-2), 129.3 (d, C-3), 129.5 (s, C-10), 140.3 (d, C-9), 143.5 (s, C-4), 169.3 (s, C-12).

Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = +6.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$	217.1223	217.1229

(S,E)-5-hydroxy-2-methyl-7-phenylhept-2-ensäureallylester (42e)

Gemäß AAV2 wurden 40 mg des verunreinigten Boronsäureesters **37e** mit 61 μl ($\rho = 1.11$ g/ml, 406 μmol) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 43 mg (406 μmol) Natriumcarbonat umgesetzt. Nach 2.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer auf ca. 1 ml eingengt. Zur Abtrennung des (S,S)-DICHD wurde der Rückstand mit 6 mg (97 μmol) Methylboronsäure sowie 110 mg wasserfreiem MgSO_4 versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) lieferte 9 mg (33 μmol , 14 % d. Th. über 2 Stufen ausgehend von **36**) **42e** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{42e}) = 0.24$ (PE/EE 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61$ (bs, 1 H, OH), 1.82 (m, 2 H, 6-H), 1.88 (m, 3 H, 11-H), 2.39 (dd, $^3J_{8,7} \approx ^3J_{8,9} = 6.8$ Hz, 2 H, 8-H), 2.70 (dt, $^2J_{5a,5b} = 13.7$ Hz, $^3J_{5a,6} = 8.1$ Hz, 1 H, 5- H_a), 2.82 (dt, $^2J_{5b,5a} = 13.6$ Hz, $^3J_{5b,6} = 7.5$ Hz, 1 H, 5- H_b), 3.80 (m, 1 H, 7-H), 4.65 (d, $^3J_{13,14} = 5.6$ Hz, 2 H, 13-H), 5.24 (ddt, $^3J_{15a,14} = 10.4$ Hz, $^2J_{15a,15b} \approx ^4J_{15a,13} = 1.1$ Hz, 1 H, 15- H_a), 5.33 (ddt, $^3J_{15b,14} = 17.2$ Hz, $^2J_{15b,15a} \approx ^4J_{15b,13} = 1.4$ Hz, 1 H, 15- H_b), 5.96 (ddt, $^3J_{14,15b} = 17.1$ Hz, $^3J_{14,15a} = 10.4$ Hz, $^3J_{14,13} = 5.6$ Hz, 1 H, 14-H), 6.85 (tq, $^3J_{9,8} = 7.5$ Hz, $^4J_{9,11} = 1.1$ Hz, 1 H, 9-H), 7.16–7.24 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.29 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7$ (q, C-11), 32.0 (t, C-5), 36.9 (t, C-8), 38.7 (t, C-6), 65.3 (t, C-13), 70.4 (t, C-13), 117.9 (t, C-15), 126.0 (d, C-1), 128.4 (d, C-2), 128.5 (d, C-3), 130.0 (s, C-10), 132.4 (d, C-14), 138.1 (d, C-9), 141.6 (s, C-4), 167.5 (s, C-12).

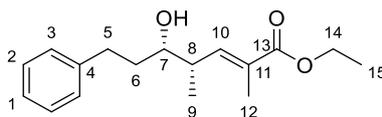
Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = -9.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	275.1642	275.1640

(2E,4S,5S)-5-Hydroxy-2,4-dimethyl-7-phenylhept-2-ensäureethylester (42f)

Gemäß AAV2 wurden 254 mg (514 μmol , 1.0 Äq., Isomerengemisch) **37f** mit 238 μl ($\rho = 1.11$ g/ml, 2.57 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 272 mg (2.57 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, $\text{H}_2\text{O} + 0.1$ % HCOOH/MeCN 9:1 \rightarrow 5:95) wurde ein mit (S,S)-DICHD verunreinigtes Isomerengemisch ($\gamma:\alpha = 78:22$, $d.r. = 95:5$ laut $^1\text{H-NMR}$) erhalten, welches mittels präparativer HPLC (*Phenomenex Luna[®] C18(2)*, $\text{H}_2\text{O} + 0.1$ % HCOOH/MeCN 9:1 \rightarrow 5:95) weiter aufgereinigt wurde. Es wurden 55 mg (199 μmol , 39 % d. Th., einzelnes Isomer laut $^1\text{H-NMR}$) **42f** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{42f}) = 0.33$ (PE/EE 8:2)

Hauptisomer (γ -(4*S*,5*S*)-Isomer):



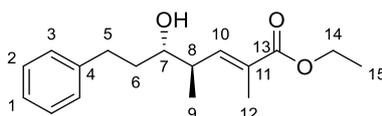
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 1.30 (t, $^3J_{15,14}$ = 6.9 Hz, 3 H, 15-H), 1.59 (bs, 1 H, OH), 1.68 (m, 1 H, 6- H_a), 1.82 (m, 1 H, 6- H_b), 1.85 (d, $^4J_{12,10}$ = 1.6 Hz, 3 H, 12-H), 2.59 (m, 1 H, 8-H), 2.66 (ddd, $^2J_{5a,5b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{5a,6a}$ = 9.5 Hz, $^3J_{5a,6b}$ = 6.6 Hz, 1 H, 5- H_a), 2.84 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 14.2 Hz, $^3J_{5b,6b}$ = 10.1 Hz, $^3J_{5a,6b}$ = 5.4 Hz, 1 H, 5- H_b), 3.52 (ddd, $^3J_{7,6a}$ = 9.5 Hz, $^3J_{7,8}$ = 6.6 Hz, $^3J_{7,6b}$ = 2.8 Hz, 1 H, 7-H), 4.19 (q, $^3J_{14,15}$ = 7.3 Hz, 2 H, 14-H), 6.60 (dq, $^3J_{10,8}$ = 10.4 Hz, $^4J_{10,12}$ = 1.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.17–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.28 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.7 (q, C-12), 14.3 (q, C-15), 15.4 (q, C-9), 32.3 (t, C-5), 36.5 (t, C-6), 39.7 (d, C-8), 60.6 (t, C-14), 74.7 (d, C-7), 125.9 (d, C-1), 128.0 (s, C-11), 128.4 (d, C-3), 128.4 (d, C-2), 141.8 (s, C-4), 143.5 (d, C-10), 168.2 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27.2$ (c = 1.0, CHCl_3)

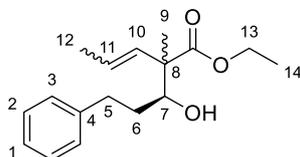
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3$ [M+H] ⁺	277.1798	277.1838

Nebenisomer (γ -(4*R*,5*S*)-Isomer, ausgewählte Signale):



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.68 (dq, $^3J_{10,8}$ = 10.4 Hz, $^4J_{10,12}$ = 1.4 Hz, 1 H, 10-H).

Nebenisomer (α -Isomer, Gemisch aus Diastereomeren und *E/Z*-Isomeren, ausgewählte Signale):



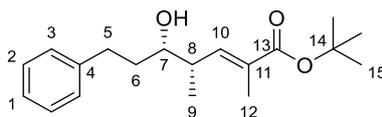
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.44–5.73 (sh, 2 H, 10-H, 11-H).

(2*E*,4*S*,5*S*)-5-Hydroxy-2,4-dimethyl-7-phenylhept-2-ensäure-*tert*-butylester (42g)

Gemäß AAV2 wurden 256 mg (490 μmol , 1.0 Äq., Isomerengemisch) **37g** mit 227 μl (ρ = 1.11 g/ml, 2.45 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 98 mg (2.45 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 9:1 \rightarrow 5:95) wurde ein mit (*S,S*)-DICHD verunreinigtes Isomerengemisch (γ : α = 85:15, *d.r.* = 83:17 laut $^1\text{H-NMR}$) erhalten, welches mittels präparativer HPLC (*Phenomenex Luna*[®] C18(2), H_2O + 0.1 % HCOOH/MeCN 9:1 \rightarrow 5:95) weiter aufgereinigt wurde. Es wurden 55 mg (181 μmol , 37 % d. Th., einzelnes Isomer laut $^1\text{H-NMR}$) **42g** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{42g}) = 0.38$ (PE/EE 8:2)

Hauptisomer (γ -(4*S*,5*S*)-Isomer):



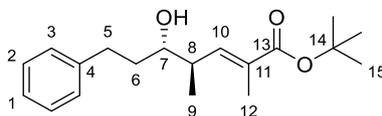
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.7 Hz, 3 H, 9-H), 1.48 (sh, 10 H, 15-H, OH), 1.67 (m, 1 H, 6- H_a), 1.77–1.88 (sh, 4 H, 6- H_b , 12-H), 2.56 (m, 1 H, 8-H), 2.66 (ddd, $^2J_{5a,5b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{5a,6a}$ = 9.5 Hz, $^3J_{5a,6b}$ = 6.8 Hz, 1 H, 5- H_a), 2.84 (ddd, $^2J_{5b,5a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{5b,6b}$ = 9.7 Hz, $^3J_{5a,6b}$ = 5.3 Hz, 1 H, 5- H_b), 3.50 (m, 1 H, 7-H), 6.49 (dq, $^3J_{10,8}$ = 10.3 Hz, $^4J_{10,12}$ = 1.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.15–7.23 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.28 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.8 (q, C-12), 15.4 (q, C-9), 28.1 (q, C-15), 32.3 (t, C-5), 36.5 (t, C-6), 39.7 (d, C-8), 74.8 (d, C-7), 80.2 (s, C-14), 125.9 (d, C-1), 128.4 (d, C-3), 128.4 (d, C-2), 129.5 (s, C-11), 141.8 (s, C-4), 142.3 (d, C-10), 167.5 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -28.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

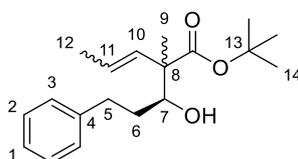
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	305.2111	305.2101

Nebenisomer (γ -(4*R*,5*S*)-Isomer, ausgewählte Signale):



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.56 (dq, $^3J_{10,8}$ = 10.2 Hz, $^4J_{10,12}$ = 1.3 Hz, 1 H, 10-H).

Nebenisomer (α -Isomer, Gemisch aus Diastereomeren und *E/Z*-Isomeren, ausgewählte Signale):



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.45–5.71 (sh, 2 H, 10-H, 11-H).

(2*S*,3*S*)-2-Methyl-5-phenylheptan-1,3-diol (**43**)

aus **42f**:

In eine Lösung von 11 mg (40 μmol , 1.0 Äq.) **42f** in 1 ml DCM wurden bei -78 °C bis zur Blaufärbung (~ 5 min) Ozon eingeleitet. Überschüssiges Ozon wurde durch Durchleiten von Sauerstoff entfernt und es wurden 13 mg (48 μmol , 1.2 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 15 min auf RT erwärmt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Filtration des Rückstands über Kieselgel (Pentan/Diethylether 1:1) wurde der Rohaldehyd erhalten, welcher sofort weiter umgesetzt wurde.

Der Aldehyd wurde in 1 ml Methanol gelöst und bei RT mit 2 mg (48 μmol , 1.2 Äq.) Natriumborhydrid versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt, wodurch 3 mg (15 μmol , 39 % d. Th.) **43** als farbloses Öl erhalten wurden.

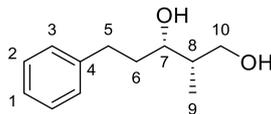
aus **42g**:

In eine Lösung von 40 mg (131 μmol , 1.0 Äq.) **42g** in 2.8 ml DCM wurden bei -78 °C bis zur Blaufärbung (~ 5 min) Ozon eingeleitet. Überschüssiges Ozon wurde durch Durchleiten von Sauerstoff entfernt und es wurden 41 mg (158 μmol , 1.2 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 15 min auf RT erwärmt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 1:3) wurde der Aldehyd erhalten, welcher sofort weiter umgesetzt wurde.

Der Aldehyd wurde in 2.8 ml Methanol gelöst und bei RT mit 6 mg (158 μ mol, 1.2 Äq.) Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Diethylether) lieferte 16 mg (82 μ mol, 62 % d. Th.) **43** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{43}) = 0.41$ (Diethylether)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 1.66–1.94 (sh, 3 H, 6-H, 8-H), 2.58 (bs, 2 H, OH), 2.65 (ddd, $^2J_{5a,5b} = 13.8$ Hz, $^3J_{5a,6a} = 9.5$ Hz, $^3J_{5a,6b} = 6.8$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.84 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 13.9$ Hz, $^3J_{5b,6b} = 9.9$ Hz, $^3J_{5b,6a} = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.70 (d, $^3J_{10,8} = 5.5$ Hz, 2 H, 10-H), 3.85 (m, 1 H, 7-H), 7.16–7.24 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.29 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.3$ (q, C-9), 32.6 (t, C-5), 35.7 (t, C-6), 39.2 (d, C-8), 67.0 (t, C-10), 73.9 (d, C-7), 125.8 (d, C-1), 128.4 (d, C-2, C-3), 142.0 (s, C-4).

Die NMR-Spektren von **43** stimmen mit Literaturspektren überein.^[215]

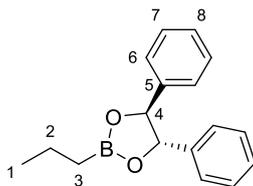
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -20.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O} [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$	176.1196	176.1197

(4S,5S)-4,5-Diphenyl-2-propyl-1,3,2-dioxaborolan (**44**)

1.80 g (20.5 mmol, 1.2 Äq.) Propylboronsäure und 3.66 g (17.1 mmol, 1.0 Äq.) (S,S)-Hydrobenzoin^[30] wurden in 90 ml Diethylether gelöst und es wurden 5.6 g wasserfreies MgSO_4 zugegeben. Nach 2 d Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Filtration über Kieselgel (PE/Diethylether 9:1) lieferte 4.48 g (16.8 mmol, 99 % d. Th.) **44** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{44}) = 0.34$ (PE/Diethylether 9:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ –1.10 (sh, $^3J_{3,2} = 7.8$ Hz, $^3J_{1,2} = 7.3$ Hz, 5 H, 1-H, 3-H), 1.59 (tq, $^3J_{2,1} \approx ^3J_{2,3} = 7.5$ Hz, 2 H, 2-H), 5.11 (s, 2 H, 4-H), 7.25 (m, 4 H, 6-H), 7.28–7.42 (sh, 6 H, 7-H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.0$ (bs, C-3), 17.0 (q, C-1), 17.5 (t, C-2), 86.3 (d, C-4), 125.7 (d, C-6), 128.3 (d, C-8), 128.8 (d, C-7), 140.6 (s, C-5).

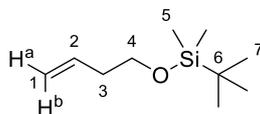
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -36.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{B} [\text{M}]^+$	266.1473	266.1480

(But-3-en-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilan (**45**)^[216]

Zu einer Lösung von 5.00 ml ($\rho = 0.838$ g/ml, 58.1 mmol, 1.0 Äq.) Homoallylalkohol in 60 ml DCM wurden bei 0 °C nacheinander 4.35 g (63.9 mmol, 1.1 Äq.) Imidazol sowie 9.63 g (63.9 mmol, 1.1 Äq.) TBSCl gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde auf RT erwärmt und 15 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat am

Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in PE suspendiert und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung sowie mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Destillation im Vakuum (1 mbar, 47–49 °C) lieferte 8.46 g (45.4 mmol, 78 % d. Th) des Silylethers **45** als farbloses Öl.



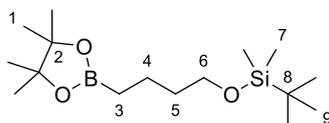
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.05 (s, 6 H, 5-H), 0.89 (s, 9 H, 7-H), 2.28 (dtt, $^3J_{3,2} \approx ^3J_{3,4} = 6.8$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.2$ Hz, 2 H, 3-H), 3.66 (t, $^3J_{4,3} = 6.8$ Hz, 2 H, 4-H), 4.97–5.13 (sh, 2 H, 1- H_a , 1- H_b), 5.82 (dtt, $^3J_{2,1b} = 17.2$ Hz, $^3J_{2,1a} = 10.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.9$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = –5.3 (q, C-5), 18.4 (s, C-6), 25.9 (q, C-7), 37.5 (t, C-3), 62.8 (t, C-4), 116.3 (t, C-1), 135.4 (d, C-2).

tert-Butyldimethyl[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butoxy]silan (46**)**^[218]

427 mg (635 μmol , 1.5 mol-%) $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ sowie 506 mg (1.27 mmol, 3.0 mol-%) dppe wurden unter N_2 -Atmosphäre in 50 ml DCM abs. gelöst. Es wurden nacheinander 7.89 g (42.3 mmol, 1.0 Äq.) **45** gelöst in 90 ml DCM abs. und 6.76 ml ($\rho = 0.882$ g/ml, 46.6 mmol, 1.1 Äq.) Pinakolboran zugegeben. Die Lösung wurde 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5) und Trocknung im HV lieferte 12.2 g (38.8 mmol, 92 % d. Th.) **46** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{46}) = 0.21$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.04 (s, 6 H, 7-H), 0.78 (t, $^3J_{3,4} = 7.6$ Hz, 2 H, 3-H), 0.89 (s, 9 H, 9-H), 1.24 (s, 12 H, 1-H), 1.43 (m, 2 H, 4-H), 1.53 (m, 2 H, 5-H), 3.59 (t, $^3J_{6,5} = 6.6$ Hz, 2 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = –5.3 (q, C-7), 18.4 (s, C-8), 20.2 (t, C-4), 24.8 (q, C-1), 26.0 (q, C-9), 35.5 (t, C-5), 63.1 (t, C-6), 82.9 (s, C-2).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

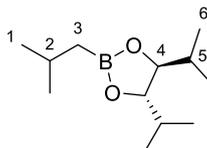
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{BSi} [\text{M}]^+$	314.2443	314.2463

(4S,5S)-2-Isobutyl-4,5-diisopropyl-1,3,2-dioxaborolan (47a**)**

(S,S)-DIPED wurde nach Literaturvorschriften synthetisiert.^[28,265]

140 mg (1.37 mmol, 1.2 Äq.) Isobutylboronsäure sowie 167 mg (1.14 mmol, 1.0 Äq.) (S,S)-DIPED wurden in 6 ml Diethylether gelöst und mit 375 mg wasserfreiem MgSO_4 versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert, am Rotationsverdampfer eingengt (40 °C, > 200 mbar) und durch Filtration über Kieselgel (Pentan/Diethylether 9:1) gereinigt. Es wurden 225 mg (1.06 mmol, 93 % d. Th.) **47a** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{47a}) = 0.61$ (Pentan/Diethylether 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, ³J_{3,2} = 7.0 Hz, 2 H, 3-H), 0.91 (d, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 6 H, 6-H), 0.91 (d, ³J_{6',5'} = 6.8 Hz, 6 H, 6'-H'), 0.94 (d, ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 3 H, 1-H), 0.94 (d, ³J_{1',2'} = 6.6 Hz, 3 H, 1'-H'), 1.66 (m, 2 H, 5-H), 1.87 (qqt, ³J_{2,1} ≈ ³J_{2,1'} ≈ ³J_{2,3} = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (m, 2 H, 4-H).

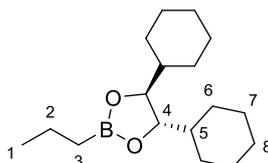
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (q, C-6), 17.9 (q, C-6'), 20.8 (bs, C-3), 24.8 (d, C-2), 25.1 (q, C-1), 25.3 (q, C-1'), 33.1 (d, C-5), 83.9 (d, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -59.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-propyl-1,3,2-dioxaborolan (47b)

Zu einer Lösung von 4.45 g (16.7 mmol, 1.0 Äq.) **44** in 14 ml Methanol wurden 44 mg (209 μmol, 1.25 mol-%) Rhodium(III)-chlorid-Hydrat sowie 504 mg Al₂O₃ (basisch, Aktivitätsstufe I) gegeben. Die Mischung wurde 5 h unter Wasserstoffatmosphäre (80 bar) bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Filtration über Kieselgel (PE/Diethylether 96:4) lieferte 4.02 g (14.5 mmol, 86 % d. Th.) **47b** als farbloses Öl.

R_f(47b) = 0.48 (PE/Diethylether 96:4)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (t, ³J_{3,2} = 7.7 Hz, 2 H, 3-H), 0.89–1.02 (sh, ³J_{1,2} = 7.3 Hz, 5 H, 1-H, 7-H), 1.06 (m, 2 H, 6-H), 1.11–1.25 (sh, 6 H, 6-H', 7-H'), 1.31 (m, 2 H, 5-H), 1.45 (qt, ³J_{2,1} ≈ ³J_{2,3} = 7.5 Hz, 2 H, 2-H), 1.59 (m, 2 H, 6-H''), 1.67 (m, 2 H, 8-H), 1.71–1.83 (sh, 6 H, 6-H''', 7-H'', 8-H'), 3.83 (m, 2 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (bs, C-3), 17.0 (q, C-1), 17.6 (t, C-2), 25.9 (t, C-7), 26.0 (t, C-6), 26.5 (t, C-8), 27.4 (t, C-7'), 28.3 (t, C-6'), 43.0 (d, C-5), 83.1 (d, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -41.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₂ O ₂ B [M+H] ⁺	279.2490	279.2479

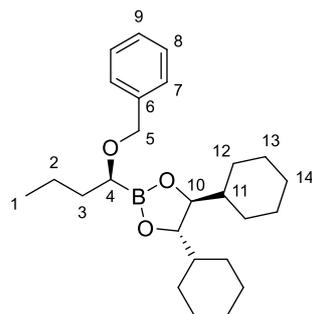
(4S,5S)-2-[(S)-1-(Benzyloxy)butyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (47c)

Gemäß AAV4 wurden 1.00 g (3.59 mmol, 1.0 Äq.) **47b** mit 694 μl (ρ = 1.32 g/ml, 10.7 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 2.81 ml (4.49 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 692 μl (ρ = 0.71 g/ml, 4.85 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 980 mg (7.19 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 187 mg (4.67 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) in 2.2 ml THF abs. sowie 6.5 ml DMSO abs. suspendiert und 523 μl (ρ = 1.04 g/ml, 5.03 mmol, 1.4 Äq.) Benzylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde 9 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Nucleophilösung wurde langsam zugegeben. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Nach Aufarbeitung, säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) und Trocknung im HV wurden 1.13 g (2.84 mmol, 79 % d. Th.) **47c** als farbloses Öl erhalten.

R_f(47c) = 0.18 (PE/EE 97:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, ³J_{1,2} = 7.3 Hz, 3 H, 1-H), 0.98 (m, 2 H, 13-H), 1.08 (m, 2 H, 12-H), 1.15–1.29 (sh, 6 H, 12-H', 13-H'), 1.35 (m, 2 H, 11-H), 1.45 (m, 2 H, 2-H), 1.56–1.72 (sh, 6 H, 3-H, 12-H'', 14-H), 1.72–1.86 (sh, 6 H, 12-H''', 13-H'', 14-H'), 3.35 (dd, ³J_{4,3a} = 7.6 Hz, ³J_{4,3b} = 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 3.91 (m, 2 H, 10-H), 4.48 (d, ²J_{5a,5b} = 12.0 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.60 (d, ²J_{5b,5a} = 11.7 Hz, 1 H, 5-H_b), 7.25 (m, 1 H, 9-H), 7.29–7.41 (sh, 4 H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-1), 19.8 (t, C-2), 25.9 (t, C-13), 26.0 (t, C-12), 26.4 (t, C-14), 27.4 (t, C-13'), 28.3 (t, C-12'), 33.8 (t, C-3), 42.9 (d, C-11), 67.6 (bs, C-4), 72.2 (t, C-5), 83.6 (d, C-10), 127.3 (d, C-9), 127.8 (d, C-7), 128.2 (d, C-8), 139.3 (s, C-6).

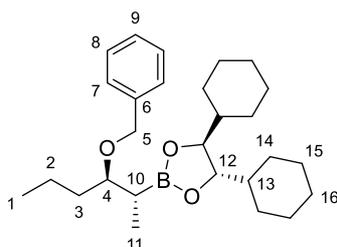
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -22.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

Da **47c** sich bei Lagerung zersetzte, war keine HRMS-Messung möglich.

(4S,5S)-2-[(2R,3R)-3-(Benzyloxy)hexan-2-yl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**47d**)

Gemäß AAV4 wurden 600 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) **47c** mit 291 µl (ρ = 1.32 g/ml, 4.52 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 1.18 ml (1.88 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 290 µl (ρ = 0.71 g/ml, 2.03 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 616 mg (4.52 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und es wurden 1.51 ml (4.52 mmol, 3.0 Äq.) Methylmagnesiumchlorid (3.0 M in THF) zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 3 d gerührt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) lieferte 450 mg (1.06 mmol, 70 % d. Th.) **47d** als farbloses Öl.

R_f(47d) = 0.21 (PE/EE 97:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87–1.09 (sh, ³J_{1,2} = 7.1 Hz, ³J_{11,10} = 7.5 Hz, 10 H, 1-H, 11-H, 14-H, 15-H), 1.09–1.25 (sh, 6 H, 14-H', 15-H'), 1.25–1.38 (sh, 3 H, 2-H_a, 13-H), 1.38–1.54 (sh, 2 H, 2-H_b, 3-H_a), 1.54–1.69 (sh, 6 H, 3-H_b, 10-H, 14-H'', 16-H), 1.69–1.85 (sh, 6 H, 14-H''', 15-H'', 16-H'), 3.57 (ddd, ³J_{4,3/10} = 7.9 Hz, ³J_{4,3/10} = 4.8 Hz, ³J_{4,3/10} = 3.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.82 (m, 2 H, 12-H), 4.46 (d, ²J_{5a,5b} = 11.6 Hz, 1 H, 5-H_a), 4.55 (d, ²J_{5b,5a} = 11.9 Hz, 1 H, 5-H_b), 7.24 (m, 1 H, 9-H), 7.28–7.41 (sh, 4 H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.2 (q, C-11), 14.3 (q, C-1), 19.0 (t, C-2), 20.7 (bs, C-10), 25.9 (t, C-15), 26.0 (t, C-14), 26.5 (t, C-16), 27.5 (t, C-15'), 28.3 (t, C-14'), 34.6 (t, C-3), 43.0 (d, C-13), 70.7 (t, C-5), 81.3 (d, C-4), 83.3 (d, C-12), 127.1 (d, C-9), 127.4 (d, C-7), 128.1 (d, C-8), 139.5 (s, C-6).

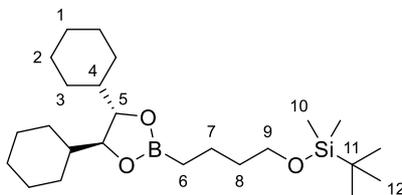
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -22.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

Da **47d** sich bei Lagerung zersetzte, war keine HRMS-Messung möglich.

tert-Butyl{4-[(4*S*,5*S*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butoxy}dimethylsilan (47e):

Zu einer Lösung von 10.4 g (33.0 mmol, 1.0 Äq.) **46** in 160 ml Diethylether wurden bei RT 7.47 g (33.0 mmol, 1.0 Äq.) (S,S)-DICHD sowie 4 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 9 d bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98.5:1.5) und Trocknung im HV lieferte 11.7 g (27.7 mmol, 84 % d. Th.) **47e** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{47e}) = 0.36$ (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.04$ (s, 6 H, 10-H), 0.81 (t, ³J_{6,7} = 7.6 Hz, 2 H, 6-H), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 0.96 (m, 2 H, 2-H), 1.06 (m, 2 H, 3-H), 1.11–1.25 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.31 (m, 2 H, 4-H), 1.46 (m, 2 H, 7-H), 1.50–1.63 (sh, 4 H, 3-H'', 8-H), 1.67 (m, 2 H, 1-H), 1.71–1.83 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 3.60 (t, ³J_{9,8} = 6.5 Hz, 2 H, 9-H), 3.82 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (q, C-10), 10.1 (bs, C-6), 18.4 (s, C-11), 20.4 (t, C-7), 25.9 (t, C-2), 26.0 (q, C-12), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 27.3 (t, C-2'), 28.4 (t, C-3'), 35.5 (t, C-8), 43.0 (d, C-4), 63.1 (t, C-9), 83.2 (d, C-5).

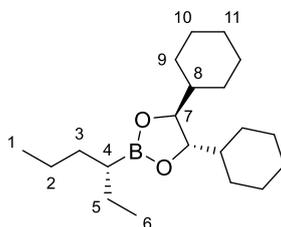
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₄₈ O ₃ BSi [M+H] ⁺	423.3460	423.3465

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*R*)-hexan-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (47f)

Gemäß AAV4 wurden 420 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) **47b** mit 291 μ l ($\rho = 1.32$ g/ml, 4.52 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 1.18 ml (1.88 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 290 μ l ($\rho = 0.71$ g/ml, 2.03 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 411 mg (3.02 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und es wurden 1.25 ml (3.77 mmol, 2.5 Äq.) Ethylmagnesiumbromid (3.0 M in Diethylether) zugetropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 20 h gerührt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 98:2) lieferte 377 mg (1.18 mmol, 78 % d. Th.) **47f** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{47f}) = 0.16$ (Pentan)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ –0.93 (sh, 6 H, 1-H, 6-H), 0.97 (m, 2 H, 9-H), 1.05 (m, 2 H, 10-H), 1.11–1.25 (sh, 7 H, 4-H, 9-H', 10-H'), 1.25–1.36 (sh, 5 H, 2-H, 3-H_a, 8-H), 1.37–1.48 (sh, 3 H, 3-H_b, 5-H), 1.60 (m, 2 H, 9-H''), 1.68 (m, 2 H, 11-H), 1.72–1.84 (sh, 6 H, 9-H''', 10-H'', 11-H'), 3.82 (m, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.7$ (q, C-6), 14.4 (q, C-1), 22.3 (t, C-2), 24.2 (t, C-5), 25.9 (t, C-10), 26.0 (t, C-9), 26.5 (t, C-11), 27.5 (t, C-10'), 28.4 (t, C-9'), 33.4 (t, C-3), 43.1 (d, C-8), 83.2 (d, C-7).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

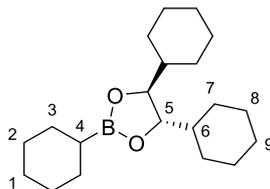
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -51.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₈ O ₂ B [M+H] ⁺	321.2959	321.2981

(4S,5S)-2,4,5-Tricyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (47g)

500 mg (3.91 mmol, 1.2 Äq.) Cyclohexylboronsäure und 737 mg (3.26 mmol, 1.0 Äq.) (S,S)-DICHD wurden in 17 ml Diethylether gelöst. Anschließend wurden 890 mg wasserfreies MgSO₄ zugegeben. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Filtration über Kieselgel (Pentan/Diethylether 98:2) lieferte 1.04 g (3.26 mmol, quant.) **47g** als farblose Nadeln.

R_f(**47g**) = 0.50 (Pentan/Diethylether 98:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 1 H, 4-H), 0.96 (m, 2 H, 8-H), 1.01–1.40 (sh, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 7-H, 8-H'), 1.52–1.85 (sh, 15 H, 1-H', 2-H', 3-H', 7-H', 8-H''), 3.82 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-8), 26.0 (t, C-7), 26.5 (t, C-9), 26.8 (t, C-1), 27.2 (t, C-2/C-3), 27.3 (t, C-8'), 28.2 (t, C-7'), 28.2 (t, C-2/3), 28.3 (t, C-2'/3'), 43.0 (d, C-6), 83.0 (d, C-5).

Das Signal von C-4 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -46.7$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 44–45 °C

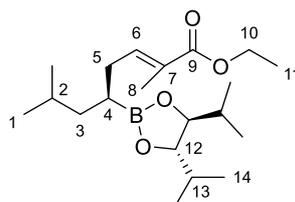
HRMS (CI): Das Produkt zersetzte sich bei der Messung.

(S,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Diisopropyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2,7-dimethyloct-2-ensäureethylester (48a)

187 mg (882 μmol, 1.0 Äq.) **47a** wurden gemäß AAV1 mit 185 μl (ρ = 2.49 g/ml, 2.65 mmol, 3.0 Äq) Dibrommethan, 170 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 689 μl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid in den α-Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α-Bromboronsäureester mit 153 μl (ρ = 0.923 g/ml, 1.10 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltiglat, 145 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol, 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 160 μl (ρ = 1.06 g/ml, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 17 h wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 191 mg (542 μmol, 62 % d. Th.) **48a** als farbloses Öl erhalten.

R_f(**48a**) = 0.25 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83–0.94 (sh, 18 H, 1-H, 14-H), 1.14–1.32 (sh, ³J_{11,10} = 7.1 Hz, 5 H, 3-H_a, 4-H, 11-H), 1.41 (ddd, ²J_{3b,3a} = 12.6 Hz, ³J_{3b,2} = 8.4 Hz, ³J_{3b,4} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H_b),

1.52–1.71 (sh, 3 H, 2-H, 13-H), 1.82 (m, 3 H, 8-H), 2.25 (m, 2 H, 5-H), 3.79 (m, 2 H, 12-H), 4.16 (q, $^3J_{10,11} = 7.1$ Hz, 2 H, 10-H), 6.78 (tq, $^3J_{6,5} = 7.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.4$ (q, C-8), 14.3 (q, C-11), 16.8 (q, C-14), 17.9 (q, C-14'), 20.6 (bs, C-4) 22.5 (q, C-1), 22.9 (q, C-1'), 27.1 (d, C-2), 30.7 (t, C-5), 33.1 (d, C-13), 40.7 (t, C-3), 60.2 (t, C-10), 84.1 (d, C-12), 127.7 (s, C-7), 142.3 (d, C-6), 168.2 (s, C-9).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -28.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

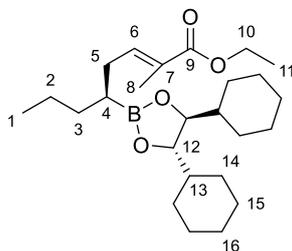
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	353.2858	353.2848

(2E,5S)-5-[(4S,5S)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methyloct-2-ensäureethylester (48b)

245 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) **47b** wurden gemäß AAV1 mit 185 μl ($\rho = 2.49$ g/ml, 2.65 mmol, 3.0 Äq) Dibrommethan, 170 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 689 μl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α -Bromboronsäureester mit 153 μl ($\rho = 0.923$ g/ml, 1.10 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltigrat, 145 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 160 μl ($\rho = 1.06$ g/ml, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 23 h wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 224 mg (535 μmol , 61 % d. Th.) **48b** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{48b}) = 0.24$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ – 0.99 (sh, $^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, 5 H, 1-H, 15-H), 1.04 (m, 2 H, 14-H), 1.13–1.44 (sh, $^3J_{11,10} = 7.1$ Hz, 16 H, 2-H, 3-H_a, 4-H, 11-H, 13-H, 14-H', 15-H'), 1.46 (m, 1 H, 3-H_b), 1.57 (m, 2 H, 14-H''), 1.67 (m, 2 H, 16-H), 1.70–1.80 (sh, 6 H, 14-H''', 15-H'', 16-H'), 1.82 (s, 3 H, 8-H), 2.26 (m, 2 H, 5-H), 3.82 (m, 2 H, 12-H), 4.17 (q, $^3J_{10,11} = 7.1$ Hz, 2 H, 10-H), 6.78 (tq, $^3J_{6,5} = 7.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.2$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.4$ (q, C-8), 14.3 (q, C-1, C-11), 22.2 (t, C-2), 22.7 (bs, C-4), 25.9 (t, C-15), 26.0 (t, C-14), 26.5 (t, C-16), 27.4 (t, C-15'), 28.4 (t, C-14'), 30.4 (t, C-5), 33.5 (t, C-3), 43.0 (d, C-13), 60.3 (t, C-10), 83.4 (d, C-12), 127.7 (s, C-7), 142.5 (d, C-6), 168.3 (s, C-9).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -37.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

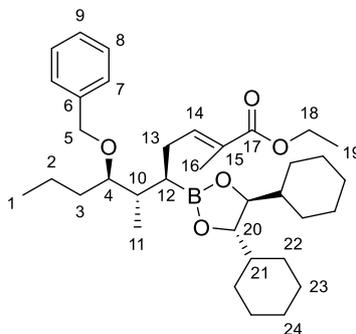
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	419.3327	419.3329

(5R,6S,7R,E)-7-(Benzyloxy)-5-[(4S,5S)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2,6-dimethyldec-2-ensäureethylester (48d)

363 mg (851 μmol , 1.0 Äq.) **47d** wurden gemäß AAV1 mit 178 μl ($\rho = 2.49$ g/ml, 2.55 mmol, 3.0 Äq) Dibrommethan, 164 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.15 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 665 μl (1.06 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 348 mg (2.55 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α -Bromboronsäureester mit 148 μl ($\rho = 0.923 \text{ g/ml}$, 1.06 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltigrat, 145 μl ($\rho = 0.71 \text{ g/ml}$, 979 μmol , 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 585 μl (936 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 154 μl ($\rho = 1.06 \text{ g/ml}$, 1.28 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 17 h wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 97:3) und im HV getrocknet. Es wurden 329 mg (581 μmol , 68 % d. Th.) **48d** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{48d}) = 0.20$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85\text{--}1.06$ (sh, $^3J_{11,10} = 7.0 \text{ Hz}$, 10 H, 1-H, 11-H, 22-H, 23-H), 1.09–1.39 (sh, $^3J_{19,18} = 7.1 \text{ Hz}$, 12 H, 2- H_a , 19-H, 21-H, 22- H' , 23- H'), 1.41–1.51 (sh, 4 H, 2- H_b , 3-H, 12-H), 1.55 (m, 2 H, 22- H''), 1.66 (m, 2 H, 24-H), 1.68–1.81 (sh, 6 H, 22- H''' , 23- H'' , 24- H'), 1.83 (s, 3 H, 16-H), 1.91 (dq, $^3J_{10,4} \approx ^3J_{10,11} \approx ^3J_{10,12} = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 10-H), 2.20 (ddd, $^2J_{13a,13b} = 14.8 \text{ Hz}$, $^3J_{13a,12} \approx ^3J_{13a,14} = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 13- H_a), 2.36 (ddd, $^2J_{13b,13a} = 14.8 \text{ Hz}$, $^3J_{13b,12} \approx ^3J_{13b,14} = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, 13- H_b), 3.37 (dt, $^3J_{4,3} \approx ^3J_{4,10} = 5.5 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 3.75 (m, 2 H, 20-H), 4.17 (q, $^3J_{18,19} = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, 18-H), 4.46 (d, $^2J_{5a,5b} = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_a), 4.57 (d, $^2J_{5b,5a} = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5- H_b), 6.77 (tq, $^3J_{14,13} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{14,16} = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 14-H), 7.25 (m, 1 H, 9-H), 7.29–7.40 (sh, 4 H, 7-H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.4$ (q, C-16), 14.1 (q, C-11), 14.3 (q, C-19), 14.4 (q, C-1), 18.8 (t, C-2), 24.9 (bs, C-12), 25.9 (t, C-23), 26.0 (t, C-22), 26.4 (t, C-24), 27.8 (t, C-23'), 28.7 (t, C-22'), 29.1 (t, C-13), 32.4 (t, C-3), 37.4 (d, C-10), 43.0 (d, C-21), 60.3 (t, C-18), 71.4 (t, C-5), 81.9 (d, C-4), 83.5 (d, C-20), 127.2 (d, C-9), 127.7 (d, C-7), 127.7 (s, C-15), 128.2 (d, C-8), 139.3 (s, C-6), 142.5 (d, C-14), 168.2 (s, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

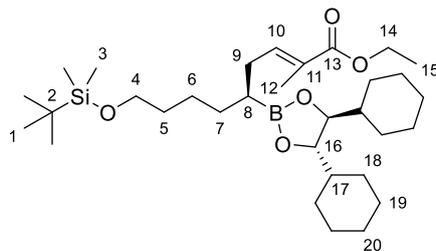
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	567.4215	567.4215

(*S,E*)-9-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5-[(4*S,5S*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methylnon-2-ensäureethylester (48e**)**

373 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) **47e** wurden gemäß AAV1 mit 185 μl ($\rho = 2.49 \text{ g/ml}$, 2.65 mmol, 3.0 Äq.) Dibrommethan, 170 μl ($\rho = 0.71 \text{ g/ml}$, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 689 μl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α -Bromboronsäureester mit 153 μl ($\rho = 0.923 \text{ g/ml}$, 1.10 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltigrat, 145 μl ($\rho = 0.71 \text{ g/ml}$, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 160 μl ($\rho = 1.06 \text{ g/ml}$, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 24 h wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 342 mg (608 μmol , 69 % d. Th.) **48e** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{48e}) = 0.25$ (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, 3-H), 0.89 (s, 9 H, 1-H), 0.94 (m, 2 H, 19-H), 1.04 (m, 2 H, 18-H), 1.12–1.44 (sh, ³J_{14,13} = 7.1 Hz, 15 H, 6-H, 7-H_a, 8-H, 15-H, 17-H, 18-H', 19-H'), 1.45–1.62 (sh, 5 H, 5-H, 7-H_b, 18-H''), 1.67 (m, 2 H, 20-H), 1.70–1.79 (sh, 6 H, 18-H''', 19-H''), 2.0-H'), 1.82 (s, 3 H, 11-H), 2.26 (m, 2 H, 9-H), 3.58 (t, ³J_{4,5} = 6.6 Hz, 2 H, 4-H), 3.82 (m, 2 H, 16-H), 4.16 (q, ³J_{13,14} = 7.1 Hz, 2 H, 14-H), 6.77 (tq, ³J_{10,9} = 7.5 Hz, ⁴J_{10,12} = 1.2 Hz, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.3 (q, C-3), 12.4 (q, C-12), 14.3 (q, C-15), 18.4 (s, C-2), 22.8 (bs, C-8), 25.4 (t, C-6), 25.9 (t, C-19), 26.0 (q, C-1), 26.0 (t, C-18), 26.5 (t, C-20), 27.4 (t, C-19'), 28.4 (t, C-18'), 30.3 (t, C-9), 31.0 (t, C-7), 33.1 (t, C-5), 43.0 (d, C-17), 60.3 (t, C-14), 63.3 (t, C-4), 83.4 (d, C-16), 127.7 (s, C-11), 142.4 (d, C-10), 168.2 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -32.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

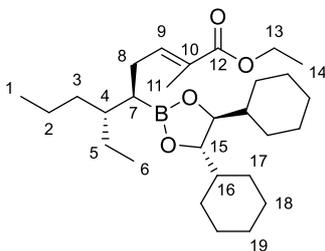
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₆₀ O ₅ BSi [M+H] ⁺	563.4298	563.4291

(2E,5R,6R)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-6-ethyl-2-methylnon-2-ensäureethylester (48f)

283 mg (882 μmol, 1.0 Äq.) **47f** wurden gemäß AAV1 mit 185 μl (ρ = 2.49 g/ml, 2.65 mmol, 3.0 Äq) Dibrommethan, 170 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 689 μl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid in den α-Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α-Bromboronsäureester mit 153 μl (ρ = 0.923 g/ml, 1.10 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltiglat, 145 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol, 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 160 μl (ρ = 1.06 g/ml, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 249 mg (541 μmol, 61 % d. Th.) **48f** als farbloses Öl erhalten.

R_f(48f) = 0.21 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82–0.90 (sh, 6 H, 1-H, 6-H), 0.96 (m, 2 H, 17-H), 1.05 (m, 2 H, 18-H), 1.12–1.23 (sh, 6 H, 17-H', 18-H'), 1.24–1.34 (sh, 11 H, 2-H, 3-H, 5-H_a, 16-H), 1.34–1.45 (sh, 2 H, 4-H, 5-H_b), 1.56 (m, 2 H, 17-H''), 1.67 (m, 2 H, 19-H), 1.70–1.80 (sh, 6 H, 17-H''', 18-H''', 19-H'), 1.83 (s, 3 H, 11-H), 2.18 (ddd, ²J_{8a,8b} = 13.6 Hz, ³J_{8a,7} ≈ ³J_{8a,9} = 6.6 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.29 (ddd, ²J_{8b,8a} = 14.4 Hz, ³J_{8b,7} ≈ ³J_{8b,9} = 9.0 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.79 (m, 2 H, 15-H), 4.16 (q, ³J_{13,14} = 7.1 Hz, 2 H, 13-H), 6.77 (tq, ³J_{9,8} = 7.6 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.2 Hz, 1 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.2 (q, C-6), 12.3 (q, C-11), 14.3 (q, C-14), 14.5 (q, C-1), 20.2 (t, C-2), 25.4 (t, C-5), 25.9 (t, C-18), 26.0 (t, C-17), 26.5 (t, C-19), 27.5 (t, C-8), 27.6 (t, C-18'), 28.5 (t, C-17'), 34.6 (t, C-3), 41.0 (d, C-4), 43.0 (d, C-16), 60.2 (t, C-13), 83.6 (d, C-15), 127.6 (s, C-10), 143.3 (d, C-9), 168.3 (s, C-12).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

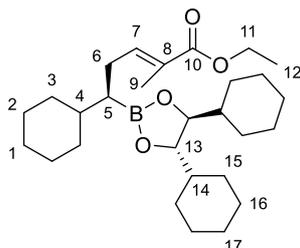
Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = -32.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	461.3797	461.3787

(2E,5R)-5-Cyclohexyl-5-[(4S,5S)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2-methylpent-2-ensäureethylester (48g)

281 mg (882 μmol , 1.0 Äq.) **47g** wurden gemäß AAV1 mit 185 μl ($\rho = 2.49$ g/ml, 2.65 mmol, 3.0 Äq) Dibrommethan, 170 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 689 μl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α -Bromboronsäureester mit 153 μl ($\rho = 0.923$ g/ml, 1.10 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltiglat, 145 μl ($\rho = 0.71$ g/ml, 1.01 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 606 μl (970 μmol , 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 160 μl ($\rho = 1.06$ g/ml, 1.32 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 98:2) und im HV getrocknet. Es wurden 316 mg (689 μmol , 78 % d. Th.) **48g** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{48g}) = 0.15$ (PE/EE 98:2)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91\text{--}1.23$ (sh, 14 H, 1-H, 2-H, 3-H, 15-H, 16-H), 1.25–1.31 (sh, $^3J_{12,11} = 7.1$ Hz, 5 H, 12-H, 14-H), 1.40 (m, 1 H, 4-H), 1.58 (m, 2 H, 15-H'), 1.60–1.80 (sh, 14 H, 1-H', 2-H', 3-H', 15-H'', 16-H', 17-H), 1.82 (m, 3 H, 9-H), 2.27 (m, 2 H, 6-H), 3.80 (m, 2 H, 13-H), 4.16 (q, $^3J_{11,12} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 6.76 (tq, $^3J_{7,6} = 7.6$ Hz, $^4J_{7,9} = 1.6$ Hz, 1 H, 7-H).

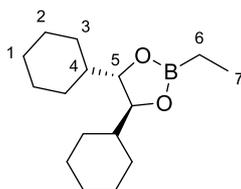
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.9$ (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 26.7 (t, C-2), 26.7 (t, C-2'), 27.6 (t, C-16'), 28.0 (t, C-1), 28.5 (t, C-15'), 30.1 (bs, C-5), 32.1 (t, C-3), 32.7 (t, C-3'), 39.5 (d, C-4), 43.0 (d, C-14), 60.3 (t, C-11), 83.6 (d, C-13), 127.4 (s, C-8), 143.0 (d, C-7), 168.3 (s, C-10).

Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = -40.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	459.3640	459.3648

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-ethyl-1,3,2-dioxaborolan (49)

7.66 g (33.8 mmol, 1.0 Äq.) (*S,S*)-DICHD und 3.00 g (40.6 mmol, 1.2 Äq.) Ethylboronsäure wurden in 177 ml Diethylether gelöst. Anschließend wurden 11.0 g wasserfreies MgSO_4 zugegeben. Nach 19 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Filtration über Kieselgel (Pentan/Diethylether 95:5) lieferte 8.85 g (33.5 mmol, 99 % d. Th.) **49** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{49}) = 0.54$ (Pentan/Diethylether 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (q, ³J_{6,7} = 8.1 Hz, 2 H, 6-H), 0.89–1.01 (sh, 5 H, 2-H, 7-H), 1.06 (m, 2 H, 3-H), 1.11–1.28 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.32 (m, 2 H, 4-H), 1.59 (m, 2 H, 3-H''), 1.68 (m, 2 H, 1-H), 1.71–1.83 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 3.83 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 2.5 (bs, C-6), 7.9 (q, C-7), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 27.3 (t, C-2'), 28.3 (t, C-3'), 43.0 (d, C-4), 83.2 (d, C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -69.7$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₁₆H₃₀O₂B [M+H]⁺ 265.2333 265.2339

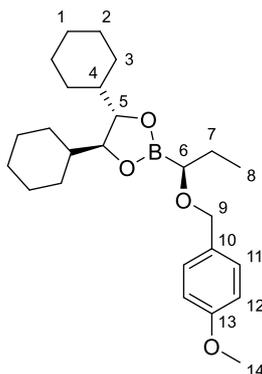
(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((S)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)propyl)-1,3,2-dioxaborolan (50)

Gemäß AAV4 wurden 8.82 g (33.4 mmol, 1.0 Äq.) **49** mit 6.44 ml (ρ = 1.32 g/ml, 100 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 26.1 ml (41.7 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 6.42 ml (ρ = 0.71 g/ml, 45.1 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 9.10 g (66.8 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 1.74 g (43.3 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) in 21 ml THF abs. sowie 62 ml DMSO abs. suspendiert und 5.82 ml (ρ = 1.11 g/ml, 46.7 mmol, 1.4 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde 9 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Nucleophilösung wurde langsam zugegeben. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Nach Aufarbeitung, säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5) und Trocknung im HV wurden 12.8 g (30.9 mmol, 93 % d. Th.) **50** als farbloses Öl erhalten.

R_f(50) = 0.23 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91–1.03 (sh, ³J_{8,7} = 7.5 Hz, 5 H, 2-H, 8-H), 1.08 (m, 2 H, 3-H), 1.14–1.28 (sh, 6 H, 1-H, 2-H', 3-H'), 1.34 (m, 2 H, 4-H), 1.60 (m, 2 H, 3-H''), 1.64–1.73 (sh, 4 H, 1-H', 7-H), 1.73–1.83 (sh, 6 H, 2-H'', 3-H'''), 3.27 (t, ³J_{6,7} = 6.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.80 (s, 3 H, 14-H), 3.91 (m, 2 H, 5-H), 4.43 (d, ²J_{9a,9b} = 11.6 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.51 (d, ²J_{9b,9a} = 11.6 Hz, 1 H, 9-H_b), 6.86 (d, ³J_{12,11} = 8.7 Hz, 2 H, 12-H), 7.29 (d, ³J_{11,12} = 8.7 Hz, 2 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.0 (q, C-8), 24.4 (t, C-7), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.4 (t, C-2'), 28.3 (t, C-3'), 42.9 (d, C-4), 55.2 (q, C-14), 68.6 (bs, C-6), 71.6 (t, C-9), 83.6 (d, C-5), 113.6 (d, C-12), 129.4 (d, C-11), 131.4 (s, C-10), 159.0 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -23.6$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₄₀ O ₄ B [M+H] ⁺	415.3014	415.3019

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-((4R,5R)-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylheptan-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (51a)

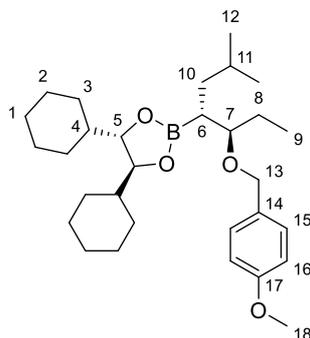
(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-isobutyl-1,3,2-dioxaborolan (51b)

Homologisierung: Gemäß AAV4 wurden 7.48 g (18.9 mmol, 1.0 Äq.) **50** mit 3.65 ml ($\rho = 1.32$ g/ml, 56.8 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 14.8 ml (23.7 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 3.64 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 25.5 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 7.73 g (56.8 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Umsetzung mit Nukleophil: Der α -Chlorboronsäureester wurde in 60 ml THF abs. gelöst und es wurden bei -40 °C mit 10.9 ml (21.7 mmol, 1.15 Äq.) Isobutylmagnesiumchlorid (2 M in THF) zugetropft. Die Lösung wurde langsam auf RT erwärmt und 18 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2. 95:5) lieferte 6.63 g (13.7 mmol, 72 % d. Th.) **51a** als farblosen Feststoff sowie 874 mg (2.99 mmol, 16 % d. Th.) **51b** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{51a}) = 0.35$ (PE/EE 95:5), $R_f(\mathbf{51b}) = 0.68$ (PE/EE 95:5)

Hauptprodukt (51a):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.85\text{--}0.92$ (sh, 9 H, 9-H, 12-H, 12-H'), $0.92\text{--}1.05$ (sh, 4 H, 2-H, 3-H), $1.08\text{--}1.32$ (sh, 9 H, 1-H, 2-H', 3-H', 4-H, 10-H_a), 1.41 (ddd, $^2J_{10b,10a} = 12.8$ Hz, $^3J_{10,6} = 10.9$ Hz, $^3J_{10,11} = 5.0$ Hz, 1 H, 10-H_b), $1.48\text{--}1.62$ (sh, 6 H, 3-H'', 6-H, 11-H, 8-H), 1.64 (m, 2 H, 1-H'), $1.68\text{--}1.76$ (sh, 4 H, 2-H'' 3-H'''), 1.80 (m, 2 H, 2-H'''), 3.45 (dt, $^3J_{7,6} \approx ^3J_{7,8} = 5.8$ Hz, 1 H, 7-H), $3.76\text{--}3.82$ (sh, 5 H, 5-H, 18-H), 4.43 (s, 2 H, 13-H), 6.85 (m, 2 H, 16-H), 7.26 (m, 2 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.6$ (q, C-9), 22.0 (q, C-12), 23.7 (q, C-12'), 24.8 (t, C-8), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 27.7 (d, C-11), 27.8 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 36.0 (t, C-10), 43.1 (d, C-4), 55.3 (q, C-18), 70.3 (t, C-13), 82.3 (d, C-7), 83.4 (d, C-5), 113.5 (d, C-16), 128.8 (d, C-15), 131.7 (s, C-14), 158.7 (s, C-17).

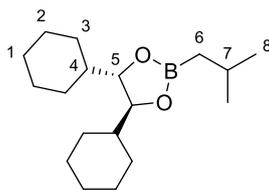
Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 52–53 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₉ O ₄ B [M] ⁺	484.3718	484.3708

Nebenprodukt (**51b**):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (d, ³J_{6,7} = 7.1 Hz, 2 H, 6-H), 0.93 (d, ³J_{8,7} = 6.6 Hz, 3 H, 8-H), 0.94 (d, ³J_{8,7} = 6.6 Hz, 3 H, 8-H'), 0.98 (m, 2 H, 2-H), 1.06 (m, 2 H, 3-H), 1.11–1.26 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.31 (m, 2 H, 4-H), 1.59 (m, 2 H, 3-H''), 1.67 (m, 2 H, 1-H), 1.71–1.81 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 1.85 (tq, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8} ≈ ³J_{7,8'} = 6.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.82 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (bs, C-6), 24.8 (d, C-7), 25.2 (q, C-8), 25.3 (q, C-8'), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 27.4 (t, C-2'), 28.4 (t, C-3'), 43.1 (d, C-4), 83.2 (d, C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -52.8$ (c = 0.5, CHCl₃)

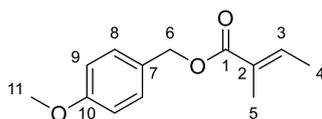
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₃ O ₂ B [M] ⁺	292.2568	292.2566

Der Methylboronsäureester **52** wurde nach einer Vorschrift von Matteson *et al.* hergestellt.^[32]

Tiglinsäure-(4-methoxybenzyl)ester (**53**)^[210]

Zu einer Lösung von 6.59 g (55.6 mmol, 1.0 Äq.) Tigloylchlorid **34b** in 56 ml DCM wurden bei RT 7.26 ml (ρ = 1.11 g/ml, 58.4 mmol, 1.05 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol gelöst in 5.39 ml (ρ = 0.978 g/ml, 66.7 mmol, 1.2 Äq.) Pyridin getropft. Die erhaltene Suspension wurde 19 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung und 10 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Destillation des Rückstands über eine 5 cm Vigreux-Kolonne (0.33 mbar, 94 °C) lieferte 10.5 g (47.7 mmol, 86 % d. Th.) **53** als farbloses Öl.

R_f(**53**) = 0.34 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 (dq, ³J_{4,3} = 7.1 Hz, ⁵J_{4,5} = 1.1 Hz, 3 H, 4-H), 1.84 (dq, ⁴J_{5,3} ≈ ⁵J_{5,4} = 1.3 Hz, 3 H, 5-H), 3.81 (s, 3 H, 11-H), 5.11 (s, 2 H, 6-H), 6.85–6.92 (sh, ³J_{9,8} = 8.8 Hz, 3 H, 3-H, 9-H), 7.32 (d, ³J_{8,9} = 8.8 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (q, C-5), 14.3 (q, C-4), 55.2 (q, C-11), 65.9 (t, C-6), 113.8 (d, C-9), 128.5 (s, C-7), 128.5 (s, C-2), 129.8 (d, C-8), 137.4 (d, C-3), 159.4 (s, C-10), 168.0 (s, C-1).

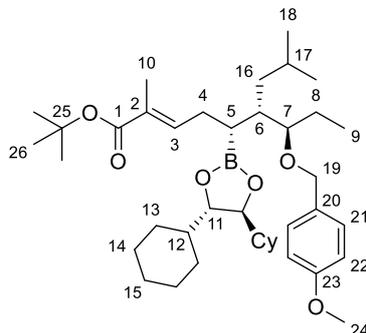
(5R,6S,7R,E)-5-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnon-2-ensäure-tert-butylester (**54b**)

3.44 g (7.10 mmol, 1.0 Äq.) **51a** wurden gemäß AAV1 mit 1.62 ml (ρ = 2.49 g/ml, 23.2 mmol, 3.3 Äq.) Dibrommethan, 1.49 ml (ρ = 0.71 g/ml, 10.5 mmol, 1.5 Äq.) Diisopropylamin abs., 6.03 ml (9.65 mmol, 1.4 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 3.16 g (23.2 mmol, 3.3 Äq.) Zinkchlorid in den α-Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α-Bromboronsäureester mit 1.51 g (1.10 mmol, 1.4 Äq.) *tert*-Butyltiglat **35b**, 1.27 ml (ρ = 0.71 g/ml, 8.88 mmol, 1.3 Äq.) Diisopropylamin abs., 5.31 ml (5.68 μmol, 1.2 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 1.40 ml (ρ = 1.06 g/ml, 11.5 mmol, 1.6 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 21 h wurde wurde aufgearbeitet,

säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 3.33 g (5.10 mmol, 72 % d. Th.) **54b** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{54b}) = 0.18$ (PE/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77\text{--}0.88$ (sh, 9 H, 9-H, 18-H, 18-H'), 0.94 (m, 2 H, 14-H), 1.05–1.21 (sh, 9 H, 13-H, 14-H', 16-H_a), 1.29–1.75 (sh, 24 H, 5-H, 8-H, 12-H, 13-H', 14-H'', 15-H, 16-H_b, 17-H, 26-H), 1.75–1.85 (sh, 6 H, 6-H, 10-H, 14-H'''), 2.13 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 14.6$ Hz, $^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,5} = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.29 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 14.8$ Hz, $^3J_{4b,3} \approx ^3J_{4b,5} = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.22 (m, 1 H, 7-H), 3.65 (m, 2 H, 11-H), 3.79 (s, 3 H, 24-H), 4.44 (s, 2 H, 19-H), 6.67 (t, $^3J_{3,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (d, $^3J_{22,21} = 8.6$ Hz, 2 H, 22-H), 7.25 (d, $^3J_{21,22} = 8.6$ Hz, 2 H, 21-H).

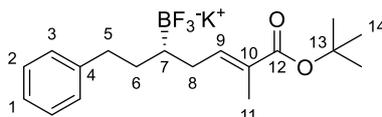
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.2$ (q, C-9), 12.5 (q, C-10), 22.1 (q, C-18), 22.8 (bs, C-5), 23.0 (t, C-8), 23.5 (q, C-18'), 25.6 (d, C-17), 25.8 (t, C-14), 25.9 (t, C-13), 26.5 (t, C-15), 28.0 (t, C-14'), 28.1 (q, C-26), 28.6 (t, C-13'), 28.8 (t, C-4), 38.1 (t, C-16), 39.4 (d, C-6), 42.9 (d, C-12), 55.2 (q, C-24), 70.7 (t, C-19), 79.6 (s, C-25), 81.3 (d, C-7), 83.4 (d, C-11), 113.5 (d, C-22), 128.9 (s, C-2), 129.1 (d, C-21), 131.5 (s, C-20), 142.2 (d, C-3), 158.8 (s, C-23), 167.5 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -28.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	653.4947	653.4925

Kalium-(*S,E*)-[7-(*tert*-Butoxy)-6-methyl-7-oxo-1-phenylhept-5-en-3-yl]-trifluorborat (**55**)

In einem PTFE-Kolben wurden zu einer Lösung von 600 mg (1.09 mmol, 1.0 Äq.) Boronsäureester **37b** in 9.6 ml Methanol unter starkem Rühren 1.69 ml (7.60 mmol, 7.0 Äq.) wässrige 4.5 M KHF_2 -Lösung getropft. Nach 2 h Rühren bei RT wurde das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C, > 100 mbar) und der wässrige Rückstand mit 10 ml Acetonitril versetzt. Die MeCN/Wasser-Phase wurde zweimal mit Pentan (30 ml) gewaschen, am Rotationsverdampfer eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 15 ml heißem Acetonitril aufgenommen und heiß filtriert. Anschließend wurde das Filtrat zur Entfernung von DICHD-Resten zwölfmal mit Pentan gewaschen, am Rotationsverdampfer eingengt und im HV getrocknet. Es wurden 223 mg (586 μmol , 54 % d. Th.) Trifluorboratsalz **55** als farbloser Schaum erhalten. Durch Einengen der vereinigten Pentan-Phasen am Rotationsverdampfer und Trocknung im HV wurden 192 mg (849 μmol , 78 % d. Th.) (*S,S*)-DICHD als farbloser Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 0.38$ (m, 1 H, 7-H), 1.36 (m, 1 H, 6-H_a), 1.45 (s, 9 H, 14-H), 1.58 (m, 1 H, 6-H_b), 1.74 (m, 3 H, 11-H), 2.05 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 15.4$ Hz, $^3J_{8a,7} \approx ^3J_{8a,9} = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.19 (ddd, $^2J_{8b,8a} = 14.9$ Hz, $^3J_{8b,7} \approx ^3J_{8b,9} = 6.5$ Hz, 1 H, 8-H_b), 2.60 (t, $^3J_{5,6} = 8.2$ Hz, 2 H, 5-H), 6.84 (t, $^3J_{9,8} = 7.4$ Hz, 1 H, 9-H), 7.11 (m, 1 H, 1-H), 7.16 (m, 2 H, 3-H), 7.23 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 12.7 (q, C-11), 28.4 (q, C-14), 31.4 (t, C-8), 34.8 (t, C-6), 36.3 (t, C-5), 80.0 (s, C-13), 126.0 (d, C-1), 127.7 (s, C-10), 129.1 (d, C-2), 129.4 (d, C-3), 146.0 (s, C-4), 147.4 (d, C-9), 168.9 (s, C-12).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

¹¹B-NMR (128 MHz, CD₃CN): δ = 6.1 (bs).

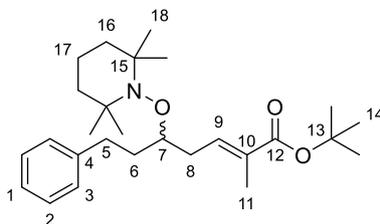
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.3$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (CI): Das Produkt zersetzte sich bei der Messung.

(E)-2-Methyl-7-phenyl-5-[(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy]hept-2-ensäure-tert-butylester (56a)

Eine Suspension von 20 mg (53 μ mol, 1.0 Äq.) **55**, 12 mg (53 μ mol, 1.0 Äq.) Silberoxid und 8 mg (53 μ mol, 1.0 Äq.) TEMPO in 520 μ l Toluol sowie 10 μ l Wasser wurde 2.25 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 92:8) und Trocknung im HV lieferte 13 mg (30 μ mol, 58 % d. Th.) **56a** als farbloses Öl.

R_f(56a) = 0.51 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (bs, 12 H, 18-H), 1.21–1.47 (sh, 6 H, 16-H, 17-H), 1.49 (s, 9 H, 14-H), 1.75 (dddd, ²J_{6a,6b} = 13.6 Hz, ³J_{6a,5b} = 11.3 Hz, ³J_{6a,5a} \approx ³J_{6a,7} = 5.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 1.82 (s, 3 H, 11-H), 2.00 (dddd, ²J_{6b,6a} = 13.6 Hz, ³J_{6b,5a} = 11.1 Hz, ³J_{6b,5b} \approx ³J_{6b,7} = 5.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.29 (ddd, ²J_{8a,8b} = 15.1 Hz, ³J_{8a,7} \approx ³J_{8a,9} = 7.8 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.65 (ddd, ²J_{5a,5b} = 13.9 Hz, ³J_{5a,6b} = 11.0 Hz, ³J_{5a,6a} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.71–2.85 (sh, 2 H, 5-H_b, 8-H_b), 3.95 (m, 1 H, 7-H), 6.73 (ddq, ³J_{9,8a} = 7.9 Hz, ³J_{9,8b} = 6.6 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.15–7.23 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.28 (m, 2 H, 2-H).

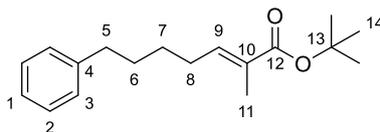
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (q, C-11), 17.3 (t, C-17), 20.5 (q, C-18), 28.1 (q, C-14), 32.1 (t, C-5), 32.8 (t, C-8), 34.4 (q, C-18'), 35.2 (t, C-6), 40.4 (t, C-16), 59.5 (s, C-15), 79.9 (s, C-13), 80.5 (d, C-7), 125.7 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.3 (d, C-3), 130.0 (s, C-10), 138.4 (d, C-9), 142.4 (s, C-4), 167.5 (s, C-12).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₄ O ₃ N [M+H] ⁺	430.3316	430.3358

(E)-2-Methyl-7-phenylhept-2-ensäure-tert-butylester (56b)

Eine Suspension von 21 mg (55 μ mol, 1.0 Äq.) **55**, 13 mg (55 μ mol, 1.0 Äq.) Silberoxid und 34.1 μ g (ρ = 0.806 g/ml, 110 μ mol, 2.0 Äq.) Tris(trimethylsilyl)silan in 540 μ l Toluol sowie 11 μ l Wasser wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5) und Trocknung im HV lieferte 8 mg (29 μ mol, 52 % d. Th.) **56b** als farbloses Öl.

R_f(56b) = 0.46 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.43–1.52 (sh, 11 H, 7-H, 14-H), 1.66 (m, 2 H, 6-H), 1.78 (bs, 3 H, 11-H), 2.17 (td, ³J_{8,7} ≈ ³J_{8,9} = 7.5 Hz, 2 H, 8-H), 2.63 (t, ³J_{5,6} = 7.7 Hz, 2 H, 7-H), 6.64 (tq, ³J_{9,8} = 7.4 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.14–7.23 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.28 (m, 2 H, 2-H).

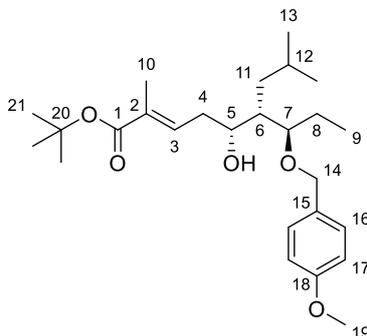
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.4 (q, C-11), 28.1 (q, C-14), 28.2 (t, C-7), 28.5 (t, C-8), 31.1 (t, C-6), 35.7 (t, C-5), 79.9 (s, C-13), 125.7 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 129.2 (s, C-10), 140.9 (d, C-9), 142.4 (s, C-4), 167.6 (s, C-12).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₆₆ O ₆ B [M+H] ⁺	275.2006	275.1978

(5R,6S,7R,E)-5-Hydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnon-2-ensäure-tert-butylester (57)

Gemäß AAV2 wurden 3.58 g (5.48 mmol, 1.0 Äq.) **54b** mit 2.55 ml (27.4 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 1.10 g (27.4 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15, 3:1) und Trocknung im HV lieferte 1.89 g (4.35 mmol, 79 % d. Th.) **57** als farbloses Öl.

R_f(**57**) = 0.39 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, ³J_{13,12} = 6.5 Hz, 3 H, 13-H), 0.85–0.90 (sh, 6 H, 9-H, 13-H'), 1.15 (ddd, ²J_{11a,11b} = 13.7 Hz, ³J_{11a,12} = 9.4 Hz, ³J_{11a,6} = 3.2 Hz, 1 H, 11-H_a), 1.41 (ddd, ²J_{11b,11a} = 14.2 Hz, ³J_{11b,6} = 9.4 Hz, ³J_{11b,12} = 4.6 Hz, 1 H, 11-H_b), 1.45–1.55 (sh, 11 H, 6-H, 12-H, 21-H), 1.63 (m, 1 H, 8-H_a), 1.80 (m, 3 H, 10-H), 1.85 (m, 1 H, 8-H_b), 2.20 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.8 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.39 (ddd, ²J_{4b,4a} = 14.9 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.49 (ddd, ³J_{7,8a} = 8.4 Hz, ³J_{7,8b} = 4.6 Hz, ³J_{7,6} = 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.62 (d, ³J_{OH,5} = 1.8 Hz, 1 H, OH), 3.79 (s, 3 H, 19-H), 4.12 (m, 1 H, 5-H), 4.31 (d, ²J_{14a,14b} = 11.0 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.60 (d, ²J_{14b,14a} = 11.1 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.66 (dddq, ³J_{3,4a} = 7.8 Hz, ³J_{3,4b} = 6.5 Hz, ⁴J_{3,5} ≈ ⁴J_{3,10} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.86 (m, 2 H, 17-H), 7.22 (m, 2 H, 16-H).

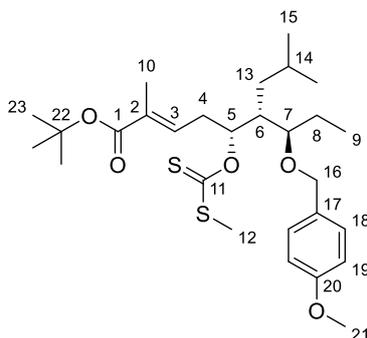
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.8 (q, C-9), 12.7 (q, C-10), 21.7 (q, C-13), 23.5 (t, C-8), 23.7 (q, C-13'), 25.5 (d, C-12), 28.1 (q, C-21), 33.4 (t, C-4), 33.9 (t, C-11), 40.5 (d, C-6), 55.3 (q, C-19), 69.8 (d, C-5), 71.8 (t, C-14), 79.9 (s, C-20), 82.5 (d, C-7), 113.9 (d, C-17), 129.5 (d, C-16), 130.1 (s, C-15), 130.5 (s, C-2), 137.7 (d, C-3), 159.3 (s, C-18), 167.3 (s, C-1).

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = −51.2 (c = 0.5, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₃ O ₅ [M+H] ⁺	435.3105	435.3121

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-6-Isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-5-[[[(methylthio)carbonothioyl]oxy]non-2-ensäure-*tert*-butylester (58a)

Zu einer Lösung von 620 mg (1.43 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **57** und 1.0 mg (14 µmol, 1 mol-%) Imidazol in 14 ml THF abs. wurden bei RT 114 mg (2.85 mmol, 2.0 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) gegeben. Nach 20 min Rühren wurden 430 µl ($\rho = 1.263$ g/ml, 7.13 mmol, 5.0 Äq.) Schwefelkohlenstoff zugetropft. Die erhaltene gelbe Lösung wurde weitere 20 min bei RT gerührt und es wurden 446 µl ($\rho = 2.27$ g/ml, 7.13 mmol, 5.0 Äq.) Methyljodid zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 95:5) wurden 673 mg (1.28 mmol, 90 % d. Th.) **58a** als schwach gelbes Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{58a}) = 0.32$ (Pentan/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84\text{--}0.94$ (sh, 9 H, 9-H, 15-H, 15-H'), 1.29 (ddd, $^2J_{13a,13b} = 14.2$ Hz, $^3J_{13a,6} = 7.7$ Hz, $^3J_{13a,14} = 5.5$ Hz, 1 H, 13-H_a), 1.41 (ddd, $^2J_{13b,13a} = 14.3$ Hz, $^3J_{13b,6} \approx ^3J_{13b,14} = 6.4$ Hz, 1 H, 13-H_b), 1.47 (s, 9 H, 23-H), 1.50–1.73 (sh, 3 H, 8-H, 14-H), 1.80 (bs, 3 H, 10-H), 2.06 (m, 1 H, 6-H), 2.49 (s, 3 H, 12-H), 2.53 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 15.4$ Hz, $^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,5} = 7.0$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.73 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 15.2$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.6$ Hz, $^3J_{4b,5} = 6.7$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.28 (ddd, $^3J_{7,8a} = 6.7$ Hz, $^3J_{7,6} \approx ^3J_{7,8b} = 5.0$ Hz, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 21-H), 4.39 (s, 2 H, 16-H), 5.98 (td, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, $^3J_{5,6} = 3.8$ Hz, 1 H, 5-H), 6.63 (tq, $^3J_{3,4} = 7.3$ Hz, $^4J_{3,10} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (m, 2 H, 19-H), 7.25 (m, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.2$ (q, C-9), 12.7 (q, C-10), 18.7 (q, C-12), 22.6 (q, C-15), 23.2 (q, C-15'), 23.9 (t, C-8), 26.2 (d, C-14), 28.1 (q, C-23), 31.2 (t, C-4), 36.0 (t, C-13), 40.6 (d, C-6), 55.3 (q, C-21), 71.5 (t, C-16), 80.1 (s, C-22), 80.8 (d, C-7), 83.4 (d, C-5), 113.6 (d, C-19), 129.4 (d, C-18), 130.8 (s, C-17), 131.8 (s, C-2), 135.0 (d, C-3), 159.0 (s, C-20), 166.9 (s, C-1), 215.3 (s, C-11).

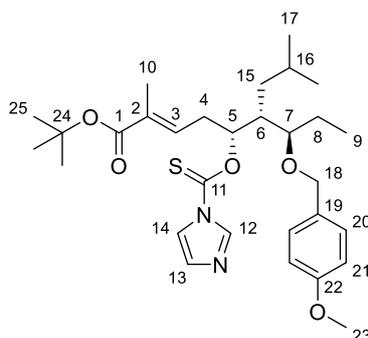
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +23.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₅ O ₅ S ₂ [M+H] ⁺	525.2703	525.2709

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-[(1*H*-Imidazol-1-carbonothioyl)oxy]-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnon-2-ensäure-*tert*-butylester (58b)

Zu einer heftig gerührten Suspension von 432 mg (6.35 mmol, 7.0 Äq.) Imidazol in 2 ml DCE abs. wurden bei RT 122 µl ($\rho = 1.5$ g/ml, 1.59 mmol, 1.75 Äq.) Thiophosgen getropft. Nach 30 min Rühren wurde eine Lösung von 394 mg (906 µmol, 1.0 Äq.) Alkohol **57** in 1.6 ml DCE abs. zugetropft und die Mischung wurde 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 22 mg (181 µmol, 0.2 Äq.) DMAP zugegeben und weitere 26 h refluxiert. Nach Verdünnen mit DCM wurde mit Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 85:15, 7:3) wurden 393 mg (722 µmol, 80 % d. Th.) **58b** als schwach gelbes Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{58b}) = 0.34$ (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–0.91 (sh, 6 H, 9-H, 17-H), 0.93 (d, ³J_{17,16} = 6.6 Hz, 3 H, 17-H'), 1.31 (ddd, ²J_{15a,15b} = 13.8 Hz, ³J_{15a,6} = 9.2 Hz, ³J_{15a,16} = 4.1 Hz, 1 H, 15-H_a), 1.46 (s, 9 H, 25-H), 1.50 (ddd, ²J_{15b,15a} = 13.9 Hz, ³J_{15b,16} = 8.2 Hz, ³J_{15b,6} = 5.0 Hz, 1 H, 15-H_b), 1.54–1.65 (sh, 2 H, 8-H_a, 16-H), 1.75 (m, 1 H, 8-H_b), 1.81 (bs, 3 H, 10-H), 1.94 (m, 1 H, 6-H), 2.56 (ddd, ²J_{4a,4b} = 15.2 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.7 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.77 (ddd, ²J_{4b,4a} = 14.5 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 6.9 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.31 (m, 1 H, 7-H), 3.78 (s, 3 H, 23-H), 4.22 (d, ²J_{18a,18b} = 11.0 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.42 (d, ²J_{18b,18a} = 10.7 Hz, 1 H, 18-H_b), 5.92 (ddd, ³J_{5,4a} = 8.2 Hz, ³J_{5,4b} = 6.0 Hz, ³J_{5,6} = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.61 (tq, ³J_{3,4} = 7.4 Hz, ⁴J_{3,10} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.75 (d, ³J_{21,20} = 8.8 Hz, 2 H, 21-H), 6.94 (m, 1 H, 13-H), 7.08 (d, ³J_{20,21} = 8.5 Hz, 2 H, 20-H), 7.46 (dd, ⁴J_{14,12} ≈ ³J_{14,13} = 1.4 Hz, 1 H, 14-H), 8.21 (m, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.8 (q, C-9), 12.8 (q, C-10), 22.0 (q, C-17), 23.5 (q, C-17'), 23.6 (t, C-8), 25.9 (d, C-16), 28.0 (q, C-25), 30.9 (t, C-4), 35.7 (t, C-15), 40.1 (d, C-6), 55.2 (q, C-23), 71.4 (t, C-18), 80.0 (d, C-7), 80.4 (s, C-24), 82.5 (d, C-5), 113.6 (d, C-21), 117.9 (d, C-14), 129.2 (d, C-20), 130.4 (d, C-13), 130.4 (s, C-19), 132.4 (s, C-2), 134.0 (d, C-3), 136.8 (d, C-12), 159.0 (s, C-22), 166.7 (s, C-1), 183.7 (s, C-11).

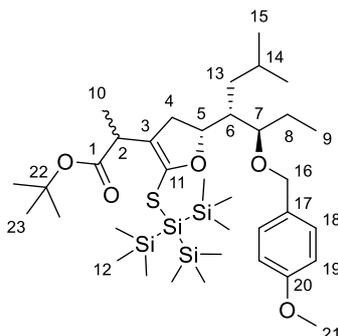
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₅ O ₅ N ₂ S ₂ [M+H] ⁺	545.3044	545.3059

2-((R)-2-[(1,1,1,3,3,3-Hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan-2-yl)thio]-5-[(4R,5R)-5-(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylheptan-4-yl]-4,5-dihydrofuran-3-yl)propansäure-tert-butylester (59)

Zu einer Lösung von 384 mg (670 μmol, 1.0 Äq.) **58b** in 6.7 ml Toluol abs. wurden bei RT 28 mg (167 μmol, 0.25 Äq.) AIBN und 413 μl (ρ = 0.806 g/ml, 1.34 mmol, 2.0 Äq.) Tris(trimethylsilyl)silan gegeben. Die Lösung wurde durch Durchleiten von N₂ (5 min) entgast und anschließend 6 h bei 85 °C gerührt. Es wurden weitere 14 mg (84 μmol, 0.25 Äq.) AIBN und 207 μl (ρ = 0.806 g/ml, 670 μmol, 1.0 Äq.) Tris(trimethylsilyl)silan zugegeben und nochmals 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 95:5) gereinigt. Es wurden 259 mg (357 μmol, 53 % d. Th., *d.r.* = 63:27 laut HPLC) **59** als farbloses Öl erhalten.

R_f(59) = 0.27 (PE/EE 95:5)



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 27 H, 12-H), 0.87 (sh, 6 H, 15-H, 15-H'), 0.92 (t, ³J_{9,8} = 7.4 Hz, 3 H, 9-H), 1.18 (d, ³J_{10,2} = 7.3 Hz, 3 H, 10-H), 1.31 (m, 2 H, 13-H), 1.43 (s, 9 H, 23-H), 1.51 (m, 2 H, 8-H), 1.77 (m, 1 H, 14-H), 2.03 (m, 1 H, 6-H), 2.42 (dd, ²J_{4a,4b} = 15.1 Hz, ³J_{4a,5} = 9.5 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.71 (dd, ²J_{4b,4a} = 14.8 Hz, ³J_{4b,5} = 10.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.34 (m, 1 H, 7-H), 3.59 (q, ³J_{2,10} = 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 21-H), 4.35 (m, 1 H, 16-H_a), 4.42–4.56 (sh, 2 H, 5-H, 16-H_b), 6.86 (d, ³J_{19,18} = 8.8 Hz, 2 H, 19-H), 7.26 (d, ³J_{18,19} = 8.8 Hz, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 0.5 (q, C-12), 10.6 (q, C-9), 16.5 (q, C-10), 22.7 (q, C-15), 23.4 (q, C-15'), 23.6 (t, C-8), 25.9 (d, C-14), 28.1 (q, C-23), 34.8 (t, C-4), 35.6 (t, C-13), 39.4 (d, C-2), 43.2 (d, C-6), 55.3 (q, C-21), 71.2 (t, C-16), 80.2 (s, C-22), 81.5 (d, C-7), 81.8 (d, C-5), 113.7 (d, C-19), 114.0 (s, C-3), 129.4 (d, C-18), 131.0 (s, C-17), 143.7 (s, C-11), 159.0 (s, C-20), 173.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.23 (s, 27 H, 12-H), 0.91 (t, ³J_{9,8} = 7.3 Hz, 3 H, 9-H), 1.43 (s, 9 H, 23-H), 2.45 (dd, ²J_{4a,4b} = 15.4 Hz, ³J_{4a,5} = 9.8 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.62 (dd, ²J_{4b,4a} = 15.0 Hz, ³J_{4b,5} = 9.9 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.57 (q, ³J_{2,10} = 7.3 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (q, C-10), 22.6 (q, C-15), 23.3 (q, C-15'), 23.7 (t, C-8), 25.9 (d, C-14), 28.1 (q, C-23), 81.6 (d, C-7), 82.1 (d, C-5).

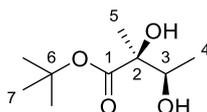
HPLC: Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, H₂O + 0.1 % HCOOH:MeCN 90:10 → 1:99 [4 min], 1:99 [1.5 min], 90:10 [1 min], Fluss 4.0 ml/min, 40 °C, t_R(**59**) = 5.039 min, t_R(**epi-59**) = 5.157 min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₃ O ₅ S [M+2H–Si(TMS) ₃] ⁺	479.2826	479.2806
LRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₆₈ O ₅ SSi ₄ [M+H] ⁺	725	725

(2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methylbuttersäure-*tert*-butylester (60a)

632 mg (1.92 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 265 mg (1.92 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 10 mg (13 µmol, 2 mol-%) (DHQD)₂Phal und 2.4 mg (6.4 µmol, 1 mol-%) Kaliumosmat-Dihydrat wurden bei RT zu einer Mischung aus 3.2 ml *tert*-Butanol und 3.2 ml Wasser gegeben. Anschließend wurden nacheinander 61 mg (640 µmol, 1.0 Äq.) Methansulfonamid sowie 100 mg (640 µmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyltiglat **35b** zugegeben. Die zweiphasige Mischung wurde 21 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte Na₂SO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 1:1, Diethylether) lieferte 56 mg (294 µmol, 46 % d. Th, 72 % ee laut GC-FID) **60a** als farbloses Öl.

R_f(60a) = 0.47 (Et₂O)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{4,3} = 6.5 Hz, 3 H, 4-H), 1.27 (s, 3 H, 5-H), 1.49 (s, 9 H, 7-H), 2.04 (d, ³J_{OH,3} = 9.4 Hz, 1 H, 3-OH), 3.47 (s, 1 H, 2-OH), 3.88 (dq, ³J_{3,OH} = 9.4 Hz, ³J_{3,4} = 6.4 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.9 (q, C-4), 21.8 (q, C-5), 27.9 (q, C-7), 71.6 (d, C-3), 76.9 (s, C-2), 82.9 (s, C-6), 175.5 (s, C-1).

GC-FID: Säule: CP-Chirasil-Dex CB, T₀ [5 min] = 40 °C, 5 °C/min bis 200 °C [5 min], Injektor 250 °C, Detektor 275 °C, t_R(2*R*,3*S*) = 24.36 min, t_R(2*S*,3*R*) = 24.76 min.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -1.4$ (c = 0.5, CHCl₃) ((2*S*,3*R*)-**60a** mit 72 % ee)

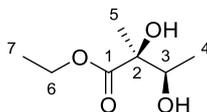
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₉H₁₇O₄ [M-H]⁺ 189.1121 189.1107

(2*S*,3*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methylbuttersäureethylester (**60b**)

771 mg (2.34 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 323 mg (2.34 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 12 mg (16 µmol, 2 mol-%) (DHQD)₂Phal und 2.9 mg (7.8 µmol, 1 mol-%) Kaliumosmat-Dihydrat wurden bei RT zu einer Mischung aus 3.9 ml *tert*-Butanol und 3.9 ml Wasser gegeben. Anschließend wurden nacheinander 74 mg (780 µmol, 1.0 Äq.) Methansulfonamid sowie 108 µl (ρ = 0.923 g/ml, 780 µmol, 1.0 Äq.) Ethyltigliat zugegeben. Die zweiphasige Mischung wurde 21 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte Na₂SO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 1:1, Diethylether) lieferte 70 mg (432 µmol, 55 % d. Th, 92 % ee laut GC-FID) **60b** als farbloses Öl.

R_f(60b) = 0.36 (Et₂O)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J_{4,3} = 6.5 Hz, 3 H, 4-H), 1.30 (t, ³J_{7,6} = 7.2 Hz, 3 H, 7-H), 1.31 (s, 3 H, 5-H), 2.12 (d, ³J_{OH,3} = 8.6 Hz, 1 H, 3-OH), 3.43 (s, 1 H, 2-OH), 3.94 (m, 1 H, 3-H), 4.26 (q, ³J_{6,7} = 7.2 Hz, 2 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-7), 16.9 (q, C-4), 21.7 (q, C-5), 62.2 (t, C-6), 71.6 (d, C-3), 77.1 (s, C-2), 176.3 (s, C-1).

GC-FID: Säule: CP-Chirasil-Dex CB, T₀ [5 min] = 40 °C, 5 °C/min bis 200 °C [5 min], Injektor 250 °C, Detektor 275 °C, t_R(2*R*,3*S*) = 24.23 min, t_R(2*S*,3*R*) = 25.23 min.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -3.7$ (c = 0.5, CHCl₃) ((2*S*,3*R*)-**60b** mit 92 % ee)

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

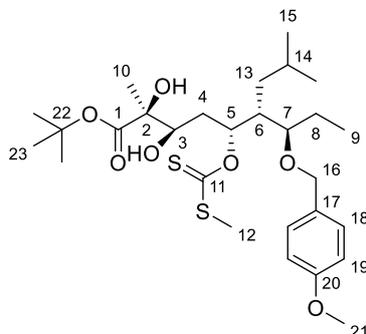
C₃₀H₄₅O₅N₂S₂ [M+H]⁺ 163.0965 163.0950

(2*S*,3*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-2,3-Dihydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-5-[[[(methylthio)carbonothioyl]oxy]nonansäure-*tert*-butylester (**61**)

1.25 g (3.80 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 525 mg (3.80 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 20 mg (25 µmol, 2 mol-%) (DHQD)₂Phal und 4.7 mg (13 µmol, 1 mol-%) Kaliumosmat-Dihydrat wurden bei RT in 6.3 ml Wasser gelöst. Anschließend wurden 120 mg (1.27 mmol, 1.0 Äq.) Methansulfonamid zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Es wurde eine Lösung von 664 mg (1.27 mmol, 1.0 Äq.) Xanthogenat **58a** in 6.3 ml *tert*-Butanol zugegeben und die erhaltene orange Suspension wurde 4 d bei 0 °C gerührt. Zur

Aufarbeitung wurde gesättigte Na₂SO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 8:2) lieferte 704 mg (1.15 mmol, 91 % d. Th., *d.r.* = 81:19 laut ¹H-NMR) **61** als schwach gelbes Harz.

R_f(61) = 0.30 (Pentan/EE 8:2)



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–0.97 (sh, 9 H, 9-H, 15-H, 15-H'), 1.20–1.33 (sh, 4 H, 10-H, 13-H_a), 1.40 (ddd, ²J_{13b,13a} = 14.0 Hz, ³J_{13b,6} ≈ ³J_{13b,14} = 6.8 Hz, 1 H, 13-H_b), 1.46 (s, 9 H, 23-H), 1.60–1.72 (sh, 3 H, 8-H, 14-H), 1.76 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.5 Hz, ³J_{4a,3} = 11.0 Hz, ³J_{4a,5} = 2.2 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.05 (m, 1 H, 4-H_b), 2.13 (m, 1 H, 6-H), 2.48 (s, 3 H, 12-H), 2.80 (d, ³J_{OH,3} = 6.5 Hz, 1 H, 3-OH), 3.33 (m, 1 H, 7-H), 3.37 (s, 1 H, 2-OH), 3.70 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 21-H), 4.36 (d, ²J_{16a,16b} = 10.9 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.41 (d, ²J_{16b,16a} = 10.8 Hz, 1 H, 16-H_b), 6.14 (ddd, ³J_{5,4b} = 10.3 Hz, ³J_{5,4a} ≈ ³J_{5,6} = 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (m, 2 H, 19-H), 7.25 (m, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.2 (q, C-9), 18.8 (q, C-12), 21.5 (q, C-10), 22.7 (q, C-15), 23.1 (q, C-15'), 23.8 (t, C-8), 26.0 (d, C-14), 27.9 (q, C-23), 34.0 (t, C-4), 36.1 (t, C-13), 42.1 (d, C-6), 55.3 (q, C-21), 71.4 (d, C-3), 71.5 (t, C-16), 76.9 (s, C-2), 81.0 (d, C-7), 82.7 (s, C-22), 82.8 (d, C-5), 113.6 (d, C-19), 129.5 (d, C-18), 130.9 (s, C-17), 159.0 (s, C-20), 174.8 (s, C-1), 217.5 (s, C-11).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9 H, 23-H), 2.40 (d, ³J_{OH,3} = 8.9 Hz, 1 H, 3-OH), 2.47 (s, 3 H, 12-H), 3.42 (s, 1 H, 2-OH), 3.79 (s, 3 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 113.7 (d, C-19), 129.6 (d, C-18).

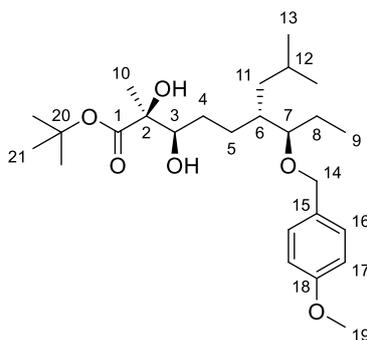
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₄₇ O ₇ S ₂ [M+H] ⁺	559.2758	559.2743

(2*S*,3*R*,6*R*,7*R*)-2,3-Dihydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnonansäure-*tert*-butylester (62a)

(3*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3,5-Dihydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnonansäure-*tert*-butylester (62b)

Eine Lösung von 414 mg (741 μmol, 1.0 Äq.) **61**, 30 mg (185 μmol, 0.25 Äq.) AIBN und 259 μl (ρ = 1.082 g/ml, 963 μmol, 1.3 Äq.) Tributylzinnhydrid in 7.4 ml Toluol abs. wurde durch Durchleiten von N₂ (5 min) entgast und anschließend 2 h bei 85 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/EE 9:1, 85:15, 8:2, 7:3) gereinigt. Es wurden 214 mg (473 μmol, 64 % d. Th., *d.r.* = 81:19 laut ¹H-NMR) **62a** als farbloses Öl sowie 46 mg (102 μmol, 14 % d. Th., *d.r.* = 56:44 laut ¹H-NMR) **62b** als farbloses Öl erhalten.

R_f(62a) = 0.42 (Pentan/EE 8:2), **R_f(62b)** = 0.37 (Pentan/EE 95:5)

Hauptprodukt (62a):*Hauptdiastereomer:*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82–0.95 (sh, 9 H, 9-H, 13-H, 13-H'), 1.04 (ddd, ²J_{11a,11b} = 13.7 Hz, ³J_{11a,6} = 7.8 Hz, ³J_{11a,12} = 6.2 Hz, 1 H, 11-H_a), 1.24–1.37 (sh, 6 H, 4-H_a, 5-H_a, 10-H, 11-H_b), 1.43–1.55 (sh, 11 H, 8-H, 21-H), 1.57–1.67 (sh, 3 H, 4-H_b, 5-H_b, 12-H), 1.71 (m, 1 H, 6-H), 1.88 (d, ³J_{OH,3} = 9.7 Hz, 1 H, 3-OH), 3.24 (ddd, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8a} = 6.0 Hz, ³J_{7,8b} = 4.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.47 (s, 1 H, 2-OH), 3.60 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 19-H), 4.40 (d, ²J_{14a,14b} = 11.1 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.44 (d, ³J_{14b,14a} = 11.1 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.86 (m, 2 H, 17-H), 7.26 (m, 2 H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.6 (q, C-9), 21.9 (q, C-10), 22.5 (q, C-13), 22.7 (t, C-8), 23.4 (q, C-13'), 25.5 (d, C-12), 26.8 (t, C-5), 27.9 (q, C-21), 28.6 (t, C-4), 37.3 (d, C-6), 39.3 (t, C-11), 55.3 (q, C-19), 71.1 (t, C-14), 76.2 (d, C-3), 77.0 (s, C-2), 82.3 (d, C-7), 82.9 (s, C-20), 113.7 (d, C-17), 129.3 (d, C-16), 131.3 (s, C-15), 159.0 (s, C-18), 175.5 (s, C-1).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.91 (d, ³J_{OH,3} = 9.5 Hz, 1 H, 3-OH), 3.45 (s, 1 H, 2-OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 129.4 (d, C-16).

HRMS (CI):

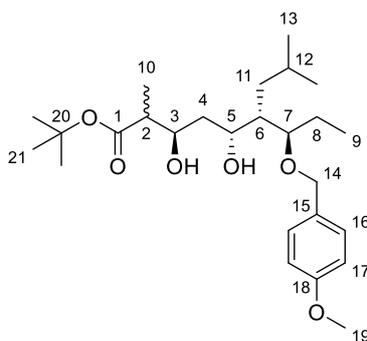
Berechnet

Gefunden

C₂₆H₄₅O₆ [M+H]⁺

453.3211

453.3212

Nebenprodukt (62b):*Hauptdiastereomer:*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.77–0.96 (sh, 9 H, 9-H, 13-H, 13-H'), 1.09–1.22 (sh, ³J_{10,2} = 7.1 Hz, 4 H, 10-H, 11-H_a), 1.26–1.39 (sh, 2 H, 4-H_a, 11-H_b), 1.39–1.54 (sh, 11 H, 6-H, 12-H, 21-H), 1.56–1.87 (sh, 3 H, 4-H_b, 8-H), 2.43 (dq, ³J_{2,3} ≈ ³J_{2,10} = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.07 (d, ³J_{OH,3} = 7.2 Hz, 1 H, 3-OH), 3.47 (m, 1 H, 7-H), 3.64 (d, ³J_{OH,5} = 1.8 Hz, 1 H, 5-OH), 3.78 (s, 3 H, 19-H), 3.88 (m, 1 H, 3-H), 4.24–4.46 (sh, ²J_{14a,14b} = 10.9 Hz, 2 H, 5-H, 14-H_a), 4.58 (d, ²J_{14b,14a} = 11.0 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.85 (m, 2 H, 17-H), 7.21 (m, 2 H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.8 (q, C-9), 14.4 (q, C-10), 22.0 (q, C-13), 23.5 (q, C-13'), 23.5 (t, C-8), 25.6 (d, C-12), 28.0 (q, C-21), 34.7 (t, C-11), 38.6 (t, C-4), 42.0 (d, C-6), 46.4 (d, C-2), 55.2 (q, C-19), 67.2 (d, C-5), 71.0 (d, C-3), 71.7 (t, C-14), 80.7 (s, C-20), 82.9 (d, C-7), 113.8 (d, C-17), 129.5 (d, C-16), 130.1 (s, C-15), 159.3 (s, C-18), 175.4 (s, C-1).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (d, ³J_{10,2} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H), 1.43 (s, 9 H, 21-H), 2.49 (qd, ³J_{2,10} = 7.0 Hz, ³J_{2,3} = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.18 (d, ³J_{OH,3} = 5.6 Hz, 1 H, 3-OH), 3.71 (d, ³J_{OH,5} = 1.0 Hz, 1 H, 5-OH), 4.02 (m, 1 H, 3-H).

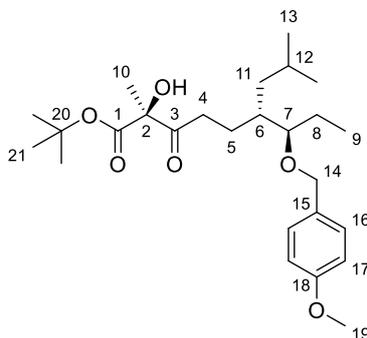
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.8 (q, C-9), 12.1 (q, C-10), 21.9 (q, C-13), 28.0 (q, C-21), 34.6 (t, C-11), 37.6 (t, C-4), 45.5 (d, C-2), 67.5 (d, C-5), 69.9 (d, C-3), 71.8 (t, C-14), 80.5 (s, C-20), 83.0 (d, C-7), 129.5 (d, C-16), 130.1 (s, C-15), 159.3 (s, C-18), 175.6 (s, C-1).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₅ O ₆ [M+H] ⁺	453.3211	453.3220

(2S,6R,7R)-2-Hydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-3-oxononansäure-tert-butylester (63)

130 µl DMSO abs. wurden bei RT mit 55 mg (344 µmol, 9.0 Äq.) Pyridin-SO₃-Komplex versetzt. Nach 15 min Rühren wurde die erhaltene braune Lösung bei 0 °C zu einer Lösung von 18 mg (38 µmol, 1.0 Äq.) **62a** und 90 µl (ρ = 0.726 g/ml, 649 µmol, 17.0 Äq.) Triethylamin in 130 µl DMSO abs. sowie 130 µl DCM abs. getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 1.5 h gerührt. Nach Verdünnen mit Diethylether wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 9:1, 8:2) wurden 12 mg (27 µmol, 70 % d. Th., *d.r.* = 81:19 laut ¹H-NMR) als farbloses Öl erhalten. Außerdem wurden 4 mg (9 µmol, 23 % d. Th., *d.r.* = 81:19 laut ¹H-NMR) nicht umgesetztes Edukt **62a** als farbloses Öl reisoliert.

R_f(63) = 0.42 (Pentan/EE 8:2)



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, ³J_{13,12} = 6.4 Hz, 3 H, 13-H), 0.85 (d, ³J_{13',12} = 6.4 Hz, 3 H, 13-H'), 0.90 (t, ³J_{9,8} = 7.4 Hz, 3 H, 9-H), 1.00 (ddd, ²J_{11a,11b} = 13.6 Hz, ³J_{11a,6} ≈ ³J_{11a,12} = 6.9 Hz, 1 H, 11-H_a), 1.29 (ddd, ²J_{11b,11a} = 13.6 Hz, ³J_{11b,6} = 7.6 Hz, ³J_{11b,12} = 5.7 Hz, 1 H, 11-H_b), 1.45 (s, 9 H, 21-H), 1.50 (s, 3 H, 10-H), 1.51–1.70 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 8-H, 12-H), 2.47 (dt, ²J_{4a,4b} = 18.1 Hz, ³J_{4a,5} = 7.7 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.67 (dt, ²J_{4b,4a} = 17.9 Hz, ³J_{4b,5} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.20 (m, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 19-H), 4.09 (s, 1 H, OH), 4.39 (d, ²J_{14a,14b} = 11.1 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.44 (d, ²J_{14b,14a} = 11.0 Hz, 1 H, 14-H_b), 6.86 (m, 2 H, 17-H), 7.24 (m, 2 H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (q, C-9), 21.5 (q, C-10), 22.6 (q, C-13), 23.0 (t, C-8), 23.2 (q, C-13'), 24.1 (t, C-5), 25.4 (d, C-12), 27.7 (q, C-21), 34.5 (t, C-4), 36.8 (d, C-6), 39.3 (t, C-11), 55.3 (q, C-19), 71.3 (t, C-14), 80.9 (s, C-2), 82.1 (d, C-7), 83.5 (s, C-20), 113.7 (d, C-17), 129.3 (d, C-16), 131.1 (s, C-15), 159.0 (s, C-18), 170.8 (s, C-1), 207.3 (s, C-3).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (m, 1 H, 4-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.9 (t, C-8), 23.9 (t, C-5), 34.3 (t, C-4), 36.7 (d, C-6), 39.2 (t, C-11), 82.0 (d, C-7).

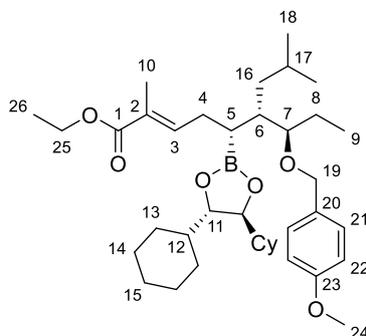
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₃ O ₆ [M+H] ⁺	451.3054	451.3045

(5*R*,6*S*,7*R*,*E*)-5-[(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnon-2-ensäureethylester (64)

2.50 g (5.16 mmol, 1.0 Äq.) **51a** wurden gemäß AAV1 mit 1.08 ml ($\rho = 2.49$ g/ml, 15.5 mmol, 3.0 Äq) Dibrommethan, 993 μ l ($\rho = 0.71$ g/ml, 6.97 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 4.03 ml (6.45 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 2.11 g (15.5 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α -Bromboronsäureester mit 896 μ l ($\rho = 0.923$ g/ml, 6.45 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltiglat, 846 μ l ($\rho = 0.71$ g/ml, 5.93 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 3.55 ml (5.68 μ mol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 933 μ l ($\rho = 1.06$ g/ml, 7.74 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 21 h wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 1.96 g (3.14 mmol, 61 % d. Th.) **64** als farbloses Öl erhalten.

R_f(64) = 0.16 (Pentan/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.79$ – 0.89 (sh, 9 H, 9-H, 18-H, 18-H'), 0.93 (m, 2 H, 14-H), 1.06–1.20 (sh, 9 H, 13-H, 14-H', 16-H_a), 1.21–1.74 (sh, ³J_{26,25} = 7.2 Hz, 18 H, 5-H, 8-H, 12-H, 13-H', 14-H'', 15-H, 16-H_b, 17-H, 26-H), 1.74–1.86 (sh, 6 H, 6-H, 10-H, 14-H'''), 2.14 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.4 Hz, ³J_{4a,3} \approx ³J_{4a,5} = 6.6 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.33 (ddd, ²J_{4b,4a} = 14.7 Hz, ³J_{4b,3} \approx ³J_{4b,5} = 8.4 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.23 (td, ³J_{7,8} = 6.2 Hz, ³J_{7,6} = 3.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.65 (m, 2 H, 11-H), 3.79 (s, 3 H, 24-H), 4.16 (q, ³J_{25,26} = 7.1 Hz, 2 H, 25-H), 4.44 (s, 2 H, 19-H), 6.77 (tq, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,10} = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (d, ³J_{22,21} = 8.7 Hz, 2 H, 22-H), 7.26 (d, ³J_{21,22} = 8.7 Hz, 2 H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.3$ (q, C-9), 12.5 (q, C-10), 14.3 (q, C-26), 22.1 (q, C-18), 22.8 (bs, C-5), 23.1 (t, C-8), 23.6 (q, C-18'), 25.6 (d, C-17), 25.8 (t, C-14), 25.9 (t, C-13), 26.5 (t, C-15), 28.0 (t, C-14'), 28.7 (t, C-13'), 29.0 (t, C-4), 38.3 (t, C-16), 39.8 (d, C-6), 42.9 (d, C-12), 55.3 (q, C-24), 60.2 (t, C-25), 70.8 (t, C-19), 81.4 (d, C-7), 83.5 (d, C-11), 113.5 (d, C-22), 127.5 (s, C-2), 129.1 (d, C-21), 131.5 (s, C-20), 143.1 (d, C-3), 158.9 (s, C-23), 168.2 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -30.2$ ($c = 0.5$, CHCl₃)

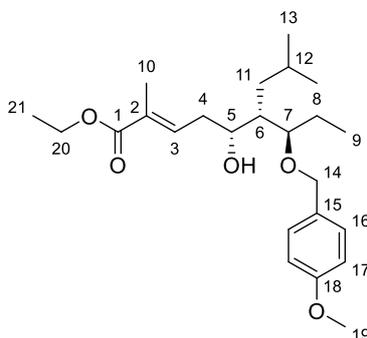
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₈ H ₆₂ O ₆ B [M+H] ⁺	625.4634	625.4630

(5*R*,6*S*,7*R*,*E*)-5-hydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnon-2-ensäureethylester (65)

Gemäß AAV2 wurden 2.12 g (3.40 mmol, 1.0 Äq.) **64** mit 1.58 ml (17.0 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 1.80 g (17.0 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat umgesetzt. Nach 4.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat

getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 85:15) und Trocknung im HV lieferte 982 mg (2.42 mmol, 71 % d. Th.) **65** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{65}) = 0.35$ (Pentan/EE 8:2)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, $^2J_{13,12} = 6.4$ Hz, 3 H, 13-H), 0.86–0.91 (sh, 6 H, 9-H, 13-H'), 1.16 (ddd, $^2J_{11a,11b} = 13.9$ Hz, $^3J_{11a,12} = 9.3$ Hz, $^3J_{11a,6} = 3.7$ Hz, 1 H, 11-H_a), 1.27 (t, $^3J_{21,20} = 7.1$ Hz, 3 H, 21-H), 1.36–1.56 (sh, 3 H, 6-H, 11-H_b, 12-H), 1.63 (m, 1 H, 8-H_a), 1.79–1.89 (sh, 4 H, 8-H_b, 10-H), 2.22 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 14.5$ Hz, $^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,5} = 6.9$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.40 (ddddq, $^2J_{4b,4a} = 15.3$ Hz, $^3J_{4b,3} \approx ^3J_{4b,5} = 6.7$ Hz, $^4J_{4b,10} \approx ^4J_{4b,6} = 0.9$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.49 (ddd, $^3J_{7,8a} = 8.1$ Hz, $^3J_{7,8b} = 4.9$ Hz, $^3J_{7,6} = 2.8$ Hz, 1 H, 7-H), 3.63 (d, $^3J_{\text{OH},5} = 2.0$ Hz, 1 H, OH), 3.79 (s, 3 H, 19-H), 4.11–4.20 (sh, $^3J_{20,21} = 7.3$ Hz, 3 H, 5-H, 20-H), 4.31 (d, $^2J_{14a,14b} = 11.0$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.61 (d, $^2J_{14b,14a} = 11.0$ Hz, 1 H, 14-H_b), 6.79 (dddt, $^3J_{3,4a} = 7.9$ Hz, $^3J_{3,4b} = 6.6$ Hz, $^4J_{3,5} \approx ^4J_{3,10} = 1.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.86 (m, 2 H, 17-H), 7.22 (m, 2 H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.9$ (q, C-9), 12.7 (q, C-10), 14.2 (q, C-21), 21.8 (q, C-13), 23.5 (t, C-8), 23.7 (q, C-13'), 25.5 (d, C-12), 33.5 (t, C-4), 34.0 (t, C-11), 40.8 (d, C-6), 55.3 (q, C-19), 60.4 (t, C-20), 69.9 (d, C-5), 71.9 (t, C-14), 82.6 (d, C-7), 113.9 (d, C-17), 129.1 (s, C-2), 129.5 (d, C-16), 130.1 (s, C-15), 138.9 (d, C-3), 159.4 (s, C-18), 168.0 (s, C-1).

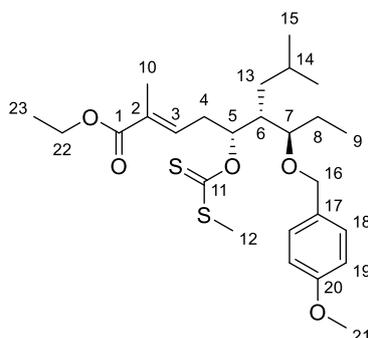
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -30.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	407.2792	407.2800

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-6-Isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-5-[[[(methylthio)carbonothioyl]oxy]non-2-ensäureethylester (66**)**

Zu einer Lösung von 778 mg (1.91 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **65** und 1.3 mg (19 μmol , 1 mol-%) Imidazol in 19 ml THF abs. wurden bei RT 153 mg (3.83 mmol, 2.0 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) gegeben. Nach 20 min Rühren wurden 577 μl ($\rho = 1.263$ g/ml, 9.57 mmol, 5.0 Äq.) Schwefelkohlenstoff zugetropft. Die erhaltene gelbe Lösung wurde weitere 20 min bei RT gerührt und es wurden 598 μl ($\rho = 2.27$ g/ml, 9.57 mmol, 5.0 Äq.) Methyljodid zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 95:5) wurden 855 mg (1.72 mmol, 90 % d. Th.) **66** als schwach gelbes Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{66}) = 0.33$ (Pentan/EE 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84–0.95 (sh, 9 H, 9-H, 15-H, 15-H'), 1.24–1.34 (sh, ³J_{23,22} = 7.2 Hz, 4 H, 13-H_a, 23-H), 1.40 (ddd, ²J_{13b,13a} = 14.2 Hz, ³J_{13b,6} ≈ ³J_{13b,14} = 6.6 Hz, 1 H, 13-H_b), 1.50–1.73 (sh, 3 H, 8-H, 14-H), 1.84 (m, 3 H, 10-H), 2.06 (m, 1 H, 6-H), 2.49 (s, 3 H, 12-H), 2.56 (ddd, ²J_{4a,4b} = 15.0 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.0 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.73 (ddd, ²J_{4b,4a} = 14.2 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 7.8 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.29 (ddd, ³J_{7,8a} = 6.7 Hz, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8b} = 5.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 21-H), 4.18 (q, ³J_{22,23} = 7.2 Hz, 2 H, 22-H), 4.37 (d, ²J_{16a,16b} = 11.0 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.41 (d, ²J_{16b,16a} = 11.0 Hz, 1 H, 16-H_b), 5.98 (td, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, ³J_{5,6} = 3.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.72 (tq, ³J_{3,4} = 7.4 Hz, ⁴J_{3,10} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.85 (m, 2 H, 19-H), 7.25 (m, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.2 (q, C-9), 12.8 (q, C-10), 14.2 (q, C-23), 18.7 (q, C-12), 22.6 (q, C-15), 23.2 (q, C-15'), 24.0 (t, C-8), 26.2 (d, C-14), 31.2 (t, C-4), 36.1 (t, C-13), 40.7 (d, C-6), 55.3 (q, C-21), 60.5 (t, C-22), 71.5 (t, C-16), 80.8 (d, C-7), 83.5 (d, C-5), 113.6 (d, C-19), 129.5 (d, C-18), 130.5 (s, C-2), 130.8 (s, C-17), 136.1 (d, C-3), 159.1 (s, C-20), 167.7 (s, C-1), 215.3 (s, C-11).

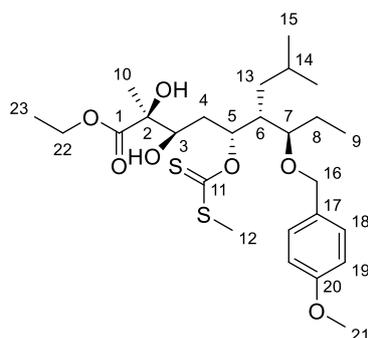
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.4$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₁ O ₅ S ₂ [M+H] ⁺	497.2390	497.2383

(2S,3R,5R,6R,7R)-2,3-Dihydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-5-[[[(methylthio)carbonothioyl]oxy]nonansäureethylester (67)

1.66 g (5.04 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumhexacyanoferrat(III), 697 mg (5.04 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 26 mg (34 µmol, 2 mol-%) (DHQD)₂Phal und 6.2 mg (17 µmol, 1 mol-%) Kaliumosmat-Dihydrat wurden bei RT in 8.4 ml Wasser gelöst. Anschließend wurden 160 mg (1.68 mmol, 1.0 Äq.) Methansulfonamid zugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Es wurde eine Lösung von 835 mg (1.68 mmol, 1.0 Äq.) Xanthogenat **66** in 8.4 ml *tert*-Butanol zugegeben und die erhaltene orange Suspension wurde 2 d bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte Na₂SO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 8:2) lieferte 834 mg (1.57 mmol, 94 % d. Th, *d.r.* = 85:15 laut ¹H-NMR) **67** als schwach gelbes Öl.

R_f(67) = 0.21 (Pentan/EE 8:2)



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.86–0.95 (sh, 9 H, 9-H, 15-H, 15-H'), 1.22–1.30 (sh, ³J_{23,22} = 7.1 Hz, 4 H, 13-H_a, 23-H), 1.31 (s, 3 H, 10-H), 1.39 (ddd, ²J_{13b,13a} = 13.9 Hz, ³J_{13b,6} ≈ ³J_{13b,14} = 6.7 Hz, 1 H, 13-H_b), 1.56–1.73 (sh, 3 H, 8-H, 14-H), 1.80 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.5 Hz, ³J_{4a,3} = 11.2 Hz, ³J_{4a,5} = 2.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.97–2.14 (sh, 2 H, 4-H_b, 6-H), 2.48 (s, 3 H, 12-H), 2.91 (d, ³J_{OH,3} = 6.4 Hz, 1 H, 3-OH), 3.30–3.36 (sh, 2 H, 2-OH, 7-H), 3.75 (ddd, ³J_{3,4a} = 11.0 Hz, ³J_{3,OH} = 6.4 Hz, ³J_{3,4b} = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 21-H), 4.24 (q, ³J_{22,23} = 7.1 Hz, 2 H, 22-H), 4.35 (d, ²J_{16a,16b} = 11.0 Hz, 1 H, 16-H_a), 4.42 (d, ²J_{16b,16a} = 11.1 Hz, 1 H, 16-H_b), 6.15 (ddd, ³J_{5,4b} = 10.3 Hz, ³J_{5,4a} ≈ ³J_{5,6} = 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (m, 2 H, 19-H), 7.25 (m, 2 H, 18-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 10.1 (q, C-9), 14.1 (q, C-23), 18.8 (q, C-12), 21.6 (q, C-10), 22.6 (q, C-15), 23.1 (q, C-15'), 23.7 (t, C-8), 26.1 (d, C-14), 33.8 (t, C-4), 36.1 (t, C-13), 42.2 (d, C-6), 55.3 (q, C-21), 62.0 (t, C-22), 71.3 (d, C-3), 71.4 (t, C-16), 77.1 (s, C-2), 81.0 (d, C-7), 82.6 (d, C-5), 113.6 (d, C-19), 129.5 (d, C-18), 130.9 (s, C-17), 159.0 (s, C-20), 175.6 (s, C-1), 217.7 (s, C-11).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.47 (s, 3 H, 12-H), 2.52 (d, ³J_{OH,3} = 8.2 Hz, 1 H, 3-OH), 3.37 (s, 1 H, 2-OH), 3.79 (s, 3 H, 21-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.9 (q, C-9), 18.6 (q, C-12), 21.6 (q, C-10), 22.6 (q, C-15), 23.4 (q, C-15'), 23.9 (t, C-8), 26.3 (d, C-14), 32.8 (t, C-4), 35.9 (t, C-13), 40.9 (d, C-6), 62.2 (t, C-22), 71.7 (t, C-16), 73.3 (d, C-3), 81.0 (d, C-7), 82.6 (d, C-5), 113.7 (d, C-19), 129.6 (d, C-18).

HRMS (ESI):C₂₆H₄₃O₇S₂ [M+H]⁺

Berechnet

531.2445

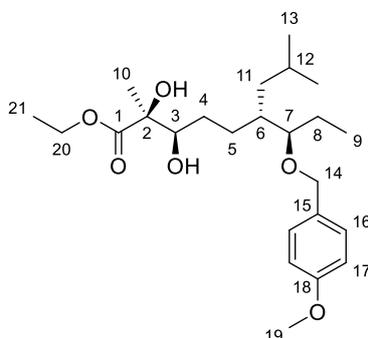
Gefunden

531.2439

(2S,3R,6R,7R)-2,3-Dihydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methylnonansäureethylester (68)

Eine Lösung von 528 µl (ρ = 1.082 g/ml, 1.96 mmol, 1.3 Äq.) Tributylzinnhydrid in 15 ml Toluol abs. wurde durch Durchleiten von Stickstoff (5 min) entgast und anschließend auf 85 °C erwärmt. 802 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) Xanthogenat **67** sowie 62 mg (378 µmol, 0.25 Äq.) AIBN wurden in 15 ml Toluol abs. gelöst und die Lösung wurde ebenfalls durch Durchleiten von Stickstoff (5 min) entgast. Anschließend wurde die Xanthogenat-/AIBN-Lösung innerhalb von 30 min zur heißen Bu₃SnH-Lösung getropft. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 4.5 h bei 85 °C gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EE 9:1, 7:3). Nach Trocknung im HV wurden 449 mg (1.06 mmol, 70 % d. Th., *d.r.* = 85:15 laut ¹H-NMR) **68** als farbloses Öl erhalten.

R_f(68) = 0.26 (Pentan/EE 7:3)

*Hauptdiastereomer:*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, ³J_{13,12} = 6.5 Hz, 3 H, 13-H), 0.87 (d, ³J_{13',12} = 6.7 Hz, 3 H, 13-H'), 0.91 (t, ³J_{9,8} = 7.3 Hz, 3 H, 9-H), 1.04 (ddd, ²J_{11a,11b} = 13.7 Hz, ³J_{11a,6} = 7.8 Hz, ³J_{11a,12} = 6.1 Hz, 1 H, 11-H_a), 1.21–1.40 (sh, 9 H, 4-H_a, 5-H_a, 10-H, 11-H_b, 21-H), 1.51 (m, 2 H, 8-H), 1.56–1.67 (sh, 3 H, 4-H_b, 5-H_b, 12-H), 1.71 (m, 1 H, 6-H), 1.94 (d, ³J_{OH,3} = 9.0 Hz, 1 H, 3-OH), 3.24 (ddd, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8a} = 6.0 Hz, ³J_{7,8b} = 4.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.40 (s, 1 H, 2-OH), 3.60 (m,

1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 19-H), 4.27 (q, $^3J_{21,20} = 7.2$ Hz, 3 H, 21-H), 4.42 (s, 2 H, 14-H), 6.86 (m, 2 H, 17-H), 7.26 (m, 2 H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.5$ (q, C-9), 14.1 (q, C-21), 21.8 (q, C-10), 22.5 (q, C-13), 22.7 (t, C-8), 23.4 (q, C-13'), 25.5 (d, C-12), 26.7 (t, C-5), 28.3 (t, C-4), 37.3 (d, C-6), 39.4 (t, C-11), 55.3 (q, C-19), 62.2 (t, C-20), 71.1 (t, C-14), 76.1 (d, C-3), 77.2 (s, C-2), 82.2 (d, C-7), 113.7 (d, C-17), 129.3 (d, C-16), 131.2 (s, C-15), 159.0 (s, C-18), 176.3 (s, C-1).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.00$ (d, $^3J_{\text{OH},3} = 8.9$ Hz, 1 H, 3-OH), 3.36 (s, 1 H, 2-OH).

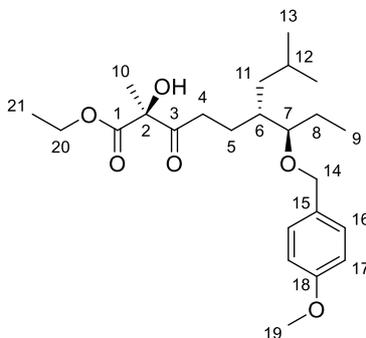
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ (q, C-9), 14.1 (q, C-21), 62.2 (t, C-20), 71.2 (t, C-14), 75.8 (d, C-3), 82.4 (d, C-7), 113.9 (d, C-17), 129.4 (d, C-16).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	425.2898	425.2900

(2S,6R,7R)-2-Hydroxy-6-isobutyl-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-3-oxononansäureethylester (69)

3.1 ml DMSO abs. wurden bei RT mit 1.77 g (11.1 mmol, 12.0 Äq.) Pyridin- SO_3 -Komplex versetzt. Nach 15 min Rühren wurde die erhaltene braune Suspension bei 0 °C zu einer Lösung von 394 mg (928 μmol , 1.0 Äq.) **68** und 2.98 ml ($\rho = 0.726$ g/ml, 21.3 mmol, 23.0 Äq.) Triethylamin in 3.1 ml DMSO abs. sowie 3.1 ml DCM abs. getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 7 h gerührt. Nach Verdünnen mit Diethylether wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, dreimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 85:15) wurden 297 mg (703 μmol , 76 % d. Th., *d.r.* = 85:15 laut $^1\text{H-NMR}$) als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{69}) = 0.32$ (Pentan/EE 8:2)



Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $^3J_{13,12} = 6.6$ Hz, 3 H, 13-H), 0.85 (d, $^3J_{13',12} = 6.6$ Hz, 3 H, 13-H'), 0.90 (t, $^3J_{9,8} = 7.4$ Hz, 3 H, 9-H), 0.99 (ddd, $^2J_{11a,11b} = 13.8$ Hz, $^3J_{11a,6} \approx ^3J_{11a,12} = 6.8$ Hz, 1 H, 11-H_a), 1.23–1.33 (sh, $^3J_{21,20} = 7.3$ Hz, 4 H, 11-H_b, 21-H), 1.45–1.69 (sh, 9 H, 5-H, 6-H, 8-H, 10-H, 12-H), 2.53 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 18.0$ Hz, $^3J_{4a,5a} = 8.8$ Hz, $^3J_{4a,5b} = 6.6$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.69 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 18.0$ Hz, $^3J_{4b,5b} = 8.8$ Hz, $^3J_{4b,5a} = 6.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.19 (m, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 19-H), 4.17 (s, 1 H, OH), 4.21 (q, $^3J_{20a,21} = 6.9$ Hz, 1 H, 20-H_a), 4.21 (q, $^3J_{20b,21} = 7.1$ Hz, 1 H, 20-H_b), 6.86 (m, 2 H, 17-H), 7.24 (m, 2 H, 16-H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ (q, C-9), 14.0 (q, C-21), 21.9 (q, C-10), 22.6 (q, C-13), 23.0 (t, C-8), 23.1 (q, C-13'), 24.0 (t, C-5), 25.4 (d, C-12), 34.4 (t, C-4), 36.7 (d, C-6), 39.4 (t, C-11), 55.3 (q, C-19), 62.5 (t, C-20), 71.3 (t, C-14), 80.8 (s, C-2), 82.2 (d, C-7), 113.7 (d, C-17), 129.3 (d, C-16), 131.1 (s, C-15), 159.0 (s, C-18), 171.5 (s, C-1), 207.4 (s, C-3).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.62$ (m, 1 H, 4-H_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.7 (t, C-5), 34.2 (t, C-4), 36.6 (d, C-6), 39.2 (t, C-11), 71.2 (t, C-14), 81.9 (d, C-7).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₉ O ₆ [M+H] ⁺	423.2741	423.2726

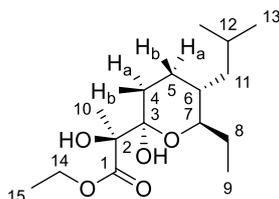
(S)-2-[(2R,5R,6R)-6-Ethyl-2-hydroxy-5-isobutyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]-2-hydroxypropionsäureethylester (70)

Eine Lösung von 207 mg (490 μmol, 1.0 Äq.) **69** in 2.9 ml DCM und 0.33 ml Wasser wurde bei 0 °C mit 133 mg (588 μmol, 1.2 Äq.) DDQ versetzt. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wurde die Mischung filtriert und das Filtrat zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O/MeCN 9:1 → MeCN) lieferte 135 mg (446 μmol, 91 % d. Th., *d.r.* = 87:13 laut ¹H-NMR) **70** als farblosen Feststoff.

Zur Abtrennung des Nebendiastereomers wurden 30 mg des Diastereomerengemischs mittels präparativer HPLC (*Phenomenex Luna*[®] C18(2), H₂O/MeCN 9:1 → MeCN) weiter aufgereinigt. Es wurden 24 mg **70** (*d.r.* = 96:4 laut ¹H-NMR) als farbloser Feststoff erhalten.

Alternativ wurden 135 mg des Diastereomerengemischs aus 7 ml Wasser/Ethanol 4:3 umkristallisiert, wodurch 87 mg diastereomerenreines **70** als farblose Nadeln erhalten wurden. Die so erhaltenen Kristalle eigneten sich zur Einkristalldiffraktometrie. Durch Einengen der Mutterlauge am Rotationsverdampfer und erneute Umkristallisation aus 3 ml Wasser/Ethanol 4:3 wurden weitere 18 mg **70** (*d.r.* = 89:11 laut ¹H-NMR) als farblose Nadeln erhalten.

R_f(70) = 0.49 (Pentan/EE 8:2)



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 0 °C): δ = 0.77 (t, ³J_{9,8} = 7.3 Hz, 3 H, 9-H), 0.80 (d, ³J_{13,12} = 6.6 Hz, 3 H, 13-H), 0.87 (d, ³J_{13',12} = 6.6 Hz, 3 H, 13-H'), 0.91 (ddd, ²J_{11a,11b} = 13.9 Hz, ³J_{11a,6} = 10.2 Hz, ³J_{11a,12} = 4.1 Hz, 1 H, 13-H_a), 1.07 (ddd, ²J_{11b,11a} = 13.4 Hz, ³J_{11b,12} = 10.4 Hz, ³J_{11b,6} = 3.2 Hz, 1 H, 11-H_b), 1.16–1.29 (sh, 2 H, 6-H, 8-H_a), 1.29–1.38 (sh, ³J_{15,14} = 7.2 Hz, 4 H, 5-H_a, 15-H), 1.41 (s, 3 H, 10-H), 1.58–1.71 (sh, 3 H, 4-H_a, 8-H_b, 12-H), 1.84 (dddd, ²J_{4b,4a} ≈ ³J_{4b,5a} = 13.3 Hz, ³J_{4b,5b} = 4.1 Hz, ⁴J_{4b,3-OH} = 2.4 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.08 (s, 1 H, 2-OH), 3.44 (ddd, ³J_{7,8a} ≈ ³J_{7,6} = 9.4 Hz, ³J_{7,8b} = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.26 (q, ³J_{14,15} = 7.2 Hz, 2 H, 14-H), 4.35 (d, ⁴J_{3-OH,4b} = 2.4 Hz, 1 H, 3-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 0 °C): δ = 9.5 (q, C-9), 14.2 (q, C-15), 19.4 (q, C-10), 21.2 (q, C-13), 24.0 (t, C-5), 24.2 (q, C-13'), 24.5 (d, C-12), 25.2 (t, C-8), 26.4 (t, C-4), 36.8 (d, C-6), 40.4 (t, C-11), 62.2 (t, C-14), 76.1 (d, C-7), 78.5 (s, C-2), 98.5 (s, C-3), 176.2 (s, C-1).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +82.4 (c = 0.5, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 83–85 °C

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₃₀ O ₅ [M+H] ⁺	303.2166	303.2175

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

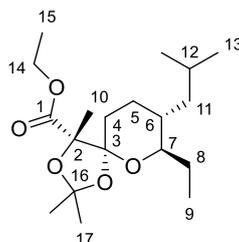
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 0 °C): δ = 3.64 (d, ⁴J_{3-OH,4b} = 2.6 Hz, 1 H, 3-OH), 3.70 (s, 1 H, 2-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 0 °C): δ = 8.7 (q, C-9), 14.2 (q, C-15), 19.0 (q, C-10), 21.2 (q, C-13), 25.0 (t, C-8), 28.3 (t, C-4), 35.7 (d, C-6), 40.3 (t, C-11), 61.9 (t, C-14), 75.4 (d, C-7), 79.3 (s, C-2), 96.6 (s, C-3), 173.5 (s, C-1).

(4*S*,5*S*,7*R*,8*R*)-7-Ethyl-8-isobutyl-2,2,4-trimethyl-1,3,6-trioxaspiro[4.5]decan-4-carbonsäureethylester (71)

Zu einer Lösung von 70 mg (231 μmol , 1.0 Äq.) **70** (einzelnes Isomer) in 2.3 ml Aceton abs. wurden bei RT 33 mg (231 μmol , 1.0 Äq.) Phosphorpentoxid gegeben. Nach 3 h Rühren wurde mit Diethylether verdünnt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 97:3) wurden 73 mg (213 μmol , 92 % d. Th.) **71** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{71}) = 0.39$ (Pentan/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $^3J_{13,12} = 6.6$ Hz, 3 H, 13-H), 0.89 (d, $^3J_{13',12} = 6.7$ Hz, 3 H, 13-H'), 0.91 (t, $^3J_{9,8} = 7.5$ Hz, 3 H, 9-H), 0.94 (ddd, $^2J_{11a,11b} = 13.6$ Hz, $^3J_{11a,6} = 9.8$ Hz, $^3J_{11a,12} = 4.3$ Hz, 1 H, 11-H_a), 1.10 (ddd, $^2J_{11b,11a} = 13.4$ Hz, $^3J_{11b,12} = 10.3$ Hz, $^3J_{11b,6} = 3.1$ Hz, 1 H, 11-H_b), 1.29 (t, $^3J_{15,14} = 7.2$ Hz, 3 H, 15-H), 1.32–1.48 (sh, 4 H, 4-H_a, 5-H_a, 6-H, 8-H_a), 1.50 (s, 3 H, 10-H), 1.51 (s, 3 H, 17-H), 1.58 (s, 3 H, 17-H'), 1.60–1.72 (sh, 3 H, 4-H_b, 8-H_b, 12-H), 1.79 (m, 1 H, 5-H_b), 3.47 (ddd, $^3J_{7,8a} = 9.6$ Hz, $^3J_{7,6} = 7.0$ Hz, $^3J_{7,8b} = 2.9$ Hz, 1 H, 7-H), 4.14 (dq, $^2J_{14a,14b} = 10.8$ Hz, $^3J_{14a,15} = 7.2$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.18 (dq, $^2J_{14b,14a} = 10.8$ Hz, $^3J_{14b,15} = 7.2$ Hz, 1 H, 14-H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.2$ (q, C-9), 14.1 (q, C-15), 19.8 (q, C-10), 21.3 (q, C-13), 24.2 (q, C-13'), 24.6 (d, C-12), 25.5 (t, C-8), 25.6 (t, C-5), 27.5 (q, C-17'), 28.8 (q, C-17), 31.0 (t, C-4), 35.7 (d, C-6), 40.8 (t, C-11), 61.2 (t, C-14), 76.1 (d, C-7), 88.7 (s, C-2), 104.3 (s, C-3), 110.9 (s, C-16), 173.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +114.6$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

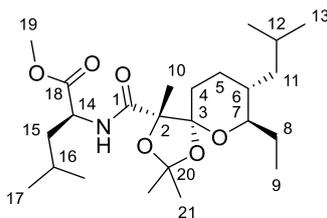
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$	365.2298	365.2282

[(4*S*,5*S*,7*R*,8*R*)-7-Ethyl-8-isobutyl-2,2,4-trimethyl-1,3,6-trioxaspiro[4.5]decan-4-carbonyl]-L-leucinmethylester (72)

Verseifung: Zu einer Lösung von 51 mg (149 μmol , 1.0 Äq.) Ethylester **71** in 990 μl Ethanol, 250 μl Wasser und 250 μl THF wurden 31 mg (745 μmol , 5.0 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat gegeben und die Mischung wurde 16 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Roh-Carboxylat **71-COOLi** wurde ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet.

Amidknüpfung: Das Roh-Carboxylat sowie 68 mg (372 μmol , 2.5 Äq.) L-Leucinmethylesterhydrochlorid wurden in 3 ml DCM gelöst und es wurden bei RT 130 μl ($\rho = 0.74$ g/ml, 745 μl , 5.0 Äq.) DIPEA und 142 mg (372 μmol , 2.5 Äq.) HATU zugegeben. Nach 22 h Rühren wurde mit EE verdünnt und mit 1 M KHSO_4 , gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan \rightarrow Hexan/EE 8:2) wurden 56 mg (127 μmol , 85 % d. Th.) **72** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{72}) = 0.24$ (Pentan/EE 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.81 (d, $^3J_{13,12}$ = 6.4 Hz, 3 H, 13-H), 0.83 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 0.85–0.95 (sh, 10 H, 9-H, 11-H_a, 13-H', 17-H'), 1.08 (ddd, $^2J_{11b,11a}$ = 12.8 Hz, $^3J_{11b,12}$ = 10.8 Hz, $^3J_{11b,6}$ = 2.0 Hz, 1 H, 11-H_b), 1.20–1.37 (sh, 6 H, 4-H_a, 5-H_a, 6-H, 10-H), 1.40 (m, 1 H, 8-H_a), 1.47 (s, 3 H, 21-H), 1.48 (s, 3 H, 21-H'), 1.51–1.69 (sh, 4 H, 8-H_b, 12-H, 15-H_a, 16-H), 1.69–1.85 (sh, 3 H, 4-H_b, 5-H_b, 15-H_b), 3.40 (ddd, $^3J_{7,6}$ = 9.8 Hz, $^3J_{7,8a}$ = 7.2 Hz, $^3J_{7,8b}$ = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 3.63 (s, 3 H, 19-H), 4.29 (ddd, $^3J_{14,15b}$ = 10.1 Hz, $^3J_{14,NH}$ = 8.5 Hz, $^3J_{14,15a}$ = 4.3 Hz, 1 H, 14-H), 7.69 (d, $^3J_{NH,14}$ = 8.2 Hz, 1 H, NH).

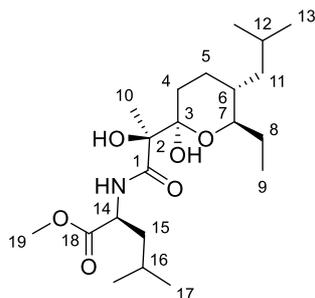
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.3 (q, C-9), 21.0 (q, C-10), 21.1 (q, C-17), 21.2 (q, C-13), 22.8 (q, C-17'), 24.1 (q, C-13'), 24.2 (d, C-12), 24.4 (d, C-16), 25.2 (t, C-8), 25.3 (t, C-5), 28.1 (q, C-21), 28.2 (q, C-21'), 31.4 (t, C-4), 35.5 (d, C-6), 39.2 (t, C-15), 40.3 (t, C-11), 50.1 (d, C-14), 52.0 (q, C-19), 75.9 (d, C-7), 88.0 (s, C-2), 104.1 (s, C-3), 109.3 (s, C-20), 172.0 (s, C-1), 172.5 (s, C-18).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +69.3 (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₄₄ O ₆ N [M+H] ⁺	442.3163	442.3175

{(S)-2-[(2R,5R,6R)-6-Ethyl-2-hydroxy-5-isobutyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]-2-hydroxypropanoyl}-L-leucinmethylester (73)

Zu einer Lösung von 36.5 mg (83 μ mol, 1.0 Äq.) Acetonid **72** in 1.1 ml Acetonitril wurden 42.3 mg (248 μ mol, 3.0 Äq.) Kupfer(II)-chlorid-Dihydrat gegeben. Nach 29 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan \rightarrow Hexan/EE 3:1) wurden 33.0 mg (82 μ mol, 99 % d. Th.) **73** als farblose Nadeln erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.76–0.84 (sh, 6 H, 9-H, 13-H), 0.88 (d, $^3J_{13',12}$ = 6.6 Hz, 3 H, 13-H'), 0.90–1.01 (sh, 7 H, 11-H_a, 17-H, 17-H'), 1.08 (ddd, $^2J_{11b,11a}$ = 13.4 Hz, $^3J_{11b,12}$ = 10.1 Hz, $^3J_{11b,6}$ = 3.3 Hz, 1 H, 11-H_b), 1.23 (m, 1 H, 6-H), 1.31 (m, 1 H, 8-H_a), 1.37–1.50 (sh, 4 H, 5-H_a, 10-H), 1.51–1.80 (sh, 8 H, 4-H, 5-H_b, 8-H_b, 12-H, 15-H, 16-H), 3.12 (bs, 1 H, 2-OH), 3.56 (ddd, $^3J_{7,8a}$ = 10.1 Hz, $^3J_{7,6}$ = 7.7 Hz, $^3J_{7,8b}$ = 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 3.73 (s, 3 H, 19-H), 4.56 (ddd, $^3J_{14,15b}$ \approx $^3J_{14,NH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{14,15a}$ = 4.4 Hz, 1 H, 14-H), 6.37 (bs, 1 H, 3-OH), 7.36 (d, $^3J_{NH,14}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.0 (q, C-9), 19.7 (q, C-10), 21.3 (q, C-13), 21.6 (q, C-17), 22.8 (q, C-17'), 24.1 (t, C-5), 24.2 (q, C-13'), 24.6 (d, C-12), 24.8 (d, C-16), 25.1 (t, C-8), 27.7 (t, C-4), 36.6 (d, C-6), 40.5 (t, C-11), 41.3 (t, C-15), 50.3 (d, C-14), 52.3 (q, C-19), 75.7 (d, C-7), 76.8 (s, C-2), 98.8 (s, C-3), 172.8 (s, C-18), 178.0 (s, C-1).

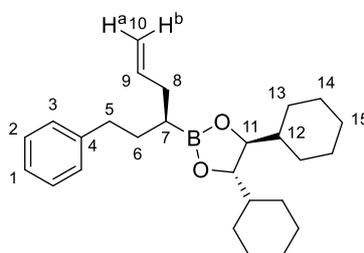
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +59.0 (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt:	117–118 °C	
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₉ O ₆ NNa [M+Na] ⁺	424.2670	424.2664

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(S)-1-phenylhex-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (74)

Gemäß AAV4 wurden 300 mg (882 µmol, 1.0 Äq.) **1** mit 170 µl (ρ = 1.32 g/ml, 2.64 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 689 µl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 170 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde auf –78 °C gekühlt und es wurden 2.20 ml (2.20 mmol, 2.5 Äq.) Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei –78 °C wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, auf RT erwärmt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und im HV getrocknet. Es wurden 344 mg (872 µmol, 99 % d. Th.) **74** als farbloses Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 2 H, 14-H), 1.07 (m, 2 H, 13-H), 1.12–1.40 (sh, 9 H, 7-H, 12-H, 13-H', 14-H'), 1.55–1.72 (sh, 5 H, 6-H_a, 13-H''), 1.72–1.88 (sh, 7 H, 6-H_b, 13-H''', 14-H'', 15-H'), 2.22 (m, 2 H, 8-H), 2.63 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 11-H), 4.95 (ddt, ³J_{10a,9} = 10.1 Hz, ²J_{10a,10b} = 2.2 Hz, ⁴J_{10a,8} = 1.1 Hz, 1 H, 10-H_a), 5.02 (ddt, ³J_{10b,9} = 17.0 Hz, ²J_{10b,10a} ≈ ⁴J_{10b,8} = 1.8 Hz, 1 H, 10-H_b), 5.81 (ddt, ³J_{9,10b} = 17.1 Hz, ³J_{9,10a} = 10.1 Hz, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 1 H, 9-H), 7.13–7.21 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-14), 26.0 (t, C-13), 26.5 (t, C-15), 27.6 (t, C-14'), 28.5 (t, C-13'), 33.0 (t, C-6), 35.5 (t, C-8), 35.5 (t, C-5), 43.1 (d, C-12), 83.4 (d, C-11), 115.0 (t, C-10), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 138.5 (d, C-9), 143.1 (s, C-4).

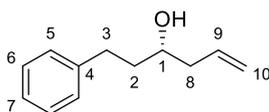
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –45.3 (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₉ O ₂ B [M] ⁺	394.3038	394.3045

(S)-1-Phenylhex-5-en-3-ol (75)

Gemäß AAV2 wurden 321 mg (814 µmol, 1.0 Äq.) **74** mit 378 µl (4.07 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 163 mg (4.07 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 2 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15) lieferte 116 mg (658 µmol, 81 % d. Th., 98 % ee) **75** als farbloses Öl.

R_f(75) = 0.28 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 (bs, 1 H, OH), 1.79 (m, 2 H, 2-H), 2.19 (m, 1 H, 8-H_a), 2.33 (m, 1 H, 8-H_b), 2.70 (m, 1 H, 3-H_a), 2.82 (m, 1 H, 3-H_b), 3.68 (m, 1 H, 1-H), 5.11–5.20 (m, 2 H, 10-H), 5.82 (m, 1 H, 9-H), 7.16–7.25 (sh, 3 H, 5-H/6-H, 7-H), 7.29 (m, 1 H, 5-H/6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 32.0 (t, C-3), 38.4 (t, C-2), 42.1 (t, C-8), 69.9 (d, C-1), 118.3 (t, C-10), 125.8 (d, C-7), 128.4 (d, C-5/6), 128.4 (d, C-5/6), 134.6 (d, C-9), 142.0 (s, C-4).

HPLC: Säule: Chiralcel OD-H 5 μ m, Hexan:*i*-PrOH 9:1, Fluss 1.0 ml/min, 20 °C, $t_R(S)$ = 7.63 min, $t_R(R)$ = 11.53 min.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -25.1$ (c = 0.53, CHCl₃) ((S)-**75** mit 98 % ee)

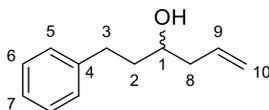
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₁₂H₁₇O [M+H]⁺ 177.1274 177.1285

rac-1-Phenylhex-5-en-3-ol (rac-75)^[245]

Bei 0 °C wurden zu einer Lösung von 100 μ l (ρ = 1.019 g/ml, 759 μ mol, 1.0 Äq.) 3-Phenylpropanal in 2.5 ml THF abs. 835 μ l (835 μ mol, 1.1 Äq.) Allylmagnesiumbromid (1.0 M in Diethylether) getropft. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde 1 M HCl zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) wurden 94 mg (533 μ mol, 70 % d. Th.) **rac-75** als farbloses Öl erhalten.

R_f(rac-75) = 0.24 (PE/EE 8:2)



Die NMR-Spektren stimmen mit denen von (S)-**75** überein.

HPLC: Säule: Chiralcel OD-H 5 μ m, Hexan:*i*-PrOH 9:1, Fluss 1.0 ml/min, 20 °C, $t_R(S)$ = 7.24 min, $t_R(R)$ = 10.75 min.

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(S,Z)-1-phenylhept-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (76a)

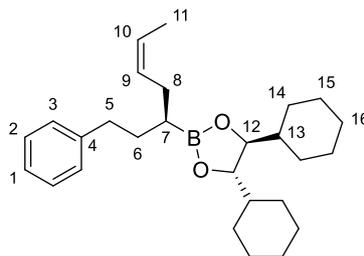
(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(3S)-4-methyl-1-phenylhex-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (76b)

(4S,5S)-2-[(R)-1-Chlor-3-phenylpropyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan **77** wurde aus **1** nach einer Vorschrift von Molander *et al.* synthetisiert.^[193]

Gemäß AAV6 wurden 80 mg (206 μ mol, 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 2.94 ml (411 μ mol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **78** (0.14 M in THF) umgesetzt und 19 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 64 mg (157 μ mol, 76 % d. Th., Regioisomerenverhältnis **76a/76b** > 96:4 laut ¹H-NMR, *E:Z* = 19:81 laut ¹H-NMR nach Oxidation zum Alkohol **76a-OH**) **76a** als farbloses Öl erhalten.

R_f(76a/b) = 0.17 (PE/EE 98:2)

Hauptregioisomer (**76a**):



Hauptdoppelbindungsisomer (*Z*-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (m, 2 H, 15-H), 1.07 (m, 2 H, 14-H), 1.12–1.26 (sh, 7 H, 7-H, 14-H', 15-H'), 1.32 (m, 2 H, 13-H), 1.57–1.86 (sh, ³J_{11,10} = 5.9 Hz, 15 H, 6-H, 11-H, 14-H'', 15-H'' 16-H), 2.18 (m, 2 H, 8-H), 2.62 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 12-H), 5.34–5.50 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 7.12–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

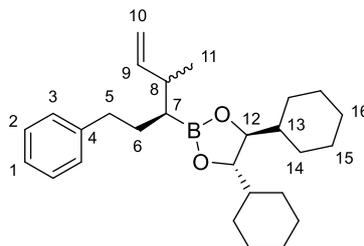
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.9 (q, C-11), 25.9 (t, C-15), 26.0 (t, C-14), 26.5 (t, C-16), 27.5 (t, C-15'), 28.4 (t, C-8), 28.5 (t, C-14'), 33.1 (t, C-6), 35.7 (t, C-5), 43.1 (d, C-12), 83.4 (d, C-13), 124.1 (d, C-10), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 130.3 (d, C-9), 143.1 (s, C-4).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebendoppelbindungsisomer (*E*-Isomer, ausgewählte Signale):

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (q, C-11), 25.9 (t, C-15), 27.6 (t, C-15'), 125.4 (d, C-10), 130.9 (d, C-9).

Nebenregioisomer (**76b**, Diastereomerenmischung, ausgewählte Signale):



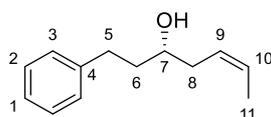
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.88–5.14 (sh, 2 H, 10-H_a, 10-H_b), 5.75 (m, 1 H, 9-H).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₁ O ₂ B [M] ⁺	408.3194	408.3210

(*S,Z*)-1-Phenylhept-5-en-3-ol (76a-OH):

Gemäß AAV2 wurden 56 mg (137 μmol, 1.0 Äq.) **76a** mit 63.7 μl (686 μmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 27 mg (686 μmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 6:4) lieferte 22 mg (116 μmol, 84 % d. Th., *E:Z* = 19:81 laut ¹H-NMR) **76a-OH** als farbloses Öl.

R_f(76a-OH) = 0.28 (Pentan/Et₂O 6:4)



Hauptisomer (Z-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.63–1.68 (sh, 4 H, 11-H, OH), 1.80 (m, 2 H, 6-H), 2.27 (m, 2 H, 8-H), 2.69 (m, 1 H, 5-H_a), 2.82 (m, 1 H, 5-H_b), 3.68 (m, 1 H, 7-H), 5.44 (m, 1 H, 9-H), 5.67 (dqt, ³J_{10,9} = 10.9 Hz, ³J_{10,11} = 6.8 Hz, ⁴J_{10,8} = 1.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.16–7.25 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.30 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (q, C-11), 32.1 (t, C-5), 35.1 (t, C-8), 38.4 (t, C-6), 70.7 (d, C-7), 125.8 (d, C-1), 125.9 (d, C-9), 127.5 (d, C-10), 128.4 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.1 (s, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (ddt, ³J_{11,10} = 6.2 Hz, ⁴J_{11,9} ≈ ⁵J_{11,8} = 1.0 Hz, 3 H, 11-H), 2.11 (ddd, ²J_{8a,8b} = 14.8 Hz, ³J_{8a,7} ≈ ³J_{8a,9} = 7.9 Hz, 1 H, 8-H_a), 3.62 (m, 1 H, 7-H), 5.58 (dqt, ³J_{10,9} = 15.2 Hz, ³J_{10,11} = 6.4 Hz, ⁴J_{10,8} = 1.1 Hz, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.0 (q, C-11), 32.1 (t, C-5), 38.4 (t, C-6), 40.8 (t, C-8), 70.2 (d, C-7), 126.9 (d, C-9), 129.2 (d, C-10), 142.2 (s, C-4).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₇ O [M-H] ⁺	189.1274	189.1281

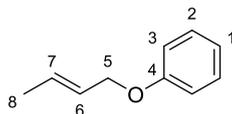
Crotylzinkbromid-Lithiumchlorid (78)

Gemäß AAV5 wurden 1.35 g (10.0 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-Crotylbromid mit 466 mg (11.0 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 1.31 g (20.0 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 17 µl (ρ = 2.18 g/ml, 200 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 64 µl (ρ = 0.856 g/ml, 500 µmol, 5-mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **78** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.13–0.43 M (26–86 % d. Th.) erhalten.

Crotylphenylether (79)

Zu einer Suspension von 2.87 g (71.8 mmol, 1.5 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) in 190 ml THF abs. wurden bei 0 °C portionsweise 4.51 g (47.9 mmol, 1.0 Äq.) Phenol gegeben. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurden 7.00 ml (ρ = 0.929 g/ml, 71.8 mmol, 1.5 Äq.) Crotylchlorid (überwiegend *trans*) zugegeben. Es wurden 40 ml DMSO abs. zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit Pentan wurden Wasser und 1 M HCl zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt (40 °C, > 200 mbar). Das Rohprodukt wurde zunächst säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan/Diethylether 96:4) und anschließend durch Kurzwegdestillation im Vakuum (18 mbar, 100 °C) gereinigt, wodurch 6.20 g (41.8 mmol, 87 % d. Th., *E:Z* = 83:17 laut ¹H-NMR) **79** als farbloses Öl erhalten wurden.

R_f(79) = 0.68 (Pentan/Et₂O 1:1)

*Hauptisomer (E-Isomer):*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.75 (ddt, ³J_{8,7} = 6.4 Hz, ⁴J_{8,6} ≈ ⁵J_{8,5} = 1.3 Hz, 3 H, 8-H), 4.44 (m, 2 H, 5-H), 5.73 (m, 1 H, 6-H), 5.85 (m, 1 H, 7-H), 6.86–6.98 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (q, C-8), 68.6 (t, C-5), 114.7 (d, C-3), 120.6 (d, C-1), 126.1 (d, C-7), 129.4 (d, C-2), 130.5 (d, C-6), 158.7 (s, C-4).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.58 (m, 2 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.3 (q, C-8), 63.6 (t, C-5), 120.7 (d, C-1), 125.7 (d, C-7), 128.5 (d, C-2).

(E)-1-Bromooct-2-en (80a)

3-Bromooct-1-en (80a')

aus (E)-Oct-2-en-1-ol:

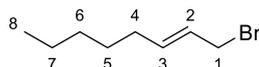
Gemäß AAV7 wurden 2.28 ml (ρ = 0.843 g/ml, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) (E)-Oct-2-en-1-ol mit 495 µl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan), wodurch 2.34 g (12.3 mmol, 82 % d. Th.) isomerenreines **80a** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

aus Oct-1-en-3-ol:

Gemäß AAV7 wurden 2.30 ml (ρ = 0.837 g/ml, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) Oct-1-en-3-ol mit 495 µl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan), wodurch 2.46 g (12.9 mmol, 86 % d. Th., Isomerenmischung **80a**:**80a'** 55:45 laut ¹H-NMR, *E*:*Z*(**80a**) = 95:5 laut ¹H-NMR) **80a/a'** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

R_f(80a/a') = 0.65 (Pentan)

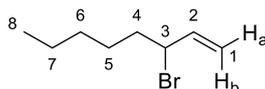
Hauptregioisomer (**80a**):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, ³J_{8,7} = 6.9 Hz, 3 H, 8-H), 1.22–1.34 (sh, 4 H, 6-H, 7-H), 1.38 (tt, ³J_{5,4} ≈ ³J_{5,6} = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 2.06 (dt, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 6.8 Hz, 2 H, 4-H), 3.95 (ddt, ³J_{1,2} = 7.4 Hz, ⁴J_{1,3} ≈ ⁵J_{1,4} = 0.4 Hz, 2 H, 1-H), 5.68 (dt, ³J_{3,2} = 15.0 Hz, ³J_{3,4} = 7.2 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.78 (dt, ³J_{2,3} = 15.2 Hz, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-8), 22.5 (t, C-7), 28.5 (t, C-5), 31.2 (t, C-6), 32.0 (t, C-4), 33.7 (t, C-1), 126.2 (d, C-3), 136.8 (d, C-2).

Nebenregioisomer (**80a'**, ausgewählte Signale):



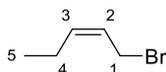
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.85 (dddd, ²J_{4a,4b} = 13.9 Hz, ³J_{4a,5a} = 9.8 Hz, ³J_{4a,3} = 6.6 Hz, ³J_{4a,5b} = 5.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 1.95 (dddd, ²J_{4b,4a} = 13.9 Hz, ³J_{4b,5b} = 9.8 Hz, ³J_{4b,3} = 7.3 Hz, ³J_{4b,5a} = 5.4 Hz, 1 H, 4-H_b), 4.47 (dt, ³J_{3,2} = 9.1 Hz, ³J_{3,4} = 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.05 (ddd, ³J_{1a,2} = 10.4 Hz, ²J_{1a,1b} ≈ ⁴J_{1a,3} = 0.6 Hz, 1 H, 1-H_a), 5.21 (ddd, ³J_{1b,2} = 16.9 Hz, ²J_{1b,1a} ≈ ⁴J_{1b,3} = 0.8 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.99 (ddd, ³J_{2,1b} = 17.0 Hz, ³J_{2,1a} = 10.1 Hz, ³J_{2,3} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-8), 22.5 (t, C-7), 27.3 (t, C-5), 31.1 (t, C-6), 38.6 (t, C-4), 55.9 (d, C-3), 116.1 (t, C-1), 139.5 (d, C-2).

(Z)-1-Bromopent-2-en (80b)

Gemäß AAV7 wurden 1.52 ml (ρ = 0.853 g/ml, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) (Z)-Pent-2-en-1-ol mit 495 µl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Destillation im Vakuum gereinigt (48 mbar, 42 °C), wodurch 844 mg (5.66 mmol, 38 % d. Th.) **80b** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

R_f(80b) = 0.46 (Pentan)



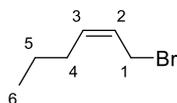
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 (t, ³J_{5,4} = 7.6 Hz, 3 H, 5-H), 2.16 (dq, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.3 Hz, 2 H, 4-H), 4.00 (d, ³J_{1,2} = 8.5 Hz, 2 H, 1-H), 5.60 (dt, ³J_{3,2} = 10.7 Hz, ³J_{3,4} = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.70 (dt, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, ³J_{2,1} = 8.5 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (q, C-5), 20.3 (t, C-4), 27.3 (t, C-1), 124.6 (d, C-3), 137.6 (d, C-2).

(Z)-1-Bromhex-2-en (80c)

Gemäß AAV7 wurden 1.77 ml (ρ = 0.847 g/ml, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) (Z)-Hex-2-en-1-ol mit 495 µl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Destillation im Vakuum gereinigt (44 mbar, 43 °C), wodurch 1.56 g (9.57 mmol, 64 % d. Th.) **80c** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

R_f(**80c**) = 0.53 (Pentan)



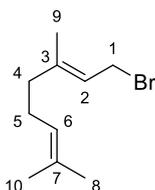
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, ³J_{6,5} = 7.3 Hz, 3 H, 6-H), 1.43 (qt, ³J_{5,6} ≈ ³J_{5,4} = 7.3 Hz, 2 H, 5-H), 2.12 (dtd, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 7.4 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.4 Hz, 2 H, 4-H), 4.01 (d, ³J_{1,2} = 8.5 Hz, 2 H, 1-H), 5.60 (dt, ³J_{3,2} = 10.7 Hz, ³J_{3,4} = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.74 (dt, ³J_{2,3} = 10.7 Hz, ³J_{2,1} = 8.2 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (q, C-6), 22.3 (t, C-5), 27.4 (t, C-1), 28.9 (t, C-4), 125.4 (d, C-3), 135.8 (d, C-2).

Geranylbromid (80d)

Gemäß AAV7 wurden 2.63 ml (ρ = 0.879 g/ml, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) Geraniol mit 495 µl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Destillation im Vakuum gereinigt (0.51 mbar, 85–87 °C), wodurch 2.48 g (11.4 mmol, 76 % d. Th.) **80d** als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten wurden.

R_f(**80d**) = 0.54 (Pentan)



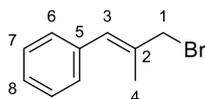
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (bs, 3 H, 8-H), 1.68 (d, ⁴J_{9,2} = 1.3 Hz, 3 H, 9-H), 1.73 (d, ⁴J_{10,6} = 1.6 Hz, 3 H, 10-H), 2.02–2.14 (sh, 4 H, 4-H, 5-H), 4.03 (d, ³J_{1,2} = 8.5 Hz, 2 H, 1-H), 5.07 (m, 1 H, 6-H), 5.53 (m, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (q, C-9), 17.7 (q, C-10), 25.7 (q, C-8), 26.2 (t, C-5), 29.7 (t, C-4), 39.5 (t, C-1), 120.5 (d, C-6), 123.5 (d, C-2), 132.0 (s, C-7), 143.6 (s, C-3).

(E)-(3-Brom-2-methylprop-1-en-1-yl)benzol (80e)

Gemäß AAV7 wurden 2.16 ml (ρ = 1.03 g/ml, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) (E)-2-Methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol mit 495 µl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan), wodurch 2.45 g (11.6 mmol, 77 % d. Th., E:Z = 80:20 laut ¹H-NMR) **80e** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

R_f(**80e**) = 0.41 (Pentan)



Hauptisomer (E-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (d, $^4J_{4,3}$ = 1.6 Hz, 3 H, 4-H), 4.15 (d, $^4J_{1,3}$ = 1.6 Hz, 2 H, 1-H), 6.65 (m, 1 H, 3-H), 7.24–7.40 (sh, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.5 (q, C-4), 42.2 (t, C-1), 127.1 (d, C-8), 128.2 (d, C-6), 128.5 (d, C-3), 128.9 (d, C-7), 134.3 (s, C-2), 136.8 (s, C-5).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

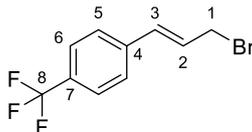
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.04 (d, $^4J_{4,3}$ = 1.6 Hz, 3 H, 4-H), 4.11 (s, 2 H, 1-H), 6.49 (m, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.6 (q, C-4), 34.3 (t, C-1), 127.0 (d, C-8), 128.3 (d, C-6).

(E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-(trifluormethyl)benzol (80f)

Gemäß AAV7 wurden 1.65 g (15.0 mmol, 1.0 Äq.) (E)-3-[4-(Trifluormethyl)phenyl]prop-2-en-1-ol^[266] mit 495 μl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/Diethylether 95:5), wodurch 1.91 g (7.21 mmol, 88 % d. Th.) **80f** als farbloses Harz erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{80f})$ = 0.43 (Pentan/Diethylether 95:5)

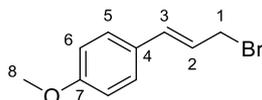


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.15 (dd, $^3J_{1,2}$ = 7.6 Hz, $^4J_{1,3}$ = 0.9 Hz, 2 H, 1-H), 6.49 (dt, $^3J_{2,3}$ = 15.5 Hz, $^3J_{2,1}$ = 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.67 (d, $^3J_{3,2}$ = 15.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.48 (d, $^3J_{6,5}$ = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.58 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 2 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 32.4 (t, C-1), 124.0 (q, $^1J_{8,F}$ = 271.3 Hz, C-8), 125.6 (dq, $^3J_{6,F}$ = 3.7 Hz, C-6), 126.9 (d, C-5), 127.8 (d, C-2), 130.1 (q, $^2J_{7,F}$ = 34.8 Hz, C-7), 132.9 (d, C-3), 139.3 (s, C-4).

(E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-methoxybenzol (80g)

Gemäß AAV7 wurden 2.46 g (15.0 mmol, 1.0 Äq.) (E)-3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol^[267] mit 495 μl (ρ = 2.87 g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt; allerdings wurde die Reaktion bei 0 °C gehalten und es wurden 18 ml (1.2 ml/mmol) Diethylether verwendet. Nach 2 h Rühren wurde aufgearbeitet und der erhaltene Feststoff durch Waschen mit 20 ml Pentan gereinigt, wodurch 2.39 g (10.5 mmol, 70 % d. Th.) **80g** als farbloser Feststoff erhalten wurden.



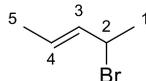
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.82 (s, 3 H, 8-H), 4.17 (dd, $^3J_{1,2}$ = 7.9 Hz, $^4J_{1,3}$ = 0.9 Hz, 2 H, 1-H), 6.27 (dt, $^3J_{2,3}$ = 15.4 Hz, $^3J_{2,1}$ = 7.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.60 (d, $^3J_{3,2}$ = 15.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.86 (d, $^3J_{6,5}$ = 8.8 Hz, 2 H, 6-H), 7.33 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 2 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 34.2 (t, C-1), 55.3 (q, C-8), 114.0 (d, C-6), 122.9 (d, C-2), 128.0 (d, C-5), 128.5 (s, C-4), 134.2 (d, C-3), 159.8 (s, C-7).

Schmelzpunkt: 63 °C

(E)-4-Brompent-2-en (80h)

Gemäß AAV7 wurden 1.53 ml ($\rho = 0.843$ g/ml, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) (*E*)-Pent-3-en-2-ol mit 49 μ l ($\rho = 2.87$ g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Destillation im Vakuum gereinigt (130 mbar, 65–66 °C), wodurch 1.04 g (6.98 mmol, 47 % d. Th.) **80h** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.70$ (d, $^3J_{5,4} = 5.0$ Hz, 3 H, 5-H), 1.77 (d, $^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, 3 H, 1-H), 4.70 (m, 1 H, 2-H), 5.66–5.78 (sh, 2 H, 3-H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.4$ (q, C-5), 26.2 (q, C-1), 50.5 (d, C-2), 127.2 (d, C-4), 134.3 (d, C-3).

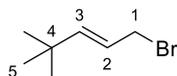
(E)-1-Brom-4,4-dimethylpent-2-en (80i)**3-Brom-4,4-dimethylpent-1-en (80i')**

Grignard-Reaktion: Bei 0 °C wurden zu einer Lösung von 1.63 ml ($\rho = 0.793$ g/ml, 15 mmol, 1.0 Äq.) Pivaldehyd in 25 ml THF abs. 22.5 ml (22.5 mmol, 1.5 Äq.) Vinylmagnesiumbromid (1.0 M in THF) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 300 mbar).

Bromierung: Der Rohalkohol wurde in 22.5 ml Pentan/Diethylether 9:1 gelöst und bei RT unter starkem Rühren mit 7.50 ml ($\rho = 1.49$ g/ml, 66.3 mmol, 4.4 Äq.) wässriger HBr (48 %) versetzt. Nach 50 min wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 400 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan) lieferte 605 mg (3.21 mmol, 21 % d. Th., Isomereingemisch **80i:80i'** 90:10 laut ¹H-NMR) **80i/i'** als farblose Flüssigkeit.

R_f(80i/i') = 0.51 (Pentan)

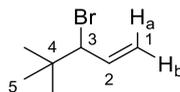
Hauptregioisomer (80i):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.02$ (s, 9 H, 5-H), 3.96 (dd, $^3J_{1,2} = 7.6$ Hz, $^4J_{1,3} = 0.9$ Hz, 2 H, 1-H), 5.59 (dt, $^3J_{2,3} = 15.3$ Hz, $^3J_{2,1} = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.77 (dt, $^3J_{3,2} = 15.4$ Hz, $^4J_{3,1} = 0.9$ Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 29.2$ (q, C-5), 33.0 (s, C-4), 34.1 (t, C-1), 121.5 (d, C-2), 147.1 (d, C-3).

Nebenregioisomer (80i'):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05$ (s, 9 H, 5-H), 4.34 (d, $^3J_{3,2} = 10.4$ Hz, 1 H, 3-H), 5.05 (dd, $^3J_{1b,2} = 10.0$ Hz, $^2J_{1b,1a} = 1.2$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.17 (ddd, $^3J_{1a,2} = 16.9$ Hz, $^2J_{1a,1b} = 1.2$ Hz, $^4J_{1a,3} = 0.6$ Hz, 1 H, 1-H_a), 6.06 (ddd, $^3J_{2,1a} = 16.9$ Hz, $^3J_{2,1b} \approx ^3J_{2,3} = 10.1$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.2$ (q, C-5), 35.3 (s, C-4), 69.6 (d, C-3), 116.9 (t, C-1), 136.8 (d, C-2).

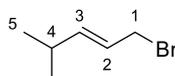
(E)-1-Brom-4-methylpent-2-en (80j)**3-Brom-4-methylpent-1-en (80j')**

Grignard-Reaktion: Bei 0 °C wurden zu einer Lösung von 1.39 ml ($\rho = 0.78$ g/ml, 15 mmol, 1.0 Äq.) Isobutyraldehyd in 25 ml THF abs. 26.5 ml (22.5 mmol, 1.5 Äq.) Vinylmagnesiumbromid (0.85 M in THF) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 350 mbar).

Bromierung: Gemäß AAV7 wurde der Rohalkohol mit 495 μl ($\rho = 2.87$ g/ml, 5.25 mmol, 0.35 Äq.) Phosphortribromid umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt durch Destillation im Vakuum gereinigt (47 mbar, 58–60 °C), wodurch 779 mg (4.78 mmol, 32 % d. Th., Isomerengemisch **80j:80j'** 85:15 laut $^1\text{H-NMR}$) **80j/j'** als farblose Flüssigkeit erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{80j/j'}) = 0.48$ (Pentan)

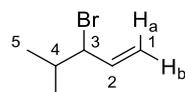
Hauptregioisomer (80j):



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 6 H, 5-H), 2.33 (dsept, $^3J_{4,3} \approx ^3J_{4,5} = 6.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.95 (d, $^3J_{1,2} = 7.3$ Hz, 2 H, 1-H), 5.63 (dtd, $^3J_{2,3} = 15.2$ Hz, $^3J_{2,1} = 7.2$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.74 (dd, $^3J_{3,2} = 15.2$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.4$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.9$ (q, C-5), 30.7 (d, C-4), 33.8 (t, C-1), 123.5 (d, C-2), 143.3 (d, C-3).

Nebenregioisomer (80j'):



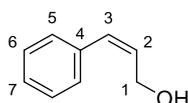
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (d, $^3J_{5,4} = 6.7$ Hz, 3 H, 5-H), 1.10 (d, $^3J_{5',4} = 6.8$ Hz, 3 H, 5-H'), 2.58 (m, 1 H, 4-H), 4.38 (dd, $^3J_{3,2} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.7$ Hz, 1 H, 3-H), 5.07 (dd, $^3J_{1b,2} = 10.1$ Hz, $^2J_{1b,1a} = 0.9$ Hz, 1 H, 1-H_b), 5.20 (d, $^3J_{1a,2} = 16.9$ Hz, 1 H, 1-H_a), 6.00 (ddd, $^3J_{2,1a} = 16.9$ Hz, $^3J_{2,1b} \approx ^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.8$ (q, C-5), 19.9 (q, C-5'), 35.1 (d, C-4), 64.1 (d, C-3), 116.8 (t, C-1), 137.7 (d, C-2).

cis-Zimtalkohol (80k-OH)^[249]

Zu einer Lösung von 2.64 g (20.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Phenylprop-2-en-1-ol in 67 ml MeOH wurden 530 mg Pd/ CaCO_3 (5 % Pd, vergiftet mit Pb) sowie 166 μl ($\rho = 1.09$ g/ml, 1.40 mmol, 7 mol-%) Chinolin gegeben. Die Mischung wurde 6.5 h bei Atmosphärendruck hydriert, über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 1:3) lieferte 2.59 g (19.3 mmol, 97 % d. Th., *E:Z* = 5:95 laut $^1\text{H-NMR}$) **80k-OH** als schwach rötliches Öl.

$R_f(\mathbf{80k-OH}) = 0.40$ (Pentan/Diethylether 1:3)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.84$ (bs, 1 H, OH), 4.44 (dd, $^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, $^4J_{1,3} = 1.6$ Hz, 2 H, 1-H), 5.88 (dt, $^3J_{2,3} = 11.7$ Hz, $^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.57 (d, $^3J_{3,2} = 11.7$ Hz, 1 H, 3-H), 7.21 (m, 2 H, 5-H), 7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.35 (m, 2 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 59.6 (t, C-1), 127.2 (d, C-7), 128.2 (d, C-6), 128.7 (d, C-5), 130.9 (d, C-2), 131.2 (d, C-3), 136.5 (s, C-4).

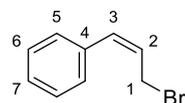
Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.32 (dd, ³J_{1,2} = 5.7 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.6 Hz, 2 H, 1-H), 6.37 (dt, ³J_{2,3} = 15.8 Hz, ³J_{2,1} = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.62 (d, ³J_{3,2} = 15.8 Hz, 1 H, 3-H).

cis-Cinnamylbromid (80k)^[250]

Zu einer Suspension von 5.16 g (29.0 mmol, 1.5 Äq.) NBS in 20 ml DCM abs. wurden bei 0 °C 2.65 ml (ρ = 0.84 g/ml, 35.8 mmol, 1.85 Äq.) Dimethylsulfid gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -20 °C gekühlt und es wurden 2.59 g (19.3 mmol, 1.0 Äq.) **80k-OH** gelöst in 20 ml DCM abs. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 2 h bei 0 °C und 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan) wurden 1.77 g (8.98 mmol, 47 % d. Th., *E:Z* = 19:81 laut ¹H-NMR) **80k** als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f(80k) = 0.30 (Pentan)



Hauptisomer (Z-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.17 (dd, ³J_{1,2} = 8.7 Hz, ⁴J_{1,3} = 0.6 Hz, 2 H, 1-H), 5.99 (dt, ³J_{2,3} = 11.2 Hz, ³J_{2,1} = 8.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.61 (d, ³J_{3,2} = 11.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.26–7.47 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.9 (t, C-1), 127.0 (d, C-2), 127.7 (d, C-7), 128.5 (d, C-6), 128.7 (d, C-5), 133.5 (d, C-3), 135.6 (s, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.40 (dt, ³J_{2,3} = 15.6 Hz, ³J_{2,1} = 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.65 (d, ³J_{3,2} = 15.7 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 33.4 (t, C-1).

2-Methylallylzinkbromid-Lithiumchlorid (81a)

Gemäß AAV5 wurden 252 µl (ρ = 1.339 g/ml, 2.50 mmol, 1.0 Äq.) 3-Brom-2-methyl-1-propen mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl (ρ = 2.18 g/ml, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl (ρ = 0.856 g/ml, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 3 h bei RT gerührt. **81a** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.23 M (46 % d. Th.) erhalten.

Oct-2-en-1-ylzinkbromid-Lithiumchlorid (81b)

aus isomerenreinem 80a:

Gemäß AAV5 wurden 1.02 g (5.00 mmol, 1.0 Äq.) **80a** mit 233 mg (5.50 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 654 mg (10.0 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 8.6 µl (ρ = 2.18 g/ml, 100 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 32 µl (ρ = 0.856 g/ml, 250 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81b** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.39–0.40 M (78–80 % d. Th.) erhalten.

aus dem Isomergemisch **80a/a'**:

Gemäß AAV5 wurden 508 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80a/a'** (Regioisomerenverhältnis 55:45) mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18 \text{ g/ml}$, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856 \text{ g/ml}$, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81b** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.41–0.48 M (82–96 % d. Th.) erhalten.

Pent-2-en-1-ylzinkbromid-Lithiumchlorid (81c)

Gemäß AAV5 wurden 373 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80b** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18 \text{ g/ml}$, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856 \text{ g/ml}$, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81c** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.42 M (84 % d. Th.) erhalten.

Hex-2-en-1-ylzinkbromid-Lithiumchlorid (81d)

Gemäß AAV5 wurden 408 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80c** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18 \text{ g/ml}$, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856 \text{ g/ml}$, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81d** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.43 M (86 % d. Th.) erhalten.

4-Methylpent-2-en-1-ylzinkbromid-Lithiumchlorid (81e)

Gemäß AAV5 wurden 408 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80j** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18 \text{ g/ml}$, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856 \text{ g/ml}$, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81e** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.26–0.33 M (52–66 % d. Th.) erhalten.

4,4-Dimethylpent-2-en-1-ylzinkbromid-Lithiumchlorid (81f)

Gemäß AAV5 wurden 471 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80i** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18 \text{ g/ml}$, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856 \text{ g/ml}$, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81f** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.44 M (88 % d. Th.) erhalten.

3-Methylbut-2-en-1-ylzinkbromid-Lithiumchlorid (81g)

Gemäß AAV5 wurden 289 µl ($\rho = 1.29 \text{ g/ml}$, 2.50 mmol, 1.0 Äq.) Prenylbromid mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18 \text{ g/ml}$, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856 \text{ g/ml}$, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81g** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.32–0.40 M (64–80 % d. Th.) erhalten.

Geranylzinkbromid-Lithiumchlorid (81h)

Gemäß AAV5 wurden 543 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80d** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18 \text{ g/ml}$, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856 \text{ g/ml}$, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81h** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.32 M (64 % d. Th.) erhalten.

Pent-3-en-2-ylzinkbromid-Lithiumchlorid (81i)

Gemäß AAV5 wurden 373 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80h** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18$ g/ml, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856$ g/ml, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81i** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.28 M (56 % d. Th.) erhalten.

Cinnamylzinkbromid-Lithiumchlorid (81j)

aus *trans*-Cinnamylbromid:

Gemäß AAV5 wurden 3.94 g (20.0 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-Cinnamylbromid mit 933 mg (22.0 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 2.62 g (40.0 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 34 µl ($\rho = 2.18$ g/ml, 400 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 128 µl ($\rho = 0.856$ g/ml, 1.00 mmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 3 h bei RT gerührt. **81j** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.23–0.37 M (46–74 % d. Th.) erhalten.

aus *cis*-Cinnamylbromid (**80k**):

Gemäß AAV5 wurden 493 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80k** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18$ g/ml, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856$ g/ml, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81j** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.39 M (78 % d. Th.) erhalten.

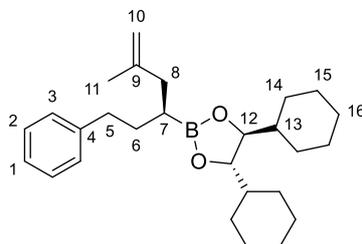
(2-Methyl-3-phenylallyl)zinkbromid-Lithiumchlorid (81k)

Gemäß AAV5 wurden 528 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) **80e** mit 117 mg (2.75 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumchlorid, 327 mg (5.00 mmol, 2.0 Äq.) Zinkstaub, 4.3 µl ($\rho = 2.18$ g/ml, 50 µmol, 2 mol-%) 1,2-Dibromethan und 16 µl ($\rho = 0.856$ g/ml, 125 µmol, 5 mol-%) TMSCl umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. **81k** wurde gemäß iodometrischer Titration in einer Konzentration von 0.37 M (74 % d. Th.) erhalten.

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*)-5-methyl-1-phenylhex-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82a)

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 µmol, 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 2.23 ml (513 µmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81a** (0.23 M in THF) umgesetzt und 19 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 89 mg (157 µmol, 85 % d. Th.) **82a** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{82a}) = 0.22$ (PE/EE 98:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (m, 2 H, 15-H), 1.06 (m, 2 H, 14-H), 1.12–1.38 (sh, 9 H, 7-H, 13-H, 14-H', 15-H'), 1.61 (m, 2 H, 14-H''), 1.65–1.73 (sh, 7 H, 6-H, 11-H, 16-H), 1.73–1.88 (sh, 6 H, 14-H''', 15-H'', 16-H'), 2.11 (dd, $^2J_{8a,8b} = 14.2$ Hz, $^3J_{8a,7} = 7.8$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.22 (dd, $^2J_{8b,8a} = 14.1$ Hz, $^3J_{8b,7} = 7.9$ Hz, 1 H, 8-H_b), 2.58 (ddd, $^2J_{5a,5b} = 13.3$ Hz, $^3J_{5a,6a} = 9.5$ Hz, $^3J_{5a,6b} = 7.1$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.67 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 13.3$ Hz, $^3J_{5b,6b} = 10.0$ Hz, $^3J_{5b,6a} = 6.2$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.84 (m, 2 H, 12-H), 4.69 (m, 2 H, 10-H), 7.12–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (bs, C-7), 22.2 (q, C-11), 25.9 (t, C-15), 26.0 (t, C-14), 26.5 (t, C-16), 27.7 (t, C-15'), 28.5 (t, C-14'), 33.1 (t, C-6), 35.6 (t, C-5), 39.5 (t, C-8), 43.1 (d, C-13), 83.5 (d, C-12), 110.7 (t, C-10), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 143.1 (s, C-4), 145.4 (s, C-9).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -18.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₂₇H₄₁O₂B [M]⁺ 408.3194 408.3208

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*,*Z*)-1-phenylundec-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**82b**)

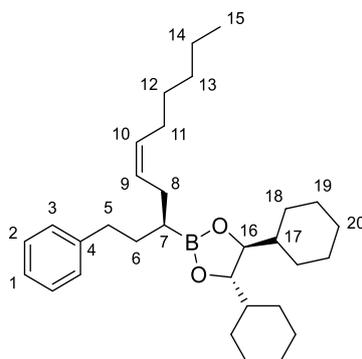
ausgehend von isomerenreinem **80a**:

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **77** mit 1.31 ml (513 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81b** (0.39 M in THF, hergestellt aus isomerenreinem **80a**) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 92 mg (198 μmol, 77 % d. Th., *E:Z* = 39:61 laut ¹H-NMR) **82b** als farbloses Öl erhalten.

ausgehend vom Isomerengemisch **80a/a'**:

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **77** mit 1.07 ml (513 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81b** (0.48 M in THF, hergestellt aus dem Isomerengemisch **80a/a'**) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 97 mg (209 μmol, 81 % d. Th., *E:Z* = 39:61 laut ¹H-NMR) **82b** als farbloses Öl erhalten.

R_f(82b) = 0.24 (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J_{15,14} = 6.9 Hz, 3 H, 15-H), 0.99 (m, 2 H, 19-H), 1.07 (m, 2 H, 18-H), 1.11–1.38 (sh, 15 H, 7-H, 12-H, 13-H, 14-H, 17-H, 18-H', 19-H'), 1.62 (m, 2 H, 18-H''), 1.65–1.85 (sh, 10 H, 6-H, 18-H'', 19-H'', 20-H), 2.03 (m, 2 H, 11-H), 2.18 (m, 2 H, 8-H), 2.63 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 16-H), 5.32–5.46 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 7.13–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-15), 22.6 (t, C-14), 23.5 (bs, C-7), 25.9 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.5 (t, C-20), 27.3 (t, C-11), 27.6 (t, C-19'), 28.4 (t, C-18'), 28.7 (t, C-8), 29.4 (t, C-12), 31.6 (t, C-13), 33.1 (t, C-6), 35.7 (t, C-5), 43.1 (d, C-17), 83.4 (d, C-16), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 129.3 (d, C-9), 130.4 (d, C-10), 143.1 (s, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J_{15,14} = 6.9 Hz, 3 H, 15-H), 1.96 (m, 2 H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (t, C-14), 27.6 (t, C-19'), 28.5 (t, C-18'), 29.2 (t, C-12), 31.5 (t, C-13), 32.6 (t, C-11), 33.1 (t, C-6), 34.2 (t, C-8), 35.6 (t, C-5), 43.1 (d, C-17), 129.5 (d, C-9), 131.1 (d, C-10), 143.2 (s, C-4).

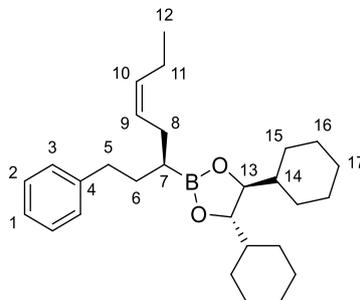
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₃₁H₅₁O₂B [M+2H]⁺ 466.3977 466.3982

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*,*Z*)-1-phenyloct-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82c**)**

Gemäß AAV6 wurden 107 mg (276 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 1.31 ml (551 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81c** (0.42 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 96 mg (227 μmol , 82 % d. Th., *E:Z* = 41:59 laut $^1\text{H-NMR}$) **82c** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{82c}) = 0.28$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93\text{--}1.03$ (sh, $^3J_{12,11} = 7.6$ Hz, 5 H, 12-H, 16-H), 1.07 (m, 2 H, 15-H), 1.11–1.28 (sh, 7 H, 7-H, 15-H', 16-H'), 1.32 (m, 2 H, 14-H), 1.62 (m, 2 H, 15-H''), 1.65–1.71 (sh, 3 H, 6-H_a, 17-H), 1.71–1.85 (sh, 7 H, 6-H_b, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.05 (dq, $^3J_{11,10} \approx ^3J_{11,12} = 7.2$ Hz, 2 H, 11-H), 2.18 (m, 2 H, 8-H), 2.62 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 13-H), 5.29–5.51 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 7.14–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3$ (q, C-12), 20.6 (t, C-11), 23.5 (bs, C-7), 25.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 27.6 (t, C-16'), 28.4 (t, C-15'), 28.6 (t, C-8), 33.1 (t, C-6), 35.6 (t, C-5), 43.1 (d, C-14), 83.4 (d, C-13), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 128.7 (d, C-9), 132.0 (d, C-10), 143.1 (s, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.96$ (m, 2 H, 11-H).

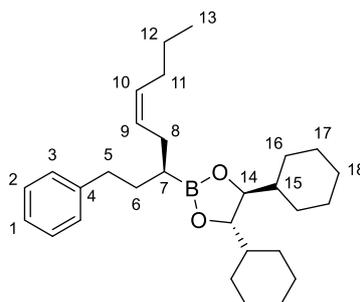
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (q, C-12), 25.5 (t, C-11), 27.6 (t, C-16'), 33.2 (t, C-6), 34.2 (t, C-8), 35.6 (t, C-5), 43.1 (d, C-14), 128.5 (d, C-9), 132.6 (d, C-10), 143.2 (s, C-4).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{B} [\text{M}]^+$	422.3351	422.3372

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*,*Z*)-1-phenylnon-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82d**)**

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 1.19 ml (513 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81d** (0.43 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 90 mg (206 μmol , 80 % d. Th., *E:Z* = 42:58 laut $^1\text{H-NMR}$) **82d** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{82d}) = 0.29$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $^3J_{13,12} = 7.3$ Hz, 3 H, 13-H), 1.00 (m, 2 H, 17-H), 1.07 (m, 2 H, 16-H), 1.11–1.28 (sh, 7 H, 7-H, 16-H', 17-H'), 1.28–1.40 (sh, 4 H, 12-H, 15-H), 1.52–

1.85 (sh, 12 H, 6-H, 16-H'', 17-H'', 18-H), 2.02 (m, 2 H, 11-H), 2.18 (m, 2 H, 8-H), 2.63 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 14-H), 5.33–5.46 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 7.14–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (q, C-13), 22.9 (t, C-12), 23.5 (bs, C-7), 25.9 (t, C-17), 26.0 (t, C-16), 26.5 (t, C-18), 27.6 (t, C-17'), 28.4 (t, C-16'), 28.7 (t, C-8), 29.4 (t, C-11), 33.1 (t, C-6), 35.7 (t, C-5), 43.1 (d, C-15), 83.4 (d, C-14), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 129.5 (d, C-9), 130.2 (d, C-10), 143.1 (s, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.94 (m, 2 H, 11-H).

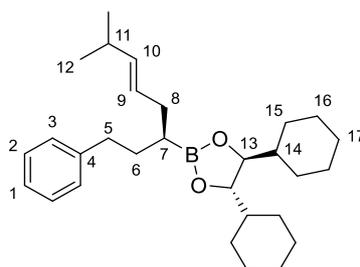
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (q, C-13), 22.6 (t, C-12), 27.6 (t, C-17'), 34.2 (t, C-8), 34.7 (t, C-11), 35.6 (t, C-5), 43.1 (d, C-15), 129.7 (d, C-9), 130.9 (d, C-10), 143.2 (s, C-4).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₇ O ₂ B [M+2H] ⁺	438.3664	438.3687

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*,*E*)-7-methyl-1-phenyloct-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82e)

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **77** mit 1.55 ml (513 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81e** (0.33 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 93 mg (206 μmol, 83 % d. Th., *E:Z* = 77:23 laut ¹H-NMR) **82e** als farbloses Öl erhalten.

R_f(**82e**) = 0.21 (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³J_{12,11} = 6.6 Hz, 3 H, 12-H), 0.96 (d, ³J_{12',11} = 6.6 Hz, 3 H, 12-H'), 1.00 (m, 2 H, 16-H), 1.07 (m, 2 H, 15-H), 1.11–1.28 (sh, 7 H, 7-H, 15-H', 16-H'), 1.33 (m, 2 H, 14-H), 1.62 (m, 2 H, 15-H''), 1.65–1.71 (sh, 3 H, 6-H_a, 17-H), 1.71–1.85 (sh, 7 H, 6-H_b, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.08–2.27 (sh, 3 H, 8-H, 11-H), 2.62 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 13-H), 5.35 (dt, ³J_{9,10} = 15.4 Hz, ³J_{9,8} = 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.42 (dd, ³J_{10,9} = 15.4 Hz, ³J_{10,11} = 6.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.14–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (q, C-12), 22.6 (q, C-12'), 23.5 (bs, C-7), 25.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 27.6 (t, C-16'), 28.5 (t, C-15'), 30.9 (d, C-11), 33.0 (t, C-6), 34.1 (t, C-8), 35.5 (t, C-5), 43.1 (d, C-14), 83.4 (d, C-13), 125.5 (d, C-1), 126.5 (d, C-9), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 138.2 (d, C-10), 143.2 (s, C-4).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, ³J_{12,11} = 6.6 Hz, 6 H, 12-H), 2.56–2.69 (sh, 3 H, 5-H, 11-H), 5.18 (dd, ³J_{10,9} = 10.7 Hz, ³J_{10,11} = 8.5 Hz, 1 H, 10-H), 5.22 (dt, ³J_{9,10} = 10.7 Hz, ³J_{9,8} = 6.6 Hz, 1 H, 9-H).

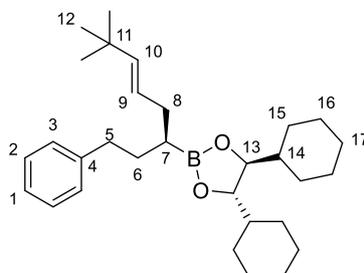
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.2 (q, C-12), 23.2 (q, C-12'), 27.6 (t, C-16'), 28.8 (t, C-8), 33.1 (t, C-6), 35.6 (t, C-5), 43.1 (d, C-14), 126.9 (d, C-9), 137.9 (d, C-10).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₄₇ O ₂ B [M+2H] ⁺	438.3664	438.3663

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*,*E*)-7,7-dimethyl-1-phenyloct-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82f**)**

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 1.17 ml (513 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81f** (0.44 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 94 mg (209 μmol , 81 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut $^1\text{H-NMR}$) **82f** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{82f}) = 0.30$ (PE/EE 98:2)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94\text{--}1.04$ (sh, 11 H, 12-H, 16-H), 1.07 (m, 2 H, 15-H), 1.12–1.27 (sh, 7 H, 7-H, 15-H', 16-H'), 1.33 (m, 2 H, 14-H), 1.62 (m, 2 H, 15-H''), 1.65–1.72 (sh, 3 H, 6-H_a, 17-H), 1.71–1.86 (sh, 7 H, 6-H_b, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.12 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 13.6$ Hz, $^3J_{8a,7} \approx ^3J_{8a,9} = 6.9$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.19 (ddd, $^2J_{8b,8a} = 13.9$ Hz, $^3J_{8a,7} \approx ^3J_{8a,9} = 6.9$ Hz, 1 H, 8-H_b), 2.62 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 13-H), 5.32 (dt, $^3J_{9,10} = 15.4$ Hz, $^3J_{9,8} = 6.9$ Hz, 1 H, 9-H), 5.46 (dt, $^3J_{10,9} = 15.5$ Hz, $^4J_{10,8} = 1.3$ Hz, 1 H, 10-H), 7.14–7.19 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.5$ (bs, C-7), 25.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 27.6 (t, C-16'), 28.5 (t, C-15'), 29.8 (q, C-12), 32.8 (s, C-11), 32.9 (t, C-6), 34.1 (t, C-8), 35.5 (t, C-5), 43.1 (d, C-14), 83.4 (d, C-13), 124.1 (d, C-9), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.1 (d, C-10), 143.2 (s, C-4).

Die Signale des *Z*-Isomers konnten nicht detektiert werden.

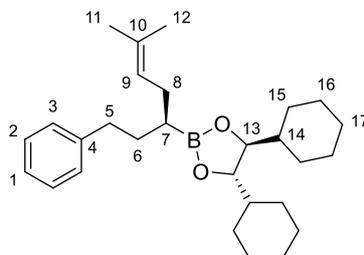
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -38.0$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	451.3742	351.3751

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*)-6-methyl-1-phenylhept-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82g**)**

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 1.28 ml (513 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81g** (0.40 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 81 mg (192 μmol , 75 % d. Th.) **82g** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{82g}) = 0.23$ (PE/EE 98:2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (m, 2 H, 16-H), 1.07 (m, 2 H, 15-H), 1.11–1.27 (sh, 7 H, 7-H, 15-H', 16-H'), 1.32 (m, 2 H, 14-H), 1.58–1.65 (sh, 5 H, 12-H, 15-H''), 1.65–1.72 (sh, 6 H, 6-H_a, 11-H, 17-H), 1.72–1.85 (sh, 7 H, 6-H_b, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.14 (m, 2 H, 8-H), 2.62 (m, 2 H, 5-H), 3.84 (m, 2 H, 13-H), 5.13 (tq, $^3J_{9,8} = 7.2$ Hz, $^4J_{9,11} \approx ^4J_{9,12} = 1.3$ Hz, 1 H, 9-H), 7.13–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (q, C-12), 23.9 (bs, C-7), 25.8 (q, C-11), 26.0 (t, C-16), 26.1 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 27.5 (t, C-16'), 28.4 (t, C-15'), 29.8 (t, C-8), 33.4 (t, C-6), 35.8 (t, C-5), 43.1 (d, C-14), 83.3 (d, C-13), 124.4 (d, C-9), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 131.5 (s, C-10), 143.2 (s, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.0$ (c = 0.5, CHCl₃)

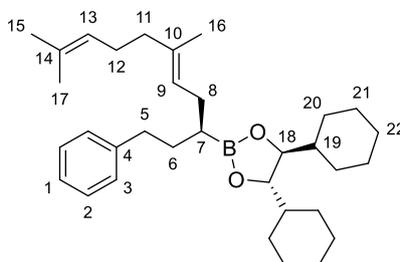
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₂₈H₄₄O₂B [M+H]⁺ 423.3429 423.3420

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(S,E)-6,10-dimethyl-1-phenylundeca-5,9-dien-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82h)

Gemäß AAV6 wurden 107 mg (276 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **77** mit 1.72 ml (551 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81h** (0.32 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 94 mg (192 μmol, 70 % d. Th., *E:Z* = 75:25 laut ¹³C-NMR, *inverse gated decoupling*) **82h** als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f(82h) = 0.22 (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (m, 2 H, 21-H), 1.07 (m, 2 H, 20-H), 1.11–1.28 (sh, 7 H, 7-H, 20-H', 21-H'), 1.31 (m, 2 H, 19-H), 1.58–1.64 (sh, 8 H, 16-H, 17-H, 20-H''), 1.64–1.70 (sh, 6 H, 6-H_a, 15-H, 22-H), 1.72–1.84 (sh, 7 H, 6-H_b, 20-H''', 21-H'', 22-H'), 1.96 (m, 2 H, 11-H), 2.04 (m, 2 H, 12-H), 2.16 (m, 2 H, 8-H), 2.62 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 18-H), 5.07–5.17 (sh, 2 H, 9-H, 13-H), 7.13–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (q, C-16), 17.7 (q, C-17), 23.8 (bs, C-7), 25.7 (q, C-15), 25.9 (t, C-21), 26.0 (t, C-20), 26.5 (t, C-22), 26.7 (t, C-12), 27.5 (t, C-21'), 28.4 (t, C-20'), 29.6 (t, C-8), 33.2 (t, C-6), 35.7 (t, C-5), 39.8 (t, C-11), 43.1 (d, C-19), 83.3 (d, C-18), 124.1 (d, C-9), 124.4 (d, C-13), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 131.2 (s, C-14), 135.2 (s, C-10), 143.2 (s, C-4).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.64–1.70 (sh, 9 H, 6-H_a, 15-H, 16-H, 22-H), 2.00–2.09 (sh, 4 H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, C-17), 23.5 (q, C-16), 26.6 (t, C-12), 32.0 (t, C-11), 33.5 (t, C-6), 35.8 (t, C-5), 83.3 (d, C-18), 124.5 (d, C-9), 125.1 (d, C-13), 131.4 (s, C-14), 135.3 (s, C-10), 143.1 (s, C-4).

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

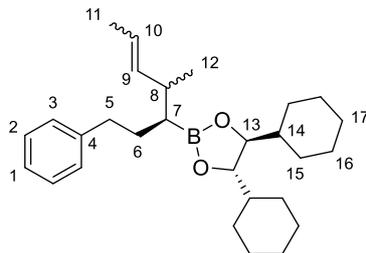
C₃₃H₅₂O₂B [M+H]⁺ 491.4055 491.4045

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(3S)-4-methyl-1-phenylhept-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82i)

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **77** mit 1.83 ml (513 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81i** (0.28 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2)

wurden 93 mg (220 μmol , 75 % d. Th., Isomerengemisch \sim 1:2:3:1 laut ^{13}C -NMR) **82i** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{82i}) = 0.24$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94\text{--}1.12$ (sh, 7 H, 12-H 15-H, 16-H), 1.13–1.27 (sh, 6 H, 15-H', 16-H'), 1.32 (m, 2 H, 14-H), 1.58–1.74 (sh, 10 H, 6-H, 7-H, 11-H, 15-H'', 17-H), 1.74–1.91 (sh, 6 H, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.27 (m, 1 H, 8-H), 2.58 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 13-H), 5.17–5.48 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 7.14–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.9$ (q, C-11), 20.0 (q, C-12), 25.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 27.9 (t, C-16'), 28.7 (t, C-15'), 32.0 (t, C-6), 36.0 (t, C-5), 38.4 (d, C-8), 43.2 (d, C-14), 83.5 (d, C-13), 123.1 (d, C-10), 125.5 (d, C-1), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 136.8 (d, C-9), 143.3 (s, C-4).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer a (ausgewählte Signale):

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.0$ (q, C-11), 20.1 (q, C-12), 27.8 (t, C-16'), 31.6 (t, C-6), 38.3 (d, C-8), 43.2 (d, C-14), 83.5 (d, C-13), 123.2 (d, C-10), 137.4 (d, C-9).

Nebenisomer b (ausgewählte Signale):

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.0$ (q, C-11), 20.7 (q, C-12), 32.3 (t, C-6), 43.2 (d, C-14), 83.5 (d, C-13), 122.3 (d, C-10), 137.3 (d, C-9).

Nebenisomer c (ausgewählte Signale):

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.0$ (q, C-11), 20.5 (q, C-12), 32.7 (t, C-6), 43.1 (d, C-14), 83.4 (d, C-13), 122.3 (d, C-10), 136.2 (d, C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	423.3429	423.3414

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(S,E)-1,6-diphenylhex-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (82j**):**

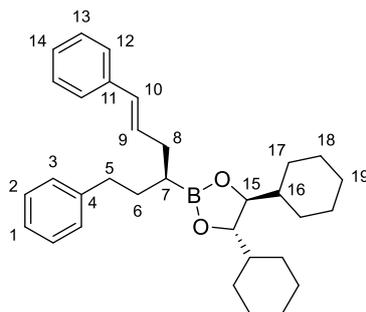
ausgehend von trans-Cinnamylbromid:

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 2.23 ml (513 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81j** (0.23 M in THF, hergestellt aus *trans*-Cinnamylbromid) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 120 mg (256 μmol , quant., *E:Z* > 96:4 laut $^1\text{H-NMR}$) **82j** als farbloser Feststoff erhalten.

*ausgehend von cis-Cinnamylbromid (**80k**):*

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **77** mit 1.31 ml (513 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81j** (0.39 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 109 mg (232 μmol , 90 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut $^1\text{H-NMR}$) **82j** als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{82j}) = 0.15$ (PE/EE 98:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (m, 2 H, 18-H), 1.04 (m, 2 H, 17-H), 1.08–1.22 (sh, 6 H, 17-H', 18-H'), 1.24–1.34 (sh, 3 H, 7-H, 16-H), 1.55–1.66 (sh, 4 H, 17-H'', 19-H), 1.66–1.86 (sh, 8 H, 6-H, 17-H''', 18-H'', 19-H'), 2.36 (m, 2 H, 8-H), 2.65 (m, 2 H, 5-H), 3.85 (m, 2 H, 15-H), 6.23 (dt, ³J_{9,10} = 15.7 Hz, ³J_{9,8} = 7.0 Hz, 1 H, 9-H), 6.38 (d, ³J_{10,9} = 15.9 Hz, 1 H, 10-H), 7.13–7.21 (sh, 4 H, 1-H, 3-H, 14-H), 7.23–7.29 (sh, 4 H, 2-H, 13-H), 7.31 (m, 2 H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.6 (bs, C-7), 25.8 (t, C-18), 26.0 (t, C-17), 26.4 (t, C-19), 27.6 (t, C-18'), 28.5 (t, C-17'), 33.4 (t, C-6), 34.8 (t, C-8), 35.6 (t, C-5), 43.1 (d, C-16), 83.5 (d, C-15), 125.6 (d, C-1), 125.9 (d, C-12), 126.7 (d, C-14), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 128.4 (d, C-13), 130.3 (d, C-10), 130.4 (d, C-9), 137.8 (s, C-11), 143.0 (s, C-4).

Die Signale des *Z*-Isomers konnten nicht detektiert werden.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -0.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

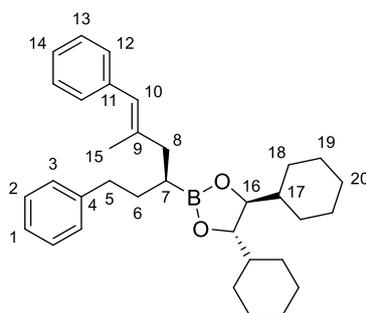
Schmelzpunkt: 65 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₄₄ O ₂ B [M+H] ⁺	471.3429	471.3441

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(*S*,*E*)-5-methyl-1,6-diphenylhex-5-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**82k**):

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (256 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **77** mit 1.39 ml (513 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81k** (0.37 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 106 mg (219 μmol, 85 % d. Th., *E:Z* = 86:14 laut ¹H-NMR nach Oxidation zum Alkohol **82k-OH**) **82k** als farbloses Öl erhalten.

R_f(82k) = 0.20 (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (*E*-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (m, 2 H, 19-H), 1.06 (m, 2 H, 18-H), 1.08–1.25 (sh, 6 H, 18-H', 19-H'), 1.30 (m, 2 H, 17-H), 1.47 (m, 1 H, 7-H), 1.57–1.85 (sh, 12 H, 6-H, 18-H'', 19-H'', 20-H), 1.86 (d, ⁴J_{15,10} = 0.9 Hz, 3 H, 15-H), 2.29 (dd, ²J_{8a,8b} = 13.6 Hz, ³J_{8a,7} = 7.6 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.40 (dd, ²J_{8b,8a} = 13.6 Hz, ³J_{8b,7} = 8.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 2.68 (m, 2 H, 5-H), 3.86 (m, 2 H, 16-H), 6.31 (m, 1 H, 10-H), 7.09–7.36 (sh, 10 H, 1-H, 2-H, 3-H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q, C-15), 21.8 (bs, C-7), 25.8 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.4 (t, C-20), 27.7 (t, C-19'), 28.5 (t, C-18'), 33.5 (t, C-6), 35.7 (t, C-5), 42.6 (t, C-8), 43.1 (d,

C-17), 83.5 (d, C-16), 125.5 (d, C-1/10), 125.6 (d, C-1/10), 125.7 (d, C-14), 127.9 (d, C-13), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 128.9 (d, C-12), 138.6 (s, C-11), 138.6 (s, C-9), 143.0 (s, C-4).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.35–2.49 (m, 2 H, 8-H), 3.83 (m, 2 H, 16-H).

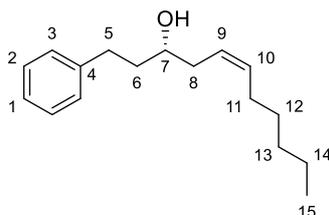
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.9 (q, C-15), 25.9 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.5 (t, C-20), 27.6 (t, C-19'), 33.1 (t, C-6), 35.6 (t, C-5), 83.5 (d, C-16).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{B} [\text{M}]^+$	484.3507	484.3513

(S,Z)-1-Phenylundec-5-en-3-ol (**82b-OH**):

Gemäß AAV2 wurden 81 mg (174 μmol , 1.0 Äq.) **82b** mit 81 μl (872 μmol , 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 35 mg (872 μmol , 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/ Et_2O 8:2) lieferte 40 mg (162 μmol , 93 % d. Th., *E:Z* = 39:61 laut $^1\text{H-NMR}$) **82b-OH** als farbloses Öl. Die NMR-Spektren von **82b-OH** stimmten mit Literaturspektren überein.^[251]

$R_f(\text{82b-OH}) = 0.20$ (Pentan/ Et_2O 8:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, $^3J_{15,14} = 6.9$ Hz, 3 H, 15-H), 1.24–1.33 (sh, 4 H, 13-H, 14-H), 1.37 (m, 2 H, 12-H), 1.69 (bs, 1 H, OH), 1.80 (m, 2 H, 6-H), 2.05 (m, 2 H, 11-H), 2.27 (m, 2 H, 8-H), 2.70 (m, 1 H, 5- H_a), 2.82 (m, 1 H, 5- H_b), 3.65 (m, 1 H, 7-H), 5.41 (m, 1 H, 9-H), 5.59 (m, 1 H, 10-H), 7.17–7.25 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.30 (m, 2 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (q, C-15), 22.5 (t, C-14), 27.4 (t, C-11), 29.3 (t, C-12), 31.5 (t, C-13), 32.1 (t, C-5), 35.4 (t, C-8), 38.4 (t, C-6), 70.7 (d, C-7), 124.8 (d, C-9), 125.7 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 133.8 (d, C-10), 142.1 (s, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.12 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 13.9$ Hz, $^3J_{8a,7} \approx ^3J_{8a,9} = 7.9$ Hz, 1 H, 8- H_a), 2.27 (m, 1 H, 8- H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.5 (t, C-14), 29.1 (t, C-12), 31.4 (t, C-13), 32.0 (t, C-5), 32.6 (t, C-11), 38.3 (t, C-6), 40.8 (t, C-8), 70.1 (d, C-7), 125.5 (d, C-9), 125.7 (d, C-1), 135.0 (d, C-10), 142.2 (s, C-4).

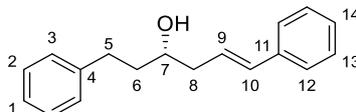
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O} [\text{M}+\text{H}]^+$	247.2056	247.2045

(S,E)-1,6-Diphenylhex-5-en-3-ol (**82j-OH**):

Gemäß AAV2 wurden 200 mg (425 μmol , 1.0 Äq.) **82j** mit 197 μl (2.13 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 85 mg (2.13 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung

(Kieselgel, Pentan/Et₂O 8:2) lieferte 97 mg (384 μ mol, 90 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut ¹H-NMR) **82j** als farblose Kristalle.

$R_f(\mathbf{82j}) = 0.13$ (Pentan/Et₂O 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.61$ (bs, 1 H, OH), 1.86 (m, 2 H, 6-H), 2.37 (dddd, ² $J_{8a,8b} = 14.2$ Hz, ³ $J_{8a,7} \approx ^3J_{8a,9} = 7.9$ Hz, ⁴ $J_{8a,10} = 0.9$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.48 (m, 1 H, 8-H_b), 2.73 (ddd, ² $J_{5a,5b} = 13.9$ Hz, ³ $J_{5a,6a} = 9.1$ Hz, ³ $J_{5a,6b} = 7.3$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.85 (ddd, ² $J_{5b,5a} = 14.2$ Hz, ³ $J_{5b,6b} = 9.1$ Hz, ³ $J_{5b,6a} = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.77 (m, 1 H, 7-H), 6.23 (dt, ³ $J_{9,10} = 15.4$ Hz, ³ $J_{9,8} = 7.3$ Hz, 1 H, 9-H), 6.49 (d, ³ $J_{10,9} = 15.8$ Hz, 1 H, 10-H), 7.16–7.25 (sh, 4 H, 1-H, 3-H, 14-H), 7.27–7.34 (sh, 4 H, 2-H, 13-H), 7.36 (m, 2 H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 32.1$ (t, C-5), 28.6 (t, C-6), 41.3 (t, C-8), 70.5 (d, C-7), 125.9 (d, C-9), 126.1 (d, C-14), 126.1 (d, C-12), 128.4 (d, C-2/3/13), 128.5 (d, C-2/3/13), 128.5 (d, C-2/3/13), 133.4 (d, C-10), 137.3 (s, C-11), 142.0 (s, C-4).

Die Signale des *Z*-Isomers konnten nicht detektiert werden.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +4.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

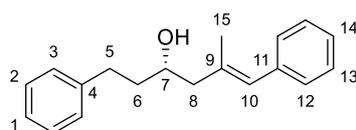
Schmelzpunkt: 44 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₁ O [M+H] ⁺	253.1587	253.1591

(*S,E*)-5-Methyl-1,6-diphenylhex-5-en-3-ol (**82k-OH**):

Gemäß AAV2 wurden 100 mg (206 μ mol, 1.0 Äq.) **82k** mit 96 μ l (1.03 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 41 mg (1.03 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 3 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 3:1) lieferte 47 mg (176 μ mol, 85 % d. Th., *E:Z* = 86:14 laut ¹H-NMR) **82k-OH** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{82k-OH}) = 0.13$ (Pentan/Et₂O 8:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.77$ (bs, 1 H, OH), 1.84 (m, 2 H, 6-H), 1.88 (d, ⁴ $J_{15,10} = 1.3$ Hz, 3 H, 15-H), 2.28 (dd, ² $J_{8a,8b} = 13.2$ Hz, ³ $J_{8,7} = 9.1$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.39 (dd, ² $J_{8b,8a} = 13.2$ Hz, ³ $J_{8b,7} = 3.5$ Hz, 1 H, 8-H_b), 2.74 (dt, ² $J_{5a,5b} = 13.9$ Hz, ³ $J_{5a,6} = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.87 (dt, ² $J_{5b,5a} = 13.9$ Hz, ³ $J_{5b,6} = 7.9$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.84 (m, 1 H, 7-H), 6.37 (m, 1 H, 10-H), 7.16–7.22 (sh, 2 H, 1-H, 14-H), 7.22–7.27 (sh, 4 H, 3-H, 12-H), 7.27–7.36 (sh, 4 H, 2-H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0$ (q, C-15), 32.1 (t, C-5), 38.8 (t, C-6), 49.1 (t, C-8), 68.3 (d, C-7), 125.8 (d, C-1), 126.3 (d, C-14), 128.1 (d, C-13), 128.3 (d, C-10), 128.4 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 128.8 (d, C-12), 135.4 (s, C-9), 137.7 (s, C-11), 142.1 (s, C-4).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.79$ (m, 2 H, 6-H), 1.90 (d, ⁴ $J_{15,10} = 1.6$ Hz, 3 H, 15-H), 2.25 (dd, ² $J_{8a,8b} = 13.9$ Hz, ³ $J_{8a,7} = 4.1$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.62–2.81 (sh, 3 H, 5-H, 8-H_b), 3.90 (m, 1 H, 7-H), 6.49 (m, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.1 (q, C-15), 32.0 (t, C-5), 38.9 (t, C-6), 40.2 (t, C-8), 69.0 (d, C-7), 126.2 (d, C-14), 128.1 (d, C-13), 128.8 (d, C-10), 129.0 (d, C-12), 135.4 (s, C-9), 137.8 (s, C-11), 142.0 (s, C-4).

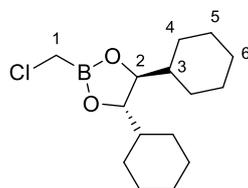
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₃ O [M+H] ⁺	267.1743	267.1761

(4*S*,5*S*)-2-(Chlormethyl)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (83a)^[42]

Zu einer Lösung von 13.6 ml (ρ = 0.81 g/ml, 58.8 mmol, 1.08 Äq.) Triisopropylborat und 4.20 ml (ρ = 2.422 g/ml, 57.7 mmol, 1.06 Äq.) Chloriodmethan in 55 ml THF abs. wurden bei –78 °C innerhalb von 25 min mittels einer Transferkanüle 34.0 ml (54.4 mmol, 1.0 Äq.) auf –78 °C vorgekühlte *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung innerhalb von 4 h auf 0 °C erwärmt und mit Methylrot versetzt. Es wurde bis zum Farbumschlag von gelb nach rot HCl-Gas eingeleitet und auf RT erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel durch Destillation über eine 10 cm Vigreux-Kolonnen (650–350 mbar, Ölbad 75 °C) entfernt. Destillation des Rückstands im Vakuum (25 mbar, Ölbad 75 °C, Kopf 59 °C) lieferte den (Chlormethyl)boronsäurediisopropylester als rote Flüssigkeit, die ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.

Der Boronsäurediisopropylester wurde in 50 ml Diethylether gelöst und bei RT mit 5.76 g (25.4 mmol, 0.5 Äq.) (*S,S*)-DICHD versetzt. Nach 30 min Rühren wurden weitere 2.30 g (10.2 mmol, 0.2 Äq.) (*S,S*)-DICHD zugegeben und nochmals 30 min gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 50 ml Pentan suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/Et₂O 9:1), wodurch 6.05 g (21.3 mmol, 60 % d. Th.) **83a** als rötliches Öl erhalten wurden.

R_f(**83a**) = 0.49 (Pentan/Et₂O 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 2 H, 5-H), 1.07 (m, 2 H, 4-H), 1.12–1.27 (sh, 6 H, 4-H', 5-H'), 1.37 (m, 2 H, 3-H), 1.60 (m, 2 H, 4-H''), 1.68 (m, 2 H, 6-H), 1.73–1.83 (sh, 6 H, 4-H''', 5-H'', 6-H'), 3.00 (s, 2 H, 1-H), 3.96 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-5), 25.9 (t, C-4), 26.4 (t, C-6), 27.2 (t, C-5'), 28.2 (t, C-4'), 42.8 (d, C-3), 84.3 (d, C-2).

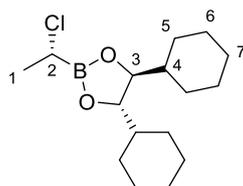
Das Signal von C-1 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -59.7$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₁ O [M+H] ⁺	253.1587	253.1591

(4*S*,5*S*)-2-[(*R*)-1-Chlorethyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (83b)

Gemäß AAV4 wurden 297 mg (1.19 mmol, 1.0 Äq.) **52** mit 229 µl (ρ = 1.32 g/ml, 3.56 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 927 µl (1.48 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 228 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.60 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 324 mg (2.37 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 339 mg (1.13 mmol, 96 % d. Th.) **83b** als schwach gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (m, 2 H, 6-H), 1.07 (m, 2 H, 5-H), 1.12–1.30 (sh, 6 H, 5-H', 6-H'), 1.38 (m, 2 H, 4-H), 1.57 (d, ³J_{1,2} = 7.6 Hz, 3 H, 1-H), 1.60 (m, 2 H, 5-H''), 1.68 (m, 2 H, 7-H), 1.72–1.81 (sh, 6 H, 5-H''', 6-H'', 7-H'), 3.56 (q, ³J_{2,1} = 7.6 Hz, 3 H, 2-H), 3.95 (m, 2 H, 3-H).

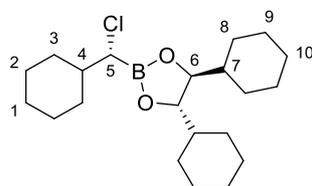
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (q, C-1), 25.8 (t, C-6), 25.9 (t, C-5), 26.4 (t, C-7), 27.2 (t, C-6'), 28.1 (t, C-5'), 42.8 (d, C-4), 84.1 (d, C-3).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = –62.1 (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₈ O ₂ B ³⁷ Cl [M] ⁺	300.1836	300.1829

(4S,5S)-2-[(R)-Chlor(cyclohexyl)methyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (83c)

Gemäß AAV4 wurden 378 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) **47g** mit 229 µl (ρ = 1.32 g/ml, 3.56 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 928 µl (1.48 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 228 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.60 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 324 mg (2.38 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknung im HV wurden 447 mg (1.15 mmol, 96 % d. Th.) **83c** als schwach gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91–1.32 (sh, 14 H, 1-H, 2-H, 3-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.37 (m, 2 H, 7-H), 1.54–1.81 (sh, 16 H, 1-H', 2-H', 3-H', 4-H, 8-H', 9-H', 10-H'), 1.95 (m, 2 H, 3-H''), 3.29 (d, ³J_{5,4} = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.94 (m, 2 H, 6-H).

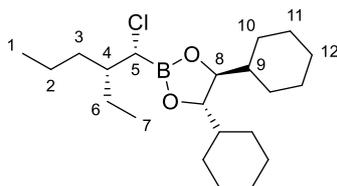
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-9), 25.9 (t, C-8, C-1/2), 26.1 (t, C-1/2), 26.2 (t, C-1/2'), 26.4 (t, C-10), 27.4 (t, C-9'), 28.2 (t, C-8'), 30.5 (t, C-3), 30.9 (t, C-3'), 41.4 (d, C-4), 42.9 (d, C-7), 49.4 (bs, C-5), 84.0 (d, C-6).

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = –48.3 (c = 0.5, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₆ O ₂ B [M–Cl] ⁺	331.2803	331.2801

(4S,5S)-2-[(1R,2R)-1-Chlor-2-ethylpentyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (83d)

Gemäß AAV4 wurden 504 mg (1.57 mmol, 1.0 Äq.) **47f** mit 304 µl (ρ = 1.32 g/ml, 4.72 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 1.23 ml (1.97 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 303 µl (ρ = 0.71 g/ml, 2.12 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 429 mg (3.15 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknung im HV wurden 565 mg (1.53 mmol, 97 % d. Th.) **83d** als

schwach gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, 3 H, 7-H), 0.90 (t, ³J_{1,2} = 7.1 Hz, 3 H, 1-H), 0.95–1.11 (sh, 4 H, 10-H, 11-H), 1.12–1.44 (sh, 12 H, 2-H, 3-H, 9-H, 10-H', 11-H'), 1.48 (m, 2 H, 6-H), 1.61 (m, 2 H, 10-H''), 1.68 (m, 2 H, 12-H), 1.71–1.83 (sh, 7 H, 4-H, 10-H''', 11-H'', 12-H'), 2.13 (m, 2 H, 6-H), 3.57 (d, ³J_{5,4} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.93 (m, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.0 (q, C-7), 14.3 (q, C-1), 20.2 (t, C-2), 24.1 (t, C-6), 25.8 (t, C-11), 25.9 (t, C-10), 26.4 (t, C-12), 27.5 (t, C-11'), 28.3 (t, C-10'), 33.1 (t, C-3), 42.7 (d, C-4), 42.9 (d, C-9), 47.4 (bs, C-5), 84.2 (d, C-8).

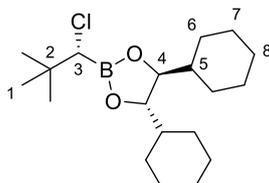
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -45.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₈ O ₂ B [M–Cl] ⁺ :	333.2959	333.2950

(4S,5S)-2-[(R)-1-Chlor-2,2-dimethylpropyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (83e)

Gemäß AAV4 wurden 347 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) **7** mit 229 µl (ρ = 1.32 g/ml, 3.56 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 928 µl (1.48 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 228 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.60 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 324 mg (2.38 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 395 mg (1.16 mmol, 98 % d. Th.) **83e** als schwach gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93–1.05 (sh, 4 H, 6-H, 7-H), 1.06 (s, 9 H, 1-H), 1.10–1.27 (sh, 6 H, 6-H', 7-H'), 1.36 (m, 2 H, 5-H), 1.62 (m, 2 H, 6-H''), 1.68 (m, 2 H, 8-H), 1.71–1.81 (sh, 6 H, 6-H''', 7-H'', 8-H'), 3.27 (s, 1 H, 3-H), 3.93 (m, 2 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-7), 26.0 (t, C-6), 26.4 (t, C-8), 27.4 (t, C-7'), 27.4 (q, C-1), 28.2 (t, C-6'), 34.1 (s, C-2), 42.9 (d, C-5), 83.8 (d, C-4).

Das Signal von C-3 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -47.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

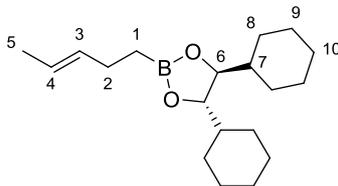
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₃₅ O ₂ BCl [M+H] ⁺ :	341.2413	341.2442

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(E)-pent-3-en-1-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84a)

Gemäß AAV6 wurden 200 mg (703 µmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **83a** mit 2.01 ml (703 µmol, 1.0 Äq.) des Zinkorganyls **78** (0.35 M in THF) umgesetzt und 20 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE

98:2) wurden 179 mg (588 μmol , 84 % d. Th., *E:Z* = 63:37 laut $^1\text{H-NMR}$) **84a** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{84a}) = 0.32$ (Pentan/EE 98:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $^3J_{1,2} = 7.6$ Hz, 2 H, 1-H), 0.97 (m, 2 H, 9-H), 1.06 (m, 2 H, 8-H), 1.12–1.27 (sh, 6 H, 8-H', 9-H'), 1.31 (m, 2 H, 7-H), 1.56–1.65 (sh, 5 H, 5-H, 8-H''), 1.68 (m, 2 H, 10-H), 1.73–1.85 (sh, 6 H, 8-H''', 9-H'', 10-H'), 2.11 (m, 2 H, 2-H), 3.83 (m, 2 H, 6-H), 5.41 (m, 1 H, 4-H), 5.49 (dtq, $^3J_{3,4} = 15.1$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.0$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ (bs, C-1), 17.8 (q, C-5), 25.9 (t, C-9), 26.1 (t, C-8), 26.5 (t, C-10), 27.0 (t, C-2), 27.4 (t, C-9'), 28.4 (t, C-8'), 43.1 (d, C-7), 83.3 (d, C-6), 123.6 (d, C-4), 133.3 (d, C-3).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.16$ (m, 2 H, 2-H), 5.33–5.45 (sh, 2 H, 3-H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.7$ (q, C-5), 21.4 (t, C-2), 25.9 (t, C-9), 83.3 (d, C-6), 122.9 (d, C-4), 132.8 (d, C-3).

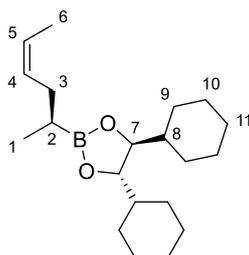
HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{B} [\text{M}+\text{H}]^+$	305.2646	305.2646

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(S,Z)-hex-4-en-2-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84b**):**

Gemäß AAV6 wurden 105 mg (350 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **83b** mit 1.63 ml (700 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **78** (0.43 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 86 mg (270 μmol , 77 % d. Th., *E:Z* = 24:76 laut $^1\text{H-NMR}$ nach Oxidation zum Alkohol **85b**) **84b** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{84b}) = 0.27$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (m, 2 H, 10-H), 0.99 (d, $^3J_{1,2} = 7.6$ Hz, 3 H, 1-H), 1.05 (m, 2 H, 9-H), 1.08–1.26 (sh, 7 H, 2-H, 9-H', 10-H'), 1.31 (m, 2 H, 8-H), 1.56–1.64 (sh, 5 H, 6-H, 9-H''), 1.67 (m, 2 H, 11-H), 1.72–1.80 (sh, 6 H, 9-H''', 10-H'', 11-H'), 2.08 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 14.4$ Hz, $^3J_{3a,2} \approx ^3J_{3a,4} = 7.4$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.19 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 13.6$ Hz, $^3J_{3b,2} \approx ^3J_{3b,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.83 (m, 2 H, 7-H), 5.36–5.50 (sh, 2 H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.9$ (q, C-6), 15.4 (q, C-1), 25.9 (t, C-10), 26.0 (t, C-9), 26.5 (t, C-11), 27.3 (t, C-10'), 28.2 (t, C-9'), 30.2 (t, C-3), 43.0 (d, C-8), 83.2 (d, C-7), 124.0 (d, C-5), 130.5 (d, C-4).

Das Signal von C-2 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

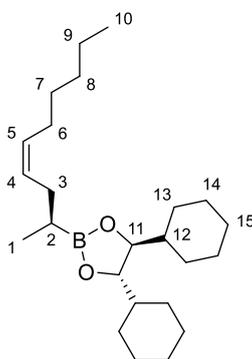
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.4$ (q, C-1), 17.9 (q, C-6), 25.9 (t, C-10), 27.4 (t, C-10'), 83.2 (d, C-7), 125.2 (d, C-5), 131.1 (d, C-4).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{B}$ [M] ⁺	318.2725	318.2727

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(S,Z)-Dec-4-en-2-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84c)

Gemäß AAV6 wurden 105 mg (350 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **83b** mit 1.75 ml (700 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81b** (0.40 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 119 mg (318 μmol , 91 % d. Th., *E:Z* = 37:63 laut $^1\text{H-NMR}$ nach Oxidation zum Alkohol **85c**) **84c** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{84c}) = 0.26$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $^3J_{10,9} = 6.8$ Hz, 3 H, 10-H), 0.91–1.00 (sh, $^3J_{1,2} = 7.2$ Hz, 5 H, 1-H, 14-H), 1.05 (m, 2 H, 13-H), 1.09–1.38 (sh, 15 H, 2-H, 7-H, 8-H, 9-H, 12-H, 13-H', 14-H'), 1.31 (m, 2 H, 8-H), 1.58 (m, 2 H, 13-H''), 1.68 (m, 2 H, 15-H), 1.71–1.82 (sh, 6 H, 13-H''', 14-H''', 15-H'), 1.99–2.11 (sh, 3 H, 3-H_a, 6-H), 2.17 (m, 1 H, 3-H_b), 3.83 (m, 2 H, 11-H), 5.31–5.46 (sh, 2 H, 4-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (q, C-10), 15.4 (q, C-1), 16.8 (bs, C-2), 22.6 (t, C-9), 25.9 (t, C-14), 26.0 (t, C-13), 26.5 (t, C-15), 27.2 (t, C-6), 27.4 (t, C-14'), 28.2 (t, C-13'), 29.5 (t, C-7), 30.6 (t, C-3), 31.6 (t, C-8), 43.0 (d, C-12), 83.2 (d, C-11), 129.5 (d, C-4), 130.4 (d, C-5).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.96$ (m, 2 H, 6-H).

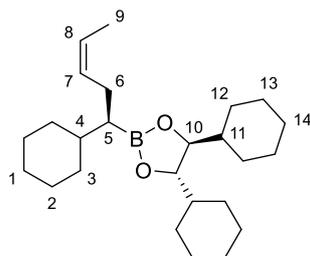
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.4$ (q, C-1), 22.6 (t, C-9), 29.3 (t, C-7), 31.4 (t, C-8), 32.6 (t, C-6), 36.2 (t, C-3), 129.7 (d, C-4), 131.0 (d, C-5).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{B}$ [M+H] ⁺	375.3429	375.3431

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(R,Z)-1-cyclohexylpent-3-en-1-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84d)

Gemäß AAV6 wurden 128 mg (350 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **83c** mit 1.63 ml (700 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **78** (0.43 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 124 mg (321 μmol , 92 % d. Th., *E:Z* = 39:61 laut $^1\text{H-NMR}$ nach Oxidation zum Alkohol **85d**) **84d** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{84d}) = 0.32$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90–1.24 (sh, 16 H, 1-H, 2-H, 3-H, 5-H, 12-H, 13-H), 1.28 (m, 2 H, 11-H), 1.38 (m, 1 H, 4-H), 1.56–1.63 (sh, 5 H, 9-H, 12-H'), 1.63–1.72 (sh, 6 H, 2-H', 3-H', 14-H), 1.72–1.83 (sh, 7 H, 1-H', 2-H'', 3-H'', 12-H'', 13-H', 14-H'), 2.15 (dd, ³J_{6,5} ≈ ³J_{6,7} = 7.6 Hz, 2 H, 6-H), 3.79 (m, 2 H, 10-H), 5.33–5.45 (sh, 2 H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.8 (q, C-9), 25.9 (t, C-13), 26.0 (t, C-12), 26.0 (t, C-6), 26.5 (t, C-14), 26.8 (t, C-1, C-2, C-2'), 27.8 (t, C-13'), 28.5 (t, C-12'), 32.1 (t, C-3), 32.8 (t, C-3'), 39.2 (d, C-4), 43.1 (d, C-11), 83.3 (d, C-10), 123.6 (d, C-8), 131.0 (d, C-7).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (m, 2 H, 6-H).

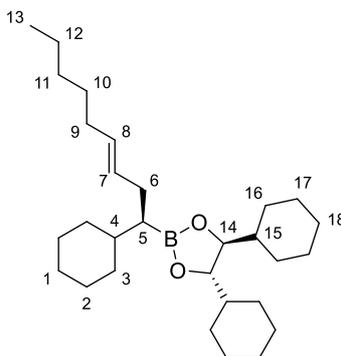
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.0 (q, C-9), 27.8 (t, C-13'), 28.6 (t, C-12'), 31.8 (t, C-6), 32.2 (t, C-3), 32.8 (t, C-3'), 39.3 (d, C-4), 43.1 (d, C-11), 83.3 (d, C-10), 124.7 (d, C-8), 131.7 (d, C-7).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₄₄ O ₂ B [M+H] ⁺	387.3429	387.3426

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(R,E)-1-cyclohexylnon-3-en-1-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**84e**)

Gemäß AAV6 wurden 102 mg (277 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **83c** mit 1.38 ml (554 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81b** (0.40 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 109 mg (246 μmol, 89 % d. Th., *E:Z* = 59:41 laut GC-FID nach Oxidation zum Alkohol **85e**) **84e** als farbloses Öl erhalten.

R_f(84e) = 0.28 (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81–1.45 (sh, 28 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 16-H, 17-H), 1.54–1.85 (sh, 15 H, 1-H', 2-H', 3-H', 16-H', 17-H', 18-H), 1.93 (m, 2 H, 6-H), 2.10 (m, 2 H, 9-H), 3.79 (m, 2 H, 14-H), 5.36–5.45 (sh, 2 H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-13), 22.6 (t, C-12), 25.9 (t, C-17), 26.0 (t, C-16), 26.5 (t, C-18), 26.7 (t, C-1/2), 26.8 (t, C-1/2), 26.8 (t, C-1/2'), 27.8 (t, C-17'), 28.6 (t, C-16'), 29.3 (t, C-10), 30.8 (bs, C-5), 31.5 (t, C-11), 31.7 (t, C-9), 32.1 (t, C-3), 32.6 (t, C-6), 32.8 (t, C-3'), 39.1 (d, C-4), 43.1 (d, C-15), 83.3 (d, C-14), 130.2 (d, C-7), 130.5 (d, C-8).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (dt, ³J_{9,8} ≈ ³J_{9,10} = 6.0 Hz, 2 H, 9-H), 2.14 (m, 2 H, 6-H), 5.27–5.35 (sh, 2 H, 7-H, 8-H).

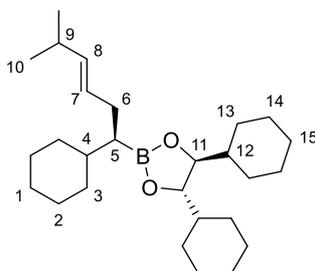
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (t, C-12), 26.3 (t, C-6), 27.2 (t, C-9), 27.8 (t, C-17'), 28.5 (t, C-16'), 29.5 (t, C-10), 31.6 (t, C-11), 32.8 (t, C-3'), 39.2 (d, C-4), 43.1 (d, C-15), 83.3 (d, C-14), 129.9 (d, C-8), 130.0 (d, C-7).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₅₂ O ₂ B [M+H] ⁺	443.4055	443.4077

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(R,E)-1-cyclohexyl-5-methylhex-3-en-1-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84f)

Gemäß AAV6 wurden 66 mg (169 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **83c** mit 1.30 ml (338 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81e** (0.26 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 24 mg (58 μmol, 34 % d. Th., *E:Z* = 80:20 laut ¹H-NMR) **84f** als farbloses Öl erhalten.

R_f(**84f**) = 0.30 (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90–1.43 (sh, ³J_{10,9} = 6.6 Hz, ³J_{10',9} = 6.9 Hz, 25 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 10-H, 10-H', 12-H, 13-H, 14-H), 1.54–1.85 (sh, 15 H, 1-H', 2-H', 3-H', 13-H', 14-H', 15-H), 2.09 (dd, ³J_{6,5} ≈ ³J_{6,7} = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 2.19 (m, 1 H, 9-H), 3.79 (m, 2 H, 11-H), 5.33 (dt, ³J_{7,8} = 15.4 Hz, ³J_{7,6} = 6.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.38 (dd, ³J_{8,7} = 15.4 Hz, ³J_{8,9} = 5.7 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (q, C-10), 22.6 (q, C-10'), 25.9 (t, C-14), 26.0 (t, C-13), 26.5 (t, C-15), 26.7 (t, C-1/2), 26.8 (t, C-1/2), 26.8 (t, C-1/2'), 27.9 (t, C-14'), 28.6 (t, C-13'), 30.9 (d, C-9), 30.9 (bs, C-5), 31.7 (t, C-6), 32.1 (t, C-3), 32.8 (t, C-3'), 39.2 (d, C-4), 43.2 (d, C-12), 83.3 (d, C-11), 127.2 (d, C-7), 137.5 (d, C-8).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (dd, ³J_{8,7} = 10.4 Hz, ³J_{8,9} = 9.5 Hz, 1 H, 8-H), 5.20 (dt, ³J_{7,8} = 10.6 Hz, ³J_{7,6} = 7.0 Hz, 1 H, 7-H).

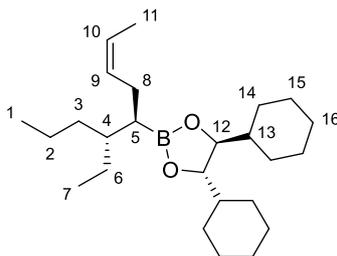
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.2 (q, C-10), 23.3 (q, C-10'), 26.4 (d, C-9), 26.5 (t, C-6), 27.8 (t, C-14'), 32.1 (t, C-3), 32.9 (t, C-3'), 39.2 (d, C-4), 43.1 (d, C-12), 127.7 (d, C-7), 137.4 (d, C-8).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₈ O ₂ B [M+H] ⁺	415.3742	415.3746

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(5R,6R,Z)-6-ethylnon-2-en-5-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84g)

Gemäß AAV6 wurden 108 mg (293 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **83d** mit 1.50 ml (586 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **78** (0.39 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 80 mg (206 μmol, 70 % d. Th., *E:Z* = 37:63 laut ¹H-NMR nach Oxidation zum Alkohol **85g**) **84g** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(84g) = 0.31$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80\text{--}0.90$ (sh, 6 H, 1-H, 7-H), $0.92\text{--}1.05$ (sh, 4 H, 14-H, 15-H), $1.09\text{--}1.45$ (sh, 16 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 13-H, 14-H', 15-H'), $1.54\text{--}1.62$ (sh, 5 H, 11-H, 14-H''), 1.67 (m, 2 H, 16-H), $1.71\text{--}1.83$ (sh, 6 H, 14-H''', 15-H'', 16-H'), 2.09 (m, 2 H, 8-H), 3.78 (m, 2 H, 12-H), $5.33\text{--}5.46$ (sh, 2 H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.3$ (q, C-7), 12.8 (q, C-11), 14.5 (q, C-1), 20.2 (t, C-2), 25.4 (t, C-6), 25.6 (t, C-8), 25.9 (t, C-15), 26.0 (t, C-14), 26.5 (t, C-16), 27.7 (t, C-15'), 28.5 (t, C-14'), 34.6 (t, C-3), 40.6 (d, C-4), 43.1 (d, C-13), 83.2 (d, C-12), 123.4 (d, C-10), 131.3 (d, C-9).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

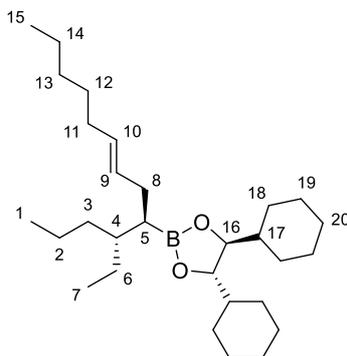
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.2$ (q, C-7), 18.0 (q, C-11), 20.0 (t, C-2), 25.3 (t, C-6), 25.9 (t, C-15), 27.8 (t, C-15'), 28.5 (t, C-14'), 31.4 (t, C-8), 34.4 (t, C-3), 40.5 (d, C-4), 43.1 (d, C-13), 124.7 (d, C-10), 131.9 (d, C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{B}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	389.3585	389.3585

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(5R,6R,E)-6-ethylnon-2-en-5-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84h)

Gemäß AAV6 wurden 108 mg (293 μmol , 1.0 Äq.) des α -Chlorboronsäureesters **83d** mit 1.43 ml (586 μmol , 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81b** (0.41 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 98 mg (220 μmol , 75 % d. Th., *E:Z* = 57:43 laut GC-FID nach Oxidation zum Alkohol **85h**) **84h** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(84h) = 0.38$ (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81\text{--}0.92$ (sh, 9 H, 1-H, 7-H, 15-H), $0.93\text{--}1.05$ (sh, 4 H, 18-H, 19-H), $1.09\text{--}1.44$ (sh, 22 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 12-H, 13-H, 14-H, 17-H, 18-H', 19-H'), 1.59 (m, 2 H, 18-H''), 1.67 (m, 2 H, 20-H), $1.71\text{--}1.83$ (sh, 6 H, 18-H''', 19-H'', 20-H'), $1.90\text{--}2.16$ (sh, 4 H, 8-H, 11-H), 3.78 (m, 2 H, 16-H), $5.27\text{--}5.43$ (sh, 2 H, 9-H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.2$ (q, C-7), 14.1 (q, C-15), 14.5 (q, C-1), 20.1 (t, C-2), 22.6 (t, C-14), 25.3 (t, C-6), 25.9 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.5 (t, C-20), 27.8 (t, C-19'), 28.5 (t,

C-18'), 29.3 (t, C-12), 31.5 (t, C-13), 31.6 (t, C-11), 32.6 (t, C-8), 34.5 (t, C-3), 40.4 (d, C-4), 43.1 (d, C-17), 83.2 (d, C-16), 130.5 (d, C-9), 130.5 (d, C-10).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

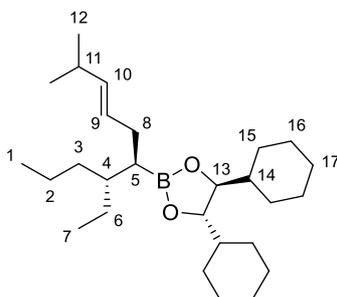
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.3 (q, C-7), 20.1 (t, C-2), 22.6 (t, C-14), 25.4 (t, C-6), 25.9 (t, C-8), 27.2 (t, C-11), 27.8 (t, C-19'), 29.5 (t, C-12), 31.4 (t, C-13), 34.6 (t, C-3), 40.6 (d, C-4), 43.1 (d, C-17), 129.8 (d, C-10), 130.3 (d, C-9).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₅₃ O ₂ B [M] ⁺	444.4133	444.4139

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(4*R*,5*R*,*E*)-4-ethyl-9-methyldec-7-en-5-yl]-1,3,2-dioxaborolan (84i)

Gemäß AAV6 wurden 108 mg (293 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **83d** mit 2.25 ml (586 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81e** (0.26 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 83 mg (199 μmol, 68 % d. Th., *E:Z* = 78:22 laut ¹H-NMR) **84i** als farbloses Öl erhalten.

R_f(**84i**) = 0.37 (PE/EE 98:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–0.90 (sh, 6 H, 1-H, 7-H), 0.90–0.98 (sh, ³J_{12,11} = 6.6 Hz, ³J_{12',11} = 6.9 Hz, 8 H, 12-H, 12-H', 16-H), 1.02 (m, 2 H, 15-H), 1.11–1.44 (sh, 16 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 14-H, 15-H', 16-H'), 1.59 (m, 2 H, 15-H''), 1.67 (m, 2 H, 17-H), 1.71–1.83 (sh, 6 H, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.02 (ddd, ²J_{8a,8b} = 12.9 Hz, ³J_{8a,5} ≈ ³J_{8a,9} = 6.0 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.10 (m, 1 H, 8-H_b), 2.20 (qqd, ³J_{11,12} ≈ ³J_{11,12'} = 6.6 Hz, ³J_{11,10} = 5.4 Hz, 1 H, 11-H), 3.78 (m, 2 H, 13-H), 5.34 (dt, ³J_{9,10} = 15.4 Hz, ³J_{9,8} = 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.38 (dd, ³J_{10,9} = 15.1 Hz, ³J_{10,11} = 5.0 Hz, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.2 (q, C-7), 14.5 (q, C-1), 20.1 (t, C-2), 22.5 (q, C-12), 22.6 (q, C-12'), 25.3 (t, C-6), 25.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.5 (t, C-17), 27.8 (t, C-16'), 28.5 (t, C-15'), 30.9 (d, C-11), 31.3 (t, C-8), 34.5 (t, C-3), 40.4 (d, C-4), 43.1 (d, C-14), 83.2 (d, C-13), 127.5 (d, C-9), 137.5 (d, C-10).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.63 (dq, ³J_{11,10} = 9.1 Hz, ³J_{11,12} ≈ ³J_{11,12'} = 6.5 Hz, 1 H, 11-H), 5.13 (dd, ³J_{10,9} = 10.7 Hz, ³J_{10,11} = 9.1 Hz, 1 H, 10-H), 5.21 (dt, ³J_{9,10} = 10.7 Hz, ³J_{9,8} = 7.3 Hz, 1 H, 9-H).

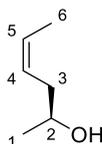
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (t, C-2), 23.2 (q, C-12), 23.3 (q, C-12'), 25.4 (t, C-6), 26.5 (d, C-11), 34.6 (t, C-3), 40.5 (d, C-4), 43.1 (d, C-14), 127.9 (d, C-9), 137.2 (d, C-10).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₅₀ O ₂ B [M+H] ⁺	417.3898	417.3886

(S,Z)-Hex-4-en-2-ol (85b)

Gemäß AAV2 wurden 73 mg (229 μmol , 1.0 Äq.) **84b** mit 106 μl (1.15 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 46 mg (1.15 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 2.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 650 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 7:3) lieferte 10.6 mg (106 μmol , 46 % d. Th., *E:Z* = 24:76 laut ¹H-NMR) **85b** als farbloses Öl.

R_f(85b) = 0.20 (Pentan/Et₂O 6:4)



Hauptisomer (Z-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³J_{1,2} = 6.0 Hz, 3 H, 1-H), 1.59 (bs, 1 H, OH), 1.64 (m, 3 H, 6-H), 2.18 (m, 1 H, 3-H_a), 2.26 (m, 1 H, 3-H_b), 3.81 (m, 1 H, 2-H), 5.43 (m, 1 H, 4-H), 5.65 (dqt, ³J_{5,4} = 11.0 Hz, ³J_{5,6} = 6.9 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.6 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (q, C-6), 22.8 (q, C-1), 36.7 (t, C-3), 67.7 (d, C-2), 126.0 (d, C-5), 127.3 (d, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

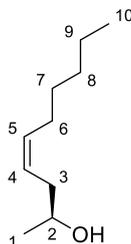
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, ³J_{1,2} = 6.0 Hz, 3 H, 1-H), 1.69 (m, 3 H, 6-H), 2.07 (m, 1 H, 3-H_a), 5.56 (dqt, ³J_{5,4} = 15.1 Hz, ³J_{5,6} = 6.3 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.3 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (q, C-6), 22.6 (q, C-1), 67.2 (d, C-2), 127.1 (d, C-5), 129.0 (d, C-4).

(S,Z)-Dec-4-en-2-ol (85c)

Gemäß AAV2 wurden 95 mg (254 μmol , 1.0 Äq.) **84c** mit 118 μl (1.27 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 51 mg (1.27 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 2.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 100 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 3:1) lieferte 34 mg (218 μmol , 86 % d. Th., *E:Z* = 37:63 laut ¹H-NMR) **85c** als farbloses Öl.

R_f(85c) = 0.14 (Pentan/Et₂O 8:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J_{10,9} = 7.3 Hz, 3 H, 10-H), 1.21 (d, ³J_{1,2} = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.24–1.40 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H), 1.62 (bs, 1 H, OH), 2.05 (m, 2 H, 6-H), 2.20 (m, 2 H, 3-H), 3.80 (m, 1 H, 2-H), 5.39 (m, 1 H, 4-H), 5.55 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-10), 22.5 (t, C-9), 22.7 (q, C-1), 27.4 (t, C-6), 29.3 (t, C-7), 31.5 (t, C-8), 37.1 (t, C-3), 67.7 (d, C-2), 125.0 (d, C-5), 133.6 (d, C-4).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, ³J_{1,2} = 6.3 Hz, 3 H, 1-H), 1.56 (bs, 1 H, OH).

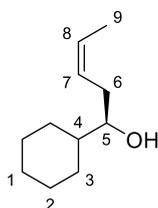
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.5 (t, C-9), 22.6 (q, C-1), 29.1 (t, C-7), 31.4 (t, C-8), 32.6 (t, C-6), 42.5 (t, C-3), 67.1 (d, C-2), 125.7 (d, C-5), 134.9 (d, C-4).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	157.1587	157.1558

(R,Z)-1-Cyclohexylpent-3-en-1-ol (85d)

Gemäß AAV2 wurden 107 mg (277 μmol , 1.0 Äq.) **84d** mit 129 μl (1.38 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 55 mg (1.38 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt (40 °C, > 100 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/ Et_2O 8:2) lieferte 42 mg (250 μmol , 90 % d. Th., *E:Z* = 39:61 laut $^1\text{H-NMR}$) **85d** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{85d}) = 0.42$ (Pentan/ Et_2O 6:4)



Hauptisomer (Z-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.98–1.30 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 1.35 (m, 1 H, 4-H), 1.52 (d, $^3J_{\text{OH},5} = 3.2$ Hz, 1 H, OH), 1.62–1.71 (sh, 5 H, 1-H', 3-H', 9-H), 1.75 (m, 2 H, 2-H'), 1.86 (m, 1 H, 3-H''), 2.25 (m, 2 H, 6-H), 3.38 (m, 1 H, 5-H), 5.44 (m, 1 H, 7-H), 5.66 (dqt, $^3J_{8,7} = 10.7$ Hz, $^3J_{8,9} = 6.9$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.6$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.0 (q, C-9), 26.1 (t, C-2), 26.3 (t, C-2'), 26.5 (t, C-1), 28.1 (t, C-3), 29.2 (t, C-3'), 31.8 (t, C-6), 43.1 (d, C-4), 75.5 (d, C-5), 126.7 (d, C-7), 127.3 (d, C-8).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

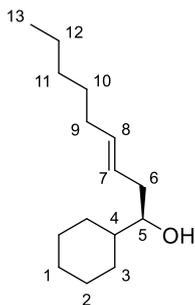
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (d, $^3J_{\text{OH},5} = 3.5$ Hz, 1 H, OH), 2.04 (m, 1 H, 6-H_a), 2.25 (m, 1 H, 6-H_b), 3.32 (dddd, $^3J_{5,6a} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,4} = 5.7$ Hz, $^3J_{5,6b} \approx ^3J_{5,\text{OH}} = 3.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.56 (dqt, $^3J_{8,7} = 15.1$ Hz, $^3J_{8,9} = 6.3$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.0 (q, C-9), 26.3 (t, C-2'), 28.2 (t, C-3), 29.1 (t, C-3'), 37.5 (t, C-6), 43.0 (d, C-4), 74.9 (d, C-5), 127.6 (d, C-7), 128.9 (d, C-8).

(R,E)-1-Cyclohexylnon-3-en-1-ol (85e)

Gemäß AAV2 wurden 95 mg (215 μmol , 1.0 Äq.) **84e** mit 100 μl (1.07 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 43 mg (1.07 mmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 2.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt (40 °C, > 100 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/ Et_2O 8:2) lieferte 42 mg (187 μmol , 87 % d. Th., *E:Z* = 59:41 laut GC-FID) **85e** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{85e}) = 0.31$ (Pentan/ Et_2O 8:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, ³J_{13,12} = 7.1 Hz, 3 H, 13-H), 0.95–1.40 (sh, 12 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.62 (d, ³J_{OH,5} = 3.2 Hz, 1 H, OH), 1.63–1.70 (sh, 2 H, 1-H', 3-H'), 1.75 (m, 2 H, 2-H'), 1.85 (m, 1 H, 3-H''), 1.97–2.30 (sh, 4 H, 6-H, 9-H), 3.31 (dddd, ³J_{5,6a} = 8.4 Hz, ³J_{5,4} = 5.8 Hz, ³J_{5,6b} ≈ ³J_{5,OH} = 3.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.39 (m, 1 H, 7-H), 5.56 (m, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (q, C-13), 22.5 (t, C-12), 26.1 (t, C-2), 26.3 (t, C-2'), 26.5 (t, C-1), 28.2 (t, C-3), 29.1 (t, C-3'), 29.1 (t, C-10), 31.4 (t, C-11), 32.6 (t, C-9), 37.5 (t, C-6), 42.9 (d, C-4), 74.9 (d, C-5), 126.2 (d, C-7), 133.7 (d, C-8).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (d, ³J_{OH,5} = 3.5 Hz, 1 H, OH), 3.35 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (t, C-12), 27.3 (t, C-9), 28.1 (t, C-3), 29.2 (t, C-3'), 29.3 (t, C-10), 31.5 (t, C-11), 32.1 (t, C-6), 43.0 (d, C-4), 75.5 (d, C-5), 125.6 (d, C-7), 134.5 (d, C-8).

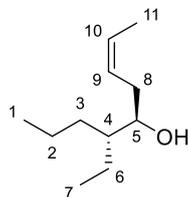
GC-FID: Säule: CP-Chirasil-Dex CB, T₀ [5 min] = 40 °C, 5 °C/min bis 200 °C [5 min], Injektor 250 °C, Detektor 275 °C, t_R(R,Z) = 36.43 min, t_R(R,E) = 36.66 min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₉ O [M+H] ⁺	225.2213	225.2219

(5R,6R,Z)-6-Ethylnon-2-en-5-ol (85g)

Gemäß AAV2 wurden 68 mg (175 μmol, 1.0 Äq.) **84g** mit 81 μl (875 μmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 35 mg (875 μmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, > 100 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 8:2) lieferte 17 mg (101 μmol, 58 % d. Th., E:Z = 37:63 laut ¹H-NMR) **85g** als farbloses Öl.

R_f(85g) = 0.25 (Pentan/Et₂O 8:2)



Hauptisomer (Z-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87–0.94 (sh, 6 H, 1-H, 7-H), 1.16–1.53 (sh, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, OH), 1.65 (m, 3 H, 11-H), 2.21 (m, 2 H, 8-H), 3.62 (dddd, ³J_{5,8a} = 8.4 Hz, ³J_{5,8b} ≈ ³J_{5,4} ≈ ³J_{5,OH} = 4.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.44 (m, 1 H, 9-H), 5.65 (dq, ³J_{10,9} = 10.7 Hz, ³J_{10,11} = 6.9 Hz, ⁴J_{10,8} = 1.3 Hz, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, C-7), 13.0 (q, C-11), 14.5 (q, C-1), 20.5 (t, C-6), 21.8 (t, C-2), 31.7 (t, C-8), 31.9 (t, C-3), 44.3 (d, C-4), 72.9 (d, C-5), 127.0 (d, C-9), 127.1 (d, C-10).

Nebenisomer (E-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (m, 3 H, 11-H), 2.05 (ddd, ²J_{8a,8b} = 13.9 Hz, ³J_{8a,5} ≈ ³J_{8a,9} = 8.7 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.21 (m, 1 H, 8-H_b), 3.57 (m, 1 H, 5-H), 5.56 (dqt, ³J_{10,9} = 15.1 Hz, ³J_{10,11} = 6.3 Hz, ⁴J_{10,8} = 0.9 Hz, 1 H, 10-H).

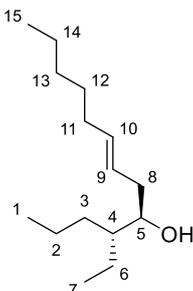
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, C-7), 18.0 (q, C-11), 20.5 (t, C-6), 21.8 (t, C-2), 31.8 (t, C-3), 37.4 (t, C-8), 42.2 (d, C-4), 72.4 (d, C-5), 128.0 (d, C-9), 128.7 (d, C-10).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₂₂ O [M] ⁺	170.1665	170.1679

(4*R*,5*R*,*E*)-4-Ethyltridec-7-en-5-ol (**85i**)

Gemäß AAV2 wurden 85 mg (191 μmol, 1.0 Äq.) **84i** mit 89 μl (956 μmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 38 mg (956 μmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt (40 °C, > 100 mbar). Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 8:2) lieferte 32 mg (141 μmol, 74 % d. Th., *E:Z* = 57:43 laut GC-FID) **85i** als farbloses Öl.

R_f(85i) = 0.34 (Pentan/Et₂O 8:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–0.95 (sh, 9 H, 1-H, 7-H, 15-H), 1.17–1.51 (sh, 13 H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 12-H, 13-H, 14-H), 1.54 (d, ³J_{OH,5} = 2.8 Hz, 1 H, OH), 1.98–2.09 (sh, 3 H, 8-H_a, 11-H), 2.21 (m, 1 H, 8-H_b), 3.56 (m, 1 H, 5-H), 5.40 (m, 1 H, 9-H), 5.55 (m, 1 H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (q, C-7), 14.0 (q, C-15), 14.5 (q, C-1), 20.4 (t, C-6), 21.7 (t, C-2), 22.5 (t, C-14), 29.1 (t, C-12), 31.4 (t, C-13), 31.7 (t, C-3), 32.6 (t, C-11), 37.4 (t, C-8), 44.1 (d, C-4), 72.2 (d, C-5), 126.5 (d, C-9), 134.7 (d, C-10).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (bs, 1 H, OH), 2.03 (m, 2 H, 8-H), 2.21 (m, 2 H, 11-H), 3.60 (m, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, C-7), 20.5 (t, C-6), 21.7 (t, C-2), 22.5 (t, C-14), 27.4 (t, C-11), 29.3 (t, C-12), 31.5 (t, C-13), 31.8 (t, C-3), 32.0 (t, C-8), 44.2 (d, C-4), 72.8 (d, C-5), 125.8 (d, C-9), 133.4 (d, C-10).

GC-FID: Säule: CP-Chirasil-Dex CB, T₀ [5 min] = 40 °C, 5 °C/min bis 200 °C [5 min], Injektor 250 °C, Detektor 275 °C, t_R(*R,Z*) = 32.97 min, t_R(*R,E*) = 33.31 min.

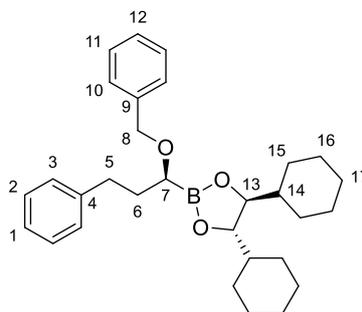
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₃₁ O [M+H] ⁺	227.2369	227.2362

(4*S*,5*S*)-2-[(*S*)-1-(Benzyloxy)-3-phenylpropyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (86**)**^[193]

Gemäß AAV4 wurden 1.00 g (2.94 mmol, 1.0 Äq.) **1** mit 567 µl ($\rho = 1.32$ g/ml, 8.82 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 2.30 ml (3.67 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 565 µl ($\rho = 0.71$ g/ml, 3.97 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 801 mg (5.88 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nukleophilösung wurden 153 mg (3.82 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) in 1.8 ml THF abs. sowie 5.3 ml DMSO abs. suspendiert und 428 µl ($\rho = 1.04$ g/ml, 4.11 mmol, 1.4 Äq.) Benzylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde 8 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Nukleophilösung wurde langsam zugetropft. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 17 h gerührt. Nach Aufarbeitung, säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5) und Trocknung im HV wurden 1.05 g (2.28 mmol, 78 % d. Th.) **86** als schwach gelbes Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{86}) = 0.32$ (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.99$ (m, 2 H, 16-H), 1.09 (m, 2 H, 15-H), 1.12–1.30 (sh, 6 H, 15-H', 16-H'), 1.35 (m, 2 H, 14-H), 1.61 (m, 2 H, 15-H''), 1.68 (m, 2 H, 17-H), 1.77 (sh, 6 H, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 1.95 (m, 1 H, 6-H_a), 2.03 (m, 1 H, 6-H_b), 2.71 (ddd, ²*J*_{5a,5b} = 13.8 Hz, ³*J*_{5a,6a} = 10.0 Hz, ³*J*_{5a,6b} = 6.6 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.80 (ddd, ²*J*_{5b,5a} = 13.7 Hz, ³*J*_{5b,6b} = 10.0 Hz, ³*J*_{5b,6a} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.39 (dd, ³*J*_{7,6b} = 8.1 Hz, ³*J*_{7,6a} = 5.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.92 (m, 2 H, 13-H), 4.49 (d, ²*J*_{8a,8b} = 11.7 Hz, 1 H, 8-H_a), 4.63 (d, ²*J*_{8b,8a} = 11.9 Hz, 1 H, 8-H_b), 7.13–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.24–7.30 (sh, 3 H, 2-H, 12-H), 7.34 (m, 2 H, 11-H), 7.39 (m, 2 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.9$ (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.4 (t, C-17), 27.4 (t, C-16'), 28.2 (t, C-15'), 32.8 (t, C-5), 33.5 (t, C-6), 42.9 (d, C-14), 72.3 (t, C-8), 83.7 (d, C-13), 125.6 (d, C-1), 127.4 (d, C-12), 128.0 (d, C-10), 128.2 (d, C-2/3/11), 128.3 (d, C-2/3/11), 128.6 (d, C-2/3/11), 139.1 (s, C-9), 142.5 (s, C-4).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

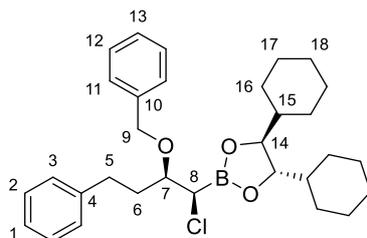
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -25.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₂ O ₃ B [M+H] ⁺	461.3222	461.3240

(4*S*,5*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-2-(Benzyloxy)-1-chlor-4-phenylbutyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (87**)**

Gemäß AAV4 wurden 986 mg (2.14 mmol, 1.0 Äq.) **86** mit 413 µl ($\rho = 1.32$ g/ml, 6.42 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 1.67 ml (2.68 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 412 µl ($\rho = 0.71$ g/ml, 2.89 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 875 mg (6.42 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 3 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknung im HV wurden 1.05 g (2.06 mmol, 96 % d. Th.) **87** als gelber Feststoff erhalten, der ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 2 H, 17-H), 1.05 (m, 2 H, 16-H), 1.09–1.25 (sh, 6 H, 16-H', 17-H'), 1.35 (m, 2 H, 15-H), 1.61 (m, 2 H, 16-H''), 1.66 (m, 2 H, 18-H), 1.70–1.81 (sh, 6 H, 16-H''', 17-H'', 18-H'), 1.94 (dddd, ²J_{6a,6b} = 14.0 Hz, ³J_{6a,5a} = 10.3 Hz, ³J_{6a,7} = 7.7 Hz, ³J_{6a,5b} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.07 (dddd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5b} = 10.3 Hz, ³J_{6b,5a} = 6.2 Hz, ³J_{6b,7} = 4.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.68 (ddd, ²J_{5a,5b} = 13.7 Hz, ³J_{5a,6a} = 10.2 Hz, ³J_{5a,6b} = 6.1 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.77 (ddd, ²J_{5b,5a} = 13.9 Hz, ³J_{5b,6b} = 10.5 Hz, ³J_{5b,6a} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.69 (d, ³J_{8,7} = 6.9 Hz, 1 H, 8-H), 3.80 (ddd, ³J_{7,6a} ≈ ³J_{7,8} = 7.2 Hz, ³J_{7,6b} = 4.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.95 (m, 2 H, 14-H), 4.60 (d, ²J_{9a,9b} = 11.4 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.73 (d, ²J_{9b,9a} = 11.3 Hz, 1 H, 9-H_b), 7.13–7.21 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.24–7.31 (sh, 3 H, 2-H, 13-H), 7.34 (m, 2 H, 12-H), 7.39 (m, 2 H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-17), 25.9 (t, C-16), 16.3 (t, C-18), 27.4 (t, C-17'), 28.2 (t, C-16'), 31.6 (t, C-5), 33.8 (t, C-6), 42.8 (d, C-15), 72.6 (t, C-9), 80.0 (d, C-7), 84.2 (d, C-14), 125.8 (d, C-1), 127.5 (d, C-13), 127.7 (d, C-11), 128.3 (d, C-2/3/12), 128.3 (d, C-2/3/12), 128.4 (d, C-2/3/12), 138.5 (s, C-10), 141.8 (s, C-4).

Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24.4$ (c = 0.5, CHCl₃)

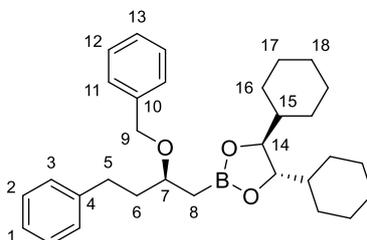
Schmelzpunkt: 69 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₃ O ₃ BCl [M+H] ⁺	509.2988	509.2999

(4*S*,5*S*)-2-[(*S*)-2-(Benzyloxy)-4-phenylbutyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**88**)

700 mg (1.38 mmol, 1.0 Äq.) α-Chlorboronsäureester **87** wurden in 3.4 ml THF abs. gelöst und es wurden bei 0 °C 1.51 ml (1.51 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumtriethylborhydrid (1.0 M in THF) zugegeben. Nach 27 h Rühren bei RT wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5) und Trocknung im HV lieferte 590 mg (1.24 mmol, 90 % d. Th.) **88** als farbloses Öl.

R_f(**88**) = 0.29 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (m, 2 H, 17-H), 1.06 (m, 2 H, 16-H), 1.10–1.25 (sh, 7 H, 8-H_a, 16-H', 17-H'), 1.31 (m, 2 H, 15-H), 1.36 (dd, ²J_{8b,8a} = 15.1 Hz, ³J_{8,7} = 5.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 1.59 (m, 2 H, 16-H''), 1.67 (m, 2 H, 18-H), 1.71–1.82 (sh, 6 H, 16-H''', 17-H'', 18-H'), 1.93 (m, 2 H, 6-H), 2.68 (ddd, ²J_{5a,5b} = 13.9 Hz, ³J_{5a,6a} = 9.5 Hz, ³J_{5a,6b} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.80 (ddd, ²J_{5b,5a} = 14.2 Hz, ³J_{5b,6b} = 9.5 Hz, ³J_{5b,6a} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.72 (m, 1 H, 7-H), 3.84 (m, 2 H, 14-H), 4.47 (d, ²J_{9a,9b} = 11.7 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.61 (d, ²J_{9b,9a} = 11.7 Hz, 1 H, 9-H_b), 7.14–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.24–7.29 (sh, 3 H, 2-H, 13-H), 7.33 (m, 2 H, 12-H), 7.37 (m, 2 H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.9 (bs, C-8), 25.8 (t, C-17), 26.0 (t, C-16), 26.4 (t, C-18), 27.4 (t, C-17'), 28.4 (t, C-16'), 23.7 (t, C-5), 38.0 (t, C-6), 43.0 (d, C-15), 70.4 (t, C-9), 76.1 (d,

C-7), 83.4 (d, C-14), 125.5 (d, C-1), 127.3 (d, C-13), 127.6 (d, C-11), 128.2 (d, C-2, C-12), 128.4 (d, C-3), 139.2 (s, C-10), 142.6 (s, C-4).

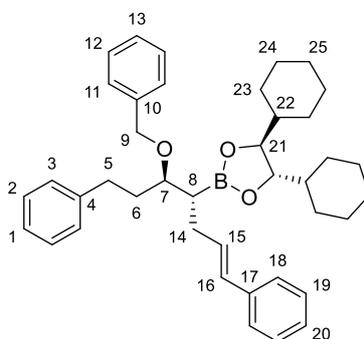
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.1$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₃ O ₃ B [M] ⁺	474.3300	474.3331

(4S,5S)-2-[(4R,5R,E)-5-(Benzyloxy)-1,7-diphenylhept-1-en-4-yl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (89)

Gemäß AAV6 wurden 96 mg (189 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **87** mit 1.02 ml (377 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81j** (0.37 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 97 mg (164 μmol, 87 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut ¹H-NMR) **89** als farbloses Öl erhalten.

R_f(89) = 0.14 (PE/EE 98:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (m, 2 H, 24-H), 1.00 (m, 2 H, 23-H), 1.04–1.18 (sh, 6 H, 23-H', 24-H'), 1.25 (m, 2 H, 22-H), 1.56 (m, 2 H, 23-H''), 1.59–1.81 (sh, 9 H, 8-H, 23-H''', 24-H''', 25-H), 1.98 (m, 2 H, 6-H), 2.42 (m, 2 H, 14-H), 2.67 (ddd, *J*_{5a,5b} = 13.7 Hz, ³*J*_{5a,6a} = 9.8 Hz, ³*J*_{5a,6b} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.79 (ddd, ²*J*_{5b,5a} = 13.8 Hz, ³*J*_{5b,6b} = 10.1 Hz, ³*J*_{5b,6a} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.65 (ddd, ³*J*_{7,6a} ≈ ³*J*_{7,8} = 7.2 Hz, ³*J*_{7,6b} = 4.6 Hz, 1 H, 7-H), 3.82 (m, 2 H, 21-H), 4.51 (d, ²*J*_{9a,9b} = 11.7 Hz, 1 H, 9-H_a), 4.57 (d, ²*J*_{9b,9a} = 11.7 Hz, 1 H, 9-H_b), 6.26 (dt, ³*J*_{15,16} = 15.7 Hz, ³*J*_{15,14} = 6.9 Hz, 1 H, 15-H), 6.35 (d, ³*J*_{16,15} = 15.7 Hz, 1 H, 16-H), 7.12–7.40 (sh, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H, 11-H, 12-H, 13-H, 18-H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-24), 25.9 (t, C-23), 26.4 (t, C-25), 27.7 (t, C-24'), 28.3 (bs, C-8), 28.5 (t, C-23'), 30.1 (t, C-14), 32.1 (t, C-5), 34.6 (t, C-6), 43.0 (d, C-22), 70.8 (t, C-9), 79.9 (d, C-7), 83.5 (d, C-21), 125.6 (d, C-1), 125.9 (d, C-18), 126.7 (d, C-20), 127.2 (d, C-13), 127.5 (d, C-11), 128.2 (d, C-2/3/12/19), 128.3 (d, C-2/3/12/19), 128.4 (d, C-2/3/12/19), 128.4 (d, C-2/3/12/19), 130.2 (d, C-16), 130.9 (d, C-15), 137.9 (s, C-17), 139.2 (s, C-10), 142.6 (s, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -20.5$ (c = 0.5, CHCl₃)

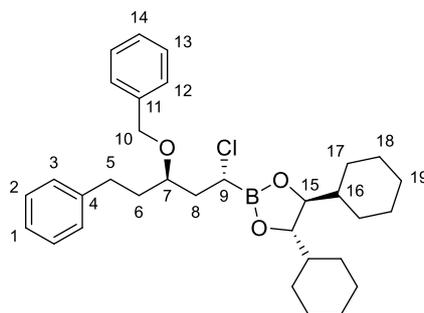
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₅₂ O ₃ B [M+H] ⁺	591.4004	591.4000

(4S,5S)-2-[(1R,3R)-3-(Benzyloxy)-1-chlor-5-phenylpentyl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (90)

Gemäß AAV4 wurden 562 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) **88** mit 229 μl (ρ = 1.32 g/ml, 3.55 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 925 μl (1.48 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 228 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.60 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 484 mg (3.55 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV

wurden 598 mg (1.14 mmol, 96 % d. Th.) **90** als gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (m, 2 H, 18-H), 1.07 (m, 2 H, 17-H), 1.12–1.30 (sh, 6 H, 17-H', 18-H'), 1.35 (m, 2 H, 16-H), 1.60 (m, 2 H, 17-H''), 1.68 (m, 2 H, 19-H), 1.71–1.82 (sh, 6 H, 17-H''', 18-H'', 19-H'), 1.87–2.04 (sh, 3 H, 6-H, 8-H_a), 2.10 (ddd, ²J_{8b,8a} = 14.5 Hz, ³J_{8b,7} = 9.1 Hz, ³J_{8b,9} = 4.1 Hz, 1 H, 8-H_b), 2.69 (t, ³J_{5,6} = 8.2 Hz, 2 H, 5-H), 3.78 (dd, ³J_{9,8a} = 11.0 Hz, ³J_{9,8b} = 4.1 Hz, 1 H, 8-H_b), 3.82 (m, 1 H, 7-H), 3.94 (m, 2 H, 15-H), 4.55 (d, ²J_{10a,10b} = 11.3 Hz, 1 H, 10-H), 4.62 (d, ³J_{10b,10a} = 11.3 Hz, 1 H, 10-H_b), 7.14–7.22 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26–7.32 (sh, 3 H, 2-H, 14-H), 7.32–7.41 (sh, 4 H, 12-H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-18), 25.9 (t, C-17), 26.4 (t, C-19), 27.3 (t, C-18'), 28.2 (t, C-17'), 31.3 (t, C-5), 35.8 (t, C-6), 39.0 (t, C-8), 39.8 (bs, C-9), 42.8 (d, C-16), 71.8 (t, C-10), 75.2 (d, C-7), 84.1 (d, C-16), 125.8 (d, C-1), 127.6 (d, C-14), 128.0 (d, C-12), 128.3 (d, C-2/3/13), 128.4 (d, C-2/3/13), 128.4 (d, C-2/3/13), 138.6 (s, C-11), 142.2 (s, C-4).

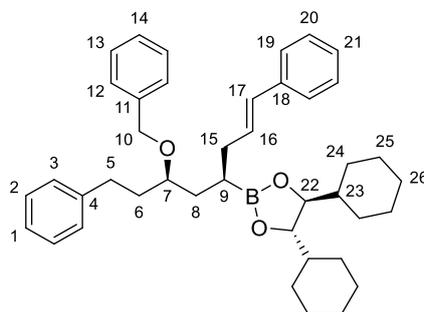
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -52.4$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₄₅ O ₃ BCl [M+H] ⁺	523.3145	523.3138

(4*S*,5*S*)-2-[(4*R*,6*R*,*E*)-6-(Benzyloxy)-1,8-diphenyloct-1-en-4-yl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan (**91**)

Gemäß AAV6 wurden 100 mg (191 μmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **90** mit 1.03 ml (381 μmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81j** (0.37 M in THF) umgesetzt und 14 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 86 mg (142 μmol, 75 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut ¹H-NMR) **91** als farbloses Öl erhalten.

R_f(91) = 0.07 (PE/EE 98:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (m, 2 H, 25-H), 1.00 (m, 2 H, 24-H), 1.05–1.39 (sh, 8 H, 23-H, 24-H', 25-H'), 1.46–1.58 (sh, 3 H, 9-H, 24-H''), 1.59–1.81 (sh, 10 H, 8-H, 24-H''', 25-H'', 26-H), 1.87 (m, 2 H, 6-H), 2.33 (dd, ³J_{15,9} ≈ ³J_{15,16} = 7.1 Hz, 2 H, 15-H), 2.64 (ddd, ²J_{5a,5b} = 13.6 Hz, ³J_{5a,6a} = 10.5 Hz, ³J_{5a,6b} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.72 (ddd, ²J_{5b,5a} = 13.7 Hz, ³J_{5b,6b} = 10.5 Hz, ³J_{5b,6a} = 5.8 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.53 (tt, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8} = 6.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.79 (m, 2 H, 22-H), 4.52 (d, ²J_{10a,10b} = 11.7 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.55 (d, ²J_{10b,10a} = 11.6 Hz, 1 H, 10-H_b), 6.24 (dt, ³J_{16,17} = 15.7 Hz, ³J_{16,15} = 7.2 Hz, 1 H, 16-H), 6.37 (d, ³J_{17,16} = 15.9 Hz, 1 H, 17-H), 7.14–7.39 (sh, 15 H, 1-H, 2-H, 3-H, 12-H, 13-H, 14-H, 19-H, 20-H, 21-H).

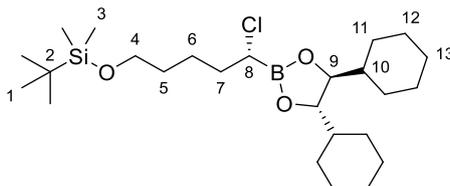
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.9 (bs, C-9), 25.8 (t, C-25), 25.9 (t, C-24), 26.4 (t, C-26), 27.7 (t, C-25'), 28.6 (t, C-24'), 31.7 (t, C-5), 35.4 (t, C-15), 35.9 (t, C-8), 36.1 (t, C-6), 43.0 (d, C-23), 70.9 (t, C-10), 78.3 (d, C-7), 83.5 (d, C-22), 125.7 (d, C-1), 126.0 (d, C-19), 126.7 (d, C-21), 127.4 (d, C-14), 127.8 (d, C-12), 128.3 (d, C-2/3/13/20), 128.3 (d, C-2/3/13/20), 128.4 (d, C-2/3/13/20), 130.4 (d, C-17), 130.5 (d, C-16), 137.8 (s, C-18), 139.0 (s, C-11), 142.6 (s, C-4).

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = −21.8 (c = 0.5, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₁ H ₅₄ O ₃ B [M+H] ⁺	605.4161	605.4167

tert-Butyl{[(*R*)-5-Chlor-5-([4*S*,5*S*]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentyl]oxy}-dimethylsilan (92**)**

Gemäß AAV4 wurden 499 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) **43e** mit 228 µl (ρ = 1.32 g/ml, 3.55 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 923 µl (1.48 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 227 µl (ρ = 0.71 g/ml, 1.59 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 483 mg (3.54 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 547 mg (1.16 mmol, 98 % d. Th.) **92** als schwach gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, 3-H), 0.89 (s, 9 H, 1-H), 0.98 (m, 2 H, 12-H), 1.07 (m, 2 H, 11-H), 1.11–1.30 (sh, 6 H, 11-H', 12-H'), 1.37 (m, 2 H, 10-H), 1.42–1.64 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 11-H''), 1.68 (m, 2 H, 13-H), 1.72–1.81 (sh, 6 H, 11-H''', 12-H'', 13-H'), 1.85 (m, 2 H, 7-H), 3.46 (dd, ³J_{8,7a} = 8.4 Hz, ³J_{8,7b} = 6.4 Hz, 1 H, 8-H), 3.61 (t, ³J_{4,5} = 6.2 Hz, 2 H, 4-H), 3.95 (m, 2 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = −5.3 (q, C-3), 18.3 (s, C-2), 23.7 (t, C-6), 25.8 (t, C-12), 25.9 (t, C-11), 26.0 (q, C-1), 26.4 (t, C-13), 27.2 (t, C-12'), 28.1 (t, C-11'), 32.3 (t, C-5), 34.0 (t, C-7), 42.8 (d, C-10), 63.0 (t, C-4), 84.1 (d, C-9).

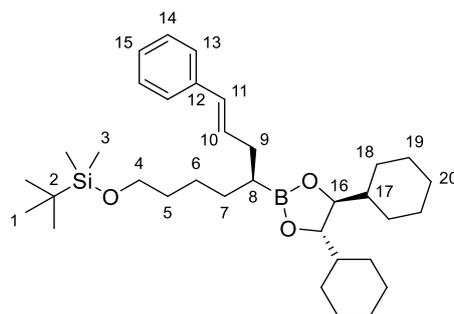
Das Signal von C-8 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = −43.7 (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₄₉ O ₃ BClSi [M+H] ⁺	471.3227	471.3244

tert-Butyl{[(*S,E*)-5-([4*S*,5*S*]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-phenyloct-7-en-1-yl]oxy}dimethylsilan (93**)**

Gemäß AAV6 wurden 98 mg (208 µmol, 1.0 Äq.) des α-Chlorboronsäureesters **92** mit 1.13 ml (416 µmol, 2.0 Äq.) des Zinkorganyls **81j** (0.37 M in THF) umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) wurden 100 mg (199 µmol, 87 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut ¹H-NMR) **93** als farbloses Öl erhalten.

R_f(93) = 0.16 (PE/EE 98:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, 3-H), 0.89 (s, 9 H, 1-H), 0.95 (m, 2 H, 19-H), 1.02 (m, 2 H, 18-H), 1.07–1.23 (sh, 7 H, 8-H, 18-H', 19-H'), 1.27 (m, 2 H, 17-H), 1.32–1.54 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.57 (m, 2 H, 18-H''), 1.63 (m, 2 H, 20-H), 1.66–1.80 (sh, 6 H, 18-H''', 19-H'', 20-H'), 2.32 (dd, ³J_{9,8} ≈ ³J_{9,10} = 7.1 Hz, 2 H, 9-H), 3.59 (t, ³J_{4,5} = 6.8 Hz, 2 H, 4-H), 3.82 (m, 2 H, 16-H), 6.24 (dt, ³J_{10,11} = 15.9 Hz, ³J_{10,9} = 7.2 Hz, 1 H, 10-H), 6.37 (d, ³J_{11,10} = 15.7 Hz, 1 H, 11-H), 7.16 (m, 1 H, 15-H), 7.26 (m, 2 H, 14-H), 7.32 (m, 2 H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -5.3 (q, C-3), 18.4 (s, C-2), 23.7 (bs, C-8), 25.4 (t, C-6), 25.8 (t, C-19), 26.0 (t, C-18), 26.0 (q, C-1), 26.4 (t, C-20), 27.6 (t, C-19'), 28.4 (t, C-18'), 31.0 (t, C-7), 33.2 (t, C-5), 34.8 (t, C-9), 43.1 (d, C-17), 63.4 (t, C-4), 83.4 (d, C-16), 125.9 (d, C-13), 126.6 (d, C-15), 128.4 (d, C-14), 130.2 (d, C-11), 130.7 (d, C-10), 137.9 (s, C-12).

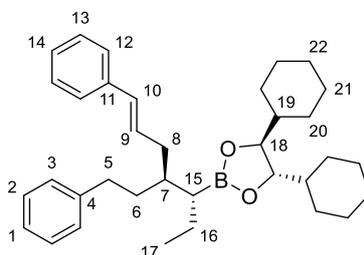
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -16.2$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₅₈ O ₃ BSi [M+H] ⁺	553.4243	553.4240

(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(3R,4S,E)-4-phenethyl-7-phenylhept-6-en-3-yl]-1,3,2-dioxaborolan (**94a**)

Gemäß AAV4 wurden 415 mg (882 μmol, 1.0 Äq.) **82j** mit 170 μl (ρ = 1.32 g/ml, 2.65 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 689 μl (1.10 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 170 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.19 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 240 mg (1.76 mmol, 2.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und es wurden 735 μl (2.21 mmol, 2.5 Äq.) Ethylmagnesiumbromid (3.0 M in Diethylether) zugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 2 d gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 98:2) lieferte 375 mg (732 μmol, 83 % d. Th.) **94a** als farbloses Öl.

R_f(94a) = 0.18 (PE/EE 98:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, ³J_{17,16} = 7.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.00 (m, 2 H, 21-H), 1.07 (m, 2 H, 20-H), 1.11–1.35 (sh, 9 H, 15-H, 19-H, 20-H', 21-H'), 1.45 (m, 1 H, 16-H_a), 1.53 (m, 1 H, 16-H_b), 1.60 (m, 2 H, 20-H''), 1.64–1.80 (sh, 11 H, 6-H, 7-H, 20-H''', 21-H'', 22-H), 2.21 (ddd, ²J_{8a,8b} = 14.4 Hz, ³J_{8a,7} ≈ ³J_{8a,9} = 7.4 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.37 (ddd, ²J_{8b,8a} = 14.2 Hz, ³J_{8b,7} ≈ ³J_{8b,9} = 5.7 Hz, 1 H, 8-H_b), 2.59 (dt, ²J_{5a,5b} = 13.9 Hz, ³J_{5a,6} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.67 (dt, ²J_{5b,5a} = 13.9 Hz, ³J_{5b,6} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.82 (m, 2 H, 18-H), 6.20 (dt, ³J_{9,10} = 15.4 Hz, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 1 H, 9-H), 6.36 (d, ³J_{10,9} = 15.8 Hz, 1 H, 10-H), 7.10–7.20 (sh, 4 H, 1-H, 3-H, 14-H), 7.21–7.30 (sh, 4 H, 2-H, 13-H), 7.32 (m, 2 H, 12-H).

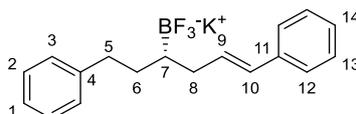
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, C-17), 21.4 (t, C-16), 26.0 (t, C-21), 26.1 (t, C-20), 26.6 (t, C-22), 27.9 (t, C-21'), 28.8 (t, C-20'), 33.7 (t, C-5), 35.1 (t, C-6), 36.7 (t, C-8), 39.6 (d, C-7), 43.3 (d, C-19), 83.5 (d, C-18), 125.5 (d, C-1), 126.0 (d, C-12), 126.7 (d, C-14), 128.2 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 128.4 (d, C-13), 130.6 (d, C-9), 130.9 (d, C-10), 138.2 (s, C-11), 143.3 (s, C-4).

Das Signal von C-15 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = -54.3 (c = 0.5, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₅ H ₄₈ O ₂ B [M-H] ⁺	511.3742	511.3770

Kalium-[(S,E)-1,6-diphenylhex-5-en-3-yl]trifluorborat (**94b**)

Zu einer Lösung von 250 mg (531 μmol, 1.0 Äq.) **82j** in 4.7 ml Aceton wurden bei RT unter starkem Rühren 827 μl (3.72 mmol, 7.0 Äq.) wässrige 4.5 M KHF₂-Lösung getropft. Nach 2 h wurde das Aceton am Rotationsverdampfer entfernt und der wässrige Rückstand mit 5 ml Acetonitril versetzt. Die Acetonitril/Wasser-Phase wurde zweimal mit Pentan (15 ml) gewaschen, anschließend am Rotationsverdampfer eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 7.5 ml heißem Acetonitril gelöst, heiß filtriert und zwölfmal mit Pentan (10 ml) gewaschen. Einengen der MeCN-Phase am Rotationsverdampfer und Trocknung im Hochvakuum lieferte 112 mg (327 μmol, 62 % d. Th.) des Trifluorboratsalzes **94b** als farbloses Harz. Durch Einengen der vereinigten Pentan-Phasen am Rotationsverdampfer und Trocknung im HV wurden 98 mg (435 μmol, 82 % d. Th.) (S,S)-DICHED als farbloser Feststoff zurückgewonnen.



¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 0.40 (m, 1 H, 7-H), 1.45 (dddd, ²J_{6a,6b} = 13.3 Hz, ³J_{6a,5a} = 9.3 Hz, ³J_{6a,5b} ≈ ³J_{6a,7} = 6.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 1.58 (dddd, ³J_{6b,6a} = 13.6 Hz, ³J_{6b,5b} = 9.3 Hz, ³J_{6b,5a} ≈ ³J_{6b,7} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.08 (ddd, ²J_{8a,8b} = 14.0 Hz, ³J_{8a,7} ≈ ³J_{8a,9} = 8.2 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.30 (ddd, ²J_{8b,8a} = 14.2 Hz, ³J_{8b,7} ≈ ³J_{8b,9} = 5.3 Hz, 1 H, 8-H_b), 2.64 (m, 2 H, 5-H), 6.31 (d, ³J_{10,9} = 15.9 Hz, 1 H, 10-H), 6.43 (dt, ³J_{9,10} = 15.8 Hz, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.09 (m, 1 H, 1-H), 7.06–7.12 (sh, 5 H, 3-H, 13-H, 14-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H), 7.34 (m, 2 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 29.1 (bs, C-7), 34.1 (t, C-6), 35.7 (t, C-8), 36.2 (t, C-5), 126.0 (d, C-1), 126.7 (d, C-12), 127.3 (d, C-14), 129.1 (d, C-13), 129.2 (d, C-10), 129.5 (d, C-2), 129.5 (d, C-3), 136.0 (d, C-9), 139.7 (s, C-11), 146.1 (s, C-4).

¹¹B-NMR (128 MHz, CD₃CN): δ = 5.3 (bs)

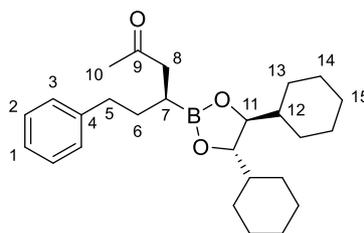
¹⁹F-NMR (471 MHz, CD₃CN): δ = -143.9 (bs)

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = -1.6 (c = 0.5, MeOH)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₀ BF ₂ [M+H-KF] ⁺	285.1621	285.1641

(S)-4-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-6-phenylhexan-2-on (**95a**)

82 mg (201 μmol) **82a** wurden gemäß AAV8 3 min ozonolysiert. Nach reduktiver Aufarbeitung mit 63 mg (241 μmol) Triphenylphosphin wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EE 9:1), wodurch 63 mg (153 μmol, 76 % d. Th.) **95a** als farbloses Öl erhalten wurden, das ausreichend rein für weitere Umsetzungen war. Für analytische Zwecke wurde ein Teil des Produkts mittels RP-Säulenchromatographie (H₂O/MeCN 3:7 → MeCN) weiter aufgereinigt.

R_f(**95a**) = 0.29 (Pentan/EE 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (m, 2 H, 14-H), 1.05 (m, 2 H, 13-H), 1.09–1.43 (sh, 9 H, 7-H, 12-H, 13-H', 14-H'), 1.52–1.65 (sh, 3 H, 6-H_a, 13-H''), 1.68 (m, 2 H, 15-H), 1.71–1.85 (sh, 7 H, 6-H_b, 13-H''', 14-H'', 15-H'), 2.11 (s, 3 H, 10-H), 2.54–2.72 (sh, 4 H, 5-H, 8-H), 3.83 (m, 2 H, 11-H), 7.13–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.9 (t, C-14), 26.0 (t, C-13), 26.5 (t, C-15), 27.7 (t, C-14'), 28.5 (t, C-13'), 29.7 (q, C-10), 33.0 (t, C-6), 35.4 (t, C-5), 42.9 (d, C-12), 45.8 (t, C-8), 83.5 (d, C-11), 125.6 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.7 (s, C-4), 209.0 (s, C-9).

Das Signal von C-7 liegt im Rauschen des Spektrums.

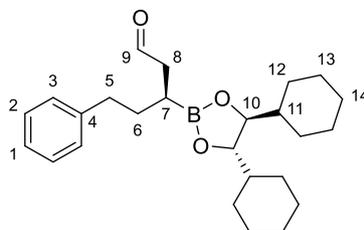
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -43.6$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₀ O ₃ B [M+H] ⁺	411.3065	411.3078

(S)-3-[(4S,5S)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-5-phenylpentanal (95b)

100 mg (213 μmol) **82j** wurden gemäß AAV8 1.5 min ozonolysiert. Nach reduktiver Aufarbeitung mit 67 mg (255 μmol) Triphenylphosphin wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EE 95:5), wodurch 70 mg (177 μmol, 83 % d. Th.) **95b** als farbloses Öl erhalten wurden, das ausreichend rein für weitere Umsetzungen war. Für analytische Zwecke wurde ein Teil des Produkts mittels RP-Säulenchromatographie (H₂O/MeCN 3:7 → MeCN) weiter aufgereinigt.

R_f(95b) = 0.22 (Pentan/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (m, 2 H, 13-H), 1.06 (m, 2 H, 12-H), 1.11–1.29 (sh, 6 H, 12-H', 13-H'), 1.34 (m, 2 H, 11-H), 1.47 (dddd, ³J_{7,6b} ≈ ³J_{7,8a} = 7.9 Hz, ³J_{7,6a} ≈ ³J_{7,8b} = 6.4 Hz, 1 H, 7-H), 1.58–1.72 (sh, 5 H, 6-H_a, 12-H'', 14-H), 1.72–1.89 (sh, 7 H, 6-H_b, 12-H''', 13-H'', 14-H'), 2.56 (ddd, ²J_{8a,8b} = 17.9 Hz, ³J_{8a,7} = 6.2 Hz, ³J_{8a,9} = 1.3 Hz, 1 H, 8-H_a), 2.59–2.74 (sh, 3 H, 5-H, 8-H_b), 3.86 (m, 2 H, 10-H), 7.14–7.21 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H), 9.76 (t, ³J_{9,8} = 1.3 Hz, 1 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.8 (bs, C-7), 25.9 (t, C-13), 16.0 (t, C-12), 26.4 (t, C-14), 27.5 (t, C-13'), 28.5 (t, C-12'), 32.9 (t, C-6), 35.2 (t, C-5), 43.0 (d, C-11), 45.8 (t, C-8), 83.6 (d, C-10), 125.7 (d, C-1), 128.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-3), 142.4 (s, C-4), 202.8 (d, C-9).

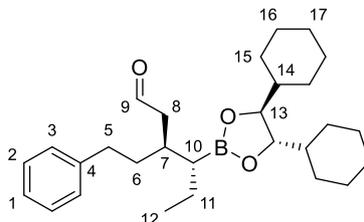
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -44.8$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₈ O ₃ B [M+H] ⁺	397.2909	397.2887

(3*S*,4*R*)-4-[(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-phenethylhexanal (95c)

166 mg (324 μmol) **94a** wurden gemäß AAV8 1.5 min ozonolysiert. Nach reduktiver Aufarbeitung mit 102 mg (389 μmol) Triphenylphosphin wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan/EE 95:5), wodurch 107 mg (245 μmol , 76 % d. Th.) **95c** als farbloses Öl erhalten wurden, das ausreichend rein für weitere Umsetzungen war. Für analytische Zwecke wurde ein Teil des Produkts mittels RP-Säulenchromatographie ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:7 \rightarrow MeCN) weiter aufgereinigt.

$R_f(\mathbf{95b}) = 0.18$ (Pentan/EE 95:5)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89\text{--}1.00$ (sh, $^3J_{12,11} = 7.3$ Hz, 5 H, 12-H, 16-H), 1.06 (m, 2 H, 15-H), 1.11–1.41 (sh, 10 H, 10-H, 11-H_a, 14-H, 15-H', 16-H'), 1.52 (m, 1 H, 11-H_b), 1.56–1.73 (sh, 6 H, 6-H, 15-H'', 17-H), 1.73–1.84 (sh, 6 H, 15-H''', 16-H'', 17-H'), 2.24 (m, 1 H, 7-H), 2.40 (ddd, $^2J_{8a,8b} = 16.3$ Hz, $^3J_{8a,7} = 8.2$ Hz, $^3J_{8a,9} = 2.8$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.50–2.60 (sh, 2 H, 5-H_a, 8-H_b), 2.66 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 13.4$ Hz, $^3J_{5b,6b} = 10.4$ Hz, $^3J_{5b,6a} = 5.7$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.83 (m, 2 H, 13-H), 7.13–7.20 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.26 (m, 2 H, 2-H), 9.75 (dd, $^3J_{9,8a} = 2.7$ Hz, $^3J_{9,8b} = 1.8$ Hz, 1 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (q, C-12), 22.0 (t, C-11), 22.9 (t, C-16), 26.0 (t, C-15), 26.4 (t, C-17), 27.7 (t, C-16'), 28.6 (t, C-15'), 29.1 (bs, C-10), 33.6 (t, C-5), 33.8 (d, C-7), 36.6 (t, C-6), 43.1 (d, C-14), 47.5 (t, C-8), 83.5 (d, C-13), 125.7 (d, C-1), 128.3 (d, C-2, C-3), 142.4 (s, C-4), 203.6 (d, C-9).

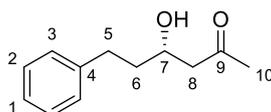
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -40.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{B}$ [M-H] ⁺	437.3222	437.3210

(S)-4-Hydroxy-6-phenylhexan-2-on (96a)

Gemäß AAV2 wurden 45 mg (110 μmol , 1.0 Äq.) **95a** mit 51 μl (548 μmol , 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 22 mg (548 μmol , 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 2.5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt (40 °C, > 100 mbar). Zur Abtrennung des (S,S)-DICHED wurde der Rückstand in 1.4 ml Diethylether gelöst und mit 8 mg (132 μmol , 1.2 Äq.) Methylboronsäure sowie 150 mg wasserfreiem MgSO_4 versetzt. Nach 22 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Al_2O_3 , Pentan/Diethylether 1:3) und Trocknung im HV lieferte 18 mg (94 μmol , 85 % d. Th.) **96a** als farbloses Öl.

$R_f(\mathbf{96a}) = 0.27$ (Al_2O_3 , Pentan/Diethylether 1:3)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.68$ (m, 1 H, 6-H_a), 1.82 (m, 1 H, 6-H_b), 2.16 (s, 3 H, 10-H), 2.56 (dd, $^2J_{8a,8b} = 17.7$ Hz, $^3J_{8a,7} = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H_a), 2.63 (dd, $^2J_{8b,8a} = 17.6$ Hz, $^3J_{8b,7} = 3.5$ Hz, 1 H, 8-H_b), 2.68 (ddd, $^2J_{5a,5b} = 13.8$ Hz, $^3J_{5a,6a} = 9.5$ Hz, $^3J_{5a,6b} = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.81 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 14.2$ Hz, $^3J_{5b,6b} = 9.7$ Hz, $^3J_{5b,6a} = 5.4$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.09 (d, $^3J_{\text{OH},7} = 3.3$ Hz, 1 H, OH), 4.05 (dddd, $^3J_{7,6a} \approx ^3J_{7,8a} = 8.2$ Hz, $^3J_{7,6b} \approx ^3J_{7,8b} \approx ^3J_{7,\text{OH}} = 3.9$ Hz, 1 H, 7-H), 7.14–7.23 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.28 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.7 (q, C-10), 31.7 (t, C-5), 37.9 (t, C-6), 49.9 (t, C-8), 66.7 (d, C-7), 125.8 (d, C-1), 128.4 (d, C-2, C-3), 141.8 (s, C-4), 209.9 (s, C-9).

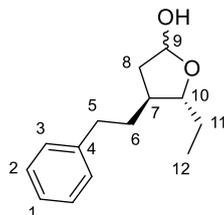
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.1$ (c = 0.5, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₁₇ O ₂ [M+H] ⁺	193.1223	193.1224

(4*S*,5*R*)-5-Ethyl-4-phenethyltetrahydrofuran-2-ol (96c):

Gemäß AAV2 wurden 84 mg (192 μmol, 1.0 Äq.) **95c** mit 89 μl (958 μmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) und 38 mg (958 μmol, 5.0 Äq.) Natriumhydroxid umgesetzt. Nach 1 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Abtrennung des (*S,S*)-DICHED wurde der Rückstand in 2.4 ml Diethylether gelöst und mit 14 mg (230 μmol, 1.2 Äq.) Methylboronsäure sowie 260 mg wasserfreiem MgSO₄ versetzt. Nach 19 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 1:1) lieferte 33 mg (150 μmol, 78 % d. Th., Anomerengemisch α:β = 1:1 laut ¹H-NMR) **96c** als farbloses Öl.

R_f(96c) = 0.28 (Pentan/Et₂O 1:1)



Anomer 1:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, ³J_{12,11} = 7.4 Hz, 3 H, 12-H), 1.44 (ddq, ²J_{11a,11b} = 14.4 Hz, ³J_{11a,10} ≈ ³J_{11a,12} = 7.3 Hz, 1 H, 11-H_a), 1.57–1.64 (sh, 2 H, 8-H_a, 11-H_b), 1.68 (m, 1 H, 6-H_a), 1.76 (m, 1 H, 7-H), 1.84 (m, 1 H, 6-H_b), 2.35 (ddd, ²J_{8b,8a} = 13.5 Hz, ³J_{8b,7} = 8.5 Hz, ³J_{8b,9} = 5.4 Hz, 1 H, 8-H_b), 2.57 (ddd, ²J_{5a,5b} = 13.9 Hz, ³J_{5a,6a} = 9.9 Hz, ³J_{5a,6b} = 6.7 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.68 (ddd, ²J_{5b,5a} = 14.4 Hz, ³J_{5b,6b} = 10.3 Hz, ³J_{5b,6a} = 5.4 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.70 (bs, 1 H, OH), 3.78 (ddd, ³J_{10,11a} ≈ ³J_{10,7} = 7.7 Hz, ³J_{10,11a} = 4.0 Hz, 1 H, 10-H), 5.53 (ddd, ³J_{9,8b} = 5.4 Hz, ³J_{9,8a} ≈ ³J_{9,OH} = 3.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.12–7.21 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 10.4 (q, C-12), 27.1 (t, C-11), 34.6 (t, C-5), 34.9 (t, C-6), 40.0 (t, C-8), 43.0 (d, C-7), 84.5 (d, C-10), 98.0 (d, C-9), 125.8 (d, C-1), 128.2 (d, C-3), 128.4 (d, C-2), 141.9 (s, C-4).

Anomer 2:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, ³J_{12,11} = 7.4 Hz, 3 H, 12-H), 1.51 (m, 1 H, 6-H_a), 1.57 (ddq, ²J_{11a,11b} = 13.9 Hz, ³J_{11a,10} ≈ ³J_{11a,12} = 7.6 Hz, 1 H, 11-H_a), 1.62–1.72 (sh, 2 H, 8-H_a, 11-H_b), 1.83 (m, 1 H, 6-H_b), 2.08–2.18 (sh, 2 H, 7-H, 8-H_b), 2.59 (ddd, ²J_{5a,5b} = 13.5 Hz, ³J_{5a,6a} = 10.3 Hz, ³J_{5a,6b} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 2.66 (ddd, ²J_{5b,5a} = 13.9 Hz, ³J_{5b,6b} = 10.3 Hz, ³J_{5b,6a} = 5.4 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.50 (bs, 1 H, OH), 3.56 (ddd, ³J_{10,11a} ≈ ³J_{10,7} = 7.7 Hz, ³J_{10,11a} = 4.3 Hz, 1 H, 10-H), 5.47 (dd, ³J_{9,8b} = 4.9 Hz, ³J_{9,8a} = 3.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.12–7.21 (sh, 3 H, 1-H, 3-H), 7.27 (m, 2 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (q, C-12), 29.0 (t, C-11), 34.7 (t, C-5), 34.9 (t, C-6), 40.5 (t, C-8), 41.4 (d, C-7), 87.1 (d, C-10), 97.8 (d, C-9), 125.8 (d, C-1), 128.2 (d, C-3), 128.3 (d, C-2), 141.9 (s, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +48.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

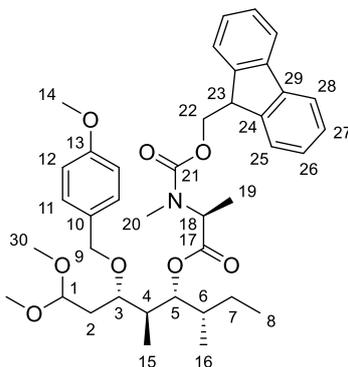
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₁ O ₂ [M+H] ⁺	221.1536	221.1538

***N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*N*-methyl-L-alanin-{(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-8,8-dimethoxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethyloctan-4-yl}ester (98a)^[21]**

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-8,8-Dimethoxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethyloctan-4-ol **97** wurde nach einer Vorschrift von Kazmaier *et al.* synthetisiert.^[21]

Eine Lösung von 1.38 g (4.23 mmol, 2.5 Äq.) Fmoc-*N*-Methyl-L-Alanin in 14 ml DCM abs. wurde bei 0 °C mit 560 µl ($\rho = 1.01$ g/ml, 4.23 mmol, 2.5 Äq.) Ghosez-Reagenz^[187] versetzt und 20 min gerührt. Anschließend wurde die Säurechlorid-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung von 600 mg (1.69 mmol, 1.0 Äq.) **97** sowie 1.48 ml ($\rho = 0.74$ g/ml, 8.46 mmol, 5.0 Äq.) DIPEA in 3.5 ml DCM abs. gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 21 h gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer (RT) wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE → PE/EE 8:2), wodurch 772 mg (1.17 mmol, 69 % d. Th.) **98a** als schwach gelbes Öl erhalten wurden.

$R_f(\mathbf{98a}) = 0.29$ (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.81\text{--}0.94$ (sh, 9 H, 8-H, 15-H, 16-H), 1.14 (m, 1 H, 7-H_a), 1.28 (m, 1 H, 7-H_b), 1.44 (d, $^3J_{19,18} = 7.3$ Hz, 3 H, 19-H), 1.55–1.66 (sh, 2 H, 2-H_a, 4-H), 1.78 (ddd, $^2J_{2b,2a} = 14.0$ Hz, $^3J_{2b,1} = 8.5$ Hz, $^3J_{2b,3} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.28 (m, 1 H, 6-H), 2.91 (s, 3 H, 20-H), 3.20 (s, 3 H, 30-H), 3.36 (s, 3 H, 30-H'), 3.51 (d, $^3J_{3,2a} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.78 (s, 3 H, 14-H), 4.20–4.51 (sh, 5 H, 9-H, 22-H, 23-H), 4.55 (dd, $^3J_{1,2b} = 8.3$ Hz, $^3J_{1,2a} = 2.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.78–5.03 (sh, 2 H, 5-H, 18-H), 6.85 (m, 2 H, 12-H), 7.20 (m, 2 H, 11-H), 7.30 (dd, $^3J_{26,27} = 7.5$ Hz, 2 H, 26-H), 7.39 (dd, $^3J_{27,26} \approx ^3J_{27,28} = 7.3$ Hz, 2 H, 27-H), 7.58 (m, 2 H, 25-H), 7.76 (d, $^3J_{28,27} = 7.3$ Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.1$ (q, C-15), 11.9 (q, C-16), 12.7 (q, C-8), 15.0 (q, C-19), 26.8 (t, C-7), 30.3 (q, C-20), 32.3 (t, C-2), 35.7 (d, C-6), 36.4 (d, C-4), 47.2 (d, C-23), 52.3 (q, C-30), 52.6 (q, C-30'), 54.3 (d, C-18), 55.3 (q, C-14), 67.7 (t, C-9/C-22), 70.9 (t, C-9/C-22), 75.1 (d, C-3), 77.7 (d, C-5), 102.3 (d, C-1), 113.7 (d, C-12), 120.0 (d, C-28), 125.0 (d, C-25), 127.0 (d, C-26), 127.7 (d, C-27), 129.3 (d, C-11), 130.8 (s, C-10), 141.3 (s, C-29), 144.0 (s, C-24), 156.4 (s, C-21), 159.1 (s, C-13), 171.4 (s, C-17).

***N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*N*-methylglycin-{(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-8,8-dimethoxy-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethyloctan-4-yl}ester (98b)**

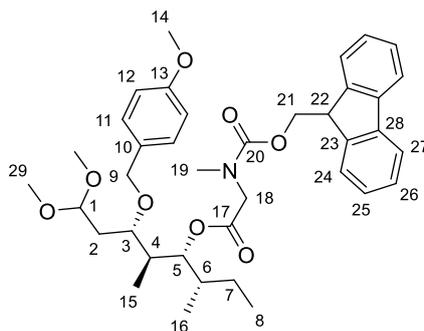
mittels Steglich-Veresterung:

203 mg (573 µmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **97**, 455 mg (1.43 mmol, 2.5 Äq.) Fmoc-Sarkosin sowie 14 mg (115 µmol, 0.2 Äq.) DMAP wurden in 9 ml DCM abs. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 354 mg (1.72 mmol, 3.0 Äq.) DCC zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Nach 18 h Rühren wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand in Acetonitril suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2, 3:1). Nach Trocknung im HV wurden 276 mg (426 µmol, 74 % d. Th.) **98b** als farbloses Harz erhalten.

mittels Yamaguchi-Veresterung:

30 mg (85 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **97** sowie 67 mg (212 μmol , 2.5 Äq.) Fmoc-Sarkosin wurden in 680 μl DCM abs. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 35 μl ($\rho = 0.726 \text{ g/ml}$, 254 μmol , 3.0 Äq.) Triethylamin, 52 mg (423 μmol , 5.0 Äq.) DMAP und 33 μl ($\rho = 1.561 \text{ g/ml}$, 212 μmol , 2.5 Äq.) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Nach 2 d Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE \rightarrow PE/EE 7:3). Nach Trocknung im HV wurden 20 mg (31 μmol , 37 % d. Th.) **98b** als farbloses Harz erhalten.

Rf(98b) = 0.24 (PE/EE 8:2)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77\text{--}0.98$ (sh, 9 H, 8-H, 15-H, 16-H), 1.09 (m, 1 H, 7- H_a), 1.33 (m, 1 H, 7- H_b), 1.49–1.68 (sh, 2 H, 2- H_a , 4-H), 1.74 (ddd, $^2J_{2b,2a} = 13.9 \text{ Hz}$, $^3J_{2b,1} = 8.6 \text{ Hz}$, $^3J_{2b,3} = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2- H_b), 2.32 (m, 1 H, 6-H), 3.02 (s, 3 H, 19-H), 3.22 (s, 3 H, 29-H), 3.27 (s, 3 H, 29- H'), 3.54 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 14-H), 3.86 (d, $^2J_{18a,18b} = 17.6 \text{ Hz}$, 1 H, 18- H_a), 4.07–4.46 (sh, 5 H, 18- H_b , 21-H, 22-H, 9- H_a), 4.49 (d, $^2J_{9b,9a} = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H, 9- H_b), 4.54 (dd, $^3J_{1,2b} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{1,2a} = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 4.88 (dd, $^3J_{5,6} = 7.1 \text{ Hz}$, $^3J_{5,4} = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 6.87 (d, $^3J_{12,11} = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 12-H), 7.23 (d, $^3J_{11,12} = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H, 11-H), 7.31 (dd, $^3J_{25,24} \approx ^3J_{25,26} = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H, 25-H), 7.40 (dd, $^3J_{26,25} \approx ^3J_{26,27} = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H, 26-H), 7.58 (m, 2 H, 24-H), 7.77 (d, $^3J_{27,26} = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, 27-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.2$ (q, C-15), 11.9 (q, C-8), 12.7 (q, C-16), 26.8 (t, C-7), 32.4 (t, C-2), 35.1 (q, C-19), 35.3 (d, C-4), 36.5 (d, C-6), 47.2 (d, C-22), 50.5 (t, C-18), 52.1 (q, C-29), 53.3 (q, C-29'), 55.3 (q, C-14), 67.8 (t, C-21), 70.7 (t, C-9), 74.8 (d, C-3), 78.0 (d, C-5), 102.5 (d, C-1), 113.7 (d, C-12), 120.0 (d, C-27), 125.0 (d, C-24), 127.0 (d, C-25), 127.7 (d, C-26), 129.4 (d, C-11), 130.8 (s, C-10), 141.3 (s, C-28), 144.0 (s, C-23), 156.6 (s, C-20), 159.2 (s, C-13), 169.1 (s, C-17).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.00 (s, 3 H, 19-H), 3.20 (s, 3 H, 29-H), 3.26 (s, 3 H, 29- H'), 3.93 (d, $^2J_{18a,18b} = 17.7 \text{ Hz}$, 1 H, 18- H_a), 7.76 (d, $^3J_{27,26} = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H, 27-H).

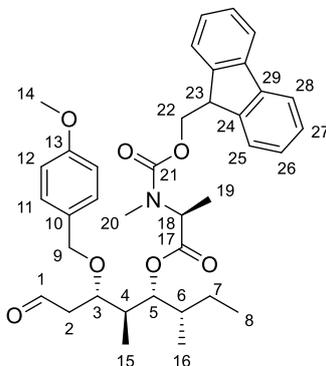
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.3$ (q, C-15), 11.8 (q, C-8), 12.7 (q, C-16), 32.4 (t, C-2), 35.2 (d, C-4), 35.9 (q, C-19), 36.4 (d, C-6), 47.2 (d, C-22), 50.4 (t, C-18), 52.0 (q, C-29), 53.2 (q, C-29'), 67.9 (t, C-21), 70.7 (t, C-9), 74.8 (d, C-3), 78.2 (d, C-5), 102.3 (d, C-1), 129.3 (d, C-11), 130.7 (s, C-10), 141.2 (s, C-28), 143.9 (s, C-23), 156.0 (s, C-20), 159.2 (s, C-13), 169.0 (s, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{O}_8\text{N} [\text{M}]^+$	647.3453	647.3435

***N*-[[*(9H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]-*N*-methyl-*L*-alanin-((*3S,4R,5S,6S*)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethyl-8-oxooctan-4-yl)ester (**99a**)^[21]**

Eine Lösung von 772 mg (1.17 mmol, 1.0 Äq.) **98a** in 33 ml Aceton wurde bei RT mit 110 mg Amberlyst 15 versetzt und 6 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 718 mg (1.67 mmol, quant.) **99a** als farbloses Harz erhalten.



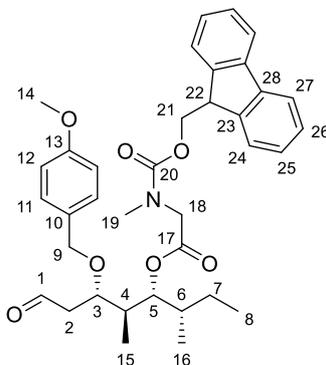
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–0.93 (sh, 9 H, 8-H, 15-H, 16-H), 1.15 (m, 1 H, 7-H_a), 1.29 (m, 1 H, 7-H_b), 1.44 (d, ³J_{19,18} = 7.5 Hz, 3 H, 19-H), 1.61 (m, 1 H, 4-H), 2.32 (m, 1 H, 6-H), 2.53 (m, 2 H, 2-H), 2.93 (s, 3 H, 20-H), 3.77 (s, 3 H, 14-H), 4.06 (m, 1 H, 3-H), 4.21–4.50 (sh, 5 H, 9-H, 22-H, 23-H), 4.74–4.83 (sh, 2 H, 5-H, 18-H), 6.84 (d, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, 2 H, 12-H), 7.20 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 2 H, 11-H), 7.30 (dd, ³J_{26,25} ≈ ³J_{26,27} = 7.3 Hz, 2 H, 26-H), 7.39 (dd, ³J_{27,26} ≈ ³J_{27,28} = 7.3 Hz, 2 H, 27-H), 7.59 (m, 2 H, 25-H), 7.76 (d, ³J_{28,27} = 7.5 Hz, 2 H, 28-H), 9.67 (d, ³J_{1,2a} = 2.2 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.1 (q, C-15), 11.8 (q, C-16), 12.6 (q, C-8), 15.0 (q, C-19), 26.8 (t, C-7), 30.4 (q, C-20), 35.9 (d, C-6), 36.1 (d, C-4), 44.0 (t, C-2), 47.2 (d, C-23), 54.4 (d, C-18), 55.2 (q, C-14), 67.8 (t, C-9/C-22), 71.0 (t, C-9/C-22), 73.4 (d, C-3), 77.7 (d, C-5), 113.8 (d, C-12), 120.0 (d, C-28), 125.0 (d, C-25), 127.1 (d, C-26), 127.7 (d, C-27), 129.3 (d, C-11), 130.3 (s, C-10), 141.3 (s, C-29), 144.0 (s, C-24), 156.6 (s, C-21), 159.2 (s, C-13), 172.3 (s, C-17), 201.8 (s, C-1).

***N*-[[*(9H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]-*N*-methylglycin-(*3S,4R,5S,6S*)-6-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3,5-dimethyl-8-oxooctan-4-ylester (**99b**)**

Eine Lösung von 275 mg (424 μmol, 1.0 Äq.) **98b** in 12 ml Aceton wurde mit 45 mg Amberlyst 15 versetzt und 7 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3) und Trocknung im HV lieferte 154 mg (256 μmol, 60 % d. Th.) **99b** als farbloses Harz.

R_f(99b) = 0.26 (PE/EE 7:3)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–0.97 (sh, 9 H, 8-H, 15-H, 16-H), 1.17 (m, 1 H, 7-H_a), 1.30 (m, 1 H, 7-H_b), 1.63 (m, 1 H, 4-H), 2.33 (m, 1 H, 6-H), 2.54 (m, 2 H, 2-H), 3.02 (s, 3 H, 19-H),

3.78 (s, 3 H, 14-H), 3.86–4.18 (sh, 3 H, 3-H, 18-H), 4.20–4.53 (sh, 5 H, 9-H, 21-H, 22-H), 4.82 (dd, $^3J_{5,4} = 9.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 2.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (d, $^3J_{12,11} = 8.6$ Hz, 2 H, 12-H), 7.21 (d, $^3J_{11,12} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.31 (m, 2 H, 25-H), 7.40 (m, 2 H, 26-H), 7.60 (m, 2 H, 24-H), 7.76 (d, $^3J_{27,26} = 7.3$ Hz, 2 H, 27-H), 9.68 (m, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.1$ (q, C-15), 11.8 (q, C-16), 12.5 (q, C-8), 26.7 (t, C-7), 35.5 (d, C-6), 35.8 (d, C-4), 36.0 (q, C-19), 44.0 (t, C-2), 47.1 (d, C-22), 50.8 (t, C-18), 55.3 (q, C-14), 67.9 (t, C-21), 70.8 (t, C-9), 73.1 (d, C-3), 77.8 (d, C-5), 113.8 (d, C-12), 120.0 (d, C-27), 125.0 (d, C-24), 127.0 (d, C-25), 127.7 (d, C-26), 129.4 (d, C-11), 130.3 (s, C-10), 141.3 (s, C-28), 143.9 (s, C-23), 156.6 (s, C-20), 159.2 (s, C-13), 169.5 (s, C-17), 201.6 (d, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.98$ (s, 3 H, 19-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.7$ (q, C-16), 47.2 (d, C-22), 72.8 (d, C-3), 78.1 (d, C-5), 129.3 (d, C-11), 200.9 (d, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +27.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

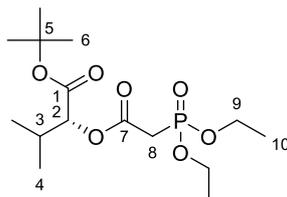
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N} [\text{M}]^+$	601.3034	601.3036

(R)-2-[2-(Diethoxyphosphoryl)acetoxy]-3-methylbuttersäure-tert-butylester (100a)

(R)-2-Hydroxy-3-methylbuttersäure-tert-butylester **112** wurde nach Literaturvorschriften synthetisiert.^[268,269]

1.10 g (5.61 mmol, 1.3 Äq.) Diethylphosphonoessigsäure, 752 mg (4.32 mmol, 1.0 Äq.) **112** und 53 mg (432 μmol , 0.1 Äq.) DMAP wurden in 43 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 747 μl ($\rho = 0.91$ g/ml, 5.61 mmol, 1.3 Äq.) 2,4,6-Collidin sowie 1.08 g (5.61 mmol, 1.3 Äq.) EDC·HCl zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt und 4 d gerührt. Nach Verdünnen mit EE wurde mit 1 M HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15 \rightarrow 35:65) und Trocknung im HV wurden 947 mg (2.69 mmol, 62 % d. Th.) **100a** als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{100a}) = 0.15$ (PE/EE 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $^3J_{4,3} = 6.8$ Hz, 3 H, 4-H), 1.02 (d, $^3J_{4',3} = 7.0$ Hz, 3 H, 4-H'), 1.34 (t, $^3J_{10,9} = 7.1$ Hz, 6 H, 10-H), 1.46 (s, 9 H, 6-H), 2.22 (septd, $^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, $^3J_{3,2} = 4.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.02 (m, 1 H, 8-H_a), 3.08 (m, 1 H, 8-H_b), 4.18 (m, 4 H, 9-H), 4.75 (d, $^3J_{2,3} = 4.4$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (dq, $^3J_{10,P} = 5.9$ Hz, C-10), 16.3 (dq, $^3J_{10',P} = 6.6$ Hz, C-10'), 17.1 (q, C-4), 18.6 (q, C-4'), 28.0 (q, C-6), 30.0 (d, C-3), 33.9 (dt, $^1J_{8,P} = 134.3$ Hz, C-8), 62.6 (dt, $^2J_{9,P} = 5.9$ Hz, C-9), 62.7 (dt, $^2J_{9',P} = 6.6$ Hz, C-9'), 78.1 (d, C-2), 82.1 (s, C-5), 165.5 (d, $^2J_{7,P} = 6.6$ Hz, C-7), 168.2 (s, C-1).

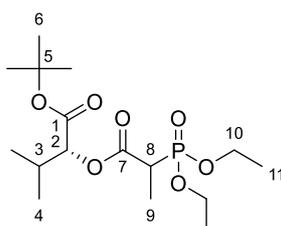
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +26.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{P} [\text{M}+\text{H}]^+$	353.1724	353.1721

(2R)-2-[[2-(Diethoxyphosphoryl)propanoyl]oxy]-3-methylbuttersäure-*tert*-butylester (100b)^[21]

811 mg (3.86 mmol, 1.3 Äq.) 2-(Diethoxyphosphoryl)propionsäure^[270], 517 mg (2.97 mmol, 1.0 Äq.) **112** sowie 36 mg (295 µmol, 0.1 Äq.) DMAP wurden in 30 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 514 µl ml ($\rho = 0.91$ g/ml, 3.86 mmol, 1.3 Äq.) 2,4,6-Collidin und 739 mg (3.86 mmol, 1.3 Äq.) EDC·HCl zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt und 3 d gerührt. Nach Verdünnen mit EE wurde mit 1 M HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15 → 35:65) und Trocknung im HV wurden 819 mg (2.24 mmol, 75 % d. Th.) **100b** als schwach gelbes Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{100b}) = 0.64$ (PE/EE 1:1)



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (m, 6 H, 4-H), 1.31 (m, 6 H, 11-H), 1.45 (s, 9 H, 6-H), 1.51 (m, 3 H, 9-H), 2.22 (m, 1 H, 3-H), 3.11 (m, 1 H, 8-H), 4.15 (m, 4 H, 10-H), 4.75 (d, ³ $J_{2,3} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.7$ (dq, ² $J_{9,P} = 6.6$ Hz, C-9), 16.3 (q, C-11), 16.4 (q, C-11') 17.0 (q, C-4), 18.7 (q, C-4'), 28.0 (q, C-6), 30.1 (d, C-3), 38.8 (dd, ¹ $J_{8,P} = 134.2$ Hz, C-8), 62.6 (t, C-10), 77.9 (dd, ⁴ $J_{2,P} = 2.2$ Hz, C-2), 81.9 (s, C-5), 168.3 (s, C-1), 169.5 (d, ² $J_{7,P} = 4.4$ Hz, C-7).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.72$ (d, ³ $J_{2,3} = 4.4$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 39.6$ (dd, ¹ $J_{8,P} = 134.2$ Hz, C-8), 168.1 (s, C-1), 169.0 (d, ² $J_{7,P} = 5.1$ Hz, C-7).

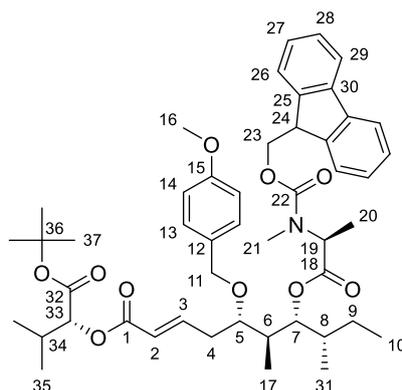
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +29.2$ ° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₅ O ₇ P [M- <i>t</i> -Bu+3H] ⁺	312.1332	312.1371

(5S,6S,7R,8S,E)-7-[(*N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*N*-methyl-L-alanyl)oxy]-5-[[4-methoxybenzyl]oxy]-6,8-dimethyldec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (101a)

Zu einer Lösung von 53 µl ($\rho = 1.596$ g/ml, 503 µmol, 1.24 Äq.) HFIP in 800 µl DME abs. wurden bei -15 °C nacheinander 299 µl (479 µmol, 1.18 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 250 mg (406 µmol, 1.00 Äq.) **99a** gelöst in 1.1 ml DME abs. gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 172 mg (487 µmol, 1.20 Äq.) **100a** in 800 µl DME abs. zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -15 °C wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, auf RT erwärmt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE → PE/EE 8:2) und Lyophilisation wurden 175 mg (215 µmol, 53 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut ¹H-NMR) **101a** als farbloses Harz erhalten.

$R_f(\mathbf{101a}) = 0.25$ (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ = 0.79–0.87 (sh, 9 H, 10-H, 17-H, 31-H), 0.94 (d, ³*J*_{35,34} = 6.9 Hz, 3 H, 35-H), 0.94 (d, ³*J*_{35',34'} = 6.9 Hz, 3 H, 35-H'), 1.10 (m, 1 H, 9-H_a), 1.23 (m, 1 H, 9-H_b), 1.31 (d, ³*J*_{20,19} = 6.9 Hz, 3 H, 20-H), 1.40 (s, 9 H, 37-H), 1.66 (m, 1 H, 8-H), 2.13 (qdd, ³*J*_{6,17} ≈ ³*J*_{6,7} = 6.8 Hz, ³*J*_{6,5} = 4.7 Hz, 1 H, 6-H), 2.21 (m, 1 H, 34-H), 2.30 (m, 1 H, 4-H_a), 2.44 (m, 1 H, 4-H_b), 2.76 (s, 3 H, 21-H), 3.47 (m, 1 H, 5-H), 3.73 (s, 3 H, 16-H), 4.25 (t, ³*J*_{24,23} = 6.6 Hz, 1 H, 24-H), 4.31 (d, ³*J*_{11a,11b} = 11.6 Hz, 1 H, 11-H_a), 4.34–4.44 (sh, ³*J*_{11b,11a} = 11.6 Hz, 3 H, 11-H_b, 23-H), 4.56 (q, ³*J*_{19,20} = 7.2 Hz, 1 H, 19-H), 4.64 (d, ³*J*_{33,34} = 4.7 Hz, 1 H, 33-H), 4.81 (dd, ³*J*_{7,6} = 8.8 Hz, ³*J*_{7,8} = 3.1 Hz, 1 H, 7-H), 5.90 (d, ³*J*_{2,3} = 15.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.84 (d, ³*J*_{14,13} = 8.5 Hz, 2 H, 14-H), 6.96 (dt, ³*J*_{3,2} = 15.4 Hz, ³*J*_{3,4} = 7.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.17 (d, ³*J*_{13,14} = 8.5 Hz, 2 H, 13-H), 7.31 (dd, ³*J*_{27,26} ≈ ³*J*_{27,28} = 7.5 Hz, 2 H, 27-H), 7.40 (dd, ³*J*_{28,27} ≈ ³*J*_{28,29} = 7.4 Hz, 2 H, 28-H), 7.59 (m, 2 H, 26-H), 7.85 (d, ³*J*_{29,28} = 7.5 Hz, 2 H, 29-H).

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.78–0.92 (sh, 9 H, 10-H, 17-H, 31-H), 0.94–1.04 (sh, 6 H, 35-H, 35-H'), 1.11 (m, 1 H, 9-H_a), 1.28 (m, 1 H, 9-H_b), 1.41 (d, ³*J*_{20,19} = 7.3 Hz, 3 H, 20-H), 1.45 (s, 9 H, 37-H), 1.62 (m, 1 H, 8-H), 2.15–2.37 (sh, 3 H, 4-H_a, 6-H, 34-H), 2.46 (m, 1 H, 4-H_b), 2.87 (s, 3 H, 21-H), 3.46 (m, 1 H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, 16-H), 4.17–4.59 (sh, 5 H, 11-H, 23-H, 24-H), 4.70–4.95 (sh, 3 H, 7-H, 19-H, 33-H), 5.97 (d, ³*J*_{2,3} = 15.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.85 (d, ³*J*_{14,13} = 8.3 Hz, 2 H, 14-H), 7.09 (m, 1 H, 3-H), 7.23 (d, ³*J*_{13,14} = 8.3 Hz, 2 H, 13-H), 7.30 (dd, ³*J*_{27,26} ≈ ³*J*_{27,28} = 7.5 Hz, 2 H, 27-H), 7.39 (dd, ³*J*_{28,27} ≈ ³*J*_{28,29} = 7.3 Hz, 2 H, 28-H), 7.60 (m, 2 H, 26-H), 7.76 (d, ³*J*_{29,28} = 7.5 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.3 (q, C-17), 11.8 (q, C-10), 12.7 (q, C-31), 15.1 (q, C-20), 17.2 (q, C-35), 18.8 (q, C-35'), 26.7 (t, C-9), 28.0 (q, C-37), 30.1 (q, C-21), 30.4 (d, C-34), 32.7 (t, C-4), 36.2 (d, C-8), 36.6 (d, C-6), 47.2 (d, C-24), 54.4 (d, C-19), 55.2 (q, C-16), 67.7 (t, C-23), 71.1 (t, C-11), 77.2 (d, C-33), 77.9 (d, C-7), 78.0 (d, C-5), 81.6 (s, C-36), 113.8 (d, C-14), 119.9 (d, C-29), 122.4 (d, C-2), 125.1 (d, C-26), 127.0 (d, C-27), 127.6 (d, C-28), 129.3 (d, C-13), 130.4 (s, C-12), 141.3 (s, C-30), 143.9 (s, C-25), 144.1 (s, C-25'), 148.0 (d, C-3), 156.4 (s, C-22), 159.2 (s, C-15), 165.9 (s, C-1), 168.8 (s, C-32), 171.9 (s, C-18).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (d, ³*J*_{20,19} = 7.5 Hz, 3 H, 20-H), 2.83 (s, 3 H, 21-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

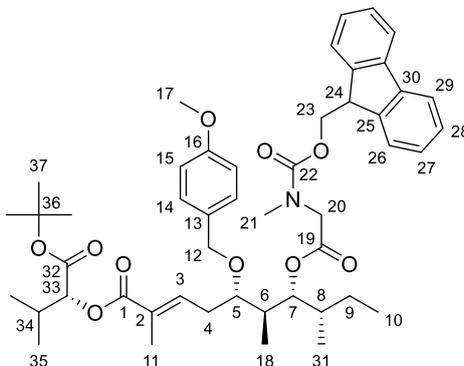
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₈ H ₆₄ NO ₁₀ [M+H] ⁺	814.45247	814.45244

(5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,*E*)-7-[(*N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*N*-methylglycyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylester (101b)

Zu einer Lösung von 31 µl (ρ = 1.596 g/ml, 290 µmol, 1.24 Äq.) HFIP in 520 µl DME abs. wurden bei –15 °C nacheinander 172 µl (276 µmol, 1.18 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 130 mg (280 µmol, 1.20 Äq.) **100b** gelöst in 700 µl DME abs. gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 172 mg (234 µmol, 1.00 Äq.) **99b** in 520 µl DME abs. zugetropft. Nach

22 h Rühren bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben, auf RT erwärmt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE \rightarrow PE/EE 8:2) und Lyophilisation wurden 95 mg (117 μmol , 50 % d. Th., *E:Z* = 75:25 laut $^1\text{H-NMR}$) **101b** als farbloses Harz erhalten.

$R_f(\mathbf{101b}) = 0.19$ (PE/EE 8:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80\text{--}0.95$ (sh, 9 H, 10-H, 18-H, 31-H), 0.98–1.03 (sh, 6 H, 35-H, 35-H'), 1.16 (m, 1 H, 9-H_a), 1.29 (m, 1 H, 9-H_b), 1.46 (s, 9 H, 37-H), 1.64 (m, 1 H, 8-H), 1.87 (s, 3 H, 11-H), 2.18–2.46 (sh, 4 H, 4-H, 6-H, 34-H), 2.96 (s, 3 H, 21-H), 3.42 (ddd, $^3J_{5,4a} = 9.8\text{ Hz}$, $^3J_{5,4b} \approx ^3J_{5,6} = 3.2\text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 3.75–3.82 (sh, $^2J_{20a,20b} = 17.7\text{ Hz}$, 4 H, 17-H, 20-H_a), 4.18 (d, $^2J_{20b,20a} = 18.0\text{ Hz}$, 1 H, 20-H_b), 4.23–4.50 (sh, 5 H, 12-H, 23-H, 24-H), 4.76 (d, $^3J_{33,34} = 4.4\text{ Hz}$, 1 H, 33-H), 4.95 (m, 1 H, 7-H), 6.85 (d, $^3J_{15,14} = 8.5\text{ Hz}$, 2 H, 15-H), 6.98 (m, 1 H, 3-H), 7.24 (m, 2 H, 14-H), 7.30 (m, 2 H, 27-H), 7.39 (m, 2 H, 28-H), 7.58 (m, 2 H, 26-H), 7.76 (m, 2 H, 29-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ (q, C-18), 11.8 (q, C-10), 12.6 (q, C-31), 17.3 (q, C-35), 18.9 (q, C-35'), 26.7 (t, C-9), 28.0 (q, C-37), 29.1 (t, C-4), 30.2 (d, C-34), 35.3 (q, C-21), 36.2 (d, C-8), 36.3 (d, C-6), 47.1 (d, C-24), 50.6 (t, C-20), 55.2 (q, C-17), 67.9 (t, C-23), 70.9 (t, C-12), 76.9 (d, C-33), 77.5 (d, C-5), 78.1 (d, C-7), 81.5 (s, C-36), 113.7 (d, C-15), 119.9 (d, C-29), 125.1 (d, C-26), 127.0 (d, C-27), 127.7 (d, C-28), 128.4 (s, C-2), 129.4 (d, C-14), 130.5 (s, C-13), 140.5 (d, C-3), 141.3 (s, C-30), 143.9 (s, C-25), 156.5 (s, C-22), 159.1 (s, C-16), 167.5 (s, C-1), 168.9 (s, C-32), 169.3 (s, C-19).

Nebenisomer (Z-Isomer, ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 9 H, 37-H), 1.92 (s, 3 H, 11-H), 2.91 (s, 3 H, 21-H), 3.37 (ddd, $^3J_{5,4a} = 9.5\text{ Hz}$, $^3J_{5,4b} \approx ^3J_{5,6} = 3.0\text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 5.96 (m, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.5$ (q, C-18), 11.7 (q, C-10), 26.8 (t, C-9), 30.1 (d, C-34), 47.2 (d, C-24), 50.3 (t, C-20), 55.3 (q, C-17), 70.8 (t, C-12), 78.4 (d, C-7), 81.6 (s, C-36), 125.0 (d, C-26), 127.1 (d, C-27), 128.5 (s, C-2), 129.3 (d, C-14), 140.2 (d, C-3), 141.2 (s, C-30), 144.0 (s, C-25), 155.9 (s, C-22), 159.1 (s, C-16).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{48}\text{H}_{64}\text{NO}_{10}$ [M+H] ⁺	814.45247	814.45240

(5S,6S,7R,8S,E)-7-[[N-({(9H-Fluoren-9-yl)methoxy}carbonyl)-L-isoleucyl]-N-methyl-L-alanyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6,8-dimethyldec-2-ensäure-[(R)-1-(tert-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (102a)

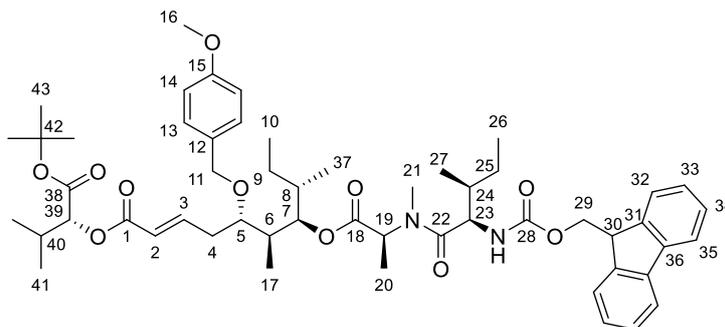
Zur Fmoc-Entschützung wurden 167 mg (205 μmol , 1.0 Äq.) **101a** in 5 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 1.71 ml ($\rho = 0.7\text{ g/ml}$, 16.4 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 2 h Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin 5 h im HV getrocknet.

Zur Herstellung des Säurechlorids wurde eine Lösung von 218 mg (615 μmol , 3.0 Äq.) *N*-Fmoc-L-Isoleucin in 6.9 ml DCM abs. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 81 μl ($\rho = 1.01\text{ g/ml}$, 615 μmol , 3.0 Äq.)

Ghosez-Reagenz^[187] versetzt. Nach 20 min Rühren bei 0 °C wurde die Säurechlorid-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung des freienamins sowie 215 µl ($\rho = 0.74 \text{ g/ml}$, 1.23 mmol, 6.0 Äq.) DIPEA in 2.9 ml DCM abs. gegeben. Die Mischung wurde langsam auf RT erwärmt und 18 h gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde die organische Phase je einmal mit 1 N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE \rightarrow PE/EE 7:3) und Trocknung im HV lieferte 162 mg (175 µmol, 85 % d. Th.) **102a** als farblosen Schaum.

R_f(102a) = 0.15 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82\text{--}0.94$ (sh, 12 H, 10-H, 17-H, 26-H, 37-H), $0.96\text{--}1.04$ (sh, 9 H, 27-H, 41-H, 41-H'), $1.06\text{--}1.19$ (sh, 2 H, 9-H_a, 25-H_a), 1.28 (m, 1 H, 9-H_b), 1.42 (d, $^3J_{20,19} = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, 20-H), 1.46 (s, 9 H, 43-H), 1.51–1.69 (sh, 2 H, 8-H, 25-H_b), 1.81 (m, 1 H, 24-H), 2.16–2.38 (sh, 3 H, 4-H_a, 6-H, 40-H), 2.45 (m, 1 H, 4-H_b), 3.05 (s, 3 H, 21-H), 3.53 (m, 1 H, 5-H), 3.78 (s, 3 H, 16-H), 4.21 (t, $^3J_{30,29} = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, 30-H), 4.30 (dd, $^2J_{29a,29b} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{29a,30} = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, 29-H_a), 4.35–4.43 (sh, 2 H, 11-H_a, 29-H_b), 4.46 (d, $^2J_{11b,11a} = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H, 11-H_b), 4.56 (dd, $^3J_{23,\text{NH}} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{23,24} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, 23-H), 4.79 (d, $^3J_{39,40} = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H, 39-H), 4.88 (dd, $^3J_{7,6} = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J_{7,8} = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 5.20 (q, $^3J_{19,20} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, 19-H), 5.62 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 5.97 (d, $^3J_{2,3} = 15.7 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 6.86 (d, $^3J_{14,13} = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H, 14-H), 7.13 (dt, $^3J_{3,2} = 15.7 \text{ Hz}$, $^3J_{3,4} = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 7.25 (d, $^3J_{13,14} = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, 13-H), 7.30 (dd, $^3J_{33,32} \approx ^3J_{33,34} = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H, 33-H), 7.39 (dd, $^3J_{34,33} \approx ^3J_{34,35} = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H, 34-H), 7.60 (m, 2 H, 32-H), 7.75 (d, $^3J_{35,34} = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, 35-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ (q, C-17), 11.1 (q, C-26), 11.8 (q, C-10), 12.6 (q, C-37), 14.8 (q, C-20), 15.5 (q, C-27), 17.3 (q, C-41), 18.8 (q, C-41'), 24.1 (t, C-25), 26.9 (t, C-9), 28.0 (q, C-43), 30.2 (d, C-40), 31.5 (q, C-21), 32.6 (t, C-4), 36.2 (d, C-8), 36.7 (d, C-6), 37.8 (d, C-24), 47.2 (d, C-30), 52.4 (d, C-19), 55.2 (q, C-16, d, C-23), 67.0 (t, C-29), 71.3 (t, C-11), 76.8 (d, C-39), 77.7 (d, C-5), 78.1 (d, C-7), 81.6 (s, C-42), 113.8 (d, C-14), 119.9 (d, C-35), 122.3 (d, C-2), 125.1 (d, C-32), 125.2 (d, C-32'), 127.0 (d, C-33), 127.6 (d, C-34), 129.3 (d, C-13), 130.5 (s, C-12), 141.3 (s, C-36), 143.8 (s, C-31), 144.0 (s, C-31'), 147.9 (d, C-3), 156.4 (s, C-28), 159.1 (s, C-15), 165.9 (s, C-1), 168.8 (s, C-38), 171.7 (s, C-18), 172.7 (s, C-22).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -23.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{54}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	927.53654	927.53645

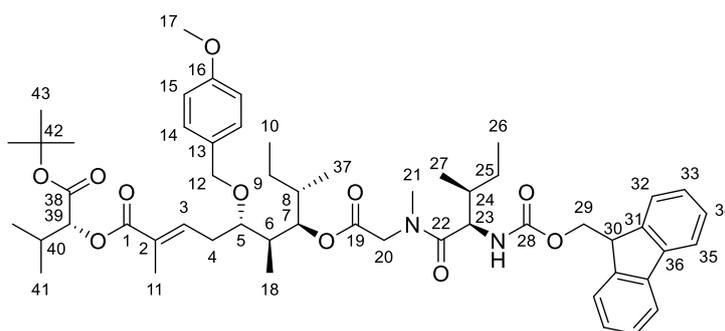
(5S,6S,7R,8S,E)-7-[[N-((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl]-L-iso-leucyl]-N-methyl-glycyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(R)-1-(tert-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (102b**)**

Zur Fmoc-Entschützung wurden 93 mg (114 µmol, 1.0 Äq.) **101b** in 2.8 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 955 µl ($\rho = 0.7 \text{ g/ml}$, 9.14 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 2 h Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin 5 h im HV getrocknet.

Zur Herstellung des Säurechlorids wurde eine Lösung von 121 mg (343 μmol , 3.0 Äq.) *N*-Fmoc-Isoleucin in 3.8 ml DCM abs. bei 0 °C mit 45 μl ($\rho = 1.01 \text{ g/ml}$, 343 μmol , 3.0 Äq.) Ghosez-Reagenz^[187] versetzt. Nach 20 min Rühren bei 0 °C wurde die Säurechlorid-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung des freien Amins sowie 120 μl ($\rho = 0.74 \text{ g/ml}$, 685 μmol , 6.0 Äq.) DIPEA in 1.6 ml DCM abs. gegeben. Die Mischung wurde langsam auf RT erwärmt und 17 h gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde die organische Phase je einmal mit 1 N HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2, 7:3) und Lyophilisation lieferte 94 mg (101 μmol , 89 % d. Th.) **102b** (*E:Z* = 75:25 laut $^1\text{H-NMR}$) als farbloses Harz.

Rf(102b) = 0.16 (PE/EE 8:2)



Hauptisomer (E-Isomer):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82\text{--}0.94$ (sh, 12 H, 10-H, 18-H, 26-H, 37-H), 0.98 (d, $^3J_{27,26} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, 27-H), 1.00–1.05 (sh, 6 H, 41-H, 41-H'), 1.08–1.19 (sh, 2 H, 9-H_a, 25-H_a), 1.31 (m, 1 H, 9-H_b), 1.46 (s, 9 H, 43-H), 1.50–1.69 (sh, 2 H, 8-H, 25-H_b), 1.78 (m, 1 H, 24-H), 1.85 (s, 3 H, 11-H), 2.16–2.43 (sh, 4 H, 4-H, 6-H, 40-H), 3.14 (s, 3 H, 21-H), 3.53 (m, 1 H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, 17-H), 3.90 (d, $^2J_{20a,20b} = 17.0 \text{ Hz}$, 1 H, 20-H_a), 4.15–4.25 (sh, 2 H, 20-H_b, 30-H), 4.30 (m, 1 H, 29-H_a), 4.35–4.45 (sh, 2 H, 12-H_a, 29-H_b), 4.49 (d, $^2J_{12b,12a} = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H, 12-H_b), 4.58 (dd, $^3J_{23,\text{NH}} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{23,24} = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H, 23-H), 4.77 (d, $^3J_{39,40} = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, 39-H), 4.92 (dd, $^3J_{7,6} = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J_{7,8} = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 5.63 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 6.85 (d, $^3J_{15,14} = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H, 15-H), 7.02 (t, $^3J_{3,4} = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 7.26 (d, $^3J_{14,15} = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H, 14-H), 7.30 (m, 2 H, 33-H), 7.38 (dd, $^3J_{34,33} \approx ^3J_{34,35} = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H, 34-H), 7.59 (m, 2 H, 32-H), 7.75 (d, $^3J_{35,34} = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H, 35-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.6$ (q, C-18), 11.2 (q, C-26), 11.8 (q, C-10), 12.6 (q, C-11), 12.6 (q, C-37), 15.5 (q, C-27), 17.3 (q, C-41), 19.0 (q, C-41'), 24.0 (t, C-25), 26.7 (t, C-9), 28.0 (q, C-43), 29.1 (t, C-4), 30.3 (d, C-40), 36.2 (d, C-8), 36.5 (d, C-6), 36.8 (q, C-21), 38.0 (d, C-24), 47.2 (d, C-30), 49.8 (t, C-20), 54.8 (d, C-23), 55.2 (q, C-17), 67.0 (t, C-29), 71.1 (t, C-12), 76.9 (d, C-39), 77.6 (d, C-5), 78.4 (d, C-7), 81.5 (s, C-42), 113.7 (d, C-15), 119.9 (d, C-35), 125.2 (d, C-32), 127.0 (d, C-33), 127.6 (d, C-34), 128.1 (s, C-2), 129.4 (d, C-14), 130.6 (s, C-13), 140.8 (d, C-3), 141.3 (s, C-36), 143.8 (s, C-31), 144.0 (s, C-31'), 156.4 (s, C-28), 159.1 (s, C-16), 167.5 (s, C-1), 168.8 (s, C-19), 168.9 (s, C-38), 172.7 (s, C-22).

(Z)-Isomer (Nebenisomer, ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 9 H, 43-H), 1.94 (s, 3 H, 11-H), 3.15 (s, 3 H, 21-H), 3.53 (m, 1 H, 5-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H), 3.83 (d, $^2J_{20a,20b} = 17.0 \text{ Hz}$, 1 H, 20-H_a), 4.15–4.25 (sh, 2 H, 20-H_b, 30-H), 4.30 (m, 1 H, 29-H_a), 5.49 (d, $^3J_{\text{NH},23} = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 6.00 (t, $^3J_{3,4} = 6.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.8$ (t, C-25), 26.9 (t, C-9), 81.6 (s, C-42), 129.3 (d, C-14).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{54}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{11} [\text{M}+\text{H}]^+$	927.53654	927.53647

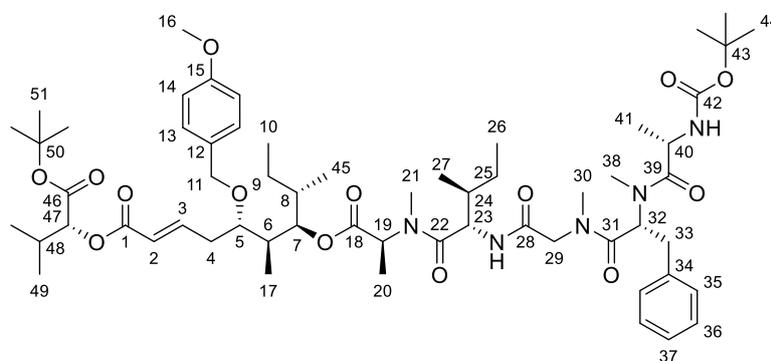
(5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,*E*)-7-[(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-N-methyl-D-phenylalanyl-N-methylglycyl-L-isoleucyl-N-methyl-L-alanyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6,8-dimethyldec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (104a**)**

Das Tripeptid **103** wurde nach einer Vorschrift von Kazmaier *et al.* synthetisiert.^[21]

Zur Fmoc-Entschützung wurden 114 mg (120 µmol, 1.0 Äq.) **102a** in 2.6 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 1.01 ml ($\rho = 0.7$ g/ml, 9.64 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 1.5 h Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin 2 h im HV getrocknet.

Anschließend wurden das freie Amin sowie 122 mg (289 µmol, 2.4 Äq.) **103** in 4 ml DMF abs. gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 126 µl ($\rho = 0.74$ g/ml, 723 µmol, 6.0 Äq.) DIPEA und 124 mg (289 µmol, 2.4 Äq.) COMU versetzt und über Nacht langsam auf RT erwärmt.

Nach 20 h wurde die Reaktionsmischung mit EE verdünnt und einmal mit 1 N KHSO₄, dreimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O → 90 % MeCN) und Trocknung im HV wurden 68 mg (61 µmol, 51 % d. Th.) **104a** als schwach gelbes Harz erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.78\text{--}0.93$ (sh, 15 H, 10-H, 17-H, 26-H, 41-H, 45-H), 0.95 (d, $^3J_{27,24} = 6.9$ Hz, 3 H, 27-H), 0.99 (d, $^3J_{49,48} = 6.9$ Hz, 3 H, 49-H), 1.00 (d, $^3J_{49',48} = 6.9$ Hz, 3 H, 49-H'), 1.04–1.16 (sh, 2 H, 9-H_a, 25-H_a), 1.31 (m, 1 H, 9-H_b), 1.35–1.47 (sh, 21 H, 20-H, 44-H, 51-H), 1.51 (m, 1 H, 25-H_b), 1.62 (m, 1 H, 8-H), 1.85 (m, 1 H, 24-H), 2.16–2.35 (sh, 3 H, 4-H_a, 6-H, 48-H), 2.41 (m, 1 H, 4-H_b), 2.90–3.08 (sh, 10 H, 21-H, 30-H, 33-H_a, 38-H), 3.16 (dd, $^2J_{33b,33a} = 14.2$ Hz, $^3J_{33b,32} = 6.9$ Hz, 1 H, 33-H_b), 3.54 (m, 1 H, 5-H), 3.74–3.81 (sh, 4 H, 16-H, 29-H_a), 4.28 (d, $^2J_{29b,29a} = 16.1$ Hz, 1 H, 29-H_b), 4.37 (d, $^2J_{11a,11b} = 11.0$ Hz, 1 H, 11-H_a), 4.40–4.53 (sh, 2 H, 11-H_b, 40-H), 4.77 (d, $^3J_{47,48} = 4.4$ Hz, 1 H, 47-H), 4.81–4.92 (sh, 2 H, 7-H, 23-H), 5.17 (q, $^3J_{19,20} = 7.3$ Hz, 1 H, 19-H), 5.54 (d, $^3J_{NH,40} = 8.2$ Hz, 1 H, 40-NH), 5.71 (dd, $^3J_{32,33a} = 8.8$ Hz, $^3J_{32,33b} = 6.9$ Hz, 1 H, 32-H), 5.97 (d, $^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.69 (d, $^3J_{NH,23} = 9.1$ Hz, 1 H, 23-NH), 6.85 (d, $^3J_{14,13} = 8.8$ Hz, 2 H, 14-H), 7.11–7.26 (sh, 8 H, 3-H, 13-H, 35-H, 36-H, 37-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.3$ (q, C-17), 11.1 (q, C-26), 11.8 (q, C-10), 12.6 (q, C-45), 14.7 (q, C-20), 15.6 (q, C-27), 17.3 (q, C-49), 17.7 (q, C-41), 18.8 (q, C-49'), 24.0 (t, C-25), 26.9 (t, C-9), 28.0 (q, C-44/51), 28.3 (q, C-44/51), 30.2 (q, C-38), 30.3 (d, C-48), 31.3 (q, C-21), 32.6 (t, C-4), 35.2 (t, C-33), 36.2 (d, C-6), 36.4 (q, C-30), 36.7 (d, C-8), 37.5 (d, C-24), 46.6 (d, C-40), 51.8 (t, C-29), 52.3 (d, C-19), 53.2 (d, C-23), 54.1 (d, C-32), 55.2 (q, C-16), 71.3 (t, C-11), 76.8 (d, C-47), 77.8 (d, C-5), 78.1 (d, C-7), 79.3 (s, C-43), 81.6 (s, C-50), 113.8 (d, C-14), 122.1 (d, C-2), 126.7 (d, C-37), 128.3 (d, C-36), 129.2 (d, C-13), 129.4 (d, C-35), 130.5 (s, C-12), 136.6 (s, C-34), 148.3 (d, C-3), 155.2 (s, C-42), 159.1 (s, C-15), 166.0 (s, C-1), 167.8 (s, C-28), 168.7 (s, C-46), 170.7 (s, C-31), 171.8 (s, C-18), 172.1 (s, C-22), 173.0 (s, C-39).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

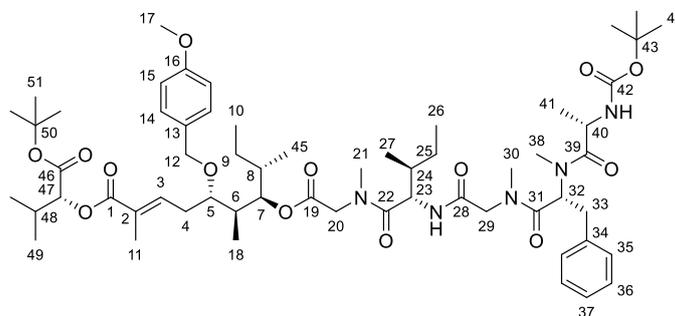
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₆₀ H ₉₄ N ₅ O ₁₄ [M+H] ⁺	1108.67918	1108.67960

(5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,*E*)-7-[(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-N-methyl-D-phenylalanyl-N-methylglycyl-L-isoleucyl-N-methylglycyl)oxy]-5-[4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (104b)

Zur Fmoc-Entschützung wurden 91 mg (98 μ mol, 1.0 Äq.) **102b** in 2.1 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 820 μ l ($\rho = 0.7$ g/ml, 7.85 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 25 min Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin 2 h im HV getrocknet.

Anschließend wurden das freie Amin sowie 99 mg (236 μ mol, 2.4 Äq.) **103** in 3.2 ml DMF abs. gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 103 μ l ($\rho = 0.74$ g/ml, 589 μ mol, 6.0 Äq.) DIPEA und 101 mg (236 μ mol, 2.4 Äq.) COMU versetzt und über Nacht langsam auf RT erwärmt.

Nach 20 h wurde die Reaktionsmischung mit EE verdünnt und einmal mit 1 N KHSO₄, dreimal mit LiCl-Lösung (5 % in Wasser) sowie einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O \rightarrow MeCN) und Trocknung im HV wurden 88 mg (79 μ mol, 81 % d. Th.) **104b** (*E*:*Z* = 75:25 laut ¹H-NMR) als gelbes Harz erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.78$ – 0.92 (sh, 15 H, 10-H, 18-H, 26-H, 41-H, 45-H), 0.95 (d, ³*J*_{27,24} = 6.6 Hz, 3 H, 27-H), 0.97–1.03 (sh, 6 H, 49-H, 49-H'), 1.04–1.19 (sh, 2 H, 9-H_a, 25-H_a), 1.30 (m, 1 H, 9-H_b), 1.35–1.47 (sh, 18 H, 44-H, 51-H), 1.50 (m, 1 H, 25-H_b), 1.63 (m, 1 H, 8-H), 1.74–1.89 (sh, 4 H, 11-H, 24-H), 2.16–2.41 (sh, 4 H, 4-H, 6-H, 48-H), 2.77–3.14 (sh, 10 H, 21-H, 30-H, 33-H_a, 38-H), 3.15 (m, 1 H, 33-H_b), 3.56 (m, 1 H, 5-H), 3.68–3.82 (sh, 5 H, 17-H, 20-H_a, 29-H_a), 4.23 (d, ²*J*_{29b,29a} = 15.8 Hz, 1 H, 29-H_b), 4.30 (d, ²*J*_{20b,20a} = 17.0 Hz, 1 H, 20-H_b), 4.34–4.62 (sh, 3 H, 12-H, 40-H), 4.75 (d, ³*J*_{47,48} = 4.1 Hz, 1 H, 47-H), 4.83–4.97 (sh, 2 H, 7-H, 23-H), 5.47 (d, ³*J*_{NH,40} = 8.2 Hz, 1 H, 40-NH), 5.75 (dd, ³*J*_{32,33a} = 9.1 Hz, ³*J*_{32,33b} = 6.6 Hz, 1 H, 32-H), 6.67 (d, ³*J*_{NH,23} = 9.1 Hz, 1 H, 23-NH), 6.85 (d, ³*J*_{15,14} = 8.8 Hz, 2 H, 15-H), 7.04 (t, ³*J*_{3,4} = 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.11–7.29 (sh, 7 H, 14-H, 35-H, 36-H, 37-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.5$ (q, C-18), 11.1 (q, C-26), 11.8 (q, C-10), 12.6 (q, C-11), 12.6 (q, C-45), 15.6 (q, C-27), 17.3 (q, C-49), 17.7 (q, C-41), 18.9 (q, C-49'), 23.9 (t, C-25), 26.7 (t, C-9), 28.0 (q, C-51), 28.3 (q, C-44), 29.1 (t, C-4), 30.2 (q, C-38), 30.2 (d, C-48), 35.2 (t, C-33), 36.2 (d, C-6), 36.4 (q, C-30), 36.8 (d, C-8), 37.7 (d, C-24), 46.5 (d, C-40), 49.9 (t, C-20), 51.8 (t, C-29), 52.8 (d, C-23), 53.9 (d, C-32), 55.2 (q, C-17), 71.3 (t, C-12), 76.9 (d, C-47), 77.7 (d, C-5), 78.4 (d, C-7), 79.3 (s, C-43), 81.6 (s, C-50), 113.7 (d, C-15), 126.7 (d, C-37), 128.3 (d, C-36), 128.5 (s, C-2), 129.3 (d, C-14), 129.4 (d, C-35), 130.6 (s, C-13), 136.6 (s, C-34), 141.2 (d, C-3), 155.1 (s, C-42), 159.1 (s, C-16), 167.7 (s, C-1, C-28), 168.8 (s, C-46), 169.0 (s, C-19), 170.6 (s, C-31), 172.1 (s, C-22), 173.0 (s, C-39).

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₆₀ H ₉₄ N ₅ O ₁₄ [M+H] ⁺	1108.67918	1108.67914

(3*S*,6*S*,12*R*,15*S*,18*R*,24*S*,25*S*,26*R*,*E*)-12-Benzyl-6,26-di[(*S*)-*sec*-butyl]-24-hydroxy-18-isopropyl-3,4,10,13,15,25-hexamethyl-1,19-dioxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclohexacos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (105a)

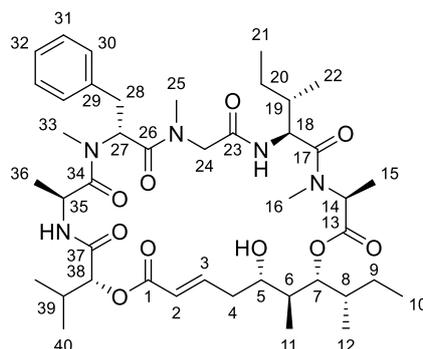
(3*S*,6*S*,12*R*,15*S*,18*R*,24*S*,*E*)-12-Benzyl-6-[(*S*)-*sec*-butyl]-24-[(2*R*,3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-methylhexan-2-yl]-18-isopropyl-3,4,10,13,15-pentamethyl-1,19-dioxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclotetracos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (105a')

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, des *tert*-Butylesters und des PMB-Ethers wurden 61 mg (55 μ mol, 1.0 Äq.) der linearen Vorstufe **104a** in 3 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 16 h Rühren bei 0 °C zeigte Reaktionskontrolle mittels LC-MS vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Zur Cyclisierung wurde das entschützte Intermediat in 55 ml DMF abs. gelöst und bei RT mit 105 mg (275 μ mol, 5.0 Äq.) HATU, 19 mg (138 μ mol, 2.5 Äq.) HOAt sowie 73 μ l ($\rho = 0.91$ g/ml, 550 μ mol, 10 Äq.) 2,4,6-Collidin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde einmal mit 1 N KHSO₄, dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O \rightarrow MeCN) wurden 57 mg eines verunreinigten Isomerenmischs als gelblicher Feststoff erhalten, welches durch präparative HPLC (*Phenomenex Luna*[®] C18(2), H₂O + 0.1 % HCOOH/MeCN 9:1 \rightarrow 5:95) getrennt wurde. Nach Lyophilisation wurden 16 mg (20 μ mol, 36 % d. Th.) **105a** als farbloser, amorpher Feststoff sowie 6 mg (7 μ mol, 13 % d. Th.) **105a'** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Hauptprodukt (105a):



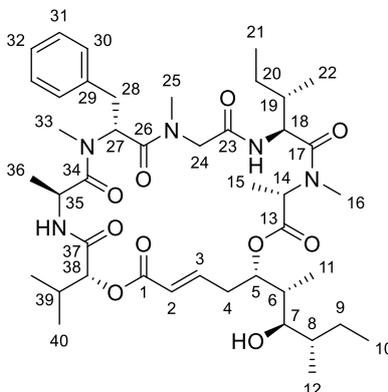
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.85$ (d, $^3J_{36,35} = 6.9$ Hz, 3 H, 36-H), 0.87 (d, $^3J_{11,6} = 6.9$ Hz, 3 H, 11-H), 0.89–0.96 (sh, 9 H, 10-H, 12-H, 21-H), 0.98 (d, $^3J_{40,39} = 6.6$ Hz, 3 H, 40-H), 1.00 (d, $^3J_{40',39} = 7.3$ Hz, 3 H, 40-H'), 1.04 (d, $^3J_{22,19} = 6.6$ Hz, 3 H, 22-H), 1.14 (m, 1 H, 9-H_a), 1.24–1.35 (sh, 2 H, 9-H_b, 20-H_a), 1.44 (d, $^3J_{15,14} = 6.9$ Hz, 3 H, 15-H), 1.62–1.74 (sh, 2 H, 8-H, 20-H_b), 1.87 (m, 1 H, 19-H), 2.03–2.19 (sh, 3 H, 4-H_a, 6-H, 39-H), 2.25 (m, 1 H, 4-H_b), 2.89 (s, 3 H, 25-H), 2.94 (dd, $^2J_{28a,28b} = 14.5$ Hz, $^3J_{28a,27} = 5.4$ Hz, 1 H, 28-H_a), 3.01–3.09 (sh, 4 H, 28-H_b, 33-H), 3.29 (s, 3 H, 16-H), 3.59 (d, $^2J_{24a,24b} = 18.3$ Hz, 1 H, 24-H_a), 3.76 (m, 1 H, 5-H), 4.01 (q, $^3J_{14,15} = 6.9$ Hz, 1 H, 14-H), 4.21 (d, $^3J_{24b,24a} = 18.3$ Hz, 1 H, 24-H_b), 4.51 (q, $^3J_{35,36} = 6.9$ Hz, 1 H, 35-H), 4.66 (d, $^3J_{38,39} = 5.4$ Hz, 1 H, 38-H), 4.89 (dd, $^3J_{7,6} = 11.3$ Hz, $^3J_{7,8} = 1.3$ Hz, 1 H, 7-H), 5.01 (d, $^3J_{18,19} = 6.3$ Hz, 1 H, 18-H), 5.46 (dd, $^3J_{27,28b} = 10.4$ Hz, $^3J_{27,28a} = 5.0$ Hz, 1 H, 27-H), 6.00 (dd, $^3J_{2,3} = 15.9$ Hz, $^4J_{2,4a} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.12–7.17 (sh, 3 H, 30-H, 32-H), 7.20 (m, 2 H, 31-H), 7.60 (ddd, $^3J_{3,2} = 15.5$ Hz, $^3J_{3,4b} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,4a} = 4.1$ Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 10.1$ (q, C-11), 11.8 (q, C-21), 12.6 (q, C-10), 12.9 (q, C-12), 14.1 (q, C-15), 15.9 (q, C-36), 16.1 (q, C-22), 18.0 (q, C-40), 19.3 (q, C-40'), 24.9 (t, C-20), 28.4 (t, C-9), 30.7 (q, C-33), 31.9 (d, C-39), 34.4 (t, C-4), 36.0 (t, C-28), 36.6 (q, C-25), 37.2 (q, C-16), 38.4 (d, C-8), 39.3 (d, C-19), 41.6 (d, C-6), 46.5 (d, C-35), 52.7 (t, C-24), 55.1 (d, C-18), 55.1 (d, C-27), 60.1 (d, C-14), 70.7 (d, C-5), 79.0 (d, C-7), 79.6 (d, C-38), 122.0 (d, C-2), 127.6 (d, C-32), 129.3 (d, C-31), 130.8 (d, C-30), 138.5 (s, C-29), 154.0 (d, C-3), 169.3 (s, C-1), 171.5 (s, C-23), 172.7 (s, C-26), 172.7 (s, C-37), 173.1 (s, C-13), 173.4 (s, C-17), 174.8 (s, C-34).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.7$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (ESI): Berechnet Gefunden
 $C_{43}H_{68}N_5O_{10}$ [M+H]⁺ 814.49607 814.49606

Nebenprodukt (105a'):



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.80$ – 0.84 (sh, 6 H, 11-H, 12-H), 0.85 (d, $^3J_{36,35} = 6.9$ Hz, 3 H, 36-H), 0.89– 0.94 (sh, 6 H, 10-H, 21-H), 0.96– 0.99 (sh, 6 H, 22-H, 40-H), 1.01 (d, $^3J_{40',39} = 6.6$ Hz, 3 H, 40-H'), 1.25– 1.41 (sh, 2 H, 9-H_a, 20-H_a), 1.41– 1.51 (sh, $^3J_{15,14} = 6.6$ Hz, 5 H, 8-H, 9-H_b, 15-H), 1.81– 1.96 (sh, 2 H, 19-H, 20-H_b), 2.01– 2.14 (sh, 2 H, 6-H, 39-H), 2.49 (ddd, $^3J_{4a,4b} = 15.2$ Hz, $^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,5} = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.74 (m, 1 H, 4-H_b), 2.90 (s, 3 H, 25-H), 2.97 (dd, $^2J_{28a,28b} = 13.9$ Hz, $^3J_{28a,27} = 5.4$ Hz, 1 H, 28-H_a), 3.00– 3.07 (sh, 4 H, 28-H_b, 33-H), 3.20 (d, $^3J_{24a,24b} = 18.6$ Hz, 1 H, 24-H_a), 3.34 (dd, $^3J_{7,6} = 9.5$ Hz, $^3J_{7,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 7-H), 3.37 (s, 3 H, 16-H), 3.87 (q, $^3J_{14,15} = 6.6$ Hz, 1 H, 14-H), 4.21 (d, $^3J_{24b,24a} = 18.9$ Hz, 1 H, 24-H_b), 4.51 (q, $^3J_{35,36} = 6.9$ Hz, 1 H, 35-H), 4.68 (d, $^3J_{38,39} = 4.7$ Hz, 1 H, 38-H), 4.92 (d, $^3J_{18,19} = 10.1$ Hz, 1 H, 18-H), 5.20 (ddd, $^3J_{5,4a} = 8.0$ Hz, $^3J_{5,4b} \approx ^3J_{5,6} = 3.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.44 (dd, $^3J_{27,28b} = 10.1$ Hz, $^3J_{27,28a} = 5.4$ Hz, 1 H, 27-H), 6.10 (d, $^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 7.10 (ddd, $^3J_{3,2} = 15.6$ Hz, $^3J_{3,4b} = 8.5$ Hz, $^3J_{3,4a} = 6.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.14– 7.18 (sh, 3 H, 30-H, 32-H), 7.20 (m, 2 H, 31-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 11.1$ (q, C-21), 11.9 (q, C-10), 12.4 (q, C-11/12), 12.5 (q, C-11/12), 13.8 (q, C-15), 15.5 (q, C-22), 15.8 (q, C-36), 17.6 (q, C-40), 19.4 (q, C-40'), 25.6 (t, C-20), 28.3 (t, C-9), 30.7 (q, C-33), 31.8 (t, C-4), 31.9 (d, C-39), 36.0 (t, C-28), 36.7 (q, C-25), 38.1 (d, C-8), 38.9 (q, C-16), 39.3 (d, C-19), 40.7 (d, C-6), 46.5 (d, C-35), 52.8 (t, C-24), 54.0 (d, C-18), 55.2 (d, C-27), 61.2 (d, C-14), 76.1 (d, C-7), 76.3 (d, C-5), 79.8 (d, C-38), 122.5 (d, C-2), 127.6 (d, C-32), 129.3 (d, C-31), 130.8 (d, C-30), 138.5 (s, C-29), 150.6 (d, C-3), 169.1 (s, C-1), 170.7 (s, C-23), 171.8 (s, C-13), 172.5 (s, C-26), 172.7 (s, C-37), 172.8 (s, C-17), 175.0 (s, C-34).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -67.9$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (ESI): Berechnet Gefunden
 $C_{43}H_{68}N_5O_{10}$ [M+H]⁺ 814.49607 814.49602

(6S,12R,15S,18R,24S,25S,26R,E)-12-Benzyl-6,26-di[(S)-sec-butyl]-24-hydroxy-18-isopropyl-4,10,13,15,21,25-hexamethyl-1,19-dioxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclohexacos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (105b)

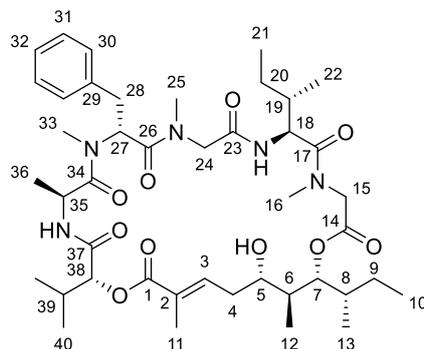
(6S,12R,15S,18R,24S,E)-12-Benzyl-6-[(S)-sec-butyl]-24-[(2R,3R,4S)-3-hydroxy-4-methylhexan-2-yl]-18-isopropyl-4,10,13,15,21-pentamethyl-1,19-dioxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclotetracos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (105b')

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, des *tert*-Butylesters und des PMB-Ethers wurden 88 mg (79 μ mol, 1.0 Äq.) der linearen Vorstufe **104b** in 4.3 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 4.3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 46 h Rühren bei 0 °C zeigte Reaktionskontrolle mittels LC-MS vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Zur Cyclisierung wurde das entschützte Intermediat in 79 ml DMF abs. gelöst und bei RT mit 151 mg (397 μmol , 5.0 Äq.) HATU, 27 mg (198 μmol , 2.5 Äq.) HOAt sowie 106 μl ($\rho = 0.91 \text{ g/ml}$, 794 μmol , 10 Äq.) 2,4,6-Collidin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei RT gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde einmal mit 1 N KHSO_4 , dreimal mit LiCl-Lösung (5 % in Wasser) und einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeCN}$) wurde ein verunreinigtes Isomerenmisch als gelblicher Feststoff erhalten, welches durch präparative HPLC (*Phenomenex Luna*[®] C18(2), $\text{H}_2\text{O} + 0.1 \text{ % HCOOH/MeCN } 9:1 \rightarrow 5:95$) getrennt wurde. Nach Lyophilisation wurden 14 mg (17 μmol , 22 % d. Th.) **105b** als farbloser, amorpher Feststoff sowie 6 mg (7 μmol , 9 % d. Th.) **105b'** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Hauptprodukt (105b):



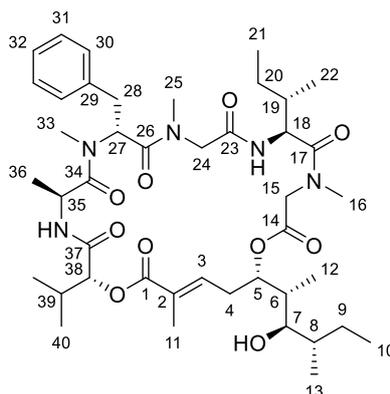
¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.85$ (d, $^3J_{36,35} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, 36-H), 0.88–0.97 (sh, 12 H, 10-H, 12-H, 13-H, 21-H), 0.97–1.01 (sh, 6 H, 22-H, 40-H), 1.03 (d, $^3J_{40',39} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, 22-H), 1.18 (m, 1 H, 9-H_a), 1.24–1.38 (sh, 2 H, 9-H_b, 20-H_a), 1.65–1.76 (sh, 2 H, 8-H, 20-H_b), 1.87 (m, 1 H, 19-H), 1.91 (m, 3 H, 11-H), 2.00 (m, 1 H, 4-H_a), 2.06–2.21 (sh, 2 H, 6-H, 39-H), 2.27 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 15.1 \text{ Hz}$, $^3J_{4b,3} \approx ^3J_{4b,5} = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H_b), 2.89 (s, 3 H, 25-H), 2.94 (dd, $^2J_{28a,28b} = 14.2 \text{ Hz}$, $^3J_{28,27} = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, 28-H_a), 3.01–3.09 (sh, 4 H, 28-H_b, 33-H), 3.33 (s, 3 H, 16-H), 3.59 (d, $^2J_{24a,24b} = 18.3 \text{ Hz}$, 1 H, 24-H_a), 3.75 (m, 1 H, 5-H), 3.86 (d, $^2J_{15a,15b} = 16.1 \text{ Hz}$, 1 H, 15-H_a), 4.14 (d, $^3J_{15b,15a} = 15.8 \text{ Hz}$, 1 H, 15-H_b), 4.19 (d, $^3J_{24b,24a} = 18.0 \text{ Hz}$, 1 H, 24-H_b), 4.56 (m, 1 H, 35-H), 4.67 (d, $^3J_{38,39} = 4.7 \text{ Hz}$, 1 H, 38-H), 4.91 (dd, $^3J_{7,6} = 10.9 \text{ Hz}$, $^3J_{7,8} = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, 7-H), 5.03 (m, 1 H, 18-H), 5.48 (dd, $^3J_{27,28b} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{27,28a} = 5.5 \text{ Hz}$, 1 H, 27-H), 7.07 (ddq, $^3J_{3,4b} = 10.1 \text{ Hz}$, $^3J_{3,4a} = 3.8 \text{ Hz}$, $^4J_{3,11} = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 7.12–7.28 (sh, 5 H, 30-H, 31-H, 32-H), 7.69 (d, $^3J_{\text{NH},18} = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H, 18-NH), 8.40 (d, $^3J_{35,\text{NH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 35-NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.5$ (q, C-12), 11.8 (q, C-21), 12.5 (q, C-10), 12.6 (q, C-13), 13.2 (q, C-11), 15.9 (q, C-22), 16.1 (q, C-36), 17.8 (q, C-40), 19.6 (q, C-40'), 25.1 (t, C-20), 28.3 (t, C-9), 30.7 (q, C-33), 31.0 (t, C-4), 32.1 (d, C-39), 36.0 (t, C-28), 36.7 (q, C-25), 38.1 (d, C-8), 38.5 (q, C-16), 39.5 (d, C-19), 41.7 (d, C-6), 46.3 (d, C-35), 52.8 (t, C-24), 53.1 (t, C-15), 54.8 (d, C-18), 55.3 (d, C-27), 71.9 (d, C-5), 79.4 (d, C-7), 79.8 (d, C-38), 127.6 (d, C-32), 129.1 (s, C-2), 129.3 (d, C-31), 130.8 (d, C-30), 138.5 (s, C-29), 146.1 (d, C-3), 170.3 (s, C-1), 170.5 (s, C-14), 171.5 (s, C-23), 172.5 (s, C-26), 172.5 (s, C-37), 174.2 (s, C-17), 174.8 (s, C-34).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.5$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{N}_5\text{O}_{10} [\text{M}+\text{H}]^+$	814.49607	814.49607

Nebenprodukt (**105b'**):



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 0.80–0.84 (sh, 6 H, 12-H, 13-H), 0.85 (d, ³J_{36,35} = 6.9 Hz, 3 H, 36-H), 0.89–0.95 (sh, 6 H, 10-H, 21-H), 0.96–1.02 (sh, 6 H, 22-H, 40-H), 1.04 (d, ³J_{40',39} = 6.9 Hz, 3 H, 40-H'), 1.26–1.36 (sh, 2 H, 9-H_a, 20-H_a), 1.38–1.52 (sh, 2 H, 8-H, 9-H_b), 1.84–1.95 (sh, 2 H, 19-H, 20-H_b), 1.97 (s, 3 H, 11-H), 2.05 (m, 1 H, 6-H), 2.14 (m, 1 H, 39-H), 2.57 (m, 1 H, 4-H_a), 2.70 (m, 1 H, 4-H_b), 2.88 (s, 3 H, 25-H), 2.98 (dd, ²J_{28a,28b} = 14.8 Hz, ³J_{28a,27} = 6.3 Hz, 1 H, 28-H_a), 3.01–3.07 (sh, 4 H, 28-H_b, 33-H), 3.22 (d, ³J_{24a,24b} = 18.9 Hz, 1 H, 24-H_a), 3.32 (s, 3 H, 16-H), 3.36 (d, ³J_{7,6} = 9.5 Hz, 1 H, 7-H), 3.73 (d, ³J_{15a,15b} = 17.0 Hz, 1 H, 15-H_a), 4.20 (d, ³J_{24b,24a} = 18.3 Hz, 1 H, 24-H_b), 4.39 (d, ³J_{15b,15a} = 17.0 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.53 (q, ³J_{35,36} = 6.7 Hz, 1 H, 35-H), 4.71 (d, ³J_{38,39} = 4.1 Hz, 1 H, 38-H), 4.97 (d, ³J_{18,19} = 9.5 Hz, 1 H, 18-H), 5.31 (dt, ³J_{5,4} ≈ ³J_{5,6} = 4.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.46 (dd, ³J_{27,28b} = 9.5 Hz, ³J_{27,28a} = 5.7 Hz, 1 H, 27-H), 6.77 (t, ³J_{3,4} = 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.13–7.29 (sh, 5 H, 30-H, 31-H, 32-H).

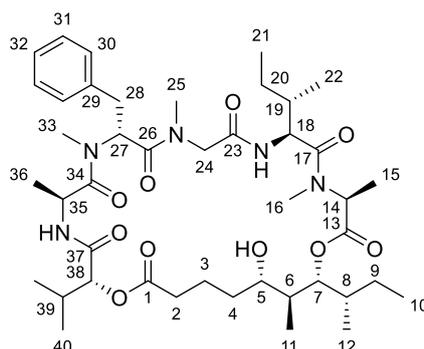
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (q, C-21), 12.3 (q, C-10), 12.4 (q, C-12), 12.6 (q, C-13), 12.9 (q, C-11), 15.6 (q, C-22), 15.8 (q, C-36), 17.4 (q, C-40), 19.7 (q, C-40'), 25.6 (t, C-20), 28.3 (t, C-9), 28.6 (t, C-4), 30.6 (q, C-33), 32.3 (d, C-39), 36.0 (t, C-28), 36.8 (q, C-25), 38.1 (d, C-8), 38.3 (q, C-16), 39.3 (d, C-19), 40.8 (d, C-6), 46.4 (d, C-35), 52.8 (t, C-15), 52.8 (t, C-24), 54.1 (d, C-18), 55.3 (d, C-27), 76.0 (d, C-5, C-7), 79.8 (d, C-38), 127.6 (d, C-32), 129.3 (d, C-31), 129.5 (s, C-2), 130.8 (d, C-30), 138.4 (s, C-29), 141.5 (d, C-3), 169.8 (s, C-1), 169.9 (s, C-14), 170.7 (s, C-23), 172.4 (s, C-26), 172.5 (s, C-37), 174.0 (s, C-17), 175.1 (s, C-34).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +3.1$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₃ H ₆₈ N ₅ O ₁₀ [M+H] ⁺	814.49607	814.49614

(3S,6S,12R,15S,18R,24S,25S,26R)-12-Benzyl-6,26-di[(S)-sec-butyl]-24-hydroxy-18-isopropyl-3,4,10,13,15,25-hexamethyl-1,19-dioxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclohexacosan-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (106)

Eine Lösung von 4.9 mg (6.0 μmol, 1.0 Äq.) **105a** in 1 ml EE wurde bei RT mit 1 mg Pd/C (5 % Pd) versetzt und 18 h bei Atmosphärendruck hydriert, über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O + 0.1 % HCOOH → MeCN) wurden 3.7 mg (4.5 μmol, 75 % d. Th., Isomereingemisch 67:33 laut ¹H-NMR) **106** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.



Hauptisomer, Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.68–2.07 (sh, 39 H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 15-H, 19-H, 20-H, 21-H, 22-H, 36-H, 39-H, 40-H), 2.11–2.41 (sh, 2 H, 2-H_a, 2-H_b), 2.61–3.10 (sh, 11 H, 16-H, 25-H, 28-H, 33-H), 3.47–3.90 (sh, 2 H, 5-H, 24-H_a), 4.06–4.86 (sh, 6 H, 7-H, 14-H, 18-H, 24-H_b, 35-H, 38-H), 5.32 (dd, $^3J_{27,28a}$ = 9.0 Hz, $^3J_{27,28b}$ = 6.3 Hz, 1 H, 27-H), 6.97 (d, $^3J_{NH,18}$ = 9.0 Hz, 1 H, 18-NH), 7.08–7.24 (sh, 5 H, 30-H, 31-H, 32-H), 8.30 (d, $^3J_{NH,35}$ = 6.3 Hz, 1 H, 35-NH).

¹³C-NMR* (125 MHz, DMSO-*d*₆, ausgewählte Signale): δ = 13.7 (q, C-36), 17.0 (q, C-40), 18.3 (q, C-40'), 29.8 (d, C-39), 33.0 (t, C-2), 34.2 (t, C-28), 44.0 (d, C-35), 50.6 (t, C-24), 52.3 (d, C-18), 53.1 (d, C-27), 54.6 (d, C-14), 67.9 (d, C-5), 76.5 (d, C-38), 125.8 (d, C-32), 127.4 (d, C-31), 129.0 (d, C-30).

Hauptisomer, Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.49 (dd, $^3J_{27,28a}$ = 9.0 Hz, $^3J_{27,28b}$ = 6.3 Hz, 1 H, 27-H), 7.56 (d, $^3J_{NH,18}$ = 9.0 Hz, 1 H, 18-NH), 8.20 (d, $^3J_{NH,35}$ = 7.6 Hz, 1 H, 35-NH).

¹³C-NMR* (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 54.9 (d, C-27).

Nebenisomer, Hauptrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.65 (dd, $^3J_{27,28a}$ = 9.8 Hz, $^3J_{27,28b}$ = 5.4 Hz, 1 H, 27-H), 8.37 (d, $^3J_{NH,35}$ = 8.0 Hz, 1 H, 35-NH).

¹³C-NMR* (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 53.9 (d, C-27).

Nebenisomer, Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.65 (m, 1 H, 27-H), 8.12 (d, $^3J_{NH,35}$ = 9.6 Hz, 1 H, 35-NH).

¹³C-NMR* (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 54.4 (d, C-27).

*: Da **106** nur in geringer Menge als Rotameren- und Isomerenmischung zur Verfügung stand, konnte kein ¹³C-NMR aufgenommen werden. Ausgewählte chemische Verschiebungen wurden aus einem HSQC-Spektrum abgeschätzt.

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₃ H ₇₀ N ₅ O ₁₀ [M+H] ⁺	816.51172	816.51176

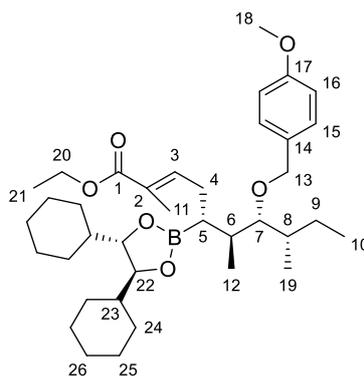
(5*R*,6*S*,7*R*,8*S*,*E*)-5-[(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäureethylester (108a**)**

(4*S*,5*S*)-4,5-Dicyclohexyl-2-[(2*R*,3*S*,4*S*)-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylhexan-2-yl]-1,3,2-dioxaborolan **107a** wurde nach einer Literaturvorschrift synthetisiert.^[255]

2.85 g (6.06 mmol, 1.0 Äq.) **107a** wurden gemäß AAV1 mit 1.27 ml (ρ = 2.49 g/ml, 18.2 mmol, 3.0 Äq.) Dibrommethan, 1.17 ml (ρ = 0.71 g/ml, 8.18 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 4.73 ml (7.57 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 2.48 g (18.2 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid in den α -Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α -Bromboronsäureester mit 1.05 ml (ρ = 0.923 g/ml, 7.57 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltigliat, 993 μ l (ρ = 0.71 g/ml, 6.97 mmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 4.16 ml (6.66 mmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 1.10 ml (ρ = 1.06 g/ml, 9.09 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 22 h wurde aufgearbeitet, säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5) und im HV getrocknet. Es wurden 2.63 g (4.31 mmol, 71 % d. Th.) **108a** als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f(108a) = 0.19 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–1.06 (sh, 13 H, 10-H, 12-H, 19-H, 24-H, 25-H), 1.08–1.37 (sh, ³J_{21,20} = 7.0 Hz, 12 H, 9-H_a, 21-H, 23-H, 24-H', 25-H'), 1.38–1.58 (sh, 3 H, 9-H_b, 24-H''), 1.60–1.78 (sh, 10 H, 5-H, 8-H, 24-H''', 25-H'', 26-H), 1.79–1.88 (sh, 4 H, 6-H, 11-H), 2.15 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.4 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.43 (ddd, ²J_{4b,4a} = 14.2 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 8.3 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.26 (dd, ³J_{7,6} = 8.1 Hz, ³J_{7,8} = 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 3.77 (m, 2 H, 22-H), 3.80 (s, 3 H, 18-H), 4.17 (q, ³J_{20,21} = 7.1 Hz, 2 H, 20-H), 4.51 (d, ²J_{13a,13b} = 11.0 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.65 (d, ²J_{13b,13a} = 11.0 Hz, 1 H, 11-H_b), 6.79 (tq, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,11} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.86 (d, ³J_{16,15} = 8.6 Hz, 2 H, 16-H), 7.29 (d, ³J_{15,16} = 8.6 Hz, 2 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.2 (q, C-10), 12.4 (q, C-11), 13.3 (q, C-19), 14.3 (q, C-21), 14.8 (q, C-12), 25.9 (t, C-25), 26.0 (t, C-24), 26.5 (t, C-26), 27.7 (t, C-9), 27.8 (t, C-25'), 28.7 (t, C-24'), 29.8 (t, C-4), 37.3 (d, C-8), 38.8 (d, C-6), 43.0 (d, C-23), 55.3 (q, C-18), 60.2 (t, C-20), 74.4 (t, C-13), 83.5 (d, C-22), 86.3 (d, C-7), 113.6 (d, C-16), 127.4 (s, C-2), 128.7 (d, C-15), 131.9 (s, C-14), 143.1 (d, C-3), 158.8 (s, C-17), 168.3 (s, C-1).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = -41.3$ (c = 1.0, CHCl ₃)
HRMS (CI):	Berechnet Gefunden
C ₃₇ H ₆₀ O ₆ B [M+H] ⁺	611.4477 611.4492

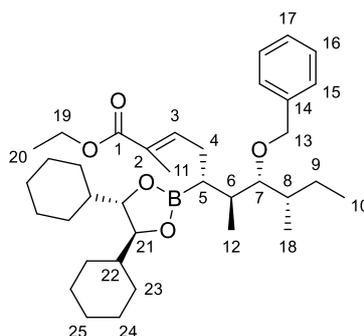
(2*E*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-7-(benzyloxy)-5-[(4*S*,5*S*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäureethylester (108b)

(4*S*,5*S*)-2-[(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(benzyloxy)-4-methylhexan-2-yl]-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan **107b** wurde nach einer Literaturvorschrift synthetisiert.^[21]

360 mg (817 μmol, 1.0 Äq.) **107b** wurden gemäß AAV1 mit 171 μl (ρ = 2.49 g/ml, 2.45 mmol, 3.0 Äq) Dibrommethan, 157 μl (ρ = 0.71 g/ml, 1.10 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs., 639 μl (1.02 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) und 334 mg (2.45 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid in den α-Bromboronsäureester überführt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Gemäß AAV3 wurden der frisch hergestellte α-Bromboronsäureester mit 142 μl (ρ = 0.923 g/ml, 1.02 mmol, 1.25 Äq.) Ethyltiglat, 134 μl (ρ = 0.71 g/ml, 940 μmol, 1.15 Äq.) Diisopropylamin abs., 562 μl (899 μmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 148 μl (ρ = 1.06 g/ml, 1.23 mmol, 1.5 Äq.) DMPU abs. umgesetzt. Nach 17 h wurde die Reaktionsmischung mit Pentan verdünnt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) und Trocknung im HV wurden 362 mg (623 μmol, 76 % d. Th.) **108b** als farbloses Öl erhalten.

R_f(108b) = 0.25 (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–1.05 (sh, 13 H, 10-H, 12-H, 18-H, 23-H, 24-H), 1.09–1.39 (sh, ³J_{20,19} = 7.0 Hz, 12 H, 9-H_a, 20-H, 22-H, 23-H', 24-H'), 1.41–1.59 (sh, 3 H, 9-H_b, 23-H''), 1.60–1.81 (sh, 10 H, 5-H, 8-H, 23-H''', 24-H'', 25-H), 1.81–1.89 (sh, 4 H, 6-H, 11-H), 2.15 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.5 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.42 (ddd, ²J_{4b,4a} = 15.3 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 7.6 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.28 (dd, ³J_{7,6} = 7.9 Hz, ³J_{7,8} = 3.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.75 (m, 2 H, 21-H), 4.17 (q, ³J_{19,20} = 7.1 Hz, 2 H, 19-H), 4.58 (d, ²J_{13a,13b} = 11.7 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.74 (d, ²J_{13b,13a} = 11.6 Hz, 1 H, 13-H_b), 6.79 (tq, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,11} = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.24 (m, 1 H, 17-H), 7.29–7.40 (sh, 4 H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.2 (q, C-10), 12.4 (q, C-11), 13.3 (q, C-18), 14.3 (q, C-20), 14.9 (q, C-12), 25.9 (t, C-24), 26.0 (t, C-23), 26.5 (t, C-25), 27.7 (t, C-9), 27.8 (t, C-24'), 28.7 (t, C-23'), 29.8 (t, C-4), 37.3 (d, C-8), 38.7 (d, C-6), 43.0 (d, C-22), 60.2 (t, C-19), 74.7 (t, C-13), 83.5 (d, C-21), 86.7 (d, C-7), 127.0 (d, C-17), 127.0 (d, C-15), 127.5 (s, C-2), 128.1 (d, C-16), 139.8 (s, C-14), 143.1 (d, C-3), 168.3 (s, C-1).

Das Signal von C-5 liegt im Rauschen des Spektrums.

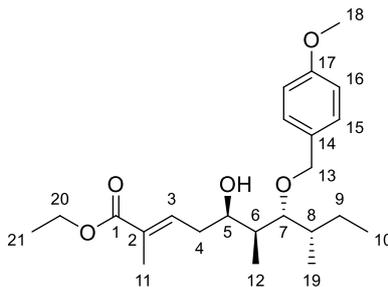
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -38.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₅₈ O ₅ B [M+H] ⁺	581.4372	581.4364

(5R,6S,7R,8S,E)-5-Hydroxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäureethylester (**109a**)

Gemäß AAV2 wurden 2.84 g (4.65 mmol, 1.0 Äq.) **108a** mit 2.16 ml ($\rho = 1.11$ g/ml, 23.3 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 2.46 g (23.3 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat umgesetzt. Nach 5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Abtrennung des (S,S)-DICHED wurde der Rückstand in 10 ml Diethylether gelöst und mit 334 mg (5.58 mmol, 1.2 Äq.) Methylboronsäure sowie 1.25 g wasserfreiem MgSO₄ versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5, 8:2) lieferte 1.08 g (2.70 mmol, 58 % d. Th.) **109a** als farbloses Öl sowie 890 mg (3.56 mmol, 76 % d. Th.) des Methylboronsäureesters **52** als farbloses Öl.

R_f(109a) = 0.34 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, ³J_{10,9} = 7.4 Hz, 3 H, 10-H), 1.01 (d, ³J_{19,8} = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 1.04 (d, ³J_{12,6} = 7.3 Hz, 3 H, 12-H), 1.18 (m, 1 H, 9-H_a), 1.28 (t, ³J_{21,20} = 7.1 Hz, 3 H, 21-H), 1.48 (dq, ²J_{9b,9a} = 13.6 Hz, ³J_{9b,10} = 7.6 Hz, ³J_{9b,8} = 4.1 Hz, 1 H, 9-H_b), 1.63–1.80 (sh, 3 H, 6-H, 8-H, OH), 1.85 (dt, ⁴J_{11,3} ≈ ⁵J_{11,4} = 0.9 Hz, 3 H, 11 H), 2.22 (dddq, ²J_{4a,4b} = 15.1 Hz, ³J_{4,3} ≈ ³J_{4,5} = 6.9 Hz, ⁵J_{4a,11} = 0.6 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.41 (dddq, ²J_{4b,4a} = 15.1 Hz, ³J_{4b,5} = 8.2 Hz, ³J_{4b,3} = 6.9 Hz, ⁵J_{4b,11} = 0.9 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.27 (dd, ³J_{7,6} = 6.8 Hz, ³J_{7,8} = 3.9 Hz, 1 H, 7-H), 3.79 (s, 3 H, 18-H), 4.09 (ddd, ³J_{5,4b} = 8.0 Hz, ³J_{5,4a} = 6.2 Hz, ³J_{5,6} = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.18 (q, ³J_{20,21} = 7.1 Hz, 2 H, 20-H), 4.49 (d, ²J_{13a,13b} = 10.4 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.59 (d, ²J_{13b,13a} = 10.4 Hz, 1 H, 13-H_b), 6.78 (m, 1 H, 3-H), 6.86 (m, 2 H, 16-H), 7.25 (m, 2 H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.5 (q, C-10), 11.8 (q, C-12), 12.6 (q, C-11), 14.3 (q, C-21), 15.1 (q, C-19), 26.5 (t, C-9), 34.1 (t, C-4), 37.7 (d, C-8), 38.0 (d, C-6), 55.3 (q, C-18), 60.4 (t, C-20), 70.2 (d, C-5), 75.4 (t, C-13), 88.9 (d, C-7), 113.9 (d, C-16), 129.3 (d, C-15; s, C-2), 130.4 (s, C-14), 138.7 (d, C-3), 159.3 (s, C-17), 168.0 (s, C-1).

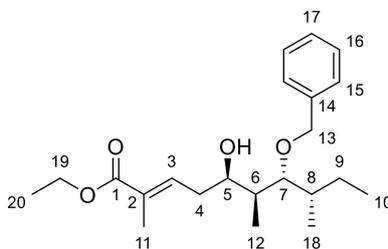
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₇ O ₅ [M+H] ⁺	393.2636	393.2600

(2E,5R,6S,7R,8S)-7-(Benzyloxy)-5-hydroxy-2,6,8-trimethyldec-2-ensäureethylester (109b)

Gemäß AAV2 wurden 139 mg (239 μmol, 1.0 Äq.) **108b** mit 111 μl (ρ = 1.11 g/ml, 1.20 mmol, 5.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) sowie 127 mg (1.20 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat umgesetzt. Nach 5 h wurde gesättigte NaCl-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 3:1) lieferte 62 mg (171 μmol, 71 % d. Th.) **109b** als farbloses Öl sowie 43 mg (190 μmol, 79 % d. Th.) (S,S)-DICHD als farblosen Feststoff.

R_f(109b) = 0.34 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, ³J_{10,9} = 7.4 Hz, 3 H, 10-H), 0.96 (d, ³J_{18,8} = 6.8 Hz, 3 H, 18-H), 0.98 (d, ³J_{12,6} = 7.1 Hz, 3 H, 12-H), 1.12 (m, 1 H, 9-H_a), 1.21 (t, ³J_{20,19} = 7.1 Hz, 3 H, 20-H), 1.43 (m, 1 H, 9-H_b), 1.65–1.76 (sh, 2 H, 6-H, 8-H), 1.78 (m, 3 H, 11-H), 2.16 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.1 Hz, ³J_{4a,3} ≈ ³J_{4a,5} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.36 (ddd, ²J_{4b,4a} = 15.0 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.13 (d, ³J_{OH,5} = 2.2 Hz, 1 H, OH), 3.23 (dd, ³J_{7,6} = 6.7 Hz, ³J_{7,8} = 4.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.05 (m, 1 H, 5-H), 4.11 (q, ³J_{19,20} = 7.1 Hz, 2 H, 19-H), 4.51 (d, ²J_{13a,13b} = 11.0 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.60 (d, ²J_{13b,13a} = 10.9 Hz, 1 H, 13-H_b), 6.71 (tq, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, ⁴J_{3,11} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.17–7.32 (sh, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.5 (q, C-10), 11.7 (q, C-12), 12.6 (q, C-11), 14.3 (q, C-20), 15.0 (q, C-18), 26.5 (t, C-9), 34.1 (t, C-4), 37.7 (d, C-8), 38.1 (d, C-6), 60.4 (t, C-19), 70.2 (d, C-5), 75.7 (t, C-13), 89.1 (d, C-7), 127.6 (d, C-15), 127.8 (d, C-17), 128.5 (d, C-16), 129.3 (s, C-2), 138.1 (s, C-14), 138.6 (d, C-3), 168.0 (s, C-1).

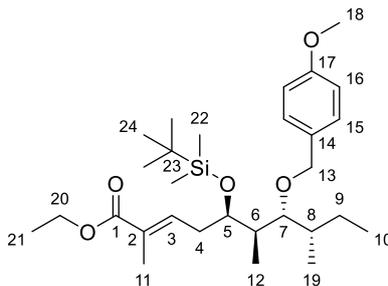
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.7$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₅ O ₄ [M+H] ⁺	363.2530	363.2517

(5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,*E*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäureethylester (110)

Zu einer Lösung von 490 mg (1.25 mmol, 1.0 Äq.) **109a** in 12.5 ml DCM abs. wurden bei 0 °C nacheinander 407 µl ($\rho = 0.92$ g/ml, 3.50 mmol, 2.8 Äq.) 2,6-Lutidin und 401 µl ($\rho = 1.151$ g/ml, 1.75 mmol, 1.4 Äq.) TBSOTf gegeben. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und mit Wasser verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5) wurden 601 mg (1.19 mmol, 95 % d. Th.) **110** als farbloses Öl erhalten.

R_f(110) = 0.37 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ (s, 3 H, 22-H), 0.09 (s, 3 H, 22-H'), 0.81 (d, $^3J_{12,6} = 6.9$ Hz, 3 H, 12-H), 0.87 (d, $^3J_{19,8} = 6.6$ Hz, 3 H, 19-H), 0.91 (s, 9 H, 24-H), 0.95 (t, $^3J_{10,9} = 7.3$ Hz, 3 H, 10-H), 1.29 (t, $^3J_{21,20} = 7.1$ Hz, 3 H, 21-H), 1.40 (m, 1 H, 9-H_a), 1.48–1.58 (sh, 2 H, 8-H, 9-H_b), 1.65 (dq, $^3J_{6,7} = 8.8$ Hz, $^3J_{6,12} = 6.9$ Hz, $^3J_{6,5} = 1.9$ Hz, 1 H, 6-H), 1.82 (m, 3 H, 11-H), 2.39 (m, 2 H, 4-H), 3.38 (dd, $^3J_{7,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{7,8} = 1.6$ Hz, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 18-H), 4.15–4.24 (sh, 3 H, 5-H, 20-H), 4.54 (d, $^2J_{13a,13b} = 11.0$ Hz, 1 H, 13-H_a), 4.57 (d, $^2J_{13b,13a} = 11.0$ Hz, 1 H, 13-H_b), 6.75 (tq, $^3J_{3,4} = 7.4$ Hz, $^4J_{3,11} = 1.6$ Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (m, 2 H, 16-H), 7.25 (m, 2 H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.1$ (q, C-22), -3.4 (q, C-22'), 10.0 (q, C-12), 12.5 (q, C-10), 12.7 (q, C-11), 13.0 (q, C-19), 14.3 (q, C-21), 18.3 (s, C-23), 26.0 (q, C-24), 28.1 (t, C-9), 35.7 (t, C-4), 37.4 (d, C-8), 41.2 (d, C-6), 55.3 (q, C-18), 60.4 (t, C-20), 71.3 (d, C-5), 74.1 (t, C-13), 83.1 (d, C-7), 113.7 (d, C-16), 128.5 (d, C-15), 128.9 (s, C-2), 131.6 (s, C-14), 138.6 (d, C-3), 158.9 (s, C-17), 168.0 (s, C-1).

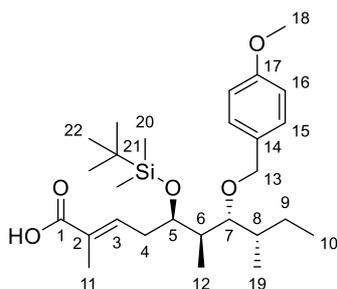
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₉ H ₅₁ O ₅ Si [M+H] ⁺	507.3500	507.3493

(5*R*,6*R*,7*R*,8*S*,*E*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure (111)

Zu einer Lösung von 577 mg (1.14 mmol, 1.0 Äq.) Ethylester **110** in 7.6 ml *tert*-Butanol, 1.9 ml Wasser und 1.9 ml THF wurden 239 mg (5.69 mmol, 5.0 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat gegeben und die Mischung wurde 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach Ansäuern mit 1 M HCl auf pH = 2–3 wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 504 mg (1.05 mmol, 93 % d. Th.) **111** als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f(111) = 0.26 (PE/EE 9:1, Schmierspür)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 3 H, 20-H), 0.10 (s, 3 H, 20-H'), 0.82 (d, ³J_{12,6} = 7.0 Hz, 3 H, 12-H), 0.87 (d, ³J_{19,8} = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 0.91 (s, 9 H, 22-H), 0.95 (t, ³J_{10,9} = 7.2 Hz, 3 H, 10-H), 1.40 (m, 1 H, 9-H_a), 1.47–1.59 (sh, 2 H, 8-H, 9-H_b), 1.65 (dq, ³J_{6,7} = 8.8 Hz, ³J_{6,12} = 6.8 Hz, ³J_{6,5} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H), 1.83 (m, 3 H, 11-H), 2.42 (m, 2 H, 4-H), 3.37 (m, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 3 H, 18-H), 4.22 (m, 1 H, 5-H), 4.53 (d, ²J_{13a,13b} = 11.0 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.58 (d, ²J_{13b,13a} = 11.0 Hz, 1 H, 13-H_b), 6.87 (d, ³J_{16,15} = 8.7 Hz, 2 H, 16-H), 6.92 (tq, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,11} = 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.25 (m, 2 H, 15-H), 11.8 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.1 (q, C-20), -3.4 (q, C-20'), 10.0 (q, C-12), 12.3 (q, C-11), 12.5 (q, C-10), 12.9 (q, C-19), 18.3 (s, C-21), 26.0 (q, C-22), 28.1 (t, C-9), 36.0 (t, C-4), 37.4 (d, C-8), 41.3 (d, C-6), 55.3 (q, C-18), 71.2 (d, C-5), 74.0 (t, C-13), 83.1 (d, C-7), 113.7 (d, C-16), 128.1 (s, C-2), 128.4 (d, C-15), 131.5 (s, C-14), 141.6 (d, C-3), 158.9 (s, C-17), 173.1 (s, C-1).

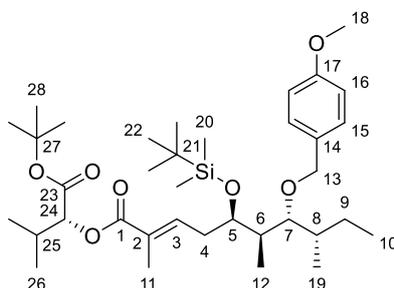
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₇ O ₅ Si [M+H] ⁺	479.3187	479.3192

(5R,6R,7R,8S,E)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (113)

Zu einer Lösung von 212 mg (1.21 mmol, 1.3 Äq.) Alkohol **112**^[268,269] und 447 mg (934 μmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **111** in 16 ml DCM wurden bei RT 571 mg (4.67 mmol, 5.0 Äq.) DMAP und 547 mg (1.59 mmol, 1.7 Äq.) MNBA gegeben. Nach 18 h Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (RP-Kieselgel, H₂O/MeCN 9:1 → MeCN). Nach Trocknung im HV wurden 514 mg (809 μmol, 87 % d. Th.) verunreinigter Ester **113** erhalten, der ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.

R_f(113) = 0.31 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 3 H, 20-H), 0.08 (s, 3 H, 20-H'), 0.80 (d, ³J_{12,6} = 6.9 Hz, 3 H, 12-H), 0.85 (d, ³J_{19,8} = 6.6 Hz, 3 H, 19-H), 0.91 (s, 9 H, 22-H), 0.94 (t, ³J_{10,9} = 7.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.98 (d, ³J_{26,25} = 6.9 Hz, 3 H, 26-H), 0.99 (d, ³J_{26',25} = 6.9 Hz, 3 H, 26-H'), 1.39 (m, 1 H, 9-H_a), 1.45 (s, 9 H, 28-H), 1.47–1.59 (sh, 2 H, 8-H, 9-H_b), 1.65 (m, 1 H, 6-H), 1.86 (s, 3 H, 11-H), 2.23 (dq, ³J_{25,26} ≈ ³J_{25,26'} = 6.8 Hz, ³J_{25,24} = 4.7 Hz, 1 H, 25-H), 2.41 (m, 2 H, 4-H), 3.37 (m, 1 H, 7-H), 3.79 (s, 3 H, 18-H), 4.25 (m, 1 H, 5-H), 4.53 (d, ²J_{13a,13b} = 11.0 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.57 (d, ³J_{13b,13a} = 11.0 Hz, 1 H, 13-H_b), 4.75 (d, ³J_{24,25} = 4.4 Hz, 1 H, 24-H), 6.82–6.90 (sh, 3 H, 3-H, 16-H), 7.24 (d, ³J_{15,16} = 8.5 Hz, 2 H, 15-H).

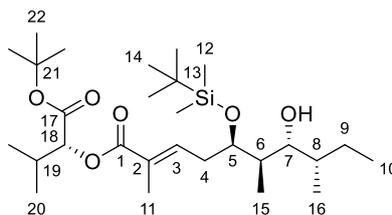
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -4.3 (q, C-20), -3.4 (q, C-20'), 9.8 (q, C-12), 12.5 (q, C-10), 12.6 (q, C-11), 12.8 (q, C-19), 17.2 (q, C-26), 18.3 (s, C-21), 18.9 (q, C-26'), 26.0 (q, C-22), 28.0 (q, C-28), 28.1 (t, C-9), 30.2 (d, C-25), 35.7 (t, C-4), 37.3 (d, C-8), 41.0 (d, C-6), 55.2 (q, C-18), 71.1 (d, C-5), 73.9 (t, C-13), 77.0 (d, C-24), 81.6 (s, C-27), 82.9 (d, C-7), 113.6 (d, C-16), 128.3 (d, C-15), 128.3 (s, C-2), 131.6 (s, C-14), 139.6 (d, C-3), 158.8 (s, C-17), 167.4 (s, C-1), 168.9 (s, C-23).

Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = +25.0 (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₆ H ₆₃ O ₇ Si [M+H] ⁺	635.4338	635.4354

(5R,6R,7R,8S,E)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-7-hydroxy-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (114)

487 mg (767 μmol, 1.0 Äq.) PMB-Ether **113** wurden in 6.7 ml DCM und 1.0 ml Wasser gelöst und bei RT mit 209 mg (920 μmol, 1.2 Äq.) DDQ versetzt. Nach 30 min Rühren wurde die erhaltene Suspension filtriert. Das Filtrat wurde zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1) wurden 356 mg (705 μmol, 92 % d. Th.) verunreinigter Alkohol **114** erhalten, der ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.

R_f(**114**) = 0.32 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (q, C-12), 0.10 (q, C-12'), 0.79 (d, ³J_{15,6} = 7.1 Hz, 3 H, 15-H), 0.83 (d, ³J_{16,8} = 6.2 Hz, 3 H, 16-H), 0.88 (s, 9 H, 14-H), 0.93 (t, ³J_{10,9} = 7.2 Hz, 3 H, 10-H), 1.00 (d, ³J_{20,19} = 6.8 Hz, 3 H, 20-H), 1.01 (d, ³J_{20',19} = 7.0 Hz, 3 H, 20-H'), 1.28–1.51 (sh, 12 H, 8-H, 9-H, 22-H), 1.86 (m, 1 H, 6-H), 1.90 (m, 3 H, 11-H), 2.23 (dqq, ³J_{19,20} ≈ ³J_{19,20'} = 6.8 Hz, ³J_{19,18} = 4.5 Hz, 1 H, 19-H), 2.40 (ddd, ²J_{4a,4b} = 14.5 Hz, ³J_{4a,3} = 7.2 Hz, ³J_{4a,5} = 3.9 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.55 (ddd, ²J_{4b,4a} = 14.9 Hz, ³J_{4b,3} ≈ ³J_{4b,5} = 8.3 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.64 (dd, ³J_{7,6} = 9.8 Hz, ³J_{7,8} = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.97 (ddd, ³J_{5,4b} = 8.7 Hz, ³J_{5,4a} = 3.7 Hz, ³J_{5,6} = 2.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.76 (d, ³J_{18,19} = 4.3 Hz, 1 H, 18-H), 6.85 (tq, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3,11} = 1.3 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -4.7 (q, C-12), -4.6 (q, C-12'), 11.4 (q, C-16), 12.2 (q, C-10), 12.6 (q, C-11), 13.2 (q, C-15), 17.3 (q, C-20), 17.9 (s, C-13), 18.9 (q, C-20'), 25.7 (q, C-14), 26.9 (t, C-9), 28.0 (q, C-22), 30.2 (d, C-19), 31.6 (t, C-4), 36.8 (d, C-8), 40.3 (d, C-6), 75.1 (d, C-7), 76.9 (d, C-5), 77.2 (d, C-18), 81.7 (s, C-21), 129.0 (s, C-2), 140.2 (d, C-3), 167.4 (s, C-1), 168.8 (s, C-17).

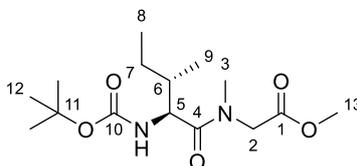
Optische Drehung:	[α] _D ²⁰ = +28.5 (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₅₅ O ₆ Si [M+H] ⁺	515.3762	515.3762

***N*-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-isoleucyl]-*N*-methylglycinmethylester (115)**

Bei 0 °C wurden zu einer Lösung von 4.56 g (19.7 mmol, 1.1 Äq.) Boc-*L*-Isoleucin in 50 ml DCM 8.15 g (21.5 mmol, 1.2 Äq.) HBTU gegeben. Nach 10 min Rühren wurden nacheinander 2.50 g (17.9 mmol, 1.0 Äq.) Sarkosinmethylester-Hydrochlorid in 45 ml DCM sowie 10.3 ml (ρ = 0.74 g/ml, 59.1 mmol, 3.3 Äq.) DIPEA zugegeben. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und 16 h gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde einmal mit 1 M HCl, zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3) wurden 4.00 g (12.6 mmol, 71 % d. Th.) **115** als farbloses Öl erhalten.

R_f(115) = 0.26 (PE/EE 7:3)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 0.70–0.99 (sh, 6 H, 8-H, 9-H), 1.12 (bs, 1 H, 7-H_a), 1.40 (s, 9 H, 12-H), 1.50 (bs, 1 H, 7-H_b), 1.76 (m, 1 H, 6-H), 3.13 (s, 3 H, 3-H), 3.66 (s, 3 H, 13-H), 3.94 (d, ²J_{2a,2b} = 15.8 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.24 (d, ²J_{2b,2a} = 17.4 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.34 (bs, 1 H, 5-H), 6.18 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 10.1 (q, C-8), 14.7 (q, C-9), 23.5 (t, C-7), 27.7 (q, C-12), 35.7 (q, C-3), 36.0 (d, C-6), 48.9 (t, C-2), 50.9 (q, C-13), 53.7 (d, C-5), 77.8 (s, C-11), 154.7 (s, C-10), 168.9 (s, C-1), 171.9 (s, C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.9$ (c = 1.0, CHCl₃)

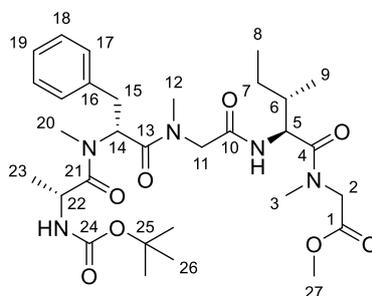
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₉ O ₅ N ₂ [M+H] ⁺	317.2071	317.2069

N-N{*N*[(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-alanyl]-*N*-methyl-D-phenylalanyl}-*N*-methylglycyl-L-isoleucyl-*N*-methylglycinmethylester (**116**)

Boc-Entschützung: 166 mg (498 μmol, 1.5 Äq.) **115** wurden in 1.7 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 850 μl Trifluoressigsäure versetzt. Anschließend wurde 2 h bei RT gerührt, das Lösemittel und überschüssiges Reagenz im N₂-Strom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Peptidknüpfung: Eine Lösung von 140 mg (322 μmol, 1.0 Äq.) Tripeptid **103**^[21] in 850 μl DCM wurde bei 0 °C mit 76 mg (498 μmol, 1.5 Äq.) HOBt sowie 96 mg (498 μmol, 1.5 Äq.) EDC·HCl versetzt. Nach 10 min Rühren wurde eine Lösung des Boc-entschützten Dipeptids in 1.2 ml DCM zugegeben, die Reaktionsmischung anschließend auf RT erwärmt und 17 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit EE verdünnt und mit 1 M HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O → MeCN) lieferte 162 mg (261 μmol, 79 % d. Th.) Pentapeptid **116** als farblosen Feststoff.

R_f(116) = 0.33 (EE)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 0.74–0.95 (sh, 9 H, 8-H, 9-H, 23-H), 1.13 (bs, 1 H, 7-H_a), 1.36 (s, 9 H, 26-H), 1.51 (bs, 1 H, 7-H_b), 1.82 (m, 1 H, 6-H), 2.77–3.19 (sh, 11 H, 3-H, 12-H, 15-H, 20-H), 3.66 (s, 3 H, 27-H), 3.78–4.79 (sh, 6 H, 2-H, 5-H, 11-H, 22-H), 5.65 (bs, 1 H, 14-H), 6.26 (bs, 1 H, 22-NH), 7.10–7.25 (sh, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.67 (bs, 1 H, 5-NH).

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.70 (d, ³J_{23,22} = 6.9 Hz, 3 H, 23-H), 0.73–0.91 (sh, 6 H, 8-H, 9-H), 1.08 (m, 1 H, 7-H_a), 1.31 (s, 9 H, 26-H), 1.49 (dq, ²J_{7b,7a} = 13.2 Hz, ³J_{7b,8} = 7.6 Hz, ³J_{7b,6} = 3.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 1.78 (m, 1 H, 6-H), 2.73–2.97 (sh, 7 H, 12-H, 15-H_a, 20-H), 2.97 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.2 Hz, ³J_{15b,14} = 5.7 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.14 (s, 3 H, 3-H), 3.63 (s, 3 H, 27-H), 3.71–4.78 (sh, 6 H, 2-H, 5-H, 11-H, 22-H), 5.62 (dd, ³J_{14,15a} = 9.3 Hz, ³J_{14,15b} = 5.8 Hz, 1 H, 14-H), 6.82 (d, ³J_{NH,22} = 7.6 Hz, 1 H, 22-NH), 7.09–7.25 (sh, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 8.07 (d, ³J_{NH,5} = 8.8 Hz, 1 H, 5-NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.7 (q, C-8), 13.8 (q, C-9), 14.9 (q, C-23), 22.8 (t, C-7), 26.9 (q, C-26), 28.6 (q, C-20), 33.4 (t, C-15), 34.6 (q, C-12), 35.2 (d, C-6), 35.3 (q, C-3), 45.0 (d, C-22), 48.1 (t, C-2), 49.4 (t, C-11), 50.5 (q, C-27), 50.8 (d, C-5), 52.9 (d, C-14), 76.6 (s, C-25), 124.9 (d, C-19), 126.6 (d, C-18), 128.3 (d, C-17), 136.4 (s, C-16), 154.0 (s, C-24), 166.5 (s, C-10), 168.3 (s, C-13), 168.4 (s, C-1), 170.9 (s, C-4), 171.3 (s, C-21).

Nebenrotamer a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (s, 9 H, 26-H), 3.33 (s, 3 H, 3-H), 3.66 (s, 3 H, 27-H), 6.73 (d, ³J_{NH,22} = 6.9 Hz, 1 H, 22-NH), 8.14 (d, ³J_{NH,5} = 9.5 Hz, 1 H, 5-NH).

Nebenrotamer b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.27 (s, 9 H, 26-H), 3.64 (s, 3 H, 27-H), 6.47 (bs, 1 H, 22-NH), 8.26 (d, ³J_{NH,5} = 8.8 Hz, 1 H, 5-NH).

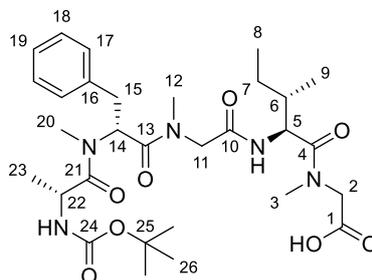
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +7.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 71–73 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₅₀ O ₈ N ₅ [M+H] ⁺	620.3654	620.3652

***N-N*-(*N*-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-alanyl]-*N*-methyl-*D*-phenylalanyl)-*N*-methylglycyl-*L*-isoleucyl-*N*-methylglycin (**117**)**

Bei 0 °C wurden zu einer Lösung von 140 mg (226 μmol, 1.0 Äq.) Methylester **116** in 160 μl Methanol, 160 μl Wasser und 480 μl THF 28 mg (678 μmol, 3.0 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat gegeben und die Mischung wurde 3 h bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit 1 M HCl auf pH = 2 wurde dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknung im HV wurden 129 mg (213 μmol, 94 % d. Th.) **117** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.70 (d, ³J_{23,22} = 6.9 Hz, 3 H, 23-H), 0.74–0.91 (sh, 6 H, 8-H, 9-H), 1.07 (m, 1 H, 7-H_a), 1.30 (s, 9 H, 26-H), 1.49 (m, 1 H, 7-H_b), 1.78 (m, 1 H, 6-H), 2.72–2.97 (sh, 7 H, 12-H, 15-H_a, 20-H), 2.97 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.0 Hz, ³J_{15b,14} = 5.8 Hz, 1 H, 15-H_b), 3.12 (s, 3 H, 3-H), 3.66–4.81 (sh, 6 H, 2-H, 5-H, 11-H, 22-H), 5.62 (dd, ³J_{14,15a} = 9.3 Hz, ³J_{14,15b} = 5.8 Hz, 1 H, 14-H), 6.84 (d, ³J_{NH,22} = 7.6 Hz, 1 H, 22-NH), 7.10–7.24 (sh, 5 H, 17-H, 18-H, 19-H), 8.06 (d, ³J_{NH,5} = 8.8 Hz, 1 H, 5-NH), 12.6 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.8 (q, C-8), 15.0 (q, C-9), 16.1 (q, C-23), 23.9 (t, C-7), 28.1 (q, C-26), 29.7 (q, C-20), 34.5 (t, C-15), 35.8 (q, C-12), 36.4 (q, C-3), 36.5 (d, C-6), 46.1 (d, C-22), 49.2 (t, C-2), 50.6 (t, C-11), 51.8 (d, C-5), 54.0 (d, C-14), 77.8 (s, C-25), 126.1 (d,

C-19), 127.8 (d, C-18), 129.5 (d, C-17), 137.6 (s, C-16), 155.2 (s, C-24), 167.6 (s, C-10), 169.4 (s, C-13), 170.5 (s, C-1), 171.9 (s, C-4), 172.4 (s, C-21).

Nebenrotamer a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.58 (d, ³J_{23,22} = 6.9 Hz, 3 H, 23-H), 1.33 (s, 9 H, 26-H), 6.75 (d, ³J_{NH,22} = 7.3 Hz, 1 H, 22-NH).

Nebenrotamer b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.63 (d, ³J_{23,22} = 6.9 Hz, 3 H, 23-H), 1.26 (s, 9 H, 26-H), 6.48 (bs, 1 H, 22-NH).

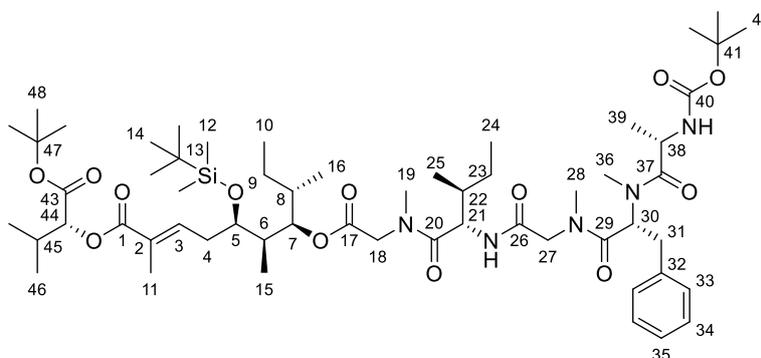
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₈ O ₈ N ₅ [M+H] ⁺	606.3497	606.3526

(5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,*E*)-7-[(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-N-methyl-D-phenylalanyl-N-methylglycyl-L-isoleucyl-N-methylglycyl)oxy]-5-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,6,8-trimethyldec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (118)

109 mg (175 μmol, 1.5 Äq.) Pentapeptid **117**, 60 mg (117 μmol, 1.0 Äq.) verunreinigter Alkohol **114** und 2.9 mg (23 μmol, 0.2 Äq.) DMAP wurden in 1.2 ml DCM abs. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander 31.0 μl (ρ = 0.91 g/ml, 233 μmol, 2.0 Äq.) 2,4,6-Collidin und 45 mg (233 μmol, 2.0 Äq.) EDC·HCl zugegeben und die Mischung wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit EE wurde mit 1 M KHSO₄, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4) wurden 28 mg (25 μmol, 22 % d. Th.) Ester **118** als farbloses Harz sowie 36 mg (70 μmol, 60 % d. Th.) nicht umgesetzter Alkohol **114** als farbloses Öl erhalten.

R_f(118) = 0.52 (PE/EE 4:6)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.02 (s, 3 H, 12-H), 0.04 (s, 3 H, 12-H'), 0.77–0.97 (sh, 27 H, 10-H, 14-H, 15-H, 16-H, 24-H, 25-H, 39-H), 0.99 (d, ³J_{46,45} = 6.6 Hz, 3 H, 46-H), 1.00 (d, ³J_{46',45} = 6.6 Hz, 3 H, 46-H'), 1.04–1.12 (sh, 2 H, 9-H_a, 23-H_a), 1.28 (m, 1 H, 9-H_b), 1.37 (s, 9 H, 42-H), 1.44 (s, 9 H, 48-H), 1.49–1.62 (sh, 2 H, 8-H, 23-H_b), 1.69 (m, 1 H, 6-H), 1.81 (m, 1 H, 22-H), 1.88 (s, 3 H, 11-H), 2.24 (qqd, ³J_{45,46} ≈ ³J_{45,46'} = 6.9 Hz, ³J_{45,44} = 4.4 Hz, 1 H, 45-H), 2.38 (m, 2 H, 4-H), 2.83–3.26 (sh, 11 H, 19-H, 28-H, 31-H, 36-H), 3.51–3.90 (sh, 3 H, 5-H, 18-H_a, 27-H_a), 4.15 (d, ²J_{27b,27a} = 15.8 Hz, 1 H, 27-H_b), 4.34 (d, ²J_{18b,18a} = 17.3 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.42 (m, 1 H, 38-H), 4.76 (d, ³J_{44,45} = 4.1 Hz, 1 H, 44-H), 4.88 (dd, ³J_{21,NH} = 9.0 Hz, ³J_{21,22} = 7.1 Hz, 1 H, 21-H), 5.02 (dd, ³J_{7,6} = 9.5 Hz, ³J_{7,8} = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.40 (d, ³J_{NH,38} = 8.2 Hz, 1 H, 38-NH), 5.79 (dd, ³J_{30,31a} = 9.3 Hz, ³J_{30,31b} = 6.8 Hz, 1 H, 30-H), 6.72 (d, ³J_{NH,21} = 9.1 Hz, 1 H, 21-NH), 6.77 (m, 1 H, 3-H), 7.11–7.29 (sh, 5 H, 33-H, 34-H, 35-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.0 (q, C-12), –4.1 (q, C-12'), 9.3 (q, C-16), 11.2 (q, C-24), 12.0 (q, C-10), 12.3 (q, C-15), 12.7 (q, C-11), 15.6 (q, C-25), 17.1 (q, C-46), 17.6 (q, C-39),

18.1 (s, C-13), 18.9 (q, C-46'), 23.8 (t, C-23), 25.9 (q, C-14), 27.2 (t, C-9), 28.0 (q, C-48), 28.2 (q, C-42), 30.2 (d, C-45), 30.2 (q, C-36), 35.1 (t, C-31), 35.4 (t, C-4), 36.2 (q, C-28), 36.4 (d, C-8), 36.6 (q, C-19), 37.7 (d, C-22), 39.3 (d, C-6), 46.5 (d, C-38), 49.5 (t, C-18), 51.8 (t, C-27), 52.7 (d, C-21), 53.8 (d, C-30), 70.3 (d, C-5), 77.0 (d, C-44), 78.3 (d, C-7), 79.4 (s, C-41), 81.7 (s, C-47), 126.7 (d, C-35), 128.3 (d, C-34), 128.7 (s, C-2), 129.3 (d, C-33), 136.6 (s, C-32), 139.1 (d, C-3), 155.2 (s, C-40), 167.5 (s, C-1), 167.7 (s, C-26), 168.4 (s, C-17), 168.8 (s, C-43), 170.5 (s, C-29), 172.2 (s, C-20), 173.0 (s, C-37).

Nebenrotamer a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3 H, 12-H), 0.06 (s, 3 H, 12-H'), 1.39 (s, 9 H, 42-H), 4.33 (d, ²J_{18b,18a} = 17.7 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.57 (m, 1 H, 38-H), 4.76 (d, ³J_{44,45} = 4.1 Hz, 1 H, 44-H), 4.94 (m, 1 H, 21-H), 5.08 (dd, ³J_{7,6} = 9.8 Hz, ³J_{7,8} = 1.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.33 (d, ³J_{NH,38} = 8.2 Hz, 1 H, 38-NH).

Nebenrotamer b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9 H, 42-H), 4.54 (m, 1 H, 38-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +23.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

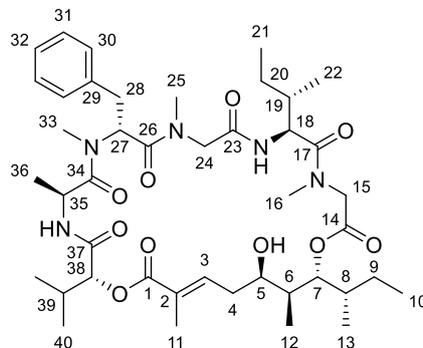
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₈ H ₁₀₀ O ₁₃ N ₅ Si [M+H] ⁺	1102.7081	1102.7090

(6S,12R,15S,18R,24R,25S,26R,E)-12-Benzyl-6,26-di[(S)-sec-butyl]-24-hydroxy-18-isopropyl-4,10,13,15,21,25-hexamethyl-1,19-dioxo-4,7,10,13,16-pentaazacyclohexacos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (119)

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, des *tert*-Butylesters und des TBS-Ethers wurden 28 mg (25 μmol, 1.0 Äq.) der linearen Vorstufe **118** in 1.4 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 1.4 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 17.5 h Rühren bei 0 °C zeigte Reaktionskontrolle mittels LC-MS vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Zur Cyclisierung wurde das entschützte Intermediat in 26 ml DMF abs. gelöst und bei RT mit 48 mg (127 μmol, 5.0 Äq.) HATU, 8.6 mg (63 μmol, 2.5 Äq.) HOAt sowie 34 μl (ρ = 0.91 g/ml, 254 μmol, 10 Äq.) 2,4,6-Collidin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei RT gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde einmal mit 1 N KHSO₄, dreimal mit LiCl-Lösung (5 % in Wasser) und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O → MeCN) wurde verunreinigtes **119** als gelblicher Feststoff erhalten, welcher durch präparative HPLC (*Phenomenex Luna*[®] C18(2), H₂O /MeCN 9:1 → 5:95) weiter aufgereinigt wurde. Nach Lyophilisation wurden 5.7 mg (7.0 μmol, 28 % d. Th.) **119** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 0.78–0.83 (sh, 6 H, 12-H, 13-H), 0.84 (d, ³J_{36,35} = 6.9 Hz, 3 H, 36-H), 0.88–1.00 (sh, 12 H, 10-H, 21-H, 22-H, 40-H), 1.04 (d, ³J_{40,39} = 6.6 Hz, 3 H, 40-H'), 1.26 (m, 2 H, 9-H), 1.41 (m, 1 H, 20-H_a), 1.49 (m, 1 H, 6-H), 1.65 (m, 1 H, 8-H), 1.70 (dq, ²J_{20b,20a} = 13.7 Hz, ³J_{20b,21} = 7.4 Hz, ³J_{20b,19} = 2.8 Hz, 1 H, 20-H_b), 1.91 (m, 1 H, 19-H), 1.96 (m, 3 H, 11-H), 2.18 (qqd, ³J_{39,40} ≈ ³J_{39,40'} = 6.9 Hz, ³J_{39,38} = 3.5 Hz, 1 H, 39-H), 2.36 (dddq, ²J_{4a,4b} = 17.0 Hz,

$^3J_{4a,3} \approx ^3J_{4a,5} = 5.0$ Hz, $^5J_{4a,11} = 1.6$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.54 (ddd, $^2J_{4b,4a} = 17.0$ Hz, $^3J_{4b,3} \approx ^3J_{4b,5} = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.83 (s, 3 H, 25-H), 2.97 (dd, $^2J_{28a,28b} = 14.2$ Hz, $^3J_{28a,27} = 5.0$ Hz, 1 H, 28-H_a), 3.00–3.07 (sh, 4 H, 28-H_b, 33-H), 3.25 (d, $^2J_{24a,24b} = 18.6$ Hz, 1 H, 24-H_a), 3.32 (s, 3 H, 16-H), 3.79 (d, $^3J_{15a,15b} = 17.0$ Hz, 1 H, 15-H_a), 3.96 (ddd, $^3J_{5,4b} = 9.5$ Hz, $^3J_{5,4a} = 5.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.22 (d, $^2J_{24b,24a} = 18.6$ Hz, 1 H, 24-H_b), 4.46 (d, $^2J_{15b,15a} = 17.3$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.53 (q, $^3J_{35,36} = 6.9$ Hz, 1 H, 35-H), 4.74 (d, $^3J_{38,39} = 3.5$ Hz, 1 H, 38-H), 5.02 (d, $^3J_{18,19} = 8.2$ Hz, 1 H, 18-H), 5.15 (dd, $^3J_{7,6} = 10.1$ Hz, $^3J_{7,8} = 1.9$ Hz, 1 H, 7-H), 5.49 (dd, $^3J_{27,28b} = 10.2$ Hz, $^3J_{27,28a} = 5.2$ Hz, 1 H, 27-H), 6.92 (ddq, $^3J_{3,4b} = 7.6$ Hz, $^3J_{3,4a} = 5.0$ Hz, $^4J_{3,11} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 7.12–7.28 (sh, 5 H, 30-H, 31-H, 32-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.1$ (q, C-12), 11.3 (q, C-21), 12.4 (q, C-10), 13.2 (q, C-11), 13.6 (q, C-13), 15.8 (q, C-36), 15.9 (q, C-22), 16.9 (q, C-40), 19.9 (q, C-40'), 25.1 (t, C-20), 28.4 (t, C-9), 30.6 (q, C-33), 32.5 (d, C-39), 35.4 (t, C-4), 35.9 (t, C-28), 36.7 (q, C-25), 36.9 (d, C-8), 38.3 (q, C-16), 38.6 (d, C-19), 39.7 (d, C-6), 46.5 (d, C-35), 52.0 (t, C-15), 53.0 (t, C-24), 54.2 (d, C-18), 55.4 (d, C-27), 69.3 (d, C-5), 78.6 (d, C-7), 79.3 (d, C-38), 127.6 (d, C-32), 129.2 (d, C-31), 130.0 (s, C-2), 130.8 (d, C-30), 138.5 (s, C-29), 142.6 (d, C-3), 170.0 (s, C-1), 170.6 (s, C-23), 170.8 (s, C-14), 172.4 (s, C-37), 172.9 (s, C-26), 174.7 (s, C-17), 174.9 (s, C-34).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +4.8$ (c = 1.0, MeOH)

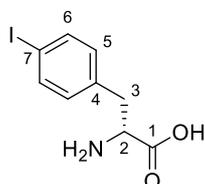
HRMS (ESI): Berechnet Gefunden

C₄₃H₆₈O₁₀N₅ [M+H]⁺ 814.4961 814.4963

4-Iod-D-phenylalanin (**120**)^[256]

Eine Mischung aus 14.8 g (90.0 mmol, 1.0 Äq.) D-Phenylalanin, 3.55 g (17.9 mmol, 0.2 Äq.) Natriumiodat und 9.10 g (35.8 mmol, 0.4 Äq.) Iod wurde in 90 ml Eisessig sowie 10.8 ml konzentrierter Schwefelsäure suspendiert und unter N₂-Atmosphäre bei 70 °C gerührt. Nach 23 h wurden zur erhaltenen roten Lösung 575 mg (2.69 mmol, 3 mol-%) Natriumperiodat gegeben und weitere 4.5 h bei 70 °C gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in 250 ml Wasser gelöst und zweimal mit Diethylether sowie einmal mit DCM gewaschen. Die wässrige Phase wurde bei 0 °C unter starkem Rühren mit 5 M KOH auf pH = 7 eingestellt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Zur Umkristallisation wurde das Rohprodukt bei 85 °C in ca. 1000 ml Ethanol/Wasser 1:1 gelöst, heiß filtriert und langsam auf RT abgekühlt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit 100 ml Ethanol/Wasser 1:1 gewaschen und im HV getrocknet, wodurch 16.8 g (57.7 mmol, 64 % d. Th.) **120** als farblose Kristalle erhalten wurden.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 1 % TFA): $\delta = 3.02$ (dd, $^2J_{3a,3b} = 13.7$ Hz, $^3J_{3a,2} = 6.2$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.07 (dd, $^2J_{3b,3a} = 14.4$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.4$ Hz, 1 H, 2-H_b), 4.19 (m, 1 H, 2-H), 7.07 (d, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz, 2 H, 5-H), 7.70 (d, $^3J_{6,5} = 8.2$ Hz, 2 H, 6-H), 8.27 (bs, 4 H, NH₃⁺, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆ + 1 % TFA): $\delta = 35.3$ (t, C-3), 52.9 (d, C-2), 93.5 (s, C-7), 131.9 (d, C-5), 134.7 (s, C-4), 137.3 (d, C-6), 170.3 (s, C-1).

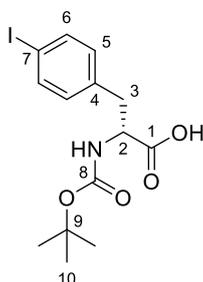
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -20.0$ (c = 1.1, 1 M HCl/EtOH 1:1)

Schmelzpunkt: 264–267 °C (Zersetzung)

***N*-tert-Butoxycarbonyl-4-iod-D-phenylalanin (121)**^[256]

16.8 g (57.7 mmol, 1.0 Äq.) **120** sowie 20.2 g (92.0 mmol, 1.6 Äq.) Boc₂O wurden in einer Mischung aus 28.9 ml Methanol, 28.9 ml Wasser und 20.2 ml Triethylamin suspendiert. Die Mischung wurde unter N₂-Atmosphäre 16 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Es wurden 170 ml EE zugegeben, die erhaltene Lösung auf 0 °C gekühlt und mit kalter 0.25 M HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit kalter 1 M HCl auf pH = 1 angesäuert und zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0.25 M HCl in gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt.

Nach Trocknung im HV wurde der erhaltene Schaum in 170 ml Hexan suspendiert und bei 65 °C mit 50–60 ml Diethylether versetzt, sodass sich eine klare gelbe Lösung bildete. Die Lösung wurde bei 55–65 °C auf 150 ml eingengt und anschließend langsam auf 0 °C gekühlt. Der auskristallisierte Feststoff wurde abgesaugt, mit kaltem Hexan gewaschen und im HV getrocknet, wodurch 13.1 g (33.5 mmol, 58 % d. Th.) **121** als farblose Kristalle erhalten wurden.



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 (s, 9 H, 10-H), 2.77 (dd, ²J_{3a,3b} = 13.6 Hz, ³J_{3a,2} = 10.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.97 (dd, ²J_{3b,3a} = 13.7 Hz, ³J_{3b,2} = 4.4 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.06 (ddd, ³J_{2,3a} = 10.3 Hz, ³J_{2,NH} = 8.6 Hz, ³J_{2,3b} = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.06 (d, ³J_{5,6} = 8.1 Hz, 2 H, 5-H), 7.10 (d, ³J_{NH,2} = 8.6 Hz, 1 H, NH), 7.63 (d, ³J_{6,5} = 8.1 Hz, 2 H, 6-H), 12.6 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.1 (q, C-10), 35.9 (t, C-3), 54.9 (d, C-2), 78.1 (s, C-9), 92.2 (s, C-7), 131.6 (d, C-5), 136.8 (d, C-6), 137.9 (s, C-4), 155.4 (s, C-8), 173.3 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.4$ (c = 1.0, MeOH)

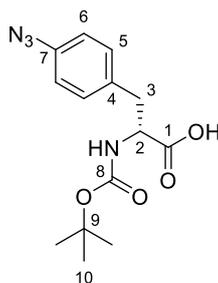
Schmelzpunkt: 112–115 °C

***N*-tert-Butoxycarbonyl-4-azido-D-phenylalanin (122)**^[256]

Zur Überführung in das Kaliumsalz wurden 12.8 g (32.7 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **121** in 130 ml EE gelöst und mit 130 ml kalter 4 M KOH gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingengt, wodurch das Carboxylat als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Das Kaliumsalz wurde unter N₂-Atmosphäre in 66 ml entgastem Ethanol/Wasser 7:3 gelöst und mit 108 mg (1.64 mmol, 5 mol-%) Kaliumhydroxid, 324 mg (1.64 mmol, 5 mol-%) Natriumascorbat sowie 4.25 g (65.4 mmol, 2.0 Äq.) Natriumazid versetzt. Die Mischung wurde bei 65 °C gerührt, bis sich eine homogene Lösung bildete. Anschließend wurden 1.25 g (6.54 mmol, 20 mol-%) Kupfer(I)-iodid und 1.24 ml (ρ = 0.819 g/ml, 9.82 mmol, 30 mol-%) DMEDA (technisch, 85 %) zugegeben und weiter bei 65 °C gerührt.

Nach 21 h zeigte NMR-Kontrolle vollständigen Umsatz. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in EE aufgenommen und mit kalter 2 M KOH gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit kalter 0.25 M HCl in gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und im HV getrocknet. Das erhaltene Harz wurde bei 65 °C in 130 ml Hexan/DCM 19:1 gelöst, heiß filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknung im HV wurden 9.07 g (29.6 mmol, 90 % d. Th.) **122** als oranger Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.32 (s, 9 H, 10-H), 2.80 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 10.5 Hz, 1 H, 3- H_a), 3.00 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 4.4 Hz, 1 H, 3- H_b), 4.06 (ddd, $^3J_{2,3a}$ = 10.2 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 8.4 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.03 (d, $^3J_{6,5}$ = 8.3 Hz, 2 H, 6-H), 7.07 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.4 Hz, 1 H, NH), 7.28 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.3 Hz, 2 H, 5-H), 12.4 (bs, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 28.1 (q, C-10), 35.8 (t, C-3), 55.2 (d, C-2), 78.0 (s, C-9), 118.8 (d, C-6), 130.7 (d, C-5), 135.1 (s, C-4), 137.4 (s, C-7), 155.4 (s, C-8), 173.5 (s, C-1).

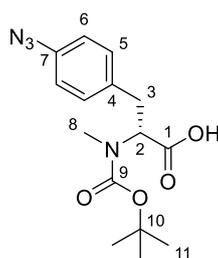
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -43.7$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 84 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_4$ [M] $^+$	307.1401	307.1409

N-Methyl-N-tert-butoxycarbonyl-4-azido-D-phenylalanin (123)

Zu einer Lösung von 3.46 g (11.3 mmol, 1.0 Äq.) **122** in 8 ml THF abs. wurden bei 0 °C portionsweise 1.13 g (28.2 mmol, 2.5 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) gegeben. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wurden 3.53 ml ($\rho = 2.27$ g/ml, 56.5 mmol, 5.0 Äq.) Methyljodid zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach 4 d Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels LC-MS unvollständigen Umsatz. Es wurden weitere 1.77 ml ($\rho = 2.27$ g/ml, 28.2 mmol, 2.5 Äq.) Methyljodid zugegeben und 2 d bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung zweimal mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1 N HCl auf pH = 2 angesäuert und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten EE-Extrakte wurden mit 5 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Trocknung im HV wurden 3.08 g (9.61 mmol, 85 % d. Th.) **123** als oranges Harz erhalten.



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9 H, 11-H), 2.70 (s, 3 H, 8-H), 3.08 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.3 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 11.2 Hz, 1 H, 3- H_a), 3.29 (m, 1 H, 3- H_b), 4.81 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 10.9 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.96 (m, 2 H, 6-H), 7.20 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 2 H, 5-H), 9.19 (bs, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 28.2 (q, C-11), 32.9 (t, C-3), 34.1 (q, C-8), 60.5 (d, C-2), 80.8 (s, C-10), 119.1 (d, C-6), 130.3 (d, C-5), 133.9 (s, C-4), 138.5 (s, C-7), 156.3 (s, C-9), 175.8 (s, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 9 H, 11-H), 2.75 (s, 3 H, 8-H), 3.02 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.0 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 11.5 Hz, 1 H, 3- H_a), 4.55 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 10.6 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.17 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 2 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.2$ (q, C-11), 32.7 (t, C-3), 34.7 (q, C-8), 61.4 (d, C-2), 80.9 (s, C-10), 119.2 (d, C-6), 130.4 (d, C-5), 134.2 (s, C-4), 138.6 (s, C-7), 154.9 (s, C-9), 176.1 (s, C-1).

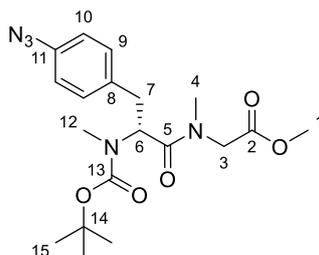
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +79.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	321.1557	321.1557

***N*-Methyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-4-azido-*D*-phenylalanyl-*N*-methylglycinmethylester (124)**

Eine Lösung von 3.10 g (9.68 mmol, 1.0 Äq.) **123** und 1.35 g (9.68 mmol, 1.0 Äq.) Sarkosinmethylester-Hydrochlorid in 95 ml DCM wurde bei 0 °C nacheinander mit 1.48 g (9.68 mmol, 1.0 Äq.) HOBt, 1.86 g (9.68 mmol, 1.0 Äq.) EDC·HCl und 3.38 ml ($\rho = 0.74$ g/ml, 19.4 mmol, 2.0 Äq.) DIPEA versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt. Nach 17 h Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EE und 1 M HCl aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2 \rightarrow 1:1) wurden 2.10 g (5.18 mmol, 54 % d. Th.) **124** als gelber Feststoff erhalten.

$R_f(\mathbf{124}) = 0.32$ (PE/EE 1:1)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.14$ (s, 9 H, 15-H), 2.67 (s, 3 H, 12-H), 2.79–3.00 (sh, 5 H, 4-H, 7-H), 3.65 (s, 3 H, 1-H), 3.95 (d, $^2J_{3a,3b} = 17.0$ Hz, 1 H, 3- H_a), 4.28 (d, $^3J_{3b,3a} = 17.0$ Hz, 1 H, 3- H_b), 5.02 (dd, $^3J_{6,7a} = 8.2$ Hz, $^3J_{6,7b} = 6.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.04 (d, $^3J_{10,9} = 8.2$ Hz, 2 H, 10-H), 7.26 (d, $^3J_{9,10} = 8.2$ Hz, 2 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 27.5$ (q, C-15), 28.5 (q, C-12), 33.7 (t, C-7), 35.4 (q, C-4), 49.5 (t, C-3), 51.7 (q, C-1), 56.8 (d, C-6), 79.0 (s, C-14), 118.8 (d, C-10), 131.1 (d, C-9), 135.2 (s, C-8), 137.4 (s, C-11), 153.5 (s, C-13), 169.5 (s, C-2), 169.6 (s, C-5).

Nebenrotamer a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.08$ (s, 9 H, 15-H), 2.68 (s, 3 H, 12-H), 3.59 (s, 3 H, 1-H), 5.19 (dd, $^3J_{6,7a} = 9.1$ Hz, $^3J_{6,7b} = 6.0$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 27.2$ (q, C-15), 29.2 (q, C-12), 51.8 (q, C-1), 55.2 (d, C-6), 79.2 (s, C-14), 154.4 (s, C-13).

Nebenrotamer b (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.19$ (s, 9 H, 15-H), 2.55 (s, 3 H, 12-H), 3.62 (s, 3 H, 1-H), 4.07 (d, $^2J_{3a,3b} = 18.6$ Hz, 1 H, 3- H_a), 5.09 (dd, $^3J_{6,7a} = 9.5$ Hz, $^3J_{6,7b} = 5.7$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 27.7$ (q, C-15), 29.1 (q, C-12), 33.8 (t, C-7), 49.9 (t, C-3), 52.0 (q, C-1), 55.2 (d, C-6), 79.2 (s, C-14), 154.3 (s, C-13).

Nebenrotamer c (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.26$ (s, 9 H, 15-H), 2.54 (s, 3 H, 12-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 4.88 (dd, $^3J_{6,7a} = 10.1$ Hz, $^3J_{6,7b} = 4.7$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 27.8$ (q, C-15), 28.5 (q, C-12), 51.7 (q, C-1), 57.1 (d, C-6), 79.2 (s, C-14), 153.1 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +137.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 83–86 °C

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.2085 406.2090

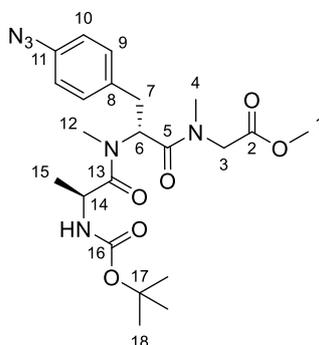
N-tert-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-N-methyl-4-azido-D-phenylalanyl-N-methylglycinmethylester (125)

Zur Boc-Entschützung wurden 1.98 g (4.88 mmol, 1.0 Äq.) **124** in 0.5 ml DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 12.2 ml (48.8 mmol, 10.0 Äq.) HCl (4.0 M in Dioxan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 21 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Zur Peptidknüpfung wurden das Hydrochloridsalz und 1.02 g (5.37 mmol, 1.1 Äq.) Boc-L-Alanin in 30 ml DMF abs. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander 731 mg (5.37 mmol, 1.1 Äq.) HOAt, 1.03 g (5.37 mmol, 1.1 Äq.) EDC·HCl sowie 938 μl ($\rho = 0.74$ g/ml, 5.37 mmol, 1.1 Äq.) DIPEA zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und 21 h gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde einmal mit 1 M HCl, dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2 \rightarrow 4:6) lieferte 1.50 g (3.15 mmol, 65 % d. Th.) **125** als farblosen Feststoff.

$R_f(\mathbf{125}) = 0.22$ (PE/EE 1:1)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.76$ (d, $^3J_{15,14} = 7.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.31 (s, 9 H, 18-H), 2.79–3.01 (sh, 8 H, 4-H, 7-H, 12-H), 3.64 (s, 3 H, 1-H), 3.93 (d, $^2J_{3a,3b} = 17.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.12–4.33 (sh, 2 H, 3-H_b, 14-H), 5.59 (dd, $^3J_{6,7a} = 9.8$ Hz, $^3J_{6,7b} = 5.7$ Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (d, $^3J_{\text{NH},14} = 7.6$ Hz, 1 H, NH), 6.95 (d, $^3J_{10,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.25 (d, $^3J_{9,10} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 16.0$ (q, C-15), 28.1 (q, C-18), 29.6 (q, C-12), 33.7 (t, C-7), 35.7 (q, C-4), 46.2 (d, C-14), 49.7 (t, C-3), 51.7 (q, C-1), 53.9 (d, C-6), 77.8 (s, C-17), 118.5 (d, C-10), 131.1 (d, C-9), 134.7 (s, C-8), 137.2 (s, C-11), 155.3 (s, C-16), 169.5 (s, C-2), 169.7 (s, C-5), 172.6 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.70$ (d, $^3J_{15,14} = 6.9$ Hz, 3 H, 15-H), 1.34 (s, 9 H, 18-H), 3.61 (s, 3 H, 1-H), 4.05 (d, $^2J_{3a,3b} = 18.3$ Hz, 1 H, 3-H), 5.48 (t, $^3J_{6,7} = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (d, $^3J_{\text{NH},14} = 7.6$ Hz, 1 H, NH), 6.96 (d, $^3J_{10,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.22 (d, $^3J_{9,10} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 16.4 (q, C-15), 28.1 (q, C-18), 33.9 (t, C-7), 51.9 (q, C-1), 53.3 (d, C-6), 78.0 (s, C-17), 118.6 (d, C-10), 131.0 (d, C-9), 134.3 (s, C-8), 137.3 (s, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +125.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 48 °C

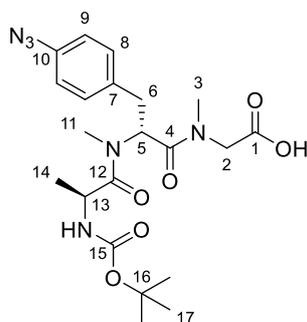
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₂₂H₃₃O₆N₆ [M+H]⁺ 477.2456 477.2453

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-*N*-methyl-4-azido-D-phenylalanyl-*N*-methylglycine (126)**

Eine Lösung von 1.47 g (3.08 mmol, 1.0 Äq.) **125** in 30 ml THF wurde bei 0 °C mit 142 mg (3.39 mmol, 1.1 Äq.) Lithiumhydroxid-Monohydrat gelöst in 3.4 ml Wasser versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Nach 24 h Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether gewaschen und mit 1 N HCl auf pH = 2 angesäuert. Anschließend wurde dreimal mit EE extrahiert, die vereinigten EE-Phasen über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Lyophilisation wurden 1.35 g (2.92 mmol, 95 % d. Th.) **126** als gelber Feststoff erhalten.

R_f(126) = 0.30 (DCM/MeOH 9:1, Schmierspür)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 0.88 (bs, 3 H, 14-H), 1.36 (s, 9 H, 17-H), 2.79–3.18 (sh, 8 H, 3-H, 6-H, 11-H), 3.88 (d, ²J_{2a,2b} = 16.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.09 (d, ²J_{2b,2a} = 18.8 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.25 (bs, 1 H, 13-H), 5.62 (bs, 1 H, 5-H), 6.32 (bs, 1 H, NH), 6.96 (d, ³J_{9,8} = 8.5 Hz, 2 H, 9-H), 7.24 (m, 2 H, 8-H), 12.3 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 16.2 (q, C-14), 27.7 (q, C-17), 29.3 (q, C-11), 33.6 (t, C-6), 35.1 (q, C-3), 45.9 (d, C-13), 49.4 (t, C-2), 53.5 (d, C-5), 77.7 (s, C-16), 118.2 (d, C-9), 130.4 (d, C-8), 134.3 (s, C-7), 137.0 (s, C-10), 154.4 (s, C-15), 169.1 (s, C-4), 169.4 (s, C-1), 172.1 (s, C-12).

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.76 (d, ³J_{14,13} = 7.3 Hz, 3 H, 14-H), 1.31 (s, 9 H, 17-H), 2.79–3.01 (sh, 8 H, 3-H, 6-H, 11-H), 3.83 (d, ²J_{2a,2b} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.13 (d, ²J_{2b,2a} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.25 (dq, ³J_{13,NH} ≈ ³J_{13,14} = 7.2 Hz, 1 H, 13-H), 5.58 (dd, ³J_{5,6a} = 9.5 Hz, ³J_{5,6b} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (d, ³J_{NH,13} = 7.6 Hz, 1 H, NH), 6.95 (d, ³J_{9,8} = 8.5 Hz, 2 H, 9-H), 7.26 (d, ³J_{8,9} = 8.5 Hz, 2 H, 8-H), 12.7 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 16.1 (q, C-14), 28.1 (q, C-17), 29.6 (q, C-11), 33.8 (t, C-6), 35.6 (q, C-3), 46.2 (d, C-13), 49.8 (t, C-2), 54.0 (d, C-5), 77.8 (s, C-16), 118.4 (d, C-9), 131.1 (d, C-8), 134.7 (s, C-7), 137.1 (s, C-10), 155.2 (s, C-15), 169.5 (s, C-4), 170.4 (s, C-1), 172.5 (s, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.72 (d, ³J_{14,13} = 6.9 Hz, 3 H, 14-H), 1.34 (s, 9 H, 17-H), 3.75 (d, ²J_{2a,2b} = 18.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.42 (dd, ³J_{5,6a} = 8.8 Hz, ³J_{5,6b} = 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (d, ³J_{NH,13} = 7.6 Hz, 1 H, NH), 6.95 (d, ³J_{9,8} = 8.2 Hz, 2 H, 9-H), 7.20 (d, ³J_{8,9} = 8.2 Hz, 2 H, 8-H), 12.7 (bs, 1 H, COOH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.2 (q, C-17), 33.9 (t, C-6), 34.8 (q, C-3), 46.3 (d, C-13), 50.3 (t, C-2), 53.2 (d, C-5), 78.0 (s, C-16), 118.6 (d, C-9), 130.9 (d, C-8), 134.5 (s, C-7), 137.2 (s, C-10), 155.1 (s, C-15), 169.7 (s, C-4), 171.0 (s, C-1), 172.8 (s, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +132.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 83–86 °C

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₂₁H₃₁O₆N₆ [M+H]⁺ 463.2300 463.2286

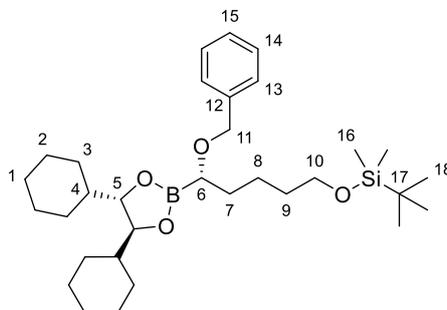
{[(S)-5-(Benzyloxy)-5-({4S,5S}-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentyl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilan (127)

Gemäß AAV4 wurden 6.00 g (14.2 mmol, 1.0 Äq.) **47e** mit 2.74 ml (ρ = 1.32 g/ml, 42.6 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 11.1 ml (17.8 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 2.73 ml (ρ = 0.71 g/ml, 19.2 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 5.81 g (7.19 mmol, 3.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 738 mg (18.5 mmol, 1.3 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) in 9.3 ml THF abs. sowie 26 ml DMSO abs. suspendiert und 2.07 ml (ρ = 1.04 g/ml, 19.9 mmol, 1.4 Äq.) Benzylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde 8 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Nucleophilösung wurde langsam zugegeben. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 2 d gerührt. Es wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 96:4) gereinigt. Nach Trocknung im HV wurden 6.43 g (11.9 mmol, 83 % d. Th.) **127** als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f(127) = 0.19 (PE/EE 96:4)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, 16-H), 0.89 (s, 9 H, 18-H), 0.98 (m, 2 H, 2-H), 1.08 (m, 2 H, 3-H), 1.12–1.27 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.34 (m, 2 H, 4-H), 1.39–1.56 (sh, 4 H, 8-H, 9-H), 1.60 (m, 2 H, 3-H''), 1.64–1.73 (sh, 4 H, 1-H, 7-H), 1.73–1.82 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 3.34 (dd, ³J_{6,7a} = 7.6 Hz, ³J_{6,7b} = 6.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.59 (t, ³J_{10,9} = 6.6 Hz, 2 H, 10-H), 3.91 (m, 2 H, 5-H), 4.48 (d, ²J_{11a,11b} = 12.0 Hz, 1 H, 11-H_a), 4.59 (d, ²J_{11b,11a} = 11.7 Hz, 1 H, 11-H_b), 7.25 (m, 1 H, 15-H), 7.31 (m, 2 H, 14-H), 7.36 (m, 2 H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.3 (q, C-16), 18.4 (s, C-17), 22.9 (t, C-8), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3, q, C-18), 26.4 (t, C-1), 27.4 (t, C-2'), 28.3 (t, C-3'), 31.4 (t, C-7), 33.0 (t, C-9), 42.9 (d, C-4), 63.3 (t, C-10), 67.6 (bs, C-6), 72.2 (t, C-11), 83.7 (d, C-5), 127.3 (d, C-15), 127.8 (d, C-13), 128.2 (d, C-14), 139.2 (s, C-12).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -1.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

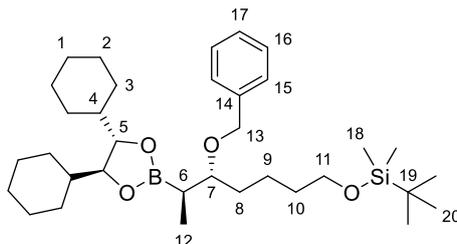
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₃₂H₅₆O₄BSi [M+H]⁺ 543.4035 543.4043

{[(5*R*,6*R*)-5-(Benzyloxy)-6-({4*S*,5*S*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]heptyl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilan (128)

Gemäß AAV4 wurden 4.91 g (9.05 mmol, 1.0 Äq.) **127** mit 1.75 ml ($\rho = 1.32$ g/ml, 27.1 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 7.07 ml (11.3 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 1.74 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 12.2 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 4.93 g (36.2 mmol, 4.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und es wurden 9.05 ml (27.1 mmol, 3.0 Äq.) Methylmagnesiumchlorid (3.0 M in THF) zugetropft. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 7 d gerührt. Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3) lieferte 3.98 g (6.97 mmol, 77 % d. Th.) **128** als schwach gelbes Öl.

$R_f(\mathbf{128}) = 0.35$ (PE/EE 95:5)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.04$ (s, 6 H, 18-H), 0.89 (s, 9 H, 20-H), 0.91–1.02 (sh, $^3J_{12,6} = 7.5$ Hz, 5 H, 2-H, 12-H), 1.07 (m, 2 H, 3-H), 1.12–1.22 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.22–1.40 (sh, 3 H, 4-H, 9-H_a), 1.42–1.54 (sh, 4 H, 8-H_a, 9-H_b, 10-H), 1.55–1.68 (sh, 6 H, 1-H, 3-H'', 6-H, 8-H_b), 1.70–1.83 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 3.52–3.67 (sh, $^3J_{11,10} = 6.4$ Hz, 3 H, 7-H, 11-H), 3.82 (m, 2 H, 5-H), 4.45 (d, $^2J_{13a,13b} = 11.6$ Hz, 1 H, 13-H_a), 4.55 (d, $^2J_{13b,13a} = 11.7$ Hz, 1 H, 13-H_b), 7.24 (m, 1 H, 17-H), 7.28–7.39 (sh, 4 H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (q, C-18), 10.3 (q, C-12), 18.4 (s, C-19), 20.6 (bs, C-6), 22.0 (t, C-9), 25.9 (t, C-2), 26.0 (q, C-20), 26.0 (t, C-3), 26.5 (t, C-1), 27.5 (t, C-2'), 28.3 (t, C-3'), 32.1 (t, C-8), 33.1 (t, C-10), 43.0 (d, C-4), 63.3 (t, C-11), 70.8 (t, C-13), 81.4 (d, C-7), 83.3 (d, C-5), 127.1 (d, C-17), 127.4 (d, C-15), 128.1 (d, C-16), 139.4 (s, C-14).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₆₀ O ₄ BSi [M+H] ⁺	571.4348	571.4319

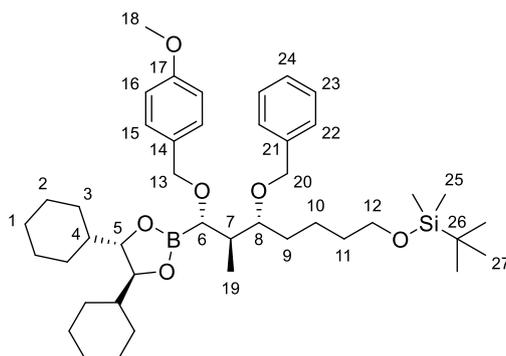
{[(5*R*,6*S*,7*S*)-5-(Benzyloxy)-7-({4*S*,5*S*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-7-({4-methoxybenzyl}oxy)-6-methylheptyl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilan (129)

Gemäß AAV4 wurden 3.97 g (6.96 mmol, 1.0 Äq.) **128** mit 1.34 ml ($\rho = 1.32$ g/ml, 20.9 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 5.43 ml (8.69 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 1.34 ml ($\rho = 0.71$ g/ml, 9.39 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 3.79 g (27.8 mmol, 4.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Herstellung der Nucleophilösung wurden 334 mg (8.35 mmol, 1.2 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) in 5.4 ml THF abs. sowie 16.2 ml DMSO abs. suspendiert und 1.13 ml ($\rho = 1.11$ g/ml, 9.04 mmol, 1.3 Äq.) 4-Methoxybenzylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde 6.5 h bei RT gerührt.

Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und die Nucleophilösung wurde langsam zugegeben. Anschließend wurde auf RT erwärmt und 2 d gerührt. Nach Aufarbeitung, säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 97:3, 95:5) und Trocknung im HV wurden 3.96 g (5.49 mmol, 79 % d. Th.) **129** als schwach gelbes Öl erhalten.

$R_f(\mathbf{129}) = 0.30$ (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, 25-H), 0.88–0.93 (sh, 12 H, 19-H, 27-H), 0.99 (m, 2 H, 2-H), 1.07 (m, 2 H, 3-H), 1.12–1.22 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.23–1.35 (sh, 3 H, 4-H, 10-H_a), 1.36–1.52 (sh, 5 H, 9-H, 10-H_b, 11-H), 1.58 (m, 2 H, 3-H''), 1.68 (m, 2 H, 1-H), 1.70–1.86 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 2.32 (ddq, ³J_{7,6} ≈ ³J_{7,8} ≈ ³J_{7,19} = 6.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.31 (d, ³J_{6,7} = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.52–3.62 (sh, 3 H, 8-H, 12-H), 3.80 (s, 3 H, 18-H), 3.87 (m, 2 H, 5-H), 4.34 (d, ²J_{13a,13b} = 11.5 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.43 (d, ²J_{20a,20b} = 11.7 Hz, 1 H, 20-H_a), 4.52 (d, ²J_{13b,13a} = 11.5 Hz, 1 H, 13-H_b), 4.57 (d, ³J_{20b,20a} = 11.7 Hz, 1 H, 20-H_b), 6.84 (d, ³J_{16,15} = 8.6 Hz, 2 H, 16-H), 7.21–7.27 (sh, 3 H, 15-H, 24-H), 7.27–7.38 (sh, 4 H, 22-H, 23-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –5.3 (q, C-25), 12.1 (q, C-19), 18.4 (s, C-26), 21.9 (t, C-10), 25.9 (t, C-2), 26.0 (t, C-3, q, C-27), 26.4 (t, C-1), 27.7 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 29.4 (t, C-9), 33.2 (t, C-11), 37.6 (d, C-7), 42.9 (d, C-4), 55.2 (q, C-18), 63.3 (t, C-12), 69.2 (bs, C-6), 71.3 (t, C-20), 72.1 (t, C-13), 80.0 (d, C-8), 83.8 (d, C-5), 113.5 (d, C-16), 127.2 (d, C-24), 127.7 (d, C-22), 128.1 (d, C-23), 129.5 (d, C-15), 131.2 (s, C-14), 139.4 (s, C-21), 159.0 (s, C-17).

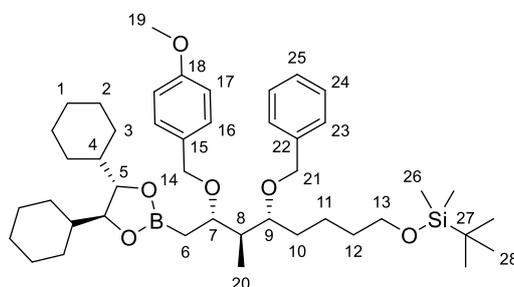
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

Da **129** sich bei Lagerung zersetzte, war keine HRMS-Messung möglich.

{[(5*R*,6*S*,7*S*)-5-(Benzyloxy)-8-({4*S*,5*S*}-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-({4-methoxybenzyl}oxy)-6-methyloctyl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilan (**130**)

Eine Lösung von 2.90 g (4.02 mmol, 1.0 Äq.) **129** und 351 µl (ρ = 2.49 g/ml, 5.03 mmol, 1.25 Äq.) Dibrommethan in 24 ml THF abs. wurde auf –60 °C gekühlt und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 3.14 ml (5.03 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) langsam über den Rand des Kolbens zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 10 min bei –60 °C gerührt und anschließend auf RT erwärmt.

Nach 16 h wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknung im HV wurden 2.98 g (4.04 mmol, quant.) **130** als schwach gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 6 H, 26-H), 0.84 (d, ³J_{20,8} = 7.0 Hz, 3 H, 20-H), 0.89 (s, 9 H, 28-H), 0.96 (m, 2 H, 2-H), 1.00–1.23 (sh, 10 H, 2-H', 3-H, 6-H), 1.23–1.37 (sh, 3 H, 4-H, 11-H_a), 1.38–1.55 (sh, 5 H, 10-H, 11-H_b, 12-H), 1.59 (m, 2 H, 3-H'), 1.66 (m, 2 H, 1-H), 1.69–1.83 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 2.24 (ddq, ³J_{8,7} ≈ ³J_{8,9} ≈ ³J_{8,20} = 6.6 Hz, 1 H, 8-H), 3.53 (dt, ³J_{9,8} ≈ ³J_{9,10} = 5.9 Hz, 1 H, 9-H), 3.58 (t, ³J_{13,12} = 6.3 Hz, 2 H, 13-H), 3.75 (m, 1 H, 7-H), 3.79 (s, 3 H, 19-H), 3.84 (m, 2 H, 5-H), 4.35 (d, ²J_{14a,14b} = 11.1 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.41 (d, ²J_{21a,21b} =

11.4 Hz, 1 H, 21-H_a), 4.49 (d, $^2J_{21b,21a} = 11.2$ Hz, 1 H, 21-H_b), 4.51 (d, $^2J_{14b,14a} = 11.1$ Hz, 1 H, 14-H_b), 6.84 (d, $^3J_{17,16} = 8.7$ Hz, 2 H, 17-H), 7.22 (d, $^3J_{16,17} = 8.7$ Hz, 2 H, 16-H), 7.26 (m, 1 H, 25-H), 7.28–7.39 (sh, 4 H, 23-H, 24-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = −5.3 (q, C-26), 10.2 (q, C-20), 18.4 (s, C-27), 22.0 (t, C-11), 25.9 (t, C-2), 26.0 (q, C-28), 26.0 (t, C-3), 26.4 (t, C-1), 27.5 (t, C-2'), 28.5 (t, C-3'), 29.7 (t, C-10), 33.2 (t, C-12), 39.7 (d, C-8), 43.0 (d, C-4), 55.2 (q, C-19), 63.3 (t, C-13), 70.2 (t, C-14), 71.1 (t, C-21), 77.2 (d, C-7), 79.7 (d, C-9), 83.5 (d, C-5), 113.6 (d, C-17), 127.3 (d, C-25), 128.0 (d, C-23), 128.2 (d, C-24), 129.1 (d, C-16), 131.3 (s, C-15), 139.1 (s, C-22), 158.8 (s, C-18).

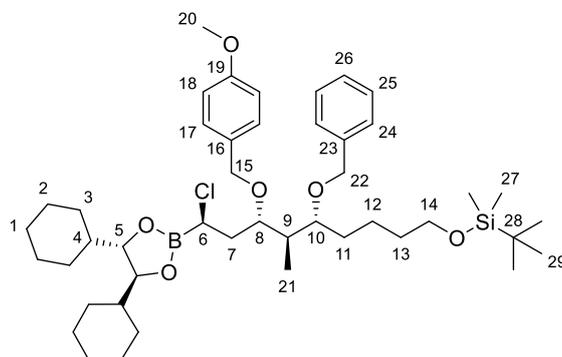
Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = -9.4$ (c = 1.0, CHCl ₃)	
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₄ H ₇₂ O ₆ BSi [M+H] ⁺	735.5186	735.5160

{{(5R,6R,7S,9R)-5-(Benzyloxy)-9-chlor-9-((4S,5S)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methylnonyl[oxy]}(tert-butyl)dimethylsilan (131)}

Gemäß AAV4 wurden 3.24 g (4.40 mmol, 1.0 Äq.) **130** mit 848 µl (ρ = 1.32 g/ml, 13.2 mmol, 3.0 Äq.) DCM abs., 3.43 ml (5.49 mmol, 1.25 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan), 846 µl (ρ = 0.71 g/ml, 5.93 mmol, 1.35 Äq.) Diisopropylamin abs. und 2.99 g (22.0 mmol, 5.0 Äq.) Zinkchlorid umgesetzt und 2 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben, 5 min gerührt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknung im HV wurden 3.36 g (4.29 mmol, 98 % d. Th.) **131** als gelbes Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 27-H), 0.83–0.92 (sh, 12 H, 21-H, 29-H), 0.92–1.11 (sh, 4 H, 2-H, 3-H), 1.00–1.23 (sh, 6 H, 2-H', 3-H'), 1.34 (m, 2 H, 4-H), 1.40–1.64 (sh, 7 H, 3-H'' 11-H_a, 12-H, 13-H), 1.63–1.72 (sh, 3 H, 1-H, 11-H_b), 1.71–1.82 (sh, 6 H, 1-H', 2-H'', 3-H'''), 1.91 (m, 2 H, 7-H), 2.23 (m, 1 H, 9-H), 3.36 (m, 1 H, 10-H), 3.62 (t, $^3J_{14,13} = 5.7$ Hz, 2 H, 14-H), 3.77–3.85 (sh, 4 H, 6-H, 20-H), 3.92 (m, 2 H, 5-H), 4.06 (m, 1 H, 8-H), 4.43 (d, $^2J_{22a,22b} = 10.8$ Hz, 1 H, 22-H_a), 4.47–4.60 (sh, 3 H, 15-H, 22-H_b), 6.85 (d, $^3J_{18,17} = 8.6$ Hz, 2 H, 18-H), 7.22–7.29 (sh, 3 H, 17-H, 26-H), 7.29–7.41 (sh, 4 H, 24-H, 25-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = −5.3 (q, C-27), 10.4 (q, C-21), 18.3 (s, C-28), 20.9 (t, C-12), 25.8 (t, C-2), 25.9 (t, C-3), 26.0 (q, C-29), 26.4 (t, C-1), 27.3 (t, C-2'), 28.2 (t, C-3'), 30.5 (t, C-11), 33.2 (t, C-13), 34.7 (t, C-7), 38.1 (d, C-9), 42.8 (d, C-4), 55.3 (q, C-20), 63.2 (t, C-14), 71.4 (t, C-22), 71.5 (t, C-15), 75.6 (d, C-8), 79.7 (d, C-10), 84.0 (d, C-5), 113.8 (d, C-18), 127.4 (d, C-26), 128.0 (d, C-24), 128.2 (d, C-25), 129.5 (d, C-17), 130.9 (s, C-16), 138.8 (s, C-23), 159.1 (s, C-19).

Das Signal von C-6 liegt im Rauschen des Spektrums.

Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = -7.1$ (c = 1.0, CHCl ₃)
--------------------------	--

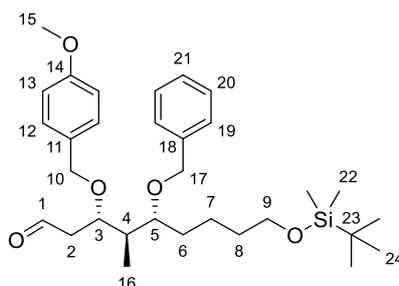
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₇₂ O ₆ BClSi [M] ⁺	782.4874	782.4881

(3*S*,4*R*,5*R*)-5-(Benzyloxy)-9-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy]-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylnonanal (132)

Zu einer Lösung von 3.33 g (4.25 mmol, 1.0 Äq.) **131** in 18 ml THF sowie 18 ml Wasser wurden bei RT 901 mg (8.50 mmol, 2.0 Äq.) Natriumcarbonat und 789 μ l ($\rho = 1.11$ g/ml, 8.50 mmol, 2.0 Äq.) Wasserstoffperoxid (33 % in Wasser) gegeben. Nach 22 h Rühren wurden 64 mg (425 μ mol, 0.1 Äq.) Natriumiodid und 2.11 g (8.50 mmol, 2.0 Äq.) Natriumthiosulfat-Pentahydrat zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 18 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert.

Zur Abtrennung des (S,S)-DICHD wurde das Filtrat mit 305 mg (5.10 mmol, 1.2 Äq.) Methylboronsäure sowie 6 g wasserfreiem Magnesiumsulfat versetzt und 23 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 85:15) lieferte 1.13 g (2.18 mmol, 51 % d. Th.) des Aldehyds **132** als schwach gelbes Öl sowie 1.06 g (4.25 mmol, quant.) des Methylboronsäureesters **52** als farbloses Öl.

R_f(**132**) = 0.11 (PE/EE 9:1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.06$ (s, 6 H, 22-H), 0.88 (d, ³J_{16,4} = 7.1 Hz, 3 H, 16-H), 0.90 (s, 9 H, 24-H), 1.35–1.65 (sh, 6 H, 6-H, 7-H, 8-H), 2.25 (m, 1 H, 4-H), 2.39 (ddd, ²J_{2a,2b} = 16.3 Hz, ³J_{2a,3} = 3.3 Hz, ³J_{2a,1} = 1.5 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.51 (ddd, ²J_{2b,2a} = 16.3 Hz, ³J_{2b,3} = 8.7 Hz, ³J_{2b,1} = 2.9 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.34 (m, 1 H, 5-H), 3.62 (t, ³J_{9,8} = 6.1 Hz, 2 H, 9-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 4.17 (ddd, ³J_{3,2b} = 8.6 Hz, ³J_{3,4} = 5.0 Hz, ³J_{3,2a} = 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.33–4.43 (sh, 2 H, 10-H_a, 17-H_a), 4.45 (d, ²J_{10b,10a} = 11.1 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.53 (d, ²J_{17b,17a} = 11.5 Hz, 1 H, 17-H_b), 6.85 (d, ³J_{13,12} = 8.6 Hz, 2 H, 13-H), 7.20 (d, ³J_{12,13} = 8.7 Hz, 2 H, 12-H), 7.24–7.35 (sh, 5 H, 19-H, 20-H, 21-H), 9.63 (dd, ³J_{1,2b} = 2.7 Hz, ³J_{1,2a} = 1.5 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (q, C-22), 10.5 (q, C-16), 18.4 (s, C-23), 21.0 (t, C-7), 26.0 (q, C-24), 30.0 (t, C-6), 33.1 (t, C-8), 37.8 (d, C-4), 44.8 (t, C-2), 55.2 (q, C-15), 63.1 (t, C-9), 70.7 (t, C-10), 71.1 (t, C-17), 74.1 (d, C-3), 79.6 (d, C-5), 113.8 (d, C-13), 127.6 (d, C-21), 127.9 (d, C-19), 128.4 (d, C-20), 129.5 (d, C-12), 130.3 (s, C-11), 138.5 (s, C-18), 159.2 (s, C-14), 202.2 (d, C-1).

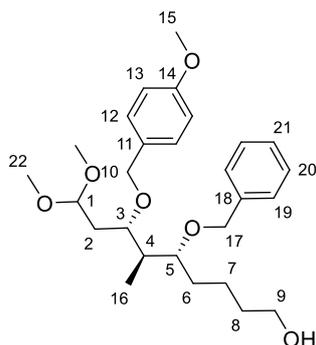
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.5$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₁ H ₄₉ O ₅ Si [M+H] ⁺	529.3344	529.3312

(5*R*,6*R*,7*S*)-5-(Benzyloxy)-9,9-dimethoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylnonan-1-ol (133)

966 mg (1.83 mmol, 1.0 Äq.) **132** wurden in einer Mischung aus 35 ml Methanol abs. und 35 ml DCM abs. gelöst und bei RT mit 42 mg (183 μ mol, 0.1 Äq.) Camphersulfonsäure versetzt. Nach 17 h Rühren bei RT wurde mit EE verdünnt sowie zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach

Trocknung im HV wurden 824 mg (1.79 mmol, 98 % d. Th.) **133** als schwach gelbes Öl erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, ³J_{16,4} = 7.1 Hz, 3 H, 16-H), 1.40 (m, 1 H, 7-H_a), 1.44–1.65 (sh, 6 H, 6-H, 7-H_b, 8-H, OH), 1.70 (ddd, ²J_{2a,2b} = 14.2 Hz, ³J_{2a,3} = 9.8 Hz, ³J_{2a,1} = 3.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 1.80 (ddd, ²J_{2b,2a} = 14.3 Hz, ³J_{2b,1} = 8.2 Hz, ³J_{2b,3} = 2.4 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.19 (m, 1 H, 4-H), 3.21 (s, 3 H, 22-H), 3.31 (s, 3 H, 22-H'), 3.36 (m, 1 H, 5-H), 3.62 (t, ³J_{9,8} = 6.2 Hz, 2 H, 9-H), 3.75–3.85 (sh, 4 H, 3-H, 15-H), 4.35 (d, ²J_{10a,10b} = 11.2 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.40–4.48 (sh, 3 H, 10-H_b, 17-H), 4.50 (dd, ³J_{1,2b} = 8.0 Hz, ³J_{1,2a} = 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 6.84 (d, ³J_{13,12} = 8.6 Hz, 2 H, 13-H), 7.23 (d, ³J_{12,13} = 8.4 Hz, 2 H, 12-H), 7.27–7.41 (sh, 5 H, 19-H, 20-H, 21-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.3 (q, C-16), 20.9 (t, C-7), 30.2 (t, C-6), 33.0 (t, C-8), 34.3 (t, C-2), 38.3 (d, C-4), 53.1 (q, C-22'), 53.4 (q, C-22), 55.3 (q, C-15), 62.9 (t, C-9), 70.7 (t, C-10), 71.4 (t, C-17), 75.5 (d, C-3), 80.0 (d, C-5), 103.0 (d, C-1), 113.7 (d, C-13), 127.4 (d, C-21), 127.8 (d, C-19), 128.2 (d, C-20), 129.6 (d, C-12), 130.9 (s, C-11), 138.9 (s, C-18), 159.1 (s, C-14).

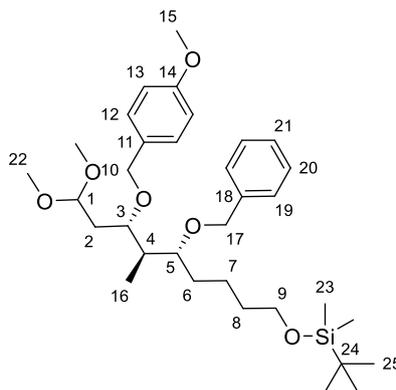
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₁ O ₆ [M+H] ⁺	461.2898	461.2888

{[(5*R*,6*R*,7*S*)-5-(Benzyloxy)-9,9-dimethoxy-7-({4-methoxybenzyl}oxy)-6-methylnonyl]oxy}(tert-butyl)dimethylsilan (134**)**

Zu einer Lösung von 828 mg (1.80 mmol, 1.0 Äq.) **133** in 2 ml DMF abs. wurden bei 0 °C 135 mg (1.98 mmol, 1.1 Äq.) Imidazol und 298 mg (1.98 mmol, 1.1 Äq.) TBSCI gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Nach Verdünnen mit Diethylether wurde einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15) wurden 851 mg (1.48 mmol, 82 % d. Th.) **134** als farbloses Öl erhalten.

R_f(134) = 0.43 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 23-H), 0.87 (d, ³J_{16,4} = 6.9 Hz, 3 H, 16-H), 0.90 (s, 9 H, 25-H), 1.40 (m, 1 H, 7-H_a), 1.47–1.57 (sh, 4 H, 6-H_a, 7-H_b, 8-H), 1.62 (m, 1 H, 6-H_b), 1.69 (ddd, ²J_{2a,2b} = 14.2 Hz, ³J_{2a,3} = 9.8 Hz, ³J_{2a,1} = 3.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 1.80 (ddd, ²J_{2b,2a} = 14.2 Hz, ³J_{2b,1} = 8.2 Hz, ³J_{2b,3} = 2.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.19 (m, 1 H, 4-H), 3.20 (s, 3 H, 22-H), 3.31 (s, 3 H, 22-H'), 3.35 (m, 1 H, 5-H), 3.62 (t, ³J_{9,8} = 6.3 Hz, 2 H, 9-H), 3.79 (s, 3 H, 15-H), 3.81 (m, 1 H, 3-H), 4.34 (d, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.42–4.47 (sh, 2 H, 10-H_b, 17-H_a), 4.47–4.52 (sh, 2 H, 1-H, 17-H_b), 6.84 (d, ³J_{13,12} = 8.8 Hz, 2 H, 13-H), 7.23 (d, ³J_{12,13} = 8.5 Hz, 2 H, 12-H), 7.27 (m, 1 H, 21-H), 7.31–7.37 (sh, 4 H, 19-H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –5.3 (q, C-23), 10.3 (q, C-16), 18.4 (s, C-24), 21.1 (t, C-7), 26.0 (q, C-25), 30.5 (t, C-6), 33.2 (t, C-8), 34.2 (t, C-2), 38.3 (d, C-4), 53.1 (q, C-22'), 53.4 (q, C-22), 55.3 (q, C-15), 63.2 (t, C-9), 70.7 (t, C-10), 71.5 (t, C-17), 75.4 (d, C-3), 80.2 (d, C-5), 103.1 (d, C-1), 113.7 (d, C-13), 127.3 (d, C-21), 127.8 (d, C-19), 128.2 (d, C-20), 129.6 (d, C-12), 131.0 (s, C-11), 138.9 (s, C-18), 159.1 (s, C-14).

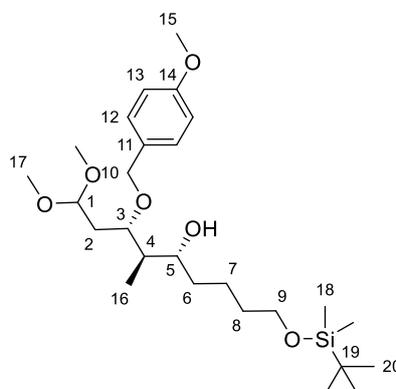
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -30.3$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₂ H ₄₉ O ₆ Si [M–H–CH ₄] ⁺	557.3293	557.3280

(3*S*,4*R*,5*R*)-9-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1,1-dimethoxy-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylnonan-5-ol (**135**)

Eine Lösung von 835 mg (1.45 mmol, 1.0 Äq.) **134** in 65 ml Ethanol wurde mit einem Überschuss (ca. 1.50 g) an Raney-Nickel (aktiviert, Lagerung in Wasser, zweifach mit Ethanol gewaschen) versetzt und 55 h mit einem Wasserstoffballon bei RT hydriert. Anschließend wurde mit EE verdünnt über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknung im HV wurden 689 mg (1.42 mmol, 98 % d. Th.) **135** als farbloses Öl erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.

R_f(135) = 0.19 (PE/EE 8:2)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, 18-H), 0.84 (d, ³J_{16,4} = 7.0 Hz, 3 H, 16-H), 0.89 (s, 9 H, 20-H), 1.33–1.46 (sh, 2 H, 6-H_a, 7-H_a), 1.47–1.62 (sh, 4 H, 6-H_b, 7-H_b, 8-H), 1.67–1.95 (sh, 3 H, 2-H, 4-H), 2.53 (d, ³J_{OH,5} = 3.3 Hz, 1 H, OH), 3.30 (s, 3 H, 17-H), 3.32 (s, 3 H, 17-H'),

3.44 (m, 1 H, 5-H), 3.62 (t, $^3J_{9,8} = 5.5$ Hz, 2 H, 9-H), 3.76 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 4.40 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.0$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.44–4.54 (sh, 2 H, 1-H, 10-H_b), 6.87 (d, $^3J_{13,12} = 8.6$ Hz, 2 H, 13-H), 7.26 (d, $^3J_{12,13} = 8.4$ Hz, 2 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-18), 11.3 (q, C-16), 18.4 (s, C-19), 21.7 (t, C-7), 26.0 (q, C-20), 32.8 (t, C-8), 34.3 (t, C-2), 34.6 (t, C-6), 41.3 (d, C-4), 53.1 (q, C-17'), 53.3 (q, C-17), 55.3 (q, C-15), 63.2 (t, C-9), 71.1 (t, C-10), 73.7 (d, C-5), 77.1 (d, C-3), 103.0 (d, C-1), 113.8 (d, C-13), 129.5 (d, C-12), 130.7 (s, C-11), 159.2 (s, C-14).

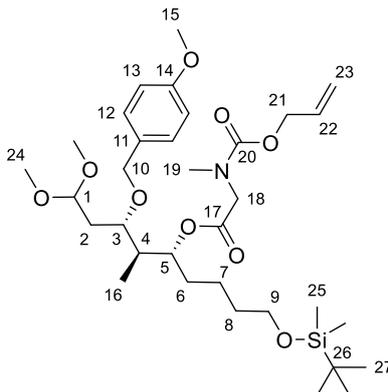
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI): Das Produkt zersetzte sich bei der Messung.

***N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*N*-methylglycin-(3*S*,4*S*,5*R*)-9-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1,1-dimethoxy-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylnonan-5-ylester (136)**

664 mg (1.37 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **135**, 605 mg (3.42 mmol, 2.5 Äq.) Alloc-Sarkosin^[271] sowie 34 mg (274 μmol , 0.2 Äq.) DMAP wurden in 21 ml DCM abs. gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 848 mg (4.11 mmol, 3.0 Äq.) DCC zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Nach 18 h Rühren wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt, der Rückstand in Acetonitril suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2). Nach Trocknung im HV wurden 656 mg (1.03 mmol, 75 % d. Th.) **136** als farbloses Öl erhalten.

R_f(136) = 0.37 (PE/EE 7:3)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C): $\delta = 0.03$ (s, 6 H, 25-H), 0.86 (d, $^3J_{16,4} = 7.2$ Hz, 3 H, 16-H), 0.88 (s, 9 H, 27-H), 1.30 (m, 2 H, 7-H), 1.41–1.75 (sh, 6 H, 2-H, 6-H, 8-H), 2.12 (m, 1 H, 4-H), 2.91 (s, 3 H, 19-H), 3.22 (s, 3 H, 24-H), 3.23 (s, 3 H, 24-H'), 3.51 (ddd, $^3J_{3,2b} = 8.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.0$ Hz, $^3J_{3,2a} = 3.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.57 (t, $^3J_{9,8} = 6.4$ Hz, 2 H, 9-H), 3.76 (s, 3 H, 15-H), 3.96 (d, $^2J_{18a,18b} = 17.6$ Hz, 1 H, 18-H_a), 4.02 (d, $^2J_{18b,18a} = 17.6$ Hz, 1 H, 18-H_b), 4.37 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.3$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.40 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.3$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.45 (dd, $^3J_{1,2b} = 7.2$ Hz, $^3J_{1,2a} = 3.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.53 (m, 2 H, 21-H), 4.93 (m, 1 H, 5-H), 5.17 (d, $^3J_{23b,22} = 10.4$ Hz, 1 H, 23-H_a), 5.27 (d, $^3J_{23a,22} = 18.2$ Hz, 1 H, 23-H_a), 5.91 (m, 1 H, 22-H), 6.90 (d, $^3J_{13,12} = 8.8$ Hz, 2 H, 13-H), 7.24 (d, $^3J_{12,13} = 8.8$ Hz, 2 H, 12-H).

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (s, 6 H, 25-H), 0.84–0.95 (sh, 12 H, 16-H, 27-H), 1.34 (m, 2 H, 7-H), 1.51 (m, 2 H, 6-H), 1.59–1.87 (sh, 4 H, 2-H, 8-H), 2.17 (m, 1 H, 4-H), 2.97 (s, 3 H, 19-H), 3.24 (s, 3 H, 24-H), 3.26 (s, 3 H, 24-H'), 3.51–3.64 (sh, 3 H, 3-H, 9-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.91 (d, $^2J_{18a,18b} = 17.7$ Hz, 1 H, 18-H_a), 4.01 (d, $^2J_{18b,18a} = 18.0$ Hz, 1 H, 18-H_b), 4.34 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.1$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.45 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.0$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.53 (m, 1 H, 1-H), 4.59 (m, 2 H, 21-H), 4.97 (m, 1 H, 5-H), 5.12–5.36 (sh, 2 H, 23-H_a, 23-H_b), 5.91 (m, 1 H, 22-H), 6.87 (d, $^3J_{13,12} = 8.6$ Hz, 2 H, 13-H), 7.25 (m, 2 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (q, C-25), 10.5 (q, C-16), 18.3 (s, C-26), 21.5 (t, C-7), 26.0 (q, C-27), 31.3 (t, C-8), 32.7 (t, C-6), 33.5 (t, C-2), 35.9 (q, C-19), 38.2 (d, C-4), 50.5 (t,

C-18), 52.6 (q, C-24'), 53.1 (q, C-24), 55.3 (q, C-15), 62.9 (t, C-9), 66.3 (t, C-21), 70.7 (t, C-10), 75.3 (d, C-3), 76.3 (d, C-5), 102.4 (d, C-1), 113.8 (d, C-13), 117.3 (t, C-23), 129.4 (d, C-12), 130.7 (s, C-11), 132.8 (d, C-22), 156.4 (s, C-20), 159.2 (s, C-14), 169.1 (s, C-17).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.97 (s, 3 H, 19-H), 4.35 (d, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.45 (d, ²J_{10b,10a} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 35.1 (q, C-19), 38.3 (d, C-4), 50.6 (t, C-18), 76.2 (d, C-5), 102.3 (d, C-1), 155.9 (s, C-20).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

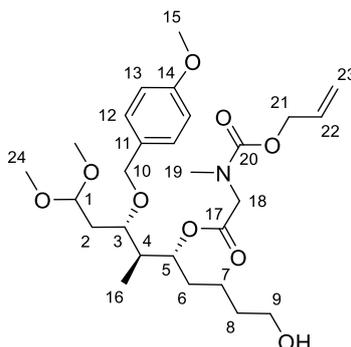
HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₃₂H₅₄O₈NSi [M-OMe]⁺ 608.3613 608.3601

N-[(Allyloxy)carbonyl]-N-methylglycin-(3S,4S,5R)-9-hydroxy-1,1-dimethoxy-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methylnonan-5-ylester (137)

Zu einer Lösung von 627 mg (980 μmol, 1.0 Äq.) **136** in 5 ml THF abs. wurden bei RT 1.08 ml (1.08 mmol, 1.1 Äq.) TBAF (1.0 M in THF) gegeben. Nach 23 h Rühren wurde mit EE verdünnt und mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 4:6) gereinigt. Nach Trocknung im HV wurden 406 mg (772 μmol, 79 % d. Th.) **137** als farbloses Öl erhalten.

R_f(137) = 0.16 (PE/EE 4:6)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 100 °C): δ = 0.86 (d, ³J_{16,4} = 6.9 Hz, 3 H, 16-H), 1.30 (m, 2 H, 7-H), 1.18–1.78 (sh, 7 H, 2-H, 6-H, 7-H, 8-H, OH), 2.13 (m, 1 H, 4-H), 2.91 (s, 3 H, 19-H), 3.22 (s, 3 H, 24-H), 3.23 (s, 3 H, 24-H'), 3.39 (t, ³J_{9,8} = 6.4 Hz, 2 H, 9-H), 3.52 (ddd, ³J_{3,2b} = 8.6 Hz, ³J_{3,4} = 4.9 Hz, ³J_{3,2a} = 3.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, 15-H), 3.96 (d, ²J_{18a,18b} = 17.6 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.03 (d, ²J_{18b,18a} = 17.9 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.37 (d, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.41 (d, ²J_{10b,10a} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.45 (dd, ³J_{1,2b} = 7.2 Hz, ³J_{1,2a} = 3.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.53 (m, 2 H, 21-H), 4.92 (m, 1 H, 5-H), 5.18 (d, ³J_{23b,22} = 10.4 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.27 (d, ³J_{23a,22} = 17.3 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.91 (m, 1 H, 22-H), 6.91 (d, ³J_{13,12} = 8.8 Hz, 2 H, 13-H), 7.25 (d, ³J_{12,13} = 8.5 Hz, 2 H, 12-H).

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J_{16,4} = 7.0 Hz, 3 H, 16-H), 1.26–1.60 (sh, 6 H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.69 (m, 4 H, 2-H), 1.91 (bs, 1 H, OH), 2.17 (m, 1 H, 4-H), 2.99 (s, 3 H, 19-H), 3.24 (s, 3 H, 24-H), 3.28 (s, 3 H, 24-H'), 3.52–3.64 (sh, 3 H, 3-H, 9-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.84 (d, ²J_{18a,18b} = 17.6 Hz, 1 H, 18-H_a), 4.12 (d, ²J_{18b,18a} = 17.6 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.36 (d, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.46 (d, ²J_{10b,10a} = 11.1 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.53 (m, 1 H, 1-H), 4.59 (m, 2 H, 21-H), 4.97 (m, 1 H, 5-H), 5.13–5.38 (sh, 2 H, 23-H_a, 23-H_b), 5.91 (m, 1 H, 22-H), 6.88 (d, ³J_{13,12} = 8.7 Hz, 2 H, 13-H), 7.26 (d, ³J_{12,13} = 8.6 Hz, 2 H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.4 (q, C-16), 21.1 (t, C-7), 31.1 (t, C-8), 32.4 (t, C-6), 33.4 (t, C-2), 35.4 (q, C-19), 38.2 (d, C-4), 50.9 (t, C-18), 52.6 (q, C-24'), 53.2 (q, C-24), 55.3 (q, C-15), 62.4 (t, C-9), 66.4 (t, C-21), 70.7 (t, C-10), 75.2 (d, C-3), 76.1 (d, C-5), 102.4 (d, C-1),

113.8 (d, C-13), 117.4 (t, C-23), 129.5 (d, C-12), 130.7 (s, C-11), 132.8 (d, C-22), 156.6 (s, C-20), 159.2 (s, C-14), 169.3 (s, C-17).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.98 (s, 3 H, 19-H), 3.25 (s, 3 H, 24-H), 4.02 (d, $^2J_{18b,18a}$ = 17.5 Hz, 1 H, 18-H_b), 4.45 (d, $^2J_{10b,10a}$ = 11.1 Hz, 1 H, 10-H_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.1 (t, C-7), 33.5 (t, C-2), 36.0 (q, C-19), 38.3 (d, C-4), 50.6 (t, C-18), 62.6 (t, C-9), 66.3 (t, C-21).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.4$ (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (CI): Das Produkt zersetzte sich bei der Messung.

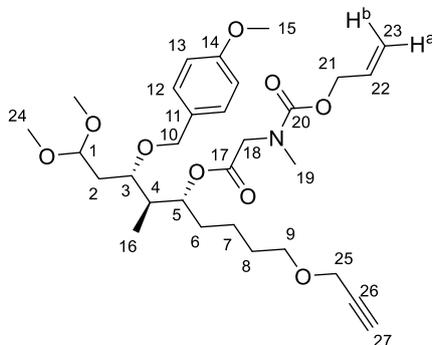
***N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*N*-methylglycin-{(3*S*,4*S*,5*R*)-1,1-dimethoxy-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methyl-9-[prop-2-in-1-yloxy]nonan-5-yl}ester (138a)**

***N*-[(Allyloxy)carbonyl]-*N*-methylglycin-{(5*R*,6*R*,7*S*)-5-hydroxy-9,9-dimethoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylnonyl}ester (138b)**

Eine Lösung von 390 mg (742 μmol , 1.0 Äq.) **137** in 4 ml DMF abs. wurde bei 0 °C mit 36 mg (890 μmol , 1.2 Äq.) Natriumhydrid (60 % in Paraffinöl) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurden 124 μl (ρ = 1.335 g/ml, 1.11 mmol, 1.5 Äq.) Propargylbromid (80 % in Toluol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 6 h gerührt. Nach Verdünnen mit EE wurde dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2 \rightarrow 1:3) lieferte 70 mg (124 μmol , 17 % d. Th.) Propargylether **138a** als schwach gelbes Öl sowie 39 mg (74 μmol , 10 % d. Th.) Umesterungsprodukt **138b** als gelbes Öl.

$R_f(\mathbf{138a}) = 0.52$ (PE/EE 4:6); $R_f(\mathbf{138b}) = 0.26$ (PE/EE 4:6)

Hauptprodukt (138a):



Rotamer a:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, $^3J_{16,4}$ = 6.9 Hz, 3 H, 16-H), 1.35 (m, 2 H, 7-H), 1.50–1.65 (sh, 4 H, 6-H, 8-H), 1.70 (m, 2 H, 2-H), 2.17 (m, 1 H, 4-H), 2.41 (m, 1 H, 27-H), 2.97 (s, 3 H, 19-H), 3.24 (s, 3 H, 24-H'), 3.28 (s, 3 H, 24-H), 3.48 (m, 2 H, 9-H), 3.56 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.86–4.19 (sh, 4 H, 9-H, 25-H), 4.36 (d, $^2J_{10a,10b}$ = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.45 (d, $^2J_{10b,10a}$ = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_b), 4.53 (m, 1 H, 1-H), 4.59 (m, 2 H, 21-H), 4.96 (m, 1 H, 5-H), 5.18 (ddt, $^3J_{23a,22}$ = 10.4 Hz, $^2J_{23a,23b} \approx ^4J_{23b,21}$ = 1.3 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.26 (ddt, $^3J_{23b,22}$ = 17.0 Hz, $^2J_{23b,23a} \approx ^4J_{23b,21}$ = 1.6 Hz, 1 H, 23-H_b), 5.91 (m, 1 H, 22-H), 6.88 (m, 2 H, 13-H), 7.26 (m, 2 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 10.5 (q, C-16), 21.8 (t, C-7), 29.3 (t, C-8), 31.2 (t, C-6), 33.5 (t, C-2), 36.0 (q, C-19), 38.3 (d, C-4), 50.7 (t, C-18), 52.6 (q, C-24), 53.2 (q, C-24'), 55.3 (q, C-15), 58.0 (t, C-25), 66.3 (t, C-21), 69.8 (t, C-9), 70.7 (t, C-10), 74.1 (d, C-27), 75.3 (d, C-3), 76.1 (d, C-5), 79.9 (s, C-26), 102.4 (d, C-1), 113.8 (d, C-13), 117.3 (t, C-23), 129.5 (d, C-12), 130.7 (s, C-11), 132.8 (d, C-22), 155.9 (s, C-20), 159.2 (s, C-14), 169.1 (s, C-17).

Rotamer b (ausgewählte Signale):

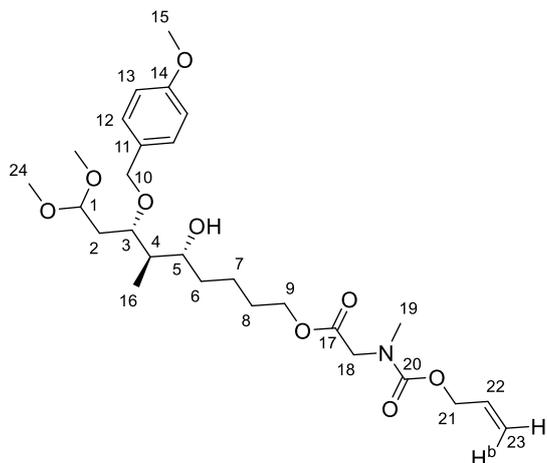
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, ³J_{16,4} = 6.9 Hz, 3 H, 16-H), 2.98 (s, 3 H, 19-H), 4.35 (d, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 5.21 (ddt, ³J_{23a,22} = 10.6 Hz, ²J_{23a,23b} ≈ ⁴J_{23b,21} = 1.4 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.31 (ddt, ³J_{23b,22} = 17.3 Hz, ²J_{23b,23a} ≈ ⁴J_{23b,21} = 1.6 Hz, 1 H, 23-H_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (t, C-7), 31.2 (t, C-6), 35.1 (q, C-19), 38.2 (d, C-4), 50.6 (t, C-18), 52.6 (q, C-24), 66.3 (t, C-21), 69.8 (t, C-9), 70.8 (t, C-10), 74.2 (d, C-27), 76.2 (d, C-5), 80.0 (s, C-26), 102.5 (d, C-1), 117.4 (t, C-23), 129.4 (d, C-12), 130.6 (s, C-11), 132.9 (d, C-22), 156.4 (s, C-20), 169.2 (s, C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -19.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₂₉H₄₂O₈N [M-OMe]⁺ 532.2905 532.2905

Nebenprodukt (138b):*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, ³J_{16,4} = 6.9 Hz, 3 H, 16-H), 1.35–1.44 (sh, 2 H, 6-H_a, 7-H_a), 1.53–1.77 (sh, 5 H, 2-H_a, 6-H_b, 7-H_b, 8-H), 1.82–1.92 (sh, 2 H, 2-H_b, 4-H), 2.75 (bs, 1 H, OH), 2.99 (s, 3 H, 19-H), 3.30 (s, 3 H, 24-H), 3.32 (s, 3 H, 24-H'), 3.42 (m, 1 H, 5-H), 3.73 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 4.01 (m, 2 H, 18-H), 4.15 (m, 2 H, 9-H), 4.41 (d, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.46–4.51 (sh, 2 H, 1-H, 10-H_b), 4.61 (dt, ³J_{21,22} = 5.5 Hz, ⁴J_{21,23} = 1.5 Hz, 2 H, 21-H), 5.21 (ddt, ³J_{23a,22} = 10.4 Hz, ²J_{23a,23b} ≈ ⁴J_{23b,21} = 1.3 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.32 (ddt, ³J_{23b,22} = 17.3 Hz, ²J_{23b,23a} ≈ ⁴J_{23b,21} = 1.6 Hz, 1 H, 23-H_b), 5.91 (m, 1 H, 22-H), 6.87 (m, 2 H, 13-H), 7.26 (m, 2 H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.5 (q, C-16), 21.8 (t, C-7), 28.6 (t, C-8), 34.3 (t, C-6), 34.4 (t, C-2), 35.3 (q, C-19), 41.4 (d, C-4), 50.7 (t, C-18), 53.1 (q, C-24), 53.3 (q, C-24'), 55.3 (q, C-15), 65.1 (t, C-9), 66.4 (t, C-21), 71.1 (t, C-10), 73.6 (d, C-5), 77.2 (d, C-3), 103.0 (d, C-1), 113.8 (d, C-13), 117.3 (t, C-23), 129.5 (d, C-12), 130.6 (s, C-11), 132.8 (d, C-22), 156.6 (s, C-20), 159.2 (s, C-14), 169.7 (s, C-17).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.41 (d, ²J_{10a,10b} = 11.0 Hz, 1 H, 10-H_a), 4.61 (dt, ³J_{21,22} = 5.4 Hz, ⁴J_{21,23} = 1.4 Hz, 2 H, 21-H), 5.18 (ddt, ³J_{23a,22} = 10.6 Hz, ²J_{23a,23b} ≈ ⁴J_{23b,21} = 1.4 Hz, 1 H, 23-H_a), 5.26 (ddt, ³J_{23b,22} = 17.3 Hz, ²J_{23b,23a} ≈ ⁴J_{23b,21} = 1.6 Hz, 1 H, 23-H_b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 11.6 (q, C-16), 21.8 (t, C-7), 28.7 (t, C-8), 34.5 (t, C-2), 36.0 (q, C-19), 41.5 (d, C-4), 50.6 (t, C-18), 53.2 (q, C-24), 53.5 (q, C-24'), 65.2 (t, C-9), 66.2 (t, C-21), 71.2 (t, C-10), 73.6 (d, C-5), 103.0 (d, C-1), 117.2 (t, C-23), 130.6 (s, C-11), 155.9 (s, C-20), 169.6 (s, C-17).

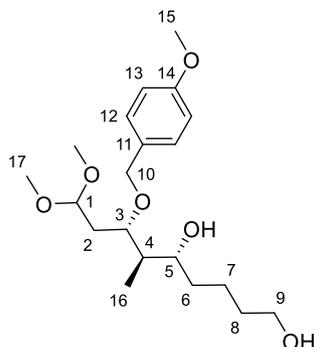
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI): Das Produkt zersetzte sich bei der Messung.

(5*R*,6*R*,7*S*)-9,9-Dimethoxy-7-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methylnonan-1,5-diol (139)

Eine Lösung von 976 mg (2.12 mmol, 1.0 Äq.) **133** in 85 ml Ethanol wurde mit einem Überschuss (ca. 2.50 g) an Raney-Nickel (aktiviert, Lagerung in Wasser, zweifach mit Ethanol gewaschen) versetzt und 17 h bei Atmosphärendruck bei RT hydriert. Anschließend wurde mit EE verdünnt über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknung im HV wurden 724 mg (1.96 mmol, 92 % d. Th.) **139** als farbloses Harz erhalten, das ohne Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wurde.

$R_f(\mathbf{139}) = 0.22$ (EE)



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.85$ (d, $^3J_{16,4} = 7.3$ Hz, 3 H, 16-H), 1.27–1.44 (sh, 2 H, 6-H_a, 7-H_a), 1.47–1.64 (sh, 5 H, 2-H_a, 6-H_b, 7-H_b, 8-H), 1.81 (ddd, $^2J_{2b,2a} = 14.3$ Hz, $^3J_{2b,1} = 8.4$ Hz, $^3J_{2b,3} = 2.2$ Hz, 1 H, 2-H_b), 1.97 (dq, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz, $^3J_{4,16} = 6.9$ Hz, $^3J_{4,3} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 3.25 (s, 3 H, 17-H), 3.30 (s, 3 H, 17-H'), 3.39 (m, 1 H, 5-H), 3.57 (t, $^3J_{9,8} = 6.3$ Hz, 2 H, 9-H), 3.78 (s, 3 H, 15-H), 3.87 (ddd, $^3J_{3,2a} = 10.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.3$ Hz, $^3J_{3,2b} = 2.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.34 (d, $^2J_{10a,10b} = 11.0$ Hz, 1 H, 10-H_a), 4.47 (d, $^2J_{10b,10a} = 11.3$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.52 (dd, $^3J_{1,2b} = 8.2$ Hz, $^3J_{1,2a} = 3.2$ Hz, 1 H, 1-H), 6.90 (d, $^3J_{13,12} = 8.8$ Hz, 2 H, 13-H), 7.27 (d, $^3J_{12,13} = 8.5$ Hz, 2 H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 10.9$ (q, C-16), 23.1 (t, C-7), 33.9 (t, C-8), 34.4 (t, C-2), 35.7 (t, C-6), 42.1 (d, C-4), 53.4 (q, C-17), 53.7 (q, C-17'), 55.8 (q, C-15), 63.1 (t, C-9), 71.9 (t, C-10), 73.8 (d, C-5), 77.3 (d, C-3), 104.4 (d, C-1), 114.9 (d, C-13), 131.0 (d, C-12), 132.3 (s, C-11), 160.9 (s, C-14).

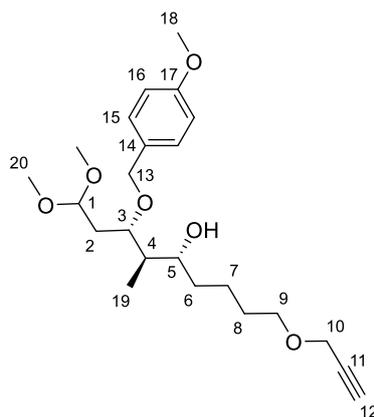
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -21.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₅ O ₆ [M+H] ⁺	371.2428	341.2431

(3*S*,4*R*,5*R*)-1,1-Dimethoxy-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methyl-9-(prop-2-in-1-yloxy)nonan-5-ol (140a)

Eine Lösung von 693 mg (1.74 mmol, 1.0 Äq.) **139** in 17.4 ml THF abs. wurde bei 0 °C nacheinander mit 205 mg (1.83 mmol, 1.05 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat und 581 μ l ($\rho = 1.335$ g/ml, 5.22 mmol, 3.0 Äq.) Propargylbromid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und 22 h gerührt. Anschließend wurden bei 0 °C nochmals 205 mg (1.83 mmol, 1.05 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben und es wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt. Nach Verdünnen mit EE wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O/MeCN 9:1 \rightarrow 5:95) lieferte 403 mg (986 μ mol, 57 % d. Th.) **140a** als schwach gelbes Öl.

$R_f(\mathbf{140a}) = 0.63$ (EE)



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.85 (d, ³J_{19,4} = 7.1 Hz, 3 H, 19-H), 1.27–1.48 (sh, 2 H, 6-H_a, 8-H_a), 1.50–1.67 (sh, 5 H, 2-H_a, 6-H_b, 7-H, 8-H_b), 1.81 (ddd, ²J_{2b,2a} = 14.3 Hz, ³J_{2b,1} = 8.2 Hz, ³J_{2b,3} = 2.4 Hz, 1 H, 2-H_b), 1.97 (dq, ³J_{4,5} ≈ ³J_{4,19} = 7.0 Hz, ³J_{4,3} = 4.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.81 (t, ⁴J_{12,10} = 2.4 Hz, 1 H, 12-H), 3.25 (s, 3 H, 20-H), 3.30 (s, 3 H, 20-H'), 3.40 (m, 1 H, 4-H), 3.53 (t, ³J_{9,8} = 6.1 Hz, 2 H, 9-H), 3.78 (s, 3 H, 18-H), 3.86 (ddd, ³J_{3,2a} = 10.0 Hz, ³J_{3,4} = 4.4 Hz, ³J_{3,2b} = 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.13 (d, ⁴J_{10,12} = 2.3 Hz, 2 H, 10-H), 4.34 (d, ²J_{13a,13b} = 11.2 Hz, 1 H, 13-H_a), 4.47 (d, ²J_{13b,13a} = 11.1 Hz, 1 H, 13-H_b), 4.52 (dd, ³J_{1,2b} = 8.2 Hz, ³J_{1,2a} = 3.2 Hz, 1 H, 1-H), 6.90 (d, ³J_{16,15} = 8.7 Hz, 2 H, 16-H), 7.27 (d, ³J_{15,16} = 8.6 Hz, 2 H, 15-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 10.9 (q, C-19), 23.4 (t, C-7), 30.7 (t, C-8), 34.5 (t, C-2), 35.5 (t, C-6), 42.2 (d, C-4), 53.4 (q, C-20), 53.7 (q, C-20'), 55.8 (q, C-18), 58.9 (t, C-10), 71.1 (t, C-9), 71.9 (t, C-13), 73.7 (d, C-5), 75.7 (d, C-12), 77.4 (d, C-3), 81.0 (s, C-11), 104.4 (d, C-1), 114.9 (d, C-16), 130.9 (d, C-15), 132.4 (s, C-14), 160.9 (s, C-17).

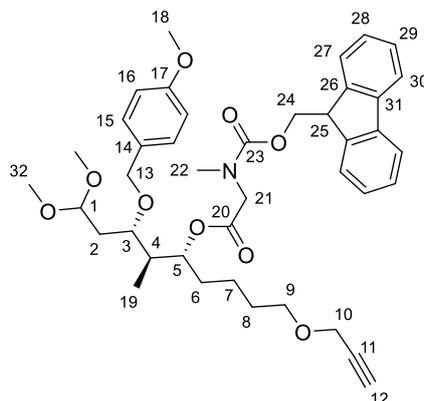
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -24.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₇ O ₆ [M+H] ⁺	409.2585	409.2629

***N*-{[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*N*-methylglycin-{(3*S*,4*S*,5*R*)-1,1-dimethoxy-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4-methyl-9-[prop-2-in-1-yloxy]nonan-5-yl}ester (141)**

416 mg (1.02 mmol, 1.0 Äq.) **140a**, 817 mg (2.55 mmol, 2.5 Äq.) Fmoc-Sarkosin und 25 mg (204 µmol, 0.2 Äq.) DMAP wurden in 19 ml DCM gelöst und bei 0 °C wurden 630 mg (3.05 mmol, 3.0 Äq.) DCC zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt und 18 h gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Acetonitril suspendiert und filtriert. Nach Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 7:3) und lyophilisiert. Es wurden 663 mg (945 µmol, 93 % d. Th.) **141** als schwach gelbes Harz erhalten.

R_f(141) = 0.39 (PE/EE 6:4)



Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J_{19,4} = 6.7 Hz, 3 H, 19-H), 1.34 (m, 2 H, 7-H), 1.44–1.66 (sh, 4 H, 6-H, 8-H), 1.73 (m, 2 H, 2-H), 2.18 (m, 1 H, 4-H), 2.39 (t, ⁴J_{12,10} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 3.03 (s, 3 H, 22-H), 3.25 (s, 3 H, 32-H'), 3.28 (s, 3 H, 32-H), 3.48 (t, ³J_{9,8} = 6.5 Hz, 2 H, 9-H), 3.57 (m, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, 18-H), 3.89–4.21 (sh, 4 H, 10-H, 21-H), 4.27 (m, 1 H, 25-H), 4.32–4.48 (sh, 4 H, 13-H, 24-H), 4.53 (dd, ³J_{1,2a} = 7.7 Hz, ³J_{1,2b} = 3.4 Hz, 1 H, 1-H), 5.00 (m, 1 H, 5-H), 6.87 (d, ³J_{16,15} = 8.4 Hz, 2 H, 16-H), 7.25 (m, 2 H, 15-H), 7.31 (m, 2 H, 28-H), 7.39 (m, 2 H, 29-H), 7.59 (m, 2 H, 27-H), 7.76 (m, 2 H, 30-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (q, C-19), 21.7 (t, C-7), 29.3 (t, C-8), 31.2 (t, C-6), 33.5 (t, C-2), 35.2 (q, C-22), 38.2 (d, C-4), 47.1 (d, C-25), 50.7 (t, C-24), 52.7 (q, C-32), 53.2 (q, C-32'), 55.3 (q, C-18), 58.0 (t, C-10), 67.9 (t, C-24), 69.8 (t, C-9), 70.7 (t, C-13), 74.1 (d, C-12), 75.2 (d, C-3), 76.1 (d, C-5), 80.0 (s, C-11), 102.5 (d, C-1), 113.7 (d, C-16), 120.0 (d, C-30), 125.1 (d, C-27), 127.0 (d, C-28), 127.7 (d, C-29), 129.4 (d, C-15), 130.7 (s, C-14), 141.3 (s, C-31), 143.9 (s, C-26), 156.6 (s, C-23), 159.1 (s, C-17), 169.1 (s, C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (t, ⁴J_{12,10} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 3.02 (s, 3 H, 22-H), 3.23 (s, 3 H, 32-H'), 3.27 (s, 3 H, 32-H), 3.33 (m, 2 H, 9-H).

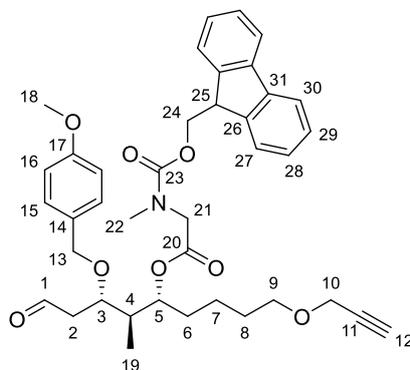
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (q, C-19), 21.9 (t, C-7), 31.0 (t, C-6), 33.6 (t, C-2), 36.0 (q, C-22), 38.3 (d, C-4), 47.2 (d, C-25), 50.6 (t, C-24), 52.6 (q, C-32), 53.2 (q, C-32'), 57.8 (t, C-10), 68.0 (t, C-24), 69.6 (t, C-9), 74.1 (d, C-12), 75.3 (d, C-3), 76.3 (d, C-5), 79.9 (s, C-11), 102.4 (d, C-1), 129.4 (d, C-15), 130.6 (s, C-14), 141.2 (s, C-31), 156.0 (s, C-23), 159.1 (s, C-17), 169.0 (s, C-20).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -16.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₀ H ₄₈ O ₈ N [M-OMe] ⁺	670.3374	670.3382

***N*-[*(9H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]-*N*-methylglycin-*-(3S,4S,5R)*-3-[*(4*-methoxybenzyl)oxy]-4-methyl-1-oxo-9-[prop-2-in-1-yloxy]nonan-5-yl]ester (**142**)**

Eine Lösung von 598 mg (826 μmol, 1.0 Äq.) **141** in 3.8 ml Acetonitril wurde bei 0 °C langsam zu 85 mg (909 μmol, 1.1 Äq.) Lithiumtetrafluorborat in 7.2 ml Acetonitril und 144 μl Wasser gegeben. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknung im HV wurden 542 mg (826 μmol, quant.) **142** als schwach gelbes Harz erhalten.

*Hauptrotamer:*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, ³J_{19,4} = 7.1 Hz, 3 H, 19-H), 1.36 (m, 2 H, 7-H), 1.45–1.64 (sh, 4 H, 6-H, 8-H), 2.19 (m, 1 H, 4-H), 2.40 (t, ⁴J_{12,10} = 2.3 Hz, 1 H, 12-H), 2.59 (m, 2 H, 2-H), 3.03 (s, 3 H, 22-H), 3.48 (t, ³J_{9,8} = 6.4 Hz, 2 H, 9-H), 3.79 (s, 3 H, 18-H), 3.91–4.14 (sh, 5 H, 3-H, 10-H, 21-H), 4.25 (m, 1 H, 25-H), 4.32–4.47 (sh, 4 H, 13-H, 24-H), 4.97 (m, 1 H, 5-H),

6.85 (m, 2 H, 16-H), 7.21 (m, 2 H, 15-H), 7.31 (dd, $^3J_{28,27} \approx ^3J_{28,29} = 7.5$ Hz, 2 H, 28-H), 7.39 (m, 2 H, 29-H), 7.60 (d, $^3J_{27,28} = 7.3$ Hz, 2 H, 27-H), 7.76 (m, 2 H, 30-H), 9.72 (m, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.6$ (q, C-19), 21.8 (t, C-7), 29.2 (t, C-8), 31.1 (t, C-6), 35.5 (q, C-22), 38.6 (d, C-4), 44.7 (t, C-2), 47.1 (d, C-25), 50.9 (t, C-21), 55.3 (q, C-18), 58.0 (t, C-10), 67.9 (t, C-24), 69.7 (t, C-9), 70.8 (t, C-13), 73.5 (d, C-3), 74.2 (d, C-12), 75.9 (d, C-5), 79.9 (s, C-11), 113.8 (d, C-16), 120.0 (d, C-30), 125.0 (d, C-27), 127.1 (d, C-28), 127.7 (d, C-29), 129.4 (d, C-15), 130.1 (s, C-14), 141.3 (s, C-31), 143.9 (s, C-26), 156.6 (s, C-23), 159.3 (s, C-17), 169.3 (s, C-20), 201.5 (d, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $^3J_{19,4} = 7.1$ Hz, 3 H, 19-H), 2.32 (t, $^4J_{12,10} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 3.00 (s, 3 H, 22-H), 3.34 (t, $^3J_{9,8} = 6.3$ Hz, 2 H, 9-H), 7.55 (d, $^3J_{27,28} = 7.2$ Hz, 2 H, 27-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.6$ (q, C-19), 22.0 (t, C-7), 30.7 (t, C-6), 36.0 (q, C-22), 38.8 (d, C-4), 45.0 (t, C-2), 47.2 (d, C-25), 50.6 (t, C-21), 57.9 (t, C-10), 68.0 (t, C-24), 69.6 (t, C-9), 70.9 (t, C-13), 74.1 (d, C-12), 76.1 (d, C-5), 79.8 (s, C-11), 129.9 (s, C-14), 141.2 (s, C-31), 155.9 (s, C-23), 169.1 (s, C-20), 201.0 (d, C-1).

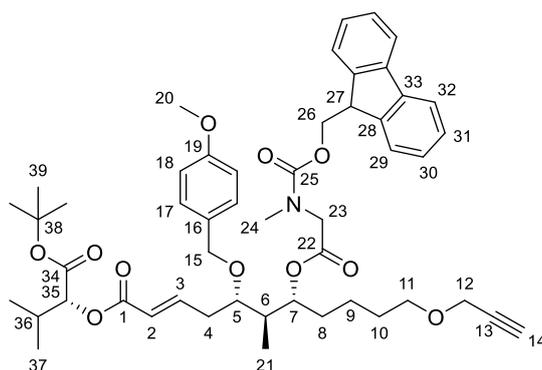
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -0.5$ (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N} [\text{M}]^+$	655.3140	655.3148

(5S,6S,7R,E)-7-[(N-[(9H-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl)-N-methylglycyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-11-[prop-2-in-1-yloxy]undec-2-ensäure-[(R)-1-(tert-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (143)

Zu einer Lösung von 110 μl ($\rho = 1.596$ g/ml, 1.04 mmol, 1.24 Äq.) HFIP in 1.7 ml DME abs. wurden bei -15 °C nacheinander 620 μl (991 μmol , 1.18 Äq.) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) sowie 355 mg (1.01 mmol, 1.20 Äq.) **100a** gelöst in 2.3 ml DME abs. gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 551 mg (840 μmol , 1.00 Äq.) **142** in 1.7 ml DME abs. zugetropft. Nach 3.5 h Rühren bei -15 °C wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben, auf RT erwärmt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3) und Lyophilisation wurden 469 mg (549 μmol , 65 % d. Th., *E:Z* > 96:4 laut $^1\text{H-NMR}$) **143** als farbloses Harz erhalten.

$R_f(\mathbf{143}) = 0.30$ (PE/EE 7:3)



Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (d, $^3J_{21,6} = 6.9$ Hz, 3 H, 21-H), 0.99 (d, $^3J_{37,36} = 6.9$ Hz, 3 H, 37-H), 1.00 (d, $^3J_{37,36} = 6.9$ Hz, 3 H, 37-H'), 1.29 (m, 2 H, 9-H), 1.37–1.57 (sh, 13 H, 8-H, 10-H, 39-H), 2.12 (m, 1 H, 6-H), 2.23 (qqd, $^3J_{36,37} \approx ^3J_{36,37} = 6.8$ Hz, $^3J_{36,35} = 4.4$ Hz, 1 H, 36-H), 2.32–2.42 (sh, 2 H, 4-H_a, 14-H), 2.50 (m, 1 H, 4-H_b), 3.01 (s, 3 H, 24-H), 3.26–3.48 (sh, $^3J_{11,10} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H, 11-H), 3.79 (s, 3 H, 20-H), 3.84–3.95 (sh, 2 H, 12-H_a, 23-H_a), 4.05–4.17 (sh, 2 H, 12-H_b, 23-H_b), 4.27 (t, $^3J_{27,26} = 7.3$ Hz, 1 H, 27-H), 4.31–4.42 (sh, 3 H, 15-H_a, 26-H), 4.45 (d, $^2J_{15b,15a} = 11.3$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.77 (d, $^3J_{35,36} = 4.4$ Hz, 1 H, 35-H), 5.10 (m, 1 H, 7-H), 5.98 (d, $^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.86 (m, 2 H, 18-H), 7.10 (m, 1 H, 3-H), 7.24 (d, $^3J_{17,18} = 8.2$ Hz,

2 H, 17-H), 7.31 (dd, ${}^3J_{30,29} \approx {}^3J_{30,31} = 7.7$ Hz, 2 H, 30-H), 7.39 (m, 2 H, 31-H), 7.58 (m, 2 H, 29-H), 7.76 (m, 2 H, 32-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.7$ (q, C-21), 17.2 (q, C-37), 18.8 (q, C-37'), 22.0 (t, C-9), 28.0 (q, C-39), 29.2 (t, C-10), 30.1 (t, C-8; d, C-36), 33.3 (t, C-4), 35.4 (q, C-24), 39.0 (d, C-6), 47.1 (d, C-27), 50.8 (t, C-23), 55.2 (q, C-20), 58.0 (t, C-12), 67.9 (t, C-26), 69.8 (t, C-11), 70.7 (t, C-15), 74.1 (d, C.14), 75.9 (d, C-7), 76.9 (d, C-35), 77.7 (d, C-5), 80.0 (s, C-13), 81.7 (s, C-38), 113.8 (d, C-18), 119.9 (d, C-32), 122.7 (d, C-2), 125.1 (d, C-29), 127.0 (d, C-30), 127.7 (d, C-31), 129.6 (d, C-17), 130.1 (s, C-16), 141.3 (s, C-33), 143.9 (s, C-28), 146.9 (d, C-3), 156.6 (s, C-25), 159.2 (s, C-19), 165.8 (s, C-1), 168.8 (s, C-34), 169.1 (s, C-22).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

${}^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, ${}^3J_{21,6} = 7.3$ Hz, 3 H, 21-H), 2.30 (t, ${}^4J_{14,12} = 2.4$ Hz, 1 H, 14-H), 2.99 (s, 3 H, 24-H), 3.78 (s, 3 H, 20-H), 4.22 (t, ${}^3J_{27,26} = 7.3$ Hz, 1 H, 27-H), 4.46 (d, ${}^3J_{15b,15a} = 11.3$ Hz, 1 H, 15-H_b), 4.77 (d, ${}^3J_{35,36} = 4.4$ Hz, 1 H, 35-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (q, C-21), 22.2 (t, C-9), 30.4 (t, C-8), 33.4 (t, C-4), 36.0 (q, C-24), 39.1 (d, C-6), 47.2 (d, C-27), 50.6 (t, C-23), 57.9 (t, C-12), 67.9 (t, C-26), 69.5 (t, C-11), 70.6 (t, C-15), 74.1 (d, C.14), 76.0 (d, C-7), 76.9 (d, C-35), 77.7 (d, C-5), 79.8 (s, C-13), 81.8 (s, C-38), 122.8 (d, C-2), 125.0 (d, C-29), 130.0 (s, C-16), 141.2 (s, C-33), 143.9 (s, C-28), 146.5 (d, C-3), 155.9 (s, C-25), 159.2 (s, C-19), 165.7 (s, C-1), 168.9 (s, C-22).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +10.3$ (c = 1.0, CHCl_3)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{O}_{11}\text{N} [\text{M}+\text{H}]^+$	854.4474	854.4475

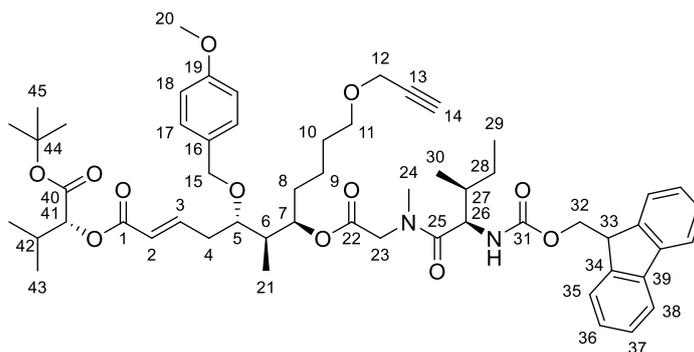
(5*S*,6*S*,7*R*,*E*)-7-[[*N*-({[(9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}-*L*-isoleucyl)-*N*-methylglycyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-11-[prop-2-in-1-yloxy]undec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (144)

Zur Fmoc-Entschützung wurden 462 mg (541 μmol , 1.0 Äq.) **143** in 13.3 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 4.52 ml ($\rho = 0.7$ g/ml, 43.3 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 30 min Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin 5 h im HV getrocknet.

Zur Herstellung des Säurechlorids wurde eine Lösung von 574 mg (1.62 mmol, 3.0 Äq.) *N*-Fmoc-Isoleucin in 18 ml DCM abs. bei 0 °C mit 215 μl ($\rho = 1.01$ g/ml, 1.62 mmol, 3.0 Äq.) Ghosez-Reagenz^[187] versetzt. Nach 20 min Rühren bei 0 °C wurde die Säurechlorid-Lösung bei 0 °C zu einer Lösung des freienamins sowie 567 μl ($\rho = 0.74$ g/ml, 3.25 mmol, 6.0 Äq.) DIPEA in 7.6 ml DCM abs. gegeben. Die Mischung wurde langsam auf RT erwärmt und 17 h gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde die organische Phase je einmal mit 1 M HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung über Normalphase (Kieselgel, PE/EE 9:1, 7:3) sowie anschließend über Umkehrphase (RP-Kieselgel, $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCOOH/MeCN 9:1 \rightarrow MeCN) und Lyophilisation lieferte 470 mg (486 μmol , 90 % d. Th.) **144** (*E:Z* > 96:4 laut ${}^1\text{H-NMR}$) als schwach gelbes Harz.

R_f(144) = 0.21 (PE/EE 7:3)

**Hauptrotamer:**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.69–0.88 (sh, 9 H, 21-H, 29-H, 30-H), 0.90–0.97 (sh, 6 H, 43-H, 43-H'), 1.05–1.18 (sh, 2 H, 9-H_a, 28-H_a), 1.28 (m, 1 H, 9-H_b), 1.35–1.46 (sh, 13 H, 8-H, 10-H, 45-H), 1.51 (m, 1 H, 28-H_b), 1.79 (m, 1 H, 27-H), 1.95 (m, 1 H, 6-H), 2.14 (qqd, ³*J*_{42,43} ≈ ³*J*_{42,43'} = 6.7 Hz, ³*J*_{42,41} = 4.6 Hz, 1 H, 42-H), 2.35 (m, 1 H, 4-H_a), 2.59 (m, 1 H, 4-H_b), 3.12 (s, 3 H, 24-H), 3.34–3.42 (sh, 3 H, 11-H, 14-H), 3.45 (m, 1 H, 5-H), 3.72 (s, 3 H, 20-H), 3.93 (d, ²*J*_{23a,23b} = 17.3 Hz, 1 H, 23-H_a), 4.08 (d, ⁴*J*_{12,14} = 2.2 Hz, 2 H, 12-H), 4.10–4.37 (sh, 6 H, 15-H_a, 23-H_b, 26-H, 32-H, 33-H), 4.42 (d, ²*J*_{15b,15a} = 11.3 Hz, 1 H, 15-H_b), 4.64 (d, ³*J*_{41,42} = 4.7 Hz, 1 H, 41-H), 5.01 (m, 1 H, 7-H), 6.02 (d, ³*J*_{2,3} = 15.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (m, 2 H, 18-H), 6.96 (m, 1 H, 3-H), 7.22 (m, 2 H, 17-H), 7.31 (m, 2 H, 36-H), 7.41 (dd, ³*J*_{37,36} ≈ ³*J*_{37,38} = 7.6 Hz, 2 H, 37-H), 7.66 (d, ³*J*_{NH,26} = 8.8 Hz, 1 H, NH), 7.73 (m, 2 H, 35-H), 7.88 (d, ³*J*_{38,37} = 7.6 Hz, 2 H, 38-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.1 (q, C-21), 10.7 (q, C-29), 14.9 (q, C-30), 17.1 (q, C-43), 18.4 (q, C-43'), 21.8 (t, C-9), 24.1 (t, C-28), 27.6 (q, C-45), 28.7 (t, C-10), 28.9 (t, C-8), 29.6 (d, C-42), 32.3 (t, C-4), 36.0 (d, C-27), 36.5 (q, C-24), 38.8 (d, C-6), 46.6 (d, C-33), 49.6 (t, C-23), 54.2 (d, C-26), 55.0 (q, C-20), 57.3 (t, C-12), 65.8 (t, C-32), 68.9 (t, C-11), 69.6 (t, C-15), 74.8 (d, C-7), 76.4 (d, C-41), 76.9 (d, C-14), 77.2 (d, C-5), 80.5 (s, C-13), 81.3 (s, C-44), 113.6 (d, C-18), 120.1 (d, C-38), 122.2 (d, C-2), 125.4 (d, C-35), 127.0 (d, C-36), 127.7 (d, C-37), 129.5 (d, C-17), 130.2 (s, C-16), 140.7 (s, C-39), 143.8 (s, C-34), 147.3 (d, C-3), 156.1 (s, C-31), 158.7 (s, C-19), 165.1 (s, C-1), 168.2 (s, C-40), 168.8 (s, C-22), 172.5 (s, C-25).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.80 (s, 3 H, 24-H), 3.71 (s, 3 H, 20-H), 4.03 (d, ⁴*J*_{12,14} = 2.2 Hz, 2 H, 12-H), 4.41 (d, ²*J*_{15b,15a} = 11.0 Hz, 1 H, 15-H_b), 6.00 (d, ³*J*_{2,3} = 15.4 Hz, 1 H, 2-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +0.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₅₆ H ₇₅ O ₁₂ N ₂ [M+H] ⁺	967.5315	967.5302

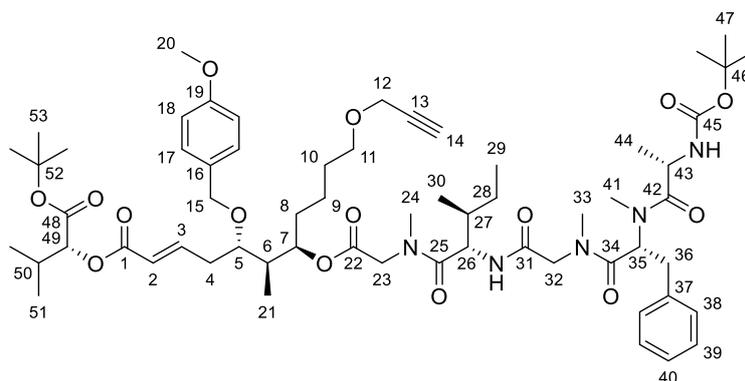
(5*R*,6*S*,7*S*,*E*)-7-[(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-N-methyl-D-phenylalanyl-N-methylglycyl-L-isoleucyl-N-methylglycyl)oxy]-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-6-methyl-11-[prop-2-in-1-yloxy]undec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (145a)

Zur Fmoc-Entschützung wurden 82 mg (85 μmol, 1.0 Äq.) **144** in 1.8 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 709 μl (ρ = 0.7 g/ml, 6.78 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 25 min Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin 2 h im HV getrocknet.

Anschließend wurden das freie Amin sowie 86 mg (203 μmol, 2.4 Äq.) **103**^[21] in 2.8 ml DMF abs. gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 89 μl (ρ = 0.74 g/ml, 509 μmol, 6.0 Äq.) DIPEA und 87 mg (203 μmol, 2.4 Äq.) COMU versetzt und über Nacht langsam auf RT erwärmt.

Nach 20 h wurde die Reaktionsmischung mit EE verdünnt und einmal mit 1 M KHSO₄-Lösung, dreimal mit LiCl-Lösung (5 % in Wasser) sowie einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und

am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O → MeCN) und Trocknung im HV wurden 53 mg (46 μmol, 54 % d. Th.) **145a** als gelbes Harz erhalten.



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80–0.93 (sh, 9 H, 21-H, 29-H, 44-H), 0.93–1.03 (sh, 9 H, 30-H, 51-H, 51-H'), 1.07 (m, 1 H, 28-H_a), 1.25 (m, 1 H, 9-H_a), 1.34 (m, 1 H, 9-H_b), 1.38 (s, 9 H, 47-H), 1.45 (s, 9 H, 53-H), 1.47–1.60 (sh, 5 H, 8-H, 10-H, 28-H_b), 1.84 (m, 1 H, 27-H), 2.10 (m, 1 H, 6-H), 2.23 (m, 1 H, 50-H), 2.32–2.54 (sh, 3 H, 4-H, 14-H), 2.84–3.22 (sh, 11 H, 24-H, 33-H, 36-H, 41-H), 3.46 (t, ³J_{11,10} = 6.5 Hz, 2 H, 11-H), 3.51 (m, 1 H, 5-H), 3.59–3.80 (sh, 5 H, 20-H, 23-H_a, 32-H_a), 4.10 (d, ⁴J_{12,14} = 2.2 Hz, 2 H, 12-H), 4.22–4.59 (sh, 5 H, 15-H, 23-H_b, 32-H_b, 43-H), 4.77 (d, ³J_{49,50} = 4.4 Hz, 1 H, 49-H), 4.87 (dd, ³J_{26,NH} = 8.8 Hz, ³J_{26,27} = 6.9 Hz, 1 H, 26-H), 5.07 (m, 1 H, 7-H), 5.51 (d, ³J_{NH,43} = 8.2 Hz, 1 H, 43-NH), 5.73 (dd, ³J_{35,36a} = 8.8 Hz, ³J_{35,36b} = 6.9 Hz, 1 H, 35-H), 5.98 (d, ³J_{2,3} = 15.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.65 (d, ³J_{NH,26} = 8.8 Hz, 1 H, 26-NH), 6.85 (m, 2 H, 18-H), 7.04–7.29 (sh, 8 H, 3-H, 17-H, 38-H, 39-H, 40-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 10.7 (q, C-21), 11.1 (q, C-29), 15.5 (q, C-30), 17.3 (q, C-51), 17.7 (q, C-44), 18.8 (q, C-51'), 22.0 (t, C-9), 24.0 (t, C-28), 28.0 (q, C-53), 28.3 (q, C-47), 29.2 (t, C-10), 30.1 (d, C-50), 30.3 (q, C-41), 30.4 (t, C-8), 33.3 (t, C-4), 35.2 (t, C-36), 36.4 (q, C-33), 36.9 (q, C-24), 37.7 (d, C-28), 39.2 (d, C-6), 46.5 (d, C-43), 49.9 (t, C-23), 51.9 (t, C-32), 52.7 (d, C-26), 54.0 (d, C-35), 55.2 (q, C-20), 58.0 (t, C-12), 69.8 (t, C-11), 70.8 (t, C-15), 74.2 (d, C-14), 75.9 (d, C-7), 76.9 (d, C-49), 77.8 (d, C-5), 79.3 (s, C-46), 79.9 (s, C-13), 81.7 (s, C-52), 113.8 (d, C-18), 122.6 (d, C-2), 126.7 (d, C-40), 128.3 (d, C-39), 129.4 (d, C-38), 129.5 (d, C-17), 130.2 (s, C-16), 136.5 (s, C-37), 147.1 (d, C-3), 155.2 (s, C-45), 159.2 (s, C-19), 165.9 (s, C-1), 167.8 (s, C-31), 168.5 (s, C-22), 168.8 (s, C-48), 170.7 (s, C-34), 172.2 (s, C-25), 173.0 (s, C-42).

Nebenrotamer a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H, 47-H), 3.37 (m, 1 H, 5-H), 4.08 (d, ⁴J_{12,14} = 2.2 Hz, 2 H, 12-H), 4.93 (dd, ³J_{26,NH} = 8.2 Hz, ³J_{26,27} = 6.9 Hz, 1 H, 26-H), 5.96 (d, ³J_{2,3} = 15.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.75 (d, ³J_{NH,26} = 8.8 Hz, 1 H, 26-NH).

Nebenrotamer b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9 H, 47-H), 6.71 (d, ³J_{NH,26} = 8.8 Hz, 1 H, 26-NH).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +18.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

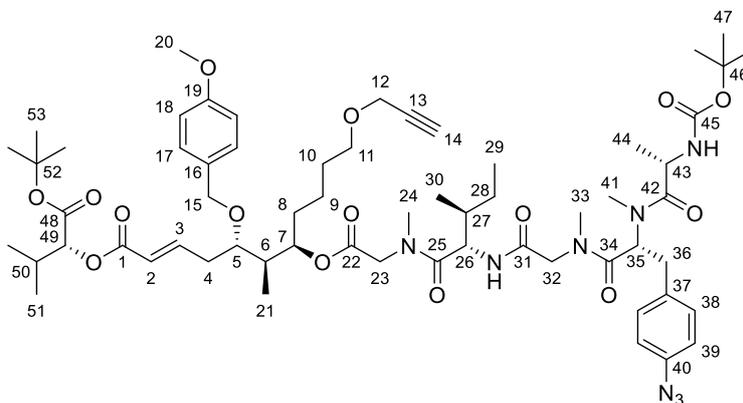
HRMS (ESI): Berechnet Gefunden
 C₆₂H₉₄O₁₅N₅ [M+H]⁺ 1148.6741 1148.6744

(5*R*,6*S*,7*S*,*E*)-7-[[*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-*N*-methyl-(4-azido-D-phenylalanyl)-*N*-methylglycyl-L-isoleucyl-*N*-methylglycyl]oxy]-5-[(4-methoxybenzyl]oxy-6-methyl-11-[prop-2-in-1-yloxy]undec-2-ensäure-[(*R*)-1-(*tert*-butoxy)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]ester (145b)

Zur Fmoc-Entschützung wurden 192 mg (199 μ mol, 1.0 Äq.) **144** in 4.2 ml MeCN abs. gelöst und bei RT mit 1.66 ml ($\rho = 0.7$ g/ml, 15.9 mmol, 80 Äq.) Diethylamin versetzt. Nach 25 min Rühren zeigte Reaktionskontrolle mittels DC vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das freie Amin 2 h im HV getrocknet.

Anschließend wurden das freie Amin sowie 220 mg (476 μ mol, 2.4 Äq.) **126** in 6.4 ml DMF abs. gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 208 μ l ($\rho = 0.74$ g/ml, 1.19 mmol, 6.0 Äq.) DIPEA und 204 mg (476 μ mol, 2.4 Äq.) COMU versetzt und über Nacht langsam auf RT erwärmt.

Nach 20 h wurde die Reaktionsmischung mit EE verdünnt und einmal mit 1 M KHSO₄-Lösung, dreimal mit LiCl-Lösung (5 % in Wasser) sowie einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O \rightarrow MeCN) und Trocknung im HV wurden 140 mg (118 μ mol, 59 % d. Th.) **145b** als gelbes Harz erhalten.



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.74$ – 0.93 (sh, 9 H, 21-H, 29-H, 44-H), 0.93 – 1.03 (sh, 9 H, 30-H, 51-H, 51-H'), 1.07 (m, 1 H, 28-H_a), 1.26 (m, 1 H, 9-H_a), 1.33 (m, 1 H, 9-H_b), 1.37 (s, 9 H, 47-H), 1.44 (s, 9 H, 53-H), 1.46 – 1.60 (sh, 5 H, 8-H, 10-H, 28-H_b), 1.82 (m, 1 H, 27-H), 2.10 (m, 1 H, 6-H), 2.22 (qqd, $^3J_{50,51} \approx ^3J_{50,51'} = 6.9$ Hz, $^3J_{50,49} = 6.9$ Hz, 1 H, 50-H), 2.30 – 2.54 (sh, 3 H, 4-H, 14-H), 2.84 – 3.19 (sh, 11 H, 24-H, 33-H, 36-H, 41-H), 3.46 (t, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, 2 H, 11-H), 3.52 (m, 1 H, 5-H), 3.62 – 3.82 (sh, 5 H, 20-H, 23-H_a, 32-H_a), 4.09 (d, $^4J_{12,14} = 2.2$ Hz, 2 H, 12-H), 4.19 – 4.59 (sh, 5 H, 15-H, 23-H_b, 32-H_b, 43-H), 4.77 (d, $^3J_{49,50} = 4.4$ Hz, 1 H, 49-H), 4.86 (dd, $^3J_{26,NH} = 8.8$ Hz, $^3J_{26,27} = 6.9$ Hz, 1 H, 26-H), 5.04 (m, 1 H, 7-H), 5.40 (d, $^3J_{NH,43} = 8.2$ Hz, 1 H, 43-NH), 5.71 (dd, $^3J_{35,36a} = 8.5$ Hz, $^3J_{35,36b} = 6.9$ Hz, 1 H, 35-H), 5.98 (d, $^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.71 (d, $^3J_{NH,26} = 9.1$ Hz, 1 H, 26-NH), 6.82 – 6.94 (sh, 4 H, 18-H, 39-H), 7.09 – 7.26 (sh, 5 H, 3-H, 17-H, 38-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.6$ (q, C-21), 11.1 (q, C-29), 15.5 (q, C-30), 17.2 (q, C-51), 17.7 (q, C-44), 18.8 (q, C-51'), 22.0 (t, C-9), 24.0 (t, C-28), 28.0 (q, C-53), 28.2 (q, C-47), 29.2 (t, C-10), 30.1 (d, C-50), 30.2 (q, C-41), 30.5 (t, C-8), 33.2 (t, C-4), 34.5 (t, C-36), 36.4 (q, C-33), 37.0 (q, C-24), 37.7 (d, C-27), 39.2 (d, C-6), 46.5 (d, C-43), 50.0 (t, C-23), 51.8 (t, C-32), 52.8 (d, C-26), 54.0 (d, C-35), 55.2 (q, C-20), 58.0 (t, C-12), 69.7 (t, C-11), 70.8 (t, C-15), 74.2 (d, C-14), 75.9 (d, C-7), 76.9 (d, C-49), 77.7 (d, C-5), 79.5 (s, C-46), 79.9 (s, C-13), 81.7 (s, C-52), 113.8 (d, C-18), 118.8 (d, C-39), 122.5 (d, C-2), 129.5 (d, C-17), 130.2 (s, C-16), 130.8 (d, C-38), 133.5 (s, C-37), 138.4 (s, C-40), 147.2 (d, C-3), 155.2 (s, C-45), 159.2 (s, C-19), 165.9 (s, C-1), 167.8 (s, C-31), 168.5 (s, C-22), 168.8 (s, C-48), 170.2 (s, C-34), 172.3 (s, C-25), 173.0 (s, C-42).

Nebenrotamer *a* (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H, 47-H), 3.37 (m, 1 H, 5-H), 4.08 (d, ⁴J_{12,14} = 2.5 Hz, 2 H, 12-H), 4.91 (dd, ³J_{26,NH} = 8.8 Hz, ³J_{26,27} = 6.6 Hz, 1 H, 26-H), 5.96 (d, ³J_{2,3} = 15.4 Hz, 1 H, 2-H).

Nebenrotamer *b* (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 9 H, 47-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +21.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₆₂ H ₉₃ O ₁₅ N ₈ [M+H] ⁺	1189.6755	1189.6780

(6S,12R,15S,18R,24S,25S,26R,E)-12-Benzyl-6-[(S)-sec-butyl]-24-hydroxy-18-isopropyl-4,10,13,15,25-pentamethyl-26-[4-(prop-2-in-1-yloxy)butyl]-1,19-dioxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclohexacos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (146a)

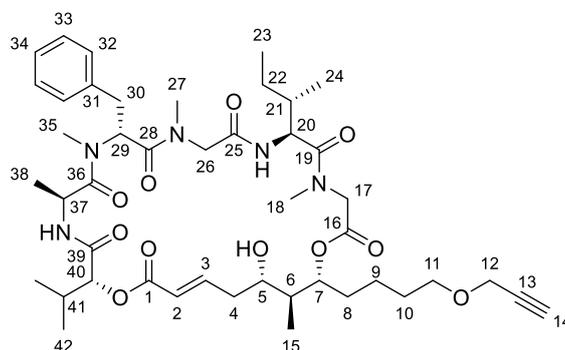
(6S,12R,15S,18R,24S,E)-12-Benzyl-6-[(S)-sec-butyl]-24-[(2R,3R)-3-hydroxy-7-(prop-2-in-1-yloxy)heptan-2-yl]-18-isopropyl-4,10,13,15-tetramethyl-1,19-dioxa-4,7,10,13,16-pentaazacyclotetracos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (146a')

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, des *tert*-Butylesters und des PMB-Ethers wurden 48 mg (42 μmol, 1.0 Äq.) der linearen Vorstufe **145a** in 2.4 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 2.4 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 17 h Rühren bei 0 °C zeigte Reaktionskontrolle mittels LC-MS vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Zur Cyclisierung wurde das entschützte Intermediat in 42 ml DMF abs. gelöst und bei RT mit 79 mg (209 μmol, 5.0 Äq.) HATU, 14 mg (104 μmol, 2.5 Äq.) HOAt sowie 56 μl (ρ = 0.91 g/ml, 418 μmol, 10 Äq.) 2,4,6-Collidin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 19 h bei RT gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde einmal mit 1 N KHSO₄, dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O/MeCN 9:1 → 5:95) wurde ein verunreinigtes Isomerengemisch als gelblicher Feststoff erhalten, welches durch präparative HPLC (*Phenomenex Luna*[®] C18(2), H₂O + 0.1 % HCOOH/MeCN 9:1 → 5:95) getrennt wurde. Nach Lyophilisation wurden 13.8 mg (16 μmol, 39 % d. Th.) **146a** als farbloser, amorpher Feststoff sowie 6.7 mg (7.8 μmol, 19 % d. Th.) **146a'** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Hauptprodukt (**146a**):



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 0.85 (d, ³J_{38,37} = 7.3 Hz, 3 H, 38-H), 0.87–0.96 (sh, 6 H, 15-H, 23-H), 0.96–1.04 (sh, 9 H, 24-H, 42-H), 1.30 (ddq, ²J_{22a,22b} = 13.6 Hz, ³J_{22a,21} = 9.5 Hz, ³J_{22,23} = 7.3 Hz, 1 H, 22-H_a), 1.41 (m, 2 H, 10-H), 1.51–1.67 (sh, 3 H, 8-H_a, 9-H), 1.68–1.83 (sh, 2 H, 8-H_b, 22-H_b), 1.90 (m, 1 H, 21-H), 2.00–2.14 (sh, 3 H, 4-H_a, 6-H, 41-H), 2.17 (m, 1 H, 4-H_b), 2.84 (t, ⁴J_{14,12} = 2.4 Hz, 1 H, 14-H), 2.91 (s, 3 H, 27-H), 2.94 (m, 1 H, 30-H_a), 3.01–3.09 (sh, 4 H, 30-H_b, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 18-H), 3.52 (t, ³J_{11,10} = 6.3 Hz, 2 H, 11-H), 3.55 (d, ²J_{26a,26b} =

18.3 Hz, 1 H, 26-H_a), 3.78 (m, 1 H, 5-H), 3.89 (d, $^2J_{17a,17b} = 16.4$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.13 (d, $^4J_{12,14} = 2.2$ Hz, 2 H, 12-H), 4.16 (d, $^2J_{17b,17a} = 16.1$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.21 (d, $^2J_{26b,26a} = 18.3$ Hz, 1 H, 26-H_b), 4.52 (q, $^3J_{37,38} = 6.9$ Hz, 1 H, 37-H), 4.67 (d, $^3J_{40,41} = 5.4$ Hz, 1 H, 40-H), 4.82 (ddd, $^3J_{7,8b} = 10.5$ Hz, $^3J_{7,6} = 7.2$ Hz, $^3J_{7,8a} = 2.8$ Hz, 1 H, 7-H), 5.04 (d, $^3J_{20,21} = 7.3$ Hz, 1 H, 20-H), 5.47 (dd, $^3J_{29,30b} = 10.4$ Hz, $^3J_{29,30a} = 5.4$ Hz, 1 H, 29-H), 6.02 (dd, $^3J_{2,3} = 15.6$ Hz, $^4J_{2,4a} = 1.4$ Hz, 1 H, 2-H), 7.12–7.28 (sh, 5 H, 32-H, 33-H, 34-H), 7.37 (ddd, $^3J_{3,2} = 15.4$ Hz, $^3J_{3,4a} = 10.6$ Hz, $^3J_{3,4b} = 4.6$ Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 10.4$ (q, C-15), 11.7 (q, C-23), 15.9 (q, C-24), 16.0 (q, C-38), 17.9 (q, C-42), 19.3 (q, C-42'), 22.1 (t, C-10), 25.1 (t, C-22), 30.5 (t, C-9), 30.7 (q, C-35), 31.9 (d, C-41), 33.3 (t, C-8), 34.7 (t, C-4), 36.0 (t, C-30), 36.7 (q, C-27), 38.5 (q, C-18), 39.3 (d, C-21), 43.5 (d, C-6), 46.4 (d, C-37), 52.7 (t, C-26), 53.2 (t, C-17), 54.7 (d, C-20), 55.1 (d, C-29), 58.9 (t, C-12), 70.8 (t, C-11), 71.1 (d, C-5), 75.8 (d, C-14), 77.6 (d, C-7), 79.6 (d, C-40), 81.0 (s, C-13), 122.5 (d, C-2), 127.6 (d, C-34), 129.3 (d, C-33), 130.8 (d, C-32), 138.5 (s, C-31), 153.0 (d, C-3), 169.1 (s, C-1), 170.5 (s, C-16), 171.4 (s, C-25), 172.5 (s, C-28), 172.6 (s, C-39), 174.4 (s, C-19), 174.8 (s, C-36).

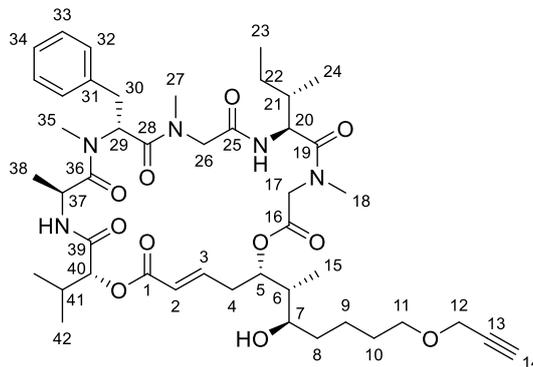
Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.83$ (s, 3 H, 27-H), 3.25 (s, 3 H, 18-H), 5.79 (dd, $^3J_{29,30b} = 9.1$ Hz, $^3J_{29,30a} = 6.3$ Hz, 1 H, 29-H), 5.94 (d, $^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (ddd, $^3J_{3,2} = 15.3$ Hz, $^3J_{3,4a} = 8.7$ Hz, $^3J_{3,4b} = 6.0$ Hz, 1 H, 3-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -0.7$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₆₈ O ₁₁ N ₅ [M+H] ⁺	854.4910	854.4911

Nebenprodukt (146a'):



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.86$ (d, $^3J_{38,37} = 7.3$ Hz, 3 H, 38-H), 0.87 (d, $^3J_{15,6} = 7.3$ Hz, 3 H, 15-H), 0.90 (d, $^3J_{24,21} = 6.9$ Hz, 3 H, 24-H), 0.94–1.00 (sh, 6 H, 23-H, 42-H), 1.01 (d, $^3J_{42',41} = 6.6$ Hz, 3 H, 42-H'), 1.28–1.48 (sh, 4 H, 8-H, 10-H_a, 22-H_a), 1.51–1.67 (sh, 3 H, 9-H, 10-H_b), 1.78 (m, 1 H, 6-H), 1.86–1.99 (sh, 2 H, 21-H, 22-H_b), 2.10 (qqd, $^3J_{41,42} \approx ^3J_{41,42'} = 6.9$ Hz, $^3J_{41,40} = 4.7$ Hz, 1 H, 41-H), 2.55 (ddd, $^2J_{4a,4b} = 15.8$ Hz, $^3J_{4a,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4a,5} = 3.8$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.77 (dddd, $^2J_{4b,4a} = 15.4$ Hz, $^3J_{4b,3} \approx ^3J_{4b,5} = 4.7$ Hz, $^4J_{4b,2} = 1.9$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.83 (t, $^4J_{14,12} = 2.4$ Hz, 1 H, 14-H), 2.92 (s, 3 H, 27-H), 2.96 (dd, $^2J_{30a,30b} = 14.2$ Hz, $^3J_{30a,29} = 5.7$ Hz, 1 H, 30-H_a), 3.00–3.10 (sh, 4 H, 30-H_b, 35-H), 3.20 (d, $^2J_{26a,26b} = 18.6$ Hz, 1 H, 26-H_a), 3.34 (s, 3 H, 18-H), 3.47–3.55 (sh, $^3J_{11,10} = 6.1$ Hz, 3 H, 7-H, 11-H), 3.75 (d, $^2J_{17a,17b} = 17.3$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.12 (d, $^4J_{12,14} = 2.5$ Hz, 2 H, 12-H), 4.24 (d, $^2J_{26b,26a} = 18.9$ Hz, 1 H, 26-H_b), 4.45 (d, $^2J_{17b,17a} = 17.3$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.50 (q, $^3J_{37,38} = 6.9$ Hz, 1 H, 37-H), 4.70 (d, $^3J_{40,41} = 4.4$ Hz, 1 H, 40-H), 4.98 (d, $^3J_{20,21} = 10.1$ Hz, 1 H, 20-H), 5.01 (m, 1 H, 5-H), 5.45 (dd, $^3J_{29,30b} = 10.2$ Hz, $^3J_{29,30a} = 5.5$ Hz, 1 H, 29-H), 6.14 (dd, $^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, $^4J_{2,4b} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 7.01 (ddd, $^3J_{3,2} = 15.5$ Hz, $^3J_{3,4a} = 10.0$ Hz, $^3J_{3,4b} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.13–7.18 (sh, 3 H, 32-H, 34-H), 7.21 (m, 2 H, 33-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 11.1$ (q, C-23), 11.2 (q, C-15), 15.6 (q, C-24), 15.7 (q, C-38), 17.5 (q, C-42), 19.5 (q, C-42'), 24.0 (t, C-10), 25.5 (t, C-22), 30.5 (t, C-9), 30.7 (q, C-35), 32.0 (d, C-41), 33.2 (t, C-4), 33.8 (t, C-8), 36.0 (t, C-30), 37.1 (q, C-27), 38.5 (q, C-18), 38.5 (d, C-21), 43.2 (d, C-6), 46.6 (d, C-37), 52.7 (t, C-17), 53.0 (t, C-26), 54.0 (d, C-20), 55.2 (d, C-29),

58.9 (t, C-12), 71.1 (t, C-11), 72.9 (d, C-7), 75.8 (d, C-14), 75.9 (d, C-5), 79.7 (d, C-40), 81.0 (s, C-13), 123.7 (d, C-2), 127.6 (d, C-34), 129.3 (d, C-33), 130.8 (d, C-32), 138.4 (s, C-31), 148.3 (d, C-3), 169.0 (s, C-1), 169.6 (s, C-16), 170.7 (s, C-25), 172.5 (s, C-28), 172.6 (s, C-39), 174.2 (s, C-19), 175.0 (s, C-36).

Optische Drehung:	$[\alpha]_D^{20} = +9.5$ (c = 0.5, MeOH)	
HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₆₈ O ₁₁ N ₅ [M+H] ⁺	854.4910	854.4911

(6S,12R,15S,18R,24S,25S,26R,E)-12-[4-Azidobenzyl]-6-[(S)-sec-butyl]-24-hydroxy-18-isopropyl-4,10,13,15,25-pentamethyl-26-[4-(prop-2-in-1-yloxy)butyl]-1,19-dioxo-4,7,10,13,16-pentaazacyclohexacos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (146b)

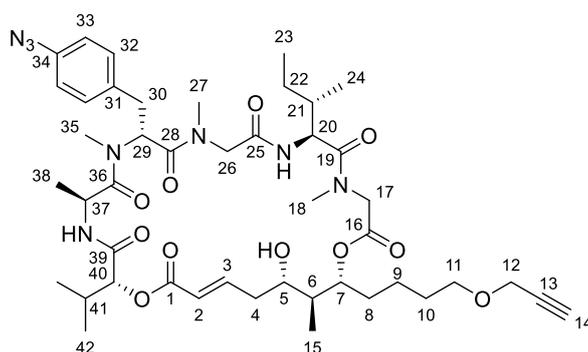
(6S,12R,15S,18R,24S,E)-12-[4-Azidobenzyl]-6-[(S)-sec-butyl]-24-[(2R,3R)-3-hydroxy-7-(prop-2-in-1-yloxy)heptan-2-yl]-18-isopropyl-4,10,13,15-tetramethyl-1,19-dioxo-4,7,10,13,16-pentaazacyclotetracos-21-en-2,5,8,11,14,17,20-heptaon (146b')

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, des *tert*-Butylesters und des PMB-Ethers wurden 133 mg (112 μmol, 1.0 Äq.) der linearen Vorstufe **145b** in 6.3 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 6.3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 17 h Rühren bei 0 °C zeigte Reaktionskontrolle mittels LC-MS vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Zur Cyclisierung wurde das entschützte Intermediat in 112 ml DMF abs. gelöst und bei RT mit 213 mg (559 μmol, 5.0 Äq.) HATU, 38 mg (280 μmol, 2.5 Äq.) HOAt sowie 149 μl (ρ = 0.91 g/ml, 1.12 mmol, 10 Äq.) 2,4,6-Collidin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 19 h bei RT gerührt.

Nach Verdünnen mit EE wurde einmal mit 1 M KHSO₄, dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-Kieselgel, H₂O/MeCN 9:1 → 5:95) wurde ein verunreinigtes Isomeregemisch als gelblicher Feststoff erhalten, welches durch präparative HPLC (*Phenomenex Luna*[®] C18(2), H₂O + 0.1 % HCOOH/MeCN 9:1 → 5:95) getrennt wurde. Nach Lyophilisation wurden 22.7 mg (25 μmol, 23 % d. Th.) **146b** als schwach gelber, amorpher Feststoff sowie 13.2 mg (15 μmol, 13 % d. Th.) **146b'** als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

Hauptprodukt (146b):



Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 0.84–0.97 (sh, 9 H, 15-H, 23-H, 24-H), 0.97–1.04 (sh, 9 H, 38-H, 42-H), 1.27 (m, 1 H, 22-H_a), 1.41 (m, 2 H, 10-H), 1.51–1.66 (sh, 3 H, 8-H_a, 9-H), 1.71 (dq, ²J_{22b,22a} = 13.3 Hz, ³J_{22b,23} = 7.3 Hz, ³J_{22b,21} = 2.7 Hz, 1 H, 22-H_b), 1.78 (m, 1 H, 8-H_b), 1.89 (m, 1 H, 21-H), 2.01 (m, 1 H, 6-H), 2.05–2.27 (sh, 3 H, 4-H, 41-H), 2.84 (t, ⁴J_{14,12} = 2.2 Hz, 1 H, 14-H), 2.90 (s, 3 H, 27-H), 2.97 (m, 2 H, 30-H), 3.05 (s, 3 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 18-H), 3.52 (t, ³J_{11,10} = 6.1 Hz, 2 H, 11-H), 3.55 (d, ²J_{26a,26b} = 18.3 Hz, 1 H, 26-H_a), 3.78 (m, 1 H, 5-H), 3.89 (d, ²J_{17a,17b} = 16.4 Hz, 1 H, 17-H_a), 4.12 (d, ⁴J_{12,14} = 2.2 Hz, 2 H, 12-H), 4.15 (d, ²J_{17b,17a} = 16.4 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.16 (d, ²J_{26b,26a} = 18.0 Hz, 1 H, 26-H_b), 4.56 (q, ³J_{37,38} = 6.8 Hz, 1 H,

37-H), 4.68 (d, ${}^3J_{40,41} = 5.4$ Hz, 1 H, 40-H), 4.82 (ddd, ${}^3J_{7,8b} = 9.8$ Hz, ${}^3J_{7,6} = 6.9$ Hz, ${}^3J_{7,8a} = 2.5$ Hz, 1 H, 7-H), 5.03 (d, ${}^3J_{20,21} = 7.3$ Hz, 1 H, 20-H), 5.41 (dd, ${}^3J_{29,30b} = 9.6$ Hz, ${}^3J_{29,30a} = 5.8$ Hz, 1 H, 29-H), 6.02 (d, ${}^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.91 (d, ${}^3J_{33,32} = 8.2$ Hz, 2 H, 33-H), 7.20 (d, ${}^3J_{32,33} = 8.5$ Hz, 2 H, 32-H), 7.37 (ddd, ${}^3J_{3,2} = 15.4$ Hz, ${}^3J_{3,4a} = 10.5$ Hz, ${}^3J_{3,4b} = 4.4$ Hz, 1 H, 3-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 10.4$ (q, C-15), 11.7 (q, C-23), 15.9 (q, C-24), 16.1 (q, C-38), 17.9 (q, C-42), 19.4 (q, C-42'), 22.1 (t, C-10), 25.1 (t, C-22), 30.5 (t, C-9), 30.7 (q, C-35), 31.9 (d, C-41), 33.3 (t, C-8), 34.7 (t, C-4), 35.3 (t, C-30), 36.6 (q, C-27), 38.4 (q, C-18), 39.3 (d, C-21), 43.5 (d, C-6), 46.4 (d, C-37), 52.7 (t, C-26), 53.2 (t, C-17), 54.7 (d, C-20), 55.2 (d, C-29), 58.9 (t, C-12), 70.7 (t, C-11), 71.0 (d, C-5), 75.8 (d, C-14), 77.6 (d, C-7), 79.6 (d, C-40), 81.0 (s, C-13), 119.8 (d, C-33), 122.5 (d, C-2), 132.3 (d, C-32), 135.6 (s, C-31), 139.8 (s, C-34), 153.1 (d, C-3), 169.2 (s, C-1), 170.5 (s, C-16), 171.4 (s, C-25), 172.3 (s, C-28), 172.6 (s, C-39), 174.3 (s, C-19), 174.9 (s, C-36).

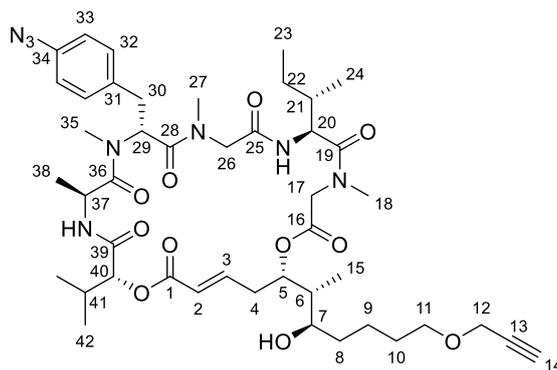
Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

${}^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.82$ (s, 3 H, 27-H), 3.07 (s, 3 H, 35-H), 3.25 (s, 3 H, 18-H), 5.76 (dd, ${}^3J_{29,30b} = 8.7$ Hz, ${}^3J_{29,30a} = 7.1$ Hz, 1 H, 29-H), 5.94 (d, ${}^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.96 (d, ${}^3J_{33,32} = 8.2$ Hz, 2 H, 33-H), 7.30 (d, ${}^3J_{32,33} = 8.2$ Hz, 2 H, 32-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -13.6$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{45}\text{H}_{67}\text{O}_{11}\text{N}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	895.4924	895.4905

Nebenprodukt (146b'):



Hauptrotamer:

${}^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.82$ – 0.92 (sh, 6 H, 15-H, 23-H), 0.93 – 1.00 (sh, 9 H, 24-H, 38-H, 42-H), 1.02 (d, ${}^3J_{42,41} = 6.9$ Hz, 3 H, 42-H'), 1.27– 1.48 (sh, 4 H, 8-H, 10-H_a, 22-H_a), 1.51– 1.66 (sh, 3 H, 9-H, 10-H_b), 1.78 (m, 1 H, 6-H), 1.83– 1.99 (sh, 2 H, 21-H, 22-H_b), 2.11 (m, 1 H, 41-H), 2.55 (ddd, ${}^2J_{4a,4b} = 16.1$ Hz, ${}^3J_{4a,3} = 9.8$ Hz, ${}^3J_{4a,5} = 3.5$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.77 (dddd, ${}^2J_{4b,4a} = 15.8$ Hz, ${}^3J_{4b,3} \approx {}^3J_{4b,5} = 4.7$ Hz, ${}^4J_{4b,2} = 2.2$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.83 (t, ${}^4J_{14,12} = 2.4$ Hz, 1 H, 14-H), 2.91 (s, 3 H, 27-H), 2.98 (m, 2 H, 30-H), 3.05 (s, 3 H, 35-H), 3.20 (d, ${}^2J_{26a,26b} = 18.6$ Hz, 1 H, 26-H_a), 3.33 (s, 3 H, 18-H), 3.47– 3.55 (sh, ${}^3J_{11,10} = 6.1$ Hz, 3 H, 7-H, 11-H), 3.75 (d, ${}^2J_{17a,17b} = 17.3$ Hz, 1 H, 17-H_a), 4.12 (d, ${}^4J_{12,14} = 2.5$ Hz, 2 H, 12-H), 4.19 (d, ${}^2J_{26b,26a} = 18.9$ Hz, 1 H, 26-H_b), 4.45 (d, ${}^2J_{17b,17a} = 17.0$ Hz, 1 H, 17-H_b), 4.54 (q, ${}^3J_{37,38} = 6.9$ Hz, 1 H, 37-H), 4.71 (d, ${}^3J_{40,41} = 4.4$ Hz, 1 H, 40-H), 4.97 (d, ${}^3J_{20,21} = 10.1$ Hz, 1 H, 20-H), 5.01 (m, 1 H, 5-H), 5.39 (dd, ${}^3J_{29,30b} = 8.2$ Hz, ${}^3J_{29,30a} = 7.3$ Hz, 1 H, 29-H), 6.14 (dd, ${}^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, ${}^4J_{2,4b} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.91 (m, 2 H, 33-H), 7.01 (ddd, ${}^2J_{3,2} = 15.5$ Hz, ${}^3J_{3,4a} = 10.0$ Hz, ${}^3J_{3,4b} = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.20 (d, ${}^3J_{32,33} = 8.2$ Hz, 2 H, 32-H).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): $\delta = 11.1$ (q, C-15; q, C-23), 15.6 (q, C-24), 15.9 (q, C-38), 17.5 (q, C-42), 19.5 (q, C-42'), 24.0 (t, C-10), 25.5 (t, C-22), 30.5 (t, C-9), 30.7 (q, C-35), 32.0 (d, C-41), 33.2 (t, C-4), 33.8 (t, C-8), 35.3 (t, C-30), 37.0 (q, C-27), 38.5 (q, C-18), 38.5 (d, C-21), 43.2 (d, C-6), 46.6 (d, C-37), 52.7 (t, C-17), 53.0 (t, C-26), 54.0 (d, C-20), 55.3 (d, C-29), 58.9 (t, C-12), 71.1 (t, C-11), 72.9 (d, C-7), 75.8 (d, C-14), 75.9 (d, C-5), 79.8 (d, C-40), 81.0 (s, C-13), 119.8 (d, C-33), 123.7 (d, C-2), 132.3 (d, C-32), 135.7 (s, C-31), 139.8 (s, C-34), 148.4

(d, C-3), 169.0 (s, C-1), 169.6 (s, C-16), 170.6 (s, C-25), 172.3 (s, C-28), 172.6 (s, C-39), 174.2 (s, C-19), 175.1 (s, C-36).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

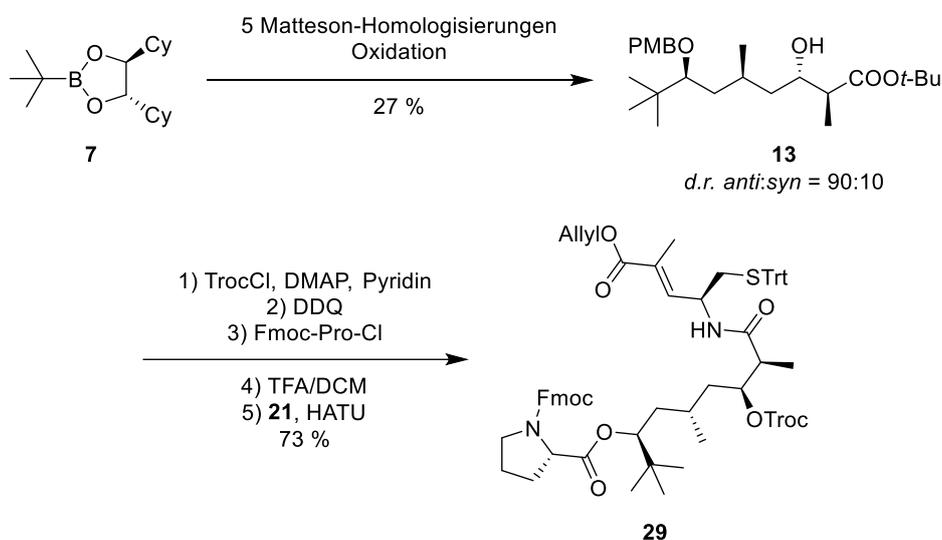
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 3.04 (s, 3 H, 35-H), 3.33 (s, 3 H, 18-H), 4.21 (d, ²J_{26b,26a} = 18.3 Hz, 1 H, 26-H_b), 4.67 (d, ³J_{40,41} = 5.4 Hz, 1 H, 40-H), 5.47 (dd, ³J_{29,30b} = 10.4 Hz, ³J_{29,30a} = 5.0 Hz, 1 H, 29-H), 6.02 (dd, ³J_{2,3} = 15.9 Hz, ⁴J_{2,4b} = 1.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.37 (ddd, ²J_{3,2} = 15.5 Hz, ³J_{3,4a} = 10.5 Hz, ³J_{3,4b} = 4.6 Hz, 1 H, 3-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +9.5$ (c = 0.5, MeOH)

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C ₄₅ H ₆₇ O ₁₁ N ₈ [M+H] ⁺	895.4924	895.4932

5 Zusammenfassung

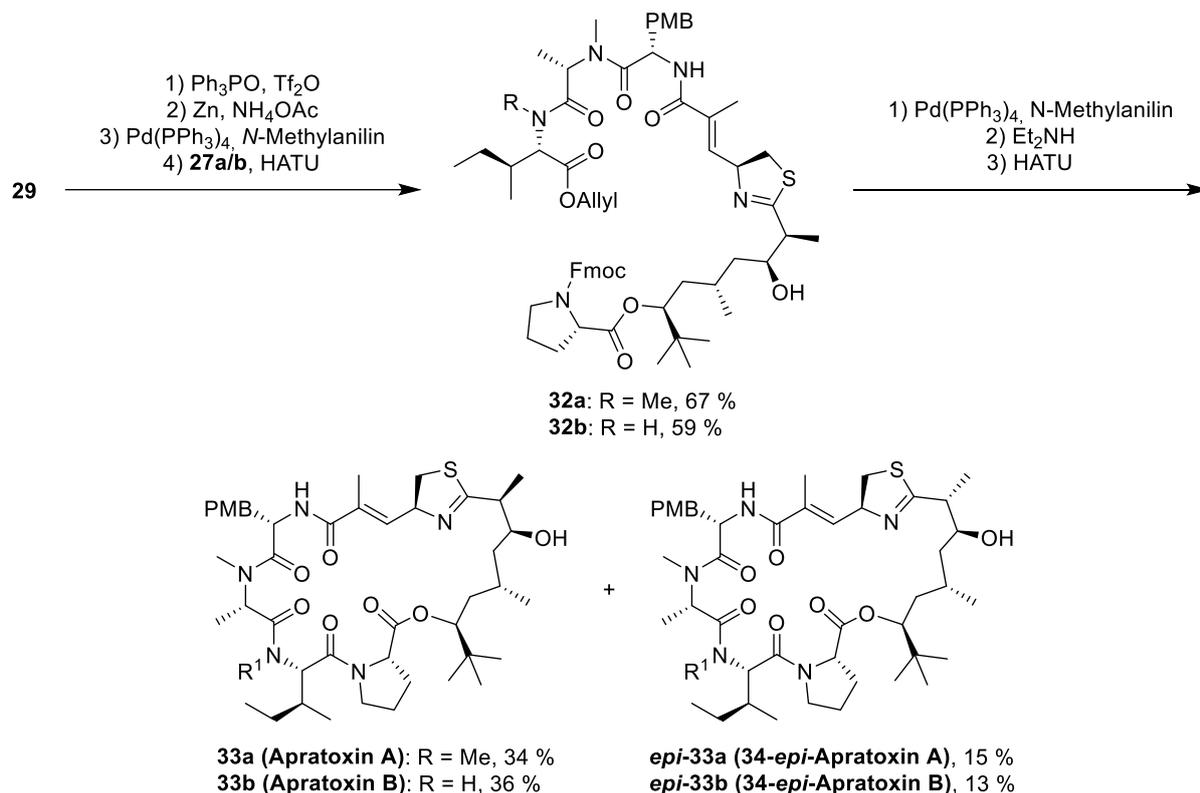
Ziel dieser Arbeit war es, die Matteson-Homologisierung in der Synthese komplexer polyketidischer Naturstoffe anzuwenden und neue, funktionalisierte Nucleophile in dieser Reaktion zu etablieren. In der Totalsynthese der cytotoxischen Peptid-Polyketid-Konjugate Apratoxin A und B konnte der Polyketidbaustein **13** in fünf Matteson-Homologisierungen gefolgt von einer Oxidation aus dem *tert*-Butylboronsäureester **7** in sehr guter Diastereoselektivität aufgebaut werden. Schlüsselschritt war hierbei die Einführung eines Esterenolats als Nucleophil. Nach Troc-Schützung, PMB-Entschützung, Veresterung mit Fmoc-Prolin, Spaltung des *tert*-Butylesters und Knüpfung mit dem verlängerten Cysteinbaustein **21** wurde **29** erhalten (Schema 132).



Schema 132: Synthese von **13** mittels Matteson-Homologisierung und Überführung in **29**.

29 wurde anschließend in ein Thiazolin überführt. Troc-Entschützung, Spaltung des Allylesters und Knüpfung mit den Tripeptiden **27a/b** lieferte die linearen Vorstufen **32a/b**. Nach Spaltung des Allylesters und des Fmoc-Carbamats wurden diese zu den Naturstoffen **33a/b** makrocyclisiert. Das α -Stereozentrum des Thiazolins erwies sich in den letzten Synthesestufen als äußerst epimerisierungsanfällig. Da sich die Epimerisierung nicht vollständig unterdrücken ließ, wurden neben den Naturstoffen die 34-*epi*-Apratoxine **epi-33a/b** isoliert (Schema 133).

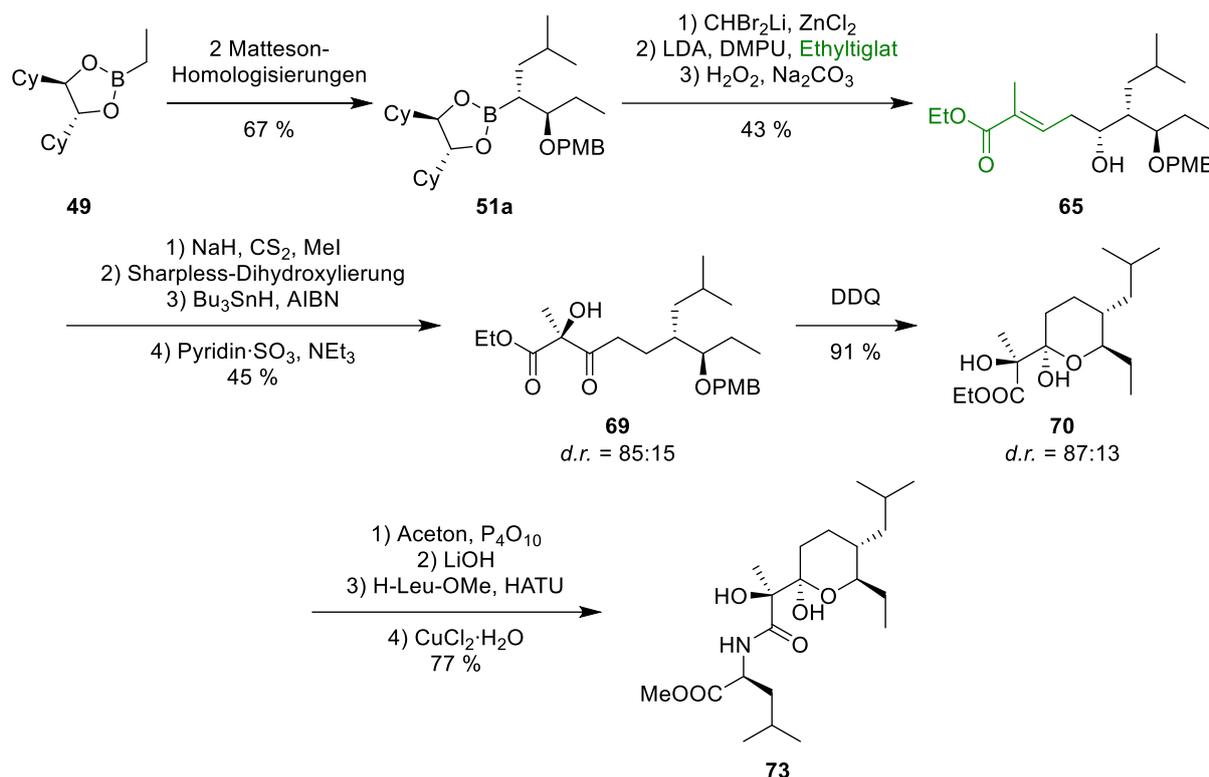
Die hier beschriebene Route eignet sich prinzipiell auch zur Synthese von Apratoxin-Analoga für SAR-Studien. Durch Austausch der Nucleophile in den Matteson-Homologisierungen sind Derivate des Polyketidteils einfach zugänglich, während bisherige Variationen hauptsächlich im Peptidteil der Naturstoffe erfolgten.



Schema 133: Synthese von Apratoxin A und B aus **29**.

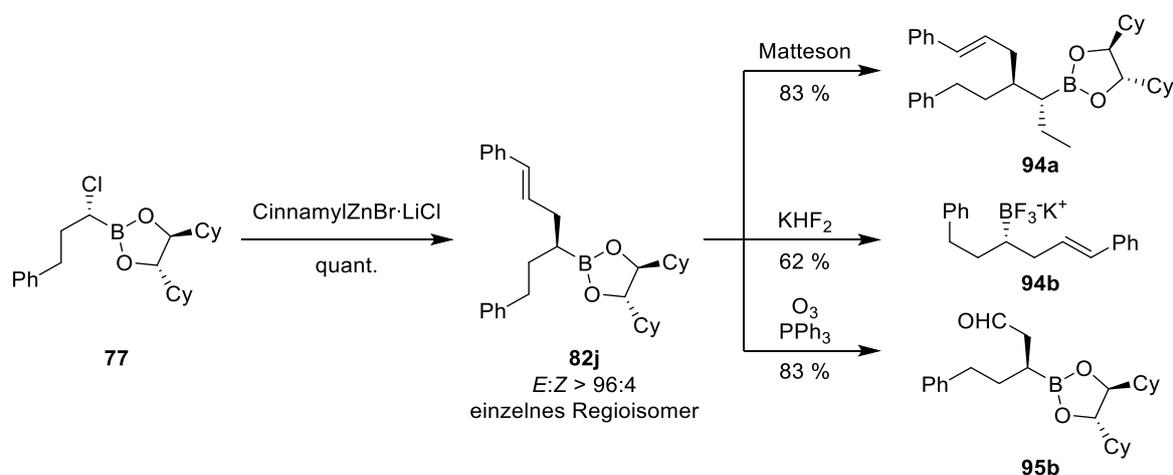
Neben einfachen Esterenolaten ließen sich auch Dienolate von α,β -ungesättigten Estern als Nukleophile in Matteson-Homologisierungen einsetzen. Während Dienolate von Crotonsäureestern Gemische aus α - und γ -Isomeren in geringen Selektivitäten lieferten, reagierten die sterisch anspruchsvolleren Tiglinsäureester nahezu ausschließlich in γ -Position. Nach Oxidation des Boronsäureesters zum Alkohol wurden α,β -ungesättigte δ -Hydroxyester erhalten, welche häufig als Struktur motive in Polyketiden vorkommen.

Anwendung fand diese Methode unter anderem in der Synthese der Seitenkette des antimikrobiellen Depsipeptids Meliponamycin A. Ausgehend vom Ethylboronsäureester **49** wurde zunächst in zwei Matteson-Homologisierungen **51a** aufgebaut. Homologisierung mit (Dibrommethyl)lithium, Umsetzung mit dem Dienolat von Tiglinsäureethylester und Oxidation lieferte den Alkohol **65** als einzelnes Isomer. **65** wurde in ein Xanthogenat überführt, asymmetrisch dihydroxyliert, in einer Barton-McCombie-Reaktion desoxygeniert und zum β -Ketoester **69** oxidiert. PMB-Entschützung führte zur spontanen Cyclisierung zum Halbketal **70**. Auf dieser Stufe konnte das Nebendiastereomer aus der Sharpless-Dihydroxylierung abgetrennt werden. Der Ethylester in **70** ließ sich erst nach Schützung der Hydroxylgruppen als Acetonid verseifen. Das erhaltene Carboxylat wurde exemplarisch mit H-Leu-OMe geknüpft und entschützt, wodurch das Amid **73** erhalten wurde (Schema 134).



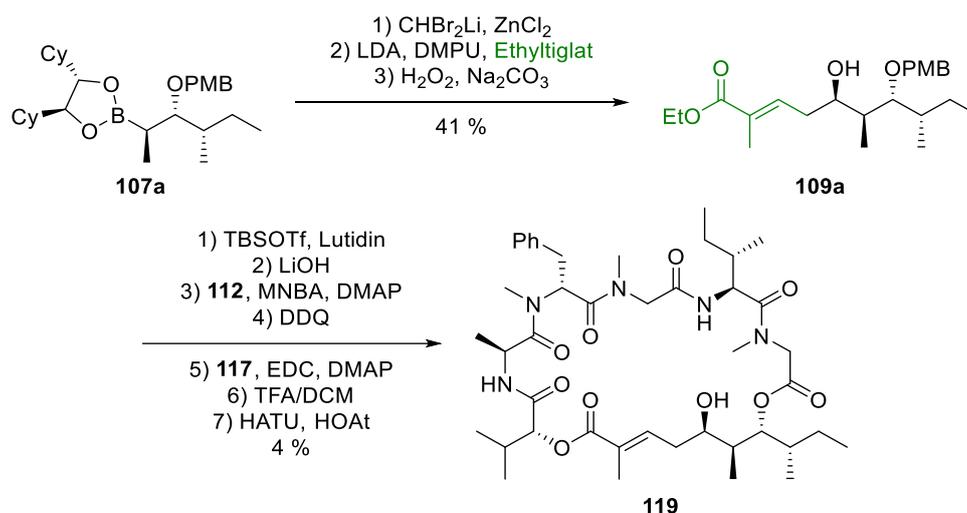
Schema 134: Synthese des Polyketidteils von Meliponamycin A.

Substituierte Allylzinkreagenzien erwiesen sich ebenfalls als vielseitige Nucleophile in Matteson-Homologisierungen. Im Gegensatz zu Allyllithium- oder -grignard-Nucleophilen reagierten sie mit α -Chlorboronsäureestern regioselektiv an der niedriger substituierten Position. Wurden Allylsysteme mit Aryl- bzw. sterisch anspruchsvollen Alkylsubstituenten eingesetzt, konnten hervorragende *E*-Selektivitäten erzielt werden. Der allylierte Boronsäureester **82j** konnte anschließend erneut zu **94a** homologisiert oder in ein Kaliumtrifluorboratsalz **94b** überführt werden. Ozonolyse der allylierten Boronsäureester ermöglichte die Synthese von Aldehyden und Ketonen **95**, welche nicht direkt durch Verwendung der entsprechenden Enolate als Nucleophil zugänglich sind (Schema 135).



Schema 135: Einsatz von Allylzink-Nucleophilen in Matteson-Homologisierungen.

Die Matteson-Homologisierung wurde auch zur Synthese neuer Lagunamid-Derivate für SAR-Studien angewendet. Bei Variationen im Peptidteil zeigte sich, dass sich das epimerisierungsanfällige *N*-Methylalanin ohne Aktivitätsverlust durch Sarkosin ersetzen lässt. Ebenfalls ließ sich die dreifach substituierte Doppelbindung, welche sich mittels HWE-Reaktion nur in mäßiger *E/Z*-Selektivität aufbauen lässt, durch eine zweifach substituierte Doppelbindung ersetzen. Nicht toleriert wurde hingegen eine Hydrierung des Alkens. Auch die Umkehr der Konfiguration des Alkohols führte zu einem starken Einbruch der Aktivität (Abbildung 18). Die Synthese dieses Derivats erfolgte ausgehend vom Boronsäureester **107a** durch Matteson-Homologisierung mit einem Dienolat als Nukleophil. Der nach Oxidation erhaltene Alkohol **109a** wurde in sieben Stufen in das *epi*-Lagunamid-Derivat **119** überführt (Schema 136).



Schema 136: Synthese des *epi*-Lagunamid-Derivats **119**.

Für Photoaffinity-Labeling-Studien wurden außerdem Lagunamid-Derivate synthetisiert, die einen Propargylether im Polyketidteil enthalten und in denen D-Phenylalanin durch 4-Azido-D-phenylalanin ersetzt ist. Diese Derivate besitzen Aktivitäten im mittleren nanomolaren Bereich. Bei der Makrocyclisierung der Lagunamid-Analoga wurde in vielen Fällen eine intramolekulare Umesterung vom 26- zum 24-gliedrigen Ring beobachtet. Die IC_{50} -Werte unterschieden sich zwischen den beiden Ringgrößen nur geringfügig.



Abbildung 18: SAR der synthetisierten Lagunamid-Derivate.

6 Literaturverzeichnis

- [1] D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009–10023.
- [2] D. S. Matteson, B. S. L. Collins, V. K. Aggarwal, E. Ciganek, *Org. React.* **2021**, *105*, 427–860.
- [3] H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, V. J. Paul, T. H. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5418–5423.
- [4] H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, V. J. Paul, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1973–1978.
- [5] C. Menegatti, V. B. Lourenzon, D. Rodríguez-Hernández, W. G. da Paixão Melo, L. L. G. Ferreira, A. D. Andricopulo, F. S. do Nascimento, M. T. Pupo, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 610–616.
- [6] A. Tripathi, J. Puddick, M. R. Prinsep, M. Rottmann, L. T. Tan, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1810–1814.
- [7] S. Smith, S.-C. Tsai, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1041.
- [8] S. Smith, S.-C. Tsai, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1041.
- [9] L. Katz, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557–2576.
- [10] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [11] T. Oishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2020**, *93*, 1350–1360.
- [12] S. R. Baerson, A. M. Rimando, *ACS Symp. Ser.* **2007**, *955*, 2–14.
- [13] M. A. Marahiel, T. Stachelhaus, H. D. Mootz, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2651–2674.
- [14] L. Du, C. Sánchez, B. Shen, *Metab. Eng.* **2001**, *3*, 78–95.
- [15] A. Tripathi, J. Puddick, M. R. Prinsep, M. Rottmann, K. P. Chan, D. Y.-K. Chen, L. T. Tan, *Phytochemistry* **2011**, *72*, 2369–2375.
- [16] D. Luo, M. Putra, T. Ye, V. Paul, H. Luesch, *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 83.
- [17] I. Paterson, N. Y. S. Lam, *J. Antibiot.* **2018**, *71*, 215–233.
- [18] T. P. Stockdale, N. Y. S. Lam, M. J. Anketell, I. Paterson, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 713–731.
- [19] D. S. Matteson, R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590–7591.
- [20] D. S. Matteson, H. W. Man, O. C. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560–4566.
- [21] J. Gorges, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2033–2036.
- [22] D. S. Matteson, R. W. H. Mah, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599–2603.
- [23] D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7588–7590.
- [24] D. S. Matteson, D. Majumdar, *Organometallics* **1983**, *2*, 1529–1535.
- [25] R. Ray, D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449–450.
- [26] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2077–2078.
- [27] D. S. Matteson, A. A. Kandil, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3831–3834.
- [28] D. S. Matteson, E. C. Beedle, A. A. Kandil, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5034–5036.
- [29] P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* **1990**, *1990*, 200–206.
- [30] Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302–8303.
- [31] R. W. Hoffmann, K. Ditrach, G. Köster, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1783–1789.
- [32] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8315–8316.
- [33] D. S. Matteson, R. Ray, R. R. Rocks, D. J. S. Tsai, *Organometallics* **1983**, *2*, 1536–1543.

- [34] G. Li, G. W. Kabalka, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 66–69.
- [35] E. J. Corey, D. Barnes-Seeman, T. W. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3711–3713.
- [36] M. M. Midland, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 914–915.
- [37] M. V. Rangaishenvi, B. Singaram, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3286–3294.
- [38] J. Villieras, C. Bacquet, D. Masure, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, C7–C11.
- [39] T. J. Michnick, D. S. Matteson, *Synlett* **1991**, *1991*, 631–632.
- [40] D. S. Matteson, M. L. Peterson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5116–5121.
- [41] D. S. Matteson, H.-W. Man, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5734–5741.
- [42] K. M. Sadhu, D. S. Matteson, *Organometallics* **1985**, *4*, 1687–1689.
- [43] H. C. Brown, S. M. Singh, M. V. Rangaishenvi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3150–3155.
- [44] L. Carmès, F. Carreaux, B. Carboni, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5403–5408.
- [45] D. S. Matteson, G. D. Hurst, *Heteroatom Chem.* **1990**, *1*, 65–74.
- [46] W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *614–615*, 314–317.
- [47] D. S. Matteson, R. Soundararajan, O. C. Ho, W. Gatzweiler, *Organometallics* **1996**, *15*, 152–163.
- [48] B. J. Kim, J. Zhang, S. Tan, D. S. Matteson, W. H. Prusoff, Y.-C. Cheng, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9349–9358.
- [49] P. Davoli, A. Spaggiari, L. Castagnetti, F. Prati, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 38–47.
- [50] S. J. Hecker, K. R. Reddy, O. Lomovskaya, D. C. Griffith, D. Rubio-Aparicio, K. Nelson, R. Tsivkovski, D. Sun, M. Sabet, Z. Tarazi, et al., *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 7491–7507.
- [51] R. W. Hoffmann, F. Schäfer, E. Haeblerlin, T. Rohde, K. Körber, *Synthesis* **2000**, *2000*, 2060–2068.
- [52] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819.
- [53] F. Derguini-Boumechal, R. Lorne, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1181–1184.
- [54] D. S. Matteson, T. J. Michnick, *Organometallics* **1990**, *9*, 3171–3177.
- [55] A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1503–1506.
- [56] D. S. Matteson, J. Lu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2423–2436.
- [57] H. W. Man, W. C. Hiscox, D. S. Matteson, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 379–81.
- [58] R. P. Singh, D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6650–6653.
- [59] R. Smoum, A. Rubinstein, V. M. Dembitsky, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156–4220.
- [60] D. S. Matteson, D. Majumdar, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *170*, 259–264.
- [61] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *Organometallics* **1984**, *3*, 614–618.
- [62] J. Adams, M. Behnke, S. Chen, A. A. Cruickshank, L. R. Dick, L. Grenier, J. M. Klunder, Y.-T. Ma, L. Plamondon, R. L. Stein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 333–338.
- [63] D. S. Matteson, R. P. Singh, C. H. Sutton, J. D. Verheyden, J. Lu, *Heteroatom Chem.* **1997**, *8*, 487–494.
- [64] A. S. Gorovoy, O. Gozhina, J.-S. Svendsen, G. V. Tetz, A. Domorad, V. V. Tetz, T. Lejon, *J. Pept. Sci.* **2013**, *19*, 613–618.
- [65] A. S. Gorovoy, O. V. Gozhina, J. S. Svendsen, A. A. Domorad, G. V. Tetz, V. V. Tetz, T. Lejon, *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 408–413.

- [66] M. Tost, O. Andler, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 6459–6471.
- [67] D. S. Matteson, E. C. Beedle, E. Christenson, M. A. Dewey, M. L. Peterson, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1988**, 25, 675–683.
- [68] D. S. Matteson, H.-W. Man, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6047–6051.
- [69] D. S. Matteson, A. A. Kandil, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5121–5124.
- [70] J. L. Stymiest, G. Dutheuil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7635–7638, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7491–7494.
- [71] G. Dutheuil, M. P. Webster, P. A. Worthington, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6435–6437, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6317–6319.
- [72] G. Zweifel, H. Arzoumanian, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3652–3653.
- [73] D. A. Evans, T. C. Crawford, R. C. Thomas, J. A. Walker, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3947–3953.
- [74] P. K. Jadhav, H.-W. Man, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 846–847.
- [75] K. Smith, B. A. Saleh, M. B. Alshammari, G. A. El-Hiti, M. C. Elliott, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 4279–4284.
- [76] H. A. Sharma, J. Z. Essman, E. N. Jacobsen, *Science* **2021**, 374, 752–757.
- [77] M. Gutiérrez, T. L. Suyama, N. Engene, J. S. Wingerd, T. Maitainaho, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1099–1103.
- [78] S. Matthew, P. J. Schupp, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1113–1116.
- [79] K. Tidgewell, N. Engene, T. Byrum, J. Media, T. Doi, F. A. Valeriote, W. H. Gerwick, *ChemBioChem* **2010**, 11, 1458–1466.
- [80] C. C. Thornburg, E. S. Cowley, J. Sikorska, L. A. Shaala, J. E. Ishmael, D. T. A. Youssef, K. L. McPhail, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1781–1788.
- [81] Z. Mao, C. Si, Y. Liu, H. Dong, B. Wei, G. Lin, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10830–10845.
- [82] S. Matthew, P. J. Schupp, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2018**, 81, 217–217.
- [83] M. A. Skiba, A. P. Sikkema, N. A. Moss, C. L. Tran, R. M. Sturgis, L. Gerwick, W. H. Gerwick, D. H. Sherman, J. L. Smith, *ACS Chem. Biol.* **2017**, 12, 3039–3048.
- [84] M. A. Skiba, A. P. Sikkema, N. A. Moss, A. N. Lowell, M. Su, R. M. Sturgis, L. Gerwick, W. H. Gerwick, D. H. Sherman, J. L. Smith, *ACS Chem. Biol.* **2018**, 13, 1640–1650.
- [85] K. Huang, Z. Chen, Y. Jiang, S. Akare, D. Kolber-Simonds, K. Condon, S. AgoulNIK, K. Tendyke, Y. Shen, K. Wu, et al., *Mol. Cancer Ther.* **2016**, 15, 1208–1216.
- [86] A. O. Paatero, J. Kellosalo, B. M. Duniak, J. Almaliti, J. E. Gestwicki, W. H. Gerwick, J. Taunton, V. O. Paavilainen, *Cell Chem. Biol.* **2016**, 23, 561–566.
- [87] S. Kazemi, S. Kawaguchi, C. E. Badr, D. R. Mattos, A. Ruiz-Saenz, J. D. Serrill, M. M. Moasser, B. P. Dolan, V. O. Paavilainen, S. Oishi, et al., *Biochem. Pharmacol.* **2021**, 183, 114317.
- [88] J. Chen, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1281–1283.
- [89] Z. Xu, Z. Chen, T. Ye, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 355–363.
- [90] A. Gilles, J. Martinez, F. Cavelier, *C R Chim.* **2011**, 14, 437–440.
- [91] S. Dey, S. E. Wengryniuk, E. M. Tarsis, B. D. Robertson, G. Zhou, D. M. Coltart, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2927–2929.
- [92] J. Chen, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8734–8735.
- [93] J. Chen, C. J. Forsyth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12067–12072.
- [94] T. Doi, Y. Numajiri, A. Munakata, T. Takahashi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 531–534.

- [95] T. Doi, Y. Numajiri, T. Takahashi, M. Takagi, K. Shin-ya, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 180–188.
- [96] B. D. Robertson, S. E. Wengryniuk, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5192–5195.
- [97] Y. Masuda, J. Suzuki, Y. Onda, Y. Fujino, M. Yoshida, T. Doi, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8000–8009.
- [98] P. Wu, W. Cai, Q. Chen, S. Xu, R. Yin, Y. Li, W. Zhang, H. Luesch, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5400–5403.
- [99] T. Doi, Y. Masuda, M. Yoshida, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, *76*, 1170–1175.
- [100] B. Zou, J. Wei, G. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3503–3506.
- [101] D. Ma, B. Zou, G. Cai, X. Hu, J. O. Liu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7615–7626.
- [102] Y. Numajiri, T. Takahashi, T. Doi, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 111–125.
- [103] T. Doi, *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 735–743.
- [104] M. Yoshida, Y. Onda, Y. Masuda, T. Doi, *Biopolymers* **2016**, *106*, 404–414.
- [105] R. Yin, W. Zhang, G. Liu, P. Wu, C. Lau, Y. Li, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3823–3831.
- [106] P. Wu, H. Xu, Z. Li, Y. Zhou, Y. Li, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3333–3336.
- [107] Y. Onda, Y. Masuda, M. Yoshida, T. Doi, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6751–6765.
- [108] E. J. Rastelli, D. M. Coltart, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2269–2290.
- [109] W. Cai, R. Ratnayake, M. H. Gerber, Q.-Y. Chen, Y. Yu, H. Derendorf, J. G. Trevino, H. Luesch, *Invest. New Drugs* **2019**, *37*, 364–374.
- [110] S. You, H. Razavi, J. W. Kelly, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 87–89, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83–85.
- [111] G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929–1972.
- [112] J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2433–2436.
- [113] G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076–3154.
- [114] M. Kalesse, M. Cordes, G. Symkenberg, H.-H. Lu, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 563–594.
- [115] M. Cordes, M. Kalesse, *Molecules* **2019**, *24*, 3040.
- [116] M. Majewski, G. B. Mpango, M. T. Thomas, A. Wu, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2029–2045.
- [117] R. W. Dugger, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1181–1185.
- [118] S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760–4777, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698.
- [119] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 319–322.
- [120] B. A. Banasik, L. Wang, A. Kanner, B. M. Bergdahl, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2481–2490.
- [121] S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604–13605.
- [122] B. Zou, K. Long, D. Ma, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4237–4240.
- [123] T. Mutou, K. Suenaga, T. Fujita, T. Itoh, N. Takada, K. Hayamizu, H. Kigoshi, K. Yamada, *Synlett* **1997**, *1997*, 199–201.
- [124] K. Suenaga, T. Mutou, T. Shibata, T. Itoh, T. Fujita, N. Takada, K. Hayamizu, M. Takagi, T. Irifune, H. Kigoshi, et al., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8509–8527.
- [125] Y. Nakao, W. Y. Yoshida, Y. Takada, J. Kimura, L. Yang, S. L. Mooberry, P. J. Scheuer, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1332–1340.

- [126] D. A. Evans, J. D. Burch, E. Hu, G. Jaeschke, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4671–4699.
- [127] L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 780–784, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754–758.
- [128] P. T. Lansbury, R. W. Erwin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2675–2678.
- [129] P. T. Lansbury, R. W. Erwin, D. A. Jeffrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1602–1608.
- [130] A. B. Smith, R. M. Scarborough, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4193–4196.
- [131] M. Yoshimoto, N. Ishida, T. Hiraoka, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 39–42.
- [132] J. F. Wolfe, G. B. Trimitsis, D. R. Morris, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3263–3268.
- [133] G. A. Koppel, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1507–1509.
- [134] I. Fleming, J. Goldhill, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3209–3212.
- [135] I. Paterson, L. G. Price, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2833–2836.
- [136] Y. Yamamoto, S. Hatsuya, J. Yamada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1639–1640.
- [137] Y. Yamamoto, S. Hatsuya, J. Yamada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 86–87.
- [138] J. A. Katzenellenbogen, A. L. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5662–5663.
- [139] J. A. Oakleaf, M. T. Thomas, A. Wu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1645–1648.
- [140] J. A. Katzenellenbogen, A. L. Crumrine, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4925–4935.
- [141] P. M. Savu, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 239–250.
- [142] J.-F. Biellmann, J.-B. Ducep, *Org. React.*, **1982**, *27*, 1–456.
- [143] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293.
- [144] S. Akiyama, J. Hooz, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4115–4118.
- [145] M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627–1634.
- [146] D. Seyferth, M. A. Weiner, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4797–4800.
- [147] J. J. Eisch, A. M. Jacobs, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2145–2146.
- [148] G. Picotin, P. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5897–5898.
- [149] T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152–161.
- [150] M. Clarembeau, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3629–3632.
- [151] M. Schlosser, M. Stähle, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 497–499, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 487–489.
- [152] D. A. Evans, G. C. Andrews, B. Buckwalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5560–5561.
- [153] K. Fujita, M. Schloser, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1258–1263.
- [154] M. Schlosser, K. Fujita, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 320–320, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 309–310.
- [155] W. R. Roush, M. A. Adam, A. E. Walts, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422–3434.
- [156] D. A. Hutchison, K. R. Beck, R. A. Benkeser, J. B. Grutzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7075–7082.
- [157] N. D. Bartolo, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10197–10206.
- [158] F. Derguini-Boumechal, R. Lorne, G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1181–1184.
- [159] M. Bellassoued, Y. Frangin, M. Gaudemar, *Synthesis* **1977**, *1977*, 205–208.
- [160] H. Ren, G. Dunet, P. Mayer, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376–5377.

- [161] C. Feng, D. W. Cunningham, Q. T. Easter, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11156–11159.
- [162] H. E. Seyfarth, J. Henkel, A. Rieche, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 1078–1078, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 1074–1075.
- [163] K.-H. Thiele, P. Zdunneck, *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 10–17.
- [164] C. Lichtenberg, J. Engel, T. P. Spaniol, U. Englert, G. Raabe, J. Okuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9805–9811.
- [165] E. G. Hoffmann, H. Nehl, H. Lehmkuhl, K. Seevogel, W. Stempfle, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1364–1377.
- [166] S. R. Wilson, M. E. Guazzaroni, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3087–3091.
- [167] C. Sämman, P. Knochel, *Synthesis* **2013**, *45*, 1870–1876.
- [168] E. Negishi, J. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6761–6763.
- [169] Y. Mitamura, Y. Asada, K. Murakami, H. Someya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1487–1493.
- [170] M. Ellwart, I. S. Makarov, F. Achrainger, H. Zipse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10658–10662, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10502–10506.
- [171] B. S. Guo, W. Doubleday, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4710–4711.
- [172] A. Yanagisawa, S. Habaue, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8955–8956.
- [173] A. Yanagisawa, H. Hibino, S. Habaue, Y. Hisada, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6386–6387.
- [174] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [175] L. Dai, B. Chen, H. Lei, Z. Wang, Y. Liu, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8697.
- [176] K. Suenaga, T. Mutou, T. Shibata, T. Itoh, H. Kigoshi, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6771–6774.
- [177] B. Han, H. Gross, D. E. Goeger, S. L. Mooberry, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 572–575.
- [178] P. G. Williams, W. Y. Yoshida, M. K. Quon, R. E. Moore, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1545–1549.
- [179] H. Sugiyama, A. Watanabe, T. Teruya, K. Suenaga, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7343–7345.
- [180] Y. Takada, M. Umehara, Y. Nakao, J. Kimura, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1163–1165.
- [181] K. Sueyoshi, M. Kaneda, S. Sumimoto, S. Oishi, N. Fujii, K. Suenaga, T. Teruya, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5472–5478.
- [182] M. Umehara, Y. Takada, Y. Nakao, J. Kimura, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 840–843.
- [183] M. Kaneda, S. Kawaguchi, N. Fujii, H. Ohno, S. Oishi, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 365–369.
- [184] X. Huang, W. Huang, L. Li, X. Sun, S. Song, Q. Xu, L. Zhang, B. Wei, X. Deng, *Mol. Pharm.* **2016**, *13*, 3756–3763.
- [185] S. Sato, A. Murata, T. Orihara, T. Shirakawa, K. Suenaga, H. Kigoshi, M. Uesugi, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 131–139.
- [186] W. Huang, R.-G. Ren, H.-Q. Dong, B.-G. Wei, G.-Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10747–10762.
- [187] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1180.

- [188] H.-M. Liu, C.-Y. Chang, Y.-C. Lai, M.-D. Yang, C.-Y. Chang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 187–192.
- [189] S. Pal, T. K. Chakraborty, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3469–3472.
- [190] A. Fatino, C. Weese, S. Valdez, A. Jiménez-Somarribas, R. J. Rafferty, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 624–627.
- [191] K. Suenaga, S. Kajiwara, S. Kuribayashi, T. Handa, H. Kigoshi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3902–3905.
- [192] M. Umehara, T. Negishi, Y. Maehara, Y. Nakao, J. Kimura, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3045–3053.
- [193] G. A. Molander, S. R. Wisniewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856–16868.
- [194] C. P. Decicco, J. L. Seng, K. E. Kennedy, M. B. Covington, P. K. Welch, E. C. Arner, R. L. Magolda, D. J. Nelson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2331–2336.
- [195] D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 51–65.
- [196] U. Kazmaier, R. Grandel, *Synlett* **1995**, *1995*, 945–946.
- [197] U. Kazmaier, *Liebigs Ann.* **1997**, 285–295.
- [198] M. Pohlman, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2631–2633.
- [199] U. Kazmaier, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1541–1560.
- [200] H. C. Brown, M. Srebnik, T. E. Cole, *Organometallics* **1986**, *5*, 2300–2303.
- [201] H. C. Brown, T. Imai, P. T. Perumal, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4032–4036.
- [202] G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930–5933.
- [203] L. A. Carpino, B. J. Cohen, K. E. Stephens, S. Y. Sadat-Aalae, J. H. Tien, D. C. Langridge, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3732–3734.
- [204] V. Silvia, A. Baldisserotto, E. Scalambra, G. Malisardi, E. Durini, S. Manfredini, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 383–392.
- [205] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7813–7821.
- [206] C. M. Boot, K. Tenney, F. A. Valeriote, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 83–92.
- [207] J. Hur, J. Jang, J. Sim, W. S. Son, H. Ahn, T. S. Kim, Y. Shin, C. Lim, S. Lee, H. An, et al., *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 3123–3127, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3069–3073.
- [208] B. M. Trost, C. A. Kalnals, J. S. Tracy, W. Bai, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8043–8046.
- [209] F. Orsini, F. Pelizzoni, G. Ricca, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 1147–1154.
- [210] F. Weber, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2428–2449.
- [211] M. Aso, K. Kanematsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1549–1556.
- [212] J.-Q. Li, X. Quan, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10609–10616.
- [213] M. Pickl, S. Kurakin, F. G. Cantú Reinhard, P. Schmid, A. Pöcheim, C. K. Winkler, W. Kroutil, S. P. de Visser, K. Faber, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 565–577.
- [214] K. Borszeczy, T. Mallat, A. Baiker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3745–3753.
- [215] R. L. Danheiser, D. J. Carini, C. A. Kwasigroch, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3870–3878.
- [216] I. T. Raheem, S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 706–707.
- [217] Y. Yamamoto, R. Fujikawa, T. Umemoto, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10695–10700.
- [218] S. D. Dreher, S.-E. Lim, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3626–3631.

- [219] K. Umezawa, K. Nakazawa, T. Uemura, Y. Ikeda, S. Kondo, H. Naganawa, N. Kinoshita, H. Hashizume, M. Hamada, T. Takeuchi, et al., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1389–1392.
- [220] K. Umezawa, K. Nakazawa, Y. Ikeda, H. Naganawa, S. Kondo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3034–3038.
- [221] Y. Noguchi, H. Uchiro, T. Yamada, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5253–5256.
- [222] K. Makino, T. Suzuki, S. Awane, O. Hara, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9391–9395.
- [223] Z. Chen, T. Ye, *Synlett* **2005**, 2781–2785.
- [224] R. Rasappan, V. K. Aggarwal, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 810–814.
- [225] E. André-Joyaux, A. Kuzovlev, N. D. C. Tappin, P. Renaud, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 13963–13968 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13859–13864.
- [226] R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16794–16797.
- [227] X. Huang, J. Hu, M. Wu, J. Wang, Y. Peng, G. Song, *Green Chem.* **2018**, *20*, 255–260.
- [228] S. Ding, S. Tian, Y. Zhao, Q. Ma, M. Zhu, H. Ren, K. Li, Z. Miao, *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 936–945.
- [229] G. Sorin, R. Martinez Mallorquin, Y. Contie, A. Baralle, M. Malacria, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8903–8905 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8721–8723.
- [230] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
- [231] D. S. Matteson, G. Y. Kim, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153–2155.
- [232] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9519–9522, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385–9388.
- [233] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
- [234] S. W. McCombie, W. B. Motherwell, M. J. Tozer, *Org. React.* **2012**, *77*, 161–432.
- [235] S. Iacono, J. R. Rasmussen, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 57.
- [236] M. Yasuda, Y. Onishi, M. Ueba, T. Miyai, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7741–7744.
- [237] D. Cremer, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1354–1358.
- [238] A. L. Spek, *Acta Crystallogr. D* **2009**, *65*, 148–155.
- [239] M. Nambu, J. D. White, *Chem. Commun.* **1996**, 1619–1620.
- [240] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402–1406, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.
- [241] S. Mattsson, M. Dahlström, S. Karlsson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2497–2499.
- [242] M. Berthet, F. Davanier, G. Dujardin, J. Martinez, I. Parrot, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11014–11016.
- [243] G. Zanoni, M. Valli, L. Bendjeddou, A. Porta, P. Bruno, G. Vidari, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8311–8314.
- [244] Z.-Y. Liu, Z.-C. Chen, C.-Z. Yu, R.-F. Wang, R.-Z. Zhang, C.-S. Huang, Z. Yan, D.-R. Cao, J.-B. Sun, G. Li, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3747.
- [245] P. Hu, B. K. Peters, C. A. Malapit, J. C. Vantourout, P. Wang, J. Li, L. Mele, P.-G. Echeverria, S. D. Minter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20979–20986.

- [246] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 2006, 0890–0891.
- [247] J. J. Eisch, A. M. Jacobs, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2145–2146.
- [248] G. Picotin, P. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5897–5898.
- [249] I. S. Kim, G. R. Dong, Y. H. Jung, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5424–5426.
- [250] D. J. Vyas, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 568–570.
- [251] J. Nokami, K. Nomiyama, S. M. Shafi, K. Kataoka, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1261–1264.
- [252] O. Andler, Masterarbeit, Universität des Saarlandes, **2018**.
- [253] L. K. Blasdel, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4281–4283.
- [254] D. X. Hu, P. Grice, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5198–5202.
- [255] J. N. Gorges, Dissertation, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [256] M. B. Richardson, D. B. Brown, C. A. Vasquez, J. W. Ziller, K. M. Johnston, G. A. Weiss, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4525–4536.
- [257] S. A. Pathwardhan, S. Dev, *Synthesis* **1974**, 1974, 348–349.
- [258] E. C. Taylor, C.-S. Chiang, *Synthesis* **1977**, 1977, 467–467.
- [259] J.-L. Dong, L.-S.-H. Yu, J.-W. Xie, *ACS Omega* **2018**, 3, 4974–4985.
- [260] B. H. Lipshutz, D. F. Harvey, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 267–277.
- [261] K. Koike, M. Nagano, M. Ebihara, T. Hirayama, M. Tsuji, H. Suga, H. Nagasawa, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 4022–4046.
- [262] S. Yu, X. Pan, D. Ma, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6572–6584.
- [263] M. S. Motawia, M. Meldal, M. Sofan, P. Stein, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Synthesis* **1995**, 1995, 265–270.
- [264] D. Y. Curtin, J. W. Crump, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1922–1926.
- [265] K. Bojaryn, C. Hoffmann, F. Struth, C. Hirschhäuser, *Synlett* **2018**, 29, 1092–1094.
- [266] Y.-G. Chen, B. Shuai, C. Ma, X.-J. Zhang, P. Fang, T.-S. Mei, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2969–2972.
- [267] M. Iwasaki, Y. Kobayashi, J. P. Li, H. Matsuzaka, Y. Ishii, M. Hidai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1922–1927.
- [268] H. Ogawa, H. Iio, Y. Usuki, *Chem. Lett.* **2015**, 44, 1214–1216.
- [269] P. A. Plattner, K. Vogler, R. O. Studer, P. Quitt, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 927–935.
- [270] W. D. Fiers, G. J. Dodge, D. H. Sherman, J. L. Smith, C. C. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 16024–16036.
- [271] M. Mori, A. Somada, S. Oida, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 716–728.

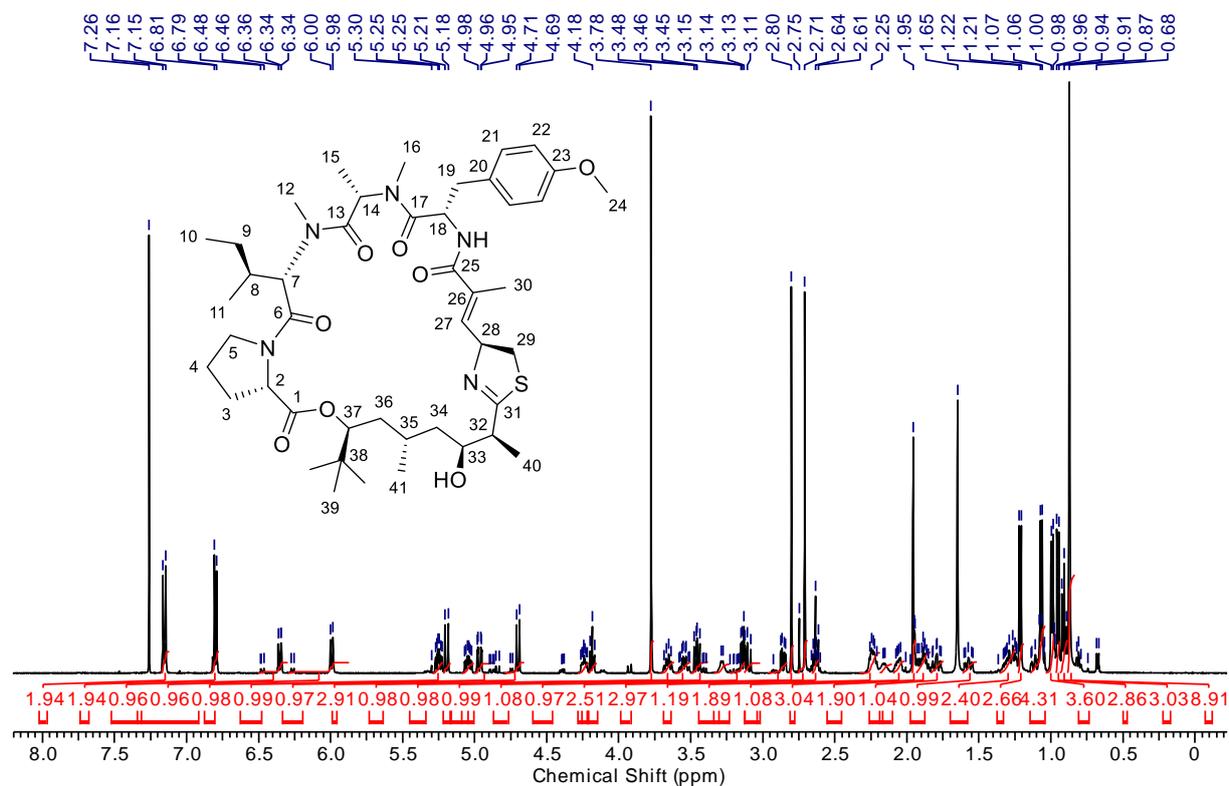
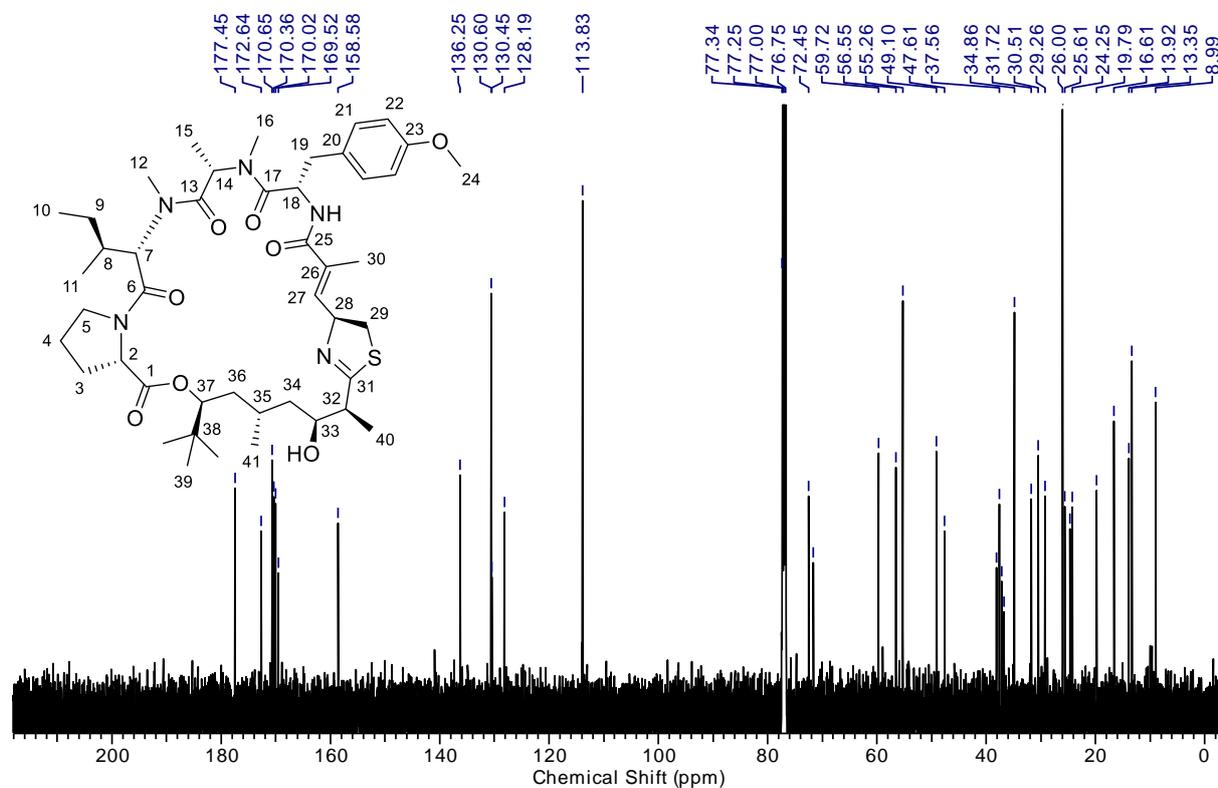
7 Anhang

NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

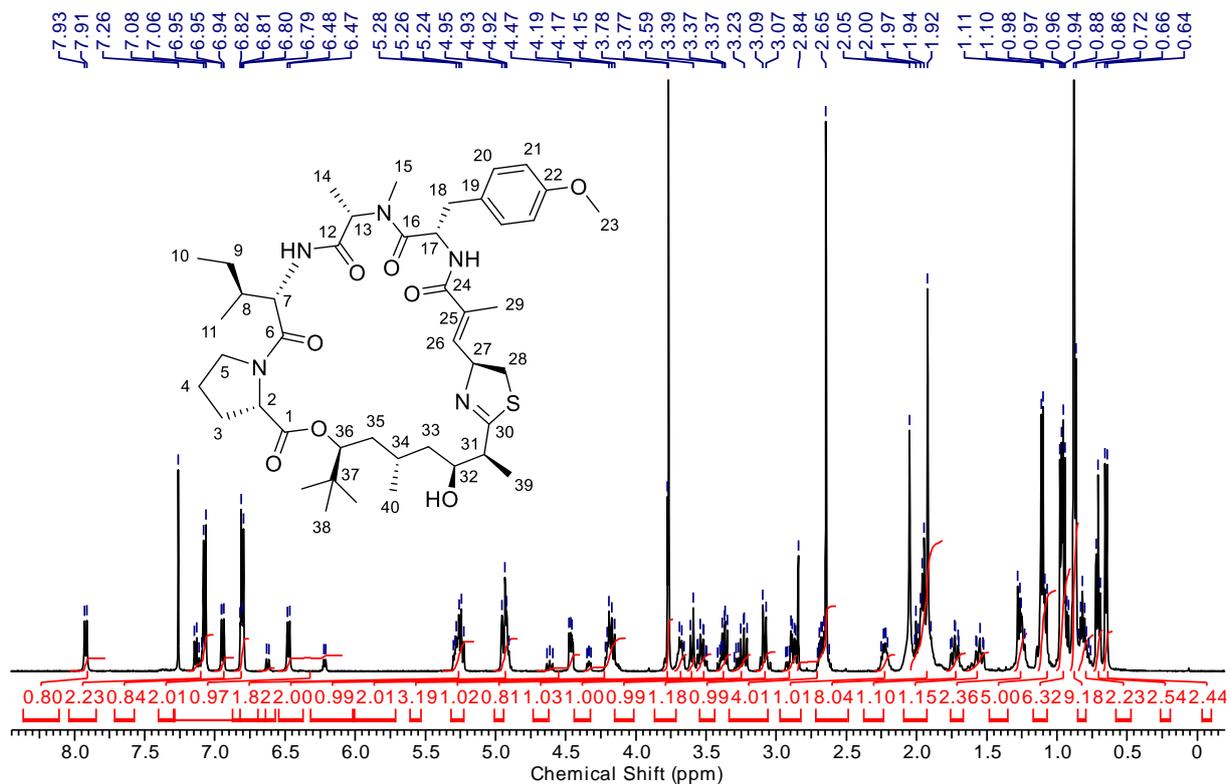
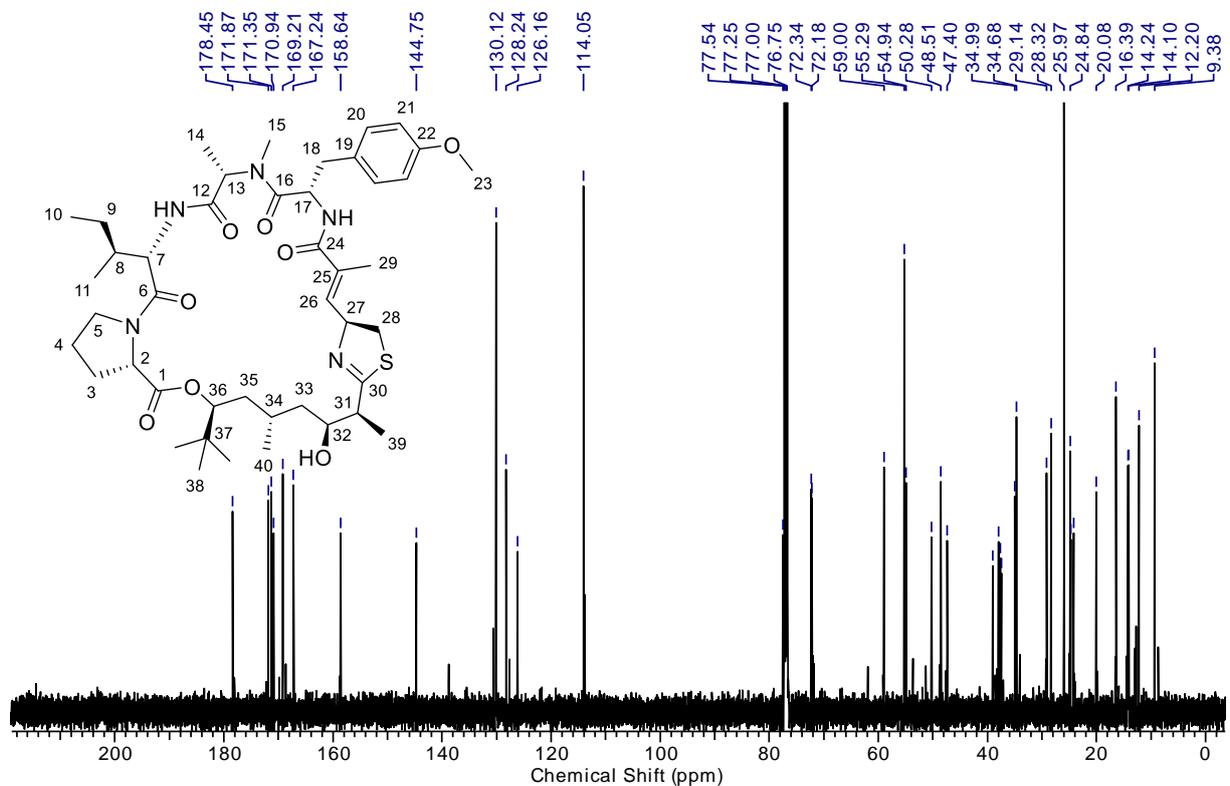
- Apratoxin A (**33a**)
- Apratoxin B (**33b**)
- {(S)-2-[(2R,5R,6R)-6-Ethyl-2-hydroxy-5-isobutyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]-2-hydroxypropanoyl}-L-leucinmethylester (**73**)

Kristallographische Daten der Verbindung 70

Apratoxin A (21a)

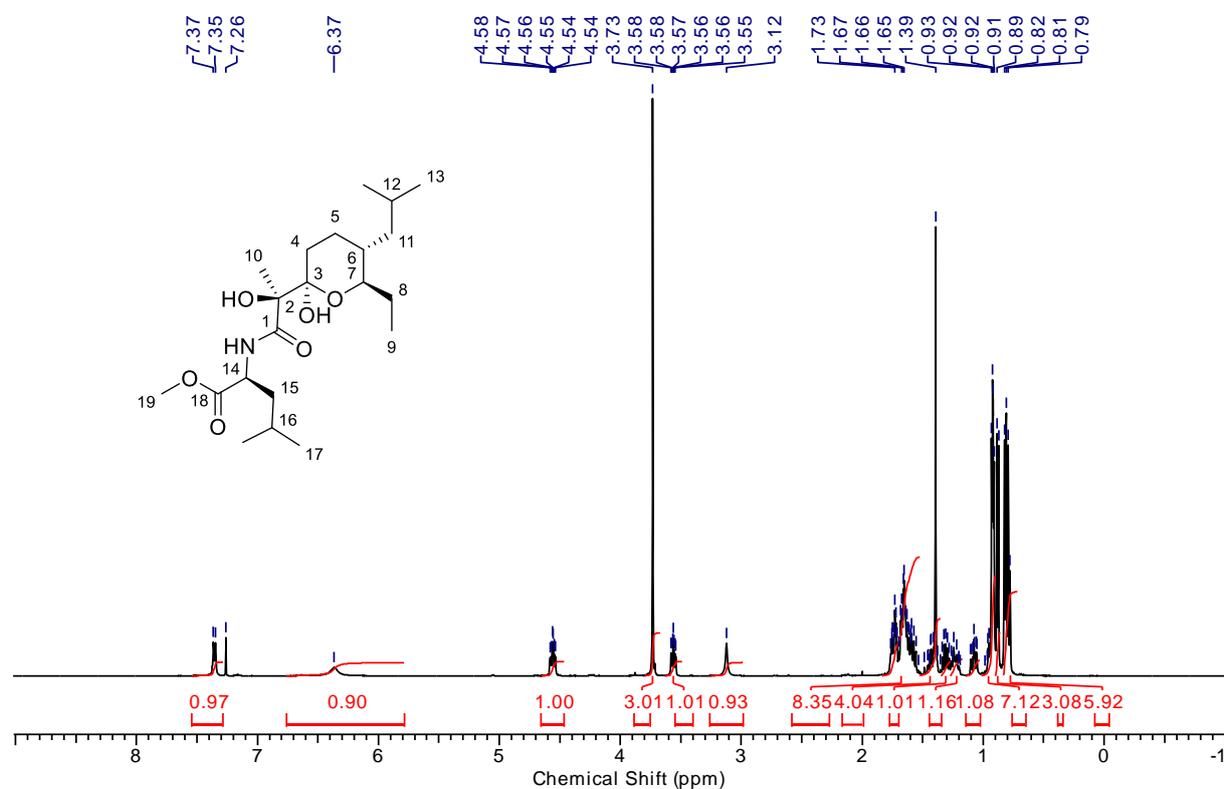
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

Apratoxin B (33b)

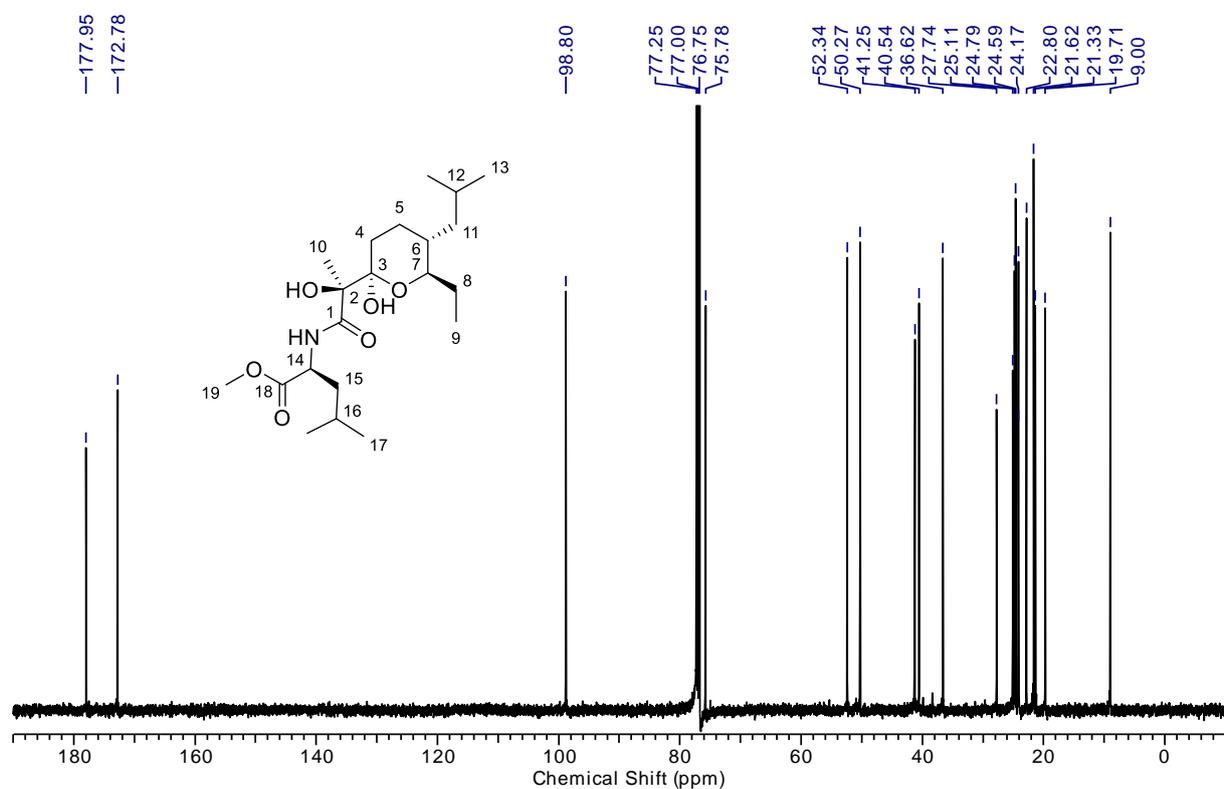
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

{{(S)-2-[(2R,5R,6R)-6-Ethyl-2-hydroxy-5-isobutyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]-2-hydroxypropanoyl}-L-leucinmethylester (73)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):



Kristallographische Daten der Verbindung 70

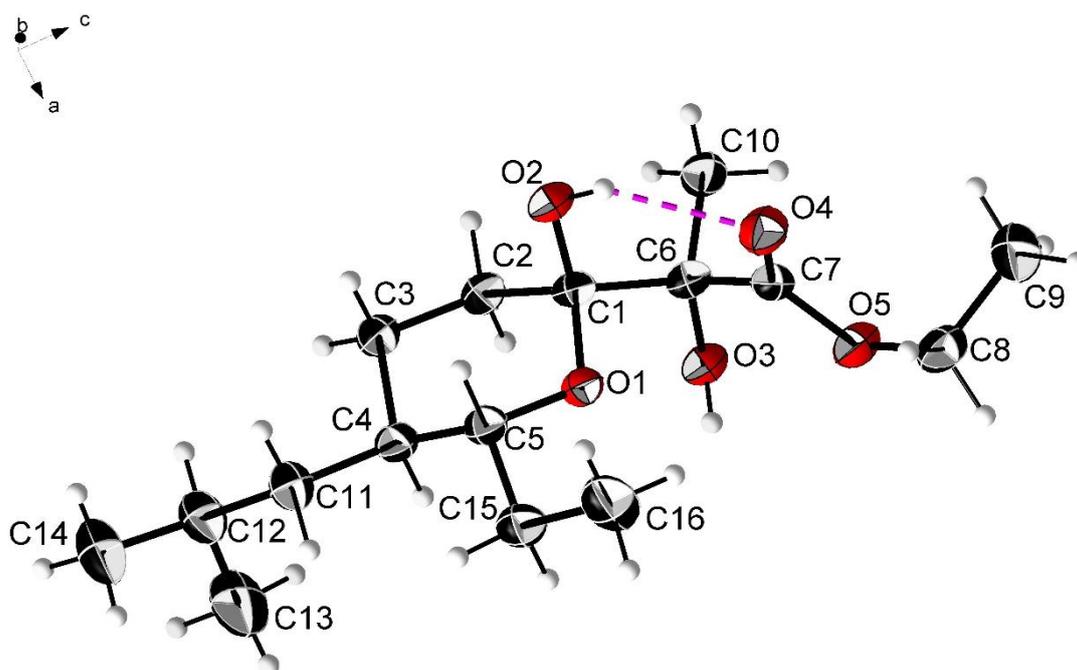


Tabelle 28: Kristallographische Daten und Strukturverfeinerung für sh4701_a (**70**)

Identifikationscode	sh4701_a	
Verhältnisformel	C ₁₆ H ₃₀ O ₅	
Molekulargewicht	302.40	
Temperatur	133(2) K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Dimensionen Einheitszelle	a = 5.3731(2) Å	α = 90°.
	b = 13.9175(6) Å	β = 90°.
	c = 23.6911(10) Å	γ = 90°.
Volumen	1771.62(13) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.134 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.672 mm ⁻¹	
F(000)	664	
Kristallgröße	0.257 x 0.043 x 0.037 mm ³	
Theta	3.683 – 68.244°.	
Index-Bereiche	-6 ≤ h ≤ 6, -16 ≤ k ≤ 16, -28 ≤ l ≤ 28	
gesammelte Reflexe	27370	
unabhängige Reflexe	3251 [R(int) = 0.1229]	
Vollständigkeit zu theta = 67.679°	99.9 %	
Absorptionskorrektur	semiempirisch von Äquivalenten	
max. und min. Transmission	0.7533 and 0.6219	
Methode der Verfeinerung	kleinste Quadrate der vollen Matrix von F ²	

Daten / Beschränkungen / Parameter	3251 / 2 / 201
Güte der Anpassung von F²	1.082
finale R Indizes [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0414, wR2 = 0.1038
R Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0521, wR2 = 0.1094
Absoluter Strukturparameter	-0.07(12)
Extinktionskoeffizient	n/a
Größter Unterschied Peak/Loch	0.218 und -0.196 e.Å ⁻³

Tabelle 29: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Verschiebungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für sh4701_a (70). U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij}-Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	3341(4)	3572(1)	3142(1)	29(1)
O(2)	-728(3)	3965(1)	3398(1)	33(1)
O(3)	5208(4)	5268(1)	3575(1)	32(1)
O(4)	1699(4)	3567(2)	4380(1)	40(1)
O(5)	5523(4)	4181(1)	4467(1)	37(1)
C(1)	1648(5)	4329(2)	3250(1)	28(1)
C(2)	1307(5)	4970(2)	2735(1)	31(1)
C(3)	776(5)	4372(2)	2208(1)	32(1)
C(4)	2746(5)	3586(2)	2125(1)	30(1)
C(5)	2820(5)	2970(2)	2662(1)	29(1)
C(6)	2930(5)	4863(2)	3753(1)	30(1)
C(7)	3298(5)	4122(2)	4230(1)	31(1)
C(8)	5991(6)	3525(2)	4938(1)	42(1)
C(9)	4875(8)	3892(3)	5480(1)	56(1)
C(10)	1349(6)	5676(2)	3984(1)	38(1)
C(11)	2255(6)	2988(2)	1594(1)	37(1)
C(12)	2451(6)	3530(2)	1034(1)	42(1)
C(13)	4986(9)	3973(3)	942(2)	68(1)
C(14)	1752(8)	2869(3)	546(1)	56(1)
C(15)	4825(6)	2204(2)	2675(1)	38(1)
C(16)	4800(9)	1619(2)	3219(1)	55(1)

Danksagung

In erster Linie bedanke ich mich bei Uli Kazmaier für die interessante Themenstellung, die hilfreichen Ratschläge und die großen Freiheiten, die er mir bei der Bearbeitung ließ.

Bei allen aktuellen (Kevin, Etienne, Jenny, Somraj, Alex H., Anjana, Lukas, Thorsten, Michael, Lena, Emu, Ronja, Cynthia, Patrick, Andreas, Markus, Geli) und ehemaligen Mitgliedern (Max, Jeannette, Verena, Isabel, Jan, Peter, Sarah, Alex K., Stavi, Phil, Tanja, Laura) der Arbeitsgruppe bedanke ich mich für die kollegiale und angenehme Arbeitsatmosphäre. Vielen Dank auch an alle Bachelorstudenten und Vertiefungspraktikanten, bei deren Betreuung ich selbst viel Neues lernen konnte.

Thorsten, Andreas und Markus danke ich für das schnelle und sehr gründliche Korrekturlesen meiner Arbeit.

Christine Walt und Rudi Thomes danke ich für das Messen der hochaufgelösten Massenspektren. Vielen Dank an Jennifer Herrmann, Stefanie Schmitt und Alexandra Amann für die biologische Evaluation der Lagunamid-Derivate. Bei Josef Zapp möchte ich mich für die Durchführung verschiedener NMR-Messungen sowie für die Einweisung am neuen NMR-Gerät bedanken. Vielen Dank auch an Thomas Scherer für die schnelle Hilfe bei Problemen an den NMR-Spektrometern und diversen anderen Geräten. Bernd Morgenstern möchte ich für die sehr zügige Durchführung der Röntgenstrukturanalyse und die Hilfe bei der Auswertung danken. Bei den Arbeitsgruppen Jauch und Müller bedanke ich mich dafür, dass ich ihre Polarimeter nutzen durfte, während unser Gerät defekt war.

Ein besonderer Dank gilt meinen Freunden und meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums und der Promotion unterstützt haben.