

Totalsynthese von Collinolacton: Darstellung des vollständigen, tricyclischen Kohlenstoffgerüsts

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

M. Sc.

Juliane Gaß

aus Schweinfurt

Marburg/Lahn 2022

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2018 bis April 2022 unter der Anleitung von Prof. Dr. Paul Theo von Zezschwitz und Prof. Dr. Ulrich Koert am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

(Hochschulkennziffer 1180)

als Dissertation angenommen am: 06.06.2022

Erstgutachter: Prof. Dr. von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Koert

Eingereicht am: 16.05.2022

Tag der Disputation: 09.06.2022

I INHALTSVERZEICHNIS

I	Inhaltsverzeichnis	I
II	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Einleitung	1
1.1	Naturstoffe im Allgemeinen	1
1.2	Collinolacton (1).....	3
1.2.1	Entdeckung und Isolierung	3
1.2.2	Biosyntheseweg	4
1.2.3	Strukturaufklärung	8
1.2.4	Wirkungsprofil.....	14
1.2.5	Bisher getestete synthetische Zugänge	18
1.2.5.1	Arbeiten von H. SHOJAEI	18
1.2.5.2	Arbeiten von T. BENDER.....	21
1.2.5.3	Arbeiten von C. H. MÜLLER	27
1.2.6	Allgemeine Stabilitätsstudien	32
1.2.7	Rhizolutin (119).....	33
2	Zielsetzung	36
3	Retrosynthetische Analyse.....	37
4	Eigene Ergebnisse.....	42
4.1	Weg 1 – Verknüpfung via ZWEIFEL-Kupplung.....	42
4.1.1	Synthese des Bausteins B-1-121 – GRUBBS die I.	42
4.1.2	Alternative Zugänge	55
4.1.2.1	Weg A: Hydrierung	56
4.1.2.2	Weg B: nachträglicher Aufbau des Ethylesters.....	57
4.1.2.3	Weg C: Alkin-Weg	59
4.1.2.4	Weg D: GRUBBS die II.	61
4.1.3	Ausarbeitung von Weg 4: GRUBBS die II.....	64
4.1.4	Synthese des (S)-konfigurierten Bausteins	82
4.1.5	Kupplungsreaktionen zur Verknüpfung beider Bausteine A und B – Kooperative Arbeiten	90
4.2	Weg 2 – Verknüpfung via Allylierungsreaktion	93
4.2.1	Synthese des Bausteins A-2-(R)-250	93
4.2.2	Allylierung des Bausteins A-2* mit B-2 und Fertigstellung des siebengliedrigen Lactons	114
5	Zusammenfassung	120
6	Summary	127
7	Experimenteller Teil	133

7.1	Allgemeine Informationen	133
7.1.1	Enthaltene Abschlussarbeiten	133
7.1.2	Materialien und Methoden.....	133
7.1.3	Chromatographie	134
7.1.4	Physikalische Daten.....	135
7.1.5	Sprache	137
7.1.6	Nummerierung der Moleküle im Experimentellen Teil	137
7.2	Literature known substances.....	138
7.3	Experiments	140
7.3.1	Synthesis of building block B-1	140
7.3.2	Connecting the two building Blocks A-1 and B-1	263
7.3.3	Preparing GRUBBS-Metathesis.....	326
7.3.4	GRUBBS-Metathesis:	331
7.3.5	Butadiene synthesis	333
8	Anhang	338
8.1	HPLC-Chromatogramme.....	338
8.1.1.1	Reduktion von Substrat 171	338
8.1.2	Vivol-Synthese	344
8.2	Kristallographische Daten	346
9	Literaturverzeichnis.....	357

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

18-K-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxycyclooctadecan	Cy	Cyclohexyl
° C	Grad Celsius	DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
Å	Angström	dba	Dibenzylideneaceton
Ac	Acetyl	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen
ACP	Acyl-Carrier Protein	DC	Dünnschichtchromatographie
Aq.	<i>aqueous</i>	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
Äquiv.	Äquivalente	DCE	Dichlorethan
Ar	Aryl	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
AT	Acyltransferase	DH	Dehydratase
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	DIBAL-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
<i>brsm</i>	<i>based on recovered starting material</i>	DIAD	Azodicarbonsäure <i>diisopropylester</i>
Bu	Butyl	DIPA	<i>Diisopropylamin</i>
BVMO	BAEYER-VILLIGER-Monooxygenase	DIPEA	<i>Diisopropylethylamin</i>
Cat.	<i>Catalytic</i>	DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
cod	cycloocta-1,5-dien	DME	Dimethoxyethan
Cp	Cyclopentadien	DMF	Dimethylformamid
CBS	COREY-BAKSHI-SHIBATA	DMP	DESS-MARTIN Periodinan
CDI	Carbonyldiimidazol	DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
CoA	Coenzym A	DMSO	Dimethylsulfoxid
CSA	Camphersulfonsäure	DNA	Desoxyribonukleinsäure
CuTC	Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat		

dppf	diphenylphosphino)ferrocen	<i>i</i>	<i>iso</i>
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>	IMDA	intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion
ESI	<i>Elektrospray Ionisation</i>	IR	Infrarotspektroskopie
<i>et al.</i>	<i>et alii, et aliae</i> (lat. für und andere)	<i>J</i>	Kopplungskonstante
eq.	<i>equivalents</i>	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
ER	Enoylreduktase	kin.	kinetisch
Et	Ethyl	KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
EtOAc	Ethylacetat	KR	Ketoreduktase
g	Gramm	KS	Ketosynthase
h	Stunde	L	Liter
HBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat	LA	<i>lewis acid</i>
HG	HOVEYDA-GRUBBS	lat.	lateinisch
HMDS	Hexamethyldisilazan	LDA	Lithiumdiisopropylamid
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>	LM	Lösungsmittel
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>	M	Metall
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS	M	molar
FT-IR	FOURIER- <i>transform infrared spectroscopy</i>	Ma	major
		Mi	minor
		m.p.	<i>melting point</i>
		m/z	Masse/Ladung
		mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
		Me	Methyl
		MeCN	Acetonitril
		min	Minute
		MOM	Methoxymethyl

Ms	Methansulfonyl, Mesyl	RCM	<i>ring closing metathesis</i>
MS	Molsieb	R _f	Retentionsfaktor
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> Butyllithium	ROESY	Rotating frame
NBS	N-Bromsuccinimid		OVERHAUSER Enhancement
NCS	N-Chlorsuccinimid		Spectroscopy
NHK	NOZAKI-HIYAMA-KISHI	RT	Raumtemperatur
NOESY	<i>nuclear OVERHAUSER enhancement and exchange spectroscopy</i>	sat.	<i>saturated</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>	TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
PG	<i>protecting group</i>	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
Ph	Phenyl	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
PhNTf ₂	Bis(trifluormethansulfonyl)-anilin	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
pin	Pinakol	TCAI	Trichloracetimidat
PKS	Polyketidsynthase	TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	TE	Thioesterase
ppm	<i>parts per million</i>	TES	Triethylsilyl
PPTS	Pyridinium-(<i>p</i> -toluolsulfonat)	Tf	Trifluormethansulfonyl, Triflat
PtK2	Protein-Tyrosinkinase 2	TFA	Trifluoressigsäure
Py	Pyridin	THF	Tetrahydrofuran
Pr	Propyl	TMS	Trimethylsilyl
quant.	quantitativ	TRIP	3,3'-Bis-(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat
δ	Dichte	Ts	Tosyl
R	Rest/Substituent	t	Zeit
<i>rac.</i>	racemisch		

<i>t</i>	tert	v%	Volumenprozent
T	Temperatur	w%	Gewichtsprozent

1 EINLEITUNG

1.1 Naturstoffe im Allgemeinen

Die vielfältigste und ergiebigste Quelle für neue Wirkstoffe und Arzneimittel ist und bleibt die Natur, die durch die strukturelle und chemische Vielfalt eine unermessliche Bibliothek an Naturstoffen und daraus abgeleiteten Leitstrukturen bildet. In den letzten Jahrzehnten stieg die Anzahl der Naturstoffe, welche in der Pharmakotherapie Anwendung finden, an. Die Publikationsreihe von D. J. NEWMAN und G. M. CRAGG spiegelt die Zunahme der zugelassenen Therapeutika innerhalb des Zeitraums von 01/1987 bis 09/2019 wider.^[1-6]

Der Anstieg an Naturstoffisolierungen aus Pilzen und Bakterien über die Jahre hinweg wird in Abbildung 1 gezeigt.^[7,8] Ab 1950 ist eine langsame Entwicklung zu beobachten, die bis 2020 einen nahezu exponentiellen Verlauf annimmt.

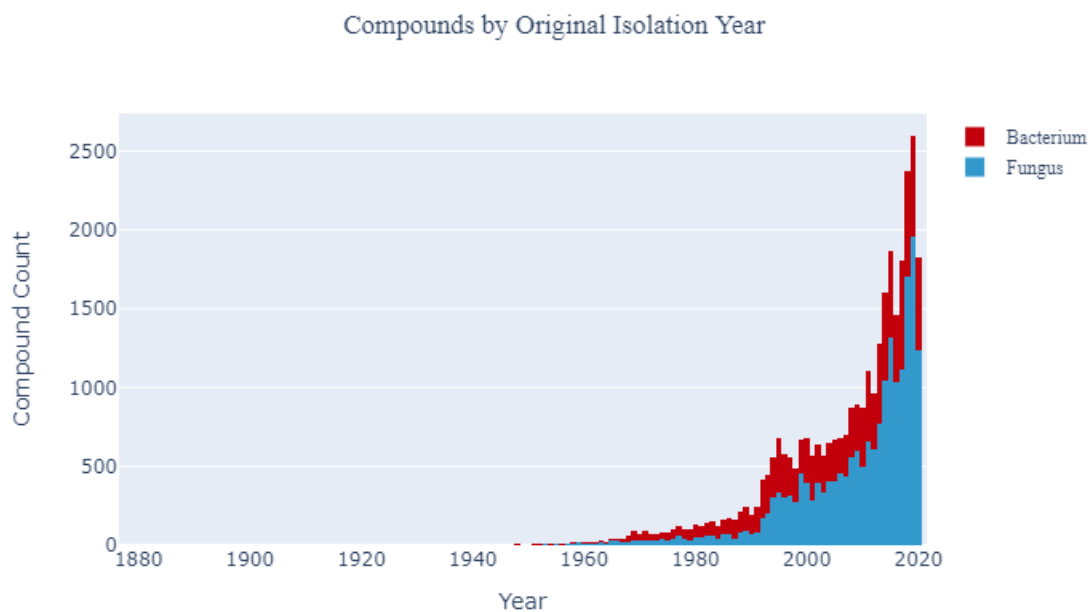


Abbildung 1: Darstellung der pro Jahr isolierten Naturstoffe aus Bakterien und Pilzen.^[7,8]

Verschiedene Journale sowie Plattformen versuchen, all diese Naturstoffe zu poolen, um die Entwicklung neuer Technologien für die Entdeckung ebensolcher zu ermöglichen. Allerdings sind diese Daten ungleichmäßig über die wissenschaftliche Literatur verteilt, was die Vereinheitlichung erschwert. Letztlich konnte im sog. *The Natural Products Atlas* eben genau dies verwirklicht und eine frei zugängliche Datenbank geschaffen werden, die alle mikrobiell produzierten Naturstoffe, welche in wissenschaftlicher Primärliteratur veröffentlicht wurden, listet.^[8] Diese Datenbank inkludiert u. a. auch andere Datenbanken wie „GNPS“ (Global Natural Products Social Molecular Networking)^[9] und „MIBiG“ (Minimum Information about

a Biosynthetic Gene cluster)^[10] und ermöglicht die Suche nach Struktur, Substruktur und physikalischen Eigenschaften, aber auch Totalsynthesen der gesammelten Naturstoffe.^[8] Die Funktionen beruhen auf Daten zu Isolierung, Isolierungsreferenzen, Verbindungsnamen, Ausgangsorganismen, Struktur und Gesamtsynthesen. Der Großteil der dort aufgeführten Naturstoffe ist im Wesentlichen bakteriellen und fungalen Ursprungs (**A**), wobei im Kontext dieser Arbeit ein genauere Blick auf die Aufteilung der bakteriellen Naturstoffe geworfen werden soll (**B**, s. Abbildung 2). Es ist festzustellen, dass über 50% der zugehörigen Substanzen von *Streptomyces* produziert werden.

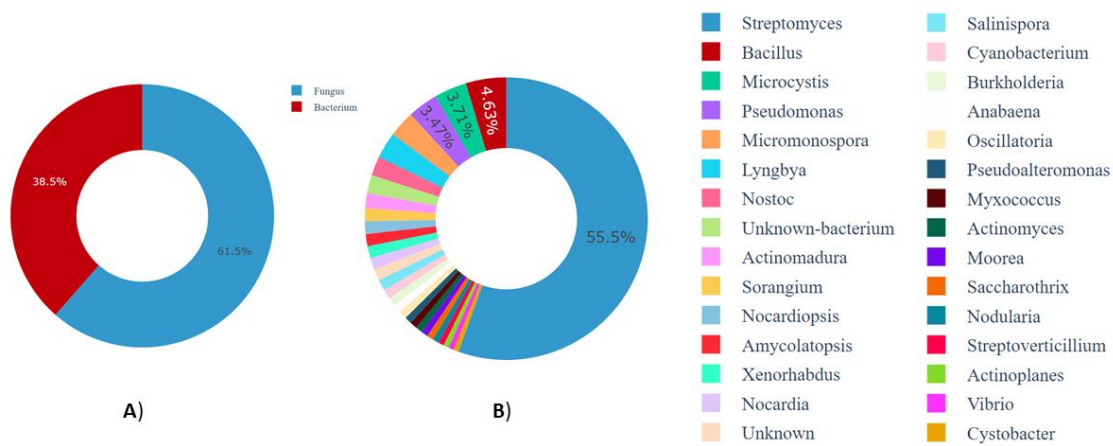


Abbildung 2: Top 30 Auswahl der wichtigsten bakteriellen Gattungen.^[7,8]

Der in dieser Arbeit beschriebene Naturstoff Collinolacton (**1**) wird ebenfalls durch *Streptomyces*-Stämme produziert.^[11] Allerdings wurde dessen Struktur erst kürzlich publiziert^[12] und war somit lange Zeit fast ausschließlich in Dissertationen^[11,13–16] beschrieben, welche generell nicht im *The Natural Product Atlas* inkludiert sind. Das anschließende Unterkapitel soll nun einen detaillierten Überblick aller gesammelten Informationen über Collinolacton (**1**) wiedergeben.

1.2 Collinolacton (1)

Im Folgenden werden alle zugänglichen Informationen über Collinolacton (1) zusammengefasst, was u.a. allgemeine Fakten wie Stabilität und Entdeckung, aber auch Vorschläge zur Biosynthese, Strukturaufklärung, Wirkungsprofil sowie bisherige synthetische Zugänge einschließt. Dies soll als Basis für weitere, möglicherweise neu durchdachte Synthesestrategien dienen, um die erste Totalsynthese von Collinolacton (1) zu verwirklichen.

1.2.1 Entdeckung und Isolierung

Der Naturstoff Collinolacton (1) wurde in getrennten Arbeiten in zwei verschiedenen Stämmen der *Streptomyces sp.* gefunden.^[11–13,15] Somit entdeckte R. KIND 1991 Collinolacton (1) erstmals im Stamm Tü 1892 (*streptomyces collinus* ssp. *collinus* Tü 1892), welcher aus einer Bodenprobe bei Kamakura (Japan) isoliert wurde. H.-J. SCHIEWE^[17] fand sechs Jahre später Collinolacton (1) im Stamm Gö 40/10 (*Streptomyces coelestis*), der aus einer Bodenprobe in Bolivien stammte und durch sein vielfältiges Metabolitenmuster auffiel. Allerdings wird Tü 1892 hinsichtlich der Produktion des Naturstoffs 1 als potenter im Vergleich zu Gö 40/10 eingeschätzt.^[11] Die ersten Entdeckungen von H.-J. SCHIEWE wurden 1999 im *Journal of Antibiotics* festgehalten und sprechen dem Extrakt von Gö 40/10 eine antibakterielle (*bacillus subtilis*) Aktivität, sowie ein „ausgeweitetes“ Sekundärmetabolitpattern zu, wobei die Strukturen allerdings nicht gezeigt wurden.^[17] Die erste strukturelle Erwähnung von Collinolacton (1) erfolgte 2002 durch A. ZEECK *et al.*,^[18] die in einem Minireview beschreiben, dass Pilze und Bakterien, welche Sekundärmetaboliten produzieren, meist über mehr als nur eine aktive Substanz verfügen und sie verweisen dabei u.a. auf *Streptomyces sp.* Gö40/10, welcher neben Collinolacton (1) fünf Ansamycinderivate (Ansatrienin A (11), Naphthomycin B (12), Naphthomycin K (13), Diastovaricin I (14), Diastovaricin II (15)), sieben 14-gliedrige Macrolide des Cineromycin-B-Typs 4-10 und zwei Butyrolactone 2 und 3 aufweist (s. Abbildung 3).

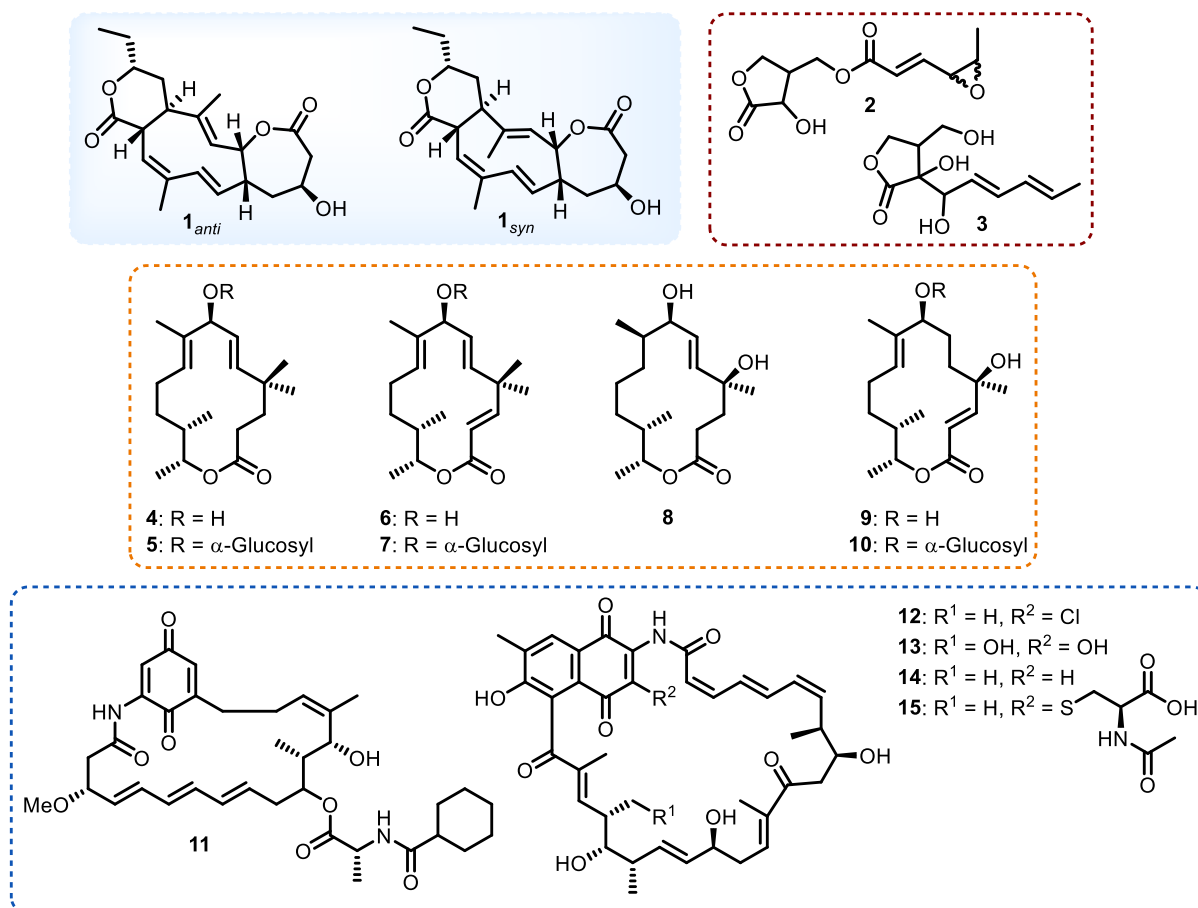
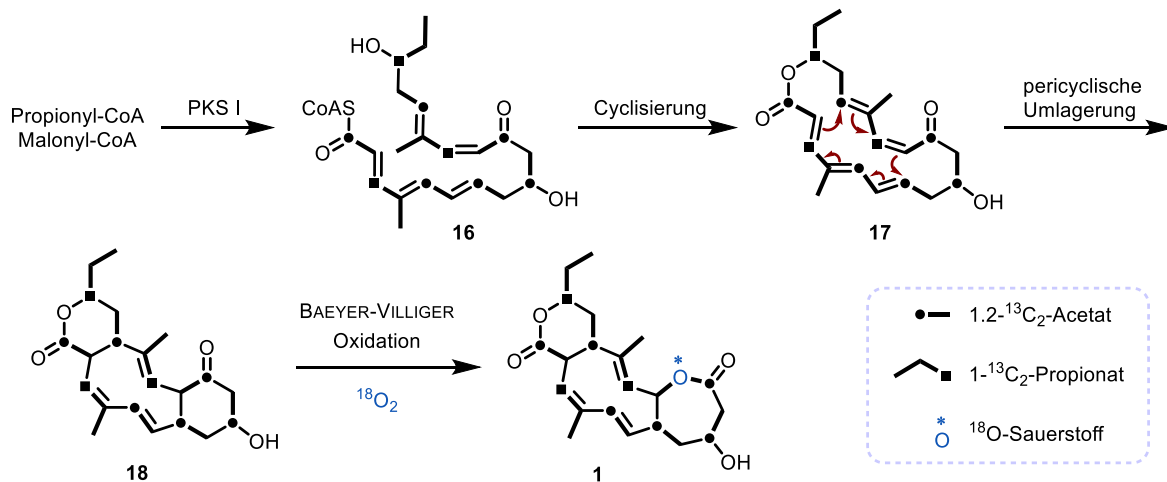


Abbildung 3: Darstellung der aus *Streptomyces sp.* Gö 40/10 isolierten Metabolite: Ansamycinderivate (orange), Butyrolactone (rot), Macrolide (blau), Collinolacton (1, blau unterlegt).^[18]

1.2.2 Biosyntheseweg

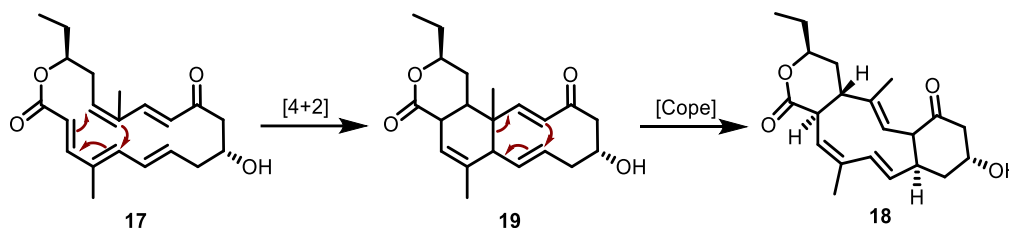
Die Aufklärung der Biosynthese von Collinolacton (1) wurden in den Arbeiten von H.-J. SCHIEWE unter Verwendung des Stamms Tü 1892 aufgenommen. Zur Aufklärung der Biogenese der Kohlenstoffatome wurden verschiedene isotopenmarkierte Acetatbausteine verfüttert.^[11] In späteren Arbeiten sollte anschließend untersucht werden, ob die Acetateinheiten intakt eingebaut wurden. Hierfür verfütterte L. HOFFMANN [1,2-¹³C₂]-Acetat in der Fermentation von Gö 40/10 und stellte fest, dass fünf Acetatbausteine intakt eingespeist und einer gespalten wurde. Die verbleibenden Kohlenstoffatome wurden durch Fütterung mit [1-¹³C]-Propionat identifiziert, wodurch alle C-Atome zugeordnet werden konnten. Es wurde somit die Hypothese postuliert, dass Collinolacton (1) über ein Nonaketid, bestehend aus sechs Acetat- und drei Propionateinheiten, aufgebaut wird. Die Biogenese der Sauerstoffatome sollte anschließend durch Fermentation des Stamms Tü 1892 unter ¹⁸O₂-angereicherter Atmosphäre aufgeklärt werden. Normalerweise wird dies durch den α -Isotopeneffekt NMR-spektroskopisch bewiesen, wobei die benachbarten Kohlenstoffatome einen signifikanten Hochfeldshift

erfahren. Es konnte aber anhand relevanter Literatur bestätigt werden, dass eine zwischen sp^3 - und Carbonyl-Kohlenstoff inkorporierte ^{18}O -Markierung ausschließlich an Erstgenanntem zu erkennen ist.^[19] Somit bestätigte sich, dass der Ringsauerstoff des 7-Ringlactons aus atmosphärischem Sauerstoff inkorporiert wurde. Dies könnte durch eine BAEYER-VILLIGER-Monooxygenase erfolgen, wodurch wiederum die oxidative Spaltung der oben beschriebenen Acetateinheit bestätigt werden würde. Alle weiteren im Naturstoff enthaltenen Sauerstoffatome stammen aus den eingebauten Acetat- und Propionateinheiten (s. Schema 1).



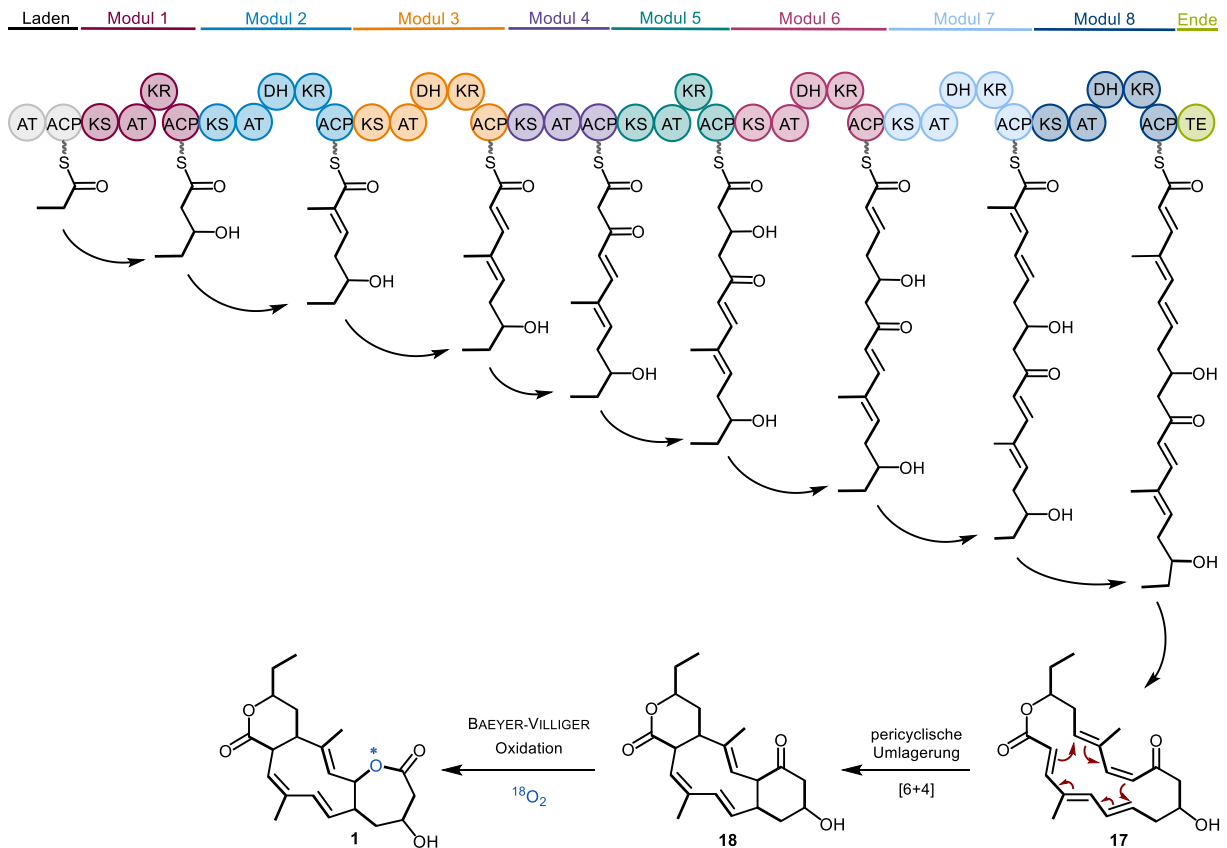
Schema 1: Postulierte Biosynthese von Collinolacton (**1**), welche mit dem Aufbau des PKS I-abgeleiteten Nonaketids **16** startet. Nachfolgende Cyclisierung, gefolgt von pericyclischen Umlagerungen, liefert Collinoketon **18**. Die abschließende BAEYER-VILLIGER-Oxidation würde den Naturstoff **1** ergeben.^[11,12]

Basierend auf den Fütterungsexperimenten wird auf einen über PKS I verlaufenden Biosyntheseweg geschlossen, wodurch zunächst das lineare Nonaketid **16** aufgebaut wird.^[11,12] Dessen darauffolgende Cyclisierung würde das 18-gliedrige Macrolid **17** bilden, welches durch eine cyclische [6+4]-Umlagerung das tricyclische Gerüst in **18** ergäbe. Dass diese beschriebene Zwischenstufe Teil des Biosynthesewegs ist, konnte durch dessen Isolierung in sehr geringer Ausbeute (0.3 mg/L Kulturbrühe) bestätigt werden. Allerdings berichtete auch T. BENDER innerhalb seiner Arbeiten, dass selbst nach ausgiebiger Literaturrecherche derartige pericyclische Reaktionen in Biosynthesen nicht gefunden werden konnten.^[14] Synthetische Beispiele dieser Art seien selten beschrieben und stehen zudem auch in keiner strukturellen Relation zu Collinolacton (**1**). Deshalb wurde folgende Sequenz postuliert: [4+2]-Cycloaddition gefolgt von einer sigmatropen COPE-Umlagerung (s. Schema 2).^[12,14]



Schema 2: Mögliche zweistufige Sequenz der pericyclischen Umlagerung vom Macrolid **17** zum Collinoketon **18**.^[14]Anmerkung: Zum Zeitpunkt der hier gezeigten Arbeit wurde noch von der enantiomeren Form des Naturstoffs **1** ausgegangen, weshalb die Hydroxyfunktion nach hinten zeigt.

Um auf die Bildung des PKS-I vermittelten Nonaketids **16** näher einzugehen, ist im Folgenden das Biosynthesegencluster beschrieben (s. Schema 3).^[11,12,14] Es besteht aus acht Hauptmodulen, wobei das Lade-Modul, bestehend aus den Beladungsdomänen Acyltransferase (AT) und Acyl-Carrier-Protein (ACP), die Kettenstartereinheit trägt. Die erste Kettenverlängerung in Modul 1 erfolgt durch Malonyl-CoA, welches durch die Ketosynthase (KS) übertragen wird. Drauffolgende Reduktion zur Hydroxyfunktion durch die Ketoreduktase (KR) ergibt den korrespondierenden Hydroxy-Thioester. Die weitere Funktionalisierung erfolgt analog zur vorhergehenden, wobei eine Dehydratase (DH) zwischengeschaltet ist, um die α,β -ungesättigte Thioesterfunktion zu Beginn aufzubauen. Die beschriebenen enzymatischen Aktivitäten werden iterativ fortgesetzt, wobei zeitweise reduktive Modifikationen, wie KR und/oder DH ausgesetzt werden, um die passende, für Collinolacton (**1**) nötige, Sequenz aufzubauen. Sobald das Nonaketid **16** vollständig ausgebildet ist, löst die Thioesterase (TE) im Endmodul den β -Ketothioester vom Protein ab und induziert die Cyclisierung zum Macrolid **17**. Die post-PKS-enzymatischen Modifikationen (Cyclisierung, [4+2]-Cycloaddition, COPE-Umlagerung, BAYER-VILLIGER-Oxidation) sollen Collinolacton (**1**) schließlich ausbilden.



Schema 3: Darstellung des postulierten Biosynthesewegs nach PKS I von Collinolacton (**1**).

Legende: AT = Acyltransferase (Malonyl): Modul 4, 6, 7, 8; AT = Acyltransferase (Methylmalonyl): Modul 1, 5; ACP = Acyl-Carrier-Protein; KS = Ketosynthase; DH = Dehydratase.^[11,12]

Um das postulierte Biosynthesegencluster zu verifizieren, sollte eine Kartierung von Cosmiden der Stämme vorgenommen werden, um eben solches zu identifizieren, zu sequenzieren und biochemisch zu charakterisieren. Demnach wäre es dann auch möglich, eine BAEYER-VILLIGER-Monooxygenase-spezifische Sonde zu konzipieren, welche auf die Cosmidbank angewandt werden könnte, um die BVMO innerhalb des Genclusters von **1** zu agnoszieren. Innerhalb der Arbeit von L. HOFFMANN wurde basierend auf der vorhandenen Literatur versucht, die für die Anfertigung einer solchen BVMO-Sonde nötigen Primerpaare zu identifizieren.^[11] Anschließend sollten diese in PCR-Experimenten genutzt werden, um eine Amplifikation von BVMO-konservierten Regionen vornehmen zu können. Im weiteren Verlauf könnten diese als eine derartige Sonde fungieren. D. VOLLMAR führte später die Arbeiten von L. HOFFMANN fort.^[13] Allerdings konnte auf diesem Wege die Beteiligung einer BVMO bisher nicht bewiesen werden.

1.2.3 Strukturaufklärung

Vorab ist anzumerken, dass in den anfänglichen Arbeiten von H.-J. SCHIEWE und L. HOFFMANN die Signalsätze so interpretiert wurden,^[11] dass die heute bekannte Struktur von Collinolacton **1** als dessen Enantiomer *ent-1* vorliege (s. Abbildung 4). Die von L. HOFFMANN gewonnene Kristallstruktur, welche erst später vollständig aufgeklärt werden konnte, bewies dann die von GROND *et al.* publizierte Struktur des Naturstoffs **1**.^[12] Einfachheitshalber wurde somit in den folgenden beiden Gliederungsabschnitten (1.2.3 und 1.2.4) der Arbeit die in den Dissertationen veröffentlichten Strukturen hinsichtlich der absoluten Konfiguration angepasst.

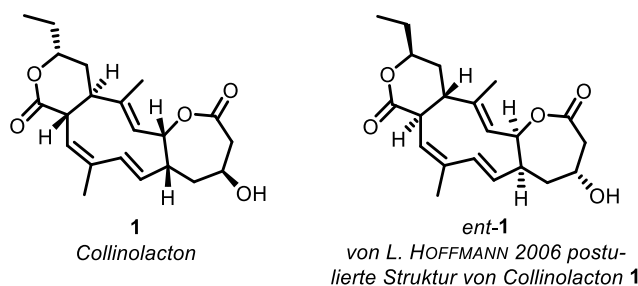


Abbildung 4: Struktur von Collinolacton (**1**) und die anfänglich postulierte Struktur *ent-1* von L. HOFFMANN.^[11,12]

Der erste Strukturvorschlag zu Collinolacton (**1**) wurde 1997 von H.-J. SCHIEWE vorgenommen.^[11] Er berichtet von einem tricyclischen Cyclodecatriensystem mit 6-10-7-Ringanordnung, weshalb der Naturstoff **1** die neue Naturstoffklasse der Cyclodecatriene eröffnete. Aufgrund der mit doppeltem Signalsatz vorliegenden NMR-Spektren (¹H- und ¹³C-NMR) wurde von einem *E/Z*-Isomerengemisch an der isolierten Doppelbindung zwischen C-14 und C-15 in einem Verhältnis von 4:1 ausgegangen (s. Abbildung 5). Er stützte seine Aussage auf die Signalverschiebungen der genannten Position für die jeweiligen Isomerenpaare, die sowohl im ¹H-Spektrum ($\Delta\delta_{15-H} = 1.63$ ppm) als auch ¹³C-Spektrum ($\Delta\delta_{C-14} = 15.3$ ppm; $\Delta\delta_{C-15} = 12.3$ ppm) zu erkennen waren. Auch für die an C-14 gebundene Methylgruppe war ein derartiger Shift zu verzeichnen ($\Delta\delta_{19-H} = 0.45$ ppm; $\Delta\delta_{C-19} = 11.1$ ppm).

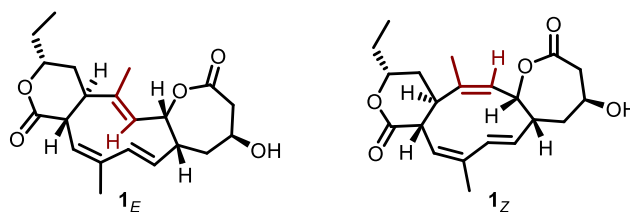
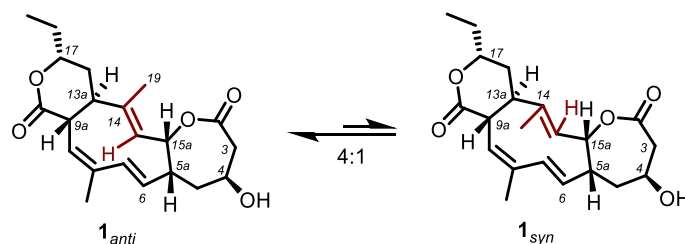


Abbildung 5: Erster Strukturvorschlag von H.-J. SCHIEWE für Collinolacton (**1**) als *E/Z*-Isomerenpaar.^[11,16]

Kritikpunkt an der Argumentation von H.-J. SCHIEWE ist, dass ein *E/Z*-Isomerengemisch beispielsweise säulenchromatographisch separierbar oder zumindest teilweise trennbar wäre.

Trotz Verwendung verschiedenster chromatographischer Methoden (Kieselgel, Kieselgel mit Silbernitratdotierung, Sephadex, RP-Material, diverse Eluenten) konnte dies nicht erzielt werden. Zudem legte die Tatsache, dass die Chromatogramme der HPLC-Messungen unabhängig von Eluent, Säulenmaterial und Temperatur lediglich einen Peak zeigten nahe, dass nur eine einzelne Verbindung vorliege. Es wurde die Vermutung aufgestellt, dass es sich um Rotamere mit eingeschränkter Drehbarkeit im Molekülfragment C-14/C-15/C-19 handle (s. Schema 4).

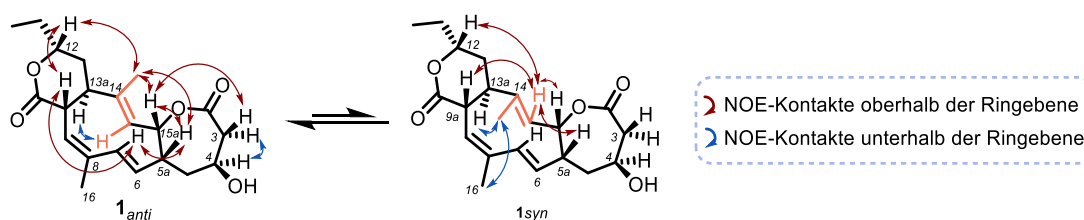


Schema 4: Darstellung des vermuteten Rotamerenpaares des Naturstoffs **1**: **1_{anti}** und **1_{syn}**. Die Rotation erfolgt um die Bindung C13a/C14 und C15a/15 um 180 °.^[11]

Um diese Vermutung zu bekräftigen, sollte eine temperaturabhängige NMR-Messreihe aufgenommen werden, welche den Messbereich von -50 °C bis 100 °C umfasste.^[11] Allerdings führte dies zu Restriktionen hinsichtlich der benutzten Lösungsmittel und der Stabilität des Naturstoffs **1** gegenüber Wärme. Bei tiefen Temperaturen (-50 °C , Verhältnis 4.48:1, CD_2Cl_2) war ein leicht gesteigertes Verhältnis zu verzeichnen, bei erhöhten Temperaturen (75 °C , Verhältnis 1.88:1, $\text{DMSO-}d_6$) ein geschwälertes. Allerdings ist der zu verzeichnende Trend kritisch zu begutachten, da bei tiefen Temperaturen die Dynamik und damit die Rotation eingeschränkt ist, aber nicht vollständig gestoppt wurde. Außerdem konnte die extrapolierte Koaleszenztemperatur von $398 \pm 5.6\text{ K}$ ($125 \pm 5.6\text{ °C}$; Toluol- d_8) nicht erreicht werden,^[12] da sich Collinolacton (**1**) ab einer Temperatur von 100 °C zersetzte.^[11,12] Zusätzliche thermodynamische Betrachtung der temperaturabhängigen NMR-Experimente, sowie 1D/2D-NOESY-Experimente und quantenchemische Berechnungen stützten entweder die Theorie der Rotationsisomere oder entkräfteten die *E/Z*-Isomeren-Theorie von H.-J. SCHIEWE.

Eine genauere Betrachtung der NMR-Spektren, welche in verschiedenen Lösungsmitteln (Benzol, CH_2Cl_2 , Pyridin) vermessen wurde, um etwaigen Signalüberlappungen aus dem Weg zu gehen, erlaubte eine separierte und genaue Auswertung der Haupt- und Minderkomponente.^[11,12] Darauf basierend konnte L. HOFFMANN den Strukturvorschlag von H.-J. SCHIEWE letztlich revidieren und postulierte die Struktur der Haupt- und Minderkomponente von Collinolacton (**1**) in der richtigen relativen Konfiguration.^[11] Entscheidender Fakt bei der Auswer-

tung der NOE-Kontakte des Hauptisomers war die Annahme, dass die Methylgruppe des rotierenden Fragments (orange eingefärbt) nach unten zeige, wodurch sich die komplette, im Folgenden dargelegte Argumentation invertierte (Darstellung in Schema 5 am richtigen Enantiomer **1**). Die Interpretation der Spektren ergab, dass die Protonen an den Molekülpositionen 3a, 5a, 9a, 12 und 15a sich auf einer Ringebene mit der beschriebenen Methylgruppe befinden. Das demnach nach unten zeigende Proton in Position 3b korrelierte mit 4-H, was wiederum bedeutete, dass die Hydroxyfunktion aus der Bildebene heraus zeigt. Vorhandener NOE-Kontakt von 15-H zu 13a-H und fehlender von 4-H zu 5a-H vervollständigten das Bild von **1**. Die Tatsache, dass im NOE der Minderkomponente die Methylgruppe an 14-H nun mit den Molekülpositionen 13a-H und 16-H korreliert, sowie 15-H nun mit 5a-H, 9a-H, 12-H und 15a-H interagiert, beweist die Rotation dieses Molekülfragments. Eine im späteren Verlauf der Arbeiten von L. HOFFMANN erhaltene Kristallstruktur belegte dann das enantiomere, in Schema 5 dargestellte Isomerenpaar **1_{anti}**/**1_{syn}**.^[12]



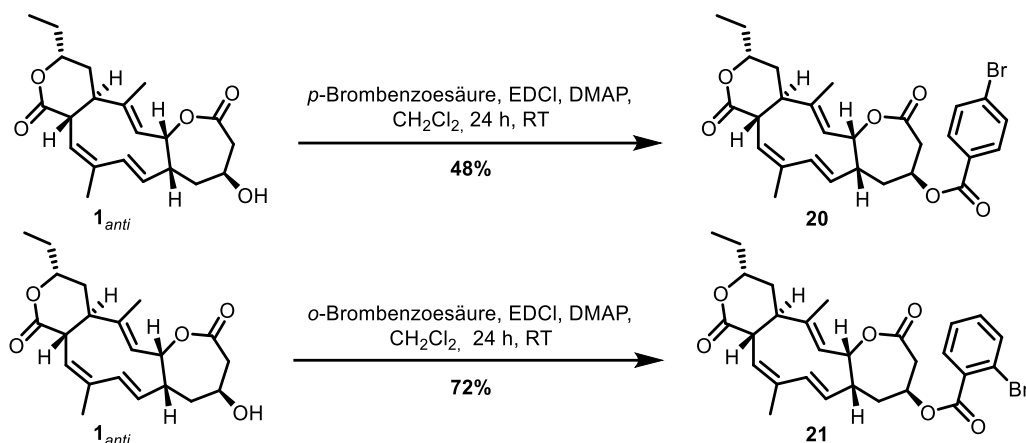
Schema 5: Darstellung der wichtigsten NOESY-Kontakte zur Identifizierung der Haupt- und Minderkomponente gezeigt an Collinolacton (**1**),^[12] wobei in **1_{anti}** alle relevanten Kontakte gezeigt sind und in **1_{syn}** lediglich die sich von **1_{anti}** unterscheidenden. Die Nomenklatur *syn/anti* bezieht sich auf die Stellung der Methylgruppe an Position 14 zu der in Position 8.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird bei der zukünftigen Darstellung von **1** zur Simplifizierung nur das Hauptisomer **1_{anti}** gezeigt.

Die Tatsache, dass Collinolacton (**1**) als farblose, amorph-kristalline Verbindung berichtet ist, lies darauf hoffen, dass Derivatisierungen verschiedenster Art zur Gewinnung von Kristallen führen könnten.^[11,16] Dies würde eine zuverlässige Bestätigung der Konstitution und Konfiguration von Collinolacton (**1**) ermöglichen.^[11]

Um sowohl kristalline Verbindungen, sowie evtl. wirksame Derivate des Naturstoffs **1** zu erhalten, wurden verschiedenste chemische Transformationen durchgeführt.^[11] Zunächst wurde der Fokus auf die Hydroxyfunktion in Position 4 gelegt, in der Hoffnung dies würde zu derartigen Polaritätsunterschieden führen, dass im Anschluss eine Trennung der Isomere möglich würde. Zusätzlich könnte durch Verwendung von sterisch anspruchsvollen Substituenten eine Kristallisierung herbeigeführt werden.

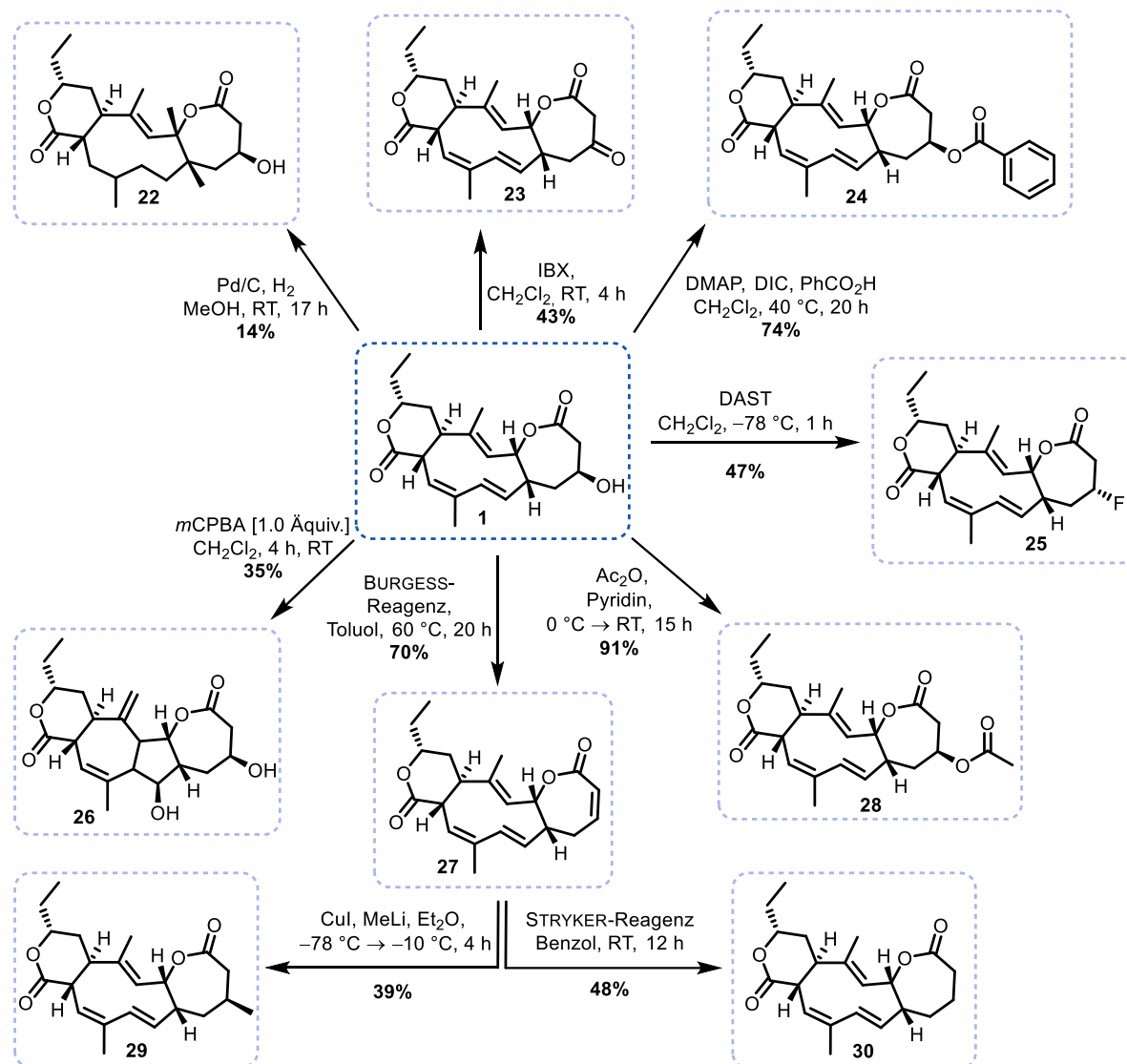
Zwei Veresterungsversuche sind in Schema 6 gezeigt. In beiden Fällen (*p*-Brombenzoyl- und *o*-Brombenzoyl) wurden moderate bis gute Ausbeuten erzielt, allerdings zeigten die Produkte nicht die gewünschten, strukturellen Effekte. Beide Verbindungen lagen weiterhin in einem 4:1-Isomerengemisch als Flüssigkeit vor. Weitere Untersuchungen bzgl. deren Wirkung sind in Gliederungsabschnitt 1.2.4 aufgeführt.



Schema 6: Erste semi-synthetische Derivatisierungen.^[11]

Daraufhin wurden eine Vielzahl von Derivatisierungen unterschiedlicher Art vorgenommen, welche weitere Veresterungen (mit Benzoesäure: **24**; mit Ac₂O: **28**), aber auch Hydrierung (**22**), Oxidationen (IBX: **23**; *m*CPBA: **26**), Fluorierung (**25**) und Dehydratisierung (**27**) umfassen (s. Schema 7).^[11,12]

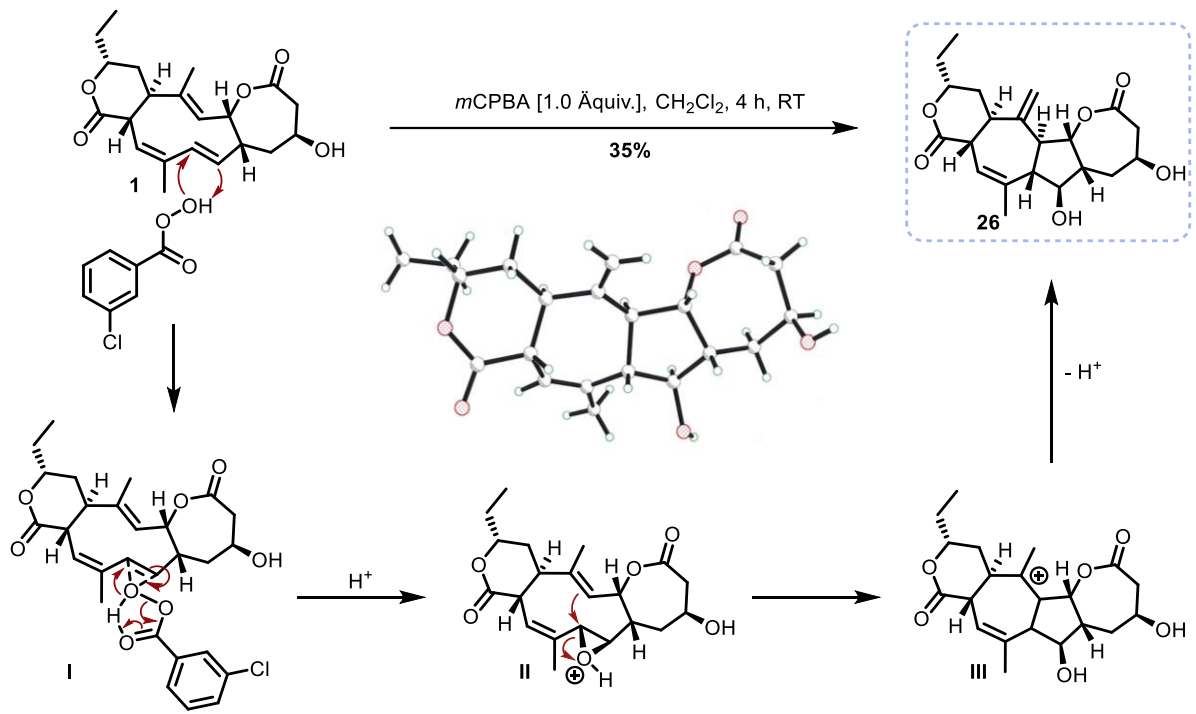
Interessant ist, dass die disubstituierten Doppelbindungseinheit des konjugierten Systems, reaktiver zu sein scheint, da wider Erwarten innerhalb der Hydrierung von **1** zu **22** eben diese in Kombination mit der daneben liegenden, trisubstituierten reagierte, statt mit der erwarteten, isolierten Doppelbindung.^[11] Dies könnte vermutlich auf sterische Gründe zurück geführt werden. Außerdem ist zu verzeichnen, dass nahezu keines der in Schema 7 gezeigten Derivate zur Kristallisation neigte.^[11,12] Die Ursache hierfür ist auf die Flexibilität des Decatrienrings und die damit einhergehende Schwierigkeit der Kristallisation zurückzuführen. Einzig allein die Oxidation unter Verwendung von *m*CPBA (1.0 Äquiv.) konnte die Rotationsbarriere aufheben und die Flexibilität des Systems eliminieren, indem eine transannulare Cyclisierung induziert und dadurch die vorher flexible Methylgruppe fixiert wurde.



Schema 7: Übersicht über die semi-synthetische Modifizierungen von Collinolacton (**1**).^[11,12]

In Schema 8 ist der postulierte Mechanismus des transannularen Ringschlusses gezeigt.^[12,20,21]

Die konjugierte, disubstituierte Doppelbindung wird mittels *m*CPBA über den „butterfly“-Übergangszustand (siehe **I**) laufend ins Epoxid überführt (siehe **II**). Anschließend erfolgt der transannulare Ringschluss von der gegenüberliegenden, isolierten Doppelbindung, wodurch der Zehnring in einen Fünf- und einen Siebenring geteilt wird (siehe **III**). Darauf folgende Deprotonierung ergibt das Diol **26**, von welchem die mittig gezeigte Kristallstruktur gewonnen werden konnte.



Schema 8 : Möglicher Reaktionsmechanismus der oxidativ induzierten, transannularen Cyclisierung von **1** zu **26** inklusive der dadurch erhaltenen Kristallstruktur.^[12]

1.2.4 Wirkungsprofil

Im Zuge der Versuche, die Struktur von Collinolacton (**1**) mittels Röntgenkristallstrukturanalyse zu bestätigen, wurden verschiedenste Derivate dessen (s. Abbildung 6) angefertigt, welche zudem gemeinsam auf deren biologische Wirkung untersucht werden sollten.

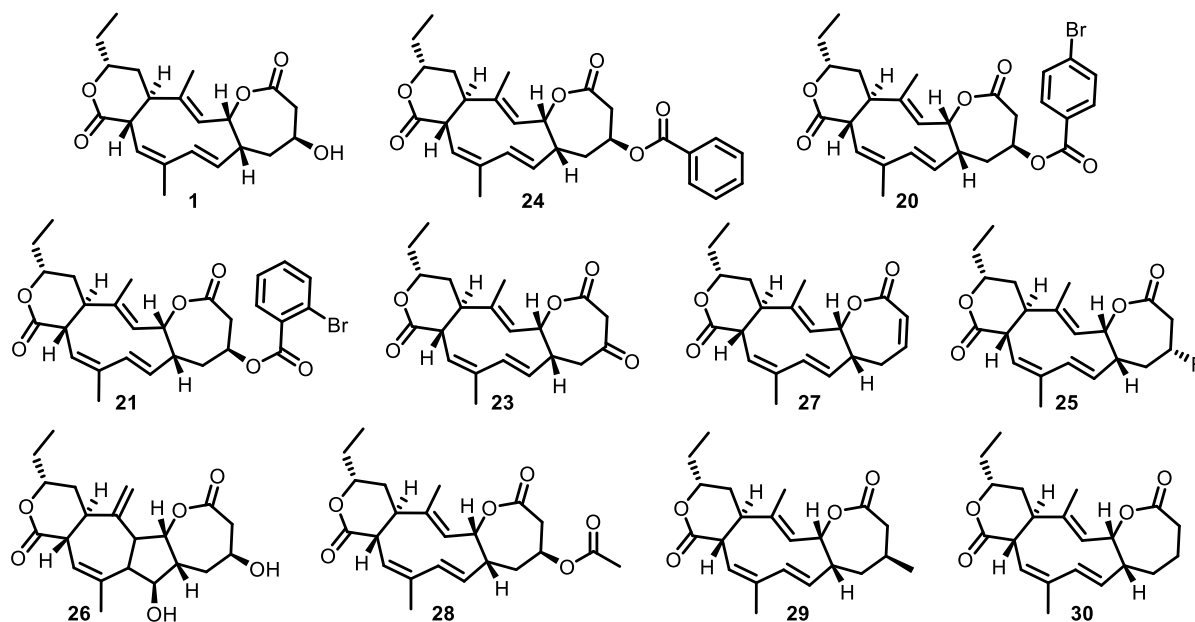


Abbildung 6: Alle biologisch untersuchten Derivate des Collinolactons (**1**).

Zunächst wurde die Wirkung gegen verschiedene Bakterien und Pilze (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Rhodotorula rubra*) aller in Abbildung 6 gezeigten Strukturen getestet. Verbindungen **1**, **20**, **28** und **24** wurden zusätzlich auf eine Bioaktivität gegen *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mucor hiemalis*, *Aspergillus* sp.) geprüft. Jedoch konnte keinerlei Aktivität festgestellt werden.^[11,12] Bei Untersuchungen hinsichtlich der Zellviabilität des Naturstoffs **1** und dessen in Abbildung 7 gezeigten Derivate an L929-Mausfibroblasten zeigten lediglich Acetat **28** und MICHAEL-Akzeptor **27** eine inhibitorische Wirkung, welche allerdings moderat ausgeprägt ist.^[12]

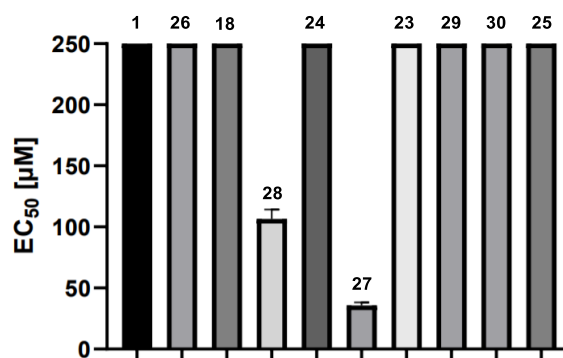


Abbildung 7: Untersuchung von Collinolacton (**1**) und dessen Derivate (**20-30**), sowie Collinoketon **18** auf inhibitorische Wirkung.^[12]

Um anschließend den Wirkmechanismus der beiden aktiven Derivate **28** und **27** genauer zu beleuchten, wurden PtK2-Zelllinien mit eben diesen behandelt und anschließend fluoreszenzmikroskopisch analysiert, wozu F-Aktin und die DNA mittels Fluoreszenzfarbstoffen gestaint wurden.^[12] Diese Methode stellt eine Modelluntersuchung für Mitose dar. Tatsächlich wiesen beide Zelllinien die Bildung des monoastralen Phänotyps auf, welcher sonst nur bei Inhibitoren des mitotischen Kinesins Eg5, wie dem Monoastrol, beschrieben war. Die Erkenntnis ist in der Bilderreihenfolge in Abbildung 8 wiedergegeben. So zeigt Bild a) die Negativkontrolle un behandelter Zellen. In Bild b) ist die Positivkontrolle zu sehen, in welcher PtK2-Zellen mit Monoastrol behandelt wurden, da monopolare Spindel erstmalig bei Anwendung eben dieser synthetischen Substanz beobachtet und berichtet wurden. Bilder c) und d) zeigen die Aufnahmen nach Verabreichung von **27**, bzw. **28**. Letztlich wurde allerdings keine klare Aussage darüber getroffen, ob nun die Bildung der monoastralen Halbspindel durch Hemmung des Motorproteins Eg5 auftritt oder ein anderes, bisher unbekanntes Target adressiert wird.^[13]

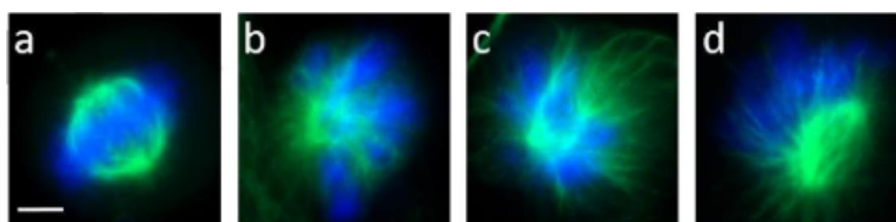


Abbildung 8: Aufnahmen der PtK2-Zellen während der Mitose. Hierzu wurden DNA (Hoechst 33342) und F-Aktin (Rhodamine Phalloidin) mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht.

Legende: Grün = durch Mikrotubuli ausgebildete mitotische Spindel; Blau = zu Chromosomen kondensierte DNA. Die Zellen wurden 30 h nach Kultivierung jeweils mit einer Konzentration von 25 µM für 12 h inkubiert. a) Negativkontrolle; b) Monoastrol als Positivkontrolle für monoastralen Phänotyp, c) MICHAEL-System **27**, d) Acetat **28**.

Für keines der anderen Derivate wurde dieses Phänomen beobachtet, was GROND *et al.* damit begründen, dass diese – im Gegensatz zum Acetat **28** – nicht durch chemische Modifikationen

innerhalb der Zelle in das MICHAEL-System **27** überführt werden, weshalb eben dieses System (**27**) eine tragende Rolle bei der Zellbildung besitzen könnte.^[12]

Weiterhin wurden die synthetisch dargestellten Derivate auf deren Wirkung gegenüber der neuronalen HT22-Zelllinie untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Benzoyl-ester **24** und das MICHAEL-System **27** bei der höchsten getesteten Konzentration (25 μM) einen signifikanten Effekt hinsichtlich der Zellviabilität besitzen. Alle anderen Derivate zeigten keinen derartigen Effekt (s. Abbildung 9).

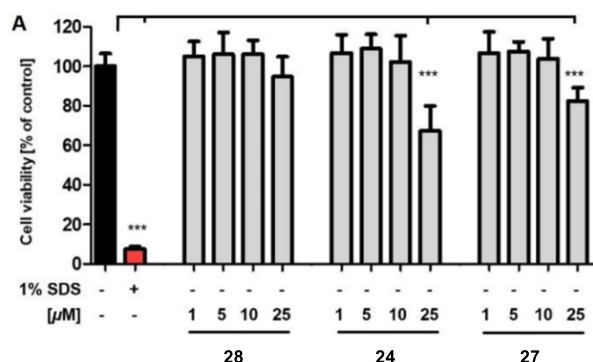


Abbildung 9: Darstellung des neurotoxischen Effekts von Acetat **28**, Benzoyl-ester **24** und MICHAEL-System **27** gegenüber HT22-Zellen.^[12]

Darüber hinaus widmeten sich die Untersuchungen ebenfalls der neuroprotektiven Wirkung.^[12] Die extrazelluläre Zugabe von Glutamat führte letztlich zu intrazellulärem Stress, welcher nach mehreren Stunden zum Zelltod durch Oxytose führt. Die Messreihe in Abbildung 10 zeigt zum einen eine 100%ige Zellaktivität (schwarz) und daneben, wie die mit Glutamat behandelten Zellen erwartungsgemäß einen Zelltod erfahren (rot), wohingegen die Zugabe von 25 μM Quercetin diese fast vollständig davor bewahrt (grün). Im Anschluss ist die Behandlung mit Collinolacton (**1**) in verschiedenen Konzentrationen gezeigt. Es ist zu vermerken, dass Collinolacton (**1**) dosisabhängig vor intrazellulärem, oxidativem Stress schützt. Allerdings ist das adressierte Target bisher unbekannt.^[12]

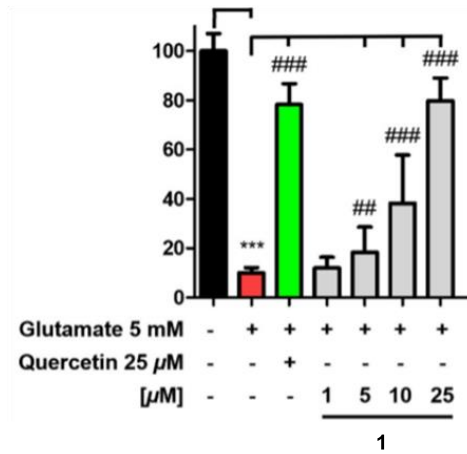


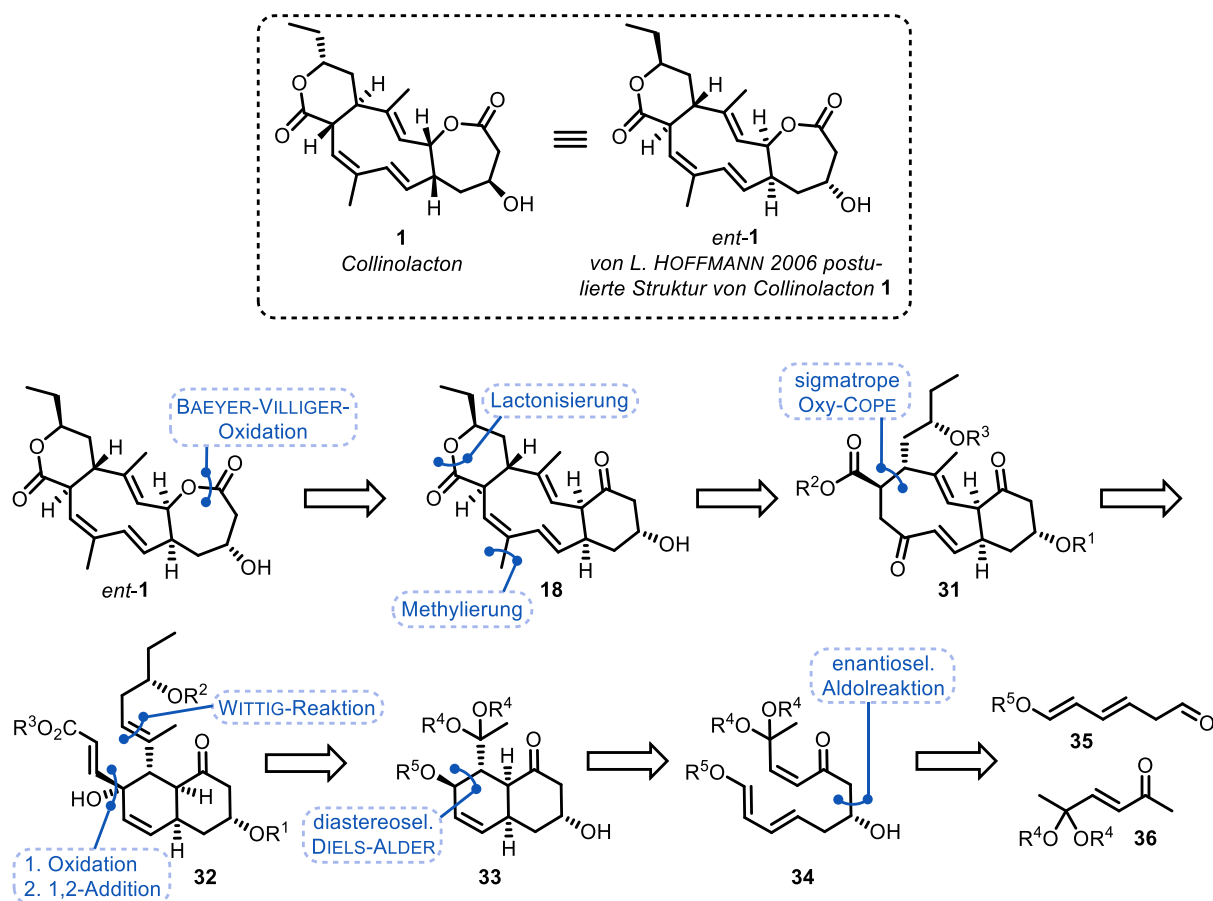
Abbildung 10: Darstellung der neuroprotektiven Wirkung von Collinolacton (1), welche konzentrationsabhängig an HT22-Zelllinien getestet wurde. Quercetin (25 μM) fungierte als Positivkontrolle für die Neuroprotektion.^[12]

1.2.5 Bisher getestete synthetische Zugänge

Vorab ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der synthetischen Arbeiten von H. SHOJAEI und T. BENDER die Auswertung der Kristallstruktur, welche in der Arbeit von L. HOFFMANN zugänglich gemacht wurde,^[11] noch nicht zur Verfügung stand. Aus diesem Grund verfolgten H. SHOJAEI und T. BENDER in ihren Arbeiten das nicht natürliche Enantiomer von Collinolacton (**1**), welches im weiteren Verlauf als *ent*-**1** gekennzeichnet wird.^[14,16]

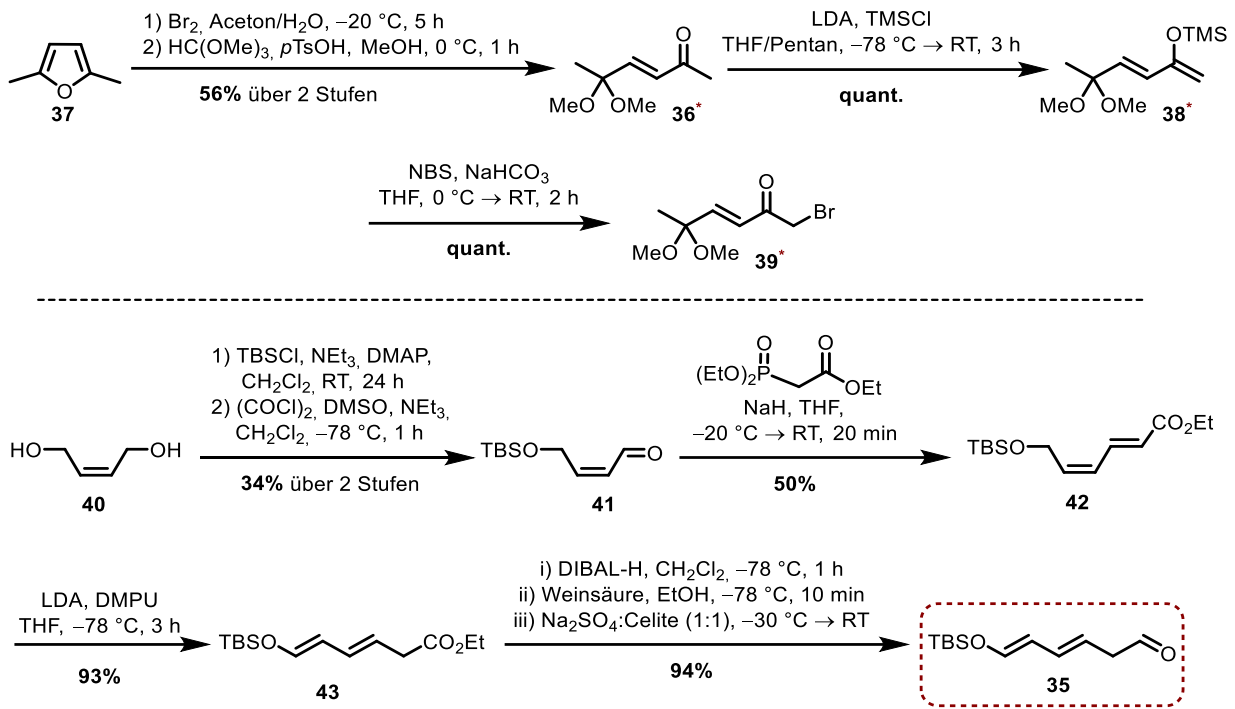
1.2.5.1 Arbeiten von H. SHOJAEI

Die ersten synthetischen Arbeiten zur Totalsynthese von Collinolacton (**1**) erfolgten unter H. SHOJAEI 2007 in Göttingen.^[16] Seine retrosynthetische Analyse basierte auf der von L. HOFFMANN postulierten Biosynthese, weshalb einer der Schlüsselschritte, und in diesem Falle abschließender Syntheseschritt, eine BAEYER-VILLIGER-Oxidation zum Aufbau des Siebenring-Lactons in *ent*-**1** sein sollte (s. Schema 8). Die trisubstituierte, konjugierte Doppelbindung sollte ausgehend aus dem in **31** enthaltenen Vinylketon beispielsweise durch Triflierung und anschließende Methylierung aufgebaut werden. Die durch Lactonisierung erzielbare Verknüpfung der beiden Seitenarme am Cyclodecatrienring sollte den dritten und letzten Ring der komplexen Struktur von Collinoketon **18** zugänglich machen. Der zweite Schlüsselschritt dieser Synthesesequenz umfasst die sigmatrope Oxy-COPE-Umlagerung, welche den Cyclo-decadienonring in **31** schließen sollte. Zum Aufbau dessen müssten in Keton **33** die nötigen Seitenketten angebracht werden, was innerhalb einer WITTIG-Reaktion und einer 1,2-Addition mit vorgeschalteter Entschützung und Oxidation erfolgen sollte. Das für die WITTIG-Reaktion nötige Keton sollte hierbei für die Synthese des Vorläufers **33** als Vollacetal geschützt vorliegen. Keton **33** wäre demnach via diastereoselektiver DIELS-ALDER-Reaktion ausgehend von Trien **34** zugänglich, welches innerhalb einer enantioselektiven Aldolreaktion zwischen dem Aldehyd **35** und Vinylketon **36** aufgebaut werden könnte. Diese beiden Reaktionen stellen die beiden letzten retrosynthetischen Schlüsselschritte der Sequenz dar.



Schema 8: Erste von H. SHOJAEI aufgestellte retrosynthetische Analyse für das Enantiomer *ent*-1 von Collinolacton (**1**) mit einer enantioselektiven Aldolreaktion, einer diastereoselektiven DIELS-ALDER-Reaktion, einer Oxy-COPE-Umlagerung und einer BAEYER-VILLIGER-Oxidation als Schlüsselschritten.^[16]

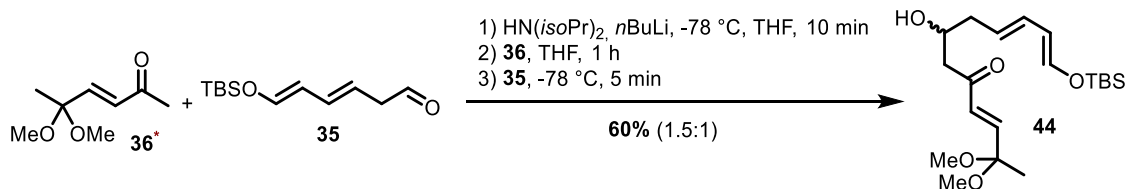
Um der vorgeschlagenen retrosynthetischen Analyse gerecht zu werden, war es zunächst Ziel von H. SHOJAEI, die beiden Startbausteine **35** und **36** zu synthetisieren, um die geplante, enantioselective Aldolreaktion innerhalb seiner Arbeit genauer zu untersuchen.^[16] Hierfür sollten nicht nur **36**, sondern auch zwei weitere Derivate dessen (**38** und **39**) synthetisiert werden (s. Schema 9, markiert mit *). Begonnen wurde die Synthese derer mit einer Brom-vermittelten Furanspaltung, wodurch das korrespondierende Endion erhalten wurde. Dieses wurde innerhalb einer säurekatalysierten, einseitigen Schützung mittels Orthoester in das Vinylketon **36** in 56% Ausbeute überführt. Durch Überführung in den Silylenolether **38** und anschließender Bromierung dessen zu **39** konnten sequenziell alle drei zu testenden Derivate in teilweise sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Die Synthese des Aldehyds **35** begann mit der einseitigen TBS-Schützung des Diols **40**, wobei nachfolgend die verbleibende, freie Hydroxyfunktion unter SWERN-Bedingungen zum Aldehyd **41** oxidiert wurde. Die zweite, *E*-konfigurierte Doppelbindung wurde durch HWE-Reaktion mit dem entsprechenden Phosphonat eingeführt. Anschließende basische Dekonjugation ergab Ester **43**, dessen Reduktion zum Aldehyd **35** unter den gezeigten optimierten Bedingungen in sehr guten Ausbeuten verlief.



Schema 9: Darstellung der Bausteine für die detaillierte Untersuchung des ersten Schlüsselschritts: enantioselective Aldolreaktion.^[16]

Die bevorstehende enantioselective Aldolreaktion sollte sowohl basenvermittelt ausgehend von **36**, als auch LEWIS-sauer unter Verwendung von **38** und unter Verwendung von Metallorganen ausgehend von **39** untersucht werden.^[16]

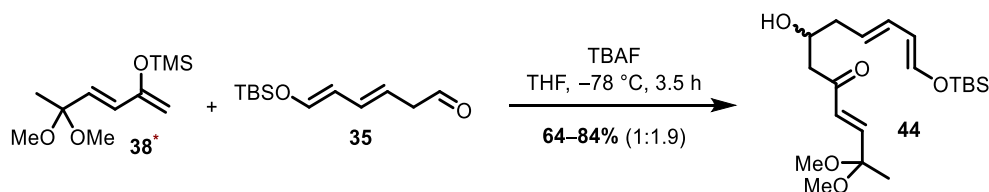
Die besten erzielten Ergebnisse aus Variante 1 (basenvermittelt) sind in Schema 10 gezeigt. Unvollständiger Umsatz mit moderater Ausbeute von 60% wurden auf die Probleme bei der Aufreinigung (Säulenchromatographie sowie Kugelrohrdestillation) des Rohgemisches zurückgeführt. Der verwendete Aldehyd **35** weist zudem eine geringe Stabilität aufgrund seiner hohen Reaktivität auf, welche auf den beiden Doppelbindungen basiert.



Schema 10: Optimierte, basenvermittelte Aldolreaktion. Verhältnisse und Ausbeute (X% (Produkt:Edukt) beziehen sich auf das Rohprodukt.^[16]

Es wurden verschiedene LEWIS-Säuren in Kombination mit TMS-Enolether **38** (TiCl_4 : Zersetzung; ZnCl_2 : Zersetzung; Yt(OTf)_3 : Entschützung des Silylenolethers; *rac.* BINOL in Kombination mit Ti(OiPr)_4 : kein Umsatz) getestet.^[16] Das erfolgreichste Ergebnis lieferte

allerdings TBAF mit einem Edukt/Produkt-Verhältnis von 1.9:1 und einer moderaten Ausbeute von 64–84%.



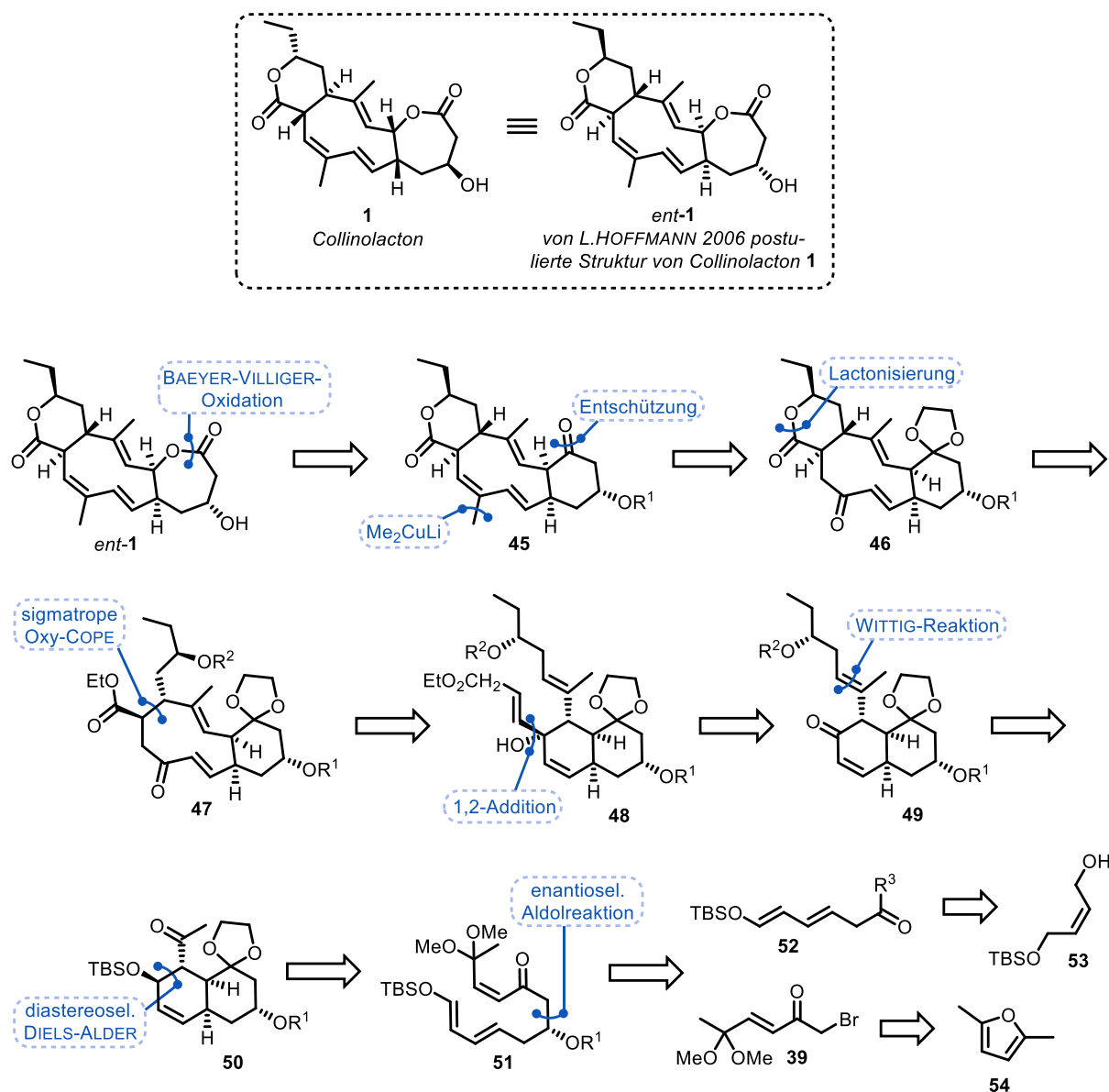
Schema 11: Optimierte Aldolreaktion des Enolethers **38**. Verhältnisse und Ausbeute (**X**% (Produkt:Edukt) beziehen sich auf das Rohprodukt).^[16]

Die Durchführung der Aldolreaktion unter Verwendung von Metallorganen wurde mit dem Bromid **39** und in Kombination mit dem Testsystem Hydrozimaldehyd durchgeführt. Da diese Testreaktionen bereits nicht zufriedenstellend verliefen, wurde diese Methodik verworfen und nicht weiterverfolgt.

Die von H. SHOJAEI begonnenen Arbeiten zur Totalsynthese von Collinolacton (**1**) wurden von T. BENDER weitergeführt und sind im folgenden Gliederungsabschnitt (1.2.5.2) aufgeführt.

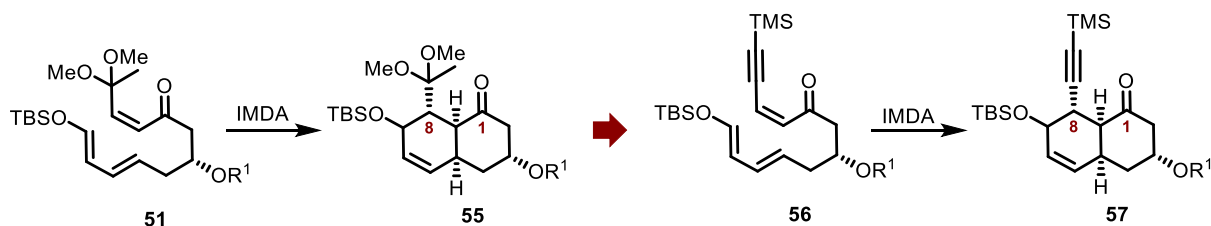
1.2.5.2 Arbeiten von T. BENDER

Die vorgeschlagene Retrosynthese von T. BENDER orientiert sich an den Vorarbeiten von H. SHOJAEI (s. Schema 12).^[14] Allerdings sollte die Methylgruppe an der konjugierten, trisubstituierten Butadieneinheit durch Verwendung eines GILMAN-Cuprats eingeführt werden. Zudem war es geplant, das Keton in **51** als Dioxolan in **50** zu schützen, um mögliche Nebenreaktionen während der Synthesesequenz zu vermeiden. Somit umfasst sein Vorschlag 25 lineare Stufen zum Aufbau von sechs Stereozentren und drei Doppelbindungen inklusive des Decatrienrings. Nachdem H. SHOJAEI sich in seiner Arbeit mit genaueren Studien zum ersten Schlüsselschritt, der enantioselektiven Aldolreaktion, beschäftigte,^[16] widmete sich T. BENDER neben der Optimierung der bestehenden Synthesesequenz von H. SHOJAEI den zwei folgenden Schlüsselschritten: der intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion (IMDA) und der später folgenden Oxy-COPE-Umlagerung innerhalb von Modellstudien.^[14]



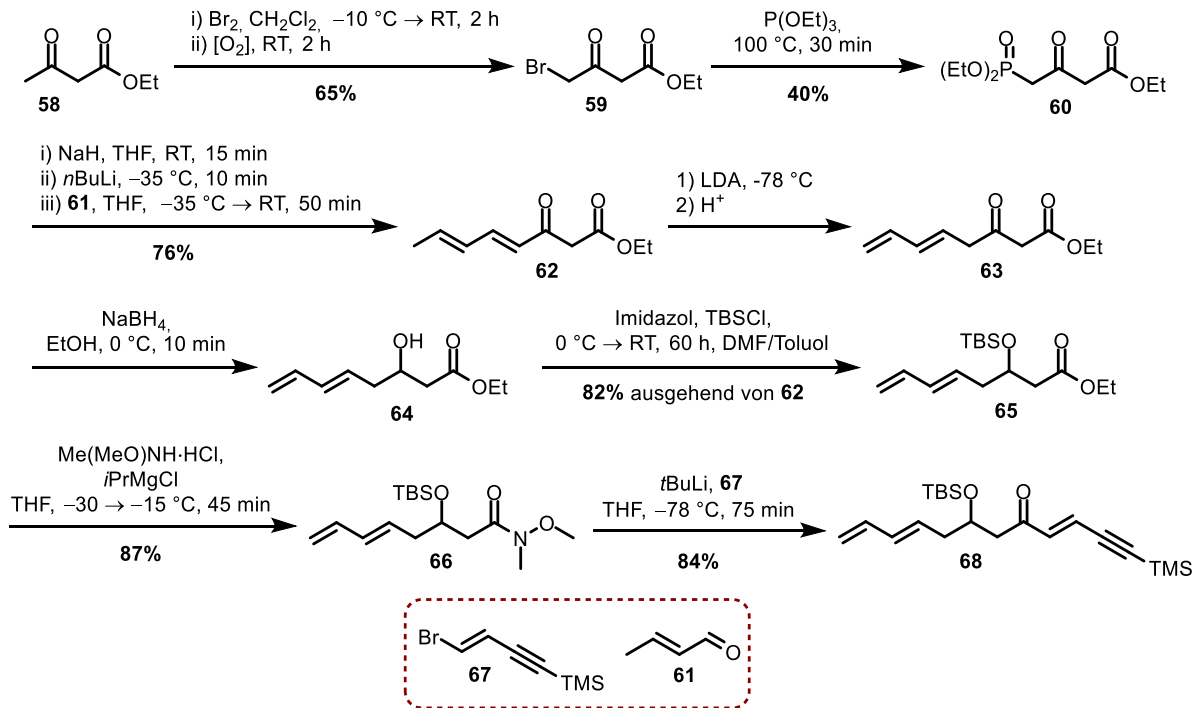
Schema 12: Von T. BENDER überarbeitete, retrosynthetische Analyse für das Enantiomer *ent*-1 von Collinolacton (**1**).^[14]

Während der Reproduktion der Ergebnisse zur Synthese des Aldolproduktes **51** bestätigte T. BENDER nicht nur die Instabilität des Aldehyds **35** (**52** mit R³ = H), sondern stellte zudem fest, dass innerhalb seiner Optimierungsarbeiten die Dekonjugation zu **35** die falsche Doppelbindungskonfiguration (*Z,E* statt *E,E*) für die geplante Folgechemie bedingt.^[14] Aufgrund dessen entwickelte er eine neue Synthesesequenz, um einen zuverlässigeren Zugang zu **51** zu generieren. Nach zusätzlichen Studien zu DIELS-ALDER-Reaktionen optimierte er zudem den dafür benötigten Vorläufer **51**, indem das sterisch anspruchsvolle Dimethylacetal durch eine Ethinylfunktion ersetzt wurde, um eine höhere Selektivität innerhalb der Reaktion zu erzielen (s. Schema 13).



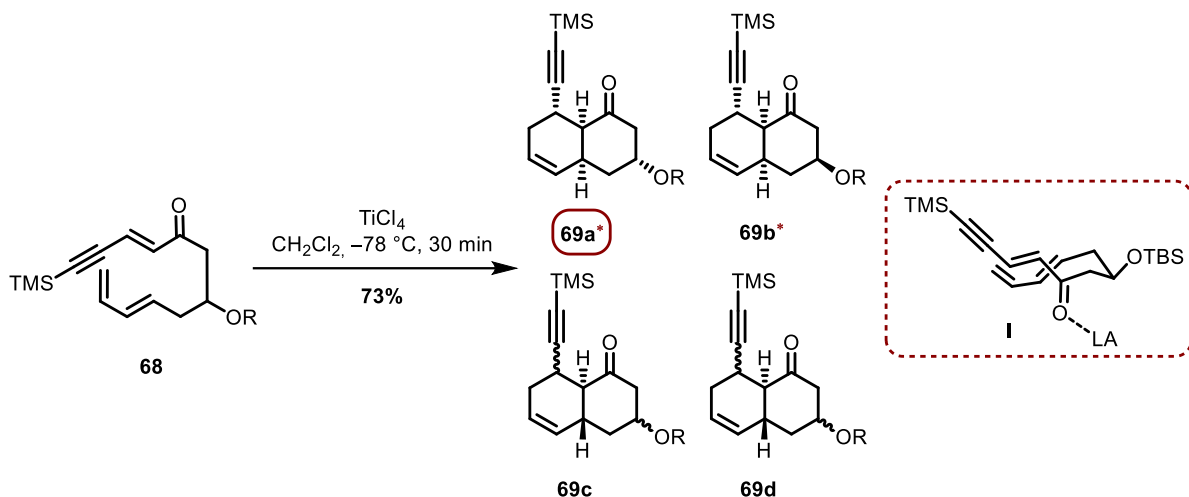
Schema 13: Optimierung des DIELS-ALDER-Vorläufers **51** zur Erhöhung der Selektivität innerhalb der genannten Reaktion.^[14]

Daraus resultierte die in Schema 14 gezeigte Sequenz zur Darstellung des Ketons **68**. Begonnen wurde mit der Bromierung des Ethylesters **58**, dessen Produkt sauerstoffkatalysiert in das gewünschte Bromid **59** umlagerte.^[14] Darauf folgende ARBUSOW-Reaktion ergab β -Ketoester **60** in moderaten Ausbeuten, welcher innerhalb der HWE-Reaktion mit Aldehyd **61** zu Alken **62** reagierte. Durch Dekonjugation mit LDA konnte das Dien **63** mit der gewünschten Doppelbindungsgeometrie und in guten Ausbeuten erhalten werden. Für den späteren Verlauf der Synthesesequenz müsste die anstehende Reduktion zur sekundären Hydroxyfunktion stereoselektiv erfolgen. Zum Erproben der Reaktionsbedingungen verwandte T. BENDER allerdings vorerst NaBH_4 , wobei der entstandene Alkohol **64** nachfolgend TBS-geschützt wurde. Die Prämisse, die drei Reaktionsschritte (**62** \rightarrow **65**) an einem Tag durchzuführen, erlaubte es, die von H. SHOJAEI beobachteten Stabilitätsprobleme zu umgehen. Der Ethylester in **65** wurde ins Weinrebamid **66** überführt und mit dem Bromid **67** zur Reaktion gebracht, wodurch der DIELS-ALDER-Vorläufer **68** in 84% Ausbeute erhalten wurde. Diese Sequenz wurde mit verschiedenen Aldehyden und verschiedenen Schutzgruppen erprobt, wobei sich TBS und Crotonaldehyd (**61**) – abweichend vom ursprünglichen Plan – als am erfolgreichsten herausstellten.



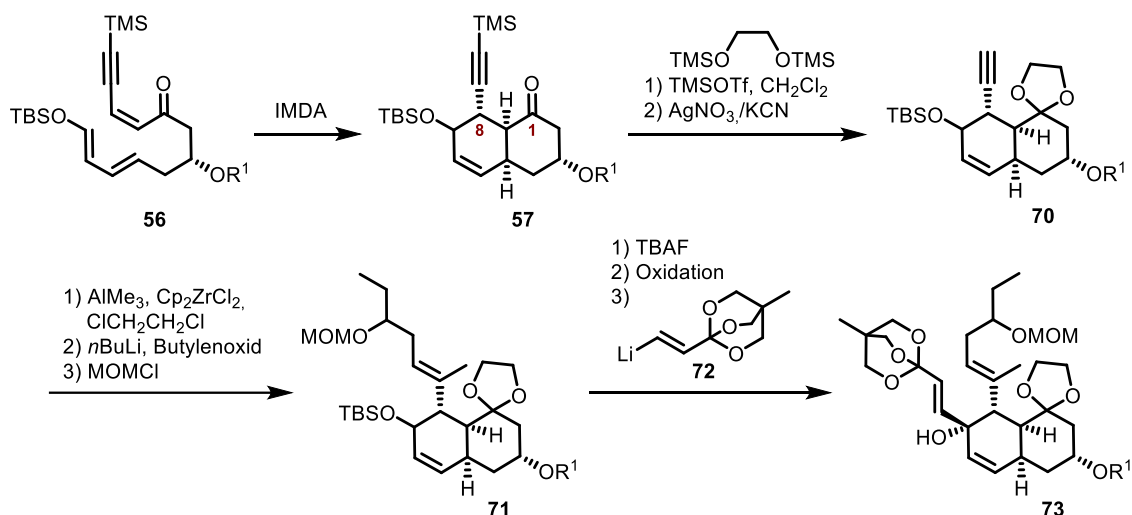
Schema 14: Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung des DIELS-ALDER-Vorläufers **68**.^[14]

Da während der säulenchromatographischen Aufreinigung von **68** bereits IMDA-Produkt detektiert werden konnte, erschien die Durchführung dieses Schlüsselschrittes machbar.^[14] Durch Zusatz von TiCl_4 (0.5 Äquiv.) und Durchführung bei -78 °C konnte das bevorzugte Produkt **69a** in 73% Ausbeute erzielt werden (Schema 15). Dies bestätigte die von H. SHOJAEI vorhergesagte Bevorzugung des *endo*-Übergangszustandes **I** – zusätzlich beeinflusst durch Verwendung der chelatisierenden LEWIS-Säure TiCl_4 .



Schema 15: IMDA-Reaktion mit favorisiertem Übergangszustand. Die Ausbeute von 73% bezieht sich hierbei auf die bevorzugte Hauptkomponente **69a** (*: Hauptkomponente). Die Minderkomponenten **69c** und **69d** konnten nie sauber isoliert werden, weshalb sie als Gemisch mehrerer Isomere vorlagen und somit nicht eindeutig strukturell aufgeklärt werden konnten.

Im weiteren Verlauf der Arbeit sollte die Oxy-COPE-Reaktion hinsichtlich Stereoselektivität, Reaktivität und Reaktionsbedingungen näher untersucht werden.^[14] Hierfür wurde ein Testsystem konzipiert, das sich allerdings noch am ursprünglichen Syntheseplan unter Verwendung von Aldehyden mit Enoetherfunktion innerhalb der HWE-Reaktion (**58** → **68**, Schema 14) orientierte. Um somit den strukturellen Aufbau des Testsystems nachvollziehen zu können, ist in Schema 16 vorerst noch der ursprüngliche Plan zur Synthese des Oxy-COPE-Vorläufers **73** gezeigt und kurz erklärt: Nach der IMDA würde die Schützung der Ketofunktion als Dioxolan und Entschützung der Ethynylfunktion folgen, um anschließend die obere Seitenkette über Carboaluminierung, Alanatbildung und Abfang mit Butylenoxid einzufügen. Die MOM-Schützung und Überführung des sekundären TBS-Ethers in das α,β -ungesättigte Keton würden die 1,2-Addition von **72** und somit die Einführung der zweiten Seitenkette ermöglichen, wodurch der Oxy-COPE-Vorläufer **73** erhalten werden würde.

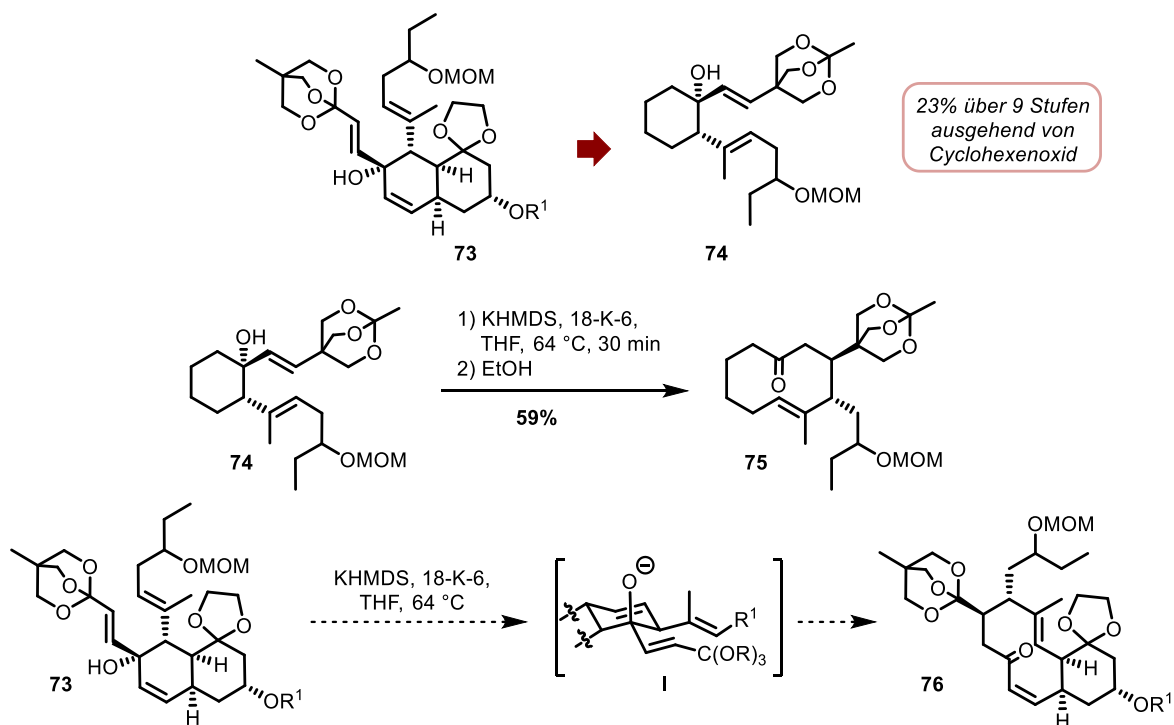


Schema 16: Darstellung der weiteren Synthesepaltung bis zum Erhalt des Oxy-COPE-Vorläufers **73**.^[14]

Anhand des von T.BENDER tatsächlich benutzten Aldehyds **61** (→ **69a**^{*}; s. Schema 14 und 15), müsste im weiteren Verlauf nach der IMDA eine allylische Oxidation durchgeführt werden, um den Alkohol **73** auf diese Art zu generieren. Im Anschluss daran könnte wie in Schema 16 gezeigt fortgefahren werden.

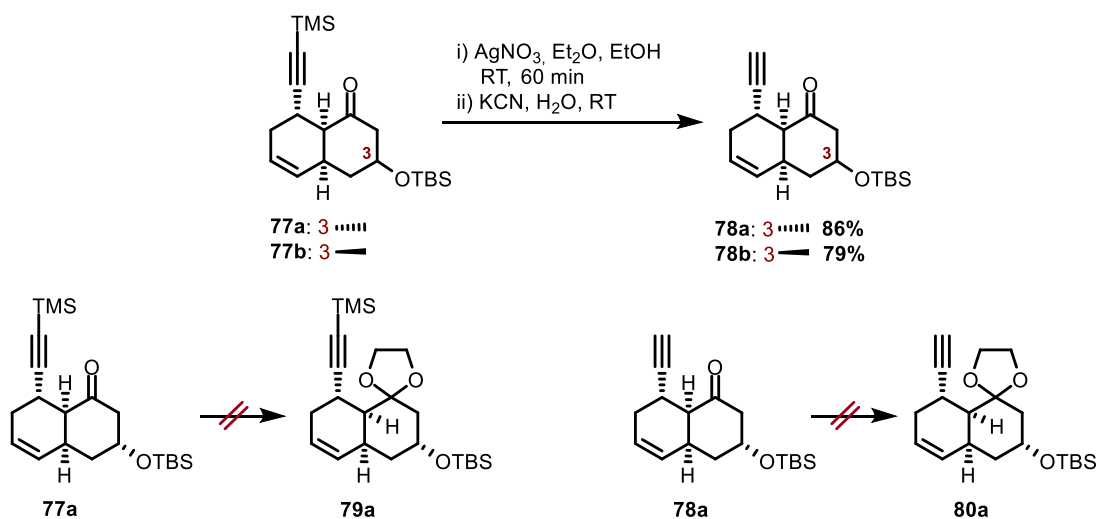
In Anlehnung an das Dioxolan **73** wurde nun das Testsystem **74** über zehn Stufen in 23% Ausbeute synthetisiert, um im Folgenden daran die Oxy-COPE-Reaktion testen zu können (Schema 17).^[14] Unter den gezeigten Bedingungen verlief diese in 59% Ausbeute und bestätigte mit dem erhaltenen Produkt **75** T. BENDERS Vermutung des sesselförmigen Übergangszustands wie er in Schema 15/17 gezeigt ist. Durch das ebenfalls komplexe Gerüst des Testsystems scheint außerdem die Übertragbarkeit der Reaktionsbedingungen auf Collinolacton (**1**) nicht

unwahrscheinlich, wobei allerdings anzumerken ist, dass die nötigen, harschen Reaktionsbedingungen ggf. zu geringen Ausbeuten führen könnten.



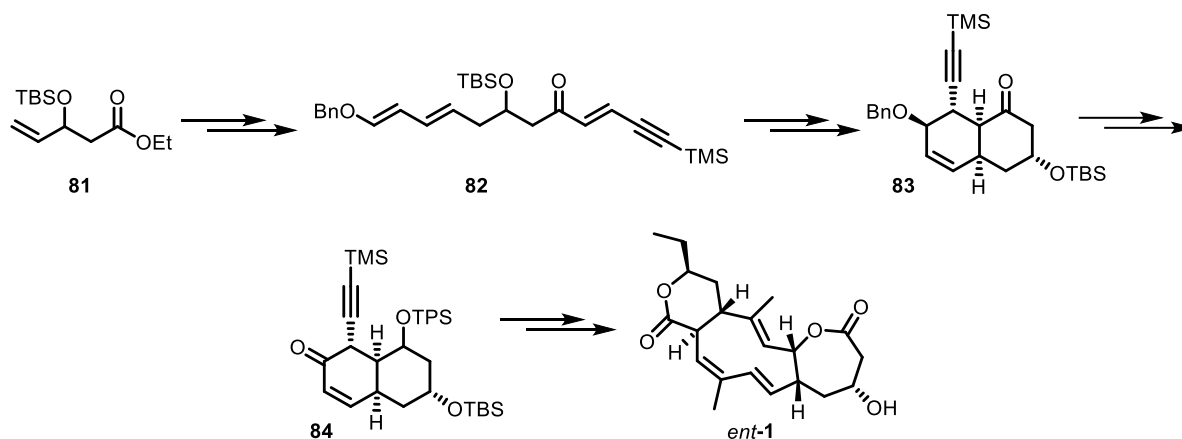
Schema 17: Optimierte Reaktionsführung der Oxy-COPE am Testsystem **74** und geplante Übertragung auf das Zielsystem **73**.

Um die in Schema 16/17 gezeigten Bedingungen anwenden zu können, sollte zunächst das terminale Alkin in **77** zu **78** freigesetzt werden. Mit beiden Systemen sollte dann die Dioxolanschützung des Ketons getestet werden. Allerdings scheiterten diese Versuche in beiden Fällen (s. Schema 18).



Schema 18: Versuche zur Dioxolanschützung des Ketons in **77** bzw **78**.^[14]

Auf Basis der gezeigten Ergebnisse schloss T. BENDER seine Arbeiten mit einem alternativen Plan zur Synthese eines optimierten DIELS-ALDER-Vorläufers **82** ab (s. Schema 19).^[14] Dieser sah vor, statt einer Dioxolanschützung die Ketofunktion zu reduzieren und mit einer Triphenylsilylschutzgruppe zu versehen. Des Weiteren beinhaltet der neue Plan die Einführung einer Enoletherfunktion am Aldehyd der HWE-Reaktion, um eine ansonsten nötige, allylische Oxidation im weiteren Syntheseverlauf zu umgehen.



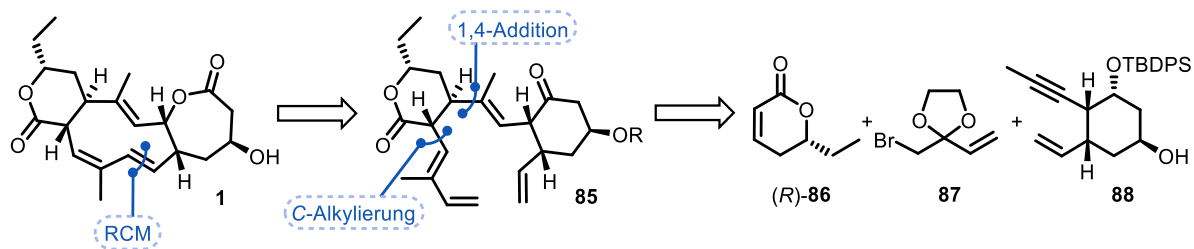
Schema 19: Kurze Skizze zum alternativen Plan von T.BENDER zur Synthese des enantiomeren Collinolactons *ent-1* ausgehend vom modifizierten DIELS-ALDER-Vorläufer **82**.^[14]

Zum Ergebnisstand dieser Sequenz liegen keine weiteren Informationen vor.

1.2.5.3 Arbeiten von C. H. MÜLLER

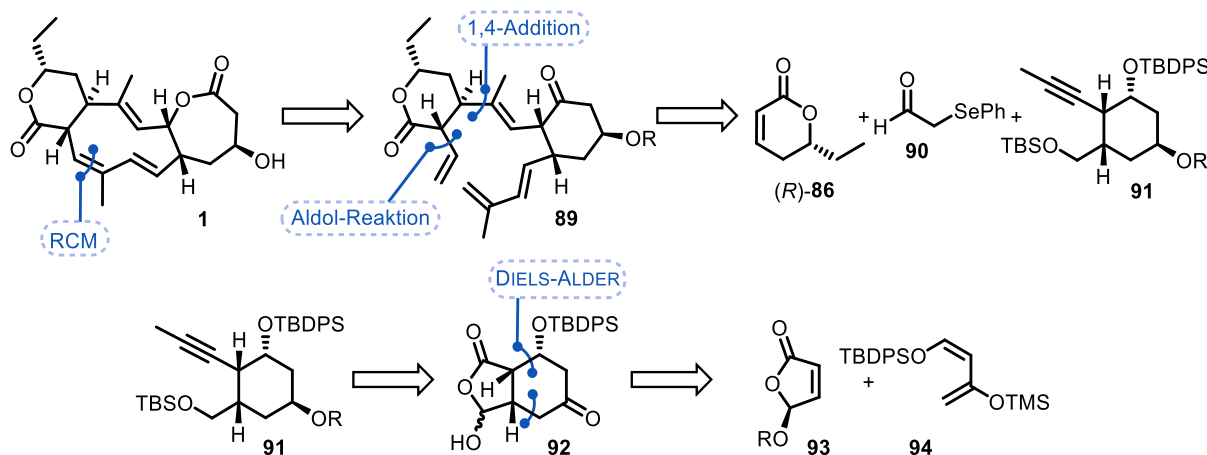
Vorab anzumerken ist, dass die im Folgenden aufgeführten Synthesestrategien auf unveröffentlichten Ergebnissen basieren, sodass es teilweise zu unvollständigen Angaben in den Reaktionsbedingungen (Temperatur, Reaktionszeit, ...) kommen kann.^[22]

Innerhalb der ersten vorgeschlagenen Retrosynthese sollte Collinolacton (**1**) ausgehend vom Olefin **85** innerhalb einer RCM aufgebaut werden (s. Schema 20). Dies bedingte den entsprechenden Vorläufer **85**, welcher in α -Position zur Lactoneinheit bereits das C4-Synthon tragen sollte, um vorab alle nötigen C-Atome des Cyclodecatriens einzubringen. Somit war eine 1,4-Addition an Lacton (*R*)-**86** mit Nukleophil **88** und darauffolgender C-Alkylierung mit dem Elektrophil **87** geplant.



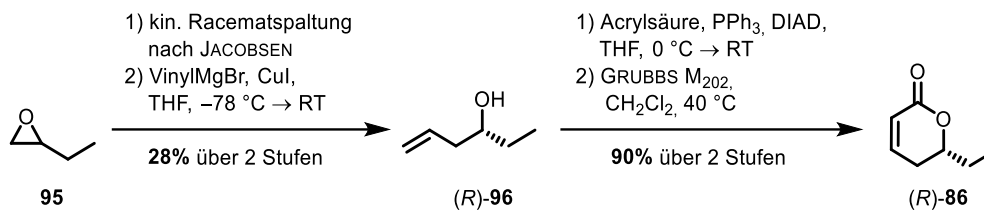
Schema 20: Erster retrosynthetischer Vorschlag für Collinolacton (**1**) durch C. H. MÜLLER.^[22]

Allerdings schienen Reproduktionsprobleme während der Synthese von Alkin **88** aufzutreten, weshalb die vorgeschlagene Retrosynthese darauffolgend modifiziert wurde.^[22] Hiernach sollte die GRUBBS-Metathese an der trisubstituierten, konjugierten Doppelbindung vorgenommen werden, was bedingt, dass das Elektrophil zur α -Funktionalisierung auf eine C2-Einheit verkürzt wurde. Somit soll darauffolgend Aldehyd **90**, der als Vinyl-Kation-Synthone dient, eingesetzt werden. Demnach wurde auch Alkin **91** dementsprechend abgeändert, sodass die vorher auftretende Problematik (Aufbau der Vinyleinheit) umgangen werden konnte. Alkin **91** ist auf Vorläufer **92** zurückzuführen, welcher innerhalb einer thermischen DIELS-ALDER-Reaktion zwischen **93** und **94** aufgebaut werden sollte (s. Schema 21).



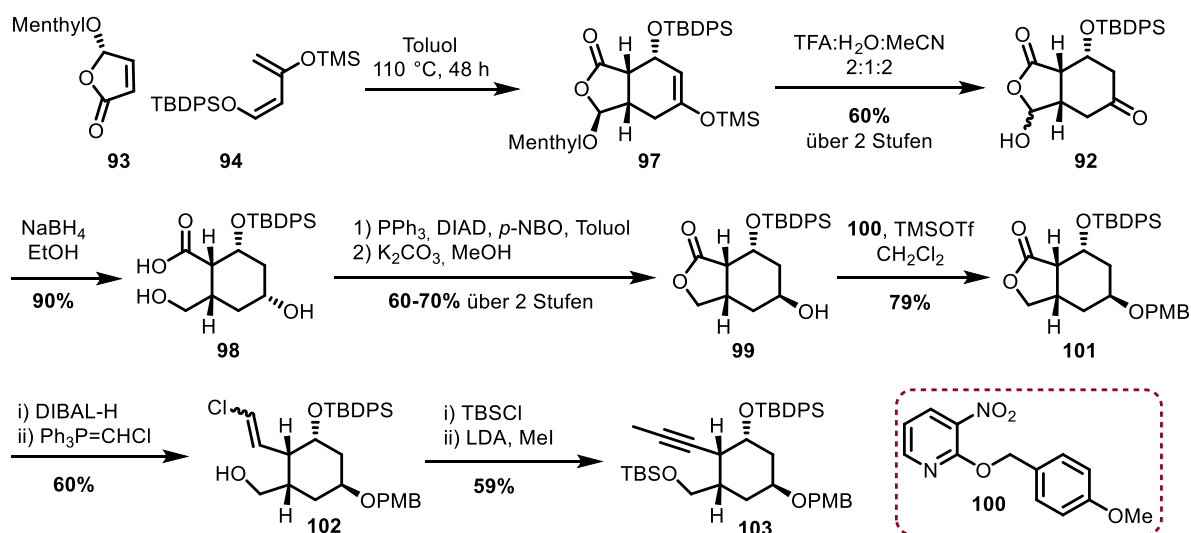
Schema 21: Modifizierter retrosynthetischer Ansatz für Collinolacton (**1**) von C. H. MÜLLER.^[22]

Die Synthese des Lactons (R)-**86** erfolgte ausgehend von *rac*-Butylenoxid (**95**), welches nach einer Racematspaltung nach JACOBSEN *et al.* mittels Cupratchemie zum Homoallylalkohol (R)-**96** geöffnet wurde.^[22] Nachdem dieser mit Acrylsäure verestert worden war, konnte das Lacton **86** final via RCM geschlossen werden. Über vier Stufen wurde somit eine moderate Ausbeute von 25% erreicht.



Schema 22: Synthese des Lactons **(R)-86** ausgehend von *rac*-Butylenoxid (**95**).^[22]

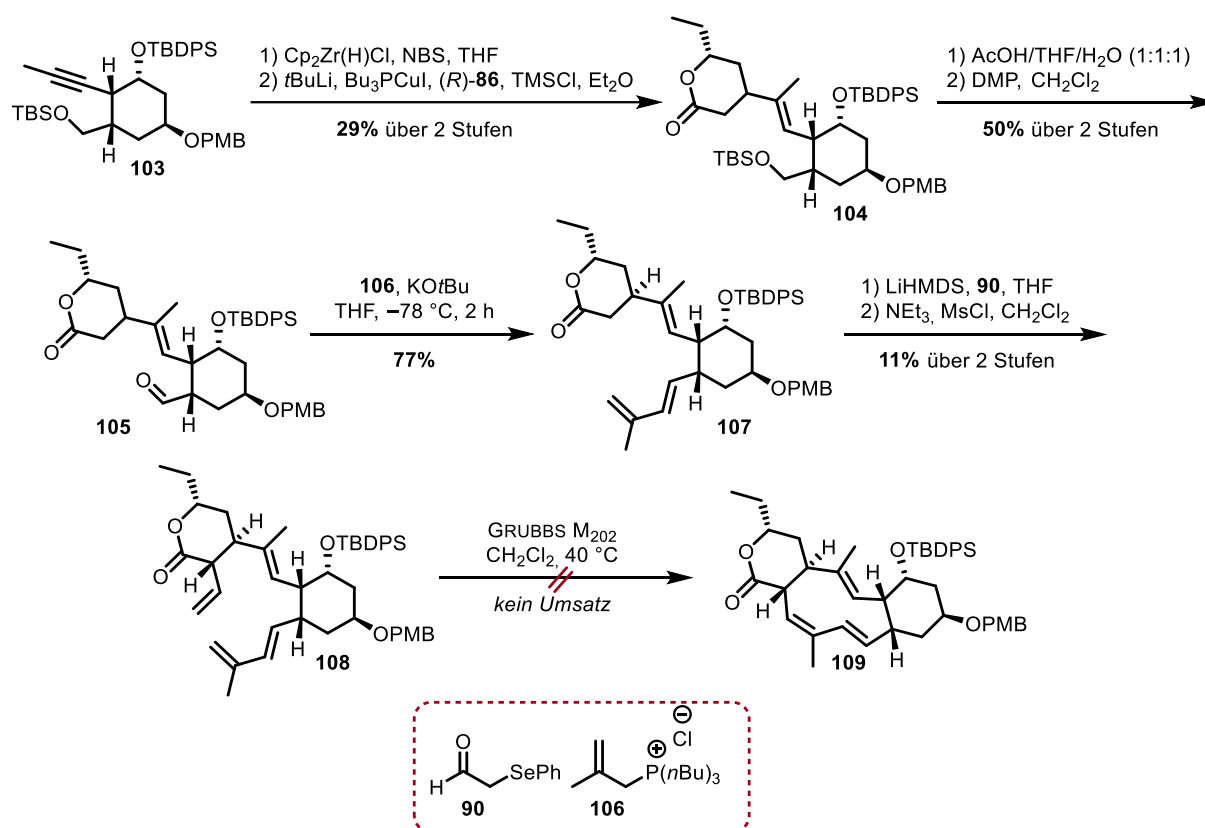
Weiterhin wurde das modifizierte DIELS-ALDER-Produkt **92** auxiliarkontrolliert ausgehend von Dienophil **93** und Dien **94** mit nachgeschalteter saurer Hydrolyse über zwei Stufen in maximal 60% dargestellt (s. Schema 23).^[22] Nach Reduktion mit NaBH₄ wurde die Säure **98** erhalten. Durch Inversion der sekundären Hydroxyfunktion unter MITSUNOBU-Bedingungen wurde das Lacton in **99** geschlossen und unter basischen Bedingungen das erhaltene Nitrobenzoat verseift. Die so wieder freigesetzte sekundäre Hydroxyfunktion wurde nachfolgend mit einer PMB-Schutzgruppe unter Verwendung des Nitropyridin-Derivats **100** und TMSOTf versehen, wodurch TBDPS-Ether **101** in bestenfalls 30% über sechs Stufen ausgehend vom Dienophil **94** erhalten wurde. Um das Synthon für die 1,4-Addition an Lacton **(R)-86** vorzubereiten, sollte in α -Position zum TBS-Ether eine Dreifachbindung installiert werden. Durch reduktive Öffnung des Lactonrings in **101** konnte der entstandene Aldehyd innerhalb einer Chlormethyl-WITTIG-Reaktion in das Chlorid **102** überführt werden, welches nach Eliminierung und Methylierung Alkin **103** ergab.



Schema 23: Synthese des Alkins **103** als Vorläufer für die anstehende 1,4-Addition zur Verknüpfung der beiden Ringsysteme.^[22]

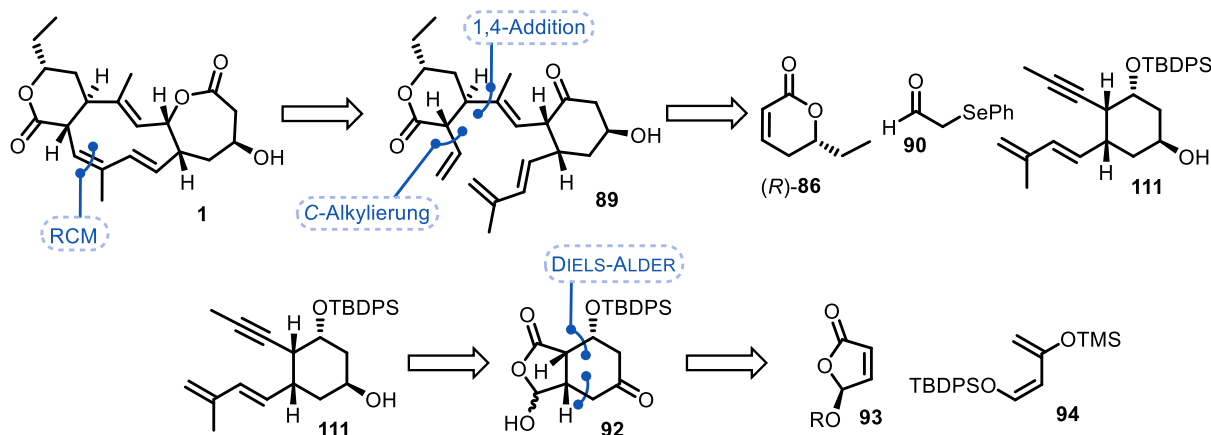
Nach erfolgreicher Hydrozirkonierung des Alkins **103** und darauffolgendem Abfangen mit NBS wurde aus dem korrespondierenden Bromid ein GILMAN-Cuprat gebildet, welches im Anschluss an Lacton **(R)-86** 1,4-addiert wurde (s. Schema 24). Die Sequenz ergab über zwei Stu-

fen 29% Ausbeute. Der primäre TBS-Ether in **104** wurde sauer entschützt und mit DMP oxidiert, sodass unter Verwendung von WITTIG-Bedingungen der Methallyl-Rest eingefügt werden konnte. Im Hinblick auf den Schlüsselschritt – die GRUBBS-Metathese – sollte aufbauend darauf der Vorläufer **108** synthetisiert werden. Hierfür wurde in α -Position zum Lacton in **107** die zweite benötigte Olefineinheit in Form des α -Phenylselenacetaldehyds (**90**) angebracht, welches nach Eliminierung in der gewünschten Vinylereinheit resultierte. Der Versuch der Ringschlussmetathese zum Cyclodecatrienring mit GRUBBS M_{202} zu **109** war allerdings nicht erfolgreich.



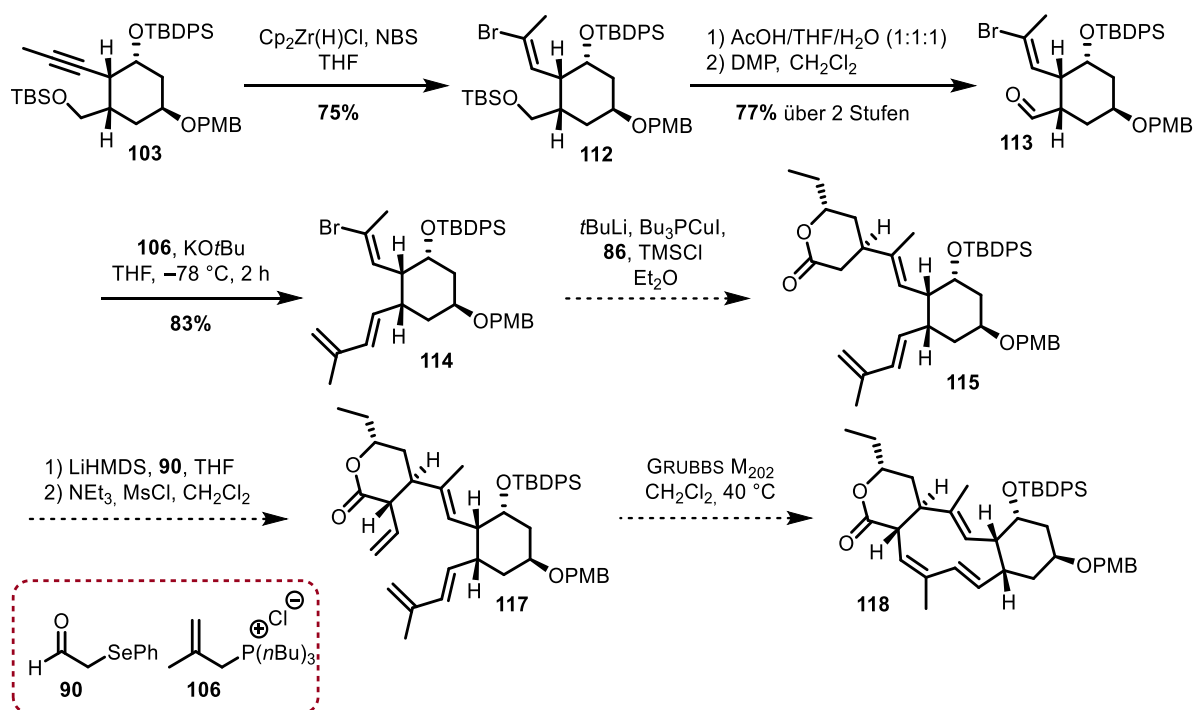
Schema 24: Verknüpfung des Alkins **103** mit Lacton **86** zur Vorbereitung auf die GRUBBS-Metathese, um den Cyclodecatrienring aufzubauen.^[22]

Parallel hierzu wurde ein weiterer, leicht modifizierter, retrosynthetischer Ansatz vorgenommen, welche die Konvergenz der ersten Retrosynthese und die vorgenommenen Schnitte der zweiten retrosynthetischen Analyse kombiniert (s. Schema 25).^[22] Hierbei sollten bereits vor der 1,4-Addition alle nötigen C-Atome für den Cyclodecatrienring – mit Ausnahme der Vinylgruppe in α -Position – an Baustein **111** angebracht werden, was die Synthesesequenz zielstrebigter gestalten würde.



Schema 25: Retrosynthetische Überlegungen zum optimierten, konvergenteren Baustein **111** innerhalb der Synthese zu Collinolacton (**1**) von C. H. MÜLLER.^[22]

Nachdem Alkin **103**, wie in Schema 23 gezeigt, dargestellt worden war, wurde in diesem Fall nach Überführung ins Bromid **112** via Hydrozirconierung und darauffolgendem Abfang mit NBS die Verlängerung der unteren Seitenkette vorgezogen (s. Schema 26).^[22] Durch saure Entschützung wurde der primäre Alkohol freigesetzt, welcher im Nachgang mit DMP oxidiert wurde. Somit wurde Aldehyd **113** in 58% über drei Stufen erhalten. Unter Verwendung von WITTIG-Bedingungen konnte anschließend der untere Seitenarm des Cyclodecatrienrings in **114** in 83% Ausbeute angebracht werden. Die nachfolgenden Schritte würden somit die 1,4-Addition mit separater α -Funktionalisierung mit Aldehyd **90** und die GRUBBS-Metathese umfassen. Jedoch waren diese Schritte nicht mehr Teil der vorliegenden Unterlagen.



Schema 26: Alternativer Synthesepfad, um die Sequenz effizienter zu gestalten.^[22]

1.2.6 Allgemeine Stabilitätsstudien

Innerhalb der Dissertation von J.N. FRICKE wurde die allgemeine Stabilität von Collinolacton (**1**) untersucht.^[15] Dies ist sowohl für die Derivatisierung des Naturstoffs als auch für die Erstellung einer retrosynthetischen Analyse von Nutzen. Die Erkenntnisse sind im Folgenden gesammelt aufgelistet:

- Löslichkeit: in Aceton, Dichlormethan, Acetonitril, Methanol, Toluol, DMSO
- Stabilität von Collinolacton (**1**) in Säure:
 - Komplettzerfall bzw. Großteil zerfallen in MeOH/0.1 N HCl_{aq} (1:1; 30 min, RT); Acetonitril/1 N HCl_{aq} (3:1; 30 min, RT); THF/konz. Ameisensäure (1:1; 2.5 h, RT); LEWIS-Säuren.
 - Relativ stabil bzw. stabil in THF/konz. Essigsäure (1:1; 24 h, RT); MeOH/pH-4-Puffer (1:1; 30 min, RT).
- Stabilität von Collinolacton (**1**) in Base:
 - Komplettzerfall bzw. Teilerfall in Acetonitril/0.1 N NaOH_{aq} (3:1; 30 min, RT); MeOH/K₂CO₃ in H₂O (1:1; 12.0 Äquiv. K₂CO₃ bezogen auf **1**, RT, 19 h); MeOH/NEt₃ (1:1; 30 min, RT); THF/NEt₃ (1:1; 25 h, 50 °C).
 - Stabil in THF/NEt₃ (1:1; 23 h, RT + 7 h, 45 °C); abs. THF/abs. NEt₃ (2:1; 20 h, 60 °C); abs. THF/abs. Pyridin (1:1; 24 h, 60 °C).
- Stabilität von Collinolacton (**1**) gegenüber Reagenzien zur Kupplung oder Schutzgruppenchemie (alle Bedingungen gelten unter Argon):
 - Allgemein: stabil in wässriger Lösung zwischen pH 4 – pH 9
 - Komplettzerfall: CH₂Cl₂ + 2 Tropfen TMSOTf (sofort, RT); CH₂Cl₂ + 2 Tropfen BF₃·Et₂O (sofort, RT); CH₂Cl₂ + 2 Tropfen Tf₂O (30 min, RT); Et₂O + 3.0 Äquiv. MeOTf + Molsieb (36 h, RT); CH₂Cl₂ + 1 Äquiv. NIS; 1.0 Äquiv. TfOH (2 h, RT).
 - Teilerfall: CH₂Cl₂ + 1.5 Äquiv. DDQ (4 d, RT); Et₂O + 3.0 Äquiv. MeOTf + Molsieb (12 h, RT); TBAF (keine Angabe)
 - Stabil in: CH₂Cl₂ + 1.5 Äquiv. DDQ (1 h, RT), CH₂Cl₂ + 20.0 Äquiv. ZnCl₂ + Molsieb (2 h, RT), HF·Pyridin (keine Angabe)
- Thermische Stabilität: Zersetzung ab 100 °C

Eine bildliche Zusammenfassung der hier gelisteten Daten ist in Abbildung 10 zu sehen.

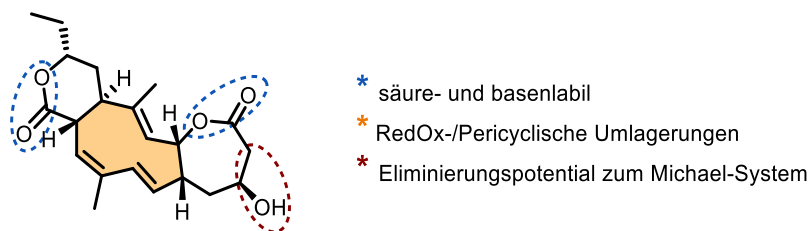


Abbildung 10: Zusammenfassung der Stabilitätsstudien an Collinolacton (**1**).^[15]

1.2.7 Rhizolutin (**119**)

Im August 2020 veröffentlichte die koreanische Arbeitsgruppe KWON *et al.* den Naturstoff Rhizolutin (**119**), welcher potenziell gegen Alzheimer wirken soll.^[23] Er wurde aus einem Bakterienstamm (*Streptomyces* sp. WON17) der Ginsengwurzel isoliert. Zudem besäße er eine bis dato unbekannte, tricyclische Ringstruktur, bestehend aus einem mittigen Zehnring, welcher einerseits von einem siebengliedrigen Lacton und andererseits von einem sechsgliedrigen Lacton umrandet ist. Vergleicht man die Struktur von **119** mit der von GROND *et al.* veröffentlichten für Collinolacton (**1**), so scheinen diese konstitutionell identisch zu sein, unterscheiden sich aber durch Inversion der in Abbildung 11 rot markierten Stereozentren.^[12]

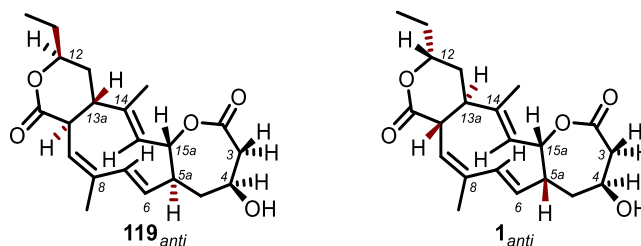


Abbildung 11: Vergleich der publizierten Strukturen von Rhizolutin (**119**) und Collinolacton (**1**). Die Unterschiede sind farblich hervorgehoben.^[12,23]

Die NMR-spektroskopische Untersuchung durch GROND *et al.* ist in Schema 5 unter Gliederungsabschnitt 1.2.3 nachzuvollziehen.^[12] Innerhalb der Argumentationsstrategie verweisen sie auf die beobachtete ROESY-Korrelation zwischen den Molekülpositionen 3-H und 15a-H, welche die Verknüpfung vom siebengliedrigen Lacton zum zehngliedrigen Ringsystem widerspiegelt. Deren Interpretation zur Folge befinden sich ebenfalls 5a-H und 3-H/15a-H auf einer Molekülseite. Die Missinterpretation von KWON *et al.* ist auf die Messung in Pyridin-d₅ zurückzuführen, worin eben diese Signalpositionen überlappen. Durch Messung der NMR-Experimente in Benzol-d₆ konnten GROND *et al.* dieses Problem umgehen und zusätzlich einen starken NOESY-Kontakt zwischen 15a-H und 5a-H feststellen, welcher zusätzlich deren Strukturvorschlag stützt. Hinzu kommt, dass sowohl in den aufgenommenen Spektren (CD₂Cl₂,

Benzol-d₆, Pyridin-d₅) von Collinolacton (**1**) als auch in den von KWON *et al.* beigefügten Spektren entgegen deren Angabe keine Korrelation zwischen den Positionen 5a-H und 4-H beobachtet werden konnte. Um final die absolute Konfiguration zu beweisen, verwandten KWON *et al.* die Methode des Mosher-Esters und kamen somit zum Fazit, dass das Stereozentrum der freien Hydroxyfunktion in Position 4 (*S*)-konfiguriert sei und die Hydroxyfunktion somit aus der Ebene hinausrage.^[23] Allerdings sind die erhaltenen Werte sehr gering, was eine fundierte Aussage erschwert. Aufgrund dieser Annahme ergab sich für KWON *et al.* die Konfiguration der fehlenden Stereozentren, denn das Proton in Position 4 korrelierte laut deren Angaben zu 5a-H. Dieses wiederum wechselwirkte mit der Methylgruppe in C-14, welche in einer Ebene mit 10-H und 12-H läge. GROND *et al.* hingegen war es möglich, durch chemische Modifikationen eine Kristallstruktur von **1** zu erhalten (s. Gliederungsabschnitt 1.2.3, Schema 8), welche deren Strukturvorschlag verifizierte und letztlich dazu veranlasste, eine Revision der von KWON *et al.* publizierten Rhizolutinstruktur vorzuschlagen (Abbildung 12).^[12]

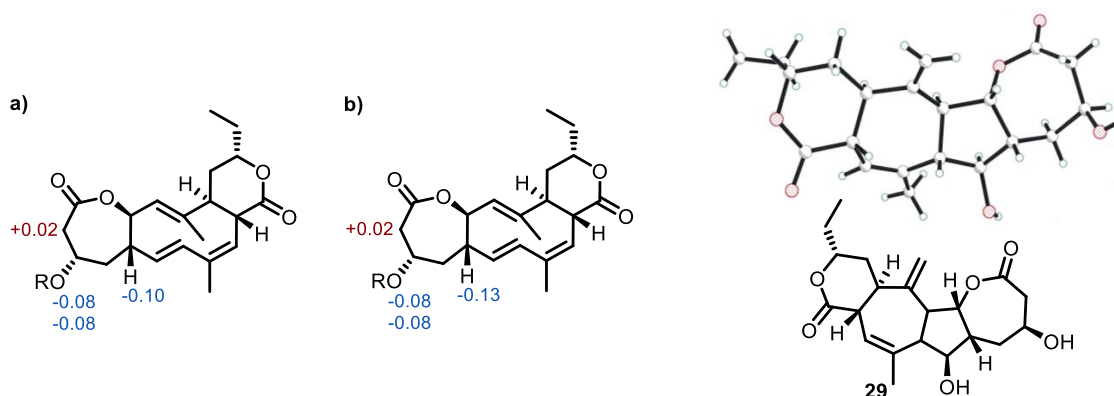


Abbildung 12: Berechnete Werte für die Mosher-Ester der Haupt- und Minderkomponente (a – Hauptkomponente, b – Minderkomponente) von Rhizolutin (**119**) – links, inklusive der Kristallstruktur des Derivats **29** von Collinolacton (**1**) – rechts.^[12,23]

KWON *et al.* postulierten für Rhizolutin (**119**) eine mögliche Wirkung gegen Alzheimer.^[23] Diese basiert auf mehreren Beobachtungen: Bei einer Konzentration von 1 mM konnte ein inhibitorischer Effekt sowohl auf die Aggregation von A β und dem tau-Protein beobachtet werden. Außerdem wurde gezeigt, dass **119** bei einer Konzentration von 20 μ M A β -induzierte Apoptose unterbindet. Versuche an der HT22- und BV2-Zelllinie zeigten, dass die Zugabe von A β zum Medium zu einer gesteigerten Produktion von IL-1 β führte, welche durch Coadministration von **119** nur in reduzierter Form zu beobachten war. Weitergehend wurde Rhizolutin (**119**) bei einer Dosierung von 8 mg/kg in APP/PS1-doppeltransgenen Mäusen untersucht. Entsprechende Verhaltensstudien der Mäuse wurden nicht veröffentlicht. Es wurde lediglich

eine signifikante Verringerung der Anzahl an Proteinplaques im Hippocampus beschrieben. *In silico* Studien legen eine Bindung von **119** an A β -Fibrillen und an Tau-Fragment-Fibrillen nahe. Durch diese Studien motiviert testeten GROND *et al.* Collinolacton (**1**) und dessen Derivate auf u.a. neuroprotektive Eigenschaften gegenüber den ebenfalls von KWON *et al.* genutzten HT22-Zellen und konnten – wie in Gliederungsabschnitt 1.2.4 beschrieben – eine neuroprotektive Wirkung für Collinolacton (**1**) in einem A β -unabhängigen Experiment aufzeigen.^[12] Jedoch ist das Target hierfür weiter unbekannt. Auch die A β -Aggregationstest zeigten für den Naturstoff **1** eine bestenfalls moderate Inhibition.

2 ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit war die Etablierung einer ersten Totalsynthese des Naturstoffs Collinolacton (**1**), welcher seit 1991 bekannt ist und seither nur in Dissertationen^[11,13–16] näher beschrieben und in einem Minireview^[18] lediglich strukturell erwähnt wurde. Nachdem eine koreanische Arbeitsgruppe um KWON *et al.* im August 2020 einen konstitutionell identischen Naturstoff Rhizolutin (**119**) veröffentlichten,^[23] welcher sich lediglich in einigen Positionen hinsichtlich der Konfiguration von Collinolacton (**1**) zu unterscheiden schien (s. Abbildung 12), konnten GROND *et al.* im August 2021 einen revidierenden Strukturvorschlag gemeinsam mit den gesammelten biochemischen und wirkungsspezifischen Daten veröffentlichen.^[12]

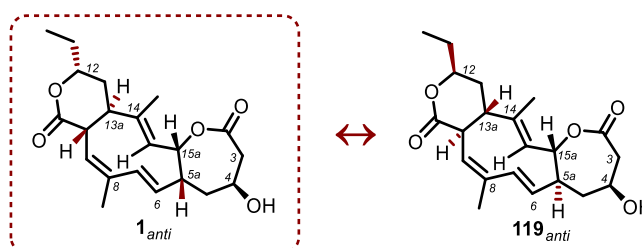


Abbildung 12: Gegenüberstellung der beiden Strukturen von Rhizolutin (**119**) und Collinolacton (**1**) mit farblicher Hervorhebung der stereochemischen Unterschiede.^[12,23]

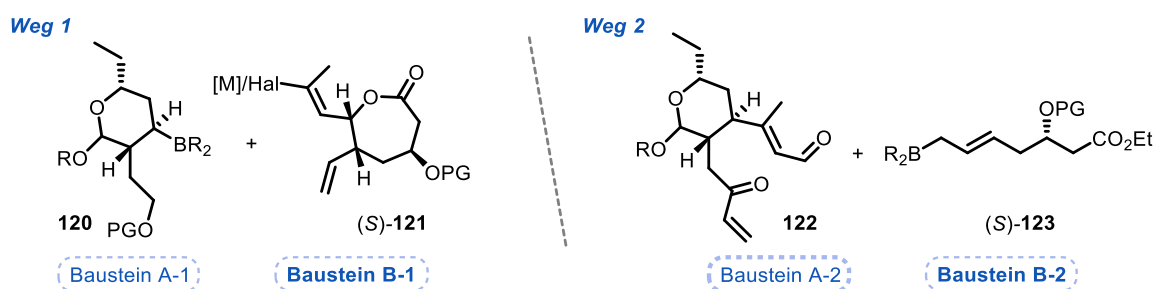
Darauf gründend ist der Reiz der Erstsynthese von Collinolacton (**1**) rein wissenschaftlich erheblich. Allerdings könnten durch Realisierung einer Synthesesequenz auch weitere Derivatisierungen vorgenommen werden, um die im Gliederungsabschnitt 1.2.4 genannten potenziellen Wirkmechanismen (z.B. Targetfindung für die neuroprotektive Wirkung von **1**) näher zu untersuchen. Außerdem wäre es attraktiv, basierend auf einer etablierten Syntheseroute, Vorläufer der postulierten Biosynthese darzustellen, welche darauffolgend in Fütterungsexperimenten (*in vivo*) oder in Enzymtests (*in vitro*) eingespeist werden könnten, um deren Beteiligung zu beweisen.

3 RETROSYNTHETISCHE ANALYSE

Vorab ist anzumerken, dass die Versuche zur Realisierung der Erstsynthese von Collinolacton (**1**) innerhalb kooperativer Arbeiten zwischen den beiden Arbeitskreisen KOERT und VON ZEJSCHWITZ unter Ausführung durch N. KLANGWART und J. GAB getätigt wurden.

Die bisherigen synthetischen Arbeiten, welche in Gliederungsabschnitt 1.2.5 zusammengefasst dargestellt wurden, beruhen alle auf der grundlegenden Idee, das siebengliedrige Lacton am Ende der Sequenz zu vervollständigen, indem – angelehnt an die postulierte Biosynthese (s. Gliederungsabschnitt 1.2.2) – eine BAEYER-VILLIGER-Oxidation geplant war. Allerdings wurde der zehngliedrige Ring auf den erprobten Wegen nicht aufgebaut, wodurch der genannte Schlüsselschritt bisher nicht getestet werden konnte.^[13,14,16]

Basierend auf den markanten synthetischen Unterschieden sind nachfolgend die beiden in dieser Arbeit enthaltenen Wege (Weg 1 und Weg 2) zur Darstellung von Collinolacton (**1**) gezeigt (s. Schema 27). Sie grenzen sich prinzipiell im Verknüpfen der beiden Bausteine ab. Somit sieht *Weg 1* vor, zunächst Vollacetal **120** und Lacton (*S*)-**121** innerhalb einer Kuppelungsreaktion (ZWEIFEL-Reaktion) zu vereinen. Anschließend soll der untere Seitenarm dahingehend modifiziert werden (Aufbau des Vinylketons), die Installation des Zehnrings zu ermöglichen. So bedarf es nach Ringschluss noch minimaler Modifikationen (Einführung der Methylgruppe, Entschützungen, Rückbildung des sechsgliedrigen Lactons), um letztlich Collinolacton (**1**) zu realisieren (s. Schema 28 und 30). *Weg 2* sieht vor, Acetal **122** konvergenter zu gestalten, sodass dieses die Seitenarme zum Aufbau des Zehnrings bereits vollständig trägt. Das Zusammenführen der beiden Bausteine soll hier verfrüht stattfinden, indem vor Aufbau des siebengliedrigen Lactons auf offenkettiger Stufe eine Allylierung zwischen (*S*)-**123** und dem als Aldehyd vorliegenden Vollacetal **122** durchgeführt wird. Somit würden nach Ringschluss des Lactons und des zehngliedrigen Ringsystems adäquat zu *Weg 1* lediglich Entschützung und Rückbildung des Lactons in **124** (s. Schema 28, 30 und 31) sowie Einführung der Methylgruppe am konjugierten Doppelbindungssystem ausstehen.



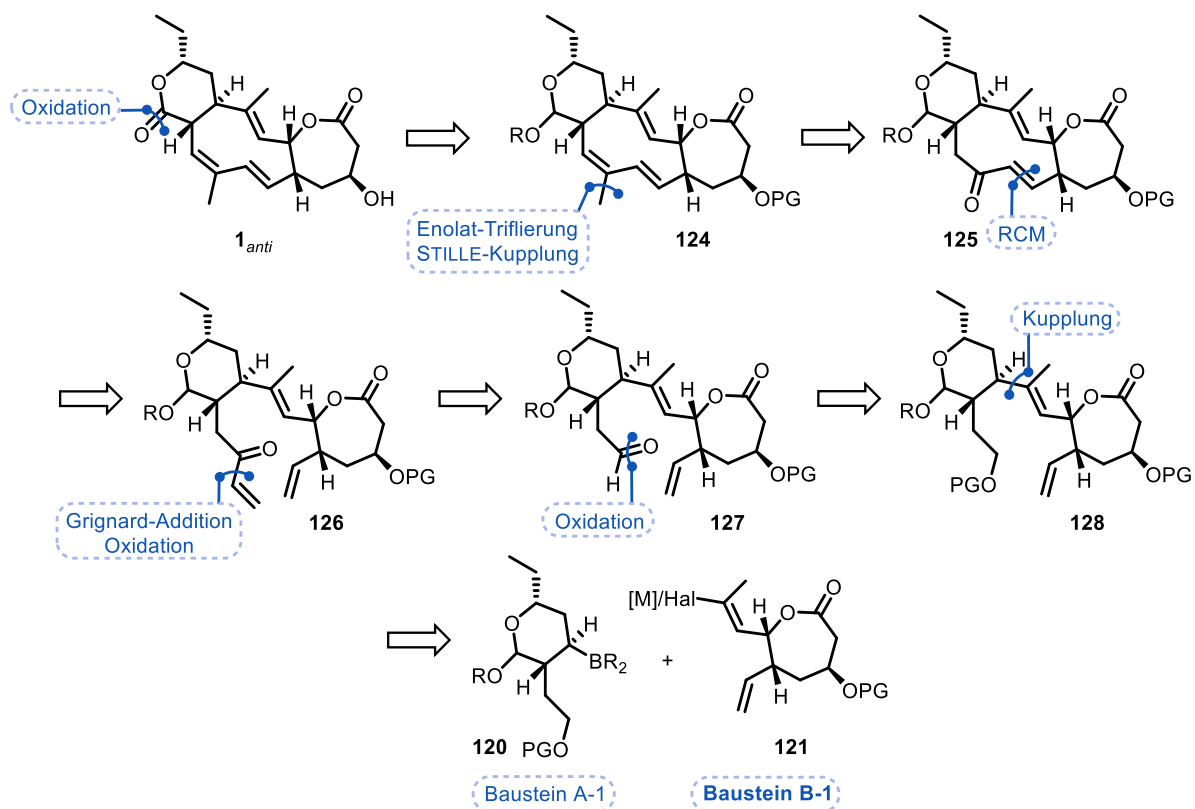
Schema 27: Kurzübersicht über die Verknüpfungsstrategien der beiden geplanten Synthesewege 1 und 2.

Hierbei ist der jeweilige Baustein in Fettdruck markiert, welcher Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit war. Gleichwohl wurden zusätzliche Arbeiten am Baustein **122** vollzogen. Im Folgenden sind beide Möglichkeiten retrosynthetisch näher erörtert.

Weg 1:

Collinolacton (**1**) könnte basierend auf Acetal **124** durch Rückbilden der Lactonfunktion im Sechsring (Entschützung zum Halbacetal mit anschließender Oxidation) sowie Entschützung der sekundären Hydroxyfunktion im siebengliedrigen Lacton dargestellt werden (s. Schema 28). Die Methylgruppe der konjugierten Doppelbindung am unteren Cyclodecatrienarm wäre ausgehend vom Vinylketon **125** durch Enolattriflierung mit anschließender STILLE-Kupplung zugänglich. Für den Aufbau des mittleren Zehnrings würde sich dann eine GRUBBS-Metathese des entsprechenden Vorläufers **126** anbieten, welcher selbst ausgehend vom Aldehyd **127** durch GRIGNARD-Addition und darauffolgender Oxidation realisierbar wäre. Die eben erwähnte Carbonyleinheit würde auf dem primären, zuvor geschützten Alkohol **128** basieren. Als Schutzgruppe für die sekundäre Hydroxyfunktion wäre PMB denkbar, da diese – wie in Gliederungsabschnitt 1.2.6 beschrieben – auf letzter Stufe mittels DDQ entschützt werden könnte, ohne Collinolacton (**1**) zu zersetzen oder das korrespondierende Michaelssystem **27** (s. Schema 7) zu erhalten. Für den Fall des Scheiterns könnte ebenso eine sekundäre TBS-Schutzgruppe genutzt werden, welche final mit HF·Pyridin entfernt werden könnte. Für den eben angeführten primären Alkohol würde sich ebenfalls TBS anbieten, da diese Gruppe sowohl orthogonal zur aromatischen als auch zur sekundären Silylschutzgruppe abspaltbar wäre. Letztlich würde **128** ausgehend von den beiden Bausteinen A-1-**120** und B-1-**121** via Kupplungsreaktion synthetisiert werden. Der gemeinsame Plan der Kooperation sah hier eine ZWEIFEL-Olefinierung vor,^[24,25] weshalb BR₂ eine Pinakoleinheit aufweisen könnte. Lacton **121** könnte dann als entsprechendes Pendant ein Iodid oder einen Tributylstannylrest an der zur verknüpfenden Alkeneinheit tragen.

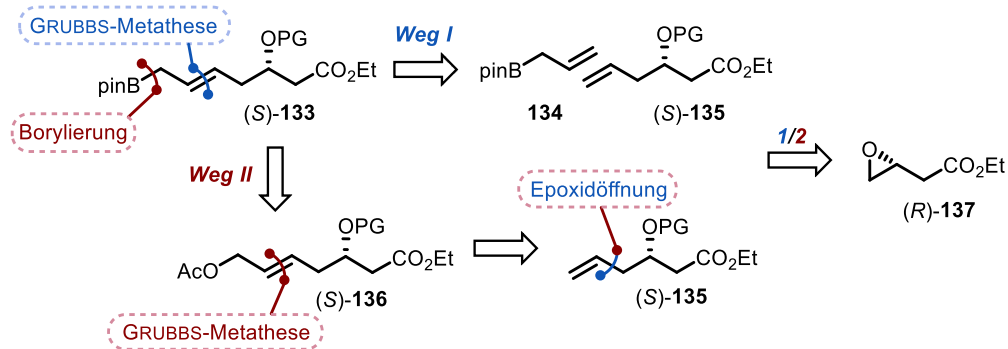
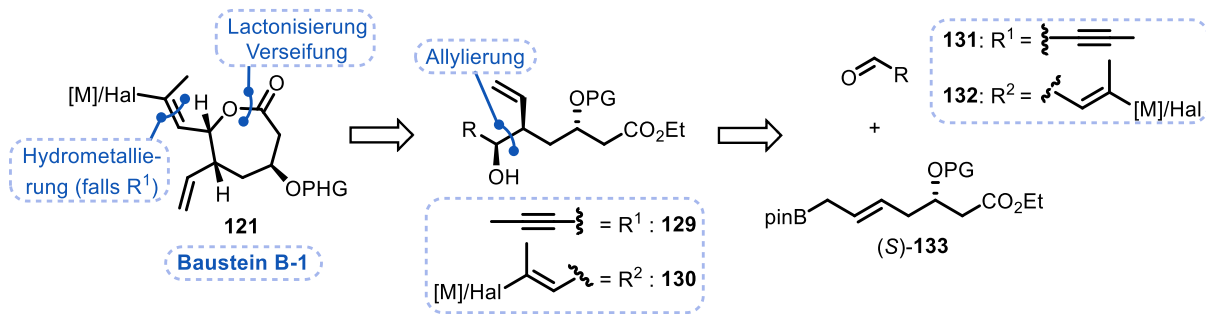
Tendenziell wäre es auch denkbar, Baustein A-1-**120** ebenfalls als Lactoneinheit in die Kupplungsreaktion zu integrieren. Demnach würden vier zusätzliche Syntheseschritte für Anbringung und Entfernung entfallen. Allerdings wäre dann fortan die Gefahr der Epimerisierung in α -Position zum sechsgliedrigen Lacton durch zukünftige Transformationen präsent.



Schema 28: Erste innerhalb der Kooperation aufgestellte Retrosynthese zur Realisierung der Erstsynthese von Collinolacton (**1**).

Innerhalb dieser Arbeit sollte zunächst der Baustein **B-1-121** realisiert werden. Der Beginn dieser Retrosynthese ist abhängig von dem in der Allylierung eingesetzten Aldehyd **131** bzw. **132** (s. Schema 29). Generell allerdings soll das Lacton in **121** durch Lactonisierung der durch Verseifung freigesetzten Säure mit dem sekundären Alkohol in **129** bzw. **130** aufgebaut werden. Diese Verbindungen könnten aus der Allylierung zwischen (*S*)-**133** und den gezeigten verschiedenen Aldehyden **131** bzw. **132** entstehen. Gestaltet der Einsatz des Aldehyds **132** die Synthesesequenz effizienter, so bedarf es bei Verwendung von **131** nach der Lactonisierung zusätzlicher Modifikationen (Funktionalisierung des Alkins).

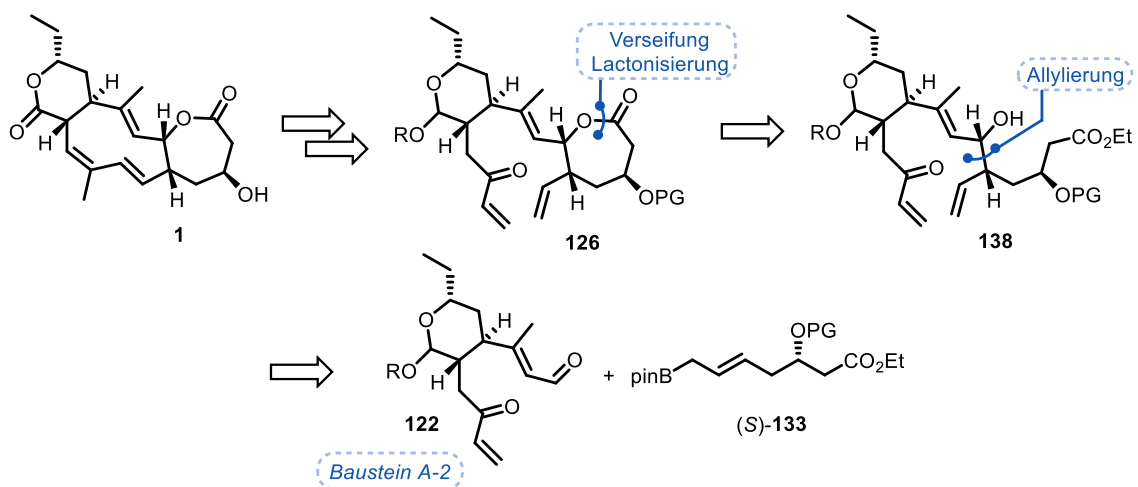
Der Pinakolester (*S*)-**133** könnte ebenfalls auf zwei verschiedenen Wegen zugänglich sein. Weg *I* (blau gekennzeichnet) schlägt hierbei eine GRUBBS-Metathese der beiden Olefine **134** und (*S*)-**135** vor. Weg *II* (rot gekennzeichnet) hingegen basiert auf einer Borylierung, welche des Vorläufers (*S*)-**136** bedarf. Dieser wiederum könnte ebenfalls durch eine GRUBBS-Metathese aus einer Allylacetateinheit und dem gemeinsamen Vorläufer (*S*)-**135** hervor gehen, welcher letztlich durch Epoxidöffnung von (*R*)-**137** gewonnen werden könnte.



Schema 29: Retrosynthetische Aufspaltung des Bausteins B-1-121.

Weg 2:

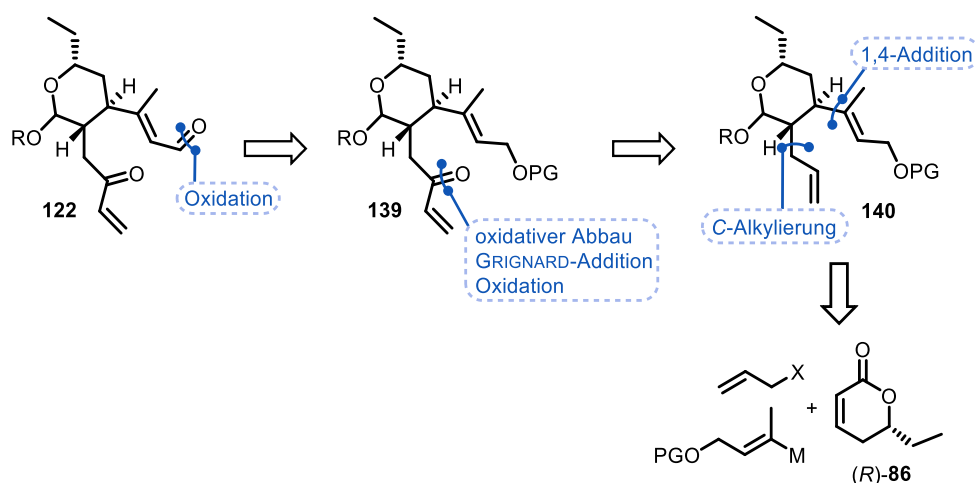
Wie bereits zu Beginn beschrieben, ist der charakteristische Unterschied in der Synthesestrategie von Weg 2 die Verknüpfung des optimierten Bausteins A-2-122 mit dem offenkettigen Vorläufer (S)-133 des korrespondierenden siebengliedrigen Lactons (s. Schema 30). Die beiden Retrosynthesen gleichen sich bis zur GRUBBS-Vorstufe 126, welche durch Lactonisierung des sekundären Alkohols in 138 und der durch vorgeschaltete Verseifung erhaltenen Säure aufgebaut werden könnte. Die offenkettige Struktur in 138 würde dann durch die eben erwähnte Allylierung zwischen A-2-122 und dem Pinakolester (S)-133 realisiert werden.



Schema 30: Zweite, innerhalb der Kooperation aufgestellte Retrosynthese zur Realisierung der Erstsynthese von Collinolacton (1). Die Retrosynthese zur Darstellung von (S)-133 ist in Schema 29 gezeigt.

Folgerichtig ist die Durchführung einer Allylierungsreaktion in Anwesenheit zweier Carbonyleinheiten kritisch zu betrachten. Allerdings sollte die Aldehydfunktion eine wesentlich höhere Reaktivität aufweisen und das Gelingen dieser Verknüpfung würde das Einsparen von zusätzlichen Transformationen im Vergleich zu Schema 28 bedeuten.

Innerhalb dieser Arbeit wurde zudem an der Etablierung einer Synthesesequenz für **122** mitgewirkt (s. Schema 31). Baustein A-2 **122** wäre demnach durch Oxidation des entschützten, primären Alkohols in **139** realisierbar. Der oxidative Abbau der Allyleinheit in α -Position zum Vollacetal in **140** mit anschließender GRIGNARD-Addition und Oxidation des entstehenden sekundären Alkohols könnte das Vinylketon in **139** aufbauen. Eine kupfer-vermittelte 1,4-Addition mit darauffolgender C-Alkylierung ausgehend vom α,β -ungesättigtem Lacton (*R*)-**86** würde dann die beschriebenen Seitenarme in benötigter *trans*-Stellung zueinander gewähren.



Schema 31: Retrosynthese zur Darstellung des Bausteins A-2-**122**.

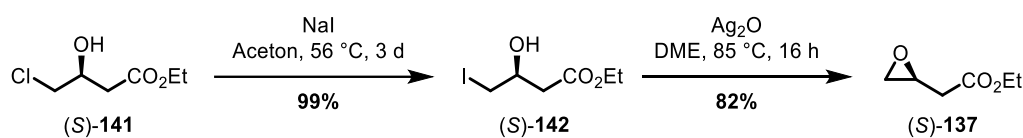
4 EIGENE ERGEBNISSE

4.1 Weg 1 – Verknüpfung via ZWEIFEL-Kupplung

4.1.1 Synthese des Bausteins B-1-121 – GRUBBS die I.

Vorab ist anzumerken, dass zu Beginn der Studien statt mit dem Enantiomer (*S*)-**141** zuerst mit (*R*)-**141** gearbeitet wurde, da zu diesem Zeitpunkt eben jenes kostengünstiger war. Somit sollte anhand (*R*)-**141** die Etablierung der Synthesestrategie erfolgen, um diese anschließend auf das für den Naturstoff benötigte Enantiomer (*S*)-**141** anzuwenden.

Die Sequenz startete mit der Synthese des Epoxids (*S*)-**137** und sollte zunächst analog eines chinesischen Patents^[26] unter basischen Bedingungen aus Chlorid (*S*)-**141** realisiert werden. Da sich die Reproduktion dieser Ergebnisse schwierig gestaltete, wurde (*S*)-**141** via FINKELSTEIN-Reaktion unter leicht variierten, literaturbekannten Bedingungen^[27] in das korrespondierende Iodid (*S*)-**142** überführt, welches anschließend silber-vermittelt^[28] Epoxid (*S*)-**137** ergab.



Schema 32: Synthesesequenz zur Darstellung des Epoxids (*S*)-**137** in 74% Ausbeute über zwei Stufen.^[27,28]

Es stellte sich allerdings heraus, dass die Überführung ins Epoxid (*S*)-**137** lediglich mit gealterten Ag_2O -Chargen zu funktionieren schien, denn nach Verwendung einer frisch geöffneten Charge konnte nahezu kein Umsatz verzeichnet werden (s. Tabelle 1, Eintrag 1). Dies legte nahe, dass eine durch Alterung der Charge entstehende Silberspezies mitunter für die hohen Ausbeuten verantwortlich sei. Durch Lagerung an Luft sind zwei Zerfallswege plausibel.^[29] Einerseits steht Ag_2O durch Reaktion mit H_2O (Luftfeuchtigkeit) im Gleichgewicht mit AgOH . Dies wurde durch Zugabe von H_2O zum ursprünglichen Reaktionsgemisch zu imitieren versucht (Eintrag 2). Dadurch konnte die Ausbeute auf 63% gesteigert werden. Andererseits kann Ag_2O mit aus der Luft stammendem CO_2 zu Ag_2CO_3 reagieren. Somit wurde ebenfalls der Einsatz von reinem Ag_2CO_3 untersucht, wodurch eine leicht geschälerte Ausbeute von 53% erzielt wurde (Eintrag 3). Der Umsatz von Iodid (*S*)-**142** ins Epoxid (*S*)-**137** unter Zugabe von Ag_2CO_3 und H_2O in DME hingegen war nicht vollständig und ergab die geringste Ausbeute (Eintrag 4). Unabhängig von der postulierten Theorie zur Alterung der Charge und der damit einhergehenden Degradierung von Ag_2O wurde basierend auf den Arbeiten von LARCHEVÊQUE zudem versucht, dessen Bedingungen unter Verwendung von AgOAc in THF zu reproduzieren (65% Literaturausbeute,^[30] Eintrag 5), was mit 57% Ausbeute nahezu erreicht wurde.

Weiterhin wurde eine Kombination von Eintrag 2 und 3 in der Hoffnung auf einen synergistischen Effekt versucht, da AgOH aus der Luft CO₂ adsorbieren und somit Ag₂CO₃ bilden kann (Eintrag 6).^[29] Mit 73% Ausbeute wurde unter Verwendung dieser Konditionen das beste Ergebnis erzielt.

In Tabelle 1 sind die verschiedenen getesteten Silber-(I)-Salze zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 1: Einsatz verschiedener Silber-(I)-Salze zur Optimierung der Synthese.

	<i>Ag(I)-Quelle(n) [Äquiv.]</i>	<i>Additiv [Äquiv.]</i>	<i>LM</i>	<i>Ergebnis</i>
1	Ag ₂ O [1.5]	–	DME	kein Umsatz
2	Ag ₂ O [1.5]	H ₂ O [15.0]	DME	63%
3	Ag ₂ CO ₃ [1.5]	–	DME	53%
4	Ag ₂ CO ₃ [1.5]	H ₂ O [15.0]	DME	17%, <i>brsm</i> 31%
5	AgOAc [1.5]	–	THF	57%
6	Ag ₂ O [1.5], Ag ₂ CO ₃ [1.5]	H ₂ O [15.0]	DME	73%

Trotz der erwähnten, guten Ausbeute laut Eintrag 6 wurden sowohl die neue als auch die alte Charge Ag₂O zusätzlich via Pulverdiffraktometrie vermessen. Es zeigte sich, dass in der frisch geöffneten Charge lediglich Ag₂O als kristalline Spezies vorlag (s. Abbildung 13 – links), wohingegen in der älteren, degradierten zusätzlich Ag₂CO₃ als Verunreinigung enthalten war (s. Abbildung 13 – rechts).

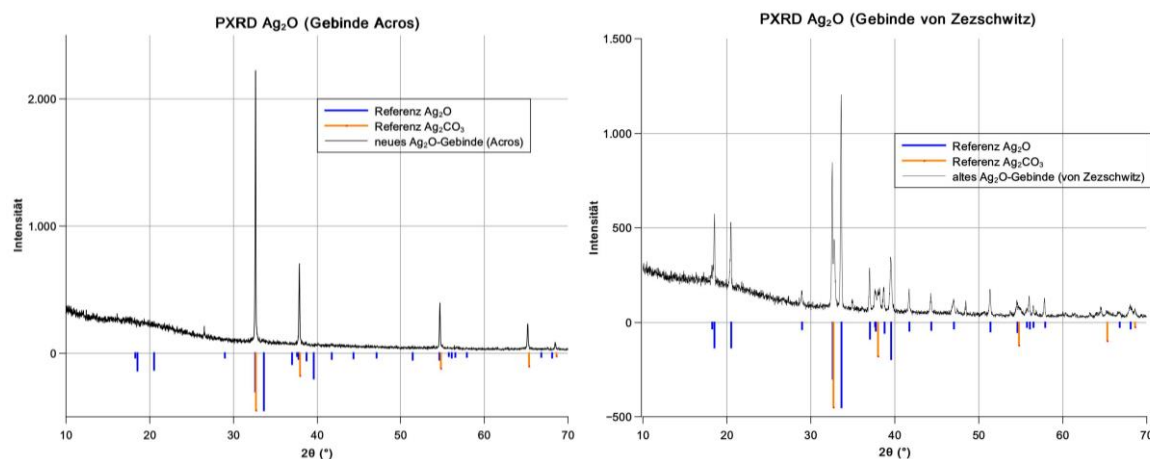
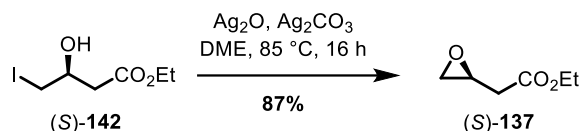


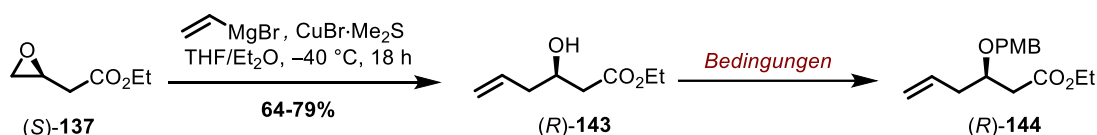
Abbildung 13: Gegenüberstellung der gemessenen Pulverdiffraktogramme (in Transmission aus kristallographisch, amorphen Klebestreifen): links: frisch geöffnete Ag₂O-Charge (neues Ag₂O-Gebinde (Acros)); rechts: alte Ag₂O-Charge (altes Ag₂O-Gebinde (von Zezschwitz)).

Aufgrund dessen wurde im Anschluss dazu übergegangen, in Folgeansätzen ein Gemisch aus Ag_2O und Ag_2CO_3 ohne H_2O zu verwenden. Die zunächst gute Ausbeute von 75% durch Verwenden gewohnter Verhältnisse (Ag_2O [1.5 Äquiv.], Ag_2CO_3 [1.5 Äquiv.]) konnte durch Variation zu den in Schema 33 beschriebenen auf 87% gesteigert werden, wodurch die zuvor erhaltenen, sehr guten Ausbeute (s. Schema 32) reproduziert werden konnte.



Schema 33: Optimierte Reaktionsdurchführung für die Synthese des Epoxids (S)-137. Hierbei wird Ag_2O im Unterschuss [0.30 Äquiv.] im Vergleich zu Ag_2CO_3 [0.94 Äquiv] eingesetzt.

Die Darstellung des Homoallylalkohols (R)-143 verlief über Bildung eines NORMANT-Cuprates, welches das Epoxid (S)-137 in moderaten bis guten Ausbeuten öffnete.^[31] Die kontinuierliche Zugabe des Grignardreagenz zur Bildung des erwähnten Cuprats unter Zuhilfenahme einer Spritzenpumpe sowie das Gewährleisten einer guten Durchmischung (z.B. KPG-Rührer) ermöglichten eine optimierte Ausbeute von bis zu 79% und unterdrückte die Entstehung von Nebenprodukten. Wie bereits in der retrosynthetischen Analyse (s. Gliederungsabschnitt 3) erörtert, sollte die freie Hydroxyfunktion mittels einer PMB-Schutzgruppe versehen werden, da die Stabilitätsstudien (s. Gliederungsabschnitt 1.2.6) zu Collinolacton (1) zeigten, dass der Naturstoff gegenüber DDQ stabil zu sein scheint^[15] und somit eine Entschützung auf letzter Stufe zur Freisetzung des Naturstoffs möglich wäre (s. Schema 34).

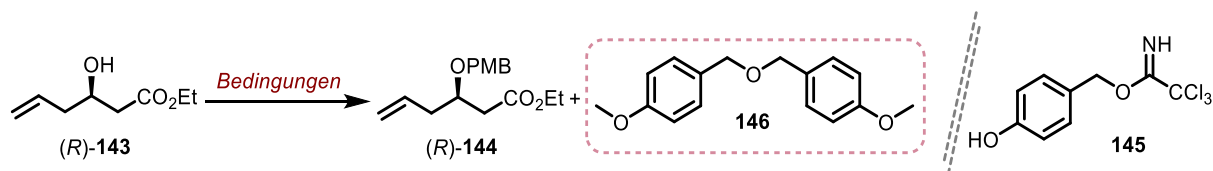


Schema 34: Synthese des PMB-geschützten Homoallylalkohols (R)-143 ausgehend von Epoxid (S)-137.

Klassischerweise wird zur Schützung einer sekundären Hydroxyfunktion das PMB-Trichloracetimidat (145)^[32] in Kombination mit verschiedenen LEWIS-Säuren verwendet. Der Einsatz von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,^[33] $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ^[34] oder auch PPTS^[35] lieferte überraschenderweise ein komplexes Produktgemisch. In Tabelle 2 sind weitere Versuche gelistet, welche schließlich die erfolgreiche Darstellung des Produkts ermöglichten. Allerdings entstand simultan der Ether 146, welcher nie vollständig unterdrückt oder säulenchromatographisch gänzlich abgetrennt werden konnte.^[36,37] Im Falle von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (Eintrag 1)^[38] und *p*TsOH (Eintrag 2)^[33] hingegen war auch eine anteilige Trennung nicht möglich. Jedoch konnte unter Verwendung von CSA (Eintrag 3)^[39] in Kombination mit Molsieb inklusive der Mischfraktion eine Ausbeute von 90%

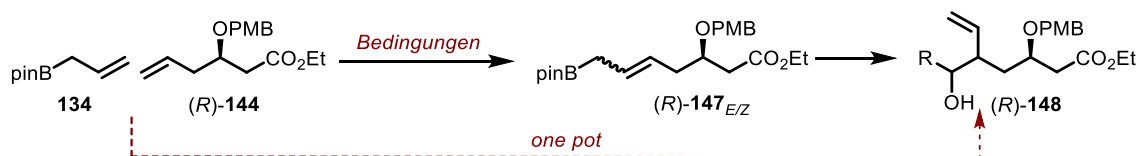
erreicht werden, weshalb diese Bedingungen nachfolgend verwendet wurden. Zudem wurden unabhängig von Rein- oder Mischfraktion in der darauffolgenden Reaktion (GRUBBS-Metathese) dieselben Ergebnisse erzielt.

Tabelle 2: Versuche zur Realisierung der nebenproduktfreien Darstellung von (*R*)-**144** unter Verwendung des Imidats **145**. Das erst genannte Ergebnis spiegelt die Reinsubstanz wider und das zweit genannte die Ausbeute inklusive des in der Mischfraktion enthaltenen Anteils.



	Reagenzien: Säure, 145 [Äquiv.]	LM	T [°C]	t	Ergebnis
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [0.04], 145 [1.5]	Cyclohexan/ CH_2Cl_2	RT	18 h	- / 42%
2	pTsOH [0.4], 145 [2.0]	Toluol	0 °C → RT	18 h	- / 22%
3	CSA [0.4], MS 4 Å, 145 [2.0]	CH_2Cl_2	0 °C → RT	18 h	27% / 90%

Mit dem so erhaltenen PMB-Ether (*R*)-**144** wurde die GRUBBS-Metathese mit dem Boronsäureester **134** angestrebt (s. Schema 35). Die Basis hierfür lieferte eine Veröffentlichung von GRUBBS und GOLDBERG, in der die Metathese mehrerer Olefine mit dem Allylboronsäureester **134** beschrieben wird.^[40] Im Hinblick auf die darauffolgende Allylierung könnten nämlich anschließend – wie von GRUBBS *et al.* beschrieben – beide Stufen innerhalb einer *one-pot*-Reaktion realisiert werden.



Schema 35: Geplante GRUBBS-Metathese zwischen Boronsäureester **134** und PMB-Ether (*R*)-**144**.

Hierzu wurden verschiedene GRUBBS-Katalysatoren ($\text{GRUBBS}^{2\text{nd}}$, $\text{HG}^{1\text{st}}$, $\text{HG}^{2\text{nd}}$) in diversen Stöchiometrien in Kombination mit unterschiedlichen Lösungsmitteln (CH_2Cl_2 , Toluol, THF) und Temperaturen (40 °C, 60 °C) getestet.^[40] Allerdings ergab sich jeweils ein komplexes Produktgemisch aus den Homokupplungen beider Reaktionspartner, undefinierten Nebenprodukten und der Zielverbindung (*R*)-**147** in vorerst ungeklärter Doppelbindungsconfigura-

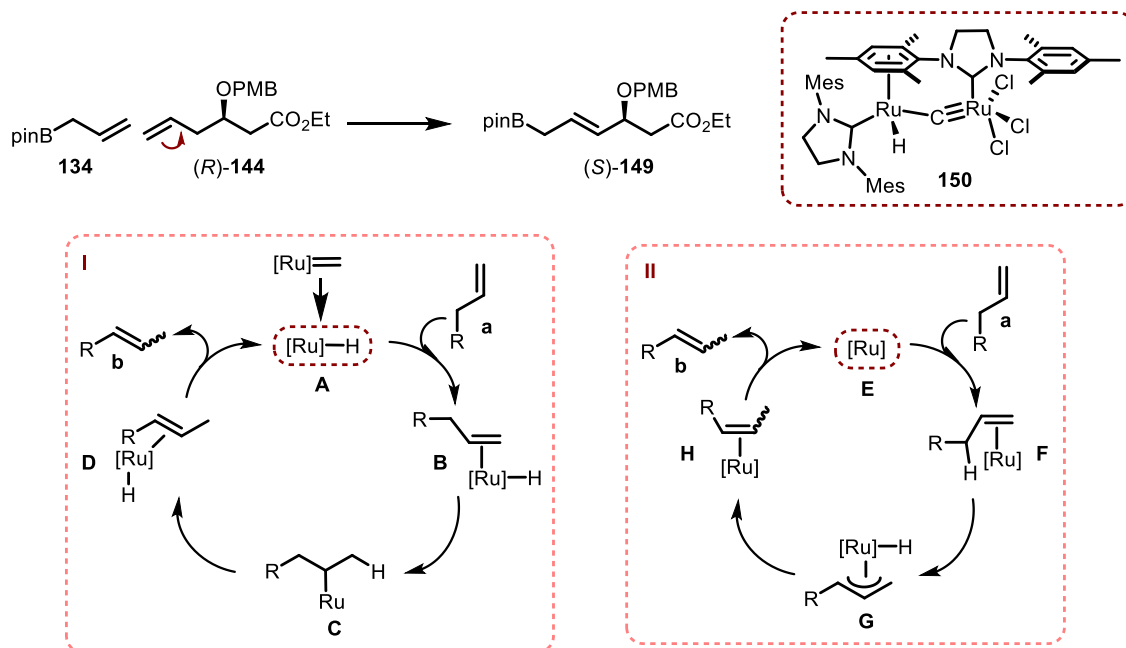
tion. Somit lag zunächst der Fokus darauf, die Ausbeute zu erhöhen, indem die Nebenprodukte unterdrückt wurden, sowie eine definierte, *E*-konfigurierte Doppelbindung in (*R*)-**147_E** zu erlangen. Eine Auswahl der Versuche ist in Tabelle 3 dargestellt. Diese beschränkt sich vorerst auf die Wahl der verschiedenen GRUBBS-Katalysatoren und eingesetzten Stöchiometrien an (*R*)-**144** und **134**. Es zeigte sich, dass unter Verwendung von GRUBBS^{2nd} im Gegensatz zu HG^{1st} und HG^{2nd} das Produkt (*R*)-**147_{EZ}** anteilig darstellen ließ.

Tabelle 3: Auswahl an getesteten Bedingungen zur Durchführung der GRUBBS-Metathese zwischen Boronsäureester **134** und (*R*)-**144**. Aufgrund der erhaltenen komplexen Produktgemische kann keine definierte Aussage über deren verhältnismäßige Zusammensetzung und somit Ausbeute getroffen werden. Es konnte lediglich festgestellt werden, ob anteilig Produkt entstanden ist (✓: Produkt entstanden; ✗: kein Produkt entstanden).

	Katalysator	(<i>R</i>)- 144 [Äquiv.]	134 [Äquiv.]	<i>T</i> [°C]	<i>LM</i>	(<i>R</i>)- 147_{EZ}
1	GRUBBS ^{2nd}	3.0	1.0	40 °C	CH ₂ Cl ₂	✓
2	HG ^{1st}	3.0	1.0	40 °C	CH ₂ Cl ₂	✗
3	HG ^{2nd}	3.0	1.0	40 °C	CH ₂ Cl ₂	✗
4	GRUBBS ^{2nd}	1.0	1.0	40 °C	CH ₂ Cl ₂	✓
5	GRUBBS ^{2nd}	1.0	3.0	40 °C	CH ₂ Cl ₂	✓

Allerdings stellte sich bereits zu Beginn der ersten Versuche heraus, dass die C,C-Doppelbindung innerhalb (*R*)-**144** migrierte und sich somit zusätzlich ein um ein Kohlenstoffatom verkürztes Produkt (*R*)-**149** bildete (s. Schema 36). Diese Art von Problem wurde in der Literatur bereits beschrieben.^[41–43] Zwar sind die GRUBBS-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation als sehr tolerant und sehr reaktiv beschrieben. Benötigen die eingesetzten Substrate allerdings lange Reaktionszeiten oder hohe Verdünnungen und hohe Temperaturen, so ist die Lebenszeit der Katalysatoren beschränkt. Die Isomerisierung soll hierbei auf dem neu gebildeten Hydrid-Ruthenium-Komplex **150** basieren, welcher aus Zersetzungsprodukten des eingesetzten Katalysators entsteht. FÜRSTNER *et al.* berichteten allerdings auch, dass Komplex **150** ebenso bereits bei der Herstellung der GRUBBS-Katalysatoren zweiter Generation entstehen kann.^[44] Der Einsatz von Benzochinon kann die Bildung der auslösenden Metallhydride verhindern (Bildung von Hydrobenzochinon), ohne die Aktivität der Katalysatoren zu beeinträchtigen. Jedoch ist die Frage des mechanistischen Ablaufs bisher nicht final geklärt. Somit existieren lediglich postulierte Vorschläge, wovon zwei in Schema 36 zu sehen sind. Version I beruht hierbei auf einem β -Hydrid-Eliminierungsmechanismus, wobei die ungesättigte Rutheniumspezies **A** das Alken **a** koordiniert (\rightarrow **B**).^[45] Die anschließende Hydrometal-

lierung ergibt den σ -Alkyl-Komplex **C**, welcher eine β -Hydrid-Eliminierung erfährt, wodurch sich der korrespondierende π -Komplex **D** bildet. Nach Dissoziation des isomerisierten Alkens **b** wird die aktive Spezies **A** regeneriert. Version II hingegen besagt, dass das Alken **a** zunächst durch die Ru-Spezies **E** koordiniert wird (\rightarrow **F**) und anschließend ein Hydrid-Shift vom Substrat zum Metallzentrum erfolgt (\rightarrow **G**). Der η^2 -Komplex **H** wird durch nachfolgende reduktive Eliminierung gebildet, woraus durch Dissoziation das isomerisierte Produkt **b** sowie die aktive Spezies **E** wieder freigesetzt wird.

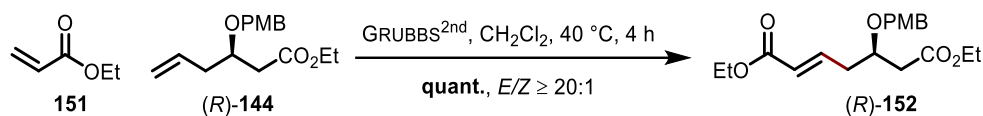


Schema 36: Darstellung zweier von SCHMIDT postulierter Mechanismen zur Erklärung der Doppelbindungs-migration innerhalb der GRUBBS-Metathese.^[45,46]

Basierend auf den berichteten Erfahrungen wurde der Einsatz von Benzochinon (10 mol% in Kombination mit GRUBBS^{2nd} in CH₂Cl₂ bei 40 °C) getestet.^[41] Allerdings zeigte dies nicht den gewünschten Effekt.

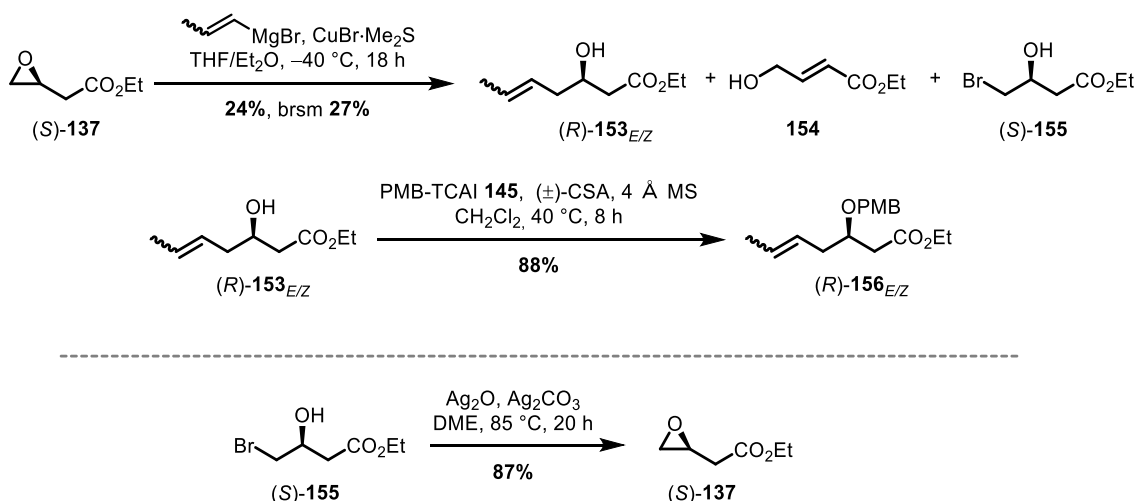
Parallel dazu wurde zudem die generelle Reaktivität von (R) -**144** und die resultierende *E*-Selektivität der Metathese untersucht. Bei Verwendung des Acrylats **151** konnte eine exzellente Ausbeute von 97% und ein rein *E*-konfiguriertes Produkt erhalten werden (s. Schema 37). Grundsätzlich können Olefine je nach Reaktivität in verschiedene Klassen eingeordnet werden, welche die generelle Tendenz zur Homodimerisierung in Abhängigkeit vom verwendeten Katalysators (GRUBBS^{1st} oder GRUBBS^{2nd}) widerspiegeln. In Anlehnung daran wäre ein möglicher Grund für das bessere Ergebnis somit der weniger reaktive Metathesepartner **151**, welcher eine geringere Tendenz zur Homokupplung aufweist.^[47] Zwar gehören beide Olefine **134** und (R) -**144** zum Olefin-Typ-I, welcher bei Verwendung von GRUBBS^{2nd} schnell di-

merisieren soll. Jedoch beschrieben GRUBBS *et al.* 2003 ebenfalls, dass eben diese gebildeten Homokupplungsprodukte auch an der Metathesereaktion teilnehmen und somit das Gleichgewicht auf die Produktseite verschieben sollten.



Schema 37: Testreaktion zur generellen Überprüfung der Reaktivität und Selektivität von (R)-144 innerhalb der Metathese.

Aufgrund dessen wurden zunächst weitere Versuche auf Basis des gezeigten Plans versucht. Allerdings wurde die Olefineinheit in (R)-144 um eine CH₃-Einheit zu (R)-153_{EZ} verlängert, da angenommen wurde, dass dies die beobachtete Doppelbindungsmigration vermeiden könnte (s. Schema 38). Analog zur Synthese von (R)-144 wurde das Epoxid (S)-137 mittels eines Cuprats geöffnet, welches ausgehend von der Kupferspezies CuBr·Me₂S und 1-Propenylmagnesiumbromid gebildet wurde. Die Reaktion erwies sich als wenig selektiv und es wurden die beiden Nebenprodukte 154 und (S)-155 erhalten. Jedoch konnte Bromid (S)-155 ebenfalls – wie auch das Iodid (S)-142 – silberkatalysiert zurück in das Epoxid (S)-137 überführt werden, welches anschließend iterativ der Cuprat-vermittelten Epoxidöffnung zugeführt werden konnte. Die Durchführung der PMB-Schützung bei erhöhten Temperaturen von 40 °C konnte zwar nicht die Entstehung des Nebenprodukts 146 verhindern (s. Tabelle 2), aber die Gesamtausbeute auf 88% verbessern.



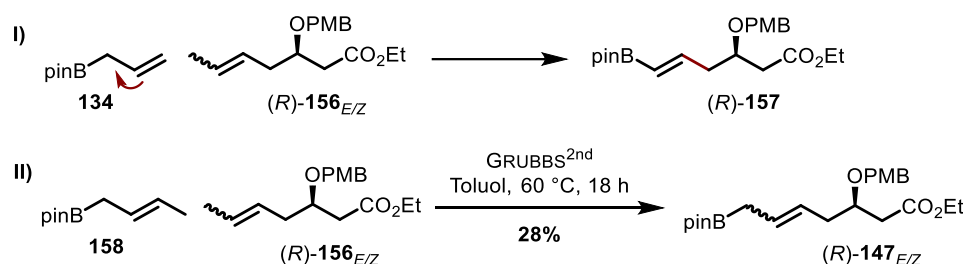
Schema 38: Synthese des PMB-geschützten Alkohols (R)-156_{EZ} ausgehend von Epoxid (S)-137. Nebenprodukt (S)-155 trat hierbei in 28% Ausbeute auf. Der ungesättigte Alkohol 154 wurde ausschließlich zur Charakterisierung isoliert, weshalb kein prozentualer Anteil angegeben werden kann. Die 88% des PMB-Ethers (R)-156_{EZ} konnten hier lediglich als untrennbares Gemisch mit dem Nebenprodukt (PMB)₂O 146 erhalten werden.

Somit wurde nun die GRUBBS-Metathese mit (*R*)-**157**_{EZ} und dem ursprünglich verwendeten Boronsäureester **134** durchgeführt. Eine Auswahl an Versuchen ist in Tabelle 4 gezeigt. Hierbei wurden hauptsächlich Lösungsmittel und Temperatur variiert. Da die Reaktion auch mit dem neuen Substrat nicht sauber verlief, wird lediglich die Ausbeute des Produktes (*R*)-**147**_{EZ} gelistet. Der Wechsel des Lösungsmittels zu THF (Eintrag 3) führte zu keiner Ausbeutensteigerung. Eintrag 2 der Tabelle 4 stellt somit noch die sinnvollste Variante dar, da das Olefin (*R*)-**156**_{EZ} im Vergleich zu Eintrag 1 hierbei im Unterschuss eingesetzt werden konnte.

Tabelle 4: Auswahl an getesteten Bedingungen zur Durchführung der GRUBBS-Metathese zwischen **134** und (*R*)-**156**.

	Katalysator [Äquiv.]	(<i>R</i>)- 156 _{EZ} [Äquiv.]	134 [Äquiv.]	<i>T</i>	<i>LM</i>	(<i>R</i>)- 147 _{EZ}
1	GRUBBS ^{2nd} [10 mol%]	2.0	1.0	60 °C	Toluol	33%
2	GRUBBS ^{2nd} [5 mol%]	1.0	2.5	60 °C	Toluol	37%
3	GRUBBS ^{2nd} [5 mol%]	1.0	2.5	60 °C	THF	24%

Allerdings trat währenddessen die zuvor beschriebene Isomerisierung ebenso am Boronsäureester **134** auf (s. Schema 39, I), weshalb auch dieses Olefin kurzerhand um eine CH₃-Einheit zu Verbindung **158** verlängert wurde. Wie auch zuvor beim Ester (*R*)-**156**_{EZ} konnte so die beobachtete Nebenreaktion zu (*R*)-**157** unterdrückt werden und so Pinakolboronsäureester (*R*)-**147**_{EZ} in 28% Ausbeute erhalten werden (s. Schema 39, II).

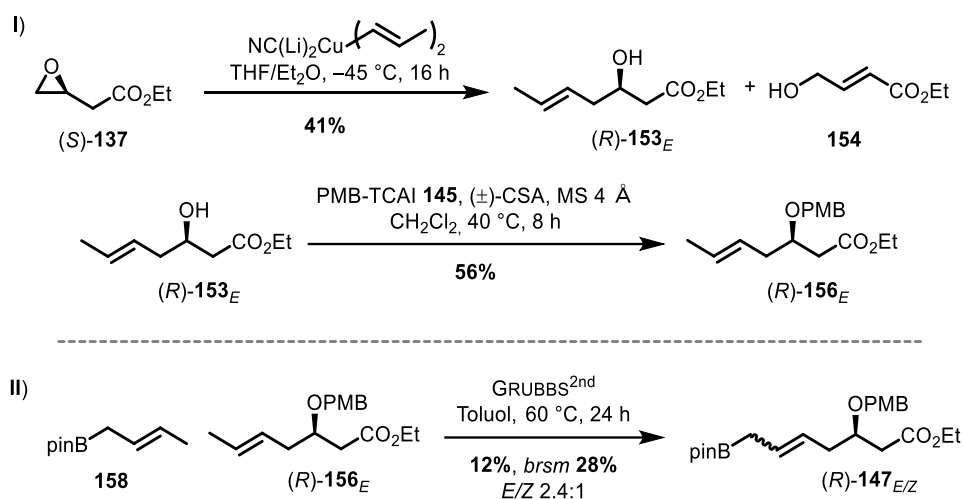


Schema 39: Zusätzlich auftretende Doppelbindungsmigration am Boronsäureester **134** in I) inklusive des gewählten Lösungsansatzes in II).

Letztlich sollte nun noch Kontrolle über die Doppelbindungskonfiguration des Produktes (*R*)-**147**_{EZ} gewonnen werden. Ein Versuch, dies zu erreichen, war die Synthese von (*R*)-**153**_E in der Hoffnung auf Stereoretention innerhalb der Metathese (s. Schema 40). Diese erfolgte erneut ausgehend vom Epoxid (*S*)-**137**, allerdings unter Verwendung eines *higher-order*-Cuprats.^[48–50] Alkohol (*R*)-**153**_E wurde in moderater Ausbeute zusammen mit dem bereits bekannten Nebenprodukt **154** (37%) erhalten und durch PMB-Schätzung auf etablierte Art in

(*R*)-**156_E** überführt. Die anschließend durchgeführte GRUBBS-Metathese lieferte allerdings weiterhin ein *E/Z*-Verhältnis von 2.4:1 bei unveränderter Ausbeute.

Zusätzlich zu erwähnen ist, dass (*R*)-**147_{EZ}** instabil ist. Dies erschwerte zum einen die Analytik und zum anderen erforderte es, dass die Verbindung zur Verwendung immer frisch synthetisiert werden musste, da eine Lagerung selbst über Nacht im Tiefkühlschrank ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) unter Argonatmosphäre nicht möglich war.



Schema 40: Selektive Darstellung der Verbindung (*R*)-**156_E** (I) und darauffolgender Einsatz innerhalb der GRUBBS-Metathese (II). Der PMB-Ether (*R*)-**156_E** konnten erneut lediglich als untrennbares Gemisch zusammen mit dem Nebenprodukt (PMB)₂O **146** erhalten werden.

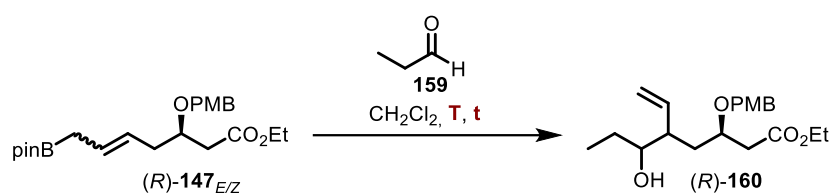
Trotz der berichteten Probleme war es möglich, den so hergestellten Ester (*R*)-**154_{EZ}** in der Allylierung als Folgestufe einzusetzen. Denn Ziel war es, zunächst die Folgechemie auf Zweckmäßigkeit der Syntheseroute zu prüfen, bevor der dafür nötige, synthetische Zugang optimiert werden würde. Die durch die nicht eindeutig definierte Doppelbindung auftretenden Diastereomere könnten bestenfalls später säulenchromatographisch getrennt werden.

In der darauffolgenden Allylierung sollten die nötigen Kohlenstoffatome für die Fertigstellung des 7-Ringlactons eingeführt werden. Auf eine mechanistische Betrachtung der Reaktion zur Erklärung der potenziell möglichen Diastereomere aufgrund der undefinierten Doppelbindung wird an dieser Stelle verzichtet. Im späteren Verlauf wird dies anhand der in Schema 58 gezeigten Allylierung inklusive der Möglichkeiten zur Beeinflussung des Verhältnisses näher beleuchtet und erklärt (Erklärungen: 59-62).

Die Allylierung sollte zunächst unter Zuhilfenahme des Modellaldehyds Propionaldehyd (**159**) untersucht werden (s. Schema 41). Hinsichtlich der Optimierung wurden verschiedene Aldehyd-Äquivalente (2.00, 3.00, 5.00) sowohl bei Raumtemperatur als auch bei leicht erhöhter

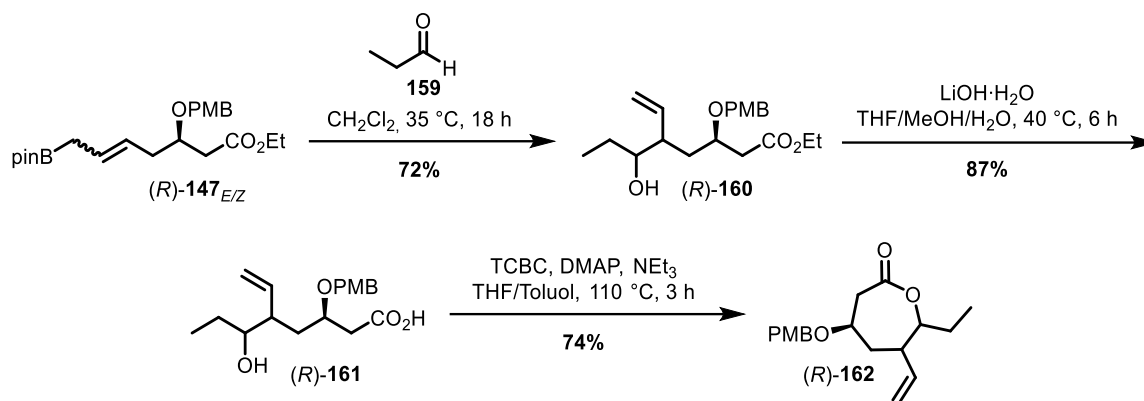
Temperatur von 35 °C getestet (s. Tabelle 5). Bei Verwendung von 2.0 Äquiv. an Aldehyd **159** musste nach 24 h dieselbe Stoffmenge erneut nachgegeben werden, um vollständigen Umsatz nach zwei Tagen Reaktionszeit zu erhalten (s. Tabelle 5, Eintrag 1). Eine stufenweise Erhöhung auf zunächst 3.00 Äquiv. (Eintrag 2) und anschließend 5.00 Äquiv. (Eintrag 4) zeigten bei RT eine ähnlich gesteigerte Ausbeute, wie die Durchführung bei 35 °C mit 3.0 Äquiv. an **159**. Die Kombination aus leicht erhöhter Temperatur von 35 °C und Einsatz von 5.0 Äquiv. ergab die besten Ergebnisse (s. Tabelle 5, Eintrag 5).

Tabelle 5: Versuche zur Optimierung der Allylierung von Ester (*R*)-**147**_{EZ} mit Propionaldehyd (**159**). Aufgrund der Komplexität der Spektren kann kein Diastereomerenverhältnis angegeben werden.



	159 [Äquiv.]	<i>T</i>	<i>t</i>	<i>Ergebnis</i>
1	2.0 + 2.0	RT	2 d	34%
2	3.0	RT	2 d	57%
3	3.0	35 °C	2 d	48%
4	5.0	RT	2 d	49%
5	5.0	35 °C	1 d	72%

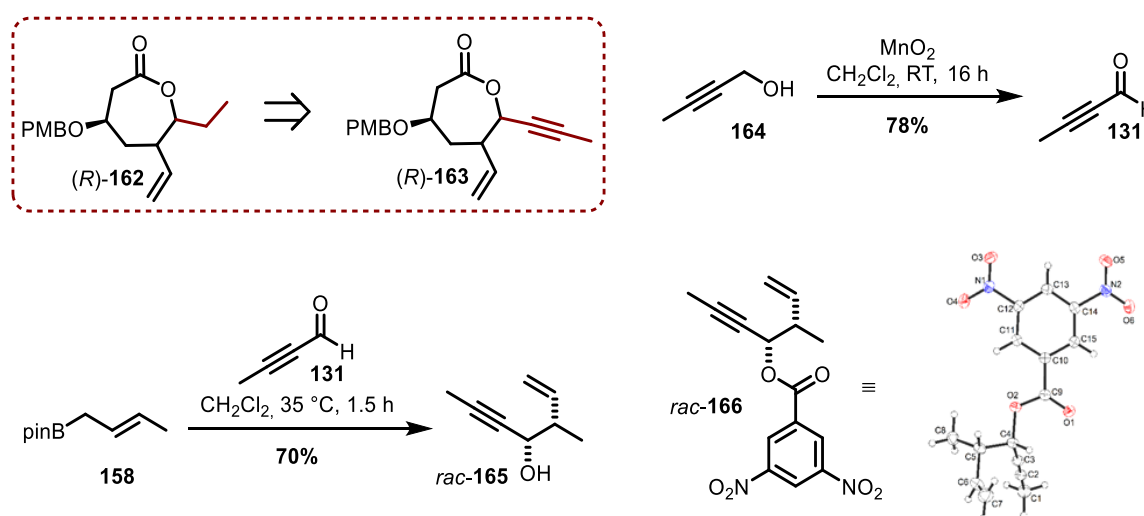
Die anschließende Verseifung^[39] und Lactonisierung unter YAMAGUCHI-Bedingungen^[51] verliefen zufriedenstellend. Allerdings konnte einerseits auf keiner der gezeigten Stufen eine Separierung der Diastereomere erfolgen, weshalb die aufgeführten Ausbeuten alle vier Isomere einschließen. Daraus resultierend konnte andererseits aufgrund der Komplexität der erhaltenen Spektren kein verifiziertes Diastereomerenverhältnisses der vier potenziellen Diastereomere ermittelt werden.



Schema 41: Synthesesequenz zum Aufbau des 7-Ring-Lactons (*R*)-**162**.

Auch die anfängliche Idee, GRUBBS-Metathese und Allylierung in Anlehnung an GOLDBERG und GRUBBS^[40] *one-pot* durchzuführen, wurde *ad acta* gelegt, da die Optimierungsarbeiten ergaben, dass die Metathese in Toluol besser lief als in CH₂Cl₂, die Allylierung aber in Toluol schlechtere Ausbeuten ergab (s. Tabelle 6).

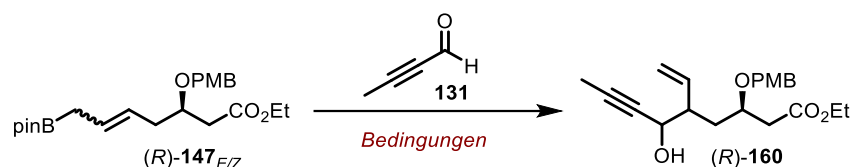
Nach erfolgreicher Etablierung der in Schema 41 gezeigten Bedingungen sollten diese nun auf den für den Naturstoff nötigen Aldehyd **131** übertragen werden ((*R*)-**162** → (*R*)-**163**, s. Schema 42). Der Aldehyd **131** wurde hierzu aus Alkinol **164** durch Oxidation mit Braunstein erhalten. Um zu überprüfen, ob der schlankere Aldehyd **131** sich der Literatur gemäß verhält, wurde dieser testweise in einer Allylierung mit Boronsäureester **158** eingesetzt. Tatsächlich wurde der racemische *syn*-konfigurierte Alkohol *rac*-**165** erhalten. Durch Veresterung des Alkohols *rac*-**165** mit 3,5-Dinitrobenzoesäurechlorid zu *rac*-**166** wurde zudem eine Kristallstruktur erhalten, welche die postulierte Konfiguration zusätzlich bestätigte.



Schema 42: Testallylierung mit Boronsäureester **158** zur Überprüfung des Verhaltens von Aldehyd **131** innerhalb der genannten Reaktion.

Größtenteils konnten die Bedingungen analog zum Propionaldehyd (**159**) übertragen werden. Eine leicht erhöhte Stoffmenge von 6.00 Äquiv. an Aldehyd **131** ermöglichte die Synthese des Allylierungsprodukts (*R*)-**160** in moderaten Ausbeuten (55-65%; s. Tabelle 6, Eintrag 1). Allerdings wurde auch hier ein unbestimmtes Gemisch der vier Diastereomere erhalten. Um sowohl die Ausbeute als auch das Diastereomerenverhältnis zu adressieren, wurde die Reaktion hinsichtlich Temperatur und verschiedener Additive untersucht. Die Ergebnisse der Reaktionen mit Alkinal **131** sind in Tabelle 6 gezeigt. Es stellte sich heraus, dass in Toluol bei 30 °C ohne Additiv kein Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-**167** zu verzeichnen war (Eintrag 2).^[52] Wurde die Allylierung bei -78 °C lediglich in Kombination mit AlCl₃ durchgeführt, so konnte auch nach kontinuierlichem Erwärmen (RT, 35 °C) kein vollständiger Umsatz und eine Ausbeute von nur 20% erzielt werden (Eintrag 3). Ähnlich verhielten sich die Versuche der Kombination aus Ligand (*S*)-BINOL und den LEWIS-Säuren AlCl₃ bzw. Me₂AlCl (Eintrag 4 und 5).^[52] Der Lösungsmittelwechsel zu CH₂Cl₂ (Eintrag 6 und 7), sowie die erhöhte Stoffmenge an Aldehyd **131** bewirkte bei leicht erhöhten Temperaturen von 30 °C einen vollständigen Umsatz (Eintrag 7).

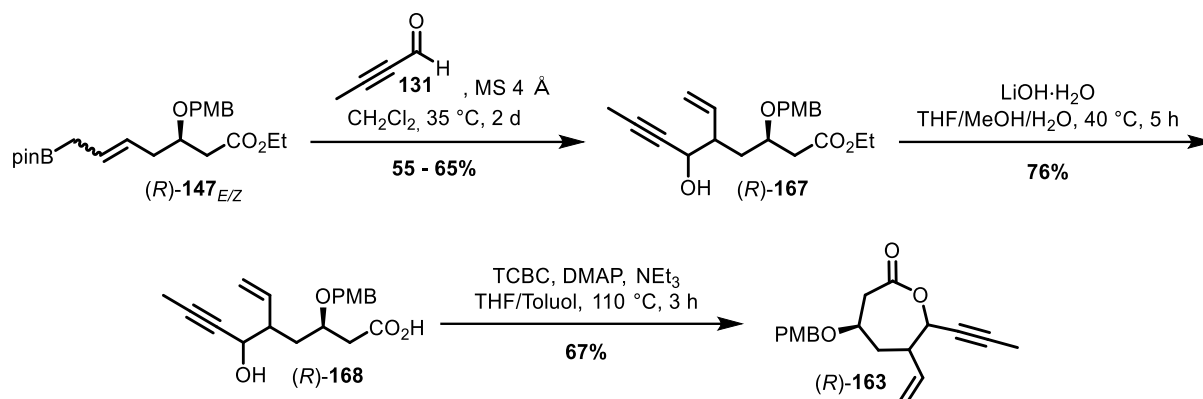
Tabelle 6: Versuche zur Optimierung der Ausbeute und des Diastereomerenverhältnisses der Allylierung von (*R*)-**147**_{EZ} mit Aldehyd **131**. Die ersten vier Einträge wurden in Toluol durchgeführt. In Eintrag 5 und 6 wurde das Lösungsmittel auf CH₂Cl₂ gewechselt. Aufgrund der Komplexität der Spektren kann kein Diastereomerenverhältnis angegeben werden.



	131 [Äquiv.]	Additive [mol%]	<i>T</i>	<i>t</i>	Ergebnis
1	6.0	–	35 °C	2 d	65%
2	4.0	–	30 °C	5 d	kein Umsatz
3	3.0	AlCl ₃ [10]	-78 °C	6 d	20%
4	1.2	(<i>S</i>)-BINOL [10], AlCl ₃ [10]	-78 °C	1 d	7%
5	1.2	(<i>S</i>)-BINOL [10], Me ₂ AlCl [10]	-78 °C	1 d	21%
6	5.0	AlCl ₃ [10]	RT	3 d	18%, <i>brsm</i> 27%
7	6.0	AlCl ₃ [10]	30 °C	3 d	24%

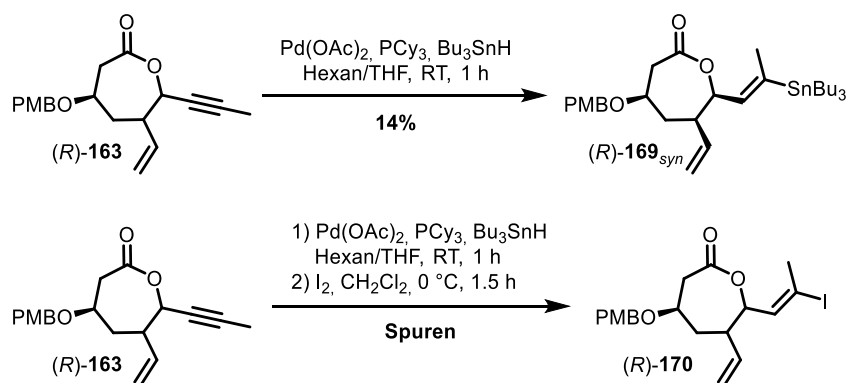
Letztlich aber führte dies im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion (s. Schema 43) in keinem der Einträge zu einer eindeutigen Verbesserung der Diastereoselektivität oder der Ausbeute.

Auf eine genauere Erklärung zum Steuern des Diastereomenverhältnisses wird an diesem Punkt verzichtet und anhand der in Schema 58 gezeigten Allylierung eingehender beleuchtet (Erklärungen: Schema 59-62). Die Verseifung des Ethylesters verlief – wie auch die darauffolgende Lactonisierung – in zufriedenstellenden Ausbeuten. Erneut war eine Separierung der Diastereomere auf keiner der gezeigten Stufen möglich (s. Schema 43).



Schema 43: Durchführung der Reaktionssequenz zur Darstellung des Lactons (R)-163 unter Verwendung des Alkinals 131.

Zur Fertigstellung des Bausteins B-1-(R)-121 bedarf es der Funktionalisierung der Dreifachbindung. Dies wurde zunächst mittels Hydrozirkonierung und anschließendem Abfang mit Iod versucht. Allerdings ergab dies lediglich Zersetzung. Zwar führte die Hydrostannylierung mittels Pd(PPh₃)₂Cl₂ und darauffolgender Iodierung ebenfalls zur Zersetzung, durch Hydrostannylierung mittels Pd(OAc)₂ mit nachfolgender Iodierung jedoch wurde Produkt (R)-170 in Spuren erhalten. Innerhalb einer separaten Hydrostannylierung konnte das Diastereomer (R)-169_{syn} isoliert und mittels NOESY-Spektren die beiden Seitenketten als vermutlich *syn*-ständig zur PMB-geschützten Hydroxyfunktion bestimmt werden.

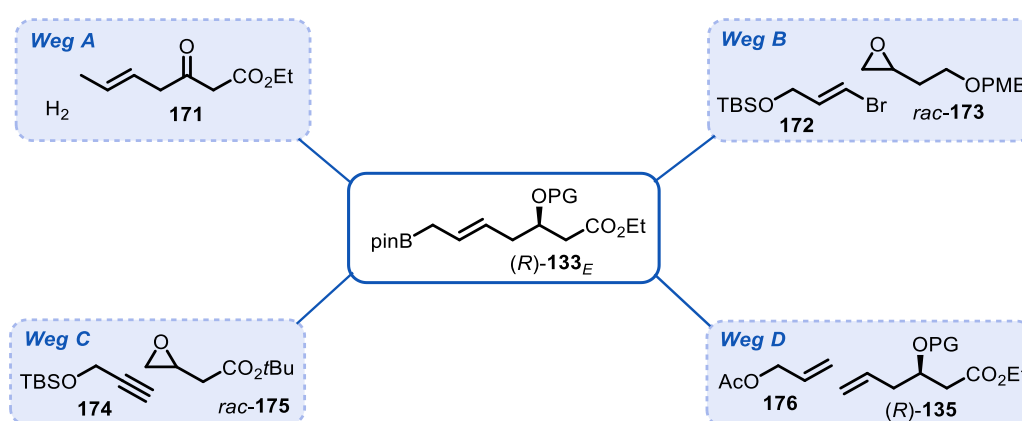


Schema 44: Funktionalisierung des Alkins in (R)-163 via Hydrostannylierung und anschließendem Abfang mit Iod.

Somit ist festzuhalten, dass auf Stufe des funktionalisierten Lactons (*R*)-**169**_{syn} eine Separierung der Diastereomere erfolgen kann und die Synthesesequenz aus chemischer Sicht her plausibel ist. Allerdings sollte das Problem der Diastereoselektivität auf früherer Stufe gelöst werden. Deshalb werden im Folgenden verschiedene Zugänge zu (*R*)-**133**_E diskutiert, wodurch innerhalb der Allylierung lediglich zwei Diastereomere entstehen sollten. Deren Diastereomenverhältnis soll anschließend innerhalb der Reaktion durch Einsatz von interner oder externer Stereoinformation eingestellt werden (s. Gliederungsabschnitt 4.1.3).

4.1.2 Alternative Zugänge

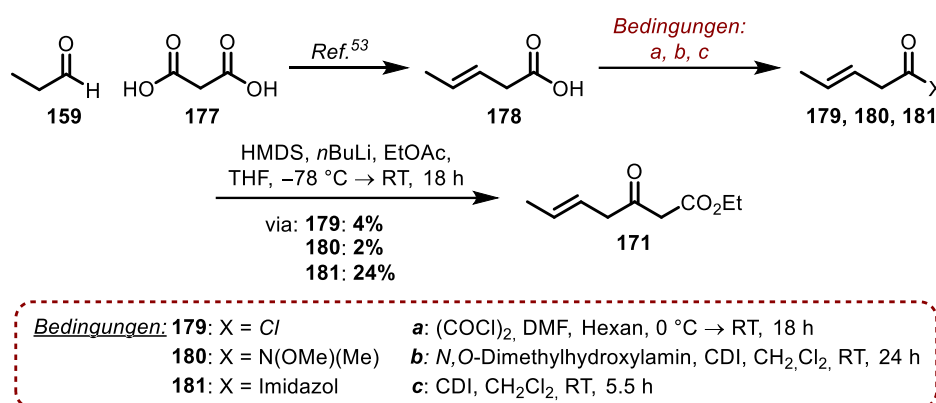
Um den Boronsäureester (*R*)-**133**_E *E*-selektiv zugänglich zu machen, wurden vier verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen, welche nahezu parallel verfolgt wurden (s. Schema 45). Einerseits sollte β -Ketoester **171** innerhalb einer decarboxylierenden Aldolreaktion aufgebaut und anschließend stereoselektiv hydriert werden (*Weg A*). Weiterhin wurde darüber nachgedacht, die *trans*-Doppelbindung via Bromid **172** zunächst über eine Epoxidöffnung einzuführen und anschließend die Esterfunktion aufzubauen (*Weg B*). Ebenso möglich wäre die Öffnung des Epoxids *rac*-**175** mit Alkin **174**. Darauffolgend könnte die Reduktion der Dreifachbindung die nötige Doppelbindungsgeometrie hervorbringen (*Weg C*). Als letzte Alternative wurde eine GRUBBS-Metathese zwischen Acetat **176** und dem bereits bekannten Alken (*R*)-**135** ins Auge gefasst (*Weg D*). Die einzelnen Möglichkeiten werden im Folgenden näher betrachtet und auf ihr Potential geprüft.



Schema 45: Potenzielle Wege zur Darstellung von (*R*)-**133**_E.

4.1.2.1 Weg A: Hydrierung

Die *E*-konfigurierte Doppelbindung in (*R*)-**133_E sollte ausgehend von der Säure **178** eingeführt werden, welche in Folge von literaturbekannten Bedingungen^[53] aus Propionaldehyd **159** und Malonsäure (**177**) dargestellt werden konnte (s. Schema 46). Um den Ethylester einzuführen, wurde anschließend die Säure **178** in verschiedene Säurederivate (Säurechlorid **179**,^[54] Säureimidazolid **181**,^[55] WEINREB-Amid **180**)^[56] überführt. Die darauffolgende Umsetzung zu β -Ketoester **171** ergab ausgehend von Säureamid **181**^[54,57] mit einer moderaten Ausbeute von 24% über zwei Stufen das beste Ergebnis.**

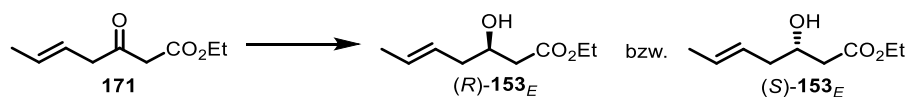


Schema 46: Darstellung der Synthesestrategie von Weg A. Aufbau des β -Ketoesters **171**.

Nachdem somit die Doppelbindungsgeometrie eingestellt war, bedurfte es der stereoselektiven Hydrierung. Hierzu wurden CBS-Reduktion (s. Tabelle 7, Eintrag 1),^[58] Transferhydrierung (Eintrag 2),^[59,60] Einsatz von Bäcker- und Trockenhefe (Eintrag 3 und 4),^[61] Benutzung von BROWN'S Catecholboran ((+)-DIPCl, Eintrag 5)^[62] und Reduktion nach NOYORI^[63] versucht. Unter Verwendung der zuletzt genannten Methodik konnte im Gegensatz zu den anderen keinerlei Produkt erzielt werden, auch wenn die beiden Katalysatoren ((*R*)-RuCl[(*p*-cymene)(BINAP)Cl] und [Rh(COD)(*R*-BINAP)Cl]₂) unter Anwendung verschiedener Katalysatorbeladungen (2 – 6 mol%), Temperaturen (25 °C – 80 °C), Drücke (2 – 6 bar), Lösungsmittel (Toluol, CH₂Cl₂, MeOH) und Reaktionszeiten (1 h – 24 h) eingesetzt wurden. Trotz ähnlicher Literaturbeispiele,^[64–66] ließ das Fehlen olefinischer Signale im ¹H-NMR vermuten, dass statt der Carbonyleinheit die C,C-Doppelbindung hydriert wurde. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der übrigen Methoden. Mit Ausnahme der CBS-Reduktion (Eintrag 1), welche nur Spuren des Produktes ergab, konnte unter Anwendung der übrigen, genannten Bedingungen (Einträge 2 bis 5) anteilig Produkt erhalten werden, sodass eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses möglich war. Dabei stellte sich heraus, dass im Falle der Hefen (Trocken- und Bäckerhefe) (*S*)-**156_E** – und somit das für den Naturstoff benötigte Enantiomer – aufgebaut

wurde. Innerhalb der anderen Versuche wurde das bisher fokussierte Enantiomer (*R*)-**156_E** erhalten, weshalb bei Weiterführung dieser Konditionen die enantiomeren Bedingungen hätten gewählt werden müssen. Jedoch wurde aufgrund der mäßigen bis moderaten Enantioselektivitäten dieser Weg verworfen.

Tabelle 7: Versuche zur Reduktion des β -Ketoesters **171** zu (*R*)-**153_E**/*(S)*-**153_E**.

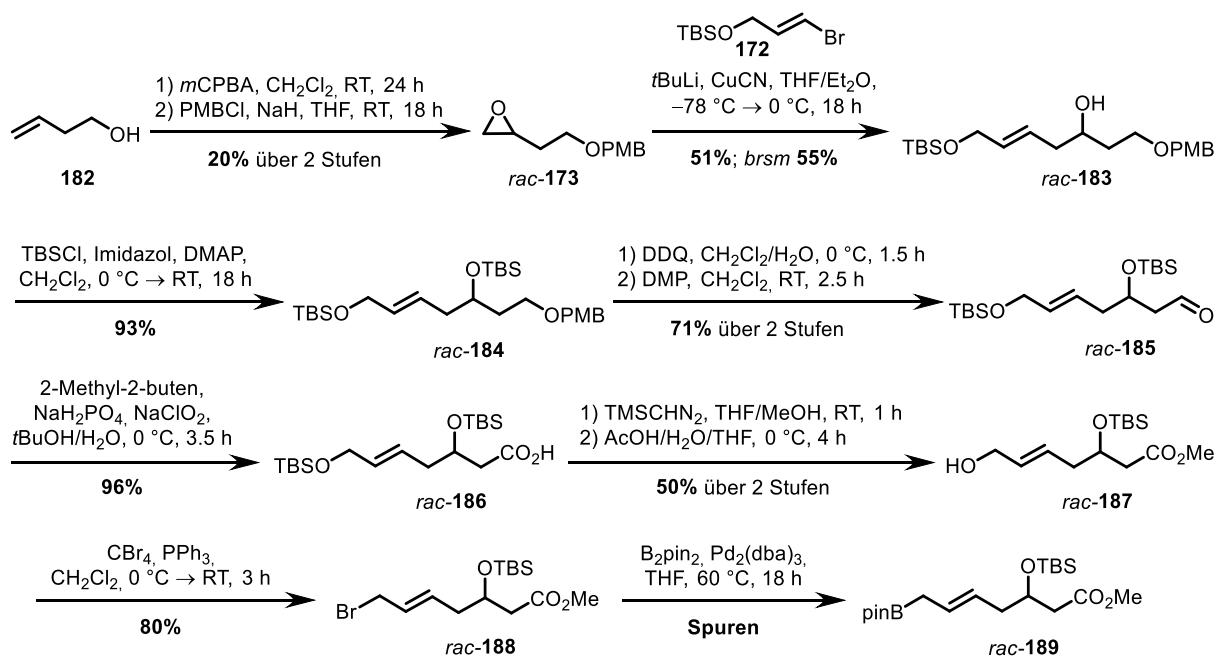


	<i>Bedingungen</i>	<i>LM</i>	<i>T</i>	<i>t</i>	<i>Ergebnis</i>
1	CBS-Oxazaborolidin, Catecholboran	Toluol	-78 °C	90 h	Spuren an 153_E
2	(<i>R,R</i> -Tsdpen)(<i>p</i> -cymene)RuCl, HCO ₂ H/NEt ₃ (5:2)	MeCN	RT	18 h	(<i>R</i>)- 153_E , 16% <i>ee</i> , 65%
3	Bäckerhefe, Zucker	H ₂ O	30 °C	6 d	(<i>S</i>)- 153_E , 28% <i>ee</i> , 18%
4	Trockenhefe, Zucker	H ₂ O	30 °C	24 h	(<i>S</i>)- 153_E , 38% <i>ee</i> , 66%
5	(+)-DIPCl	THF	-20 °C	3 d	(<i>R</i>)- 153_E , 46% <i>ee</i> , 71%

4.1.2.2 Weg B: nachträglicher Aufbau des Ethylesters

Weg B stellt zwar die deutlich längste, aber auch sicherste Möglichkeit dar, die Doppelbindung *E*-selektiv aufzubauen. Diese Argumentations beruht auf Erfahrungen der vergangenen Versuche, welche zeigten, dass die Acidität der Methyleninheit zwischen Ester und Epoxid zu Ausbeuteneinbußen und Bildung von Nebenprodukten führte (s. Gliederungsabschnitt 4.1.1). Aufgrund dessen sollte die Esterfunktion erst nach Anbringen der *E*-konfigurierten Doppelbindung eingeführt werden.

Hierfür wurde zunächst die C,C-Doppelbindung des Alkohols *rac*-**182** mit *m*CBPA epoxidiert^[67] und die primäre Hydroxyfunktion, welche später den Ester ergeben soll, mittels einer PMB-Schutzgruppe maskiert (s. Schema 47). Um nun die *E*-konfigurierte Doppelbindung anzubringen, sollte das in Ether *rac*-**173** enthaltene Epoxid endständig durch das aus Bromid **172** und CuCN erhaltene *higher-order*-Cuprat geöffnet werden.^[48–50] Wie erwartet, war so der sekundäre Alkohol *rac*-**183** ohne Nebenprodukte in moderaten Ausbeuten zugänglich. Das verwendete Bromid **172** ist literaturbekannt und wurde entsprechend dieser synthetisiert.^[68–72]

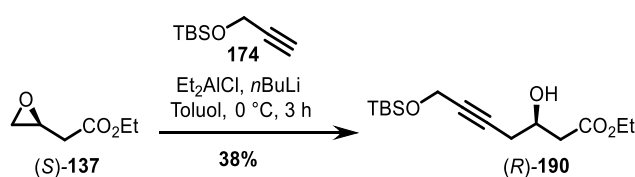


Schema 47: Synthesesequenz zur Verwirklichung der Idee von Weg B.

Die moderaten Ausbeuten wurden vorerst akzeptiert, da die Synthesesequenz zunächst lediglich auf Tauglichkeit getestet werden sollte. Es folgte eine Variation der Schutzgruppen, indem die sekundäre Hydroxyfunktion unter klassischen Bedingungen als *tert*-Butylsilylether (TBS) geschützt wurde (\rightarrow *rac*-184), was wiederum die orthogonale Entschützung der primären Alkoholfunktion unter Verwendung von DDQ ermöglichte. Die dadurch freigesetzte Hydroxyfunktion konnte anschließend via zweistufiger Oxidation in die korrespondierende Säure *rac*-186 überführt werden, welche unter Verwendung von Diazomethan den Methyl ester ergab. Um letztlich die Zielverbindung *rac*-189 aufzubauen, bedurfte es der Entschützung der primären Silyloxyfunktion (\rightarrow *rac*-187), gefolgt von einer APPEL-Reaktion,^[73] welche die Darstellung des Bromids *rac*-188 ermöglichte. Die darauffolgende Borylierung^[74] lieferte im ersten Versuch Spuren an Produkt, welches allerdings verunreinigt und somit nicht vollends quantifizierbar war. Da aber parallel zum Bestreiten dieser Route weitere der in Schema 45 gezeigten Wege getestet wurden, konnte die Überführung in Boronsäureester *rac*-189 zu Gunsten der unter Gliederungspunkt 4.1.2.4 bzw. 4.1.3 dargestellten Möglichkeit *ad acta* gelegt werden.

4.1.2.3 Weg C: Alkin-Weg

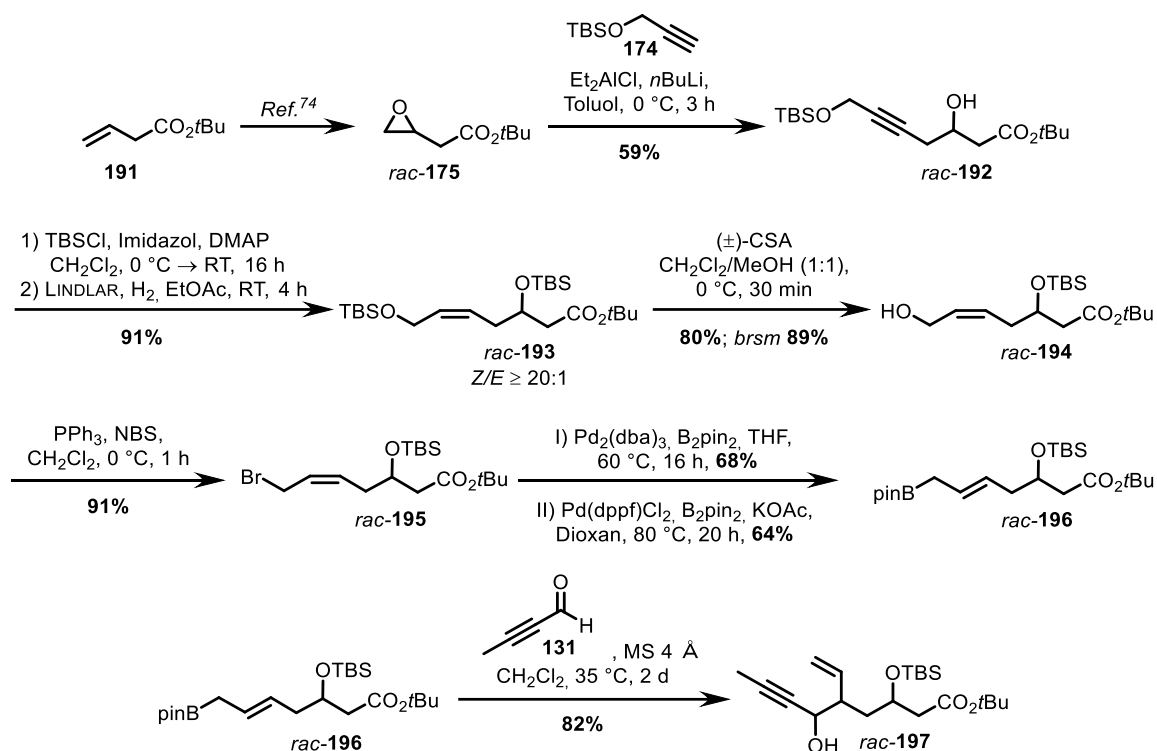
Wie bereits zu Beginn beschrieben, war die Grundidee hinter *Weg C* die Öffnung eines Epoxids *rac*-**175** mittels des literaturbekannten Alkins **174**,^[75] welches im Nachgang durch Hydrierung und weitere Modifikation in die gewünschte *E*-konfigurierte C,C-Doppelbindung überführt werden sollte. Naheliegender war, diese Idee an Epoxid (*S*)-**137** zu testen. Jedoch konnte keine zufriedenstellende Ausbeute erzielt werden, was u.a. auch auf die bereits erwähnte Acidität der Methyleninheit in α -Position zum Ethylester zurückzuführen war (s. Schema 48).



Schema 48: Versuch, das Epoxid (*S*)-**137** mittels Alkin **174** zu (*R*)-**190** zu öffnen.

Nachdem dieselben Bedingungen an Epoxid *rac*-**175** getestet wurden, welches via Epoxidierung ausgehend von Alken **191** zugänglich war,^[76] und auf diesem Wege bessere Ausbeuten erzielt werden konnten, wurde die in Schema 48 gezeigte Variante zugunsten der in Schema 49 dargestellten nicht weiter verfolgt. Der somit erhaltene sekundäre Alkohol *rac*-**192** wurde mit einer TBS-Schutzgruppe versehen, um anschließend die Dreifachbindung in eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung unter Verwendung von LINDLAR-Bedingungen zu überführen ($Z/E \geq 20:1$). Hinsichtlich dessen wurde die Reaktion in MeOH mit Chinolin als Additiv und in EtOAc ohne Additiv durchgeführt.^[77,78] Es zeigte sich, dass in beiden Fällen eine sehr gute Ausbeute von 95% erhalten wurde. Jedoch erleichtert die Durchführung in EtOAc die Aufarbeitung dahingehend, dass keine Säulenchromatographie nötig ist, weshalb diese Bedingungen für den weiteren Verlauf präferiert wurden (s. Schema 49). Der Versuch, die LINDLAR-Reduktion ohne vorherige TBS-Schützung durchzuführen, scheiterte. Nach Erhalt von Alken *rac*-**193** wurde die Desilylierung zu Allylalkohol *rac*-**194** mit Essigsäure versucht, wobei eine moderate Ausbeute von 57% erhalten wurde. Die Umsetzung mit (\pm)-CSA hingegen ermöglichte eine gesteigerte Ausbeute von 80%. Um die *Z*-konfigurierte Doppelbindung in die gewünschte *E*-konfigurierte zu überführen, wurde darauffolgend eine APPEL-Reaktion angestrebt. Eben jene würde nachfolgend eine Borylierung ermöglichen, welche über einen η^3 - π -Allyl-Komplex verläuft.^[79,80] Dieser wiederum sollte die thermodynamisch bevorzugte *E*-Doppelbindung liefern. Es wurde hierzu sowohl die Überführung ins korrespondierende Bromid *rac*-**195** (91% Ausbeute)^[73,81] als auch ins Chlorid^[82] getestet. Es stellte sich dabei heraus, dass letzteres zwar in guten Ausbeuten von 77% (PPh₃, NCS) zugänglich war, die darauffolgende Borylierung (Pd₂(dba)₃, B₂pin₂) allerdings lediglich 15% Ausbeute ergab. Unter

Verwendung von *rac*-**195** ließ sich Boronsäureester *rac*-**196** unabhängig von der gewählten Pd-Quelle ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 68%; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: 64%) in guten Ausbeuten *E*-selektiv darstellen, weshalb eben jener Weg in Schema 49 gezeigt ist.^[74,83] Als finalen Schritt wurde ebenso die Allylierung nach den bereits etablierten Bedingungen durchgeführt, um die Sequenz zu komplettieren. Eine Beurteilung der Selektivität der Reaktion wird aufgrund dessen, dass die Sequenz mit racemischen Startmaterial getestet wurde, ausgelassen.

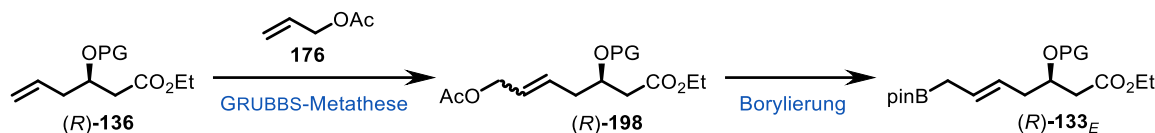


Schema 49: Einführung der *E*-konfigurierten Doppelbindung über das Alkin **174**, das im Folgenden via LINDLAR-Bedingungen hydriert und durch anschließende Borylierung in die gewünschte Alkeneinheit überführt wurde.

Es wurden durchweg gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt, wobei es im Hinblick auf den Naturstoff einer zusätzlichen Racematspaltung von *rac*-**175** bedarf, um die Route enantioselektiv zu gestalten. Trotz der erzielten, positiven Ergebnisse wurde auch diese Sequenz, zu Gunsten der in Gliederungsabschnitt 4.1.2.4 bzw. 4.1.3 dargestellten, nicht weiter verfolgt.

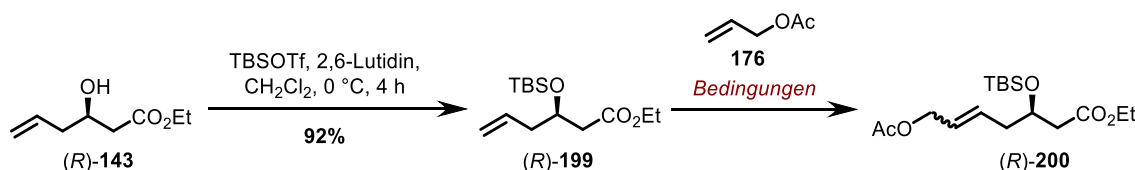
4.1.2.4 Weg D: GRUBBS die II.

Die letzte vorgeschlagene Möglichkeit zur Darstellung von (*R*)-**133_E** spiegelt Weg D wider und beinhaltet eine GRUBBS-Metathesereaktion, wobei im Anschluss erneut über eine Borylierung die gewünschte Zielverbindung *E*-selektiv zugänglich sein sollte (s. Schema 50).



Schema 50: Reaktionsskizze der geplanten Sequenz zur Darstellung von (*R*)-**133_E**.

Basierend auf den bisher gesammelten Erfahrungen bei Verwendung der PMB-Schutzgruppe für die sekundäre Hydroxyfunktion in (*R*)-**143** (s. Tabelle 1) sollte nun eine TBS-Einheit getestet werden. Wie bereits in der retrosynthetischen Analyse (Gliederungsabschnitt 3) beschrieben, könnte diese final mittels HF·Pyridin abgespalten werden, ohne die Stabilität des Naturstoffs **1** zu gefährden (siehe Gliederungsabschnitt 1.2.6). Erwartungsgemäß ließ sich die Silylschutzgruppe ohne Probleme und in sehr guten Ausbeuten am bereits bekannten Allylalkohol (*R*)-**143** (s. Schema 34) anbringen (s. Schema 51).



Schema 51: Überblick über die geplante Darstellung von (*R*)-**200**.

Für die anschließende Metathese zwischen Olefin (*R*)-**199** und Acetat **176** wurden verschiedene GRUBBS-Katalysatoren, sowie Lösungsmittel/Temperatur und Stöchiometrien getestet (s. Tabelle 8). Trotz der zuvor beschriebenen Isomerisierungsprobleme, welche auf die GRUBBS-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation zurückgeführt wurden, wurde zunächst GRUBBS^{1st} in Anlehnung an HAMADA *et al.*^[84] getestet (Eintrag 1), da innerhalb dieser Literatur ein ähnliches synthetisches Problem bearbeitet wurde. Zwar konnten keine derartigen Nebenprodukte beobachtet werden, jedoch ließ der geringe Umsatz auf bessere Ausbeuten durch Variation des Katalysators hoffen. Weiterhin wurden auch die für die zuvor durchgeführte Metathese angewandten Bedingungen (s. Gliederungsabschnitt 4.1.1) in diesem Kontext eingesetzt (Eintrag 2). Allerdings war auch hier das Ergebnis nicht zufriedenstellend. Ähnlich verhielt es sich, als der HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator der ersten Generation (HG^{1st}; Eintrag 3) oder GRUBBS M₂₀₂ (Eintrag 6) verwendet wurde. Obwohl in beiden Reaktionen nach 24 h Acetat **176** und im Falle des HG^{1st} nach 24 h ebenso erneut 2.5 mol% an Katalysator

nachgegeben wurde, blieb in beiden Versuchen sowohl Umsatz als auch Ausbeute sehr gering. Erst der Wechsel zu HG^{2nd} ermöglichte zufriedenstellende (Eintrag 4) bzw. gute Ausbeuten (s. Eintrag 5). Ebenso ist anhand der Tabelle 8 zu erkennen, dass sich zum einen Toluol als geeigneteres Lösungsmittel herausstellte, und zum anderen einzig unter Verwendung von HG^{2nd} ein vollständiger Umsatz sowie das beste *E/Z*-Verhältnis erzielt werden konnte (rot markiert).

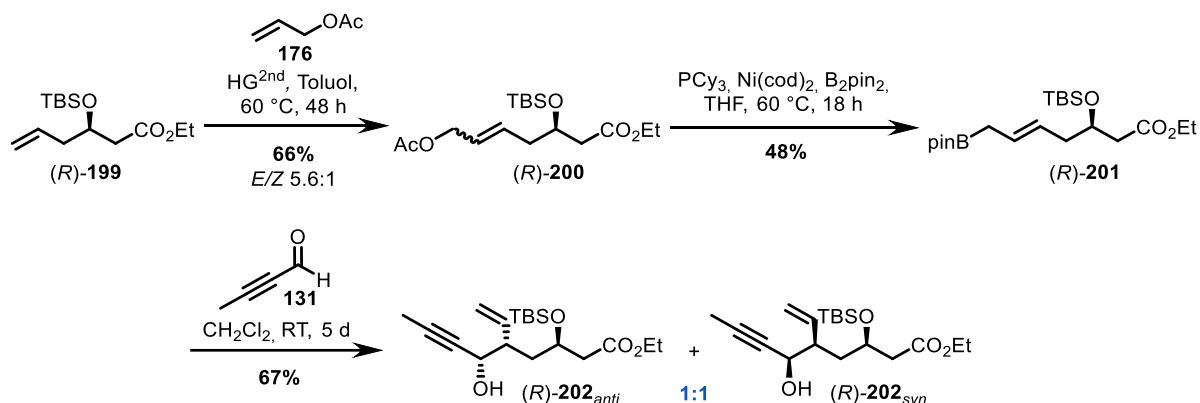
Tabelle 8: Variation der GRUBBS-Katalysatoren, Beladung, sowie Lösungsmittel (Toluol, CH₂Cl₂), Temperatur (40 °C, 60 °C) und Äquivalente an eingesetztem Acetat **176**. Bei allen Reaktionen betrug die Reaktionszeit 48 h. Sofern zwei Beladungen [mol%] hinter den Katalysatoren und/oder zwei Äquivalentangaben in der Spalte des Acetat **176** aufgeführt sind, wurde jeweils nach 24 h aufgrund der unvollständigen Reaktion die als zweites aufgeführte Menge hinzugegeben.

	<i>Katalysator</i> [mol%]	(<i>R</i>)- 199 [Äquiv.]	176 [Äquiv.]	<i>T</i>	<i>LM</i>	<i>Ausbeute</i> // <i>E/Z</i> -Verhältnis
1	GRUBBS ^{1st} [11.0]	1.00	10.0	40 °C	CH ₂ Cl ₂	18%; <i>brsm</i> quant. // 3.3:1
2	GRUBBS ^{2nd} [5.0]	1.00	5.00	40 °C	Toluol	19%, <i>brsm</i> 68% // 3.3:1
3	HG ^{1st} [2.5, 2.5]	1.00	5.00, 2.50	40 °C	Toluol	9%, <i>brsm</i> 19% // 2:1
4	HG ^{2nd} [2.5, 2.5]	1.00	3.00	40 °C	CH ₂ Cl ₂	44%; <i>brsm</i> 88% // 3.3:1
5	HG ^{2nd} [2.5, 2.5]	1.00	5.00, 2.50	60 °C	Toluol	66% // 5.6:1
6	GRUBBS M ₂₀₂ [2.5]	1.00	5.00, 2.50	60 °C	Toluol	17%, <i>brsm</i> 56% // 3.3:1

Ebenso positiv zu vermerken ist, dass neben der Kreuzmetathese lediglich Homokupplung des Acetats **176** beobachtet wurde, wobei sich ohnehin die Frage stellte, ob das so erhaltene Dimer nicht ebenfalls an der Metathesereaktion teilnehmen könnte. Allerdings wurde auf weitere Optimierungsarbeiten vorerst verzichtet, um im weiteren Verlauf zunächst die geplante Sequenz auf Eignung zu prüfen.

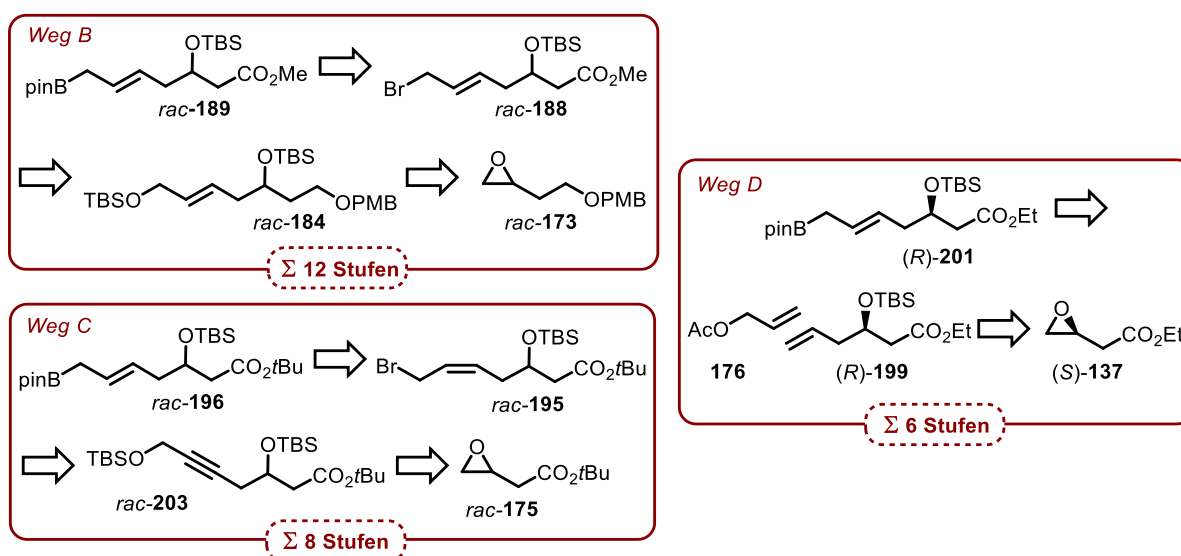
Um Pinakolester (*R*)-**201** *E*-selektiv zu erhalten, wurden optimierte Bedingungen,^[74,85] basierend auf den positiven Erfahrungen gemäß der in Schema 49 beschriebenen Borylierung, angewandt, wodurch relativ zügig moderate Ausbeuten erzielt werden konnten. Wie auch von MORKEN *et al.* berichtet, sollte das zuvor eingestellte *E/Z*-Verhältnis im Startmaterial den Erfolg der Reaktion nicht beeinflussen, da der auftretende Nickel- π -Allylkomplex vermutlich die Isomerisierung der Doppelbindung hervorruft und sich dann bevorzugt *trans*-Produkte

bilden.^[74] Ein detaillierter Vorschlag zum Mechanismus dieser Reaktion ist an späterer Stelle der Arbeit gezeigt (s. Schema 57). An dieser Stelle ist außerdem zu vermerken, dass (*R*)-**201** eine latent höhere Stabilität als das PMB-geschützte Analogon (*R*)-**147_E** aufweist und somit unter Argonatmosphäre und tiefen Temperaturen (−20 °C) bis zu 5 Wochen lagerbar ist. Zur Vervollständigung der Synthesesequenz wurde auch hier die Allylierung mit Aldehyd **131** durchgeführt und es konnte ebenfalls direkt eine gute Ausbeute des Diastereomerenpaares (*R*)-**202_{anti}** und (*R*)-**202_{syn}** im Verhältnis 1:1 erhalten werden (s. Schema 52).



Schema 52: Synthesesequenz der vierten Möglichkeit (*Weg D*) zum *E*-selektiven Aufbau des Pinakolesters (*R*)-**201** inklusive der darauffolgenden Allylierung. Der dr wurde aufgrund von Signalüberlagerungen erst nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt.

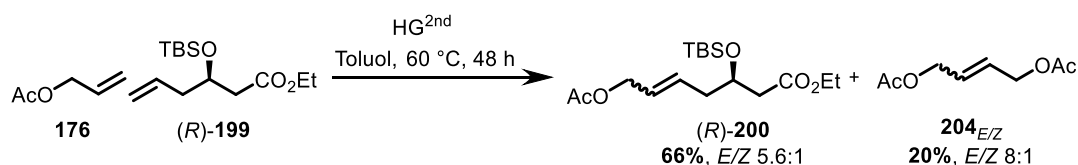
In Schema 53 sind die *Wege B–D* kurz zusammengefasst gegenübergestellt. Anhand dessen ist festzustellen, dass *Weg D* die kürzeste und vielversprechendste Route darstellt, weshalb der Fokus im weiteren Verlauf der Arbeiten auf eben jenem lag.



Schema 53: Vergleich der zu Beginn vorgestellten Möglichkeiten zur *E*-selektiven Synthese eines Pinakolesters *rac*-**189** (*Weg B*)/ *rac*-**196** (*Weg C*)/ (*R*)-**201** (*Weg D*).

4.1.3 Ausarbeitung von Weg 4: GRUBBS die II.

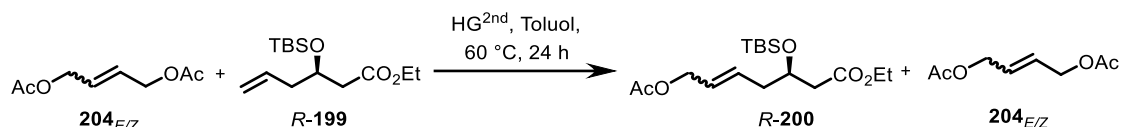
Da sich im vorangegangenen Gliederungsabschnitt (4.1.2.4) herausstellte, dass Weg D die rentabelste Syntheseroute zu sein schien, sollten aufgrund dessen die ersten Optimierungsarbeiten auf der Stufe der GRUBBS-Metathese stattfinden. Da innerhalb dieser Reaktion neben dem gewünschten Produkt (*R*)-**200** ebenso in 20% Ausbeute das Dimer **204**_{*E/Z*} des Acetats **176** in einem *E/Z*-Verhältnis von 8:1 entstand (s. Schema 54), erschien es naheliegend, dessen Teilnahme in der Metathesereaktion zu untersuchen.



Schema 54: Metathesereaktion zwischen Acetat **176** und Olefin (*R*)-**199**.

So wurden aus vorherigen Versuchen gewonnenes Dimer **204**_{*E/Z*} (*E/Z*-Verhältnis 8:1) vereint und in der Olefinmetathese anstelle von **176** eingesetzt. Durch zusätzliche 2.5 mol% an Katalysator nach 24 h konnte ein vollständiger Umsatz sowie eine gute Ausbeute von 75% (*E/Z*-Verhältnis 5.6:1; s. Tabelle 9, Eintrag 1) realisiert werden. Da innerhalb der in der Literatur beschriebenen GRUBBS-Reaktionen häufig die *Z*-Dimere der eingesetzten Olefine verwendet werden,^[40] sollte dies ebenfalls getestet werden. Acetat **204**_{*Z*} wurde nach literaturbekannten Bedingungen aus dem entsprechenden Diol hergestellt.^[86] Allerdings lieferte dessen Einsatz lediglich eine moderate Ausbeute von 53% (*E/Z*-Verhältnis 3.2:1) und die Reaktion war selbst nach erneuter Zugabe von Katalysator (2.5 mol%) und Acetat (2.5 Äquiv.) nach 24 h nicht vollständig (Eintrag 2). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Annahme postuliert, dass je höher das *E/Z*-Verhältnis des eingesetzten Dimers **204** ist, desto höher ist die Ausbeute und kürzer die Reaktionszeit. Aufgrund dessen wurde das *trans*-Isomer **204**_{*E*} nach bereits bekannten Bedingungen^[87] hergestellt und dieses in den Folgeansätzen eingesetzt. Innerhalb von 26 h konnte ohne zusätzliches Hinzufügen von Katalysator oder Acetat **204**_{*E*} ein vollständiger Umsatz sowie eine sehr gute Ausbeute von 84% (*E/Z*-Verhältnis 6.3:1; Eintrag 3) verzeichnet werden. Weitere Versuche zeigten außerdem, dass das Acetat **204**_{*E/Z*}, das als Homokupplung aus Metathesen mit Acetat **204**_{*E*} reisoliert wurde, durch die hohe *E/Z*-Verhältnis von 13:1 ebenfalls eine Ausbeute von 83% an (*R*)-**200** ermöglichte (Eintrag 4), was die oben postulierte Aussage bekräftigt.

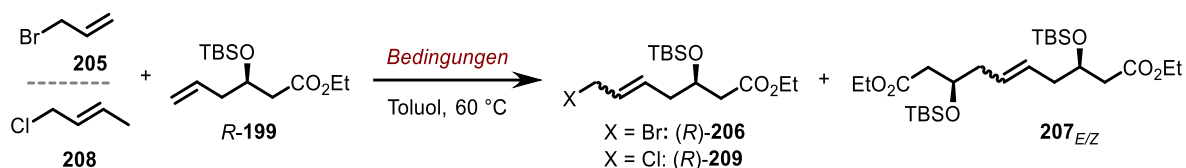
Tabelle 9: Variation des *E/Z*-Verhältnisses des eingesetzten Acetats **204** zur Optimierung der GRUBBS-Reaktion mit (*R*)-**199**. Sofern zwei Beladungen [mol%] hinter den Katalysatoren und/oder zwei Äquivalentangaben in der Spalte des Acetat **204_x** aufgeführt sind, wurde jeweils nach 24 h aufgrund der unvollständigen Reaktion die als zweites aufgeführte Menge hinzugegeben



	Katalysator- beladung in mol%	Äquivalente an Acetat 204_x // <i>E/Z</i> -Selektivität	<i>t</i>	Ausbeute an (<i>R</i>)- 200 // <i>E/Z</i> - Selektivität
1	2.5, 2.5	5.00, 2.50 // 8:1	48 h	75% // 5.6:1
2	2.5, 2.5	5.00, 2.50 // 204_Z	48 h	53%, <i>brsm</i> 72% // 3.2:1
3	2.5	5.00 // 204_E	24 h	84% // 6.3:1
4	2.5	5.00 // 13.1:1	25 h	83% // 6.1:1

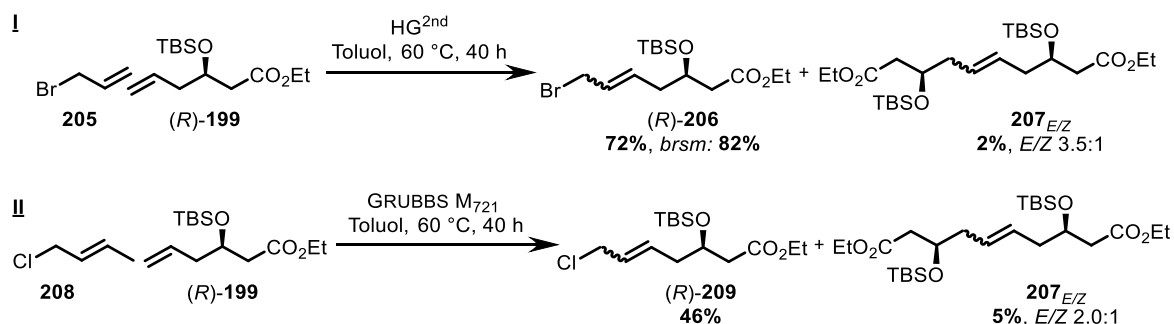
Trotz der guten Ergebnisse bei der Nickel-katalysierten Borylierung ausgehend von Allylacetat (*R*)-**200** sollte die Möglichkeit der palladium-katalysierten Borylierung nicht unversucht bleiben, zumal dadurch eine größere Auswahl an Katalysatoren möglich ist, die zudem meist keine Notwendigkeit des Arbeitens in der Glovebox mit sich bringen. Vergleichbar gute Ausbeuten sind außerdem oft bei geringerer Beladung (0.5 mol%) und höheren Konzentrationen möglich.^[74] In Anlehnung an *Weg C* (s. Schema 49) würde hierzu statt des Acetats ein Halogenid benötigt werden. Dies könnte ebenso wie die Acetateinheit via GRUBBS-Metathese an das Olefin (*R*)-**199** angebracht werden. Ähnlich wie für das Acetat **176** wurden verschiedene Katalysatoren in Kombination mit den Allylbromid (**205**) und *E*-1-Chlorbut-2-en (**208**) variiert.^[88,89] Innerhalb der gezeigten Reaktionen entstand im Gegensatz zur vorherigen Metathesereaktion mit Acetat **176** – mit Ausnahme von Eintrag 2 (s. Tabelle 10) – anteilig auch Homokupplungsprodukt **207_{E/Z}** der Kette (*R*)-**199**. Im Falle des Bromids **206** ergab die Verwendung von GRUBBS M₂₀₂ oder GRUBBS^{2nd} lediglich moderate Ausbeuten (Einträge 2 und 3). Die Verwendung von HG^{2nd} hingegen ergab zwar eine vollkommen zufriedenstellende Ausbeute von 72% (Eintrag 1), ist aber in Anbetracht des Aspekts der Homokupplung und der Tatsache, dass die Reaktion selbst nach 40 h und zusätzlicher Addition von Katalysator (3.0 mol%) und Bromid **205** (2.5 Äquiv.) nicht vollständig verlief, unzulänglich.

Tabelle 10: Versuche zur GRUBBS-Metathese des Esters (*R*)-**199** und der Olefine **205** bzw. **208**. Sofern eine zweite Beladung des verwendeten GRUBBS-Katalysators aufgeführt ist, wurde diese jeweils nach 16 h nachgegeben. Aufgrund von Signalüberlagerung war es nicht möglich, ein *E/Z*-Verhältnis im ¹H-NMR zu bestimmen.



	Olefin 205/208 [Äquiv.]	GRUBBS-Katalysator [mol%]	<i>t</i>	Ausbeute an (<i>R</i>)- 206 / <i>(R)</i> - 209 // ggf. Anteil an 207 _{<i>E/Z</i>} (HK)
1	205 [5.0, 2.5]	HG ^{2nd} [3.0, 3.0]	40 h	(<i>R</i>)- 206 : 72%, <i>brsm</i> 82% // 2%
2	205 [5.0]	GRUBBS M ₂₀₂ [3.0]	16 h	(<i>R</i>)- 206 : 25%
3	205 [5.0]	GRUBBS ^{2nd} [3.0]	16 h	(<i>R</i>)- 206 : 19%, <i>brsm</i> 23% // 35%
4	208 [5.0]	HG ^{2nd} [3.0]	16 h	(<i>R</i>)- 209 : 17% // 12%
5	208 [5.0, 5.0]	GRUBBS M ₇₂₁ [3.0, 3.0]	40 h	(<i>R</i>)- 209 : 46% // 5%
6	208 [5.0, 5.0]	GRUBBS ^{2nd} [5.0, 2.5]	40 h	(<i>R</i>)- 209 : 17% // 4%

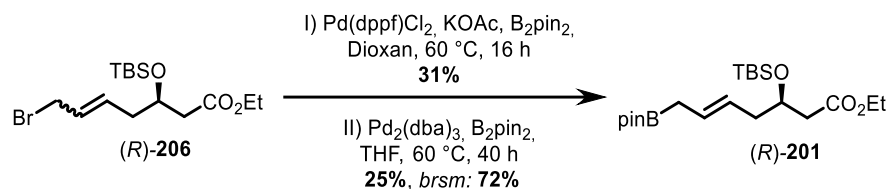
Ähnlich verhielt sich die Reaktion unter Verwendung des Chlorids **208**. Zwar konnte in allen Ansätzen (Einträge 4 – 6) vollständiger Umsatz erreicht werden, allerdings war dies mit Ausnahme von Eintrag 4 nicht ohne zusätzliche Addition an Katalysator und Olefin möglich. Zusätzlich wurde neben maximal moderaten Ausbeuten anteilig Homokupplung **207**_{*E/Z*} isoliert. Die besten Ergebnisse für das jeweilige Halogenid (Cl, Br) sind damit in Schema 55 gezeigt.



Schema 55: Versuche alternativer Metathesereaktionen, um die halogenierten Verbindungen (*R*)-**206** und (*R*)-**209** zu erhalten. In beiden Fällen ((*R*)-**206**, (*R*)-**209**) konnte aufgrund der Signalüberlagerung kein *E/Z*-Verhältnis angegeben werden.

Die Borylierung verlief im Falle des Chlorids (*R*)-**209** in beiden getesteten Ansätzen (Pd₂(dba)₃ und PdCl₂) erfolglos und es konnte keinerlei Umsatz erzielt werden. Bei Verwendung des

Bromids (*R*)-**206** hingegen wurde anteilig Produkt erhalten, jedoch mit unbefriedigenden Ausbeuten von 31% bei Einsatz von Pd(dppf)Cl₂ bzw. 25% unter Verwendung von Pd₂(dba)₃ (s. Schema 56).

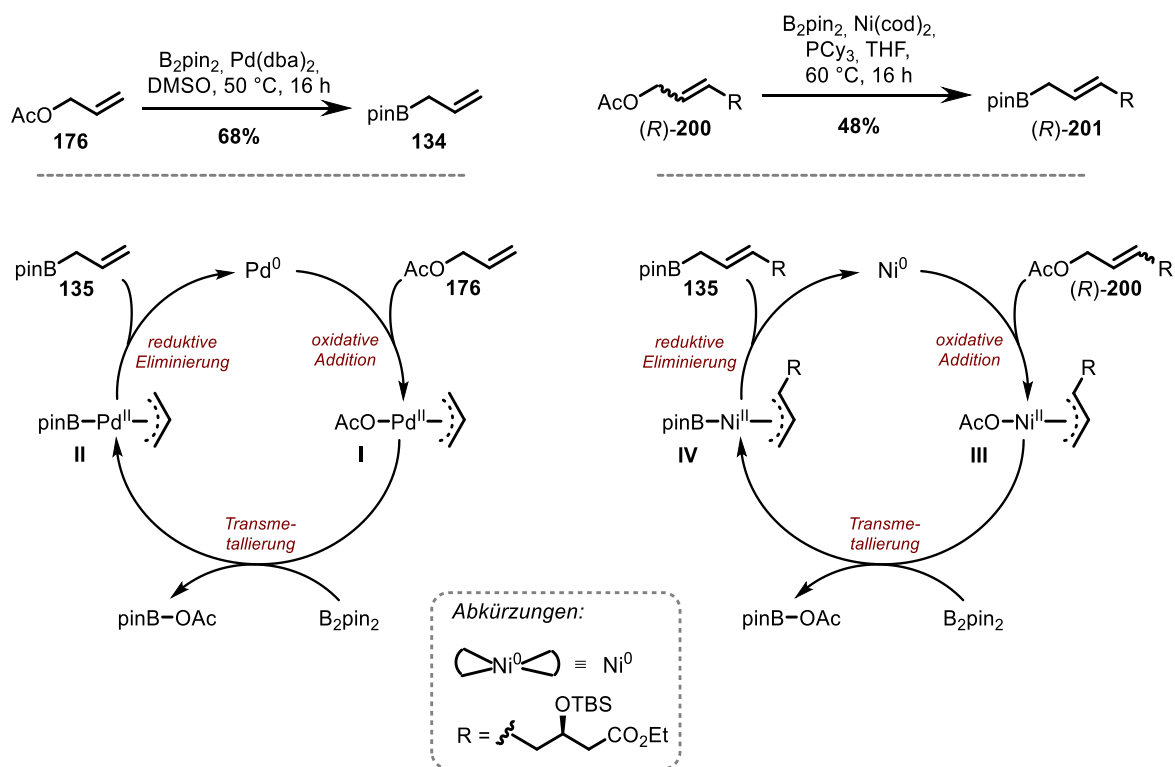


Schema 56: Palladium-vermittelte Borylierung von Bromid (*R*)-**206**.

Aufgrund dessen erwies sich die zuvor etablierte Olefinmetathese zwischen Acetat **204_E** und Ester (*R*)-**199** als aussichtsreicher, weshalb die in Schema 55 gezeigten Metathesen und deren Folgechemie (Borylierung, Schema 56) nicht weiter fortgeführt wurden.

Der in Schema 52 gezeigte, anfängliche Versuch der Borylierung sollte im Folgenden optimiert werden. Bevor hierzu genauer auf die eingesetzten Bedingungen eingegangen wird, soll vorerst ein mechanistischer Vorschlag der Nickel-katalysierten Borylierung diskutiert werden. MIYAURA *et al.* berichteten in ihrer Beschreibung der Palladium-katalysierten Borylierung von Allylacetaten den in Schema 57 links abgebildeten Katalysekreislauf.^[79] Letztlich werden zur Erklärung die Prinzipien der klassischen MIYAURA-Borylierung^[90,91] mit denen der TSUII-TROST-Allylierung^[80] kombiniert. Nach Zugabe des Acetats **176** erfolgt die oxidative Addition dessen an den Palladium⁰-Katalysator, welcher simultan zu Pd^{II} oxidiert wird. Es entsteht das η³-π-Allyl-Palladium^{II}-Acetat **I**, welches eine Transmetallierung mit B₂pin₂ eingeht. Reduktive Eliminierung des so gebildeten π-Allyl-Boryl-Palladium^{II}-Intermediats **II** setzt das Produkt **135** frei und regeneriert den Palladium⁰-Katalysator.

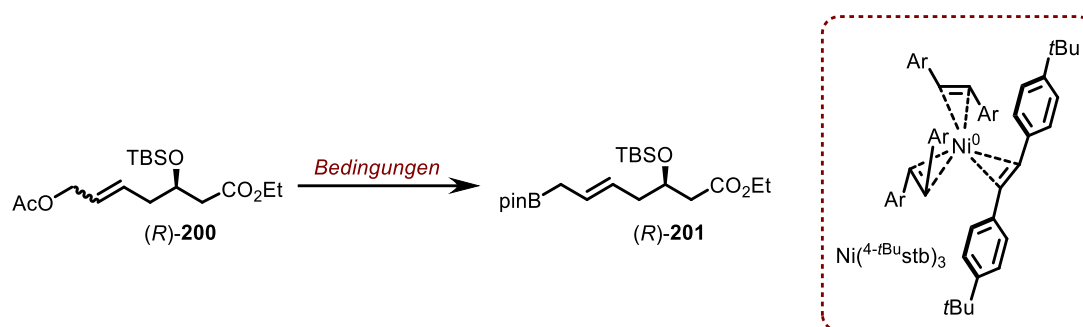
Es wird somit nachfolgend postuliert, dass der beschriebene Katalysezyklus ebenfalls zur mechanistischen Erklärung der durchgeführten Nickel-katalysierten Reaktion (s. Schema 57, rechts) genutzt werden kann. Das beigefügte PCy₃ soll hierbei – genau wie das potentiell ebenfalls mögliche PPh₃ – die Nickel⁰-Spezies während des Durchlaufs des Kreislaufs stabilisieren.^[92–94]



Schema 57: Palladium-katalysierter Cyclus nach MIYAUURA *et al.*^[79] (links) sowie des davon abgeleiteten Nickel-katalysierten Cyclus für die durchgeführte Borylierung.

Bevor die bisher eingesetzten Bedingungen ($\text{Ni}(\text{cod})_2$, PCy_3 , THF, 60 °C) hinsichtlich Stöchiometrien und Konzentrationen variiert wurden, sollte zunächst die in Kombination mit Allylacetaten ebenso als effektiv beschriebenen Palladium-katalysierten Konditionen getestet werden. In Anlehnung an MIYAUURA *et al.* wurde somit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ in DMSO getestet (s. Tabelle 11, Eintrag 1),^[79] wodurch jedoch kein Produkt (*R*)-**201** erhalten wurde. Gleichmaßen verhielt es sich bei Verwendung der ebenfalls nach MORKEN *et al.* berichteten Bedingungen, welche $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in Kombination mit Cs_2CO_3 , das unterstützend bei Kupplungsreaktionen mit Bornukleophilen wirken soll, in THF nutzten (Eintrag 2).^[74] Die Durchführung der Nickel-katalysierten Bedingungen in EtOAc, welches als das bessere Lösungsmittel für diese Reaktion beschrieben ist, ergab ebenfalls kein Produkt (s. Tabelle 11, Eintrag 3). Auch der Austausch von PCy_3 gegen PPh_3 , welches in THF zu besseren Ausbeuten führen soll, lieferte mit 31% (*brsm* 32%) keine verbesserten Ergebnisse (Eintrag 4). Abschließend wurde ein alternativer Ni^0 -Katalysator nach CORNELLA *et al.* eingesetzt. Gemäß Eintrag 5 wurde hierfür $\text{Ni}(\text{cod})_2$ durch eben jenen substituiert, wohingegen die Stöchiometrien der einzelnen Komponenten in Eintrag 6 an die Literatur angelehnt wurden.^[95] In beiden Fällen war allerdings kaum Umsatz zu verzeichnen und aufgrund der geringen Ausbeute von je 8% wurde dies nicht weiter verfolgt.

Tabelle 11: Optimierung der Borylierungsreaktion. In jedem der gelisteten Versuche wurde Acetat (*R*)-**200** als limitierende Komponente [1.0 Äquiv.] eingesetzt. Die Reaktionstemperatur war abhängig vom verwendeten Lösungsmittel stets dessen Siedetemperatur (Ausnahme: Eintrag 1: 50 °C).



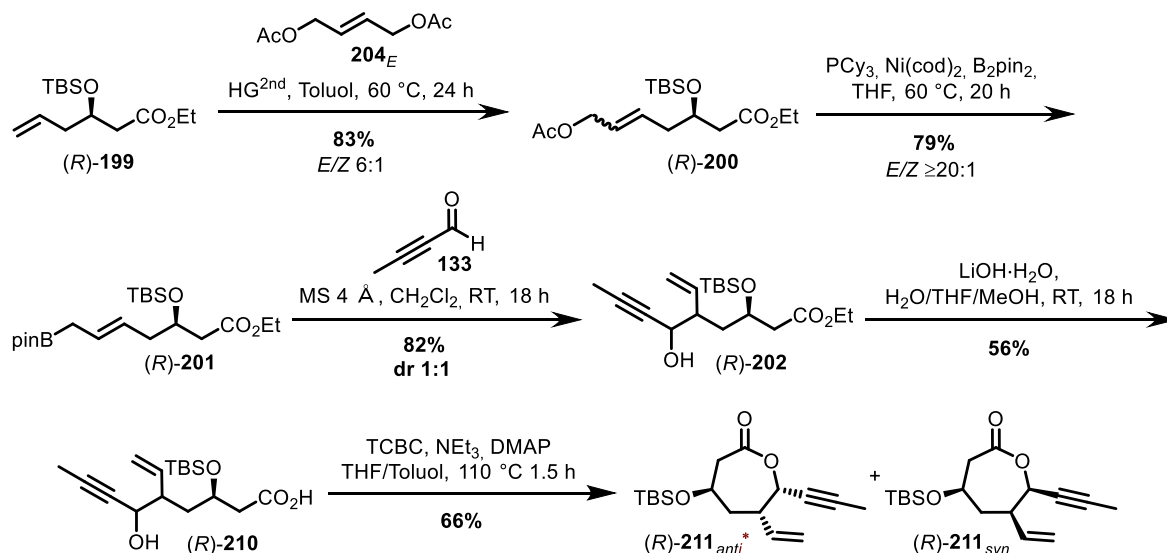
	<i>B</i> ₂ pin ₂	Reaktionsbedingungen	LM	Ausbeute
1	1.10	Pd(dba) ₂ : 50 mol% //	DMSO	–
2	1.00	Pd ₂ (dba) ₃ : 0.5 mol% // Cs ₂ CO ₃ : 3.0 Äquiv.	THF	–
3	1.00	Ni(cod) ₂ : 5 mol% // PCy ₃ : 5 mol%	EtOAc	–
4	1.00	Ni(cod) ₂ : 10 mol% // PPh ₃ : 10 mol%	THF	31%, <i>brsm</i> 32%
5	1.35	Ni(4- <i>t</i> BuStb) ₃ : 1 mol% // PCy ₃ : 10 mol%	THF	8%, <i>brsm</i> 25%
6	1.35	Ni(4- <i>t</i> BuStb) ₃ : 5 mol% // PCy ₃ : 5 mol%	THF	8%, <i>brsm</i> 25%

Aufgrund der durchwachsenen Ergebnisse der in Tabelle 11 aufgeführten Versuche wurde im Folgenden auf die ursprünglich eingesetzten Konditionen fokussiert. Tabelle 12 spiegelt demnach die schrittweise Annäherung an die benötigten Äquivalente der Reaktanden wider. Es stellte sich heraus, dass eine geringere Beladung von 4.5 mol% an Ni(cod)₂ und eine höhere Konzentration in Kombination mit einem Überschuss an extra aufgereinigtem (umkristallisierten) B₂pin₂ (Eintrag 6) zielführend waren. Festzuhalten ist dennoch, dass aufgrund der Empfindlichkeit der Reaktion eine Schwankung der Ausbeute zu verzeichnen ist, welche wahrscheinlich in der Qualität und Anfälligkeit des Ni(cod)₂ begründet liegt. Die Reproduzierbarkeit der Reaktion liegt somit unter den in Eintrag 6 genannten Bedingungen bei einer Ausbeute von 61-79%.

Tabelle 12: Variation der Stöchiometrien der Nickel-katalysierten Borylierung. In jedem der gelisteten Versuche wurde Acetat (*R*)-**200** als limitierende Komponente [1.0 Äquiv.] eingesetzt. Die Reaktionen wurden in THF bei 60 °C über Nacht durchgeführt.

	<i>B</i> ₂ pin ₂	Reaktanten	<i>c</i>	Ergebnis
1	1.00	Ni(cod) ₂ : 10 mol% // PCy ₃ : 10 mol%	0.10 M	48%
2	1.00	Ni(cod) ₂ : 5 mol% // PCy ₃ : 5 mol%	0.50 M	52%, <i>brsm</i> 54%
3	1.00	Ni(cod) ₂ : 5 mol% // PCy ₃ : 10 mol%	0.50 M	17%, <i>brsm</i> 37%;
4	1.50	Ni(cod) ₂ : 5 mol% // PCy ₃ : 5 mol%	0.50 M	62%
5	1.50	Ni(cod) ₂ : 7 mol% // PCy ₃ : 7 mol%	0.45 M	54%
6	1.35	Ni(cod) ₂ : 4.5 mol% // PCy ₃ : 4.5 mol%	0.75 M	79%

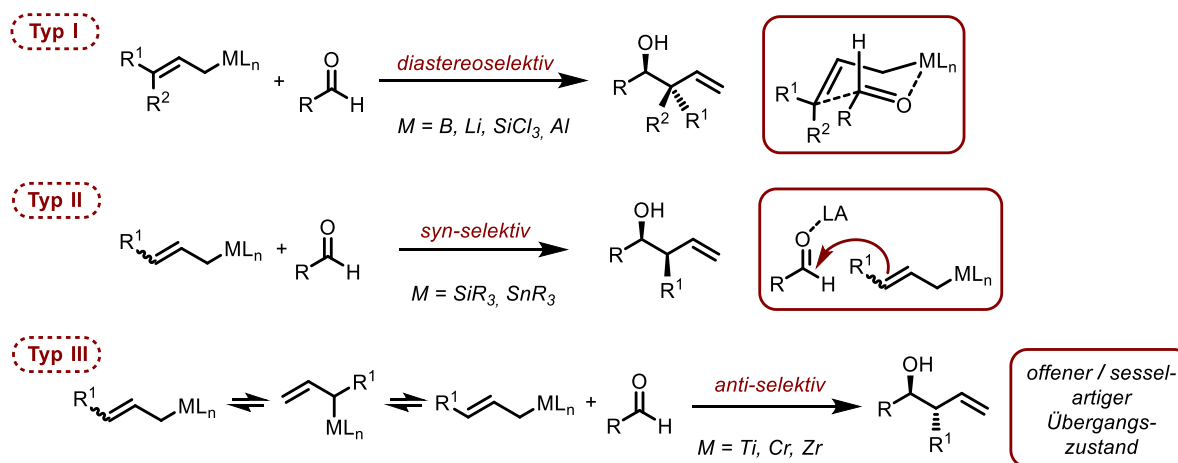
Schema 58 zeigt zusammengefasst die beiden optimierten Syntheseschritte (GRUBBS-Metathese, Borylierung) gefolgt von der Allylierung zu Alkohol (*R*)-**202**, deren Ausbeute durch Hinzufügen von MS 4 Å ebenfalls von 67% auf 82% verbessert werden konnte (Vgl. Schema 52). Die Konditionen für die Verseifung und Lactonisierung wurden in Anlehnung an die zuvor eingesetzten Bedingungen (s. Schema 41/43) gewählt und ergaben in beiden Fällen moderate Ausbeuten. Nach Ringschluss war es allerdings weiterhin nicht möglich, die beiden Diastereomere säulenchromatographisch voneinander zu trennen.



Schema 58: Synthesesequenz zur Darstellung der Lactone (*R*)-**211**_{anti/syn} ausgehend vom GRUBBS-Vorläufer (*R*)-**199**. Das für den Naturstoff **1** nötige Diastereomer (*R*)-**211**_{anti} ist gekennzeichnet (*).

Da die beiden aus der Allylierung erhaltenen Diastereomere (*R*)-**202** in einem Verhältnis von 1:1 vorlagen, sollte überprüft werden, ob unter Anwendung verschiedener Strategien eine Diastereoselektivität erzielt werden kann.

Der Beginn der Anwendung von Borallylierungen in der organischen Synthesechemie wird auf HOFFMANN und ZEISS Entdeckung^[96] der Regio- und Diastereospezifität der Addition von Crotylboranen und -boronsäureestern an Aldehyde datiert.^[97–99] Sie sagten voraus, dass die jeweilige Geometrie (*E*- oder *Z*-Konfiguration) des Olefins hierbei nahezu vollständig auf die Konfiguration des Produktes übertragen wird. Zur genaueren Differenzierung werden Allylierungen in Abhängigkeit vom eingesetzten Metall in drei grundlegende Typen eingeteilt. (s. Schema 59).^[100–103]

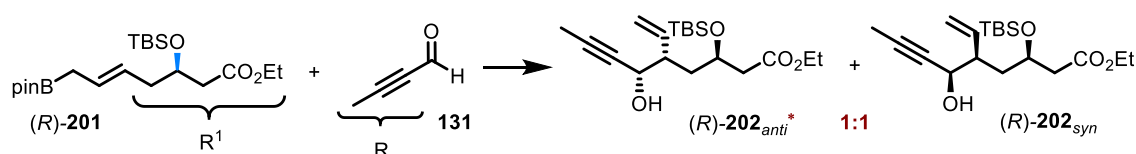


Schema 59: Unterscheidung zwischen den drei verschiedenen Typen der Allylierung.^[101–104]

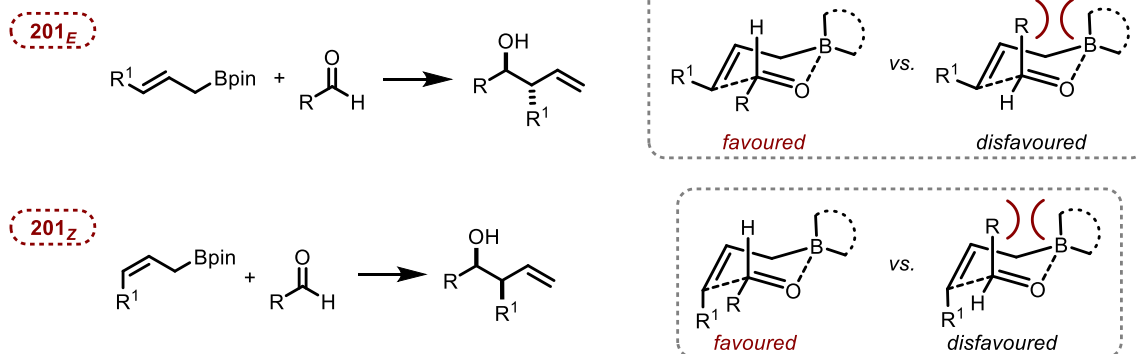
Typ I ist diastereospezifisch und beruht hierbei auf einem rigiden, sesselartigen ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustand, wodurch das *E/Z*-Verhältnis des eingesetzten Olefins direkt dem *syn/anti*-Verhältnis im resultierenden Produkt entspricht. Voraussetzung hierfür ist die synklinale Anordnung der reagierenden π -Systeme. Diese Variante zeichnet sich somit durch ihre Stereospezifität, Diastereoselektivität und Prognostizierbarkeit aus. Ob eine Aktivierung durch LEWIS-Säure nötig ist, ist abhängig von den elektronischen Eigenschaften des Substrats.^[105] Beispielsweise sind Allylborane ausreichend LEWIS-acide, um den Aldehyd zu aktivieren, weshalb eine zusätzliche Aktivierung unnötig ist. Typ II hingegen ist unabhängig vom eingesetzten Olefin stets *syn*-selektiv und bevorzugt eine antiperiplanare Anordnung der Reaktionspartner.^[100–102] Um den Aldehyd in der Allylierungsreaktion zu aktivieren, wird eine zusätzliche LEWIS-Säure benötigt. Typ II kann also als weniger diastereoselektiv durch den offenen, minder organisierten Übergangszustand (*open chain*) beschrieben werden. Beispielsweise fällt die KECK-Allylierung in diesen Bereich. Typ III tritt seltener auf, ist dadurch weniger beschrieben und stellt das Pendant zu Typ II dar, indem die Reaktion unabhängig vom eingesetzten Edukt stets *anti*-selektiv verläuft. Die Produktbildung beruht auf der schnellen Äquilibrierung des Allylmetalls zwischen den in Schema 59 gezeigten Intermediaten vor der Reaktion mit dem Aldehyd und kann entweder via *open chain* oder sesselartigem

Übergangszustand beschrieben werden.^[104] Dies ist abhängig vom Rest „R“ am Aldehyd und der Substitution am Allylsubstrat. Ein Beispiel hierfür wäre die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion (NHK).

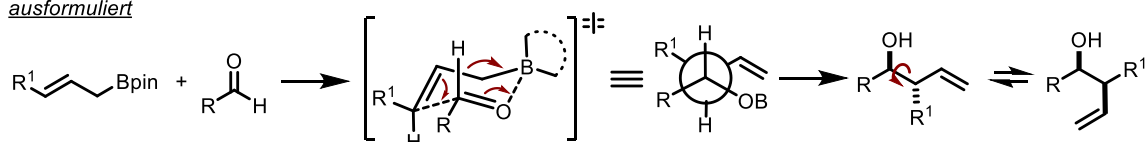
Basierend darauf soll nun eine Zuordnung der in Schema 58 ((*R*)-**201** zu (*R*)-**202**) gezeigten Reaktion erfolgen. Hinsichtlich des verwendeten Metalls liegt der Allylierung von (*R*)-**201** Typ I zu Grunde. Dies kann ebenfalls mit dem stereochemischen Verlauf der Reaktion belegt werden, was nachfolgend erörtert wird. Hierzu soll zusätzlich Schema 60 zur Erklärung der zugehörigen ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustände hinzugezogen werden.



Kurzübersicht



ausformuliert



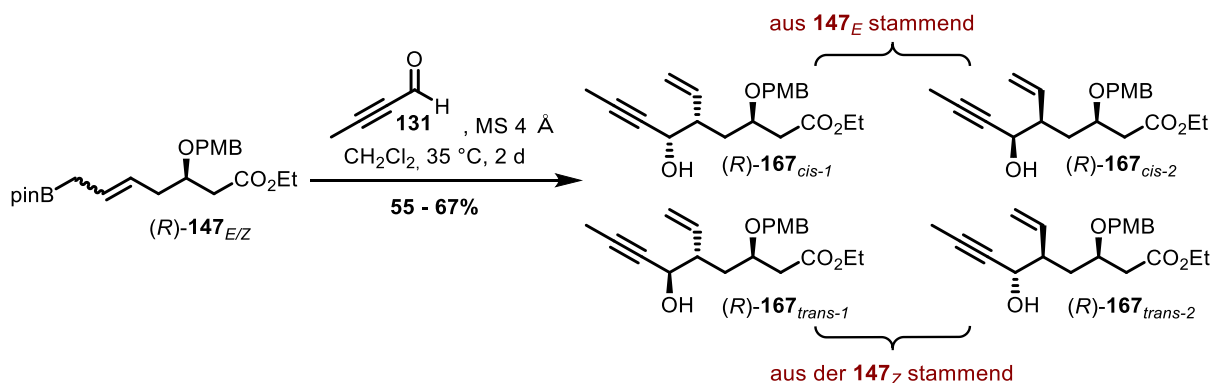
Schema 60: Darstellung der potentiellen ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustände.^[106] In der Kurzübersicht sind für *E*- und *Z*-Allylboronat die jeweiligen Übergangszustände gezeigt. Für die in der behandelten Reaktion vorliegende *E*-Doppelbindung wurde der Mechanismus im unteren Teil des Schemas noch einmal ausführlicher dargestellt.

Stellschrauben der zu diskutierenden Reaktion sind zum einen das bereits vorhandene Stereozentrum (blau markiert, s. Schema 60). Allerdings ist dies zu weit von den neu aufzubauenden Stereozentren entfernt, um deren Installation beeinflussen zu können. Des Weiteren ist es maßgebend, ob sich der Rest an eingesetzten Aldehyd axial oder äquatorial anordnet. Dies wurde bereits während den anfänglich durchgeführten Allylierungen untersucht und bestätigt (s. Schema 42). Die Experimente, welche fortführend mittels Kristallstruktur verifiziert

wurden, ergaben eine zu erwartende, äquatoriale Ausrichtung des Alkinrests am Aldehyd **131** (favoured), um die andernfalls (axiale Ausrichtung, disfavoured) auftretenden sterisch ungünstigen Wechselwirkungen zu vermeiden (s. Schema 60).

Somit verbleibt die bereits oben aufgeführte Geometrie der C,C-Doppelbindung als Parameter. Durch deren *E*-Konfiguration ist die Anordnung im sechsgliedrigen, rigiden Übergangszustand vorgegeben, weshalb eine komplette Übertragbarkeit der Doppelbindungsgeometrie auf die Diastereoselektivität hinsichtlich der neu aufgebauten Stereozentren gesichert ist. Da allerdings keine anderweitige Restriktion hinsichtlich des Angriffs des Allylboronsäureester auf die Carbonyleinheit vorhanden ist, resultieren die beiden Diastereomere (*R*)-**202_{anti} und (*R*)-**202_{syn} in einem Verhältnis von 1:1 (s. Schema 60).****

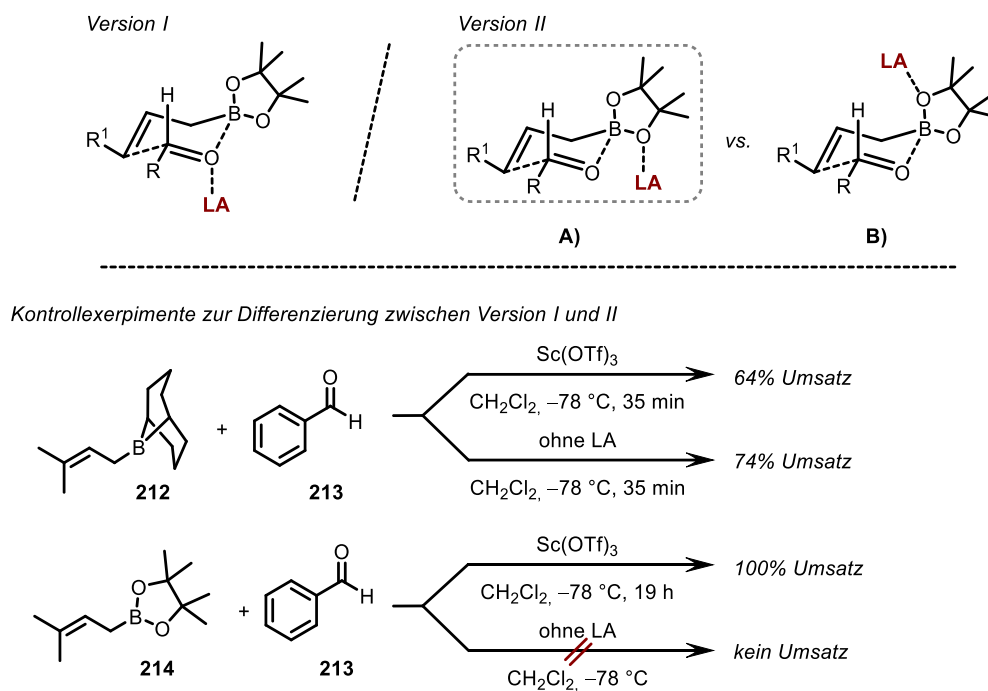
Die eben aufgezeigte Argumentation erklärt zudem das Auftreten der vier Diastereomere in den bisherig durchgeführten Allylierungen (Schema 41 und 43/61). Durch die nicht eindeutig eingestellte Doppelbindungskonfiguration (unbestimmtes *E/Z*-Gemisch) und die nicht durch externen Einfluss dirigierte Bindungsbildung ergeben sich die vier beschriebenen Isomere.



Schema 61: Darstellung der vier potenziell möglichen Diastereomere, die innerhalb der Allylierung (*R*)-**147_{EZ}** entstehen.

Ebenfalls von Relevanz ist die Reaktivität der jeweiligen Allylborane/-boronsäureester.^[100,101] Den erst genannten wird eine hohe Reaktivität zugesprochen, sodass eine Allylierung bereits bei tiefen Temperaturen von -78°C ohne zusätzliche Aktivierung durch LEWIS-Säuren abläuft. Im Allgemeinen hängt die Reaktionsgeschwindigkeit der Allylierung von der Stärke der dativen Bindung zwischen dem Bor-Atom und dem Carbonylsauerstoff des Aldehyds ab. Je elektrophiler die Borspezies, desto schneller ist die Reaktion. Demnach sollten Boronsäureester bei tiefen Temperaturen kaum bis keinerlei Reaktivität zeigen. Wird der Reaktion eine LEWIS-Säure hinzugefügt, so soll die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur unkatalysierten Allylierung erhöht sein. Zur Position der koordinierenden LEWIS-Säure existieren verschiedene Theorien. Beispielsweise wäre eine Wechselwirkung mit einem der beiden Sauerstoffatome des

Boronsäureester denkbar (s. Schema 62, *Version II*). Dies würde eine Überlappung des vakanten p -Orbital des Bors mit dem freien Elektronenpaar des Sauerstoffs vermeiden bzw. verringern, was zu einer erhöhten Acidität am Boronsäureester führt und somit eine stärkere Wechselwirkung mit dem eingesetzten Aldehyd bedingt. *Version I* zeigt die Wechselwirkung der LEWIS-Säure mit dem Carbonylsauerstoff des Aldehyds, was eine doppelte Koordination dessen bedeuten würde.

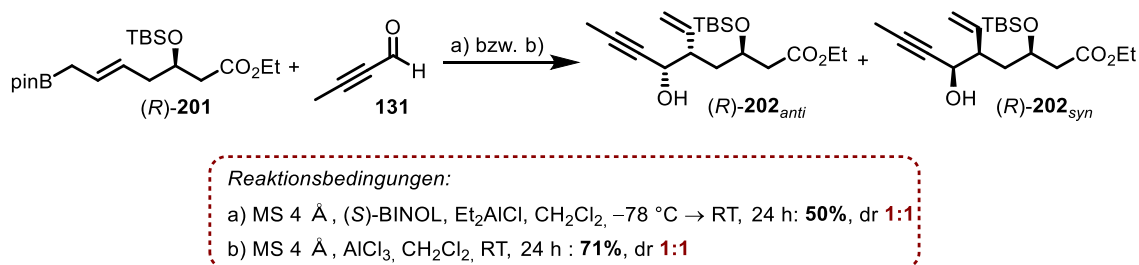


Schema 62: Möglichkeiten der Koordination der in der Allylierung eingesetzten LEWIS-Säure (LA).^[100–102]

Als Kontrollexperiment zur Klärung dieser Fragestellung (*Version I* oder *II*) wurde von RAUNIYAR und HALL^[105] ein einfacher Boronsäureester **214** sowie ein einfaches Boran **212** in einer Allylierung bei -78°C mit Benzaldehyd (**213**) je unter Ausschluss und Addition von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ analysiert. Es stellte sich heraus, dass im Falle des Borans die Reaktion ungeachtet der An- oder Abwesenheit der LEWIS-Säure gleich schnell verlief und der Umsatz vergleichbar war. Im Falle des Boronsäureester beschleunigte $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ – wie bereits vorab beschrieben – die Reaktion. Aufgrund dessen kann postuliert werden, dass dieser Effekt abhängig von der Elektrophilie des Bors ist. Somit wäre es nun noch zu klären, ob der pseudoaxiale (B) oder – äquatoriale Sauerstoff (A) adressiert wird.^[101] Bei der in B) gezeigten Variante würde es zu abstoßenden Wechselwirkungen kommen.^[101,107,108] Um diese möglichst gering zu halten, würde eine Rotation der Allyleinheit um die $\text{B}-\text{C}^\alpha$ -Bindung resultieren, was wiederum eine Verzerrung des Systems bedingt, da sich der Dioxaborolanring aus der Planarität hinaus drehen würde. Eine zusätzliche Wechselwirkung durch die Zugabe des Aldehyds hätte eine weitere Deformation zur Folge, wodurch der beschriebene Übergangszustand energetisch wesentlich

ungünstiger (7.8 Kcal/mol) im Vergleich zu A) wäre. Aufgrund dessen wird angenommen, dass die Koordination am pseudoäquatorialen Sauerstoff des Boronsäureesters stattfindet.^[101,102]

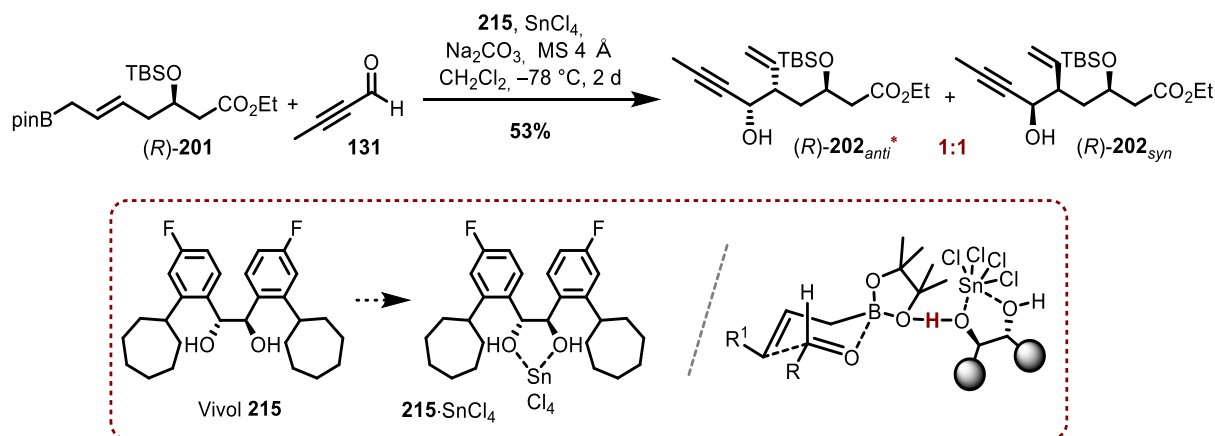
Die vorab durchgeführte Allylierung am System von (*R*)-**147**_{EZ} (s. Schema 43 bzw. 61) kann aufgrund des beschriebenen Isomerengemischs nicht zur adäquaten Bewertung des während der Reaktion eingestellten Diastereomerenverhältnisses herangezogen werden. Jedoch können bezüglich der Reaktivität hilfreiche Schlüsse für die im weiteren Verlauf der Arbeit durchgeführten Allylierungen getätigt werden. Besonders aufgrund dessen, dass die erhaltenen Ergebnisse nicht gänzlich der eben dargestellten Theorie (Schema 62) folgen. Die Reaktion wurde hinsichtlich Temperatur und Zugabe an LEWIS-Säure (AlCl₃) in Toluol untersucht und es stellte sich heraus, dass bei 30 °C ohne Additiv (AlCl₃) kein Umsatz zum gewünschten Produkt (*R*)-**167** zu verzeichnen war. Wurde die Allylierung bei -78 °C in Kombination mit AlCl₃ durchgeführt, so konnte auch nach kontinuierlichem Erwärmen (RT, 35 °C) ebenfalls kein vollständiger Umsatz und eine Ausbeute von lediglich 20% erzielt werden (s. 4.1.1 – Tabelle 6). Auch wenn Toluol als nicht koordinierendes Lösungsmittel häufig in Allylierungen eingesetzt wird, wurde basierend auf den erhaltenen Ergebnissen am System (*R*)-**201** nur Bedingungen in CH₂Cl₂ getestet.^[109] Abgesehen von den in Schema 58 gezeigten Bedingungen (MS 4 Å, RT: 82%) wurde sowohl AlCl₃^[52] als auch Et₂AlCl in Kombination mit (*S*)-BINOL eingesetzt. (s. Schema 63). Zwar wurde innerhalb eines Tages ein vollständiger Umsatz mit einer guten Ausbeute von 71% erzielt (Bedingungen in b), jedoch konnte so keines der beiden Diastereomere bevorzugt dargestellt werden. Wurden die unter a) genannten Bedingungen genutzt, konnte erst durch kontinuierliches Erwärmen der Reaktion auf RT ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Zudem wurde ebenfalls ein Verhältnis von 1:1 festgestellt.



Schema 63: Ausgewählte Bedingungen zur Darstellung des bevorzugten Diastereomers (*R*)-**202**_{anti}. Die hier gezeigten, sowie auch im Folgenden aufgeführten, Diastereomerenverhältnisse wurden aufgrund von Signalüberlagerungen erst nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt.

HALL *et al.*^[110] berichteten von Schwierigkeiten, Allylboronsäureester einzig mittels LEWIS-Säure zu koordinieren und führt dies auf sterische Hinderung des Pinakolrestes zurück.

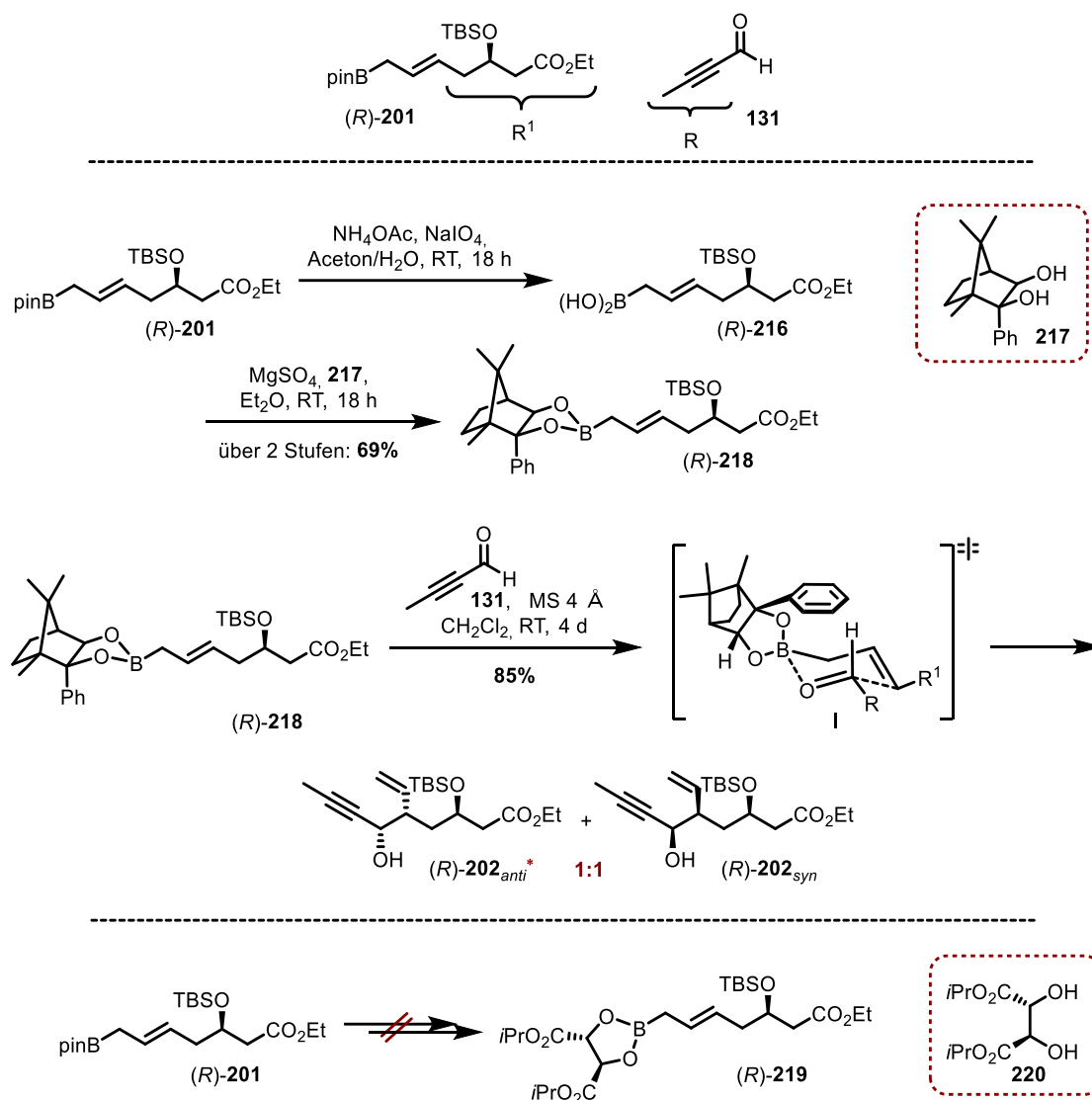
Aufgrund dessen gingen sie dazu über, verschiedene chirale Liganden zu verwenden, welche in Kombination mit LEWIS-Säuren (z.B. SnCl_4) eine BRÖNSTEDT-Acidität aufzuweisen. Ein Beispiel ist der optimierte Vivol-Katalysator **215** (s. Schema 64). Durch die Koordination von SnCl_4 an die Sauerstoffatome des Diols entsteht ein rigider Komplex, wodurch die Wasserstoffatome der Hydroxygruppen hinsichtlich ihrer Orientierung beschränkt sind. Dadurch sollte den Alkoholprotonen auch eine erhöhte BRÖNSTEDT-Acidität verschafft werden (YAMAMOTO's acidity complex).^[111,112] Über eben jenes sehr acide Proton (rot markiert) erfolgt die Koordination im gezeigten Übergangszustand. Na_2CO_3 wird in Kombination mit MS 4 Å hinzugefügt, um die gegebenenfalls bereits im SnCl_4 enthaltene oder während der Reaktion durch Zugabe von SnCl_4 entstehende HCl zu neutralisieren und gleichzeitig möglicherweise vorhandene Wasserspuren der Reaktion zu entziehen, um so eine Reproduzierbarkeit der Reaktion sowie sehr gute Enantioselektivitäten zu garantieren.



Schema 64: Einsatz des Liganden Vivol **215** in Kombination mit SnCl_4 zur versuchten Darstellung des bevorzugten Diastereomers (R)-202_{anti}.

Aufgrund der beschriebenen Hintergründe wurde *p*-F-Vivol **215** nach den literaturbekannten Protokollen dargestellt^[113–116] und anschließend in Anlehnung an die von HALL *et al.* etablierte Methode^[117] in der Allylierung von (R)-**201** eingesetzt (s. Schema 64). Allerdings wurde keine Verbesserung der Diastereoselektivität und lediglich eine moderate Ausbeute festgestellt werden, weshalb nach einer weiteren Möglichkeit zur Einstellung des Diastereomenverhältnisses gesucht wurde.

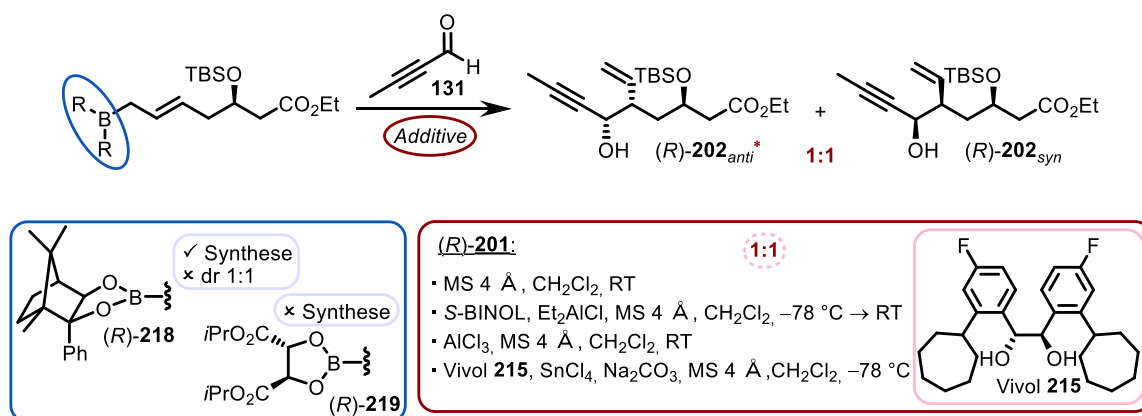
Alternativ kann die Stereoinformation am Boronsäureester angebracht werden, indem der achirale Pinacolrest gegen einen chiralen Rest substituiert wird. Hierfür wurde sich zum einen auf den Campher-abgeleiteten Diol **217** und den Tartratrest **220** fokussiert.



Schema 65: Synthese des Campherboronsäureester (*R*)-**218** sowie versuchte Synthese des ROUSH-abgeleiteten Boronsäureester (*R*)-**219** zur bevorzugten Darstellung des Diastereomers (*R*)-**202_{anti}**.^[118,119]

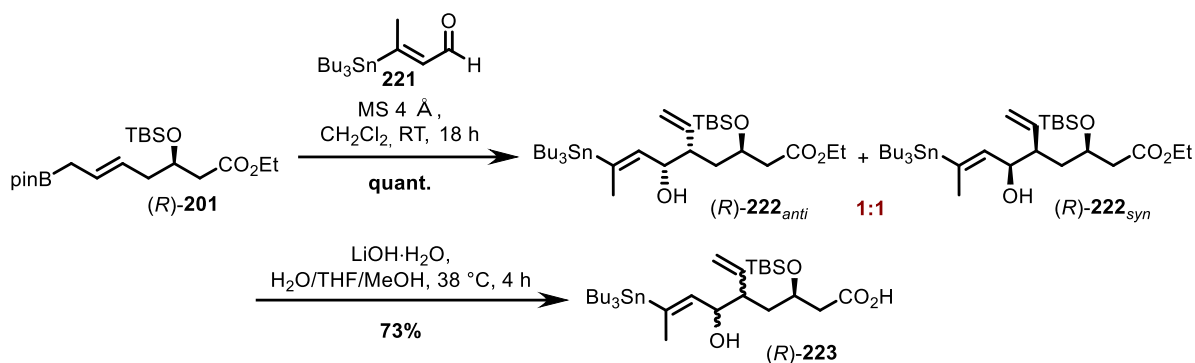
Demnach wurde ausgehend vom Pinakolboronsäureester (*R*)-**201** die korrespondierende Boronsäure unter leicht sauren Bedingungen freigesetzt und im Anschluss mit dem entsprechenden Diol (**217** oder **220**) umgesetzt (s. Schema 65).^[120] Im Falle des als effektiv, aber auch sehr reaktiv und damit instabil geltenden ROUSH-abgeleiteten^[100,101,121] Substrats (*R*)-**219** verlief die Darstellung nicht erfolgreich. Vielmehr kam es zur Zersetzung während der Synthese, weshalb dessen Stereinduktion nicht getestet werden konnte. Die Synthese des von HOFFMANN *et al.*^[122] entwickelten Campherderivats (*R*)-**218**^[120] unter Verwendung des nach literaturbekannten Bedingungen hergestellten Diols **217**^[123,124] hingegen verlief positiv in guter Ausbeute von 69% über zwei Stufen. Die postulierte Diastereoselektivität resultiert auch hier ausgehend vom rigiden, sessel-artigen Übergangszustand. Jedoch konnte auch hier erneut keine Bevorzugung des gewünschten Diastereomers (*R*)-**202_{anti}** erreicht werden.

In Schema 66 sind die beschriebenen Versuche noch einmal zusammenfassend dargestellt. Da entgegen der Literatur auch bei tiefen Temperaturen und Zugabe von LEWIS-Säure kein zufriedenstellender Umsatz oder gutes Diastereomerenverhältnis erzielt werden konnte, wurde auf die Durchführung der Allylierung ohne Additive bei 0 °C verzichtet.



Schema 66: Übersicht der durchgeführten Versuche zum Einstellen des Diastereomerenverhältnisses zwischen **(R)-202_{anti}** und **(R)-202_{syn}**. Hierbei wurde die Induktion durch Anbringen von chiraler Information am Boronsäureester (intern, blau), sowie das Hinzufügen von LEWIS-Säuren mit/ohne Liganden (extern, rot) getestet.

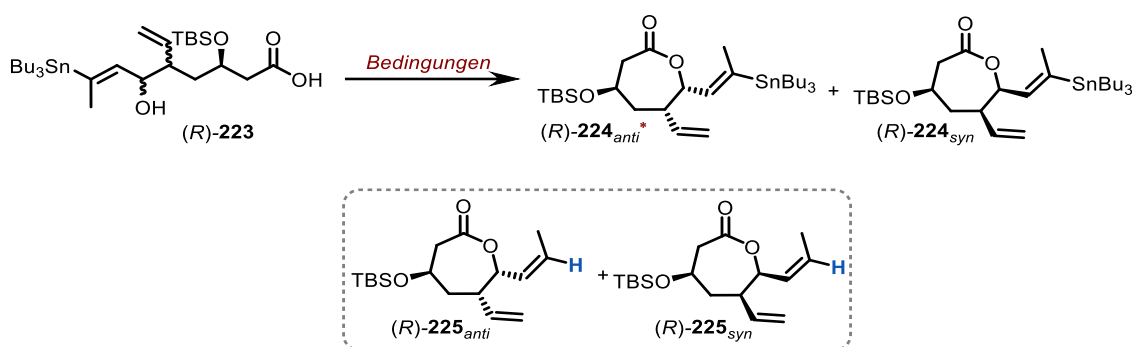
Stattdessen wurde über eine weitere Option zum Erzielen einer Diastereoselektivität nachgedacht. Es sollte statt des schlanken Aldehyds **131** der sterisch anspruchsvollerer Aldehyd **221** eingesetzt werden, in der Hoffnung dieser könnte bestenfalls allein bereits eine Bevorzugung bewirken, welche im Nachgang durch Verwendung verschiedener Additive (siehe Schema 66) verstärkt werden könnte. Zugleich würde dies die lineare Synthesesequenz leicht verkürzen, da die Funktionalisierung der Dreifachbindung zum *E*-konfigurierten Stannan vorweggenommen werden würde. Der hierfür nötige Aldehyd **221** konnte in Analogie zur Literatur^[125–127] hergestellt werden. Zwar wurde innerhalb der Allylierung eine gute Ausbeute erzielt, jedoch erneut ohne Bevorzugung eines der beiden Diastereomere **(R)-222_{anti}*** bzw. **(R)-222_{syn}** (s. Schema 67). Bevor jedoch weitere Versuche zum Einstellen eines Diastereomerenüberschusses unternommen wurden, sollte zunächst die Folgechemie auf deren Erfolg geprüft werden. Aufgrund dessen wurden vorerst die in Schema 67 gezeigten Bedingungen beibehalten und fortführend die Verseifung zur Säure **(R)-223** in Analogie zu den bisher genutzten Bedingungen (s. Schema 41, 43, 58) durchgeführt.



Schema 67: Strategiewechsel I: Einsatz des Aldehyds **221**. Die Diastereomere (R)-**222**_{anti} und (R)-**222**_{syn} lagen in einem untrennbaren Gemisch vor. Nach Umsetzung zu (R)-**223** betrug das Diastereomerenverhältnis weiterhin 1:1.

Zur Fertigstellung des für die geplante Verknüpfung nötigen Bausteins B-1-(R/S)-**121** wurden verschiedene Möglichkeiten zur Lactonisierung der Säure (R)-**223** durchgeführt (s. Tabelle 13), da die bisher verwendeten Bedingungen nach YAMAGUCHI (TCBC, Toluol/THF, 110 °C)^[51] lediglich Spuren an Produkt (R)-**224**_{anti}^{*}/(R)-**224**_{syn} ergaben. Bevor zu gänzlich anderen Bedingungen übergegangen wurde, sollten die erst genannten erneut, allerdings sanfter versucht werden (Eintrag 1).^[128] Zwar konnten die beiden Diastereomere (R)-**224**_{anti}^{*} und (R)-**224**_{syn} getrennt erhalten werden, jedoch lediglich in einer Gesamtausbeute von 28% und in Kombination mit den Produkten der Protodestannylierungen (R)-**225**_{anti} und (R)-**225**_{syn}.^[129,130] Ähnlich verhielten sich die Ergebnisse der Lactonisierung unter angelegten Bedingungen nach STEGLICH (Eintrag 2)^[131] und COREY-NICOLAOU (Eintrag 3)^[132] oder bei Einsatz von Nitrobenzolsulfonylchlorid (Eintrag 7).^[133] Leicht erhöhte Ausbeuten wurden durch die in Eintrag 4 genannten Konditionen^[134] oder auch unter Verwendung von MUKAIYAMA-ähnlichen Bedingungen gemäß Eintrag 6 erzielt,^[135,136] jedoch nie unter Ausschluss der durch Protodestannylierung entstehenden Nebenprodukte (R)-**225**_{anti} und (R)-**225**_{syn}. Um eben jene zu vermeiden, wurden einerseits die in Eintrag 4 genannten Bedingungen bei RT durchgeführt. Allerdings führte dies sowohl zu einer geringeren Ausbeute als auch weiterhin zu den Nebenprodukten. Andererseits wurde zudem versucht, durch Trocknung des Ac₂O zusätzliche Säurespuren zu vermeiden und somit eine Unterdrückung der Protodestannylierungen zu erreichen, jedoch ebenfalls ohne signifikanten Erfolg.

Tabelle 13: Variation der Lactonisierung von Säure (*R*)-**223** zu den Lactonen (*R*)-**224_{anti}*** und (*R*)-**224_{syn}**. Zusätzlich gezeigt sind die Nebenprodukte (*R*)-**225_{anti}** und (*R*)-**225_{syn}** als Folge von Protodestannylierungen.

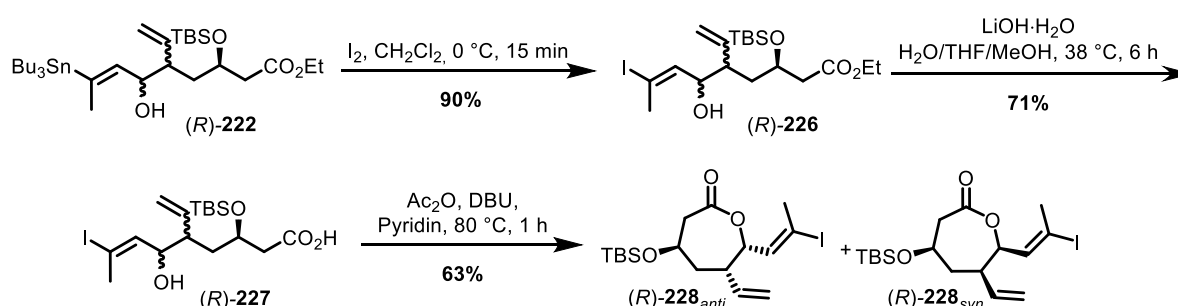


	Bedingungen	(<i>R</i>)- 224
1	TCBC, DIPEA, DMAP, THF, RT, 1.5 h	28%
2	DMAP, EDCI, CH ₂ Cl ₂ , RT, 18 h	21%
3	I: PPh ₃ , 2,2'-Dithiodipyridin, CH ₂ Cl ₂ ; II: AgClO ₄ , Toluol, 110 °C, 3 h	21%
4	Ac ₂ O, Pyridin, DBU, 80 °C, 3 h	38%
5	Ac ₂ O, Pyridin, DBU, RT, 19 h	25%
6	2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 45 min	37%
7	Nitrobenzolsulfonylchlorid, Na ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 19 h	26%

Als Ergebnisse der einzelnen Einträge sind lediglich die geernteten Ausbeuten von (*R*)-**224_{anti}***/(*R*)-**224_{syn}** aufgeführt, da eine Bestimmung aus dem Roh-NMR aufgrund Signalüberlagerungen der vier Lactone nicht möglich war und die chromatographische Trennung zu veränderten Verhältnissen führt. Im Grunde wurde immer das bevorzugte Diastereomer (*R*)-**224_{anti}** in leichtem Überschuss isoliert, wobei auf eine genauere Bewertung dessen basierend auf dem vorab genannten Grund verzichtet wird. Weiterhin wurden erst im Verlauf der Testreihe die Nebenprodukte als die Protodestannylierungen (*R*)-**225_{anti}**/(*R*)-**225_{syn}** der Produkte (*R*)-**224_{anti}***/(*R*)-**224_{syn}** identifiziert, weshalb die polarste Fraktion ((*R*)-**225_{syn}**) somit meist nicht vollständig isoliert wurde. Aufgrund dessen kann für den Großteil – mit Ausnahme von Eintrag 1 und Eintrag 4 – der gezeigten Einträge kein verifiziertes Verhältnis der Nebenprodukte untereinander, sowie im Vergleich zu den Produkten (*R*)-**224_{anti}**/(*R*)-**224_{syn}** wiedergegeben werden. Wurde unter den in Eintrag 1 genannten Bedingungen mit 44% an Protodestannylierungen (Verhältnis 1:1.3 – (*R*)-**225_{anti}**/(*R*)-**225_{syn}**) ein deutlicher Überschuss derer erhalten, so konnte der Anteil innerhalb der Reaktion mit Ac₂O (22%, Verhältnis 1:1 – (*R*)-**225_{anti}**/(*R*)-**225_{syn}**) leicht unterdrückt werden.

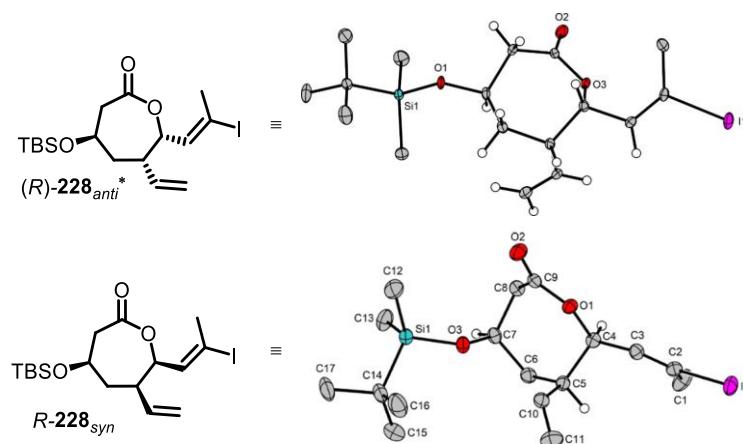
Aufgrund der Einfachheit der Reaktionsführung und dem leicht reduzierten Anteil an Nebenprodukten gemäß des in Eintrag 4 aufgeführten Versuchs stellten diese Bedingungen trotz der moderaten Ausbeute das beste Ergebnis dar und sollten für weitere Lactonisierungen genutzt werden.

Diese Ergebnisse legten einen erneuten Strategiewechsel nahe. Sofern Probleme bei Darstellung und/oder Einsatz des Lactons (*R*)-**224_{anti}** auftreten sollten, sah der retrosynthetische Plan (s. Schema 28, Gliederungspunkt 3) vor, den stannylierten Rest zu iodieren, um auf späterer Stufe flexibel zu bleiben und den Baustein (*R*)-**228_{anti}** weiterhin in der geplanten Kupplungsreaktion einsetzen zu können. Somit wurde der stannylierte Ester (*R*)-**222** zunächst mit sehr guter Ausbeute iodiert und darauffolgend unter Verwendung bereits bekannter Bedingungen in die Säure (*R*)-**227** überführt (s. Schema 68). Für den ersten Versuch der Lactonisierung dessen wurden die in Tabelle 13 markierten Bedingungen (Eintrag 4) genutzt, wodurch die beiden Lactone (*R*)-**228_{anti}** und (*R*)-**228_{syn}** in einer vereinten Ausbeute von 63% (Verhältnis 1.7:1 bezogen auf die isolierten Massen) erhalten wurden. Somit ergibt sich eine isolierte Gesamtausbeute für den enantiomeren Baustein B-1 (*R*)-**228_{anti}** (Enantiomer des für Collinolacton (**1**) benötigten Bausteins B-1-(*S*)-**228_{anti}**) von 11% über zehn Stufen.



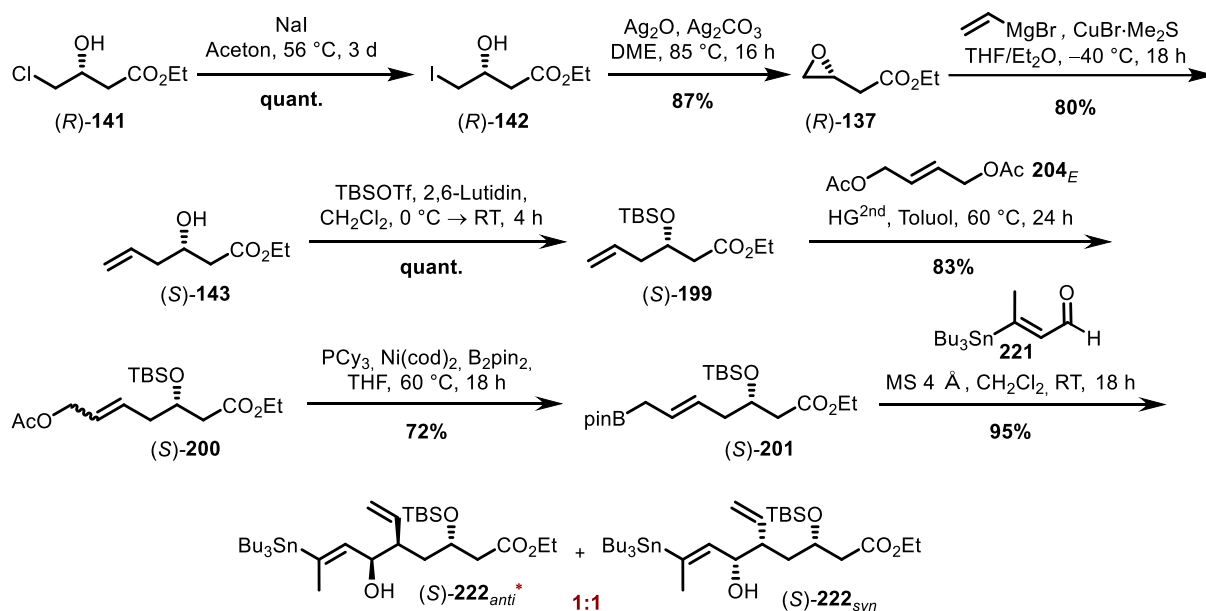
Schema 68: Strategiewechsel II: Iodieren der stannylierten Seitenkette in (*R*)-**222**, um die in Tabelle 13 gezeigten Nebenreaktionen während der Lactonisierung zu vermeiden.^[137] Da auf den Stufen der Allylierung, Iodierung und Verseifung keine Separierung der beiden Diastereomere (*R*)-**222**/*R*)-**226**/*R*)-**227** erfolgen konnte, werden diese zusammengefasst gezeigt.

Da die beiden Iodide (*R*)-**228_{anti}***/(*R*)-**228_{syn}** im Gegensatz zu allen bisher isolierten Vorstufen als Feststoffe vorlagen, war die Gewinnung von Kristallen möglich. Somit konnte auf dieser Stufe zudem die jeweils erhaltene Konfiguration via Kristallstruktur eindeutig bewiesen werden (s. Abbildung 14).

Abbildung 14: Kristallstrukturen der Iodide (*R*)-228_{anti}* und (*R*)-228_{syn}.

4.1.4 Synthese des (*S*)-konfigurierten Bausteins

Aufgrund der durch den zweiten Strategiewechsels erzielten Ergebnisse wurde im Folgenden nun die bisher etablierte Syntheseroute auf das für den Naturstoff (**1**) nötige, richtige Enantiomer (*R*)-141 übertragen. Wie erwartet, war dies ohne große Probleme möglich. Für alle in Schema 69 gezeigten Reaktionen konnten ebenfalls gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden, wodurch sich über die gezeigten sieben Stufen eine Gesamtausbeute von 39% ergibt.

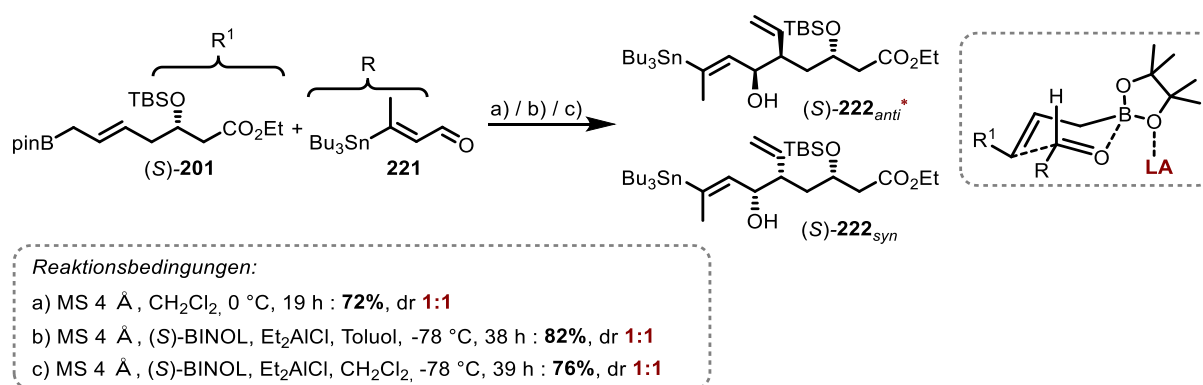


Schema 69: Übertragung der bisher etablierten Syntheseroute auf das für den Naturstoff (**1**) benötigte kommerziell erwerbliche Chlorid (*R*)-141.

Hinsichtlich der Transformationen beginnend mit der FINKELSTEIN-Reaktion bis einschließlich der GRUBBS-Metathese wurde zudem ein Upscale (zwischen 11.0 bis 30.0 mmol) realisiert. Lediglich die Borylierung weist weiterhin leichte Ausbeutenschwankungen von 50-86% auf.

Aufgrund der begrenzten Stabilität des Boronsäureester (*S*)-**201** wurde diese und die Folgereaktion bisher nicht in einem derartig großen Maßstab versucht.

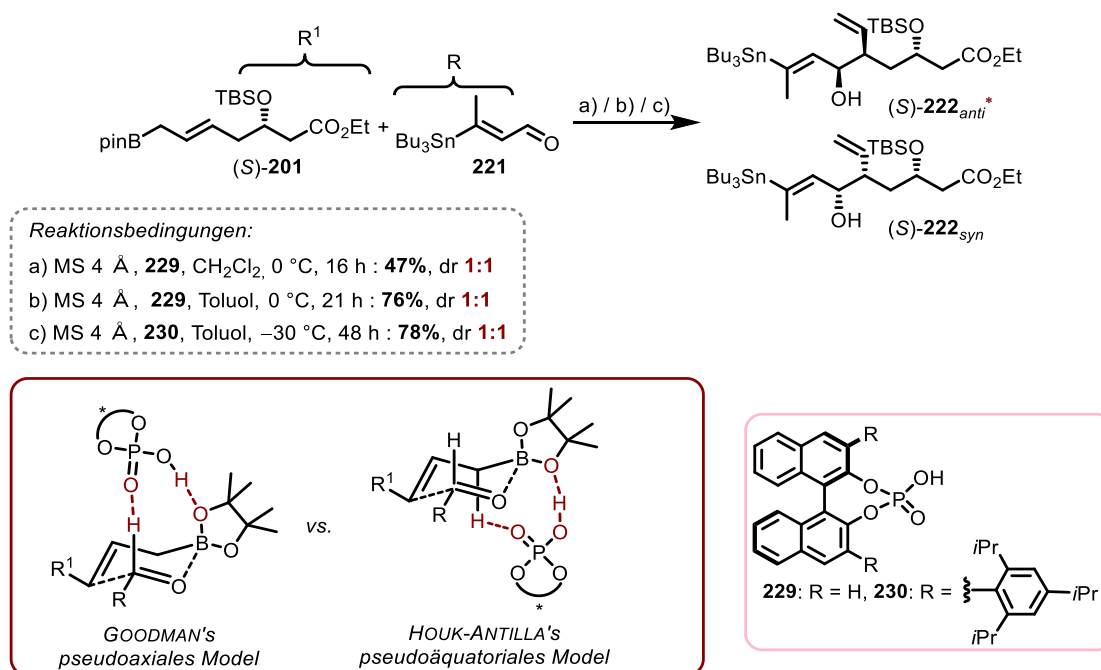
An dieser Stelle sollte erneut versucht werden, die Diastereoselektivität der Allylierung mit (*S*)-**201** zu beeinflussen. Da tiefe Temperaturen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Umsetzung von Pinakolderivaten zusätzlich erschweren sollen,^[109] wurde die in Schema 69 gezeigte Reaktion vorerst nur bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ statt bei RT wiederholt. Bei gleicher Reaktionszeit ergab sich eine verminderte Ausbeute von 79%, allerdings ebenfalls mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1. Dementsprechend wurde durch den bloßen Einsatz des im Vergleich zum Alkinol **131** sterisch etwas anspruchsvolleren Aldehyd **221** keine Bevorzugung eines der beiden Diastereomere beobachtet. Deshalb sollte die Reaktion erneut unter Zuhilfenahme verschiedener Additive untersucht werden. Ähnlich zu den Versuchen der Allylierung mit Alkinol **131** wurde zunächst der Einsatz der LEWIS-Säure AlCl_3 in Kombination mit (*S*)-BINOL bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ jeweils in CH_2Cl_2 und Toluol versucht.^[52] Entgegen der bisherigen Erfahrungen schien die Reaktion ähnlich schnell in Toluol wie auch in CH_2Cl_2 zu verlaufen. Dennoch reichte die Koordination der LEWIS-Säure an den pseudoäquatorialen Sauerstoff des Boronsäureester (s. Übergangszustand in Schema 70) nicht aus, den Angriff auf den Carbonylkohlenstoff zu dirigieren.



Schema 70: Ausgewählte Bedingungen zur Darstellung des bevorzugten Diastereomers (*S*)-**222_{anti}**.

Eine ebenfalls verfolgte Strategie war der Einsatz von chiralen Phosphorsäuren. In Schema 71 sind die beiden potentiellen Übergangszustände für die Verwendung der chiralen Phosphorsäuren **229** und **230** gegenübergestellt und im Folgenden diskutiert. ANTILLA *et al.* postulierten, dass die hohe Reaktivität des Boronsäureesters durch Protonierung des pseudoäquatorialen Sauerstoffs durch die chirale Phosphorsäure induziert wird. GOODMAN *et al.* hingegen gehen davon aus, dass die Aktivierung dadurch resultiert, dass das acide Proton der Phosphorsäure den pseudoaxialen Sauerstoff des Boronsäureester adressiert und gleichzeitig eine stabilisierende Wechselwirkung zwischen einem LEWIS-basischen Sauerstoffatom der Säure

und dem LEWIS-sauren Wasserstoffatom des Aldehyds ausgebildet wird. Diese Strategie folgt somit dem LBA-Prinzip (LEWIS acid-assisted BRÖNSTEDT acid catalysis) nach YAMAMOTO, welches bereits durch Verwendung des Vivol-Liganden **215** Anwendung innerhalb der Allylierung von Ester (*S*)-**201** und Aldehyd **131** fand.^[101,138] Der Übergangszustand nach GOODMAN *et al.* besitzt zudem die geringere Aktivierungsenergie im Vergleich zu ANTILLA *et al.*, was zusätzlich durch Berechnungen gestützt wurde. Darüber hinaus ist dessen Rigidität für die vorhergesagte, sehr gute Enantio- und Diastereoselektivität verantwortlich.

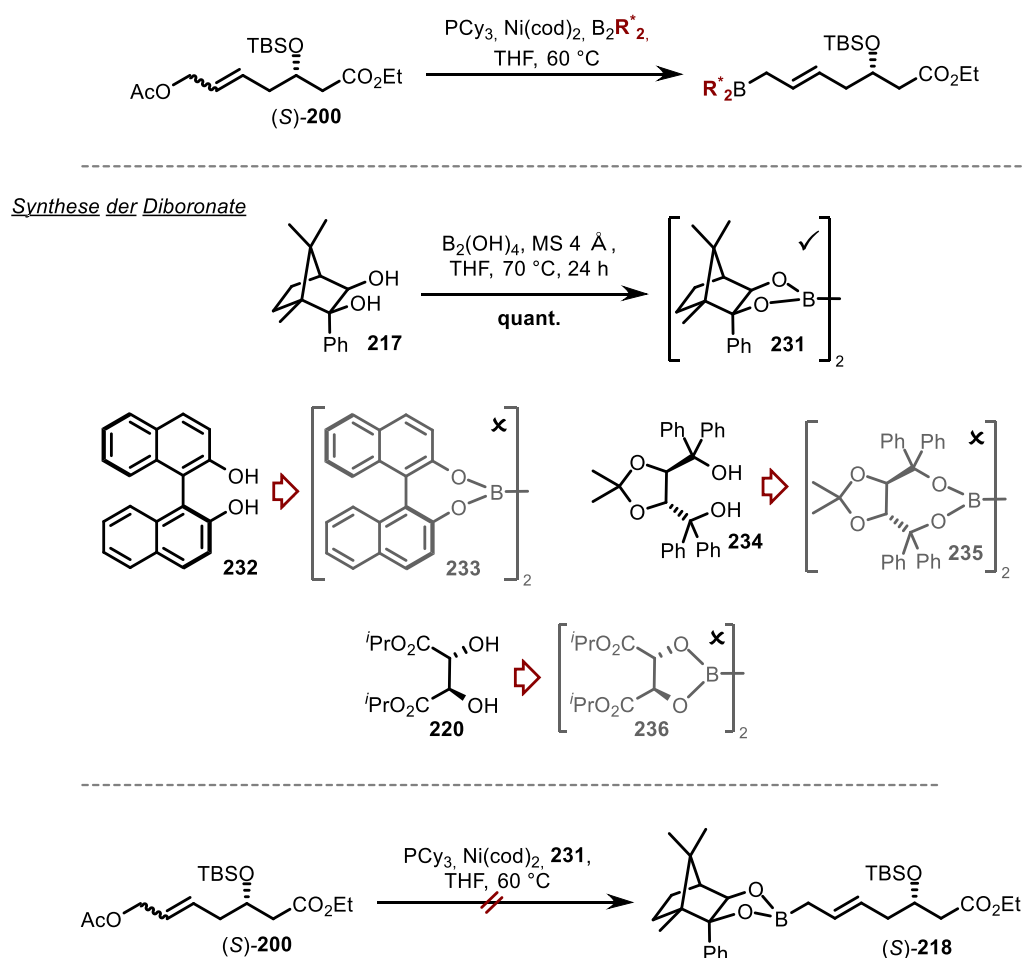


Schema 71: Durchführung der Allylierung von (*S*)-**201** unter Verwendung der chiralen Phosphorsäuren **229** und **230** zur bevorzugten Darstellung des Diastereomers (*S*)-**222_{anti}**.

Zunächst wurden die für TRIP **230** publizierten Bedingungen auf den Einsatz der Phosphorsäure **229** übertragen (s. Schema 71).^[139] Zwar war bei der Durchführung in Toluol eine höhere Ausbeute (76%) zu verzeichnen als in CH₂Cl₂ (47%), jedoch konnte in keinem der beiden Fälle eine Diastereoselektivität erzielt werden. Da die eben erläuterten Versuche zeigten, dass entgegen den bisherigen Erfahrungen in Toluol bessere Ausbeuten erzielt wurden, wurde eben jenes Lösungsmittel für den Einsatz von TRIP **230** verwendet. Trotz der geringeren Reaktionstemperatur und des höheren sterischen Anspruchs der chiralen Phosphorsäure **230** konnte erneut keine Bevorzugung des gewünschten Diastereomers (*S*)-**222_{anti}** erreicht werden.

Aufgrund dessen wurde dazu übergegangen, auch an diesem System statt dem Pinakolrest andere chirale Reste anzufügen. Der Gedanke war ähnlich zu verfahren, wie beim Anbringen des Pinakolrestes an (*S*)-**200**. Demnach sollten statt B₂pin₂ Dimere des Musters B₂R₂* verwendet werden. Es wurde versucht, verschiedene Diole zu dimerisieren (s. Schema 72). Bei

Verwendung von Diol **217** wäre durch Einsatz des daraus resultierenden Dimers **231** der Boronsäureester (*S*)-**218** in geringerer Stufenzahl zugänglich (vergleiche hierzu Schema 72 und 73). Die erfolgreiche Dimerisierung von (+)-DIPT **220** würde zudem die Synthese eines an ROUSH angelehnten Boronsäureesters ermöglichen, die bereits zu Beginn dieser Arbeiten versucht wurde. Darüber hinaus wurde ebenfalls getestet, (*S*)-BINOL **232** und (–)-TADDOL **234** in Anlehnung an die Literatur^[140] zu dimerisieren (s. Schema 72). Im Falle des Diols **217** verlief die Darstellung von **231** in quantitativer Ausbeute, die verbleibenden drei Dimere **233**, **235** und **236** hingegen ließen sich nicht erfolgreich synthetisieren. Somit wurde lediglich **231** in der Borylierung eingesetzt, wobei allerdings kein Umsatz zu verzeichnen war.



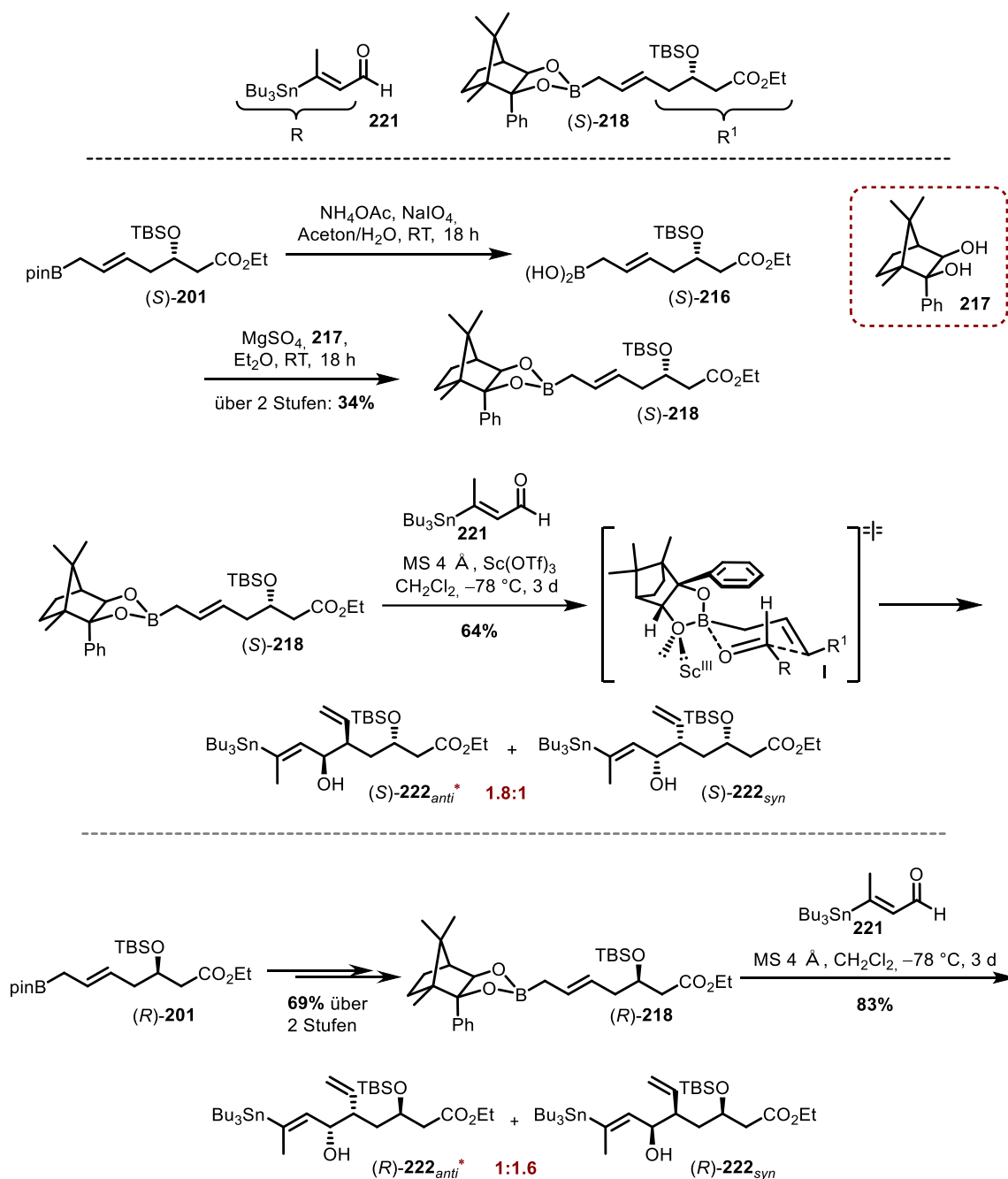
Schema 72: Zur Synthese verschiedener chiraler Boronsäureester sollten die gezeigten Dimere **231**, **233**, **235** und **236** synthetisiert werden, um sie nachfolgend in der gezeigten Borylierung einzusetzen.

Demnach wurde im Folgenden versucht, den Ester (*S*)-**218** nach bereits etablierter Sequenz darzustellen, um diesen im Anschluss mit Aldehyd **221** umzusetzen (s. Schema 73). Innerhalb der zweistufigen Synthese über die Borsäure (*S*)-**216** wurde der chirale Boronsäureester (*S*)-**218** in einer moderaten Ausbeute von 34% erhalten. Innerhalb der darauffolgenden Allylierung ergab dieser ein Diastereomenverhältnis von 1.8:1 zu Gunsten von (*S*)-**222_{anti}***.

Die Diastereoselektivität resultiert aus dem rigiden, sessel-artigen Übergangszustand, wobei Sc(OTf)₃ den pseudoäquatoriale Boronsäureester-Sauerstoff in der Art koordiniert, dass es das sterisch am wenigsten gehinderte, zum benachbarten Proton *syn*-ständige, Elektronenpaar adressiert.^[101,118,119] Demnach wird die Elektrophilie des Boratoms gesteigert und die Bindung zwischen Boronsäureester und Carbonyl gestärkt. Die Enantioselektivität kann auf die Wechselwirkungen zwischen $\pi_{\text{Phenyl}}-\pi_{\text{C=O}}^*$ zurückgeführt werden.

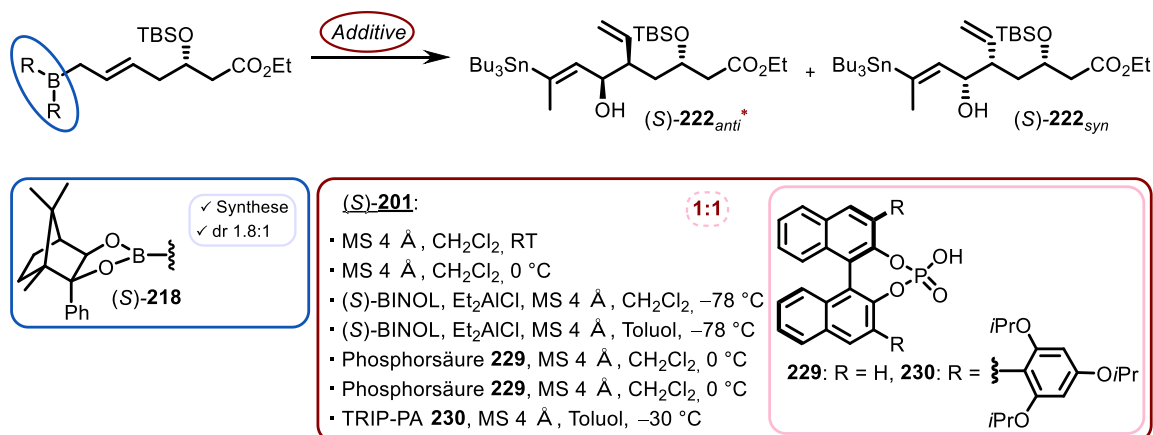
Parallel dazu wurde diese Sequenz ebenso mit dem Enantiomer (*R*)-**201** durchgeführt, um zu verfolgen, ob potenziell auftretende, sterische Wechselwirkungen dazu führen, dass je nach verwendetem Enantiomer des Esters (*S*)-/(*R*)-**201** in Kombination mit Diol **217** eine unterschiedliche, sowie gegebenenfalls verschieden intensive Bevorzugung der entstehenden Diastereomere resultiert. Tatsächlich wurde im Vergleich zu (*S*)-**218** das nicht benötigte Diastereomer (*R*)-**222**_{*syn*} in leichtem Überschuss von 1.6:1 (*syn:anti*) erhalten und weist auf einen schwachen *matched-pair*-Effekt hin. Für (*R*)-**218** wurde die Synthese im doppelten Maßstab durchgeführt und ergab über zwei Stufen 69% Ausbeute, weshalb eine erhöhte Ansatzgröße möglicherweise förderlich für den Erfolg der Reaktion ist.

Zwar funktionieren die Allylierungen auch bei Einsatz der chiralen Boronsäureester (*S*)-**218**/(*R*)-**218** vergleichbar gut, jedoch scheint es rentabler zu sein, die Allylierung ohne Beeinflussung direkt mit Baustein **201** durchzuführen und einen dr von 1:1 zu akzeptieren, da so eine bessere Gesamtausbeute erzielt werden kann. Andernfalls wird die Synthesesequenz um zwei Stufen elongiert, wobei bestenfalls moderate Ausbeuten erzielt werden und die erwirkte Diastereoselektivität von 1.8:1 nur gering ist.



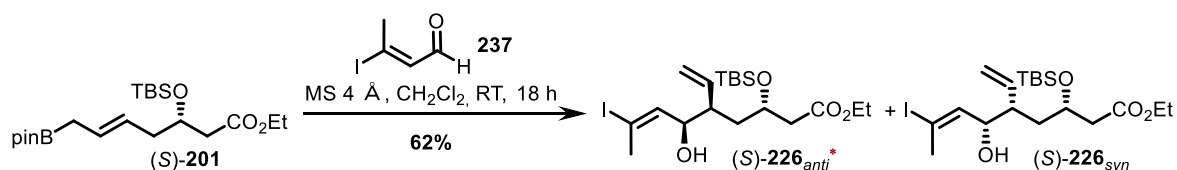
Schema 73: Synthese des Campherboronsäureester (*S*)-**218** und dessen Einsatz in der Allylierung mit Aldehyd **221**, sowie dessen Diastereomer (*R*)-**218** zum Vergleich der entstehenden Diastereoselektivitäten abhängig vom Stereozentrum in **218**.

Im Folgenden sind noch einmal alle an (*S*)-**201** durchgeführten Methoden zur Synthese des bevorzugten Diastereomers (*S*)-**222_{anti}** zusammengefasst (s. Schema 74). Mit Ausnahme des Campher-abgeleiteten Boronsäureester (*S*)-**218** konnte keine Beeinflussung des dr erreicht werden.



Schema 74: Übersicht der durchgeführten Versuche zum Verbessern des Diastereomerenverhältnisses zwischen (S)-**222_{anti}** und (S)-**222_{syn}**. Hierbei wurde die Induktion durch Anbringen von chiraler Information am Boronsäureester (intern), sowie das Hinzufügen von LEWIS/BRÖNSTEDT-Säuren mit/ohne Liganden (extern) getestet.

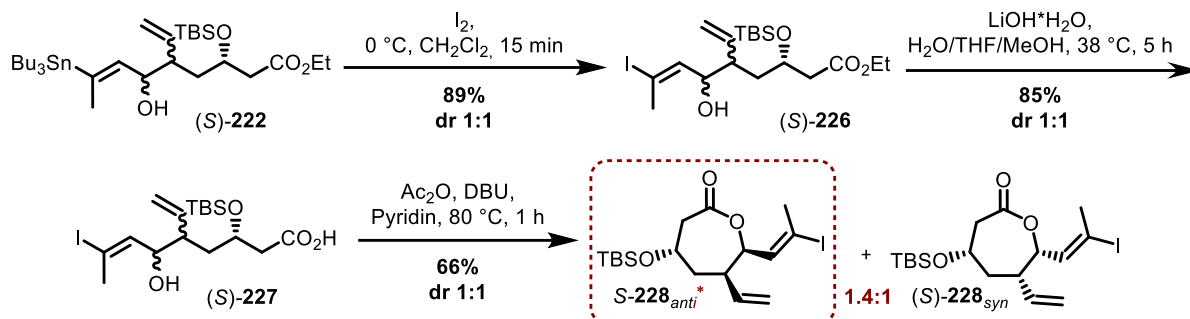
Ein letzter Versuch, die Synthesesequenz zu optimieren, war die Durchführung der literaturbekannten Synthese und der nachfolgende Einsatz des iodierten Aldehyds **237**.^[125,141] Die Tatsache, dass Edukt (S)-**201** und Aldehyd **237** denselben Retentionsfaktor besitzen, erschwerte die dünnschichtchromatographische Bestimmung der Vollständigkeit der Reaktion. Es konnte lediglich detektiert werden, dass Produkt (S)-**226_{anti/syn}** gebildet wurde. Allerdings wurde dieses Konzept nicht weiterverfolgt (s. Schema 75), da einerseits aufgrund Signalüberlagerungen kein eindeutiges Diastereomerenverhältnis nach Durchführung der Allylierung bestimmt werden konnte und zudem die Ausbeute mit 62% deutlich niedriger war, als die zweistufige Sequenz (84%) der Allylierung mit Aldehyd **221** und anschließender Iodierung.



Schema 75: Einsatz des iodierten Aldehyds **237** innerhalb der Allylierung mit Boronsäureester (S)-**201**.

Aufgrund dessen wurde weiterhin die Strategie verfolgt, den stannylierten Aldehyd **221** in der Allylierung mit Boronsäureester (S)-**201** zu verwenden und das resultierende Stannan (S)-**222** nachträglich zu iodieren (s. Schema 76). Das so erhaltene Iodid (S)-**226** konnte anschließend unter Verwendung bereits bekannter Bedingungen in die korrespondierende Säure (S)-**227**, sowie darauffolgend in die beiden Lactone (S)-**228_{syn}** und (S)-**228_{anti}*** und damit den Zielbaustein B-1 – überführt werden. Der auf die isolierten Mengen des jeweiligen Lactons bezogene dr von 1.4:1 ((S)-**228_{anti}**: (S)-**228_{syn}**) entstand während der Reaktionsführungen ausgehend von Stannan (S)-**222** (dr = 1:1), da zur Weiterverfolgung der Syntheseroute mit dem Produkt der

unkatalysierten Allylierung weiter gearbeitet wurde. Insgesamt (s. Schema 69 und 75) wurde somit ausgehend von Chlorid (*R*)-**141** innerhalb der zehnstufigen Sequenz eine Gesamtausbeute von 12% bezogen auf die isolierte Menge des gewünschten Bausteins (*S*)-**228_{anti} erzielt.**



Schema 76: Darstellung der letzten Schritte zur Synthese der beiden Lactone (*S*)-**228_{anti}*** und (*S*)-**228_{syn}**, wobei erst genanntes dem Zielbaustein B-1 entspricht.

In Abbildung 15 sind abschließend die Kristallstrukturen der beiden Lactone (*S*)-**228_{anti}** und (*S*)-**228_{syn}** inklusive der eingangs erwähnten allgemeinen Struktur des Bausteins B-1-(*S*)-**121** zum besseren Vergleich gezeigt.

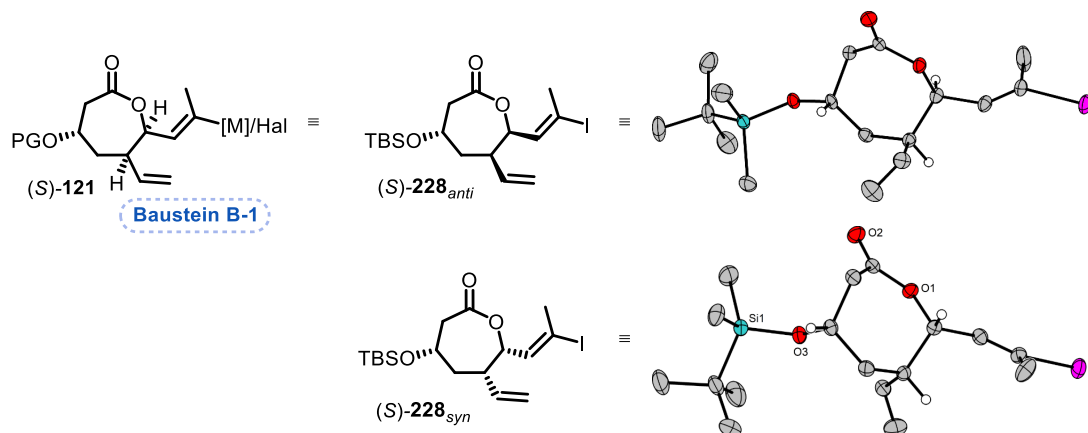


Abbildung 15: Darstellung der korrespondierenden Kristallstrukturen der Iodide (*S*)-**228_{anti}** und (*S*)-**228_{syn}**. Zum besseren Vergleich ist (*S*)-**228_{anti}** der Zielbaustein B-1-(*S*)-**121** gegenübergestellt (PG = TBS; Hal = I).

4.1.5 Kupplungsreaktionen zur Verknüpfung beider Bausteine A und B – Kooperative Arbeiten

Nachdem die erfolgreiche Synthese des Bausteins B-1-(*S*)-**228_{anti} beschrieben wurde, soll nun im Folgenden die Strategie zur Verknüpfung dessen mit Baustein A **120** dargestellt werden. Abbildung 16 zeigt den retrosynthetischen Ausschnitt der beiden anfangs geplanten Bausteine, wobei B-1 als (*S*)-**228_{anti} synthetisiert wurde.****

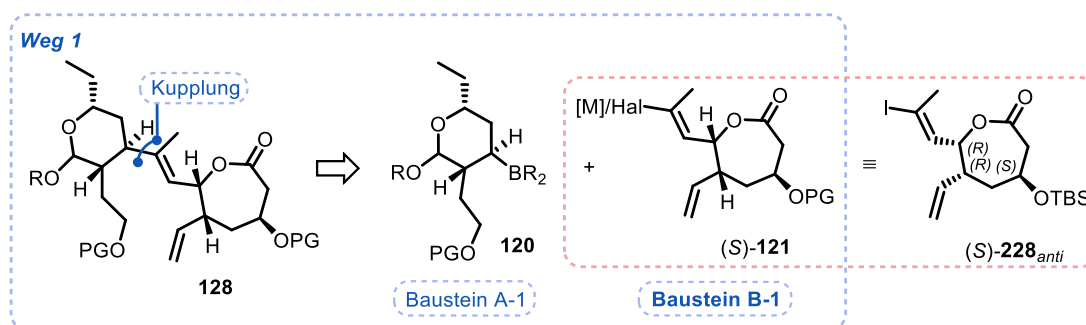
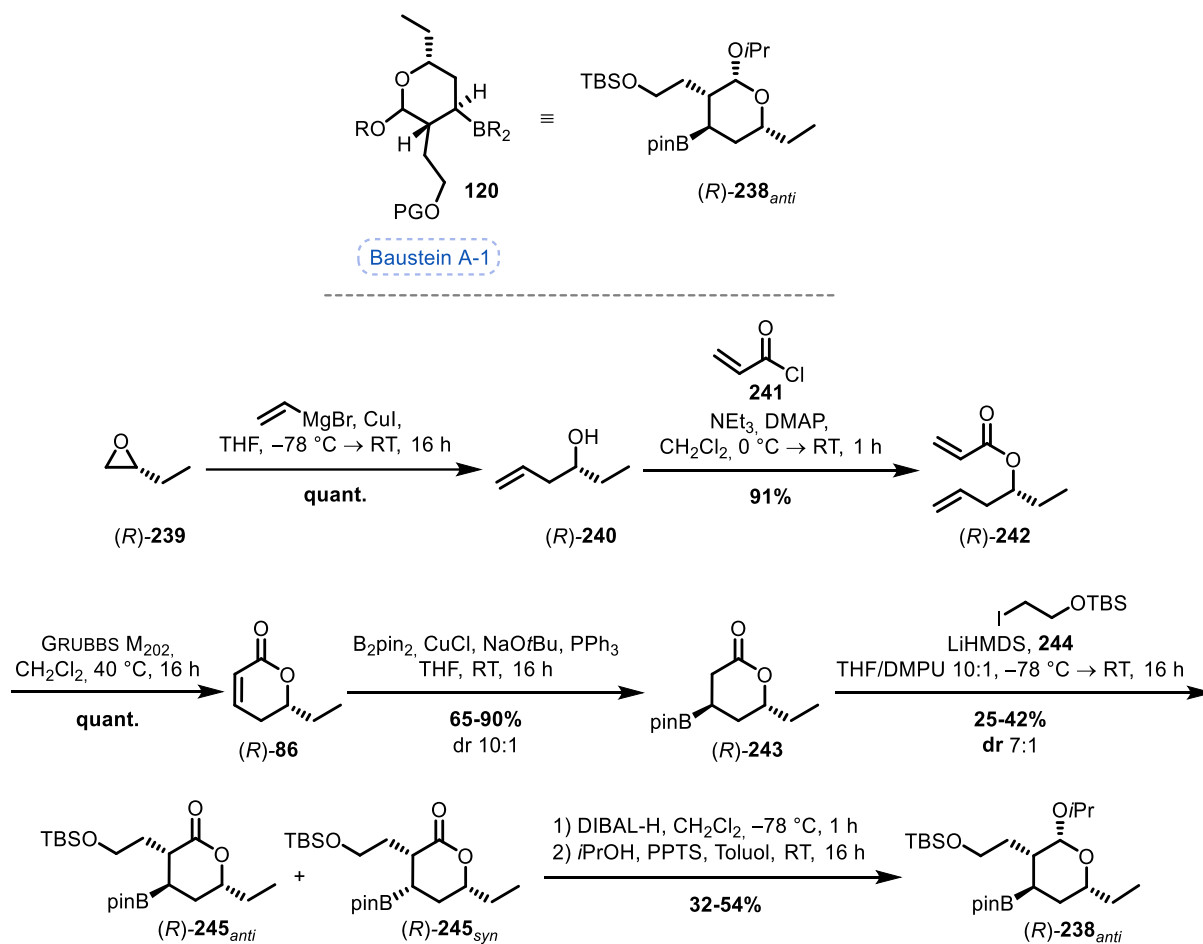


Abbildung 16: Darstellung der geplanten Bausteine **120** und (*S*)-**121**, welche innerhalb einer Kupplungsreaktion miteinander verknüpft werden sollten. Rechts daneben ist der optimierte, in dieser Arbeit synthetisierte Baustein B-1-(*S*)-**228_{anti} abgebildet.**

Baustein A-1-**120** wurde zu (*R*)-**238** modifiziert und innerhalb der geplanten Doktorarbeit von N. KLANGWART^[142] hergestellt. Dessen Synthesesequenz ist in Schema 77 gezeigt. Sie geht von Epoxid (*R*)-**239** aus, welches Cuprat-vermittelt zu Homoallylalkohol (*R*)-**240** geöffnet wurde. Nachfolgende Veresterung mit Acryloylchlorid **241** ergab den Metathesevorläufer (*R*)-**242**, welcher innerhalb einer RCM in das α,β -ungesättigte Lacton (*R*)-**86** überführt wurde. Um die beiden Seitenketten einzufügen, wurde zunächst innerhalb einer 1,4-Addition der Pinakolboronsäureesterrest überwiegend *trans*-selektiv (d.r. 10:1) in β -Position angebracht. Anschließende C-Alkylierung unter Verwendung von Iodid **244** ergab das Lacton (*R*)-**245** in einem 7:1 Diastereomergemisch, wobei das Minderdiastereomer im Zuge des finalen Folgeschritts – der Schützung des Lactons als Vollacetal – verloren ging und somit (*R*)-**238** diastereomerenrein erhalten wurde. Demnach ließ sich Baustein A-1-(*R*)-**238** in einer Gesamtausbeute zwischen 5–19% über 7 Stufen darstellen.

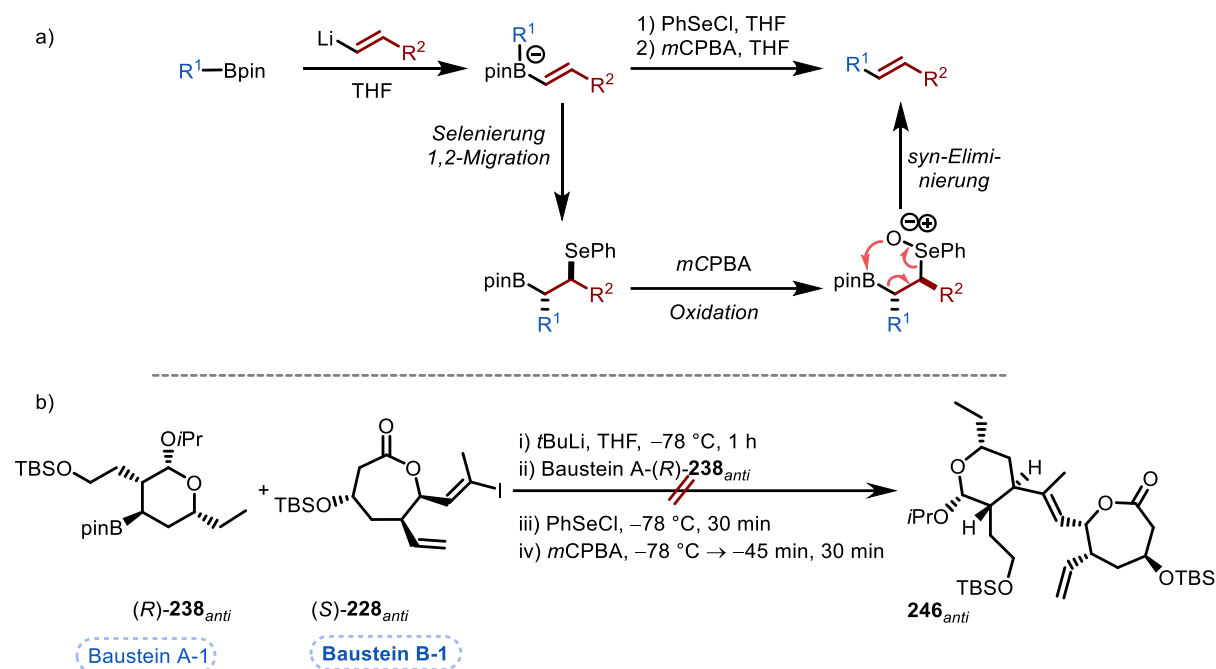


Schema 77: Syntheseroute zur Darstellung des Bausteins-A-1-(R)-238 nach N. KLANGWART.^[142]

Der gemeinsame Plan der Kooperation visierte eine ZWEIFEL-Olefinierung zum Verknüpfen der beiden Bausteine (R)-238 und (S)-228_{anti} an. In Schema 78 ist der Mechanismus der Reaktion beispielhaft aufgezeigt.^[24,25,143,144] Nachdem das eingesetzte Halogenid (im hier anvisierten Beispiel: Baustein B) lithiiert und mit dem Pinakolboronsäureester (im hier anvisierten Beispiel: Baustein A) versetzt wird, bildet sich ein Boronat aus, das nach Selenierung einen 1,2-Shift erfährt. Nachfolgende Oxidation mit *m*CPBA induziert eine *syn*-Eliminierung, welche zur Ausbildung der *E*-konfigurierten Doppelbindung führt. Nachteil der Sequenz ist, dass diese das jeweilige Halogenid im Überschuss von 2.00 Äquivalenten erfordert, was hinsichtlich der Stufenanzahl zur Synthese von (S)-228_{anti} im Vergleich zu Baustein A-(R)-238 nicht optimal ist.

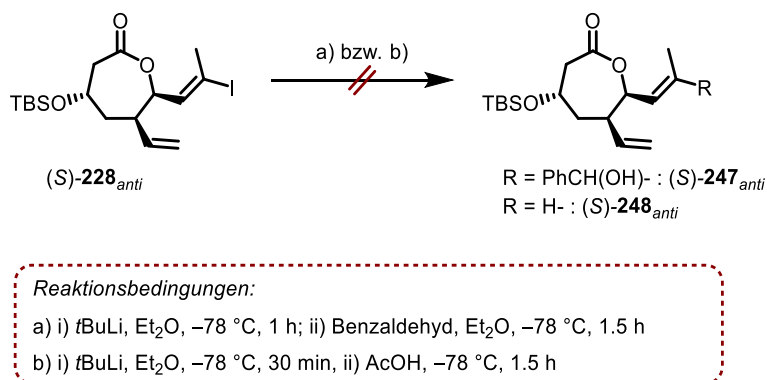
Die Übertragung eben dieser Reaktionsbedingungen auf die vorliegenden Bausteine innerhalb der Arbeiten von N. KLANGWART verlief jedoch ohne Erfolg. Wird die beschriebene Reaktionsführung auf die beiden Bausteine (R)-238 und (S)-228_{anti} angewandt, so ist der Schritt der Lithiierung in Hinsicht auf die Lactoneinheit in Baustein B S-228_{anti} kritisch zu betrachten

und der wahrscheinlichste Grund für das Misslingen der Reaktion. Es konnte lediglich Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden.



Schema 78: a) Mechanismus der optimierten ZWEIFEL-Olefinierung zur metallfreien Kupplung eines sp^2 -hybridisierten Halogenids mit einem sp^3 -hybridisierten Boronsäureester.^[143] b) Versuchte Übertragung der Reaktionssequenz auf die beiden Bausteine (R) -**238**_{anti} und (S) -**228**_{syn}.^[142]

Um dies final zu bestätigen, wurden innerhalb dieser Arbeit im Folgenden Lithiierungsexperimente mit Baustein B- (S) -**238**_{anti} durchgeführt. Die lithiierte Spezies sollte einmal mit Benzaldehyd zu Alkohol (S) -**247**_{anti} abgefangen und zum anderen mit Essigsäure versetzt werden, um das protodehalogenierte Produkt (S) -**248**_{anti} zu erhalten (s. Schema 79). In beiden Fällen konnte kein Produkt isoliert werden. Vielmehr zeigte die Reaktionskontrolle eine komplette Zersetzung des Startmaterials, was wiederum mit den Ergebnissen der ZWEIFEL-Olefinierung einhergeht.



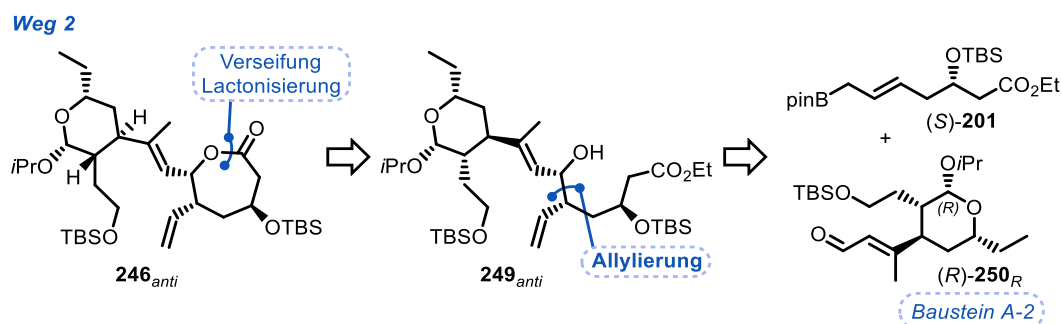
Schema 79: Versuche zur Lithiierung von (S) -**238**_{anti}.

Aufgrund dessen wurde dazu übergegangen, einen alternativen Weg (Weg 2; Schema 80) innerhalb der Kooperation zur Synthese von Collinolacton (**1**) zu verfolgen.

4.2 Weg 2 – Verknüpfung via Allylierungsreaktion

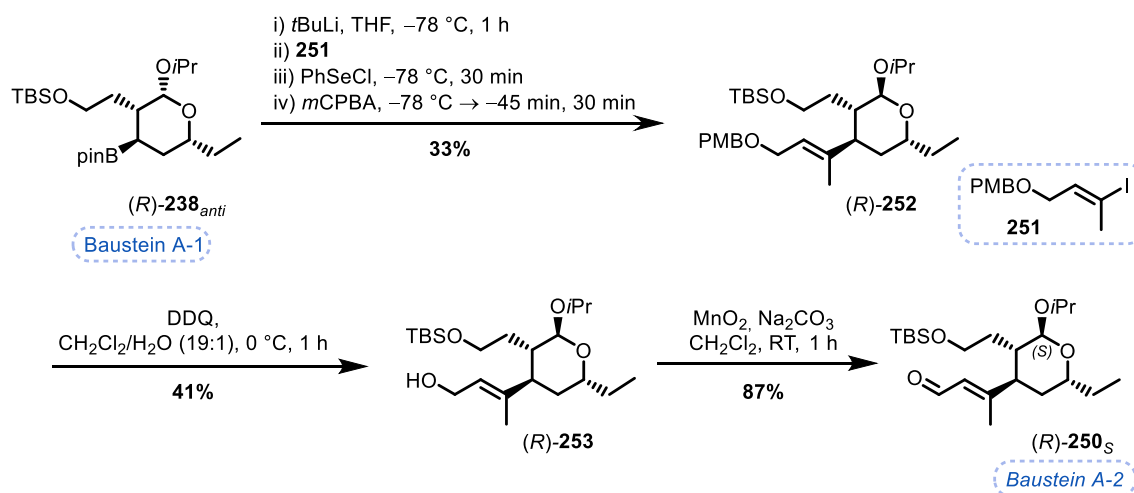
4.2.1 Synthese des Bausteins A-2-(*R*)-250

Der alternative Syntheseweg, welcher bereits in ähnlicher Weise in der Retrosynthese vorgestellt wurde, verläuft über eine Allylierung als Schlüsselschritt (s. Schema 80). Diese soll zwischen den beiden Bausteinen (*S*)-**201** und (*R*)-**250_R** vollzogen werden, um eben jene zu verknüpfen. Der Boronsäureester (*S*)-**201** wurde bereits in der zuvor beschriebenen Syntheseroute gemäß Schema 69 dargestellt. Der modifizierte Baustein A-2-(*R*)-**250_R** sollte hierzu von N. KLANGWART aus dem bereits hergestellten Pinakolboronsäureester (*R*)-**238_{anti}** zugänglich sein.^[142] Dadurch würde der sekundäre Alkohol **249** erreicht werden, welcher via Lactonisierung mit der aus dem Ester freigesetzten Carbonylfunktion zu Alken **246** zyklisiert werden könnte.



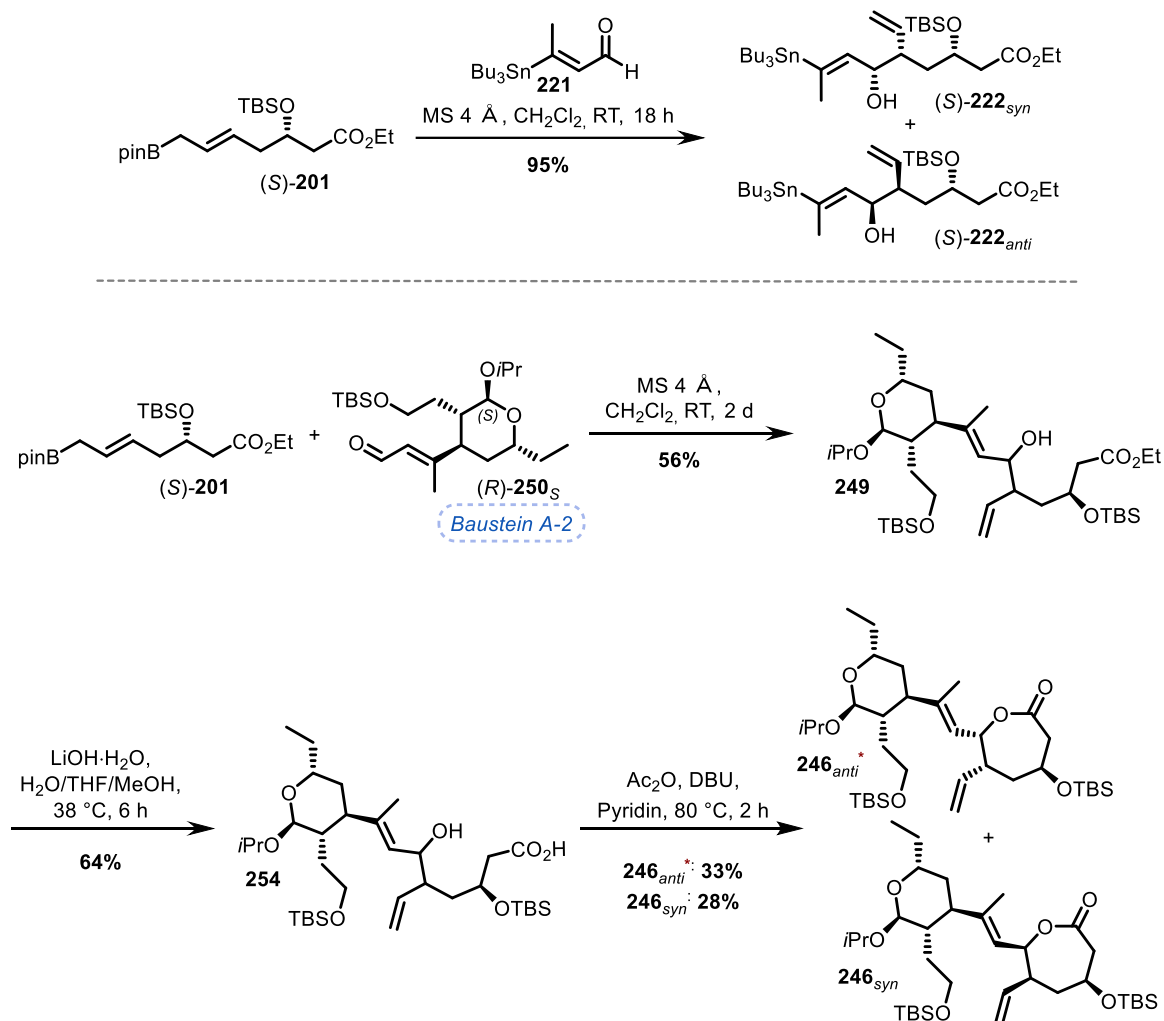
Schema 80: Neue retrosynthetische Aufspaltung des Systems **246** zum bereits bekannten Pinakolboronsäureester (*S*)-**201** und dem modifizierten Baustein A-2-(*R*)-**250_R**.

In Schema 81 ist die Synthese des Aldehyds (*R*)-**250_R** ausgehend vom bereits etabliertem TBS-Ether (*R*)-**238_{anti}** gezeigt.^[142] Mittels der im vorherigen Gliederungsabschnitt beschriebenen ZWEIFEL-Olefinierung wurde die Seitenkette in β -Position unter Verwendung von Halogenid **251** angebracht. Während der Reaktionsführung konnte eine Epimerisierung des Acetals beobachtet werden ((*R*)-**238_{anti}** \rightarrow (*R*)-**252**). Nachfolgend wurde die PMB-Schutzgruppe oxidativ entfernt und der freigesetzte primäre Alkohol mittels Braunstein zum Aldehyd (*R*)-**250_S** oxidiert.



Schema 81: Synthese des neu modifizierten Bausteins A-2-(R)-**250** durch N. KLANGWART.^[142]

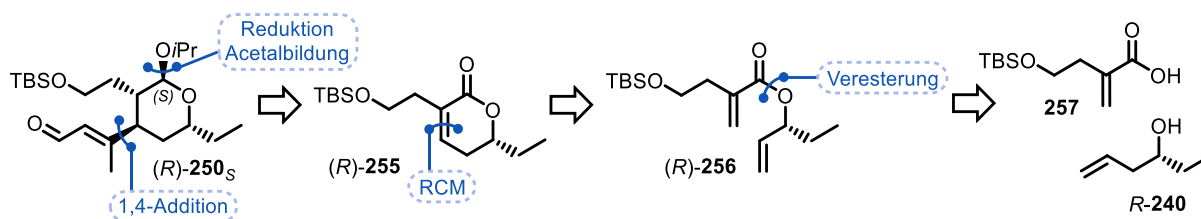
Analog zu in Schema 82-b gezeigten Allylierung sollte nun innerhalb dieser Arbeit Aldehyd (R)-**250_s** statt **221** eingesetzt werden. Der Überschuss an eingesetzten Aldehyd **221** konnte im Verlauf der Arbeit bereits von anfänglichen 5.00 Äquivalenten auf 1.70 Äquivalenten bei gleichbleibender, sehr guter Ausbeute reduziert werden (s. Schema 82-a). Dennoch wurde aufgrund der höheren Komplexität des Aldehyds (R)-**250_s** im Vergleich zu Aldehyd (R)-**221** der eingesetzte Überschuss auf 1.30 reduziert. Die beiden Bausteine (S)-**201** und (R)-**250_s** konnten so in einer moderaten Ausbeute von 56% als ein säulenchromatographisch nicht trennbares Diastereomergemisch von 1:1 miteinander verknüpft werden. Ob eine weitere Absenkung des Aldehydüberschusses möglich ist oder die Ausbeute mit den ursprünglichen 1.70 Äquivalenten besser wäre, wurde bisher nicht getestet. Die darauffolgende Verseifung zur Freisetzung der Säure sowie die Lactonisierung zum Schließen des 7-Rings verliefen problemlos und jeweils mit moderaten Ausbeuten. Nach Ringschluss konnten die beiden Diastereomere **246_{anti}*** und **246_{syn}** erfolgreich getrennt werden und lagen in einer geeinten Ausbeute von 61% im Verhältnis von 1:1 vor (33% für das benötigte Diastereomere **246_{anti}***).



Schema 82: Darstellung der erstmalig erfolgreichen Verknüpfung beider Ringsysteme in Lacton **246**, wobei **246_{anti}*** das für den Naturstoff (**1**) nötige Diastereomer darstellt.

Durch die erfolgreiche Verknüpfung der beiden Bausteine wurde belegt, dass der neu etablierte Plan der Verknüpfung beider Bausteine innerhalb der Allylierung prinzipiell zielführend ist. Jedoch müsste ein optimierter Zugang zu Aldehyd (**(R)-250_s**) gefunden werden, da dessen bisherige Synthesesequenz langwierig (zehn Stufen) und von durchwachsenen Ausbeuten (durchschnittliche Gesamtausbeute von 2%) gekennzeichnet ist.

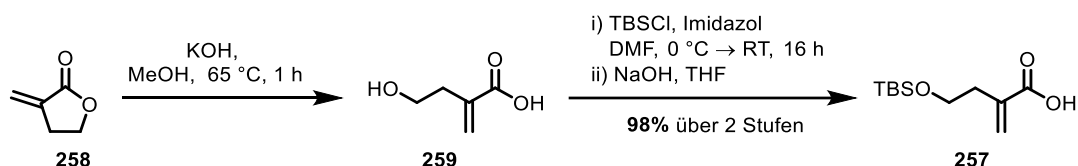
Hierzu wurde im Rahmen dieser Arbeit der Plan entwickelt, den Baustein A-2-(**(R)-251**) mittels einer 1,4-Addition eines entsprechenden C-3-Synthons an das α,β -ungesättigte Lacton (**(R)-255**) zu erhalten. Letzteres ist aus der Masterarbeit von N. KLANGWART^[145] bekannt und in sehr guten Ausbeuten zugänglich (s. Schema 83). Das Lacton (**(R)-255**) wird durch RCM ausgehend vom Alken (**(R)-256**) erhalten, welches sich wiederum durch Veresterung der beiden Bausteine **257** und (**(R)-240**) aufbauen lässt. Eine nachträgliche Reduktion der Lactonfunktion zum Halbacetal nach erfolgreicher 1,4-Addition und Schützung dessen würde die Lactoneinheit für die Folgechemie maskieren.



Schema 83: Neuer Plan zur Synthese des Aldehyds (R)-250_s.

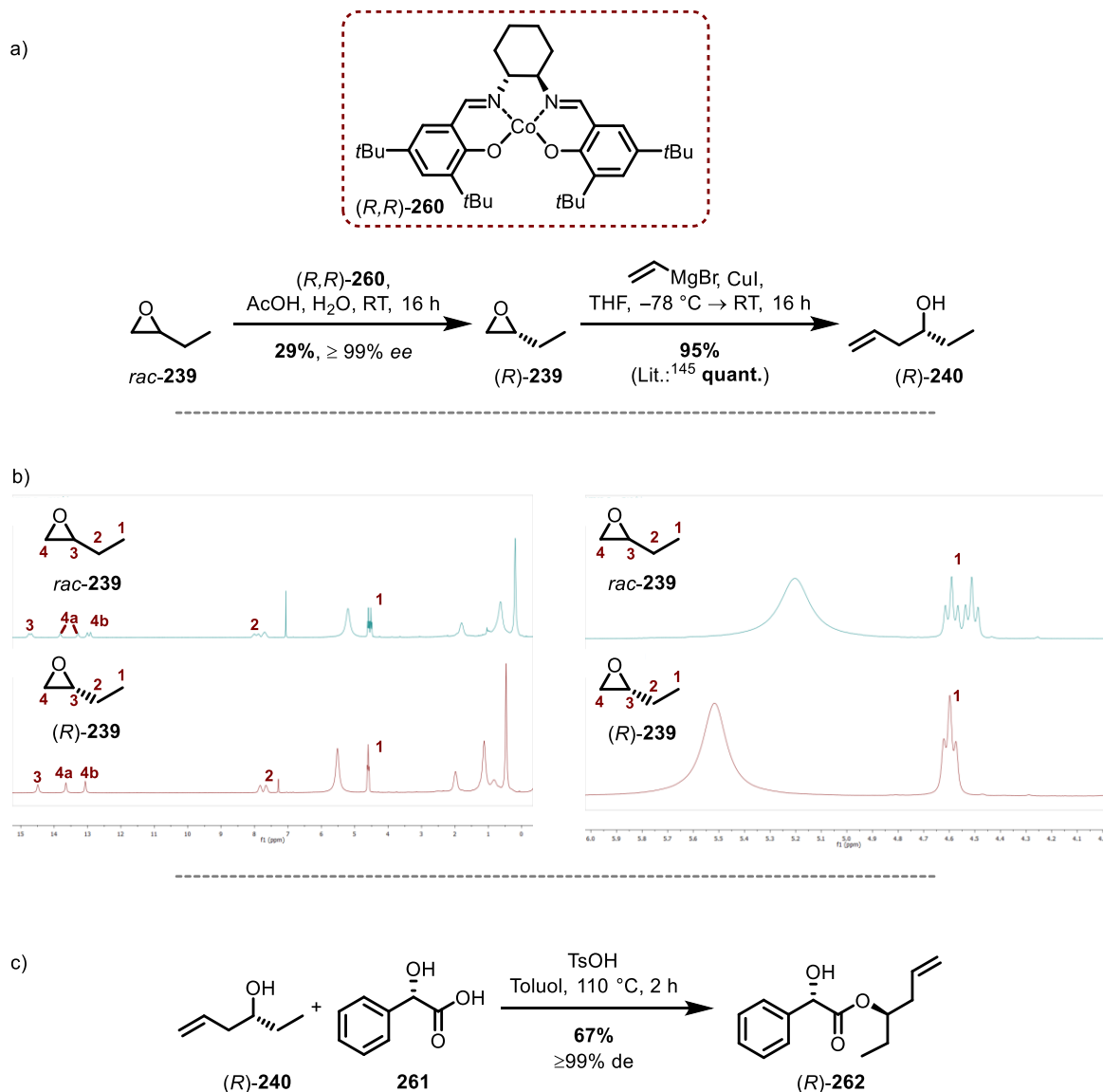
Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse sind unter meiner Anleitung und Betreuung von F. MÖLLER innerhalb dessen Bachelorarbeit erzielt worden.^[146]

Die Säure **257** sollte ausgehend von Butyrolacton **258** erhalten werden. Unter Verwendung der von N. KLANGWART beschriebenen Bedingungen konnte allerdings lediglich eine Ausbeute von 58% (Lit.^[145]: 85%) über beide Stufen erzielt werden (s. Schema 84). Das Problem lag hierbei in der Labilität des Produkts **259** bereits gegenüber geringen Säurespuren begründet. Durch zu starke Ansäuerung (pH < 6) der wässrigen Phase, um die Carboxylfunktion von **259** freizusetzen, besteht die Gefahr der Kondensation und somit der Rückreaktion der Säure **259** ins Edukt **258**. Die literaturbekannten Bedingungen zur Aufarbeitung von KLEIN *et al.*^[147] vereinfachten dies, indem die wässrige Aufarbeitung mit einer gesättigten KHSO₄-Lösung erfolgte. Durch direkte TBS-Schätzung des unbearbeiteten Rohprodukts konnte so die Ausbeute über zwei Stufen auf sehr gute 98% verbessert werden.



Schema 84: Öffnung des Butyrolacton **258** mit nachfolgender TBS-Schätzung zur Darstellung der Säure **257**.

Die Synthese des für die Veresterung nötigen Homoallylalkohols (R)-**240** war bereits aus der vorherigen Lactonsynthese (s. Schema 77)^[142] bekannt und wurde in Analogie durchgeführt (s. Schema 85-a). Vorab allerdings wurde das enantiomerenreine Epoxid (R)-**239** ausgehend von *rac*-**239** durch Racematspaltung nach JACOBSEN *et al.* erhalten.^[148] Um den Enantiomerenüberschuss dessen zu bestimmen, wurde sich zunächst die Standardmethodik der Gaschromatographie unter Verwendung chiraler stationärer Phasen bedient. Allerdings konnte weder durch verschiedene Temperaturgradienten noch durch Variation der stationären Phase eine Trennung des Epoxids *rac*-**239** erwirkt werden. Auch der Versuch, das genannte Vorgehen auf den racemischen Homoallylalkohol **240** zu übertragen, resultierte in einer unzureichenden Trennung.

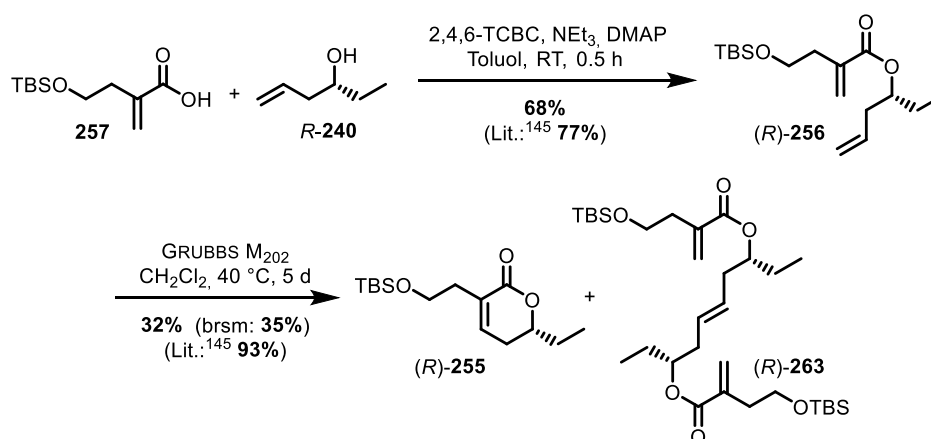


Schema 85: a) Synthese des Alkohols (*R*)-240. b) Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Epoxids (*R*)-239 via Lanthanoid-Shift-Reagenz. c) Verifizierung des Enantiomerenüberschusses aus b) via Derivatisierung.

Aufgrund dessen wurde auf Lanthanoid-Shift-Reagenzien zurückgegriffen, welche durch Zugabe zur Probe einen Tieffeldshift im entsprechenden NMR-Spektrum induzieren. Durch Ausbildung der Bindung zwischen Substrat und chiraalem Shift-Reagenz werden Diastereomerenpaare erhalten, wodurch die jeweiligen Signale differenzierbar werden. Übertragen auf das Epoxid *rac*-239 wurde demnach die Konzentration in der NMR-Probe an $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ kontinuierlich erhöht, bis eine Separierung der beiden Signalsätze der racemischen Probe beobachtbar war. Die so ermittelte Konzentration (20 mg $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ pro mg an Epoxid (*R*)-239; 0.08 M in CDCl_3 bezogen auf (*R*)-239) wurde anschließend ebenfalls bei der enantiomerenangereicherten Probe (*R*)-239 verwandt. In Schema 85-b ist zu sehen, wie sich für *rac*-239 das Triplet der endständigen Methylgruppe aufgrund der beiden Enantiomere in zwei

getrennte Signale aufteilt, wohingegen das betreffende Signal des Epoxids (*R*)-**239** nur ein Triplett zeigt. Demnach konnte ausgehend von der NMR-Messung ein *dr* von $\geq 20:1$ ermittelt werden, welcher auf einen Enantiomerenüberschuss von $\geq 95\%$ für das Epoxid (*R*)-**239** schließen lässt. Um dies allerdings zusätzlich zu verifizieren, wurde der Alkohol (*R*)-**240** nach Erhalt mit (*S*)-Mandelsäure ((*S*)-**261**) verestert (s. Schema 85-c). Das resultierende Produkt **262** zeigte im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum nur einen Signalsatz. Dies spricht für das Vorliegen lediglich eines einzigen Diastereomers, was im Umkehrschluss den zuvor ermittelten Enantiomerenüberschuss bestätigt. Um die moderate Ausbeute und den begangenen Umweg zum Bestimmen der optischen Reinheit jedoch in Zukunft zu umgehen, wurde im Folgenden der Arbeit dazu übergegangen, (*R*)-**239** zu kaufen.

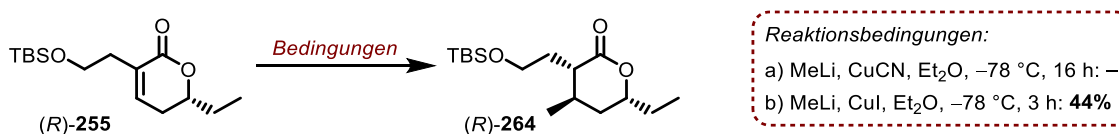
Im nächsten Schritt wurden die beiden Bausteine innerhalb der Veresterung nach YAMAGUCHI in Anlehnung an Bedingungen nach HIRAMA *et al.* miteinander verknüpft (s. Schema 86).^[145,149] Der so gewonnene Metathesevorläufer (*R*)-**256** sollte unter Verwendung von GRUBBS M_{202} analog zu dem von N. KLANGWART etablierten Protokoll^[145] in sehr guten Ausbeuten zu Lacton (*R*)-**255** geschlossen werden. Allerdings war es nicht möglich, die Ausbeute von 93% zu reproduzieren. Vielmehr musste festgestellt werden, dass zum einen die Reaktion nicht vollständig verlief und zum anderen das reisolierte Edukt (*R*)-**256** zusätzlich mit einer beträchtlichen Menge an Homokupplungsprodukt (*R*)-**263** (52%) verunreinigt war. Es konnte somit lediglich eine moderate Ausbeute von 32% erhalten werden.



Schema 86: Synthese des Lactons **255** für die anvisierte 1,4-Addition zum Aufbau des Aldehyds (*R*)-**250**₅.

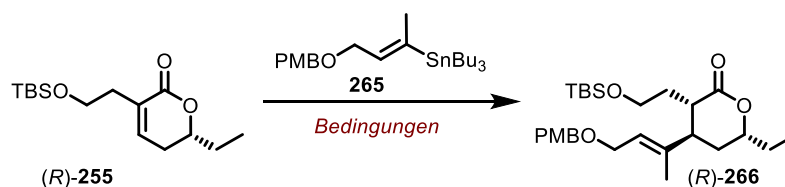
Um der generellen Konkurrenz zwischen 1,2- und 1,4-Addition aus dem Wege zu gehen, benötigt es eine Transmetallierung des zu addierenden, harten Nukleophils (beispielsweise der lithiierten Verbindung des gewünschten Restes) auf ein weiches Metall. Fällt in diesem Fall die Wahl auf Kupfer, so könnte sich zudem die damit einhergehende Substratkontrolle ohne zusätzlichen Einsatz von Liganden zum Vorteil gemacht werden.^[150] Da generell metall-kata-

lysierte 1,4-Additionen bisher jedoch überwiegend für α,β -ungesättigte Ketone beschrieben und Beispiele der Anwendung auf α,β -ungesättigte Lactone in der Literatur selten berichtet sind, ist dies allerdings mit der potentiellen Herausforderung einer geringeren Reaktivität des Systems verbunden. Aufgrund dessen sollte das Vorhaben vorerst anhand eines einfach zu bildenden Cuprats ausgehend von MeLi getestet werden, um anhand dessen die Reaktivität des Systems sowie die Regioselektivität und Diastereoselektivität zu überprüfen. Wurde dem Protokoll von LIU *et al.*^[151] zur Darstellung eines *higher-order*-Cuprats ausgehend von MeLi und CuCN Folge geleistet, konnte bei Anwendung auf das Lacton (*R*)-**255** kein Additionsprodukt (*R*)-**264** erhalten werden (s. Schema 86, Reaktionsbedingungen a). Bei Verwendung des GILMAN-Cuprates nach STOLTZ *et al.*^[152] allerdings verlief die Reaktion erfolgreich und das Lacton (*R*)-**264** war in einer akzeptablen Ausbeute von 44% zugänglich (s. Schema 86, Reaktionsbedingungen b). Eine Bestimmung der relativen Konfiguration mittels NOESY-Spektren bestätigte eine *trans*-Stellung sowohl zur Seitenkette in α -Position sowie zum Ethylrest.



Schema 86: Erste Versuche der 1,4-Addition an das α,β -ungesättigte Lacton (*R*)-**255** unter Kupferkatalyse.

Im Folgeschritt sollten nun die unter b) (s. Schema 86) aufgeführten Bedingungen auf das für den Naturstoff **1** relevante System übertragen werden. Demnach sollte das Stannan **265** via 1,4-Addition an das Lacton (*R*)-**255** angebracht werden, um das Additionsprodukt (*R*)-**266** zu erhalten. Das Stannan **265** konnte nach dem literaturbekannten Protokoll von KOERT *et al.*^[153] synthetisiert werden. Nach Lithiierung mittels *n*BuLi wurde auftauend von -78 °C auf 0 °C versucht, das korrespondierende GILMAN-Cuprat zu bilden. Allerdings schien sich beim Erwärmen eben jenes zu zersetzen. Auch tiefere Temperaturen von -40 °C statt 0 °C waren nicht förderlich (Schema 87, Bedingungen b), was wiederum in der fehlenden Ausbildung des gewünschten Produkts (*R*)-**266** resultierte. Das Anbringen eines Methylsubstituenten in Form von Me₂CuLi ist in der Literatur häufig beschrieben.^[154–157] Eine Addition größerer Reste und demnach die Synthese des jeweiligen Cuprats stellte somit in diesem Falle die Herausforderung dar.



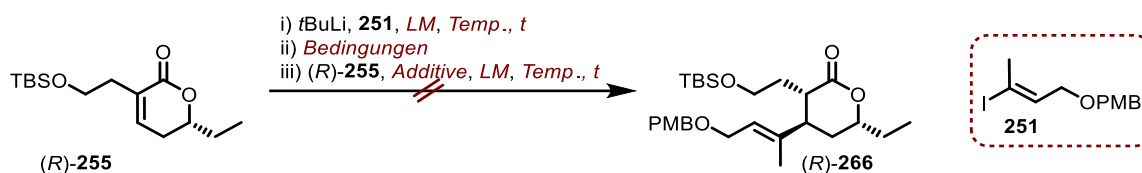
Reaktionsbedingungen:

- a) i: *n*BuLi, **265**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii: CuI, Et₂O, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$; iii: (*R*)-**255**, Et₂O, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h: –
 b) i: *n*BuLi, **265**, Et₂O, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii: CuI, Et₂O, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$; iii: (*R*)-**255**, Et₂O, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h: –

Schema 87: Darstellung der Versuche, die positiven Ergebnisse mit Me₂CuLi auf die für den Naturstoff **1** nötige Seitenkette **265** zu übertragen. Variiert wurde hierbei das Lösungsmittel der Lithiierung sowie die Temperatur zum Ausbilden des Cuprats.

Da mittels der Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie) zur Transmetallierung des Stannans **265** keine eindeutige Aussage über deren Erfolg getroffen werden konnte, wurde dies zunächst als potenzielle Fehlerquelle in Betracht gezogen. Es wurde dazu übergegangen, das Stannan **265** zu iodieren,^[158] um festzustellen, ob der Halogen-Metallaustausch an Iodid **251** zum einen vollständig verläuft und zum anderen, ob dies mittels Reaktionskontrolle einfacher zu verfolgen ist. Beide Fragestellungen konnten positiv beantwortet werden. Tabelle 14 zeigt somit die verschiedenen an (*R*)-**255** durchgeführten 1,4-Additionen unter Verwendung von Iodid **251**. Es wurde im Allgemeinen darauf geachtet, dass die Temperatur während der Ausbildung des Cuprats $-40\text{ }^\circ\text{C}$ nicht übersteigt, um eine Zersetzung dessen zu vermeiden. In Anlehnung an die in Schema 87 gezeigten Bedingungen zur Ausbildung des GILMAN-Cuprats wurde die Reaktion zunächst lediglich in THF durchgeführt (s. Tabelle 14, Eintrag 1).^[152,159] Dies verlief jedoch ohne Erfolg, genauso wie der Versuch, Triphenylphosphan als zusätzlichen Liganden zu verwenden (Eintrag 2).^[160,161] Als weiterer Ansatz wurden *higher-order*-Cuprate verfolgt. Zunächst wurde dies unter Verwendung von CuCN (Eintrag 3) getestet.^[162] Als dies ebenfalls ohne Erfolg verblieb, wurde im nächsten Ansatz (Eintrag 4) zudem BF₃·OEt₂ hinzugegeben, um die Reaktivität der Lactonfunktion zu erhöhen.^[163] Ähnlich wurde vorgegangen, um die *mixed-higher-order*-Cuprate in Eintrag 5^[164] und 6^[162,164] auszubilden, indem Lithium-2-thienylcyanocuprat als Kupferquelle eingesetzt wurde. In allen beschriebenen Fällen konnte der Umsatz des Startmaterials (*R*)-**255** beobachtet, allerdings kein Produkt (*R*)-**266** isoliert werden.

Tabelle 14: Durchgeführte 1,4-Additionen unter Verwendung des Iodids **251**. Keiner der hier aufgeführten Versuche führte zum Produkt (*R*)-**266**. Das Lacton (*R*)-**255** wurde in Eintrag 5 neat hinzugegeben.

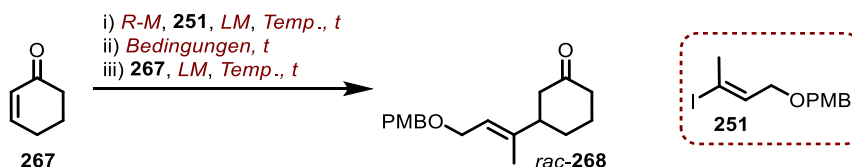


	<i>i</i>	<i>ii</i>	<i>iii</i>
1	THF, -78 °C, 1 h	CuI, THF, -78 °C → -40 °C, 15 min	-, THF, -78 °C, 1 h
2	THF, -78 °C, 1 h	[(<i>n</i> Bu ₃ P)Cu]I, THF, -78 °C → -40 °C, 15 min	-, THF, -78 °C, 1 h
3	THF, -78 °C → -20 °C, 30 min	CuCN, THF, -78 °C → -40 °C, 50 min	-, THF, -78 °C → -40 °C, 50 min
4	THF, -78 °C → -20 °C, 30 min	CuCN, THF, -78 °C → -40 °C, 50 min	BF ₃ ·OEt ₂ , THF, -78 °C, 1 h
5	Et ₂ O, -78 °C, 2 h	Li(C ₄ H ₉ S)CuCN, THF, -40 °C, 40 min	-40 °C, 1 h
6	Et ₂ O, -78 °C, 2 h	Li(C ₄ H ₉ S)CuCN, THF, -40 °C, 45 min	BF ₃ ·OEt ₂ , THF, -40 °C, 1.5 h

Neben der Möglichkeit, dass das Cuprat nicht vollständig ausgebildet wurde, könnte ebenfalls die bereits vorhandene Seitenkette in α -Position zur Lactoneinheit für das Anbringen eines größeren Restes sterisch hindernd sein, wodurch die Reaktivität des Systems zusätzlich eingeschränkt wäre. Um v.a. auch letzteren Punkt genauer zu untersuchen, sollten eben jene Experimente aus Tabelle 14 anteilig auf das Testsystem **267** übertragen und deren Verlauf beurteilt werden (s. Tabelle 15). Begonnen wurde mit einem GILMAN-Cuprat, welches allerdings kein Produkt *rac*-**268** ermöglichte (Eintrag 1),^[152,165] genauso wie die Transmetallierung auf Magnesium unter Verwendung des Turbo-Grignards *i*PrMgCl·LiCl,^[166] wobei nachfolgend mit CuBr·Me₂S das korrespondierende Cuprat dargestellt werden sollte (Eintrag 2).^[167] Die in den Einträgen 3^[165] und 4^[48] aufgeführten Ansätze zur Ausbildung der *higher-order*-Cuprate zeigten ebenso wenig Erfolg. Wurde jedoch statt CuCN Lithium-2-thienylcyanocuprat als Kupferquelle gewählt, konnte analog zu den in Eintrag 5 (Tabelle 14) aufgeführten Bedingungen das entsprechende *mixed-higher-order*-Cuprat gebildet werden (Eintrag 5).^[164] In Anwendung auf Keton **267** war so das gewünschte 1,4-Additionsprodukt *rac*-**268** in quantitativer Ausbeute zugänglich. Vorteilhaft war zudem, dass im Gegensatz

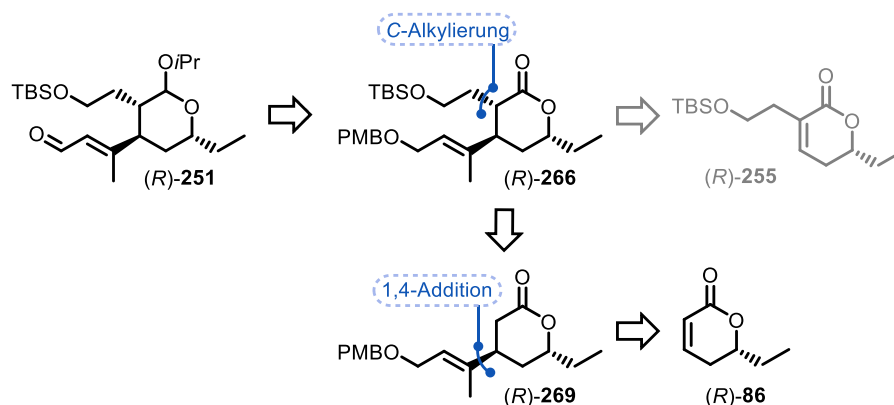
zu den herkömmlichen *higher-order*-Cupraten unter Verwendung von CuCN lediglich 1.50 Äquivalente statt 4.00 Äquivalente an Organyl **251** benötigt wurden.

Tabelle 15: Durchgeführte 1,4-Additionen am Testsystem **267**.

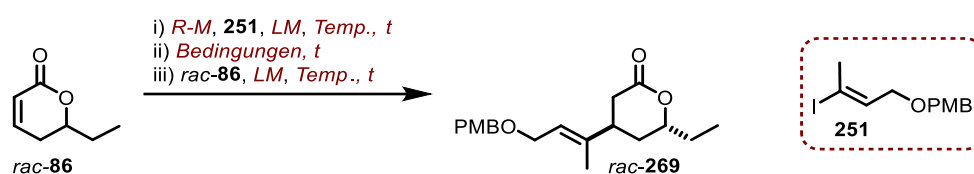


	<i>i</i>	<i>ii</i>	<i>iii</i>	<i>rac</i> - 268
1	<i>t</i> BuLi, Et ₂ O, -78 °C, 45 min	CuI, Et ₂ O, -78 °C → -50 °C, 30 min	Et ₂ O, -78 °C, 1.5 h	–
2	<i>i</i> PrMgCl·LiCl, THF, -40 °C, 2.5 h	CuBr·Me ₂ S, Et ₂ O/THF, -78 °C → -40 °C, 1 h	-40 °C → -20 °C, 2 h	–
3	<i>t</i> BuLi, THF, -78 °C, 1 h	CuCN, Et ₂ O, -78 °C → -50 °C, 70 min	Et ₂ O, -78 °C, 1 h	–
4	<i>t</i> BuLi, Et ₂ O, -78 °C → -20 °C, 1 h	CuCN, THF, -78 °C → -20 °C, 30 h	Et ₂ O, -20 °C, 1 h	–
5	<i>t</i> BuLi, Et ₂ O, -78 °C, 1 h	Li(C ₄ H ₃ S)CuCN, THF, -40 °C, 40 min	-40 °C → -20 °C, 1 h	quant.

Dies bestätigte einerseits die erfolgreiche Darstellung des Cuprates zur Durchführung der 1,4-Addition sowie die potenzielle Einschränkung des Systems (*R*)-**255** durch die zusätzliche Seitenkette in α -Position. Demnach sollte im nächsten Schritt über ein alternatives α,β -ungesättigtes System zum Aufbau des gewünschten Produktes (*R*)-**266** nachgedacht werden. Der Ansatz hierfür ist in Schema 88 gezeigt. Somit könnte ausgehend vom bereits bekannten, α,β -ungesättigten Lacton (*R*)-**86** (s. Schema 77) die 1,4-Addition mit Iodid **251** durchgeführt werden, um (*R*)-**269** zu erhalten. Eine nachträgliche C-Alkylierung oder möglicherweise sogar der direkte Abfang mit einem entsprechenden Alkylhalogenid würde anschließend die Seitenkette in α -Position einfügen.

Schema 88: Neuer Ansatz zur Synthese des Aldehyds (*R*)-**251**.

Um den neuen Synthesepfad auf Tauglichkeit zu prüfen, wurde die Sequenz zunächst racemisch durchgeführt (s. Tabelle 16), wobei sich vorerst auf die 1,4-Addition konzentriert wurde. Das hierfür nötige Lacton *rac*-**86**, bzw. im späteren Verlauf (*R*)-**86** wurde analog der von N. KLANGWART etablierten Synthesesequenz gemäß Schema 77 dargestellt.^[142]

Tabelle 16: Durchgeführte 1,4-Additionen an Lacton *rac*-**86**.

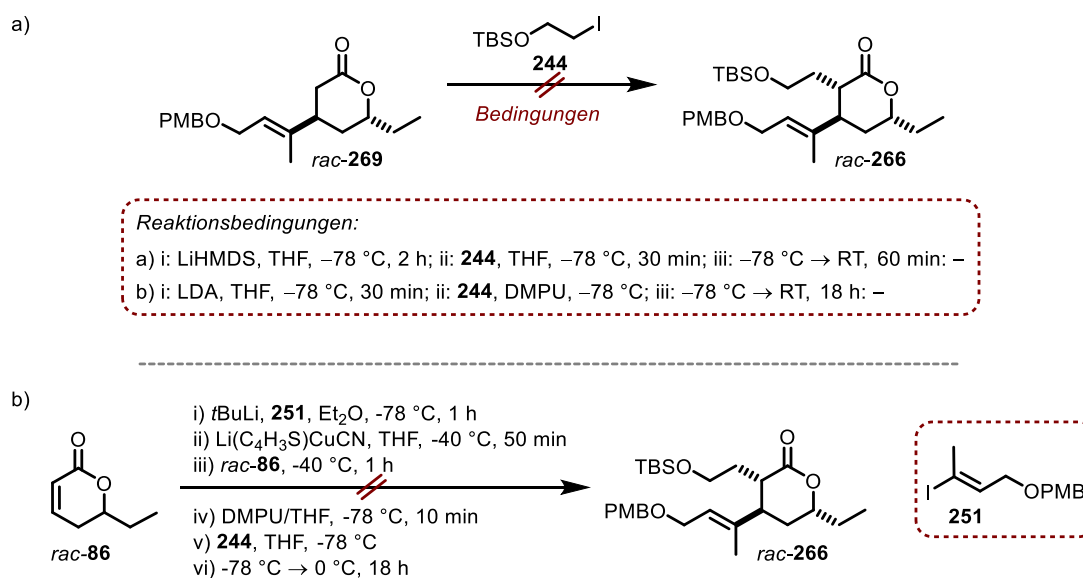
	<i>i</i>	<i>ii</i>	<i>iii</i>	<i>rac</i> - 269
1	<i>t</i> BuLi, Et ₂ O, -78 °C, 1 h	CuI, Et ₂ O, -78 °C → -40 °C, 50 min	-78 °C, 2 h	–
2	<i>t</i> BuLi, Et ₂ O, -78 °C, 1 h	CuI, Et ₂ O, -78 °C → -40 °C, 50 min	BF ₃ ·OEt ₂ , Et ₂ O, -78 °C, 1 h	–
3	<i>t</i> BuLi, THF, -78 °C → -20 °C, 25 min	CuCN, THF, -78 °C → -40 °C, 1 h	BF ₃ ·OEt ₂ , THF, -78 °C, 50 min	41%
4	<i>t</i> BuLi, Et ₂ O, -78 °C → -20 °C, 25 min	CuCN, THF, -78 °C → -40 °C, 1 h	THF, -78 °C → -40 °C, 1 h	32%
5	<i>t</i> BuLi, Et ₂ O, -78 °C, 1 h	Li(C ₄ H ₃ S)CuCN, THF, -40 °C, 40 min	-40 °C, 1 h	73%
6	<i>t</i> BuLi, THF, -78 °C, 1 h	Li(C ₄ H ₃ S)CuCN, THF, -40 °C, 40 min	-40 °C, 1 h	57%

Die erneuten Versuche, GILMAN-Cuprate unter Verwendung von Iodid **251** auszubilden und diese für die angestrebte 1,4-Addition zu nutzen, schlugen wiederholt fehl (Einträge 1^[159] und

2),^[163] weshalb der Fokus nachfolgend auf den *higher-order*-Cupraten lag. Die bereits erfolgreich angewandten Bedingungen zur Generierung der *mixed-higher-order*-Cuprate (Eintrag 5) ergaben auch hier in angelegelter Durchführung gute Ausbeuten (Einträge 5 und 6),^[164] wobei sich herausstellte, dass der Halogen-Metallaustausch in Et₂O mit 72% im Vergleich zu THF (57%) zu besseren Ergebnissen führte. Das *higher-order*-Cuprat unter Verwendung von CuCN als Kupferquelle ergab eine mangelhafte Ausbeute (32%, Eintrag 4).^[162] Zwar konnte eine zusätzliche Aktivierung durch BF₃·OEt₂ diese leicht auf 41% anheben (Eintrag 3),^[159,162] jedoch schienen die in Eintrag 5 genannten Bedingungen am besten zu sein.

Mittels NOESY-Messungen konnte zudem die *trans*-Stellung der in β -Position neu eingeführten Seitenkette zum bereits vorhandenen Ethylrest bewiesen werden.

Die ausstehende C-Alkylierung sollte unter Verwendung des Elektrophils **244** realisiert werden. Iodid **244** wurde analog der Literatur^[168] ausgehend vom korrespondierenden Alkohol erhalten. Zur Enolatbildung von **269** wurden sowohl LiHMDS^[169] als auch LDA^[170] als Base verwandt (s. Schema 89-a). Allerdings konnte in keinem der beiden Fälle das gewünschte Produkt *rac*-**266** dargestellt werden.

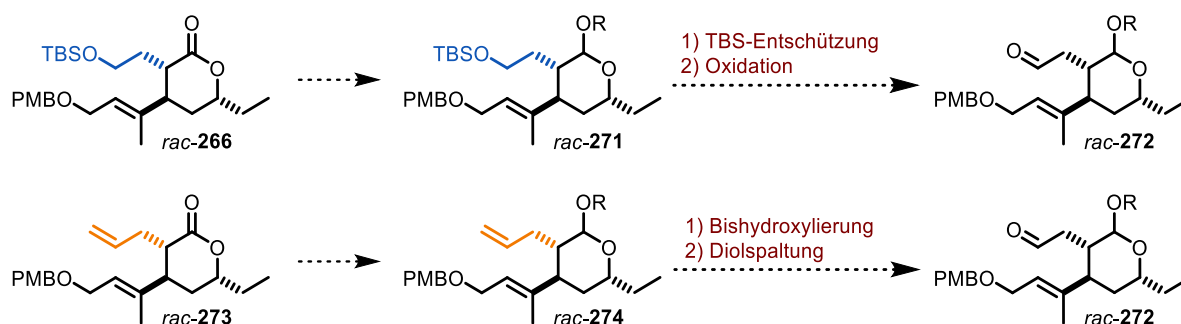


Schema 89: Versuche zur C-Alkylierung von Lacton *rac*-**269** (a), sowie zur direkten Kombination der 1,4-Addition mit der C-Alkylierung an Lacton *rac*-**86** innerhalb einer *one-pot*-Reaktion (b).

Sofern das Scheitern der eben beschriebenen Versuche in der Ausbildung des Esterenolats begründet lag, könnte das Kombinieren beider Reaktionen als *one-pot*-Reaktion die Lösung bieten. Nach erfolgreicher 1,4-Addition würde demnach das ohnehin vorliegende Esterenolat

sogleich mit Iodid **244** abgefangen, statt durch wässrige Aufarbeitung in das Lacton zurücküberführt zu werden. Jedoch scheiterte dieser Ansatz ebenfalls (s. Schema 89-b).

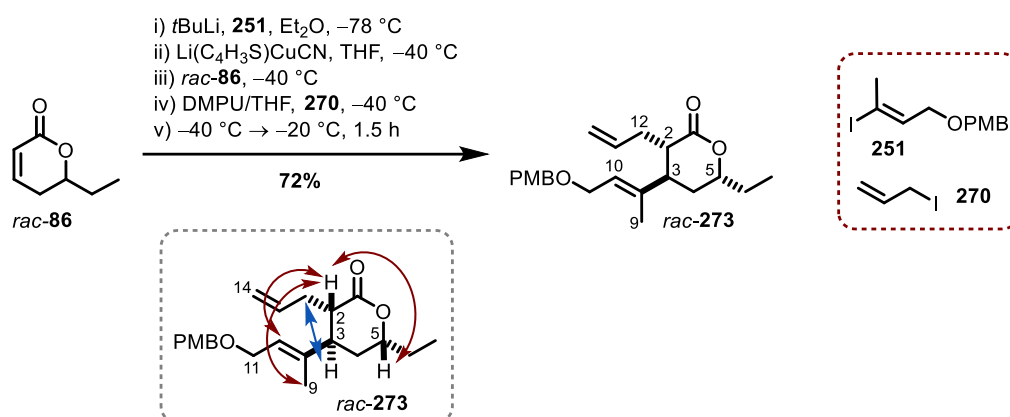
Die eben beschriebenen Experimente legten nahe, dass das verwendete Alkylhalogenid **244** möglicherweise nicht reaktiv genug für die angestrebte C-Alkylierung war. Es wurde deshalb Allyliodid (**270**) als besseres Elektrophil in Erwägung gezogen. Wie in Schema 90 zu sehen ist, würde dies den weiteren Verlauf der Synthese nicht gravierend ändern, sondern gegebenenfalls sogar effizienter gestalten. Statt der Reduktion und anschließenden Schützung auf Stufe des Aldehyds *rac*-**272**, um zum ursprünglich anvisiertem System *rac*-**271** zu gelangen, könnte der in α -Position befindlichen Seitenarm somit bereits vor der Allylierung weitestgehend so modifiziert werden, dass dieser bereits die Enonfunktion trägt. Natürlich könnte dies mit einer gewissen Konkurrenz der Carbonyle (Aldehyd, Enon und Lacton) innerhalb der Allylierungsreaktion einher gehen, wobei der Aldehyd reaktiver sein und somit bevorzugt reagieren sollte.



Schema 90: Vergleich der Folgeschritte je nach verwendetem Elektrophil: Alkylhalogenid **244** (blau) oder Allyliodid (**270**; orange).

Durch Anwendung der in Schema 89 gezeigten, leicht optimierten Bedingungen konnte F. MÖLLER seine Bachelorarbeit mit erstmaligem Erhalt des Additions- und Alkylierungsproduktes *rac*-**273** in 23% Ausbeute abschließen.^[146] Da die moderate Ausbeute u.a. auf Löslichkeitsprobleme zurückzuführen war, konnte in eigenen Arbeiten durch optimierte Reaktionsführung und eine leichte Variation der Temperaturen eine verbesserte Ausbeute von 72% erreicht werden (s. Schema 91). Mittels NOESY-Spektren konnte erneut die *trans*-Stellung der in β -Position befindlichen Seitenkette sowohl zum Ethylrest als auch zum α -ständigen Rest bestätigt werden. Die roten Pfeile spiegeln die Kontakte oberhalb der Ebene und der blaue unterhalb derer wider. Demnach korrelierte das nach oben zeigende Proton in Position 5-H mit dem aus der Ebene ragenden Proton in Position 2-H. Da die Seitenkette in β -Position ebenfalls nach vorne zeigt, konnte des Weiteren ein Kontakt von 2-H zu den Protonen an 9-H und 10-H

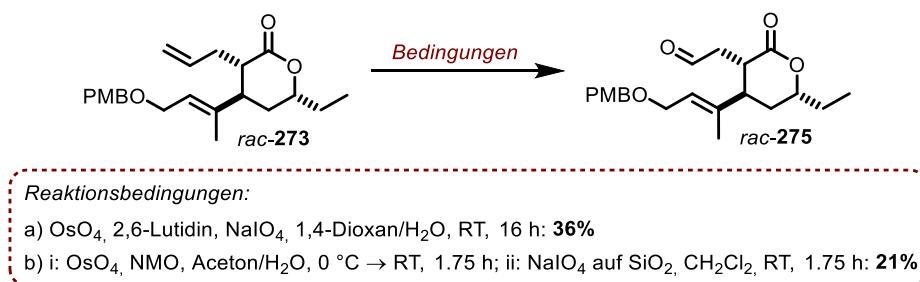
festgestellt werden. Bestätigt werden konnte dies durch die Interaktion von 12-H und 3-H, welche sich unterhalb der Molekülebene befinden.



Schema 91: Kupfer-vermittelte 1,4-Addition an Lacton *rac*-**86** mit nachfolgender C-Alkylierung des intermediär entstehenden Esterenolats zur Synthese von *rac*-**273**.

Auch wenn die Maskierung des Lactons als Acetal in *rac*-**274** (s. Schema 90) eine gewisse Sicherheit für die geplante Allylierung bietet, sollte dennoch getestet werden, ob die weitere Sequenz ebenso mit der Lactoneinheit in *rac*-**273** möglich ist, da dies in Summe vier Synthesestufen (Reduktion, Acetalbildung, Acetalspaltung und Oxidation) einsparen würde.

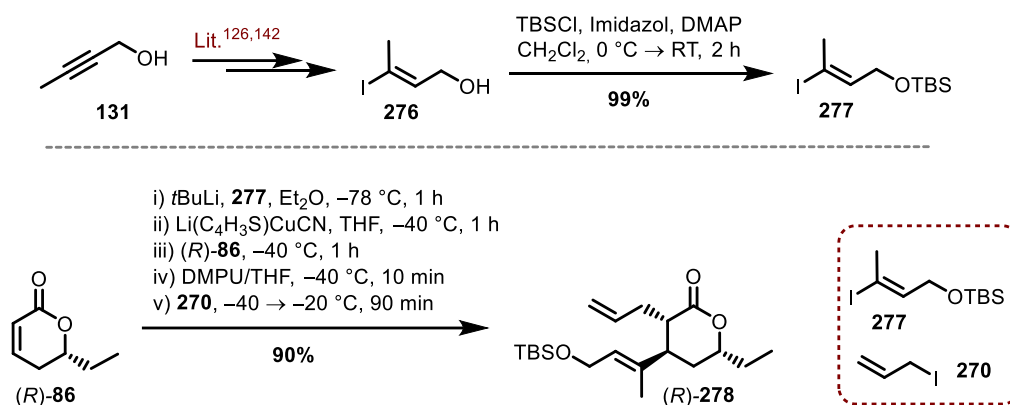
Aufgrund der beiden genannten Planänderungen (Beibehalten des Lactons und vorgezogener Aufbau des Enonsystems) wurde somit nachfolgend in Anlehnung an die Arbeiten von YANG *et al.*^[171] der oxidative Abbau zu Aldehyd *rac*-**275** sowohl einstufig als auch zweistufig am Lacton *rac*-**273** getestet. In beiden Fällen wurden mangelhafte Ausbeuten erhalten, wobei festzuhalten ist, dass die *one-pot*-Reaktion mit 36% effizienter verlief.



Schema 92: Oxidativer Abbau der Olefineinheit zu Aldehyd *rac*-**275** innerhalb einer *one-pot*-Reaktion (a) oder zweistufig (b), wobei das in i) erhaltene Diol ohne Aufreinigung in ii) weiter umgesetzt wurde.

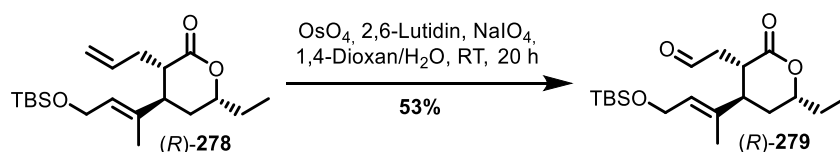
Bevor allerdings diesbezüglich weitere Optimierungsarbeiten getätigt wurden, sollte erneut über eine effizientere Änderung der Synthesesequenz nachgedacht werden. Zu Beginn der kooperativen Arbeiten wurde innerhalb der ZWEIFEL-Route von den Schwierigkeiten der Darstellung des Aldehyds (*R*)-**250** berichtet (s. Schema 81).^[142] Die Darstellung dessen durch

Entschützung des primären PMB-Ethers (*R*)-**252** und nachfolgender Oxidation des Acetals verlief in mangelhaften 36% Ausbeute. Basierend auf diesen Erfahrungen wurde in Kombination mit dem in den Schemata 91 und 92 gezeigten, positiven Verlauf der Sequenz ein Schutzgruppenwechsel vorgeschlagen. Durch Einsatz von Allyliodid **270** bedarf es keiner orthogonalen Schutzgruppenstrategie innerhalb der β -ständigen Seitenkette, weshalb im Folgenden der primäre Allylalkohol mit einer TBS-Schutzgruppe versehen werden sollte. Aufgrund dessen wurde das Iodid **277** zur Ausbildung des *mixed-higher-order*-Cuprates verwandt (s. Schema 93). Eben jenes wurde ausgehend vom korrespondierenden Alkohol **276**, der durch eine zweistufige, literaturbekannte Synthese ausgehend von Alkinol **131** zugänglich war,^[125,141] durch TBS-Schützung in sehr guter Ausbeute dargestellt. Aufgrund des bisher positiven Verlaufs der 1,4-Addition mit darauffolgender *C*-Alkylierung wurde ab diesem Zeitpunkt mit dem enantiomerenreinen Lacton (*R*)-**86** gearbeitet und dadurch das Produkt (*R*)-**278** durch leichte Optimierung hinsichtlich Reaktionstemperaturen in sehr guten 90% Ausbeute erhalten.



Schema 93: Synthese des TBS-geschützten Iodids **277** für die Darstellung von (*R*)-**278**.

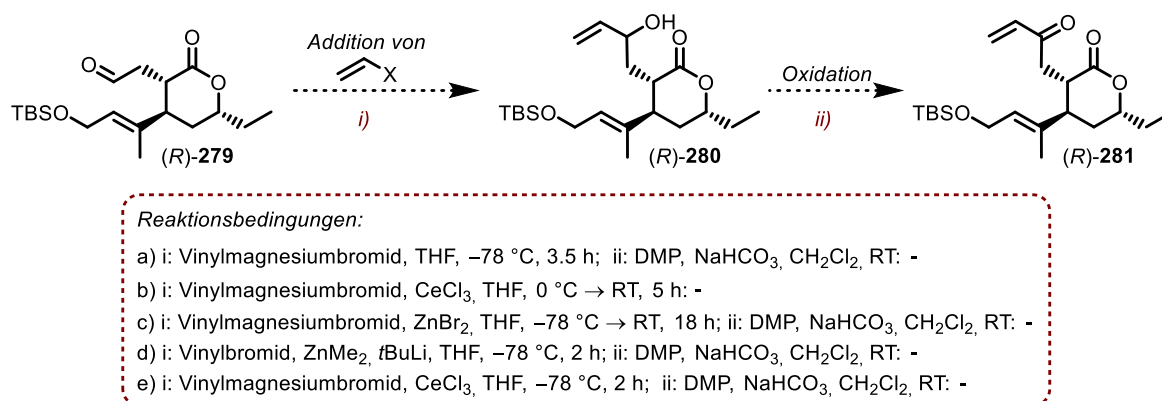
Um nun nachfolgend das Enonsystem in α -Position aufzubauen, wurde in Anlehnung an die in Schema 92 gezeigten Bedingungen ebenfalls der oxidative Abbau an Lacton (*R*)-**278** versucht.^[171] Aufgrund dessen, dass am PMB-geschützten System *rac*-**273** sich der einstufige Ansatz bewährte und unter Anwendung auf das aktuelle System (*R*)-**278** eine gute Ausbeute von 53% erzielte, wurde die zweistufige Variante außer Acht gelassen (s. Schema 94).



Schema 94: Oxidativer Abbau der Olefineinheit zu Aldehyd (*R*)-**279** innerhalb der *one-pot*-Reaktion.

Der weitere Plan sah vor, einen Vinylrest, beispielsweise durch Verwendung von Vinylmagnesiumbromid, an Aldehyd (*R*)-**279** zu addieren und den entstehenden sekundären Alkohol in

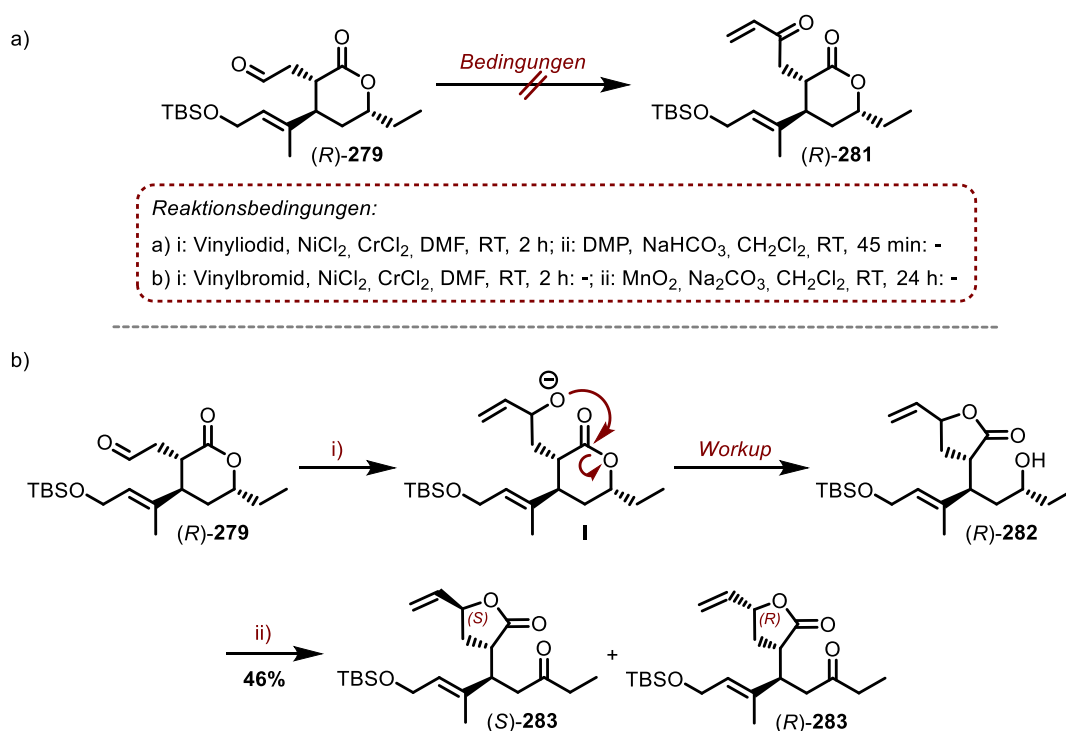
(*R*)-**280** zum Enonsystem in (*R*)-**281** zu oxidieren (s. Schema 95). Trotz der Gefahr, dass die jeweilige zu addierende Vinylspezies ebenso am Carbonylkohlenstoff der Lactoneinheit angreifen könnte, sollte aufgrund von Literaturbeispielen^[172–174] dennoch der Versuch unternommen werden. Zu Beginn wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ versucht, mittels Vinylmagnesiumbromid die C_2 -Einheit in Anlehnung an die Literatur^[175] anzufügen (a). Jedoch scheiterte der Ansatz. In Folge dessen sollte der Vinylrest entweder unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid (b oder c) oder Vinylbromid (d) auf Cer^[176] oder Zink^[171,177] transmetalliert werden. Die Ansätze verblieben jedoch ebenfalls ohne Erfolg, ebenso wie der Versuch, CeCl_3 als LEWIS-Säure zur zusätzlichen Aktivierung des Aldehyds einzusetzen (e).^[178] In all den genannten Versuchen war Umsatz des Edukts (*R*)-**279** zu beobachten, wobei allerdings kein gewünschtes Produkt (*R*)-**280** durch säulenchromatographische Aufreinigung erhalten werden konnte. Auch die direkte Oxidation der Rohprodukte auf Stufe des vermeintlichen Alkohols (*R*)-**280** schlugen fehl.



Schema 95: Durchgeführte Versuche zum Aufbau des Enons (*R*)-**281** ausgehend von Aldehyd (*R*)-**279**.

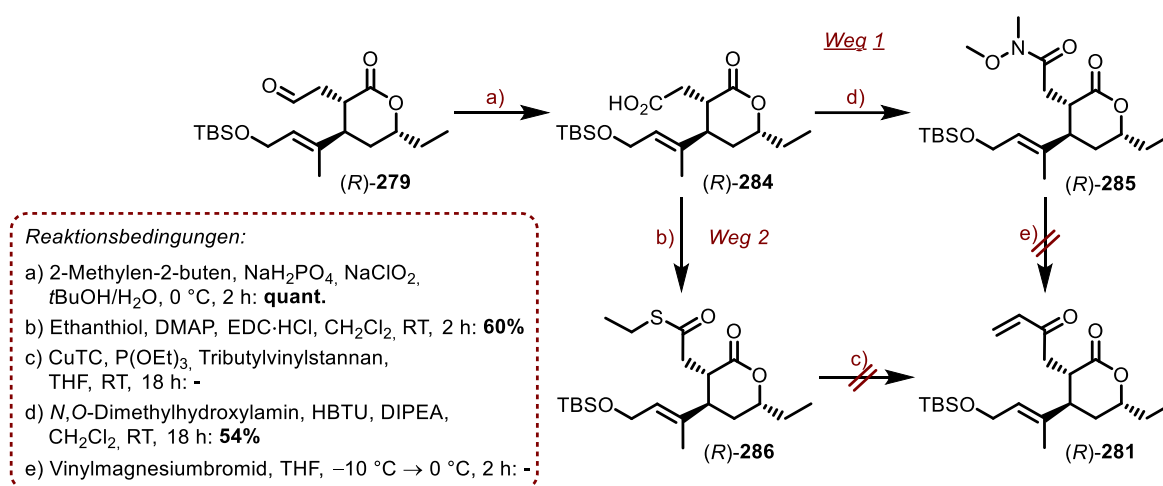
Als abschließender Versuch wurde eine NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Kupplung (NHK) angestrebt. Diese sollte unter Verwendung sowohl von Vinyljodid^[179] als auch Vinylbromid^[180] durchgeführt werden (s. Schema 96-a). In beiden Fällen wurde das Rohprodukt aufgearbeitet und sogleich mit unterschiedlichen Oxidationsmethoden versucht, das Enonsystem (*R*)-**281** zu erhalten. Während unter den in b) genannten Reaktionsbedingungen lediglich ein undefinierbares Produktgemisch erhalten wurde, wurde durch die Reaktionsabfolge in a) ein definiertes Produkt isoliert. Es stellte sich jedoch heraus, dass es sich hierbei nicht um das gewünschte Enon (*R*)-**281**, sondern um das Umesterungsprodukt in Form der beiden Diastereomere (*S*)-**283** und (*R*)-**283** handelte (s. Schema 96-b). Im Anschluss an die Addition des Vinylrestes innerhalb der NHK-Reaktion griff das intermediär entstehende Alkoholat intramolekular das Carbonyl des Lactons an (siehe Schema 96; **I**), wodurch sich das neue, fünf-gliedrige Lactonsystem (*R*)-**282** ausbildete. Die anschließende Reaktion mit DMP oxidierte den

entstandenen, sekundären Alkohol und es wurden die beiden Ketone (*S*)-**283** und (*R*)-**283** in gemeinsamer Ausbeute von 46% erhalten.



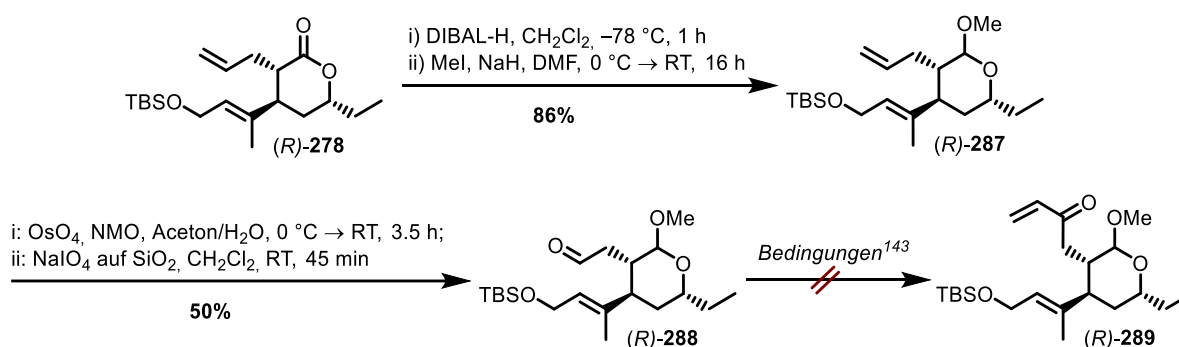
Schema 96: Versuche, mittels NHK-Reaktion das Enonsystem in (*R*)-**281** ausgehend von Aldehyd (*R*)-**279** aufzubauen (a) inklusive der Beschreibung der während der Reaktion entstehender Nebenprodukte (*S*)-**283** und (*R*)-**283**.

Im Folgenden lag der Fokus darauf, dass während der durchgeführten Reaktion kein Alkoholat als Zwischenstufe auftrat. Die in Betracht gezogenen Alternativen sind in Schema 97 gezeigt. Demnach sollte der Aldehyd (*R*)-**279** zunächst zur Säure (*R*)-**284** oxidiert werden, was in quantitativen Ausbeuten erfolgte. Im Anschluss daran ergaben sich zwei potenzielle Möglichkeiten. Weg 1 sah vor, die Säure (*R*)-**284** in das Weinrebamid (*R*)-**285** zu überführen,^[181] um durch anschließende Addition von Vinylmagnesiumbromid das Enon (*R*)-**281** zu generieren.^[182] Leider verblieb dieser Ansatz ohne Erfolg, was möglicherweise auf die Konkurrenz zwischen den Carbonylkohlenstoff der Amidfunktion und der Lactoneinheit zurückzuführen ist. Innerhalb von Weg 2 wurde ausgehend von Säure (*R*)-**284** der Thioester (*R*)-**286** dargestellt,^[183] um darauffolgend eine LIEBESKIND-SROGL-ähnliche Kupplungsreaktion durchführen zu können.^[184] Letzteres ergab allerdings ebenfalls nicht das gewünschte Produkt (*R*)-**281**.



Schema 97: Alternative Möglichkeiten zum versuchten Aufbau des Enon (*R*)-**281**.

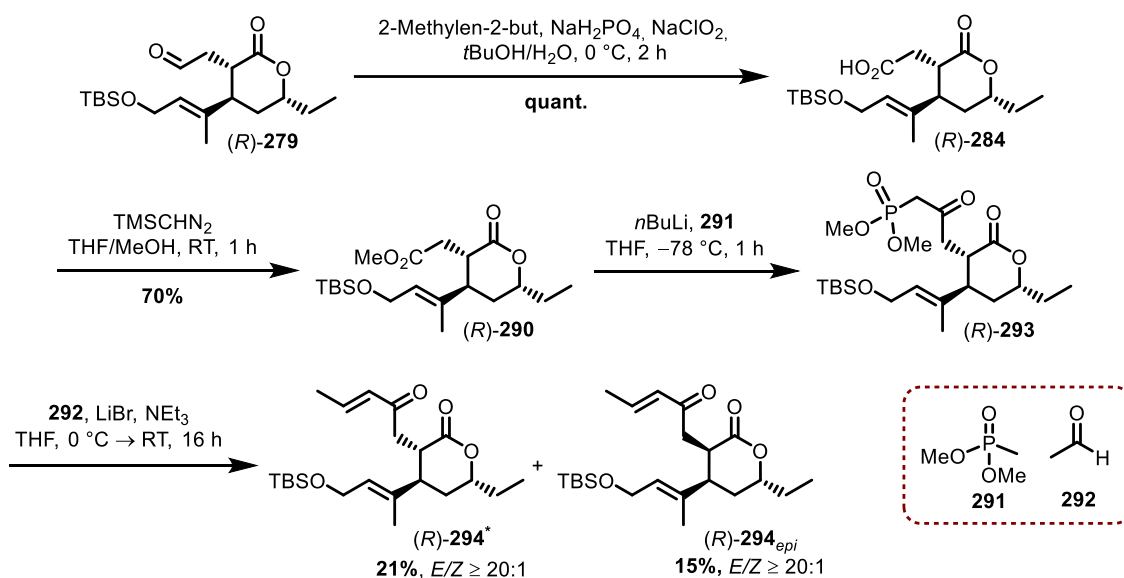
Innerhalb der kooperativen Arbeiten testete N. KLANGWART ähnliche Transformationen, indem er ebenfalls auf Stufe des Aldehyds versuchte, die Vinyleinheit auf unterschiedliche Art anzubringen (s. Schema 98).^[142] Um potenziellen Neben- oder Konkurrenzreaktionen durch die Lactoneinheit oder dessen α -ständigen Proton aus dem Weg zu gehen, stellte er hierfür ausgehend von Lacton (*R*)-**278** das entsprechende Vollacetal (*R*)-**287** dar. Entgegen den Erwartungen war es dennoch nicht möglich, das Enonsystem in (*R*)-**289** ausgehend von Aldehyd (*R*)-**288** aufzubauen.



Schema 98: Versuche von N. KLANGWART, ausgehend vom geschützten System (*R*)-**287** über Addition des Vinylrestes an den Aldehyd (*R*)-**288** das Enon (*R*)-**289** aufzubauen.^[142]

Basierend auf den bisher gesammelten Erfahrungen wurde über eine alternative Synthesestrategie nachgedacht, welche einerseits den bislang beobachteten Nebenreaktionen aus dem Weg gehen sollte und zudem eine gewisse Flexibilität bei erneut auftretenden Schwierigkeiten bietet. Diese sah vor, die Enoneinheit im weiteren Verlauf durch eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (HWE) einzuführen. Dies sollte vorerst am System des Lactons (*R*)-**279** versucht werden und bei etwaigen Problemen auf das Vollacetal (*R*)-**288** übertragen werden. Hierzu wurde der Aldehyd (*R*)-**279** unter Verwendung der bereits bekannten Bedingungen

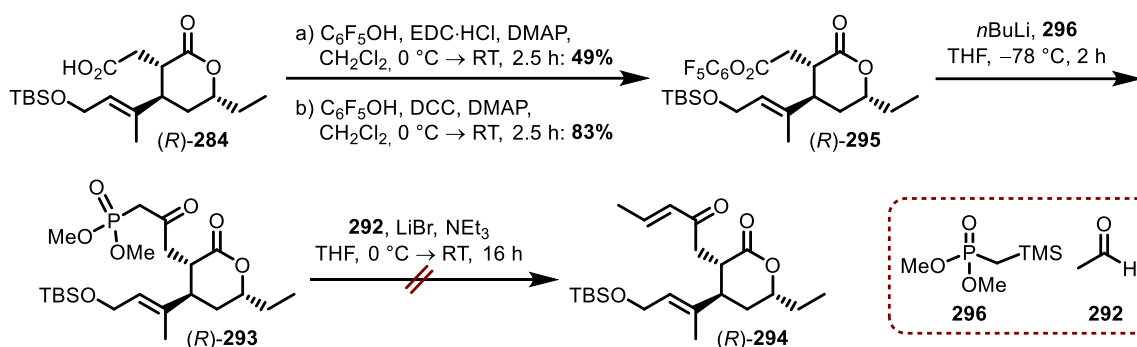
(s. Schema 97) zunächst in einer quantitativen Ausbeute zur Säure (*R*)-**284** oxidiert, welche im Anschluss mittels TMS-Diazomethan zum Methylester (*R*)-**290** reagierte (s. Schema 99). Für die bevorstehende HWE-Reaktion wurde dieser demnach in das Phosponat (*R*)-**293** überführt, um anschließend durch Umsatz mit Acetaldehyd (**292**) das Enon (*R*)-**294** zu erhalten ($E/Z \geq 20:1$).^[185] Jedoch stellte sich heraus, dass während der beschriebenen Sequenz eine Epimerisierung in der α -Position zum Lacton erfolgte und somit ebenfalls Enon (*R*)-**294_{epi}** dargestellt wurde. Es resultierte eine Gesamtausbeute von 36%, wobei das gewünschte Enon (*R*)-**294** im Überschuss entstand. Die beschriebene Nebenreaktion könnte in der Basizität des deprotonierten Phosponats begründet liegen, das anteilig, statt nukleophil den Methylester anzugreifen, in α -Position deprotonierte. Dies wiederum würde ebenfalls die niedrige Ausbeute erklären.



Schema 99: Neue Synthesestrategie zur Darstellung des gewünschten Enons (*R*)-**294**.

Um der Epimerisierung vorzubeugen, sollte statt dem Methylester **290** unter Verwendung von Pentafluorphenol ein Ester generiert werden, welcher entsprechend elektrophiler ist, um den gewünschten Angriff des Phosponats zu bevorzugen (s. Schema 100). Ester (*R*)-**295** wurde auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt, wobei sich die Verwendung von DCC als positiver herausstellte.^[186] Um nun davon ausgehend Enon (*R*)-**294** zu generieren, wurde der Ester (*R*)-**295** ebenso ins Phosponat (*R*)-**293** überführt, um dieses anschließend in der HWE-Reaktion einzusetzen. Allerdings konnten so maximal Spuren an Produkt detektiert werden, weshalb dieser Ansatz ebenfalls als gescheitert deklariert wurde. Auf eine tiefere Analyse wurde an dieser Stelle jedoch verzichtet und die in Schema 99 gezeigte Sequenz auf

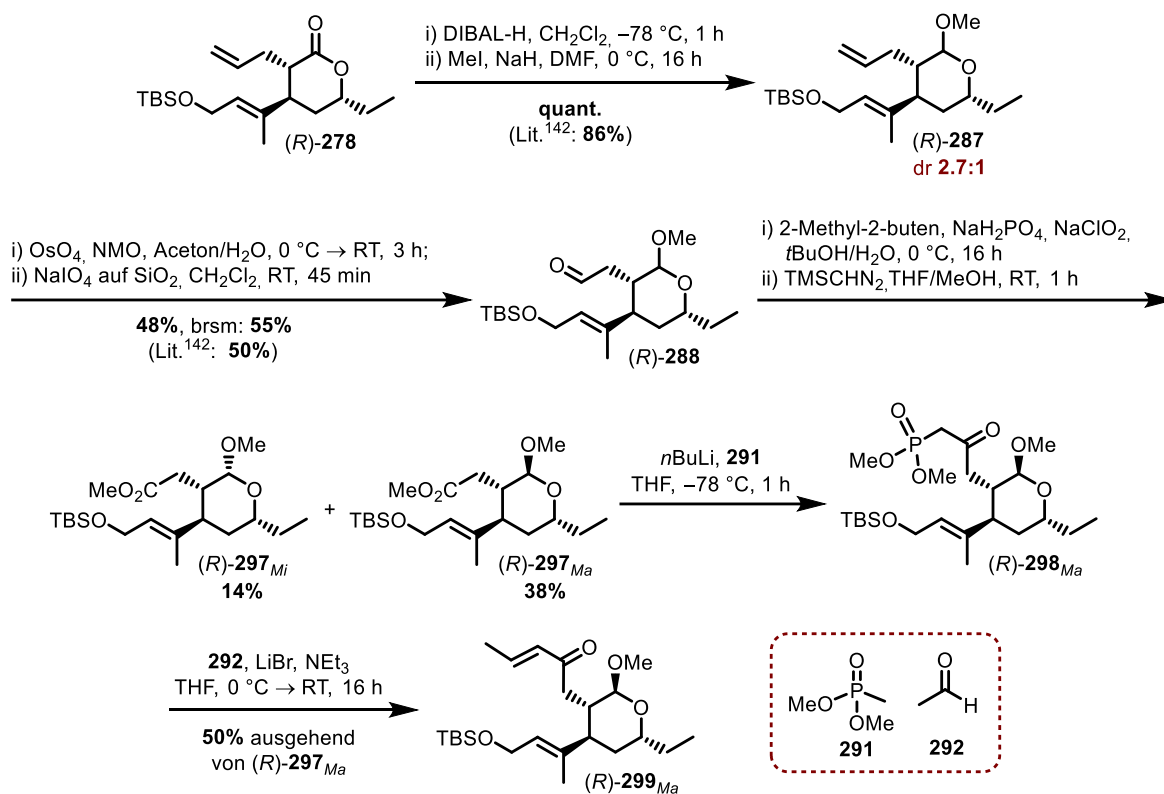
das Vollacetal (*R*)-**288** übertragen, um vorerst auf längerem, aber sicherem Weg das Zielprodukt zu generieren.



Schema 100: Überführung der Säure (*R*)-**284** in den fluorierten Ester (*R*)-**295**, um der vorher beobachteten Epimerisierung vorzubeugen.

Demnach wurde Lacton (*R*)-**278** in Analogie zu den Arbeiten von N. KLANGWART^[142] vorab durch Reduktion und anschließender Reaktion mit MeI in das Vollacetal (*R*)-**287** überführt, wobei dieses als untrennbares Diastereomeregemisch im Verhältnis von 2.7:1 vorlag. Bezugnehmend auf die Arbeiten von YANG *et al.*^[171] wurde der oxidative Abbau zum Aldehyd (*R*)-**288** zweistufig durchgeführt, wodurch eine moderate Ausbeute von 48% erzielt wurde. In Analogie zum Lacton folgte eine PINNICK-Oxidation zur korrespondierenden Säure, welche mit TMS-Diazomethan in den Ester (*R*)-**287** überführt wurde. Auf dieser Stufe war eine Trennung der beiden Diastereomere erfolgreich, welche isoliert in einem Verhältnis von 2.7:1 vorlagen. Da für den weiteren Verlauf des Syntheseplans die Konfiguration des betrachteten Stereozentrums irrelevant ist, wurde vorerst mit dem Hauptdiastereomer des Esters (*R*)-**297_{Ma}** weitergearbeitet, um zunächst die geplante Sequenz auf deren Potential zu prüfen. Um final die HWE-Reaktion zum Aufbau des Enonsystems durchführen zu können, wurde das Phosphonat (*R*)-**298** synthetisiert, welches ohne weitere Aufarbeitung der HWE-Reaktion zugeführt wurde.^[185] Somit konnte über zwei Stufen das Enon (*R*)-**299** erstmalig enantiomerenrein in moderaten 50% Ausbeute zugänglich gemacht werden.

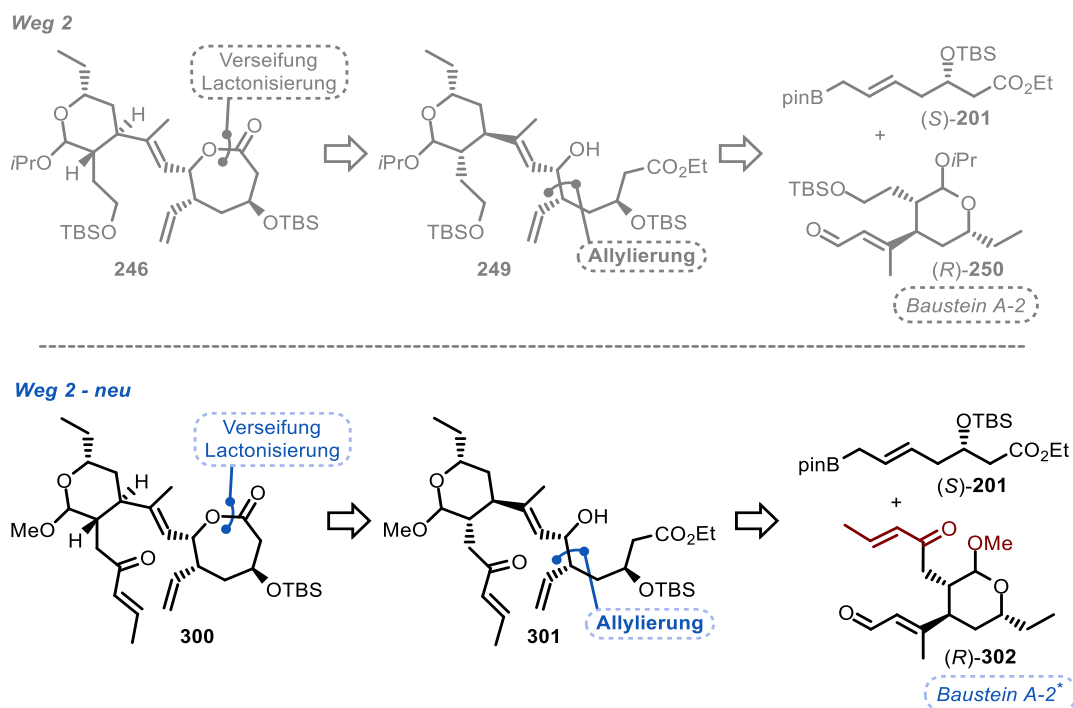
Die in Schema 101 gezeigten Reaktionen wurden anschließend von F. KOLAR innerhalb dessen Masterarbeit weiterverfolgt und anteilig optimiert.^[187]



Schema 101: Übertragung der Synthesestrategie aus Schema 99 auf das Vollacetal (R)-287, um das optimierte Enon (R)-299_{Ma} zu erhalten.

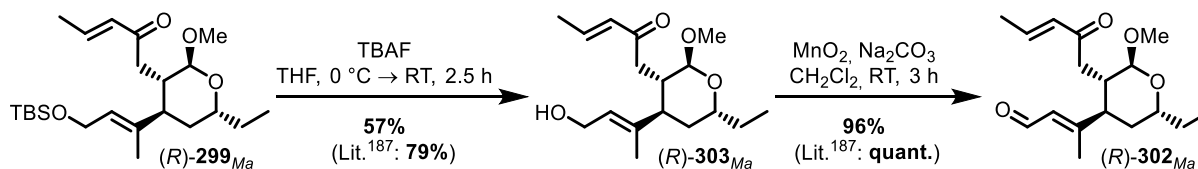
4.2.2 Allylierung des Bausteins A-2* mit B-2 und Fertigstellung des siebengliedrigen Lactons

Der zu Beginn des Kapitels gezeigte Synthesepfad (grau, aus Schema 88) wurde demnach, wie in Schema 102 gezeigt, aktualisiert.



Schema 102: Aktualisierter retrosynthetischer Plan zur Synthese des Metathesevorläufers **301**, wobei (*R*)-**302** den erneut optimierten Baustein A-2* darstellt (Unterschiede zu (*R*)-**250** farblich gekennzeichnet).

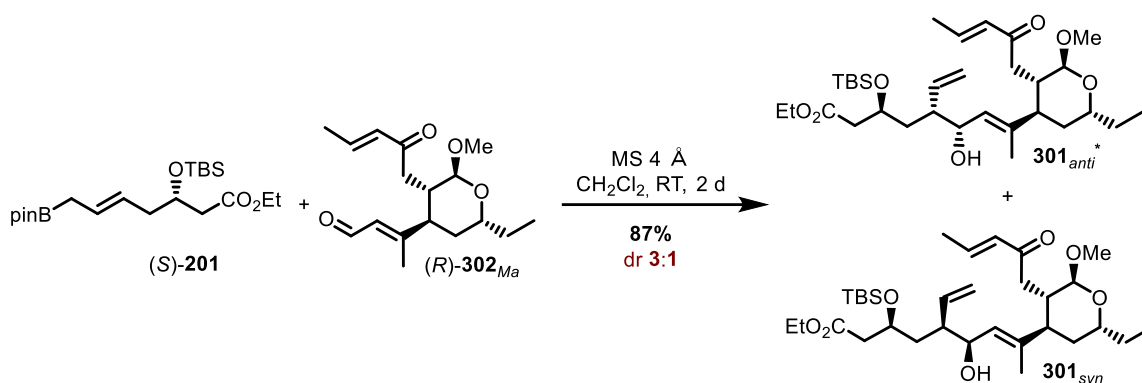
Um den optimierten Baustein A-2*-(*R*)-**302** final darzustellen, wurde in Analogie zu den Arbeiten von F. KOLAR^[187] zunächst der primäre Alkohol durch Desilylierung freigesetzt und nachfolgend unter Verwendung von MnO₂ zum Aldehyd (*R*)-**302**_{Ma} oxidiert (s. Schema 103).



Schema 103: Überführung des Enons (*R*)-**299**_{Ma} in den Aldehyd (*R*)-**302**_{Ma}, welcher als Zielbaustein-A-2* in der Allylierung eingesetzt werden soll.

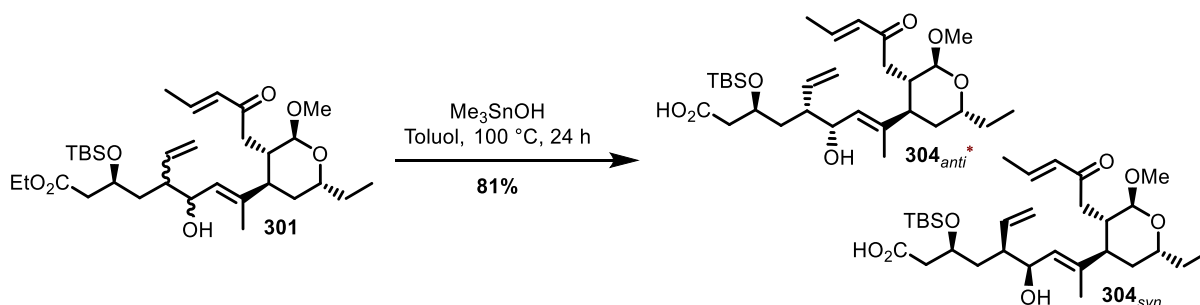
Basierend auf den bisher durchgeführten Allylierungen wurde trotz des größeren synthetischen Aufwands für Aldehyd (*R*)-**302**_{Ma} dieser im Überschuss von 1.35 Äquivalenten eingesetzt. Das Diastereomerenpaar **301**_{anti}* und **301**_{syn} konnte so in einer guten Ausbeute von 87% in einem untrennbaren Gemisch von 3:1 dargestellt werden. Allerdings konnte auf Basis der erhaltenen

spektroskopischen Daten an dieser Stelle keine Aussage darüber getroffen werden, ob das für den Naturstoff nötige Diastereomer **301_{anti}*** bevorzugt vorlag (s. Schema 104). Wurde versucht, den Überschuss des Aldehyds (*R*)-**302_{Ma}** zu reduzieren oder diesen gar als limitierende Komponente einzusetzen, wurden schlechtere Ausbeuten erhalten oder im Falle des 1:1-Verhältnisses lediglich nicht identifizierbare Nebenprodukte statt der gewünschten Produkte **301_{anti}*** und **301_{syn}**.



Schema 104: Verbinden der beiden Bausteine (*S*)-**201** und Aldehyd (*R*)-**302_{Ma}**.

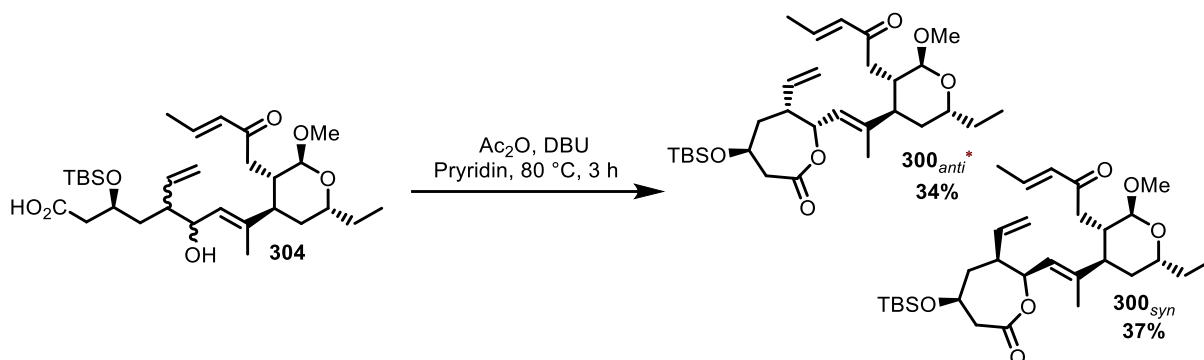
Um im Folgenden die Lactonisierung zu ermöglichen, sollte – analog zu den bisherigen Synthesen des siebengliedrigen Lactons (siehe Schema 41, 43, 58, 68) – der Ethylester mittels LiOH zur Säure **304** verseift werden. Neben der erfolgreichen Freisetzung der Säure musste allerdings ebenso der Verlust des Enonsystems festgestellt werden. Aufgrund dessen wurden Alternativen getestet (s. Schema 105). Als erfolgreich stellte sich hierbei Me₃SnOH heraus, welches anfangs in 1,2-DCE bei 80 °C eingesetzt wurde.^[188] So konnte eine Ausbeute von 69% erzielt werden, welche durch den Lösungsmittelwechsel zu Toluol und einer leicht erhöhten Temperatur von 100 °C auf sehr gute 81% gesteigert werden konnte.



Schema 105: Freisetzung der Säure **304** durch Spaltung des Ethylesters in Allylierungsprodukt **301**.

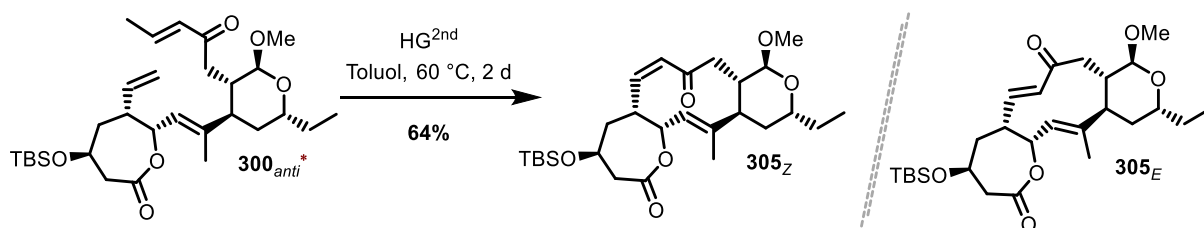
Zur Überführung der Säure **304** in das gewünschte Lacton wurden die bereits im vorherigen Abschnitt etablierten Bedingungen (s. Tabelle 13) angewandt. Die Verwendung von Ac₂O und DBU führte zu einer geinterten Ausbeute von 71% an den beiden in Schema 106 gezeigten

Diastereomeren **300_{anti}*** und **300_{syn}**, welche an dieser Stelle säulenchromatographisch trennbar waren. Das für den Naturstoff benötigte System **300_{anti}*** wurde hierbei anteilig in einer Ausbeute von 34% erhalten. An dieser Stelle ist festzuhalten, dass auch bei Wiederholung der Sequenz aufgrund schwankender Ausbeuten der isolierten Lactone **300_{anti}*** und **300_{syn}** rückschließend keine fundierte Aussage über die Zuordnung der Haupt- und Minderkomponente innerhalb der Allylierung getroffen werden konnte.



Schema 106: Überführung der Säure **304** in die das siebengliedrige Lacton in **300_{anti}*** und **300_{syn}**.

Trotz der bisher erhaltenen moderaten Ausbeute an gewünschtem Lacton **300_{anti}*** wurde sich vorerst auf den bevorstehenden Schlüsselschritt – die Ringschlussmetathese – konzentriert. Einer möglichen Beeinflussung des Diastereomerenverhältnisses und damit bestenfalls gesteigerten Menge an Zielprodukt **300_{anti}*** sollte im späteren Verlauf Beachtung geschenkt werden. Um die bestmöglichen Bedingungen für die bevorstehende RCM zu finden, wurde zunächst die Aktivität der Katalysatoren innerhalb der Reaktion in sehr kleinen Ansätzen (3 mg) getestet und mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Zu Beginn wurden die weniger reaktiven GRUBBS-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation in CH_2Cl_2 bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ getestet. In keinem der beiden Fälle konnte Umsatz detektiert werden. Das Dien **300_{anti}*** lag unverändert vor. Erst der Wechsel zu $\text{HG}^{2\text{nd}}$ in Toluol bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ zeigte Umsatz zum gewünschten Metatheseprodukt **305**. So konnte der Zehnring **305** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 64% erhalten werden.



Schema 107: Ringschlussmetathese des Vorläufers **300_{anti}*** zum cyclischen Enon **305_Z**.

Allerdings stellte sich heraus (Kopplungskonstante von $J = 11.7$ Hz), dass die Ringschlussmetathese nicht das gewünschte, für den Naturstoff **1** nötige *E*-konfigurierte Enon **305_E** hervorbrachte, sondern das *Z*-konfigurierte Produkt **305_Z**, welches somit das thermodynamisch günstigere Isomer zu sein schien. Das zugehörige ¹H-NMR-Spektrum weist außerdem eine zusätzliche Besonderheit auf. In einem klassischen MICHAEL-System ist aufgrund des Elektronenzugs der Carbonylgruppe eine Entschirmung des β -ständigen Proton im Vergleich zum α -ständigen Proton zu verzeichnen. Bei Betrachtung des Metatheseprodukts **305_Z** allerdings ist der inverse Fall zu beobachten (s. Abbildung 17).

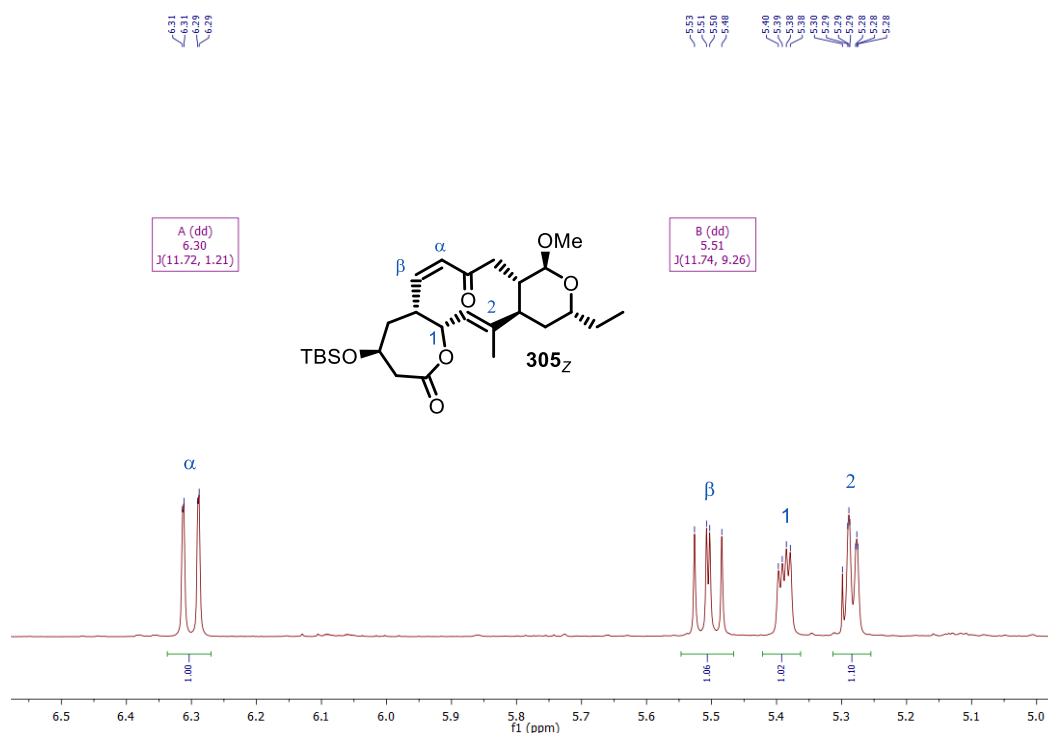
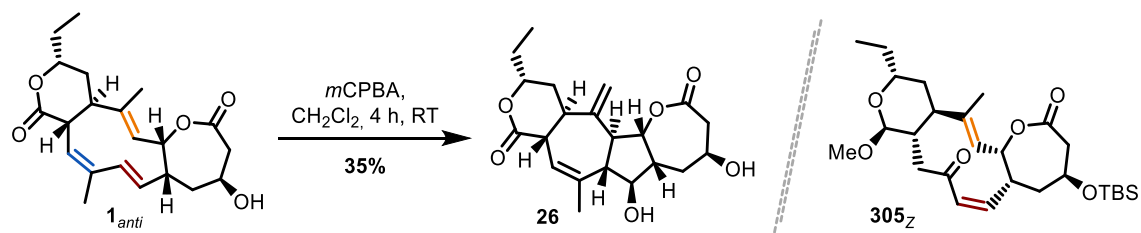


Abbildung 17: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums der Verbindung **305_Z**.

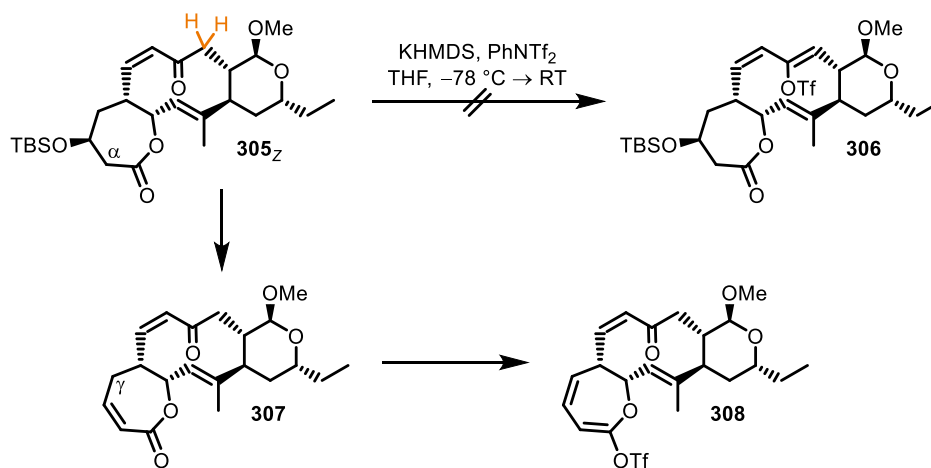
Dies lässt darauf schließen, dass das hier vorliegende Enon **305_Z** kein planares System ist, sondern dass die C,C- und C,O-Doppelbindung gegeneinander verdreht sind, was zur beschriebenen Beobachtung hinsichtlich der Protonensignale im NMR-Spektrum führt. Einerseits geht dies einher mit den anfänglich gemachten Beobachtungen zur Reaktivität der C,C-Doppelbindungen im fertigen Naturstoff **1**. Wurde zu Zwecken der Derivatisierung Collinolacton (**1**) mittels *m*CPBA epoxidiert, so wurde das tetracyclische Derivat **26** erhalten. Statt der erwarteten, isolierten Doppelbindung (orange) reagierte die disubstituierte Doppelbindung des konjugierten Systems (rot). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass auch im Naturstoff **1** die beiden C,C-Doppelbindungen der Butadienyleinheit gegeneinander verdreht sind (s. Schema 108; Vgl. Schema 8).



Schema 108: Betrachtung der Reaktivität der in Collinolacton vorhandenen Doppelbindungen.

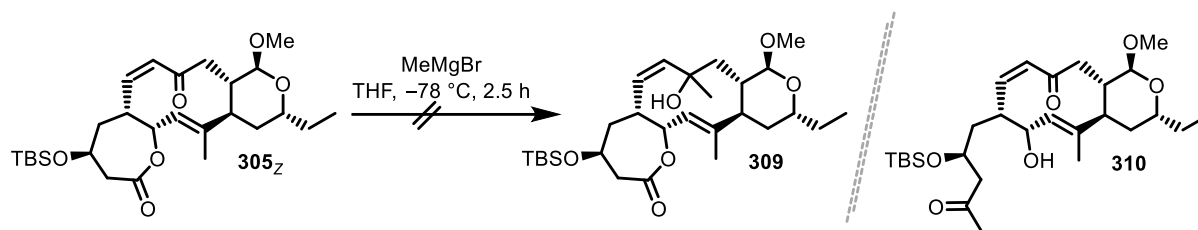
Andererseits wirkt dies für die verfolgte Syntheseroute die Fragestellung auf, wie die *Z*-konfigurierte C,C-Doppelbindung einerseits isomerisiert und andererseits das Butadiensystem eingeführt werden kann.

Um letztere Fragestellung zu beantworten, wurde unter Verwendung von KHMDS als Base und PhNTf₂ versucht, das Enoltriflat **306** auszubilden (s. Schema 109). Allerdings stellte sich heraus, dass nicht die gewünschte CH₂-Einheit (orange markiert) adressiert wurde. Es wurden zwei Produkte isoliert, welche aufzeigten, dass zuerst in α -Position zur Carbonylgruppe des Lactons deprotoniert und durch darauffolgende E₁cB-Eliminierung der OTBS-Einheit das MICHAEL-System **307** gebildet wurde. Dieses wurde anschließend im weiteren Reaktionsverlauf anteilig in γ -Position erneut deprotoniert, wodurch neben dem ungesättigten Lacton **307** in 27% Ausbeute ebenso das Triflat **308** in 13% Ausbeute gebildet wurde.



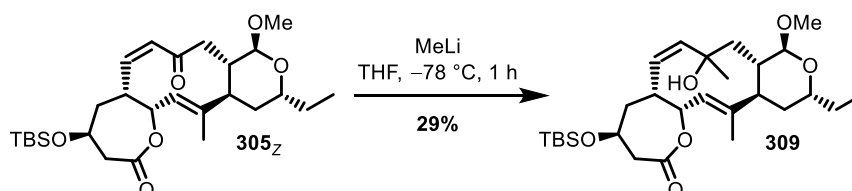
Schema 109: Versuch, das Enoltriflat **306** ausgehend vom Enon **305_Z** darzustellen.

Da das System **305_Z** durch Deprotonierung nicht in das gewünschte Enolat überführt werden konnte und stattdessen zur Eliminierung im siebengliedrigen Lacton neigte, wurde im Folgenden versucht, mittels MeMgBr zuerst die Methylgruppe einzuführen, um im Nachgang durch Eliminierung das Butadiensystem zu erhalten (s. Schema 110). Es zeigte sich, dass nach einer Reaktionszeit von 2.5 h 70% des Edukts reisoliert und als einziges Produkt das Methylketon **310** in 15% Ausbeute erhalten wurde.



Schema 110: Versuchte Addition von MeMgBr an das Enon **305_Z**.

Überraschend ist hierbei, dass lediglich eine Addition an die Carbonylgruppe des siebengliedrige Lactons erfolgte, was dafürspricht, dass die tetraedrische Zwischenstufe an dieser Stelle stabil ist. Außerdem legte dieses Ergebnis die Vermutung nahe, dass durch die *Z*-konfigurierte C,C-Doppelbindung die Carbonylgruppe des Enons möglicherweise in den Ring hinein zeigt und folglich für eine Koordination des Magnesiumions zu abgeschirmt ist, weshalb eine Übertragung des Methylrests an das Enon nicht möglich war. Auf dieser Vermutung basierend, wurde versucht, das Enon mittels MeLi zu adressieren (s. Schema 111). Außer Frage steht, dass dies deutlich härteren Bedingungen entspricht, was zur Folge hatte, dass Nebenprodukte auftraten. Allerdings sollte dieser Versuch primär zeigen, ob eine Addition an die Carbonylgruppe des Enons grundsätzlich möglich ist. Der tertiäre Alkohol **309** konnte so in 29% Ausbeute erhalten werden und es wurde erstmalig das komplette, tricyclische Kohlenstoffgerüst von Collinolacton (**1**) dargestellt.

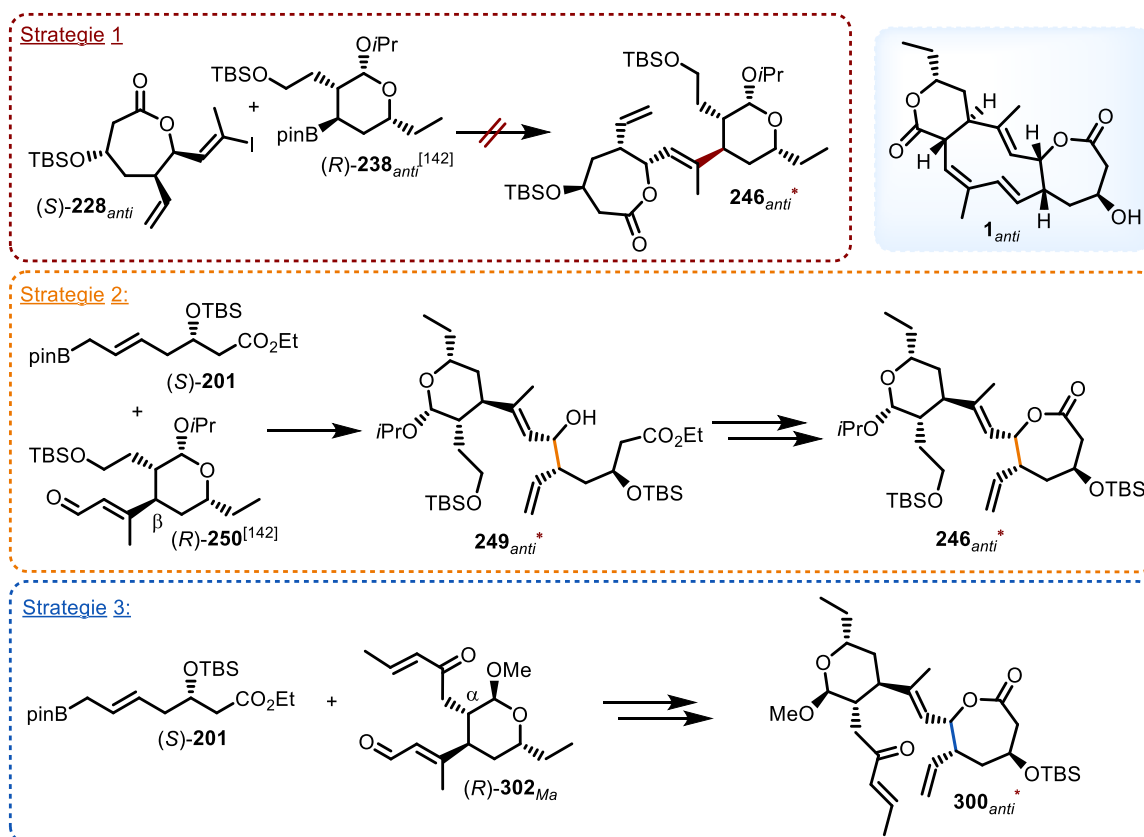


Schema 111: Addition von MeLi an das Enon **305_Z**.

In weiterführenden Arbeiten von N. KLANGWART soll nun untersucht werden, ob die Methylgruppe unter mildereren, nicht basischen Bedingungen (z.B. Verwendung von CeCl₃ oder LaCl₃·2LiCl) eingeführt werden kann.^[142]

5 ZUSAMMENFASSUNG

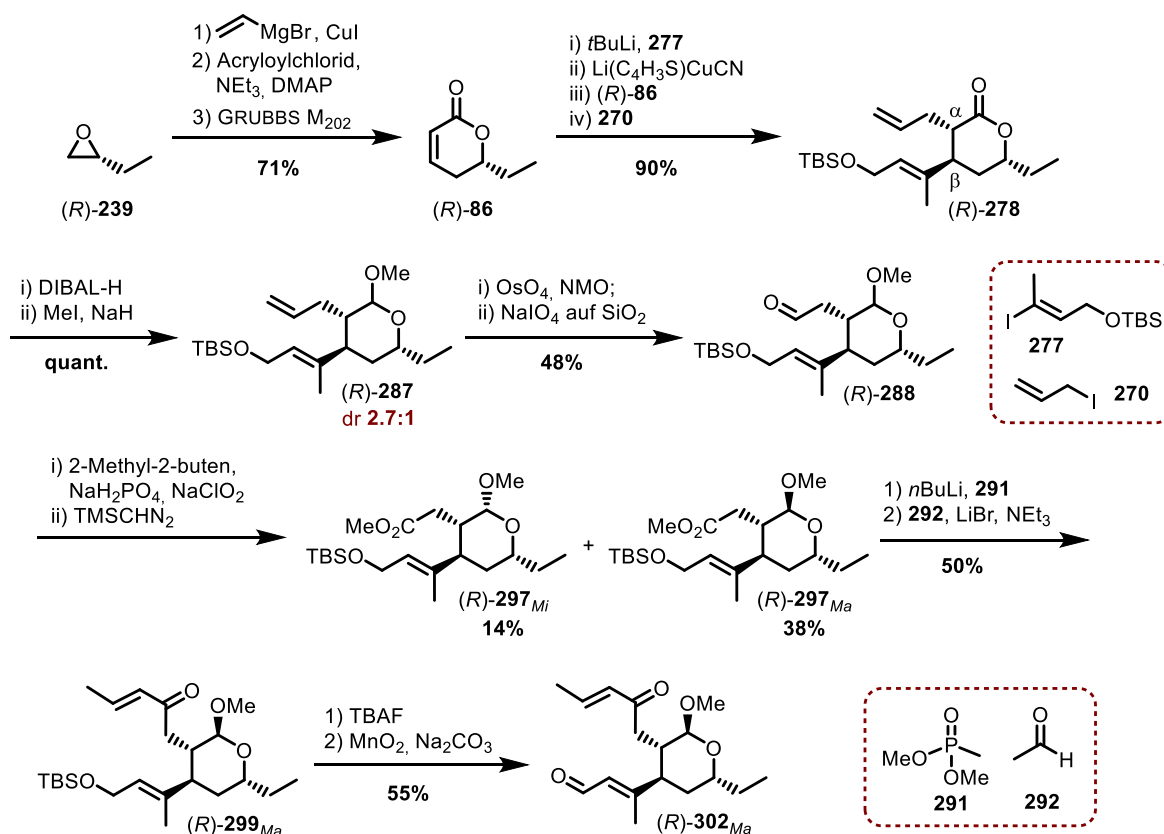
In der vorliegenden Arbeit wurde eine erste Totalsynthese zum Aufbau des Naturstoffs Collinolacton (**1**) untersucht. Dieses Vorhaben wurde in Form einer Kooperation zwischen den beiden Arbeitsgruppen VON ZEJSCHWITZ und KOERT durchgeführt und es wurden drei verschiedene synthetische Strategien verfolgt (s. Schema 112).



Schema 112: Übersicht der drei Strategien zur Etablierung der ersten Totalsynthese von Collinolacton (**1**). Die beiden Bausteine **(R)-238_{anti}** und **(R)-250** wurden durch N. KLANGWART synthetisiert.^[142]

Im Zuge der ersten verfolgten Strategie (Strategie 1, rot) wurde Baustein B-1 **(S)-228_{anti}** innerhalb einer zehnstufigen Sequenz in einer Gesamtausbeute von 12% dargestellt. Dieser sollte anschließend in einer ZWEIFEL-Olefinierung mit Boronsäureester **(R)-238_{anti}**, welcher in von N. KLANGWART^[142] synthetisiert wurde, verknüpft werden. Jedoch scheiterte dieser Versuch, weshalb der verwendete Baustein-A-1 **(R)-238_{anti}** in β -Position zum Aldehyd **(R)-250** (Beitrag von N. Klangwart)^[142] modifiziert wurde, wodurch Strategie 2 (orange) – Verknüpfung via Allylierung – im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt werden konnte. Nachfolgend konnte ausgehend von Alkohol **249_{anti}*** durch Verseifung des Ethylesters und anschließende Lactonisierung das siebengliedrigen Lacton **246_{anti}*** vervollständigt werden. Letztlich wurde diese Strategie allerdings zugunsten von Strategie 3 (blau) verworfen, da der

gezeigte Aldehyd (*R*)-**250** nur durch eine zehnstufige Sequenz mit einer durchschnittlichen Gesamtausbeute von lediglich 2% dargestellt werden konnte.^[142] Aldehyd (*R*)-**302_{Ma}** ist insofern modifiziert, dass in α -Position bereits die Enoneinheit vorhanden ist, welche nach Verbinden der beiden Bausteine ohne zusätzliche Reaktionsschritte die Ringschlussmetathese und damit das Schließen des mittleren zehngliedrigen Rings ermöglichen soll. Schema 113 zeigt die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Synthesesequenz von Aldehyd (*R*)-**302_{Ma}**.

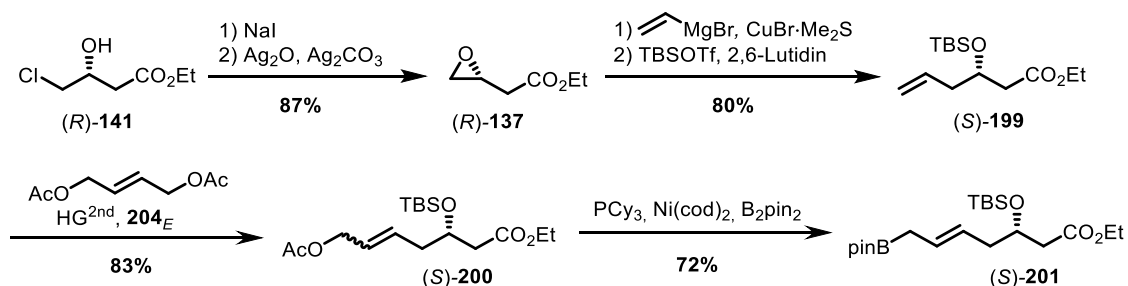


Schema 113: Synthese des Bausteins A-2 (*R*)-**302_{Ma}** ausgehend von Epoxid (*R*)-**239**.

Der durch Epoxidöffnung aus (*R*)-**239** erhaltene Homoallylalkohol wurde mit Acryloylchlorid verestert und nachfolgend unter Verwendung des Katalysators GRUBBS M_{202} in das Lacton (*R*)-**86** überführt. Durch 1,4-Addition mit anschließender C-Allylierung war es möglich, die beiden Seitenketten in sehr guter Ausbeute in α - und β -Position anzubringen. Um innerhalb der nachfolgenden Transformationen sowohl die Lactoneinheit und das α -ständige Stereozentrum zu schützen, wurde durch Reduktion und Methylierung das Vollacetal (*R*)-**287** als säulenchromatographisch untrennbares Diastereomergemisch (dr 2.7:1) dargestellt. Für den Aufbau des Enons in Baustein A-2 (*R*)-**302_{Ma}** war eine HWE-Reaktion geplant, weshalb zunächst die endständige C,C-Doppelbindung in Acetal (*R*)-**287** zweistufig zu Aldehyd (*R*)-**288** abgebaut wurde, um diesen via Oxidation und Veresterung in den korrespondierenden Ester (*R*)-**297_{Mi/Ma}** zu überführen. Auf dieser Stufe war eine Separierung der beiden

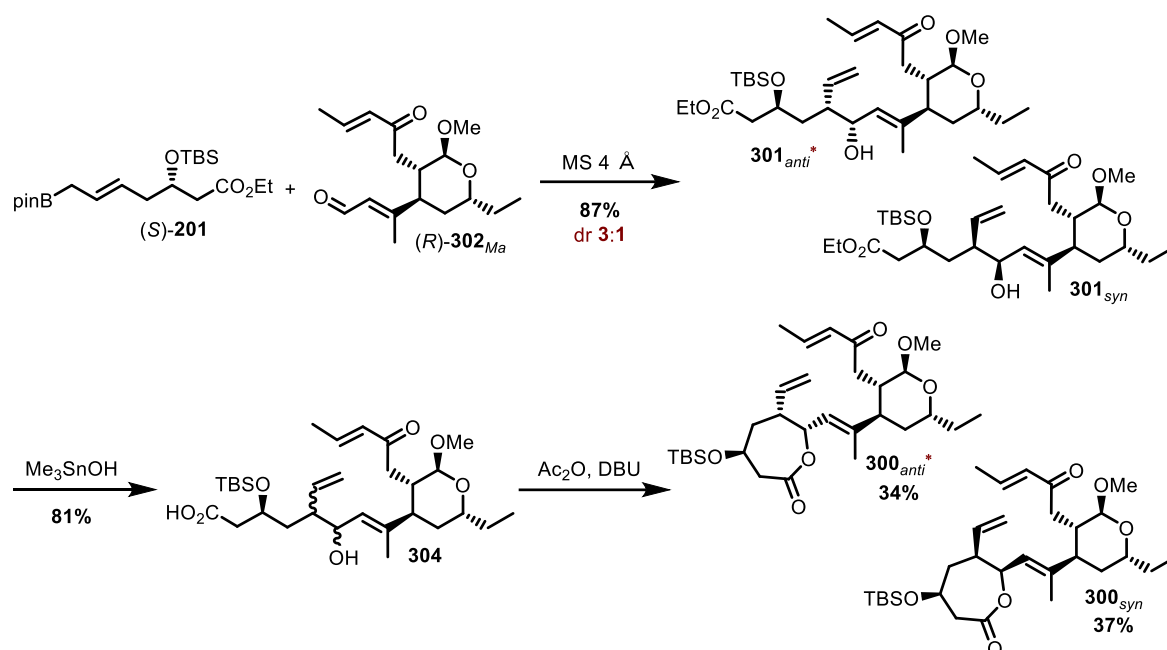
Diastereomere möglich. Zwar können beide für die Synthese des Naturstoffs eingesetzt werden, jedoch wurde die weitere Sequenz vorerst mit dem Hauptdiastereomer (*R*)-**297**_{Ma} verfolgt. Die erwähnte HWE-Reaktion ermöglichte den Aufbau und somit die Fertigstellung des Enonsystems in (*R*)-**299**_{Ma}. Es bedurfte somit abschließend einer Entschützung und nachfolgender Oxidation, um den gewünschten Aldehyd (*R*)-**302**_{Ma} zu erhalten. Die aufgezeigte Sequenz umfasst 11 Stufen und wurde im Rahmen dieser Arbeit mit einer Gesamtausbeute von 4% realisiert. Jedoch ist zu erwähnen, dass einige Ausbeuten innerhalb der kooperativen Arbeiten von N. KLANGWART,^[142] T. WATZENBORN^[189] und F. KOLAR^[187] inzwischen modifiziert und optimiert wurden.

Die Sequenz zur Synthese des Bausteins B-2 (*S*)-**201** ist in Schema 114 gezeigt. Diese begann mit Chlorid (*R*)-**141**, welches via FINKELSTEIN-Reaktion in das korrespondierende Iodid überführt wurde, das Silber-vermittelt die Darstellung des Epoxids (*R*)-**137** ermöglichte. Durch Epoxidöffnung wurde der Homoallylalkohol zugänglich gemacht, welcher nach Anbringen der TBS-Schutzgruppe durch GRUBBS-Metathese zum Acetat (*S*)-**200** verlängert wurde. Die nachfolgende Borylierung ergab Baustein B-2 (*S*)-**201** mit der für die Allylierung nötigen *E*-konfigurierte Doppelbindung.



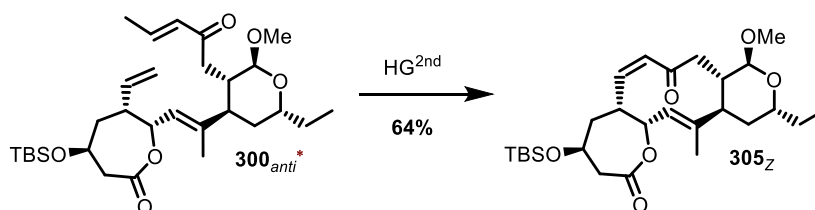
Schema 114: Zusammenfassende Darstellung zur Synthese des Bausteins B-2 (*S*)-**201** ausgehend von Chlorid (*R*)-**141**.

Nach erfolgreicher Darstellung beider Bausteine wurden diese innerhalb einer Allylierung miteinander verbunden, wodurch die beiden gezeigten Diastereomere **301**_{anti}^{*} und **301**_{syn} erhalten wurden, die in einem säulenchromatographisch untrennbarem Gemisch mit einem dr von 3:1 vorlagen (s. Schema 115). Das für den Naturstoff relevante Diastereomer ist mit einem Stern markiert. Um das siebengliedrige Lacton aufzubauen, wurde nachfolgend der Ethylester mittels Me₃SnOH verseift, wodurch die Säure **304** erhalten wurde. Die Lactonisierung unter Verwendung von Ac₂O und DBU ermöglichte sowohl die Fertigstellung des Metathesevorläufers **300**, als auch eine präparative Trennung der beiden Diastereomere **300**_{anti}^{*} und **300**_{syn}.



Schema 115: Verknüpfung der beiden Bausteine **(R)-302_{Ma}** und **(S)-201** sowie Fertigstellung des 7-Ring-Lactons **300**.

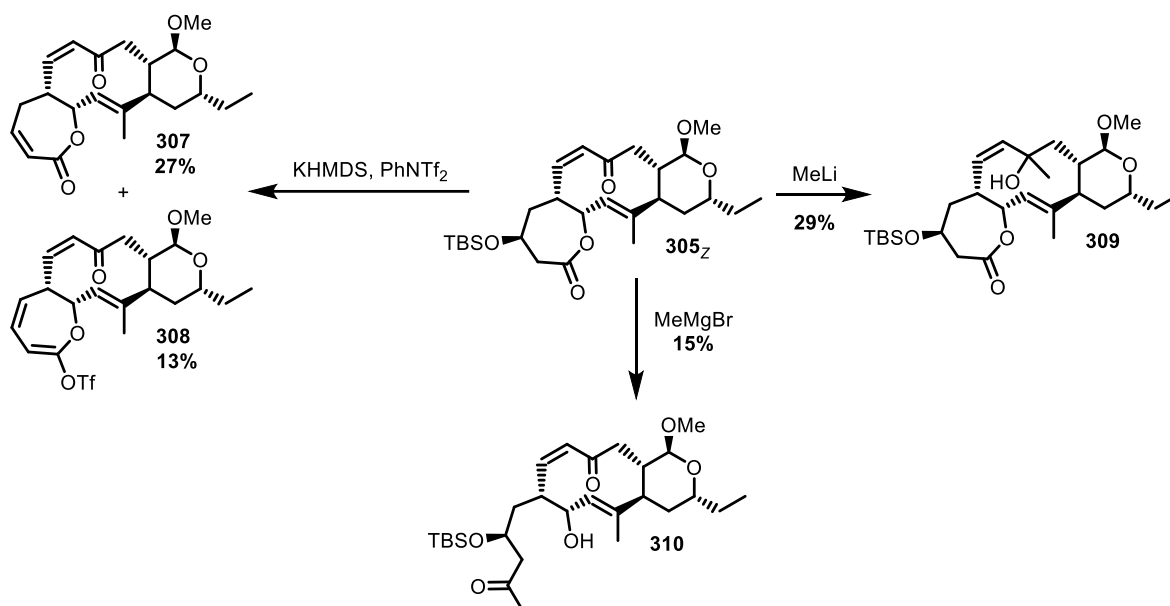
Neben der Verknüpfung der beiden Bausteine **(R)-302_{Ma}** und **(S)-201** stellte auch die bevorstehende Ringschlussmetathese einen Schlüsselschritt der vorliegenden Naturstoffsynthese dar. Die Verwendung von HG^{2nd} in Toluol erwies sich als zielführend und machte das cyclische System **305** zugänglich (s. Schema 116). Allerdings stellte sich nicht das erwünschte *E*-Isomer, sondern das *Z*-Isomer **305_Z** als das thermodynamisch günstigere heraus und wurde als einziges Produkt erhalten.



Schema 116: Erfolgreiche Ringschlussmetathese des Vorläufers **300_{anti}*** zu Zehnring **305_Z**.

Zudem zeigte sich, dass die Enoneinheit nicht wie erwartet planar vorliegt und sich somit auch nicht wie ein klassisches MICHAEL-System verhielt. Um die Butadieneinheit aufzubauen, wurde unter basischen Bedingungen versucht, das Enoltriflat ausgehend vom Enon in **305_Z** darzustellen (s. Schema 117). Dies resultierte allerdings in Deprotonierung und Eliminierung (**307** und **308**) im siebengliedrigen Lacton. Wurde versucht, die fehlende Methylgruppe mittels MeMgBr anzubringen, um somit den tertiären Alkohol zugänglich zu machen, wurde stattdessen erneut das Lacton adressiert und das Methylketon **310** erhalten. Letztlich konnte

durch Versetzen des Enons **305_Z** mit MeLi das gewünschte System **309** in 29% Ausbeute erhalten werden.



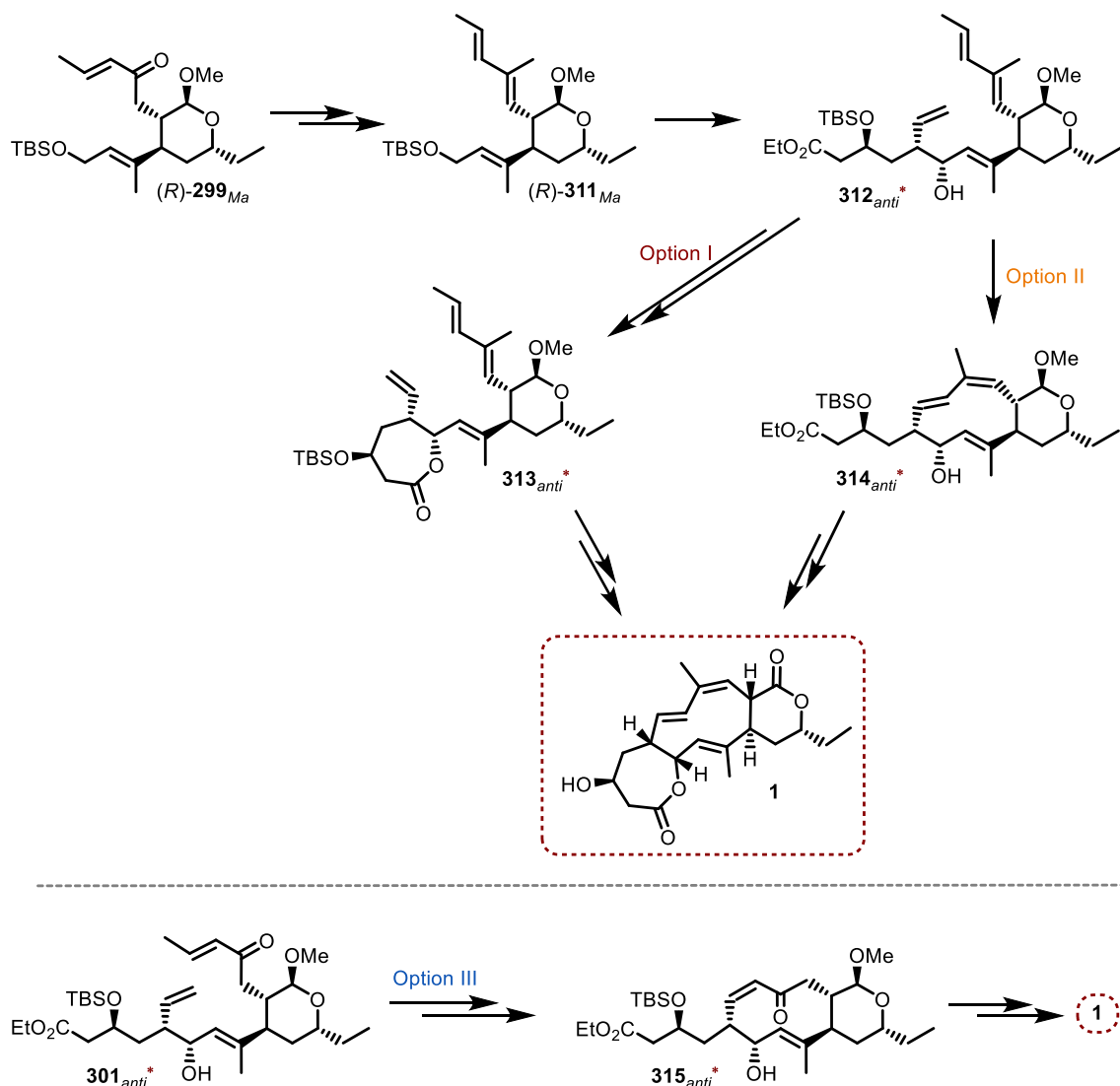
Schema 117: Versuche zum Aufbau des Butadiensystems ausgehend von Zehring **305_Z**.

Somit kann zusammenfassend festgehalten werden, dass maßgeblich zur geplanten ersten Totalsynthese von Collinolacton (**1**) beigetragen wurde, wobei innerhalb dieser Arbeit die Synthese der beiden Bausteine (*S*)-**201** und (*R*)-**302_{Ma}** und die beiden Schlüsselschritte – die Verknüpfung der beiden Bausteine, sowie das Schließen des Zehnrings – etabliert wurden und erstmalig das komplette Kohlenstoffgerüst von Collinolacton (**1**) erhalten wurde. Ausstehend sind nun einerseits die Dehydratisierung, um final die Butadienyleinheit aufzubauen, sowie die Rückbildung des 6-gliedrigen Lactons (Acetalspaltung, Oxidation) und Entschützen der sekundären Hydroxyfunktion am 7-gliedrigen Lacton, um Collinolacton (**1**) final darzustellen. Außerdem könnte versucht werden, die Allylierung zu **301_{anti}** mittels der in dieser Arbeit erörterten Strategien zu beeinflussen, um das Diastereomerenverhältnis zu verbessern.

Da mit MeLi recht harsche Bedingungen genutzt wurden und es nicht vorherzusagen ist, ob in der geplanten Dehydratisierung eine Isomerisierung der Doppelbindung hin zur für den Naturstoff nötigen *E*-Konfiguration möglich ist, wird über die in Schema 118 gezeigten Modifikationen nachgedacht werden, welche aktuell in den Arbeiten von F. KOLAR untersucht werden.^[187]

Um den mit dem Lactonring verbundenen besonderen synthetischen Herausforderungen aus dem Weg zu gehen, könnte auf früherer Stufe versucht werden, vor Ringschluss des siebengliedrigen Lactons das Butadiensystem einzuführen. Begonnen werden könnte auf Stufe des Bau-

steins A (*R*)-**299**_{Ma}, wofür die in Schema 118 gezeigten Transformationen genutzt würden. Anschließend bestünde die Option, durch Verseifung und darauffolgende Lactonisierung das Ringsystem **313**_{anti}* darzustellen (Option I), welches dann in Collinolacton (**1**) überführt würde. Andererseits könnte auch zuerst die Ringschlussmetathese zum Zehnring **314** (Option II) erfolgen, wobei im Nachgang dann durch Verseifung und Lactonisierung das tricyclische Kohlenstoffgerüst fertiggestellt werden könnte. Als dritte vorgeschlagene Option (Option III) wäre es ebenso möglich, das Allylierungsprodukt **301** durch vorgezogene Ringschlussmetathese in den Zehnring **315** zu überführen, wodurch der Aufbau der Butadieneinheit ohne Einfluss des benachbarten siebengliedrigen Lactons versucht werden könnte.



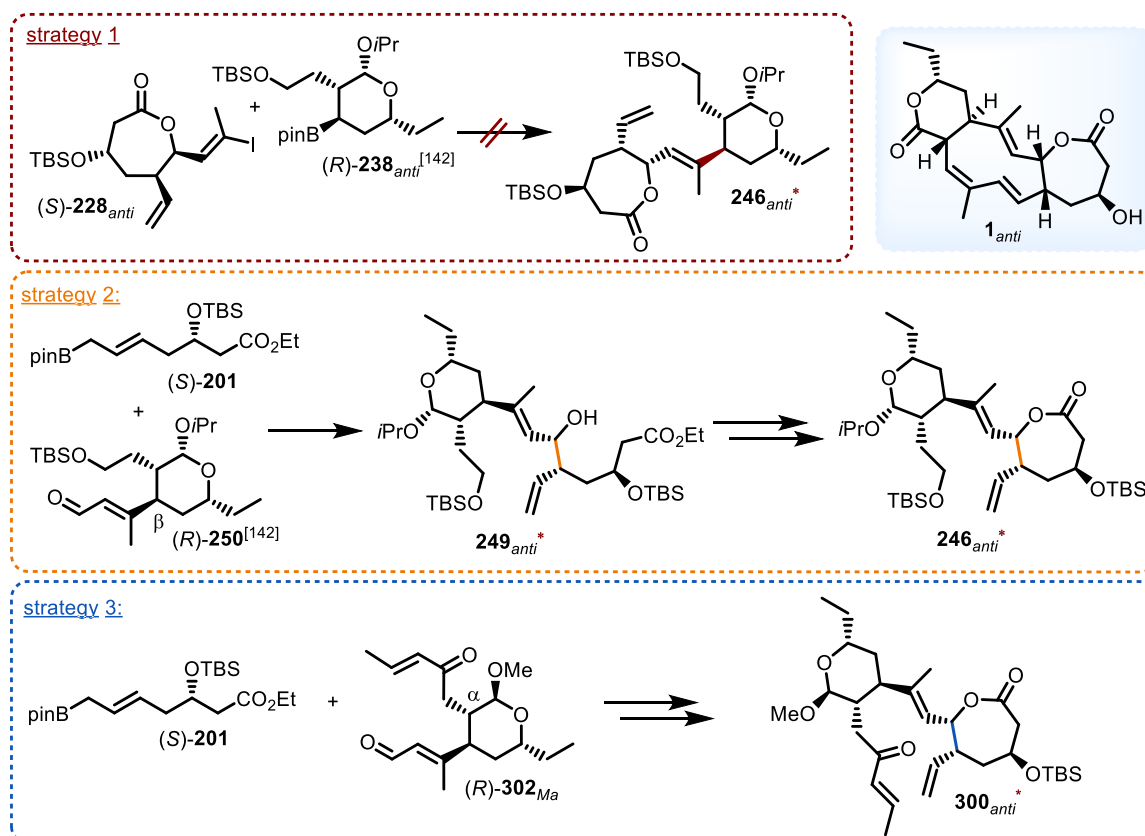
Schema 118: Mögliche Alternativen zur Synthese von Collinolacton (**1**).

Neben der Fertigstellung der ersten Totalsynthese von Collinolacton (**1**) wäre es zusätzlich reizvoll, weitere potentiell wirksame Derivate von Collinolacton **1** selbst (Derivatisierung an der Hydroxyfunktion des Naturstoffs **1**), aber auch von Vorläufern aus der Syntheseroute (z.B.

Entschützung von Enon **305_z**) der Arbeitsgruppe um S. GROND zu Verfügung zu stellen, um diese weiteren wirkungsspezifischen Tests zu unterziehen.

6 SUMMARY

In the present work, contributions to the first total synthesis of the natural product collinolactone (**1**) were performed. This project was done in a collaboration of the two research groups of Professor VON ZEZSCHWITZ and Professor KOERT. In order to achieve this goal, three different synthetic strategies were pursued (see scheme 112).

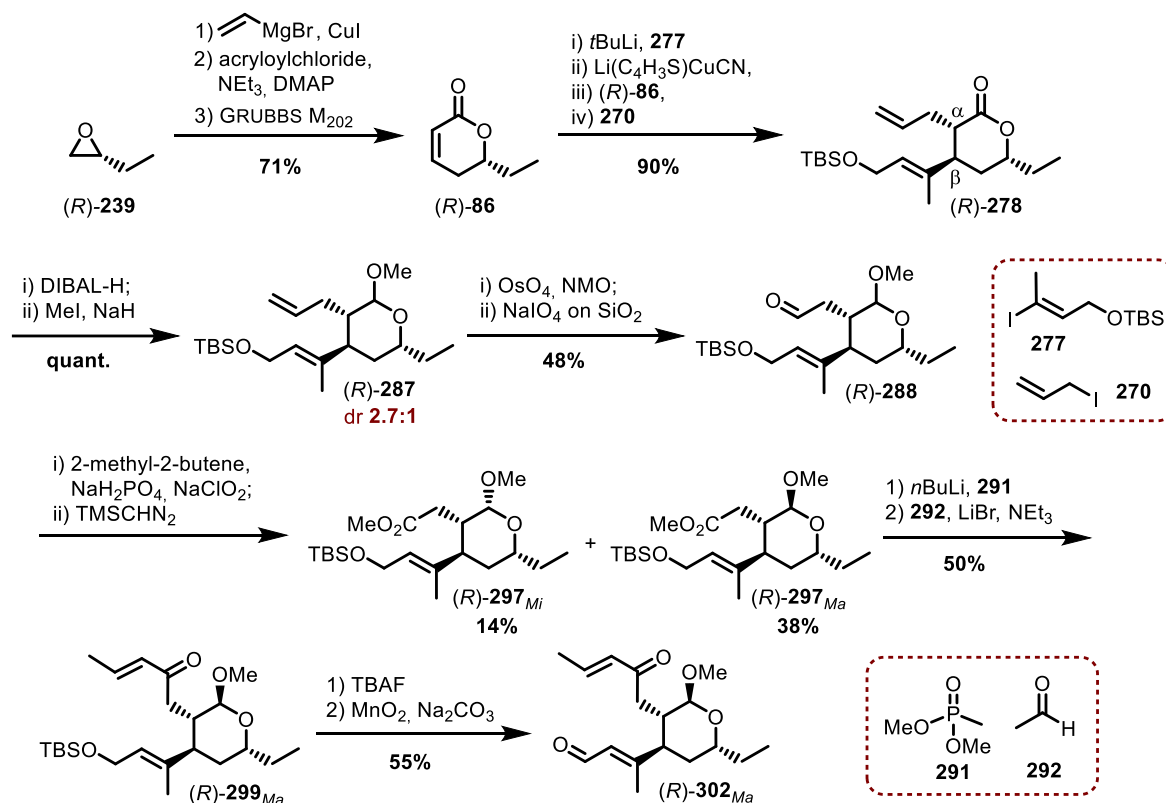


Scheme 112: Overview of the three strategies for establishing the first total synthesis of collinolactone (**1**).

Building blocks (R)-**238**_{anti} and (R)-**250** were prepared by N. KLANGWART.^[142]

The first strategy (strategy 1, red) led to building block B-1 (S)-**228**_{anti} which was prepared within this work over a ten-step sequence with an overall yield of 12%. This building block should subsequently be linked by a ZWEIFEL-olefination with boronic acid ester (R)-**238**_{anti}, which was synthesized by N. KLANGWART^[142]. However, this attempt failed, so building block A-1 (R)-**238**_{anti} was modified to the corresponding aldehyde (R)-**250** (strategy 2, orange).^[142] In the present work, aldehyde (R)-**250** was successfully combined with the boronic acid ester (S)-**201** by an allylation reaction. Thereafter, starting from alcohol **249**_{anti}, the seven-membered lactone **246** could be completed by saponification of the ethyl ester and subsequent lactonization. However, this strategy was finally discarded in favor of strategy 3 (blue), since the aldehyde (R)-**250** was obtained by a ten-step sequence with an average overall yield of only

2%.^[142] Therefore, aldehyde (*R*)-**250** was modified to aldehyde (*R*)-**302_{Ma}** by former installation of the enone unit in α -position. After linkage of aldehyde (*R*)-**302_{Ma}** with boronate (*S*)-**201**, the ring closing metathesis and thus the closure of the central ten-membered ring would be possible without any additional reaction steps. Scheme 113 shows the sequence for the preparation of aldehyde (*R*)-**302_{Ma}** which was developed in the present work.

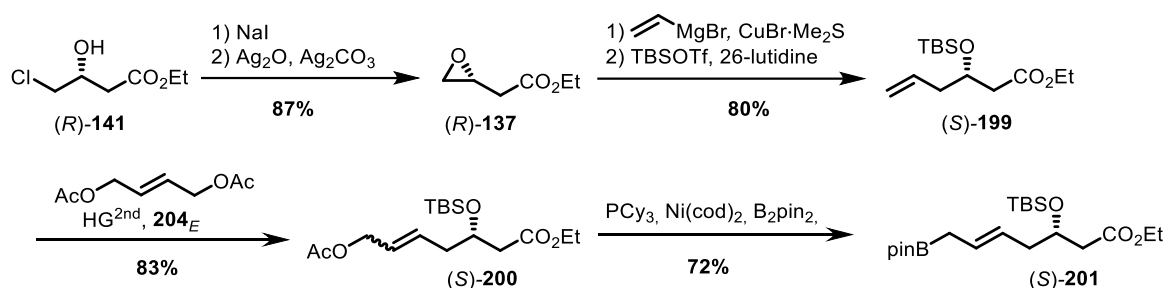


Scheme 113: Summary of the synthesis of the building block A-2 (*R*)-**302_{Ma}** starting from epoxide (*R*)-**239**.

The homoallyl alcohol obtained by opening of epoxide (*R*)-**239** was esterified with acryloyl chloride and subsequently converted into the lactone (*R*)-**86** using the catalyst GRUBBS M₂₀₂. By 1,4-addition followed by *C*-allylation, it was possible to attach the two side chains located in α - and β -position in very good yield. In order to protect both the lactone unit and the stereocenter in α -position for the subsequent transformations, the acetal (*R*)-**287** was prepared by reduction and methylation as an inseparable mixture of diastereomers in a ratio of 2.7:1. For assembly of the enone in building block A-2 (*R*)-**302_{Ma}**, a HWE reaction was planned. Therefore, the terminal C,C-double bond of acetal (*R*)-**287** was degraded in two steps to aldehyde (*R*)-**288**, which was then converted via oxidation and esterification to the corresponding ester (*R*)-**297_{Mi/Ma}**. At this stage, separation of the two diastereomers was possible. Although both isomers can be used for the synthesis of the natural product, the further sequence was pursued with the main diastereomer (*R*)-**297_{Ma}**. A HWE reaction allowed the

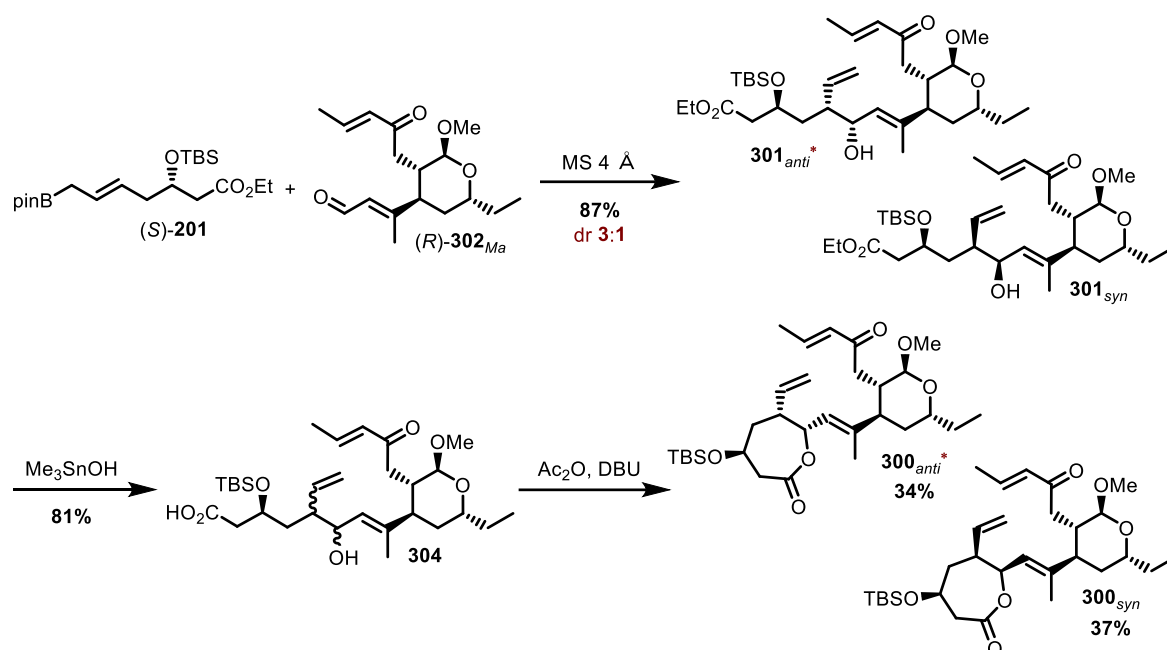
construction and thus the completion of the enone system in (*R*)-**299**_{Ma}. Finally deprotection and subsequent oxidation led to the desired aldehyde (*R*)-**302**_{Ma}. The sequence shown herein includes 11 steps and an overall yield of 4%. However, it should be mentioned that some yields have already been increased within the cooperative work of N. KLANGWART,^[142] T. WATZENBORN^[189] and F. KOLAR.^[187]

The sequence for the synthesis of the building block B-2 (*S*)-**201** is shown in scheme 114. Chloride (*R*)-**141** was converted into the corresponding iodide via a FINKELSTEIN reaction, allowing for a silver-mediated preparation of the epoxide (*R*)-**137**. Epoxide opening afforded a homoallyl alcohol, which, after attachment of the TBS-protecting group, was extended to acetate (*S*)-**200** by GRUBBS metathesis. Subsequent borylation furnished building block B-2 (*S*)-**201** with an *E*-configured double bond necessary for the following allylation reaction.



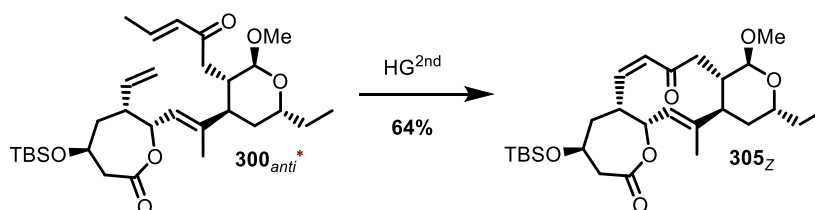
Scheme 114: Summary of the synthesis of the building block B-2 (*S*)-**201** starting from chloride (*R*)-**141**.

After successful preparation of both building blocks, they were combined by an allylation reaction yielding in the two diastereomers **301**_{anti}* and **301**_{syn} as shown in scheme 115, which were formed as an inseparable mixture with a ratio of 3:1. The diastereomer relevant for the natural product is marked with an asterisk. For preparation of the seven-membered lactone, the ethyl ester was subsequently saponified using Me₃SnOH to give the acid **304**. Lactonization using Ac₂O and DBU allowed both, completion of the metathesis precursor **300** as well as preparative separation of the two diastereomers **300**_{anti}* and **300**_{syn}.



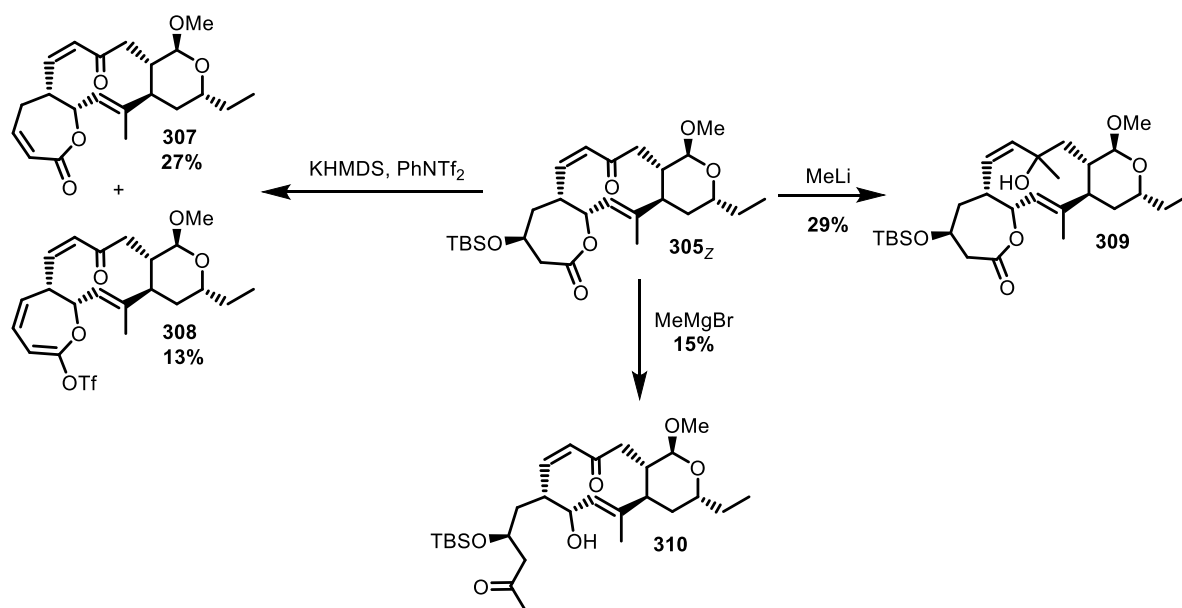
Scheme 115: Linkage of the two building blocks **(R)-302_{Ma}** and **(S)-201**, and completion of the seven-membered lactones in **300**.

Besides the linkage of the two building blocks **(R)-302_{Ma}** and **(S)-201**, the upcoming ring closing metathesis represents a second key step in the present natural product synthesis. The use of $\text{HG}^{2\text{nd}}$ in toluene proved to be successful and furnished the cyclized system **305** (see schema 116). However, the *Z*-isomer **305_Z** turned out to be thermodynamically favoured and was obtained as the single product, the desired *E*-isomer could not be detected in the crude product.



Scheme 116: Successful ring closure metathesis of precursor **300_{anti}** to ten membered ring **305_Z**.

In addition, it was found that the enone-unit is not planar as expected and thus does not behave like a classical MICHAEL-system. To build up the butadiene unit from the enone in **305_Z**, an attempt was made to prepare the enol triflate under basic conditions (see scheme 117). However, this resulted in deprotonation and elimination (products **307** and **308**) in the seven-membered lactone. Attempting to attach the missing methyl group by addition of MeMgBr the lactone was addressed instead of the enone unit and the methyl ketone **310** was obtained. Finally, by adding MeLi to the enone **305_Z**, the desired system **309** was obtained in 29% yield.



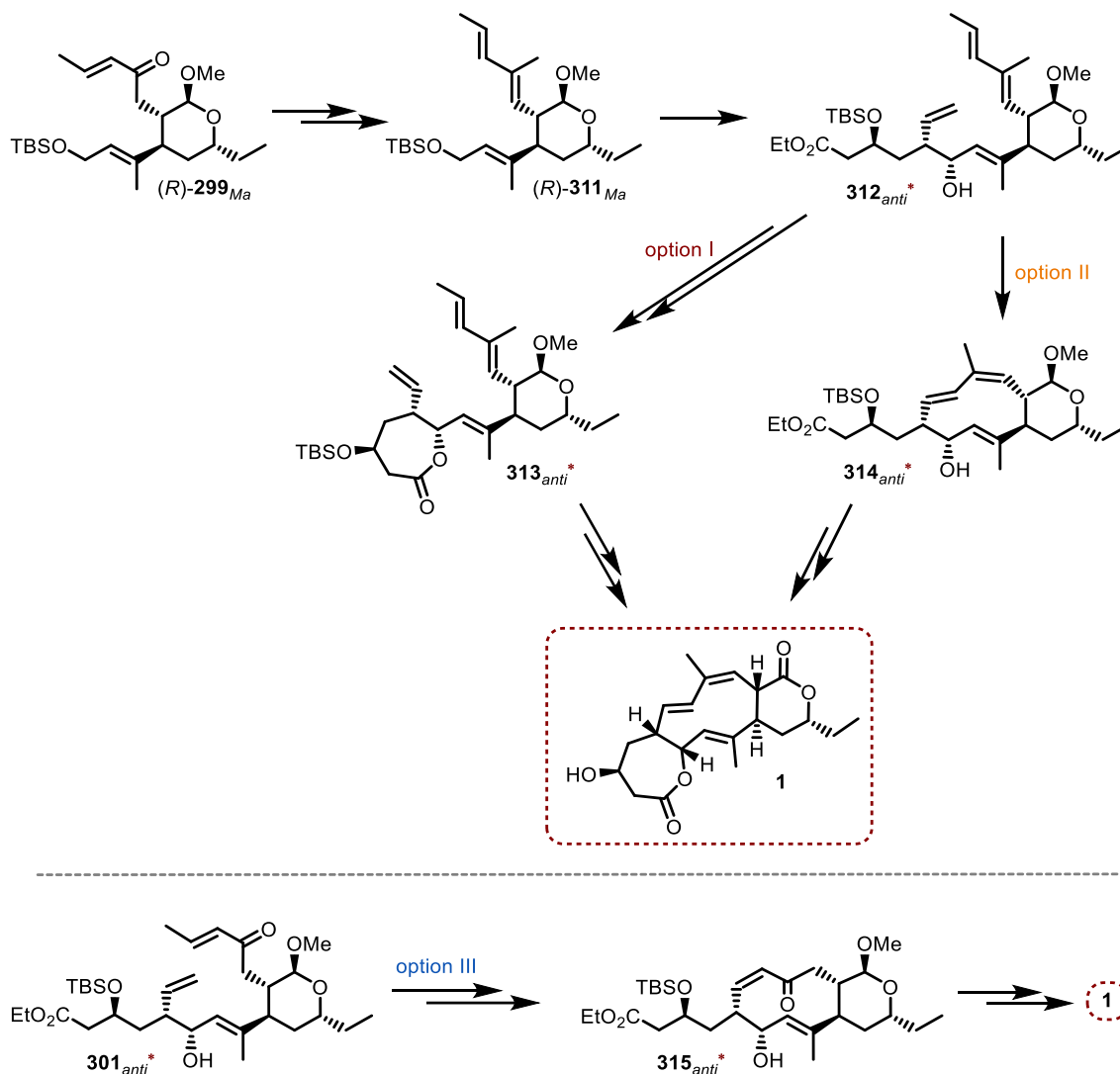
Scheme 119: Experiments carried out to build up the butadiene system starting from ten membered ring **305_Z**.

Thus, it can be summarized that a significant contribution was made to the potentially first total synthesis of collinolactone (**1**). In this work, the synthesis of both building blocks (*S*)-**201** and (*R*)-**302_{Ma}** as well as their linkage was achieved. Moreover, the closure of the ten-membered ring was established and the complete carbon skeleton of collinolactone (**1**) was obtained for the first time. On the one hand, dehydration to finally build up the butadienyl moiety, and on the other hand, the reconstitution of the six-membered lactone (acetal cleavage, oxidation) and deprotection of the secondary alcohol on the seven-membered lactone are pending to finally afford collinolactone (**1**). Furthermore, the possibilities discussed in this work considering the influence of the diastereomer ratio within the allylation reaction could potentially be applied towards the reaction to **301_{anti}** shown in Scheme 115.

Since rather harsh conditions were used to access **309** and because of the uncertainty whether the dehydration of alcohol **309** will furnish the required *E,Z*-configured butadiene moiety, the modifications shown in scheme 118 could be considered, which are currently investigated by F. KOLAR.^[187]

To bypass the synthetic challenges caused by the lactone ring, an attempt could be made to introduce the butadiene system at an earlier stage when the lactone is yet to be formed. This could be initiated starting from building block A (*R*)-**299_{Ma}**, which could be transformed into building block (*R*)-**311_{Ma}**. After allylation and thus, formation of compound **312**, the ring system **313_{anti}**^{*} could be prepared by saponification and subsequent lactonization (option I), which could then be converted into collinolactone (**1**). On the other hand, the ring-closing metathesis to the ten-membered ring **314** could be carried out first (option II), followed by

saponification and lactonization to give the tricyclic carbon skeleton. As a third option (option III), it would also be possible to perform ring-closing metathesis starting from enone **301** to form the ten-membered ring **315**, which would enable the assembly of the butadiene moiety without the influence of the adjacent seven-membered lactone.



Scheme 118: Modifications of the synthesis of collinolacton (**1**).

In addition to the completion of the first total synthesis of collinolactone (**1**), it would be of interest to provide further potentially active derivatives of collinolactone itself (derivatization at the hydroxy function of natural product **1**), as well as precursors from the synthetic route (e.g. deprotection of enone **305_Z**) to the research group of S. GROND, in order to subject them to further tests on bioactivity.

7 EXPERIMENTELLER TEIL

7.1 Allgemeine Informationen

7.1.1 Enthaltene Abschlussarbeiten

Innerhalb dieser Arbeit wurde die Bachelorarbeit von F. MÖLLER angefertigt, dessen Ergebnisse im Ergebnisteil aufgeführt sind.^[146]

7.1.2 Materialien und Methoden

Alle Reaktionen mit sauerstoff- oder hydrolyseempfindlichen Substanzen oder die bei tiefen Temperaturen durchgeführt wurden, wurden in ausgeheizten Apparaturen und unter Argon durchgeführt. Es wurde ein Vakuumrechen mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*vacuumbrand* RZ6, Enddruck $2 \cdot 10^{-2}$ mbar) verwendet. Vor dem Gebrauch der zum Abmessen von Substanzen verwendeten Spritzen und Kanülen wurden diese mehrmals mit Argon gespült.

Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt, soweit dies nicht anders vermerkt ist.

Nach wässrigem Aufarbeiten wurde als Trocknungsmittel der organischen Phase wasserfreies Na_2SO_4 verwendet.

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer von höher siedenden Verunreinigungen abdestilliert. Lösungsmittel für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unmittelbar vor dem Gebrauch folgendermaßen getrocknet und gegebenenfalls destilliert:

Deuteriochloroform wurde von der Firma *Euriso-Top*® gekauft und über 3Å Molsieb gelagert.

1,2-Dichlorethan wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Dichlormethan *HPLC grade* Qualität der Firma *VWR* wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Diethylether *HPLC grade* Qualität der Firma *VWR* wurde unter Rückfluss mit *Solvona*® erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Dimethylsulfoxid extra dry Qualität der Firma *ACROS Organics* gekauft und über 3Å Molsieb gelagert.

Dimethoxyethan wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Methanol *HPLC grade* Qualität der Firma *VWR* wurde mit Magnesiumspänen versetzt, unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Tetrahydrofuran *HPLC grade* Qualität der Firma *VWR* wurde mit Solvona® und Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Toluol: *HPLC grade* Qualität der Firma *VWR* wurde mit Solvona® unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Triethylamin wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

Pyridin extra dry Qualität der Firma *ACROS Organics* gekauft und über 3Å Molsieb gelagert.

7.1.3 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Alle durchgeführten Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Hierfür wurden Glasdünnschichtchromatographie-Platten der Firma *Merck*, die mit Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ beschichtet sind, verwendet. Die Detektion erfolgte zuerst durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe der Wellenlänge von 254 nm und anschließend durch Eintauchen in eine der folgenden Anfärbe-Lösungen und anschließendem Erhitzen unter Verwendung einer Heißluftpistole.

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumcarbonat, 240 mL Wasser und 1 Plättchen Natriumhydroxid.

Cer(IV)-sulfat/Molybdätophosphorsäure-Tauchlösung: 10.0 g Ammoniummolybdat-Hexahydrat, 0.40 g Cer(IV)sulfat, 10 mL konz. Schwefelsäure und 90 mL Wasser.

Säulenchromatographie

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 μm) der Firma *Merck* verwendet. Das Kieselgel wurde in Pentan aufgeschlämmt und als Suspension in die Säule gefüllt. Die stationäre Phase wurde erst unter Druck verdichtet, anschließend wurde das Lösungsmittel bis zur Grenze der Kieselgeloberfläche abgelassen und eine Schicht Seesand darauf gegeben. Das Rohprodukt wurde entweder in wenig Laufmittel gelöst und auf die Säule aufgetragen oder, wenn sich dieses nicht vollständig im Laufmittel löste, in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und anschließend mit Kieselgel versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das an das Kieselgel gebundene Produkt aufgetragen. Der angelegte Druck konnte mit Hilfe eines Einfachgebläses erzielt werden. Der verwendete Eluent ist in der Versuchsbeschreibung angegeben.

7.1.4 Physikalische Daten

Molekulare Massen, Dichten

Alle molekularen Massen M sind in g/mol in eckigen Klammern angegeben. Für Flüssigkeiten und Lösungen ist ggf. zusätzlich die Dichte ρ in g/cm^3 oder Konzentration in g/mol, abgetrennt durch ein Semikolon, angegeben.

Kernresonanzspektroskopie

Die NMR-Spektren wurden bei 300 K an den Spektrometern AV-II 250 MHz, AV-II 300 MHz, AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz und AV-II 600 MHz der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Messungen an den Spektrometern AV-III HD 300 MHz, AV-III 500 MHz und AV-II 600 MHz wurden durch die Mitarbeiter der NMR-Abteilung des Fachbereiches Chemie der Philipps-Universität Marburg (von G. Häde, C. Mischke, A. Rentzos, Dr. R. Wagner und Dr. X. Xie) durchgeführt, während die anderen Messungen in Automation aufgegeben wurden. Als interner Standard für die ^1H -NMR-Spektren diente das Restprotonensignal des Lösungsmittels (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen und auf das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm) kalibriert. Die chemische Verschiebung (δ) wird relativ zu Tetramethylsilan (TMS) in *parts per million* (ppm) angegeben und bezieht sich jeweils auf die Mitte eines Kopplungsmusters. Die Angaben zu den Signalformen sind phänomenologisch und beschreiben daher nicht die

theoretisch erwartete Multiplizität. Zur Beschreibung wurden die im Folgenden aufgeführten Symbole genutzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multipllett, br = breit. Die Kopplungskonstante J wurde in Hz angegeben. Signalzuordnungen wurden durch Analyse von COSY, HMBC und HSQC erreicht.

Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem *ALPHA FT-IR* Interferometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben und die Intensität mit br (breit), s (stark), m (mittel) und w (schwach).

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem *Finnigan LTQ-FT* der Firma *Thermo Fischer Scientific* (HR-ESI) durch Mitarbeiter der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben. Für die Aufnahme aller EI-Spektren betrug die Ionisierungsenergie 70 eV. Die Elementaranalytik erfolgte als CHN-Analyse an dem CHN(S)-Analysator *varioMICRO CUBE* der Firma *Elementar* in Form einer Doppelbestimmung in einer einseitig offenen Kapillare.

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *MP70* der Firma *Mettler Toledo* in einer einseitig offenen Kapillare gemessen und wurden nicht korrigiert.

Einkristall-Röntgenstrukturanalyse

Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden durch die Mitarbeiter der Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg (R. Riedel, M. Marsch und Dr. K. Harms/ S. Ivlev) an einem *IPDS2-*, *IPDS2T*, *StadiVari-* oder *D8 Quest-* Diffraktometer der Firma *Stoe* bzw. *Bruker* aufgenommen. Die Analyse der Reflexdaten wurde von Herrn Dr. K. Harms/ S. Ivlev mit dem Programmpaket *SHELXL*, *SHELXT* und *Diamond* durchgeführt.

Drehwerte

Drehwerte wurden bei Raumtemperatur (20 °C) am Polarimeter *P8000 T* der Firma *Krüss* unter Verwendung einer Na-D-Lampe (589 nm) und einer Küvettenlänge von 50 mm bestimmt. Die Konzentration c entspricht der Einheit $\frac{\text{mg}}{100 \text{ mL}}$.

Raumtemperatur

Die Raumtemperatur betrug 24 – 26 °C.

HPLC

HPLC-Chromatogramme wurden mittels einer Anlage von JASCO aufgenommen. Die Detektion erfolgte mit einem MD-2010 Plus Multiwellenlängendetektor.

Diastereomerenverhältnis

Alle angegebenen dr-Werte wurden aufgrund von Signalüberlagerungen im Rohgemisch erst nach säulenchromatographischer Aufreinigung bestimmt.

7.1.5 Sprache

Die im folgenden Teil der Arbeit beschriebenen Versuchsdurchführungen sind in englischer Sprache verfasst, um eine spätere Publikation bislang unveröffentlichter Ergebnisse in den gängigen, englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern.

7.1.6 Nummerierung der Moleküle im Experimentellen Teil

Die Benennung der im experimentellen Teil aufgeführten Moleküle erfolgte stets nach IUPAC. Die Nummerierung zur Zuordnung der Signale im NMR erfolgte nach eigenem Ermessen.

7.2 Literature known substances

The substances listed below were prepared in accordance with the respective literature references:

E-((3-Bromoallyl)oxy)-*tert*-butyl-dimethylsilane (**172**),^[69]

tert-Butyldimethylsilyloxy-prop-2-yne (**174**),^[75,190]

tert-Butyl-3,4-epoxybutanoate ((*R*)-**175**),^[76,191]

E-Pent-3-enoic acid (**178**),^[192]

E-Pent-3-enoyl chloride (**179**),^[62]

E-1-(1*H*-Imidazol-1-yl)pent-3-en-1-one (**181**)^[57],

Z-But-2-ene-1,4-diyl diacetate (**209_Z**),^[86,193]

E-But-2-ene-1,4-diyl diacetate (**209_E**),^[87,194]

(1*R*, 2*R*)-1,2-Bis-(2-Cycloheptyl-4-fluorophenyl)-ethane-1,2-diol (**215**),^[114,150]

1,7,7-Trimethyl-2-phenylbicyclo[2.2.1]heptane-2,3-diol (**217**),^[123]

E-3-(Tributylstannyl)-but-2-enal (**221**),^[126].

E-3-Iodobut-2-enal (**237**),^[195]

(*R*)-2-Ethyloxirane ((*R*)-**239**),^[148]

(*R*)-Hex-5-en-3-ol ((*R*)-**240**),^[196,197]

tert-Butyl(2-iodoethoxy)dimethylsilane (**244**),^[168]

E-Tributyl(4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-2-yl)stannane (**265**),^[153,198]

2-Cycloheptenyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**315**),^[113,199]

N'-Cyclo-heptylidene-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (**316**),^[113,199]

E-1,2-Di-(3-Fluoro-2-bromo-bisdimethylphenyl)-ethene (**317**),^[114]

1,2-Bis-(2-Bromo-4-fluorophenyl)-ethane-1,2-diol (*rac*-**318**),^[116].

(1*R*, 2*R*)-1,2-Bis-(2-Bromo-4-fluorophenyl)-ethane-1,2-diol (1*R*, 2*R*-**318**),^[114]

(4*R*, 5*R*)-4,5-Bis-(2-Bromo-4-fluorophenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolane (**319**),^[114]

(4*R*, 5*R*)-4,5-Bis-(2-(cyclohept-1-enyl)-4-fluorophenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolane (**320**),^[199]

(1*R*, 2*R*)-1,2-Bis-(2-(Cyclohept-1-enyl)-4-fluorophenyl)-ethane-1,2-diol (**321**),^[114,150]

E-3-(Tributylstannyl)-but-2-en-1-ol (**322**),^[125,127]

(*E*)-3-Bromoprop-2-en-1-ol (**323**),^[70]

E-3-Tributylstannanyl-prop-2-en-1-ol (**324**),^[69,71]

E-tert-Butyldimethyl-(3-tributyl-stannanyl-allyloxy)-silane (**325**),^[69,71]

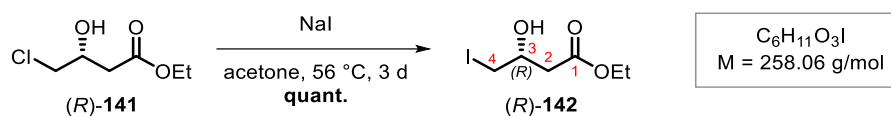
E-3-Iodobut-2-enol (**326**),^[141,200].

7.3 Experiments

7.3.1 Synthesis of building block B-1

7.3.1.1 Ethyl 3-Hydroxy-4-iodobutanoate (**142**)

Ethyl (*R*)-3-Hydroxy-4-iodobutanoate ((*R*)-**142**)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Chloride (<i>R</i>)- 141	166.60	5.00	30.0	4.20	1.19	1.00
NaI	149.89	45.0	300	---	---	10.0

Following the modified reference,^[27] chloride (*R*)-**141** (4.20 mL, 30.0 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in acetone (60 mL) and NaI (45.0 g, 300 mmol, 10.0 eq.) was added subsequently. After stirring at reflux for 3 d, water (160 mL) was added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Iodide (*R*)-**142** (7.74 g, 30.0 mmol, quant.) was isolated as a brown oil.

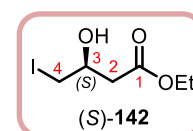
TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentan/MTBE 3:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.19$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.00 (m, 1H, 3-H), 3.32 (m, 2H, 4-H), 3.15 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, OH), 2.64 (m, 2H, 2-H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃) ppm.

The analytical data were in accordance with the literature.^[201]

Ethyl (*S*)-3-Hydroxy-4-iodobutanoate ((*S*)-**142**)

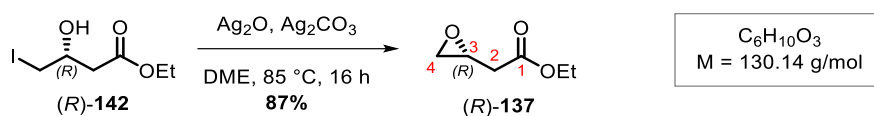
Starting from (*S*)-**141** (2.60 mL, 18.6 mmol), (*S*)-**142** (4.73 g, 18.3 mmol, 99%) was obtained. The analytical data [α]_D²⁰ were in accordance with the literature.^[202] The analytical data R_f , ¹H, ¹³C, IR, elemental analysis were in accordance with (*R*)-**142** and the literature.^[30]



7.3.1.2 Ethyl 2-Oxiranylacetate (**137**)

Ethyl (*R*)-Oxiranylacetate ((*R*)-**137**)

Starting from Iodide (*R*)-**142**



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Iodide (<i>R</i>)- 142	258.06	3.87	15.0	---	---	1.00
Ag ₂ O	231.74	1.04	4.50	---	---	0.30
Ag ₂ CO ₃	275.75	3.89	14.1	---	---	0.94

Following the modified reference,^[28] iodide (*R*)-**142** (3.87 g, 15.0 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in DME (30 mL) and a pestle mixture of Ag₂O (1.04 g, 4.50 mmol, 0.30 eq) and Ag₂CO₃ (3.89 g, 14.1 mmol, 0.94 eq.) was added subsequently. After stirring at 85 °C for 16 h, the suspension was filtered through celite and washed with pentane (12 mL). The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield epoxide (*R*)-**137** (1.70 g, 13.1 mmol, 87%) as a colorless oil.

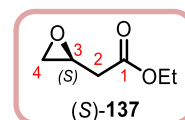
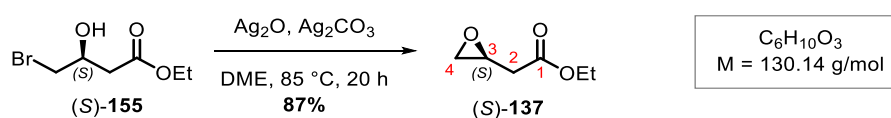
TLC: $R_f = 0.61$ (*n*-pentane/MTBE 2:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.18$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.28 (dddd, $J = 6.4, 6.0, 3.9, 2.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.84 (dd, $J = 4.7, 4.1$ Hz, 1H, 4-H), 2.55 (m, 3H, 2-H, 4-H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃) ppm.

The analytical data were in accordance with the literature.^[201]

Ethyl (S)-Oxiranylacetate ((S)-137)Starting from Iodide (S)-142

Starting from (S)-142 (4.90 g, 19.0 mmol), (S)-137 (2.16 g, 16.6 mmol, 87%) was obtained. The analytical data $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ were in accordance with the literature.^[30] The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, elemental analysis were in accordance with (R)-137.

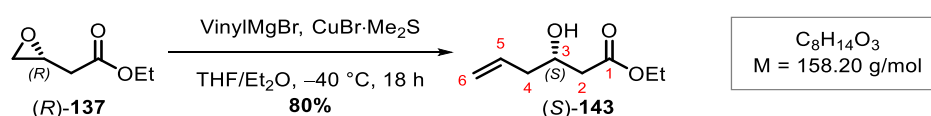
Starting from Bromide (S)-155

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Bromide (S)-155	211.06	1.08	5.12	---	---	1.00
Ag ₂ O	231.74	0.355	1.54	---	---	0.30
Ag ₂ CO ₃	275.75	1.33	4.81	---	---	0.94

Bromide (S)-155 (1.08 g, 5.12 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in DME (10 mL). A pestle mixture of Ag₂O (355 mg, 1.54 mmol, 0.30 eq) and Ag₂CO₃ (1.33 g, 4.81 mmol, 0.94 eq.) were added subsequently. After stirring at 85 °C for 20 h, the suspension was filtered through celite and washed with *n*-pentane. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield epoxide (S)-137 (580 mg, 4.46 mmol, 87%) as a colorless oil.

7.3.1.3 Ethyl 3-Hydroxyhex-5-enoate (143)

Ethyl (S)-3-Hydroxyhex-5-enoate ((S)-143)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Epoxide (R)-137	130.14	1.57	12.1	---	---	1.00
VinylMgBr [1.0M in THF]	131.25	---	26.6	26.6	---	2.20
CuBr·Me ₂ S	205.58	2.73	13.3	---	---	1.10

According to modified procedure^[167] a suspension of CuBr·Me₂S (2.73 g, 13.3 mmol, 1.10 eq.) in THF (13 mL) and Et₂O (60 mL) was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and vinylmagnesium bromide (26.6 mL, 26.6 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise. After stirring for 5 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was warmed to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 1 h before epoxide (R)-137 (1.57 g, 12.1 mmol, 1.00 eq.) in THF (23 mL) was added dropwise. The suspension was allowed to stir at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 18 h and was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 6:1) to yield alcohol (S)-143 (1.53 g, 9.68 mmol, 80%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.25$ (*n*-pentane/MTBE 3:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.83$ (m, 1H, 5-H), 5.14 (m, 1H, 6-H), 5.12 (m, 1H, 6-H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.09 (tdt, $J = 6.9, 6.1, 3.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, OH), 2.52 (dd, $J = 16.4, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.43 (dd, $J = 16.4, 8.9$ Hz, 1H, 2-H), 2.29 (m, 2H, 4-H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9$ (C-1), 134.13 (C-5), 118.3 (C-6), 67.5 (C-3), 60.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 41.1 (C-4), 40.8 (C-2), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

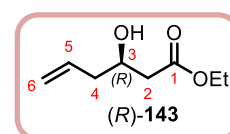
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 181.0837, found: 181.0835.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+43.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

The analytical data ^1H and IR were in accordance with the literature.^[167]

Ethyl (*R*)-3-Hydroxyhex-5-enoate ((*R*)-143)

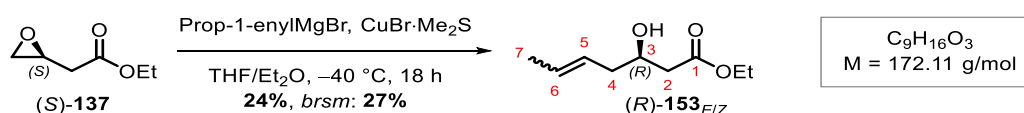
Starting from (*S*)-137 (3.09 g, 23.7 mmol), (*R*)-143 (2.97 g, 18.8 mmol, 79%) was obtained.



The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with (*S*)-143. The analytical data $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ was in accordance with the literature.^[167]

7.3.1.4 Ethyl (*R*)-3-Hydroxyhept-*X*-5-enoate ((*R*)-153_{*X*}, *X* = *E* or *E/Z*)

(*R*)-153_{*E/Z*}



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Epoxide (<i>S</i>)-137	130.14	1.40	10.8	---	---	1.00
Grignard [0.5M in THF]	145.28	---	23.7	47.3	---	2.20
$\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$	205.58	2.43	11.8	---	---	1.10

$\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (2.43 g, 11.8 mmol, 1.10 eq.) in THF (32 mL) and Et_2O (54 mL) was cooled to -78°C and prop-1-enylmagnesium bromide (47.3 mL, 23.7 mmol, 2.20 eq.) was added dropwise. After stirring for 5 min at -78°C the reaction was warmed to -40°C and stirred for 1 h before epoxide (*S*)-137 (1.40 g, 10.8 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise. The suspension

was allowed to stir at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 18 h and was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield alcohol (*R*)-**153**_{E/Z} (455 mg, 2.64 mmol, 24%, *brsm* 27% (130 mg, 999 μmol , 9% of starting material (*S*)-**137**), *E/Z*-ratio: 1:3) as a colorless oil.

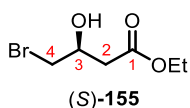
TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentane/EtOAc 6:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.68\text{--}5.59$ (m, 1H, 6- H_Z), 5.56 (m, 1H, 6- H_E), 5.34 (m, 1H, 5-H), 4.17 (qd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.09-3.99 (m, 1H, 3-H), 2.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, OH_Z), 2.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, OH_E), 2.56-2.39 (m, 2H, 2-H), 2.37-2.17 (m, 2H, 4-H), 1.68 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 3H, 7- H_E), 1.64 (m, 3H, 7- H_Z), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1$ (C-1_Z), 173.0 (C-1_E), 129.1 (C-6_E), 127.4 (C-6_Z), 126.4 (C-5_E), 125.4 (C-5_Z), 68.1 (C-3_E), 67.9 (C-3_E), 60.83 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-Z}$), 60.83 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-E}$), 40.83 (C-2_E), 40.78 (C-2_Z), 40.0 (C-4_E), 34.1 (C-4_Z), 18.2 (C-7_E), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-Z}$), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-E}$), 13.1 (C-7_Z) ppm.

HR-MS data were in accordance with those of (*R*)-**153**_E.

In addition to desired product described above, the side-products (*S*)-**155** (638 mg, 3.02 mmol, 28%) and **154** were also obtained. The alcohol **154** was not completely isolated, so only the analytical data are given, but no yield.



$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ $M = 211.06$ g/mol
--

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentan/EtOAc 3:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.23$ (m, 1H, 3-H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.49 (m, 2H, 4-H), 3.12 (d, $J = 5.04$ Hz, 1H, OH), 2.64 (m, 2H, 2-H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.9$ (C-1), 67.7 (C-3), 61.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.5 (C-2), 37.4 (C-4), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 232.9784 and 234.9764, found: 232.9790 and 234.9769.

The analytical data were in accordance with the literature.^[203]

The transformation of bromide (*S*)-**155** into the epoxide (*S*)-**137** is described in section 7.3.1.2.

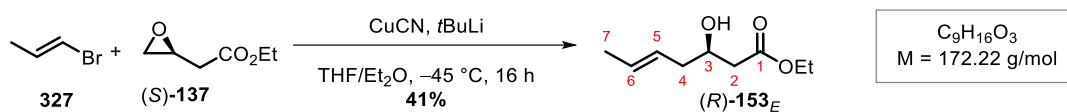


TLC: $R_f = 0.30$ (*n*-pentan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.04$ (dt, $J = 15.7, 4.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.10 (dt, $J = 15.7, 2.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.36 (brs, 2H, 4-H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.68 (m, 1H, OH), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (C-1), 146.9 (C-3), 120.4 (C-2), 62.1 (C-4), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

The analytical data IR, HR-MS were in accordance with the literature.^[204,205]

(R)-153_E

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Epoxide (<i>S</i>)- 137	130.14	223	1.71	---	---	1.00
Bromide 327	120.89	497	4.11	0.355	1.40	2.40
<i>t</i> BuLi [1.9M in hexanes]	64.05	---	8.23	4.33	---	4.80
CuCN	89.56	184	2.06	---	---	1.20

Under exclusion of light, *t*BuLi (4.33 mL, 8.23 mmol, 4.80 eq.) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dropwise to a solution of bromide **327** (497 mg, 4.11 mmol, 2.40 eq.) in Et₂O (4 mL). The suspension was then stirred for 10 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, before it was warmed to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for additional 2 h. The reaction was transferred via syringe to a suspension of CuCN (184 mg, 2.06 mmol, 1.20 eq.) in THF (2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After warming to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirring for 30 min, the reaction was cooled back to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and epoxide (*S*)-**137** (223 mg, 1.71 mmol, 1.00 eq.) in THF (2 mL) was added dropwise. The resulting orange-yellow suspension was allowed to stir at $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h and was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield alcohol (*R*)-**153_E** (121 mg, 703 μmol , 41%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentane/EtOAc 6:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.55$ (dqt, $J = 14.9, 6.2, 1.1$ Hz, 1H, 6-H), 5.43 (m, 1H, 5-H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.03 (m, 1H, 3-H), 2.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, OH), 2.50 (dd, $J = 16.3, 3.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.40 (dd, $J = 16.3, 8.9$ Hz, 1H, 2-H), 2.20 (m, 2H, 4-H), 1.68 (ddd, $J = 6.4, 2.5, 1.2$ Hz, 3H, 7-H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.0$ (C-1), 129.2 (C-6), 126.4 (C-5), 67.9 (C-3), 60.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.8 (C-2), 40.0 (C-4), 18.2 (C-7), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

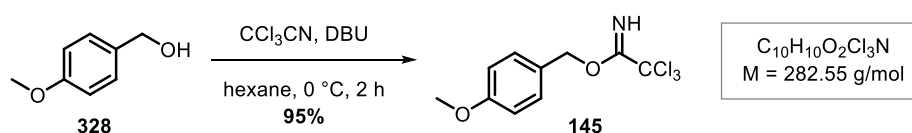
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 195.0992, found: 195.0997.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 3522$ (w), 3033 (w), 2969 (w), 2907 (w), 2151 (w), 1761 (s), 1471 (w), 1430 (w), 1397 (w), 1322 (w), 1278 (w), 1210 (w), 1179 (s), 1134 (w), 1085 (w), 1045 (s), 985 (s), 905 (w), 870 (w), 820 (w), 740 (w), 612 (w), 568 (w), 505 (w), 443 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -27.2° (c 0.5, CHCl_3).

In addition to the main product described above, the side-product **154** (81.2 mg, 624 μmol , 37%) was also obtained. The corresponding analytical data can be found at (*R*)-**153**_{E/Z}.

7.3.1.5 *p*-Methoxybenzyl-2,2,2-Trichloroacetimidate (**145**)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
PMBOH 328	138.17	2.22	16.1	2.00	1.11	1.00
CCl_3CN	144.39	2.78	19.3	1.93	1.44	1.20
DBU	125.24	0.202	1.61	0.197	1.02	0.10

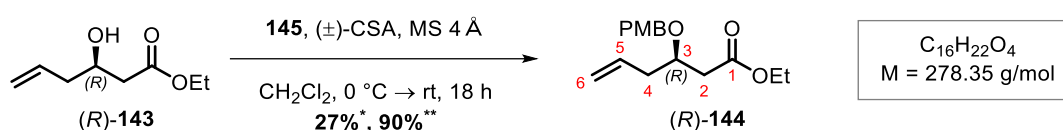
Following modified procedure,^[206] DBU (197 μL , 1.61 mmol, 0.10 eq.) was added to a suspension of CCl_3CN (1.93 mL, 19.3 mmol, 1.20 eq.) and PMBOH **328** (2.00 mL, 16.1 mmol, 1.00 eq.) in hexane (40 mL) at 0 °C. The reaction was kept at 0 °C for 2 h until the suspension became a solution. Saturated aqueous NH_4Cl was added, the organic layer was washed with saturated aqueous NH_4Cl and then dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the pure product **145** (4.34 g, 15.4 mmol, 95%) was obtained as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.58$ (*n*-pentan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.36$ (brs, 1H, NH), 7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 6.93 (m, 2H, H_{Ar}), 5.28 (s, 2H, CH_2O), 3.82 (s, 3H, OCH_3) ppm.

The analytical data were in accordance with the literature.^[206,207]

7.3.1.6 Ethyl (*R*)-3-((*p*-Methoxybenzyl)oxy)-hex-5-enoate ((*R*)-144)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol (<i>R</i>)-143	158.20	0.500	3.16	---	---	1.00
PMB-TCAI (145)	282.55	1.79	6.32	---	---	2.00
(\pm)-CSA	232.30	0.294	1.26	---	---	0.40

(\pm)-CSA (294 mg, 1.26 mmol, 0.40 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH_2Cl_2 (32 mL) and alcohol (*R*)-143 (500 mg, 3.16 mmol, 1.00 eq.) and 145 (1.79 g, 6.32 mmol, 2.00 eq.) were added at 0 °C. The reaction was stirred at rt for 18 h and was then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (toluene \rightarrow toluene/EtOAc 100:1) to yield PMB-ether (*R*)-144 (241 mg, 866 μmol , 27%* ; 791 mg, 2.84 mmol, 90%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/MTBE 6:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 5.82 (ddt, $J = 17.3, 10.3, 7.1$ Hz, 1H, 5-H), 5.10 (m, 2H, 6-H), 4.50 (m, 2H, PMB- CH_2), 4.13 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.95 (ddd, $J = 11.5, 7.6, 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, PMB- OCH_3), 2.55 (dt, $J = 15.2, 5.5$ Hz,

1H, 2-H), 2.48 (dd, $J = 15.3, 5.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.36 (m, 2H, 4-H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

^{13}C -NMR: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.8$ (C-1), 159.4 (PMB- C_{Ar}), 134.2 (C-5), 130.7 (PMB- C_{Ar}), 129.5 (PMB- C_{Ar}), 117.9 (C-6), 113.9 (PMB- C_{Ar}), 75.3 (C-3), 71.4 (PMB- CH_2), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.4 (PMB- OCH_3), 39.8 (C-2), 38.7 (C-4), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.1410, found: 301.1408.

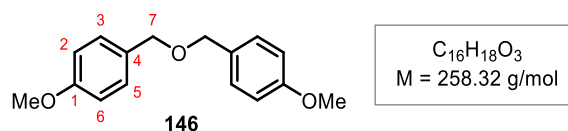
FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 3075$ (w), 2980 (w), 2935 (w), 2908 (w), 2838 (w), 1734 (s), 1641 (w), 1613 (w), 1586 (w), 1513 (s), 1464 (w), 1443 (w), 1373 (w), 1348 (w), 1302 (w), 1248 (s), 1175 (m), 1076 (w), 1035 (m), 918 (w), 822 (w), 513 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -41.4° (c 0.5, CHCl_3).

* pure PMB-ether (*R*)-**144**

** sum of pure PMB-ether (*R*)-**144** and content of (*R*)-**144** in a mixed fraction

In addition to the desired product described above, the following side-product **146** was also obtained.



TLC: $R_f = 0.37$ (*n*-pentane/EtOAc 6:1).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ (m, 4H, H_{Ar}), 6.89 (m, 4H, H_{Ar}), 4.46 (s, 4H, 7-H), 3.81 (s, 6H, OCH_3) ppm.

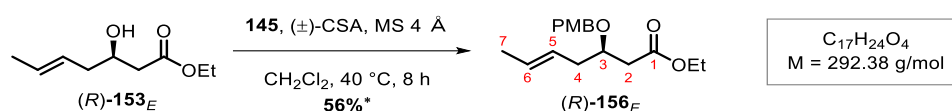
^{13}C -NMR: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$ (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 113.9 (C_{Ar}), 71.6 (OCH_2), 55.4 (OCH_3) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 281.1148, found: 281.1149.

The analytical data were in accordance with the literature.^[208]

7.3.1.7 Ethyl (*R*)-3-((*p*-Methoxybenzyl)oxy)-hept-*X*-5-enoate ((*R*)-**156**_{*X*}, *X* = *E* or *Z*)

(*R*)-**156**_{*E*}



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol (<i>R</i>)- 153 _{<i>E</i>}	172.22	100	0.581	---	---	1.00
Trichloroacetimidate 145	282.55	328	1.16	---	---	2.00
(±)-CSA	232.30	54.0	0.232	---	---	0.40

(±)-CSA (54.0 mg, 232 μmol , 0.40 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH_2Cl_2 (6 mL) and alcohol (*R*)-**153**_{*E*} (100 mg, 581 μmol , 1.00 eq.) and trichloroacetimidate **145** (328 mg, 1.16 mmol, 2.00 eq.) were added. The reaction was stirred at 40 °C for 8 h and was then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane \rightarrow *n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield PMB-ether (*R*)-**156**_{*E*} (95.0 mg, 325 μmol , 56%*) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.67$ (*n*-pentane/EtOAc 6:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (dd, $J = 8.2, 5.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.89-6.83 (m, 2H, H_{Ar}), 5.51 (m, 1H, 6-H), 5.41 (m, 1H, 5-H), 4.51 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 4.46 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 4.18-4.06 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.95-3.85 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, PMB- OCH_3), 2.50 (m, f2H, 2-H), 2.37-2.18 (m, 2H, 4-H), 1.66 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 3H, 7-H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0$ (C-1), 159.3 (PMB- C_{Ar}), 130.8 (PMB- C_{Ar}), 129.5 (PMB- C_{Ar}), 128.6 (C-5), 126.4 (C-6), 113.8

(PMB- C_{Ar}), 75.7 (C-3), 71.3 (PMB- CH_2), 60.5 ($CO_2CH_2CH_3$), 55.4 (PMB- OCH_3), 39.8 (C-2), 37.4 (C-4), 18.2 (C-7), 14.4 ($CO_2CH_2CH_3$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $C_{17}H_{24}O_4Na$ $[M+Na]^+$: 315.1567, found: 315.1562

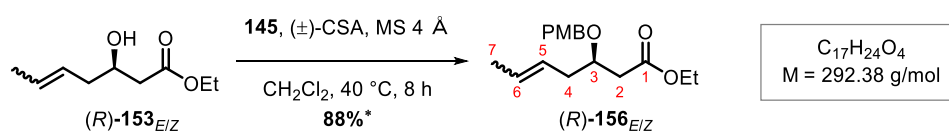
FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 2915 (w), 2837 (w), 1732 (s), 1613 (w), 1586 (w), 1513 (s), 1464 (w), 1443 (w), 1374 (w), 1350 (w), 1301 (w), 1247 (s), 1208 (w), 1172 (m), 1074 (w), 1035 (s), 970 (w), 821 (m), 756 (w), 637 (w), 583 (w), 513 (w) cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20}$ -5.1 (c 0.5, $CHCl_3$).

*contaminated with by-product **146**, yield of PMB-ether (*R*)-**156_E calculated from the mixture.**

The side product including spectroscopic data is listed in section 7.3.1.6.

(*R*)-156_{E/Z}

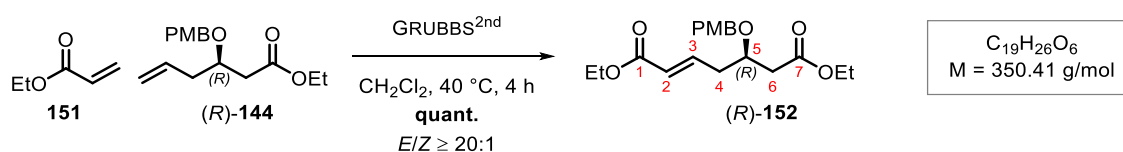


1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 5.63-5.47 (m, 1H, 6-H), 5.47-5.37 (m, 1H, 5-H), 4.55-4.44 (m, 2H, PMB- CH_2), 4.17-4.09 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.97-3.87 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, PMB- OCH_3), 2.58-2.44 (m, 2H, 2-H), 2.42-2.20 (m, 2H, 4-H), 1.66 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 3H, 7- H_E), 1.64-1.59 (m, 3H, 7- H_Z), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$) ppm.

^{13}C -NMR: (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.0 (C-1_E), 171.9 (C-1_Z), 159.3 (PMB- C_{Ar}), 130.8 (PMB- C_{Ar}), 129.5 (PMB- C_{Ar}), 128.5 (C-5_E), 126.8 (C-5_Z), 126.5 (C-6_E), 125.6 (C-6_Z), 113.9 (PMB- C_{Ar}), 75.6 (PMB- CH_2), 71.4 (C-3_Z), 71.3 (C-3_E), 60.6 ($CO_2CH_2CH_3$ -_Z), 60.5 ($CO_2CH_2CH_3$ -_E), 55.4 (PMB- OCH_3), 39.9 (C-2_Z), 39.8 (C-2_E), 37.4 (C-4_E), 31.7 (C-4_Z), 18.2 (C-7_E), 14.3 ($CO_2CH_2CH_3$ -_Z), 14.4 ($CO_2CH_2CH_3$ -_E), 13.1 (C-7_Z) ppm.

*Contaminated with by-product **146**, yield of PMB-ether (*R*)-**156**_{E/Z} calculated out of the mixture.

7.3.1.8 Diethyl (*R*)-*E*-5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-hept-2-enedioate ((*R*)-**152**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
PMB-Ether (<i>R</i>)- 144	278.15	60.0	216	---	---	3.00
Ester 151	100.12	7.20	72.0	8.00	0.92	1.00
GRUBBS ^{2nd}	848.97	3.10	4.00	---	---	0.05

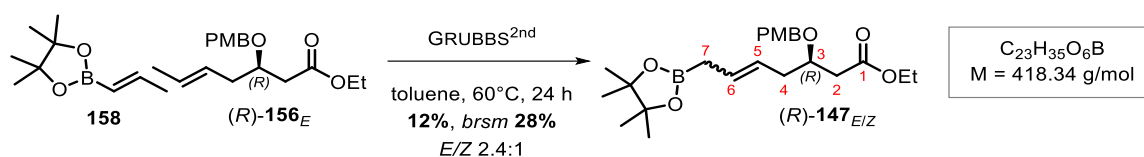
PMB-ether (*R*)-**144** (60.0 mg, 216 μmol, 3.00 eq.) and ester **151** (8.00 μL, 72.0 μmol, 1.00 eq.) were suspended in CH₂Cl₂ (360 μL) and argon was bubbled through the solution. GRUBBS^{2nd} (3.10 mg, 4.00 μmol, 0.05 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 4 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 6:1) to yield PMB-ether (*R*)-**152** (25.8 mg, 73.6 μmol, quantitative yield) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.19$ (*n*-pentane/EtOAc 6:1).

¹H-NMR: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.96 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1H, 3-H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.88 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 2-H), 4.50 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.17 (dq, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 4H, 2x CO₂CH₂CH₃), 4.02 (p, *J* = 5.9 Hz, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.67-2.40 (m, 4H, 4-H and 6-H), 1.28 (dt, *J* = 9.8, 7.2 Hz, 6H, 2x CO₂CH₂CH₃) ppm.

Since this was only to verify that the GRUBBS metathesis works with PMB-ether (*R*)-**144**, no other analytics were performed.

7.3.1.9 Ethyl (R)-3-((p-Methoxybenzyl)oxy)-7-(4',4',5',5'-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-hept-5-enoate ((R)-147_{E/Z})



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (R)-156 _E	292.38	73.0	250	---	---	1.00
Boronic ester 158	182.07	114	624	128	0.89	2.50
GRUBBS ^{2nd}	848.97	10.6	12.0	---	---	0.05

GRUBBS^{2nd} (10.6 mg, 12.0 μmol, 0.05 eq.) was suspended in toluene (3 mL) and argon was bubbled through the solution for 10 min. Boronic ester **158** (128 μL, 624 μmol, 2.50 eq.) was added and after 5 min also ester (R)-**156_E** (73.0 mg, 250 μmol, 1.00 eq.). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield PMB-ether (R)-**147_{E/Z}** (12.8 mg, 30.1 μmol, 12%, *brsm* 28% (41.7 mg, 143 μmol, 57% of starting material (R)-**156_E**); *E/Z* 2.4:1) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.67$ (*n*-pentane/EtOAc 6:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.24$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.85 (m, 2H, H_{Ar}), 5.68-5.53 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.58-4.40 (m, 2H, PMB-CH₂), 4.12 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.90 (m, 1H, 3-H), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.54-2.46 (m, 4H, 2-H, 4-H), 1.66 (m, 2H, 7-H), 1.29-1.21 (m, 15H, 2x C(CH₃)₂, CO₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.1$ (C-1_E), 172.0 (C-1_Z), 159.3 (PMB-C_{q-Ar}), 130.9 (PMB-C_{q-Ar}), 129.5 (PMB-C_{Ar}), 128.9 (C-5_E or C-6_E), 127.3 (C-5_Z or C-6_Z), 125.8 (C-5_E or C-6_E), 124.5 (C-5_Z or C-6_Z), 113.9 (PMB-C_{Ar}), 83.5 (C(CH₃)_{2-Z}), 83.4 (C(CH₃)_{2-E}), 76.0 (C-3_E), 75.9 (C-3), 71.4 (PMB-CH₂), 60.5 (CO₂CH₂CH_{3-E}), 60.4 (CO₂CH₂CH_{3-Z}), 55.4 (PMB-OCH₃), 40.01 (C-2_Z), 39.9 (C-2_E), 37.5

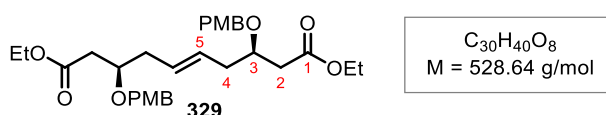
(C-4_E) 31.79 (C-4_Z), 24.9 (2x C(CH₃)₂), 18.27 (C-7_E), 18.20 (C-7_Z), 14.38 (CO₂CH₂CH_{3-E}), 14.35 (CO₂CH₂CH_{3-Z}) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₃H₃₅O₆BNa [M+Na]⁺: 441.2423, found: 441.2420.

Due to the instability and the unknown *E/Z*-ratio of the product (*R*)-**147**_{*E/Z*} only the listed analytical data is given.

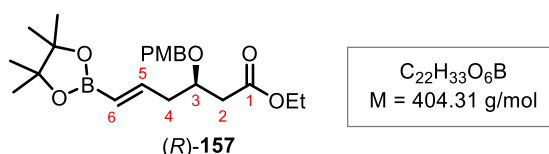
Since, as described in 4.1.1., a number of different GRUBBS metatheses of this type were performed using the same general protocol, only this one with two *E*-configured reactants ((*R*)-**156**_{*E*} and **158**) and the corresponding analysis is listed here.

In addition to the main product described above, the following side-products **329**, (*R*)-**157**, (*R*)-**149** were also obtained during different metatheses.



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (m, 4H, *H*_{Ar}), 6.85 (m, 4H, *H*_{Ar}), 5.51 (m, 2H, 5-H), 4.48 (m, 4H, OCH₂), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CO₂CH₂CH₃), 3.90 (m, 2H, 3-H), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 2.60-2.21 (m, 8H, 2-H, 4-H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CO₂CH₂CH₃) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₀H₄₀O₈Na [M+Na]⁺: 551.2615, found: 551.2620.

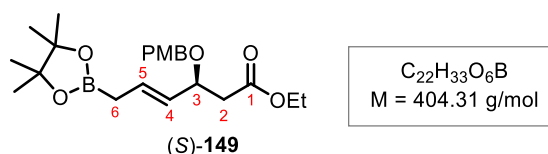


TLC: R_f = 0.47 (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.86 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.48 (m, 1H, 5-H), 5.49 (m, 1H, 6-H), 4.52 (m, 2H, PMB-CH₂), 4.12 (m, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.99 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.75 (m, 2H, 4-H), 2.52 (m, 2H, 2-H), 1.25 (m, 15H, 2x C(CH₃)₂, CO₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0$ (C-1), 159.3 (PMB- C_{Ar}), 149.61 (C-5 or C-6), 130.9 (PMB- C_{Ar}), 129.5 (PMB- C_{Ar}), 121.1 (C-6), 113.9 (PMB- C_{Ar}), 83.2 (2x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 75.8 (C-3), 71.3 (PMB- OCH_2), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.4 (PMB- OCH_3), 40.1 (C-2), 36.6 (C-4), 25.0 (2x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{BNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 427.2260, found: 427.2266.

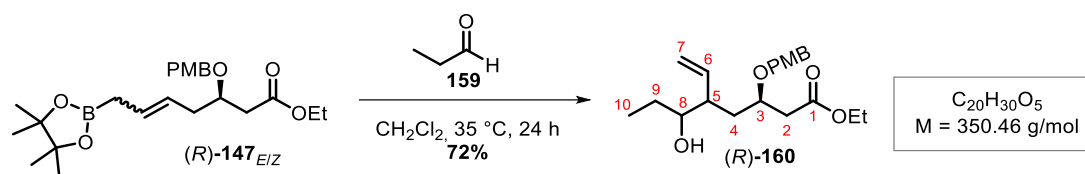


$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.22$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 5.73 (m, 1H, 5-H), 5.40 (m, 1H, 4-H), 4.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 4.30 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 4.19 (m, 1H, 3-H), 4.12 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.80 (s, 3H, PMB- OCH_3), 2.63 (m, 1H, 6-H), 2.44 (m, 1H, 2-H), 1.73 (m, 2H, 6-H), 1.23 (m, 15H, 2x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.2$ (C-1), 159.2 (PMB- C_{Ar}), 130.8 (PMB- C_{Ar}), 130.6 (C-4), 129.8 (C-5), 129.5 (PMB- C_{Ar}), 113.9 (PMB- C_{Ar}), 83.3 (2x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 76.6 (C-3), 69.9 (PMB- CH_2), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.4 (PMB- OCH_3), 41.7 (C-2), 24.9 (2x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.8 (C-6), 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{BNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 427.2259, found: 427.2266.

7.3.1.10 Ethyl (3R)-6-Hydroxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-vinyloctanoate ((R)-160)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (R)- 147 _{E/Z}	418.34	114	0.273	---	---	1.00
Aldehyde 159	58.08	79.4	1.37	98.0	0.81	5.00

Ester (R)-**147**_{E/Z} (114 mg, 273 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and aldehyde **159** (98.0 μL , 1.37 mmol, 5.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred at 35 °C for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1) to yield alcohol (R)-**160** (69.0 mg, 20.0 μmol , 72%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

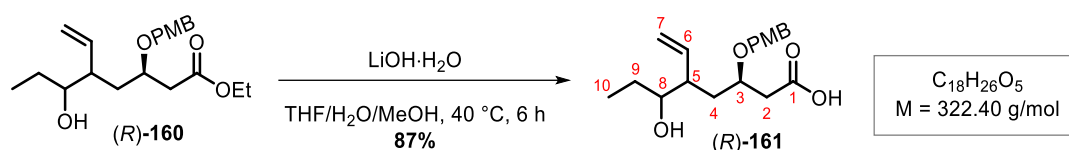
$^1\text{H-NMR}$:* (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 5.75-5.59 (m, 1H, 6-H), 5.22-4.99 (m, 2H, 7-H), 4.55-4.34 (m, 2H, PMB- CH_2), 4.20-4.08 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.89 (m, 1H, 3-H), 3.80 (m, 3H, PMB- OCH_3), 3.38 (m, 1H, 8-H), 2.72-2.56 (m, 1H, 2-H), 2.54-2.42 (m, 1H, 2-H), 2.36 (m, 1H, 5- H^*), 2.19 (m, 1H, 5- H^*), 1.86-1.68 (m, 2H, 9-H), 1.65-1.36 (m, 2H, 4-H), 1.25 (m, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.93 (m, 3H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$:* (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.9/171.8/171.73/171.71$ (C-1), 159.40/159.39 (PMB- C_{Ar}), 139.2/139.1 (C-6), 138.1/138.0 (PMB- C_{Ar}), 130.5/130.4 (PMB- C_{Ar}), 129.7/129.6 (PMB- C_{Ar}), 118.6/117.6 (C-7), 114.0/113.9 (PMB- C_{Ar}), 75.4/75.3 (C-8), 74.4/74.3 (C-3), 74.1/73.9 (PMB- CH_2), 60.7/60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.5/55.4 (PMB- OCH_3), 47.2/46.8/46.4/45.9 (C-5), 40.4/40.3/39.7/39.5 (C-2), 37.5/36.1/36.0/35.5 (C-4), 27.7/27.6/27.1/27.0 (C-9), 14.36/14.37 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.5/10.4/10.3/10.2 (C-10) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $C_{20}H_{30}O_5Na$ $[M+Na]^+$: 373.1985, found: 373.1984.

*Within this reaction, 4 diastereomers can be formed due to the *E/Z*-mixture of the starting material. All recognizable signals have been listed.

7.3.1.11 Ethyl (3*R*)-6-Hydroxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-vinyloctanoic acid ((*R*)-161)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 160	350.46	128	0.357	---	---	1.00
LiOH·H ₂ O	41.96	120	2.86	---	---	8.00

Ester (*R*)-**160** (125 mg, 357 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in THF/H₂O/MeOH (2:1:1, 4 mL) and LiOH·H₂O (120 mg, 2.86 mmol, 8.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 6 h at 40 °C. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M, pH \approx 1) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1, 1.0 v% AcOH) to yield alcohol (*R*)-**161** (100 mg, 310 μ mol, 89%) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

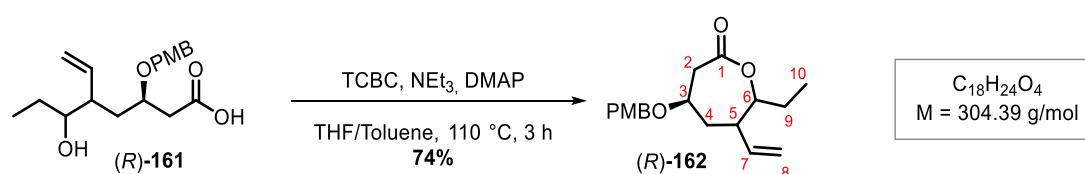
¹H-NMR:* (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 5.74–5.58 (m, 1H, 6-H), 5.22–4.97 (m, 2H, 7-H), 4.57–4.39 (m, 2H, PMB-CH₂), 3.89 (m, 1H, 3-H), 3.80 (m, 3H, PMB-OCH₃), 3.38 (m, 1H, 8-H), 2.70–2.53 (m, 2H, 2-H), 2.36 (m, 1H, 5-H*), 2.17 (m, 1H, 5-H*), 1.94–1.71 (m, 2H, 9-H), 1.67–1.37 (m, 2H, 4-H), 0.93 (m, 3H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$:* (126 MHz, CDCl_3): δ = 172.2 (C-1), 159.6 (PMB- C_{Ar}), 139.8/139.1 (C-6), 137.9/137.8 (PMB- C_{Ar}), 130.1/129.84 (PMB- C_{Ar}), 129.81/129.81 (PMB- C_{Ar}), 118.7/117.1 (C-7), 114.1/114.0 (PMB- C_{Ar}), 75.5/74.8 (C-8), 73.8/73.7 (C-3), 72.0/71.6 (PMB- CH_2), 55.5/55.4 (PMB- OCH_3), 46.3/45.9 (C-5), 39.5/38.7 (C-2), 37.2/35.5 (C-4), 27.8/27.7 (C-9), 10.2 (C-10) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 345.1672, found: 345.1670.

*Since the diastereomers could not be separated after the previous step, they are still present in the analyzed sample.

7.3.1.12 (4R)-7-Ethyl 4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-6-vinyloxepan-2-one ((R)-162)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (R)-161	322.40	174	0.540	---	---	1.00
TCBC	243.89	184	0.756	118	1.56	1.40
NEt_3	101.19	109	1.08	150	0.73	2.00
DMAP	122.17	132	1.08	---	---	2.00

Acid (R)-161 (174 mg, 540 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in THF (8 mL) and was cooled to 0 °C before NEt_3 (150 μL , 1.08 mmol, 2.00 eq.) and TCBC (118 μL , 756 μmol , 1.40 eq.) were added. The reaction was first stirred for 2 h at rt and then diluted with toluene (8 mL). After the solution had reached 110 °C, DMAP (132 mg, 1.08 mmol, 2.00 eq.) in toluene (13 mL) was added dropwise over 3 h. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with HCl_{aq} (1M), saturated aqueous NaHCO_3 and brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash

chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield alcohol (*R*)-**162** (121 mg, 400 μ mol, 74%) as a colorless oil.

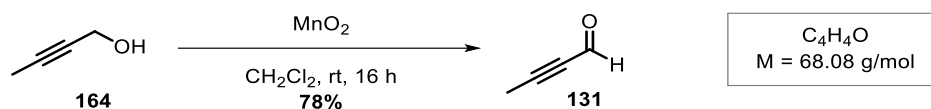
TLC: $R_f = 0.55$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$:* (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 5.85-5.67 (m, 1H, 7-H), 5.19-5.02 (m, 2H, 8-H), 4.53-4.42 (m, 2H, PMB- CH_2), 4.36 (dd, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 1H, 6- H^*), 4.16 (tt, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H, 6- H^*), 3.81 (m, 4H, 3- H^* , PMB- OCH_3), 3.74 (m, 1H, 3- H^*), 3.01 (m, 1H, 2-H), 2.88 (m, 1H, 2-H), 2.62 (m, 1H, 5- H^*), 2.39 (m, 1H, 5- H^*), 2.11 (m, 1H, 4-H), 1.94 (m, 1H, 4-H), 1.75 (m, 1H, 9-H), 1.52 (m, 1H, 9-H), 0.97 (m, 3H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$:* (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.1/172.0$ (C-1), 159.6/159.5 (PMB- C_{Ar}), 138.1/134.6 (C-7), 129.9/129.8 (PMB- C_{Ar}), 129.5/129.4 (PMB- C_{Ar}), 118.5/116.5 (C-8), 114.1 (PMB- C_{Ar}), 83.2/82.5 (C-6), 72.3/69.8 (C-3), 70.7/70.6 (PMB- CH_2), 55.5 (PMB- OCH_3), 46.3/45.4 (C-5), 41.4/40.9 (C-2), 40.1/40.0 (C-4), 27.0/26.9 (C-9), 10.6/9.66 (C-10) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 327.1565, found: 327.1567.

*Since the diastereomers could not be separated after the previous step, they are still present in the analyzed sample.

7.3.1.13 But-2-ynal (**131**)

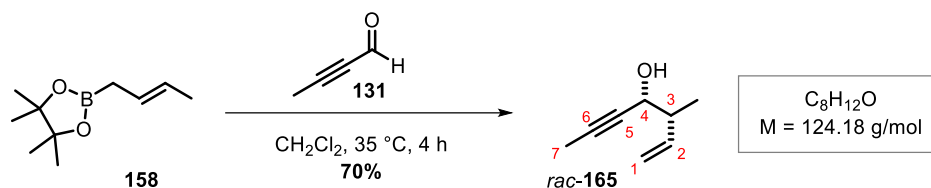
Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol 164	70.09	3.00	42.8	3.20	0.94	1.00
MnO ₂	86.94	55.8	642	---	---	15.0

Following modified Lit.,^[209] alcohol **164** (3.20 mL, 42.8 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (143 mL) and MnO₂ (55.8 g, 642 mmol, 15.0 eq.) was added. The resulting suspension was vigorously stirred at rt for 16 h. After filtration through a pad of celite the solvent was carefully evaporated *in vacuo*. Aldehyde **131** (2.26 g, 33.2 mmol, 78%*) was afforded as a yellow liquid.

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.15$ (q, $J = 1.0$ Hz, 1H, CHO), 2.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

*Due to the volatility of **131**, the solvent CH₂Cl₂ could not be completely removed, and the yield was determined from the ¹H-NMR.

The analytical data were in accordance with the literature.^[209]

7.3.1.14 *syn*-3-Methylhept-1-en-5-yn-4-ol (*rac*-165)

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Boronic ester 158	182.07	130	0.714	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.08	97.2	1.43	---	---	2.00

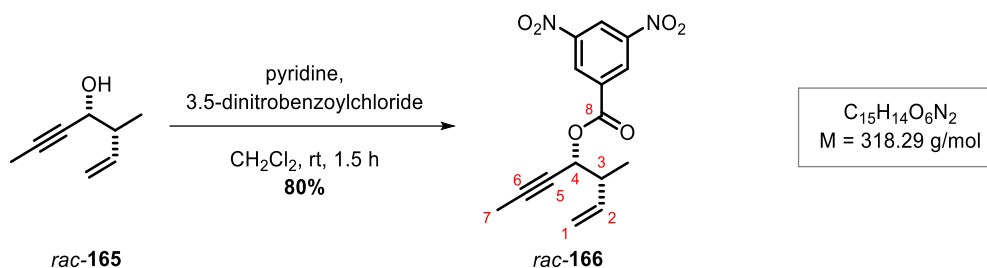
Boronic ester **158** (130 mg, 714 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (7 mL) and subsequently treated with aldehyde **131** (97.2 mg, 1.43 mmol, 2.00 eq.). The resulting mixture was stirred at 35 °C for 4 h. After cooling down the solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane \rightarrow *n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield alcohol *rac*-**165** (62.0 mg, 500 μmol , 70%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.50$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.81$ (ddd, $J = 17.3, 10.5, 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 5.15 (m, 2H, 1-H), 4.17 (m, 1H, 4-H), 2.41 (m, 1H, 3-H), 1.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H 7-H), 1.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.7$ (C-2), 116.7 (C-1), 82.1 (C-6), 78.8 (C-5), 66.6 (C-4), 44.8 (C-3), 15.5 (CH_3), 3.88 (C-7) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 147.0780, found: 147.0780.

7.3.1.15 *rac*-3-Methylhept-1-en-5-yn-4-yl-3,5-dinitrobenzoate (*rac*-166)

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac</i> -165	124.18	110	0.894	---	---	1.00
Pyridine	79.10	106	1.34	108	0.98	1.50
3,5-Dinitrobenzoyl- chloride	230.56	247	1.07	---	---	1.20

Alcohol *rac*-165 (110 mg, 894 μmol , 1.00 eq.) and 3,5-dinitrobenzoylchloride (247 mg, 1.07 mmol, 1.20 eq.) were dissolved in CH_2Cl_2 (6 mL) and subsequently treated with pyridine (108 μL , 1.34 mmol, 1.50 eq.). The resulting mixture was stirred at rt for 1.5 h and quenched with H_2O . The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were washed with brine and were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield ester *rac*-166 (229 mg, 719 μmol , 80%) as a yellow solid.

TLC: $R_f = 0.78$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.23$ (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 9.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.81 (m, 1H, 2-H), 5.55 (dq, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 1H, 4-H), 5.20 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, 1-H), 5.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 1-H), 2.74 (h, $J = 2.1$ Hz, 1H, 3-H), 1.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, 7-H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.7$ (C-8), 148.9 (C_{Ar}), 138.5 (C-2), 134.1 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 122.6 (C-4), 117.0 (C_{Ar}), 84.5 (C-6), 74.3 (C-5), 70.7 (C-1), 42.8 (C-3), 15.9 (CH_3), 3.79 (C-7) ppm.

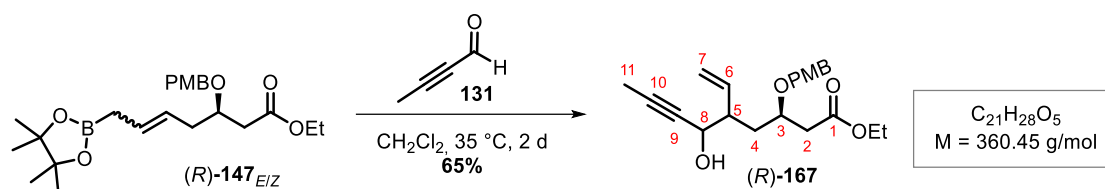
Element. analysis: for $C_{15}H_{14}O_6N_2$ calc.: C 56.60%, H 4.43%, N 8.80%, found: C 56.62%, H 4.58%, N 8.72%.

m.p.: 65–71 °C (EtOAc).

crystal data: see appendix

7.3.1.16 Ethyl (3*R*)-6-Hydroxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-vinylnon-7-ynoate ((*R*)-**167**)

Allylation without Additives



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 147 _{EZ}	418.34	302	0.722	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.08	295	4.33	---	---	6.00

Ester (*R*)-**147**_{EZ} (302 mg, 722 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (7 mL) and aldehyde **131** (295 mg, 4.33 mmol, 6.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 2 d at 35 °C. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) to yield alcohol (*R*)-**167** (170 mg, 472 μ mol, 65%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.47$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

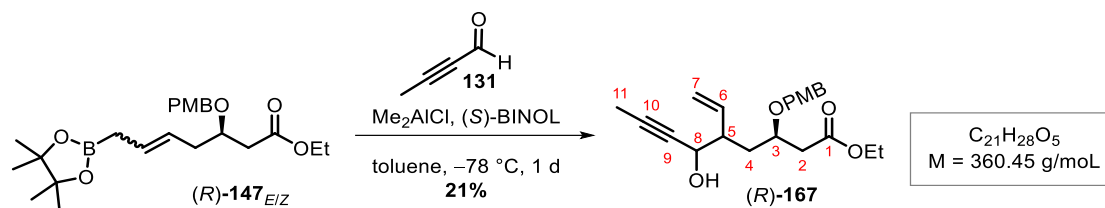
¹H-NMR:* (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.25$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 5.83-5.62 (m, 1H, 6-H), 5.28-5.08 (m, 2H, 7-H), 4.58-4.34 (m, 2H, PMB- CH_2), 4.28-4.19 (m, 1H, 8-H), 4.14 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 4.01 (dq, $J = 7.7$, 5.3 Hz, 1H, 3- H^*), 3.90 (m, 1H, 3- H^*), 3.80 (m, 3H, PMB- OCH_3), 2.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH), 2.73-2.41 (m, 3H, 2-H, 5-H), 2.16 (m, 1H, OH), 2.07 (m, 1H, 4- H^*), 1.97 (m, 1H, 4-H), 1.85 (m, 3H, 11-H),

1.77-1.66 (m, 1H, 4-H*), 1.62 (m, 1H, OH), 1.57 (m, 1H, 4-H), 1.25 (m, 3H, CO₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR:* (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.9/171.6 (C-1), 159.38/149.37 (PMB-C_{Ar}), 138.5/138.0/137.6/137.3 (C-6), 130.48/130.43/130.38/130.20 (PMB-C_{Ar}), 129.8/129.7/129.6/129.5 (PMB-C_{Ar}), 119.0/118.9/118.8/117.6 (C-7), 113.95/113.94/113.91/113.90 (PMB-C_{Ar}), 82.5/82.4 (C-10), 78.6/78.5/78.2/78.1 (C-9), 74.3/74.0/73.9/73.7 (C-3), 71.5/71.4/71.3/71.2 (PMB-C_{Ar}), 65.8/65.6/65.5/65.5 (C-8), 60.7/60.6 (CO₂CH₂CH₃), 55.5/55.4 (PMB-OCH₃), 47.7/47.3/47.2/46.8 (C-5), 40.3/40.2/39.9/39.5 (C-2), 36.8/36.0/35.6/34.1 (C-4), 14.4/14.3 (CO₂CH₂CH₃), 3.79/3.77/3.74/3.73 (C-11) ppm.

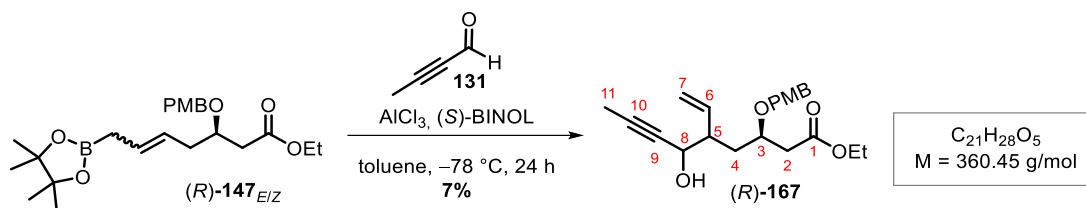
HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₁H₂₈O₅Na [M+Na]⁺: 383.1826, found: 383.1829.

*Within this reaction, 4 diastereomers can be formed due to the *E/Z*-mixture of the starting material. All recognizable signals are listed and summed up for each position. Nevertheless, no assignment can be made due to the complexity of the spectra.

Allylation using (S)-BINOL and Me₂AlCl

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (R)-147_{E/Z}	418.34	100	239	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.08	19.5	287	---	---	1.20
Me_2AlCl [1M in hexanes]	92.50	---	23.9	23.9	---	0.10
(S)-BINOL	286.32	6.84	23.9	---	---	0.10

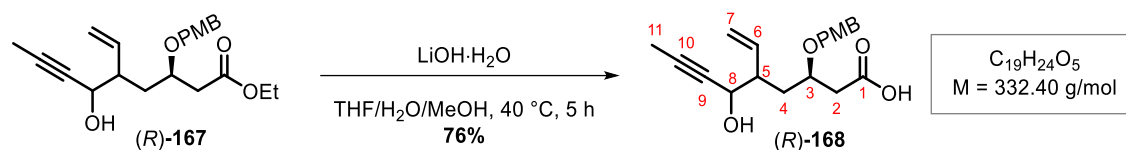
Me_2AlCl (23.9 μL , 23.9 μmol , 0.10 eq.) and (S)-BINOL (6.84 mg, 23.9 μmol , 0.10 eq.) were dissolved in toluene (0.24 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 30 min before it was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and aldehyde **131** (19.5 mg, 287 μmol , 1.20 eq.) and pinacol-ester **(R)-147_{E/Z}** (100 mg, 239 μmol , 1.00 eq.) were added. The reaction was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h and was then quenched by addition of HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield alcohol **(R)-167** (18.1 mg, 50.2 μmol , 21%) as a colorless oil.

Allylation using (*S*)-BINOL and AlCl₃

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 147 _{E/Z}	418.34	100	239	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.08	19.5	287	---	---	1.20
AlCl ₃	133.34	3.19	23.9	---	---	0.10
(<i>S</i>)-BINOL	286.32	6.84	23.9	---	---	0.10

AlCl₃ (3.19 mg, 23.9 μmol, 0.10 eq.) and (*S*)-BINOL (6.84 mg, 23.9 μmol, 0.10 eq.) were dissolved in toluene (1 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 30 min before it was cooled to -78 °C and aldehyde **131** (19.5 mg, 287 μmol, 1.20 eq.) and pinacolester (*R*)-**147**_{E/Z} (100 mg, 239 μmol, 1.00 eq.) were added. The reaction was stirred at -78 °C for 20 h and was then quenched by addition of HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield alcohol (*R*)-**167** (6.0 mg, 16.6 μmol, 7%) as a colorless oil.

7.3.1.17 Ethyl (3R)-6-Hydroxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-vinylnon-7-ynoic acid ((R)-168)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (R)- 167	360.45	67.0	0.186	---	---	1.00
LiOH·H ₂ O	41.96	78.0	1.86	---	---	10.0

Ester (R)-**167** (67.0 mg, 186 μmol, 1.00 eq.) was suspended in THF/H₂O/MeOH (2:1:1, 2 mL) and LiOH·H₂O (78.0 mg, 1.86 mmol, 10.0 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 5 h at 40 °C. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M, pH≈1) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1, 1.0 v% AcOH) to yield acid (R)-**168** (47.0 mg, 141 μmol, 76%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.45$ (EtOAc).

¹H-NMR:* (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.26$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 5.92-5.59 (m, 1H, 6-H), 5.30-5.06 (m, 2H, 7-H), 4.69-4.36 (m, 2H, PMB-CH₂), 4.27 (td, $J = 4.3, 2.3$ Hz, 1H, 8-H*), 4.23 (m, 1H, 8-H*), 3.98 (m, 1H, 3-H*), 3.88 (m, 1H, 3-H*), 3.80 (m, 3H, PMB-OCH₃), 2.75-2.49 (m, 3H, 2-H, 5-H*), 2.43 (m, 1H, 5-H*), 1.93-1.82 (m, 5H, 4-H, 11-H) ppm.

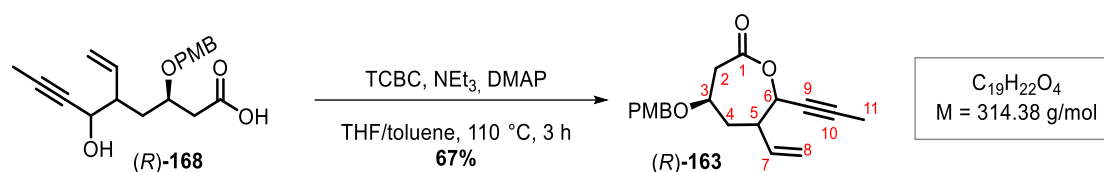
¹³C-NMR:* (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.4/170.6$ (C-1), 159.5 (PMB-C_{Ar}), 138.1/137.8/137.4/137.3 (C-6), 130.0/129.9 (PMB-C_{Ar}), 129.86/129.82/129.79/129.74 (PMB-C_{Ar}), 120.0/119.2/119.1/118.1 (C-7), 114.1/114.03/114.02/114.01 (PMB-C_{Ar}), 82.8/82.71/82.70/82.69 (C-10), 78.4/78.3/78.1/78.0 (C-9), 73.9/73.7/73.6/73.3 (C-3), 71.6/71.4/71.33/71.30 (PMB-CH₂),

65.8/65.5/65.4/65.0 (C-8), 55.44/55.41 (PMB-OCH₃),
47.6/47.3/47.2/46.9 (C-5), 40.7 (C-2), 36.5/35.8/35.1/33.8 (C-4),
3.84/3.79/3.75/3.71 (C-11) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₉H₂₄O₅Na [M+Na]⁺: 355.1514, found: 355.1516.

*Within this reaction, 4 diastereomers can be formed due to the *E/Z*-mixture of the starting material. All recognizable are listed. Nevertheless, no assignment can be made due to the complexity of the spectra.

7.3.1.18 (4*R*)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-7-(prop-1-yn-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one (*R*)-163



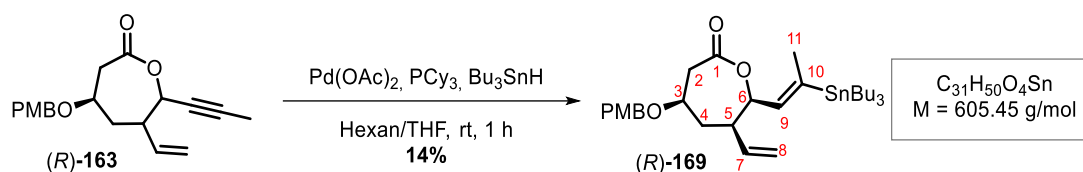
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 168	332.40	180	0.542	---	---	1.00
TCBC	243.89	185	0.758	119	1.56	1.40
NEt ₃	101.19	110	1.08	150	0.73	2.00
DMAP	122.17	132	1.08	---	---	2.00

Acid (*R*)-**168** (180 mg, 542 μmol, 1.00 eq.) was solved in THF (8 mL) and was cooled to 0 °C before NEt₃ (150 μL, 1.08 mmol, 2.00 eq.) and TCBC (119 μL, 758 μmol, 1.40 eq.) were added. The reaction was first stirred for 2 h at rt and then diluted with toluene (8 mL). After the solution has reached 110 °C, DMAP (132 mg, 1.08 mmol, 2.00 eq.) in toluene (14 mL) was added dropwise over 3 h. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with HCl_{aq} (1M), saturated aqueous NaHCO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield alcohol (*R*)-**163** (115 mg, 366 μmol, 67%) as a colorless oil.

-
- TLC:** $R_f = 0.41$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).
- $^1\text{H-NMR}$:*** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 5.92-5.69 (m, 1H, 7-H), 5.22-5.06 (m, 2H, 8-H), 4.95 (m, 1H, 6-H), 4.60-4.38 (m, 2H, PMB- CH_2), 3.84 (m, 1H, 3- H^*), 3.82-3.75 (m, 4H, 3- H^* , PMB- OCH_3), 3.59 (m, 1H, 2-H), 3.45 (dd, $J = 13.4, 11.3$ Hz, 1H, 2- H^*), 3.27-3.13 (m, 1H, 2- H^*), 3.06 (m, 1H, 5- H^*), 2.99 (m, 1H, 2-H), 2.64 (m, 1H, 5- H^*), 2.14 (m, 1H, 4-H), 2.01 (m, 1H, 4-H), 1.90 (m, 3H, 11-H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$:*** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6/171.0$ (C-1), 159.6/159.4 (PMB- C_{Ar}), 138.2/137.6/137.1 (C-8), 130.1/130.0/129.9/129.8 (PMB- C_{Ar}), 129.6/129.5/129.4/129.3 (PMB- C_{Ar}), 120.3/117.2/117.0/116.4 (C-7), 114.1/114.08/114.00/113.9 (PMB- C_{Ar}), 88.1/86.7/85.8 (C-10), 75.0/73.3/73.1/73.0 (C-9), 72.7/72.5/72.2/72.0 (C-3), 71.0/70.8/70.3/70.1 (PMB- CH_2), 71.3/69.3 (C-6), 55.5/55.4 (PMB- OCH_3), 47.63/47.61/44.6/41.4 (C-5), 42.3/40.7/40.5/36.9 (C-2), 36.9/35.5/35.3/35.0 (C-4), 3.83/3.78/3.76/3.75 (C-11) ppm.
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.1409, found: 337.1410.

*The sample contains 4 diastereomers due to the reaction sequence. All recognizable signals are listed. Nevertheless, no assignment can be made due to the complexity of the spectra.

7.3.1.19 (4*R*,6*R*,7*R*)-4-((4-Methoxybenzyl)oxy)-7-(*E*-2-(tributylstannyl)-prop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*R*)-169)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkyne (<i>R</i>)- 163	314.38	50.0	159	---	---	1.00
Pd(OAc) ₂	224.51	1.78	7.95	---	---	0.05
PCy ₃	280.43	4.46	15.9	---	---	0.10
Bu ₃ SnH	291.04	171	588	156	1.10	3.70

A solution of alkyne (*R*)-**163** (50.0 mg, 159 μmol, 1.00 eq.) in THF/hexane (3:1, 0.60 mL) was added to Pd(OAc)₂ (1.78 mg, 7.95 μmol, 0.05 eq.) and PCy₃ (4.46 mg, 15.9 μmol, 0.10 eq.) before Bu₃SnH (156 μL, 588 μmol, 3.70 eq.) was added dropwise to the mixture. The reaction was first stirred for 1 h at rt and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 8:1) to yield stannane (*R*)-**169** (13.5 mg, 22.3 μmol, 14%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.42$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 7.27 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.89 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.24 (m, 1H, 7-H), 5.73 (dq, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H, 9-H), 5.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 6-H), 5.01 (m, 2H, 8-H), 4.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, PMB-CH₂), 4.44 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, PMB-CH₂), 3.98 (dtd, *J* = 5.5, 4.0, 1.9 Hz, 1H, 3-H), 3.78 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.35 (dd, *J* = 14.2, 1.5 Hz, 1H, 2-H), 3.03 (dd, *J* = 14.1, 6.5 Hz, 1H, 2-H), 2.59 (dt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H, 5-H), 2.17 (m, 2H, 4-H), 1.58-1.44 (m, 6H, SnBu₃), 1.40-1.26 (m, 9H, SnBu₃), 0.91 (m, 12H, SnBu₃) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 172.1 (C-1), 160.3 (PMB-C_{Ar}), 142.6 (C-10), 139.8 (C-9), 138.8 (C-7), 131.6 (PMB-C_{Ar}), 130.0 (PMB-C_{Ar}),

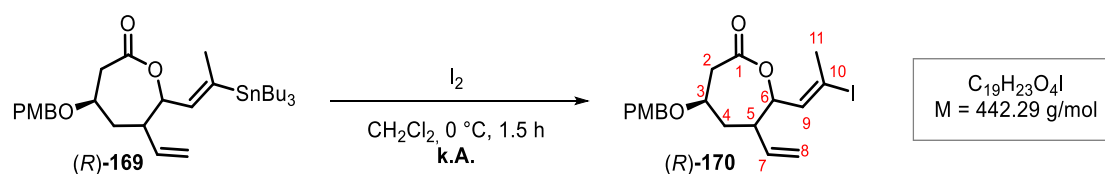
116.7 (C-8), 114.6 (PMB-C_{Ar}), 76.6 (C-6), 72.5 (C-3), 70.8 (PMB-CH₂), 55.6 (PMB-OCH₃), 48.5 (C-5), 40.1 (C-2), 39.0 (C-4), 28.2 (SnBu₃), 20.2 (C-11), 13.1 (SnBu₃), 9.88 (SnBu₃) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₁H₅₀O₄SnNa [M+Na]⁺: 629.2630, found: 629.2630.

Due to the content of impurities, no further analytics were performed.

The confirmation was determined by interpretation of NOESY-spectrum.

7.3.1.20 (4*R*,6*R*,7*R*)-7-(*E*-2-Iodoprop-1-en-1-yl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-vinyl-oxepan-2-one ((*R*)-170)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (<i>R</i>)- 169	605.45	63.0	104	---	---	1.00
I ₂	253.80	39.6	156	---	---	1.50

A solution of stannane (*R*)-**169** (63.0 mg, 104 μmol, 1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) was cooled to 0 °C. A solution of I₂ (39.6 mg, 156 μmol, 1.50 eq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) added dropwise until the mixture turned purple. After stirring for 1.5 h at 0 °C the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and aqueous Na₂S₂O₃ and warmed to rt. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 8:1) to yield lactone (*R*)-**170** (1.9 mg)* as a colorless oil.

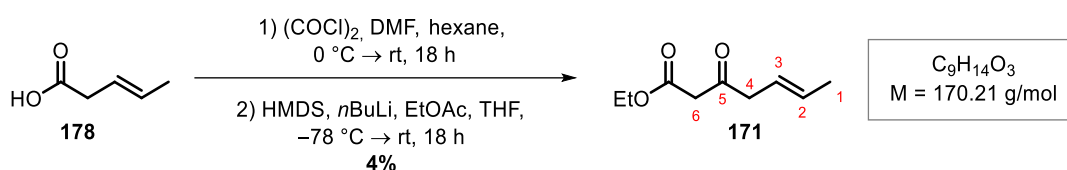
TLC: $R_f = 0.62$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₉H₂₃O₄INa [M+Na]⁺: 465.0536, found: 465.05330.

*Stannane and other impurities are still included in the product. Therefore, no yield can be determined. Due to this and presence of up to four diastereomers, no further analytics were done.

7.3.1.20 Ethyl *E*-3-Oxohept-5-enoate (**171**)

Via acid chloride **179**



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 178	100.12	5.00	49.9	---	---	1.00
Oxalylchloride	126.93	6.33	49.9	4.28	1.48	1.00
DMF	73.09	0.365	4.99	0.388	0.94	0.10
HMDS*	161.39	3.12	19.3	4.00	0.78	2.96
<i>n</i> BuLi* [2.50M in hexanes]	64.05	---	18.6	7.44	---	3.01
EtOAc*	88.11	1.70	19.3	1.90	0.895	2.96

*based on the isolated amount of acid chloride (6.52 mmol)

(*E*)-Pent-3-enoic acid (**178**, 5.00 g, 49.9 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in hexane (50 mL) and DMF (365 mg, 4.99 mmol, 0.10 eq.) was added. The solution was cooled to 0 °C before (COCl)₂ (4.28 mL, 49.9 mmol, 1.00 eq.) was added and the reaction was allowed to warm to rt over night. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was distilled (78-80 mbar, 28-29 °C) and **179** was obtained as a colorless oil (773 mg, 6.52 mmol, 13%). HMDS (4.00 mL, 19.3 mmol, 2.96 eq.) in THF (25 mL) was treated with *n*BuLi (7.44 mL, 18.6 mmol, 3.01 eq.) at -78 °C and was stirred at this temperature for 10 min before it was kept at 0 °C for 20 min. After cooling down to -78 °C, EtOAc (1.90 mL, 19.3 mmol, 3.13 eq.) was added and the

mixture was stirred for 10 min at the same temperature. The acid chloride, synthesized before, was added in THF (3 mL) and the solution was first stirred 5 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, before it was warmed to rt over 18 h. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (12:1 \rightarrow 2:1 *n*-pentane/EtOAc) to yield ketone **171** (362 mg, 2.13 mmol, 4%) as a colorless oil.

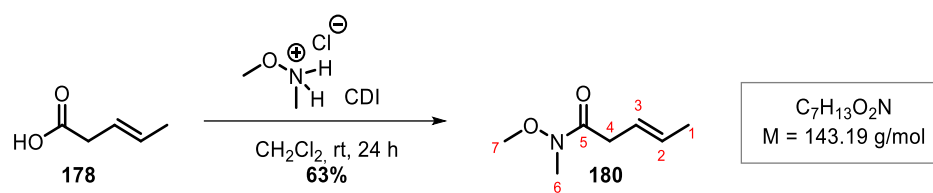
TLC: $R_f = 0.42$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.63\text{--}5.47$ (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.44 (s, 2H, 6-H), 3.22 (dt, $J = 6.7$, 1.2 Hz, 2H 4-H), 1.71 (dq, $J = 6.3$, 1.3 Hz, 3H, 1-H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.6$ (C-5), 167.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 130.9 (C-3), 122.2 (C-2), 61.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.7 (C-6), 46.9 (C-4), 18.1 (C-1), 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 3431$ (w), 2981 (w), 2937 (w), 1737 (w), 1716 (s), 1648 (w), 1596 (w), 1447 (w), 1410 (w), 1369 (w), 1314 (w), 1233 (s), 1151 (w), 1096 (w), 1029 (m), 969 (m), 856 (w), 804 (w), 650 (w), 587 (w), 548 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 193.0835, found: 193.0840.

Via Weinreb amide **180***E*-*N*-Methoxy-*N*-methylpent-3-enamide (**180**)

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 178	100.12	1.00	9.99	---	---	1.00
CDI	162.15	1.95	12.0	---	---	1.20
<i>N,O</i> -Dimethyl hydroxy- lamine hydrochloride	97.55	2.42	24.8	---	---	2.48

E-Pent-3-enoic acid (**178**, 1.00 g, 9.99 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and cooled to 0 °C before CDI (1.95 g, 12.0 mmol, 1.20 eq.) was added. The resulting solution was first stirred for 45 min at 0 °C and then for 10 min at rt. After cooling down to 0 °C, *N,O*-dimethyl hydroxylamine hydrochloride (2.42 g, 24.8 mmol, 2.48 eq.) was added and the mixture was stirred for 24 h at rt. Then, the reaction was filtered and the resulting filtrate was washed with HCl_{aq} (1M), NaOH_{aq} (1M) and brine. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 3:1) to yield weinreb amide **181** (904 mg, 6.31 mmol, 63%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

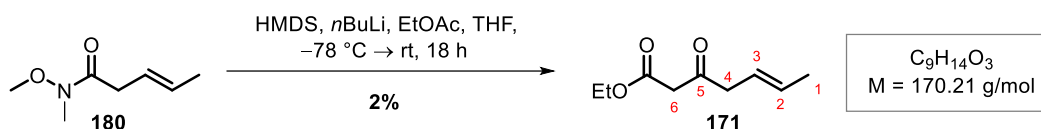
¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.67-5.47 (m, 2H, 2-H, 3-H), 3.69 (s, 3H, 7-H), 3.17 (s, 3H, 6-H) 3.16 (brs, 2H 4-H), 1.78-1.60 (m, 3H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.6 (C-5), 129.1 (C-2), 123.7 (C-3), 61.4 (C-7), 36.2 (C-4), 32.4 (C-6), 18.1 (C-1) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2966$ (w), 2938 (w), 1663 (s), 1413 (w), 1381 (m), 1319 (w), 1266 (w), 1176 (w), 1120 (w), 1092 (w), 1001 (w), 967 (m), 943 (w), 598 (w), 491 (w), 466 (w), 436 (w) cm⁻¹.

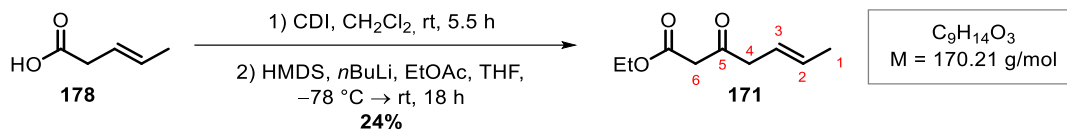
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $C_7H_{13}O_2NNa$ $[M+Na]^+$: 166.0840, found: 166.0838.

Ethyl *E*-3-Oxohept-5-enoate (**171**)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Amide 180	143.19	0.904	6.31	---	---	1.00
HMDS	161.39	3.03	18.8	3.88	0.78	2.98
<i>n</i> BuLi [2.50M in hexanes]	64.05	---	18.3	7.32	---	2.90
EtOAc	88.11	1.70	19.3	1.91	0.89	3.06

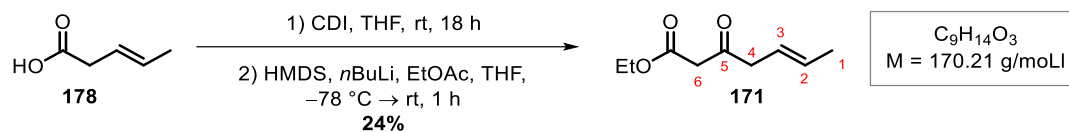
HMDS (3.88 mL, 18.8 mmol, 2.98 eq.) in THF (24 mL) was treated with *n*BuLi (7.32 mL, 18.3 mmol, 2.90 eq.) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was stirred at this temperature for 10 min before it was held at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. After cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, EtOAc (1.91 mL, 19.3 mmol, 3.06 eq.) was added and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature. The Weinreb amide **180** (904 mg, 6.31 mmol, 1.00 eq.), synthesized before, was added in THF (3 mL) and the solution was first stirred for 5 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, before it was warmed to rt and stirred for 18 h. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1 \rightarrow 10:1) to yield ketone **171** (22.0 mg, 129 μmol , 2%) as a colorless oil.

Via imidazolidine **181**In CH₂Cl₂

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 178	100.12	0.499	4.98	---	---	1.00
CDI	162.15	0.912	5.62	---	---	1.13
HMDS*	161.39	1.87	11.6	2.40	0.78	3.05
<i>n</i> BuLi* [2.50M in hexanes]	64.05	---	11.0	4.40	---	2.89
EtOAc*	88.11	1.07	12.2	1.20	0.894	3.20

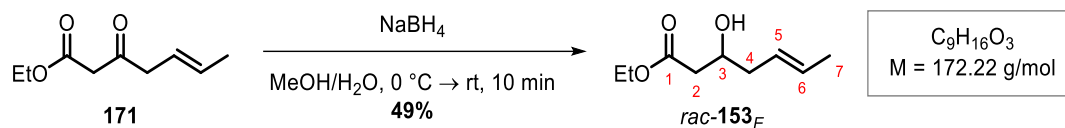
*based on the isolated amount of imidazolidine (3.80 mmol)

(*E*)-Pent-3-enoic acid (**178**, 499 mg, 4.98 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL) and CDI (912 mg, 5.62 mmol, 1.13 eq.) was added. The solution was stirred for 5.5 h at rt before it was quenched with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with H₂O and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was obtained as a colorless oil (571 mg, 3.80 mmol, 76%). HMDS (2.40 mL, 11.6 mmol, 3.05 eq.) in THF (15 mL) was treated with *n*BuLi (4.40 mL, 11.0 mmol, 2.89 eq.) at -78 °C and was stirred at this temperature for 10 min before it was held at 0 °C for 20 min. After cooled down to -78 °C, EtOAc (1.20 mL, 12.2 mmol, 3.20 eq.) was added and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature. The imidazolidine **181**, synthesized before, was added in THF (3 mL) and the solution was first stirred 5 min at -78 °C, before it was warmed to rt and stirred for 18 h. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (20:1 *n*-pentane/EtOAc) to yield ketone **109** (201 mg, 1.18 mmol, 24% over two steps) as a colorless oil.

In THF

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 178	100.12	0.507	5.06	---	---	1.00
CDI	162.15	0.842	5.19	---	---	1.03
HMDS	161.39	2.42	15.0	3.10	0.78	2.96
<i>n</i> BuLi [2.50M in hexanes]	64.05	---	14.4	5.76	---	2.85
EtOAc	88.11	1.34	15.2	1.50	0.894	3.00

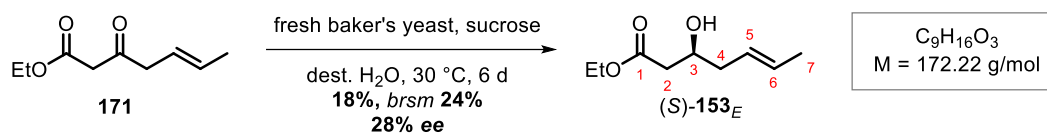
E-Pent-3-enoic acid (**178**, 507 mg, 5.06 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (7 mL) and CDI (842 mg, 5.19 mmol, 1.03 eq.) was added. The solution was stirred overnight. HMDS (3.10 mL, 15.0 mmol, 2.96 eq.) in THF (19 mL) was treated with *n*BuLi (5.76 mL, 14.4 mmol, 2.85 eq.) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was stirred at this temperature for 10 min before it was held at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. After cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, EtOAc (1.50 mL, 15.2 mmol, 3.00 eq.) was added and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature. The solution of the imidazolidine, synthesized before, was added and the resulting mixture was first stirred 5 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, before it was warmed to rt and stirred for 18 h. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1) to yield ketone **171** (207 mg, 1.22 mmol, 24%) as a colorless oil.

7.3.1.21 *E*-3-Hydroxyhept-5-enoate (**153_E**)Racemic – *rac*-**153_E**

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
β -Ketoester 171	170.21	49.0	290	---	---	1.00
NaBH_4	37.8	5.50	150	---	---	0.50

β -Ketoester **171** (49.0 mg, 290 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1, 1 mL) and was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ before NaBH_4 (5.50 mg, 150 μmol , 0.50 eq.) was added. The reaction was first stirred for 2 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then for 10 min at rt. After addition of HCl_{aq} (3% v/v), the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 15:1 \rightarrow 10:1) to yield alcohol *rac*-**153_E** (24.3 mg, 141 μmol , 49%) as a colorless oil.

The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance to 7.3.1.4.

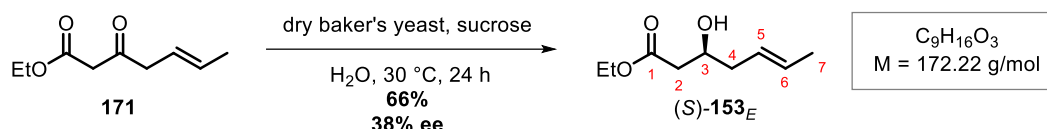
Enantioselective – (S)-153_EFresh baker's yeast

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
β -Ketoester 171	170.21	0.334	1.96	---	---	1.00
Sucrose	---	7.55	---	---	---	---
Fresh baker's yeast	---	3.24	---	---	---	---

Sucrose (2.50 g) was dissolved in H₂O (14 mL) and treated with fresh baker's yeast (1.70 g). The mixture was stirred for 1 h at 30 °C, before β -Ketoester **171** (167 mg, 980 μ mol, 0.50 eq.) was added and the reaction was stirred for 22 h at rt. A freshly prepared, prewarmed sucrose solution (1.67 g in 9 mL H₂O) was added and the reaction was again stirred for 1 h, before a second portion β -Ketoester **171** (167 mg, 980 μ mol, 0.50 eq.) was added. After 65 h at rt a freshly prepared, prewarmed sucrose solution (1.69 g in 8 mL H₂O) and fresh baker's yeast (713 mg) was added, the resulting mixture was warmed to 30 °C and was treated with sucrose (838 mg). The reaction was again stirred at 30 °C for 24 h. A last addition of fresh baker's yeast (830 mg) and prewarmed sucrose solution (848 g in 2 mL H₂O) was added. After 24 h at 30 °C the mixture was centrifuged, decanted and extracted with MTBE (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1 \rightarrow 10:1) to yield alcohol (S)-**153_E** (59.6 mg, 346 μ mol, 18%, *brsm* 24% (88.2 mg, 518 μ mol, 26% of starting material **171**); 28% *ee*) as a colorless oil.

The analytical data R_f , ¹H, ¹³C, IR, HR-MS were in accordance to 7.3.1.4:

The *ee* was determined via HPLC and the chromatograms can be seen the appendix (chapter 8).

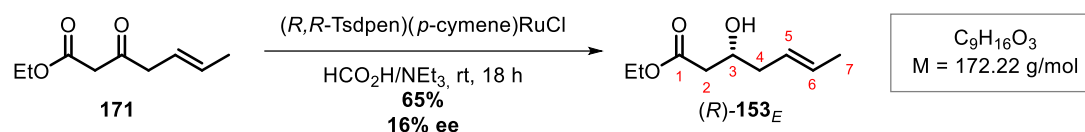
Dry baker's yeast

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
<i>β</i> -Ketoester 171	170.21	48.1	283	---	---	1.00
Sucrose	---	668	---	---	---	---
Dry baker's yeast	---	439	---	---	---	---

β-Ketoester **171** (48.1 mg, 283 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in H₂O (5 mL) and was heated to 30 °C. Sucrose (668 mg) and dry baker's yeast (439 mg) were added, before the resulting mixture was stirred at 30 °C for 24 h. Celite (254 mg) was added, the reaction was filtered and washed with tap water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (4 x), the combined organic phases were washed with water (3 x) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield alcohol (S)-**153_E** (32.4 mg, 188 μmol, 66%, 38% *ee*) as a colorless oil.

The analytical data R_f , ¹H, ¹³C, IR, HR-MS were in accordance to 7.3.1.4.

The *ee* was determined via HPLC and the chromatograms can be seen the appendix (chapter 8).

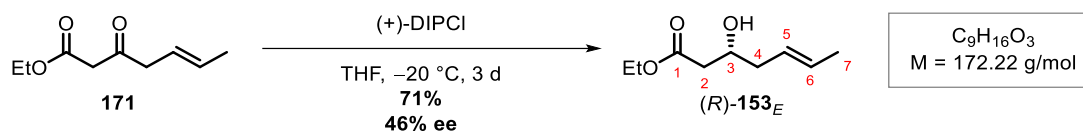
Enantioselective – (R)-153_ETransferhydrierung:

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
β -Ketoester 171	170.21	50.0	0.294	---	---	1.00
$(R,R\text{-Tsdpen})(p\text{-cymene})\text{RuCl}$	636.21	9.34	0.0150	---	---	0.05
Formic acid	46.03	320	6.95	0.262	1.22	24.0
NEt ₃	101.19	210	2.08	0.288	0.73	7.06

$(R,R\text{-Tsdpen})(p\text{-cymene})\text{RuCl}$ (9.34 mg, 15.0 μmol , 0.05 eq.) was dissolved in formic acid (262 μL , 6.95 mmol, 24.0 eq.) and NEt₃ (288 μL , 2.08 μmol , 7.06 eq.) and was treated with β -Ketoester **171** (50.0 mg, 294 μmol , 1.00 eq.) in MeCN (1 mL). The mixture was stirred for 18 h at rt. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1 \rightarrow 10:1) to yield alcohol (*S*)-**153_E** (32.6 mg, 189 μmol , 65%, 16% *ee*) as a colorless oil.

The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance to 7.3.1.4.

The *ee* was determined via HPLC and the chromatograms can be seen the appendix (chapter 8).

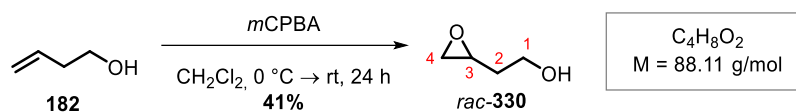
BROWN: (+)-DIPCl:

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
β -Ketoester 171	170.21	19.8	116	---	---	1.00
(+)-DIPCl	320.75	58.3	182	---	---	1.57

β -Ketoester **171** (19.8 mg, 116 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in THF (1 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. (+)-DIPCl (58.3 mg, 182 μmol , 1.57 eq.) was added and the mixture was stirred for 20 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then for 3 d at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was treated with H_2O_2 (20.0 μL) and MeOH (270 μL) and was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h and at rt for 1 h. The solvent was removed *in vacuo*. Water and Et_2O were added and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1 \rightarrow 10:1) to yield alcohol (*R*)-**153_E** (14.6 mg, 84.4 μmol , 71%, 46% *ee*) as a colorless oil.

The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance to 7.3.1.4.:

The *ee* was determined via HPLC and the chromatograms can be seen the appendix (chapter 8).

7.3.1.22 *rac*-2-(Oxiran-2-yl)ethan-1-ol (*rac*-330)

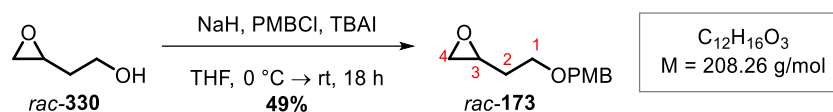
Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol 182	72.11	1.51	20.9	1.80	0.84	1.00
<i>m</i> CPBA [77 wt%]	172.57	5.87	26.2	---	---	1.25

Alcohol **182** (1.51 g, 20.9 mmol, 1.00 eq.) was solved in CH_2Cl_2 (52 mL) and after being cooled to 0 °C *m*CPBA (5.87 g, 26.2 mmol, 1.25 eq.) was added. The reaction was allowed to warm to rt and stirred for 24 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ Et_2O 1:1) to yield alcohol *rac*-**330** (748 mg, 8.49 mmol, 41%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.12$ (*n*-pentane/ Et_2O 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.81$ (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, 1-H), 3.10 (dtd, $J = 6.7$, 4.1, 2.8 Hz, 1H, 3-H), 2.86-2.75 (m, 1H, 4-H), 2.60 (dd, $J = 4.9$, 2.8 Hz, 1H, 4-H), 1.99 (dddd, $J = 14.6$, 6.3, 4.2, 4.7 Hz, 1H, 2-H), 1.82-1.57 (m, 2H, 2-H, OH) ppm.

The analytical data ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with the literature.^[210]

8.3.1.23 *rac*-2-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)oxirane (*rac*-173)

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac</i> -330	88.11	430	4.88	---	---	1.00
NaH [60 wt% in mineral oil]	24.00	234	5.86	---	---	1.20
PMBCl	156.61	994	6.34	857	1.16	1.30
TBAI	369.75	361	0.976	---	---	0.20

NaH (234 mg, 5.86 mmol, 1.20 eq.) was suspended in THF (40 mL) and the solution was cooled to 0 °C. After alcohol *rac*-330 (430 mg, 4.88 mmol, 1.00 eq.) in THF (8 mL) was added dropwise to the reaction at 0 °C, the resulting mixture was stirred for 40 min at the same temperature before PMBCl (857 μL , 6.34 mmol, 1.30 eq.) and TBAI (361 mg, 976 μmol , 0.20 eq.) was added. The reaction was allowed to warm to rt, stirred at this temperature for 18 h and was quenched with H₂O and brine. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/Et₂O 4:1) to yield PMB-ether *rac*-173 (496 mg, 2.38 mmol, 49%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.49$ (*n*-pentane/Et₂O 2:1).

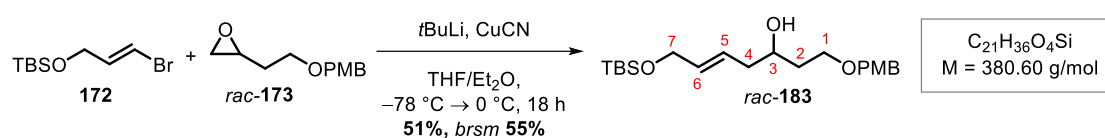
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.29\text{--}7.24$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.90–6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 4.46 (s, 2H, PMB-CH₂), 3.81 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.64–3.54 (m, 2H, 1-H), 3.06 (m, 1H, 3-H), 2.78 (dd, $J = 4.8, 4.2$ Hz, 1H, 4-H), 2.52 (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 1.90 (dddd, $J = 13.5, 7.2, 6.2, 4.7$ Hz, 1H, 2-H), 1.76 (dq, $J = 14.3, 6.0$ Hz, 1H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.3$ (PMB-C_{Ar}), 130.5 (PMB-C_{Ar}), 129.4 (PMB-C_{Ar}), 113.9 (PMB-C_{Ar}), 72.9 (PMB-CH₂), 66.9 (C-1), 55.4 (PMB-OCH₃), 50.3 (C-3), 47.3 (C-4), 33.1 (C-2) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 3044 (w), 2997 (w), 2924 (w), 2859 (w), 1612 (m), 1586 (w), 1512 (s), 1462 (w), 1417 (w), 1361 (w), 1301 (w), 1245 (s), 1175 (m), 1090 (s), 1032 (m), 954 (w), 907 (w), 819 (s), 755 (w), 710 (w), 573 (w), 516 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.0992, found: 231.0998.

7.3.1.24 *rac-E*-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-5-en-3-ol (*rac*-183)

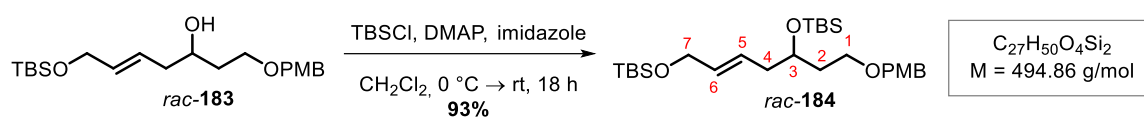


Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Epoxide <i>rac</i> - 173	208.26	250	1.20	---	---	1.00
<i>t</i> BuLi [1.9M in pentane]	64.05	---	5.76	3.03	---	4.80
CuCN	89.56	129	1.44	---	---	1.20
Bromide 172	251.24	724	2.88	---	---	2.40

Bromide **172** (724 mg, 2.88 mmol, 2.40 eq.) was dissolved in Et₂O (7 mL) and the solution was cooled to -78 °C. After *t*BuLi (3.03 mL, 5.76 mmol, 4.80 eq.) was added, the reaction was first stirred for 10 min at -78 °C and then for 2 h at -20 °C. The resulting lithiated species was added to a suspension of CuCN (129 mg, 1.44 mmol, 1.20 eq.) in THF (3 mL) dropwise at -78 °C before the reaction was again warmed to -20 °C and stirred at this temperature for 45 min. After cooling down to -78 °C, the epoxide *rac*-**173** (250 mg, 1.20 mmol, 1.00 eq.) in THF (3 mL) was added. The reaction was allowed to warm to 0 °C, stirred at this temperature for 18 h and was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/Et₂O 4:1 → 3:1) to yield PMB-ether *rac*-**183** (231 mg, 0.61 mmol, 51%, *brsm* 55% (18.8 mg, 90.3 μmol , 8% of starting material *rac*-**173**)) as a colorless oil.

-
- TLC:** $R_f = 0.17$ (*n*-pentane/Et₂O 2:1).
- ¹H-NMR:** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.24$ (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.87 (m, 2H, *H*_{Ar}), 5.70-5.59 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.45 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.14 (m, 2H, 7-H), 3.83 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.68 (m, 1H, 1-H), 3.61 (m, 1H, 1-H), 2.79 (m, 1H, OH), 2.22 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 2H, 4-H), 1.74 (m, 2H, 2-H), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- ¹³C-NMR:** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.5$ (PMB-C_{Ar}), 132.7 (PMB-C_{Ar}), 130.3 (C-5 or C-6), 129.5 (PMB-C_{Ar}), 127.0 (C-5 or C-6), 114.0 (PMB-C_{Ar}), 73.1 (PMB-CH₂), 70.8 (C-3), 68.8 (C-1), 64.0 (C-7), 55.4 (PMB-OCH₃), 40.5 (C-4), 36.0 (C-2), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.6 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.98 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 3458$ (w), 2952 (w), 2930 (w), 2856 (m), 1612 (w), 1586 (w), 1513 (m), 1465 (w), 1361 (w), 1301 (w), 1248 (s), 1175 (w), 1093 (s), 1038 (w), 972 (w), 835 (s), 777 (m), 670 (w), 570 (w), 515 (w) cm⁻¹.
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for C₂₁H₃₆O₄SiNa [M+Na]⁺: 403.2284, found: 403.2284.

7.3.1.25 *rac-E-3,7-Bis-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-((4-methoxybenzyl)-oxy)-hept-5-en-3-ol (rac-184)*



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac-183</i>	380.60	230	0.604	---	---	1.00
Imidazole	68.07	82.3	1.21	---	---	2.00
TBSCl	150.72	137	0.906	---	---	1.50
DMAP	122.17	7.40	0.0600	---	---	0.10

Alcohol *rac-183* (230 mg, 604 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL). The solution was cooled to 0 °C and was subsequently treated with TBSCl (137 mg, 906 μ mol, 1.50 eq.), DMAP (7.40 mg, 60.0 μ mol, 0.10 eq.) and imidazole (82.3 mg, 1.21 mmol, 2.00 eq.). The resulting mixture was allowed to warm to rt over 18 h and was quenched with H_2O and CH_2Cl_2 . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with brine and were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane \rightarrow *n*-pentane/EtOAc 12:1) to yield TBS-ether *rac-184* (277 mg, 560 μ mol, 93%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.79$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

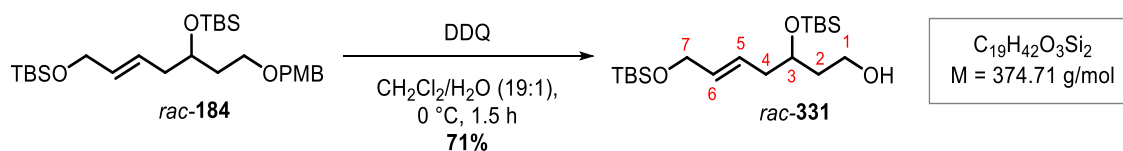
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (m, 2H, H_{Ar}), 6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 5.64 (dt, $J = 15.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, 5-H), 5.54 (dt, $J = 15.4, 5.3, 1.0$ Hz, 1H, 6-H), 4.41 (m, 2H, PMB- CH_2), 4.11 (m, 2H, 7-H), 3.86 (m, 1H, 3-H), 3.80 (s, 3H, PMB- OCH_3), 3.61 (m, 1H, 1-H), 3.50 (m, 1H, 1-H), 2.27-2.13 (m, 2H, 4-H), 1.79-1.62 (m, 2H, 2-H), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{prim}$), 0.87 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{sek}$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{prim}$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{sek}$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{sek}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (PMB- C_{Ar}), 132.7 (PMB- C_{Ar}), 130.9 (C-6), 129.4 (PMB- C_{Ar}), 127.2 (C-5), 113.9 (PMB- C_{Ar}), 72.8 (PMB- CH_2), 69.3 (C-3), 67.0 (C-1), 64.0 (C-7), 55.4 (PMB- OCH_3), 40.8 (C-4), 37.0 (C-2), 26.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -4.18 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), -4.55 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -4.99 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2953$ (w), 2930 (w), 2890 (w), 2856 (m), 1613 (w), 1587 (w), 1513 (w), 1465 (w), 1362 (w), 1301 (w), 1248 (s), 1174 (w), 1093 (m), 1040 (w), 1008 (w), 972 (w), 938 (w), 832 (s), 773 (m), 666 (w), 571 (w), 513 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 517.3152, found: 517.3552.

7.3.1.26 *rac-E-3,7-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-en-1-ol (rac-331)*



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
PMB-ether <i>rac-184</i>	494.86	150	303	---	---	1.00
DDQ	227.0	103	455	---	---	1.50

PMB-ether *rac-184* (150 mg, 303 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (19:1, 2 mL). The solution was cooled to 0 °C and treated with DDQ (103 mg, 455 μmol , 1.50 eq.). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h, before it was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield alcohol *rac-331* (81.0 mg, 216 μmol , 71%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.59$ (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.12 (m, 2H, 7-H), 3.95 (m, 1H, 3-H), 3.82 (m, 1H, 1-H), 3.71 (m, 1H, 1-H), 2.28 (m, 2H, 4-H), 1.80 (m, 1H, 2-H), 1.65 (m, 2H, 2-H, OH), 0.91 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 0.89 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.06 (d, $J = 0.90$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$) ppm.

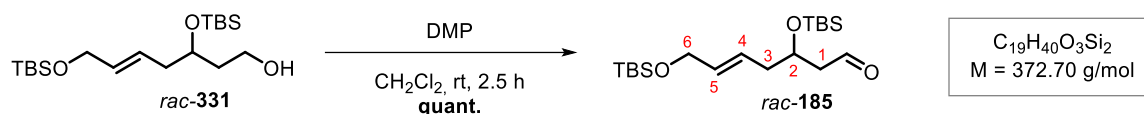
In the $^1\text{H-NMR}$ -spectrum the following signals belong to *p*-Anisaldehyde:* 7.84 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 3.89 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, OCH_3) ppm. .

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.3$ (C-6), 126.6 (C-5), 71.7 (C-3), 63.7 (C-7), 60.4 (C-1), 40.2 (C-4), 37.9 (C-2), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -4.22 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), -4.65 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -5.03 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$) ppm.

In the $^{13}\text{C-NMR}$ -spectrum the following signals belong to *p*-Anisaldehyde:* 191.0 (CHO), 164.8 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 55.7 (OCH_3) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 397.2575, found: 397.2565.

**p*-Anisaldehyde formed during deprotection could not be separated by column chromatography, therefore IR measurement was not performed.

7.3.1.27 *rac-E-3,7-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enal (rac-185)*

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac-331</i>	374.71	180	0.480	---	---	1.00
DMP	424.14	448	1.06	---	---	2.20

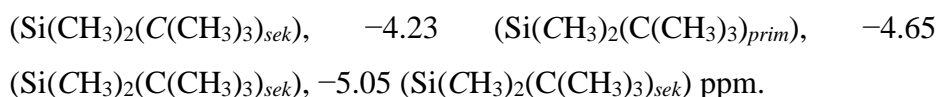
Alcohol *rac-331* (180 mg, 480 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (6 mL). The solution was cooled to 0 °C and was subsequently treated with DMP (448 mg, 1.06 mmol, 2.20 eq.). After 10 min the reaction was allowed to warm to rt and was stirred at this temperature for 2.5 h, before it was quenched with saturated aqueous $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with brine and were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product *rac-185* (192 mg, 515 μ mol, quant.) was used without further purification.

TLC: $R_f = 0.57$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.79$ (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CHO), 5.62 (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.24 (p, $J = 5.9$ Hz, 1H, 2-H), 4.13 (m, 2H, 6-H), 2.52 (m, 2H, 1-H), 2.28 (m, 2H, 3-H), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$) ppm.

In the $^1\text{H-NMR}$ -spectrum the following signals belong to *p*-Anisaldehyde:* 9.89 (s, 1H, CHO), 7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01 (m, 2H, H_{Ar}), 3.90 (s, 3H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.2$ (CHO), 133.1 (C-5), 125.6 (C-4), 68.1 (C-2), 63.9 (C-6), 50.6 (C-1), 40.9 (C-3), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 18.1

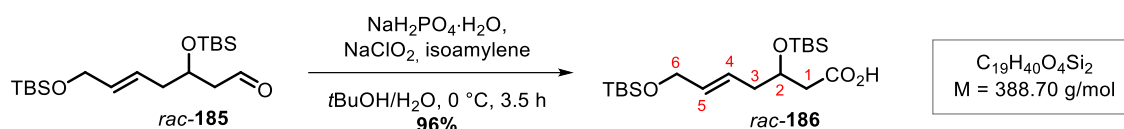


In the ^{13}C -NMR-spectrum the following signals belong to *p*-Anisaldehyde:* 190.9 (CHO), 164.8 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 55.7 (PMB-OCH₃) ppm.

Due to the instability of the product no further measurements (HR-MS) were done, and it was immediately used after preparation.

**p*-Anisaldehyde which was formed in the reaction before, is still present. Therefore, IR measurement was not performed.

7.3.1.28 *rac*-E-3,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoic acid (*rac*-186)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Aldehyde <i>rac</i> - 185	372.70	180	0.483	---	---	1.00
Isoamylene	70.13	271	3.86	411	0.66	8.00
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	138.00	333	2.42	---	---	5.00
NaClO ₂	90.44	87.4	0.966	---	---	2.00

Aldehyde *rac*-**185** (180 mg, 483 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in H₂O (1 mL) and *t*BuOH (4 mL) and was treated with isoamylene (411 μL, 3.86 mmol, 8.00 eq.). The solution was cooled to 0 °C and was subsequently treated with NaH₂PO₄·H₂O (333 mg, 2.42 mmol, 5.00 eq.) and NaClO₂ (87.4 mg, 966 μmol, 2.00 eq.) in H₂O (2 mL). After 3.5 h at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product *rac*-**186** (180 mg, 463 μmol, 96%) was used without further purification.

TLC: $R_f = 0.09$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.62$ (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.13 (m, 3H, 2-H, 6-H), 2.51 (m, 2H, 1-H), 2.30 (m, 2H, 3-H), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$) ppm.

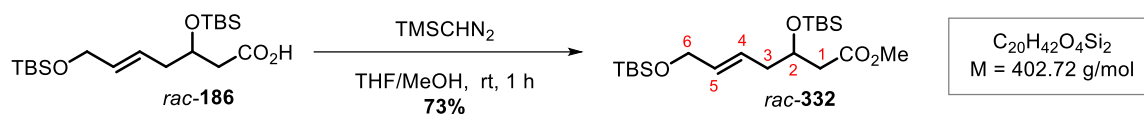
In the $^1\text{H-NMR}$ -spectrum the following signals belong to *p*-Anisaldehyde:* 9.89 (s, 1H, CHO), 7.85 (m, 2H, H_{Ar}), 6.99 (m, 2H, H_{Ar}), 3.90 (s, 3H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.3$ (CO_2H), 133.3 (C-5), 125.4 (C-4), 69.3 (C-2), 63.7 (C-6), 41.4 (C-1), 40.3 (C-3), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -4.35 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -4.82 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -5.06 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$) ppm.

In the $^{13}\text{C-NMR}$ -spectrum following signals belong to *p*-Anisaldehyde:* 191.0 (CHO), 164.8 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 55.7 (OCH_3) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.2369, found: 411.2357.

**p*-Anisaldehyde, which was formed two reactions before, is still contained. So, IR measurement was not performed.

7.3.1.29 Methyl *rac-E*-3,7-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hept-5-enoate (*rac*-332)

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid <i>rac</i> -186	388.70	180	463	---	---	1.00
TMSCHN ₂ [0.6 M in Et ₂ O]	114.22	89.9	787	1.31	---	1.70

Acid *rac*-186 (180 mg, 463 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF/MeOH (3:1, 0.80 mL) and was cooled to 0 °C, before the mixture was treated with TMSCHN₂ (1.31 mL, 787 mmol, 1.70 eq.). The reaction was allowed to warm to rt and was then stirred at this temperature for 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 12:1) to yield ester *rac*-332 (137 mg, 340 μmol, 73%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.88$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.62$ (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.18 (dq, $J = 7.0, 5.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.14 (m, 2H, 6-H), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.43 (m, 2H, 1-H), 2.24 (m, 2H, 3-H), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), 0.85 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}) ppm.

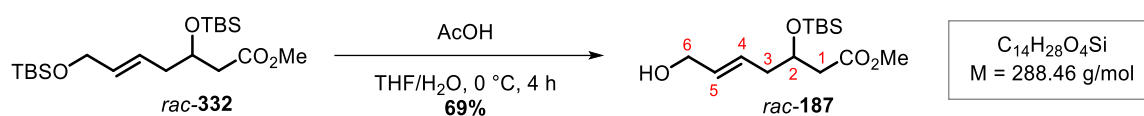
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.4$ (CO₂CH₃), 132.7 (C-5), 126.1 (C-4), 69.3 (C-2), 63.8 (C-6), 51.6 (CO₂CH₃), 42.2 (C-1), 40.7 (C-3), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), 25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 18.6 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), -4.34 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), -4.83 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), -5.05 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2954$ (w), 2931 (m), 2891 (w), 2857 (w), 1741 (m), 1467 (w), 1436 (w), 1362 (w), 1292 (w), 1254 (m), 1205 (w), 1162 (w), 1127 (w),

1098 (m), 1056 (w), 1007 (w), 974 (w), 940 (w), 835 (s), 776 (m), 743 (w), 668 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 425.2524, found: 425.2525.

7.3.1.30 Methyl *rac-E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxyhept-5-enoate (*rac*-187)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester <i>rac</i> - 332	402.72	80.0	199	---	---	1.00

Ester *rac*-**332** (80.0 mg, 199 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in THF/MeOH (1:1, 2 mL) and was cooled to 0 °C, before the mixture was treated with AcOH (2 mL). The reaction was stirred at this temperature for 4 h and was then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (until $\text{pH} \approx 8$). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield ester *rac*-**187** (39.6 mg, 137 μmol , 69%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.69$ (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.20 (m, 1H, 2-H), 4.11 (m, 2H, 6-H), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 1-H), 2.27 (m, 2H, 3-H), 1.29 (brs, 1H, OH), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

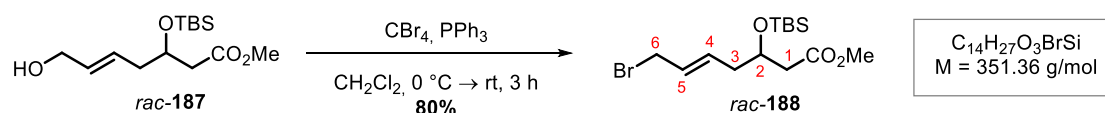
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3$ (CO_2CH_3), 132.5 (C-5), 128.2 (C-4), 69.2 (C-2), 63.8 (C-6), 51.6 (CO_2CH_3), 42.2 (C-1), 40.7 (C-3), 25.9

(Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.37
 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.78 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 3419 (w), 2953 (w), 2930 (m), 2856 (w), 2083 (w), 1738 (s), 1466 (w), 1437 (w), 1364 (w), 1293 (w), 1254 (m), 1202 (w), 1159 (w), 1078 (s), 1007 (w), 974 (m), 833 (s), 811 (w), 776 (m), 744 (w), 664 (w), 467 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₄H₂₈O₄SiNa [M+Na]⁺: 311.1656, found: 311.1649.

7.3.1.31 Methyl *rac*-*E*-7-Bromo-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate (*rac*-188)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac</i> -187	288.46	20.0	69.0	---	---	1.00
PPh ₃	262.28	29.9	114	---	---	1.65
CBr ₄	331.63	29.7	89.7	---	---	1.30

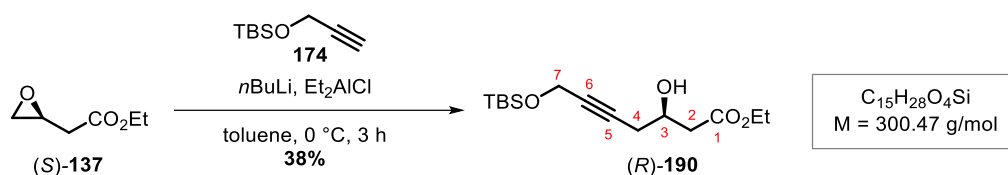
Alcohol *rac*-187 (20.0 mg, 69.0 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.87 mL) and was cooled to 0 °C, before the mixture was treated with PPh₃ (29.9 mg, 114 μmol, 1.65 eq.) and CBr₄ (29.7 mg, 89.7 μmol, 1.30 eq.). The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h and then 60 min at rt. Then it was diluted with pentane and then filtrated over a plug of celite. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane → *n*-pentane/EtOAc 4:1) to yield bromide *rac*-188 (19.4 mg, 55.2 μmol, 80%) as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.93 (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

- ¹H-NMR:** (25j0 MHz, CDCl₃): δ = 5.75 (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.20 (p, J = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 3.94 (m, 2H, 6-H), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.43 (d, J = 6.5 Hz, 2H, 1-H), 2.28 (m, 2H, 3-H), 0.86 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- ¹³C-NMR:*** (126 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (CO₂CH₃), 131.7 (C-5), 129.6 (C-4), 69.0 (C-2), 51.6 (CO₂CH₃), 42.2 (C-1), 40.4 (C-3), 32.9 (C-6), 25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.39 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.77 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2930 (m), 2856 (w), 1737 (s), 1466 (w), 1437 (w), 1364 (w), 1312 (w), 1254 (m), 1203 (w), 1170 (w), 1139 (w), 1085 (s), 1008 (w), 969 (w), 832 (s), 809 (w), 776 (m), 708 (w), 664 (w), 600 (w) cm⁻¹.
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for C₁₄H₂₈O₄BrSi [M+H]⁺: 351.0987 and 353.0967, found: 351.0986 and 353.0967.

*Due to the instability and therefore decomposition of *rac*-**188** the ¹³C-NMR shows a second signal pattern.

7.3.1.33 Ethyl (R)- 7-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxyhept-5-ynoate ((R)-190)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Epoxide (S)-137	130.14	120	0.922	---	---	1.00
TBS-ether 174	170.33	314	1.84	---	---	2.00
<i>n</i> BuLi [2.5M in hexanes]	64.05	---	1.75	0.700	---	1.90
Et ₂ AlCl [0.9M in toluene]	120.56	---	1.75	1.94	---	1.90

Alkyne **174** (314 mg, 1.84 mmol, 2.00 eq.) was dissolved in toluene (7 mL), cooled to 0 °C and subsequently treated with *n*BuLi (700 μL , 1.75 mmol, 1.90 eq.) and Et₂AlCl (1.94 mL, 1.75 mmol, 1.90 eq.) The mixture was stirred for 3.5 h at 0 °C before epoxide (S)-**137** (120 mg, 922 μmol , 1.00 eq.) was added dropwise. After 3 h at 0 °C, the reaction was quenched with H₂SO₄ (5 v%) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x). The combined organic layers were washed with brine and were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 18:1) to yield ester (R)-**190** (104 mg, 346 μmol , 38%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.29$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.31$ (t, $J = 2.1$ Hz, 2H, 7-H), 4.16 (m, 3H, 3-H, CO₂CH₂CH₃), 3.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 2.67 (dd, $J = 16.5, 3.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.57-2.40 (m, 3H, 2-H, 4-H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.6$ (C-1), 81.8 (C-6), 80.7 (C-5), 66.9 (C-3), 61.0 (CO₂CH₂CH₃), 52.0 (C-7), 40.3 (C-2), 26.9 (C-4), 26.0

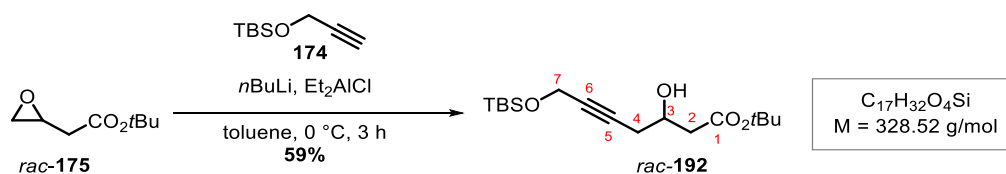
(Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.3 (CO₂CH₂CH₃),
 –5.00 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 3451 (w), 2955 (w), 2931 (m), 2858 (w), 1733 (m), 1467 (w),
 1372 (w), 1304 (w), 1255 (m), 1191 (w), 1142 (m), 1077 (s), 940 (w),
 836 (s), 778 (m), 727 (w), 664 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₅H₂₈O₄SiNa [M+Na]⁺: 323.1649, found: 323.1655.

[α]_D²⁰: –20.6° (c 0.5, CHCl₃).

7.3.1.34 *tert*-Butyl *rac*-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxyhept-5-ynoat (*rac*-192)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Epoxide <i>rac</i> -175	158.09	280	1.77	---	---	1.00
Alkyne 174	170.33	603	3.54	---	---	2.00
<i>n</i> BuLi [2.5M in hexanes]	64.05	---	3.36	1.35	---	1.90
Et ₂ AlCl [0.9M in toluene]	120.56	---	3.36	3.74	---	1.90

Alkyne **174** (603 mg, 3.54 mmol, 2.00 eq.) was dissolved in toluene (13 mL), cooled to 0 °C and subsequently treated with *n*BuLi (1.35 mL, 3.36 mmol, 1.90 eq.) and Et₂AlCl (3.74 mL, 3.36 mmol, 1.90 eq.). The mixture was stirred for 3.5 h at 0 °C before epoxide *rac*-175 (280 mg, 1.77 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise. After 3 h at 0 °C, the reaction was quenched with H₂SO₄ (5 v%) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x). The combined organic layers were washed with brine and were dried over Na₂SO₄. The solvent was

removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 18:1) to yield ester *rac*-**192** (343 mg, 1.04 mmol, 59%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.20$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.31$ (t, $J = 2.2$ Hz, 2H, 7-H), 4.15-4.07 (m, 1H, 3-H), 3.16 (s, 1H, OH), 2.60 (dd, $J = 16.5, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.53-2.37 (m, 3H, 2-H, 4-H), 1.47 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.12 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.1$ (C-1), 81.61 (CO₂C(CH₃)₃), 81.59 (C-6), 80.9 (C-5), 67.0 (C-3), 52.1 (C-7), 41.3 (C-4), 28.3 (CO₂C(CH₃)₃), 26.8 (C-2), 26.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.98 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 3466$ (w), 2957 (w), 2931 (w), 2858 (w), 1727 (m), 1466 (w), 1392 (w), 1368 (w), 1256 (m), 1147 (m), 1075 (s), 1025 (w), 954 (w), 834 (s), 802 (w), 777 (w), 664 (w), 502 (w), 466 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₇H₃₃O₄SiNa [M+H]⁺: 329.2143, found: 329.2153.

7.3.1.35 *tert*-Butyl *rac*-3,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxyhept-5-ynoat (*rac*-203)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac</i> - 192	328.52	311	0.947	---	---	1.00
Imidazole	68.07	129	1.89	---	---	2.00
TBSCl	150.72	214	1.42	---	---	1.50
DMAP	122.17	12.0	0.0947	---	---	0.10

Alcohol *rac*-**192** (311 mg, 947 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL). The solution was cooled to 0 °C and was subsequently treated with TBSCl (214 mg, 1.42 mmol, 1.50 eq.), DMAP (12.0 mg, 94.7 μ mol, 0.10 eq.) and imidazole (129 mg, 1.89 mmol, 2.00 eq.). The resulting mixture was warmed to rt and stirred at this temperature for 16 h. After being quenched with H_2O and CH_2Cl_2 , the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were washed with brine and were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield ester *rac*-**203** (401 mg, 906 μ mol, 96%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.66$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.30$ (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, 7-H), 4.23-4.17 (m, 1H, 3-H), 2.62-2.30 (m, 4H, 2-H, 4-H), 1.44 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.11 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$) ppm.

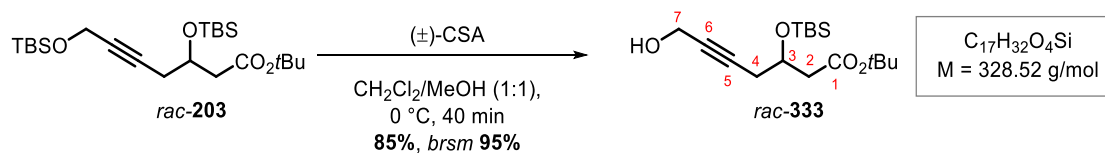
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (C-1), 81.8 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.0 (C-6), 80.5 (C-5), 68.3 (C-3), 52.1 (C-7), 43.3 (C-4), 28.3 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 (C-2), 26.00 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), 18.1

(Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), -4.42 (Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)_{sek}), -4.98
 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), -4.98 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2931 (w), 2858 (w), 2254 (w), 1725 (w), 1469 (w),
 1368 (w), 1315 (w), 1254 (w), 1152 (w), 1075 (w), 1005 (w), 958 (w),
 906 (s), 835 (m), 778 (w), 728 (s), 650 (w), 466 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₃H₄₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺: 465.2827, found: 465.2838.

7.3.1.36 *tert*-Butyl *rac*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxyhept-5-ynoate (*rac*-333)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkyne <i>rac</i> - 203	442.79	30.0	67.8	---	---	1.00
(±)-CSA	231.29	3.14	13.6	---	---	0.20

Alkyne *rac*-**203** (30.0 mg, 67.8 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 2 mL) and treated with (±)-CSA (3.14 mg, 13.6 μmol, 0.20 eq.) at 0 °C. After 40 min at 0 °C, the reaction mixture was quenched with saturated Na₂CO₃ and was stirred for 15 min at the same temperature. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 5:1) to yield alcohol *rac*-**333** (18.9 mg, 57.5 μmol, 85%, *brsm* 95% (3.23 mg, 7.29 μmol, 11% of starting material *rac*-**203**)) as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.10 (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.20 (m, 3H, 3-H, 7-H), 2.64-2.35 (m, 4H, 2-H, 4-H), 1.67 (brs, 1H, OH), 1.45 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃),

0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)),
0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

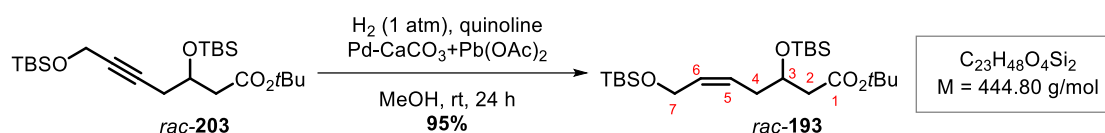
¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C-1), 83.0 (CO₂C(CH₃)₃), 80.7 (C-6), 80.6 (C-5), 68.3 (C-3), 51.5 (C-7), 43.3 (C-4), 28.3 (CO₂C(CH₃)₃), 27.8 (C-2), 25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.47 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.68 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 3466 (w), 2957 (w), 2931 (w), 2858 (w), 1730 (m), 1468 (w), 1382 (w), 1308 (w), 1256 (m), 1147 (m), 1085 (s), 1035 (w), 954 (w), 914 (m), 834 (s), 802 (w), 775 (w), 730 (s), 664 (w), 634 (w), 608 (w), 502 (w), 466 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): *m/z* calc. for C₁₇H₃₂O₄SiNa [M+Na]⁺: 351.1962, found: 351.1962.

7.3.1.37 *tert*-Butyl *rac*-*Z*-3,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hept-5-enoate (*rac*-193)

in MeOH using quinoline as an additive



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkyne <i>rac</i> - 203	442.29	100	226	---	---	1.00
LINDLAR catalyst (5 wt%)	106.00	9.60	4.50	---	---	0.02
Quinoline	129.16	87.6	678	80.4	1.09	3.00

LINDLAR catalyst (9.60 mg, 4.50 μmol, 0.02 eq.) was treated with quinoline (80.4 μL, 678 μmol, 3.00 eq.) and alkyne *rac*-**203** (100 mg, 226 mmol, 1.00 eq.) in degassed MeOH (1 mL) and after 24 h of constant hydrogen atmosphere (1 atm) the suspension was filtered through a plug of celite. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified

by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1 → 5:1) to yield ester *rac*-**193** (95.0 mg, 204 μmol, 95%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.66$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

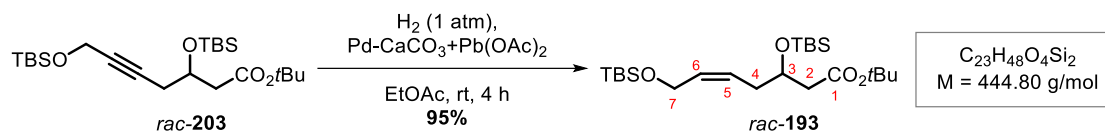
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.61$ (m, 1H, H-6), 5.46 (m, 1H, 5-H), 4.28-4.06 (m, 3H, 3-H, 7-H), 2.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, 2-H), 2.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 4-H), 1.44 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 0.06 (m, 12H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.5$ (C-1), 132.2 (C-6), 126.1 (C-5), 81.5 (CO₂C(CH₃)₃), 69.2 (C-3), 59.6 (C-7), 43.6 (C-2), 35.71 (C-4), 28.3 (CO₂C(CH₃)₃), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), -4.36 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), -4.61 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), -4.98 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2930 (m), 2891 (w), 2857 (w), 1731 (m), 1470 (w), 1389 (w), 1366 (w), 1315 (w), 1254 (m), 1217 (w), 1152 (m), 1081 (s), 1007 (w), 966 (w), 833 (s), 811 (w), 775 (m), 664 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₃H₄₈O₄Si₂Na [M+Na]⁺: 467.2983, found: 467.2983.

in EtOAc, without quinoline as an additive

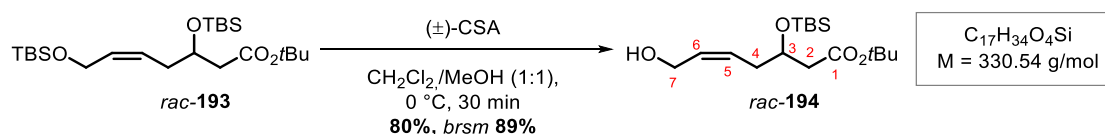


Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkyne <i>rac-203</i>	442.29	200	452	---	---	1.00
LINDLAR catalyst (5 w%)	106.00	20.0	9.04	---	---	0.02

LINDLAR catalyst (20.0 mg, 9.04 μmol, 0.02 eq.) was treated with alkyne *rac-203* (200 mg, 452 μmol, 1.00 eq.) in degassed EtOAc (2 mL) and after 4 h of constant hydrogen atmosphere (1 atm) the suspension was filtered through a plug of celite. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product of *rac-193* (190 mg, 427 μmol, 95%) was used without further purification.

7.3.1.38 *tert*-Butyl *rac-Z*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxyhept-5-enoate (*rac-194*)

using (±)-CSA



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkene <i>rac-193</i>	444.80	283	636	---	---	1.00
(±)-CSA	231.29	29.6	128	---	---	0.20

Alkene *rac-193* (283 mg, 639 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 8 mL) and treated with (±)-CSA (29.6 mg, 128 μmol, 0.20 eq.) at 0 °C. After 30 min at 0 °C, the reaction

mixture was quenched with saturated Na₂CO₃ and was stirred for 10 min at the same temperature. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 5:1) to yield alcohol *rac*-**194** (170 mg, 514 μmol, 80%; *brsm* 89% (25.8 mg, 58.0 μmol, 9% of starting material *rac*-**203**)) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.16$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

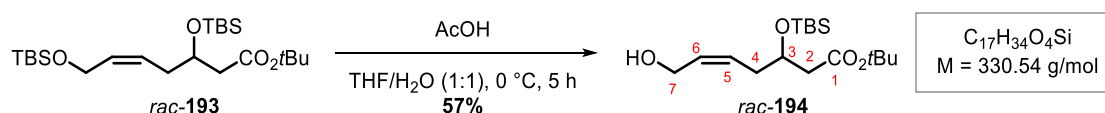
¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.85$ -5.71 (m, 1H, H-6), 5.65-5.52 (m, 1H, 5-H), 4.28-4.06 (m, 3H, 7-H, 3-H), 2.41-2.29 (m, 4H, 2-H, 4-H), 1.81 (brs, 1H, OH), 1.45 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.08 (m, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.1$ (C-1), 131.3 (C-6), 128.4 (C-5), 80.8 (CO₂C(CH₃)₃), 69.0 (C-3), 58.5 (C-7), 43.5 (C-2), 35.2 (C-4), 28.3 (CO₂C(CH₃)₃), 26.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.41 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.66 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2985$ (w), 2257 (w), 1734 (s), 1446 (w), 1373 (m), 1300 (w), 1237 (s), 1098 (w), 1044 (s), 914 (m), 847 (w), 785 (w), 730 (s), 648 (w), 634 (w), 608 (w), 462 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₇H₃₄O₄SiNa [M+Na]⁺: 353.2119, found: 353.2117.

using AcOH

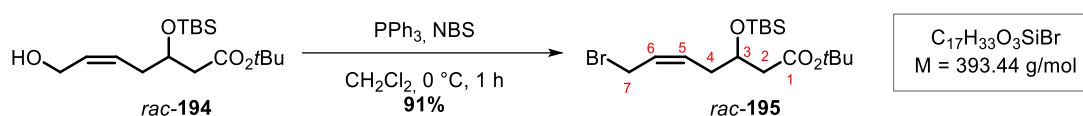


Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkene <i>rac</i> - 193	444.29	61.1	138	---	---	1.00

Alkene *rac*-**193** (61.1 mg, 138 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF/H₂O (1:1, 1 mL) and treated with AcOH (1.62 mL) at 0 °C. After 5 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched

with saturated aqueous NaHCO₃ until pH ≈ 6. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 5:1) to yield alcohol *rac*-**194** (26.4 mg, 79.9 μmol, 57%) as a yellow oil.

7.3.1.39 *tert*-Butyl *rac*-*Z*-7-Bromo-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate (*rac*-**195**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac</i> - 194	330.54	50.0	151	---	---	1.00
PPh ₃	262.28	59.5	227	---	---	1.50
NBS	177.98	35.5	200	---	---	1.32

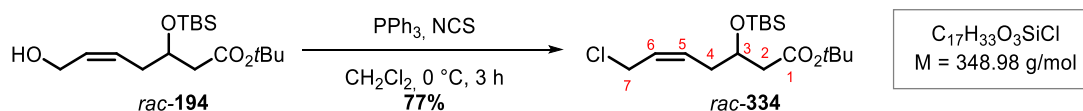
After alcohol *rac*-**194** (50.0 mg, 151 μmol, 1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) was cooled to 0 °C, PPh₃ (59.5 mg, 227 μmol, 1.50 eq.) and NBS (35.5 mg, 200 μmol, 1.32 eq.) were added. The resulting solution was stirred for 1 h at 0 °C and then diluted with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1) to yield bromide *rac*-**195** (54.0 mg, 137 μmol, 91%) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.90$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.91-5.76 (m, 1H, 6-H), 5.73-5.60 (m, 1H, 5-H), 4.22-4.12 (m, 1H, 3-H), 4.04-3.93 (m, 2H, 7-H), 2.45-2.27 (m, 4H, 2-H, 4-H), 1.45 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (m, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

- $^{13}\text{C-NMR}$:** (126 MHz, CDCl_3): δ = 170.8 (C-1), 131.2 (C-6), 127.7 (C-5), 80.7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.7 (C-3), 43.6 (C-2), 34.9 (C-4), 28.3 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 (C-7), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.40 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.62 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2929 (m), 2856 (w), 2121 (w), 1728 (s), 1459 (w), 1367 (m), 1317 (w), 1287 (w), 1254 (m), 1206 (w), 1156 (w), 1082 (s), 1008 (w), 969 (w), 871 (m), 834 (s), 810 (w), 777 (m), 664 (w), 612 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{SiBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 415.2268 and 417.1267, found: 415.2208 and 417.1257.

7.3.1.40 *tert*-Butyl *rac*-*Z*-7-Chloro-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate (*rac*-334)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol <i>rac</i> - 194	330.54	76.0	230	---	---	1.00
PPh_3	262.28	72.4	276	---	---	1.20
NCS	133.53	33.8	253	---	---	1.10

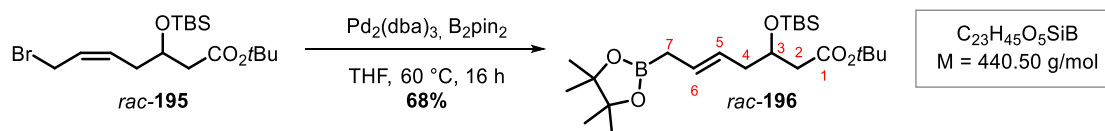
After alcohol *rac*-**194** (76.0 mg, 230 μmol , 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) was cooled to 0 °C, PPh_3 (72.4 mg, 276 μmol , 1.20 eq.) and NCS (33.8 mg, 253 μmol , 1.10 eq.) were added. The resulting solution was stirred at 0 °C for 3 h and then diluted with *n*-pentane. After filtrating over a plug of celite, the solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1) to yield chloride *rac*-**334** (68.0 mg, 195 μmol , 84%) as a yellow oil.

-
- TLC:** $R_f = 0.90$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).
- $^1\text{H-NMR}$:** (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.78\text{-}5.65$ (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.16 (p, $J = 5.9$ Hz, 1H, 3-H), 4.12-4.02 (m, 2H, 7-H), 2.44-2.28 (m, 4H, 2-H, 4-H), 1.45 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.8$ (C-1), 130.8 (C-6), 127.7 (C-5), 80.7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.8 (C-3), 43.5 (C-2), 39.5 (C-7), 35.0 (C-4), 28.3 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.41 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.62 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 2956$ (w), 2930 (m), 2857 (w), 2162 (w), 2034 (w), 1999 (w), 1729 (s), 1473 (w), 1462 (w), 1391 (w), 1367 (m), 1316 (w), 1286 (w), 1253 (m), 1219 (w), 1150 (s), 1083 (m), 1006 (w), 969 (w), 941 (w), 836 (s), 812 (w), 776 (s), 682 (w), 662 (w), 575 (w), 542 (w), 458 (w), 438 (w), 420 (w), 406 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{SiClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 371.1780, found: 371.1782.

7.3.1.41 *tert*-Butyl *rac*-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hept-5-enoate (*rac*-196)

starting from bromide *rac*-195

using Pd₂(dba)₃



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Bromid <i>rac</i> -195	393.44	15.0	38.1	---	---	1.00
B ₂ pin ₂	253.94	9.68	38.1	---	---	1.00
Pd ₂ (dba) ₃	915.72	0.175	0.191	---	---	0.005

A solution of bromide *rac*-195 (15.0 mg, 38.1 mmol, 1.00 eq.) in THF (0.2 mL) was added to B₂pin₂ (9.68 mg, 38.1 μmol, 1.00 eq.) and Pd₂(dba)₃ (0.175 mg, 0.191 μmol, 0.005 eq.). The resulting solution was stirred for 16 h at 60 °C and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 12:1) to yield pinacolester *rac*-196 (11.3 mg, 25.7 μmol, 68%) as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.58 (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

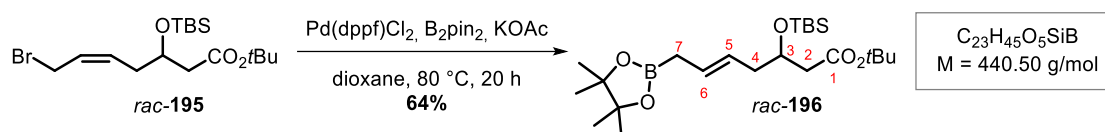
¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃): δ = 5.49 (dt, *J* = 14.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H-6), 5.37 (m, 1H, H-5), 4.12-4.06 (m, 1H, H-3), 2.35 (m, 2H, H-2), 2.18 (m, 2H, H-4), 1.65 (m, 2H, H-7), 1.43 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.24 (s, 12H, 2x C(CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (m, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.05 (m, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.4 (C-1), 128.4 (C-6), 126.4 (C-5), 83.3 (C(CH₃)₂), 80.2 (CO₂C(CH₃)₃), 69.7 (C-3), 43.4 (C-2), 41.1 (C-4), 28.3 (CO₂C(CH₃)₃), 26.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 24.9 (2x C(CH₃)₂), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.3 (C-7), -4.27 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.61 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2929 (m), 2856 (w), 2121 (w), 1728 (s), 1459 (w), 1367 (m), 1317 (w), 1287 (w), 1254 (m), 1206 (w), 1156 (w), 1082 (s), 1008 (w), 969 (w), 871 (m), 834 (s), 810 (w), 777 (m), 664 (w), 612 (w) cm^{-1} .

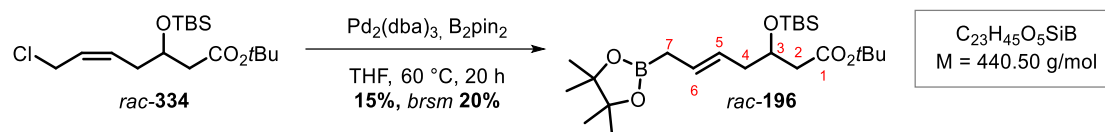
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{SiBNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 463.3026, found: 463.3026.

using $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Bromid <i>rac</i> - 195	393.44	203	516	---	---	1.00
B_2pin_2	253.94	144	568	---	---	1.10
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	731.70	18.9	25.8	---	---	0.05
KOAc	98.15	152	1549	---	---	3.00

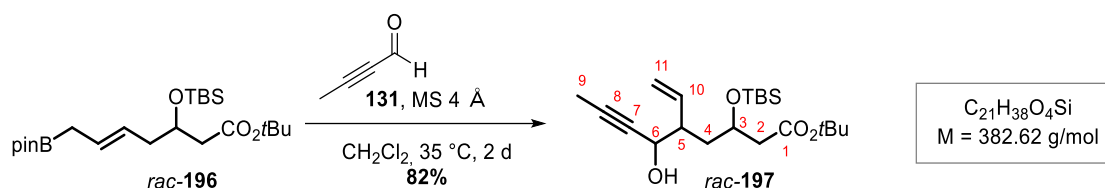
A solution of bromide *rac*-**195** (203 mg, 516 μmol , 1.00 eq.) in dioxane (2 mL) was added to B_2pin_2 (144 mg, 568 μmol , 1.10 eq.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (18.9 mg, 25.8 μmol , 0.05 eq.) and KOAc (152 mg, 1.55 mmol, 3.00 eq.). The resulting solution was stirred for 20 h at 80 °C and filtered over a plug of celite. EE was added and the organic phase was washed with H_2O and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1) to yield pinacolester *rac*-**196** (146 mg, 331 μmol , 64%) as a yellow oil.

starting from chloride *rac*-**334**

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Chloride <i>rac</i> - 334	348.98	58.0	166	---	---	1.00
B_2pin_2	253.94	42.1	166	---	---	1.00
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	915.72	0.800	0.874	---	---	0.005

A solution of chloride *rac*-**334** (58.0 mg, 166 μmol, 1.00 eq.) in THF (1 mL) was added to B_2pin_2 (42.1 mg, 166 μmol, 1.00 eq.) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (800 μg, 0.830 μmol, 0.005 eq.). The resulting solution was stirred at 60 °C for 20 h and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1) to yield pinacolester *rac*-**196** (11 mg, 25.0 μmol, 15%, *brsm* 20% (14.3 mg, 41.0 μmol, 25% of starting material *rac*-**334**)) as a yellow oil.

7.3.1.42 *tert*-Butyl *rac*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-ynoate (*rac*-**197**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacolester <i>rac</i> - 196	440.50	140	0.318	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.08	149	2.19	---	---	6.88

Pinacolester *rac*-**196** (140 mg, 318 μmol , 1.00 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH_2Cl_2 (3 mL). Aldehyde **131** (149 mg, 2.19 mmol, 6.880 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at 35 °C for 2 d. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 \rightarrow 10:1) to yield alcohol *rac*-**197** (100 mg, 261 μmol , 82%; dr 1:1) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$:* (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.75\text{-}5.62$ (m, 1H, 10-H), 5.27-5.10 (m, 2H, 11-H), 4.26 (m, 1H, 3-H) 4.17 (dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1H, 6- H_A), 4.07 (m, 1H, 6- H_B), 3.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, OH), 2.55-2.32 (m, 3H, 2-H, 5-H), 2.03 (m, 1H, 4- H_A), 1.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, OH), 1.84 (m, 4H, 4-H, 9-H), 1.65 (m, 1H, 4-H), 1.60 (m, 1H, 4-H), 1.44 (s, 9H, $\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 1.43 (s, 9H, $\text{CO}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$:* (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.83/170.80$ (C-1), 138.9/138.2 (C-10), 118.9/117.1 (C-11), 82.3/82.2 (C-8), 80.7/80.6 (C-7), 78.7/78.6, ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 68.2/67.6 (C-6), 65.9/65.7 (C-3), 47.4/46.2 (C-5), 44.9/42.4 (C-2), 37.9/36.9 (C-4), 28.3/28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.0/25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.2/18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 3.77/3.74 (C-9),

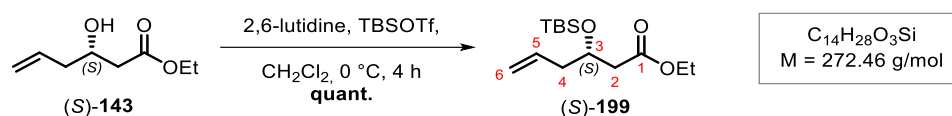
–4.08/–4.32 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), –4.48/–4.74 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃))
ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₁H₃₈O₄SiNa [M+Na]⁺: 405.2432, found: 405.2437.

*Due to the fact that *rac*-**197** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR was measured. All recognizable signals are listed and were summed up for each position.

7.3.1.43 Ethyl 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-enoate (**199**)

Ethyl (*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-enoate (*S*)-**199**)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol (<i>S</i>)- 143	158.09	1.80	11.4	---	---	1.00
TBSOTf	264.34	6.77	25.6	5.88	1.15	2.25
2,6-Lutidine	107.16	3.66	34.2	3.97	0.92	3.00

A solution of alcohol (*S*)-**143** (1.80 mg, 11.4 mmol, 1.00 eq.) in CH₂Cl₂ (42 mL) was treated with 2,6-lutidine (3.97 mL, 34.2 mmol, 3.00 eq.) and was cooled to 0 °C, before TBSOTf (5.88 mL, 25.6 mmol, 2.25 eq.) was added dropwise after 5 min. After stirring for 4 h at 0 °C the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and warmed to rt. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 100:1 → 20:1) to yield alcohol (*S*)-**199** (3.10 g, 11.4 mmol, quant.) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.73$ (*n*-pentane/EtOAc 20:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.89$ - 5.71 (m, 1H, 5-H), 5.16 - 4.98 (m, 2H, 6-H), 4.25 - 4.07 (m, 3H, 3-H, CO₂CH₂CH₃), 2.30 (m, 2H, 2-H), 2.28 (t,

$J = 6.4$ Hz, 2H, 4-H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.87 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

^{13}C -NMR: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0$ (C-1), 134.3 (C-5), 117.9 (C-6), 69.2 (C-3), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.4 (C-4), 42.3 (C-2), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), -4.35 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.78 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2931 (w), 2898 (w), 2857 (w), 1736 (s), 1682 (w), 1468 (w), 1441 (w), 1372 (w), 1307 (w), 1253 (m), 1216 (w), 1172 (m), 1086 (s), 1032 (w), 1004 (w), 961 (w), 916 (w), 831 (s), 810 (w), 775 (s), 706 (w), 665 (w), 630 (w) cm^{-1} .

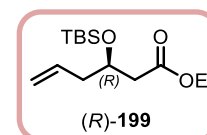
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 295.1700, found: 295.1698.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+28.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

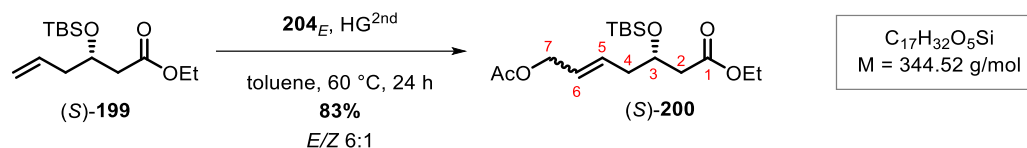
Ethyl (*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-enoate ((*R*)-199)

Starting from (*R*)-143 (520 mg, 3.29 mmol), (*R*)-199 (828 mg, 3.04 mmol, 92%) was obtained.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -28.9° (c 0.5, CHCl_3).



The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with (*S*)-199.

7.3.1.44 Ethyl 7-Acetoxy-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-hept-5-enoate (**200**)Ethyl (*S*)-7-Acetoxy-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-hept-5-enoate ((*S*)-**200**)

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>S</i>)- 199	272.46	3.00	11.0	---	---	1.00
Acetate 204_E	172.18	9.48	55.1	---	---	5.00
HG ^{2nd}	626.62	0.173	0.275	---	---	0.025

HG^{2nd} (173 mg, 275 μmol , 0.025 eq.) was suspended in toluene (112 mL) and argon was bubbled through the solution for 10 min. Acetate **204_E** (9.48 g, 55.1 mmol, 5.00 eq.) and ester (*S*)-**199** (3.00 g, 11.0 mmol, 1.00 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at 60 °C for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 \rightarrow 4:1) to yield acetate (*S*)-**200** (3.14 g, 9.11 mmol, 83%, *E/Z* 6:1) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.41$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

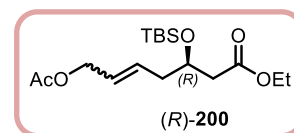
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.84\text{--}5.53$ (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, 7-H_Z), 4.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, 7-H_E), 4.25–4.04 (m, 3H, 3-H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, 2-H), 2.39–2.25 (m, 2H, 4-H), 2.06 (s, 3H, CO_2CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.8$ (C-1), 170.9 (CO_2CH_3), 131.5 (C-5_E), 130.5 (C-5_Z), 127.2 (C-6_E), 126.1 (C-6_Z), 69.0 (C-3), 65.0 (C-7_E), 60.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.4 (C-7_Z), 42.5 (C-2), 40.6 (C-4), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 21.1 (CO_2CH_3), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), -4.40 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.73 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

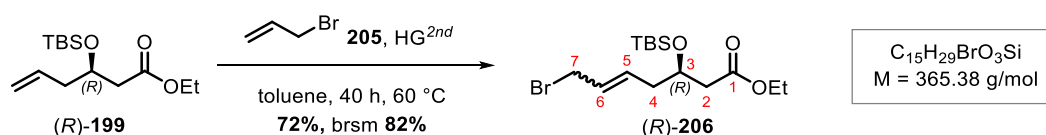
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $C_{17}H_{32}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$: 367.1911, found: 367.1920.

Ethyl (*R*)-7-Acetoxy-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-hept-5-enoate ((*R*)-200)

Starting from (*R*)-**199** (485 mg, 1.78 mmol), (*R*)-**200** (514 mg, 1.49 mmol, 84%, *E/Z* 6.3:1) was obtained. The analytical data R_f , 1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with (*S*)-**200**.



7.3.1.45 Ethyl (*R*)-*E*-7-Bromo-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate ((*R*)-206)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 199	272.46	200	0.734	---	---	1.00
Allylbromide (205)	120.98	666	5.51	470	1.43	7.50
HG ^{2nd}	626.62	27.6	0.044	---	---	0.06

According to a modified literature procedure,^[89] ester (*R*)-**199** (200 mg, 734 μ mol, 1.00 eq.), allylbromide (**205**, 310 μ L, 3.67 mmol, 5.00 eq) and HG^{2nd} (13.8 mg, 22.0 μ mol, 0.03 eq.) was suspended in toluene (3 mL) and argon was bubbled through the solution for 10 min. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 16 h. Since ester (*R*)-**199** was still present, HG^{2nd} (13.8 mg, 22.0 μ mol, 0.03 eq.) and allylbromide (**205**, 160 μ L, 1.84 mmol, 2.50 eq) were added and the reaction was stirred at 60 °C for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 30:1) to yield bromide (*R*)-**206** (194 mg, 532 μ mol, 72%, *brsm* 82% (23.2 mg, 85.2 μ mol, 12% of starting material (*R*)-**199**)) as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.33 (*n*-pentane/EtOAc 30:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.81\text{-}5.70$ (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.25-4.06 (m, 3H, 3-H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.96-3.92 (m, 2H, 7-H), 2.43-2.39 (m, 2H, 2-H), 2.34-2.24 (m, 2H, 4-H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.87 (s, 9H, s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

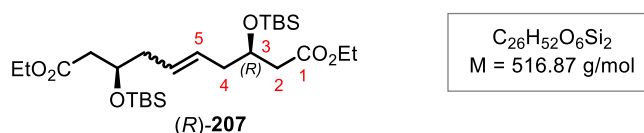
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.7$ (C-1), 131.8 (C-5), 129.5 (C-6), 69.0 (C-3), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.4 (C-2), 40.4 (C-4), 33.0 (C-7), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 14.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2931 (w), 2898 (w), 2857 (w), 1736 (s), 1682 (w), 1468 (w), 1441 (w), 1372 (w), 1307 (w), 1253 (m), 1216 (w), 1172 (m), 1086 (s), 1032 (w), 1004 (w), 961 (w), 916 (w), 831 (s), 810 (w), 775 (s), 706 (w), 665 (w), 630 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{BrO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 389.0943, found: 389.0955.

An *E/Z* ratio could not be determined from the proton nmr spectrum.

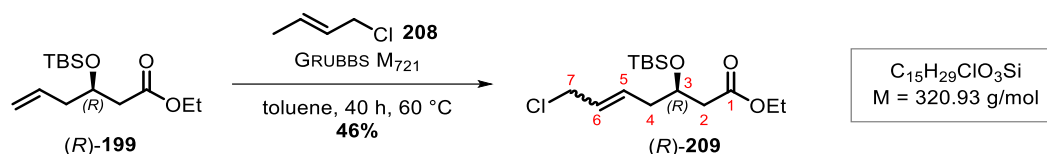
In addition to the main product described above, the following side-product (*R*)-**207** (7.59 mg, 14.7 μmol , 2 %, *E/Z*-mixture of 3.5:1) was also obtained.



TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/EtOAc 30:1).

$^1\text{H-NMR}$: (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.52$ (t, $J = 4.6$ Hz, 2H, 5- H_Z), 5.45 (t, $J = 3.9$ Hz, 2H, 5- H_E), 4.24-4.02 (m, 6H, 3-H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.47-2.34 (m, 4H, 2-H), 2.22 (m, 4H, 4-H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (s, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

7.3.1.46 Ethyl (*R*)-*E*-7-Chloro-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate ((*R*)-**209**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 199	272.46	50.0	0.184	---	---	1.00
Crotylchloride (208)	90.55	166	1.84	179	0.93	10.0
GRUBBS M ₇₂₁	570.52	6.28	0.0110	---	---	0.06

Ester (*R*)-**199** (50.0 mg, 184 μ mol, 1.00 eq.), crotylchloride (**208**, 89.4 μ L, 918 μ mol, 5.00 eq) and GRUBBS M₇₂₁ (3.14 mg, 5.50 μ mol, 0.03 eq.) was suspended in toluene (1 mL) and argon was bubbled through the solution for 10 min. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 16 h. Since ester (*R*)-**199** was still present, GRUBBS M₇₂₁ (3.14 mg, 5.50 μ mol, 0.03 eq.) and crotylchloride (**208**, 89.4 μ L, 918 μ mol, 5.00 eq) were added and the reaction was stirred at 60 °C for 24 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 30:1) to yield chloride (*R*)-**209** (27.0 mg, 84.1 μ mol, 46%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.35$ (*n*-pentane/EtOAc 30:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.81$ - 5.72 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.25 - 4.00 (m, 5H, 3-H, CO₂CH₂CH₃, 7-H), 2.47 - 2.38 (m, 2H, 2-H), 2.37 - 2.23 (m, 2H, 4-H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.86 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.7$ (C-1), 131.3 (C-5), 129.2 (C-6), 69.0 (C-3), 60.5 (CO₂CH₂CH₃), 45.1 (C-2), 42.5 (C-7), 40.4 (C-4), 25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.3 (CO₂CH₂CH₃), -4.4 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.7 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2929 (m), 2856 (w), 1734 (s), 1472 (w), 1463 (w), 1445 (w), 1374 (w), 1311 (w), 1253 (m), 1209 (w), 1177 (w), 1090 (m), 1029 (w), 970 (w), 830 (m), 809 (w), 775 (s), 681 (w), 664 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{ClO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1647, found: 321.1654.

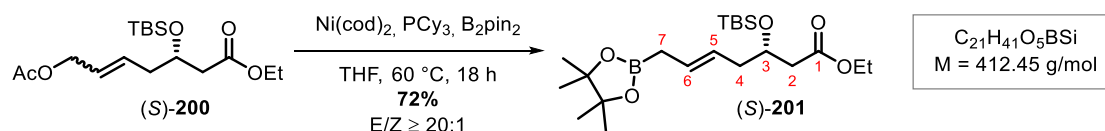
An *E/Z* ratio could not be determined from the proton NMR spectrum.

In addition to the main product described above, side-product (*R*)-**209** (4.76 mg, 9.20 μmol , 5 %, *E/Z*-mixture of 2.0:1) was also obtained. The analytical data can be found in 7.3.1.45.

7.3.1.47 Ethyl *E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(4',4',5',5'-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-hept-5-enoate (**201**)

Ethyl *E*-(*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(4',4',5',5'-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-hept-5-enoate ((*S*)-**201**)

Starting from acetate (*S*)-**200**



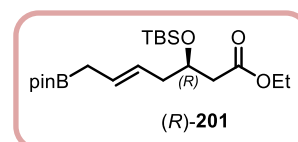
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>S</i>)- 200	344.52	380	958	---	---	1.00
Ni(cod) ₂	275.06	13.2	48.0	---	---	0.05
PCy ₃	280.43	13.4	48.0	---	---	0.05
B ₂ pin ₂	253.94	329	1293	---	---	1.35

Ni(cod)₂ (13.2 mg, 48.0 μmol , 0.05 eq.), PCy₃ (13.4 mg, 48.0 μmol , 0.05 eq.) and B₂pin₂ (329 mg, 1.29 mmol, 1.35 eq.) were dissolved in THF (1.3 mL) and ester (*S*)-**200** (380 mg, 958 μmol , 1.00 eq.) was added. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 18 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 30:1) to yield pinacol-ester (*S*)-**201** (285 mg, 691 μmol , 72%) as a colorless oil.

- TLC:** $R_f = 0.60$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).
- $^1\text{H-NMR}$:** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.57\text{-}5.44$ (m, 1H, 6-H), $5.43\text{-}5.29$ (d, $J = 14.9, 7.0$ Hz 1H, 5-H), $4.19\text{-}4.04$ (m, 3H, 3-H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $2.50\text{-}2.31$ (m, 2H, 2-H), 2.19 (m, 2H, 4-H), 1.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, 7-H), 1.24 (m, 15H, 2x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (72 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2$ (C-1), 128.7 (C-6), 126.1 (C-5), 83.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 69.8 (C-3), 60.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.4 (C-2), 41.3 (C-4), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 24.9 (2x $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 16.3 (C-7), 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), -4.27 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.79 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- $^{29}\text{Si-NMR}$:** (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.7$ ppm.
- $^{11}\text{B-NMR}$:** (96 MHz, CDCl_3) $\delta = 32.6$ ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 2978$ (w), 2955 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1737 (w), 1468 (w), 1366 (w), 1325 (w), 1253 (w), 1211 (w), 1167 (w), 1143 (w), 1082 (w), 1032 (w), 1007 (w), 967 (w), 881 (w), 833 (w), 810 (w), 776 (w), 710 (w), 669 (w), 577 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{BSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 435.2710 , found: 435.2723 .
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:** $+44.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

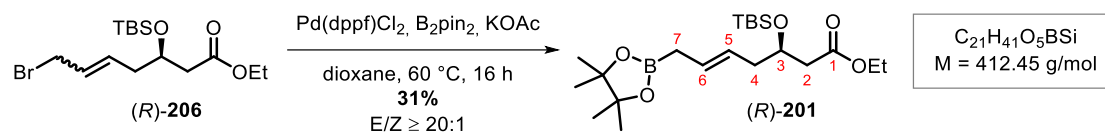
Ethyl *E*-(*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(4',4',5',5'-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-hept-5-enoate ((*R*)-201)

Starting from (*R*)-**200** (400 mg, 1.16 mmol), (*R*)-**201** (379 mg, 919 μmol , 79%, $E/Z \geq 20:1$) was obtained.



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -47.1° (c 0.5, CHCl_3).

The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with (*S*)-**201**.

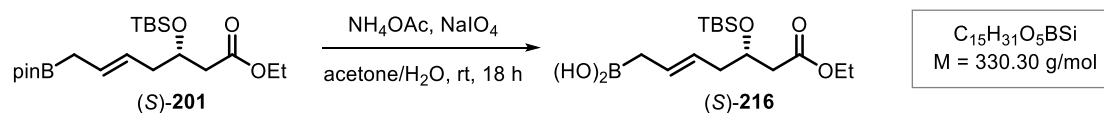
Starting from bromide (R)-206

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (R)-206	365.38	44.9	123	---	---	1.00
Pd(dppf)Cl_2	731.70	4.50	6.14	---	---	0.05
KOAc	98.14	36.2	369	---	---	3.00
B_2pin_2	253.94	34.3	135	---	---	1.10

Pd(dppf)Cl_2 (4.50 mg, 6.14 μmol , 0.05 eq.), KOAc (36.2 mg, 369 μmol , 3.00 eq.), B_2pin_2 (34.3 mg, 135 μmol , 1.10 eq.) and ester (R)-206 (44.9 mg, 123 μmol , 1.00 eq.) were suspended in dioxane (0.5 mL). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield pinacol-ester (R)-201 (15.7 mg, 38.1 μmol , 31%) as a colorless oil.

7.3.1.48 Ethyl *E*-7-(Borino- λ^3 -oxidaneyl)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate (**216**)

Ethyl (*S*)-*E*-7-(Borino- λ^3 -oxidaneyl)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate ((*S*)-**216**)



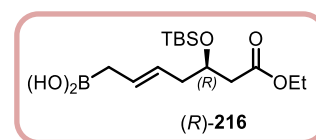
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μ mol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>S</i>)- 201	412.45	110	267	---	---	1.00
NH ₄ OAc	77.08	44.6	579	---	---	2.17
NaIO ₄	213.89	171	800	---	---	3.00

Ester (*S*)-**201** (110 mg, 267 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in acetone (4 mL) and H₂O (6 mL) before NH₄OAc (44.6 mg, 579 μ mol, 2.17 eq.) and NaIO₄ (171 mg, 800 μ mol, 3.00 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at rt for 18 h. Acetone was removed *in vacuo* and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* until 10 mL were left and the crude product was used as solution in the next step.

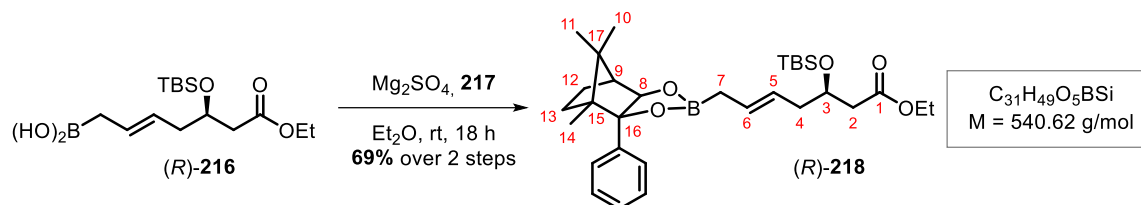
Due to the instability of boronic acid (*S*)-**216** the solvent was not removed in total and no analytical data measured.

Ethyl (*R*)-*E*-7-(Borino- λ^3 -oxidaneyl)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-5-enoate ((*R*)-**216**)

It was started from (*R*)-**201** (230 mg, 558 μ mol). Due to the instability of boronic acid (*R*)-**216**, the solvent was not removed in total, no analytical data were measured, and no yield is given.



7.3.1.49 Ethyl (3*R*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-((3*aS*,4*S*,7*S*)-4,8,8-trimethyl-3*a*-phenylhexahydro-4,7-methanobenzo[d]-[1,3,2]dioxaborol-2-yl)-hept-5-eno-ate ((*R*)-218**)**



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 216	330.30	185	0.560	---	---	1.00
Diol 217	246.35	138	0.560	---	---	1.00
MgSO ₄	120.37	270	2.24	---	---	4.00

Boronic acid (*R*)-**216** (185 mg, 560 μ mol, 1.00) in Et₂O (10 mL, see section 7.3.1.48) was treated with diol **217** (138 mg, 560 μ mol, 1.00 eq.) in Et₂O (7 mL) and MgSO₄ (270 mg, 2.24 mmol, 4.00 eq.). After stirring for 18 h at rt, the resulting mixture was filtered through a plug of celite and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) to yield pinacol-ester (*R*)-**218** (210 mg, 388 μ mol, 69%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.75$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46$ -7.42 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.36 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.31 (m, 1H, *H*_{Ar}), 5.50 (dtt, $J = 15.2, 7.6, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 5.37-5.28 (m, 1H, 5-H), 4.74 (s, 1H, 8-H), 4.17-4.09 (m, 3H, 3-H, CO₂CH₂CH₃), 2.46 (dd, $J = 14.7, 4.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.37 (dd, $J = 14.7, 8.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.26-2.17 (m, 2H, 4-H), 2.17-2.15 (m, 1H, 9-H), 1.84 (m, 1H, 13-H), 1.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 7-H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.23 (s, 3H, 14-H), 1.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 13-H), 1.18 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, 12-H), 1.06 (m, 1H, 12-H), 0.98 (s, 3H, 10-H or 11-H), 0.95 (s, 3H, 10-H or 11-H), 0.87

(s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 172.3 (C-1), 141.9 (C_{Ar}), 128.6 (C-6), 127.6 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 126.0 (C-5), 95.9 (C-16), 88.7 (C-8), 69.8 (C-3), 60.3 (CO₂CH₂CH₃), 52.1 (C-17), 50.4 (C-15), 49.0 (C-9), 42.3 (C-2), 41.3 (C-4), 29.7 (C-12), 25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 24.9 (C-10/11), 23.7 (C-13), 21.0 (C-14), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 17.1 (C-7), 14.4 (CO₂CH₂CH₃), 9.50 (C-10/11), -4.32 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.84 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

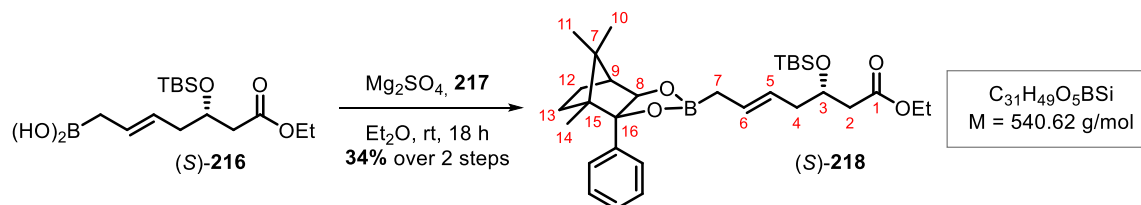
¹¹B-NMR: (96 MHz, CDCl₃) δ = 33.8 ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2929 (m), 2856 (w), 1736 (s), 1465 (w), 1371 (m), 1315 (w), 1257 (m), 1209 (w), 1169 (w), 1136 (w), 1090 (s), 1033 (m), 1011 (w), 964 (m), 912 (w), 833 (s), 776 (m), 759 (w), 727 (w), 702 (m), 663 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₁H₄₉O₅BSiNa [M+Na]⁺: 563.3340, found: 563.3352.

$[\alpha]_D^{20}$: -282.8° (c 0.5, CHCl₃).

7.3.1.50 Ethyl (3*S*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-((3*aS*,4*S*,7*S*)-4,8,8-trimethyl-3*a*-phenylhexahydro-4,7-methanobenzo[d]-[1,3,2]dioxaborol-2-yl)-hept-5-enoate ((*S*)-218**)**



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>S</i>)- 216	330.30	88.3	0.267	---	---	1.00
Diol 217	246.35	65.9	0.267	---	---	1.00
MgSO_4	120.37	129	1.07	---	---	4.00

Boronic acid (*S*)-**216** (88.3 mg, 267 μmol , 1.00 eq.) in Et_2O (5 mL, see section 7.3.1.48) was treated with diol **217** (65.9 mg, 267 μmol , 1.00 eq.) in Et_2O (3 mL) and MgSO_4 (129 mg, 1.07 mmol, 4.00 eq.). After stirring at rt for 18 h, the resulting mixture was filtered through a plug of celite and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 12:1) to yield pinacol-ester (*S*)-**218** (49.1 mg, 90.8 μmol , 34%) as a colorless oil.

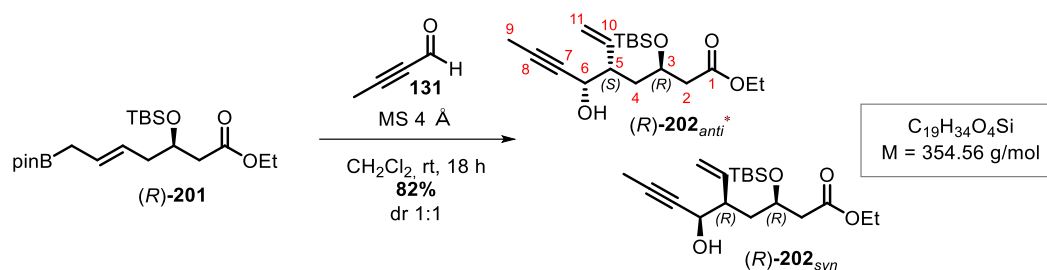
TLC: $R_f = 0.90$ (*n*-pentane/ EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45\text{--}7.38$ (m, 2H, H_{Ar}), 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 (m, 1H, H_{Ar}), 5.47 (m, 1H, 6-H), 5.30 (m, 1H, 5-H), 4.72 (s, 1H, 8-H), 4.17-4.06 (m, 3H, 3-H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.44 (dd, $J = 14.7, 4.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.35 (dd, $J = 14.7, 8.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.23-2.15 (m, 2H, 4-H), 2.14 (m, 1H, 9-H), 1.87-1.78 (m, 1H, 13-H), 1.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 7-H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (s, 3H, 14-H), 1.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 13-H), 1.15 (m, 1H, 12-H), 1.05-0.96 (m, 1H, 12-H), 0.95 (s, 3H, 10-H or 11-H), 0.92 (s, 3H, 10-H or 11-H), 0.84 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

-
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3$ (C-1), 141.9 (C_{Ar}), 128.6 (C-6), 127.6 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 126.0 (C-5), 95.9 (C-16), 88.7 (C-8), 69.8 (C-3), 60.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 52.1 (C-17), 50.4 (C-15), 49.0 (C-9), 42.3 (C-2), 41.3 (C-4), 29.7 (C-12), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 24.9 (C-10/11), 23.7 (C-13), 21.0 (C-14), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 17.1 (C-7), 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 9.49 (C-10/11), -4.32 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.83 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- $^{11}\text{B-NMR}$:** (72 MHz, CDCl_3) $\delta = 33.6$ ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 2955$ (m), 2930 (w), 2895 (w), 2856 (w), 1736 (s), 1466 (w), 1446 (w), 1371 (m), 1346 (w), 1315 (w), 1256 (m), 1208 (w), 1169 (w), 1137 (w), 1082 (s), 1033 (w), 1010 (m), 963 (m), 912 (w), 832 (s), 811 (w), 776 (m), 759 (w), 727 (w), 702 (m), 663 (w), 608 (w), 577 (w), 510 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{BSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 563.3340, found: 563.3363.
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:** $+124.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

7.3.1.51 Ethyl (3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-ynoate ((*R*)-**202**)

Allylation with (*R*)-**201** – without additives



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester <i>R</i> - 201	412.45	110	267	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.08	63.5	933	---	---	3.50

Pinacol-ester (*R*)-**201** (110 mg, 267 μmol, 1.00 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH₂Cl₂ (3 mL). Aldehyde **131** (63.5 mg, 933 μmol, 3.50 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 18 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield a diastereomeric mixture of alcohol (*R*)-**202** (77.3 mg, 218 μmol, 82%, dr 1:1) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.25$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR:* (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.69 (m, 1H, 10-H), 5.29-5.10 (m, 2H, 11-H), 4.33-4.05 (m, 4H, 3-H, 6-H, CO₂CH₂CH₃), 3.07 (d, $J = 7.3$ Hz, OH_A), 2.57-2.42 (m, 3H, 2-H, 5-H), 2.00 (m, 1H, 4-H_A), 1.92 (d, $J = 4.9$ Hz, OH_B), 1.89-1.82 (m, 4H, 4-H_B, 9-H), 1.66 (m, 1H, 4-H_A), 1.60 (m, 1H, 4-H_B), 1.25 (m, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_A), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_B), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_A), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_A), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_B), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_B) ppm.

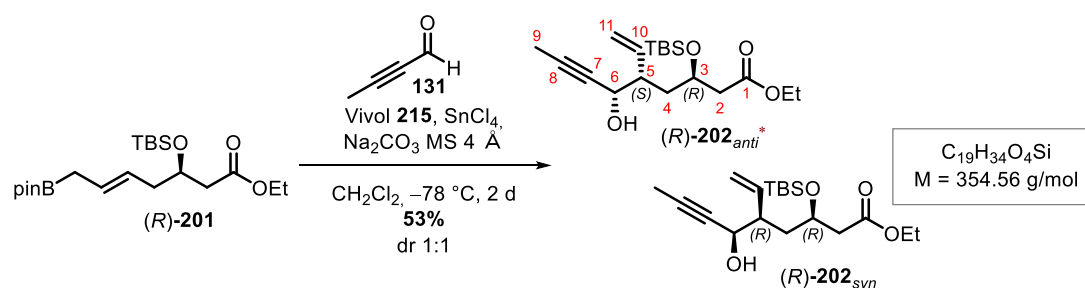
¹³C-NMR:* (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.7/171.6 (C-1), 138.5/138.1 (C-10), 119.0/117.6 (C-11), 82.4/82.3 (C-8), 78.6/78.6 (C-7), 68.2/67.7, (C-3), 68.2/67.5 (C-6), 60.6/60.5 (CO₂CH₂CH₃), 47.9/46.6 (C-5),

43.7/41.6 (C-2), 38.2/37.4 (C-4), 26.0/25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)),
 18.1/18.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.4/14.3 (CO₂CH₂CH₃), 3.77/3.76
 (C-9), -4.26/-4.28 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.40/-4.84
 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃))) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₉H₃₅O₄Si [M+H]⁺: 355.2299, found: 355.2309.

*Due to the fact that (*R*)-**202** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR were measured. All recognizable signals are listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals were differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

Allylation with (*R*)-**201** – using Vivol **215**

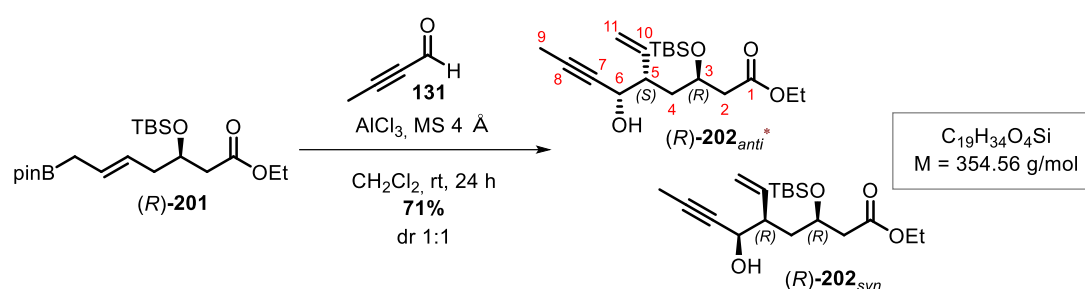


Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>R</i>)- 201	412.45	55.0	133	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.03	63.5	933	---	---	7.00
Vivol 215	442.59	5.75	13.0	---	---	0.10
SnCl ₄	105.99	2.86	27.0	---	---	0.20
Na ₂ CO ₃	260.50	2.76	10.6	---	---	0.08

Vivol **215** (5.75 mg, 13.0 μmol, 0.10 eq.), MS 4 Å and Na₂CO₃ (2.76 mg, 10.6 μmol, 0.08 eq.) were suspended in CH₂Cl₂ (0.24 mL) and stirred at rt for 2 min. SnCl₄ (2.86 mg, 27.0 μmol, 0.20 eq.) was added and the resulting mixture was again stirred for 5 min at rt, before it was cooled to -78 °C. After 15 min stirring at -78 °C, pinacol-ester (*R*)-**201** (55.0 mg, 133 μmol, 1.00 eq.) was added and after another 20 min, aldehyde **131** (63.5 mg, 933 μmol, 7.00 eq.) was added. The reaction was stirred at -78 °C for 2 d and was quenched with H₂O. The aqueous

layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield a diastereomeric mixture of alcohol (*R*)-**202** (24.8 mg, 69.9 μmol, 53%, dr 1:1) as a colorless oil.

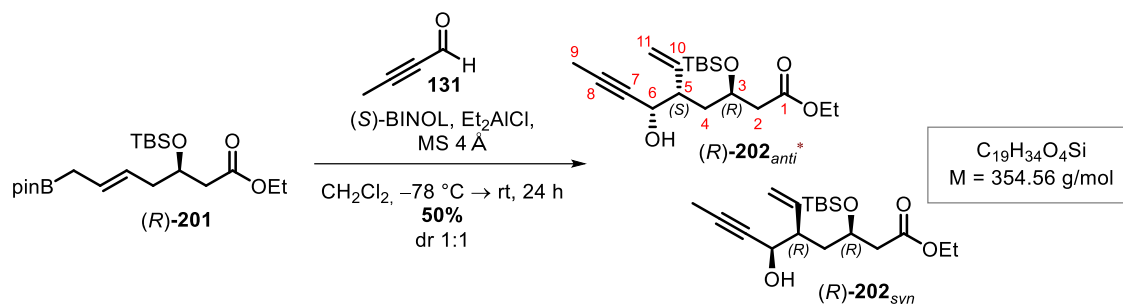
Allylation with (*R*)-**201** – using AlCl₃



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>R</i>)- 201	412.45	40.0	97.0	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.03	23.1	339	---	---	3.50
AlCl ₃	133.34	1.30	9.75	---	---	0.10

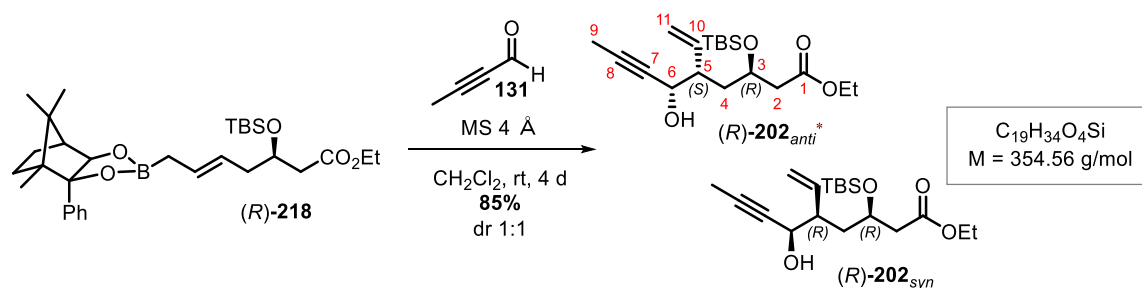
MS 4 Å, pinacol-ester (*R*)-**201** (40.0 mg, 97.0 μmol, 1.00 eq.), and aldehyde **131** (23.1 mg, 339 μmol, 3.50 eq.) were suspended in CH₂Cl₂ (1 mL) and cooled to 0 °C. AlCl₃ (1.30 mg, 10.0 μmol, 0.10 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 24 h at rt. Afterwards, the mixture was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield a diastereomeric mixture of alcohol (*R*)-**202** (24.3 mg, 68.5 μmol, 71%, dr 1:1) as a colorless oil.

Allylation with (*R*)-**201** – using (*S*)-BINOL & Et₂AlCl



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>R</i>)- 201	412.45	60.0	145	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.03	34.6	509	---	---	3.50
Et ₂ AlCl [0.9M in toluene]	120.56	---	14.5	16.0	0.9	0.10
(<i>S</i>)-BINOL	286.32	4.10	14.3	---	---	0.10

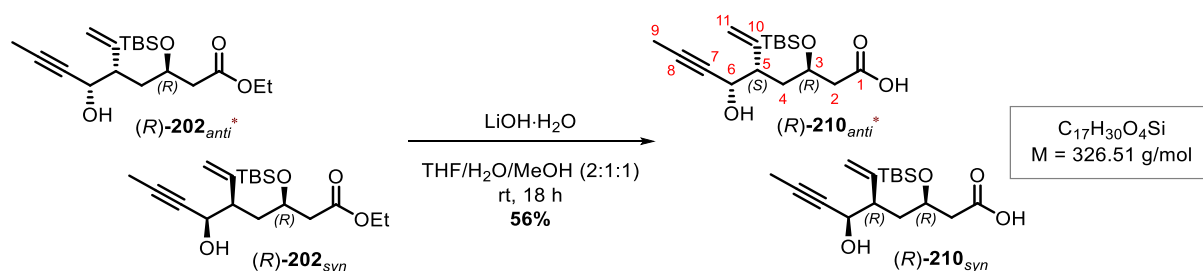
(*S*)-BINOL (4.10 mg, 14.0 μmol, 0.10 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH₂Cl₂ (0.80 mL). Et₂AlCl (16.0 μL, 14.5 μmol, 0.10 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 2 min. After cooling to -78 °C, pinacol-ester (*R*)-**201** (60.0 mg, 145 μmol, 1.00 eq.) and aldehyde **131** (34.6 mg, 509 μmol, 3.50 eq.) were added. The reaction was allowed to warm to rt over 24 h and was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield a diastereomeric mixture of alcohol (*R*)-**202** (25.3 mg, 71.4 μmol, 50%, dr 1:1) as a colorless oil.

Allylation with Boronic ester (R)-218

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Boronic ester (R)-218	540.62	7.50	13.9	---	---	1.00
Aldehyde 131	68.08	3.30	48.6	---	---	3.50

MS 4 Å, campherboronic ester (R)-218 (7.50 mg, 13.9 μmol , 1.00 eq.) and aldehyde 131 (3.30 mg, 48.6 μmol , 3.50 eq.) were suspended in CH_2Cl_2 (0.14 mL) and the resulting mixture was stirred for 4 d at rt. The reaction was quenched with H_2O and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 4:1) to yield alcohol (R)-202 (4.20 mg, 11.8 μmol , 85%, dr 1:1) as a colorless oil.

7.3.1.52 Ethyl -(3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-ynoic acid ((*R*)-**210**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 202	354.56	113	0.319	---	---	1.00
LiOH·H ₂ O	49.96	107	2.14	---	---	6.71

Ester (*R*)-**202** (113 mg, 319 μmol, 1.00 eq.) was suspended in THF/H₂O/MeOH (2:1:1, 3 mL) and LiOH·H₂O (107 mg, 2.14 mmol, 6.71 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 18 h at rt. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M, pH ≈ 1) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:1, 1.0 v% AcOH) to yield a diastereomeric mixture of acid (*R*)-**210** (58.5 mg, 179 μmol, 56%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.37$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR:* (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.75-5.59 (m, 1H, 10-H), 5.29-5.10 (m, 2H, 11-H), 4.27-4.08 (m, 2H, 3-H, 6-H), 2.68-2.27 (m, 3H, 2-H, 5-H), 2.04-1.91 (m, 1H, 4-H), 1.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, 9-H), 1.66-1.53 (m, 1H, 4-H), 0.90 (m, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.14-0.06 (m, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

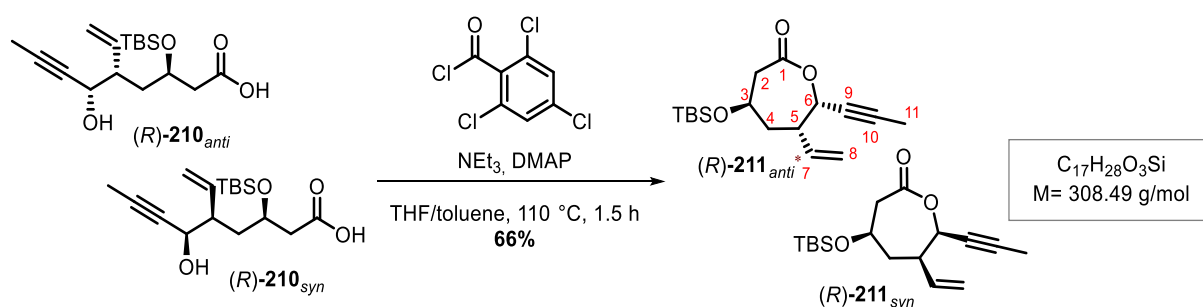
¹³C-NMR:* (126 MHz, CDCl₃): δ = 176.9/176.3 (C-1), 138.1/138.0 (C-10), 118.9/118.2 (C-11), 82.6/82.5 (C-8), 78.5/78.4 (C-7), 68.1/67.8 (C-3), 65.9/65.6 (C-6), 47.3/47.0 (C-5), 43.0/41.3 (C-2), 38.2/37.3 (C-4), 25.9/25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1/18.0

(Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 3.70/3.68 (C-9), -4.29/-4.37
 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

HR-MS (ESI+): *m/z* calc. for C₁₇H₃₀O₄SiNa [M+Na]⁺: 349.1806, found: 349.1814.

*Due to the fact that (*R*)-**210** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR were measured. All recognizable signals are listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.1.53 (4*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-(prop-1-yn-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one (*R*)-**211**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 210	326.51	74.8	229	---	---	1.00
TCBC	243.89	78.2	321	50.0	1.56	1.40
NEt ₃	101.19	46.4	458	64.0	0.73	2.00
DMAP	122.17	56.0	458	---	---	2.00

Acid (*R*)-**210** (74.8 mg, 229 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (3 mL) and was cooled to 0 °C before NEt₃ (64.0 μL, 458 μmol, 2.00 eq.) and TCBC (50.0 μL, 321 μmol, 1.40 eq.) were added. The reaction was first stirred for 2 h at rt and then diluted with toluene (3 mL). After the solution had reached 110 °C, DMAP (56.0 mg, 458 μmol, 2.00 eq.) in toluene (6 mL) was added dropwise over 1.5 h. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with HCl_{aq} (1M), saturated aqueous NaHCO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash

chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 12:1) to yield alcohol (*R*)-**211** (46.4 mg, 150 μ mol, 66%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.44$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$:* (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.78\text{--}5.68$ (m, 1H, 7-H), 5.22–5.10 (m, 2H, 8-H), 4.95 (m, 1H, 6-H), 4.18 (dd, $J = 10.5, 5.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.91 (tdd, $J = 10.8, 3.7, 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.44 (m, 1H, 2-H), 3.30 (dd, $J = 14.0, 0.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.09 (m, 1H, 5-H), 2.90 (ddd, $J = 13.9, 7.2, 1.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.77 (dt, $J = 13.7, 2.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.65 (m, 1H, 5-H), 2.11 (m, 1H, 4-H), 1.88 (m, 4H, 4-H, 11-H), 0.89 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.08 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$:* (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.4/171.0$ (C-1), 137.8/137.3 (C-7), 117.1/116.7 (C-8), 87.7/86.4 (C-10), 73.5/73.3 (C-9), 72.2/71.9 (C-6), 67.0/64.4 (C-3), 46.4/44.1 (C-2), 44.8/41.1 (C-5), 40.5/38.6 (C-4), 25.9/25.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.2/18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 3.88/3.75 (C-11), $-4.67\text{--}4.90$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

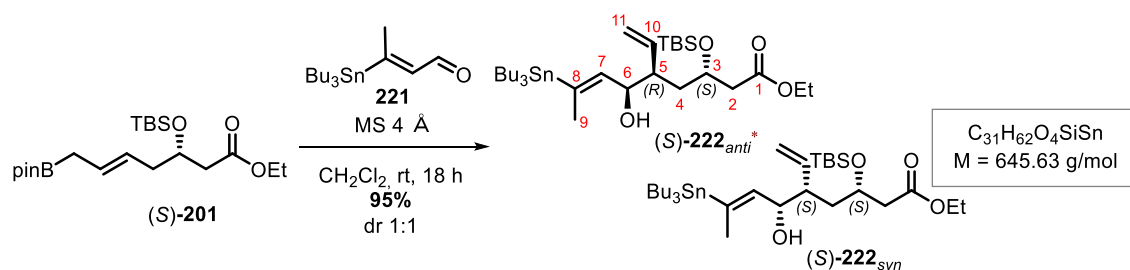
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 331.1700, found: 331.1707.

*Due to the fact that (*R*)-**211** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR were measured. All recognizable signals are listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.1.54 Ethyl *E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-(tributylstannyl)-5-vinylnon-7-enoate (**222**)

Ethyl (3*S*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-(tributylstannyl)-5-vinylnon-7-enoate ((*S*)-**222**)

Allylation without Additives



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>S</i>)- 201	412.45	245	0.594	---	---	1.00
Aldehyde 221	359.14	363	1.01	---	---	1.70

Pinacol-ester (*S*)-**201** (245 mg, 594 μmol, 1.00 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH₂Cl₂ (6 mL). Aldehyde **221** (363 mg, 1.01 mmol, 1.70 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 18 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 → 10:1) to yield alcohol (*S*)-**222** (366 mg, 566 μmol, 95%, dr 1:1) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.51$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

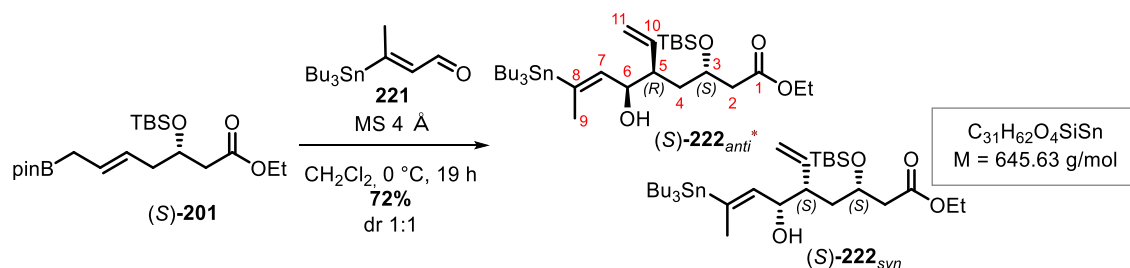
¹H-NMR:* (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.65 (m, 1H, 10-H), 5.52-5.47 (m, 1H, 7-H), 5.29-5.11 (m, 2H, 11-H), 4.35 (m, 1H, 6-H_A), 4.28 (m, 1H, 6-H_B), 4.19-4.05 (m, 3H, 3-H, CO₂CH₂CH₃), 2.49 (m, 1H, 2-H), 2.42-2.27 (m, 2H, 5-H_A, 2-H), 2.09 (m, 1H, 5-H_B), 1.90 (m, 3H, 9-H), 1.73-1.59 (m, 2H, 4-H), 1.49 (m, 6H, SnBu₃), 1.37-1.27 (m, 6H, SnBu₃), 1.25 (t, $J = 7.2$, 3H, CO₂CH₂CH_{3-A}), 1.25 (t, $J = 7.2$, 3H, CO₂CH₂CH_{3-B}), 0.92-0.84 (m, 24H, SnBu₃, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_A), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_A), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_B), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_B) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$:* (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.9/171.5$ (C-1), 143.7/143.3 (C-8), 141.2/140.6 (C-7), 139.2/138.8 (C-10), 119.1/118.7 (C-11), 69.1/68.8 (C-6), 68.2/67.5 (C-3), 60.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 47.9/47.6 (C-5), 42.9/42.1 (C-2), 39.1/38.4 (C-4), 29.31/29.30 (SnBu_3), 27.53/27.52 (SnBu_3), 26.0/25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 20.2/20.1 (C-9), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 14.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.84/13.85 (SnBu_3), 9.34/9.31 (SnBu_3), $-4.10/-4.19$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), $-4.25/-4.68$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{31}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{SiSnNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 669.3337, found: 669.3366.

*Due to the fact that (*S*)-**222** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR were measured. All recognizable signals were listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals are differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

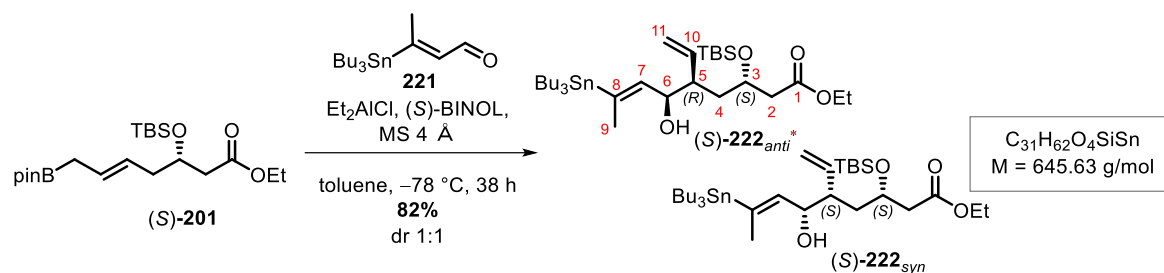
Allylation with (*S*)-**201** – running at 0 °C



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>S</i>)- 201	412.45	40.0	97.0	---	---	1.00
Aldehyde 221	359.14	69.7	194	---	---	2.00

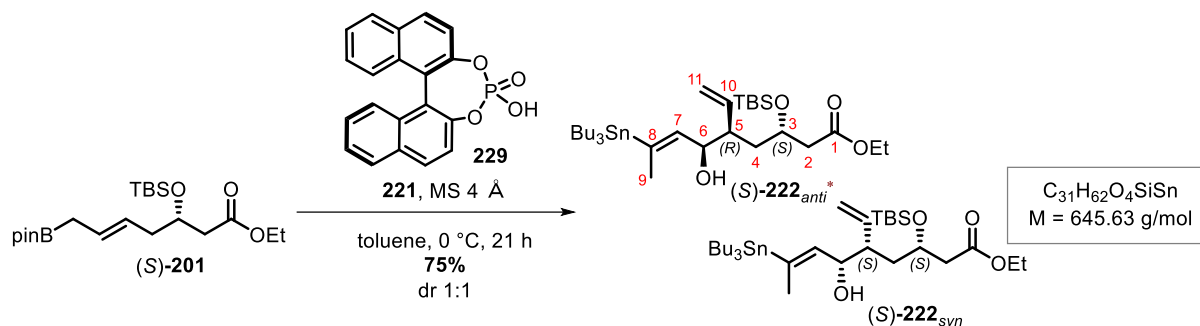
Pinacol-ester (*S*)-**201** (40.0 mg, 97.0 μmol , 1.00 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH_2Cl_2 (1 mL). Aldehyde **221** (69.7 mg, 194 μmol , 2.00 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 19 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 \rightarrow 10:1) to yield alcohol (*S*)-**222** (45.0 mg, 69.7 μmol , 72%) as a colorless oil.

Allylation with (*S*)-**201**– using (*S*)-BINOL and Et₂AlCl



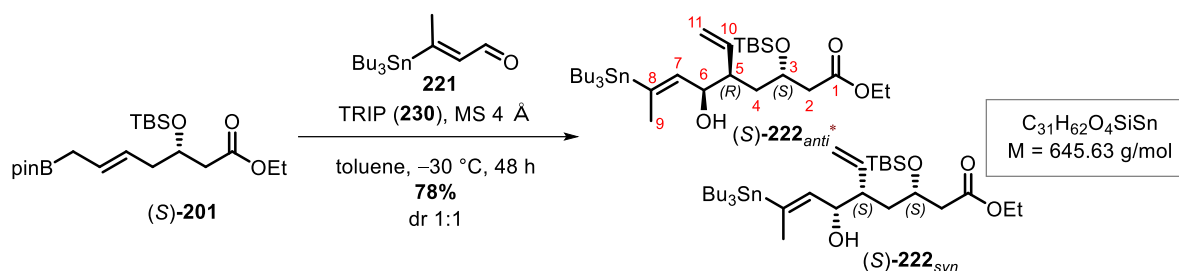
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>S</i>)- 201	412.45	165	400	---	---	1.00
Aldehyde 221	359.14	283	788	---	---	1.97
Et ₂ AlCl [0.9M in toluene]	120.56	---	40.0	44.0	---	0.10
(<i>S</i>)-BINOL	286.32	11.3	40.0	---	---	0.10

(*S*)-BINOL (11.3 mg, 40.0 μmol, 0.10 eq.), MS 4 Å and Et₂AlCl (44.0 μL, 40.0 μmol, 0.10 eq.) were suspended in toluene (2 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 20 min before it was cooled to -78 °C and aldehyde **221** (283mg, 789 μmol, 1.70 eq.) and pinacol-ester (*S*)-**201** (165 mg, 400 μmol, 1.00 eq.) were added. The reaction was stirred at -78 °C for 38 h and was then quenched by addition of HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 → 10:1) to yield alcohol (*S*)-**222** (208 mg, 322 μmol, 82%, dr 1:1) as colorless oil.

Allylation with (S)-**201** – using phosphorous acid **229**

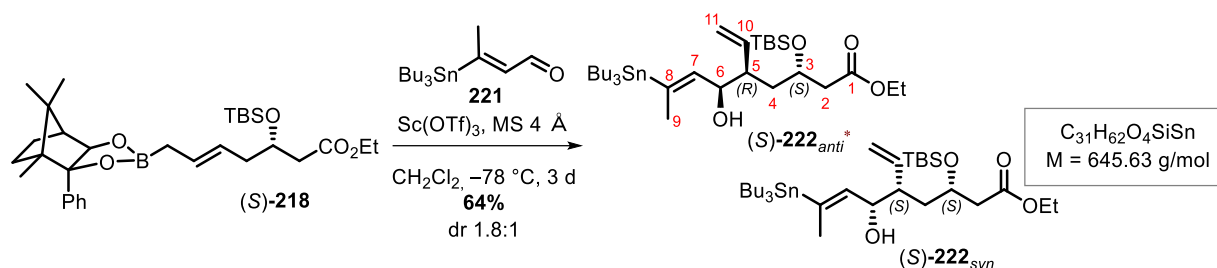
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (S)-201	412.45	165	400	---	---	1.00
Aldehyde 221	359.14	287	799	---	---	2.00
Phosphorous acid 229	384.29	7.70	20.0	---	---	0.05

MS 4 Å and phosphorous acid **229** (7.70 mg, 20.0 μmol, 0.05 eq.), and aldehyde **221** (287 mg, 799 μmol, 2.00 eq.) were suspended in toluene (6 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and pinacol-ester **(S)-201** (165 mg, 400 μmol, 1.00 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred at 0 °C for 21 h and was then quenched by addition of HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 → 9:1) to yield alcohol **(S)-222** (194 mg, 300 μmol, 75%, dr 1:1) as a colorless oil.

Allylation with (S)-**201** – using TRIP **230**

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (S)- 201	412.45	100	242	---	---	1.00
Aldehyde 221	359.14	174	485	---	---	2.00
TRIP (230)	752.96	9.10	12.1	---	---	0.05

MS 4 Å, TRIP **230** (9.10 mg, 12.0 μmol , 0.05 eq.) and aldehyde **221** (174 mg, 485 μmol , 2.00 eq.) were suspended in toluene (4 mL). The resulting mixture was cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and pinacol-ester (S)-**201** (100 mg, 242 μmol , 1.00 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 48 h and was then quenched by addition of HCl_{aq} (1M). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 \rightarrow 9:1) to yield alcohol (S)-**201** (124 mg, 190 μmol , 78%; dr 1:1) as a colorless oil.

Allylation with campher boronic ester (S)-218

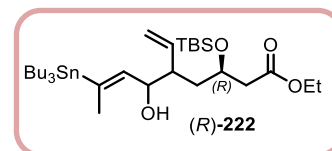
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (S)-218	540.62	39.0	72.1	---	---	1.00
Aldehyde 221	359.14	46.7	130	---	---	1.80
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	492.16	3.60	7.31	---	---	0.10

MS 4 Å and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (3.60 mg, 7.31 μmol, 0.10 eq.) were suspended in CH_2Cl_2 (2 mL) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before campherboronic ester (S)-218 (39.0 mg, 72.1 μmol, 1.00 eq.) and aldehyde **221** (46.7 mg, 130 μmol, 1.80 eq.) were added. After 3 d stirring at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with H_2O and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1 → 10:1) to yield alcohol (S)-222 (29.9 mg, 46.3 μmol, 64%, dr 1.8:1) as a colorless oil.

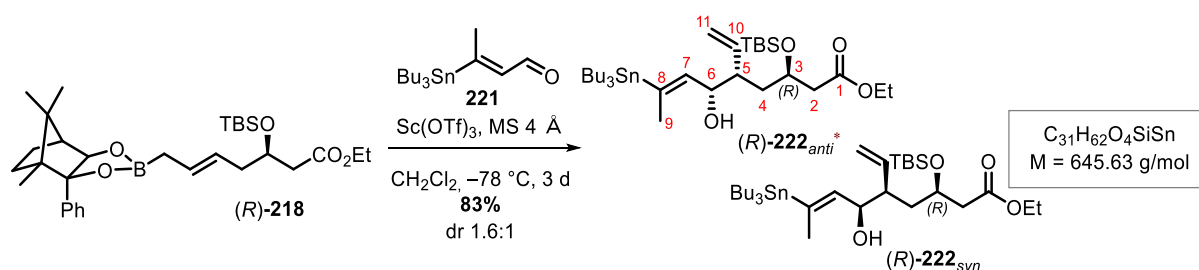
Ethyl (3*R*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-(tributylstannyl)-5-vinylnon-7-enoate ((*R*)-**222**)

Analytical data

Starting from (*R*)-**218** (300 mg, 727 μmol), (*R*)-**222** (468 mg, 725 μmol , quant., dr 1:1) was obtained. The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with (*S*)-**222**.



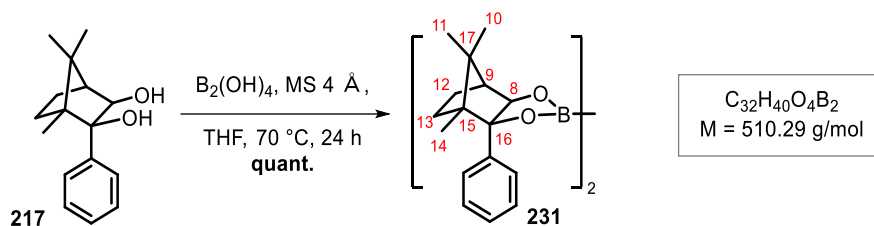
Allylation with campher boronic ester (*R*)-**218**



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>R</i>)- 218	540.62	200	370	---	---	1.00
Aldehyde 221	359.14	239	666	---	---	1.80
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	492.16	18.2	37.0	---	---	0.10

$\text{MS } 4 \text{ \AA}$ and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (18.2 mg, 37.0 μmol , 0.10 eq.) were suspended in CH_2Cl_2 (2 mL) and cooled to $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ before campherboronic ester (*R*)-**218** (200 mg, 370 μmol , 1.00 eq.) and aldehyde **221** (239 mg, 666 μmol , 1.80 eq.) were added. After 3 d stirring at $-78 \text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with H_2O and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 20:1 \rightarrow 10:1) to yield alcohol (*R*)-**222** (199 mg, 308 μmol , 83%, dr 1.6:1) as a colorless oil.

7.3.1.55 Bis-[(3a*S*,4*S*,7*S*)-4,8,8-trimethyl-3a-phenylhexahydro-4,7-methanobenzo[d]-[1,3,2]dioxaborane] (231)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	δ [g/mL]	eq.
Diol 217	246.35	165	669	---	---	2.00
Boronic acid	89.65	30.0	335	---	---	1.00
MS 4 Å	---	165	---	---	---	---

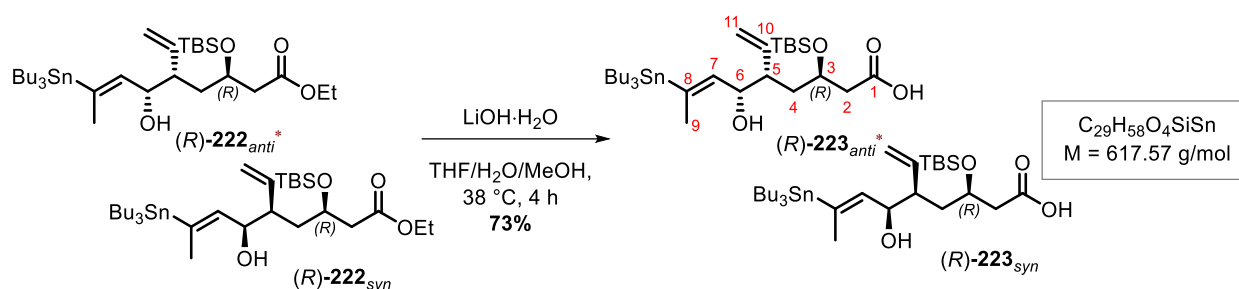
A solution of diol **217** (165 mg, 669 μmol, 2.00 eq.) in THF (2 mL) was added to boronic acid (30.0 mg, 335 μmol, 1.00 eq.) and MS 4 Å (165 mg). The mixture was stirred at 70 °C for 24 h, filtered through a plug of celite and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was used without further purification. Diboran **231** (183 mg, 359 μmol, quant.) was obtained as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.87$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.39 (m, 4H, *H_{Ar}*), 7.32-7.24 (m, 4H, *H_{Ar}*), 7.26-7.19 (m, 2H, *H_{Ar}*), 4.71 (s, 2H, 8-H), 2.20 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, 9-H), 1.88-1.76 (m, 2H, 12-H), 1.23-1-15 (m, 10H, 10-H or 11-H, 12-H, 13-H), 1.03-0.94 (m, 4H, 13-H, 14-H), 0.95 (s, 6H, 10-H or 11-H) ppm.

The analytical data ¹H, ¹³C, ¹¹B, IR and HR-MS were in accordance with the literature.^[123]

7.3.1.56 Ethyl-3-(*R*)-*E*-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-(tributylstannyl)-5-vinylnon-7-enoic acid ((*R*)-223)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)-222	645.63	946	1.47	---	---	1.00
LiOH·H ₂ O	41.96	492	11.7	---	---	8.00

Ester (*R*)-222 (946 mg, 1.47 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF/H₂O/MeOH (2:1:1, 15 mL) and LiOH·H₂O (492 mg, 11.7 mmol, 8.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 4 h at 38 °C. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1 M, pH ≈ 1) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1 → 2:1, 1.0 v% AcOH) to yield alcohol (*R*)-223 (664 mg, 1.08 mmol, 73%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.18$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

¹H-NMR:* (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.64 (dt, *J* = 17.4, 9.7 Hz, 1H, 10-H), 5.49 (ddd, *J* = 8.4, 3.5, 1.7 Hz, 1H, 7-H), 5.31-5.11 (m, 2H, 11-H), 4.35 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H, 6-H_A), 4.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-H_B), 4.11 (m, 1H, 3-H), 2.60-2.41 (m, 1H, 2-H), 2.28 (m, 1H, 5-H_A), 2.07-2.01 (m, 1H, 5-H_B), 1.89 (m, 3H, 9-H), 1.76-1.56 (m, 2H, 4-H), 1.49 (m, 6H, SnBu₃), 1.37-1.27 (m, 6H, SnBu₃), 0.92-0.84 (m, 24H, SnBu₃, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.10-0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_A) ppm.

¹³C-NMR:* (126 MHz, CDCl₃): δ = 175.2/175.1 (C-1), 144.2/143.8 (C-8), 140.9/140.3 (C-7), 138.9/138.3 (C-10), 119.3/119.0 (C-11), 69.0/68.9 (C-6), 68.1/67.6 (C-3), 47.9/47.6 (C-5), 43.0/40.8 (C-2), 38.9/37.9

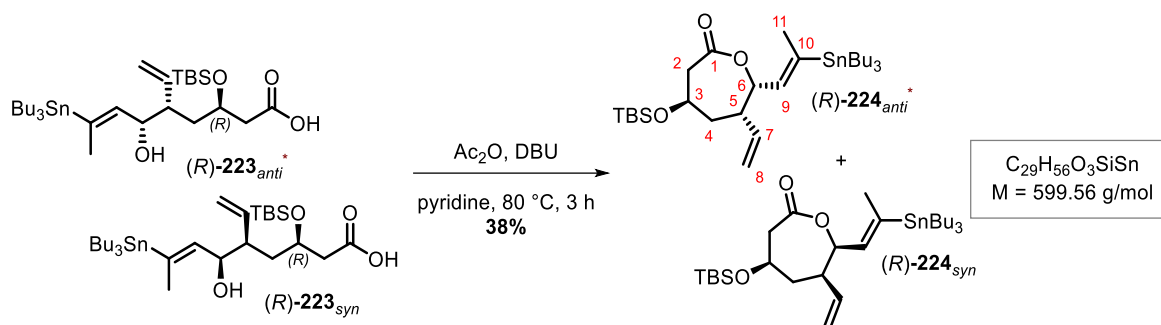
(C-4), 29.3/28.0 (SnBu₃), 27.5/27.2 (SnBu₃), 26.0/25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 20.1/20.0 (C-9), 18.1/18.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 13.9/13.8 (SnBu₃), 9.4/9.3 (SnBu₃), -4.24/-4.77 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₉H₅₈O₄SiSnNa [M+Na]⁺: 641.3024, found: 641.3068.

*Due to the fact that (*R*)-**223** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR was measured. All recognizable signals were listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals were differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.1.57 (4*R*,6*S*,7*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-(tributylstannyl)prop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*R*)-**224_{anti}**) and (4*R*,6*R*,7*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-(tributylstannyl)prop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*S*)-**224_{anti}**)

Using Ac₂O and DBU in pyridine



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (<i>R</i>)- 223	617.57	44.0	71.2	---	---	1.00
Ac ₂ O	102.09	11.0	108	10.0	1.08	1.51
DBU	152.24	17.4	114	17.0	1.02	1.60

Acid (*R*)-**223** (44.0 mg, 71.2 μmol, 1.00 eq.) was solved in pyridine (1 mL) and after being heated to 80 °C, DBU (17.0 μL, 114 μmol, 1.60 eq.) and Ac₂O (10.0 μL, 108 μmol, 1.51 eq.) were added. The resulting mixture was stirred for 3 h at 80 °C. Toluene (2 mL) was added and the solvents were evaporated. This process was repeated three times. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1) to yield lactones (*R*)-**224** ((*R*)-**224_{anti}**: 10.5 mg, 17.5 μmol, 25%; (*R*)-**224_{syn}**: 5.52 mg, 9.21 μmol, 13%) as colorless oils.

(*R*)-224_{anti}:

TLC: $R_f = 0.86$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (ddd, $J = 18.0, 10.4, 7.9$ Hz, 1H, 7-H), 5.72 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H, 9-H), 5.43-5.34 (m, 1H, 6-H), 5.16 (dd, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H, 8-H), 5.10 (dd, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H, 8-H), 4.15 (m, 1H, 3-H), 2.95 (dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.86 (dd, $J = 13.9, 3.6$ Hz, 1H, 2-H), 2.71 (dd, $J = 11.3, 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.03-1.94 (m,

2H, 4-H), 1.91 (m, 3H, 11-H), 1.54-1.38 (m, 6H, SnBu₃), 1.29 (m, 6H, SnBu₃), 0.96-0.83 (m, 24H, SnBu₃, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (C-1), 144.5 (C-10), 136.5 (C-9), 135.4 (C-7), 117.7 (C-8), 76.5 (C-6), 63.9 (C-3), 45.2 (C-2), 45.0 (C-5), 44.2 (C-4), 29.2 (SnBu₃), 27.5 (SnBu₃), 25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 20.2 (C-11), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 13.8 (SnBu₃), 9.4 (SnBu₃), -4.75 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.78 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2926 (s), 2854 (w), 1736 (s), 1640 (w), 1463 (w), 1418 (w), 1377 (w), 1334 (w), 1255 (m), 1228 (w), 1166 (w), 1084 (s), 1018 (w), 959 (w), 919 (m), 860 (w), 835 (s), 807 (w), 777 (m), 748 (w), 662 (m), 594 (w), 507 (w), 453 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): *m/z* calc. for C₂₉H₅₆O₃SiSnNa [M+Na]⁺: 623.2918, found: 623.2941.

[α]_D²⁰: +2.0° (c 0.5, CHCl₃).

(R)-224_{syn}:

TLC: R_f = 0.60 (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

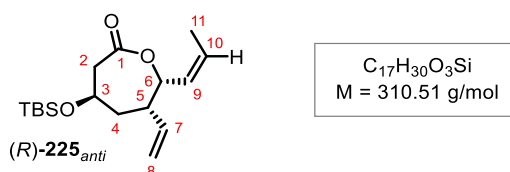
¹H-NMR: 500 MHz, CDCl₃): δ = 6.22 (dt, *J* = 17.2, 9.8 Hz, 1H, 7-H), 5.84-5.66 (m, 1H, 9-H), 5.28-5.23 (m, 1H, 6-H), 5.04 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, 8-H), 4.97 (ddd, *J* = 17.3, 2.0, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 4.21 (ddd, *J* = 6.7, 4.6, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 2.98 (dd, *J* = 13.8, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 2.89 (ddd, *J* = 13.9, 7.2, 0.8 Hz, 1H, 2-H), 2.55 (dt, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H, 5-H), 2.04 (dt, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 1H, 4-H), 1.99 (ddd, *J* = 14.3, 5.1, 3.2 Hz, 1H, 4-H), 1.96-1.86 (m, 3H, 11-H), 1.52-1.39 (m, 6H, SnBu₃), 1.29 (m, 6H, SnBu₃), 0.91-0.88 (m, 24H, SnBu₃, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (C-1), 137.3 (C-7), 128.0 (C-10), 127.9 (C-9), 116.7 (C-8), 76.5 (C-6), 66.0 (C-3), 47.0 (C-5), 43.2 (C-2), 42.3 (C-4), 29.2 (SnBu₃), 27.5 (SnBu₃), 25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 20.2 (C-11), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 13.8 (SnBu₃), 9.4 (SnBu₃), -4.94 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.97 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

- FT-IR:** film; $\tilde{\nu}$ = 3075 (w), 2955 (w), 2926 (s), 2854 (w), 1732 (s), 1637 (w), 1463 (m), 1361 (w), 1257 (s), 1229 (w), 1164 (s), 1132 (w), 1073 (m), 1017 (m), 992 (s), 960 (w), 914 (w), 866 (w), 834 (s), 801 (w), 775 (m), 740 (w), 683 (w), 660 (m), 593 (w), 566 (w), 505 (w), 451 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{SiSnNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 623.2918, found: 623.2933.
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:** -4.8° (c 0.5, CHCl_3).

In addition to the main products described above, the following side-products (*R*)-**225_{anti} and (*R*)-**225_{syn} were also obtained.****

(R)-225_{anti}:

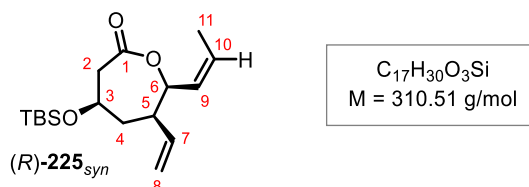


- TLC:** $R_f = 0.73$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).
- $^1\text{H-NMR}$:** (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.85 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 7.9$ Hz, 1H, 7-H), 5.74-5.67 (m, 1H, 10-H), 5.65-5.58 (m, 1H, 9-H), 5.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 6-H), 5.17 (dt, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H, 8-H), 5.13 (dt, $J = 17.2$ Hz, 1.3, 1H, 8-H), 4.18 (m, 1H, 3-H), 2.96 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.87 (dd, $J = 14.9, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.73 (dd, $J = 12.8, 6.7$ Hz, 1H, 5-H), 2.03-1.90 (m, 2H, 4-H), 1.71 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H, 11-H), 0.89 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (126 MHz, CDCl_3): δ = 171.7 (C-1), 135.3 (C-7), 127.9 (C-10), 127.1 (C-9), 117.9 (C-8), 76.4 (C-6), 63.9 (C-3), 45.1 (C-2), 43.9 (C-5), 41.6 (C-4), 25.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 13.9 (C-11), -4.76 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.79 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2928 (m), 2856 (w), 1732 (s), 1638 (w), 1467 (w), 1432 (w), 1362 (w), 1258 (m), 1160 (s), 1128 (w), 1055 (m), 1015 (w), 989 (s), 963 (w), 920 (w), 864 (w), 832 (s), 776 (m), 752 (w), 708 (w), 678 (w), 659 (w), 581 (w), 566 (w), 442 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $C_{17}H_{30}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$: 333.1856, found: 333.1854.

$[\alpha]_D^{20}$: +52.7° (c 0.5, $CHCl_3$).

(R)-225_{anti}:



TLC: $R_f = 0.52$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

1H -NMR: 500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.20$ (dt, $J = 17.2, 9.8$ Hz, 1H, 7-H), 5.70-5.60 (m, 2H, 9-H, 10-H), 5.21-5.16 (m, 1H, 6-H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, 8-H), 5.01 (ddd, $J = 17.2, 1.9, 0.7$ Hz, 1H, 8-H), 4.21 (m, 1H, 3-H), 2.98 (dd, $J = 13.9, 1.3$ Hz, 1H, 2-H), 2.90 (ddd, $J = 13.9, 7.4, 1.1$ Hz, 1H, 2-H), 2.54 (dt, $J = 9.5, 4.8$ Hz, 1H, 5-H), 2.05 (dtd, $J = 14.2, 5.0, 0.8$ Hz, 1H, 4-H), 1.99 (ddd, $J = 14.3, 5.0, 3.1$ Hz, 1H, 4-H), 1.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, 11-H), 0.88 (m, 9H, $Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), 0.09 (s, 3H, $Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), 0.05 (s, 3H, $Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$) ppm.

^{13}C -NMR: (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.7$ (C-1), 137.3 (C-7), 128.1 (C-10), 128.0 (C-9), 116.7 (C-8), 76.5 (C-6), 66.0 (C-3), 47.0 (C-2), 43.2 (C-5), 42.3 (C-4), 25.8 ($Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), 18.1 ($Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), 13.8 (C-11), -4.94 ($Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), -4.97 ($Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$) ppm.

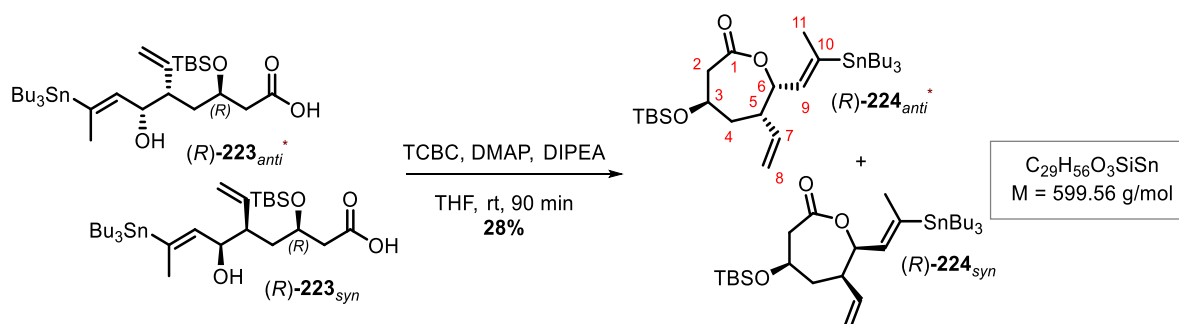
FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2954$ (w), 2929 (m), 2857 (w), 1731 (s), 1662 (w), 1639 (w), 1467 (w), 1434 (w), 1363 (w), 1256 (m), 1228 (w), 1163 (s), 1133 (w), 1068 (m), 1016 (w), 992 (s), 962 (w), 916 (w), 866 (w), 836 (s), 804 (w), 776 (m), 752 (w), 716 (w), 660 (w), 595 (w), 567 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $C_{17}H_{30}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$: 333.1856, found: 333.1855.

$[\alpha]_D^{20}$: +22.4° (c 0.5, $CHCl_3$).

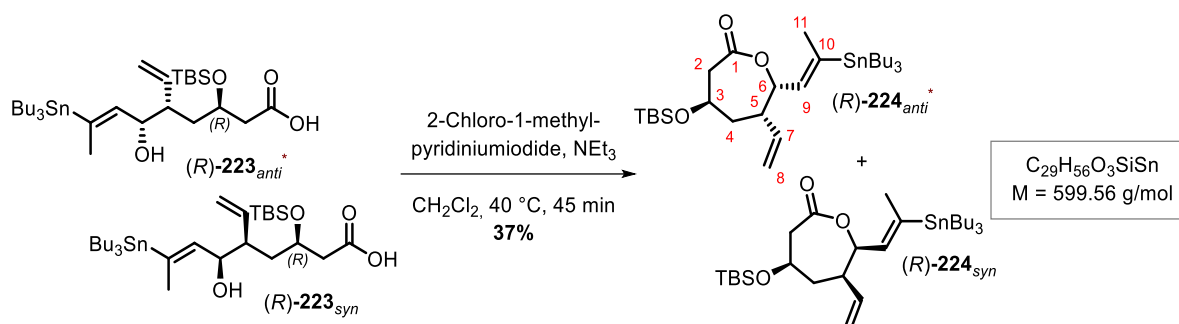
m.p.: 58-63 °C (CH_2Cl_2).

Using TCBC



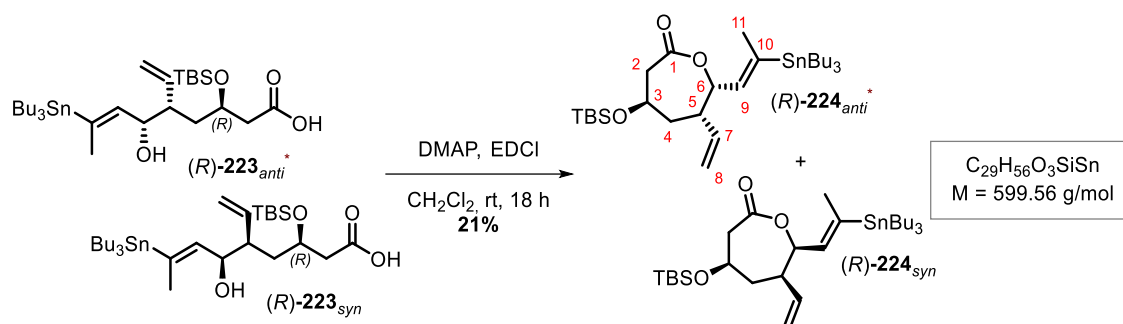
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (R)-223	617.57	100	162	---	---	1.00
TCBC	234.89	39.9	164	26.0	1.56	1.01
DIPEA	129.25	26.2	202	34.0	0.76	1.25
DMAP	122.17	1.20	9.82	---	---	0.06

Acid (R)-223 (100 mg, 162 μmol , 1.00 eq.) was solved in THF (8 mL) and TCBC (26.0 μL , 164 μmol , 1.01 eq.), DIPEA (34.0 μL , 202 μmol , 1.25 eq) and DMAP (1.20 mg, 9.82 μmol , 0.06 eq.) were added. The resulting mixture was stirred for 90 min at rt. H_2O was added and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 50:1) to yield lactones (R)-224 ((R)-224_{anti}: 17.5 mg, 29.2 μmol , 18%; (R)-224_{syn}: 9.88 mg, 16.5 μmol , 10%) as colorless oils.

Using 2-Chloro-1-methylpyridiniumiodid

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (R)-223	617.57	50.0	80.9	---	---	1.00
2-Chloro-1-methylpyridiniumiodide	255.48	62.1	243	---	---	3.00
NEt_3	101.19	65.5	647	90.0	0.73	8.00

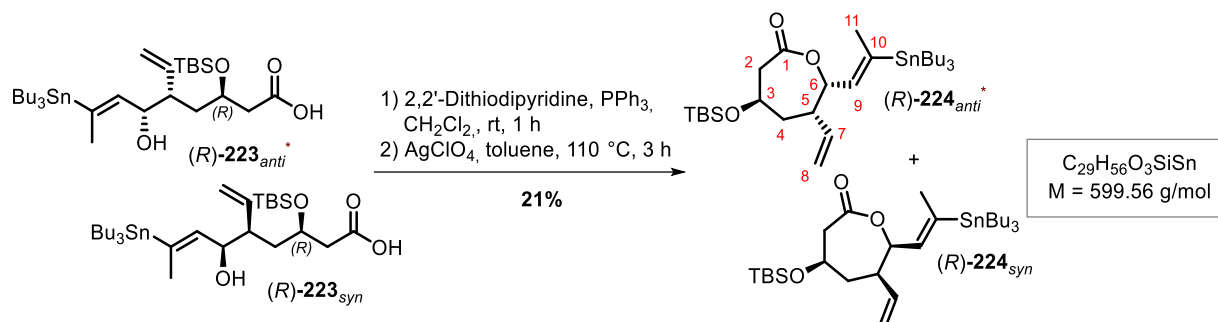
2-Chloro-1-methylpyridiniumiodide (62.1 mg, 243 μmol , 3.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (12 mL) and heated to $40\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of acid **(R)-223** (50.0 mg, 80.9 μmol , 1.00 eq.) and NEt_3 (90.0 μL , 647 μmol , 8.00 eq.) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added dropwise. After the addition was finished, the resulting mixture was stirred for 45 min at $40\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1 M). The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1) to yield lactones **(R)-224** (**(R)-224_{anti}**: 11.0 mg, 18.3 μmol , 23%; **(R)-224_{syn}**: 7.00 mg, 11.7 μmol , 14%) as colorless oils.

Using EDCI

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (<i>R</i>)- 223	617.57	60.0	97.2	---	---	1.00
EDCI	191.70	24.2	126	---	---	1.30
DMAP	122.17	17.8	146	---	---	1.50

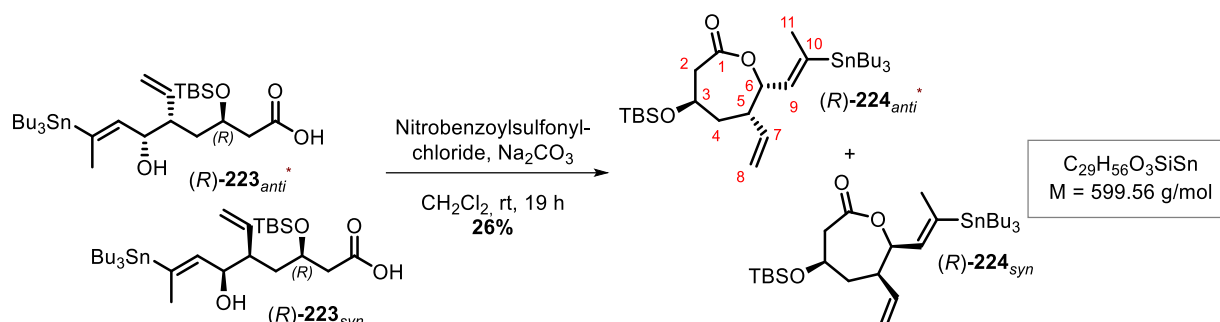
EDCI (24.2 mg, 126 μmol , 1.30 eq.) and DMAP (17.8 mg, 146 μmol , 1.50 eq.) were dissolved in CH_2Cl_2 (1.3 mL) and treated slowly with a solution of acid (*R*)-**223** (60.0 mg, 97.2 μmol , 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (0.4 mL). The resulting mixture was stirred for 18 h at rt and was quenched with H_2O . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1) to yield lactones (*R*)-**224** ((*R*)-**224**_{anti}: 5.50 mg, 9.17 μmol , 9%; (*R*)-**224**_{syn}: 6.70 mg, 11.2 μmol , 12%) as colorless oils.

Using 2,2'-Dithiodipyridine



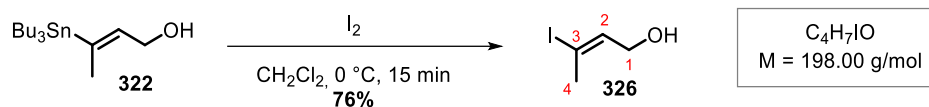
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (R)- 223	617.57	80.0	130	---	---	1.00
2,2'-Dithiodipyridine	220.31	57.1	259	---	---	2.00
PPh ₃	262.28	68.0	259	---	---	2.00
AgClO ₄	225.33	52.5	233	---	---	1.80

Acid (R)-**223** (80.0 mg, 130 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.60 mL) and treated with 2,2'-Dithiodipyridine (57.1 mg, 259 μmol, 2.00 eq.) and PPh₃ (68.0 mg, 259 μmol, 2.00 eq.). The resulting mixture was stirred at rt for 1 h, before the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was taken up in toluene (1 mL) and added dropwise to a refluxing solution of AgClO₄ (52.8 mg, 233 μmol, 1.80 eq.) in toluene (11 mL). The reaction was refluxed for 3 h and quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1) to yield lactones (R)-**224** ((R)-**224**_{anti}: 13.0 mg, 21.7 μmol, 17%; (R)-**224**_{syn}: 3.00 mg, 5.00 μmol, 4%) as colorless oils.

using nitrobenzenesulfonylchloride

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (R)-223	617.57	54.0	87.4	---	---	1.00
Nitrobenzenesulfonylchloride	221.62	29.1	131	---	---	1.50
Na ₂ CO ₃	105.99	92.7	874	---	---	10.0

Acid **(R)-223** (54.0 mg, 87.4 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.51 mL) and treated with Na₂CO₃ (92.7 mg, 874 μmol, 10.0 eq.). The resulting mixture was stirred at rt for 15 min, before nitrobenzenesulfonylchloride (29.1 mg, 131 μmol, 1.50 eq.) was added. The reaction was stirred at rt for 19 h and was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 25:1) to yield lactones **(R)-224** (**(R)-224_{anti}**: 9.50 mg, 15.8 μmol, 18%; **(R)-224_{syn}**: 4.20 mg, 7.00 μmol, 8%) as colorless oils.

7.3.1.58 *E*-3-Iodobut-2-en-1-ol (**326**)

Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane 322	361.16	200	554	---	---	1.00
I_2	253.80	148	581	---	---	1.05

A solution of stannane **322** (200 mg, 554 μmol , 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of I_2 (148 mg, 581 μmol , 1.05 eq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) added dropwise until the mixture turned purple. After stirring for 15 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and warmed to rt. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 \rightarrow 3:1) to yield alcohol **326** (83.7 mg, 44.0 μmol , 80%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.39$ (*n*-pentan/EtOAc 4:1).

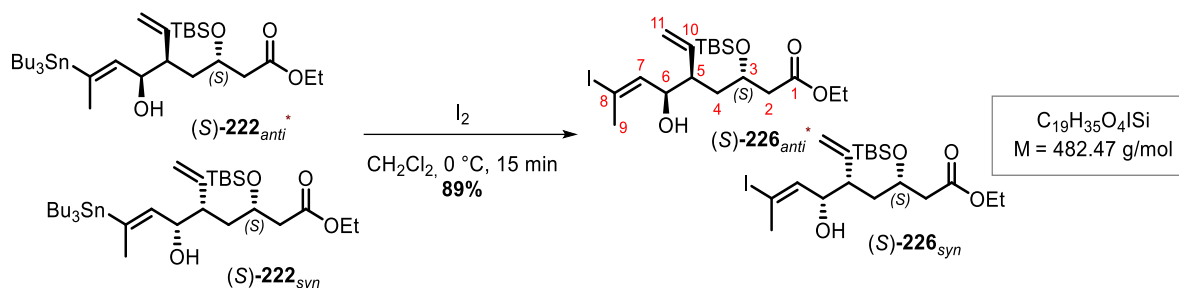
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.41$ (td, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 1-H), 2.46 (s, 3H, 4-H) ppm.

The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with the literature.^[211]

7.3.1.59 Ethyl *E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-iodo-5-vinylnon-7-enoate (**226**)

Ethyl (*3S*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-iodo-5-vinylnon-7-enoate ((*S*)-**226**)

Starting from stannane (*S*)-**222**



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane (<i>S</i>)- 222	645.63	580	898	---	---	1.00
I ₂	253.80	239	943	---	---	1.05

Stannane (*S*)-**222** (580 mg, 898 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and cooled to 0 °C. A solution of I₂ (239 mg, 943 μmol, 1.05 eq.) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added dropwise until the purple color persisted. After stirring for 15 min at 0 °C, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and aqueous Na₂S₂O₃ and warmed to rt. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 9:1) to yield alcohol (*S*)-**226** (387 mg, 802 μmol, 89%) as a yellow oil.

TLC: R_f = 0.68 (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.17 (dq, *J* = 9.3, 1.5 Hz, 1H, 7-H_A), 6.14 (dq, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H, 7-H_B), 5.61 (m, 1H, 10-H), 5.32-5.13 (m, 2H, 11-H), 4.22-4.03 (m, 4H, 3-H, 6-H, CO₂CH₂CH₃), 2.52-2.39 (m, 5H, 2-H, 9-H), 2.34-2.26 (m, 1H, OH_A), 2.22 (ddd, *J* = 14.8, 9.2, 5.6 Hz, 1H, 5-H_A), 1.84 (m, 1H, OH_B), 1.71 (m, 1H, 5-H_B), 1.64-1.44 (m, 2H, 4-H), 1.26 (t, *J* = 7.2, 3H, CO₂CH₂CH_{3-A}), 1.26 (t, *J* = 7.2, 3H,

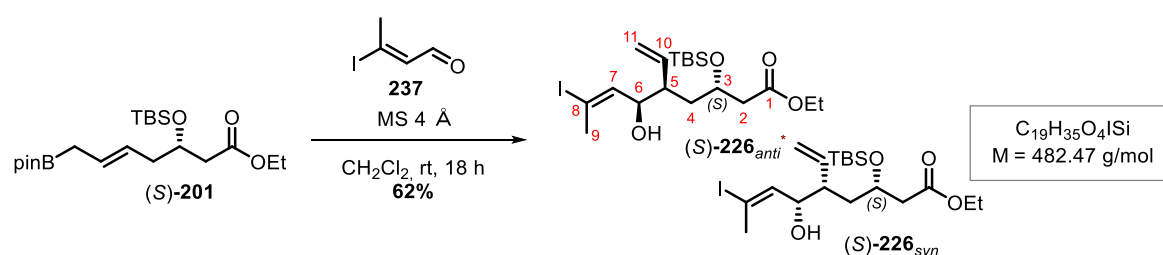
CO₂CH₂CH_{3-B}), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)_{3-A})), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)_{3-B})), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)_{3-A})), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)_{3-A})), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)_{3-A+B})) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 171.6/171.5 (C-1), 141.7/141.3 (C-7), 138.2/138.1 (C-10), 119.9/119.1 (C-11), 99.2/99.0 (C-8), 71.4/71.2 (C-6), 68.0/67.5 (C-3), 60.6/60.5 (CO₂CH₂CH₃), 47.2/46.8 (C-5), 43.6/41.8 (C-2), 38.5/37.7 (C-4), 28.8/28.7 (C-9), 25.9/25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.2/18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.4/13.7 (CO₂CH₂CH₃), -4.14/-4.25 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.27/-4.75 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

HR-MS (ESI+): *m/z* calc. for C₁₉H₃₅O₄SiIna [M+Na]⁺: 505.1242, found: 505.1248.

*Due to the fact that (*S*)-**226** is a diastereomeric mixture, no [α]_D²⁰ and no IR were measured. All recognizable signals are listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals are differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

Starting from ester (*S*)-**201**



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>S</i>)- 201	412.45	40.0	97.0	---	---	1.00
Aldehyde 237	195.99	38.0	194	---	---	2.00

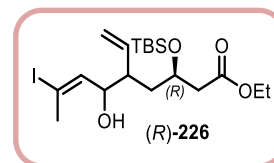
Pinacol-ester (*S*)-**201** (40.0 mg, 97.0 μmol, 1.00 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH₂Cl₂ (1 mL). Aldehyde **237** (38.0 mg, 194 μmol, 2.00 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 18 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by

flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield alcohol (*S*)-**226** (29.0 mg, 60.0 μmol , 62%) as colorless oil.

Ethyl (*3R*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-(tributylstannyl)-5-vinylnon-7-enoate ((*R*)-**226**)

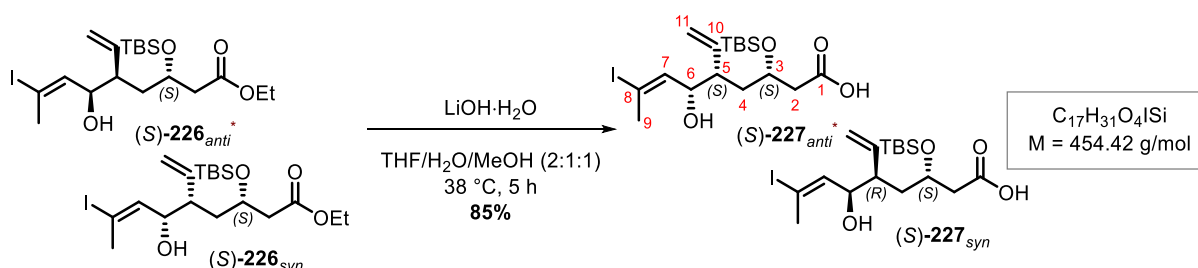
Analytical data

Starting from (*R*)-**201** (80.0 mg, 124 μmol), (*R*)-**226** (54.0 mg, 112 μmol , 90%) was obtained. The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , HR-MS were in accordance with (*S*)-**226**:



7.3.1.59 Ethyl 3-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-iodo-5-vinylnon-7-enoic acid (**227**)

Ethyl (*3S*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-iodo-5-vinylnon-7-enoic acid ((*S*)-**227**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Iodide (<i>S</i>)- 226	482.47	380	0.788	---	---	1.00
LiOH·H ₂ O	41.96	264	6.30	---	---	8.00

Ester (*S*)-**226** (380 mg, 788 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in THF/H₂O/MeOH (2:1:1, 8 mL) and LiOH·H₂O (264 mg, 6.30 mmol, 8.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 5 h at 38 °C. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M, pH \approx 1) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on

silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1, 1.0 v% AcOH) to yield alcohol (*S*)-**227** (306 mg, 673 μ mol, 85%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.16$ (m, 1H, 7-H), 5.62 (m, 1H, 10-H), 5.32-5.15 (m, 2H, 11-H), 4.16 (m, 1H, 3-H), 4.08 (m, 3H, 6-H), 2.59-2.43 (m, 5H, 2-H, 9-H), 2.29 (td, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H, 5- H_A), 2.18 (m, 1H, 5- H_B), 1.77-1.59 (m, 2H, 4-H), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_{3-A})$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_{3-B})$), 0.07 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

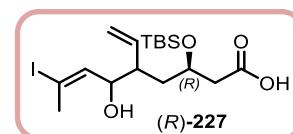
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.17/171.15$ (C-1), 141.6/141.3 (C-7), 138.0/137.7 (C-10), 119.9/119.4 (C-11), 99.3/99.1 (C-8), 71.5/71.4 (C-6), 67.9/67.6 (C-3), 47.2/46.8 (C-5), 47.1/41.9 (C-2), 38.4/37.6 (C-4), 28.8/28.7 (C-9), 26.0/25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.1/18.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.19/-4.25 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{SiIna}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 477.0929, found: 477.0964.

*Due to the fact that (*S*)-**227** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR were measured. All recognizable signals are listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals are differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

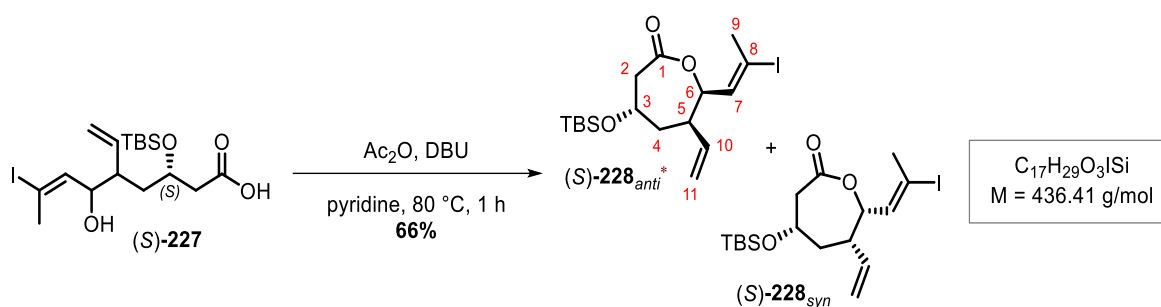
Ethyl (3*R*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxy-8-(tributylstannyl)-5-vinylnon-7-enoic acid ((*R*)-**227**)

Starting from (*R*)-**226** (44.0 mg, 91.2 μ mol), (*R*)-**227** (29.5 mg, 64.9 μ mol, 71%). The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , HR-MS were in accordance with (*S*)-**227**.



7.3.1.60 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyl-oxepan-2-one (228)

(4*S*,6*S*,7*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*S*)-228_{anti}) and (4*S*,6*R*,7*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*S*)-228_{syn})



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Iodide (<i>S</i>)-227	454.42	295	0.649	---	---	1.00
Ac ₂ O	102.09	100	0.980	93.0	1.08	1.51
DBU	152.24	158	1.04	155	1.02	1.60

Iodide (*R*)-227 (295 mg, 649 μmol, 1.00 eq.) was solved in pyridine (10 mL) and after being heated to 80 °C DBU (155 μL, 1.04 mmol, 1.60 eq.) and Ac₂O (93.0 μL, 980 mmol, 1.51 eq.) were added. The resulting mixture was stirred for 1 h at 80 °C. Toluene (5 mL) was added and the solvent was evaporated. This process was repeated three times. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 12:1 → 9:1) to yield lactone (*S*)-228 (187 mg, 430 μmol, 66%*) as colorless solids

*The yield includes both lactones (*S*)-228_{anti} and (*S*)-228_{syn} with a ratio of 1.4:1 ((*S*)-228_{anti}: 110 mg, 252 μmol, 39%; (*S*)-228_{syn}: 76.8 mg, 176 μmol, 27%) on isolated substances. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

(*S*)-228_{anti}

TLC: $R_f = 0.82$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.35 (dq, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 8.0$ Hz, 1H, 10-H), 5.19 (m, 2H, 11-H), 5.10 (dd,

$J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, 6-H), 4.14 (m, 1H, 3-H), 2.91 (dd, $J = 14.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.86 (dd, $J = 14.3, 3.8$ Hz, 1H, 2-H), 2.76 (dd, $J = 12.8, 6.3$ Hz, 1H, 5-H), 2.49 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 11-H), 1.94 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 4-H), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C-1), 136.8 (C-7), 134.8 (C-10), 118.6 (C-11), 101.2 (C-8), 77.3 (C-6), 63.7 (C-3), 45.0 (C-2), 43.1 (C-5), 41.0 (C-4), 29.0 (C-11), 25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.79 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.81 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2954$ (w), 2929 (w), 2888 (w), 2856 (w), 2362 (w), 1734 (s), 1637 (w), 1499 (w), 1467 (w), 1443 (w), 1381 (w), 1361 (w), 1330 (w), 1256 (m), 1200 (w), 1165 (w), 1082 (m), 1014 (s), 921 (m), 862 (w), 833 (w), 800 (w), 778 (s), 734 (w), 678 (w), 619 (w), 571 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₇H₂₉O₃SiNa [M+Na]⁺: 459.0823, found: 459.0839.

$[\alpha]_D^{20}$: -86.1° (c 0.5, CHCl₃).

m.p.: 95–99 °C (CH₂Cl₂).

(S)-228_{syn}

TLC: $R_f = 0.43$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.37$ (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H, 7-H), 6.17 (dt, $J = 17.4, 9.8$ Hz, 1H, 10-H), 5.14–4.97 (m, 3H, 6-H, 11-H), 4.20 (brs, 1H, 3-H), 2.96–2.86 (m, 2H, 2-H), 2.55 (dt, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H, 5-H), 2.48 (m, 3H, 11-H), 2.06 (m, 1H, 4-H), 1.97 (m, 1H, 4-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.8$ (C-1), 137.9 (C-7), 136.5 (C-10), 117.5 (C-11), 100.2 (C-8), 77.6 (C-6), 65.9 (C-3), 46.5 (C-5), 43.1 (C-4), 42.2 (C-2), 29.0 (C-11), 25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.93 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.96 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

- FT-IR:** film; $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2929 (m), 2887 (w), 2856 (w), 2361 (w), 1733 (s), 1638 (w), 1520 (w), 1468 (w), 1431 (w), 1363 (w), 1260 (s), 1161 (s), 1128 (w), 1067 (m), 1016 (w), 990 (s), 963 (w), 920 (w), 865 (w), 833 (m), 777 (m), 742 (w), 711 (w), 678 (w), 658 (w), 620 (w), 566 (w), 456 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 459.0823, found: 459.0843.
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:** +114.3° (c 0.5, CHCl_3).
- m.p.:** 109–115 °C (CH_2Cl_2).

(4*R*,6*S*,7*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*R*)-228_{anti}) and (4*R*,6*R*,7*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*R*)-**228_{syn})******

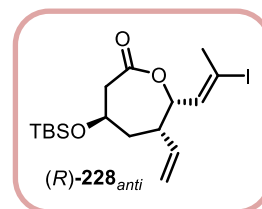
Starting from (*R*)-**227** (38.0 mg, 83.6 μmol), (*R*)-**228** (23.1 mg, 52.9 μmol , 63%) was obtained. The yield includes both lactones (*R*)-**228_{anti}** and (*R*)-**228_{syn}** with a ratio of 1.7:1 ((*R*)-**228_{anti}**: 14.5 mg, 33.2 μmol , 40%; (*R*)-**228_{syn}**: 8.60 mg, 19.7 μmol , 23%) on isolated substances.

(*R*)-228_{anti}

The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with (*S*)-**228_{anti}**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +80.1° (c 0.5, CHCl_3).

m.p.: 106–110 °C (CH_2Cl_2).

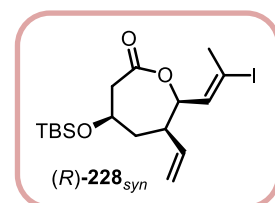


(*R*)-228_{syn}

The analytical data R_f , ^1H , ^{13}C , IR, HR-MS were in accordance with (*S*)-**228_{anti}**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: –114.3° (c 0.5, CHCl_3).

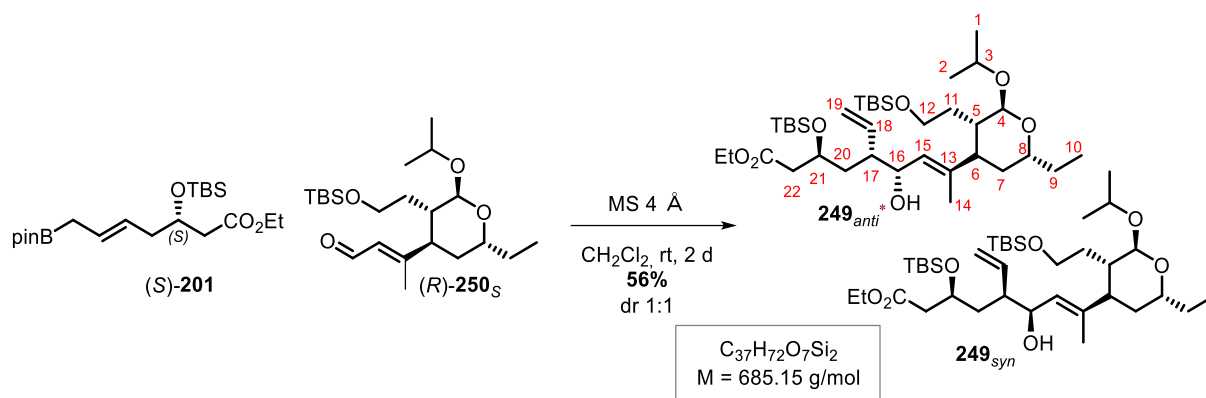
m.p.: 118–121 °C (CH_2Cl_2).



7.3.2 Connecting the two building Blocks A-1 and B-1

7.3.2.1 Allylation with aldehyde (*R*)-250

7.3.2.1.1 Ethyl (*3S*)-*E*-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-((*2S,3S,4R,6R*)-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-ethyl-2-isopropoxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-enoate (**249**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>S</i>)- 201	412.45	45.0	109	---	---	1.00
Aldehyde (<i>R</i>)- 250	398.55	56.5	142	---	---	1.30

Pinacol-ester (*S*)-**201** (45.0 mg, 109 μmol, 1.00 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH₂Cl₂ (1 mL). Aldehyde (*R*)-**250** (56.4 mg, 142 μmol, 1.30 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at rt over 2 d. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 9:1) to yield alcohols **249_{anti}** and **249_{syn}** (41.5 mg, 60.6 μmol, 56%, dr 1:1) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.21$ (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.64 (m, 1H, 18-H), 5.28-5.08 (m, 3H, 15-H, 19-H), 4.58 (dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.22-4.04 (m, 4H, 16-H, 21-H, CO₂CH₂CH₃), 3.95 (m, 1H, 3-H), 3.80 (dt, $J = 12.2, 6.0$ Hz, 1H, 8-H), 3.69 (m, 1H, 12-H), 3.61 (m, 1H, 12-H), 2.48 (m, 1H, 22-H), 2.36 (m, 2H, 22-H, 17-H), 2.13 (m, 2H, 17-H, 6-H), 1.81-1.32 (m, 12H, 5-H, 7-H, 9-H, 11-H, 14-H, 20-H), 1.24 (m, 3H, CO₂CH₂CH₃),

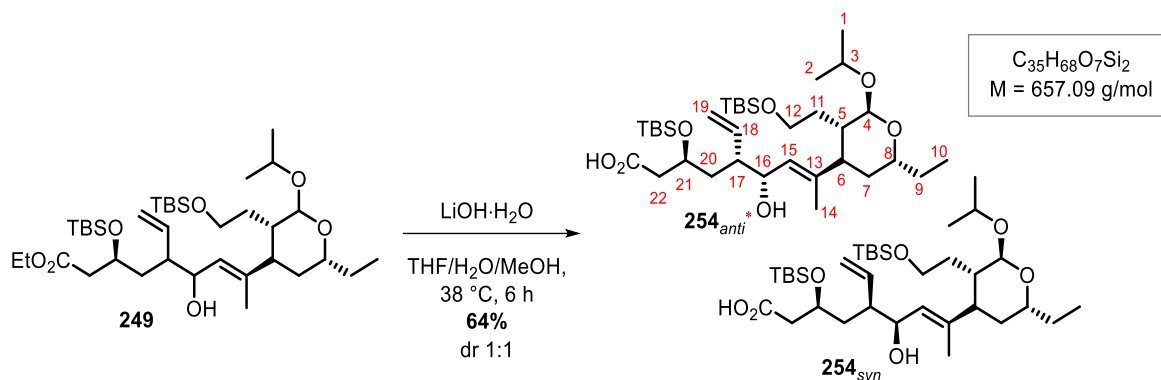
1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 1-H or 2-H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 1-H or 2-H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 10-H), 0.90-0.82 (m, 18H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 0.09-0.00 (m, 12H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.9/171.6$ (CO₂CH₂CH₃), 140.7/140.7 (C-13), 138.9/138.8 (C-18), 128.3/127.8 (C-15), 119.1/118.6 (C-19), 100.7/100.6 (C-4), 70.6/70.2 (C-16), 70.0/69.7 (C-8), 68.8/68.7 (C-3), 68.2/67.4 (C-21), 61.7/61.7 (C-12), 60.5/60.4 (CO₂CH₂CH₃), 47.8/47.6 (C-17), 44.6/44.6 (C-6), 43.8/42.0 (C-22), 39.0/38.3 (C-20), 38.3/38.1 (C-5), 34.6/34.5 (C-7), 34.1/33.7 (C-11), 27.6/27.5 (C-9), 26.2/25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 26.0/23.9 (C-1 or C-2), 21.8/21.81 (C-1 or C-2), 18.1/18.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.4/14.3 (CO₂CH₂CH₃), 13.3/13.1 (C-14), 10.5/10.4 (C-10), -4.14/-4.22 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.25/-4.68 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₇H₇₂O₇Si₂Na [M+Na]⁺: 707.4709, found: 707.4735.

*Due to the fact that **249** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR was measured. All recognizable signals were listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals were differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.2.1.2 Ethyl (3S)-E-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-8-((2S,3S,4R,6R)-3-(2-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-ethyl-2-isopropoxy-tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-6-hydroxy-5-vinyl-non-7-enoic acid (254)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester 249	685.15	41.5	60.6	---	---	1.00
LiOH·H ₂ O	41.96	20.3	485	---	---	8.00

Ester **249** (41.5 mg, 60.6 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF/H₂O/MeOH (2:1:1, 0.61 mL) and LiOH·H₂O (20.3 mg, 485 μmol, 8.00 eq.) was added. The reaction mixture was stirred 6 h at 38 °C. The reaction was quenched with HCl_{aq} (1M, pH ≈ 4) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 1:2, 1.0 v% AcOH) to yield alcohol **254** (25.6 mg, 39.0 μmol, 64%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.36$ (*n*-pentane/EtOAc 1:2).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.62 (m, 1H, 18-H), 5.31-5.11 (m, 3H, 15-H, 19-H), 4.55 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.19-4.04 (m, 2H, 16-H, 21-H), 4.03-3.93 (m, 1H, 3-H), 3.82-3.68 (m, 2H, 8-H, 12-H), 3.63 (m, 1H, 12-H), 2.58-2.42 (m, 2H, 22-H), 2.35 (m, 1H, 17-H), 2.15 (m, 1H, 6-H), 1.75–1.53 (m, 12H, 5-H, 7-H, 9-H, 11-H, 14-H, 20-H), 1.21 (s, 3H, 1-H_A or 2-H_A), 1.19 (s, 3H, 1-H_B or 2-H_B), 1.15 (s, 3H, 1-H_A or 2-H_A), 1.13 (s, 3H, 1-H_B or 2-H_B), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H,

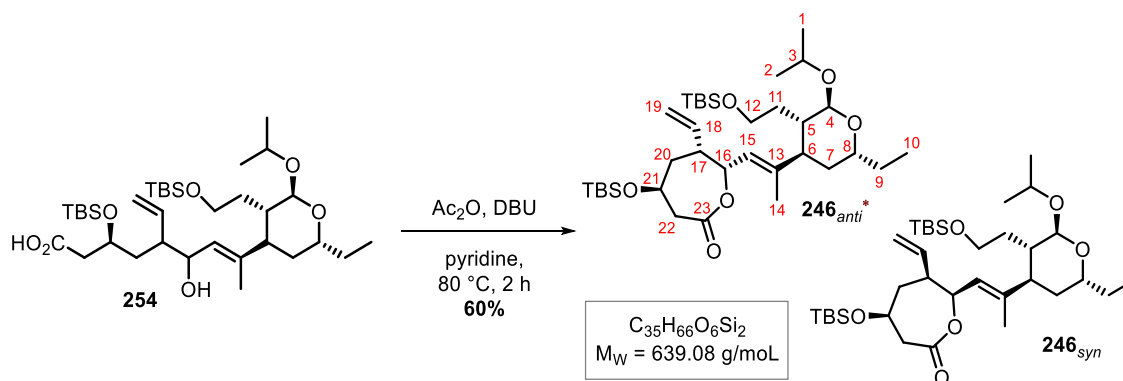
10-H), 0.92-0.84 (m, 18H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), 0.13-0.04 (m, 12H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}), Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 173.6/172.4 (CO₂CH₂CH₃), 141.3/140.5 (C-13), 139.6/138.4 (C-18), 128.8/127.4 (C-15), 119.8/119.0 (C-19), 100.8/100.5 (C-4), 70.4/70.1 (C-16), 69.9/69.8 (C-8), 68.7/68.2 (C-3), 68.2/66.5 (C-21), 62.9/61.9 (C-12), 48.2/48.1 (C-17), 45.2/44.5 (C-6), 43.3/40.7 (C-22), 38.4/38.3 (C-20), 38.2/37.8 (C-5), 34.4/34.2 (C-7), 34.1/34.0 (C-11), 27.7/27.5 (C-9), 26.2/26.1/26.0/25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 23.9/23.8 (C-1 or C-2), 21.8/21.7 (C-1 or C-2), 18.8/18.6 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.3/13.8 (C-14), 10.5/10.4 (C-10), -3.93/-4.32 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.45/-4.72 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₅H₆₈O₇Si₂Na [M+Na]⁺: 679.4397, found: 679.4397.

*Due to the fact that **254** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR was measured. All recognizable signals were listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals were differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.2.1.3 (4*S*,6*R*,7*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-*E*-2-(2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-ethyl-2-*isopropoxy*tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)prop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one (**246_{anti}**) and (4*S*,6*S*,7*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-*E*-2-(2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-ethyl-2-*iso*-propoxy-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)prop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one (**246_{syn}**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 254	657.09	25.5	38.8	---	---	1.00
Ac ₂ O	102.09	6.00	59.0	6.00	1.08	1.52
DBU	152.24	9.18	60.3	9.00	1.02	1.55

Acid **254** (25.5 mg, 38.8 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in pyridine (616 μL) and after being heated to 80 °C, DBU (9.00 μL, 60.3 μmol, 1.55 eq.) and Ac₂O (6.00 μL, 59.0 μmol, 1.51 eq.) were added. The resulting mixture was stirred for 2 h at 80 °C. Toluene (1 mL) was added and the mixture was evaporated. This process was repeated three times. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 9:1) to yield lactones **246** (15.2 mg, 23.8 μmol, 61%; **246_{anti}**: 8.20 mg, 12.8 μmol, 33%; **246_{syn}**: 7.00 mg, 11.0 μmol, 28%) as colorless oils.

246_{anti}*:

TLC: $R_f = 0.79$ (*n*-pentane/EtOAc 8:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.64 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 8.1$ Hz, 1H, 18-H), 5.48 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, 15-H), 5.23-5.10 (m, 3H, 16-H, 19-H),

4.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 4-H), 4.15 (tt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, 21-H), 3.94 (hep, $J = 6.3$, 1H, 3-H), 3.80 (m, 1H, 8-H), 3.68 (m, 1H, 12-H), 3.58 (m, 1H, 12-H), 2.94 (dd, $J = 14.0, 8.3$ Hz, 1H, 22-H), 2.86 (dd, $J = 14.1, 3.8$ Hz, 1H, 22-H), 2.71 (m, 1H, 17-H), 2.16 (td, $J = 11.3, 6.2$ Hz, 1H, 6-H), 1.99-1.90 (m, 2H, 20-H), 1.75-1.49 (m, 7H, 5-H, 7-H, 9-H, 11-H, 14-H), 1.47-1.23 (m, 3H, 7-H, 9-H, 11-H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 1-H or 2-H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 1-H or 2-H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 10-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.8$ (C-23), 141.6 (C-13), 135.3 (C-18), 124.1 (C-15), 118.0 (C-19), 100.4 (C-4), 77.5 (C-16), 70.0 (C-8), 68.9 (C-3), 63.9 (C-21), 61.7 (C-12), 45.2 (C-22), 44.6 (C-6), 44.3 (C-17), 41.8 (C-20), 38.5 (C-5), 34.5 (C-11), 33.3 (C-7), 27.4 (C-9), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 23.9 (C-1 or C-2), 21.8 (C-1 or C-2), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.2 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 13.2 (C-14), 10.5 (C-10), -4.74 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), -4.77 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{sek}), -5.08 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{prim}) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2929 (s), 2857 (w), 1737 (m), 1465 (w), 1380 (w), 1334 (w), 1255 (m), 1159 (w), 1091 (s), 1015 (m), 919 (w), 835 (s), 776 (m), 732 (m), 664 (w), 566 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₅H₆₆O₆Si₂Na [M+Na]⁺: 661.4290, found: 661.4318.

$[\alpha]_D^{20}$: +78.5° (c 0.5, CHCl₃).

246_{syn}:

TLC: $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/EtOAc 8:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.16$ (m, 1H, 18-H), 5.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 15-H), 5.14-4.94 (m, 3H, 16-H, 19-H), 4.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 21-H), 3.99-3.88 (m, 1H, 3-H), 3.80 (hep, $J = 6.4$ Hz, 1H, 8-H), 3.67 (ddd, $J = 10.0, 8.2, 5.2$ Hz, 1H, 12-H), 3.60

(m, 1H, 12-H), 2.96 (dd, $J = 13.8, 1.7$ Hz, 1H, 22-H), 2.89 (m, 1H, 22-H), 2.54 (dq, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H, 17-H), 2.13 (td, $J = 10.4, 6.1$ Hz, 1H, 6-H), 2.08-1.92 (m, 2H, 20-H), 1.69-1.59 (m, 7H, 5-H, 7-H, 9-H, 11-H, 14-H), 1.47-1.33 (m, 3H, 7-H, 9-H, 11-H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1-H or 2-H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 1-H or 2-H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 10-H), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

^{13}C -NMR: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.7$ (C-23), 142.5 (C-13), 137.5 (C-18), 123.8 (C-15), 116.6 (C-19), 100.5 (C-4), 77.7 (C-16), 69.5 (C-8), 68.9 (C-3), 66.1 (C-21), 61.6 (C-12), 47.0 (C-17), 43.8 (C-6), 43.4 (C-22), 42.2 (C-20), 38.2 (C-11), 34.5 (C-5), 33.8 (C-7), 27.7 (C-9), 26.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 25.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 23.9 (C-1 or C-2), 21.8 (C-1 or C-2), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 13.2 (C-14), 10.5 (C-10), -4.92 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -4.95 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{sek}}$), -5.12 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{\text{prim}}$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2956$ (w), 2927 (s), 2856 (w), 1736 (m), 1465 (w), 1364 (w), 1255 (m), 1206 (w), 1157 (w), 1090 (w), 1015 (m), 962 (w), 915 (w), 834 (s), 776 (m), 733 (w), 662 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 661.4290, found: 661.4297.

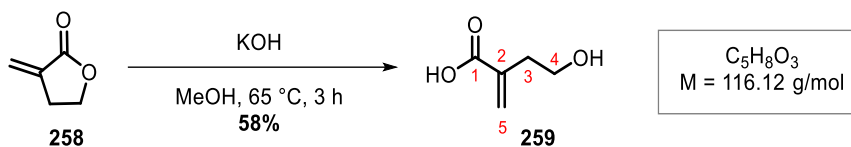
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +111° (c 0.5, CHCl_3).

The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.2.2 Alkylation with aldehyde (*R*)-299

7.3.2.2.1 Synthesis of (*R*)-299

7.3.2.2.1.1 4-Hydroxy-2-methylenebutanoic acid (**259**)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone 258	98.10	2.00	20.4	1.79	1.12	1.00
KOH	56.11	1.37	24.4	---	---	1.20

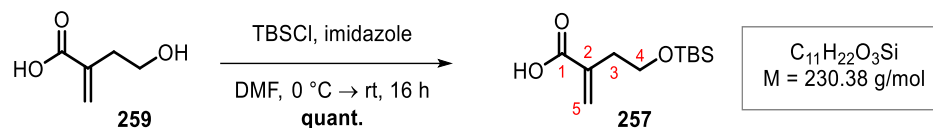
According to modified procedure,^[147] Butyrolactone (**258**, 1.79 mL, 20.4 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (24 mL) before 2M KOH_{aq.} (12 mL, 24.4 mmol, 1.20 eq.) was added. After stirring at 65 °C for 3 h, the reaction was quenched with HCl_{aq.} (1M, until pH \approx 6). The aqueous layer was extracted with EtOAc (25 x; until no acid could be detected in the aqueous layer), the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The acid **259** (1.37 g, 11.8 mmol, 58%) was obtained as a colorless solid and used without further purification.

TLC: $R_f = 0.30$ (EtOAc).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.4$ (brs, 1H, CO₂H), 6.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.61 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.54 (s, 1H, OH), 3.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 4-H), 2.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 3-H) ppm.

m.p.: 59–61 °C (CH₂Cl₂).

The analytical data (TLC, ¹H, ¹³C, HRMS, FT-IR) are in accordance with the literature.^[147,212]

7.3.2.2.1.2 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylenebutanoic acid (**257**)Starting from the acid **259**

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 259	116.12	1.37	11.8	---	---	1.00
Imidazole	68.07	1.68	24.7	---	---	2.10
TBSCl	150.72	3.73	24.7	---	---	2.10
NaOH	40.00	0.472	11.8	---	---	1.00

Acid **259** (1.37 g, 11.8 mmol, 1.00 eq.) and imidazole (1.68 g, 24.7 mmol, 2.10 eq.) were dissolved in DMF (15 mL). The solution was cooled to 0 °C and was subsequently treated with TBSCl (3.73 g, 24.7 mmol, 2.10 eq.). The resulting mixture was warmed to rt over 16 h and diluted with EtOAc (40 mL) and H₂O (40 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (50 mL) and treated with 2M NaOH_{aq} (6.00 mL, 11.8 mmol, 1.00 eq.). The resulting mixture was stirred for 2 h and then quenched with HCl_{aq} (1M, until pH \approx 6). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 6:1) to yield ether **257** (2.74 g, 11.9 mmol, quant.) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.33$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.33$ (s, 1H, 5-H), 5.71 (s, 1H, 5-H), 3.77 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, 4-H), 2.54 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 3-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) ppm.

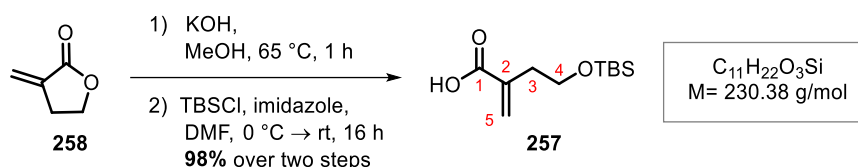
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.7$ (C-1), 137.4 (C-2), 129.2 (C-5), 62.5 (C-4), 35.3 (C-3), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -3.44 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -5.44 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2954$ (w), 2930 (m), 2887 (w), 2858 (w), 1695 (s), 1628 (w), 1469 (w), 1439 (w), 1301 (w), 1255 (m), 1231 (w), 1176 (w), 1099 (s), 1046 (w), 1006 (w), 929 (m), 832 (s), 776 (m), 735 (w), 682 (w), 662 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 253.1236, found: 253.1230.

m.p.: 59–61 °C (CH_2Cl_2).

Starting from the lactone **258**



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone 258	98.10	2.00	20.4	1.79	1.12	1.00
KOH	56.11	1.37	24.4	---	---	1.20
Imidazole	68.07	2.90	42.6	---	---	2.10
TBSCl	150.72	6.42	42.6	---	---	2.10
NaOH	40.00	0.812	20.3	---	---	1.00

Butyrolactone (**258**, 1.79 mL, 20.4 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in MeOH (24 mL) before 2M KOH_{aq} (12.0 mL, 24.4 mmol, 1.20 eq.) was added. After stirring at 65 °C for 3 h, the reaction was quenched with saturated KHSO_4 (1M, until $\text{pH} \approx 6$). The resulting precipitate was filtered off, washed with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in DMF (15 mL) and treated with imidazole (2.90 g, 42.6 mmol, 2.10 eq.) before the solution was cooled to 0 °C. TBSCl (6.42 g, 42.6 mmol, 2.10 eq.) was added, the resulting mixture was warmed to rt over 16 h and was diluted with EtOAc (70 mL) and H_2O (70 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were washed with brine,

dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (90 mL) and treated with 2M NaOH_{aq} (10.0 mL, 20.3 mmol, 1.00 eq.). The resulting mixture was stirred for 2 h and then quenched with HCl_{aq} (1M, until $\text{pH} \approx 6$). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 6:1) to yield ether **257** (4.57 g, 19.8 mmol, 98%) as a colorless oil.

7.3.2.2.1.3 (R)-Hex-5-en-3-yl-(S)-2-hydroxy-2-phenylacetate ((R)-262)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol (R)- 240	152.15	50.0	329	---	---	1.00
Mandelic acid 261	100.16	49.4	493	---	---	1.50
<i>p</i> TsOH	190.22	13.8	72.5	---	---	0.22

Mandelic acid **261** (49.4 mg, 493 μmol, 1.50 eq.), alcohol (R)-**240** (50.0 mg, 329 μmol, 1.00 eq.) and *p*TsOH (13.8 mg, 72.5 μmol, 0.22 eq.) were dissolved in toluene (0.55 mL) and stirred at 110 ° for 2 h. After cooling down to rt, the reaction was washed with H_2O , saturated aqueous NaHCO_3 (3 x) and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , the solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1). Alcohol (R)-**262** (51.5 mg, 220 μmol, 67%) was obtained as a colorless solid.

TLC: $R_f = 0.63$ (*n*-pentane/EtOAc 8:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 (m, 3H, H_{Ar}), 5.73 (ddt, $J = 17.4, 10.4, 7.1$ Hz, 1H, 7-H), 5.11 (m, 3H, 1-H, 8-H), 4.90

(dt, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.49 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, OH), 2.33 (dd, $J = 9.8, 4.0$ Hz, 2H, 6-H), 1.45 (m, 2H, 4-H), 0.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (C-2), 138.8 (PMB- C_{Ar}), 133.4 (C-7), 128.6 (PMB- C_{Ar}), 128.5 (PMB- C_{Ar}), 126.7 (PMB- C_{Ar}), 118.2 (C-8), 77.4 (C-3), 73.1 (C-1), 38.2 (C-6), 26.5 (C-4), 9.12 (C-5) ppm.

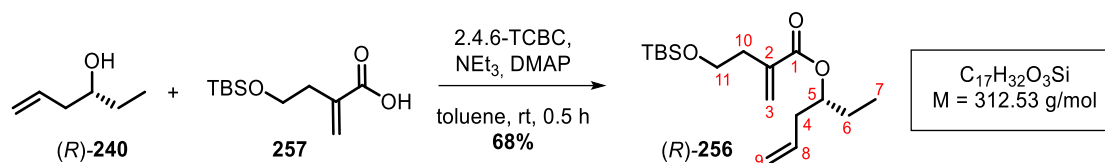
FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 3447$ (m), 3080 (w), 3034 (w), 2965 (w), 2937 (w), 2878 (w), 2853 (w), 1731 (s), 1643 (w), 1491 (w), 1454 (w), 1389 (w), 1341 (w), 1299 (w), 1267 (w), 1209 (m), 1191 (w), 1101 (w), 1068 (w), 1026 (w), 996 (w), 958 (w), 912 (w), 860 (w), 788 (w), 739 (w), 695 (w), 607 (w), 559 (w), 512 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 257.1151, found: 257.1148.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +117.1° (c 0.5, CHCl_3).

m.p.: 45–46 °C (CH_2Cl_2).

7.3.2.2.1.4 (R)-Hex-5-en-3-yl-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylenebutanoate ((R)-256



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 257	230.38	1.82	7.90	---	---	1.00
Alcohol (R)- 240	100.16	0.775	7.74	---	---	0.98
2,4,6-TCBC	243.90	1.93	7.90	1.24	1.65	1.00
DMAP	122.18	1.35	11.1	---	---	1.40
NEt ₃	101.19	4.79	47.4	6.75	0.73	6.00

TBS-protected acid **257** (1.82 g, 7.90 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in toluene (91 mL) and treated with NEt₃ (6.75 mL, 47.4 mmol, 6.00 eq.) and 2,4,6-TCBC (1.24 mL, 7.90 mmol, 1.00 eq.). After stirring for 10 min at rt, DMAP (1.35 g, 11.1 mmol, 1.40 eq.) was added and the resulting mixture was stirred for 30 min before alcohol (R)-**240** (755 mg, 7.74 mmol, 0.98 eq.) was added dropwise. The reaction was again stirred for 30 min at rt and was then quenched with water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1). Ester (R)-**256** (1.67 g, 5.34 mmol, 68%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.90$ (*n*-pentane/EtOAc 15:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.20$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 3-H), 5.76 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.1$ Hz, 1H, 8-H), 5.59 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 5.14–5.00 (m, 2H, 9-H), 4.92 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H, 5-H), 3.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 11-H), 2.52 (td, $J = 6.6, 1.1$ Hz, 2H, 10-H), 2.43–2.30 (m, 2H, 4-H), 1.70–1.57 (m, 2H, H-6), 0.89 (m, 12H, 7-H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

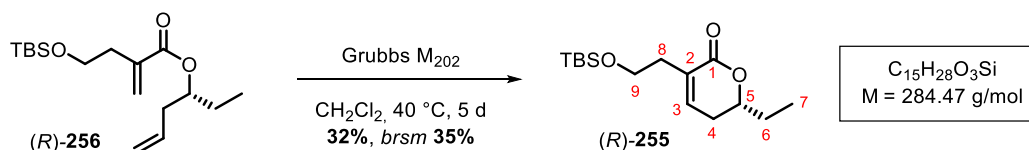
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.9 (C-1), 137.8 (C-2), 133.9 (C-8), 126.8 (C-3), 117.8 (C-9), 75.0 (C-5), 62.1 (C-11), 38.2 (C-4), 35.7 (C-10), 26.6 (C-6), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 9.73 (C-7), -5.15 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2929 (m), 2856 (w), 1715 (s), 1640 (w), 1466 (w), 1439 (w), 1406 (w), 1384 (w), 1361 (w), 1335 (w), 1298 (w), 1255 (m), 1218 (w), 1160 (m), 1098 (s), 1046 (w), 1005 (w), 926 (m), 835 (s), 813 (w), 776 (m), 735 (w), 682 (w), 660 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 335.2013, found: 335.2013.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+80.9^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.1.5 (R)-3-(2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-ethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one ((R)-255)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (R)-256	312.52	1.00	3.20	---	---	1.00
GRUBBS M_{202}	949.10	0.136	0.144	---	---	0.045

Ester (R)-256 (1.00 g, 3.20 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (300 mL) and GRUBBS M_{202} (30.4 mg, 32.0 μmol , 0.01 eq.) were added before the resulting solution was heated to 40 $^\circ\text{C}$ for 3 h. Then, another portion of GRUBBS M_{202} (30.4 mg, 32.0 μmol , 0.01 eq.) was added and the reaction was again heated to 40 $^\circ\text{C}$ for 3 h before the last portion of GRUBBS M_{202} (30.4 mg, 32.0 μmol , 0.01 eq.) was added and the reaction was heated to 40 $^\circ\text{C}$ for 24 h. Since the reaction was not completed and a large part of homo coupling product was formed, the reaction was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and an extra portion of GRUBBS M_{202} (45.6 mg, 48.0 μmol , 0.015 eq.) was added. The reaction was heated to 40 $^\circ\text{C}$ for 18 h. Again CH_2Cl_2 (50 mL) was added and the reaction was heated to 40 $^\circ\text{C}$ for 3 d. The solvent was

removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1). Lactone (*R*)-**255** (294 mg, 1.03 mmol, 32%; *brsm* 35% (70.4 mg, 225 μ mol, 7% of starting material (*R*)-**256**)) was obtained as brown oil.

TLC: $R_f = 0.32$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.65$ (m, 1H, 3-H), 4.29 (m, 1H, 5-H), 3.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 9-H), 2.62-2.39 (m, 2H, 4-H), 2.37-2.25 (m, 2H, 8-H), 1.89-1.63 (m, 2H, 6-H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

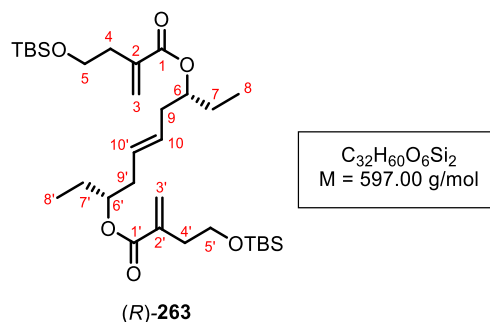
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8$ (C-1), 140.7 (C-3), 129.7 (C-2), 79.3 (C-5), 61.4 (C-9), 34.5 (C-4), 29.5 (C-8), 28.0 (C-6), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 9.45 (C-7), -5.16 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -5.19 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2931$ (m), 2885 (w), 2858 (w), 1716 (s), 1467 (w), 1389 (w), 1254 (m), 1233 (w), 1192 (w), 1150 (w), 1095 (s), 1039 (w), 1007 (w), 967 (w), 930 (w), 836 (s), 777 (m), 721 (w), 660 (w), 522 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 307.1704 found: 307.1700.

$[\alpha]_D^{20}$: -49.4° (c 0.5, CHCl_3).

Additionally homo coupling product (*R*)-**263** (481 mg, 822 μmol , 51%) was obtained as a colorless oil.



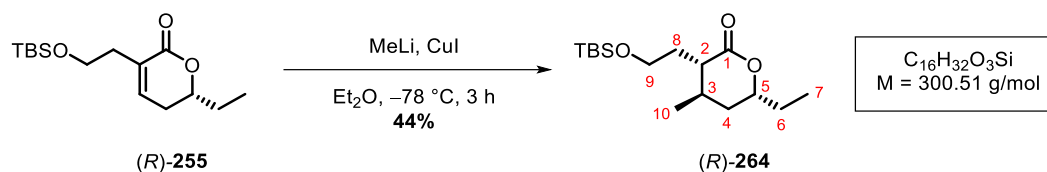
TLC: $R_f = 0.74$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.20$ (m, 2H, 3-H/3-H'), 5.59 (m, 2H, 3-H/3-H'), 5.44 (m, 2H, 10-H/10-H'), 4.85 (m, 2H, 6-H/6-H'), 3.72 (m, 4H, 5-H/5-H'), 2.52 (m, 4H, 4-H/4-H'), 2.29 (m, 4H, 9-H/9-H'), 1.62 (m, 4H, 7-H/7-H'), 0.89 (m, 24H, 8-H/8-H', $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{A/B}$), 0.05 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{A/B}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.9$ (C-1/C-1'), 137.8 (C-2/C-2'), 128.5 (C-10/C-10'), 126.7 (C-3/C-3'), 75.2 (C-6/C-6'), 62.1 (C-5/C-5'), 35.7 (C-4/C-4'), 32.4 (C-9/C-9'), 26.6 (C-7/C-7'), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{A/B}$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{A/B}$), 9.70 (C-8/C-8'), -5.14 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_{A/B}$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 619.3821, found: 619.3824.

Product (*R*)-**263** could not be completely separated from the reactant (*R*)-**256** (R_f almost identical). Due to that, no $[\alpha]_D^{20}$ and IR could be measured.

7.3.2.2.1.6 (3*S*,4*R*,6*R*)-3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-6-ethyl-4-methyl-tetrahydro-2*H*-pyran-2-one ((*R*)-264**)**


Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone (<i>R</i>)- 255	284.47	49.7	175	---	---	1.00
CuI	190.45	66.5	349	---	---	2.00
MeLi (1.60M in Et ₂ O)	21.98	---	699	437	---	4.00

CuI (66.5 mg, 349 μmol, 2.00 eq.) was suspended in Et₂O (2 mL) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before MeLi (437 μL, 699 μmol, 4.00 eq.) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and was stirred at this temperature for 15 min. After cooling down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, lactone (*R*)-**255** (49.7 mg, 175 μmol, 1.00 eq.) in Et₂O (0.36 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl (2 x) and brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1). Lactone (*R*)-**264** (23.3 mg, 77.5 μmol, 44%) was obtained as a brown oil.

TLC: $R_f = 0.47$ (*n*-pentane/EtOAc 15:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.23$ (dddd, $J = 13.0, 7.7, 5.3, 2.9$ Hz, 1H, 5-H), 3.78 (ddd, $J = 10.4, 6.1, 4.5$ Hz, 1H, 9-H), 3.71 (ddd, $J = 10.3, 8.8, 4.9$ Hz, 1H, 9-H), 2.26 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.00 (ddd, $J = 13.6, 9.0, 4.5$ Hz, 1H, 8-H), 1.89 - 1.64 (m, 6H, 3-H, 4-H, 6-H, 8-H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 10-H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.8$ (C-1), 77.1 (C-5), 61.1 (C-9), 42.3 (C-2), 35.8 (C-4), 32.7 (C-8), 29.5 (C-3), 28.3 (C-6), 26.1

(Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 21.4 (C-10), 18.4 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 9.73 (C-7), -5.19 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.25 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2930 (s), 2882 (w), 2857 (w), 1737 (s), 1464 (m), 1385 (m), 1361 (w), 1252 (s), 1186 (s), 1086 (s), 1007 (m), 961 (w), 938 (m), 833 (s), 775 (s), 719 (w), 663 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₆H₃₂O₃SiNa [M+Na]⁺: 323.2013, found: 323.2024.

$[\alpha]_D^{20}$: -10.9° (c 0.5, CHCl₃).

7.3.2.2.1.7 Z-1-((But-2-en-1-yloxy)methyl)-4-methoxybenzene (335)

Within the 1,4 additions to lactone (*R*)-**255** reported in the results section, mainly the by-product **335** was isolated.



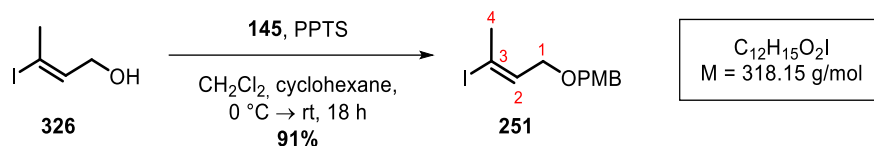
TLC: R_f = 0.65 (*n*-pentane/EtOAc 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.88 (m, 2H, *H*_{Ar}), 5.76-5.54 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.45 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.06 (dt, J = 6.2, 0.9 Hz, 2H, 1-H), 3.81 (s, 3H, PMB-OCH₃), 1.64 (dd, J = 6.2, 1.0 Hz, 3H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (PMB-*C*_{Ar}), 130.7 (PMB-*C*_{Ar}), 129.6 (PMB-*C*_{Ar}), 128.1 (C-2), 127.2 (C-3), 113.9 (PMB-*C*_{Ar}), 71.9 (PMB-CH₂), 65.3 (PMB-CH₃), 55.4 (C-1), 13.4 (C-4) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2857 (w), 1729 (w), 1612 (w), 1586 (w), 1512 (s), 1463 (w), 1368 (w), 1338 (w), 1300 (w), 1247 (s), 1175 (w), 1083 (m), 1036 (w), 945 (w), 820 (m), 759 (w), 703 (w), 581 (w), 518 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₂H₁₆O₂Na [M+Na]⁺: 215.1043, found: 215.1043.

7.3.2.2.1.8 *E*-1-(((3-Iodobut-2-en-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (**251**)Protection of Iodide **326**

Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol 326	198.00	1.23	6.21	---	---	1.00
TCAI (145)	282.55	2.29	8.10	---	---	1.30
PPTS	251.30	0.157	0.623	---	---	0.10

Alcohol **326** (1.23 g, 6.21 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (12 mL) and cyclohexane (24 mL) and the solution as cooled to 0 °C. TCAI (**145**, 2.29 g, 8.10 mmol, 1.30 eq.) and PPTS (157 mg, 621 μ mol, 0.10 eq.) were added and the resulting mixture was allowed to warm to rt over 18 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and H₂O and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) and iodide **251** (1.81 g, 5.67 mmol, 91%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.72$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.26$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.37 (td, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.43 (s, 2H, PMB-CH₂), 3.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, 1-H), 3.81 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.41 (s, 3H, 4-H) ppm.

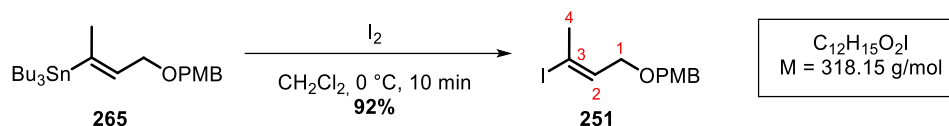
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.5$ (PMB- C_{Ar}), 137.8 (C-2), 130.1 (PMB- C_{Ar}), 129.6 (PMB- C_{Ar}), 114.0 (PMB- C_{Ar}), 98.9 (C-3), 72.0 (PMB-CH₂), 66.5 (PMB-CH₃), 55.4 (C-1), 28.4 (C-4) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2999$ (w), 2932 (w), 2837 (w), 1639 (w), 1612 (m), 1586 (w), 1513 (s), 1461 (w), 1358 (w), 1301 (w), 1248 (s), 1175 (w), 1110 (w),

1084 (w), 1036 (m), 948 (w), 818 (m), 758 (w), 625 (w), 573 (w), 517 (w) cm^{-1} .

HR-MS (EI+): m/z calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{I}$ $[\text{M}]^+$: 318.01167, found: 318.01050.

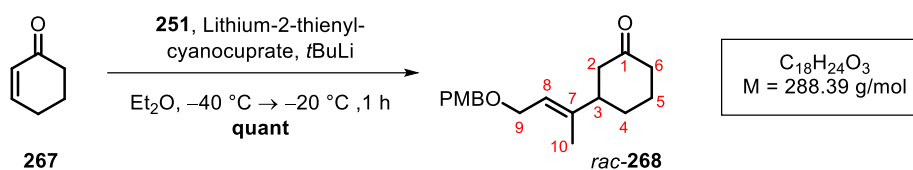
Iodation of stannane **265**



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Stannane 265	481.31	743	1.54	---	---	1.00
I_2	253.80	408	1.61	---	---	1.04

A solution of stannane **265** (743 mg, 1.54 mmol, 1.00 eq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) was cooled to 0 °C. A solution of I_2 (408 mg, 1.61 mmol, 1.04 eq.) in CH_2Cl_2 (12 mL) added dropwise until the mixture turned purple. After stirring for 10 min at 0 °C, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of KF and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and warmed to rt. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 9:1) to yield alcohol **251** (454 mg, 1.34 mmol, 92%) as a yellow oil.

7.3.2.2.1.9 *rac-E-3-(4-((4-Methoxybenzyl)oxy)but-2-en-2-yl)cyclohexan-1-one (rac-268)*



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Ketone 267	96.13	25.0	260	0.0252	0.99	1.00
Li(C ₄ H ₃ S)CuCN (0.25M in THF)	179.64	---	390	1.56	---	1.50
<i>t</i> BuLi (1.90M in THF)	64.05	---	780	0.411	---	3.00
Iodide 251	318.15	124	390	---	---	1.50

Iodide **251** (124 mg, 390 μmol, 1.50 eq.) was dissolved in Et₂O (0.46 mL) and cooled to -78 °C before *t*BuLi (411 μL, 780 μmol, 3.00 eq.) was added dropwise. After stirring at this temperature for 1 h, the reaction was allowed to warm to -40 °C and pre-cooled lithium-2-thienylcyanocuprate (1.56 mL, 390 μmol, 1.50 eq.) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -40 °C for 40 min and cyclohexenone (**267**, 25.2 μL, 260 mmol, 1.00 eq.) was added, before the mixture was brought to -20 °C and stirred at this temperature for 1 h. The reaction was quenched with NH₄OH (25v%)/NH₄Cl_{sat,aq} (9:1 v/v) and filtered over a plug of celite. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 5:1 → 1:1). Ketone *rac-268* (75.0 mg, 260 μmol, quant.) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.24$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

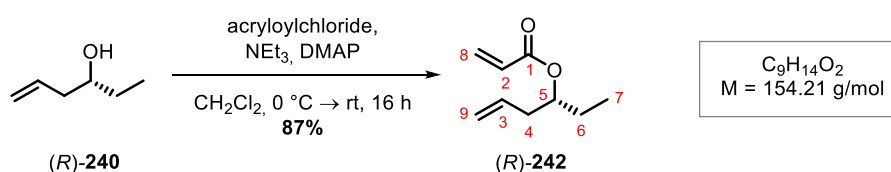
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (m, 2H, *H_{Ar}*), 6.88 (m, 2H, *H_{Ar}*), 5.42 (ddt, *J* = 6.5, 5.3, 1.2 Hz, 1H, 8-H), 4.43 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, 9-H), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.43-2.22 (m, 5H, 2-H, 3-H, 6-H), 2.08 (ddt, *J* = 12.7, 6.0, 3.2 Hz, 1H, 5-H), 1.90 (m, 1H, 4-H), 1.63 (m, 5H, 4-H, 5-H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.5$ (C-1), 159.4 (PMB- C_{Ar}), 141.5 (C-7), 130.6 (PMB- C_{Ar}), 129.6 (PMB- C_{Ar}), 121.3 (C-8), 114.0 (PMB- C_{Ar}), 72.1 (PMB- CH_2), 66.4 (C-9), 55.4 (PMB- OCH_3), 47.5 (C-3), 46.8 (C-2), 41.4 (C-6), 30.1 (C-4), 25.4 (C-5), 14.9 (C-10) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2935$ (m), 2895 (w), 1710 (s), 1665 (w), 1612 (m), 1585 (w), 1513 (s), 1449 (w), 1422 (w), 1351 (w), 1302 (w), 1247 (s), 1176 (w), 1585 (w), 1084 (w), 1034 (w), 947 (w), 910 (w), 819 (m), 756 (w), 574 (w), 518 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.1629, found: 311.1625.

7.3.2.2.1.10 (R)-Hex-5-en-3-yl-acrylate ((R)-242)



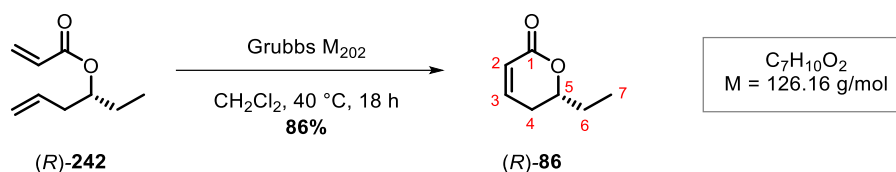
Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Allyl alcohol (R)-240	100.16	5.64	56.4	---	---	1.00
Acryloylchloride	90.51	5.10	56.4	4.59	1.11	1.00
NEt_3	101.19	7.41	73.2	10.2	0.73	1.30
DMAP	122.17	1.38	11.3	---	---	0.20

Allyl alcohol (R)-240 (5.64 g, 56.4 mmol, 1.00 eq.) and DMAP (1.38 g, 11.3 mmol, 0.20 eq.) were dissolved in CH_2Cl_2 (360 mL) and treated with NEt_3 (10.2 mL, 73.2 mmol, 1.30 eq.) before the resulting solution was cooled to 0 °C. Acryloylchlorid (4.59 mL, 56.4 mmol, 1.00 eq.) was added dropwise and the reaction was allowed to warm to rt overnight. Saturated aqueous NaHCO_3 was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (CH_2Cl_2). Alkene (R)-242 (7.56 g, 49.0 mmol, 87%) was obtained as a yellow oil.

-
- TLC:** $R_f = 0.69$ (CH_2Cl_2).
- $^1\text{H-NMR}$:*** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.39$ (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H, 8-H), 6.11 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.77 (m, 2H, 3-H, 8-H), 5.07 (m, 2H, 9-H), 4.94 (m, 1H, 5-H), 2.35 (dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz, 2H, 4-H), 1.63 (m, 2H, 6-H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$:*** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.1$ (C-1), 133.9 (C-3), 130.4 (C-8), 129.1 (C-2), 117.8 (C-9), 74.9 (C-5), 38.3 (C-4), 26.7 (C-6), 9.70 (C-7) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 3079$ (w), 2971 (m), 2937 (w), 2881 (w), 2357 (w), 1723 (s), 1640 (m), 1620 (w), 1461 (w), 1439 (w), 1405 (s), 1356 (w), 1295 (w), 1270 (m), 1193 (s), 1117 (w), 1086 (w), 1047 (m), 985 (w), 963 (m), 917 (w), 842 (w), 809 (m), 674 (w), 649 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 177.0886, found: 177.0886.
- $[\alpha]_D^{20}$:** $+42.8^\circ$ (c 0.5, CH_2Cl_2).

*Due to volatility, the product was used in a 74% solution in CH_2Cl_2 .

7.3.2.2.1.11 (R)-6-Ethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one ((R)-86)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkene (R)-242	154.21	1.00	6.48	---	---	1.00
GRUBBS M ₂₀₂	949.10	0.0615	0.0648	---	---	0.01

Alkene (R)-242 (1.00 g, 6.48 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (720 mL) and GRUBBS M₂₀₂ (61.5 mg, 6.48 μ mol, 0.01 eq.) were added before the resulting solution was stirred at 40 °C for 18 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1). Lactone (R)-86 (707 mg, 5.60 mmol, 86%) was obtained as a brown oil.

TLC: $R_f = 0.83$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.88$ (ddd, $J = 5.6, 5.1, 3.7$ Hz, 1H, 3-H), 6.02 (m, 1H, 2-H), 4.36 (ddd, $J = 12.5, 9.7, 6.2$ Hz, 1H, 5-H), 2.32 (m, 2H, 4-H), 1.76 (m, 2H, 6-H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.7$ (C-1), 145.1 (C-3), 121.6 (C-2), 79.3 (C-5), 29.1 (C-4), 28.0 (C-6), 9.40 (C-7) ppm.

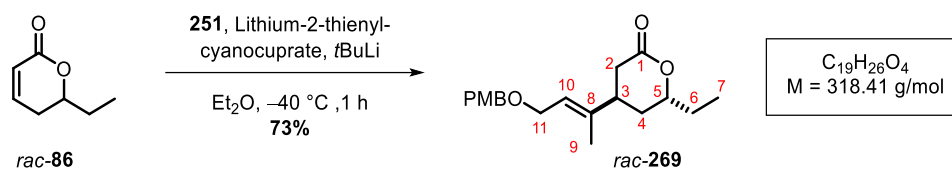
FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2971$ (w), 2939 (w), 2883 (w), 1710 (s), 1640 (w), 1463 (w), 1422 (w), 1388 (m), 1247 (s), 1201 (w), 1159 (w), 1108 (w), 1066 (w), 1035 (m), 1000 (w), 956 (w), 915 (w), 864 (w), 817 (s), 778 (w), 663 (w), 578 (w), 552 (w), 487 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₇H₁₁O₂ [M+H]⁺: 127.0754, found: 127.0753.

$[\alpha]_D^{20}$: -122.2° (c 0.5, CHCl₃).

7.3.2.2.1.12 *rac*-(4*R**,6*R**)-6-Ethyl-4-(*E*-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (*rac*-269)

Higher order mixed LIPSHUTZ cuprate



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone <i>rac</i> - 86	126.16	35.0	277	---	---	1.00
Li(C ₄ H ₃ S)CuCN (0.25M in THF)	179.64	---	416	1.66	---	1.50
<i>t</i> BuLi (1.90M in THF)	64.05	---	832	0.440	---	3.00
Iodide 251	318.15	132	416	---	---	1.50

Iodide **251** (132 mg, 416 μmol, 1.50 eq.) was dissolved in Et₂O (2 mL) and cooled to −78 °C before *t*BuLi (410 μL, 832 μmol, 3.00 eq.) was added dropwise. After stirring at this temperature for 1 h, the reaction was allowed to warm to −40 °C and pre-cooled lithium-2-thienylcyanocuprate (1.66 mL, 416 μmol, 1.50 eq.) was added dropwise. The resulting solution was stirred at −40 °C for 40 min and lactone *rac*-**86** (35.0 mg, 277 μmol, 1.00 eq.) was added, before the mixture was stirred at this temperature for 1 h. The reaction was quenched with NH₄Cl_{sat,aq}/NH₄OH (9:1) and filtered over a plug of celite. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1 → 3:1). Lactone *rac*-**269** (64.0 mg, 200 μmol, 73%) was obtained as a brown oil.

TLC: R_f = 0.21 (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.88 (m, 2H, *H*_{Ar}), 5.43 (tt, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 1H, 10-H), 4.44 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.21 (ddt, *J* = 8.5, 7.3, 5.3 Hz, 1H, 5-H), 4.01 (m, 2H, 11-H), 3.81 (s, 3H,

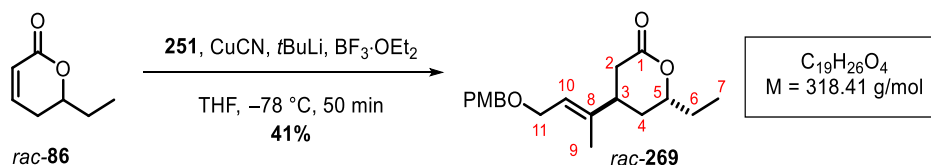
PMB-OCH₃), 2.65 (m, 1H, 3-H), 2.54 (m, 2H, 2-H), 1.88-1.55 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 172.5 (C-1), 159.4 (PMB-C_{Ar}), 139.8 (C-8), 130.4 (PMB-C_{Ar}), 129.6 (PMB-C_{Ar}), 122.3 (C-10), 114.0 (PMB-C_{Ar}), 78.9 (C-5), 72.4 (PMB-CH₂), 66.2 (C-11), 55.4 (PMB-OCH₃), 37.2 (C-3), 34.2 (C-2), 31.4 (C-4), 28.4 (C-6), 15.0 (C-9), 9.79 (C-7) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2933 (w), 2858 (w), 1732 (m), 1664 (w), 1611 (w), 1585 (w), 1512 (m), 1461 (w), 1368 (w), 1301 (w), 1246 (s), 1174 (w), 1071 (w), 1033 (m), 966 (w), 922 (w), 821 (w), 760 (w), 576 (w), 519 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): *m/z* calc. for C₁₉H₂₆O₄Na [M+Na]⁺: 341.1723, found: 341.1730.

Higher order LIPSHUTZ cuprate, BF₃·OEt₂

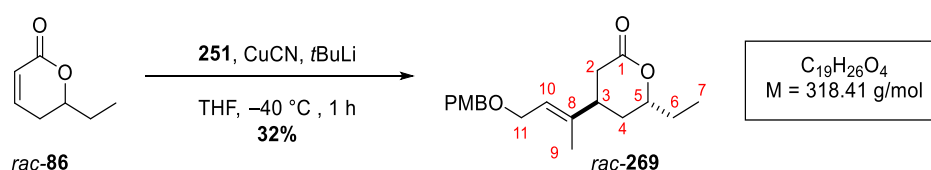


Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone rac-86	126.16	25.0	0.198	---	---	1.00
CuCN	89.56	35.5	0.396	---	---	2.00
<i>t</i> BuLi (1.90M in THF)	64.05	---	1.59	830	---	8.00
Iodide 251	318.15	252	0.792	---	---	4.00
BF ₃ ·OEt ₂	141.93	56.3	0.396	50.0	1.12	2.00

Iodide **251** (252 mg, 792 μmol, 4.00 eq.) was solved in THF (3 mL) and cooled to -78 °C before *t*BuLi (830 μL, 1.59 mmol, 8.00 eq.) was added dropwise. After stirring at this temperature for 15 min, the reaction was warmed to -20 °C and stirred 10 min at this temperature. This solution was added to CuCN (35.5 mg, 396 μmol, 2.00 eq.) in THF (2 mL) at -78 °C and was first stirred at this temperature for 10 min and then for 1 h at -40 °C. After cooling down to -78 °C, a solution of lactone **rac-86** (25.0 mg, 198 μmol, 1.00 eq.) and

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (50.0 μL , 396 μmol , 2.00 eq.) in THF (0.55 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 50 min, before the reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat,aq}}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 5:1 \rightarrow 3:1). Lactone **rac-269** (25.6 mg, 80.0 μmol , 41%.) was obtained as a brown oil.

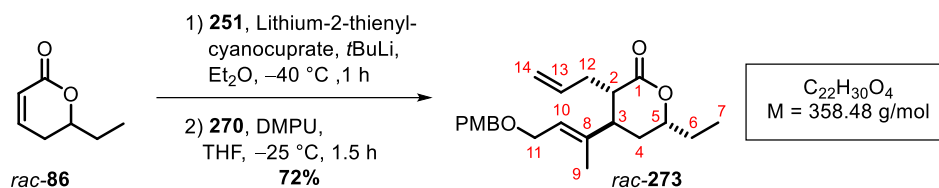
Higher order LIPSHUTZ cuprate



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone rac-86	126.16	35.0	0.277	---	---	1.00
CuCN	89.56	24.8	0.277	---	---	1.00
<i>t</i> BuLi (1.90M in THF)	64.05	---	1.11	584	---	4.00
Iodide 251	318.15	177	0.555	---	---	2.00

Iodide **251** (177 mg, 555 μmol , 2.00 eq.) was solved in THF (2 mL) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before *t*BuLi (584 μL , 1.11 mmol, 4.00 eq.) was added dropwise. After stirring at this temperature for 15 min, the reaction was warmed to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred 10 min at this temperature. This solution was added to CuCN (24.8 mg, 277 μmol , 1.00 eq.) in THF (1 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and was first stirred at this temperature for 10 min and then for 40 min at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. After cooling down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of lactone **rac-86** (35.0 mg, 277 μmol , 1.00 eq.) in THF (0.35 mL) was added dropwise. The resulting solution was first stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 min and then at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h. The reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat,aq}}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/ EtOAc 4:1 \rightarrow 3:1). Lactone **rac-269** (28.0 mg, 87.9 μmol , 32%) was obtained as a brown oil.

7.3.2.2.1.13 *rac*-(3*S**,4*R**,6*R**)-3-Allyl-6-ethyl-4-(*E*-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (*rac*-**273**)



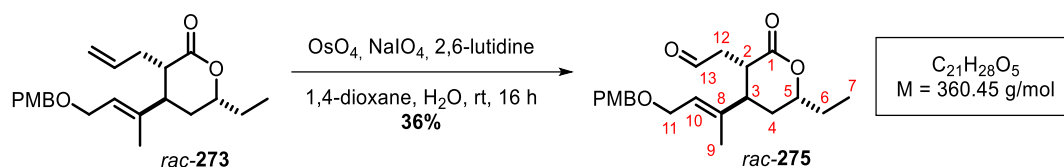
Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone <i>rac</i> - 86	126.16	0.200	1.59	---	---	1.00
Li(C ₄ H ₃ S)CuCN (0.25M in THF)	179.64	---	2.38	9.52	---	1.50
<i>t</i> BuLi (1.90M in THF)	64.05	---	4.77	2.50	---	3.00
Iodide 251	318.15	0.757	2.38	---	---	1.50
Allyliodid (270)	167.98	1.07	6.34	0.600	1.83	4.00
DMPU	128.17	1.63	12.7	1.50	1.06	8.00

Iodide **251** (757 mg, 2.38 mmol, 1.50 eq.) was dissolved in Et₂O (9 mL) and cooled to -78 °C before *t*BuLi (2.50 mL, 4.77 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise. After stirring at this temperature for 1 h, the reaction was allowed to warm to -40 °C and pre-cooled lithium-2-thienylcyanocuprate (9.52 mL, 2.38 mmol, 1.50 eq.) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -40 °C for 75 min and lactone *rac*-**86** (200 mg, 1.59 mmol, 1.00 eq.) was added, before the mixture was stirred at this temperature for 1 h. A mixture of pre-cooled THF (2 mL) and DMPU (1.50 mL, 12.7 mmol, 8.00 eq.) was added and the reaction was brought to -40 °C. Allyliodid (**270**, 600 μ L, 6.34 mmol, 4.00 eq.) in THF (2 mL) was added dropwise and the resulting mixture was warmed to -20 °C and stirred at this temperature for 1.5 h. The reaction was quenched with NH₄Cl_{sat,aq}/NH₄OH (9:1) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 8:1). Lactone *rac*-**273** (413 mg, 1.15 mmol, 72%) was obtained as a yellow oil.

-
- TLC:** $R_f = 0.47$ (*n*-pentane/EtOAc 3:1).
- ¹H-NMR:** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.26$ (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.89 (m, 2H, *H*_{Ar}), 5.90 (m, 1H, 13-H), 5.48 (td, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 1H, 10-H), 5.05 (m, 2H, 14-H), 4.45 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.23 (dddd, $J = 9.7, 7.3, 5.4, 4.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.01 (m, 2H, 11-H), 3.81 (s, 3H, PMB-OCH₃), 2.60 (dt, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.48 (ddd, $J = 10.9, 8.8, 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.34 (tt, $J = 6.1, 1.2$ Hz, 2H, 12-H), 1.88-1.68 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H) ppm.
- ¹³C-NMR:** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.7$ (C-1), 159.5 (PMB-C_{Ar}), 138.7 (C-8), 135.8 (C-13), 130.5 (PMB-C_{Ar}), 129.5 (PMB-C_{Ar}), 124.8 (C-10), 117.3 (C-14), 114.0 (PMB-C_{Ar}), 78.1 (C-5), 72.2 (PMB-CH₂), 66.2 (C-11), 55.4 (PMB-OCH₃), 42.7 (C-3), 41.3 (C-2), 32.8 (C-12), 32.5 (C-4), 28.3 (C-6), 13.2 (C-9), 9.77 (C-7) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 3073$ (w), 2933 (m), 2856 (w), 1737 (s), 1639 (w), 1612 (w), 1586 (w), 1512 (s), 1462 (w), 1367 (w), 1301 (w), 1246 (s), 1195 (m), 1111 (w), 1069 (m), 1034 (w), 1005 (w), 917 (w), 819 (m), 758 (w), 703 (w), 589 (w), 517 (w) cm⁻¹.
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for C₂₂H₃₀O₄Na [M+Na]⁺: 381.2036, found: 381.2036.

7.3.2.2.1.14 *rac*-2-(3*S**,4*R**,6*R**)-6-Ethyl-4-(*E*-4-((4-methoxybenzyl)oxy)but-2-en-2-yl)-2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetaldehyde (*rac*-275)

One pot



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone <i>rac</i> -273	358.45	36.0	100	---	---	1.00
OsO ₄ [2.5w% in <i>t</i> BuOH]	254.23	2.03	0.200	2.51	0.81	0.002
2,6-lutidine	107.05	22.6	211	24.3	0.93	2.10
NaIO ₄	213.89	92.4	432	---	---	4.30

Lactone *rac*-273 (36.0 mg, 100 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in 1,4-dioxane/H₂O (3:1, 2 mL) and was treated with OsO₄ (2.51 μL, 0.200 μmol, 0.002 eq.), 2,6-lutidine (24.3 μL, 211 μmol, 2.10 eq.) and NaIO₄ (92.4 mg, 432 mmol, 4.30 eq.) and was stirred at rt for 16 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1). Lactone *rac*-275 (13.0 mg, 36.0 μmol, 36%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.60$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

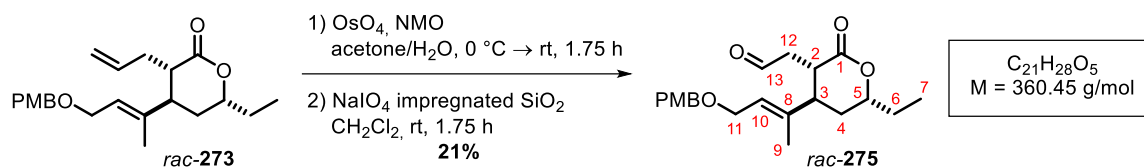
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, 13-H), 7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 5.48 (m, 1H, 10-H), 4.43 (s, 2H, PMB-CH₂), 4.32 (ddt, $J = 9.8, 7.5, 4.7$ Hz, 1H, 5-H), 3.97 (m, 2H, 11-H), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.17 (ddd, $J = 12.0, 8.2, 3.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.91 (ddd, $J = 18.1, 8.3, 1.1$ Hz, 1H, 12-H), 2.47-2.39 (m, 2H, 3-H, 12-H), 1.91-1.69 (m, 3H, 4-H, 6-H), 1.67-1.57 (m, 4H, 6-H, 9-H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.1$ (C-13), 174.4 (C-1), 159.4 (PMB- C_{Ar}), 138.0 (C-8), 130.2 (PMB- C_{Ar}), 129.6 (PMB- C_{Ar}), 125.7 (C-10), 114.0 (PMB- C_{Ar}), 78.4 (C-5), 72.4 (PMB- CH_2), 66.1 (C-11), 55.4 (PMB- OCH_3), 43.8 (C-3), 42.2 (C-12), 36.3 (C-2), 32.5 (C-4), 32.5 (C-6), 12.3 (C-9), 9.80 (C-7) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2928$ (w), 2852 (w), 2732 (w), 1722 (s), 1611 (w), 1585 (w), 1512 (m), 1461 (w), 1380 (w), 1321 (w), 1300 (w), 1245 (s), 1190 (w), 1108 (w), 1070 (w), 1032 (m), 948 (w), 820 (m), 758 (w), 703 (w), 579 (w), 517 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.1829, found: 383.1832.

Two step

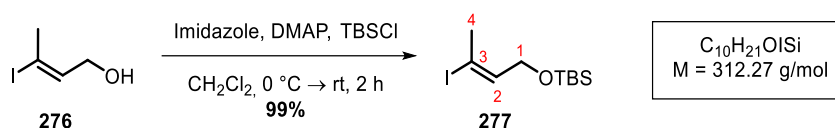


Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone <i>rac-273</i>	358.45	46.4	129	---	---	1.00
OsO_4 [2.5w%]	254.23	78.7	7.77	97.1	0.81	0.06
NMO	117.15	22.7	194	---	---	1.50
NaIO_4 impregnated SiO_2 ^[213]	---	260	---	---	---	---

Lactone *rac-273* (46.4 mg, 129 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in acetone/ H_2O (3:1, 2 mL) and was treated with OsO_4 (97.1 μL , 7.77 μmol , 0.06 eq.) and NMO (22.7 mg, 194 μmol , 1.50 eq.) at 0 °C. The reaction was stirred 1.75 h allowing to warm to rt. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was solved in CH_2Cl_2 (0.63 mL) and added to a suspension of NaIO_4 -impregnated SiO_2 (260 mg) in CH_2Cl_2 (0.61 ml). After stirring for 1.75 h at rt, the reaction was filtered over a plug of silica and the solvent was

removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1). Lactone *rac*-**275** (10.0 mg, 27.7 μ mol, 21% over two steps) was obtained as a yellow oil.

7.3.2.2.1.15 *E*-*tert*-Butyl((3-iodobut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (**277**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol 276	198.00	489	2.47	---	---	1.00
Imidazole	68.08	252	3.70	---	---	1.50
DMAP	122.17	302	2.47	---	---	1.00
TBSCl	150.72	447	2.96	---	---	1.20

Alcohol **276** (489 mg, 2.47 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL) and was treated with imidazole (252 mg, 3.70 mmol, 1.50 eq.) and DMAP (302 mg, 2.47 mmol, 1.00 eq.) The solution was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and TBSCl (447 mg, 2.96 mmol, 1.20 eq.) was added. The resulting mixture was allowed to stir at rt for 2 h and was filtered over a plug of celite. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 50:1). Iodide **277** (767 mg, 2.46 mmol, 99%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.74$ (*n*-pentane/EtOAc 50:1).

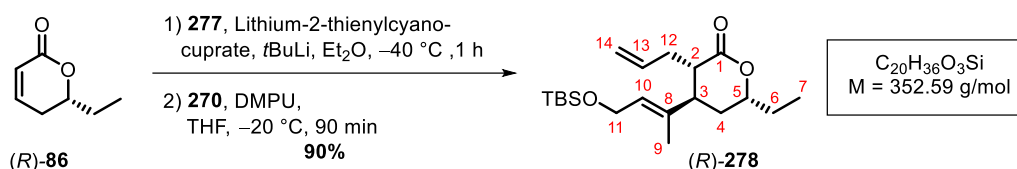
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.29$ (tq, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 1H, 2-H), 4.12 (dq, $J = 6.5, 0.9$ Hz, 2H, 1-H), 2.41 (s, 3H, 4-H), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.9$ (C-2), 96.2 (C-3), 60.9 (C-1), 28.3 (C-4), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.95 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2930 (m), 2888 (w), 2857 (w), 1638 (w), 1467 (w), 1428 (w), 1375 (w), 1255 (m), 1090 (s), 1041 (m), 1006 (w), 938 (w), 836 (s), 777 (m), 668 (w), 619 (w) cm^{-1} .

HR-MS (APCI+): m/z calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{OI}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.0479, found: 313.0478.

7.3.2.2.1.16 (3*S*,4*R*,6*R*)-3-Allyl-(*E*-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one ((*R*)-278**)**



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone (<i>R</i>)- 86	126.16	0.700	5.55	---	---	1.00
Li(C ₄ H ₃ S)CuCN (0.25M in THF)	179.64	---	8.32	33.3	---	1.50
<i>t</i> BuLi (1.9M in pentane)	64.05	---	16.6	8.74	---	3.00
Iodide 277	312.27	2.60	8.32	---	---	1.50
Allyliodid (270)	167.98	3.73	22.2	2.04	1.83	4.00
DMPU	128.17	5.69	44.4	5.37	1.06	8.00

Iodide **277** (2.60 g, 8.32 mmol, 1.50 eq.) was dissolved in Et₂O (30 mL) and cooled to -78 °C before *t*BuLi (8.74 mL, 16.6 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise. After stirring at this temperature for 1 h, the reaction was allowed to warm to -40 °C and pre-cooled lithium-2-thienylcyanocuprate (33.3 mL, 8.32 mmol, 1.50 eq.) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -40 °C for 65 min and lactone (*R*)-**86** (700 mg, 5.55 mmol, 1.00 eq.) was added, before the mixture was stirred at this temperature for 1 h. A mixture of pre-cooled THF (11 mL) and DMPU (5.37 mL, 44.4 mmol, 8.00 eq.) was added and the reaction was brought to -40 °C. Allyliodid (**270**, 2.04 mL, 22.2 mmol, 4.00 eq.) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to warm to -20 °C and stirred at this temperature for 1.5 h. The

reaction was quenched with $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat, aq}}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1) and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 8:1). Lactone (*R*)-**278** (1.76 g, 4.99 mmol, 90%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.52$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.90$ (m, 1H, 13-H), 5.40 (m, 1H, 10-H), 5.05 (m, 2H, 14-H), 4.27-4.19 (m, 3H, 5-H, 11-H), 2.59 (dt, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.44 (ddd, $J = 10.7, 8.9, 5.2$ Hz, 1H, 3-H), 2.34 (ddd, $J = 6.9, 5.6, 1.3$ Hz, 2H, 12-H), 1.87-1.67 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

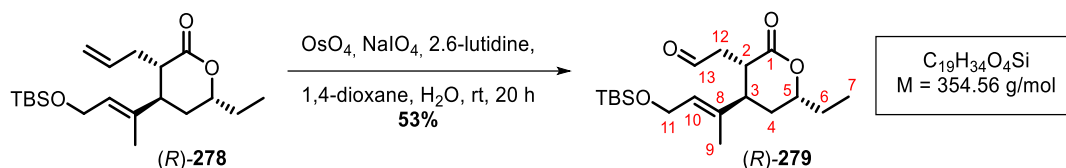
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.8$ (C-1), 135.8 (C-13), 135.6 (C-8), 128.1 (C-10), 117.3 (C-14), 78.2 (C-5), 60.1 (C-11), 42.6 (C-3), 41.4 (C-2), 32.8 (C-12), 32.5 (C-4), 28.3 (C-6), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 13.1 (C-9), 9.79 (C-7), -4.95 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2953$ (w), 2930 (m), 2885 (w), 2857 (w), 1741 (m), 1640 (w), 1465 (w), 1438 (w), 1385 (w), 1361 (w), 1318 (w), 1253 (w), 1192 (m), 1106 (w), 1063 (m), 1005 (w), 914 (w), 834 (m), 776 (m), 688 (w), 664 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI-): m/z calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}-\text{H}$]: 351.2361, found: 351.2361.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+5.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.1.17 2-((3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetaldehyde ((*R*)-279)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone (<i>R</i>)-278	352.59	200	0.567	---	---	1.00
OsO ₄ [2.5 w% in <i>t</i> BuOH]	254.23	11.5	0.00114	14.2	0.81	0.002
2,6-Lutidine	107.05	128	1.19	140	0.93	2.10
NaIO ₄	213.89	522	2.44	---	---	4.30

Lactone (*R*)-278 (200 mg, 567 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in 1,4-dioxane/H₂O (3:1, 14 mL) and was treated with OsO₄ (14.2 μL, 1.14 μmol, 0.002 eq.), 2,6-lutidine (140 μL, 1.19 mmol, 2.10 eq.) and NaIO₄ (522 mg, 2.44 mmol, 4.30 eq.) and was stirred at rt for 20 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 8:1). Lactone (*R*)-279 (107 mg, 302 μmol, 53%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.33$ (*n*-pentane/EtOAc 8:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.81 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, 13-H), 5.41 (m, 1H, 10-H), 4.33 (ddt, $J = 9.9, 7.5, 4.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.21-4.13 (m, 2H, 11-H), 3.17 (ddd, $J = 11.9, 8.1, 3.6$ Hz, 1H, 2-H), 2.93 (m, 1H, 12-H), 2.47-2.38 (m, 2H, 3-H, 12-H), 1.91-1.71 (m, 3H, 4-H, 6-H), 1.69-1.57 (m, 4H, 6-H, 9-H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 199.9 (C-13), 174.5 (C-1), 135.2 (C-8), 129.2 (C-10), 78.5 (C-5), 59.9 (C-11), 43.8 (C-3), 42.3 (C-12), 36.4 (C-2),

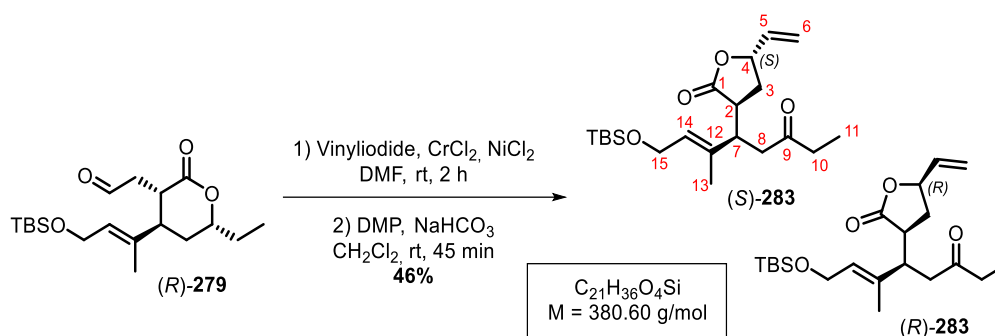
32.6 (C-4), 28.2 (C-6), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 13.0 (C-9), 9.81 (C-7), -4.97 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2954 (w), 2930 (m), 2886 (w), 2856 (w), 2728 (w), 1725 (s), 1465 (w), 1386 (w), 1321 (w), 1253 (w), 1230 (w), 1193 (m), 1105 (w), 1067 (m), 1007 (w), 940 (w), 835 (s), 777 (m), 665 (w), 539 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₉H₃₄O₄SiNa [M+Na]: 377.2119, found: 377.2116.

$[\alpha]_D^{20}$: -55.5° (c 0.5, CHCl₃).

7.3.2.2.1.18 (3*S*,5*S*)-3-((*R*)-*E*-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-6-oxooct-2-en-4-yl)-5-vinyldi-hydrofuran-2-(3*H*)-one (S)-283) and (3*S*,5*R*)-3-((*R*)-*E*-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-6-oxooct-2-en-4-yl)-5-vinyl-dihydrofuran-2(3*H*)-one ((*R*)-283)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Aldehyde (<i>R</i>)-279	354.56	50.0	141	---	---	1.00
Vinyliodide [85 w%]	153.95	51.1	282	20.8	2.08	2.00
NiCl ₂	129.62	0.700	6.00	---	---	0.04
CrCl ₂	122.90	69.3	564	---	---	4.00
DMP	424.14	90.0	212	---	---	1.50
NaHCO ₃	84.01	71.1	847	---	---	6.00

NiCl₂ (0.700 mg, 6.00 μmol, 0.04 eq) and CrCl₂ (69.3 mg, 564 μmol, 4.00 eq.) were treated with aldehyde (*R*)-279 (50.0 mg, 141 μmol, 1.00 eq.) in DMF (1.4 mL) and vinyliodide (20.8 μL, 282 μmol, 2.00 eq.). The resulting mixture was stirred for 2 h at rt and was diluted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl (2 x) and brine and was dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (1.4 mL). The mixture was treated with DMP (90.0 mg, 212 μmol, 1.50 eq.) and NaHCO₃ (71.1 mg, 847 μmol, 6.00 eq.) at 0 °C and stirred at rt for 45 min, before it was quenched with saturated aqueous NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:1). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were washed with brine and were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 12:1). Lactones (*S*)-283 (8.60 mg, 22.6 μmol, 16%) and (*R*)-283 (9.60 mg, 25.2 μmol, 19%) were obtained as a yellow oils.

(S)-283**TLC:** $R_f = 0.73$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).**¹H-NMR:** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.84$ (ddd, $J = 17.1, 10.5, 5.8$ Hz, 1H, 5-H), 5.46 (tdd, $J = 6.1, 1.4, 0.6$ Hz, 1H, 14-H), 5.35 (dt, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 5.24 (dt, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H, 6-H), 4.96 (tdt, $J = 6.9, 5.6, 1.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.17 (m, 2H, 15-H), 3.14 (dd, $J = 16.8, 5.8$ Hz, 1H, 8-H), 2.96 (ddd, $J = 10.6, 7.2, 5.9$ Hz, 1H, 7-H), 2.51 (m, 2H, 2-H, 8-H), 2.41 (m, 2H, 10-H), 2.19 (ddd, $J = 12.9, 7.1, 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 1.99 (ddd, $J = 13.1, 8.7, 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 1.56 (q, $J = 1.0$ Hz, 3H, 13-H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 11-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.**¹³C-NMR:** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 209.4$ (C-9), 178.1 (C-1), 135.7 (C-5), 135.4 (C-12), 129.4 (C-14), 117.6 (C-6), 78.4 (C-4), 60.0 (C-15), 44.1 (C-8), 43.9 (C-7), 41.5 (C-2), 36.2 (C-10), 33.6 (C-3), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 13.4 (C-13), 7.76 (C-11), -4.97 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.02 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.**FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 2926$ (m), 2854 (w), 1770 (m), 1714 (w), 1462 (w), 1413 (w), 1382 (w), 1360 (w), 1254 (w), 1173 (w), 1109 (w), 1078 (w), 1051 (m), 1004 (w), 929 (w), 834 (s), 811 (w), 776 (m), 734 (w), 664 (w), 587 (w) cm⁻¹.**HR-MS (ESI+):** m/z calc. for C₂₁H₃₆O₄SiNa [M+Na]: 403.2275, found: 403.2272.**(R)-283****TLC:** $R_f = 0.57$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).**¹H-NMR:** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.87$ (ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.4$ Hz, 1H, 5-H), 5.41 (td, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 1H, 14-H), 5.36 (dt, $J = 17.2, 1.1$ Hz, 1H, 6-H), 5.26 (dt, $J = 10.5, 1.1$ Hz, 1H, 6-H), 4.74 (dtt, $J = 9.4, 6.1, 1.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.14 (m, 2H, 15-H), 3.29 (dd, $J = 16.2, 4.9$ Hz, 1H, 8-H), 2.90 (ddd, $J = 10.1, 8.6, 4.9$ Hz, 1H, 7-H), 2.61 (ddd, $J = 11.1, 10.1, 8.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.52 (m, 1H, 8-H), 2.47 (m, 1H, 10-H), 2.38 (m, 1H, 10-H), 2.32 (m, 1H, 3-H), 1.75 (ddd, $J = 13.0, 11.1, 9.6$ Hz,

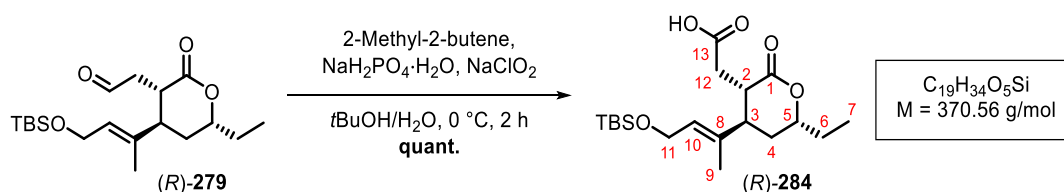
1H, 3-H), 1.57 (q, $J = 1.0$ Hz, 3H, 13-H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 11-H), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 209.6$ (C-9), 177.7 (C-1), 135.7 (C-5), 135.3 (C-12), 129.2 (C-14), 118.2 (C-6), 78.5 (C-4), 59.9 (C-15), 44.8 (C-7), 44.3 (C-8), 42.5 (C-2), 36.1 (C-10), 34.5 (C-3), 26.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 13.6 (C-13), 7.78 (C-11), -4.99 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -5.04 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2925$ (s), 2854 (w), 1769 (s), 1714 (w), 1463 (w), 1413 (w), 1382 (w), 1361 (w), 1328 (w), 1254 (w), 1170 (m), 1108 (w), 1053 (w), 1005 (w), 937 (w), 835 (s), 777 (m), 727 (w), 665 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₁H₃₆O₄SiNa [M+Na]: 403.2275, found: 403.2268.

7.3.2.2.1.19 2-((3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetic acid ((*R*)-284)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μ L]	ρ [g/mL]	eq.
Aldehyde (<i>R</i>)-279	354.56	110	0.310	---	---	1.00
2-Methyl-2-butene	70.13	174	2.48	260	0.66	8.00
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	138.00	214	1.55	---	---	5.00
NaClO ₂	90.44	56.1	0.620	---	---	2.00

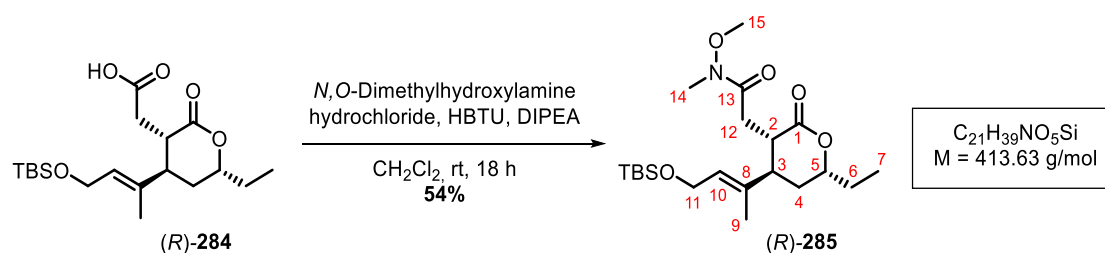
Aldehyde (*R*)-279 (110 mg, 310 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in *t*BuOH/H₂O (3:1, 3.5 mL) and treated with 2-methyl-2-butene (260 μ L, 2.48 μ mol, 8.00 eq.). The reaction was cooled to 0 °C and a mixture of NaH₂PO₄·H₂O (214 mg, 1.55 mmol, 5.00 eq.) and NaClO₂ (56.1 mg, 620 μ mol, 2.00 eq.) in H₂O (1 mL) was added. After stirring at 0 °C for 2 h, saturated aqueous

NH₄Cl was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product (*R*)-**284** (115 mg, 310 μmol, quant.) was obtained as a colorless oil and used directly without further purification in the following steps for amide (*R*)-**285** and thioester (*R*)-**286**.

TLC: $R_f = 0.34$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₁₉H₃₄O₅SiNa [M+Na]: 393.2068, found: 393.2069.

7.3.2.2.1.20 2-((3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-acetamide ((*R*)-**285**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid (<i>R</i>)- 284	370.56	56.0	151	---	---	1.00
<i>N,O</i> -Dimethyl-hydroxylamine·HCl	97.54	19.2	196	---	---	1.30
HBTU	379.24	74.5	196	---	---	1.30
DIPEA	129.25	53.9	417	70.9	0.76	2.76

Lactone (*R*)-**284** (56.0 mg, 151 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and was treated with DIPEA (70.9 μL, 417 μmol, 2.76 eq.), HBTU (74.5 mg, 196 μmol, 1.30 eq.) and *N,O*-Dimethyl-hydroxylamine·HCl (19.2 mg, 196 μmol, 1.30 eq.). The reaction was stirred at rt for 18 h and saturated aqueous NH₄Cl was added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography

on silica (*n*-pentane/EtOAc 4:1). Lactone (*R*)-**285** (34.0 mg, 82.2 μ mol, 54%) was obtained as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.65$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.42$ (td, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.35 (ddt, $J = 9.7, 7.4, 4.9$ Hz, 1H, 5-H), 4.19 (m, 2H, 11-H), 3.74 (s, 3H, 15-H), 3.25-3.15 (m, 4H, 2-H, 14-H), 2.92 (dd, $J = 16.6, 8.2$ Hz, 1H, 12-H), 2.48 (ddd, $J = 12.2, 9.2, 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.35 (dd, $J = 16.9, 3.2$ Hz, 1H, 12-H), 1.83 (m, 2H, 4-H), 1.76 (dt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H, 6-H), 1.62 (m, 4H, 6-H, 9-H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

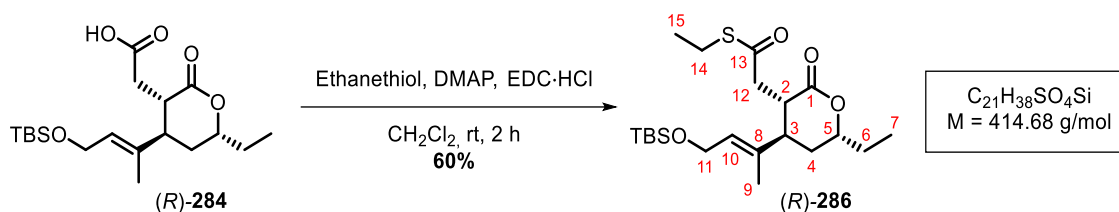
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.2$ (C-1), 172.4 (C-13), 135.6 (C-8), 128.8 (C-10), 78.3 (C-5), 61.3 (C-15), 60.0 (C-11), 43.8 (C-3), 37.6 (C-2), 32.8 (C-4), 32.3 (C-14), 30.8 (C-12), 28.1 (C-6), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 12.2 (C-9), 9.86 (C-7), -4.97 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.99 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2856 (w), 1740 (m), 1661 (m), 1465 (w), 1385 (m), 1361 (w), 1253 (w), 1228 (w), 1185 (m), 1106 (w), 1063 (s), 990 (w), 942 (w), 834 (s), 776 (m), 666 (w), 506 (w), 473 (w), 439 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 436.2490, found: 436.2488.

$[\alpha]_D^{20}$: $+54.5^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.1.21 (S)-Ethyl 2-((3S,4R,6R)-4-(E-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-oxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)ethanethioate ((R)-286)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid (R)-284	370.56	115	310	---	---	1.00
EDC·HCl	191.70	71.4	372	---	---	1.20
Ethanethiol	62.14	96.4	1552	110	0.84	5.00
DMAP	122.17	0.378	3.10	---	---	0.01

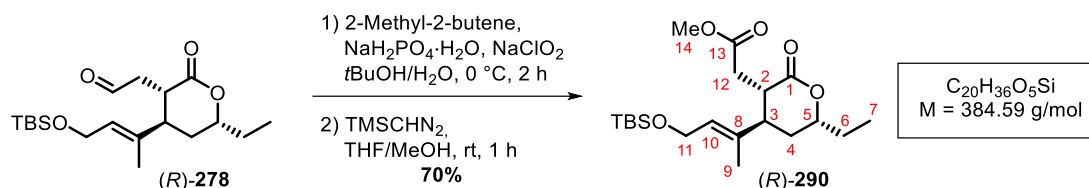
Acid (R)-284 (115 mg, 310 μmol, 1.00 eq.), EDC·HCl (71.4 mg, 372 μmol, 1.20 eq.), and DMAP (0.378 mg, 3.10 μmol, 0.01 eq.) were dissolved in CH₂Cl₂ (3 mL). Ethanethiol (96.4 mg, 1.55 mmol, 5.00 eq.) was added and the solution was stirred at rt for 2 h, before it was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 12:1). Lactone (R)-286 (77.0 mg, 186 μmol, 60%) was obtained as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.65$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.30 (dq, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.16 (m, 2H, 11-H), 3.17 (ddd, $J = 11.8, 7.9, 3.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.01 (dd, $J = 16.6, 7.8$ Hz, 1H, 12-H), 2.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, 14-H), 2.59 (dd, $J = 16.7, 3.6$ Hz, 1H, 12-H), 2.41 (ddd, $J = 12.0, 8.8, 6.1$ Hz, 1H, 3-H), 1.88-1.56 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 15-H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

-
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.0$ (C-13), 174.2 (C-1), 135.0 (C-8), 129.3 (C-10), 78.4 (C-5), 60.0 (C-11), 43.9 (C-3), 42.5 (C-12), 38.1 (C-2), 32.6 (C-4), 28.2 (C-6), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 23.5 (C-14), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 14.8 (C-15), 12.2 (C-9), 9.83 (C-7), -4.97 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2930 (m), 2885 (w), 2856 (w), 1742 (s), 1689 (m), 1463 (w), 1385 (w), 1322 (w), 1255 (m), 1224 (w), 1190 (w), 1104 (w), 1065 (s), 982 (w), 942 (w), 835 (s), 776 (m), 664 (w), 544 (w), 503 (w), 443 (w) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{SO}_4\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 437.2152, found: 437.2152.
- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:** $+84.2^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.1.22 Methyl 2-((3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetate ((*R*)-290)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Aldehyde (<i>R</i>)-278	354.56	199	0.561	---	---	1.00
2-Methyl-2-butene	70.13	314	4.48	0.476	0.66	8.00
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	138.00	387	2.80	---	---	5.00
NaClO ₂	90.44	101	1.12	---	---	2.00
TMSCHN ₂ (0.6 M in Et ₂ O)	114.22	---	0.954	1.58	---	1.70

Aldehyde (*R*)-278 (199 mg, 561 μ mol, 1.00 eq.) was dissolved in *t*BuOH/H₂O (3:1, 7.5 mL) and treated with 2-methyl-2-butene (476 μ L, 4.48 mmol, 8.00 eq.). The reaction was cooled to 0 °C and a mixture of NaH₂PO₄·H₂O (387 mg, 2.80 mmol, 5.00 eq.) and NaClO₂ (101 mg, 1.12 mmol, 2.00 eq.) in H₂O (2 mL) was added. After stirring at 0 °C for 2 h, saturated aqueous NH₄Cl was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in THF/MeOH (1:1.5, 1 mL) and was cooled to 0 °C, before the mixture was treated with TMSCHN₂ (1.58 mL, 954 μ mol, 1.70 eq.). The reaction was allowed to warm to rt and was then stirred at this temperature for 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield ester (*R*)-290 (151 mg, 393 μ mol, 70%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.47$ (*n*-pentane/EtOAc 5:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.41$ (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, 10-H), 4.32 (ddd, $J = 13.0, 9.6, 5.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.25-4.11 (m, 2H, 11-H), 3.68 (s, 3H, C-14), 3.05 (ddd, $J = 12.1, 8.3, 3.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.65 (dd, $J = 16.9,$

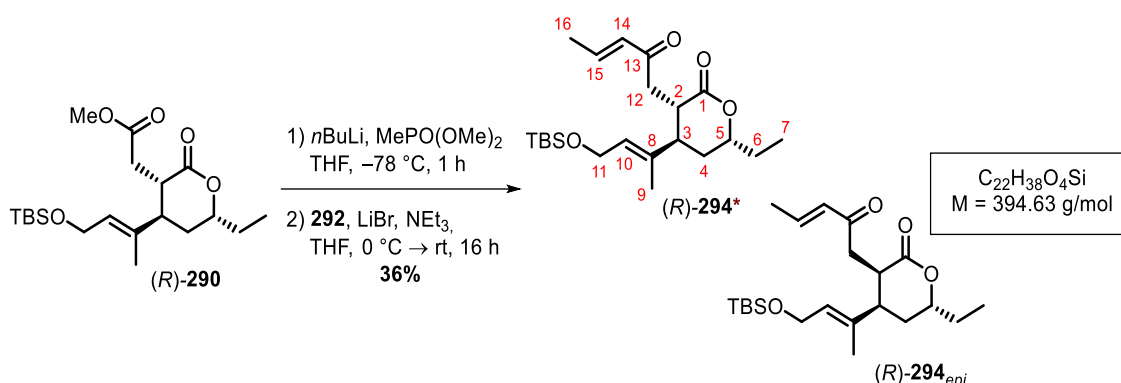
8.4 Hz, 1H, 12-H), 2.50-2.35 (m, 2H, 3-H, 12-H), 1.91-1.59 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.5$ (C-1), 172.6 (C-13), 135.1 (C-8), 129.1 (C-10), 78.4 (C-5), 60.0 (C-11), 52.0 (C-14), 43.6 (C-3), 38.2 (C-2), 33.1 (C-12), 32.6 (C-4), 28.2 (C-6), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 12.3 (C-9), 9.83 (C-7), -4.98 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2953$ (w), 2930 (m), 2886 (w), 2856 (w), 1736 (s), 1464 (w), 1438 (w), 1384 (w), 1363 (w), 1332 (w), 1253 (w), 1226 (w), 1189 (w), 1168 (m), 1106 (w), 1065 (m), 1003 (w), 941 (w), 834 (s), 776 (m), 665 (w), 566 (w), 541 (w), 507 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₀H₃₆O₅SiNa [M+Na]: 407.2224, found: 407.2228.

7.3.2.2.1.23 (3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-3-(*E*-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one ((*R*)-294**)**



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester (<i>R</i>)- 290	384.59	138	0.359	---	---	1.00
MePO(OMe) ₂	124.08	134	1.07	115	1.16	3.00
<i>n</i> BuLi [1.6 M in hexanes]	64.05	---	1.07	672	---	3.00
Acetaldehyde (292)	44.05	113	2.57	143	0.788	7.16
LiBr	86.85	55.0	0.633	---	---	1.76
NEt ₃	101.19	52.1	0.515	71.8	0.726	1.43

MePO(OMe)₂ (115 μL, 1.07 mmol, 3.00 eq.) was dissolved in THF (1.50 mL) and was treated with *n*BuLi (672 μL, 1.07 mmol, 3.00 eq.) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred at this temperature for 40 min, before a solution of ester (*R*)-**290** (138 mg, 359 μmol, 1.00 eq.) in THF (500 μL) was added. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, saturated aqueous NH₄Cl was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in THF (2 mL), treated with LiBr (55.0 mg, 633 μmol, 1.76 eq.) and was then cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. NEt₃ (71.8 μL, 515 μmol, 1.43 eq.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 min, before freshly distilled acetaldehyde (**292**; 143 μL, 2.57 mmol, 7.16 eq.) was added at this temperature. The reaction was allowed to warm to rt over 16 h and was then quenched with an aqueous solution of 10% citric acid. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo*

and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield enone (*R*)-**294_{epi}** (21.4 mg, 54.2 μ mol, 15%) and enone (*R*)-**294*** (29.9 mg, 75.8 μ mol, 21%) as colorless oils.

Enone (*R*)-**294*** is the preferred diastereomer.

(R)-294_{epi}:

TLC: $R_f = 0.24$ (*n*-pentane/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.88$ (dq, $J = 15.8, 6.8$ Hz, 1H, 15-H), 6.11 (dq, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1H, 14-H), 5.17 (tt, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 1H, 10-H), 4.39-4.29 (m, 1H, 5-H), 4.26-4.13 (m, 2H, 11-H), 3.42 (dd, $J = 18.0, 4.5$ Hz, 1H, 12-H), 3.32 (ddd, $J = 7.4, 5.6, 4.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.76-2.65 (m, 2H, 3-H, 12-H), 1.95-1.84 (m, 5H, 4-H, 16-H), 1.70 (dq, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H, 6-H), 1.62 (m, 4H, 6-H, 9-H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.7$ (C-13), 174.9 (C-1), 143.1 (C-15), 135.6 (C-8), 131.9 (C-14), 128.8 (C-10), 78.3 (C-5), 60.0 (C-11), 43.9 (C-3), 38.5 (C-2), 37.1 (C-12), 32.7 (C-4), 28.1 (C-6), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.4 (C-16), 12.2 (C-9), 9.85 (C-7), -4.98 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₂H₃₉O₄Si [M+H]: 395.2612, found: 395.2613.

Since this is a by-product and contains slight impurities, no further analysis was performed.

(R)-294*:

TLC: $R_f = 0.22$ (*n*-pentane/EtOAc 7:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.87$ (dq, $J = 15.8, 6.8$ Hz, 1H, 15-H), 6.14 (dq, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1H, 14-H), 5.41-5.34 (m, 1H, 10-H), 4.35 (ddt, $J = 9.7, 7.4, 5.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.21-4.09 (m, 2H, 11-H), 3.24 (ddd, $J = 11.7, 7.8, 3.4$ Hz, 1H, 12-H), 3.06 (dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz, 1H, 2-H), 2.50-2.37 (m, 2H, 3-H, 12-H), 1.89 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H, 16-H), 1.87-1.72 (m, 3H, 4-H, 6-H), 1.62 (m, 1H, 6-H), 1.59 (d,

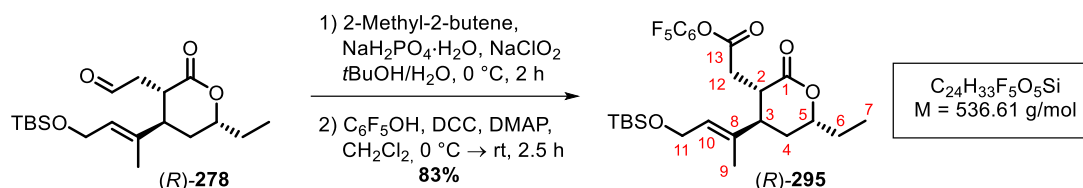
$J = 1.2$ Hz, 3H, 9-H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7-H), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.7$ (C-13), 175.0 (C-1), 143.1 (C-15), 135.6 (C-8), 131.9 (C-14), 128.8 (C-10), 78.3 (C-5), 60.0 (C-11), 43.9 (C-3), 38.5 (C-2), 37.1 (C-12), 32.7 (C-4), 28.1 (C-6), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.4 (C-16), 12.2 (C-9), 9.85 (C-7), -4.98 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2954$ (w), 2929 (m), 2856 (w), 1740 (m), 1676 (w), 1635 (w), 1465 (w), 1443 (w), 1381 (w), 1330 (w), 1290 (w), 1253 (w), 1184 (m), 1104 (w), 1063 (m), 1005 (w), 970 (w), 938 (w), 834 (s), 776 (m), 664 (w), 542 (w), 509 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₂H₃₉O₄Si [M+H]: 395.2612, found: 395.2611.

7.3.2.2.1.24 Perfluorophenyl 2-((3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-oxotetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetate ((*R*)-**295**)



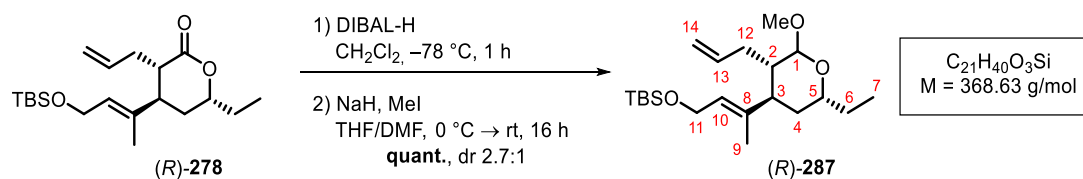
Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Aldehyde (<i>R</i>)- 278	354.56	193	0.544	---	---	1.00
2-Methyl-2-butene	70.13	306	4.36	463	0.66	8.00
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	138.00	376	2.72	---	---	5.00
NaClO ₂	90.44	98.6	1.09	---	---	2.00
C ₆ F ₅ OH	184.07	149	0.809	---	---	1.49
DCC	206.33	167	0.809	---	---	1.49
DMAP	122.17	6.60	0.054	---	---	0.10

Aldehyde (*R*)-**278** (193 mg, 544 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in *t*BuOH/H₂O (3:1, 7 mL) and was treated with 2-methyl-2-butene (463 μL, 4.36 mmol, 8.00 eq.). The reaction was cooled to 0 °C and a mixture of NaH₂PO₄·H₂O (376 mg, 2.72 mmol, 5.00 eq.) and NaClO₂ (98.6 mg, 1.09 mmol, 2.00 eq.) in H₂O (1.5 mL) was added. After stirring for 2 h at 0 °C, saturated aqueous NH₄Cl was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and treated with C₆F₅OH (149 mg, 809 μmol, 1.49 eq.). After cooling to 0 °C, DCC (167 mg, 809 μmol, 1.49 eq.) and DMAP (6.60 mg, 54.0 μmol, 0.10 eq.) were added and the resulting mixture was stirred for 2.5 h at rt. The reaction was filtered through a pad of celite and washed with Et₂O. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1) to yield ester (*R*)-**295** (241 mg, 449 μmol, 83%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.49$ (*n*-pentane/EtOAc 7:1).

-
- ¹H-NMR:** (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.49 (t, J = 6.1 Hz, 1H, 10-H), 4.42-4.27 (m, 1H, 5-H), 4.23 (d, J = 5.9 Hz, 2H, 11-H), 3.18-2.94 (m, 2H, 2-H, 12-H), 2.77 (dd, J = 17.0, 3.4 Hz, 1H, 12-H), 2.61-2.46 (m, 1H, 3-H), 1.96-1.58 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 7-H), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- ¹³C-NMR:** (75 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (C-1), 168.4 (C-13), 134.8 (C-8), 129.6 (C-10), 78.6 (C-5), 60.0 (C-11), 43.5 (C-3), 38.4 (C-2), 32.6 (C-12), 32.6 (C-4), 28.2 (C-6), 26.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 12.3 (C-9), 9.78 (C-7), -5.01 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- ¹⁹F-NMR:** (283 MHz, CDCl₃): δ = -152.03 (d, J = 17.6 Hz, 2F_o), -158.03 (t, J = 21.7 Hz, F_p), -162.43 (dd, J = 22.0, 17.3 Hz, 2F_m).
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2887 (w), 2858 (w), 1790 (w), 1741 (m), 1517 (s), 1468 (w), 1385 (w), 1363 (w), 1334 (w), 1253 (w), 1203 (w), 1100 (m), 993 (s), 833 (s), 776 (m), 665 (w), 554 (w), 505 (w), 432 (w) cm⁻¹.
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for C₂₅H₃₃F₅O₅SiNa [M+Na]: 559.1910, found: 559.1910.

7.3.2.2.1.25 ((E-3-((3S,4R,6R)-3-Allyl-6-ethyl-2-methoxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)but-2-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane ((R)-287)



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Lactone (R)-278	352.59	0.966	2.82	---	---	1.00
DIBAL-H (1.0 M in CH ₂ Cl ₂)	142.22	---	4.11	4.11	---	1.50
MeI	141.94	1.56	11.0	0.684	2.28	4.00
NaH (60 w% dispersion in mineral oil)	23.99	0.219	5.48	---	---	1.94

Lactone (R)-278 (966 mg, 2.82 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and was treated with DIBAL-H (4.11 mL, 4.11 mmol, 1.50 eq.) at -78 °C. The reaction was stirred at this temperature for 1 h, before saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous ROCHELLE-salt were added. After stirring for 30 min, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 x). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in THF/DMF (1:2, 24 mL) and was cooled to 0 °C, before the mixture was treated with MeI (684 μ L, 11.0 mmol, 4.00 eq.) and NaH (219 mg, 5.48 mmol, 1.94 eq.). The reaction was stirred for 16 h thawing to rt and was then treated with H₂O. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1) to yield acetal (R)-287 (1.01 g, 2.74 mmol, quant.; dr 2.7:1) as a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/EtOAc 50:1).

¹H-NMR:# (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.87\text{--}5.62$ (m, 1H, 13-H), 5.40 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, 10-H), 5.05-4.94 (m, 2H, 14-H), 4.56 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 1-H_{Mi}), 4.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 1-H_{Ma}), 4.21 (m, 2H, 11-H), 3.84-3.64 (m, 1H,

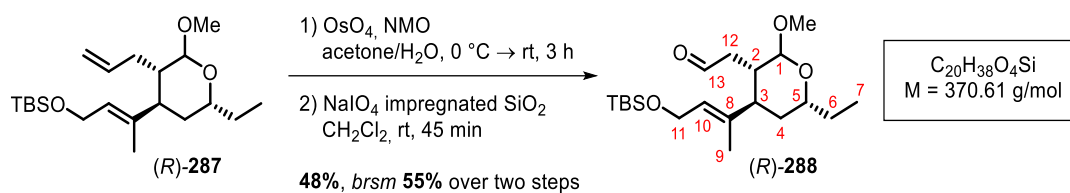
5-H), 3.40 (s, 3H, $\text{OCH}_{3\text{-Mi}}$), 3.37 (s, 3H, $\text{OCH}_{3\text{-Ma}}$), 2.45-2.30 (m, 1H, 2- H_{Mi}), 2.25-1.89 (m, 3H, 2- H_{Ma} , 12-H), 1.84-1.38 (m, 8H, 3-H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.98-0.86 (m, 12H, 7-H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

^{13}C -NMR:# (75 MHz, CDCl_3): δ = 137.6 (C-8 $_{\text{Mi}}$), 137.3 (C-8 $_{\text{Ma}}$), 136.7 (C-13 $_{\text{Mi}}$), 136.2 (C-13 $_{\text{Ma}}$), 127.4 (C10 $_{\text{Ma}}$), 126.6 (C-10 $_{\text{Mi}}$), 116.4 (C14 $_{\text{Ma}}$), 116.2 (C-14 $_{\text{Mi}}$), 102.5 (C-1 $_{\text{Ma}}$), 100.9 (C-1 $_{\text{Mi}}$), 74.5 (C-5 $_{\text{Mi}}$), 69.8 (C-5 $_{\text{Ma}}$), 60.5 (C-11 $_{\text{Mi}}$), 60.3 (C-11 $_{\text{Ma}}$), 56.0 ($\text{OCH}_{3\text{-Mi}}$), 55.3 ($\text{OCH}_{3\text{-Ma}}$), 43.0 (C-2 $_{\text{Ma}}$), 40.7 (C-2 $_{\text{Mi}}$), 41.0 (C-3 $_{\text{Ma}}$), 40.8 (C-3 $_{\text{Mi}}$), 35.0 (C-12 $_{\text{Ma}}$), 32.9 (C-12 $_{\text{Mi}}$), 33.4 (C-4 $_{\text{Ma}}$), 31.4 (C-4 $_{\text{Mi}}$), 28.3 (C-6 $_{\text{Mi}}$), 27.9 (C-6 $_{\text{Ma}}$), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 14.2 (C-9 $_{\text{Mi}}$), 12.9 (C-9 $_{\text{Ma}}$), 11.1 (C-7 $_{\text{Mi}}$), 10.4 (C-7 $_{\text{Ma}}$), -4.89 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.91 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$ [M+Na]: 391.2639, found: 391.2653.

#: The product consists of the major diastereomer "Ma" and the minor diastereomer "Mi" in a ratio of 2.7:1.

7.3.2.2.1.26 2-((3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetaldehyde ((*R*)-288**)**



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Alkene (<i>R</i>)- 287	368.63	0.998	2.71	---	---	1.00
OsO ₄ [2.5w% in <i>t</i> BuOH]	254.23	1.65	0.163	2.04	0.81	0.06
NMO	117.15	0.476	4.06	---	---	1.50
NaIO ₄ impregnated SiO ₂ ^[213]	---	5.42	---	---	---	---

Alkene (*R*)-**287** (998 mg, 2.71 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in acetone/H₂O (3:1, 30 mL) and was treated with OsO₄ (2.04 mL, 163 μ mol, 0.06 eq.) and NMO (476 mg, 4.06 mmol, 1.50 eq.) at 0 °C. The reaction was stirred 3 h thawing to rt. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x), the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was solved in CH₂Cl₂ (14 mL) and added to a suspension of NaIO₄-impregnated SiO₂ (5.42 g) in CH₂Cl₂ (14 ml). After stirring for 45 min at rt, the reaction was filtered over a plug of silica and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1). Aldehyde (*R*)-**288** (484 mg, 1.31 mmol, 48% over two steps; *brsm* 55% (123 mg, 333 μ mol, 12% of starting material (*R*)-**287**)) was obtained as brownish oil.

TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

¹H-NMR:[#] (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (m, 1H, 13-H_{Ma}), 9.60 (m, 1H, 13-H_{Mi})
5.47-5.24 (m, 1H, 10-H), 4.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 1-H_{Ma}), 4.32 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 1-H_{Mi}), 4.22 (d, J = 5.9 Hz, 2H, 11-H_{Ma}), 4.17 (m, 2H, 11-H_{Mi}), 3.89 (dq, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H, 5-H_{Mi}), 3.69 (m, 1H, 5-H_{Ma}), 3.38 (s, 3H, OCH₃-Ma), 3.36 (s, 3H, OCH₃-Mi), 2.66 (ddd, J = 17.1, 6.5,

1.4 Hz, 1H, 12-H) 2.49-2.28 (m, 2H, 2-H, 12-H), 2.21-2.10 (m, 1H, 3-H), 1.86-1.40 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.95-0.85 (m, 12H, 7-H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

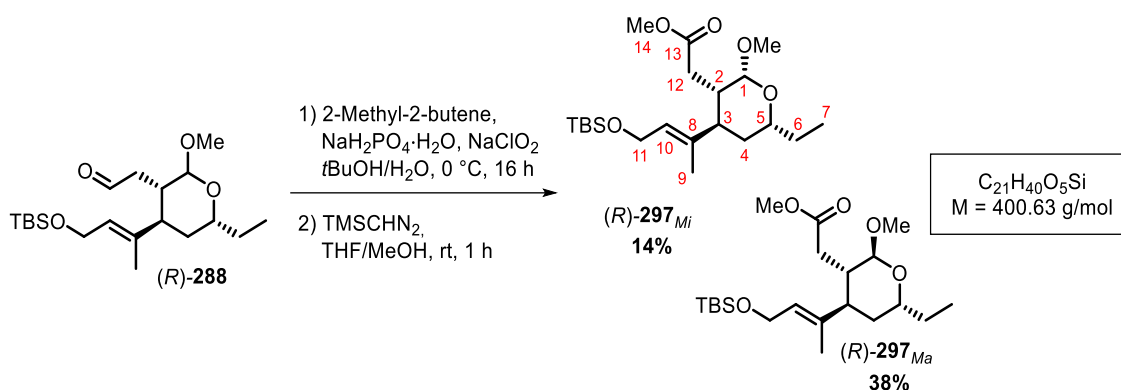
¹³C-NMR:#

(75 MHz, CDCl₃): δ = 201.9 (C-13_{Ma}), 201.6 (C-13_{Mi}), 136.9 (C-8_{Ma}), 136.0 (C-8_{Mi}), 128.7 (C-10_{Mi}), 127.3 (C-10_{Ma}), 102.1 (C-1_{Mi}), 100.6 (C-1_{Ma}), 74.4 (C-5_{Ma}), 72.1 (C-5_{Mi}), 60.4 (C-11_{Ma}), 60.1 (C-11_{Mi}), 56.1 (OCH₃-Ma), 55.8 (OCH₃-Mi), 44.9 (C-12_{Mi}), 43.4 (C-12_{Ma}), 44.7 (C-3_{Mi}), 41.6 (C-3_{Ma}), 38.7 (C-2_{Ma}), 36.4 (C-2_{Mi}), 33.1 (C-4_{Ma}), 31.0 (C-4_{Mi}), 28.6 (C-6_{Ma}), 26.2 (C-6_{Mi}), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.6 (C-9_{Ma}), 12.9 (C-9_{Mi}), 10.9 (C-7_{Ma}), 10.5 (C-7_{Mi}), -4.91 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{Ma}), -4.96 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)_{Mi}) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₀H₃₈O₄SiNa [M+Na]: 393.2432, found: 393.2434.

#: The product consists of the major diastereomer "Ma" and the minor diastereomer "Mi" in a ratio of 2.3:1.

7.3.2.2.1.27 Methyl 2-((3*S*,4*R*,6*R*)-4-(*E*-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)acetate ((*R*)-297**)**



Compound	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [mL]	ρ [g/mL]	eq.
Aldehyde (<i>R</i>)- 288	370.61	0.463	1.25	---	---	1.00
2-Methyl-2-butene	70.13	1.05	15.0	1.59	0.66	12.0
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	138.00	1.23	9.38	---	---	7.50
NaClO ₂	90.44	0.339	3.75	---	---	3.00
TMSCHN ₂ (0.6 M in Et ₂ O)	114.22	---	2.27	3.78	---	1.81

Aldehyde (*R*)-**288** (463 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in *t*BuOH/H₂O (3:1, 15 mL) and was treated with 2-methyl-2-butene (1.59 mL, 15.0 mmol, 12.0 eq.). The reaction was cooled to 0 °C and a mixture of NaH₂PO₄·H₂O (1.23 g, 9.38 mmol, 7.50 eq.) and NaClO₂ (339 mg, 3.75 mmol, 3.00 eq.) in H₂O (4 mL) was added. The reaction was stirred for 16 h, thawing to rt, was treated with saturated aqueous NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in THF/MeOH (1:1.5, 2 mL) and was cooled to 0 °C, before the mixture was treated with TMSCHN₂ (3.78 mL, 2.27 mmol, 1.81 eq.). The reaction was allowed to warm to rt and was then stirred at this temperature for 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 20:1) to yield ester (*R*)-**297_{Mi}** (71.4 mg, 178 μmol, 14%) and ester (*R*)-**297_{Ma}** (192 mg, 479 μmol, 38%) as colorless oils.

(R)-297_{Mi}

- TLC:** $R_f = 0.45$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).
- ¹H-NMR:** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.40$ (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, 11-H), 3.64 (m, 4H, 5-H, 14-H), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (m, 1H, 12-H), 2.37-2.23 (m, 3H, 2-H, 3-H, 12-H), 1.84-1.54 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.96-0.87 (m, 12H, 7-H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- ¹³C-NMR:** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.8$ (C-13), 136.9 (C-8), 127.1 (C-10), 100.5 (C-1), 74.4 (C-5), 60.5 (C-11), 56.2 (OCH₃), 51.6 (C-14), 40.7 (C-3), 37.5 (C-2), 33.3 (C-12), 30.9 (C-4), 28.7 (C-6), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.3 (C-9), 11.0 (C-7), -4.91 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- FT-IR:** film; $\tilde{\nu} = 2953$ (w), 2930 (s), 2857 (w), 1739 (s), 1464 (w), 1438 (w), 1382 (w), 1363 (w), 1311 (w), 1254 (m), 1216 (w), 1166 (w), 1104 (w), 1051 (s), 1006 (w), 939 (w), 917 (w), 836 (s), 776 (m), 664 (w) cm⁻¹.
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for C₂₁H₄₀O₅SiNa [M+Na]: 423.2537, found: 423.2540.
- $[\alpha]_D^{20}$:** -57.8° (c 0.5, CHCl₃).

(R)-297_{Ma}

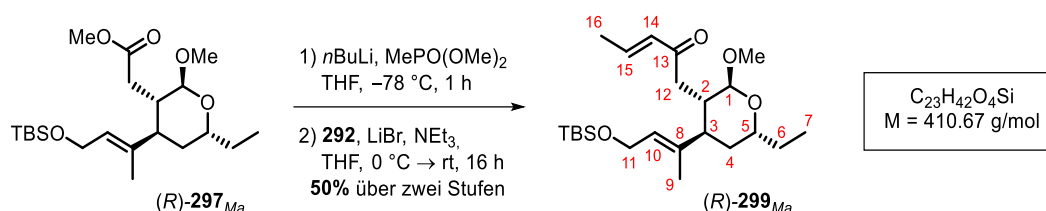
- TLC:** $R_f = 0.42$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).
- ¹H-NMR:** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.38$ (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, 10-H), 4.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 11-H), 3.84 (m, 1H, 5-H), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 3H, 14-H), 2.43-2.26 (m, 1H, 12-H), 2.31-2.14 (m, 1H, 3-H), 2.13-1.96 (m, 2H, 2-H, 12-H), 1.84-1.62 (m, 7H, 4-H, 6-H, 9-H), 1.03-0.79 (m, 12H, 7-H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.
- ¹³C-NMR:** (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.2$ (C-13), 136.1 (C-8), 128.2 (C-10), 102.2 (C-1), 71.2 (C-5), 60.2 (C-11), 55.8 (C-14), 51.6 (OCH₃), 43.8 (C-3), 39.7 (C-2), 35.5 (C-12), 33.1 (C-4), 26.8 (C-6), 26.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.5 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 12.7 (C-9), 10.5 (C-7), -4.95 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2931 (m), 2857 (w), 1740 (m), 1464 (w), 1439 (w), 1385 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1152 (w), 1103 (w), 1054 (s), 954 (w), 835 (s), 776 (m), 665 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 423.2537, found: 423.2538.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+10.3^\circ$ (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.1.28 E-1-((2S,3S,4R,6R)-4-(E-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)but-2-en-2-yl)-6-ethyl-2-methoxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)pent-3-en-2-one ((R)-299_{Ma})



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ketone (R)-297 _{Ma}	384.59	179	0.447	---	---	1.00
MePO(OMe) ₂	124.08	166	1.34	143	1.16	3.00
nBuLi [1.6 M in hexanes]	64.05	---	1.34	838	---	3.00
Acetaldehyde (292)	44.05	140	3.18	178	0.788	7.11
LiBr	86.85	67.9	0.782	---	---	1.60
NEt ₃	101.19	64.3	0.635	89.0	0.726	1.30

MePO(OMe)₂ (166 mg, 1.34 mmol, 3.00 eq.) was dissolved in THF (1.50 mL) and was treated with nBuLi (838 μL , 1.34 mmol, 3.00 eq.) at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 40 min, before a solution of ester (R)-297_{Ma} (179 mg, 447 μmol , 1.00 eq.) in THF (500 μL) was added. After stirring at -78°C for 1 h, saturated aqueous NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in THF (2 mL), treated with LiBr (67.9 mg, 782 μmol , 1.60 eq.) and was then cooled to 0°C . NEt₃

(89.0 μL , 635 mmol, 1.30 eq.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 40 min, before freshly distilled acetaldehyde (**292**; 178 μL , 3.18 mmol, 7.11 eq.) was added at this temperature. The reaction was allowed to warm to rt over 16 h and was then quenched with an aqueous solution of 10% citric acid. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 15:1) to yield enone (*R*)-**299**_{Ma} (92.3 mg, 225 μmol , 50%) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.27$ (*n*-pentane/EtOAc 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.75$ (dq, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H, 15-H), 6.07 (dq, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H, 14-H), 5.35 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, 10-H), 4.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.19-4.06 (m, 2H, 11-H), 3.84 (dq, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H, 5-H), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 2.52 (dd, $J = 15.8, 4.7$ Hz, 1H, 12-H), 2.36 (dd, $J = 15.8, 7.0$ Hz, 1H, 12-H), 2.24 (td, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.18-2.09 (m, 1H, 2-H), 1.87 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 3H, 16-H), 1.78 (ddd, $J = 13.5, 10.8, 5.8$ Hz, 1H, 4-H), 1.72-1.65 (m, 1H, 6-H), 1.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 9-H), 1.48-1.39 (m, 2H, 4-H, 6-H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

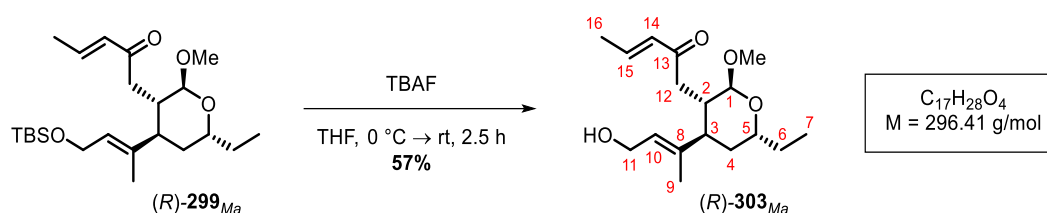
$^{13}\text{C-NMR}$: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.1$ (C-13), 141.8 (C-15), 136.6 (C-8), 132.3 (C-14), 127.9 (C-10), 102.2 (C-1), 71.2 (C-5), 60.3 (C-11), 55.6 (OCH_3), 44.0 (C-3), 41.2 (C-12), 39.3 (C-2), 32.8 (C-4), 26.8 (C-6), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.4 (C-16), 12.9 (C-9), 10.5 (C-7), -4.96 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2930 (s), 2856 (w), 1696 (w), 1675 (w), 1633 (w), 1464 (w), 1443 (w), 1381 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1185 (w), 1152 (w), 1105 (w), 1051 (s), 971 (w), 836 (s), 776 (m), 665 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 433.2745, found: 433.2744.

$[\alpha]_D^{20}$: $+285.1^{\circ}$ (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.1.29 *E*-1-((2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-6-Ethyl-4-(*E*-4-hydroxybut-2-en-2-yl)-2-methoxytetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)pent-3-en-2-one ((*R*)-**303**_{Ma})



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Enone (<i>R</i>)- 299 _{Ma}	410.67	82.4	201	---	---	1.00
TBAF (1.0 M in THF)	261.46	---	251	251	---	1.25

Enone (*R*)-**299**_{Ma} (82.4 mg, 201 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (300 μL) and was treated with TBAF (251 μL, 251 μmol, 1.25 eq.) at 0 °C. After the reaction was stirred for 2.5 h thawing to rt, it was diluted with Et₂O and washed with brine (2 x). The organic phase was dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 1:1) to yield alcohol (*R*)-**303**_{Ma} (34.0 mg, 115 μmol, 57%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.34$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.80$ (dq, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1H, 15-H), 6.09 (dq, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H, 14-H), 5.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, 10-H), 4.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.23-4.01 (m, 2H, 11-H), 3.85 (m, 1H, 5-H), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (m, 2H, 12-H), 2.26 (td, $J = 10.7, 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.13 (dq, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H, 2-H), 1.87 (dd, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 3H, 16-H), 1.86–1.61 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.57 (s, 3H, 9-H), 1.53-1.37 (m, 2H, 4-H, 6-H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H) ppm.

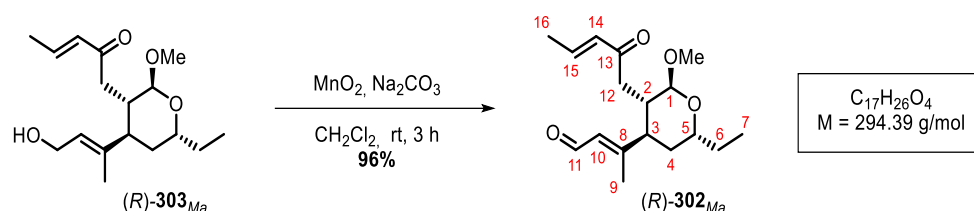
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 199.3$ (C-13), 142.3 (C-15), 139.5 (C-8), 132.1 (C-14), 126.7 (C-10), 102.2 (C-1), 71.1 (C-5), 59.3 (C-11), 55.6 (OCH₃), 44.5 (C-3), 41.6 (C-12), 39.3 (C-2), 32.9 (C-4), 26.8 (C-6), 18.3 (C-16), 13.0 (C-9), 10.5 (C-7) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 3433 (w), 2961 (w), 2932 (s), 2877 (w), 1736 (w), 1665 (w), 1631 (m), 1442 (m), 1379 (w), 1286 (w), 1184 (w), 1151 (w), 1105 (w), 1045 (s), 1018 (w), 972 (w), 862 (w), 543 (w), 513 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 319.1880, found: 319.1885.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +100.6° (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.1.30 E-3-((2S,3S,4R,6R)-6-Ethyl-2-methoxy-3-((E)-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)but-2-enal ((R)-302_{Ma})



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Alcohol (R)-303 _{Ma}	296.41	34.0	0.115	---	---	1.00
MnO_2	86.49	198	2.29	---	---	20.0
Na_2CO_3	105.98	243	2.29	---	---	20.0

Alcohol (R)-303_{Ma} (34.0 mg, 115 μmol , 1.00 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (1.5 mL) and was treated with MnO_2 (198 mg, 2.29 mmol, 20.0 eq.) and Na_2CO_3 (243 mg, 2.29 mmol, 20.0 eq.). After the reaction was stirred for 3 h at rt, it was filtered through a pad of celite and washed with CH_2Cl_2 . The solvent was removed *in vacuo* and aldehyde (R)-302_{Ma} (32.5 mg, 110 μmol , 96%) was obtained as a colorless oil.

TLC: R_f = 0.40 (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 11-H), 6.81 (dq, J = 15.7, 6.8 Hz, 1H, 15-H), 6.08 (dq, J = 15.8, 1.7 Hz, 1H, 14-H), 5.90 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, 10-H), 4.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 3.84 (m, 1H, 5-H), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 2.65-2.51 (m, 2H, 12-H),

2.46-2.34 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 9-H), 1.90-1.78 (m, 4H, 4-H, 16-H), 1.68-1.62 (m, 1H, 6-H), 1.55 (ddd, $J = 14.0, 7.4, 5.4$ Hz, 1H, 4-H), 1.52-1.42 (m, 1H, 6-H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.3$ (C-13), 191.6 (C-11), 165.5 (C-8), 142.9 (C-15), 132.1 (C-14), 128.1 (C-10), 101.6 (C-1), 69.2 (C-5), 55.3 (OCH_3), 44.3 (C-3), 41.1 (C-12), 37.4 (C-2), 31.2 (C-4), 27.5 (C-6), 18.4 (C-16), 15.4 (C-9), 10.3 (C-7) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2925$ (m), 2854 (w), 1735 (w), 1670 (s), 1631 (w), 1443 (w), 1377 (w), 1287 (w), 1259 (w), 1184 (w), 1123 (w), 1048 (m), 972 (w), 861 (w), 807 (w) cm^{-1} .

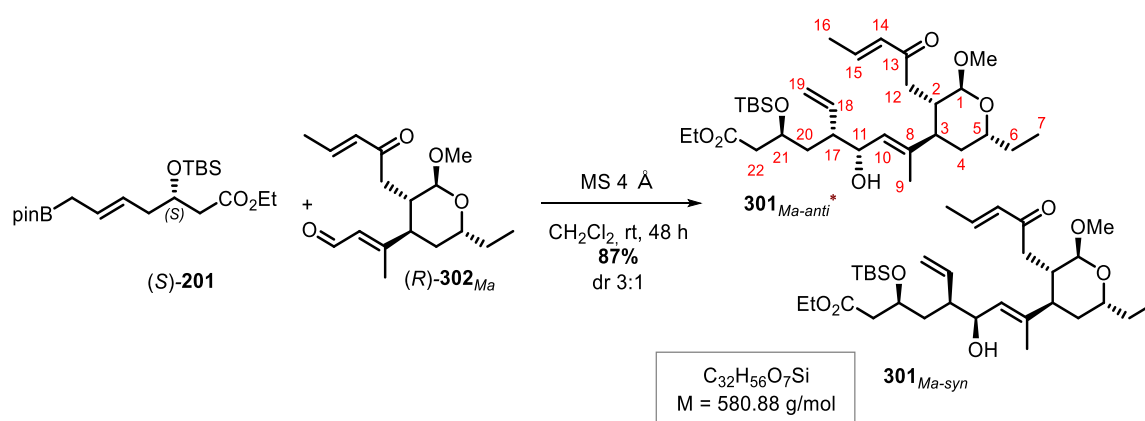
HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]: 317.1730, found: 317.1723.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -33.2° (c 0.5, CHCl_3).

7.3.2.2.2 Connection of (*S*)-**201** and (*R*)-**302** within an allylation reaction

Ethyl (*3S,5R,6R*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-((*2S,3S,4R,6R*)-6-ethyl-2-methoxy-3-(*E*-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-enoate (**301**_{*Ma-syn*}) and Ethyl-(*3S,5S,6S*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-((*2S,3S,4R,6R*)-6-ethyl-2-methoxy-3-(*E*-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-enoate (**301**_{*Ma-anti*})

Using (*R*)-**302**_{*Ma*}



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Pinacol-ester (<i>S</i>)- 201	412.45	130	315	---	---	1.00
Aldehyde (<i>R</i>)- 302 _{<i>Ma</i>}	294.39	127	426	---	---	1.35

Pinacol-ester (*S*)-**201** (130 mg, 315 μmol, 1.00 eq.) and MS 4 Å were suspended in CH₂Cl₂ (3 mL). Aldehyde (*R*)-**302**_{*Ma*} (127 mg, 426 μmol, 1.35 eq.) was added and the resulting mixture was stirred at rt for 48 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 10:1 → 2:1) to yield alcohol **301** (160 mg, 275 μmol, 87%; dr 3:1) as colorless oil.

TLC: $R_f = 0.36$ (*n*-pentane/EtOAc 2:1).

¹H-NMR:^{##} (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.89-6.70 (m, 1H, 15-H), 6.14-6.03 (m, 1H, 14-H), 5.70-5.55 (m, 1H, 10-H), 5.28-5.16 (m, 2H, 18-H, 19-H), 5.18-5.08 (m, 1H, 19-H), 4.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 1-H), 4.18-4.04 (m, 4H, 11-H, 21-H, CO₂CH₂CH₃), 3.84 (m, 1H, 5-H), 3.34

(s, 3H, OCH_{3-A}), 3.30 (s, 3H, OCH_{3-B}), 2.54-2.09 (m, 7H, 2-H, 3-H, 12-H, 17-H, 22-H), 1.87 (m, 3H, 16-H), 1.86-1.64 (m, 3H, 4-H, 6-H, 20-H), 1.63-1.58 (m, 3H, 9-H), 1.59-1.40 (m, 3H, 4-H, 6-H, 20-H), 1.25 (m, 3H, CO₂CH₂CH₃), 0.96 (m, 3H, 7-H), 0.86 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)_{3-B}), 0.84 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)_{3-A}), 0.08–0.00 (m, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR:^{#*} (126 MHz, CDCl₃): δ = 199.4/199.0 (C-13), 171.8/171.4 (CO₂CH₂CH₃), 142.7/141.9 (C-15), 140.0/139.9 (C-8), 138.9/138.8 (C-10), 132.3/132.0 (C-14), 128.7/128.0 (C-18), 119.0/118.4 (C-19), 102.31/102.30 (C-1), 71.0/70.4 (C-5), 70.5/70.1 (C-11), 68.1/67.4 (C-21), 60.5/60.4 (CO₂CH₂CH₃), 55.6/55.5 (OCH₃), 47.7/47.4 (C-3), 44.4/44.3 (C-2), 43.7/41.9 (C-22), 42.1/41.4 (C-12), 39.2/38.3 (C-20), 39.0/38.4 (C-17), 33.1/32.5 (C-4), 27.2/26.9 (C-6), 26.0/25.9 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) 18.33/18.31 (C-16), 18.1/18.0 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 14.33/14.32 (CO₂CH₂CH₃), 14.0/13.7 (C-9), 10.46/10.45 (C-7), –4.23/–4.70 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₂H₅₆O₇SiNa [M+Na]⁺: 603.3688, found: 603.3709.

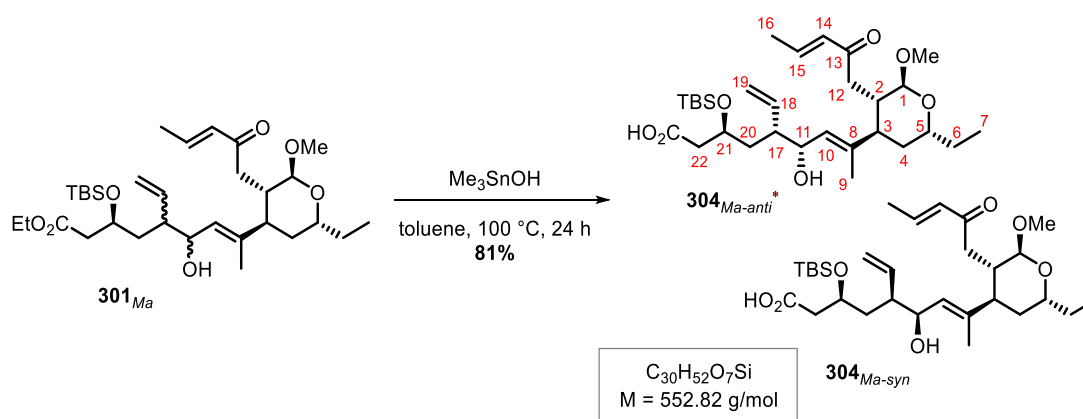
[#]The product was contaminated by non-separable B₂pin₂.

^{*}Due to the fact that **301**_{Ma} is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_D^{20}$ and no IR was measured. All recognizable signals are listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals were differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.3 Preparing GRUBBS-Metathesis

7.3.3.1 Saponification of **301**

(3*S*,5*R*,6*R*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-((2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-6-ethyl-2-methoxy-3-(*E*-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-enoic acid (**304**_{Ma-anti}) and (3*S*,5*S*,6*S*)-*E*-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-((2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-6-ethyl-2-methoxy-3-(*E*-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-6-hydroxy-5-vinylnon-7-enoic acid (**304**_{Ma-syn})



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Ester 301 _{Ma}	580.88	280	0.482	---	---	1.00
Me ₃ SnOH	180.30	784	4.33	---	---	9.00

Ester **301**_{Ma} (280 mg, 482 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in toluene (5 mL). Me₃SnOH (784 mg, 4.33 mmol, 9.00 eq.) was added. The resulting mixture was heated to 100 °C and stirred at this temperature for 24 h. After cooling down, the mixture was treated with citric acid_{aq} (10 w%, pH ≈ 4) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (4 x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica (CH₂Cl₂/MeOH 97:3 → 95:5 → 9:1) to yield acid **304**_{Ma} (216 mg, 391 μmol, 81%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.38$ (EtOAc).

¹H-NMR:* (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.89-6.75 (m, 1H, 15-H), 6.17-6.02 (m, 1H, 14-H), 5.69-5.57 (m, 1H, 10-H), 5.27-5.19 (m, 2H, 18-H,

19-H), 5.18-5.10 (m, 1H, 19-H), 4.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.18-4.06 (m, 2H, 11-H, 21-H), 3.88-3.80 (m, 1H, 5-H), 3.35 (s, 3H, $\text{OCH}_{3\text{-A}}$), 3.30 (s, 3H, $\text{OCH}_{3\text{-B}}$), 2.58-2.35 (m, 4H, 12-H, 22-H), 2.27-2.17 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.02 (m, 1H, 17-H), 1.91-1.85 (m, 3H, 16-H), 1.84-1.77 (m, 1H, 4-H), 1.71-1.61 (m, 2H, 6-H, 20-H), 1.60-1.42 (m, 6H, 4-H, 6-H, 9-H, 20-H), 0.96 (m, 3H, 7-H), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

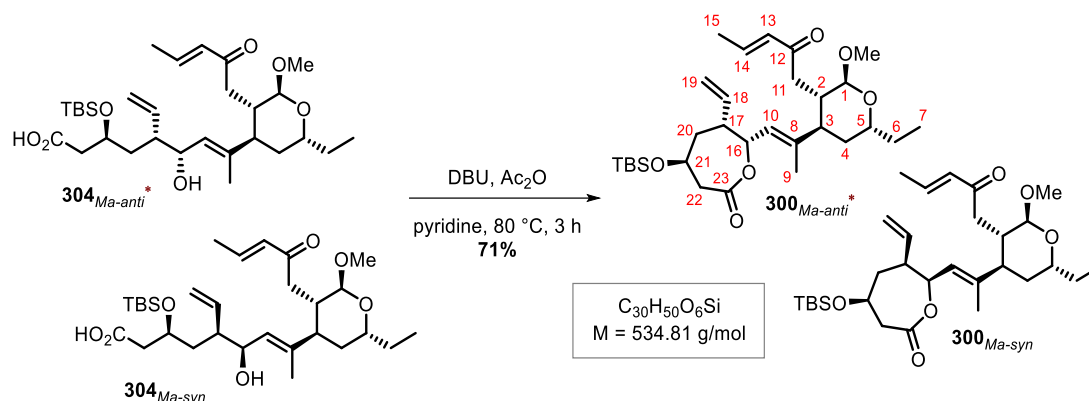
$^{13}\text{C-NMR}$:* (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.1/199.7$ (C-13), 174.9/171.8 (CO_2H), 143.0/142.4 (C-15), 140.23/140.16 (C-8), 138.7/138.4 (C-10), 132.2/131.9 (C-14), 128.6/127.8 (C-18), 119.3/118.8 (C-19), 102.23/102.17 (C-1), 71.1/70.7 (C-5), 70.4/70.1 (C-11), 68.0/67.3 (C-21), 55.7/55.6 (OCH_3), 47.9/47.4 (C-17), 44.6/44.4 (C-3), 43.0/42.0 (C-12), 41.5/40.8 (C-22), 39.3/38.5 (C-2), 38.6/37.8 (C-20), 32.4/32.1 (C-4), 27.0/26.8 (C-6), 26.0/25.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18.1/18.0 (C-16), 13.9/13.7 (C-9), 10.5 (C-7), $-4.29/-4.79$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 575.3375, found: 575.3380.

*Due to the fact that **304_{Ma}** is a diastereomeric mixture, no $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ and no IR was measured. All recognizable signals are listed and summed up for each position. No distinction can be made between the two shown diastereomers in the listed spectra, so the sets of signals were differentiated as A and B. The diastereomer required for the natural product is marked with *.

7.3.3.1 Lactonization of **304**

(4*S*,6*R*,7*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-((2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-6-ethyl-2-methoxy-3-(*E*-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)prop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one (**300**_{*Ma-anti*}) and (4*S*,6*S*,7*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-((2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-6-ethyl-2-methoxy-3-(*E*-2-oxopent-3-en-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)prop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one (**300**_{*Ma-syn*})



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [mmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Acid 304 _{<i>Ma</i>}	552.82	216	0.391	---	---	1.00
Ac ₂ O	102.09	152	1.49	140	1.08	3.80
DBU	152.24	95.2	0.625	93.0	1.02	1.60

Acid **304**_{*Ma*} (216 mg, 391 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in pyridine (6 mL) and after being heated to 80 °C, DBU (93.0 μL, 625 μmol, 1.60 eq.) and Ac₂O (140 μL, 1.49 mmol, 3.80 eq.) were added. The resulting mixture was stirred for 3 h at 80 °C. Toluene (3 mL) was added and the solvent was evaporated. This process was repeated three times. The crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 6:1 → 4:1 → 2:1) to yield lactones **300**_{*Ma*} (149 mg, 278 μmol, 71%; **300**_{*Ma-anti*}*: 71.0 mg, 133 μmol, 34%; **300**_{*Ma-syn*}: 78.0 mg, 146 μmol, 37%) as colorless oils.

The diastereomer required for the natural product is marked with *.

300_{Ma-anti}^{*}:

TLC: $R_f = 0.46$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

¹H-NMR:^{*} (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.78$ (dq, $J = 15.8, 6.8$ Hz, 1H, 14-H), 6.07 (dd, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H, 13-H), 5.80 (ddd, $J = 17.7, 10.4, 7.8$ Hz, 1H, 18-H), 5.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 10-H), 5.22-4.99 (m, 3H, 16-H, 19-H), 4.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.13 (tt, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 1H, 21-H), 3.83 (dq, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H, 5-H), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 2.92 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H, 22-H), 2.84 (dd, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H, 22-H), 2.72-2.65 (m, 1H, 17-H), 2.50-2.37 (m, 2H, 11-H), 2.34-2.25 (m, 1H, 3-H), 2.18-2.09 (m, 1H, 2-H), 1.98-1.87 (m, 5H, 15-H, 20-H), 1.81-1.63 (m, 5H, 4-H, 6-H, 9-H), 1.49-1.41 (m, 2H, 4-H, 6-H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.88 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR:^{*} (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.8$ (C-12), 171.7 (C-23), 142.2 (C-14), 137.8 (C-8), 135.6 (C-18), 132.2 (C-13), 123.9 (C-10), 117.7 (C-19), 101.8 (C-1), 77.3 (C-16), 71.0 (C-5), 63.8 (C-21), 55.6 (OCH₃), 45.1 (C-22), 44.1 (C-3), 43.8 (C-17), 41.5 (C-20), 41.0 (C-11), 38.9 (C-2), 32.6 (C-4), 26.7 (C-6), 25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.4 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.1 (C-15), 14.0 (C-9), 10.5 (C-7), -4.76 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃))), -4.79 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃))) ppm.

FT-IR: film; $\tilde{\nu} = 2926$ (s), 2855 (w), 1733 (m), 1672 (w), 1634 (w), 1462 (w), 1444 (w), 1376 (w), 1257 (m), 1158 (w), 1088 (w), 1047 (w), 1018 (s), 974 (w), 921 (w), 862 (w), 836 (w), 802 (s), 779 (w), 739 (w), 700 (w), 516 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₃₀H₅₀O₆SiNa [M+Na]⁺: 557.3269, found: 557.3269.

$[\alpha]_D^{20}$: +5.2° (c 0.5, CHCl₃).

300_{Ma-syn}:

TLC: $R_f = 0.14$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

¹H-NMR:^{*} (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.78$ (dq, $J = 15.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, 14-H), 6.16 (dt, $J = 17.4, 9.8$ Hz, 1H, 18-H), 6.08 (dq, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H,

13-H), 5.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 10-H), 5.08-5.01 (m, 2H, 16-H, 19-H), 4.98 (ddd, $J = 17.1, 2.0, 0.9$ Hz, 1H, 19-H), 4.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.18 (m, 1H, 21-H), 3.86-3.76 (m, 1H, 5-H), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.84 (m, 2H, 22-H), 2.59-2.44 (m, 3H, 11-H, 17-H), 2.29-2.20 (m, 2H, 2-H, 3-H), 2.07-2.01 (m, 1H, 20-H), 1.99-1.93 (m, 1H, 20-H), 1.91-1.85 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 15-H), 1.81-1.74 (m, 1H, 4-H), 1.68-1.61 (m, 4H, 6-H, 9-H), 1.49-1.40 (m, 2H, 4-H, 6-H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

¹³C-NMR:*

(126 MHz, CDCl₃): $\delta = 199.0$ (C-12), 171.7 (C-23), 142.5 (C-14), 137.6 (C-8), 135.6 (C-18), 132.4 (C-13), 124.3 (C-10), 116.6 (C-19), 102.2 (C-1), 77.7 (C-16), 69.9 (C-5), 66.1 (C-21), 55.5 (OCH₃), 47.0 (C-17), 43.5 (C-3), 43.3 (C-22), 42.2 (C-20), 41.5 (C-11), 38.1 (C-2), 32.3 (C-4), 27.4 (C-6), 25.8 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.4 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 18.2 (C-15), 14.7 (C-9), 10.5 (C-7), -4.90 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃))), -4.94 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃))) ppm.

FT-IR:

film; $\tilde{\nu} = 3073$ (w), 2930 (s), 2857 (w), 1736 (s), 1693 (w), 1670 (w), 1633 (w), 1465 (w), 1441 (w), 1363 (w), 1267 (m), 1186 (w), 1159 (m), 1091 (w), 1051 (s), 1018 (w), 992 (w), 967 (w), 866 (w), 836 (m), 799 (w), 778 (m), 744 (w), 709 (w), 678 (w), 512 (w), 445 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+):

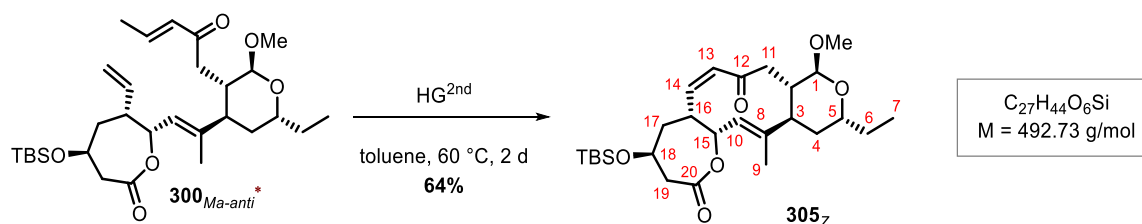
m/z calc. for C₃₀H₅₀O₆SiNa [M+Na]⁺: 557.3269, found: 557.3264.

[α]_D²⁰:

+142.5° (c 0.5, CHCl₃).

7.3.4 GRUBBS-Metathesis:

(4*S*,5*aR*,6*Z*,9*aS*,10*S*,12*R*,13*aR*,14*E*,15*aR*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-12-ethyl-10-methoxy-14-methyl-3,4,5,5*a*,9*a*,10,12,13,13*a*,15*a*-decahydro-2*H*-pyrano[3',4':7,8]cyclodeca[1,2-*b*]oxepine-2,8(9*H*)-dione (**305_Z**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Enone 300_{Ma}*	534.81	44.7	84.0	---	---	1.00
HG ^{2nd}	848.97	17.7	21.0	---	---	0.25

Enone **300_{Ma}** (44.7 mg, 84.0 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in toluene (84 mL) and treated with HG^{2nd} (17.7 mg, 21.0 μmol, 0.25 eq.) The resulting mixture was stirred for 2 d at 60 °C. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 6:1 → 4:1) to yield the ten membered ring system **305_Z** (26.0 mg, 52.8 μmol, 64%) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.46$ (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.30 (dd, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.51 (dd, $J = 11.7, 9.3$ Hz, 1H, 14-H), 5.39 (dd, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 1H, 15-H), 5.32-5.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 10-H), 4.33-4.25 (m, 2H, 1-H, 18-H), 3.91 (dq, $J = 10.1, 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.54-3.47 (m, 1H, 16-H), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.10 (dd, $J = 15.2, 7.1$ Hz, 1H, 19-H), 2.87 (dd, $J = 15.2, 5.2$ Hz, 1H, 19-H), 2.50 (dd, $J = 15.3, 1.9$ Hz, 1H, 11-H), 2.34 (dd, $J = 15.3, 11.2$ Hz, 1H, 11-H), 2.23 (tdd, $J = 11.2, 7.7, 1.9$ Hz, 1H, 2-H), 2.18-2.06 (m, 2H, 3-H, 17-H), 1.89 (m, 1H, 4-H), 1.77-1.69 (m, 2H, 6-H, 17-H), 1.48-1.38 (m, 5H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H,

7-H), 0.90 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): δ = 201.5 (C-12), 171.9 (C-20), 138.9 (C-8), 136.2 (C-13), 133.6 (C-14), 127.0 (C-10), 100.9 (C-1), 78.7 (C-15), 72.2 (C-5), 63.4 (C-18), 56.0 (OCH₃), 46.2 (C-3), 45.6 (C-19), 44.3 (C-11), 41.6 (C-2), 38.1 (C-17), 34.4 (C-16), 30.8 (C-4), 25.9 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 25.8 (C-6), 18.1 (Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 12.7 (C-9), 10.6 (C-7), -4.72 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), -4.84 ((Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)) ppm.

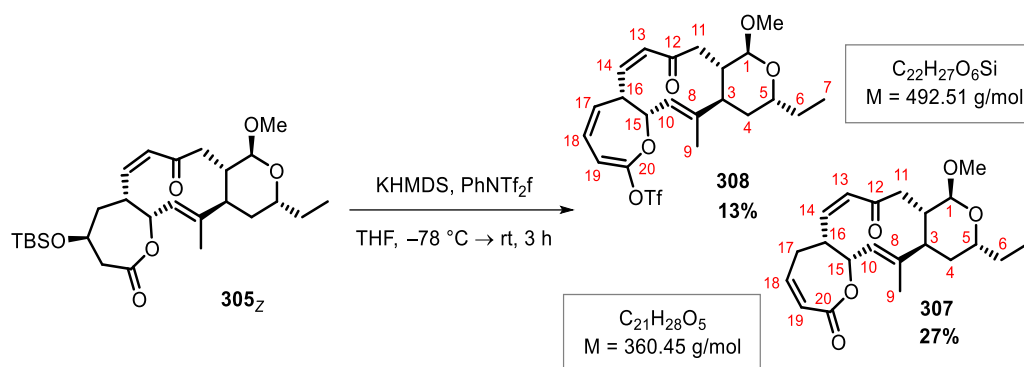
FT-IR: film; $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2929 (m), 2857 (w), 1735 (m), 1690 (w), 1629 (w), 1463 (w), 1381 (w), 1258 (m), 1151 (w), 1075 (w), 1017 (s), 952 (w), 911 (w), 867 (w), 835 (w), 799 (m), 780 (w), 730 (s), 675 (w), 647 (w), 610 (w), 564 (w), 533 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₇H₄₄O₆SiNa [M+Na]⁺: 515.2799, found: 515.2803.

$[\alpha]_D^{20}$: -50.7° (c 0.5, CHCl₃).

7.3.5 Butadiene synthesis

7.3.5.1 (5a*R*,6*Z*,9a*S*,10*S*,12*R*,13a*R*,14*E*,15a*R*)-12-ethyl-10-methoxy-14-methyl-8-oxo-5a,8,9a,10,12,13,13a,15a-octahydro-9*H*-pyrano[3',4':7,8]cyclodeca[1,2-*b*]oxepin-2-yl trifluoromethanesulfonate (**308**) and (5a*R*,6*Z*,9a*S*,10*S*,12*R*,13a*R*,14*E*,15a*R*)-12-ethyl-10-methoxy-14-methyl-5,5a,9a,10,12,13,13a,15a-octahydro-2*H*-pyrano[3',4':7,8]cyclodeca[1,2-*b*]oxepine-2,8(9*H*)-dione (**307**)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Enone 305_Z	492.73	10.0	20.3	---	---	1.00
KHMDS [0.5 M in toluene]	199.48	---	60.8	122	---	3.00
PhNTf ₂	357.24	21.8	60.8	---	---	3.00

Enone **305_Z** (10.0 mg, 20.3 μmol, 1.00 eq.) and PhNTf₂ (10.9 mg, 30.4 μmol, 1.50 eq.) was dissolved in THF (0.2 mL) and treated with KHMDS (61.0 μL, 30.4 μmol, 1.50 eq.) at -78 °C. The resulting mixture was allowed to warm to rt and stirred for 2.5 h. The mixture was cooled to -78 °C again and treated with PhNTf₂ (10.9 mg, 30.4 μmol, 1.50 eq.) and KHMDS (61.0 μL, 30.4 μmol, 1.50 eq.). After 40 min the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 7:1) to yield triflate **308** (1.30 mg, 2.64 μmol, 13%) and lactone **307** (2.00 mg, 5.55 μmol, 27%) as colorless oils.

308:

TLC: $R_f = 0.73$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.36$ (dd, $J = 11.4, 0.9$ Hz, 1H, 13-H), 5.92 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H, 17-H), 5.85-5.77 (m, 1H, 18-H), 5.44 (dd, $J = 11.4, 9.3$ Hz, 1H, 14-H), 5.21 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 10-H), 5.15 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H, 19-H), 4.82-4.77 (m, 1H, 15-H), 4.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.10-4.02 (m, 1H, 16-H), 3.97-3.88 (m, 1H, 5-H), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.53 (dd, $J = 15.5, 1.9$ Hz, 1H, 11-H), 2.38 (dd, $J = 15.5, 11.0$ Hz, 1H, 11-H), 2.29-2.19 (m, 1H, 2-H), 2.20-2.10 (m, 1H, 3-H), 1.89 (ddd, $J = 13.4, 11.5, 6.0$ Hz, 1H, 4-H), 1.78-1.71 (m, 1H, 6-H), 1.52-1.43 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.38 (s, 3H, 9-H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.8$ (C-12), 152.4 (C-20), 138.6 (C-8), 135.9 (C-13), 132.4 (C-14), 132.0 (C-17), 126.3 (C-10), 120.2 (C-18), 100.9 (C-1), 92.8 (C-19), 82.4 (C-15), 72.3 (C-5), 56.1 (OCH₃), 46.4 (C-3), 44.3 (C-11), 43.8 (C-16), 41.7 (C-2), 31.0 (C-4), 25.8 (C-6), 13.1 (C-9), 10.7 (C-7) ppm.

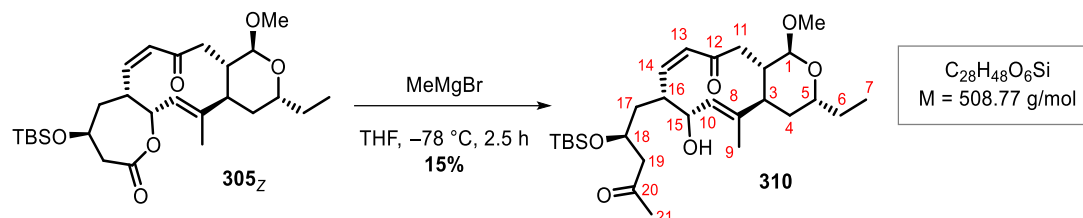
307:

TLC: $R_f = 0.25$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.35$ (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 13-H), 5.81-5.44 (m, 4H, 14-H, 15-H, 18-H, 19-H), 5.39-5.30 (m, 1H, 10-H), 4.29 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, 1-H), 3.98-3.86 (m, 2H, 5-H, 16-H), 3.76-3.62 (m, 1H, 17-H), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.19-3.04 (m, 1H, 17-H), 2.59-2.07 (m, 4H, 2-H, 3-H, 11-H), 1.97-1.85 (m, 1H, 4-H), 1.80-1.65 (m, 1H, 6-H), 1.50-1.36 (m, 5H, 4-H, 6-H, 9-H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 7-H) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for C₂₁H₂₈O₅Na [M+Na]⁺: 383.1829, found: 383.1820.

7.3.5.2 (1S,3R,4aR,5E,7R,8R,9Z,12aS)-8-((S)-2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-oxopentyl)-3-ethyl-7-hydroxy-1-methoxy-5-methyl-4,4a,7,8,12,12a-hexahydro-1H-cyclodeca[c]pyran-11(3H)-one (310)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Enone 305_Z	492.73	10.0	20.3	---	---	1.00
MeMgBr [3.0 M in Et ₂ O]	119.24	---	81.2	27.1	---	4.00

Enone **305_Z** (10.0 mg, 20.3 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (0.2 mL) and treated with MeMgBr (13.6 μL, 40.6 μmol, 2.00 eq.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C before again MeMgBr (13.6 μL, 40.6 μmol, 2.00 eq.) was added. After 1.5 h the reaction was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 2:1) to yield ketone **310** (1.50 mg, 2.95 μmol, 15%, *brsm*: 52% (7.20 mg, 14.6 μmol, 72% of starting material **305_Z**)) as a colorless oil.

TLC: $R_f = 0.20$ (*n*-pentane/EtOAc 3:1).

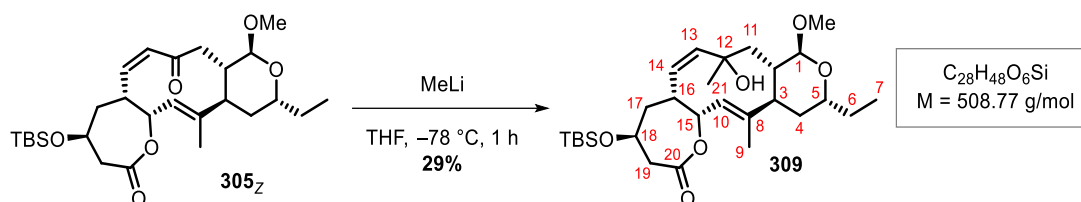
¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.26$ (dd, $J = 11.8, 1.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.58 (dd, $J = 11.8, 9.1$ Hz, 1H, 14-H), 5.10 (dd, $J = 6.1, 1.3$ Hz, 1H, 10-H), 4.40-4.35 (m, 1H, 15-H), 4.28-4.19 (m, 2H, 1-H, 18-H), 3.94-3.85 (m, 1H, 5-H), 3.40 (s, 3H OCH₃), 3.12-3.02 (m, 1H, 16-H), 2.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, 19-H), 2.46 (dd, $J = 15.0, 1.9$ Hz, 1H, 11-H), 2.31 (dd, $J = 15.0, 11.2$ Hz, 1H, 11-H), 2.25-2.20 (m, 1H, 2-H), 2.19 (s, 3H, 21-H), 2.07 (m, 1H, 3-H), 1.91-1.79 (m, 2H, 4-H, 17-H), 1.76-1.67 (m, 2H, 6-H, 17-H), 1.48-1.35 (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.35

(s, 3H, 9-H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

^{13}C -NMR: (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.9$ (C-20), 201.1 (C-12), 137.3 (C-8), 136.6 (C-13), 135.0 (C-14), 132.1 (C-10), 101.1 (C-1), 73.5 (C-15), 72.1 (C-5), 67.5 (C-18), 55.9 (OCH₃), 51.4 (C-19), 46.3 (C-3), 44.4 (C-11), 41.7 (C-2), 39.6 (C-17), 36.9 (C-16), 31.7 (C-21), 30.9 (C-4), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 25.9 (C-6), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 12.4 (C-9), 10.6 (C-7), -4.39 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.58 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.

HR-MS (ESI+): m/z calc. for $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 531.3112, found: 531.3105.

7.3.5.3 (4*S*,5*aR*,6*Z*,9*aS*,10*S*,12*R*,13*aR*,14*E*,15*aR*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-12-ethyl-8-hydroxy-10-methoxy-8,14-dimethyl-3,4,5,5*a*,8,9,9*a*,10,12,13,13*a*,15*a*-dodecahydro-2*H*-pyrano[3',4':7,8]cyclodeca[1,2-*b*]oxepin-2-one (309)



Compound	M [g/mol]	m [mg]	n [μmol]	V [μL]	ρ [g/mL]	eq.
Enone 305_Z	492.73	10.0	20.3	---	---	1.00
MeLi [2.0 M in Et ₂ O]	21.98	---	60.9	30.5	---	3.00

Enone **305_Z** (10.0 mg, 20.3 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in THF (0.2 mL) and treated with MeLi (30.5 μL, 60.9 μmol, 3.00 eq.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at -78 °C and was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica (*n*-pentane/EtOAc 3:1) to yield ketone **309** (3.00 mg, 5.90 μmol, 29%) as a colorless oil.

-
- TLC:** $R_f = 0.55$ (*n*-pentane/EtOAc 3:1).
- $^1\text{H-NMR}$:** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.49\text{-}5.42$ (m, 2H, 13-H, 16-H), $5.42\text{-}5.36$ (m, 1H, 10-H), 5.06 (dd, $J = 12.1, 10.1$ Hz, 1H, 14-H), $4.30\text{-}4.21$ (m, 1H, 18-H), 4.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 1-H), $4.05\text{-}3.96$ (m, 1H, 15-H), $3.95\text{-}3.86$ (m, 1H, 5-H), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.04 (dd, $J = 14.8, 6.7$ Hz, 1H, 19-H), 2.89 (dd, $J = 14.8, 5.8$ Hz, 1H, 19-H), $2.09\text{-}1.90$ (m, 4H, 3-H, 4-H, 11-H, 17-H), $1.80\text{-}1.59$ (m, 7H, 2-H, 6-H, 9-H, 11-H, 17-H), $1.47\text{-}1.40$ (m, 2H, 4-H, 6-H), 1.32 (s, 3H, 21-H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, 7-H), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4$ (C-20), 141.1 (C-13), 136.4 (C-8), 126.2 (C-10), 123.6 (C-14), 102.0 (C-1), 80.7 (C-15), 73.0 (C-12), 72.7 (C-5), 63.7 (C-18), 56.3 (OCH_3), 46.6 (C-3), 45.7 (C-19), 44.0 (C-2), 40.1 (C-17), 35.7 (C-16), 35.2 (C-21), 32.9 (C-11), 31.4 (C-4), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 25.4 (C-6), 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 15.0 (C-9), 10.6 (C-7), -4.68 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4.75 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) ppm.
- HR-MS (ESI+):** m/z calc. for $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 531.3112, found: 531.3107.

8 ANHANG

8.1 HPLC-Chromatogramme

8.1.1.1 Reduktion von Substrat 171

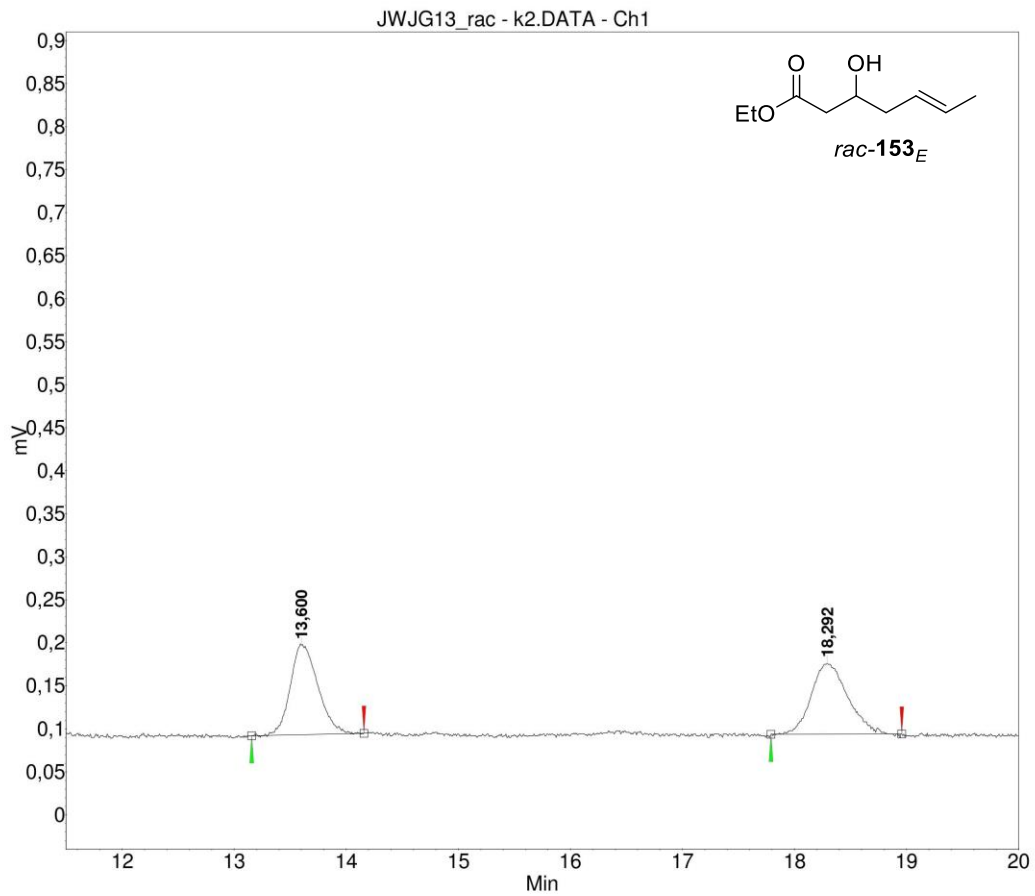
Verwendete Säule: Diacel Chiralpak IB

Racemische Probe: Ethyl *rac-E*-Hydroxylhept-5-enoat (*rac-153_E*)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
Method : IB
User : Lennart Nicke

Acquired : 09.03.2020 15:31:20
Processed : 09.03.2020 16:18:12
Printed : 09.03.2020 16:18:22

IB -> 99% Hexan / 1% i-PrOH -> 0,9 mL/min
{4A21FB74-7D57-438D-A229-23CEE5581FB0}



Peak results :

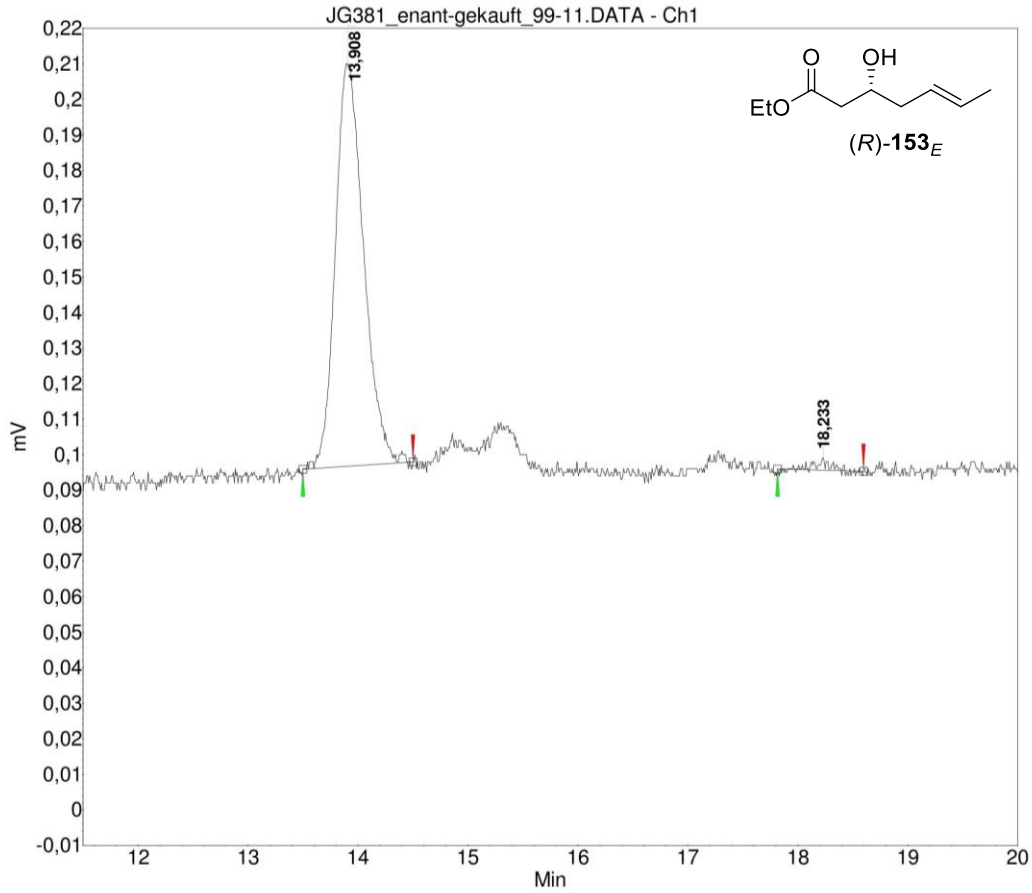
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.600	49,02	0,1	0,0	49,018
2	UNKNOWN	18.292	50,98	0,1	0,0	50,982
Total			100,00	0,2	0,1	100,000

Enantiomerenrenie Probe: Ethyl (*R*)-*E*-hydroxylhept-5-enoat ((*R*)-153_E, Schema 40)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
 Method : IB
 User : Lennart Nicke

Acquired : 09.03.2020 17:21:56
 Processed : 09.03.2020 18:01:10
 Printed : 09.03.2020 18:02:52

IB -> 99% Hexan / 1% i-PrOH -> 0,9 mL/min
 {BF0CB26D-E689-411D-99E2-B09CF90B98DE}



Peak results :

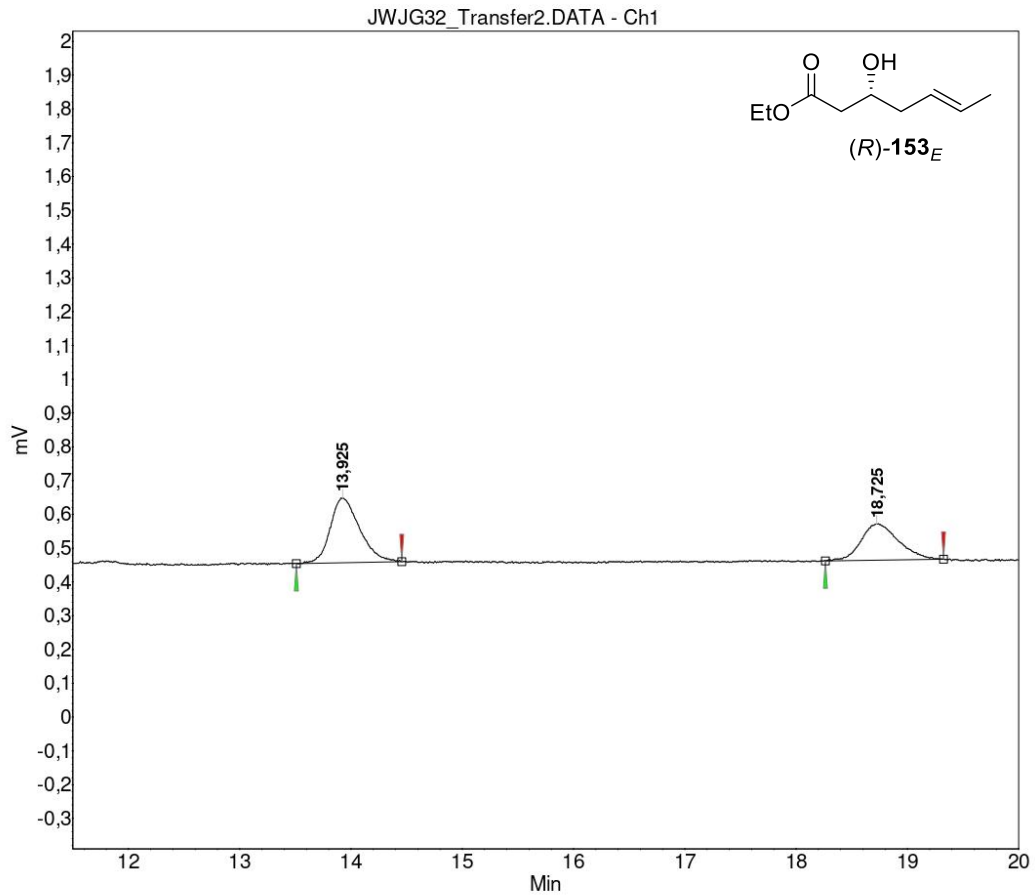
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.908	98,88	0,1	0,0	98,881
2	UNKNOWN	18,233	1,12	0,0	0,0	1,119
Total			100,00	0,1	0,0	100,000

Verwendung von (*R,R*-Tsdpen)(*p*-cymene)RuCl, HCO₂H/NEt₃ (Tabelle 7, Eintrag 2)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
 Method : IB
 User : Lennart Nicke

Acquired : 09.03.2020 19:08:41
 Processed : 09.03.2020 19:47:58
 Printed : 09.03.2020 19:48:13

IB -> 99% Hexan / 1% i-PrOH -> 0,9 mL/min
 {981D31CF-D0D8-4C11-A66D-95849117C718}



Peak results :

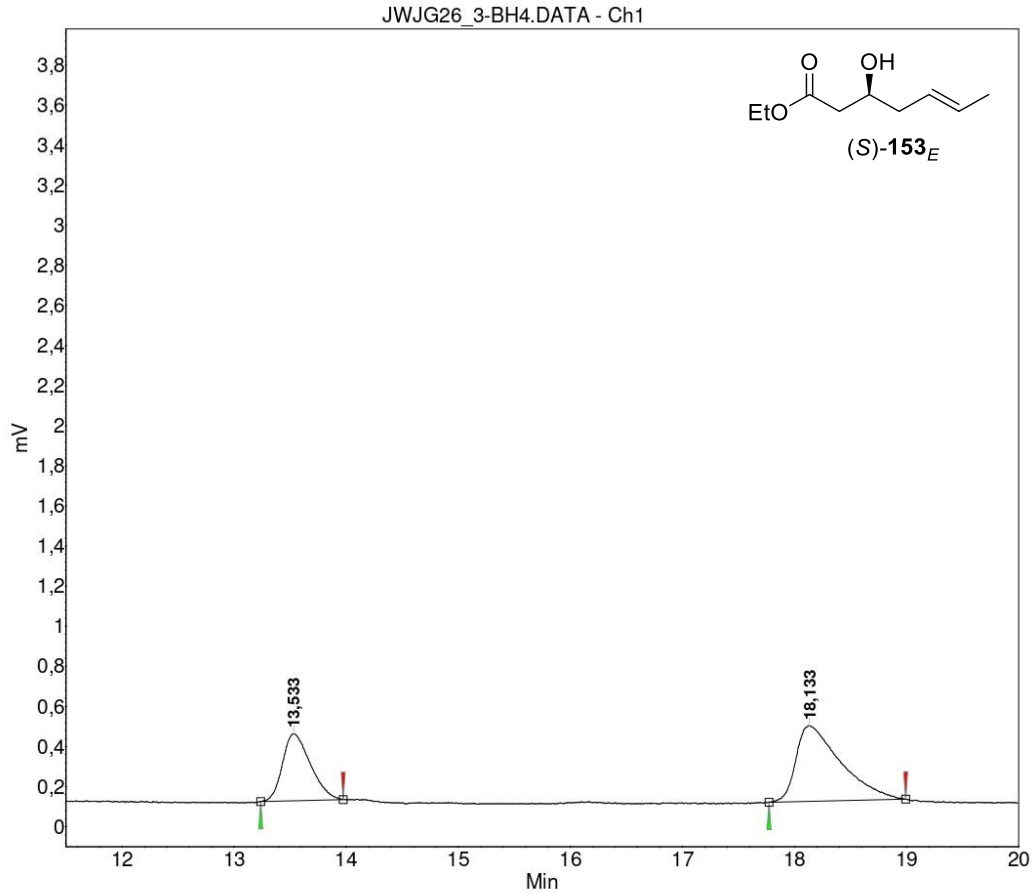
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13,925	58,38	0,2	0,1	58,376
2	UNKNOWN	18,725	41,62	0,1	0,0	41,624
Total			100,00	0,3	0,1	100,000

Verwendung von Bäckerhefe (Tabelle 7, Eintrag 3)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
 Method : IB
 User : Lennart Nicke

Acquired : 10.03.2020 11:22:18
 Processed : 10.03.2020 12:22:09
 Printed : 10.03.2020 12:51:29

IB -> 99% Hexan / 1% i-PrOH -> 0.9 mL/min
 {5001766C-500F-4FC4-BB3E-A137060078E7}



Peak results :

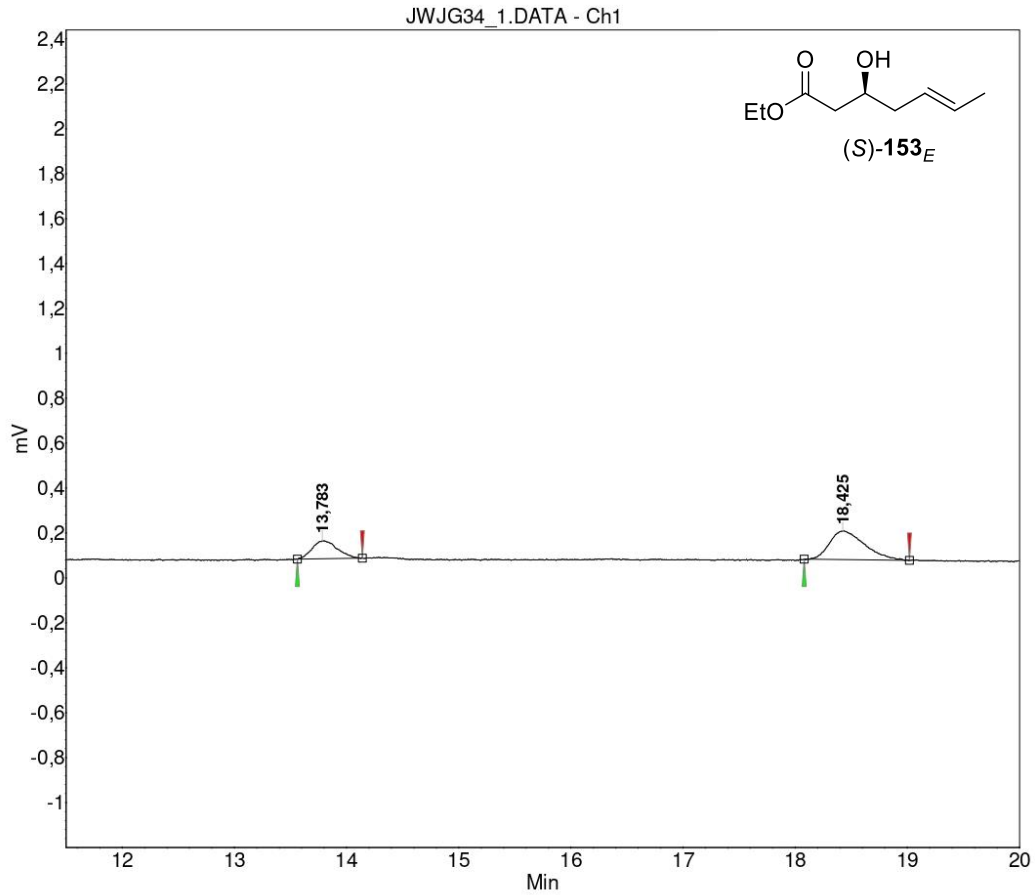
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.533	35.71	0.3	0.1	35.714
2	UNKNOWN	18.133	64.29	0.4	0.2	64.286
Total			100.00	0.7	0.3	100.000

Verwendung von Trockenhefe (Tabelle 7, Eintrag 4)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
Method : IB
User : Lennart Nicke

Acquired : 19.03.2020 10:37:17
Processed : 19.01.2022 18:31:30
Printed : 19.01.2022 18:31:45

IB -> 99% Hexan / 1% i-PrOH -> 0,9 mL/min
{6F3BD880-16DB-4AF6-84DD-7194115082B7}



Peak results :

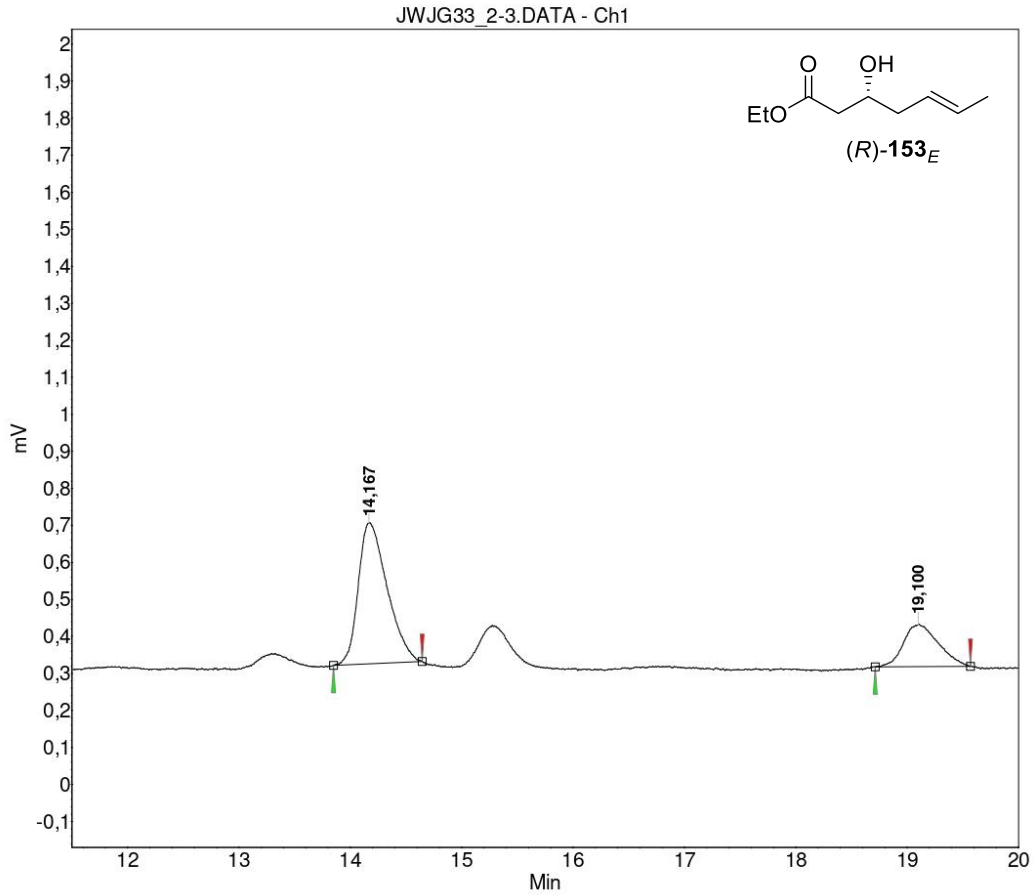
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.783	30.65	0.1	0.0	30.648
2	UNKNOWN	18.425	69.35	0.1	0.0	69.352
Total			100.00	0.2	0.1	100.000

Verwendung von (+)-DIPCl (Tabelle 7, Eintrag 5)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
 Method : IB
 User : Lennart Nicke

Acquired : 18.03.2020 16:54:31
 Processed : 19.01.2022 18:22:19
 Printed : 19.01.2022 18:24:51

IB -> 99% Hexan / 1% i-PrOH -> 0.9 mL/min
 {F131380A-75DB-4C7F-A144-6D0BB9D01D2E}



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.167	73.45	0.4	0.1	73.454
2	UNKNOWN	19.100	26.55	0.1	0.0	26.546
Total			100.00	0.5	0.2	100.000

8.1.2 Vivol-Synthese

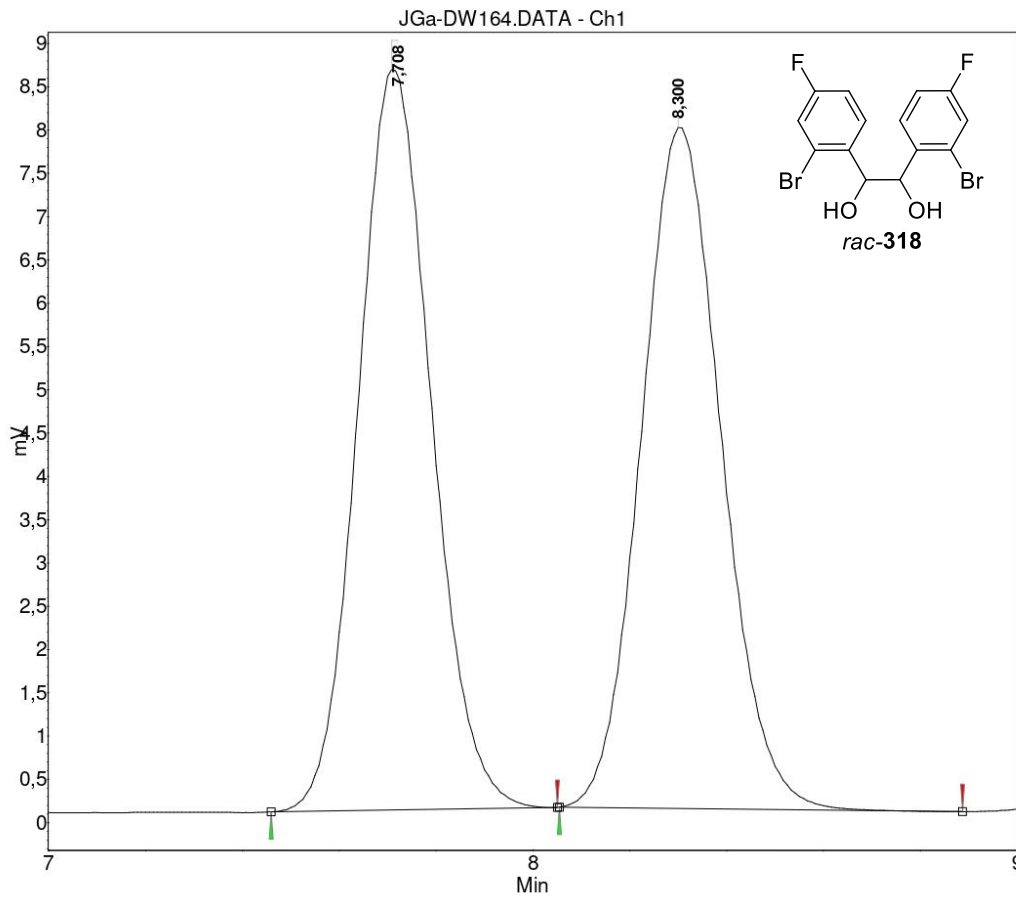
Verwendete Säule: Diacel Chiralpak IC

rac-1,2-Bis(2-brom-4-fluorphenyl)ethan-1,2-diol (*rac*-318)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
Method : IC
User : Lennart Nicke

Acquired : 16.01.2020 19:34:27
Processed : 21.01.2020 13:57:16
Printed : 21.01.2020 13:59:51

IC -> 95% Hexan / 5% i-Propanol -> 1.0 mL/min
{2C61DBF3-3E0F-43C1-9D3A-B9A9E39A2553}



Peak results :

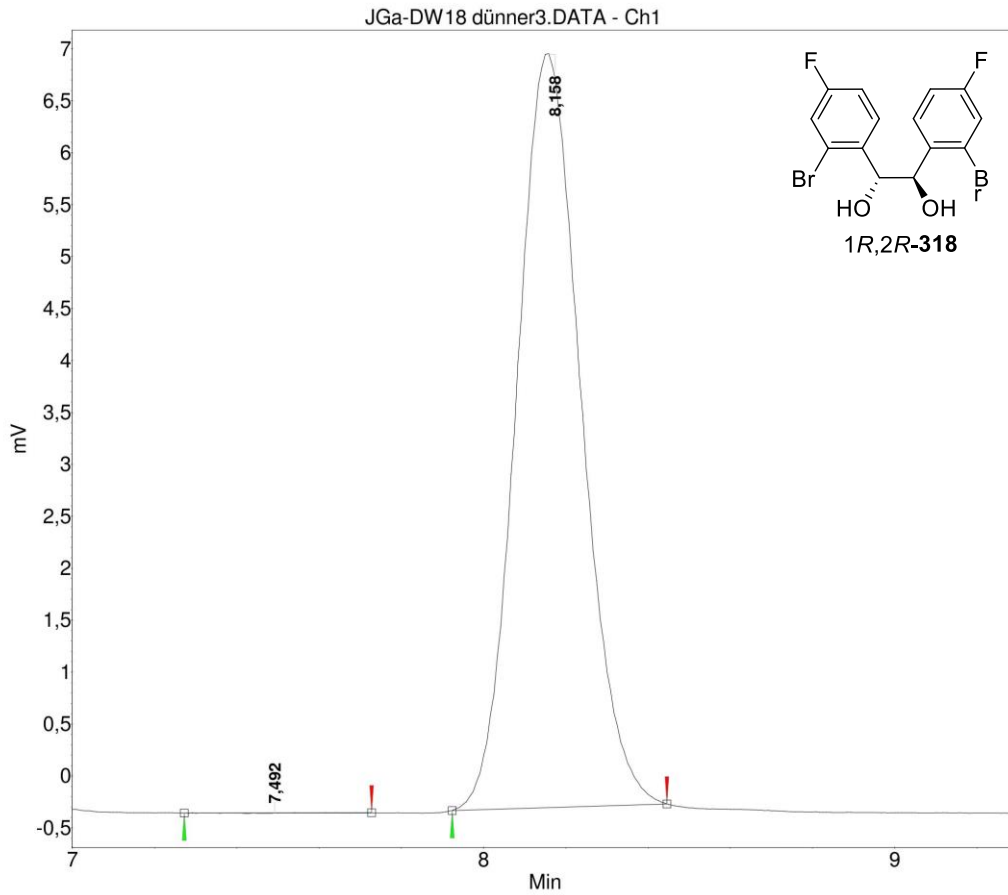
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	7.708	49.88	8.6	1.5	49.882
2	UNKNOWN	8.300	50.12	7.9	1.5	50.118
Total			100.00	16.4	3.0	100.000

(R, R)- 1,2-Bis(2-brom-4-fluorphenyl)ethan-1,2-diol (1R,2R-318)

System : Jasco_I_LPG_AS_MD
 Method : IC
 User : Lennart Nicke

Acquired : 23.01.2020 17:22:54
 Processed : 19.01.2022 15:42:27
 Printed : 19.01.2022 15:43:17

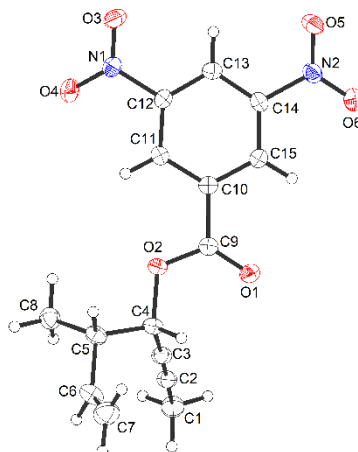
IC -> 95% Hexan / 5% i-Propanol -> 1.0 mL/min
 {877CA472-82A8-402C-B38C-A07AD833B736}

**Peak results :**

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
2	UNKNOWN	7.492	0.05	0.0	0.0	0.053
1	UNKNOWN	8.158	99.95	7.3	1.3	99.947
Total			100.00	7.3	1.3	100.000

8.2 Kristallographische Daten

rac-3-Methylhept-1-en-5-yn-4-yl-3,5-dinitrobenzoate (166)



Data was collected with an STOE STADIVARI diffractometer equipped with with $\text{CuK}\alpha$ radiation, a graded multilayer mirror monochromator ($\lambda = 1.54186 \text{ \AA}$) and a DECTRIS PILATUS 300K detector using an oil-coated shock-cooled crystal at 100(2) K. Absorption effects were corrected semi-empirical using multiscanned reflexions (STOE LANA, absorption correction by scaling of reflection intensities.). Cell constants were refined using 26635 of observed reflections of the data collection. The structure was solved by direct methods by using the program XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) and refined by full matrix least squares procedures on F^2 using SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018). The non-hydrogen atoms have been refined anisotropically, carbon bonded hydrogen atoms were included at calculated positions and refined using the ‘riding model’ with isotropic temperature factors at 1.2 times (for CH_3 groups 1.5 times) that of the preceding carbon atom. CH_3 groups were allowed to rotate about the bond to their next atom to fit the electron density.

Habitus, colour	prism, colourless	
Crystal size	0.25 x 0.18 x 0.15 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/c$	$Z = 4$
Unit cell dimensions	$a = 12.2509(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 11.4984(2) \text{ \AA}$	$\beta = 102.588(2)^\circ$.
	$c = 10.9895(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1510.83(6) \AA^3	

Cell determination	26635 peaks with Theta 3.8 to 75.9°.
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆
Moiety formula	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆
Formula weight	318.28
Density (calculated)	1.399 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.934 mm ⁻¹
F(000)	664

Data collection:

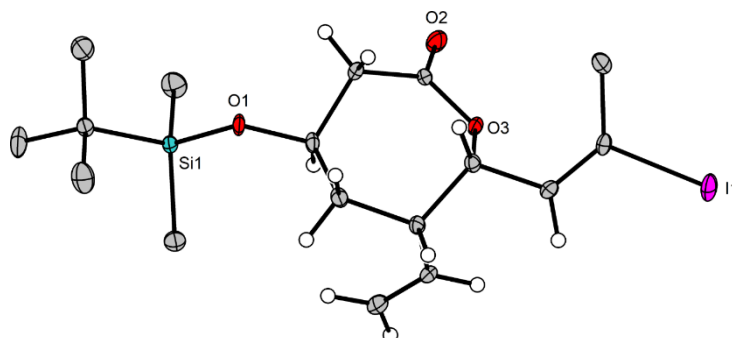
Diffractometer type	STOE STADIVARI
Wavelength	1.54186 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	5.337 to 75.550°.
Index ranges	-15<=h<=15, -14<=k<=8, -13<=l<=13
Data collection software	X-Area Pilatus3_SV 1.31.127.0 (STOE, 2016) ^[214]
Cell refinement software	X-Area Recipe 1.33.0.0 (STOE, 2015) ^[215]
Data reduction software	X-Area Integrate 1.71.0.0 (STOE, 2016) ^[216] X-Area LANA 1.68.2.0 (STOE, 2016) ^[217]

Solution and refinement:

Reflections collected	23333
Independent reflections	3088 [R(int) = 0.0189]
Completeness to theta = 67.686°	99.8 %
Observed reflections	2689[I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	3088
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents ^[217]
Max. and min. transmission	0.7635 and 0.1973
Largest diff. peak and hole	0.251 and -0.207 e.Å ⁻³
Solution	intrinsic phases ^[218]
Refinement	Full-matrix least-squares on F ² ^[219]
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) ^[220]

	SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018) ^[219]
	DIAMOND (Crystal Impact) ^[221]
	ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011) ^[222]
Data / restraints / parameters	3088 / 0 / 210
Goodness-of-fit on F ²	1.055
R index (all data)	wR2 = 0.0901
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0324

(4*R*,6*S*,7*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*R*)-228_{anti})

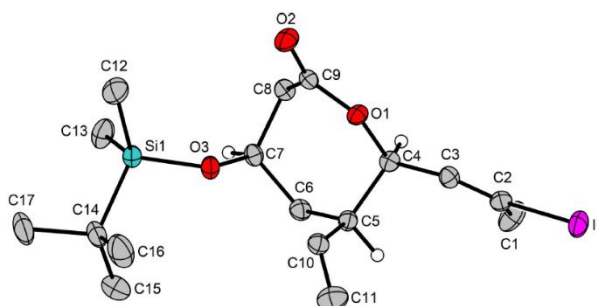


A suitable crystal of $C_{17}H_{29}IO_3Si$ was selected under inert oil and mounted using a MiTeGen loop. Intensity data of the crystal were recorded with a D8 Quest diffractometer (Bruker AXS). The instrument was operated with Mo- $K\alpha$ radiation (0.71073 Å, microfocus source) and equipped with a PHOTON 100 detector. Evaluation, integration and reduction of the diffraction data was carried out using the Bruker APEX 3 software suite.^[223] Multi-scan and numerical absorption corrections were applied using the SADABS program.^[224,225] The structure was solved using dual-space methods (SHELXT-2014/5) and refined against F^2 (SHELXL-2018/3 using ShelXle interface).^[219,220,222] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were refined using the “riding model” approach with isotropic displacement parameters 1.2 times (1.5 times for terminal methyl groups) of that of the preceding carbon atom.

Empirical formula	$C_{17}H_{29}IO_3Si$
Molar mass / $g \cdot mol^{-1}$	436.39
Space group (No.)	$P2_12_12_1$ (19)
a / Å	7.6618(5)
b / Å	7.9660(5)
c / Å	31.898(2)
V / Å ³	1946.9(2)
Z	4
$\rho_{calc.}$ / $g \cdot cm^{-3}$	1.489
μ / mm^{-1}	1.716
Color	colorless
Crystal habitus	plate
Crystal size / mm^3	0.348 x 0.334 x 0.026

T / K	100
$\lambda / \text{\AA}$	0.71073 (Mo-K α)
θ range / $^\circ$	2.554 to 28.295
Range of Miller indices	$-10 \leq h \leq 10$ $-10 \leq k \leq 10$ $-42 \leq l \leq 42$
Absorption correction	multi-scan and numerical
T_{\min}, T_{\max}	0.6662, 0.9707
$R_{\text{int}}, R_{\sigma}$	0.0296, 0.0186
Completeness of the data set	1.000
No. of measured reflections	36123
No. of independent reflections	4848
No. of parameters	206
No. of restraints	0
S (all data)	1.067
$R(F)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0202, 0.0231
$wR(F^2)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0374, 0.0381
Extinction coefficient	0.00115(13)
Flack parameter x	-0.015(6)
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.388, -0.361

(4*R*,6*R*,7*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*R*)-228_{syn})

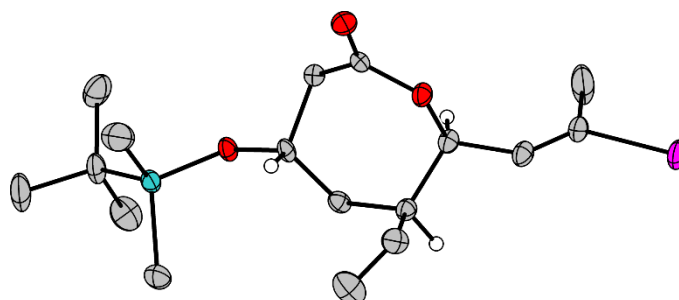


A suitable crystal of C₁₇H₂₉IO₃Si was selected under inert oil and mounted using a MiTeGen loop. Intensity data of the crystal were recorded with a D8 Quest diffractometer (Bruker AXS). The instrument was operated with Mo-K α radiation (0.71073 Å, microfocus source) and equipped with a PHOTON III C14 detector. Evaluation, integration and reduction of the diffraction data was carried out using the Bruker APEX 3 software suite.^[223] Multi-scan and numerical absorption corrections were applied using the SADABS program.^[224,225] The structure was solved using dual-space methods (SHELXT-2018/2) and refined against F^2 (SHELXL-2018/3 using ShelXle interface).^[219,220,222] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were refined using the “riding model” approach with isotropic displacement parameters 1.2 times (1.5 times for terminal methyl groups) of that of the preceding carbon atom.

Empirical formula	C₁₇H₂₉IO₃Si
Molar mass / g·mol ⁻¹	436.39
Space group (No.)	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
<i>a</i> / Å	11.6192(5)
<i>b</i> / Å	11.9808(5)
<i>c</i> / Å	29.7531(13)
<i>V</i> / Å ³	4141.8(3)
<i>Z</i>	8
$\rho_{\text{calc.}}$ / g·cm ⁻³	1.400
μ / mm ⁻¹	1.613
Color	colorless
Crystal habitus	needle
Crystal size / mm ³	0.388 x 0.097 x 0.070

T / K	100
$\lambda / \text{\AA}$	0.71073 (Mo-K α)
θ range / $^\circ$	2.183 to 28.318
Range of Miller indices	$-15 \leq h \leq 15$ $-15 \leq k \leq 15$ $-39 \leq l \leq 39$
Absorption correction	multi-scan and numerical
T_{\min}, T_{\max}	0.6943, 0.9669
$R_{\text{int}}, R_{\sigma}$	0.0407, 0.0269
Completeness of the data set	0.999
No. of measured reflections	64223
No. of independent reflections	10296
No. of parameters	478
No. of restraints	93
S (all data)	1.081
$R(F)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0250, 0.0274
$wR(F^2)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0502, 0.0509
Extinction coefficient	not refined
Flack parameter x	-0.015(5)
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.599, -0.447

(4*S*,6*S*,7*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*S*)-228_{anti})

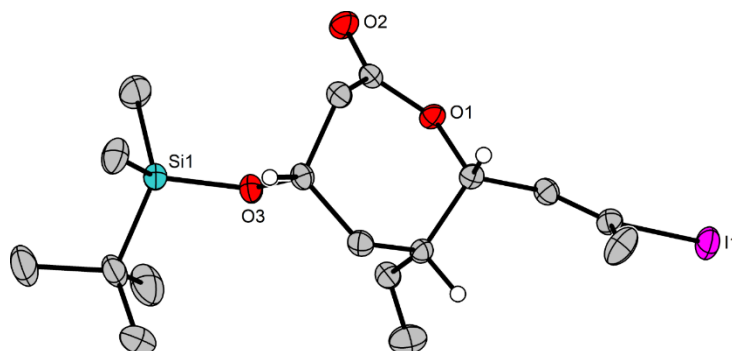


A suitable crystal of C₁₇H₂₉IO₃Si was selected under inert oil and mounted using a MiTeGen loop. Intensity data of the crystal were recorded with a D8 Quest diffractometer (Bruker AXS). The instrument was operated with Mo-K α radiation (0.71073 Å, microfocus source) and equipped with a PHOTON III C14 detector. Evaluation, integration and reduction of the diffraction data was carried out using the Bruker APEX 3 software suite.^[223] Multi-scan and numerical absorption corrections were applied using the SADABS program.^[224,225] The structure was solved using dual-space methods (SHELXT-2018/2) and refined against F^2 (SHELXL-2018/3 using ShelXle interface).^[219,220,222] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were refined using the “riding model” approach with isotropic displacement parameters 1.2 times (1.5 times for terminal methyl groups) of that of the preceding carbon atom. The t-butyl group was found to be disordered and was refined accordingly using the DSR plugin^[7] implemented in ShelXle.

Empirical formula	C₁₇H₂₉IO₃Si
Molar mass / g·mol ⁻¹	436.39
Space group (No.)	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
<i>a</i> / Å	7.2728(3)
<i>b</i> / Å	14.3650(5)
<i>c</i> / Å	19.7375(7)
<i>V</i> / Å ³	2062.05(13)
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calc.}}$ / g·cm ⁻³	1.406
μ / mm ⁻¹	1.620
Color	colorless
Crystal habitus	block
Crystal size / mm ³	0.227 x 0.196 x 0.078

T / K	100
$\lambda / \text{\AA}$	0.71073 (Mo-K α)
θ range / $^\circ$	2.064 to 28.315
Range of Miller indices	$-9 \leq h \leq 9$ $-19 \leq k \leq 19$ $-26 \leq l \leq 26$
Absorption correction	multi-scan and numerical
T_{\min}, T_{\max}	0.7481, 0.9564
$R_{\text{int}}, R_{\sigma}$	0.0335, 0.0202
Completeness of the data set	1.000
No. of measured reflections	36747
No. of independent reflections	5136
No. of parameters	245
No. of restraints	90
S (all data)	1.048
$R(F)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0204, 0.0221
$wR(F^2)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0436, 0.0443
Extinction coefficient	not refined
Flack parameter x	-0.017(6)
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.737, -0.683

(4*S*,6*R*,7*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-(*E*-2-iodoprop-1-en-1-yl)-6-vinyloxepan-2-one ((*S*)-228_{syn})



A suitable crystal of $C_{17}H_{29}IO_3Si$ was selected under inert oil and mounted using a MiTeGen loop. Intensity data of the crystal were recorded with a D8 Quest diffractometer (Bruker AXS). The instrument was operated with Mo- $K\alpha$ radiation (0.71073 Å, microfocus source) and equipped with a PHOTON III C14 detector. Evaluation, integration and reduction of the diffraction data was carried out using the Bruker APEX 3 software suite.^[223] Multi-scan and numerical absorption corrections were applied using the SADABS program.^[224,225] The structure was solved using dual-space methods (SHELXT-2018/2) and refined against F^2 (SHELXL-2018/3 using ShelXle interface).^[219,220,222] All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic displacement parameters. The hydrogen atoms were refined using the “riding model” approach with isotropic displacement parameters 1.2 times (1.5 times for terminal methyl groups) of that of the preceding carbon atom. One TBSO group was refined disordered.

Empirical formula	$C_{17}H_{29}IO_3Si$
Molar mass / $g \cdot mol^{-1}$	436.39
Space group (No.)	$P2_12_12_1$ (19)
a / Å	11.6221(6)
b / Å	11.9799(5)
c / Å	29.7697(13)
V / Å ³	4144.9(3)
Z	8
$\rho_{calc.}$ / $g \cdot cm^{-3}$	1.399
μ / mm^{-1}	1.612
Color	colorless
Crystal habitus	block

Crystal size / mm ³	0.386 x 0.112 x 0.086
T / K	100
$\lambda / \text{\AA}$	0.71073 (Mo-K α)
θ range / °	2.182 to 28.310
Range of Miller indices	$-15 \leq h \leq 15$ $-15 \leq k \leq 15$ $-39 \leq l \leq 39$
Absorption correction	multi-scan and numerical
T_{\min}, T_{\max}	0.5773, 0.8936
$R_{\text{int}}, R_{\sigma}$	0.0327, 0.0207
Completeness of the data set	0.999
No. of measured reflections	72203
No. of independent reflections	10294
No. of parameters	479
No. of restraints	93
S (all data)	1.081
$R(F)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0213, 0.0224
$wR(F^2)$ ($I \geq 2\sigma(I)$, all data)	0.0442, 0.0445
Extinction coefficient	0.00027(6)
Flack parameter x	-0.015(4)
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$	0.544, -0.525

9 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
- [6] G. M. Cragg, M. R. Boyd, R. Khanna, D. J. Newman, E. A. Sausville in *Phytochemicals in Human Health Protection, Nutrition, and Plant Defense* (Hrsg.: J. T. Romeo), Springer US, Boston, MA, **1999**, 1–29.
- [7] J. A. van Santen, E. F. Poynton, D. Iskakova, E. McMann, T. A. Alsup, T. N. Clark, C. H. Fergusson, D. P. Fewer, A. H. Hughes, C. A. McCadden, J. Parra, S. Soldatou, J. D. Rudolf, E. M.-L. Janssen, K. R. Duncan, R. G. Linington, *Nucleic Acids Res.* **2022**, D1317-D1323.
- [8] J. A. van Santen, G. Jacob, A. L. Singh, V. Aniebok, M. J. Balunas, D. Bunsko, F. C. Neto, L. Castaño-Espriu, C. Chang, T. N. Clark, C. J. L. Little, D. A. Delgadillo, P. C. Dorrestein, K. R. Duncan, J. M. Egan, M. M. Galey, F. P. J. Haeckl, A. Hua, A. H. Hughes, D. Iskakova, A. Khadilkar, J.-H. Lee, S. Lee, N. LeGrow, D. Y. Liu, J. M. Macho, C. S. McCaughey, M. H. Medema, R. P. Neupane, T. J. O'Donnell, J. S. Paula, L. M. Sanchez, A. F. Shaikh, S. Soldatou, B. R. Terlouw, T. A. Tran, M. Valentine, J. J. J. van der Hoof, D. A. Vo, M. Wang, D. Wilson, K. E. Zink, R. G. Linington, *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1824–1833.
- [9] M. Wang, J. J. Carver, V. V. Phelan, L. M. Sanchez, N. Garg, Y. Peng, D. D. Nguyen, J. Watrous, C. A. Kapon, T. Luzzatto-Knaan, C. Porto, A. Bouslimani, A. V. Melnik, M. J. Meehan, W.-T. Liu, M. Crüsemann, P. D. Boudreau, E. Esquenazi, M. Sandoval-Calderón, R. D. Kersten, L. A. Pace, R. A. Quinn, K. R. Duncan, C.-C. Hsu, D. J. Floros, R. G. Gavilan, K. Kleigrew, T. Northen, R. J. Dutton, D. Parrot, E. E. Carlson, B. Aigle, C. F. Michelsen, L. Jelsbak, C. Sohlenkamp, P. Pevzner, A. Edlund, J. McLean, J. Piel, B. T. Murphy, L. Gerwick, C.-C. Liaw, Y.-L. Yang, H.-U. Humpf, M. Maansson, R. A. Keyzers, A. C. Sims, A. R. Johnson, A. M. Sidebottom, B. E. Sedio, A. Klitgaard, C. B. Larson, C. A. Boya P, D. Torres-Mendoza, D. J. Gonzalez, D. B. Silva, L. M. Marques, D. P. Demarque, E. Pociute, E. C. O'Neill, E. Briand, E. J. N. Helfrich, E. A. Granatosky, E. Glukhov, F. Ryffel, H. Houson, H. Mohimani, J. J. Kharbush, Y. Zeng, J. A. Vorholt, K. L. Kurita, P. Charusanti, K. L. McPhail, K. F. Nielsen, L. Vuong, M. Elfeki, M. F. Traxler, N. Engene, N. Koyama, O. B. Vining, R. Baric, R. R. Silva, S. J. Mascuch, S.

- Tomasi, S. Jenkins, V. Macherla, T. Hoffman, V. Agarwal, P. G. Williams, J. Dai, R. Neupane, J. Gurr, A. M. C. Rodríguez, A. Lamsa, C. Zhang, K. Dorrestein, B. M. Duggan, J. Almaliti, P.-M. Allard, P. Phapale, L.-F. Nothias, T. Alexandrov, M. Litaudon, J.-L. Wolfender, J. E. Kyle, T. O. Metz, T. Peryea, D.-T. Nguyen, D. VanLeer, P. Shinn, A. Jadhav, R. Müller, K. M. Waters, W. Shi, L. Xueting, L. Zhang, R. Knight, P. R. Jensen, B. O. Palsson, K. Pogliano, R. G. Linington, M. Gutiérrez, N. P. Lopes, W. H. Gerwick W. H., B. S. Moore, P. C. Dorrestein, N. Bandeira, *Nat. Biotechnol.* **2016**, *34*, 828–837.
- [10] S. A. Kautsar, K. Blin, S. Shaw, J. C. Navarro-Muñoz, B. R. Terlouw, J. J. J. van der Hooft, J. A. van Santen, V. Tracanna, H. G. S. Duran, P. V. Andreu, N. Selem-Mojica, M. Alanjary, S. L. Robinson, G. Lund, S. C. Epstein, A. C. Sisto, L. K. Charkoudian, J. Collemare, R. G. Linington, T. Weber, M. H. Medema, *Nucleic Acids Res.* **2020**, *48*, D454-D458.
- [11] L. Hoffmann, *Doktorarbeit*, Georg-August-Universität Göttingen, **2006**.
- [12] J. C. Schmid, K. Frey, M. Scheiner, J. F. G. Garzón, L. Stafforst, J.-N. Fricke, M. Schuppe, H. Schiewe, A. Zeeck, T. Weber, I. Usón, R. Kemkemer, M. Decker, S. C. Grond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 23212–23216.
- [13] D. Vollmar, *Doktorarbeit*, Georg-August-Universität Göttingen, **2009**.
- [14] T. Bender, *Doktorarbeit*, Georg-August-Universität Göttingen, **2008**.
- [15] J.-N. Fricke, *Doktorarbeit*, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2012**.
- [16] H. Shojaei, *Doktorarbeit*, Georg-August-Universität Göttingen, **2007**.
- [17] A. Zeeck, H. J. Schiewe, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1999**, *52*, 635–642.
- [18] A. Zeeck, H. B. Bode, B. Bethe, R. Höfs, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 619–627.
- [19] W. Eisenreich, B. Menhard, M. S. Lee, M. H. Zenk, A. Bacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9694–9695.
- [20] D. P. Piet, R. Schrijvers, M. C. R. Franssen, A. de Groot, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6303–6314.
- [21] H. Neukirch, N. C. Kaneider, C. J. Wiedermann, A. Guerriero, M. D'Ambrosio, *Bio. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1503–1510.
- [22] C. H. Müller. unveröffentlichte Ergebnisse, Philipps-Universität Marburg (Lahn), **2017**.
- [23] Y. Kwon, J. Shin, K. Nam, J. S. An, S.-H. Yang, S.-H. Hong, M. Bae, K. Moon, Y. Cho, J. Woo, K. Park, K. Kim, J. Shin, B.-Y. Kim, Y. Kim, D.-C. Oh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 22994–22998.
- [24] R. J. Armstrong, C. García-Ruiz, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 786–790.

-
- [25] R. J. Armstrong, W. Niwetmarin, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2762–2765.
- [26] F. Z. Shenqing, *CN102442927A* **2012**, A.
- [27] G. P.-J. Hareau, M. Koiwa, H. Shinichi, S. Fumie, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3640–3650.
- [28] K. Jia, R. Cao, D. H. Hua, P. Li, *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 1477–1485.
- [29] A. F. Holleman, N. Wiberg, E. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, 102. Aufl., de Gruyter, Berlin, **2007**.
- [30] H. S. Larchevêque M., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4277–4282.
- [31] A. Choe, T. Chuman, S. H. von Reuss, A. T. Dossey, J. J. Yim, R. Ajredini, A. A. Kolawa, F. Kaplan, H. T. Alborn, P. E. A. Teal, F. C. Schroeder, P. W. Sternberg, A. S. Edison, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 20949–20954.
- [32] N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139–4142.
- [33] L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4532–4537.
- [34] A. N. Rai, A. Basu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2267–2269.
- [35] K. J. Hale, M. Maczka, A. Kaur, S. Manaviazar, M. Ostovar, M. Grabski, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1168–1171.
- [36] P. A. Hume, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4588–4591.
- [37] K. J. Ralston, H. C. Ramstadius, R. C. Brewster, H. S. Niblock, A. N. Hulme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7086–7090.
- [38] E. G. Occhiato, D. Scarpi, A. Guarna, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 524–531.
- [39] N. R. Gade, J. Iqbal, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6558–6564.
- [40] S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 807–810.
- [41] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.
- [42] S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414–7415.
- [43] S. H. Hong, A. G. Wenzel, T. T. Salguero, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961–7968.
- [44] A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236–3253.
- [45] B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865–1880.
- [46] F. C. Courchay, J. C. Sworen, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, K. B. Wagener, *Organometallics* **2006**, *25*, 6074–6086.
- [47] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.

-
- [48] Y.-Q. Zhang, C. Poppel, A. Panfilova, F. Bohle, S. Grimme, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9719–9722.
- [49] K. Wang, Y. Ping, T. Chang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13140–13144.
- [50] S. Hanessian, M. Bayrakdarian, X. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4716–4721.
- [51] H. Fuwa, M. Ebine, A. J. Bourdelais, D. G. Baden, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16989–16999.
- [52] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414–12415.
- [53] Y. Dai, J. Shao, S. Yang, B. Sun, Y. Liu, T. Ning, H. Tian, *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 464–468.
- [54] F. F. Fleming, J. Guo, Q. Wang, D. Weaver, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8568–8575.
- [55] S. B. Bedford, K. E. Bell, F. Bennett, C. J. Hayes, D. W. Knight, D. E. Shaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143–2154.
- [56] S. Y. Shim, S. M. Cho, A. Venkateswarlu, D. H. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8663–8666.
- [57] C. M. Young, D. G. Stark, T. H. West, J. E. Taylor, A. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14394–14399.
- [58] A. Rodríguez, M. Nomen, B. W. Spur, J.-J. Godfroid, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655–2662.
- [59] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522.
- [60] L.-S. Zheng, Q. Llopis, P.-G. Echeverria, C. Féraud, G. Guillamot, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5607–5615.
- [61] F. Bennett, D. W. Knight, G. Fenton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 133–140.
- [62] D. Pereira de Sant'Ana, C. de Oliveira Rezende Júnior, J.-M. Campagne, L. C. Dias, R. Marcia de Figueiredo, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12344–12357.
- [63] Y.-X. Su, W.-M. Dai, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1546–1554.
- [64] C. Greck, L. Bischoff, J. P. Genêt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1989–1994.
- [65] D. F. Taber, L. J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227–4230.
- [66] J. P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M. de Andrade, S. Darses, C. Galopin, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675–690.
- [67] J. Rintjema, R. Epping, G. Fiorani, E. Martín, E. C. Escudero-Adán, A. W. Kleij, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3972–3976.

- [68] J. L. Hofstra, A. H. Cherney, C. M. Ordner, S. E. Reisman S. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 139–142.
- [69] W. P. Gallagher, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 841–846.
- [70] K. Smith, M. C. Elliott, D. H. Jones, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9526–9531.
- [71] M. G. Organ, J. T. Cooper, L. R. Rogers, F. Soleymanzadeh, T. Paul, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7959–7970.
- [72] K. T. Araki Y., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5299–5309.
- [73] N. Basar, S. Donnelly, H. M. Sirat, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8476–8505.
- [74] P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1416–1419.
- [75] B. M. Trost, Z. T. Ball, K. M. Laemmerhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10028–10038.
- [76] S. Mattingly, F. Wuest, R. Schirmmayer, *Synthesis* **2019**, *51*, 2351–2358.
- [77] H. Choo, J. R. Beadle, Y. Chong, J. Trahan, K. Y. Hostetler, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1771–1779.
- [78] E. Tayama, S. Otoyama, W. Isaka, *Chem. Commun.* **2008**, 4216–4218.
- [79] T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889–6892.
- [80] B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427–440.
- [81] Y. Airan, K. R. Prasad, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14974–14979.
- [82] P. Kumar, S. V. Naidu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4207–4210.
- [83] A. Parkova, A. Lucic, A. Krajnc, J. Brem, K. Calvopiña, G. W. Langley, M. A. McDonough, P. Trapencieris, C. J. Schofield, *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6*, 1398–1404.
- [84] O. Hara, K. Sugimoto, Y. Hamada, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9381–9390.
- [85] L. A. Brozek, M. J. Ardolino, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16778–16781.
- [86] L. J. Brzezinski, S. Rafel, J. W. Leahy, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16423–16434.
- [87] R. A. Rodriguez, B. D. Steed, Y. Kawamata, S. Su, P. A. Smith, T. C. Steed, F. E. Romesberg, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15403–15413.
- [88] Y. Gao, Z. Cao, C. Su, Z. Chen, X. He, F. Ding, H. Li, Y. Zhang, *Synthesis* **2016**, *48*, 4471–4476.
- [89] J. I. Yun, D. Kim, J. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1928–1930.
- [90] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [91] S. Barroso, M. Joksich, P. Puylaert, S. Tin, S. J. Bell, L. Donnellan, S. Duguid, C. Muir, P. Zhao, V. Farina, D. N. Tran, J. G. de Vries, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 103–109.
- [92] B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1346–1416.

-
- [93] G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, C. García-García, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6427–6439.
- [94] M. V. Joannou, A. A. Sarjeant, S. R. Wisniewski, *Organometallics* **2021**, *40*, 2691–2700.
- [95] L. Nattmann, J. Cornella, *Organometallics* **2020**, *39*, 3295–3300.
- [96] R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 306–307.
- [97] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 569–580.
- [98] R. W. Hoffmann, G. Niel, A. Schlapbach, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1993–1998.
- [99] R. W. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 123–130.
- [100] H. Lachance, D. G. Hall, *Allylboration of Carbonyl Compounds*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2009**.
- [101] V. Rauniyar, *Doktorarbeit*, University of Alberta Libraries, **2009**.
- [102] D. Sedgwick, M. Grayson, S. Fustero, P. Barrio, *Synthesis* **2018**, *50*, 1935–1957.
- [103] S. E. Denmark, E. J. Weber, *HCA* **1983**, *66*, 1655–1660.
- [104] J. Otera, *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [105] V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4518–4519.
- [106] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2012**.
- [107] K. Sakata, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12519–12526.
- [108] K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8331–8336.
- [109] H. C. Brown, U. S. Racherla, P. J. Pellechia, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868–1874.
- [110] V. Rauniyar, D. Hall, *Synthesis* **2007**, *2007*, 3421–3426.
- [111] K. Ishihara, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11179–11180.
- [112] V. Rauniyar, H. Zhai, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481–8490.
- [113] V. Rauniyar, H. Zhai, D. G. Hall, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3984–3995.
- [114] V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236–4241.
- [115] H. Y. Jia, Y. Liu, X. J. Zhang, L. Han, L. B. Du, Q. Tian, Y. C. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 40–41.
- [116] K. He, W. Li, H. Tian, J. Zhang, D. Yan, Y. Geng, F. Wang, *Org. Electron.* **2018**, *57*, 359–366.
- [117] U. Bhakta, E. Sullivan, D. G. Hall, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 678–683.
- [118] M. Gravel, H. Lachance, X. Lu, D. G. Hall, *Synthesis* **2004**, 1290–1302.
- [119] I. Chataigner, J. Lebreton, F. Zammattio, J. Villiéras, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3719–3722.
- [120] J. Xiang, Y. Ding, J. Li, X. Zhao, Y. Sun, Da Wang, L. Wang, Y. Chen, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 10697–10700.

- [121] W. R. Roush, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 294–296.
- [122] T. Herold, U. Schrott, R. W. Hoffmann, G. Schnelle, W. Ladner, K. Steinbach, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 359–374.
- [123] S. Mitra, S. R. Gurrula, R. S. Coleman, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8724–8736.
- [124] H. Lachance, M. St-Onge, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4180–4183.
- [125] K. Zheng, D. Shen, R. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12939–12942.
- [126] M. F. Chellat, N. Proust, M. G. Lauer, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3246–3249.
- [127] J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780.
- [128] P. Alvarez-Bercedo, J. Murga, M. Carda, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5766–5769.
- [129] M. Dymák, J. Holeček, T. Lébl, *Main Group Met. Chem.* **2004**, 33–50.
- [130] J. C. Cochran, S. C. Bayer, J. T. Bilbo, M. S. Brown, L. B. Colen, F. J. Gaspirini, D. W. Goldsmith, M. D. Jamin, K. A. Nealy, *Organometallics* **1982**, *1*, 586–590.
- [131] C. Xie, J. Luo, Y. Zhang, S.-H. Huang, L. Zhu, R. Hong, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2386–2390.
- [132] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599–617.
- [133] Y.-S. Hon, Y.-W. Liu, C.-H. Hsieh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4837–4860.
- [134] H. Knust, R. W. Hoffmann, *HCA* **2003**, *86*, 1871–1893.
- [135] D. R. Carbery, S. Reignier, J. W. Myatt, N. D. Miller, J. P. A. Harrity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2584–2587.
- [136] K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1863–1866.
- [137] D. Seyferth, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2133–2136.
- [138] H.-X. Huo, J. R. Duvall, M.-Y. Huang, R. Hong, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 303–320.
- [139] P. Jain, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884–11886.
- [140] D. Chen, G. Xu, Q. Zhou, L. W. Chung, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9767–9770.
- [141] M. E. Hayes, H. Shinokubo, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3917–3920.
- [142] Klangwart N., *geplante Doktorarbeit*, Philipps-Universität Marburg (Lahn), **voraussichtlich 2022**.
- [143] R. Armstrong, V. Aggarwal, *Synthesis* **2017**, *49*, 3323–3336.
- [144] G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6560–6561.

-
- [145] Klangwart N., *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg (Lahn), **2018**.
- [146] F. Möller, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg (Lahn), **2021**.
- [147] T. Mendgen, T. Scholz, C. D. Klein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5757–5762.
- [148] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.
- [149] S. Yamashita, Y. Ishihara, H. Morita, J. Uchiyama, K. Takeuchi, M. Inoue, M. Hiramata, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 357–364.
- [150] G. H. Posner in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2004**, 1–114.
- [151] D. Ma, B. Zou, G. Cai, X. Hu, J. O. Liu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7615–7626.
- [152] J. T. Bagdanoff, D. C. Behenna, J. L. Stockdill, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2101–2104.
- [153] R. Bartholomäus, F. Dommershausen, M. Thiele, N. S. Karanjule, K. Harms, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7423–7436.
- [154] S. Athe, A. Sharma, K. Marumudi, S. Ghosh, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6769–6779.
- [155] H. Fuwa, S. Noji, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5354–5357.
- [156] J. Mulzer, E. Öhler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3842–3846.
- [157] S. Sumimoto, M. Kobayashi, R. Sato, S. Shinomiya, A. Iwasaki, S. Suda, T. Teruya, T. Inuzuka, O. Ohno, K. Suenaga, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1187–1190.
- [158] H. W. Joo, B. S. Lee, Y. M. Pyun, D.-H. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2018**, *39*, 8–9.
- [159] G. Valot, J. Garcia, V. Duplan, C. Serba, S. Barluenga, N. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5391–5394.
- [160] C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, R. Sood, G. Peruzzotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 857–865.
- [161] A. G. Pernet, H. Nakamoto, N. Ishizuka, M. Aburatani, K. Nakahashi, K. Sakamoto, T. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3933–3936.
- [162] M. Cases, F. G.-L. de Turiso, M. S. Hadjisoteriou, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2786–2804.
- [163] H. Li, J. Zheng, S. Xu, D. Ma, C. Zhao, B. Fang, X. Xie, X. She, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2519–2522.
- [164] V. Caprio, J. Mann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3151–3156.
- [165] D. W. Jeffery, M. V. Perkins, J. M. White, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1581–1584.
- [166] H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215–4217.
- [167] P. A. Evans, W. J. Andrews, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5426–5429.

- [168] Y. Kitabayashi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2862–2864.
- [169] X. Zhang, C. Zhang, X. Wang, G. Liang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3357–3360.
- [170] G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705–3716.
- [171] H. Xue, P. Gopal, J. Yang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8933–8945.
- [172] D. Chen, X.-M. Li, H.-M. Liu, M.-M. Li, Y.-X. Cheng, H.-B. Qin, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2877–2879.
- [173] P. A. Clarke, A. P. Cridland, G. A. Rolla, M. Iqbal, N. P. Bainbridge, A. C. Whitwood, C. Wilson, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7812–7821.
- [174] R. A. Fernandes, V. P. Chavan, A. Panja, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 2103–2108.
- [175] F.-X. Wang, J.-Y. Du, H.-B. Wang, P.-L. Zhang, G.-B. Zhang, K.-Y. Yu, X.-Z. Zhang, X.-T. An, Y.-X. Cao, C.-A. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4282–4285.
- [176] P. Lu, Z. Gu, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14552–14555.
- [177] E. G. Nolen, A. J. Kurish, J. M. Potter, L. A. Donahue, M. D. Orlando, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3383–3386.
- [178] B.-F. Sun, C.-L. Wang, R. Ding, J.-Y. Xu, G.-Q. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2155–2158.
- [179] K. Ohba, M. Nakata, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2890–2893.
- [180] C. S. Barry, J. D. Elsworth, P. T. Seden, N. Bushby, J. R. Harding, R. W. Alder, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3319–3322.
- [181] J. S. Clark, G. Yang, A. P. Osnowski, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1460–1463.
- [182] S. B. Markad, N. P. Argade, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5470–5473.
- [183] A. P. Thottumkara, T. Kurokawa, J. Du Bois, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2686–2689.
- [184] H. Fuwa, N. Ichinokawa, K. Noto, M. Sasaki, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2588–2607.
- [185] M. A. Evans, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3371–3373.
- [186] S. Specklin, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3302–3308.
- [187] F. Kolar, *geplante Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg (Lahn), **voraussichtlich 2022**.
- [188] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.
- [189] T. Watzenborn, *geplante Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg (Lahn), **voraussichtlich 2022**.
- [190] U. Wong, R. J. Cox, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4926–4929.
- [191] L. Faissat, K. Martin, C. Chavis, J.-L. Montéro, M. Lucas, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 325–334.

- [192] Thibonnet J., Abarbri M., Parrain J.-L., Duchêne A., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4433–4441.
- [193] L. P. Wang L., Menche D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9270–9273.
- [194] J. S. Stehouwer, L. M. Daniel, P. Chen, R. J. Voll, L. Williams, S. J. Plott, J. R. Votaw, M. J. Owens, L. Howell, M. M. Goodman, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5549–5557.
- [195] I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, P. Maltas, O. Loiseleur, J. Genovino, C. Moessner, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5861–5872.
- [196] L. Miranda, M. Vasconcellos, *Synthesis* **2004**, 1767–1770.
- [197] P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432–439.
- [198] J. D. White, L. Quaranta, G. Wang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1717–1728.
- [199] M. Penner, V. Rauniyar, L. T. Kaspar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14216–14217.
- [200] D. Zurwerra, F. Glaus, L. Betschart, J. Schuster, J. Gertsch, W. Ganci, K.-H. Altmann, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16868–16883.
- [201] C. Ensich, M. Hesse, *HCA* **2003**, *86*, 233–246.
- [202] S. G. Davies, O. Ichihara, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 216–227.
- [203] C. He, D. Chang, J. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1347–1351.
- [204] S. Sadhukhan, G.-F. Zhang, G. P. Tochtrop, *ACS Chem Biol* **2014**, *9*, 1706–1711.
- [205] P. Wipf, J. Xiao, S. J. Geib, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1605–1613.
- [206] K. Ikeuchi, K. Murasawa, H. Yamada, *Synlett* **2019**, *30*, 1308–1312.
- [207] H. Tokuyama, K. Okano, H. Fujiwara, T. Noji, T. Fukuyama, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 560–572.
- [208] G. A. Molander, B. Canturk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2135–2138.
- [209] L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, I. Schuberth, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1191–1200.
- [210] C. W. Schimelpfenig, R. R. Ford, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1210–1212.
- [211] N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, M. Nakano, H. Mori, S. Katsumura, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949–7959.
- [212] J. T. Trotta, M. Jin, K. J. Stawiasz, Q. Michaudel, W.-L. Chen, B. P. Fors, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 2730–2737.
- [213] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.
- [214] X-Area Pilatus3_SV, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.
- [215] X-Area Recipe, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2015**.
- [216] X-Area Integrate, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.
- [217] X-Area LANA, STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, **2016**.

-
- [218] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr A Found Adv* **2015**, *71*, 3–8.
- [219] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
- [220] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8.
- [221] K. Brandenburg, *Diamond - Crystal and Molecular Structure Visualization*, Crystal Impact - Dr. H. Putz & Dr. K. Brandenburg GbR, Bonn, Germany, **2014**.
- [222] C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich, *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, *44*, 1281–1284.
- [223] APEX3, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2018**.
- [224] SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2016**.
- [225] L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke, *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3–10.

Erklärung

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation

„Totalsynthese von Collinolacton:

Darstellung des vollständigen, tricyclischen Kohlenstoffgerüsts“

selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe Dritter angefertigt und andere als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Dritte waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Dissertation nicht beteiligt; insbesondere habe ich hierfür nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Kein Teil dieser Arbeit ist in einem anderen Promotions- oder Habilitationsverfahren verwendet worden. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift (Juliane Gaß)