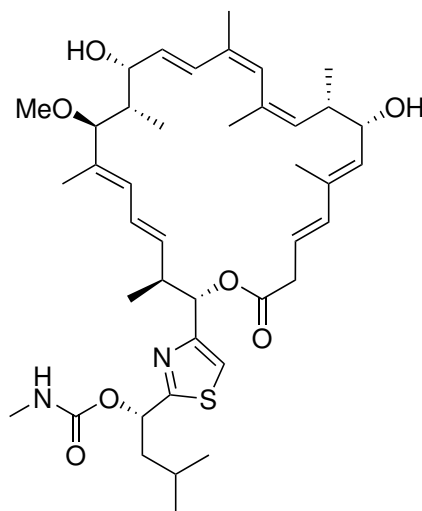


Totalsynthese von Archazolid F und Strukturanaloga



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Stephan Scheeff

aus Esslingen a.N.

Bonn, 2018

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Menche

2. Gutachter: Prof. Dr. Arne Lützen

Tag der Promotion: 14. September 2018

Erscheinungsjahr: 2018

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2015 bis Dezember 2017 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Anleitung von Professor Dr. Dirk Menche angefertigt.

Leitung: Prof. Dr. Dirk Menche

Korreferat: Prof. Dr. Arne Lützen

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

S. Scheeff, D. Menche, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1085–1098.

Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Dirk Menche für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Unterstützung bei der Themenwahl und der Forschung bedanken. Insbesondere die hervorragende Ausstattung und das freundliche Arbeitsklima sollen nicht unerwähnt bleiben. Herrn Prof. Dr. Arne Lützen danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens. Ebenso möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen bedanken, insbesondere bei Solenne Rivière, Dr. Johal Ruiz, Simon Dedenbach, Jan Philipp Gölz, André Palm und Dominik Täffner, die durch ihre synthetischen Arbeiten an Archazoliden diese Dissertation mit ermöglicht haben.

Darüber hinaus möchte ich mich für die Unterstützung der analytischen Abteilung der Universität Bonn bedanken. Im Bereich der NMR Analyse danke ich Frau Dr. Senada Nozinovic, Karin Prochnicki, Hanelore Spitz und Ulrike Weynand für die Messungen der Substanzen. Ebenso bedanke ich mich bei Andreas J. Schneider für die Durchführung der HPLC Analysen und bei Frau Dr. Marianne Engeser, Christine Sondag, Karin Peters-Pflaumbaum und Nora Schocher für die massenspektrometrische Analysen, sowie bei Lilly Hofmann für die GC/MS Messungen. Allen danke ich für den freundlichen und unkomplizierten Kontakt.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen bedanken, die am Kekulé Institut in der Verwaltung, in den Werkstätten, in der ZVE und in der Glasbläserei arbeiten und dadurch die Forschung am Institut mit ermöglichen.

Weiter möchte ich mich bei Paul R. Wosniok und Alexandra Scheeff für das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für ihre Unterstützung bedanken.

Abkürzungsverzeichnis

5-LO Arachidonat-5-Lipoxygenase	DMEA Dimethylethylamin
18-c-6 18-Krone-6	DMF Dimethylformamid
Ac Acetyl	DMB 3,4-Dimethoxybenzyl
Ac₂O Essigsäureanhydrid	DMP Dess-Martin-Periodinan
AIBN Azo-bis(<i>iso</i> -butylnitril)	DMSO Dimethylsulfoxid
Äq. Äquivalente	DMPU Dimethylpropylenharnstoff
ATPase Adenosintriphosphatase	dr Diastereomerenverhältnis
Bn Benzyl	EDC 1,2-Dichlorethan
Boc <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	ee Enantiomerenüberschuss
BOP Castros Reagenz	EI Elektronenionisation
brsm based on recovered starting material	EPR paramagnetische Elektronenresonanz
Bz Benzoyl	eq equivalents
bzw. beziehungsweise	er Enantiomerenverhältnis
calcd. calculated	ESI Elektronenspray-Ionisation
CAN Ammoniumcernitrat	et al. und andere
CBS Corey-Bakshi-Shibata	EtAc Essigsäureethylester
CDI 1,1'-Carbonyldiimidazol	FXR Farnesoid X Rezeptor
cHex Cyclohexyl	G-II Grubbs Katalysator 2te Generation
CoA Coenzym A	Glc Glukose
COSY Korrelationspektroskopie	HG-II Hoveyda-Grubbs Katalysator 2te Generation
COX Cyclooxygenase	HLE humane Leukozytenelastase
Cp Cyclopentadienyl	HMBC Hetero Multiple-Bond Coherence
CSA Camphersulfonsäure	HMPA Hexamethylphosphorsäuretriamid
CyHex Cyclohexan	HMQC Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
DABCO 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	HPLC Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	HRMS Hochaufgelöste Massenspektrometrie
DCC <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	HWE Horner-Wadsworth-Emmons
DCM Dichlormethan	IBX 2-Iodoxybenzoesäure
DDQ 2,3-Dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzochinon	IC₅₀ mittlere inhibitorische Konzentration
DH Dehydrogenase	lpc Isopinocampheyl
DIAD Di- <i>i</i> -propylazodicarboxylat	KHMDS Kaliumhexamethyldisilazid
DIPEA Di- <i>i</i> -Propylethylamin	LDA Lithiumdiisopropylamid
DMAP 4-(Dimethylamino)-pyridin	LiHMDS Lithiumhexamethyldisilazid

MS	Molekularsieb <i>oder</i> Massenspektrometrie	Ts	Tosyl
Ms	Mesyl	ü.N.	über Nacht
n.b.	nicht bestimmt	ÜZ	Übergangszustand
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	z.B.	zum Beispiel
NG	Nitro-Grela Katalysator		
NMR	Kernspinresonanz		
NR	Nebenreaktion		
MCB	Chlorbenzol		
MNBA	2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid		
MOM	Methoxymethyl		
mPGES	mikrosomale Prostaglandin E Synthase		
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid		
NOE	Kern-Overhauser-Effekt		
PE	Petrolether		
Ph	Phenyl		
PIFA	[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol		
Piv	Pivalat		
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl		
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptorer		
py	Pyridin		
RCM	Ringschlussmetathese		
RRCM	Relay-Ringschlussmetathese		
resp.	respektive		
RT	Raumtemperatur		
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin		
SAR	Strukturaktivitätsbeziehung		
SEM	Standardfehler		
SG	Schutzgruppe		
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid		
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl		
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TCA	Trichloroacetimidat		
TES	Triethylsilyl		
Tf	Triflyl		
THF	Tetrahydrofuran		
TIPS	Tri- <i>i</i> -propylsilyl		
TLC	Dünnschichtchromatographie		
TMS	Trimethylsilyl		
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat		

Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Die Naturstofffamilie der Archazolide	1
1.2 Die V-ATPasen	3
1.3 Zielsetzung	4
2 Kenntnisstand	7
2.1 Strukturaktivitätsbeziehungen	7
2.2 Bisherige Total- und Fragmentsynthesen der Archazolide	9
2.2.1 Menches Totalsynthese von Archazolid A (2) und B (3)	9
2.2.2 Trauners Totalsynthese von Archazolid B (3)	13
2.2.3 O'Neils synthetische Arbeiten zu Dihydroarchazolid B (11)	16
2.2.4 Zusammenfassung	19
2.3 Synthese des südlichen Thiazolfragments	20
3 Synthetische Arbeiten zum Aufbau von Archazoliden	23
3.1 Retrosynthetische Analyse	23
3.1.1 Erste Generation	24
3.1.2 Zweite Generation	25
3.1.3 Dritte Generation	26
3.2 Schlüsselschritte der Totalsynthese	27
3.2.1 Olefinierungsmethoden zum Aufbau des 3,5-Diens und 9,11,13-Triens	27
3.2.2 Stereoselektive Aldolreaktion zum Aufbau der C-7/C-8 Einheit	34
3.2.3 Stereoselektiver Aufbau der C-15–C-17 Einheit	36
3.2.4 Verknüpfung mit dem Südostfragment mittels Aldolkondensation	38
3.2.5 Methylierung von C-17-OH	42
3.2.6 Makrolaktonisierung und Veresterung	45
3.2.7 Ringschlussmetathese zum Makrozyklus	48
3.2.8 Schutzgruppenkonzept	54
3.3 Zusammenfassung	60
4 Totalsynthese von Archazolid F (1)	61
4.1 Totalsynthese mittels Ringschlussmetathese	61
4.1.1 Synthese des Nordfragments 166	61
4.1.2 Synthese des Thiazolfragments 94	62
4.1.3 Abschluss der Totalsynthese	64
4.2 Beiträge zur Totalsynthese (RCM)	67

4.3	Beiträge zur Totalsynthese (Makrolaktonisierung)	68
4.3.1	Synthese des Nordfragments 165	68
4.3.2	Kupplung des Nordfragments 165 mit authentischem Thiazolfragment 91	70
4.3.3	Kupplung des Nordfragments 165 mit vereinfachtem Südfragment 239	71
4.4	Zusammenfassung	72
5	Synthese von Strukturanaloga	73
5.1	Totalsynthese von Desmethylarchazolid F (86)	73
5.2	Totalsynthese von Archazolog F ₁ (207)	75
5.3	Beiträge zur Totalsynthese von Archazolog F ₂ (246)	76
5.4	Zusammenfassung	78
6	Derivatisierung von Archazolid A (2) und Archazolid B (3)	79
6.1	Biomimetische Synthese von Archazolid F (1)	80
6.2	Kinetische Analyse der DBU katalysierten Doppelbindungs migration	84
6.3	Synthese von <i>iso</i> -Archazolid A ₁ (259) und A ₂ (260)	85
6.4	Zusammenfassung	88
7	Zusammenfassung und Ausblick	89
7.1	Biologische Aktivität der synthetisierten Stoffe	89
7.2	Ausblick	90
7.3	Zusammenfassung	92
8	Experimenteller Teil	95
8.1	General Methods	95
8.2	Total Synthesis of Archazolid F (1)	98
8.2.1	Synthesis of the Northern Fragment (166)	98
8.2.2	Synthesis of the South-Western Fragment (94)	111
8.2.3	Completion of the Total Synthesis of Archazolid F (1)	122
8.3	Studies Towards the Total Synthesis of Archazolid F (1): RCM Approach	141
8.3.1	Coupling with Authentic DMB Protected Fragment 93	141
8.4	Studies Towards the Total Synthesis of Archazolid F (1): Esterification Approach	151
8.4.1	Synthesis of the Key Fragment 165	151
8.4.2	Coupling with the Authentic Fragment 91	179
8.4.3	Coupling with Simplified South-Western Fragments	185
8.5	Total Synthesis of Archazolid Structure Analogs	196
8.5.1	Synthesis of Archazolog F ₁ (207)	196
8.5.2	Possible Side Products in RCM	208
8.5.3	Synthesis of Desmethyl Archazolid F (86)	212
8.5.4	Towards the Synthesis of Archazolog F ₂ (246)	220
8.6	Derivatization of Archazolid A (2) and B (3)	227
8.6.1	Semi-Synthesis of Archazolid F (1)	227
8.6.2	Synthesis of <i>iso</i> -Archazolid A ₁ (259) and A ₂ (260)	233
8.7	Kinetic Analysis of DBU Isomerization	237
8.8	NOESY Studies: <i>iso</i> -Archazolid A ₁ (259) and A ₂ (260)	242
8.8.1	Predicted Parameters	242

8.8.2	Experimental Parameters	243
8.8.3	Copies of Calculated Clusters	246
9	Spektrenanhang	265
10	Literaturverzeichnis	555

Kurzzusammenfassung

Seit ihrer Isolierung spielten die Archazolide^[1] (siehe Abbildung 1) eine wichtige Rolle in der Erforschung der V-ATPase.^[2] Nach der Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration^[3] gelang es den Arbeitsgruppen Menche und Trauner die Archazolide A (I) und B (II) 2007 totalsynthetisch darzustellen.^[4]

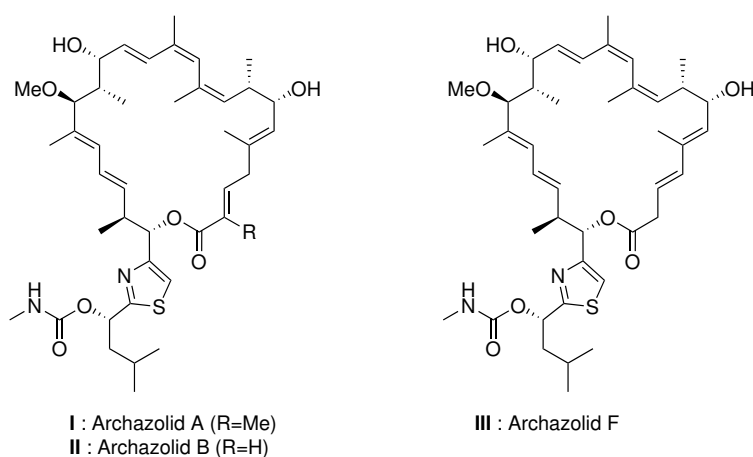


Abbildung 1. Darstellung einiger Archazolide: Archazolid A (I) und B (II) wurden bereits totalsynthetisch dargestellt, die Totalsynthese von Archazolid F (III) ist Teil dieser Arbeit.

Totalsynthese von Archazolid F

Für ein besseres Verständnis der biologischen Aktivität and der Strukturwirkungsbeziehungen wurde ein neuer synthetischer Zugang zu dem polyketidischen Grundgerüst über eine Ringschlussmetathese (RCM) entwickelt und für die Totalsynthese von Archazolid F (III), sowie für die Synthese neuer Strukturanaloga verwendet.

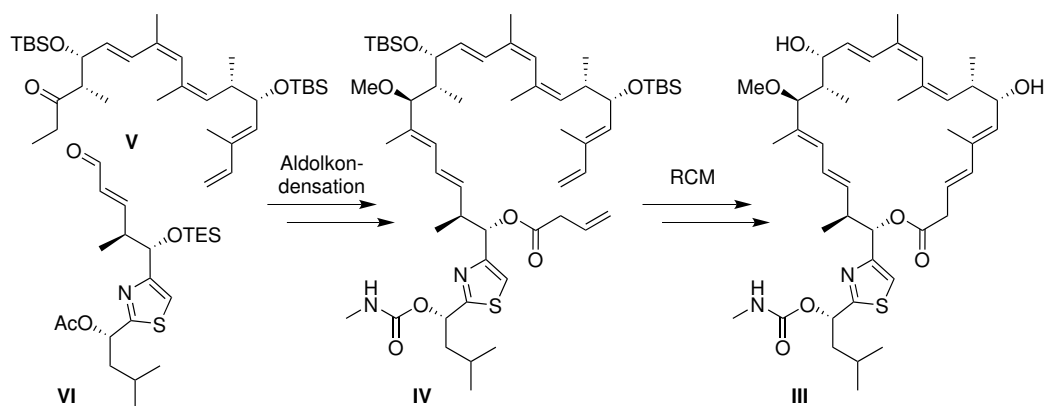
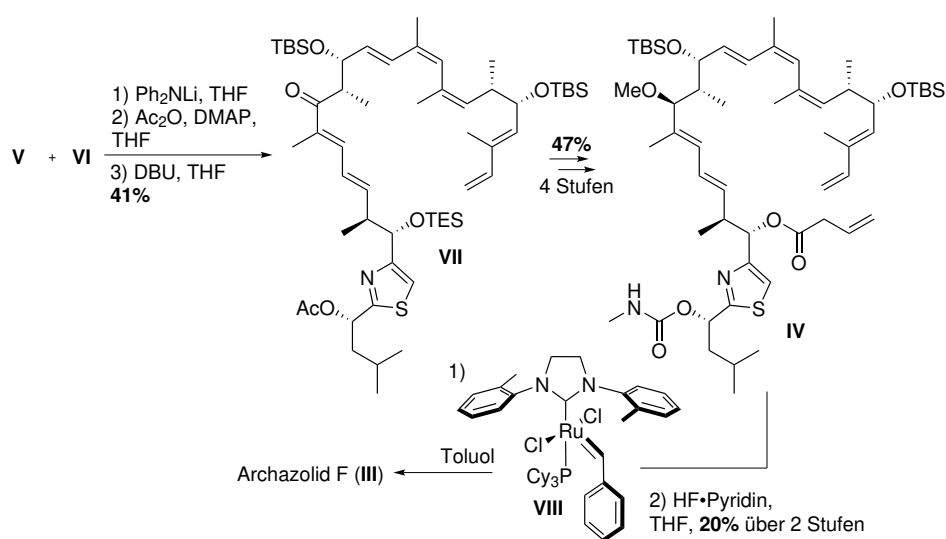


Abbildung 2. Totalsynthese von Archazolid F (III).

Wie in Abbildung 2 gezeigt wurde Archazolid F (**III**) durch eine RCM des Fragments **IV** dargestellt. Dieses Fragment konnte über die Kupplung der beiden Hauptfragmente **V** und **VI** durch eine Aldolkondensation synthetisiert werden. Dieses modulare Vorgehen erlaubte ebenso die Synthese von Archazolidstrukturanaloga über das Ersetzen des Südwestfragments **VI** durch vereinfachte Fragmente.

Die Synthese der beiden Hauptfragmente wurde erfolgreich durchgeführt. Das Nordfragment **V** konnte dabei in 27% Ausbeute (über alle Stufen) in ausreichender Menge (>1 g) in einer robusten und skalierbaren Route synthetisiert werden. Die (*E*)-selektive Aldolkondensation mit Ph_2NLi erlaubte die Kupplung der beiden Hauptfragmente zum Enon **VII** (siehe Schema 1). Nach stereoselektiver Reduktion mit NaBH_4 , Methylierung und Schutzgruppenmanipulation konnte der RCM-Präkursor **IV** dargestellt werden. Die abschließende RCM war nach intensiven Untersuchungen an einem Modellsystem erfolgreich. Der [Ru]-Katalysator **VIII**^[5] zeigte die besten Ergebnisse und führte nach finaler Entschützung zu Archazolid F (**III**), das über 25 Stufen in 1% Ausbeute (längste lineare Sequenz) erhältlich war.

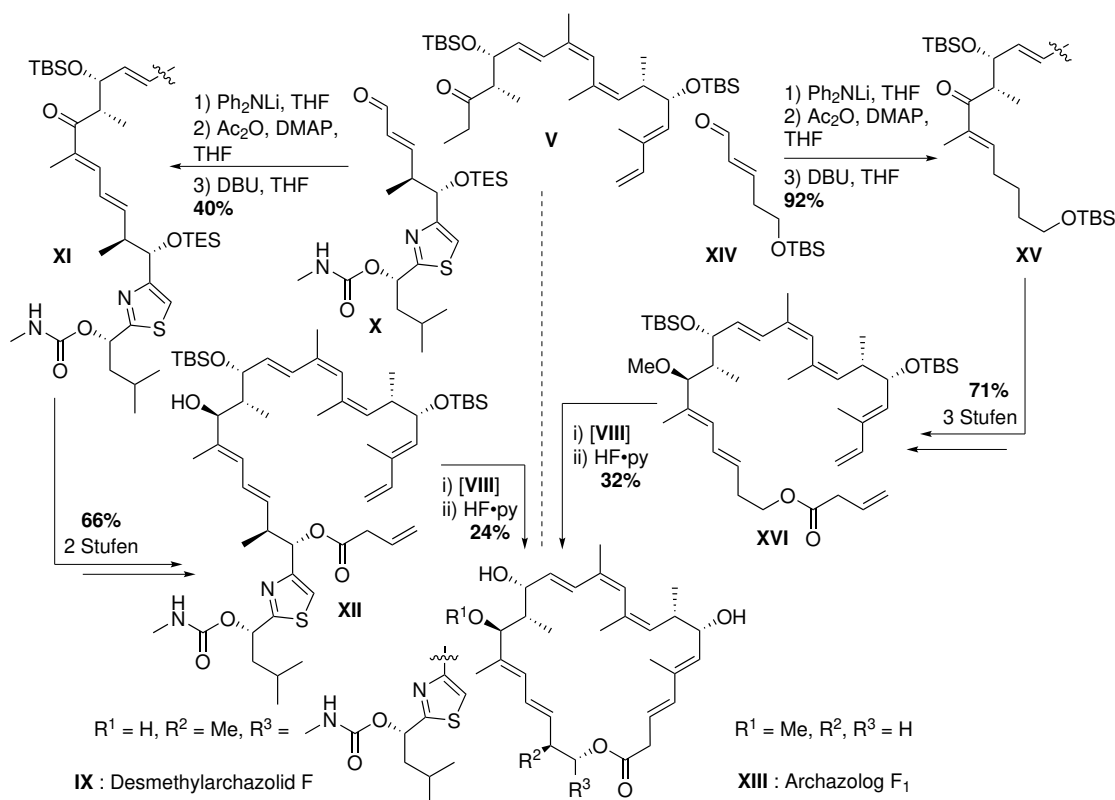


Schema 1. Die Kupplung der beiden Hauptfragmente **V** und **VI** sowie der Abschluss der Totalsynthese von Archazolid F (**III**).

Totalsynthese von Strukturanaloga

Dieser Ansatz erlaubte die Synthese von Strukturanaloga wie in Schema 2 gezeigt. Die Synthese von Desmethylarchazolid F (**IX**) konnte mit dem südwestlichen Fragment **X** realisiert werden. Nach Kupplung der beiden Hauptfragmente zum Enon **XI**, konnte der RCM-Präkursor **XII** in zwei Stufen hergestellt werden. Metathese und Entschützung lieferten das Strukturanaloga **IX**.

Ein anderes Analogon, Archazolog F₁ (**XIII**) würde über ein drastisch vereinfachtes Südfragment **XIV** hergestellt. Nach Aldolkondensation zu **XV**, wurde Fragment **XVI** in drei Schritten gewonnen. Der Ringschluss durch Metathese und anschließende Entschützung führte zu Archazolog F₁ (**XIII**).



Schema 2. Synthese zweier neuartiger Strukturanaloga durch Ringschlussmetathese.

Ausblick

Diese Arbeit beschreibt die erste Totalsynthese von Archazolid F (**III**). Der gezeigte synthetische Ansatz erlaubt die Synthese weiterer Strukturanaloga, die in biologischen Untersuchungen versprechende Aktivitäten zeigen. Das Ziel zukünftiger Forschung ist die weitere synthetische Vereinfachung von Strukturanaloga, um neue potente V-ATPase Inhibitoren darzustellen. Ein Hauptfokus sollte nun in der Minimierung der Syntheschritte nach erfolgter Kupplung der Hauptfragmente und in der Entwicklung neuer Strukturanaloga mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften liegen.

Literatur

- [1] a) F. Sasse, H. Steinmetz, G. Hoefle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 520; b) N. Horstmann, S. Essig, S. Bockelmann, H. Wieczorek, M. Huss, F. Sasse, D. Menche, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1100.
- [2] a) S. Bockelmann, D. Menche, S. Rudolph, T. Bender, S. Grond, P. von Zezschwitz, S. P. Muench, H. Wieczorek, M. Huss, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 38304; b) K. von Schwarzenberg, R. M. Wiedmann, P. Oak, S. Schulz, H. Zischka, G. Wanner, T. Efferth, D. Trauner, A. M. Vollmar, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 1385; c) J. P. Gözl, S. Bockelmann, K. Mayer, H.-J. Steinhoff, H. Wieczorek, M. Huss, J. P. Klare, D. Menche, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 420
- [3] J. Hassfeld, C. Farès, H. Steinmetz, T. Carlomagno, D. Menche, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4751.
- [4] a) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100-6101; b) P.A. Roethle, I.T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960; c) D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220.
- [5] I.C. Stewart, T. Ung, A.A. Pletnev, J.M. Berlin, R.H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589.

1 Einleitung

Der Aufbau von Naturstoffen durch die chemische Totalsynthese ist eine interessante und herausfordernde Disziplin innerhalb der chemischen Wissenschaft. Sie erlaubt den Zugang zu biologisch aktiven Substanzen und Medikamenten, ebenso wie zu Duft-, Riech- und Farbstoffen (siehe Abbildung 1.1).^[1,2] Insbesondere die Gruppe der sekundären Metabolite besitzt eine reichhaltige Vielfalt an Strukturelementen und biologischer Aktivitäten.^[3] Die zum Teil einzigartigen Strukturen dieser Naturstoffe führen zur Entwicklung und Anwendung neuer synthetischer Methoden, die beim totalsynthetischen Aufbau deren Eignung bestätigen und eindrucksvoll untermalen können.

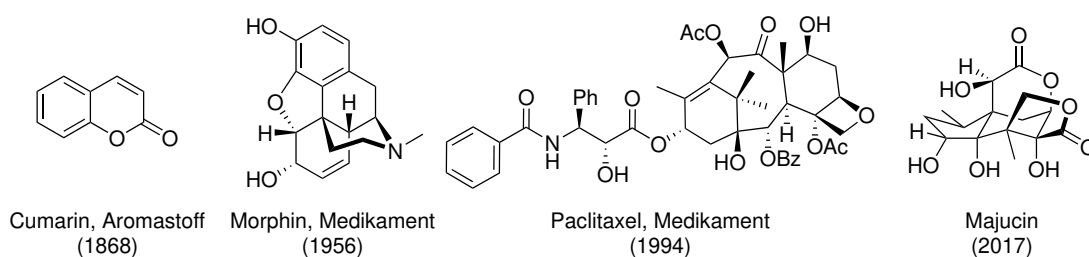


Abbildung 1.1. Beispiele einiger durch Totalsynthese hergestellter Naturstoffe unterschiedlicher Komplexität. In Klammern jeweils das Jahr der ersten Totalsynthese.^[4–7]

Naturstoffe können unter anderem aus Bakterien, Pflanzen, Pilzen und Tieren isoliert werden. Nach Charakterisierung und Bestimmung der Struktur motiviert eine hohe biologische Aktivität, die industrielle Nachfrage oder die einzigartige Komplexität der Struktur^[8] Forscherinnen und Forscher zur Totalsynthese des Stoffes. Neben der chemischen Synthese bildet die Isolierung von Naturstoffen aus gezielt gentechnisch veränderten Bakterien und Hefen einen neuen und schnellen Zugang zu den seltenen Metaboliten. Demgegenüber stehen weitere Vorteile einer totalsynthetischen Vorgehensweise. Sie ist bis heute eine wichtige Methode, um die absolute und relative Konfiguration der Molekülstruktur zu belegen,^[9–13] wird aber auch in diesem Fall immer mehr durch moderne Analysemethoden ersetzt.^[14] Weiter können durch modulare Totalsynthesen Strukturanaloga der Naturstoffe hergestellt werden, die schneller und preiswerter zugänglich sind und durch die Beobachtung der Veränderung der biologischen Aktivität einen tieferen Einblick in den Wirkungsmechanismus eines Stoffes bereiten.^[15–17]

1.1 Die Naturstofffamilie der Archazolide

Das in dieser Arbeit besprochene Archazolid F (**1**) gehört zur Naturstofffamilie der Archazolide. Die polyketidische Naturstoffklasse^[18] umfasst heute, wie in Abbildung 1.2 dargestellt, neben dem bereits erwähnten Archazolid F (**1**) fünf weitere bekannte Vertreter.

Erstmals erwähnt wurden Archazolide als 1993 Höfle *et al.*^[19] von der Isolierung von Archazolid A (**2**) aus dem Myxobakterium *Archangium gephyra* berichtete. Die absolute und relative Konfiguration war zu diesem Zeitpunkt und nach der Isolierung von Archazolid B (**3**)^[20] unbekannt. Diese wurde 2006 mithilfe von NMR-Analysen, Molekülmodellierung und chemischer Derivatisierung publiziert^[21] und durch zwei

Totalsynthesen von Menche *et al.* und Trauner *et al.* von Archazolid A (**2**) und B (**3**) abgesichert.^[22–24] Im gleichen Jahr wurde von der Isolierung des ersten glycosidierten Vertreters, Archazolid C (**4**),^[25] sowie von der Entdeckung von Archazolid D (**5**) berichtet.^[26] Schließlich wurde im Jahr 2011 neben Archazolid E (**6**) das hier besprochene Archazolid F (**1**) zum ersten Mal beschrieben.^[27]

Die Architektur der Archazolide ist geprägt durch ein Makrolakton der Ringgröße 24, welches 7 interne Doppelbindungen trägt, darunter das charakteristische 9,11,13-(*Z,Z,E*)-Trien. Weiter besitzen alle Archazolide jeweils acht innerhalb der Familie der Archazolide identische Stereozentren und eine Thiazolseitenkette mit einem Carbamatrest. Strukturell unterscheiden sich die Archazolide A-E an ihrem Methyl- und Hydroxylsubstitutionsmuster des Grundgerüsts. Im Gegensatz dazu trägt Archazolid F (**1**) als einziger Vertreter der Archazolide ein 3,5-Dien, welches strukturell durch Doppelbindungsmigration des Enoats in Archazolid B (**3**) entsteht (*vice versa*).

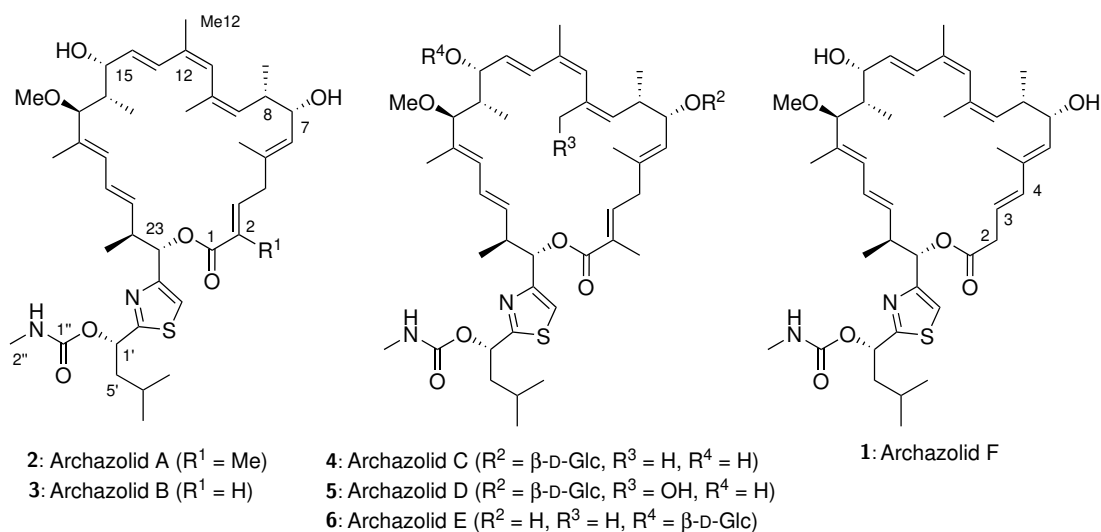


Abbildung 1.2. Familie der natürlich vorkommenden und bekannten Archazolide A-F (**2**, **3**, **4**, **5**, **6** und **1**).

Die komplexe Struktur polyketidischer Naturstoffe bleibt weiterhin eine Herausforderung für Synthesechemikerinnen und -chemiker und ist darüber hinaus ein Motor für die Entwicklung neuer Synthesestrategien.^[28–33] In vielen Fällen ist die Totalsynthese von entscheidender Bedeutung in der Bereitstellung eines in der Natur nur selten vorkommenden Naturstoffs und für die industrielle Produktion selbst hochkomplexer Polyketide.^[34,35] Diese Naturstoffe sind gleichzeitig zur Entdeckung und Evaluation neuer biologischer Targets von Bedeutung.^[36] Während die Isolierung von natürlichen Archazoliden die Verbindungen Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) in ausreichender Menge liefert, ist der Zugang zu Archazolid F (**1**) auf diesem Wege limitiert. So konnte bei einer 300 L Fermentation 240 mg Archazolid A (**2**) und 54 mg Archazolid B (**3**) erhalten werden^[20], während bei einer Fermentation gleicher Größe nur 1.0 mg Archazolid F (**1**) isoliert werden konnte.^[27] Die hohe biologische Aktivität (*vide infra*) und die geringe Verfügbarkeit macht Archazolid F (**1**) zu einem attraktiven Synthesziel.

Die Archazolide sind neben Bafilomycin A₁ und Apicularen A die potentesten V-ATPase Inhibitoren^[37] und zeigen eine inhibitorische Aktivität im niedrigstelligen (sub)nanomolaren Bereich. Gleichzeitig wird eine antiproliferative Aktivität gegenüber mehreren Zelllinien (L-929, 3Y1, A-594, M1) im ebenfalls nanomolaren Bereich beobachtet.^[27,38,39]

1.2 Die V-ATPasen

Vacuolar-Typ ATPasen (V-ATPasen) sind heteromultimere Proteine, die in vielen eukaryotischen Membranen als Protonenpumpen wirken.^[40,41] Strukturell sind die V-ATPasen aus zwei Regionen, der V_1 und der V_0 Region aufgebaut (siehe Abbildung 1.3)^[42] Die Hydrolyse von ATP innerhalb der V_1 Region führt zu einer Rotation der V_0 Region. Diese Region ist unter anderem aus mehreren identischen Proteinen der Untereinheit c aufgebaut. Durch diese Rotation wird der Protonentransport durch die Membran vermittelt. Archazolide binden reversibel an diese c-Untereinheit und inhibieren dadurch die Aktivität der V-ATPase.^[39,43,44]

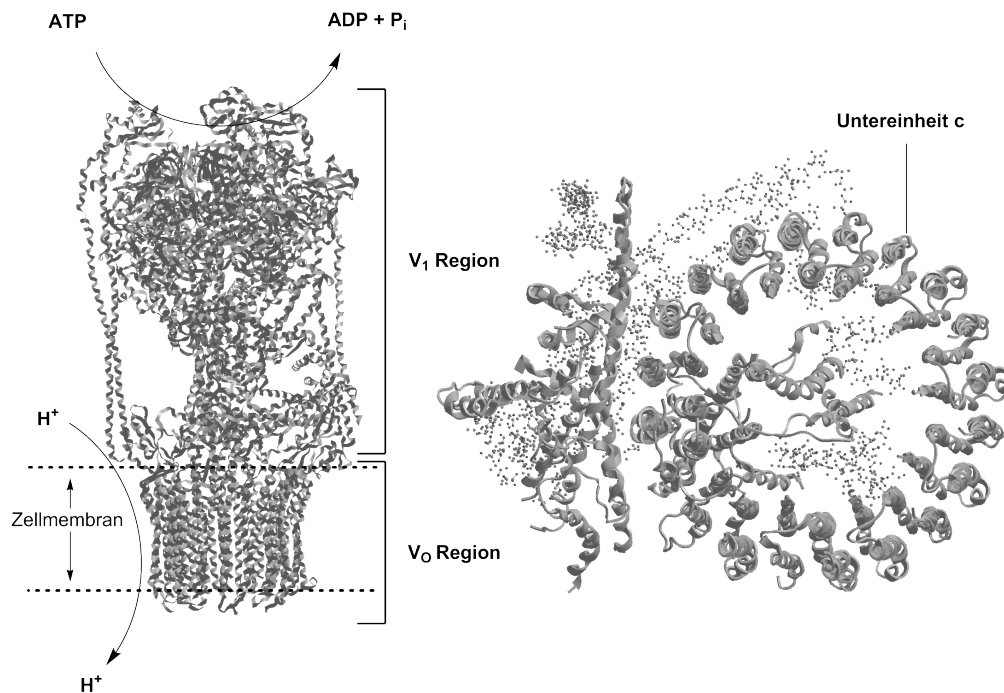


Abbildung 1.3. Struktur der V-ATPase aus Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*). Links ist der komplette Enzymkomplex abgebildet während auf der rechten Seite ein Ausschnitt aus der V_0 Region mit seinen c-Untereinheiten dargestellt ist. Die Strukturen wurden durch Elektronenmikroskopie ermittelt.^[42,45]

V-ATPasen sind im Körper bei vielen wichtigen Zellfunktionen beteiligt, unter anderem bei der pH-Kontrolle^[46] und beim Membrantransport, beim Proteinabbau, bei der Freisetzung von Neurotransmittern,^[47] bei der Urinacidifizierung^[48] und beim Knochenabbau.^[49] In den vergangenen Jahren konnte zudem eine Schlüsselrolle der V-ATPase bei der Krebsentwicklung und -ausbreitung beobachtet werden.^[50] Im Detail konnte durch die Inhibierung eine Verhinderung von Tumormetastasenbildung,^[51] eine Abschwächung der Cathepsin B Aktivierung (*in vivo*),^[52] eine Regulierung der Anoikis-Resistenz und damit der Metastasenbildung,^[53] eine Abschwächung der Trastuzumab-Resistenz von Brustkrebszellen,^[54] ein Eingreifen in den Eisenmetabolismus und damit einen therapeutischen Effekt bei Brustkrebs^[55] und eine Sensibilisierung von Tumorzellen im Zusammenhang mit dem MDM2 Antagonist Nutlin-3a^[56] beobachtet werden.

Basierend auf diesen Studien spielt die V-ATPase eine wichtige Rolle in der Erforschung neuer Methoden zur Krebsbekämpfung. Dabei könnten die Archazolide als bisher potenteste Inhibitoren zu einer wichtigen Leitstruktur bei der Entwicklung neuer Medikamente werden.

1.3 Zielsetzung

Archazolid F (**1**) ist somit ein interessantes und neuartiges Synthesziel. Im Vergleich zu den bisherigen Totalsynthesen von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) erlaubt die veränderte Grundstruktur an C-2–C-5 eine neue totalsynthetische Herangehensweise. Darüber hinaus ist Archazolid F (**1**) der bisher biologisch aktivste, aber auch seltenste Vertreter der Archazolide. Um den Naturstoff zu erhalten, werden zwei Vorgehensweisen, die totalsynthetische und die semisynthetische aus Archazolid B (**3**), untersucht. Darüber hinaus wird der Zugang zu neuartigen Strukturanaloga von Archazolid F (**1**) untersucht, um die Entwicklung biologisch aktiver Derivate voranzutreiben. Die vorliegende Arbeit kann daher in drei Themenkomplexe unterteilt werden.

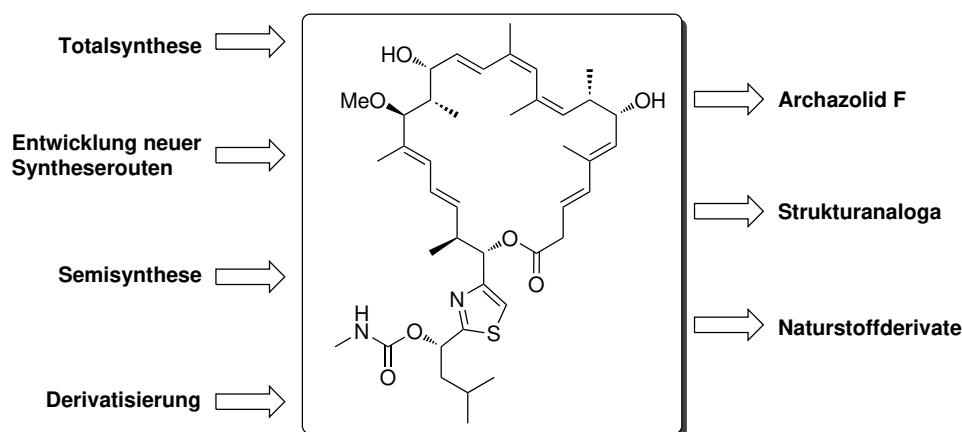


Abbildung 1.4. Schematische Übersicht über die Zielsetzung dieser Arbeit.

Totalsynthese von Archazolid F (1) Nachdem bereits Totalsynthesen von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) veröffentlicht wurden,^[22–24] soll der Aufbau von Archazolid F (**1**) an diese Synthesestrategien anschließen. Durch die Totalsynthese werden dann weitere biologische Untersuchungen ermöglicht. Gleichzeitig soll die Totalsynthese durch neue retrosynthetische Betrachtungen bisher unbekannte Möglichkeiten zum Aufbau des Polyketids aufzeigen und einen Beitrag zur Entwicklung neuer innovativer Syntheserouten leisten. Im Gegensatz zu vorherigen Totalsynthesen der anderen Archazolide ist dabei die Bestätigung der absoluten und relativen Konfiguration zweitrangig und die Syntheseroute soll daher frei von eventuellen Epimersynthesen geplant werden.

Totalsynthese von Strukturanaloga In diesem Zusammenhang soll durch die Totalsynthese ein Zugang zu einer ersten Generation von Strukturanaloga geschaffen werden. Dies wird direkt bei der Planung der Totalsynthese eine maßgebliche Rolle spielen. Diese Strukturanaloga werden sich im Gegensatz zu bisherigen Analoga, die größtenteils Derivate der Naturstoffe sind, strukturell stärker von Archazolid F unterscheiden. Gleichzeitig wird dadurch die Syntheseroute zu Archazolid F (**1**) bestätigt und validiert. Die gewonnenen Strukturanaloga sollen dann mit Hilfe unserer Kooperationspartnerinnen und -partner auf ihre biologische Aktivität untersucht werden, um den Einfluss der strukturellen Änderung auf die biologische Aktivität zu bestimmen. Ziel dieser Arbeit ist die Schaffung einer Grundlage zum Aufbau von Archazolid Strukturanaloga, die in künftigen Arbeiten mit kürzeren Syntheserouten erreicht werden können.

Derivatisierung von Archazolid A (2) und B (3) Durch die bessere natürliche Verfügbarkeit von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) soll ein direkter Zugang zu Archazolid F (**1**) aus Archazolid B (**3**)

untersucht werden. Diese Semisynthese von Archazolid F (**1**) soll in möglichst wenigen Schritten die Synthese größerer Mengen von Archazolid F (**1**) aus Archazolid B (**3**) ermöglichen. Des weiteren soll diese Methode dann auch auf Archazolid A (**2**) angewandt werden, um neuartige Archazoliderivate darzustellen.

2 Kenntnisstand

2.1 Strukturaktivitätsbeziehungen

Wie aus Tabelle 2.1 zu entnehmen ist, sind Archazolide A (**2**), B (**3**) und F (**1**) potente V-ATPase Inhibitoren im subnanomolaren Bereich. Dagegen sind die glycosidierten Naturstoffe C (**4**), D (**5**) und E (**6**) (siehe auch Abbildung 1.2 auf Seite 2) keine oder nur schwächere Inhibitoren der V-ATPase im mikromolaren Bereich. Der gleiche Trend ist auch bei der antiproliferativen Aktivität gegenüber L929 Zelllinien zu beobachten, bei der Archazolide F (**1**) die stärkste Aktivität im subnanomolaren Bereich besitzt und damit das aktivste der Archazolide ist.^[20,27,38]

Tabelle 2.1: Biologische Daten der natürlichen Archazolide A-F.^[27] [a]: 0.8 nmol/mg Enzym entsprechen 10 nM. [b]: DSM ACC 2 (Bindegewebe Maus). [c]: nicht bestimmt.

	IC ₅₀ V-ATPase [nmol/mg Enzym]	IC ₅₀ L-929 [nM] ^[b]
Archazolid A (2)	0.6 ^[a]	0.81
Archazolid B (3)	0.6	1.1
Archazolid C (4)	210	1600
Archazolid D (5)	1200	330
Archazolid E (6)	n.b. ^[c]	510
Archazolid F (1)	0.7	0.11

Neben den natürlichen Archazoliden gibt es nur wenige Derivate der Naturstoffe, die einen tieferen Einblick in die Strukturaktivitätsbeziehungen zulassen (siehe Abbildung 2.1). 15-Dehydro-Archazolide A (**7**) und Derivate des Typs **8** konnten durch eine Derivatisierung der jeweiligen Naturstoffe synthetisiert werden.^[57,58] Bei diesen Derivaten handelt es sich damit um eine Modifikation des Substitutionsmusters. Darüber hinaus gelang es der Arbeitsgruppe O'Neil das Analogon **9** totalsynthetisch herzustellen.^[59]

Tabelle 2.2: Biologische Daten von Archazolidderivaten.^[57,58] [a]: DSM ACC 2 (Bindegewebe Maus). [b]: nicht bestimmt.

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ V-ATPase [nmol/mg Enzym]	IC ₅₀ L-929 [nM] ^[a]
7	–	–	–	–	13	>5000
8a	Me	TBS	H	I	140	940
8b	Me	p-NBz	H	I	250	290
8c	Me	H	H	H	5	14
8d	H	II	II	I	>10000	n.b. ^[b]

15-Dehydro-Archazolide A (**7**) besitzt, wie in Tabelle 2.2 gezeigt, eine ähnliche V-ATPase Aktivität wie die Naturstoffe, überraschenderweise ist seine Aktivität gegenüber L-929 Zelllinien komplett verloren

gegangen. Demgegenüber wurde beobachtet, dass die 7-OH Derivate von Archazolid A **8a** und **b** eine erwartbare schlechtere V-ATPase Inhibierung zeigen, während das 1'-Descarbamoylderivat **8c** seine Aktivität weitestgehend behält. Beim wasserlöslichen Archazolid B 7,15-Diphosphatderivat **8d** konnte keine Inhibierung von V-ATPase nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2.2).

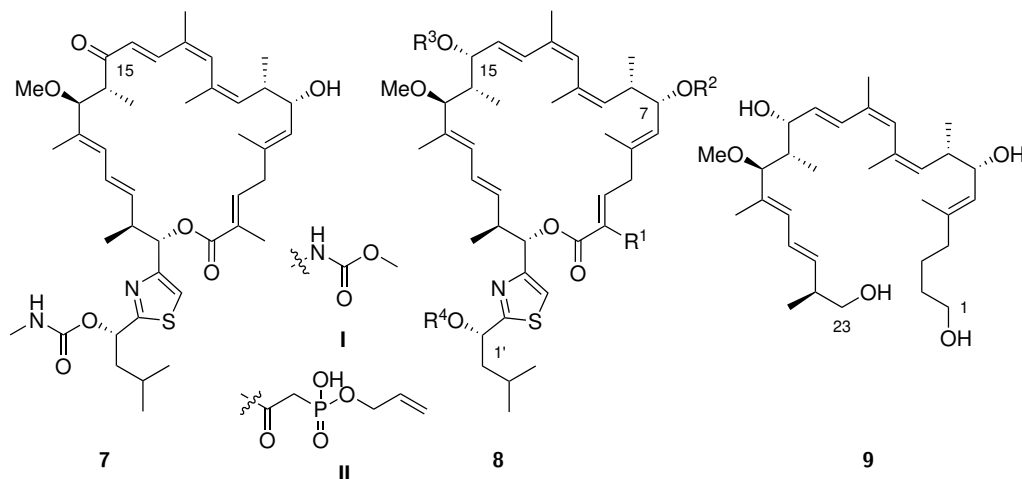


Abbildung 2.1. Struktur von Derivaten und Fragmenten natürlicher Archazolide.

Das C-1–C-23 Archazolidderivat **9** wurde nicht auf V-ATPase getestet. Dagegen wurde eine schwache Inhibierung (IC_{50} 25 μ M) gegenüber Sämlingen von *Arabidopsis* beobachtet, die indirekt auf eine Inhibierung der V-ATPase hinweist.^[59]

Neben der Inhibierung von V-ATPase wurden durch *in silico* Methoden weitere Targets der Archazolide (5-LO, mPGES-1, PPAR $_{\gamma}$, FXR, COX-2) vorhergesagt. Die gemessenen IC_{50} -Werte von Archazolid A (**2**) gegenüber dieser Targets zeigten jedoch nur eine moderate Aktivität im mikromolaren Bereich (von 0.2 μ M für FXR bis >10 μ M für COX-2).^[60]

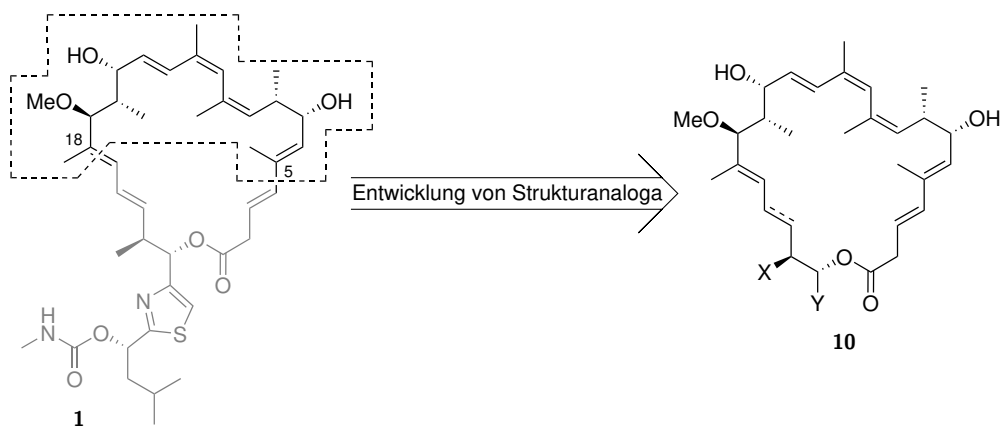


Abbildung 2.2. Entwicklung von Strukturanaloga des Typs **10** basierend auf SAR Daten und Untersuchungen zum Bindungsmodus.

Diese Beobachtungen in Kombination mit weiteren Ergebnissen im Zusammenhang mit Untersuchungen zum Bindungsmodus^[39] durch Molekülmodellierung^[43] und EPR Studien^[44] von Archazoliden zeigen, dass insbesondere die C-5–C-18 Region nur wenig Flexibilität bei der Entwicklung V-ATPase wirksamer Archazolide erlaubt, während die südliche Region variierbar sein könnte (siehe Abbildung 2.2). Daraus

wurde ein Modell entwickelt, bei dem die nördliche Region als das für die biologische Aktivität wichtige Strukturelement identifiziert wurde, welches bei der Synthese von Strukturanaloga möglichst identisch bleiben sollte. Dies führte zur Entwicklung der Strukturanaloga des Typs **10**, die in dieser Arbeit beschrieben werden sollen.

2.2 Bisherige Total- und Fragmentsynthesen der Archazolide

Die beschriebenen biologischen Eigenschaften in Kombination mit ihrer geringen natürlichen Verfügbarkeit, als auch ihr einzigartiges polyketidisches Grundgerüst haben dazu geführt, dass die Archazolide interessante Zielstrukturen für Syntheschemikerinnen und -chemiker darstellen. Während die Arbeitsgruppe Menche die erste Totalsynthese von Archazolid A (**2**) im Jahr 2007^[22] veröffentlichte, konnte Trauner *et al.* kurz darauf die Synthese von Archazolid B (**3**) beschreiben^[23]. Es folgte später die Totalsynthese von Archazolid B (**3**) von Menche *et al.*, die sich an die Synthese von Archazolid A (**2**) anlehnte.^[24] Die Arbeitsgruppe um Gregory O'Neil veröffentlichte unter anderem Fragmentsynthesen zu dem nicht natürlichen 2,3-Dihydroarchazolid B (**11**).^[59,61–64]

Wie in Abbildung 2.3 gezeigt, wurden bei den bisherigen Synthesen grundsätzlich verschiedene retrosynthetische Schnitte angewendet. Hervorzuheben ist, dass eine besondere Schwierigkeit bei allen Synthesen der Ringschluss darstellte. Insbesondere die reaktive Region C-2–C-5, die zur Isomerisierung neigt, ist eine synthetische Herausforderung. Während Menche *et al.* diese durch eine HWE-Makrozyklisierung löste und damit die C-2–C-3 Bindung erst zum Ende der Synthese aufbaute, wählten Trauner *et al.* eine ungewöhnliche Kita-Veresterung.^[65] O'Neil *et al.* umging diese Problematik bisher durch die Synthese des 2,3-Dihydroderivats **11**.

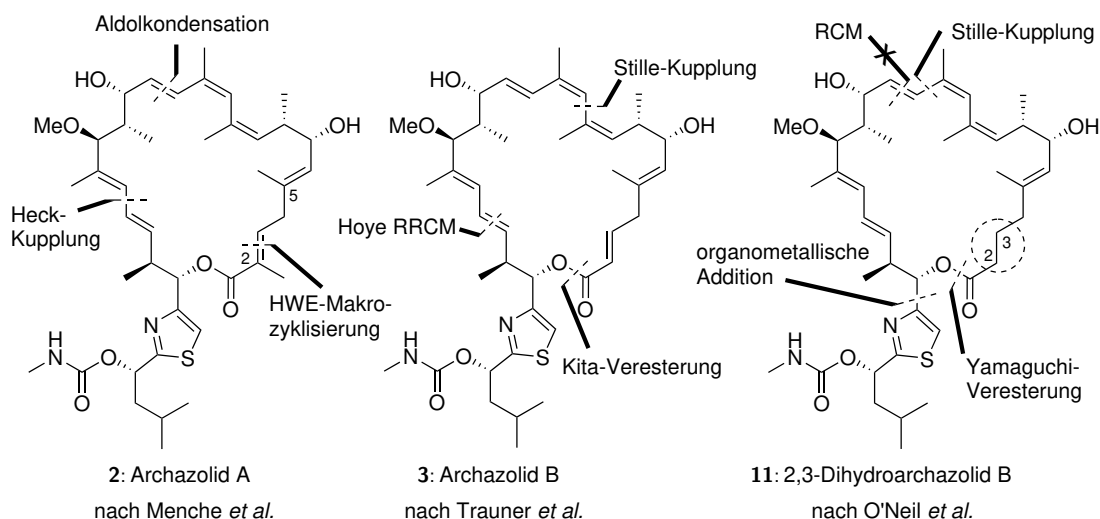


Abbildung 2.3. Übersicht über die Schlüsselschritte bei der Totalsynthese von Archazolid A (**2**), B (**3**) und der Fragmentsynthesen des Derivats 2,3-Dihydroarchazolid B (**11**).

2.2.1 Menches Totalsynthese von Archazolid A (**2**) und B (**3**)

Bei der Bestimmung der absoluten Konfiguration von Archazolid A (**2**) wurde im Falle der Verseifung des Makrolaktons eine Instabilität der C-2–C-5 Region und eine Isomerisierung zum β,γ -ungesättigten Carbonyl beobachtet.^[21] Daher wurde der Aufbau der C-2–C-5 Einheit direkt vor oder während des Ringschlusses vorgenommen. Die retrosynthetische Analyse (Abbildung 2.4) zeigt, dass die Totalsynthese

durch die Kupplung von vier Hauptfragmenten realisiert wurde. Nachdem Keton **12** mit Aldehyd **13** über eine Aldolkondensation verknüpft wurde, folgte eine Heck-Kupplung mit Fragment **14**. Anschließende Veresterung mit Säure **15** bereitete die finale HWE-Makrozyklisierung vor.

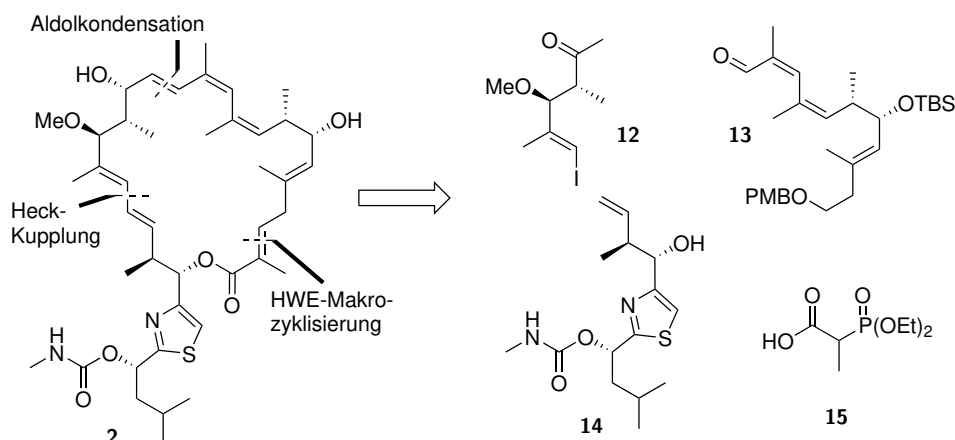
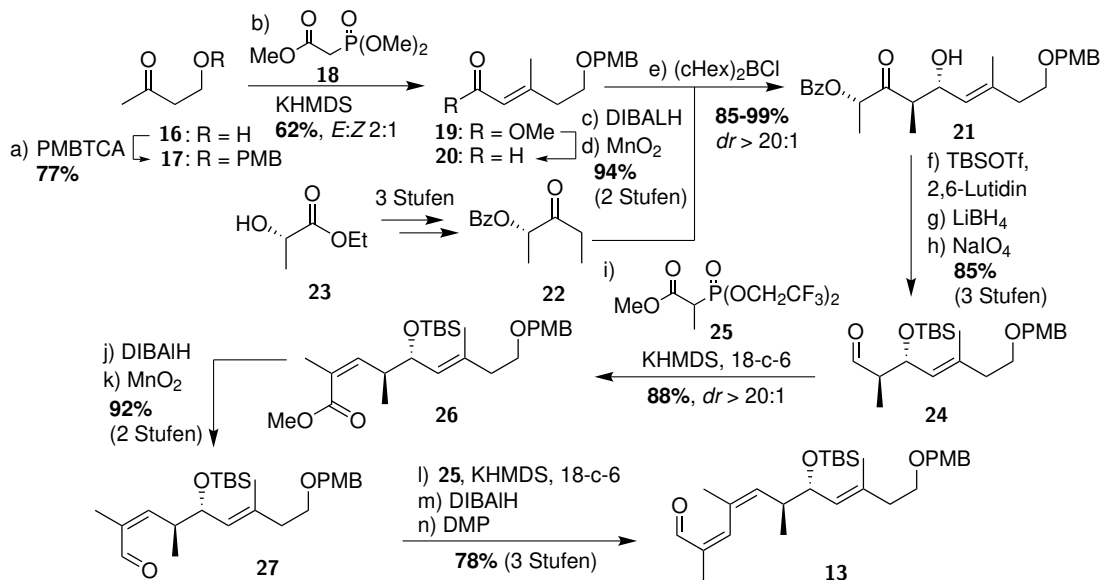


Abbildung 2.4. Retrosynthetische Darstellung der Totalsynthese von Archazolid A (**2**).

Totalsynthese von Archazolid A (**2**)

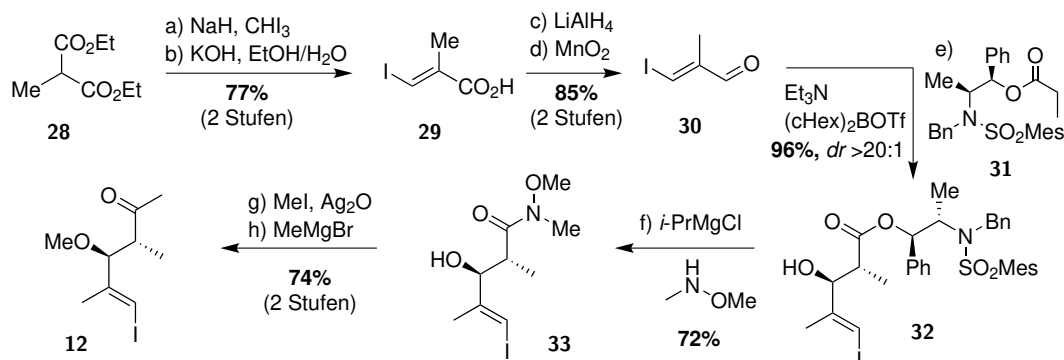
Die Synthese des nordöstlichen Fragments **13** begann mit dem Alkohol **16** (siehe Schema 2.1). Dieser wurde zu **17** geschützt und durch die Umsetzung mit Phosphonat **18** in den Ester **19** überführt.^[66,67] Anschließende Reduktion zum Aldehyd **20** erlaubte die Umsetzung zum Aldolprodukt **21** in sehr guten Ausbeuten bei exzellenter Diastereoselektivität.^[68,69]



Schema 2.1. Synthese von Fragment **13** ausgehend von Alkohol **16**.

Reaktionsbedingungen: a) CSA (6 mol%), PMBTCA (1.0 Äq), DCM, 0 °C, ü.N., 77%; b) **18**, KHMDS, THF, 0 °C → RT, 65 min dann Zugabe **17**, RT, 19 h, 62% *E:Z* 2:1; c) DIBALH (3.0 Äq.), DCM, -78 °C, 1 h, 96%; d) MnO₂, DCM, RT, 2 h, 98%; e) **22**, (cHex)₂BCl, Me₂NEt, Et₂O, -78 °C → 0 °C, 2 h dann Zugabe **20**, -22 °C ü.N., 99%, *dr* > 20:1; f) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C → -40 °C, 45 min, 92%; g) LiBH₄, THF, -78 °C → 0 °C, 3 d, 99%; h) NaIO₄, MeOH/H₂O (2:1), 0 °C, 40 min, 93%; i) 18-c-6, **25**, KHMDS, THF, -40 °C, 15 min dann Zugabe **24** bei -78 °C, 3 h, 88%, *dr* > 20:1; j) DIBALH (3.0 Äq.), DCM, -78 °C, 1 h, 99%; k) MnO₂, DCM, RT, 2 h, 93%; l) 18-c-6, **25**, KHMDS, THF, -40 °C, 15 min dann Zugabe **27** bei -78 °C, 6 h, 87%, *dr* > 20:1; m) DIBALH (3.0 Äq.), DCM, -78 °C, 1 h, 95%; n) DMP (1.2 Äq.), DCM, 0 °C, 1 h, 95%.

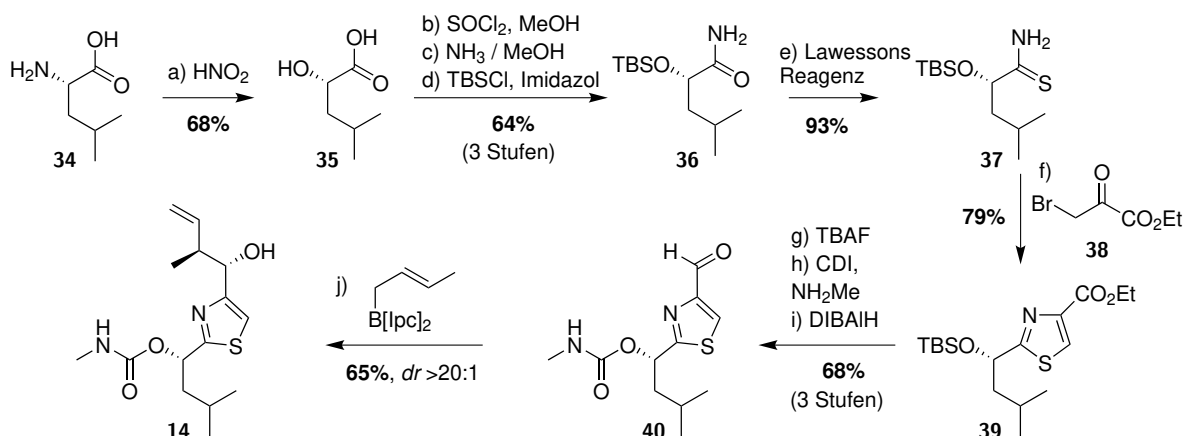
Das chirale Auxiliar **22** wurde dabei in drei Schritte aus L-Milchsäureethylester (**23**) gewonnen. Nach TBS-Schützung und Entfernung des Auxiliars durch Reduktion und Periodatspaltung wurde der gewonnene Aldehyd **24** in einer Still-Gennari Reaktion^[70] mit Phosphonat **25** selektiv zum (*Z*)- α,β -ungesättigten Methylester **26** in 87% Ausbeute umgesetzt. Über eine Reduktion zum Aldehyd **27** konnte durch eine weitere (*Z*)-selektive Olefinierung und anschließender formaler Reduktion Zielfragment **13** erhalten werden.



Schema 2.2. Aufbau von Fragment **12** ausgehend von Diethylmethylmalonat (**28**).

Reaktionsbedingungen: a) **28**, NaH, Et₂O, reflux, 3 h, bei RT Zugabe von CH₃I, reflux, 32 h; b) KOH, EtOH/H₂O, reflux, 24 h, **77%** (über 2 Schritte); c) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C → RT, 4 h, **85%**; d) MnO₂, DCM, RT, 1 h, **quant.**; e) **31**, NEt₃, cHex₂BOTf, DCM, -78 °C, 5 h, dann Zugabe **30**, 1 h, **96%**, *dr* >20:1; f) *i*-PrMgCl, THF, -20 °C, 10 min, dann Zugabe (MeO)NMe·MgCl, 2 h, **72%**; g) Ag₂O (5.0 Äq.), MeI (20.0 Äq.), 4 Å MS, Et₂O, RT, 72 h, **80%**; h) MeMgBr, THF, -20 °C → RT, 1 h, **93%**.

Wie in Schema 2.2 dargestellt wurde das zur Aldolkondensation benötigte Fragment **12** in 8 Stufen ausgehend von Diethylmethylmalonat (**28**) aufgebaut. Nach Addition von Iodoform, Verseifung und Decarboxylierung wurde die Säure **29** gewonnen.^[71] Anschließende stereoselektive *anti*-Aldolreaktion zwischen dem aus der formalen Reduktion erhaltenen Aldehyd **30** und dem Abiko-Masamune Auxiliar (**31**)^[72] lieferte Alkohol **32** in ausgezeichneter Ausbeute und Diastereoselektivität. Nach Überführung in das Weinreb Amid **33**^[73] folgte die notwendige Methylierung des Alkohols und die Überführung in das Methylketon **12** zum Abschluss der Fragmentsynthese.

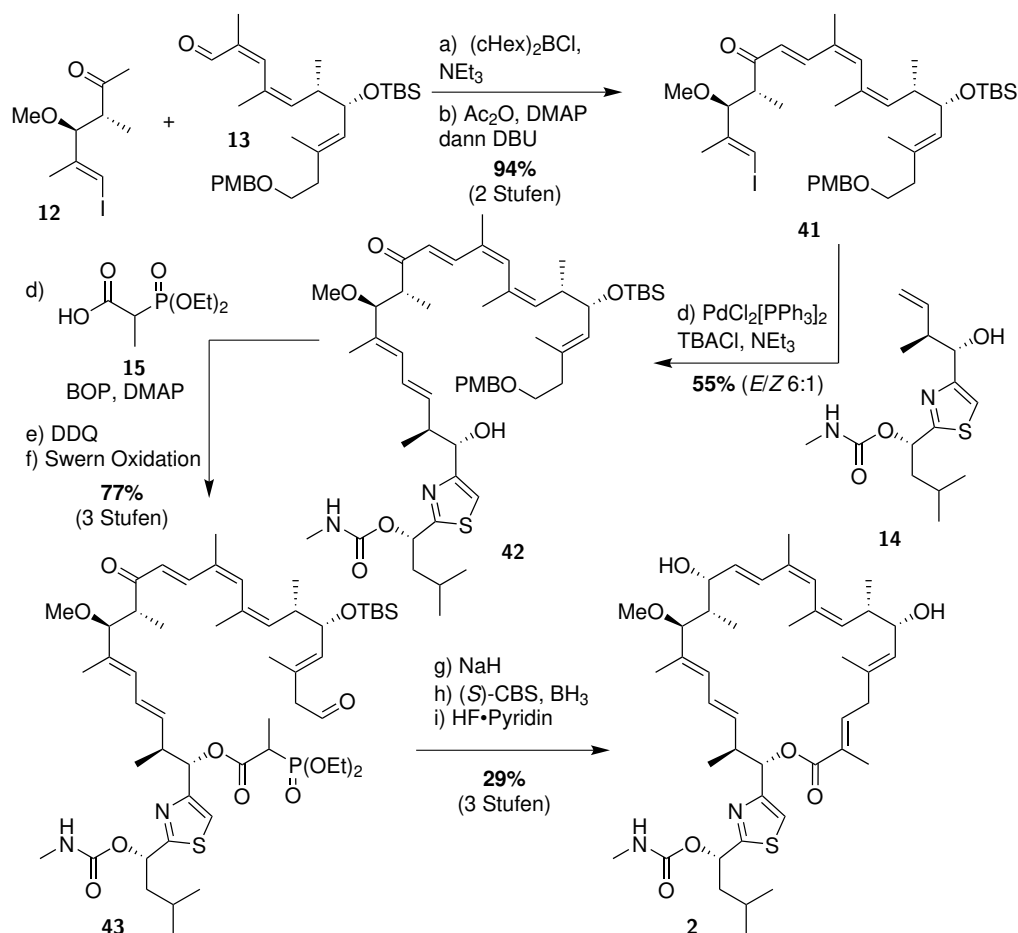


Schema 2.3. Synthese von Thiazolfragment **14** aus L-Leucin (**34**).

Reaktionsbedingungen: a) H₂SO₄, NaNO₂, H₂O, 0 °C → RT, 18 h, **68%**; b) SOCl₂, MeOH, RT, 2 h, **82%**; c) NH₃ in MeOH, 70 °C, 48 h, **83%**; d) TBSCl (2.5 Äq.), Imidazol (5.0 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), MeCN, RT, 3 h, **92%**; e) Lawesson's Reagenz, Toluol, 60 °C, 2 h, **93%**; f) **38**, 4 Å MS, Ethanol, 65 °C, 45 min, **79%**; g) TBAF, 4 Å MS, THF, RT, 10 min, **96%**; h) CDI, DCM, RT, 1 h dann Zugabe MeNH₂ in THF, 0 °C → RT, 3 h, **94%**; i) DIBALH (3.0 Äq.), DCM, -78 °C, 3 h, **75%**; j) KO^t-Bu, *trans*-Buten, *n*-BuLi, THF, -78 °C dann Zugabe (-)-[*lpc*]₂BOMe, 30 min, dann Zugabe BF₃·Et₂O und **40**, 4 h, **65%**, *dr* >20:1.

Sowohl Menche *et al.* als auch Trauner *et al.* verwendeten das südwestliche Thiazolfragment **14**, das ausgehend von L-Leucin (**34**) (siehe Schema 2.3) erhältlich ist. Die Umwandlung zur Hydroxysäure **35** durch salpetrige Säure erfolgte unter Retention der Konfiguration aufgrund eines dreigliedrigen Lactonium-Übergangszustandes.^[74] Die Säure wurde anschließend in das Amid überführt um nach TBS Schützung **36** zu erhalten. Durch Kondensation des Thioamids **37** mit Bromoester **38** wurde das Thiazol **39** dargestellt. Anschließend TBS-Entschützung lieferte den freien Alkohol, der mittels CDI und Methylamin in das Carbamat überführt wurde. Eine Reduktion zum Aldehyd **40** und Brown Croylierung^[75] setzte die beiden vicinalen Stereozentren von Fragment **14** in hoher Diastereoselektivität.

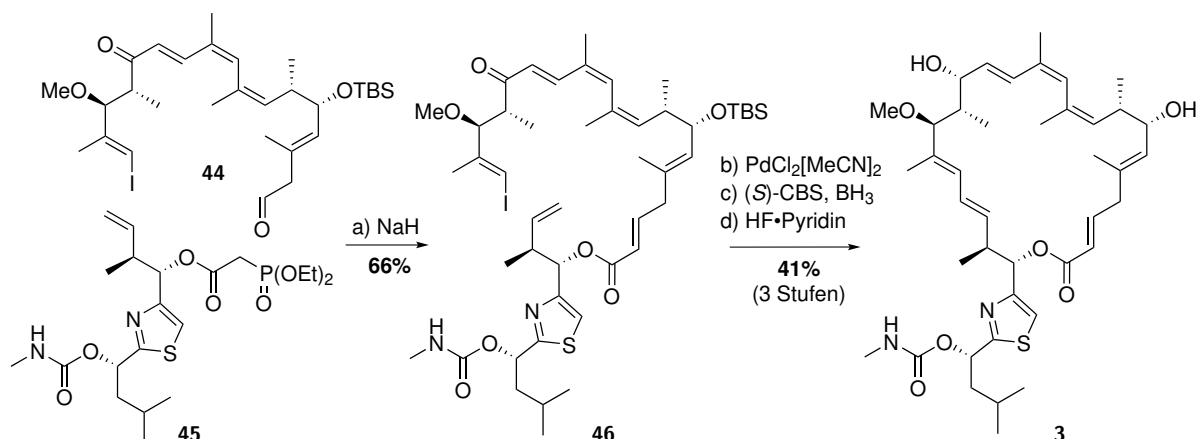
Wie in Schema 2.4 gezeigt, konnte die Kupplung der Fragmente **12** und **13** mittels einer Bor-Aldolreaktion und anschließender Eliminierung des acetatgeschützten Aldolprodukts mit DBU zum Triensystem **41** in ausgezeichneter Ausbeute realisiert werden. Vorherige Versuche einer HWE analogen Kupplung brachten keinen Erfolg. Anschließend Heck-Kupplung mit Thiazolfragment **14** führte zu Alkohol **42** in guter *E/Z*-Selektivität. Veresterung zum Phosphonat, oxidative PMB Entschützung und Swern Oxidation führte zu **43**. Der Ringschluss mittels HWE-Makrozyklisierung gelang mit NaH als eine starke nicht-nukleophile Base. (*S*)-CBS Reduktion^[76] des Ketons und anschließende Entschützung ermöglichte den Abschluss der Totalsynthese von Archazolid A (**2**).



Schema 2.4. Abschluss der Totalsynthese von Archazolid A (**2**)

Reaktionsbedingungen: a) **12**, $(cHex)_2BCl$, NEt_3 , 4 Å MS, Et_2O , 0 °C, 1 h dann Zugabe **13**, -78 °C → 0 °C, 2 h, **98%**; b) Ac_2O , DMAP, 4 Å MS, THF, 40 min dann Zugabe DBU, 1 h, **95%**; c) $PdCl_2[PPh_3]_2$, $NaHCO_3$, TBACl, NEt_3 , 5 Å MS, 80 °C, 10 min, **55%**, *E/Z* 6:1; d) BOP, DMAP, 5 Å MS, DCM, RT, 2 h, **93%**; e) DDQ, DCM/pH 7 Puffer (10:1), 30 min, **88%**; f) $(COCl)_2$, DMSO, 4 Å MS, DCM, -78 °C, 20 min dann Zugabe Alkohol, 1 h, NEt_3 , -10 °C, 30 min, **88%**; g) NaH, 4 Å MS, THF, 0 °C → RT, 5 h, **44%**; h) (*S*)-CBS, $BH_3 \cdot SMe_2$, THF, 0 °C, 1 h, **73%**; i) Pyridin, $HF \cdot Pyridin$, THF, 0 °C → RT, 4 h, **80%**.

Totalsynthese von Archazolid B (3)

**Schema 2.5.** Totalsynthese von Archazolid B (3)

Reaktionsbedingungen: a) **45**, NaH, THF, 0 °C, 30 min dann Zugabe **44**, -20 °C, 30 min, **66%**; b) PdCl₂[MeCN]₂, NEt₃, HCOOH, MeCN, RT, 2 h; c) (S)-CBS, BH₃·SMe₂, THF, 0 °C, 1 h; d) Pyridin, HF×Pyridin, THF, 0 °C → RT, 4 h, **41%** über 3 Stufen.

Der modulare Aufbau der Totalsynthese von Archazolid A (**2**) erlaubte durch die Ersetzung des Bausteins **15** die Synthese von Archazolid B (**3**) (siehe Schema 2.5).^[24] Im Gegensatz zur Synthese von **2** wurde jedoch eine Heck-Makrozyklisierung durchgeführt. Nach HWE-Kupplung der beiden Fragmente **44**, welches durch Entschützung und Oxidation aus **41** erhalten werden konnte, und Phosphonat **45** wurde das zur Zyklisierung notwendige Fragment **46** gewonnen. Anschließende Heck-Reaktion, stereoselektive Reduktion und Entschützung führte zu Archazolid B (**3**).

2.2.2 Traurers Totalsynthese von Archazolid B (3)

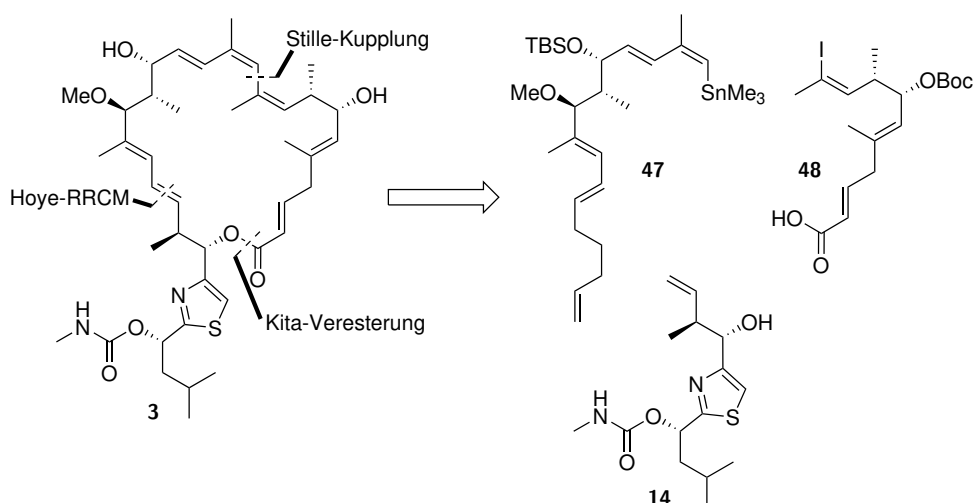
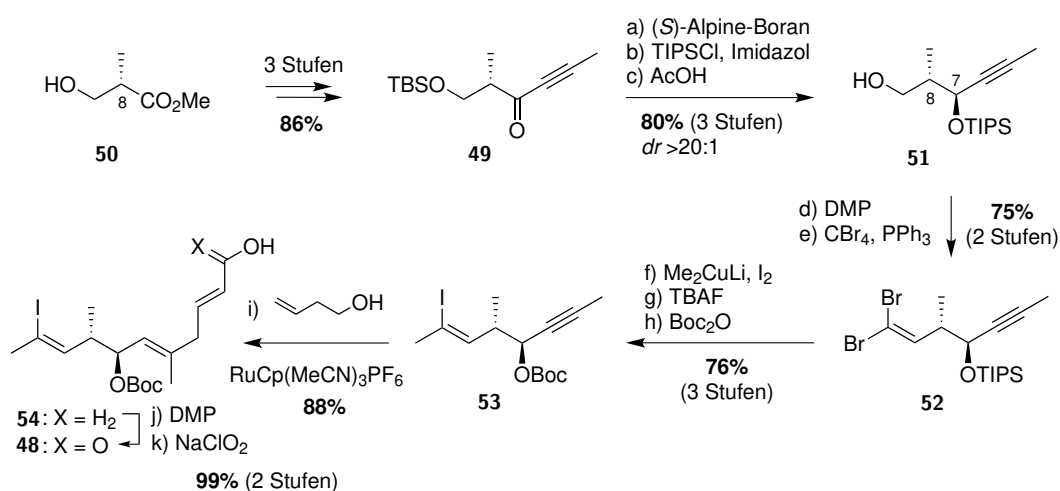


Abbildung 2.5. Retrosynthetische Darstellung der Totalsynthese von Archazolid B (**3**) der Arbeitsgruppe Trauner.

Kurz nach der Totalsynthese von Archazolid A (**2**) der Arbeitsgruppe Menche wurde die Totalsynthese von Archazolid B (**3**) von Trauner *et al.* veröffentlicht.^[23] Wie in Abbildung 2.5 gezeigt, wurde Archazolid B (**3**)

aus drei Hauptfragmenten **47**, **48** und **14** durch eine Stille Kupplung und Kita Veresterung verknüpft. Zur Schließung des Ringsystems sollte eine Hoyer Relay Ringschlussmetathese durchgeführt werden.

Die Synthese des östlichen Fragments **48** startete mit der literaturbekannten Synthese des Alkinons **49** aus dem (*S*)-Roche Ester (**50**) in 3 Stufen (siehe Schema 2.6).^[77] Nach stereoselektiver (*S*)-Alpine-Boran Reduktion wurde der entstandene Alkohol mit TIPS geschützt und der terminale TBS-Ether sauer gespalten. So konnten in sechs Schritten die beiden Stereozentren an C-7 und C-8 in hoher Stereoselektivität erzeugt werden (*dr* >20:1). Anschließende DMP Oxidation des primären Alkohols **51** und Umsetzung mit CBr₄ und PPh₃ erzeugte das Dibromoalken **52** in 75% Ausbeute. Ein System bestehend aus Me₂CuLi/I₂ wurde verwendet um das für die Stille Kupplung benötigte Vinylidiod zu erzeugen. Im Vergleich zur ebenfalls erprobten Stork-Zhao Olefinierung war dieses Protokoll von Tanino und Miyashita sowohl in der Ausbeute als auch in der Stereoselektivität überlegen.^[78] Eine Umschüttung zum Boc geschützten Alkohol lieferte Vinylidiod **53**. Eine [Ru]-katalysierte Trost-Alder-En Reaktion^[79] führte zu **54** und eine abschließende zweistufige Oxidation zur freien Säure **48** komplettierte die Fragmentsynthese. Die bemerkenswerte hohe Regioselektivität der Alder-En Reaktion wurde durch einen koordinierenden Effekt des Carbonats erklärt.



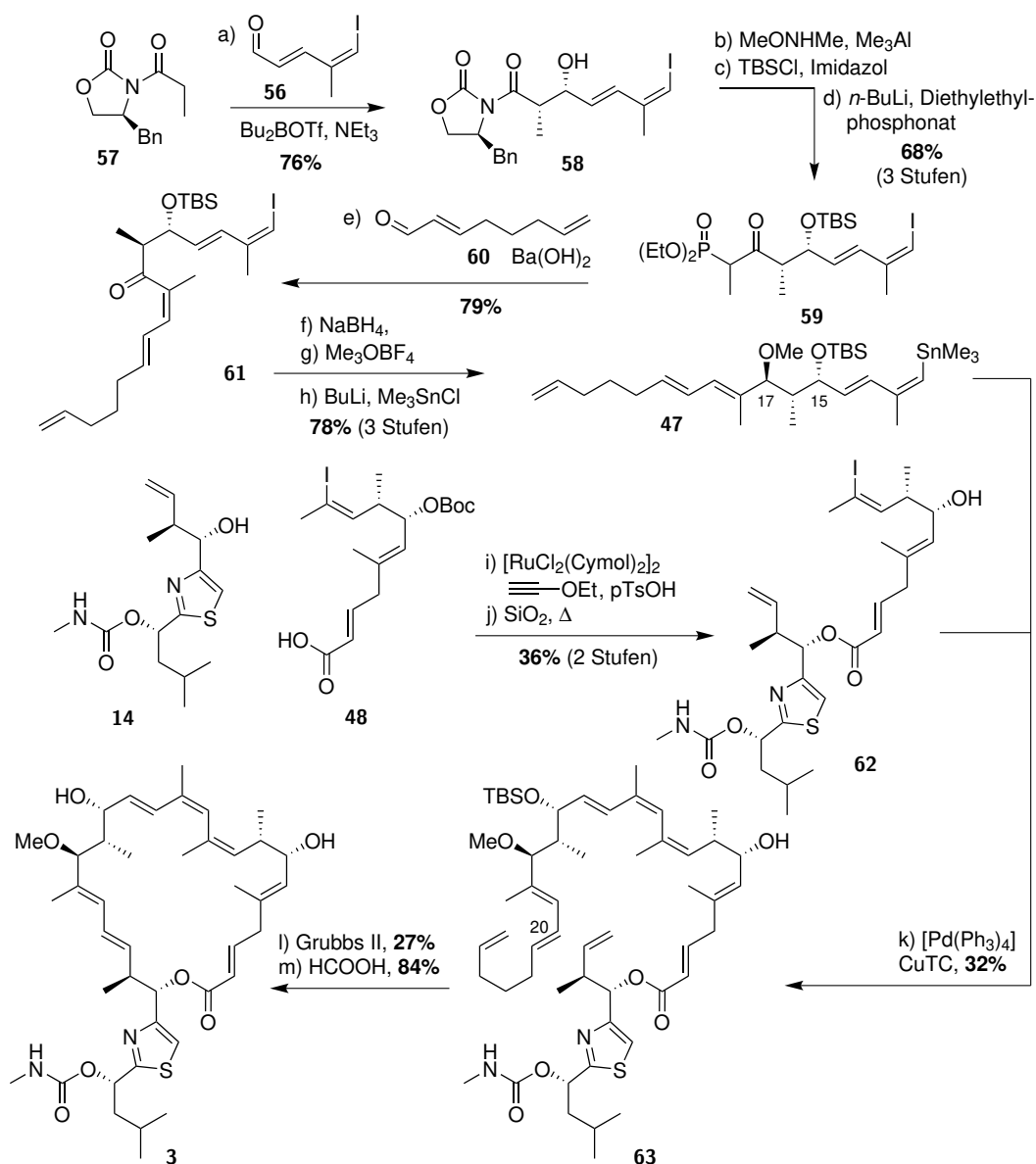
Schema 2.6. Synthese des östlichen Fragments **48** ausgehend vom (*S*)-Roche-Ester (**50**).

Reaktionsbedingungen: a) (*S*)-Alpine Boran, THF, 40 °C, 42 h, 89%; b) TIPSCl (1.1 Äq.), Imidazol (1.2 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), DCM, RT, 18 h, 93%; c) AcOH, THF/H₂O, RT, 16 h, 97%; d) NaHCO₃, DMP, DCM, RT, 1 h; e) PPh₃, K₂CO₃, CBr₄, DCM, 0 °C, 40 min dann Zugabe des Aldehyds, 1 h, 75% über 2 Stufen; f) Cul (3.0 Äq.), MeLi (6.0 Äq.), Et₂O, 0 °C, 30 min dann Zugabe des Dibromoalkens **52** bei -78 °C, nach 30 min Zugabe von I₂ (6.0 Äq.), → 0 °C; 77%; g) TBAF, THF, 0 °C → RT, 35 min; h) Boc₂O, Pyridin, DMAP, DCM, RT, 1.5 h, 99% über 2 Stufen; i) 3-Buten-1-ol, RuCp(MeCN)₃PF₆, Aceton, RT, 25 min, 88%; j) NaHCO₃, DMP, DCM, RT, 20 min; k) 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH, NaClO₂, NaH₂PO₄, H₂O, RT, 45 min, 99% über 2 Stufen.

Wie in Schema 2.7 gezeigt, begann die Synthese des Stannans **47** mit dem Aldehyd **56**, welcher aus Propargylalkohol in fünf Stufen synthetisiert werden kann.^[80] Eine *syn*-selektive Evans-Aldoladdition mit Oxazolidinon **57** erzeugte den erwünschten Alkohol **58** in 76% Ausbeute. Nach Erzeugung des Weinreb Amids und TBS Schützung wurde das Amid in das Phosphonat **59** überführt. Die folgende Olefinierung mit Aldehyd **60** führte zu Keton **61** in 79% Ausbeute. Abschließende stereoselektive NaBH₄ Reduktion an C-15 legte die finale C-15 bis C-17 Region mit drei Stereozentren fest. Nach der Methylierung des freien Alkohols und Überführung des Vinylidiods in das Stannan wurde das Zielfragment **47** erhalten, das direkt mit dem östlichen Fragment **62** gekuppelt wurde.

Die Komplettierung der Totalsynthese begann mit einer [Ru]-katalysierten Kitaveresterung^[65] aufgrund der Instabilität von Fragment **48** gegenüber basischen Veresterungsmethoden. Nach SiO₂ mediierter Boc-Entschüttung folgte die Stille-Kupplung von **62** mit Stannan **47**. Kupplungsprodukt **63** wurde in 32%

Ausbeute mithilfe von CuTC als Cokatalysator gewonnen.^[81,82] Die folgende Grubbs II katalysierte Hovey-Relay-Ringschlussmetathese^[83] schloss den Makrozyklus in 27% Ausbeute und nach saurer Entschützung wurde Archazolid B (**3**) gewonnen.



Schema 2.7. Synthese des westlichen Fragments **47** und Abschluss der Totalsynthese.

Reaktionsbedingungen: a) **57**, Bu₂BOTf, Et₃N, DCM, 0 °C, 40 min dann Zugabe **56** bei -78 °C, 10 min, **76%**; b) MeONHMe, Me₃Al, THF, RT, 15 min dann Zugabe **58** bei -20 °C, 1 h bei 0 °C, **80%**; c) TBSCl (2.0 Äq.), Imidazol (2.2 Äq.), DCM, RT, 16 h, **89%**; d) Diethylethylphosphonat, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 15 min dann Zugabe des Amids, 15 min, **95%**; e) **59**, Ba(OH)₂, THF, RT, 30 min dann Zugabe **60** in THF/H₂O (40:1), 12 h, **79%**; f) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 20 min, **92%**; g) Protonenschwamm, Me₃OBF₄, DCM, RT, 2 h, **89%**; h) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 20 min dann Zugabe von Me₃SnCl, 1.5 h, **95%**; i) **14**, [RuCl₂(Cymol)₂]₂, Ethoxyacetylen, Toluol, 0 °C → RT, 20 min dann Zugabe zu **48**, TsOH, DCM über 3 h, RT, 16 h, **54%**; j) SiO₂, Et₂O, 125 °C, 5 min, **66%**; k) Pd(PPh₃)₄, CuTC, DMF, RT, 30 min, **32%** (**92%** brsm.); l) Grubbs Katalysator 2te Generation (4×5 mol%), Toluol, 110 °C, 2 h, **27%**; m) HCOOH, THF/H₂O (6:1), 0 °C, 26 h, **84%**.

2.2.3 O'Neils synthetische Arbeiten zu Dihydroarchazolid B (11)

Wie schon in den vorherigen Synthesen gezeigt, erschwerte die zur Isomerisierung neigende C2-C5 Einheit die Synthese von Archazolid A (2) und B (3). Eine ähnliche potente Inhibierung der V-ATPase von Archazolid A, B und F lassen jedoch vermuten, dass der α,β -ungesättigte Ester nicht essentiell für die biologische Aktivität sein könnte. Darauf aufbauend entwickelte die Arbeitsgruppe O'Neil einen Zugang zu den drei Hauptfragmenten von 2,3-Dihydroarchazolid B (11). Eine abschließende Totalsynthese des Derivats ist bisher noch nicht gelungen, jedoch konnten O'Neil *et al.* effiziente und neue Syntheserouten zu den erforderlichen Bausteinen 64, 65 und 66, wie in Abbildung 2.6 gezeigt, vorstellen.^[59,61–64] Eine Ringschlussmetathese konnte, wegen der Bildung des Nebenprodukts aus der Metathese zwischen C-14 und C-18, nicht realisiert werden.^[63]

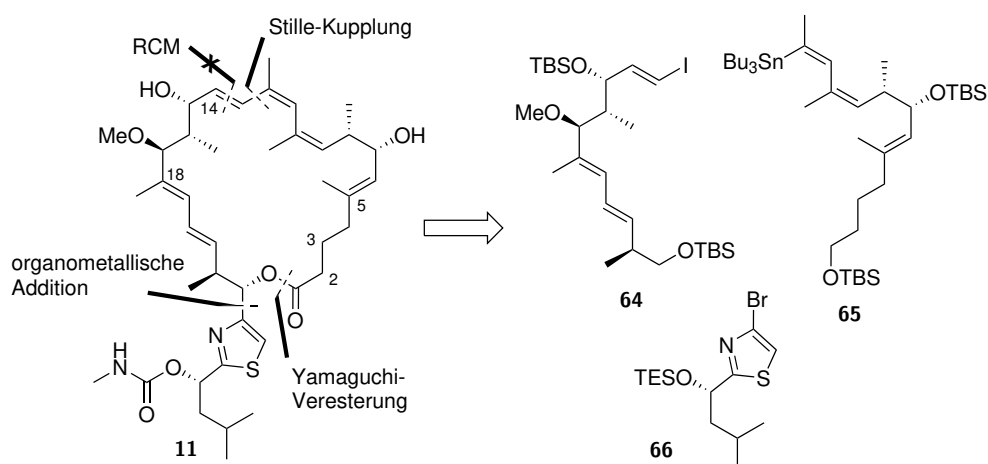


Abbildung 2.6. Retrosynthetische Analyse zur Synthese von 2,3-Dihydroarchazolid B (11).

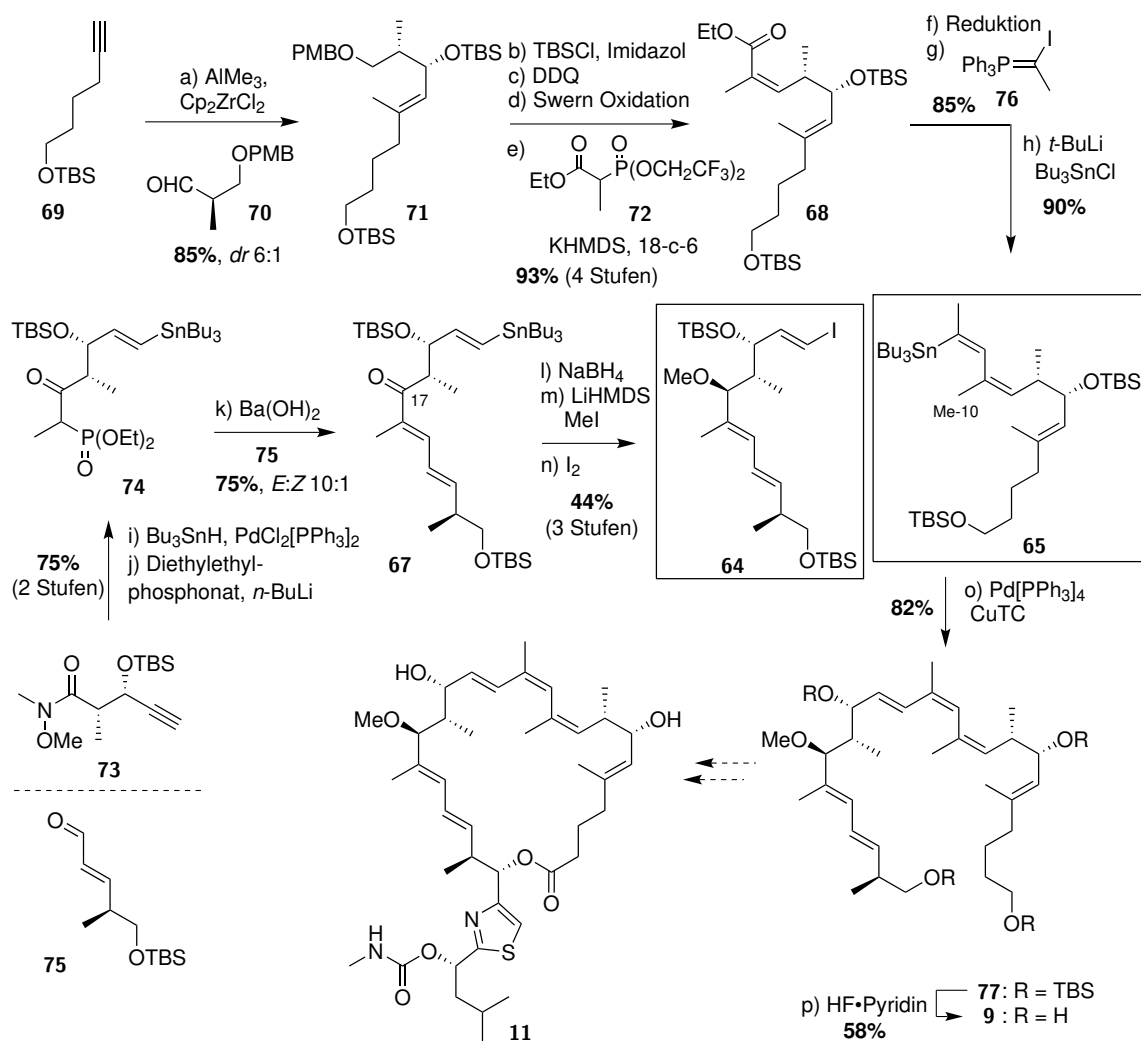
Knüpfung des Ost- und Westfragments mittels Stille Kupplung

Basierend auf diesem nicht erfolgreichen Syntheseansatz wurde im folgenden eine Verknüpfung durch eine Stille Kupplung forciert. Wie in Schema 2.8 gezeigt, erfolgte im Schlüsselschritt die Kupplung der beiden Hauptfragmente 64 und 65 durch diese Strategie. Dazu war allerdings ein Wechsel der Halogen/Stannan Funktionalität notwendig, nachdem eine Stille Kupplung zwischen dem Stannan, welches aus Keton 67 zugänglich ist, und dem aus 68 zugänglichen Iodid nicht erfolgreich war. Grund dafür war laut der Autorinnen und Autoren die sterische Hinderung der C-10 Methylgruppe, die die Reaktivität des Iodids während der oxidativen Addition im Katalysezyklus herabsetzt.

Die vorherigen Fragmentsynthesen der Arbeitsgruppe erleichterten den Zugang zu Stannan 65. Bereits 2010 publizierten O'Neil *et al.* einen Zugang zum Ostfragment mittels einer Allylierung-Eliminierungssequenz um das erforderliche Triensystem aufzubauen.^[61] In einer weiteren Synthese wurde Fragment 68 erstmals im Jahr 2014 synthetisiert.^[63] Ausgehend vom TBS geschützten Alkin 69^[84] wurde durch eine Zirkonium-vermittelte Carboaluminierung^[85] and anschließender Kupplung mit Aldehyd 70 (zugänglich aus dem Roche-Ester 50^[86]) Alkohol 71 erhalten. In dieser $\Delta^{5,6}$ *trans* selektiven Reaktion wurde das gewünschte *anti*-Diastereomer in 85% Ausbeute (*dr* 6:1) gewonnen. Danach wurde der freie Alkohol geschützt und der PMB geschützte, primäre Alkohol mit DDQ entschützt, um dann zum Aldehyd oxidiert zu werden. Dieser wurde dann in den (*Z*)- α,β -ungesättigten Ester 68 in einer Still-Gennari Olefinierung mit Phosphonat 72 mit einer ausgezeichneten Ausbeute von 93% (über 4 Stufen) umgesetzt.^[70] Nach Reduktion zum Aldehyd

und Olefinierung zum (*Z*)-Vinylidiod^[87] in 85% Ausbeute wurde später das Iodid zum Stannan **65** mittels Lithiumhalogenaustausch und Behandlung mit Bu_3SnCl ^[88] in 90% Ausbeute umgewandelt.

Die Synthese des Westfragments **64** erfolgte aus dem literaturbekannten Weinreb Amid **73** durch *syn*-selektive palladiumkatalysierte Hydrostannylierung und folgender Umsetzung zum Phosphonat **74**. Die Kupplung mit Aldehyd **75**^[89] in einer HWE analogen Reaktion erfolgte mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ als Base, um Keton **67** in 75% Ausbeute zu erhalten. Ähnlich zu der Totalsynthese aus dem Arbeitskreis Trauner wurde das C-17 Stereozentrum durch stereoselektive Reduktion mit NaBH_4 gesetzt. Abschließende Methylierung nach einem Protokoll, welches von O'Neil *et al.* schon zuvor etabliert wurde,^[62] und Iodostannylierung^[90] führte zum Westfragment **64** in 44% über 3 Stufen.



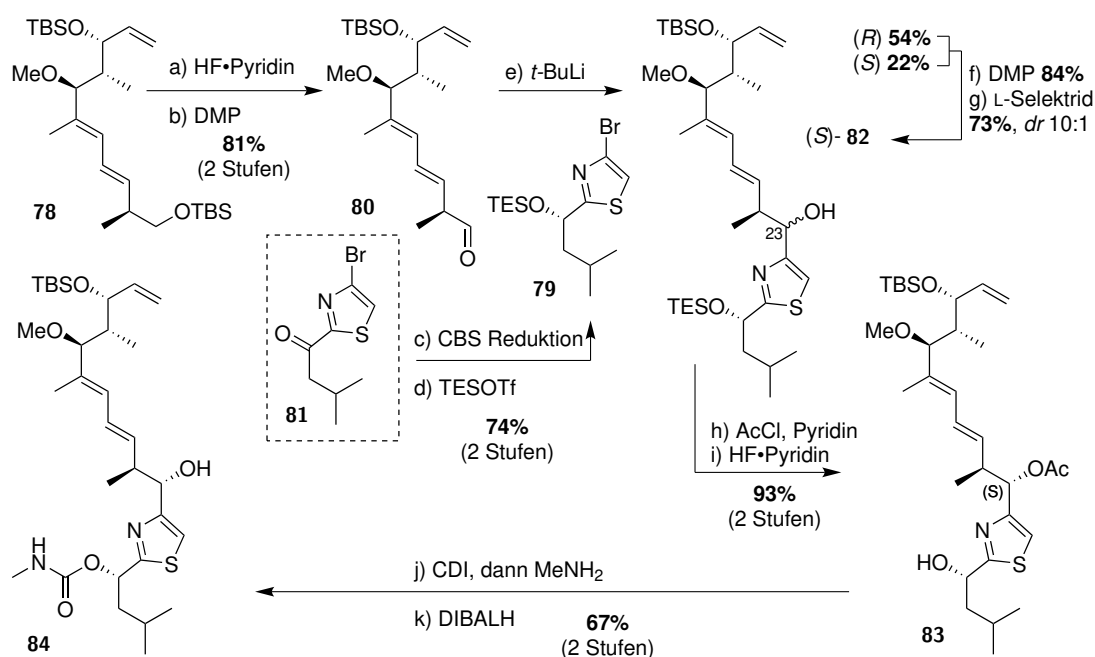
Schema 2.8. Kupplung und Synthese der Hauptfragmente zur Synthese von Dihydroarchazolid B (**11**).

Reaktionsbedingungen: a) Cp_2ZrCl_2 , AlMe_3 , H_2O , DCM, 0°C , **69**, 40 min dann Zugabe **70**, 1 h, **85%**, *dr* 6:1; b) Imidazol, TBSCl, DCM, RT, 15 h; c) DDQ, DCM/pH 7 Puffer (1:1), RT, 30 min, **95%** über 2 Stufen; d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, DCM, -78°C , 15 min dann Zugabe des Alkohols, 20 min dann Zugabe Et_3N → RT, 1 h; e) **72**, KHMDS, THF, -78°C , 3 min dann Zugabe Aldehyd, → RT, 15 h, **98%** über 2 Stufen; f) nicht beschrieben; g) **76**, NaHMDS, THF, RT, 30 min dann Zugabe Aldehyd bei -20°C , 1.5 h, **85%**, *Z:E* 8:1; h) *t*-BuLi, Et_2O , 10 min dann Zugabe Bu_3SnCl , 1 h, **90%**; i) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Bu_3SnH , DCM, 0°C , 1 h, **96%**; j) Diethylethylphosphonat, *n*-BuLi, THF, -78°C , 20 min dann Zugabe des Weinrebamids, 30 min, **78%**; k) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, **74**, 1.5 h dann Zugabe **75**, 18 h, **75%**, *E:Z* 10:1; l) NaBH_4 , THF/MeOH (1:1), 0°C , 1 h; m) LiHMDS, MeI, THF, -78°C → RT, 15 h, **63%** über 2 Stufen; n) I_2 , DCM, -10°C , 30 min, **70%**; o) $[\text{PH}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$, CuTC, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, 15 h, **82%**; p) Pyridin, HF×Pyridin (60%), THF, 0°C → RT, 42 h, **58%**.

Für den letzten Schritt der Synthese entschieden sich O'Neil *et al.* für ein von Fürstner *et al.* modifiziertes Protokoll der Stille Kupplung.^[91] Trien **77** konnte so mit CuTC als Cokatalysator und [Ph₂PO₂][NBu₄] als Zinnfänger in einer sehr guten Ausbeute von 82% gewonnen werden. Für biologische Studien wurde das Produkt global zum Tetrol **9** mit HF×Pyridin entschützt. Dieses Grundgerüst von Dihydroarchazolid B (**11**) konnte in nur neun Schritten (längste lineare Sequenz) synthetisiert werden. Damit wurde auch ein neuer Zugang zum Grundgerüst der Archazolide durch den retrosynthetischen Schnitt zwischen C-12 und C-13 geschaffen. Zur Komplettierung der Synthese von **11** ist die Einführung der Seitenkette erforderlich, gefolgt von der Oxidation und Makrolaktonisierung.

Synthese der Thiazolseitenkette

Ein zu **64** ähnliches Fragment **78** wurde bereits in einer früheren Synthese mit der Seitenkette **79** über eine organometallische Addition gekoppelt.^[62] Wie in Schema 2.9 gezeigt, wurde dazu der primäre TBS-Ether von Westfragment **78** entschützt und mit DMP zu Aldehyd **80** oxidiert. Das zur Knüpfung notwendige Bromid **79** konnte in zwei Schritten aus dem literaturbekannten Thiazol **81**^[92] synthetisiert werden. Die Addition an den Aldehyd **80** konnte durch Lithiierung des Bromids **79** erreicht werden, wobei das entstehende C-23 Stereozentrum in das ungewünschte (*R*)-**82** Isomer nach Felkin-Anh überführt wurde (*dr* 1:2.5). Daher wird eine zweistufige Synthese über eine Oxidation zum Keton und stereoselektive Reduktion zum gewünschten Stereozentrum benötigt. Acetatschätzung des primären Alkohols und Entschätzung der TES Gruppe zu **83** war die Voraussetzung für die Einführung der Carbamatgruppe durch CDI und anschließende Umsetzung mit Methylamin. Schlussendlich führte die Acetatentschätzung unter reduktiven Bedingungen zum Zielfragment **84**.



Schema 2.9. Kupplung und Synthese der Hauptfragmente zur Synthese von Dihydroarchazolid B (**11**).
 Reaktionsbedingungen: a) HF×Pyridin (70%), Pyridin, THF, 4 °C, 15 h, **92%**; b) DMP, NaHCO₃, DCM, RT, 45 min, **89%**; c)/d) nicht beschrieben; e) *t*-BuLi, Et₂O, 78 °C, **79**, 5 min dann Zugabe **80**, 1 h, **76%**, *dr* 1:2.5; f) DMP, NaHCO₃, DCM, RT, 45 min, **98%**; g) *L*-Selektid, THF, -78 °C, 30 min, **73%**, *dr* 10:1; h) AcCl, Pyridin, DCM, 0 °C, 2 h, **94%**; i) Pyridin, HF×Pyridin (70%), THF, 4 °C, 15 h, **99%**; j) CDI, DCM, RT, 1 h dann Zugabe Methylamin bei 0 °C → RT, 3 h, **91%**; k) DIBALH, DCM, -78 °C, 30 min, **74%**.

2.2.4 Zusammenfassung

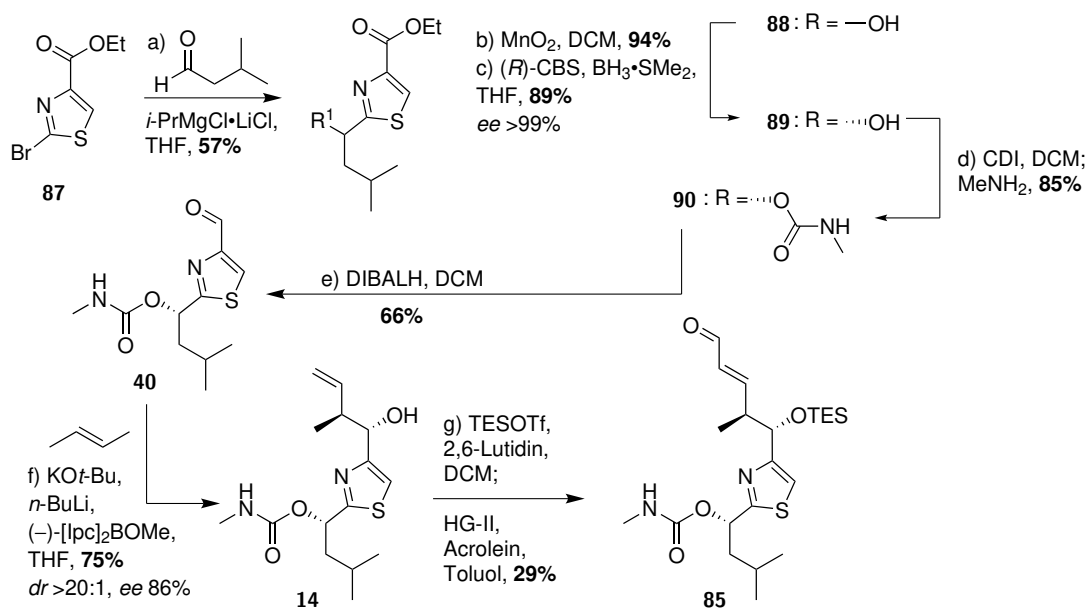
Die Totalsynthesen von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) verschafften nicht nur den Zugang zu diesen raren Naturstoffen für biologische Untersuchungen, sondern konnten gleichzeitig die absolute Konfiguration des Polyketids bestätigen. Die verschiedenen Zugänge zum Naturstoff zeigen die Möglichkeiten moderner Synthesechemie auf. So konnte die Totalsynthese von Menche *et al.* die Robustheit und Stereoselektivität von Bor-Aldolreaktionen unterstreichen und zeitgleich durch die finale *E*-selektive Heck Kupplung an einem komplexen System überzeugen. Die Anwendung von rutheniumkatalysierten Reaktionen, wie der Ringschlussmetathese oder der Kitaveresterung, machen die Totalsynthese von Trauner *et al.* zu einem Beispiel für die umfangreichen Einsatzmöglichkeiten der Ruthenium-Chemie.

Trotz dieser Fortschritte in der Entwicklung und dem Design der Totalsynthesen ist es jedoch noch nicht gelungen, eine zuverlässige und skalierbare Syntheseroute zu den Archazoliden und deren Strukturanaloga zu entwickeln. Erste Ergebnisse der O'Neil Arbeitsgruppe zeigen, dass weitere retrosynthetische Betrachtungen möglich sind. Daher soll die vorliegende Arbeit sich daran messen lassen, inwieweit Verbesserungen bei der Syntheseroute zu einem breiteren Zugang zu der allgemeinen Grundstruktur der Archazolide und deren Strukturanaloga führen.

2.3 Synthese des südlichen Thiazolfragments

Parallel zu dieser Arbeit untersuchte Simon Dedenbach den Aufbau des südlichen Thiazolfragments.^[93] Aufbauend auf seine Arbeiten konnte Solenne Rivière die Synthese des Thiazolfragments mit mehreren Schutzgruppenmustern vervollständigen.

In Schema 2.10 ist dies beispielhaft für eines dieser Fragmente gezeigt. Fragment **85** wird in dieser Arbeit genutzt, um das Analogon Desmethylarchazolid F (**86**) zu synthetisieren (*vide infra*). Die Synthese beginnt mit einer organometallischen Addition des Bromids **87** an Isovaleraldehyd. Diese Umsetzung gelang unter Verwendung des als *Turbogrignard* bekannten *i*-PrMgCl · LiCl Komplexes.^[94] Anschließend wurde das racemische Produkt **88** in den enantiomerenreinen Alkohol **89** durch DMP Oxidation und folgender stereoselektiver CBS-Reduktion^[95] in sehr guter Ausbeute bei ausgezeichneter Enantioselektivität (>99%) überführt. Danach konnte die Carbamatgruppe durch Umsetzung mit CDI und anschließender Zugabe von MeNH₂ eingeführt werden.^[22,24] Die selektive Reduktion in Anwesenheit des Carbamats des erhaltenen Produktes **90** lieferte den Aldehyd **40** in befriedigender Ausbeute. Die folgende Brown-Crotylierung^[22,24,75] eröffnete den Zugang zu Alkohol **14** in guter Ausbeute bei einem hohen Diastereomerenverhältnis. Dieser Alkohol konnte nun je nach Schutzgruppenkonzept geschützt werden. Die Synthese von **85** wurde durch Umsetzung mit TESOTf und direkter Metathese mit Acrolein erreicht. Die schlechte Ausbeute von 29% lag an der gleichzeitigen TES-Schätzung des Carbamats, welches zu einem schwer isolierbaren und labilen Intermediat führte. Dieses wurde jedoch bei den hohen Temperaturen der Metathese wieder komplett abgespalten.



Schema 2.10. Synthese des Thiazolfragments **85** für die spätere Synthese von Desmethylarchazolid F (**86**). Reaktionsbedingungen: a) *i*-PrMgCl · LiCl, THF, -78 °C, 1 h dann Zugabe Isovaleraldehyd, -78 °C, 30 min, 0 °C, 3 h, **57%**; b) DMP, DCM, RT, 1.5 h, **94%**; c) (R)-CBS, THF, -30 °C, 20 min dann Zugabe BH₃ · SMe₂, 75 min, **89%**, ee >99%; d) CDI, DCM, RT, 1 h dann Zugabe MeNH₂ bei 0 °C, RT, 3 h, **85%**; e) DIBALH, DCM, -78 °C, 4 h, **66%**; f) KO^t-Bu, *trans*-Buten, *n*-BuLi, THF, -40 °C, 15 min dann Zugabe (-)-[Ipc]₂BOMe bei -78 °C, 30 min dann Zugabe BF₃ · OEt₂ und Aldehyd **40**, 4 h, **75%** (*dr* >20:1, ee 86%); g) TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C, 45 min; Acrolein, Toluol, reflux, 30 min, dann Zugabe HG-II (10 mol%), 20 h, **29%** (über 2 Stufen).

Unter Anwendung dieses Synthesekonzepts konnten mehrere Fragmente diesen Typs hergestellt werden. Die in dieser Arbeit verwendeten Thiazolfragmente sind in Abbildung 2.7 dargestellt. Die Fragmente **91** und **92** konnten von Solenne Rivière bereitgestellt werden und waren bei der Entwicklung der Totalsynthese von

Archazolid F (**1**) beteiligt. Aufbauend auf diese Arbeit konnte Dominik Täßner während seiner Bachelorarbeit Fragment **93** synthetisieren, das durch ein anderes Schutzgruppenkonzept erhältlich ist.^[96] Das schlussendlich für die Totalsynthese genutzte Fragment **94** musste jedoch über eine andere Route aufgebaut werden, da die DIBALH Reduktion (siehe Schema 2.10, Schritt e) die Acetatgruppe an C-1' nicht tolerieren würde. Der Aufbau von **94** wird daher gesondert im Kapitel 4 (Schema 4.2 auf Seite 63) erläutert.

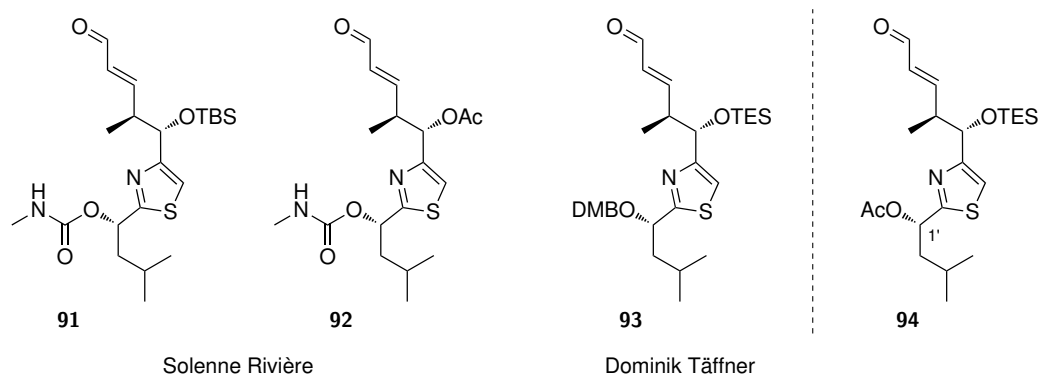


Abbildung 2.7. Übersicht über die in dieser Arbeit verwendeten Thiazolsüdfragmente.

Durch den innovativen Einsatz des Thiazolbromids **87** konnte die Synthese des literaturbekannten Vorläufers **14** des südlichen Thiazolfragments auf 6 Schritte verkürzt werden. Die in der Literatur zur Totalsynthese von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) angegebene Synthese war über eine längere 10-stufige Synthese möglich (siehe dazu Schema 2.3 auf Seite 11).^[22–24]

3 Synthetische Arbeiten zum Aufbau von Archazoliden

Die Synthese von Archazolid F (**1**) wurde in unserer Arbeitsgruppe im Januar 2015 begonnen und im September 2017 durch die erfolgreiche Totalsynthese abgeschlossen. Der Schwerpunkt der Totalsynthese lag auf der Entwicklung einer robusten Syntheseroute, die es erlaubte neben dem Naturstoff weitere Naturstoffanaloga zu synthetisieren. Konzeptionell sollte dabei auf bewährte Syntheseschritte der bisherigen Totalsynthesen von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) aufgebaut werden und durch neue retrosynthetische Schnitte bisherige Problematiken, wie die selektive Reduktion des C-15 Ketons in der Totalsynthese von Menche *et al.* oder der problematische Ringschluss in bisher allen Totalsynthesen,^[22–24] umgangen werden.

Bisherige Studien zu Strukturaktivitätsbeziehungen (SAR) (beschrieben in Abschnitt 2.1) führten zu der Entwicklung von Strukturanaloga des Typs **10** (siehe Abbildung 3.1). Die Analoga sollten dabei aus einer konservierten Region C-5 bis C-18 bestehen, die als wichtiges Strukturelement für die biologische Aktivität vermutet wurde. Der südliche Teil des Moleküls sollte weiterhin ähnlich zum Naturstoff aufgebaut sein, um die Konformation des Ringes beizubehalten. Durch dieses Vorgehen sollte gleichzeitig die Synthese der Strukturanaloga vereinfacht werden.

Folgerichtig wurde die Totalsynthese von Archazolid F (**1**) in diesem Sinne moduliert und ein Nordfragment des Typs **95** entworfen, aus dem sowohl der Naturstoff **1**, als auch die Strukturanaloga des Typs **10** erhältlich sind.

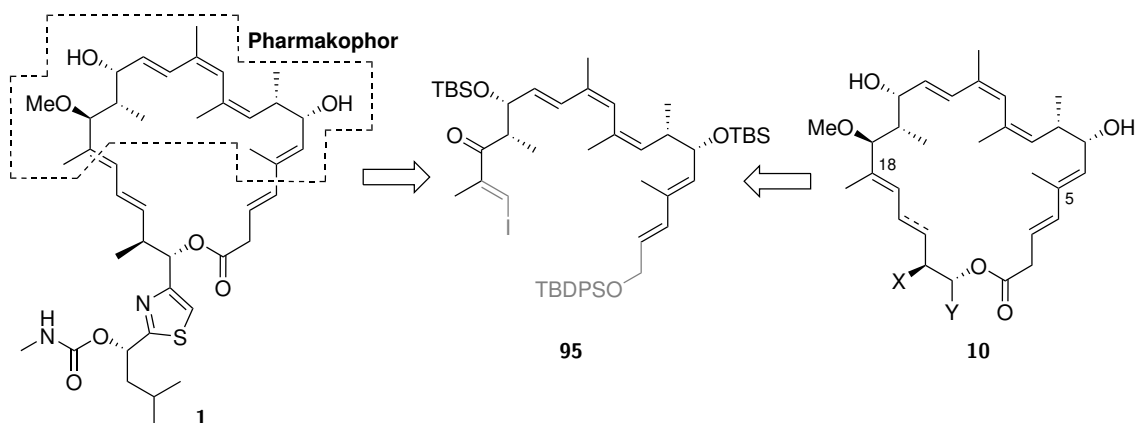


Abbildung 3.1. Konzept zum Aufbau von Archazolid F (**1**) und Strukturanaloga des Typs **10**. Schattierte Regionen bei Fragment **95** wurden im Laufe der Synthese angepasst.

3.1 Retrosynthetische Analyse

Zur Totalsynthese wurden im Laufe der Arbeit drei retrosynthetische Analysen erarbeitet. Die ersten beiden Syntheserouten basieren auf eine Makrolaktonisierung zur Schließung des Makrozykluses. Die dritte und erfolgreiche Syntheseroute dagegen konnte über eine Ringschlussmetathese den Naturstoff erhalten.

3.1.1 Erste Generation

In der ersten Syntheseroute sollte das Nordostfragment **96**, wie in Abbildung 3.2 gezeigt, über eine stereoselektive Aldolreaktion mit Fragment **97** verknüpft werden. Dabei sollte gleichzeitig das Stereozentrum an C-15 gesetzt werden, welches in der Totalsynthese von Archazolid A (**2**) bei Menche *et al.* problematisch zu erzeugen war.^[22] Weiterhin zeigte Trauner *et al.*, dass wiederum die Reduktion mit NaBH₄ zum richtig konfigurierten Alkohol an C-17 führt, der zum Methylether überführt werden kann.^[23] So sollte ein vereinfachter Zugang zur C-15 bis C-17 Region geschaffen werden.

Um eine bessere *E:Z* Selektivität sowie Reaktivität zu erhalten, sollte die von Menche *et al.* beschriebene Heck-Kupplung durch eine Suzuki-Kupplung mit Fragment **98** ersetzt werden. Das dazu notwendige Thiazolfragment **98** sollte ausgehend vom, in der Literatur bekannten, terminalen Olefin **14** (siehe Schema 2.3 auf Seite 11) durch TES-Schätzung und Kreuzmetathese gewonnen werden.

Weiter wurde angenommen, dass die Problematik der Stabilität des 3,5-Diens bei Archazolid F (**1**) im Vergleich zu den 2,5-Dienen bei Archazolid A (**2**) und B (**3**) eine geringere Rolle spielt. Daher wurde auf die aufwendige HWE-Makrozyklisierung verzichtet und als Ringschluss eine Makrolaktonisierung geplant.

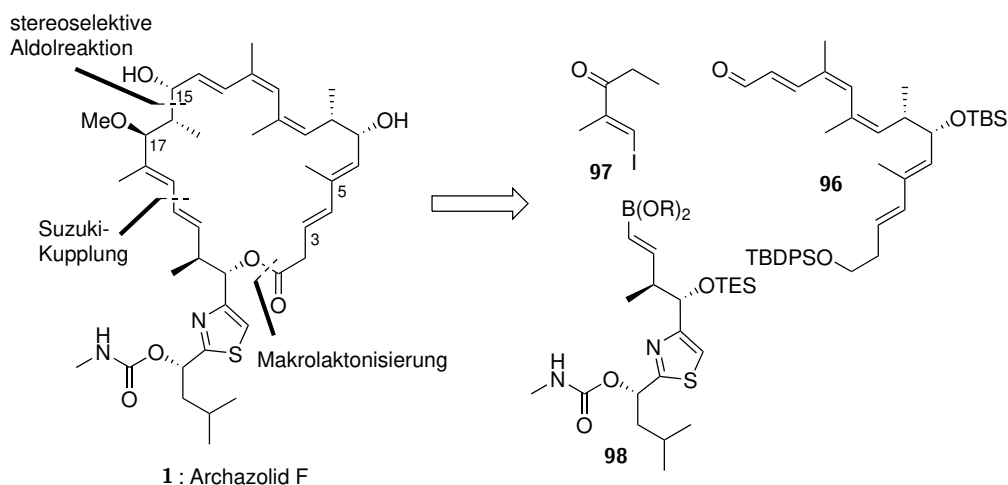
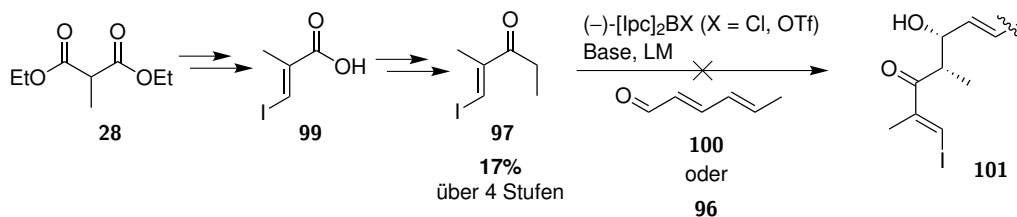


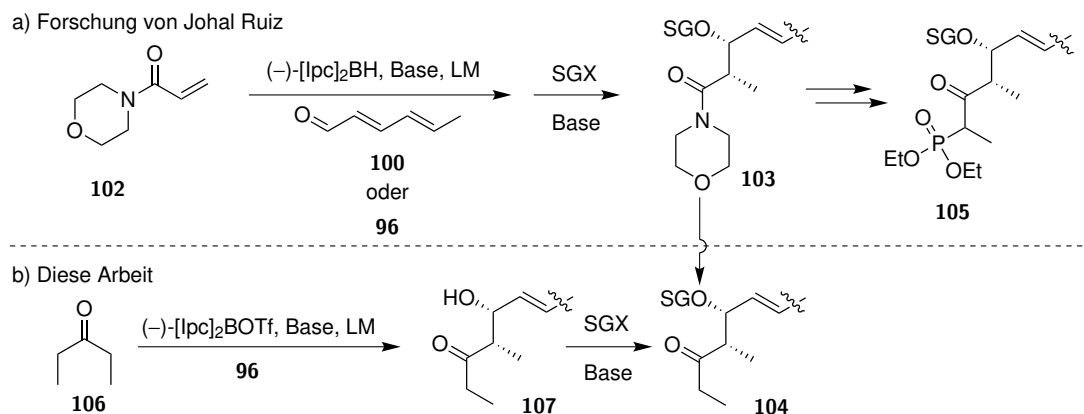
Abbildung 3.2. Erste Generation der Retrosynthese von Archazolid F (**1**).

Die Synthese des Ketons **97** und des Thiazolfragments **98** war Teil der Masterarbeit von Simon Dedenbach.^[93] Er konnte das gewünschte Fragment **97** in vier Stufen aus Diethylmethylmalonat (**28**) über die Säure **99** synthetisieren (siehe Schema 3.1). Johal Ruiz und Solenne Rivière zeigten dann nach intensiver Prüfung, dass eine (-)-[Ipc]₂BX (X = Cl, OTf) vermittelte Paterson-Aldolreaktion^[97,98] nicht möglich war. Sowohl ein Testsystem aus dem Keton **97** und Sorbaldehyd (**100**) als auch Versuche mit dem authentischen Nordostfragment **96** führten nicht zum gewünschten Aldolprodukt des Typs **101** und zur Reisolierung des Aldehyds.



Schema 3.1. Aufbauend auf den Arbeiten von Simon Dedenbach konnten Johal Ruiz und Solenne Rivière zeigen, dass die Synthese von **101** nicht möglich war.

Darauf folgend konnte Johal Ruiz zeigen, dass durch den Einsatz des Amids **102** nach Hydroborierung mit $(-)[\text{Ipc}]_2\text{BH}$ und Umsetzung mit Aldehyd **100** (respektive **96**) Aldolprodukte des Typs **103** nach Schützung erhalten werden konnten (siehe Schema 3.2). Diese konnten in das Ethylketon **104** oder das Phosphonat **105** für die weitere Synthese überführt werden. Eine direkterer Zugang, der Teil dieser Arbeit ist, wurde durch die Umsetzung mit dem kommerziell erhältlichen Diethylketon (**106**) zu Aldolprodukt **107** geschaffen (siehe dazu Abschnitt 3.2.3).



Schema 3.2. a) Alternative Syntheseroute zum Aufbau des Aldolproduktes des Typs **103** mit der Möglichkeit der Synthese von **104** und **105**. b) Zweite Alternative mit kommerziell erhältlichem Diethylketon (**106**) zum Aufbau eines Aldolproduktes des Typs **107**.

Aus diesem Grund wurde die Suzuki-Kupplung mit Südfragment **98** verworfen und an deren Stelle eine Aldolkondensation zur Kupplung der beiden Hauptfragmente geplant.

3.1.2 Zweite Generation

Nach den Schwierigkeiten der stereoselektiven Aldolreaktion zwischen Nordostfragment **96** und dem Vinyl-iodid **97** wurde eine andere Strategie zur Kupplung des Thiazolfragments notwendig.

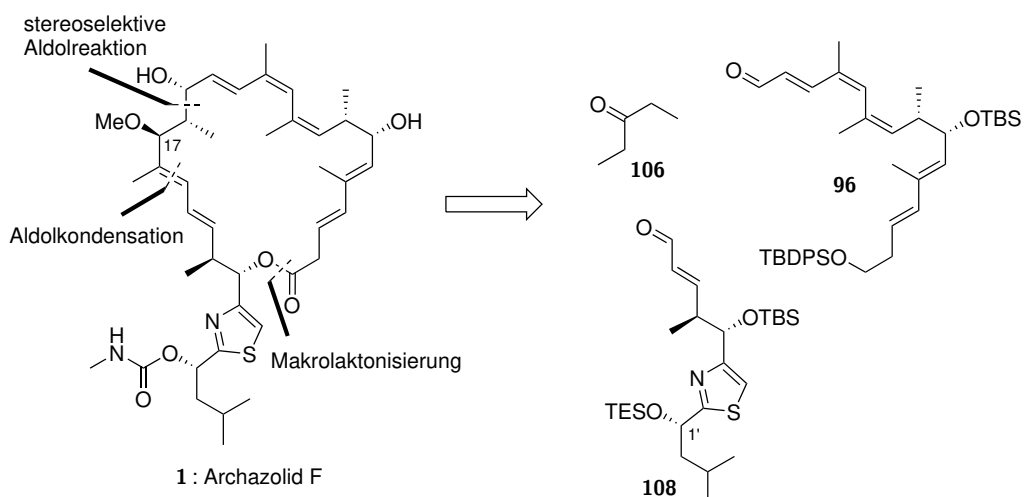


Abbildung 3.3. Zweite Generation der Retrosynthese von Archazolid F (**1**) mit den Hauptfragmenten **96**, **106** und **108**.

Es war nun nach erfolgreicher Aldolreaktion mit Keton **106** möglich, durch eine Aldolkondensation das südliche Fragment **108** mit dem nördlichen Fragment zu koppeln (siehe Abbildung 3.3). Des Weiteren zeigte

sich, dass zur Methylierung von C-17-OH eine andere Schutzgruppenstrategie notwendig wurde, da das Carbamat zu Nebenreaktionen mit Methylierungsreagenzien neigte (siehe Abschnitt 3.2.5 und 3.2.8). Daher war es notwendig das ursprüngliche Thiazolfragment **98** (siehe Abbildung 3.2) durch den Aldehyd **108** zu ersetzen.

Diese Kupplungsstrategie war erfolgreich (siehe Abschnitt 3.2.4) und führte in einem Testsystem, das zur Synthese eines vereinfachten Strukturanalogons benutzt wurde, zu Fragment **109**. Trotz intensiver Bemühungen (siehe Abschnitt 3.2.6) war es nicht möglich die Säure **110** zu erhalten (siehe Abbildung 3.4). Trotz des vermeintlich stabileren Systems gegenüber Archazolid A (**2**) und B (**3**) neigte die Säure **110** zur Zersetzung im basischen und sauren Milieu. Daher schien es nicht möglich diese labile Substanz einer Entschützung an C-23 und einer Makrolaktonisierung zu unterziehen (siehe dazu Abschnitt 3.2.6).

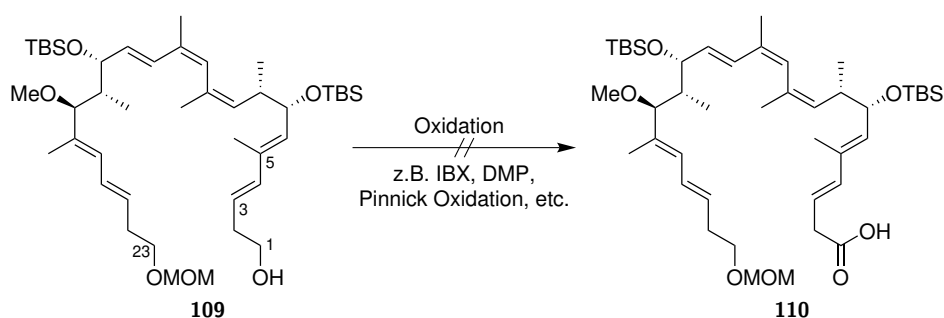


Abbildung 3.4. Oxidation von Alkohol **109** zu Säure **110** führte zu einem labilen Produkt.

Ähnlich wie bei der Totalsynthese von Archazolid A (**2**) und B (**3**) zeigte sich, dass der Aufbau des konjugierten 3,5-Diens möglichst erst während des Ringschlusses des Makrozyklus erfolgen sollte.

3.1.3 Dritte Generation

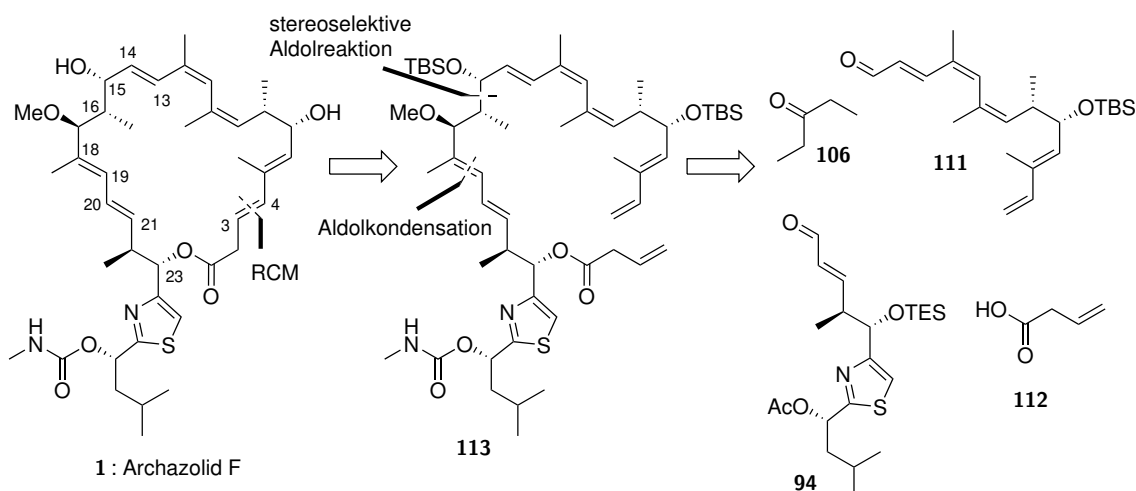


Abbildung 3.5. Dritte und finale Generation der Retrosynthese von Archazolid F (**1**).

Eine Möglichkeit zum Aufbau von Doppelbindungen während der Schließung eines Makrozyklus ist die Ringschlussmetathese (RCM). Dies erforderte allerdings ein verändertes Nordostfragment, das von Beginn an neu synthetisiert werden musste. Wie in Abbildung 3.5 gezeigt, wurde eine RCM an C-3/C-4 Position geplant. Das dazu notwendige Nordostfragment **111** sollte ähnlich zum vorherigen Fragment **96** (siehe Abbildung 3.2)

aufgebaut und mit Keton **106** gekoppelt werden. Eine weitere Anpassung der Schutzgruppenstrategie führte zu Thiazolfragment **94**, welches nach Aldolkondensation mit dem Nordostfragment an C-23 mit Vinyllessigsäure (**112**) verestert werden sollte. Erst durch die Ringschlussmetathese von Fragment **113** sollte der Makrozyklus geschlossen und das finale 3,5-Dien aufgebaut werden.

Durch diesen retrosynthetischen Ansatz wurden drei neue Kupplungsstrategien entworfen. Die Stereozentren an C-15/C-16 sollten zum ersten Mal nicht über ein chirales Auxiliar (vgl. Abschnitt 2.2) aufgebaut werden, sondern über eine stereoselektive Aldolreaktion mit dem chiralen Diisopinocampheylborantriflat. Darüber hinaus sollte eine neue Olefinierungsstrategie zu einem Zugang zum 18,20-Dien führen. Eine abschließende Ringschlussmetathese sollte das Makrolakton schließen und den Zugang zu neuen Strukturanaloga ermöglichen. Sieht man von möglichen Ringschlussmetathesen an trisubstituierten Olefinen ab, komplettiert dieser retrosynthetische Ansatz die bisherigen RCM Strategien am Makrozyklus. Während Trauner *et al.* erfolgreich durch eine Relay RCM das Polyketid an C-20/C-21 schließen konnte,^[23] führte diese Strategie bei O'Neil *et al.* zur Verknüpfung von C-13/C-14 nicht zum Erfolg.^[63]

3.2 Schlüsselschritte der Totalsynthese

In den folgenden Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.8 werden die Schlüsselschritte der Totalsynthese von Archazolid F (**1**), wie in Abbildung 3.6 gezeigt, erläutert. Abschließend werden diese Methoden angewendet und in Abschnitt 4 die Totalsynthese von Archazolid F (**1**) vorgestellt.

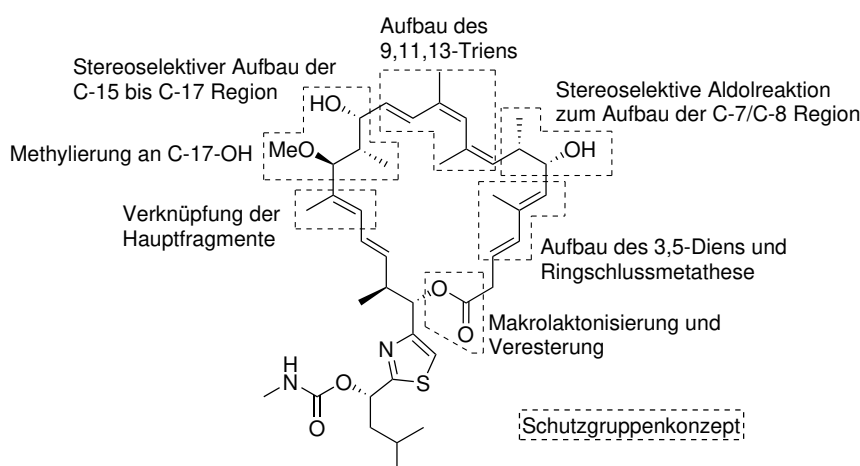


Abbildung 3.6. Schlüsselschritte zur Totalsynthese von Archazolid F (**1**).

Die Entwicklung der Synthese des Thiazolfragments war Teil des Forschungsbereiches von Simon Denbach^[93] und Solenne Rivière. Das zur Totalsynthese notwendige Fragment **94** wurde darauf aufbauend synthetisiert und wird daher nur verkürzt in Abschnitt 4.1.2 gezeigt.

3.2.1 Olefinierungsmethoden zum Aufbau des 3,5-Diens und 9,11,13-Triens

Gängige Olefinierungsmethoden in der Totalsynthese von Naturstoffen sind unter anderem die HWE-Olefinierung^[66,67], die Peterson-Olefinierung^[99], die Julia-Olefinierung^[100] oder die Kreuzmetathese^[101]. Zum Aufbau von *Z*-Olefinen ist die Still-Gennari-Reaktion eine breit angewendete Methode.^[70] Der Aufbau der 3,5-Dien Einheit und der 9,11,13-Trien Einheit sollte mithilfe der HWE-Reaktion im Falle von *E*-Olefinen und der Still-Gennari-Reaktion im Falle von *Z*-Olefinen realisiert werden. Diese Reaktionen versprechen die Bildung des gewünschten Produkts mit hoher *E:Z*-Selektivität in hohen Ausbeuten.

Die Selektivität der HWE-Reaktion lässt sich mit Hilfe des zentralen Übergangszustands, dem Oxaphosphetan, erklären. Kaori Ando berechnete die Energiezustände der Übergangszustände und Intermediate für die Reaktion des Phosphonats **18** mit Acetaldehyd (**114**) zum Produkt **115** (siehe Abbildung 3.7).^[102] Nach Komplexierung der Edukte zu *cis*-I und *trans*-I bildet sich das Aldolprodukt *cis*-II (erythro) und *trans*-II (threo) als erstes Intermediat, wobei die *cis*-Variante energetisch günstiger liegt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist dann die Bildung des Übergangszustandes *cis*-III und *trans*-III, dem Oxaphosphetan. In diesem entscheidenden Schritt, ist *trans*-III energetisch bevorzugt. Nach Pseudorotation (hier nicht gezeigt) findet die P-C Bindungsspaltung zu *cis*-IV und *trans*-IV statt. Danach kommt es direkt zur β -Eliminierung des Enolatansions um schließlich das Produkt zu bilden. Ein konzertierter Mechanismus, findet nach Ando nicht statt und wird durch weitere Literatur bestätigt.^[103]

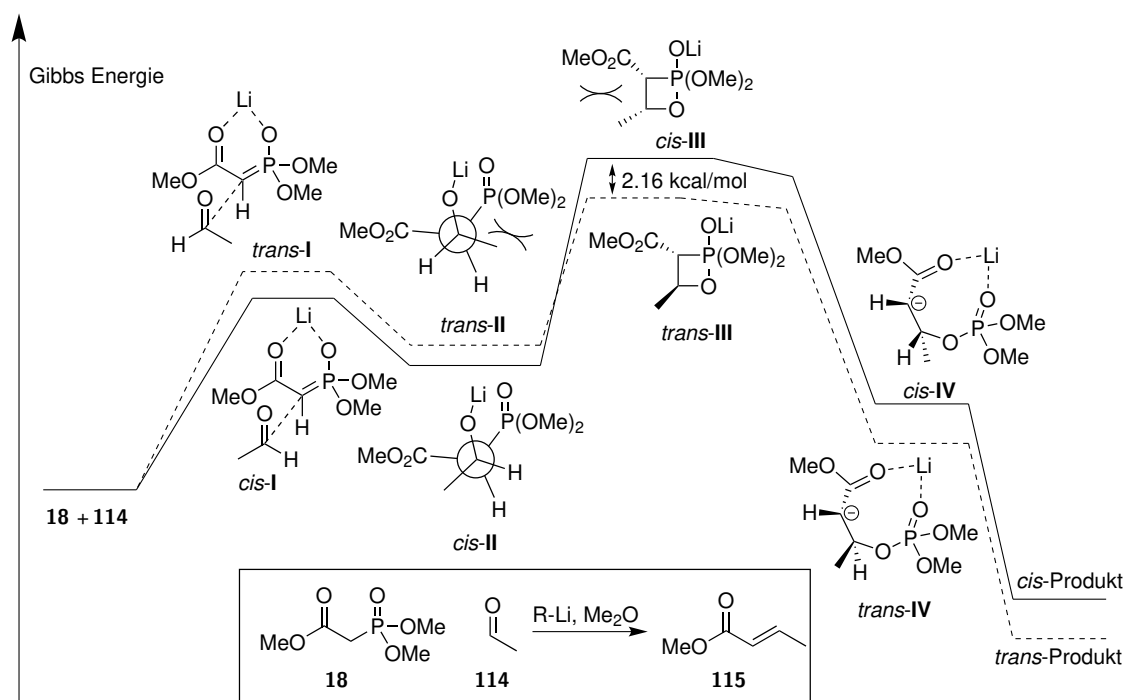


Abbildung 3.7. Vereinfachtes Energiediagramm aus quantenmechanischen Berechnungen der HWE Reaktion zwischen Phosphonat **18** und Acetaldehyd (**114**) in Me_2O nach Ando.^[102] Die Abstände der Übergangszustände sind qualitativ und nicht maßstabsgetreu.

Die Bildung des Oxaphosphetans **III** aus den Edukten ist ein reversibler Prozess, währenddessen die darauffolgende Bildung des Produktes **115** irreversibel ist. Aus diesen Gründen kommt es zur selektiven Bildung des *E*-Olefins. Bei der Still-Gennari-Reaktion^[70] wird durch eine andere Reaktionsführung und durch Anpassung des Phosphonats **116** das *Z*-Olefin **117** gewonnen (siehe Abbildung 3.8).

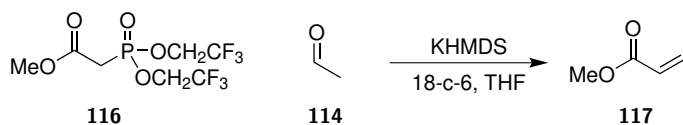


Abbildung 3.8. Schematische Darstellung einer typischen Still-Gennari Reaktion von Acetaldehyd (**114**) mit Phosphonat **116**.

Die Selektivität ist bisher nicht vollständig aufgeklärt, aber man geht davon aus, dass durch den Einsatz von 18-Krone-6 (18-c-6) das Gegenion K^+ komplexiert wird. Dadurch kommt es zu einer energetischen

Erhöhung der *cis-I* und *trans-I* Übergangszustände. Der energetische Abstand der gebildeten Intermediate *cis-II* und *trans-II* ist dann im Vergleich zur HWE-Reaktion größer, aufgrund des höheren sterischen Anspruchs des eingesetzten Phosphonats **116**. Weiter wird durch den stärker elektronenziehenden Effekt des Trifluoroethylsubstituenten des Phosphonats die irreversible Abreaktion des Oxaphosphetans **III** zum Produkt beschleunigt. Bei gleichzeitiger Erhöhung von $\Delta G(\text{trans-II} - \text{cis-II})$ wird daher selektiv das *Z*-Produkt **117** gewonnen.^[104,105]

Aufbau des 3,5-Diens von Fragment **96** (Makrolaktonisierung)

Bei der Fragmentsynthese des Nordostfragments **96** (siehe Abbildung 3.2, Seite 24) war der Aufbau des 3,5-Diens der erste Schlüsselschritt der Synthese. Das erhaltene Produkt **118** sollte dann weiter zu **119** funktionalisiert werden (siehe Abbildung 3.9).

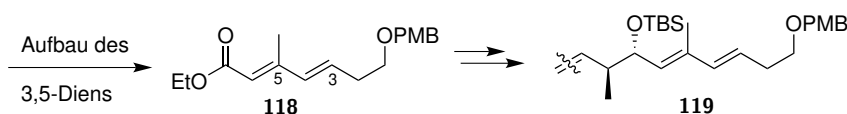
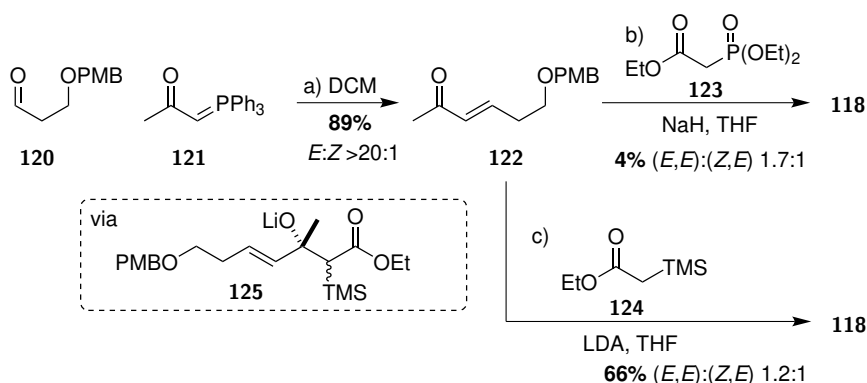


Abbildung 3.9. Schematische Darstellung des benötigten Fragments **118** zur Synthese von Fragmenten des Typs **119**.

Methode A: Lineare Synthese

Zur Synthese des Fragments **118** sollte das 3,5-Dien zuerst linear über zwei konsekutive Olefinierungsreaktionen eingeführt werden (siehe Schema 3.3). Der aus 1,3-Propandiol zugängliche Aldehyd **120** wurde dazu mit Phosphoran **121** umgesetzt, um das Keton **122** in sehr guter Ausbeute zu erhalten. Dessen anschließende Umsetzung mit Phosphonat **123** in einer HWE-Reaktion führte zu diversen Nebenprodukten. Das gewünschte Produkt konnte in nur 4% Ausbeute (*E:Z* 1.7:1) erhalten werden. Grund dafür könnte eine 1,4-Addition des Phosphonats sein, die bereits in der Literatur für α,β -ungesättigte Ketone bekannt ist.^[106,107]

Eine Peterson-Olefinierung^[108] mit Ethyl(trimethylsilyl)acetat **124** über das Intermediat **125** konnte zwar die Ausbeute auf 66% verbessern, die *E:Z*-Selektivität konnte jedoch nicht optimiert werden.

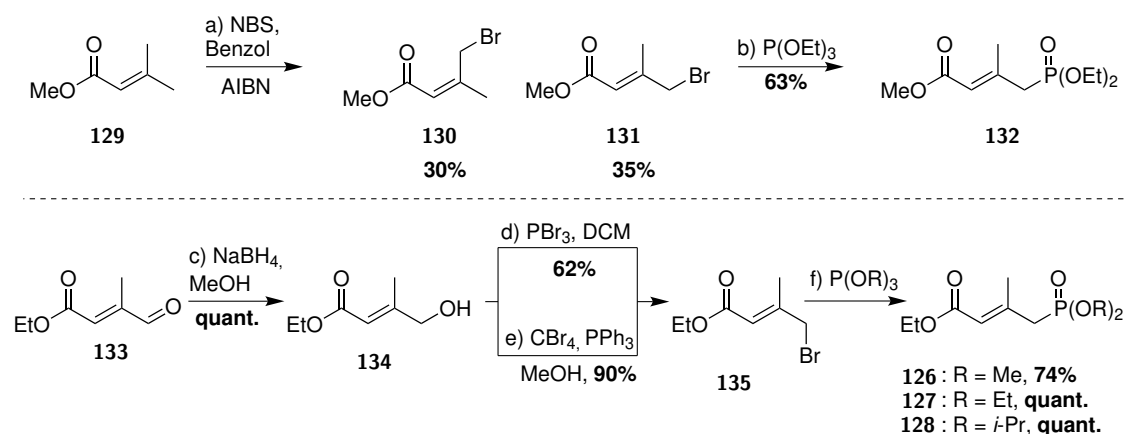


Schema 3.3. Lineare Synthese von 3,5-Dien **118** aus Aldehyd **120**.

Reaktionsbedingungen: a) DCM, RT, 3 d, **89%** (*E:Z* >20:1); b) **123**, NaH, THF, 0 °C, 40 min dann Zugabe **122**, 30 min, RT, 9 h, **4%** (*E:Z* 1.65:1); c) *i*-Pr₂NH, *n*-BuLi, THF, -78 °C, **124**, 0 °C, 30 min dann Zugabe **122**, 1 h, **66%** (*E:Z* 1.20:1)

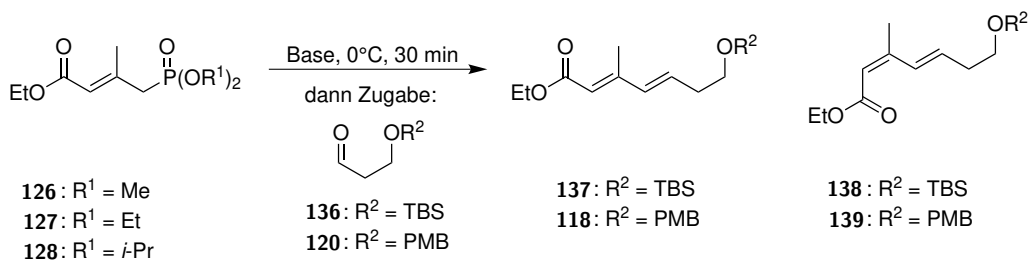
Methode B: Vinyloge HWE-Reaktion

Alternativ wurde an einer vinylogen HWE-Reaktion zwischen den Phosponaten **126**, **127** und **128** und Aldehyd **120** geforscht. Vinyloge HWE-Reaktionen wurden bereits in mehreren Totalsynthesen erfolgreich angewendet.^[109–114] Zur Synthese der Phosponate wurden, wie in Schema 3.4 gezeigt, zwei Wege entwickelt. Bei der radikalischen NBS-Bromierung von Ester **129** konnten das *Z*-Bromid **130** und das *E*-Bromid **131** in befriedigenden Ausbeuten erhalten werden. Die anschließende Arbuzow-Reaktion des *E*-Olefins lieferte das Phosponat **132** in 63% Ausbeute.* Einfacher zugänglich sind die Phosponate über den kommerziell erhältlichen Aldehyd **133**. Nach NaBH₄ Reduktion zum Alkohol **134**^[115] konnte das Bromid **135** entweder durch Umsetzung mit PBr₃ (62% Ausbeute)^[114] oder in einer Appel-Reaktion^[116,117] (90% Ausbeute) erhalten werden. Die folgende Arbuzow-Reaktion erzeugte die Phosponate **126–128**.

**Schema 3.4.** Synthese der Phosponate für die vinyloge HWE Reaktion.

Reaktionsbedingungen: a) NBS (0.9 Äq.), AIBN (0.1 mol%), Benzol, reflux, 4 h, RT, 12 h, 35%; b) P(OEt)₃, 100 °C, 1 h, 63%; c) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min, quant.; d) PBr₃, DCM, 0 °C → RT, 1.5 h, 62%; e) PPh₃, CBr₄, MeCN, RT, 2 h, 90%; f) P(OR)₃, reflux (für R = *i*-Pr: 150 °C), 1-6 h.

Zur Optimierung der Selektivität und der Ausbeute der vinylogen HWE-Reaktion (siehe Abbildung 3.10) wurden die Reaktionsbedingungen, wie im folgenden beschrieben, variiert. Während der Optimierung wurde aufgrund eines veränderten Schutzgruppenkonzepts die TBS-Schutzgruppe am Aldehyd **136** durch PMB **120** ersetzt, was keinen Einfluss auf die Selektivität und Ausbeute der Reaktion hatte. Die Produkte **137** und **138** respektive **118** und **139** konnten durch eine semipräparative HPLC-Analyse für analytische Zwecke getrennt werden.

**Abbildung 3.10.** Schematischer Überblick über die vinyloge HWE-Reaktion zur Synthese des (*E,E*)-Diens **137** (resp. **118**).

*In der Literatur gibt es Beispiele für den Einsatz des *E:Z*-Phosponats (1:1) in der vinylogen HWE-Reaktion, welche dann ebenfalls zum reinen *E,E*-Produkt führt.^[109] Vermutlich hätte hier also auch das *Z*-Bromid **130** weiter verwendet werden können.

Es ist zu beachten, dass es sich bei der Problematik der *E:Z*-Selektivität nicht um die Selektivität an der neu geknüpften C-C Doppelbindung handelt, sondern um die bereits bestehende Doppelbindung des Phosphonats. Die Konformation konnte über ¹H-NOESY-NMR Analysen (siehe Figure 8.6 und Figure 8.7 auf Seite 163) bestimmt werden.

Einfluss des Lösungsmittels Der Einfluss des Lösungsmittels wurde anhand der Reaktion des Ethyl-Phosphonats **127** mit TBS-Aldehyd **136** untersucht (siehe Tabelle 3.1). Auffällig ist, dass in allen Versuchen, außer Eintrag 5, das *Z*-Produkt **138** überwiegt. Während in THF (Eintrag 1) die beste Ausbeute erzielt wurde (67%), konnten in anderen Lösungsmitteln nur schlechte Ergebnisse (Eintrag 2-5) beobachtet werden. Zur weiteren Optimierung wurde THF als Lösungsmittel gewählt, da gehofft wurde die schlechte Selektivität durch andere Faktoren verbessern zu können.

Tabelle 3.1: Einfluss des Lösungsmittels auf die Ausbeute und Selektivität mit NaH bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. R¹= Et, R²= TBS. [a]: bestimmt über ¹H-NMR Analyse.

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute	137:138 ^[a]
1	THF	67%	0.2:1
2	Et ₂ O	15%	0.3:1
3	ACN	32%	0.5:1
4	DCM	n.b.	n.b.
5	Toluol	13%	1.3:1

Wahl der Base Wie vermutet hatte die Wahl der eingesetzten Base einen hohen Einfluss auf die Ausbeute und Selektivität (siehe Tabelle 3.2). Die besten Ergebnisse wurden mit *n*-BuLi (Eintrag 2) erzielt. Andere Lithiumbasen wie LDA und LiHMDS (Eintrag 3,4) wiederum führten zu geringeren Ausbeuten, wobei LDA eine leicht bessere Selektivität zeigte. KHMDS und DBU führten wie LiHMDS zu Nebenreaktion und waren daher nicht geeignet (Eintrag 5,6).

Tabelle 3.2: Einfluss der eingesetzten Base auf Ausbeute und Selektivität in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. R¹= Et, R²= TBS. [a]: bestimmt über ¹H-NMR Analyse.

Eintrag	Base	Ausbeute	137:138 ^[a]
1	NaH	67%	0.2:1
2	<i>n</i> -BuLi	80%	0.9:1
3	LDA	51%	1:1
4	LiHMDS	n.b.	n.b.
5	KHMDS	n.b.	n.b.
6	DBU	n.b.	n.b.

Einfluss der Reaktionstemperatur Die Reaktionstemperatur hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbeute und Selektivität der Reaktion (siehe Tabelle 3.3). DC-Kontrolle zeigte jedoch einen schnelleren Umsatz zum Produkt.

Tabelle 3.3: Einfluss der Temperatur auf Ausbeute und Selektivität mit *n*-BuLi in THF. R¹= Et, R²= TBS. [a]: bestimmt über ¹H-NMR Analyse.

Eintrag	Temperatur	Ausbeute	137:138 ^[a]
1	-78 °C	80%	0.9:1
2	-40 °C	74%	0.9:1
3	0 °C	71%	0.8:1
4	RT	74%	0.8:1

Einfluss des Phosphonats Um den Einfluss des Phosphonats zu testen, wurde zuerst der PMB-Aldehyd **120** mit Ethyl-Phosphonat **127** umgesetzt (siehe Tabelle 3.4, Eintrag 1). Die Umschützung des Aldehyds hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Selektivität und Ausbeute der Reaktion (vgl. Tabelle 3.2, Eintrag 1). Dann wurde gezeigt, dass durch die Umsetzung mit Methyl- und *i*-Propyl-Phosphonat sich zwar die Ausbeuten verschlechterten (siehe Tabelle 3.4, Eintrag 2,3), aber dass das sterisch anspruchsvolle *i*-Propyl-Phosphonat **128** gleichzeitig die Selektivität erheblich verbesserte. Mit *n*-BuLi als Base (Eintrag 4) konnte zum ersten Mal eine Selektivität zugunsten des gewünschten *E,E*-Produktes **118** in befriedigender Ausbeute erzeugt werden.

Tabelle 3.4: Einfluss des Phosphonats auf Ausbeute und Selektivität in THF bei -78 °C. R²= PMB. [a]: bestimmt über ¹H-NMR Analyse.

Eintrag	R ¹	Base	Ausbeute	118:139 ^[a]
1	Et 127	NaH	66%	0.3:1
2	Me 126	NaH	46%	0.4:1
3	<i>i</i> -Pr 128	NaH	29%	0.8:1
4	<i>i</i> -Pr 128	<i>n</i> -BuLi	62%	1.5:1

Einfluss von DMPU als Additiv Wie bereits in der Literatur beschrieben kann HMPA^[110,111] oder ersatzweise DMPU als Additiv bei vinylogenen HWE-Reaktionen eingesetzt werden. Wie in Tabelle 3.5 gezeigt, verbesserte sich die Selektivität (Eintrag 2), bei leicht verringerter Ausbeute. Bei Zugabe von 5.0 Äq DMPU konnte eine weitere Verbesserung (Eintrag 3) auf eine akzeptable Ausbeute von 64% bei 6.8:1 *E,E*:*Z,E*-Selektivität beobachtet werden.

Tabelle 3.5: Einfluss eines Additivs auf Ausbeute und Selektivität mit *n*-BuLi in THF bei 0 °C. R¹= *i*-Pr, R²= PMB. [a]: bestimmt über ¹H-NMR Analyse.

Eintrag	DMPU	Ausbeute	118:139 ^[a]
1	–	62%	1.5:1
2	2.5 Äq	54%	5.6:1
3	5.0 Äq	64%	6.8:1

Eine mechanistische Erklärung der vinylogenen HWE-Reaktion, die die Selektivität beschreibt, wurde bisher noch nicht angefertigt. Es ist plausibel, dass nach der Deprotonierung zum Enolat alle vier Strukturen (**I**, **II**, **III** und **IV**), wie in Abbildung 3.11 gezeigt, möglich sind und durch eine vorgelagerte Isomerisierung entstehen können. Dafür spricht auch, dass in der Literatur gezeigt wurde, dass es für die Selektivität unerheblich ist, ob das *E* oder *Z*-Phosphonat eingesetzt wird.^[109] Die beiden Enolate **I** und **II** führen dabei zum gewünschten

Produkt. Aus den Versuchen lässt sich schließen, dass durch ein sterisch anspruchsvolleren Estersubstituent des Phosphonats die Selektivität verbessert werden kann. Dies könnte durch die Destabilisierung von **III** durch die sterisch anspruchsvollen *i*-Propylreste erklärt werden. Weitere Untersuchungen zu Temperatur, Base und Additiv legen den Schluss nahe, dass durch geeignete Kombination der Parameter **I** und **II** selektiv favorisiert werden können. Durch den Einsatz des DMPU/Li-Basen Systems könnte so z.B. **II** gegenüber **III** durch das Stabilisieren der negativen Ladung energetisch begünstigt werden.

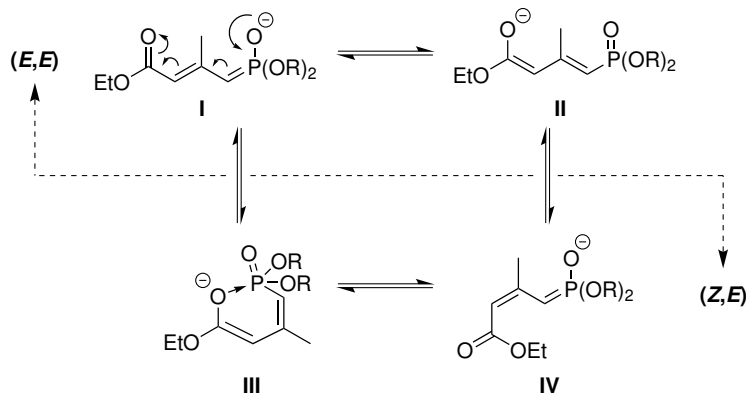
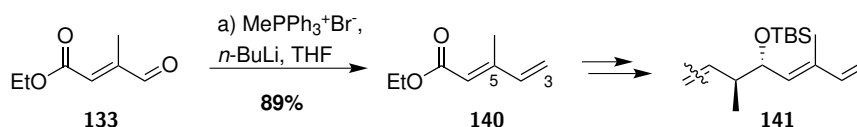


Abbildung 3.11. Plausible vorgelagerte Isomerisierung des Phosphonats.

Aufbau des 3,5-Diens von Fragment **111** (Ringschlussmetathese)

Vergleichsweise einfach war der Aufbau des 3,5-Diens für das für die Ringschlussmetathese benötigte Fragment **111** (siehe auch Abbildung 3.5, Seite 26). Der bereits besprochene Aldehyd **133** konnte unter basischen Bedingungen mit $\text{MePPh}_3^+\text{Br}^-$ zum Dien **140** in exzellenter Ausbeute überführt werden (siehe Schema 3.5). Problematisch dabei war lediglich die hohe Flüchtigkeit des Produktes. Durch die Synthese von **140** war damit ein einfacher Zugang zu Fragmenten des Typs **141** geschaffen.



Schema 3.5. Synthese des 3,5-Diens zur Fragmentsynthese von **111**

Reaktionsbedingungen: a) $\text{MePPh}_3^+\text{Br}^-$, $n\text{-BuLi}$, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1 h dann Zugabe Aldehyd **133**, 30 min, 89%.

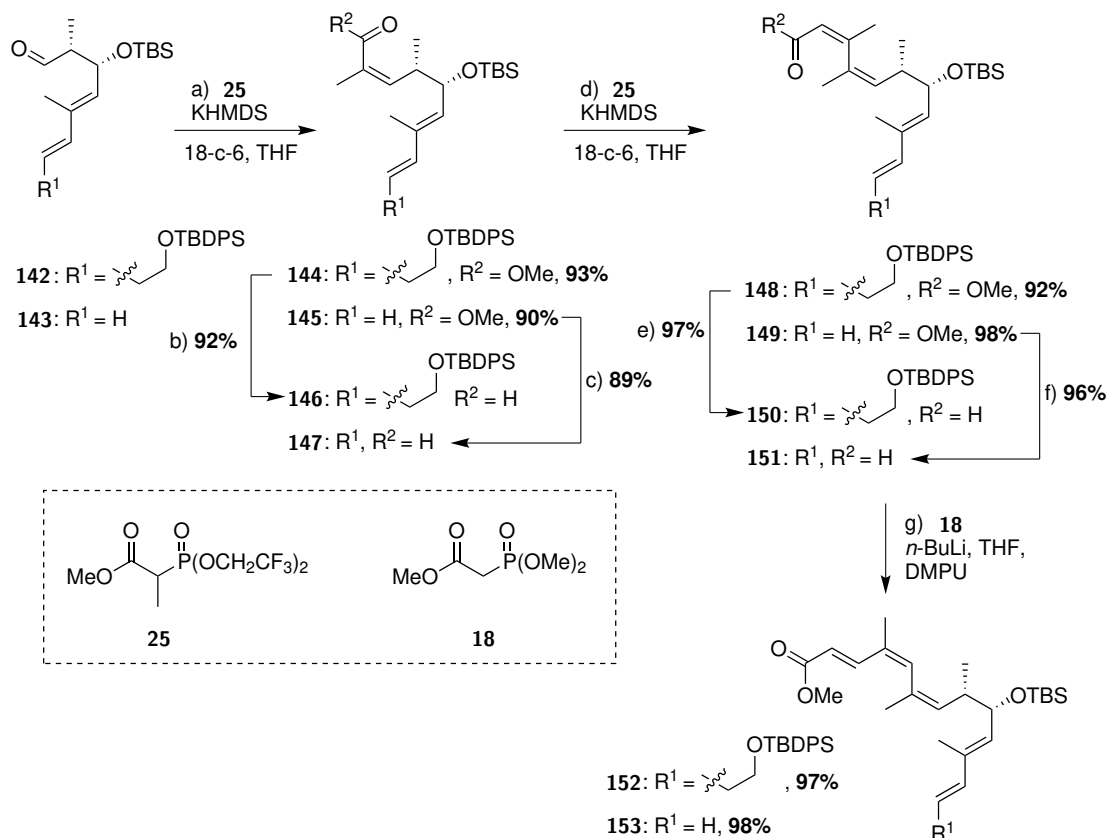
Aufbau des 9,11,13-Triens

Wie in Schema 3.6 gezeigt, wurde die 9,11,13-(*Z,Z,E*)-Trieneinheit linear über zwei konsekutive Still-Gennari-Reaktionen und eine HWE-Olefinierung aufgebaut. Dazu wurde der Aldehyd **142** (resp. **143**) mit Phosphonat **25** zum *Z*-Olefin **144** (resp. **145**) in ausgezeichneter Ausbeute umgesetzt. Nach einer formalen Reduktion zum Aldehyd **146** (resp. **147**) folgte die zweite Still-Gennari-Reaktion zum Ester **148** (resp. **149**). Für die finale HWE-Olefinierung mit Aldehyd **150** (resp. **151**) wurde der Ester formal reduziert, um dann das 9,11,13-Triensystem **152** (resp. **153**) in ausgezeichneter Ausbeute zu erhalten.

Die Selektivität der Still-Gennari-Reaktionen wurde über ^1H -NOESY-NMR Analyse nachgewiesen (siehe dazu Figure 8.9 auf Seite 172). Die *E*-selektive HWE-Reaktion konnte über eine hohe Kopplungskonstante zwischen den beiden *trans* stehenden Protonen bestätigt werden.

Trotz der notwendigen Anpassungen der Oxidationsstufen und die dadurch längere sechsstufige Syntheseroute konnte der Ester **152** (resp. **153**) in insgesamt jeweils 74% (über 6 Stufen) aus Aldehyd **142** (resp.

143) synthetisiert werden. Diese robuste Route eignet sich auch für Ansätze im Grammaßstab. Vom Ester **152** konnten so über 3.0 g (4.41 mmol) hergestellt werden, vom Ester **153** 2.2 g (5.39 mmol).

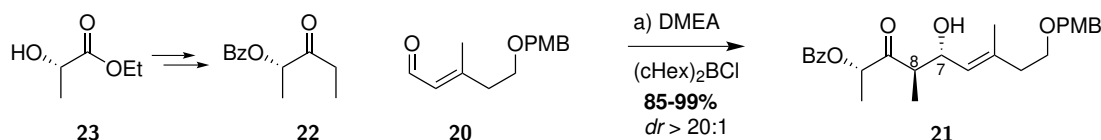


Schema 3.6. Synthese des 9,11,13-Triensystems der Fragmente **152** und **153**

Reaktionsbedingungen: a) für R¹=CH₂CH₂OTBDPS: **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **142**, 1.5 h, **93%** (*dr* >20:1); für R¹=H: **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **143**, 1 h, **90%** (*dr* >20:1); b) DIBALH, DCM, -78 °C, 1.5 h; MnO₂, DCM, RT, 14 h, **92%**; c) DIBALH, DCM, -78 °C, 1 h; MnO₂, DCM, RT, 17 h, **89%**; d) für R¹=CH₂CH₂OTBDPS: **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **146**, 6 h, **92%** (*dr* >20:1); für R¹=H: **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **147**, 2 h, **98%** (*dr* >20:1); e) DIBALH, DCM, -78 °C, 1.5 h, **98%**; DMP, DCM, 0 °C, 1.5 h, **99%**; f) DIBALH, DCM, -78 °C, 75 min, **97%**; DMP, DCM, 0 °C, 40 min, **99%**; g) für R¹=CH₂CH₂OTBDPS: **18**, *n*-BuLi, DMPU, THF, 0 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **151**, 1 h, RT, 5 h, **97%** (*dr* >20:1); für R¹=H: **18**, *n*-BuLi, DMPU, THF, 0 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **151**, 4 h, **98%** (*dr* >20:1).

3.2.2 Stereoselektive Aldolreaktion zum Aufbau der C-7/C-8 Einheit

Beim Aufbau der zwei Stereozentren an C-7/C-8 konnte auf eine Paterson-Aldolreaktion^[68,69] zurückgegriffen werden, die bereits von Menche *et al.* in der Totalsynthese von Archazolid A (**2**) verwendet wurde (siehe Schema 3.7). Dass dazu notwendige Auxiliar **22** kann aus (*S*)-Ethyllactat (**23**) gewonnen werden.



Schema 3.7. Aufbau der C-7/C-8-Einheit im Fragment **21** in der Totalsynthese von Archazolid A (**2**) der Arbeitsgruppe Menche.^[22]

Reaktionsbedingungen: **22**, (cHex)₂BCl, Me₂NEt, Et₂O, -78 °C → 0 °C, 2 h dann Zugabe **20** bei -78 °C, -22 °C ü.N., **99%**, *dr* >20:1

Nach Enolisierung von Keton **22** entsteht mit DMEA in Et₂O selektiv das *E*-Enolat nach *cis*-Deprotonierung. Diese Selektivität steuert das *anti*/*syn*-Verhältnis des Aldolproduktes.^[118] Wie in Abbildung 3.12 gezeigt, ordnet sich der Alkylrest des Aldehyds im Zimmerman-Traxler ähnlichen Übergangszustand **II** äquatorial an. Die ebenso äquatoriale Methylgruppe C-3' des Enolats führt aufgrund der 1,3-Allylspannung zu einer Fixierung des Benzoatrestes. Diese Fixierung um die C-1/C-2 Achse führt zu den beiden dargestellten Übergangszuständen **II** und **III**. Durch die gegenseitige Abstoßung der freien Elektronenpaare des Sauerstoffs in ÜZ-**III** wird ÜZ-**II** bevorzugt, welcher zum gewünschten Produkt **IV** führt. Zusätzlich wird eine Stabilisierung des Übergangszustandes **II** über eine Formyl-CH...O Bindung diskutiert.^[119,120] Dies erklärt die hohe Diastereoselektivität der Aldolreaktion.^[69]

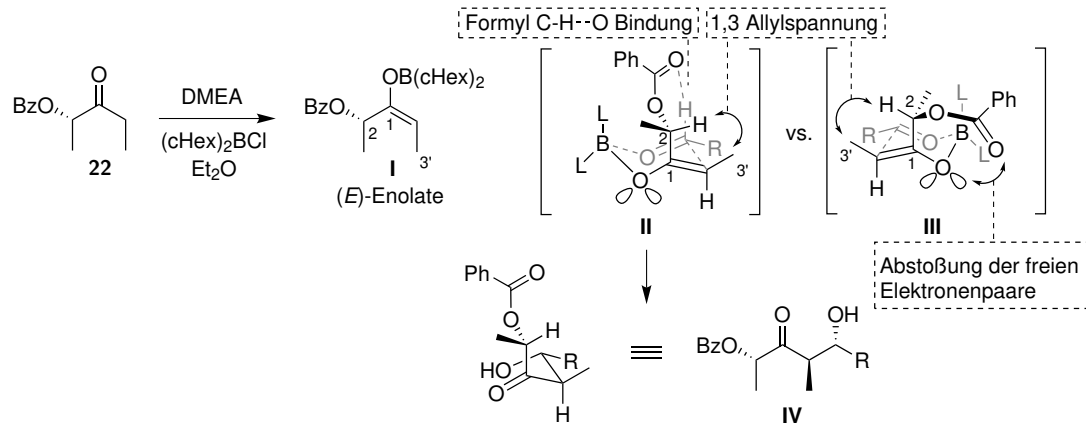
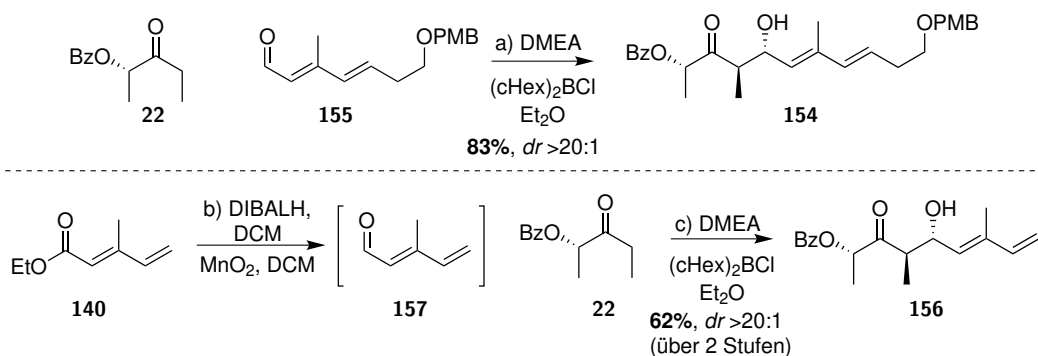


Abbildung 3.12. Die Diastereoselektivität der Adolreaktion wird über den bevorzugten Übergangszustand **II** erzeugt.

Zur Synthese des Fragments **154** konnte der aus der vinylogenen HWE-Reaktion stammende Aldehyd **155** in sehr guter Ausbeute bei ausgezeichneter Diastereoselektivität zum Produkt überführt werden (siehe Schema 3.8). Für die Synthese von Fragment **156** wurde der Ester **140** zum Aldehyd **157** formal reduziert. Durch die hohe Flüchtigkeit des Aldehyds wurde auf eine Isolierung verzichtet und nach Abfiltrieren von MnO₂ lediglich die Lösung eingengt, um direkt eingesetzt zu werden. Dabei wurde ein vollständiger Umsatz zum Aldehyd **157** angenommen. Nach der Aldolreaktion wurde **156** in befriedigender Ausbeute über zwei Stufen bei ausgezeichneter Diastereoselektivität erhalten.



Schema 3.8. Anwendung der Paterson-Aldolreaktion in der Totalsynthese von Archazolid F (**1**).

Reaktionsbedingungen: a) **22**, (cHex)₂BCl, Me₂NEt, Et₂O, -78 °C → 0 °C, 2 h dann Zugabe **155** bei -78 °C, -22 °C ü.N., 83%, *dr* > 20:1; b) DIBALH, DCM, -78 °C, 1 h; MnO₂, DCM, RT, 16 h; c) **22**, (cHex)₂BCl, Me₂NEt, Et₂O, -78 °C → 0 °C, 2 h dann Zugabe **157** bei -78 °C, 2 h, -22 °C ü.N., 62%, *dr* > 20:1.

3.2.3 Stereoselektiver Aufbau der C-15–C-17 Einheit

Der Aufbau der C-15–C-17 Einheit sollte, wie in Abbildung 3.13 gezeigt, über zwei stereoselektive Reaktionen realisiert werden. Zunächst sollte über eine *syn*-selektive Aldolreaktion aus dem Keton **158** und dem Aldehyd **159** das Aldolprodukt **160** gewonnen werden. Nach Schützung zu Fragment **161** sollte das Keton stereoselektiv zu **162** reduziert werden, wie bereits von Trauner *et al.* beschrieben.^[23]

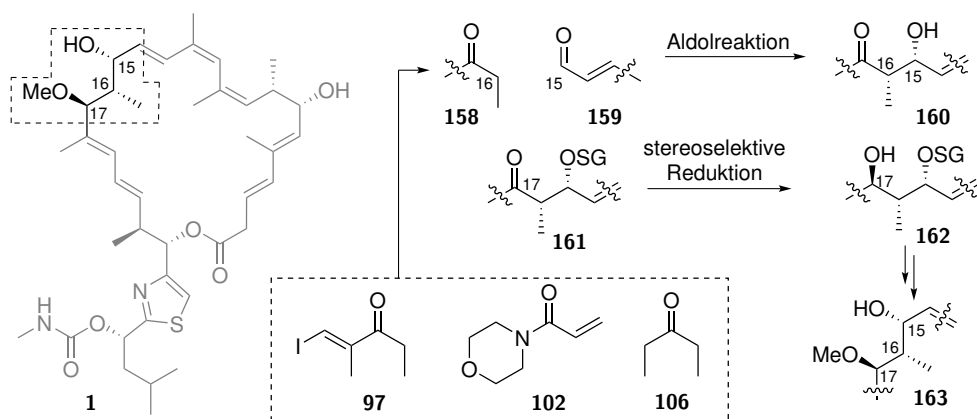


Abbildung 3.13. Schematische Übersicht über den Aufbau der C-15–C-17 Einheit zu Fragmenten des Typs **163**.

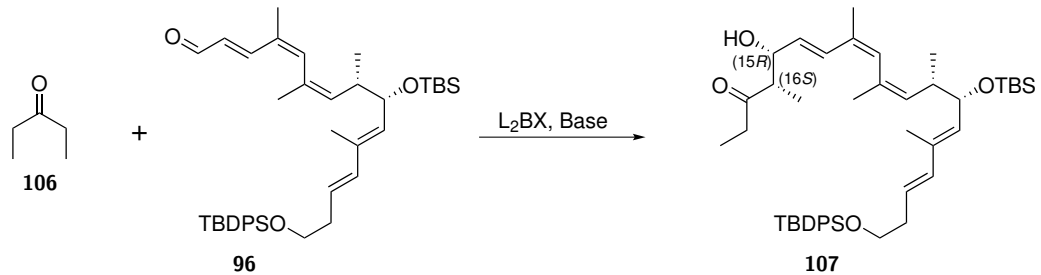
Wie in Schema 3.1 und Schema 3.2 auf Seite 24 dargestellt, konnten umfangreiche Untersuchungen von Simon Dedenbach, Solenne Rivière und Johal Ruiz zeigen, dass das Keton **97** nicht reaktiv genug ist, um das gewünschte Aldolprodukt zu erhalten. Nach erfolgreicher Aldolreaktion mit Amid **102** nach Hydroborierung von Johal Ruiz konzentrierte sich diese Arbeit auf die Aldolreaktion mit dem Diethylketon **106**.

Stereoselektive Aldolreaktion

Bei der (–)-[Ipc]₂BOTf vermittelten Paterson-Aldolreaktion^[68,97,98] wird die Stereoselektivität durch den Einsatz eines chiralen Bortriflats gesteuert. Dies ermöglicht den Aufbau der Stereozentren ohne dirigierende Gruppen in den Substraten und ohne aufwendige Abspaltungen von Auxiliaren.

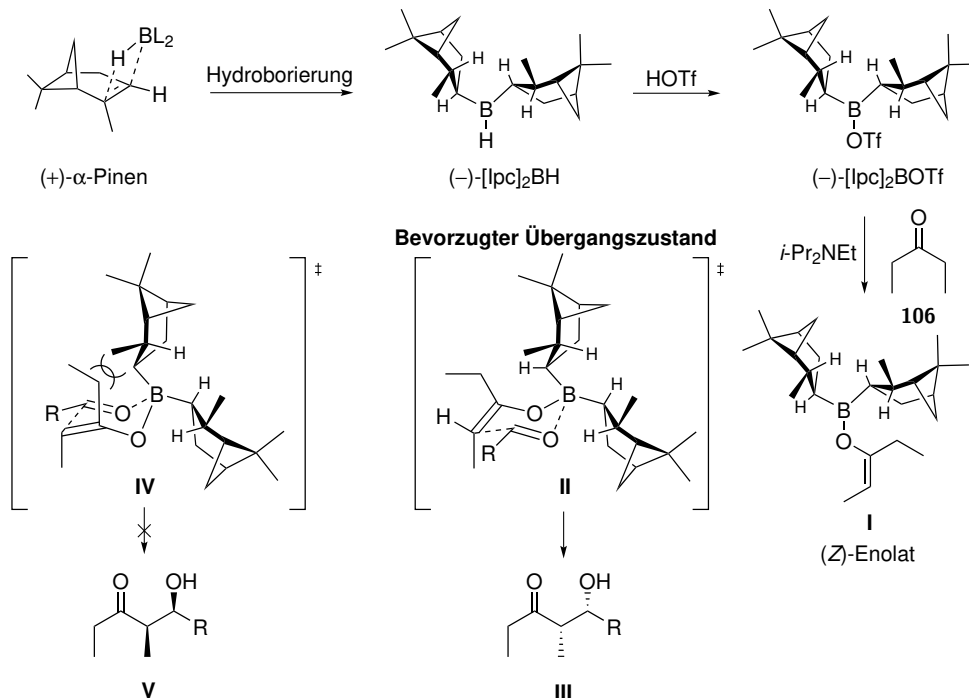
Nach der in der Literatur beschriebenen Synthese des (–)-[Ipc]₂BOTf aus (+)- α -Pinen^[98,121] wurde Keton **106** mit dem authentischen Fragment **96** umgesetzt (siehe Tabelle 3.6). Erste Versuche führten lediglich zur kompletten Reisolierung des Aldehyds **96** (Eintrag 1,2). Daher wurde die aus Abschnitt 3.2.2 entwickelte Methode zur Fehleranalyse angewendet (Eintrag 3). Da auch hier lediglich das Edukt reisolieren werden konnte, wurde der Aldehyd **96** vor der Reaktion über 3 Å MS getrocknet. Nach der Trocknung verlief die Reaktion in 79% Ausbeute bei ausgezeichneter *syn:anti*-Selektivität und sehr guter Enantioselektivität (Eintrag 4).

Durch den Vergleich des aus (+)-[Ipc]₂BOTf erzeugten Produktes durch ¹H-NMR Analyse konnte das Verhältnis der vier möglichen Stereoisomere bestimmt werden (siehe Figure 8.10 auf Seite 177). Trotz der räumlichen Entfernung konnte eine Induktion der C-7/C-8 Stereozentren beobachtet werden, sodass die erhaltenen Hauptprodukte aus Eintrag 4 und 5 eine Differenz in der chemischen Verschiebung um 0.05 ppm an CH-15 aufwiesen. Somit können die Integrale dieser Signale zur Berechnung des 15,16-(*R,S*):(*S,R*)-Verhältnisses herangezogen werden. Die somit erhaltenen Werte sind mit der in der Literatur angegeben vergleichbar. In den wenigen Literaturbeispielen der (–)-[Ipc]₂BOTf vermittelten Aldolreaktion von Diethylketon **106** konnten Produkte mit einem typischen ee von 80-90% bei einer hohen Diastereoselektivität von >20:1 gewonnen werden.^[98,122,123]

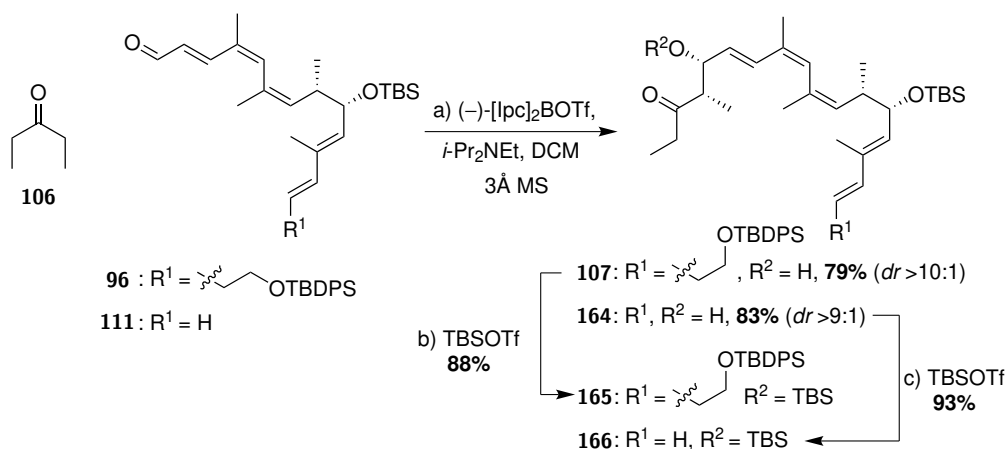
Tabelle 3.6: Screening der Bedingungen zur Synthese des Aldolprodukts **107**.

Eintrag	L ₂ BX	Base	Zusatz	Ausbeute	syn:anti	15,16-(R,S):(S,R)
1	(-)-[Ipc] ₂ BOTf	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	–	–	–	–
2	(+)-[Ipc] ₂ BOTf	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	–	–	–	–
3	(cHex) ₂ BCl	Me ₂ NEt	–	–	–	–
4	(-)-[Ipc] ₂ BOTf	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	3 Å MS	79% (89% brsm.)	>20:1	10.8:1
5	(+)-[Ipc] ₂ BOTf	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	3 Å MS	61% (94% brsm.)	>20:1	1:8.0

Wie in Abbildung 3.14 gezeigt, wird durch den Einsatz von sterisch anspruchsvollen Basen wie *i*-Pr₂NEt das *Z*-Borenolat-**I** gebildet. (-)-[Ipc]₂BOTf kann dabei aus (+)- α -Pinen durch Hydroborierung hergestellt werden. Über den bevorzugten Übergangszustand **II** wird dann das gewünschte Produkt **III** erzeugt. Das Enantiomer **V** wird dagegen durch sterische Hinderung im ÜZ-**IV** in geringerem Maße gebildet. Es kommt so zu einer enantio- und diastereoselektiven Steuerung über den Einsatz des chiralen Borans.^[98]

**Abbildung 3.14.** Die Diastereoselektivität der Adolreaktion wird über den bevorzugten Übergangszustand **II** erzeugt.

Mit diesem Protokoll konnte neben dem Aldehyd **96** auch der für die RCM benötigte Aldehyd **111** zu dem jeweiligen Aldolprodukt **107** und **164** in sehr guter Ausbeute umgesetzt werden. Nach TBS-Schützung wurde das für die Kupplung mit dem Thiazolfragment notwendige Fragment **165** (resp. **166**) erhalten.



Schema 3.9. Stereoselektive (–)-[Ipc]₂BOTf vermittelte Aldolreaktion mit anschließender TBS-Schützung zu **165** (resp. **166**).

Reaktionsbedingungen: a) für R¹ = CH₂CH₂OTBDPS: (–)-[Ipc]₂BOTf, DIPEA, **106**, DCM, –78 °C, 2.5 h dann Zugabe zu Aldehyd **96** (getrocknet über 3 Å MS), THF, –78 °C, 1 h dann bei –22 °C 15 h rühren, 79% (89% brsm), dr >10:1, syn:anti >20:1; für R¹ = H: (–)-[Ipc]₂BOTf, DIPEA, **106**, DCM, –78 °C, 2 h dann Zugabe zu Aldehyd **111** (getrocknet über 3 Å MS), THF, –78 °C, 1 h dann bei –22 °C 19 h rühren, 83% (99% brsm), dr >9:1, syn:anti >20:1; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, –78 °C, 1 h bei –40 °C, 88%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, –78 °C, 1 h, 93%.

Stereoselektive Reduktion

Zur Erzeugung des C-17 Stereozentrums wurde das von Trauner *et al.* etablierte Protokoll verwendet.^[23] Durch die NaBH₄ vermittelte Reduktion wurde das gewünschte Produkt in guter bis sehr guter Diastereoselektivität erhalten. In dieser Arbeit konnten damit sieben verschiedene Fragmente des Typs **167** aus den Ketonen **168** in 61-92% Ausbeute gewonnen werden (siehe Abbildung 3.15).

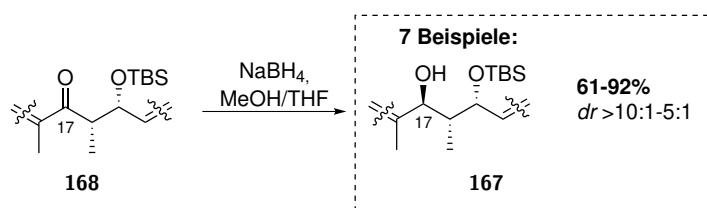
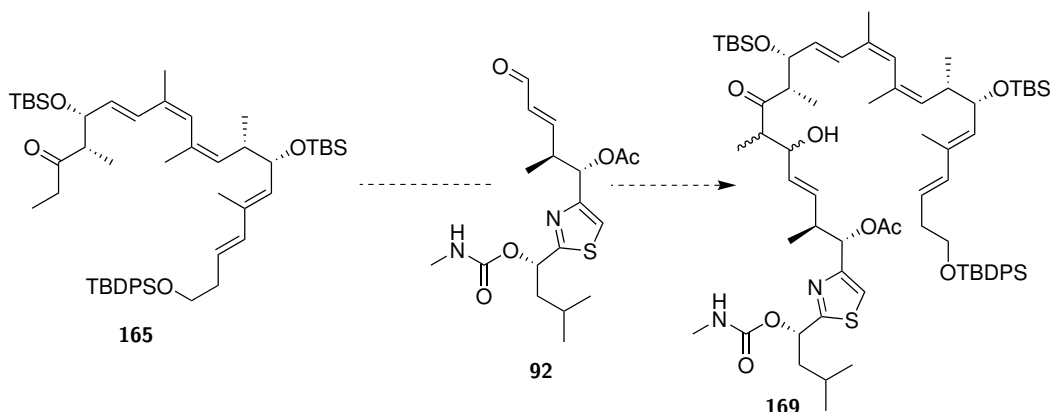


Abbildung 3.15. Stereoselektive Reduktion NaBH₄ führte zur Synthese des C-17 Stereozentrums.

Die Bestätigung der absoluten Konfiguration an C-17 wurde durch die Analyse der Mosherester vorgenommen und findet sich auf Seite 191.

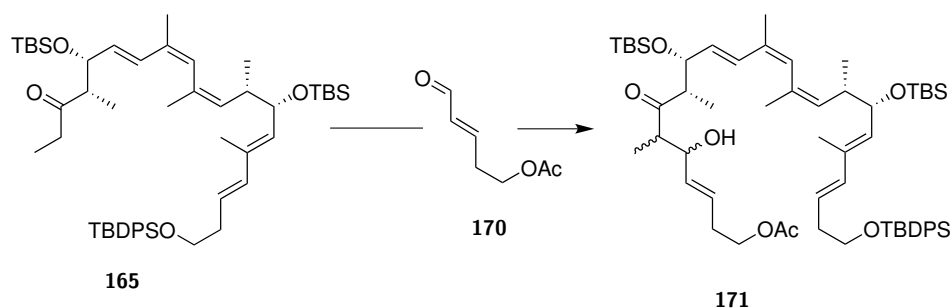
3.2.4 Verknüpfung mit dem Südostfragment mittels Aldolkondensation

Zur Verknüpfung der beiden Hauptfragmente **165** und **92** wurde zuerst die Aldolreaktion zu **169** untersucht (siehe Tabelle 3.7). Das Thiazolfragment **92** wurde von Solenne Rivière bereitgestellt. Eine Bor-vermittelte Aldolreaktion (Eintrag 1,2) konnte das gewünschte Produkt bei Reisolierung des Ketons **165** nicht bilden. Mit LiHMDS als Base konnte ebenfalls kein Umsatz erreicht werden (Eintrag 3). Auch die Aktivierung der Carbonylfunktion durch TiCl₄ führte nicht zum Produkt und es kam zur Zersetzung beider Edukte.

Tabelle 3.7: Screening der Bedingungen zur Synthese des Aldolprodukts **169**.

Eintrag	System	Ausbeute	Bemerkungen
1	(cHex) ₂ BCl, Et ₃ N	–	kein Umsatz
2	Bu ₂ BOtf, <i>i</i> -Pr ₂ NEt	–	teilweise Zersetzung des Ketons 165
3	LiHMDS	–	kein Umsatz
4	TiCl ₄ , Et ₃ N	–	Zersetzung der Edukte

Für das weitere Screening wurde das Südfragment zu Aldehyd **170** vereinfacht, um eine eventuelle Nebenreaktion des Carbamats der Seitenkette zu verhindern und um damit mögliche Nebeneffekte auszuschließen. Die Reaktion mit LiHMDS unter den gleichen Bedingungen (siehe Tabelle 3.8, Eintrag 1) lieferte das Aldolprodukt **171** in 20% Ausbeute.

Tabelle 3.8: Screening der Bedingungen zur Synthese des Aldolprodukts **171**.

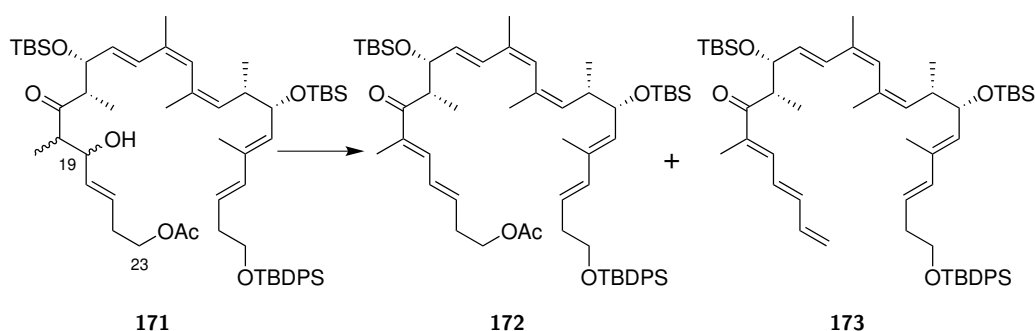
Eintrag	System	Ausbeute	Bemerkungen
1	LiHMDS	20%	teilweise Zersetzung des Ketons 165
2	LDA	20-58%	nicht reproduzierbar
3	Ph ₂ NLi	78%	88% brsm

Dabei wurden alle vier möglichen Diastereomere gewonnen, die durch Überschneidungen der Signale im ¹H-NMR nicht zweifelsfrei zugeordnet werden konnten. Die Reaktion mit LDA als Base konnte zwar die Ausbeute auf bis zu 58% erhöhen, war aber nicht zuverlässig reproduzierbar. Generell konnte aber gezeigt werden, dass Lithiumbasen in der Lage sind die Aldolreaktion zu vermitteln. Daher sollten weitere

Organolithiumverbindungen untersucht werden und bereits die erste getestete Base Ph_2NLi (*in situ* hergestellt aus *n*-BuLi und Diphenylamin) konnte die Ausbeute auf 78% (88% brsm.) verbessern (Eintrag 3).

Anschließend wurde die Kondensation zum α,β -ungesättigten System **172** untersucht. Zuerst sollte ähnlich zur Totalsynthese von Archazolid A (**2**) von Menche *et al.* der Alkohol **171** in das Acetat und dann direkt mit DBU zum Produkt **172** überführt werden.^[22] Allerdings führte das Protokoll in diesem Fall durch eine Doppeleliminierung zum Produkt **173** (siehe Tabelle 3.9, Eintrag 1). Mildere Bedingungen mit DABCO waren zu schwach, um das Acetat zu eliminieren (Eintrag 2). Daher wurde versucht die Abgangsgruppe an C-19 zu optimieren. Eine Mitsunobu-Reaktion, bei der der Alkohol in eine gute Abgangsgruppe überführt wird, zeigte keinen Umsatz (Eintrag 3). Die Umsetzung mit Tf_2O führte innerhalb weniger Minuten zum Nebenprodukt **173**, bei der Umsetzung mit MsCl kam es zur Zersetzung von **171** (Eintrag 4,5).

Tabelle 3.9: Screening der Bedingungen zur Synthese des Kondensationsproduktes **172**.

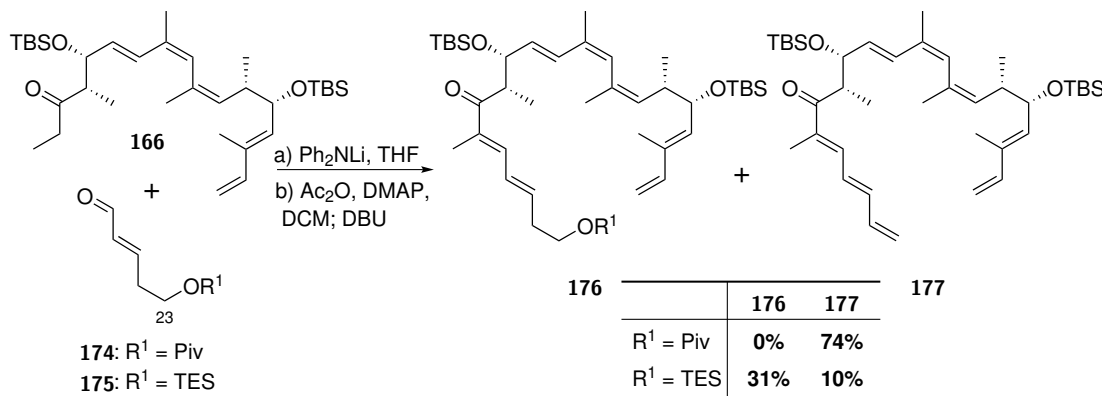


Eintrag	System	Bemerkungen
1	i) Ac_2O , DMAP; ii) DBU	Doppeleliminierung zu 173
2	i) Ac_2O , DMAP; ii) DABCO	keine Eliminierung
3	PBU_3 , DIAD	kein Umsatz
4	Tf_2O , Pyridin	Doppeleliminierung zu 173
5	i) MsCl, Et_3N ; ii) DBU	Zersetzung

Bei der Umsetzung mit DBU kam es unweigerlich zur Doppeleliminierung, was auch durch kürzere Reaktionszeiten nicht verhindert werden konnte. Es zeigte sich also, dass das C-23 Acetat als Schutzgruppe in vinyloger Position zur Ketofunktion nicht bei dieser Reaktion toleriert wurde. Später wurde beobachtet, dass auch das authentische Thiazolfragment **92** zum TBS-Ether umgeschützt werden musste, um eine Doppeleliminierung zu verhindern. Weiter zeigte sich auch eine primäre Pivalat-Gruppe **174** als zu instabil. Beim primären TES-Ether **175** konnte das Produkt **176** neben dem Nebenprodukt **177** im Verhältnis 3:1 erhalten, jedoch nicht voneinander getrennt werden (siehe Schema 3.10).

Mit stabileren Schutzgruppen an C-23 konnte das gewünschte Eliminierungsprodukt durch Acetylierung und DBU vermittelter Eliminierung gewonnen werden. Wie in Abbildung 3.16 gezeigt, konnten in dieser Arbeit acht verschiedene Fragmente über diese Aldolkondensation synthetisiert werden. Die Ausbeuten beziehen sich auf die Kupplung via Aldolreaktion und anschließender Kondensation (über 2 Stufen). Es konnte jeweils nur das *E*-Produkt gewonnen werden, das über NOESY-NMR Analyse eindeutig nachgewiesen wurde (siehe Figure 8.5 auf Seite 143, Figure 8.11 auf Seite 181 und Figure 8.12 auf Seite 189). Die zum Aufbau von Archazolid F (**1**) benötigten Fragmente **178** und **179** wurden in Ausbeuten von 41% bzw. 56% über 2 Stufen synthetisiert. Die Aldolkondensation zu Carbamat **180** als Präkursor für Desmethylarchazolid F (**86**) zeigte eine ähnliche niedrige Ausbeute von 40%. Die zur Synthese von Archazolidanaloga benötigten Fragmente **181** und **182** konnten in besseren Ausbeuten erhalten werden, Fragment **181** in ausgezeichneter

Ausbeute von 92%. Die zur Makrolaktonisierung benötigten Fragmente **183** und **184** komplettierten die Reihe. Im Vergleich untereinander konnte kein eindeutiger Trend der Ausbeuten erkannt werden. Es zeigte sich aber, dass bei richtiger Wahl der C23-Schutzgruppe andere funktionelle Gruppen wie das Carbamat in **180** und **183** toleriert werden.



Schema 3.10. Nicht oder nur teilweise tolerierte Schutzgruppen an C-23: Pivalat **174** und TES-Ether **175** führten zum Doppeleliminierungsprodukt **177**.

Reaktionsbedingungen: a) für R¹ = TES: Ph₂NLi (2.5 Äq.), **166**, THF, -78 °C, 30 min dann -40 °C, 30 min dann Zugabe Aldehyd **174** (1.25 Äq.) bei -78 °C, 45 min; für R¹ = Piv: Ph₂NLi (1.75 Äq.), **166**, THF, -78 °C, 30 min dann -40 °C, 15 min dann Zugabe Aldehyd **174** (1.25 Äq.) bei -78 °C, 1 h; b) für R¹ = TES: DMAP (10.0 Äq.), Ac₂O (9.0 Äq.), 3 Å MS, DCM, RT, 45 min dann Zugabe DBU (40.0 Äq.), RT, 7.5 h, **176**: **31%**, **177**: **10%**; für R¹ = Piv: DMAP (10.0 Äq.), Ac₂O (9.0 Äq.), 3 Å MS, DCM, RT, 40 min dann Zugabe DBU (30.0 Äq.), RT, 42 h, **177**: **74%**

In dieser Arbeit wurden zum ersten Mal mehrere verschiedene Systeme in einer Ph₂NLi vermittelten Aldolreaktion untersucht. In der Literatur wurde Ph₂NLi bisher nur selten eingesetzt,^[124] darüber hinaus auch zur Herstellung von Silylenolethern.^[125,126] Der relativ geringe (im Vergleich zu anderen Lithiumorganylbasen) pK_s Wert von 24.95 (in DMSO)^[127] deutet auf mildere Deprotonierungsbedingungen hin.^[124] Bei der Herstellung von Silylenolethern ist eine hohe *Z*-Selektivität zu beobachten.^[125]

Die ausschließliche *E*-Selektivität der Aldolkondensation konnte in dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden. Bei der Aufklärung der Selektivität sollten folgende Punkte in Betracht gezogen werden:

- Um die *E*-Selektivität der Kondensation besser untersuchen zu können, müsste die Diastereoselektivität der Aldolreaktion mit Ph₂NLi untersucht werden. Danach sollte sowohl das *syn* als auch das *anti* Produkt getrennt voneinander kondensiert werden.
- Durch die Auswahl verschiedener Modellsysteme (z.B. Methyl- oder *i*-Butylketon) könnte der Einfluss der Sterik der Ketonkomponente auf die Selektivität untersucht werden.
- Ebenso müsste eine Isomerisierung des ungesättigten Systems nach Kondensation durch DBU untersucht werden.

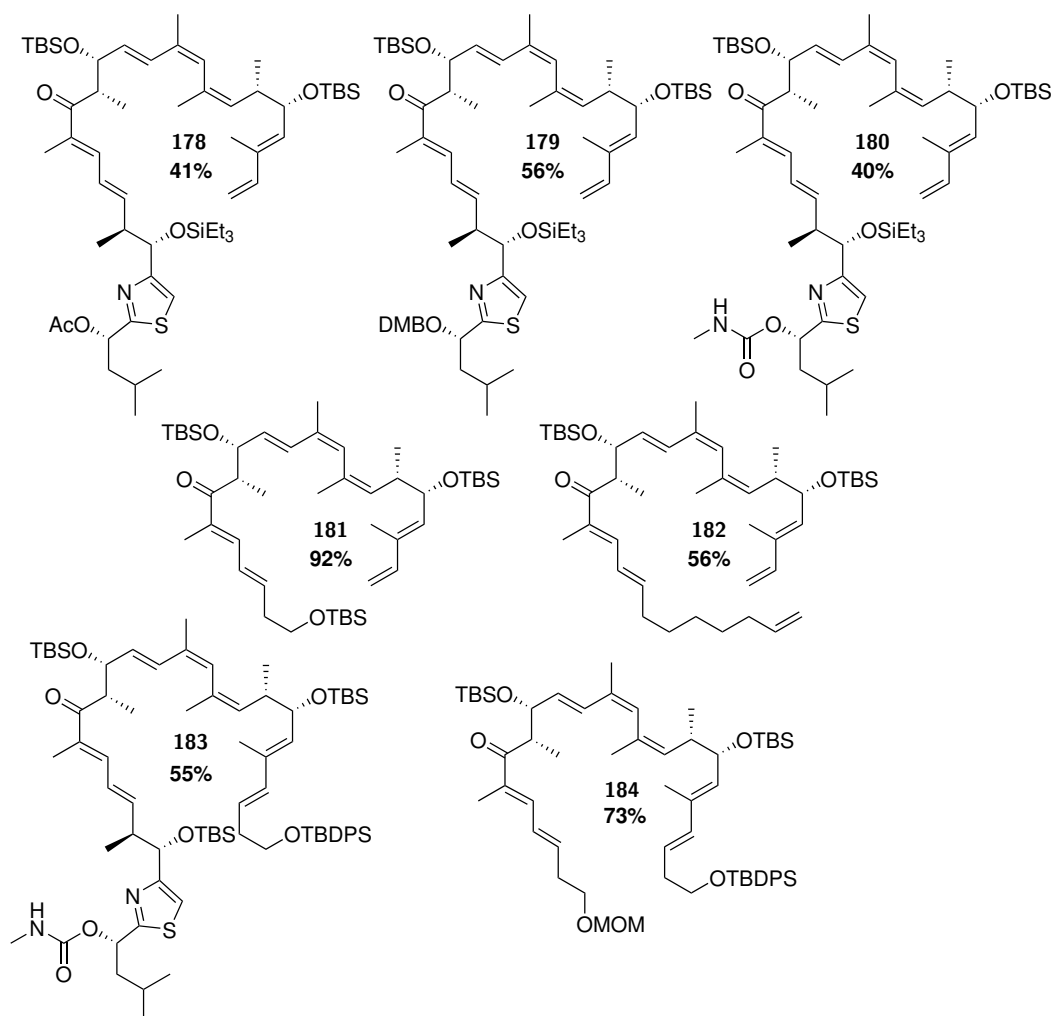
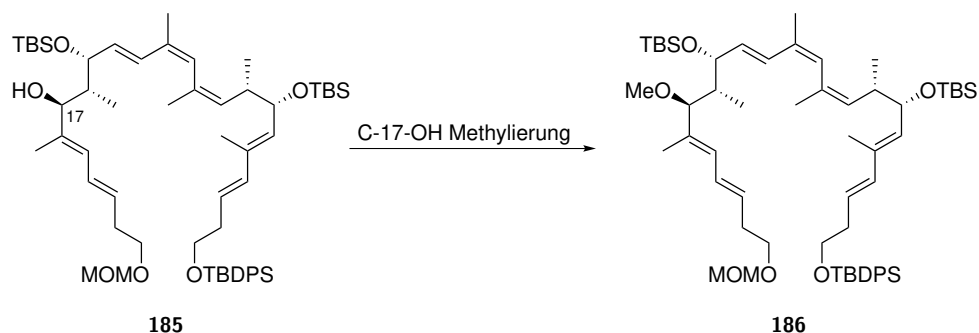


Abbildung 3.16. Übersicht über alle Verbindungen, die in dieser Arbeit über eine durch Ph_2NLi vermittelte Aldolkondensation hergestellt wurden.

3.2.5 Methylierung von C-17-OH

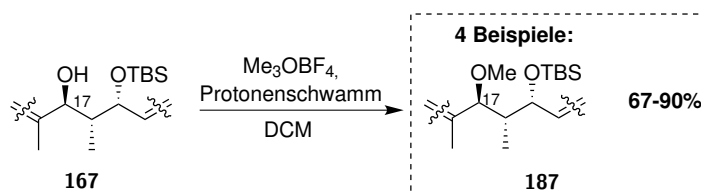
Zur Methylierung von C-17-OH konnte auf verschiedene Methoden aus den bisherigen Totalsynthesen und Fragmentsynthesen von Archazoliden zurückgegriffen werden. Menche *et al.* nutzte MeI und Ag_2O ,^[22] Trauner *et al.* Me_3OBF_4 und Protonenschwamm,^[23] während O'Neil *et al.* MeI mit LiHMDS zur Methylierung einsetzte.^[62] Darauf aufbauend wurde die Methylierung des vereinfachten Substrats **185** zum Methylether **186** untersucht.

Me_3OBF_4 zeigte sich zuerst als nicht geeignet für die Methylierung da kurz nach Erreichen des vollständigen Umsatzes eine komplette und rasche Zersetzung des Produkts auftrat (siehe Tabelle 3.10, Eintrag 1). Alternativ dazu führten sowohl $\text{MeI}/\text{Ag}_2\text{O}$, $\text{MeOTf}/\text{LiHMDS}$ ^[128] als auch $\text{MeOTf}/2,6\text{-Di-}t\text{-Butylpyridine}$ ^[129] zu keinem Umsatz, selbst bei hohen Temperaturen (RT) über lange Reaktionszeiten bis zu drei Tagen (Eintrag 2-4). Daher wurde versucht, die Reaktion mit Me_3OBF_4 bereits vor der auftretenden Zersetzungsreaktion zu queren. Die daraus ermittelten Ausbeuten (Eintrag 5-7) schwankten aufgrund des unterschiedlich fortgeschrittenen Umsatzes sehr (43-74%), zeigten aber vergleichbare und sehr gute bis ausgezeichnete Ausbeuten basierend auf der Zurückgewinnung des Edukts **185**, das anschließend in einem zweiten Zyklus erneut methyliert werden konnte.

Tabelle 3.10: Screening der Bedingungen zur Methylierung von Alkohol **185**.

Eintrag	System	Ausbeute	Bemerkungen
1	Me ₃ OBF ₄ , Protonenschwamm, 5 h	–	Vollständige Zersetzung nach 5 h
2	MeI, Ag ₂ O, 2 d	–	kein Umsatz
3	MeOTf, LiHMDS, 3 d	–	kein Umsatz
4	MeOTf, 2,6-Di- <i>t</i> -Butylpyridine, 1 d	–	leichte Zersetzung
5	Me ₃ OBF ₄ , Protonenschwamm, 2 h	72%	83% brsm
6	Me ₃ OBF ₄ , Protonenschwamm, 3 h	43%	quant. brsm
7	Me ₃ OBF ₄ , Protonenschwamm, 2.5 h	74%	95% brsm

Mit dieser Methode konnten insgesamt bei vier verschiedenen Substraten des Typs **167** der Methylether an C-17-OH (**187**) in Ausbeuten von 67%-90% eingeführt werden (siehe Abbildung 3.17).

**Abbildung 3.17.** Einführung des Methylethers an Substraten des Typs **167**.

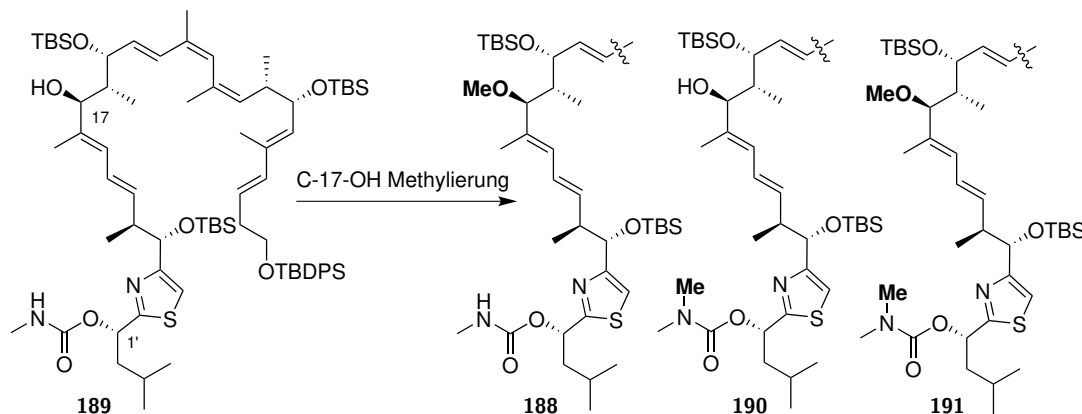
Methylierung in Anwesenheit des Carbamats

Der Aufbau des Carbamats an C-1' des Südfragments vor der Aldolkondensation erspart die spätere Entschützung und Funktionalisierung. Wie bereits in Abschnitt 3.2.4 gesehen, wurde das Carbamat während der Aldolkondensation toleriert, wie auch in der anschließenden NaBH₄-Reduktion von C-17. Daher wurde versucht die Methylierung an C-17-OH in Gegenwart des Carbamats durchzuführen.

Die Anwendung der bisher verwendeten Methode mit Me₃OBF₄ und Protonenschwamm (Tabelle 3.11, Eintrag 1) führte zu keinem Umsatz und das gewünschte Produkt **188** konnte nicht isoliert werden. Harsche Bedingungen (höhere Temperaturen und mehr Äquivalente des Methylierungsreagenzes) führten zur Zersetzung des Startmaterials **189**. Die Umsetzung mit MeI und NaH führte dagegen selektiv zur Bildung des *N,N*-Dimethylcarbamats **190** (Eintrag 2), mit *t*-BuOK wurde die doppelte Methylierung an C-17-OH und am *N*-Carbamat zu **191** beobachtet (Eintrag 3). Unter milderer Bedingungen konnte keine bessere Selektivität erzielt werden (Eintrag 4). Weitere Versuche mit MeI als Methylierungsreagenz führten entweder zur *N*-Methylierung (mit Ag₂O, Eintrag 5), erzielten keinen Umsatz (mit *t*-BuOLi, Eintrag 6) oder führten zur Zersetzung (mit DIBALH, Eintrag 7). Eine weitere untersuchte Methylierungsmethode war

die Umsetzung des Alkohols **189** mit TMS-Diazomethan unter lewissauren Bedingungen^[130]. Diese führte jedoch zur Reisolierung des Edukts (Eintrag 8-10) und war somit nicht geeignet.

Tabelle 3.11: Screening der Bedingungen zur Methylierung von Alkohol **189** in Anwesenheit des Carbamats.



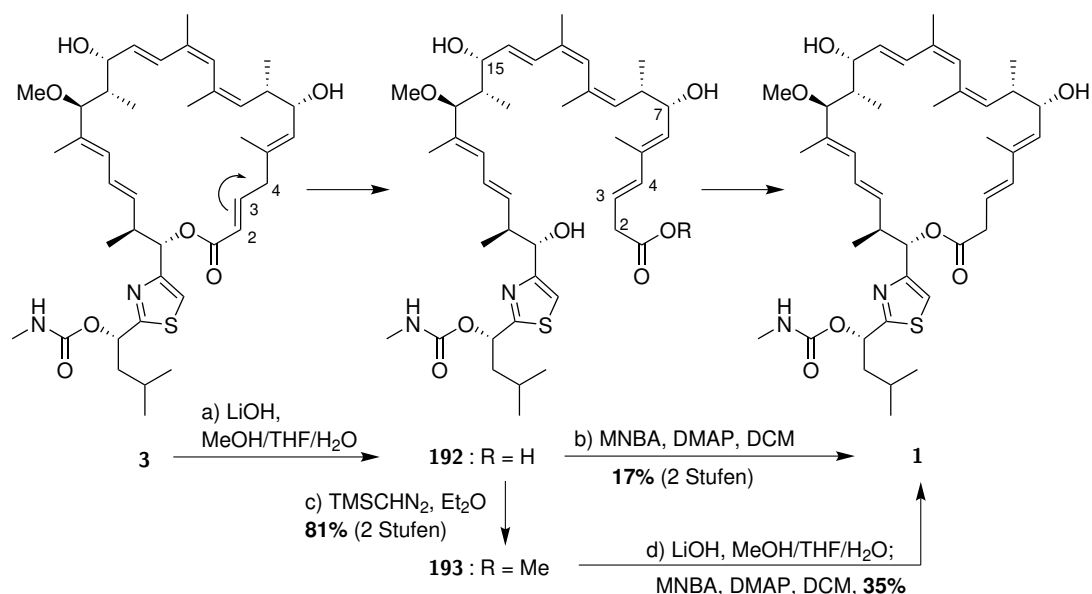
Eintrag	System	Bemerkungen
1	Me ₃ OBF ₄ , Protonenschwamm, 2 d	kein Umsatz
2	MeI, NaH, 2 h	N-Methylierung des Carbamats
3	MeI, <i>t</i> -BuOK, 0 °C	C-17-OH Methylierung und N-Methylierung des Carbamats
4	MeI, <i>t</i> -BuOK, -78 °C	C-17-OH Methylierung und N-Methylierung des Carbamats
5	MeI, Ag ₂ O, 5 d	N-Methylierung des Carbamats und Zersetzung
6	MeI, <i>t</i> -BuOLi	kein Umsatz
7	MeI, DIBALH	Zersetzung
8	TMSCHN ₂ , HBF ₄	kein Umsatz
9	TMSCHN ₂ , H ₃ BO ₄	kein Umsatz
10	TMSCHN ₂ , SiO ₂	kein Umsatz

Die isolierten Produkte konnten mit ¹H-NMR Analyse eindeutig zugeordnet werden. Es findet bei der O-Methylierung von C-17-OH eine starke Hochfeldverschiebung des CH-17 Signals um 0.54 ppm statt mit gleichzeitiger Entstehung des Methylsignals bei 3.08 ppm. Bei der N-Methylierung des Carbamats ist eine Tieffeldverschiebung des Methylcarbamatsignals zu beobachten. Die zweite, neue N-Methylgruppe am Carbamat ist nicht äquivalent zur ersten und bildet ebenfalls ein breites Singulett. Eine O-Methylierung des Carbamats wurde in keinem der Versuche beobachtet.

Neben den hier gezeigten Versuchen wurde parallel von Solenne Rivière und Johal Ruiz weitere Methylierungsmethoden angewendet. Dabei konzentrierten sich die beiden auf andere Methylierungsreagenzien wie MeOTf, Me₃OBF₄ und Me₂SO₄. Trotz der Untersuchung von knapp 30 verschiedener Methoden konnte die selektive Methylierung an C-17-OH nicht erreicht werden. Vermutlich durch die höhere Nukleophilität des Carbamats bei gleichzeitiger Abschirmung von C-17-OH durch die sterisch anspruchsvolle TBS-Gruppe in 1,3-Position wird entweder ausschließlich das *N,N*-Dimethylcarbamate **190** oder das doppelmethylierte Produkt **191** gewonnen. Daher war es zwingend notwendig das Schutzgruppenkonzept zu überarbeiten (siehe auch Abschnitt 3.2.8).

3.2.6 Makrolaktonisierung und Veresterung

Um die Makrozyklisierung von Archazolid F (**1**) schon vor der Totalsynthese zu untersuchen, wurde beschlossen die dafür notwendige seco-Säure **192** aus Archazolid B (**3**) zu synthetisieren. Aus bisherigen Untersuchungen im Arbeitskreis war bekannt, dass bei einer basischen Ringöffnung von Archazolid B (**3**) die α,β -ungesättigte Säure zum 3,5-Dien isomerisiert.^[21] Folglich konnte die Vorstufe der Makrolaktonisierung **192** sowie dessen Methylester **193** aus Archazolid B (**3**) hergestellt werden. Des Weiteren konnte dadurch ein Zugang zu Archazolid F (**1**) aus Archazolid B (**3**) geschaffen werden.



Schema 3.11. Überführung von Archazolid B (**3**) zu Archazolid F (**1**) durch eine Makrolaktonisierung. Reaktionsbedingungen: a) LiOH (30.0 Äq.), THF/MeOH/H₂O (2:2:1), RT, 1 h; b) MNBA, DMAP, 4 Å MS, DCM, RT, Zugabe der Säure **192** über 20 h, 17% über 2 Stufen; c) TMSCHN₂, Et₂O/MeOH (2:1), 0 °C, 15 min, 81% über zwei Stufen; d) LiOH (30.0 Äq.), THF/MeOH/H₂O (2:2:1), RT, 1 h; MNBA, DMAP, 3 Å MS DCM, RT, Zugabe der Säure **192** über 15 h, 35%.

Es zeigt sich, dass die direkte Makrolaktonisierung aus der Säure **192** möglich war (siehe Schema 3.11). Dazu wurde Archazolid B (**3**) mittels LiOH basisch verseift und die entstehende Säure direkt ohne Aufarbeitung unter Shiina Bedingungen^[131] zu Archazolid F (**1**) laktonisiert. Trotz der schlechten Ausbeute konnte kein Nebenprodukt in dieser schutzgruppenfreien Semisynthese isoliert werden. Weder ein 8-Ring noch ein 16-Ring konnte durch HPLC-Trennung isoliert werden. Lediglich sehr geringe Mengen (<1%) an Archazolid B (**3**) wurden zurückgewonnen.

Zur Überprüfung welcher der beiden Reaktionen der kritischere Schritt war, wurde versucht die Seco-Säure zu isolieren. Dazu wurde die Säure **192** direkt nach Ringöffnung mit TMSCHN₂ in den Methylester **193** überführt. Die korrespondierende Säure war zu empfindlich um ohne Verluste isoliert zu werden. Insbesondere bei der Aufkonzentration *in vacuo* kam es zu Zersetzungsreaktionen. Die sehr gute Ausbeute von 81% zeigte, dass zum einen die Ringöffnung zuverlässig zum Produkt führte und zum anderen der Methylester stabil genug war, um ihn zu isolieren. Die anschließende Verseifung und Laktonisierung zu Archazolid F (**1**) dagegen verlief weiterhin mit zwar besserer, aber immer noch schlechter Ausbeute von 35%.

Dies zeigte, dass die Makrolaktonisierung der kritische Schritt dieser Synthesefrequenz darstellte. Es wurde vermutet, dass durch die langen Reaktionszeiten (>15h), die durch die Hochverdünnung während des Laktonisierungsschrittes notwendig waren, die empfindliche seco-Säure **192** teilweise zersetzt wurde. Das ist vor allem deswegen problematisch, da bei einer Totalsynthese von Archazolid F (**1**) durch eine

Makrolaktonisierung die Schutzgruppe an C-23 in Gegenwart der empfindlichen Säure an C-1 (oder dessen Methylester) mit zum Teil harschen Bedingungen entfernt werden muss.

Makrolaktonisierung am vereinfachten Substrat

Zur weiteren Überprüfung möglicher Laktonisierungsmethoden wurde der Alkohol **109** zur Säure **110** oxidiert und gegebenenfalls zum Methylester **194** umgesetzt. Danach sollte die MOM-Schutzgruppe an C-23 entfernt werden, um den freien Alkohol **195** (resp. **196**) zu erhalten (siehe Abbildung 3.18). Aufgrund der erhöhten Labilität der Substrate sollte die Umsetzung in einer Synthesesequenz ohne Isolierung der Zwischenprodukte erfolgen.

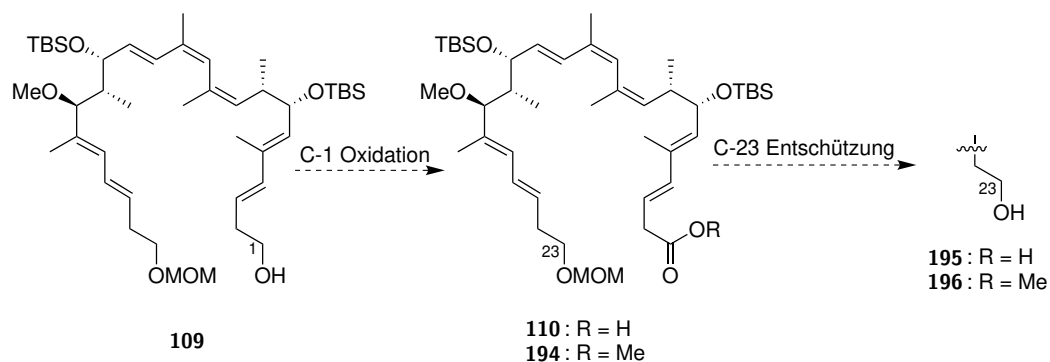


Abbildung 3.18. C-1 Oxidation von **109** und C-23 Entschützung als Voraussetzung für die Makrolaktonisierung von **195** oder **196**.

Wie in Tabelle 3.12 zu sehen, bestätigten erste Versuche zur Oxidation die Annahme der Labilität der seco-Säure. Nach rascher IBX vermittelter Oxidation^[132] zum Aldehyd wurde dieser direkt in einer Pinnick-Oxidation^[133] zur Säure **110** umgesetzt, um danach selektiv zum Methylester **194** methyliert zu werden (Eintrag 1). Der Versuch der säulenchromatographischen Isolierung des Methylesters **194** scheiterte nach Zersetzung der Produkte. In einem zweiten, identischen Versuch (Eintrag 2) wurde dann zur Isolierung eine präparative Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Das in 98% erhaltene Produkt konnte zwar eindeutig durch ¹H-NMR Analyse identifiziert werden, war jedoch stark verunreinigt durch IBX-Derivate und weitere Nebenprodukte. Daher sollte der Einfluss der Oxidation auf die Stabilität des Produktes untersucht werden. Eine direkte Oxidation des Alkohols zur Säure mittels TPAP/NMO · H₂O^[134] zeigte zwar einen hohen Umsatz zum Produkt, führte jedoch abermals zur Zersetzung während der Aufarbeitung (Eintrag 3). Die direkte Entschützung des C-23 Alkohols ohne vorherige Isolierung unter sauren Bedingungen (Eintrag 4) oder mit TMSBr (Eintrag 5)^[135] führte ebenfalls zur Zersetzung.

Tabelle 3.12: Versuche zur C-1 Oxidation des vereinfachten Fragments **109**.

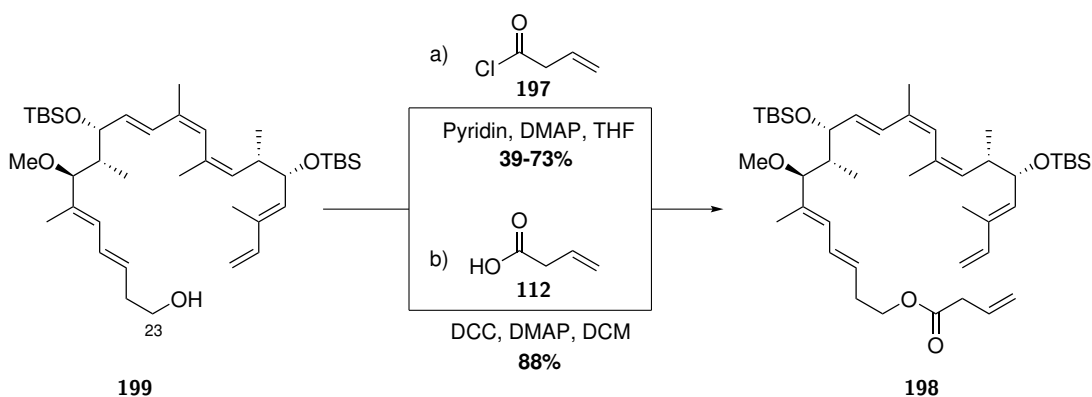
Eintrag	Oxidation	Methylierung	Entschützung	Bemerkung
1	IBX/Pinnick Oxidation	TMSCHN ₂	–	Zersetzung während Isolierung
2	IBX/Pinnick Oxidation	TMSCHN ₂	–	verunreinigten Methylester (98%)
3	TPAP, NMO · H ₂ O	–	–	Hoher Umsatz, Zersetzung während Isolierung
4	IBX/Pinnick Oxidation	–	1M HCl	Zersetzung bei Entschützung
5	IBX/Pinnick Oxidation	–	TMSBr	Zersetzung bei Entschützung

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass durch die Oxidation an C-1 ein labiles System erhalten wird. Versuche zur Isolierung scheiterten oft oder waren nicht reproduzierbar. Gleichzeitig sollte dieses labile System an C-23 entschützt werden. Während die Entschützung der primären MOM-Gruppe an **110** (resp. **194**) aufgrund der dazu notwendigen harschen Bedingungen nicht durchführbar war, könnte die Entschützung der sekundären TBS-Gruppe am authentischen Fragment unter milderen Bedingungen erfolgen. Trotz dieser Möglichkeit wurde an diesem Punkt diese Syntheseroute über eine Makrolaktonisierung verworfen, da auch die folgende Makrolaktonisierung selbst nur schlechte Ausbeuten (siehe Schema 3.11) lieferte. Drei kritische aufeinanderfolgende Schritte (C-1 Oxidation, C-23 Entschützung und Makrolaktonisierung) an diesem Punkt der Synthese hätten die Reproduzierbarkeit der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) und dessen Derivate zu sehr eingeschränkt.

Veresterung mit 3-Butensäure (RCM)

Diese Schwierigkeiten sollten durch die Ringschlussmetathese beseitigt werden. Zum einen kann die kommerziell erhältliche 3-Butensäure im Überschuss bei einer Veresterung bei kurzen Reaktionszeiten eingesetzt werden. Zum anderen wird dadurch zuerst der stabile β,γ -ungesättigte Ester aufgebaut, der dann erst durch die RCM zum labilen 3,5-Diensystem umgesetzt wird. Durch den Ringschluss sollte aber auch diese Einheit dann stabil genug sein, um im letzten Schritt durch die globale Entschützung Archazolid F (**1**) zu erhalten.

Bei der Veresterung mit 3-Butensäure **112** konnte gezeigt werden, dass durch die Aktivierung der Säure als Säurechlorid **197** der Ester **198** in 38-73% Ausbeute aus dem vereinfachten Fragment **199** erhalten werden konnte (siehe Schema 3.12). Die Ausbeute variierte dabei vermutlich durch Verunreinigungen von Oxalylchlorid, das zur Generierung des Säurechlorides verwendet wurde. Daher wurde versucht, die Veresterung unter milderen Steglich-Bedingungen^[136] durchzuführen. Durch diese Methode gelang es den Ester **198** in sehr guter Ausbeute von 88% zu erhalten.



Schema 3.12. Veresterung an C-23 zur Herstellung des RCM-Vorläufers **198**.

Reaktionsbedingungen: a) **197**, Pyridin, DMAP, THF, 0 °C, 1 h, 38-73%, b) **112**, DCC, DMAP, DCM, 0 °C dann 30 min bei RT, 88%.

Bei der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) und dessen Strukturanaloga konnte dieses Protokoll zuverlässig in drei weiteren Systemen angewendet werden.

3.2.7 Ringschlussmetathese zum Makrozyklus

Die Ringschlussmetathese ist eine leistungsfähige Methode zum Aufbau von Naturstoffen.^[137,138] Neben der häufigen Anwendung zum Aufbau isolierter Doppelbindungen, ist die Ringschlussmetathese von 1,3-Dien-En Komponenten zu Dienen seltener^[139–141] und Thema weiterführender Literatur.^[142] Eine häufige Nebenreaktion ist dabei die Ringkontraktion durch die Ringschlussmetathese mit dem internen Olefin des 1,3-Diens (siehe Abbildung 3.19, NR 1).^[143,144] Diese wird im Fall des Archazolidgrundgerüsts jedoch durch das trisubstituierte Olefin erschwert. Der Angriff sollte daher am terminalen Ende des 1,3-Diens erfolgen.

Für die Kreuzmetathese entwickelte Grubbs *et al.* ein Modell zur Erklärung der Selektivität. Danach werden die Metathesekomponenten in vier Klassen eingeteilt. Während Typ I Olefine am reaktivsten sind und zur Homodimerisierung neigen (zum Beispiel terminale Olefine), zeigen Typ IV Olefine keinerlei Reaktivität während der Metathese (zum Beispiel tetrasubstituierte Olefine). Für eine erfolgreiche und selektive Kreuzmetathese sollten die beiden Komponenten aus einer reaktiven Komponente (Typ I/II) und aus einer unreaktiveren Komponente (Typ II/III) bestehen.^[101] Auch während einer Ringschlussmetathese ist dieses Modell hilfreich. 3-Butenmethylsäureester neigen bei der Kreuzmetathese zur Homodimerisierung^[145] und in Anbetracht des sterischen Anspruchs an C-23 kann daher die En-Komponente als Typ II Olefin eingeordnet werden. Die Dien-Komponente dagegen ist unreaktiver und sterisch anspruchsvoller. Daher wird hier von einem Typ III Olefin ausgegangen. Mechanistisch bedeutet dies, dass bei der RCM der Katalysator immer zuerst an der 3-Butensäureeinheit angreift und zum Ringschluss dann der Angriff auf das 1,3-Dien erfolgen muss. Ist das 1,3-Dien jedoch zu unreaktiv, kann es zur vermehrten Bildung des Homodimers kommen (NR 2). Dies kann durch eine hohe Verdünnung der Reaktionslösung verhindert werden.

Die Versuche zur Ringschlussmetathese von O'Neil *et al.* zeigten auf, dass bei ungünstigen Bedingungen ein Rückangriff die dominierende Reaktion sein kann.^[63] Bei dem gewählten System würde es dabei einerseits zur Bildung eines 7 oder 8-Rings kommen (NR 3), andererseits (NR 4) würde ein *trans*-Cyclohexenderivat entstehen. Während die Bildung des 7 oder 8-Rings möglich, jedoch nicht thermodynamisch favorisiert ist, kann die Bildung eines *trans*-Cyclohexenderivats aus Konformationsgründen ausgeschlossen werden.

Eine weitere Problematik könnten die anderen anwesenden Olefine (vor allem die disubstituierten) sein, die zum einen ebenfalls in einer Metathesereaktion teilnehmen oder aber auch während der RCM zu einem *E,Z*-Gemisch isomerisieren können (NR 5).

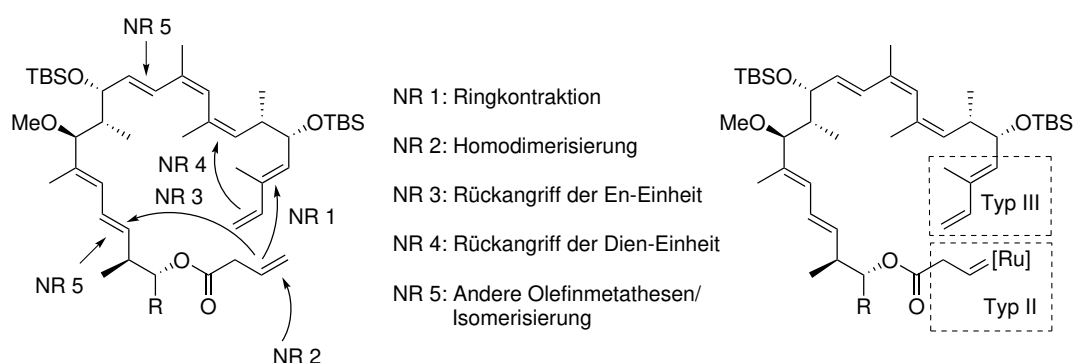


Abbildung 3.19. Mögliche Nebenreaktionen bei der RCM.

Ob eine Ringschlussmetathese am Ende gelingt, hängt von vielen Faktoren ab. Insbesondere die sterische Hinderung, die Konformation des Zielmoleküls und etwaiger Nebenprodukte als auch elektronische Effekte haben einen beachtlichen Einfluss auf die Reaktivität und Selektivität der Metathese.

Ergebnisse

Die Ringschlussmetathese wurde für das in Abbildung 3.20 gezeigte System untersucht. Dabei wurde das vereinfachte Strukturanaloga **198** eingesetzt. Neben dem Produkt **200** konnte das Nebenprodukt **201** und das Dimer **202** als *cis/trans*-Gemisch isoliert und charakterisiert werden. Das Produkt **200** konnte säulenchromatographisch nicht vom Edukt **198** getrennt, aber eindeutig über ^1H -COSY NMR Analyse zugeordnet werden. Durch die Ringkonformation wurden zudem im gesamten Ringsystem eine Veränderung der chemischen Verschiebung beobachtet. Durch den Vergleich isolierter Produkt- und Eduktintegralen konnte so die Ausbeute über NMR-Analyse bestimmt werden. Die eingesetzten Metathesekatalysatoren **203**, **204**, **205** und **206** sind kommerziell erhältlich.

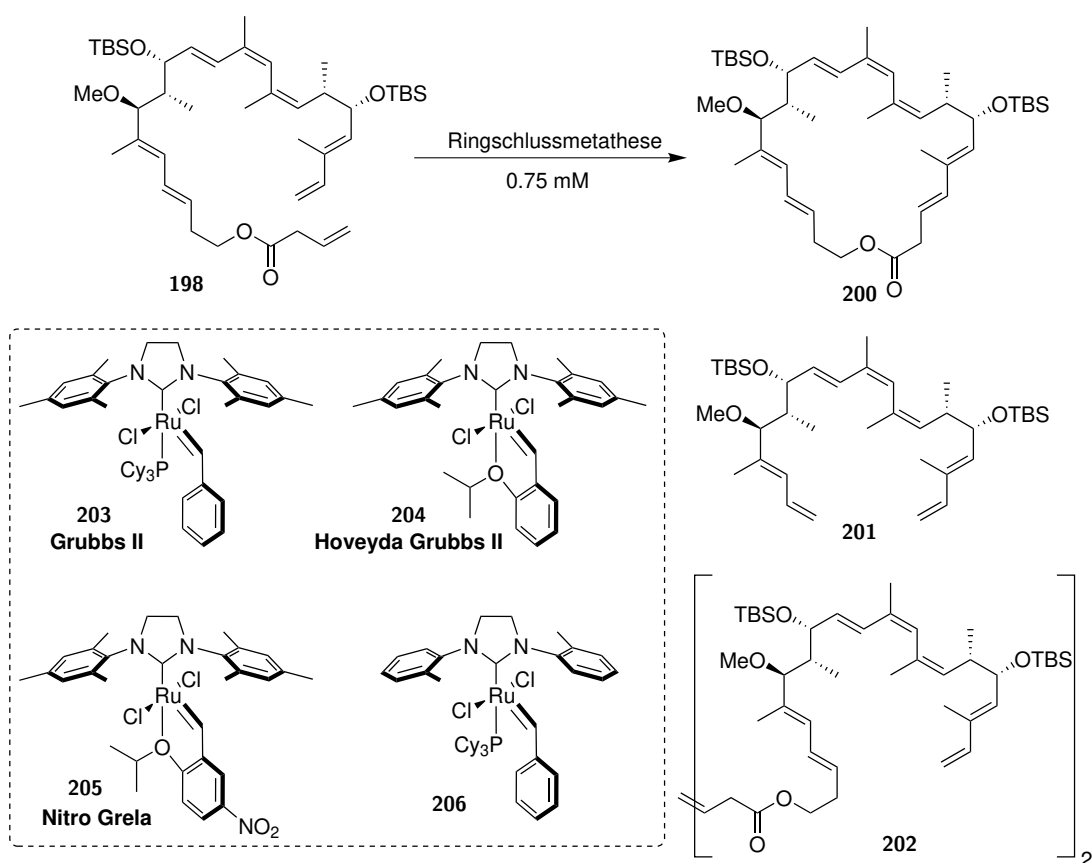


Abbildung 3.20. Ringschlussmetathese zum Grundgerüst der Archazolid **200**.

Bei der Umsetzung des Edukts **198** mit dem Grubbs II Katalysator (**203**) unter milden Bedingungen war kein Umsatz zu erkennen (siehe Tabelle 3.13, Eintrag 1). Bei höheren Temperaturen in refluxierenden Toluol bildete sich das Produkt **200** in 27% Ausbeute bei Rückgewinnung von 37% des Edukts **198** (Eintrag 2). Durch zweimalige Zugabe des Katalysators und längeren Reaktionszeiten (Eintrag 3) konnte die Ausbeute leicht verbessert werden. Zur besseren Entfernung des entstehenden Ethylens, wurde die Reaktion bei 350 mbar durchgeführt, was gleichzeitig die Reaktionstemperatur erniedrigte (Eintrag 4). Dabei kam es zu einem geringeren Umsatz zum Produkt. Der Einsatz des Hoveyda-Grubbs II (**204**) und des Nitro-Grela Katalysators (**205**) brachte keine Verbesserung der Ausbeute (vergleiche Eintrag 5 und 6 mit 3) bei gleichzeitiger höherer Zurückgewinnung des Edukts. Beim Einsatz des Katalysators **206** dagegen konnte die Ausbeute auf über 50% gesteigert werden (Eintrag 7). Gleichzeitig bildete sich das Nebenprodukt **201** in 7% Ausbeute. Versuche in anderen Lösungsmitteln wie Dichlorethan (EDC, niedrigerer

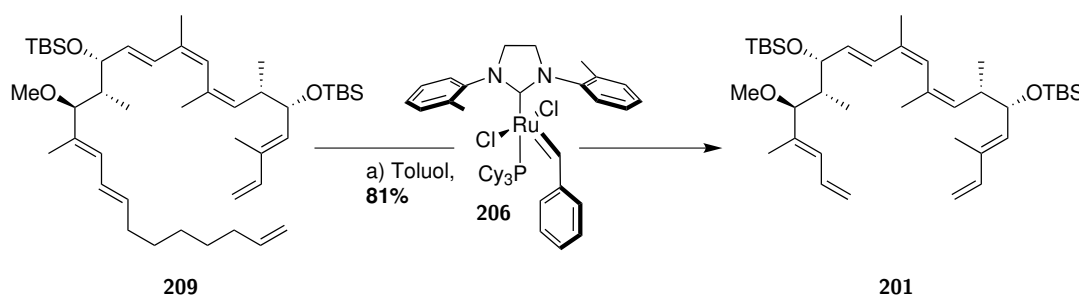
Siedepunkt) und Chlorbenzol (MCB, höherer Siedepunkt) führten zu einem geringeren Umsatz und Bildung des Dimers **202** (Eintrag 8) oder zur Zersetzung des Edukts (Eintrag 9). Bei der Reaktion in der Mikrowelle kam es größtenteils zur Isolierung des Edukts (Eintrag 10), wahrscheinlich durch eine rasche Zersetzung des Katalysators (man erhält eine schwarze Lösung).

Tabelle 3.13: Optimierung der Ringschlussmetathese zu **200**. [a]: bestimmt über NMR. [b]: zweite Portion des Katalysators wurde nach der Hälfte der Reaktionszeit zugegeben.

Eintrag	Katalysator	Bedingungen	200 ^[a]	198 ^[a]	201	202
1	G-II 203 , 15 mol%	DCM, RT 1.5 h, reflux ü.N.	–	83%	–	–
2	G-II 203 , 15 mol%	Toluol, reflux 1.5 h	27%	37%	–	–
3	G-II 203 , 2×10 mol% ^[b]	Toluol, reflux 3 h	34%	9%	–	–
4	G-II 203 , 2×10 mol% ^[b]	Toluol, 350 mbar, reflux 3 h	15%	42%	–	–
5	HG-II 204 , 2×10 mol% ^[b]	Toluol, reflux 2.5 h	32%	25%	–	–
6	NG 205 , 2×10 mol% ^[b]	Toluol, reflux 3 h	38%	60%	–	–
7	206 , 2×10 mol% ^[b]	Toluol, reflux 3 h	53%	32%	7%	–
8	206 , 2×10 mol% ^[b]	EDC, reflux 4.5 h	19%	63%	–	14%
9	206 , 2×10 mol% ^[b]	MCB, reflux 3 h	–	–	–	–
10	206 , 5 mol%	300W μ wave, 100 °C, EDC, 1 h	–	81%	–	–

Die in Tabelle 3.13, Eintrag 7 beschriebenen Bedingungen wurden danach zur Synthese von Archazolid F (**1**) und dessen Strukturanaloga angewendet. Da die HPLC Trennung der sehr unpolaren Substanzen **198** und **200** schwieriger sein würde als die der polareren TBS-entschützten Produkte, wurde direkt nach der Metathese die Schutzgruppen durch HF×Pyridin in THF entschützt. Für die Makrozyklen **1**, **86** und **207** konnten so Ausbeuten von 22-32% über zwei Stufen nach HPLC Trennung erreicht werden (siehe Abbildung 3.21). Sowohl die Carbmaterfunktion an **1** und **86**, als auch der freie C-17 Alkohol an **86** wurden vom Katalysator toleriert. Der Makrozyklus **208** wurde säulenchromatographisch isoliert. Dabei wurde ebenfalls eine Mischfraktion aus Produkt und Edukt erhalten, die in einem zweiten Zyklus erneut der Metathese unterworfen wurde. Nach diesen zwei Metathesezyklen wurde das Produkt **208** in 60% Ausbeute erhalten. Dies bestätigt die durch NMR-Analyse berechneten Ausbeuten in Tabelle 3.13.

Im Gegensatz dazu konnte Edukt **209** nicht zum gewünschten Produkt umgesetzt werden. Bei der Umsetzung mit Katalysator **206** wurde als einziges Produkt **201** in 81% Ausbeute isoliert (siehe Schema 3.13).



Schema 3.13. Die RCM von **209** führt nicht zum gewünschten Produkt sondern zum Nebenprodukt **201**. Reaktionsbedingungen: Toluol (0.75 mM), reflux, 30 min dann Zugabe **206** (10 mol%), reflux, 2 h dann erneute Zugabe **206** (10 mol%), reflux, 2 h, 81%.

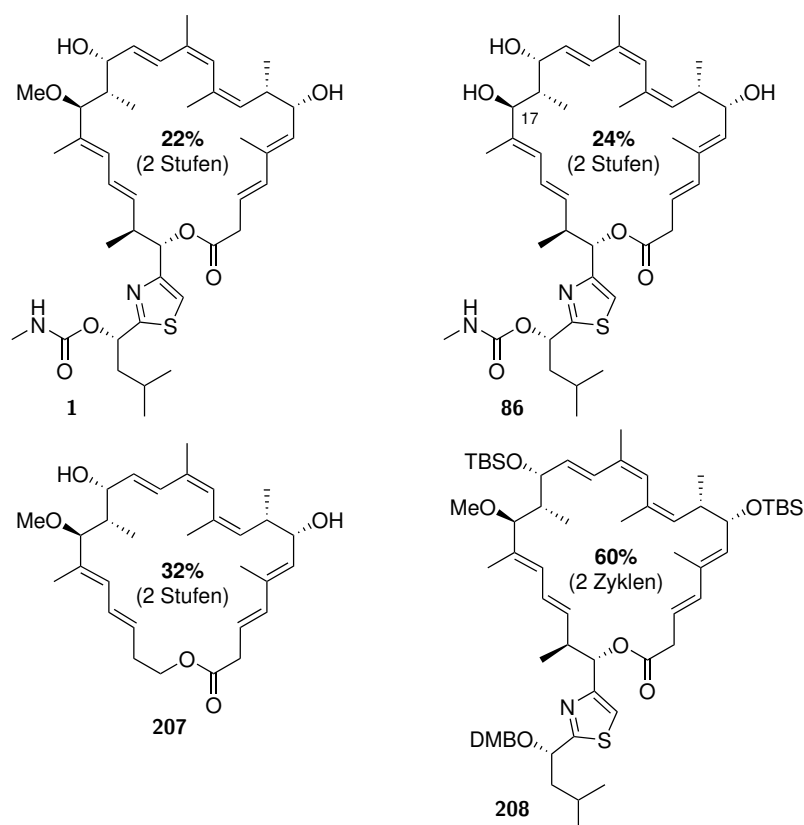


Abbildung 3.21. Übersicht über die in dieser Arbeit geschlossenen Makrozyklen durch eine Ringschlussmetathese.

Diskussion

Die Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der Reaktivität und Selektivität mit bereits bekannten Modellen gut interpretieren. Insbesondere der Einfluss der Katalysatoren und die Selektivität der Metathese geben einen Einblick in den Mechanismus der RCM.

Einfluss des Katalysators Die Metathese lässt sich mechanistisch in zwei Stufen einteilen. Zuerst findet die Initiierung statt, die den Katalysator **Ia** in die katalyseaktive Form **II** überführt (siehe Abbildung 3.22). Dabei findet eine dissoziative Substituierung des Phosphanligands über einen $14e^-$ Komplex mit dem Edukt **E-I** zum Komplex **Ib** statt. Nach Kreuzmetathese unter Ausbildung des Nebenprodukts **P-III** tritt der reaktive $14e^-$ Komplex **II** in den Katalysezyklus, der zweiten Stufe der Metathese, ein. Freies Phosphan kann jedoch rekoordinieren und dadurch zu einem Metathese-inaktiven Komplex führen. Dieser kann durch erneute Dissoziation des Phosphans am Katalysezyklus teilnehmen.^[146]

Im Katalysezyklus koordiniert **E-II** an der freien Koordinationsstelle (**III**). Nach Bildung des Metallacyclobutans **IV** kommt es zur Ausbildung des Komplexes **V**, der zum Produkt **P-I** führt (auf stereoselektive Aspekte der Metathese wird nicht eingegangen). Nach Koordination von **E-I** und Metathese wird Ethylen (**P-II**) frei und der aktive Komplex **II** wird zurückgebildet.^[147]

Unter Berücksichtigung dieses Mechanismus verläuft der Katalysezyklus mit den Katalysatoren **203**, **204** und **205** über die gleiche reaktive Spezies **II**. Die vergleichbaren Ausbeuten (siehe Tabelle 3.13, Eintrag 3,5 und 6) zeigten, dass die Initiierung der Metathese nicht der limitierende Faktor sein konnte. Wäre dies der Fall würde man für den Nitro-Grela Katalysator **205** deutlich höhere Ausbeuten erwarten.^[148] Daher wurde

versucht, durch die Verringerung der sterischen Hinderung des Katalysators^[149] positiv in die Dynamik des Katalysezyklus einzugreifen. Der dazu eingesetzte Katalysator **206** zeigt deutlich höhere Ausbeuten und bestätigt damit, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt innerhalb des Katalysezyklus stattfindet.

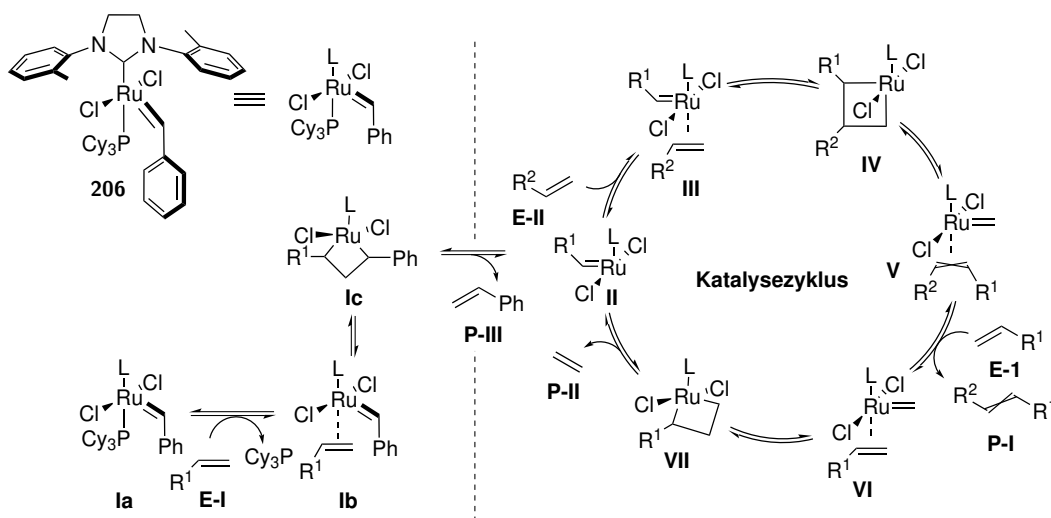


Abbildung 3.22. Akzeptierter und vereinfachter Katalysezyklus der Metathese.

Selektivität der Metathese Das Auftreten der Nebenprodukte **201** und **202** bestätigen die These, dass zuerst die En-Komponente an den Katalysator koordiniert (siehe Abbildung 3.23). Der dadurch gebildete Komplex **Ic** ist das zentrale Intermediat des Katalysezyklus. Er kann einerseits durch Reaktion mit **E** zum Dimer **P-II** über **Iib** reagieren oder andererseits über **Iia** durch Rückreaktion zu **Ic** weiterhin am Katalysezyklus teilnehmen. Inwieweit das Dimer **P-II** erneut im Metathesezyklus teilnehmen kann, lässt sich keine Aussage machen. Durch Rückangriff an C-21 wird aus **Ic** über **IIIc** das Nebenprodukt **P-III** gebildet. Nur die Bildung des Komplexes **Id** führt im weiteren Verlauf zur Bildung des gewünschten Produkts **P-I**.

Die Untersuchungen zeigten, dass das Nebenprodukt **P-III** nur in geringen Ausbeuten erhalten wurde. Daraus wurde geschlossen, dass die Ringschlussmetathese zu **Id** begünstigt ist (also $k_I > k_{III}$). Diese Selektivität ist ausschließlich durch die schlechtere Zugänglichkeit von **IIIa** aus Konformationsgründen zu erklären. Dies zeigte sich beim Einsatz von Edukt **209**, bei dem es zur alleinigen Bildung des Nebenprodukts **P-III** kam. Durch die erhöhte Flexibilität der Struktur wird die Bildung von **IIIc** stark begünstigt (also $k_{III} \gg k_I$).

Ob es vermehrt zur Bildung des Dimers **P-II** oder zur Produktbildung kommt, hängt nicht allein von k_I und k_{II} ab. Vielmehr ist für die Reaktion zu **Iib** ein weiteres Eduktmolekül **E** notwendig. Die Reaktion in EDC bei geringerer Temperatur (Tabelle 3.13, Eintrag 8) führte zu einer Bildung des Dimers **P-II** im Verhältnis 0.73:1 zum Produkt **P-I**. Unter der Annahme, dass beide Geschwindigkeitskonstanten in einem ähnlichen Maße von der Temperatur abhängig sind, kann daraus geschlossen werden, dass $k_{II} > k_I$. Nur durch die Hochverdünnung (0.75 mM) wird die Produktbildung bei hohen Temperaturen bevorzugt. Bei niedrigeren Temperaturen verläuft die Reaktion zu **Id** langsamer und die Wahrscheinlichkeit, dass zwischenzeitlich ein weiteres Eduktmolekül an **Ic** koordiniert ist dadurch höher. Daher ist für die Selektivität der RCM eine hohe Temperatur und Verdünnung notwendig, da es sonst vermehrt zur Bildung des begünstigten Dimers **Iib** kommt ($k_{II} > k_I$). Experimentell bestätigen ließe sich diese These durch weitere Versuche bei unterschiedlichen Temperaturen und Verdünnungen im gleichen Lösungsmittel. Eine andere, wenn auch unwahrscheinlichere Erklärung könnte sein, dass durch die Änderung des Lösungsmittels

zu EDC die Geschwindigkeitskonstanten durch Solvatationseffekte in dem Maße verändert werden, dass die Bildung von **IIb** in EDC stärker begünstigt wird.

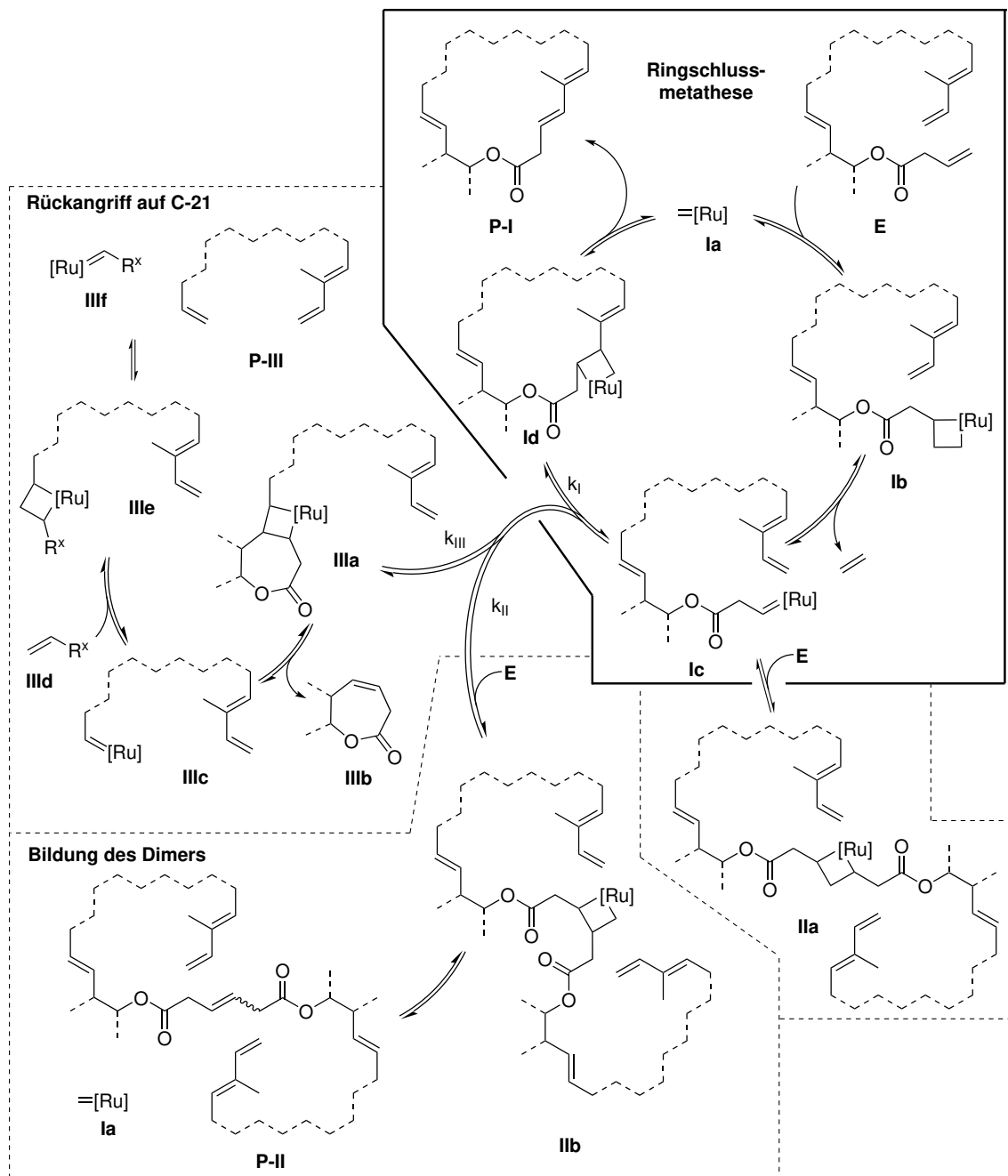


Abbildung 3.23. Selektivität der Ringschlussmetathese skizziert anhand experimenteller Befunde.

Abschließende Bemerkungen Basierend auf diesen Erkenntnissen empfiehlt es sich bei der weiteren Synthese von Strukturanaloga ein 20,21-Dihydroderivat des Typs **210** herzustellen (siehe Abbildung 3.24). Bei diesem Derivat wird der C-21 Rückangriff verhindert, insbesondere die Entwicklung von Derivaten des Typs **211** kann hier interessant sein. Des weiteren zeigten die Ergebnisse, dass der Einsatz weiterer Katalysatoren wie **212** und **213** erprobt werden sollte. Beim Vergleich des Grubbs II Katalysators **203** mit dem Hoveyda-Grubbs II **204** und Nitro-Grela **205** Katalysatoren konnte zwar keine bessere Ausbeute erreicht, aber

ein höherer Anteil des Edukts nachgewiesen werden. Analog dazu kann der Stewart-Grubbs Katalysator **212** im Vergleich zum Katalysator **206** bei längeren Reaktionszeiten bessere Ausbeuten ergeben. Durch die erhöhte Stabilität von **212** sollte weiterhin die bisher hohe Katalysatormenge verringert werden können.^[149] Zur Komplettierung der Untersuchungen kann **213** weitere Aufschlüsse zur Selektivität und Reaktivität der RCM liefern. Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen kann es durch ein Screening verschiedener Lösungsmittel und dadurch auch verschiedener Siedetemperaturen zu weiteren Verbesserungen der Ausbeute kommen.

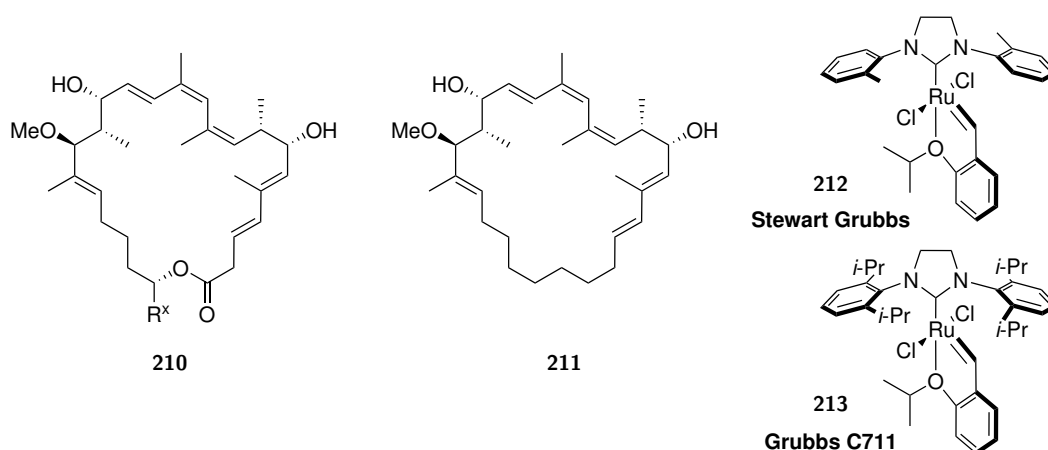


Abbildung 3.24. Struktur weiterer Archazolidderivate des Typs **210** und **211** sowie der Metathesekatalysatoren **212** und **213**.

3.2.8 Schutzgruppenkonzept

Ursprüngliches Schutzgruppenkonzept (Makrolaktonisierung)

Das Schutzgruppenkonzept wurde zuerst basierend auf der ersten Retrosynthese entwickelt (siehe Abbildung 3.2 auf Seite 24). Dabei sollte zuerst Fragment **214** mit Vinyljodid **97** über eine Aldolreaktion gekoppelt und weiter zu **215** funktionalisiert werden. Das Thiazolfragment **216** sollte durch Reduktion, Brown Crotylierung und Metathese aus **217** synthetisiert werden. Anschließende Kupplung der beiden Hauptfragmente und Makrolaktonisierung sollte zu Archazolid F (**1**) führen (siehe Abbildung 3.25).

Tabelle 3.14: Erstes Schutzgruppenkonzept zur Synthese von Archazolid F (**1**) durch Suzuki-Kupplung und Makrolaktonisierung.

Eintrag	Reaktion	SG ¹	SG ²	SG ³	SG ⁴	SG ⁵
1	Aufbau von 214	TBS	TBS	–	–	–
2	Kupplung mit 97	TBS	TBS	–	–	–
3	Entschützung SG ¹	H	TBS	TBS	–	–
3	Aufbau von 216	–	–	–	H	Carbamat
4	Suzuki Kupplung	–	TBS	TBS	H	Carbamat
5	Makrolaktonisierung	–	TBS	TBS	–	Carbamat
6	Finale Entschützung	–	H	H	–	Carbamat

Das Schutzgruppenkonzept ist in Tabelle 3.14 zusammengefasst. Die beiden Alkoholschutzgruppen, die zuletzt entschützt werden (SG² und SG³, Eintrag 6) sollten möglichst stabil gegenüber den meisten

Reaktionsbedingungen sein. Daher wurden dafür stabile TBS-Ether als Schutzgruppen gewählt, auch aufgrund der bisherigen Erfahrungen in der Synthese von Archazoliden.^[22–24,59] Die Entschützung des primären Alkohols an C-1 (Eintrag 3) erfolgt in Anwesenheit der beiden sekundären TBS-Ethern und sollte selektiv mittels z.B. CSA erfolgen. Für eine bessere Selektivität wurde später die TBS-Gruppe durch zuerst PMB ersetzt und später mit TBDPS, welches selektiv in Gegenwart von TBS entschützt werden kann.^[150] In dieser Syntheseroute sollte das Carbamat an C-1' direkt am Anfang installiert werden. SG⁴ konnte ungeschützt bleiben.

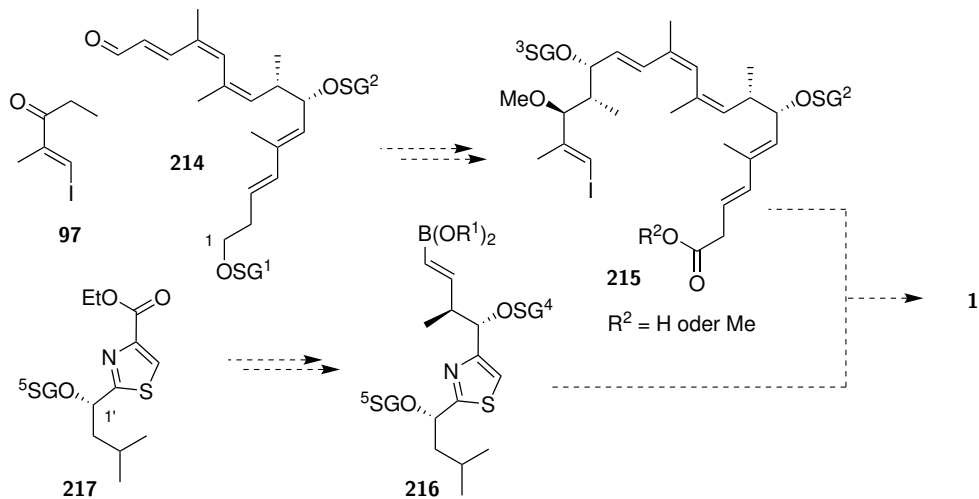


Abbildung 3.25. Schematische Darstellung der ursprünglichen Reaktionsfolge zur Totalsynthese von Archazolid F (**1**).

Zweites Schutzgruppenkonzept (Makrolaktonisierung)

Für die zweite Generation der Synthese von Archazolid F (**1**) musste das Schutzgruppenkonzept angepasst werden. Nun sollte Nordfragment **218** mit Thiazol **219** über eine Aldolkondensation zu **220** verknüpft werden. Danach folgte die Funktionalisierung von C-17 und C-1 Entschützung. Danach sollte der Makrozyklus mittels einer Laktonisierung geschlossen werden (siehe Abbildung 3.26).

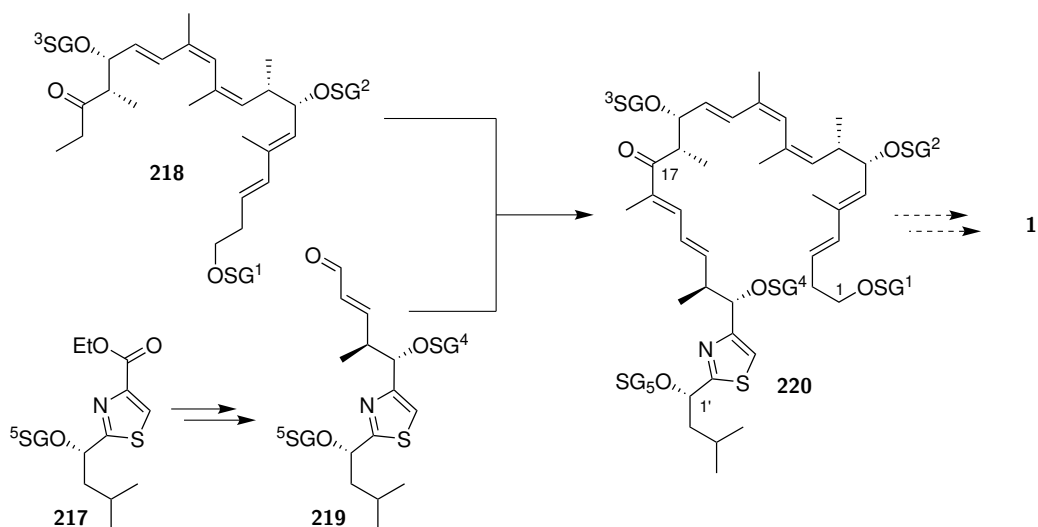


Abbildung 3.26. Schematische Darstellung der Reaktionsfolge der zweiten Generation der Totalsynthese von Archazolid F (**1**).

Aufbauend auf dem vorherigen Schutzgruppenkonzept sollte SG¹ als TBDPS- und SG², SG³ als TBS-Ether geschützt werden. Anders als zuvor musste nun SG⁴ geschützt werden, wegen der Oxidation von C-1-OH zur Säure nach dessen Entschützung (Eintrag 5, Tabelle 3.15). Zudem sollte SG⁴ in Anwesenheit der TBS-Ether geschützt werden. Als orthogonale Schutzgruppe wurde daher eine Acetatschutzgruppe gewählt. Schutzgruppe SG⁵ sollte weiterhin als authentisches Carbamat durch die Synthesesequenz gebracht werden.

Tabelle 3.15: Zweites Schutzgruppenkonzept zur Synthese von Archazolid F (**1**) durch Aldolkondensation und Makrolaktonisierung.

Eintrag	Reaktion	SG ¹	SG ²	SG ³	SG ⁴	SG ⁵
1	Aufbau von 218	TBDPS	TBS	TBS	–	–
2	Aufbau von 219	–	–	–	Ac	Carbamat
3	Aldolkondensation	TBDPS	TBS	TBS	Ac	Carbamat
4	C-17-OH Methylierung	TBDPS	TBS	TBS	Ac	Carbamat
5	SG ¹ Entschützung	H	TBS	TBS	Ac	Carbamat
6	SG ⁴ Entschützung	–	TBS	TBS	H	Carbamat
7	Makrolaktonisierung	–	TBS	TBS	–	Carbamat
8	Finale Entschützung	–	H	H	–	Carbamat

Im Laufe der Synthese zeigte sich jedoch, dass die Aldolkondensation (Eintrag 3) keine Esterschutzgruppen an SG⁴ toleriert (siehe Abschnitt 3.2.4). Gleichzeitig konnte C-17-OH in Gegenwart des authentischen Carbamats an SG⁵ nicht methyliert werden (siehe Abschnitt 3.2.5). Nach Überarbeitung des Schutzgruppenkonzepts wurde daher, wie in Tabelle 3.16 zu sehen, das Thiazolfragment mit zwei Silylschutzgruppen geschützt (Eintrag 2), die in der Aldolkondensation der beiden Fragmente (Eintrag 3) toleriert werden. Danach sollte nach C-17-OH Methylierung selektiv SG⁵ geschützt und danach das Carbamat eingeführt werden (Eintrag 4-6). Nach Entschützung von SG¹ und Oxidation zur Säure (Eintrag 7), sollte eine globale Entschützung zur seco-Säure führen, die dann ohne Schutzgruppen an SG² und SG³ geschlossen werden sollte. Diese schutzgruppenfreie Makrolaktonisierung wurde in Abschnitt 3.2.6 besprochen.

Tabelle 3.16: Überarbeitung des zweites Schutzgruppenkonzepts zur Synthese von Archazolid F (**1**) durch Aldolkondensation und Makrolaktonisierung.

Eintrag	Reaktion	SG ¹	SG ²	SG ³	SG ⁴	SG ⁵
1	Aufbau von 218	TBDPS	TBS	TBS	–	–
2	Aufbau von 219	–	–	–	TBS	TES
3	Aldolkondensation	TBDPS	TBS	TBS	TBS	TES
4	C-17-OH Methylierung	TBDPS	TBS	TBS	TBS	TES
5	SG ⁵ Entschützung	TBDPS	TBS	TBS	TBS	H
6	Einführung des Carbamats	TBDPS	TBS	TBS	TBS	Carbamat
7	SG ¹ Entschützung	H	TBS	TBS	TBS	Carbamat
8	Globale Entschützung	–	H	H	H	Carbamat
9	Makrolaktonisierung	–	H	H	–	Carbamat

Die Synthese dieser Syntheseroute mit dem Schutzgruppenkonzept aus Tabelle 3.16 ist Teil der Arbeit von Solenne Rivière und wird in dieser Arbeit nicht weiter besprochen.

Drittes Schutzgruppenkonzept (RCM)

Für die Totalsynthese durch eine Ringschlussmetathese musste das Schutzgruppenkonzept weiter angepasst werden. Wie in Abbildung 3.27 zu sehen, sollte nun das Thiazolfragment **219** mit dem veränderten Nordostfragment **221** gekuppelt werden. Das Kupplungsprodukt **222** sollte dann nach weiterer Funktionalisierung in Archazolid F (**1**) überführt werden.

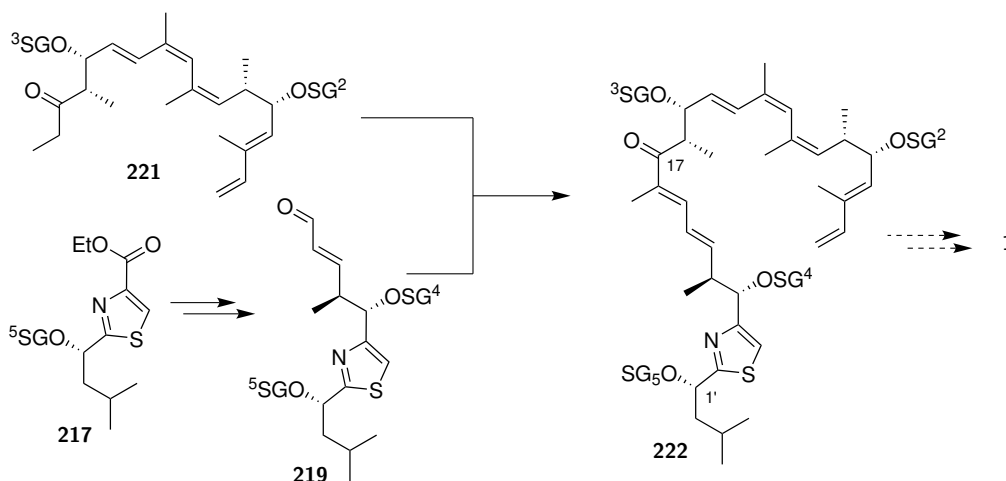


Abbildung 3.27. Schematische Darstellung der Reaktionsfolge der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) mittels RCM.

Wie in Fragment **218** sollte das Nordostfragment **221** an SG² und SG³ TBS-geschützt werden (Tabelle 3.17, Eintrag 1). Das Thiazolfragment sollte an SG⁴ TES geschützt werden (Eintrag 2), um selektiv entschützt werden zu können (Eintrag 4). Weiter sollte SG⁵ dazu orthogonal mit DMB geschützt und später oxidativ gespalten werden (Eintrag 6). Wegen der Gefahr der Oxidation vinyliischer Ether, wurde die im Vergleich zu PMB empfindlichere Schutzgruppe DMB gewählt. Nach Einführung des Carbamats (Eintrag 7) sollte schließlich nach RCM (Eintrag 8) die finale Entschützung zu Archazolid F (**1**) führen.

Tabelle 3.17: Drittes Schutzgruppenkonzepts zur Synthese von Archazolid F (**1**) durch Aldolkondensation und Ringschlussmetathese.

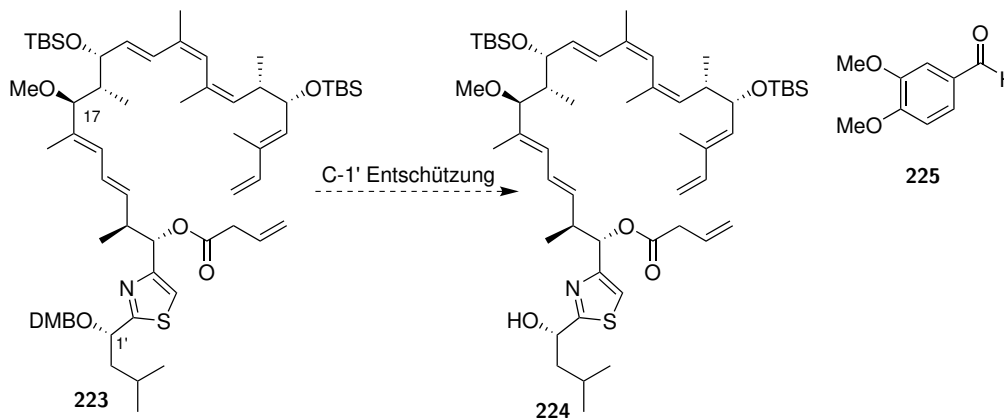
Eintrag	Reaktion	SG ²	SG ³	SG ⁴	SG ⁵
1	Aufbau von 221	TBS	TBS	–	–
2	Aufbau von 219	–	–	TES	DMB
3	Aldolkondensation	TBS	TBS	TES	DMB
4	SG ⁴ Entschützung	TBS	TBS	H	DMB
5	C-17-OH Methylierung	TBS	TBS	C(O)CH ₂ CH ₂ =CH ₂	DMB
6	SG ⁵ Entschützung	TBS	TBS	C(O)CH ₂ CH ₂ =CH ₂	H
7	Einführung des Carbamats	TBS	TBS	C(O)CH ₂ CH ₂ =CH ₂	Carbamat
8	RCM	TBS	TBS	–	Carbamat
9	Finale Entschützung	H	H	–	Carbamat

Das für diese Syntheseroute erforderliche Thiazolfragment **93** wurde von Dominik Täffner im Zuge seiner Bachelorarbeit zur Verfügung gestellt.

C-1' DMB Entschützung

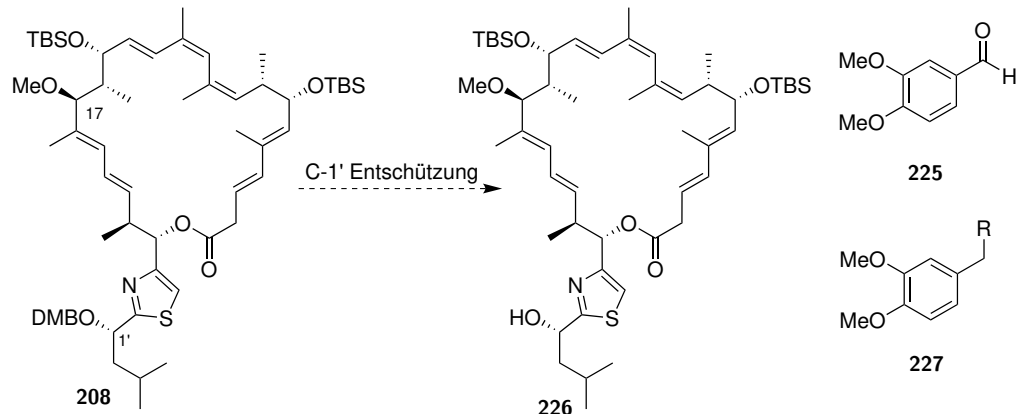
Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, sollte Fragment **223** zu Alkohol **224** an C-1' entschützt werden (siehe Tabelle 3.18). Dabei wird unter oxidativen Bedingungen bei erfolgreicher Entschützung Veratrumaldehyd **225** frei. Die Beobachtungen zeigten, dass bei der Umsetzung mit DDQ (Eintrag 1) der DMB-Ether nicht gespalten werden konnte. Gleichzeitig wurde jedoch der Methylether an C-17 gespalten und zum Keton oxidiert. Produkt **224** konnte nicht erhalten werden. Eine weitere oxidative Entschützung kann durch CAN erfolgen.^[151] Diese Methode (Eintrag 2) führte zur Reisolierung des Edukts.

Tabelle 3.18: Screening der Bedingungen zur C-1' Entschützung des DMB-Alkohols **223**.



Eintrag	Bedingungen	223	C-17 Keton	225	Zersetzung
1	DDQ, DCM/pH 7 Puffer (10:1)	✓	✓	×	×
2	(NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₆], ACN/H ₂ O Puffer (10:1)	✓	×	×	×

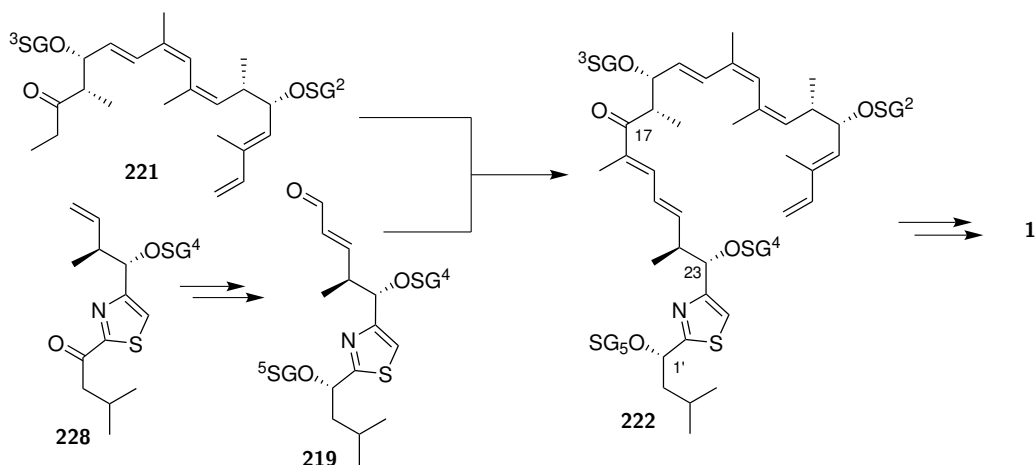
Zur möglichen Verbesserung der Selektivität wurde der Makrozyklus durch Ringschlussmetathese zu **208** geschlossen. Durch die Konformationsänderung wurde erhofft, dass C-17 Methylether gegenüber Oxidationen stabiler ist. Bei der Entschützung zu **226** mit DDQ (Tabelle 3.19, Eintrag 1) wurde allerdings ebenfalls die Oxidation an C-17 zum Keton beobachtet. Die DMB-Gruppe war gegenüber diesen Bedingungen stabil. Eine weitere oxidative Methode^[152] (Eintrag 2) führte zur Isolierung des Edukts, analog zur Umsetzung unter Birch Bedingungen^[153] (reduktive Abspaltung, Eintrag 3). Neben diesen Methoden können DMB und PMB-Ether unter lewissauren Bedingungen gespalten werden. Bei der Umsetzung des Edukts mit SnCl₄ und Thiophenol^[154] konnte ein rascher Umsatz (5 min) zu Zersetzungsprodukten beobachtet werden (Eintrag 4). Auf der anderen Seite konnte der Thiophenoether des DMB-Alkohols **227** isoliert werden. Dies deutete darauf hin, dass die Entschützung von DMB unter lewissauren Bedingungen gelingen kann. Weitere Versuche mit BF₃ · Et₂O^[155] und BCl₃ · SMe₂^[156] führten aber ebenfalls zur raschen Zersetzung des Edukts. Aufgrund der geringen Menge des Edukts **208** konnten keine weiteren Versuche zur Entschützung unternommen werden.

Tabelle 3.19: Screening der Bedingungen zur C-1' Entschützung des DMB-Alkohols **208** zu **226**.

Eintrag	Bedingungen	208	C-17 Keton	225	227	Zersetzung
1	DDQ, DCM/pH 7 Puffer (10:1)	✓	✓	×	×	×
2	PIFA, Pyridin, DCM	✓	×	×	×	×
3	Na, NH ₃ , -78 °C	✓	×	×	×	×
4	SnCl ₄ , PhSH, DCM, -78 °C	×	×	×	✓ (R=SPh)	✓
5	BF ₃ · Et ₂ O, PhSH, DCM, -78 °C	×	×	×	✓ (R=SPh)	✓
6	BCl ₃ · SMe ₂ , DCM, -78 °C	×	×	×	×	✓

Finales Schutzgruppenkonzept (RCM)

Da sich das Schutzgruppenkonzept bis auf die Entschützung von C-1' als geeignet zeigte, sollte nur SG⁵ verändert werden. Durch die Wahl einer orthogonalen Acetatschutzgruppe sollte sowohl TES (SG⁴) als auch das Acetat (SG⁵) selektiv in jeder Stufe entfernt werden können.

**Abbildung 3.28.** Schematische Darstellung der Reaktionsfolge der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) mittels RCM nach verändertem Schutzgruppenkonzept.

Durch die Einführung des Acetats an SG⁵ musste jedoch die Fragmentsynthese des Thiazols **219** angepasst werden, da diese die DIBALH Reduktion nicht toleriert. Im Gegensatz zur vorherigen Synthese

wurde zuerst über eine Brown-Crotylierung zu **228** der Alkohol an C-23 gesetzt und als TES-Ether geschützt (siehe Abbildung 3.28), erst danach folgte die Reduktion und Acetatschätzung von C-1', gefolgt von einer Kreuzmetathese zu Aldehyd **219**.

Durch das veränderte Schutzgruppenkonzept musste auch die Abfolge der Reaktionen geändert werden. Wie in Tabelle 3.20 gezeigt, sollte zuerst das Carbamat eingeführt werden (Eintrag 5,6), um dann an C-23 den finalen Ester zu installieren (Eintrag 7,8). Schließlich sollte nach RCM eine globale Entschätzung zu Archazolid F (**1**) führen.

Tabelle 3.20: Finales Schutzgruppenkonzepts zur Synthese von Archazolid F (**1**) durch Aldolkondensation und Ringschlussmetathese.

Eintrag	Reaktion	SG ²	SG ³	SG ⁴	SG ⁵
1	Aufbau von 221	TBS	TBS	–	–
2	Aufbau von 219	–	–	TES	Ac
3	Aldolkondensation	TBS	TBS	TES	Ac
4	C-17-OH Methylierung	TBS	TBS	TES	Ac
5	SG ⁵ Entschätzung	TBS	TBS	TES	H
6	Einführung des Carbamats	TBS	TBS	TES	Carbamat
7	SG ⁴ Entschätzung	TBS	TBS	H	Carbamat
8	Einführung des Esters	TBS	TBS	C(O)CH ₂ CH ₂ =CH ₂	Carbamat
9	RCM	TBS	TBS	–	Carbamat
10	Finale Entschätzung	H	H	–	Carbamat

Zur Synthese der Strukturanaloga wurde das Schutzgruppenkonzept dem jeweiligen Zielmolekül angepasst und wird dort im jeweiligen Abschnitt beschrieben.

3.3 Zusammenfassung

Nach der Entwicklung einer Retrosynthese von Archazolid F (**1**) und dessen Strukturanaloga (siehe Abschnitt 3.1) konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, wie durch die Entwicklung neuer Synthesemethoden und der Verbesserung literaturbekannter C-C Bindungsknüpfungen das Grundgerüst von Archazolid F (**1**) konstruiert werden konnte. In diesem Sinne wurde durch bekannte Olefinierungsmethoden sowohl das 3,5-Dien als auch das 9,11,13-Triensystem aufgebaut (siehe Abschnitt 3.2.1). Der Aufbau der Stereozentren gelang durch zwei Paterson-Aldolreaktionen (siehe Abschnitt 3.2.2 und 3.2.3). Dabei ist vor allem die (–)-[Ipc]₂BOTf vermittelte stereoselektive Aldolreaktion zum Aufbau der C-15/C-16 Region hervorzuheben, die die Möglichkeiten einer auxiliärfreien Aldolreaktion eindrucksvoll unterstrich. Eine Verknüpfung der beiden Hauptfragmente wurde über eine Aldolkondensation verwirklicht, die den Zugang zu neuen lithiumorganyl mediierten Aldolreaktionen eröffnete (siehe Abschnitt 3.2.4). Nach Verwerfung des Konzepts der Makrolaktonisierung (siehe Abschnitt 3.2.6) konnte eine RCM des anspruchsvollen Polyens entwickelt werden, die bei mehreren Substraten zum gewünschten Makrozyklus führte (siehe Abschnitt 3.2.7).

4 Totalsynthese von Archazolid F (1)

4.1 Totalsynthese mittels Ringschlussmetathese

Bei der erfolgreichen Totalsynthese von Archazolid F (1) wurden die beiden Hauptfragmente **166** und **94** über eine Aldolkondensation verknüpft (siehe Abbildung 4.1). Nach Funktionalisierung zu **113** erfolgte im letzten Schritt die Ringschlussmetathese und Entschützung zum Naturstoff. Das Nordostfragment **166** war ausgehend von Aldehyd **133** erhältlich, während das Thiazolfragment **94** aus dem Bromid **87** synthetisiert wurde.

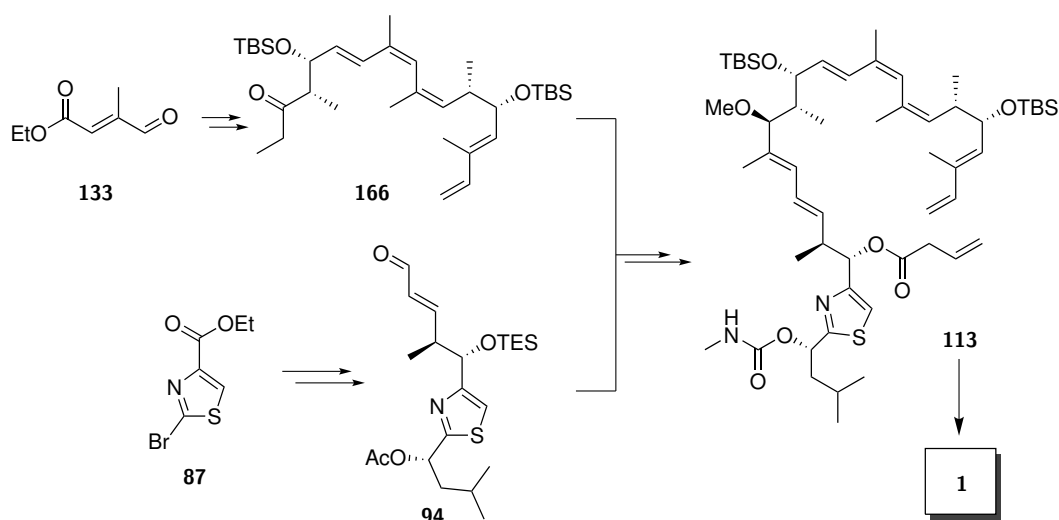
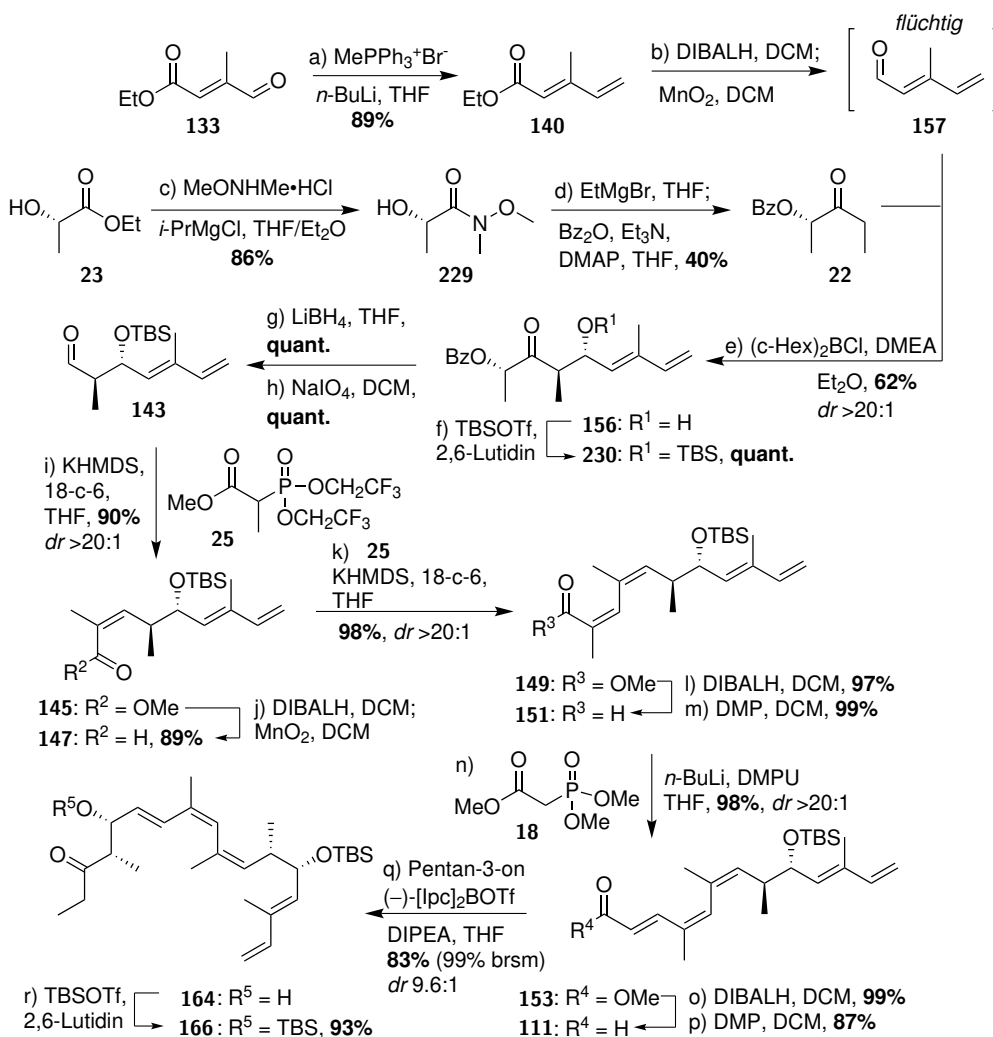


Abbildung 4.1. Synthesepfad zur Totalsynthese von Archazolid F (1).

4.1.1 Synthese des Nordfragments 166

Die Synthese des Nordfragments **166** begann mit der Olefinierung von Aldehyd **133** zum Ester **140** (siehe Schema 4.1).^[157] Nach formaler Reduktion zum flüchtigen Aldehyd **157** wurde in einer *anti*-selektiven Paterson-Aldolreaktion^[68,69] der freie Alkohol **156** in 62% Ausbeute (bezogen auf **140**) gewonnen. Das chirale Auxiliär **22** war in zwei Schritten aus (*S*)-Ethyllactat **23** über das Weinrebamid **229** erhältlich.^[120,158] Nach erfolgreicher TBS-Schützung zu **230**, folgte die Entfernung des Auxiliärs durch Reduktion und Periodatspaltung zu Aldehyd **143**^[22,24] in quantitativen Ausbeuten. Die anschließende Still-Gennari Reaktion^[70] mit Phosphonat **25** machte Ester **145** in ausgezeichneter Ausbeute und Selektivität zugänglich. Die folgende formale Reduktion zu Aldehyd **147** war Voraussetzung für eine zweite, konsekutive Still-Gennari Olefinierung zum Ester **149**. Eine weitere formale Reduktion zu Aldehyd **151** bereitete die anschließende HWE-Reaktion^[66,67] mit Phosphonat **18** vor. Diese lieferte Ester **153** in ausgezeichneter Ausbeute von 98% mit vollständiger (*E*)-Selektivität. Nach dem Aufbau des (*Z,Z,E*)-Triens konnte nun nach formaler Reduktion zu Aldehyd **111** in einer *syn*-selektiven Aldolreaktion^[68,97,98] das Aldolprodukt **164** aufgebaut werden. Die Reaktion verlief in sehr guter Ausbeute von 83% bei guter Diastereoselektivität (*dr* >9:1).

Anschließende TBS-Schützung schloss die Synthese des Nordfragments **166** ab. Dieses konnte ausgehend von **133** in 16 Stufen in einer Ausbeute von 27% (durchschnittlich 92%) erreicht werden. Die robuste und effiziente Syntheseroute erlaubte die Herstellung von 1.02 g (1.77 mmol) des Fragments **166**.



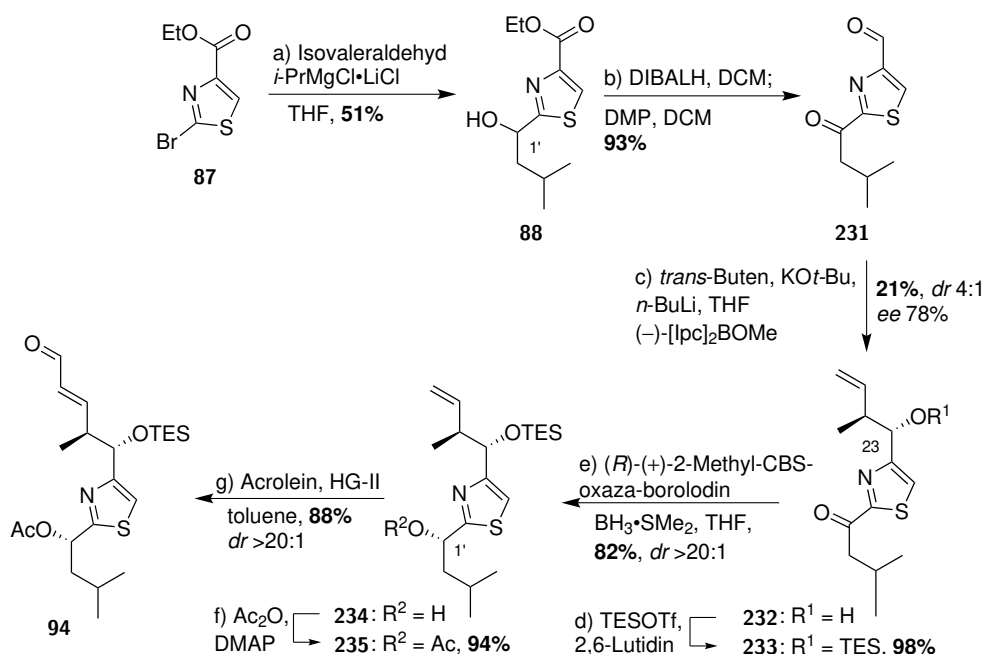
Schema 4.1. Aufbau des Fragments **166**.

Reaktionsbedingungen: a) MePPh₃⁺Br⁻, *n*-BuLi, THF, -78 °C → 0 °C, 1 h dann Zugabe Aldehyd **133**, 30 min, **89%**; b) DIBALH, DCM, -78 °C, 1 h; MnO₂, DCM, RT, 16 h; c) MeONHMe·HCl, *i*-PrMgCl, THF/Et₂O (1:1), 0 °C, 30 min, **86%**; d) EtMgBr, THF, RT, 30 min; Bz₂O, Et₃N, DMAP, THF, 20 h, **40%**; e) **22**, (c-Hex)₂BCl, Me₂NEt, Et₂O, -78 °C → 0 °C, 2 h dann Zugabe **157** bei -78 °C, 2 h, -22 °C ü.N., **62%** (*dr* > 20:1); f) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C, 75 min, **quant.**; g) LiBH₄, THF, -78 °C → RT, 3 d, **quant.**; h) NaIO₄, DCM, RT, 19 h, **quant.**; i) **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **143**, 1 h, **90%** (*dr* > 20:1); j) DIBALH, DCM, -78 °C, 1 h; MnO₂, DCM, RT, 17 h, **89%** k) **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **147**, 2 h, **98%** (*dr* > 20:1); l) DIBALH, DCM, -78 °C, 75 min, **97%**; m) DMP, DCM, 0 °C, 40 min, **99%**; n) **18**, *n*-BuLi, DMPU, THF, 0 °C, 30 min dann Zugabe von Aldehyd **151**, 4 h, **98%** (*dr* > 20:1); o) DIBALH, DCM, -78 °C, 1 h, **99%**; p) DMP, DCM, 0 °C, 50 min, **87%**; q) (-)-[Ipc]₂BOTf, DIPEA, Pentan-3-on, DCM, -78 °C, 2 h dann Zugabe zu Aldehyd **111** (getrocknet über 3 Å MS), THF, -78 °C, 1 h dann bei -22 °C 19 h rühren, **83%** (99% brsm, *dr* > 9:1, *syn:anti* > 20:1); r) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78 °C, 1 h, **93%**

4.1.2 Synthese des Thiazolfragments **94**

Die Synthese des Thiazolfragments **94** konnte aufbauen auf die ausführlichen Ergebnisse der Thiazolfragmentsynthese von Simon Dedenbach^[93] und Solenne Rivière. Aufgrund des geänderten Schutzgruppenkonzepts musste das Fragment jedoch in einer geänderten Reihenfolge aufgebaut werden, um die Acetatschutzgruppe

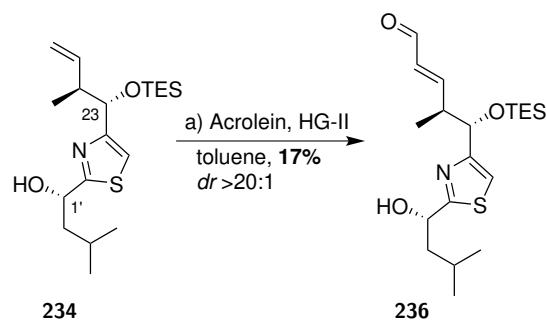
an C-1' zu installieren (siehe auch Abschnitt 3.2.8). Simon Dedenbach entwickelte die Synthese des Alkohols **88** durch Umsetzung des Bromids **87** mit dem als *Turbogrignard* bekannten $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ und nach Halogenmetallaustausch durch Versetzung mit Isovaleraldehyd (siehe Schema 4.2).^[94] Anders als in der ursprünglichen Route folgte nun die Reduktion zum Diol und die anschließende Oxidation zum Dicarbonyl **231**. Eine Brown-Crotylierung^[75] führte zu Produkt **232** in schlechter Ausbeute bei mäßiger Selektivität (*dr* 4:1, *ee* 78%). Solenne Rivière konnte bei ähnlichen Substraten bessere Ausbeuten und Selektivitäten erreichen, sodass durch Optimierung der Reaktionsbedingungen eine Verbesserung der Ausbeute und Selektivität wahrscheinlich ist. Die vier Diastereomere konnten in keinem Schritt der Syntheseroute voneinander getrennt werden. Das neu entstandene Stereozentrum an C-23 wurde über Analyse der Mosherester^[159,160] bestätigt (siehe Seite 114). Nach erfolgreicher TES-Schätzung zu **233** folgte die aus der Totalsynthese von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) bekannte^[22] CBS-Reduktion^[95] zu Alkohol **234**. Die absolute Konfiguration des Alkohols an C-1' wurde ebenfalls über eine Analyse der Mosherester bestätigt (siehe Seite 119). Der Acetatschätzung zu **235** folgte die abschließende Kreuzmetathese mit Acrolein in sehr guter Ausbeute. Das Thiazolfragment **94** konnte somit in sieben Schritten ausgehend von Bromid **87** in 7% Ausbeute (durchschnittlich 68%) erhalten werden.



Schema 4.2. Aufbau des Fragments **94**.

Reaktionsbedingungen: a) **87**, $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$, THF, -78°C , 1 h dann Zugabe Isovaleraldehyd, -78°C , 3.5 h, 0°C , 75 min, 51%; b) DIBALH, DCM, -78°C , 40 min, 0°C , 30 min; DMP, DCM, RT, 80 min, 93%; c) $\text{KO}t\text{-Bu}$, *trans*-Buten, $n\text{-BuLi}$, THF, -40°C , 20 min dann Zugabe $(-)\text{-[Ipc]}_2\text{BOMe}$ bei -78°C , 30 min dann Zugabe $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 15 min dann Zugabe Aldehyd **231**, 3.5 h, -50°C , 1.5 h, 21% (*dr* 4:1, *ee* 78%); d) TESOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -78°C , 50 min, 98%; e) (R)-CBS, THF, -40°C , 20 min dann Zugabe $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, 2.5 h, 82%, *dr* >20:1; f) Ac_2O , DMAP, THF, 0°C , 45 min, 94%; g) Acrolein, Toluol, reflux, 30 min, dann Zugabe HG-II (10 mol%), 16 h, 88%.

Wie in Schema 4.3 gezeigt, verlief die direkte Kreuzmetathese zwischen dem an C-1' ungeschützten Alkohol **234** und Acrolein bei gleichen Bedingungen mit schlechter Ausbeute von 17%. Allgemein zeigen aktuelle Arbeiten von Solenne Rivière, dass die Ausbeuten der Kreuzmetathese in hohem Maße von der Schutzgruppenstrategie an C-1' und C-23 abhängig sind. Fragment **236** würde bei der darauffolgenden Kupplung mit dem Nordfragment **166** an C-1' zwangsläufig Acetat geschützt. Wegen der schlechten Ausbeute wurde diese kürzere Route aber verworfen.

**Schema 4.3.** Kreuzmetathese des Fragments **234** zu Aldehyd **236**.

Reaktionsbedingungen: a) Acrolein, Toluol, reflux, 30 min, dann Zugabe HG-II (10 mol%), 19 h, 17%.

4.1.3 Abschluss der Totalsynthese

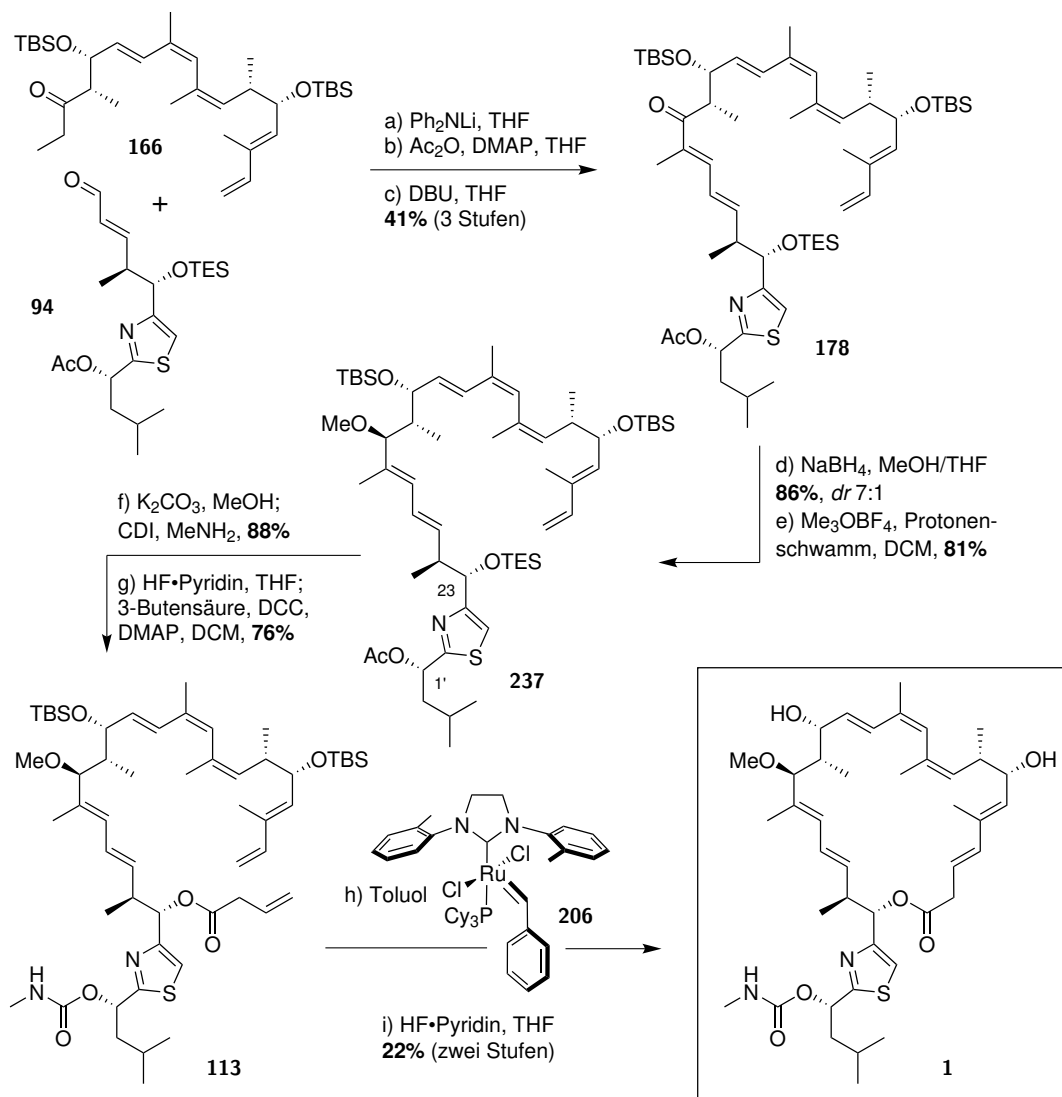
Bei der Kupplung der beiden Hauptfragmente **166** und **94** konnte die entwickelte Ph_2NLi vermittelte Aldolreaktion mit anschließender Eliminierung über das Acetat das Enon **178** in 41% Ausbeute über 3 Stufen liefern (Schema 4.4). Es zeigte sich dabei, dass im Gegensatz zu Kupplungen mit anderen Südfragmenten durch eine gewisse Instabilität des Aldolprodukts und des Acetatintermediats es zu einer teilweisen Zersetzung kommt. Die säulenchromatographische Isolierung des Acetats und die Umsetzung in Abwesenheit von Molsieb verbesserte die Reproduzierbarkeit der Kondensation erheblich. Die folgende Reduktion^[23] zum Alkohol und anschließende Methylierung zu Methylether **237** verlief dagegen in sehr guten Ausbeuten von 86% (*dr* 7:1) und 81%. Die Acetatschutzgruppe an C-1' konnte im folgenden unter mild-basischen Bedingungen abgespalten werden und direkt anschließend konnte das Carbamat unter literaturbekannten Bedingungen^[22,24] eingeführt werden. Um den RCM-Präkursor **113** zu erhalten musste nun selektiv der TES-Ether an C-23 abgespalten werden. Dieser ließ sich unter milden Bedingungen (0 °C, 45 min) in Gegenwart der TBS-Ether abspalten, bevor anschließend ohne Isolierung des freien Alkohols direkt der 3-Butensäureester unter den erprobten Steglich-Bedingungen^[136] in 76% Ausbeute aufgebaut werden konnte. Die finale Ringschlussmetathese von **113** mit Katalysator **206** und Entschützung der TBS-Ether führte zu Archazolid F (**1**) in 22% Ausbeute nach HPLC-Trennung. Somit konnte der Naturstoff in neun Stufen aus den beiden Hauptfragmenten in 4% Ausbeute (durchschnittlich 70%) aufgebaut werden. Insgesamt war damit Archazolid F (**1**) in 25 Stufen in 1.1% Ausbeute (durchschnittlich 84%, längste lineare Sequenz) aus Aldehyd **133** zugänglich.

Tabelle 4.1: Vergleich der bisherigen Totalsynthesen von Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) zur hier besprochenen Totalsynthese von Archazolid F (**1**).

	Archazolid A (2) (Menche <i>et al.</i>) ^[22]	Archazolid B (3) (Menche <i>et al.</i>) ^[24]	Archazolid B (3) (Trauner <i>et al.</i>) ^[23]	Archazolid F (1) (diese Arbeit)
Längste lineare Sequenz	24 Stufen	21 Stufen	19 Stufen	25 Stufen
Gesamtausbeute	1.8%	5.7%	0.9%	1.1%
durchschnittliche Ausbeute	85%	87%	78%	84%
Gesamtstufen	42 Stufen	40 Stufen	42 Stufen	34 Stufen

Wie aus Tabelle 4.1 hervorgeht ist die beschriebene Totalsynthese von Archazolid F (**1**) mit 25 Stufen (längste lineare Sequenz) die bisher längste Syntheseroute zu einem Archazolid. Dies liegt vor allem an der langen Syntheseroute zum Nordfragment **166** und an den hoch modularen Syntheserouten von Menche *et al.* und Trauner *et al.* Auf der anderen Seite konnte die Synthese von Archazolid F (**1**) die Gesamtzahl

der Syntheseschritte auf 34 Stufen verringern. Bei den Ausbeuten zeigen alle Totalsynthesen sehr gute durchschnittliche Ausbeuten bei einer Gesamtausbeute von 0.9% bis 5.7%.



Schema 4.4. Abschluss der Totalsynthese von Archazolid F (**1**).

Reaktionsbedingungen: a) Ph_2NLi (2.5 Äq.), **166**, THF, -78°C , 30 min dann -40°C , 30 min dann Zugabe Aldehyd **94** (1.3 Äq.) bei -78°C , 2 h, **69%**; b) DMAP (4.0 Äq.), Ac_2O (3.50 Äq.), THF, 0°C , 45 min, **82%**; c) DBU (25 Äq.), THF, RT, 20 h, **72%** (**41%** über drei Stufen); d) NaBH_4 (4.0 Äq.), MeOH/THF (1:1), 0°C , 45 min dann erneute Zugabe von NaBH_4 (4.0 Äq.), 75 min, **86%** (dr 7:1); e) Me_3OBF_4 , Protonenschwamm, 3 Å MS, DCM, 0°C , 2 h, **81%**; f) K_2CO_3 (1.0 Äq.), MeOH, RT, 1 h; CDI (5.0 Äq.), DCM, RT, 75 min dann erneute Zugabe von CDI (1.0 Äq.), 1 h, Zugabe MeNH_2 (15.0 Äq.) in THF bei 0°C , 105 min dann erneute Zugabe von MeNH_2 (5.0 Äq.) in THF, 30 min, **88%**; g) $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$ (70%), Pyridin, THF, 0°C , 45 min; DCM, 3-Butensäure, DCC, DMAP, 0°C , 1 h, **76%**; h) Toluol (0.75 mM), reflux, 30 min, dann Zugabe **206** (10 mol%), 2 h, dann erneute Zugabe von **206** (10 mol%), 2 h; i) $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$ (70%), Pyridin, THF, RT, 16 h, **22%** über 2 Stufen.

Die erste Totalsynthese von Archazolid F (**1**) konnte weiter die Struktur des Polyketids absichern. Eine Übereinstimmung der analytischen Daten^[27] sichern die relative und absolute Konfiguration ab. Der Vergleich der Retentionszeit des Naturstoffes mit dem des synthetischen Produkts bei der HPLC-Analyse bestätigt weiter die Identität des Naturstoffes. Zudem konnten neue NMR-Daten in verschiedenen Lösungsmittel (DCM-*d*₂ und MeOH-*d*₄) bei höherer Messfrequenz (700 MHz) aufgenommen werden. Ein Vergleich des

¹H-NMR Spektrens zwischen dem synthetischen und natürlichen Archazolid F (1) ist in Abbildung 4.2 zu sehen.

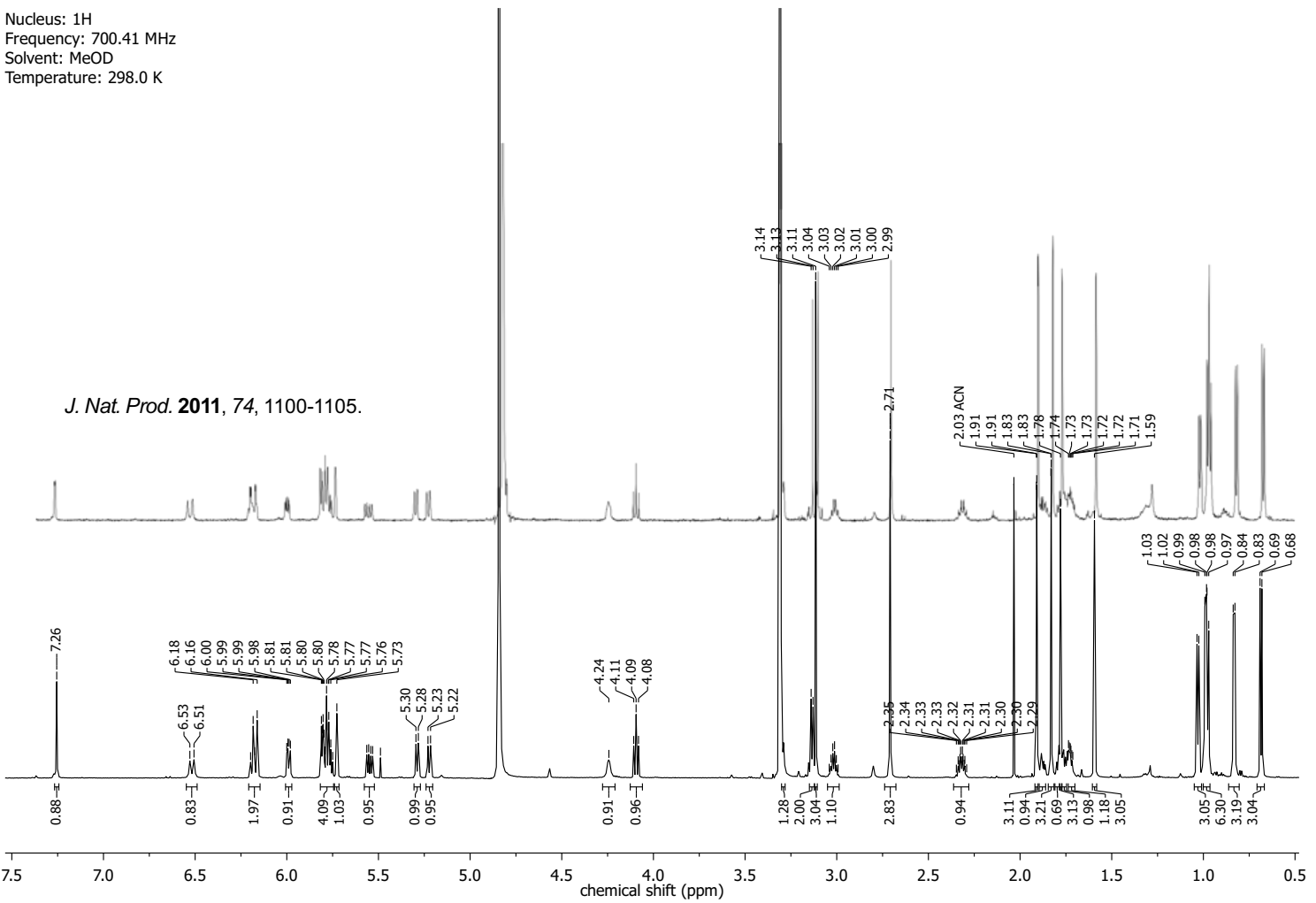
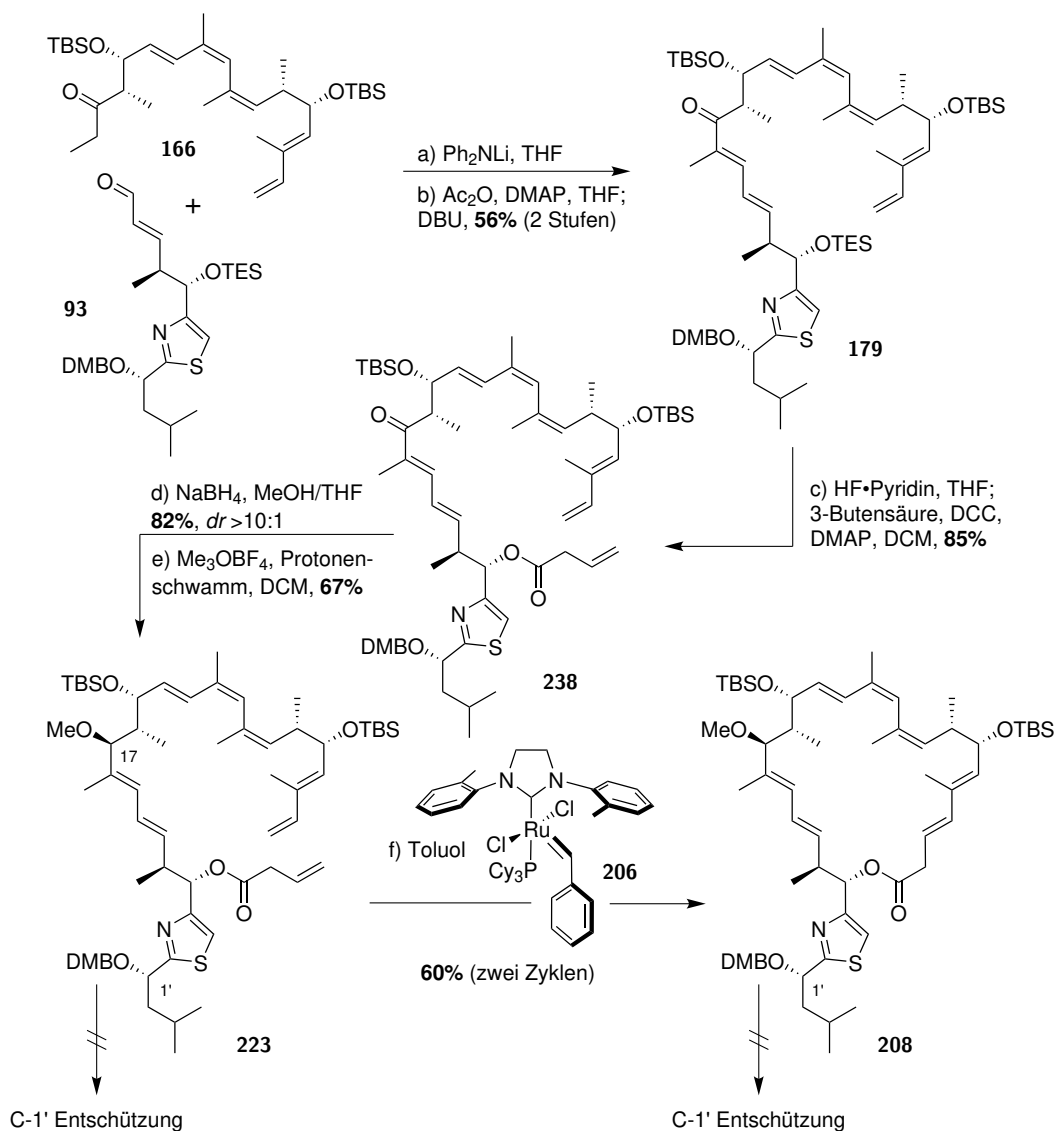


Abbildung 4.2. Vergleich des ¹H-NMR Spektrens des synthetischen Archazolid F (1) mit publizierten Daten des Naturstoffes. Gemessen bei 700 MHz in MeOH-*d*₄.

4.2 Beiträge zur Totalsynthese (RCM)

Vor der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) konnte in einer Syntheseroute (siehe Schema 4.5) mit einem anderen Schutzgruppenkonzept das Nordfragment **166** mit dem Thiazolfragment **93** in 56% Ausbeute verknüpft werden. Das Thiazolfragment **93** wurde von Dominik Täffner im Zuge seiner Bachelorarbeit im Arbeitskreis bereitgestellt.^[96]



Schema 4.5. Gescheiterte Syntheseroute zu Archazolid F (**1**).

Reaktionsbedingungen: a) Ph₂NLi (2.5 Äq.), **166**, THF, -78 °C, 30 min dann -40 °C, 30 min dann Zugabe Aldehyd **93** (1.2 Äq.) bei -78 °C, 1.5 h; b) DMAP (10.0 Äq.), Ac₂O (9.0 Äq.), THF, 0 °C, 25 min, dann Zugabe DBU (35 Äq.), RT, 16.5 h, 56% (über zwei Stufen); c) HF×Pyridin (70%), Pyridin, THF, 0 °C, 40 min; DCM, 3-Butensäure, DCC, DMAP, 0 °C, 30 min, 85%; d) NaBH₄ (4.0 Äq.), MeOH, 0 °C, 105 min, 82% (*dr* > 10:1); e) Me₃OBF₄, Protonenschwamm, 3 Å MS, DCM, 0 °C, 1.5 h, 67%; e) Toluol (0.75 mM), reflux, 30 min, dann Zugabe **206** (10 mol%), 2 h, dann erneute Zugabe von **206** (10 mol%), 2 h, 60% über zwei Zyklen.

Anschließende TES-Entschützung des Kondensationsprodukts **179** und Veresterung mit 3-Butensäure führte zu **238**. Nach stereoselektiver Reduktion in 82% Ausbeute und Methylierung wurde Methylether **223** erhalten. Der RCM-Präkursor konnte schließlich zum Makrozyklus **208** geschlossen werden. Dabei wurde im ersten Zyklus das Produkt **208** in 51% gewonnen zusammen mit einer Mischfraktion aus Produkt und

Edukt. Diese wurde einer erneuten RCM mit Katalysator **206** unterworfen, um nach zwei RCM-Zyklen das Produkt **208** in 60% Gesamtausbeute zu erhalten.

Sowohl **223** als auch **208** konnte nicht an C-1' entschützt werden (siehe Abschnitt 3.2.8 auf Seite 54). Unter anderem führte eine oxidative Abspaltung mit DDQ - ohne dabei DMB zu entschützen - zum C-17 Keton. Daher war dieses Schutzgruppenkonzept nicht zur Totalsynthese von Archazolid F (**1**) geeignet.

4.3 Beiträge zur Totalsynthese (Makrolaktonisierung)

Im folgenden Kapitel wird die gescheiterte Syntheseroute zu Archazolid F (**1**), wie in Abbildung 4.3 gezeigt, erläutert. Dazu wird der Aufbau des Nordfragment **165** und die Kupplung mit dem authentischen Fragment **91** sowie dem vereinfachten Fragment **239** gezeigt. Nach Funktionalisierung wurde dann als Endstufe der Syntheserouten **189** resp. **109** erhalten.

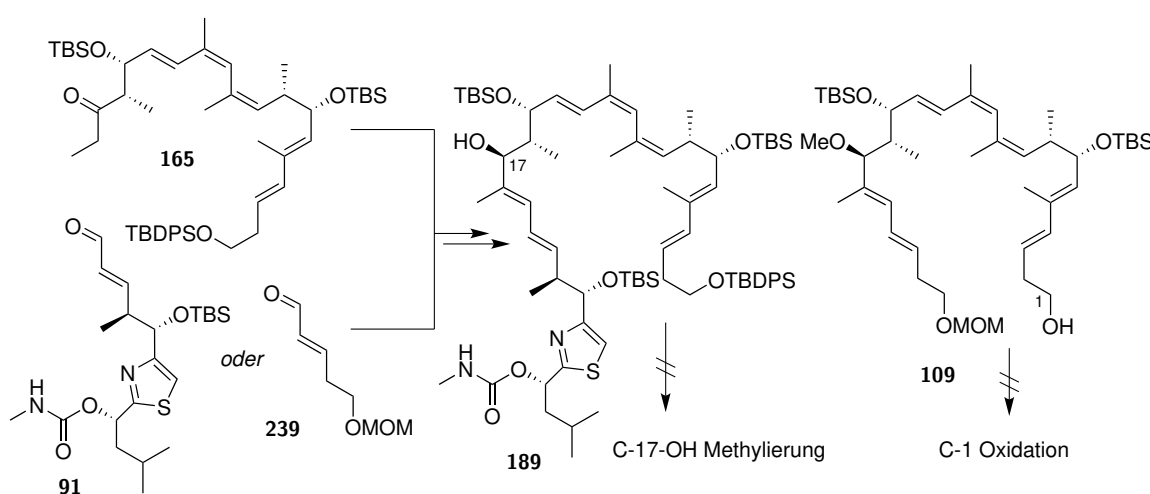
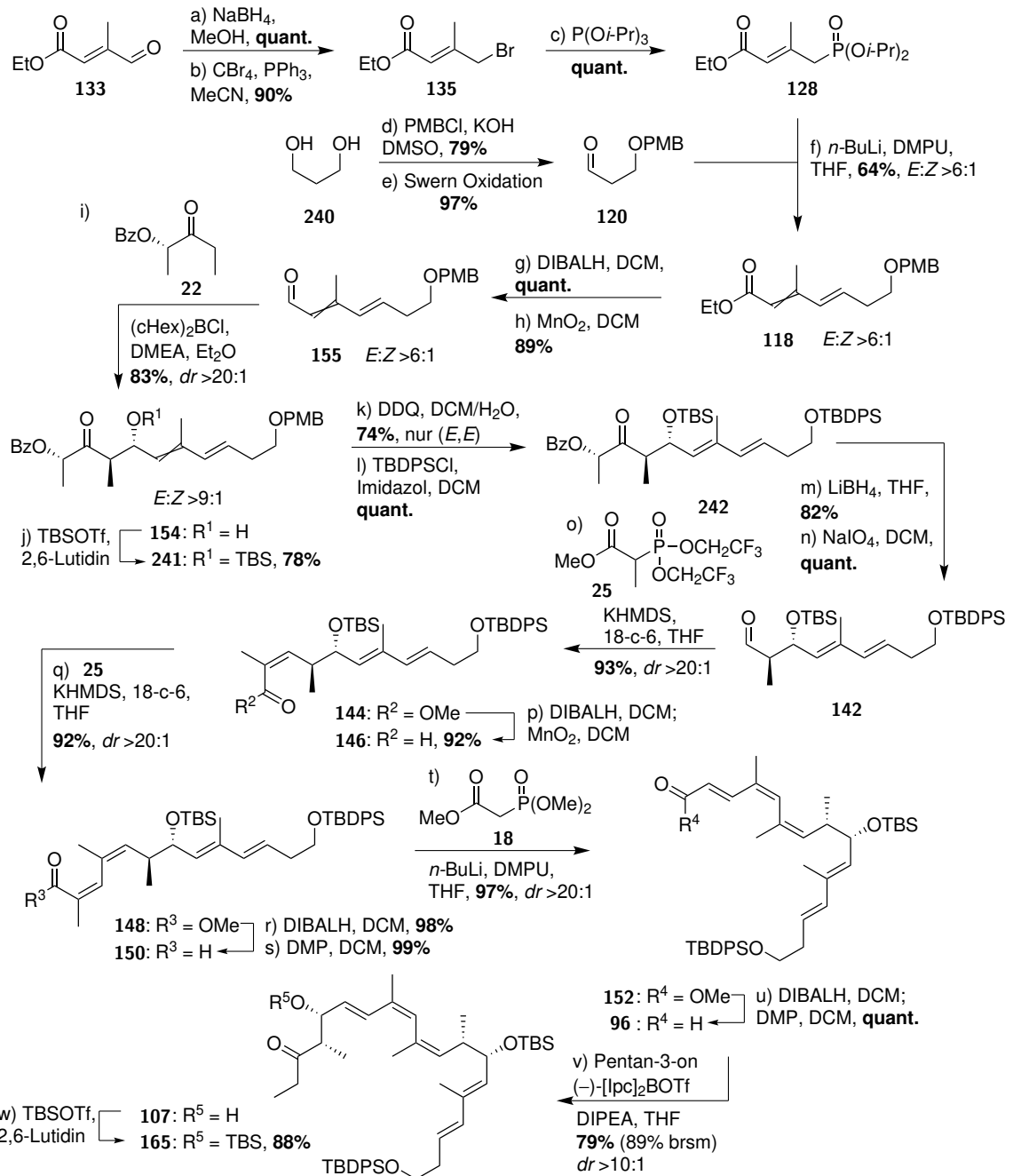


Abbildung 4.3. Gescheiterter Synthesepfad zur Synthese von Archazolid F (**1**).

4.3.1 Synthese des Nordfragments 165

Analog zur Synthese des Nordfragments **166** (siehe auch Schema 4.1) für die Ringschlussmetathese wurde zuvor das Nordfragment **165**, wie in Schema 4.6 gezeigt, aufgebaut. Im Gegensatz wurde hier Fragment **133** zuerst über eine vinyloge HWE-Reaktion mit Aldehyd **120** gekuppelt. Dazu wurde der Aldehyd **133** reduziert^[115] und anschließend in einer Appel-Reaktion^[116] in das Bromid **135** in ausgezeichneten Ausbeuten überführt.^[117] Nach der Arbuzow-Reaktion zu Phosphonat **128** konnte die Kupplung mit Aldehyd **120** das Fragment **118** in 64% Ausbeute liefern. Der Aldehyd **120** war in zwei Schritten aus Propan-1,3-diol (**240**) erhältlich.^[161] Der gewonnene Ester wurde dann zum Aldehyd **155** in zwei Schritten reduziert. Nach stereoselektiver *anti*-Aldolreaktion^[22,24,68,69] mit dem Auxiliar **22** zu **154** in 83% Ausbeute folgte die Schützung des freien Alkohols durch TBS. Die PMB-Entschützung des primären Alkohols an **241** ermöglichte die Trennung des (*E,E*)/(*Z,E*)-Konformerengemischs. Anschließend quantitative TBDPS-Schützung führte zum Fragment **242**, welches zum Diol durch LiBH₄ reduziert wurde. Die folgende Periodatspaltung ermöglichte die Synthese des Aldehyds **142** in quantitativer Ausbeute.^[22,24] Es folgte die erste Still-Gennari Reaktion^[70] mit Phosphonat **25** zum Aufbau des Trien-Systems. Die formale Reduktion des daraus erhältlichen Produkts **144** führte zu Aldehyd **146**. Dieser wurde in einer zweiten Still-Gennari Reaktion in ebenfalls ausgezeichneter Ausbeute zum Ester **148** überführt.

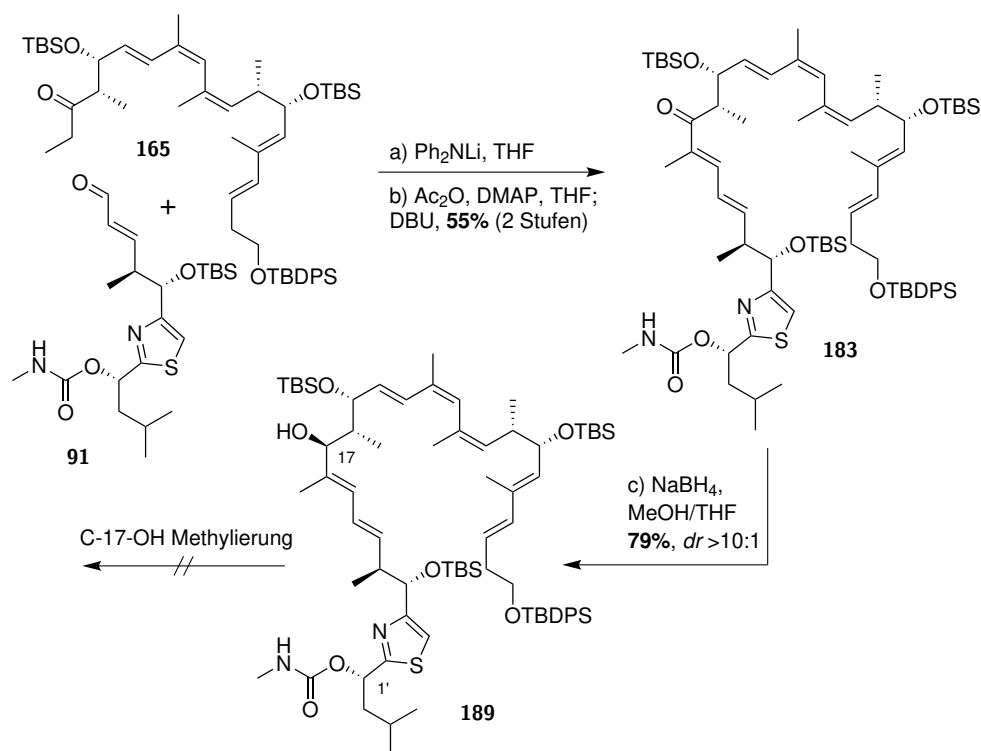
**Schema 4.6.** Aufbau des Nordfragments **165**.

Reaktionsbedingungen: a) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 30 min, **quant.**; b) PPh_3 , CBr_4 , MeCN, RT, 2 h, **90%**; c) P(Oi-Pr)_3 , 150°C , 6 h, **quant.**; d) PMBCl, KOH, DMSO, RT, 4 h, **79%**; e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, DCM, -78°C , 10 min dann Zugabe Alkohol, 30 min dann Zugabe Et_3N , 20 min, RT, 1 h, **97%**; f) **128**, $n\text{-BuLi}$, DMPU, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min, dann Zugabe Aldehyd **120** bei -78°C , 30 min, **64%** ($(E,E)/(Z,E)$ 6.8:1); g) DIBALH, DCM, -78°C , 1 h, **quant.**; h) MnO_2 , DCM, RT, 1 h, **89%**; i) **22**, $(\text{cHex})_2\text{BCl}$, Me_2NEt , Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 2 h dann Zugabe **155** bei -78°C , 2 h, -20°C ü.N., **83%** ($dr > 20:1$); j) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 1 h, **78%**; k) DDQ, DCM/ H_2O (80:1), RT, 2 h, **74%**; l) TBDPSCI, Imidazol, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, **quant.**; m) LiBH_4 , THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 d, **82%**; n) NaIO_4 , DCM, RT, 15 h, **quant.**; o) **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78°C , 30 min dann Zugabe von Aldehyd **143**, 1.5 h, **93%** ($dr > 20:1$); p) DIBALH, DCM, -78°C , 1.5 h; MnO_2 , DCM, RT, 14 h, **92%** q) **25**, KHMDS, 18-c-6, THF, -78°C , 30 min dann Zugabe von Aldehyd **155**, 6 h, **92%** ($dr > 20:1$); r) DIBALH, DCM, -78°C , 1.5 h, **98%**; s) DMP, DCM, 0°C , 1.5 h, **99%**; t) **18**, $n\text{-BuLi}$, DMPU, THF, 0°C , 30 min dann Zugabe von Aldehyd **150**, 1 h, RT, 5 h, **97%** ($dr > 20:1$); u) DIBALH, DCM, -78°C , 2 h; DMP, DCM, -40°C , 1.5 h, **quant.**; v) $(-)\text{-[Ipc]}_2\text{BOTf}$, DIPEA, Pentan-3-on, DCM, -78°C , 2.5 h dann Zugabe zu Aldehyd **96** (getrocknet über 3 \AA MS), THF, -78°C , 1 h dann bei -22°C 15 h rühren, **79%** (89% brsm, $dr > 10:1$, $\text{syn:anti} > 20:1$); w) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 1 h, **88%**

Über eine weitere formale Reduktion zu Aldehyd **150** wurde das (*Z,Z,E*)-Triensystem von Ester **152** schließlich über eine HWE-Reaktion^[66,67] mit Phosphonat **18** in 97% Ausbeute aufgebaut. Die Umsetzung zum Aldehyd **96** war notwendig, um im Folgenden durch eine stereoselektive *syn*-Aldolreaktion das Aldolprodukt **107** aufzubauen. In dieser (–)-Ipc gesteuerten Paterson-Aldolreaktion^[68,97,98] konnte das Produkt in 79% Ausbeute bei sehr guter Diastereoselektivität (>10:1) synthetisiert werden. Nach finaler TBS-Schützung wurde das Nordfragment **165** in 88% Ausbeute gewonnen. Dieses konnte in 21 Stufen (längste lineare Sequenz) vom kommerziell erhältlichen Aldehyd **133** in 10% Ausbeute (durchschnittlich 90%) aufgebaut werden.

4.3.2 Kupplung des Nordfragments **165** mit authentischem Thiazolfragment **91**

Das authentische Thiazolfragment **91** wurde von Solenne Rivière bereitgestellt und konnte mit dem Nordostfragment **165** in einer Aldolkondensation in 55% Ausbeute zu **183** gekoppelt werden (siehe Schema 4.7). Dabei wurde das Carbamat des Aldehyds **91** während der Aldolkondensation toleriert. Anschließende stereoselektive Reduktion^[23] führte zu Fragment **189** in 79% Ausbeute bei ausgezeichneter Diastereoselektivität (*dr* >10:1).



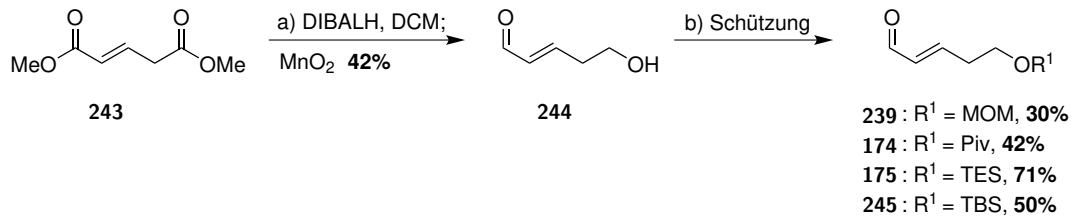
Schema 4.7. Kupplung des Nordfragments **165** mit authentischem Thiazolfragment **91** mit anschließender Reduktion zu **189**.

Reaktionsbedingungen: a) Ph_2NLi (3.0 Äq.), **165**, THF, -78°C , 30 min dann -40°C , 30 min dann Zugabe Aldehyd **91** (1.25 Äq.) bei -78°C , 1 h, 79%; b) DMAP (9.0 Äq.), Ac_2O (10.0 Äq.), THF, 0°C , 50 min dann Zugabe DBU (40 Äq.), THF, RT, 7 h, 69% (55% über zwei Schritte); c) NaBH_4 (5.0 Äq.), MeOH/THF (10:1), 0°C , 1 h dann erneute Zugabe von NaBH_4 (5.0 Äq.), 1 h, 79% (*dr* >10:1).

Wie bereits in Abschnitt 3.2.5 (Seite 42) gezeigt, war die C-17-OH Methylierung des Alkohols **189** in Anwesenheit des Carbamats an C-1' nicht möglich. Damit war eine weitere Umsetzung des Fragments zu Archazolid F (**1**) gescheitert.

4.3.3 Kupplung des Nordfragments 165 mit vereinfachtem Südfragment 239

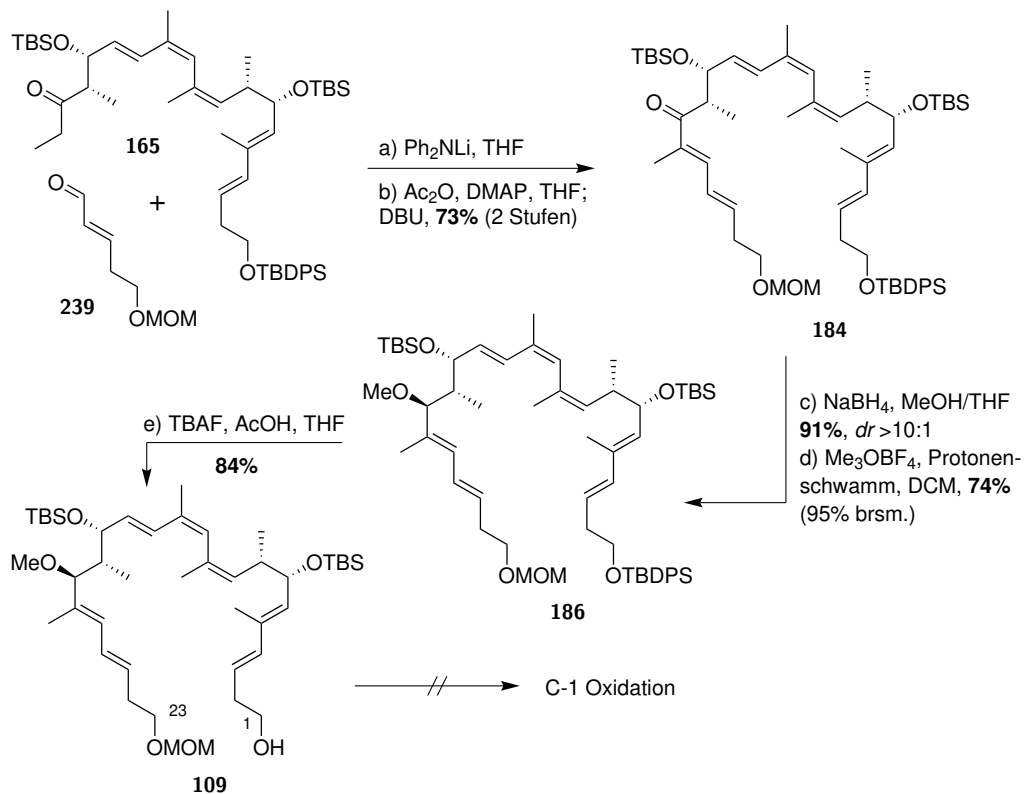
Da eine Änderung des Schutzgruppenkonzeptes notwendig war, wurde zwischenzeitlich mit einem vereinfachten Südfragment **239** die Synthese fortgeführt, um mögliche Schwierigkeiten in der weiteren Synthese ausfindig zu machen.



Schema 4.8. Synthese vereinfachter Südfragmente aus Dimethylglutaconsäure (**243**).

Reaktionsbedingungen: a) DIBALH, DCM, -78°C , 1.5 h, 0°C , 45 min; MnO₂, DCM, RT, ü.N., 42%; b) für R¹ = MOM: MOMCl, DIPEA, DCM, 0°C \rightarrow RT, 15 h, 30%; für R¹ = TBS: 2,6-Lutidin, TBSOTf, DCM, -78°C , 1 h, 50%; für R¹ = TES: 2,6-Lutidin, TESOTf, DCM, -78°C , 1 h, 71%; für R¹ = Piv: Pyridin, DMAP, PivCl, DCM, 0°C , 1 h, 42%.

Wie in Schema 4.8 gezeigt, konnte Fragment **239** in zwei Schritten aus Dimethylglutaconsäure (**243**) über den Aldehyd **244** gewonnen werden. Weiter konnten somit das Piv-, TES-, und TBS-geschützte Produkt **174**, **175** und **245** hergestellt werden.



Schema 4.9. Kupplung des Nordfragments 165 mit vereinfachtem Südfragment 239 mit anschließender Funktionalisierung zu 109.

Reaktionsbedingungen: a) Ph₂NLi (2.5 Äq.), **165**, THF, -78°C , 30 min dann -40°C , 30 min dann Zugabe Aldehyd **239** (1.25 Äq.) bei -78°C , 35 min, -40°C , 30 min 99%; b) DMAP (9.0 Äq.), Ac₂O (10.0 Äq.), THF, 0°C \rightarrow RT 50 min dann Zugabe DBU (20 Äq.), THF, RT, 5 h, 75% (73% über zwei Schritte); c) NaBH₄ (4.0 Äq.), MeOH/DCM (5:2), 0°C , 2 h dann erneute Zugabe von NaBH₄ (4.0 Äq.), 2 h dann erneute Zugabe von NaBH₄ (4.0 Äq.), 2 h dann erneute Zugabe von NaBH₄ (4.0 Äq.), 2 h dann erneute Zugabe von NaBH₄ (4.0 Äq.), 2 h dann erneute Zugabe von NaBH₄ (4.0 Äq.), 1 h, 91% (dr > 10:1); d) Me₃OBF₄, Protonenschwamm, DCM, 0°C , 2.5 h, 74% (95% brsm.); e) TBAF, AcOH, THF, 0°C \rightarrow RT, 32 h, 84%.

Wie in Schema 4.9 gezeigt konnte das vereinfachte Fragment **239** mit dem Nordfragment **165** in guter Ausbeute von 73% zum Enon **184** gekoppelt werden. Nach stereoselektiver Reduktion^[23] wurde der freie Alkohol in 67% (über zwei Stufen) zu **186** methyliert. Die anschließende selektive Entschützung von C-1 konnte unter milden Bedingungen mit TBAF/AcOH (1:1) durchgeführt werden und lieferte den freien Alkohol **109** in sehr guter Ausbeute (84%).^[150] Wie bereits in Abschnitt 3.2.6 (Seite 45) gezeigt, führte die Oxidation an C-1 zu einem labilen System, welches nicht isoliert werden konnte oder in Folgereaktionen (Entschützung an C-23) zur Zersetzung neigte. Daher wurde der Ansatz der Makrolaktonisierung zugunsten der beschriebenen Ringschlussmetathese verworfen.

4.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde unter Zuhilfenahme der in Kapitel 3 beschriebenen Methoden die erste Totalsynthese von Archazolid F (**1**) vorgestellt. Darüber hinaus wurde die Synthese der Fragmente **208**, **189** und **109**, die zur Entwicklung der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) synthetisiert wurden, beschrieben (siehe Abbildung 4.4).

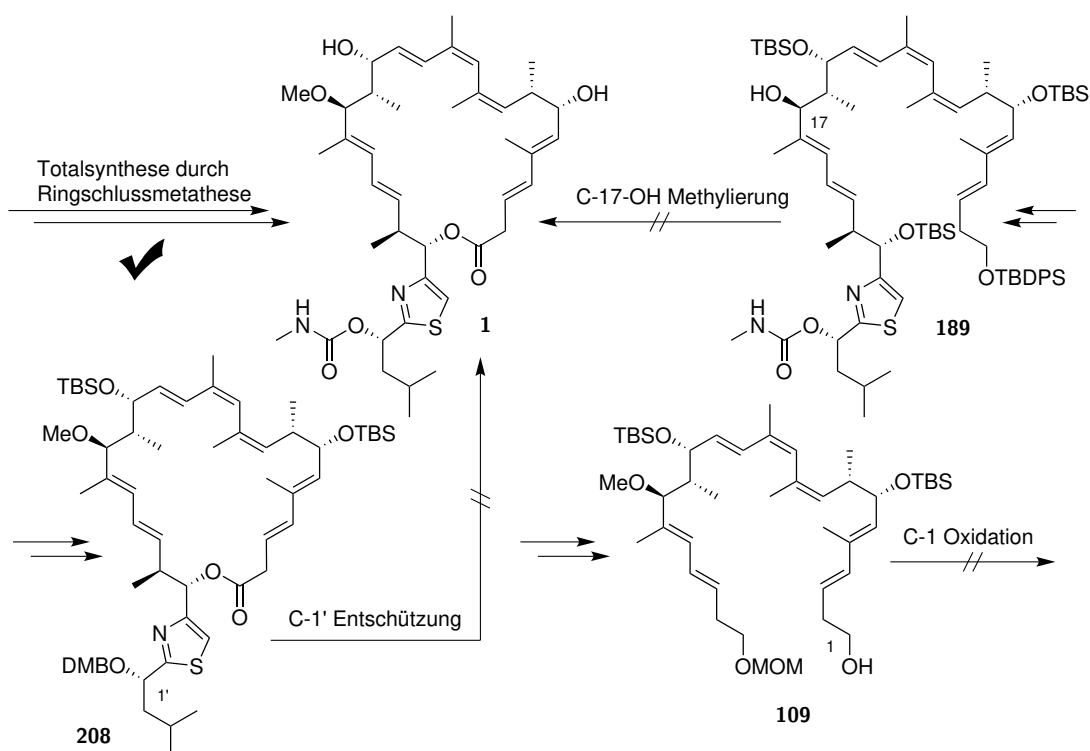


Abbildung 4.4. Übersicht über die in diesem Kapitel besprochenen Endstufen zur Synthese von Archazolid F (**1**).

Die Syntheseroute zu Archazolid F (**1**) eröffnete darüber hinaus den Zugang zu Archazolidstrukturanaloga wie sie im nächsten Kapitel beschrieben werden.

5 Synthese von Strukturanaloga

Die im vorherigen Kapitel beschriebene Totalsynthese von Archazolid F (**1**) erlaubte den Aufbau von Strukturanaloga durch die Ersetzung des Südfragments mit vereinfachten Fragmenten oder durch die Simplifizierung der Funktionalität. Innerhalb dieser Arbeit wurden die in Abbildung 5.1 gezeigten Verbindungen als interessante Strukturanaloga identifiziert. Durch die Synthese von Desmethylarchazolid F (**86**) sollte der Einfluss des Methylethers auf die biologische Aktivität untersucht werden. Zudem wird aktuell die Rolle des Derivats im Metabolismus von Archazolid F (**1**) diskutiert.* Das stark vereinfachte Archazolog F₁ (**207**) sollte den Einfluss der Thiazolseitenkette zeigen und zeitgleich durch diese drastische Vereinfachung den synthetischen Zugang vereinfachen. Da bekannt ist, dass im Metabolismus Laktone rasch geöffnet werden, sollte zudem Archazolog F₂ (**246**) als gegenüber dem Metabolismus stabileres Derivat von Archazolog F₁ (**207**) hergestellt werden.

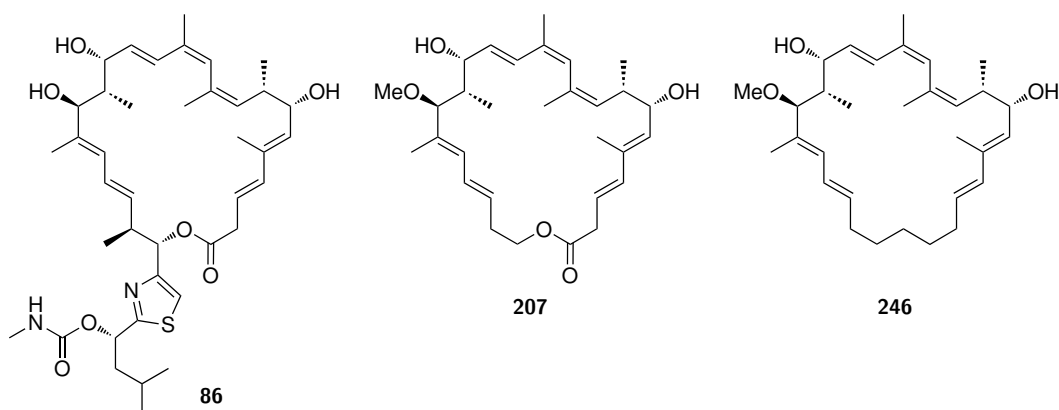


Abbildung 5.1. Übersicht über die in dieser Arbeit geplanten Strukturanaloga.

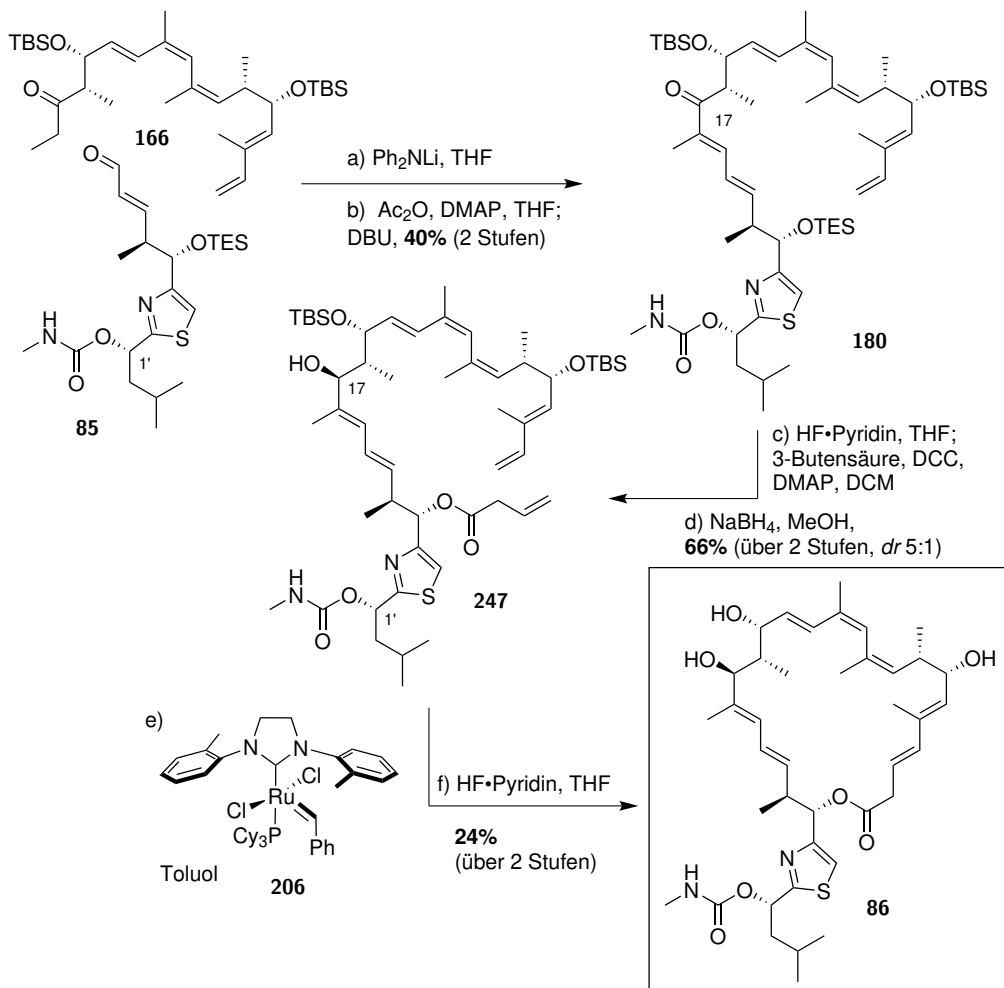
Im folgenden Kapitel wird die Totalsynthese von Desmethylarchazolid F (**86**) und Archazolog F₁ (**207**) gezeigt. Zudem werden die Untersuchungen zur Synthese von Archazolog F₂ (**246**) beschrieben.

5.1 Totalsynthese von Desmethylarchazolid F (**86**)

Die Synthese von Desmethylarchazolid F (**86**) konnte mit dem südlichen Thiazolfragment **85** verwirklicht werden (zur Synthese siehe Abschnitt 2.3 auf Seite 20). Da der C-17 Alkohol nicht methyliert werden sollte, konnte direkt mit der Carbamatgruppe an C-1' gearbeitet werden (siehe auch Abschnitt 3.2.5 auf Seite 42). Die Kupplung durch eine Aldolkondensation mit dem bereits beschriebenen Nordfragment **166** lieferte das Enon **180** in 40% Ausbeute über zwei Stufen. Da nun, im Gegensatz zur Totalsynthese von Archazolid F (**1**), der 3-Butensäureester vor der C-17 Reduktion eingeführt werden musste, wurde unter milden Bedingungen der TES-Ether gespalten und direkt ohne säulenchromatographische Trennung in den 3-Butensäureester unter Steglich Bedingungen überführt.^[136] Die anschließende stereoselektive Reduktion^[23]

*unveröffentlichte Ergebnisse

ergab den C-17 Alkohol **247** in guter Diastereoselektivität (*dr* 5:1) bei 66% Ausbeute über zwei Stufen. Die Ringschlussmetathese mit Katalysator **206**^[149] in Gegenwart des freien C-17 Alkohols und des C-1' Carbamats lieferte nach TBS-Entschützung und HPLC Trennung Desmethylarchazolid F (**86**) in 24% Ausbeute über zwei Stufen nach HPLC Trennung.



Schema 5.1. Synthese von Desmethylarchazolid F (**86**) durch Ringschlussmetathese.

Reaktionsbedingungen: a) Ph_2NLi (1.75 Äq.), **166**, THF, -78°C , 30 min dann -40°C , 30 min dann Zugabe Aldehyd **85** (1.3 Äq.) bei -78°C , 1 h; b) DMAP (10.0 Äq.), Ac_2O (9.0 Äq.), THF, RT, 30 min dann Zugabe DBU (35 Äq.), THF, RT, 17 h, 40% (über zwei Stufen); c) HF×Pyridin (70%), Pyridin, THF, 0°C , 45 min; DCM, 3-Butensäure, DCC, DMAP, 0°C , 25 min; d) NaBH_4 (4.0 Äq.), MeOH, 0°C , 1 h dann erneute Zugabe von NaBH_4 (4.0 Äq.), 15 min, 66% über zwei Stufen (*dr* 5:1); e) Toluol (0.75 mM), reflux, 30 min, dann Zugabe **206** (10 mol%), 2 h, dann erneute Zugabe von **206** (10 mol%), 2 h; f) HF×Pyridin (70%), Pyridin, THF, RT, 5.5 h, 24% (über 2 Stufen).

Durch diese Synthese konnte ein Zugang zu Desmethylarchazolid F (**86**) geschaffen werden, der gegenüber der Totalsynthese um drei Schritte kürzer ist und damit die Sequenz nach Synthese der beiden Hauptfragmente von neun auf sechs Schritte reduziert. Zeitgleich konnte die Synthese des Derivats die Reproduzierbarkeit der Syntheseschritte zu Archazolid F (**1**) bestätigen und die Möglichkeiten einer RCM in Anwesenheit freier Alkohole zeigen.

Ein weiterer, semisynthetischer, Zugang zu Desmethylarchazolid Derivaten soll in diesem Zuge kurz besprochen werden. Neben der totalsynthetischen Variante wurde zuvor eine Synthese durch die Methyletherspaltung von Archazolid A (**2**) zu Desmethylarchazolid A (**248**) untersucht (siehe Abbildung 5.2).

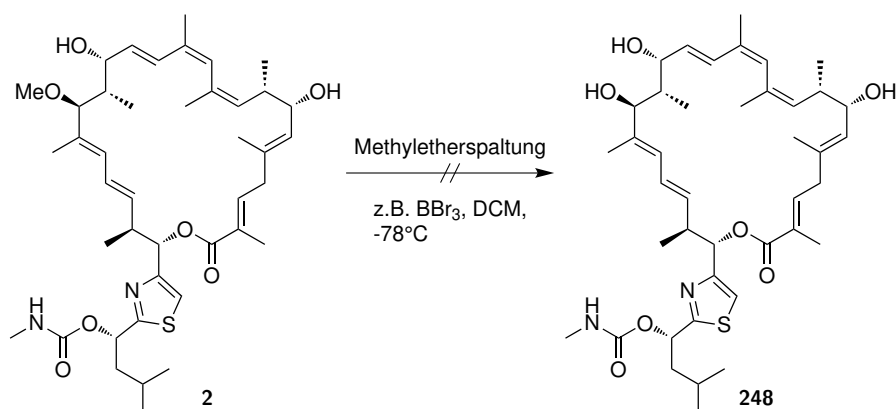
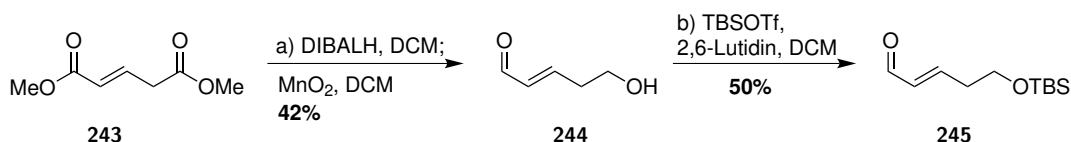


Abbildung 5.2. Semisynthese von Desmethylarchazolid A (248) durch O-Demethylierung.

Die Ergebnisse erster Versuche mit typischen Demethylierungsreagenzien wie BBr₃^[162] führten selbst bei niedrigen Temperaturen zur raschen Zersetzung von Archazolid A (2) innerhalb weniger Minuten. Eine Semisynthese von Desmethylderivaten wurde daher verworfen.

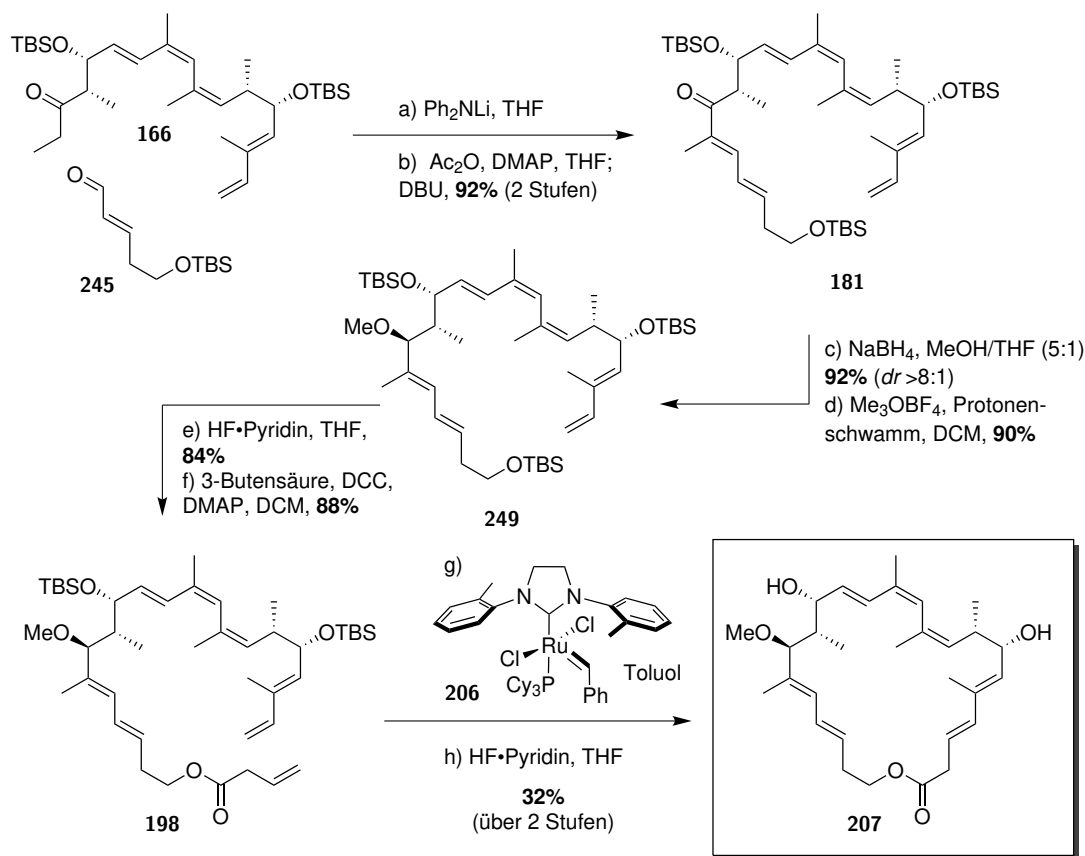
5.2 Totalsynthese von Archazolog F₁ (207)

Das zur Synthese benötigte und vereinfachte Südfragment konnte in zwei Schritten aus Dimethylglutaconsäure (243) synthetisiert werden. Wie in Schema 5.2 gezeigt, wurde dazu der Diester 243 komplett zum Diol reduziert und dann selektiv zum Aldehyd 244 durch MnO₂ oxidiert. Die anschließende TBS Schützung lieferte das gewünschte Südfragment 245 in zwei Stufen.



Schema 5.2. Synthese des vereinfachten Südfragments 245 aus Dimethylglutaconsäure (243).
Reaktionsbedingungen: a) DIBALH, DCM, -78 °C, 1.5 h, 0 °C, 45 min; MnO₂, DCM, RT, ü.N., 42%; b) 2,6-Lutidin, TBSOTf, DCM, -78 °C, 1 h, 50%.

Dieses Fragment wurde, wie in Schema 5.3 gezeigt, in ausgezeichneter Ausbeute mit dem nördlichen Fragment 166 über eine Aldolkondensation zu Enon 181 verknüpft. Die anschließende NaBH₄ Reduktion verlief in ebenfalls ausgezeichneter Ausbeute von 92% bei einem sehr guten Diastereomerenverhältnis. Die dann notwendige Methylierung konnte über Me₃OBF₄ und Protonenschwamm in 90% verwirklicht werden. Die anschließende selektive Entschützung der primären TBS-Gruppe an 249 wurde unter den gleichen milden Bedingungen durchgeführt wie die TES Entschützung an Fragment 180. Nach der siebenfachen Reaktionszeit konnte der freie Alkohol in 84% Ausbeute erhalten werden. Eine Entschützung der sekundären TBS-Gruppen konnte nicht beobachtet werden. Eine zuvor durchgeführte selektive Entschützung mit Camphersulfonsäure führte zur Zersetzung des Edukts. Nach der Entschützung konnte der 3-Butensäureester mit DCC/DMAP eingeführt werden. Die anschließende Ringschlussmetathese des erhaltenen Fragments 198 und TBS-Entschützung führte zu Archazolog F₁ (207) in 32% Ausbeute nach HPLC-Aufreinigung.

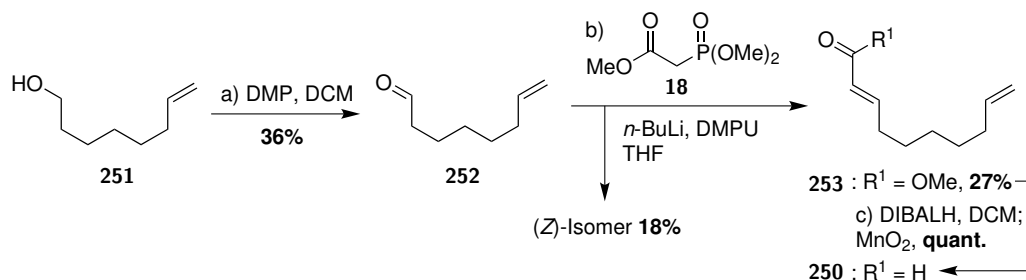

Schema 5.3. Synthese von Archazolog F₁ (**207**) durch Ringschlussmetathese.

Reaktionsbedingungen: a) Ph_2NLi (1.40 Äq.), **166**, THF, -78°C , 30 min dann -40°C , 30 min dann Zugabe Aldehyd **245** (1.2 Äq.) bei -78°C , 75 min; b) DMAP (10.0 Äq.), Ac_2O (9.0 Äq.), THF, RT, 45 min dann Zugabe DBU (35 Äq.), THF, RT, 17 h, **92%** (über zwei Stufen); c) NaBH_4 (4.0 Äq.), MeOH/THF (5:1), 0°C , 45 min dann erneute Zugabe von NaBH_4 (4.0 Äq.), 30 min dann erneute Zugabe von NaBH_4 (4.0 Äq.), 15 min **92%** (*dr* 8.2:1); d) Me_3OBF_4 , Protonenschwamm, 3 Å MS, DCM, 0°C , 2.75 h, **90%**; e) HF×Pyridin (70%), Pyridin, THF, 0°C , 5.5 h, **84%**; f) DCM, 3-Butensäure, DCC, DMAP, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min; **88%** g) Toluol (0.75 mM), reflux, 30 min, dann Zugabe **206** (10 mol%), 2 h, dann erneute Zugabe von **206** (10 mol%), 2 h; h) HF×Pyridin (70%), Pyridin, THF, RT, 20 h, **32%** (über 2 Stufen).

Vermutlich durch die Reduzierung der Komplexität (z.B. Carbamat, Thiazol) zeigten alle Reaktionen vor der RCM eine sehr gute bis ausgezeichnete Ausbeute. Archazolog F₁ (**207**) konnte damit in 18% aus dem nördlichen Fragment **166** synthetisiert werden. Damit konnte die Gesamtausbeute gegenüber Archazolid F (**1**) mehr als vervierfacht werden.

5.3 Beiträge zur Totalsynthese von Archazolog F₂ (**246**)

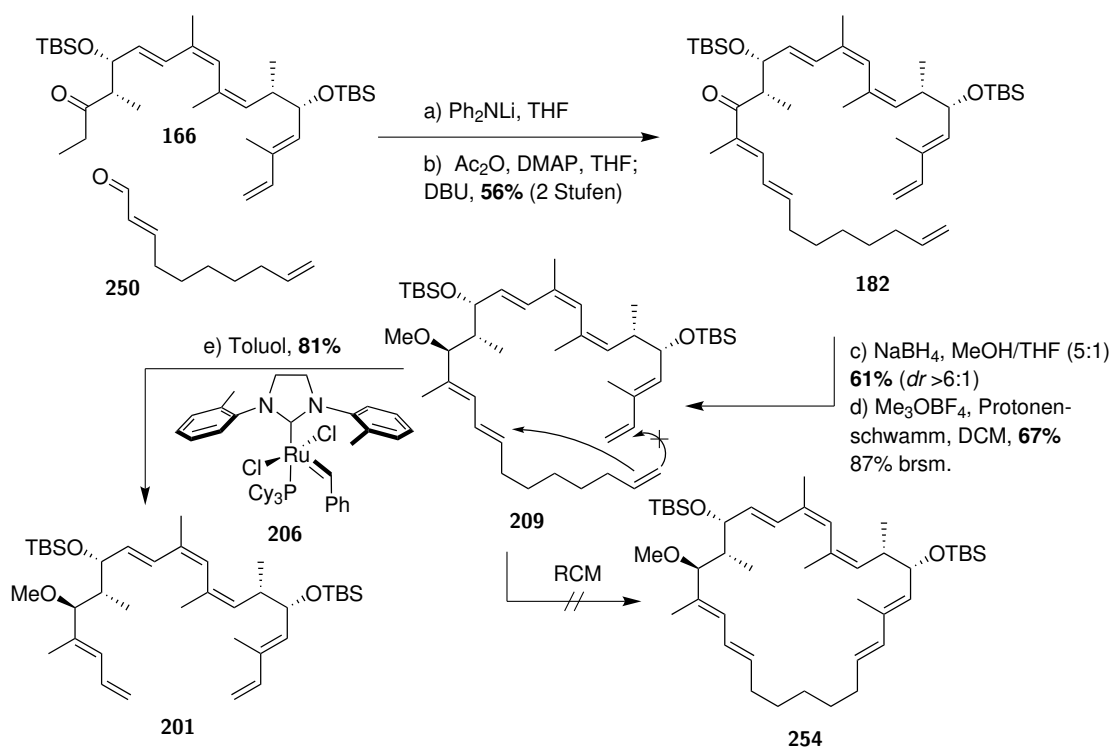
Eine weitere dramatische Vereinfachung des Südfragments führte zu **250**. Dieser Aldehyd konnte, wie in Schema 5.4 gezeigt, in drei Schritten aus dem kommerziell erhältlichen Alkohol **251** dargestellt werden. Nach DMP-Oxidation wird der flüchtige Aldehyd **252** in schlechter Ausbeute erhalten. Die darauf folgende HWE-Reaktion mit Phosphonat **18** führt überraschenderweise bei ebenfalls schlechter Ausbeute ebenso zum (*Z*)-Isomer des gewünschten Produkts **253** in einem Verhältnis von 3:2. Die beiden Isomere konnten säulenchromatographisch getrennt werden und das *E*-Isomer in das Südfragment **250** durch eine formale Reduktion in quantitativen Ausbeuten überführt werden. Ein alternativer Zugang zu **250** wurde trotz der schlechten Ausbeuten nicht untersucht, da die Synthese mit diesem Fragment nicht zu Ende geführt werden konnte (*vide infra*).



Schema 5.4. Synthese des vereinfachten Südfragments **250** aus Alkohol **251**.

Reaktionsbedingungen: a) DMP (1.0 Äq.), DCM, RT, 3 h dann erneute Zugabe von DMP (0.3 Äq.), 2 h, **36%**; b) **18**, *n*-BuLi, DMPU, THF, 0 °C, 30 min dann Zugabe Aldehyd **252** bei -78 °C, 1.5 h, 0 °C, 30 min, **27%** sowie **18%** des (*Z*)-Isomers; c) DIBALH, DCM, -78 °C, 40 min; MnO₂, DCM, ü.N., **quant.**

Anschließend wurde, wie in Schema 5.5 gezeigt, der erhaltene Aldehyd **250** mit dem Nordfragment **166** über die Aldolkondensation verknüpft. Das Enon **182** konnte in 56% Ausbeute erhalten werden. Analog zur Synthese von Archazolog F₁ (**207**) wurde das Keton stereoselektiv reduziert, um dann unter den gleichen Bedingungen zu **209** methyliert zu werden.



Schema 5.5. Gescheiterte Syntheseroute von Archazolog F₂ (**246**) führt zu **201**.

Reaktionsbedingungen: a) Ph₂NLi (2.50 Äq.), **166**, THF, -78 °C, 30 min dann -40 °C, 30 min dann Zugabe Aldehyd **250** (1.5 Äq.) bei -78 °C, 40 min, -40 °C, 10 min; b) DMAP (10.0 Äq.), Ac₂O (9.0 Äq.), THF, 0 °C → RT, 40 min dann Zugabe DBU (35 Äq.), RT, 18 h, **56%** (über zwei Stufen); c) NaBH₄ (4.0 Äq.), MeOH/THF (9:1), 0 °C, 1 h **61%** (*dr* 6:1); d) Me₃OBF₄, Protonenschwamm, DCM, 0 °C, 3 h, **67%** (87% brsm.); e) Toluol (0.75 mM), reflux, 30 min, dann Zugabe **206** (10 mol%), 2 h, dann erneute Zugabe von **206** (10 mol%), 2 h, **81%**.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.7 (auf Seite 48) gezeigt, konnte jedoch bei der folgenden Ringschlussmetathese das gewünschte Produkt **254** nicht isoliert werden. Durch die höhere Flexibilität des Alkangerüsts kam es zur Bildung von Produkt **201** in über 80% Ausbeute. Da die Bildung des Nebenprodukts **201** vermutlich nicht

vom Typ des Katalysators und der Reaktionsbedingungen abhängt, sondern lediglich durch die veränderte Konformation zustande kommt, wurde von weiteren Versuche zur Ringschlussmetathese von **209** abgesehen.

5.4 Zusammenfassung

Aufbauend auf die modulare Totalsynthese von Archazolid F (**1**) konnten in dieser Arbeit zwei neue Archazolidstrukturanaloga synthetisiert werden. Im Zusammenhang mit der gescheiterten Synthese von Archazolog F₂ (**246**) konnte somit eine Grundlage zu Möglichkeiten und Grenzen dieser Synthesestrategie geschaffen werden.

Tabelle 5.1: Vergleich der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) mit der Synthese der Strukturanaloga.

	Archazolid F (1)	Desmethylarchazolid F (86)	Archazolog F ₁ (207)	Archazolog F ₂ (246)
Längste lineare Sequenz	25 Stufen	22 Stufen	24 Stufen	×
Gesamtausbeute	1.1%	1.7%	4.9%	×
durchschnittliche Ausbeute	84%	83%	88%	×
Gesamtstufen	34 Stufen	31 Stufen	28 Stufen	×

Wie aus Tabelle 5.1 hervorgeht konnte bei der Synthese der Strukturanaloga sowohl die Anzahl der Schritte (längste lineare Sequenz) als auch die Anzahl der Gesamtstufen verringert werden. Zudem konnte eine insgesamt höhere Ausbeute erzielt werden. Während Desmethylarchazolid F (**86**) nur geringfügig besser zugänglich ist, konnten bei der Synthese von Archazolog F₁ (**207**) die Gesamtstufen um sechs Syntheseschritte verkürzt werden. Darüber hinaus konnte eine Gesamtausbeute von 4.9% erreicht werden.

6 Derivatisierung von Archazolid A (2) und Archazolid B (3)

Um die Möglichkeit der Isomerisierung von Archazolid B (3) zu Archazolid F (1) zu untersuchen, wurde zuerst der bisher unbekannte biosynthetische Aufbau der Archazolide mit in der Literatur ähnlichen Systemen verglichen.^[18] Das Grundgerüst von Polyketiden wird durch die sukzessive Kettenverlängerung einer Startereinheit erreicht. Die biosynthetischen Intermediate werden dabei durch eine Malonyl-CoA **255** oder Methylmalonyl-CoA Einheit **256** jeweils nach Decarboxylierung um eine C-2 (resp. C-2-Methyl-) Einheit verlängert und anschließend funktionalisiert.^[163] Üblicherweise kann bei der Funktionalisierung eine Reduktion zum Alkohol und/oder eine Eliminierung zum α,β -ungesättigten Enon stattfinden. Die entstehende Doppelbindung findet sich daher zwischen den Acetateinheiten. Folgt man diesem Muster erkennt man, dass zur Biosynthese der Archazolide eine Doppelbindungsmigration stattfinden muss. Wie in Abbildung 6.1 dargestellt, kann bei Archazolid A (2) durch den wahrscheinlichen Aufbau aus Malonyl-CoA **255** und Methylmalonyl-CoA **256** die Struktur **257** als hypothetischer Vorläufer der Archazolide entworfen werden, der in dieser Art ausdrücklich *nicht* existieren muss und nur zur Illustration der Doppelbindungsmigration dargestellt ist. Die Methylgruppen an C-2, C-8, C-10, C-12, C-16, C-18 und C-22 können entweder durch Kettenverlängerung mit Methylmalonyl-CoA **256** oder durch Kettenverlängerung mit Malonyl-CoA **255** und anschließender Methylierung durch SAM installiert werden. Die Methylgruppe an C-5 kann durch eine β -Verzweigung erklärt werden.^[164]

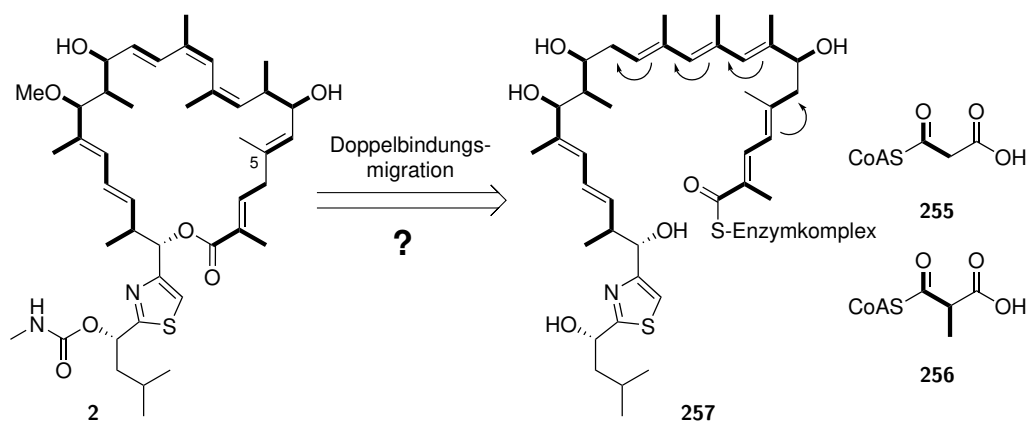


Abbildung 6.1. Biosynthetische Analyse der Struktur von Archazolid A (2).

Ob die Doppelbindungsmigration innerhalb der Totalsynthese der Archazolide konsekutiv abläuft oder sukzessive nach Einbau der jeweiligen Acetateinheit oder nach einem anderen Muster ist unbekannt. Ein literaturbekanntes Beispiel für eine Doppelbindungsmigration ist der biosynthetische Aufbau von Rhizoxin D (**258**) (siehe Abbildung 6.2). Nach Bildung des Intermediats **I**, welches bereits die geshiftete Doppelbindung an C-11 durch eine β,γ Dehydratisierung trägt, findet eine Kettenverlängerung zu **II** statt.

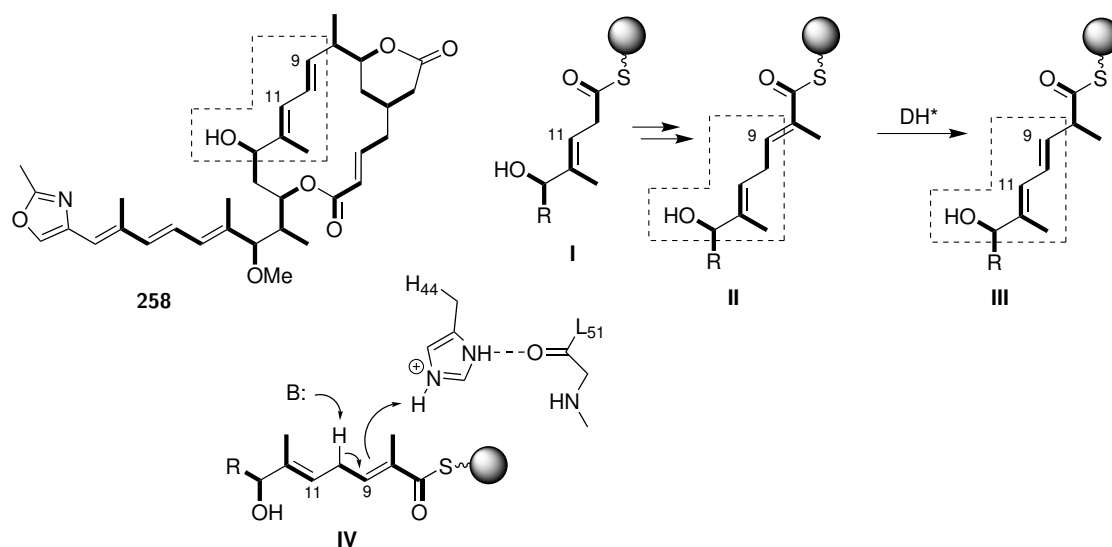


Abbildung 6.2. Doppelbindungsmigration bei der Biosynthese von Rhizoxin D (258).

Erst dann folgt die durch das DH* Modul vermittelte zweite Isomerisierung zum 9,11-Dien III. Die Autorinnen und Autoren postulieren dabei einen Mechanismus wie in IV gezeigt. Eine noch unbekannte Base deprotoniert in γ -Position, während Histidin als Protonendonator wirkt.^[165] Dieser Mechanismus wurde ebenso bei der Biosynthese von Corallopyronin A postuliert.^[166]

Betrachtet man nun die Struktur von Archazolid B (3) und Archazolid F (1) aus diesem biosynthetischen Aspekt heraus folgt, dass Archazolid F (1) aus Archazolid B (3) durch Doppelbindungsmigration einer gleichen (bisher unbekannt) Stammverbindung während der Biosynthese entsteht.

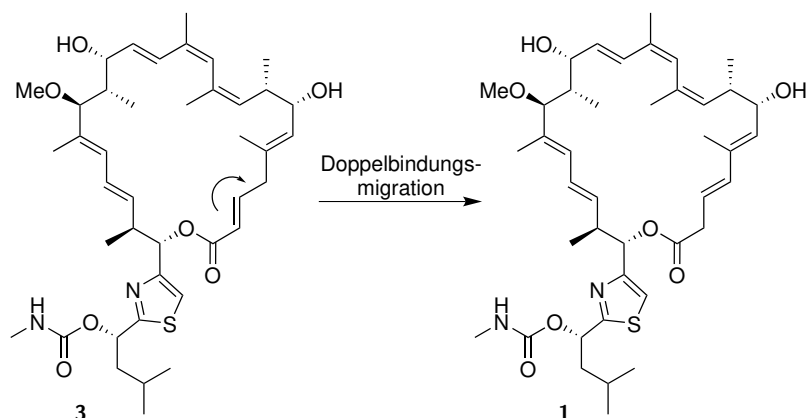


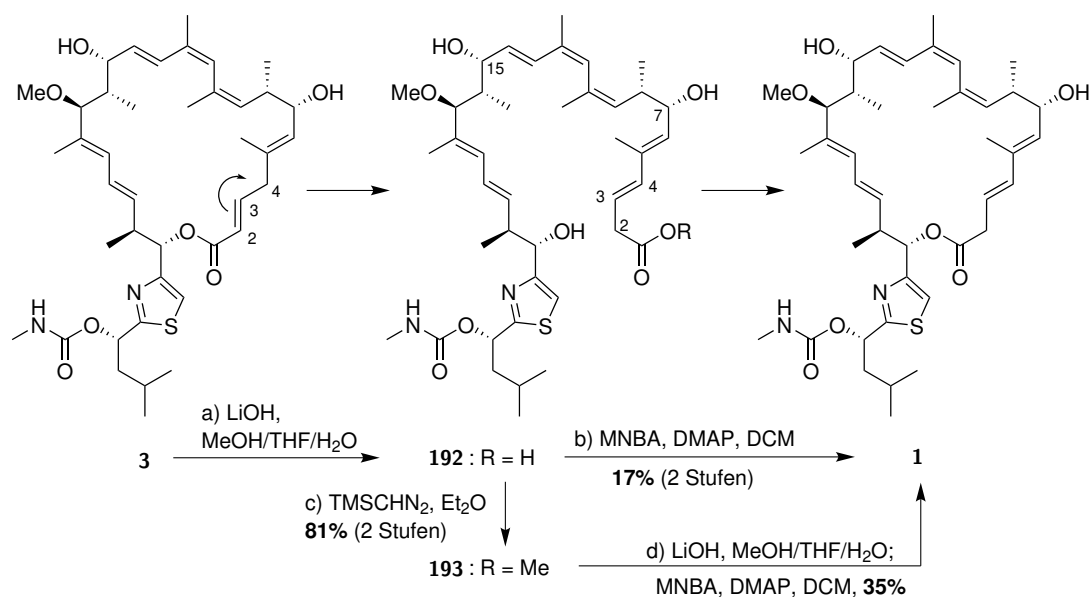
Abbildung 6.3. Doppelbindungsmigration von Archazolid B (3) führt zu Archazolid F (1).

Im folgenden Kapitel soll gezeigt werden, wie Archazolid F (1) durch Isomerisierung von Archazolid B (3) dargestellt und somit ein biomimetischer Zugang zum Naturstoff geschaffen werden kann (siehe Abbildung 6.3).

6.1 Biomimetische Synthese von Archazolid F (1)

Wie bereits in Abschnitt 3.2.6 (Seite 45) gezeigt, konnte Archazolid F (1) durch Ringöffnung und Makrolaktonisierung von Archazolid B (3) dargestellt werden (siehe Schema 6.1). In Übereinstimmung mit bisherigen

Versuchen^[21] unter Einbeziehung ähnlicher Systeme^[167] findet eine Doppelbindungsisomerisierung bei der Ringöffnung des Makrolaktons statt. Die seco-Säure kann dann unter Shiina Bedingungen^[131] zu Archazolid F (**1**) geschlossen werden.



Schema 6.1. Überführung von Archazolid B (**3**) zu Archazolid F (**1**) durch eine Makrolaktonisierung. Reaktionsbedingungen: a) LiOH (30.0 Äq.), THF/MeOH/H₂O (2:2:1), RT, 1 h; b) MNBA, DMAP, 4 Å MS, DCM, RT, Zugabe der Säure **192** über 20 h, **17%** über 2 Stufen; c) TMSCHN₂, Et₂O/MeOH (2:1), 0 °C, 15 min, **81%** über zwei Stufen; d) LiOH (30.0 Äq.), THF/MeOH/H₂O (2:2:1), RT, 1 h; MNBA, DMAP, 3 Å MS DCM, RT, Zugabe der Säure **192** über 15 h, **35%**.

Diese kurze Sequenz lieferte Archazolid F (**1**) in 17% Ausbeute (bzw. 28% über den Methyl ester **193**). Im folgenden wurde eine direkte Umsetzung von Archazolid B (**3**) zu Archazolid F (**1**) in einem Schritt untersucht. Die von Hertweck *et al.* gezeigte biosynthetische Doppelbindungsmigration bei Rhizoxin D (**258**) führte zu der Hypothese einer basenvermittelten Doppelbindungsmigration, die ohne Öffnung des Makrozyklus stattfinden sollte. Durch HPLC-Analyse war es möglich das Verhältnis Archazolid B (**3**) zu Archazolid F (**1**) selbst bei einer Ansatzgröße von 0.1 mg (13.8 nmol) zuverlässig zu bestimmen.

Tabelle 6.1: Direkte Umsetzung von Archazolid B (**3**) zu Archazolid F (**1**) mithilfe von Metallbasen. [a]: Verhältnis der Archazolide wurde über HPLC bestimmt.

Eintrag	Base (Äq.)	Bedingungen	1 [%] ^[a]	3 [%] ^[a]
1	LDA (5)	RT, 2 h	4	96
2	<i>n</i> -BuLi (5)	RT, 2 h	<1	99
3	KHMDS (5)	RT, 2 h	3	97
4	LDA (5)	-78 °C, 2 h	<1	99
5	<i>n</i> -BuLi (5)	-78 °C, 2 h	-	100
6	LDA (5)	RT, 20 h	1	99
7	LDA (10)	RT, 20 h	2	98

Durch die vermutlich geringe Acidität des zu deprotonierenden C-4 Protons wurde zuerst die Umsetzung mit starken Metallbasen untersucht. Wie aus Tabelle 6.1 zu entnehmen, konnten nur geringe Mengen von Archazolid F (**1**) identifiziert werden. Es zeigte sich, dass unabhängig von der Art der Base (LDA Eintrag 1;

n-BuLi Eintrag 2; KHMDS Eintrag 3), der Temperatur (vgl. Eintrag 1 mit 4 und 2 mit 5), der Reaktionszeit (vgl. Eintrag 1 mit 6) und der Äquivalente (vgl. Eintrag 6 mit 7) kein oder nur wenig Produkt erhalten werden konnte.

Daher wurden nun, angelehnt an den biosynthetischen Betrachtungen, Aminbasen untersucht. Das bei der Doppelbindungsmigration von Rhizoxin D (258) beteiligte Histidin zeigt ähnlich zu den Metallbasen einen geringen Umsatz (Tabelle 6.2, Eintrag 1). In der Literatur sind Dekonjugationen von α,β -ungesättigten Estern mit DBU beschrieben.^[168–172] Der Einsatz von DBU (10 Äq., Eintrag 2) zeigte nach 20 Stunden Reaktionszeit einen Umsatz von 95% zu Archazolid F (1).

Tabelle 6.2: Direkte Umsetzung von Archazolid B (3) zu Archazolid F (1) mit Aminbasen. [a]: Verhältnis der Archazolide wurde über HPLC bestimmt.

Eintrag	Base (Äq.)	Bedingungen	1 [%] ^[a]	3 [%] ^[a]
1	Histidin (5)	RT, 20 h	1	99
2	DBU (10)	RT, 20 h	95	5
3	DBU (1)	RT, 20 h	68	32
4	DBU (0.25)	RT, 20 h	4	96
5	DBU (0.10)	RT, 9 d	97	3

Weitere Untersuchungen zeigten, dass eine Verringerung der Äquivalente an DBU mit einer verlängerten Reaktionszeit einhergeht. Beim Einsatz von 1.0 Äq. (resp. 0.25 Äq.) (Eintrag 3 und 4) wurde ein Umsatz von 68% (resp. 4%) nach 20 Stunden beobachtet. Dagegen zeigte der Einsatz von 0.10 Äq. über 9 Tage einen nahezu quantitativen Umsatz (97%), was einen katalytischen Mechanismus unterstreicht. In Abbildung 6.4 ist zur Veranschaulichung die HPLC-Analyse der Umsetzung von Archazolid B (3) mit drei verschiedenen DBU Konzentrationen gezeigt.

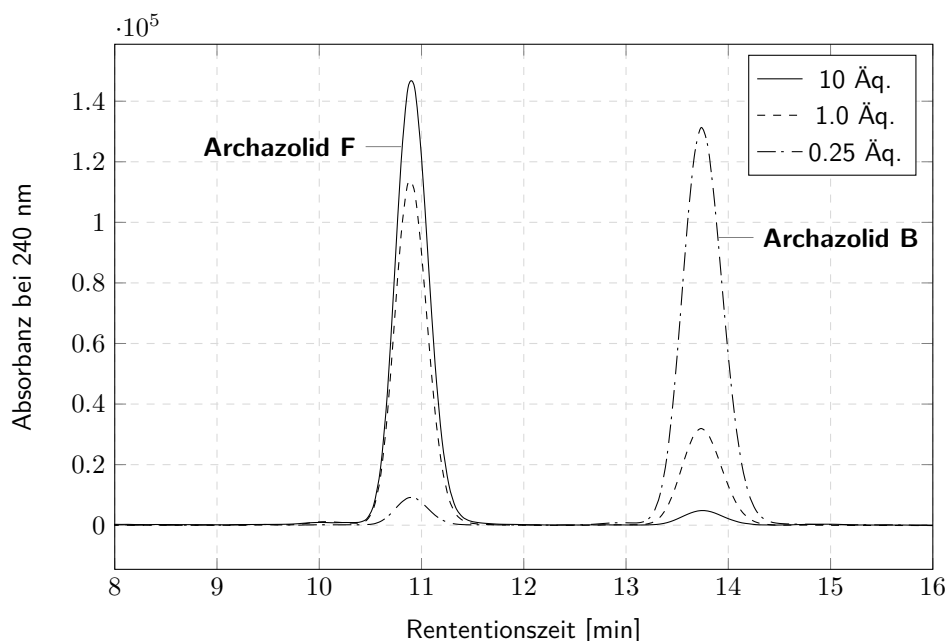
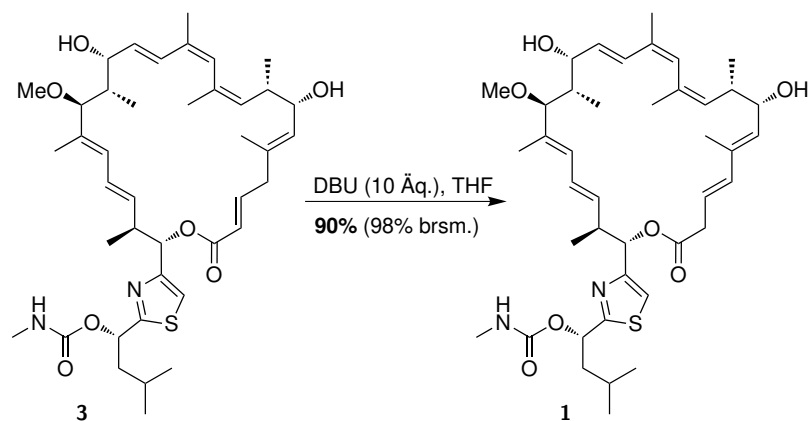


Abbildung 6.4. HPLC Analyse nach der Umsetzung von Archazolid B (3) zu Archazolid F (1) mit DBU in THF über 20 Stunden.

Nach Evaluation dieser Isomerisierung konnte in einem größeren Maßstab (5 mg) die Überführung von Archazolid B (**3**) zu Archazolid F (**1**) gezeigt werden. Bei der Umsetzung mit 10 Äquivalenten DBU über 20 Stunden konnte Archazolid F (**1**) in 90% Ausbeute gewonnen werden. Daneben wurde Archazolid B (**3**) in 8% Ausbeute zurückerhalten (siehe Schema 6.2). Damit konnten auch die durch HPLC-Messungen berechneten Ausbeuten in Tabelle 6.2 bestätigt werden.



Schema 6.2. DBU medierte Überführung von Archazolid B (**3**) in Archazolid F (**1**).
Reaktionsbedingungen: DBU (10.0 Äq), THF, RT, 20 h, **90%** (98% brsm.)

Es konnte damit gezeigt werden, dass Archazolid F (**1**) in einer biomimetischen und organokatalytischen Isomerisierungsreaktion direkt aus Archazolid B (**3**) in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden konnte.

6.2 Kinetische Analyse der DBU katalysierten Doppelbindungs migration

Für einen tieferen Einblick in die kinetischen Abläufe und zur Identifizierung möglicher Intermediate, wurde diese Umsetzung durch zeitaufgelöste NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei wurde in deuteriertem THF die Umsetzung von Archazolid B (3) zu Archazolid F (1) mit 1.5 Äquivalenten DBU untersucht und im Abstand von ungefähr 20 Minuten im Zeitraum über 12 Stunden das Verhältnis von Archazolid B (3) zu Archazolid F (1) durch ^1H -NMR Analyse ermittelt. Bei den Messungen konnten insgesamt neun isolierte Signale eindeutig zu entweder Archazolid B (3) oder Archazolid F (1) zugeordnet werden, deren Integrale zur Ermittlung des Verhältnisses eingesetzt wurden (siehe dazu 8.7 auf Seite 237). Neben den beiden Archazoliden und DBU konnte kein Intermediat oder Nebenprodukt identifiziert werden. Abbildung 6.5 zeigt einen Ausschnitt aus diesen Messungen.

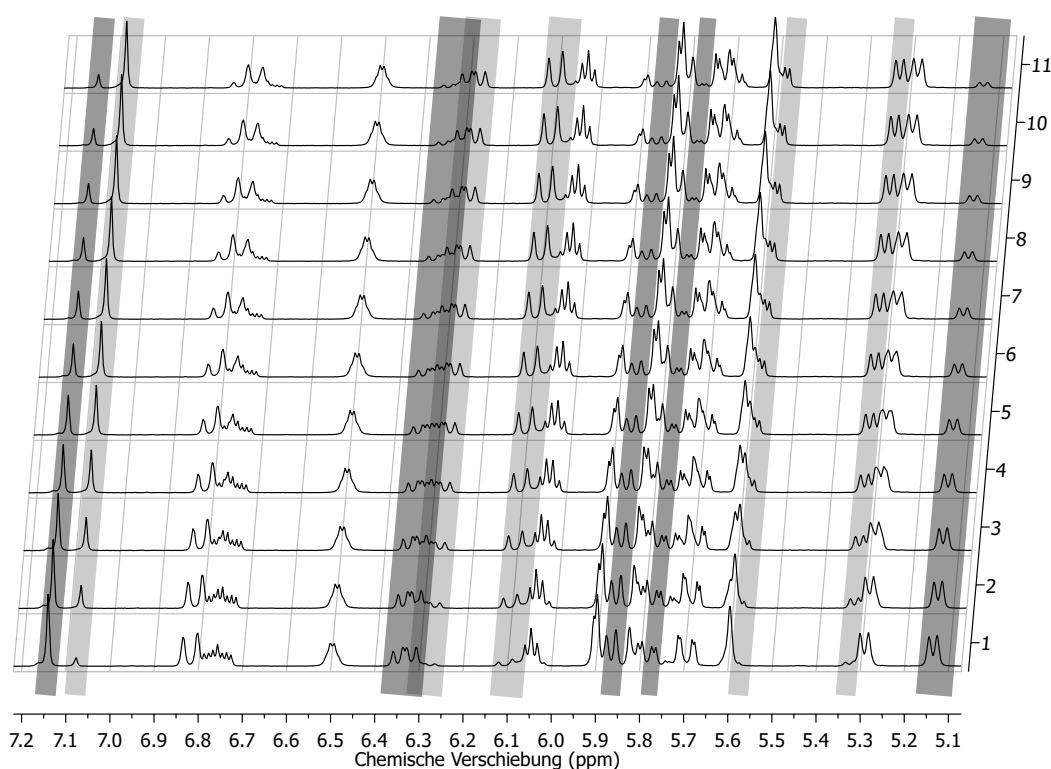
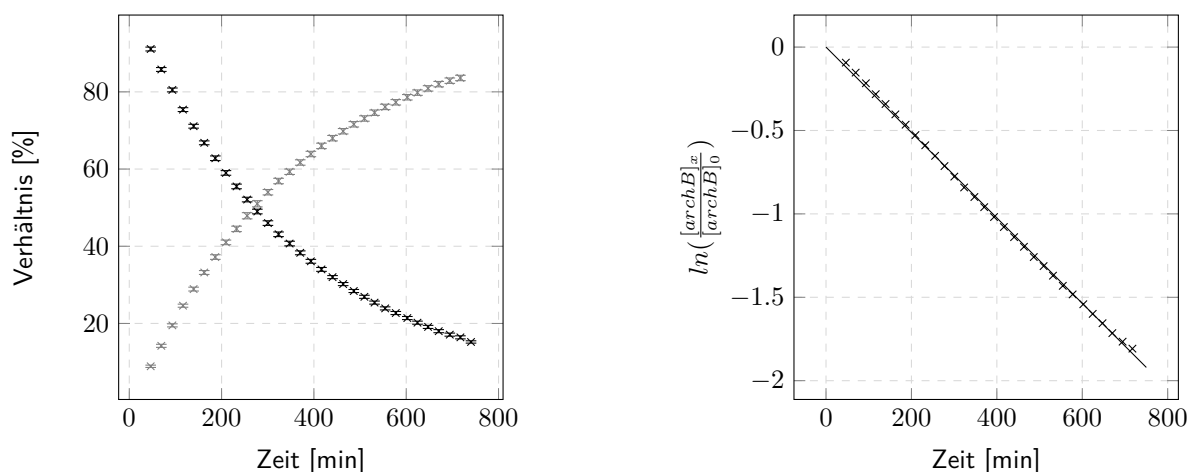


Abbildung 6.5. Zeitaufgelöste NMR-Studien: Signale von Archazolid B (3) sind schwarz hinterlegt, Signale von Archazolid F (1) grau. Nicht markierte Signale sind Überlagerungen beider Archazolide. Zeitachse in Stunden.

Wie in Abbildung 6.6 gezeigt, folgt die Reaktion einer exponentiellen Kinetik. Dies lässt auf eine Reaktion (pseudo-)erster Ordnung oder eine Gleichgewichtsreaktion schließen. Im Falle einer Gleichgewichtsreaktion wäre die berechnete Gleichgewichtskonzentration von Archazolid B (3) bei 0%, daher kann eine Reaktion (pseudo-)erster Ordnung angenommen werden.



(a) Kinetik der Umsetzung von Archazolid B (3) zu F (1).

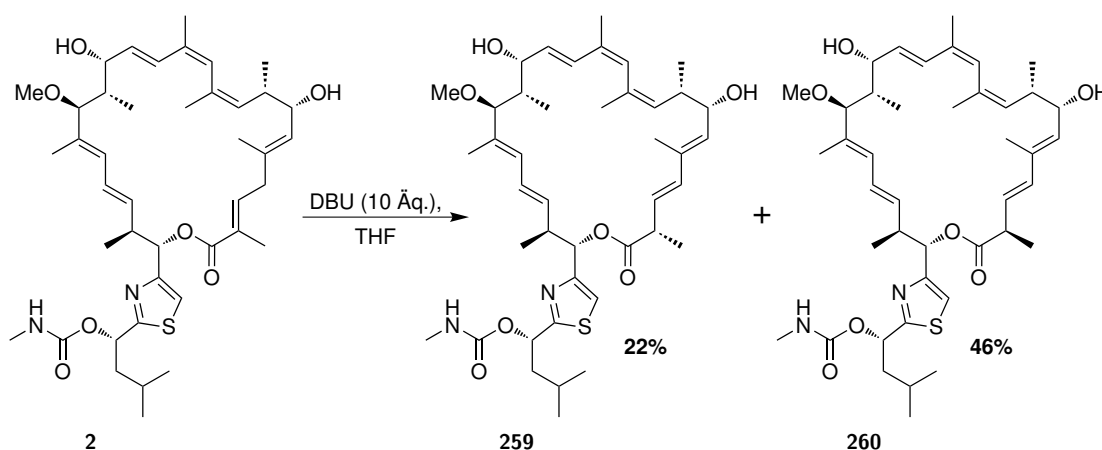
(b) Lineare Regression von $\ln\left(\frac{[\text{archB}]_x}{[\text{archB}]_0}\right)$ mit $k = -2.56 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.

Abbildung 6.6. Kinetische Analyse der DBU-medierte Doppelbindungsmigration.

Die Halbwertszeit von Archazolid B (3) in Anwesenheit von 1.5 Äquivalente DBU beträgt $t_{1/2} = 271$ min und ein voller Umsatz wird nach 30 Stunden erwartet. Die kinetischen Daten unterstreichen ebenfalls den katalytischen Charakter der Reaktion. Der Umsatz zu Archazolid F (1) ist nicht abhängig von der DBU Konzentration (da Reaktion erster Ordnung), wengleich durch eine geringere Konzentration an DBU eine längere Reaktionszeit notwendig ist.

6.3 Synthese von *iso*-Archazolid A₁ (259) und A₂ (260)

Analog zur Derivatisierung von Archazolid B (3) zu Archazolid F (1) sollten durch die Umsetzung von Archazolid A (2) zwei neue, bisher unbekannte Derivate synthetisiert werden. Es zeigte sich, dass bei der Synthese von *iso*-Archazolid A₁ (259) und A₂ (260) längere Reaktionszeiten notwendig waren und zeitgleich kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte (siehe Schema 6.3).



Schema 6.3. Synthese von *iso*-Archazolid A₁ (259) und A₂ (260).
Reaktionsbedingungen: DBU (10.0 Äq), THF, RT, 40 h, 259: 22%, 260: 46%, 2: 13%.

Bei der Synthese wurde ein Diastereomerenverhältnis von 1:2:1 (A_1 zu A_2) bestimmt. Die HPLC-Analyse des Gemisches zeigt einen großen Unterschied in den Retentionszeiten der *iso*-Archazolide (siehe Abbildung 6.7). Dies lässt auf eine Konformationsänderung des Makrozyklus schließen.

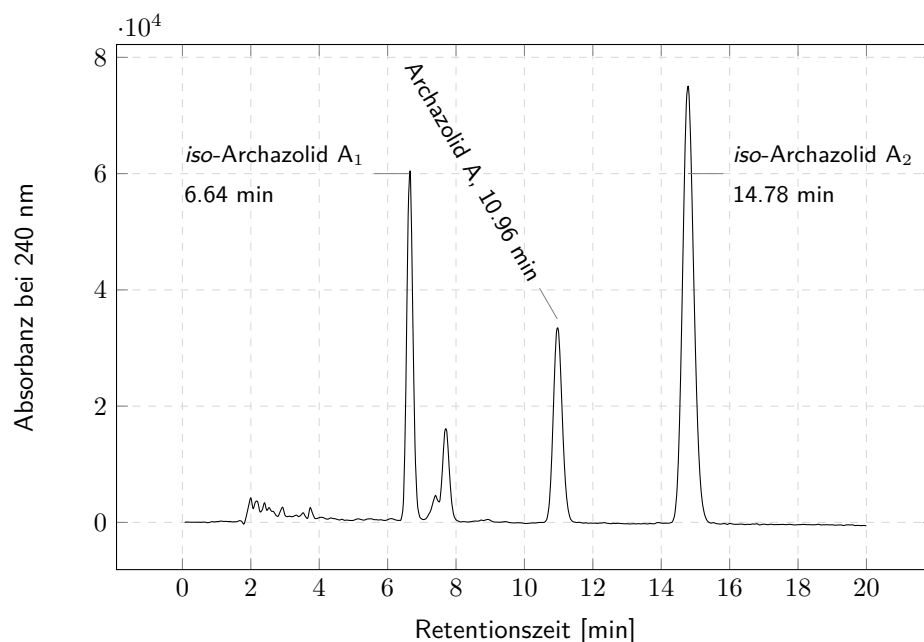


Abbildung 6.7. HPLC Analyse der Isomerisierung von Archazolid A (2) zu *iso*-Archazolid A_1 (259) und *iso*-Archazolid A_2 (260).

Diese Konformationsänderung kann in Übereinstimmung mit den NOE-Daten der beiden Derivate gebracht werden. Es wurde für beide Isomere ein identischer NOE-Signalsatz der C-2–C-5 Region beobachtet. Daraus folgt, dass unabhängig vom Stereozentrum an C-2 die Konformation in dieser Region identisch ist. Das führt zu einer zwingenden Konformationsänderung des gesamten Rings (siehe Abbildung 6.8). Dies zeigte sich auch bei den $^1\text{H-NMR}$ Daten, die im Vergleich der einzelnen Signale die größte Differenz (bis 0.35 ppm zwischen den beiden Derivaten) in der Region C-13–C-17 zeigen.

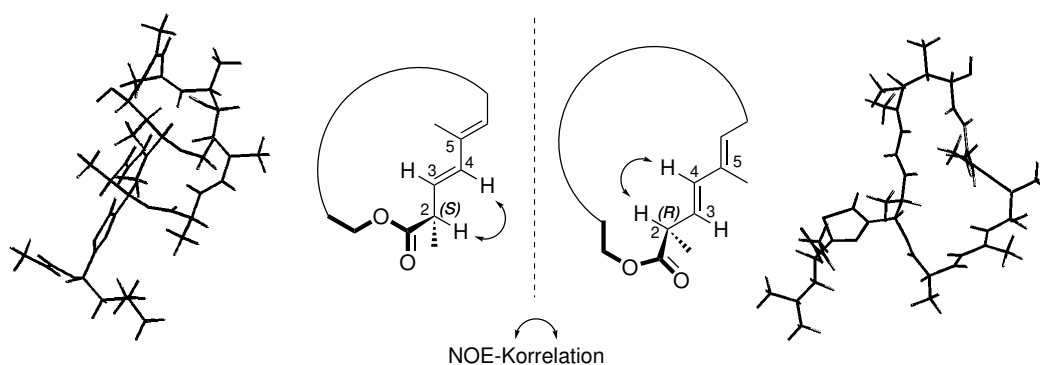


Abbildung 6.8. NOESY Korrelationen zeigen eine identische Konformation der C-2–C-5 Region. Dies führt zu einer Konformationsänderung des Ringes.

Aufbauend auf diese Hypothese wurden durch Molekülmodellierung die räumlichen Abstände einzelner Protonen berechnet, die mit den experimentellen NOE-Signalen verglichen werden konnten (die Berechnung

der Daten und die Auswertung ist in Abschnitt 8.8 zu finden). Wie in Abbildung 6.9 gezeigt, konnten so mehrere charakteristische NOE-Korrelationen der beiden Epimere berechnet und experimentell bestätigt werden. Insbesondere die NOE-Korrelationen von C-15-H und Me-22 zu den Nachbarprotonen zeigten für das jeweilige Isomer charakteristische Signale, was wiederum die Hypothese einer prinzipiell anderen Ringkonformation der beiden Derivate stützt. Exemplarisch dafür sind die NOE-Interaktionen von C-15-H in Abbildung 6.10 dargestellt.

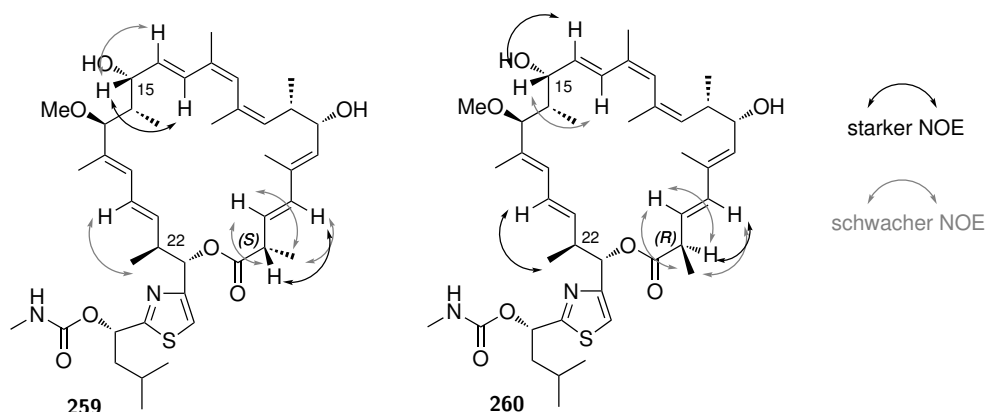


Abbildung 6.9. Charakteristische NOESY Korrelationen von *iso*-Archazolid A₁ (259) und *iso*-Archazolid A₂ (260) führten zur Bestimmung des C-2 Stereozentrums.

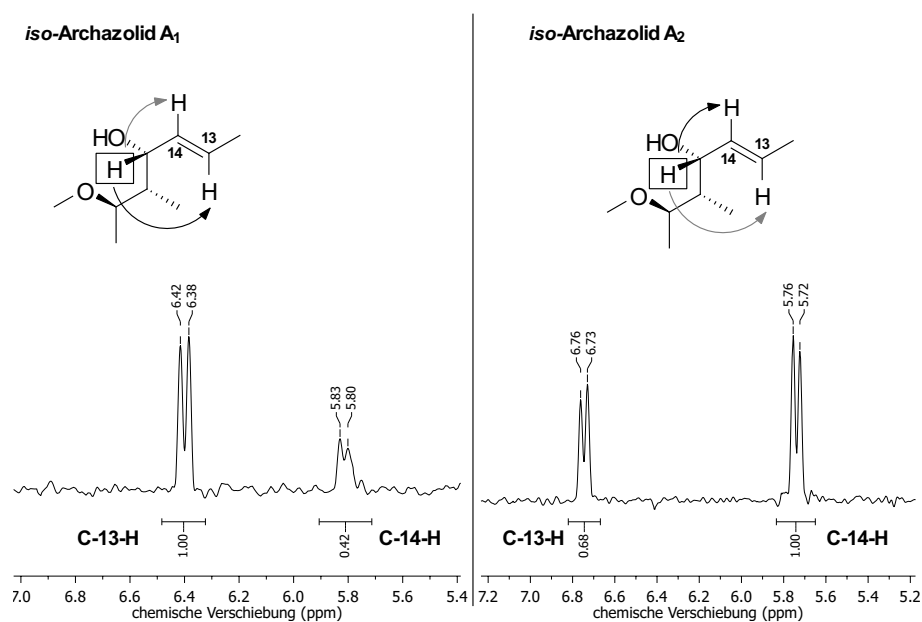


Abbildung 6.10. Vergleich der NOE Interaktionen von C-15-H. Ausgekoppelte Spuren der C-15-H Signale (für A₁ bei 4.11 ppm, für A₂ bei 4.46 ppm) des 2D-NOE Spektrums zeigen unterschiedlich starke, reziproke NOE-Interaktionen gegenüber C-14-H und C-13-H.

Bei NMR-Langzeitmessungen konnte zudem eine Isomerisierung und damit ein Gleichgewicht zwischen den beiden Epimeren beobachtet werden. Bei der Lagerung der Naturstoffderivate bei -22°C trat diese Isomerisierung nicht auf.

6.4 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass Archazolid B (3) in Archazolid F (1) durch Ringöffnung und anschließender Makrolaktonisierung überführt werden kann. Außerdem zeigte sich, dass durch die Analyse biosynthetischer Olefinumlagerungen bei Polyketiden ein biomimetisches Verfahren zur direkten Überführung von Archazolid B (3) zu Archazolid F (1) entwickelt werden konnte. In diesem organokatalytischen Verfahren konnte Archazolid F (1) in ausgezeichneter Ausbeute durch den Einsatz der Aminbase DBU erhalten werden. Damit konnte eine Semisynthese des seltenen Naturstoffes aus dem besser zugänglichen Archazolid B (3) erreicht und kinetisch untersucht werden. Darüber hinaus konnte durch diese Doppelbindungsmigration die beiden bisher unbekanntenen Derivat *iso*-Archazolid A₁ (259) und *iso*-Archazolid A₂ (260) dargestellt und durch NOESY Analyse und Molekülmodellierung zugeordnet werden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Biologische Aktivität der synthetisierten Stoffe

In Kooperation mit den Arbeitskreisen von Prof. Dr. Christa E. Müller und Prof. Dr. Michael Gütschow des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn sowie mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Helmut Wiczorek der Universität Osnabrück wurden Untersuchungen zur biologischen Aktivität der Archazolide und deren Strukturanaloga durchgeführt. Durch eine breite Untersuchung der Arbeitskreise C. E. Müller und M. Gütschow von über 300 therapeutisch interessanten Systemen konnten selektiv vier neue biologische Targets identifiziert werden. Bei den Untersuchungen zeigte Archazolid A (**2**) eine inhibitorische Wirkung gegenüber humaner A₃ Adenosinrezeptoren, einem G Protein gekoppeltem Rezeptor und möglicherweise Antikrebstarget.^[173] Weiter wurde eine moderate Inhibierung von Kalziumkanälen und eine starke Inhibierung gegenüber dem ATP sensitiven P2X3 Rezeptor, welcher eine Rolle in der Entwicklung von Krebs und krebsbedingten Schmerzen spielt,^[174] gemessen. Schlussendlich konnte eine moderate Inhibierung der humanen Leukozytenelastase (HLE) beobachtet werden.

Danach wurden alle in dieser Arbeit vorgestellten Naturstoffe und Naturstoffderivate auf diese und bereits bekannte (V-ATPase, Arbeitskreis Wiczorek) Targets untersucht. Zudem wurde die Wachstumshemmung auf 1321N1 Astrozytomzellen, einer humanen Hirnkrebszelllinie, gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7.1 dargestellt.

Die natürlich vorkommenden Naturstoffe Archazolid A (**2**), Archazolid B (**3**) und Archazolid F (**1**) zeigen eine hohe antiproliferative Aktivität gegenüber 1321N1 Zelllinien (IC₅₀ 0.15-4.51 nM) bei gleichzeitiger potenter V-ATPase Inhibierung (IC₅₀ 6.3-17 nM). Während Archazolid A (**2**) der stärkste P2X3 Inhibitor darstellt (IC₅₀ 86.1 nM), sind Archazolid B (**3**) und Archazolid F (**1**) um den Faktor 5 inaktiver. Die Affinität gegenüber dem Adenosin A₃ Rezeptor bewegt sich im µM Bereich (K_i 0.9-1.2 µM). Bei der Inhibierung der HLE zeigen Archazolid A (**2**) und Archazolid B (**3**) mit einem IC₅₀ Wert um 0.3 µM eine höhere Aktivität als Archazolid F (**1**) mit einem IC₅₀ Wert von 0.8 µM. Während *iso*-Archazolid A₁ (**259**) im Vergleich zu den Naturstoffen durchweg ähnliche Aktivitäten zeigt, wurde beobachtet, dass *iso*-Archazolid A₂ (**260**) gegenüber P2X3 und dem Adenosin A₃ Rezeptor inaktiv ist.

Wie bereits beim 15-Dehydro-Archazolid A Derivat (**7**) (siehe Abschnitt 2.1 auf Seite 7) beobachtet wurde,^[57] führt eine Manipulation der C-15–C-17 Region zu einem Verlust der antiproliferativen Aktivität gegenüber L-929 Zelllinien bei gleichzeitiger Retention der V-ATPase Inhibierung, die für Desmethylarchazolid F (**86**) mit einem IC₅₀ Wert von 0.21 µM gemessen wurde.* Der ringgeöffnete Archazolid F Methylester (**193**) dagegen zeigt sowohl eine moderate antiproliferative Aktivität (IC₅₀ 0.30 µM) bei leicht geringerer V-ATPase Inhibierung (IC₅₀ 0.35 µM). Überraschenderweise zeigt Archazolog F₁ (**207**) eine starke antiproliferative Wirkung (IC₅₀ 0.76 nM) und trotz der starken Vereinfachung eine immer noch akzeptable V-ATPase Inhibierung (IC₅₀ 0.41 µM).

*Die Messungen der V-ATPase Inhibierung wurde in zwei verschiedenen Zeiträumen vorgenommen. Während bei der Messung von Archazolid F (**1**), *iso*-Archazolid A₁ (**259**), *iso*-Archazolid A₂ (**260**) die Kontrollmessung von Archazolid A (**2**) einen IC₅₀ Wert von 6.33 ± 2.18 ergab, wurde bei der Messung von Desmethylarchazolid F (**86**), Archazolid F Methylester (**193**) und Archazolog F₁ (**207**) ein IC₅₀ Wert von 24 ± 11 nM für Archazolid A (**2**) gemessen. Die drei Strukturanaloga besitzen damit eine um den Faktor 10 bis 15 schwächere V-ATPase Inhibierung im Vergleich zu Archazolid A (**2**).

Tabelle 7.1: Biologische Aktivität der in dieser Arbeit beschriebenen Naturstoffe und deren Analoga. [a]: Kontrollmessungen Archazolid A (**2**): IC₅₀ 24 ± 11 nM.

	Wachstums- hemmung 1321N1 Astro- zytomzellen: IC ₅₀ ± SEM [nM]	V-ATPase Inhibierung: IC ₅₀ ± SEM [nM]	h-P2X3 Inhibierung: IC ₅₀ ± SEM [nM]	Affinität des humanen Adenosin A ₃ Rezeptors: K _i ± SEM [nM]	HLE Inhibierung: IC ₅₀ ± SEM [nM]
Archazolid A (2)	0.253 ± 0.096	6.33 ± 2.18	86.1 ± 17.7	967 ± 186	352 ± 50
Archazolid B (3)	0.145 ± 0.052	17 ^[58]	353 ± 38	1180 ± 170	316 ± 126
Archazolid F (1)	4.51 ± 0.51	6.26 ± 1.33	438 ± 144	859 ± 75	830 ± 134
<i>iso</i> -Archazolid A ₁ (259)	2.16 ± 1.057	5.52 ± 1.45	648 ± 184	1140 ± 389	721 ± 83
<i>iso</i> -Archazolid A ₂ (260)	2.58 ± 2.18	7.94 ± 3.08	>2000	>10000	595 ± 89
Desmethyl- archazolid F (86)	3050 ± 230	213 ± 85 ^[a]	>10000	1376 ± 739	1540 ± 148
Archazolid F Methylester (193)	296 ± 55	352 ± 69 ^[a]	>10000	1611 ± 270	2340 ± 464
Archazolog F ₁ (207)	0.757 ± 0.121	413 ± 53 ^[a]	1310 ± 190	609 ± 39	5850 ± 1560

Die biologischen Daten bestätigen eindrucksvoll bisherige Studien zur Wirkungsweise von Archazoliden gegenüber der V-ATPase.^[39,43,44] In dieser Arbeit konnte damit die Hypothese einer biologisch aktiven Region im nördlichen Teil des Makrozyklus bei einer möglichen Flexibilität des südlichen Teils bestätigt werden.

7.2 Ausblick

Aufbauend auf den gezeigten synthetischen Arbeiten und den biologischen Aktivitäten der synthetisierten Archazolidstrukturanaloga kann nun eine breitere Untersuchung der Strukturwirkungsbeziehungen anschließen. Die Syntheseroute erlaubt die Darstellung neuer Strukturanaloga, die durch eine weitere gezielte Vereinfachung schneller zugänglich sind. Darüber hinaus sind weitere Analoga denkbar, die für ein tieferes Verständnis für die V-ATPase Inhibierung dieser Naturstofffamilie sorgen oder bessere biologische oder pharmakokinetische Eigenschaften versprechen.

Die in Abbildung 7.1 gezeigten Strukturanaloga bauen auf den synthetischen Arbeiten zu Archazolog F₁ (**207**) und Archazolog F₂ (**246**) auf. Während die Strukturanaloga **261** und **211** weitere synthetische Vereinfachungen von Archazolog F₁ (**207**) darstellen, kann durch die Synthese des Amids **262** der Einfluss des Laktons auf die metabolische Stabilität der Verbindung untersucht werden.

Ebenso sind weitere Strukturanaloga denkbar, die ähnlich zu Archazolid F (**1**) eine Seitenkette enthalten (siehe Abbildung 7.2). Neben dem aus oben genannten Gründen biologisch interessanten Desmethylarchazolid F Amid (**263**), bietet (Desmethyldescarbomyl)-Archazolid F (**264**) weitere Möglichkeiten zur Entwicklung eines potenten V-ATPase Inhibitors.

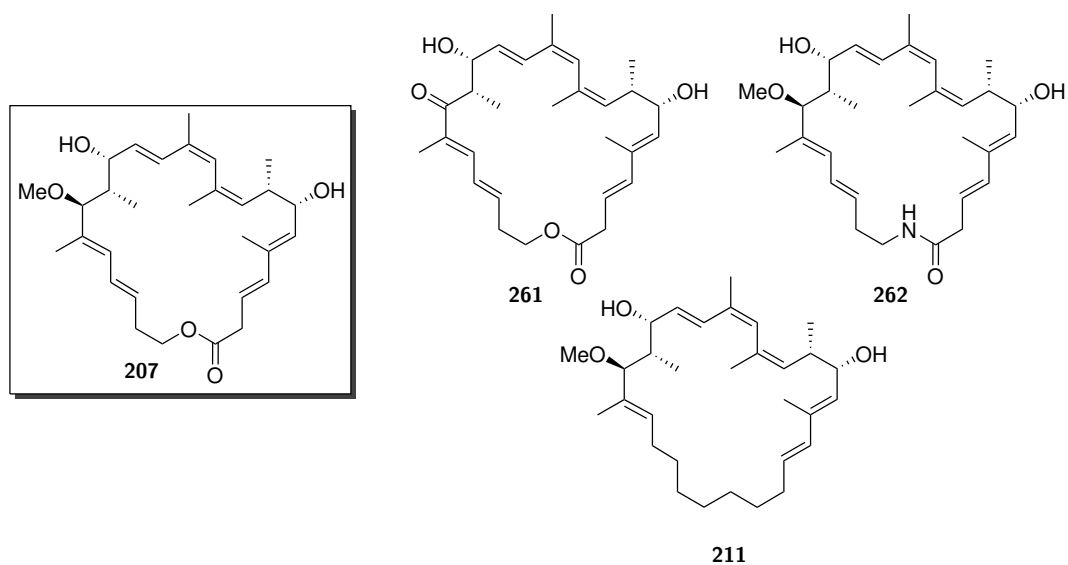


Abbildung 7.1. Neue interessante Strukturanaloga angelehnt an Archazolog F₁ (207).

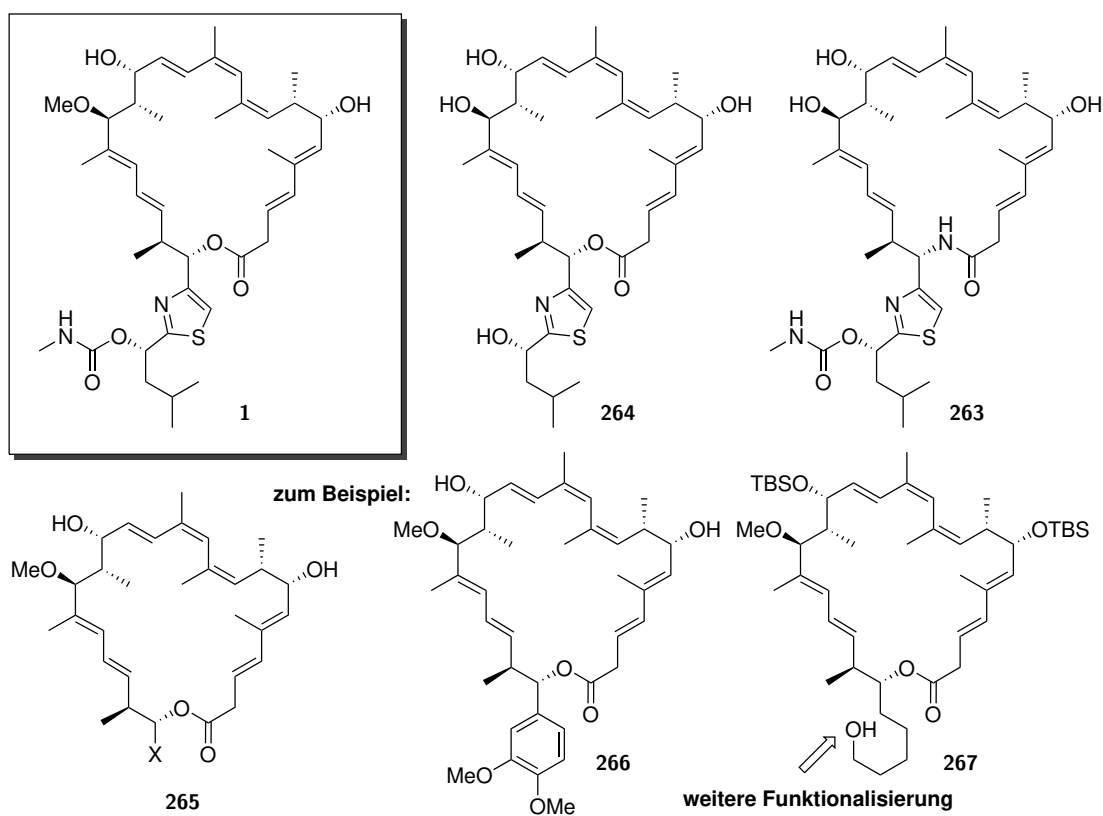


Abbildung 7.2. Neue interessante Strukturanaloga angelehnt an Archazolid F (1).

Durch eine Variation der Seitenkette zur Synthese von Strukturanaloga des Typs **265** können weitere pharmakologisch wichtige Aspekte betrachtet werden. Durch die Verwendung von polaren Seitenketten wie in Analog **266** könnte zum Beispiel die Wasserlöslichkeit verbessert werden. Weiter versprechen Analoga des Typs **267** den Aufbau mehrerer Derivate durch Funktionalisierung des primären Alkohols. So können neue biologische Studien einfacher durchgeführt werden oder durch den gezielten Einbau von funktionellen

Gruppen pharmakokinetische Eigenschaften verbessert werden. Die südlichen Fragmente könnten dabei wie bisher aus einem Aldehyd (zum Beispiel 3,4-Dimethoxybenzaldehyd) durch Brown-Crotylierung und anschließender Metathese aufgebaut werden.

7.3 Zusammenfassung

Innerhalb dieser Arbeit konnte die Synthese von Archazolid F (**1**) und fünf weiterer Strukturanaloga beschrieben werden (siehe Abbildung 7.3). Dabei gelang es Archazolid F (**1**) sowie zwei Strukturanaloga, Desmethylarchazolid F (**86**) und Archazolog F₁ (**207**), totalsynthetisch darzustellen. Damit konnte in dieser Arbeit die Grundlage für weitere Forschung an Archazolidstrukturanaloga gelegt werden.

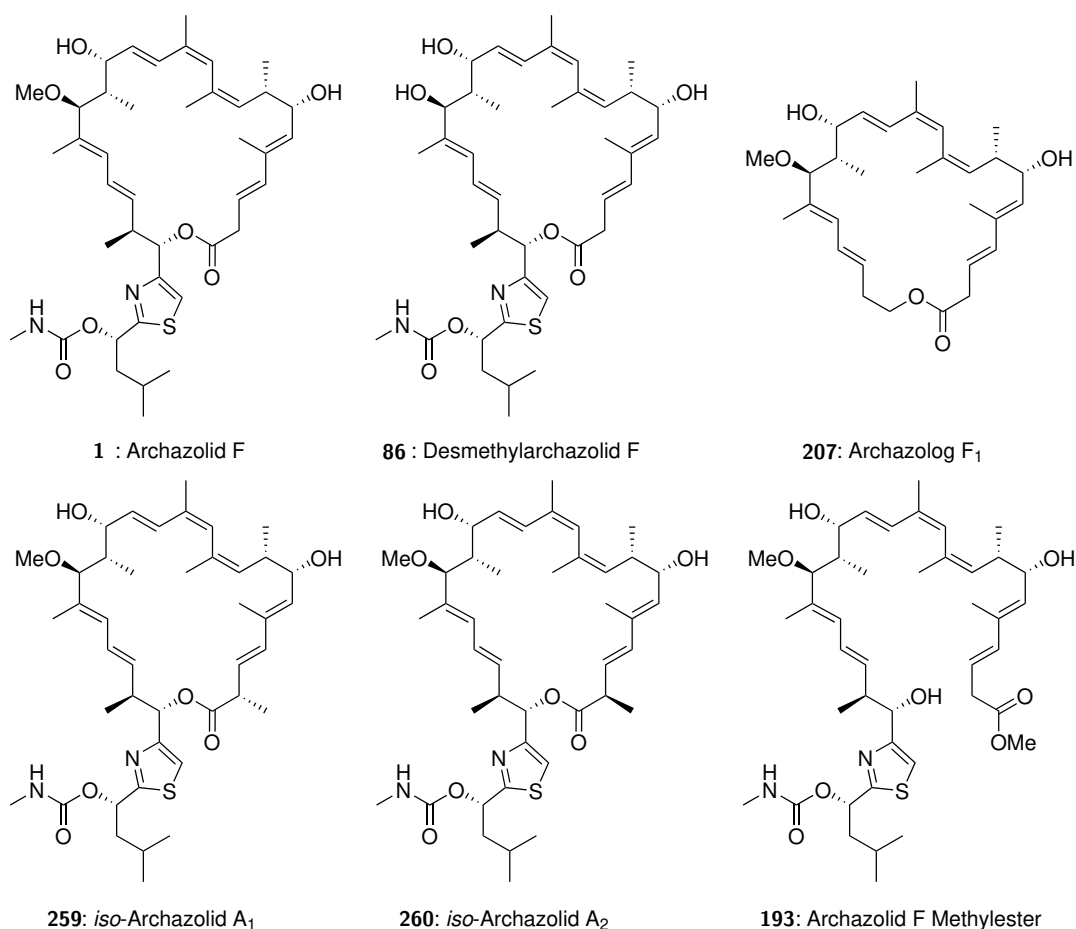


Abbildung 7.3. In dieser Arbeit dargestellte Naturstoffe und Naturstoffderivate.

Nach einem gescheiterten Versuch zur Synthese von Archazolid F (**1**) über eine Makrolaktonisierung konnte eine zweite Syntheseroute über eine Ringschlussmetathese entwickelt werden. Schlüsselschritte dieser Synthese waren der Aufbau des (*Z,Z,E*)-Triens des Nordfragments **166**, der Aufbau der C-15–C17 Region durch eine stereoselektive Bor-Aldolreaktion, die stereoselektive Reduktion und Methylierung von C-17-OH, sowie die Kupplung mit dem Thiazolfragment **94** durch Aldolkondensation. Nach anschließender Funktionalisierung konnte ein Zugang zum Makrozyklus durch eine Ringschlussmetathese mit dem [Ru]-Katalysator **206** gezeigt werden. Schlussendlich konnte damit ein neuer Zugang zum Archazolidgrundgerüst geschaffen werden. Weiter zeigten nicht erfolgreiche Syntheserouten die Limitierung dieser Synthesestrategie auf. Hier sind vor allem die Methylierung von C-17-OH in Anwesenheit des Carbamats an C-1', die gescheiterte

Synthese von Archazolid F (**1**) durch Makrolaktonisierung, die nicht erfolgreiche DMB-Entschützung und die Versuche zur Synthese von Archazolig F₂ (**246**) hervorzuheben. Zur Entwicklung der Totalsynthese von Archazolid F (**1**) konnten innerhalb dieser Arbeit über 100 neue, unbekannte Substanzen synthetisiert und charakterisiert werden.

Neben dieser erfolgreichen Totalsynthese konnten Archazolid F (**1**), *iso*-Archazolid A₁ (**259**) und A₂ (**260**) durch eine biomimetische und organokatalytische Doppelbindungsmigration aus Archazolid B (**3**) und Archazolid A (**2**) dargestellt werden. Neben einer kinetischen Untersuchung der DBU vermittelten Isomerisierung und NOESY Studien zu *iso*-Archazolid A₁ (**259**) und A₂ (**260**) wurde damit eine zuverlässige und rasche Synthese des schlecht zugänglichen Naturstoffes **1** aus Archazolid B (**3**) sowie die Synthese neuer bisher unbekanntener *iso*-Archazolidverbindungen beschrieben. Darüber hinaus konnte der ringgeöffnete Archazolid F Methylester (**193**) durch Verseifung von Archazolid B (**3**) synthetisiert werden.

8 Experimenteller Teil

8.1 General Methods

Reaction conditions All reagents were purchased from commercial suppliers (*Sigma-Aldrich*, *TCl*, *Acros*, *AlfaAesar*) in the highest purity grade available and used without further purification. Archazolid A (**2**) and B (**3**) were isolated from *Myxobacteria* and obtained by common extraction methods. Anhydrous solvents (THF, DCM, MeCN, Et₂O, toluene) were obtained from a solvent drying system MB SPS-800 (*MBrain*) and stored over molecular sieves (4 Å).

The reactions in which dry solvents were used were performed under an argon atmosphere in flame-dried glassware which had been flushed with argon unless stated otherwise. The reactants were handled using standard Schlenk techniques. Temperatures above rt (23 °C) refer to oil bath temperatures which were controlled by a temperature modulator. For cooling, the following baths were used: acetone/dry ice (−78 °C), ACN/dry ice (−40 °C) and water/ice (0 °C).

TLC monitoring was performed with silica gel 60_{F254} pre-coated polyester sheets (0.2 mm silica gel, *Machery-Nagel*) and visualized using UV light and staining with a solution of CAM (1.0 g Ce(SO₄)₂, 2.5 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄, 8 mL conc. H₂SO₄ in 100 mL H₂O) and subsequent heating.

Purification methods For column chromatography, silica gel (pore size 60 Å, 40-63 μm) obtained from *Merck* or *Aldrich* was used. Compounds were eluated using the stated mixtures under a positive pressure of nitrogen or air. Solvents for column chromatography were distilled prior to use.

Semi-preparative and analytical HPLC analyses were performed on *Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH* systems by Andreas Schneider. The solvents for HPLC were purchased in HPLC grade. The chromatograms were recorded by UV-detection at 240 nm.

Table 8.1: HPLC configuration for analytical HPLC.

	System A	System B
series	PLATINblue	Azura
pumps	binary, HPG P1 system, 10 mL	binary, HPG P 6.1L, 10 mL
pressure	750 bar	700 bar
autosampler	AS1 with 10 μL injection loop	3950 with 100 μL injection loop
mixing chamber	static, SmartMix 350 μL	integrated static mixing chamber, 100 μL
column heater	T1	CT 2.1
detection type	PDA UV/VIS detection PDA1, D ₂ /Hg halogen lamps, 190-1000 nm	PDA UV/VIS detection DAD 6.1L, D ₂ /Hg halogen lamps, 190-1020 nm
degasser	analytical 2-channel-online-degasser	analytical 2-channel-online-degasser

Table 8.2: HPLC configuration for analytical HPLC.

	System C
series	PLATINblue
pumps	binary, HPG P1 system, 5 mL
pressure	1000 bar
autosampler	AS1 with 10 μ L injection loop
mixing chamber	static, SmartMix 100 μ L
column heater	T1
detection type	PDA UV/VIS detection PDA1, D ₂ /Hg halogen lamps, 190-1000 nm
degasser	analytical 2-channel-online-degasser

Table 8.3: HPLC configuration for preparative HPLC.

	System D	System E
series	Azura	Smartline
pumps	binary, HPG P 6.1L, 50 mL	binary, S-1800, 100 mL
pressure	200-300 bar	400 bar
autosampler	assistant ASM 2.1L with a feed pump P 2.1S	assistant 6000 with a feed pump S-100
mixing chamber	integrated static mixing chamber, 200 μ L	static, SmartMix 350 μ L
detection type	MWL 2.1L, 190-700 nm	UV-detector S-2550, 190-600 nm
degasser	preparative 2-channel-online-degasser	preparative 2-channel-online-degasser

Analytical methods All NMR spectra were recorded on *Bruker* spectrometers at the University Bonn under supervision of Dr. Senada Nozinovic with operating frequencies of 125 (¹³C), 150 (¹³C), 176 (¹³C), 400 (¹H), 500 (¹H), 600 (¹H) and 700 MHz (¹H) in deuterated solvents obtained from *Deutero* and *Carl Roth*. Spectra were measured at room temperature unless stated otherwise and chemical shifts are reported in ppm relative to (Me)₄Si ($\delta = 0.00$ ppm) and were calibrated to the residual signal of undeuterated solvents.^[175] Data for ¹H-NMR spectra are reported as follows: chemical shift (multiplicity, coupling constants, number of hydrogens). Abbreviations used are: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), m (multiplet), br (broad).

Mass spectra (MS) and High-resolution-mass spectra (HRMS) were recorded on the documented systems in Table 8.4 at the University Bonn under supervision of Dr. Marianne Engeser.

Table 8.4: Used MS systems for MS and HRMS.

name	manufacturer	measurements
MAT 95 XL	<i>Thermo Finnigan</i> (Bremen)	EI
MAT 90	<i>Thermo Finnigan</i> (Bremen)	EI, LIFDI, CI, FAB
MALDI autoflex II TOF/TOF	<i>Bruker Daltonik</i> (Bremen)	MALDI
micrOTOF-Q	<i>Bruker Daltonik</i> (Bremen)	ESI, APCI, nano-ESI, MS/MS, LC-MS, DC-MS
Orbitrap XL	<i>Thermo Fisher Scientific</i> (Bremen)	ESI, APCI, APPI, nano-ESI
Apex IV FT-ICR	<i>Bruker Daltonik</i> (Bremen)	ESI, nano-ESI, MALDI, EI, CI

Optical rotations were measured with a *Perkin Elmar* 341 or a *Anton Paar* MCP 150 polarimeter in 10 mm cuvette and are uncorrected. Melting points were obtained using a microscope for determining the melting point of fibres (*Reichert*, Austria, type 7905) and are uncorrected.

IR spectra were recorded on a *Thermo Scientific* Nicolet 3800 FT-IR (film) spectrometer.

NMR Assignment The numbering of the atoms were accomplished in accordance to previous publications as shown in Figure 8.1.^[27]

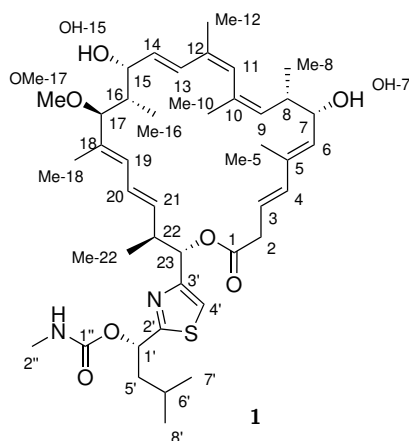
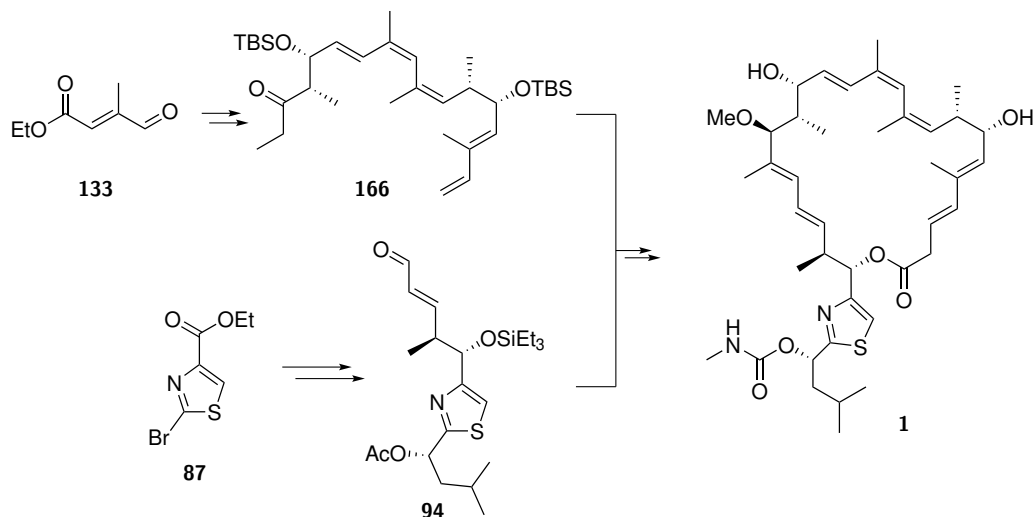


Figure 8.1. Used atom numbering of Archazolid F (**1**) for the NMR assignment.

8.2 Total Synthesis of Archazolid F (1)

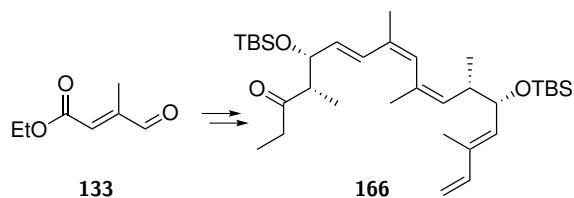
In this section the experimental details for the total synthesis of archazolid F (**1**) as shown in Schema 8.1 are described. The coupling of the two main fragments **166** and **94** are shown. Furthermore the fragment synthesis starting from the commercially available starting materials **133** and **87** are reported.



Schema 8.1. Experimental part for the total synthesis of archazolid F (**1**) from two main fragments **166** and **94**.

8.2.1 Synthesis of the Northern Fragment (166)

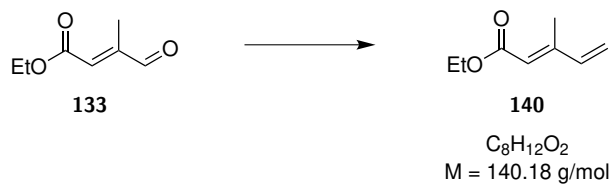
The Northern fragment **166** can be synthesized in 16 steps from aldehyde **133** (see Schema 8.2).



Schema 8.2. Synthesis of the Northern fragment **166** starting from aldehyde **133**.

Synthesis of Compound 140

Ethyl (*E*)-3-methylpenta-2,4-dienoate



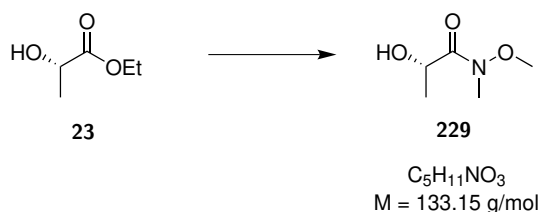
To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (13.6 g, 38.0 mmol, 1.08 eq) in 250 mL THF was added *n*-BuLi (24.2 mL, 1.6M in hexane, 38.7 mmol, 1.10 eq) at -78°C . The solution was then stirred at

0 °C for 1h and afterwards the aldehyde **133** (5.00 g, 35.2 mmol, 1.00 eq) was added. After 30 minutes the reaction was quenched with H₂O (150 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, PE/Et₂O: 30:1) gave dienolate **140** as a colourless liquid (4.40 g, 31.4 mmol, 89%).

$R_f = 0.58$ (CyHex/EtAc 10:1); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.42 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.25 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 167.3, 152.3, 140.7, 120.6, 119.7, 60.3, 14.7, 13.4; HRMS (APCI) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₈H₁₂O₂H⁺ 141.0910, found 141.0912. For NMR-spectra see page 266.

Synthesis of Compound 229

(S)-2-Hydroxy-N-methoxy-N-methylpropanamide



To a solution of (*S*)-lactate **23** (9.65 mL, 84.7 mmol, 1.00 eq) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (20.6 g, 0.21 mol, 2.50 eq) in Et₂O/THF (1:1, 250 mL) was added *i*-PrMgCl (0.21 L, 2.0M in THF, 0.42 mol, 5.00 eq) at -20 °C over the course of 30 minutes. The reaction was then stirred for 30 minutes and additional 30 minutes at 0 °C. The reaction was quenched with a saturated NH₄Cl solution (200 mL) and H₂O (200 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×300 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by distillation (91 °C, 10 mbar) gave Weinreb amide **229** as a slightly yellow oil (9.73 g, 73.1 mmol, 86%).

$R_f = 0.32$ (EtAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.43 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (brs, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (76 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.8, 65.0, 61.4, 32.5, 21.0; MS (ESI-TOF) m/z : 156.1 ([M+Na]⁺, 100). The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[120] For NMR-spectra see page 268.

Synthesis of Compound 22

(S)-3-Oxopentan-2-yl benzoate



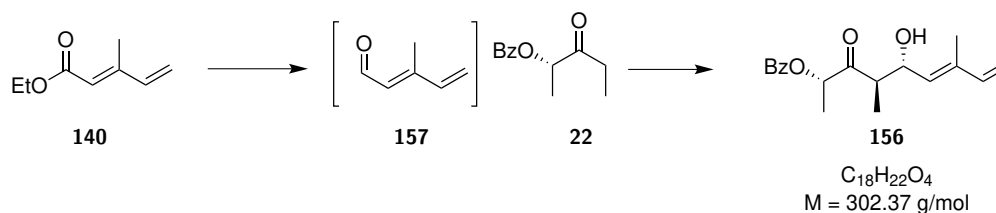
To a solution of amide **229** (9.50 g, 71.4 mmol, 1.00 eq) in THF (300 mL) was added EtMgBr (71.4 mL, 3.0M in Et₂O, 0.21 mol, 3.00 eq) at 0 °C over the course of 30 minutes. The reaction was then stirred for

30 minutes at room temperature. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution (400 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (1×200 mL) and DCM (2×200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solution was concentrated to about 200 mL *in vacuo*. Then Bz_2O (24.2 g, 0.11 mol, 1.50 eq), Et_3N (19.8 mL, 0.14 mol, 2.00 eq) and DMAP (0.87 g, 7.14 mmol, 10 mol%) was added and the reaction was stirred for 20 h. The reaction was quenched with ethylenediamine (4.75 g, 79.0 mmol, 1.11 eq) and then H_2O (200 mL) was added. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (4×200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by distillation (110 °C, 0.5 mbar) gave benzoate **22** as a colourless oil (5.86 g, 28.4 mmol, 40%).

$R_f = 0.54$ (CyHex/EtAc 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +20.8^\circ$ ($c=1.06$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.08 (m, 2H), 7.59 (tt, $J = 1.3, 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (tt, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 2H), 5.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.65 (dq, $J = 7.3, 18.3$ Hz, 1H), 2.53 (dq, $J = 7.2, 18.3$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 208.7, 166.1, 133.5, 129.9 (2×), 129.6, 128.6 (2×), 75.3, 31.6, 16.6, 7.4; **MS (ESI-TOF)** m/z : 229.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100). The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[120] For NMR-spectra see page 270.

Synthesis of Compound 156

Ethyl (2*S*,4*R*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-4,7-dimethyl-3-oxonona-6,8-dien-2-yl benzoate



To a solution of ester **140** (1.00 g, 7.13 mmol, 1.20 eq) in 100 mL DCM was added DIBALH (21.4 mL, 1.0M in hexane, 21.4 mmol, 3.60 eq) at -78°C . After 1 hour the reaction was quenched at 0°C with H_2O (0.8 mL) and 100 mL Et_2O was added. At room temperature 0.8 mL 3M NaOH solution and another 2 mL H_2O was added. After stirring for 30 minutes MgSO_4 was added. The solution was filtered and concentrated to about 100 mL of solvent *in vacuo*. To this solution was added MnO_2 (9.30 g, 107.0 mmol, 18.0 eq) and the reaction was stirred for 16 h. The solution was filtered and carefully concentrated at 800 mbar to about 10 mL due to the high volatility of aldehyde **157**.

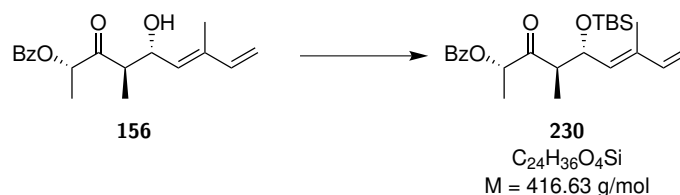
At -78°C chlorodicyclohexylborane (8.91 mL, 1M in hexane, 8.91 mmol, 1.50 eq) was stirred in 15 mL Et_2O and DMEA (1.32 mL, 11.9 mmol, 2.00 eq) was added. After addition of ketone **22** (1.22 g, 5.94 mmol, 1.00 eq) the reaction was stirred for 2 h at 0°C . At -78°C aldehyde **157** was added as solution described above. The solution was stirred for 2 h at -78°C and then stored in the deep freezer (-20°C) over night. Afterwards the reaction was quenched at 0°C with MeOH (10 mL), pH 7 buffer (10 mL) and H_2O_2 (5 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 1.5 h. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 4:1) gave benzoate (**156**) as a white solid (1.11 g, 3.67 mmol, $dr > 20:1$, 62%).

$R_f = 0.28$ (CyHex/EtAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +36.3^\circ$ ($c=0.27$, DCM); $mp=102.5^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.07 (dd, $J = 1.3, 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (dt, 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.38 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.41 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 17.3$ Hz,

1H), 5.09 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.68 (ddd, $J = 4.5, 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.92 (dq, $J = 7.2, 8.7$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 211.3, 166.2, 141.2, 137.8, 133.9, 132.1, 130.2, 130.2 (2 \times), 129.1 (2 \times), 114.1, 75.6, 70.8, 49.2, 15.9, 14.5, 12.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}^+$ 325.1410, found 325.1407. For NMR-spectra see page 272.

Synthesis of Compound 230

(2S,4R,5R,E)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,7-dimethyl-3-oxonona-6,8-dien-2-yl benzoate

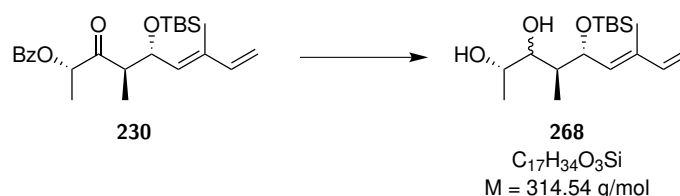


To a solution of alcohol **156** (3.94 g, 13.0 mmol, 1.00 eq) in 180 mL DCM at -78°C was added 2,6-lutidine (2.72 mL, 23.5 mmol, 1.80 eq) and TBSOTf (3.89 mL, 16.9 mmol, 1.30 eq). The reaction was stirred for 75 minutes. Afterwards the reaction was quenched at -78°C with a saturated NaHCO_3 solution (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave benzoate (**230**) as a white solid (5.40 g, 13.0 mmol, quant.).

$R_f = 0.60$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +29.7^\circ$ ($c=0.34$, DCM); $\text{mp}=49.0^\circ\text{C}$; ^1H -NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.06 (dd, $J = 1.3, 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (dt, $J = 1.3, 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.38 (ddd, $J = 0.6, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.92 (dq, $J = 7.1, 9.5$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 209.6, 166.1, 141.4, 135.9, 134.1, 133.8, 130.4, 130.2 (2 \times), 129.0 (2 \times), 113.5, 75.9, 72.1, 49.9, 26.1 (3 \times), 18.5, 15.5, 14.3, 13.1, $-4.3, -4.7$; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}^+$ 359.1673, found 359.1677. For NMR-spectra see page 274.

Synthesis of Compound 268

(2S,4S,5R,E)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,7-dimethylnona-6,8-diene-2,3-diol



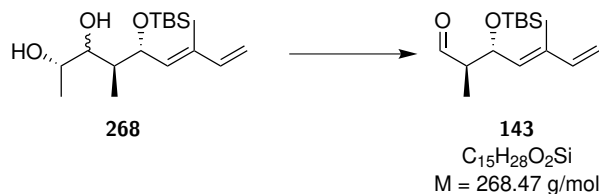
To a solution of ketone **230** (1.10 g, 2.64 mmol, 1.00 eq) in 30 mL THF at -78°C was added LiBH_4 (0.86 g, 39.6 mmol, 15.0 eq). After 2 h the reaction was stirred for 3 days at room temperature. Afterwards the reaction was quenched at 0°C with H_2O (40 mL) and a saturated NH_4Cl solution (5 mL) carefully. The

solution was diluted with each 100 mL Et₂O and H₂O. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (5×200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 3:1) gave diol (**268**) as a white solid (0.83 g, 2.64 mmol, quant., dr: 5:1).

$R_f = 0.26$ (CyHex/EtAc 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.0^\circ$ (c=0.20, DCM); mp=109-112°C; ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.38 (ddd, $J = 0.8, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 6.8, 9.5$ Hz, 1H), 3.75 (ddq, $J = 6.6, 7.3, 10.3$ Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 141.5, 135.3, 134.4, 113.3, 77.8, 74.7, 68.7, 43.1, 26.1 (3×), 18.5, 16.5, 13.0, 11.9, -3.8, -4.7; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd for C₁₇H₃₄O₃SiNa⁺ 337.2169, found 337.2169. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 276.

Synthesis of Compound 143

(2*R*,3*R*,*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,5-dimethylhepta-4,6-dienal



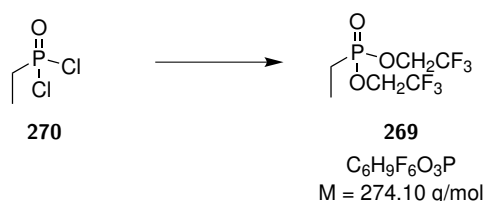
Preparation of silica supported NaIO₄ To a suspension of NaIO₄ (9.57 g, 44.7 mmol) and H₂O (23 ml) at 70 °C was added SiO₂ (37.0 g, 60.9 mmol). The mixture was stirred until a fine powder was formed. It was obtained the silica supported NaIO₄ (69.4 g, 13.8% NaIO₄) which was used for the reaction.

To a solution of diol **268** (0.96 g, 3.05 mmol, 1.00 eq) in 200 mL DCM at room temperature was added NaIO₄ (10.9 g, 13.8%, 7.02 mmol, 2.30 eq). After 19 h the reaction mixture was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave aldehyde **143** as a colourless solution (0.82 g, 3.05 mmol, quant.).

$R_f = 0.58$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$ (c=0.53, DCM); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.39 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.5$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.4, 9.1$ Hz, 1H), 2.45 (ddq, $J = 2.7, 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 204.8, 141.3, 135.5, 133.8, 113.7, 71.6, 53.9, 26.0 (3×), 18.5, 12.9, 10.9, -3.9, -4.8.; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd for C₁₅H₂₈O₂SiNa⁺ 291.1751, found 291.1750. For NMR-spectra see page 278.

Synthesis of Compound 269

Bis(2,2,2-trifluoroethyl) ethylphosphonate



To a solution of TFE (15.0 mL, 0.21 mol, 2.20 eq) and Et₃N (28.8 mL, 0.21 mol, 2.20 eq) in THF (300 mL) at 0 °C was added ethylphosphonic dichloride **270** (10.0 mL, 93.9 mmol, 1.00 eq) over the course of 5 minutes. The reaction was stirred for 2 h and then filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the product **269** was isolated by distillation (5 mbar, 65 °C) as a colourless oil (20.5 g, 74.8 mmol, 80%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.37 (m, 4H), 1.92 (dq, *J* = 7.5, 18.7 Hz, 2H), 1.22 (dd, *J* = 7.7, 21.7 Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 122.7 (dq, *J* = 7.1, 277.4 Hz), 62.0 (dq, *J* = 6.2, 37.8 Hz), 19.1 (d, *J* = 143.9 Hz), 6.1 (d, *J* = 7.1 Hz); ³¹P-NMR (203 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.1; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₆H₉F₆O₃PNa⁺ 297.0087, found 297.0086. For NMR-spectra see page 280.

Synthesis of Compound 25

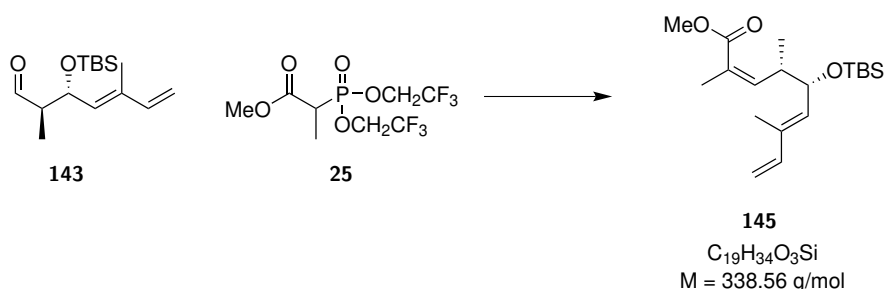
Methyl 2-(bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl)propanoate



To a solution of HMDS (13.0 mL, 62.9 mol, 2.30 eq) in THF (100 mL) at 0 °C was added *n*-BuLi (39.3 mL, 62.9 mmol, 1.6M in hexane, 2.30 eq) and the reaction was stirred for 15 minutes. At -78 °C a solution of bis(2,2,2-trifluoroethyl) ethylphosphonate (**269**) (7.50 g, 27.4 mmol, 1.00 eq) and methyl chloroformate (2.52 ml, 32.8 mmol, 1.20 eq) in THF (50 mL) was added over the course of 2 h. The reaction was then stirred for additional 20 minutes at 0 °C. Afterwards the reaction was quenched with 5M HCl (50 mL) and after separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The product **25** was isolated by distillation (1 mbar, 85 °C) as a colourless oil (5.23 g, 15.7 mmol, 57%).

R_f = 0.88 (EtAc); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.43 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (dq, *J* = 7.4, 22.5 Hz, 1H), 1.52 (dd, *J* = 7.4, 19.3 Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.1 (d, *J* = 3.1 Hz), 122.3 (ddq, *J* = 2.6, 8.5, 277.3 Hz), 62.7 (ddq, *J* = 1.8, 6.2, 38.9 Hz), 53.2, 30.5 (d, *J* = 141.2 Hz), 11.7 (d, *J* = 6.6 Hz); ³¹P-NMR (203 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.0; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₈H₁₁F₆O₅PNa⁺ 355.0141, found 355.0142. For NMR-spectra see page 283.

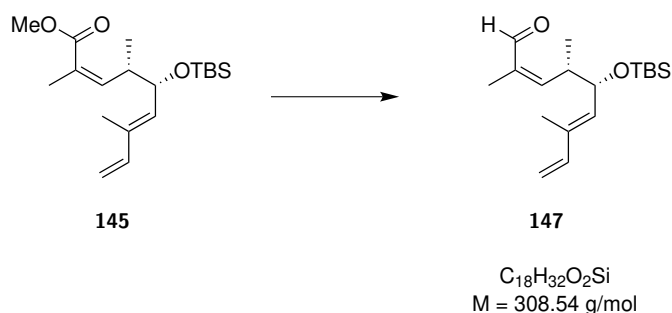
Synthesis of Compound 145

Methyl (2*Z*,4*S*,5*S*,6*E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,7-trimethylnona-2,6,8-trienoate

To a solution of 18-c-6 (4.67 g, 18.0 mmol, 2.30 eq) and phosphonate (**25**) (3.64 g, 11.0 mmol, 1.40 eq) in 70 mL THF at -78°C was added KHMDS (15.4 mL, 15% w/w in toluene, 10.2 mmol, 1.30 eq). The reaction was stirred for 30 minutes. At the same temperature aldehyde **143** (2.10 g, 7.82 mmol, 1.00 eq) was added in 15 mL THF over the course of 5 minutes. The reaction was stirred for 1 h and then quenched at 0°C with saturated NaHCO_3 solution (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O ($3 \times 100 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave ester **145** as a yellow oil (2.39 g, 7.06 mmol, 90%, *dr* >20:1).

$R_f = 0.58$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +27.8^\circ$ ($c=0.90$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.36 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.81 (dq, $J = 1.4, 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J = 17.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.01 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.34 (dd, $J = 5.7, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (ddq, $J = 6.8, 6.8, 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.88 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.73 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 168.8, 145.4, 141.8, 135.2, 134.2, 127.5, 112.6, 73.4, 51.6, 41.1, 26.1 ($3 \times$), 21.2, 18.6, 16.5, 12.7, -4.1, -4.7; **HRMS (APCI)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $C_{19}H_{34}O_3SiH^+$ 339.2350, found 339.2350. For NMR-spectra see page 286.

Synthesis of Compound 147

(2*Z*,4*S*,5*S*,6*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,7-trimethylnona-2,6,8-trienal

At -78°C ester **145** (2.39 g, 7.06 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (150 mL) and DIBALH (21.2 mL, 1M in hexane, 21.2 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction was stirred for 1 h at -78°C . Afterwards the reaction was diluted with Et_2O and quenched with H_2O (0.8 mL) at 0°C . Then 3M NaOH (0.8 mL) was

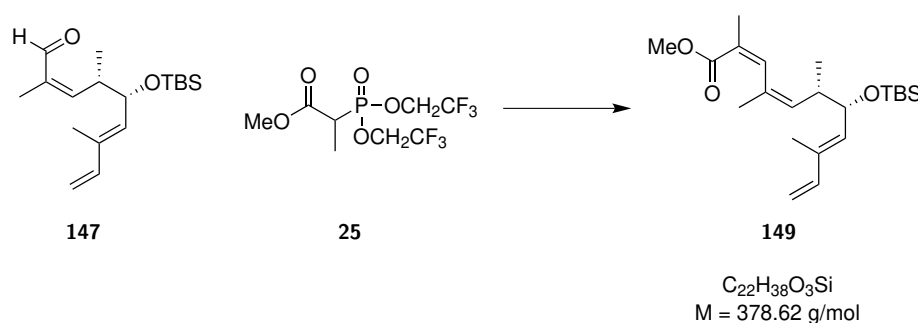
added followed by additional H₂O (2 mL) and the reaction was stirred for 30 minutes. The solution was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in DCM (200 mL) and MnO₂ (9.20 g, 0.11 mmol, 15.0 eq) was added. The reaction was stirred over night. After 17 h the solution was filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave aldehyde **147** as a yellow oil (1.93 g, 6.26 mmol, 89%).

$R_f = 0.46$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +9.4^\circ$ (c=0.18, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 10.02 (s, 1H), 6.37 (ddd, $J = 0.6, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 6.36 (dq, $J = 1.3, 10.9$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 6.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.25 (ddq, $J = 6.7, 6.7, 10.9$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 192.2, 152.1, 141.5, 136.7, 135.1, 134.6, 113.2, 73.4, 38.8, 26.0 (3 \times), 18.5, 17.5, 16.8, 12.9, -4.1, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₁₈H₃₂O₂SiNa⁺ 331.2064, found 331.2065. For NMR-spectra see page 289.

Synthesis of Compound 149

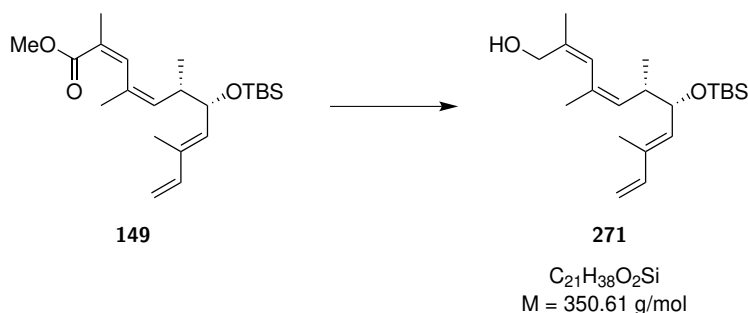
Methyl (2Z,4Z,6S,7S,8E)-7-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2,4,6,9-tetramethylundeca-2,4,8,10-tetraenoate



To a solution of 18-c-6 (3.81 g, 14.4 mmol, 2.30 eq) and phosphonate (**25**) (2.91 g, 8.78 mmol, 1.40 eq) in 70 mL THF at -78°C was added KHMDS (12.3 mL, 15% w/w in toluene, 8.15 mmol, 1.30 eq). The reaction was stirred for 30 minutes. At the same temperature aldehyde **147** (1.93 g, 6.27 mmol, 1.00 eq) was added in 8 mL THF over the course of 5 minutes. The reaction was stirred for 2 h and then quenched at 0°C with saturated NaHCO₃ solution (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 \times 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave ester **149** as a yellow oil (2.32 g, 6.12 mmol, 98%, dr > 20:1).

$R_f = 0.50$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +47.5^\circ$ (c=0.16, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.37 (s, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.11 (dt, $J = 1.4, 10.0$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 5.7, 9.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (ddq, $J = 5.7, 6.8, 10.0$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 169.9, 142.0, 135.8, 135.4, 134.0, 133.1, 132.6, 129.0, 112.3, 73.5, 51.8, 41.1, 26.1 (3 \times), 22.5, 21.5, 18.6, 16.3, 12.7, -4.2, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₂₂H₃₈O₃SiNa⁺ 401.2482, found 401.2488. For NMR-spectra see page 291.

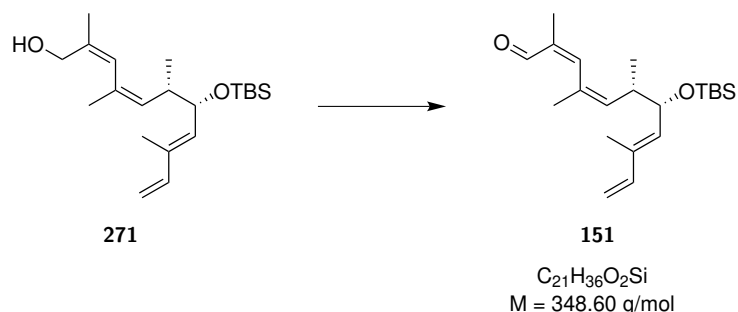
Synthesis of Compound 271

(2*Z*,4*S*,5*S*,6*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,7-trimethylnona-2,6,8-trienal

To a solution of ester **149** (0.38 g, 1.00 mmol, 1.00 eq) in DCM (10 mL) at -78°C was added DIBALH (2.73 ml, 1.1M in cyclohexane, 3 mmol, 3.00 eq). The reaction was stirred for 75 minutes at -78°C . Afterwards the reaction was diluted with Et_2O (10 mL) and quenched with H_2O (0.12 mL) at 0°C . Then 3M NaOH (0.12 mL) was added followed by additional H_2O (0.30 mL) and the reaction was stirred for 30 minutes. The solution was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave alcohol **271** as a colourless oil (0.34 g, 0.97 mmol, 97%).

$R_f = 0.30$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +35.9^\circ$ ($c=0.70$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.37 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 0.5, 17.7$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 1.4, 9.9$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 6.9, 9.0$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 0.7, 5.9, 12.0$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 6.6, 12.0$ Hz, 1H), 2.41 (ddq, $J = 6.8, 6.8, 9.9$ Hz, 1H), 1.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 141.9, 136.9, 135.6, 134.1, 133.4, 131.7, 127.3, 112.5, 74.1, 63.0, 41.2, 26.2 (3 \times), 24.8, 21.1, 18.7, 16.7, 12.9, -4.2, -4.6; **HRMS (EI)** m/z : $[\text{M}]^{+\bullet}$ Calcd for $C_{21}H_{38}O_2Si^{+\bullet}$ 350.2636, found 350.2642. For NMR-spectra see page 293.

Synthesis of Compound 151

(2*Z*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,6,9-tetramethylundeca-2,4,8,10-tetraenal

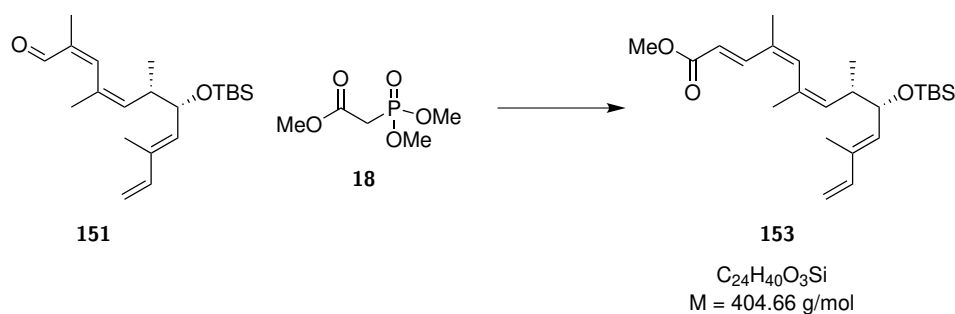
To a solution of alcohol **271** (0.33 g, 0.93 mmol, 1.00 eq) in DCM (15 mL) at 0°C was added DMP (0.44 g, 1.03 mmol, 1.10 eq). The reaction was stirred for 40 minutes at 0°C . Afterwards the reaction was quenched with saturated Na_2SO_3 solution (10 mL) and saturated NaHCO_3 solution (15 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 30 mL). The combined

organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave aldehyde **151** as a yellow oil (0.32 g, 0.92 mmol, 99%).

$R_f = 0.56$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +47.8^\circ$ ($c=0.50$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.87 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.35 (ddd, $J = 0.8, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.40 (dt, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 0.6, 8.9$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 0.5, 17.7$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 6.0, 8.9$ Hz, 1H), 2.39 (ddq, $J = 6.0, 6.8, 10.2$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 0.8, 1.5$ Hz, 3H), 1.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 193.5, 147.2, 141.7, 136.8, 135.7, 135.4, 134.2, 130.7, 112.6, 73.6, 41.3, 26.1 (3 \times), 25.2, 18.6, 16.5, 16.1, 12.8, -4.1, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiH}^+$ 349.2557, found 349.2562. For NMR-spectra see page 295.

Synthesis of Compound 153

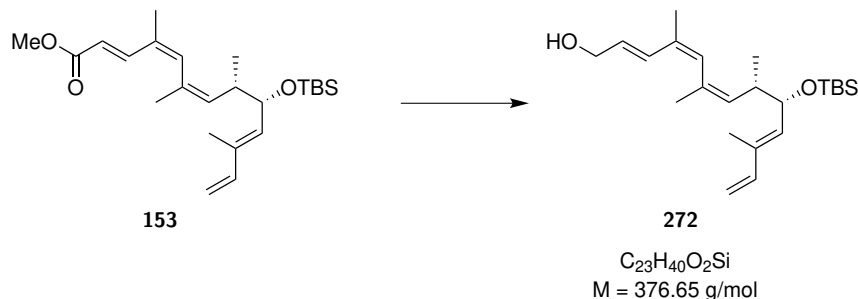
Methyl (2E,4Z,6Z,8S,9S,10E)-9-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,8,11-tetramethyltrideca-2,4,6,10,12-pentaenoate



To a solution of phosphonate **18** (1.32 mL, 8.22 mmol, 1.50 eq) and DMPU (1.66 mL, 13.7 mmol, 1.50 eq) in THF (75 mL) at 0°C was added *n*-BuLi (4.79 mL, 1.6M in hexane, 7.67 mmol, 1.40 eq). The reaction was stirred for 30 minutes at 0°C . Then aldehyde **151** (1.91 g, 5.48 mmol, 1.00 eq) was added dropwise in THF (10 mL). The reaction was stirred for 4 h at 0°C . Afterwards the reaction was quenched with pH 7 buffer (30 mL) and H_2O (100 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave ester **153** as a slightly yellow oil (2.18 g, 5.39 mmol, 98%, dr>20:1).

$R_f = 0.51$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +118.0^\circ$ ($c=0.60$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.59 (dd, $J = 0.7, 15.8$ Hz, 1H), 6.35 (ddd, $J = 0.8, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (dd, $J = 0.7, 15.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.21 (ddq, $J = 1.4, 1.4, 10.2$ Hz, 1H), 5.14 (ddd, $J = 0.6, 1.1, 17.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (ddq, $J = 5.6, 6.8, 10.3$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.80 (dd, $J = 0.8, 1.5$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 168.0, 143.5, 142.0, 138.5, 135.2, 134.0, 133.9, 132.5, 132.1, 118.5, 112.3, 73.3, 51.8, 41.3, 26.1 (3 \times), 24.7, 19.9, 18.6, 15.7, 12.7, -4.2, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}^+$ 427.2639, found 427.2632. For NMR-spectra see page 297.

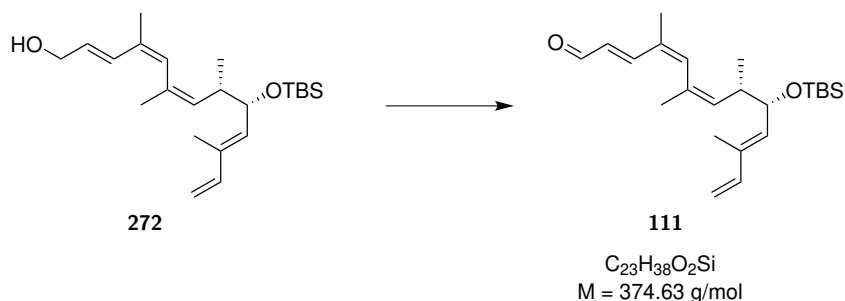
Synthesis of Compound 272

(2E,4Z,6Z,8S,9S,10E)-9-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,8,11-tetramethyltrideca-2,4,6,10,12-pentaen-1-ol

A solution of ester **153** (0.33 g, 0.81 mmol, 1.00 eq) in DCM (10 mL) at -78°C was prepared and DIBALH (2.20 ml, 1.1M in cyclohexane, 2.42 mmol, 3.00 eq) was added at this temperature. The reaction was stirred for 1 h at -78°C . Afterwards the reaction was diluted with Et_2O (10 mL) and quenched with H_2O (0.10 mL) at 0°C . Then 3M NaOH (0.10 mL) was added followed by additional H_2O (0.25 mL) and the reaction was stirred for 30 minutes. The solution was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave alcohol **272** as a colourless oil (0.30 g, 0.80 mmol, 99%).

$R_f = 0.34$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +67.2^\circ$ ($c=0.47$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.8, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.82 (ddt, $J = 0.5, 5.8, 15.8$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J = 1.4, 9.9$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 8.9$ Hz, 1H), 4.16 (dt, $J = 1.4, 5.7$, 2H), 2.39 (ddq, $J = 5.6, 6.8, 9.9$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.76 (dd, $J = 0.8, 1.5$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 142.0, 135.5, 133.9, 133.0, 132.8, 132.1, 130.9, 130.4, 129.5, 112.2, 73.4, 64.3, 41.1, 26.1 (3 \times), 24.8, 20.4, 18.6, 16.0, 12.8, -4.2, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{23}H_{40}O_2SiH^+$ 377.2870, found 377.2864. For NMR-spectra see page 299.

Synthesis of Compound 111

(2Z,4Z,6S,7S,8E)-7-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,6,9-tetramethylundeca-2,4,8,10-tetraenal

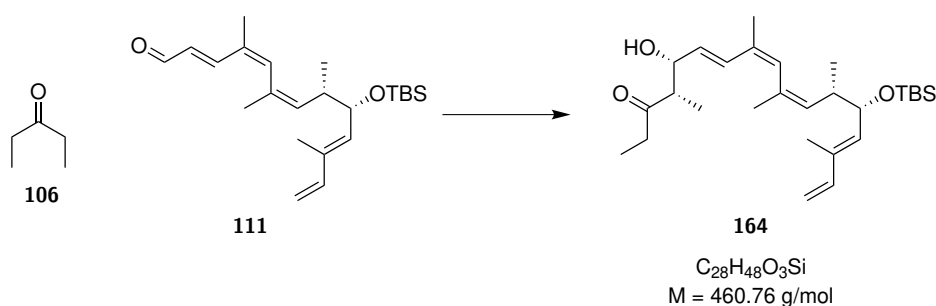
At 0°C alcohol **272** (0.99 g, 2.63 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (35 mL) and DMP (1.23 g, 2.89 mmol, 1.10 eq) was added. The reaction was stirred for 50 minutes at 0°C . Afterwards the reaction was quenched with saturated Na_2SO_3 solution (15 mL) and saturated NaHCO_3 solution (30 mL) at 0°C . After

separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave aldehyde **111** as a yellow oil (0.86 g, 2.30 mmol, 87%).

$R_f = 0.48$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +53.0^\circ$ ($c=0.37$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.35 (ddd, $J = 0.8, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.13 (ddd, $J = 0.7, 7.9, 15.7$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J = 1.4, 10.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 6.0, 8.9$ Hz, 1H), 2.35 (ddq, $J = 5.7, 6.8, 10.0$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 194.7, 151.1, 141.8, 140.3, 135.4, 134.4, 134.0, 132.5, 132.4, 129.6, 112.6, 73.5, 41.2, 26.1 (3×), 24.6, 19.9, 18.6, 16.3, 12.8, -4.1, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₂₃H₃₈O₂SiNa⁺ 397.2533, found 397.2523. For NMR-spectra see page 301.

Synthesis of Compound 164

(4*S*,5*R*,6*E*,8*Z*,10*Z*,12*S*,13*S*,14*E*)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxy-4,8,10,12,15-pentamethylheptadeca-6,8,10,14,16-pentaen-3-one



Preparation of (–)-[Ipc]₂BOTf stock solution: (–)-[Ipc]₂BH was prepared from (α)-(+)-pinene and BH₃×SMe₂ as described in literature.^[121] To a solution of hexane (1.95 mL) was added (–)-[Ipc]₂BH (2.44 g, 8.5 mmol) at 0 °C. Then TfOH (0.75 mL) was added carefully. The reaction was stirred at room temperature until the disappearance of the (–)-[Ipc]₂BH crystals (about 2-3 h). Assuming about 60% conversion (as described in literature)^[98] resulting in a 1.9M stock solution.

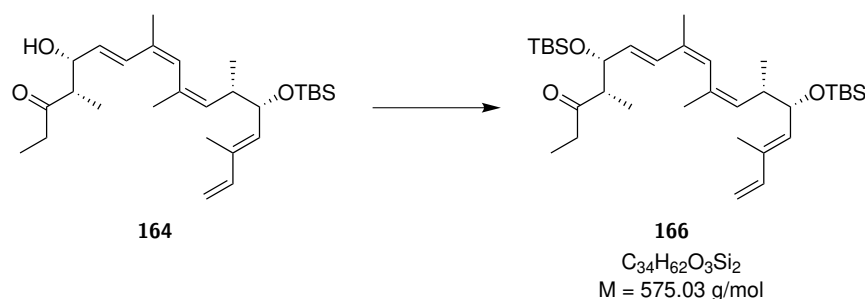
After dissolving (–)-[Ipc]₂BOTf (1.82 mL, 1.9M in hexane, 3.45 mmol, 1.50 eq) in DCM (15 mL) DIPEA (1.20 mL, 6.91 mmol, 3.00 eq) was added at –78 °C. Afterwards ketone **106** (0.34 ml, 3.22 mmol, 1.40 eq, stored over 3Å MS) was added dropwise. The reaction was stirred for 2 h at –78 °C. Then aldehyde **111** (0.86 g, 2.30 mmol, 1.00 eq, dried for 3 h over 3Å MS in 8 mL DCM) was added dropwise. The reaction was stirred for 1 h at –78 °C. Afterwards the reaction vessel was placed in the deep freezer over night and after 19 h the reaction was quenched with MeOH (5 mL), pH 7 buffer (10 mL) and H₂O₂ (5 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 2 h at room temperature. Then the solution was diluted with H₂O (20 mL) and after separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ solution (75 mL) and brine (75 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave back starting material **111** (0.14 g, 0.37 mmol, 16%) and product **164** as a colourless oil (0.88 g, 1.91 mmol, 83%, 99% brsm., dr 9.6:1).

$R_f = 0.21$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +66.6^\circ$ ($c=0.71$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.52 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.8, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.63 (ddd, $J = 0.7,$

6.5, 15.7 Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 1.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.43 (dtd, $J = 1.3, 3.7, 6.5$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 2.67 (qd, $J = 4.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.55 (brs, 1H), 2.51 (dq, $J = 7.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.50 (dq, $J = 7.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.39 (ddq, $J = 5.6, 6.8, 9.8$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 215.8, 142.1, 135.5, 133.9, 133.1, 132.7, 132.3, 131.0, 130.6, 130.1, 112.2, 73.5, 73.4, 51.4, 41.0, 35.9, 26.1 (3 \times), 24.8, 20.4, 18.6, 16.0, 12.8, 11.3, 7.9, -4.2, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SiNa}^+$ 483.3265, found 483.3254. For NMR-spectra see page 303.

Synthesis of Compound 166

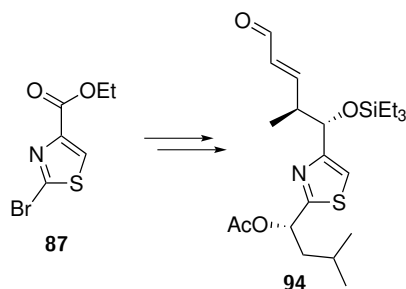
(4S,5R,6E,8Z,10Z,12S,13S,14E)-5,13-Bis((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-4,8,10,12,15-pentamethylheptadeca-6,8,10,14,16-pentaen-3-one



A solution of alcohol **164** (0.88 g, 1.91 mmol, 1.00 eq) in DCM (20 mL) was dried over 3Å MS for 30 minutes. Then 2,6-lutidine (0.33 mL, 2.87 mmol, 1.50 eq) and TBSOTf (0.53 mL, 2.30 mmol, 1.20 eq) was added subsequently at -78°C . The reaction was stirred for 1 h at -78°C . The reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (20 mL) and H_2O (20 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave protected alcohol **166** as a colourless oil (1.02 g, 1.77 mmol, 93%).

$R_f = 0.67$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +87.9^\circ$ ($c=0.34$, DCM); ^1H -NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.58 (ddd, $J = 0.7, 7.6, 15.8$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.10 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.30 (ddd, $J = 1.0, 5.9, 7.6$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H), 2.67 (qd, $J = 5.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.51 (dq, $J = 7.2, 18.1$ Hz, 1H), 2.41 (dq, $J = 7.2, 18.1$ Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 213.2, 142.1, 135.4, 133.9, 133.1, 132.8, 132.5, 131.3, 130.8, 130.2, 112.2, 76.6, 73.3, 53.5, 41.1, 37.1, 26.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.1, 20.6, 18.6, 18.5, 16.0, 12.8, 12.7, 7.8, -3.7, -4.2, -4.6, -4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ 597.4130, found 597.4129. For NMR-spectra see page 305.

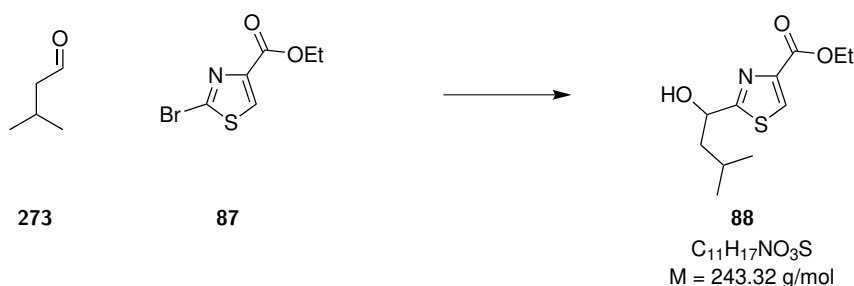
8.2.2 Synthesis of the South-Western Fragment (94)



Schema 8.3. Synthesis of the South-Western fragment **94** starting from bromide **87**.

Synthesis of Compound 88

Ethyl 2-(1-hydroxy-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate

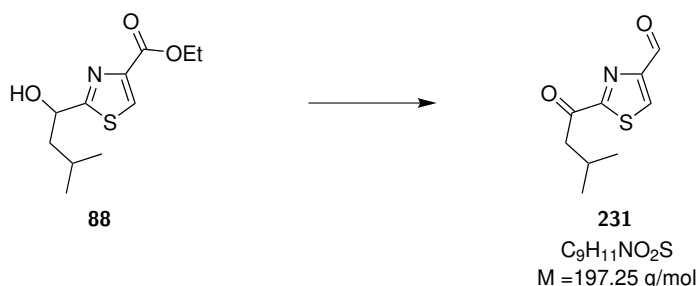


To a solution of bromide **87** (5.00 g, 21.2 mmol, 1.00 eq) in THF (250 mL) at -78°C was added *i*-PrMgCl \times LiCl (21.2 mL, 1.3M in THF, 27.5 mmol, 1.30 eq) over the course of 1 h. Then freshly distilled aldehyde **273** (5.70 mL, 53.0 mmol, 2.50 eq) was added over the course of 30 minutes. The reaction was stirred for 3 h at -78°C and another 75 minutes at 0°C . Then the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (250 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc ($3\times 250 \text{ mL}$). The combined organic layers were washed with 1M HCl (500 mL) and brine (500 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 3:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 3:2 \rightarrow 1:1) gave alcohol **88** as a colourless oil (2.63 g, 10.8 mmol, 51%).

$R_f = 0.15$ (CyHex/EtAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 8.11 (s, 1H), 5.08 (dt, $J = 5.0, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.35 (dq, $J = 2.2, 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.79 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 177.3, 161.8, 147.5, 127.8, 71.0, 61.8, 47.6, 25.2, 23.7, 22.0, 14.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SH}^+$ 244.1002, found 244.1006. For NMR-spectra see page 307.

Synthesis of Compound 231

2-(3-Methylbutanoyl)thiazole-4-carbaldehyde

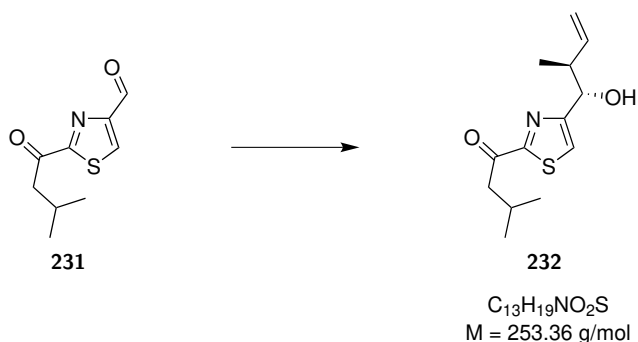


A solution of alcohol **88** (2.20 g, 9.04 mmol, 1.00 eq) in DCM (250 mL) at -78°C was prepared and DIBALH (32.9 ml, 1.1M in cyclohexane, 36.2 mmol, 4.00 eq) was added at this temperature. The reaction was stirred for 40 minutes at -78°C and another 30 minutes at 0°C . Then the reaction was quenched with saturated sodium potassium tartrate solution (50 mL) and H_2O (50 mL). The mixture was extracted with EtAc ($3 \times 500 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (200 mL) and DMP (8.44 g, 19.9 mmol, 2.20 eq) was added. The reaction was stirred for 80 minutes at room temperature. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (150 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM ($3 \times 150 \text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (300 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 4:1) gave aldehyde **231** as a yellow oil (1.65 g, 8.37 mmol, 93%).

$R_f = 0.50$ (CyHex/EtAc 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 10.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.34 (dsep, $J = 6.7, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.02 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.1, 185.1, 169.0, 156.5, 133.1, 47.5, 25.5, 22.9 (2 \times); **HRMS (EI)** m/z : $[\text{M}]^{+\bullet}$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}^{+\bullet}$ 197.0505, found 197.0509. For NMR-spectra see page 309.

Synthesis of Compound 232

1-(4-((1S,2S)-1-Hydroxy-2-methylbut-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutan-1-one



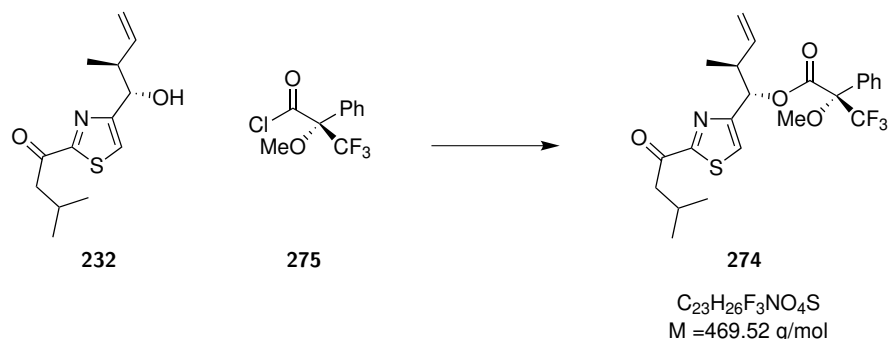
To a solution of $\text{KO}t\text{-Bu}$ (1.13 g, 10.0 mmol, 1.20 eq) and *trans*-butene (4.5 ml, 50.2 mmol, 6.00 eq) in THF (100 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (3.72 mL, 2.7M in heptane, 10.0 mmol, 1.20 eq). The reaction was stirred for 20 minutes at -40°C . Then $(-)\text{-[Ipc]}_2\text{BOMe}$ (3.70 g, 11.7 mmol, 1.40 eq) was added in THF (10 mL) at -78°C over 5 minutes. The reaction was stirred for 30 minutes at -78°C . Then

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.45 mL, 11.7 mmol, 1.40 eq) was added. The reaction was stirred for 15 minutes at -78°C . Afterwards the aldehyde **231** was added in THF (10 mL) over the course of 5 minutes. The reaction was stirred for 3.5 h at -78°C and another 1.5 h at -50°C . Then the reaction was diluted with EtAc (30 mL) and quenched with H_2O (50 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (three columns were necessary to remove the *lpc*-OH byproduct: 1. SiO_2 , CyHex/EtAc 4:1, 2. SiO_2 , DCM/ Et_2O : 10:1, 3. SiO_2 , DCM/ Et_2O : 10:1) gave alcohol **232** as a slightly yellow oil (0.45 g, 1.78 mmol, 21%, *dr* 4:1, *ee* 78%) as an inseparable mixture of stereoisomers ((22*S*,23*S*):(22*R*,23*R*):(22*R*,23*S*)/(22*S*,23*R*) 1:0.14:0.29 determined by Mosher's analysis).

$R_f = 0.21$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -48.8^\circ$ ($c=0.26$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.51 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 5.79 (ddd, $J = 7.7, 10.9, 16.7$ Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.69 (dd, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.78 (dq, $J = 6.9, 7.7$, 1H), 2.46 (d, $J = 5.5$, 1H), 2.29 (tsept, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.2, 167.6, 161.0, 139.9, 122.2, 117.0, 74.6, 47.6, 44.9, 25.7, 23.0 (2 \times), 16.3; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNa}^+$ 276.1029, found 276.1022. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 311.

Synthesis of Compound 274

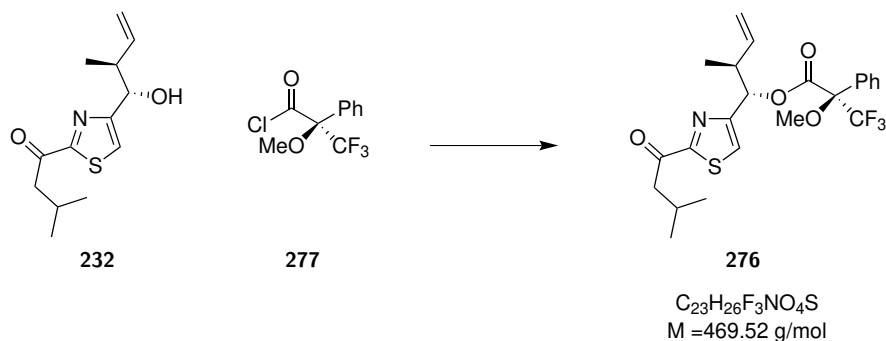
**(1*S*,2*S*)-2-Methyl-1-(2-(3-methylbutanoyl)thiazol-4-yl)but-3-en-1-yl
(*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate**



A solution of alcohol **232** (2.5 mg, 9.87 μmol , 1.00 eq) in pyridine (80 μL) at 0°C was prepared and (*R*)-MTPA-Cl **275** (7.4 μL , 39.5 μmol , 4.00 eq) was added at this temperature. The reaction was stirred for 75 minutes at room temperature. Then the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (1 mL) and diluted with EtAc (1 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×2 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO_2 , CyHex/EtAc 15:1) gave ester **274** as a yellow oil (3.1 mg, 6.60 μmol , 67%).

$R_f = 0.69$ (CyHex/EtAc 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.53 (s, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.69 (ddd, $J = 7.8, 10.4, 17.8$ Hz, 1H), 4.97 (dt, $J = 1.4, 17.4$ Hz, 1H), 4.95 (dt, $J = 1.4, 10.8$, 1H), 3.46 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.00 (dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.29 (tsep, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.00 (dd, $J = 1.9, 6.7$ Hz, 6H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 313.

Synthesis of Compound 276

(1*S*,2*S*)-2-Methyl-1-(2-(3-methylbutanoyl)thiazol-4-yl)but-3-en-1-yl
(*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate

A solution of alcohol **232** (2.1 mg, 8.29 μmol , 1.00 eq) in pyridine (80 μL) at 0 °C was prepared and (*S*)-MTPA-Cl **277** (6.2 μL , 33.2 μmol , 4.00 eq) was added at this temperature. The reaction was stirred for 75 minutes at room temperature. Then the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution (1 mL) and diluted with EtAc (1 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO_2 , CyHex/EtAc 15:1) gave ester **276** as a yellow oil (1.1 mg, 2.34 μmol , 28%).

$R_f = 0.69$ (CyHex/EtAc 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.35 (s, 1H), 7.28-7.53 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.81 (ddd, $J = 8.0, 10.4, 17.1$ Hz, 1H), 5.11 (dt, $J = 1.4, 17.4$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 1.4, 10.8$, 1H), 3.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 7.0, 15.9$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 6.9, 15.9$ Hz, 1H), 2.24 (tsep, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 0.98 (dd, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (dd, $J = 3.8, 6.9$ Hz, 6H). The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 314.

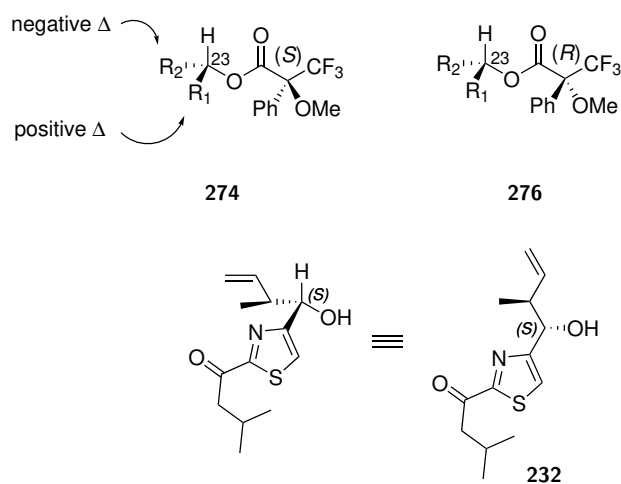
Mosher's Ester Analysis for Compound 232

Table 8.5: NMR data for Mosher's analysis of alcohol **232**.

position	δ_H [ppm] (274) (<i>S</i>)	δ_H [ppm] (276) (<i>R</i>)	$\Delta\delta^{S-R}$
(<i>Z</i>)-20	4.95	5.09	-0.14
(<i>E</i>)-20	4.97	5.11	-0.14
21	5.69	5.81	-0.12
22	2.99	3.02	-0.03
Me22	0.95	0.98	-0.02
23	6.01	6.01	0
4'	7.53	7.35	+0.18
5'	3.00	2.90	+0.10
6'	2.29	2.24	+0.05
7'/8'	1.00	0.97	+0.03

The determination of the absolute configuration was accomplished by the accepted model for the analysis of the Mosher ester. Therefore the collected NMR-Data for the two Mosher ester derivatives were compared

as shown in Table 8.5. Determination of the difference between each signal led to the determination of the absolute configuration as shown in Schema 8.4. A detailed theoretical background can be found in literature.^[159,160]



Schema 8.4. Proposed conformation in the Mosher's analysis of alcohol **232**.

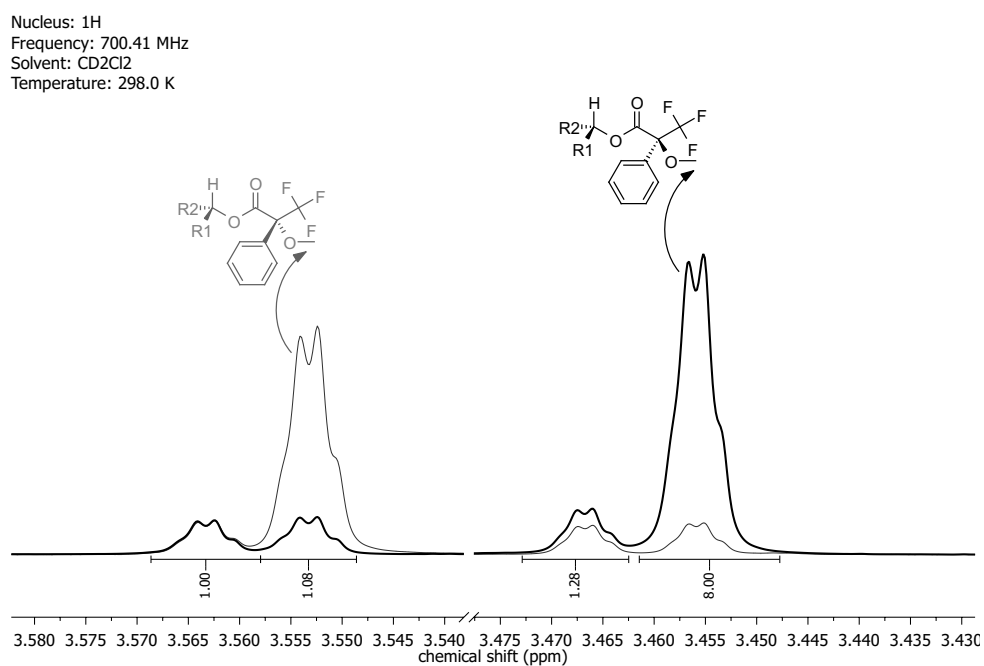
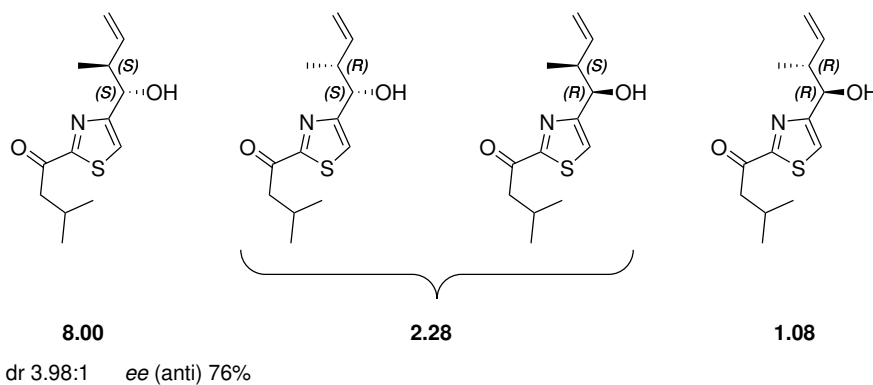


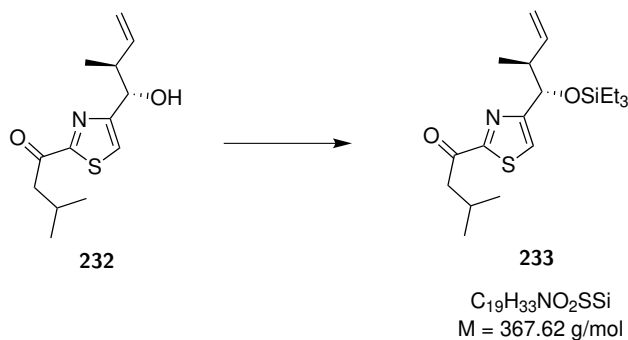
Figure 8.2. NMR-Determination of dia- and enantioselectivity of Brown crotylation.



Schema 8.5. Interpretation of NMR data for the dia- and enantioselectivity of Brown crotylation

Synthesis of Compound **233**

3-Methyl-1-(4-((1*S*,2*S*)-2-methyl-1-((triethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)butan-1-one

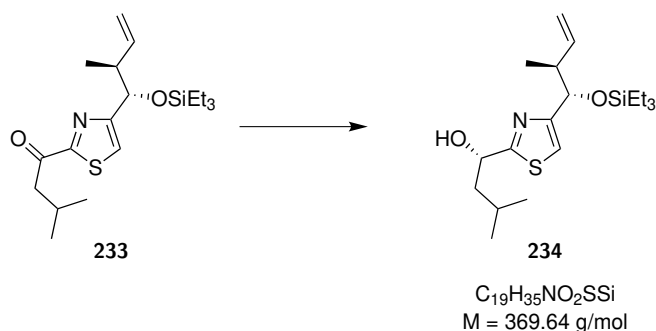


To a solution of alcohol **232** (0.33 g, 1.28 mmol, 1.00 eq) and 2,6-lutidine (0.22 ml, 1.92 mmol, 1.50 eq) in DCM (20 mL) at -78°C was added TESOTf (0.41 ml, 1.80 mmol, 1.40 eq). The reaction was stirred for 50 minutes at -78°C . Then the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (15 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×15 mL mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave silylether **233** as a yellow oil (0.46 g, 1.25 mmol, 98%) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,23*S*) (major), (2*R*,23*R*), (2*R*,23*S*) and (2*S*,23*R*)).

$R_f = 0.51$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -35.6^\circ$ ($c=0.55$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.48 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.86 (ddd, $J = 7.8, 10.4, 17.3$ Hz, 1H), 4.94 (ddd, $J = 0.9, 1.9, 10.4$ Hz, 1H), 4.88 (ddd, $J = 1.2, 1.9, 17.3$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 0.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 7.0, 15.6$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 7.0, 15.6$ Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.29 (tsept, $J = 6.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.58 (dq, $J = 1.9, 8.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.5, 167.0, 162.6, 140.6, 122.4, 115.1, 76.1, 47.5, 45.5, 25.8, 23.0, 22.9, 16.7, 7.1 (3 \times), 5.3 (3 \times); **HRMS (EI)** m/z : $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+3\bullet$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{SSi}^+3\bullet$ 338.1605, found 338.1610. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 315.

Synthesis of Compound 234

(S)-3-Methyl-1-(4-((1S,2S)-2-methyl-1-((triethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)butan-1-ol

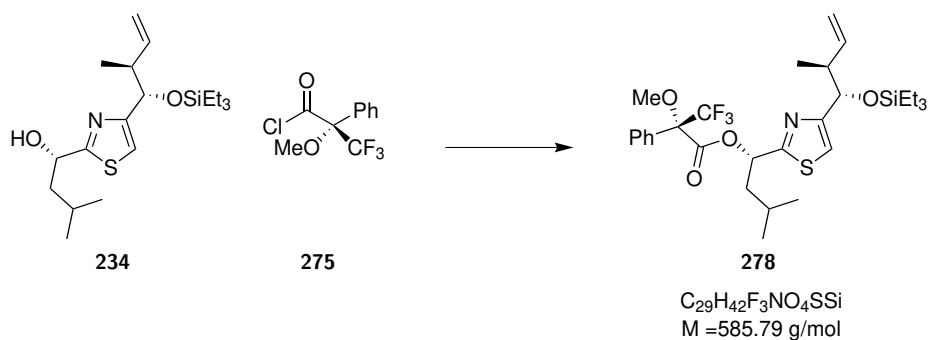


To a solution of ketone **233** (0.45 g, 1.22 mmol, 1.00 eq) in THF (15 mL) at -40°C was added (*R*)-(+)-2-Methyl-CBS-oxaza-borolidine (0.37 ml, 1M in toluene, 0.37 mmol, 0.30 eq) over the course of 20 minutes. Then $BH_3 \times SMe_2$ (0.35 ml, 3.67 mmol, 3.00 eq) was added over the course of 20 minutes. The reaction was stirred for 2 h at -78°C . Then the reaction is quenched carefully with EtOH (4 mL) and after stirring for 30 minutes the mixture was allowed to come to room temperature. The mixture is diluted with Et_2O (20 mL) and H_2O (40 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O ($3 \times 25 \text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 8:1) gave alcohol **234** as a colourless oil (0.37 g, 1.00 mmol, 82%, *dr* >20:1 determined by Mosher's analysis) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,2*S*) (major), (2*R*,2*R*), (2*R*,2*S*) and (2*S*,2*R*)).

$R_f = 0.40$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -65.6^\circ$ ($c=0.27$, DCM); $^1H\text{-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.07 (d, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.86 (ddd, $J = 7.7, 10.4, 17.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.98 (ddd, $J = 5.0, 8.7, 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.94 (ddd, $J = 0.9, 2.0, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.91 (ddd, $J = 1.0, 2.0, 17.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.71 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 9H), 0.55 (q, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 6H); $^{13}C\{^1H\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 175.0, 159.7, 141.2, 114.9, 114.7, 76.1, 70.9, 48.0, 45.1, 25.2, 23.6, 22.2, 16.7, 7.1 ($3 \times$), 5.3 ($3 \times$); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{19}H_{35}NO_2SSiNa^+$ 392.2050, found 392.2053. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 317.

Synthesis of Compound 278

(S)-3-Methyl-1-(4-((1S,2S)-2-methyl-1-((triethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)butyl
 (S)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate

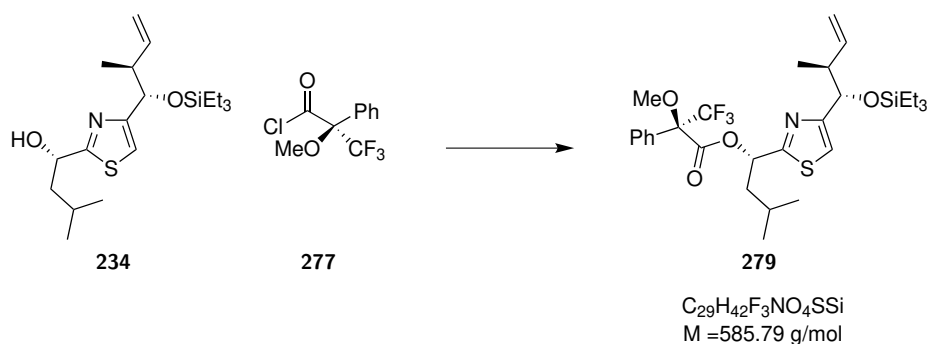


A solution of alcohol **234** (1.7 mg, 4.60 μmol , 1.00 eq) in pyridine (60 μL) at 0 °C was prepared and (*R*)-MTPA-Cl **275** (4.3 μL , 23.0 μmol , 5.00 eq) was added at this temperature. The reaction was stirred for 2 h at room temperature. Then the reaction was quenched with pH 7 buffer (1 mL) and H₂O (1 mL) and diluted with EtAc (1 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave ester **278** as a colourless oil (1.2 mg, 2.04 μmol , 44%).

$R_f = 0.65$ (CyHex/EtAc 10:1); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.51 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.28 (dd, $J = 5.7, 8.8$ Hz, 1H), 5.84 (ddd, $J = 7.8, 10.4, 17.4$ Hz, 1H), 4.91 (ddd, $J = 0.8, 2.0, 10.4$, 1H), 4.87 (ddd, $J = 1.2, 1.9, 17.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.6$, 1H), 3.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.64 (ddq, $J = 5.6, 7.4, 7.8$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 5.7, 8.2, 14.0$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J = 5.7, 8.2, 14.0$ Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.55 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H). The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 319.

Synthesis of Compound 279

(*S*)-3-Methyl-1-(4-((1*S*,2*S*)-2-methyl-1-((triethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)butyl
(*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



A solution of alcohol **234** (2.0 mg, 5.41 μmol , 1.00 eq) in pyridine (60 μL) at 0 °C was prepared and (*S*)-MTPA-Cl **277** (5.1 μL , 27.1 μmol , 5.00 eq) was added at this temperature. The reaction was stirred for 2 h at room temperature. Then the reaction was quenched with pH 7 buffer (1 mL) and H₂O (1 mL) and diluted with EtAc (1 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave ester **279** as a colourless oil (0.9 mg, 1.54 μmol , 28%).

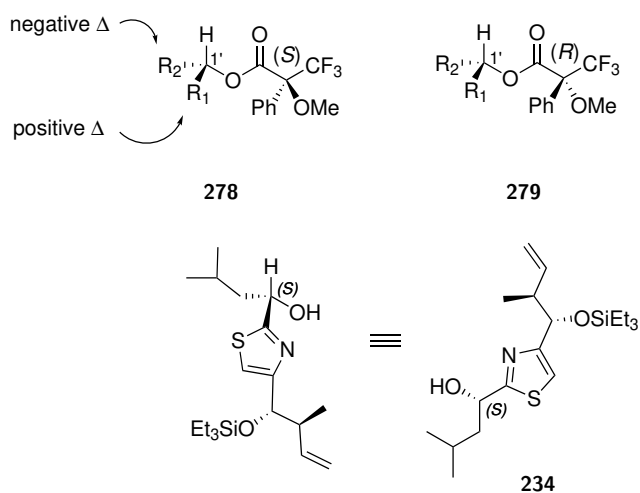
$R_f = 0.65$ (CyHex/EtAc 10:1); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.35-7.47 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.29 (dd, $J = 6.1, 8.4$ Hz, 1H), 5.82 (ddd, $J = 7.8, 10.4, 17.3$ Hz, 1H), 4.91 (ddd, $J = 0.8, 2.0, 10.4$, 1H), 4.85 (ddd, $J = 1.2, 2.0, 17.3$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 5.2$, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.61 (ddq, $J = 5.2, 6.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.04 (ddd, $J = 6.3, 8.4, 14.5$ Hz, 1H), 1.91 (ddd, $J = 6.2, 7.9, 14.0$ Hz, 1H), 1.66 (ddq, $J = 6.7, 6.7, 6.9, 8.4$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.55 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H). The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 320.

Moshers's Ester Analysis for Compound 234

The determination of the absolute configuration was accomplished by the accepted model for the analysis of the Mosher ester. Therefore the collected NMR-Data for the two Mosher ester derivatives were compared as shown in Table 8.6. Determination of the difference between each signal led to the determination of the absolute configuration as shown in Schema 8.6. A detailed theoretical background can be found in literature.^[159,160]

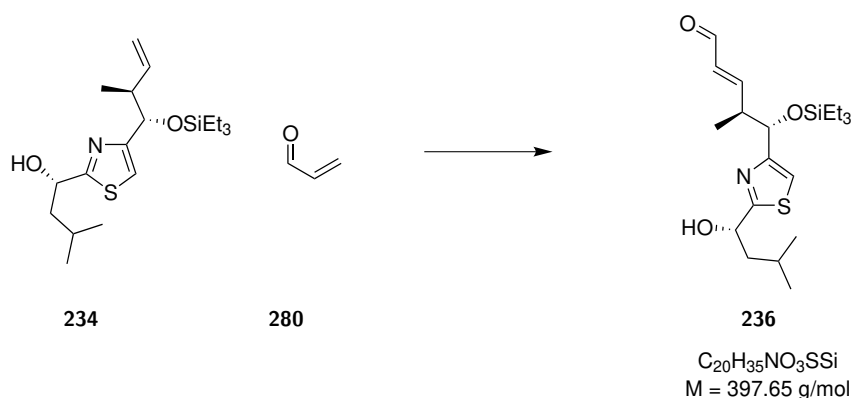
Table 8.6: NMR data for Mosher's analysis of alcohol **234**.

position	δ_H [ppm] (278) (<i>S</i>)	δ_H [ppm] (279) (<i>R</i>)	$\Delta\delta^{S-R}$
(<i>Z</i>)-20	4.91	4.91	0
(<i>E</i>)-20	4.87	4.85	+0.02
21	5.84	5.82	+0.02
22	2.64	2.61	+0.03
Me22	0.95	0.94	+0.01
23	4.78	4.74	+0.04
4'	7.16	7.11	+0.05
1'	6.28	6.29	-0.01
5'	2.00	2.04	-0.04
5'	1.81	1.91	-0.10
6'	1.48	1.66	-0.16
7'	0.89	0.97	-0.08
8'	0.88	0.96	-0.08



Schema 8.6. Proposed conformation in the Mosher's analysis of alcohol **234**.

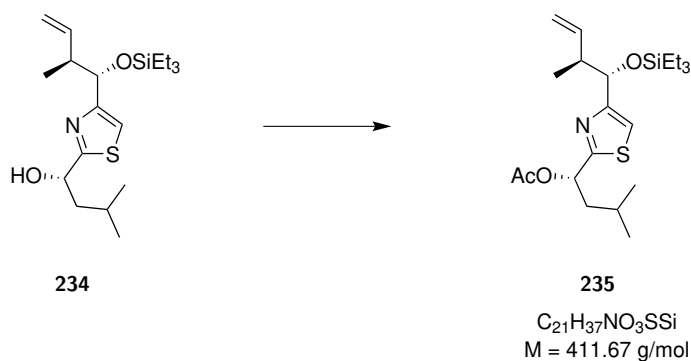
Synthesis of Compound 236

(4*S*,5*S*,*E*)-5-(2-((*S*)-1-Hydroxy-3-methylbutyl)thiazol-4-yl)-4-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)pent-2-enal

After dissolving alkene **234** (55.0 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) in toluene (2 mL) acrolein **280** (49.7 μ l, 0.74 mmol, 5.00 eq) was added at room temperature. The solution was refluxed for 30 minutes before Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation (9.3 mg, 14.9 μ mol, 10 mol%) was added. The reaction was refluxed for 19 h. Then the solvent was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 5:1) gave aldehyde **236** as a slightly green oil (9.8 mg, 24.6 μ mol, 17%, (20*E*)/(20*Z*): >20/1) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,23*S*) (major), (22*R*,23*R*), (22*R*,23*S*) and (22*S*,23*R*)).

$R_f = 0.32$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -51.1^\circ$ ($c=0.19$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 1H), 5.97 (ddd, $J = 1.2, 7.8, 15.7$ Hz, 1H), 4.98 (ddd, $J = 5.3, 5.3, 8.1$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.99 (ddq, $J = 5.3, 6.9, 7.8$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 194.5, 175.9, 160.7, 158.7, 133.3, 115.4, 75.6, 70.9, 48.0, 44.3, 25.2, 23.6, 22.2, 16.2, 7.09 (3 \times), 5.28 (3 \times); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₂₀H₃₅NO₃SSi⁺ 420.1999, found 420.1996. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 321.

Synthesis of Compound 235

(S)-3-Methyl-1-(4-((1*S*,2*S*)-2-methyl-1-((triethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)butyl acetate

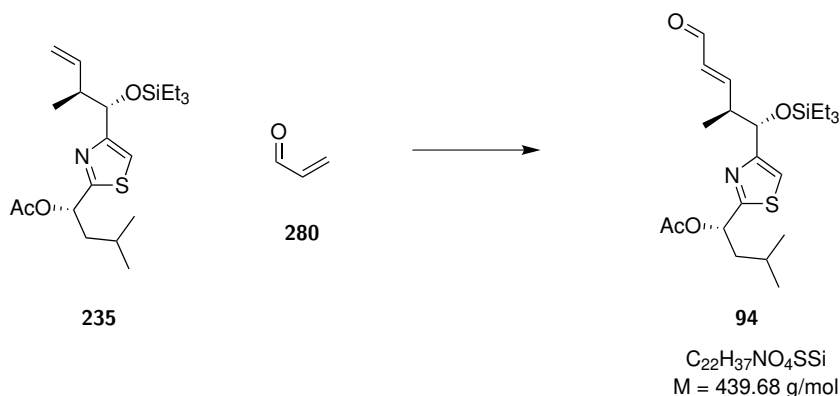
A solution of alcohol **234** (0.36 g, 0.96 mmol, 1.00 eq, dried over 3 \AA MS) in THF (15 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ was prepared and DMAP (0.26 g, 2.11 mmol, 2.20 eq) and Ac₂O (0.18 mL, 1.92 mmol, 2.00 eq) was

added subsequently at this temperature. The reaction was stirred for 45 minutes at 0 °C. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (15 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×15 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave ester **235** as a colourless oil (0.37 g, 0.90 mmol, 94%) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,23*S*) (major), (22*R*,23*R*), (22*R*,23*S*) and (22*S*,23*R*)).

$R_f = 0.48$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -65.3^\circ$ (c=0.32, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.09 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 5.6, 8.5$ Hz, 1H), 5.85 (ddd, $J = 7.7, 10.4, 17.3$ Hz, 1H), 4.93 (ddd, $J = 0.9, 2.0, 10.4$ Hz, 1H), 4.89 (ddd, $J = 1.2, 2.0, 17.3$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.64 (ddq, $J = 5.2, 6.8, 7.7$, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (ddd, $J = 6.1, 8.5, 14.6$ Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J = 5.6, 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 1.66 (ddqq, $J = 6.1, 6.7, 6.7, 7.8$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.55 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 170.4, 169.5, 160.2, 141.1, 115.2, 114.8, 76.2, 72.0, 45.2, 44.6, 25.2, 23.1, 22.5, 21.4, 16.8, 7.1 (3×), 5.3 (3×); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₂₁H₃₇NO₃SSiNa⁺ 434.2156, found 434.2151. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 323.

Synthesis of Compound 94

(*S*)-3-Methyl-1-(4-((1*S*,2*S*,*E*)-2-methyl-5-oxo-1-((triethylsilyl)oxy)pent-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)butyl acetate



At room temperature alkene **235** (0.10 g, 0.24 mmol, 1.00 eq) was stirred in toluene (3.5 mL) and acrolein **280** (81.1 μL , 1.21 mmol, 5.00 eq) was added. The solution refluxed for 30 minutes before Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation (15.2 mg, 23.3 μmol , 10 mol%) was added. The reaction was refluxed for 16 h. Then the solvent was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (first column: SiO₂, CyHex/EtAc 5:1, second column to remove catalyst: SiO₂, DCM/Et₂O: 20:1) gave aldehyde **94** as a yellow oil (93.5 mg, 0.21 mmol, 88%, (20*E*)/(20*Z*): >20/1) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,23*S*) (major), (22*R*,23*R*), (22*R*,23*S*) and (22*S*,23*R*)).

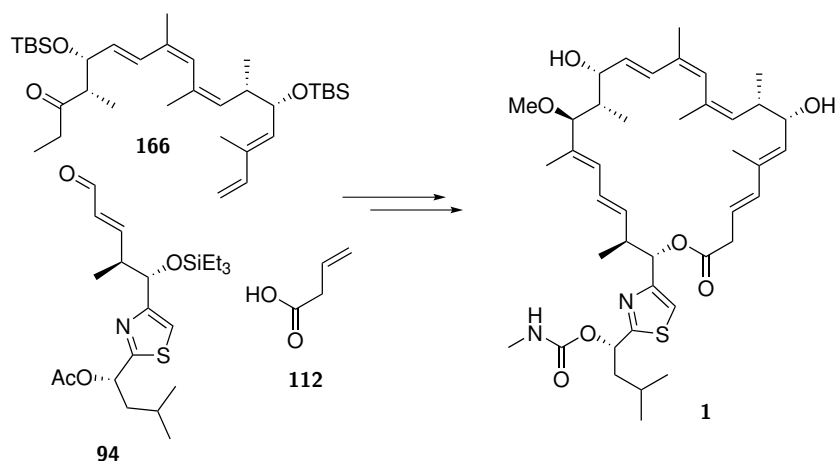
$R_f = 0.41$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -81.1^\circ$ (c=0.24, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.7, 15.8$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 5.5, 8.6$ Hz, 1H), 5.96 (ddd, $J = 1.2, 7.9, 15.8$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 0.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.98 (ddq, $J = 5.1, 6.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (ddd, $J = 6.1, 8.6, 14.6$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 5.5, 7.9, 13.9$ Hz, 1H), 1.66 (ddqq, $J = 6.1, 6.7, 6.7, 7.9$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 194.5, 170.4, 170.3, 160.6, 159.2, 133.3, 115.7, 75.5, 71.9, 44.6, 44.4, 25.2, 23.1,

22.5, 21.3, 16.1, 7.1 (3×), 5.3 (3×); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{22}H_{37}NO_4SSiNa^+$ 462.2105, found 462.2113. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 325.

Table 8.7: NMR assignment of compound **94** in CD_2Cl_2 at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
19	194.5	9.45	d	7.9
20	133.3	5.96	ddd	1.2, 7.9, 15.8
21	160.4	6.91	dd	7.7, 15.8
22	44.4	2.98	ddq	5.1, 6.9, 7.7
23	75.5	4.86	dd	0.6, 5.1
Me22	16.1	1.07	d	6.9
1'	71.9	6.06	dd	5.5, 8.6
2'	170.3	–		
3'	159.2	–		
4'	115.7	7.13	d	0.8
5'	44.6	1.91/1.82	ddd/ddd	6.1, 8.6, 14.6/5.5, 7.9, 13.9
6'	25.2	1.66	ddqq	6.1, 6.7, 6.7, 7.9
7'	23.1	0.95	d	6.7
8'	22.5	0.94	d	6.6
Ac (CO)	170.4	–		
Ac (CH ₃)	21.3	2.09	s	
TES (CH ₂)	5.3	0.57	q	8.0
TES (CH ₃)	7.1	0.89	t	7.9

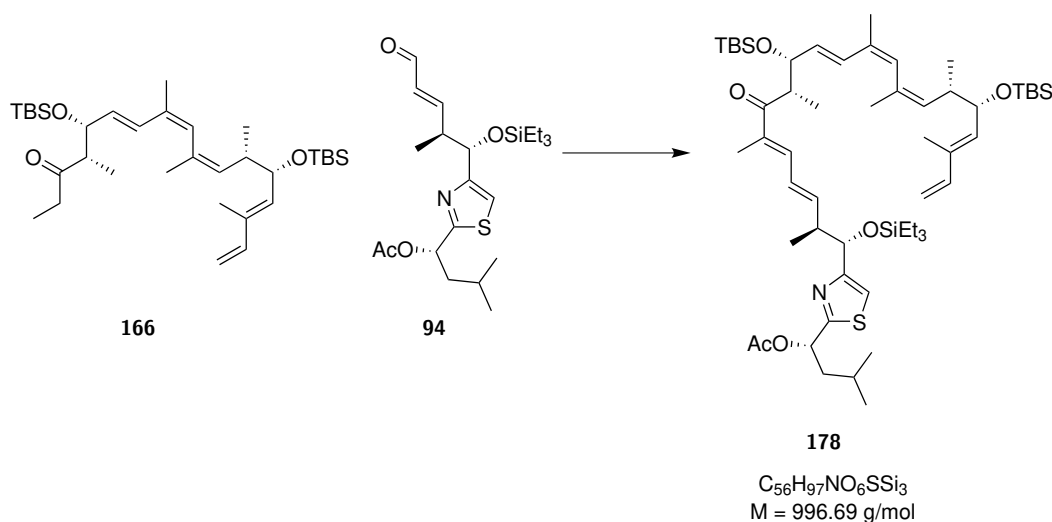
8.2.3 Completion of the Total Synthesis of Archazolid F (1)



Schema 8.7. Completion of total synthesis of archazolid F (**1**) by coupling of fragments **166**, **94** and **112**. Final RCM and deprotection liberated the natural product.

Synthesis of Compound 178

(S)-1-(4-((5S,6S,7E,9E,12S,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S)-13-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-diethyl-6,10,12,16,18,20,23,23,24,24-decamethyl-21-((E)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-11-oxo-4,22-dioxo-3,23-disilapentacos-7,9,14,16,18-pentaen-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl acetate



Preparation of Ph₂NLi: Diphenylamine (84.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (0.9 mL) *n*-BuLi (0.31 mL, 1.6M in hexane, 0.50 mmol, 1.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0°C . The reaction results in a 0.41M solution of Ph₂NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

Ketone **166** (38.0 mg, 66.1 μmol , 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene (2×5 mL) and then solved in THF (1.5 mL). At -78°C Ph₂NLi (0.40 mL, 0.41M in THF/hexane, 0.17 mmol, 2.50 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40°C . Then aldehyde **94** (37.8 mg, 86.0 μmol , 1.30 eq, dried over 3Å MS in 0.4 mL THF) was added dropwise at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 2 h. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (3 mL) and is diluted with EtAc (2 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, DCM/CyHex 1:1 \rightarrow CyHex/EtAc 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1) gave the aldol product (46 mg, 45.3 μmol , 69%) which is directly converted in the acetate by dissolving it in THF (2 mL) and by addition of DMAP (22.2 mg, 0.18 μmol , 4.00 eq in reference to the aldol product) and Ac₂O (15.0 μL , 0.16 mmol, 3.50 eq in reference to the aldol product) at 0°C . The reaction was stirred for 45 minutes at this temperature. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (3 mL) and is diluted with EtAc (2 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×3 mL mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave the acetate protected aldol product (39.2 mg, 37.1 μmol , 82%) as precursor for the condensation.

Consequently the acetate protected aldol product (39.2 mg, 37.1 μmol , 1.00 eq) was dissolved in THF (2.5 mL) and after addition of DBU (0.14 mL, 0.95 mmol, 25.0 eq) stirred over night. After 20 h the reaction was quenched with pH 7 buffer (3 mL) and was diluted with EtAc (2 mL) at 0°C . After separation

of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×3 mL mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave the unsaturated ketone **178** as a yellow oil (26.7 mg, 26.8 μmol, 72%, 41% over 3 steps, (18*E*) as single conformer) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,23*S*) (major), (22*R*,23*R*), (22*R*,23*S*) and (22*S*,23*R*)).

$R_f = 0.48$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -43.0^\circ$ (c=0.10, DCM); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.08 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 10.7, 17.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.29 (ddd, $J = 0.9, 10.9, 15.1$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 8.5, 15.0$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 6.5, 8.6$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.53 (dd, $J = 7.6, 15.6$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 1.2, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 0.6, 5.8$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.9, 9.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.42 (dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.82 (ddq, $J = 5.8, 6.8, 8.5$ Hz, 1H), 2.38 (ddq, $J = 5.9, 6.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (ddd, $J = 6.1, 8.6, 14.6$ Hz, 1H), 1.83 (ddd, $J = 5.6, 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (ddqq, $J = 6.1, 6.7, 6.7, 7.8$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (m, 3H), 0.88 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.56 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 204.2, 170.4, 169.9, 159.9, 145.3, 142.1, 139.1, 135.5, 135.4, 133.9, 133.2, 133.0, 132.5, 132.2, 130.5, 129.6, 127.6, 115.4, 112.2, 77.3, 76.1, 73.3, 72.0, 46.8, 45.2, 44.7, 41.1, 26.2 (3×), 26.1 (3×), 25.27, 25.15, 23.2, 22.5, 21.4, 20.6, 18.60, 18.58, 17.4, 16.1, 14.8, 12.8, 12.0, 7.1 (3×), 5.3 (3×), -3.7, -4.2, -4.5, -4.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd for C₅₆H₉₇NO₆SSi₃Na⁺ 1018.6237, found 1018.6224. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 327.

Table 8.8: NMR assignment of compound **178** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
(3 <i>E</i>)	112.2	5.14	d	17.0
(3 <i>Z</i>)	112.2	4.99	d	10.7
4	142.1	6.36	dd	10.7, 17.3
5	133.9	–		
6	135.4	5.39	d	9.2
7	73.3	4.25	dd	5.9, 9.2
8	41.1	2.38	ddq	5.9, 6.7, 9.7
9	132.5	5.09	dd	1.2, 9.7
10	133.0	–		
11	130.5	5.87	s	
12	132.0	–		
13	129.6	6.32	d	15.8
14	132.2	5.53	dd	7.6, 15.6
15	77.3	4.22	dd	7.6, 7.6
16	46.8	3.42	dq	7.0, 7.0
17	204.2	–		
18	135.5	–		
19	139.1	6.98	d	10.8
20	127.6	6.29	ddd	0.9, 10.9, 15.1

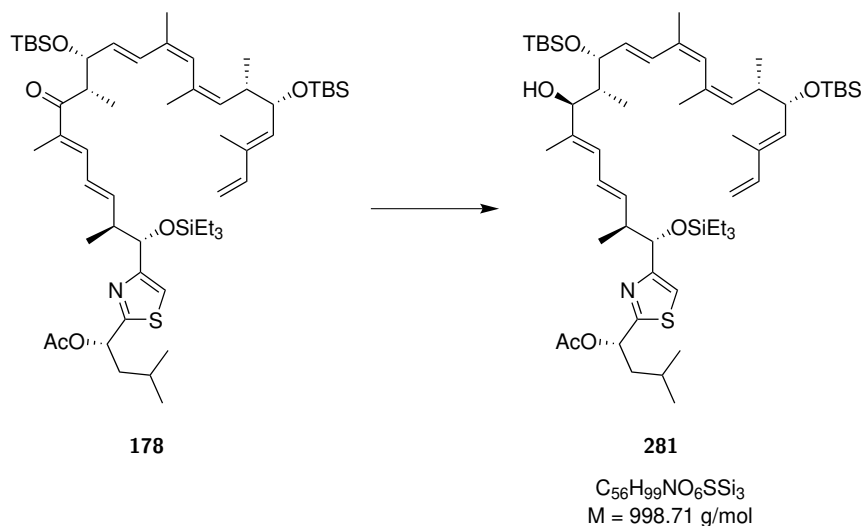
continued on the next page

Table 8.8: NMR assignment of compound **178** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
21	145.3	6.09	dd	8.5, 15.0
22	45.2	2.82	ddq	5.8, 6.8, 8.5
23	76.1	4.80	dd	0.6, 5.8
Me5	12.8	1.71	s	
Me8	16.1	0.88	m	
Me10	25.2	1.76	s	
Me12	20.6	1.76	s	
Me16	14.8	1.07	d	6.7
Me18	12.0	1.71	s	
Me22	17.4	1.04	d	6.7
1'	72.0	6.07	dd	6.5, 8.6
2'	169.9	–		
3'	159.9	–		
4'	115.4	7.08	d	0.6
5'	44.7	1.92/1.83	ddd/ddd	6.1, 8.6, 14.6/5.6, 7.8, 13.9
6'	25.2	1.66	ddqq	6.1, 6.7, 6.7, 7.8
7'	23.2	0.95	d	6.7
8'	22.5	0.94	d	6.6
Ac (CO)	170.4	–		
Ac (CH ₃)	21.4	2.08	s	
TBS (Bu)	26.2	0.87	s	
TBS (Me)	-4.5/-4.6	0.00/0.02	s/s	
TBS (C)	18.6	–		
TBS' (Bu)	26.1	0.85	s	
TBS' (Me)	-4.2/-3.7	-0.03/-0.05	s/s	
TBS' (C)	18.6	–		
TES (CH ₂)	5.3	0.56	q	7.9
TES (CH ₃)	7.1	0.88	t	8.1

Synthesis of Compound 281

(*S*)-1-(4-((*5S,6S,7E,9E,12S,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S*)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-diethyl-11-hydroxy-6,10,12,16,18,20,23,23,24,24-decamethyl-21-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,22-dioxa-3,23-disilapentacos-7,9,14,16,18-pentaen-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl acetate



To a solution of ketone **178** (26.7 mg, 26.8 μmol , 1.00 eq) in MeOH/THF (0.75 mL/0.75 mL) NaBH_4 (4.1 mg, 0.11 mmol, 4.00 eq) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 45 minutes at 0 °C. Then another 4.00 eq NaBH_4 was added. The reaction was stirred for additional 75 minutes and then quenched with pH 7 buffer (2 mL) and diluted with EtAc (1 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave alcohol **281** as a colourless oil (22.9 mg, 22.9 μmol , 86%, *dr* 7:1) as an inseparable mixture of stereoisomers ((*22S,23S*) (major), (*22R,23R*), (*22R,23S*) and (*22S,23R*)).

$R_f = 0.28$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +12.5^\circ$ ($c=0.32$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.07 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 10.7, 17.3$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 10.8, 15.1$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 7.5, 15.9$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 8.4, 15.1$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 1.3, 9.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 3.0, 7.3$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 5.7, 9.2$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 2.0, 9.3$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.68 (ddq, $J = 5.3, 6.7, 8.4$ Hz, 1H), 2.43 (ddq, $J = 5.7, 6.5, 9.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (ddd, $J = 6.1, 8.5, 14.5$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J = 5.7, 7.8, 13.9$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.3$, 3H), 1.67 (ddqq, $J = 6.1, 6.7, 6.7, 7.8$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 0.9$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.9$, 9H), 0.87 (m, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.55 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 170.4, 169.5, 160.3, 142.1, 137.2, 136.4, 135.2, 133.9, 133.2, 132.9, 132.4, 130.7, 130.7, 130.3, 127.8, 126.9, 115.3, 112.2, 81.0, 78.2, 76.4, 73.2, 72.0, 44.7, 44.6, 42.5, 41.0, 26.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.2, 25.0, 23.1, 22.5, 21.4, 20.7, 18.6, 18.5, 17.5, 15.8, 12.9, 12.8, 11.6, 7.1 (3 \times), 5.3 (3 \times), -3.8, -4.2, -4.65, -4.74; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{99}\text{NO}_6\text{SSi}_3\text{Na}^+$ 1020.6393, found 1020.6373. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 329.

Table 8.9: NMR assignment of compound **281** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
(3E)	112.2	5.14	d	17.3
(3Z)	112.2	4.99	d	10.8
4	142.0	6.36	dd	10.7, 17.4
5	133.9	–		
6	135.2	5.39	d	9.1
7	73.2	4.26	dd	5.7, 9.2
8	41.0	2.43	ddq	5.7, 6.5, 9.6
9	132.4	5.08	dd	1.3, 9.6
10	133.2	–		
11	130.7	5.89	s	
12	132.9	–		
13	130.7	6.44	d	16.0
14	130.3	5.77	dd	7.5, 15.9
15	78.2	4.42	dd	3.0, 7.3
16	42.5	1.85	m	
17	81.0	3.87	dd	2.0, 9.3
18	137.2	–		
19	127.8	5.88	d	10.9
20	126.9	6.09	dd	10.8, 15.1
21	136.4	5.65	dd	8.4, 15.1
22	44.6	2.68	ddq	5.3, 6.7, 8.4
23	76.4	4.75	d	5.3
Me5	12.8	1.71	d	1.3
Me8	15.8	0.87	m	
Me10	25.2	1.78	s	
Me12	20.7	1.88	d	1.0
Me16	12.9	0.63	d	7.1
OH17	–	3.74	d	2.0
Me18	11.6	1.62	d	0.9
Me22	17.5	0.98	d	6.7
1'	72.0	6.07	dd	5.6, 8.6
2'	169.5	–		
3'	160.3	–		
4'	115.3	7.07	s	
5'	44.7	1.91/1.84	ddd/ddd	6.1, 8.5, 14.5/5.7, 7.8, 13.9
6'	25.0	1.67	ddqq	6.1, 6.7, 6.7, 7.8
7'	23.1	0.95	d	6.7
8'	22.5	0.94	d	6.7
Ac (CO)	170.4	–		
Ac (CH ₃)	21.4	2.08	s	
TBS (Bu)	26.1	0.91	s	
TBS (Me)	-3.8/-4.2	0.09/0.04	s/s	
TBS (C)	18.5	–		

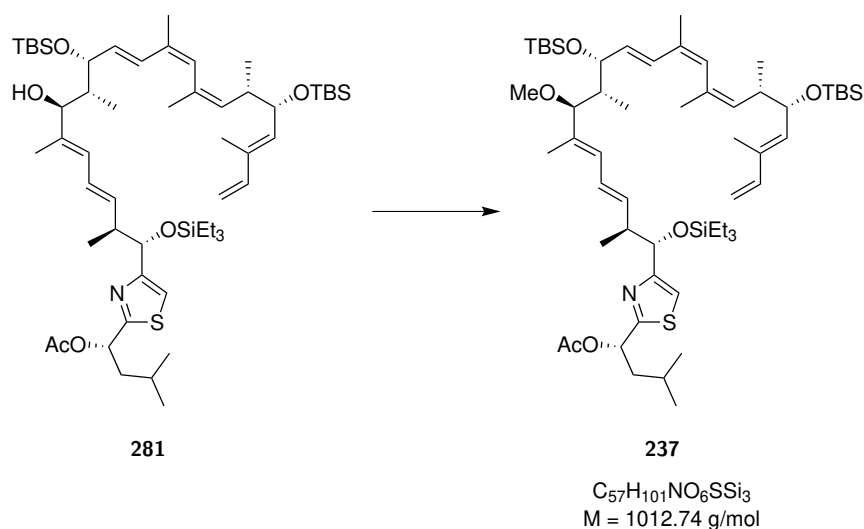
continued on the next page

Table 8.9: NMR assignment of compound **281** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
TBS' (Bu)	26.2	0.85	s	
TBS' (Me)	-4.7/-4.7	0.00/-0.04	s/s	
TBS' (C)	18.6	-		
TES (CH ₂)	5.3	0.55	q	7.9
TES (CH ₃)	7.1	0.88	t	7.9

Synthesis of Compound 237

(S)-1-(4-((5S,6S,7E,9E,12S,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-diethyl-11-methoxy-6,10,12,16,18,20,23,23,24,24-decamethyl-21-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,22-dioxa-3,23-disilapentacos-7,9,14,16,18-pentaen-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl acetate



At 0 °C alcohol **281** (30.0 mg, 30.0 μ mol, 1.00 eq) was stirred in DCM (1.5 mL) over 3Å MS and proton sponge (64.4 mg, 0.30 mmol, 10.0 eq) and Me₃OBF₄ (35.5 mg, 0.24 mmol, 8.00 eq) was added subsequently. The reaction was stirred for 2 h at 0 °C. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 30:1) gave methyl ether **237** as a colourless oil (24.7 mg, 24.4 μ mol, 81%) as an inseparable mixture of stereoisomers ((22*S*,23*S*) (major), (22*R*,23*R*), (22*R*,23*S*) and (22*S*,23*R*)).

$R_f = 0.43$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +7.4^\circ$ (c=0.31, DCM); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.09 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 6.19 (ddd, $J = 1.1, 10.8, 15.2$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 5.7, 8.4$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 6.9, 15.9$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 8.4, 15.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.69 (ddq, $J = 5.9, 6.7, 8.4$ Hz, 1H), 2.43 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.94 (m, 3H), 0.94 (m, 3H),

0.92 (s, 9H), 0.88 (m, 3H), 0.87 (m, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.54 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 170.4, 169.6, 160.2, 142.1, 136.8, 135.2, 134.7, 134.6, 133.9, 133.33, 133.34, 132.4, 130.5, 129.5, 128.2, 126.8, 112.1, 115.4, 88.8, 76.3, 73.2, 72.3, 72.0, 55.8, 44.8, 44.6, 43.2, 41.0, 26.3 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.2, 25.1, 23.1, 22.5, 21.4, 20.7, 18.65, 18.59, 17.1, 15.6, 12.8, 10.8, 9.3, 7.1 (3 \times), 5.3 (3 \times), -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{101}\text{NO}_6\text{SSi}_3\text{Na}^+$ 1034.6550, found 1034.6532. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 331.

Table 8.10: NMR assignment of compound **237** in CD_2Cl_2 at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
(3E)	112.1	5.14	d	17.4
(3Z)	112.1	4.99	d	10.8
4	142.1	6.36	dd	10.7, 17.4
5	133.9	–		
6	135.2	5.40	d	8.9
7	73.2	4.25	dd	5.6, 9.0
8	41.0	2.43	ddq	5.6, 6.7, 9.7
9	132.4	5.07	d	9.7
10	133.33	–		
11	129.5	5.84	s	
12	133.34	–		
13	128.2	6.41	d	15.9
14	134.7	5.72	dd	6.9, 15.9
15	72.3	4.69	d	6.9
16	43.2	1.58	m	
17	88.8	3.33	d	9.9
18	134.6	–		
19	130.5	5.88	d	9.6
20	126.8	6.19	ddd	1.1, 10.8, 15.2
21	136.8	5.66	dd	8.4, 15.2
22	44.8	2.69	ddq	5.9, 6.7, 8.4
23	76.3	4.70	d	5.9
Me5	12.8	1.71	s	
Me8	15.6	0.88	m	
Me10	25.1	1.79	s	
Me12	20.7	1.84	s	
Me16	9.3	0.62	d	7.0
OMe17	55.8	3.09	s	
Me18	10.8	1.52	d	1.1
Me22	17.1	0.94	m	
1'	72.0	6.08	dd	5.7, 8.4
2'	169.6	–		
3'	160.2	–		
4'	115.4	7.09	s	
5'	44.6	1.82-1.90	m	
6'	25.2	1.67	m	

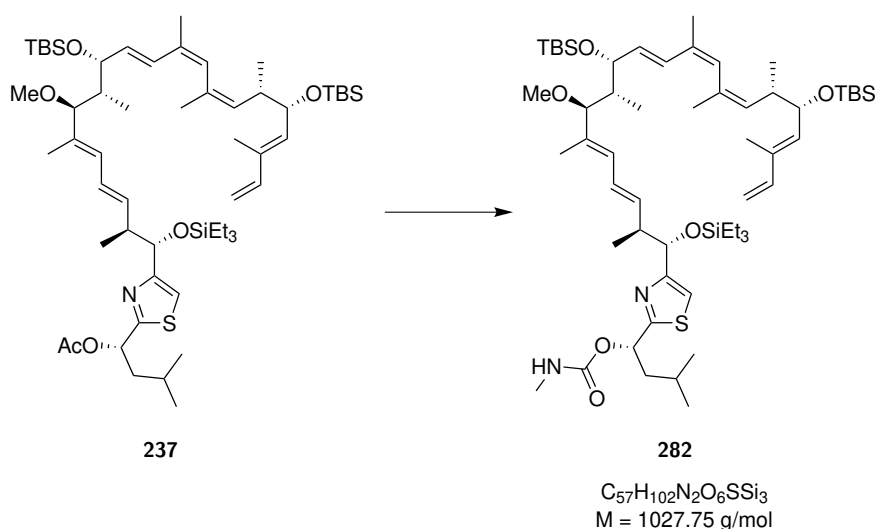
continued on the next page

Table 8.10: NMR assignment of compound **237** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
7'	23.1	0.96	m	
8'	22.5	0.94	m	
Ac (CO)	170.4	–		
Ac (CH ₃)	21.4	2.08	s	
TBS (Bu)	26.3	0.92	s	
TBS (Me)	-3.5/-4.8	0.05/0.00	s/s	
TBS (C)	18.65	–		
TBS' (Bu)	26.1	0.85	s	
TBS' (Me)	-4.2/-4.7	-0.01/-0.05	s/s	
TBS' (C)	18.59	–		
TES (CH ₂)	5.3	0.54	q	7.8
TES (CH ₃)	7.1	0.87	m	

Synthesis of Compound 282

(S)-1-(4-((**5S,6S,7E,9E,12S,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S**)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-diethyl-11-methoxy-6,10,12,16,18,20,23,23,24,24-decamethyl-21-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,22-dioxa-3,23-disilapentacosa-7,9,14,16,18-pentaen-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



After dissolving acetate **237** (17.6 mg, 17.4 μmol , 1.00 eq) in MeOH (1.5 mL) K₂CO₃ (7.2 mg, 52.1 mmol, 3.00 eq) was added at room temperature. The reaction was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer solution (2 mL) and diluted with EtAc (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was solved in DCM (1.5 mL) and at room temperature CDI (14.1 mg, 86.9 μmol , 5.00 eq) was added. After 75 minutes another portion CDI (2.8 mg, 17.4 μmol , 1.00 eq) was added. After completion of the reaction (2 h 15 minutes) MeNH₂ (0.13 mL, 2M in THF, 0.26 mmol, 15.0 eq) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 1 h 45 minutes and at 0 °C another portion of MeNH₂ (43.5 μL , 2M in THF, 86.9 mmol,

5.00 eq) was added. After stirring for another 30 minutes at room temperature the reaction was quenched with pH 7 buffer solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×2 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 8:1) gave methyl carbamate **282** as a colourless oil (15.7 mg, 15.3 μmol, 88%) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,23*S*) (major), (22*R*,23*R*), (22*R*,23*S*) and (22*S*,23*R*)).

$R_f = 0.33$ (CyHex/EtAc 8:1); $[\alpha]_D^{20} = +1.4^\circ$ (c=0.14, DCM); **¹H-NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.07 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 10.5, 17.4$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 10.8, 15.7$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 5.6, 9.3$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 6.9, 15.9$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 8.6, 15.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.79 (brs, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 5.5, 9.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.69 (ddq, $J = 5.5, 6.7, 8.6$ Hz, 1H), 2.43 (ddq, $J = 5.5, 6.7, 9.7$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 0.94 (m, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.87 (m, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.54 (q, $J = 6.7, 6$ Hz), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), -0.05 (s, 3H); **¹³C{¹H}-NMR** (125 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 170.6, 160.1, 156.5, 142.1, 136.8, 135.2, 134.7, 134.6, 133.9, 133.3 (2×), 132.4, 130.5, 129.5, 128.2, 126.8, 112.1, 115.2, 88.8, 76.3, 73.2, 72.6, 72.3, 55.8, 44.9, 44.8, 43.2, 41.0, 28.0, 26.3 (3×), 26.1 (3×), 25.2, 25.1, 23.3, 22.5, 20.7, 18.7, 18.6, 17.2, 15.6, 12.8, 10.8, 9.3, 7.1 (3×), 5.3 (3×), -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd for C₅₇H₁₀₂N₂O₆SSi₃Na⁺ 1049.6659, found 1049.6647. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 333.

Table 8.11: NMR assignment of compound **282** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 125 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
(3 <i>E</i>)	112.1	5.14	d	17.5
(3 <i>Z</i>)	112.1	4.99	d	10.6
4	142.1	6.36	dd	10.5, 17.4
5	133.9	–		
6	135.2	5.40	d	8.5
7	73.2	4.25	dd	5.5, 9.0
8	41.0	2.43	ddq	5.5, 6.7, 9.7
9	132.4	5.07	d	9.7
10	133.3	–		
11	129.5	5.84	s	
12	133.3	–		
13	128.2	6.41	d	16.0
14	134.7	5.72	dd	6.9, 15.9
15	72.3	4.69	m	
16	43.2	1.58	m	
17	88.8	3.33	d	9.7
18	134.6	–		
19	130.5	5.88	d	10.5
20	126.8	6.19	dd	10.8, 15.7
21	136.8	5.66	dd	8.6, 15.2

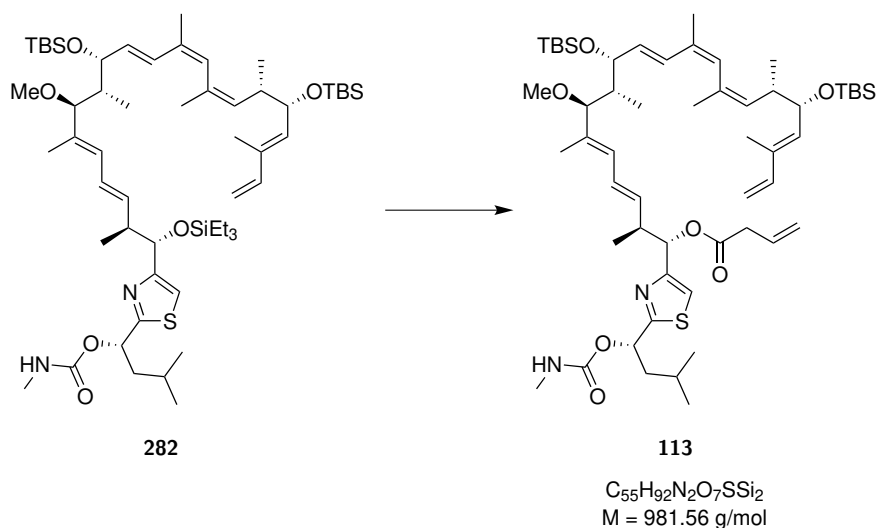
continued on the next page

Table 8.11: NMR assignment of compound **282** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 125 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
22	44.8	2.69	ddq	5.5, 6.7, 8.6
23	76.3	4.69	m	
Me5	12.8	1.71	s	
Me8	15.6	0.87	d	6.2
Me10	25.1	1.79	s	
Me12	20.7	1.84	s	
Me16	9.3	0.62	d	6.9
OMe17	55.8	3.09	s	
Me18	10.8	1.52	m	
Me22	17.2	0.94	m	
1'	72.6	5.98	dd	5.6, 9.3
2'	170.6	–		
3'	160.1	–		
4'	115.2	7.07	s	
5'	44.9	1.81-1.87	m	
6'	25.2	1.70	m	
7'	23.3	0.94	m	
8'	22.5	0.94	m	
1''	156.5	–		
2''	28.0	2.77	d	4.8
NH	–	4.79	brs	
TBS (Bu)	26.3	0.92	s	
TBS (Me)	-4.7/-4.8	0.05/0.00	s/s	
TBS (C)	18.6	–		
TBS' (Bu)	26.1	0.85	s	
TBS' (Me)	-4.2/-3.5	0.00/-0.05	s/s	
TBS' (C)	18.7	–		
TES (CH ₂)	5.3	0.54	q	7.7
TES (CH ₃)	7.1	0.87	m	

Synthesis of Compound 113

(1*S*,2*S*,3*E*,5*E*,7*S*,8*R*,9*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-9,17-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-2,6,8,12,14,16,19-heptamethyl-1-(2-((*S*)-3-methyl-1-((methylcarbamoyl)oxy)butyl)thiazol-4-yl)henicosa-3,5,10,12,14,18,20-heptaen-1-yl but-3-enoate



Preparation of HF×pyridine stock solution: At 0 °C was added subsequently pyridine (0.75 mL) and HF×pyridine (70% HF, 0.25 mL) to THF (1.3 mL).

Preparation of activated acid stock solution: At 0 °C was added DCC (0.49 mL, 1M in DCM, 0.49 mmol, 1.03 eq) to a solution of vinylacetic acid **112** (40.6 μ L, 0.48 mmol, 1.00 eq) in DCM (3.22 mL). This results in a 0.13M solution of activated acid in DCM. The solution was used immediately within seconds.

To a solution of TES protected alcohol **282** (25.1 mg, 24.4 μ mol, 1.00 eq) in THF (0.6 mL) at 0 °C was added HF×pyridine stock solution (1 mL). The reaction was stirred for 45 minutes at 0 °C. The reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer solution (3 mL) and diluted with EtAc (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×2 mL). The combined organic layers were washed with a mixture of brine and saturated NaHCO₃ solution (1:1, 3 mL) which was afterwards extracted with EtAc (1×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was solved in DCM (1 mL) and activated acid stock solution (0.75 mL, 0.13M in DCM, 96.2 μ mol, 3.95 eq) was added at 0 °C before DMAP (0.6 mg, 4.88 μ mol, 20 mol%) was added. The reaction was stirred for 1 h at 0 °C. The reaction was quenched at 0 °C with half saturated NH₄Cl solution (3 mL) and diluted with EtAc (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×2 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL) which was afterwards extracted with EtAc (1×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 4:1) gave vinylacetyl ester **113** as a slightly yellow oil (18.1 mg, 18.4 μ mol, 76%) as an inseparable mixture of stereoisomers ((2*S*,23*S*) (major), (22*R*,23*R*), (22*R*,23*S*) and (22*S*,23*R*)).

$R_f = 0.34$ (CyHex/EtAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +4.0^\circ$ ($c=0.15$, DCM); **¹H-NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.14 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 10.6, 17.3$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 10.5, 14.9$ Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.89 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 6.7, 15.8$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 8.4, 15.4$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.13 (m, 2H),

5.07 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.78 (d, 4.8 Hz, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.96 (m, 6H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 172.1, 171.0, 156.4, 154.4, 142.1, 135.7, 135.2, 135.0, 134.6, 133.9, 133.37, 133.31, 132.4, 131.0, 130.0, 129.6, 128.3, 127.8, 118.7, 117.3, 112.1, 88.7, 75.8, 73.2, 72.6, 72.3, 55.9, 45.0, 43.2, 42.1, 41.0, 39.8, 28.0, 26.3 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.2, 25.1, 23.3, 22.4, 20.7, 18.65, 18.59, 17.1, 15.6, 12.8, 10.9, 9.3, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}_2\text{Na}^+$ 1003.6056, found 1003.6043. The spectroscopic data are given for the main diastereomer. For NMR-spectra see page 335.

Table 8.12: NMR assignment of compound **113** in CD_2Cl_2 at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_{C} [ppm]	δ_{H} [ppm]	mult.	J [Hz]
1	171.0	–		
2	39.8	3.10	m	
3 (ester)	130.0	5.89	m	
4 (ester, (E,Z))	118.7	5.13	m	
3 (diene, E)	112.2	4.99	d	17.0
3 (diene, Z)	112.2	5.14	d	10.9
4 (diene)	142.1	6.36	dd	10.6, 17.3
5	133.9	–		
6	135.2	5.40	d	8.8
7	73.2	4.25	dd	5.6, 9.0
8	41.0	2.43	m	
9	132.4	5.07	d	9.8
10	133.37	–		
11	129.6	5.84	s	
12	133.31	–		
13	128.3	6.42	d	15.8
14	134.6	5.71	dd	6.7, 15.8
15	72.3	4.69	d	7.1
16	43.2	1.58	m	
17	88.7	3.34	d	9.9
18	135.7	–		
19	131.0	5.89	m	
20	127.8	6.31	dd	10.5, 14.9
21	135.0	5.56	dd	8.4, 15.4
22	42.1	2.99	m	
23	75.8	5.77	d	7.5
Me5	12.8	1.71	s	
Me8	15.7	0.88	d	7.0
Me10	25.1	1.79	s	
Me12	20.7	1.84	d	1.0
Me16	9.3	0.63	d	7.0

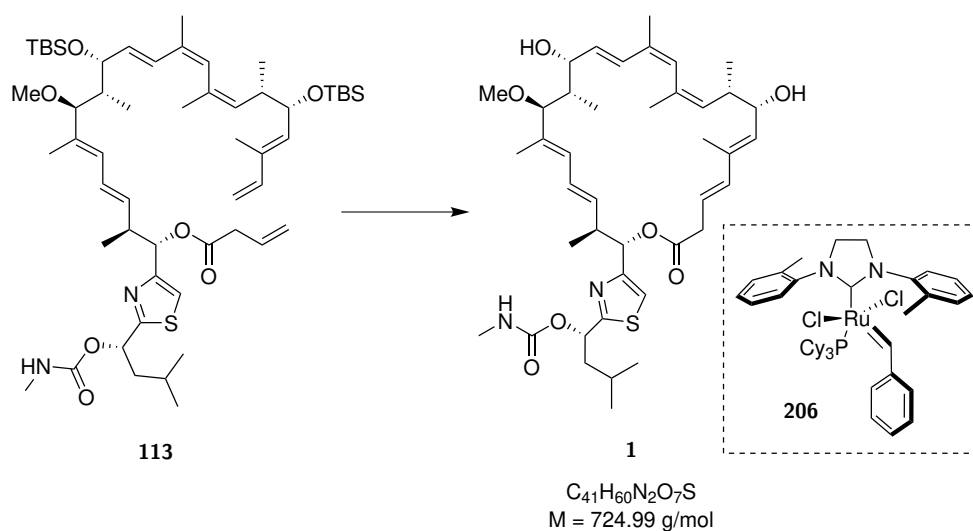
continued on the next page

Table 8.12: NMR assignment of compound **113** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
OMe17	55.9	3.08	s	
Me18	10.9	1.56	s	
Me22	17.1	0.94	d	6.5
1'	72.6	5.99	m	
2'	172.1	–		
3'	154.4	–		
4'	117.3	7.14	s	
5'	45.0	1.79-1.91	m	
6'	25.2	1.71	m	
7'	22.4	0.96	m	
8'	23.3	0.96	m	
1''	156.4	–		
2''	28.0	2.78	d	4.8
NH	–	4.81	brs	
TBS (Bu)	26.3	0.92	s	
TBS (Me)	-3.5/-4.2	0.05/0.00	s/s	
TBS (C)	18.7	–		
TBS' (Bu)	26.1	0.85	s	
TBS' (Me)	-4.7/-4.8	0.00/-0.04	s/s	
TBS' (C)	18.6	–		

Synthesis of Compound 1

(S)-1-(4-((2S,3S,4E,6E,8S,9S,10R,11E,13Z,15Z,17S,18S,19E,21E)-10,18-Dihydroxy-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20-heptamethyl-24-oxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,21-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



A solution of vinylacetate ester **113** (16.0 mg, 16.3 μmol , 1.00 eq) in toluene (21.7 mL resulting in a 0.75 mM solution) was refluxed for 30 minutes. Then metathesis catalyst **206** (1.3 mg, 1.63 μmol , 10 mol%)

was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for 2 h and afterwards another portion of metathese catalyst **206** (1.3 mg, 1.63 μmol , 10 mol%) was added. The solution was refluxed for additional 2 h. Then the reaction was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 5:1) gave an undefined mixture of starting material, TBS-protected archazolid F (major) and minor stereoisomers (10.7 mg). The ring closing was controlled by COSY NMR.

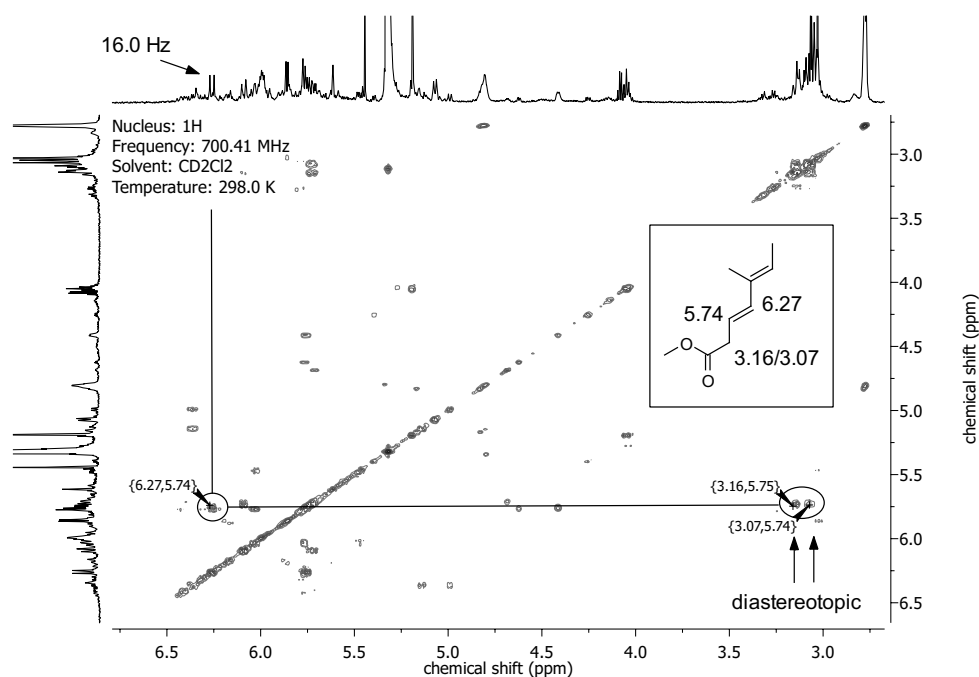


Figure 8.3. COSY analysis after ring closing metathesis of **113**

For deprotection, the mixture (10.7 mg) was solved in THF (0.7 mL) and at 0 °C pyridine (0.3 mL) and HF \times pyridine (70%, 0.2 mL) was added subsequently. The reaction was stirred for 16 h at room temperature. Then the reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer solution (3 mL) and diluted with EtAc (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 2 mL). The combined organic layers were washed with a saturated NaHCO_3 solution (3 mL) which was afterwards extracted with EtAc (2 \times 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 2:1) gave a mixture of products (4.6 mg) which were further purified by HPLC (see Table 8.13). Archazolid F (**1**) was obtained as a white solid (2.4 mg, 3.31 μmol , 22% over 2 steps) as well as two undefined stereoisomers of archazolid F (both under 0.5 mg).

$R_f = 0.36$ (CyHex/EtAc 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -34.8^\circ$ ($c=0.24$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.26 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 9.9, 15.1$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 4.6, 9.2$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 6.7, 16.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.77 (dt, $J = 7.5, 15.0$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.55 (dd, $J = 7.3, 15.5$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.24 (brs, 1H), 4.09 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (ddq, $J = 6.5, 6.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (ddq, $J = 6.7, 9.2, 9.8$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz,

3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, MeOD): δ [ppm] = 174.2, 172.5, 158.3, 155.5, 139.7, 136.5, 135.8, 135.3, 134.9, 134.7, 133.2, 132.3, 130.7, 130.1, 130.0, 129.3, 127.4, 121.9, 117.6, 90.0, 77.4, 75.9, 73.4, 73.3, 56.1, 46.0, 43.9, 41.7, 41.6, 39.7, 27.5, 25.8, 24.9, 23.4, 22.3, 20.3, 18.0, 17.3, 13.5, 13.0, 12.4; ^1H -NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.07 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.25 (ddd, $J = 1.2, 10.7, 15.4$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 5.2, 9.0$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 6.3, 15.9$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.71 (m, 2H), 5.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.81 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.22 (brs, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.12 (ddd, $J = 1.2, 6.8, 14.8$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J = 1.2, 8.0, 14.9$ Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.32 (ddq, $J = 6.7, 9.0, 10.0$ Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 172.2, 171.1, 156.4, 154.9, 139.0, 136.3, 136.2, 135.0, 134.4, 133.9, 132.9, 132.9, 130.8, 130.3, 129.2, 128.7, 126.2, 121.1, 116.9, 90.5, 76.7, 75.9, 72.9, 72.6, 56.1, 45.0, 41.9, 41.1, 40.1, 39.5, 28.0, 25.2, 25.1, 23.3, 22.4, 20.6, 17.8, 16.3, 13.7, 13.7, 11.1; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}^+$ 747.4013, found 747.4009; $\lambda_{\text{max}} = 234$ nm; **IR** $\nu_{\text{max}} = 3274.5, 2342.1, 1646.7, 669.0$ cm^{-1} . For NMR-spectra see page 337.

Table 8.13: HPLC configuration for analysis and semi-preparative isolation.

	analytical HPLC	semi-preparative HPLC
system	A (Table 8.1)	E (Table 8.3)
column	Nucleodur 100-5 Gravity C18	Nucleodur 110-5 Gravity C18
particle diameter	5 μm	5 μm
pore size	100 \AA	110 \AA
column length	250 mm	250 mm
internal diameter	4.0 mm	8.0 mm
solvent	MeOH/ H_2O 17:3	MeOH/ H_2O 17:3
temperature	25 $^\circ\text{C}$	rt
flow rate	1.0 mL/min	5.0 mL/min

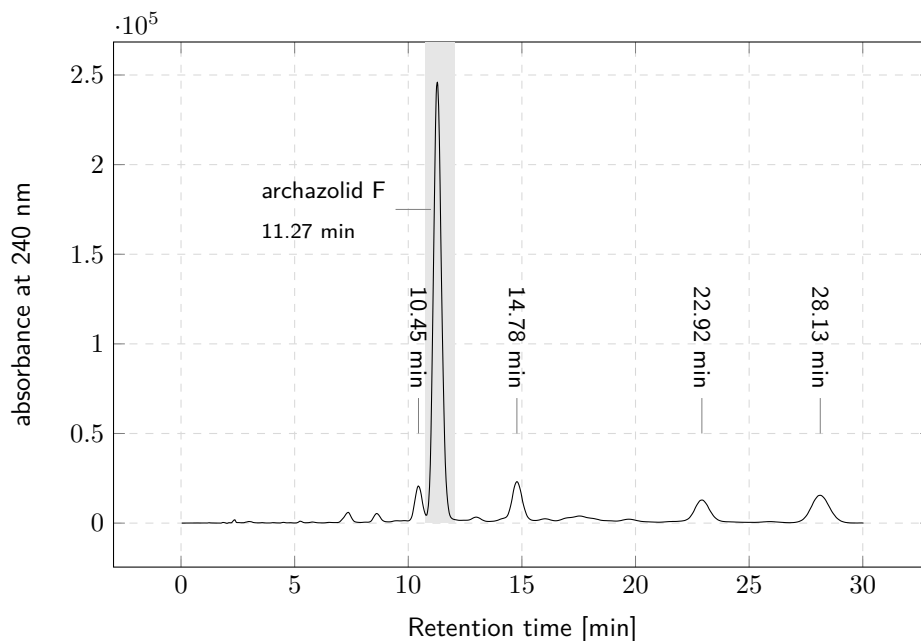


Figure 8.4. HPLC analysis after RCM and deprotection for the synthesis of archazolid F **1**.

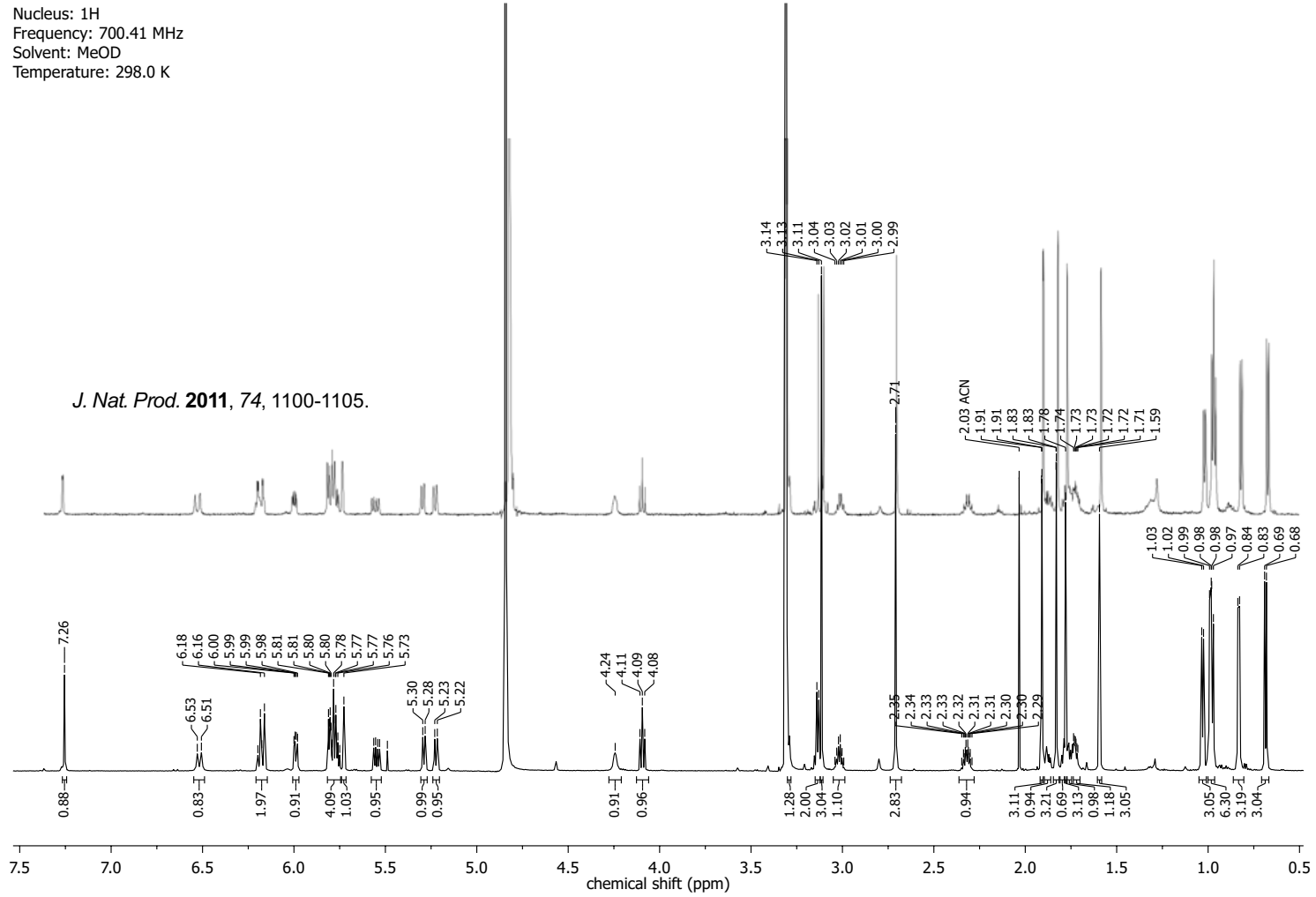
Table 8.14: NMR assignment of archazolid F **1** in MeOD and CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	MeOD				CD ₂ Cl ₂			
	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	172.5	–			171.1	–		
2	39.7	3.13	d	7.4	39.5	3.09/3.12	ddd/ddd	1.2, 8.0, 14.9/ 1.2, 6.8, 14.8
3	121.9	5.77	dt	7.5, 15.0	121.1	5.71	m	
4	139.7	6.17	d	15.4	139.0	6.14	d	15.5
5	136.5	–			136.3	–		
6	134.9	5.29	d	9.1	133.9	5.30	d	8.9
7	73.4	4.09	dd	9.2, 9.2	72.9	4.05	dd	9.0, 9.0
8	41.6	2.32	ddq	6.7, 9.2, 9.8	41.1	2.32	ddq	6.7, 9.0, 10.0
9	132.3	5.22	d	9.8	130.8	5.21	d	10.0
10	134.7	–			136.2	–		
11	130.7	5.73	s		129.2	5.71	s	
12	133.2	–			132.9	–		
13	129.3	6.52	d	15.8	128.7	6.45	d	15.9
14	133.5	5.80	dd	6.7, 16.0	132.9	5.73	dd	6.3, 15.9
15	75.9	4.24	brs		75.9	4.22	brs	
16	43.9	1.72	m		41.9	1.93	m	
17	90.0	3.29	m		90.5	3.39	d	9.7
18	135.8	–			134.4	–		
19	130.1	5.78	d	9.7	130.3	5.83	d	10.5

continued on the next page

Table 8.14: NMR assignment of archazolid F **1** in MeOD and CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

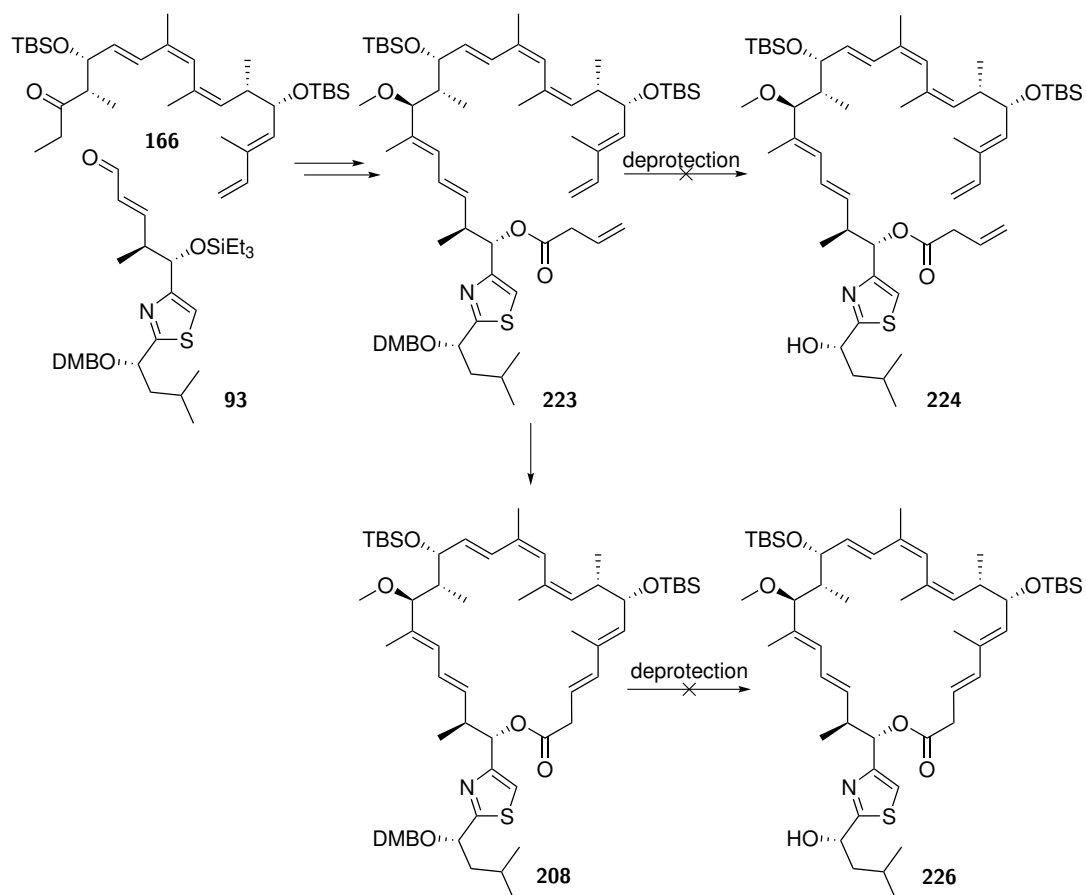
position	MeOD				CD ₂ Cl ₂			
	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
20	127.4	6.18	dd	9.9, 15.1	126.2	6.25	ddd	1.2, 10.7, 15.4
21	135.3	5.55	dd	7.3, 15.5	135.0	5.71	m	
22	41.7	3.02	ddq	6.5, 6.7, 7.3	40.1	3.06	m	
23	77.4	5.81	d	6.5	76.7	5.70	dd	6.9
Me5	13.5	1.83	d	1.1	13.6	1.80	d	1.2
Me8	18.0	0.83	d	6.8	17.8	0.79	d	6.7
Me10	24.9	1.78	s		25.1	1.82	s	
Me12	20.3	1.91	d	1.4	20.6	1.92	d	1.3
Me16	13.0	0.69	d	7.1	13.7	0.59	d	7.3
OMe17	56.1	3.11	s		56.1	3.15	s	
Me18	12.4	1.59	s		11.1	1.61	d	1.1
Me22	17.3	1.03	d	6.9	16.3	1.00	d	6.8
1'	73.3	5.99	dd	4.6, 9.2	72.6	5.99	dd	5.2, 9.0
2'	174.2	–			172.2	–		
3'	155.5	–			154.9	–		
4'	117.6	7.26	s		116.9	7.07	s	
5'	46.0	1.77/1.88	m		45.0	1.80/1.88	m	
6'	25.8	1.74	m		25.2	1.72	m	
7'	22.3	0.99	d	6.5	22.4	0.97	d	6.5
8'	23.4	0.97	d	6.5	23.3	0.96	d	6.5
1''	158.3	–			156.5	–		
2''	27.5	2.71	s		28.0	2.78	d	5.1
NH	–	–			–	4.81	q	4.7



8.3 Studies Towards the Total Synthesis of Archazolid F (1): RCM Approach

8.3.1 Coupling with Authentic DMB Protected Fragment 93

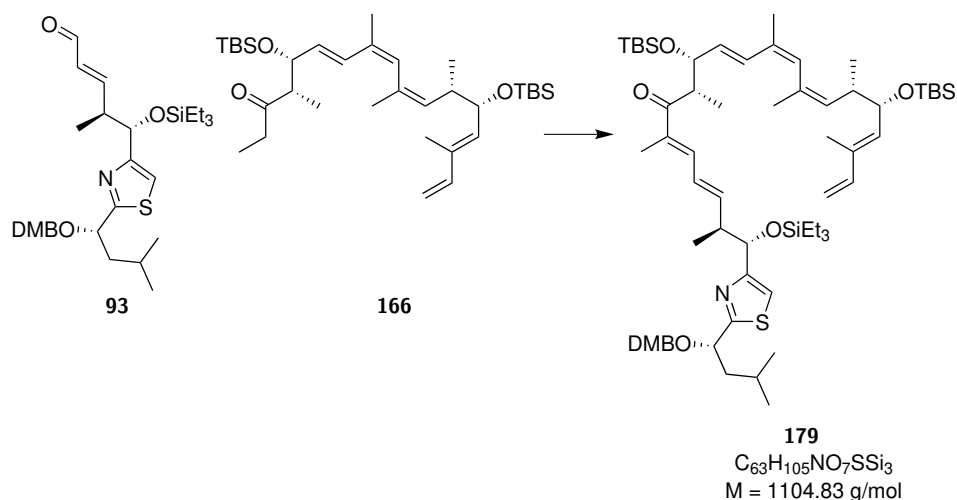
This section describes the coupling of fragment **166** with the authentic DMB protected fragment **93** towards the total synthesis of archazolid F (**1**). As shown in Schema 8.8 methylether **223** could be synthesized while deprotection to alcohol **224** failed. Also after ring closing metathesis to **208** deprotection to **226** was not successful.



Schema 8.8. Experimental part for the synthesis of protected alcohol **208** by coupling key fragment **166** with authentic South-Western fragment **93**.

Synthesis of Compound 179

(5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,12*S*,13*R*,14*E*,16*Z*,18*Z*,20*S*,21*S*)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(2-((*S*)-1-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-3-methylbutyl)thiazol-4-yl)-3,3-diethyl-6,10,12,16,18,20,23,23,24,24-decamethyl-21-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,22-dioxa-3,23-disilapentacos-7,9,14,16,18-pentaen-11-one



Preparation of Ph₂NLi: Diphenylamine (139.0 mg, 0.82 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (1.49 mL) *n*-BuLi (0.51 mL, 1.6M in hexane, 0.82 mmol, 1.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0°C . The reaction results in a 0.41M solution of Ph₂NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

Ketone **166** (126.0 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene (2×10 mL) and then solved in THF (5 mL). At -78°C Ph₂NLi (1.33 mL, 0.41M in THF/hexane, 0.55 mmol, 2.50 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40°C . Then aldehyde **93** (144.0 mg, 0.26 mmol, 1.20 eq, dried over 3Å MS in 1.5 mL THF) was added at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 1.5 h. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (10 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1 \rightarrow 7:1 \rightarrow 5:1) gave the aldol product which is directly converted in the acetate by drying it over 3Å MS in THF (8 mL) for 30 minutes and by addition of DMAP (0.27 g, 2.19 mmol, 10.0 eq) and Ac₂O (0.19 mL, 1.97 mmol, 9.00 eq) at 0°C . The reaction was stirred for 25 minutes at this temperature. Then the reaction was stirred after addition of DBU (1.14 mL, 7.67 mmol, 35.0 eq) for 16.5 h at room temperature. The reaction was diluted with EtAc (5 mL) and quenched with saturated NaHCO₃ solution (10 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave the unsaturated ketone **179** as a slightly yellow oil (134.7 mg, 0.12 μmol , 56% over 2 steps, (18*E*) as single conformer).

$R_f = 0.41$ (CyHex/EtAc 7:1); $[\alpha]_D^{20} = -53.9^{\circ}$ ($c=0.33$, DCM); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.13 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.36 (ddd, $J = 0.5, 10.9, 17.5$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 10.2, 15.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 8.4, 15.1$ Hz, 1H), 5.87

(s, 1H), 5.54 (dd, $J = 7.5, 15.7$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 5.3, 8.5$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (dq, $J = 6.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.86 (ddq, $J = 5.4, 6.7, 8.4$ Hz, 1H), 2.39 (ddq, $J = 5.6, 6.6, 10.0$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.76 (m, 6H), 1.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J = 5.3, 7.8, 13.3$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.56 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 204.1, 174.4, 159.4, 149.8, 149.5, 145.6, 142.1, 139.1, 135.5, 135.4, 133.9, 133.2, 133.0, 132.5, 132.2, 131.0, 130.5, 129.6, 127.6, 121.1, 115.6, 112.3, 112.2, 111.7, 77.7, 77.3, 76.0, 73.3, 71.8, 56.4, 56.3, 47.1, 46.8, 45.2, 41.1, 26.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.18, 25.16, 23.4, 22.5, 20.6, 18.6 (2 \times), 17.4, 16.1, 14.8, 12.8, 12.0, 7.1 (3 \times), 5.3 (3 \times), -3.7, -4.2, -4.5, -4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{105}\text{NO}_7\text{Si}_3\text{Na}^+$ 1126.6812, found 1126.6838. For NMR-spectra see page 349.

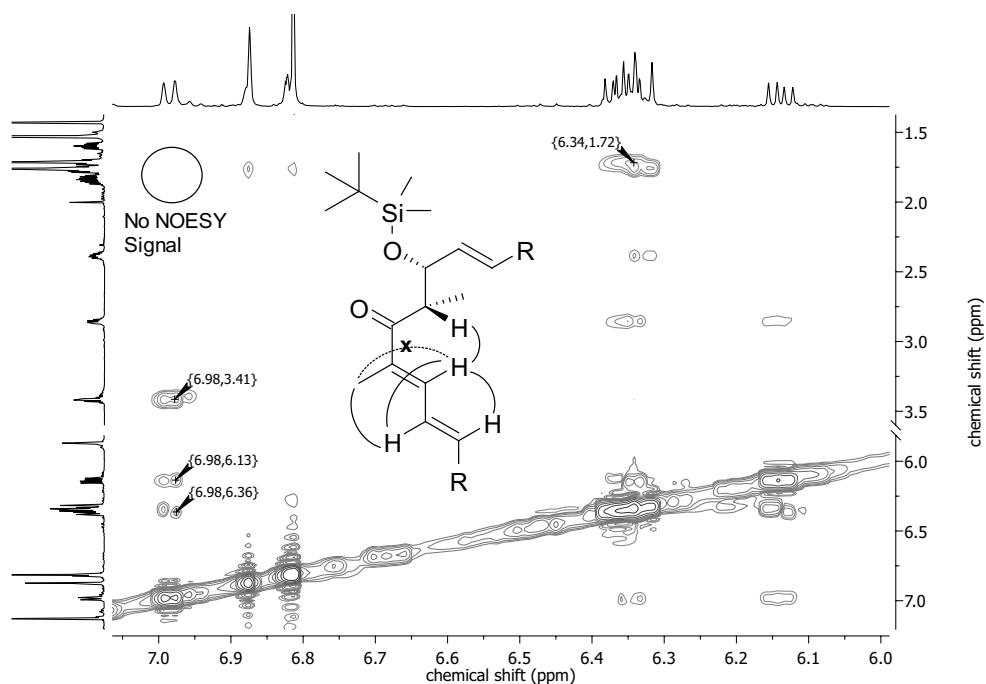


Figure 8.5. NOESY spektrum of compound **179** for determination of (18*E*)-conformation. No NOESY signal could be detected between proton on C19 and Me18.

Table 8.15: NMR assignment of compound **179** in CD_2Cl_2 at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
3 (<i>E</i>)	112.2	5.14	d	17.4
3 (<i>Z</i>)	112.2	4.00	d	10.8
4	142.1	6.36	ddd	0.5, 10.9, 17.5

continued on the next page

Table 8.15: NMR assignment of compound **179** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
5	133.9	–		
6	135.4	5.39	d	8.7
7	73.3	4.25	dd	5.6, 9.0
8	41.1	2.39	ddq	5.6, 6.6, 10.0
9	132.5	5.09	dt	1.4, 9.7
10	133.2	–		
11	130.5	5.87	s	
12	133.0			
13	129.6	6.33	d	15.9
14	132.2	5.54	dd	7.5, 15.7
15	77.3	4.22	dd	7.3, 7.3
16	46.8	3.42	dq	6.6, 6.7
17	204.1	–		
18	135.5	–		
19	139.1	6.99	d	11.4
20	127.6	6.35	dd	10.2, 15.1
21	145.6	6.14	dd	8.4, 15.1
22	45.2	2.86	ddq	5.4, 6.7, 8.4
23	76.0	4.75	d	5.4
Me5	12.8	1.71	d	1.1
Me8	16.1	0.88	d	6.7
Me10	20.6	1.76	m	
Me12	25.16	1.76	m	
Me16	14.8	1.07	d	6.8
Me18	12.0	1.72	d	1.4
Me22	17.4	1.03	d	6.9
1'	77.7	4.73	dd	5.3, 8.5
2'	174.4	–		
3'	159.4	–		
4'	115.6	7.13	s	
5'	47.1	1.60/1.84	ddd/m	5.3, 7.8, 13.3/–
6'	25.18	1.78	m	
7'	23.4	0.93	d	6.7
8'	22.5	0.86	d	6.7
TBS (Bu)	26.2	0.87	s	
TBS (Me)	-3.7/-4.2	0.02/0.00	s/s	
TBS (C)	18.6	–		
TBS' (Bu)	26.1	0.85	s	
TBS' (Me)	-4.5/-4.6	-0.02/-0.05	s/s	
TBS' (C)	18.6	–		
TES (CH ₂)	5.3	0.56	q	8.0
TES (CH ₃)	7.1	0.88	t	8.0
ODMB (CH ₂)	71.8	4.46/4.32	d/d	11.2/11.2
ODMB (OCH)	56.4/56.3	3.82/3.82	s/s	

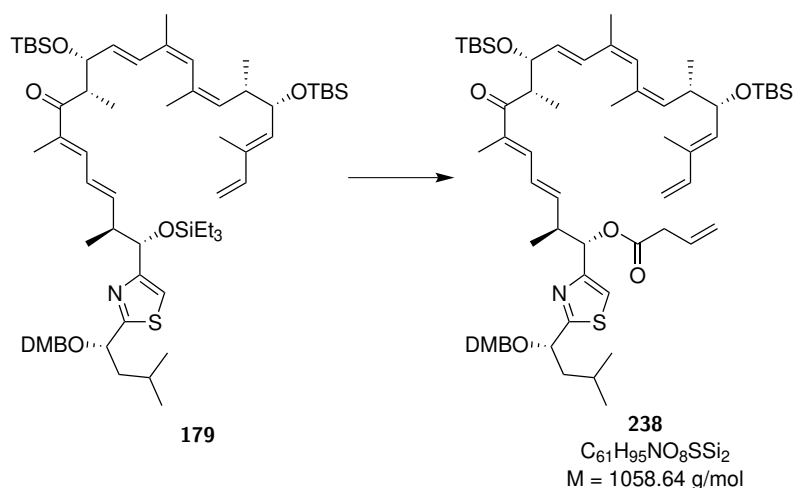
continued on the next page

Table 8.15: NMR assignment of compound **179** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
ODMB (Ph-C-OCH)	149.8/149.5	–		
ODMB (Ph-C)	131.0	–		
ODMB (Ph-CH)	112.3	6.87	s	
ODMB (Ph-CH)'/''	111.7/121.1	6.81/6.81	m/m	

Synthesis of Compound 238

(1*S*,2*S*,3*E*,5*E*,8*S*,9*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-9,17-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(2-((*S*)-1-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-3-methylbutyl)thiazol-4-yl)-2,6,8,12,14,16,19-heptamethyl-7-oxohenicos-3,5,10,12,14,18,20-heptaen-1-yl but-3-enoate



Preparation of HF×pyridine stock solution: To a solution of THF (1.3 mL) and pyridine (0.75 mL) was added HF×pyridine (0.25 mL, 70% HF).

Preparation of activated acid stock solution: At 0 °C was added DCC (0.21 mL, 1M in DCM, 0.21 mmol, 1.00 eq) to a solution of vinylacetic acid **112** (18.5 μ L, 0.22 mmol, 1.03 eq) in DCM (0.77 mL). This results in a 0.21M solution of activated acid in DCM. The solution was used immediately within seconds.

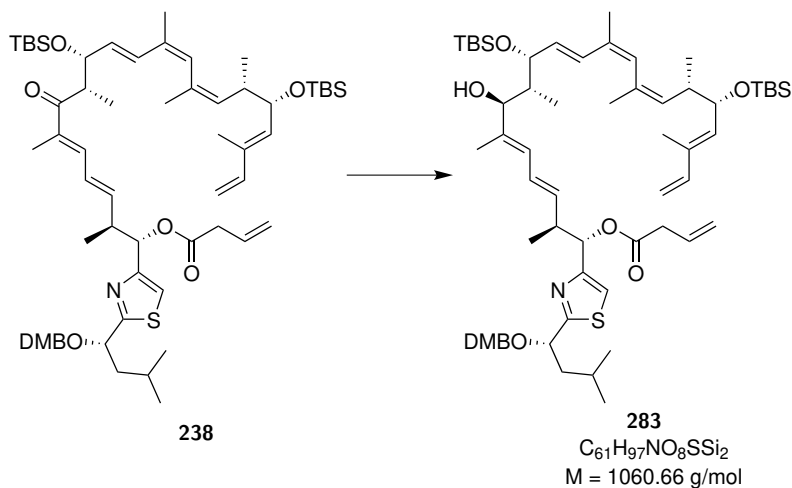
To a solution of silylether **179** (30.0 mg, 27.2 μ mol, 1.00 eq) in THF (0.75 mL) at 0 °C was added HF×pyridine stock solution (1.5 mL). The reaction was stirred for 40 minutes at 0 °C. The reaction was quenched with pH 7 buffer (4 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×5 mL). The combined organic layers were washed with a mixture of brine and saturated NaHCO₃ solution (1:1, 3 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

The residue was solved in DCM (1 mL) and at 0 °C activated acid stock solution (0.5 mL, 0.21M in DCM, 0.11 mmol, 4.00 eq) and DMAP (0.3 mg, 2.72 μ mol, 10 mol%) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at 0 °C. Then the reaction was quenched with half saturated NH₄Cl solution (3 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1 → 5:1) gave butenoate **238** as a yellow oil (24.5 mg, 23.1 μ mol, 85%).

$R_f = 0.40$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -43.8^\circ$ ($c=0.33$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.20 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.46 (ddd, $J = 0.6, 10.6, 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 11.0, 17.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 8.7, 15.0$ Hz, 1H), 5.89 (ddt, $J = 6.8, 10.0, 17.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 7.5, 15.7$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.12 (m, 4H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 5.0, 8.5$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (dq, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.11 (dt, $J = 1.4, 6.9$ Hz, 2H), 2.39 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.5$ Hz, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.76 (m, 6H), 1.75 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J = 5.1, 7.6, 13.0$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 204.2, 175.6, 171.0, 153.8, 149.8, 149.6, 143.5, 142.1, 138.4, 136.4, 135.4, 133.9, 133.2, 133.0, 132.5, 132.0, 130.9, 130.9, 130.5, 129.8, 128.4, 121.2, 118.9, 117.6, 112.4, 112.2, 111.7, 77.8, 77.4, 75.5, 73.3, 72.1, 56.4, 56.3, 47.1, 46.8, 42.5, 41.1, 39.7, 26.20 (3 \times), 26.15 (3 \times), 25.17, 25.16, 23.4, 22.4, 20.6, 18.60, 18.59, 17.1, 16.1, 14.9, 12.8, 12.1, -3.7, -4.2, -4.5, -4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{95}\text{NO}_8\text{SSi}_2\text{Na}^+$ 1080.6209, found 1080.6177. For NMR-spectra see page 352.

Synthesis of Compound 283

(1S,2S,3E,5E,7S,8R,9R,10E,12Z,14Z,16S,17S,18E)-9,17-Bis((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-1-(2-((S)-1-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-3-methylbutyl)thiazol-4-yl)-7-hydroxy-2,6,8,12,14,16,19-heptamethylhenicosa-3,5,10,12,14,18,20-heptaen-1-yl but-3-enoate



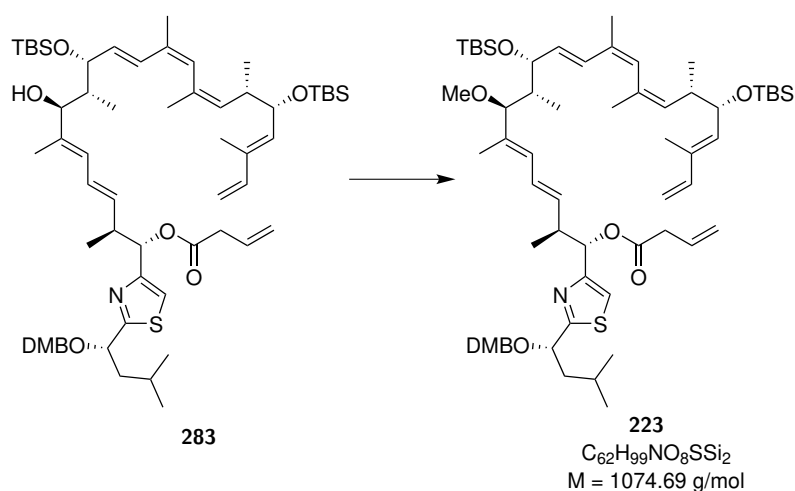
A solution of ketone **238** (38.5 mg, 36.4 μmol , 1.00 eq) in MeOH (1.5 mL) was prepared. Then at 0°C was added NaBH_4 (5.5 mg, 0.15 mmol, 4.00 eq). The reaction was stirred for 1 h 50 minutes at this temperature. Then the reaction was diluted with EtAc (3 mL) and quenched with half saturated NH_4Cl solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 8:1) gave the alcohol **283** as a colourless oil (31.5 mg, 29.7 μmol , 82%, $dr >10:1$).

$R_f = 0.36$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -0.5^\circ$ ($c=0.21$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.6, 10.7, 17.4$ Hz,

1H), 6.27 (ddd, $J = 0.8, 10.8, 15.8$ Hz, 1H), 5.91 (m, 3H), 5.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 7.6, 15.7$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 8.5, 15.1$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 1.6, 17.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 1.6, 10.8$ Hz, 1H), 5.08 (dq, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 5.0, 8.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 2.4, 7.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 2.0, 9.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.11 (ddt, $J = 1.5, 2.8, 7.0$ Hz, 2H), 3.01 (ddq, $J = 6.9, 6.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.43 (ddq, $J = 5.8, 6.9, 9.9$ Hz, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 175.3, 171.0, 154.2, 149.7, 149.6, 142.0, 138.3, 135.2, 135.0, 133.9, 133.2, 132.9, 132.4, 131.01, 130.97, 130.75, 130.72, 130.1, 127.9, 127.4, 121.2, 118.8, 117.3, 112.4, 112.2, 111.7, 81.0, 78.3, 77.7, 76.0, 73.2, 72.1, 56.4, 56.3, 47.1, 42.4, 42.0, 41.0, 39.7, 26.15 (3 \times), 26.14 (3 \times), 25.2, 25.0, 23.4, 22.4, 20.7, 18.6, 18.5, 17.3, 15.8, 12.9, 12.8, 11.6, -3.8, -4.2, -4.7, -4.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{97}\text{NO}_8\text{SSi}_2\text{Na}^+$ 1082.6366, found 1082.6361. For NMR-spectra see page 354.

Synthesis of Compound 223

(1*S*,2*S*,3*E*,5*E*,7*S*,8*R*,9*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-9,17-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(2-((*S*)-1-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-3-methylbutyl)thiazol-4-yl)-7-methoxy-2,6,8,12,14,16,19-heptamethylhenicosane-3,5,10,12,14,18,20-heptaen-1-yl but-3-enoate



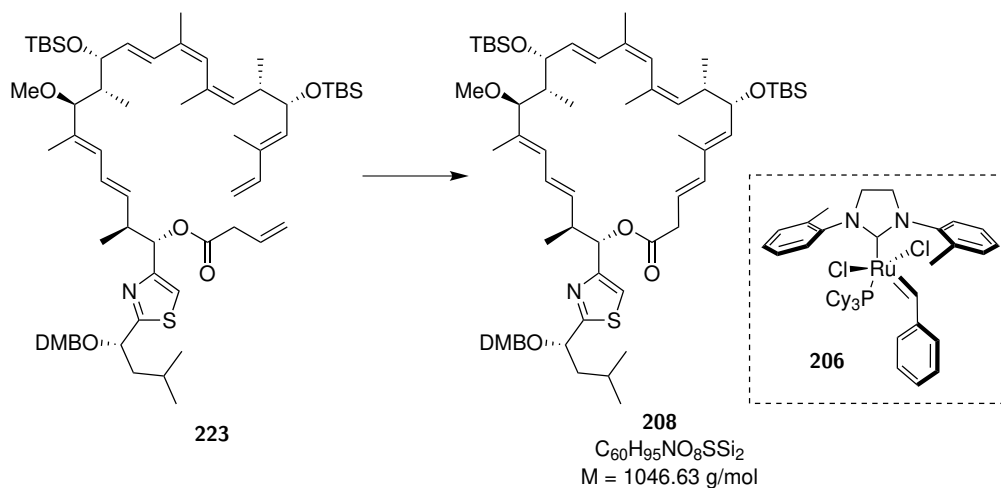
To a solution of alcohol **283** (40.0 mg, 37.7 μmol , 1.00 eq) in DCM (5 mL) and 3Å MS was added at 0 °C proton sponge (72.7 mg, 0.34 mmol, 9.00 eq) and Me_3OBF_4 (44.6 mg, 0.30 mmol, 8.00 eq). The reaction was stirred for 1 h 30 minutes at 0 °C. Afterwards the reaction was quenched at 0 °C with saturated NaHCO_3 solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave methylether **223** as a colourless oil (27.0 mg, 25.1 μmol , 67%).

$R_f = 0.40$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -30.5^\circ$ ($c=0.60$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.20 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.6, 10.7, 17.5$ Hz, 1H), 6.33 (ddd, $J = 0.7, 10.9, 15.1$ Hz, 1H),

5.90 (ddt, $J = 6.9, 10.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 6.9, 15.9$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 8.5, 15.1$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 1.6, 17.1$ Hz, 1H), 5.13 (ddd, $J = 1.5, 1.6, 17.1$ Hz, 1H), 5.12 (ddd, $J = 1.4, 1.4, 10.2$ Hz, 1H), 5.07 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 5.1, 8.6$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.10 (dddd, $J = 1.5, 1.5, 1.5, 6.9$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (ddq, $J = 7.0, 7.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.43 (ddq, $J = 5.6, 7.0, 9.7$ Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J = 5.0, 7.7, 13.2$ Hz, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 175.4, 171.0, 154.1, 149.7, 149.6, 142.1, 135.6, 135.2, 135.1, 134.6, 133.9, 133.33, 133.30, 132.4, 131.02, 130.96, 129.9, 129.6, 128.3, 127.8, 121.2, 118.7, 117.6, 112.4, 112.2, 111.7, 88.7, 77.8, 75.8, 73.2, 72.3, 72.1, 56.4, 56.3, 55.9, 47.1, 43.2, 42.1, 41.0, 39.8, 26.3 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.2, 25.1, 23.4, 22.4, 20.7, 18.65, 18.59, 17.2, 15.6, 12.8, 10.9, 9.3, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{99}\text{NO}_8\text{SSi}_2\text{Na}^+$ 1096.6522, found 1096.6492; $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{99}\text{NO}_8\text{SSi}_2\text{H}^+$ 1074.6703, found 1074.6669. For NMR-spectra see page 356.

Synthesis of Compound 208

(4E,6E,8S,9S,10Z,12Z,14E,16R,17R,18S,19E,21E,23S,24S)-8,16-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-24-(2-((*S*)-1-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-3-methylbutyl)thiazol-4-yl)-18-methoxy-6,9,11,13,17,19,23-heptamethyloxacyclotetracos-4,6,10,12,14,19,21-heptaen-2-one



A solution of ester **223** (20.0 mg, 18.9 μmol , 1.00 eq) in toluene (25.1 mL resulting in a 0.75 mM solution) was refluxed for 30 minutes. Then metathese catalyst **206** (1.5 mg, 1.89 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for 2 h and afterwards another portion of metathese catalyst **206** (1.5 mg, 1.89 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for additional 2 h. Then the reaction was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 8:1) gave the product **208** (10.0 mg, 9.55 μmol , 51%) and an undefined mixture of starting material **223** and product **208** (4.4 mg, about 4.15 μmol).

This mixture was subjected to another cycle of RCM by solving it in toluene (5.53 mL resulting in a 0.75 mM solution) and refluxing it for 30 minutes. Then metathese catalyst **206** (0.3 mg, 0.41 μmol ,

10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for 2 h and afterwards another portion of metathese catalyst **206** (0.3 mg, 0.41 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for additional 2 h. Then the reaction was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 8:1) gave the product **208** (1.8 mg). In total the product could be isolated as a colourless oil (11.8 mg, 11.3 μmol , 60%).

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -89.0^\circ$ (c=0.20, DCM); **¹H-NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.51 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 10.6, 15.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 8.6, 15.8$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.50 (dd, $J = 7.6, 15.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.35 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (ddq, $J = 6.6, 9.0, 10.0$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); **¹³C{¹H}-NMR** (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 175.4, 171.6, 154.6, 149.8, 149.6, 138.6, 137.1, 135.8, 134.6, 134.2, 133.4, 132.8, 132.5, 132.2, 131.0, 130.3, 128.3, 127.5, 126.9, 121.2, 121.0, 117.4, 112.4, 111.7, 87.6, 77.8, 75.9, 75.3, 74.2, 72.1, 56.4, 56.4, 55.8, 47.2, 45.6, 41.5, 41.2, 39.4, 26.3 (3 \times), 26.0 (3 \times), 25.2, 25.2, 23.4, 22.4, 20.6, 18.6, 18.5, 18.2, 17.3, 14.8, 13.8, 11.0, -3.5, -4.2, -4.6, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd for C₆₀H₉₅NO₈SSi₂H⁺ 1046.6390, found 1046.6370. For NMR-spectra see page 358.

Table 8.16: NMR assignment of compound **208** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	171.6	–		
2	39.4	3.15/3.09	m/m	
3	121.0	5.74	m	
4	138.6	6.11	d	15.9
5	133.4	–		
6	135.8	5.20	d	9.4
7	74.2	4.05	dd	9.0, 9.0
8	41.5	2.19	ddq	6.6, 9.0, 10.0
9	132.5	5.07	d	10
10	132.8	–		
11	130.3	5.62	s	
12	132.2	–		
13	128.3	6.26	d	15.9
14	134.6	5.76	dd	8.6, 15.8
15	75.3	4.42	brs	
16	45.6	1.50	m	
17	87.6	3.13	d	9.8
18	137.1	–		
19	127.5	5.78	d	10.5
20	126.9	6.08	dd	10.6, 15.2

continued on the next page

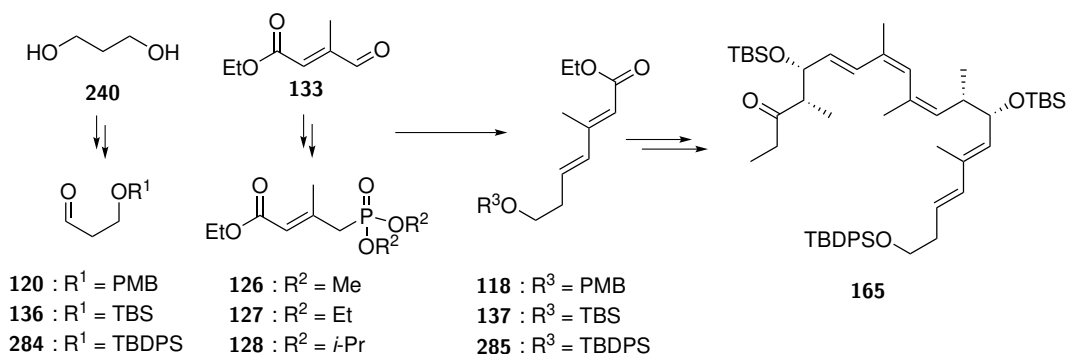
Table 8.16: NMR assignment of compound **208** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
21	134.2	5.50	dd	7.6, 15.4
22	41.2	3.05	m	
23	75.9	5.87	d	7.5
1'	77.8	4.75	dd	8.0, 5.1
2'	175.4	–		
3'	154.6	–		
4'	117.4	7.51	s	
5'	47.2	1.84/1.60	m/m	
6'	25.2	1.77	m	
7'	23.4	0.94	d	6.8
8'	22.4	0.88	d	6.8
Me5	13.8	1.78	d	1.1
Me8	17.3	0.85	d	6.6
Me10	25.2	1.74	s	
Me12	20.6	1.88	d	1.3
Me16	11.0	0.66	d	7.4
OMe17	55.8	3.03	s	
Me18	14.8	1.51	s	
Me22	18.2	0.95	d	7
TBS (Bu)	26.3	0.89	s	
TBS (C)	18.6	–		
TBS (Me)	-3.5/-4.2	-0.01/0.03	s	
TBS' (Bu)	26.0	0.82	s	
TBS' (C)	18.5	–		
TBS' (Me)	-4.6/-4.7	-0.02/-0.07	s	
DMB (CH ₂)	72.1	4.35/4.51	d/d	11.2/11.2
DMB (OCH)	56.3/56.4	3.83/3.82	s/s	
DMB (Ph-C-OCH)	149.6/149.8	–		
DMB (Ph-C)	131.0	–		
DMB (Ph-CH)	112.4	6.89	s	
DMB (Ph-CH)'/''	111.7/121.2	6.83	m	

8.4 Studies Towards the Total Synthesis of Archazolid F (1): Esterification Approach

8.4.1 Synthesis of the Key Fragment 165

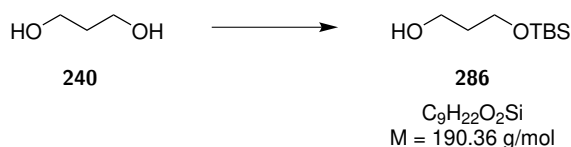
In this section the experimental details for the synthesis of fragment **165** as shown in Schema 8.9 are described. Therefore the syntheses of the protected aldehydes **120**, **136** and **284** (starting from propandiol (**240**)) and phosphonates **127**, **126** and **128** (starting from aldehyde **133**) are shown. After that the coupling of these fragments to **118**, **137** and **285** and the synthesis of the final fragment **165** is reported.



Schema 8.9. Experimental part for fragment synthesis of (**165**) starting from propandiol (**240**) and aldehyde **133**.

Synthesis of Compound 286

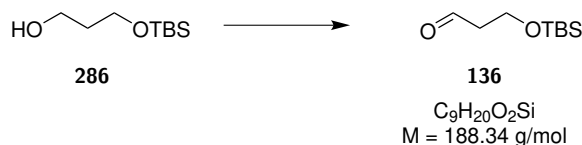
3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol



To a solution of 1,3-propanediol (**240**) (21.7 mL, 0.30 mol, 1.50 eq) in DCM (1 L) was added Et₃N (55.8 mL, 0.40 mol, 2.00 eq) and TBSCl (30.0 g, 0.20 mol, 1.00 eq) at room temperature. After stirring for 14 h the reaction was quenched with 500 mL of brine and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3×500 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 4:1 to EtAc) gave **286** as a colourless oil (36.5 g, 0.19 mol, 96%).

R_f = 0.21 (CyHex/EtAc 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.75 (tt, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 62.9, 62.2, 34.4, 26.0 (3×), 18.3, -5.4 (2×); MS (ESI+) *m/z*: 213.1 ([M+Na]⁺, 100). The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[176] For NMR-spectra see page 363.

Synthesis of Compound 136

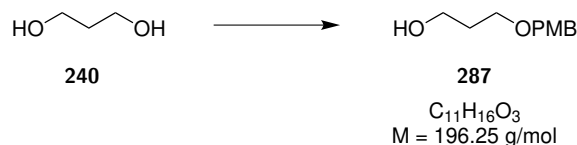
3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal

To a solution of oxalylchloride (0.51 mL, 6.09 mmol, 1.16 eq) in DCM (25 mL) at -78°C was added DMSO (0.90 mL, 12.6 mmol, 2.40 eq) and the reaction was stirred for 10 minutes. Afterwards the alcohol **286** (1.00 g, 5.25 mmol, 1.00 eq) was added in 2.5 mL DCM. After stirring for 1 h at -78°C Et_3N (3.64 mL, 26.3 mmol, 5.00 eq) was added and after 10 minutes the reaction was stirred at room temperature for another 30 minutes. The reaction was then quenched with 25 mL of H_2O and the organic phase was separated. The organic phase was washed with 1N HCl (25 mL), saturated NaHCO_3 solution (25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 3:1) gave **136** as a yellow oil (0.79 g, 4.2 mmol, 81%).

$R_f = 0.48$ (CyHex/EtAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.80 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59 (dt, $J = 2.1, 6.1$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.2, 57.6, 46.7, 26.0 (3 \times), 18.4, -5.3 (2 \times); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ 211.1125, found 211.1110. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[177] For NMR-spectra see page 365.

Synthesis of Compound 287

Synthesis of 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol

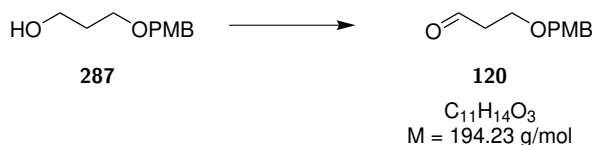


To a solution of 1,3-propanediol (**240**) (4.63 g, 60.8 mmol, 2.00 eq) in DMSO (20 mL) was added KOH (3.41 g, 60.8 mmol, 2.00 eq) and PMBCl (4.76 g, 30.4 mmol, 1.00 eq). The reaction was stirred for 4 h at room temperature. Afterwards the reaction was diluted with 30 mL Et_2O and then quenched with 5M HCl (12 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 1:1 to 3:7) gave **287** as a light yellow oil (4.70 g, 24.0 mmol, 79%).

$R_f = 0.21$ (CyHex/EtAc 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.17 (brs, 1H), 1.85 (tt, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4, 130.3, 129.4 (2 \times), 114.0 (2 \times), 73.1, 69.3, 62.2, 55.4, 32.2; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$ 219.0992, found 219.0984. For NMR-spectra see page 367.

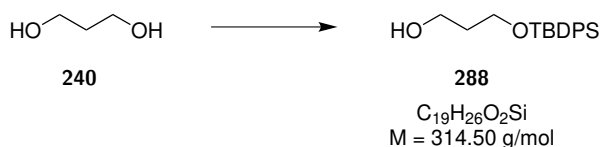
Synthesis of Compound **120**

3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal



To a solution of oxalylchloride (2.36 mL, 27.5 mmol, 1.20 eq) in DCM (125 mL) at -78°C was added DMSO (3.91 mL, 55.0 mmol, 2.40 eq) and the reaction was stirred for 10 minutes. Afterwards the alcohol **287** (4.49 g, 22.9 mmol, 1.00 eq) was added in 15 mL DCM over 10 minutes. After stirring for 0.5 h at -78°C Et_3N (15.9 mL, 0.11 mol, 5.00 eq) was added and after 20 minutes the reaction was stirred at room temperature for another 1 h. The reaction was then quenched with 50 mL of H_2O and the organic phase was separated. The organic phase was washed with 1N HCl (50 mL), saturated NaHCO_3 solution (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 1:1) gave aldehyde **120** as a colourless oil (4.29 g, 22.1 mmol, 97%).

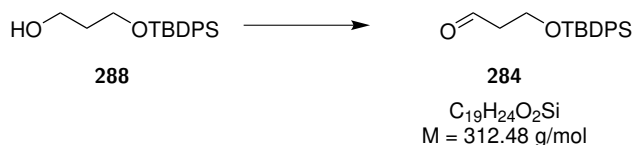
$R_f = 0.47$ (CyHex/EtAc 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.79 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.68 (dt, $J = 1.8, 6.1$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 201.4, 159.5, 130.1, 129.5 (2 \times), 114.0 (2 \times), 73.1, 63.7, 55.4, 44.0; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}^+$ 217.0835, found 217.0831. For NMR-spectra see page 369.

Synthesis of Compound **288**3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propan-1-ol

To a solution of 1,3-propanediol (**240**) (20.0 mL, 0.28 mol, 2.50 eq) and Et_3N (23.0 mL, 0.17 mol, 1.50 eq) in DCM (200 mL) was added TBDPSCI (30.3 g, 0.11 mol, 1.00 eq) and the reaction was stirred for 19 h. Afterwards the reaction was quenched with brine (200 mL) and the aqueous phase was extracted with DCM (2 \times 200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 3:1) gave **288** as a light yellow oil (33.9 g, 0.11 mol, 98%).

$R_f = 0.29$ (CyHex/EtAc 3:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.68 (m, 4H), 7.37-7.45 (m, 6H), 3.85 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.24 (brs, 1H), 1.81 (tt, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 2H), 1.06 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.7 (4 \times), 133.4 (2 \times), 129.9 (2 \times), 127.9 (4 \times), 63.5, 62.2, 34.4, 27.0 (3 \times), 19.2; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiH}^+$ 315.1775, found 315.1773. For NMR-spectra see page 371.

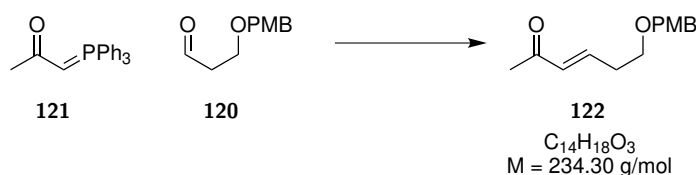
Synthesis of Compound 284

3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propanal

To a solution of oxalylchloride (3.27 mL, 38.2 mmol, 1.20 eq) in DCM (200 mL) at -78°C was added DMSO (5.42 mL, 76.3 mmol, 2.40 eq) and the reaction was stirred for 10 minutes. Afterwards the alcohol **288** (10.0 g, 31.8 mmol, 1.00 eq) was added in 30 mL DCM over 15 minutes. After stirring for 0.5 h at -78°C Et_3N (22.0 mL, 0.16 mol, 5.00 eq) was added over 10 minutes and after 20 minutes the reaction was stirred at room temperature for another 1 h. The reaction was then quenched with 100 mL of H_2O and 100 mL of 1M HCl. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3×200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 4:1) gave aldehyde **284** as a white solid (9.64 g, 30.8 mmol, 97%).

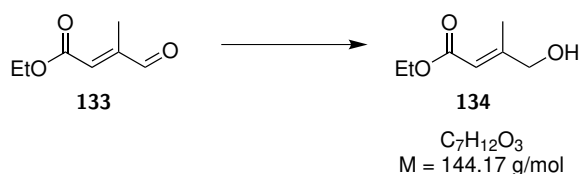
$R_f = 0.50$ (CyHex/EtAc 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.82 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (dt, $J = 1.4, 6.6$ Hz, 4H), 7.44 (dt, $J = 2.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.39 (dt, $J = 1.6, 7.4$ Hz, 4H), 4.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.61 (dt, $J = 2.0, 6.0$ Hz, 2H), 1.04 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.0, 135.7 (4 \times), 133.4 (2 \times), 130.0 (2 \times), 127.9 (4 \times), 58.5, 46.5, 26.9 (3 \times), 19.3; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}^+$ 335.1438, found 335.1437. For NMR-spectra see page 373.

Synthesis of Compound 122

(E)-6-((4-Methoxybenzyl)oxy)hex-3-en-2-one

To a solution of aldehyde **120** (0.30 g, 1.54 mmol, 1.00 eq) in DCM (4 mL) was added the ylid **121** (0.89 g, 2.78 mmol, 1.80 eq) and the reaction was stirred for 3 days. Afterwards the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 3:1) yielded in **122** as a colourless oil (0.32 g, 1.37 mmol, 89%).

$R_f = 0.28$ (CyHex/EtAc 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.81 (dt, $J = 16.0, 6.7$ Hz, 1H), 6.12 (dt, $J = 1.6, 16.1$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.51 (ddt, $J = 1.5, 6.4, 6.4$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.7, 159.4, 145.0, 132.8, 130.2, 129.5 (2 \times), 114.0 (2 \times), 72.9, 68.1, 55.4, 33.0, 27.0; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}^+$ 257.1148, found 257.1147. For NMR-spectra see page 375.

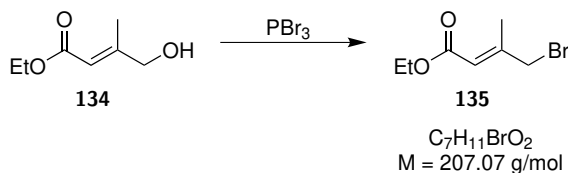
Synthesis of Compound **134***(E)*-Ethyl-4-hydroxy-3-methylbut-2-enoate

The aldehyde **133** (10.0 mL, 73.0 mmol, 1.00 eq) was solved in 100 mL methanol and at 0 °C treated portionwise with NaBH₄ (2.76 g, 73.0 mmol, 1.00 eq). After stirring at room temperature for 30 minutes, the reaction was quenched with H₂O (200 mL). The solution was extracted with Et₂O (3×150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Further purification was not necessary. Alcohol **134** was provided as colourless oil (10.51 g, 72.9 mmol, quant.).

$R_f = 0.10$ (CyHex/EtAc 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.97 (tq, $J = 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.12 (dt, $J = 0.5, 1.1$ Hz, 2H), 2.07 (dt, $J = 0.5, 1.2$ Hz, 3H), 2.05 (brs, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.0, 157.4, 113.8, 67.2, 59.9, 15.7, 14.4; MS (ESI+) m/z : [M+H]⁺ 145.1. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[115] For NMR-spectra see page 377.

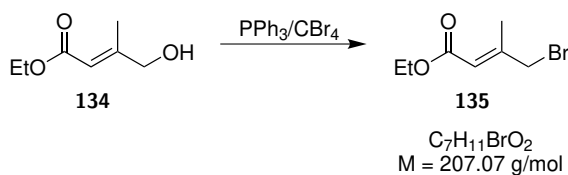
Synthesis of Compound **135***(E)*-Ethyl-4-bromo-3-methylbut-2-enoate

Method A



The alcohol **134** (9.00 g, 62.4 mmol, 1.00 eq) was solved in 100 mL DCM and at 0 °C treated with PBr₃ (31.2 mL, 2M in DCM, 62.4 mmol, 1.00 eq) over 10 minutes. After stirring at room temperature for 1.5 h, the reaction was quenched at 0 °C with H₂O (200 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtAc (3×200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 4:1) gave bromide **135** as a colourless oil (8.06 g, 38.9 mmol, 62%).

Method B

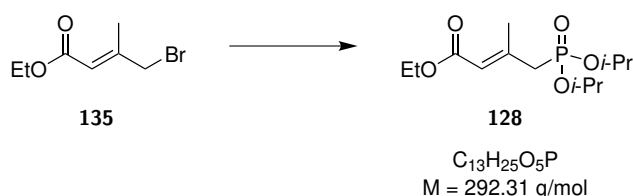


To a solution of alcohol **134** (10.0 g, 69.4 mmol, 1.00 eq) and PPh₃ (20.0 g, 76.3 mmol, 1.10 eq) in 200 mL MeCN was added CBr₄ (25.3 g, 76.3 mmol, 1.10 eq). After stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with H₂O (100 mL) and saturated brine solution (150 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtAc (3×150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 4:1) gave bromide **135** as a colourless oil (12.9 g, 62.3 mmol, 90%).

$R_f = 0.47$ (CyHex/EtAc 4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.95 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.1, 152.5, 119.7, 60.3, 38.4, 17.3, 14.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₇H₁₁BrO₂H⁺ 207.0015, 208.9995, found 207.0009, 208.9981. For NMR-spectra see page 379.

Synthesis of Compound 128

Ethyl (*E*)-4-(diisopropoxyphosphoryl)-3-methylbut-2-enoate

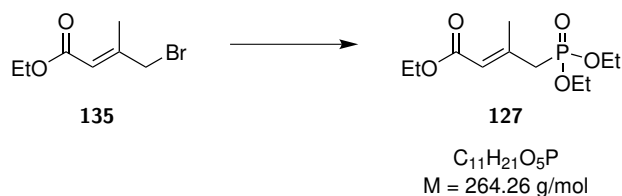


A solution of bromide **135** (11.70 g, 56.5 mmol, 1.00 eq) and P(O*i*-Pr)₃ (15.3 mL, 62.1 mol, 1.10 eq, freshly distilled) was stirred for 6 h at 150 °C. Then the reaction mixture was direct purified by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 1:1) to gave **128** as a colourless liquid (16.5 g, 56.4 mol, quant.).

$R_f = 0.38$ (EtAc); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.76 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.70 (dh, $J = 6.4$, 6.5 Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.63 (d, $J = 23.4$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 1.32 (dd, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.30 (dd, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.3 (d, $J = 3.5$ Hz), 150.2 (d, $J = 11.0$ Hz), 120.0 (d, $J = 11.9$ Hz), 70.9 (d, $J = 6.9$ Hz) (2×), 59.8, 40.0 (d, $J = 136.4$ Hz), 24.2 (d, $J = 4.4$ Hz) (2×), 24.1 (d, $J = 4.4$ Hz) (2×), 20.2 (d, $J = 2.5$ Hz), 14.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₂₅O₅PH⁺ 293.1512, found 293.1508. For NMR-spectra see page 381.

Synthesis of Compound 127

Ethyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)-3-methylbut-2-enoate

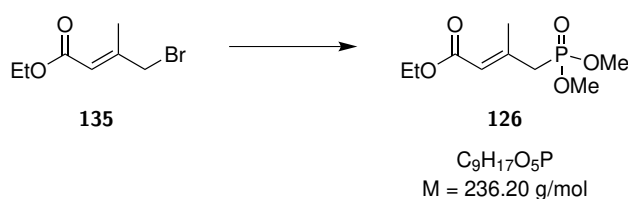


A solution of bromide **135** (4.00 g, 19.3 mmol, 1.00 eq) and P(OEt)₃ (4.16 mL, 24.1 mol, 1.25 eq, freshly distilled) was refluxed for 1 h. Then the solution was diluted with THF (10 mL) at room temperature. Evaporation of the by-products and excess P(OEt)₃ *in vacuo* gave **127** as a colourless liquid (5.11 g, 19.3 mmol, quant.).

$R_f = 0.03$ (CyHex/EtAc 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.77 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.11 (dq, $J = 7.1, 7.2$ Hz, 4H), 2.67 (d, $J = 23.3$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.2 (d, $J = 3.1$ Hz), 149.7 (d, $J = 10.8$ Hz), 120.2 (d, $J = 11.7$ Hz), 62.4 (d, $J = 6.5$ Hz) (2 \times), 59.9, 38.8 (d, $J = 135.3$ Hz), 20.2 (d, $J = 2.1$ Hz), 16.5 (d, $J = 5.8$ Hz) (2 \times), 14.4; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{PNa}^+$ 287.1019, found 287.1022. For NMR-spectra see page 383.

Synthesis of Compound 126

Ethyl (E)-4-(dimethoxyphosphoryl)-3-methylbut-2-enoate

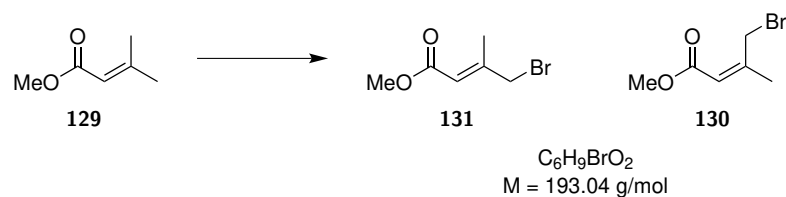


A solution of bromide **135** (5.00 g, 24.2 mmol, 1.00 eq) and $\text{P}(\text{OMe})_3$ (3.57 mL, 30.2 mol, 1.25 eq, freshly distilled) was refluxed for 5 h. Then the solution was diluted with Et_2O (10 mL) at room temperature and Celite was added. The mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , EtAc/MeOH 9:1) gave **126** as a colourless liquid (4.20 g, 17.8 mol, 74%).

$R_f = 0.56$ (EtAc/MeOH 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 6H), 2.68 (dd, $J = 1.0, 23.4$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J = 1.4, 3.4$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). For NMR-spectra see page 385.

Synthesis of Compound 131

(E)-Methyl-4-bromo-3-methylbut-2-enoate



To a solution of ester **129** (0.34 g, 3.00 mmol, 1.00 eq) in refluxing benzene (10 mL) was added NBS (0.48 g, 2.70 mmol, 0.90 eq) and AIBN (0.65 mg, 3.00 nmol, 0.10 mol%). After refluxing for 4 h, the solution was stirred at room temperature for 12 h. Afterwards the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (20 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with petrol ether (3 \times 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , PE/ Et_2O 98.5:1.5) gave (E)-bromide **131** as yellow oil (0.18 g, 0.94 mmol, 35%). (Z)-bromide **130** was also prepared as yellow oil (0.15 g, 0.80 mmol, 30%).

(E)-Methyl-4-bromo-3-methylbut-2-enoate (**131**)

$R_f = 0.34$ (PE/ Et_2O 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.96 (tq, $J = 0.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 0.7, 2\text{H}$), 3.71 (s, 3H), 2.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm]

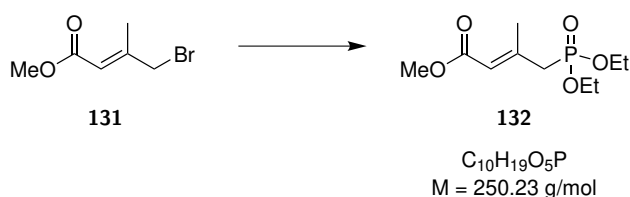
= 166.5, 152.9, 119.2, 51.4, 38.3, 17.4. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[178] For NMR-spectra see page 386.

(*Z*)-Methyl-4-bromo-3-methylbut-2-enoate (**130**)

$R_f = 0.43$ (PE/Et₂O 9:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.78 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H). The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[178] For NMR-spectra see page 388.

Synthesis of Compound 132

Methyl (*E*)-4-(diethoxyphosphoryl)-3-methylbut-2-enoate

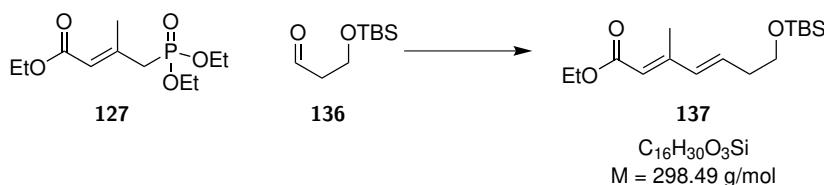


A solution of bromide **131** (0.58 g, 3.00 mol, 1.00 eq) and P(OEt)₃ (0.36 mL, 0.30 mol, 1.00 eq) was stirred at 100 °C for 1 h. Then the solution was diluted with Et₂O (2 mL) at room temperature and Celite was added. The mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 1:3 → 1:5) gave **132** as a colourless oil (0.47 g, 1.88 mol, 63%).

$R_f = 0.18$ (CyHex/EtAc 1:3); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.11 (dq, $J = 6.9, 7.1$ Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 23.4$ Hz, 2H), 2.30 (dd, $J = 1.2, 3.3$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); ¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.6 (d, $J = 3.6$ Hz), 150.2 (d, $J = 10.9$ Hz), 119.7 (d, $J = 11.8$ Hz), 62.4 (d, $J = 6.7$ Hz) (2×), 51.1, 38.7 (d, $J = 135.3$ Hz), 20.2 (d, $J = 2.7$ Hz), 16.5 (d, $J = 6.0$ Hz) (2×). For NMR-spectra see page 389.

Synthesis of Compound 137

Ethyl (*2E,4E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienoate



To solution of phosphonate **127** (0.18 g, 0.66 mmol, 1.25 eq) in THF (2 mL) was added *n*-BuLi (0.41 mL, 1.6M in hexane, 0.66 mmol, 1.25 eq) at 0 °C. The reaction was stirred for 30 minutes. Then at –78 °C the aldehyde **136** (0.10 g, 0.53 mmol, 1.00 eq) was added in THF (1 mL) dropwise. After 3 h the reaction was quenched at 0 °C with H₂O (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 19:1) gave an inseparable mixture of (*E,E*)-**137** and (*Z,E*)-**138** unsaturated ester as yellow oil (0.13 g, 0.42 mmol, 80%, (*E,E*)/(*Z,E*) 0.92:1). Both conformers could be separated by HPLC (see Table 8.17) for analytical reasons.

Ethyl (*2E,4E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienoate **137**

$R_f = 0.60$ (CyHex/EtAc 4:1); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.14 (m, 2H), 5.70 (d, $J = 1.1$ Hz,

1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.4, 152.5, 135.5, 133.9, 118.2, 62.6, 59.8, 36.7, 26.1 (3 \times), 18.5, 14.5, 13.9, -5.1 (2 \times); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}^+$ 321.1856, found 321.1864. For NMR-spectra see page 391.

Ethyl (2Z,4E)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienoate **138**

$R_f = 0.60$ (CyHex/EtAc 4:1); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.60 (dd, $J = 0.8, 16.0$ Hz, 1H), 6.16 (dt, $J = 7.1, 15.7$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.43 (qd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.5, 151.1, 135.5, 129.4, 116.3, 62.8, 59.8, 37.0, 26.1 (3 \times), 21.2, 18.5, 14.5, -5.1 (2 \times). For NMR-spectra see page 393.

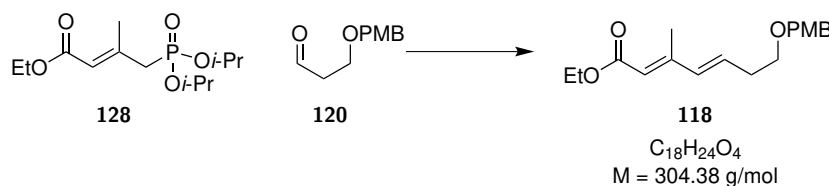
Table 8.17: HPLC configuration for semi-preparative isolation of compound **137**.

	semi-preparative HPLC
system	E (Table 8.3)
column	Chiralpak IA
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	20.0 mm
solvent	MeOH/ H_2O 17:3
temperature	rt
flow rate	16.0 mL/min

Synthesis of Compound **118**

Ethyl (2E,4E)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienoate

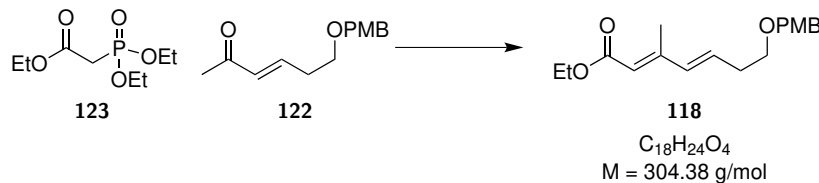
Method A: Vinylogous HWE olefination



To solution of *n*-BuLi (16.1 mL, 1.6M in hexane, 25.7 mmol, 1.25 eq) in THF (80 mL) at 0 °C was added DMPU (12.5 mL, 0.10 mol, 5.00 eq) and phosphonate **128** (7.52 g, 25.7 mmol, 1.25 eq). The reaction was stirred for 10 minutes, then additional 20 minutes at room temperature. Then at -78 °C the aldehyde **120** (4.00 g, 20.6 mmol, 1.00 eq) was added in THF (40 mL). After 30 minutes the reaction was quenched at 0 °C with half saturated NH_4Cl solution (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 2:1) gave an inseparable

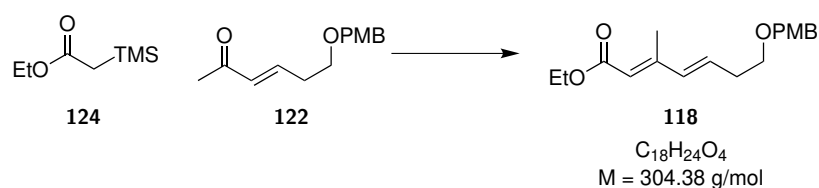
mixture of (*E,E*)-**118** and (*Z,E*)-**139** unsaturated ester as a slightly yellow oil (4.01 g, 13.2 mmol, 64%, (*E,E*)/(*Z,E*) 6.78:1). Both conformers could be separated by HPLC (see Table 8.18) for analytical reasons.

Method B: HWE olefination



To solution of phosphonate **123** (0.11 mL, 0.53 mmol, 1.25 eq) in THF (2 mL) at 0 °C was added NaH (21.3 mg, 60 wt.% dispersion in mineral oil, 0.53 mmol, 1.25 eq). After 40 minutes at this temperature ketone **122** (0.10 g, 0.43 mmol, 1.00 eq) in THF (1 mL) was added. The reaction was stirred for 30 minutes and additional 9 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution (1 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 2 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 2:1) gave an inseparable mixture of (*E,E*)-**118** and (*Z,E*)-**139** unsaturated ester as a slightly yellow oil (5.0 mg, 16.4 mmol, 4%, (*E,E*)/(*Z,E*) 1.65:1).

Method C: Peterson olefination



To a solution of *i*-PrNH₂ (72.0 μL, 0.51 mmol, 1.20 eq) in THF (2 mL) was added *n*-BuLi (0.32 mL, 1.6M in hexane, 0.51 mmol, 1.20 eq) at -78 °C and the reaction was stirred for 30 minutes. Then ester **124** (93.7 μL, 0.51 mmol, 1.20 eq) was added and the reaction was stirred for another 30 minutes at 0 °C. Ketone **122** (0.10 g, 0.43 mmol, 1.00 eq) was added in THF (1 mL) and the reaction was stirred for 1 h. The reaction was quenched with half saturated NH₄Cl solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 3:1) gave an inseparable mixture of (*E,E*)-**118** and (*Z,E*)-**139** unsaturated ester as a slightly yellow oil (85.8 mg, 0.28 mmol, 66%, (*E,E*)/(*Z,E*) 1.20:1).

Ethyl (2*E*,4*E*)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienoate **118**

R_f = 0.55 (CyHex/EtAc 2:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.14 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (dt, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.3, 159.3, 152.4, 135.4, 133.6, 130.4, 129.4 (2×), 118.3, 113.9 (2×), 72.7, 69.0, 59.8, 55.4, 33.6, 14.5, 13.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₄O₄Na⁺ 327.1567, found 327.1562. For NMR-spectra see page 395.

Ethyl (2*Z*,4*E*)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienoate **139**

R_f = 0.55 (CyHex/EtAc 2:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.27

(d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.16 (dt, $J = 6.9, 14.8$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.52 (dt, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.5, 159.3, 151.1, 135.3, 130.6, 129.4 (2 \times), 129.3, 116.4, 113.9 (2 \times), 72.7, 69.2, 59.8, 55.4, 33.8, 21.2, 14.4. For NMR-spectra see page 397.

Table 8.18: HPLC configuration for semi-preparative isolation of compound **139**.

semi-preparative HPLC	
system	E (Table 8.3)
column	Chiralpak IA
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	20.0 mm
solvent	MeOH
temperature	rt
flow rate	16.0 mL/min

Synthesis of Compound **285**

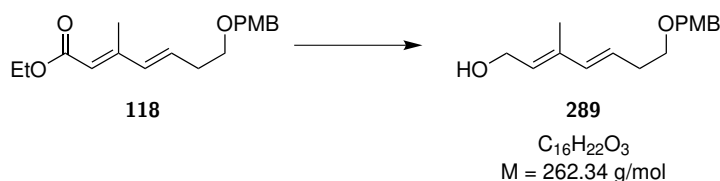
Ethyl (2*E*,4*E*)-7-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienoate



To solution of DMPU (27.6 ml, 0.23 mol, 7.50 eq) and phosphonate **128** (11.1 g, 38.0 mmol, 1.25 eq) in THF (200 mL) was added *n*-BuLi (23.8 mL, 1.6M in hexane, 38.0 mmol, 1.25 eq) at 0 °C. The reaction was stirred for 10 minutes and additional 20 minutes at room temperature. Then at 0 °C the aldehyde **284** (9.50 g, 30.4 mmol, 1.00 eq) was added in THF (4 mL) over the course of 5 minutes. After 20 minutes the reaction was quenched at 0 °C with half saturated NH_4Cl solution (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 9:1) gave an inseparable mixture of (*E,E*)- and (*Z,E*)-unsaturated ester **285** as yellow oil (10.1 g, 23.9 mmol, 79%, (*E,E*)/(*Z,E*) 5:1).

$R_f = 0.58$ (CyHex/EtAc 8:1); ^1H -NMR (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.66 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.14 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.4, 152.5, 135.7 (4 \times), 135.6, 133.93, 133.89 (2 \times), 129.8 (2 \times), 127.8 (4 \times), 118.2, 63.3, 59.8, 36.4, 27.0 (3 \times), 19.4, 14.5, 13.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}^+$ 445.2169, found 445.2166. The spectroscopic data are given for the main conformer. For NMR-spectra see page 399.

Synthesis of Compound 289

(2E,4E)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dien-1-ol

At -78°C ester **118** (9.20 g, 30.2 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (200 mL) and DIBALH (0.14 L, 1.1M in hexane, 0.15 mol, 5.00 eq) was added. The reaction was stirred for 1 h at -78°C . Then the reaction was diluted with Et_2O (150 mL) and quenched at 0°C with H_2O (6 mL). After addition of 3M NaOH (6 mL) and additional H_2O (15 mL) the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 2:1) gave an inseparable mixture of (*E,E*)-**289** and (*Z,E*)-**290** alcohol as a colourless oil (7.91 g, 30.2 mmol, quant., (*E,E*)/(*Z,E*) 6.90:1). Both conformers could be separated by HPLC (see Table 8.19) for analytical reasons.

$R_f = 0.25$ (CyHex/EtAc 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.71 (dt, $J = 7.0, 15.6$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.42 (dt, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 136.5, 135.8, 130.6, 129.4 (2 \times), 128.5, 126.6, 113.9 (2 \times), 72.7, 69.7, 59.5, 55.4, 33.4, 12.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}^+$ 285.1461, found 285.1458. For NMR-spectra see page 401.

Table 8.19: HPLC configuration for semi-preparative isolation of compound **289**.

	semi-preparative HPLC
system	D (Table 8.3)
column	Chiralpak IA
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	20.0 mm
solvent	ACN
temperature	rt
flow rate	18.0 mL/min

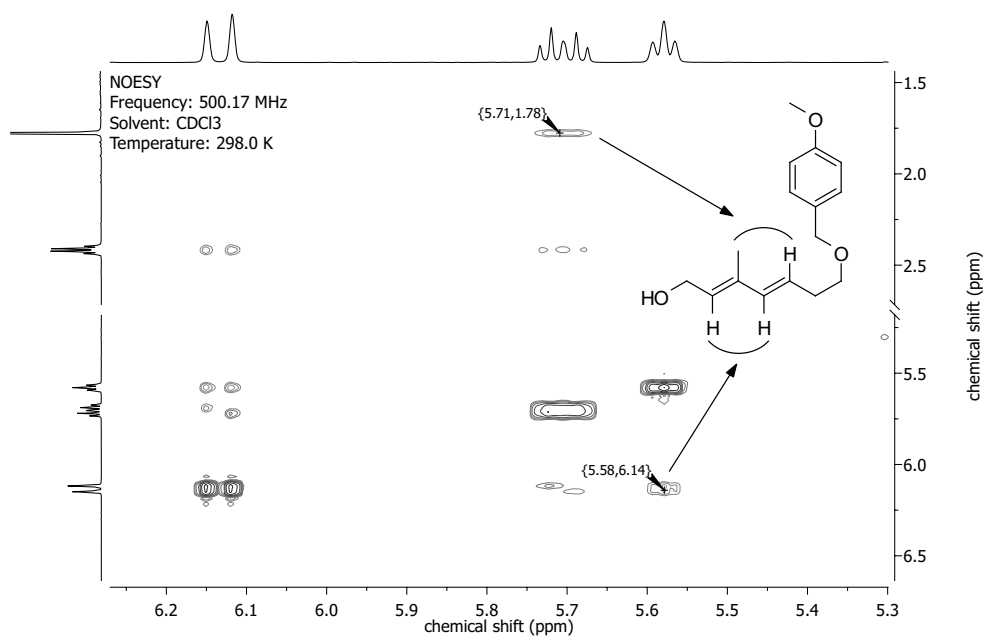


Figure 8.6. NOESY analysis proves the conformation of **289**.

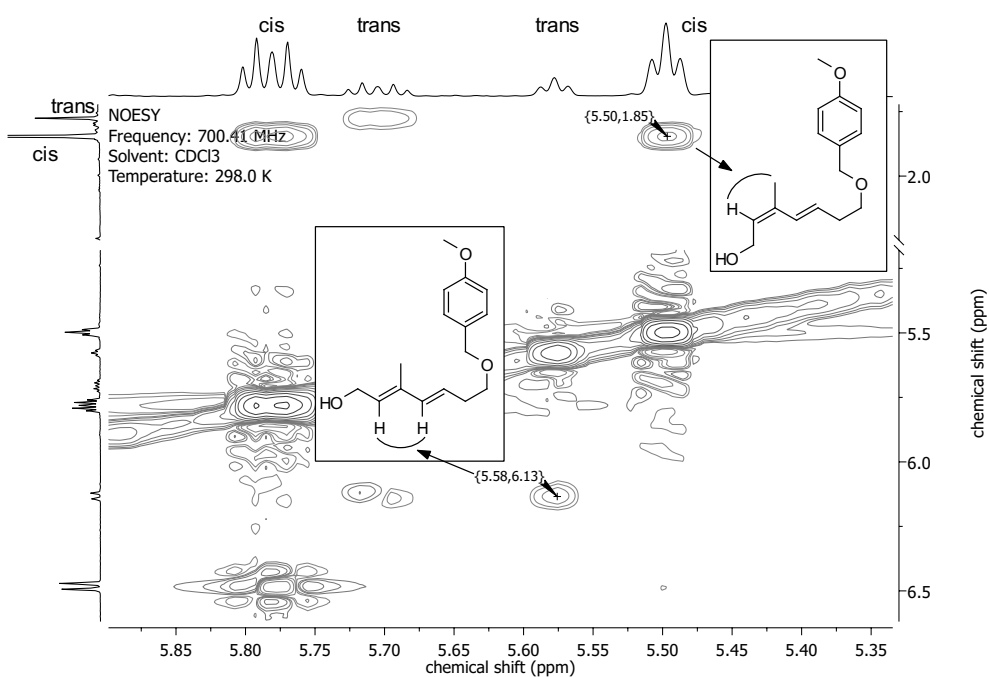
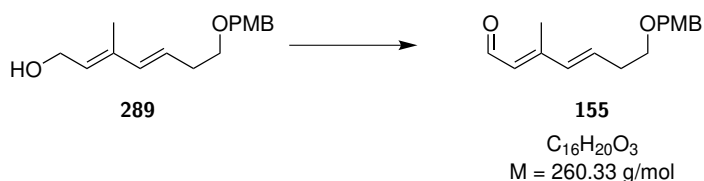


Figure 8.7. Direct comparison of a mixture of **289** and **290** (main) in NOESY spectrum. Indicated signals show proof of correct assignment.

Synthesis of Compound 155

(2*E*,4*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-methylhepta-2,4-dienal

After dissolving alcohol **289** (3.23 g, 12.3 mmol, 1.00 eq) in DCM (150 mL) MnO_2 (24.6 g, 0.28 mol, 23.0 eq) was added at room temperature. The reaction was stirred for 1 h at room temperature. The solution was filtered over celite and *in vacuo* yielding an inseparable mixture of (*E,E*) and (*Z,E*) aldehyde **155** as a yellow oil (2.86 g, 11.0 mmol, 89%, (*E,E*)/(*Z,E*) 6.90:1).

$R_f = 0.24$ (CyHex/EtAc 4:1); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 10.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.28 (m, 2H), 5.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.50 (dt, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2H), 2.24 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 191.6, 159.4, 154.7, 136.0, 135.1, 130.4, 129.5 (2 \times), 129.0, 114.0 (2 \times), 72.8, 68.7, 55.4, 33.8, 13.2.; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{16}H_{20}O_3Na^+$ 283.1305, found 283.1301. The spectroscopic data are given for the main conformer. For NMR-spectra see page 404.

Synthesis of Compound 154

(2*S*,4*R*,5*R*,6*E*,8*E*)-5-Hydroxy-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,7-dimethyl-3-oxoundeca-6,8-dien-2-yl benzoate

At $-78^\circ C$ chlorodicyclohexylborane (31.7 mL, 1M in hexane, 31.7 mmol, 1.50 eq) was stirred in Et_2O (65 mL) and DMEA (4.22 mL, 38.1 mmol, 1.80 eq) was added. After addition of ketone **22** (4.36 g, 21.2 mmol, 1.00 eq) the reaction was stirred for 2 h at $0^\circ C$. At $-78^\circ C$ aldehyde **155** (6.06 g, 23.3 mmol, 1.10 eq) in Et_2O (20 mL) was added. The solution was stirred for 2 h at $-78^\circ C$ and then stored in the deep freezer ($-20^\circ C$) over night. Afterwards the reaction was quenched at $0^\circ C$ with MeOH (50 mL), pH 7 buffer (50 mL) and H_2O_2 (25 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 1.5 h. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 150 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 4:1) gave an inseparable mixture of (*E,E*), (*Z,E*) product together with borane aldol by-products (10.37 g) as a yellow solid. The purity of 79 wt.% (8.19 g, 17.6 mmol, 83%, *dr*>20:1) was then determined by NMR with an internal standard. The product **154** could be isolated by HPLC (see Table 8.20) as a white solid for analytical reasons.

$R_f = 0.40$ (CyHex/EtAc 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +31.5^\circ$ ($c=0.42$, $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H), 7.26 (d,

$J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.72 (dt, $J = 6.9, 15.7$ Hz, 1H), 5.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.91 (dq, $J = 7.0, 8.9$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 2H), 2.20 (brs, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 211.2, 166.0, 159.3, 137.3, 135.7, 133.4, 130.5, 129.94, 129.90 (2 \times), 129.6, 129.4 (2 \times), 128.6 (2 \times), 127.2, 113.9 (2 \times), 77.2, 75.1, 70.4, 69.5, 55.4, 48.9, 33.4, 15.7, 14.3, 13.3; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}^+$ 489.2248, found 489.2229. For NMR-spectra see page 406.

Table 8.20: HPLC configuration for semi-preparative isolation of compound **154**.

	semi-preparative HPLC
system	D (Table 8.3)
column	Chiralpak IB
particle diameter	5 μm
column length	250 mm
internal diameter	20.0 mm
solvent	MeOH/ H_2O 9:1
temperature	rt
flow rate	18.0 mL/min

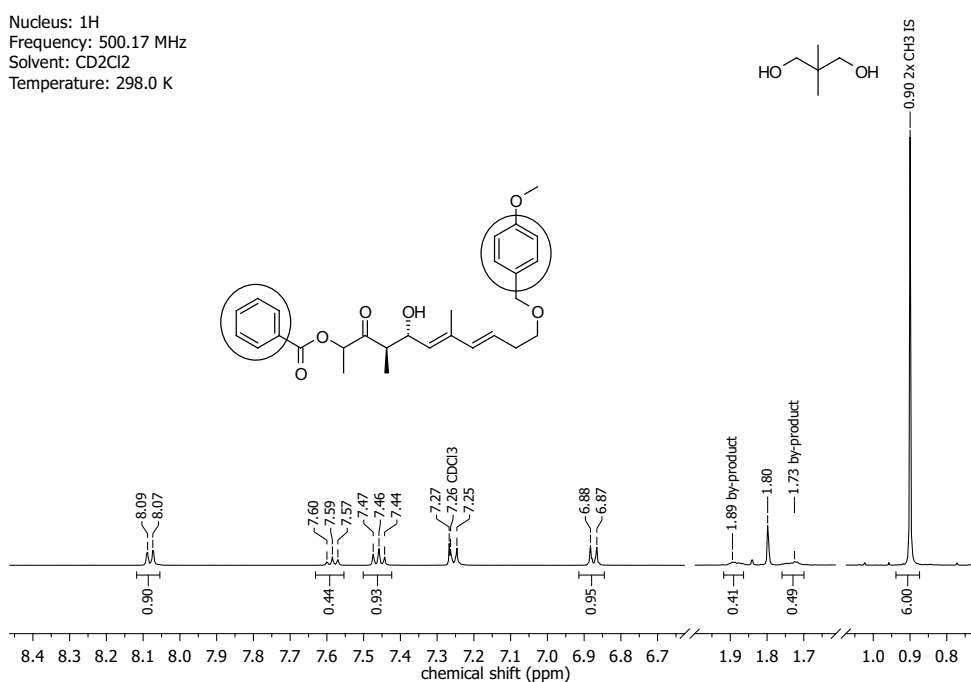


Figure 8.8. Determination of the purity of compound **154** with internal standard (2,2-dimethyl-1,3-propanediol).

The purity was determined by the following equations:

$$\text{Purity} = \frac{m_{\text{product}}}{m_{\text{mixture}}} = \frac{n_{\text{IS}} \times M_{\text{product}}}{m_{\text{mixture}}} \times \frac{\text{integral}_{\text{product}} \times \text{protons}_{\text{IS}}}{\text{integral}_{\text{IS}} \times \text{protons}_{\text{product}}} \quad (8.1)$$

$$\text{Purity} = \frac{81.61 \mu\text{mol} \times 466.57 \text{ g/mol}}{22.3 \text{ mg}} \times \frac{(0.90 + 0.44 + 0.93 + 0.95) \times 6}{6.00 \times 7} \quad (8.2)$$

$$\text{Purity} = 79 \text{ wt.}\% \quad (8.3)$$

Synthesis of Compound 241

(2*S*,4*R*,5*R*,6*E*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,7-dimethyl-3-oxoundeca-6,8-dien-2-yl benzoate

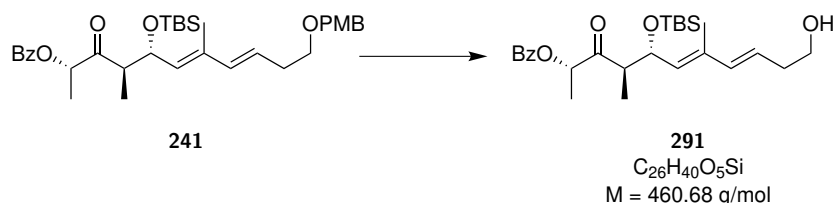


After dissolving alcohol **154** (10.37 g, 79 wt.%, 8.19 g, 17.6 mmol, 1.00 eq) in DCM (200 mL) 2,6-lutidine (3.05 mL, 26.4 mmol, 1.50 eq) and TBSOTf (5.26 mL, 22.9 mmol, 1.30 eq) was added subsequently at -78°C . The reaction was stirred for 1 h at -40°C . The reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM ($3 \times 100 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 9:1 \rightarrow 5:1) gave an inseparable mixture of (*E,E*), (*Z,E*) product **241** as a slightly yellow oil (7.95 g, 13.7 mmol, 78%, (*E,E*)/(*Z,E*) 9:1).

$R_f = 0.38$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +10.3^\circ$ ($c=0.63$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.08 (dd, $J = 1.3, 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.09 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.66 (dt, $J = 6.9, 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.42 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J = 9.5, 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.90 (dq, $J = 7.1, 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.41 (ddt, $J = 1.3, 6.9, 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.77 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 209.5, 165.9, 159.3, 135.9, 135.1, 133.3, 131.7, 130.7, 130.0 (2 \times), 129.9, 129.4 (2 \times), 128.5 (2 \times), 126.4, 113.9 (2 \times), 75.5, 72.7, 71.8, 69.6, 55.4, 49.7, 33.5, 26.0 (3 \times), 18.2, 15.3, 14.1, 13.6, -4.3 , -4.8 ; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{SiNa}^+$ 603.3099, found 603.3112. The spectroscopic data are given for the main conformer. For NMR-spectra see page 408.

Synthesis of Compound 291

(2*S*,4*R*,5*R*,6*E*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-hydroxy-4,7-dimethyl-3-oxoundeca-6,8-dien-2-yl benzoate

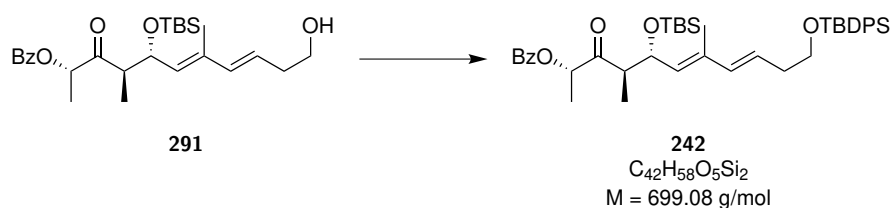


To a solution of PMB protected alcohol **241** (7.95 g, 13.7 mmol, 1.00 eq) in DCM (400 mL) and H₂O (5 mL) DDQ (3.73 g, 16.4 mmol, 1.20 eq) was added at room temperature. The reaction was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (150 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 4:1) gave (*E,E*)-**291** as a slightly yellow oil (4.64 g, 10.1 mmol, 74%) as single stereoisomer.

$R_f = 0.22$ (CyHex/EtAc 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +17.0^\circ$ ($c=0.60$, CHCl₃); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H), 6.14 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 7.1, 15.2$ Hz, 1H), 5.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.90 (dq, $J = 7.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 209.4, 165.9, 137.1, 134.8, 133.3, 132.3, 130.0 (2×), 129.8, 128.5 (2×), 125.7, 75.5, 71.7, 62.2, 49.6, 36.4, 25.9 (3×), 18.1, 15.4, 14.1, 13.6, -4.3, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₂₆H₄₀O₅SiNa⁺ 483.2548, found 483.2554. For NMR-spectra see page 410.

Synthesis of Compound 242

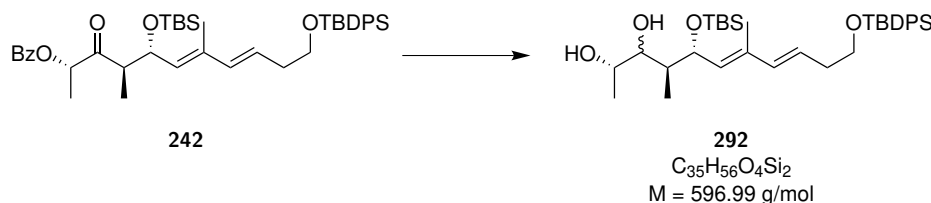
(*2S,4R,5R,6E,8E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4,7-dimethyl-3-oxo-undeca-6,8-dien-2-yl benzoate



A solution of alcohol **291** (4.63 g, 10.1 mmol, 1.00 eq) in DCM (150 mL) at 0 °C was prepared and imidazole (0.82 g, 12.1 mmol, 1.20 eq) and TBPDS-Cl (3.13 mL, 12.1 mmol, 1.20 eq) was added subsequently at this temperature. The reaction was stirred for 18 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 9:1) gave protected alcohol **242** as a colourless oil (7.01 g, 10.0 mmol, quant.).

$R_f = 0.61$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +12.5^\circ$ ($c=0.68$, CHCl₃); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.08 (dd, $J = 1.2, 8.3$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 6.7$ Hz, 4H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (m, 6H), 6.08 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.68 (dt, $J = 7.1, 15.5$ Hz, 1H), 5.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.89 (dq, $J = 7.1, 9.4$ Hz, 1H), 2.36 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 209.5, 165.9, 136.1, 135.7 (4×), 135.2, 134.1, 133.3 (2×), 131.6, 130.0 (2×), 129.9, 129.7 (2×), 128.5 (2×), 127.7 (4×), 126.8, 75.5, 71.8, 63.7, 49.7, 36.4, 27.0 (3×), 26.0 (3×), 19.4, 18.1, 15.3, 14.1, 13.6, -4.3, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₄₂H₅₈O₅Si₂Na⁺ 721.3715, found 721.3716. For NMR-spectra see page 412.

Synthesis of Compound 292

(2*S*,4*S*,5*R*,6*E*,8*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4,7-dimethylundeca-6,8-diene-2,3-diol

A solution of $LiBH_4$ (0.53 g, 24.2 mmol, 13.0 eq) in THF (20 mL) at $-78^\circ C$ was prepared and benzoate **242** (1.30 g, 1.86 mmol, 1.00 eq) in THF (6 mL) was added at this temperature. The reaction was stirred for 3 d at room temperature. Then the reaction was quenched at $0^\circ C$ carefully with H_2O (10 mL) and saturated NH_4Cl solution (20 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×30 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 4:1) gave diol **292** as a white solid (0.90 g, 1.51 mmol, 82%, *dr* 5:1).

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtAc 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -11.6^\circ$ ($c=0.31$, $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.66 (ddt, $J = 1.5, 6.6, 6.6$ Hz, 4H), 7.39 (m, 6H), 6.11 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 7.1, 15.5$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 1H), 3.95 (qd, $J = 2.2, 6.5$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 2.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.70 (dt, $J = 2.2, 6.8$ Hz, 2H), 2.37 (qd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.52 (brs, 2H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 137.8, 136.3, 135.7 (4×), 134.10, 134.07, 129.7 (2×), 129.6, 127.7 (4×), 126.5, 82.6, 80.1, 80.0, 63.9, 44.5, 36.3, 27.0 (3×), 25.8 (3×), 20.5, 19.4, 18.1, 13.3, 9.1, -3.4 (2×); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{35}H_{56}O_4Si_2Na^+$ 619.3609, found 619.3614. The spectroscopic data are given for the main conformer. For NMR-spectra see page 414.

Synthesis of Compound 142

(2*R*,3*R*,4*E*,6*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-9-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,5-dimethylnona-4,6-dienal

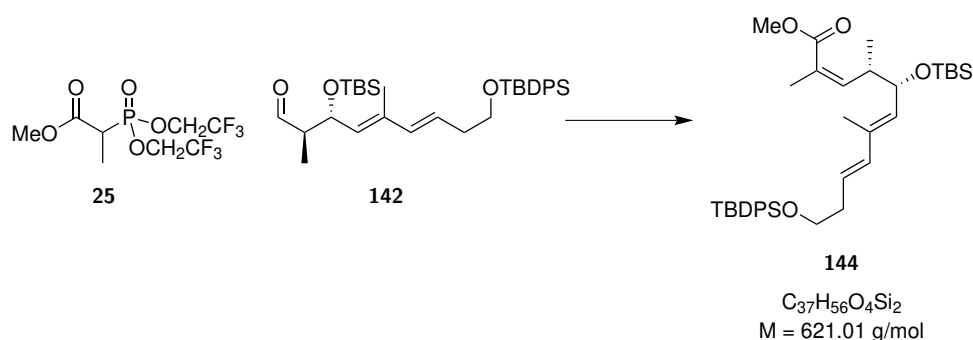
Preparation of silica supported $NaIO_4$: To a suspension of $NaIO_4$ (9.57 g, 44.7 mmol) and H_2O (23 ml) at $70^\circ C$ was added SiO_2 (37.0 g, 60.9 mmol). The mixture was stirred until a fine powder was formed. It was obtained silica supported $NaIO_4$ (69.4 g, 13.8 wt.% $NaIO_4$) which was used for the reaction.

After dissolving diol **292** (0.90 g, 1.51 mmol, 1.00 eq) in DCM (100 mL) silica supported $NaIO_4$ (5.37 g, 13.8 wt.%, 3.47 mmol, 2.30 eq) was added at room temperature. The reaction was stirred for 15 h at room temperature. The solution was then dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to get the aldehyde **142** as a yellow oil (0.83 g, 1.51 mmol, quant.).

$R_f = 0.64$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -11.4^\circ$ ($c=0.80$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 1.5, 6.7$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.13 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.73 (dt, $J = 7.1, 15.6$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 7.5, 9.2$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.43 (ddq, $J = 2.7, 7.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 205.0, 136.3, 136.1 (4 \times), 135.2, 134.5 (2 \times), 131.6, 130.1 (2 \times), 128.1 (4 \times), 127.5, 71.6, 64.2, 54.0, 36.7, 27.1 (3 \times), 26.0 (3 \times), 19.6, 18.5, 13.6, 10.9, -3.8, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ 573.3191, found 573.3188. For NMR-spectra see page 416.

Synthesis of Compound **144**

Methyl (2Z,4S,5S,6E,8E)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-11-((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)-2,4,7-trimethylundeca-2,6,8-trienoate

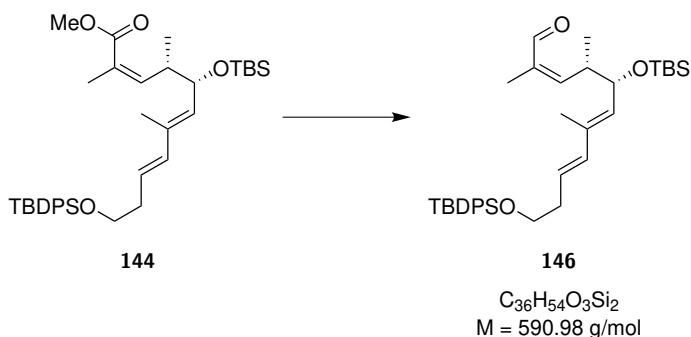


To a solution of 18-c-6 (3.73 g, 14.1 mmol, 2.30 eq) and phosphonate **25** (2.65 g, 7.98 mmol, 1.30 eq) in 50 mL THF at -78°C was added KHMDS (13.5 mL, 0.5M in toluene, 6.75 mmol, 1.10 eq). The reaction was stirred for 30 minutes. At the same temperature aldehyde **142** (3.38 g, 6.14 mmol, 1.00 eq) was added in 10 mL THF over the course of 10 minutes. The reaction was stirred for 1.5 h and then quenched at 0°C with saturated NaHCO_3 solution (50 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave ester **144** as a colourless oil (3.53 g, 5.68 mmol, 93%, $dr >20:1$).

$R_f = 0.48$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +27.9^\circ$ ($c=0.89$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.67 (dt, $J = 1.6, 6.7$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.80 (dq, $J = 1.5, 10.0$ Hz, 1H), 5.66 (dt, $J = 7.1, 15.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 5.8, 9.1$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.22 (ddq, $J = 6.7, 6.7, 10.0$ Hz, 1H), 2.37 (ddt, $J = 1.3, 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 168.8, 145.7, 136.9, 136.1 (4 \times), 134.5 (2 \times), 134.0, 132.9, 130.1 (2 \times), 128.1 (4 \times), 127.3, 126.2, 73.3, 64.3, 51.6, 41.3, 36.7, 27.1 (3 \times), 26.1 (3 \times), 21.2, 19.6, 18.5, 16.4, 13.4, -4.0, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}^+$ 643.3609, found 643.3615. For NMR-spectra see page 418.

Synthesis of Compound 146

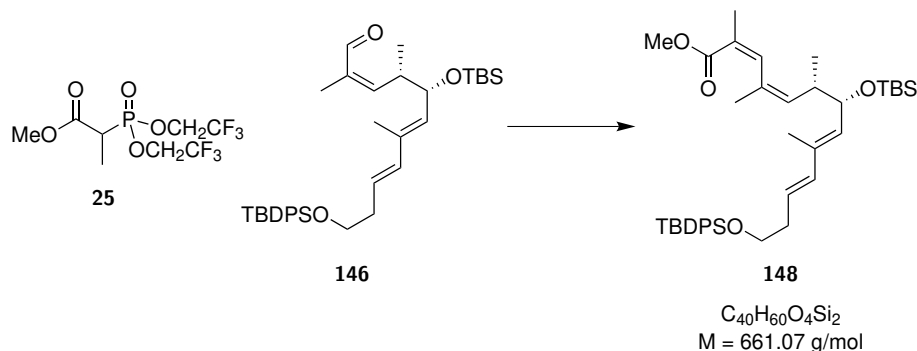
(2Z,4S,5S,6E,8E)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4,7-trimethylundeca-2,6,8-trienal



To a solution of ester **144** (3.53 g, 5.69 mmol, 1.00 eq) in DCM (50 mL) DIBALH (12.4 mL, 1.6M in hexane, 19.9 mmol, 3.50 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 1.5 h at -78°C . Then the reaction was diluted with Et_2O (150 mL) and quenched at 0°C with H_2O (1 mL). After addition of 3M NaOH (1 mL) and additional H_2O (2.5 mL) the reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave the alcohol as colourless oil which was directly converted in the aldehyde by solving it in DCM (50 mL) followed by the addition of MnO_2 (9.91 g, 0.11 mol, 20.0 eq). The reaction was stirred over night and after 14 h filtered over celite. The solution was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave aldehyde **146** as a slightly yellow oil (3.10 g, 5.25 mmol, 92%).

$R_f = 0.49$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +11.4^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 10.04 (s, 1H), 7.67 (dt, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 4H), 7.41 (m, 6H), 6.36 (dd, $J = 1.1, 10.7$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.71 (dt, $J = 7.1, 15.6$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 6.7, 9.0$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.24 (ddq, $J = 6.7, 6.7, 10.7$ Hz, 1H), 2.38 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 192.3, 152.5, 136.6, 136.6, 136.1 (4 \times), 134.9, 134.6 (2 \times), 132.4, 130.1 (2 \times), 128.2 (4 \times), 126.9, 73.4, 64.2, 39.0, 36.8, 27.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 19.6, 18.5, 17.5, 16.8, 13.6, -4.0, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ 613.3504, found 613.3505. For NMR-spectra see page 420.

Synthesis of Compound 148

Methyl (2Z,4S,5S,6E,8E)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-11-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4,7-trimethylundeca-2,6,8-trienoate

To a solution of 18-c-6 (2.77 g, 10.5 mmol, 2.00 eq) and phosphonate **25** (2.61 g, 7.87 mmol, 1.50 eq) in 50 mL THF at -78°C was added KHMDS (13.11 mL, 0.5M in toluene, 6.56 mmol, 1.25 eq). The reaction was stirred for 30 minutes. At the same temperature aldehyde **146** (3.10 g, 5.25 mmol, 1.00 eq) was added in 15 mL THF over the course of 15 minutes. The reaction was stirred for 6 h and then quenched at 0°C with saturated NaHCO_3 solution (50 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc ($3 \times 50 \text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave ester **148** as a yellow oil (3.19 g, 4.83 mmol, 92%, *dr* >20:1).

$R_f = 0.49$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +45.0^\circ$ ($c=0.42$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.5, 8.0 \text{ Hz}$, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.66 (dt, $J = 6.7, 15.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.7, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.46 (ddq, $J = 5.7, 6.9, 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.37 (dt, $J = 6.6, 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.93 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.75 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.71 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 170.0, 137.0, 136.1 (4 \times), 135.7, 134.5 (2 \times), 133.7, 133.4, 133.1, 132.4, 130.1 (2 \times), 128.9, 128.1 (4 \times), 125.9, 73.4, 64.3, 51.8, 41.2, 36.8, 27.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 22.5, 21.5, 19.6, 18.6, 16.2, 13.5, -4.1, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}^+$ 683.3922, found 683.3920. For NMR-spectra see page 422.

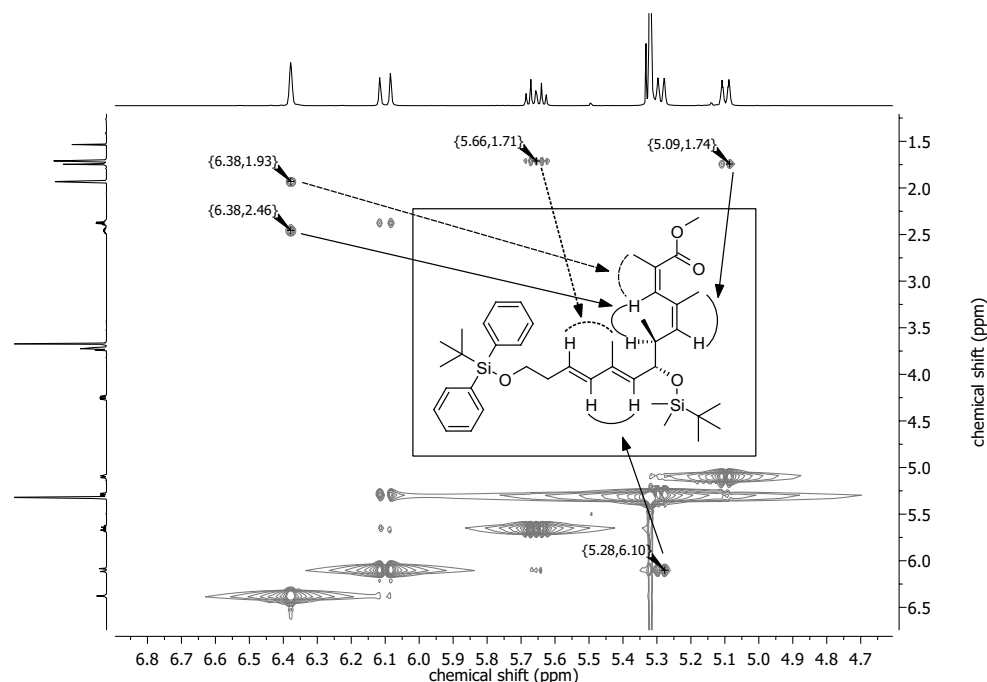
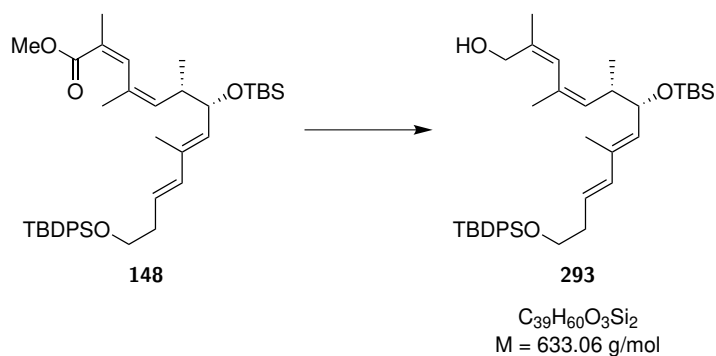


Figure 8.9. NOESY analysis for determining the conformation of (*Z,Z*) unsaturated ester **148**.

Synthesis of Compound 293

(2*Z*,4*Z*,6*S*,7*S*,8*E*,10*E*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4,6,9-tetramethyltrideca-2,4,8,10-tetraen-1-ol



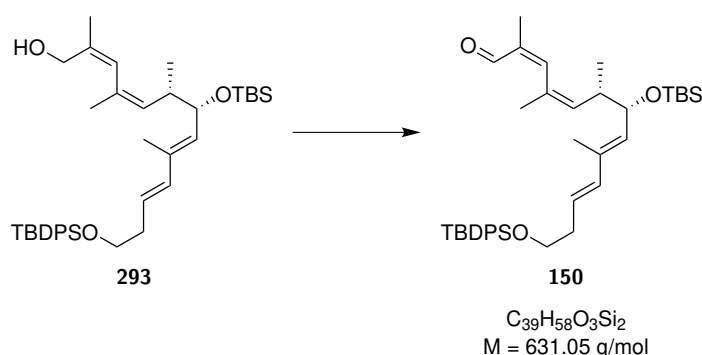
At -78°C ester **148** (3.14 g, 4.75 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (50 mL) and DIBALH (13.0 mL, 1.1M in hexane, 14.3 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction was stirred for 1.5 h at -78°C . Then the reaction was diluted with Et₂O (20 mL) and quenched at 0°C with H₂O (3.5 mL). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave the alcohol **293** as colourless oil (2.94 g, 4.64 mmol, 98%).

$R_f = 0.27$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +14.8^\circ$ ($c=0.31$, CHCl₃); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.10 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.66 (dt, $J = 7.1, 15.7$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 7.1, 9.0$ Hz,

1H), 4.11 (dd, $J = 5.9, 12.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 6.7, 12.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.37 (dt, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 136.9, 136.8, 136.1 (4 \times), 134.6 (2 \times), 133.9, 133.3, 133.2, 131.9, 130.1 (2 \times), 128.2 (4 \times), 127.3, 126.2, 74.2, 64.3, 63.0, 41.3, 36.8, 27.2 (3 \times), 26.2 (3 \times), 24.8, 21.1, 19.6, 18.7, 16.6, 13.6, -4.1, -4.5; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ 655.3973, found 655.3960. For NMR-spectra see page 425.

Synthesis of Compound 150

(2Z,4Z,6S,7S,8E,10E)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4,6,9-tetramethyltrideca-2,4,8,10-tetraenal



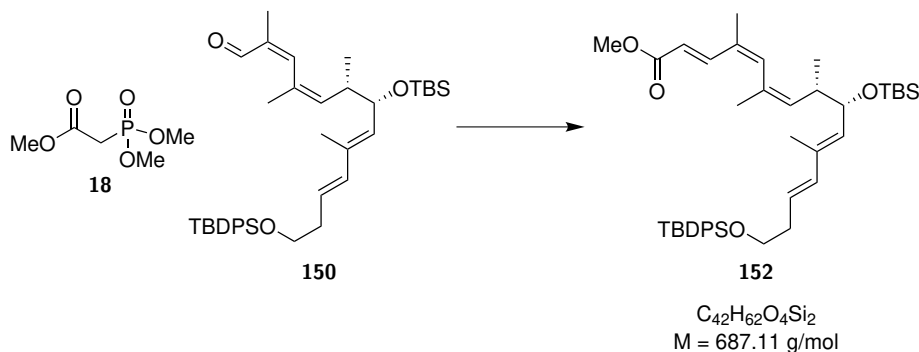
Method A with MnO_2 : A solution of alcohol **293** (0.16 g, 0.26 mmol, 1.00 eq) in DCM (3 mL) at room temperature was prepared and MnO_2 (0.33 g, 3.79 mmol, 15.0 eq) was added at this temperature. The reaction was stirred for 14 h at room temperature. The reaction was filtered over celite and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 19:1) gave the aldehyde **150** as a slightly yellow oil (0.11 g, 0.18 mmol, 72%).

Method B with DMP: To a solution of alcohol **293** (2.94 g, 4.64 mmol, 1.00 eq) in DCM (75 mL) DMP (2.36 g, 5.57 mmol, 1.20 eq) was added at 0°C . The reaction was stirred for 1.5 h at 0°C . Then the reaction was quenched by addition of saturated Na_2SO_3 solution (50 mL) and saturated NaHCO_3 solution (75 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave aldehyde **150** as a yellow oil (2.89 g, 4.58 mmol, 99%).

$R_f = 0.50$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +21.9^\circ$ ($c=0.39$, CHCl_3); ^1H -NMR (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.89 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.92 (s, 1H), 6.09 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J = 7.1, 15.3$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 6.2, 8.9$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.38 (dt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 193.6, 147.2, 136.8, 136.8, 136.14 (4 \times), 136.05, 134.6 (2 \times), 134.0, 133.1, 130.6, 130.1 (2 \times), 128.2 (4 \times), 126.3, 73.6, 64.3, 41.5, 36.8, 27.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.2, 19.6, 18.6, 16.4, 16.1, 13.5, -4.1, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ 653.3828, found 653.3814. For NMR-spectra see page 427.

Synthesis of Compound 152

Methyl (2*E*,4*Z*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*E*)-9-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-15-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4,6,8,11-tetramethylpentadeca-2,4,6,10,12-pentaenoate

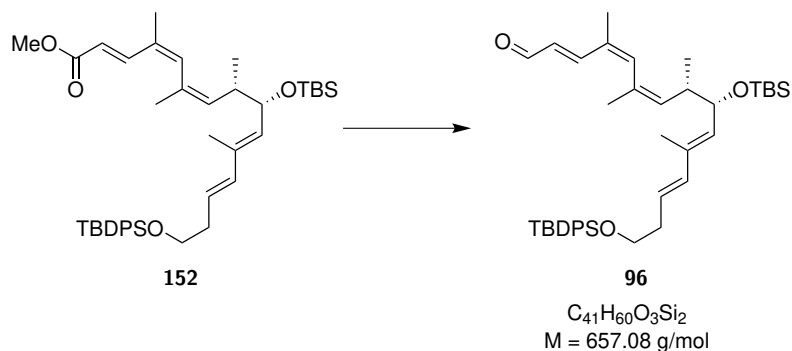


To a solution of DMPU (1.38 mL, 11.4 mmol, 2.50 eq) in THF (50 mL) at 0 °C was added phosphonate **18** (1.10 mL, 6.85 mmol, 1.50 eq) and *n*-BuLi (3.99 mL, 1.6M in hexane, 6.39 mmol, 1.40 eq). The reaction was stirred at 0 °C for 30 minutes. Then the aldehyde **150** (2.88 g, 4.56 mmol, 1.00 eq) was added in THF (10 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 1 h and additional 5 h at room temperature. Then the reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer (50 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave ester **152** as a slightly yellow oil (3.03 g, 4.41 mmol, 97%).

$R_f = 0.48$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +94.0^\circ$ ($c=0.21$, CHCl₃); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 4H), 7.61 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 6.17 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J = 7.0, 15.0$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.37 (dt, $J = 6.9, 7.4$ Hz, 2H), 2.33 (ddq, $J = 5.7, 6.7, 10.2$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 168.0, 143.5, 138.5, 137.0, 136.1 (4×), 134.6 (2×), 134.3, 133.8, 132.9, 132.4, 132.1, 130.1 (2×), 128.2 (4×), 125.9, 118.5, 73.3, 64.3, 51.8, 41.5, 36.8, 27.2 (3×), 26.1 (3×), 24.7, 19.9, 19.7, 18.6, 15.6, 13.5, -4.1, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₄₂H₆₂O₄Si₂Na⁺ 709.4079, found 709.4057. For NMR-spectra see page 429.

Synthesis of Compound **96**

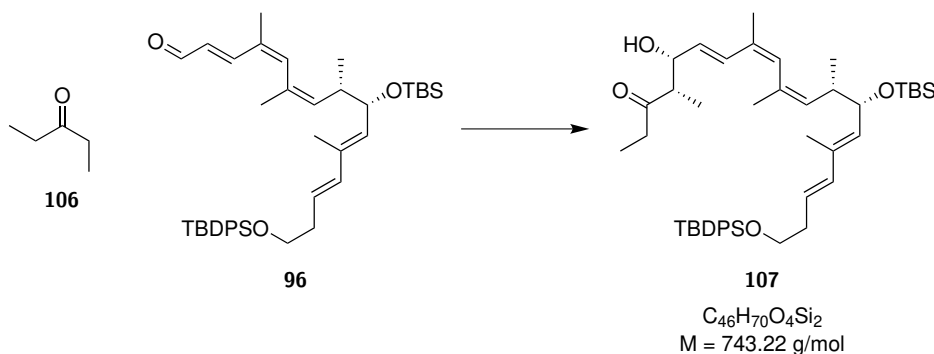
(2*E*,4*Z*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*E*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-15-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4,6,8,11-tetramethylpentadeca-2,4,6,10,12-pentaenal



At -78°C ester **152** (1.00 g, 1.43 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (50 mL) and DIBALH (3.89 mL, 1.1M in hexane, 4.28 mmol, 3.00 eq) was added. The reaction was stirred for 1 h at -78°C . Another portion of DIBALH (1.00 mL, 1.1M in hexane, 1.10 mmol, 0.77 eq) was added. After another 1 h at -78°C the reaction was diluted with Et_2O (50 mL) and quenched at 0°C with H_2O (3.0 mL). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to about 50 mL solvent. The solution was cooled to -40°C and DMP (0.73 g, 1.71 mmol, 1.20 eq) was added. The reaction was stirred for 1.5 h at -40°C . After stirring for additional 1.5 h at 0°C the reaction was quenched with a saturated Na_2SO_3 solution (10 mL) followed by saturated NaHCO_3 solution (15 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave aldehyde **96** as a yellow oil (0.94 g, 1.43 mmol, quant.).

$R_f = 0.47$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +57.0^\circ$ ($c=0.21$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 7.49 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 6.27 (s, 1H), 6.13 (dd, $J = 7.8, 15.6$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 7.1, 15.7$ Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 5.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.37 (dt, $J = 7.1, 7.4$ Hz, 2H), 2.34 (ddq, $J = 5.9, 6.7, 10.0$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.6, 151.2, 140.3, 136.9, 136.1 (4 \times), 134.7, 134.6 (2 \times), 133.8, 133.1, 132.4, 132.2, 130.1 (2 \times), 129.5, 128.2 (4 \times), 126.2, 73.5, 64.3, 41.3, 36.8, 27.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 24.6, 20.0, 19.6, 18.6, 16.2, 13.5, -4.0 , -4.6 ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ 679.3973, found 679.3961. For NMR-spectra see page 431.

Synthesis of Compound 107

(4*S*,5*R*,6*E*,8*Z*,10*Z*,12*S*,13*S*,14*E*,16*E*)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-19-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-hydroxy-4,8,10,12,15-pentamethylnonadeca-6,8,10,14,16-pentaen-3-one

Preparation of (–)-[Ipc]₂BOTf stock solution: (–)-[Ipc]₂BH was prepared from (α)-(+)-pinene and BH₃×SMe₂ as described in literature.^[121] To a solution of hexane (1.95 mL) was added (–)-[Ipc]₂BH (2.44 g, 8.50 mmol) at 0 °C. Then TfOH (0.75 mL) was added carefully. The reaction was stirred at room temperature until the disappearance of the (–)-[Ipc]₂BH crystals (about 2-3 h). Assuming about 60% conversion (as described in literature)^[98] resulting in a 1.9M stock solution in hexane.

After dissolving (–)-[Ipc]₂BOTf (1.77 mL, 1.9M in hexane, 3.36 mmol, 2.45 eq) in DCM (15 mL) DIPEA (1.17 mL, 6.72 mmol, 4.90 eq) was added at –78 °C. Afterwards ketone **106** (0.33 ml, 3.10 mmol, 2.27 eq, stored over 3 Å MS) was added dropwise. The reaction was stirred for 2.5 h at –78 °C. This resulted in a (Z)-(–)-[Ipc]₂(pent-2-en-3-yloxy)borane solution (about 0.17M in DCM/hexane)

To a solution of aldehyde **96** (0.90 g, 1.37 mmol, 1.00 eq) in DCM (7 mL) dried for 3 h over 3 Å MS was added (Z)-(–)-[Ipc]₂(pent-2-en-3-yloxy)borane solution (11.3 mL, 0.17M in DCM/hexane, 1.92 mmol, 1.40 eq) dropwise over the course of 2 minutes. The reaction was stirred for 1 h at –78 °C. Afterwards the reaction vessel was placed in the deep freezer over night and after 15 h the reaction was quenched with MeOH (8 mL), pH 7 buffer (4 mL) and H₂O₂ (4 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 h at room temperature. Then the solution was diluted with brine (20 mL) and after separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave back starting material **96** (98.1 mg, 0.15 mmol, 11%) and product **107** as a slightly yellow oil (0.80 g, 1.08 mmol, 79%, 89% brsm., *dr* 10.8:1, *syn/anti* >20:1).

$R_f = 0.29$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +49.1^\circ$ (c=0.38, CHCl₃); **¹H-NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.4, 8.0$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.65 (dt, $J = 7.2, 15.5$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 6.5, 15.8$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.43 (dddd, $J = 1.4, 3.5, 4.0, 6.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 5.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.67 (dq, $J = 4.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), –0.04 (s, 3H); **¹³C{¹H}-NMR** (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 215.8, 137.1, 136.1 (4×), 134.6 (2×), 133.7, 133.1, 132.9, 132.62, 132.60, 131.1, 130.6, 130.1 (3×), 128.2 (4×), 125.9, 73.5, 73.4, 64.4, 51.4, 41.2, 36.8, 35.9, 27.2 (3×), 26.2 (3×), 24.8, 20.5, 19.6, 18.6, 15.8, 13.5, 11.3, 7.9, –4.1, –4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₄₆H₇₀O₄Si₂Na⁺ 765.4705, found 765.4690. For NMR-spectra see page 433.

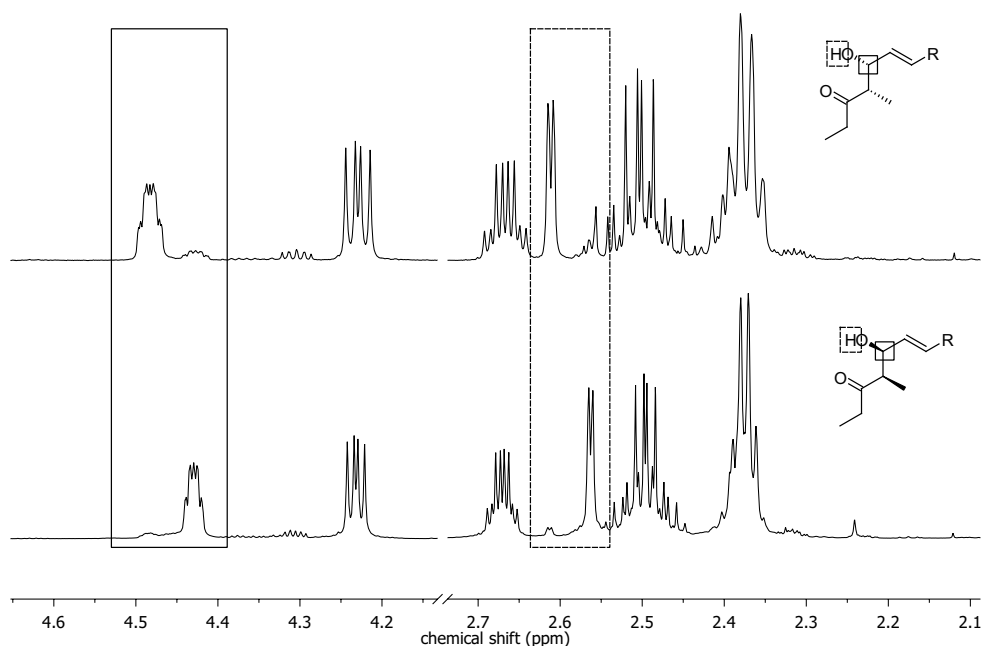
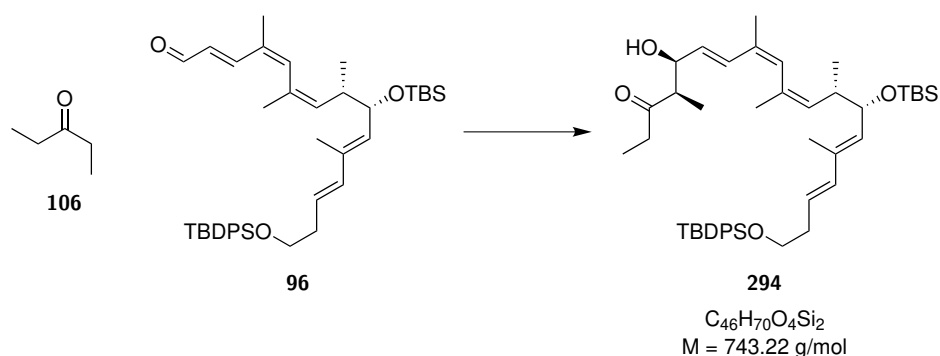


Figure 8.10. Determination of diastereomeric ratio by comparison of **107** and **294**.

Synthesis of Compound 294

(4*R*,5*S*,6*E*,8*Z*,10*Z*,12*S*,13*S*,14*E*,16*E*)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-19-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-hydroxy-4,8,10,12,15-pentamethylnonadeca-6,8,10,14,16-pentaen-3-one



Preparation of (+)-[Ipc]₂BOTf stock solution: (+)-[Ipc]₂BH was prepared from (α)-(-)-pinene and BH₃ × SMe₂ as described in literature.^[121] To a solution of hexane (195 μ L) was added (-)-[Ipc]₂BH (0.24 g, 0.85 mmol) at 0 °C. Then TfOH (75 μ L) was added carefully. The reaction was stirred at room temperature until the disappearance of the (+)-[Ipc]₂BH crystals (about 2-3 h). Assuming about 60% conversion (as described in literature)^[98] resulting in a 1.9M stock solution in hexane.

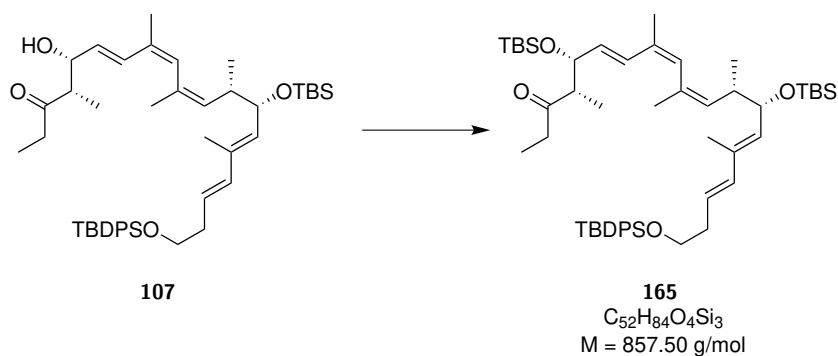
After dissolving (+)-[Ipc]₂BOTf (177 μ L, 1.9M in hexane, 0.33 mmol, 4.34 eq) in DCM (1.5 mL) DIPEA (117 μ L, 6.72 mmol, 8.83 eq) was added at -78 °C. Afterwards ketone **106** (33 μ L, 0.31 mmol, 4.07 eq, stored over 3 Å MS) was added dropwise. The reaction was stirred for 2.5 h at -78 °C. This resulted in a (Z)-(+)-[Ipc]₂(pent-2-en-3-yloxy)borane solution (about 0.17M in DCM/hexane)

To a solution of aldehyde **96** (50 mg, 76.1 μmol , 1.00 eq) in DCM (0.5 mL) dried for 3 h over 3 \AA MS was added (*Z*)-(+)-[*lpc*]₂(pent-2-en-3-yloxy)borane solution (0.71 mL, 0.17M in DCM/hexane, 0.12 mmol, 1.58 eq) dropwise over the course of 2 minutes. The reaction was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Afterwards the reaction vessel was placed in the deep freezer over night and after 15 h the reaction was quenched with MeOH (0.4 mL), pH 7 buffer (0.2 mL) and H₂O₂ (0.2 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred for 1 h at room temperature. Then the solution was diluted with brine (5 mL) and after separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave back starting material **96** (17.0 mg, 25.9 μmol , 34%) and product **294** as a slightly yellow oil (34.9 mg, 47.0 μmol , 61%, 94% brsm., dr 7.99:1, *syn/anti* >20:1).

$R_f = 0.30$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +23.0^{\circ}$ ($c=0.15$, CHCl₃); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.65 (dt, $J = 7.0, 15.3$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 5.9, 15.7$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.48 (dddd, $J = 1.5, 3.2, 3.8, 5.9$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 5.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.67 (dq, $J = 3.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 216.0, 137.1, 136.1 (4 \times), 134.6 (2 \times), 133.6, 133.1, 132.9, 132.63, 132.58, 130.9, 130.13, 130.11, 130.09 (2 \times), 128.2 (4 \times), 125.8, 73.4, 73.0, 64.4, 51.2, 41.2, 36.8, 35.8, 27.2 (3 \times), 26.2 (3 \times), 24.8, 20.5, 19.6, 18.6, 15.7, 13.5, 11.1, 7.9, -4.1, -4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₄₆H₇₀O₄Si₂Na⁺ 765.4705, found 765.4711. For NMR-spectra see page 435.

Synthesis of Compound 165

(4*S*,5*R*,6*E*,8*Z*,10*Z*,12*S*,13*S*,14*E*,16*E*)-5,13-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-19-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4,8,10,12,15-pentamethylnonadeca-6,8,10,14,16-pentaen-3-one

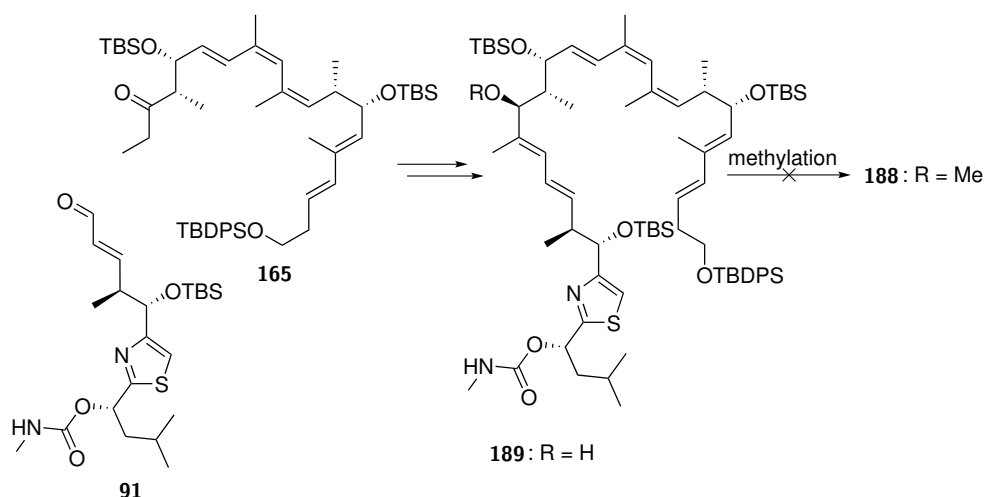


Alcohol **107** (0.78 g, 1.04 mmol, 1.00 eq) was dried over 3 \AA MS in DCM (5 mL) for 30 minutes. Then 2,6-lutidine (0.22 mL, 1.88 mmol, 1.80 eq) and TBSOTf (0.31 mL, 1.36 mmol, 1.30 eq) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was stirred for 1 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (20 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave protected alcohol **165** as a slightly yellow oil (0.778 g, 0.91 mmol, 88%).

$R_f = 0.62$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +74.3^\circ$ ($c=0.23$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.41 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.65 (dt, $J = 7.0, 15.1$ Hz, 1H), 5.57 (dd, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 6.4, 7.1$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.70 (dq, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.50 (dq, $J = 7.2, 18.1$ Hz, 1H), 2.41 (dq, $J = 7.2, 17.5$ Hz, 1H), 2.37 (m, 3H), 1.82 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 213.2, 137.1, 136.1 (4 \times), 134.6 (2 \times), 133.6, 133.02, 132.97, 132.8 (2 \times), 131.3, 130.8, 130.2, 130.1 (2 \times), 128.2 (4 \times), 125.8, 76.6, 73.3, 64.4, 53.5, 41.2, 37.0, 36.8, 27.2 (3 \times), 26.2 (6 \times), 25.1, 20.6, 19.6, 18.6, 18.5, 15.8, 13.5, 12.7, 7.8, -3.7, -4.1, -4.60, -4.63; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{84}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Na}^+$ 879.5570, found 879.5565. For NMR-spectra see page 437.

8.4.2 Coupling with the Authentic Fragment **91**

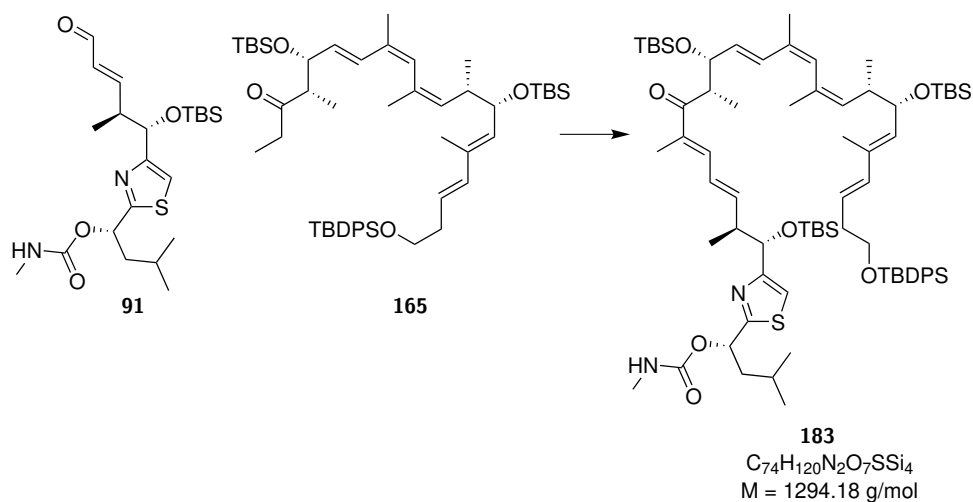
This section describes the coupling of fragment **165** with the authentic fragment **91** towards the total synthesis of archazolid F (**1**). As shown in Schema 8.10 alcohol **189** could be synthesized while methylation to ether **188** failed due to side reactions with the carbamate moiety. The South-Western fragment **91** was synthesized in our group by Solenne Rivière.



Schema 8.10. Experimental part for synthesis of alcohol **189** by coupling key fragment **165** with authentic South-Western fragment **91**.

Synthesis of Compound 183

(*S*)-1-(4-((*5S,6S,7E,9E,12S,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S,22E,24E*)-13,21-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,6,10,12,16,18,20,23,30,30-tridecamethyl-11-oxo-29,29-diphenyl-4,28-dioxa-3,29-disilahentriaconta-7,9,14,16,18,22,24-heptaen-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



Preparation of Ph₂NLi: Diphenylamine (44.4 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (0.84 mL) *n*-BuLi (0.161 mL, 1.6M in hexane, 0.26 mmol, 1.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0°C . The reaction results in a 0.26M solution of Ph₂NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

Ketone **165** (15.0 mg, 17.5 μmol , 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene (2×5 mL) and then solved in THF (0.2 mL). At -78°C Ph₂NLi (0.20 mL, 0.26M in THF/hexane, 52.5 μmol , 3.00 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40°C . Then aldehyde **91** (9.9 mg, 21.9 μmol , 1.25 eq, dried over 3Å MS in 0.2 mL THF) was added at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 1 h. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (1 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×2 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1 \rightarrow 5:1) gave the aldol product (18.2 mg, 13.9 μmol , 79%) which is directly converted in the acetate by dissolving it in THF (0.5 mL) and by addition of DMAP (15.3 mg, 0.12 mmol, 9.00 eq in reference to the aldol product) and Ac₂O (13.1 μL , 0.14 mmol, 10.0 eq in reference to the aldol product) at 0°C . The reaction was stirred for 50 minutes at this temperature. The reaction was stirred after addition of DBU (41.4 μL , 0.28 mmol, 20.0 eq) for 1.5 h at room temperature. Then another portion of DBU (41.4 μL , 0.28 mmol, 20.0 eq) was added. After 7 h the reaction was diluted with Et₂O (2 mL) and quenched with saturated NaHCO₃ solution (2 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave the unsaturated ketone **183** as a slightly yellow oil (12.4 mg, 9.58 μmol , 69%, 55% over 2 steps, (18*E*) as single conformer).

$R_f = 0.30$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -32.1^{\circ}$ ($c=1.18$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.33

(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 10.8, 15.1$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 8.8, 15.2$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 5.5, 8.7$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.64 (dt, $J = 7.2, 15.5$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 7.7, 15.6$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.07 (ddd, $J = 1.0, 1.1, 9.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.5, 9.6$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.42 (dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.37 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.10 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 204.2, 170.9, 159.9, 156.5, 145.1, 139.1, 137.1, 136.1 (4 \times), 135.6, 134.6 (2 \times), 133.6, 133.1, 133.04, 132.99, 132.8, 132.1, 130.5, 130.1 (2 \times), 129.7, 128.2 (4 \times), 127.7, 125.8, 115.2, 77.4, 76.2, 73.3, 72.4, 64.4, 46.7, 45.2, 45.0, 41.2, 36.8, 28.0, 27.2 (3 \times), 26.21 (3 \times), 26.19 (3 \times), 26.18 (3 \times), 25.2, 25.2, 23.3, 22.5, 20.7, 19.6, 18.7, 18.61, 18.60, 17.6, 15.9, 14.8, 13.5, 12.0, -3.6, -4.1, -4.4, -4.5, -4.6, -4.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{120}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}_4\text{H}^+$ 1294.7992, found 1294.8030; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{120}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}_4\text{Na}^+$ 1316.7817, found 1316.7820. For NMR-spectra see page 439.

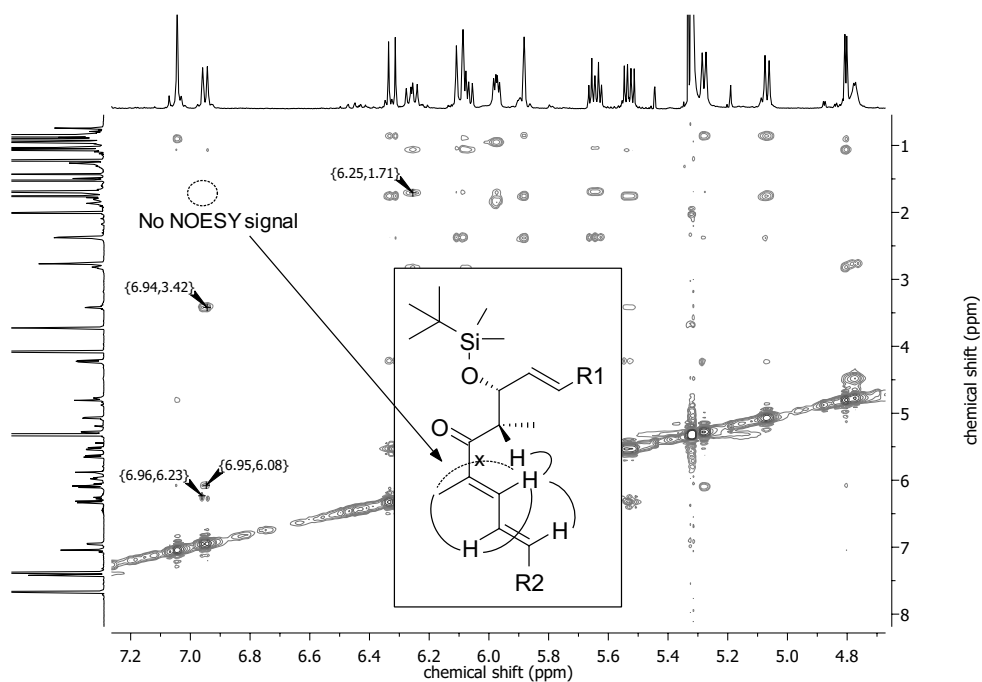


Figure 8.11. NOESY spektrum of compound **183** for determination of (18*E*)-conformation. No NOESY signal could be detected between proton on C19 and Me18.

Table 8.21: NMR assignment of compound **183** in CD_2Cl_2 at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	64.4	3.73	t	6.5
2	36.8	2.37	dt	6.6, 6.6

continued on the next page

Table 8.21: NMR assignment of compound **183** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
3	125.8	5.64	dt	7.2, 15.5
4	137.1	6.10	d	16.1
5	133.6	–		
6	133.1	5.28	d	8.7
7	73.3	4.23	dd	6.0, 9.0
8	41.2	2.39	m	
9	132.8	5.07	ddd	1.0, 1.1, 9.8
10	133.04	–		
11	130.5	5.88	s	
12	132.99	–		
13	129.7	6.33	d	15.6
14	132.1	5.53	dd	7.7, 15.6
15	77.4	4.22	dd	7.5, 9.6
16	46.7	3.42	dq	7.0, 7.0
17	204.2	–		
18	135.6	–		
19	139.1	6.95	d	10.3
20	127.7	6.26	dd	10.8, 15.1
21	145.1	6.07	dd	8.8, 15.2
22	45.2	2.82	m	
23	76.2	4.80	d	4.8
Me5	13.5	1.69	d	1.0
Me8	15.9	0.86	d	7.0
Me10	25.2	1.76	s	
Me12	20.7	1.76	s	
Me16	14.8	1.07	d	6.8
Me18	12.0	1.71	s	
Me22	17.6	1.06	d	6.9
1'	72.4	5.98	dd	5.5, 8.7
2'	170.9	–		
3'	159.9	–		
4'	115.2	7.05	s	
5'	45.0	1.84	m	
6'	25.2	1.72	m	
7'	22.5	0.95	d	6.5
8'	23.3	0.94	d	6.4
1''	156.5	–		
2''	28.0	2.76	d	4.8
TBDPS (Ph- <i>o</i> -CH)	136.1	7.67	dd	1.4, 7.8
TBDPS (Ph- <i>p/m</i> -CH)	130.1/128.2	7.40	m	
TBDPS (Ph-C)	134.6	–		
TBDPS (Bu)	27.2	1.04	s	
TBDPS (C)	19.6	–		
TBS (Bu)	26.21	0.90	s	

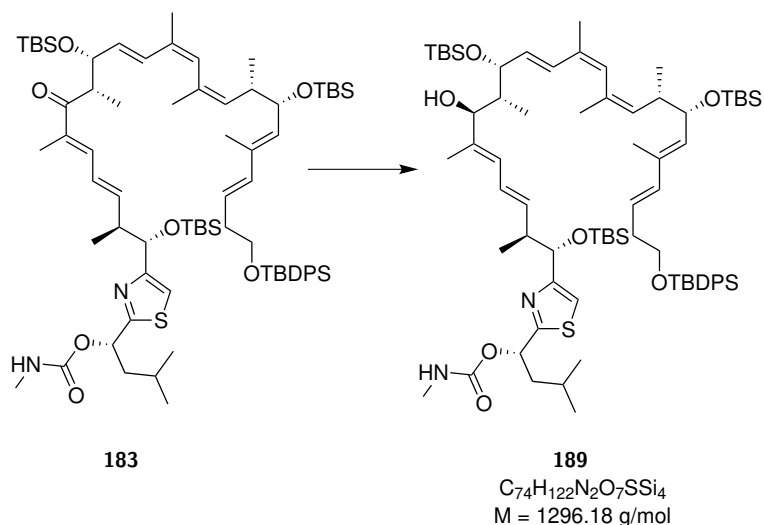
continued on the next page

Table 8.21: NMR assignment of compound **183** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
TBS (Me)	-4.7/-4.6	0.07/0.02	s/s	
TBS (C)	18.7	–		
TBS' (Bu)	26.19	0.86		
TBS' (Me)	-4.4/-4.5	0.01/-0.03	s/s	
TBS' (C)	18.61	–		
TBS'' (Bu)	26.18	0.85		
TBS'' (Me)	-4.1/-3.6	-0.05/-0.10	s/s	
TBS'' (C)	18.60	–		
NH	–	4.78	d	4.50

Synthesis of Compound 189

(*S*)-1-(4-((5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,11*S*,12*R*,13*R*,14*E*,16*Z*,18*Z*,20*S*,21*S*,22*E*,24*E*)-13,21-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-11-hydroxy-2,2,3,3,6,10,12,16,18,20,23,30,30-tridecamethyl-29,29-diphenyl-4,28-dioxo-3,29-disila-hentriaconta-7,9,14,16,18,22,24-heptaen-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



At 0 °C ketone **183** (60.2 mg, 46.5 μ mol, 1.00 eq) was stirred in MeOH (2 mL) and THF (0.2 mL) and NaBH₄ (8.8 mg, 0.23 mmol, 5.00 eq) was added. The reaction was stirred at this temperature for 1 h before another portion NaBH₄ (8.8 mg, 0.23 mmol, 5.00 eq) was added. After 2 h the reaction was diluted with Et₂O (2 mL) and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (2 mL) at 0 °C. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave alcohol **189** as colourless oil (47.5 mg, 36.6 μ mol, 79%, *dr* >10:1).

R_f = 0.28 (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +12.0° (c=0.16, DCM); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.67 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.05 (dd, 10.7, 15.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 5.9, 8.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.87 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 7.5, 15.8 Hz, 1H), 5.64 (dt, J = 7.1, 15.7 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 8.6, 15.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.79 (brs, 1H), 4.75 (d, J = 4.6 Hz,

1H), 4.42 (dd, $J = 2.4, 7.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.7, 8.9$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 2.0, 9.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.76 (d, 4.8 Hz, 3H), 2.67 (ddq, $J = 5.0, 6.7, 8.6$ Hz, 1H), 2.42 (ddq, $J = 5.7, 6.9, 9.7$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 6.7, 6.9$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.12 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 170.5, 160.3, 156.5, 137.2, 137.1, 136.2, 136.1 (4 \times), 134.6 (2 \times), 133.7, 133.1, 132.9 (2 \times), 132.7, 130.1 (2 \times), 130.71, 130.70, 130.2, 128.2 (4 \times), 127.8, 127.1, 125.8, 115.0, 81.1, 78.3, 76.5, 73.2, 72.4, 64.4, 44.9, 44.8, 42.4, 41.1, 36.8, 28.0, 27.2 (3 \times), 26.19 (3 \times), 26.17 (3 \times), 26.16 (3 \times), 25.2, 25.0, 23.3, 22.5, 20.7, 19.6, 18.7, 18.6, 18.5, 17.8, 15.7, 12.9, 13.5, 11.5, -3.8, -4.1, -4.4, -4.5, -4.71, -4.72; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}_4\text{H}^+$ 1296.8148, found 1296.8179; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{74}\text{H}_{122}\text{N}_2\text{O}_7\text{SSi}_4\text{Na}^+$ 1318.7968, found 1318.7986. For NMR-spectra see page 442.

Table 8.22: NMR assignment of compound **189** in CD_2Cl_2 at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_{C} [ppm]	δ_{H} [ppm]	mult.	J [Hz]
1	64.4	3.72	t	6.5, 6.5
2	36.8	2.37	dt	6.7, 6.9
3	125.8	5.64	dt	7.1, 15.7
4	137.1	6.10	d	15.6
5	133.7	–		
6	132.9	5.28	d	8.8
7	73.2	4.24	dd	5.7, 8.9
8	41.1	2.42	ddq	5.7, 6.9, 9.7
9	132.7	5.06	d	9.7
10	133.1	–		
11	130.70	5.90	s	
12	132.9	–		
13	130.71	6.44	d	15.9
14	130.2	5.76	dd	7.5, 15.8
15	78.3	4.42	dd	2.4, 7.6
16	42.4	1.85	m	
17	81.1	3.86	dd	2.0, 9.3
18	137.2	–		
19	127.8	5.87	d	10.4
20	127.1	6.05	dd	10.7, 15.2
21	136.2	5.62	dd	8.6, 15.6
22	44.8	2.67	ddq	5.0, 6.7, 8.6
23	76.5	4.75	d	4.6
Me5	13.5	1.69	d	1.0
Me8	15.7	0.84	d	6.7
Me10	25.0	1.78	s	
Me12	20.7	1.88	d	1.4
Me16	12.9	0.63	d	7.0
Me18	11.5	1.61	s	

continued on the next page

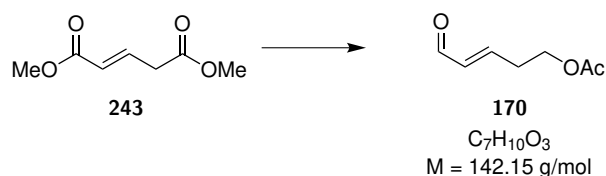
Table 8.22: NMR assignment of compound **189** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
Me22	17.8	1.00	d	6.9
1'	72.4	5.97	dd	5.9, 8.4
2'	170.5	–		
3'	160.3	–		
4'	115.0	7.03	s	
5'	44.9	1.84	m	
6'	25.2	1.69	m	
7'	22.5	0.95	d	6.3
8'	23.3	0.94	d	6.6
1''	156.5	–		
2''	28.0	2.76	d	4.8
TBDPS (Ph- <i>o</i> -CH)	136.1	7.67	dd	1.5, 7.9
TBDPS (Ph- <i>p/m</i> -CH)	130.1/128.2	7.40	m	
TBDPS (Ph-C)	134.6	–		
TBDPS (Bu)	27.2	1.03	s	
TBDPS (C)	19.6	–		
TBS (Bu)	26.19	0.90	s	
TBS (Me)	-4.72/-4.71	0.08/0.05	s/s	
TBS (C)	18.7	–		
TBS' (Bu)	26.17	0.89		
TBS' (Me)	-4.4/-4.5	0.03/-0.01	s/s	
TBS' (C)	18.6	–		
TBS'' (Bu)	26.16	0.85		
TBS'' (Me)	-4.1/-3.8	-0.05/-0.12	s/s	
TBS'' (C)	18.5	–		
NH	–	4.79	brs	
OH17	–	3.76	d	2.1

8.4.3 Coupling with Simplified South-Western Fragments

Synthesis of Compound 170

(*E*)-5-Oxopent-3-en-1-yl acetate



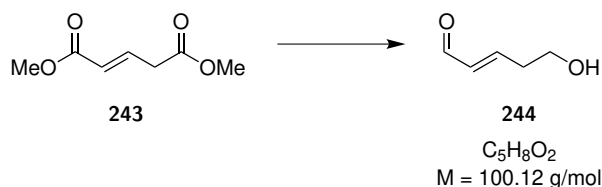
At -78°C dimethyl glutaconate (**243**) (2.40 mL, 17.1 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (200 mL) and DIBALH (93.9 mL, 1.0M in hexane, 93.3 mmol, 5.50 eq) was added. The reaction was stirred for 6 h at -78°C . Then the reaction was diluted with Et₂O (200 mL) and warmed to 0°C . Then the reaction was quenched with H₂O (4 mL), 3M NaOH (4 mL) and additional H₂O (10 mL). After stirring for 30 minutes

at room temperature the reaction was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was solved in DCM (200 mL) and MnO_2 (29.7 g, 0.34 mol, 20.0 eq) was added in one portion. The reaction was stirred over night. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was solved in THF (100 mL) and at 0°C DMAP (6.26 g, 51.2 mmol, 3.00 eq) and Ac_2O (3.23 ml, 34.1 mmol, 2.00 eq) was added. After stirring for 30 minutes at room temperature the reaction was quenched with brine (100 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3×100 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 solution (250 mL) and saturated NH_4Cl solution (250 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 2:1) gave acetate **170** as a slightly yellow oil (0.37 g, 2.57 mmol, 15%).

$R_f = 0.33$ (CyHex/EtAc 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 1H), 6.15 (ddt, $J = 1.4, 7.8, 15.7$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.5, 2\text{H}$), 2.66 (ddt, $J = 1.5, 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.0, 171.2, 153.9, 135.0, 62.4, 32.5, 21.2. It was not possible to measure a mass with common MS techniques (EI, ESI, MALDI, APCI). The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[179] For NMR-spectra see page 447.

Synthesis of Compound 244

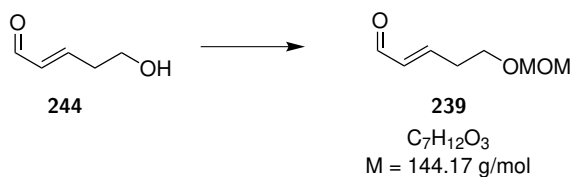
(E)-5-Hydroxypent-2-enal



At -78°C dimethyl glutaconate (**243**) (2.00 mL, 14.2 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (400 mL) and DIBALH (77.5 mL, 1.1M in hexane, 85.2 mmol, 6.00 eq) was added. The reaction was stirred for 1.5 h at -78°C . Then the reaction was warmed to 0°C and stirred for additional 45 minutes. Then the reaction was diluted with Et_2O (250 mL) and quenched with H_2O (3.40 mL), 3M NaOH (3.40 mL) and additional H_2O (8.00 mL). After stirring for 30 minutes at room temperature the reaction was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was solved in DCM (200 mL) and MnO_2 (18.5 g, 0.21 mol, 15.0 eq) was added in one portion. The reaction was stirred over night. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , EtAc) gave aldehyde **244** as a colourless oil (0.61 g, 5.99 mmol, 42%).

$R_f = 0.29$ (EtAc); $^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (dt, $J = 6.9, 15.7$ Hz, 1H), 6.16 (ddt, $J = 1.5, 7.8, 15.7$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 2H), 2.58 (ddt, $J = 1.5, 6.1, 6.9$ Hz, 2H), 1.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.2, 155.5, 135.0, 61.2, 36.4. It was not possible to measure a mass with common MS techniques (EI, ESI, MALDI, APCI). The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[180]

Synthesis of Compound 239

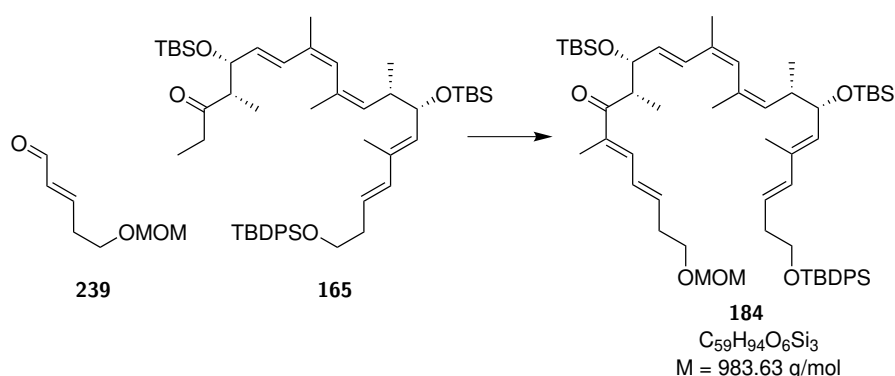
(E)-5-(Methoxymethoxy)pent-2-enal

After dissolving alcohol **244** (0.20 g, 2.00 mmol, 1.00 eq) in DCM (3 mL) and DIPEA (1 mL) MOMCl (0.46 mL, 5.99 mmol, 3.00 eq) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 15 h at room temperature. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×5 mL). The combined organic layers were washed with saturated NH₄Cl solution (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 1:1) gave the protected aldehyde **239** as a slightly yellow oil (86.5 mg, 0.59 mmol, 30%).

$R_f = 0.52$ (CyHex/EtAc 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 6.7, 15.7$ Hz, 1H), 6.16 (ddt, $J = 1.5, 7.8, 15.7$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.61 (ddt, $J = 1.5, 6.4, 6.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 194.2, 155.7, 134.7, 97.0, 66.1, 55.7, 33.6. It was not possible to measure a mass with common MS techniques (EI, ESI, MALDI, APCI). The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[181] For NMR-spectra see page 451.

Synthesis of Compound 184

(7E,9E,12S,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S,22E,24E)-13,21-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-
10,12,16,18,20,23,30,30-octamethyl-29,29-diphenyl-2,4,28-trioxa-29-silahentriaconta-7,9,14,16,18,22,24-
heptaen-11-one



Preparation of Ph₂NLi: Diphenylamine (197.6 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (3.27 mL) *n*-BuLi (0.73 mL, 1.6M in hexane, 1.17 mmol, 1.00 eq) was added at -78 °C. The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0 °C. The reaction results in a 0.39M solution of Ph₂NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

Ketone **165** (176.0 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene (2×10 mL) and then solved in THF (2 mL). At -78 °C Ph₂NLi (1.30 mL, 0.39M in THF/hexane, 0.51 mmol, 2.50 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40 °C. Then aldehyde **239** (37.0 mg, 0.26 mol, 1.25 eq, dried over 3Å MS in 2 mL THF) was added at -78 °C over the course of 20 minutes. The reaction was stirred at this temperature for 15 minutes and addition 30 minutes at -40 °C. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave the aldol product (203.2 mg, 0.20 mmol, 99%) which is directly converted in the acetate by dissolving it in THF (5 mL). The solution was dried over 3Å MS before addition of DMAP (0.22 g, 1.80 mmol, 9.00 eq) and Ac₂O (188 µL, 2.00 mmol, 10.0 eq) at 0 °C. The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the reaction was stirred after addition of DBU (0.60 mL, 3.99 mmol, 20.0 eq) for 5 h at room temperature. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (10 mL) at 0 °C. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×10 mL mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 15:1) gave the unsaturated ketone **184** as a yellow oil (147.0 mg, 0.15 mmol, 75%, 73% over 2 steps, (18*E*) as single conformer).

$R_f = 0.37$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +29.5^\circ$ ($c=0.46$, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 7.00 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.51 (ddt, $J = 1.3, 10.9, 14.9$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.13 (dt, $J = 7.0, 14.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 0.5, 15.8$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.65 (dt, $J = 7.0, 15.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 7.7, 15.7$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.24 (dd, $J = 6.8, 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.42 (dq, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.49 (dt, $J = 6.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.37 (dt, $J = 6.2, 6.3$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H), 1.69 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 204.2, 140.0, 138.5, 137.1, 136.1 (4×), 135.8, 134.6 (2×), 133.6, 133.1, 133.04, 132.96, 132.8, 132.1, 130.5, 130.1 (2×), 129.8, 128.9, 128.2 (4×), 125.8, 97.0, 77.3, 73.3, 67.2, 64.4, 55.6, 46.9, 41.2, 36.8, 34.4, 27.2 (3×), 26.20 (3×), 26.17 (3×), 25.2, 20.6, 19.6, 18.6, 18.6, 16.0, 14.8, 13.5, 12.1, -3.7, -4.1, -4.5, -4.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd for C₅₉H₉₄O₆Si₃Na⁺ 1005.6250, found 1005.6262. For NMR-spectra see page 453.

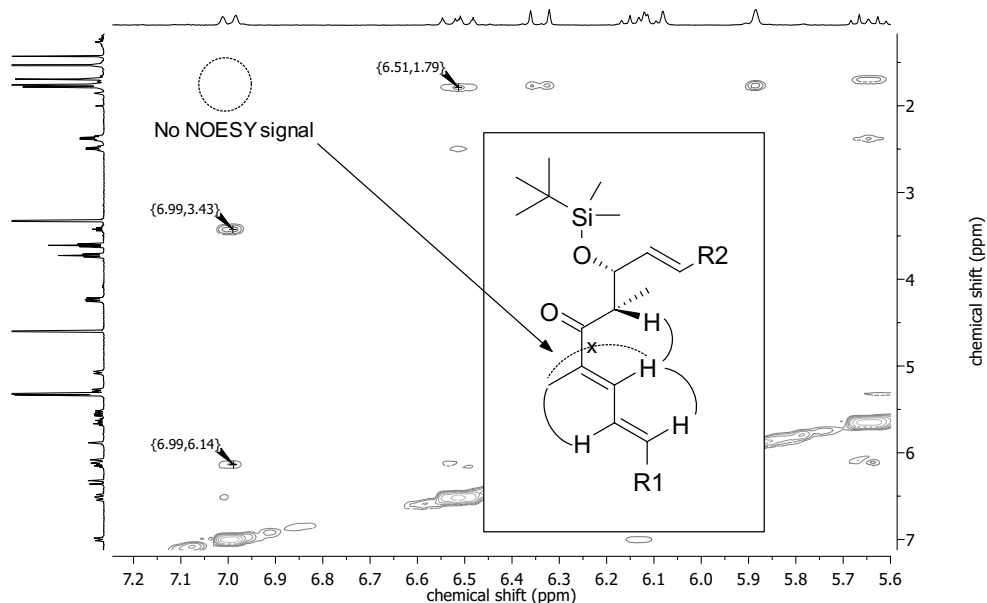
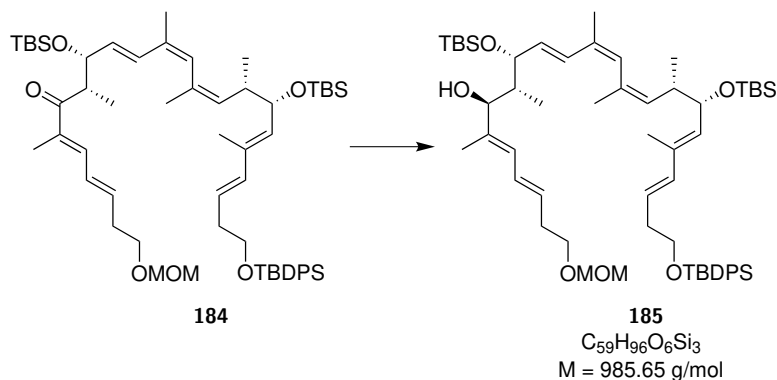


Figure 8.12. NOESY spektrum of compound **184** for determination of (18*E*)-conformation. No NOESY signal could be detected between proton on C19 and Me18.

Synthesis of Compound 185

(7*E*,9*E*,11*S*,12*R*,13*R*,14*E*,16*Z*,18*Z*,20*S*,21*S*,22*E*,24*E*)-13,21-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10,12,16,18,20,23,30,30-octamethyl-29,29-diphenyl-2,4,28-trioxa-29-silahentriaconta-7,9,14,16,18,22,24-heptaen-11-ol

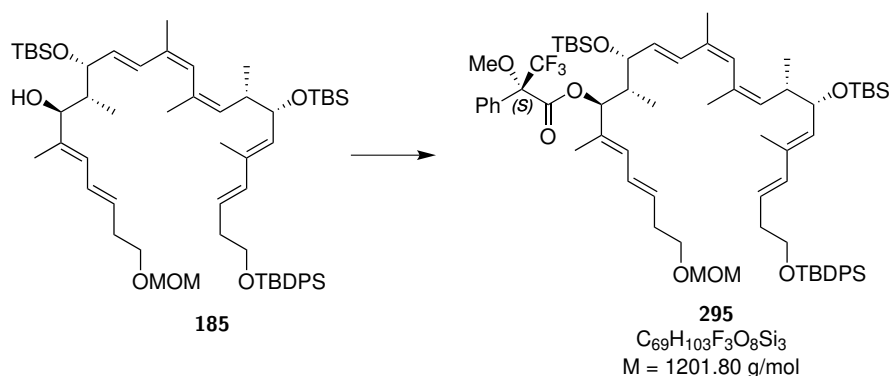


At 0 °C ketone **184** (127.5 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) was stirred in MeOH (5 mL) and DCM (2 mL) and NaBH₄ (19.6 mg, 0.52 mmol, 4.00 eq) was added. The reaction was stirred at this temperature. Another portion NaBH₄ (9.8 mg, 0.26 mmol, 2.00 eq) was added each 2 h. After 9 h the reaction was quenched with pH 7 buffer (10 mL) at 0 °C. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1) gave alcohol **185** as a white solid (116 mg, 0.12 mmol, 91%, *dr* >10:1).

$R_f = 0.29$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +55.0^\circ$ ($c=0.25$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.34 (ddt, $J = 1.5, 10.8, 15.1$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.77 (dd, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (dd, $J = 2.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 2.1, 9.2$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.42 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.38 (m, 4H), 1.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 137.7, 137.1, 136.1 (4 \times), 134.6 (2 \times), 133.7, 133.1, 133.0, 132.9 (2 \times), 132.7, 131.1, 130.8 (2 \times), 130.1 (2 \times), 128.4, 128.2 (4 \times), 127.4, 125.8, 96.9, 81.0, 78.3, 73.2, 67.8, 64.4, 55.5, 42.4, 41.2, 36.8, 34.0, 27.2 (3 \times), 26.2 (6 \times), 25.0, 20.7, 19.6, 18.6, 18.5, 15.7, 13.5, 12.9, 11.7, -3.8, -4.1, -4.6, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{96}\text{O}_6\text{Si}_3\text{Na}^+$ 1007.6407, found 1007.6409. For NMR-spectra see page 456.

Synthesis of Compound 295

(7E,9E,11S,12R,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S,22E,24E)-13,21-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10,12,16,18,20,23,30,30-octamethyl-29,29-diphenyl-2,4,28-trioxa-29-silahentriaconta-7,9,14,16,18,22,24-heptaen-11-yl (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



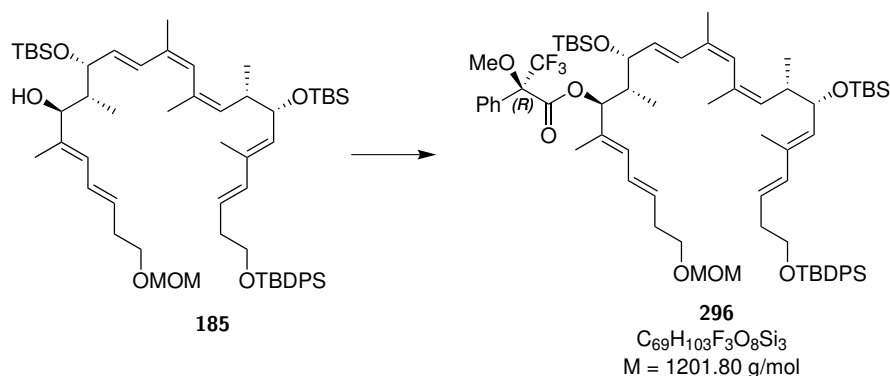
To a solution of alcohol **185** (3.0 mg, 3.04 μmol , 1.00 eq) in pyridine (75 μL) at room temperature was added (+)-(*R*)-MTPA-Cl (3.0 μL , 2.95 μmol , 5.00 eq). The reaction was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave (*S*)-MTPA ester **295** as a slightly yellow oil (1.0 mg, 0.83 mmol, 27%).

$R_f = 0.35$ (CyHex/EtAc 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz, 4H), 7.40 (m, 11H), 6.32 (ddt, $J = 1.2, 10.9, 15.1$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.79 (dt, $J = 7.7, 15.2$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 8.2, 16.0$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 6.8, 14.0$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.20 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.40 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 2.37 (dt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (d,

$J = 1.1$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.06 (s, 3H). For NMR-spectra see page 458.

Synthesis of Compound **296**

(**7E,9E,11S,12R,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S,22E,24E**)-13,21-Bis(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10,12,16,18,20,23,30,30-octamethyl-29,29-diphenyl-2,4,28-trioxa-29-silahentriaconta-7,9,14,16,18,22,24-heptaen-11-yl (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate



To a solution of alcohol **185** (3.0 mg, 3.04 μ mol, 1.00 eq) in pyridine (75 μ L) (+)-(*S*)-MTPA-Cl (3.0 μ L, 2.95 μ mol, 5.00 eq) was added at room temperature. The reaction was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/ $EtAc$ 10:1) gave (*R*)-MTPA ester **296** as a colourless oil (1.6 mg, 1.33 mmol, 44%).

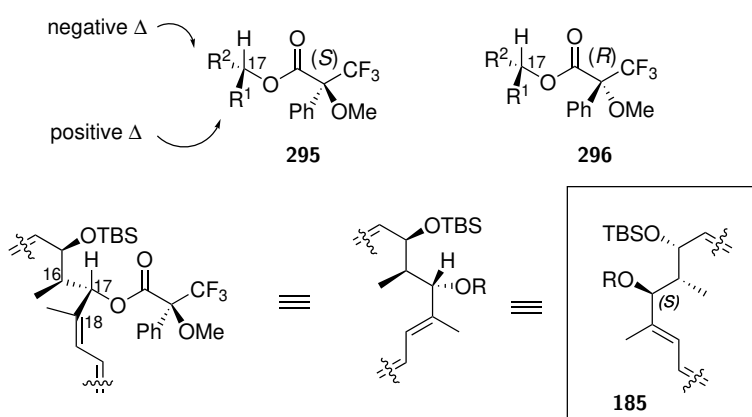
$R_f = 0.35$ (CyHex/ $EtAc$ 10:1); 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 4H), 7.40 (m, 11H), 6.38 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.27 (ddt, $J = 1.2, 10.9, 15.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.78 (dt, $J = 6.9, 14.7$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 7.8, 15.9$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 7.2, 15.8$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.40 (dt, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 2H), 2.37 (dt, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), -0.02 (s, 6H), -0.03 (s, 3H), -0.06 (s, 3H). For NMR-spectra see page 460.

Moshers's Ester Analysis for Compound **185**

The determination of the absolute configuration was accomplished by the accepted model for the analysis of the Mosher ester. Therefore the collected NMR-Data for the two Mosher ester derivatives were compared as shown in Table 8.23. Determination of the difference between each signal led to the determination of the absolute configuration as shown in Schema 8.11. A detailed theoretical background can be found in literature. [159,160]

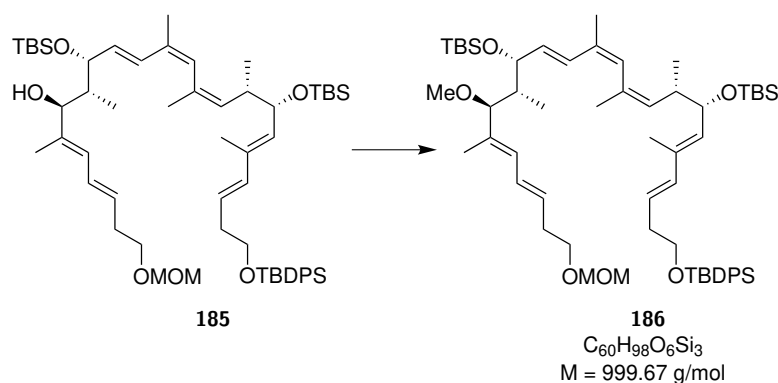
Table 8.23: NMR data for Mosher's analysis of alcohol **185**.

position	δ_H [ppm] (295) (<i>S</i>)	δ_H [ppm] (296) (<i>R</i>)	$\Delta\delta^{S-R}$
1	3.73	3.72	+0.01
2	2.37	2.37	0.00
3	5.64	5.64	0.00
4	6.10	6.09	+0.01
Me5	1.67	1.67	0.00
6	5.26	5.27	-0.01
7	4.20	4.21	-0.01
8	2.32	2.37	-0.05
Me8	0.77	0.81	-0.04
9	5.01	5.05	-0.04
Me10	1.77	1.78	-0.01
11	5.83	5.86	-0.03
Me12	1.82	1.84	-0.02
13	6.22	6.38	-0.16
14	5.68	5.72	-0.04
15	4.15	4.34	-0.19
16	1.81	1.87	-0.06
Me16	0.74	0.75	-0.01
17	5.29	5.29	0.00
Me18	1.62	1.42	+0.20
19	6.13	6.08	+0.05
20	6.32	6.27	+0.05
21	5.79	5.78	+0.01
22	2.40	2.40	0.00
23	3.57	3.58	-0.01

**Schema 8.11.** Proposed conformation in the Mosher's analysis of alcohol **185**.

Synthesis of Compound 186

(7E,9E,11S,12R,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S,22E,24E)-13,21-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-11-methoxy-10,12,16,18,20,23,30,30-octamethyl-29,29-diphenyl-2,4,28-trioxa-29-silahentriaconta-7,9,14,16,18,22,24-heptaene



At 0 °C alcohol **185** (35.0 mg, 35.5 μmol , 1.00 eq) was stirred in DCM (4 mL) and proton sponge (41.9 mg, 0.20 mmol, 5.50 eq) and Me_3OBF_4 (26.3 mg, 0.18 mmol, 5.00 eq) was added subsequently. The reaction was stirred for 2.5 h at 0 °C. Then the reaction was diluted with DCM (3 mL) and quenched with a saturated NaHCO_3 solution (3 mL) at 0 °C. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (2 \times 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave back alcohol **185** (7.9 mg, 8.02 μmol , 23%) and methyl ether **186** as a colourless oil (26.1 mg, 26.1 μmol , 74%, 95% brsm.).

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +16.0^\circ$ ($c=0.29$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.67 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 4H), 7.40 (m, 6H), 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.37 (ddt, $J = 1.4, 10.9, 15.3$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.71 (dd, $J = 6.7, 16.3$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 6.5, 14.9$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 7.0, 15.1$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.24 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.40 (dt, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.37 (dt, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 137.2, 136.1 (4 \times), 135.1, 134.6 (3 \times), 133.7, 133.3, 133.2, 132.9, 132.6, 131.2, 130.1 (2 \times), 130.0, 129.6, 128.3, 128.21, 128.17 (4 \times), 125.8, 97.0, 88.7, 73.2, 72.3, 67.8, 64.4, 55.9, 55.5, 43.3, 41.2, 36.8, 34.0, 27.2 (3 \times), 26.3 (3 \times), 26.2 (3 \times), 25.1, 20.7, 19.6, 18.7, 18.6, 15.5, 13.5, 10.9, 9.3, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{98}\text{O}_6\text{Si}_3\text{Na}^+$ 1021.6563, found 1021.6558. For NMR-spectra see page 462.

Table 8.24: NMR assignment of compound **186** in CD_2Cl_2 at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	64.4	3.73	d	6.5
2	36.8	2.37	dt	6.5, 6.5

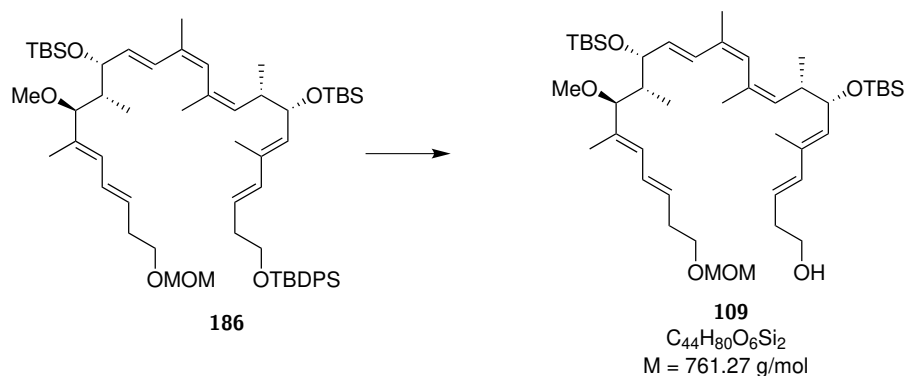
continued on the next page

Table 8.24: NMR assignment of compound **186** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
3	125.8	5.64	dt	7.0, 15.1
4	137.2	6.10	d	15.7
5	133.7	–		
6	132.9	5.29	d	9.1
7	73.2	4.24	dd	5.7, 9.0
8	41.2	2.41	m	
9	132.6	5.05	d	9.8
10	133.2	–		
11	129.6	5.85	s	
12	133.3	–		
13	128.3	6.42	d	15.9
14	134.6	5.71	dd	6.7, 16.3
15	72.3	4.69	d	6.9
16	43.3	1.59	m	
17	88.7	3.34	d	9.9
18	135.1	–		
19	130.0	5.92	d	10.6
20	128.21	6.37	ddt	1.4, 10.9, 15.3
21	131.2	5.69	dt	6.5, 14.9
22	34.0	2.40	dt	6.5, 6.5
23	67.8	3.57	t	6.7
Me5	13.5	1.69	d	1.0
Me8	15.5	0.86	d	6.9
Me10	25.1	1.78	s	
Me12	20.7	1.84	d	1.2
Me16	9.3	0.63	d	7.0
OMe17	55.9	3.10	s	
Me18	10.9	1.57	s	
TBDPS (Ph- <i>o</i> -CH)	136.1	7.67	dd	1.5, 7.9
TBDPS (Ph- <i>p/m</i> -CH)	130.1/128.17	7.40	m	
TBDPS (Ph-C)	134.6	–		
TBDPS (Bu)	27.2	1.04	s	
TBDPS (C)	19.6	–		
TBS (Bu)	26.3	0.92	s	
TBS (Me)	-3.5/-4.8	0.05/-0.01	s/s	
TBS (C)	18.7	–		
TBS' (Bu)	26.2	0.84		
TBS' (Me)	-4.2/-4.7	-0.01/-0.05	s/s	
TBS' (C)	18.6	–		
MOM (CH ₂)	97.0	4.59	s	
MOM (CH ₂)	55.5	3.32	s	

Synthesis of Compound 109

(3*E*,5*E*,7*S*,8*S*,9*Z*,11*Z*,13*E*,15*R*,16*R*,17*S*,18*E*,20*E*)-7,15-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-17-methoxy-23-(methoxymethoxy)-5,8,10,12,16,18-hexamethyltricos-3,5,9,11,13,18,20-heptaen-1-ol



A stock solution of TBAF (415 μL , 1M in THF, 0.42 mmol, 1.00 eq) and in AcOH (23.7 μL , 0.42 mmol, 1.00 eq) in THF (9.56 mL) at 0 °C was prepared resulting in a 41.5 mM solution in THF.

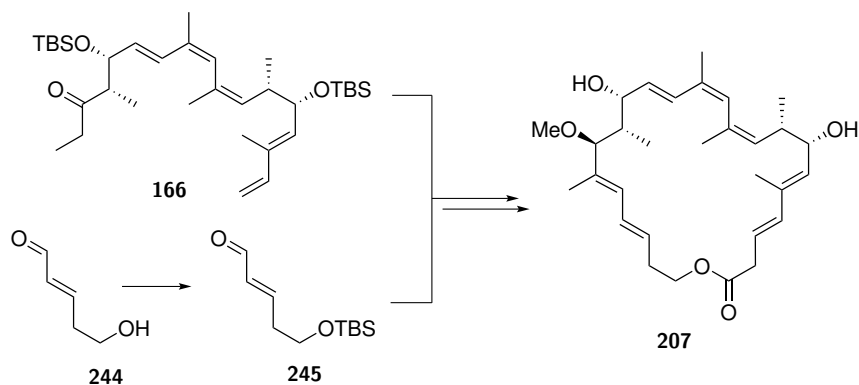
To silyl ether **186** (37.7 mg, 37.7 μmol , 1.00 eq) was added at 0 °C TBAF/AcOH stock solution (1 mL, 41.5 mM in THF, 41.5 μmol , 1.10 eq). The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and then at room temperature for 32 h. Then the reaction was diluted with Et₂O (3 mL) and quenched with a saturated NaHCO₃ solution (3 mL) at 0 °C. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 6:1) gave alcohol **109** as a colourless oil (24.0 mg, 32.5 μmol , 84%).

$R_f = 0.12$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +49.8^\circ$ ($c=0.89$, DCM); ¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.37 (ddt, $J = 1.4, 10.8, 15.2$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 6.8, 16.3$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 6.6, 14.5$ Hz, 1H), 5.60 (dt, $J = 7.1, 15.6$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.24 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.64 (dt, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.40 (dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 2.35 (dt, $J = 6.7, 7.2$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 137.9, 135.1, 134.6, 133.5, 133.4, 133.3, 133.26, 132.5, 131.2, 130.0, 129.6, 128.3, 128.2, 125.1, 97.0, 88.7, 73.2, 72.3, 67.8, 62.7, 55.9, 55.5, 43.3, 41.1, 37.0, 34.0, 26.3 (3×), 26.1 (3×), 25.1, 20.7, 18.7, 18.6, 15.6, 13.5, 10.9, 9.3, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₄₄H₈₀O₆Si₂Na⁺ 783.5386, found 783.5382. For NMR-spectra see page 464.

8.5 Total Synthesis of Archazolid Structure Analogs

8.5.1 Synthesis of Archazolog F₁ (207)

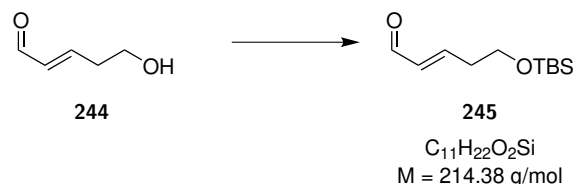
In this section the total synthesis via RCM of archazolog F₁ (207) is described (see Schema 8.12). The synthesis of the Northern Fragment **166** was already described in section 8.2.1. Fragment **244** (already described in section 8.4.3) is protected to fragment **245**.



Schema 8.12. Experimental part for the total synthesis of archazolog F₁ (**207**) from two main fragments **166** and **245**.

Synthesis of Compound 245

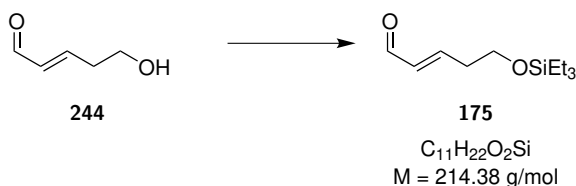
(E)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-enal



To a solution of alcohol **244** (0.30 g, 3.00 mmol, 1.00 eq) in DCM (30 mL) at -78°C was added 2,6-lutidine (0.52 mL, 4.49 mmol, 1.50 eq) and TBSOTf (0.88 mL, 3.90 mmol, 1.30 eq). The reaction was stirred for 60 minutes at this temperature. Afterwards the reaction was quenched at -78°C with saturated NaHCO_3 solution (30 mL) and allowed to warm up to room temperature. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM ($2 \times 30 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave silylether **245** as a colourless liquid (0.32 g, 1.49 mmol, 50%).

$R_f = 0.28$ (CyHex/EtAc 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.49 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dt, $J = 6.9, 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.13 (ddt, $J = 1.5, 7.9, 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.53 (ddt, $J = 1.5, 6.2, 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.3, 156.2, 134.8, 61.8, 36.7, 26.2 (3 \times), 18.7, -5.1 (2 \times); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ 237.1281, found 237.1276. For NMR-spectra see page 466.

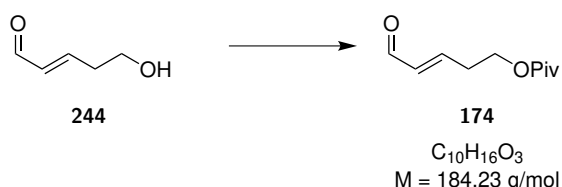
Synthesis of Compound 175

(E)-5-((Triethylsilyl)oxy)pent-2-enal

A solution of alcohol **244** (0.12 g, 1.17 mmol, 1.00 eq) in DCM (10 mL) was dried over 3 Å MS for 30 minutes. Then at -78°C was added 2,6-lutidine (0.20 mL, 1.76 mmol, 1.50 eq) and TESOTf (0.34 mL, 1.52 mmol, 1.30 eq). The reaction was stirred for 1 h at this temperature. Afterwards the reaction was quenched at -78°C with saturated NaHCO_3 solution (5 mL) and H_2O (5 mL) and allowed to warm up to room temperature. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 5:1) gave silylether **175** as a colourless liquid (0.18 g, 0.83 mmol, 71%).

$R_f = 0.49$ (CyHex/EtAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (dt, $J = 6.9, 15.7$ Hz, 1H), 6.14 (ddt, $J = 1.5, 7.9, 15.7$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.54 (ddt, $J = 1.5, 6.2, 6.9$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.3, 156.1, 134.7, 61.5, 36.7, 7.1 ($3 \times$), 4.9 ($3 \times$); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ 237.1281, found 237.1280. For NMR-spectra see page 468.

Synthesis of Compound 174

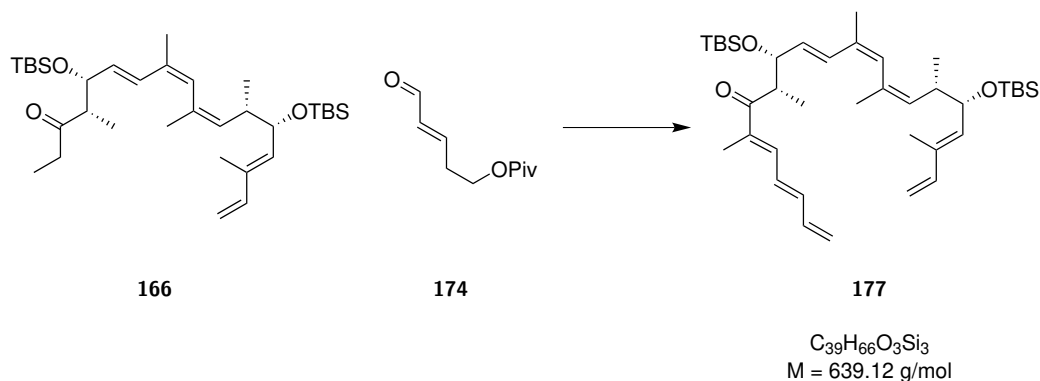
(E)-5-Oxopent-3-en-1-yl pivalate

To a solution of alcohol **244** (0.10 g, 1.00 mmol, 1.00 eq) in DCM (10 mL) at 0°C was added pyridine (0.10 mL, 1.30 mmol, 1.30 eq), DMAP (12.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq) and PivCl (0.15 mL, 1.25 mmol, 1.25 eq). The reaction was stirred for 1 h at this temperature and then at room temperature for additional 17 h. Afterwards the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (20 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (2×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 5:1) gave pivalate **174** as a colourless liquid (77.4 mg, 0.42 mmol, 42%).

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (dt, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 1H), 6.15 (ddt, $J = 1.5, 7.8, 15.7$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.66 (ddt, $J = 1.5, 6.2, 6.8$ Hz, 2H), 1.17 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.0, 178.6, 154.1, 135.1, 62.3, 39.2, 32.6, 27.5 ($3 \times$); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$ 207.0992, found 207.0992. For NMR-spectra see page 470.

Synthesis of Compound 177

(3*E*,5*E*,8*S*,9*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-9,17-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6,8,12,14,16,19-hexamethylhenicosa-1,3,5,10,12,14,18,20-octaen-7-one



Preparation of Ph₂NLi: Diphenylamine (41.2 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (0.85 mL) *n*-BuLi (0.15 mL, 1.6M in hexane, 0.24 mmol, 1.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0°C . The reaction results in a 0.24M solution of Ph₂NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

Ketone **166** (20.0 mg, 34.8 μmol , 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene ($2 \times 5 \text{ mL}$) and then solved in THF (350 μL). At -78°C Ph₂NLi (0.25 mL, 0.24M in THF/hexane, 60.9 μmol , 1.75 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40°C . Then aldehyde **174** (8.0 mg, 43.5 μmol , 1.25 eq, dried over 3Å MS in 0.10 mL THF) was added dropwise at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 1 h. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (2 mL) and was diluted with Et₂O (2 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O ($3 \times 3 \text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine solution (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1 \rightarrow 5:1) gave the aldol product which is directly converted in the acetate by dissolving it in THF (3 mL). It was dried over 3Å MS for 30 minutes. Then DMAP (42.5 mg, 0.35 mmol, 10.0 eq) and Ac₂O (29.6 μL , 0.31 mmol, 9.00 eq) was added at 0°C subsequently. The reaction was stirred for 40 minutes at room temperature. After addition of DBU (0.16 mL, 1.04 mmol, 30.0 eq) the reaction was stirred over night. After 42 h the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL) and was diluted with Et₂O (5 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O ($3 \times 5 \text{ mL}$). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave the unsaturated ketone **177** as a slightly yellow oil (16.4 mg, 25.7 μmol , 74% over 3 steps, (18*E*) as single conformer).

$R_f = 0.67$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -21.7^\circ$ ($c=0.06$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.03 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 14.5, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J = 14.4, 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.51 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 16.6$, 1H), 6.37 (ddd, $J = 0.6, 10.8, 17.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.55 (dd, $J = 7.6, 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.39 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J = 17.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.10 (dt, $J = 1.4, 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (dd, $J = 6.7, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (dq, $J = 6.8, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.39 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.82 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.77 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 6H), 1.71 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H),

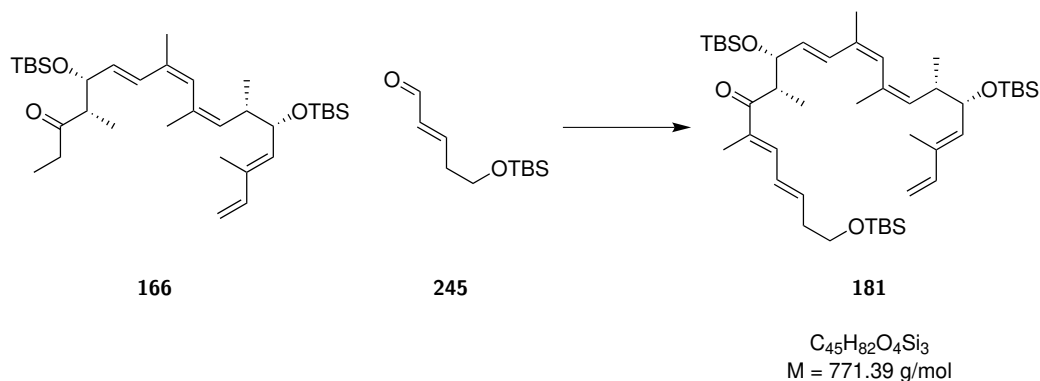
1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 203.9, 142.1, 140.3, 138.0, 137.7, 137.3, 135.4, 133.9, 133.2, 133.0, 132.4, 132.1, 130.6, 129.8, 129.6, 121.1, 112.2, 77.3, 73.3, 47.1, 41.1, 26.18 (3 \times), 26.15 (3 \times), 25.2, 20.6, 18.61, 18.59, 16.1, 14.7, 12.8, 12.3, -3.7, -4.2, -4.5, -4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}^+$ 661.4443, found 661.4446. For NMR-spectra see page 472.

Table 8.25: NMR assignment of compound **177** in CD_2Cl_2 at 700 MHz, 125 MHz.

position	δ_{C} [ppm]	δ_{H} [ppm]	mult.	J [Hz]
3	112.2	5.14/4.99	d/d	17.5/10.8
4	142.1	6.37	ddd	0.6, 10.8, 17.4
5	133.9	–		
6	135.4	5.39	d	9.3
7	73.3	4.25	dd	5.6, 8.8
8	41.1	2.39	ddq	5.6, 6.7, 9.7
9	132.4	5.10	dt	1.4, 9.7
10	133.2	–		
11	130.6	5.87	s	
12	133.0	–		
13	129.8	6.35	d	15.7
14	132.1	5.55	dd	7.6, 15.7
15	77.3	4.25	dd	6.7, 6.7
16	47.1	3.44	dq	6.7, 6.7
17	203.9	–		
18	137.7	–		
19	138.0	7.03	d	10.3
20	129.6	6.61	dd	10.4, 14.5
21	140.3	6.57	dd	10.1, 14.4
22	137.3	6.51	ddd	9.9, 9.9, 16.1
23	121.1	5.41/5.30	d/d	16.4/10.3
Me5	12.8	1.71	d	1.2
Me8	16.1	0.89	d	6.8
Me10	25.2	1.77	d	1.3
Me12	20.6	1.77	d	1.3
Me16	14.7	1.10	d	6.8
Me18	12.3	1.82	d	1.1
TBS (Bu)	26.18	0.87	s	
TBS (Me)	-3.7/-4.2	0.03/0.00	s/s	
TBS (C)	18.61	–		
TBS' (Bu)	26.15	0.85	s	
TBS' (Me)	-4.5/-4.6	0.02/-0.05	s/s	
TBS' (C)	18.59	–		

Synthesis of Compound 181

(7*E*,9*E*,12*S*,13*R*,14*E*,16*Z*,18*Z*,20*S*,21*S*)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,10,12,16,18,20,23,23,24,24-tridecamethyl-21-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,22-dioxa-3,23-disilapentacos-7,9,14,16,18-pentaen-11-one



Preparation of Ph₂NLi: Diphenylamine (92.7 mg, 0.55 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (1.8 mL) *n*-BuLi (0.34 mL, 1.6M in hexane, 0.55 mmol, 1.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0°C . The reaction results in a 0.26M solution of Ph₂NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

Ketone **166** (0.15 g, 0.26 mmol, 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene (2×10 mL) and then solved in THF (2.5 mL). At -78°C Ph₂NLi (1.40 mL, 0.26M in THF/hexane, 0.36 mmol, 1.40 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40°C . Then aldehyde **245** (67.1 mg, 0.31 mmol, 1.20 eq, dried over 3Å MS in 1.0 mL THF) was added dropwise at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 75 minutes. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL) and was diluted with Et₂O (5 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×5 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCl₄ solution (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

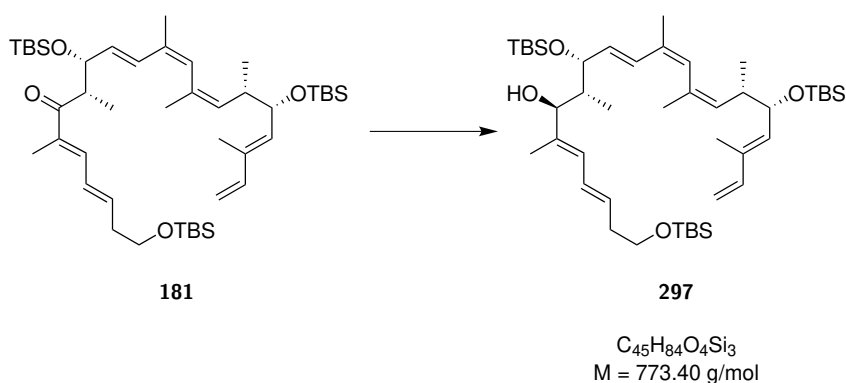
Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 30:1) gave the aldol product which is directly converted in the acetate by dissolving it in THF (15 mL). It was dried over 3Å MS for 30 minutes. Then DMAP (0.31 g, 2.59 mmol, 10.0 eq) and Ac₂O (0.22 mL, 2.34 mmol, 9.00 eq) was added at 0°C subsequently. The reaction was stirred for 45 minutes at room temperature. After addition of DBU (1.36 mL, 9.09 mmol, 35.0 eq) the reaction was stirred over night. After 17 h the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (10 mL) and was diluted with Et₂O (5 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 30:1) gave the unsaturated ketone **181** as a colourless oil (0.18 g, 0.24 mmol, 92% over 3 steps, (18*E*) as single conformer).

$R_f = 0.53$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$ ($c=0.24$, DCM); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.99 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.50 (ddt, $J = 1.4, 10.9, 15.0$ Hz, 1H), 6.37 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.13 (dt, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.55 (dd, $J = 7.7, 15.6$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 6.4$ Hz,

2H), 3.42 (dq, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.38 (ddq, $J = 5.6, 6.5, 9.7$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 204.2, 142.1, 140.3, 138.7, 135.6, 135.4, 133.9, 133.2, 133.0, 132.4, 132.2, 130.5, 129.7, 128.9, 112.2, 77.3, 73.3, 62.8, 46.9, 41.1, 37.5, 26.23 (3 \times), 26.19 (3 \times), 26.14 (3 \times), 25.1, 20.6, 18.7, 18.60, 18.58, 16.1, 14.7, 12.8, 12.1, -3.7, -4.2, -4.5, -4.6, -5.0 (2 \times); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{82}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Na}^+$ 793.5413, found 793.5429. For NMR-spectra see page 474.

Synthesis of Compound 297

(7E,9E,11S,12R,13R,14E,16Z,18Z,20S,21S)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,10,12,16,18,20,23,23,24,24-tridecamethyl-21-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,22-dioxa-3,23-disilapentacos-7,9,14,16,18-pentaen-11-ol



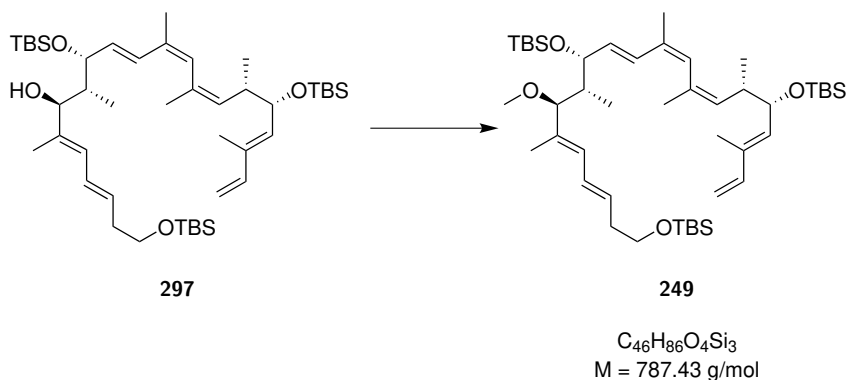
A solution of ketone **181** (0.18 g, 0.24 mmol, 1.00 eq) in THF (1 mL) was diluted with MeOH (5 mL). At 0 °C NaBH_4 (35.9 mg, 0.95 mmol, 4.00 eq) was added and after stirring for 45 minutes additional NaBH_4 (35.9 mg, 0.95 mmol, 4.00 eq) was added. After another 30 minutes at 0 °C another portion NaBH_4 (35.9 mg, 0.95 mmol, 4.00 eq) was added. After 1.5 h the reaction was carefully quenched with saturated NH_4Cl solution (3 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave the alcohol **297** as a slightly yellow oil (0.17 g, 0.22 mmol, 92%, *dr* 8.2:1).

$R_f = 0.35$ (CyHex/EtAc 30:1); $[\alpha]_D^{20} = +30.0^\circ$ ($c=0.05$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 6.32 (ddt, $J = 1.3, 10.9, 15.0$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.78 (dd, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 7.1, 14.7$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 1.3, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 2.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 1.0, 6.6$ Hz, 2H), 2.43 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.6$ Hz, 1H), 2.31 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 142.1, 137.5, 135.2, 133.9, 133.2, 132.9, 132.4, 131.2, 130.7, 130.2, 128.5, 127.6, 112.2, 81.1, 78.3, 73.2, 63.5, 42.4, 41.0, 37.1, 27.5, 26.3 (3 \times), 26.17 (3 \times), 26.15 (3 \times), 25.0, 20.7, 18.8, 18.6, 18.5, 15.8, 13.0, 12.8, 11.6,

-3.8, -4.2, -4.6, -4.7, -5.0 (2×); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{45}H_{84}O_4Si_3Na^+$ 795.5570, found 795.5555. For NMR-spectra see page 476.

Synthesis of Compound 249

(5S,6S,7Z,9Z,11E,13R,14R,15S,16E,18E)-13-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-15-methoxy-2,2,3,3,6,8,10,14,16,23,23,24,24-tridecamethyl-5-((E)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,22-dioxa-3,23-disilapentacos-7,9,11,16,18-pentaene

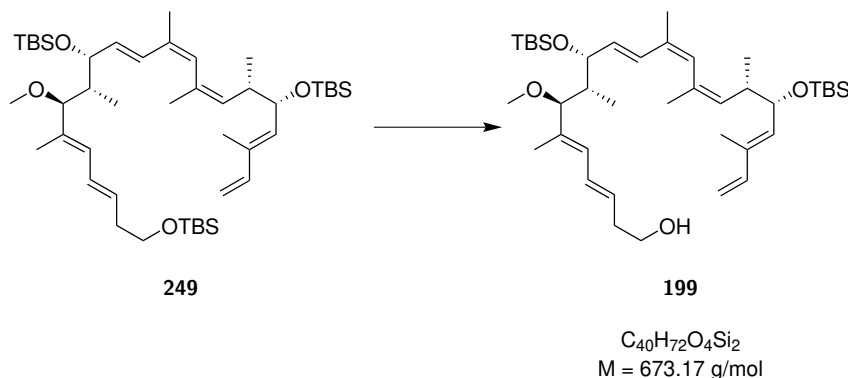


To a solution of alcohol **297** (29.0 mg, 37.5 μmol , 1.00 eq) and proton sponge (44.2 mg, 0.21 mmol, 5.50 eq) in DCM (2 mL) at 0 °C was added Me_3OBF_4 (27.7 mg, 0.19 mmol, 5.00 eq). The reaction was stirred for 2 h 45 minutes at 0 °C. Afterwards the reaction was quenched at 0 °C with saturated NaHCO_3 solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 30:1) gave methylether **249** as a colourless oil (26.5 mg, 33.7 μmol , 90%).

$R_f = 0.41$ (CyHex/EtAc 30:1); $[\alpha]_D^{20} = +31.0^\circ$ ($c=0.40$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.8, 10.8, 17.4$ Hz, 1H), 6.35 (ddt, $J = 1.4, 10.9, 15.1$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 7.0, 15.7$ Hz, 1H), 5.68 (dt, $J = 7.2, 14.7$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.07 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.69 (dt, $J = 1.6, 6.9$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.32 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.00 (s, 6H), -0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 142.1, 135.2, 134.8, 134.7, 133.9, 133.34, 133.32, 132.4, 131.3, 130.2, 129.5, 128.4, 128.3, 112.1, 88.8, 73.2, 72.3, 63.4, 55.9, 43.3, 41.0, 37.1, 26.3 (3×), 26.2 (3×), 26.1 (3×), 25.1, 20.7, 18.8, 18.7, 18.6, 15.6, 12.8, 10.9, 9.3, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8, -5.0 (2×); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{46}H_{86}O_4Si_3Na^+$ 809.5726, found 809.5731. For NMR-spectra see page 478.

Synthesis of Compound 199

(3*E*,5*E*,7*S*,8*R*,9*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-9,17-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-6,8,12,14,16,19-hexamethylhenicosa-3,5,10,12,14,18,20-heptaen-1-ol



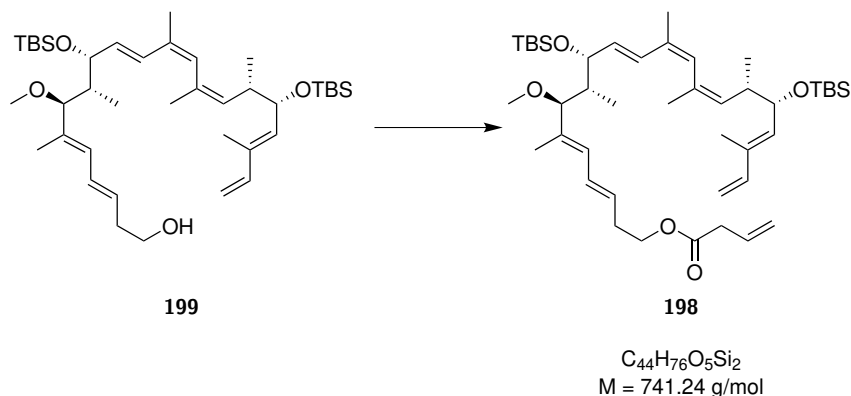
Preparation of HF×pyridine stock solution To a solution of THF (1.3 mL) and pyridine (0.75 mL) was added HF×pyridine (0.25 mL, 70% HF).

To a solution of silylether **249** (0.12 g, 0.15 mmol, 1.00 eq) in THF (1 mL) at 0 °C was added HF×pyridine stock solution (2 mL). The reaction was stirred for 5 h 30 minutes at 0 °C. The reaction was diluted with H₂O (5 mL) and Et₂O (4 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 5:1) gave alcohol **199** as a colourless oil (84.1 mg, 0.12 mmol, 84%).

$R_f = 0.20$ (CyHex/EtAc 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +24.3^\circ$ ($c=0.07$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.40 (ddt, $J = 1.3, 10.8, 15.0$ Hz, 1H), 6.37 (ddd, $J = 0.7, 10.7, 17.3$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 6.9, 15.9$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J = 7.2, 14.7$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.07 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 5.8, 6.3$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.36 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 142.1, 135.5, 135.2, 134.6, 133.9, 133.33, 133.31, 132.4, 130.7, 129.9, 129.6, 129.1, 128.3, 112.1, 88.7, 73.2, 72.3, 62.5, 56.0, 43.3, 41.0, 37.0, 26.3 (3×), 26.1 (3×), 25.1, 20.7, 18.7, 18.6, 15.6, 12.8, 11.0, 9.4, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8. It was not possible to measure a mass with common MS techniques (EI, ESI, MALDI, APCI). For NMR-spectra see page 480.

Synthesis of Compound 198

(3*E*,5*E*,7*S*,8*R*,9*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-9,17-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-methoxy-6,8,12,14,16,19-hexamethylhenicosa-3,5,10,12,14,18,20-heptaen-1-yl but-3-enoate



Acid chloride method

Preparation of acid chloride stock solution To a solution of vinylacetic acid **112** (0.13 mL, 1.48 mmol, 1.05 eq) in THF (1.75 mL) at 0 °C was added oxalylchloride (0.12 mL, 1.40 mmol, 1.00 eq) and one drop of DMF (catalytic). The reaction was stirred 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at room temperature. This results in a 0.7M solution of vinylacetyl chloride in THF.

A solution of alcohol **199** (24.7 mg, 36.7 μmol , 1.00 eq) in THF (5 mL) was dried over 3Å MS for 30 minutes. Then pyridine (29.6 μL , 0.37 mmol, 10 eq) and DMAP (17.9 mg, 0.15 mmol, 4.00 eq) was added. At 0 °C acid chloride stock solution (0.10 mL, 0.7M in THF, 70.0 mmol, 1.90 eq) was added. After 40 minutes at 0 °C another portion of DMAP (25.0 mg, 0.17 mmol, 4.64 eq) and acid chloride stock solution (75.0 μL , 0.7M in THF, 52.5 mmol, 1.43 eq) was added. The reaction was stirred for additional 20 minutes. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (5 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3×5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1 → 5:1) gave ester **198** as a colourless oil (10.6 mg, 14.3 mmol, 39%).

Steglich esterification

Preparation of activated acid stock solution At 0 °C was added DCC (0.36 mL, 1M in DCM, 0.36 mmol, 1.00 eq) to a solution of vinylacetic acid **112** (32.0 μL , 0.38 mmol, 1.05 eq) in DCM (4.11 mL). This results in a 0.08M solution of activated acid in DCM. The solution was used immediately within seconds.

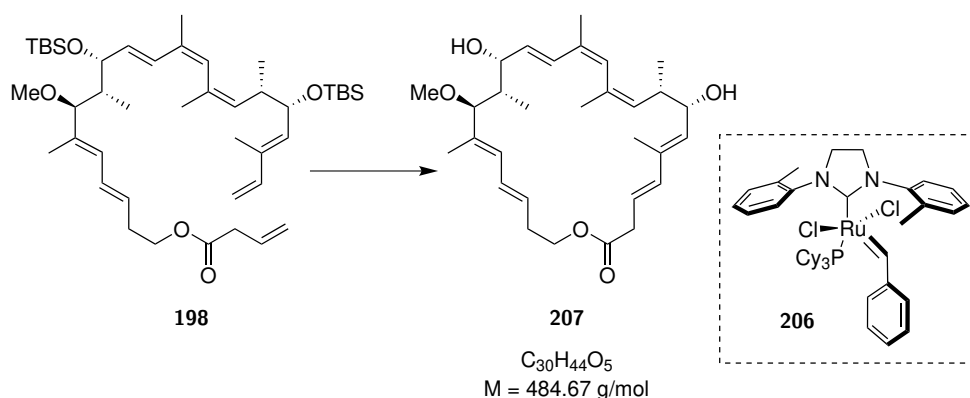
To a solution of alcohol **199** (84.1 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq) in DCM (0.5 mL) at 0 °C was added activated acid stock solution (3 mL, 0.08M in DCM, 0.24 mmol, 2.00 eq) and DMAP (3.1 mg, 25.0 μmol , 0.20 eq). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction was quenched with half saturated NH_4Cl solution (5 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (2×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (1×10 mL) and dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave ester **198** as a colourless oil (81.6 mg, 0.11 mmol, 88%).

$R_f = 0.64$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +23.8^\circ$ ($c=0.29$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.42 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.38 (ddt, $J = 1.4, 10.8, 15.2$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.6, 10.7, 17.4$ Hz,

1H), 5.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.92 (ddt, $J = 6.9, 10.0, 17.2$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.72 (dd, $J = 6.7, 15.9$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 7.0, 14.6$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.17-5.13 (m, 2H), 5.07 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (dt, $J = 1.4, 6.9$ Hz, 2H), 2.44 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 171.8, 142.1, 135.8, 135.2, 134.6, 133.9, 133.33, 133.30, 132.4, 131.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 128.3, 118.5, 112.1, 88.7, 73.2, 72.3, 64.4, 56.0, 43.3, 41.0, 39.6, 32.8, 26.3 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.1, 20.7, 18.7, 18.6, 15.6, 12.8, 10.9, 9.3, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}^+$ 763.5123, found 763.5126. For NMR-spectra see page 482.

Synthesis of Compound 207

(*S*)-1-(4-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,8*S*,9*S*,10*R*,11*E*,13*Z*,15*Z*,17*S*,18*S*,19*E*,21*E*)-10,18-Dihydroxy-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20-heptamethyl-24-oxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,21-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



A solution of ester **198** (15.0 mg, 20.2 μmol , 1.00 eq) in toluene (27.0 mL resulting in a 0.75 mM solution) was refluxed for 30 minutes. Then metathese catalyst **206** (1.6 mg, 2.02 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for 2 h and afterwards another portion of metathese catalyst **206** (1.6 mg, 2.02 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for additional 2 h. Then the reaction was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 10:1) gave an undefined mixture of starting material, TBS-protected archazolog F₁ (major) and minor stereoisomers. The ring closing was controlled by COSY NMR.

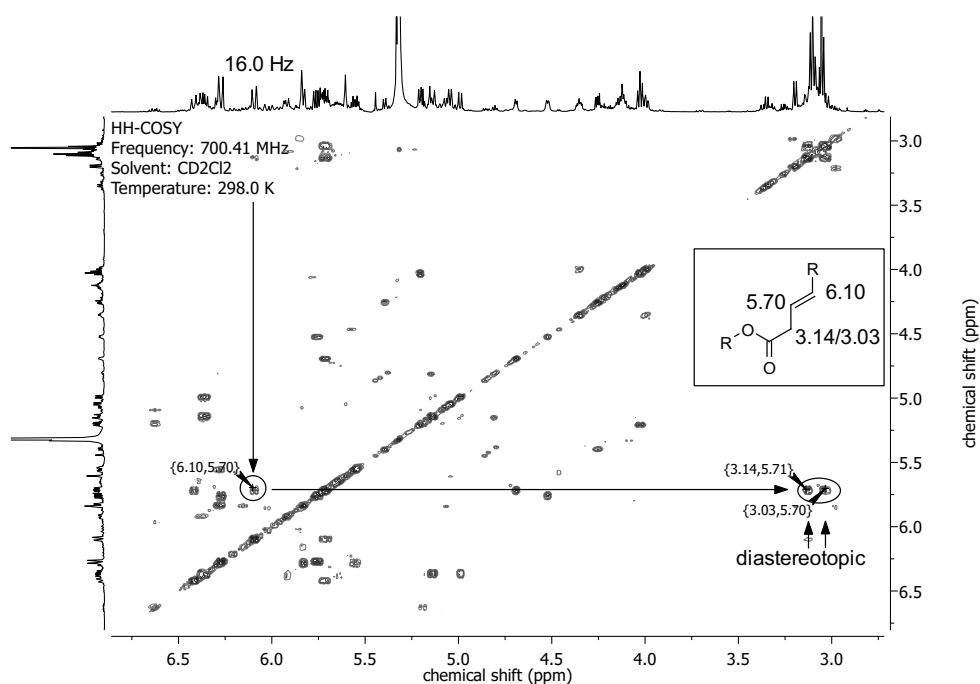


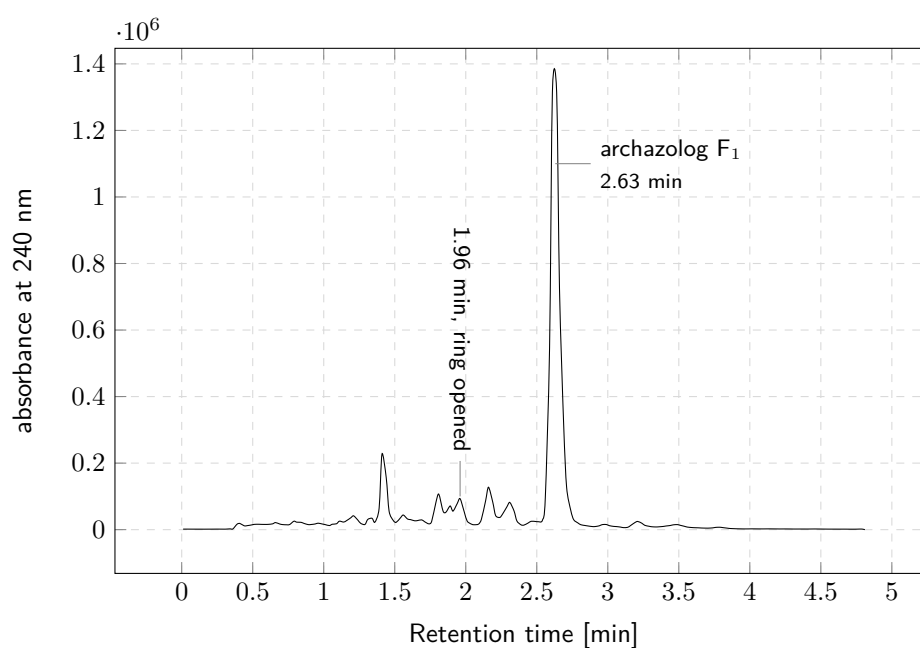
Figure 8.13. COSY analysis after ring closing metathesis of **198**.

For deprotection, the mixture was solved in THF (0.3 mL) and at 0 °C pyridine (0.3 mL) and HF × pyridine (70%, 0.2 mL) was added subsequently. The reaction was stirred for 20 h at room temperature. Then the reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer solution (5 mL) and diluted with EtAc (5 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 × 2 mL). The combined organic layers were washed with a saturated NaHCO₃ solution (3 mL) and brine (3 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 3:1) gave a mixture of products which were further purified by HPLC (see Table 8.26). Archazolog F₁ (**207**) was obtained as a white solid (3.1 mg, 6.40 μmol, 32% over 2 steps).

$R_f = 0.33$ (CyHex/EtAc 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -51.5^\circ$ (c=0.29, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.56 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.33 (ddt, $J = 1.4, 10.8, 15.1$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 6.1, 8.7, 15.3$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 4.6, 16.1$, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.55 (dt, $J = 7.2, 15.1$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 1.1, 9.9$ Hz, 1H), 4.44 (brs, 1H), 4.37 (ddd, $J = 5.4, 8.1, 10.9$ Hz, 1H), 4.07 (ddd, $J = 2.8, 9.2, 9.5$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 4.4, 4.4, 10.9$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 6.5, 15.3$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 9.9$, 1H), 2.98 (dd, $J = 8.7, 15.3$ Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.33 (ddq, $J = 6.7, 9.8, 9.8$, 1H), 2.11 (brs, 1H), 1.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 172.0, 138.2, 137.1, 135.3, 134.6, 133.8, 133.8, 132.5, 131.3, 131.2, 129.9, 129.0, 128.5, 128.0, 121.9, 89.5, 73.5, 73.2, 63.9, 56.3, 41.9, 41.0, 39.0, 33.2, 25.1, 20.4, 17.9, 13.4, 12.4, 10.9; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₃₀H₄₄O₅Na⁺ 507.3081, found 507.3085. For NMR-spectra see page 484.

Table 8.26: HPLC configuration for analysis and semi-preparative isolation.

	analytical HPLC	semi-preparative HPLC
system	C (Table 8.2)	E (Table 8.3)
column	Eurospher II 100-2 C18	Eurospher II 100-5 C18
particle diameter	2 μm	5 μm
pore size	100 \AA	100 \AA
column length	100 mm	250 mm
internal diameter	2.0 mm	8.0 mm
solvent	ACN/H ₂ O 17:3	ACN/H ₂ O 17:3
temperature	25 °C	rt
flow rate	0.6 mL/min	5.0 mL/min

**Figure 8.14.** HPLC analysis after RCM and deprotection for the synthesis of archazolog F₁ (**207**).**Table 8.27:** NMR assignment of compound **207** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz. *a*: determined by HMQC or HMBC.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]
1	172.0	–		
2	39.0	2.98/3.08	dd/dd	8.7, 15.3/6.5, 15.3
3	121.9	5.73	ddd	6.1, 8.7, 15.3
4	138.2	6.01	d	15.5
5	137.1	–		
6	133.8	5.27	d	8.5
7	73.2	4.07	ddd	2.8, 9.2, 9.8
8	41.0	2.33	ddq	6.7, 9.8, 9.8

continued on the next page

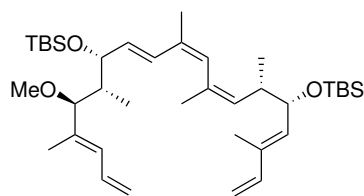
Table 8.27: NMR assignment of compound **207** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz. *a*: determined by HMQC or HMBC.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]
9	131.2	5.21	dt	1.1, 9.9
10	135.3 ^a	–		
11	129.0	5.63	s	
12	132.5	–		
13	128.0	6.56	d	16.1
14	133.8	5.70	dd	4.6, 16.1
15	73.5 ^a	4.44	brs	
16	41.9	1.82	m	
17	89.5	3.44	d	9.6
18	134.6	–		
19	129.9	5.88	d	11.4
20	128.5	6.33	ddt	1.3, 10.8, 15.1
21	131.3	5.55	dt	7.2, 15.1
22	33.2	2.45	m	
23	63.9	4.37/3.99	ddd/ddd	5.4, 8.1, 10.9/4.4, 4.4, 10.9
Me5	13.4	1.80	d	1.3
Me8	17.9	0.71	d	6.8
Me10	25.1	1.78	s	
Me12	20.4	1.90	d	1.3
Me16	12.4 ^a	0.54	d	7.2
OMe17	56.3	3.16	s	
Me18	10.9	1.62	d	1.1
OH7	–	2.11	brs	
OH15	–	3.05	d	9.9

8.5.2 Possible Side Products in RCM

Side Product from Backbiting Process

(5*R*,6*E*,8*Z*,10*Z*,12*S*,13*S*)-5-((2*R*,3*S*,*E*)-3-Methoxy-4-methylhepta-4,6-dien-2-yl)-2,2,3,3,8,10,12,15,15,16,16-undecamethyl-13-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,14-dioxa-3,15-disilahepta-deca-6,8,10-triene

**201**

C₃₈H₆₈O₃Si₂
M = 629.13 g/mol

$R_f = 0.65$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +4.4^\circ$ ($c=0.09$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.63 (dt, $J = 10.5, 16.9$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 11.0, 17.7$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.96 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 6.9, 15.9$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 2.1, 16.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 1.8, 10.7$ Hz, 1H), 5.07 (dt, $J = 1.3, 9.8$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.42 (ddq, $J = 5.6, 6.7, 9.8$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 6H), -0.06 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 142.1, 137.7, 135.2, 134.6, 133.9, 133.33, 133.29, 133.2, 132.4, 130.7, 129.6, 128.5, 117.0, 112.1, 88.7, 73.2, 72.3, 56.0, 43.3, 41.0, 26.3 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.1, 20.7, 18.7, 18.6, 15.7, 12.8, 11.0, 9.3, -3.5, -4.2, -4.8, -4.9; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{O}_3\text{Si}_2^+$ 628.4702, found 628.4710. For NMR-spectra see page 489.

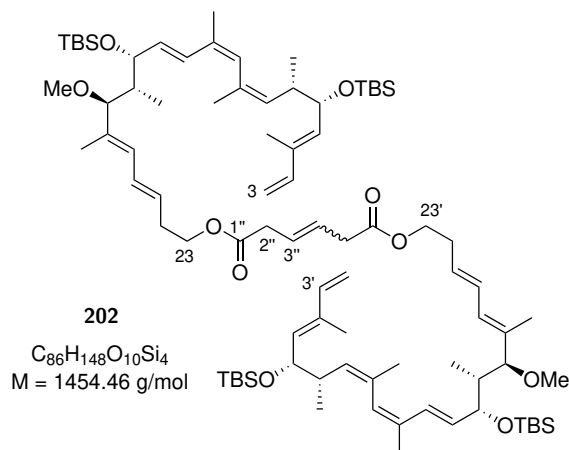
Table 8.28: NMR assignment of compound **201** in CD_2Cl_2 at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
3	112.1	5.14/4.99	d/d	17.2/10.7
4	142.1	6.36	dd	11.0, 17.7
5	133.9	–		
6	135.2	5.40	d	9.0
7	73.2	4.25	dd	5.6, 9.0
8	41.0	2.42	ddq	5.6, 6.7, 9.8
9	132.4	5.07	dt	1.3, 9.8
10	133.33	–		
11	129.6	5.84	s	
12	133.29	–		
13	128.5	6.42	d	15.9
14	134.6	5.72	dd	6.9, 15.9
15	72.3	4.69	d	7.0
16	43.3	1.62	m	
17	88.7	3.37	d	9.9
18	137.7	–		
19	130.7	5.96	d	10.8
20	133.2	6.63	dd	10.5, 16.9
21	117.0	5.19/5.09	dd/dd	2.1, 16.8/1.8, 10.7
Me5	12.8	1.71	d	1.2
Me8	15.7	0.88	d	7.3
Me10	25.1	1.79	s	
Me12	20.7	1.84	d	1.3
Me16	9.3	0.64	d	7.0
OMe17	56.0	3.11	s	
Me18	11.0	1.60	d	1.1
TBS (Bu)	26.3	0.92	s	
TBS (Me)	-4.7/-4.8	0.06/0.00	s/s	
TBS (C)	18.7	–		
TBS' (Bu)	26.1	0.85	s	

continued on the next page

Table 8.28: NMR assignment of compound **201** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
TBS' (Me)	-3.5/-4.2	0.00/-0.06	s/s	
TBS' (C)	18.6	-		

Side Product from Dimerization

$R_f = 0.21$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +11.2^\circ$ ($c=0.08$, DCM); 1H -NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 6.38 (m, 2H), 6.36 (ddd, $J = 0.5, 10.7, 17.3$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 5.75 (m, 2H, *cis*), 5.71 (dd, $J = 6.7, 15.7$ Hz, 2H), 5.67 (m, 2H, *trans*), 5.65 (dt, $J = 7.4, 15.1$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.14 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 5.07 (dt, $J = 1.4, 9.4$ Hz, 2H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.26 (dd, $J = 5.3, 8.7$ Hz, 2H), 4.12 (m, 4H), 3.35 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.10 (s, 6H), 3.09 (m, 4H, *cis*), 3.07 (m, 4H, *trans*), 2.44 (dt, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 4H), 2.42 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 1.79 (s, 6H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 0.92 (s, 18H), 0.88 (m, 6H), 0.85 (s, 18H), 0.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.05 (s, 6H), 0.00 (s, 12H), -0.04 (s, 6H); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 171.9 (2 \times), 142.1 (2 \times), 135.8 (2 \times), 135.5 (2 \times), 134.6 (2 \times), 133.9 (2 \times), 133.32 (2 \times), 133.30 (2 \times), 132.4 (2 \times), 129.8 (2 \times), 129.6 (2 \times), 129.4 (2 \times), 128.9 (2 \times), 128.3 (2 \times), 126.5 (*trans*) (2 \times), 125.1 (*cis*) (2 \times), 112.1 (2 \times), 88.7 (2 \times), 73.2 (2 \times), 72.3 (2 \times), 64.5 (2 \times), 56.0 (2 \times), 43.3 (2 \times), 41.0 (2 \times), 38.3 (*trans*) (2 \times), 33.6 (*cis*) (2 \times), 32.8 (2 \times), 26.3 (6 \times), 26.1 (6 \times), 25.1 (2 \times), 20.7 (2 \times), 18.7 (2 \times), 18.6 (2 \times), 15.7 (2 \times), 12.8 (2 \times), 11.0 (2 \times), 9.3 (2 \times), -3.5 (2 \times), -4.2 (2 \times), -4.7 (2 \times), -4.8 (2 \times); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{86}H_{148}O_{10}Si_4Na^+$ 1476.0042, found 1476.0052. For NMR-spectra see page 494.

Table 8.29: NMR assignment of compound **202** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 126 MHz.

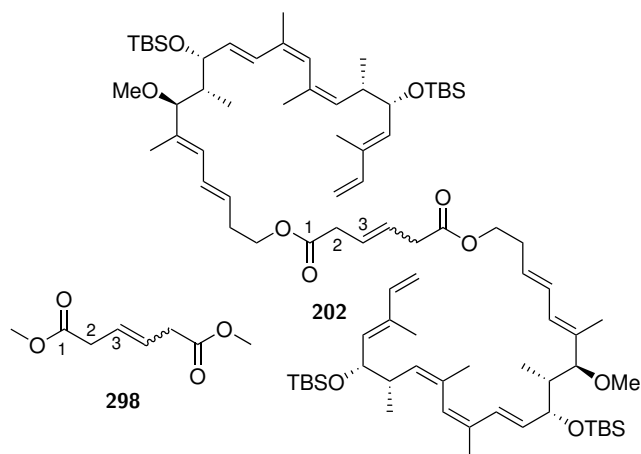
position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1''	171.9	-		
2'' (<i>cis</i>)	33.6	3.09	m	

continued on the next page

Table 8.29: NMR assignment of compound **202** in CD₂Cl₂ at 500 MHz, 126 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
3'' (<i>cis</i>)	125.1	5.75	m	
2'' (<i>trans</i>)	38.3	3.07	m	
3'' (<i>trans</i>)	126.5	5.67	m	
3/3'	112.1	5.14/4.99	d/d	17.2/10.8
4/4'	142.1	6.36	ddd	0.5, 10.7, 17.3
5/5'	133.9	–		
6/6'	135.2	5.40	d	8.9
7/7'	73.2	4.26	dd	5.3, 8.7
8/8'	41.0	2.42	m	
9/9'	132.4	5.07	dt	1.4, 9.4
10/10'	133.30	–		
11/11'	129.6	5.84	s	
12/12'	133.32	–		
13/13'	128.3	6.42	d	15.6
14/14'	134.6	5.71	dd	6.7, 15.7
15/15'	72.3	4.69	d	6.8
16/16'	43.3	1.59	m	
17/17'	88.7	3.35	d	9.5
18/18'	135.8	–		
19/19'	129.8	5.92	d	11.0
20/20'	128.9	6.38	m	
21/21'	129.4	5.65	dt	7.4, 15.1
22/22'	32.8	2.44	dt	6.7, 6.7
23/23'	64.5	4.12	m	
Me5/Me5'	12.8	1.71	d	1.3
Me8/Me8'	15.7	0.88	m	
Me10/Me10'	25.1	1.79	s	
Me12/Me12'	20.7	1.84	d	1.3
Me16/Me16'	9.3	0.63	d	7.1
OMe17/OMe17'	56.0	3.10	s	
Me18/Me18'	11.0	1.58	s	
TBS (Bu)	26.3	0.92	s	
TBS (Me)	-4.7/-4.8	0.05/0.00	s/s	
TBS (C)	18.7	–		
TBS' (Bu)	26.1	0.85	s	
TBS' (Me)	-3.5/-4.2	0.00/-0.04	s/s	
TBS' (C)	18.6	–		

The assignment of the *cis/trans* signals took place by comparison with literature known data^[182,183] from dimethyl 3-hexenedioate (**298**) as shown in Table 8.30 and Schema 8.13.



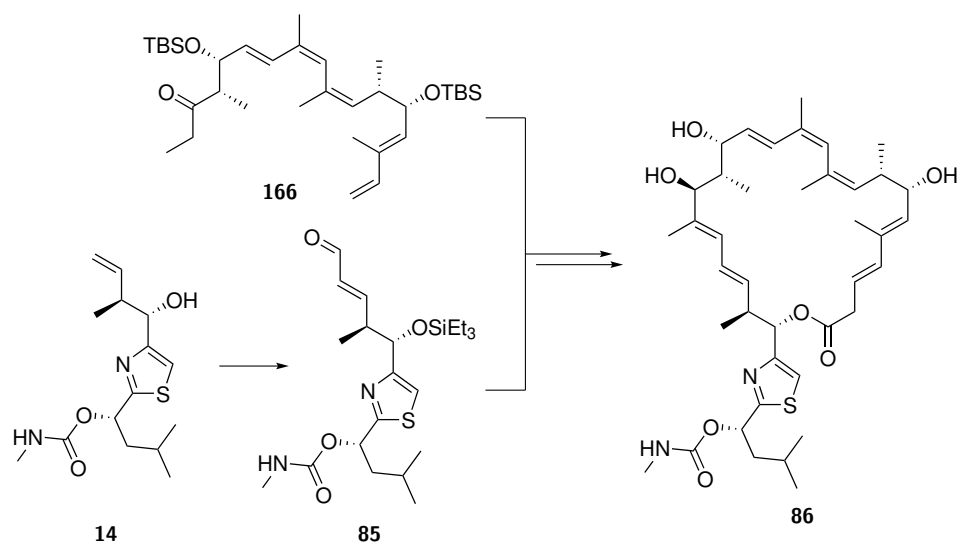
Schema 8.13. Structural motif for determination of *cis* and *trans* signals of **202**.

Table 8.30: Comparison of NMR data of **202** and **298** for determination of *cis* and *trans* signals. [a]: in $CDCl_3$, [b]: in CD_2Cl_2 .

position	δ_C [ppm]			
	<i>trans</i> - 298 ^a	<i>cis</i> - 298 ^a	<i>trans</i> - 202 ^b	<i>cis</i> - 202 ^b
1	171.9	171.6	171.9	171.9
2	37.6	32.6	38.3	33.6
3	125.9	124.4	126.5	125.1

8.5.3 Synthesis of Desmethyl Archazolid F (**86**)

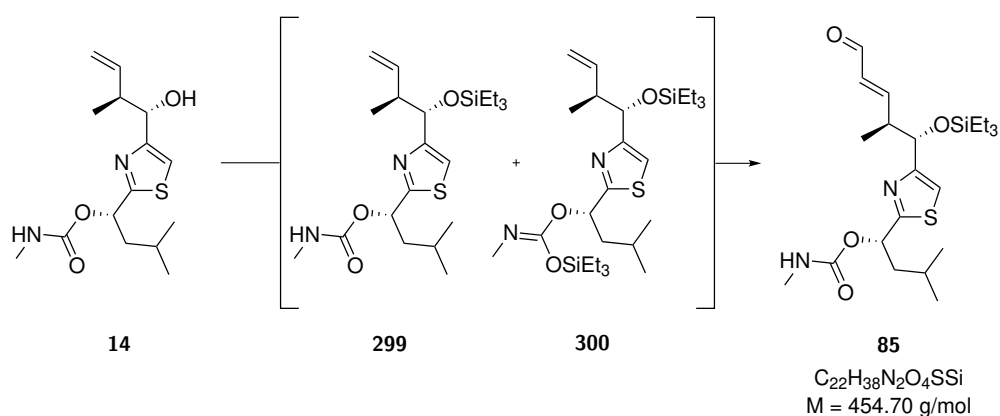
In this section the total synthesis via RCM of desmethyl archazolid F (**86**) is described (see Schema 8.14). The synthesis of the North-Eastern fragment **166** is already described in section 8.2.1. The synthesis of fragment **85** started with alcohol **14**, which was synthesized in our group by Solenne Rivière. Compound **14** is also literature known. [22,23]



Schema 8.14. Experimental part for the total synthesis of desmethyl archazolid F (**86**) from two main fragments **166** and **85**.

Synthesis of Compound 85

(S)-3-methyl-1-(4-((1S,2S,E)-2-Methyl-5-oxo-1-((triethylsilyl)oxy)pent-3-en-1-yl)thiazol-2-yl)butyl methylcarbamate



A solution of alcohol **14** (0.10 g, 0.32 mmol, 1.00 eq) in DCM (10 mL) at -78°C was prepared and 2,6-lutidine (48.0 mg, 0.45 mmol, 1.40 eq) and Et_3SiOTf (94.0 μL , 0.42 mmol, 1.30 eq) was added subsequently at this temperature. The reaction was stirred for 45 minutes at -78°C . The reaction was quenched with NaHCO_3 (5 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL) and dried over MgSO_4 , filtered through a short plug of silica gel (2 cm) and concentrated *in vacuo*. The reaction resulted in a mixture of **299** and **300**. Compound **300** is acid labile and therefore purification by column chromatography was not possible.

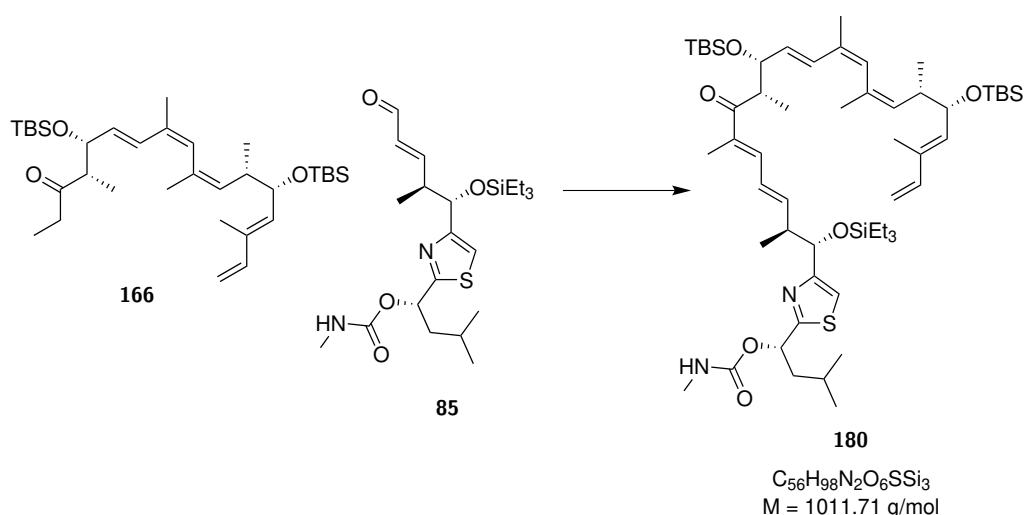
The residue was solved in toluene (2.5 mL) and acrolein (79.5 μL , 0.96 mmol, 3.00 eq) was added. The solution was refluxed for 30 minutes before Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation (20.1 mg, 32.0 μmol , 10 mol%) was added. The reaction was refluxed for 20 h. Then the solvent was concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1 → 4:1) gave aldehyde **85** as an orange oil (42.4 mg, 93.2 μmol, 29%, (20*E*)/(20*Z*): >20/1).

$R_f = 0.28$ (CyHex/EtAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -65.7^\circ$ ($c=0.21$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 15.7$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 7.3, 15.7$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.80 (brs, 1H), 2.98 (ddq, $J = 6.9, 7.3, 8.4$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 194.5, 171.4, 160.7, 159.2, 156.4, 133.3, 115.5, 75.6, 72.4, 44.9, 44.4, 28.0, 25.1, 23.3, 22.5, 16.2, 7.1 (3×), 5.3 (3×); **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for C₂₂H₃₈N₂O₄SSiH⁺ 455.2394, found 455.2406; m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₂₂H₃₈N₂O₄SSiNa⁺ 477.2214, found 477.2228. For NMR-spectra see page 499.

Synthesis of Compound 180

(*S*)-1-(4-((5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,12*S*,13*R*,14*E*,16*Z*,18*Z*,20*S*,21*S*)-13-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-diethyl-6,10,12,16,18,20,23,23,24,24-decamethyl-21-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-11-oxo-4,22-dioxa-3,23-disilapentacos-7,9,14,16,18-pentaen-5-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



Preparation of Ph₂NLi: Diphenylamine (82.4 mg, 0.48 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (1.2 mL) *n*-BuLi (0.30 mL, 1.6M in hexane, 0.48 mmol, 1.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0°C . The reaction results in a 0.32M solution of Ph₂NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

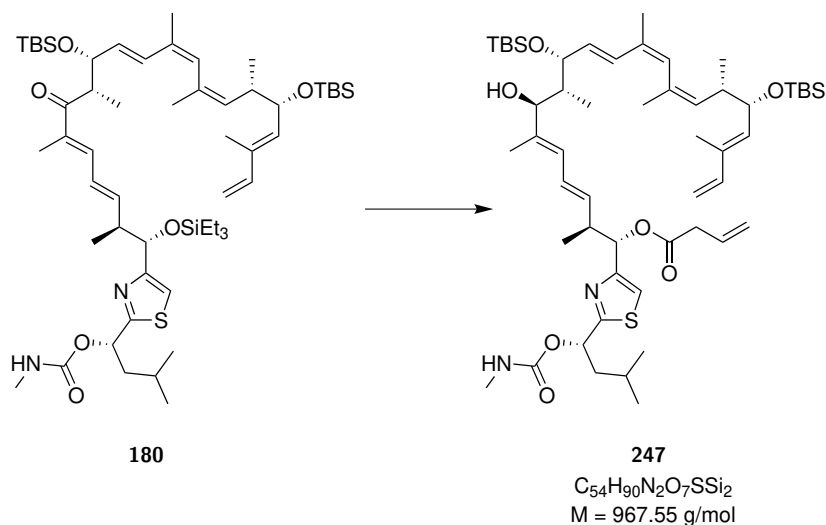
Ketone **166** (40.0 mg, 69.6 μmol, 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene (2×5 mL) and then solved in THF (1 mL). At -78°C Ph₂NLi (375 μL, 0.32M in THF/hexane, 0.12 mmol, 1.75 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40°C . Then aldehyde **85** (41.1 mg, 90.4 μmol, 1.30 eq, in 0.3 mL THF) was added dropwise at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 1 h. Then the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL) and was diluted with Et₂O (5 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 10:1 → 5:1) gave the aldol product which is directly converted in the acetate by dissolving it in THF (2 mL). It was dried over 3Å MS for 30 minutes. Then DMAP (84.2 mg, 0.69 mmol, 10.0 eq) and Ac₂O (58.7 μL, 0.62 mmol, 9.00 eq) was added at 0 °C subsequently. The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. After addition of DBU (0.36 mL, 2.41 mmol, 35.0 eq) the reaction was stirred over night. After 17 h the reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution (5 mL) and was diluted with Et₂O (5 mL) at 0 °C. After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 8:1) gave the unsaturated ketone **180** as an orange oil (27.9 mg, 27.6 μmol, 40% over 3 steps, (18*E*) as single conformer).

$R_f = 0.45$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -45.0^\circ$ ($c=0.18$, DCM); **¹H-NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.6, 10.8, 17.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 11.0, 15.2$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 8.5, 15.1$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 5.3, 8.6$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.53 (dd, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.25 (dd, $J = 5.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.42 (dq, $J = 6.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.82 (ddq, $J = 4.8, 6.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.39 (ddq, $J = 5.6, 6.8, 9.7$ Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.76 (m, 6H), 1.72 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.56 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); **¹³C{¹H}-NMR** (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 204.2, 171.0, 159.9, 156.4, 145.4, 142.1, 139.1, 135.5, 135.4, 133.9, 133.2, 133.0, 132.5, 132.2, 130.4, 129.6, 127.6, 115.2, 112.2, 77.3, 76.1, 73.3, 72.5, 60.8, 46.8, 45.2, 45.0, 41.1, 28.0, 26.2 (3×), 26.1 (3×), 25.2, 23.3, 22.5, 20.6, 18.60, 18.58, 17.4, 16.1, 14.8, 12.8, 12.0, 7.1 (3×), 5.3 (3×), -3.7, -4.2, -4.5, -4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₅₆H₉₈N₂O₆SSi₃Na⁺ 1033.6346, found 1033.6338. For NMR-spectra see page 501.

Synthesis of Compound 247

(1*S*,2*S*,3*E*,5*E*,8*S*,9*R*,10*E*,12*Z*,14*Z*,16*S*,17*S*,18*E*)-9,17-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-hydroxy-2,6,8,12,14,16,19-heptamethyl-1-(2-((*S*)-3-methyl-1-((methylcarbamoyl)oxy)butyl)thiazol-4-yl)henicosa-3,5,10,12,14,18,20-heptaen-1-yl but-3-enoate



Preparation of HF×pyridine stock solution At 0 °C was added subsequently pyridine (375 µL) and HF×pyridine (70% HF, 125 µL) to THF (0.65 mL).

Preparation of activated acid stock solution At 0 °C was added DCC (0.29 mL, 1M in DCM, 0.29 mmol, 1.00 eq) to a solution of vinylacetic acid **112** (25.0 µL, 0.29 mmol, 1.03 eq) in DCM (435 µL). This results in a 0.4M solution of activated acid in DCM. The solution was used immediately within seconds.

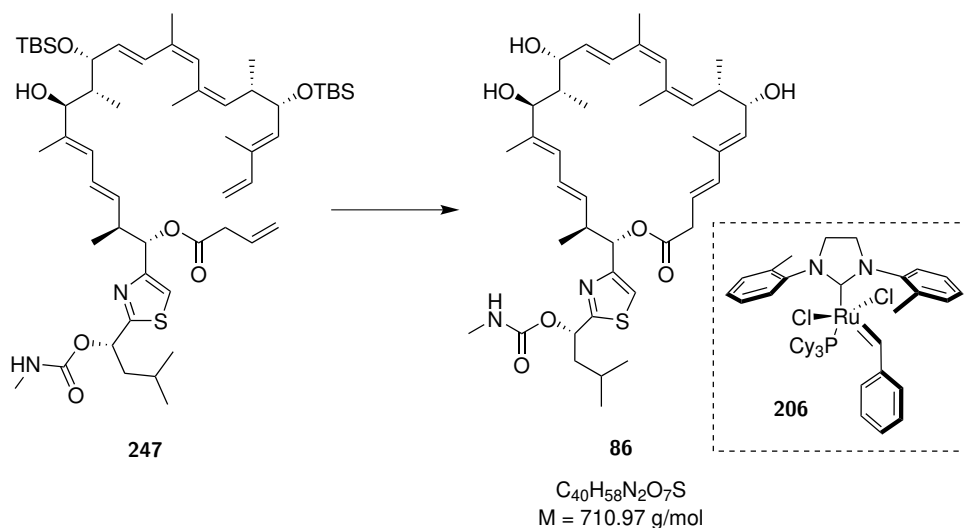
To a solution of TES protected alcohol **180** (15.0 mg, 14.8 µmol, 1.00 eq) in THF (0.5 mL) at 0 °C was added HF×pyridine stock solution (0.6 mL). The reaction was stirred for 45 minutes at 0 °C. The reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer solution (3 mL) and diluted with EtAc (3 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (2×3 mL). The combined organic layers were washed with a mixture of brine and saturated NaHCO₃ solution (1:1, 3 mL) which was afterwards extracted with EtAc (1×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was solved in DCM (0.10 mL) and activated acid stock solution (0.15 mL, 0.4M in DCM, 60.0 µmol, 4.05 eq) was added at 0 °C before DMAP (0.4 mg, 2.97 µmol, 20 mol%) was added. The reaction was stirred for 25 minutes at 0 °C. The reaction was quenched at 0 °C with half saturated NH₄Cl solution (2 mL) and diluted with EtAc (3 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (2×3 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL) which was afterwards extracted with EtAc (1×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 7:1) gave vinylacetyl ester which was directly solved in MeOH (0.5 mL). At 0 °C NaBH₄ (2.2 mg, 59.2 µmol, 4.00 eq) was added. The reaction was stirred for 1 h at 0 °C. Then another portion of NaBH₄ (2.2 mg, 59.2 µmol, 4.00 eq) was added. After 15 minutes stirring at 0 °C the reaction was diluted with EtAc (2 mL) and quenched with half saturated NH₄Cl solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×2 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 4:1) gave the alcohol **247** as a colourless oil (9.4 mg, 9.7 µmol, 66% over 2 steps, *dr* 5:1).

$R_f = 0.40$ (CyHex/EtAc 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +10.0^\circ$ ($c=0.27$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.11 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.8, 10.8, 17.4$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 10.8, 15.0$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 5.5, 9.1$ Hz, 1H), 5.89 (m, 3H), 5.77 (dd, $J = 8.0, 15.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 8.5, 15.1$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.14 (m, 3H), 5.08 (dt, $J = 1.3, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 2.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.0, 9.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.10 (ddt, $J = 1.4, 2.9, 6.9$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.43 (ddq, $J = 5.7, 6.7, 9.1$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 0.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 173.1, 171.1, 156.4, 154.6, 142.0, 138.3, 135.2, 134.8, 133.9, 133.2, 132.9, 132.4, 131.0, 130.73, 130.72, 130.1, 128.0, 127.4, 118.8, 118.2, 112.2, 81.0, 78.3, 76.0, 73.2, 72.5, 45.0, 42.4, 42.0, 41.0, 39.7, 31.5, 26.2 (3×), 26.1 (3×), 25.2, 25.0, 23.3, 22.4, 20.7, 18.6, 18.5, 17.3, 15.8, 14.4, 12.8, 11.6, -3.8, -4.2, -4.7, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for C₅₄H₉₀N₂O₇SSi₂Na⁺ 989.5899, found 989.5909. For NMR-spectra see page 503.

Synthesis of Compound **86**

(*S*)-3-methyl-1-(4-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,8*S*,9*S*,10*R*,11*E*,13*Z*,15*Z*,17*S*,18*S*,19*E*,21*E*)-8,10,18-trihydroxy-3,7,9,13,15,17,20-heptamethyl-24-oxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,21-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)butyl methylcarbamate



A solution of ester **247** (9.0 mg, 9.30 μmol , 1.00 eq) in toluene (12.4 mL resulting in a 0.75 mM solution) was refluxed for 30 minutes. Then metathese catalyst **206** (0.72 mg, 0.93 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for 2 h and afterwards another portion of metathese catalyst **206** (0.72 mg, 0.93 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for additional 2 h. Then the reaction was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 3:1) gave an undefined mixture of starting material, TBS-protected desmethyl archazolid F (major) and minor stereoisomers (7.5 mg). The ring closing was controlled by COSY NMR.

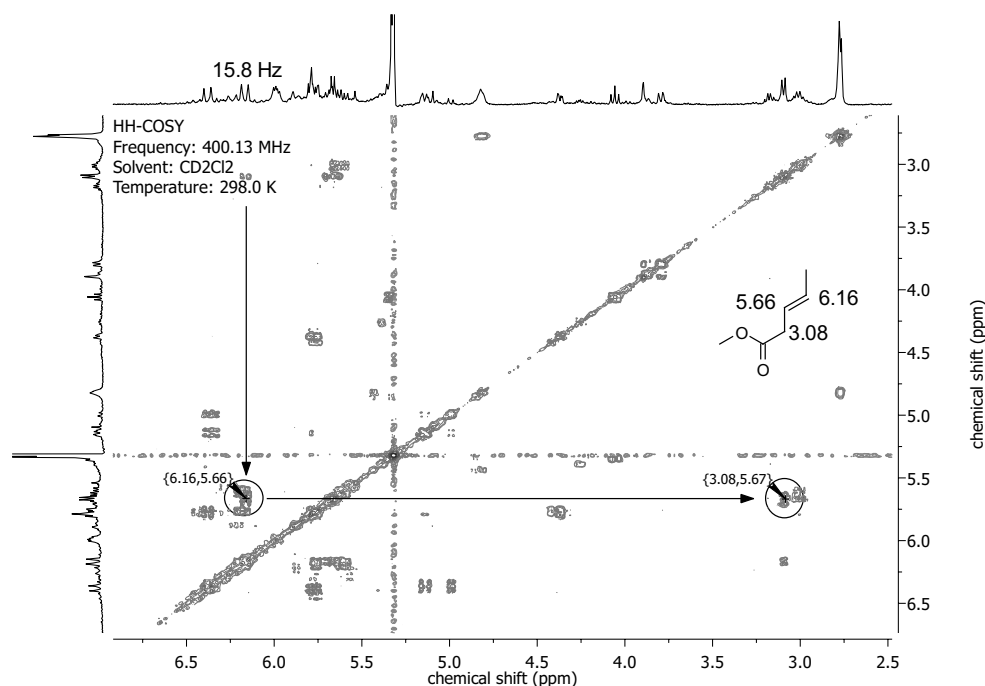


Figure 8.15. COSY analysis after ring closing metathesis of **247**.

For deprotection, the mixture was solved in THF (0.5 mL) and at 0 °C pyridine (0.3 mL) and HF×pyridine (70%, 0.2 mL) was added subsequently. The reaction was stirred for 5.5 h at room temperature. Then the reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer solution (3 mL) and diluted with EtAc (3 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3×2 mL). The combined organic layers were washed with a saturated NaHCO₃ solution (3 mL) and brine (3 mL). Both aqueous phases were extracted with EtAc (1×3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 1:1) gave a mixture of products (3.4 mg) which were further purified by HPLC (see Table 8.31). Desmethyl archazolid F (**86**) was obtained as a white solid (1.6 mg, 2.25 μmol, 24% over 2 steps).

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtAc 2:3); $[\alpha]_D^{20} = +130.0^\circ$ ($c=0.04$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.14 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 1.5, 15.9$ Hz, 1H), 6.26 (dd $J = 10.8, 15.1$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 5.0, 9.2$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 3.6, 15.9$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.69 (ddd, $J = 4.9, 7.4, 16.0$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 9.4, 15.0$ Hz, 1H), 5.27 (dt, $J = 1.3, 9.6$, 1H), 5.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.83 (brs, 1H), 4.83 (brs, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.10 (dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 3.0, 10.2$ Hz, 1H), 3.07 (ddd, $J = 1.8, 4.9, 16.0$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 1.1, 7.5, 15.8$ Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 4.8$, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.32 (ddq, $J = 6.8, 6.8, 9.8$ Hz, 1H), 2.15 (ddq, $J = 3.7, 7.4, 11.1$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.7$, 3H), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 172.5, 171.0, 156.4, 154.3, 138.2, 137.9, 137.8, 137.6, 136.1, 133.5, 132.1, 131.3, 130.6, 128.7, 128.2, 127.6, 127.3, 121.6, 118.0, 81.2, 76.8, 75.7, 73.4, 72.8, 45.1, 42.7, 41.4, 40.1, 37.8, 28.0, 25.2, 25.0, 23.3, 22.4, 20.5, 18.3,

17.2, 14.8, 13.6, 11.1; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{40}H_{58}N_2O_7SNa^+$ 733.3857, found 733.3842. For NMR-spectra see page 505.

Table 8.31: HPLC configuration for analysis and semi-preparative isolation.

	analytical HPLC	semi-preparative HPLC
system	C (Table 8.2)	E (Table 8.3)
column	Eurospher II 100-2 C18	Eurospher II 100-5 C18
particle diameter	2 μm	5 μm
pore size	100 \AA	100 \AA
column length	100 mm	250 mm
internal diameter	2.0 mm	8.0 mm
solvent	ACN/H ₂ O 4:1	ACN/H ₂ O 4:1
temperature	25 °C	rt
flow rate	0.6 mL/min	5.0 mL/min

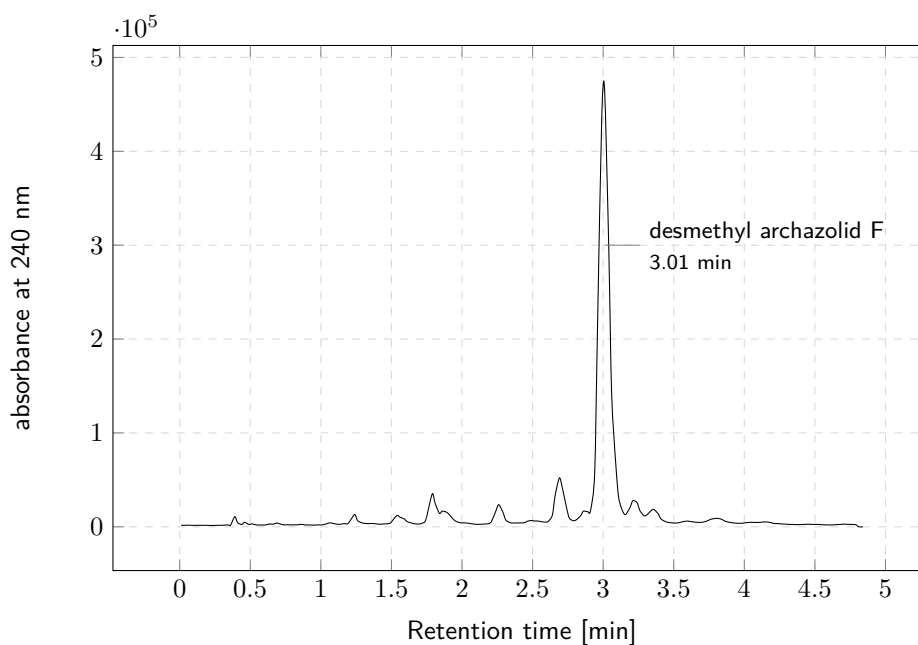


Figure 8.16. HPLC analysis after RCM and deprotection for the synthesis of desmethyl archazolid F (**86**).

Table 8.32: NMR assignment of compound **86** in CD_2Cl_2 at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	171.0	–		
2	37.8	3.07/3.01	ddd/ddd	1.8, 4.9, 16.0/1.1, 7.5, 15.8
3	121.6	5.69	ddd	4.9, 7.4, 16.0
4	137.6	6.09	d	15.9
5	137.8	–		
6	132.1	5.24	d	8.8

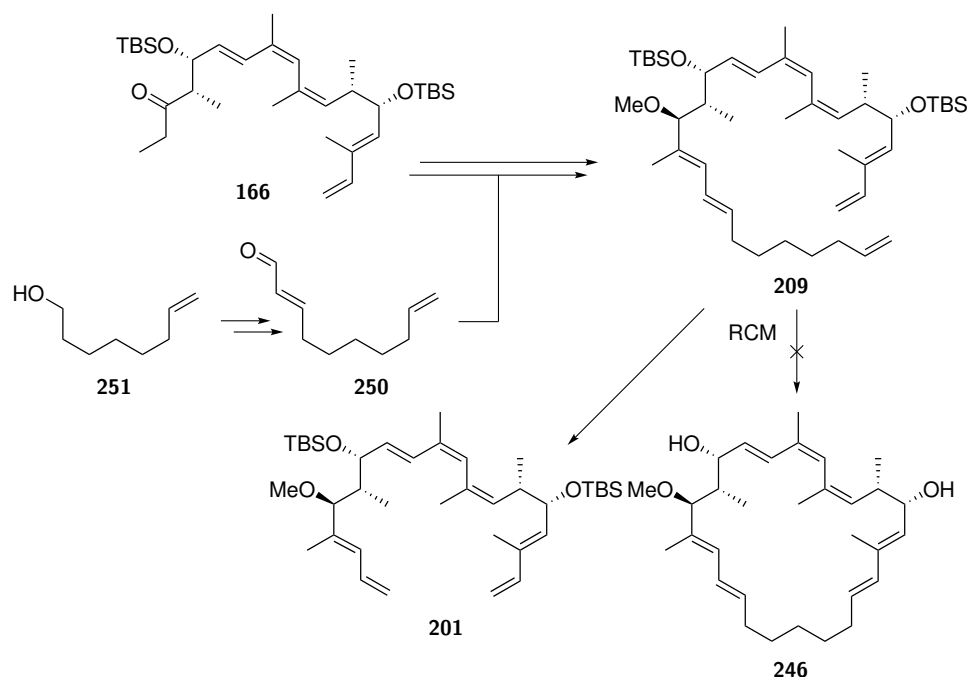
continued on the next page

Table 8.32: NMR assignment of compound **86** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz.

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
7	73.4	4.10	dd	9.6, 9.6
8	41.4	2.32	ddq	6.8, 6.8, 9.8
9	130.6	5.27	dt	1.3, 9.6
10	137.9	–		
11	128.7	5.77	s	
12	133.5	–		
13	127.6	6.63	dd	1.5, 15.9
14	131.3	5.92	dd	3.6, 15.9
15	76.8	4.36	brs	
16	40.1	2.5	ddq	3.7, 7.4, 11.1
17	81.2	3.88	dd	3.0, 10.2
18	138.2	–		
19	127.3	5.80	d	10.6
20	128.2	6.26	dd	10.8, 15.1
21	136.1	5.54	dd	9.4, 15.0
22	42.7	3.01	m	
23	75.7	5.73	d	9.3
1'	72.8	6.00	dd	5.0, 9.2
2'	172.5	–		
3'	154.3	–		
4'	118.0	7.14	s	
5'	45.1	1.80/1.89	m	
6'	25.2	1.71	m	
7'	22.4	0.97	d	6.5
8'	23.3	0.96	d	6.6
1''	156.4	–		
2''	28.0	2.78	d	4.8
Me5	13.6	1.76	d	1.1
Me8	17.2	0.79	d	6.8
Me10	25.0	1.83	s	
Me12	20.5	1.92	d	1.3
Me16	14.8	0.67	d	7.3
Me18	11.1	1.67	d	1.1
OH7	–	2.43	s	
OH15	–	4.83	brs	
OH17	–	4.68	brs	
NH	–	4.83	brs	

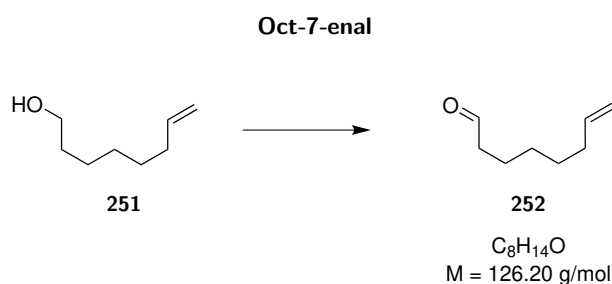
8.5.4 Towards the Synthesis of Archazolog F₂ (**246**)

In this section the route for the synthesis of archazolog F₂ (**246**) is described. As shown in Schema 8.15 the intention was to couple fragment **166**, which is described in section 8.2.1, with fragment **250**, which derived from alcohol **251**. After manipulation of functional groups precursor **209** should get closed by RCM towards **246**, but RCM failed through a backbiting process and released fragment **201**.



Scheme 8.15. Experimental part towards the total synthesis of archazolog F₂ (**246**) from two main fragments **166** and **250**.

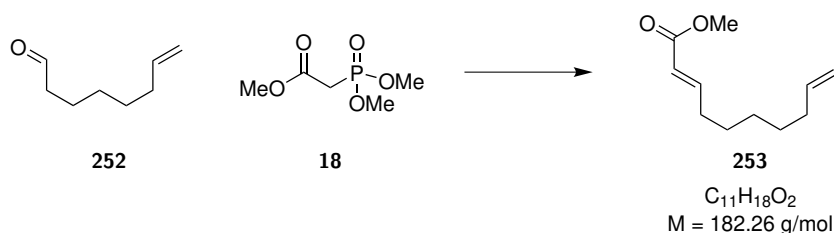
Synthesis of Compound 252



At room temperature alcohol **251** (1.00 mL, 6.63 mmol, 1.00 eq) was stirred in DCM (30 mL) and DMP (3.66 g, 8.62 mmol, 1.30 eq) was added. The reaction was stirred for 3 h at room temperature. Then another portion of DMP (0.84 g, 1.98 mmol, 0.30 eq) was added. The reaction was quenched after 5 h in total with saturated NaHCO₃ solution (50 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (2×50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 7:1) gave aldehyde **252** as a slightly yellow liquid (0.39 g, 3.07 mmol, 36%).

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtAc 5:1); 1H -NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 9.73 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.82 (ddt, $J = 6.7, 10.2, 16.9$ Hz, 1H), 5.00 (ddt, $J = 1.6, 2.1, 17.1$ Hz, 1H), 4.93 (ddt, $J = 1.2, 2.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.40 (td, $J = 1.8, 7.4$ Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.61 (tt, $J = 7.4, 7.5$ Hz, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.34 (m, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 203.2, 139.5, 114.7, 44.4, 34.1, 29.21, 29.17, 22.5. The spectroscopic data were in agreement with those previously reported.^[184] For NMR-spectra see page 510.

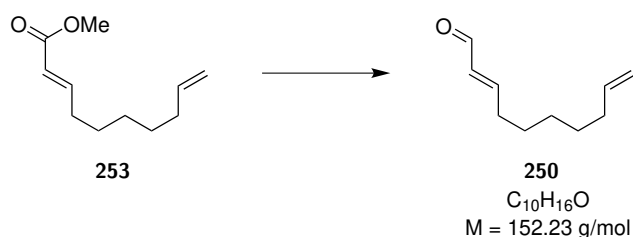
Synthesis of Compound 253

Methyl (*E*)-deca-2,9-dienoate

To a solution of trimethyl phosphonoacetate (**18**) (0.66 mL, 4.07 mmol, 1.35 eq) in THF (40 mL) at 0°C was added DMPU (0.91 mL, 7.53 mmol, 2.50 eq) and *n*-BuLi (2.45 mL, 1.6M in hexane, 3.91 mmol, 1.30 eq). The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature. Then the solution was cooled to -78°C and the aldehyde **252** (0.38 g, 3.01 mmol, 1.00 eq) was added in THF (0.5 mL). After stirring for 1.5 h at this temperature the reaction was stirred additional 30 minutes at 0°C . The reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (20 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O ($3 \times 20 \text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave ester **253** as a colourless liquid (0.15 g, 0.81 mmol, 27%). The *cis*-isomer was also isolated as colourless liquid (0.10 g, 0.54 mmol, 18%).

$R_f = 0.42$ (CyHex/EtAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.94 (dt, $J = 7.0, 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.82 (ddt, $J = 6.7, 10.3, 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.81 (dt, $J = 1.6, 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.99 (ddt, $J = 1.6, 2.1, 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.93 (ddt, $J = 1.2, 2.3, 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.20 (ddt, $J = 1.6, 7.2, 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.46 (tt, $J = 7.2, 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.33 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 167.5, 150.1, 139.6, 121.4, 114.6, 51.7, 34.2, 32.7, 29.24, 29.17, 28.5; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}^+$ 205.1199, found 205.1201. For NMR-spectra see page 512.

Synthesis of Compound 250

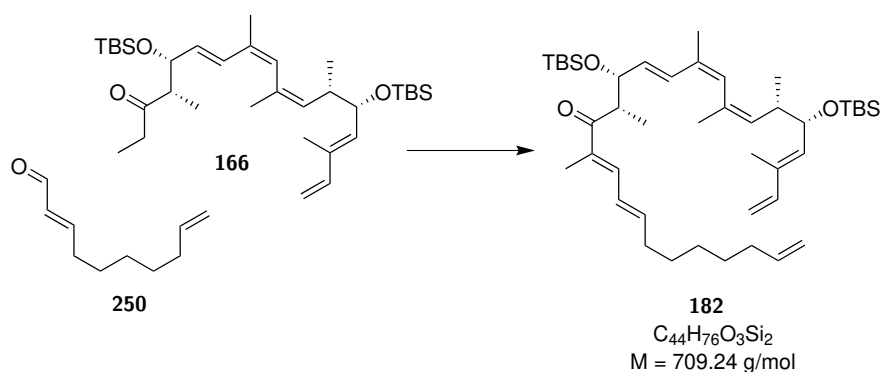
(E)-Deca-2,9-dienal

After dissolving ester **253** (0.15 g, 0.81 mmol, 1.00 eq) in DCM (12 mL) DIBALH (2.20 mL, 1.1M in hexane, 2.42 mmol, 3.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 40 minutes at -78°C . Then the reaction was diluted with Et_2O (10 mL) and quenched at 0°C with H_2O (0.10 mL), 3M NaOH (0.10 mL) and additional H_2O (0.25 mL). After stirring for 30 minutes at room temperature the reaction was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was solved in DCM (25 mL) and MnO_2 (1.05 g, 12.1 mol, 15.0 eq) was added in one portion. The reaction was stirred over night. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo*. Further purification was not necessary. The aldehyde **250** was gained as a slightly yellow oil (0.12 g, 0.81 mmol, quant.).

$R_f = 0.40$ (CyHex/EtAc 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 9.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.86 (dt, $J = 6.8, 15.6$ Hz, 1H), 6.08 (ddt, $J = 1.5, 7.9, 15.6$ Hz, 1H), 5.82 (ddt, $J = 6.7, 10.2, 16.9$ Hz, 1H), 5.00 (ddt, $J = 1.6, 2.1, 17.1$ Hz, 1H), 4.93 (ddt, $J = 1.2, 2.3, 10.2$ Hz, 1H), 2.33 (ddt, 1.5, 6.9, 6.9 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.52 (tt, $J = 7.3, 7.4$ Hz, 2H), 1.39 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 194.5, 159.4, 139.5, 133.5, 114.7, 34.2, 33.2, 29.2, 29.1, 28.3; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OH}^+$ 153.1274, found 153.1277. For NMR-spectra see page 514.

Synthesis of Compound 182

(*8E,10E,13S,14R,15E,17Z,19Z,21S,22S,23E*)-14,22-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-11,13,17,19,21,24-hexamethylhexacos-1,8,10,15,17,19,23,25-octaen-12-one



Preparation of Ph_2NLi : Diphenylamine (165.5 mg, 0.98 mmol, 1.00 eq) was dried under high vacuum for 30 minutes. After solving in THF (2.4 mL) $n\text{-BuLi}$ (0.61 mL, 1.6M in hexane, 0.98 mmol, 1.00 eq) was added at -78°C . The reaction was stirred for 15 minutes at this temperature and additional 15 minutes at 0°C . The reaction results in a 0.32M solution of Ph_2NLi in THF/hexane. The slightly yellow solution was used directly and is highly sensitive against oxidation (green solution).

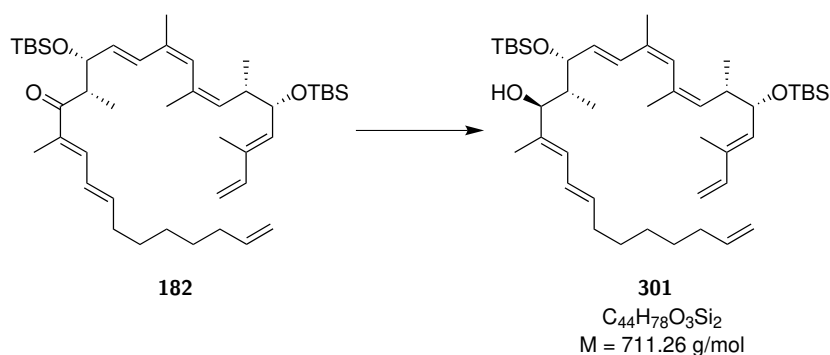
Ketone **166** (75.0 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) was dried by azeotropic evaporation with toluene (2×10 mL) and then solved in THF (2.0 mL). At -78°C Ph_2NLi (1.00 mL, 0.32M in THF/hexane, 0.32 mmol, 2.50 eq) was added. The reaction was stirred for 30 minutes at this temperature and additional 30 minutes at -40°C . Then aldehyde **250** (29.8 mg, 0.20 mmol, 1.50 eq, dried over 3\AA MS in 0.5 mL THF) was added dropwise at -78°C . The reaction was stirred at this temperature for 40 minutes and additional 10 minutes at -40°C . Then the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (5 mL) and was diluted with Et_2O (5 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL) and dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 30:1) gave the aldol product which is directly converted in the acetate by dissolving it in THF (4 mL). It was dried over 3\AA MS for 30 minutes. Then DMAP (0.16 g, 1.30 mmol, 10.0 eq) and Ac_2O (0.11 mL, 1.17 mmol, 9.00 eq) was added at 0°C subsequently. The reaction was stirred for 40 minutes at room temperature. After addition of DBU (0.68 mL, 4.57 mmol, 35.0 eq) the reaction was stirred over night. After 18 h the reaction was quenched with saturated NaHCO_3 solution (5 mL) and was diluted with Et_2O (5 mL) at 0°C . After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 50:1) gave the unsaturated ketone **182** as a yellow oil (51.6 mg, 72.8 μmol , 56% over 3 steps, (18*E*) as single conformer).

$R_f = 0.50$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +11.2^\circ$ ($c=0.25$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 7.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.43 (ddt, $J = 1.3, 10.8, 15.1$ Hz, 1H), 6.37 (ddd, $J = 0.7, 10.8, 17.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.12 (dt, $J = 7.1, 14.6$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.83 (ddt, $J = 6.7, 10.2, 16.9$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 7.2, 15.8$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.10 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 5.00 (ddt, $J = 1.6, 2.1, 17.1$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.93 (ddt, $J = 1.2, 2.3, 10.2$ Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.42 (dq, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.39 (ddq, $J = 6.9, 9.6, 12.6$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 7.2, 7.5$ Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.76 (m, 6H), 1.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.37 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 204.2, 144.2, 142.1, 139.7, 139.1, 135.4, 135.2, 133.9, 133.2, 133.0, 132.4, 132.2, 130.5, 129.6, 127.3, 114.6, 112.2, 77.3, 73.3, 46.9, 41.1, 34.3, 33.9, 29.4, 29.3, 29.2, 26.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.1, 20.6, 18.60, 18.59, 16.1, 14.8, 12.8, 12.1, -3.7, -4.2, -4.5, -4.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_3\text{Si}_2\text{H}^+$ 709.5406, found 709.5432. For NMR-spectra see page 516.

Synthesis of Compound 301

(8E,10E,12S,13R,14R,15E,17Z,19Z,21S,22S,23E)-14,22-Bis((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-11,13,17,19,21,24-hexamethylhexacos-1,8,10,15,17,19,23,25-octaen-12-ol



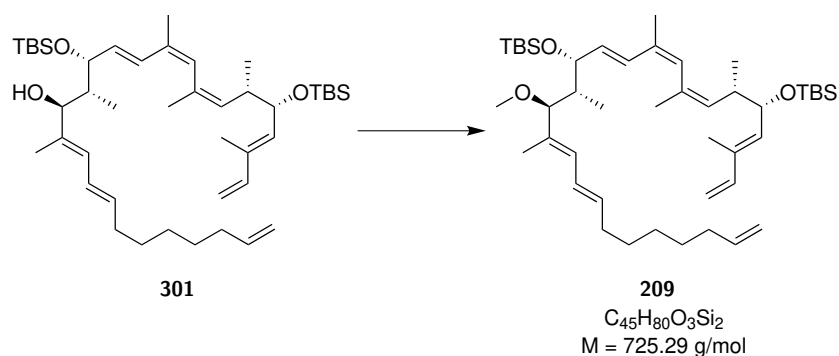
A solution of ketone **182** (50.0 mg, 70.5 μmol , 1.00 eq) in THF (0.1 mL) was diluted with MeOH (0.9 mL). Then at 0°C was added NaBH_4 (10.7 mg, 0.28 mmol, 4.00 eq). The reaction was stirred for 1 h at this temperature. Then the reaction was diluted with EtAc (3 mL) and quenched with saturated NH_4Cl solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO_2 , CyHex/EtAc 20:1) gave the alcohol **301** as a colourless oil (30.5 mg, 42.9 μmol , 61%, *dr* 6:1).

$R_f = 0.44$ (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +44.5^\circ$ ($c=0.20$, DCM); $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 6.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (ddd, $J = 0.6, 10.7, 17.4$ Hz, 1H), 6.25 (ddt, $J = 1.4, 10.8, 15.0$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.82 (ddt, $J = 6.6, 10.0, 16.8$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 7.4, 15.9$ Hz, 1H), 5.66 (dt, $J = 6.9, 14.3$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.08 (dt, $J = 1.4, 9.7$ Hz, 1H), 4.99 (ddt, $J = 1.6, 2.3, 17.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.92 (ddt, $J = 1.2, 2.3, 10.2$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 2.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 7.5, 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 1.2, 9.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 2.43 (ddq, $J = 6.7, 7.5, 10.3$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 7.2, 7.3$ Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz,

CD₂Cl₂): δ [ppm] = 142.0, 139.8, 136.8, 135.3, 135.2, 133.9, 133.2, 132.9, 132.4, 130.7, 130.6, 130.3, 127.7, 126.6, 114.4, 112.2, 81.1, 78.3, 73.2, 42.4, 41.0, 34.3, 33.4, 29.9, 29.4, 29.3, 26.2 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.0, 20.7, 18.6, 18.5, 15.8, 12.9, 12.8, 11.6, -3.8, -4.2, -4.6, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd for C₄₄H₇₈O₃Si₂Na⁺ 733.5382, found 733.5394. For NMR-spectra see page 518.

Synthesis of Compound 209

(5R,6E,8Z,10Z,12S,13S)-5-((2R,3S,4E,6E)-3-Methoxy-4-methyltetradeca-4,6,13-trien-2-yl)-2,2,3,3,8,10,12,15,15,16,16-undecamethyl-13-((E)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,14-dioxa-3,15-disilahepta-deca-6,8,10-triene

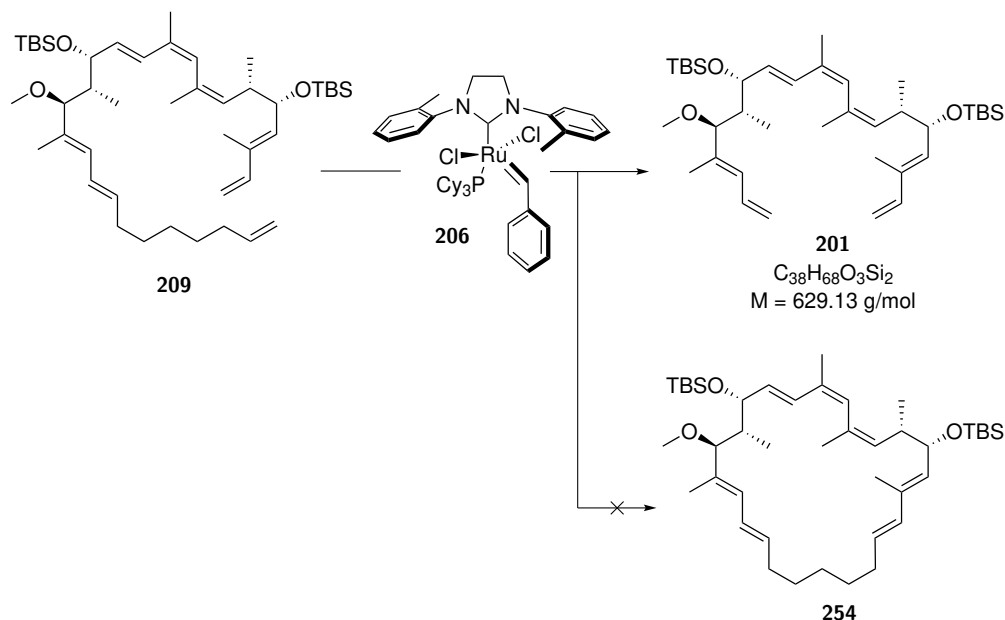


To a solution of alcohol **301** (30.0 mg, 42.2 μ mol, 1.00 eq) and proton sponge (49.7 mg, 0.23 mmol, 5.50 eq) in DCM (2 mL) at 0 °C was added Me₃OBF₄ (31.2 mg, 0.21 mmol, 5.00 eq). The reaction was stirred for 3 h at 0 °C. Afterwards the reaction was diluted with DCM (3 mL) and quenched at 0 °C with saturated NaHCO₃ solution (2 mL). After separation of the organic phase, the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 50:1) gave methylether **209** as a colourless oil (20.9 mg, 28.2 μ mol, 67%, 87% brsm).

R_f = 0.52 (CyHex/EtAc 20:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +28.6° (c=0.49, DCM); ¹H-NMR (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 6.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.36 (ddd, J = 0.6, 10.7, 17.4 Hz, 1H), 6.29 (ddt, J = 1.4, 10.8, 15.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.82 (ddt, J = 6.6, 10.0, 16.8 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 16.3, 6.9 Hz, 1H), 5.69 (dt, J = 6.9, 15.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.07 (dt, J = 1.4, 9.7 Hz, 1H), 4.99 (ddt, J = 1.6, 2.3, 17.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.92 (ddt, J = 1.2, 2.3, 10.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 5.6, 9.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (ddq, J = 5.6, 6.7, 9.7 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 6.9, 7.0 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.84 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.56 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); δ = 142.1, 139.8, 135.3, 135.2, 134.7, 134.2, 133.9, 133.33, 133.32, 132.4, 130.3, 129.5, 128.3, 126.4, 114.4, 112.1, 88.8, 73.2, 72.4, 55.9, 43.3, 41.0, 34.3, 33.4, 29.9, 29.4, 29.3, 26.3 (3 \times), 26.1 (3 \times), 25.1, 20.7, 18.65, 18.59, 15.6, 12.8, 10.9, 9.4, -3.5, -4.2, -4.7, -4.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₄₅H₈₀O₃Si₂H⁺ 725.5719, found 725.5735. For NMR-spectra see page 520.

Synthesis of Compound **201**

(5*R*,6*E*,8*Z*,10*Z*,12*S*,13*S*)-5-((2*R*,3*S*,*E*)-3-Methoxy-4-methylhepta-4,6-dien-2-yl)-2,2,3,3,8,10,12,15,15,16,16-undecamethyl-13-((*E*)-2-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,14-dioxo-3,15-disilahepta-deca-6,8,10-triene



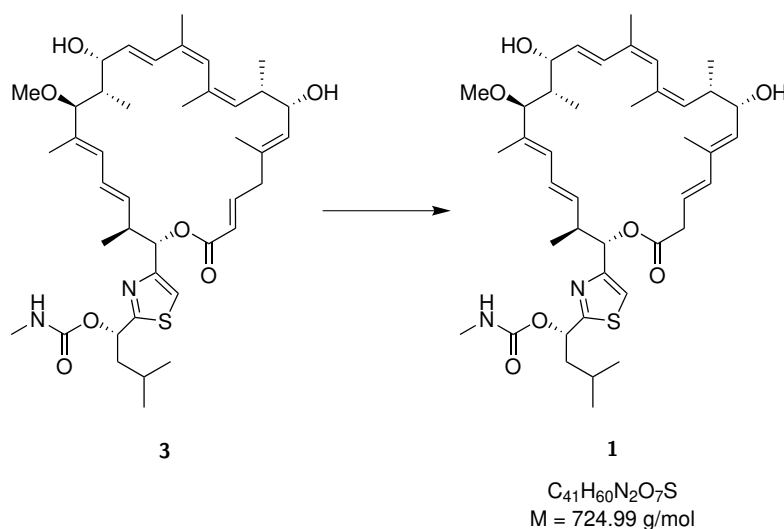
A solution of terminal alkene **209** (5.0 mg, 6.89 μmol , 1.00 eq) in toluene (9.2 mL resulting in a 0.75 mM solution) was refluxed for 30 minutes. Then metathese catalyst **206** (0.5 mg, 0.69 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for 2 h and afterwards another portion of metathese catalyst **206** (0.5 mg, 0.69 μmol , 10 mol%) was added in toluene (0.5 mL). The solution was refluxed for additional 2 h. Then the reaction was concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (SiO₂, CyHex/EtAc 20:1) gave the undesired product **201** as a colourless oil (3.5 mg, 5.56 μmol , 81%). For analytical data see section 8.5.2.

8.6 Derivatization of Archazolid A (2) and B (3)

8.6.1 Semi-Synthesis of Archazolid F (1)

Synthesis of Compound 1

(S)-1-(4-((2S,3S,4E,6E,8S,9S,10R,11E,13Z,15Z,17S,18S,19E,21E)-10,18-Dihydroxy-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20-heptamethyl-24-oxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,21-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



Method A: DBU Isomerization To a solution of archazolid B (**3**) (5.0 mg, 6.89 μmol , 1.00 eq) in dry THF (5 mL) at room temperature DBU (10.5 mg, 69.0 μmol , 10.0 eq) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 20 h before it was quenched by addition of a saturated solution of NH_4Cl (10 mL) and diluted with EtAc (20 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtAc (2 \times 25 mL). The combined organic layers were washed with H_2O (30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the obtained crude product was performed by high-pressure RP chromatography (for configuration see Table 8.13 on page 137) to give archazolid F (**1**) as a colorless powder (4.5 mg, 6.21 μmol , 90%) together with the recovered starting material archazolid B (**3**) (0.4 mg, 0.55 μmol , 8%). The analytical data were identical to those above.

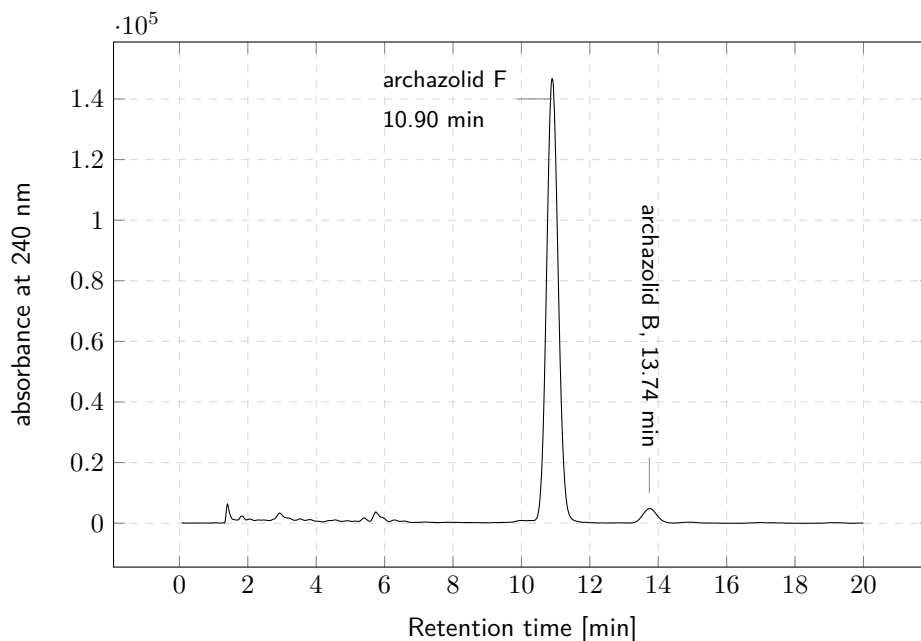


Figure 8.17. HPLC analysis of isomerization of archazolid B (**3**) to archazolid F (**1**) with DBU.

Method B: Saponification and Esterification To a solution of archazolid B (**3**) (3.0 mg, 4.1 μmol , 1 eq) in MeOH/THF/ H_2O (2:2:1, 250 μL) LiOH (5.2 mg, 0.12 mmol, 30.0 eq) was added. The reaction was stirred at room temperature for 1 h until TLC analysis showed a complete conversion. After being quenched by adding a solution of saturated NH_4Cl (1.5 mL) the aqueous phase was extracted with EtAc (3×2.5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

A Schlenk tube was equipped with 4 Å molecular sieves before DMAP (4.0 mg, 33.0 μmol , 8.00 eq) and MNBA (7.1 mg, 20.7 μmol , 5.00 eq) were added. The tube was evacuated for 1 h. After flushing with argon DCM (1.5 mL) was added. The crude product from the saponification was dissolved in DCM (2 mL) and added to the reaction mixture using a syringe pump over an interval of 20 h. The reaction mixture was then filtrated and quenched with saturated NaHCO_3 solution (3 mL). The aqueous phase was extracted with EtAc (3×5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product (4.2 mg) by preparative TLC (SiO_2 , petrolether/EtAc: 1:1) gave archazolid F (**1**) (0.5 mg, 0.69 μmol , 17%) as a colorless powder. HPLC analysis (for configuration see Table 8.13 on page 137) of the product shows small impurities of archazolid B (<1%). The analytical data were identical to those above.

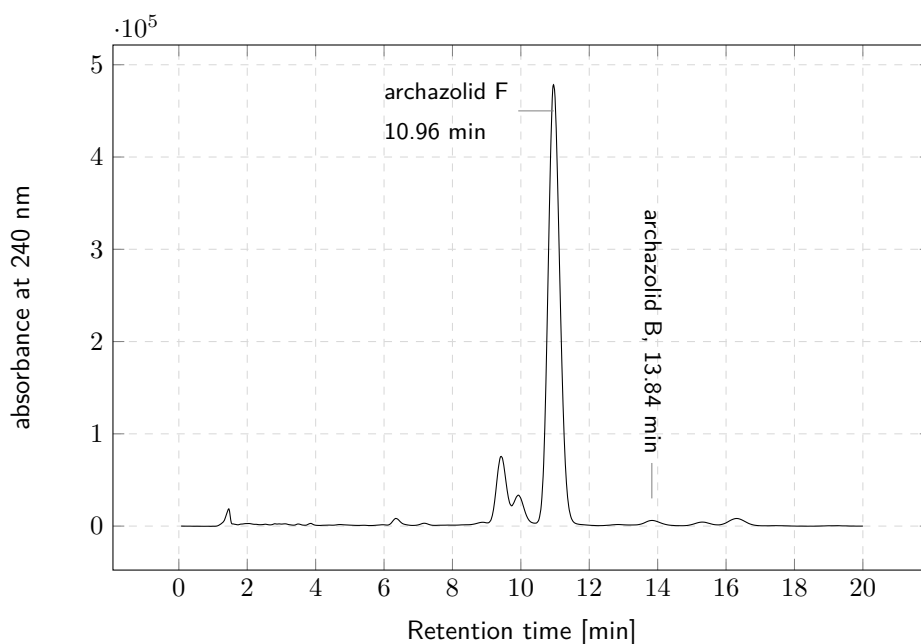
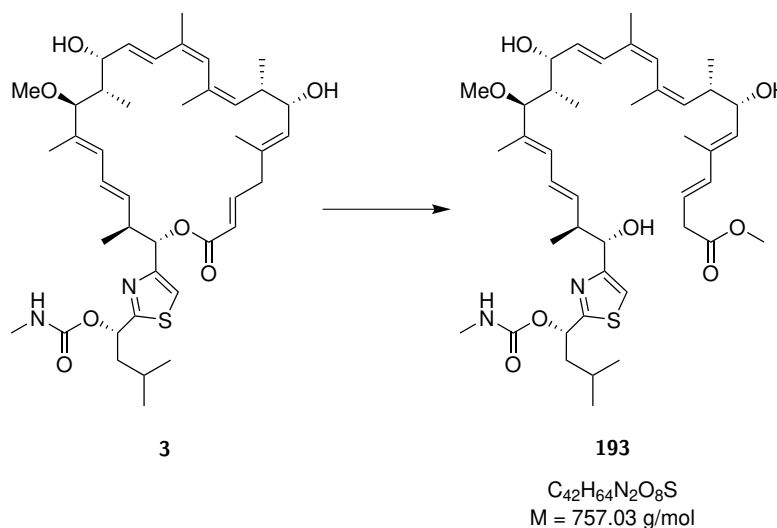


Figure 8.18. HPLC analysis of saponification and esterification of archazolid B (3) to archazolid F (1).

Synthesis of Compound 193

Methyl (3*E*,5*E*,7*S*,8*S*,9*Z*,11*Z*,13*E*,15*R*,16*S*,17*S*,18*E*,20*E*,22*S*,23*S*)-7,15,23-trihydroxy-17-methoxy-5,8,10,12,16,18,22-heptamethyl-23-(2-((*S*)-3-methyl-1-((methylcarbamoyl)oxy)butyl)thiazol-4-yl)tricoso-3,5,9,11,13,18,20-heptaenoate



To a solution of archazolid B (3) (6.4 mg, 8.82 μmol , 1.00 eq) in MeOH/THF/H₂O (2:2:1, 250 μL) at 0 °C was added LiOH (5.0 mg, 0.21 mmol, 23.5 eq). The reaction was stirred at room temperature for 1 h 45 minutes and then diluted with EtAc (3 mL). The reaction was quenched at 0 °C with a half saturated NH₄Cl solution (3 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL) and after separation the aqueous phase was extracted with EtAc (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and

concentrated *in vacuo*. The residue was solved in mixture of Et₂O (0.2 mL) and MeOH (0.1 mL). Then at 0 °C TMSCHN₂ (13.7 µL, 2M in Et₂O, 27.4 µmol, 3.10 eq) was added. After 15 minutes the reaction was quenched with 5% AcOH until the solution gets colourless. The solution was then diluted with EtAc (3 mL) and a saturated NaHCO₃ solution (2 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtAc (3×3 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 mL) and after separation the aqueous phase was extracted with EtAc (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO₂, CyHex/EtAc 1:2) gave methyl ester **193** as colourless oil (5.4 mg, 7.13 µmol, 81%).

$R_f = 0.36$ (CyHex/EtAc 1:3); $[\alpha]_D^{20} = -22.9^\circ$ ($c=0.07$, DCM); **¹H-NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 7.10 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 11.0, 15.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 5.3, 9.3$ Hz, 1H), 5.95 (d, 11.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.76 (dd, $J = 16.0, 6.1$ Hz, 1H), 5.74 (dt, $J = 7.3, 15.6$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 8.0, 15.3$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 1.3, 10.1$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.29 (brs, 1H), 4.15 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.37 (ddq, $J = 6.9, 6.9, 10.1$ Hz, 1H), 1.98 (ddq, $J = 2.6, 7.1, 9.6$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); **¹³C{¹H}-NMR** (176 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 172.6, 171.7, 158.6, 156.5, 138.3, 136.3, 136.1, 135.3, 134.4, 133.5, 133.3, 131.6, 131.4, 129.8, 129.7, 129.3, 127.8, 121.3, 115.1, 91.0, 75.1, 74.9, 72.6, 72.5, 56.4, 52.2, 45.0, 44.2, 41.1, 41.1, 38.5, 28.0, 25.2, 25.0, 23.3, 22.4, 20.6, 17.0, 16.5, 13.5, 12.9, 11.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for C₄₂H₆₄N₂O₈SNa⁺ 779.4276, found 779.4262. For NMR-spectra see page 522.

Table 8.33: NMR assignment of compound **193** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	172.6	–		
2	38.5	3.13	d	7
3	121.3	5.74	dt	7.3, 15.6
4	138.3	6.15	d	15.7
5	136.1	–		
6	133.3	5.43	d	8.9
7	72.5	4.15	dd	8.1, 8.1
8	41.1	2.37	ddq	6.9, 6.9, 10.1
9	131.4	5.17	dt	1.3, 10.1
10	135.3	–		
11	129.4	5.79	s	
12	133.5	–		
13	129.8	6.57	d	15.7
14	131.6	5.76	dd	6.1, 16.0
15	75.1	4.29	brs	
16	41.1	1.98	ddq	2.6, 7.1, 9.6
17	90.0	3.43	d	9.4
18	134.4	–		
19	129.7	5.95	d	11.1

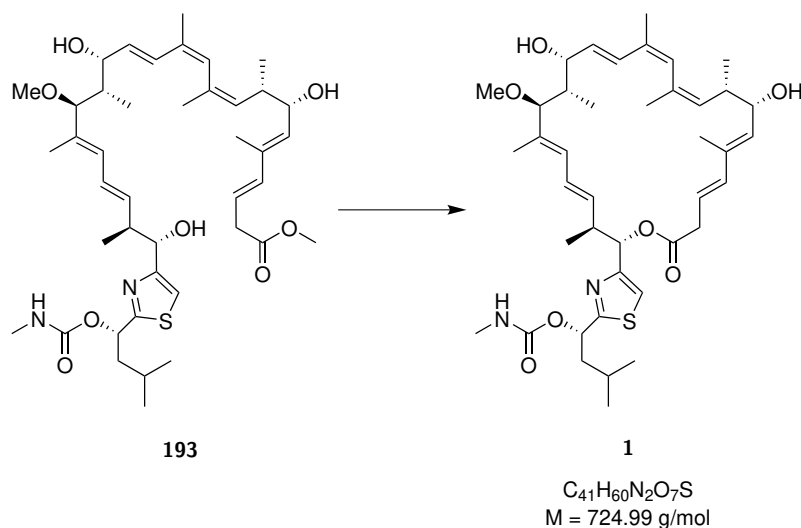
continued on the next page

Table 8.33: NMR assignment of compound **193** in CD₂Cl₂ at 700 MHz, 176 MHz

position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
20	127.8	6.35	dd	11.0, 15.4
21	136.3	5.65	dd	8.0, 15.3
22	44.2	2.79	m	
23	74.9	4.56	dd	5.8, 5.8
OMe1	52.2	3.66	s	
Me5	13.5	1.79	d	1.21
Me8	16.5	0.83	d	6.9
Me10	25.0	1.81	s	
Me12	20.6	1.90	d	1.3
Me16	12.9	0.69	d	7.1
OMe17	56.4	3.15	s	
Me18	11.6	1.64	d	1.1
Me22	17.0	0.98	d	6.9
1'	72.6	5.99	dd	5.3, 9.3
2'	171.8			
3'	158.6			
4'	115.1	7.10	s	
5'	45.0	1.88/1.80	m	
6'	25.2	1.72	m	
7'	22.3	0.96	d	6.5
8'	23.4	0.96	d	6.5
1''	156.5			
2''	28.0	2.78	d	4.8
NH	–	4.82	d	4.2
OH7	–	1.88	m	
OH15	–	3.39	d	7.3
OH23	–	2.44	d	5.5

Synthesis of Compound 1

(S)-1-(4-((2S,3S,4E,6E,8S,9S,10R,11E,13Z,15Z,17S,18S,19E,21E)-10,18-Dihydroxy-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20-heptamethyl-24-oxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,21-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



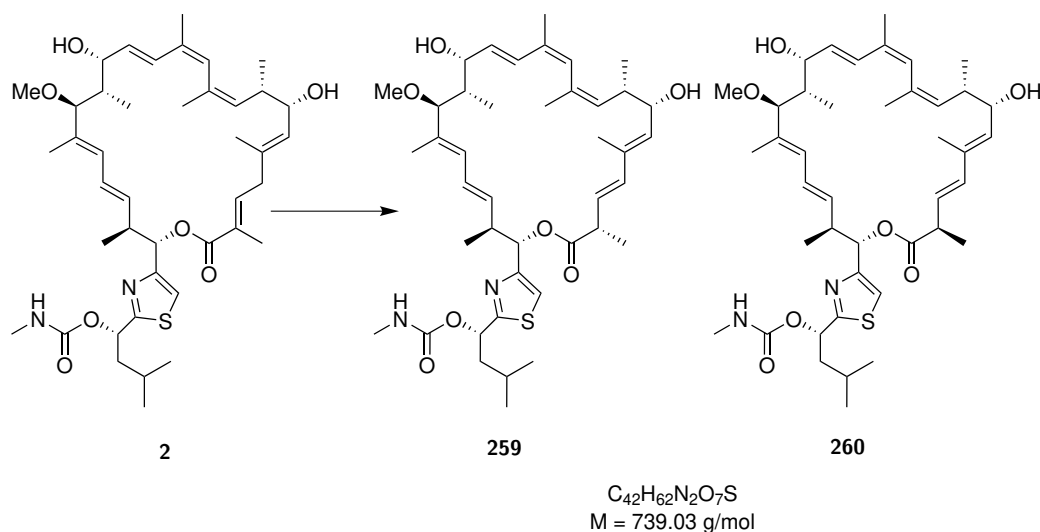
To a solution of methyl ester **193** (5.4 mg, 7.13 μmol , 1.00 eq) in MeOH/THF/H₂O (2:2:1, 250 μL) at 0 °C was added LiOH (5.1 mg, 0.21 mmol, 30.0 eq). The reaction was stirred at room temperature for 1 h 30 minutes and then diluted with EtAc (3 mL). The reaction was quenched at 0 °C with a half saturated NH₄Cl solution (3 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtAc (3 \times 3 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL) and after separation the aqueous phase was extracted with EtAc (3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*.

MNBA (12.3 mg, 35.7 μmol , 5.00 eq), DMAP (7.0 mg, 57.1 μmol , 8.00 eq) and 3Å MS were dried in high vacuum for 1 h. Then the mixture was solved in DCM (2 mL). The residue of saponification is solved in DCM (3 mL) and was added to the solution over the course of 15 h. The reaction was then stirred for an additional hour at room temperature. Then the reaction was quenched at 0 °C with pH 7 buffer solution (3 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (4 mL) and after separation the aqueous phase was extracted with EtAc (5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO₂, CyHex/EtAc 2:1) gave archazolid F (**1**) as colourless powder (1.8 mg, 2.48 μmol , 35%). The analytical data were identical to those above.

8.6.2 Synthesis of *iso*-Archazolid A₁ (259) and A₂ (260)

(*S*)-1-(4-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,8*S*,9*S*,10*R*,11*E*,13*Z*,15*Z*,17*S*,18*S*,19*E*,21*E*,23*S*)-10,18-Dihydroxy-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20,23-octamethyl-24-oxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,21-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate

(*S*)-1-(4-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,8*S*,9*S*,10*R*,11*E*,13*Z*,15*Z*,17*S*,18*S*,19*E*,21*E*,23*R*)-10,18-Dihydroxy-8-methoxy-3,7,9,13,15,17,20,23-octamethyl-24-oxooxacyclotetracos-4,6,11,13,15,19,21-heptaen-2-yl)thiazol-2-yl)-3-methylbutyl methylcarbamate



To a solution of archazolid A (**2**) (5.0 mg, 6.77 μ mol, 1.00 eq) in THF (2.5 mL) DBU (10.3 mg, 67.7 μ mol, 10.0 eq) was added. The reaction was stirred at room temperature for 40 h and the reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl solution (10 mL) and diluted with EtAc (20 mL). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with EtAc (2 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the obtained crude product (7.7 mg) was performed by HPLC (see Table 8.34) to give *iso*-archazolid A₁ (**259**) (1.1 mg, 1.4 μ mol, 22%), *iso*-archazolid A₂ (**260**) (2.3 mg, 3.11 μ mol, 46%) as two colorless powders in a diastereomeric ratio of 1:2.1 together with the recovered starting material archazolid A (**2**) (0.7 mg, 0.95 μ mol, 13%).

iso-archazolid A₁ (**259**)

R_f = 0.31 (petrolether/EtAc 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -81° (c=0.11, MeOH); λ_{max} = 235 nm; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.27(s, 1H), 6.40 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 15.2, 10.7 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.18 (dt, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.3, 9.3 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (ddq, J = 7.2, 7.2, 6.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (ddq, J = 9.6, 9.6, 6.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.82 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.57 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 175.6, 173.9, 158.2, 155.7, 137.7, 136.3, 135.9, 135.4, 135.2, 134.9, 133.6, 133.2, 132.0, 131.1, 129.9, 129.5, 129.1, 127.7,

117.5, 90.0, 77.4, 73.4, 73.3, 56.0, 46.0, 44.8, 44.4, 42.4, 41.7, 27.5, 25.8, 24.9, 23.3, 22.3, 20.2, 17.9 (2×), 17.6, 13.6, 13.5, 12.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{42}H_{62}N_2O_7SNa^+$ 761.4170 found 761.4168. For NMR-spectra see page 527.

iso-archazolid **A**₂ (260)

$R_f = 0.37$ (petrolether/EtAC 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$ ($c=0.23$, MeOH); $\lambda_{max} = 235$ nm; **¹H-NMR** (500 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.02 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.98 (dd, $J = 9.2, 4.5$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 16.1, 4.2$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.64 (dd, $J = 15.5, 8.3$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 15.3, 5.3$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.46 (brs, 1H), 4.11 (dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.02 (dt, $J = 6.4, 4.9$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (ddq, $J = 9.3, 9.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); **¹³C{¹H}-NMR** (126 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 175.1, 174.0, 158.3, 156.1, 138.3, 136.5, 135.8, 135.2, 134.8, 134.0, 133.5, 133.1, 133.0, 130.8, 130.1, 129.1, 128.5, 126.7, 116.0, 90.0, 77.9, 75.7, 73.5, 73.3, 56.4, 45.9, 44.6, 43.1, 41.3, 40.4, 27.5, 25.8, 24.9, 23.4, 22.3, 20.1, 17.9, 16.6, 16.3, 13.2, 12.5, 11.6; **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{42}H_{62}N_2O_7SNa^+$ 761.4170 found 761.4164. For NMR-spectra see page 533.

Table 8.34: HPLC configuration for analysis and semi-preparative isolation.

	analytical HPLC	semi-preparative HPLC
system	A (Table 8.1)	E (Table 8.3)
column	Nucleodur 100-5 Gravity C18	Nucleodur 110-5 Gravity C18
particle diameter	5 μ m	5 μ m
pore size	100 Å	100 Å
column length	250 mm	250 mm
internal diameter	4.0 mm	16.0 mm
solvent	ACN/H ₂ O 9:1	ACN/H ₂ O 9:1
temperature	25 °C	rt
flow rate	1.0 mL/min	16.0 mL/min

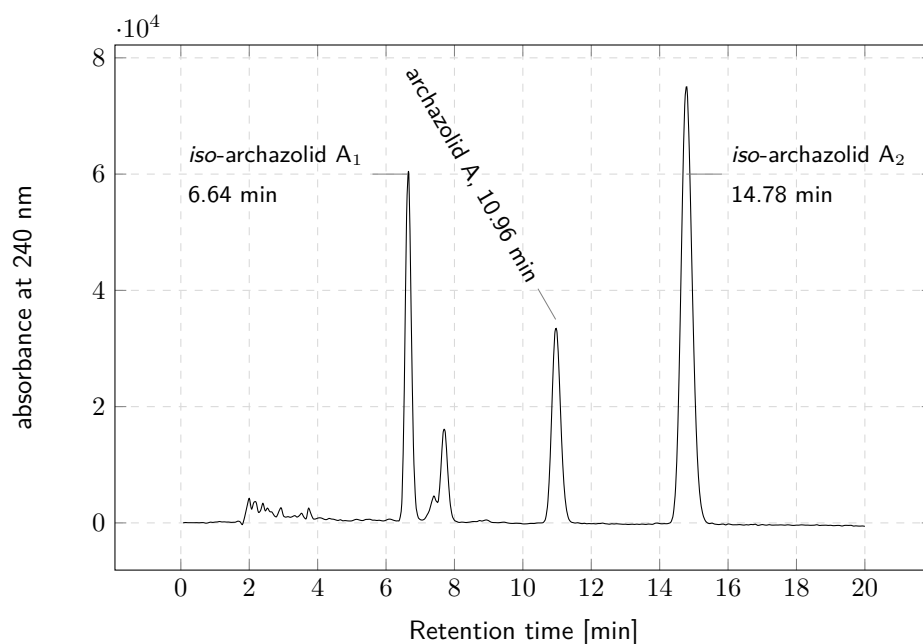


Figure 8.19. HPLC analysis of isomerization of archazolid A (2) to *iso*-archazolid A₁ (259) and *iso*-archazolid A₂ (260).

Table 8.35: NMR assignment of *iso*-archazolid A₁ (259) and *iso*-archazolid A₂ (260) in MeOD at 500 MHz, 126 MHz. *a*: determined by HMQC or HMBC.

position	<i>iso</i> -archazolid A ₁ (259)				<i>iso</i> -archazolid A ₂ (260)			
	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]
1	175.6	–			175.1	–		
2	44.8	3.27	m		44.6	3.27	m	
3	129.1	5.67	dd	8.4, 15.4	128.5	5.64	dd	8.3, 15.5
4	137.7	6.23	d	15.4	138.3	6.17	d	15.5
5	136.3	–			136.5	–		
6	134.9	5.29	d	9.3	135.8	5.36	d	8.9
7	73.4	4.08	dd	9.3, 9.3	73.5	4.11	dd	9.4, 9.4
8	41.7	2.30	ddq	6.7, 9.6, 9.6	41.3	2.36	ddq	7.3, 9.3, 9.3
9	132.0	5.18	dt	1.4, 9.9	133.0	5.30	d	9.5
10	135.2	–			134.0	–		
11	131.1	5.74	s		130.1	5.68	s	
12	133.2	–			133.1	–		
13	129.5	6.40	d	15.9	129.1	6.75	d	16.2
14	133.6	5.81	dd	7.8, 15.9	133.5	5.74	dd	4.2, 16.1
15	n.f.	4.11	m		75.7	4.46	brs	
16	44.4	1.73	m		43.1	1.74	m	
17	90.0	3.20	d	9.8	90.0	3.50	d	9.1
18	135.9	–			135.2	–		
19	129.9	5.73	d	9.8	130.8	5.79	d	10.9

continued on the next page

Table 8.35: NMR assignment of *iso*-archazolid A₁ (**259**) and *iso*-archazolid A₂ (**260**) in MeOD at 500 MHz, 126 MHz. *a*: determined by HMQC or HMBC.

position	<i>iso</i> -archazolid A ₁ (259)				<i>iso</i> -archazolid A ₂ (260)			
	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	<i>J</i> [Hz]
20	127.7	6.10	dd	10.7, 15.2	126.7	6.25	dd	11.1, 15.0
21	135.4	5.48	dd	7.9, 15.2	134.8	5.50	dd	5.3, 15.3
22	42.4	2.99	ddq	6.8, 7.2, 7.2	40.4 ^a	3.02	dt	4.9, 6.4
23	77.4	5.79	d	5.8	77.9	5.81	d	4.1
Me2	17.6	1.20	d	6.9	13.2	1.22	d	6.9
Me5	13.5	1.82	d	1.2	13.2	1.83	s	
Me8	17.9	0.86	d	6.7	17.9	0.73	d	6.8
Me10	24.9	1.78	s		24.9	1.76	s	
Me12	20.2	1.92	d	1.4	20.1	1.90	s	
Me16	13.6	0.71	d	7.0	12.5	0.66	d	7.2
OMe17	56.0	3.09	s		56.4	3.16	s	
Me18	12.7	1.57	d	1.3	11.6	1.63	s	
Me22	17.9	1.00	d	6.8	16.3	1.18	d	6.9
1'	73.3	5.99	dd	4.6, 9.1	73.3	5.98	dd	4.5, 9.2
2'	173.9	–			174.0	–		
3'	155.7	–			156.1	–		
4'	117.5	7.27	s		116.0	7.02	s	
5'	46.0	1.79/1.89	m		45.9	1.80/1.87	m	
6'	25.8	1.75	m		25.8	1.75	m	
7'	23.3	0.98	d	6.0	23.4	0.98	d	4.8
8'	22.3	0.99	d	6.4	22.3	0.99	d	4.9
1''	158.2	–			158.3 ^a	–		
2''	27.5	2.71	s		27.5	2.71	s	

8.7 Kinetic Analysis of DBU Isomerization

As shown in Figure 8.21, the conversion proceeded in an exponential manner. For this either a first-order reaction or an equilibrium reaction is possible. In case of an equilibrium reaction the equilibrium concentration of archazolid B (**3**) would be around 0%, therefore the model for a first-order reaction can be assumed.

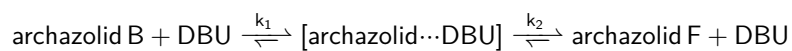


Figure 8.20. Proposed kinetics for isomerization with $k_1 \ll k_2$.

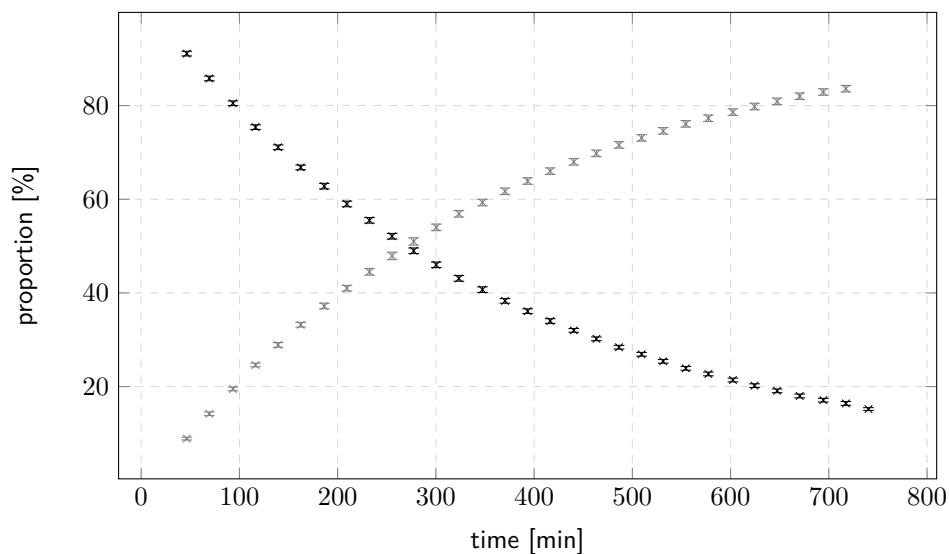


Figure 8.21. Kinetics of the DBU mediated conversion of archazolid B (**3**) to F (**1**).

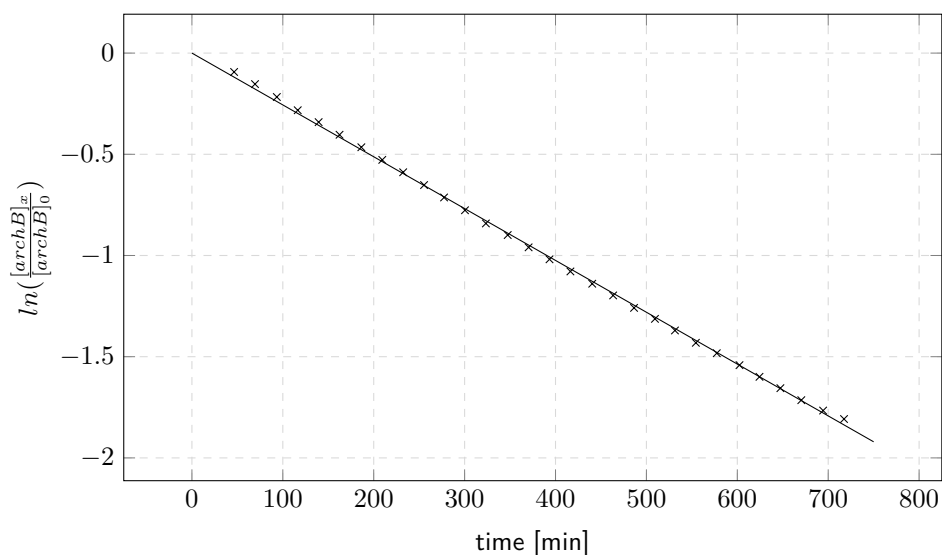


Figure 8.22. Linear regression of $\ln\left(\frac{[\text{archB}]_x}{[\text{archB}]_0}\right)$ with $k = -2.56 \times 10^{-3}$.

This is consistent with a transition state which is formed between archazolid B and DBU. In this model the formation of this intermediate is the rate determining step, although other kinetic models are possible. Therefore no intermediate could be detected in the experiment. The half-life time of archazolid B in presence of 1.5 eq DBU is $t_{1/2} = 271$ min and a full conversion (over 99%) is expected after 30 h reaction time. The kinetic data also underline the catalytic character of this reaction. During the reaction the conversion is not depending on the concentration of DBU however longer reaction times are necessary with catalytic amounts of DBU.

Procedure

To a solution of archazolid B (**3**) (1.5 mg, 2.07 μmol , 1.00 eq) in deuterated THF (0.50 mL) at room temperature in a NMR tube DBU (0.5 mg, 3.28 μmol , 1.50 eq) was added. The screening of the reaction was obtained by $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) measurements at 298 K.

Nine different integrals of the NMR spectra are used to determine the ratio between archazolid B (**3**) and F (**1**). Beside of the both archazolids and DBU no side-product or intermediate could be identified. For all collected NMR-spectra see page 539.

Table 8.36: Selection of signals and signal range for kinetic examination of isomerization.

signal	signal range [ppm]	archazolid	position
1	7.160-7.120	B	C4'-H
2	7.100-7.055	F	C4'-H
3	5.175-5.100	B	C9-H
4	4.520-4.450	B	C15-H
5	4.450-4.395	F	C15-H
6	4.080-4.015	F	C7-H
7	4.015-3.935	B	C7-H
8	0.740-0.695	F	C8-CH3
9	0.695-0.650	B	C8-CH3

The integrals were determined with MestReNova software after automatic baseline correction. The percentages of the archazolids were obtained by adding the corresponding integrals and division through the sum of all integrals:

$$x_B = \frac{1}{5} \left(\int_{7.120}^{7.160} f(x) dx + \int_{5.100}^{5.175} f(x) dx + \int_{4.450}^{4.520} f(x) dx + \int_{3.935}^{4.015} f(x) dx + \frac{1}{3} \int_{0.650}^{0.695} f(x) dx \right) \quad (8.4)$$

$$x_F = \frac{1}{4} \left(\int_{7.055}^{7.100} f(x) dx + \int_{4.395}^{4.450} f(x) dx + \int_{4.015}^{4.080} f(x) dx + \frac{1}{3} \int_{0.695}^{0.740} f(x) dx \right) \quad (8.5)$$

$$[archB] = \frac{x_B}{x_B + x_F} \quad (8.6)$$

$$[archF] = \frac{x_F}{x_B + x_F} \quad (8.7)$$

The standard deviation was calculated by using following equation:

$$s = \sqrt{\frac{n}{n-1} \sum_{i=1}^n x_i - \bar{x}} \quad (8.8)$$

Table 8.37: Integrals of signals in the isomerization of archazolid B (**3**) to archazolid F (**1**).

time [min]	signal								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
46.4	9.29	0.82	10.03	9.83	0.71	0.88	9.84	4.33	31.72
69.4	9.20	1.46	9.86	9.74	1.31	1.58	9.71	6.45	31.58
93.4	9.23	2.23	9.94	9.79	2.03	2.39	9.71	8.76	31.75
116.4	9.20	3.04	9.92	9.80	2.79	3.29	9.75	11.17	31.75
139.4	9.17	3.78	9.87	9.71	3.51	4.09	9.60	13.71	31.80
162.4	9.08	4.57	9.75	9.72	4.29	5.02	9.59	16.39	31.77
186.4	9.03	5.47	9.69	9.67	5.13	6.02	9.54	19.21	31.74
209.4	8.94	6.34	9.49	9.58	5.98	7.05	9.51	22.04	31.55
232.4	8.89	7.32	9.45	9.56	6.89	8.11	9.40	25.22	31.63
255.4	8.84	8.36	9.39	9.50	7.86	9.21	9.28	28.59	31.72
277.4	8.07	8.69	8.55	8.78	8.23	9.67	8.65	29.43	29.01
300.4	7.23	8.83	7.71	7.81	8.32	9.68	7.57	29.81	26.40
323.4	6.46	8.81	6.78	6.77	8.30	9.71	6.81	29.58	23.75
347.4	5.87	8.95	6.24	6.39	8.48	9.87	6.17	30.07	21.91
370.4	5.33	9.00	5.67	5.79	8.53	9.91	5.57	30.09	20.00
393.4	4.83	8.97	5.08	5.32	8.51	9.95	5.12	29.82	18.20
416.4	4.35	8.85	4.39	4.79	8.34	9.82	4.65	29.33	16.47
440.4	4.04	9.06	4.22	4.44	8.59	9.97	4.26	29.96	15.57
463.4	3.69	9.01	3.75	4.13	8.53	9.98	3.89	29.75	14.30
486.4	3.40	9.10	3.53	3.79	8.62	10.04	3.57	30.01	13.42
509.4	3.12	9.05	3.15	3.56	8.62	10.11	3.39	29.79	12.30
531.4	2.91	9.03	2.87	3.30	8.61	10.11	3.16	29.63	11.43
554.4	2.65	9.06	2.62	3.07	8.62	10.14	2.93	29.71	10.71
577.4	2.48	9.02	2.37	2.88	8.59	10.10	2.74	29.51	9.99
602.4	2.30	9.17	2.32	2.66	8.73	10.19	2.45	30.10	9.68
624.4	2.12	9.14	2.10	2.48	8.72	10.19	2.33	29.87	8.90
647.4	2.00	9.07	1.83	2.33	8.63	10.11	2.15	29.64	8.42
670.4	1.85	9.11	1.72	2.17	8.67	10.14	2.01	29.75	8.00
694.4	1.72	9.08	1.54	2.06	8.62	10.13	1.89	29.59	7.53
717.4	1.63	9.13	1.46	1.97	8.71	10.24	1.85	29.79	7.14

Table 8.38: Percentage distribution of **3** and **1**.

time [min]	archazolid B [%]	±	archazolid F [%]	±
46.40	91.1	0.5	8.9	0.3
69.40	85.8	0.5	14.2	0.4

continued on the next page

Table 8.38: Percentage distribution of **3** and **1**.

time [min]	archazolid B [%]	±	archazolid F [%]	±
93.40	80.5	0.5	19.5	0.4
116.40	75.4	0.5	24.6	0.4
139.40	71.1	0.5	28.9	0.5
162.40	66.8	0.5	33.2	0.5
186.40	62.8	0.6	37.2	0.6
209.40	59.0	0.6	41.0	0.6
232.40	55.5	0.6	44.5	0.7
255.40	52.1	0.6	47.9	0.8
277.40	49.0	0.6	51.0	0.8
300.40	46.0	0.6	54.0	0.7
323.40	43.1	0.6	56.9	0.7
347.40	40.7	0.6	59.3	0.7
370.40	38.3	0.5	61.7	0.7
393.40	36.1	0.5	63.9	0.7
416.40	34.0	0.5	66.0	0.7
440.40	32.0	0.4	68.0	0.7
463.40	30.2	0.4	69.8	0.7
486.40	28.4	0.4	71.6	0.7
509.40	26.9	0.4	73.1	0.7
531.40	25.4	0.4	74.6	0.7
554.40	23.9	0.4	76.1	0.7
577.40	22.7	0.4	77.3	0.7
602.40	21.4	0.4	78.6	0.7
624.40	20.2	0.4	79.8	0.7
647.40	19.1	0.4	80.9	0.7
670.40	18.0	0.4	82.0	0.7
694.40	17.1	0.4	82.9	0.7
717.40	16.4	0.4	83.6	0.7

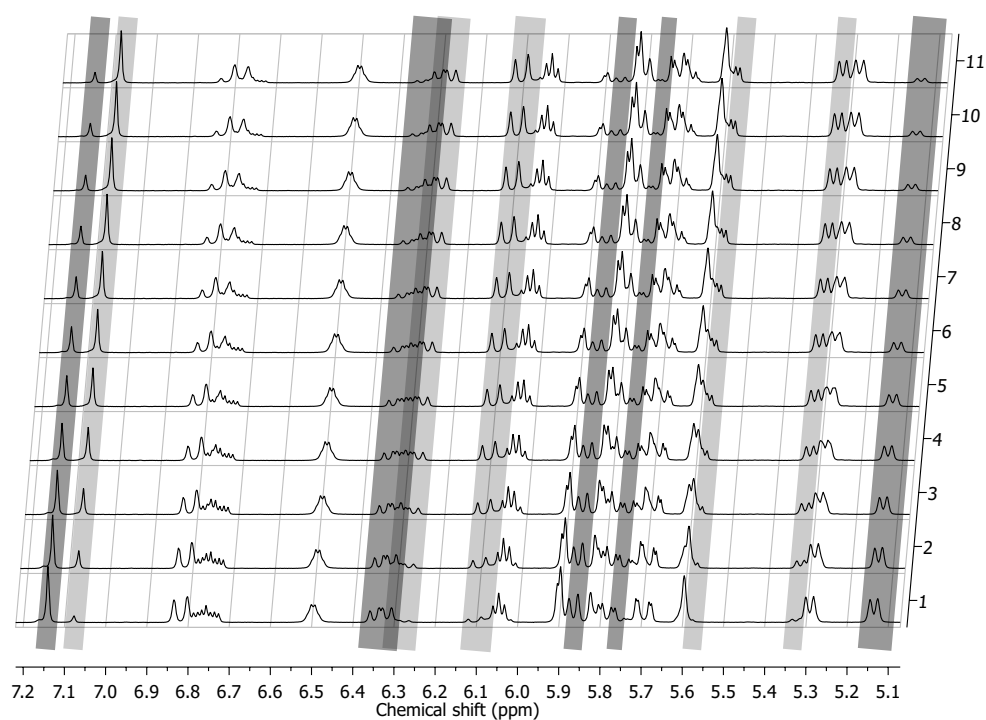


Figure 8.23. Time-dependence NMR studies: archazolid B (**3**) is marked black, archazolid F (**1**) gray. Unmarked signals refer to both of the archazolids.

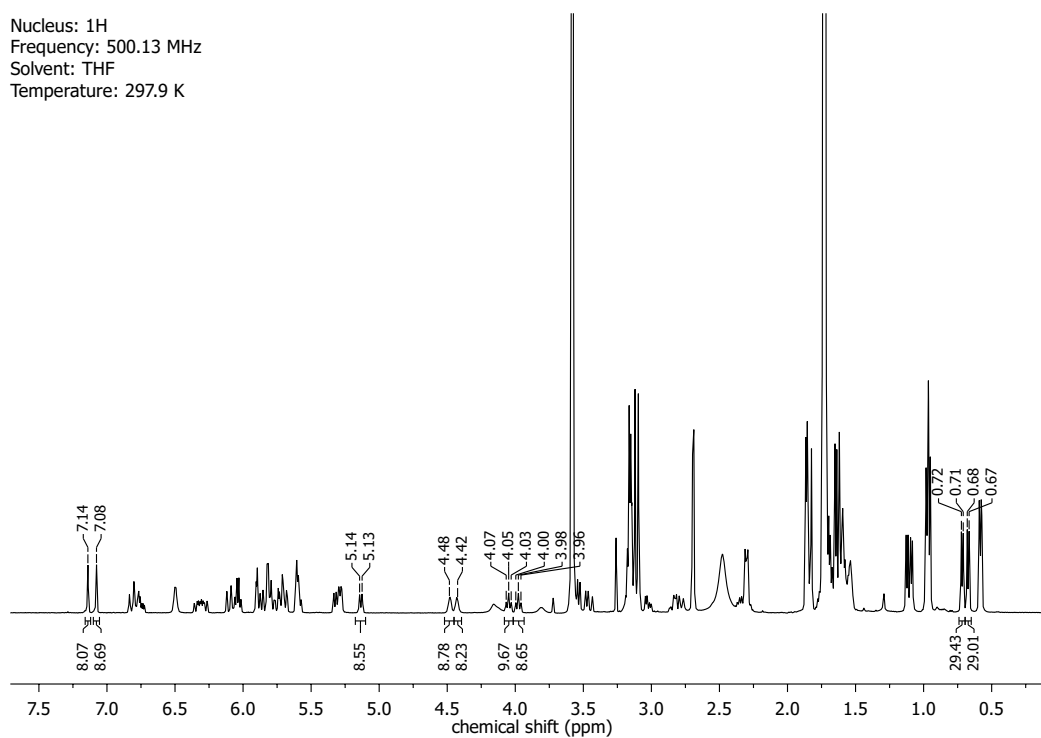
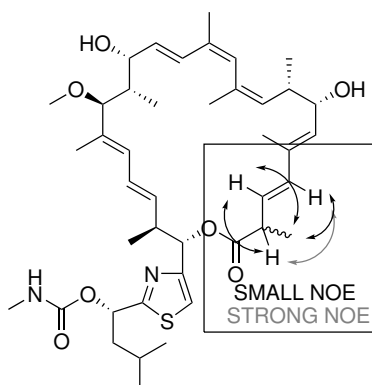


Figure 8.24. NMR-Spectra at $t = 277.4$ min. Integrals used for the calculation are marked.

8.8 NOESY Studies: *iso*-Archazolid A₁ (259) and A₂ (260)

The both epimers *iso*-Archazolid A₁ and A₂ were calculated using Maestro MacroModel (version 10.5, Schrödinger, LLC, New York, 2016) and minimized with 2500 iterations with the Polak-Ribiere conjugate gradient algorithm (PRCG), OPLS2008 force field and chloroform solvent model. The conformational search calculations were performed via Merck Molecular Force Field (mmffs) and chloroform solvent model. The maximum number of steps was set to 1000 with automatic setup parameters.

The calculated conformers were clustered by visual similarity. For the analysis and the comparison with the experimental data only clusters were analysed which were consistent with the characteristic data in the region C2-C4 obtained by NOESY NMR (see Schema 8.16).



Schema 8.16. Structural motif in the region C2-C4 in both epimers.

8.8.1 Predicted Parameters

Table 8.39: Predicted data for the (*S*)-Isomere.

	cluster 1	cluster 2	cluster 3	cluster 4	cluster 5	range
Me2-2 [Å]	2.8	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7-2.8
Me2-3 [Å]	3.2	3.1	3.2	3.2	3.2	3.1-3.2
Me2-4 [Å]	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
2-3 [Å]	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
2-4 [Å]	2.4	2.4	2.4	2.3	2.3	2.3-2.4
13-15 [Å]	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
14-15 [Å]	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
20-Me22 [Å]	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3	4.2-4.3
J_3 (2-3) [Hz]	11.9	11.9	11.9	11.9	11.9	11.9
J_3 (14-15) [Hz]	9.9	10	9.9	9.6	9.8	9.6-10.0
representing	24%	19%	12%	6%	2%	63%

Table 8.40: Predicted data for the (*R*)-Isomere.

	cluster 1	cluster 2	cluster 3	cluster 4	range
Me2-2 [Å]	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
Me2-3 [Å]	3.4	3	3.1	3.2	3.0-3.4
Me2-4 [Å]	4.6	4.6	4.4	4.4	4.4-4.6
2-3 [Å]	3	3	3.1	3.1	3.0-3.1
2-4 [Å]	2.4	2.4	2.3	2.3	2.3-2.4
13-15 [Å]	3.7	3.7	3.6	3.6	3.6-3.7
14-15 [Å]	2.3	2.3	2.4	2.4	2.3-2.4
20-Me22 [Å]	2.8	2.8	4.2	4.1	2.8-4.2
J_3 (2-3) [Hz]	10.1	9.4	11.3	11.5	9.4-11.5
J_3 (14-15) [Hz]	5.4	5	4.8	4.7	4.7-5.4
representing	34%	21%	19%	13%	87%

8.8.2 Experimental Parameters

Table 8.41: Experimental NMR-data for *iso*-archazolid A₁ (**259**) and *iso*-archazolid A₂ (**260**). Normed on NOESY interaction Me2→2.

	<i>iso</i> -archazolid A ₁			<i>iso</i> -archazolid A ₂		
	x_1	x_2	$\ \frac{1}{2}(x_1 + x_2)\ $	x_3	x_4	$\ \frac{1}{2}(x_3 + x_4)\ $
Me2→2	10.0	10.6	1.00	10.0	10.9	1.00
Me2→3	4.04	4.15	0.40	4.04	3.79	0.37
Me2→4	2.73	2.19	0.24	3.49	3.42	0.33
Me2→23	–	–	–	–	0.30	0.03
2→3	3.54	3.44	0.34	2.78	3.27	0.29
2→4	6.77	6.06	0.62	8.15	7.79	0.76
13→15	9.34	9.24	0.90	3.93	3.62	0.36
14→15	3.25	2.72	0.29	5.79	5.98	0.56
20→Me22	3.23	3.09	0.31	8.21	7.93	0.77
J_3 (2-3) [Hz]	–	–	8.8	–	–	8.3
J_3 (14-15) [Hz]	–	–	7.8	–	–	4.2

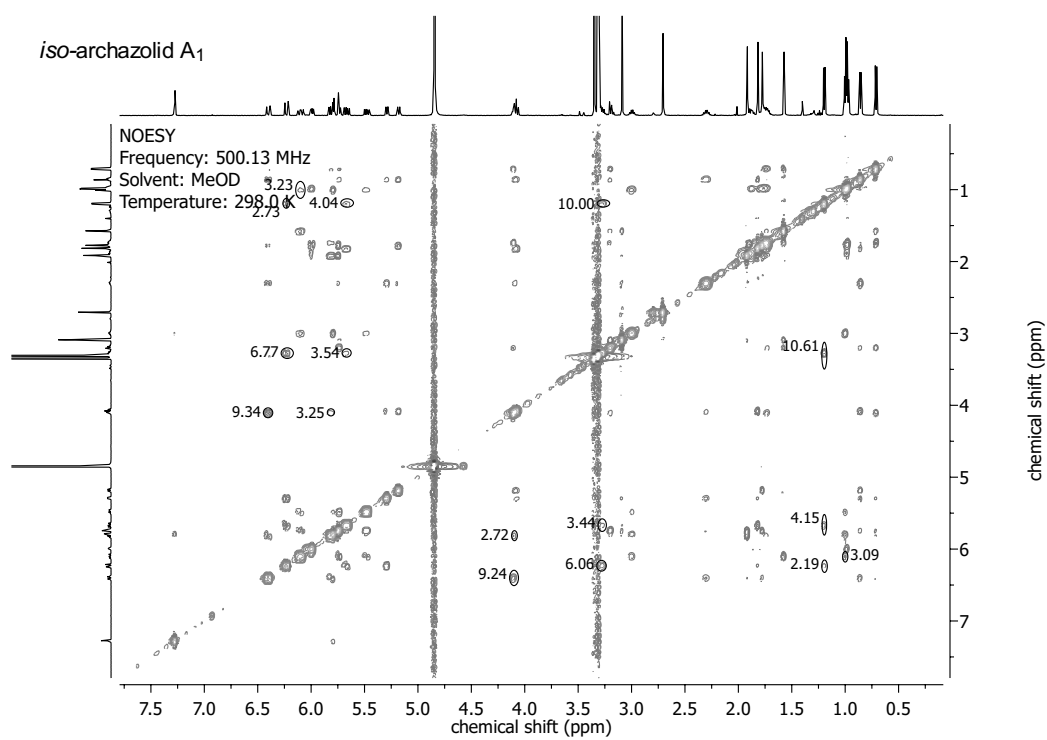


Figure 8.25. NMR-NOESY Spectra for *iso*-archazolid A₁.

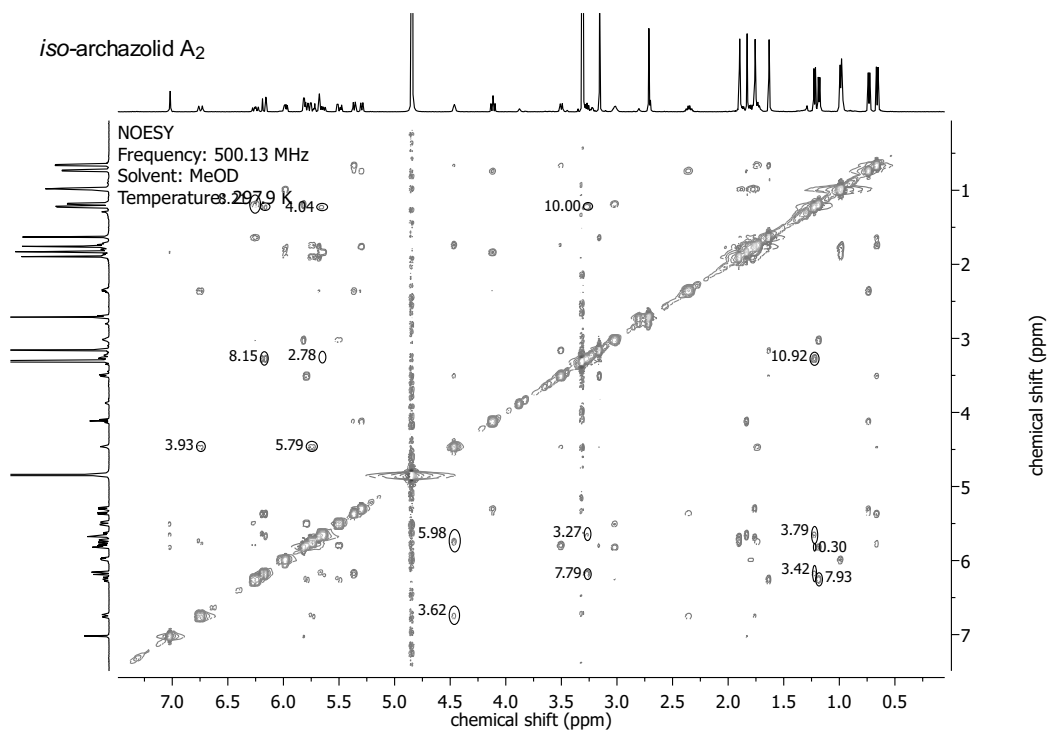
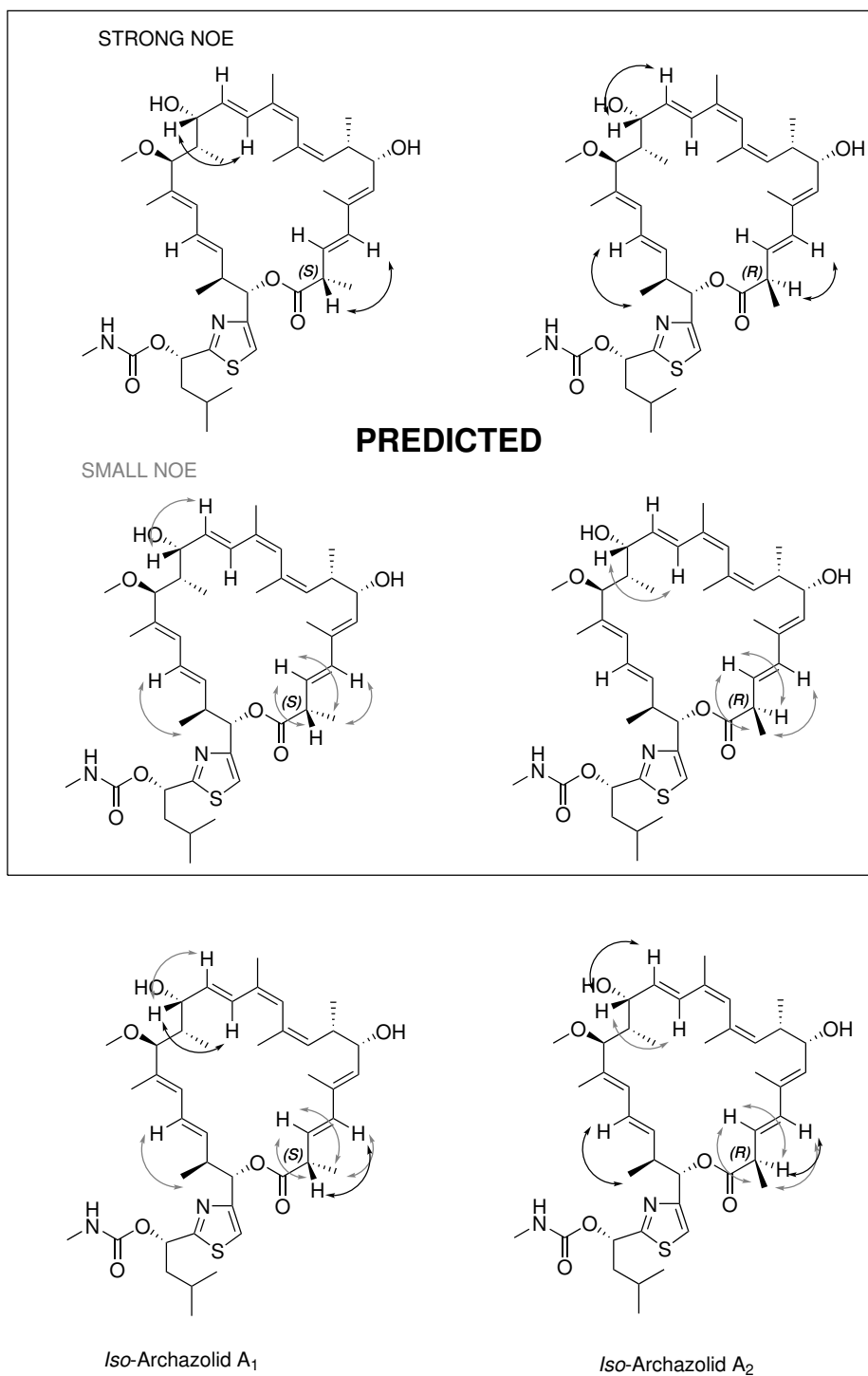
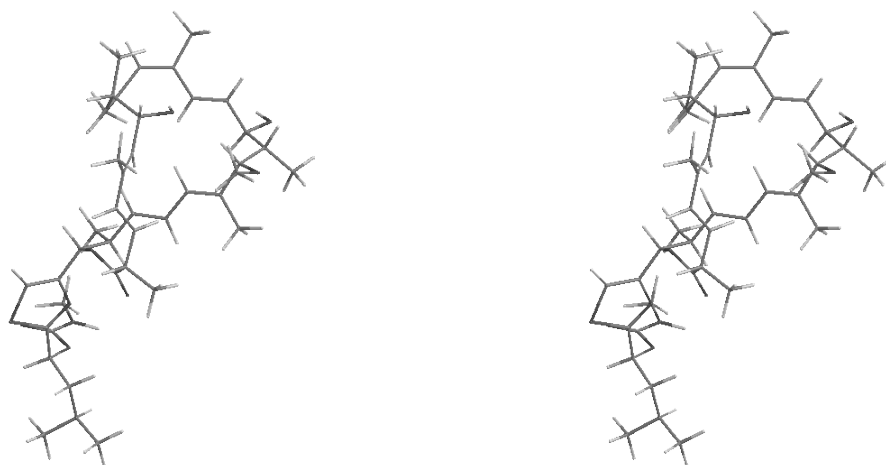


Figure 8.26. NMR-NOESY Spectra for *iso*-archazolid A₂.



Schema 8.17. Graphical comparison of predicted and experimental properties.

8.8.3 Copies of Calculated Clusters



Schema 8.18. Conformation of Cluster 1 of (*S*)-iso-archazolid A.

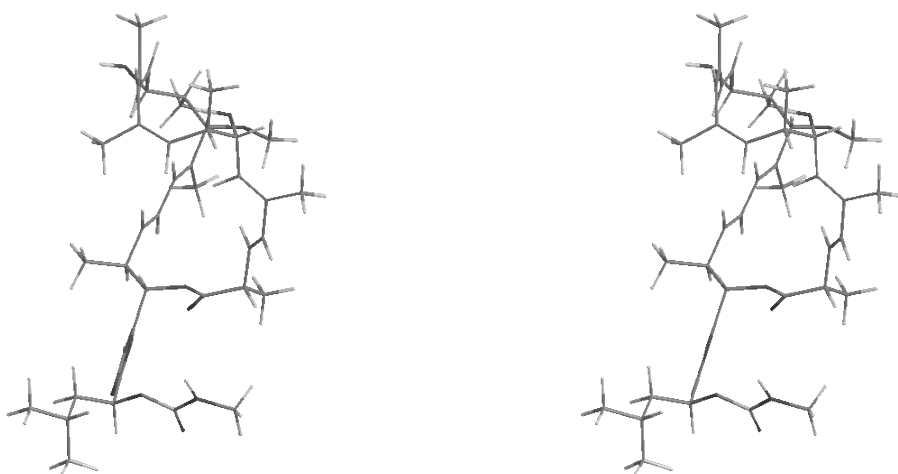
Table 8.42: Coordinates of Cluster 1 of (*S*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-7.586	-7.486	0.508	C(58)	-4.462	-9.250	2.551
H(2)	-9.609	-9.157	-0.271	C(59)	-7.557	-8.996	0.436
H(3)	-8.975	-10.641	0.455	H(60)	-7.124	-9.335	-0.513
C(4)	-7.026	-6.685	-0.414	C(61)	-8.978	-9.548	0.534
H(5)	-8.062	-7.055	1.387	H(62)	-9.446	-9.289	1.490
H(6)	-6.559	-7.124	-1.296	C(63)	-6.668	-9.558	1.553
C(7)	-4.042	-3.155	3.777	O(64)	-7.004	-10.438	2.335
C(8)	-3.243	-4.079	4.663	O(65)	-5.447	-8.956	1.523
H(9)	-2.337	-3.576	5.020	C(66)	-3.878	-10.637	2.374
H(10)	-3.822	-4.402	5.533	C(67)	-3.075	-11.036	1.321
H(11)	-2.924	-4.983	4.131	S(68)	-2.627	-12.678	1.496
C(12)	-4.436	-1.904	4.396	C(69)	-3.526	-12.759	2.961
C(13)	-5.491	-1.672	5.206	N(70)	-4.133	-11.639	3.303
H(14)	-3.787	-1.069	4.126	H(71)	-2.738	-10.450	0.475
C(15)	-5.749	-0.260	5.677	C(72)	-3.571	-14.049	3.751
H(16)	-6.696	0.116	5.276	H(73)	-2.684	-14.662	3.549
H(17)	-5.783	-0.214	6.772	C(74)	-4.841	-14.845	3.401
H(18)	-4.965	0.435	5.354	H(75)	-4.837	-15.089	2.330
C(19)	-6.379	-2.723	5.696	H(76)	-5.718	-14.204	3.571
C(20)	-7.576	-2.537	6.279	C(77)	-5.034	-16.135	4.225
H(21)	-7.986	-1.535	6.387	H(78)	-5.074	-15.878	5.291
H(22)	-6.019	-3.744	5.593	C(79)	-3.896	-17.135	4.017
C(23)	-8.429	-3.635	6.858	H(80)	-2.948	-16.746	4.401
H(24)	-7.870	-4.573	6.944	H(81)	-4.099	-18.070	4.550
C(25)	-9.744	-3.864	6.072	H(82)	-3.764	-17.372	2.956
H(26)	-10.208	-2.882	5.889	C(83)	-6.368	-16.788	3.857

continued on the next page

Table 8.42: Coordinates of Cluster 1 of (*S*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
O(27)	-8.732	-3.219	8.196	H(84)	-6.390	-17.081	2.801
H(28)	-7.868	-3.121	8.648	H(85)	-6.542	-17.685	4.460
C(29)	-9.489	-4.505	4.675	H(86)	-7.201	-16.100	4.036
H(30)	-8.788	-3.845	4.151	O(87)	-3.629	-13.707	5.154
C(31)	-10.779	-4.625	6.917	C(88)	-2.452	-13.381	5.732
H(32)	-10.361	-5.545	7.337	O(89)	-1.363	-13.390	5.176
H(33)	-11.119	-4.010	7.757	N(90)	-2.670	-13.045	7.030
H(34)	-11.668	-4.878	6.332	C(91)	-1.634	-12.620	7.936
C(35)	-8.931	-5.931	4.698	H(92)	-0.655	-12.978	7.607
O(36)	-10.726	-4.482	3.932	H(93)	-1.633	-11.528	7.968
C(37)	-10.515	-4.448	2.521	H(94)	-1.860	-13.014	8.929
H(38)	-11.493	-4.485	2.033	H(95)	-3.633	-13.058	7.349
H(39)	-10.023	-3.515	2.234	H(96)	-7.140	-3.457	-1.598
H(40)	-9.929	-5.308	2.186	C(97)	-6.975	-5.230	-0.332
C(41)	-7.635	-6.146	4.388	C(98)	-7.257	-4.542	-1.641
C(42)	-9.882	-7.057	5.023	H(99)	-8.284	-4.746	-1.962
H(43)	-10.928	-6.763	4.896	H(100)	-6.576	-4.903	-2.420
H(44)	-9.731	-7.913	4.357	C(101)	-6.627	-4.616	0.818
H(45)	-9.745	-7.387	6.057	H(102)	-6.413	-5.239	1.685
H(46)	-7.014	-5.293	4.118	C(103)	-6.463	-3.144	1.084
C(47)	-6.957	-7.423	4.385	H(104)	-6.835	-2.560	0.238
C(48)	-5.671	-7.564	4.024	C(105)	-4.990	-2.714	1.357
H(49)	-5.089	-6.696	3.718	H(106)	-4.411	-2.988	0.462
H(50)	-7.519	-8.304	4.685	C(107)	-4.316	-3.481	2.497
C(51)	-4.959	-8.907	3.988	H(108)	-3.967	-4.462	2.163
H(52)	-5.655	-9.685	4.327	O(109)	-7.330	-2.814	2.173
C(53)	-3.800	-8.863	4.994	H(110)	-6.775	-2.812	2.976
H(54)	-4.162	-8.602	5.995	C(111)	-4.891	-1.185	1.435
H(55)	-3.297	-9.831	5.074	H(112)	-5.550	-0.761	2.199
H(56)	-3.049	-8.118	4.706	H(113)	-3.864	-0.862	1.634
H(57)	-3.642	-8.551	2.329	H(114)	-5.188	-0.741	0.478



Schema 8.19. Conformation of Cluster 2 of (*S*)-iso-archazolid A.

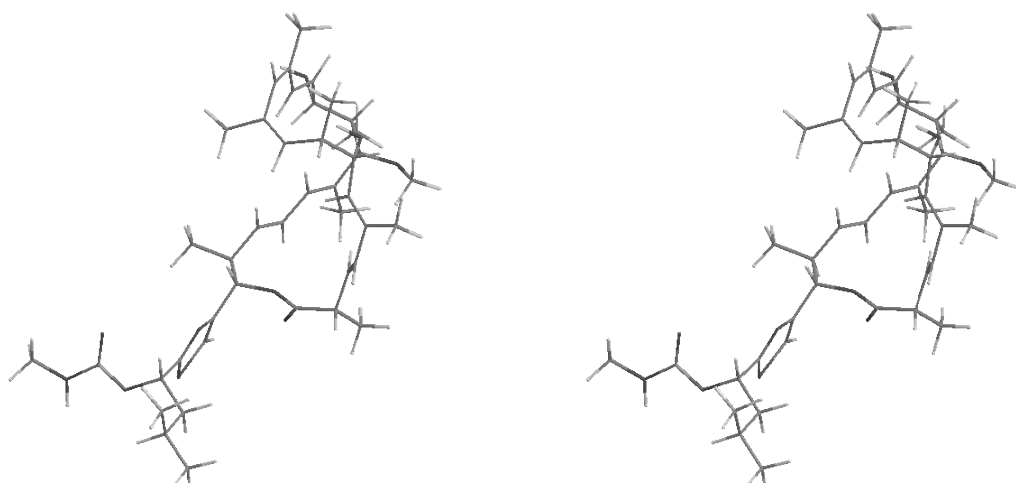
Table 8.43: Coordinates of Cluster 2 of (*S*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-8.250	-8.211	1.708	C(58)	-5.417	-9.674	4.335
H(2)	-10.535	-9.704	1.458	C(59)	-8.471	-9.641	2.147
H(3)	-10.137	-10.933	2.669	H(60)	-8.117	-10.346	1.384
C(4)	-7.583	-7.869	0.593	C(61)	-9.960	-9.893	2.372
H(5)	-8.632	-7.438	2.373	H(62)	-10.363	-9.253	3.165
H(6)	-7.212	-8.649	-0.073	C(63)	-7.665	-9.924	3.420
C(7)	-3.956	-3.676	3.450	O(64)	-8.129	-10.394	4.452
C(8)	-3.298	-4.367	4.619	O(65)	-6.357	-9.602	3.229
H(9)	-3.146	-5.436	4.430	C(66)	-5.049	-11.108	4.660
H(10)	-2.313	-3.929	4.816	C(67)	-5.667	-11.961	5.556
H(11)	-3.901	-4.281	5.528	S(68)	-4.898	-13.489	5.564
C(12)	-4.121	-2.242	3.601	C(69)	-3.793	-12.932	4.368
C(13)	-5.102	-1.582	4.253	N(70)	-3.974	-11.682	3.983
H(14)	-3.350	-1.665	3.089	H(71)	-6.521	-11.767	6.192
C(15)	-5.110	-0.072	4.215	C(72)	-2.719	-13.862	3.845
H(16)	-5.991	0.298	3.680	H(73)	-3.013	-14.910	3.975
H(17)	-5.110	0.343	5.229	C(74)	-1.390	-13.605	4.577
H(18)	-4.230	0.335	3.704	H(75)	-1.522	-13.789	5.652
C(19)	-6.140	-2.247	5.038	H(76)	-1.128	-12.543	4.473
C(20)	-7.275	-1.682	5.485	C(77)	-0.200	-14.436	4.052
H(21)	-7.511	-0.649	5.236	H(78)	-0.048	-14.213	2.989
H(22)	-5.955	-3.287	5.295	C(79)	-0.430	-15.940	4.197
C(23)	-8.283	-2.366	6.370	H(80)	-1.254	-16.280	3.563
H(24)	-7.886	-3.300	6.782	H(81)	0.462	-16.500	3.894
C(25)	-9.637	-2.624	5.663	H(82)	-0.661	-16.209	5.233
H(26)	-9.937	-1.698	5.149	C(83)	1.077	-14.035	4.796
O(27)	-8.479	-1.482	7.481	H(84)	0.995	-14.243	5.868
H(28)	-7.600	-1.381	7.901	H(85)	1.941	-14.586	4.409

continued on the next page

Table 8.43: Coordinates of Cluster 2 of (*S*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(29)	-9.527	-3.729	4.569	H(86)	1.281	-12.967	4.671
H(30)	-8.739	-3.407	3.878	O(87)	-2.523	-13.569	2.444
C(31)	-10.762	-2.878	6.680	C(88)	-3.405	-14.138	1.593
H(32)	-10.492	-3.661	7.395	O(89)	-4.325	-14.877	1.915
H(33)	-10.974	-1.971	7.256	N(90)	-3.104	-13.765	0.322
H(34)	-11.696	-3.161	6.185	C(91)	-3.848	-14.179	-0.839
C(35)	-9.216	-5.136	5.085	H(92)	-3.140	-14.410	-1.639
O(36)	-10.761	-3.750	3.820	H(93)	-4.464	-15.056	-0.623
C(37)	-10.583	-4.225	2.486	H(94)	-4.488	-13.349	-1.150
H(38)	-11.565	-4.262	2.007	H(95)	-2.322	-13.128	0.207
H(39)	-9.951	-3.535	1.921	H(96)	-7.182	-5.257	-1.609
H(40)	-10.155	-5.231	2.476	C(97)	-7.292	-6.500	0.184
C(41)	-7.980	-5.653	4.913	C(98)	-7.483	-6.256	-1.289
C(42)	-10.335	-5.915	5.731	H(99)	-8.538	-6.381	-1.558
H(43)	-10.230	-5.904	6.821	H(100)	-6.892	-6.967	-1.877
H(44)	-11.319	-5.509	5.481	C(101)	-6.823	-5.600	1.073
H(45)	-10.347	-6.956	5.391	H(102)	-6.695	-5.921	2.106
H(46)	-7.231	-5.054	4.397	C(103)	-6.412	-4.172	0.836
C(47)	-7.528	-6.951	5.360	H(104)	-6.705	-3.854	-0.168
C(48)	-6.292	-7.415	5.117	C(105)	-4.881	-3.923	0.995
H(49)	-5.576	-6.809	4.564	H(106)	-4.379	-4.572	0.260
H(50)	-8.226	-7.575	5.913	C(107)	-4.313	-4.362	2.345
C(51)	-5.822	-8.793	5.555	H(108)	-4.141	-5.442	2.371
H(52)	-6.635	-9.281	6.106	O(109)	-7.184	-3.359	1.723
C(53)	-4.655	-8.622	6.537	H(110)	-6.615	-3.178	2.496
H(54)	-4.944	-7.985	7.381	C(111)	-4.531	-2.494	0.559
H(55)	-4.337	-9.585	6.950	H(112)	-5.091	-1.737	1.116
H(56)	-3.788	-8.161	6.052	H(113)	-3.460	-2.296	0.669
H(57)	-4.506	-9.221	3.919	H(114)	-4.776	-2.354	-0.501



Schema 8.20. Conformation of Cluster 3 of (*S*)-iso-archazolid A.

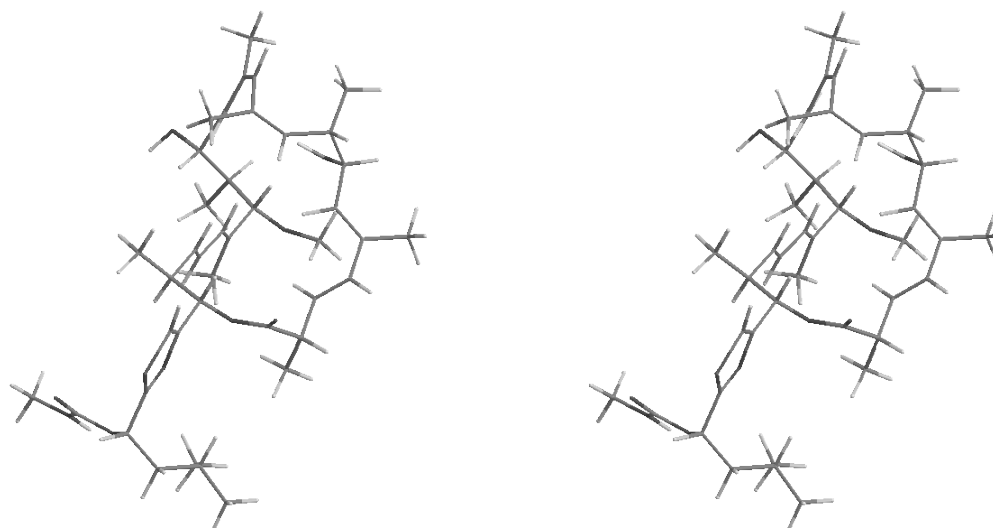
Table 8.44: Coordinates of Cluster 3 of (*S*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-8.228	-7.858	1.305	C(58)	-5.567	-9.635	3.918
H(2)	-10.532	-9.253	0.809	C(59)	-8.504	-9.315	1.596
H(3)	-10.224	-10.602	1.914	H(60)	-8.129	-9.956	0.788
C(4)	-7.497	-7.432	0.262	C(61)	-10.008	-9.545	1.726
H(5)	-8.626	-7.140	2.021	H(62)	-10.434	-8.971	2.557
H(6)	-7.110	-8.157	-0.455	C(63)	-7.769	-9.739	2.873
C(7)	-3.926	-3.615	3.658	O(64)	-8.293	-10.298	3.829
C(8)	-3.340	-4.431	4.783	O(65)	-6.448	-9.429	2.779
H(9)	-2.354	-4.043	5.062	C(66)	-5.251	-11.104	4.116
H(10)	-3.980	-4.411	5.670	C(67)	-5.917	-12.016	4.914
H(11)	-3.208	-5.482	4.503	S(68)	-5.195	-13.562	4.793
C(12)	-4.066	-2.198	3.937	C(69)	-4.039	-12.932	3.681
C(13)	-5.062	-1.576	4.603	N(70)	-4.178	-11.648	3.411
H(14)	-3.259	-1.597	3.517	H(71)	-6.780	-11.855	5.545
C(15)	-5.035	-0.069	4.709	C(72)	-2.969	-13.813	3.064
H(16)	-5.881	0.372	4.171	H(73)	-2.204	-13.166	2.617
H(17)	-5.073	0.248	5.757	C(74)	-3.558	-14.716	1.966
H(18)	-4.122	0.359	4.279	H(75)	-4.035	-14.092	1.198
C(19)	-6.151	-2.283	5.274	H(76)	-4.352	-15.339	2.399
C(20)	-7.292	-1.732	5.721	C(77)	-2.534	-15.663	1.305
H(21)	-7.493	-0.675	5.562	H(78)	-2.092	-16.306	2.076
H(22)	-6.002	-3.348	5.439	C(79)	-1.403	-14.907	0.607
C(23)	-8.357	-2.468	6.493	H(80)	-0.786	-14.360	1.326
H(24)	-8.000	-3.446	6.833	H(81)	-0.741	-15.600	0.077
C(25)	-9.682	-2.624	5.706	H(82)	-1.796	-14.191	-0.123
H(26)	-9.935	-1.647	5.266	C(83)	-3.246	-16.570	0.297
O(27)	-8.584	-1.685	7.672	H(84)	-3.703	-15.986	-0.509
H(28)	-7.724	-1.648	8.139	H(85)	-2.542	-17.278	-0.153

continued on the next page

Table 8.44: Coordinates of Cluster 3 of (*S*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(29)	-9.546	-3.627	4.521	H(86)	-4.035	-17.151	0.785
H(30)	-8.719	-3.266	3.898	O(87)	-2.394	-14.645	4.092
C(31)	-10.859	-2.938	6.644	C(88)	-1.365	-14.112	4.788
H(32)	-10.641	-3.790	7.295	O(89)	-0.894	-12.997	4.620
H(33)	-11.076	-2.081	7.291	N(90)	-0.937	-15.014	5.708
H(34)	-11.775	-3.149	6.083	C(91)	0.140	-14.763	6.631
C(35)	-9.293	-5.083	4.919	H(92)	0.614	-15.716	6.879
O(36)	-10.743	-3.546	3.719	H(93)	0.875	-14.084	6.191
C(37)	-10.514	-3.904	2.356	H(94)	-0.277	-14.314	7.535
H(38)	-11.473	-3.868	1.832	H(95)	-1.440	-15.894	5.758
H(39)	-9.837	-3.187	1.885	H(96)	-6.912	-4.645	-1.667
H(40)	-10.114	-4.918	2.274	C(97)	-7.155	-6.039	-0.003
C(41)	-8.063	-5.617	4.755	C(98)	-7.255	-5.659	-1.457
C(42)	-10.459	-5.887	5.439	H(99)	-8.295	-5.729	-1.795
H(43)	-11.421	-5.429	5.189	H(100)	-6.647	-6.332	-2.073
H(44)	-10.483	-6.888	4.997	C(101)	-6.720	-5.235	0.988
H(45)	-10.403	-5.984	6.527	H(102)	-6.657	-5.650	1.993
H(46)	-7.275	-4.995	4.332	C(103)	-6.270	-3.802	0.904
C(47)	-7.664	-6.963	5.098	H(104)	-6.511	-3.384	-0.077
C(48)	-6.429	-7.438	4.870	C(105)	-4.743	-3.606	1.152
H(49)	-5.673	-6.802	4.411	H(106)	-4.222	-4.196	0.382
H(50)	-8.404	-7.616	5.556	C(107)	-4.247	-4.185	2.478
C(51)	-6.014	-8.863	5.196	H(108)	-4.100	-5.266	2.409
H(52)	-6.866	-9.378	5.656	O(109)	-7.064	-3.056	1.830
C(53)	-4.896	-8.819	6.246	H(110)	-6.526	-2.958	2.639
H(54)	-5.214	-8.258	7.132	C(111)	-4.344	-2.152	0.870
H(55)	-4.622	-9.825	6.580	H(112)	-4.912	-1.437	1.472
H(56)	-3.995	-8.337	5.851	H(113)	-3.275	-1.992	1.045
H(57)	-4.625	-9.170	3.593	H(114)	-4.538	-1.907	-0.181



Schema 8.21. Conformation of Cluster 4 of (*S*)-iso-archazolid A.

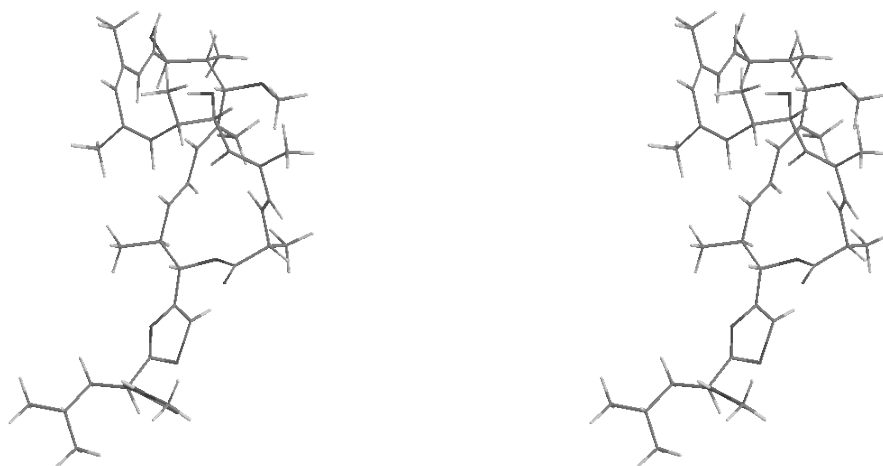
Table 8.45: Coordinates of Cluster 4 of (*S*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-7.312	-7.960	0.751	C(58)	-3.970	-9.317	2.900
H(2)	-8.834	-10.318	1.043	C(59)	-6.908	-9.410	0.622
H(3)	-7.445	-11.363	1.397	H(60)	-6.964	-9.735	-0.425
C(4)	-7.405	-7.117	-0.290	C(61)	-7.811	-10.332	1.436
H(5)	-7.480	-7.596	1.764	H(62)	-7.856	-10.038	2.491
H(6)	-7.237	-7.494	-1.300	C(63)	-5.441	-9.507	1.032
C(7)	-4.355	-2.730	3.085	O(64)	-4.505	-9.475	0.238
C(8)	-3.260	-3.408	3.871	O(65)	-5.308	-9.523	2.383
H(9)	-2.409	-2.730	4.001	C(66)	-3.224	-10.629	2.946
H(10)	-3.610	-3.716	4.861	C(67)	-1.958	-10.871	2.446
H(11)	-2.887	-4.305	3.365	S(68)	-1.521	-12.507	2.696
C(12)	-4.849	-1.496	3.665	C(69)	-3.046	-12.795	3.442
C(13)	-5.777	-1.345	4.634	N(70)	-3.835	-11.739	3.519
H(14)	-4.409	-0.604	3.216	H(71)	-1.286	-10.180	1.954
C(15)	-6.192	0.053	5.032	C(72)	-3.392	-14.177	3.947
H(16)	-7.243	0.230	4.780	H(73)	-2.489	-14.698	4.294
H(17)	-6.052	0.210	6.107	C(74)	-4.035	-15.057	2.857
H(18)	-5.605	0.822	4.517	H(75)	-4.328	-16.009	3.319
C(19)	-6.373	-2.463	5.362	H(76)	-3.261	-15.295	2.115
C(20)	-7.467	-2.401	6.141	C(77)	-5.260	-14.489	2.100
H(21)	-8.017	-1.468	6.242	H(78)	-4.977	-13.553	1.604
H(22)	-5.864	-3.421	5.276	C(79)	-6.462	-14.208	3.001
C(23)	-8.007	-3.541	6.963	H(80)	-6.271	-13.367	3.673
H(24)	-7.263	-4.341	7.050	H(81)	-7.342	-13.941	2.405
C(25)	-9.354	-4.088	6.426	H(82)	-6.720	-15.084	3.606
H(26)	-9.996	-3.229	6.177	C(83)	-5.673	-15.473	0.999

continued on the next page

Table 8.45: Coordinates of Cluster 4 of (*S*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
O(27)	-8.172	-2.984	8.274	H(84)	-5.987	-16.434	1.421
H(28)	-8.148	-3.739	8.896	H(85)	-6.507	-15.073	0.411
C(29)	-9.172	-4.902	5.107	H(86)	-4.842	-15.659	0.311
H(30)	-8.677	-4.234	4.393	O(87)	-4.309	-14.055	5.055
C(31)	-10.138	-4.844	7.511	C(88)	-3.765	-13.712	6.244
H(32)	-9.526	-5.611	7.994	O(89)	-2.573	-13.542	6.455
H(33)	-10.473	-4.154	8.293	N(90)	-4.753	-13.598	7.169
H(34)	-11.037	-5.317	7.104	C(91)	-4.539	-13.235	8.546
C(35)	-8.368	-6.197	5.241	H(92)	-5.023	-12.272	8.725
O(36)	-10.480	-5.200	4.574	H(93)	-5.005	-13.996	9.178
C(37)	-10.469	-5.378	3.159	H(94)	-3.474	-13.161	8.780
H(38)	-11.477	-5.666	2.847	H(95)	-5.700	-13.765	6.844
H(39)	-10.213	-4.438	2.663	H(96)	-9.474	-5.814	-1.385
H(40)	-9.776	-6.169	2.861	C(97)	-7.689	-5.690	-0.195
C(41)	-7.116	-6.268	4.739	C(98)	-8.583	-5.181	-1.295
C(42)	-9.044	-7.378	5.895	H(99)	-8.055	-5.195	-2.255
H(43)	-8.843	-8.308	5.352	H(100)	-8.945	-4.165	-1.124
H(44)	-8.700	-7.493	6.927	C(101)	-7.114	-4.927	0.758
H(45)	-10.133	-7.274	5.908	H(102)	-6.481	-5.417	1.497
H(46)	-6.702	-5.398	4.230	C(103)	-7.182	-3.432	0.923
C(47)	-6.236	-7.413	4.820	H(104)	-7.797	-2.990	0.135
C(48)	-5.017	-7.448	4.259	C(105)	-5.788	-2.728	0.873
H(49)	-4.639	-6.589	3.707	H(106)	-5.337	-2.993	-0.096
H(50)	-6.590	-8.291	5.356	C(107)	-4.791	-3.239	1.914
C(51)	-4.124	-8.680	4.312	H(108)	-4.333	-4.181	1.599
H(52)	-4.593	-9.419	4.978	O(109)	-7.873	-3.168	2.144
C(53)	-2.775	-8.292	4.925	H(110)	-7.189	-2.976	2.814
H(54)	-2.913	-7.802	5.896	C(111)	-5.971	-1.205	0.818
H(55)	-2.146	-9.172	5.093	H(112)	-6.553	-0.824	1.661
H(56)	-2.224	-7.602	4.276	H(113)	-5.005	-0.689	0.790
H(57)	-3.437	-8.604	2.256	H(114)	-6.511	-0.925	-0.094



Schema 8.22. Conformation of Cluster 5 of (*S*)-iso-archazolid A.

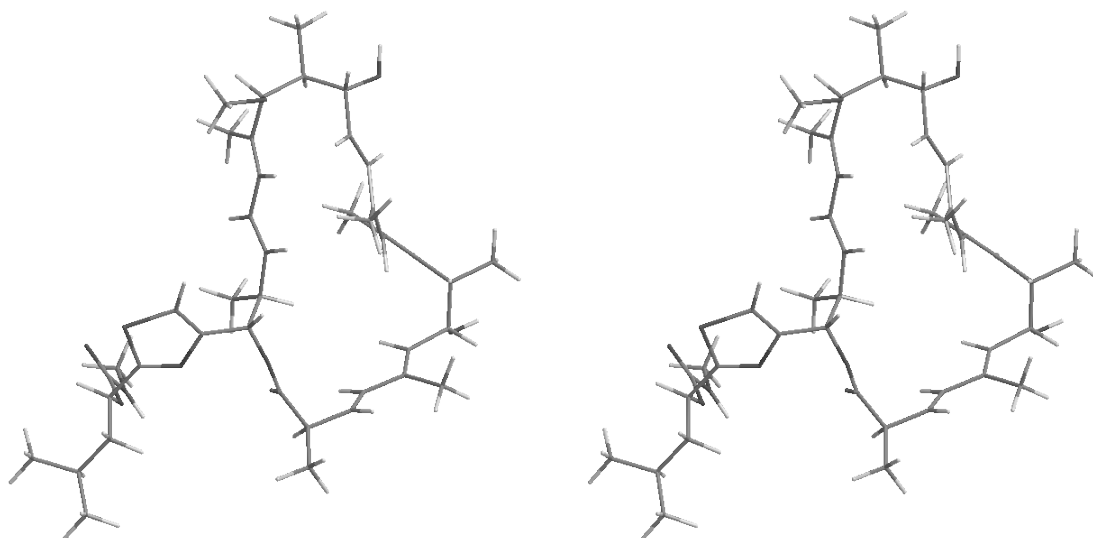
Table 8.46: Coordinates of Cluster 5 of (*S*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-7.963	-7.754	0.950	C(58)	-5.858	-9.979	3.838
H(2)	-10.289	-9.340	1.026	C(59)	-8.120	-9.256	0.978
H(3)	-9.493	-10.765	1.718	H(60)	-8.109	-9.668	-0.039
C(4)	-7.538	-7.066	-0.122	C(61)	-9.436	-9.675	1.627
H(5)	-8.168	-7.234	1.885	H(62)	-9.554	-9.253	2.632
H(6)	-7.339	-7.596	-1.054	C(63)	-6.893	-9.821	1.692
C(7)	-3.926	-3.693	3.792	O(64)	-5.859	-10.144	1.116
C(8)	-3.386	-4.616	4.856	O(65)	-7.057	-9.815	3.040
H(9)	-2.408	-4.265	5.205	C(66)	-5.614	-11.440	4.135
H(10)	-4.059	-4.670	5.718	C(67)	-6.568	-12.384	4.473
H(11)	-3.251	-5.637	4.485	S(68)	-5.836	-13.911	4.716
C(12)	-4.063	-2.307	4.195	C(69)	-4.298	-13.224	4.359
C(13)	-5.082	-1.733	4.868	N(70)	-4.316	-11.935	4.078
H(14)	-3.231	-1.682	3.866	H(71)	-7.636	-12.248	4.583
C(15)	-5.044	-0.242	5.109	C(72)	-3.059	-14.094	4.391
H(16)	-5.853	0.258	4.567	H(73)	-3.313	-15.143	4.198
H(17)	-5.138	-0.018	6.178	C(74)	-2.361	-13.974	5.758
H(18)	-4.104	0.208	4.770	H(75)	-3.041	-14.320	6.547
C(19)	-6.205	-2.482	5.427	H(76)	-2.161	-12.913	5.962
C(20)	-7.370	-1.957	5.845	C(77)	-1.020	-14.731	5.862
H(21)	-7.556	-0.891	5.733	H(78)	-0.327	-14.336	5.109
H(22)	-6.064	-3.556	5.532	C(79)	-1.176	-16.233	5.628
C(23)	-8.474	-2.735	6.514	H(80)	-1.489	-16.446	4.601
H(24)	-8.117	-3.720	6.830	H(81)	-0.224	-16.752	5.788
C(25)	-9.746	-2.881	5.639	H(82)	-1.916	-16.667	6.309
H(26)	-9.971	-1.899	5.196	C(83)	-0.395	-14.486	7.238
O(27)	-8.769	-2.024	7.724	H(84)	-1.033	-14.873	8.040
H(28)	-9.134	-1.155	7.461	H(85)	0.581	-14.977	7.316

continued on the next page

Table 8.46: Coordinates of Cluster 5 of (*S*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(29)	-9.531	-3.866	4.448	H(86)	-0.242	-13.415	7.412
H(30)	-8.675	-3.485	3.879	O(87)	-2.150	-13.607	3.379
C(31)	-10.983	-3.209	6.493	C(88)	-2.399	-14.018	2.115
H(32)	-10.804	-4.061	7.154	O(89)	-3.297	-14.777	1.782
H(33)	-11.249	-2.356	7.128	N(90)	-1.486	-13.461	1.278
H(34)	-11.857	-3.421	5.871	C(91)	-1.457	-13.669	-0.147
C(35)	-9.280	-5.325	4.838	H(92)	-2.175	-14.434	-0.454
O(36)	-10.684	-3.788	3.584	H(93)	-1.697	-12.722	-0.636
C(37)	-10.387	-4.148	2.236	H(94)	-0.447	-13.975	-0.429
H(38)	-11.318	-4.113	1.665	H(95)	-0.802	-12.840	1.699
H(39)	-9.688	-3.432	1.797	H(96)	-8.696	-5.264	-1.722
H(40)	-9.984	-5.163	2.175	C(97)	-7.276	-5.631	-0.151
C(41)	-8.046	-5.856	4.694	C(98)	-7.677	-4.970	-1.443
C(42)	-10.459	-6.135	5.321	H(99)	-7.000	-5.267	-2.251
H(43)	-10.454	-7.145	4.896	H(100)	-7.678	-3.879	-1.386
H(44)	-10.447	-6.216	6.412	C(101)	-6.658	-5.014	0.878
H(45)	-11.413	-5.693	5.021	H(102)	-6.418	-5.606	1.761
H(46)	-7.249	-5.234	4.287	C(103)	-6.187	-3.587	0.964
C(47)	-7.659	-7.205	5.044	H(104)	-6.376	-3.068	0.021
C(48)	-6.438	-7.706	4.802	C(105)	-4.663	-3.442	1.274
H(49)	-5.678	-7.095	4.317	H(106)	-4.128	-3.965	0.467
H(50)	-8.402	-7.841	5.520	C(107)	-4.213	-4.148	2.554
C(51)	-6.055	-9.141	5.135	H(108)	-4.068	-5.218	2.389
H(52)	-6.872	-9.590	5.718	O(109)	-6.997	-2.928	1.938
C(53)	-4.804	-9.130	6.020	H(110)	-6.490	-2.938	2.772
H(54)	-4.951	-8.490	6.897	C(111)	-4.236	-1.973	1.141
H(55)	-4.568	-10.134	6.387	H(112)	-4.815	-1.309	1.788
H(56)	-3.931	-8.756	5.474	H(113)	-3.171	-1.847	1.364
H(57)	-4.994	-9.571	3.293	H(114)	-4.391	-1.629	0.111



Schema 8.23. Conformation of Cluster 1 of (*R*)-iso-archazolid A.

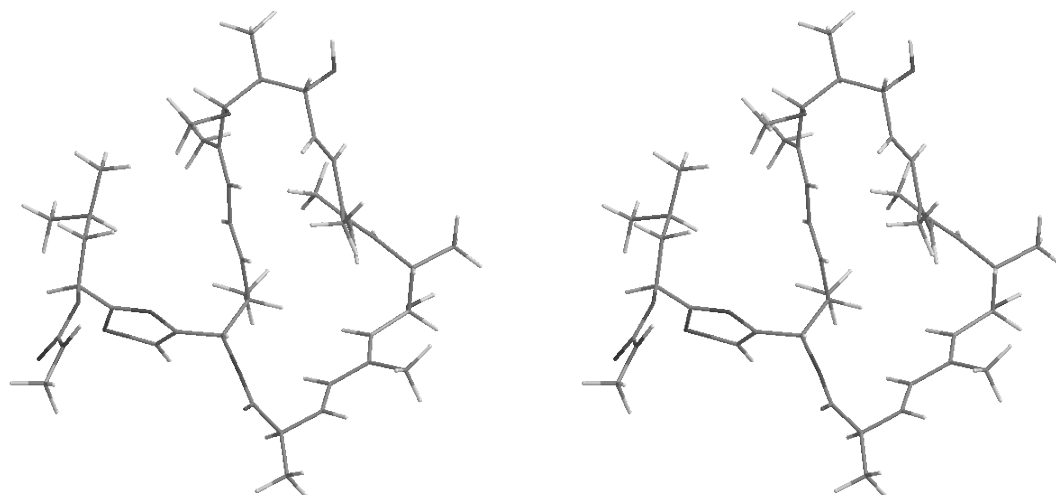
Table 8.47: Coordinates of Cluster 1 of (*R*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	1.901	-0.364	5.213	H(58)	5.436	-1.044	2.202
C(2)	0.589	-0.319	4.912	C(59)	2.605	-1.295	2.218
H(3)	2.567	0.375	4.791	H(60)	2.889	-0.338	2.630
H(4)	-0.049	-1.068	5.358	C(61)	2.800	-3.821	2.369
C(5)	-0.018	0.706	4.069	H(62)	2.016	-3.896	1.619
C(6)	-1.254	0.551	3.543	H(63)	3.708	-4.256	1.949
H(7)	-1.640	1.375	2.959	H(64)	2.490	-4.447	3.205
C(8)	0.700	2.031	3.862	C(65)	1.740	-1.271	1.054
H(9)	0.067	2.771	3.371	C(66)	1.127	-0.143	0.653
H(10)	1.010	2.448	4.821	H(67)	1.573	-2.177	0.495
H(11)	1.590	1.896	3.247	H(68)	1.291	0.762	1.220
C(12)	-2.081	-0.651	3.561	C(69)	0.147	0.004	-0.502
C(13)	-3.419	-0.562	3.714	H(70)	-0.781	0.246	0.020
H(14)	-4.001	-1.471	3.649	C(71)	-0.118	-1.303	-1.282
C(15)	-1.485	-2.010	3.234	H(72)	-0.508	-2.083	-0.628
H(16)	-2.082	-2.520	2.476	H(73)	-0.860	-1.141	-2.064
H(17)	-0.472	-1.918	2.843	H(74)	0.785	-1.683	-1.759
H(18)	-1.454	-2.638	4.124	C(75)	0.503	1.233	-1.380
C(19)	-4.243	0.691	4.003	H(76)	0.994	1.975	-0.747
H(20)	-3.576	1.549	4.084	O(77)	-0.749	1.766	-1.789
C(21)	-4.934	0.568	5.372	C(78)	1.386	0.917	-2.568
H(22)	-4.198	0.440	6.167	N(79)	0.839	0.586	-3.817
H(23)	-5.511	1.463	5.606	C(80)	1.767	0.304	-4.740
H(24)	-5.610	-0.287	5.414	S(81)	3.408	0.467	-4.131
C(25)	-5.248	1.021	2.875	C(82)	2.758	0.889	-2.570
H(26)	-5.807	1.911	3.165	H(83)	3.423	1.093	-1.741

continued on the next page

Table 8.47: Coordinates of Cluster 1 of (*R*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(27)	-4.561	1.264	1.538	C(84)	1.460	-0.080	-6.160
O(28)	-6.188	-0.030	2.737	H(85)	2.327	-0.604	-6.562
H(29)	-6.653	-0.106	3.564	C(86)	1.164	1.150	-7.040
C(30)	-4.288	2.456	0.965	H(87)	0.305	1.674	-6.618
H(31)	-4.251	0.362	1.029	H(88)	2.001	1.846	-6.969
C(32)	-4.693	3.761	1.640	O(89)	0.319	-0.938	-6.139
H(33)	-4.106	3.917	2.546	C(90)	0.894	0.832	-8.528
H(34)	-5.748	3.744	1.911	H(91)	0.102	0.083	-8.579
H(35)	-4.561	4.631	1.000	C(92)	0.382	2.078	-9.266
C(36)	-3.633	2.441	-0.338	H(93)	1.120	2.881	-9.255
H(37)	-3.637	1.511	-0.891	H(94)	0.150	1.854	-10.308
H(38)	-2.969	4.443	-0.417	H(95)	-0.531	2.462	-8.807
C(39)	-0.884	3.065	-2.077	C(96)	2.130	0.259	-9.243
O(40)	0.028	3.894	-2.134	H(97)	2.451	-0.686	-8.805
C(41)	2.590	-1.366	6.126	H(98)	1.918	0.064	-10.296
H(42)	3.381	-0.805	6.627	H(99)	2.973	0.950	-9.200
C(43)	3.224	-2.596	5.409	C(100)	0.465	-2.243	-5.901
H(44)	2.410	-3.283	5.173	O(101)	1.534	-2.820	-5.697
O(45)	1.693	-1.817	7.130	N(102)	-0.779	-2.834	-5.928
H(46)	2.209	-2.237	7.811	H(103)	-1.566	-2.222	-6.107
C(47)	4.153	-3.349	6.384	C(104)	-0.989	-4.258	-5.703
H(48)	5.008	-2.734	6.665	H(105)	-2.040	-4.512	-5.838
H(49)	3.637	-3.641	7.298	H(106)	-0.402	-4.854	-6.402
H(50)	4.539	-4.265	5.935	H(107)	-0.700	-4.535	-4.688
C(51)	3.983	-2.318	4.074	C(108)	-3.035	3.494	-0.926
H(52)	4.711	-3.120	3.939	C(109)	-2.355	3.444	-2.285
C(53)	3.077	-2.397	2.839	H(110)	-2.809	2.636	-2.860
O(54)	4.725	-1.102	4.170	C(111)	-2.540	4.757	-3.064
C(55)	5.790	-0.992	3.232	H(112)	-2.043	4.711	-4.034
H(56)	6.293	-0.034	3.362	H(113)	-3.596	4.956	-3.247
H(57)	6.531	-1.779	3.383	H(114)	-2.129	5.610	-2.521



Schema 8.24. Conformation of Cluster 2 of (*R*)-iso-archazolid A.

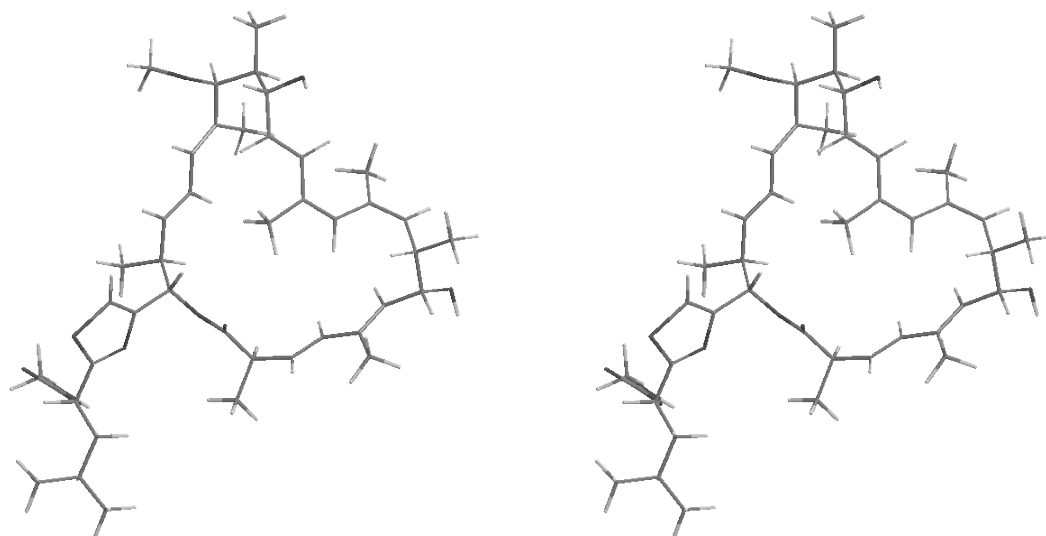
Table 8.48: Coordinates of Cluster 2 of (*R*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-4.760	0.987	5.994	H(58)	-2.233	0.045	2.087
C(2)	-6.096	1.116	6.111	C(59)	-4.911	0.154	2.938
H(3)	-4.225	1.650	5.330	H(60)	-4.314	1.045	3.068
H(4)	-6.609	0.446	6.785	C(61)	-5.222	-2.311	3.394
C(5)	-6.868	2.138	5.410	H(62)	-5.813	-2.383	2.482
C(6)	-8.207	2.045	5.246	H(63)	-4.529	-3.152	3.378
H(7)	-8.680	2.869	4.730	H(64)	-5.889	-2.438	4.247
C(8)	-6.168	3.403	4.934	C(65)	-6.197	0.313	2.289
H(9)	-6.874	4.180	4.639	C(66)	-6.627	1.492	1.808
H(10)	-5.541	3.812	5.726	H(67)	-6.871	-0.527	2.265
H(11)	-5.534	3.187	4.075	H(68)	-5.968	2.348	1.852
C(12)	-9.077	0.913	5.552	C(69)	-8.015	1.780	1.253
C(13)	-10.355	1.114	5.940	H(70)	-8.379	2.591	1.886
H(14)	-10.983	0.246	6.089	C(71)	-9.017	0.615	1.433
C(15)	-8.633	-0.514	5.278	H(72)	-9.113	0.340	2.483
H(16)	-9.424	-1.079	4.781	H(73)	-10.012	0.891	1.087
H(17)	-7.759	-0.541	4.627	H(74)	-8.715	-0.275	0.881
H(18)	-8.386	-1.024	6.209	C(75)	-7.956	2.341	-0.188
C(19)	-11.046	2.442	6.242	H(76)	-7.212	3.139	-0.195
H(20)	-10.352	3.262	6.062	O(77)	-9.244	2.879	-0.440
C(21)	-11.403	2.521	7.736	C(78)	-7.575	1.312	-1.223
H(22)	-10.508	2.432	8.353	N(79)	-6.231	1.141	-1.570
H(23)	-11.871	3.475	7.980	C(80)	-6.033	0.123	-2.416
H(24)	-12.086	1.726	8.036	S(81)	-7.527	-0.679	-2.884
C(25)	-12.281	2.698	5.344	C(82)	-8.407	0.434	-1.873
H(26)	-12.753	3.633	5.650	H(83)	-9.482	0.356	-1.779
C(27)	-11.939	2.795	3.864	C(84)	-4.678	-0.317	-2.896

continued on the next page

Table 8.48: Coordinates of Cluster 2 of (*R*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
O(28)	-13.247	1.681	5.541	H(85)	-4.818	-1.031	-3.709
H(29)	-13.508	1.709	6.456	C(86)	-3.824	-0.986	-1.796
C(30)	-11.638	3.912	3.165	H(87)	-2.866	-1.284	-2.223
H(31)	-11.976	1.851	3.337	H(88)	-3.592	-0.226	-1.048
C(32)	-11.527	5.277	3.834	O(89)	-3.991	0.838	-3.375
H(33)	-11.420	5.215	4.916	C(90)	-4.472	-2.191	-1.076
H(34)	-10.647	5.811	3.478	H(91)	-5.424	-1.869	-0.651
H(35)	-12.408	5.879	3.611	C(92)	-4.750	-3.366	-2.028
C(36)	-11.435	3.776	1.728	H(93)	-3.834	-3.731	-2.494
H(37)	-11.569	2.797	1.289	H(94)	-5.203	-4.202	-1.493
H(38)	-10.926	5.772	1.274	H(95)	-5.441	-3.088	-2.824
C(39)	-9.408	4.151	-0.814	C(96)	-3.594	-2.652	0.099
O(40)	-8.526	4.908	-1.226	H(97)	-3.432	-1.841	0.810
C(41)	-3.867	-0.018	6.703	H(98)	-4.063	-3.471	0.645
H(42)	-2.957	0.533	6.947	H(99)	-2.616	-2.995	-0.241
C(43)	-3.480	-1.277	5.867	C(100)	-4.221	1.293	-4.609
H(44)	-4.318	-1.973	5.927	O(101)	-4.993	0.791	-5.426
O(45)	-4.451	-0.430	7.931	N(102)	-3.446	2.415	-4.812
H(46)	-3.773	-0.865	8.440	H(103)	-2.860	2.704	-4.038
C(47)	-2.285	-1.998	6.524	C(104)	-3.448	3.168	-6.058
H(48)	-1.391	-1.374	6.504	H(105)	-2.779	4.025	-5.984
H(49)	-2.488	-2.256	7.563	H(106)	-3.112	2.545	-6.888
H(50)	-2.050	-2.928	6.007	H(107)	-4.449	3.537	-6.289
C(51)	-3.191	-1.058	4.348	C(108)	-11.089	4.775	0.893
H(52)	-2.655	-1.939	3.990	C(109)	-10.857	4.607	-0.602
C(53)	-4.466	-0.992	3.497	H(110)	-11.498	3.797	-0.953
O(54)	-2.324	0.064	4.180	C(111)	-11.210	5.885	-1.381
C(55)	-1.585	0.054	2.964	H(112)	-11.029	5.756	-2.449
H(56)	-0.966	0.950	2.907	H(113)	-12.262	6.141	-1.255
H(57)	-0.921	-0.810	2.912	H(114)	-10.617	6.737	-1.045



Schema 8.25. Conformation of Cluster 3 of (*R*)-iso-archazolid A.

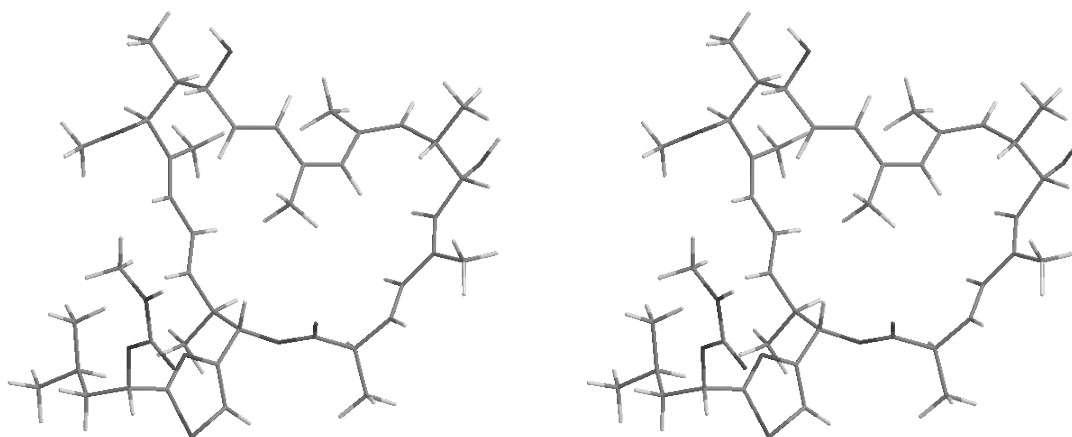
Table 8.49: Coordinates of Cluster 3 of (*R*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-5.318	0.904	6.577	H(58)	-1.853	-2.433	4.550
C(2)	-6.620	1.231	6.692	C(59)	-4.343	-1.154	4.044
H(3)	-4.822	1.031	5.626	H(60)	-3.425	-0.587	3.999
H(4)	-7.077	1.105	7.662	C(61)	-5.876	-2.649	5.399
C(5)	-7.428	1.796	5.618	H(62)	-6.341	-2.967	4.468
C(6)	-8.775	1.881	5.716	H(63)	-5.642	-3.557	5.954
H(7)	-9.278	2.360	4.890	H(64)	-6.612	-2.084	5.971
C(8)	-6.747	2.399	4.399	C(65)	-5.194	-1.104	2.869
H(9)	-7.436	2.980	3.785	C(66)	-4.818	-0.501	1.728
H(10)	-5.937	3.065	4.702	H(67)	-6.179	-1.545	2.902
H(11)	-6.327	1.612	3.772	H(68)	-3.842	-0.038	1.664
C(12)	-9.644	1.278	6.725	C(69)	-5.674	-0.416	0.477
C(13)	-10.796	1.878	7.094	H(70)	-6.610	-0.919	0.727
H(14)	-11.455	1.347	7.768	C(71)	-5.033	-1.234	-0.662
C(15)	-9.392	-0.137	7.222	H(72)	-4.892	-2.273	-0.363
H(16)	-10.317	-0.715	7.233	H(73)	-5.666	-1.236	-1.550
H(17)	-8.688	-0.665	6.580	H(74)	-4.057	-0.840	-0.946
H(18)	-8.992	-0.121	8.237	C(75)	-6.007	1.069	0.144
C(19)	-11.305	3.261	6.695	H(76)	-5.721	1.671	1.009
H(20)	-10.479	3.819	6.251	O(77)	-7.421	1.151	-0.002
C(21)	-11.725	4.057	7.942	C(78)	-5.317	1.620	-1.086
H(22)	-10.900	4.140	8.650	N(79)	-5.904	1.496	-2.354
H(23)	-12.034	5.068	7.678	C(80)	-5.154	2.011	-3.335
H(24)	-12.559	3.580	8.458	S(81)	-3.660	2.729	-2.746
C(25)	-12.435	3.204	5.638	C(82)	-4.102	2.256	-1.127
H(26)	-12.799	4.217	5.469	H(83)	-3.443	2.477	-0.297

continued on the next page

Table 8.49: Coordinates of Cluster 3 of (*R*)-*iso*-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(27)	-11.918	2.611	4.338	C(84)	-5.550	2.020	-4.785
O(28)	-13.526	2.437	6.117	H(85)	-4.644	2.126	-5.381
H(29)	-14.264	2.589	5.533	C(86)	-6.509	3.181	-5.112
C(30)	-11.582	3.276	3.213	H(87)	-7.406	3.066	-4.502
H(31)	-11.719	1.548	4.387	H(88)	-6.051	4.119	-4.793
C(32)	-11.806	4.778	3.084	O(89)	-6.196	0.778	-5.065
H(33)	-11.751	5.124	2.053	C(90)	-6.908	3.292	-6.600
H(34)	-12.799	5.057	3.436	H(91)	-7.308	2.328	-6.919
H(35)	-11.065	5.325	3.668	C(92)	-8.029	4.328	-6.785
C(36)	-10.947	2.503	2.154	H(93)	-7.705	5.325	-6.485
H(37)	-10.937	1.426	2.255	H(94)	-8.349	4.382	-7.826
H(38)	-10.259	4.082	0.925	H(95)	-8.906	4.072	-6.189
C(39)	-8.068	2.279	0.316	C(96)	-5.713	3.632	-7.507
O(40)	-7.545	3.313	0.740	H(97)	-4.950	2.854	-7.480
C(41)	-4.426	0.380	7.692	H(98)	-6.026	3.731	-8.547
H(42)	-3.444	0.839	7.560	H(99)	-5.243	4.571	-7.214
C(43)	-4.267	-1.170	7.698	C(100)	-5.472	-0.305	-5.357
H(44)	-5.258	-1.600	7.847	O(101)	-4.243	-0.345	-5.438
O(45)	-4.926	0.813	8.951	N(102)	-6.331	-1.364	-5.554
H(46)	-4.871	1.764	8.971	H(103)	-7.319	-1.169	-5.448
C(47)	-3.415	-1.635	8.901	C(104)	-5.875	-2.708	-5.882
H(48)	-2.411	-1.213	8.859	H(105)	-5.215	-3.095	-5.104
H(49)	-3.859	-1.341	9.852	H(106)	-6.726	-3.384	-5.973
H(50)	-3.318	-2.720	8.924	H(107)	-5.332	-2.714	-6.828
C(51)	-3.672	-1.794	6.400	C(108)	-10.327	3.015	1.075
H(52)	-3.482	-2.847	6.621	C(109)	-9.577	2.173	0.060
C(53)	-4.617	-1.815	5.191	H(110)	-9.857	1.130	0.216
O(54)	-2.416	-1.172	6.124	C(111)	-9.926	2.558	-1.386
C(55)	-1.472	-2.027	5.488	H(112)	-9.382	1.938	-2.100
H(56)	-0.564	-1.467	5.264	H(113)	-10.990	2.425	-1.579
H(57)	-1.197	-2.859	6.137	H(114)	-9.675	3.599	-1.593



Schema 8.26. Conformation of Cluster 4 of (*R*)-iso-archazolid A.

Table 8.50: Coordinates of Cluster 4 of (*R*)-iso-archazolid A.

atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(1)	-5.187	1.070	5.113	H(58)	-2.598	-2.493	2.376
C(2)	-6.391	1.433	5.597	C(59)	-5.140	-1.263	2.660
H(3)	-5.015	1.098	4.047	H(60)	-4.306	-0.729	2.227
H(4)	-6.520	1.410	6.669	C(61)	-6.073	-2.567	4.617
C(5)	-7.496	1.919	4.778	H(62)	-6.827	-2.973	3.945
C(6)	-8.752	2.021	5.270	H(63)	-5.648	-3.415	5.155
H(7)	-9.490	2.439	4.602	H(64)	-6.573	-1.924	5.340
C(8)	-7.224	2.427	3.370	C(65)	-6.369	-1.277	1.891
H(9)	-8.062	2.999	2.968	C(66)	-6.430	-0.840	0.622
H(10)	-6.348	3.076	3.357	H(67)	-7.289	-1.595	2.360
H(11)	-7.040	1.590	2.696	H(68)	-5.531	-0.494	0.130
C(12)	-9.266	1.497	6.534	C(69)	-7.701	-0.759	-0.203
C(13)	-10.260	2.130	7.193	H(70)	-8.507	-1.043	0.476
H(14)	-10.673	1.651	8.070	C(71)	-7.683	-1.793	-1.344
C(15)	-8.852	0.120	7.029	H(72)	-7.602	-2.806	-0.949
H(16)	-9.718	-0.448	7.371	H(73)	-8.599	-1.742	-1.932
H(17)	-8.377	-0.459	6.237	H(74)	-6.841	-1.638	-2.019
H(18)	-8.153	0.206	7.861	C(75)	-7.957	0.710	-0.640
C(19)	-10.880	3.490	6.877	H(76)	-7.456	1.351	0.088
H(20)	-10.233	4.009	6.167	O(77)	-9.358	0.938	-0.543
C(21)	-10.907	4.368	8.139	C(78)	-7.445	1.046	-2.021
H(22)	-9.902	4.506	8.540	N(79)	-6.077	1.259	-2.214
H(23)	-11.308	5.359	7.922	C(80)	-5.752	1.501	-3.491
H(24)	-11.518	3.928	8.928	S(81)	-7.152	1.512	-4.556
C(25)	-12.278	3.380	6.222	C(82)	-8.168	1.158	-3.184
H(26)	-12.695	4.383	6.129	H(83)	-9.235	1.037	-3.313
C(27)	-12.186	2.733	4.849	C(84)	-4.343	1.672	-3.995
O(28)	-13.155	2.638	7.049	H(85)	-4.361	2.394	-4.813
H(29)	-13.223	3.099	7.879	C(86)	-3.706	0.368	-4.533

continued on the next page

Table 8.50: Coordinates of Cluster 4 of (*R*)-*iso*-archazolid A.

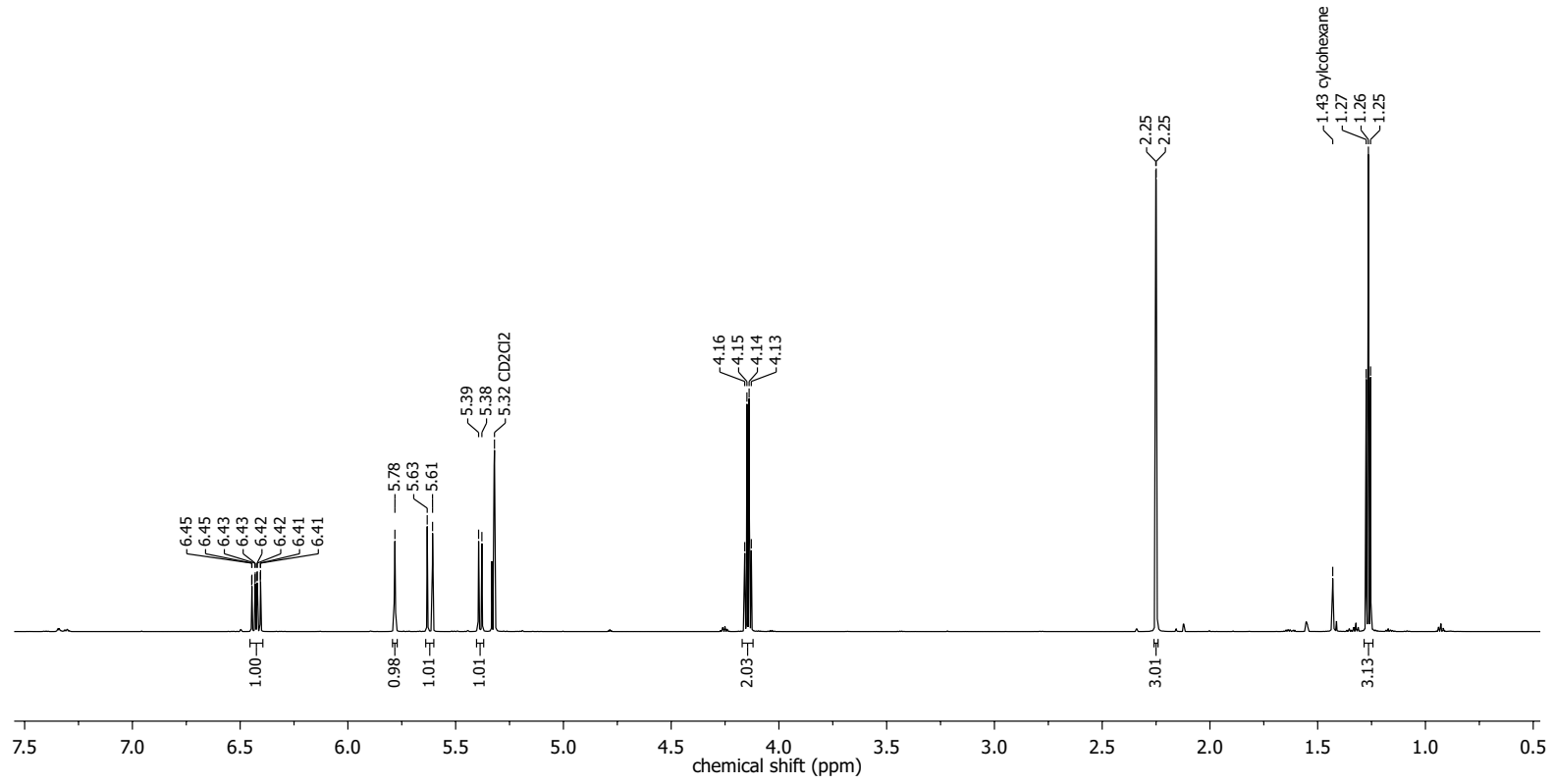
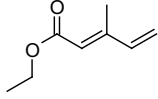
atom	X	Y	Z	atom	X	Y	Z
C(30)	-12.217	3.356	3.652	H(87)	-4.179	0.173	-5.496
H(31)	-11.991	1.670	4.875	H(88)	-2.655	0.546	-4.759
C(32)	-12.463	4.857	3.549	O(89)	-3.543	2.181	-2.929
H(33)	-13.315	5.155	4.160	C(90)	-3.861	-0.918	-3.678
H(34)	-12.699	5.179	2.536	H(91)	-4.920	-1.071	-3.467
H(35)	-11.586	5.410	3.886	C(92)	-3.392	-2.147	-4.472
C(36)	-11.967	2.539	2.472	H(93)	-2.333	-2.080	-4.723
H(37)	-11.961	1.465	2.597	H(94)	-3.540	-3.066	-3.903
H(38)	-11.651	4.069	1.045	H(95)	-3.947	-2.254	-5.405
C(39)	-9.818	2.125	-0.126	C(96)	-3.119	-0.849	-2.332
O(40)	-9.133	3.130	0.082	H(97)	-3.535	-0.080	-1.681
C(41)	-3.982	0.635	5.936	H(98)	-3.197	-1.792	-1.790
H(42)	-3.105	1.073	5.457	H(99)	-2.059	-0.633	-2.469
C(43)	-3.792	-0.908	6.036	C(100)	-3.494	3.496	-2.673
H(44)	-4.659	-1.311	6.560	O(101)	-4.081	4.365	-3.316
O(45)	-4.064	1.187	7.243	N(102)	-2.680	3.741	-1.580
H(46)	-3.219	1.056	7.662	H(103)	-2.581	4.713	-1.315
C(47)	-2.567	-1.255	6.912	C(104)	-1.992	2.714	-0.800
H(48)	-1.650	-0.838	6.493	H(105)	-1.410	3.175	-0.002
H(49)	-2.670	-0.883	7.931	H(106)	-2.707	2.027	-0.343
H(50)	-2.430	-2.334	6.991	H(107)	-1.310	2.137	-1.425
C(51)	-3.668	-1.667	4.680	C(108)	-11.704	3.008	1.238
H(52)	-3.385	-2.695	4.921	C(109)	-11.340	2.122	0.061
C(53)	-4.977	-1.797	3.891	H(110)	-11.632	1.101	0.310
O(54)	-2.607	-1.083	3.923	C(111)	-12.068	2.536	-1.226
C(55)	-1.923	-2.000	3.076	H(112)	-11.807	1.875	-2.055
H(56)	-1.169	-1.470	2.495	H(113)	-13.149	2.488	-1.096
H(57)	-1.413	-2.767	3.661	H(114)	-11.811	3.554	-1.520

9 Spektrenanhang

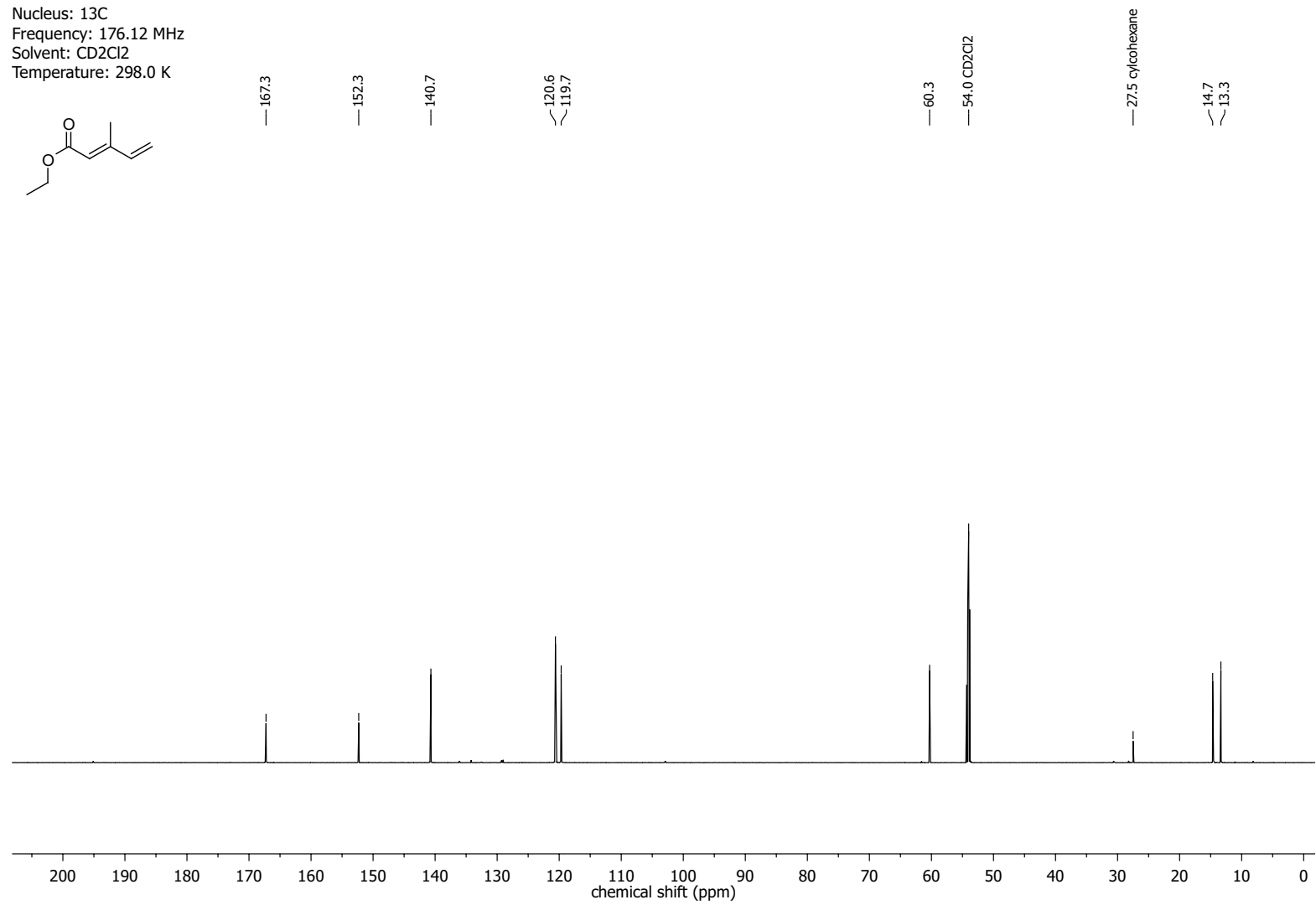
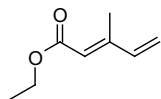
– NMR Spektren beginnen auf der nächsten Seite –

NMR-Spectra for Compound 140

Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

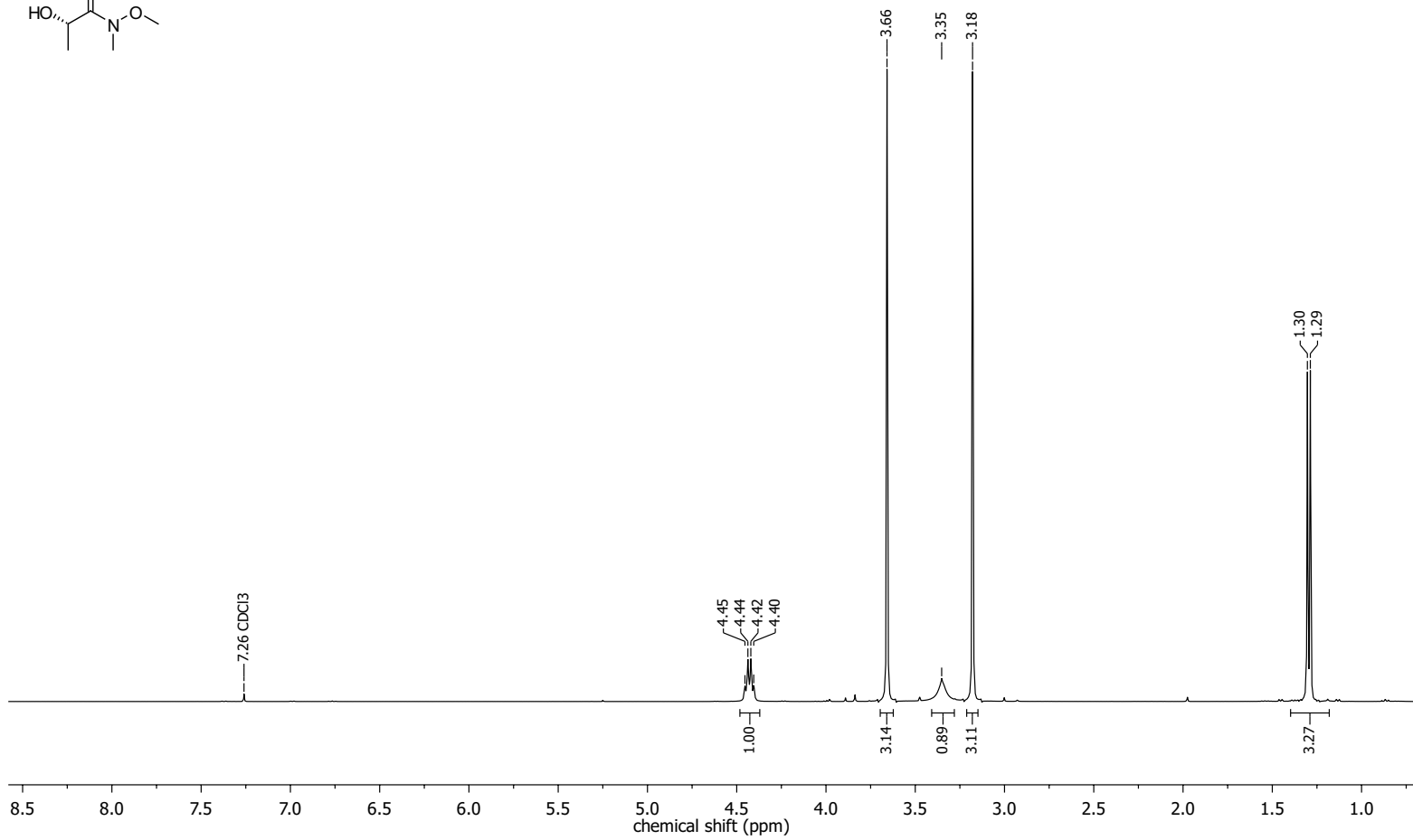
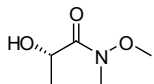


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

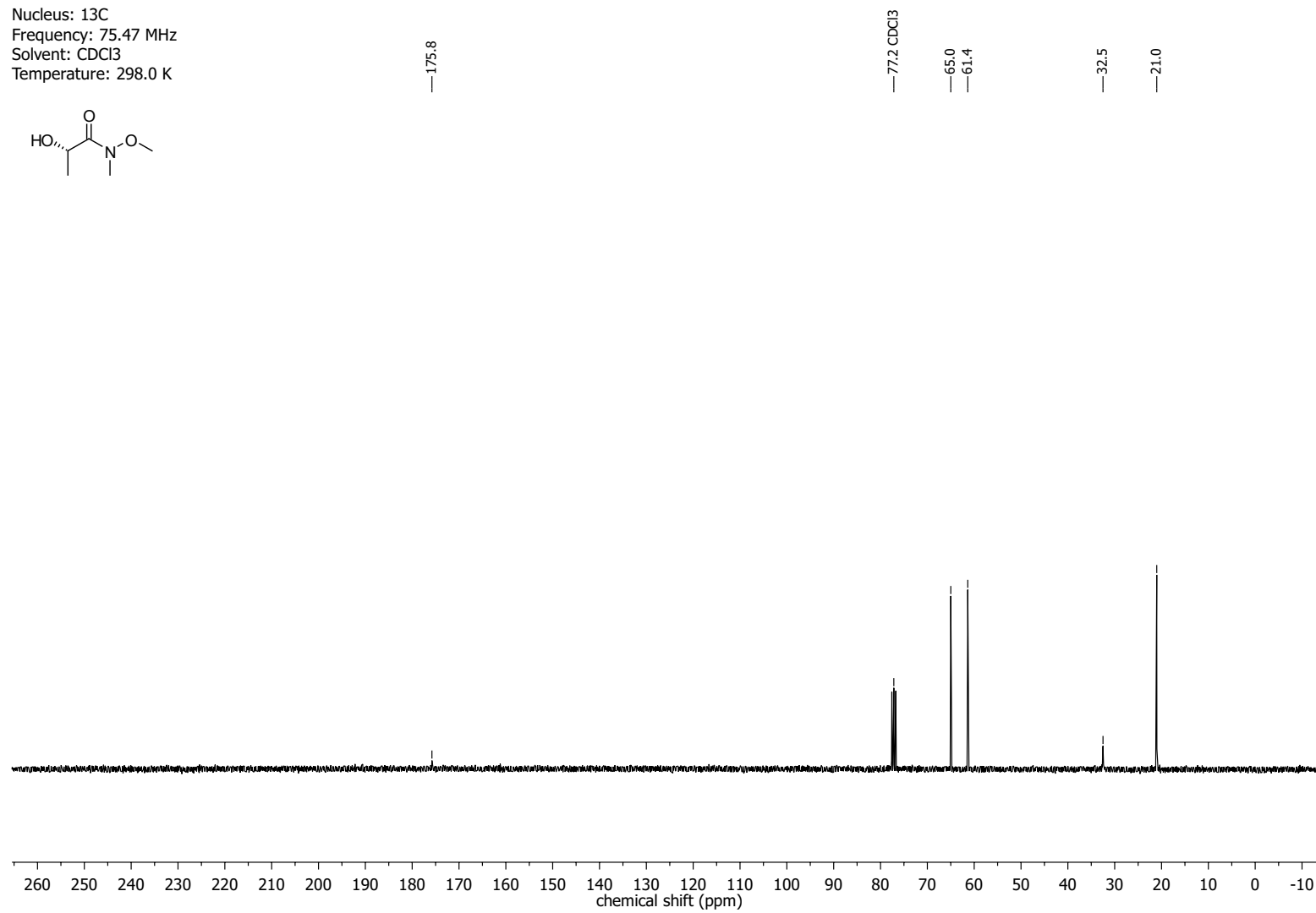
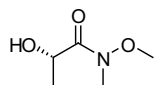


NMR-Spectra for compound 229

Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

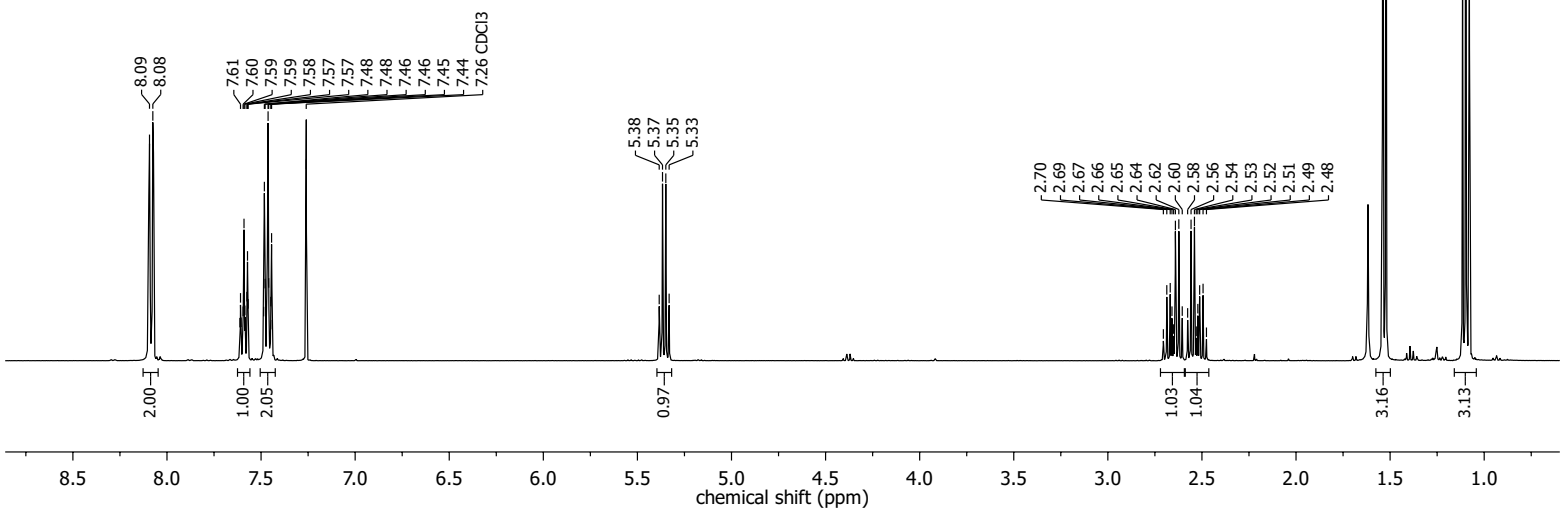
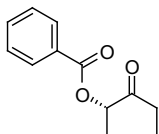


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 75.47 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

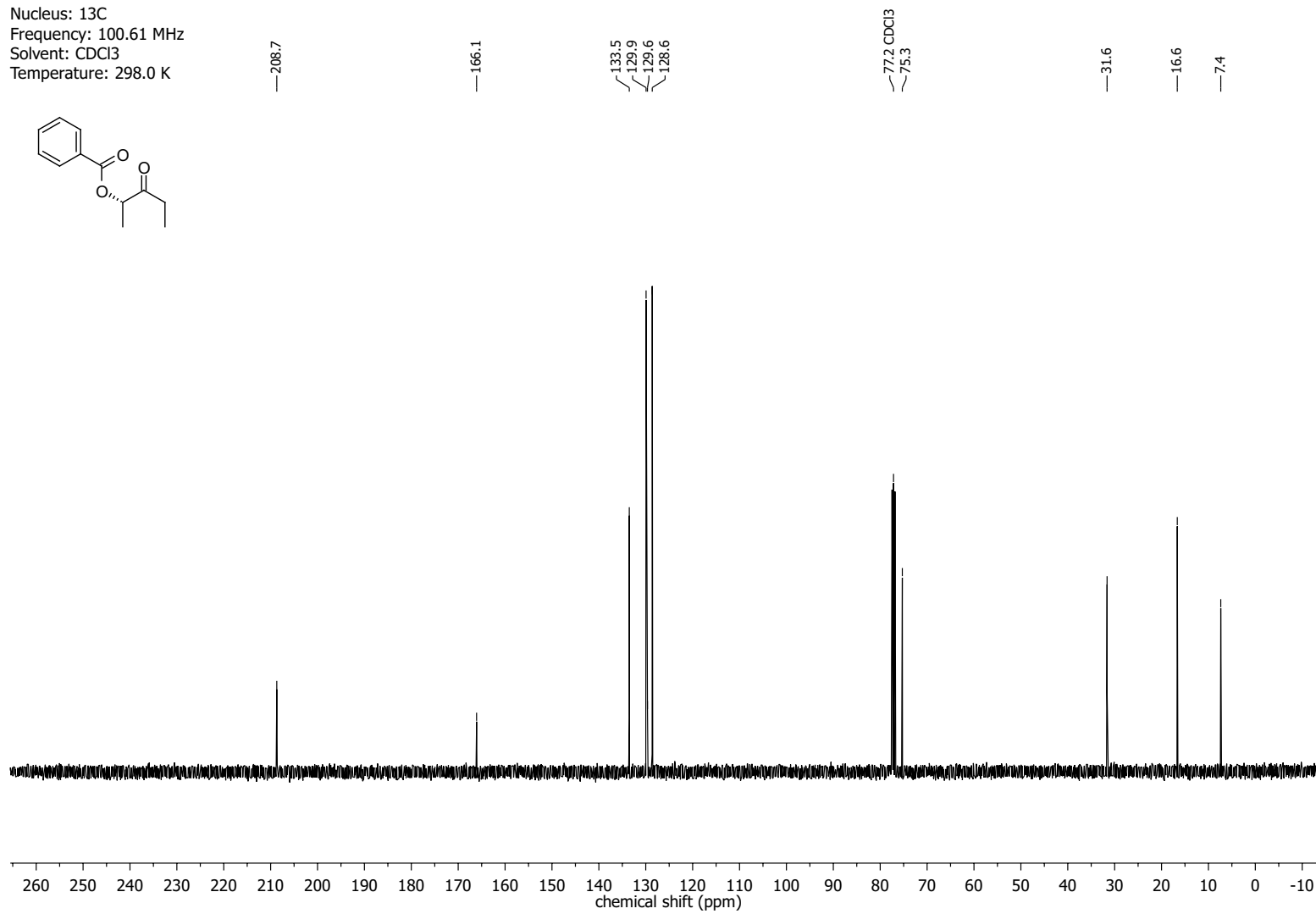
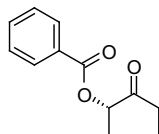


NMR-Spectra for Compound 22

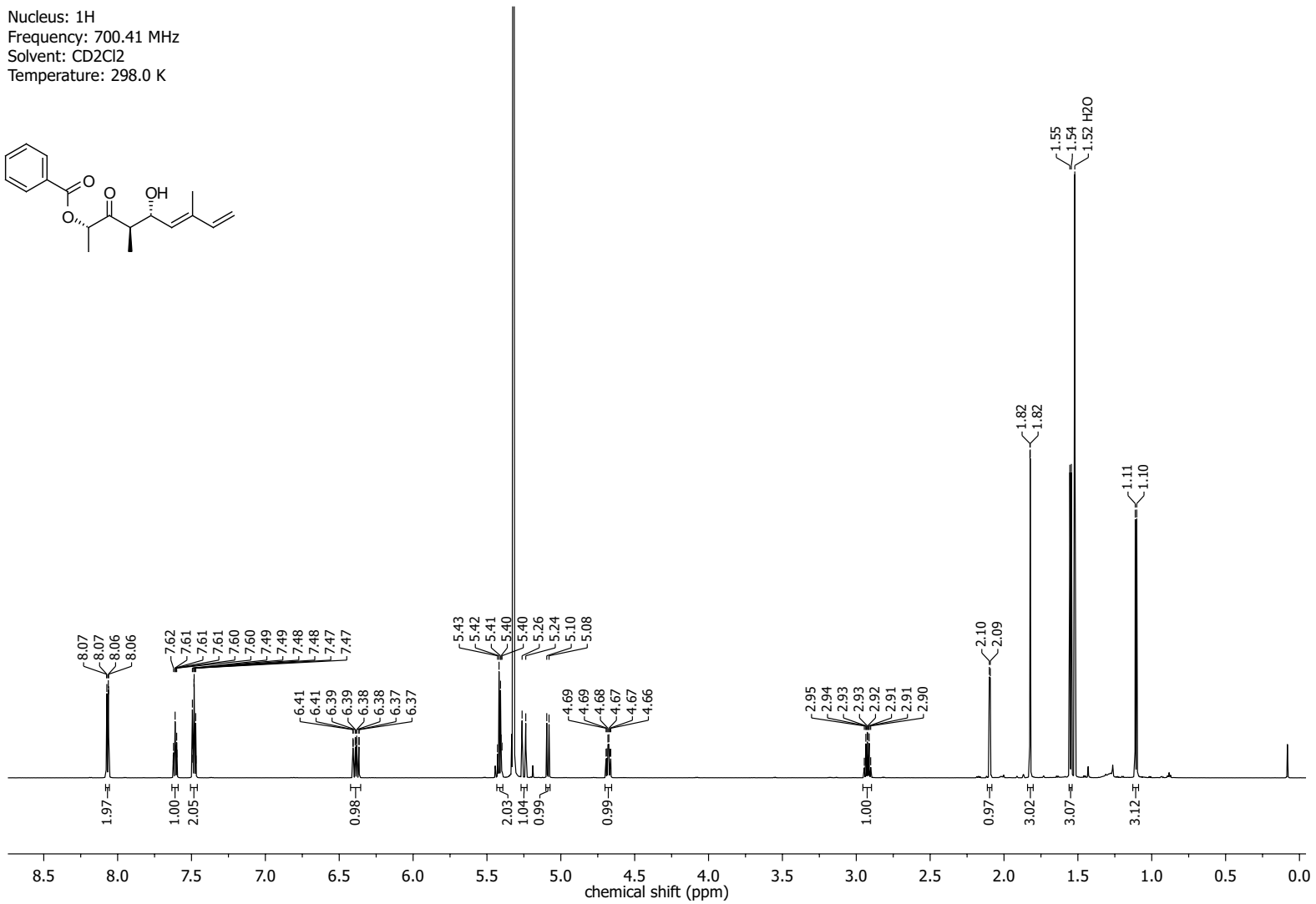
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



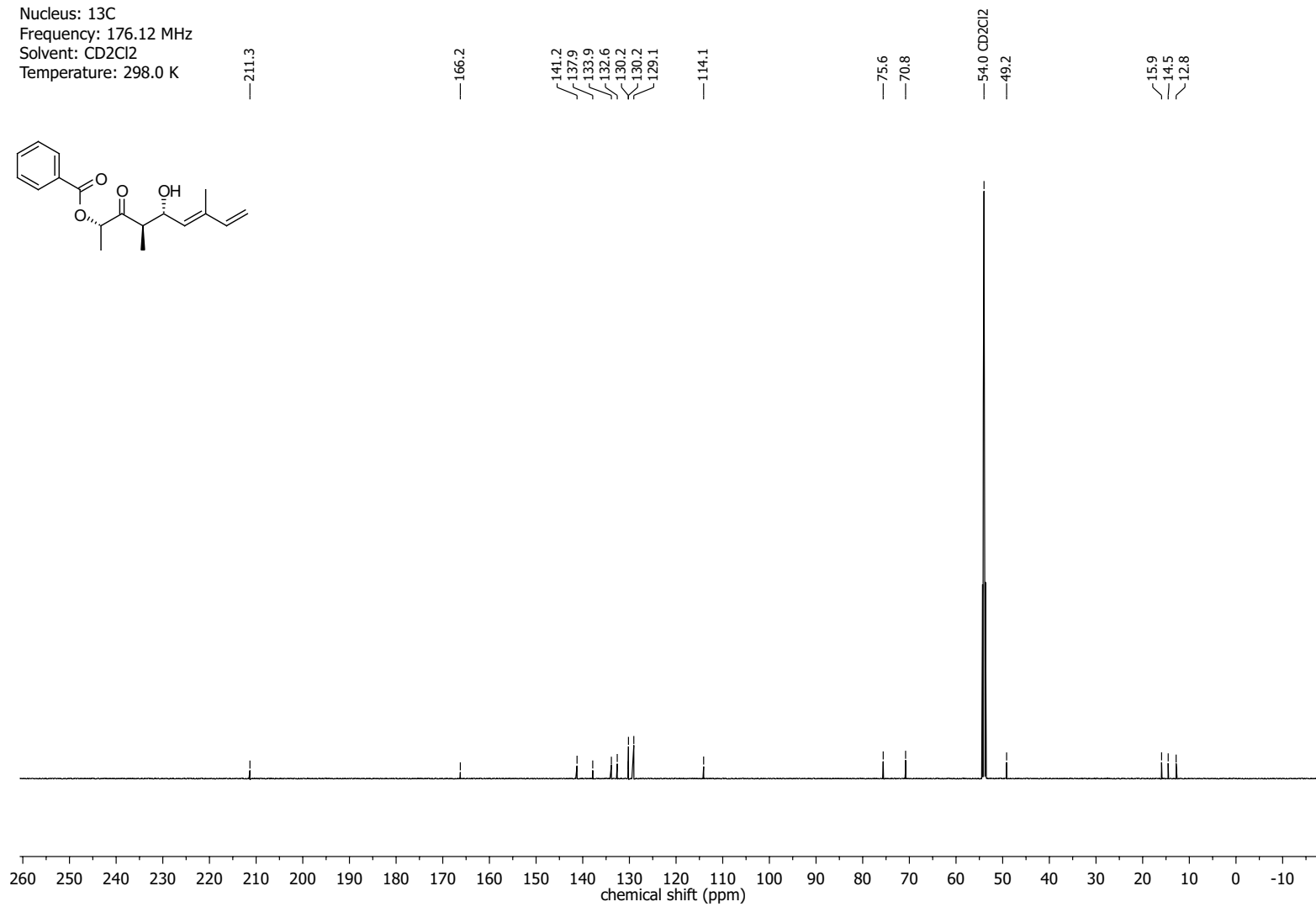
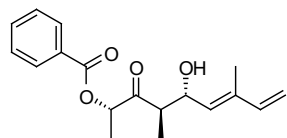
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.61 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



NMR-Spectra for Compound 156

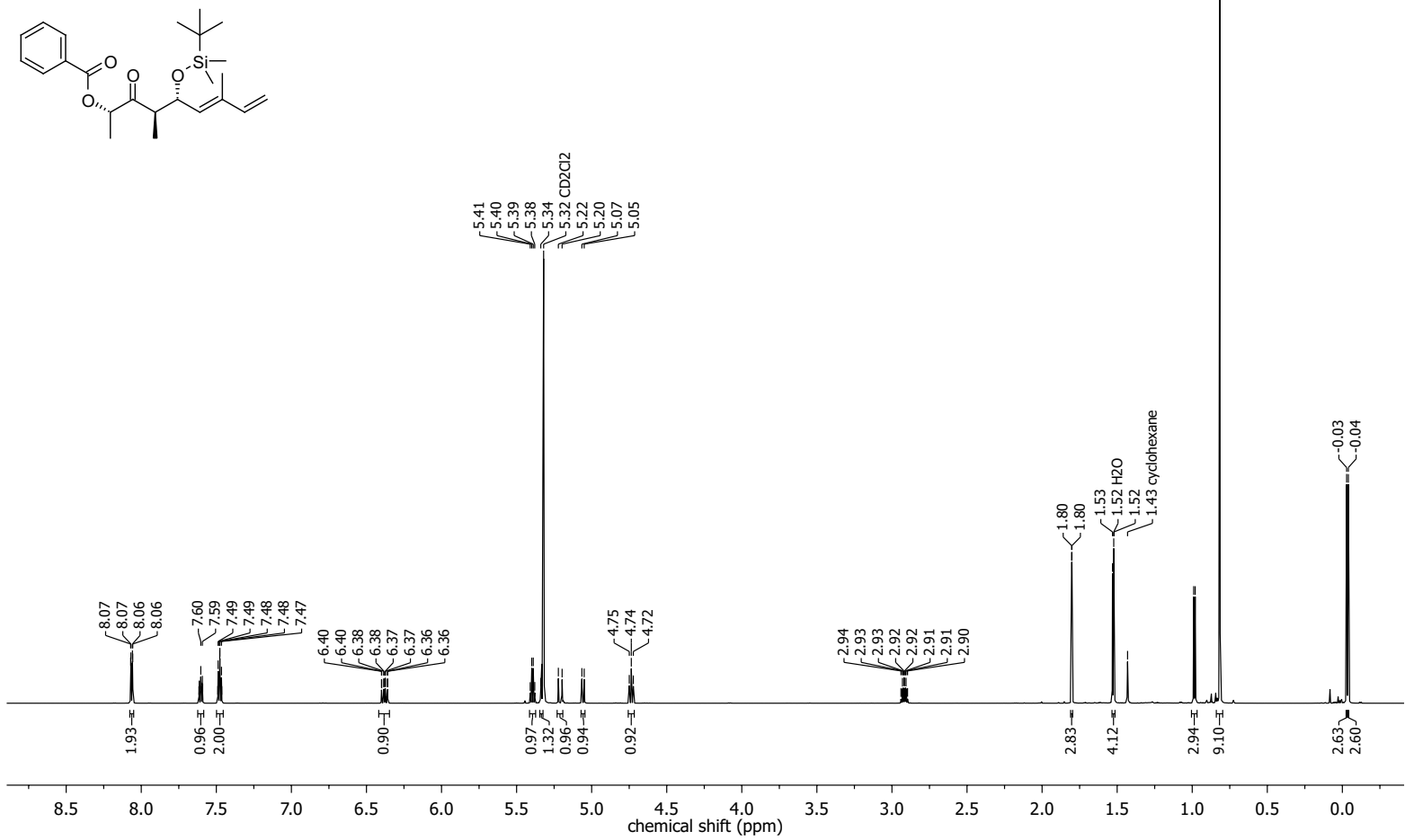


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

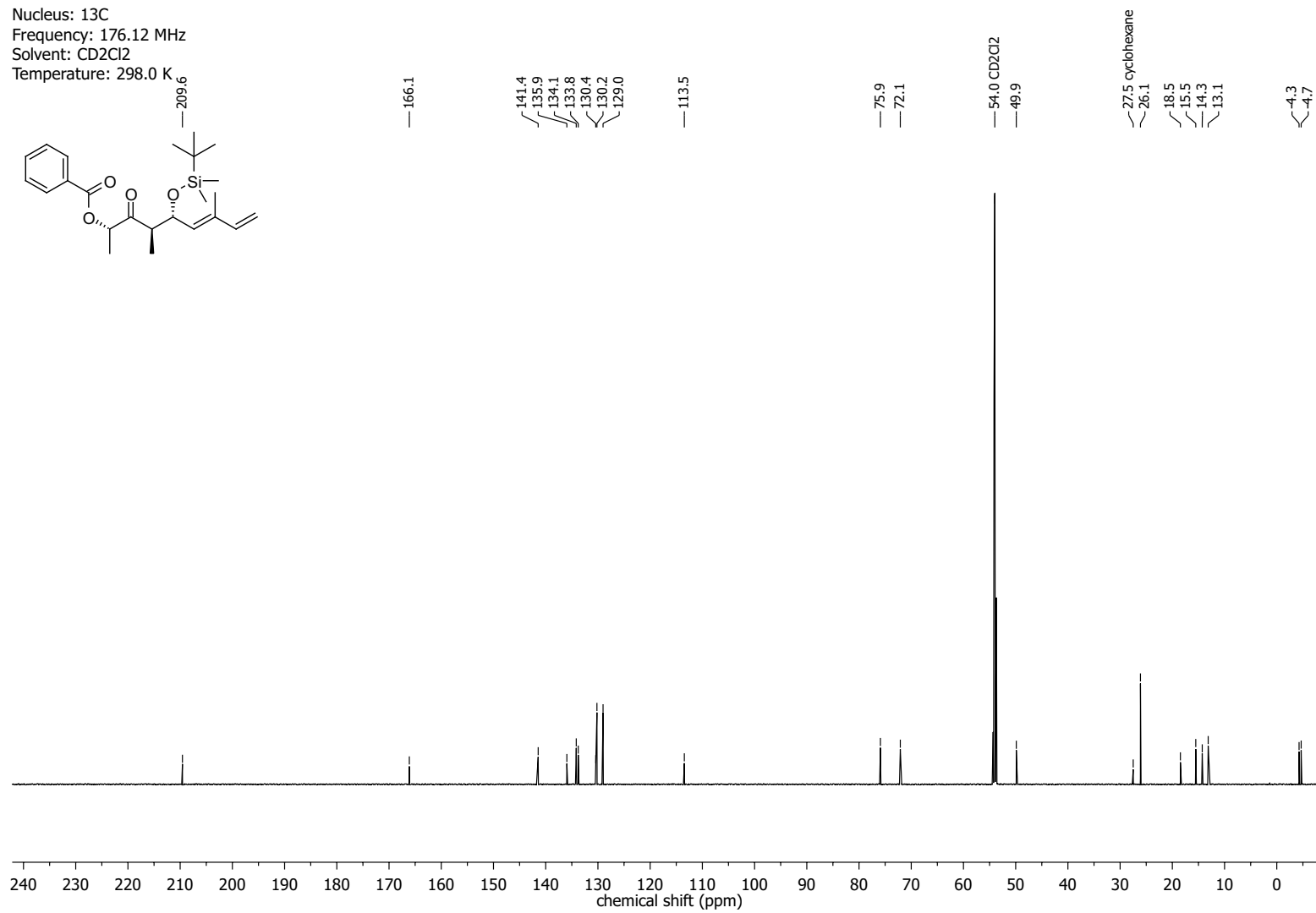
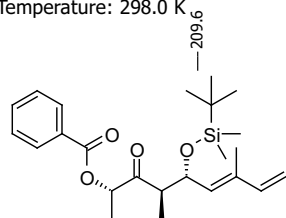


NMR-Spectra for Compound 230

Nucleus: 1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K

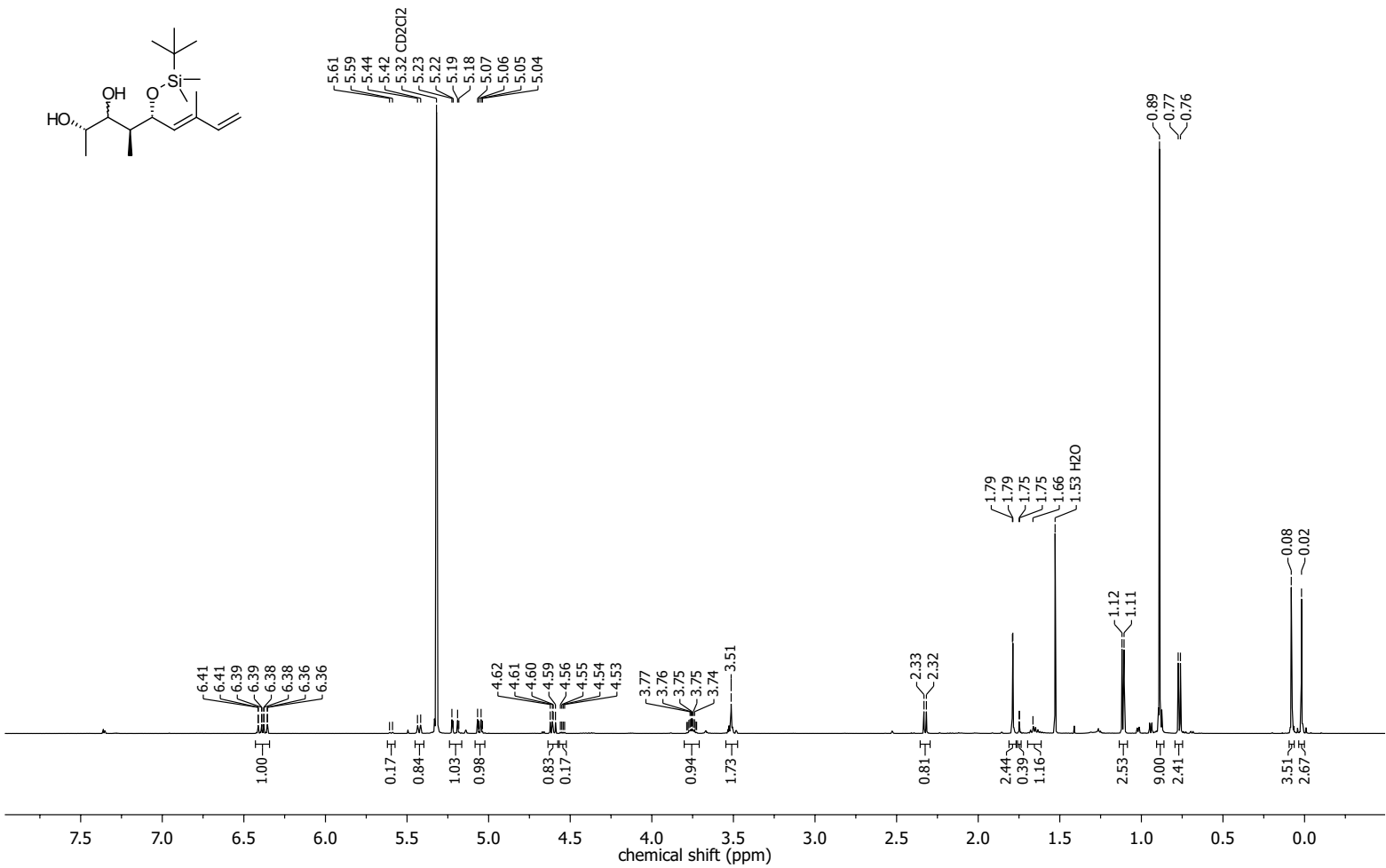
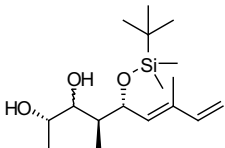


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

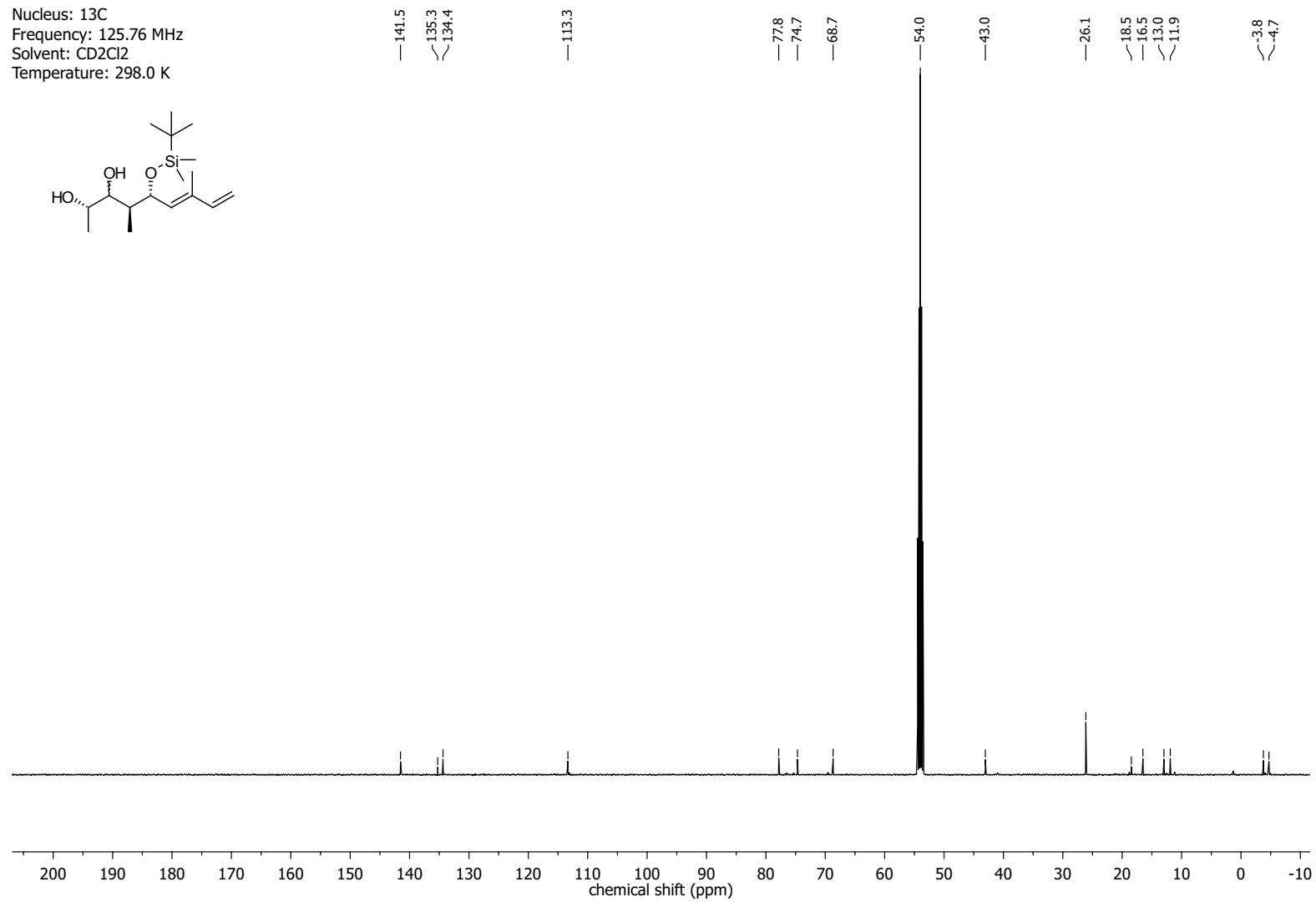
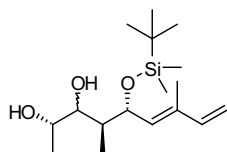


NMR-Spectra for Compound 268

Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

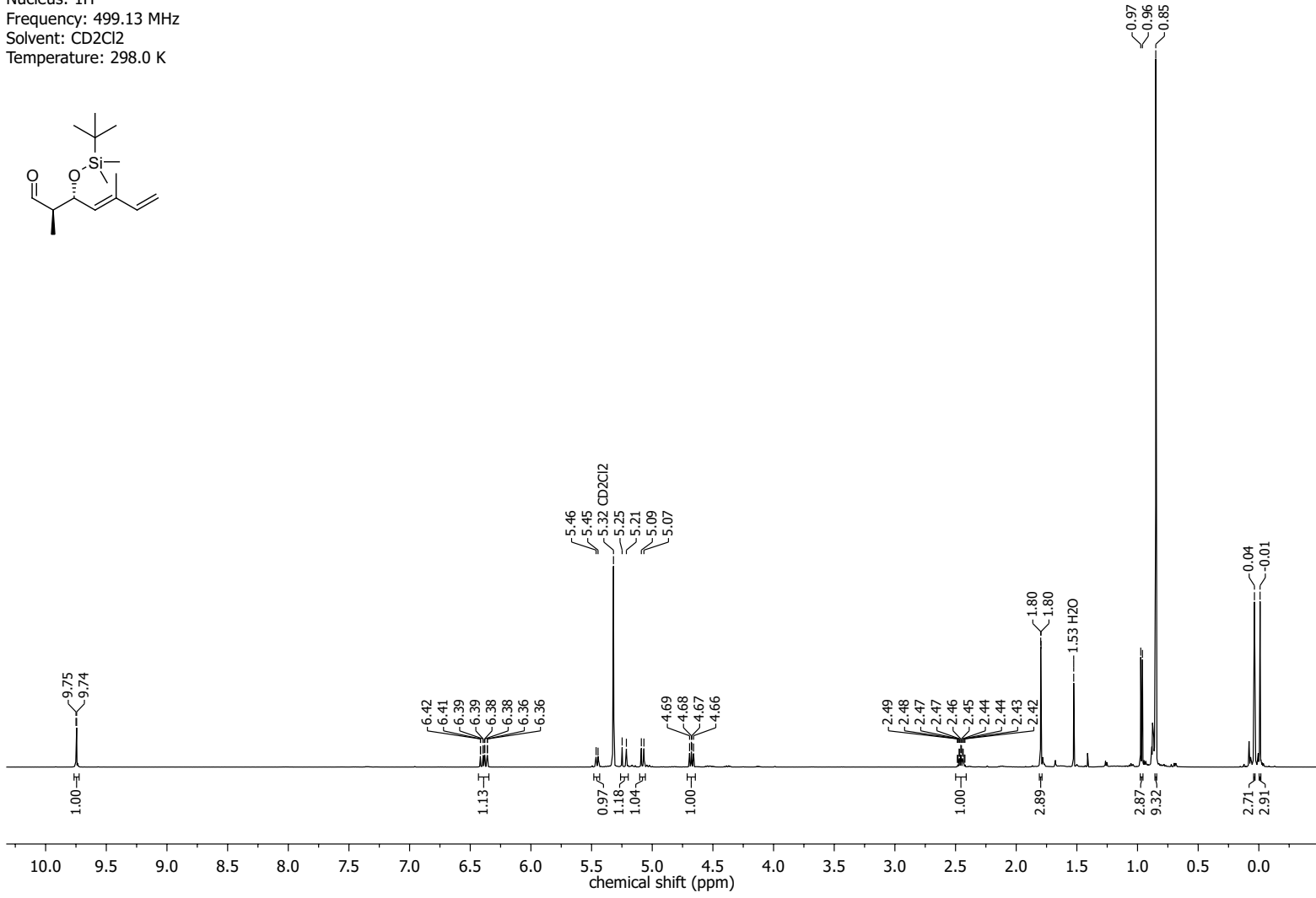
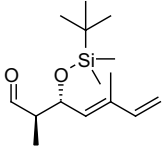


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

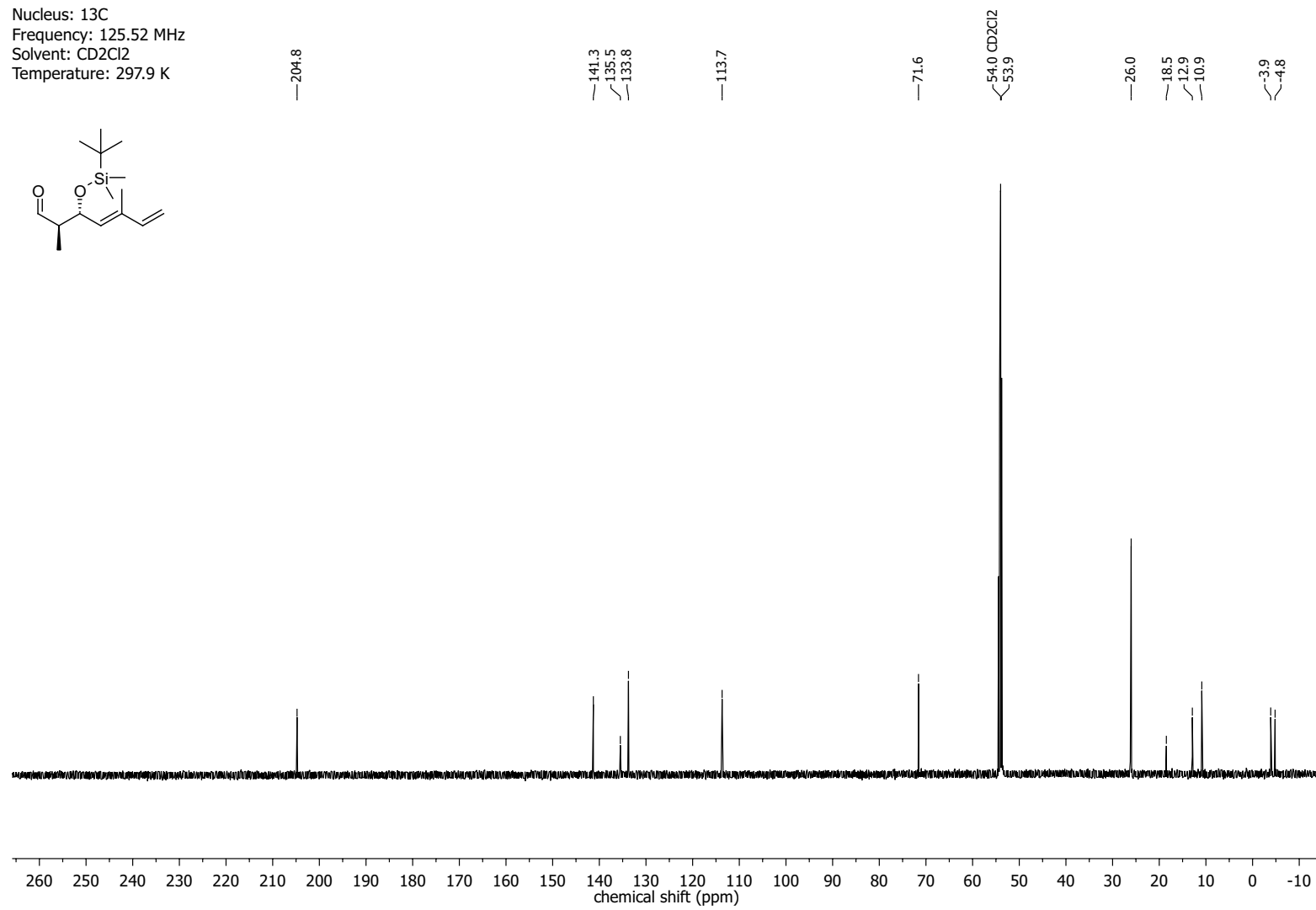
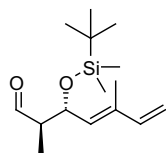


NMR-Spectra for Compound 143

Nucleus: 1H
 Frequency: 499.13 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K

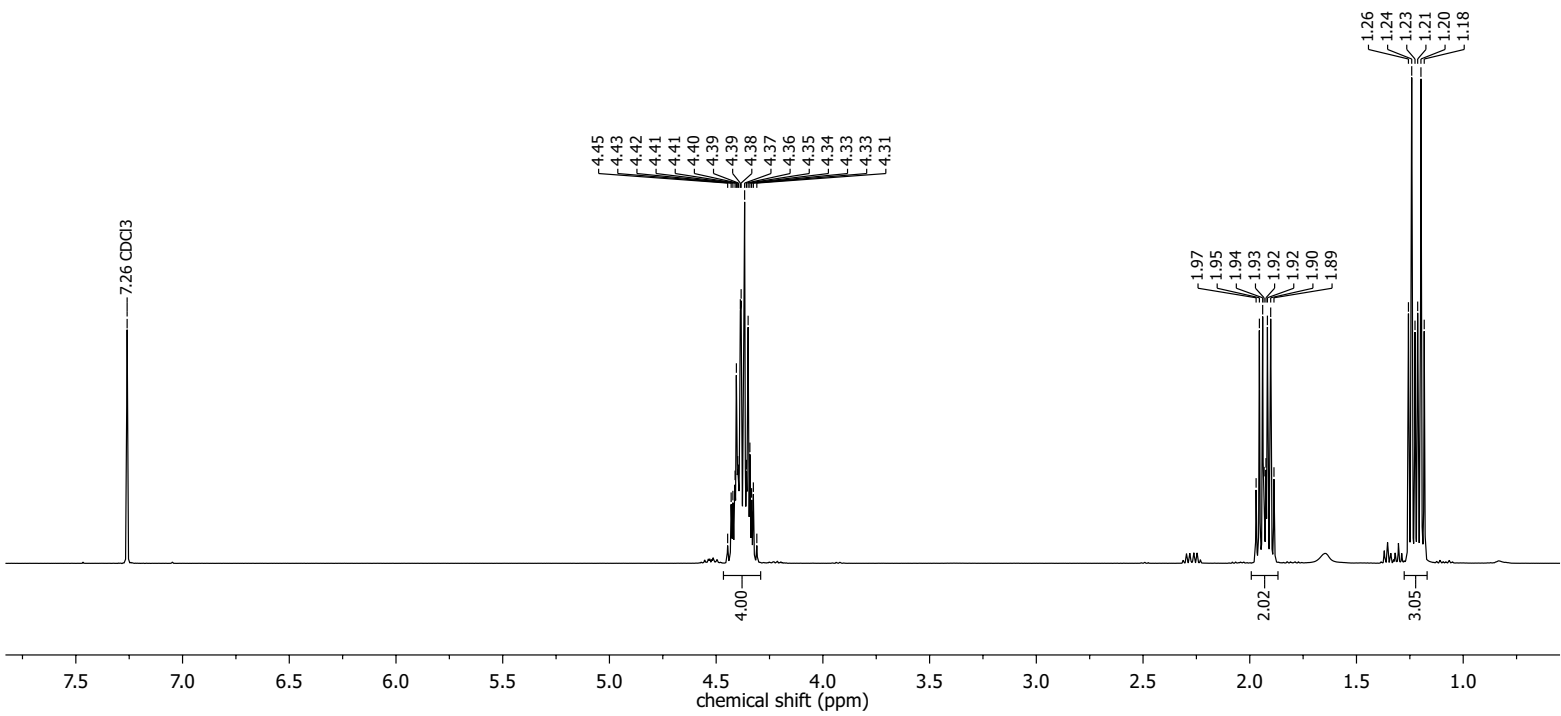
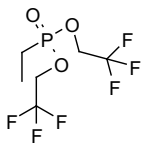


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 297.9 K

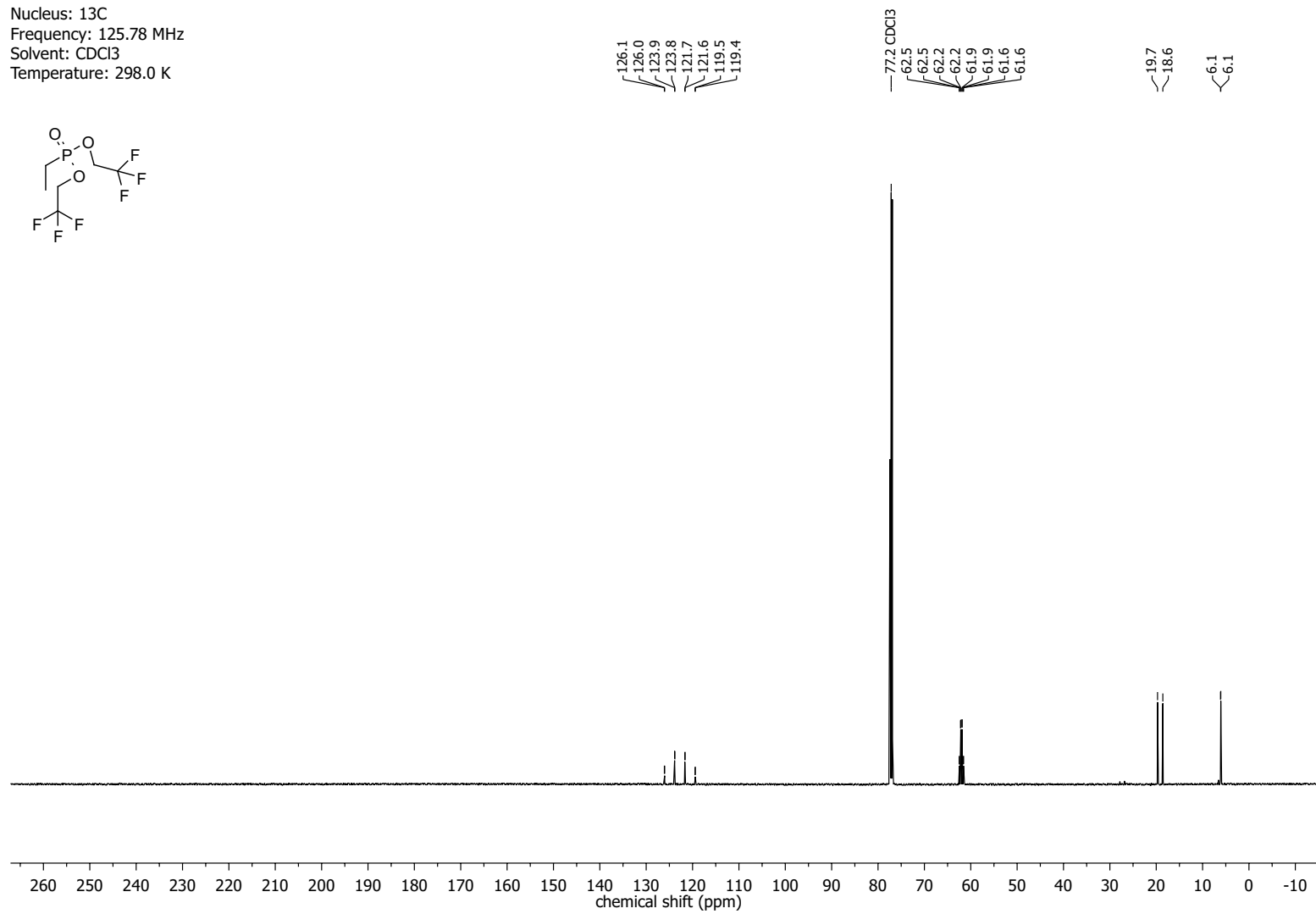
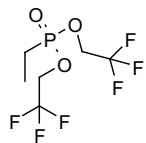


NMR-Spectra for Compound 269

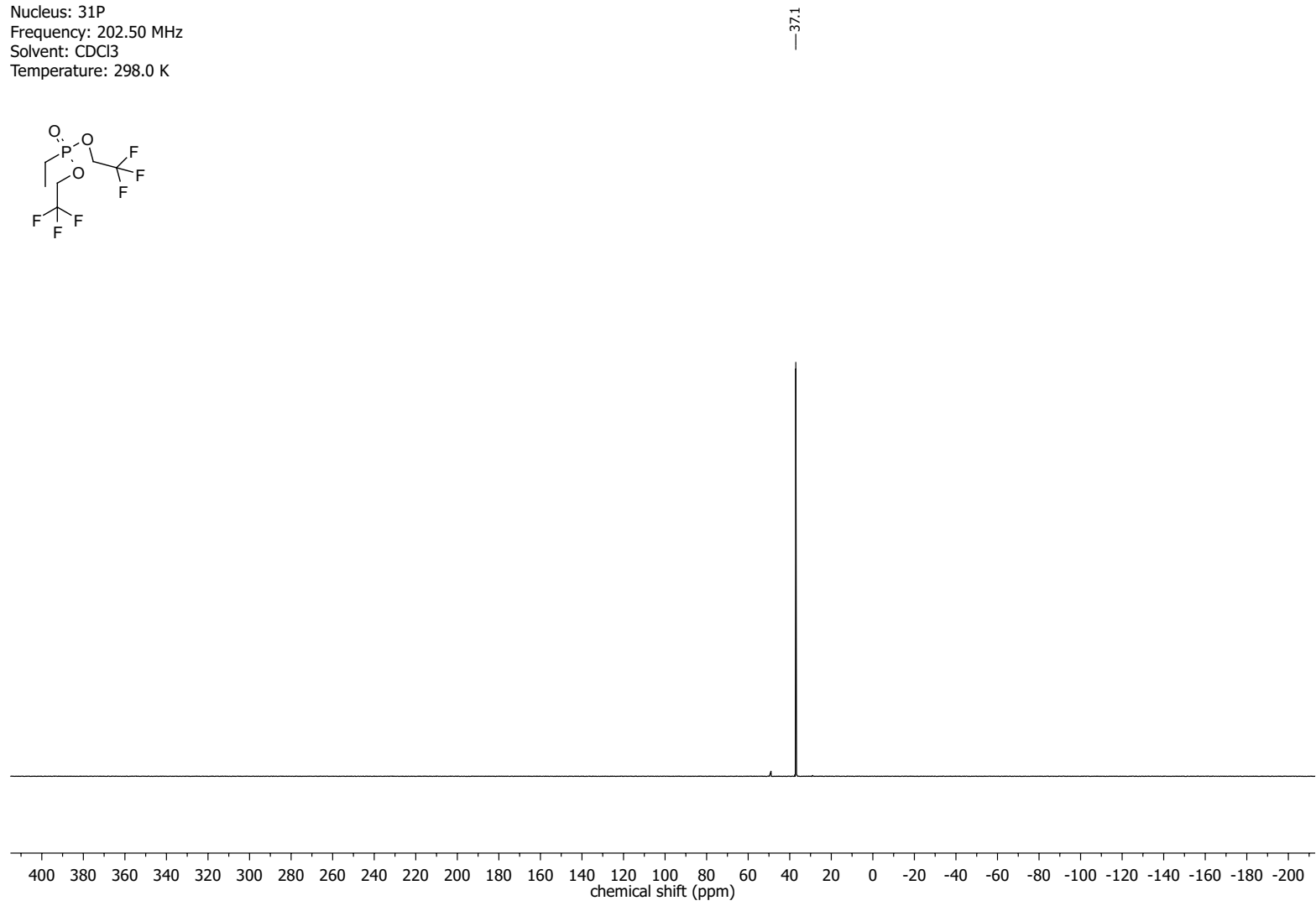
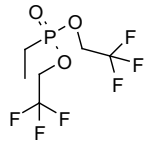
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

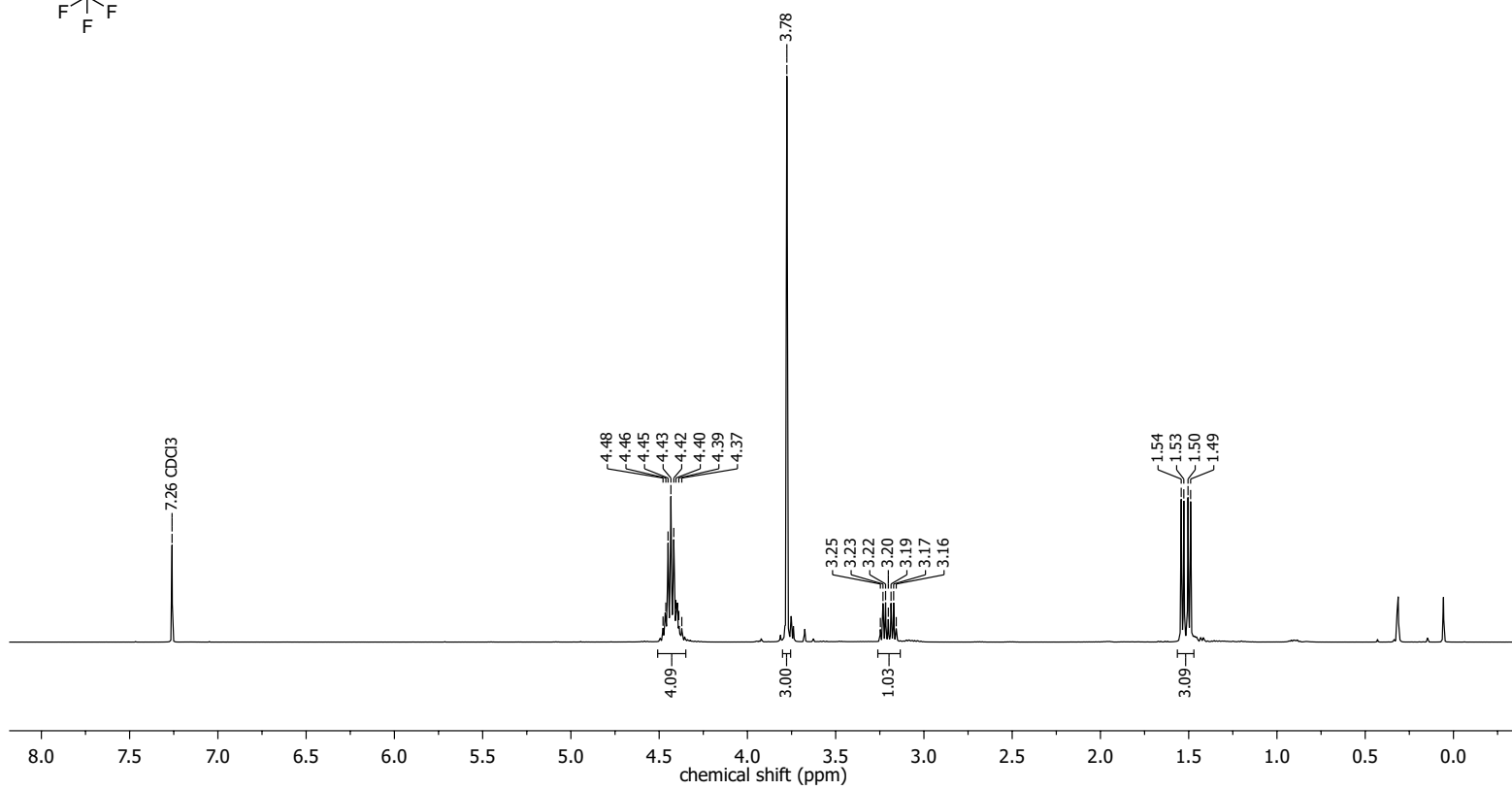
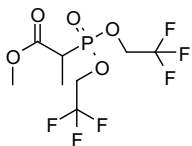


Nucleus: 31P
Frequency: 202.50 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

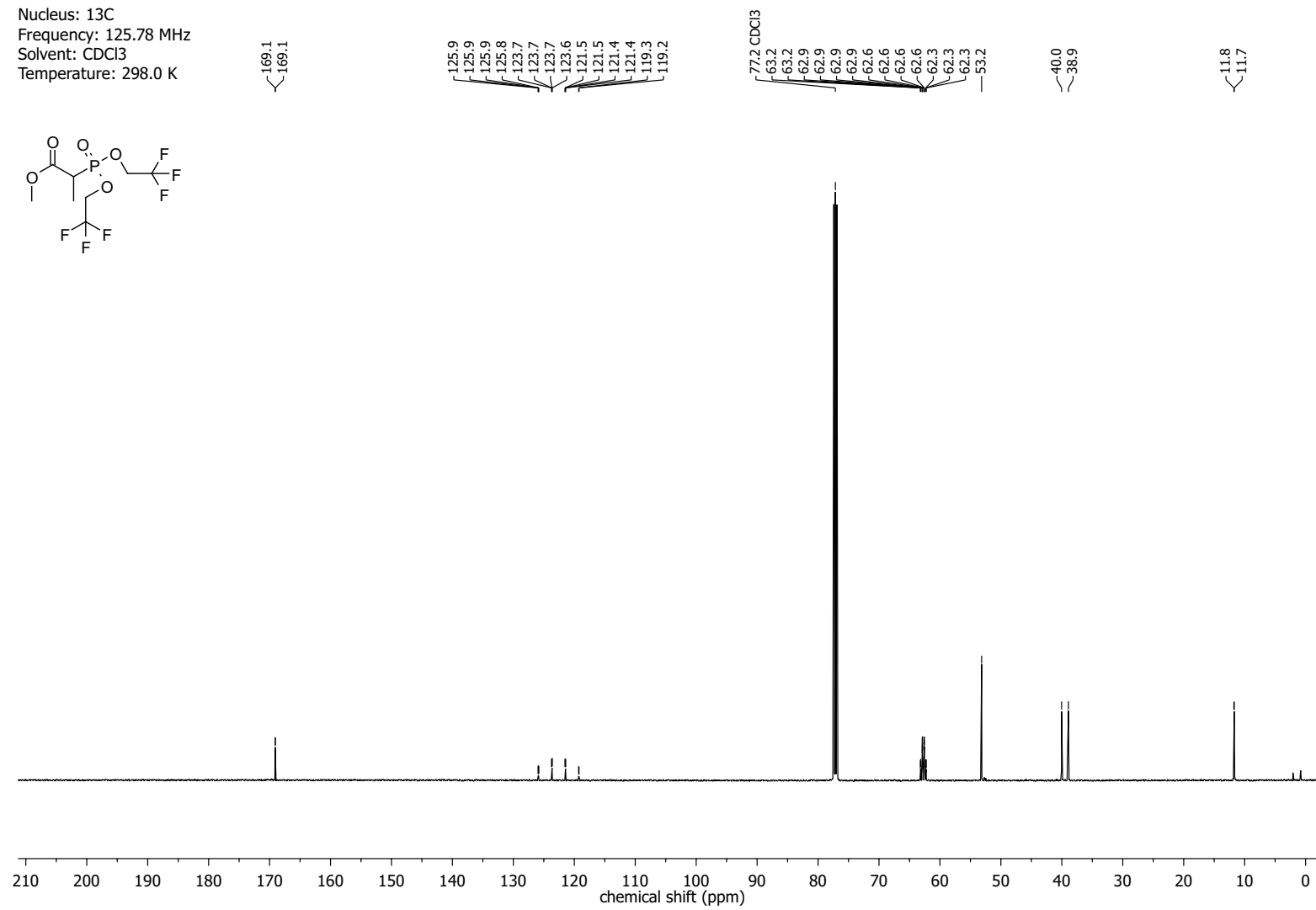
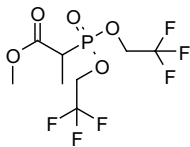


NMR-Spectra for Compound 25

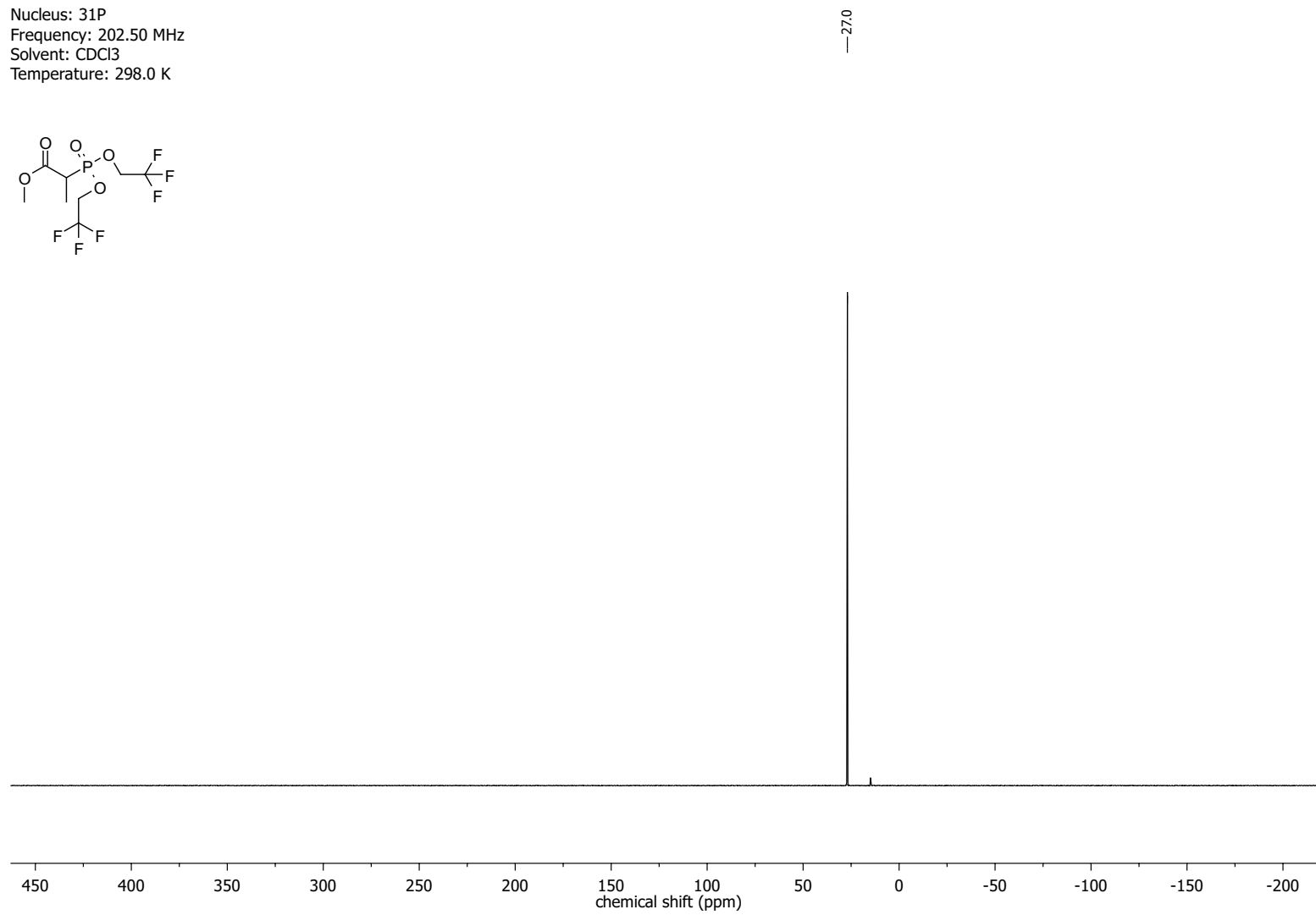
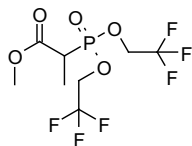
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

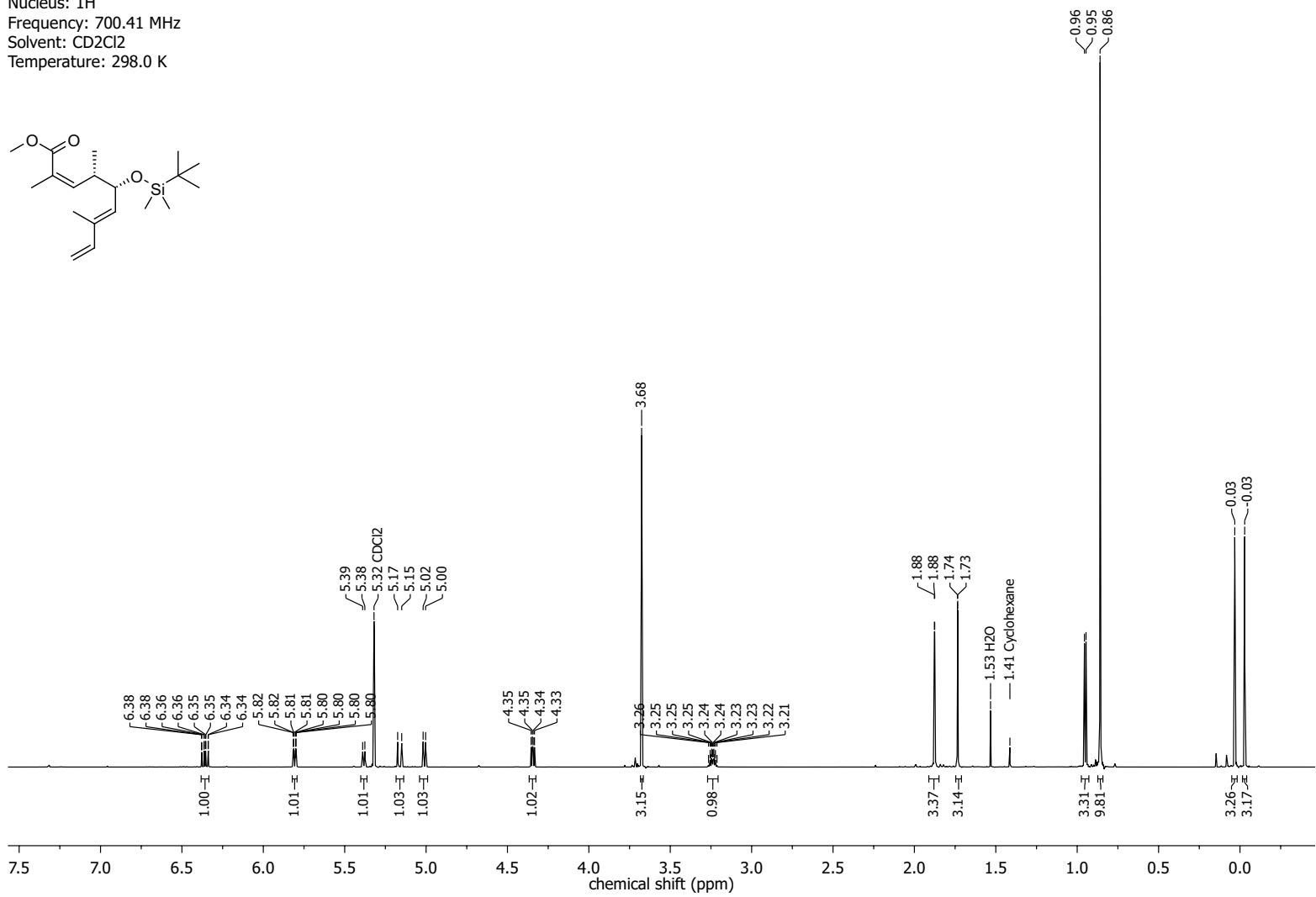
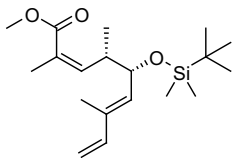


Nucleus: 31P
Frequency: 202.50 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

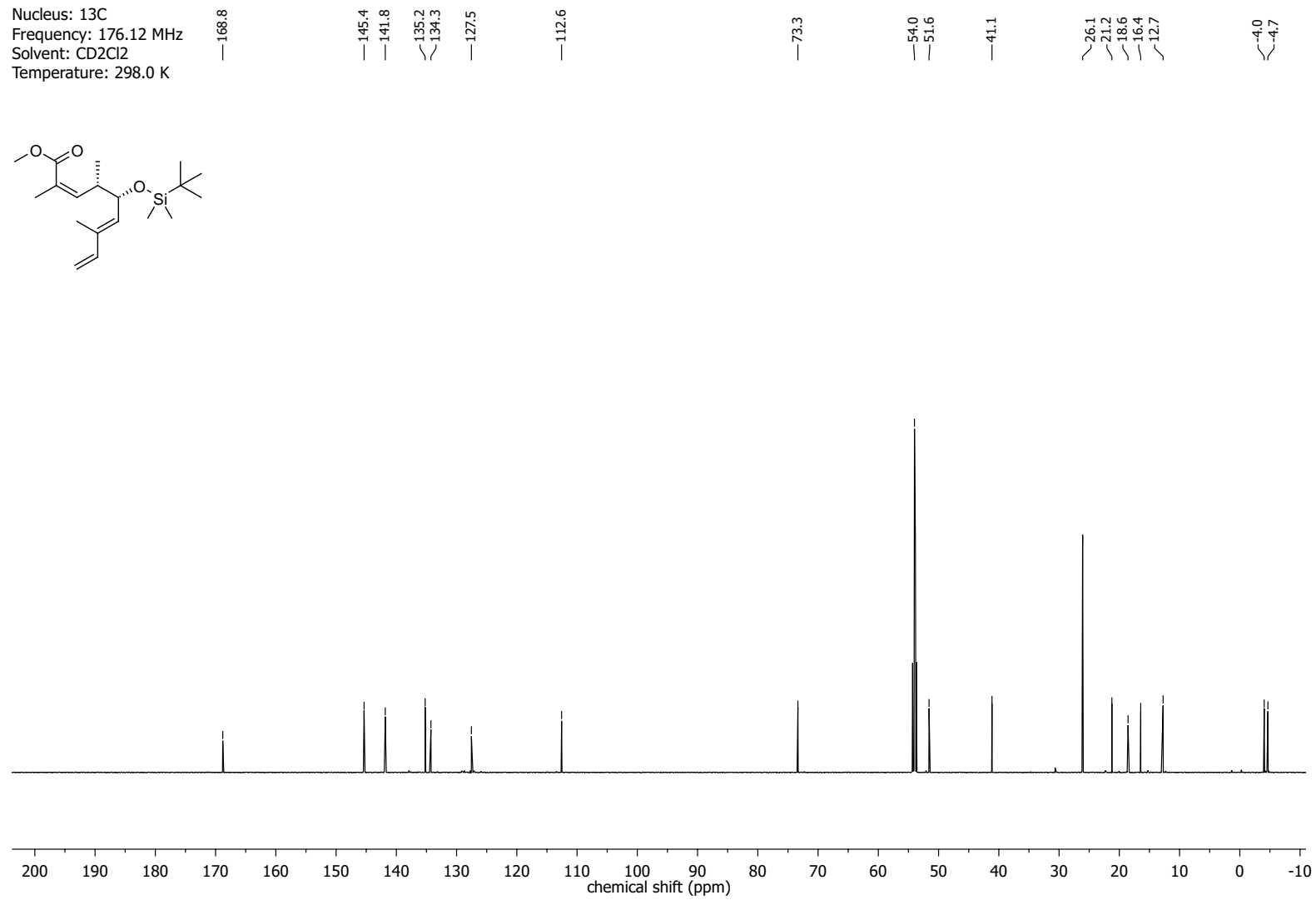
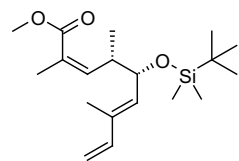


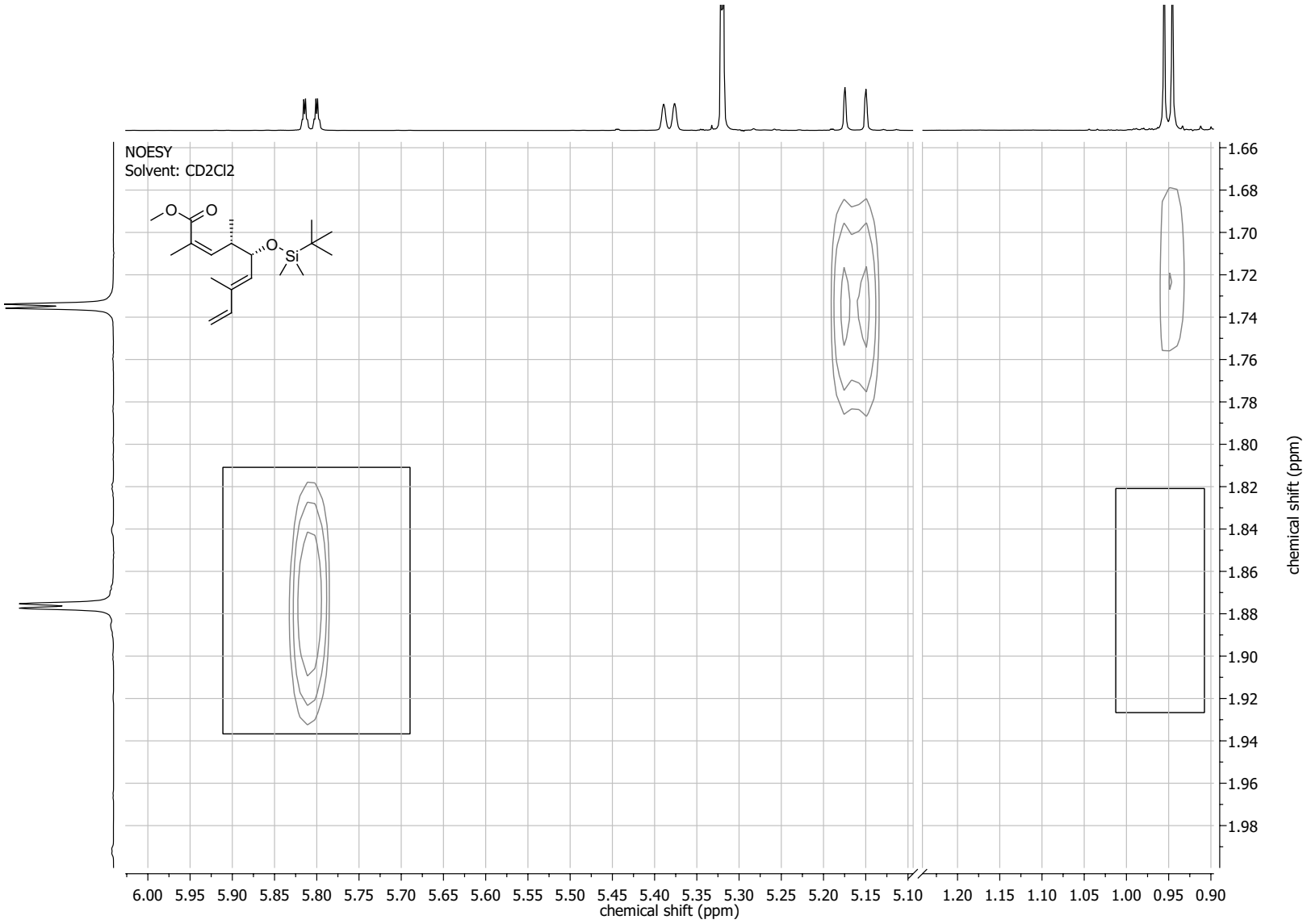
NMR-Spectra for Compound 145

Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



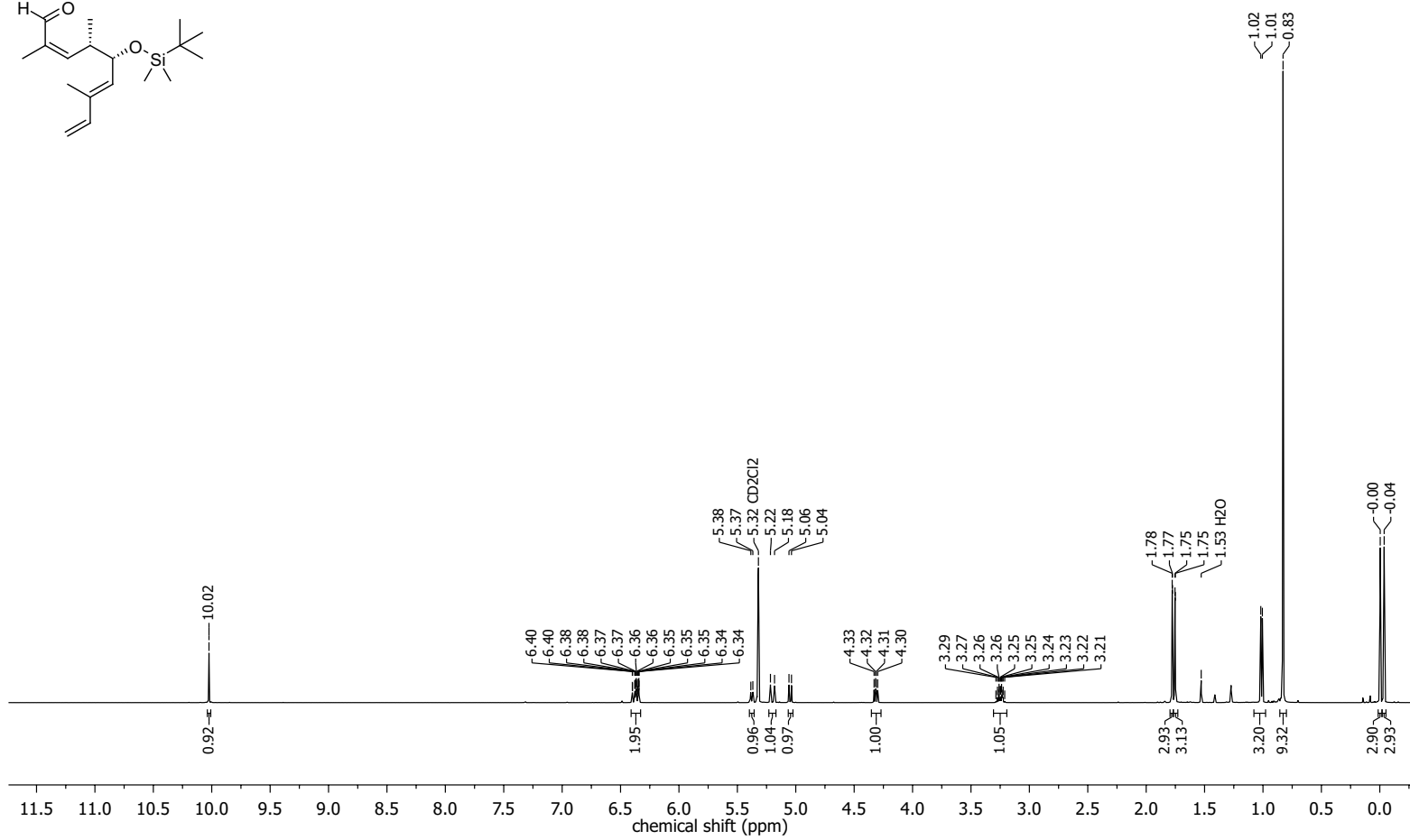
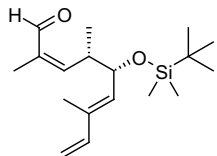
Nucleus: ¹³C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K



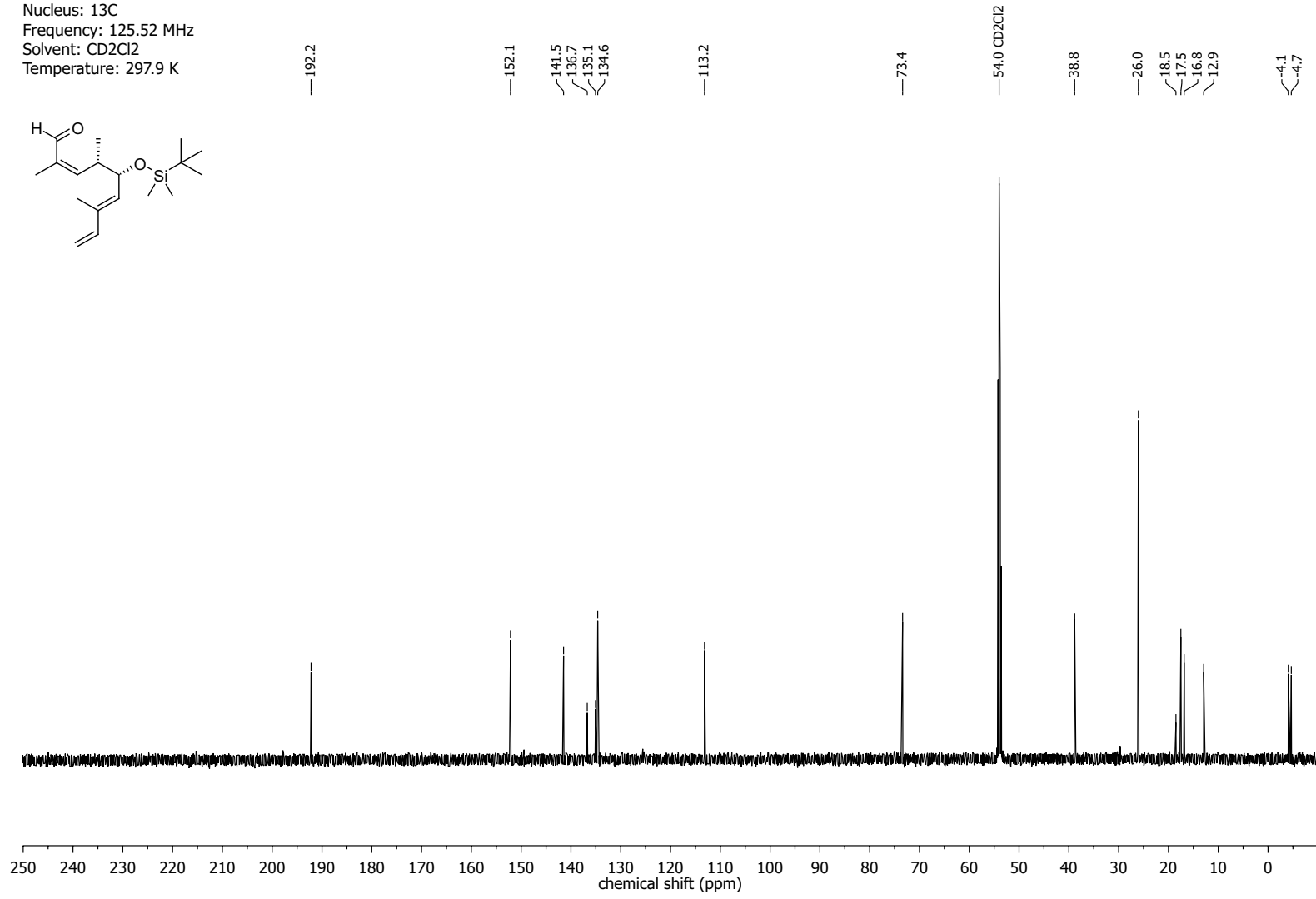
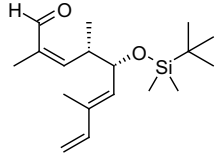


NMR-Spectra for Compound 147

Nucleus: ^1H
 Frequency: 499.13 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

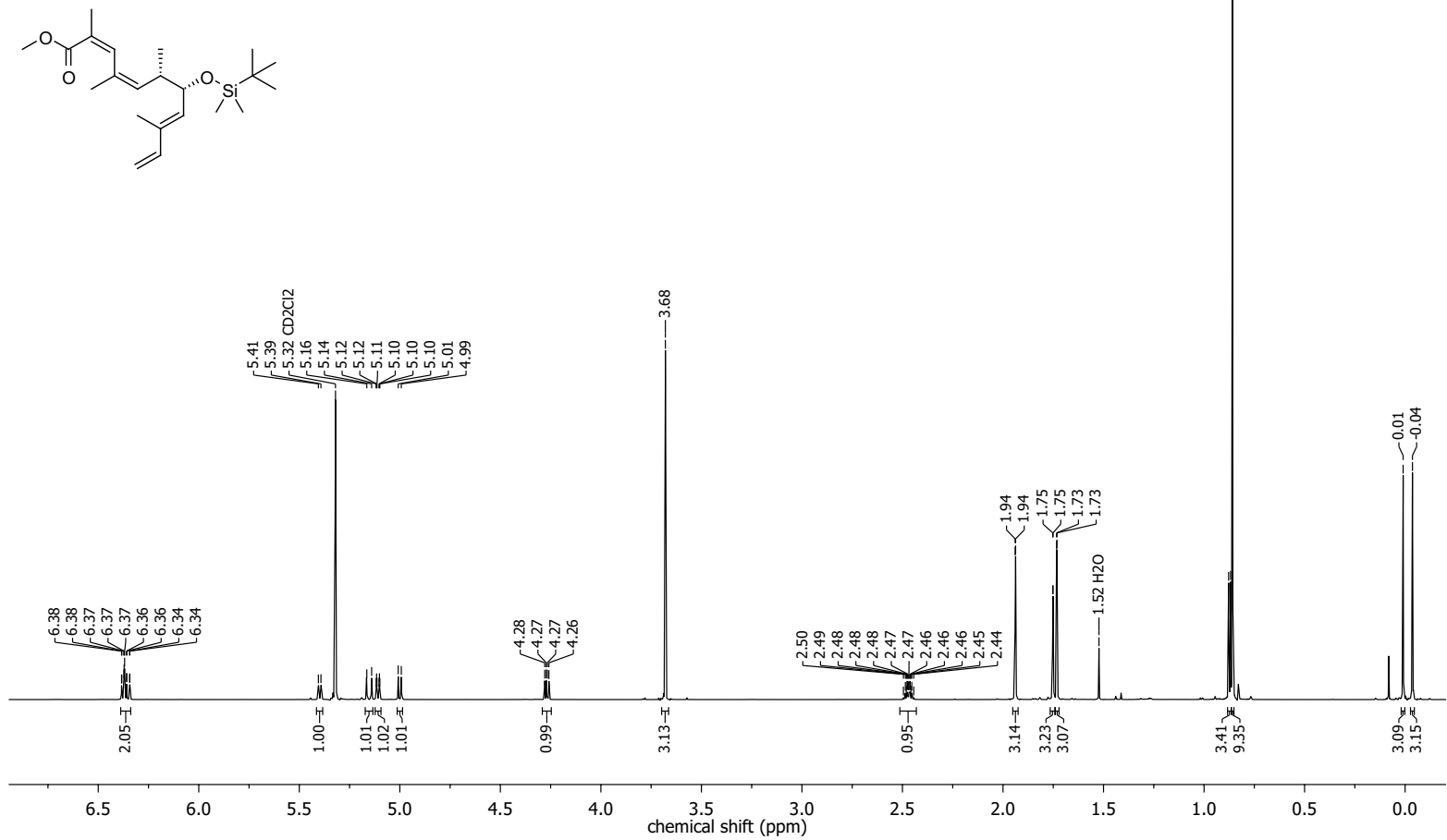


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 297.9 K

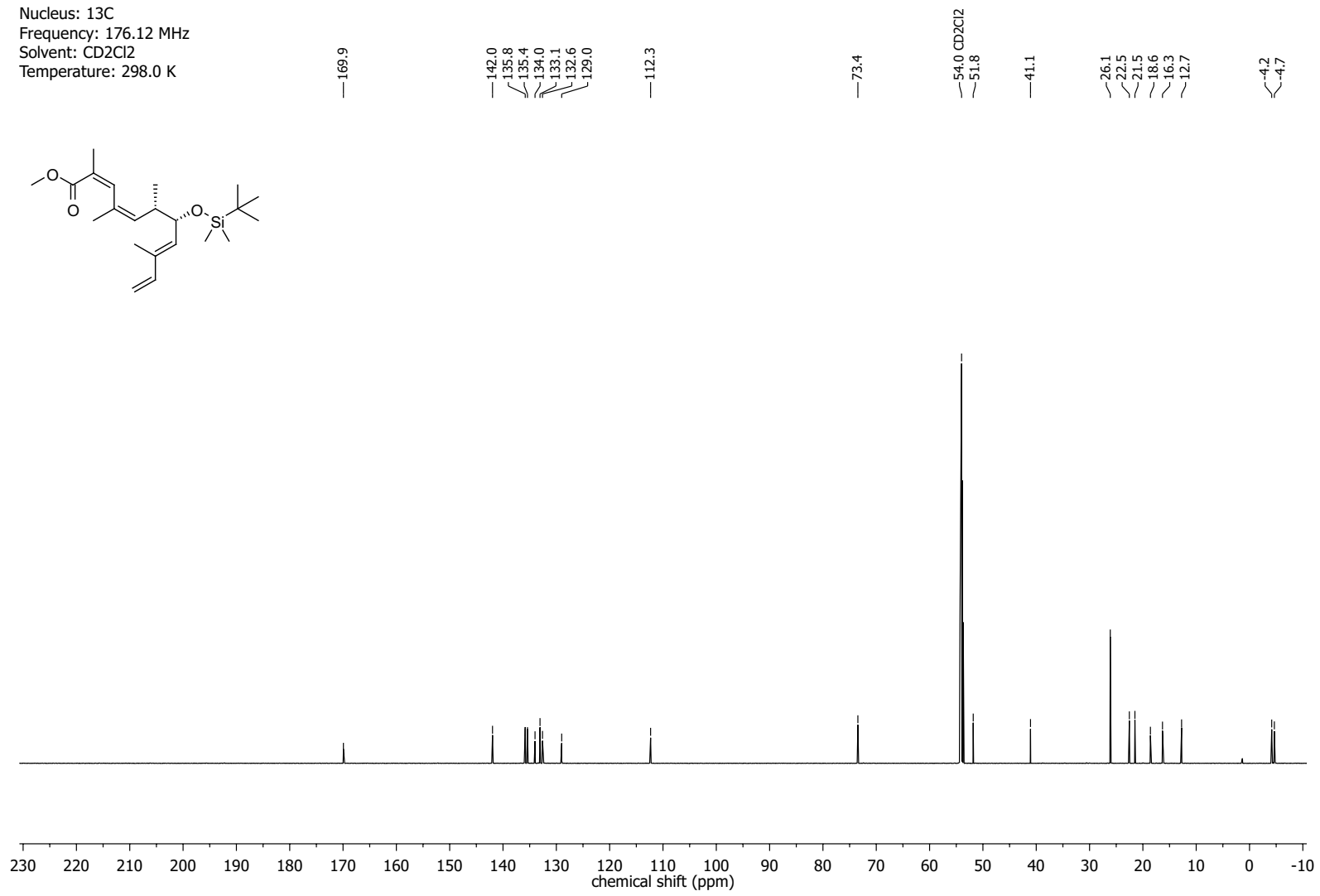
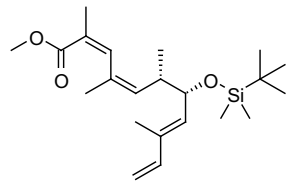


NMR-Spectra for Compound 149

Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

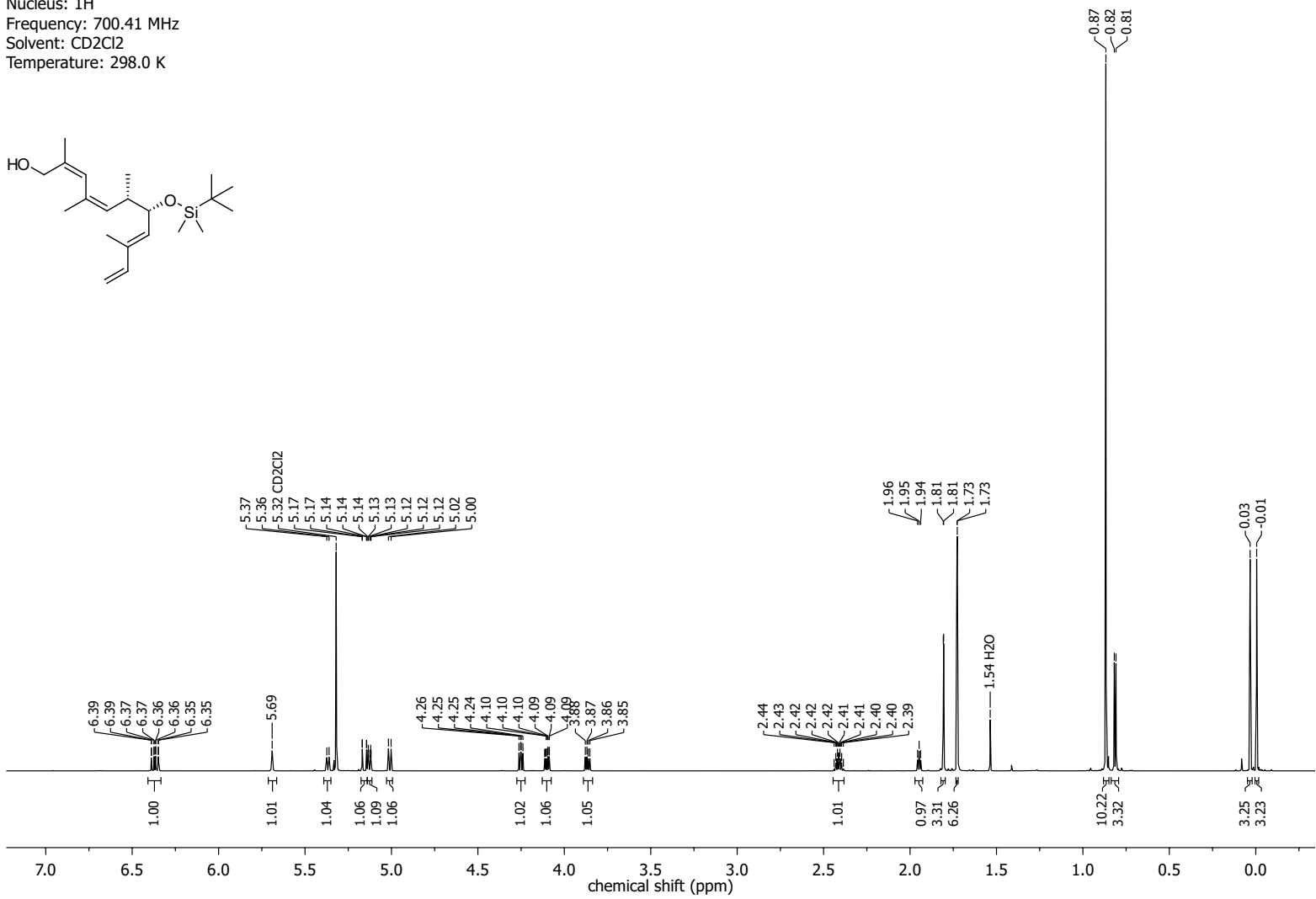
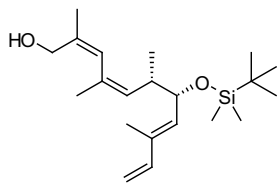


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

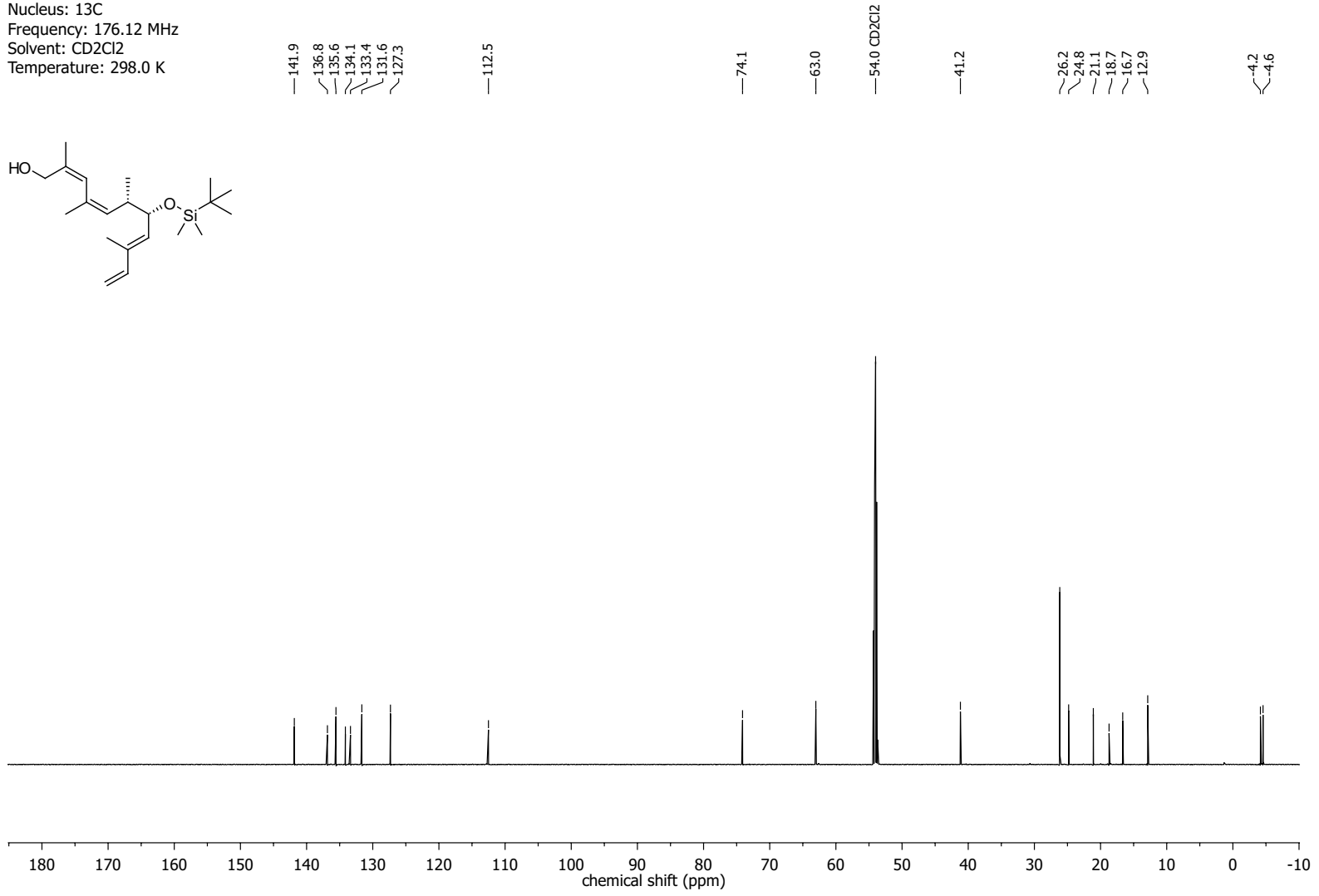
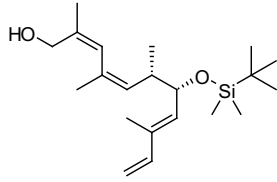


NMR-Spectra for Compound 271

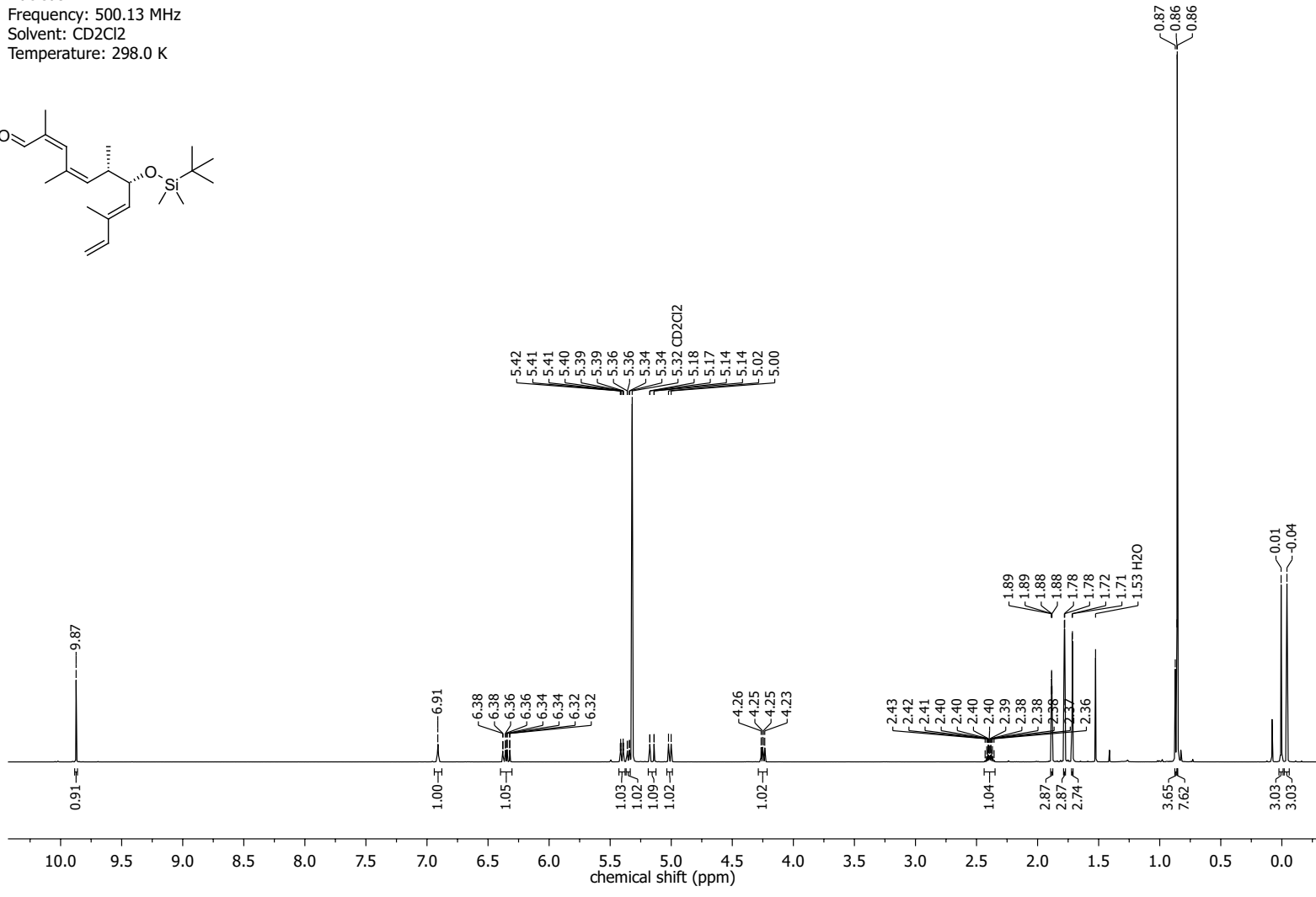
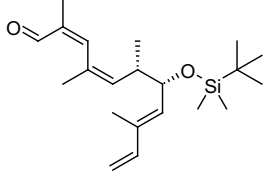
Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

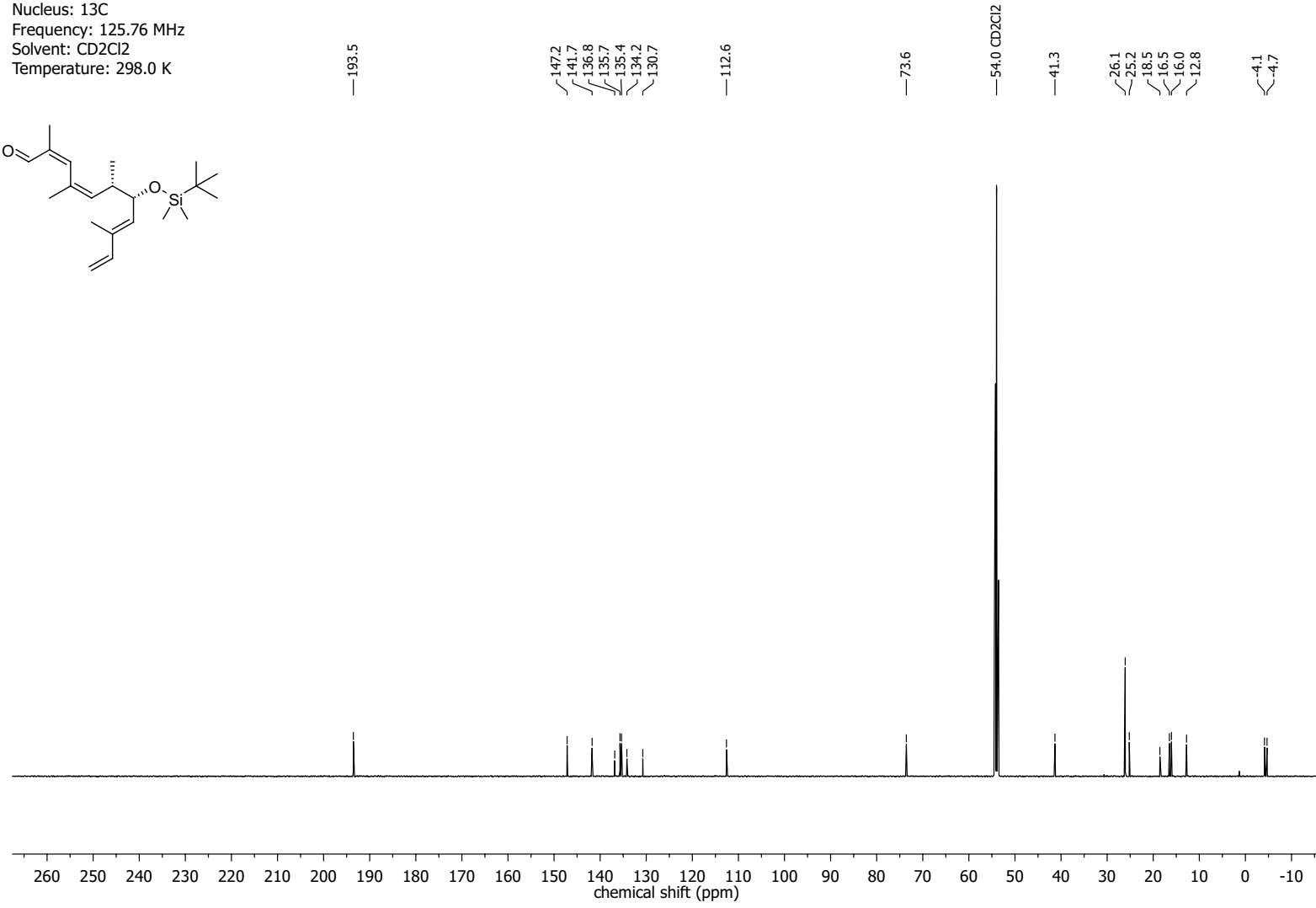
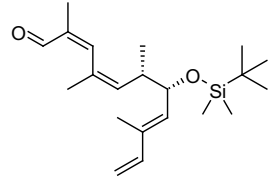


Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

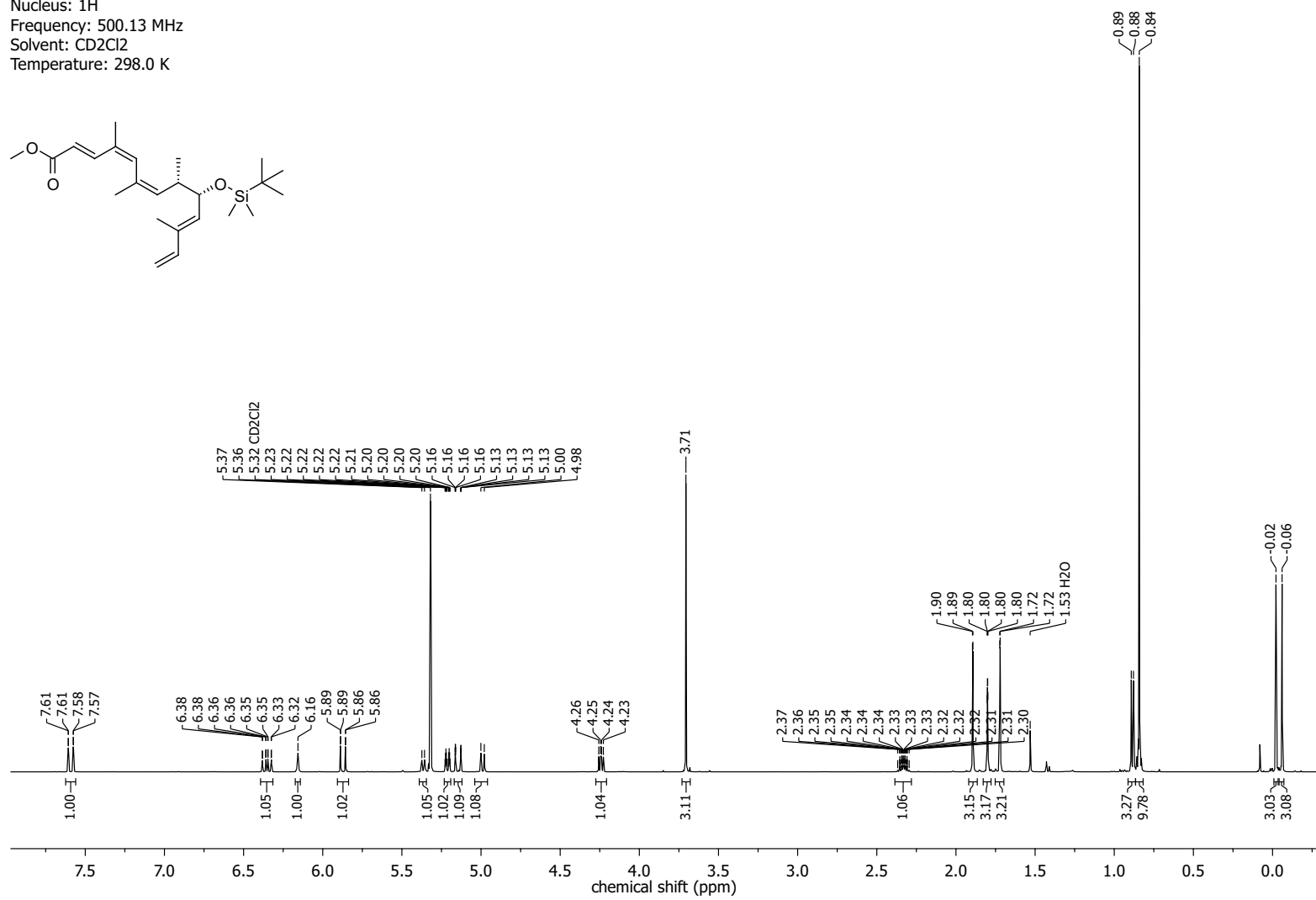
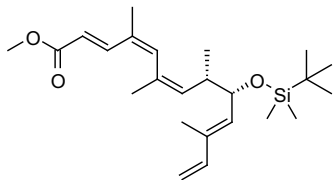


NMR-Spectra for Compound 151

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.76 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

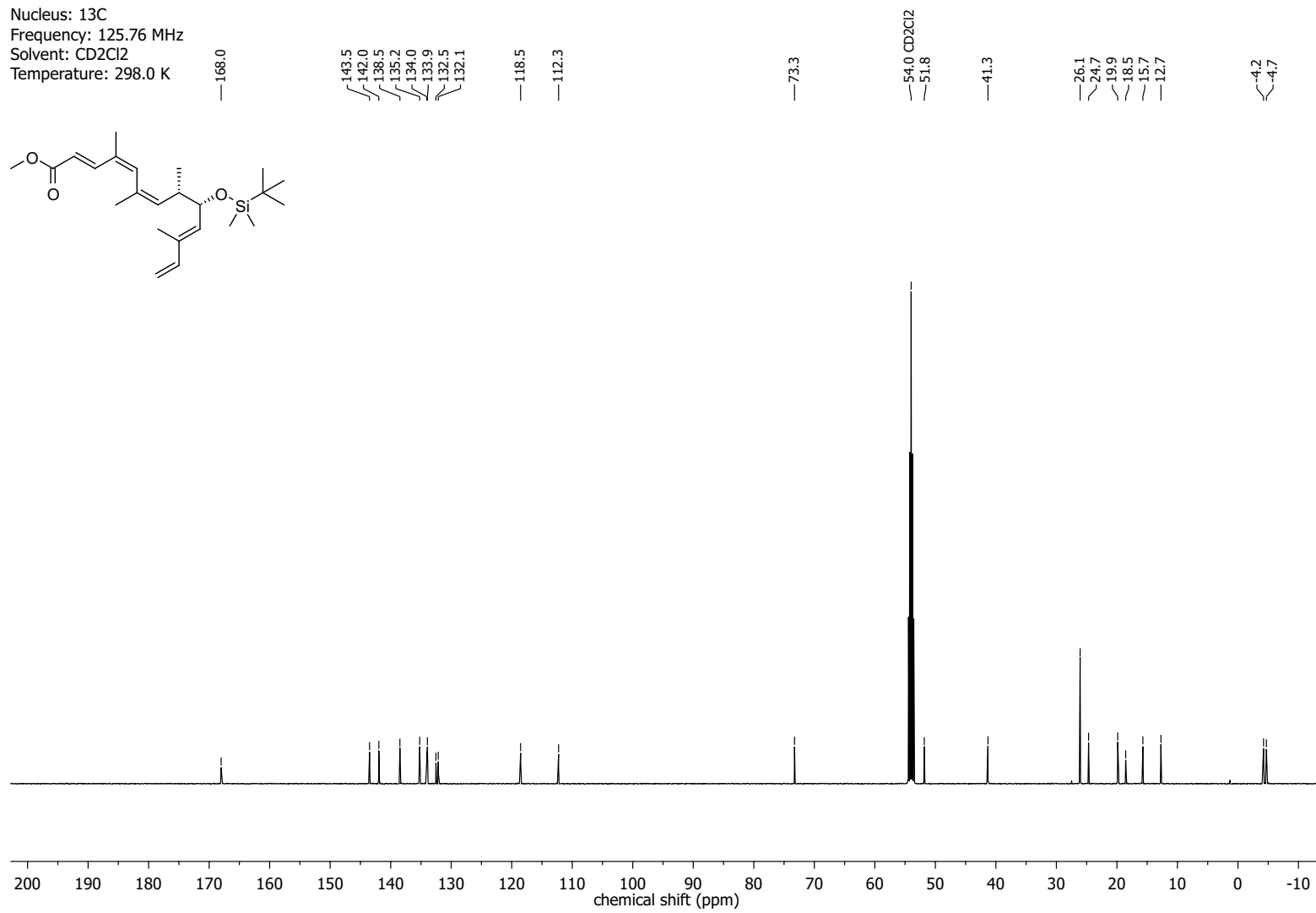
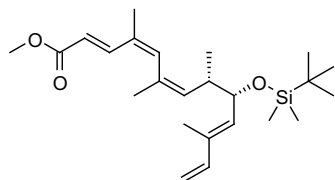


Nucleus: ¹H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: CD₂Cl₂
 Temperature: 298.0 K



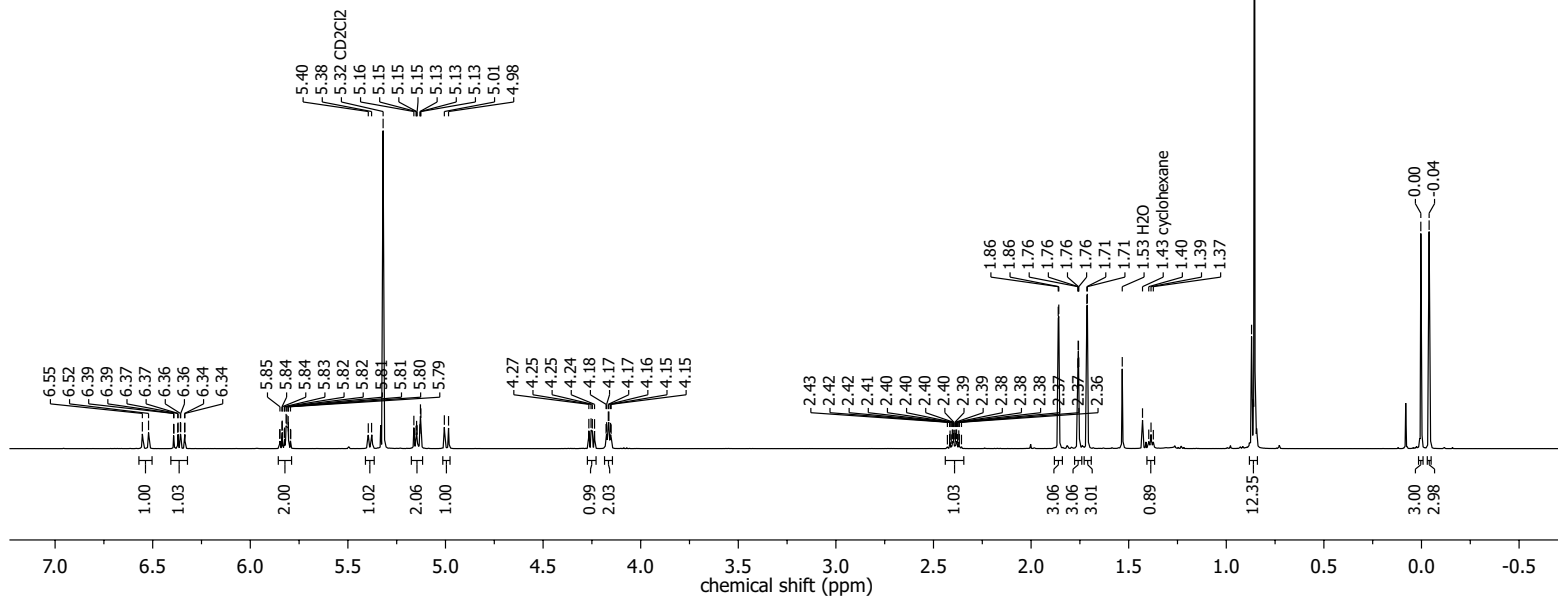
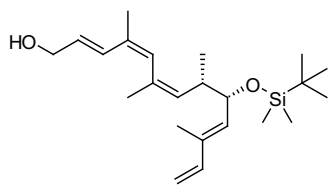
NMR Spectra for Compound 153

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

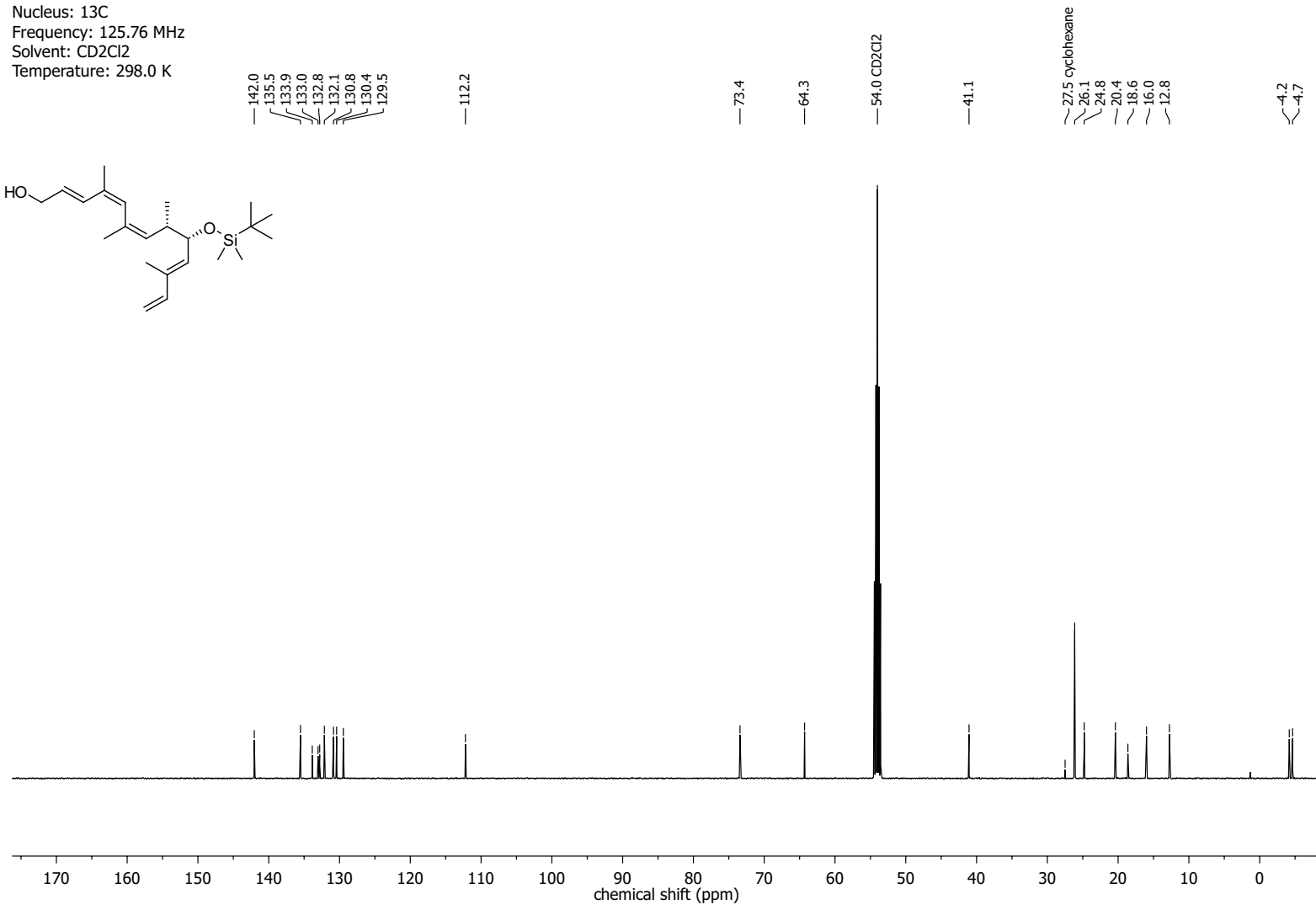
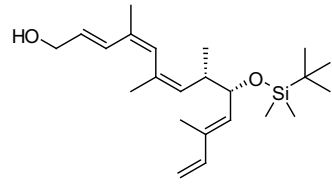


NMR-Spectra for Compound 272

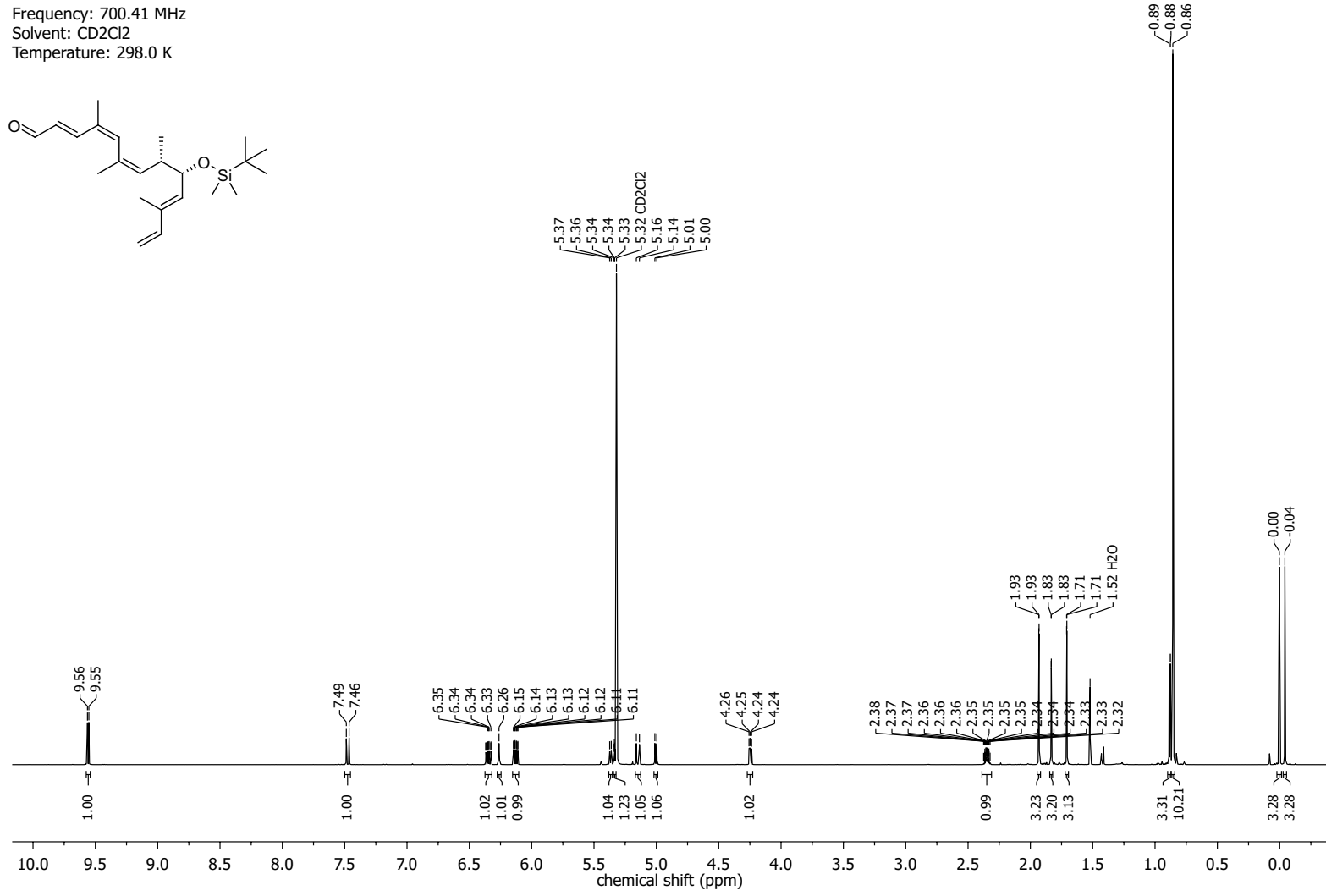
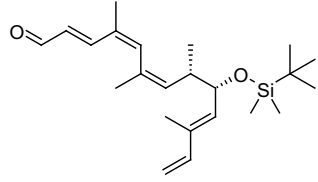
Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.76 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

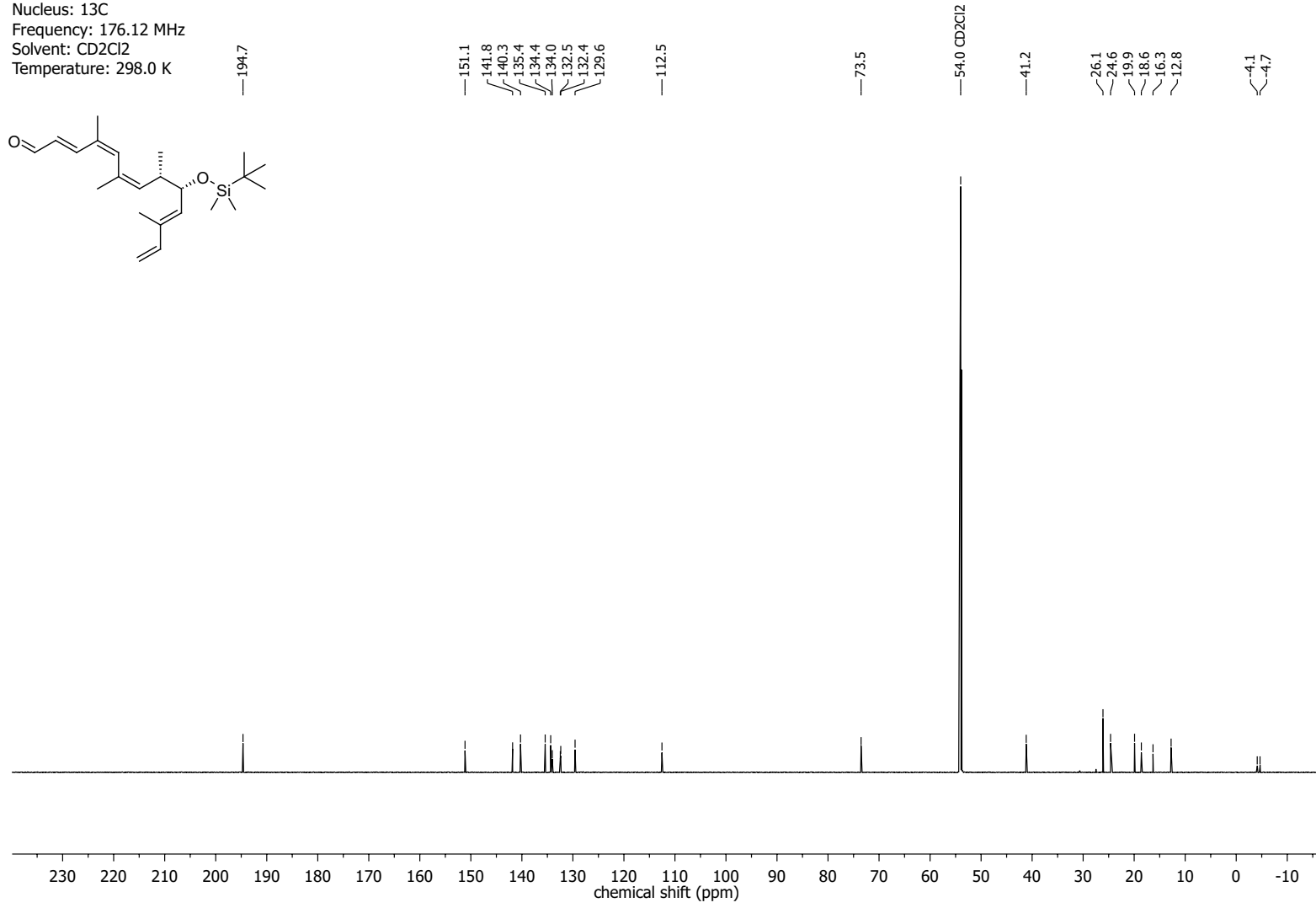
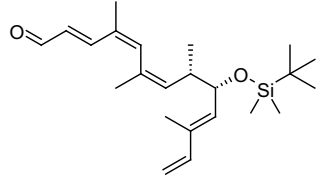


Nucleus: ¹H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K

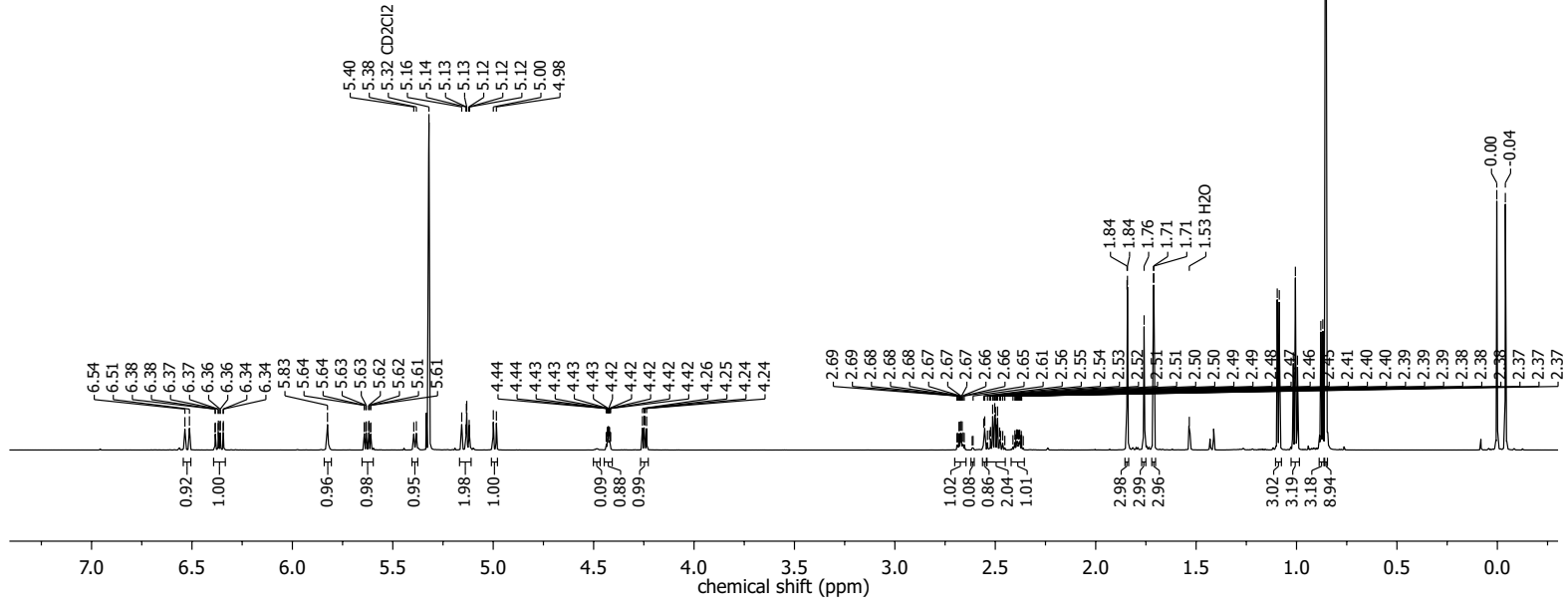
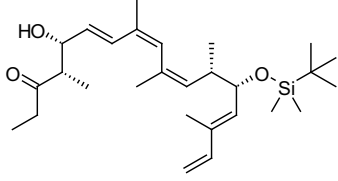


NMR-Spectra for Compound 111

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

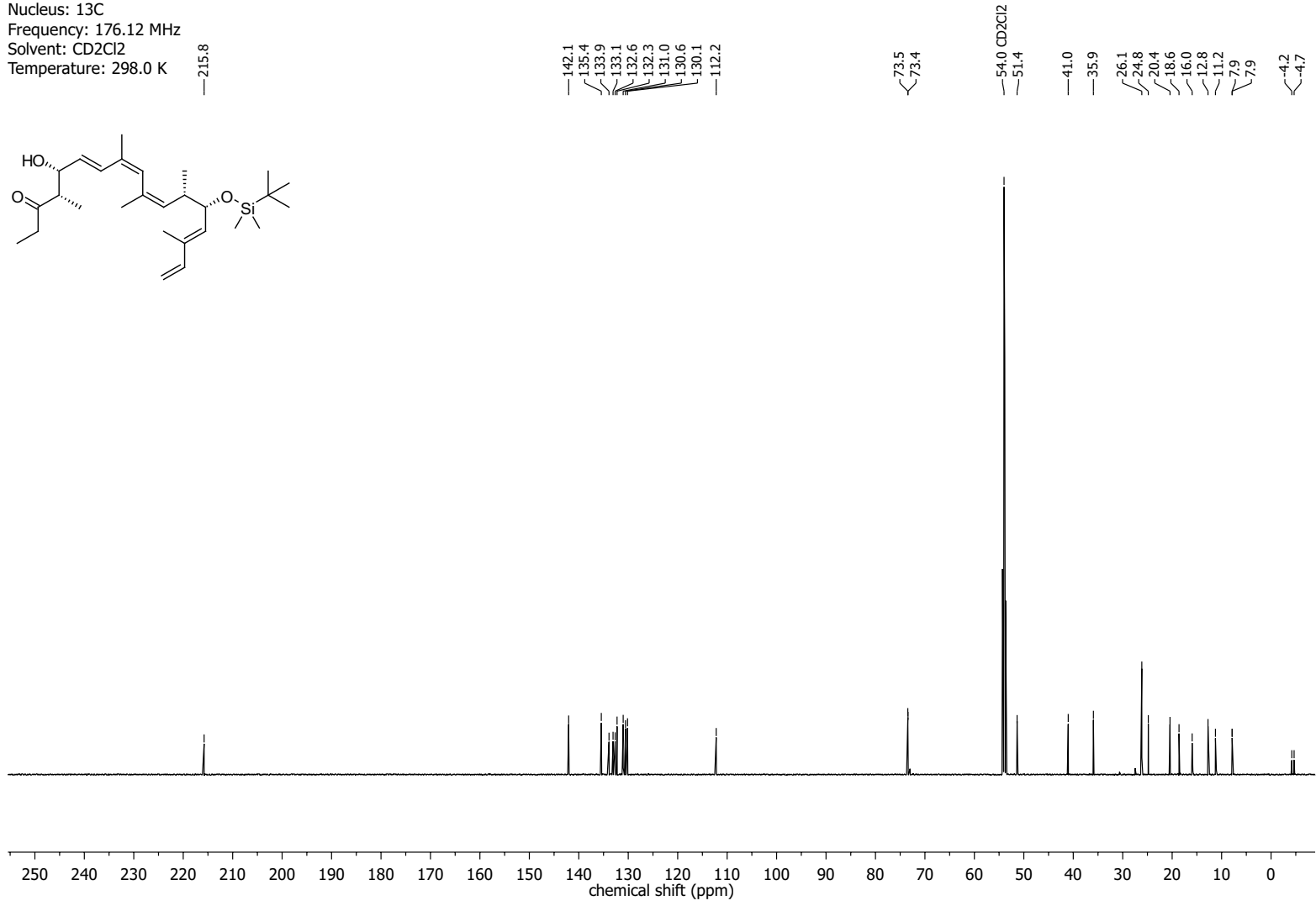
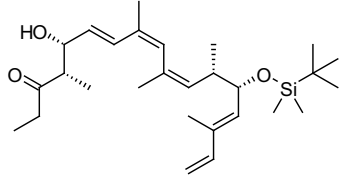


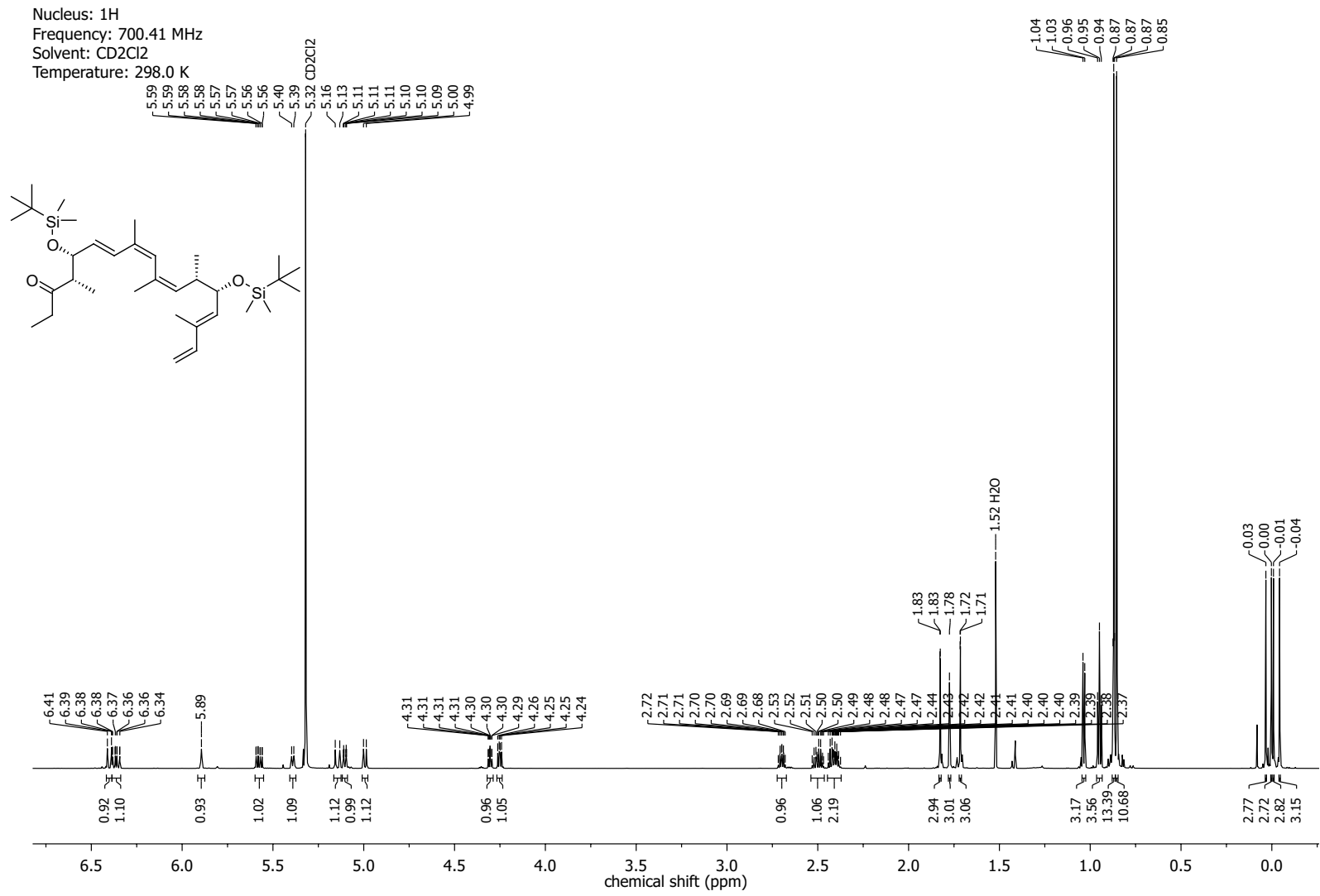
Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



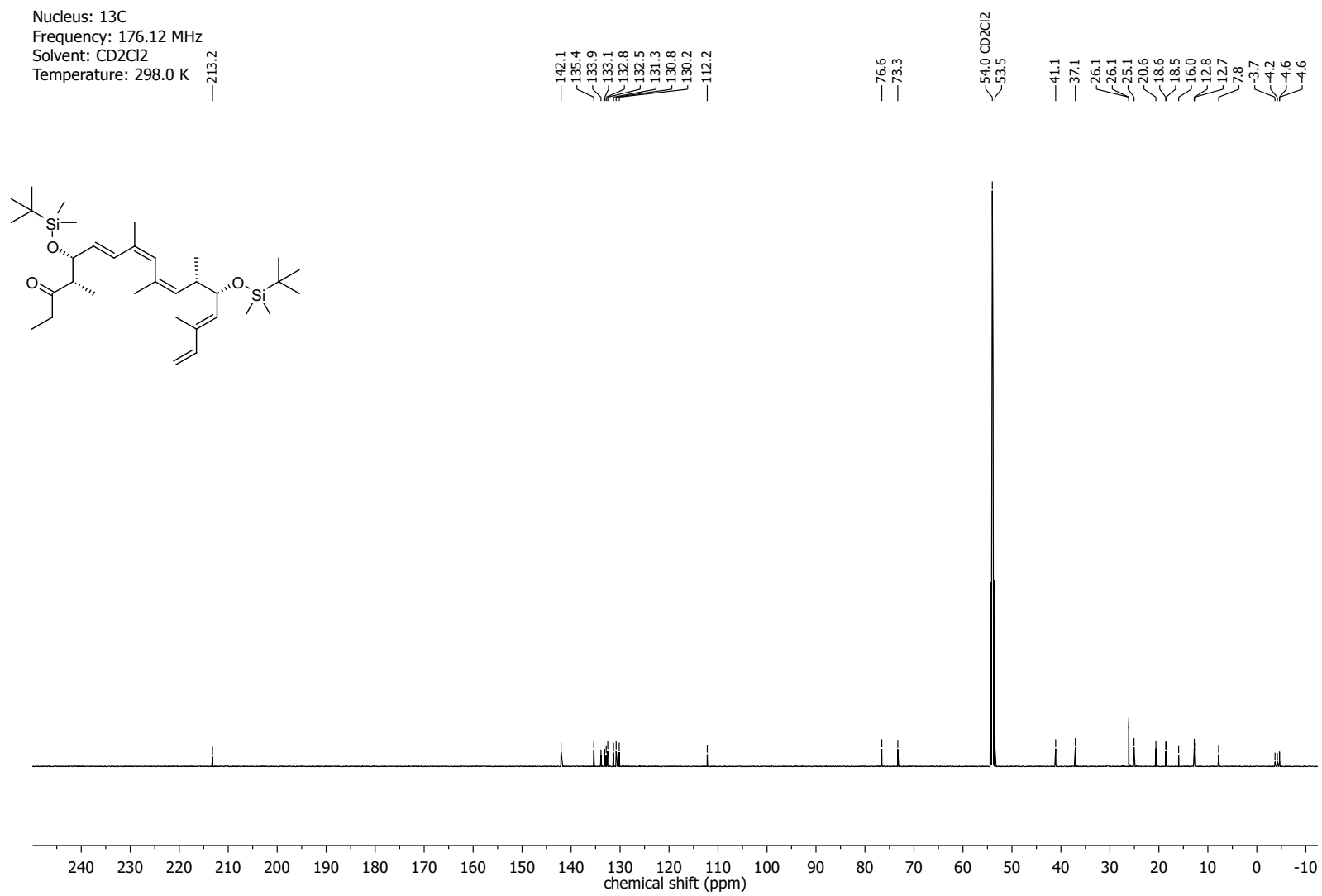
NMR-Spectra for Compound 164

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

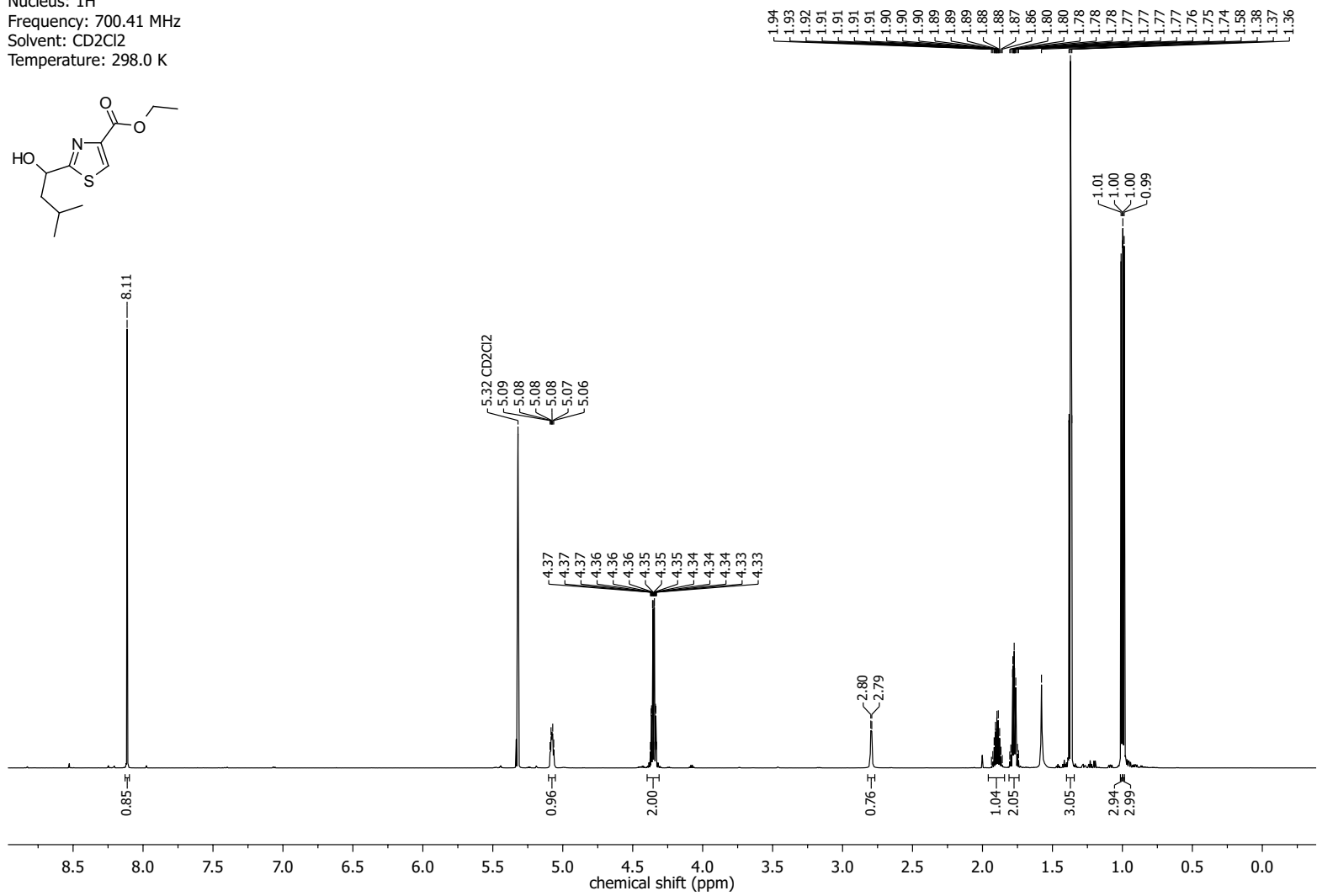
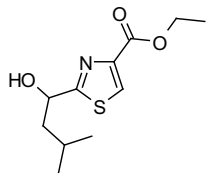




NMR-Spectra for Compound 166

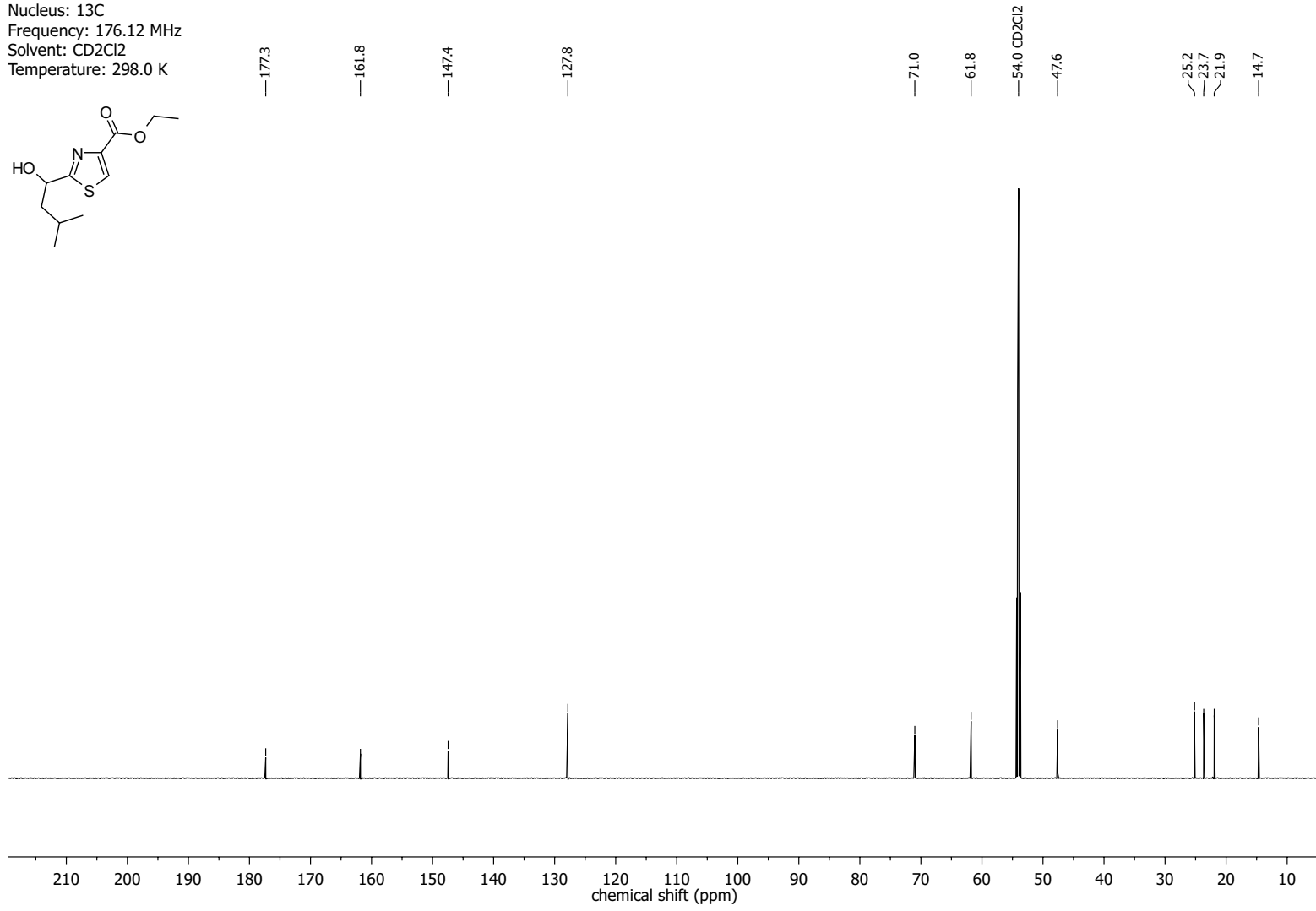
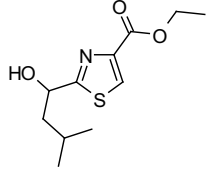


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

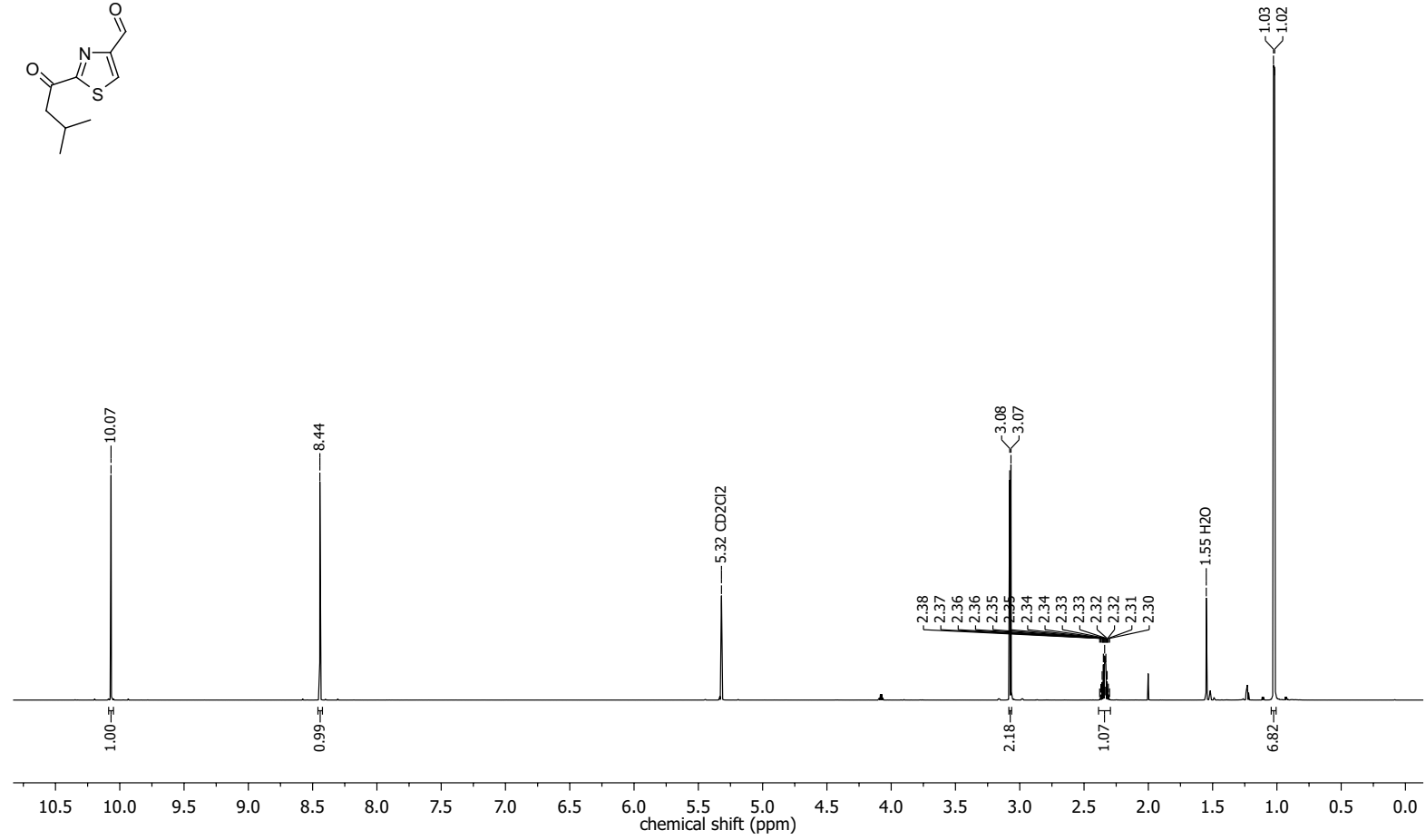
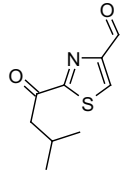


NMR-Spectra for Compound 88

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

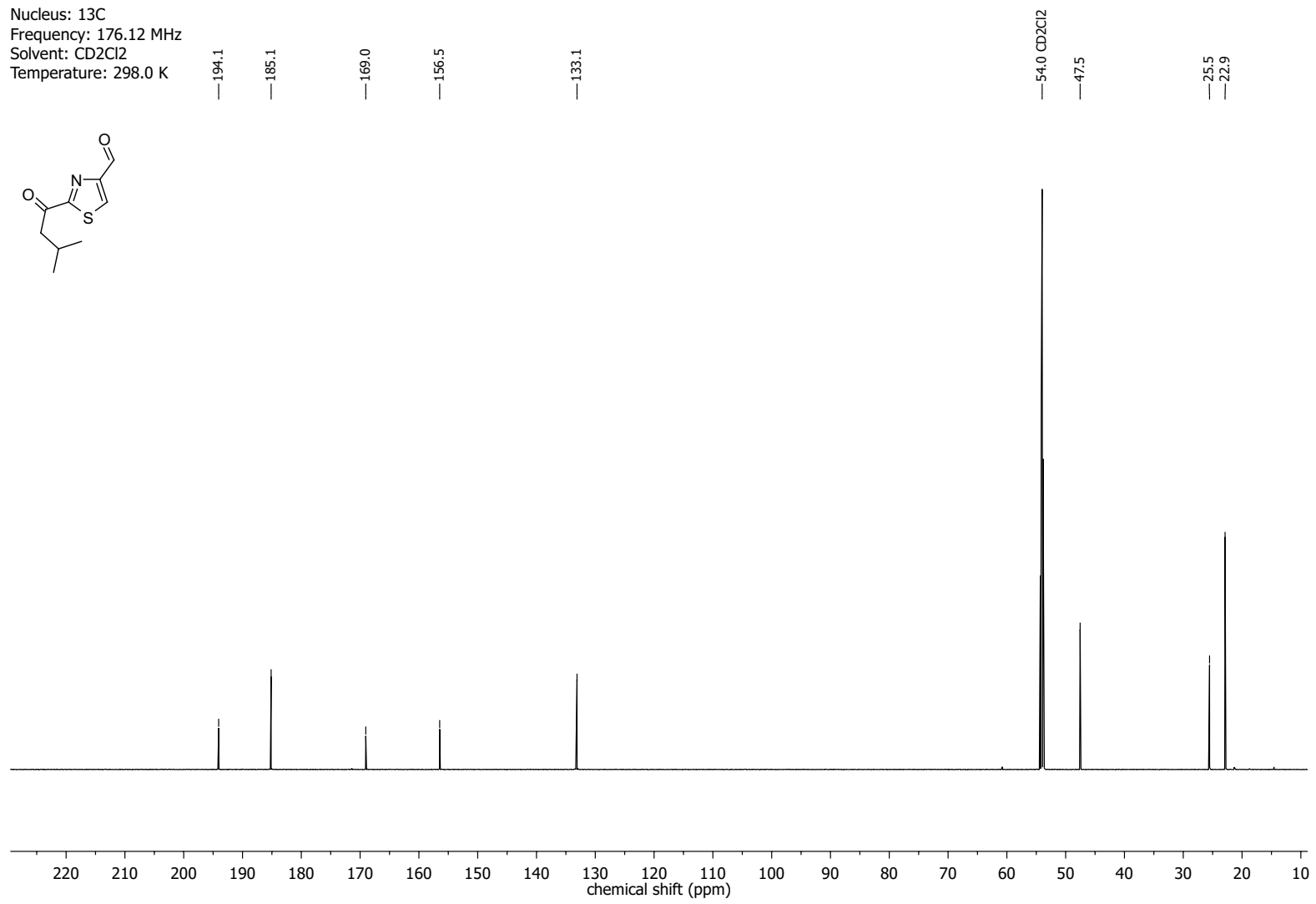
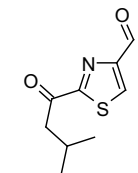


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

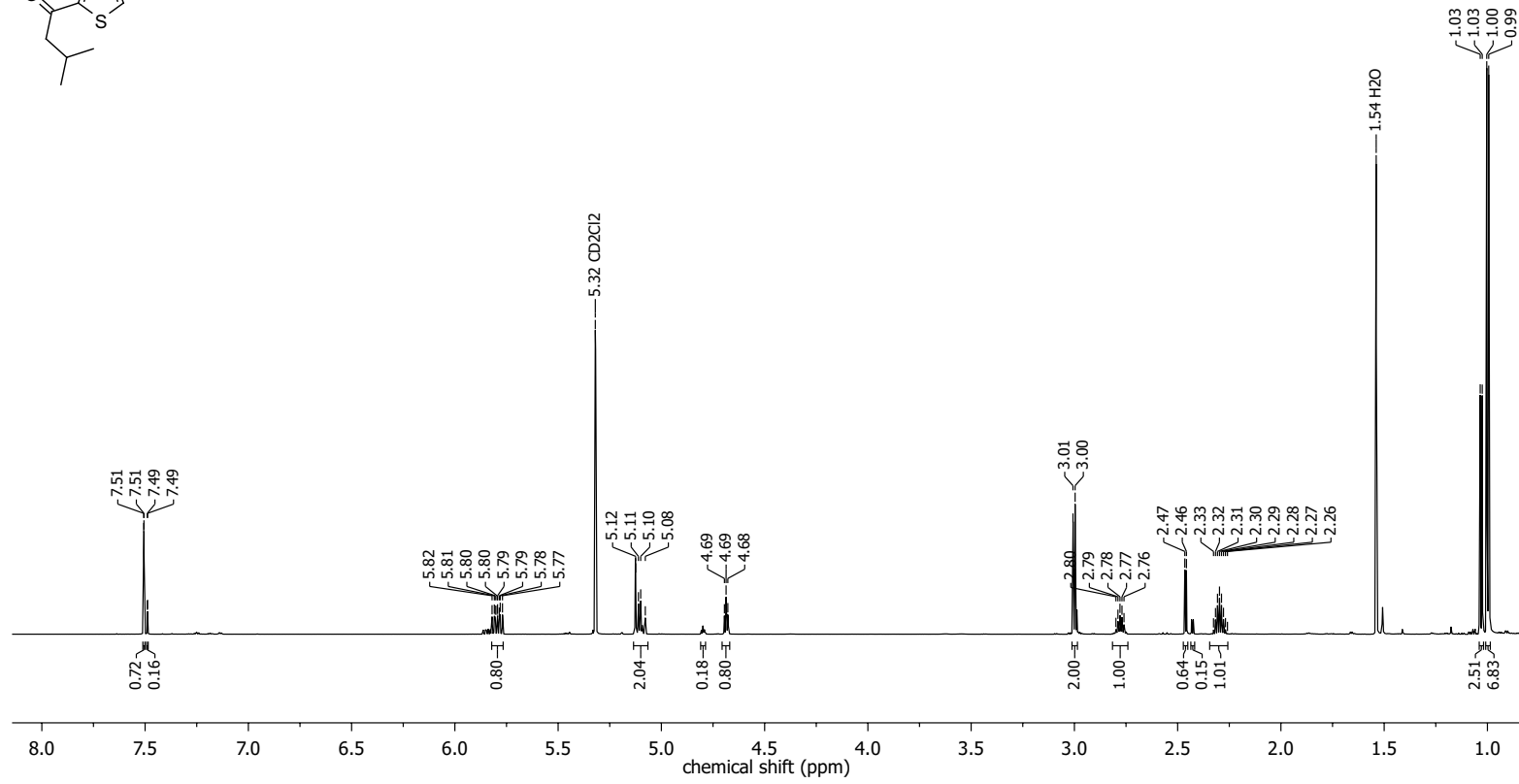
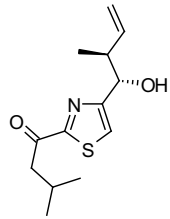


NMR-Spectra for Compound 231

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

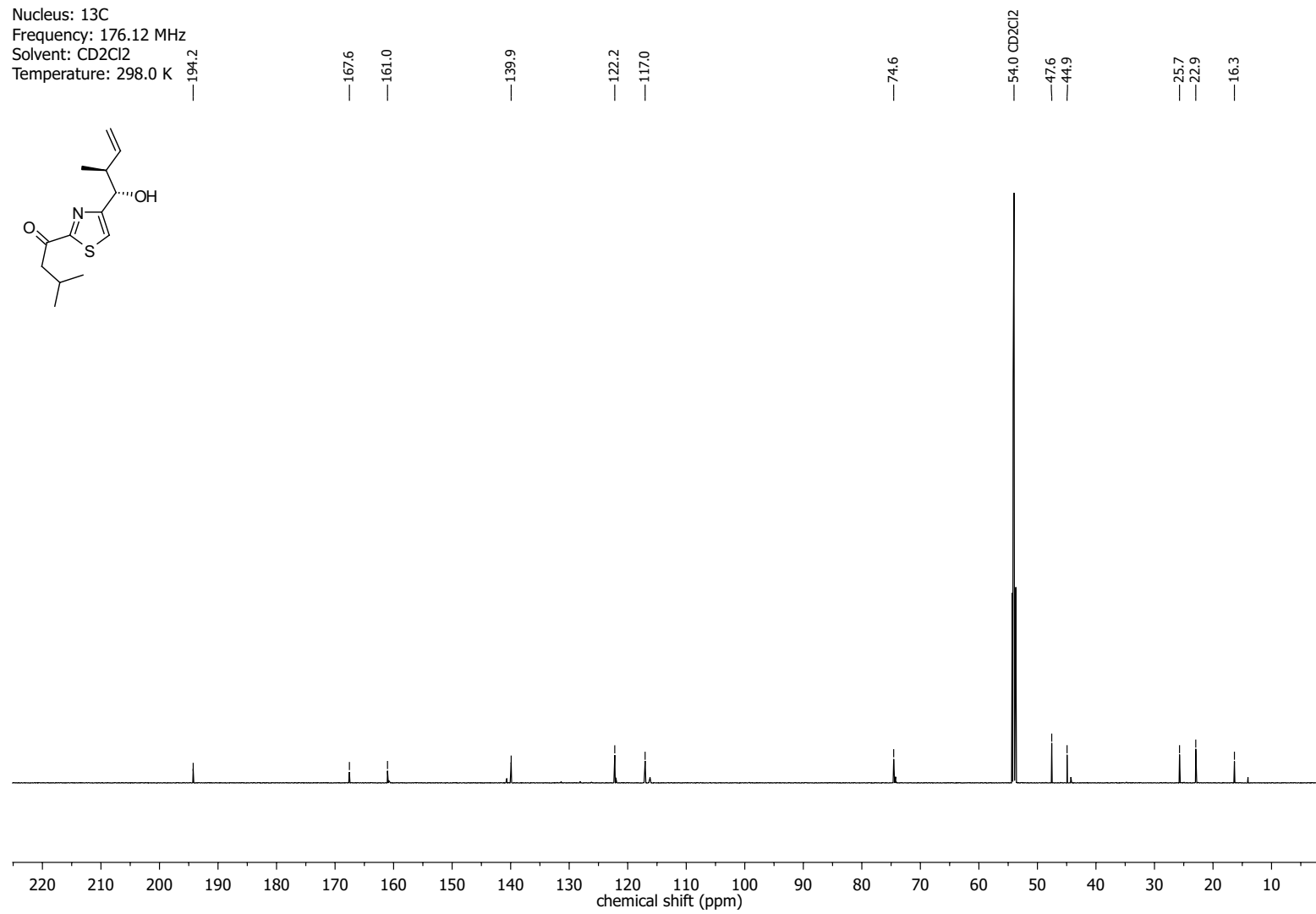
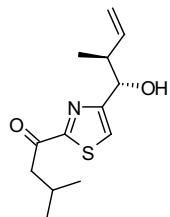


Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K

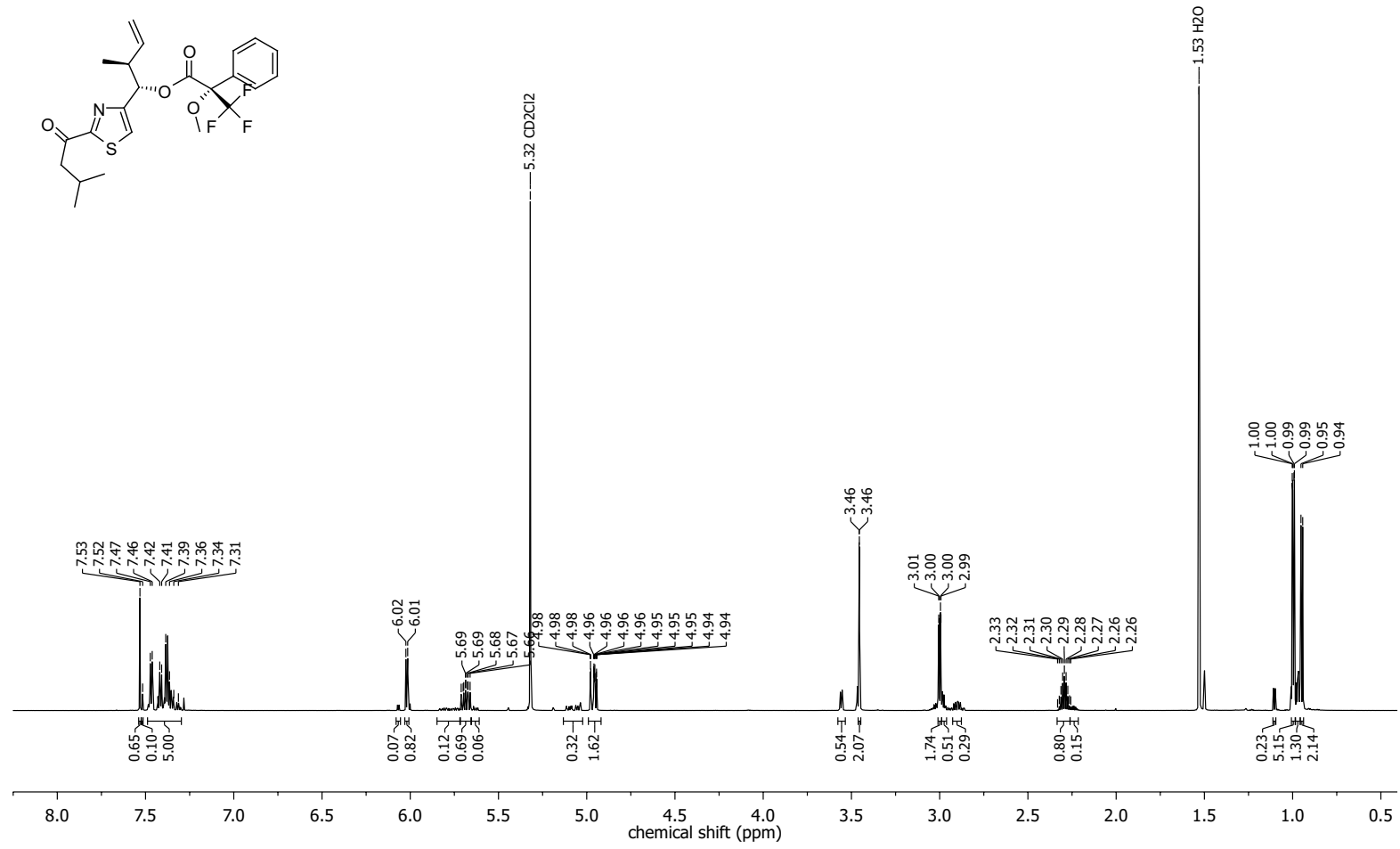
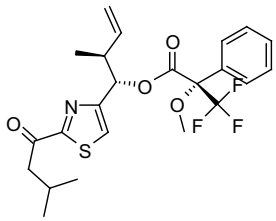


NMR-Spectra for Compound 232

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



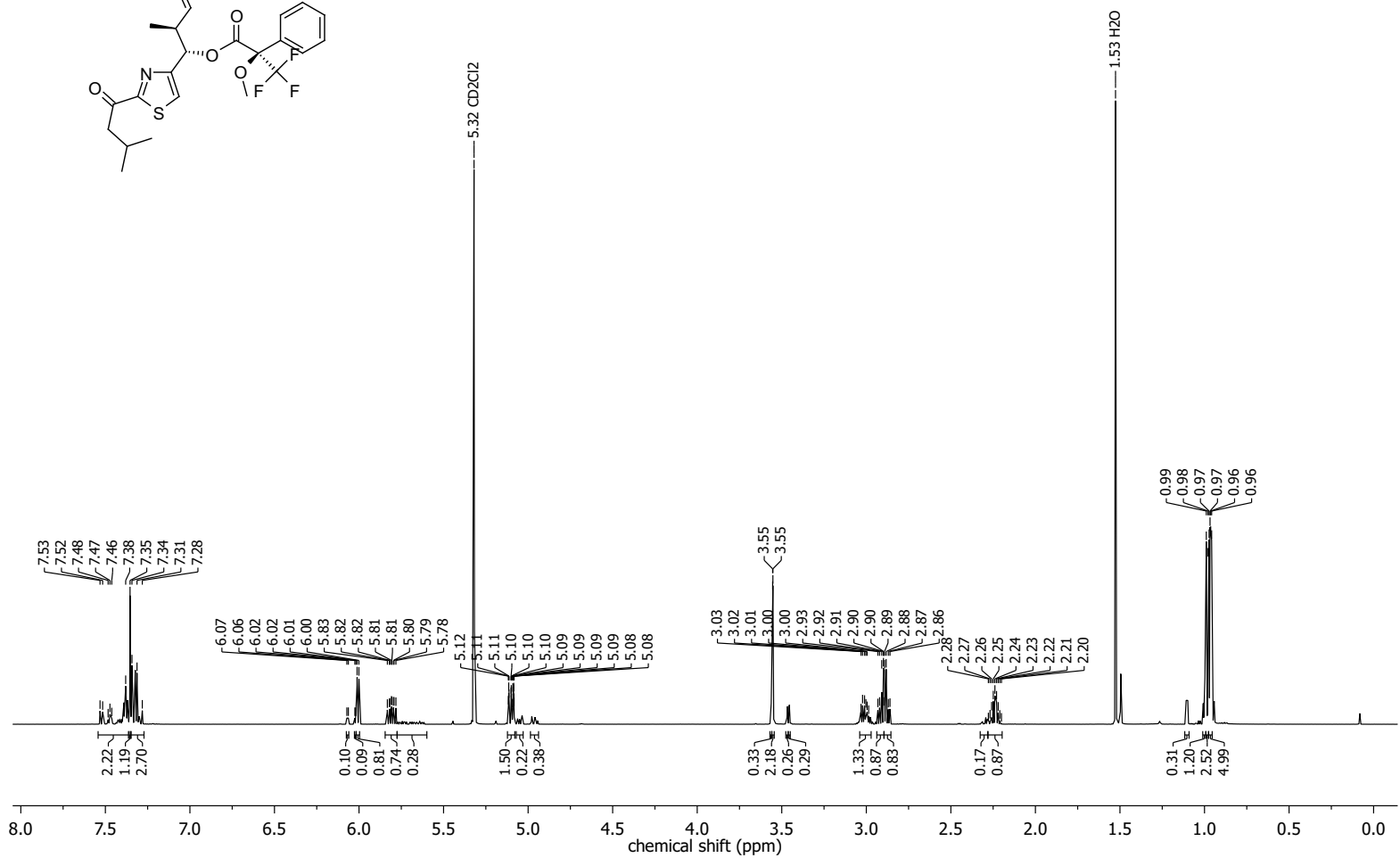
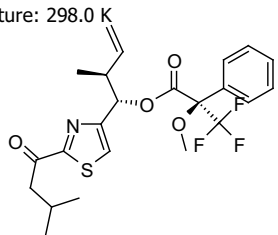
Nucleus: ¹H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD₂Cl₂
 Temperature: 298.0 K



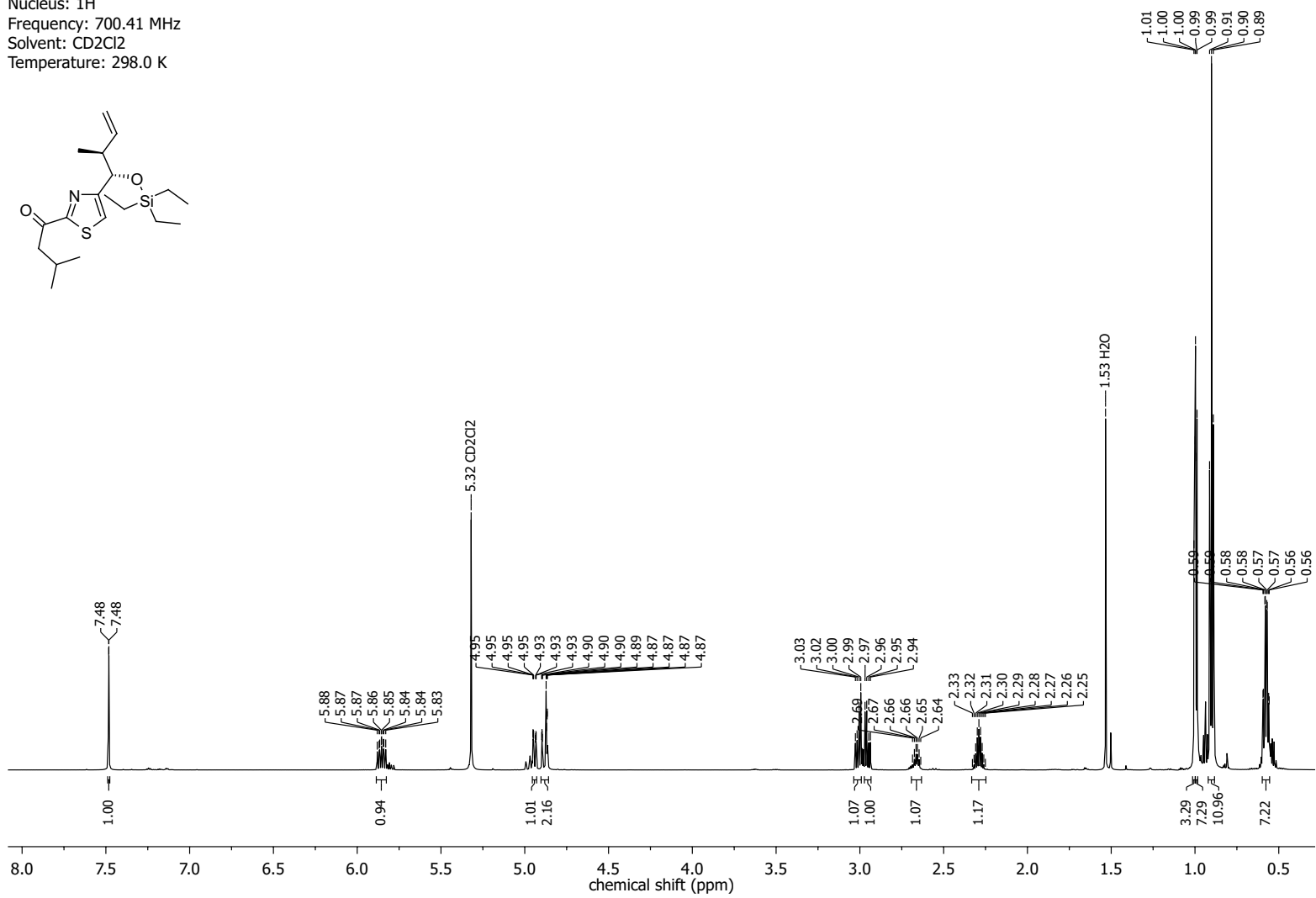
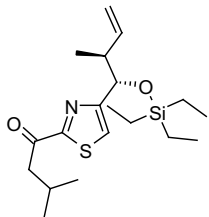
NMR-Spectrum for Compound 274

NMR-Spectrum for Compound 276

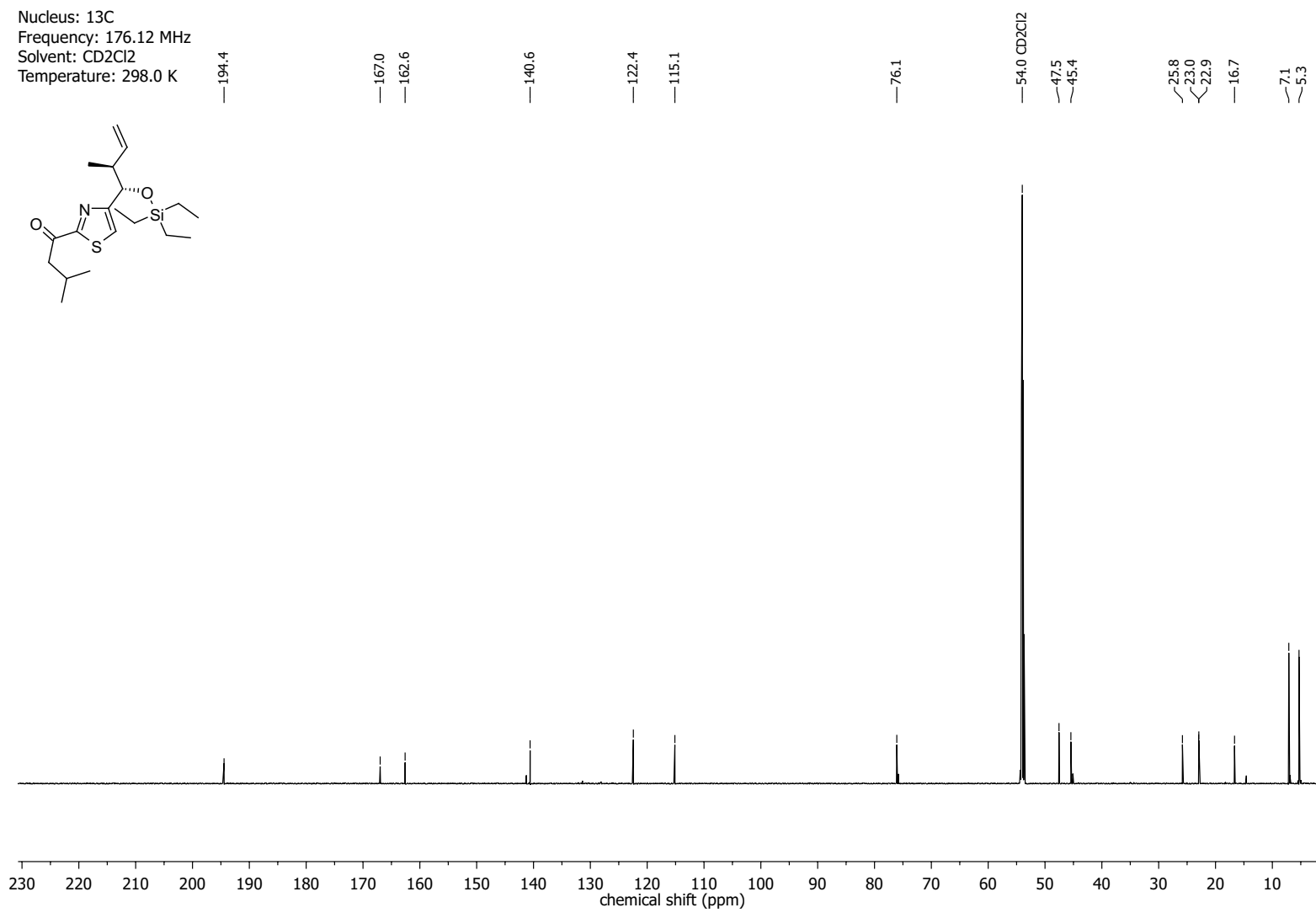
Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



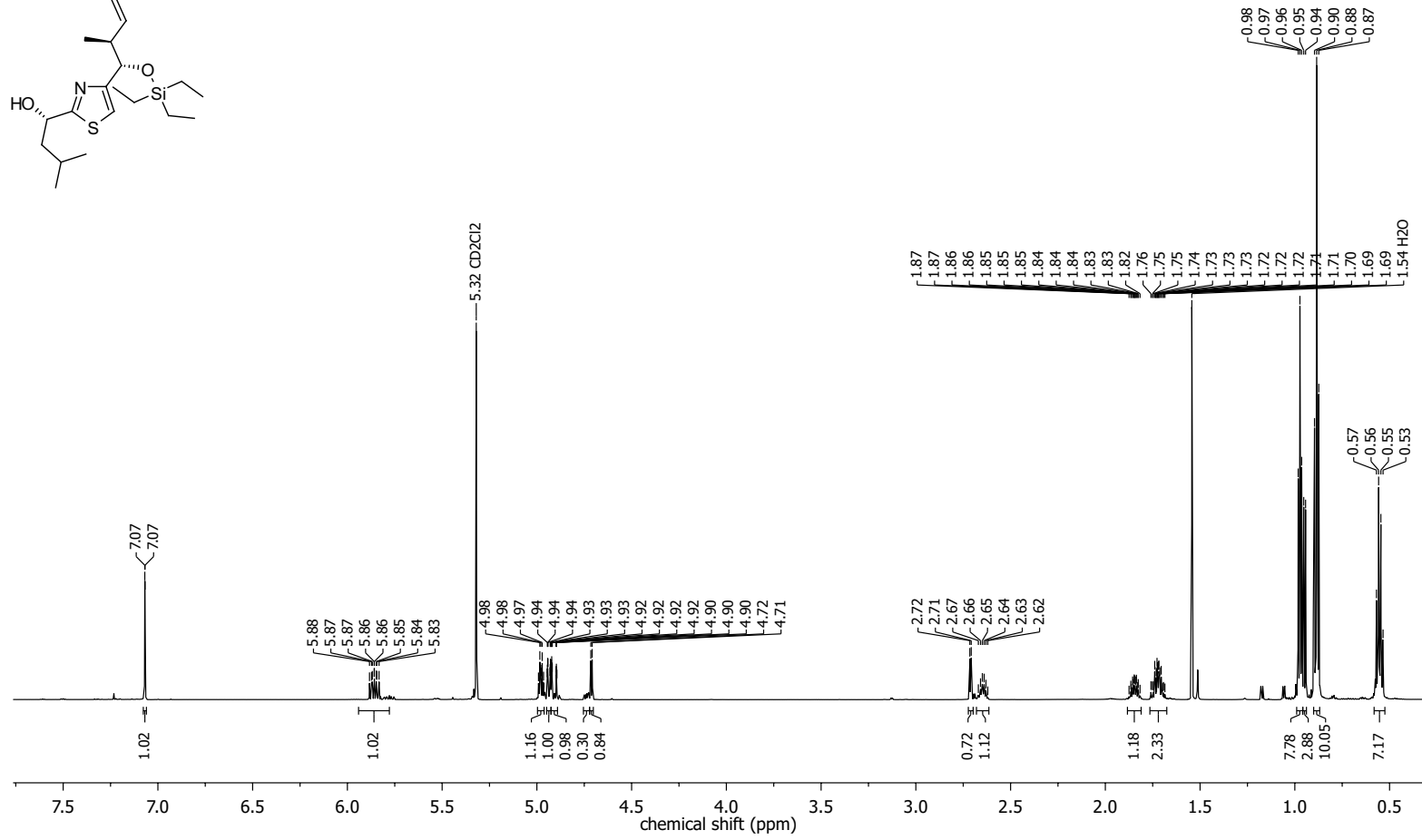
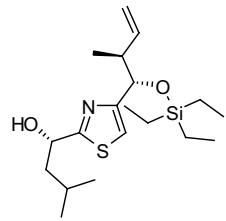
Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



NMR-Spectra for Compound 233

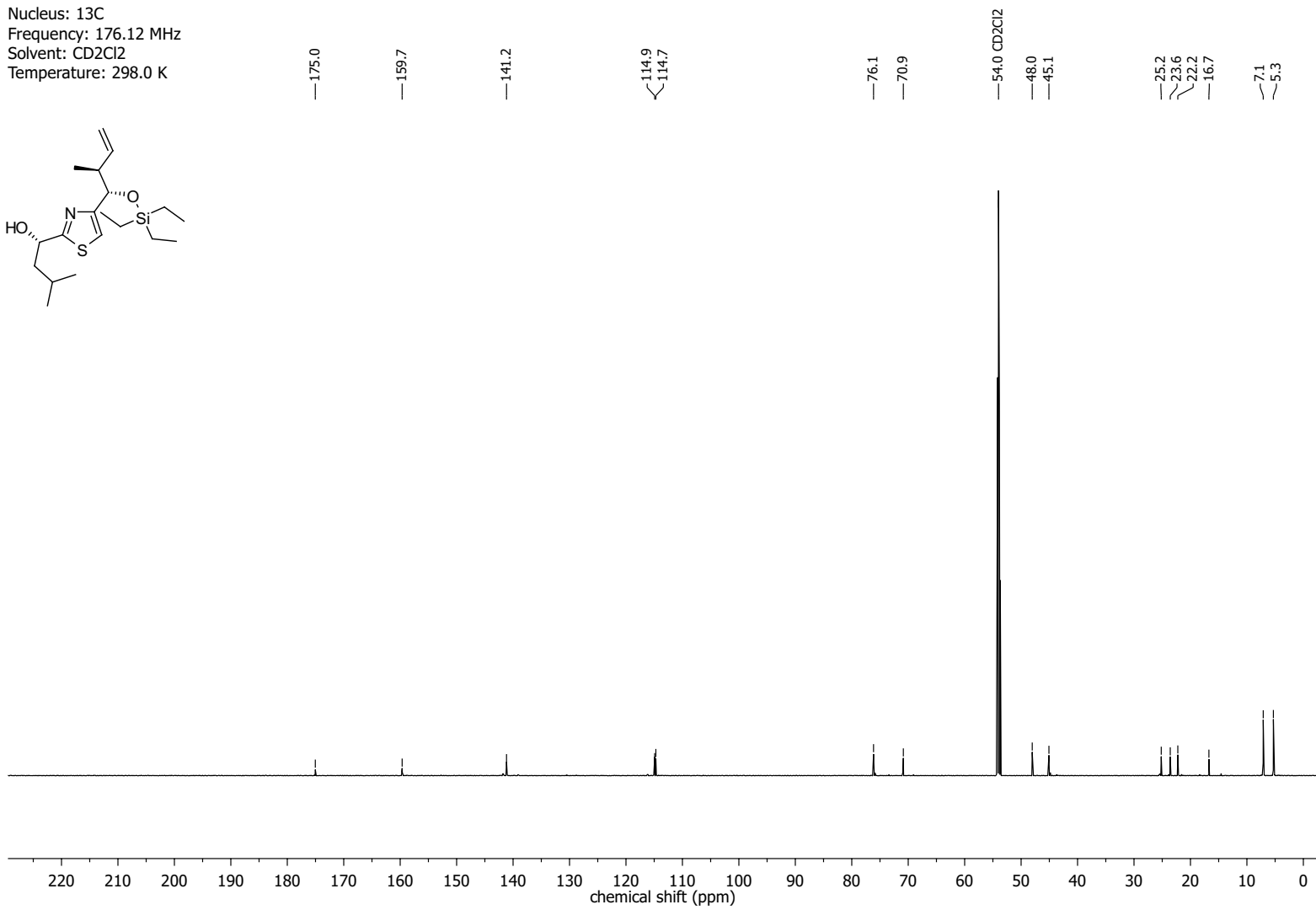
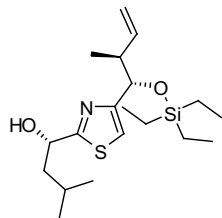


Nucleus: ¹H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K

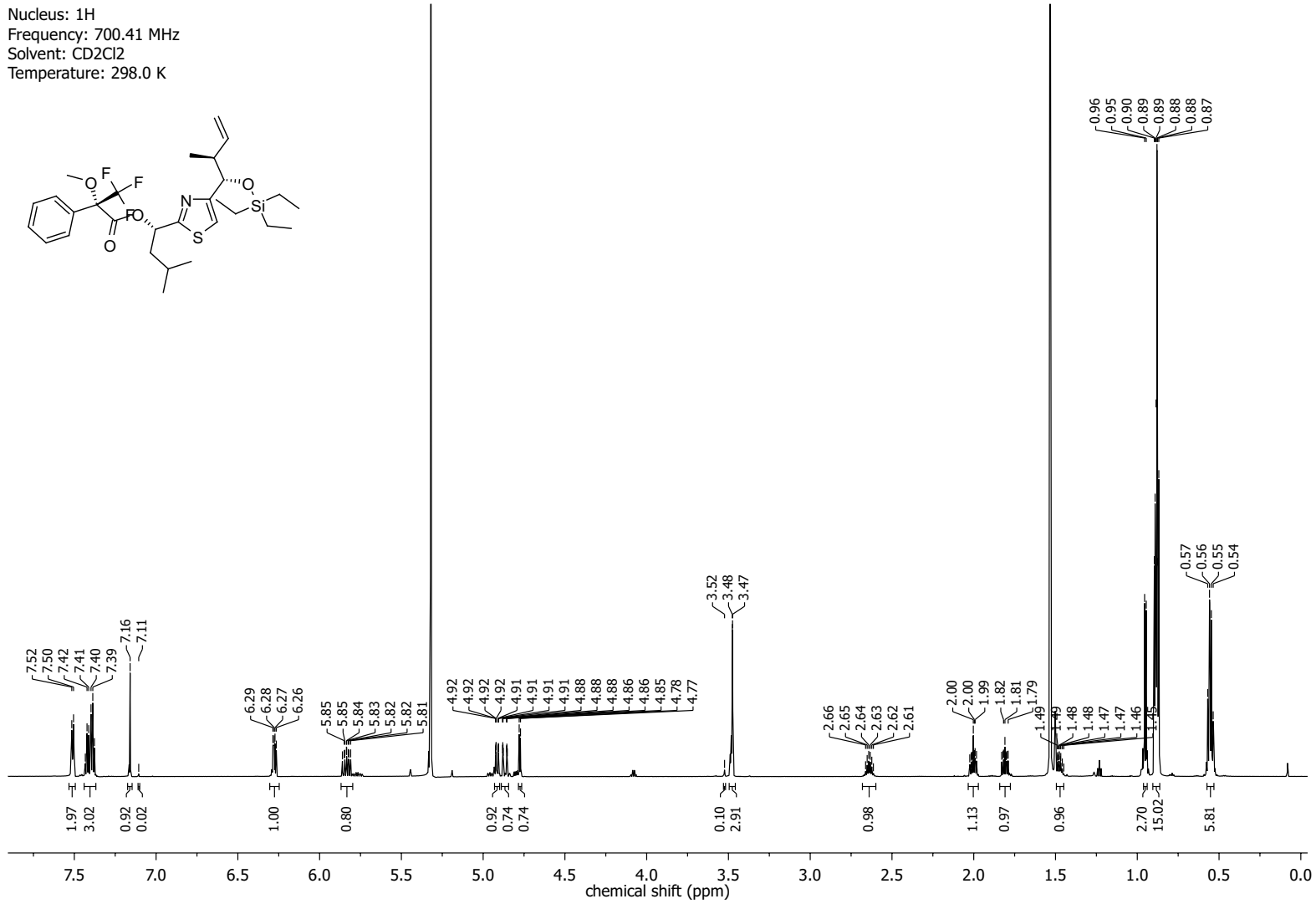


NMR-Spectra for Compound 234

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

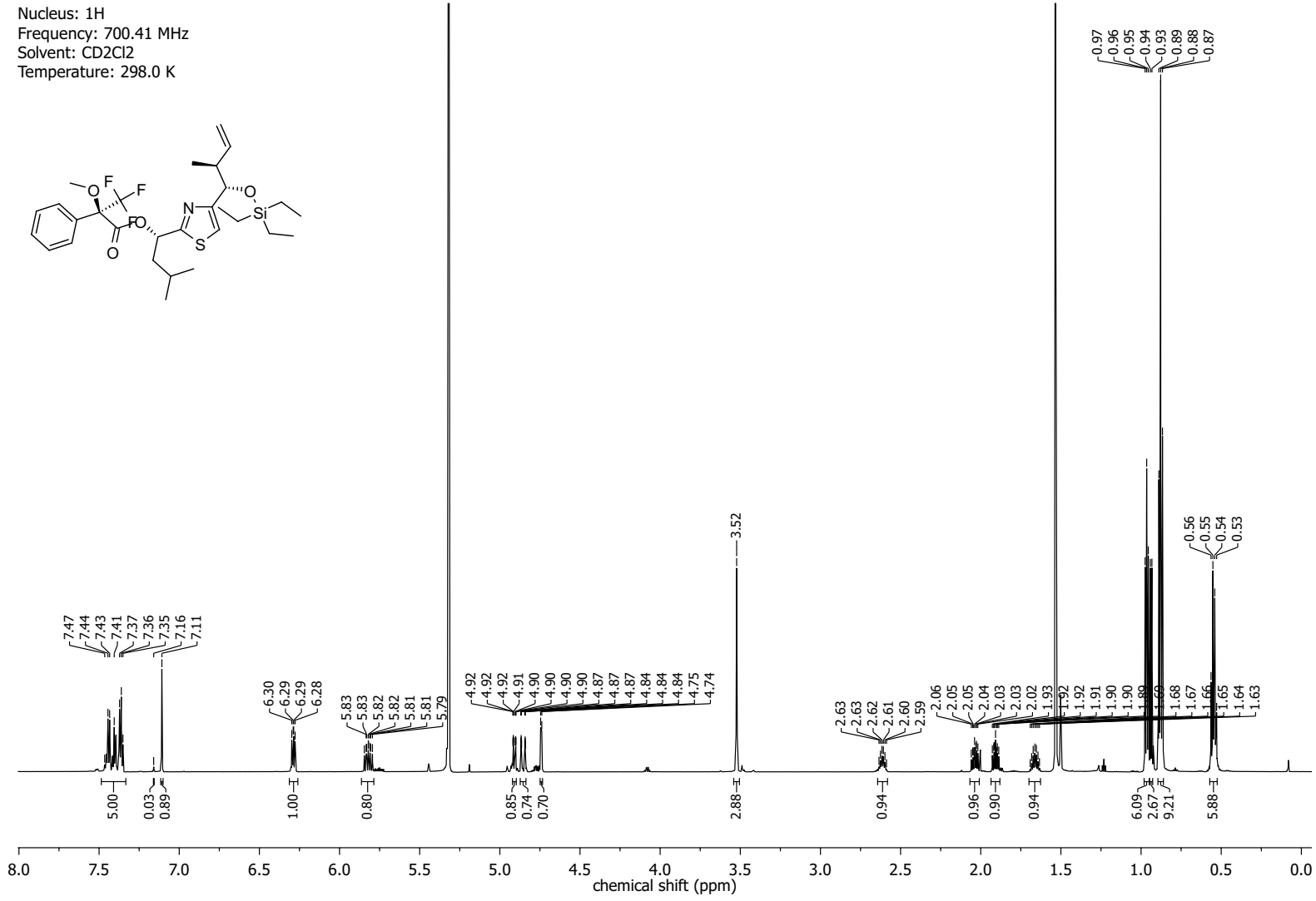


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

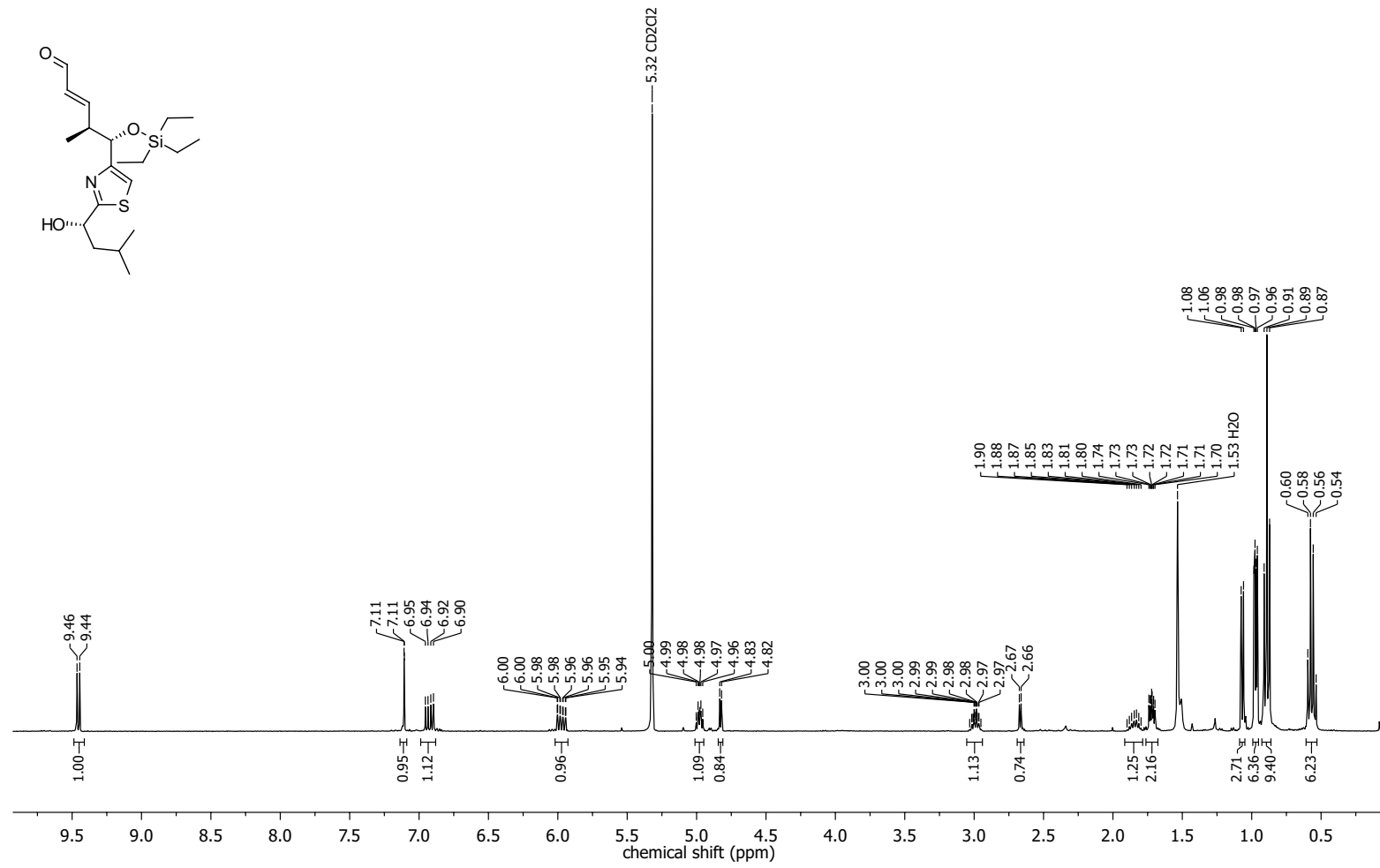
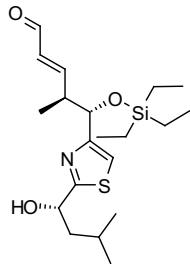


NMR-Spectrum for Compound 278

NMR-Spectrum for Compound 279

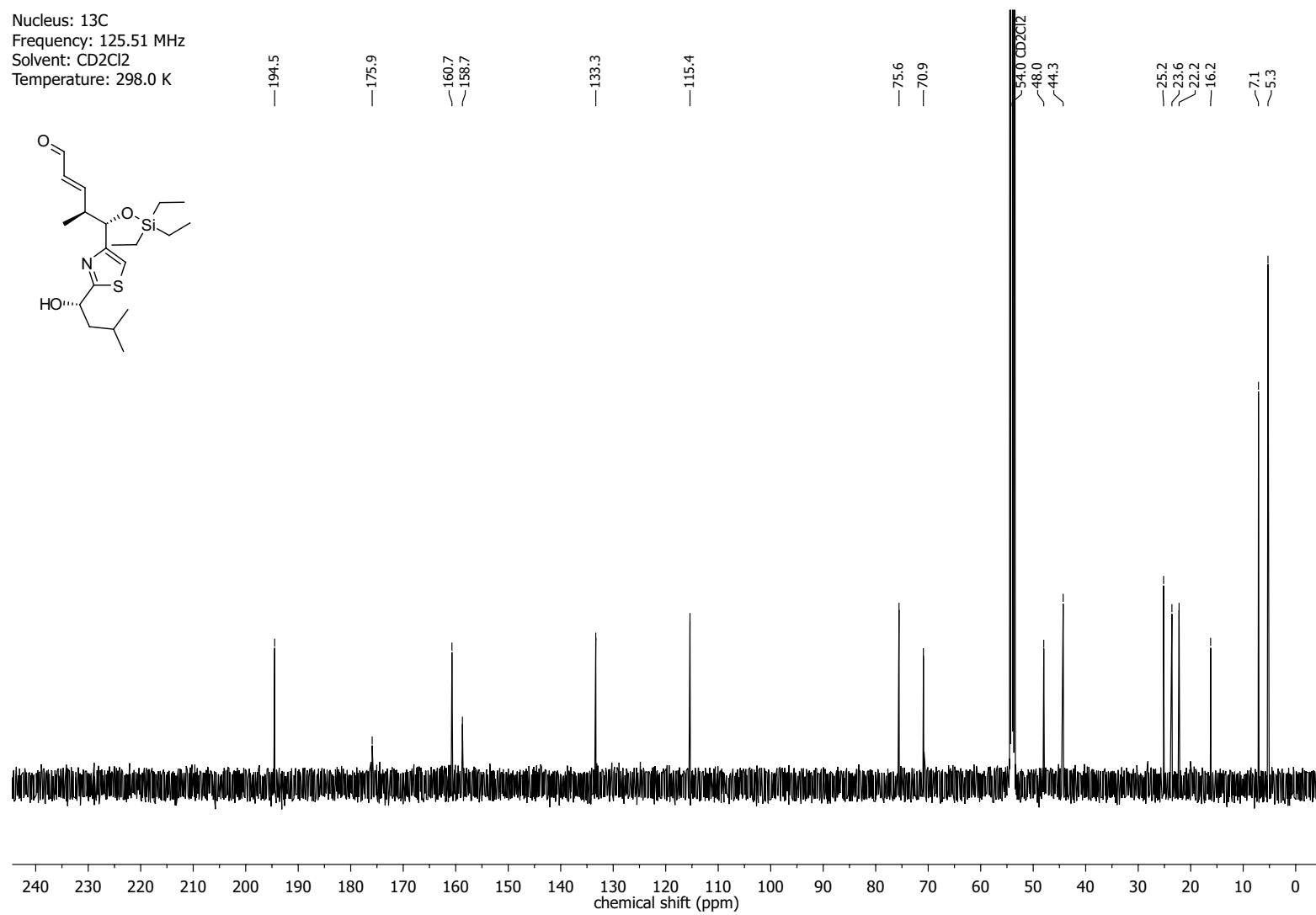
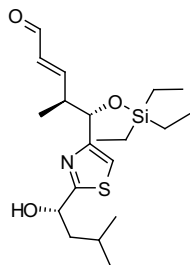


Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

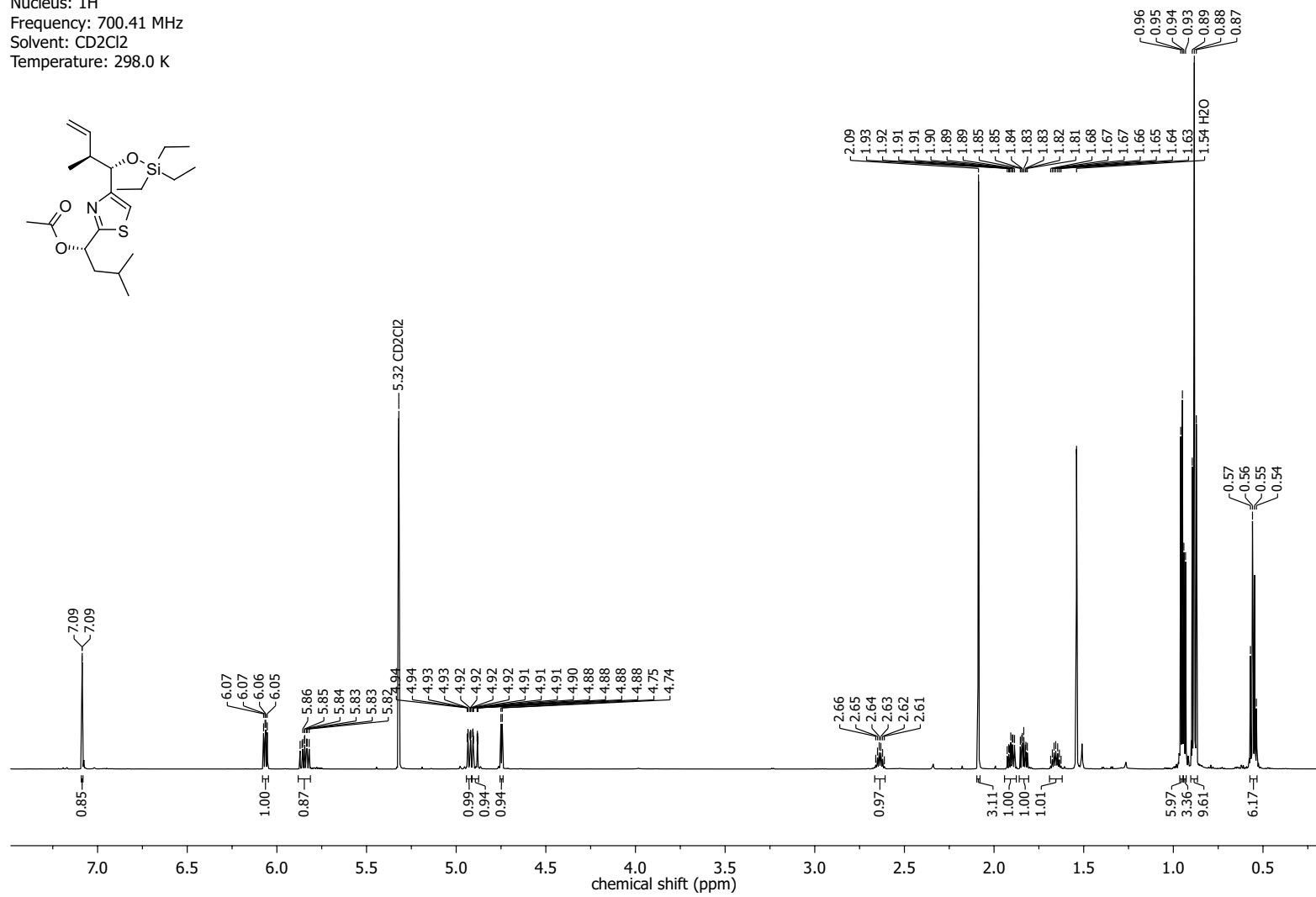
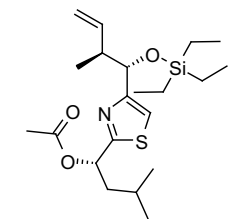


NMR-Spectra for Compound 236

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

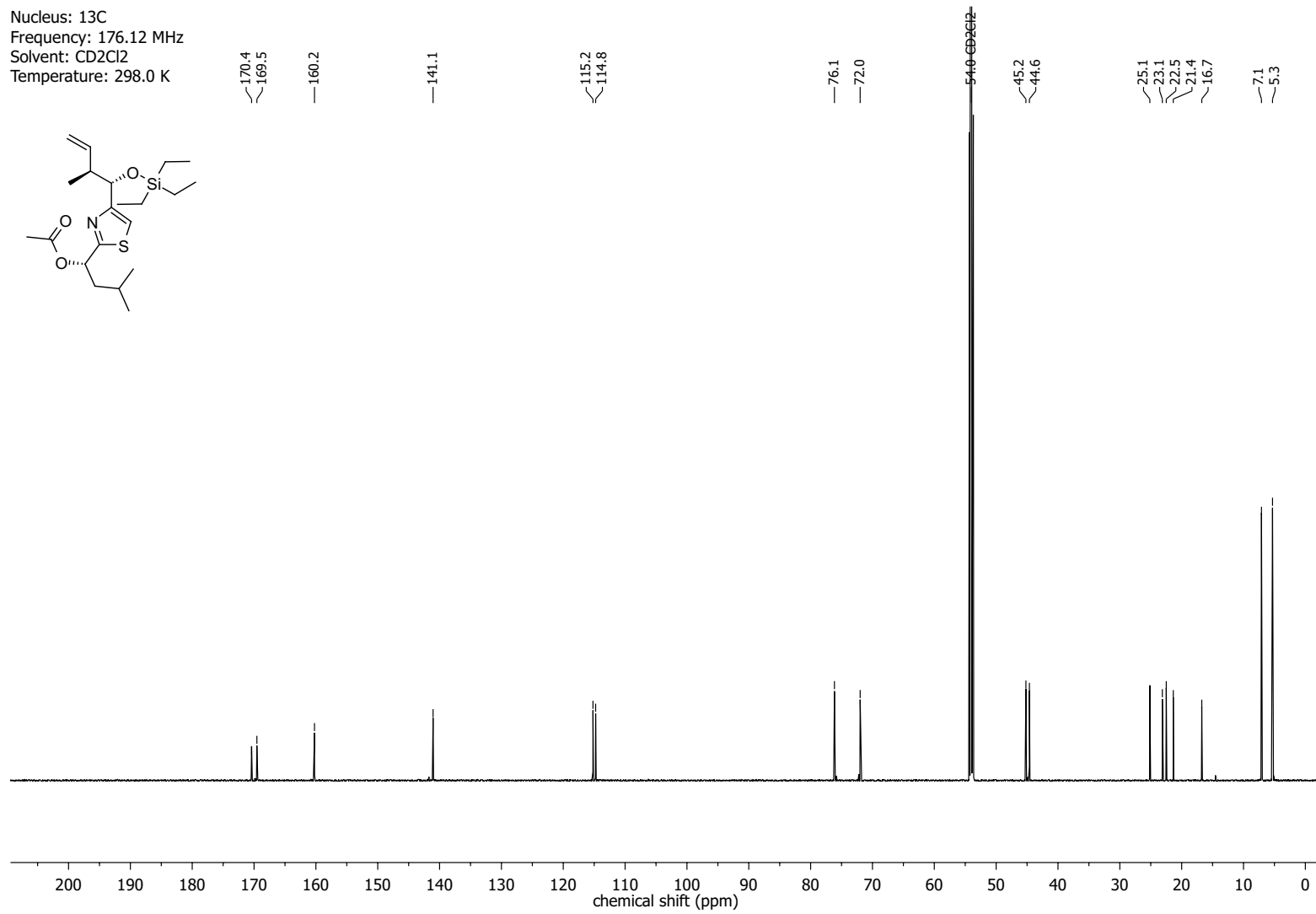
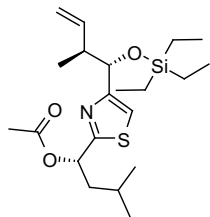


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

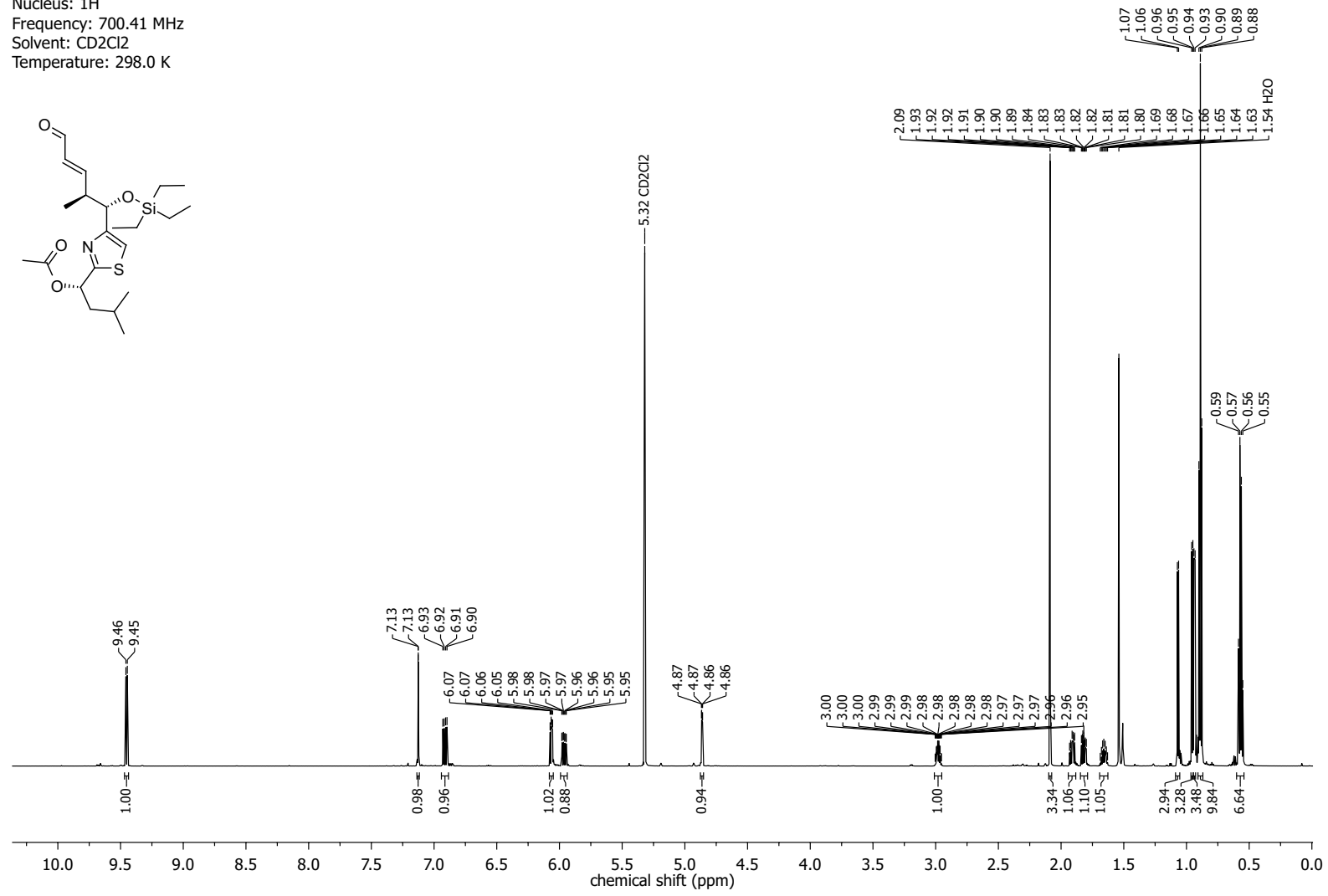
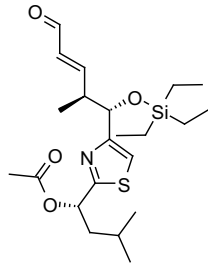


NMR-Spectra for Compound 235

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

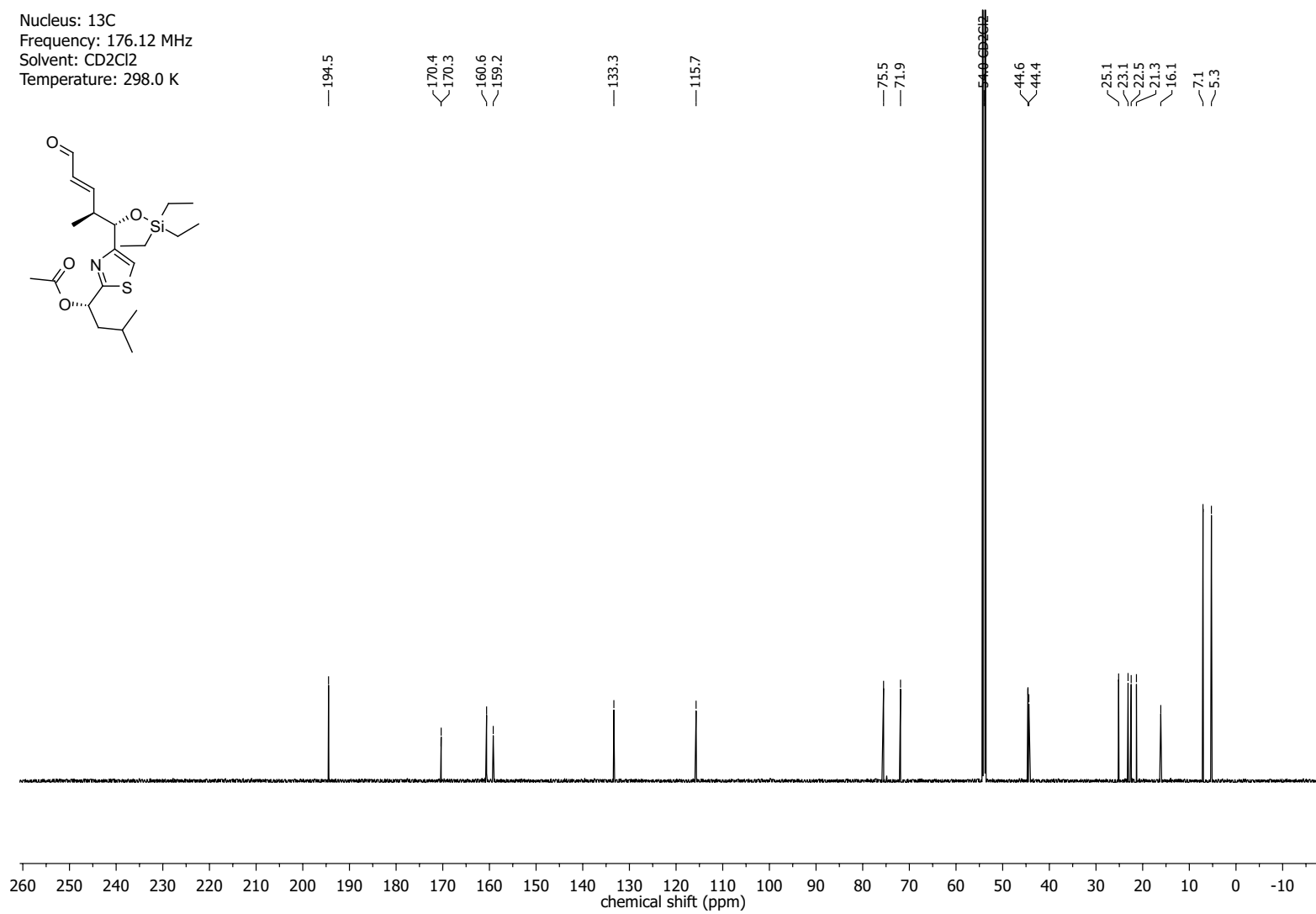
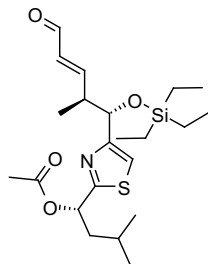


Nucleus: ¹H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K

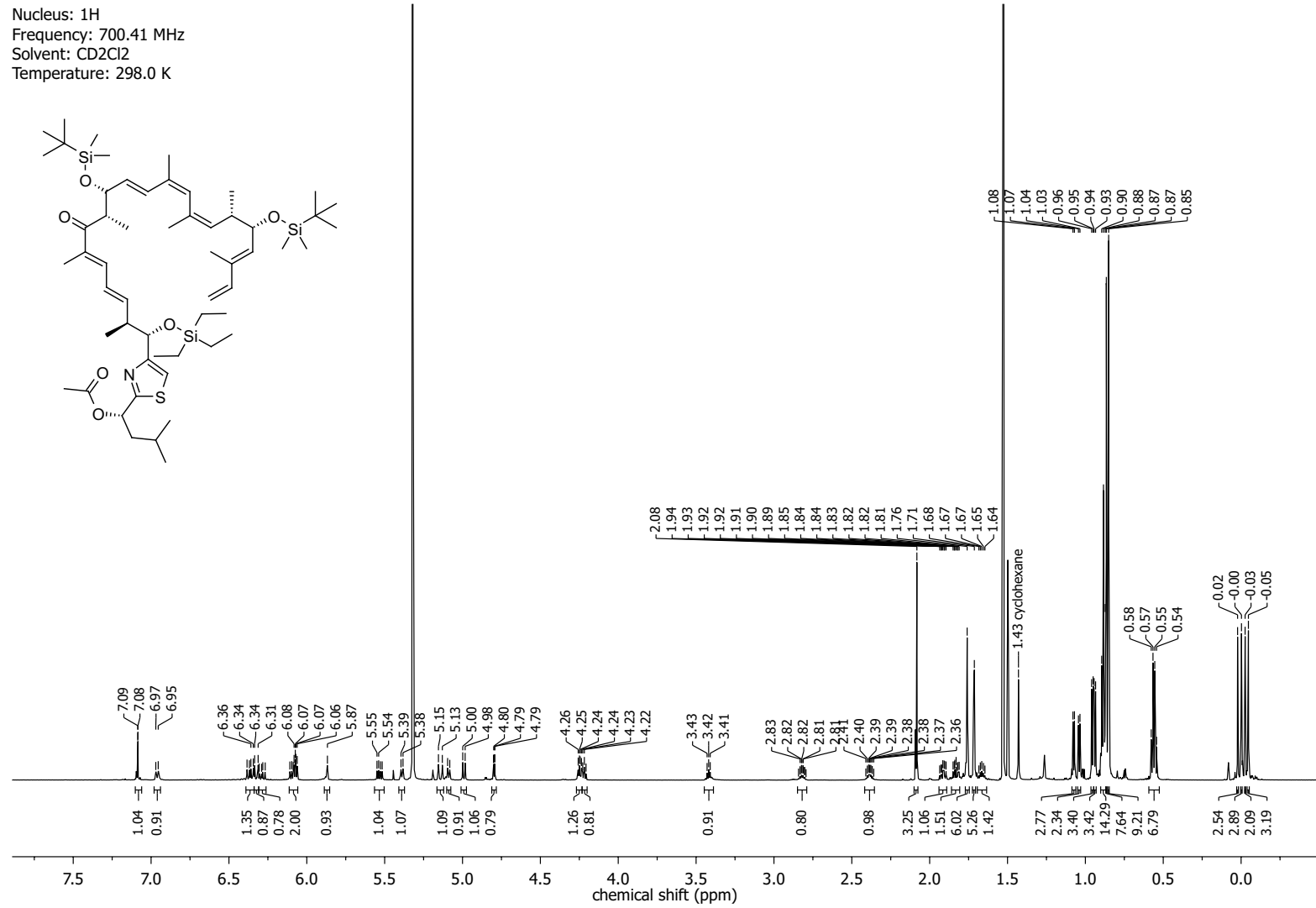
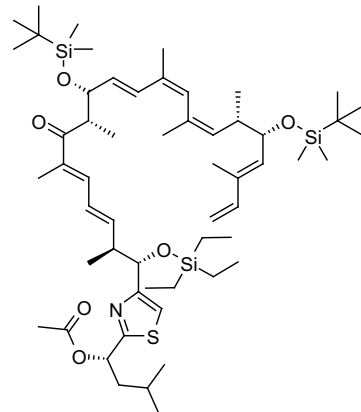


NMR-Spectra for Compound 94

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

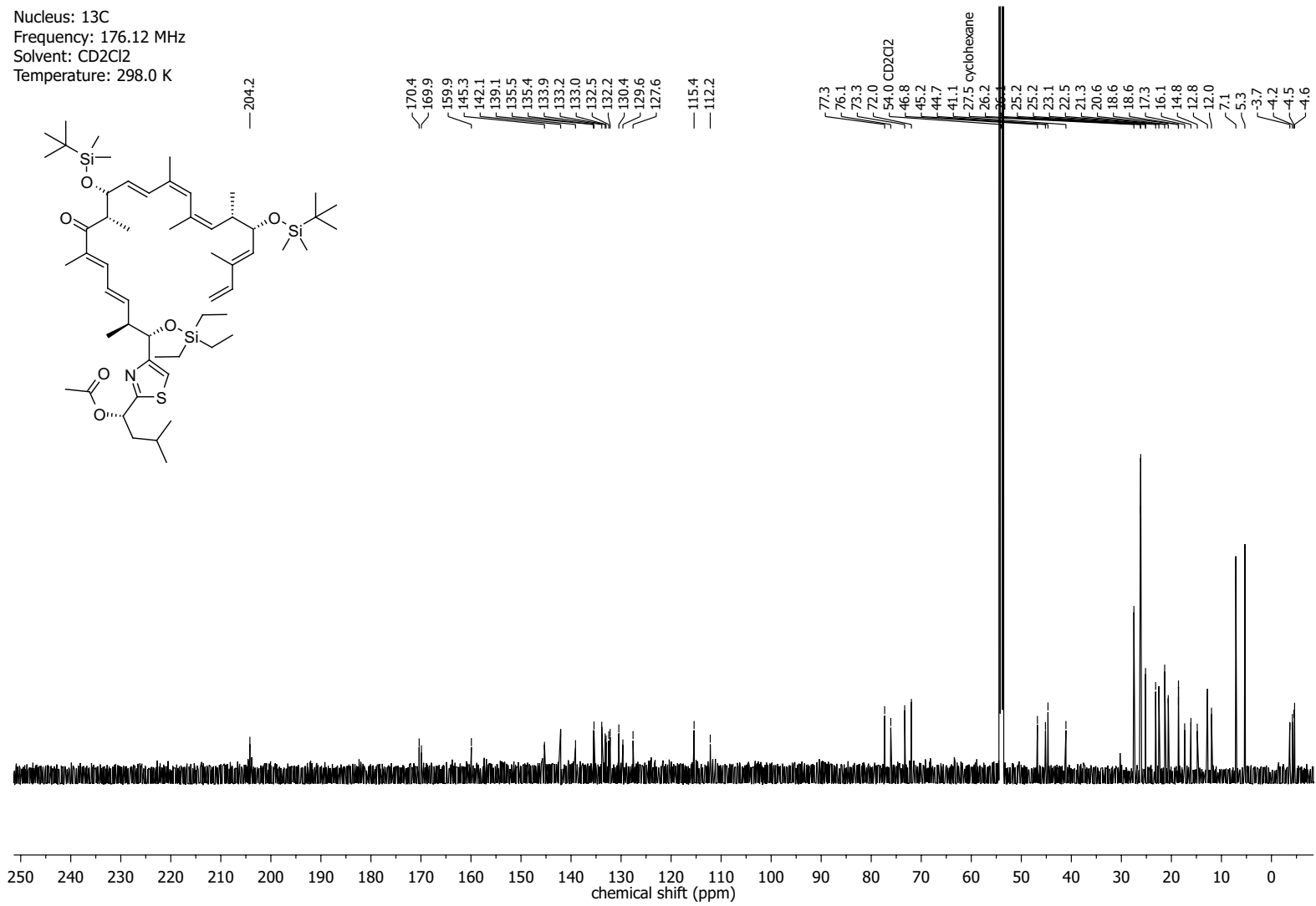


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

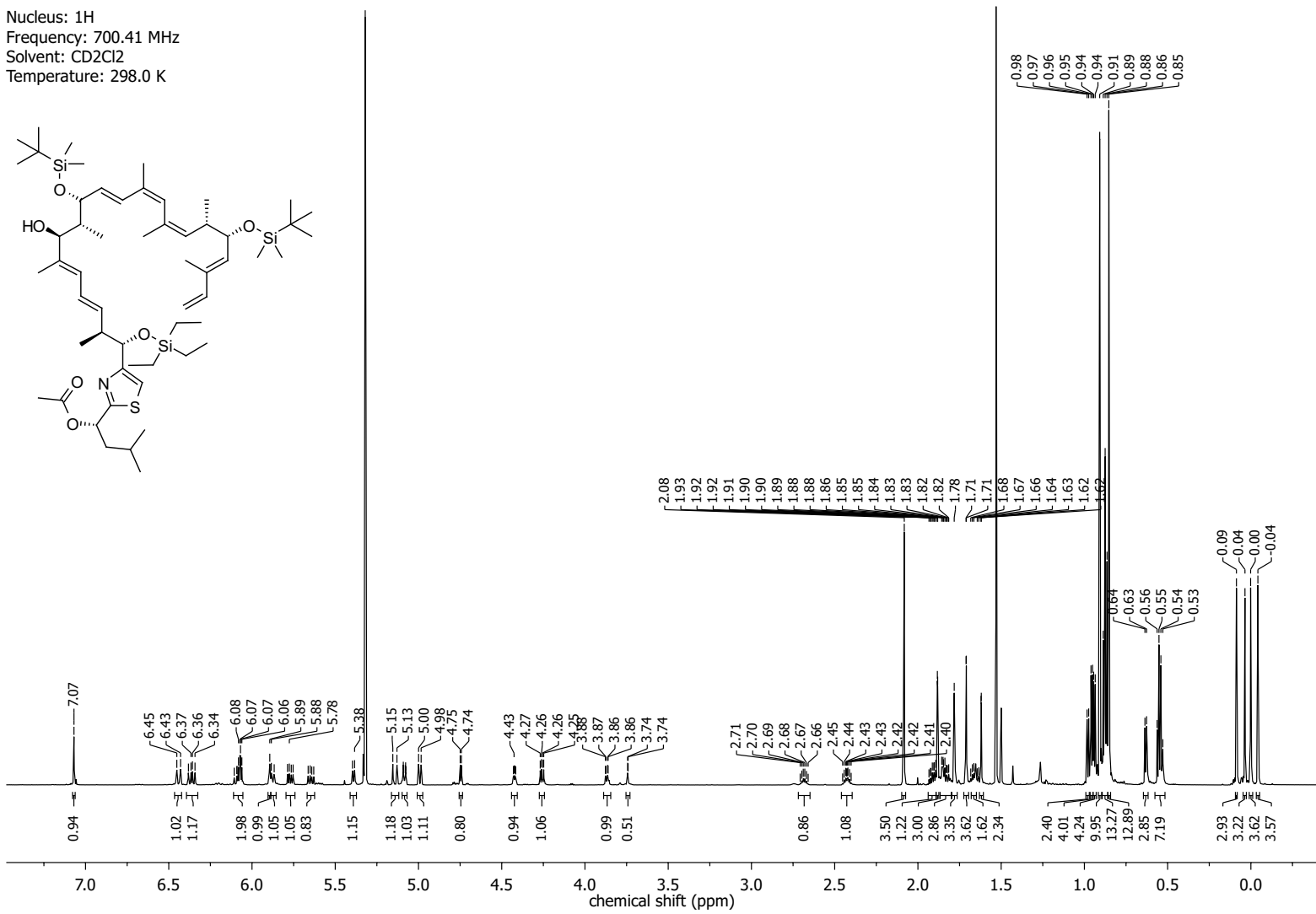


NMR-Spectra for Compound 178

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

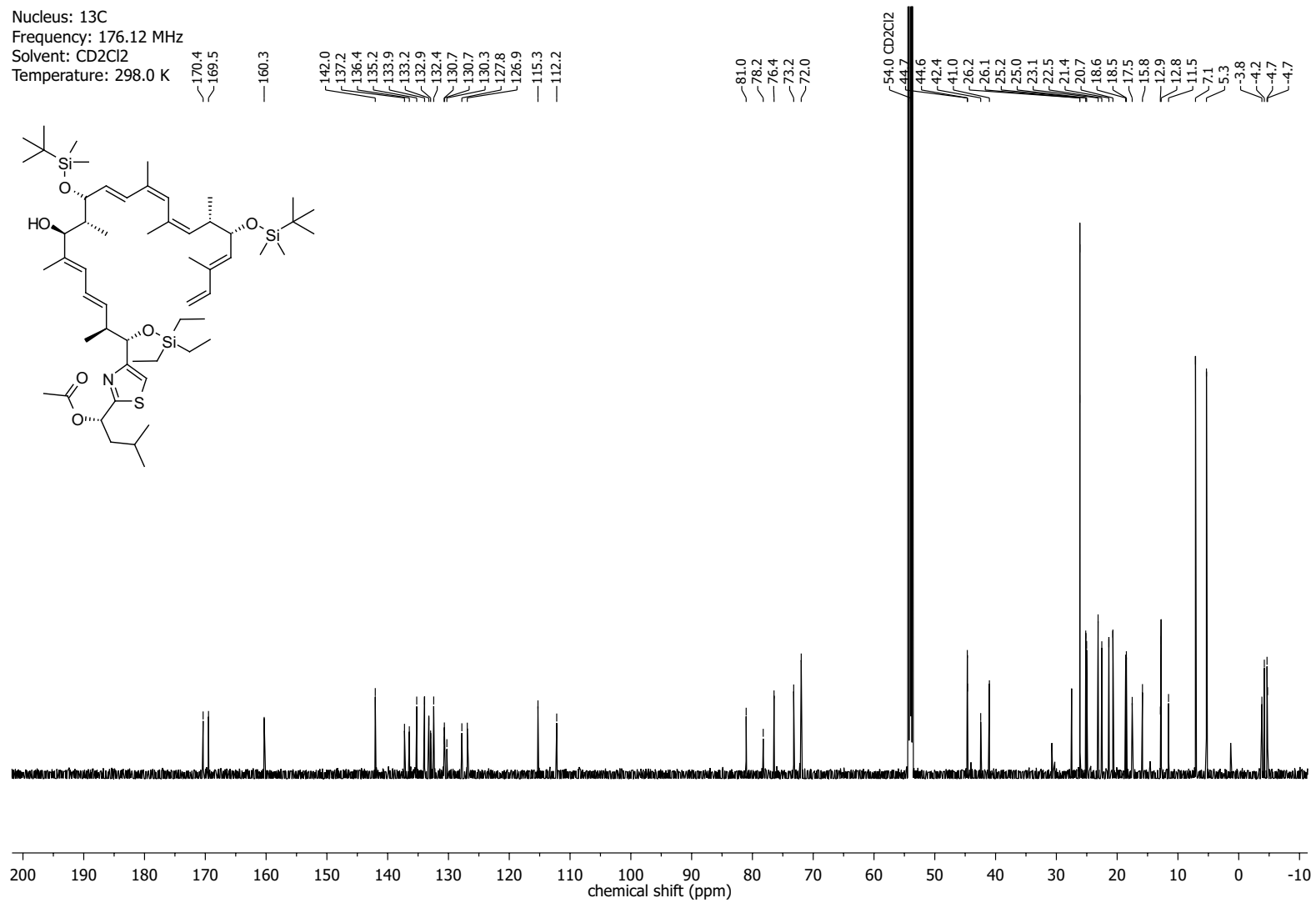
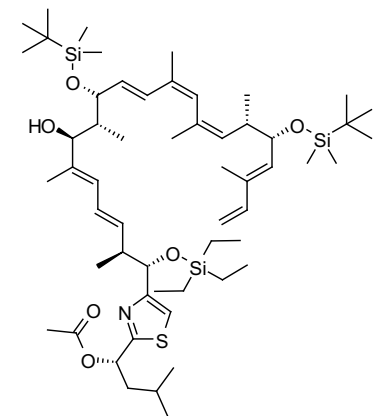


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



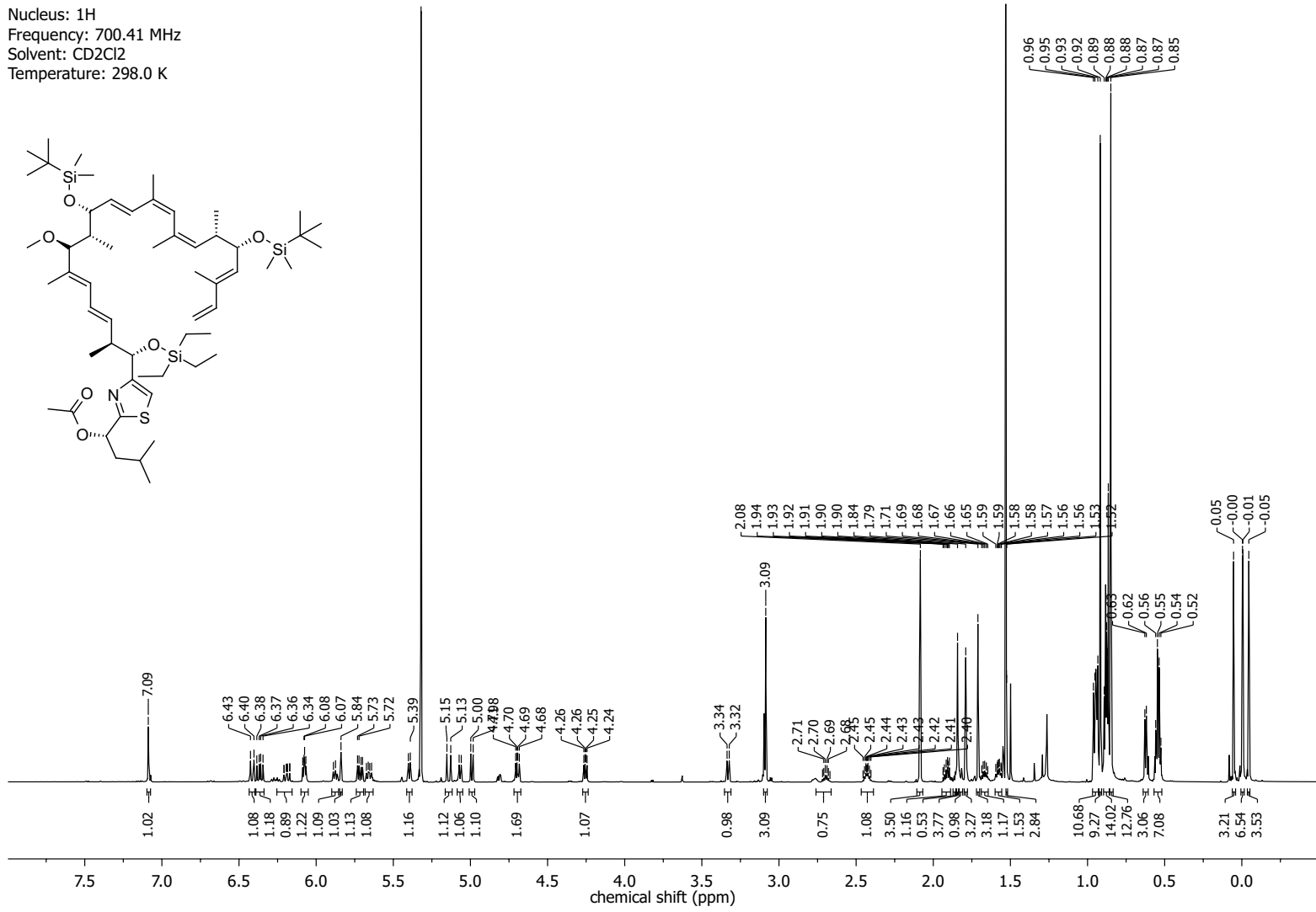
NMR-Spectra for Compound 281

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

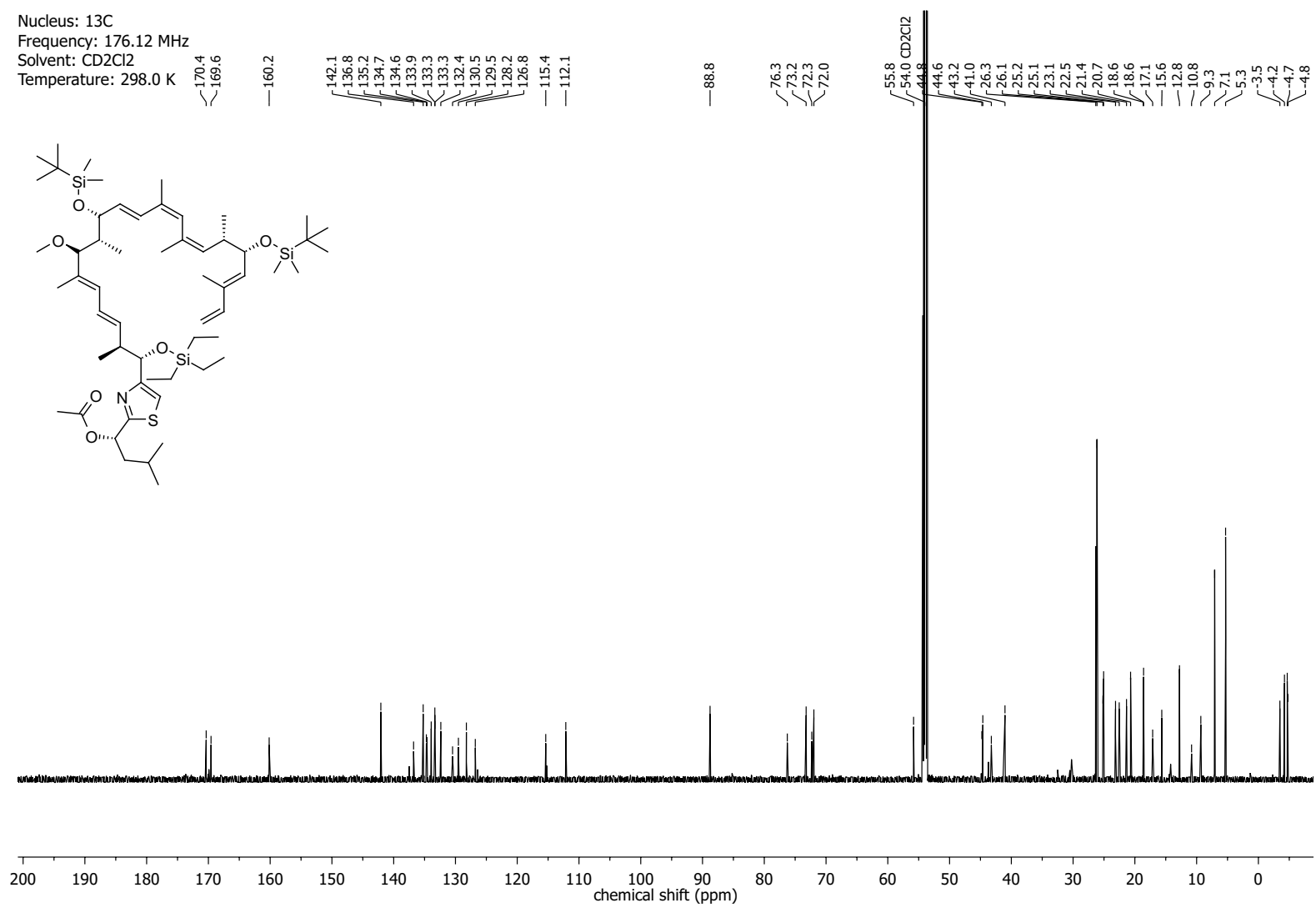


NMR-Spectra for Compound 237

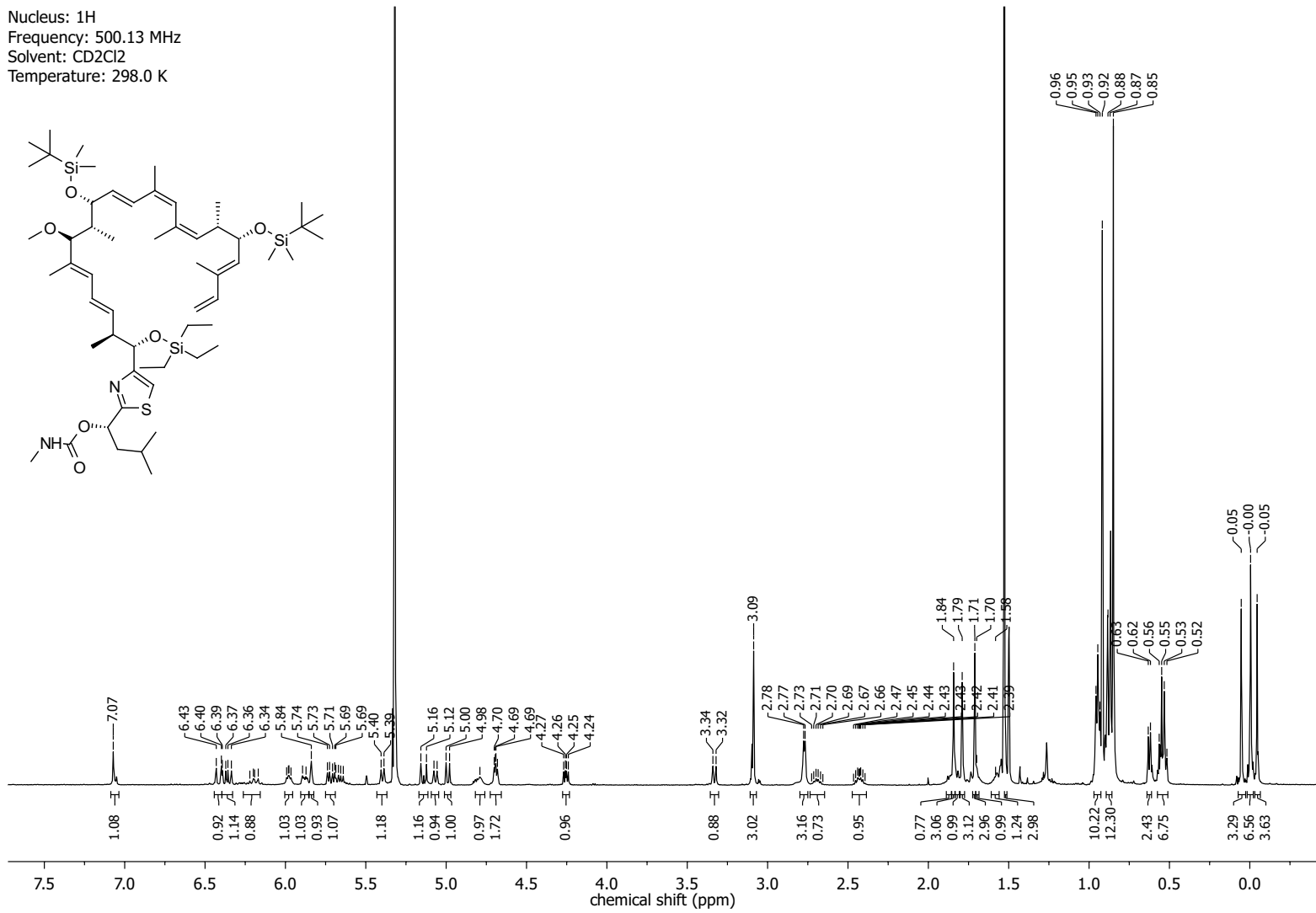
Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

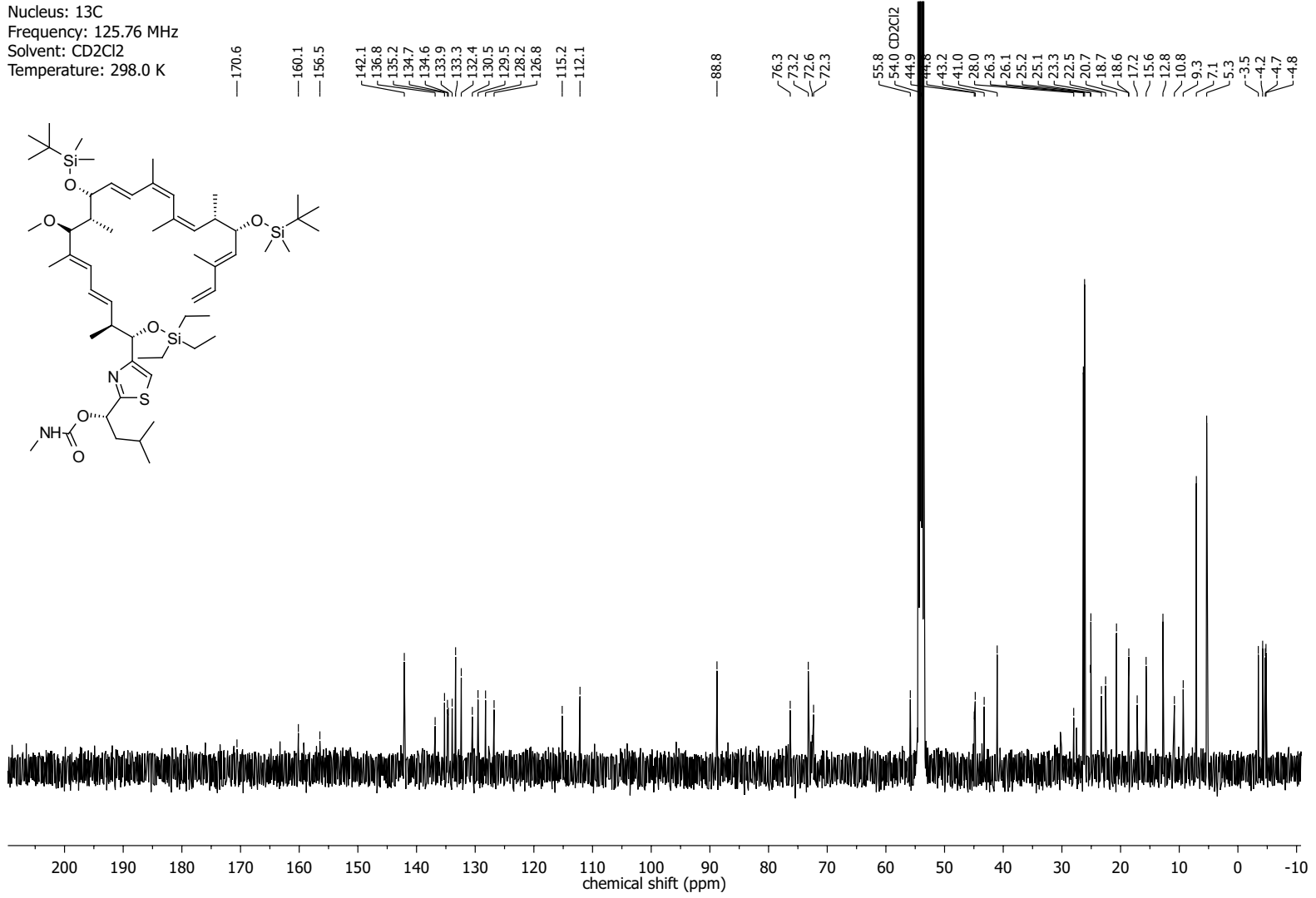
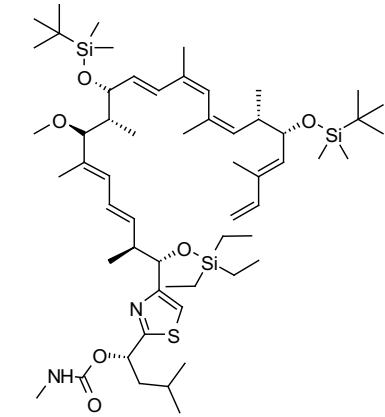


Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

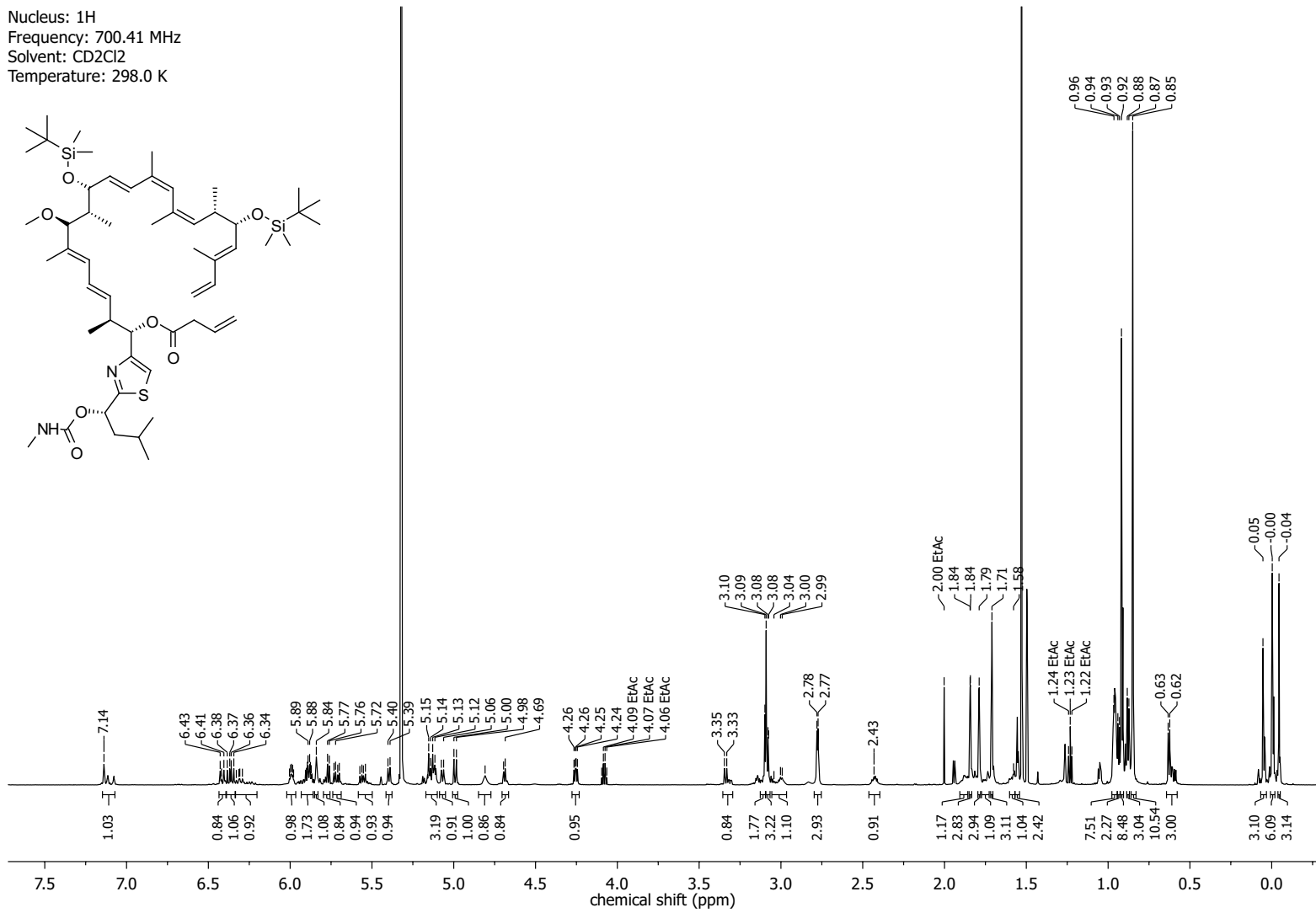


NMR-Spectra for Compound 282

Nucleus: ¹³C
 Frequency: 125.76 MHz
 Solvent: CD₂Cl₂
 Temperature: 298.0 K

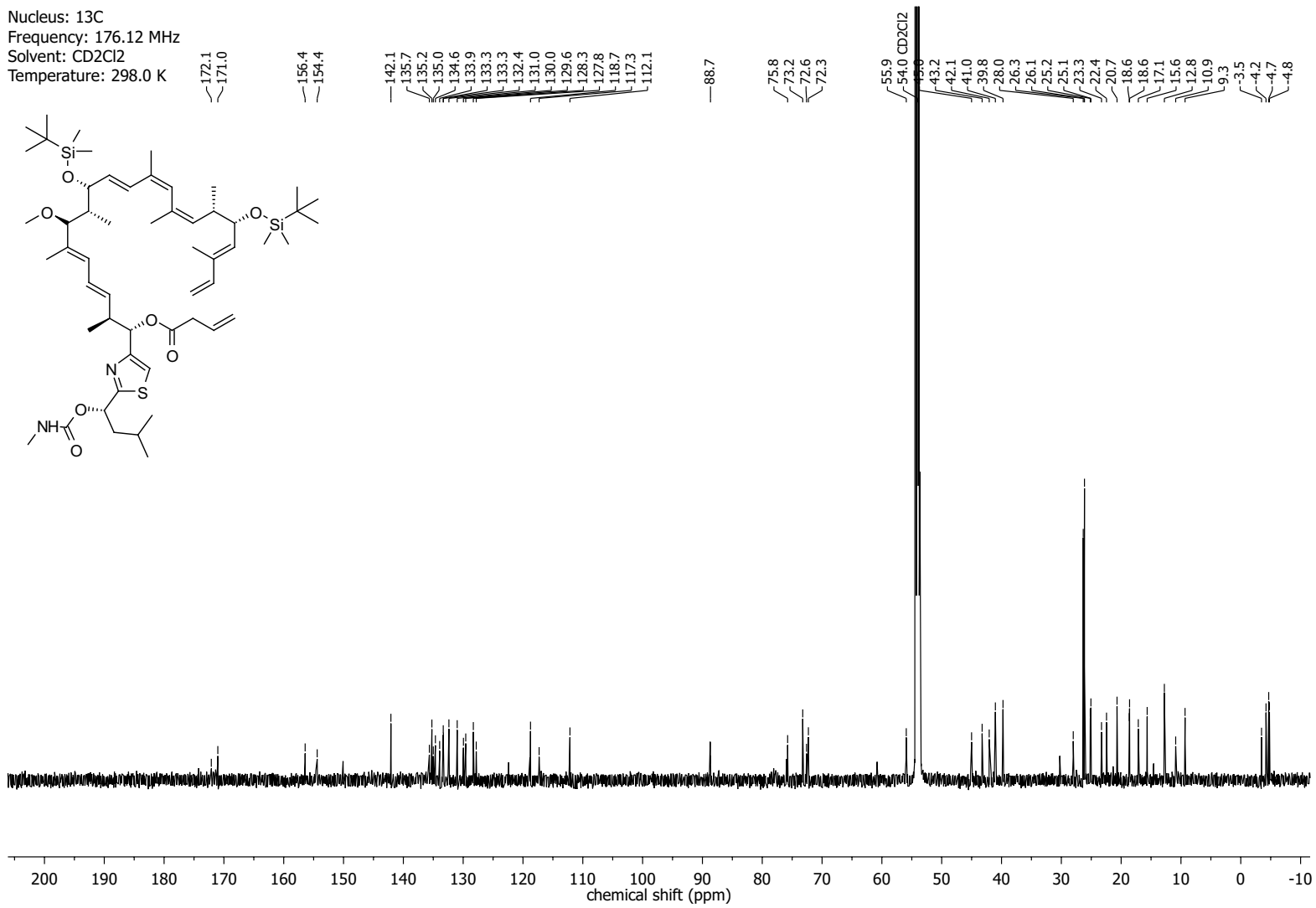


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

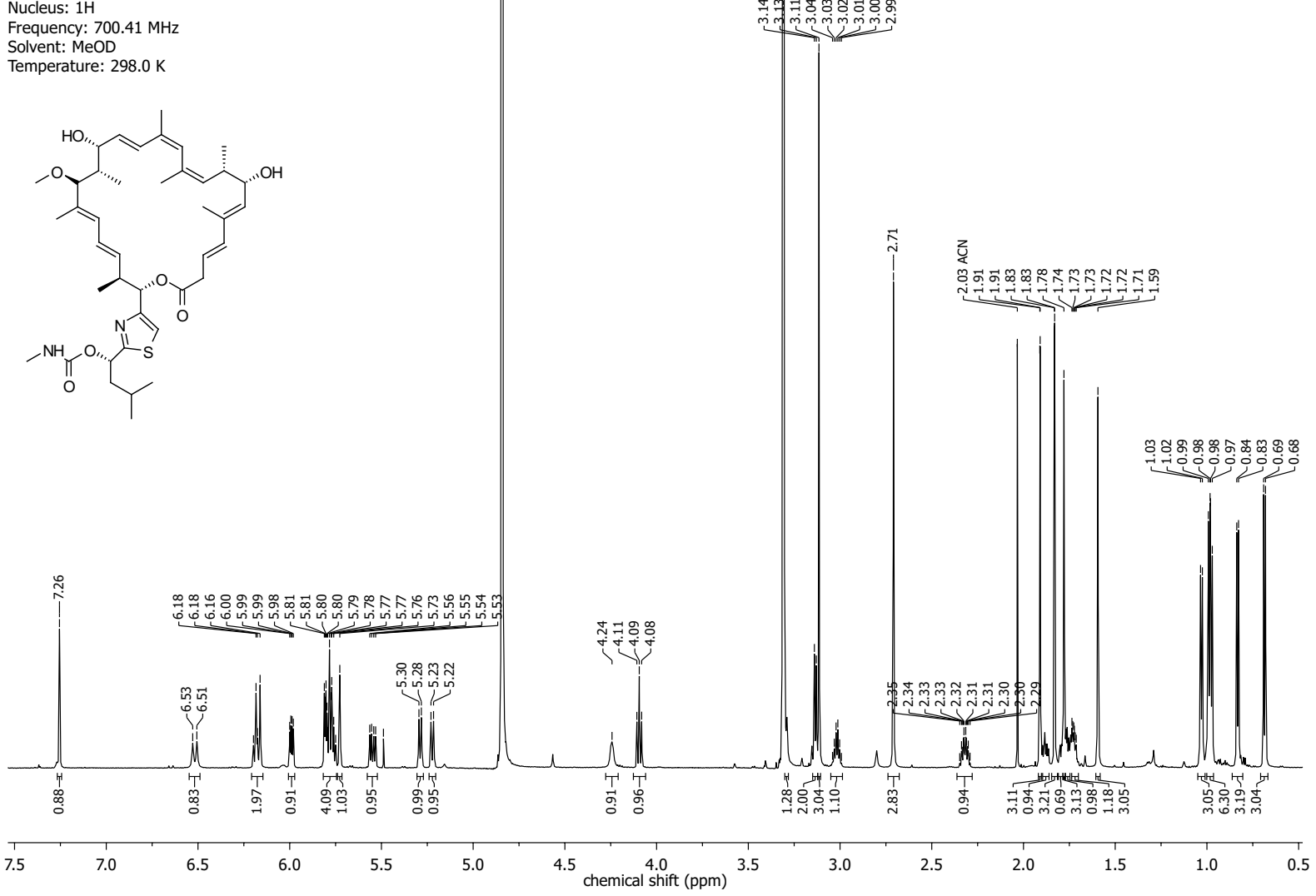


NMR-Spectra for Compound 113

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

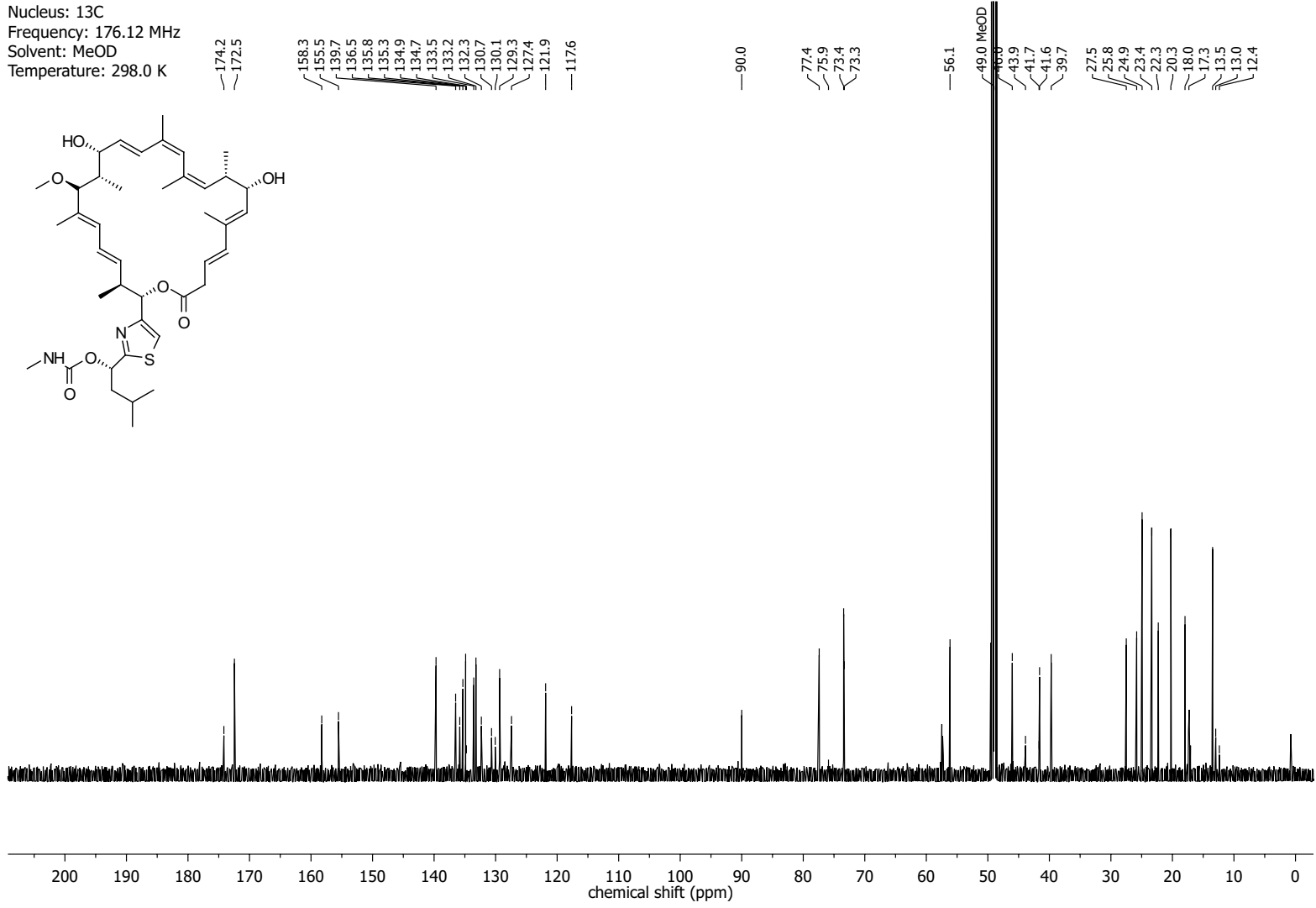


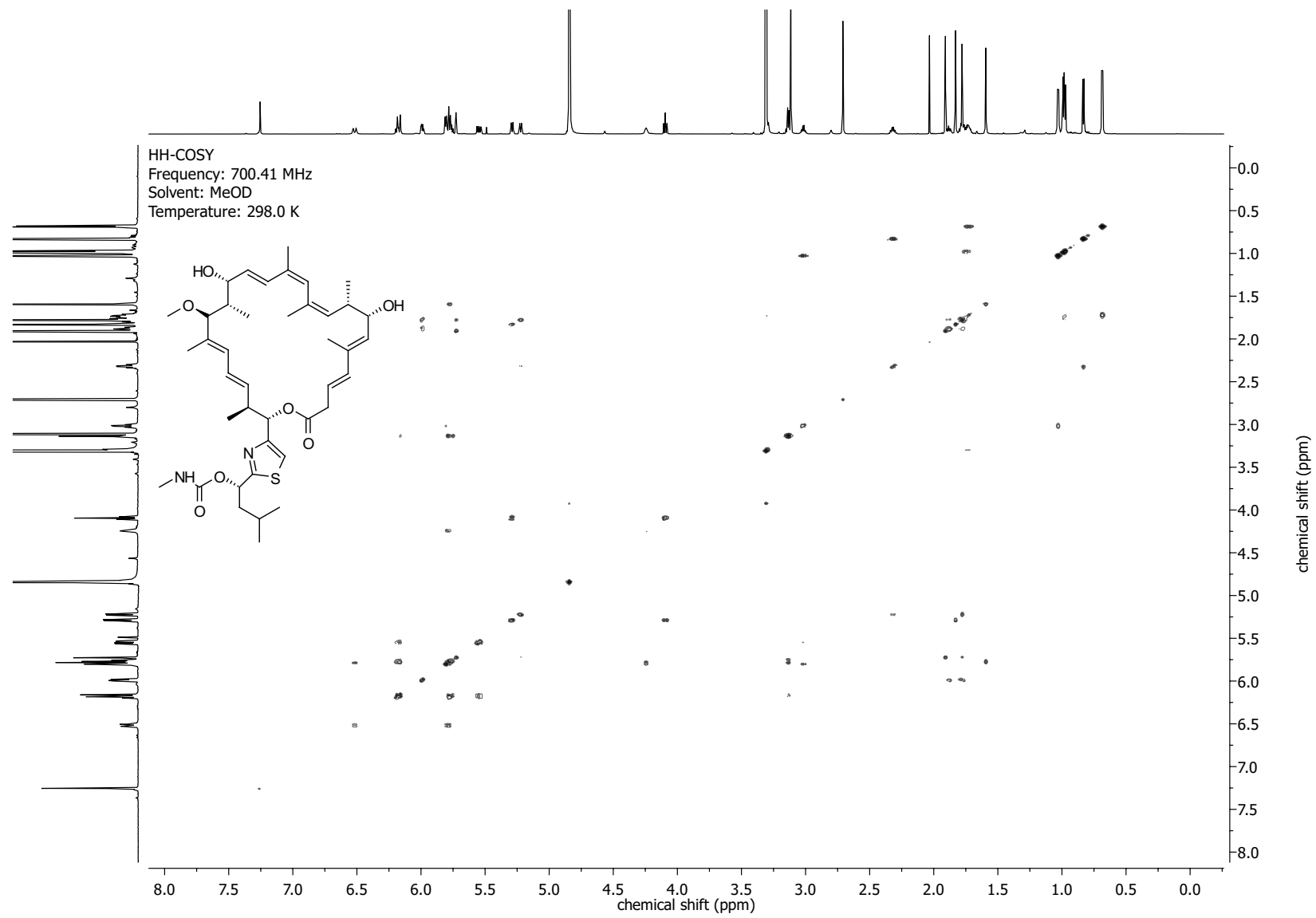
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: MeOD
Temperature: 298.0 K

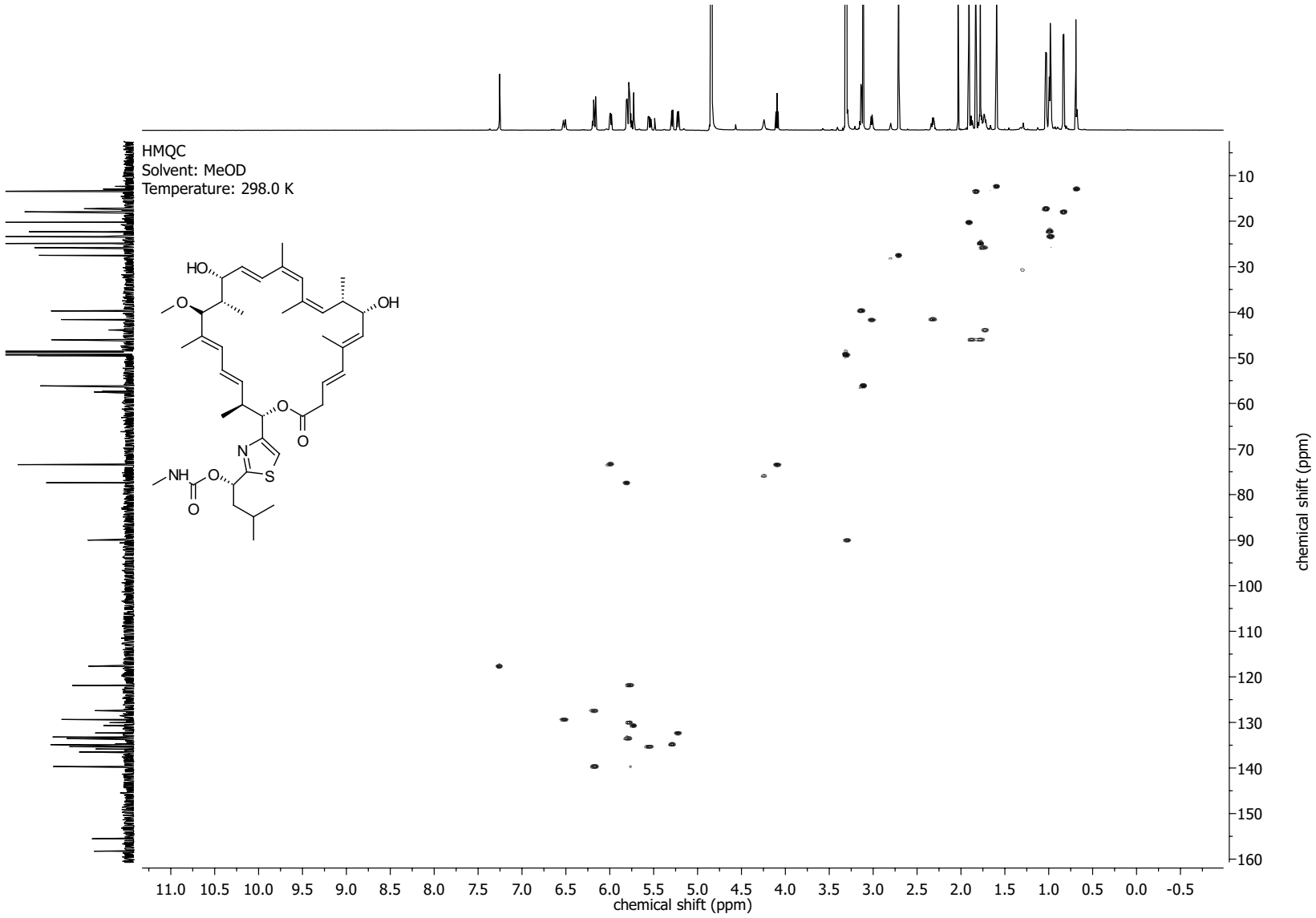


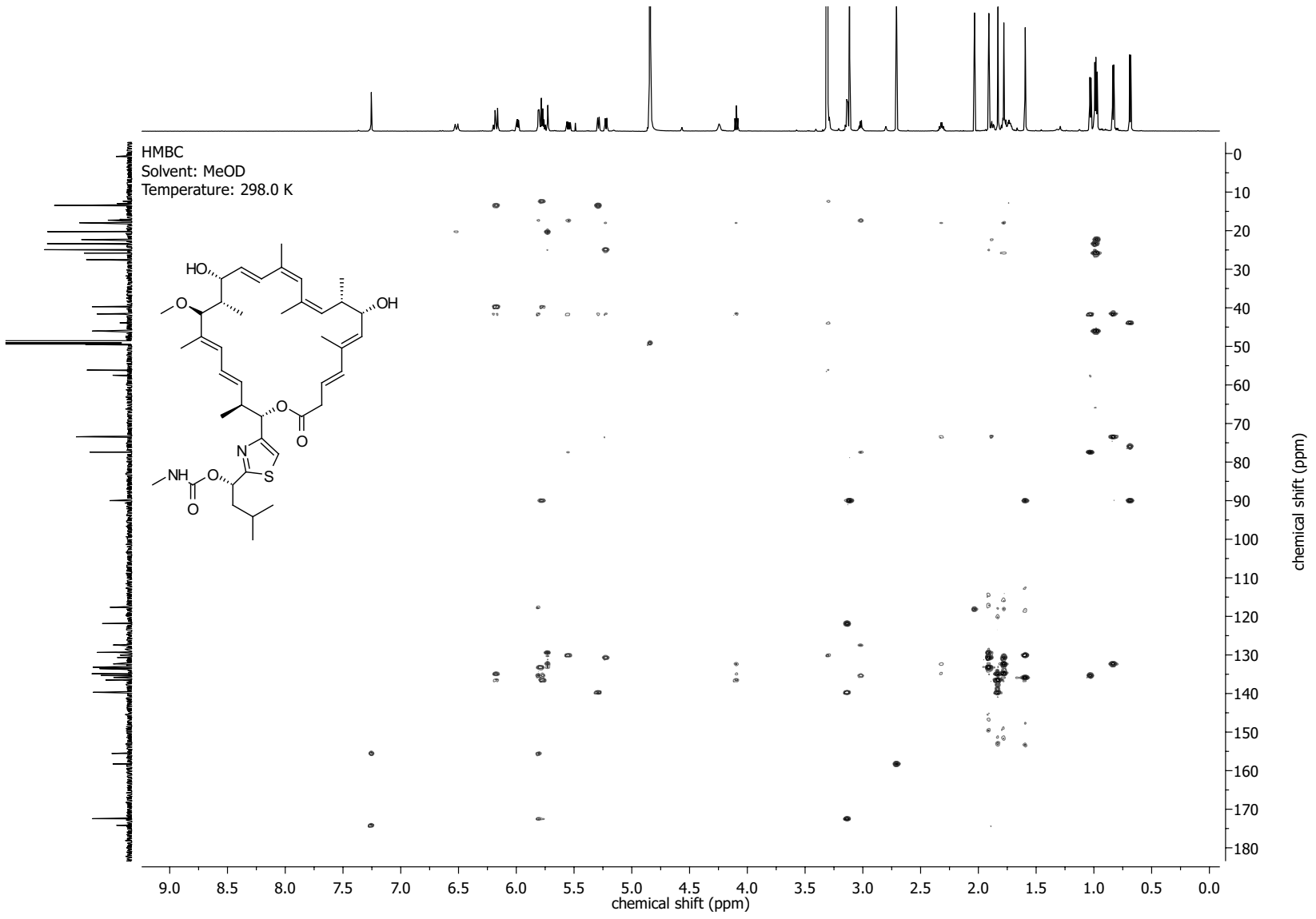
NMR-Spectra for compound 1

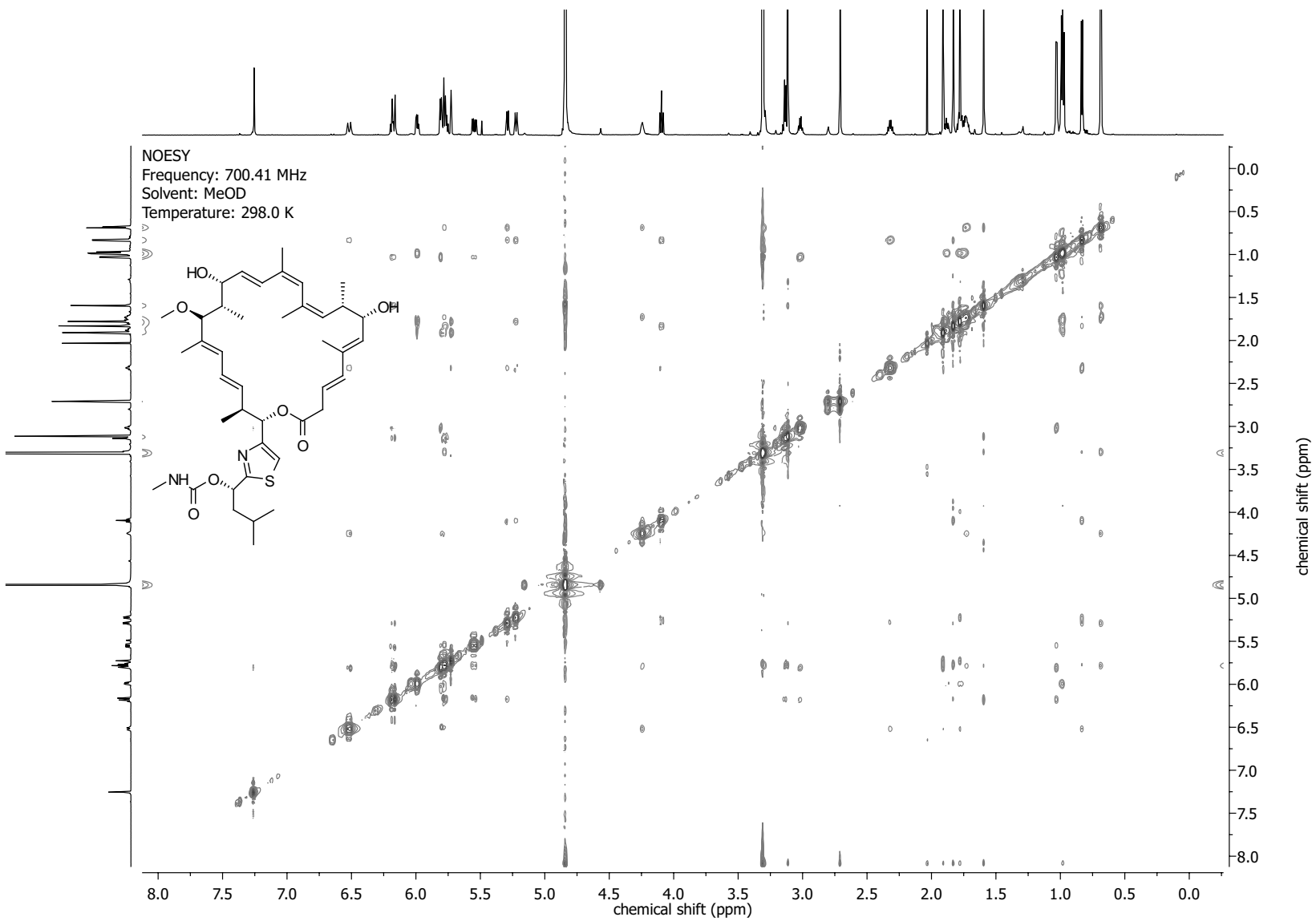
Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: MeOD
 Temperature: 298.0 K



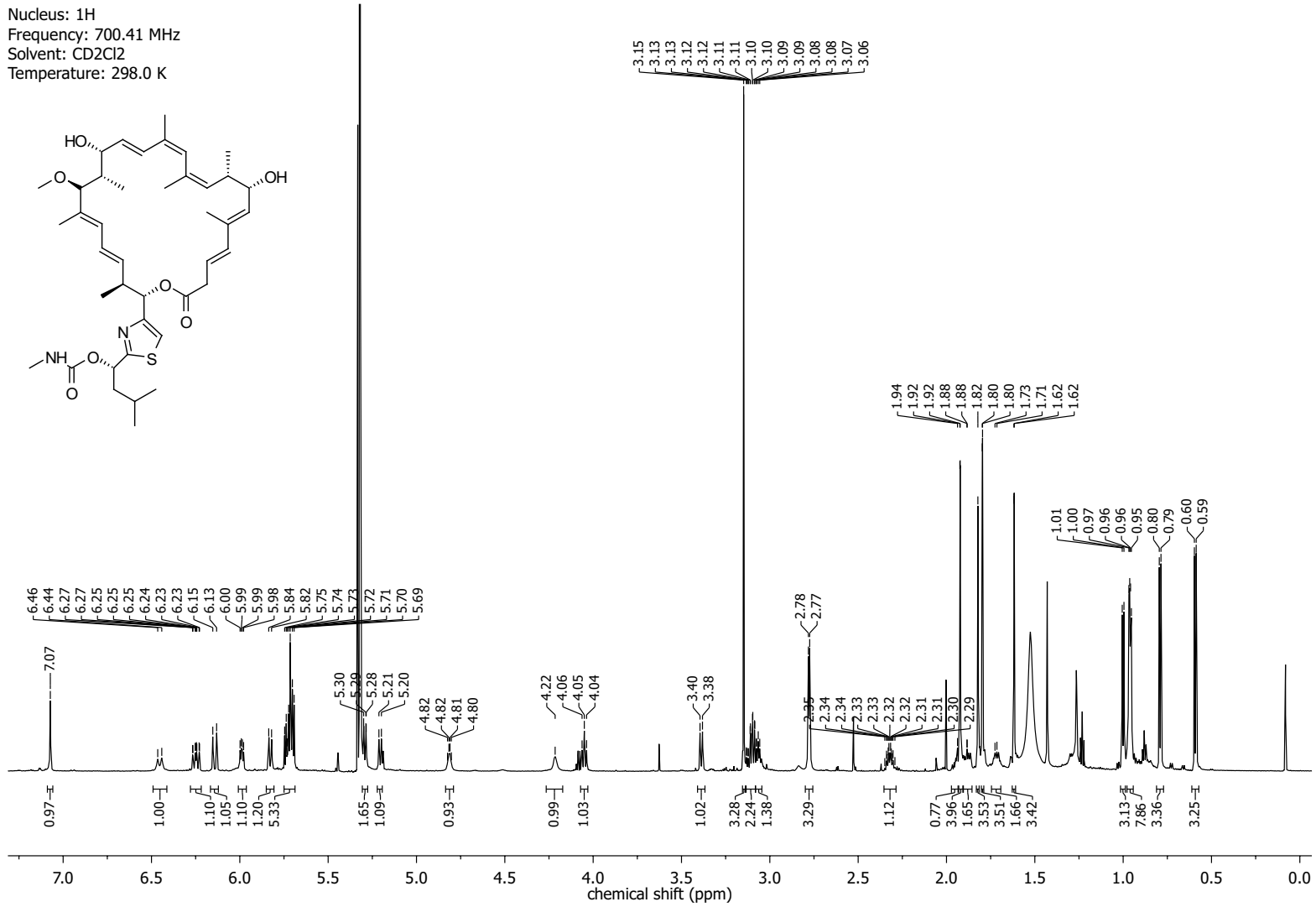




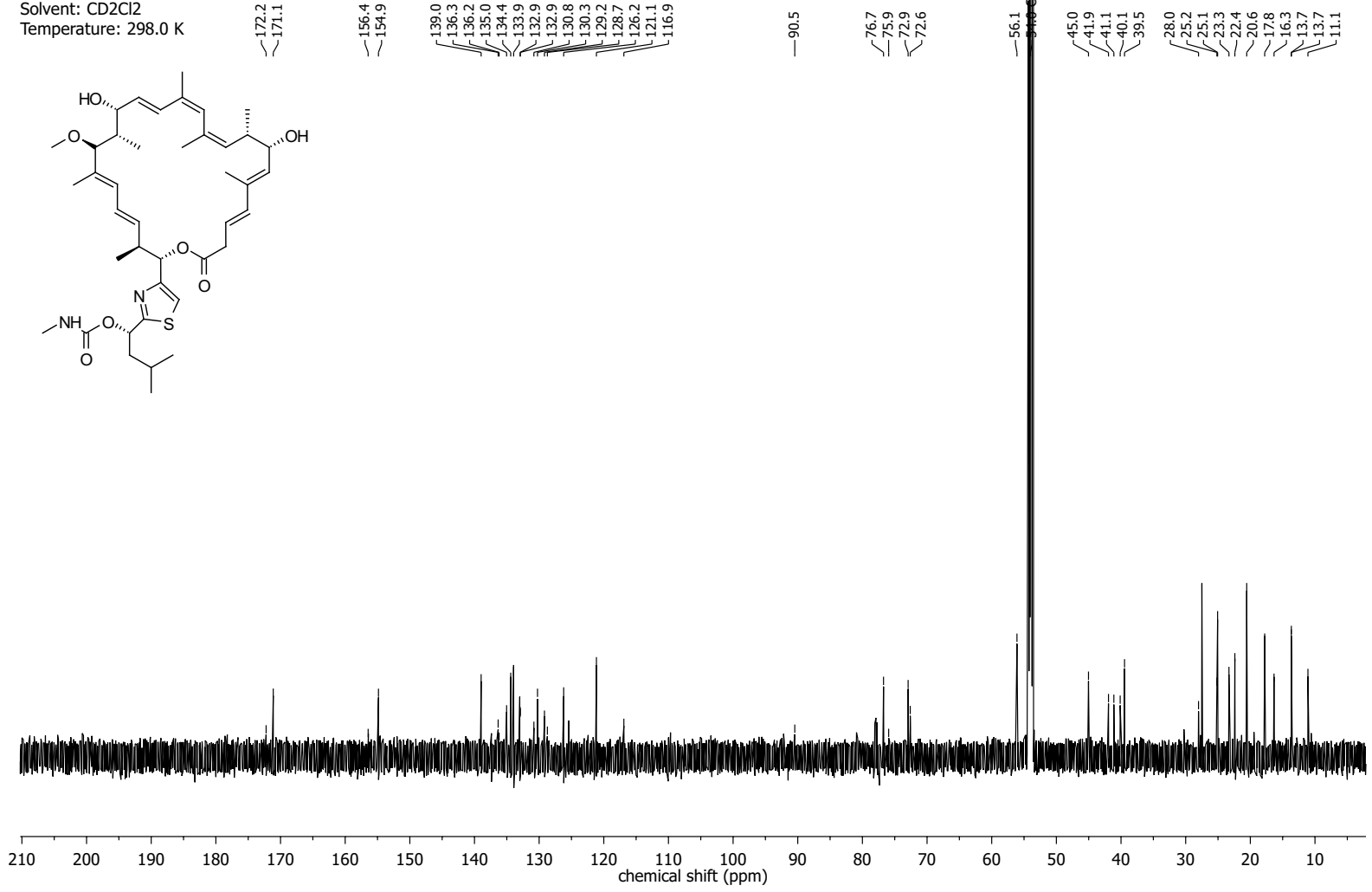


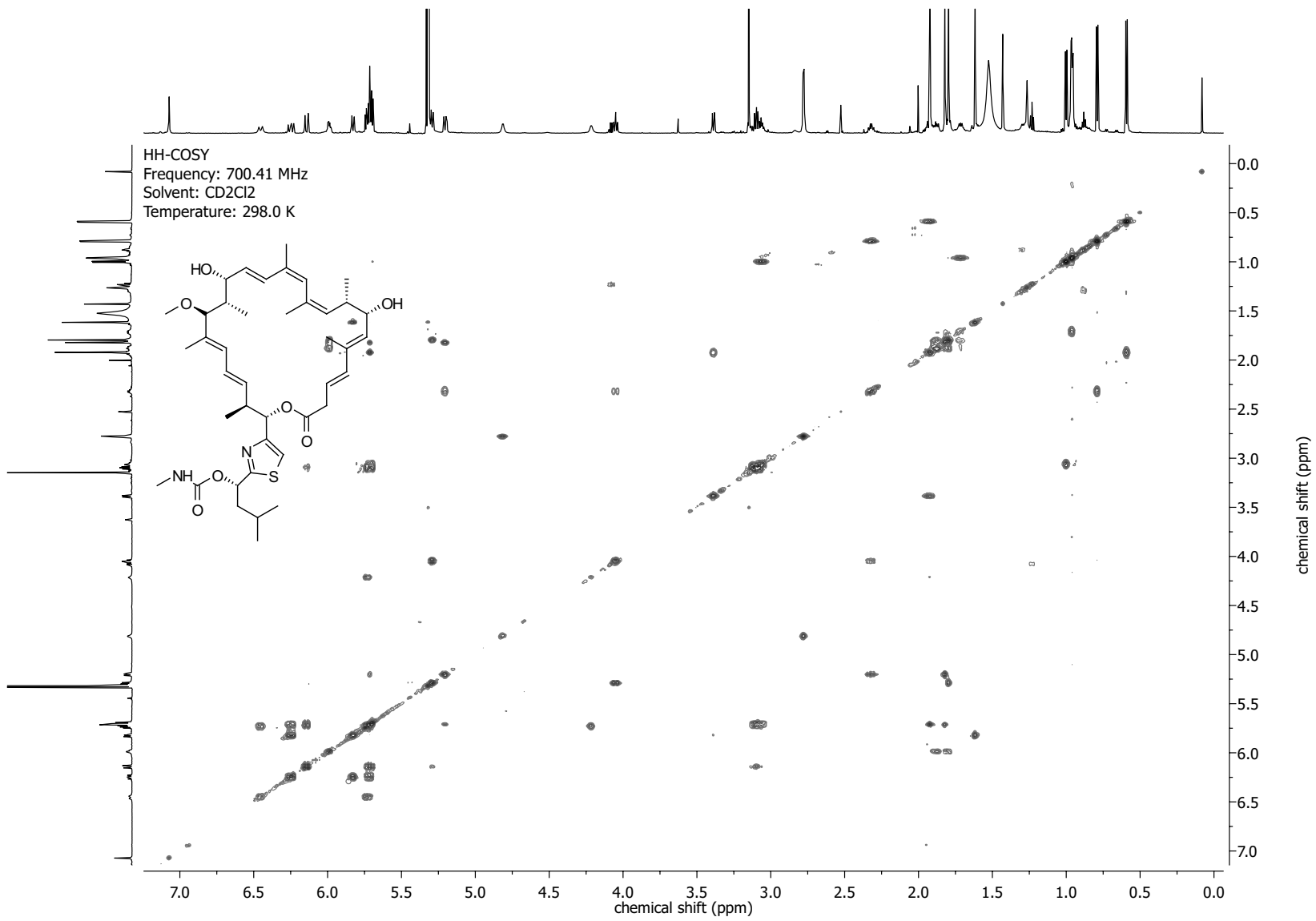


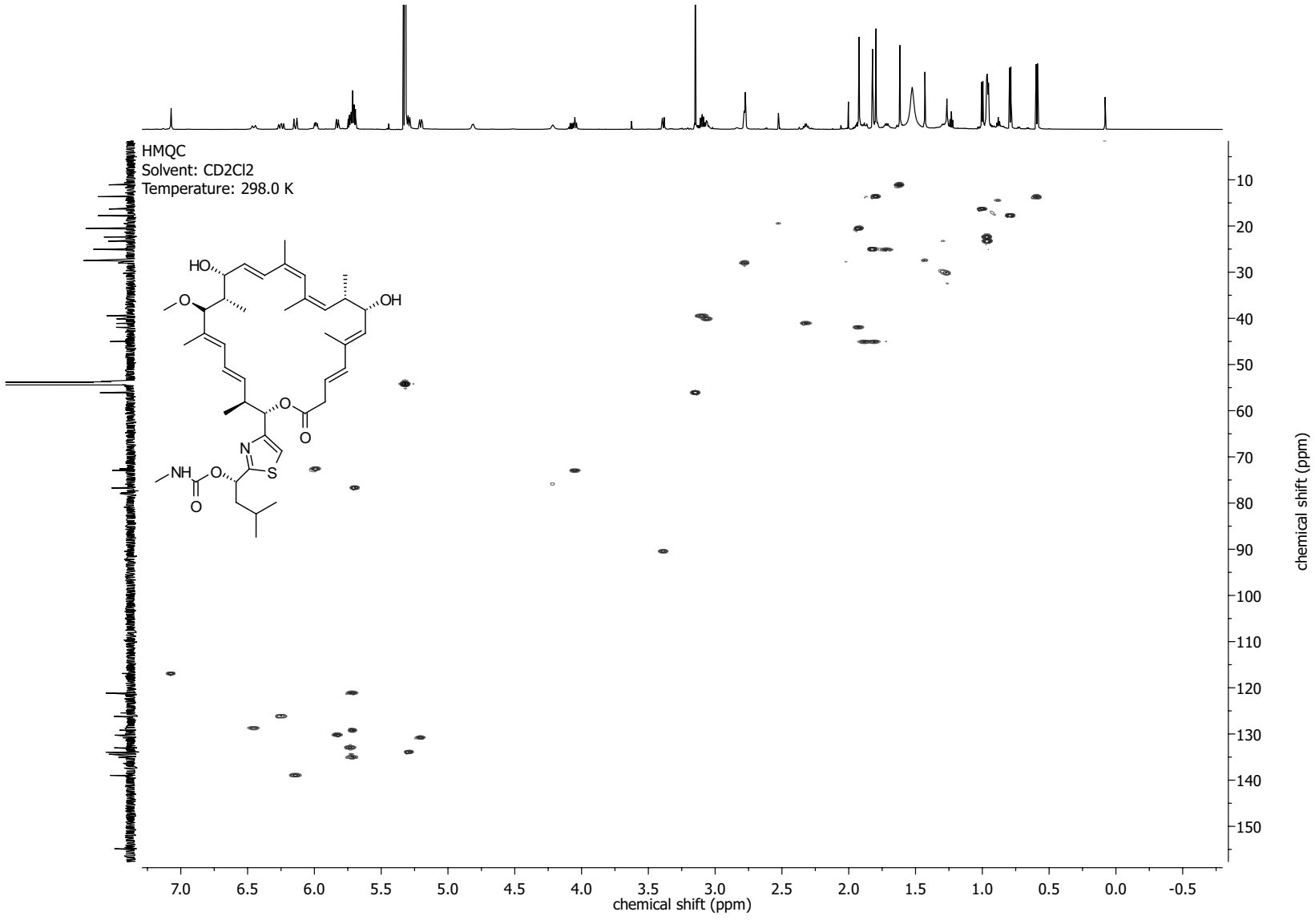
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K

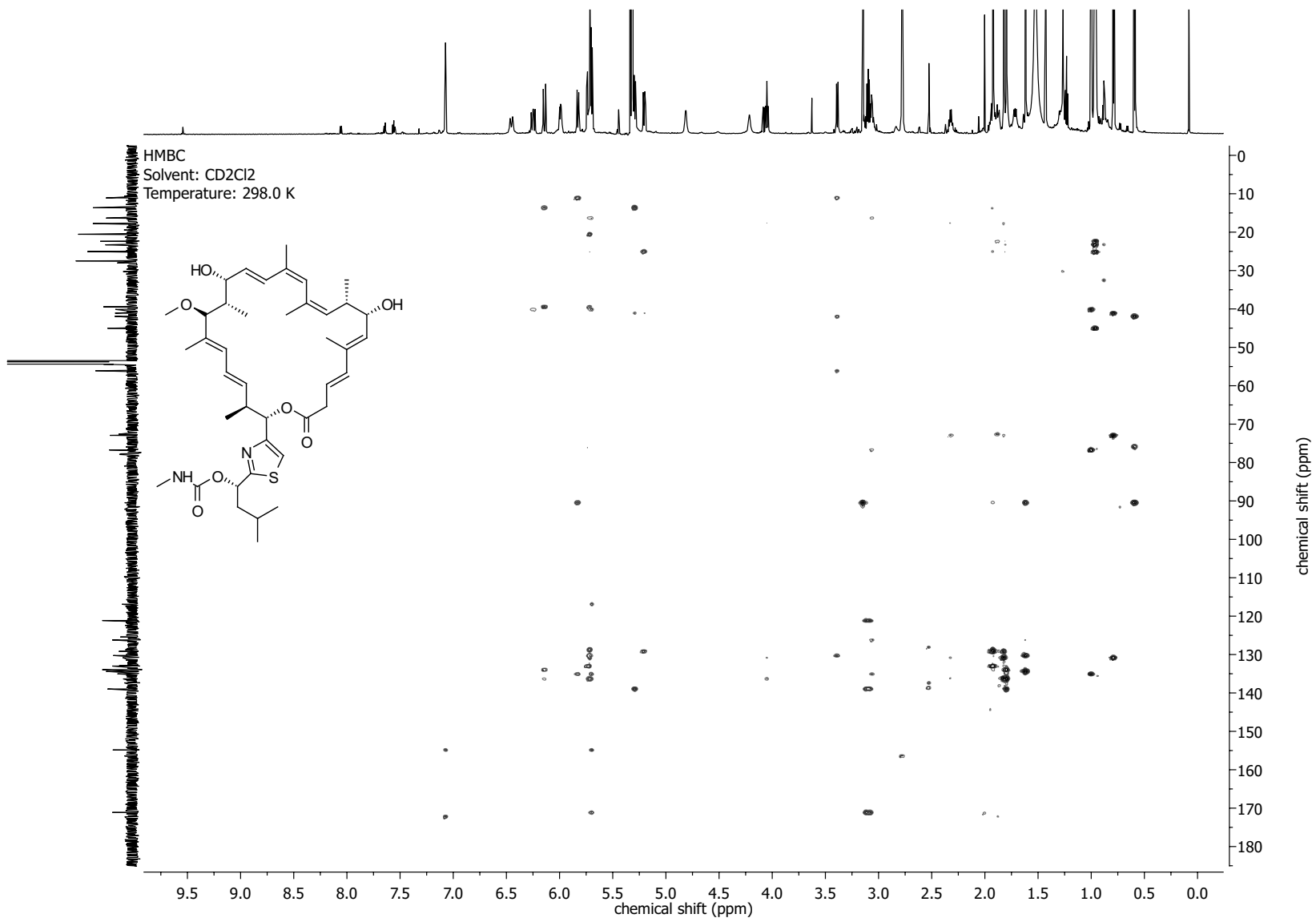


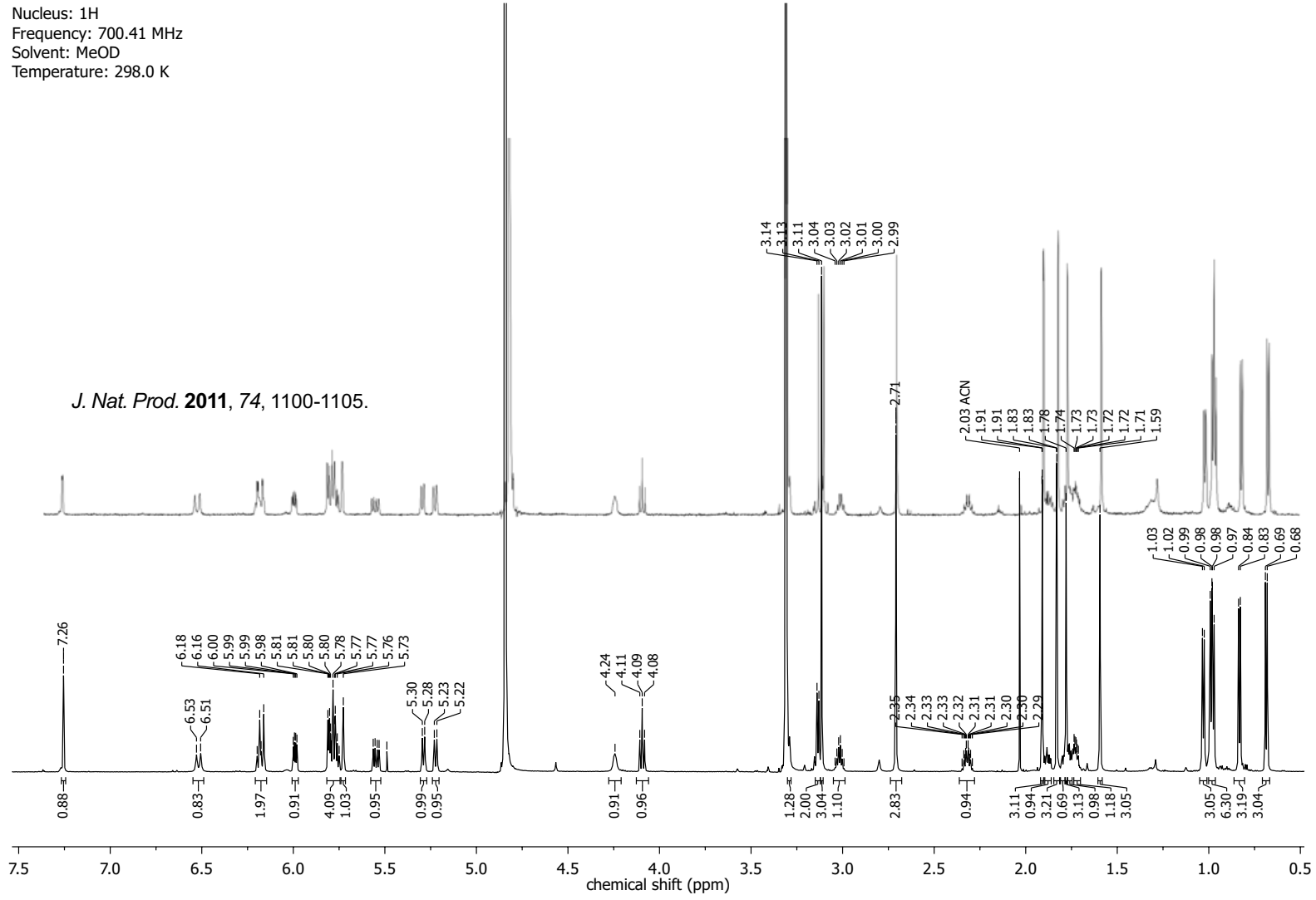
Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

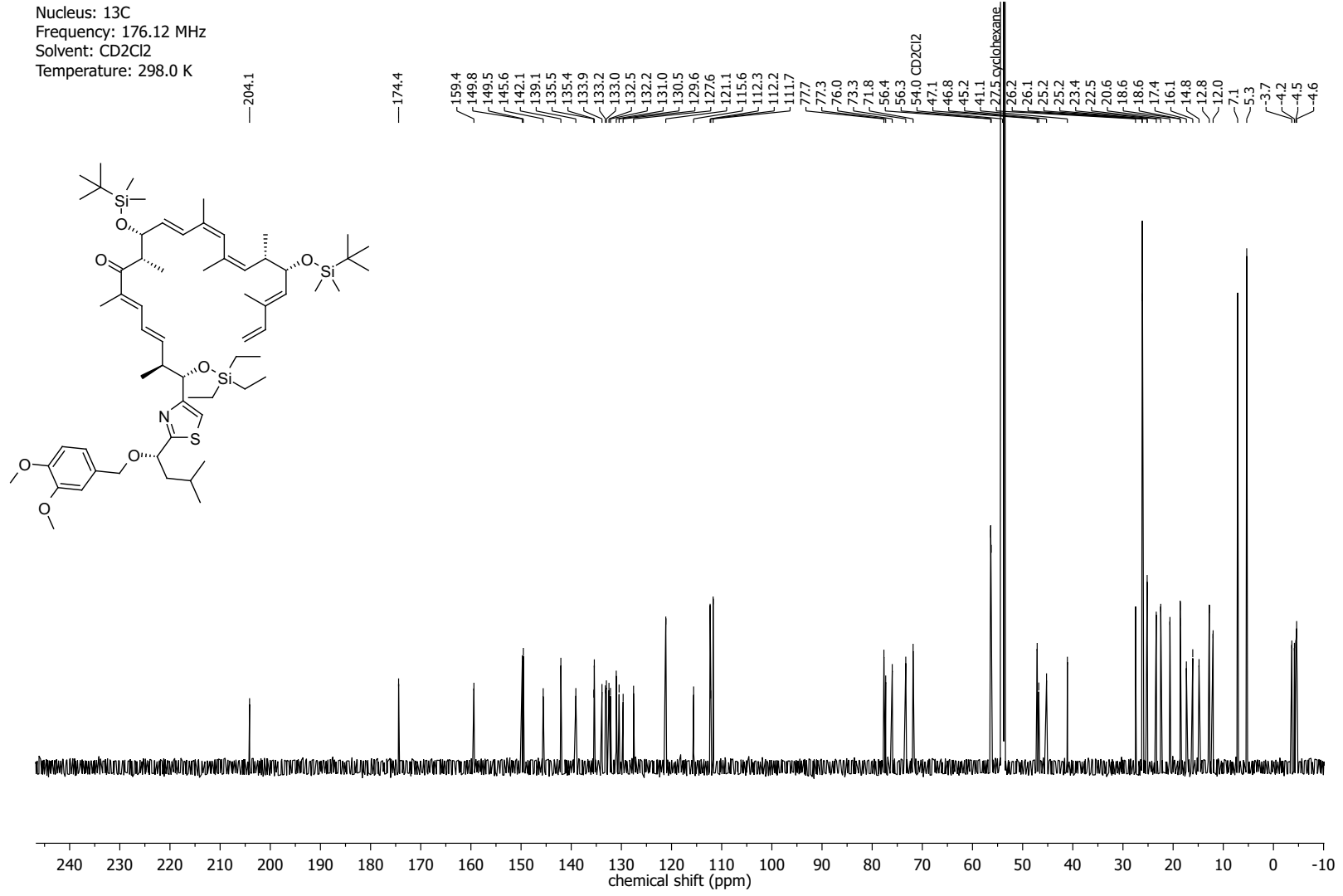


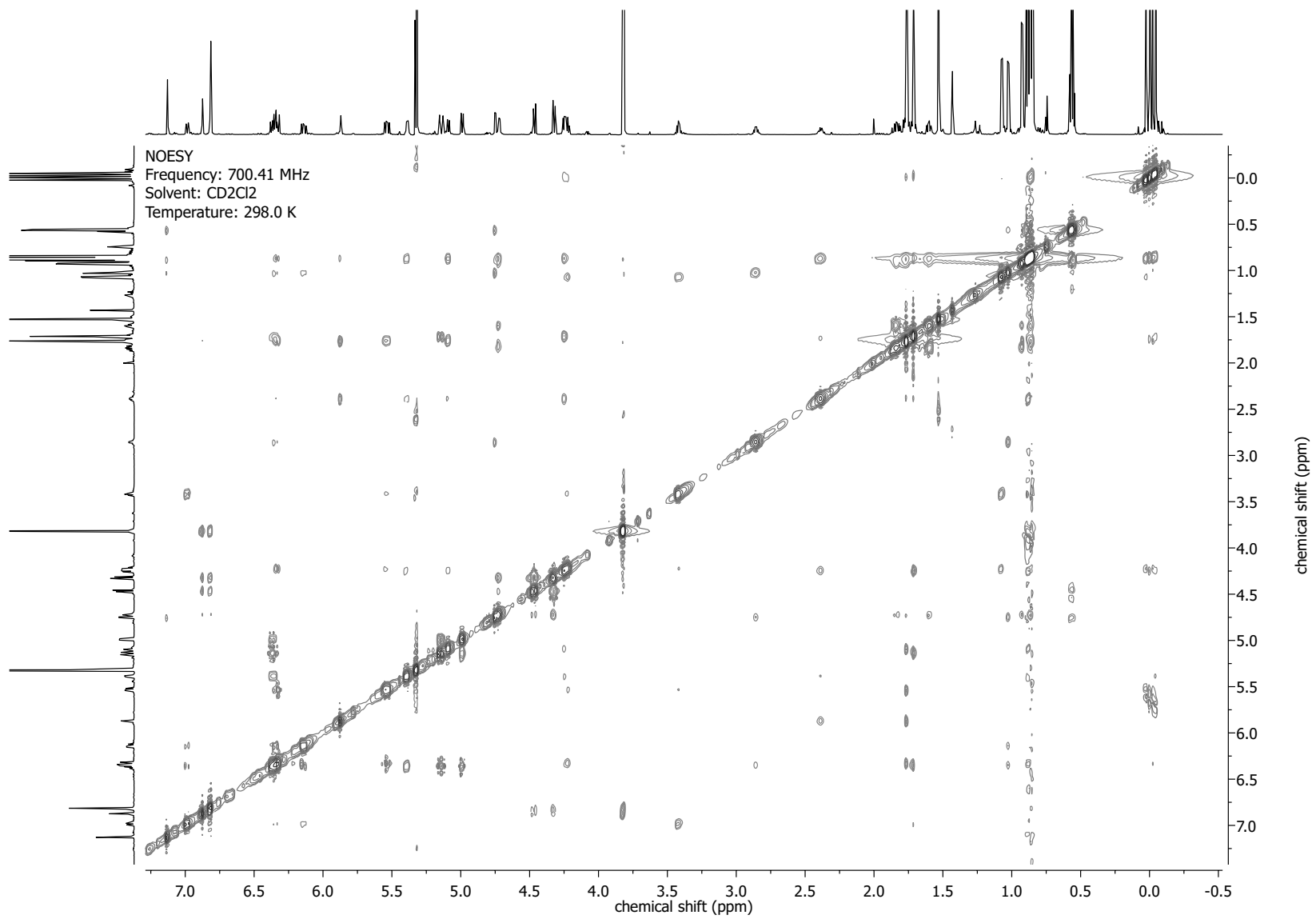






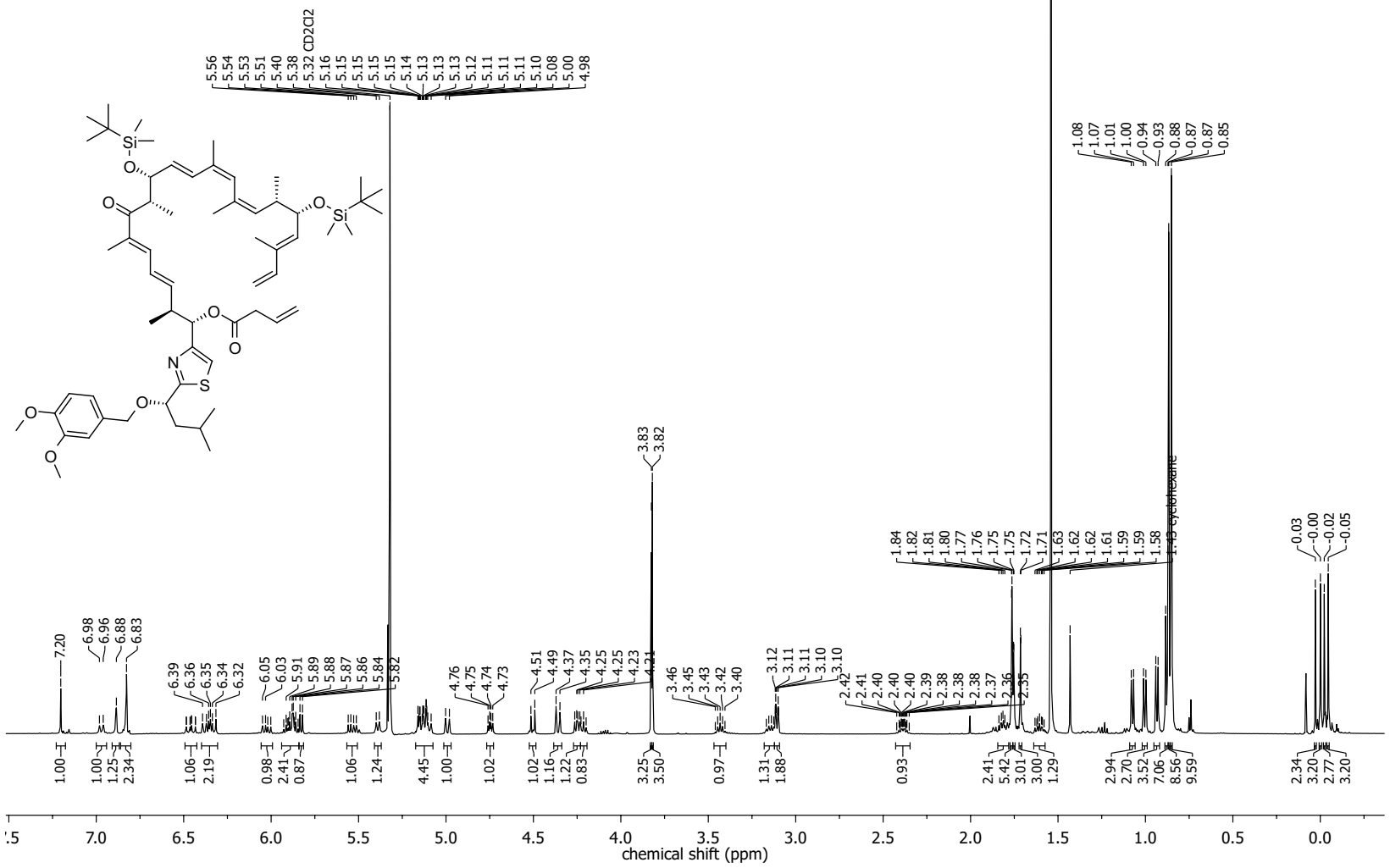




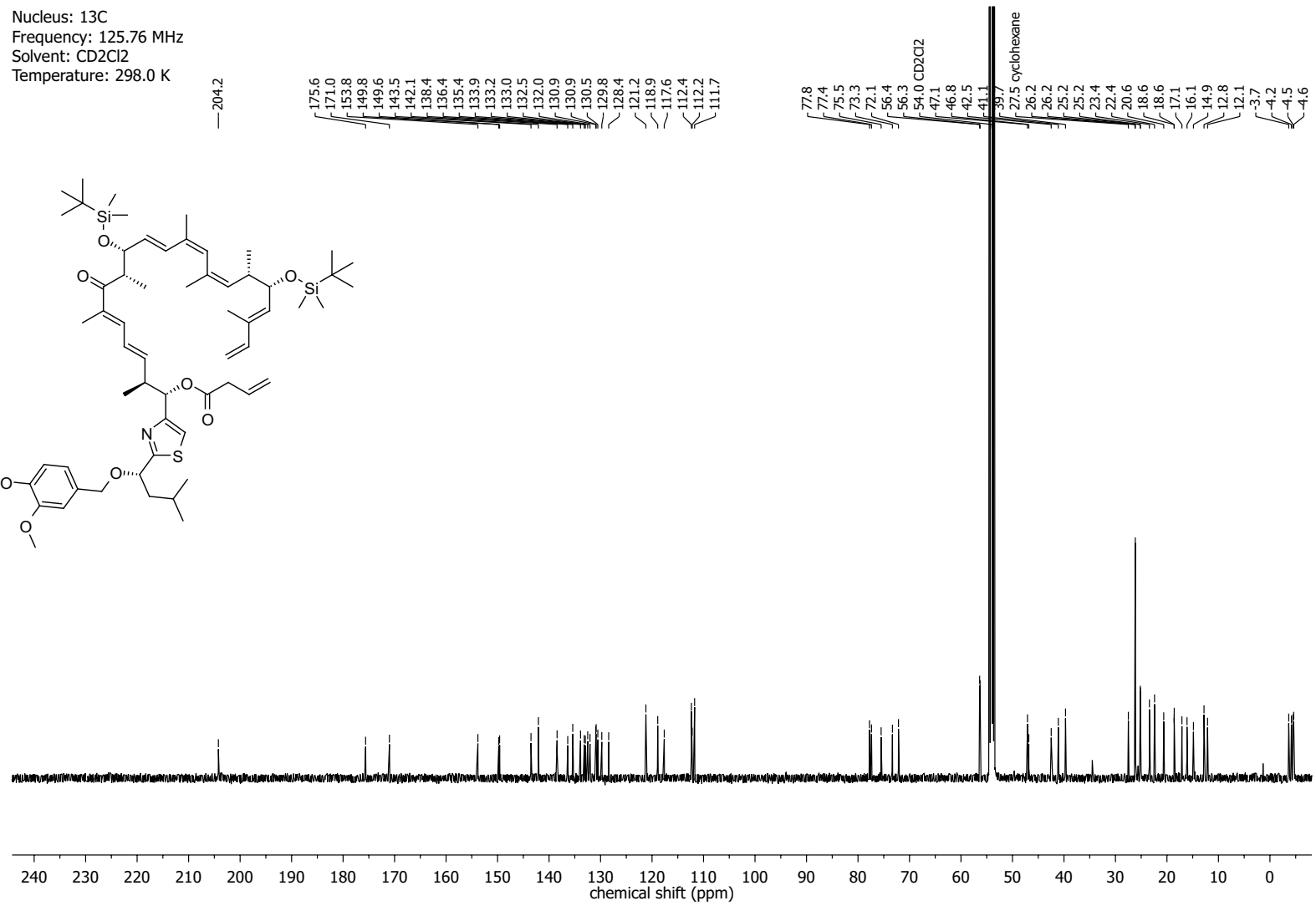
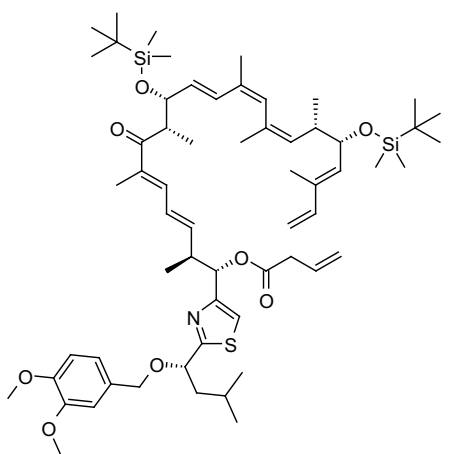


NMR-Spectra for Compound 238

Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K

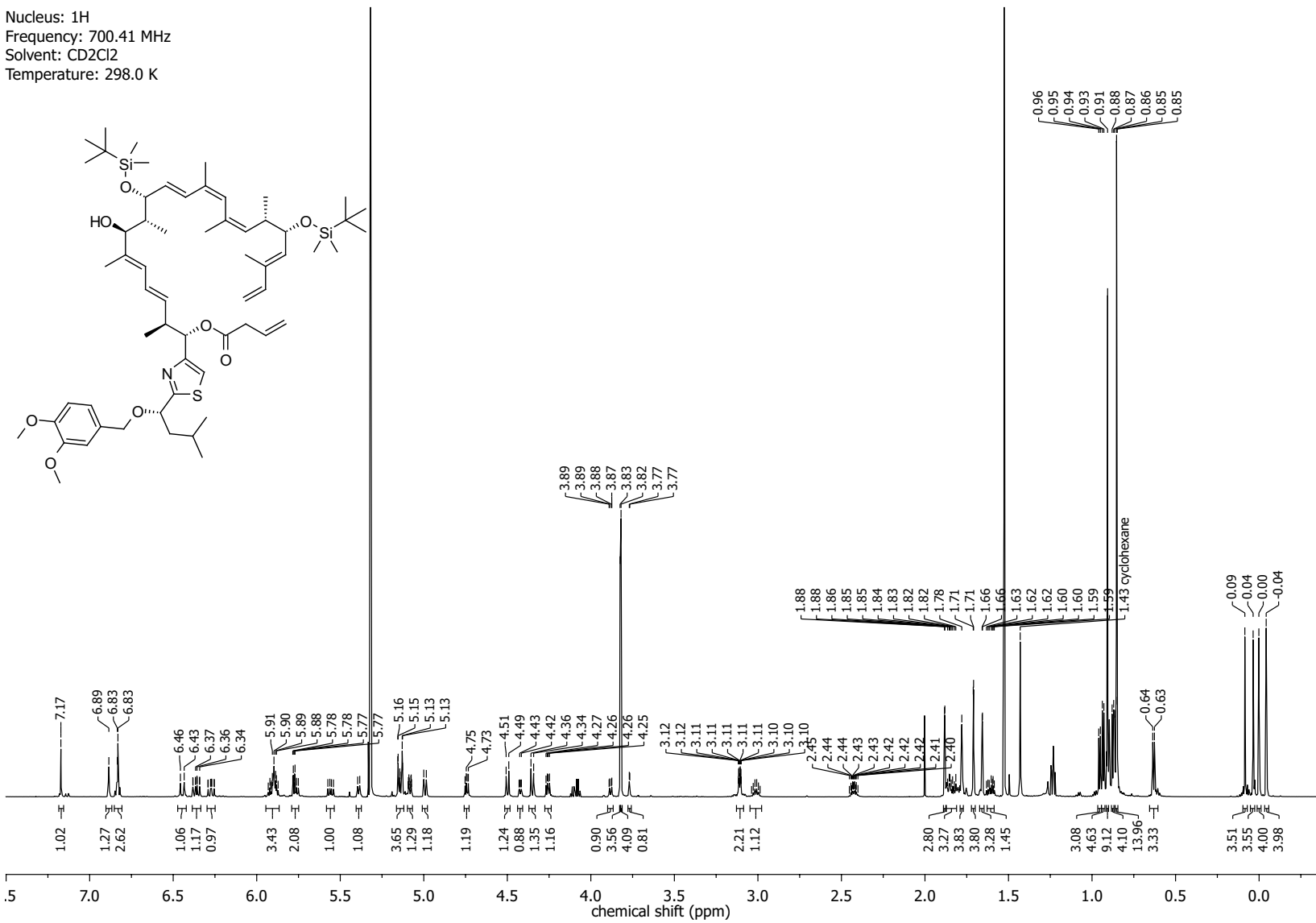


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

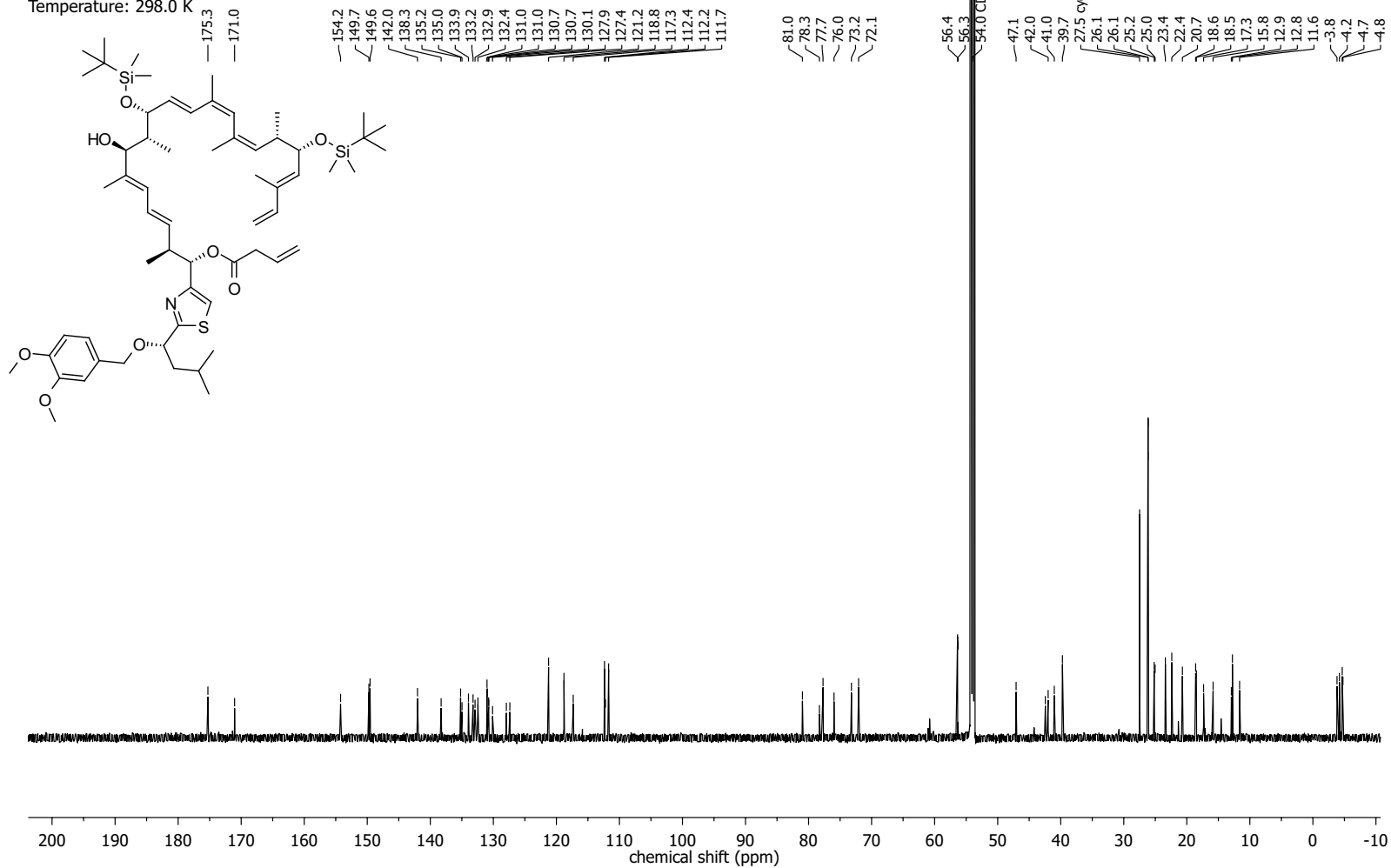


NMR-Spectra for Compound 283

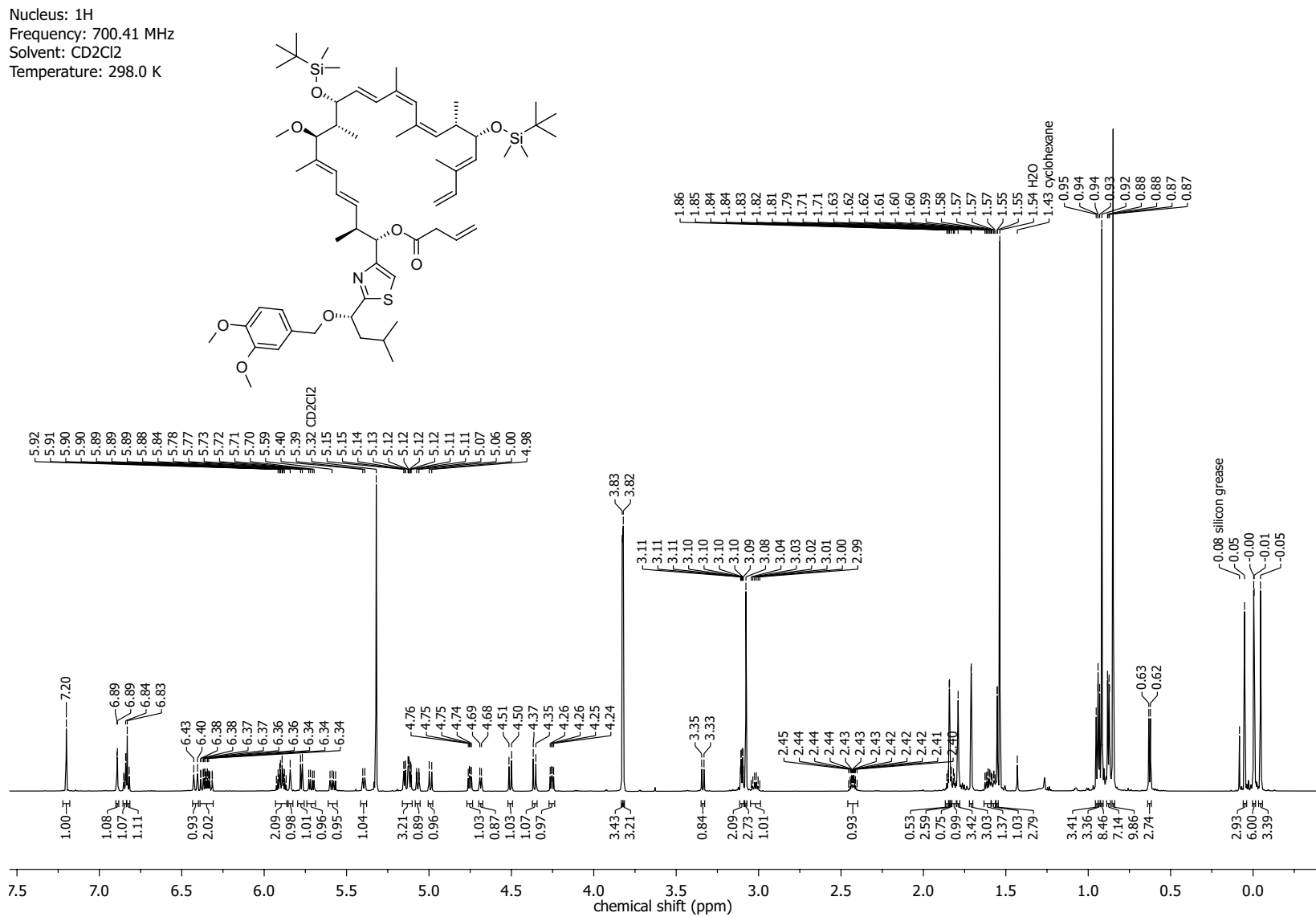
Nucleus: 1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD₂Cl₂
 Temperature: 298.0 K



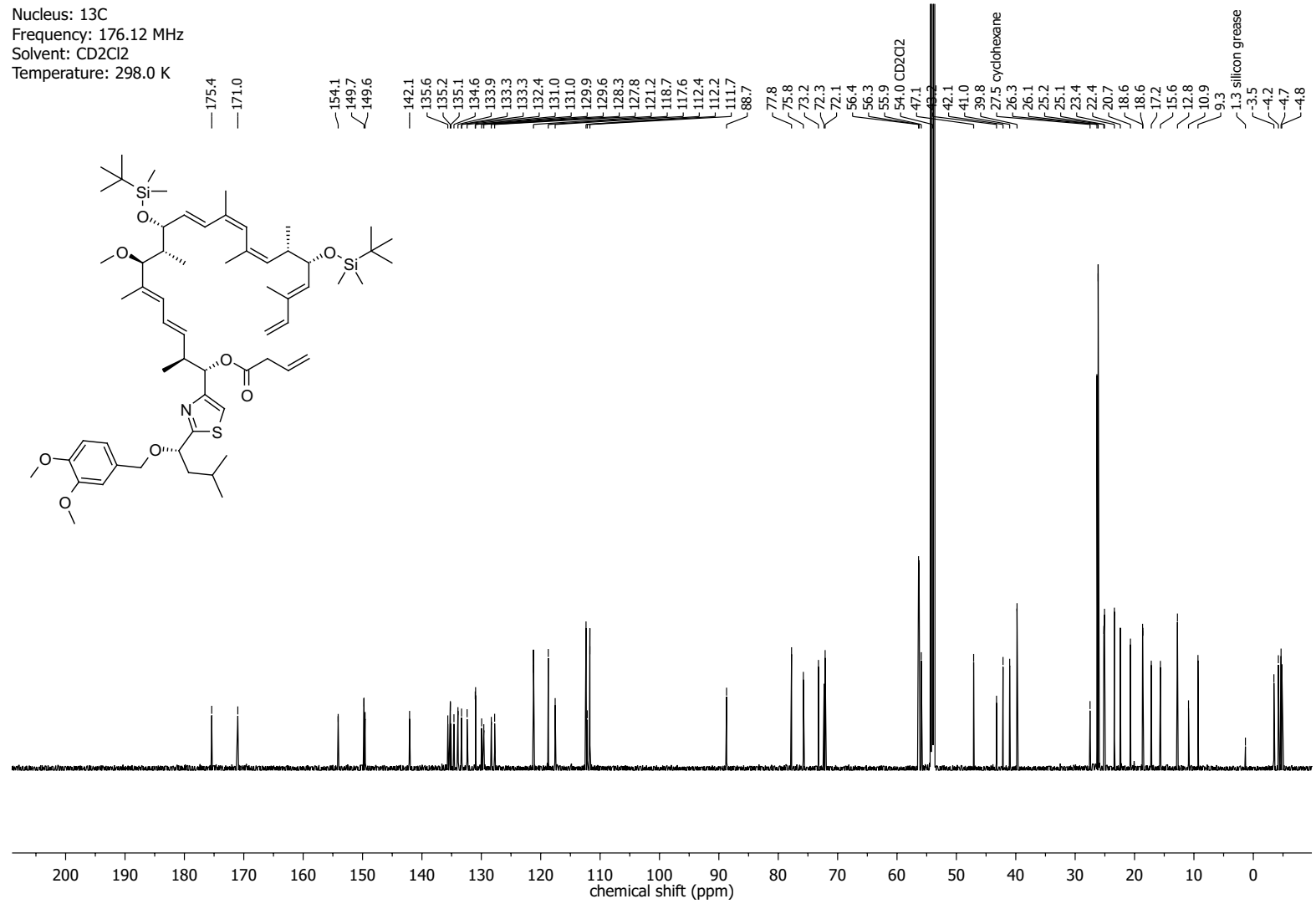
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



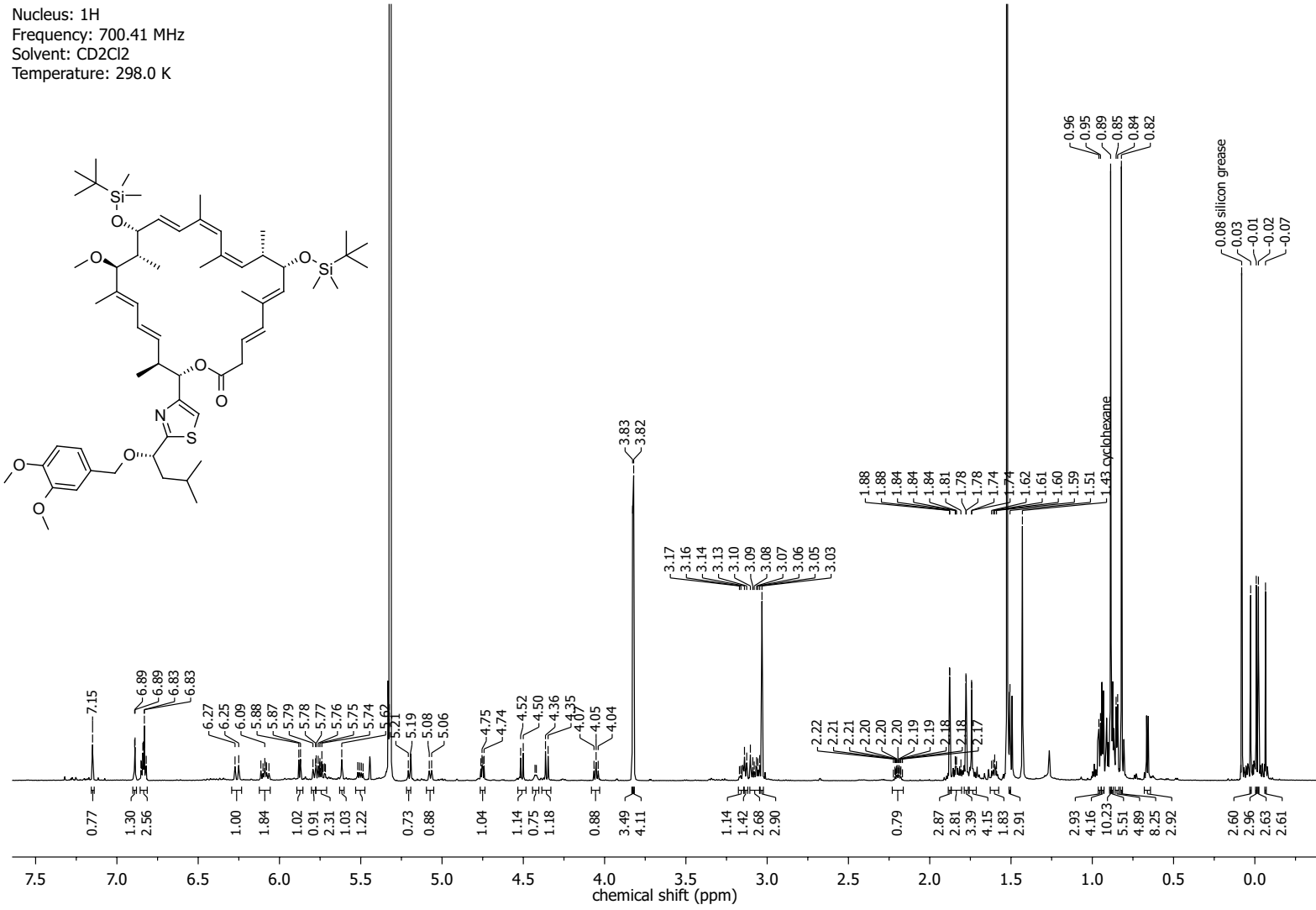
NMR-Spectra for Compound 223



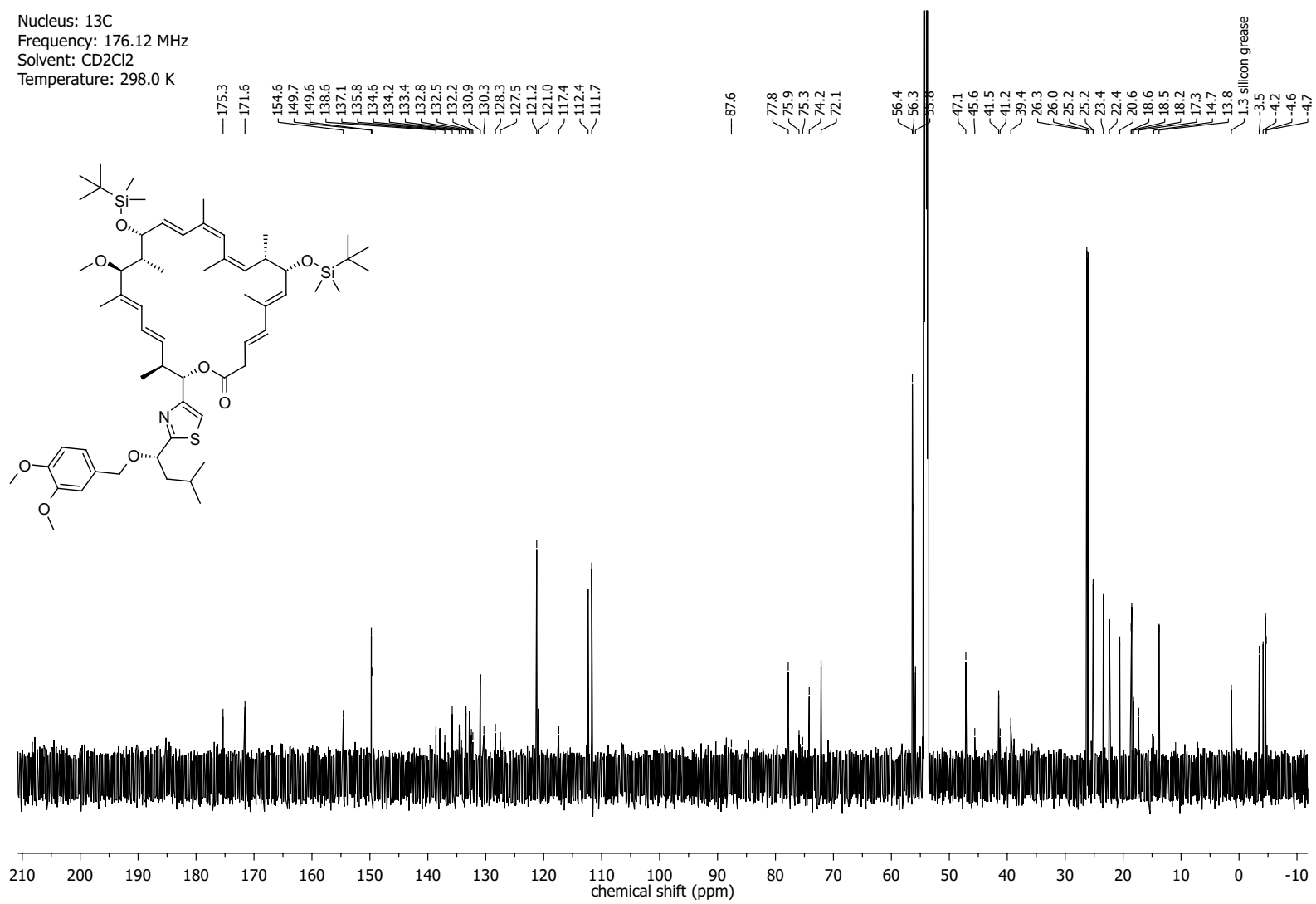
Nucleus: ¹³C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K

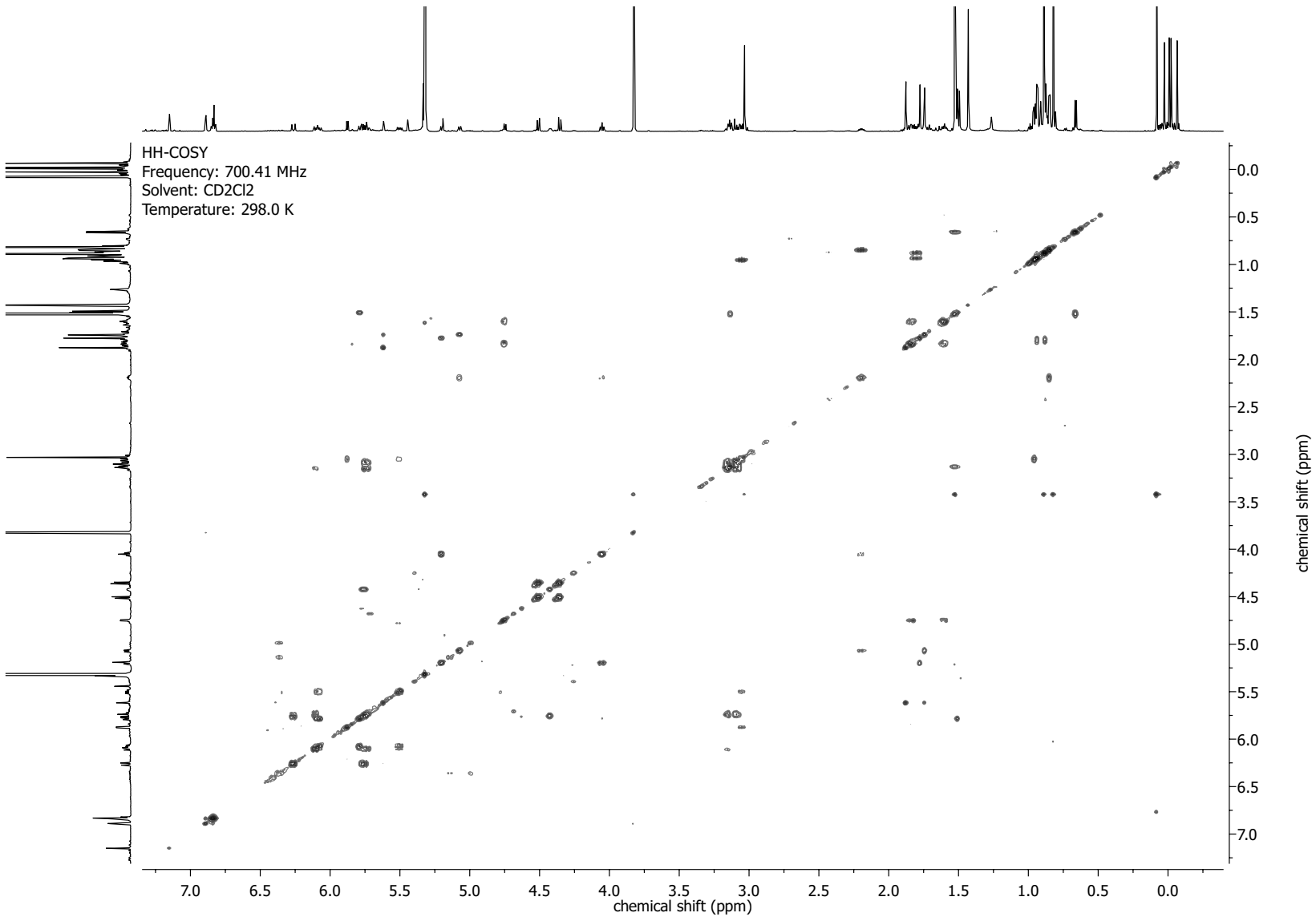


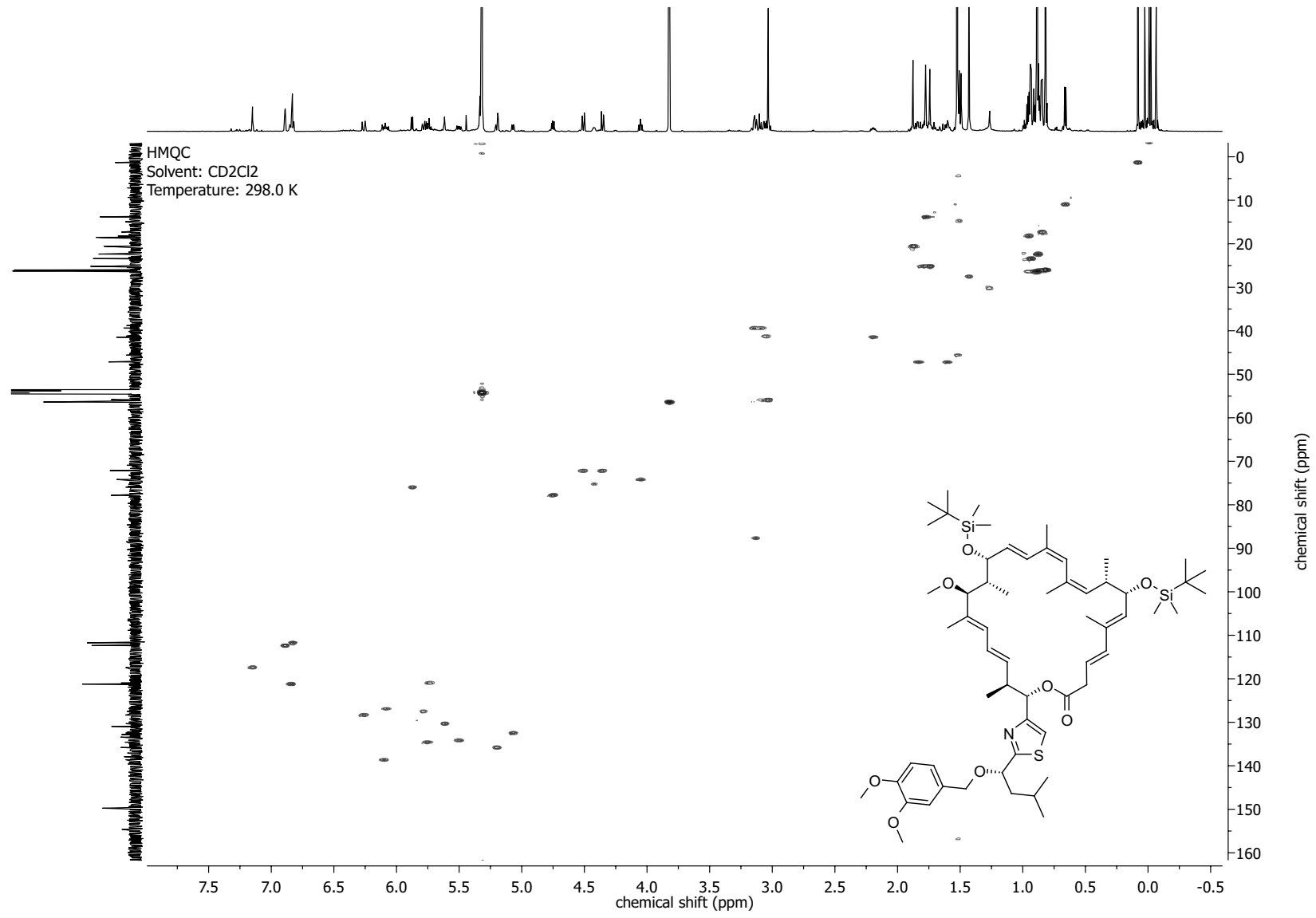
NMR-Spectra for Compound 208

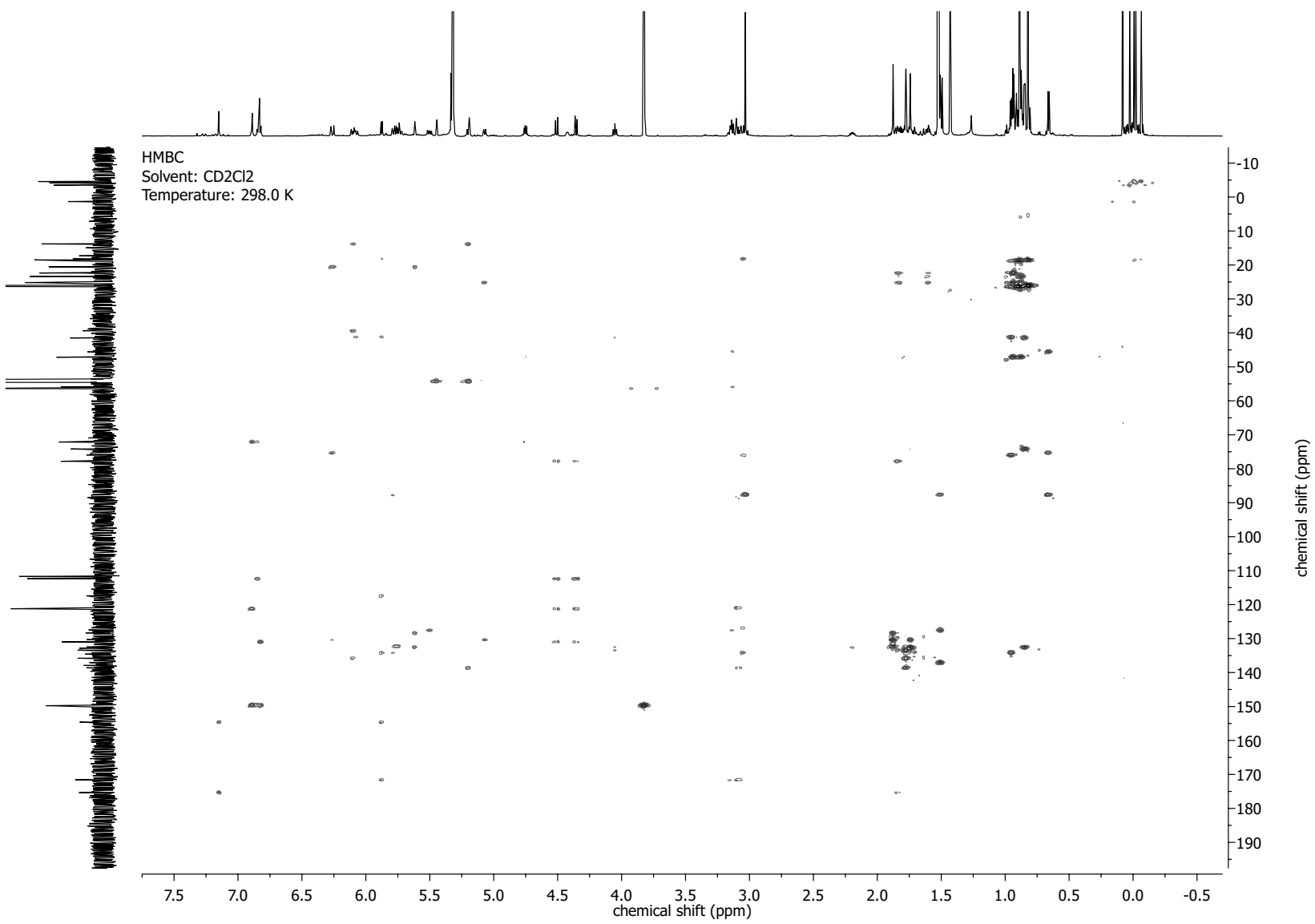


Nucleus: ¹³C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K



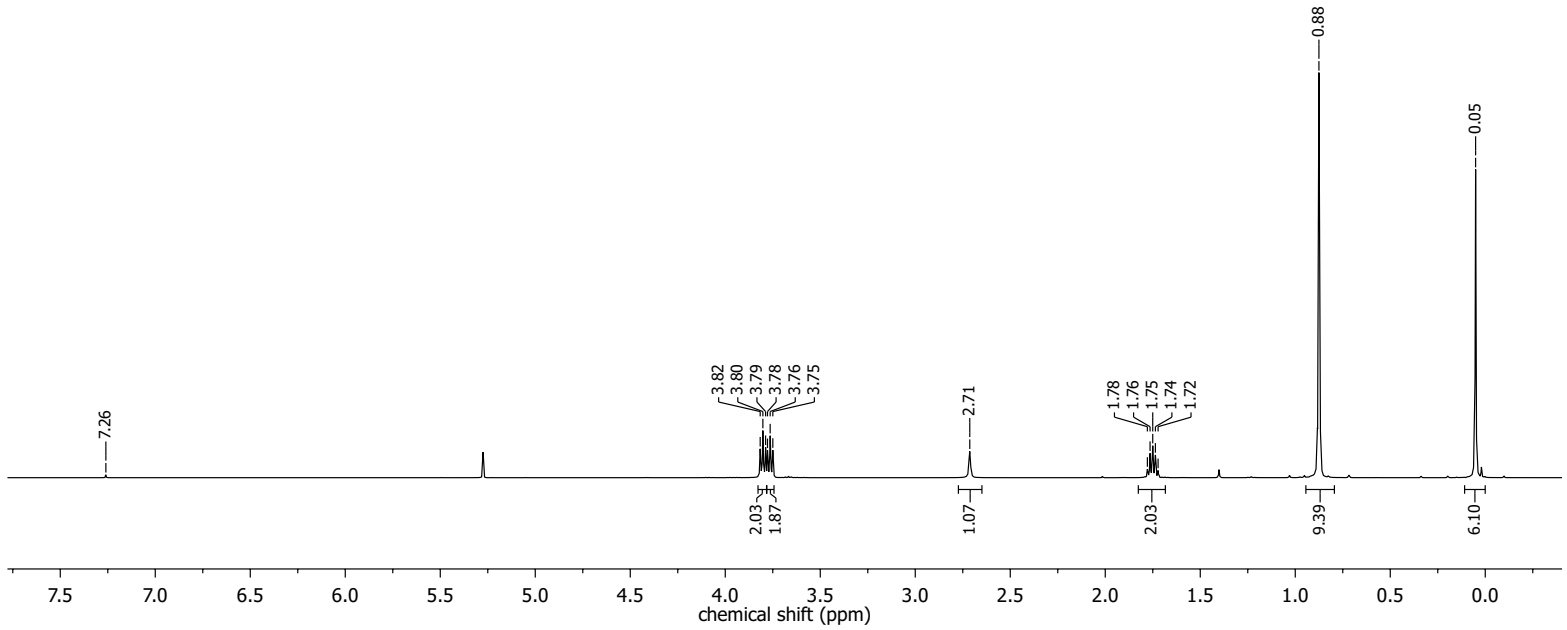
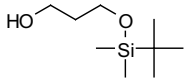




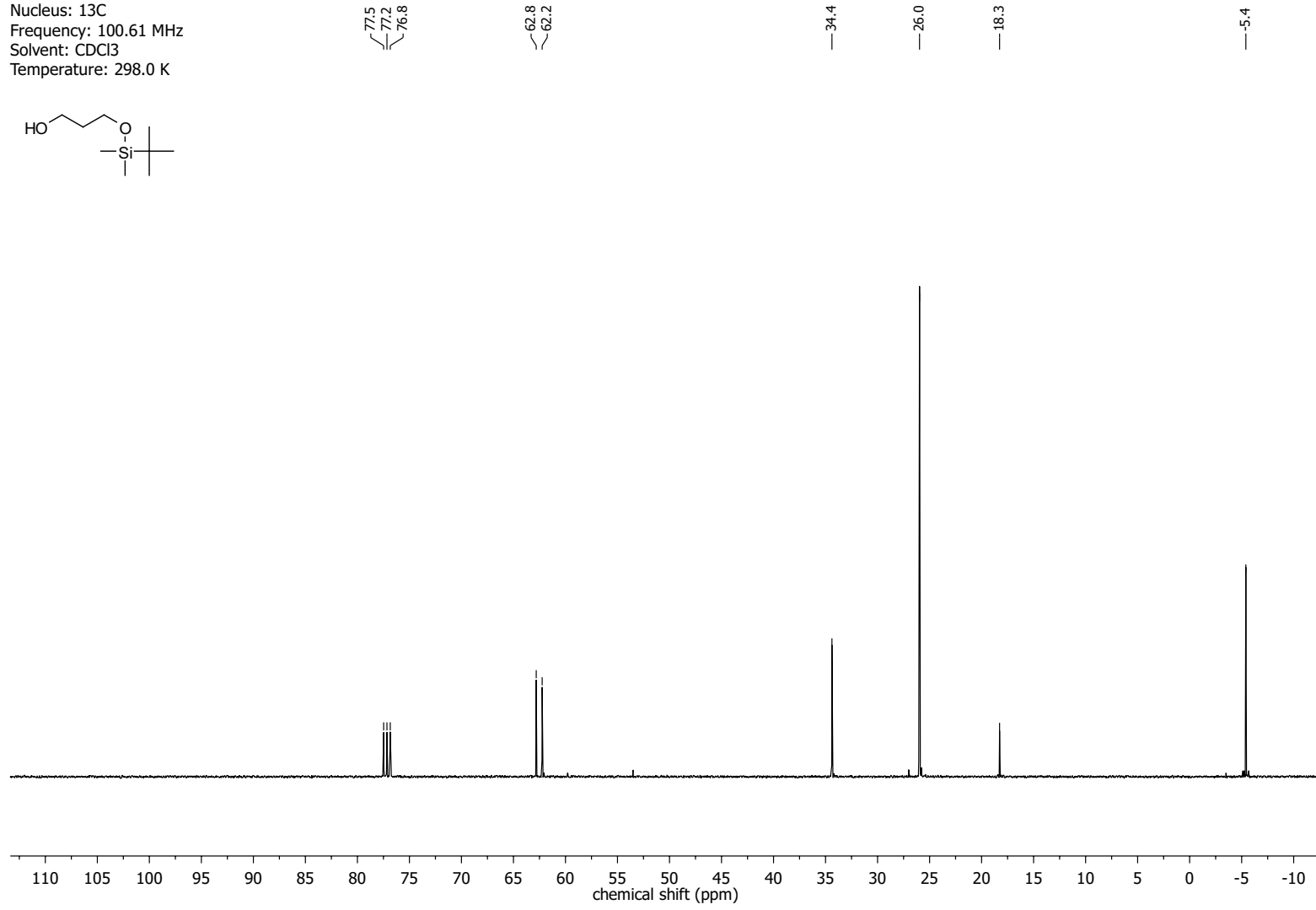
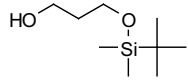


NMR-Spectra for Compound 286

Nucleus: 1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

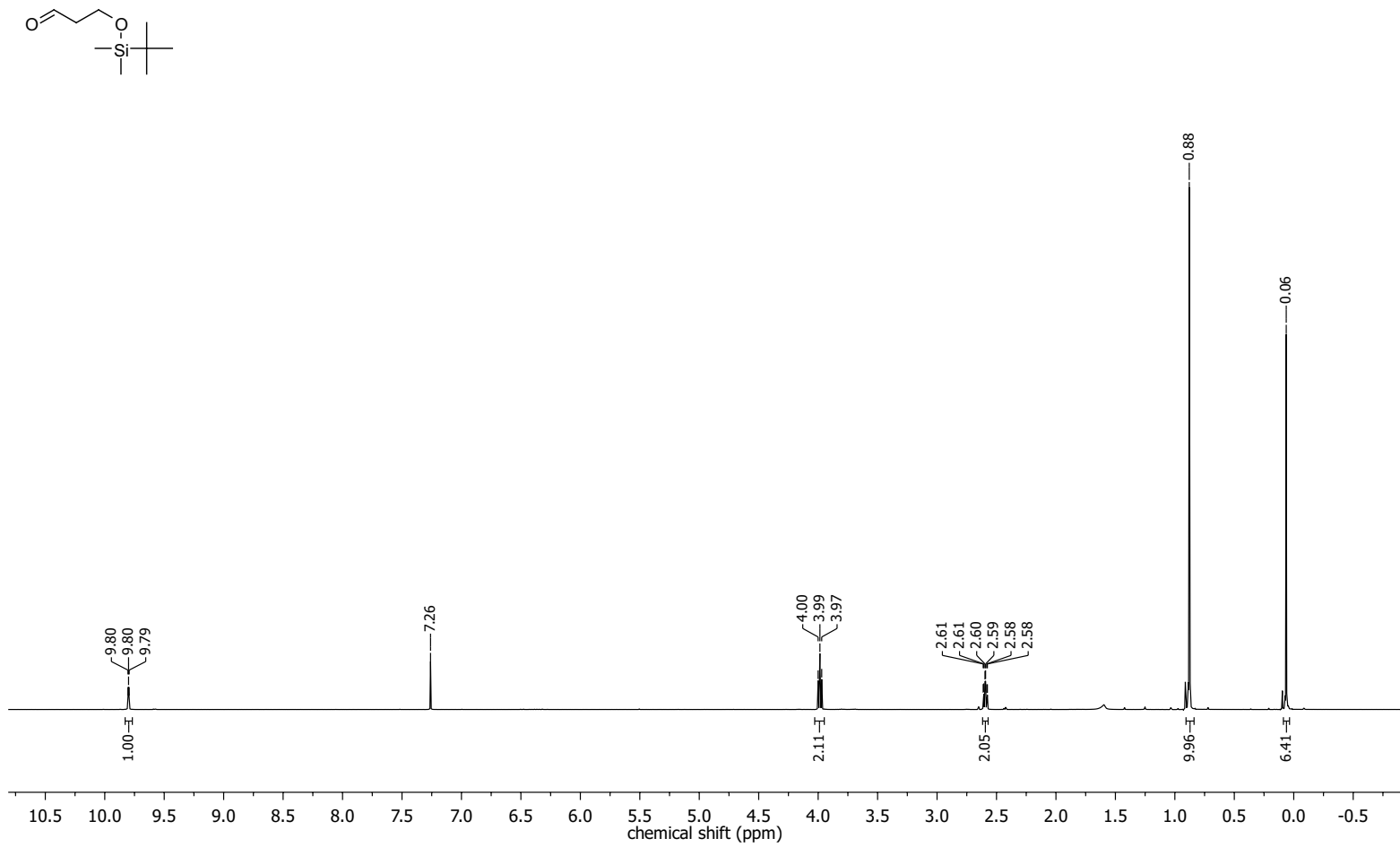


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.61 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

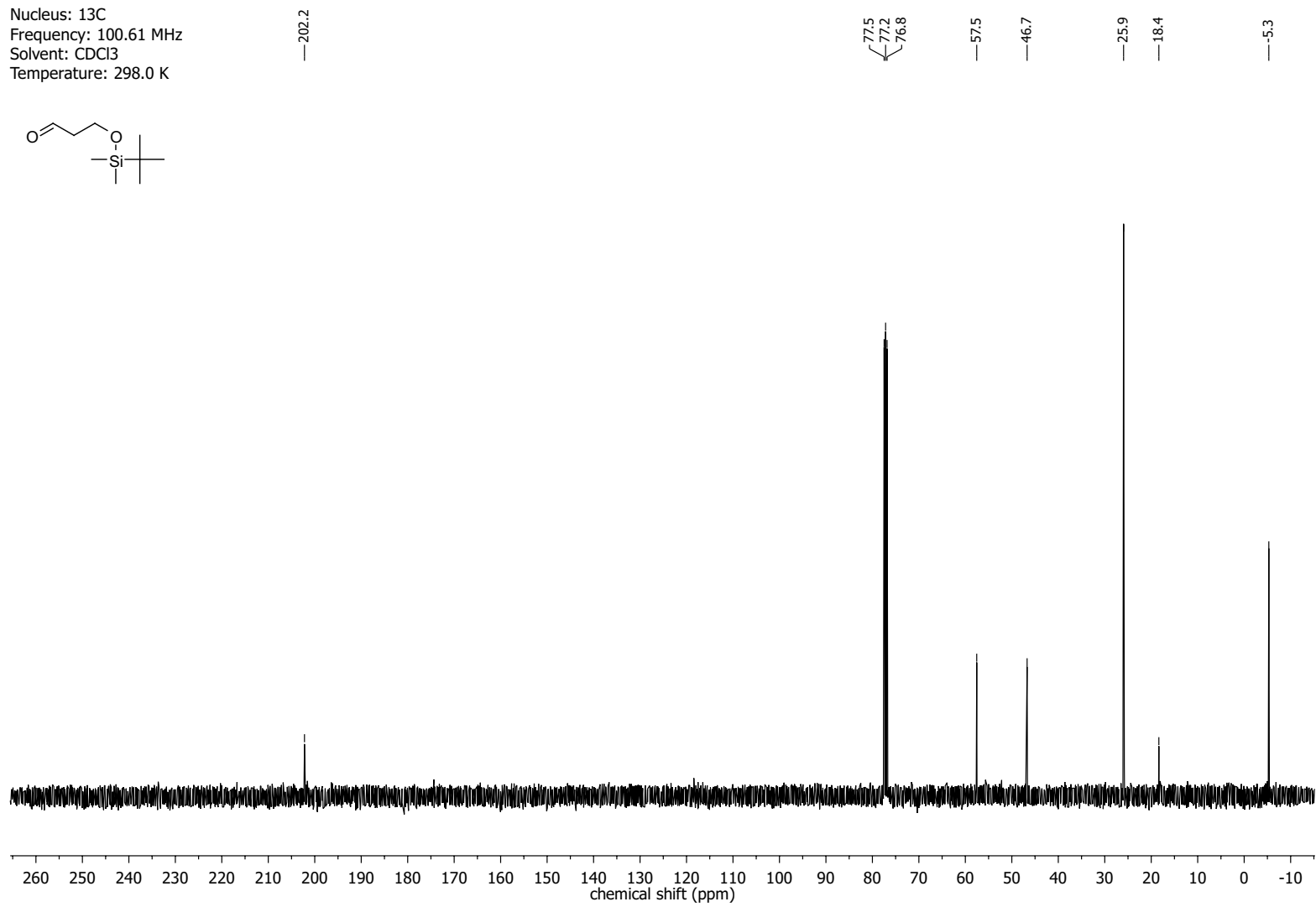
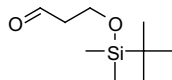


NMR-Spectra for Compound 136

Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

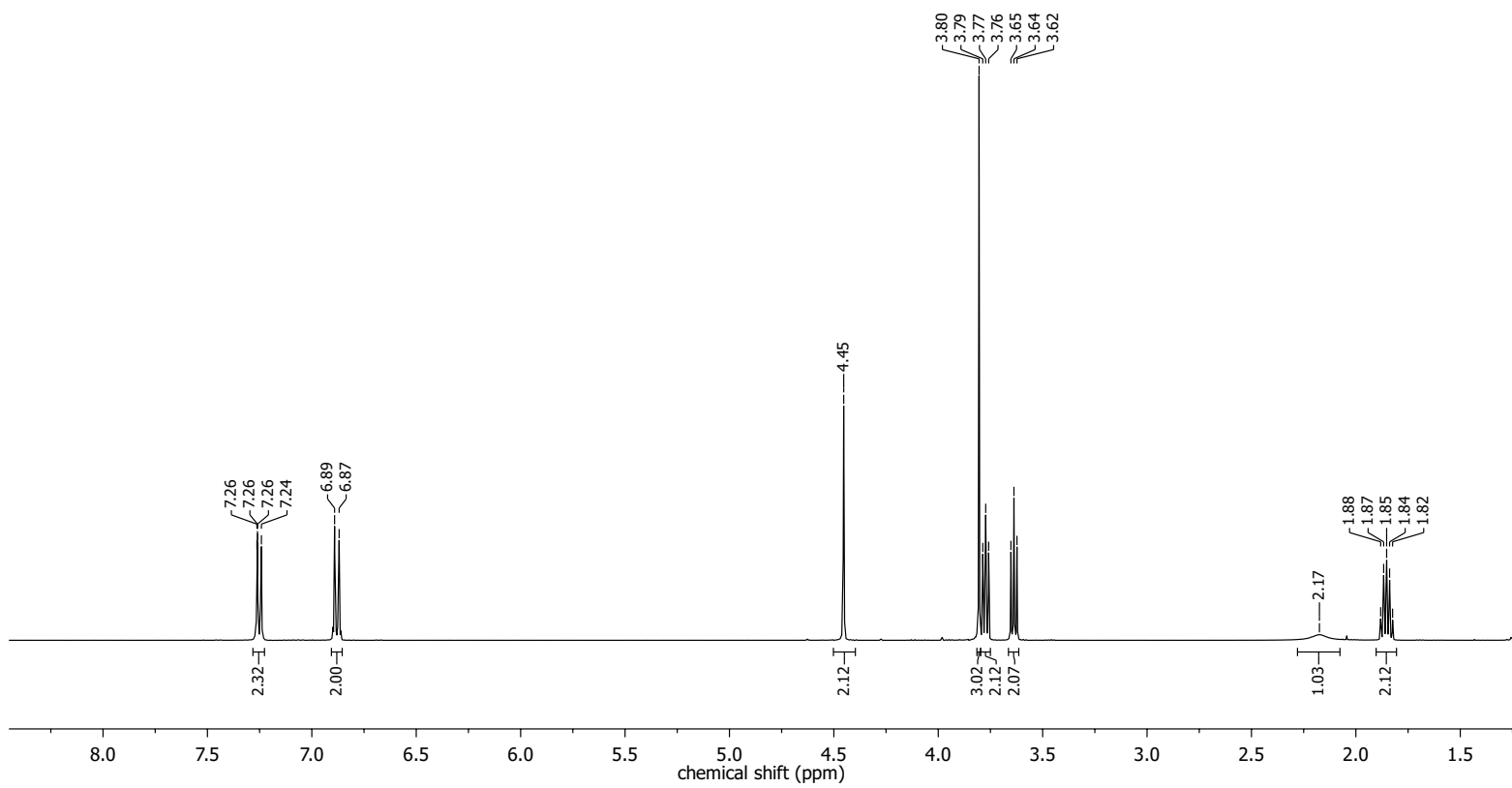
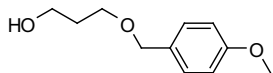


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.61 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

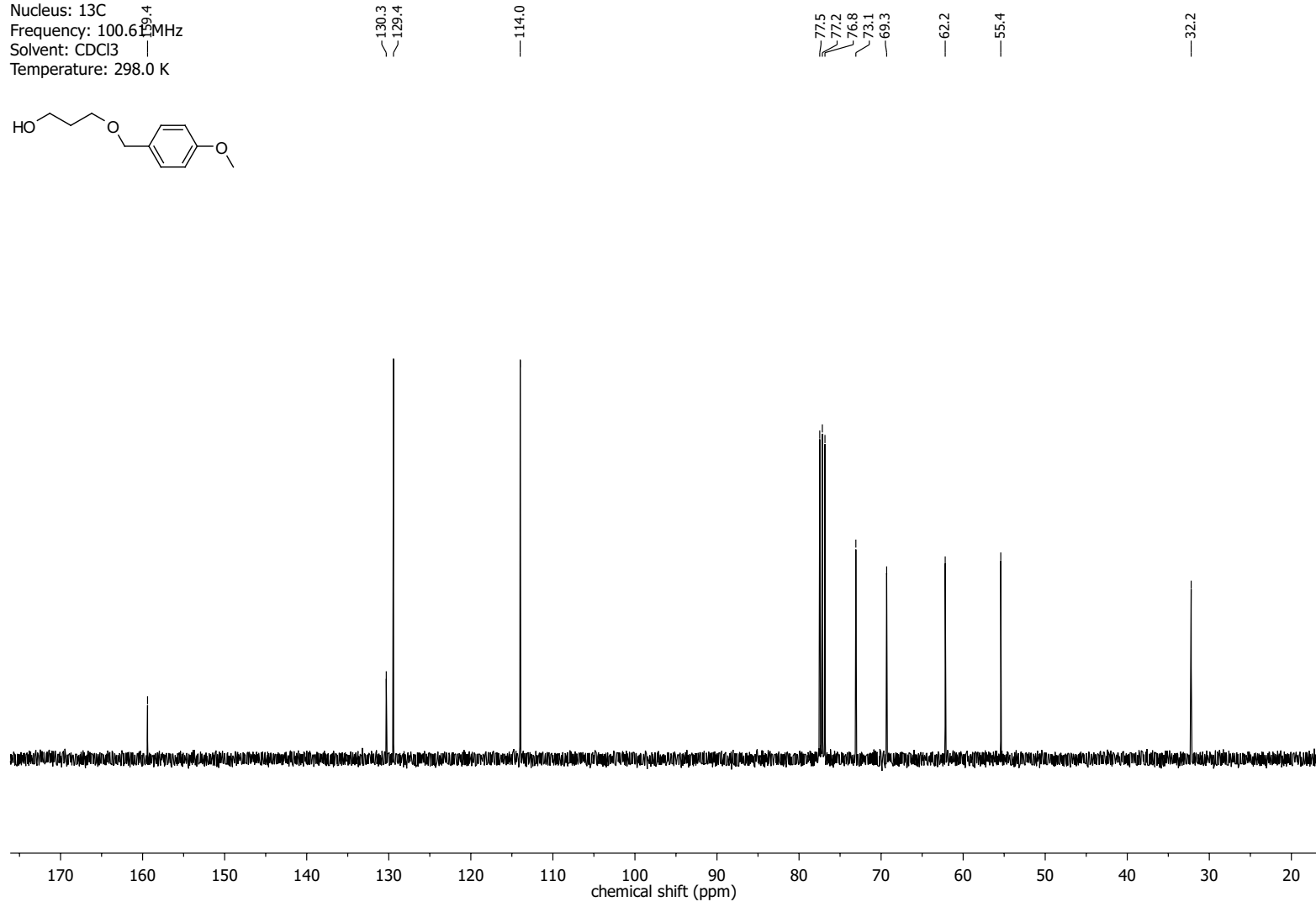
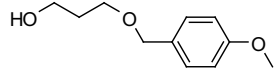


NMR-Spectra for Compound 287

Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

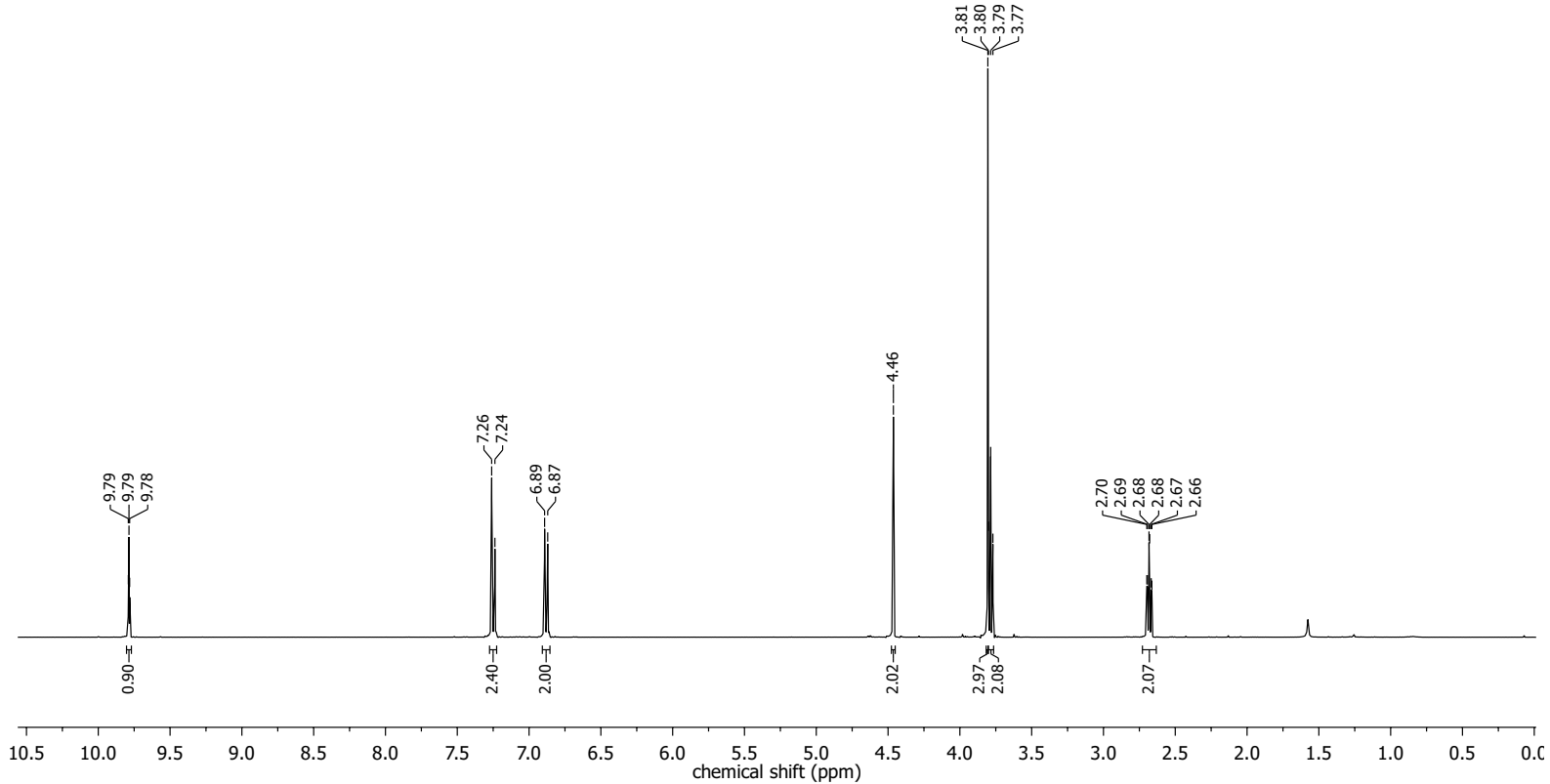
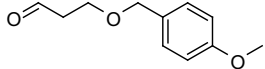


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.625 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

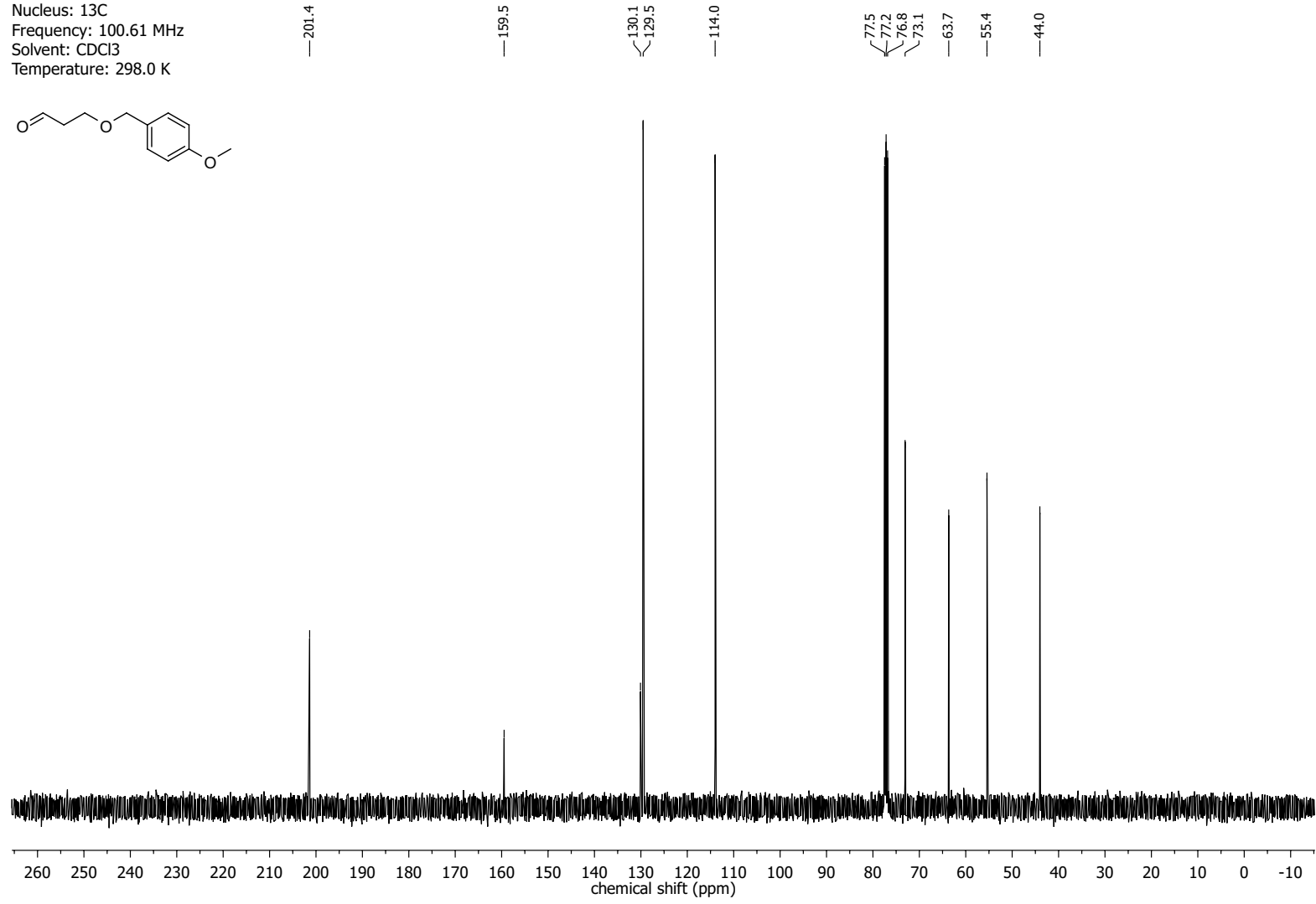
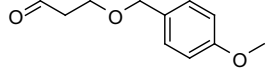


NMR-Spectra for Compound 120

Nucleus: 1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

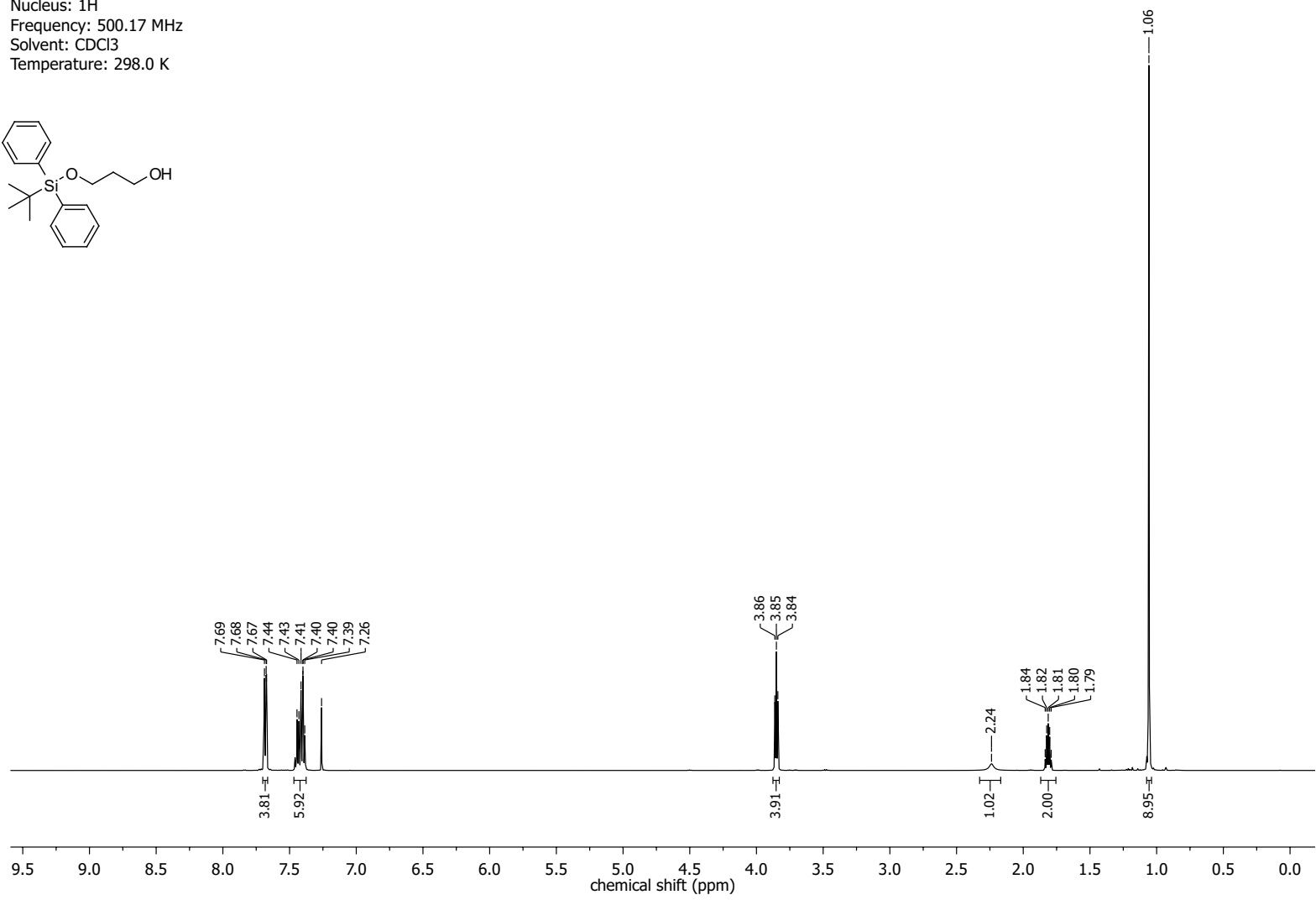
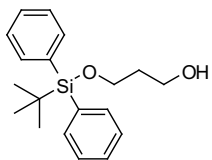


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.61 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

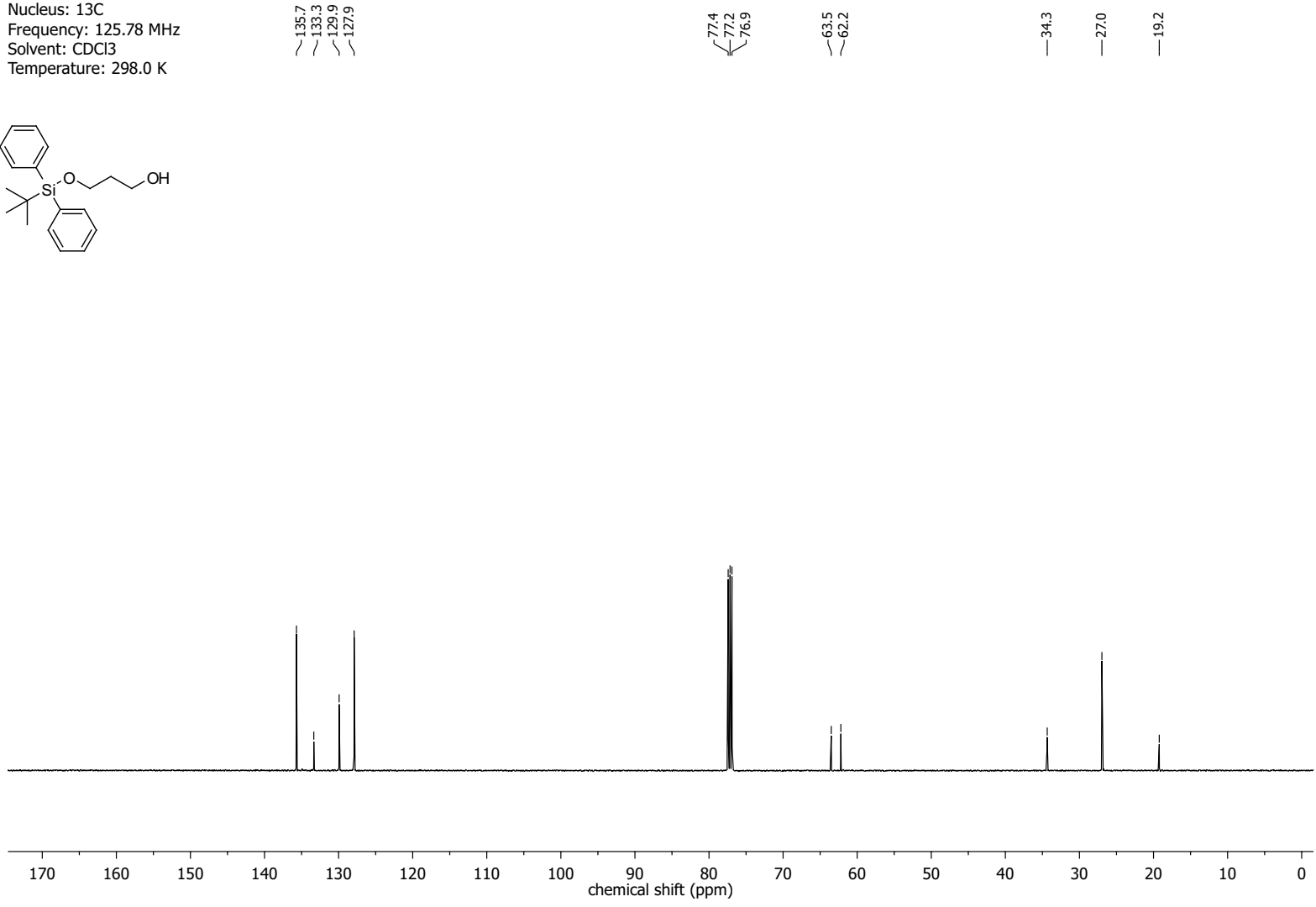
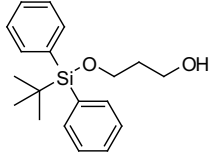


NMR-Spectra for Compound 288

Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

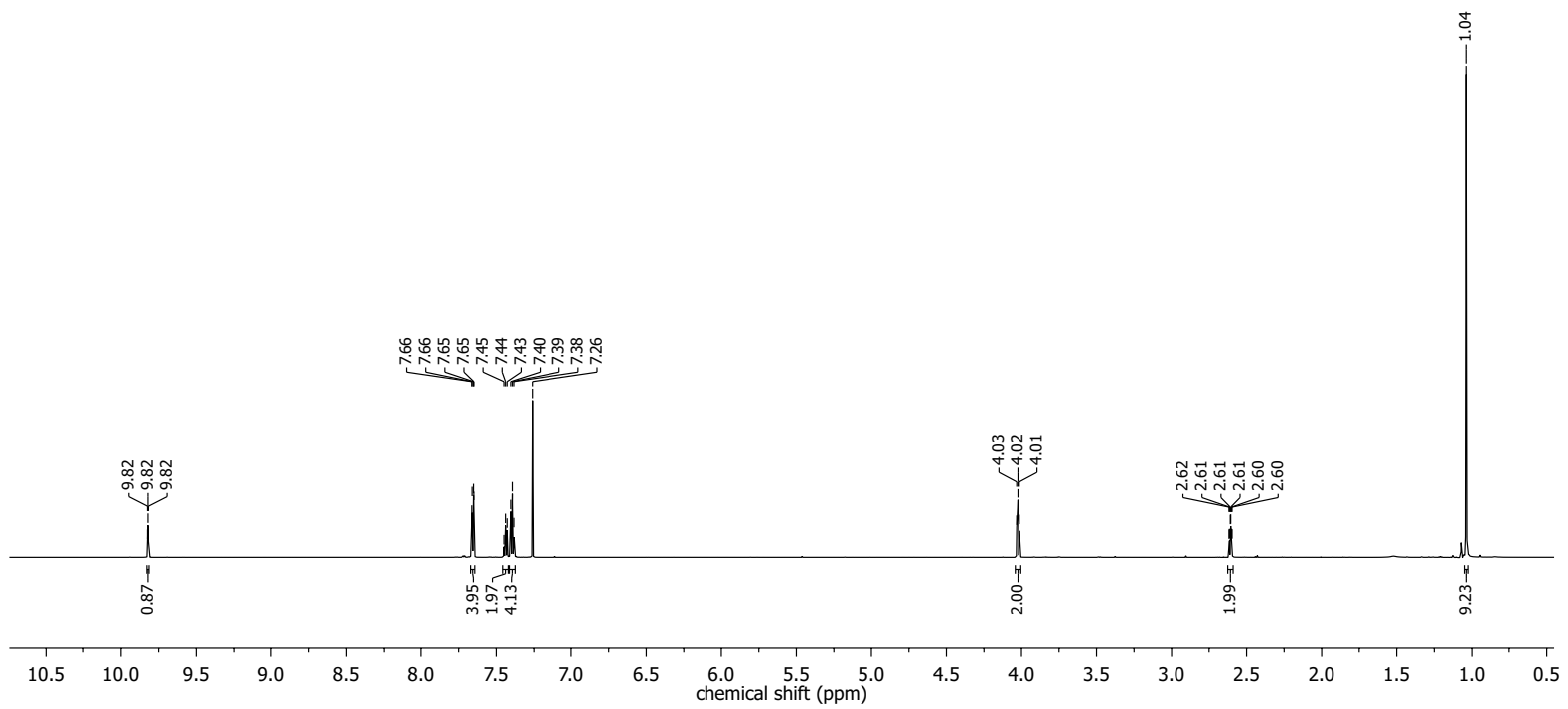
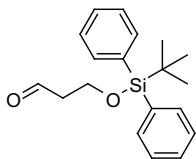


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

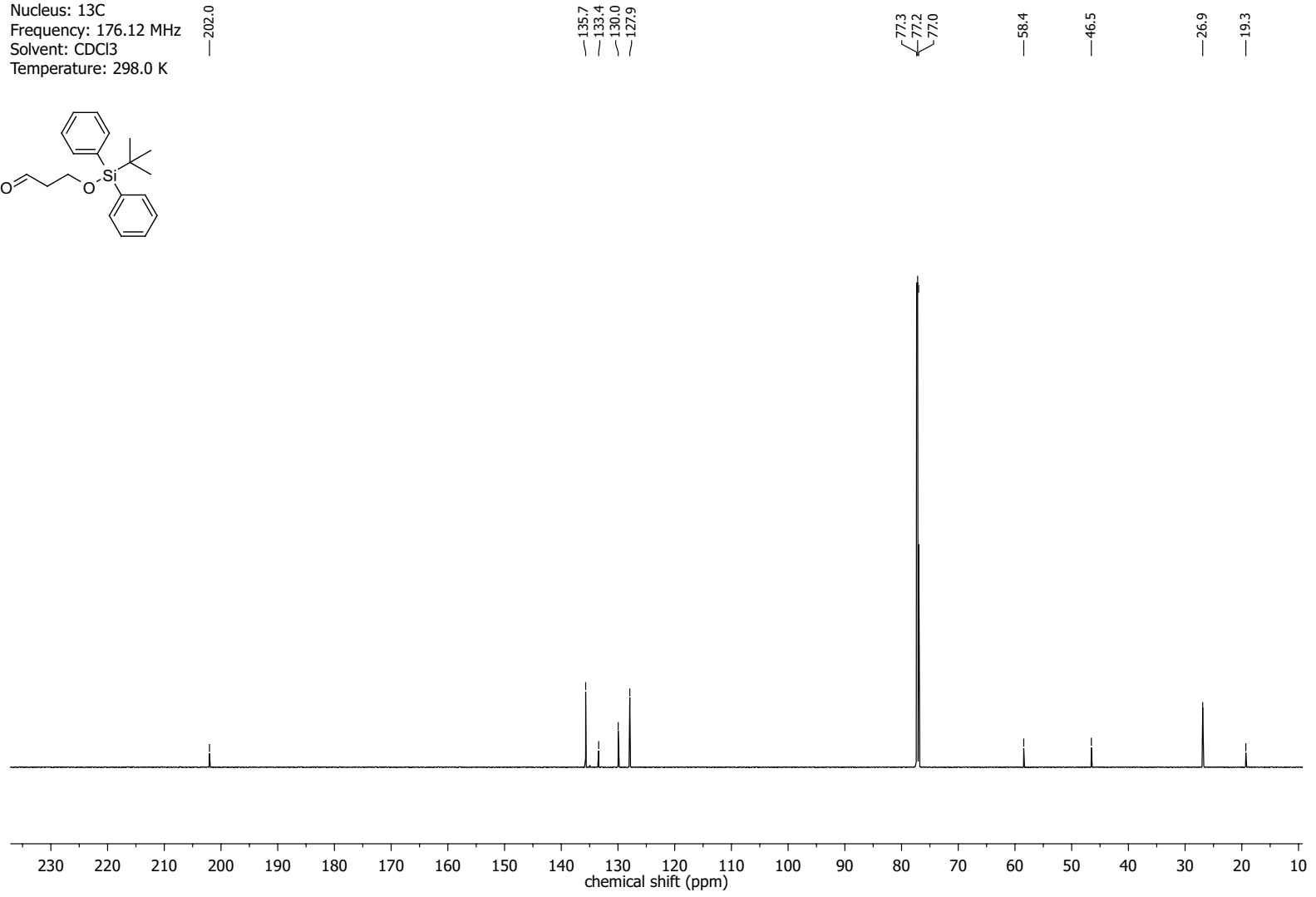
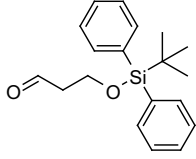


NMR-Spectra for Compound 284

Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

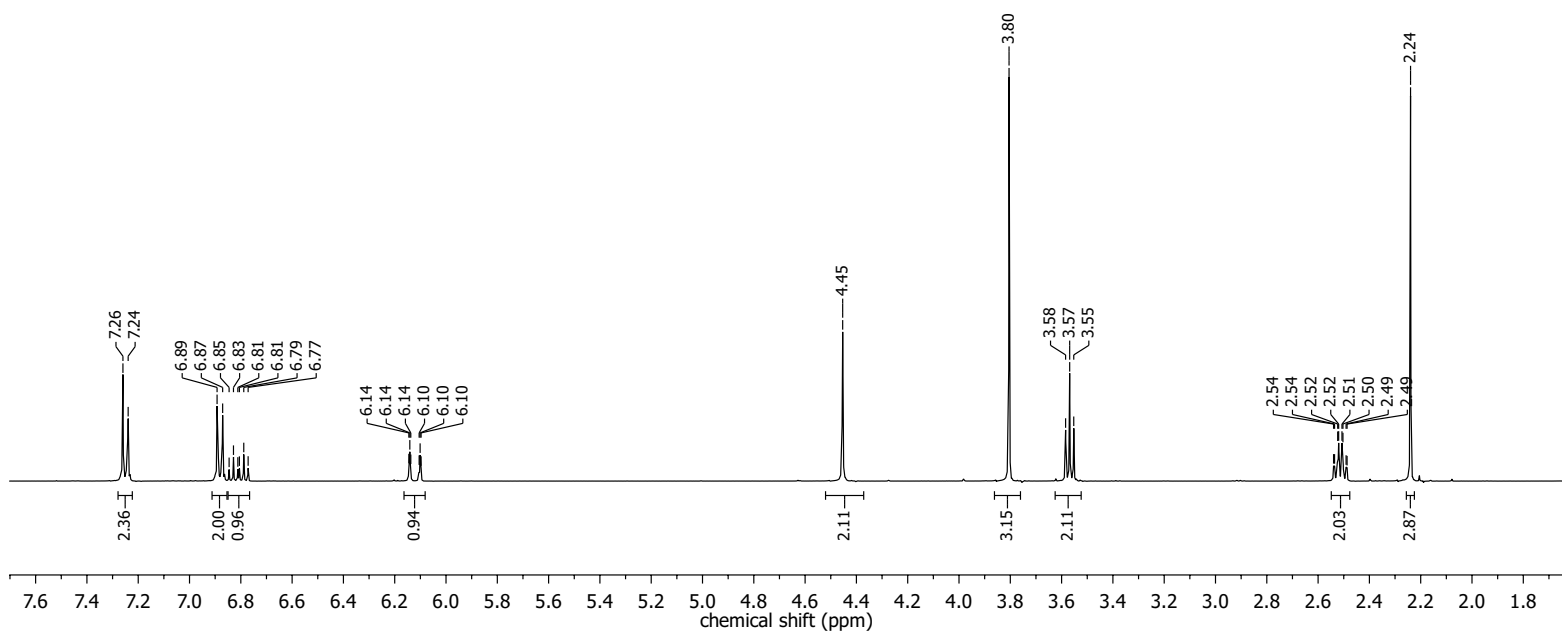
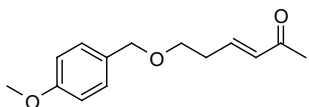


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

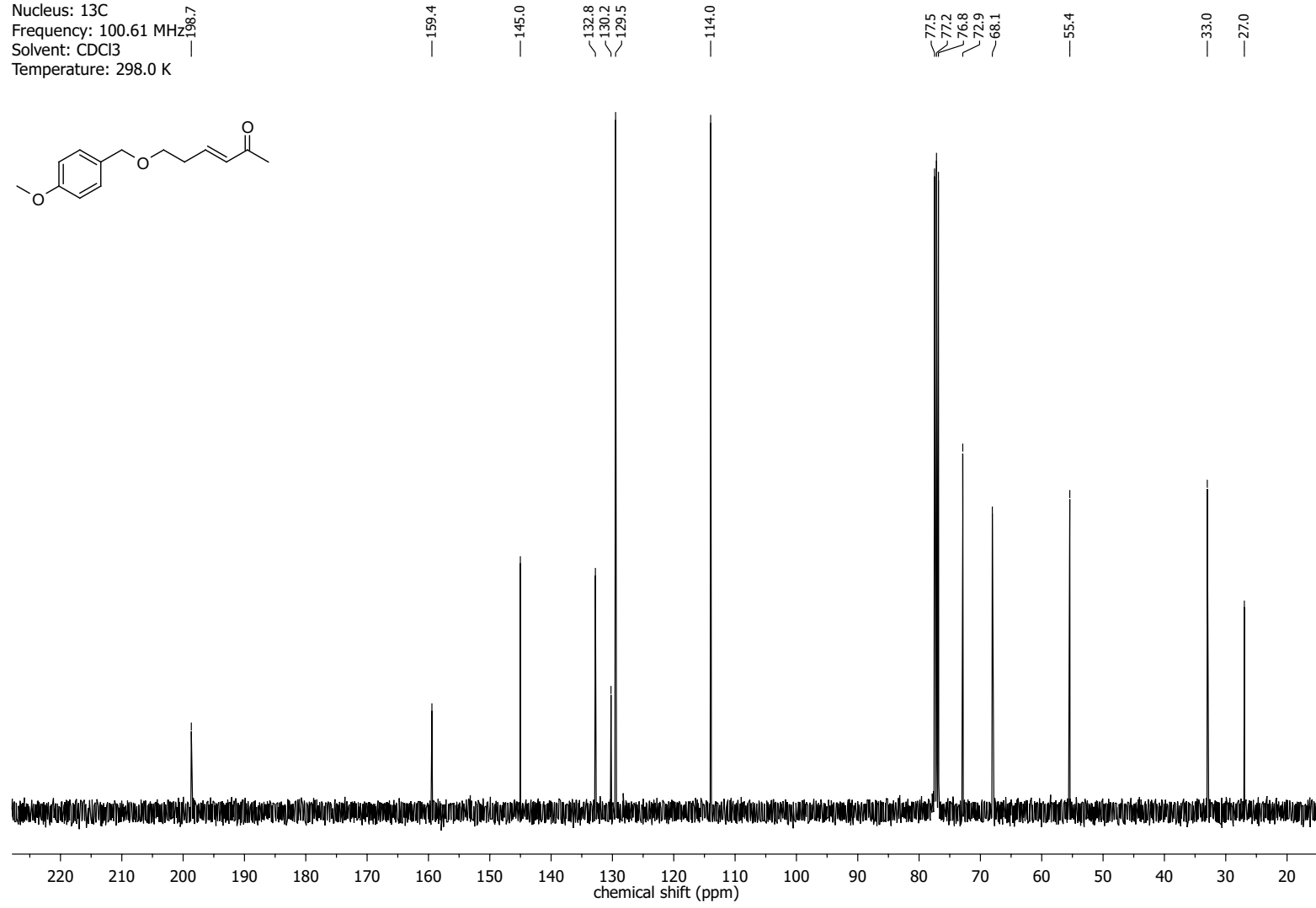
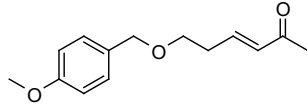


NMR-Spectra for Compound 122

Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

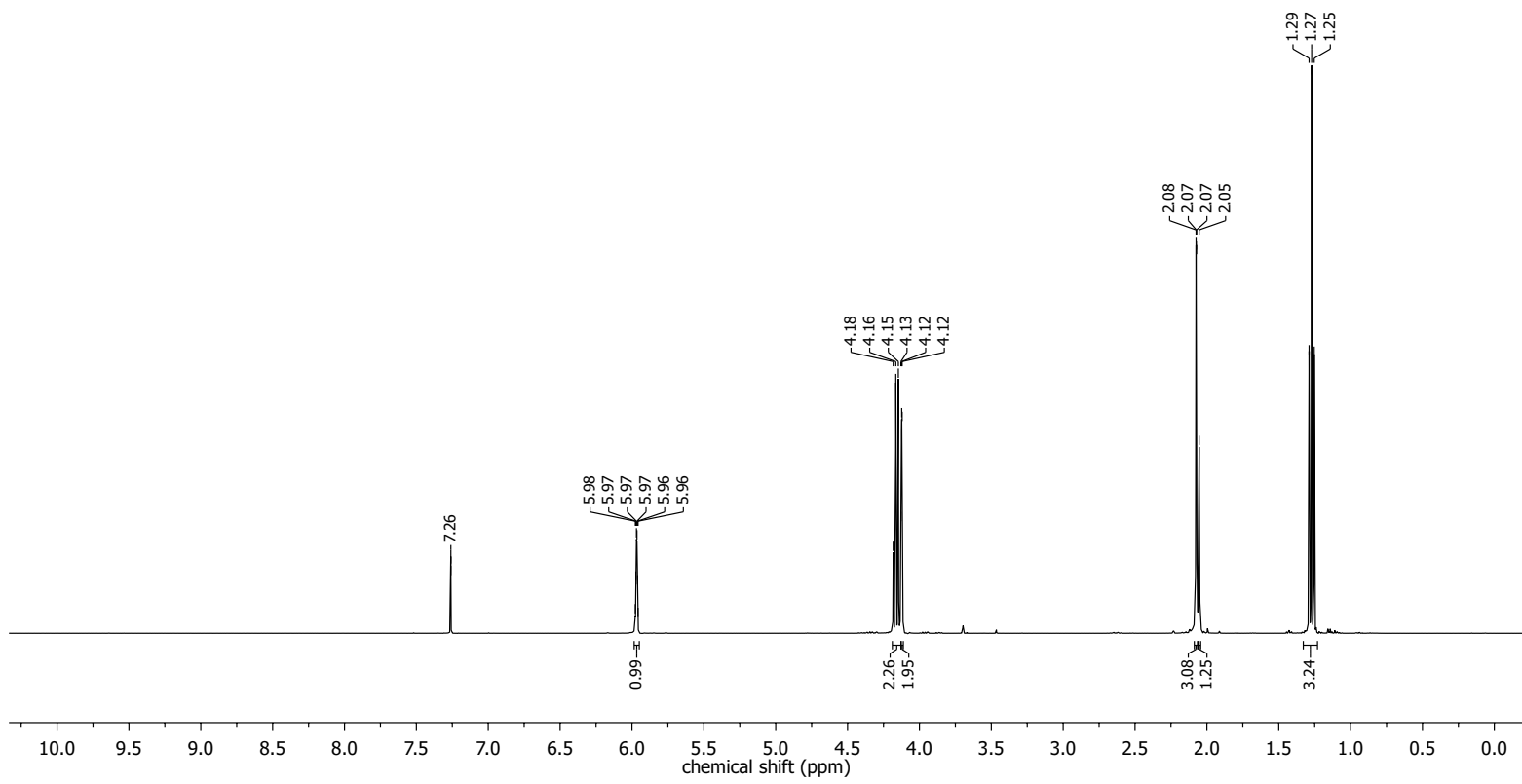
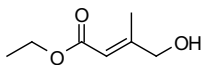


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.61 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

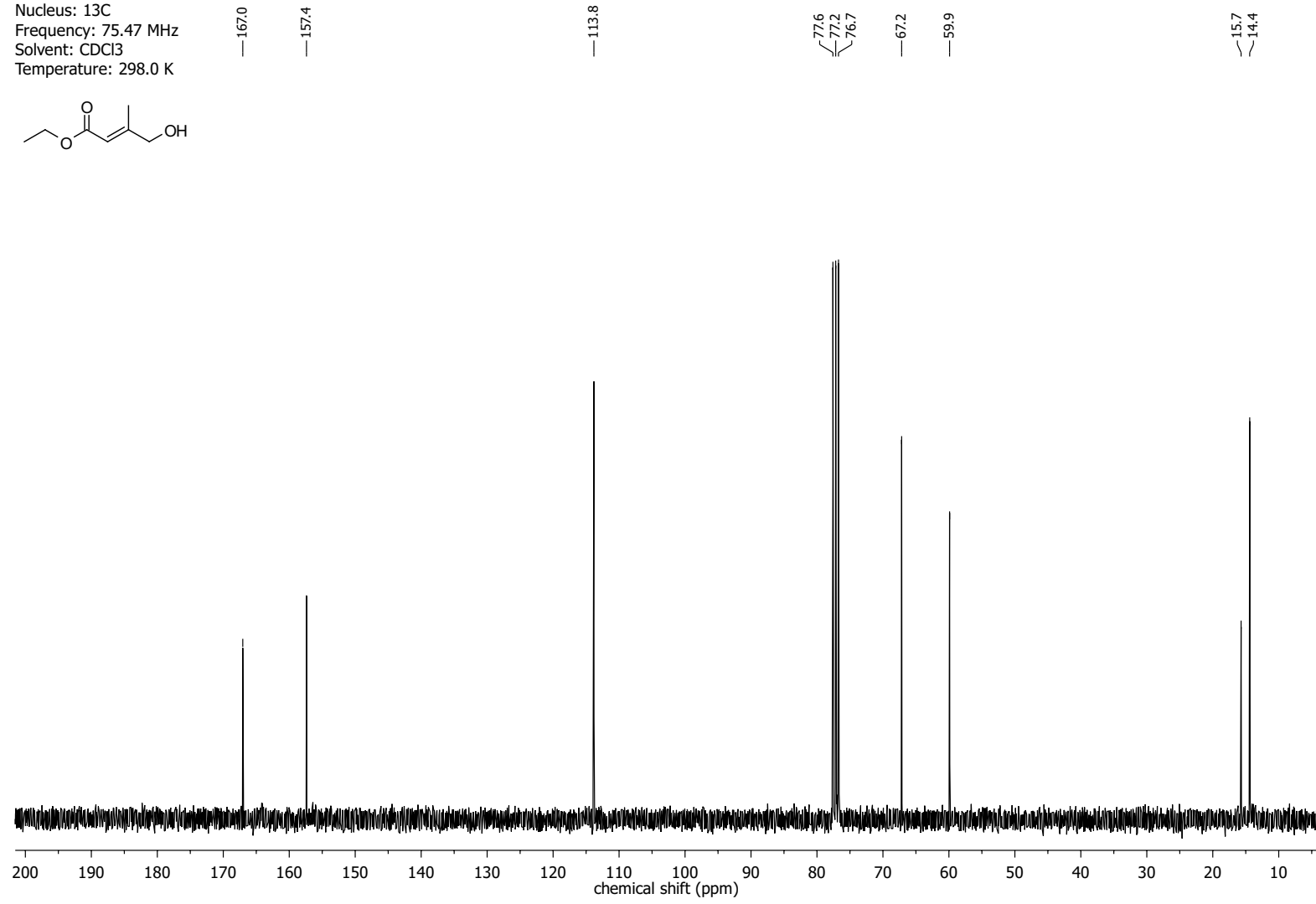
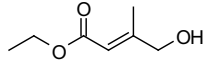


NMR-Spectra for Compound 134

Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

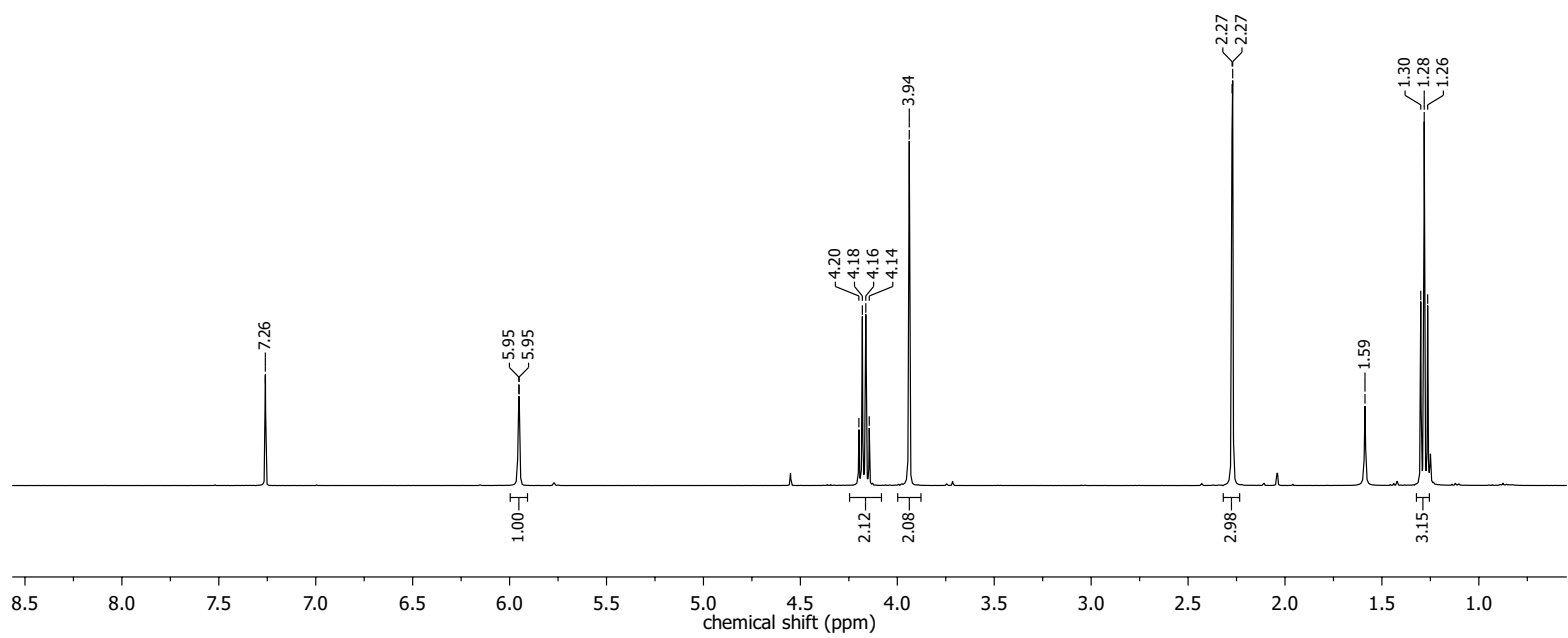
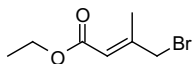


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 75.47 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

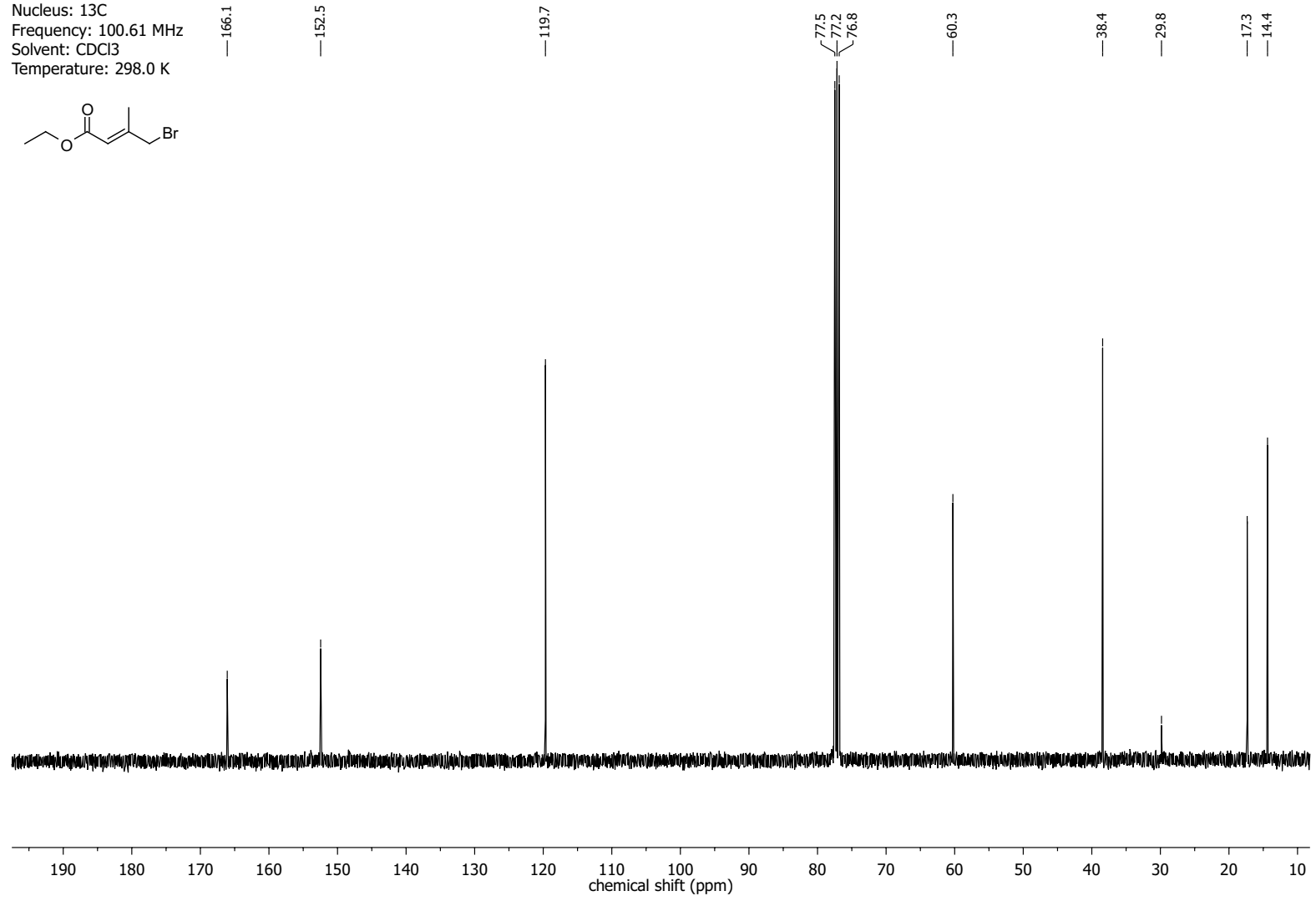
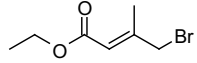


NMR-Spectra for Compound 135

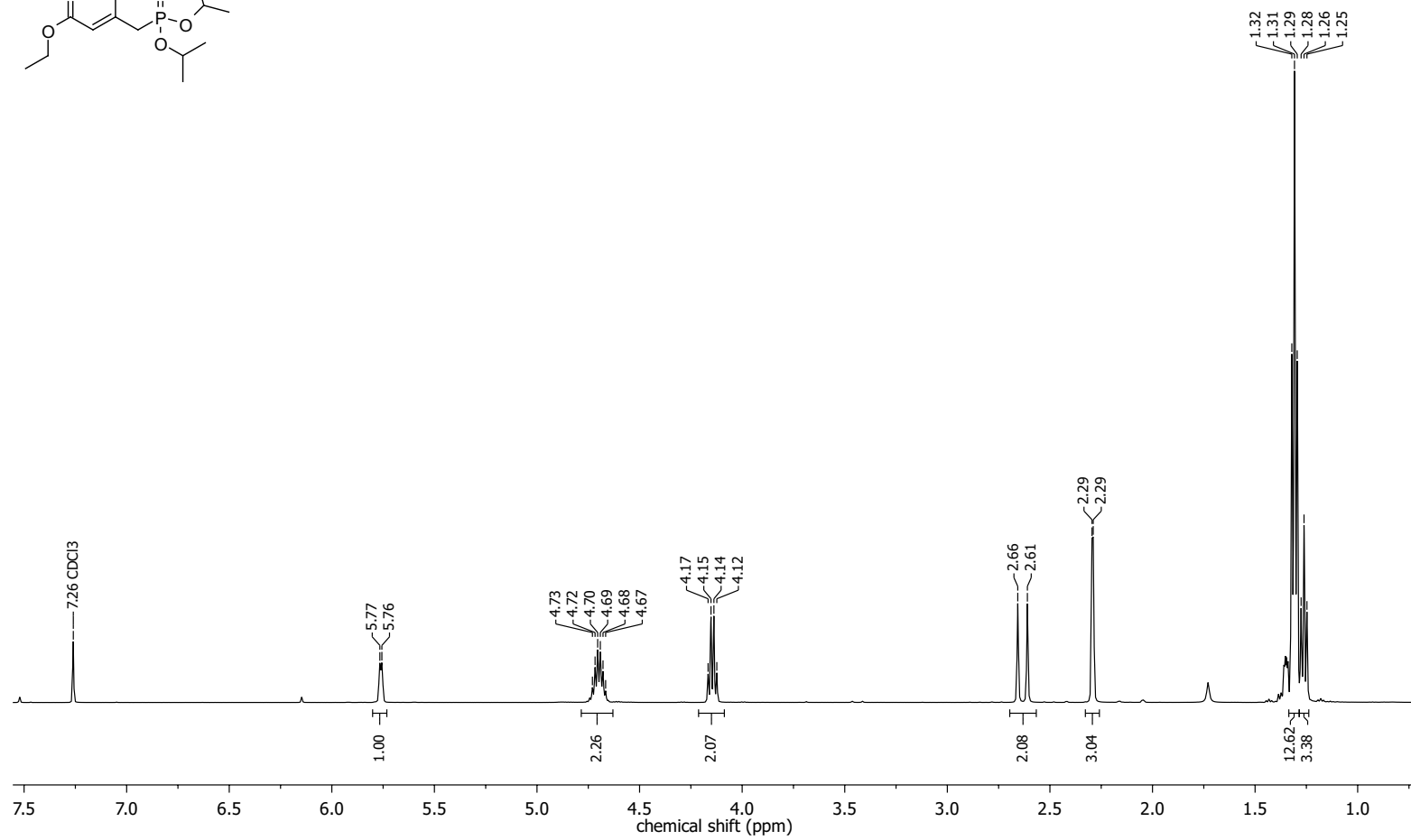
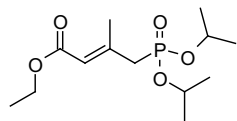
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.61 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

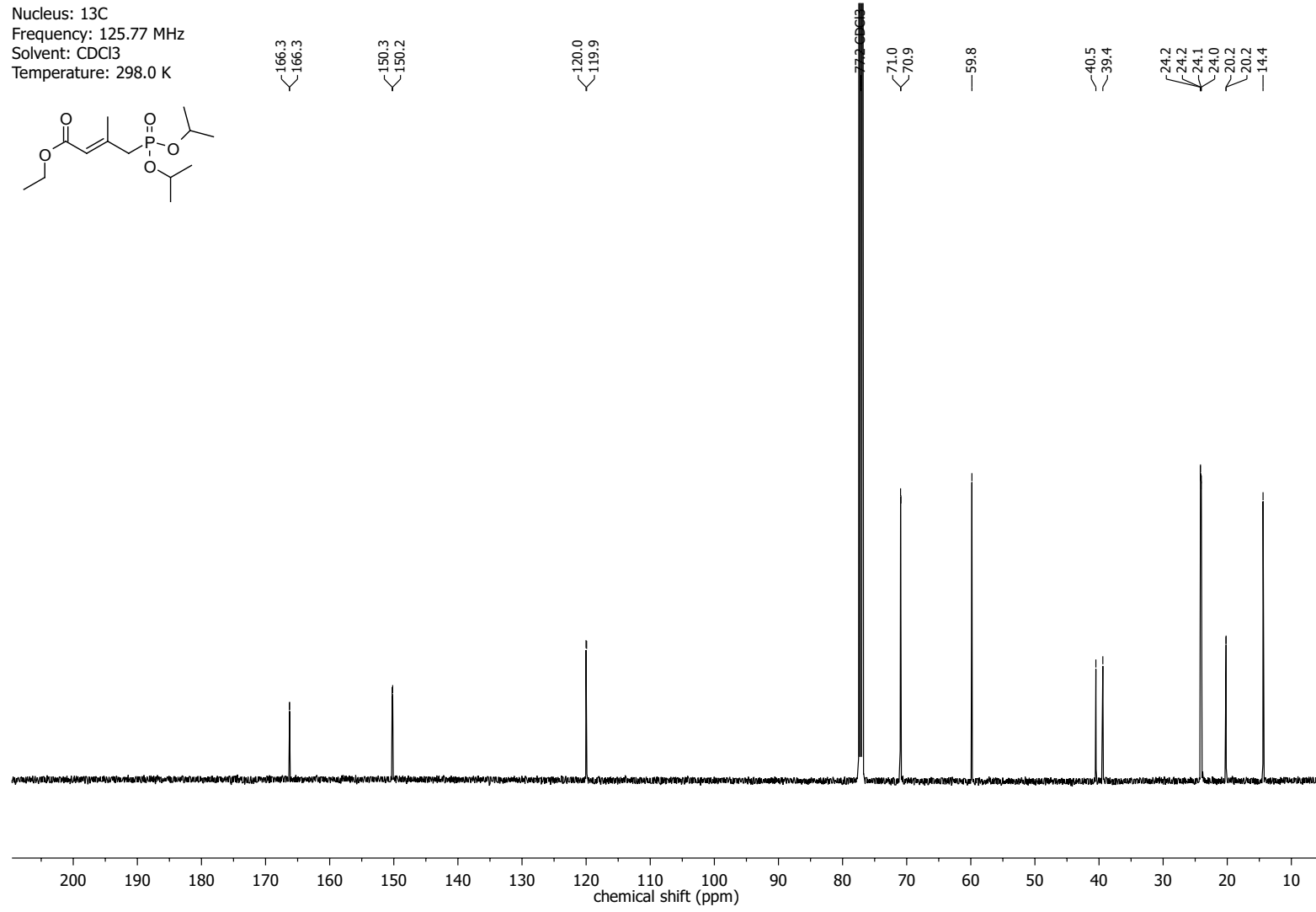
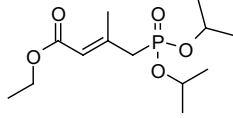


Nucleus: 1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

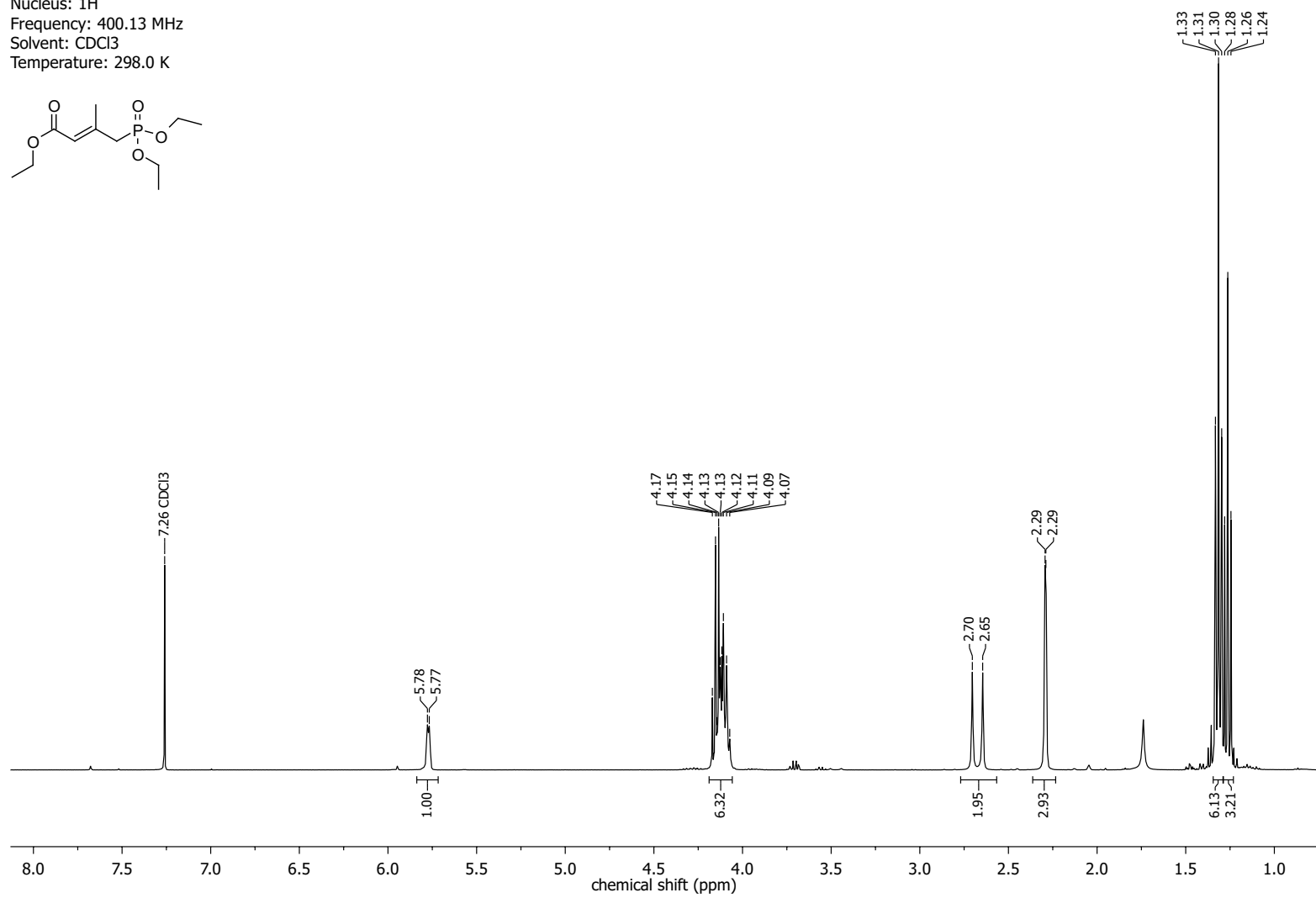
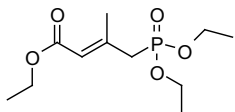


NMR-Spectra for Compound 128

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

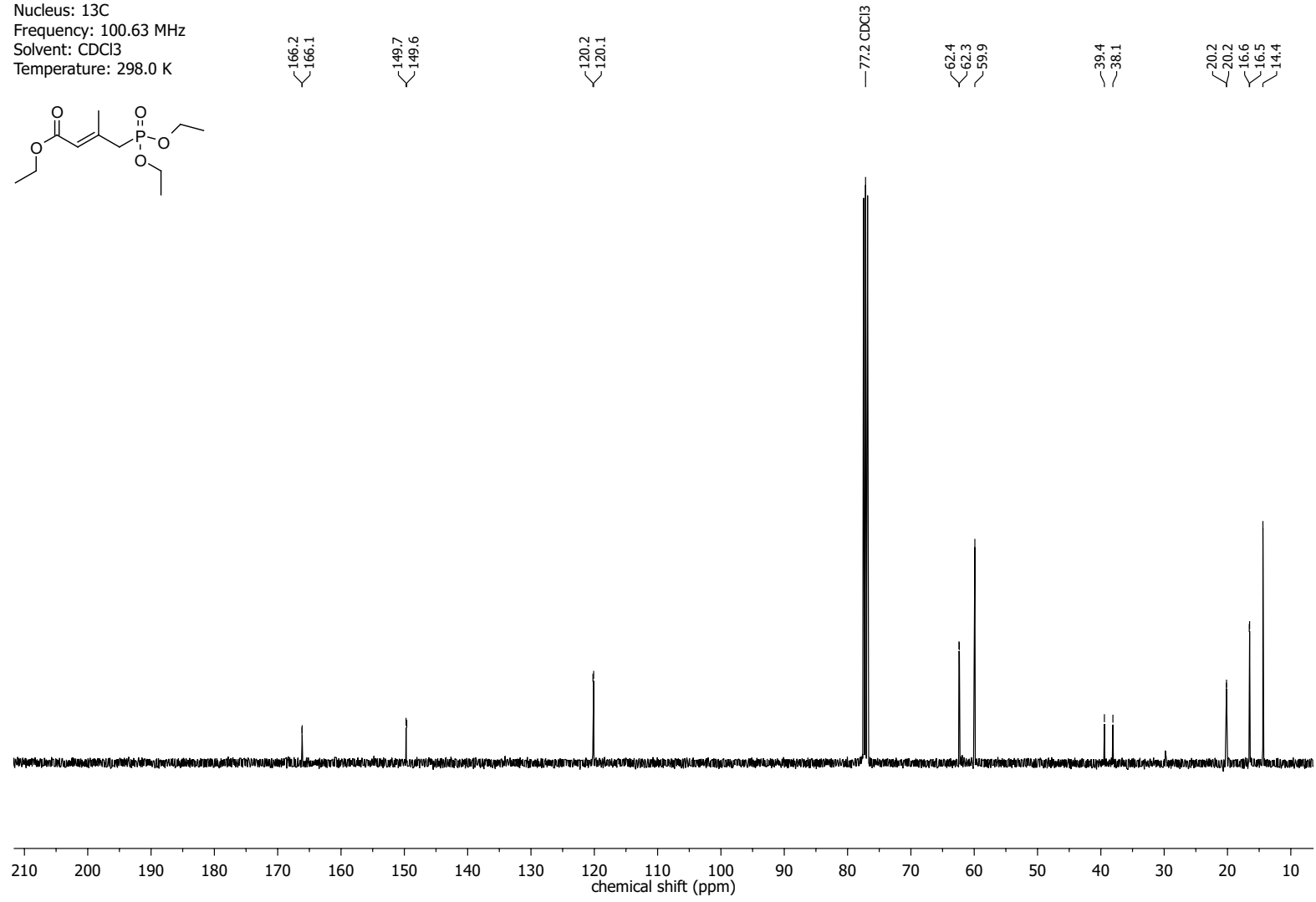
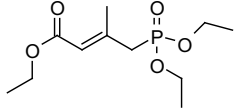


Nucleus: 1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

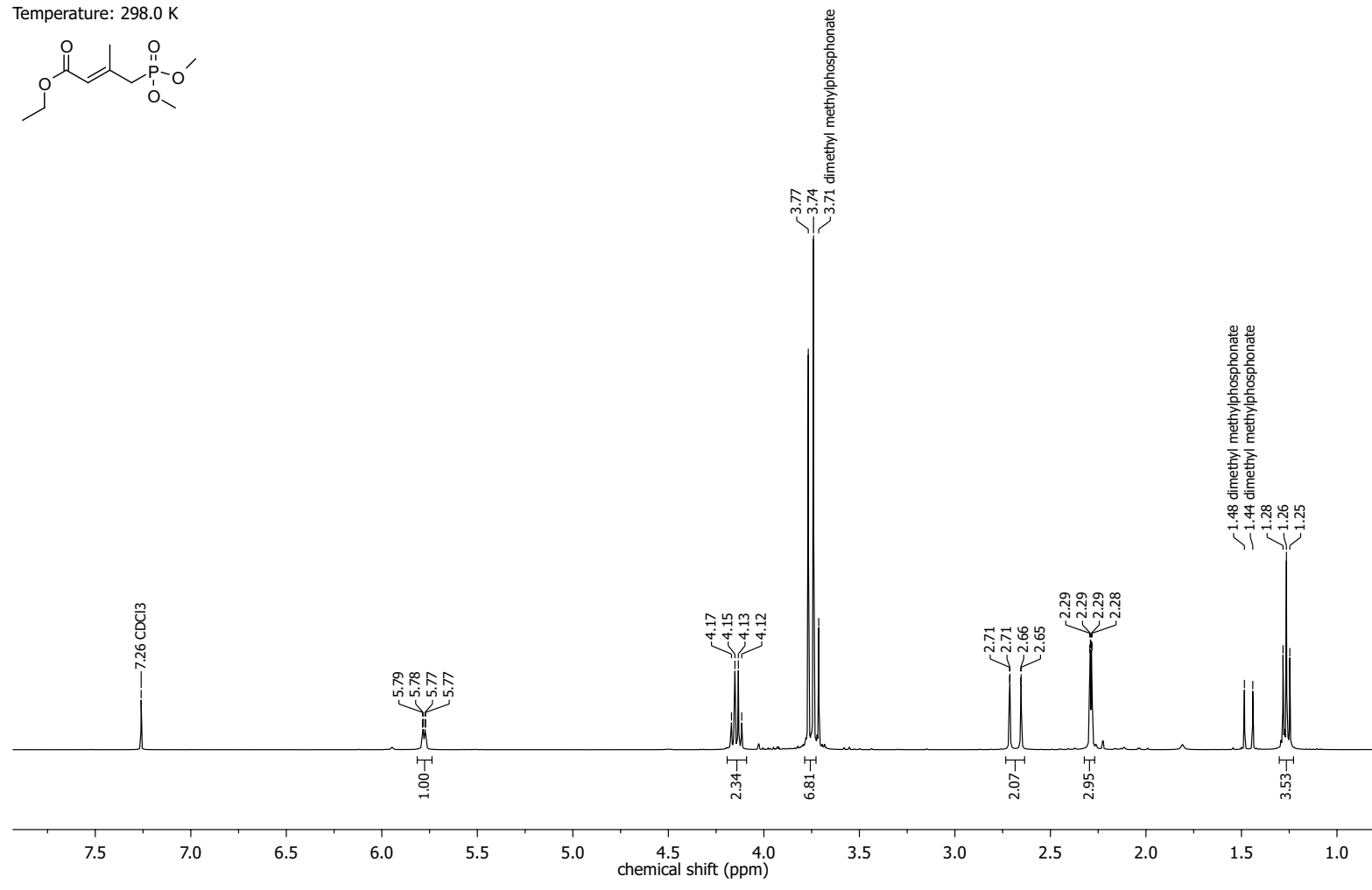
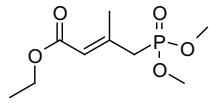


NMR-Spectra for Compound 127

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

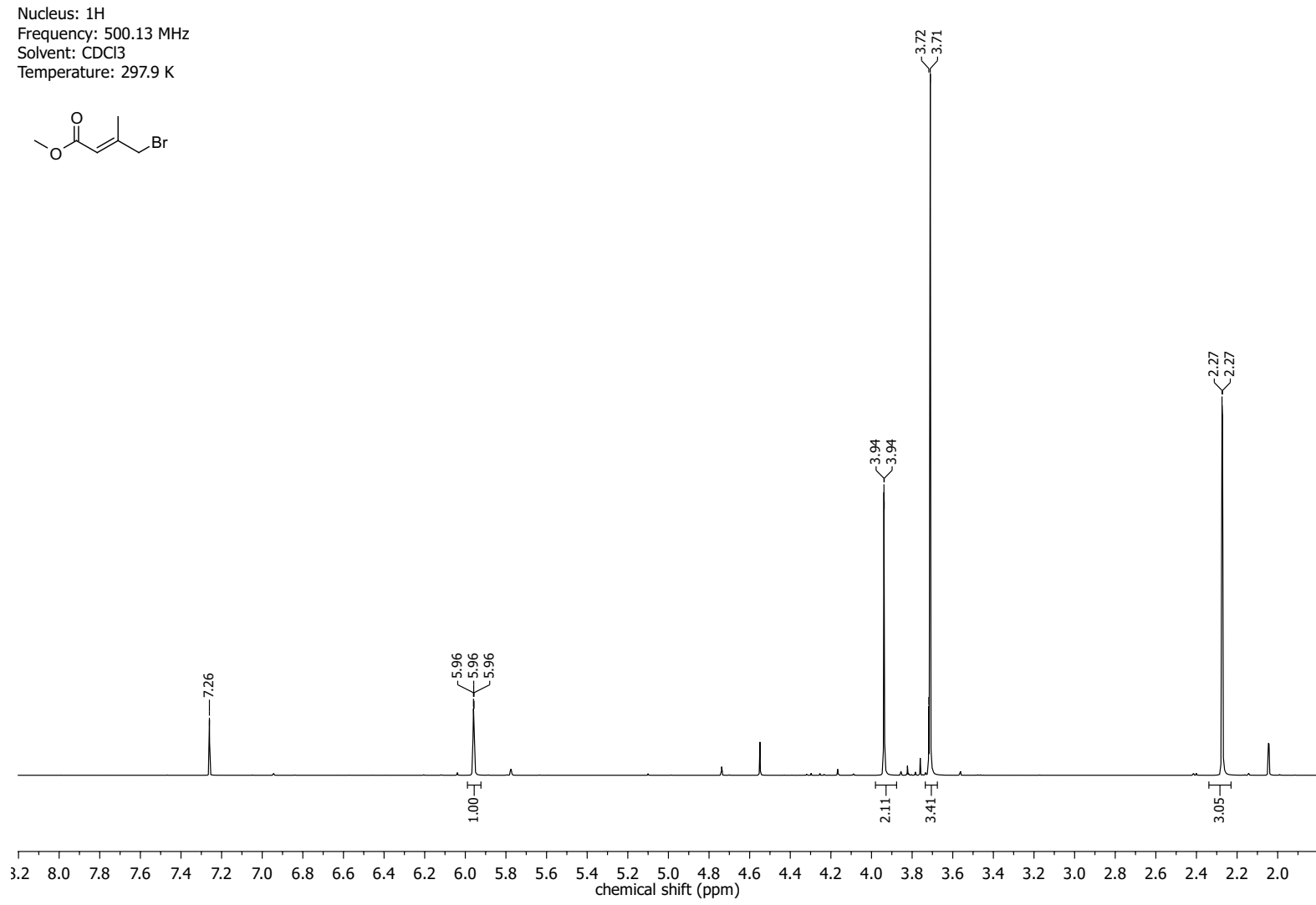


Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

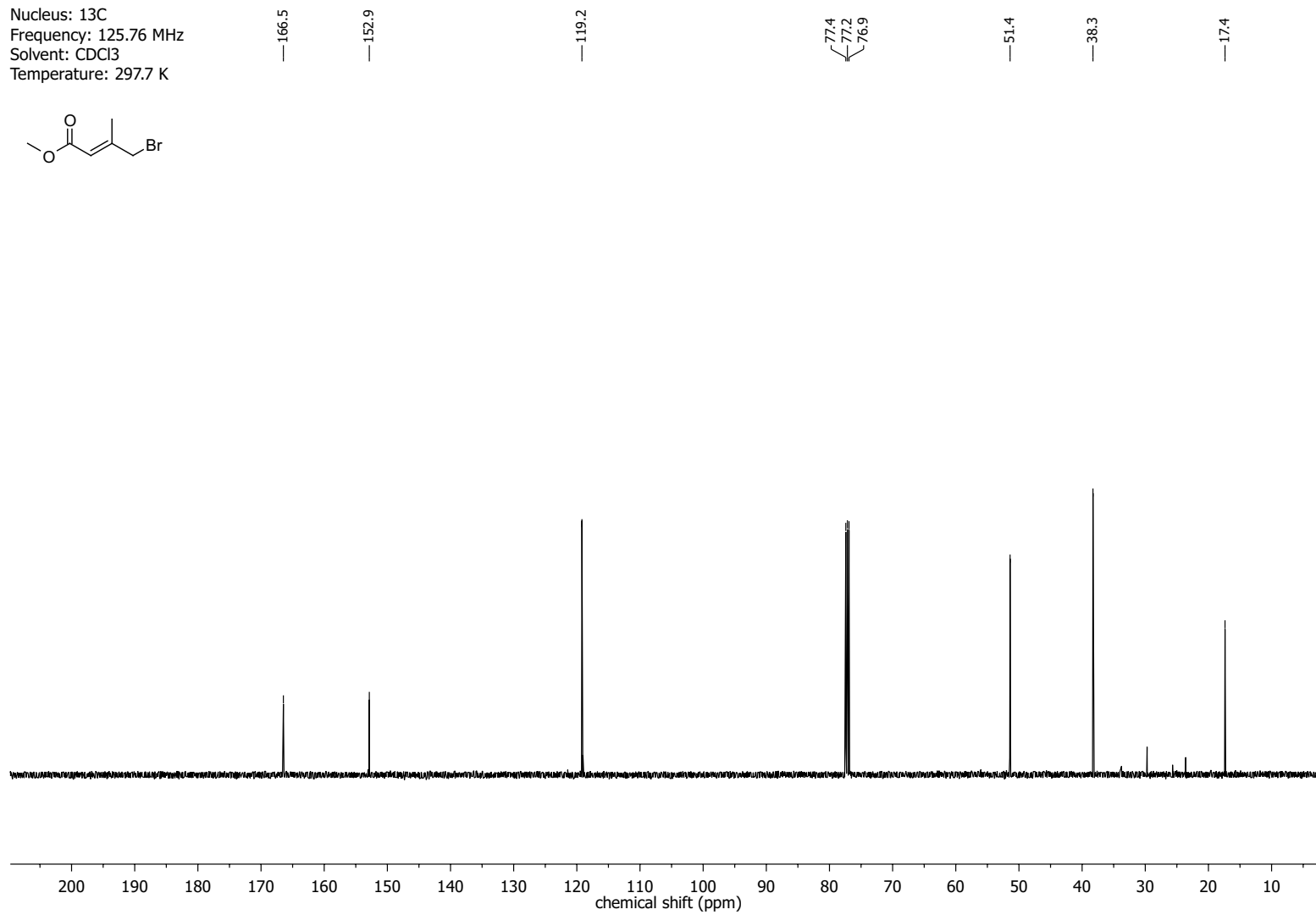
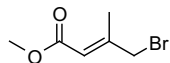


NMR-Spectrum for Compound 126

NMR-Spectra for Compound 131

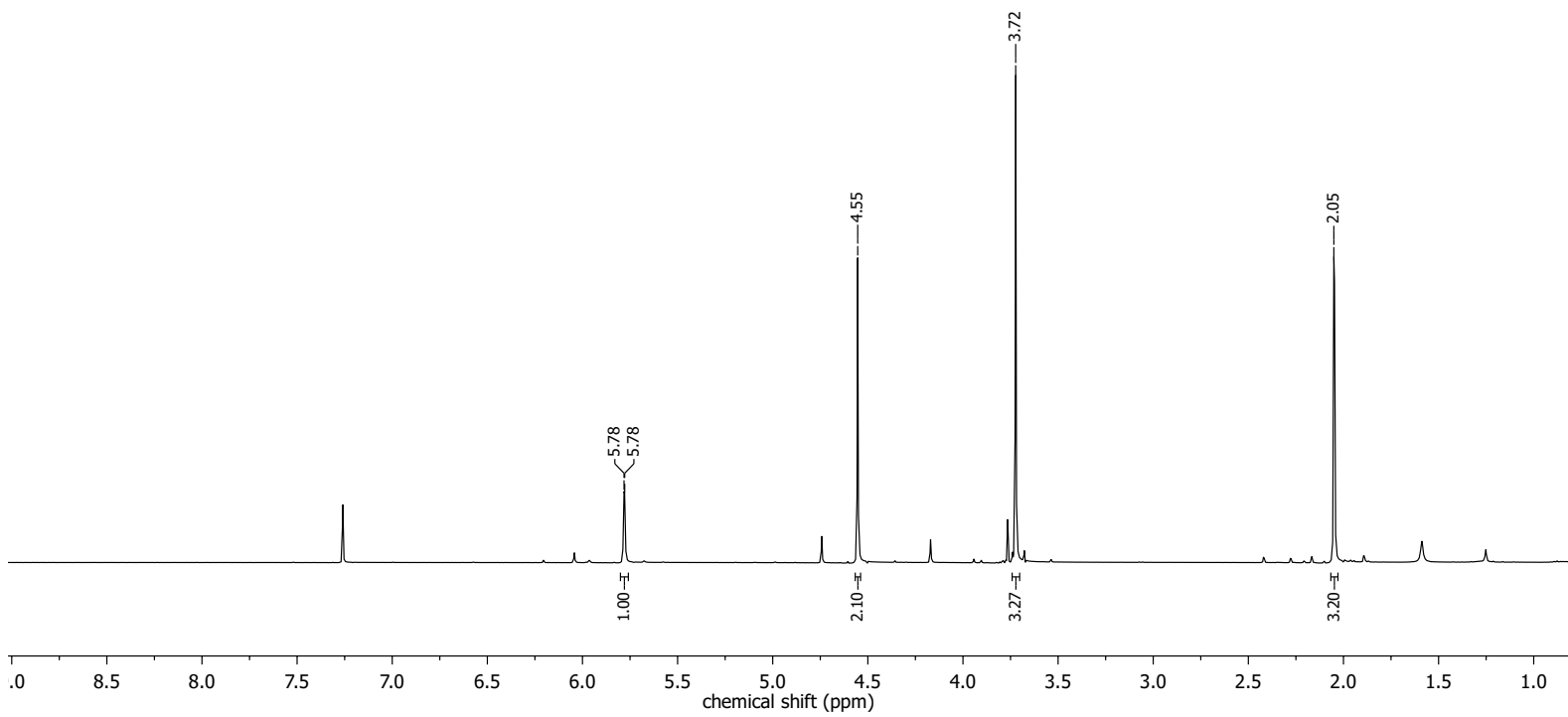
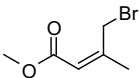


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 297.7 K



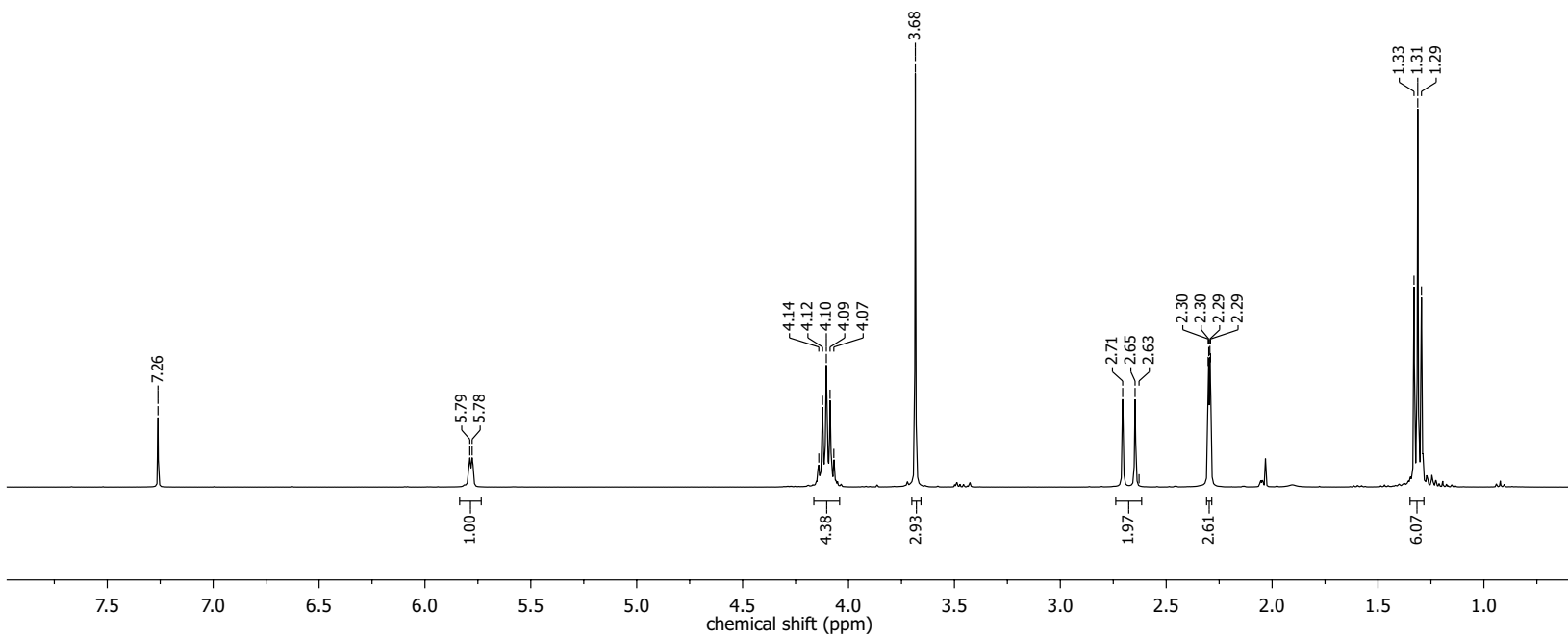
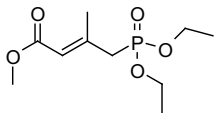
NMR-Spectrum for Compound 130

Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

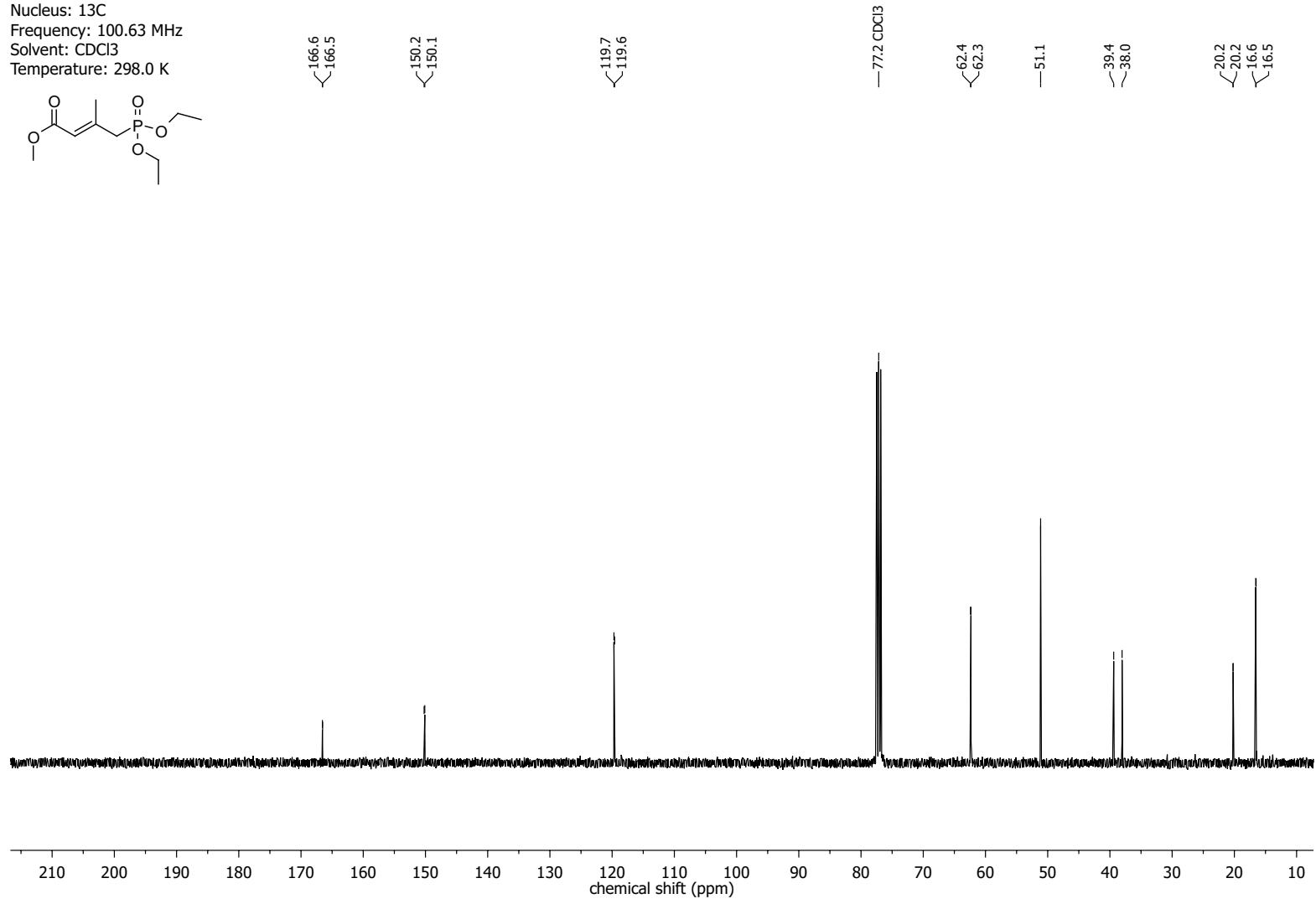
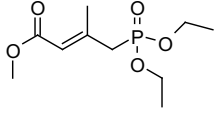


NMR-Spectra for Compound 132

Nucleus: 1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl3
Temperature: 298.0 K

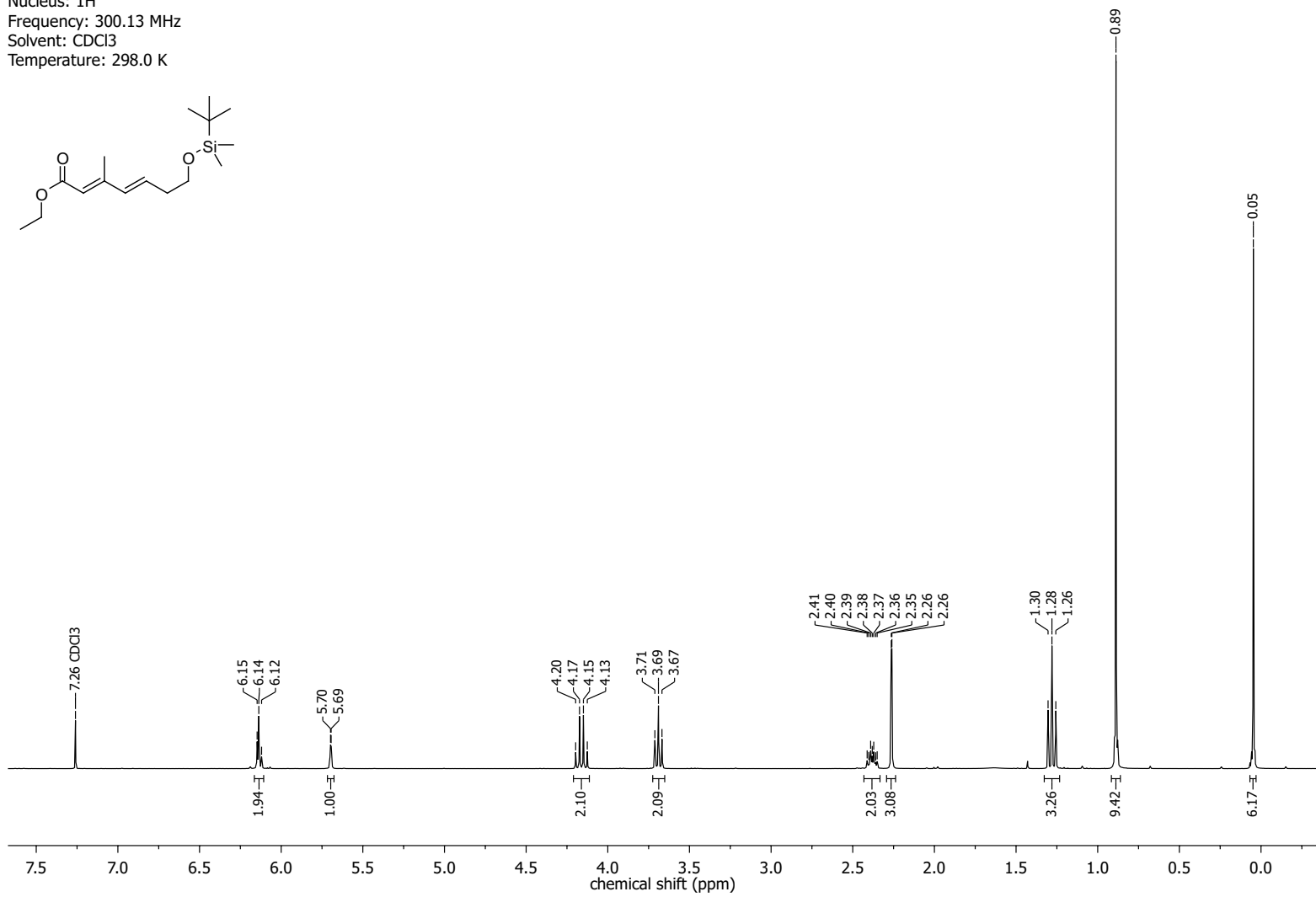
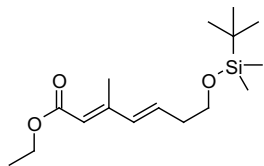


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

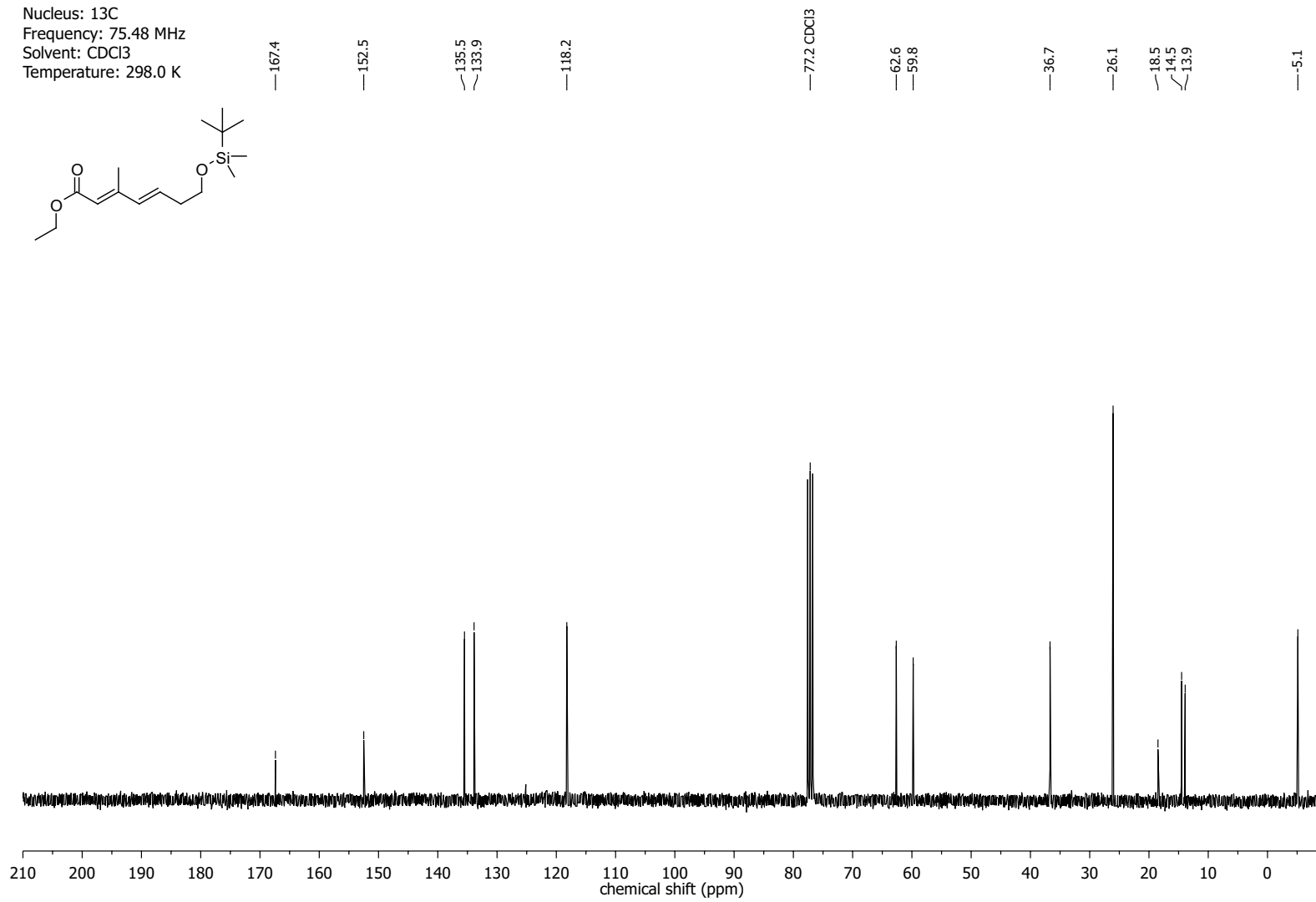
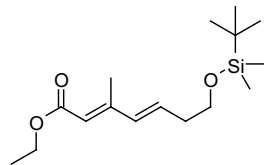


NMR-Spectra for Compound 137

Nucleus: ^1H
Frequency: 300.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

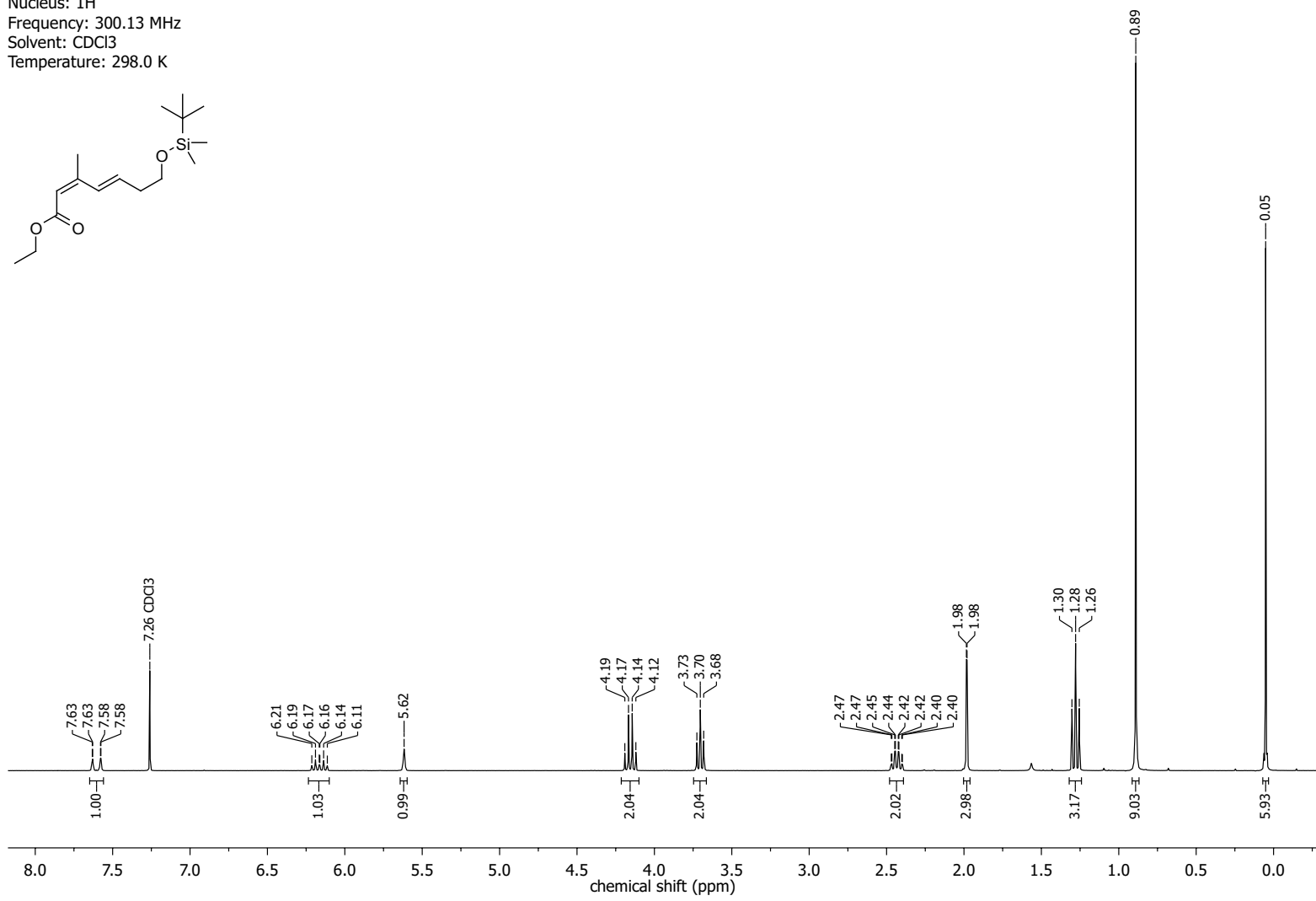
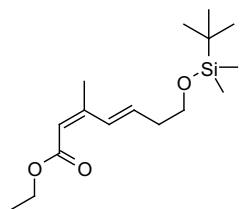


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 75.48 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

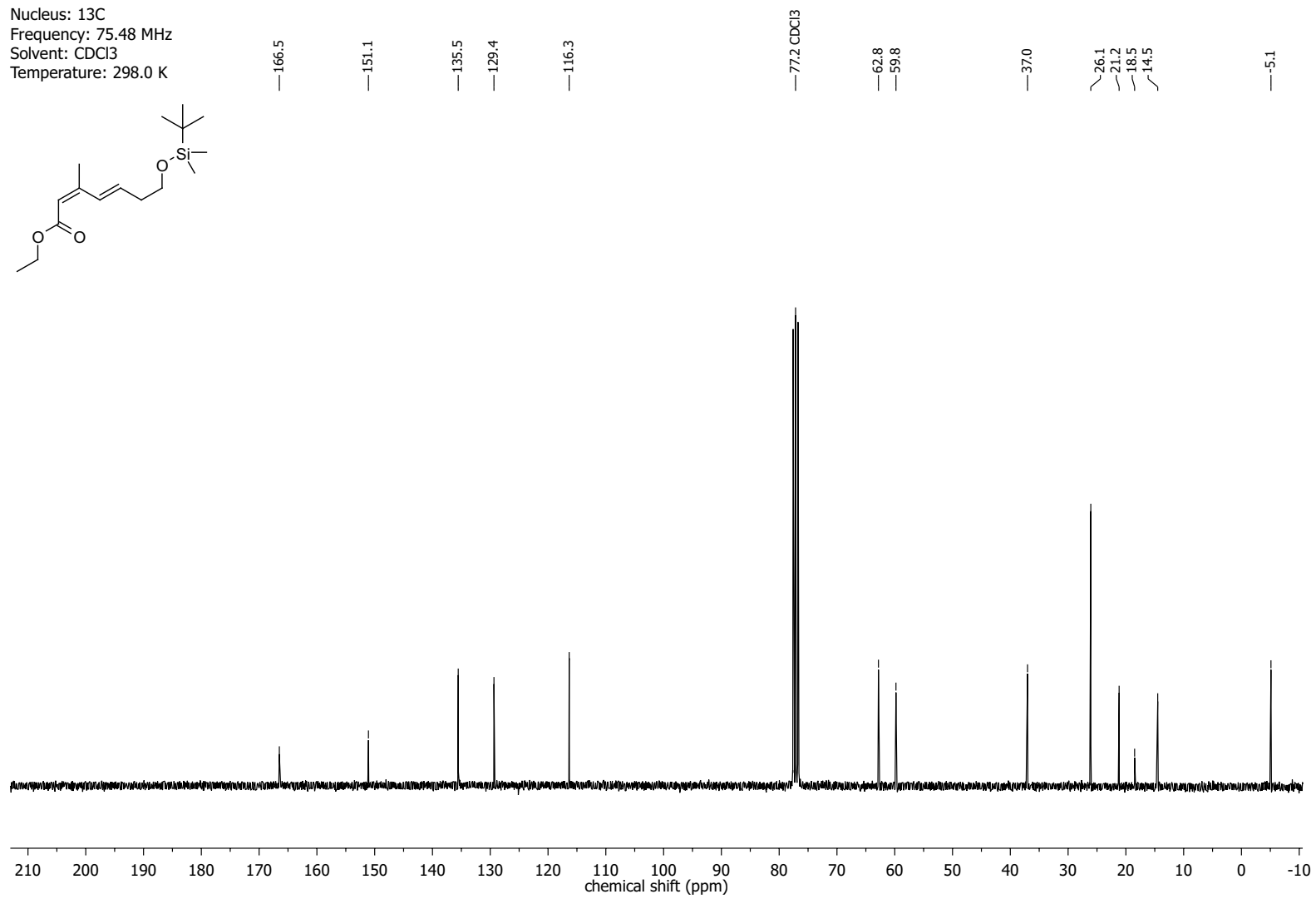
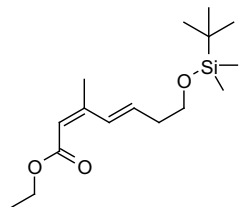


NMR-Spectra for Compound 138

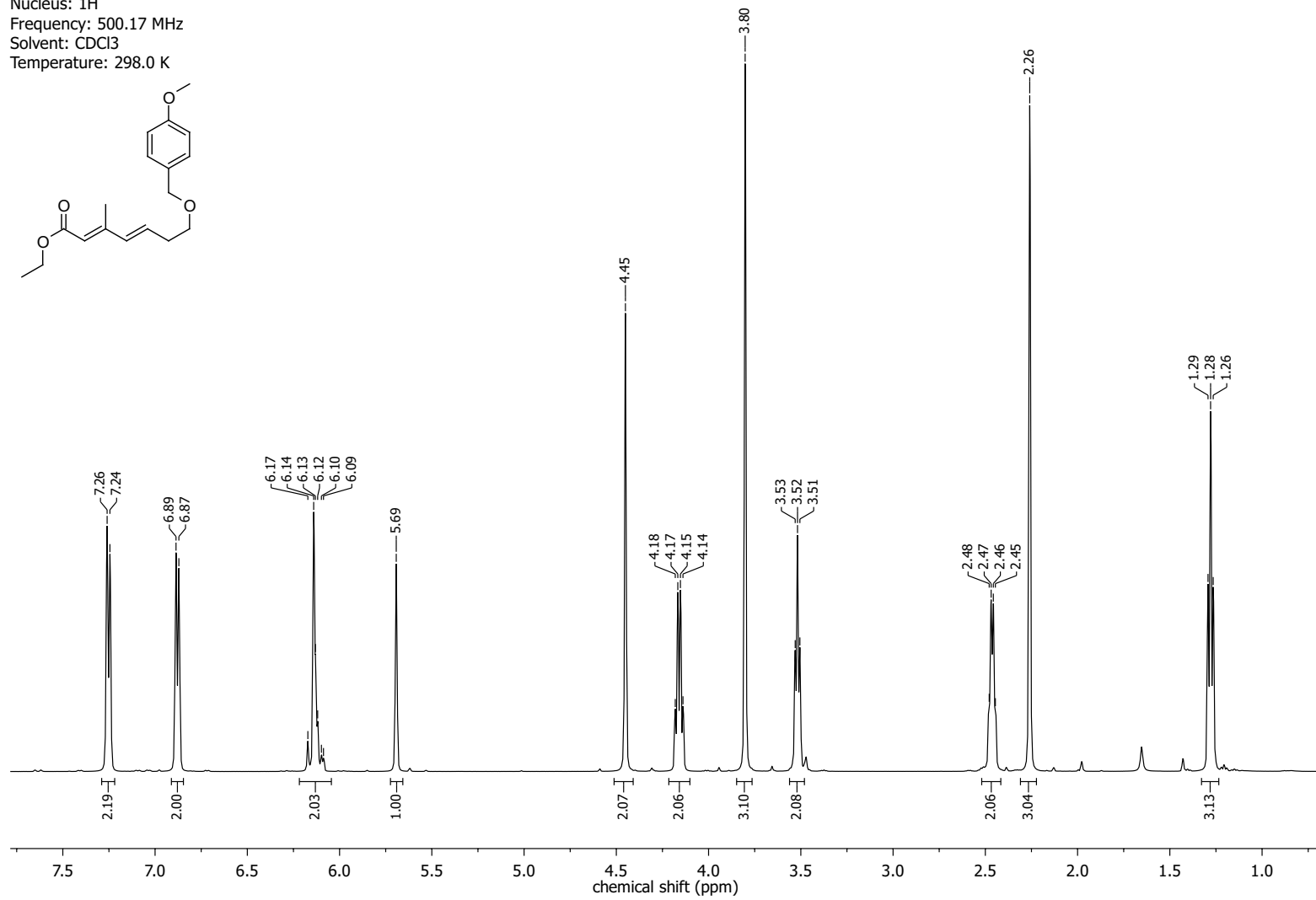
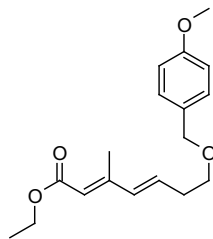
Nucleus: ^1H
Frequency: 300.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 75.48 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

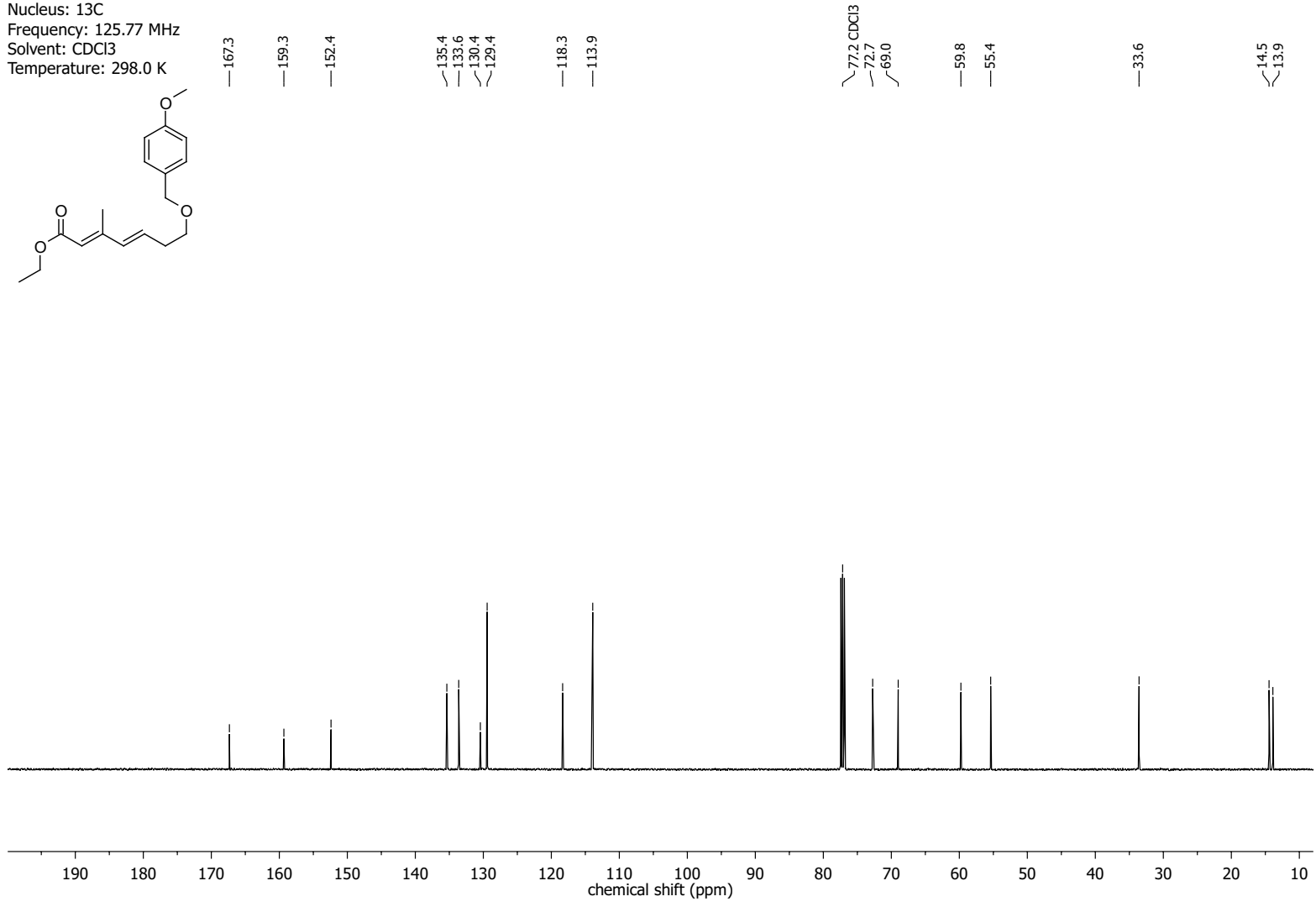
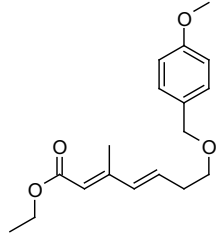


Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

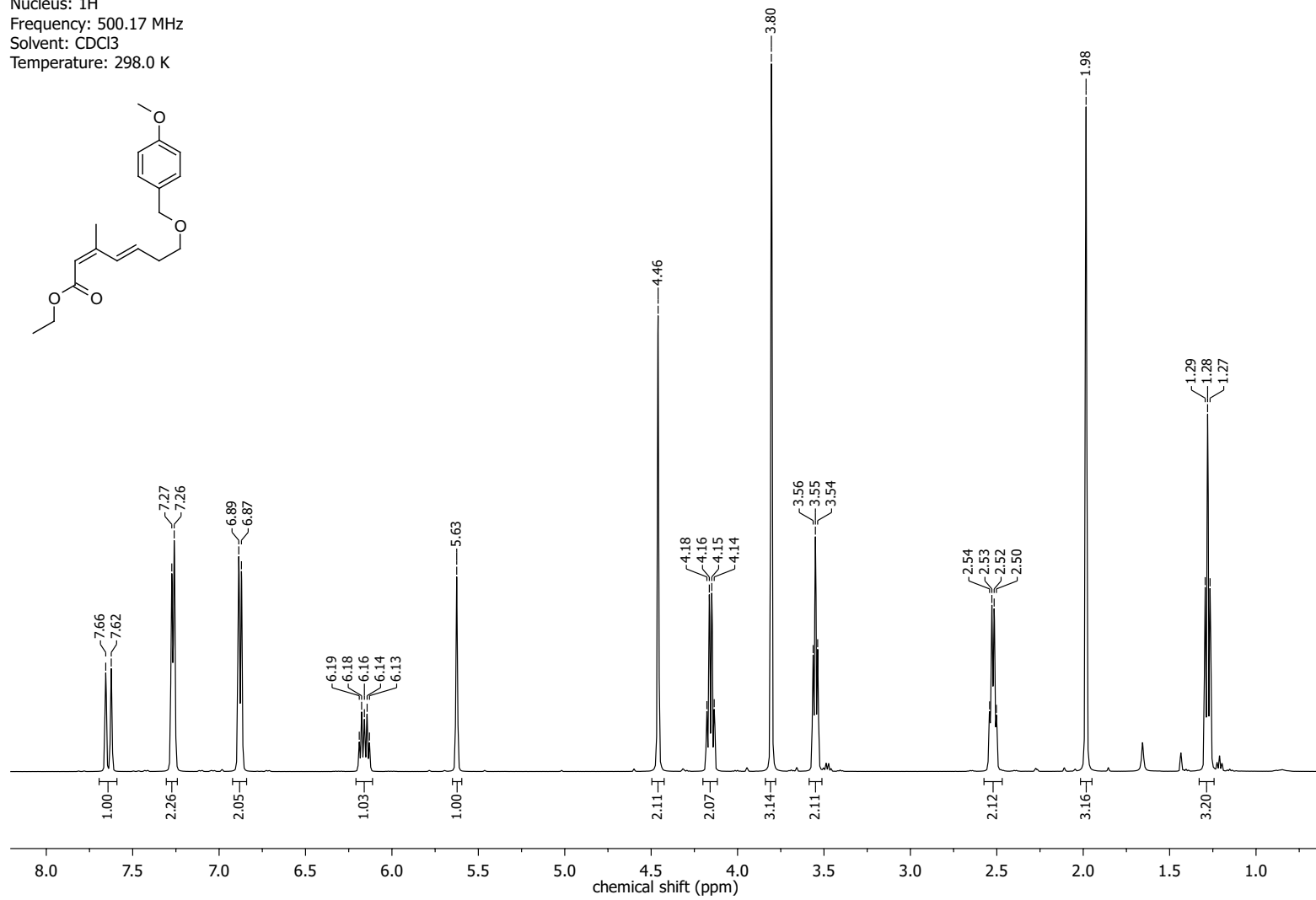
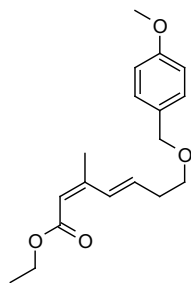


NMR-Spectra for Compound 118

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

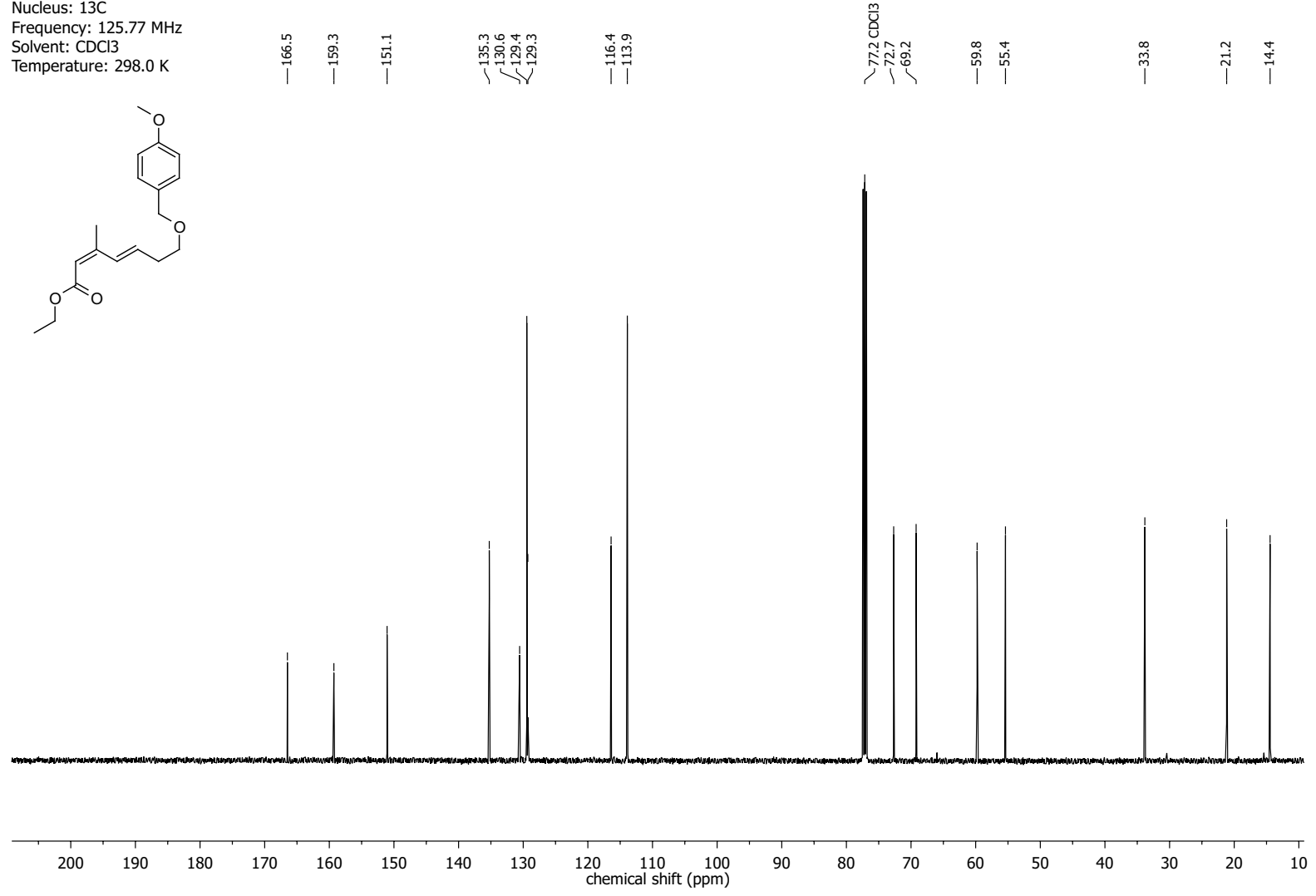
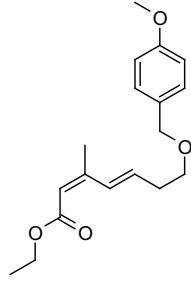


Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

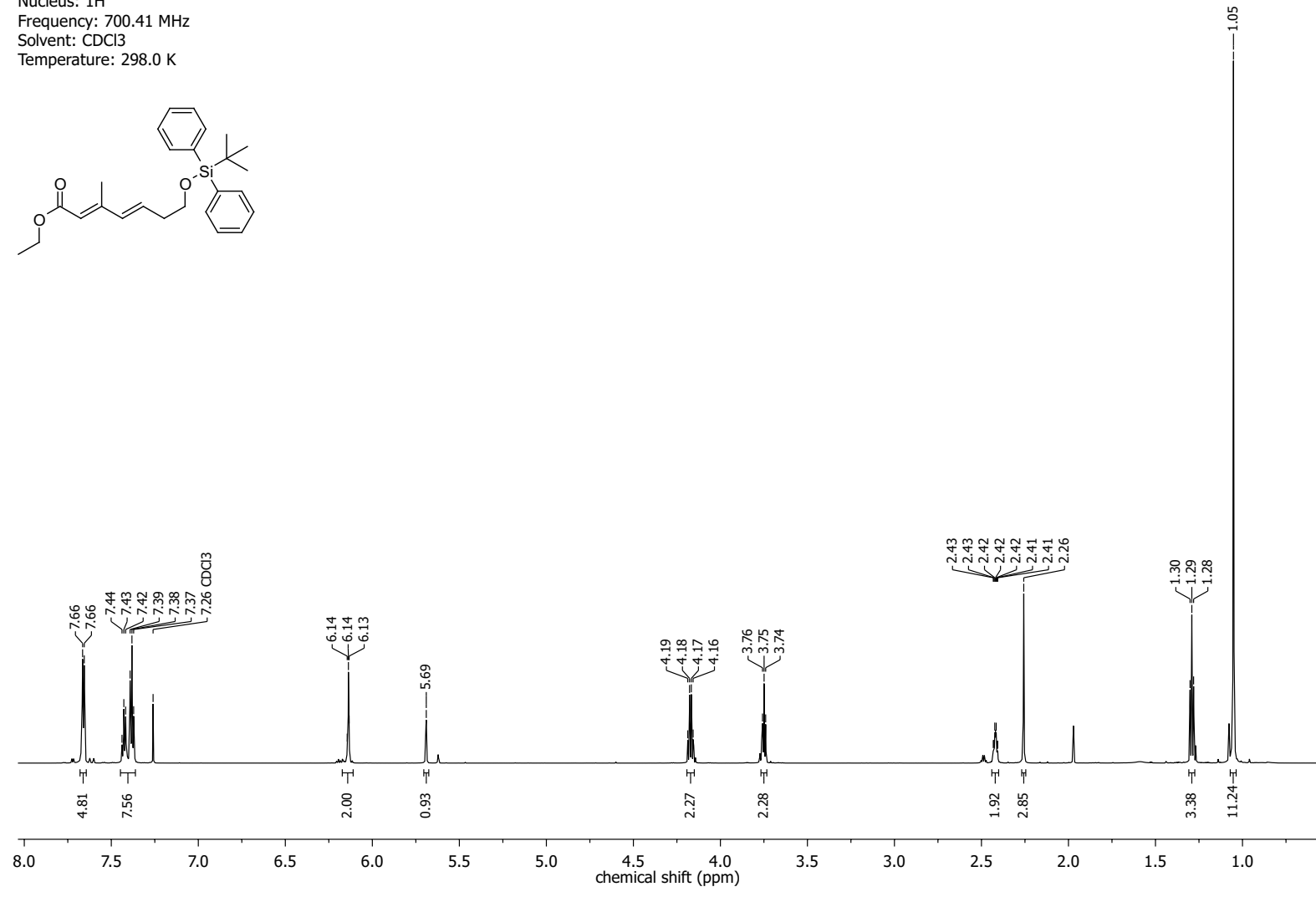
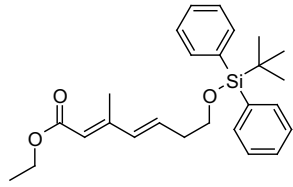


NMR-Spectra for Compound 139

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

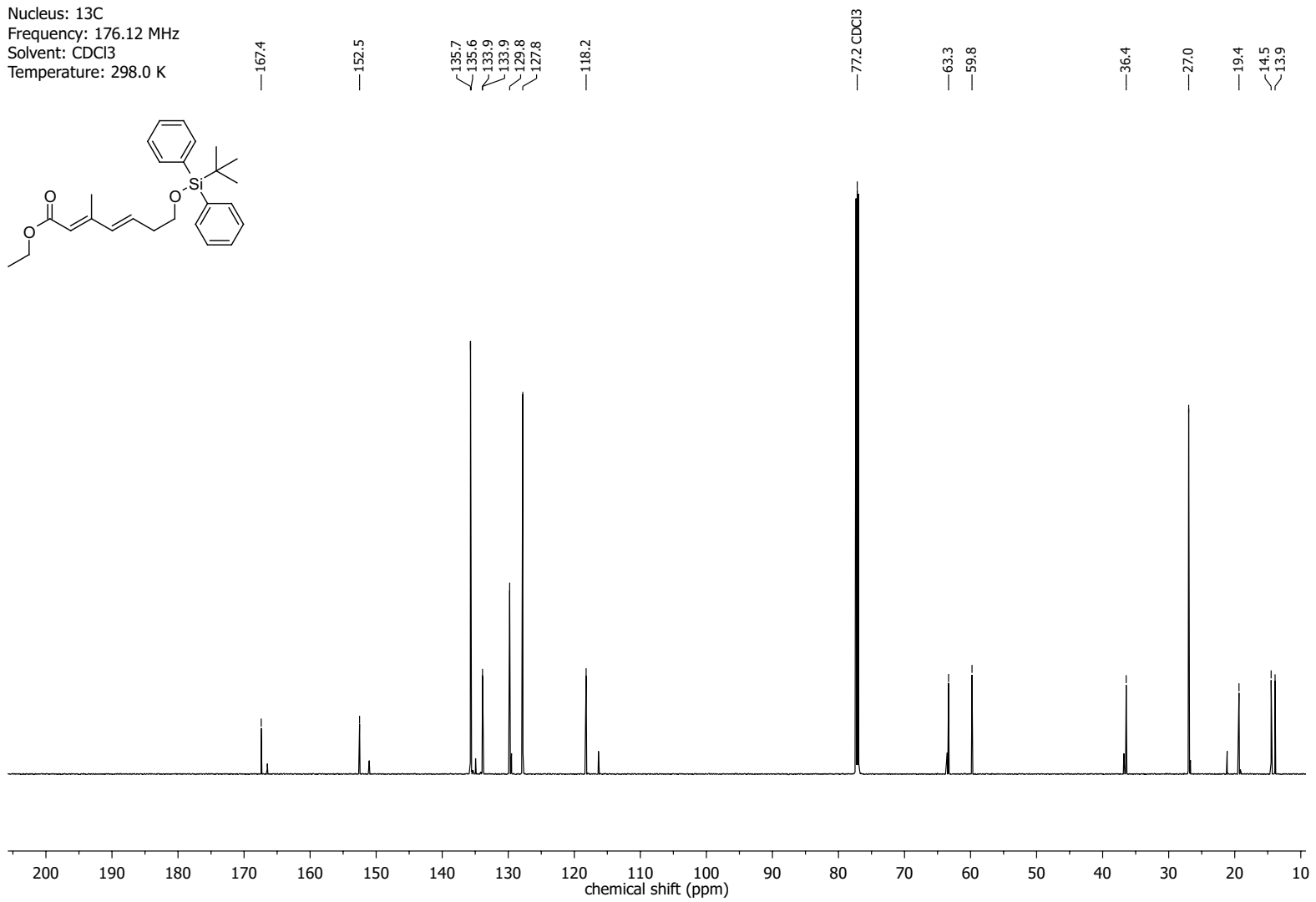
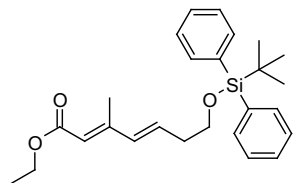


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

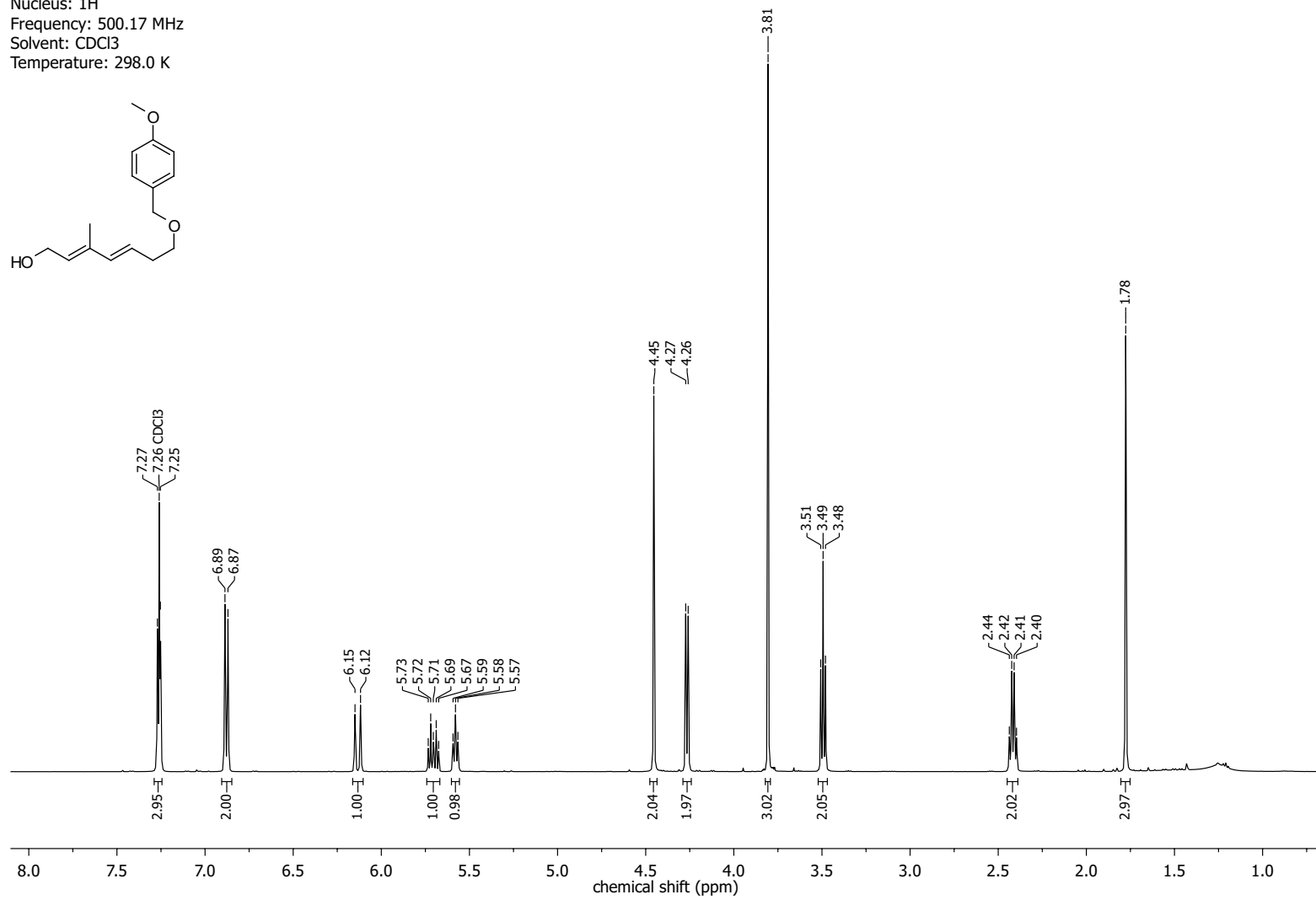
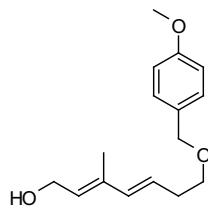


NMR-Spectra for Compound 285

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

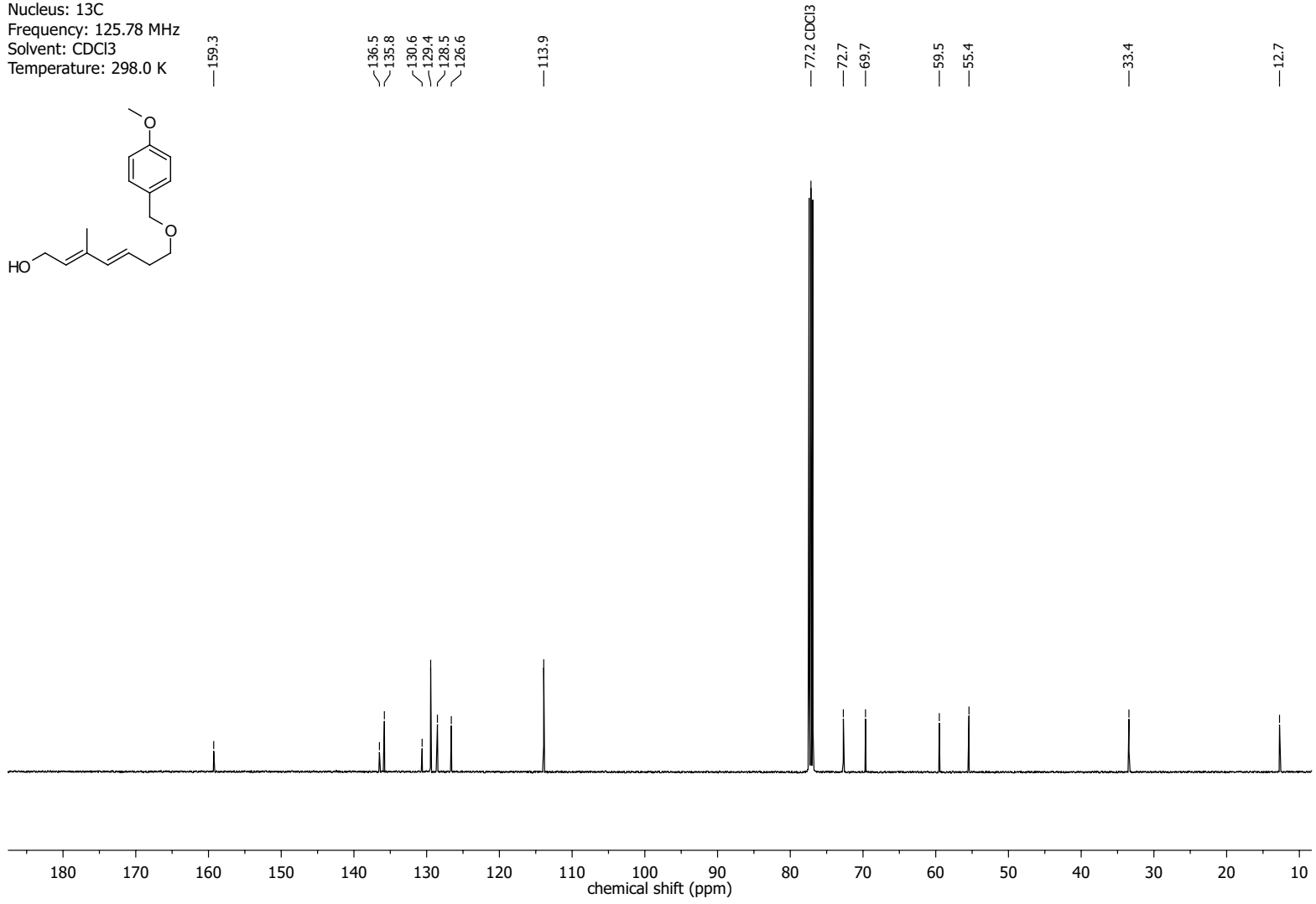
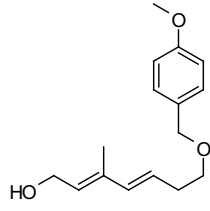


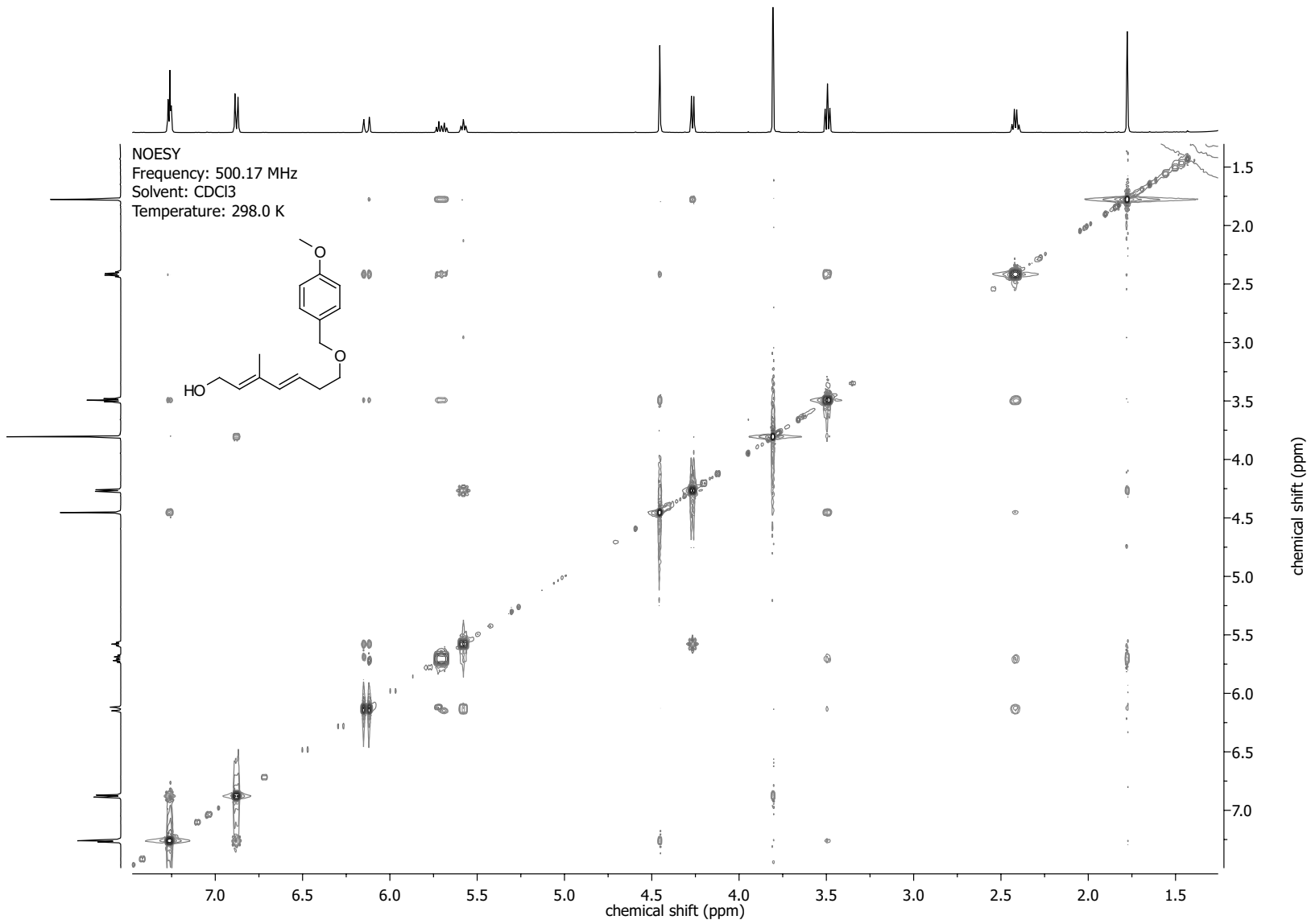
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



NMR-Spectra for Compound 289

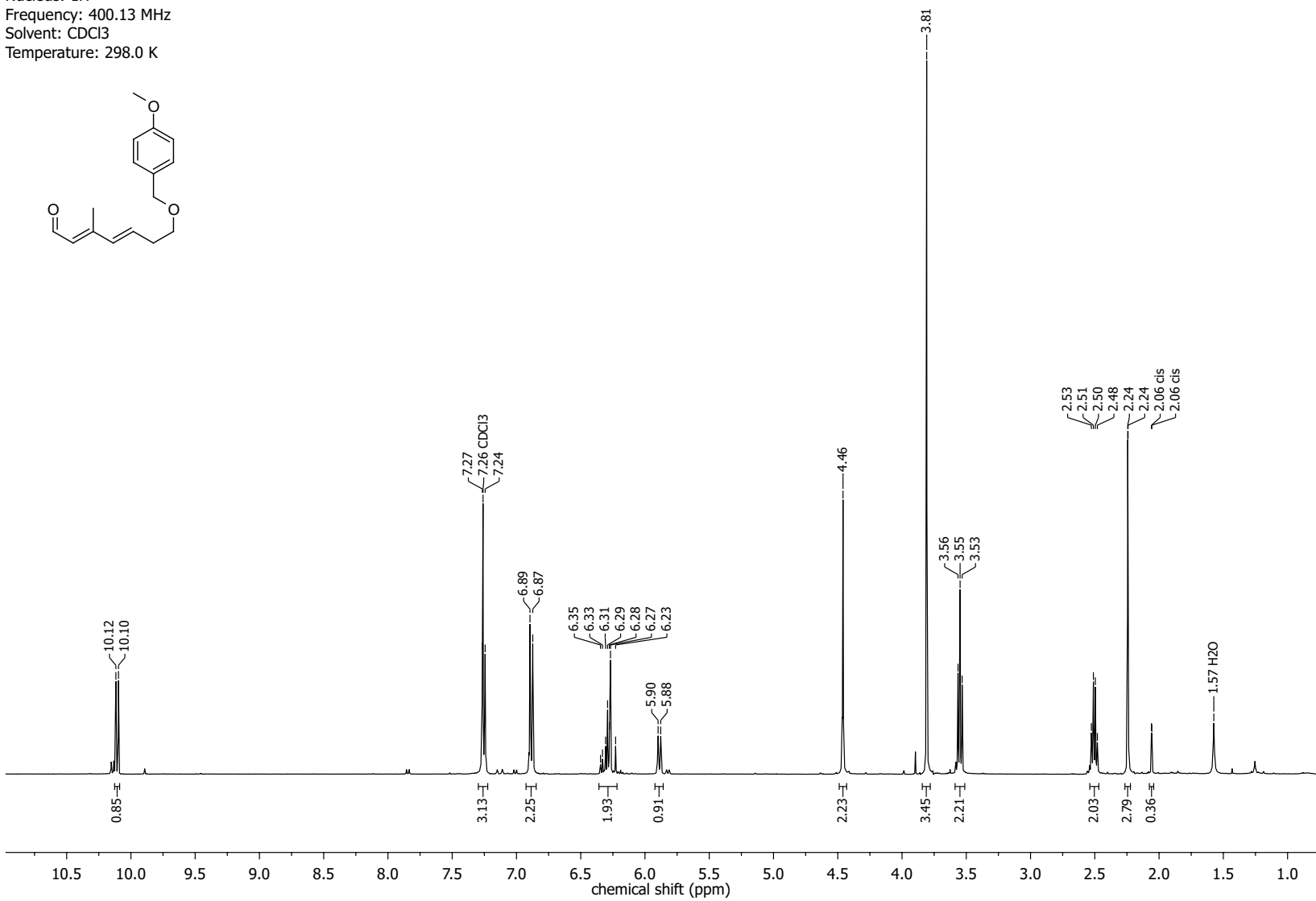
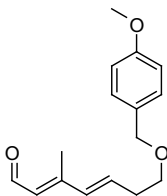
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



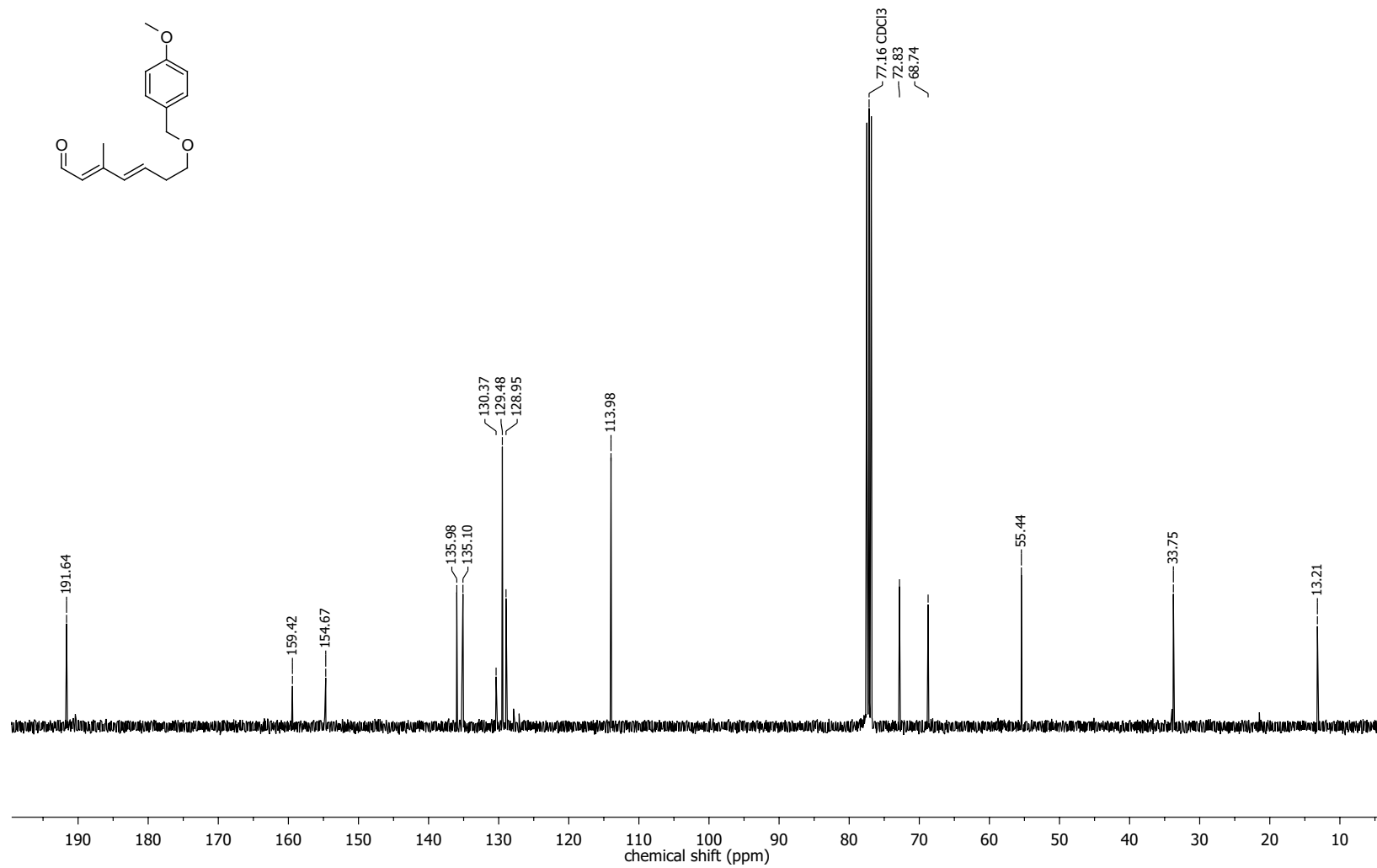
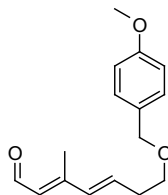


NMR-Spectra for Compound 155

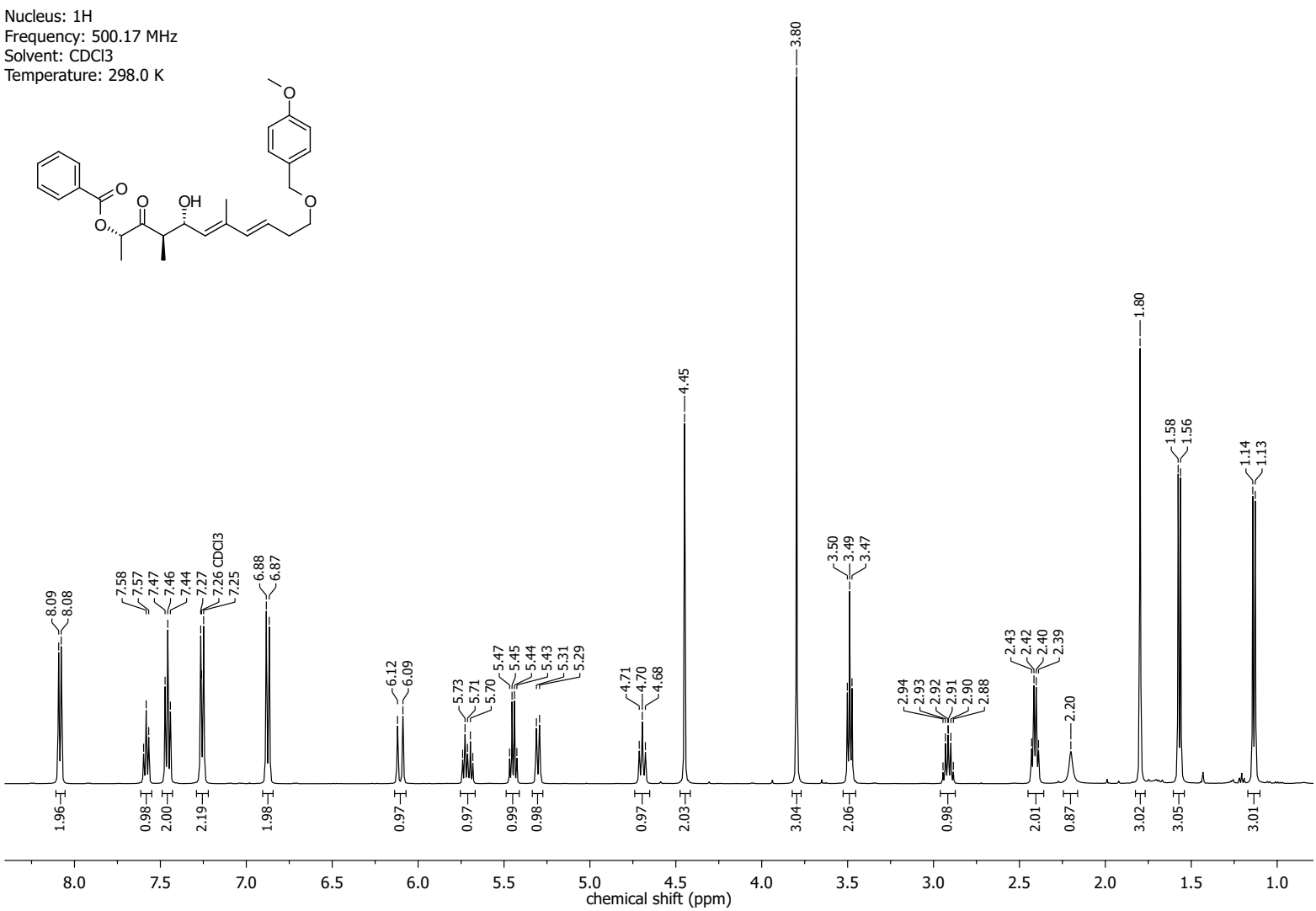
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



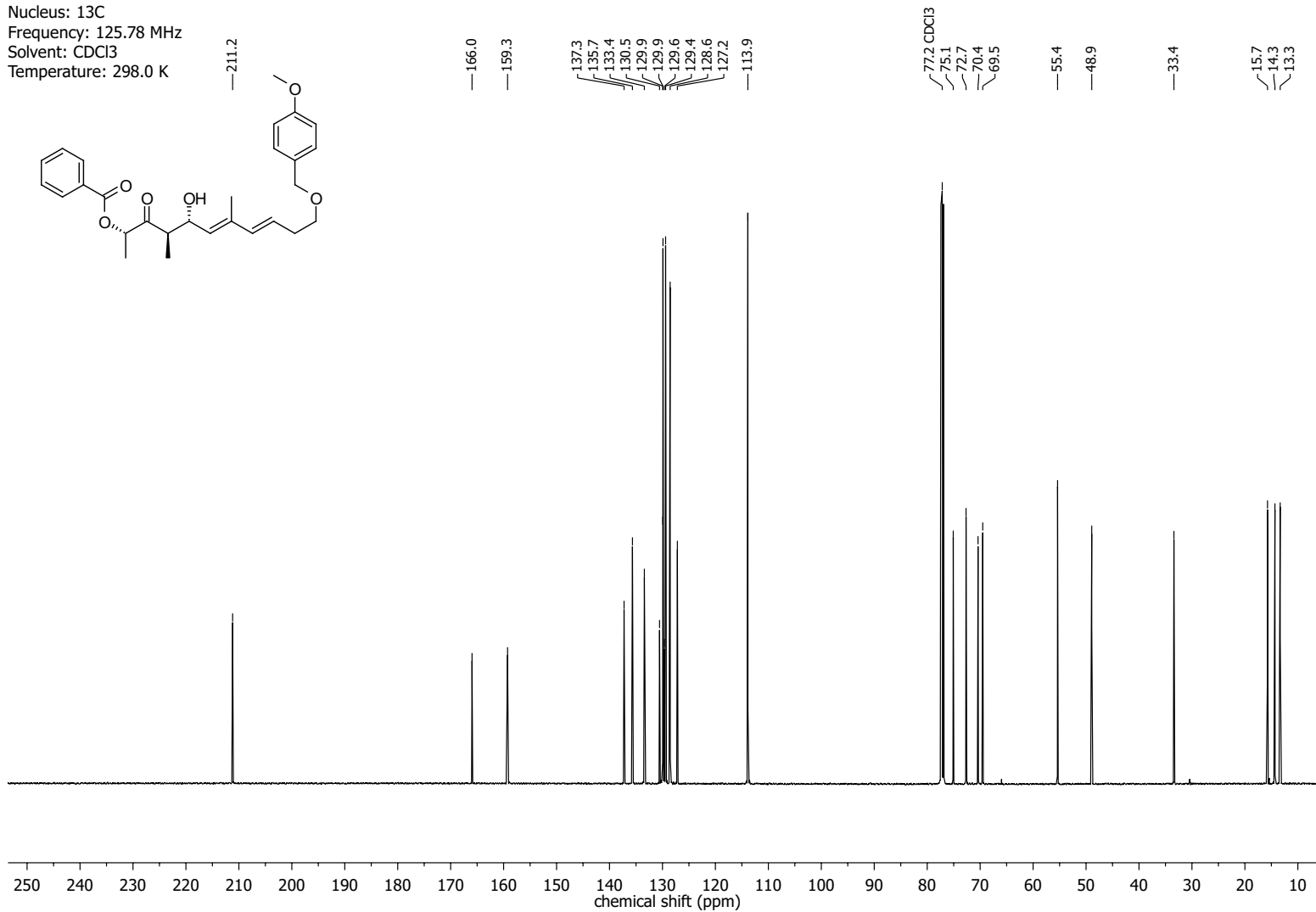
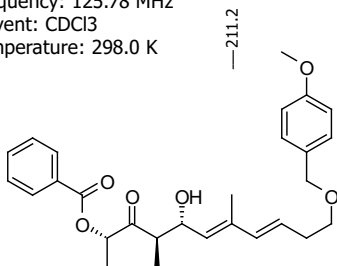
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.61 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K



NMR-Spectra for Compound 154

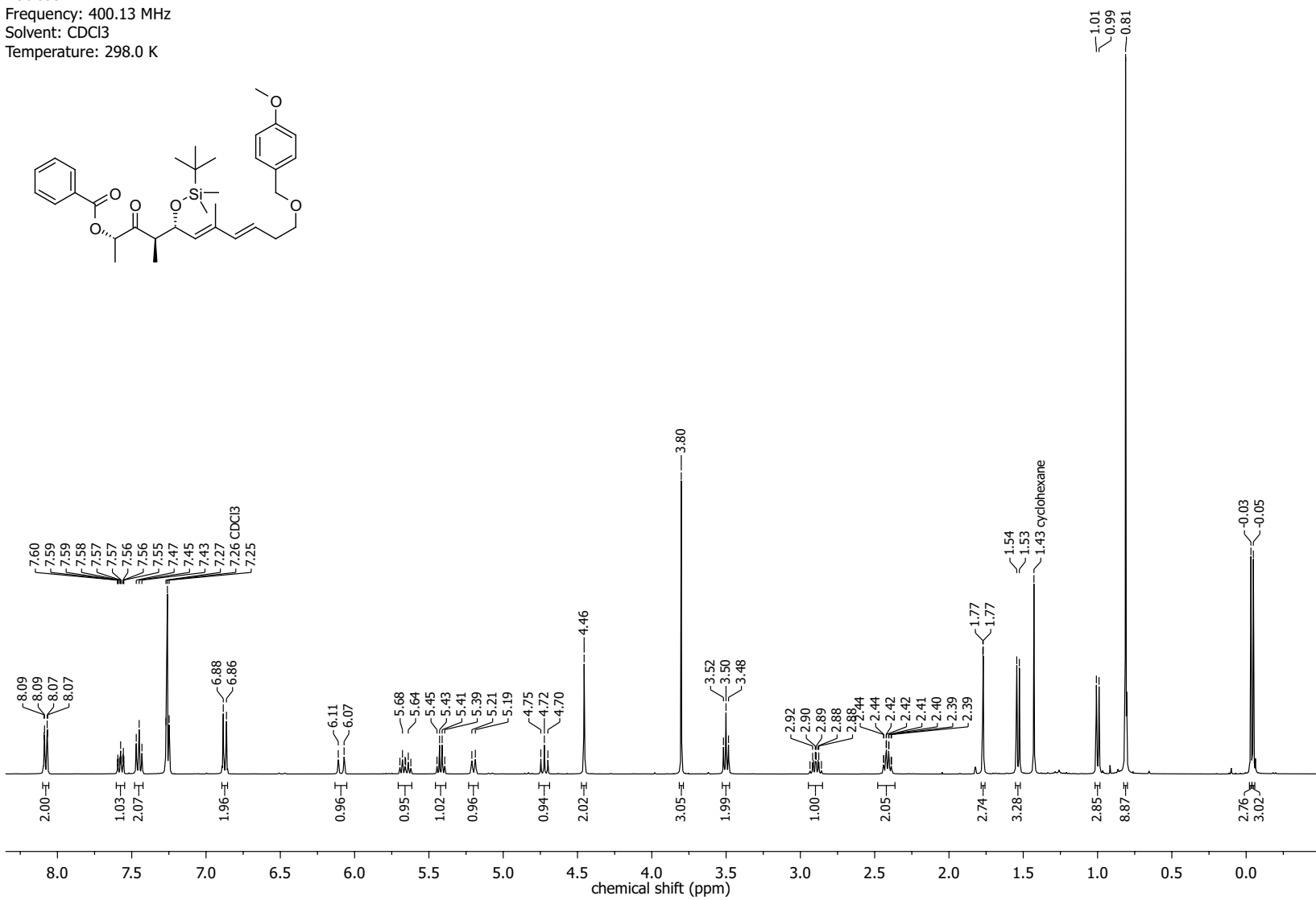
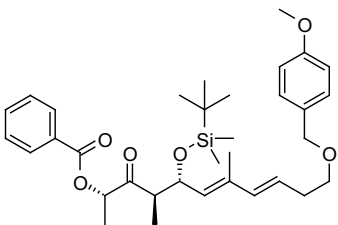


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

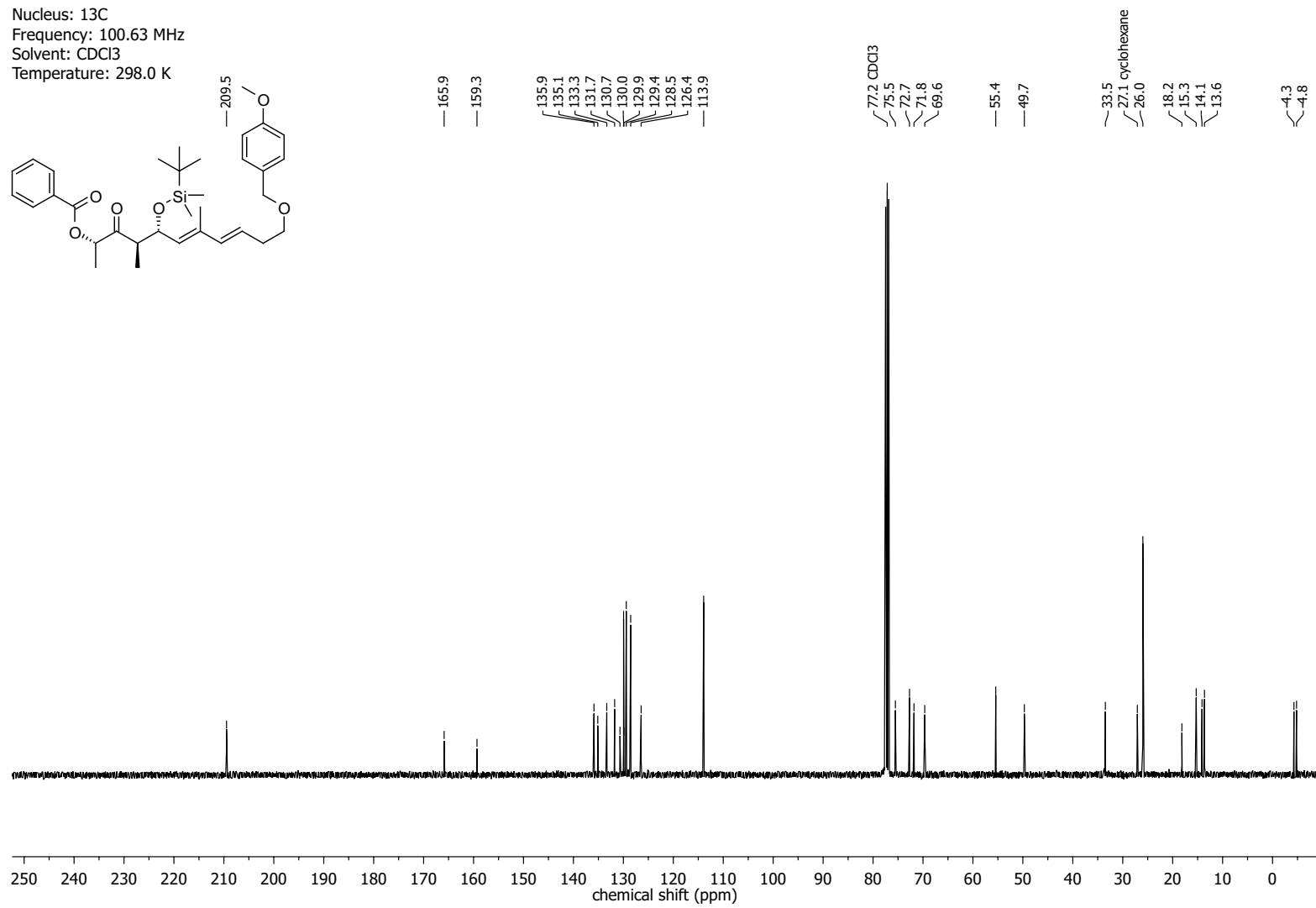
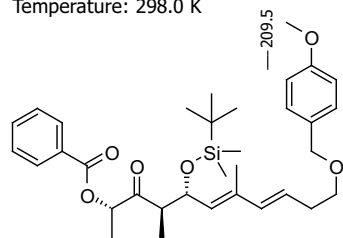


NMR-Spectra for Compound 241

Nucleus: 1H
 Frequency: 400.13 MHz
 Solvent: CDCl3
 Temperature: 298.0 K

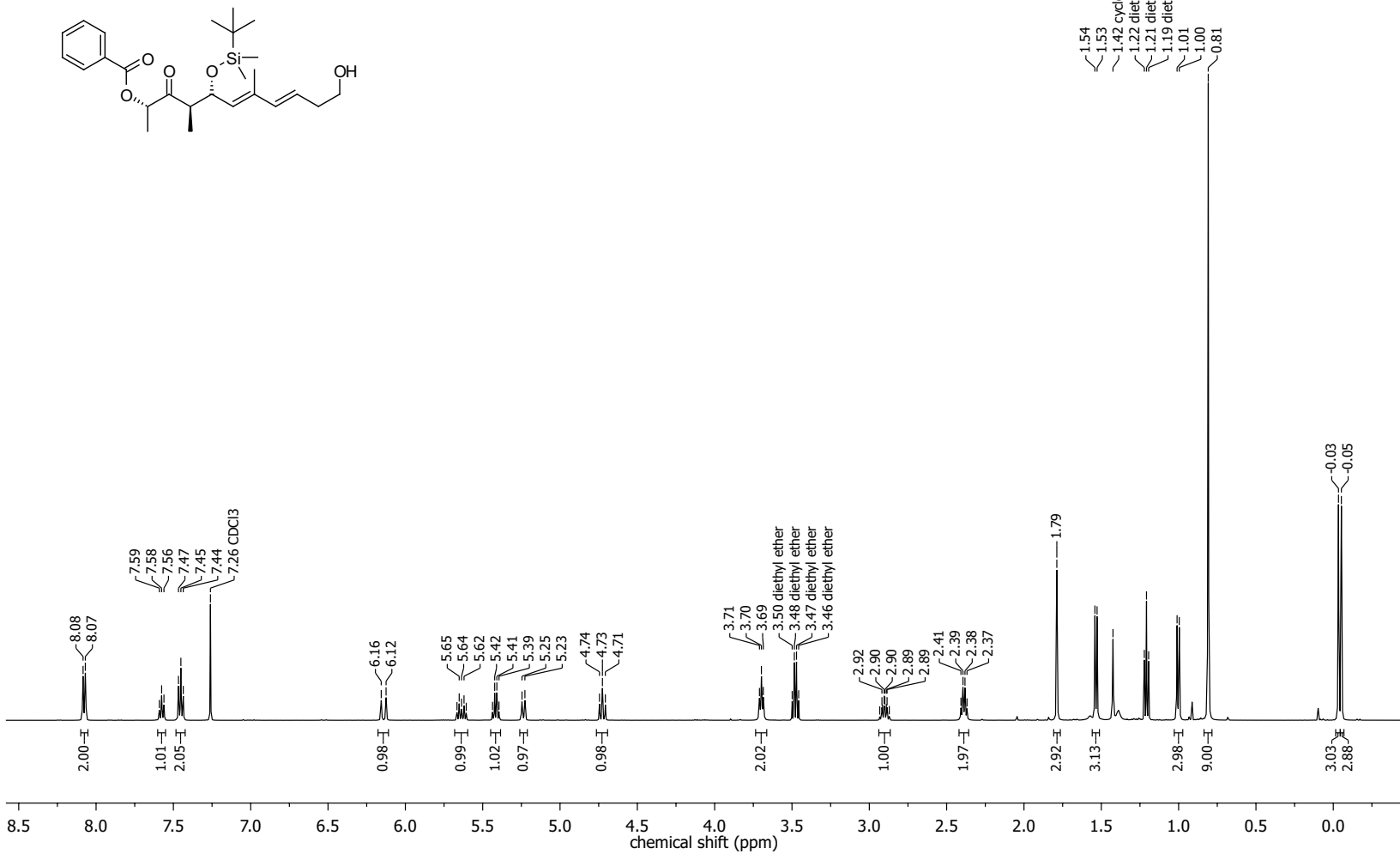


Nucleus: 13C
 Frequency: 100.63 MHz
 Solvent: CDCl3
 Temperature: 298.0 K

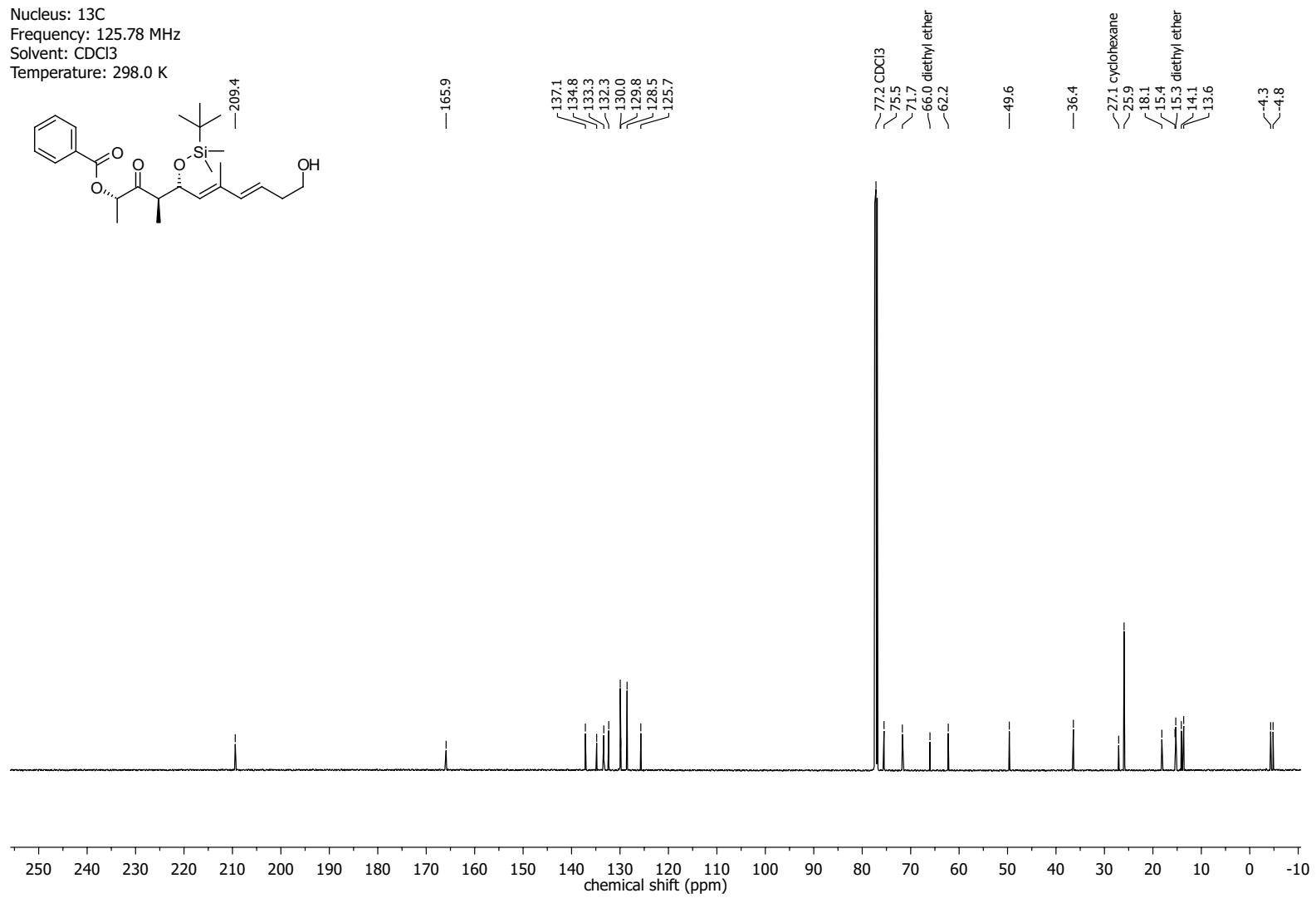
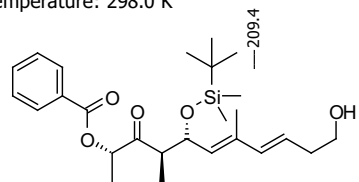


NMR-Spectra for Compound 291

Nucleus: 1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CDCl3
 Temperature: 298.0 K

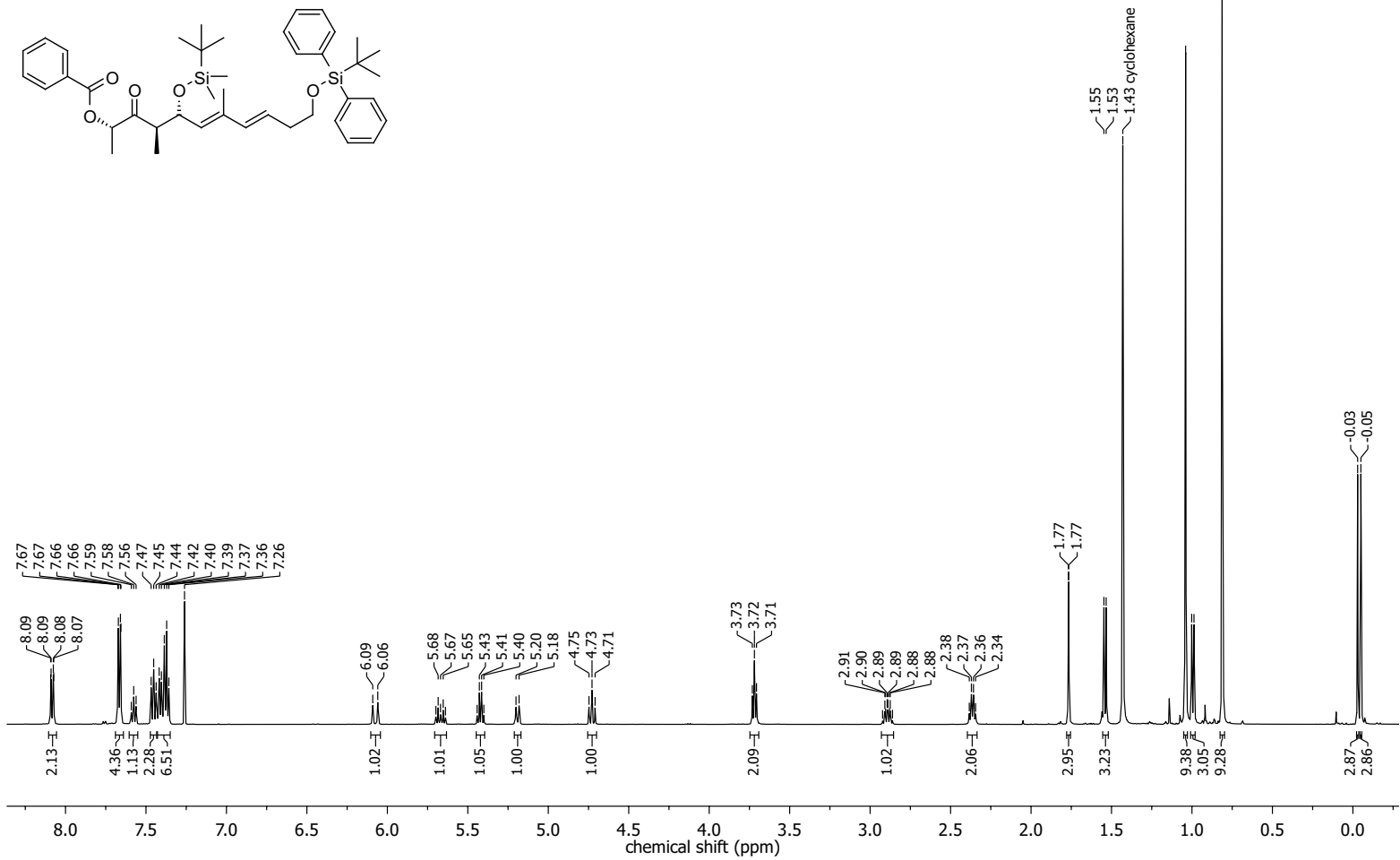


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

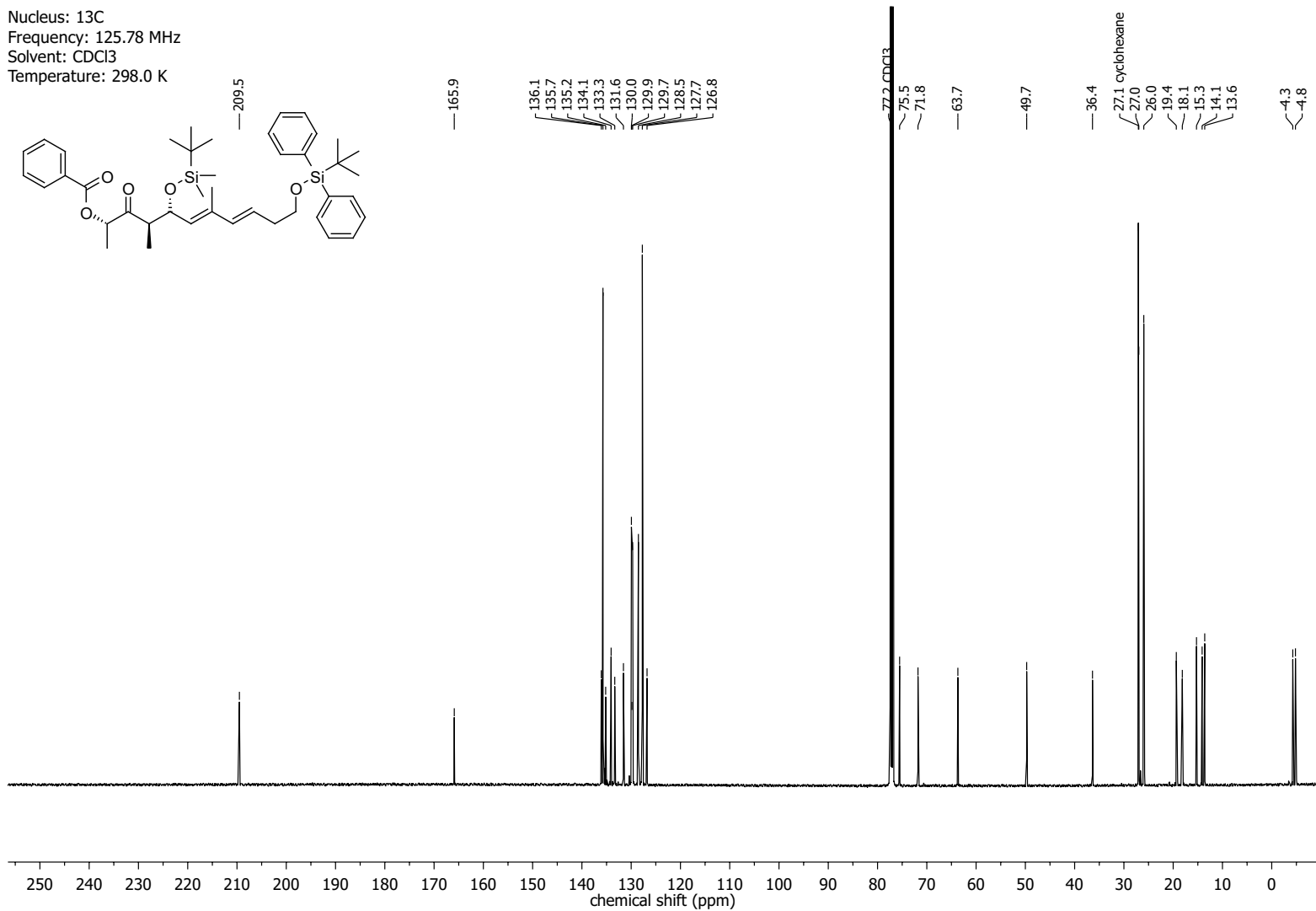
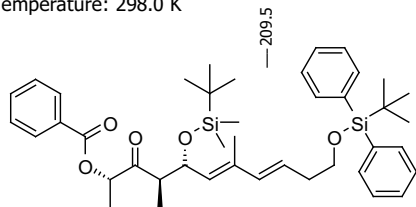


NMR-Spectra for Compound 242

Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K

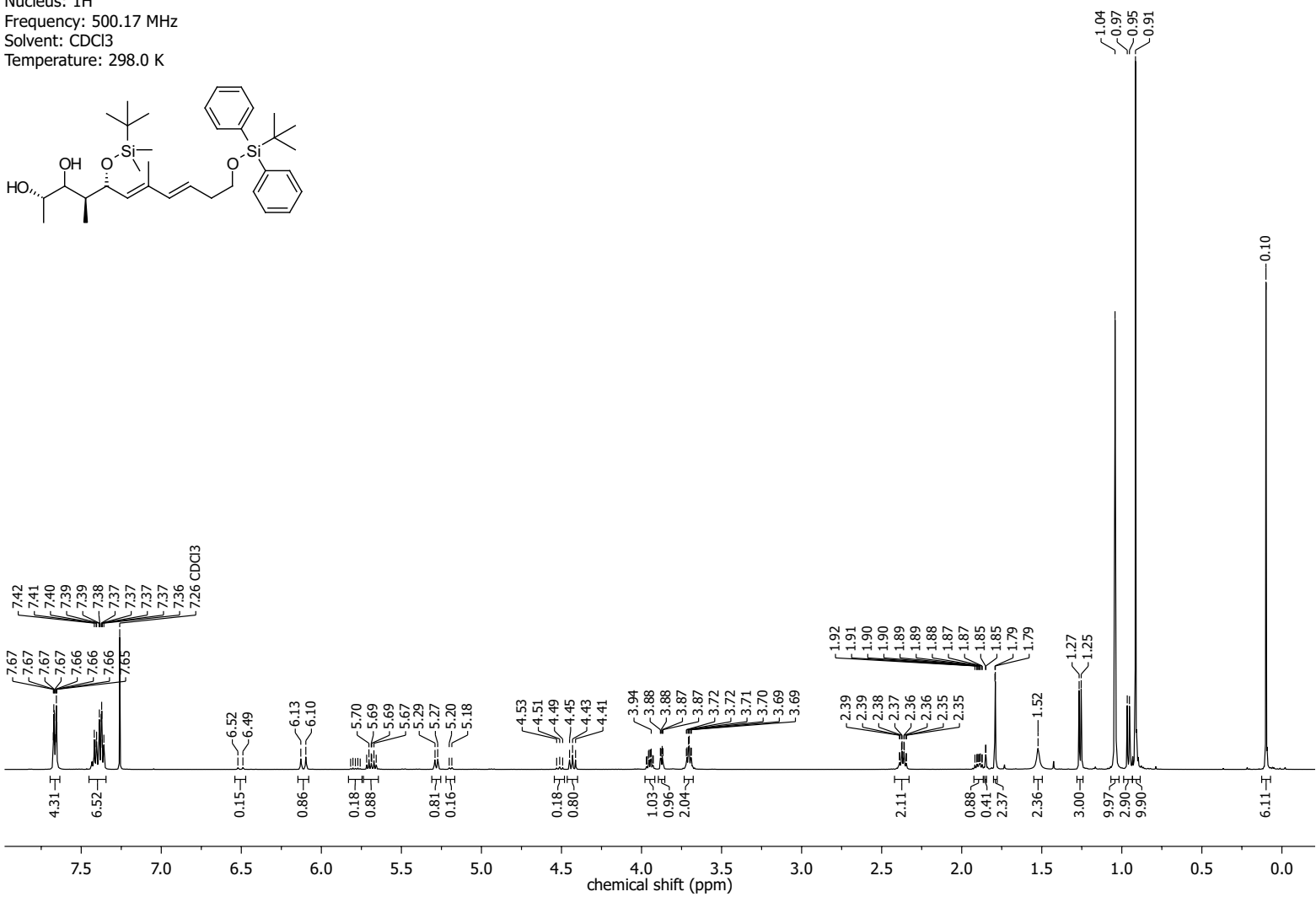
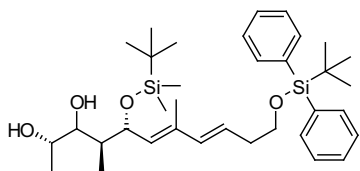


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

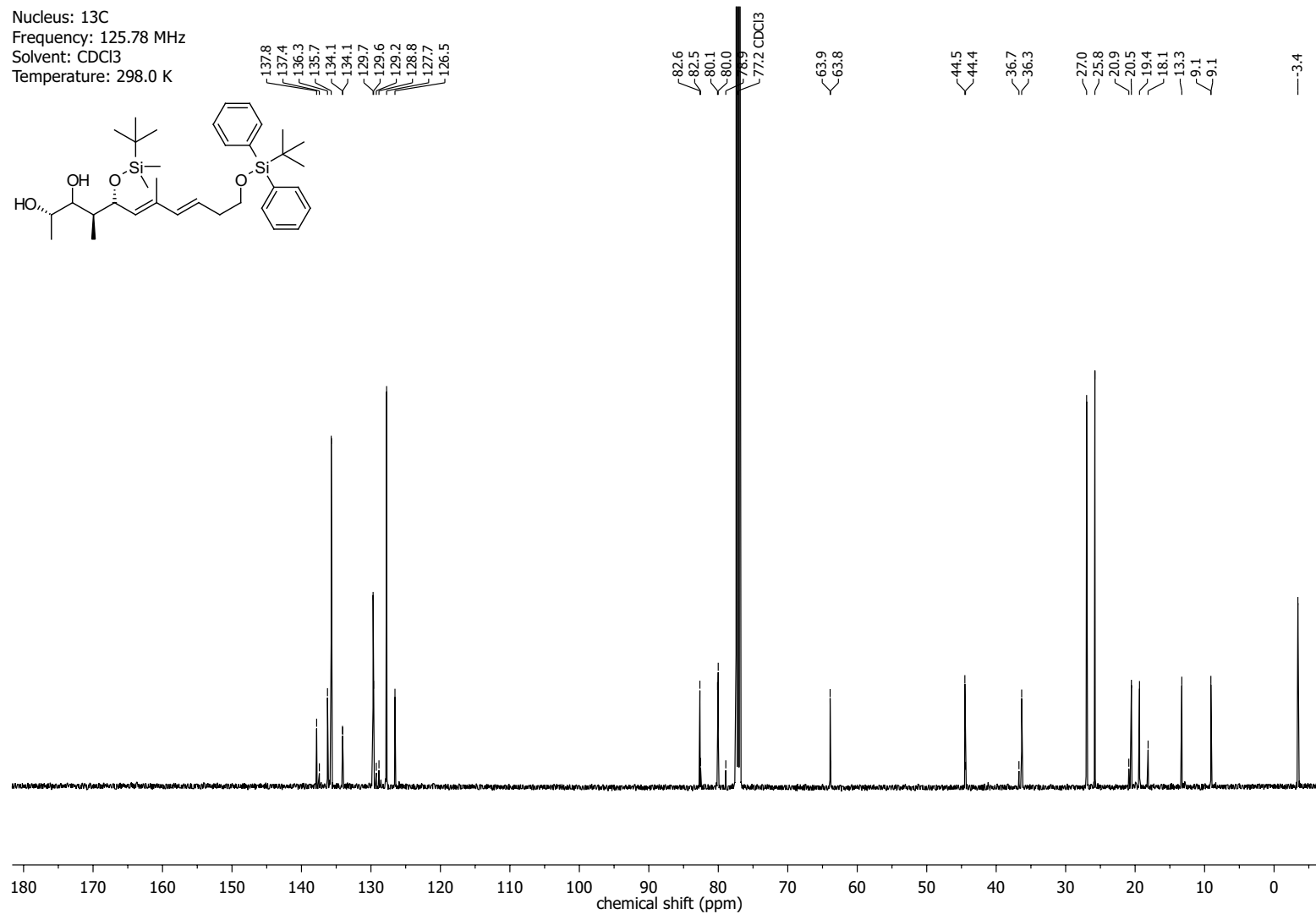


NMR-Spectra for Compound 292

Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CDCl_3
 Temperature: 298.0 K

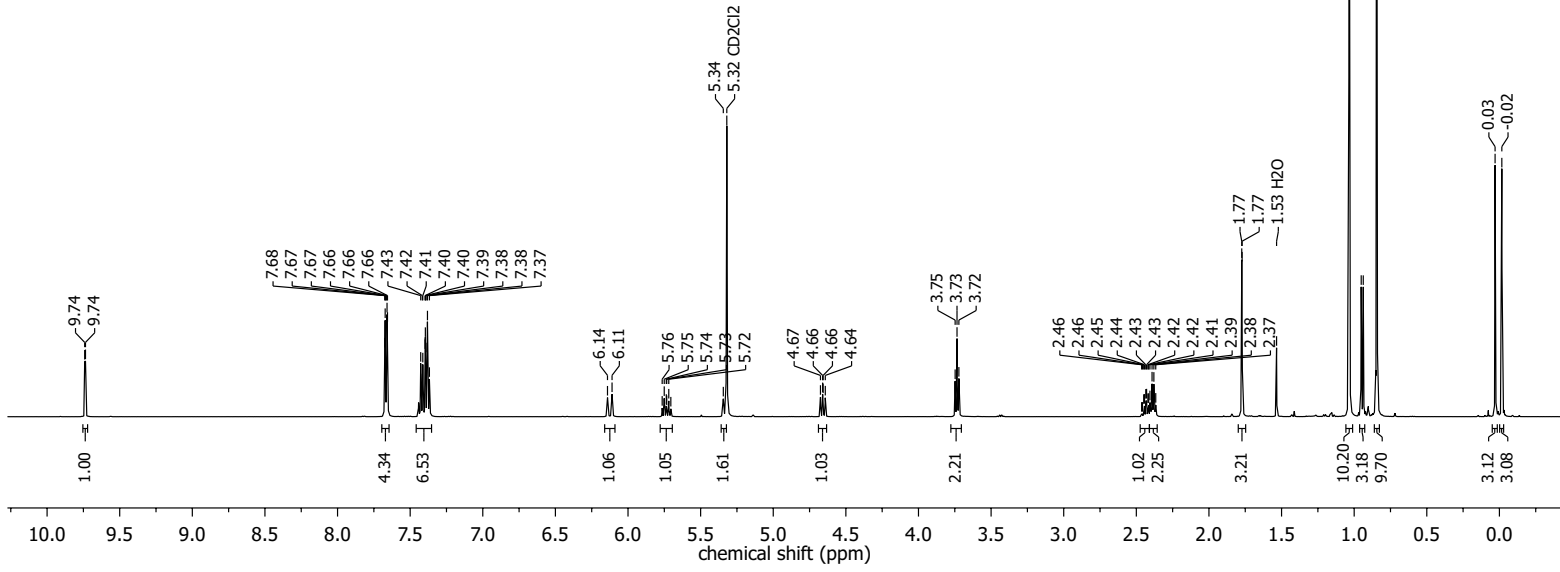
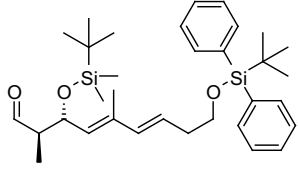


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CDCl_3
Temperature: 298.0 K

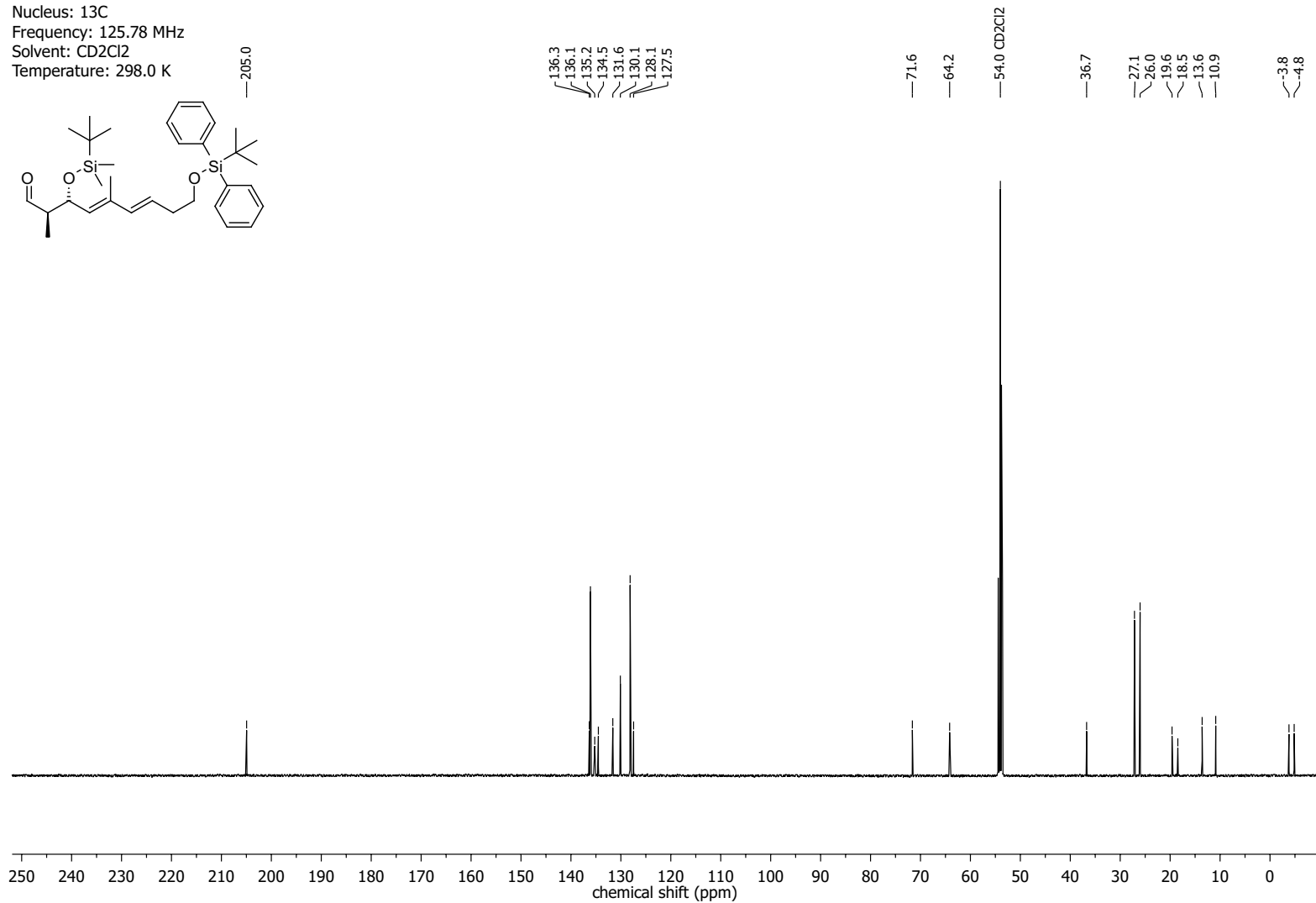
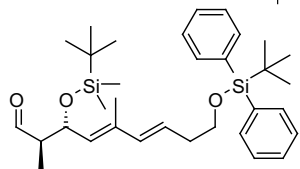


NMR-Spectra for Compound 142

Nucleus: ¹H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CD₂Cl₂
 Temperature: 298.0 K

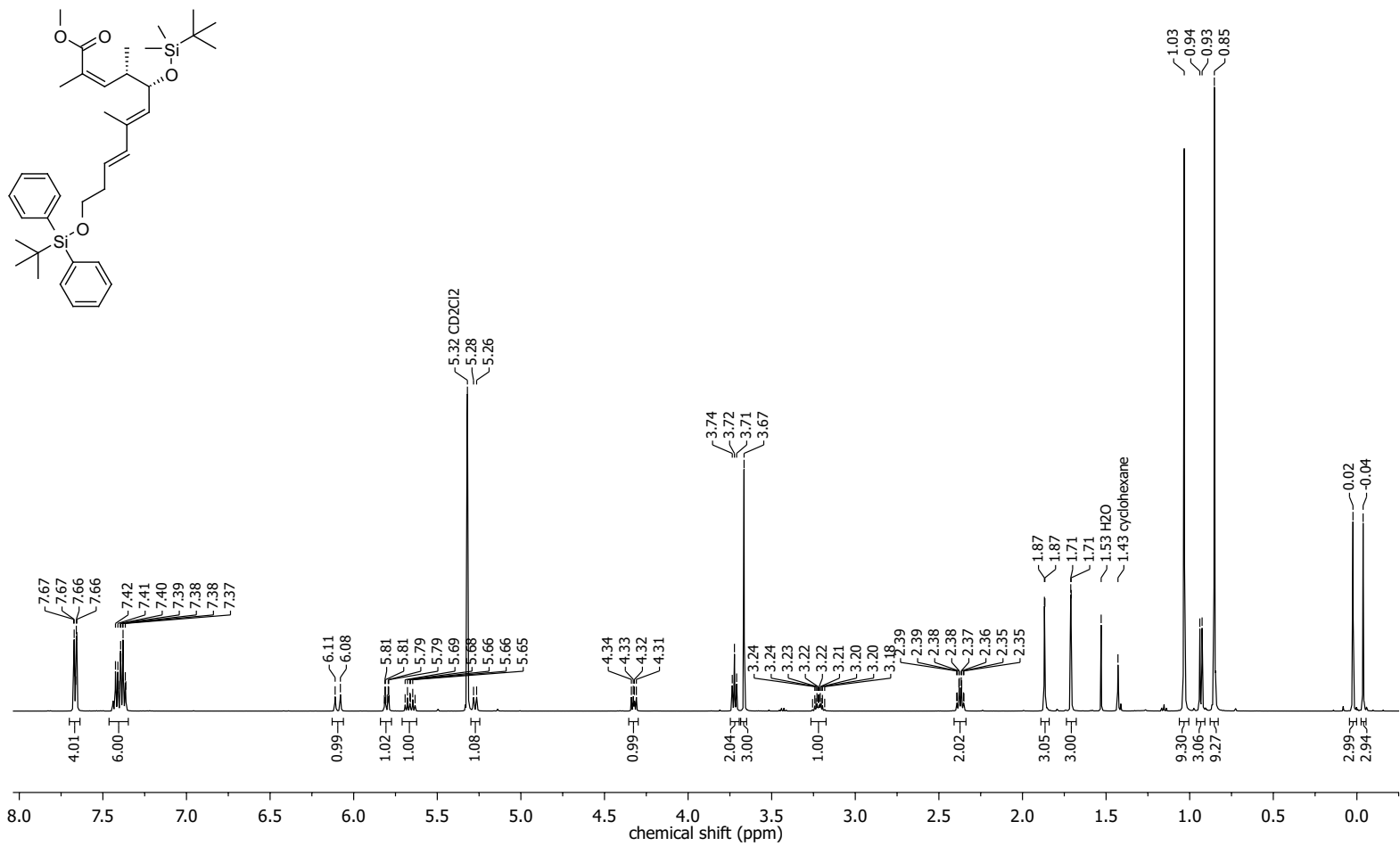


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

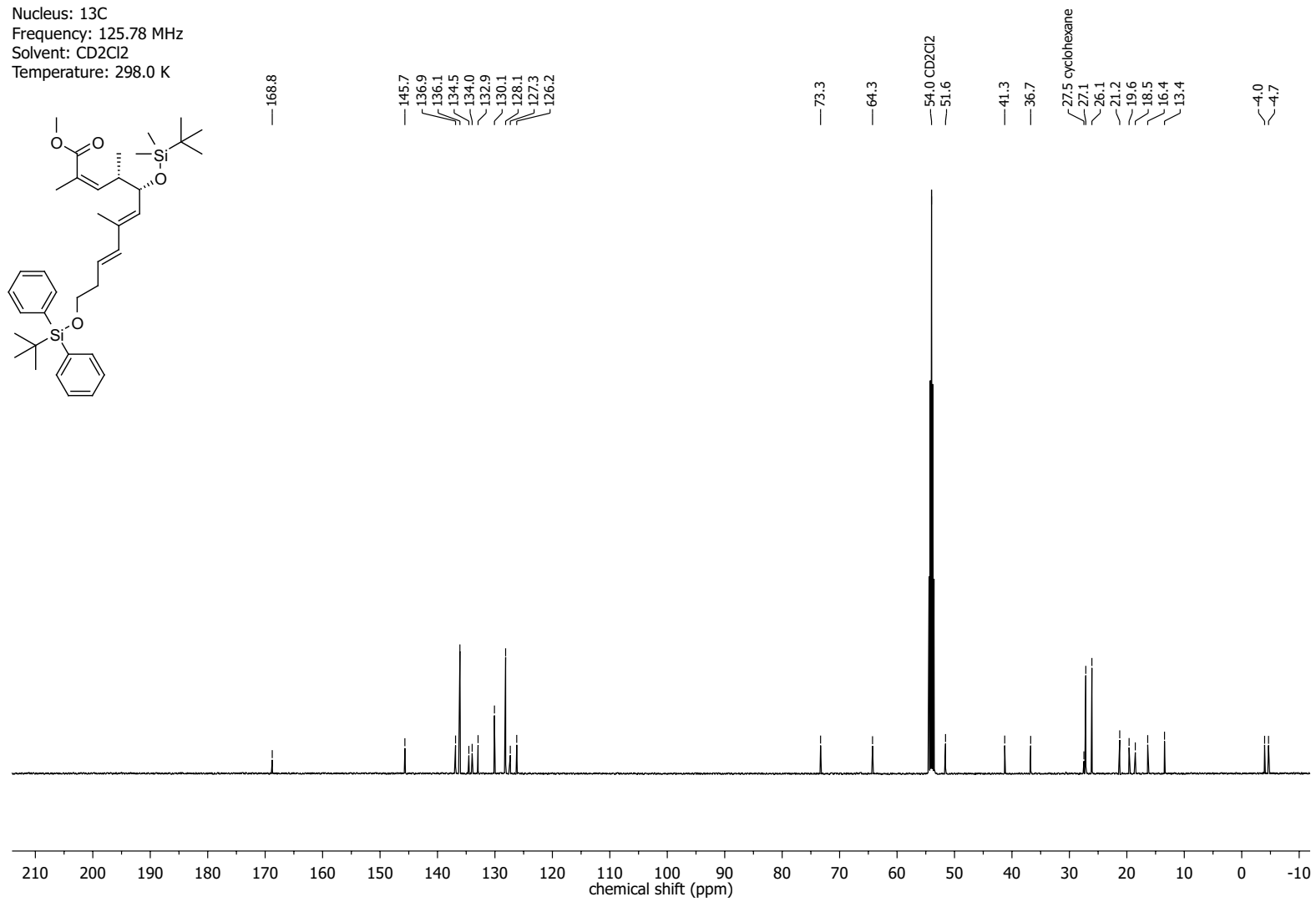
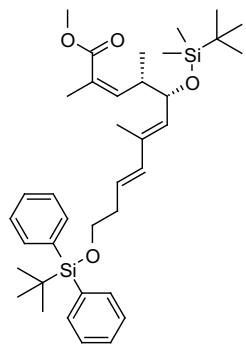


NMR-Spectra for Compound 144

Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

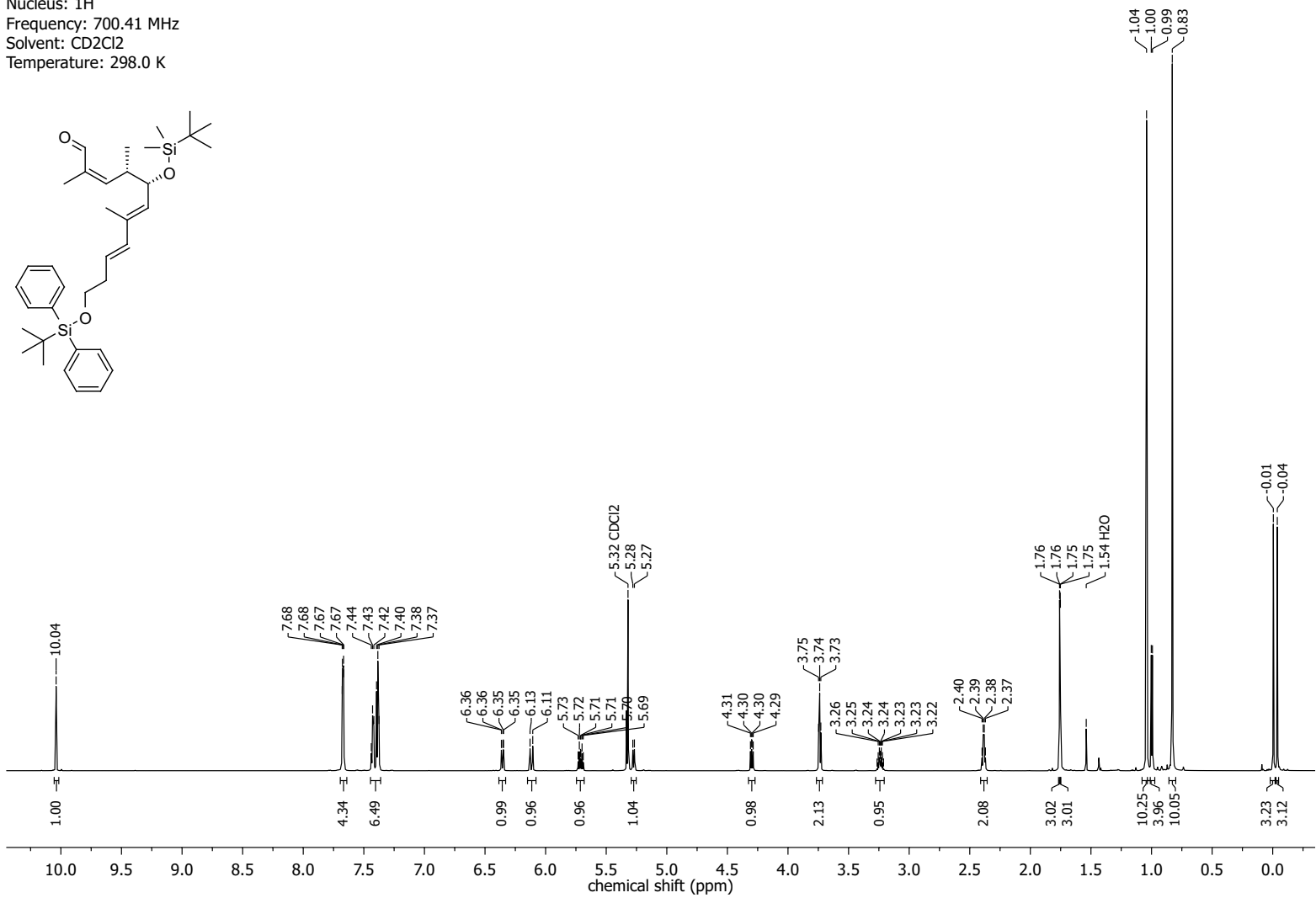
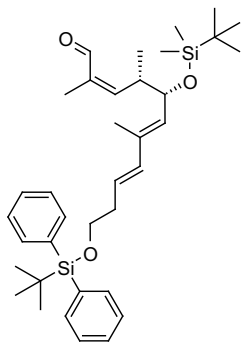


Nucleus: ¹³C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K

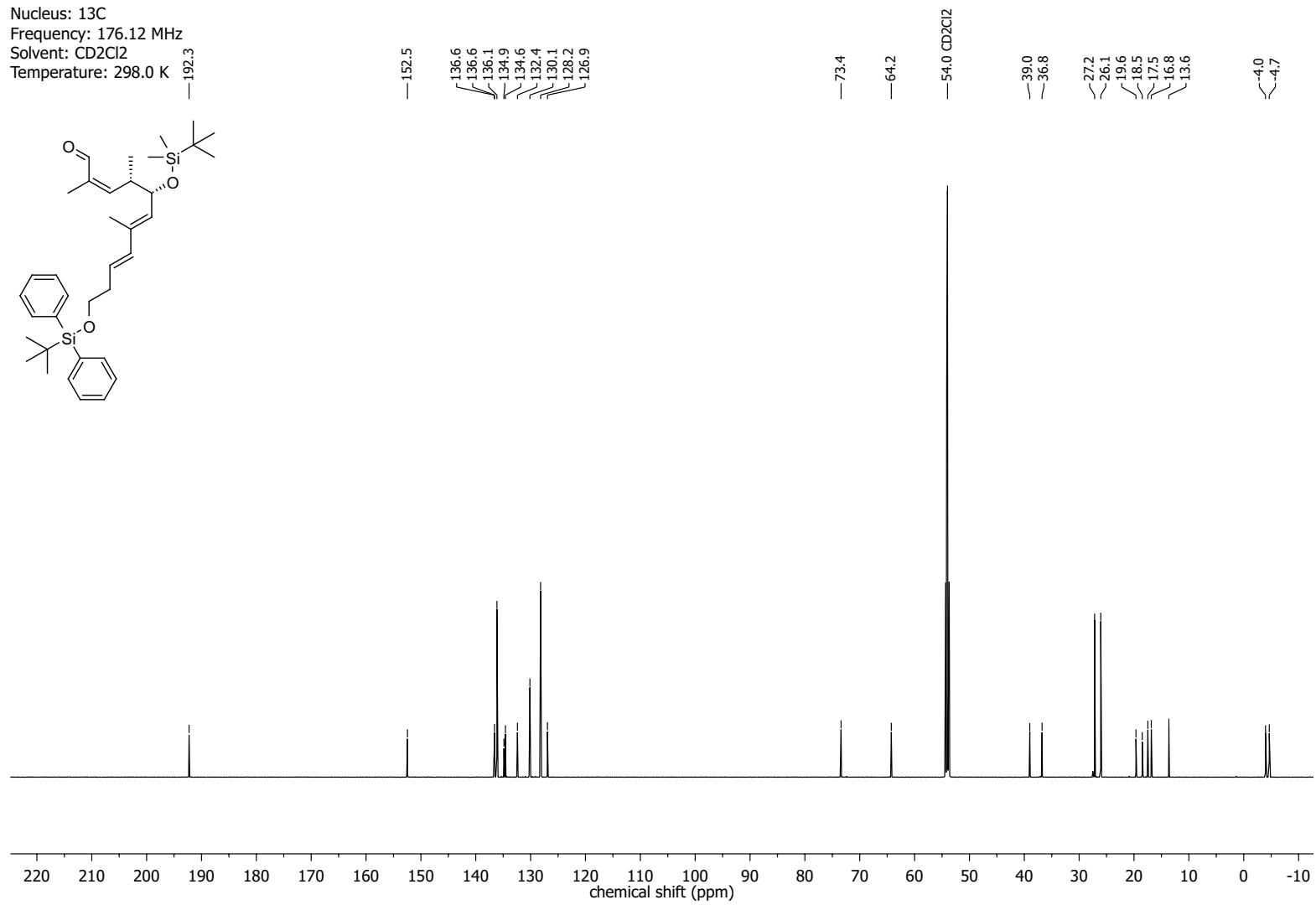
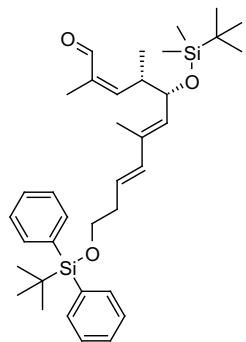


NMR-Spectra for Compound 146

Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

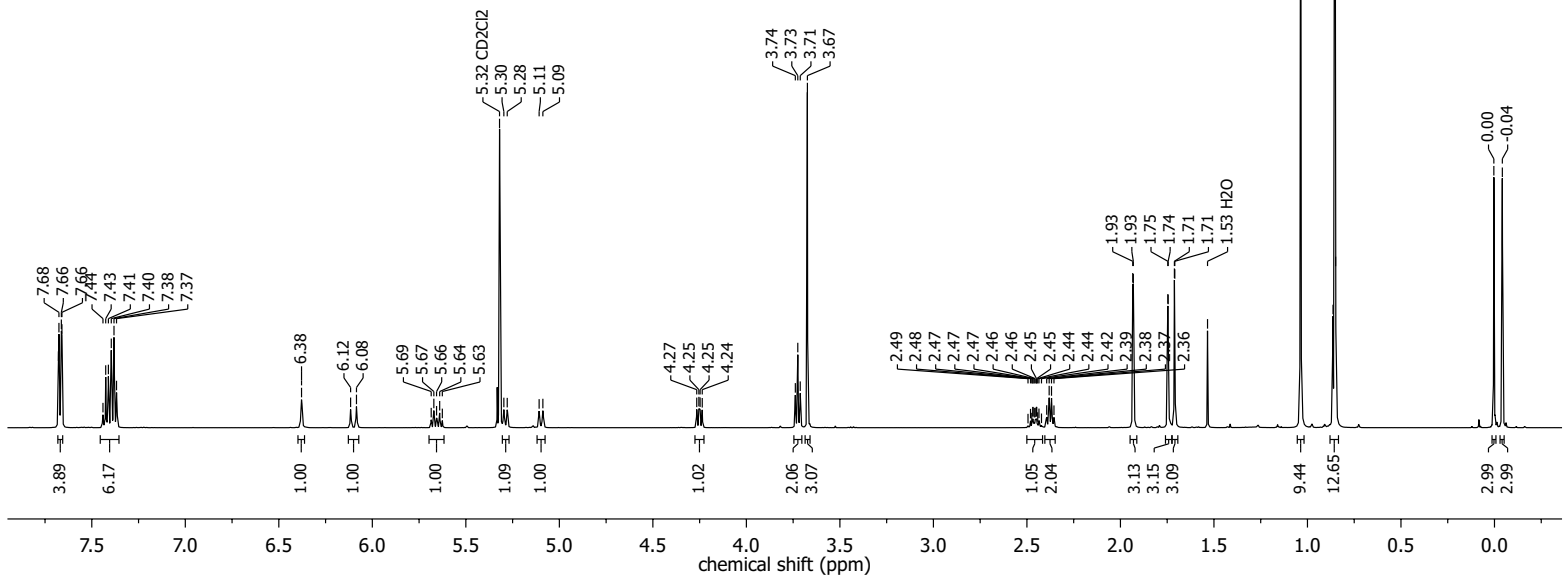
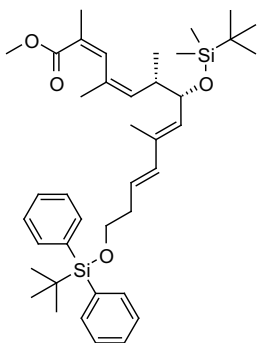


Nucleus: ¹³C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K

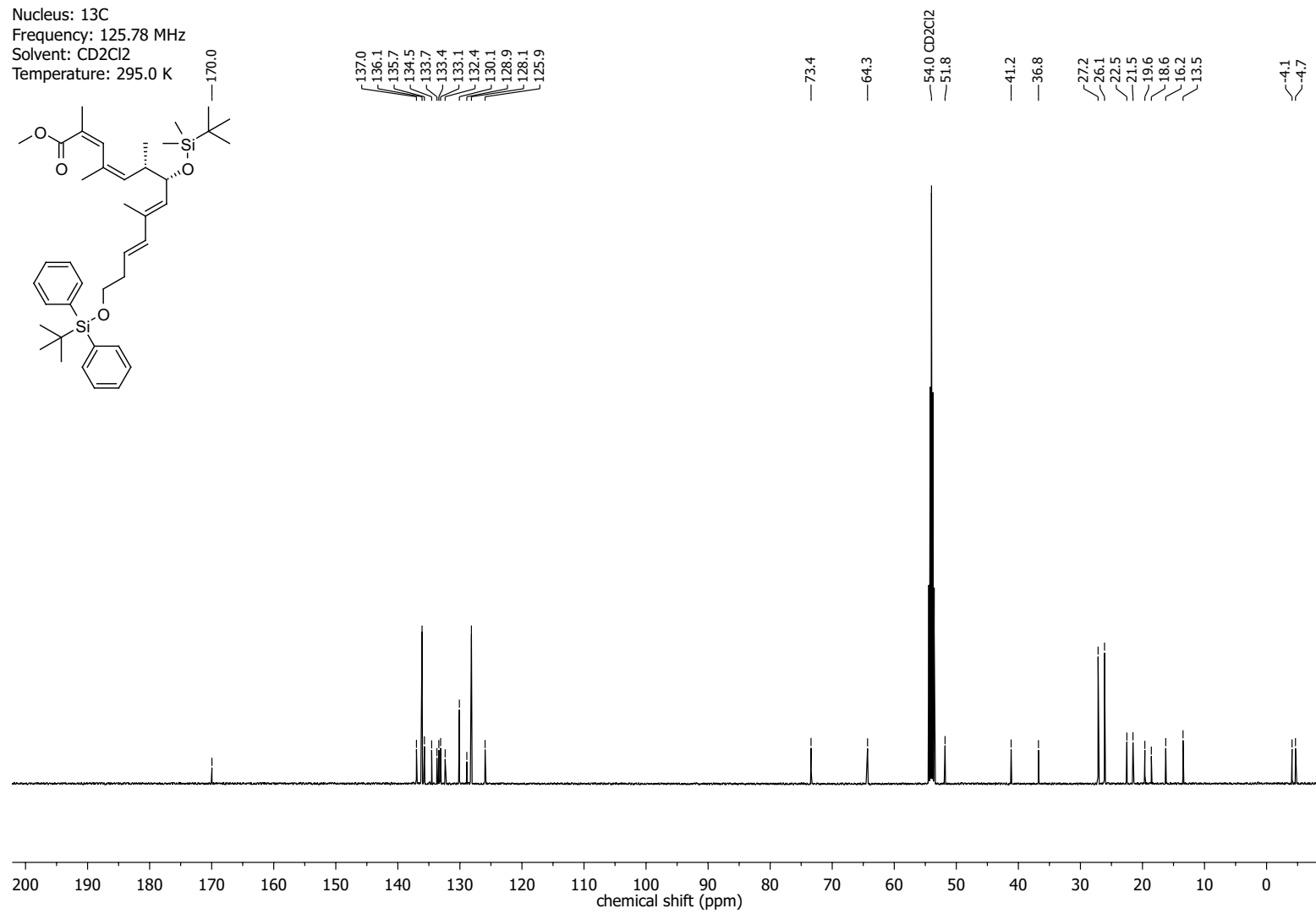
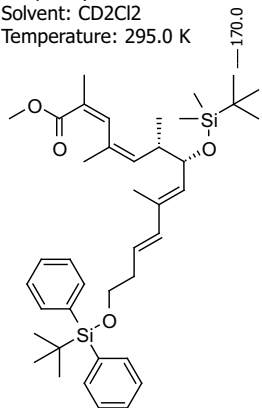


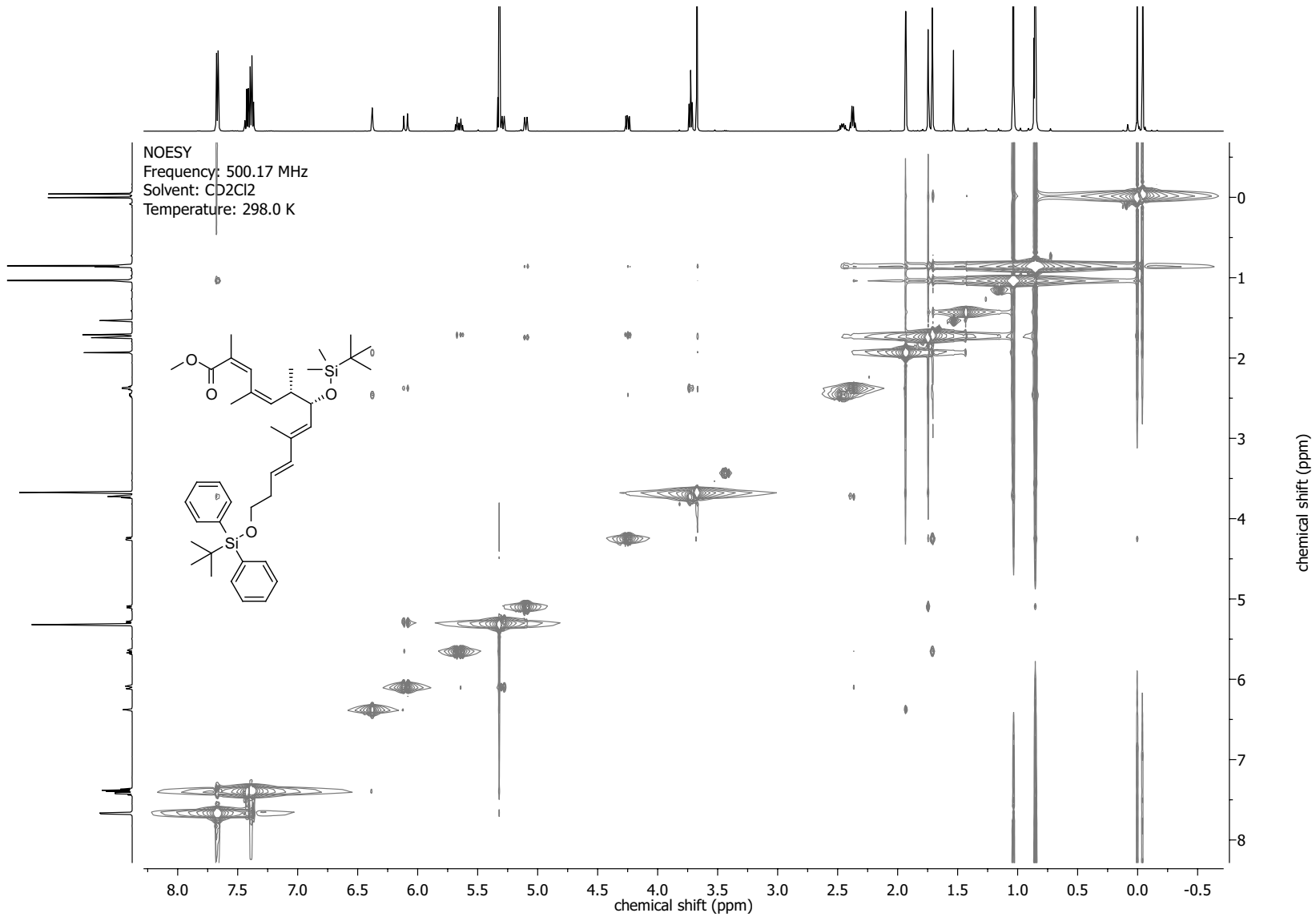
NMR-Spectra for Compound 148

Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 295.0 K



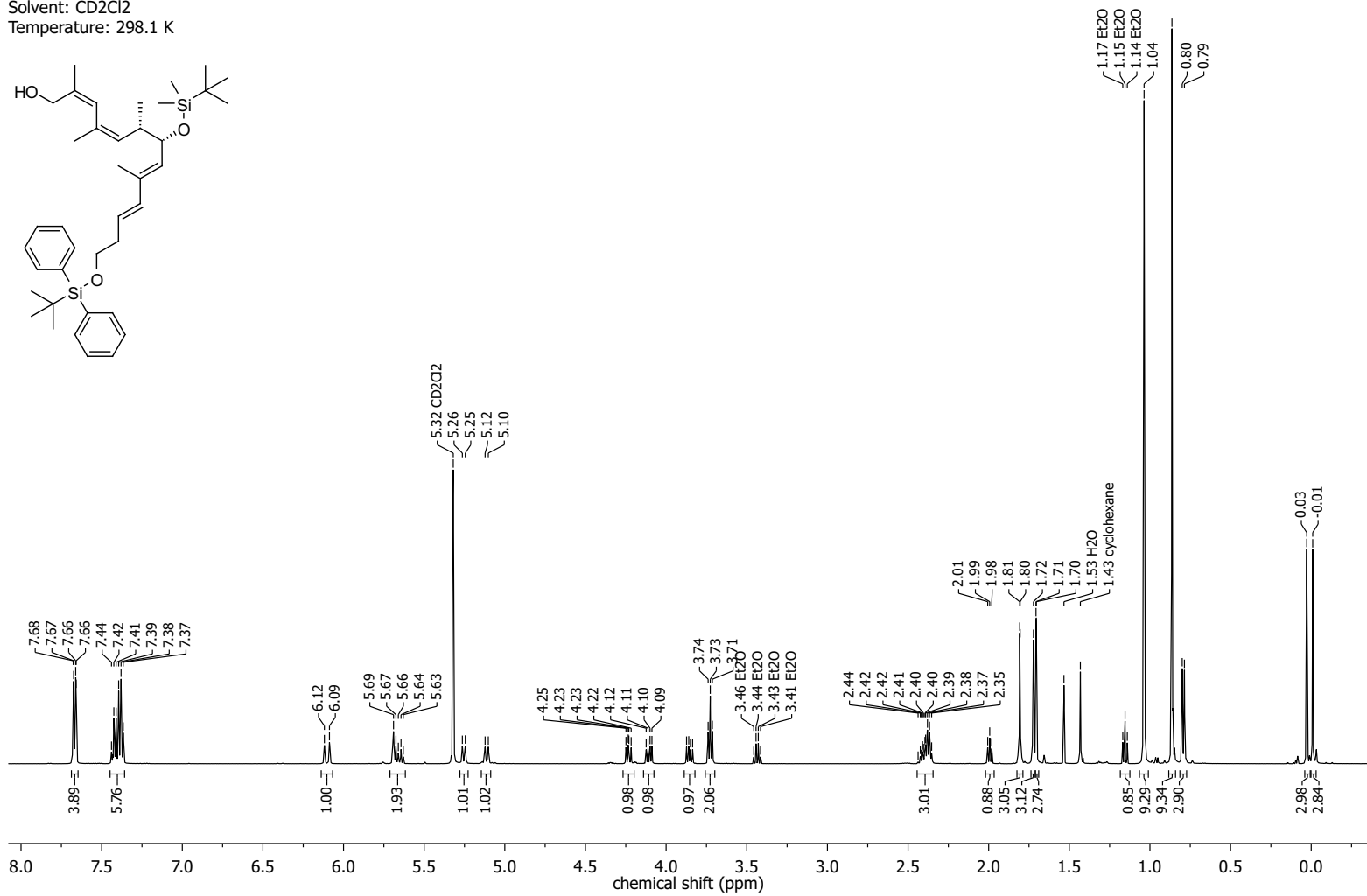
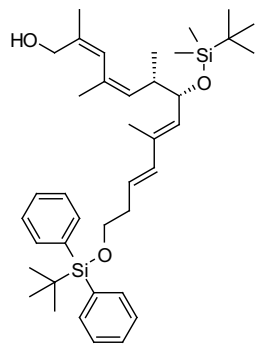
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 295.0 K



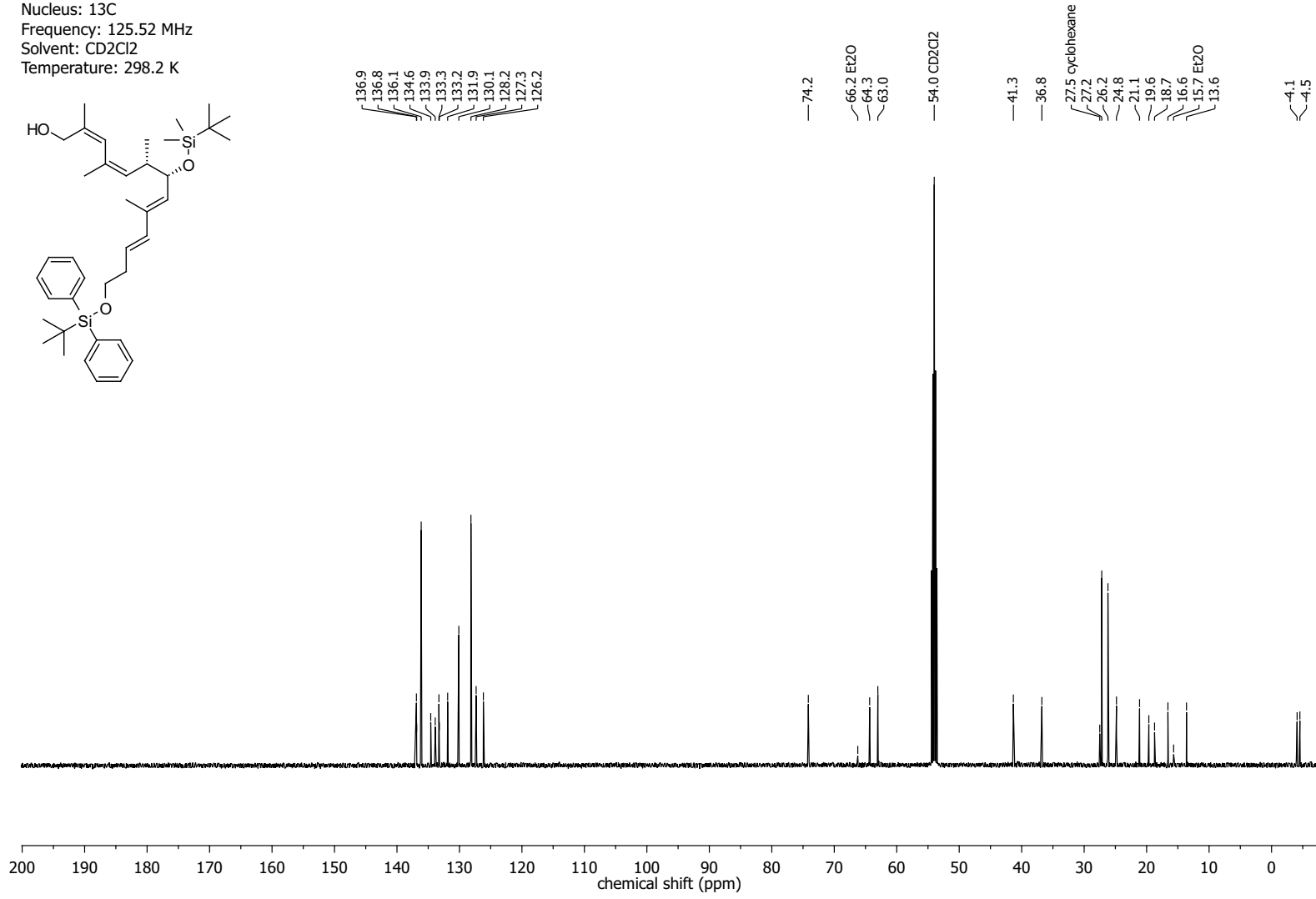
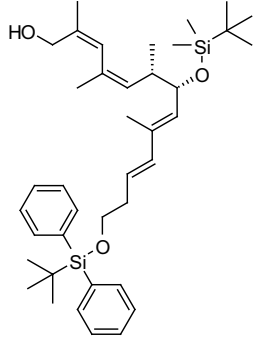


NMR-Spectra for Compound 293

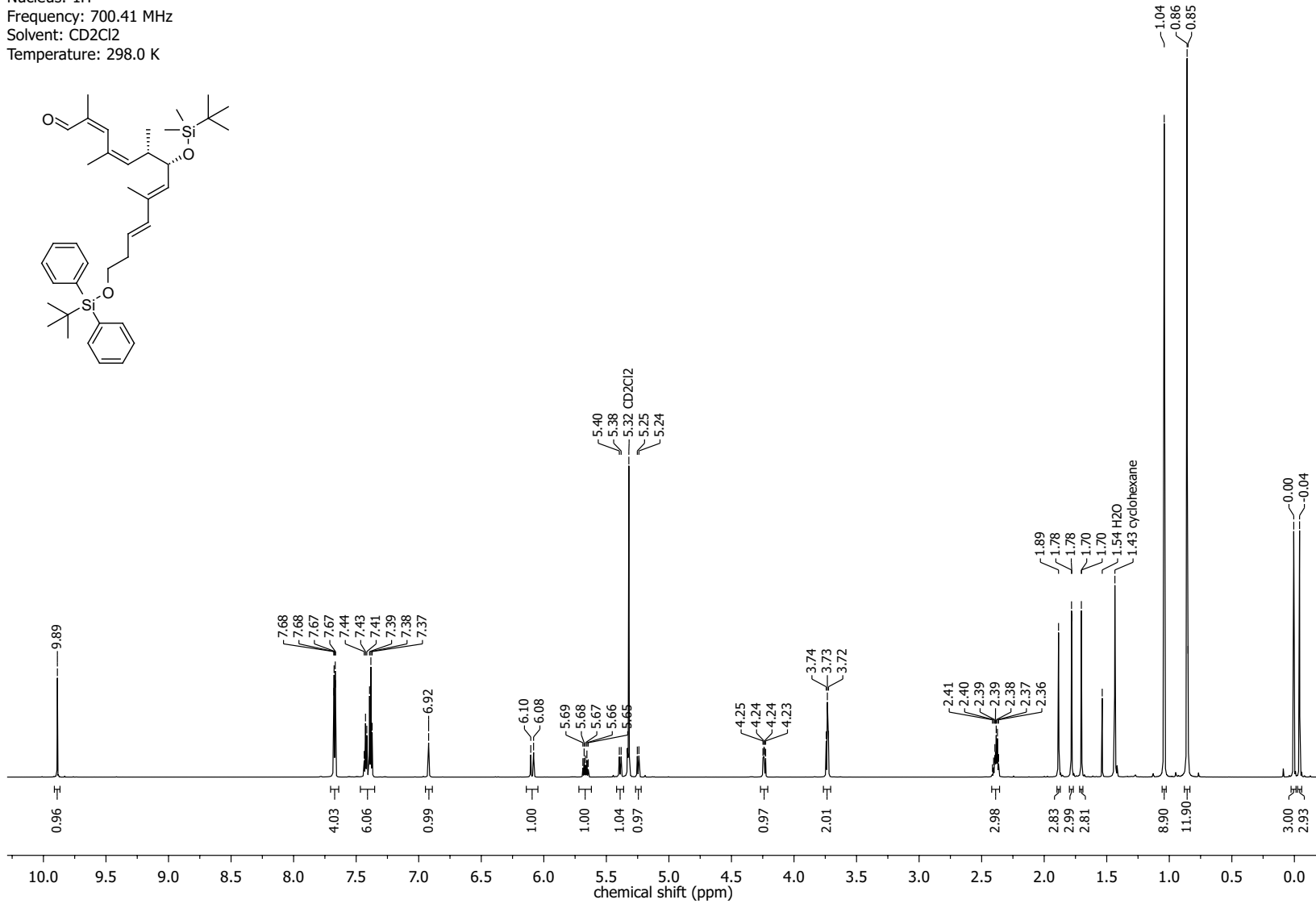
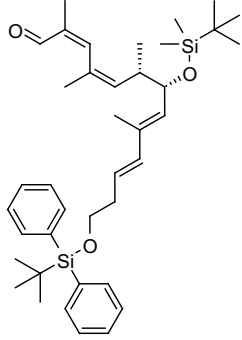
Nucleus: ^1H
 Frequency: 499.13 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.1 K



Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.52 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.2 K

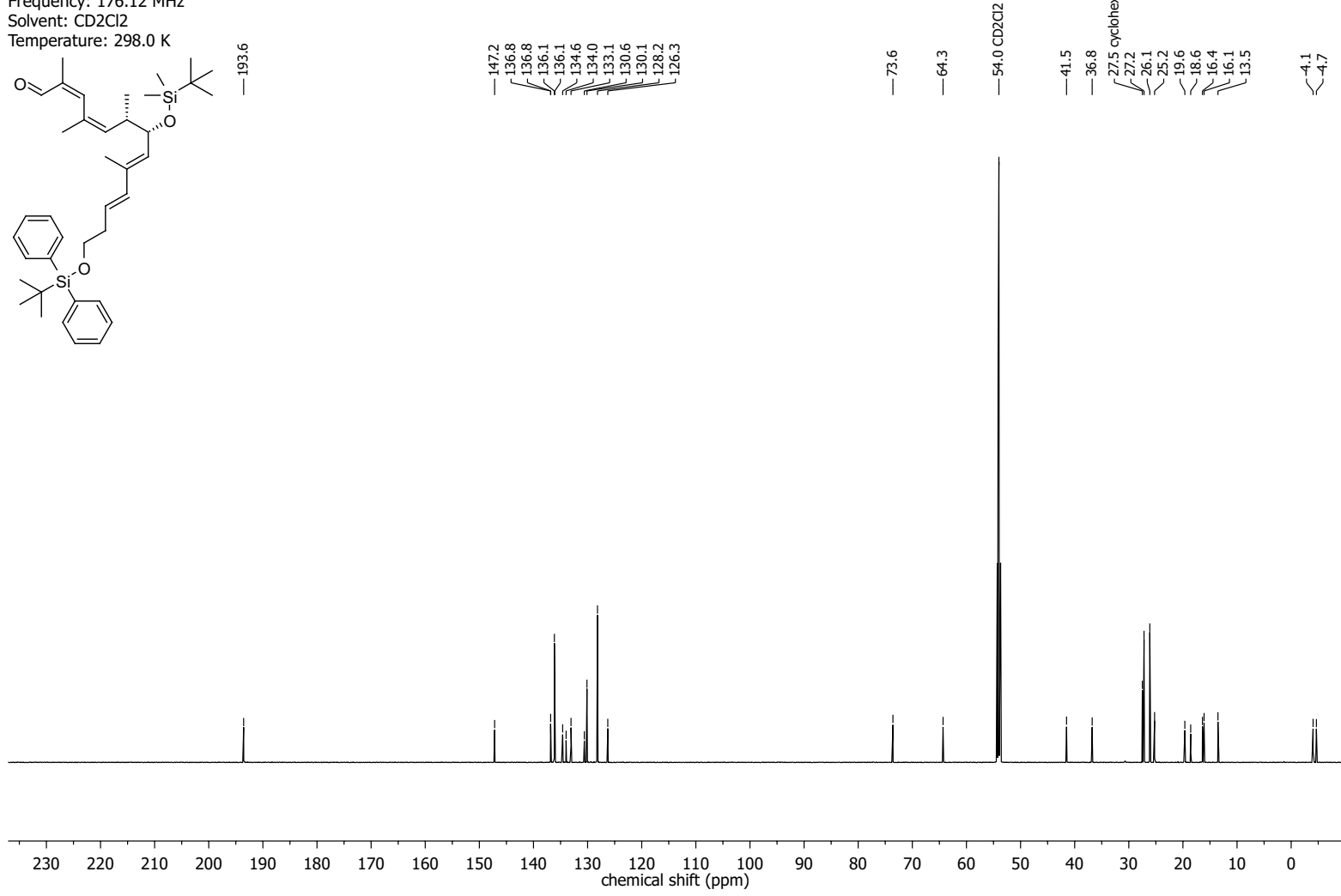
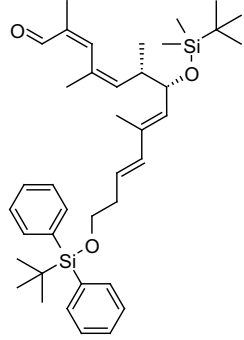


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

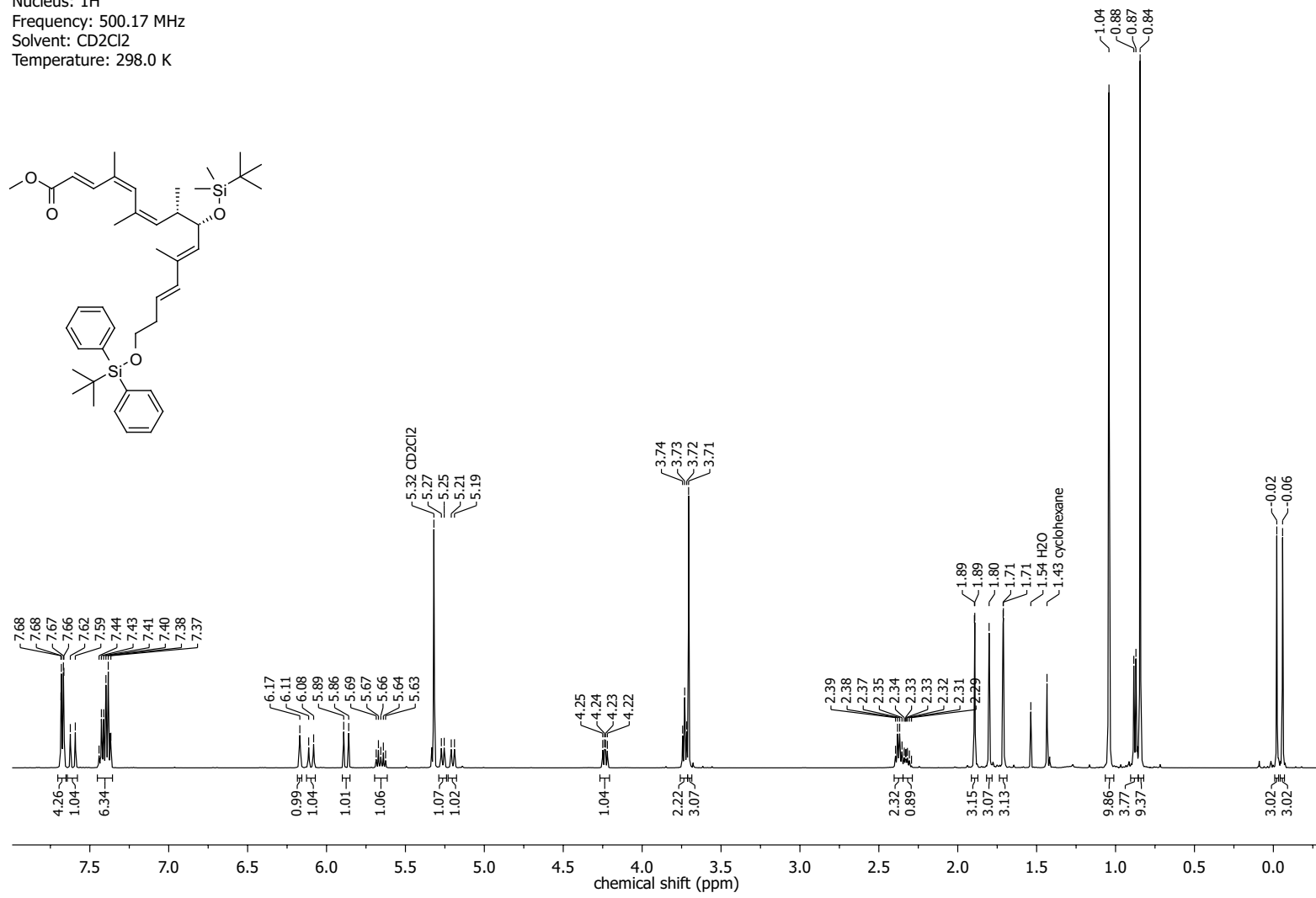
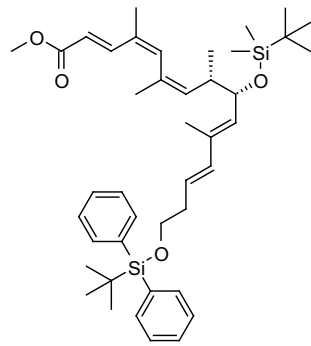


NMR-Spectra for Compound 150

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

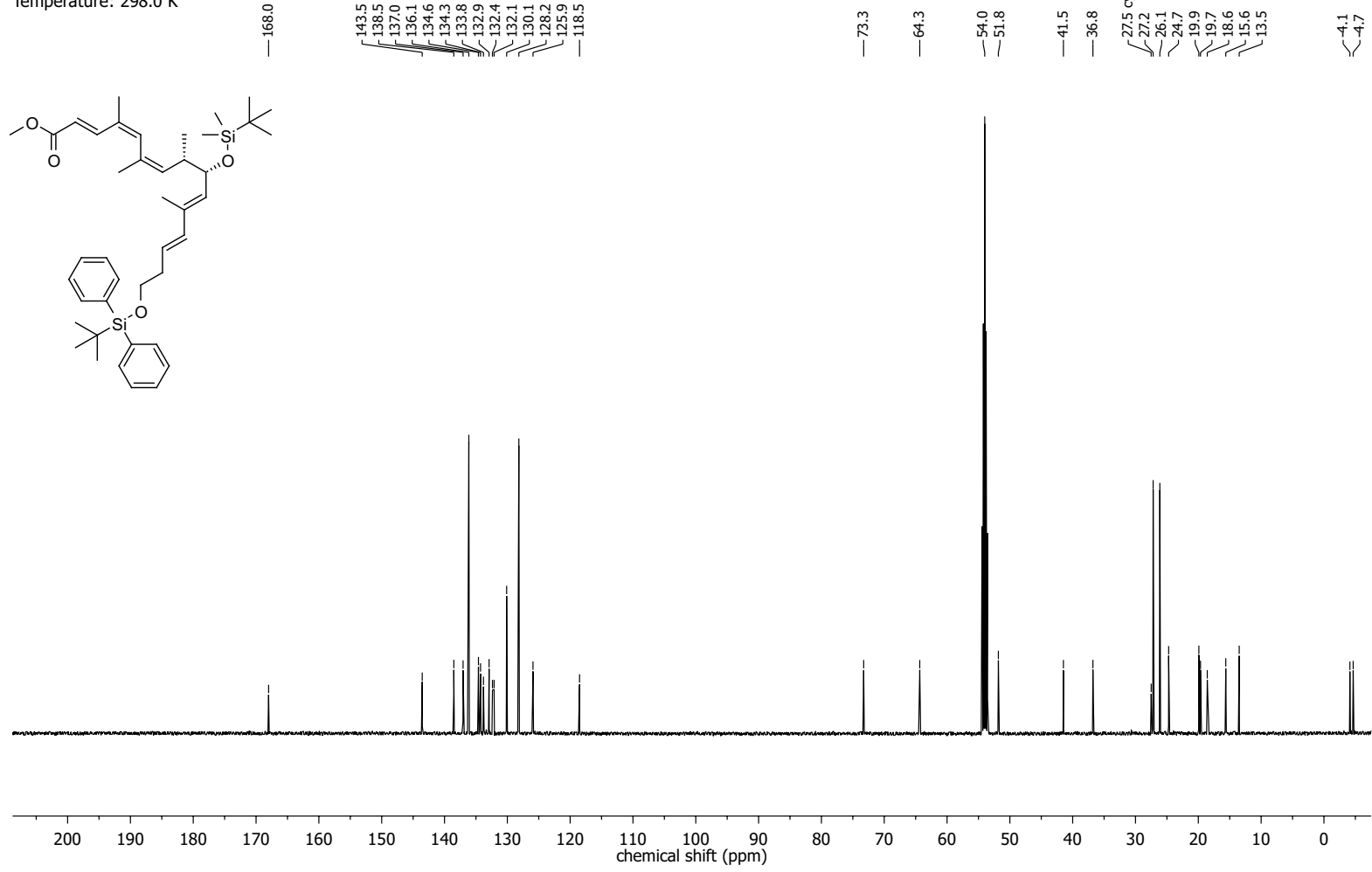
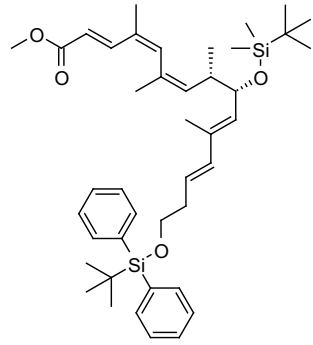


Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

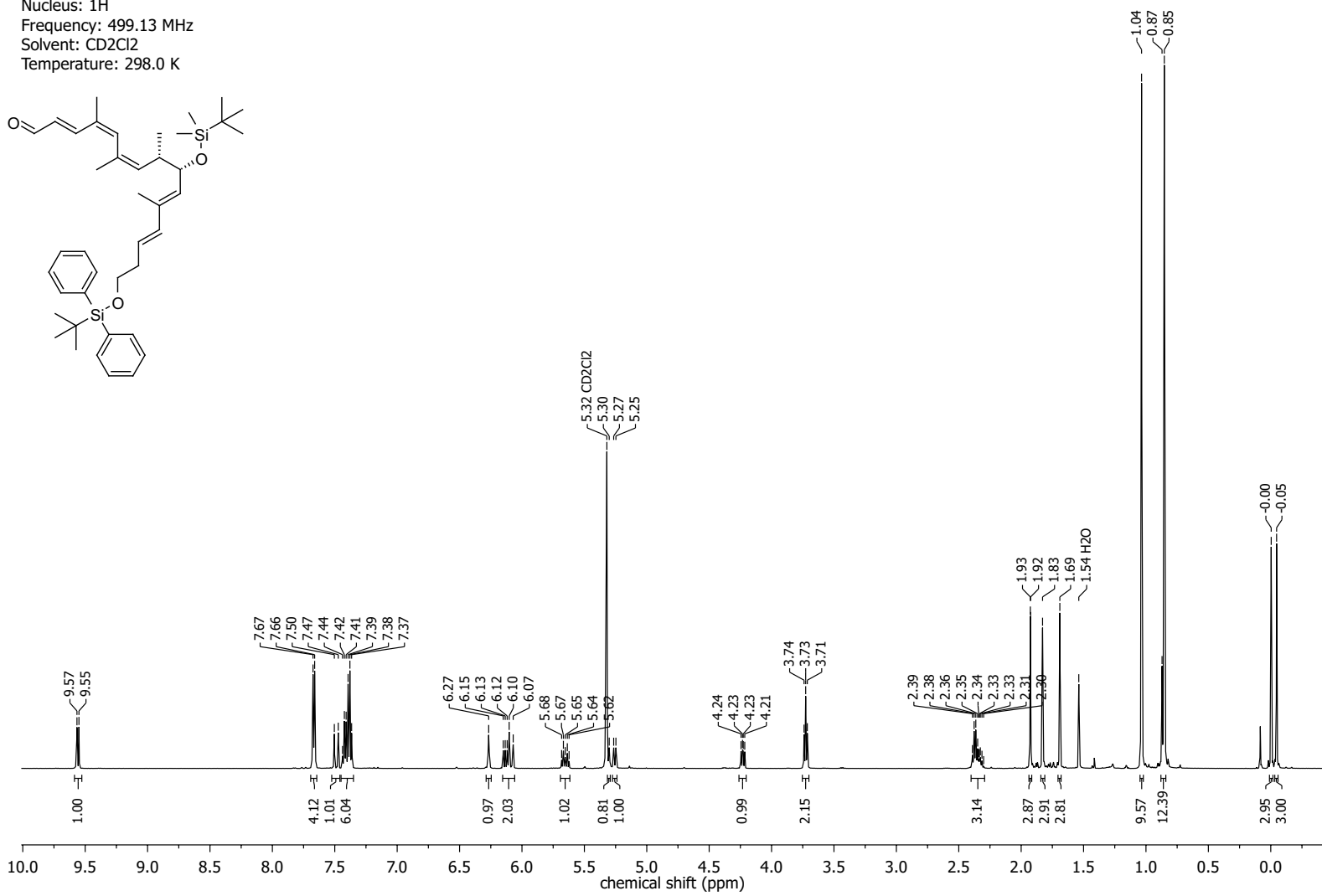
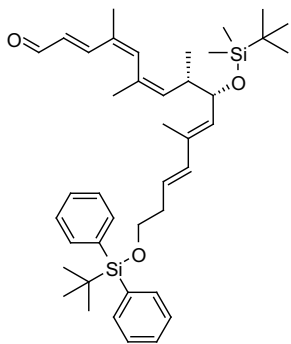


NMR-Spectra for Compound 152

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.78 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

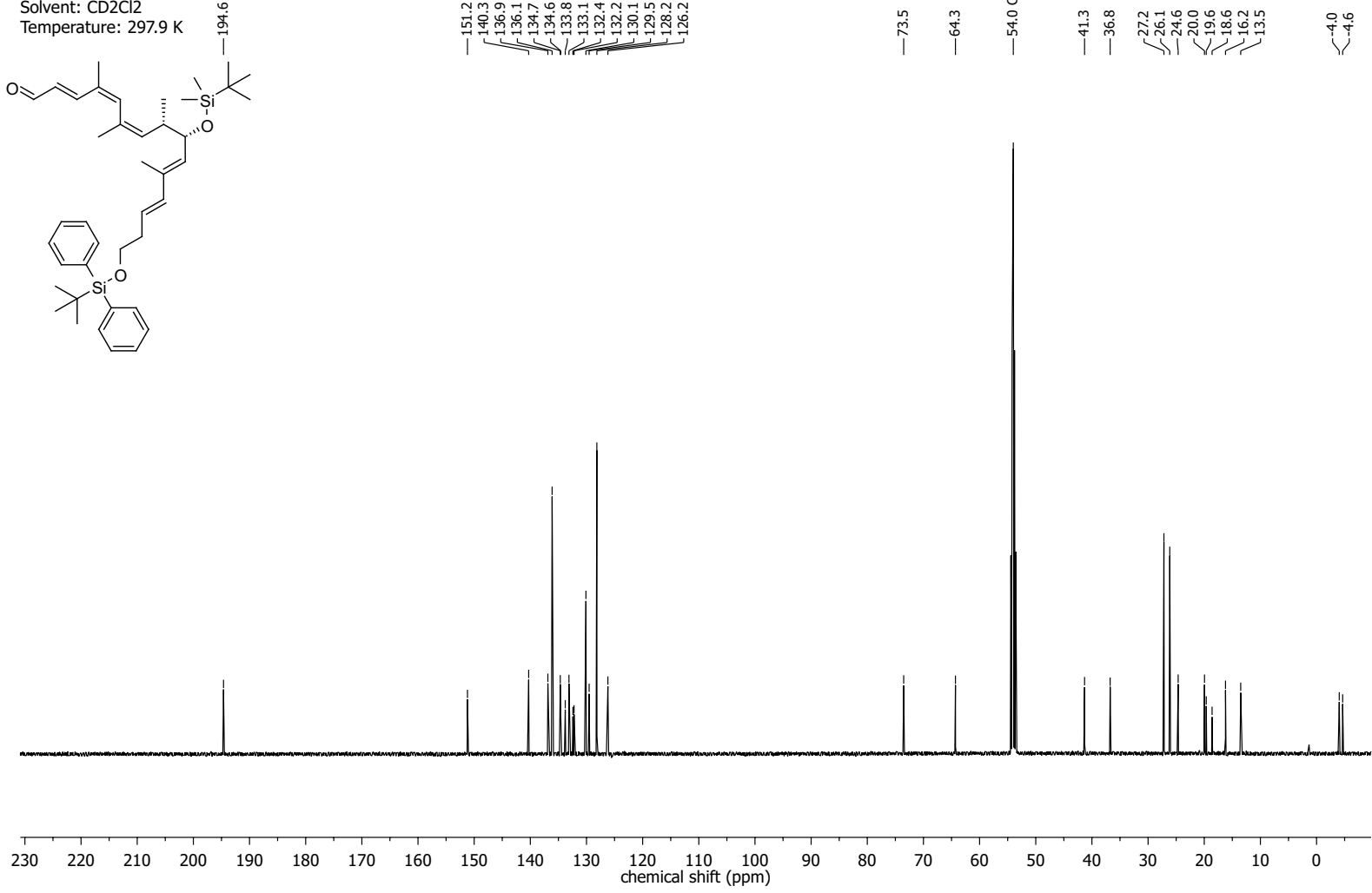


Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

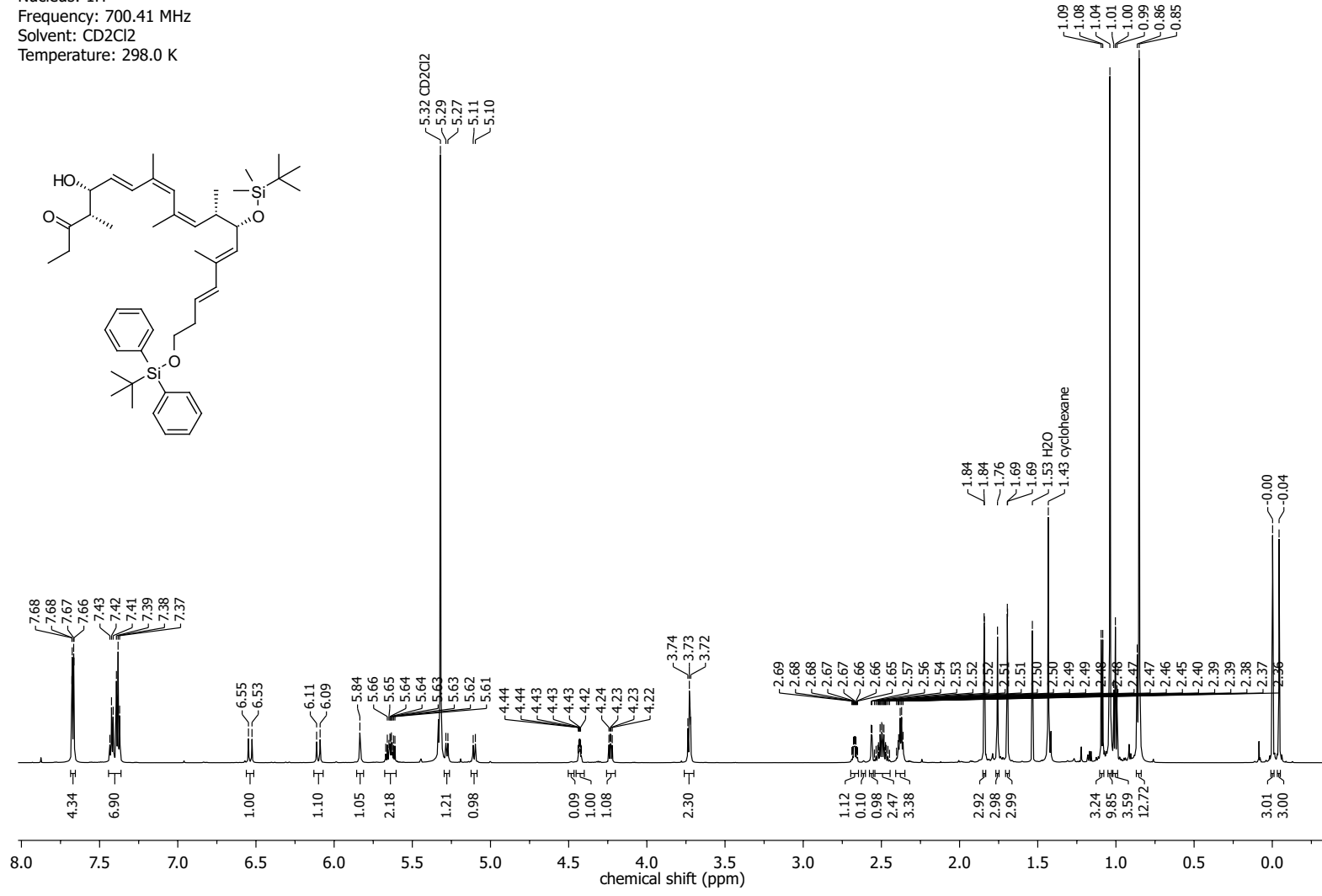


NMR-Spectra for Compound 96

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.52 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 297.9 K

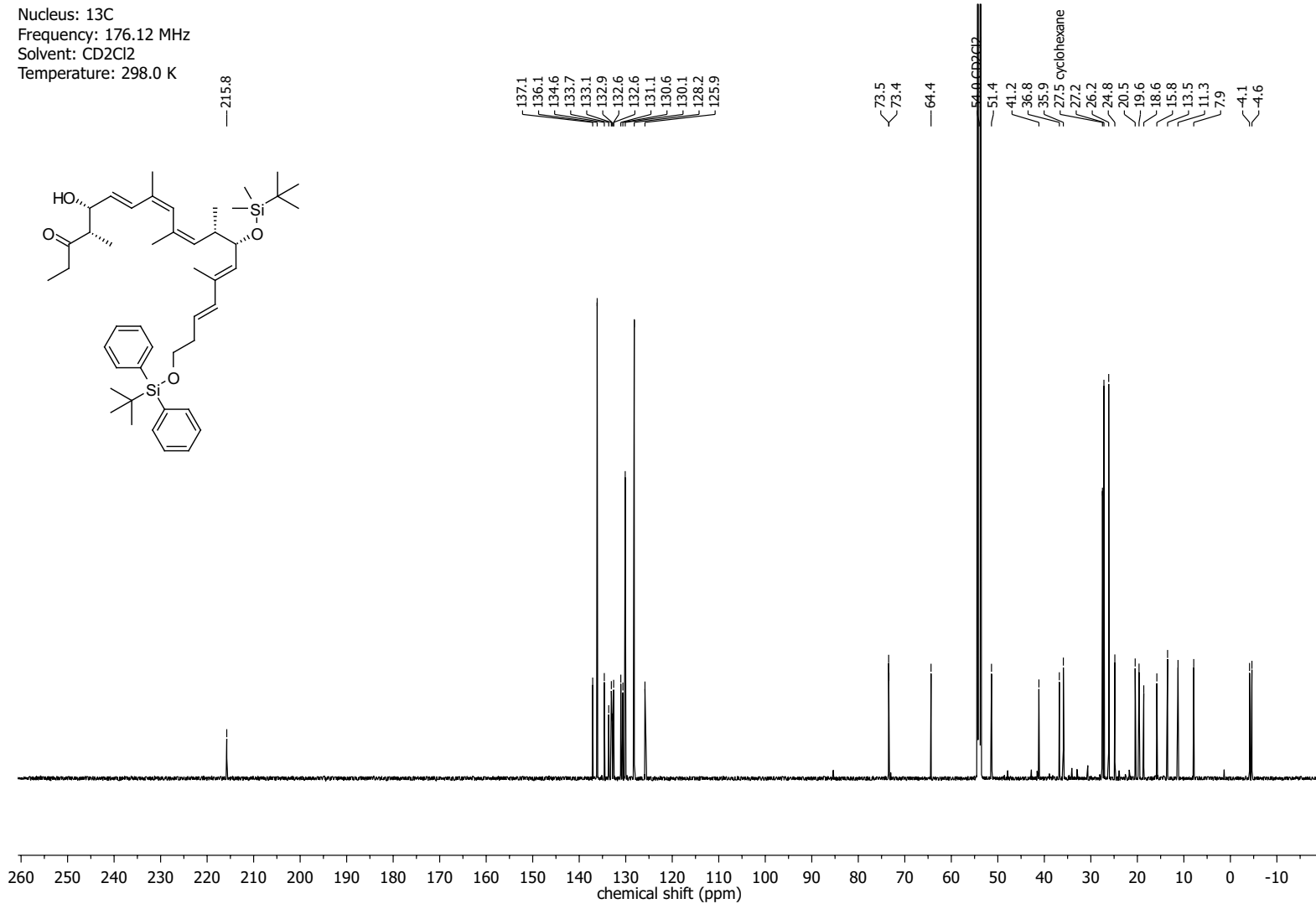


Nucleus: ¹H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD₂Cl₂
Temperature: 298.0 K

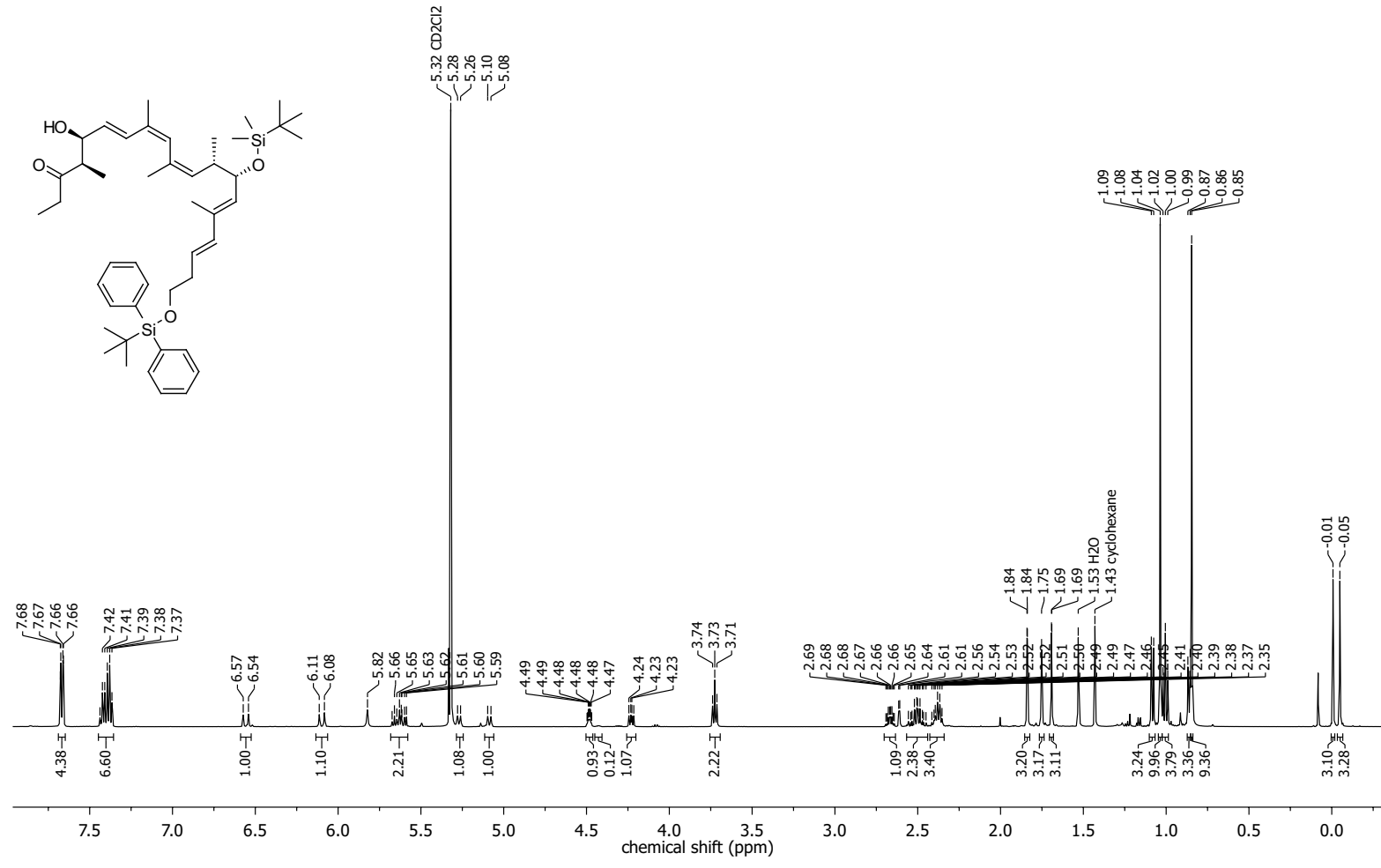


NMR Spectra for Compound 107

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

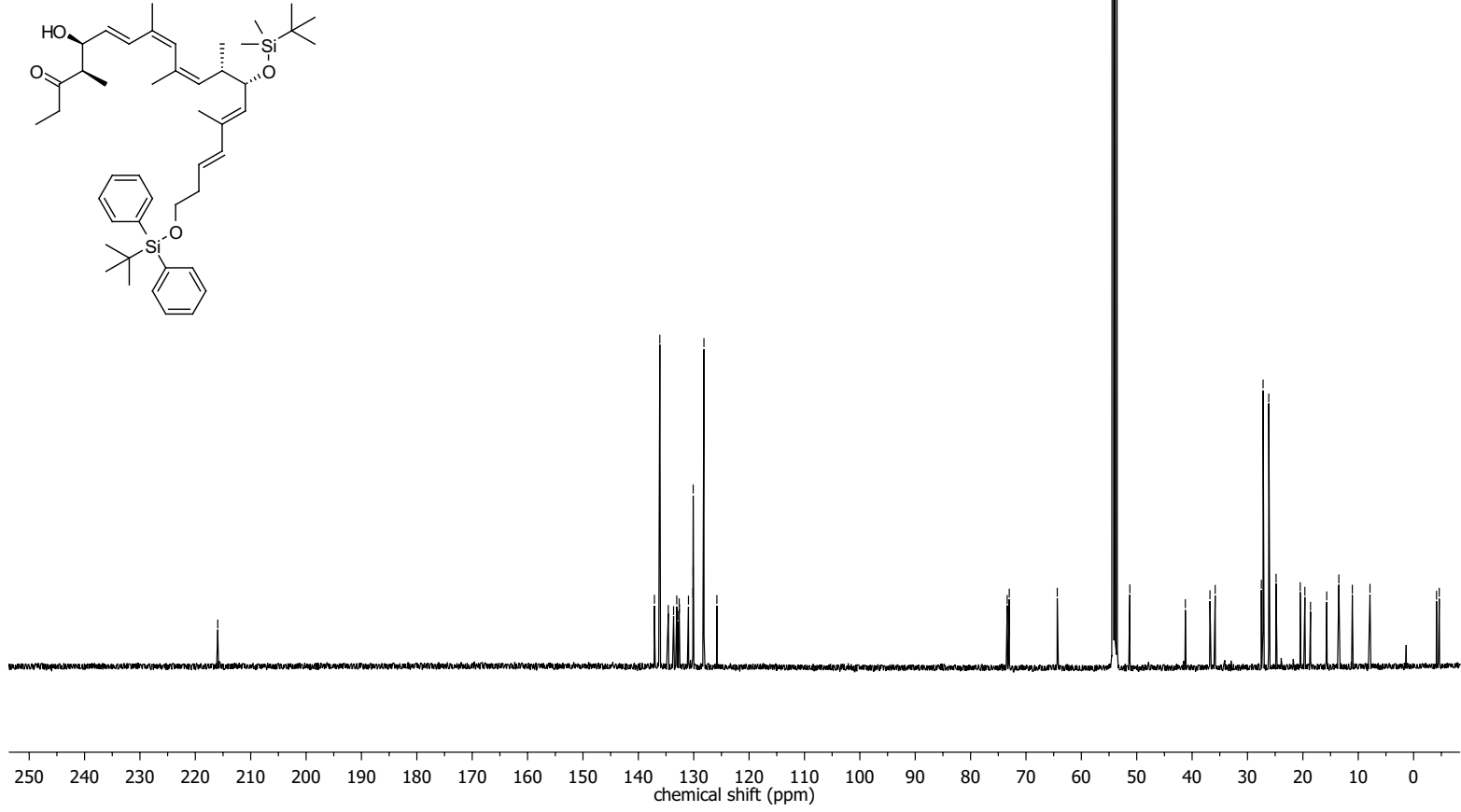


Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

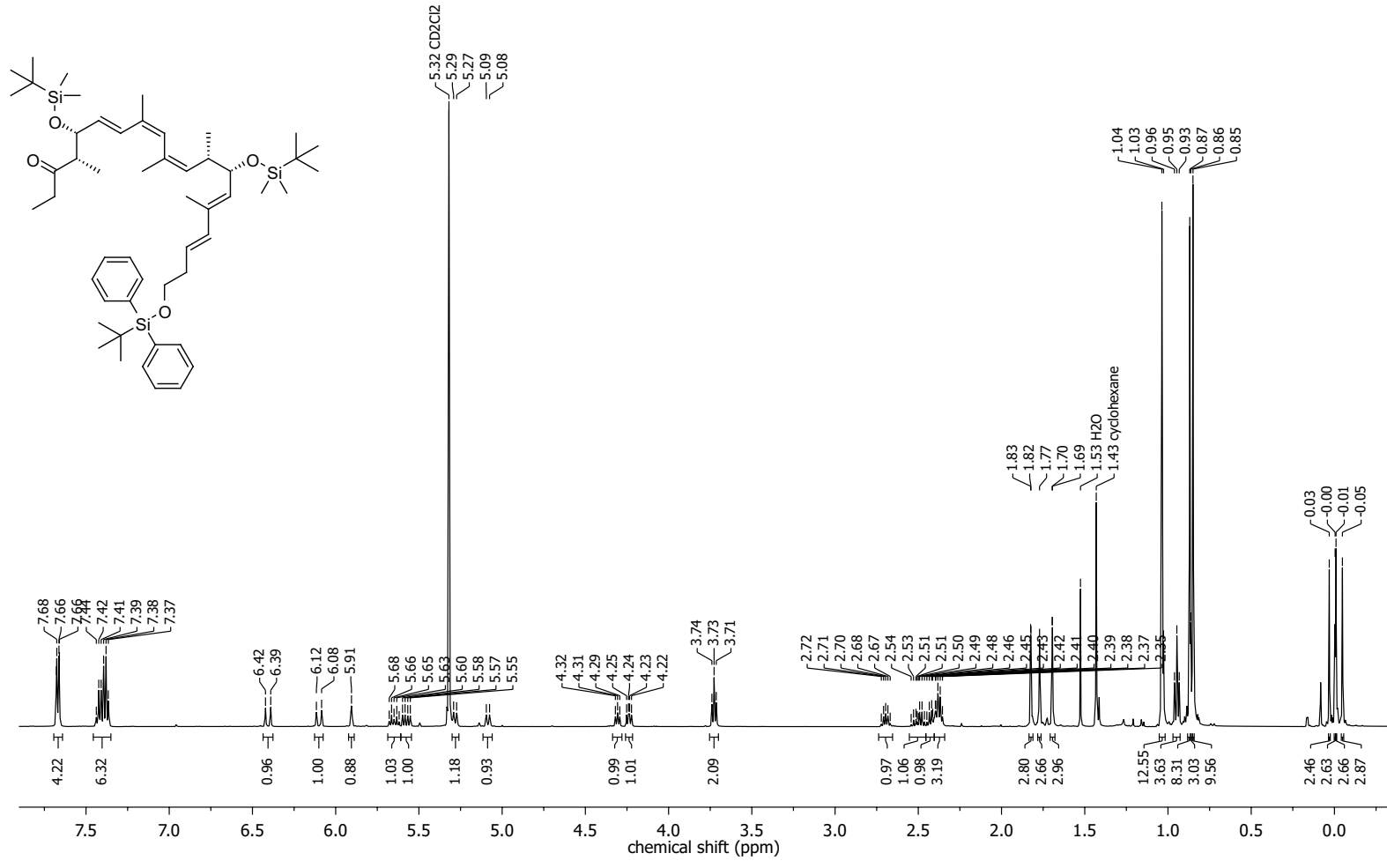


NMR-Spectra for Compound 294

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.78 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

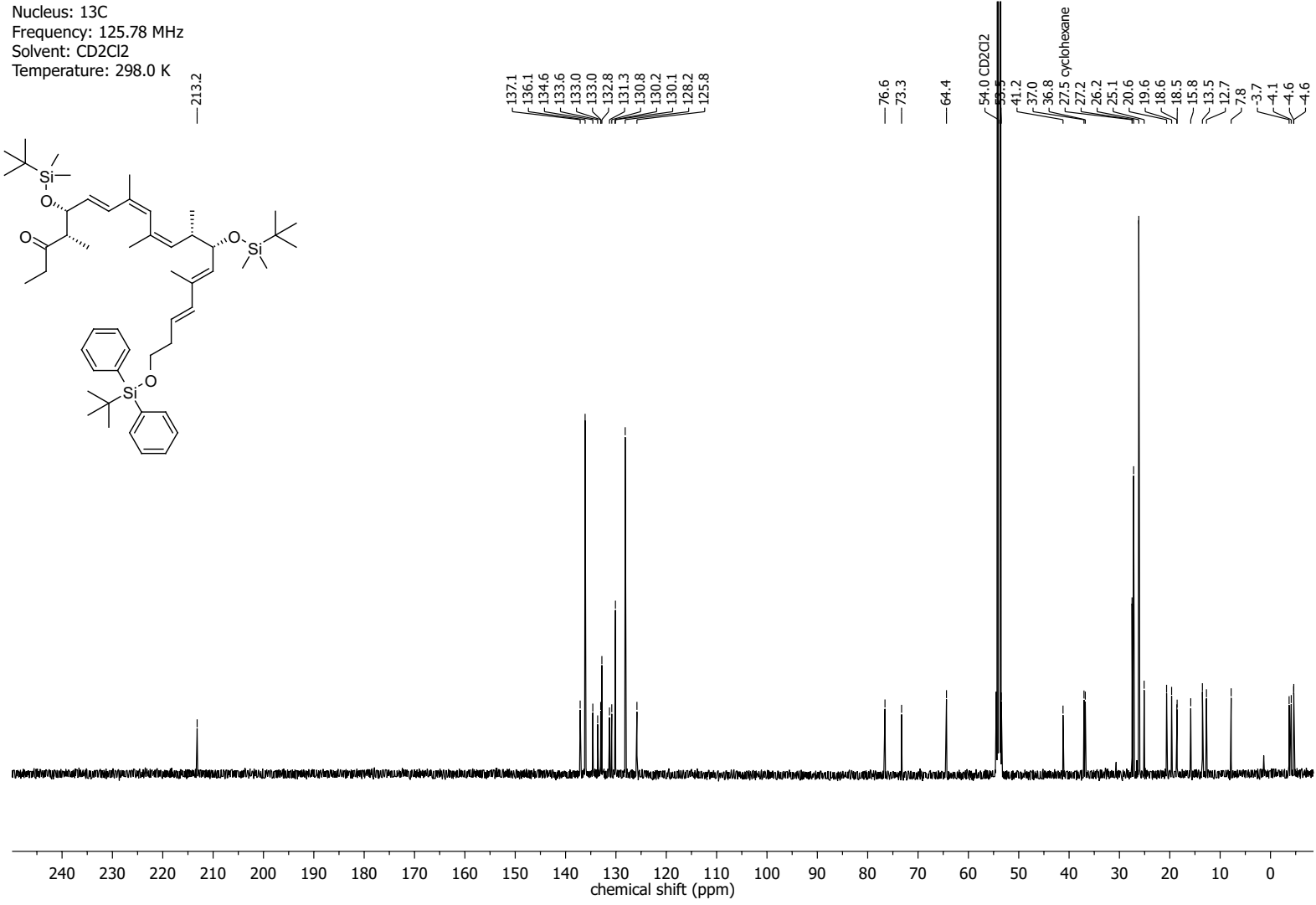
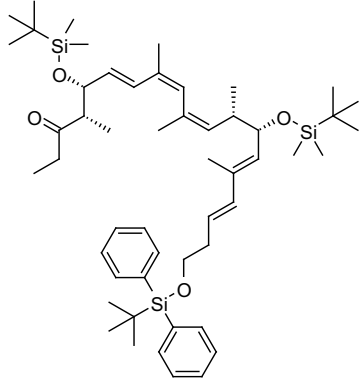


Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

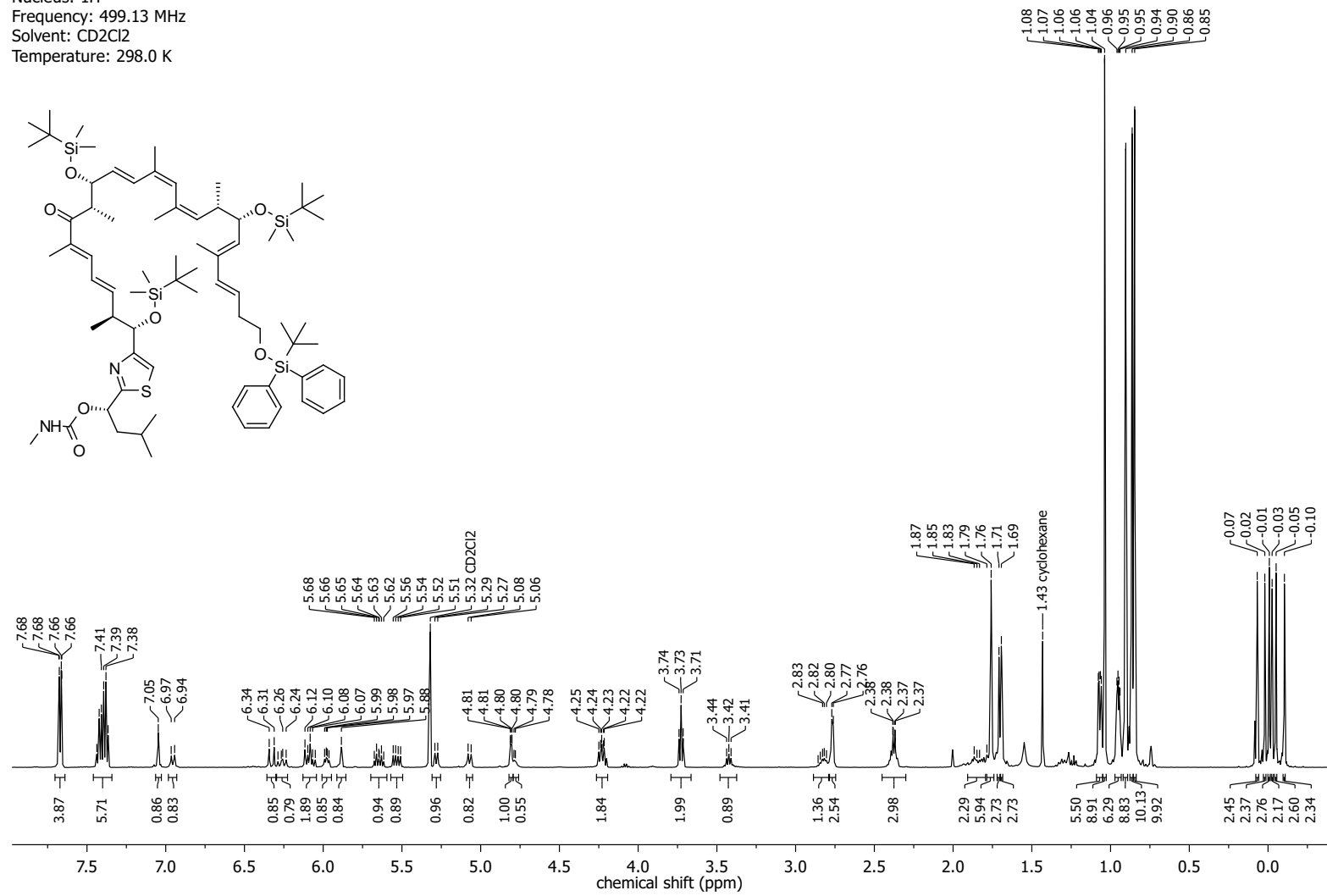


NMR-Spectra for Compound 165

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.78 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

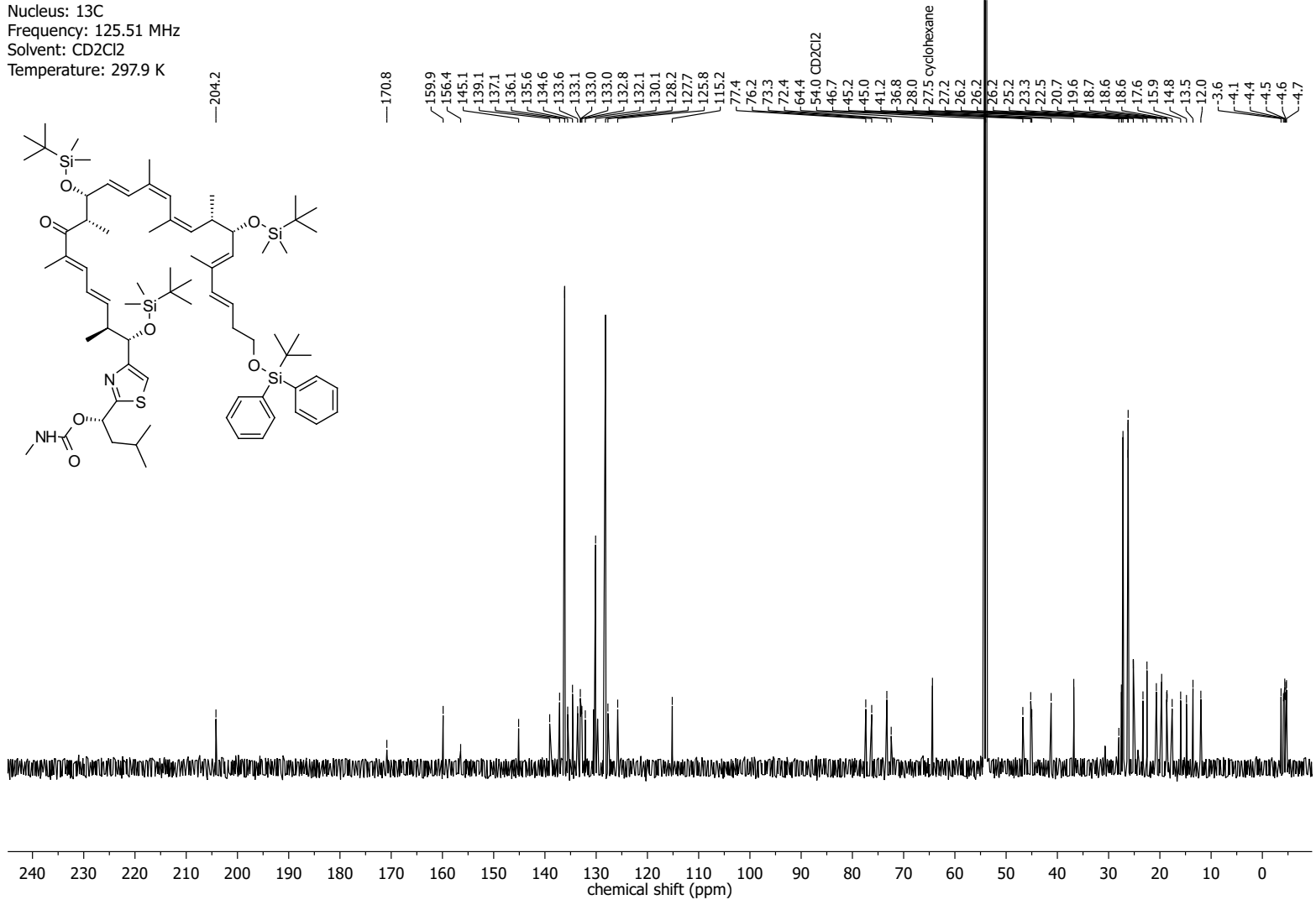


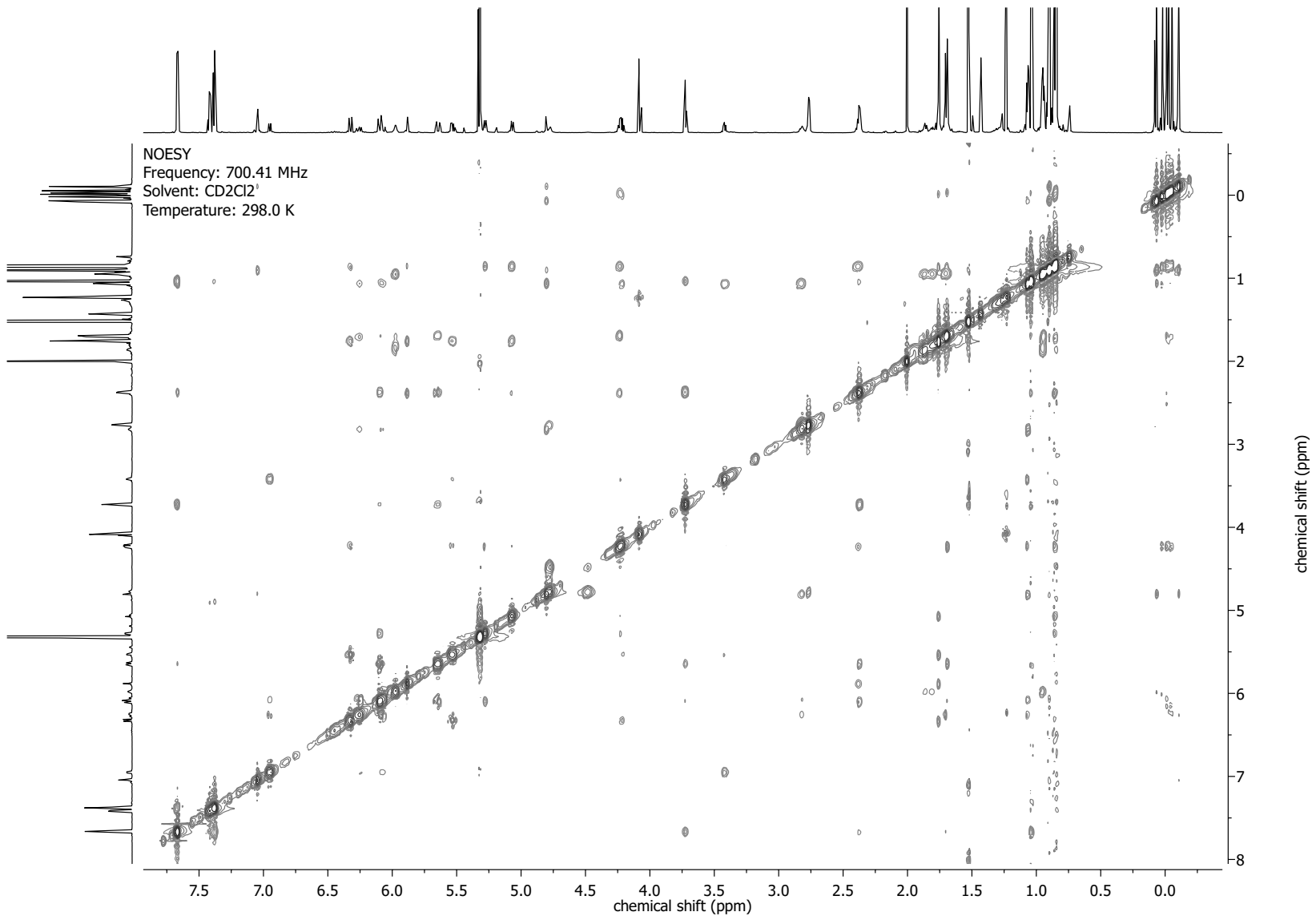
Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



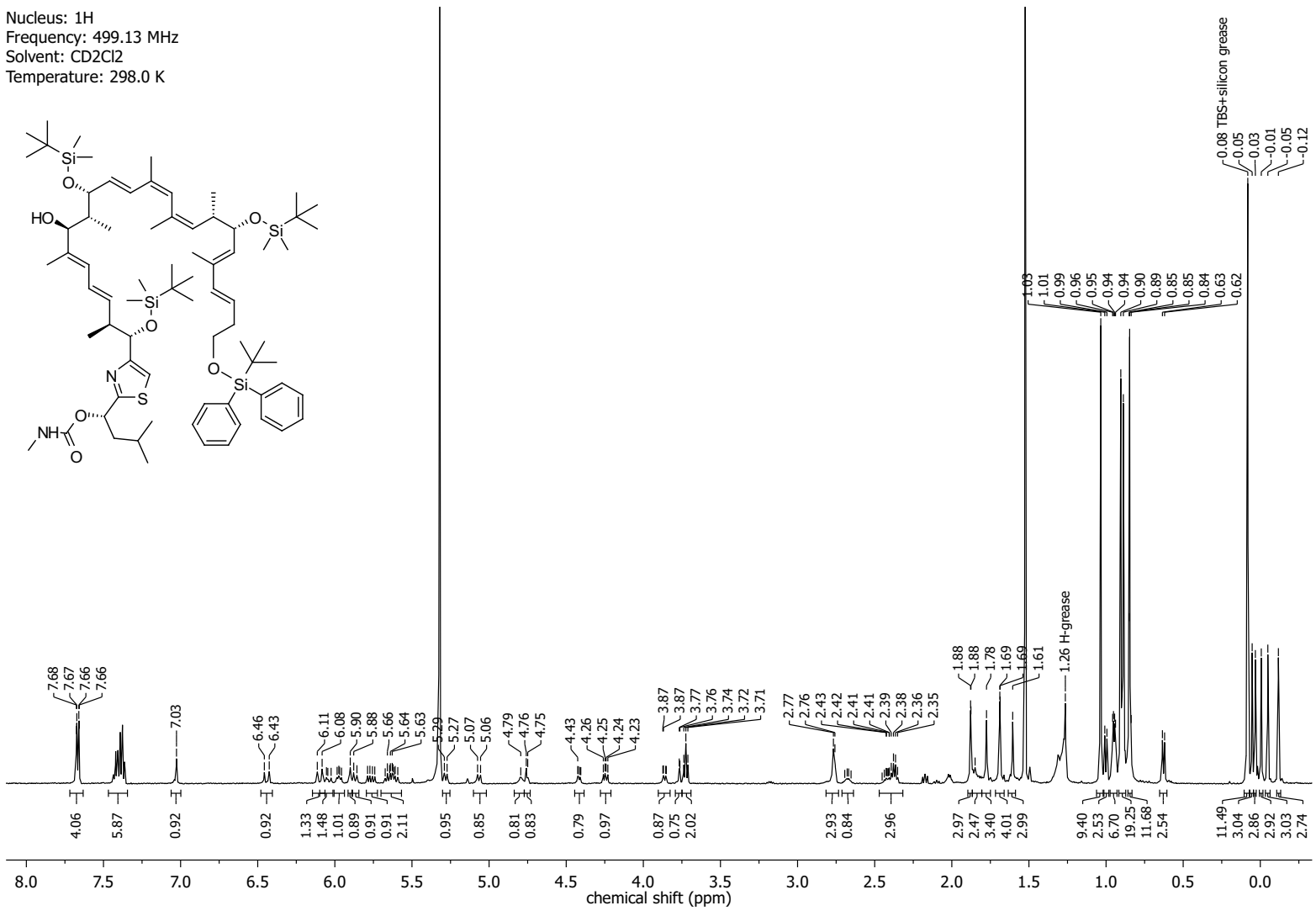
NMR-Spectra for Compound 183

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.51 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 297.9 K

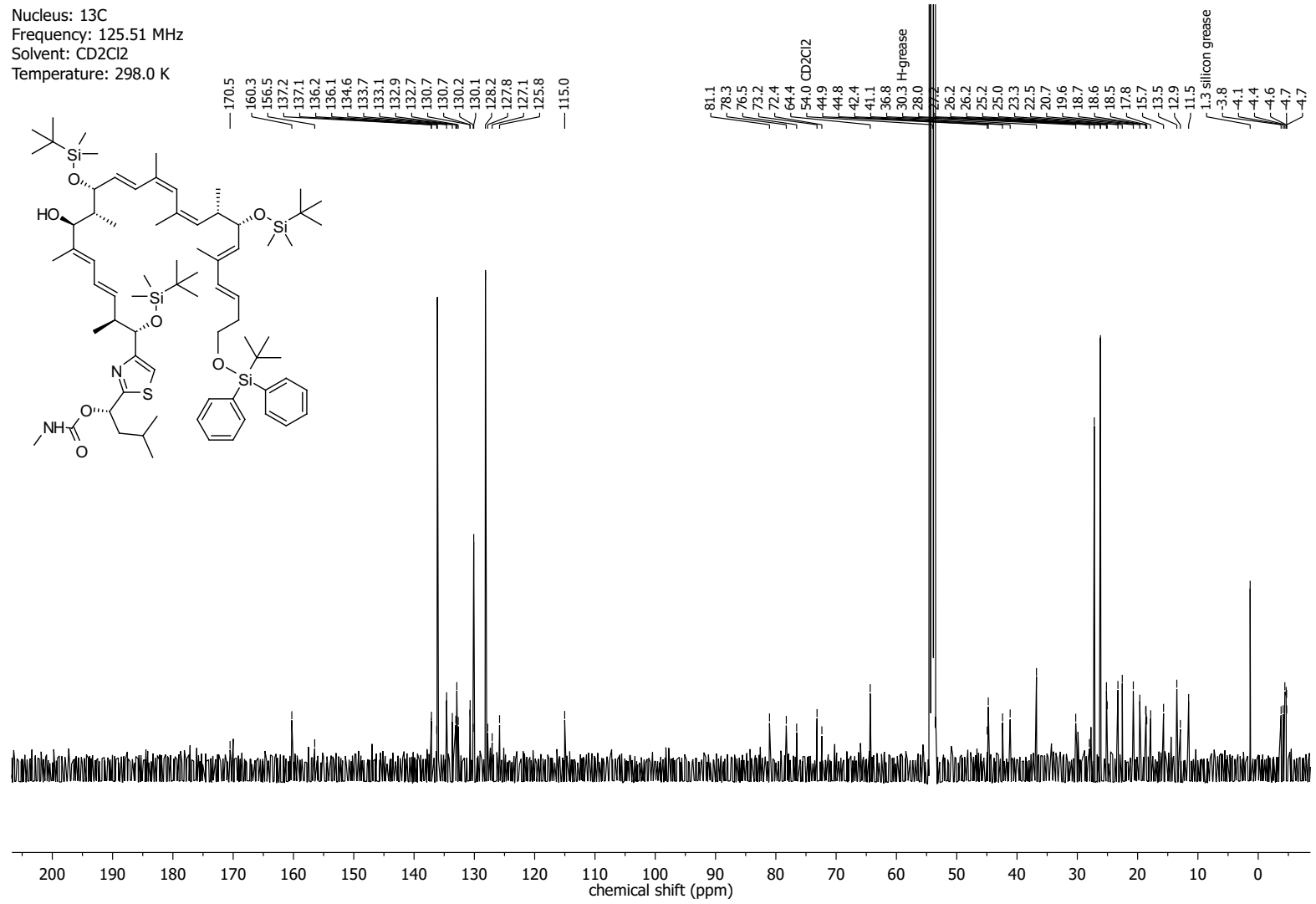


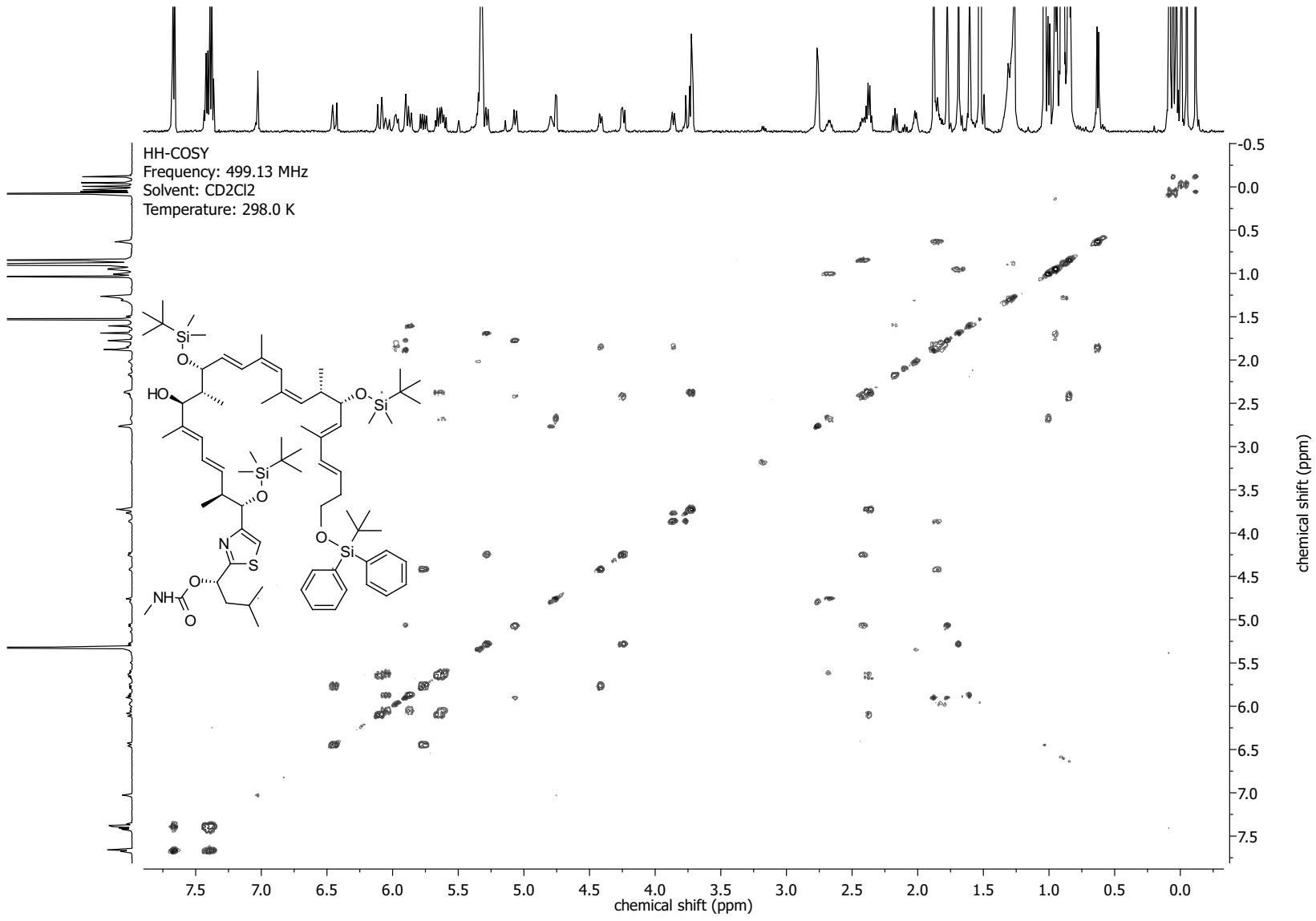


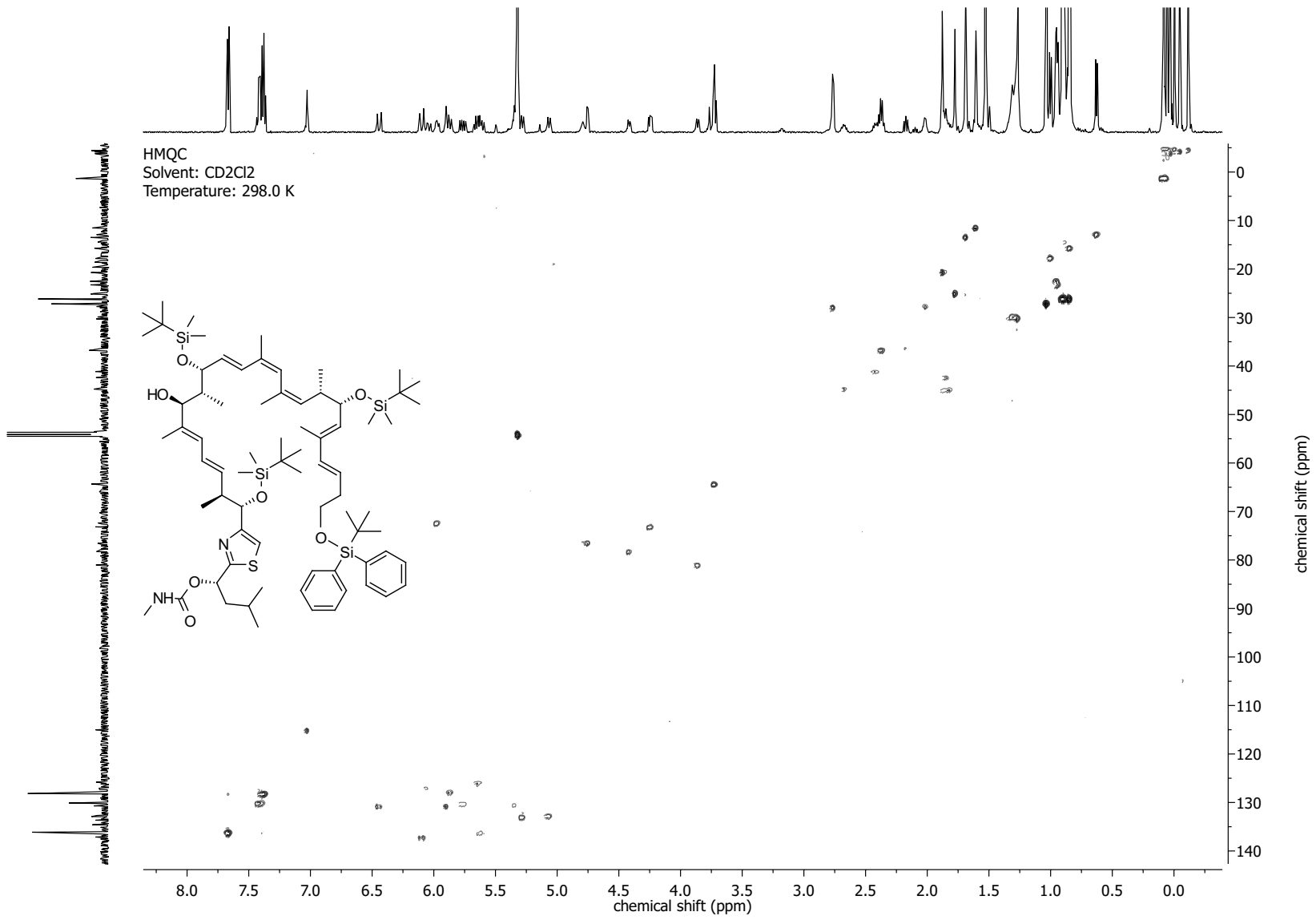
NMR-Spectra for Compound 189

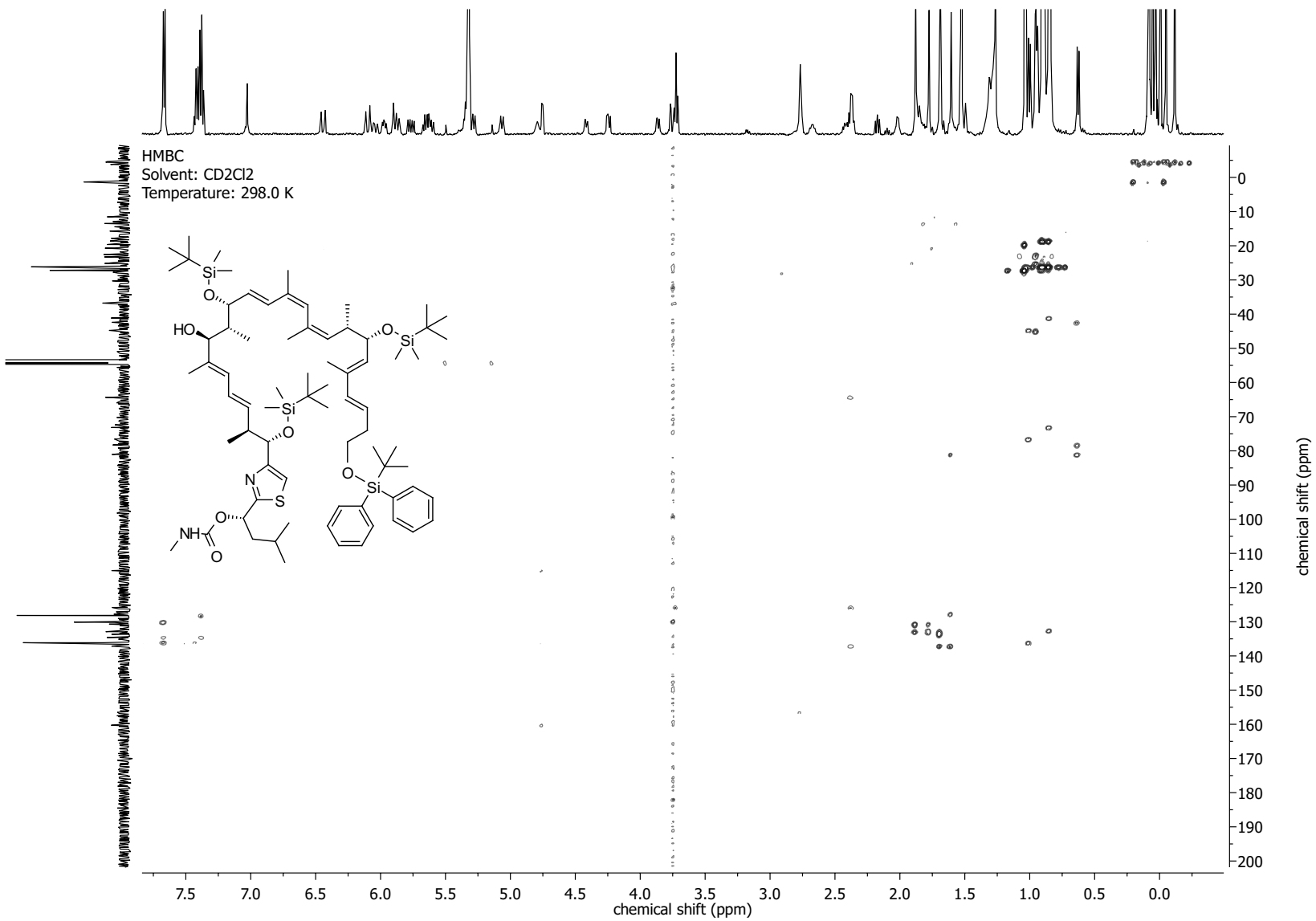


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

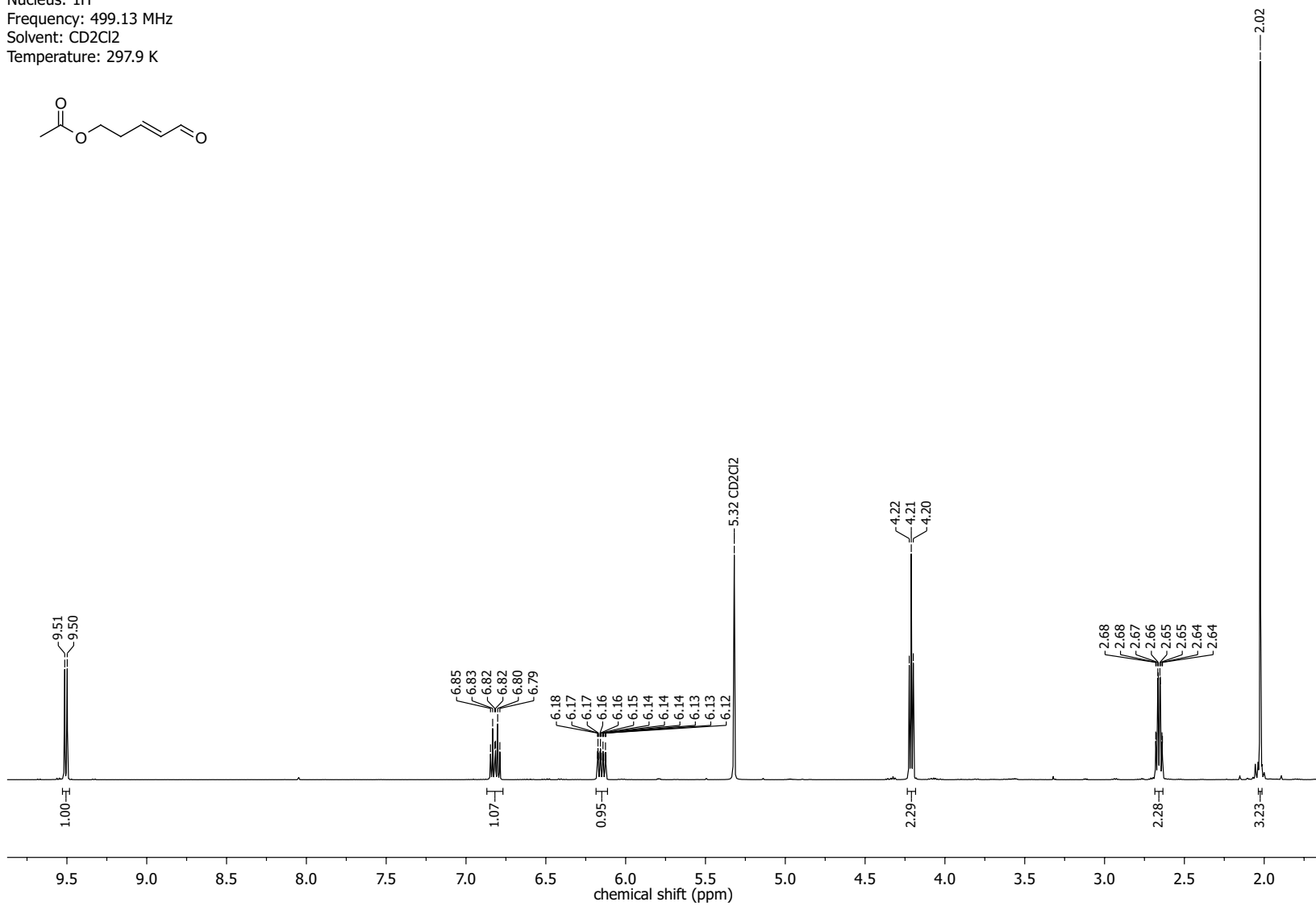
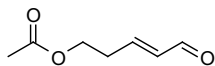






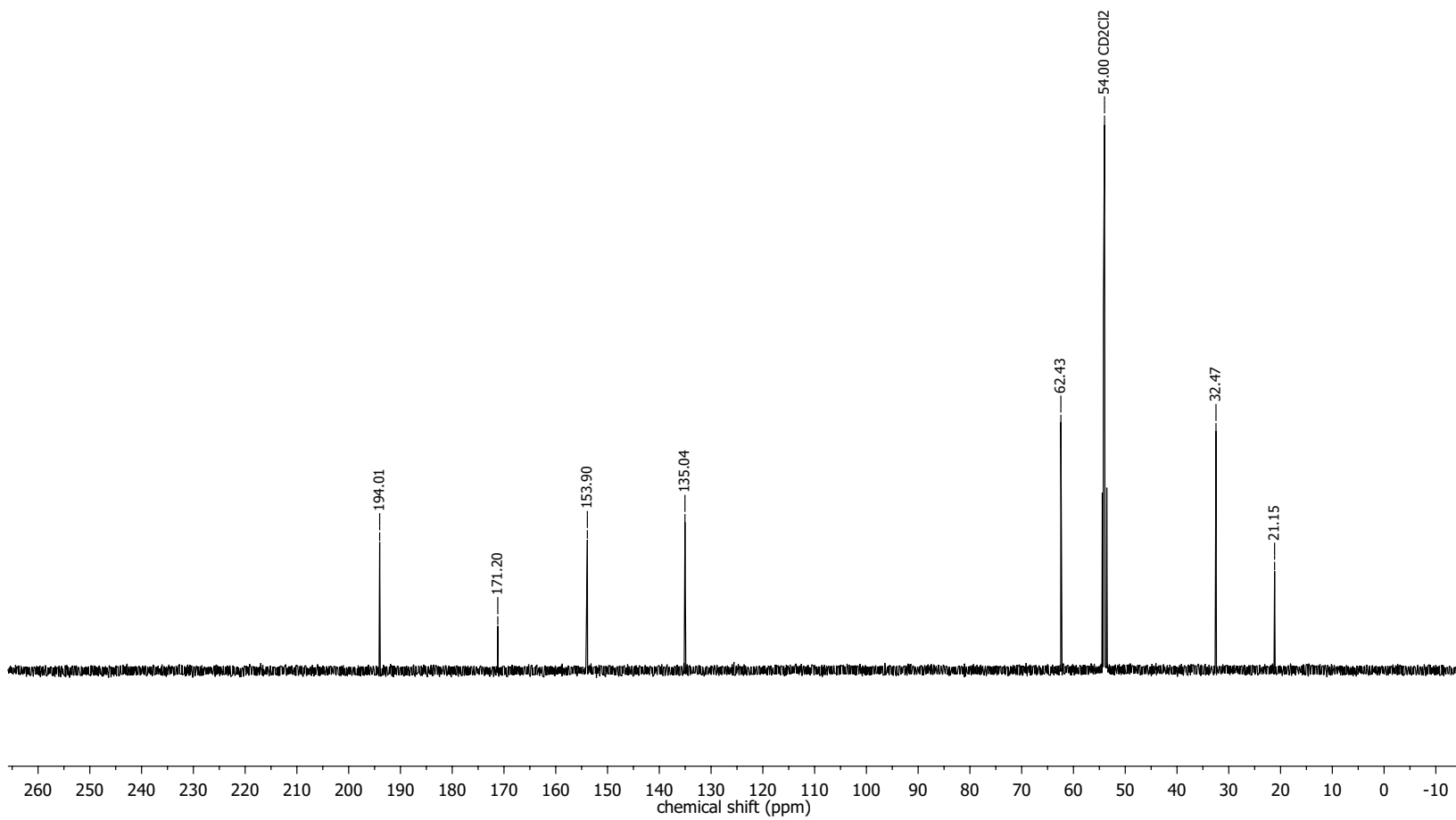
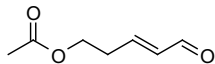


Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 297.9 K

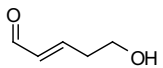


NMR-Spectra for Compound 170

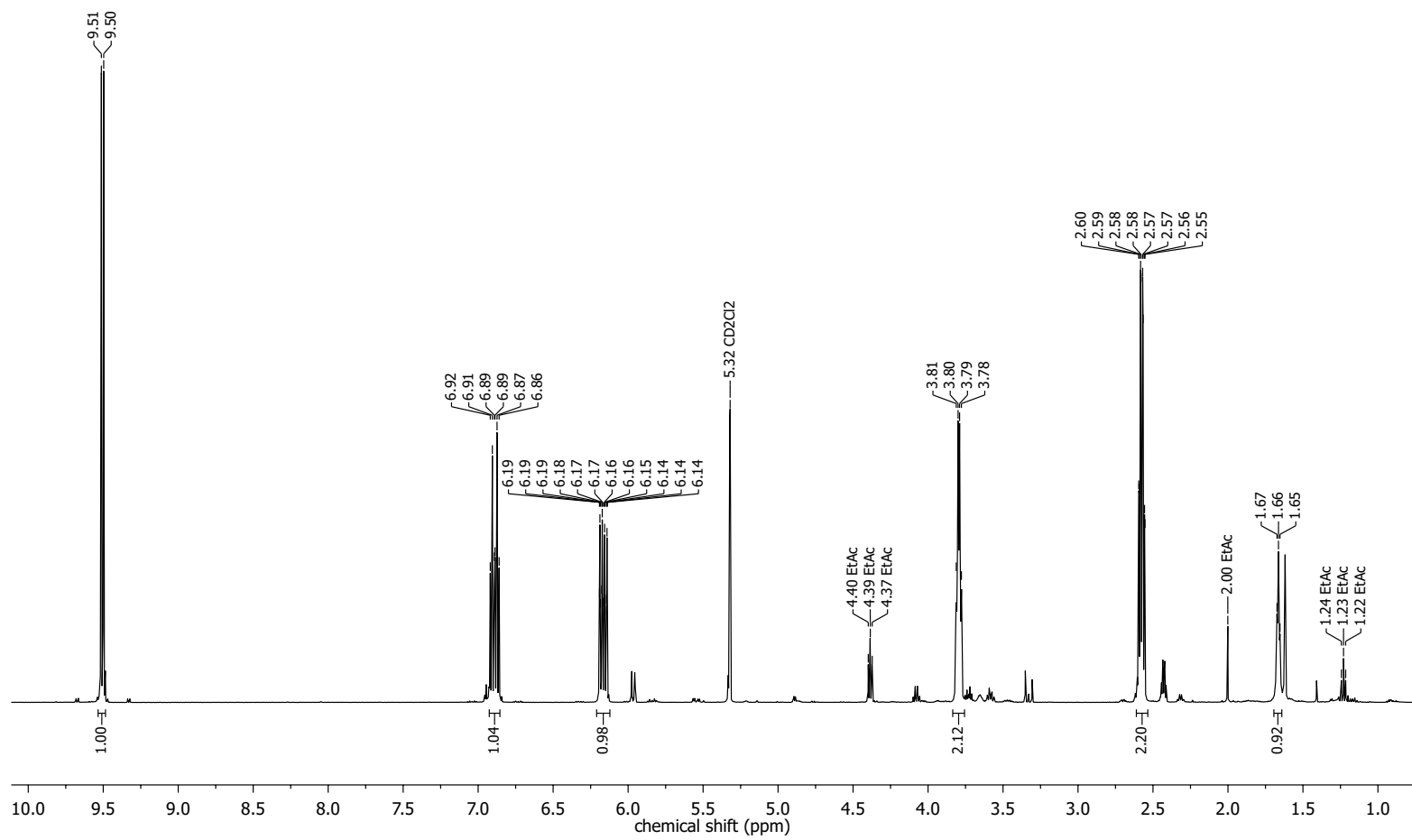
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 297.9 K



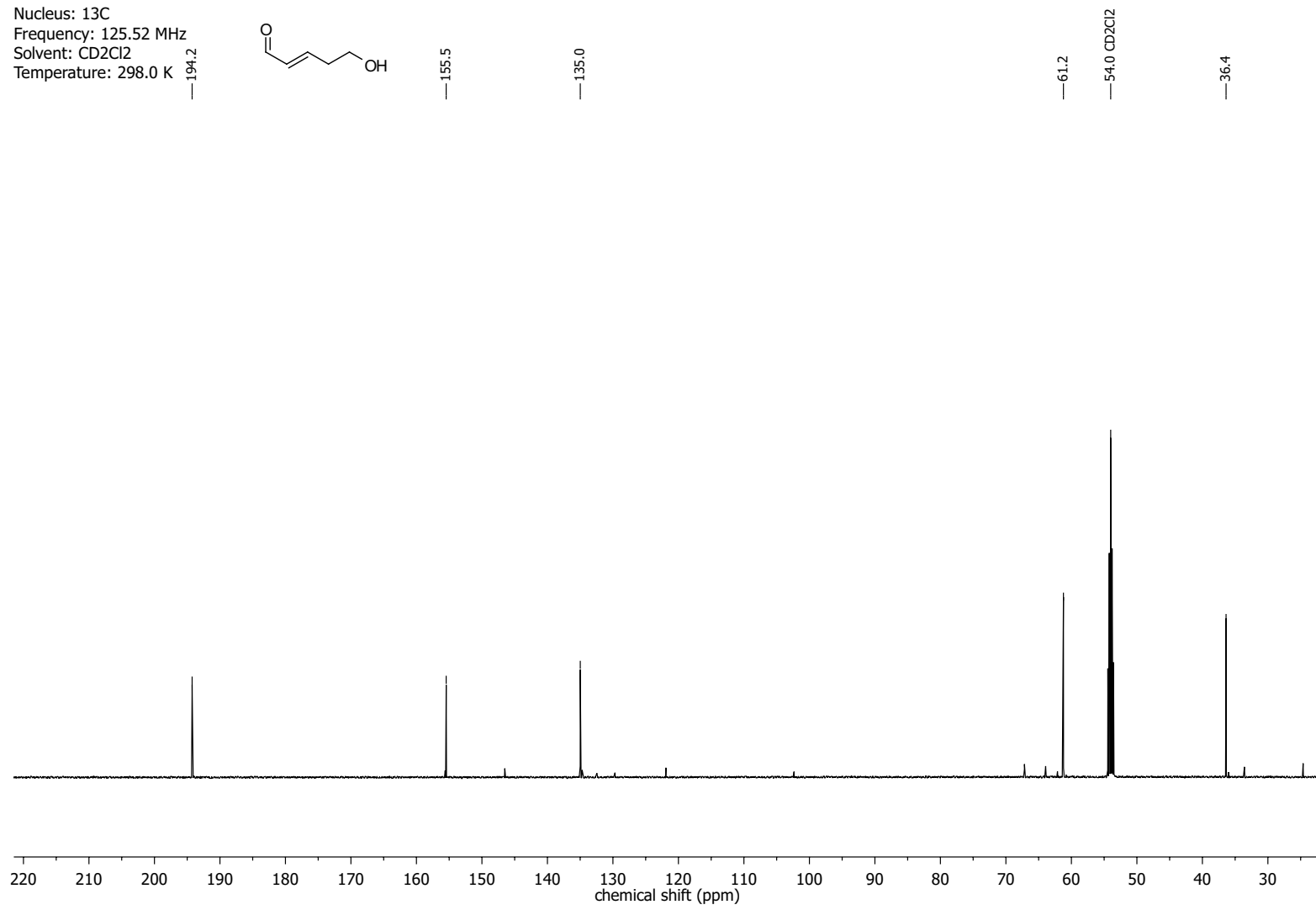
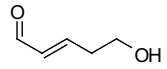
NMR-Spectra for Compound 244



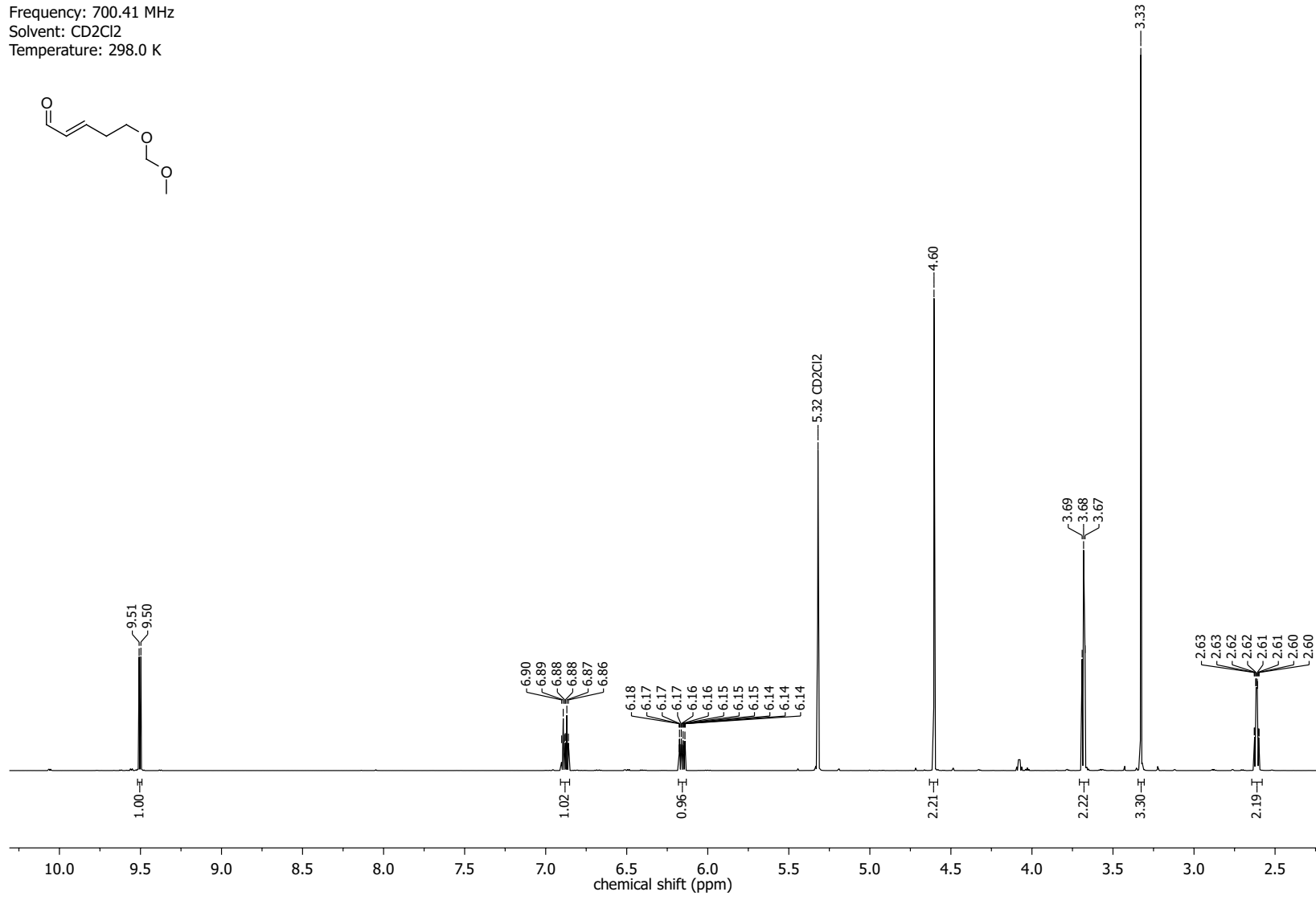
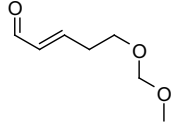
Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 297.9 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

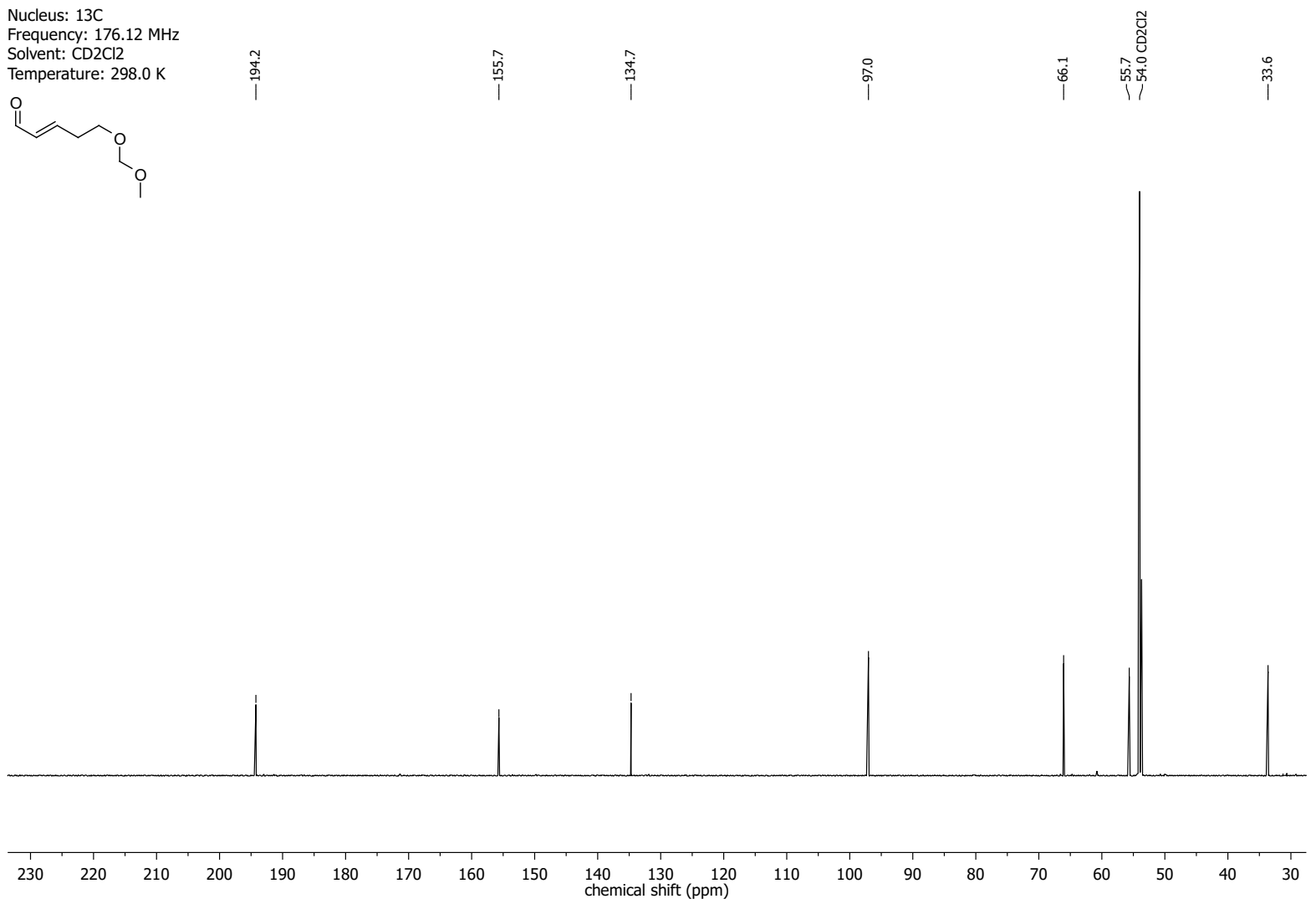
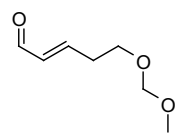


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

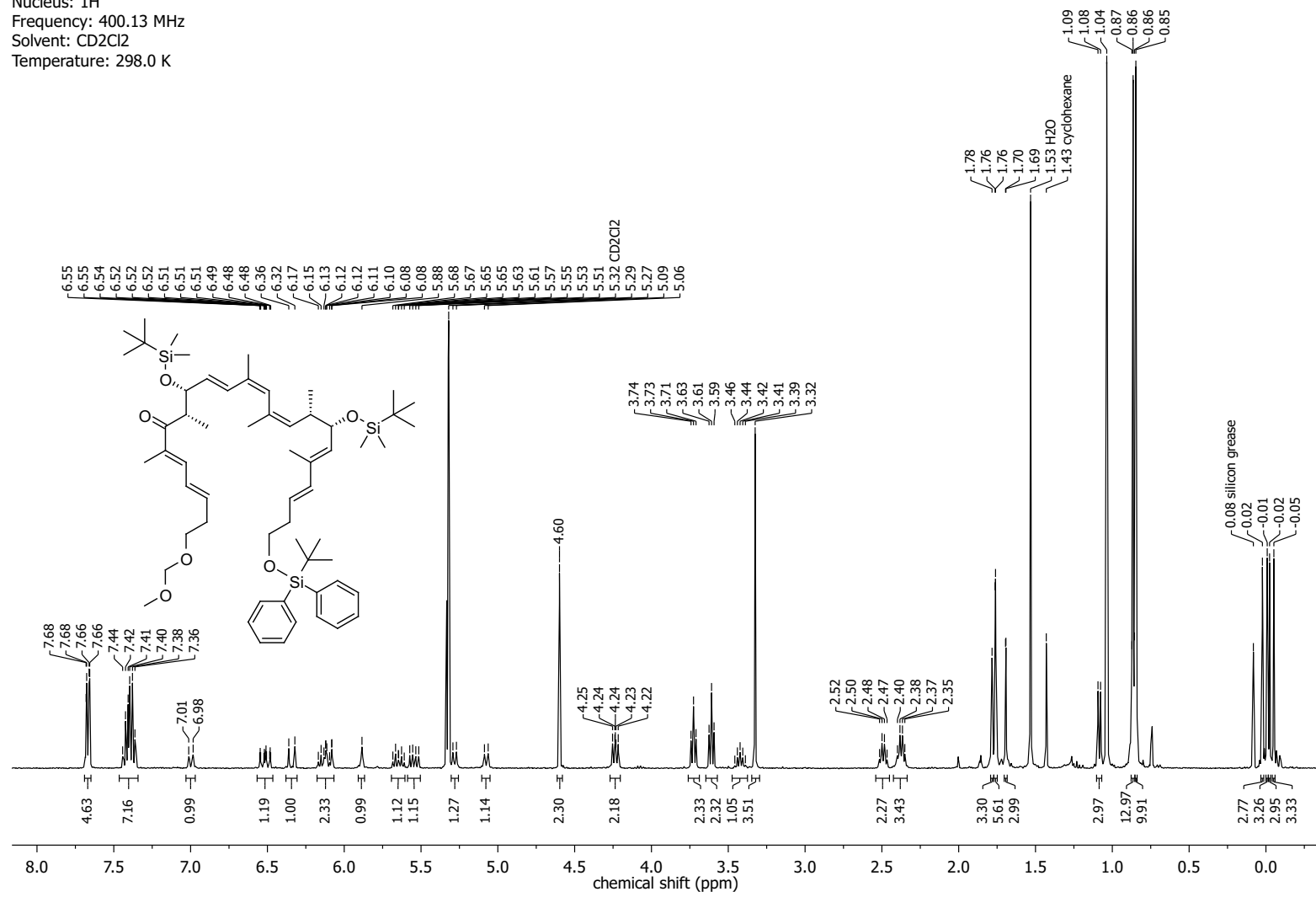


NMR-Spectra for Compound 239

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

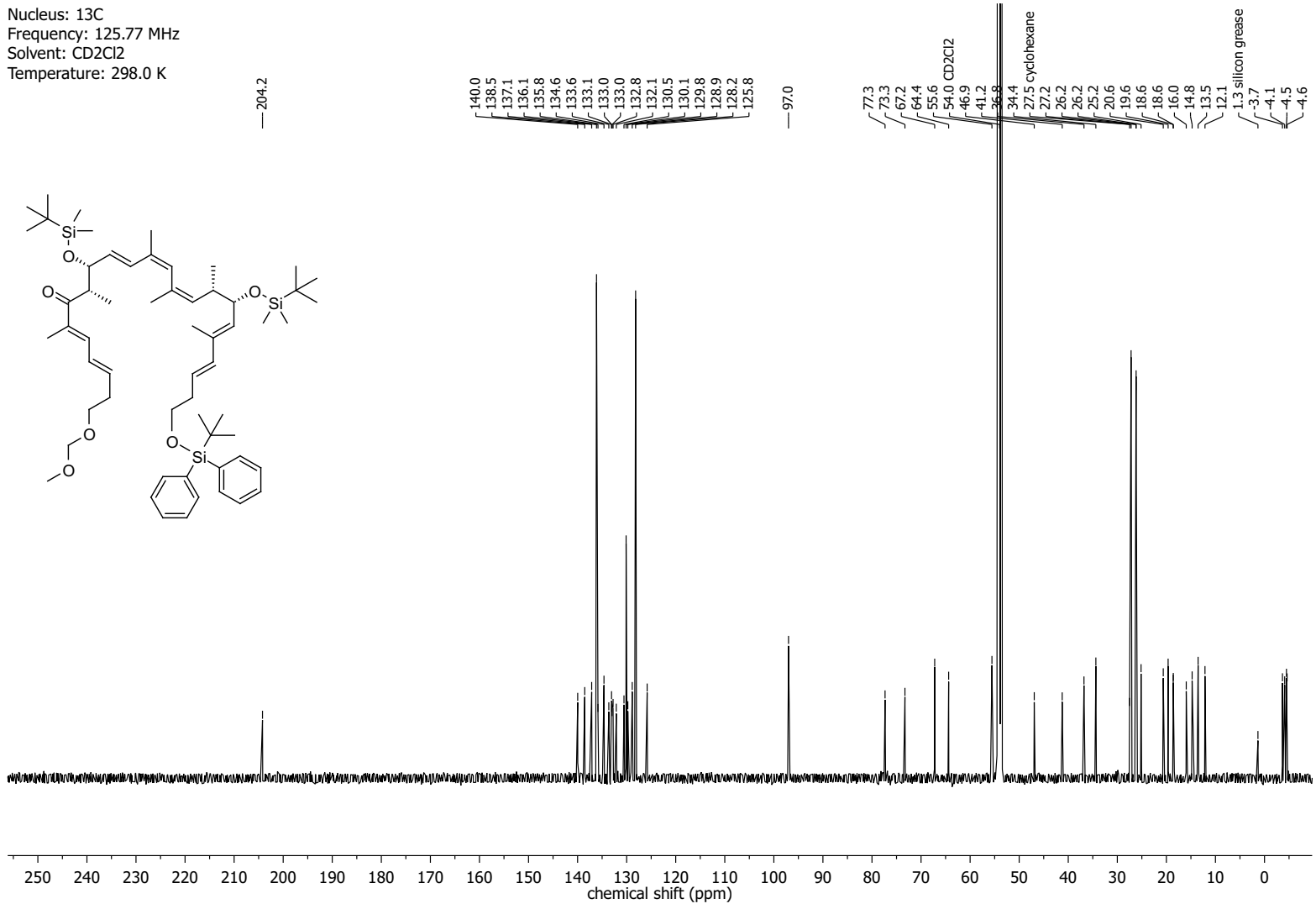


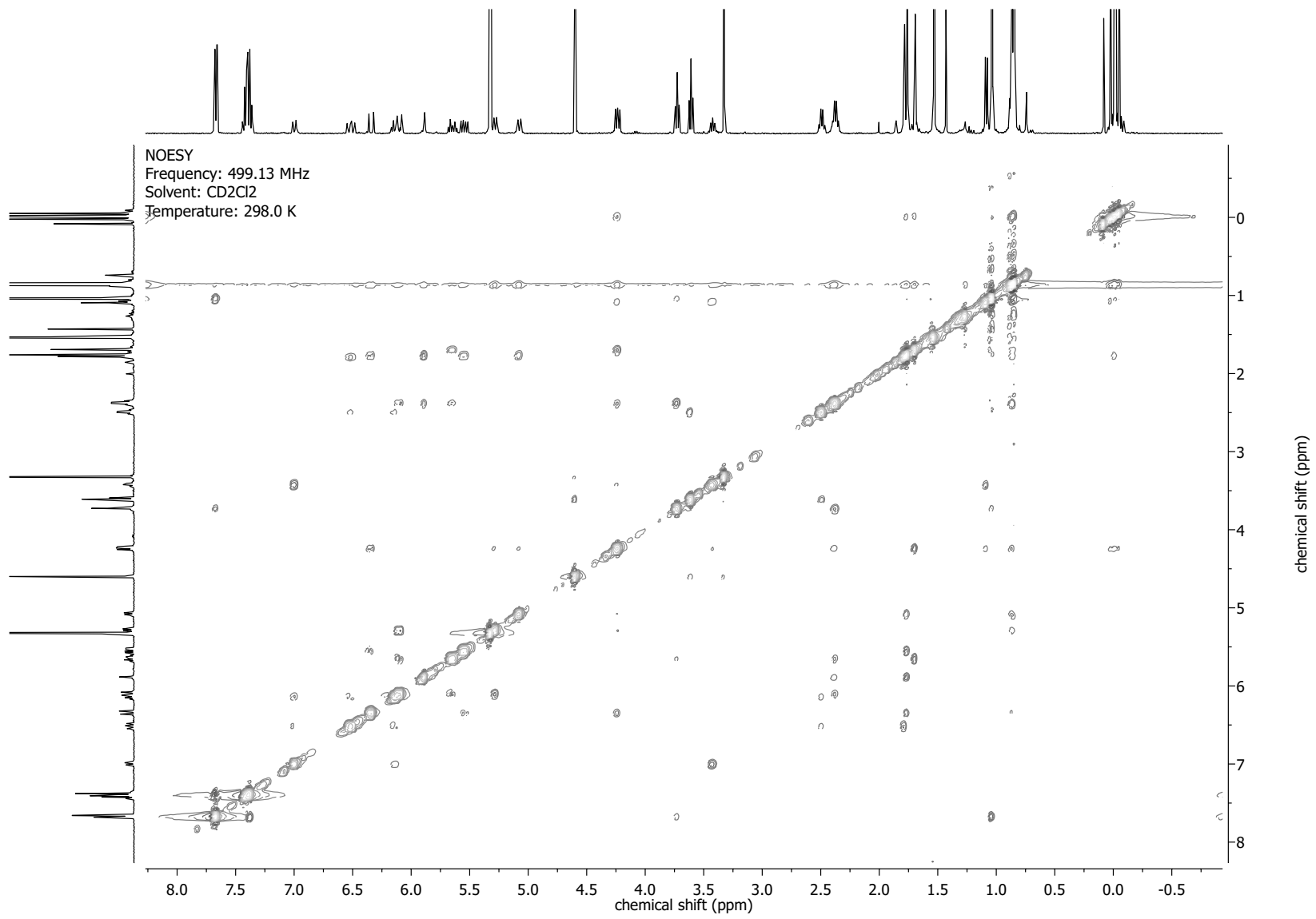
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



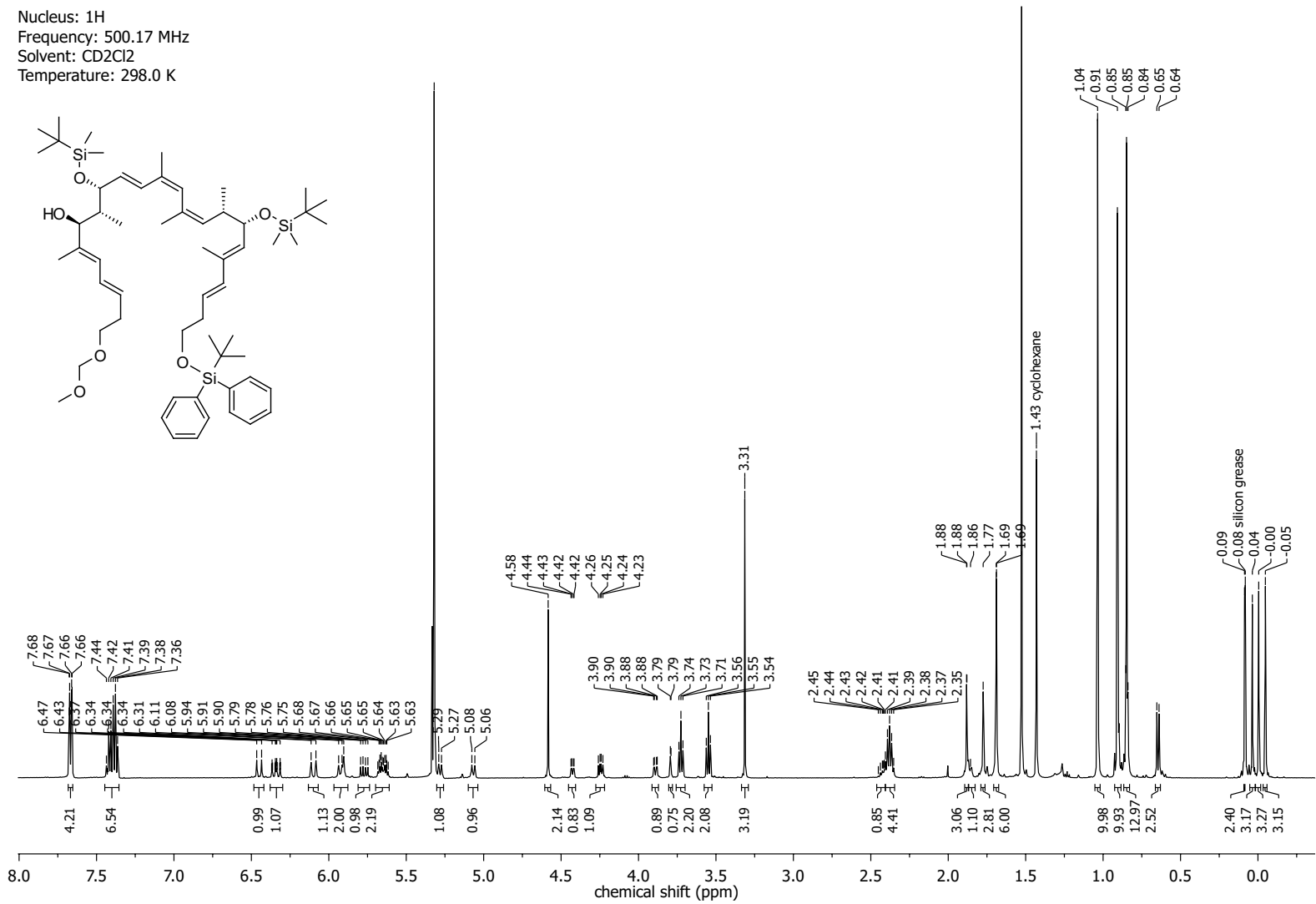
NMR-Spectra for Compound 184

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.77 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

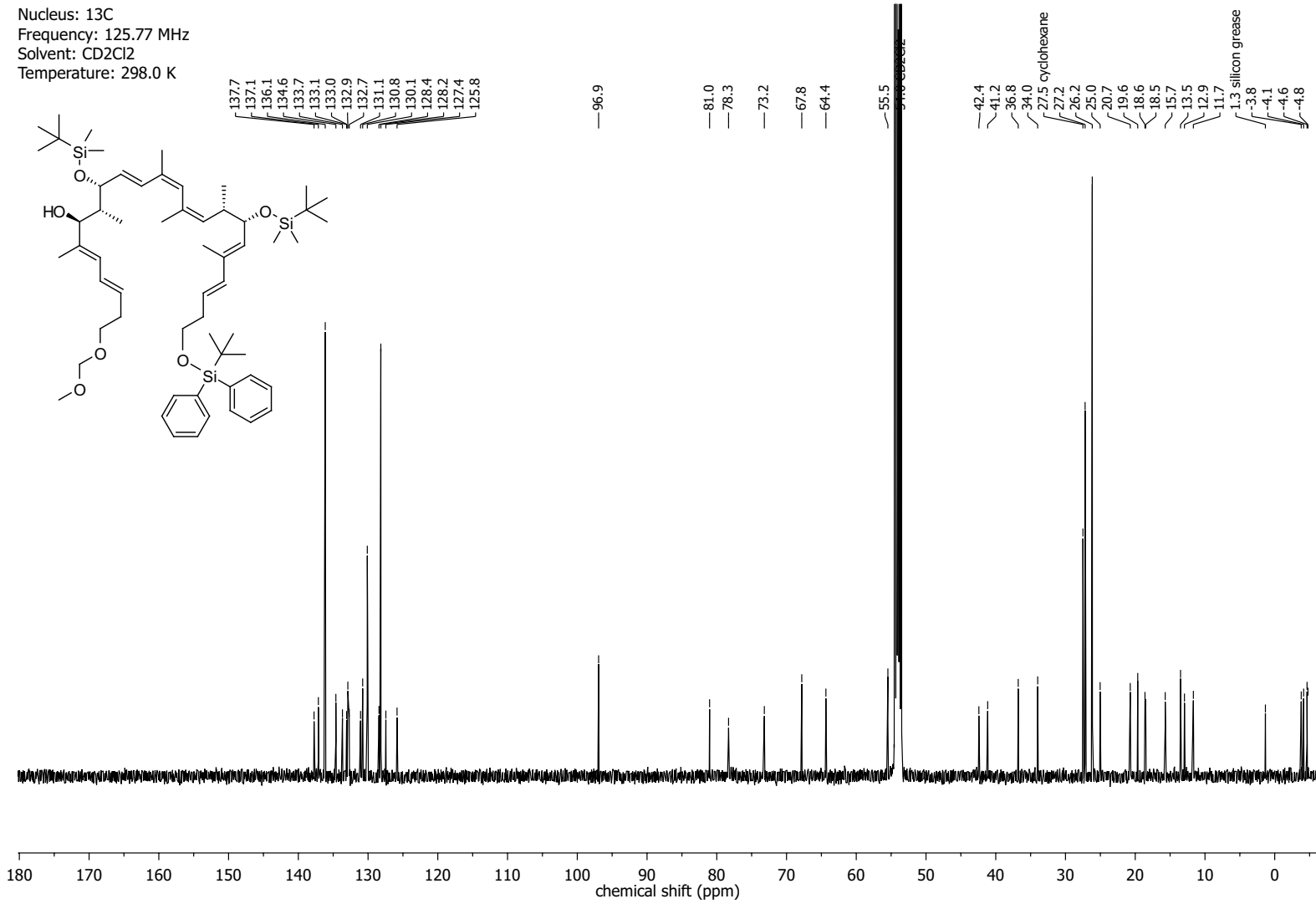




NMR-Spectra for Compound 185

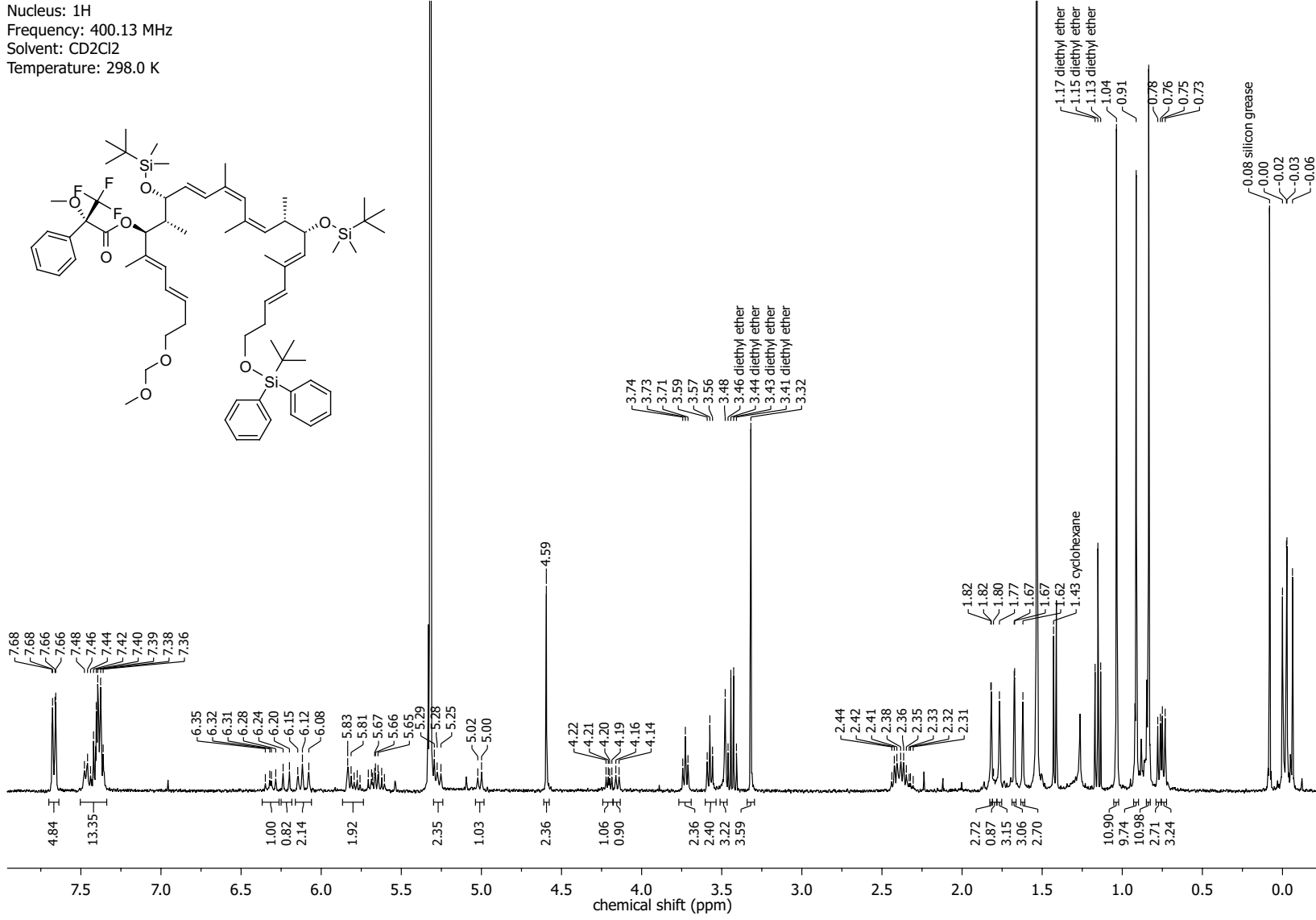


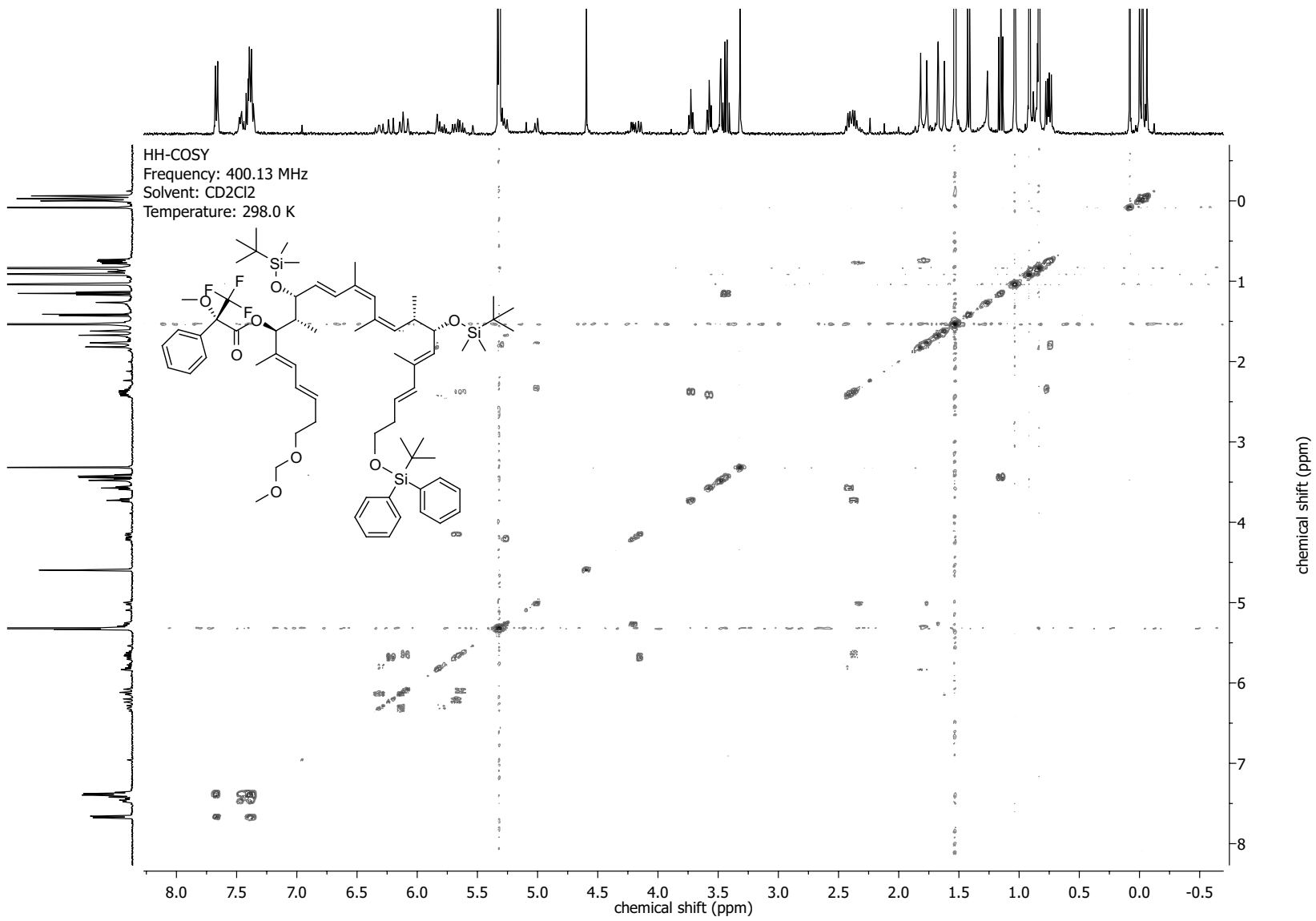
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



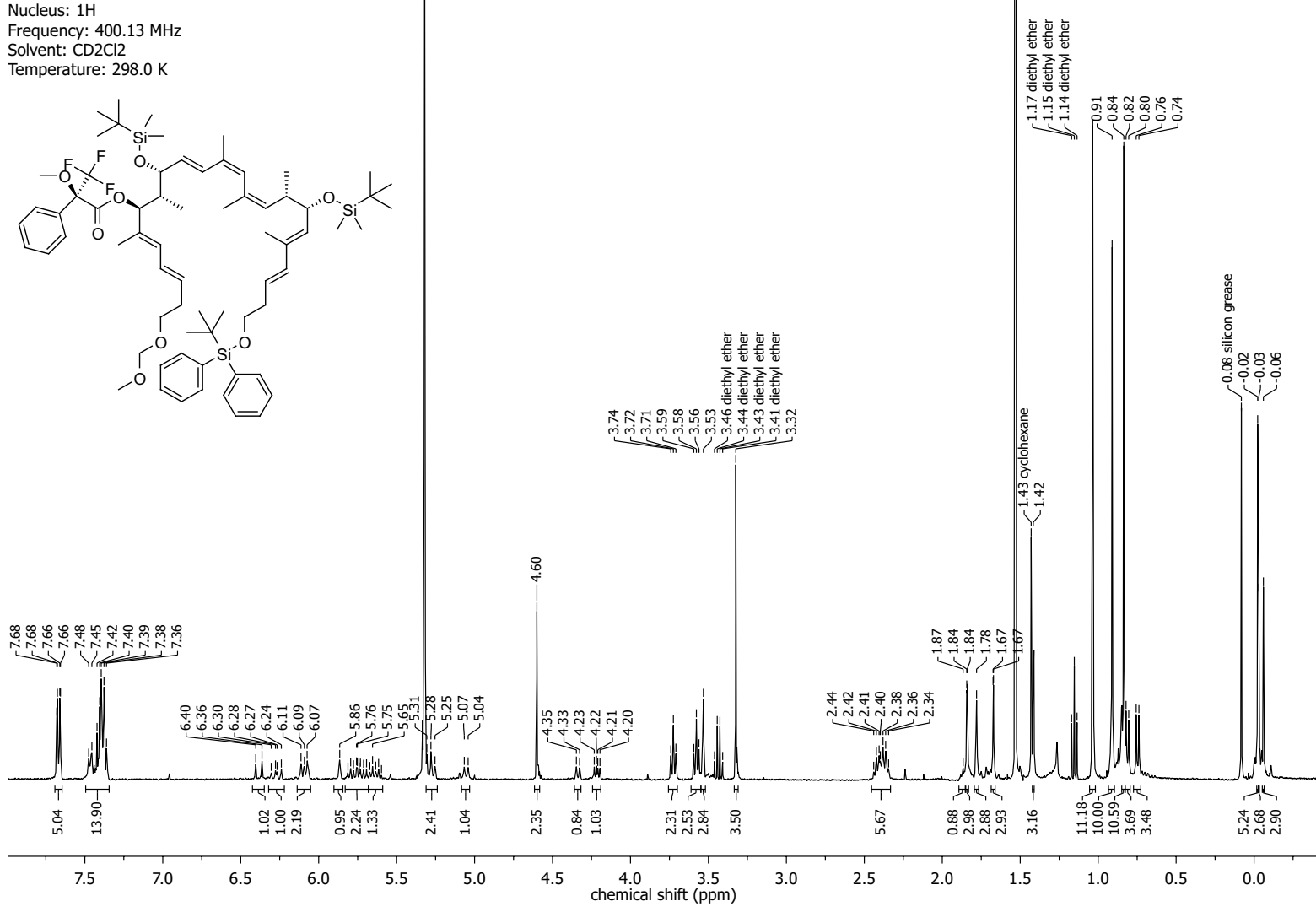
NMR-Spectra for Compound 295

Nucleus: 1H
 Frequency: 400.13 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K

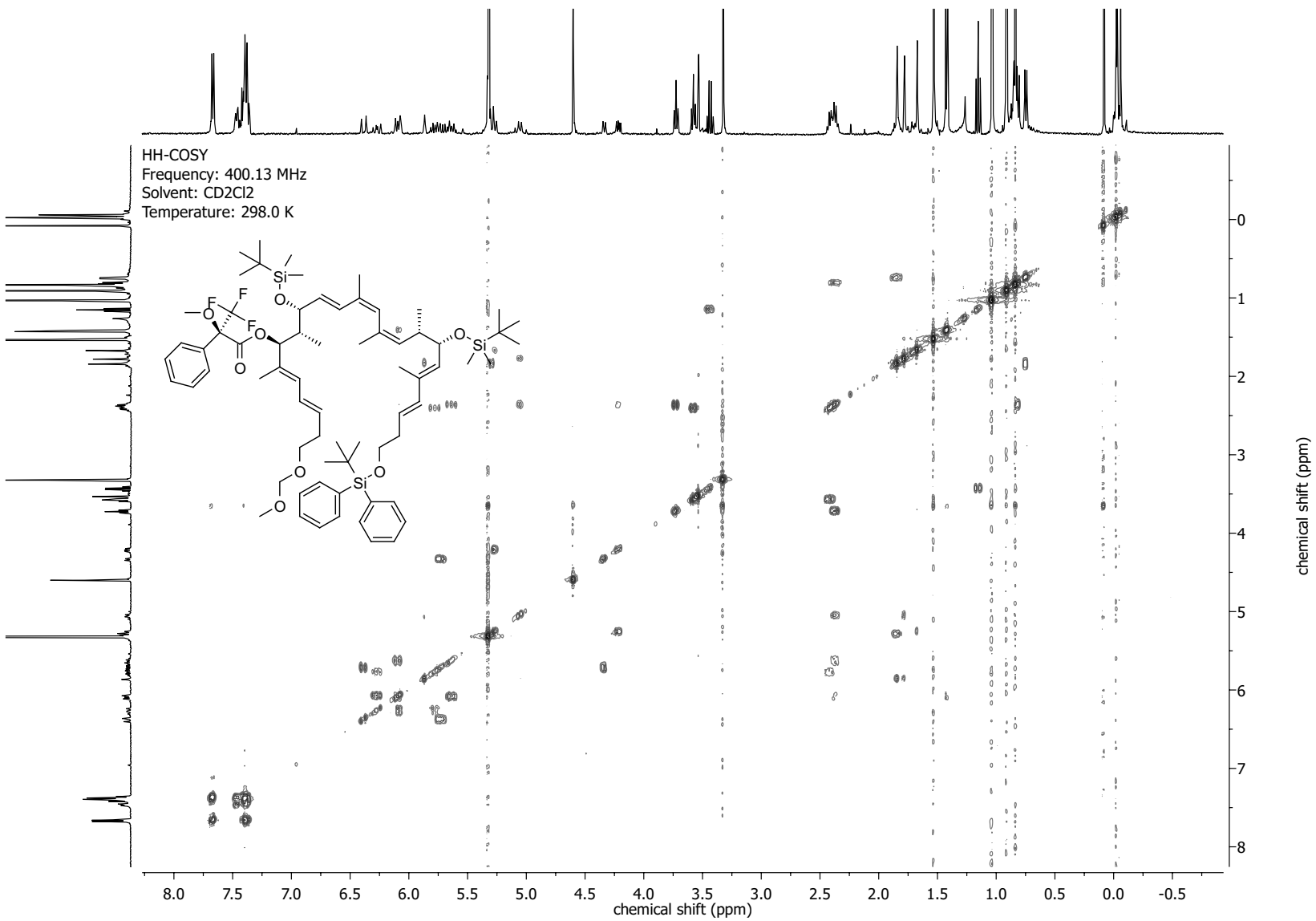
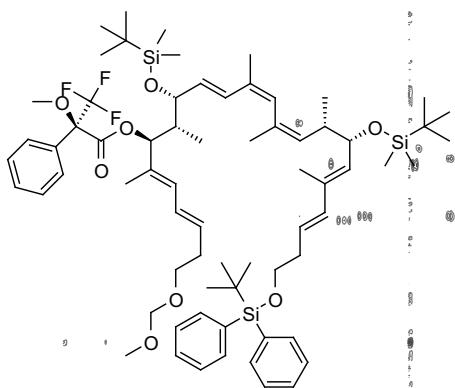




NMR-Spectra for Compound 296

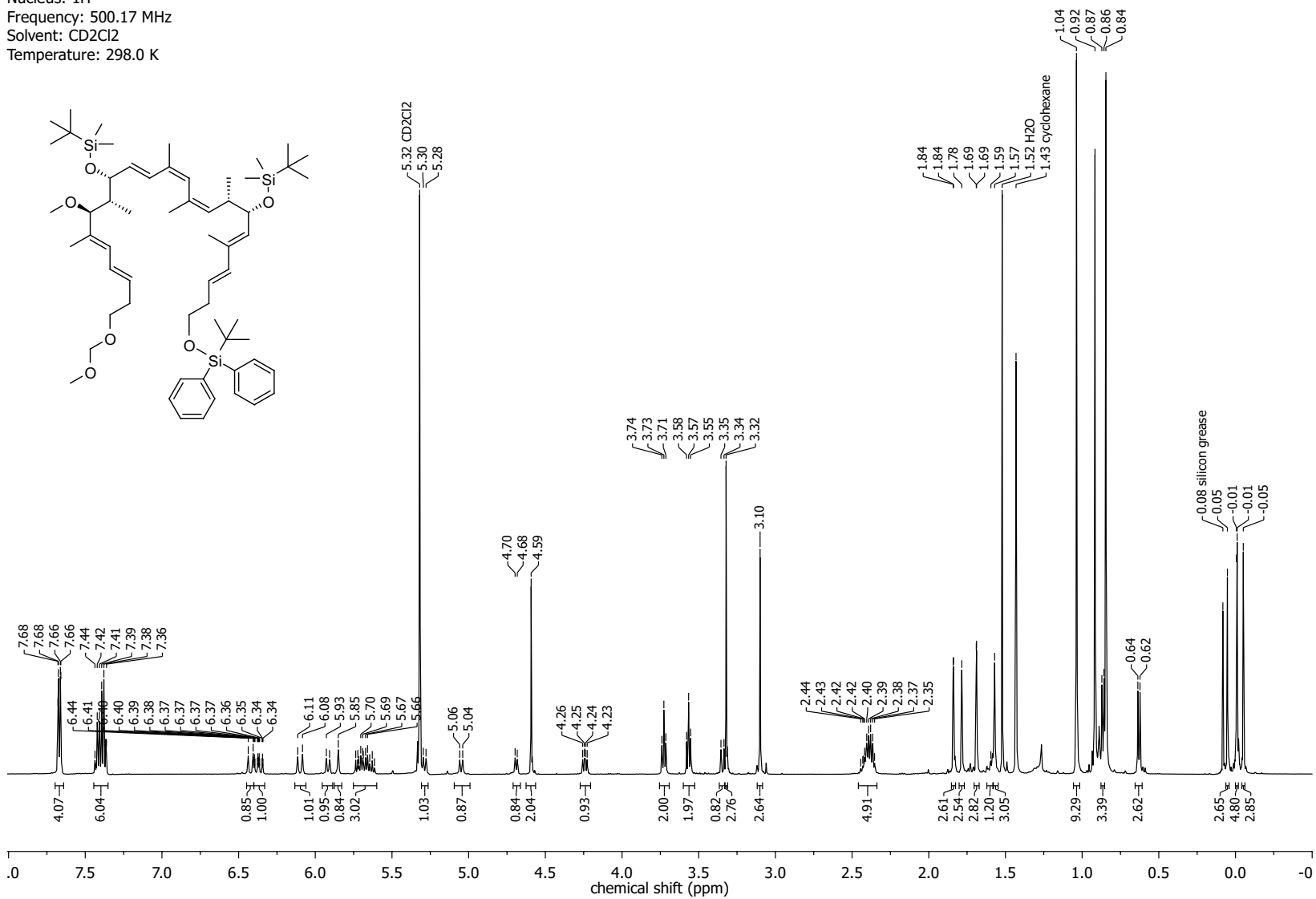


HH-COSY
Frequency: 400.13 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K

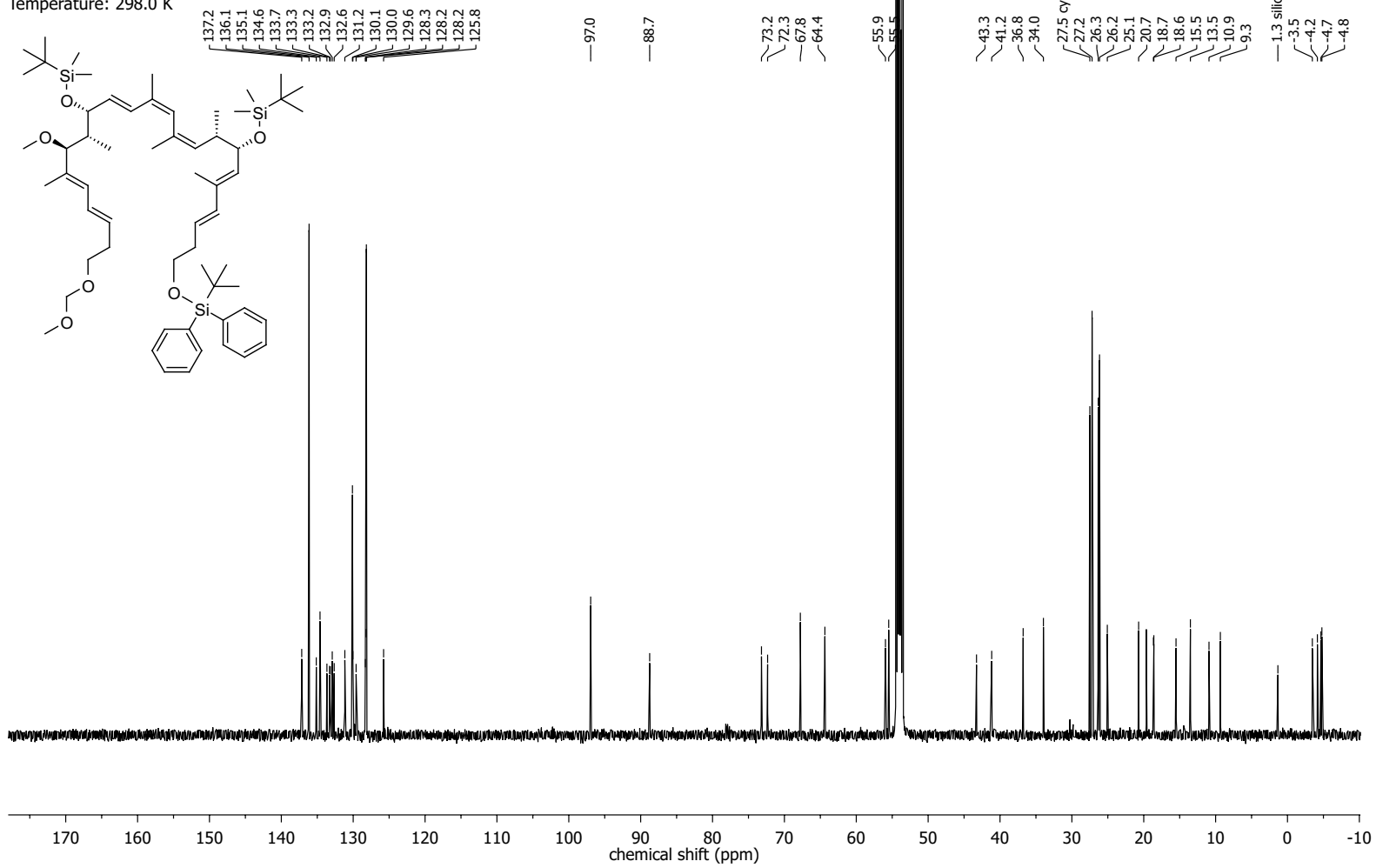


NMR-Spectra for Compound 186

Nucleus: 1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K

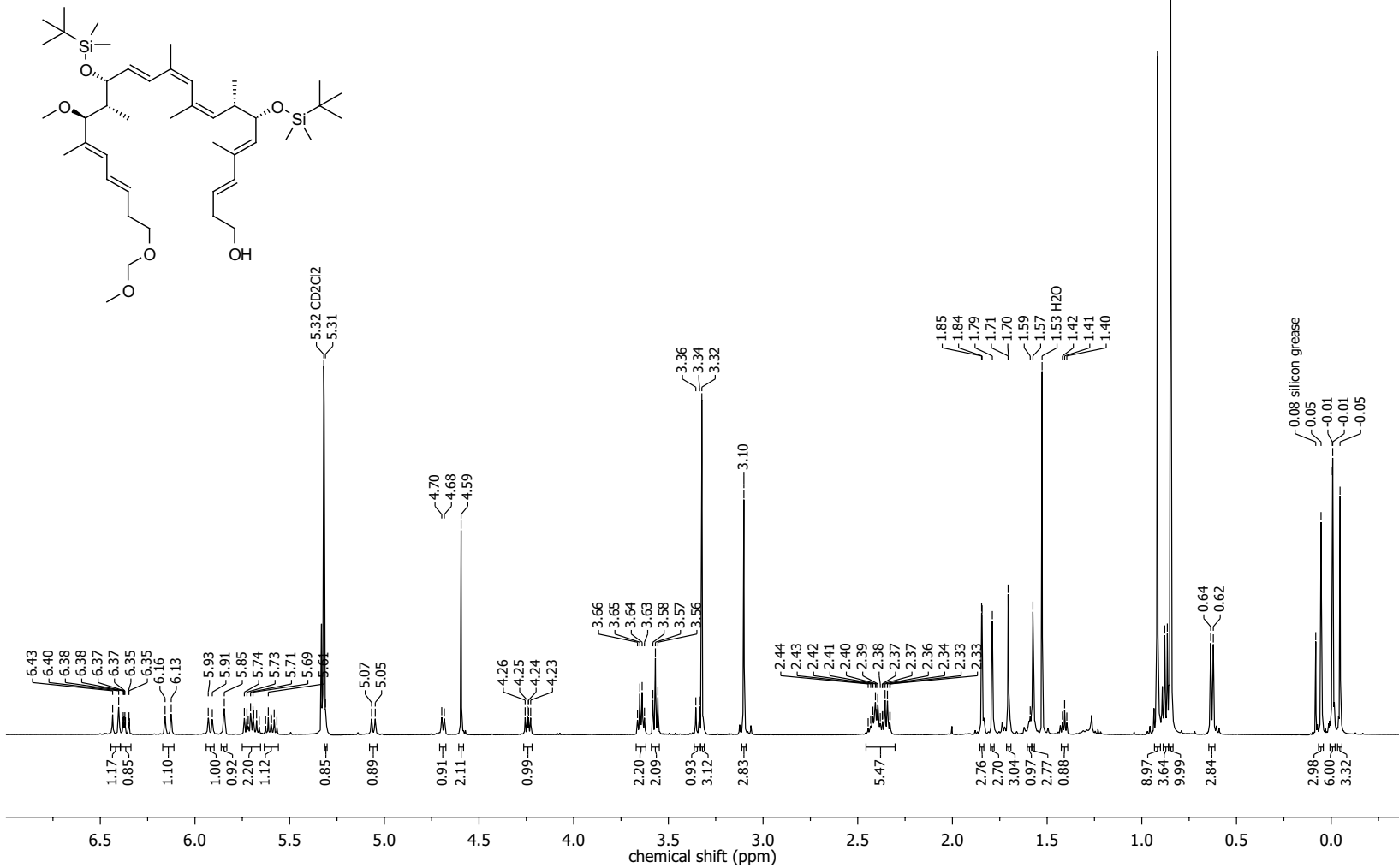


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

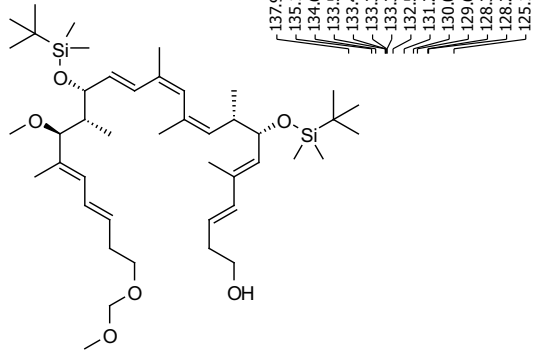


NMR-Spectra for Compound 109

Nucleus: ^1H
 Frequency: 500.17 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



137.9
135.1
134.6
133.5
133.4
133.3
133.3
132.5
131.2
130.0
129.6
128.3
128.2
125.1

— 97.0

— 88.7

73.2

72.3

67.8

— 62.7

55.9

55.5

54.0 CD_2Cl_2

43.3

41.1

37.0

34.0

26.3

26.1

25.1

20.7

18.7

18.6

15.6

13.5

10.9

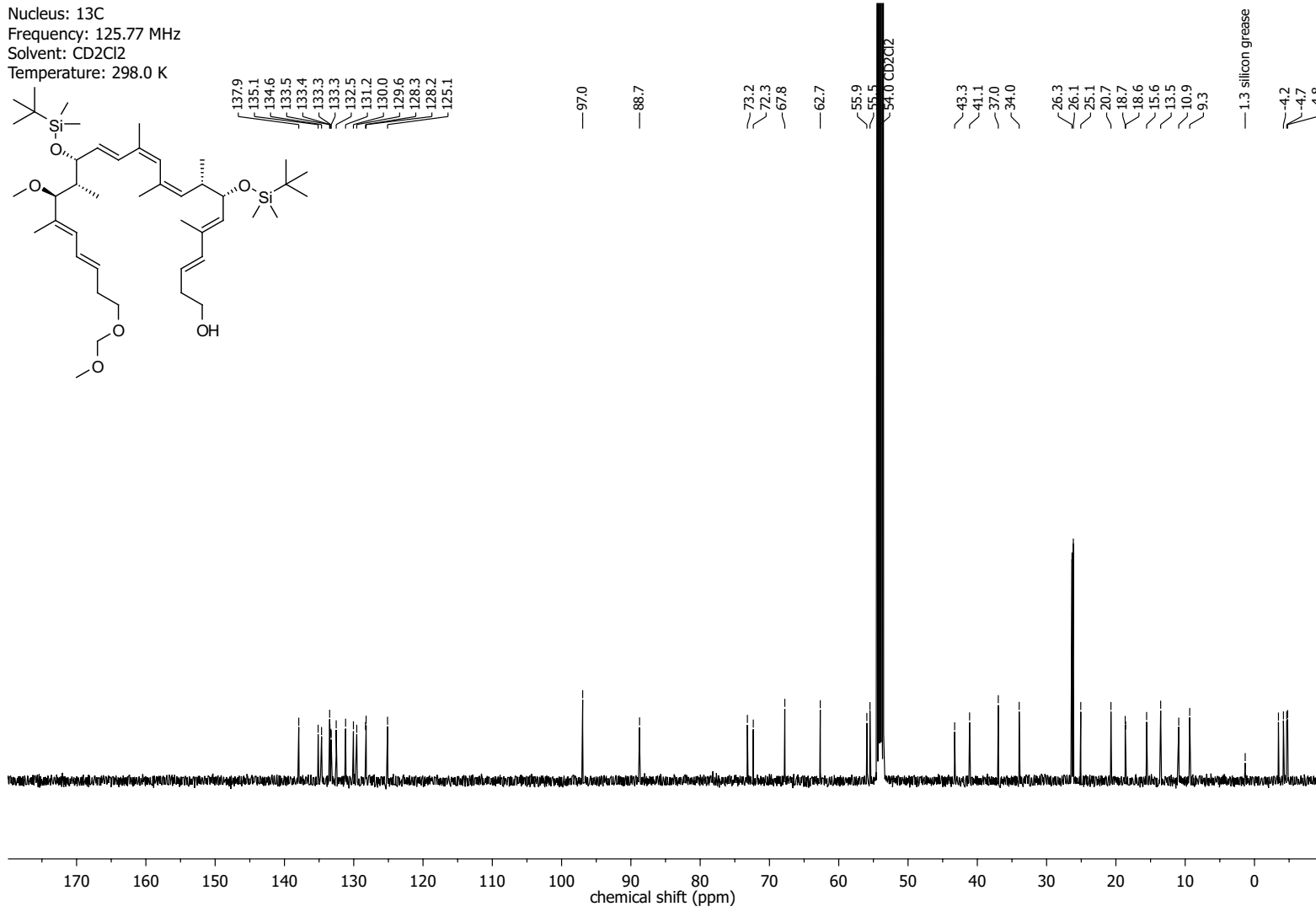
9.3

— 1.3 silicon grease

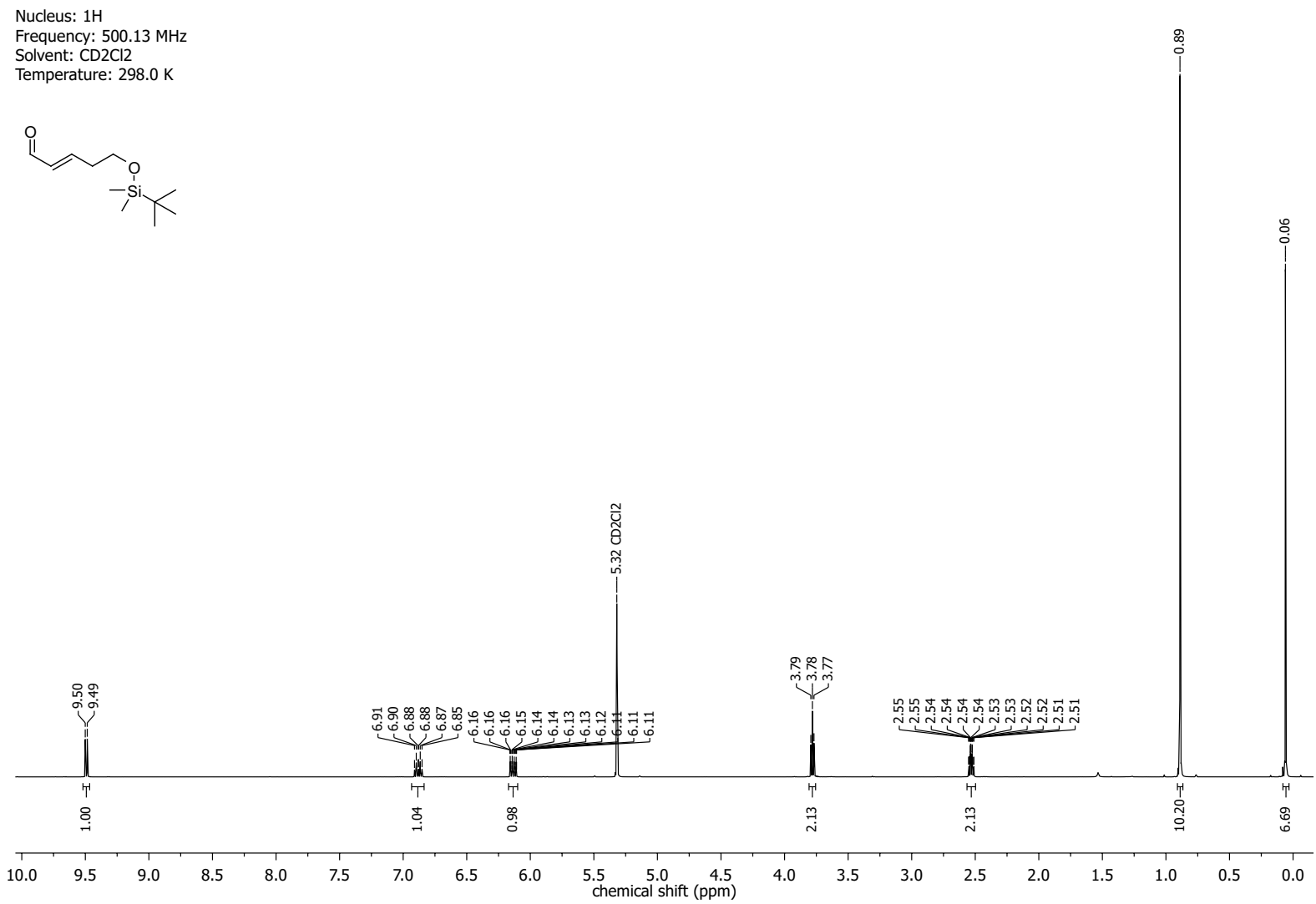
— 4.2

— 4.7

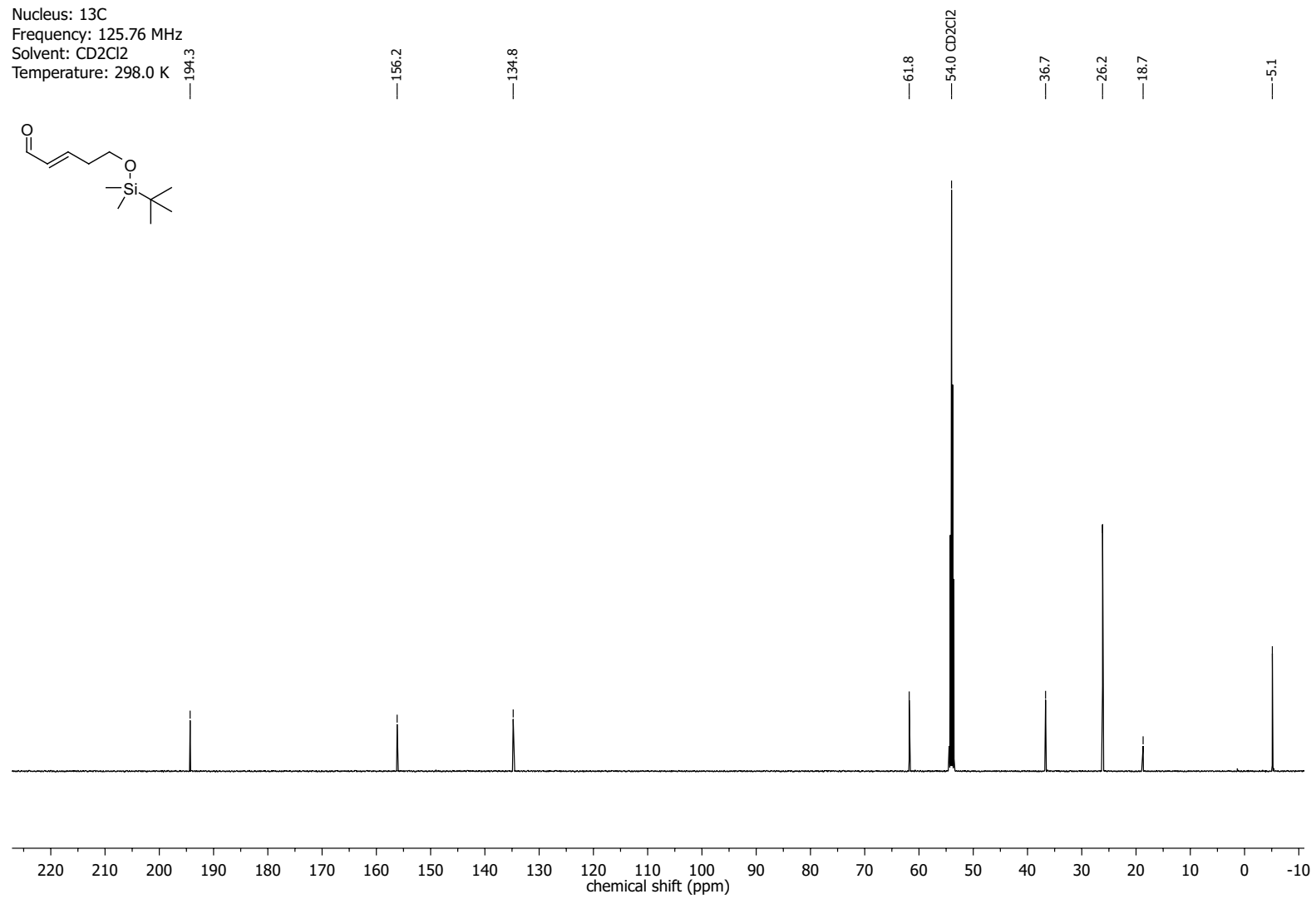
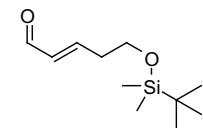
— 4.8



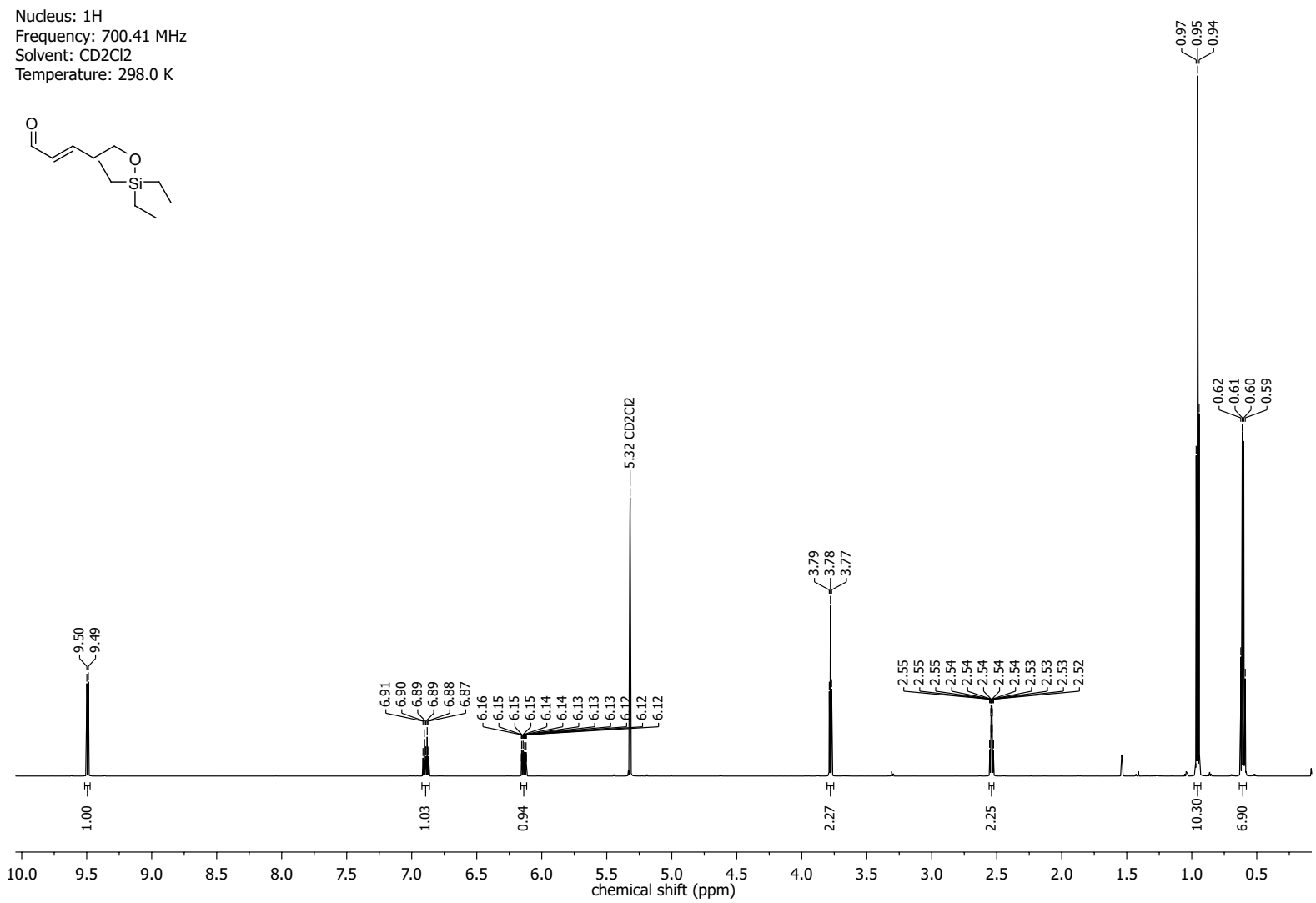
NMR-Spectra for Compound 245



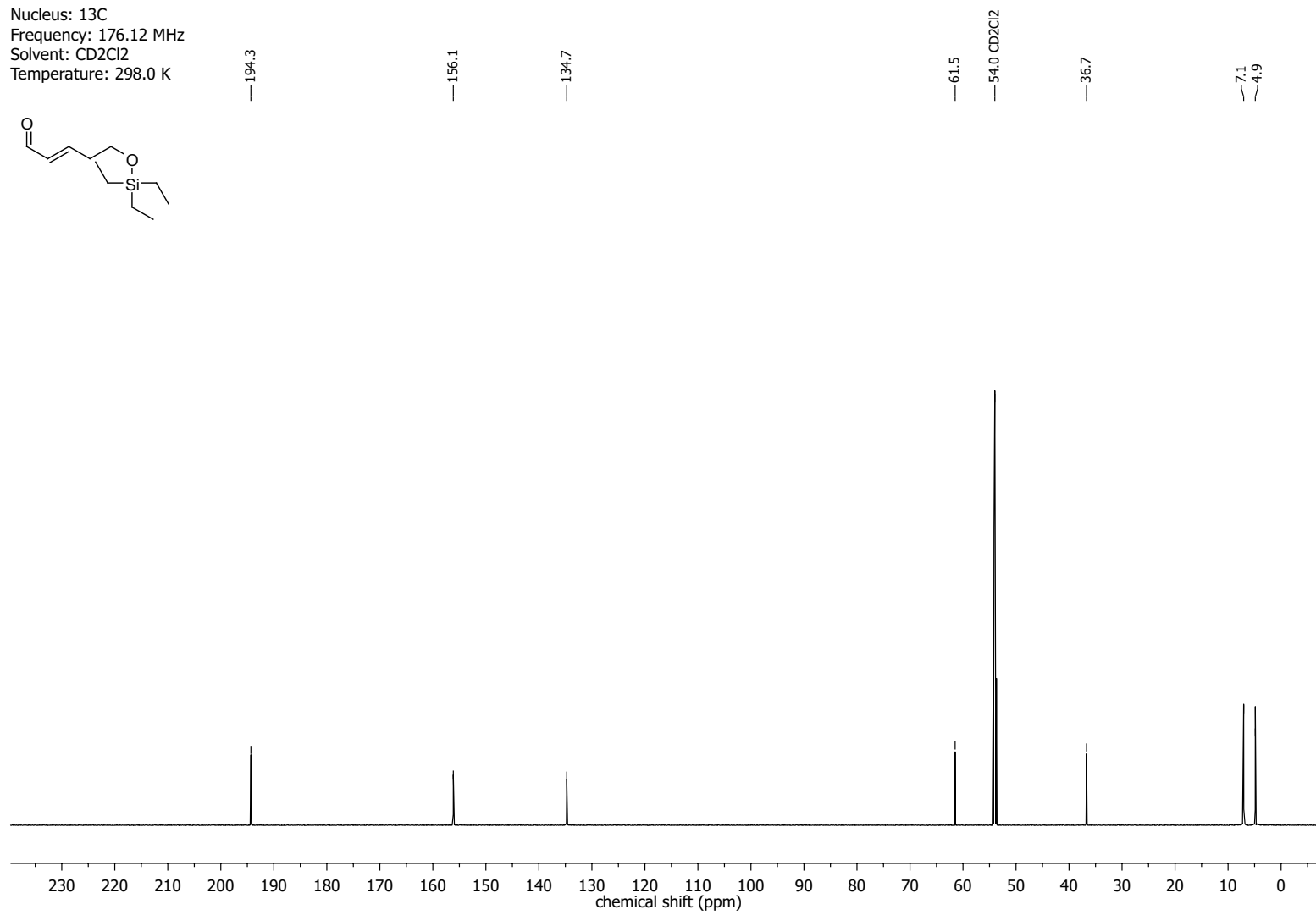
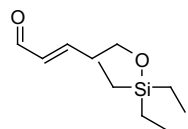
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



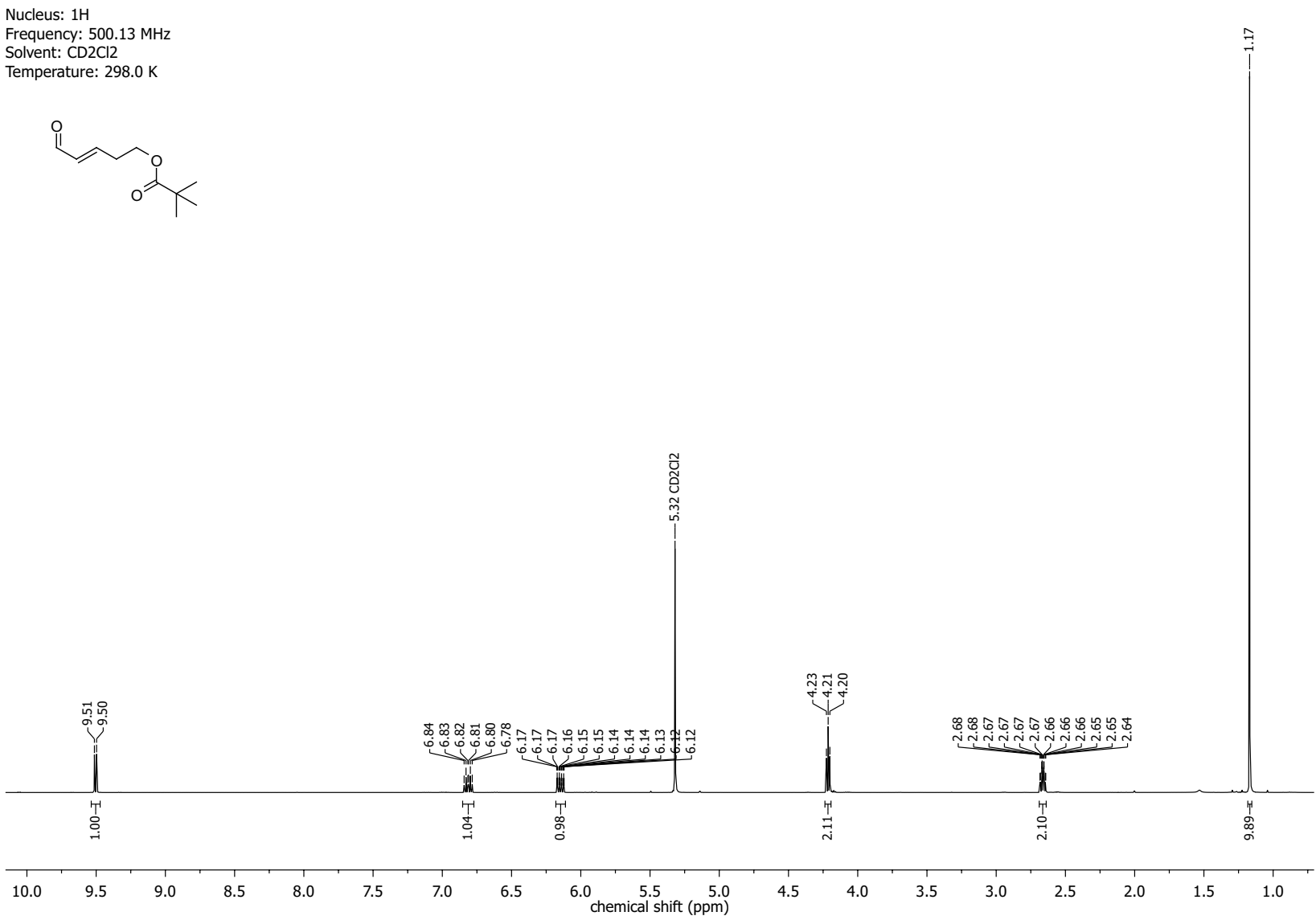
NMR-Spectra for Compound 175



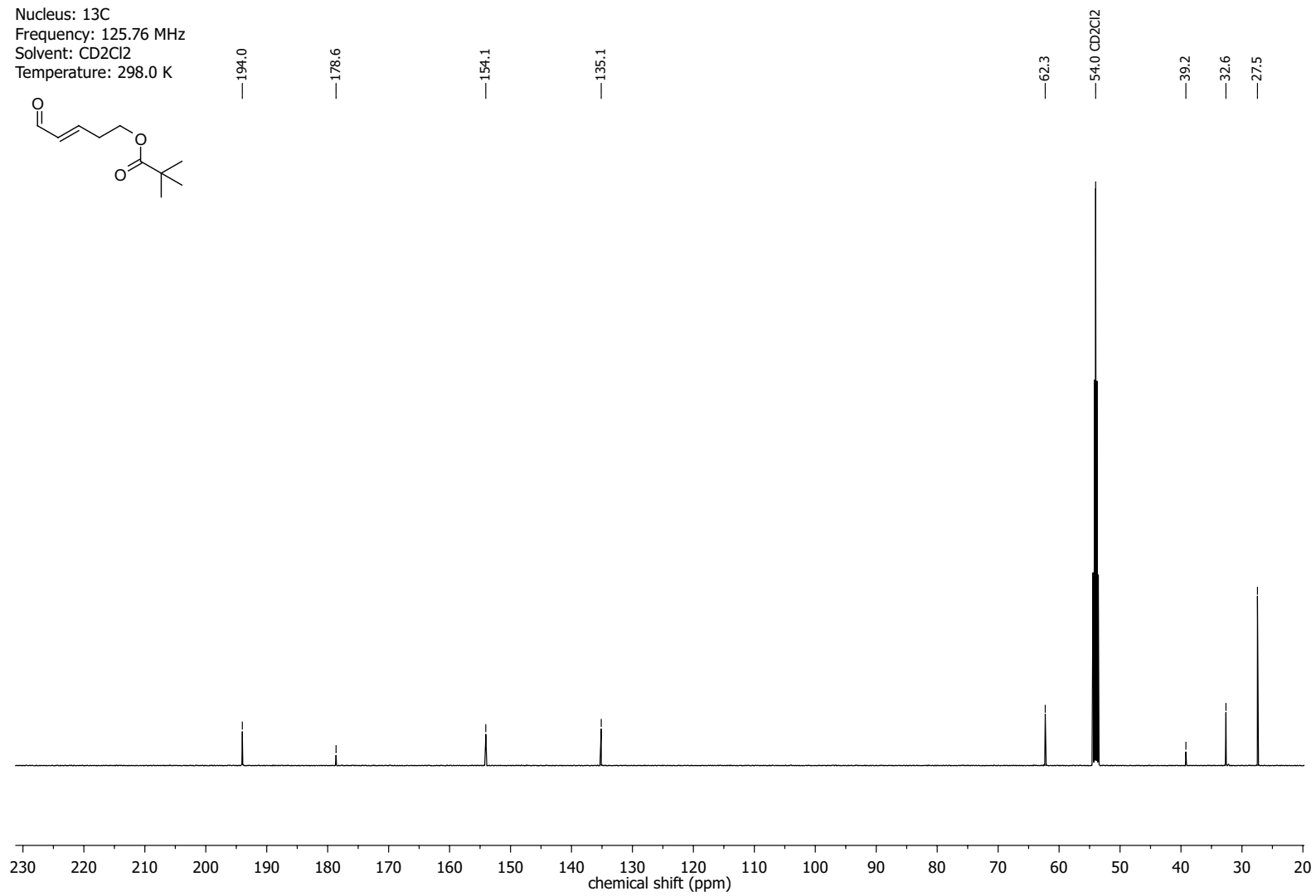
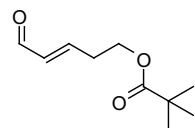
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



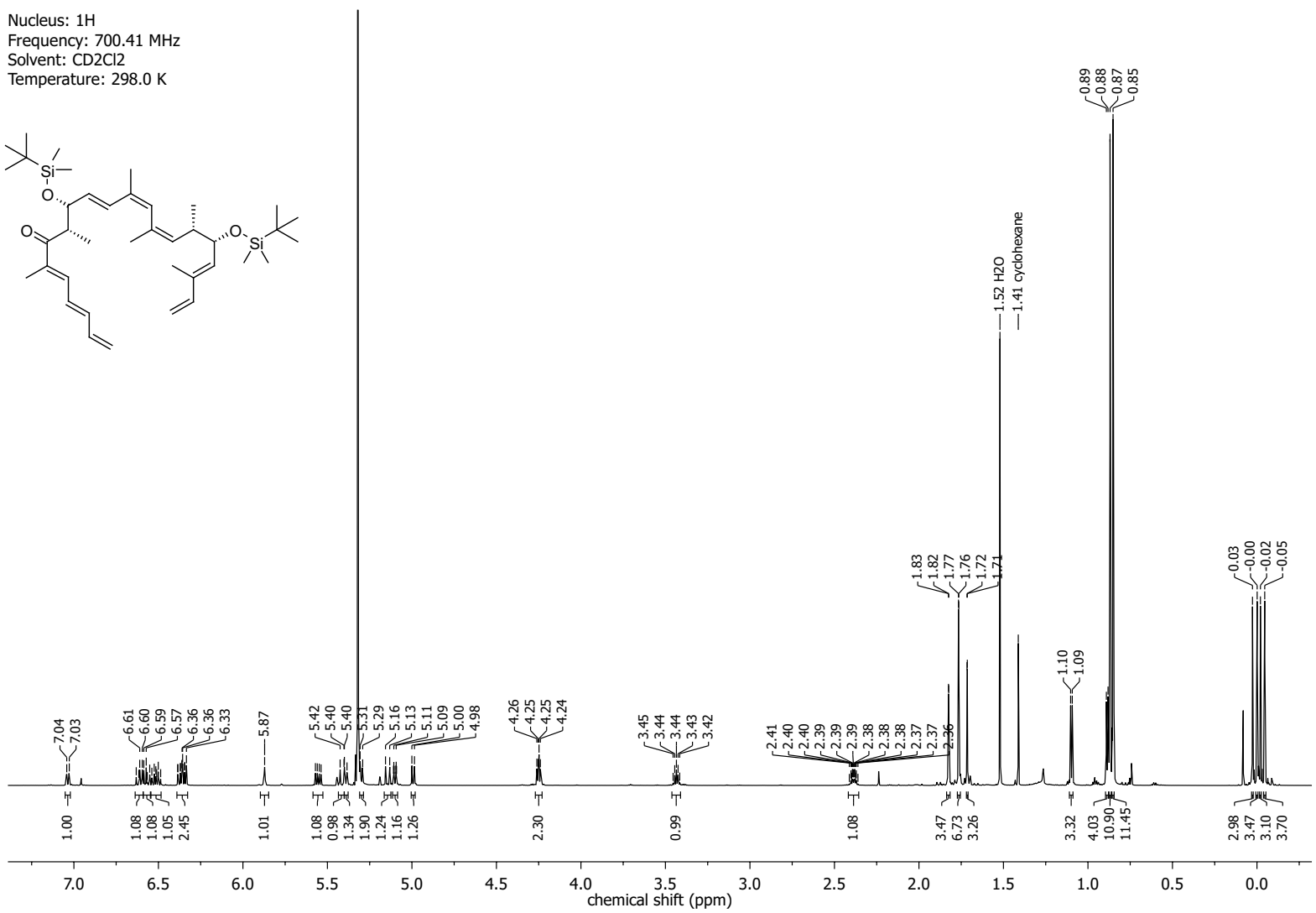
NMR-Spectra for Compound 174



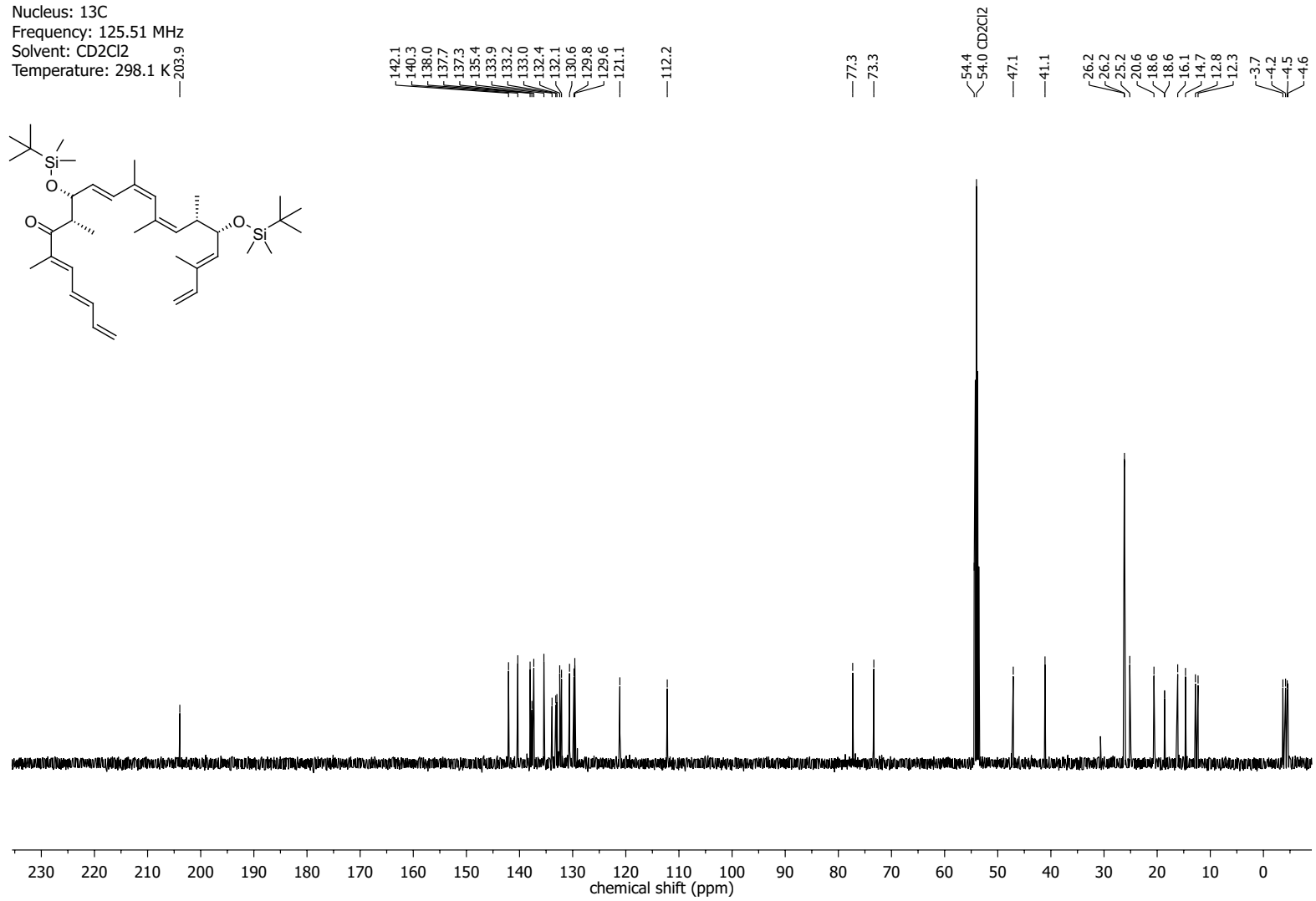
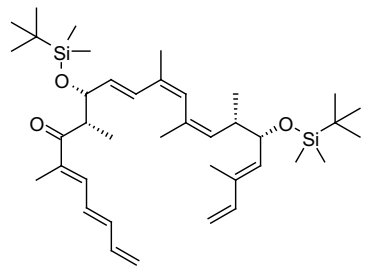
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



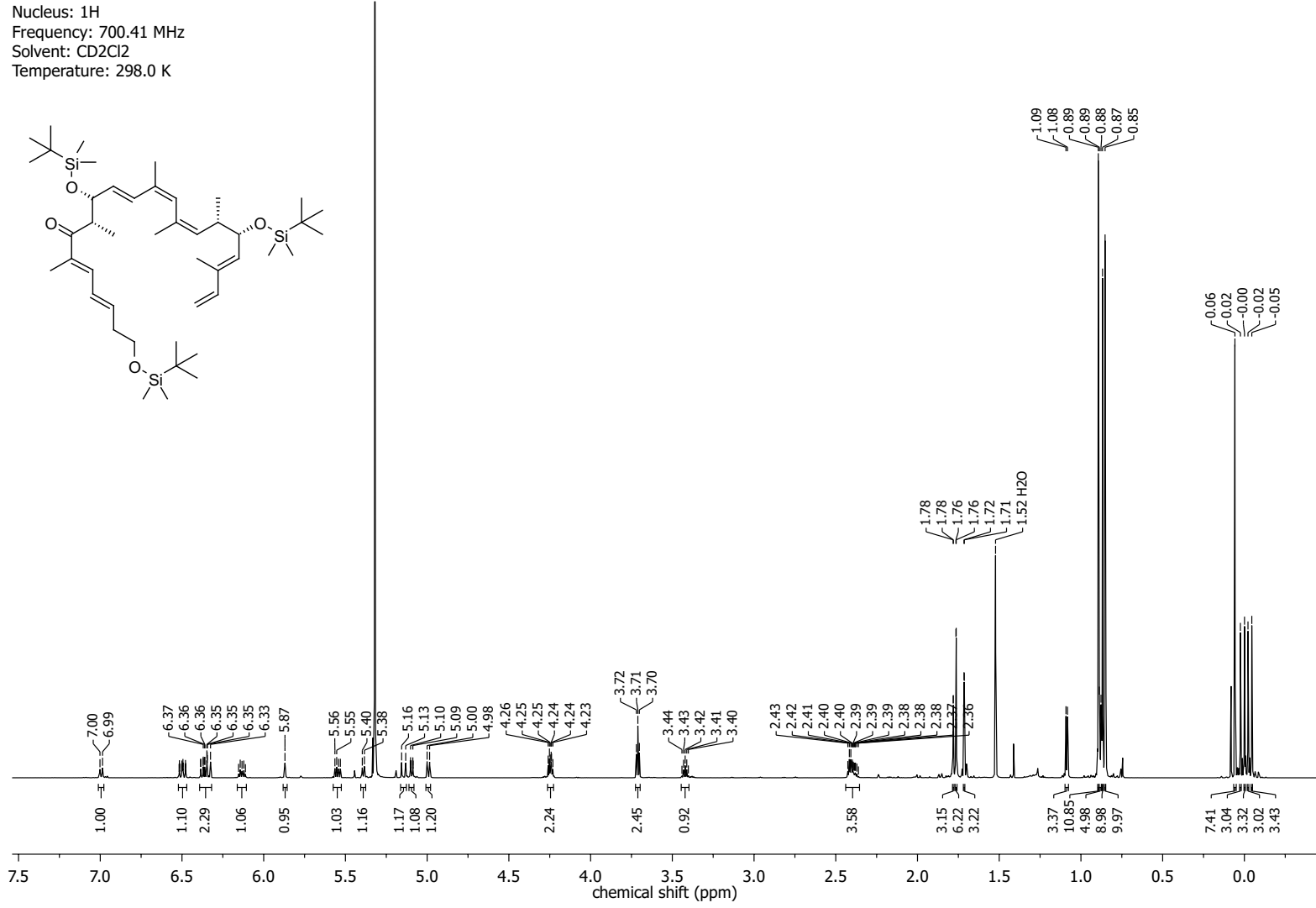
NMR-Spectra for Compound 177



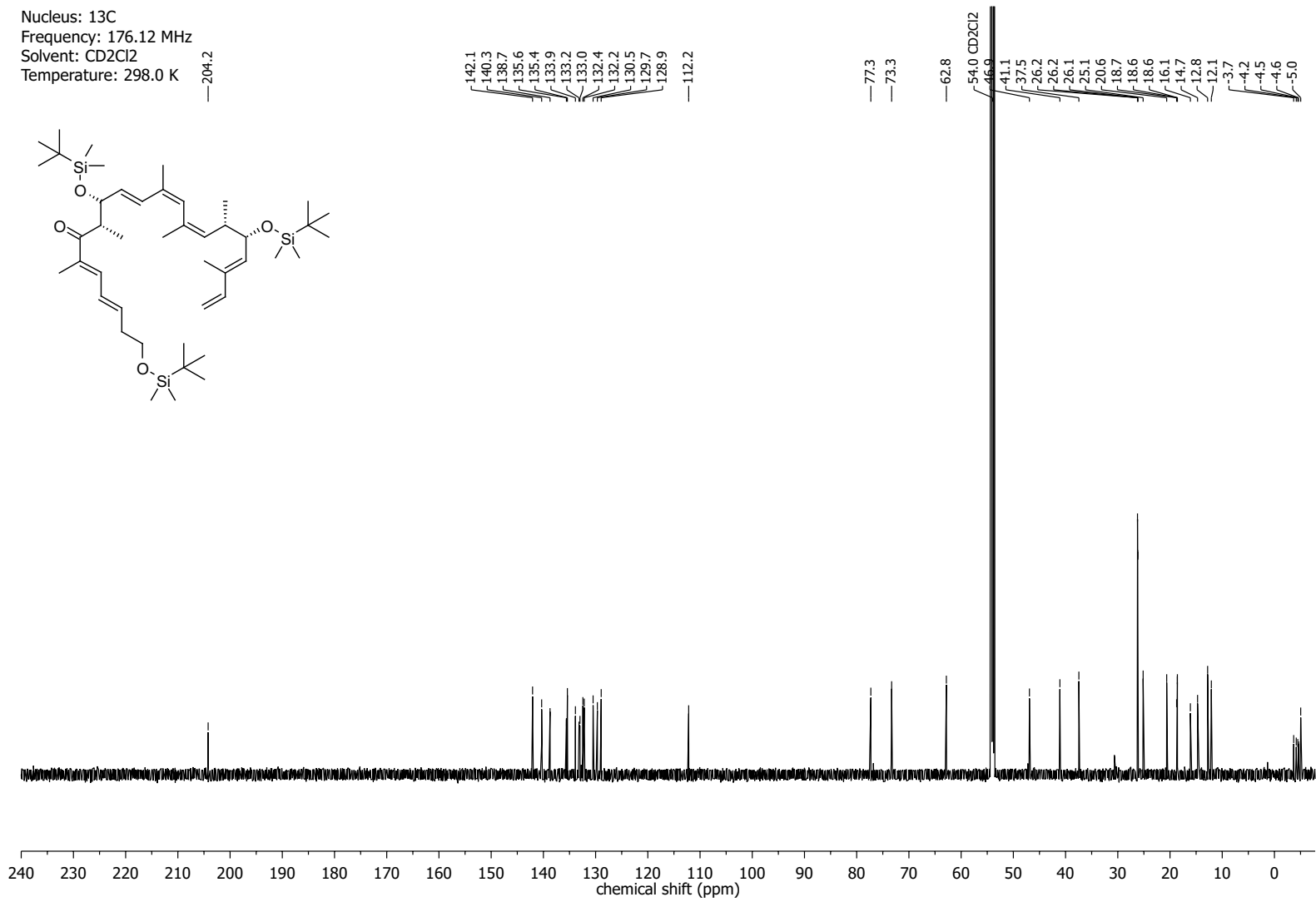
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.1 K



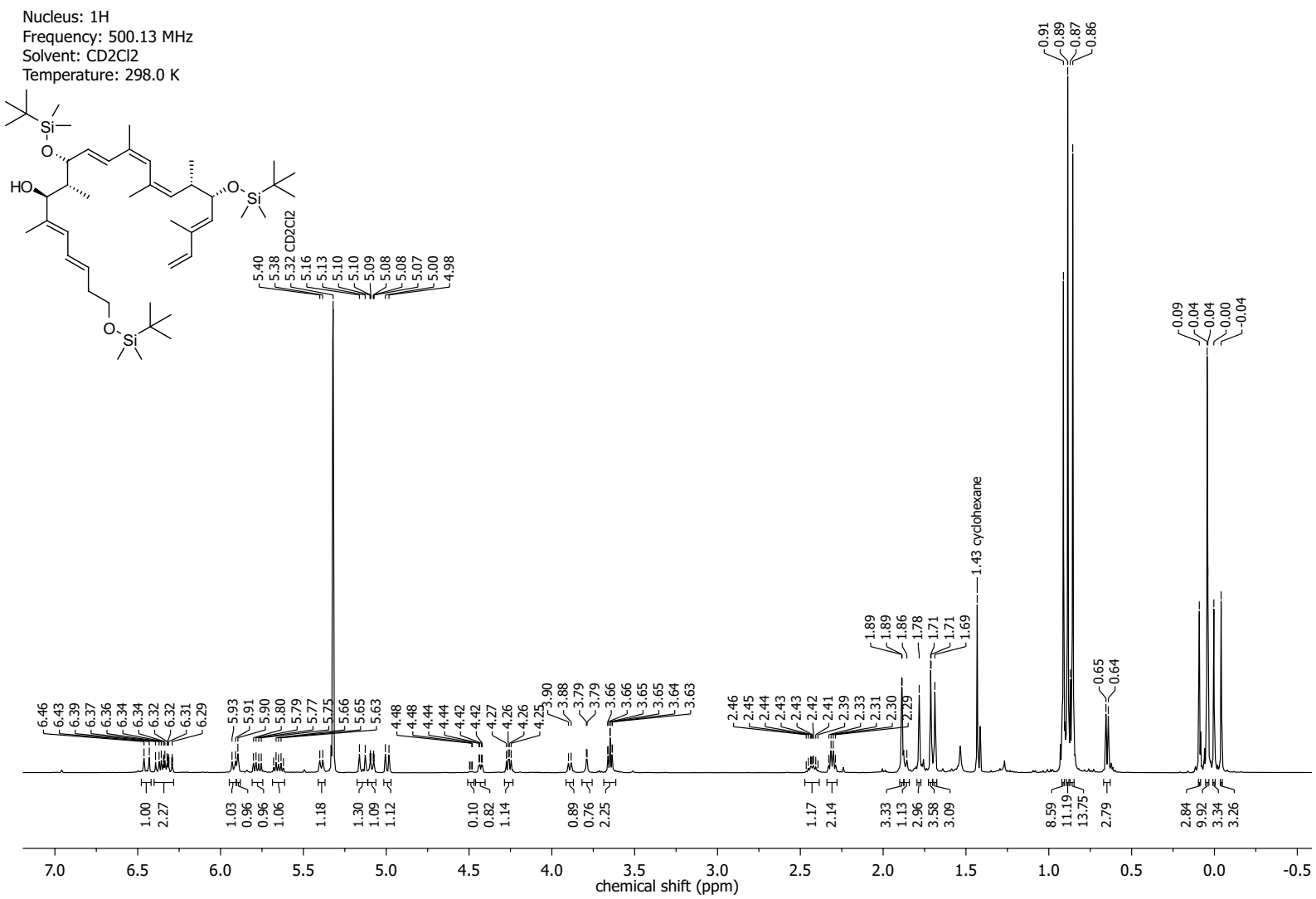
NMR-Spectra for Compound 181



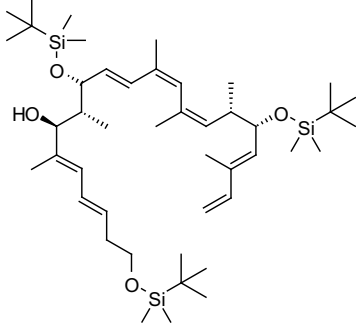
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



NMR-Spectra for Compound 297



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



142.1
137.5
135.2
133.9
133.2
132.9
132.4
131.2
130.7
130.2
128.5
127.6

112.2

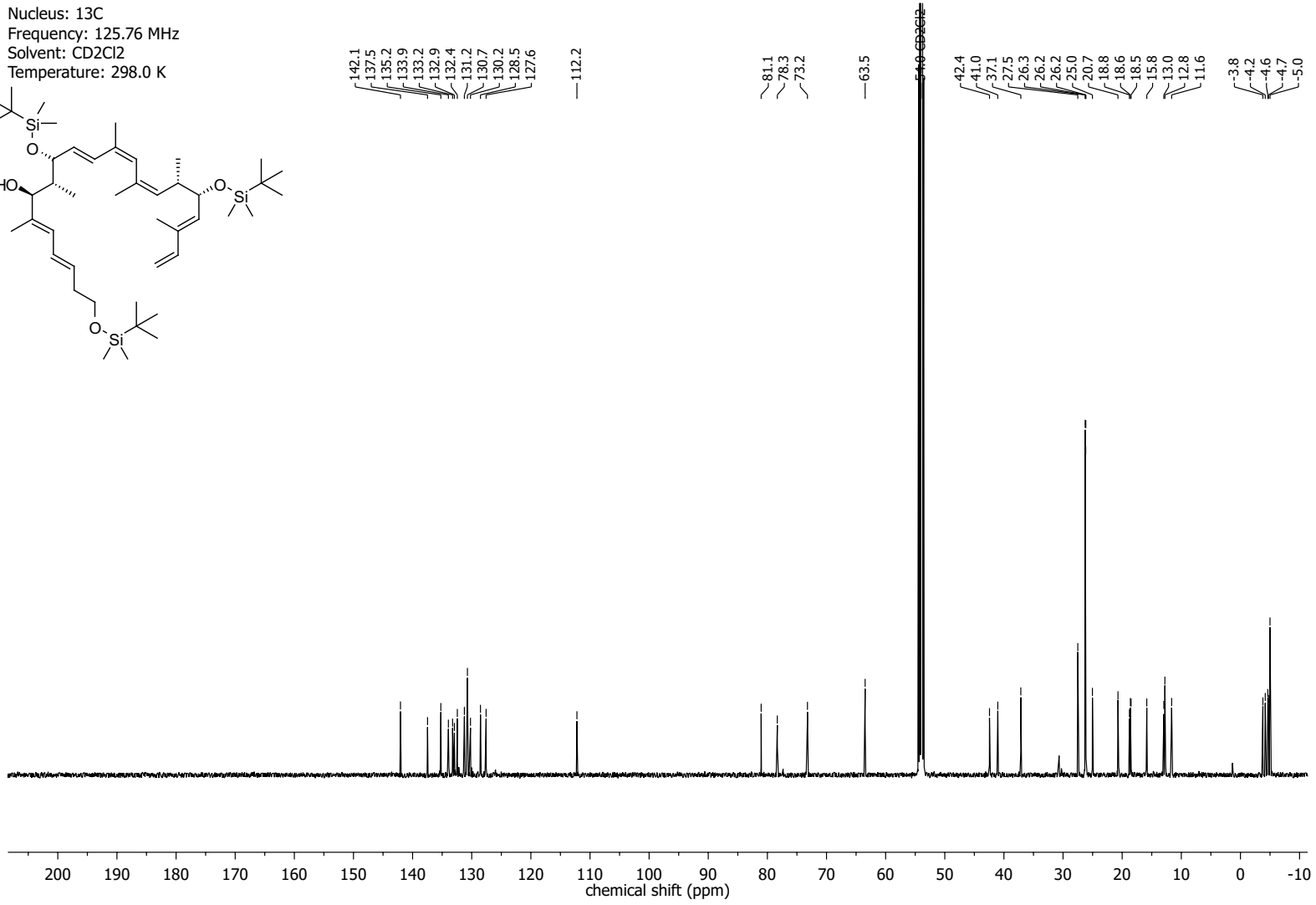
81.1
78.3
73.2

63.5

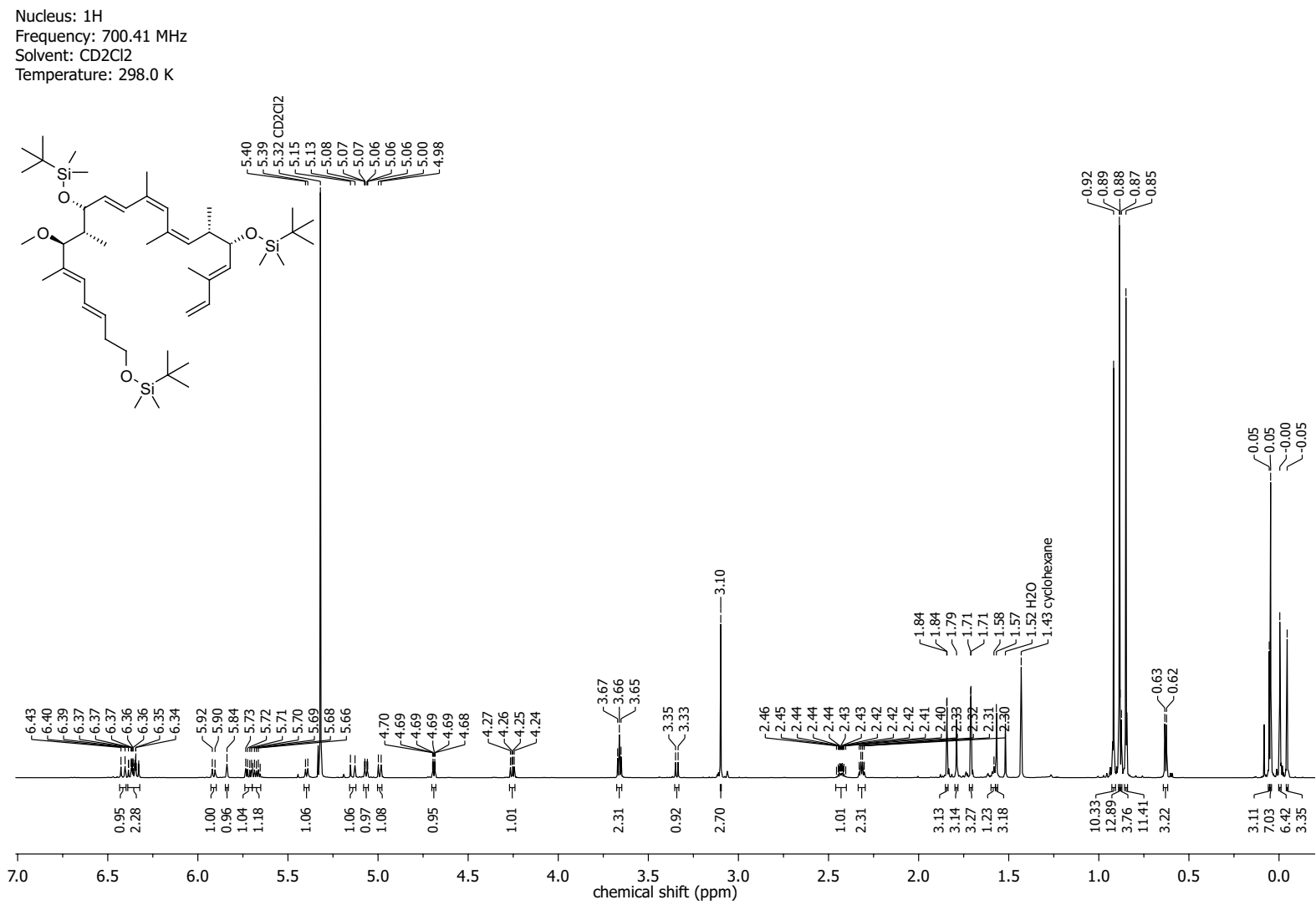
50.0

42.4
41.0
37.1
27.5
26.3
26.2
25.0
20.7
18.8
18.6
18.5
15.8
13.0
12.8
11.6

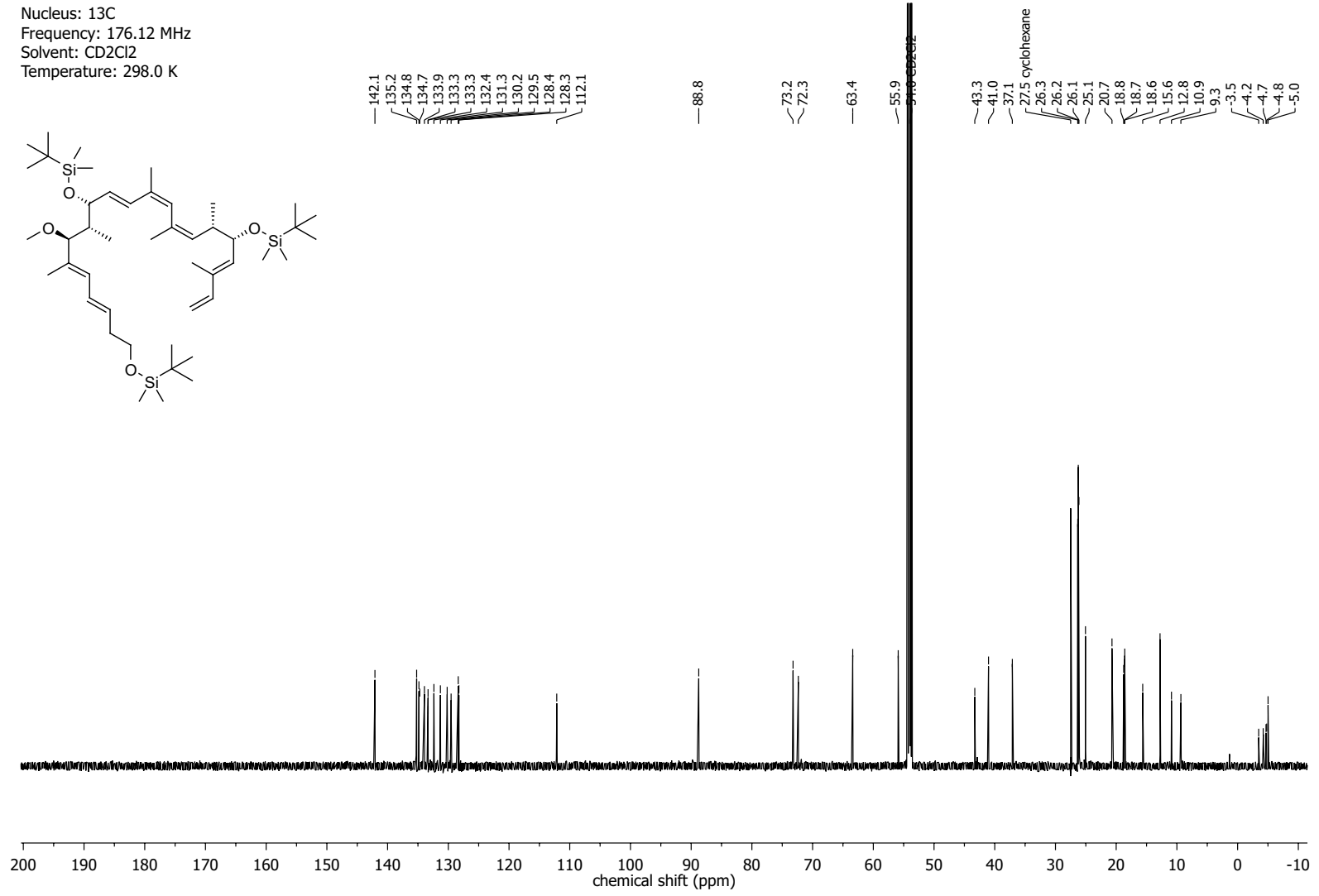
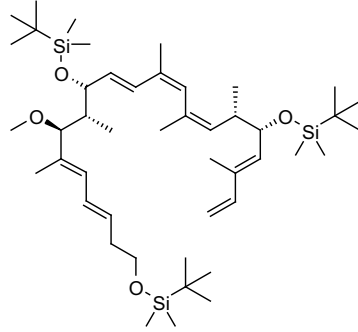
-3.8
-4.2
-4.6
-4.7
-5.0



NMR-Spectra for Compound 249

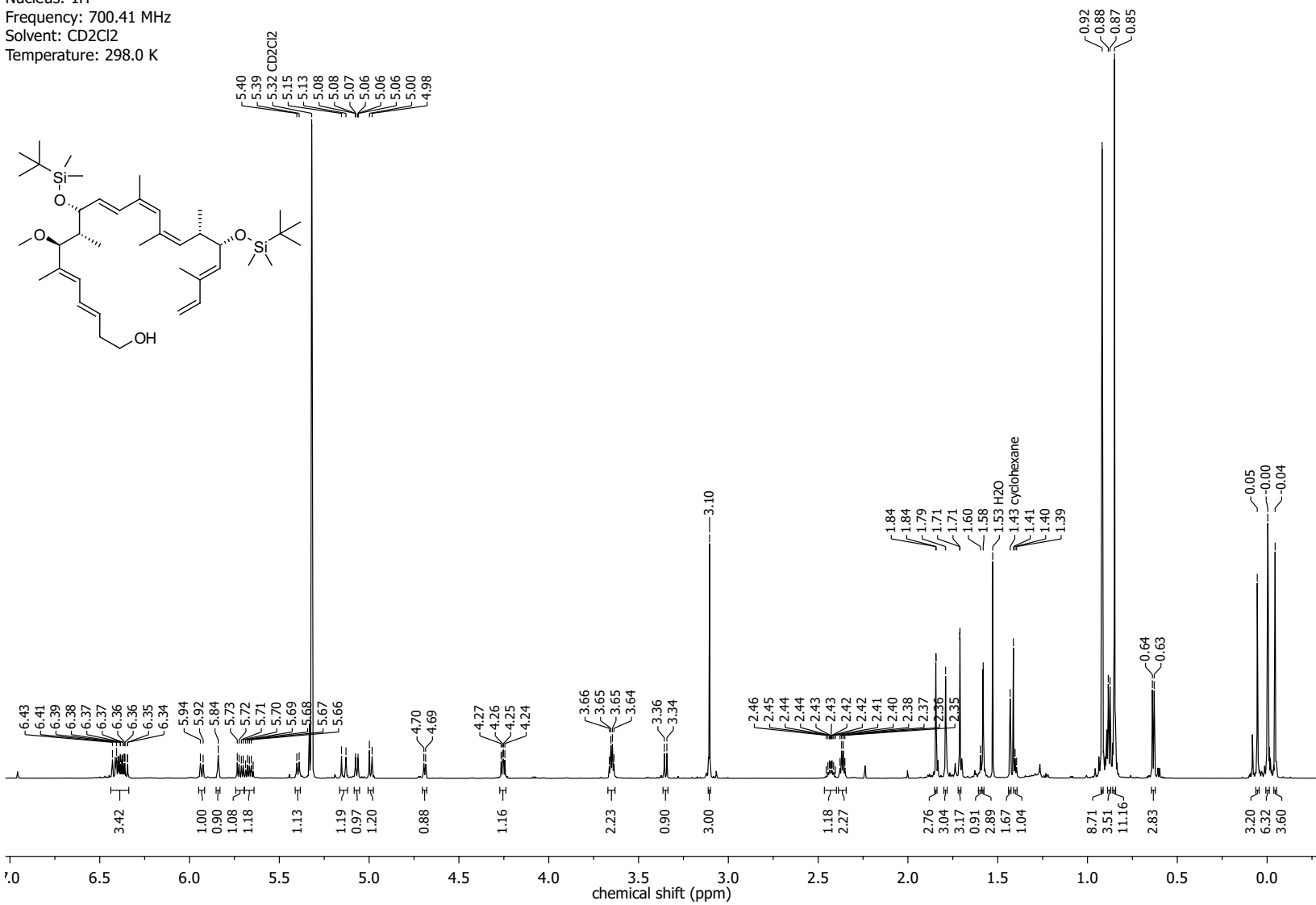


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

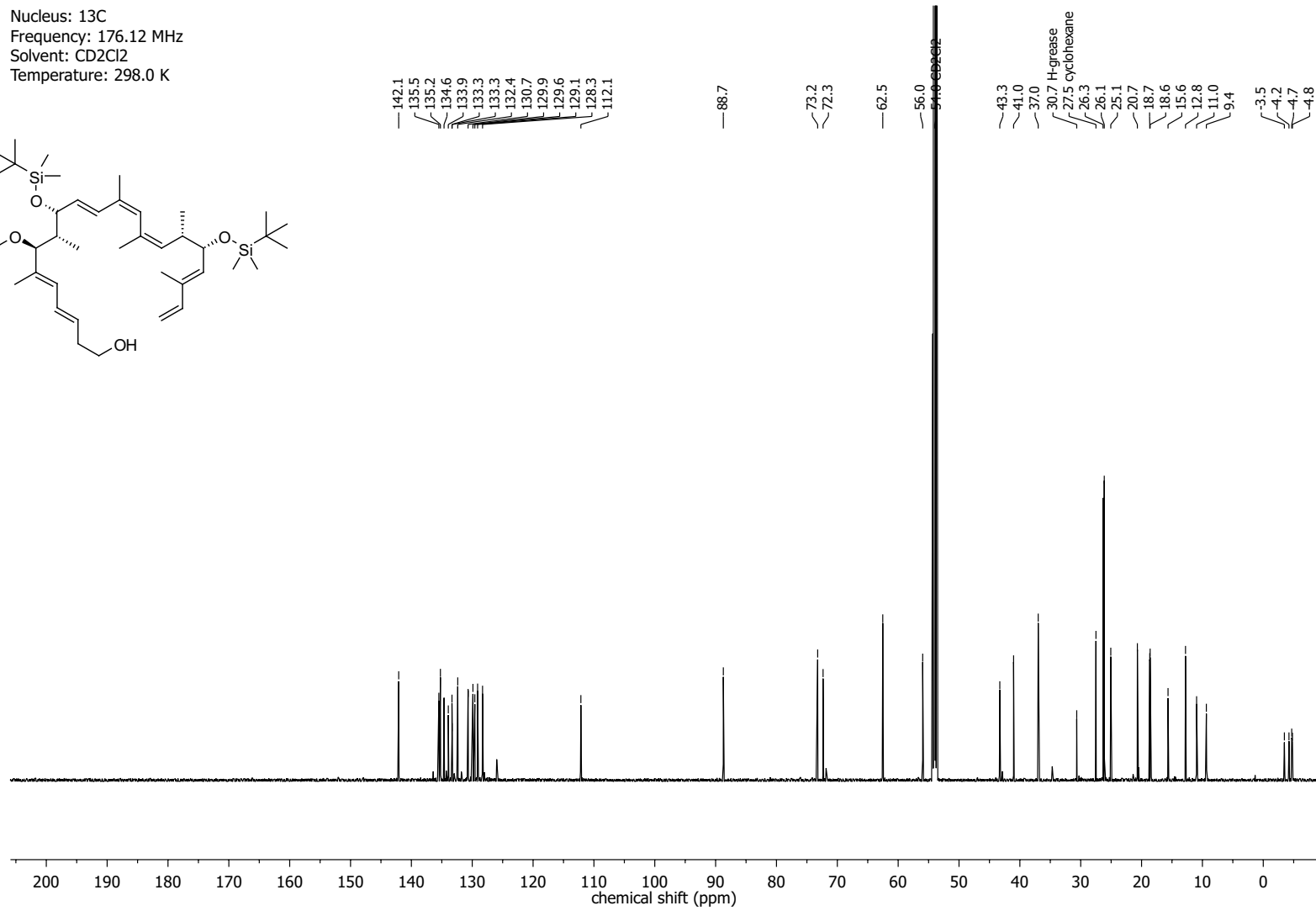
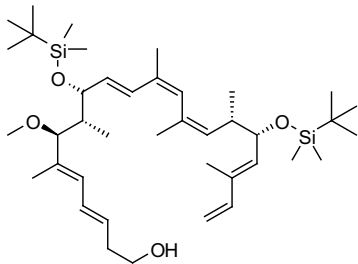


NMR-Spectra for Compound 199

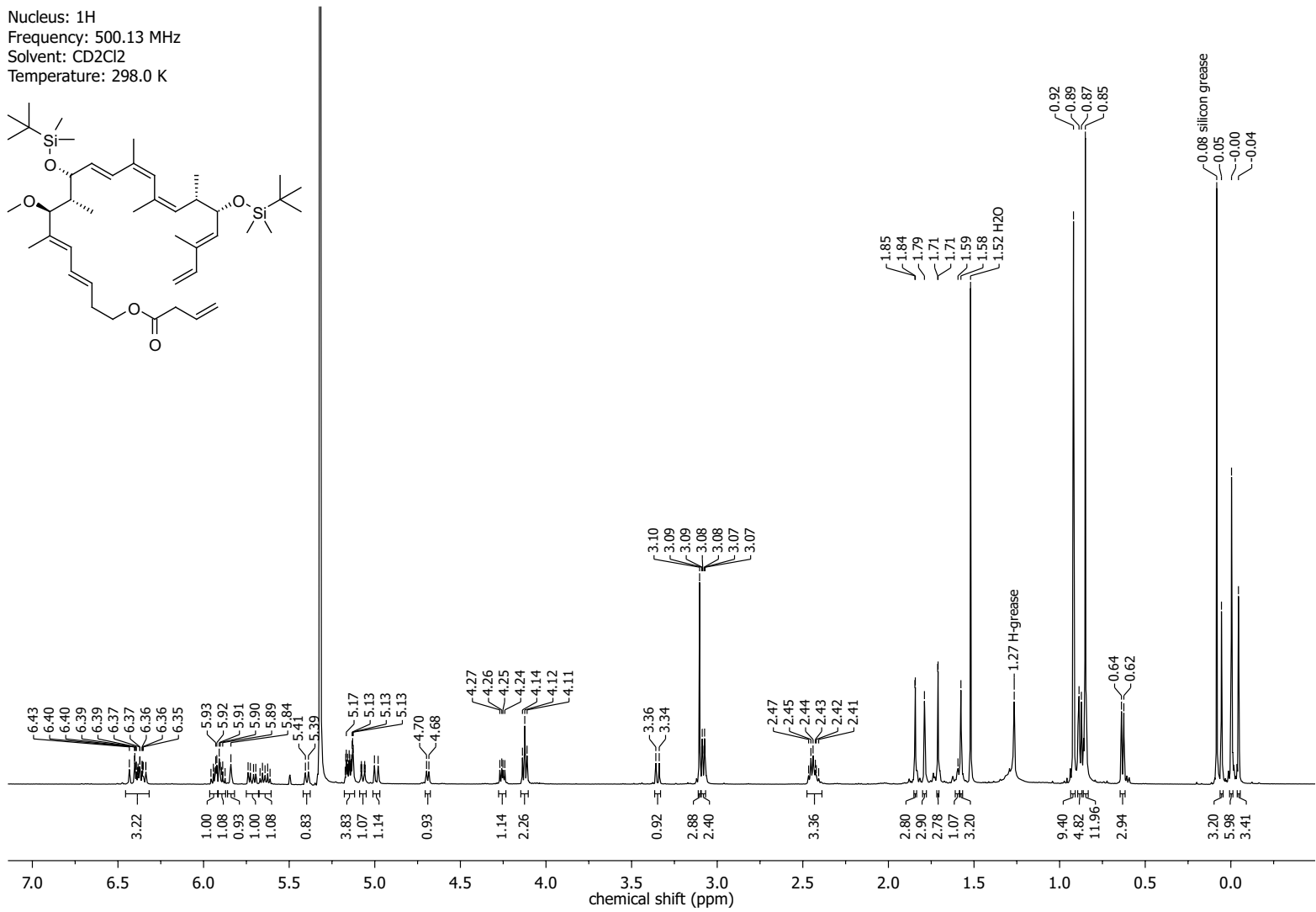
Nucleus: 1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K



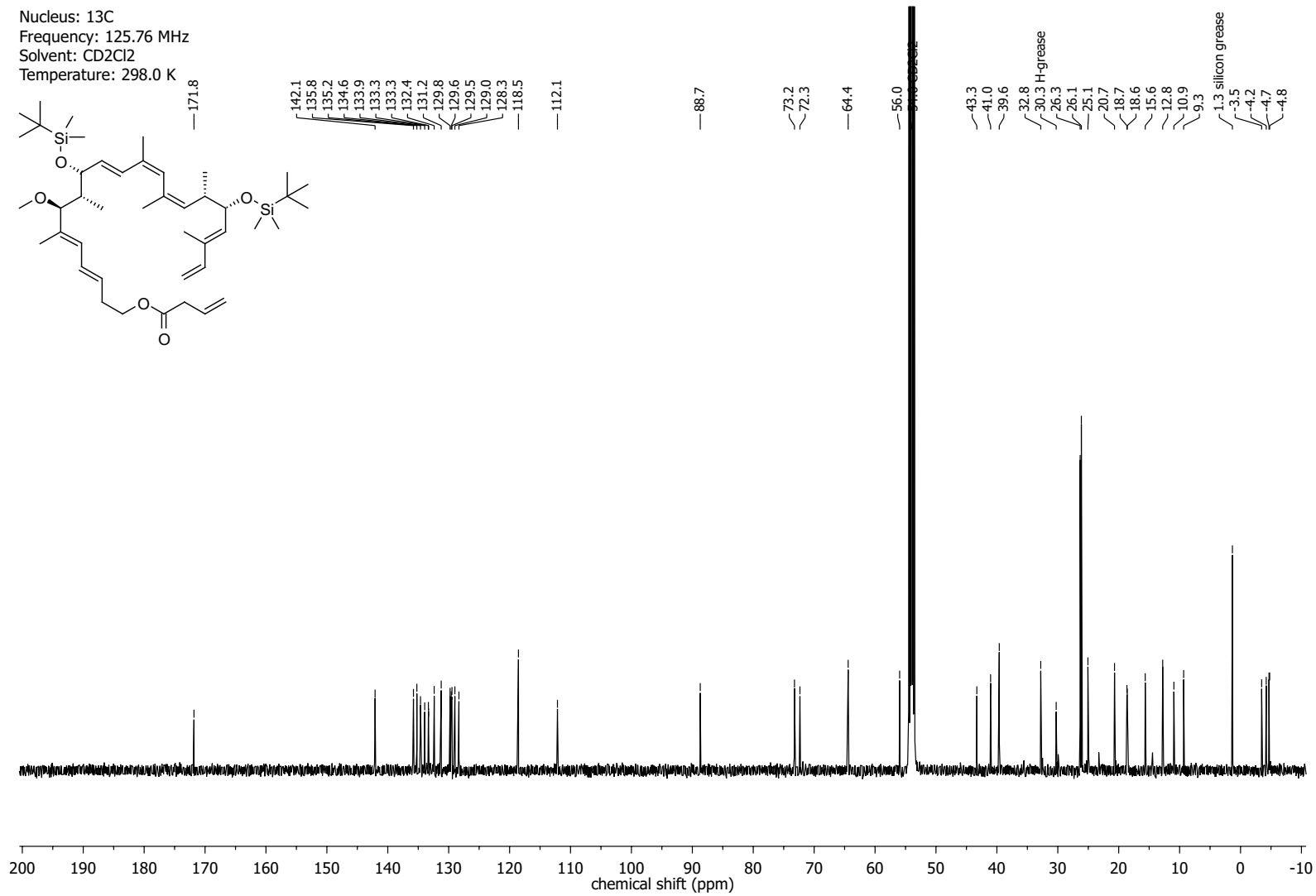
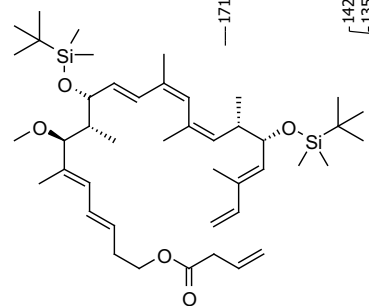
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



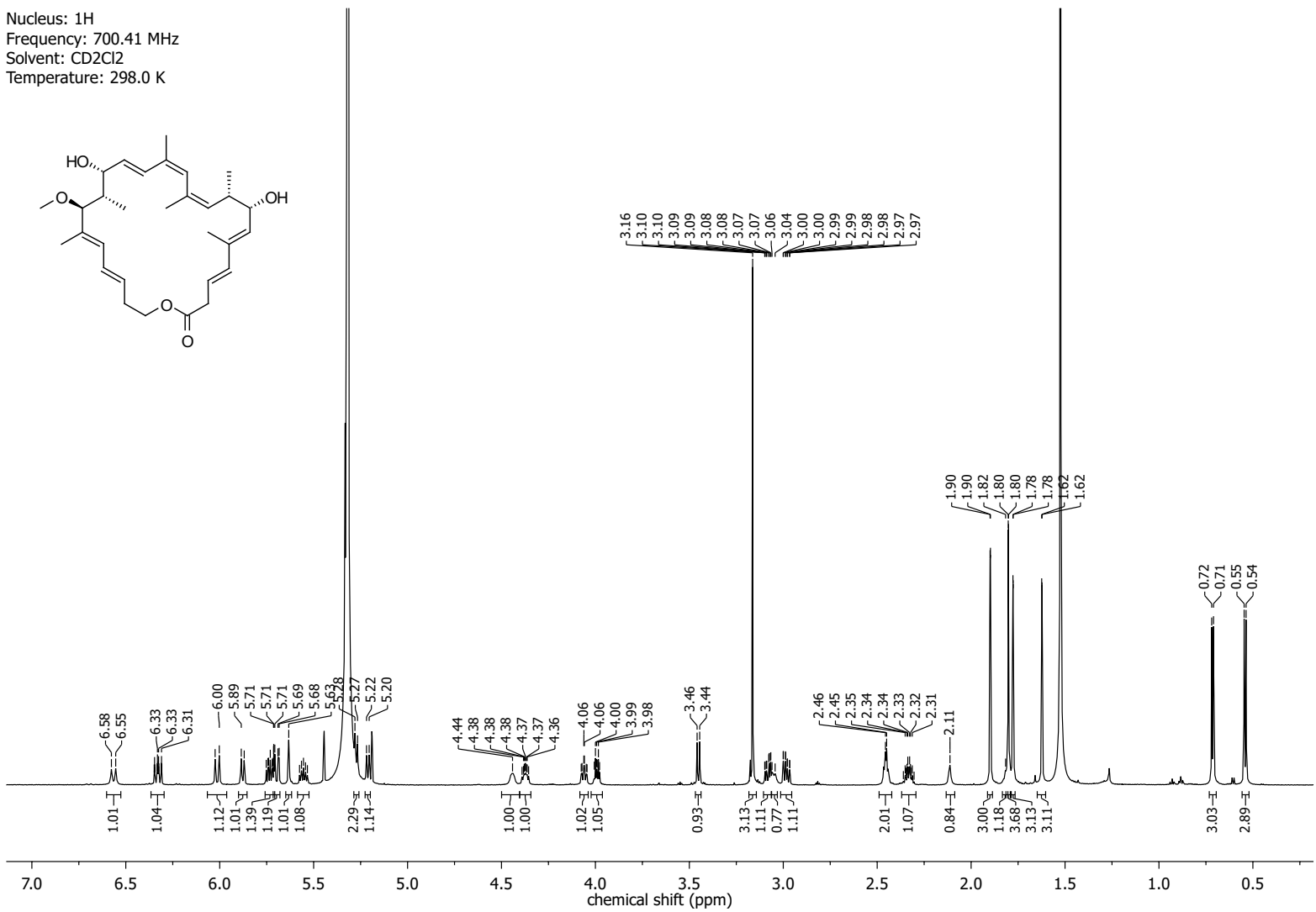
NMR-Spectra for Compound 198



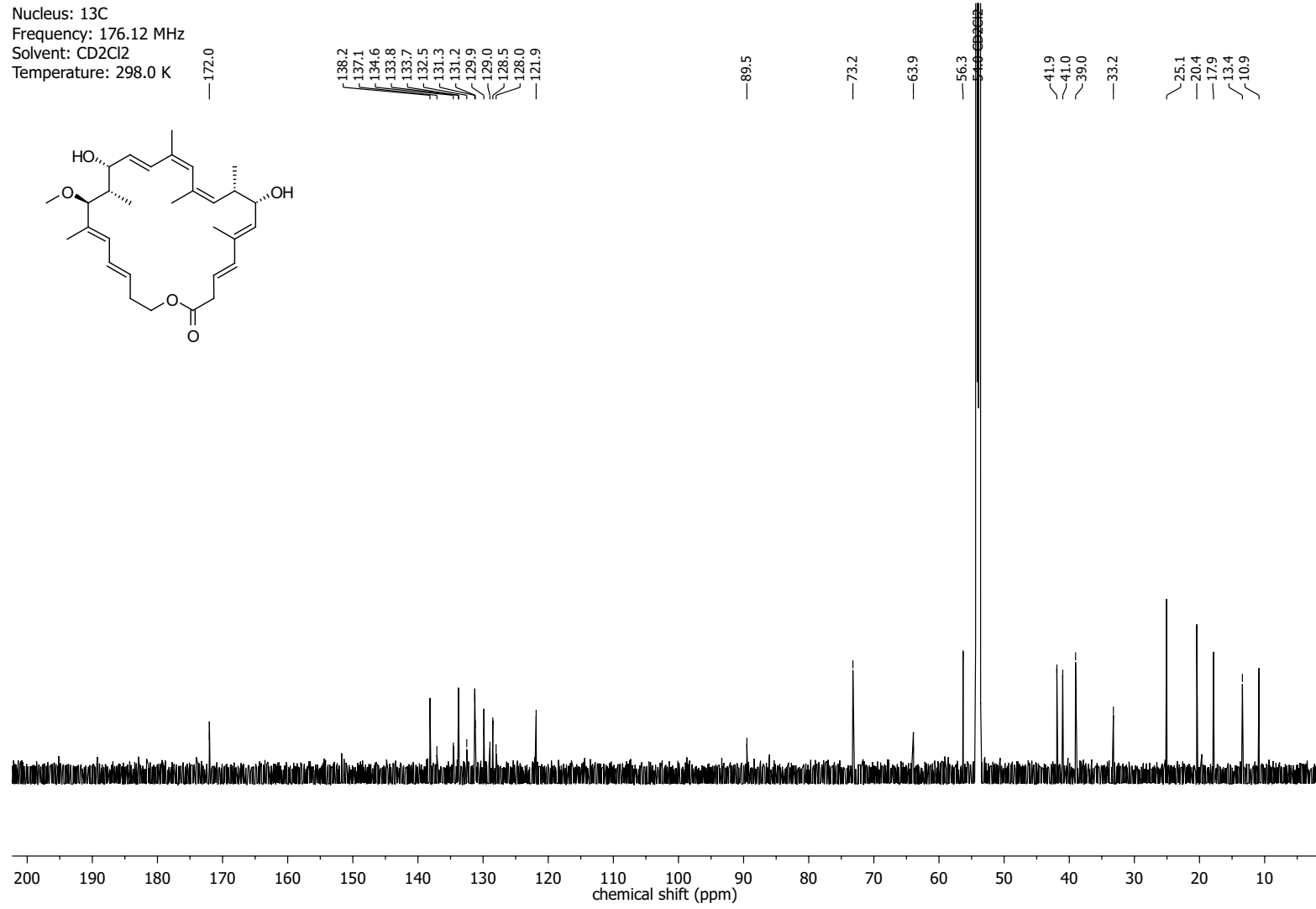
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

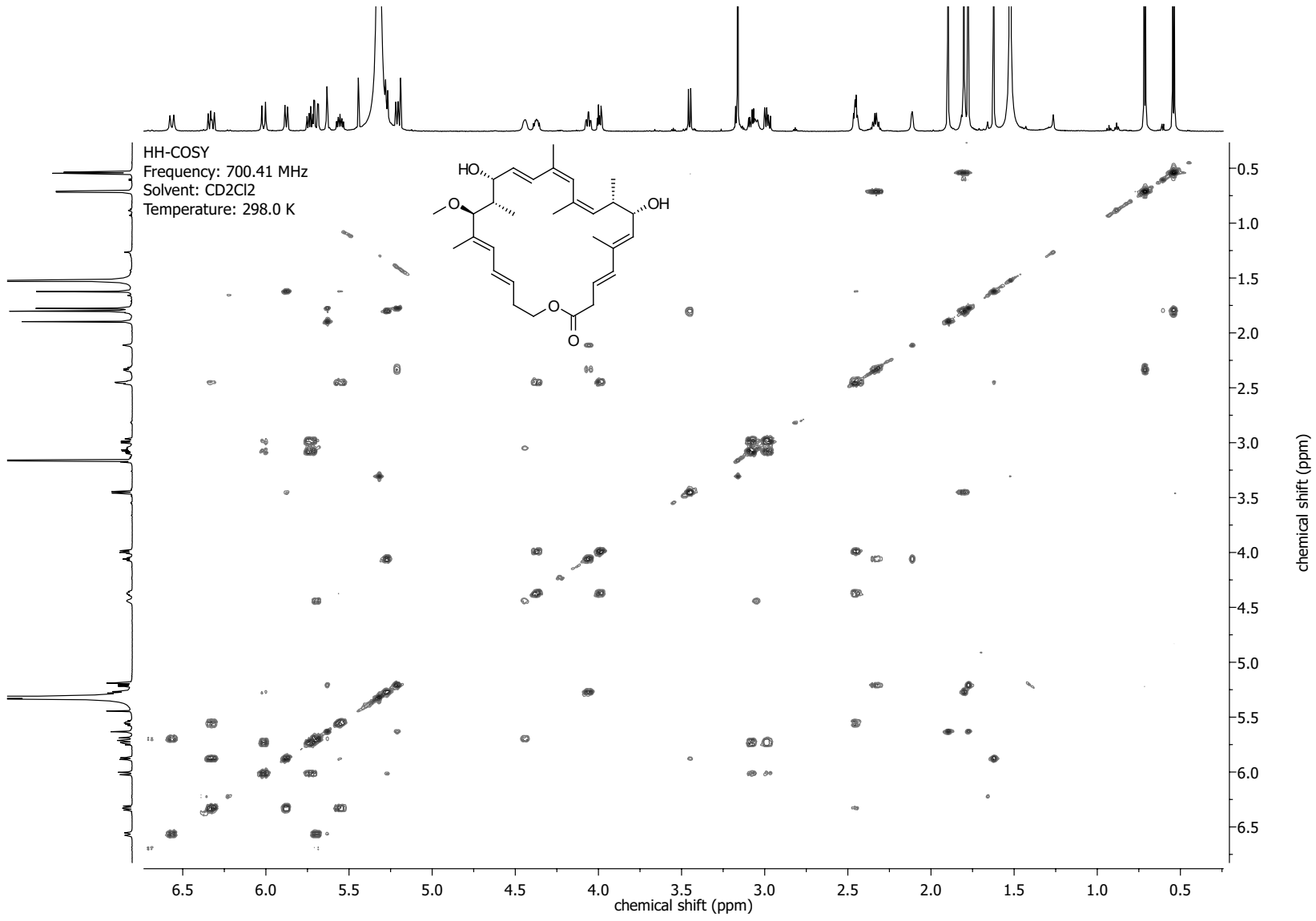


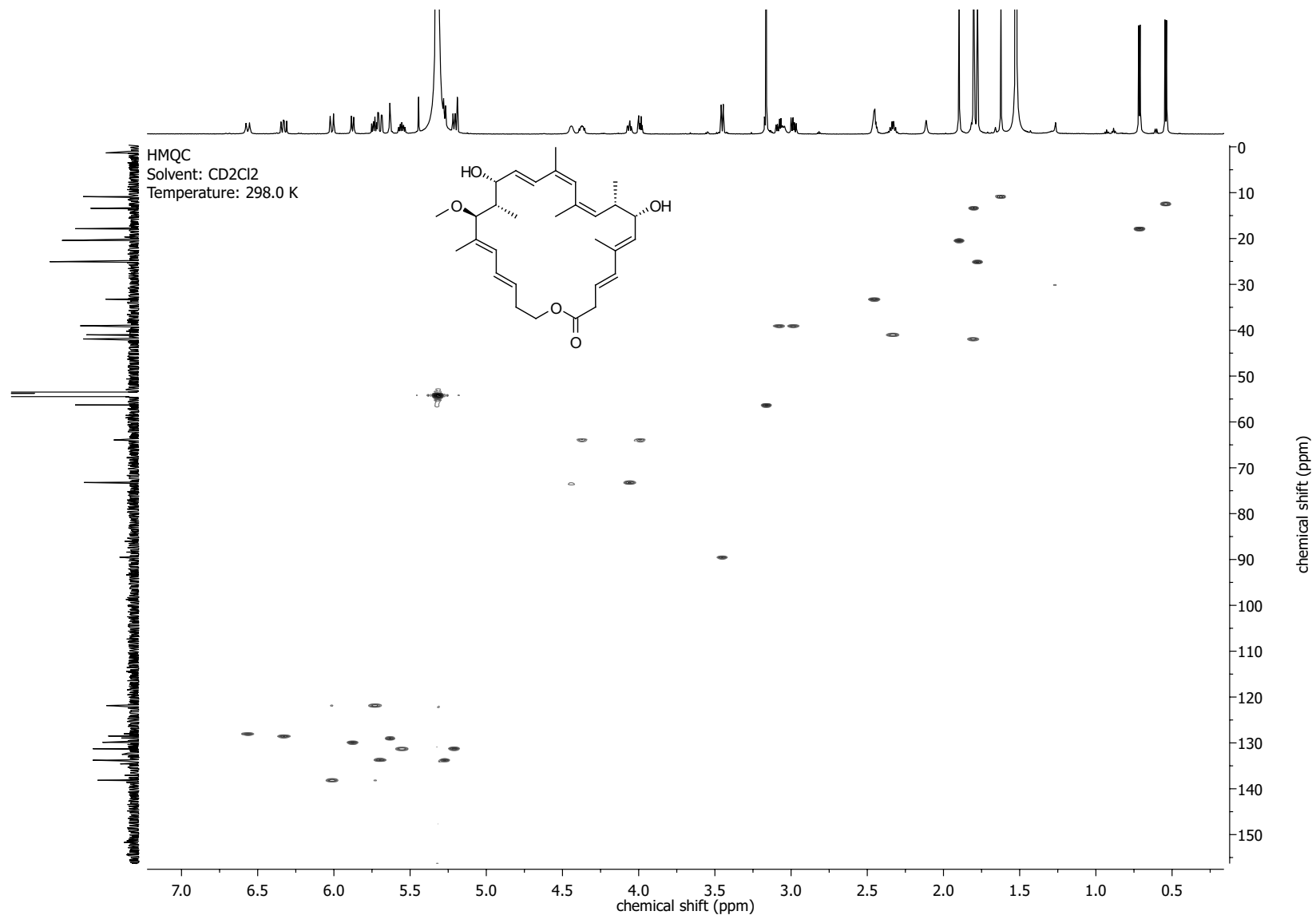
NMR-Spectra for Compound 207

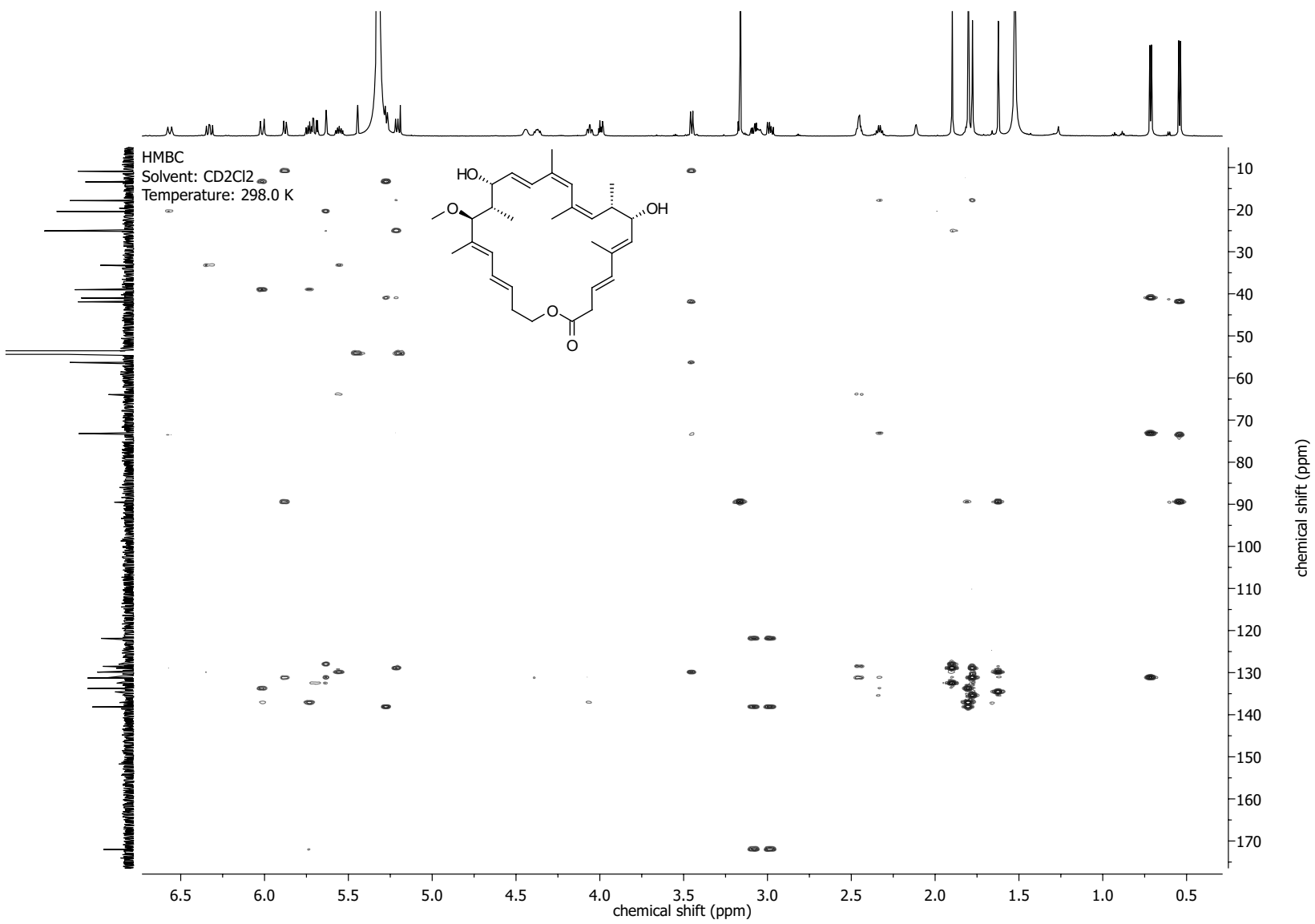


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

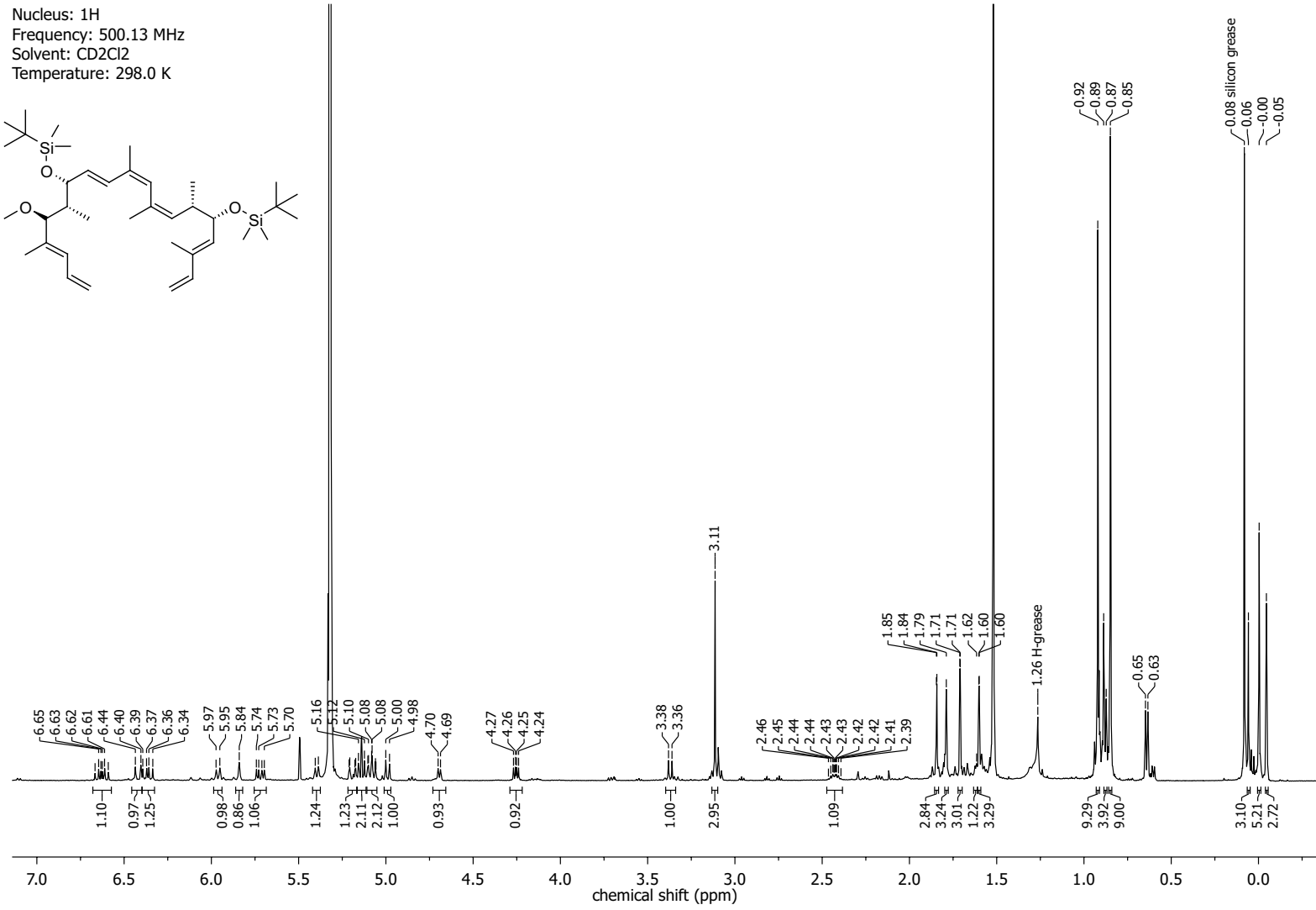
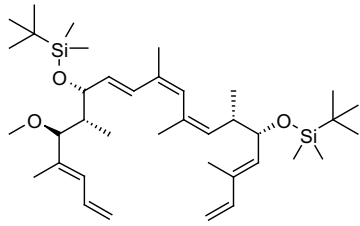






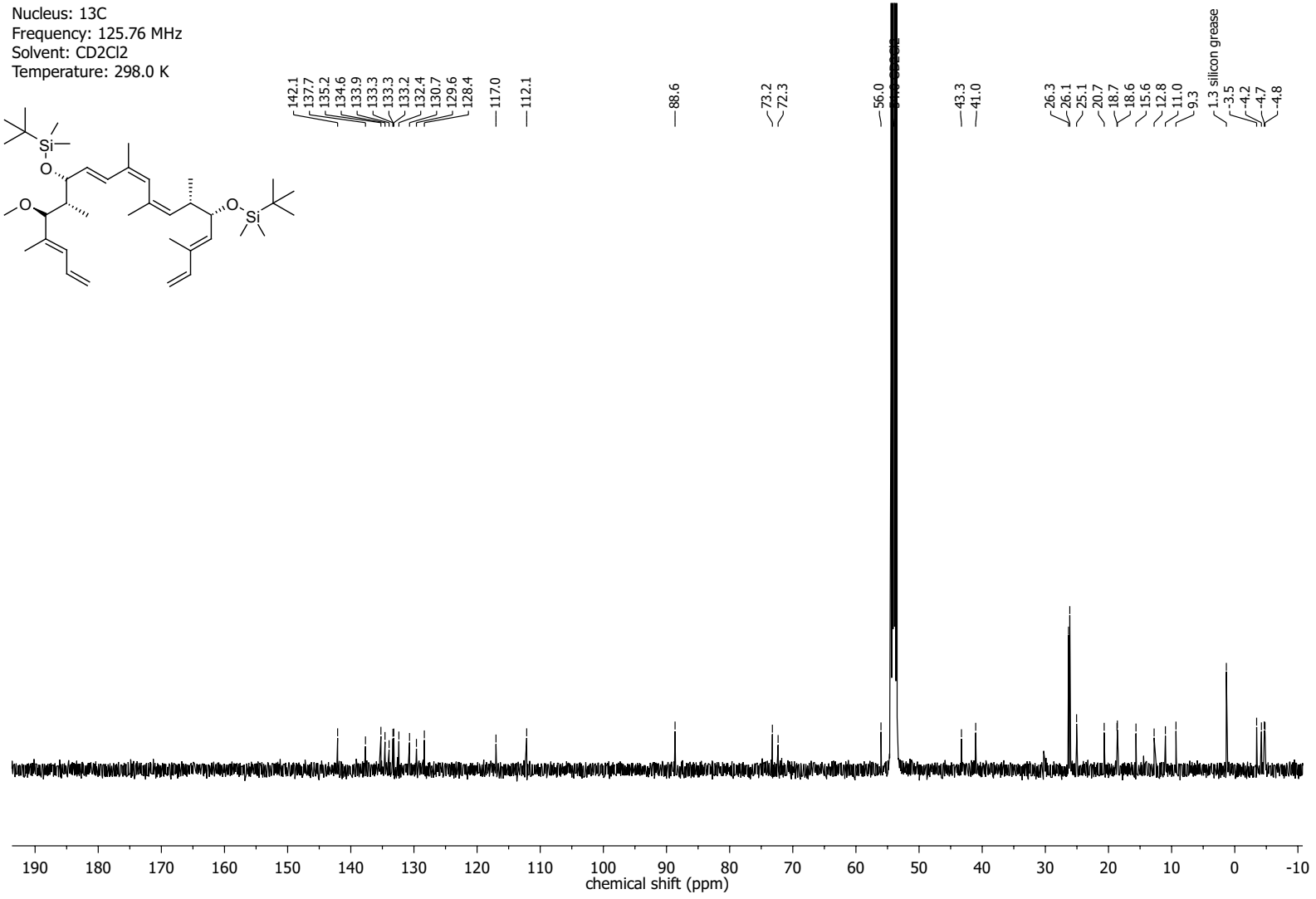
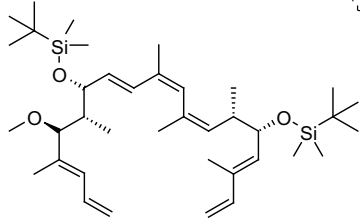


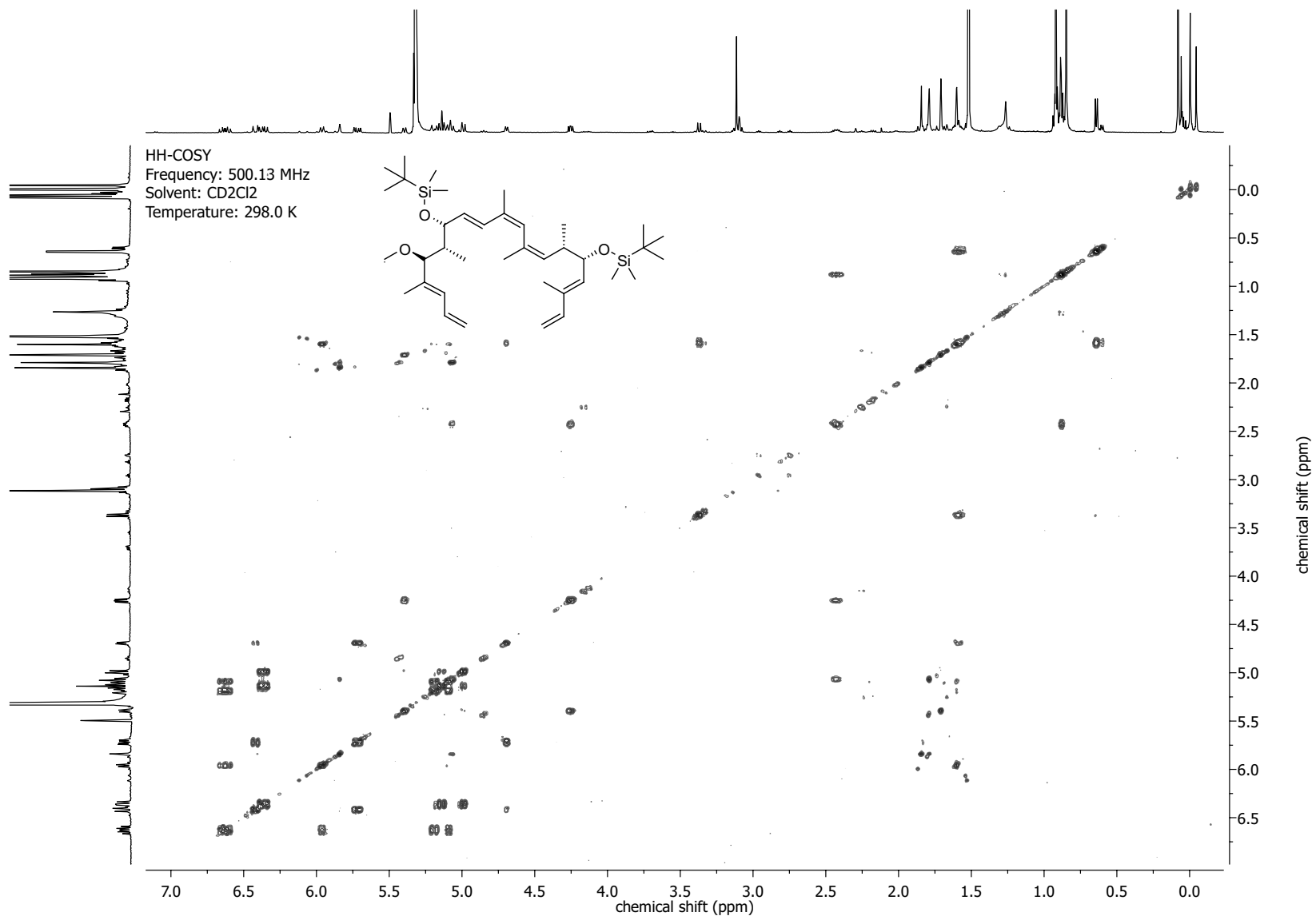
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

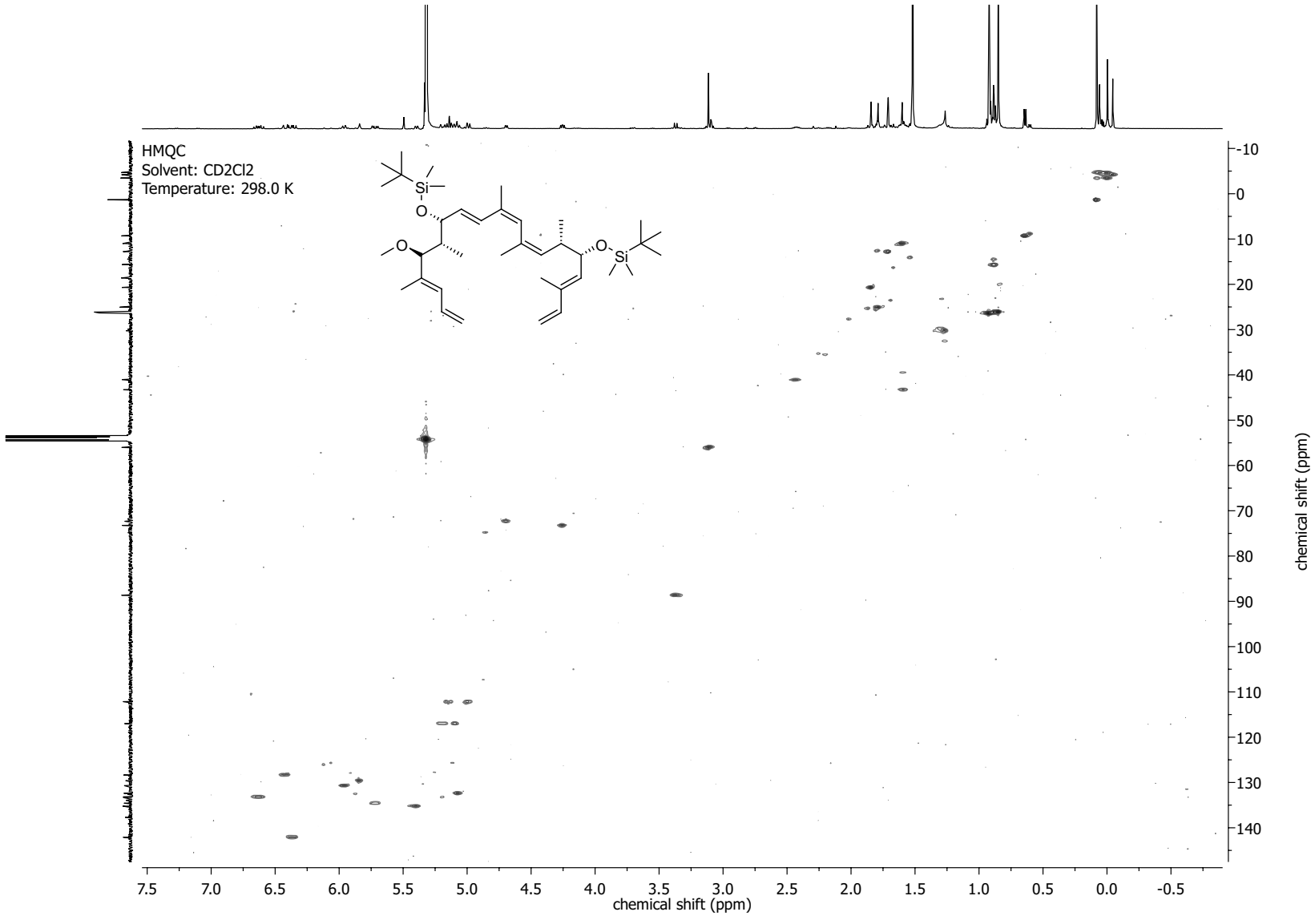


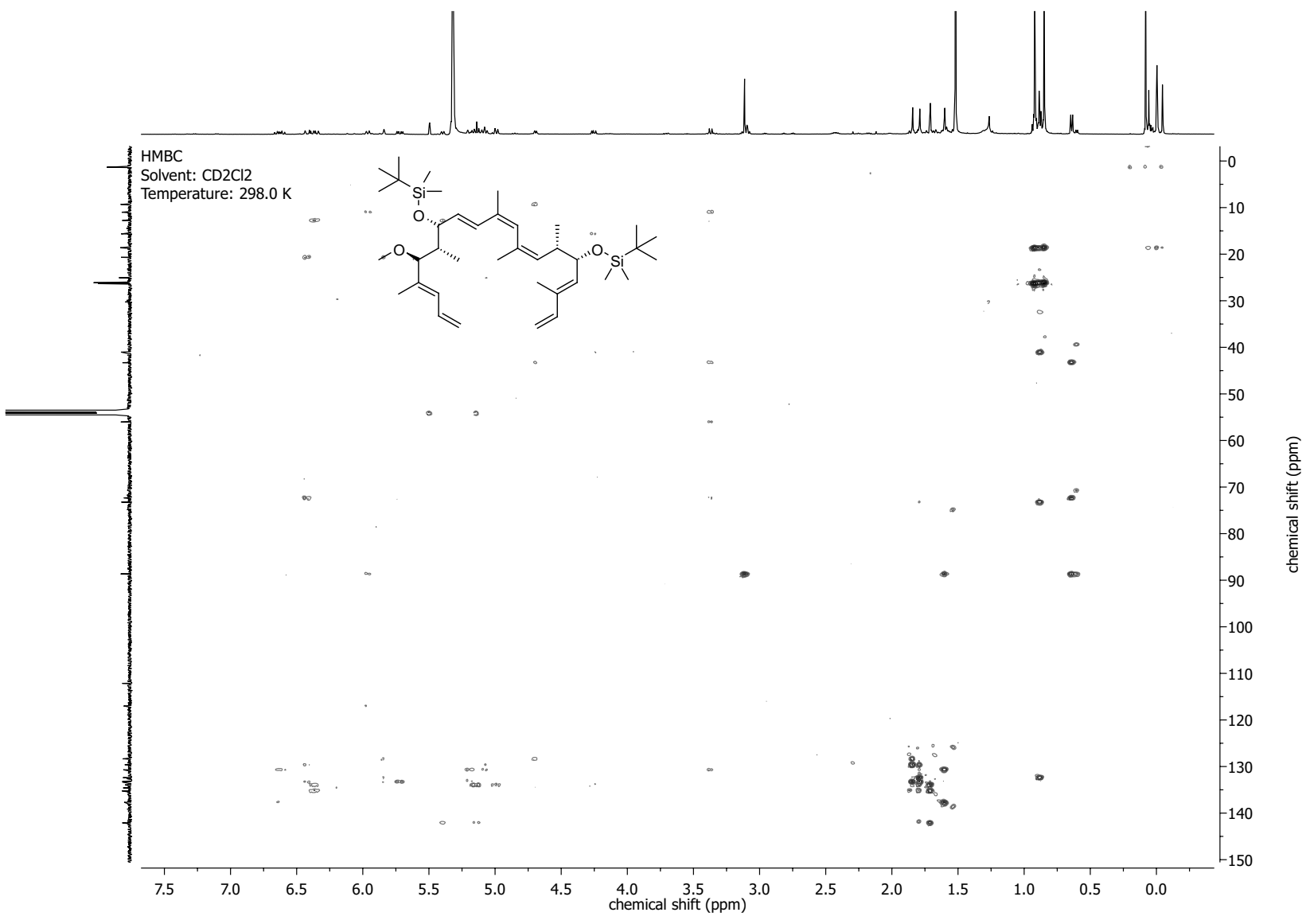
NMR-Spectra for Compound 201

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

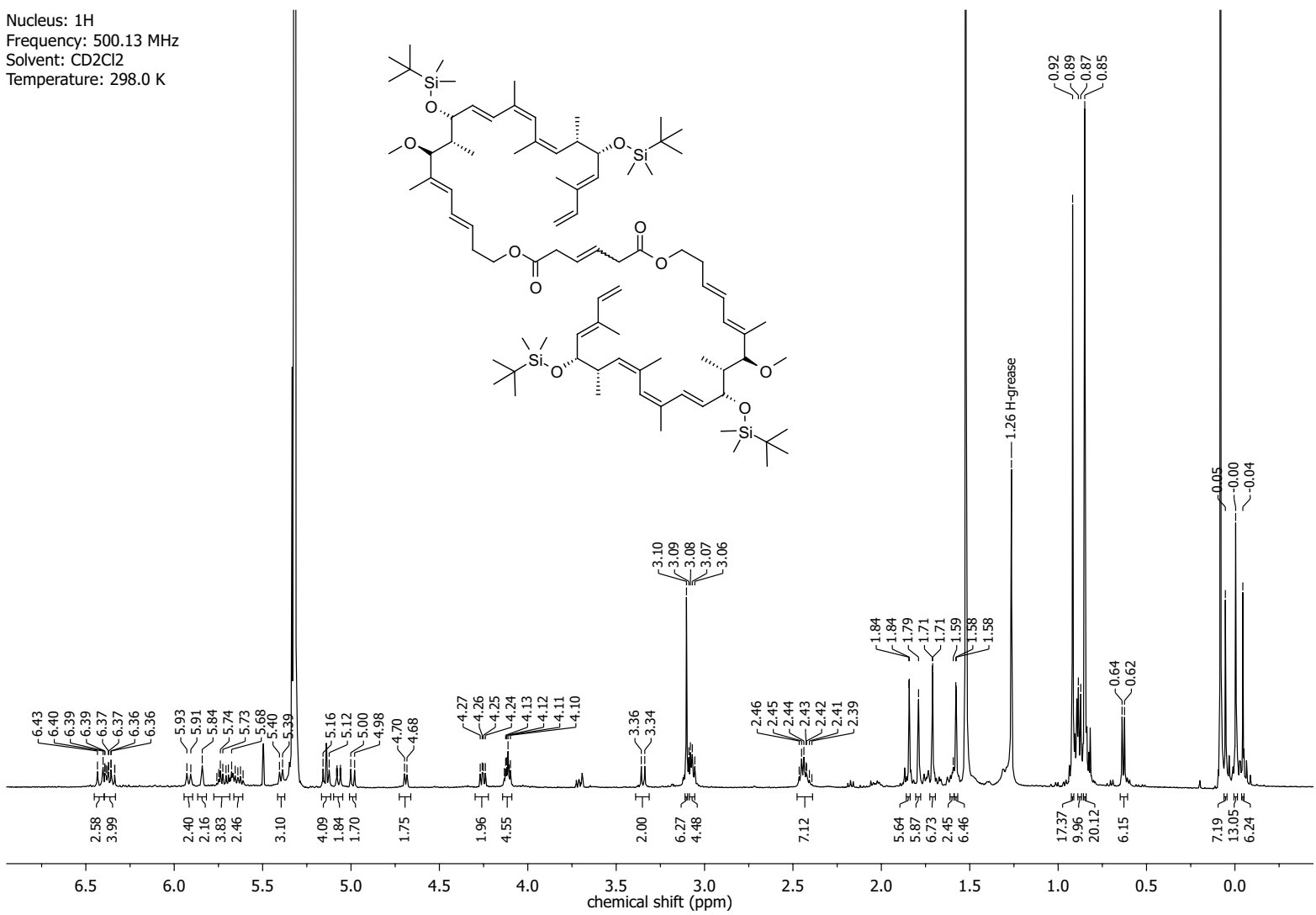




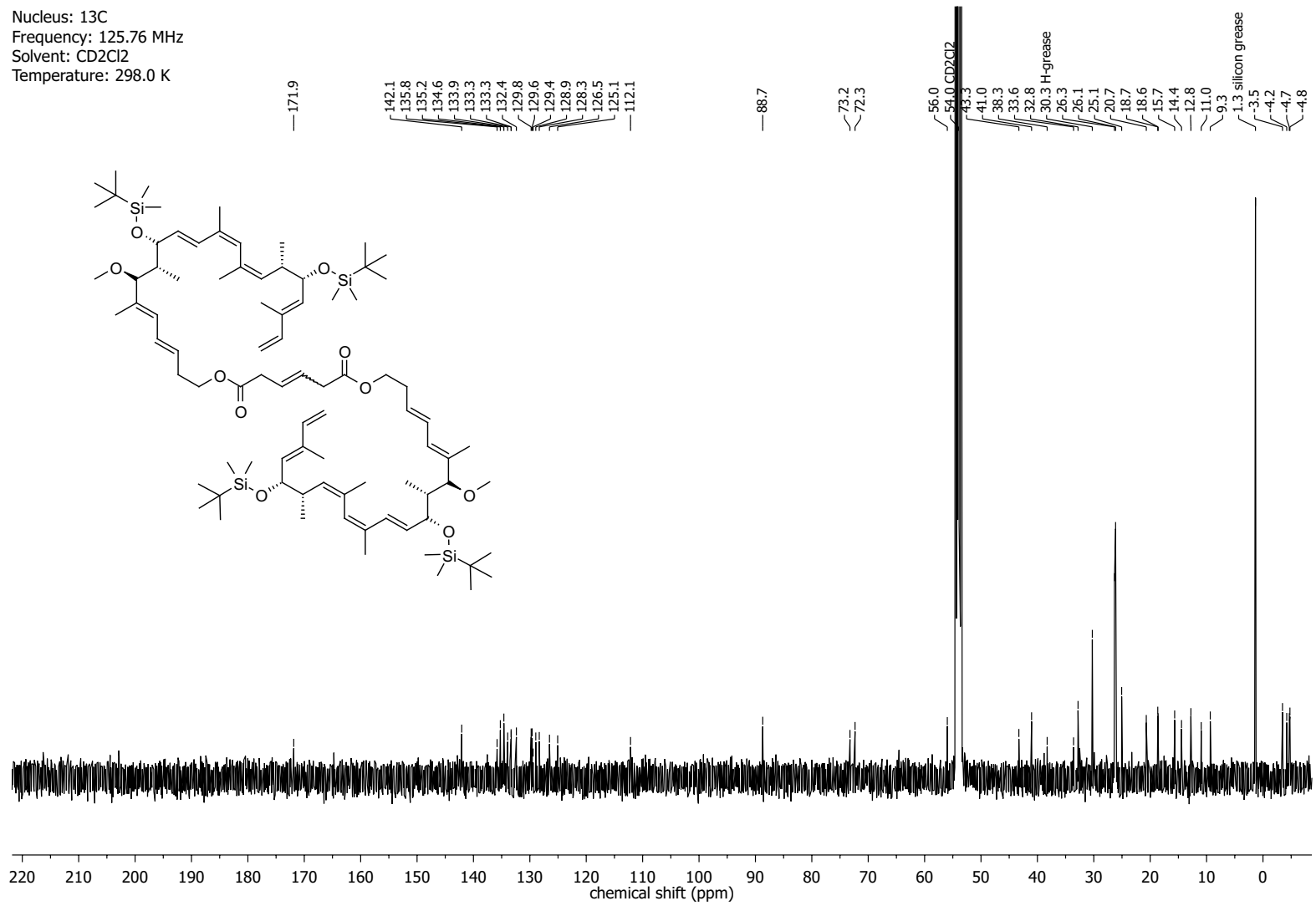


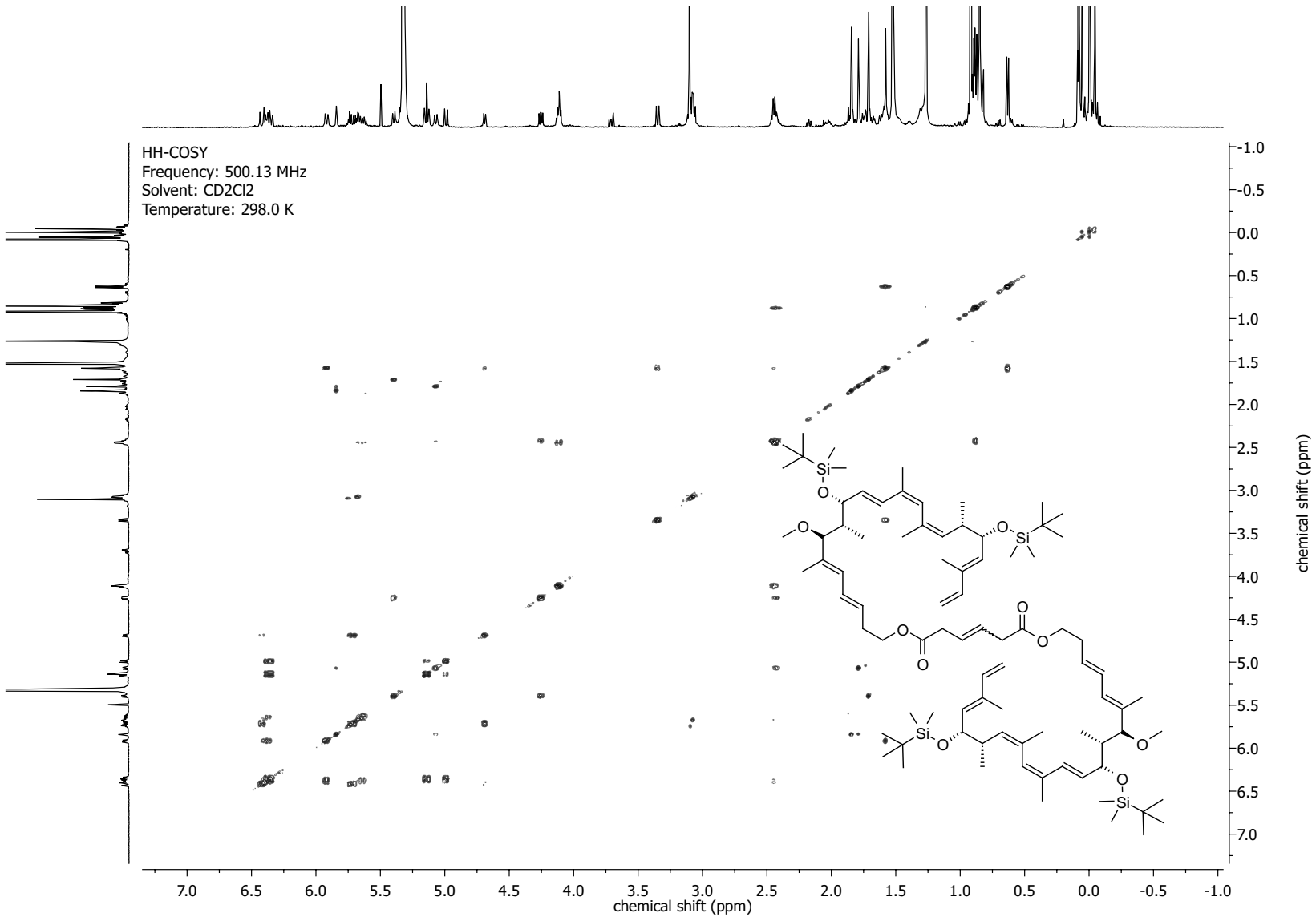


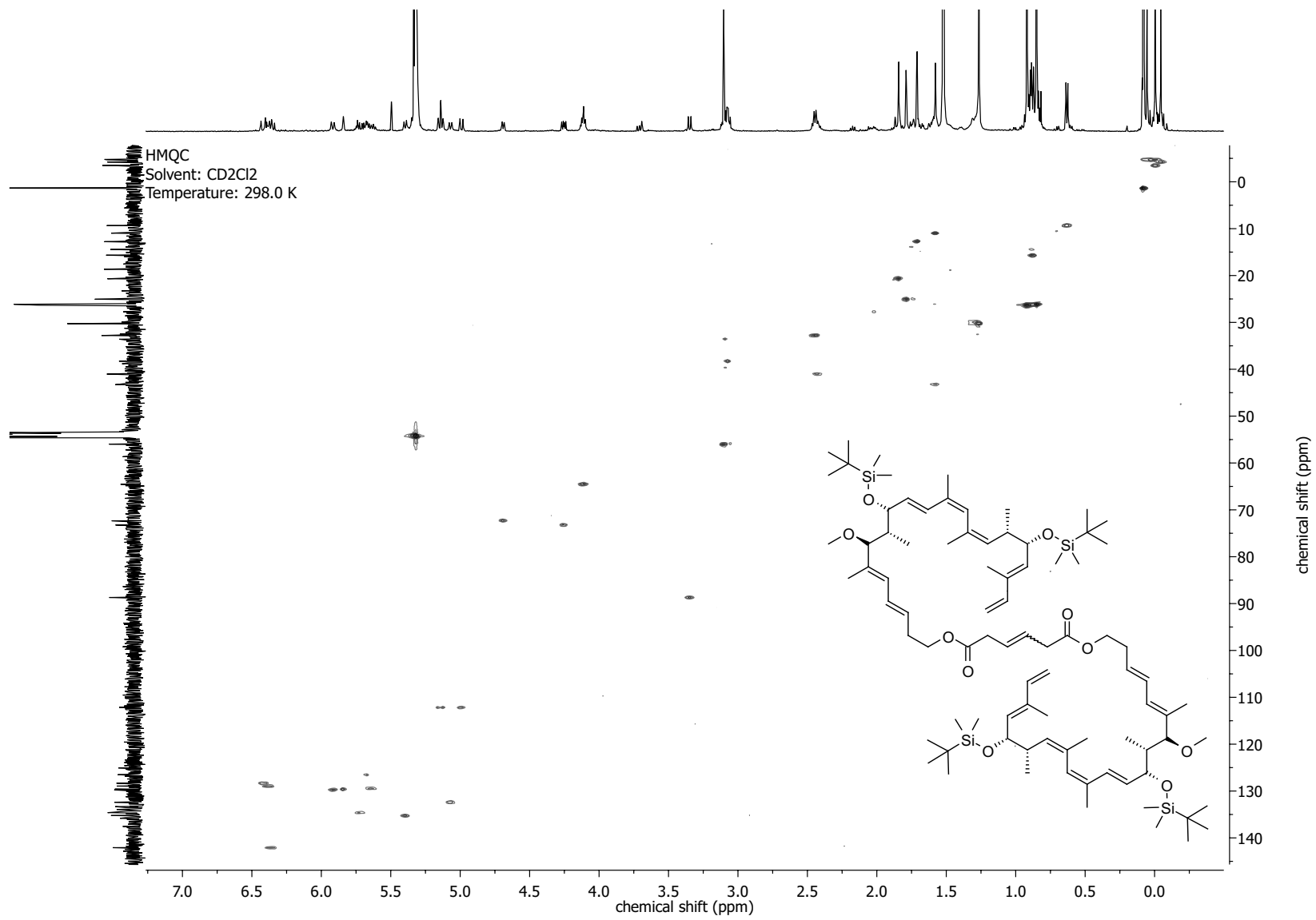
NMR-Spectra for Compound 202

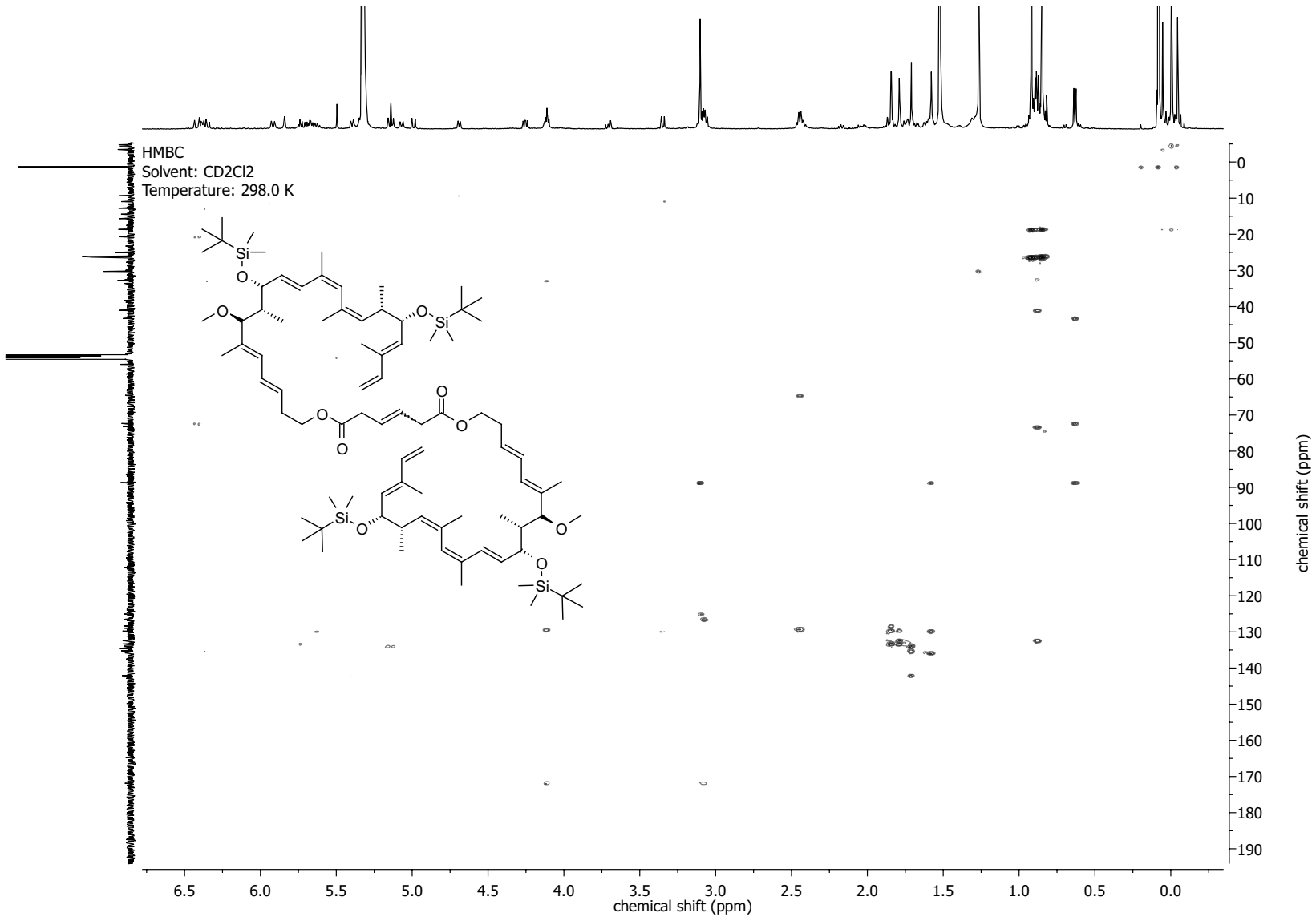


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

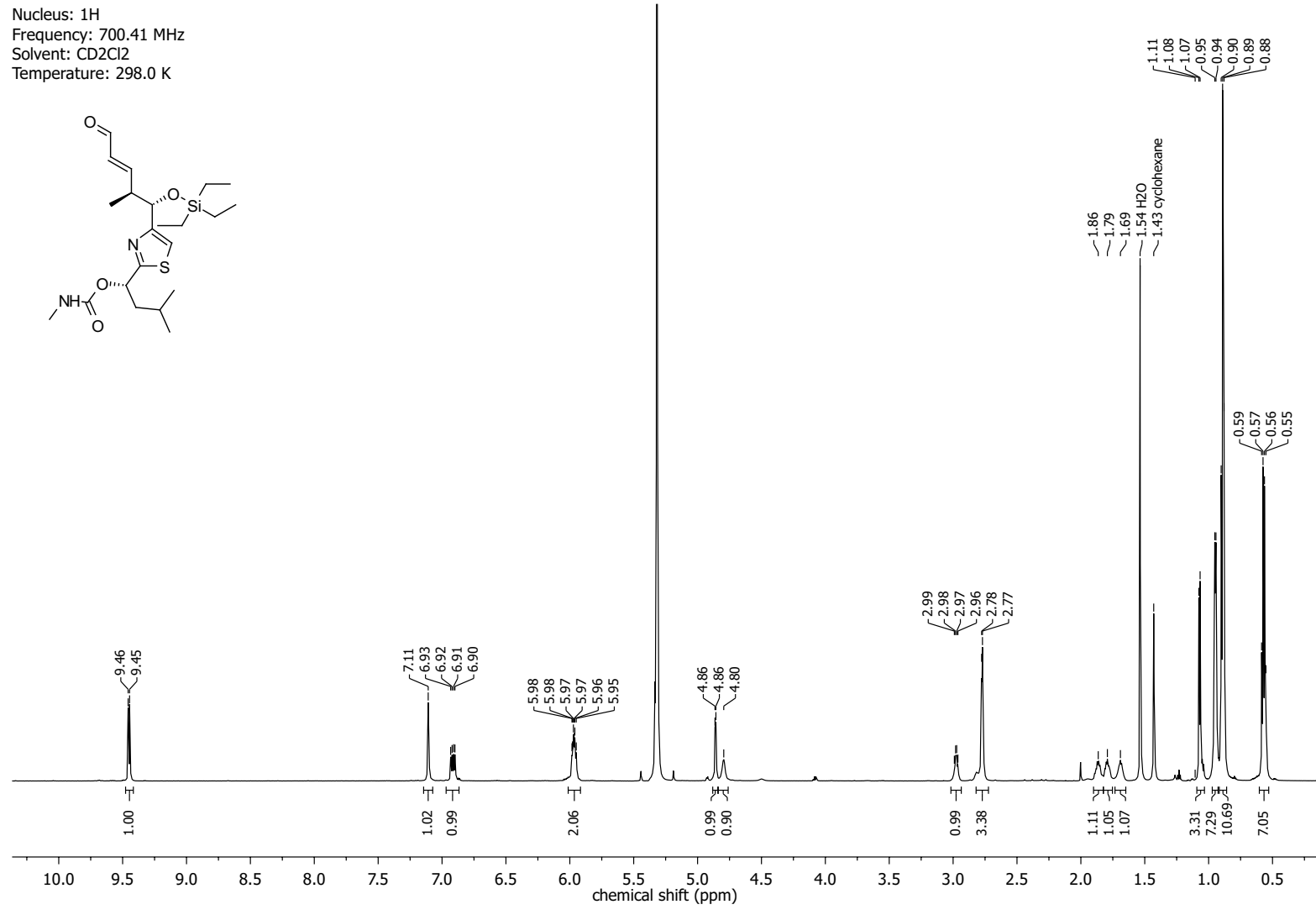
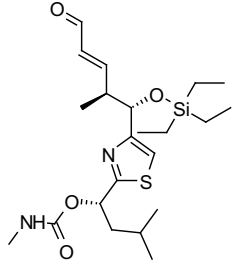






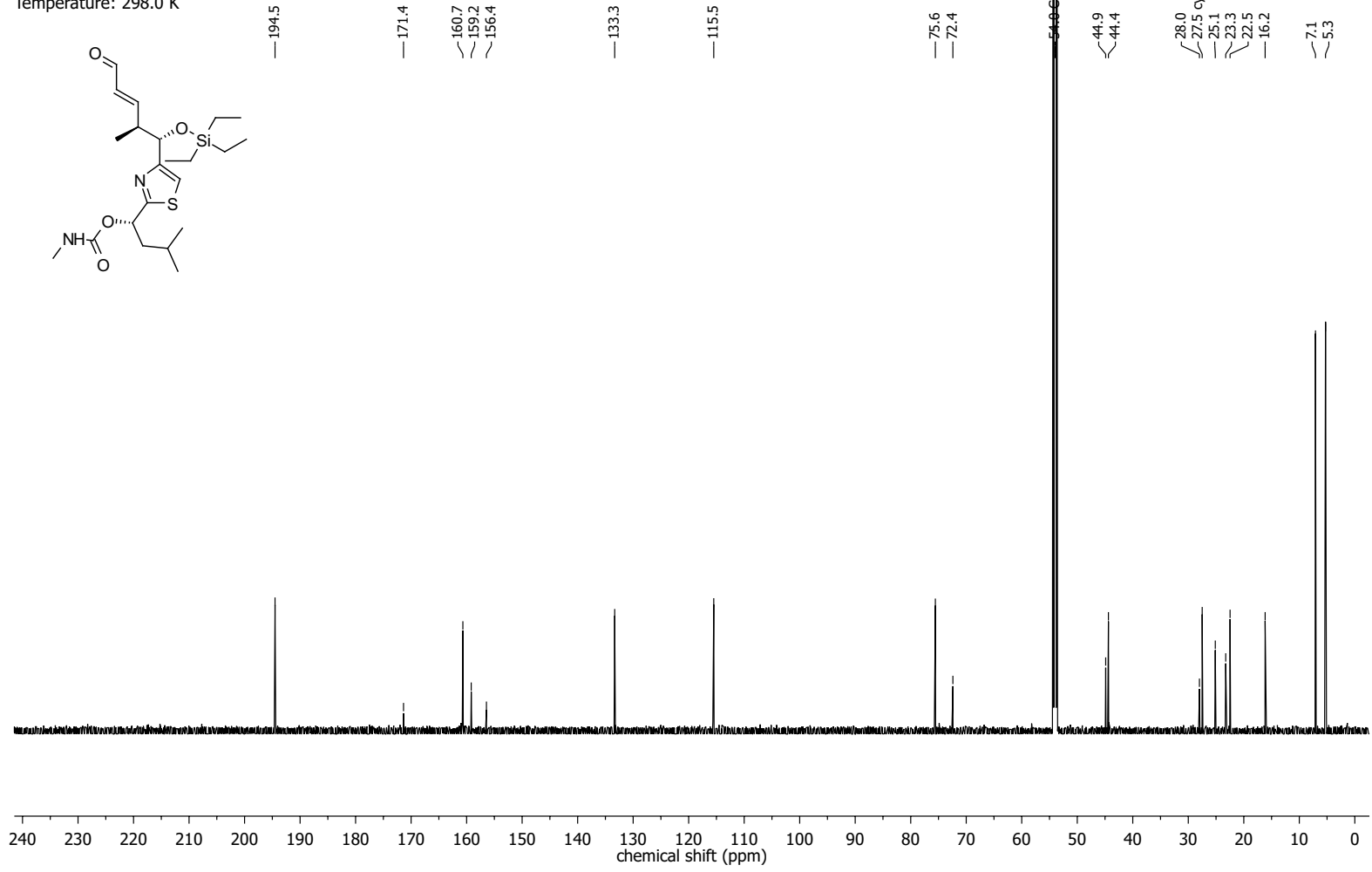


Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K

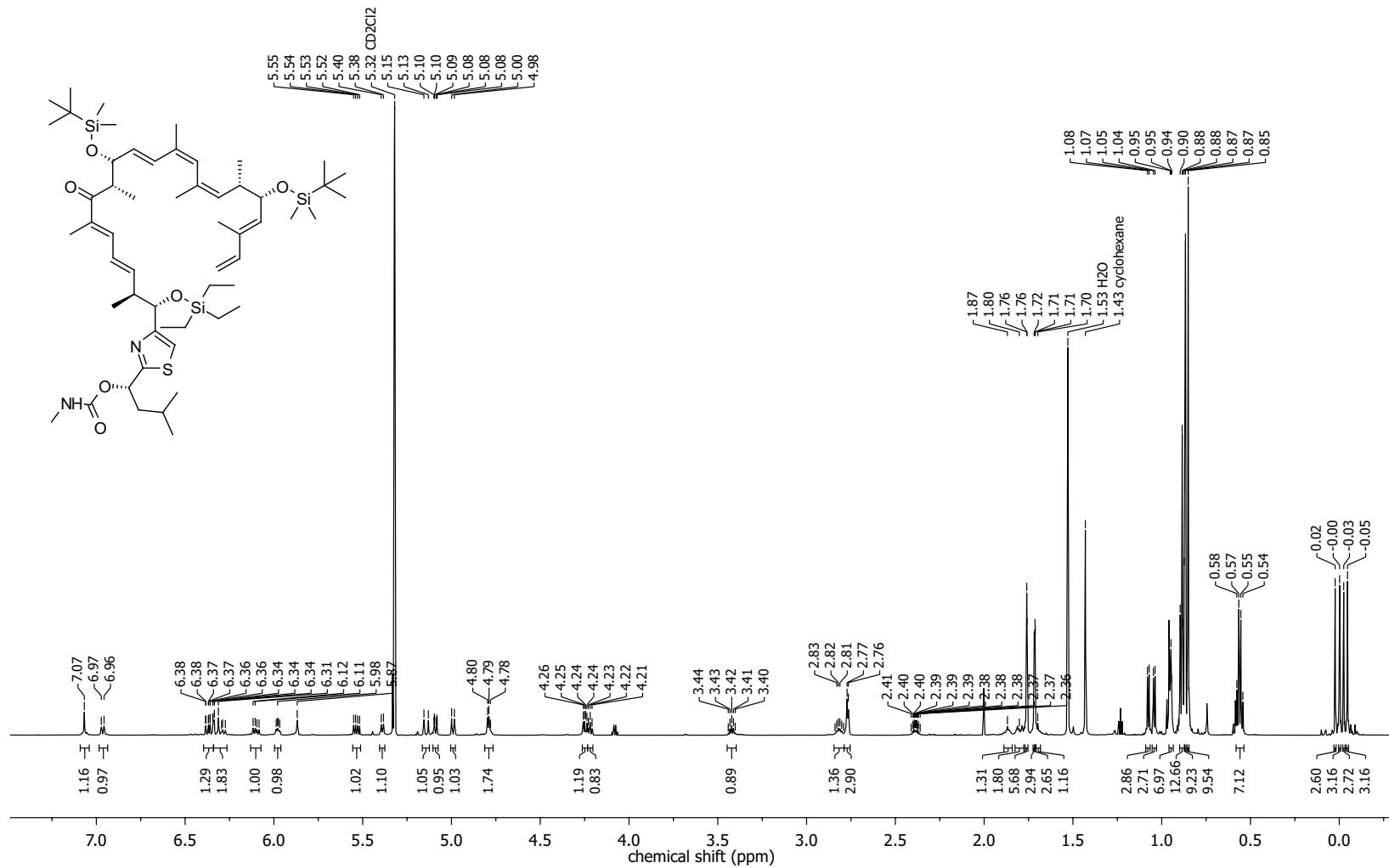


NMR-Spectra for Compound 85

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

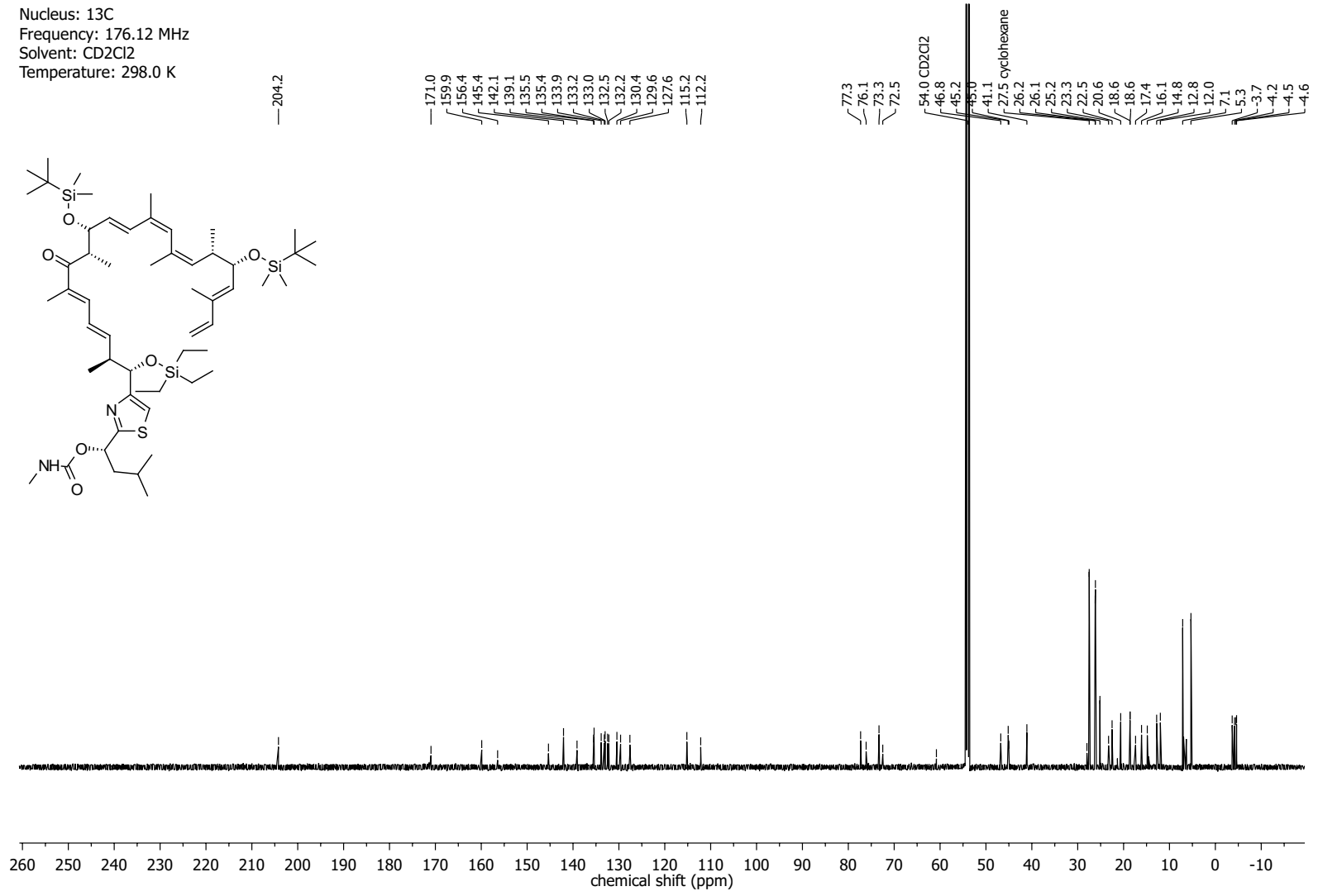
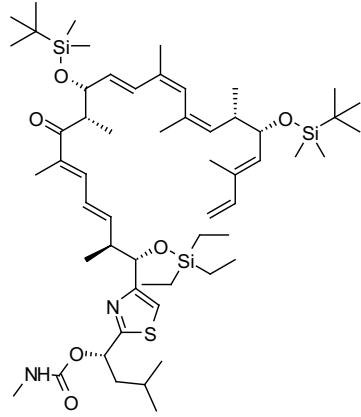


Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

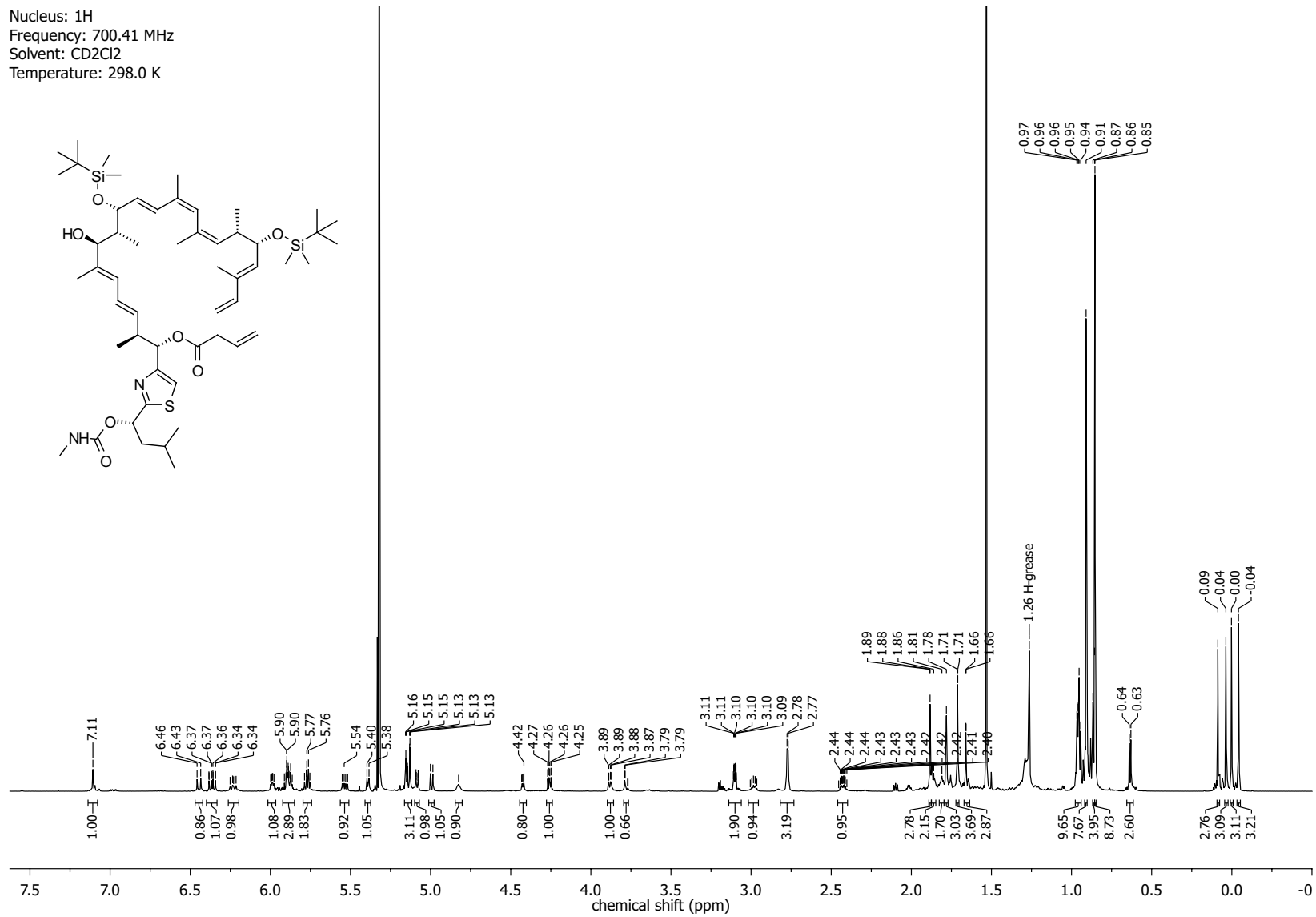


NMR Spectra for Compound 180

Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K

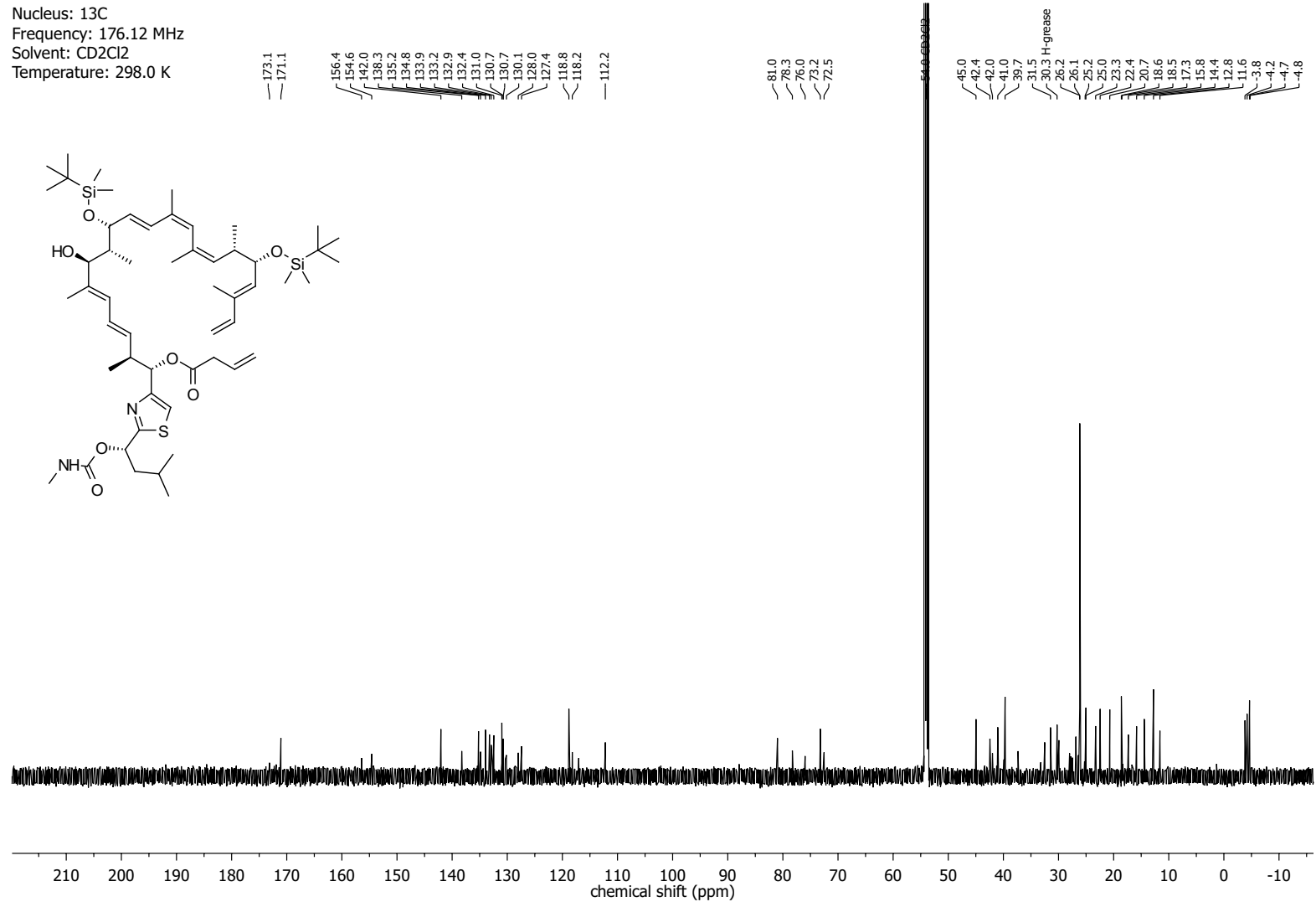


Nucleus: 1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD2Cl2
Temperature: 298.0 K

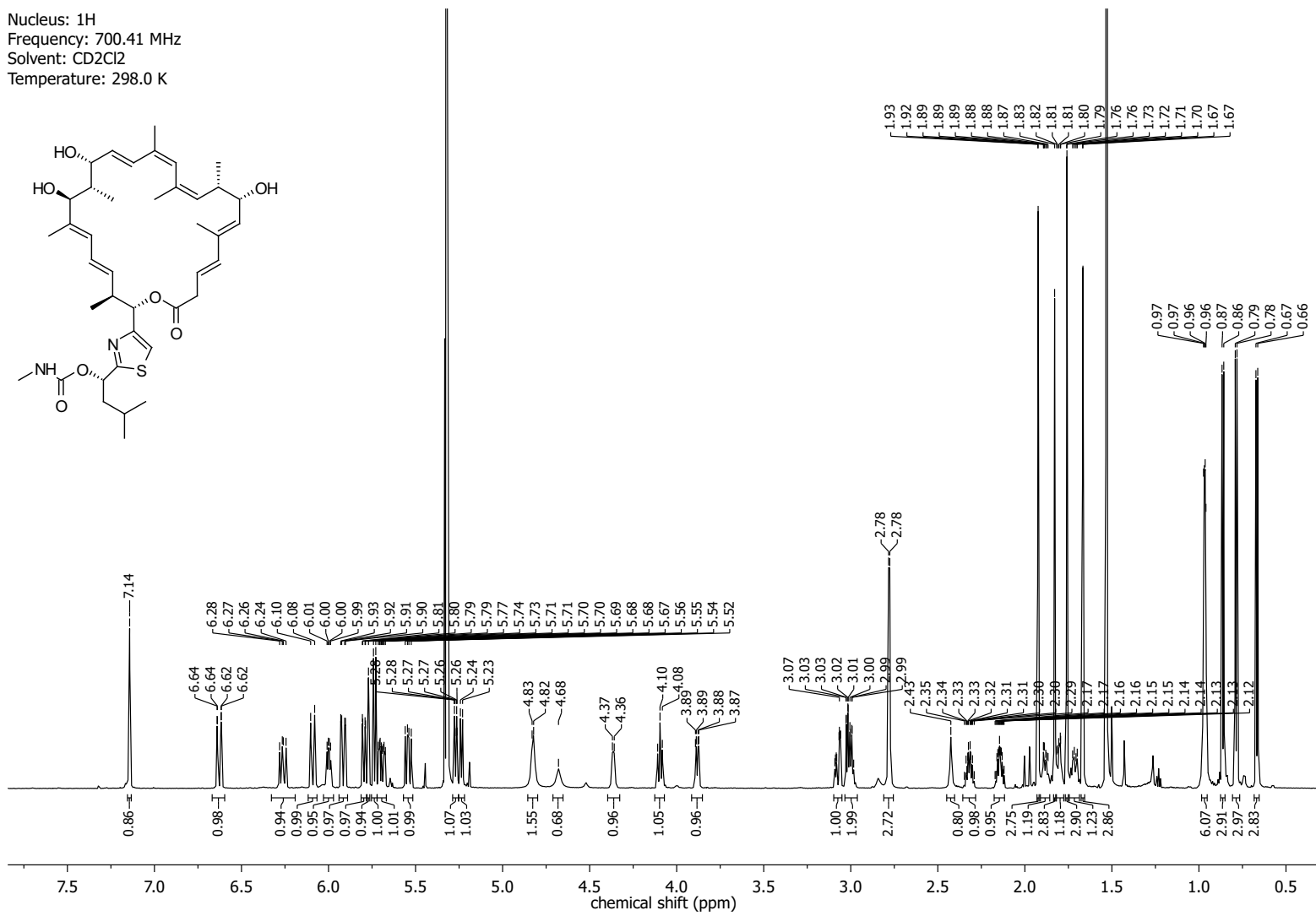


NMR-Spectra for Compound 247

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

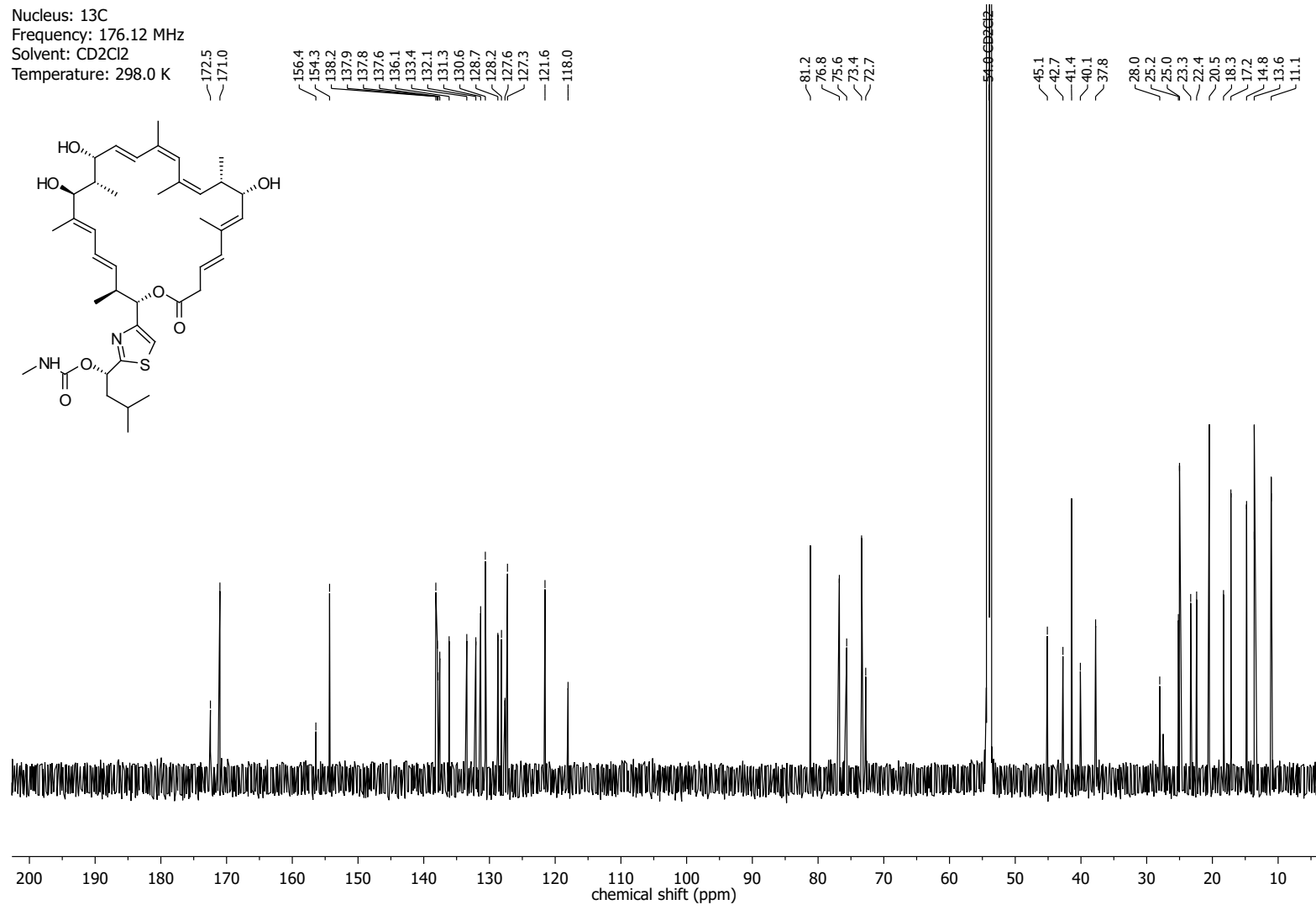
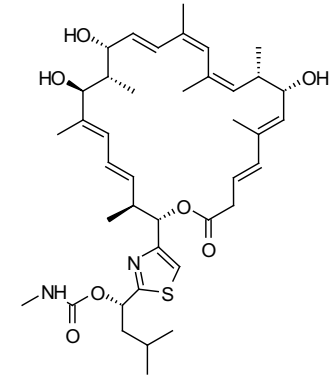


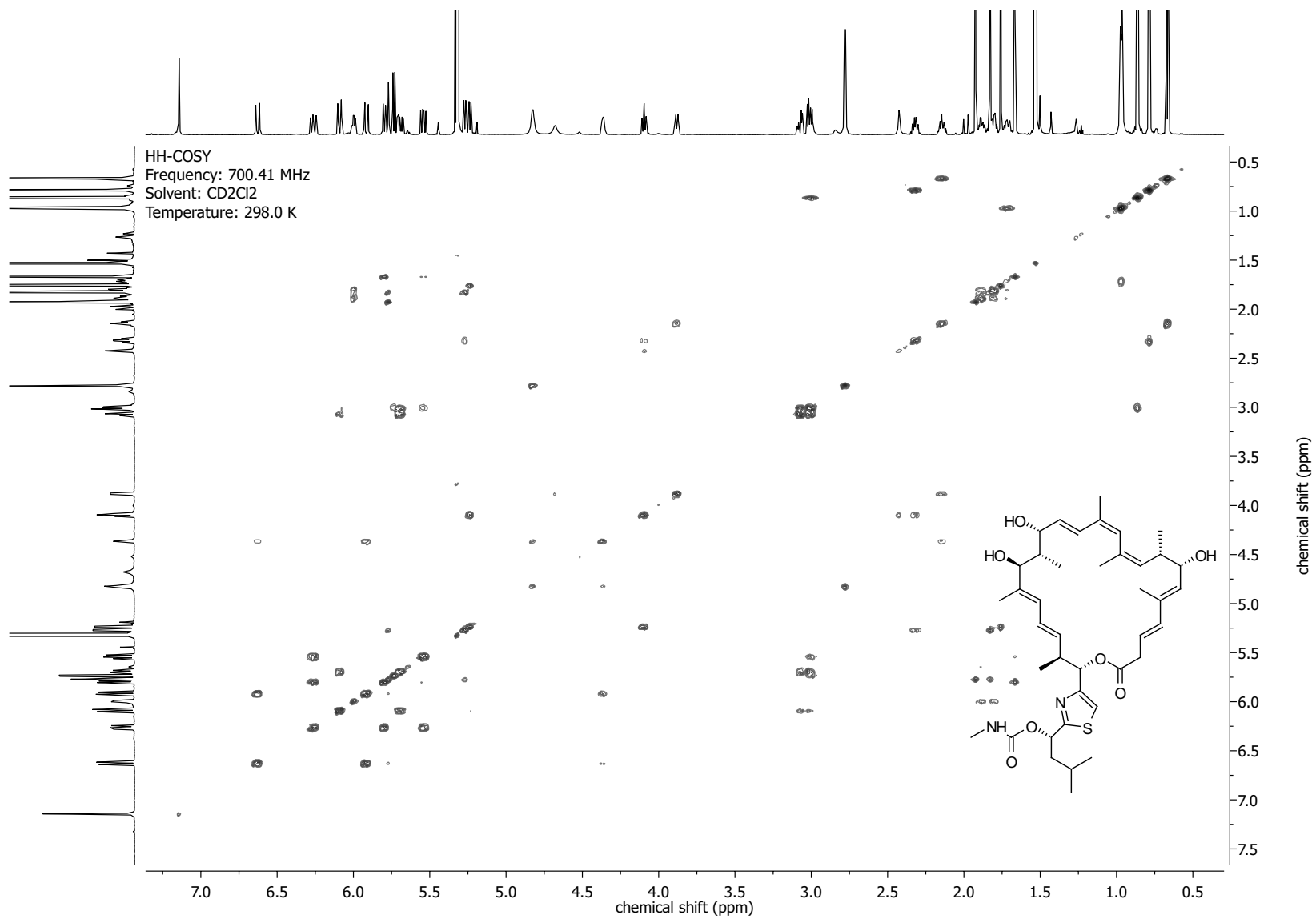
Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

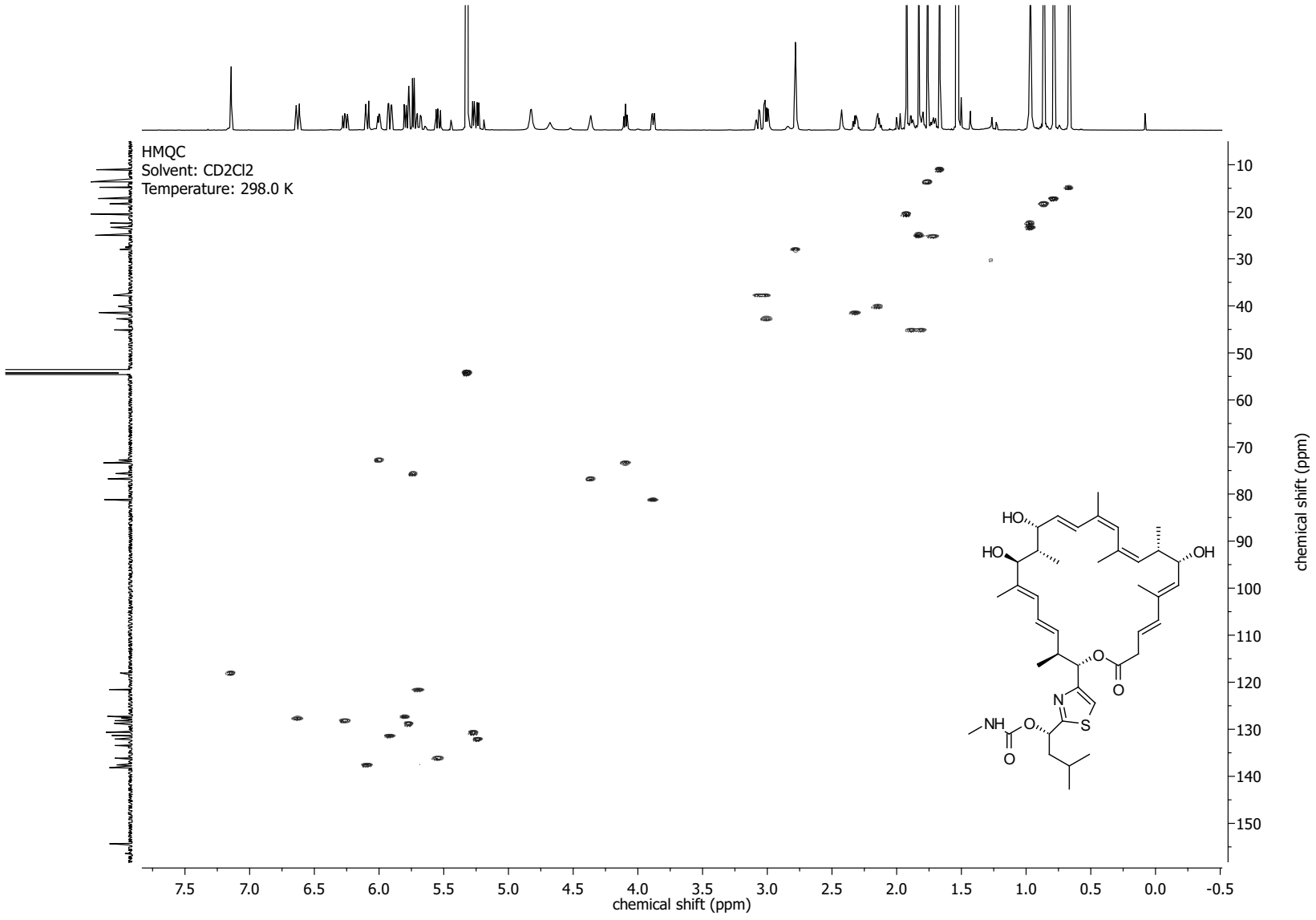


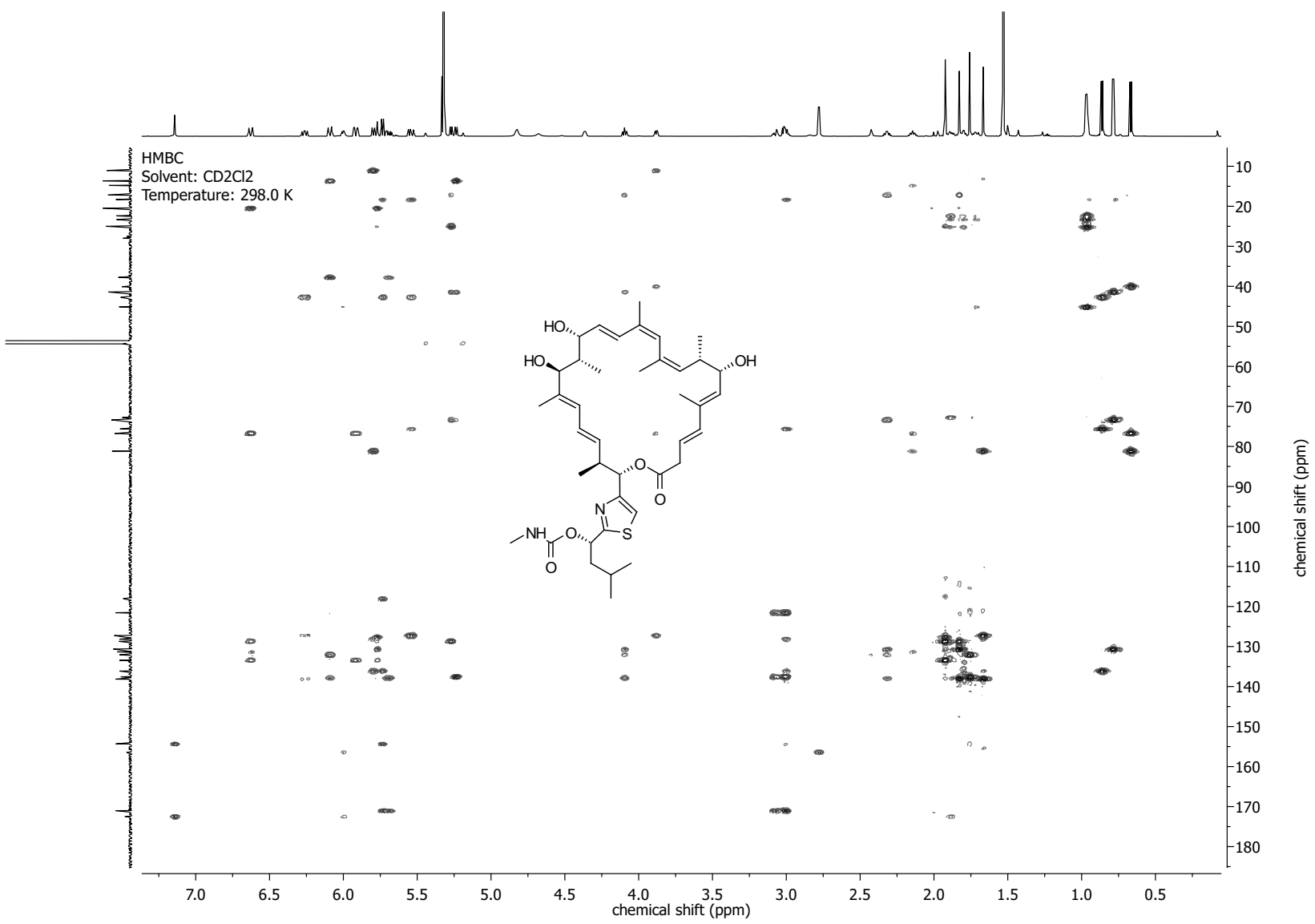
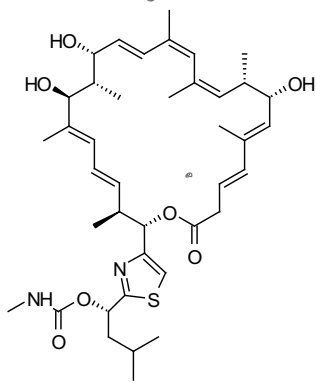
NMR-Spectra for Compound 86

Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



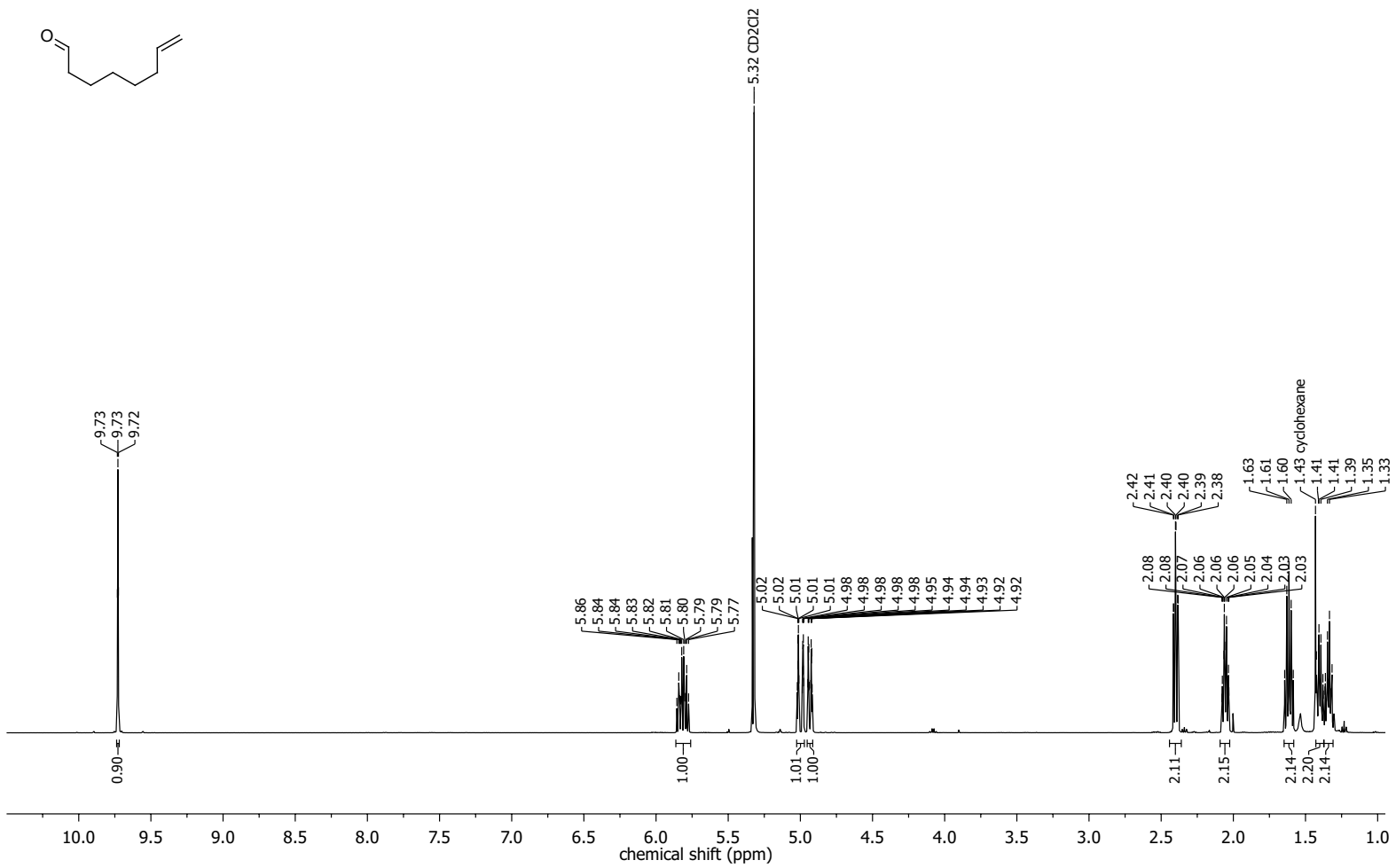
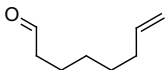




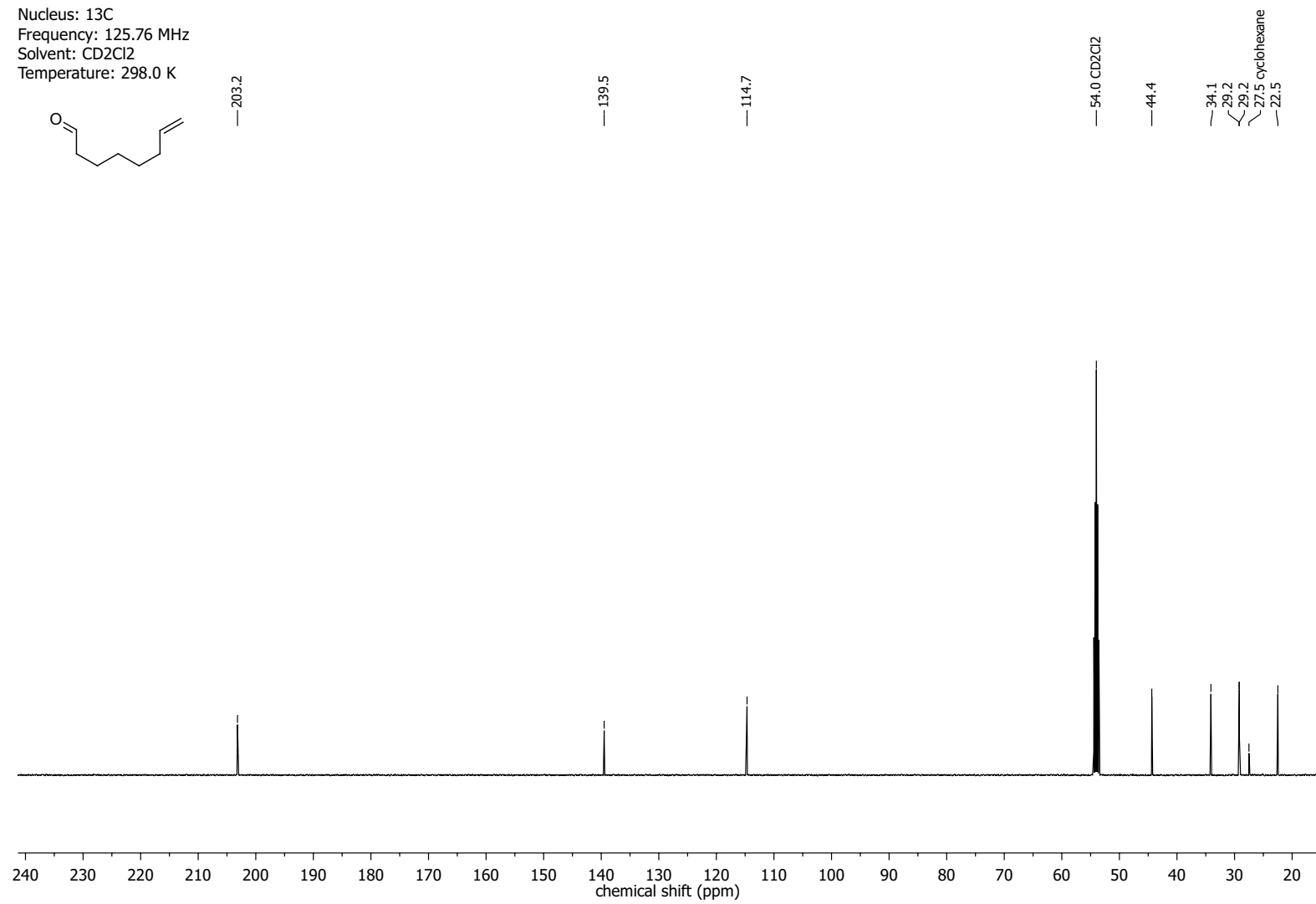
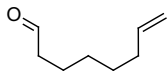


NMR-Spectra for Compound 252

Nucleus: 1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K

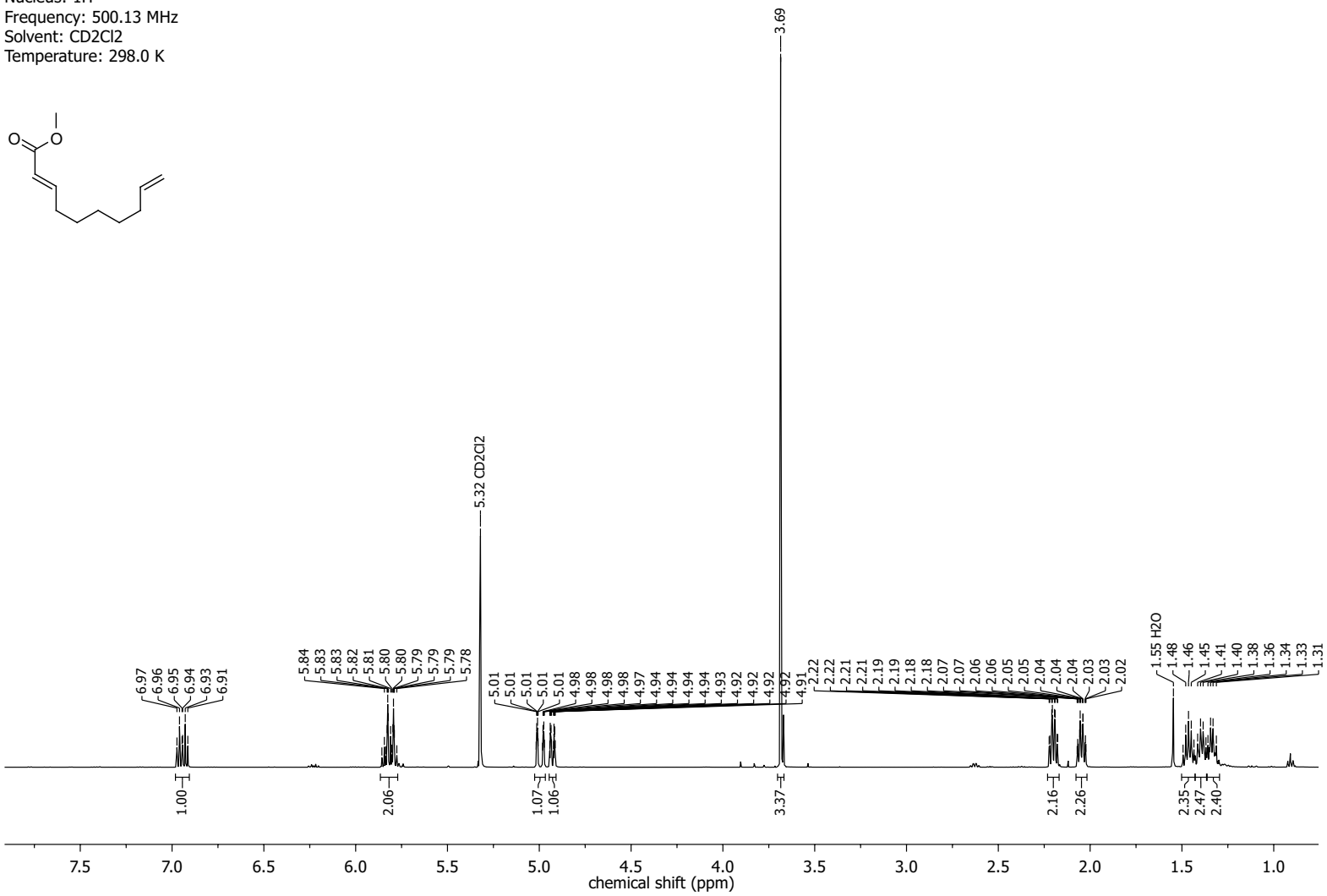
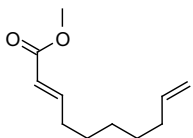


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

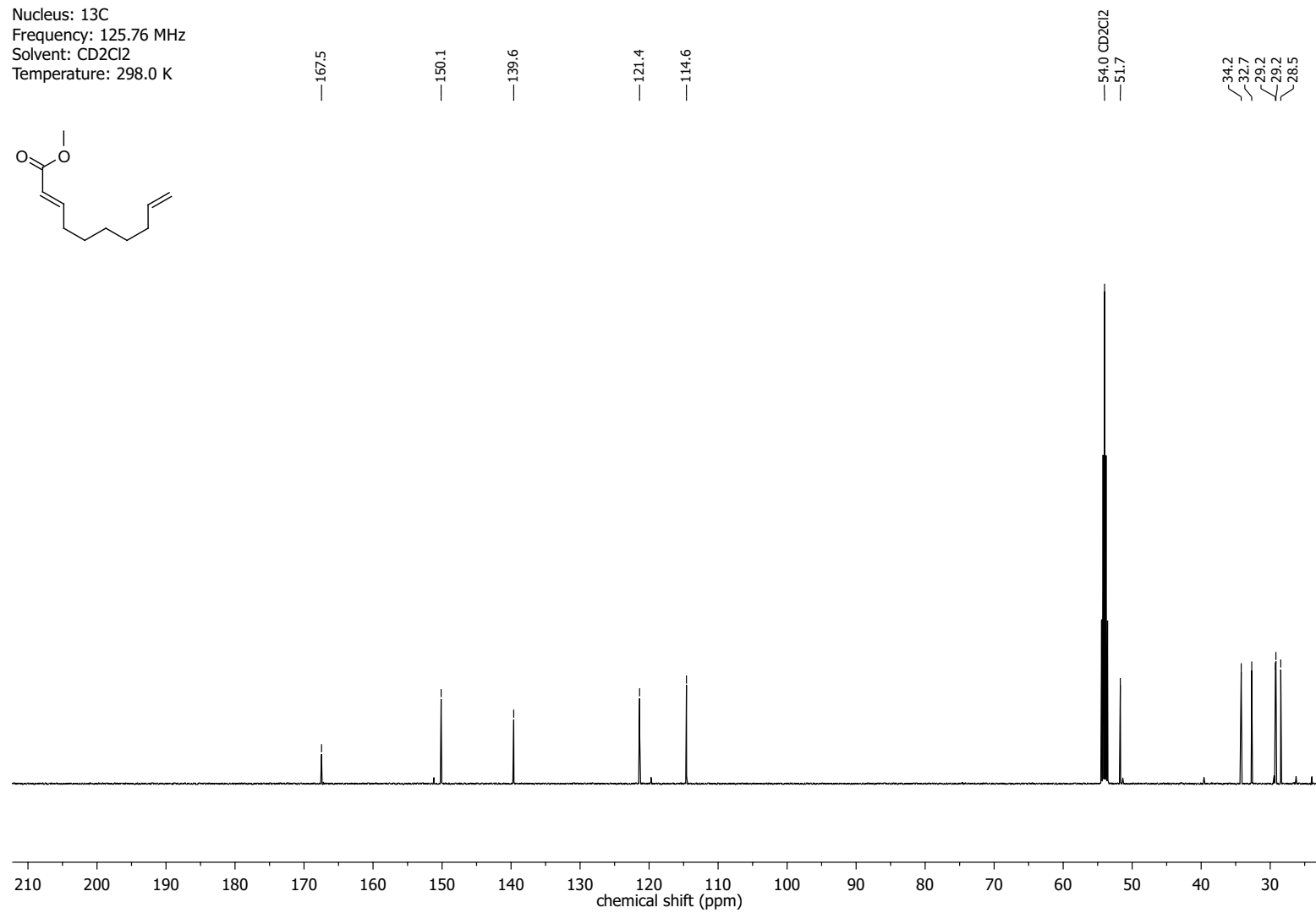
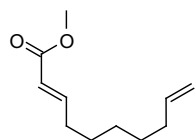


NMR-Spectra for Compound 253

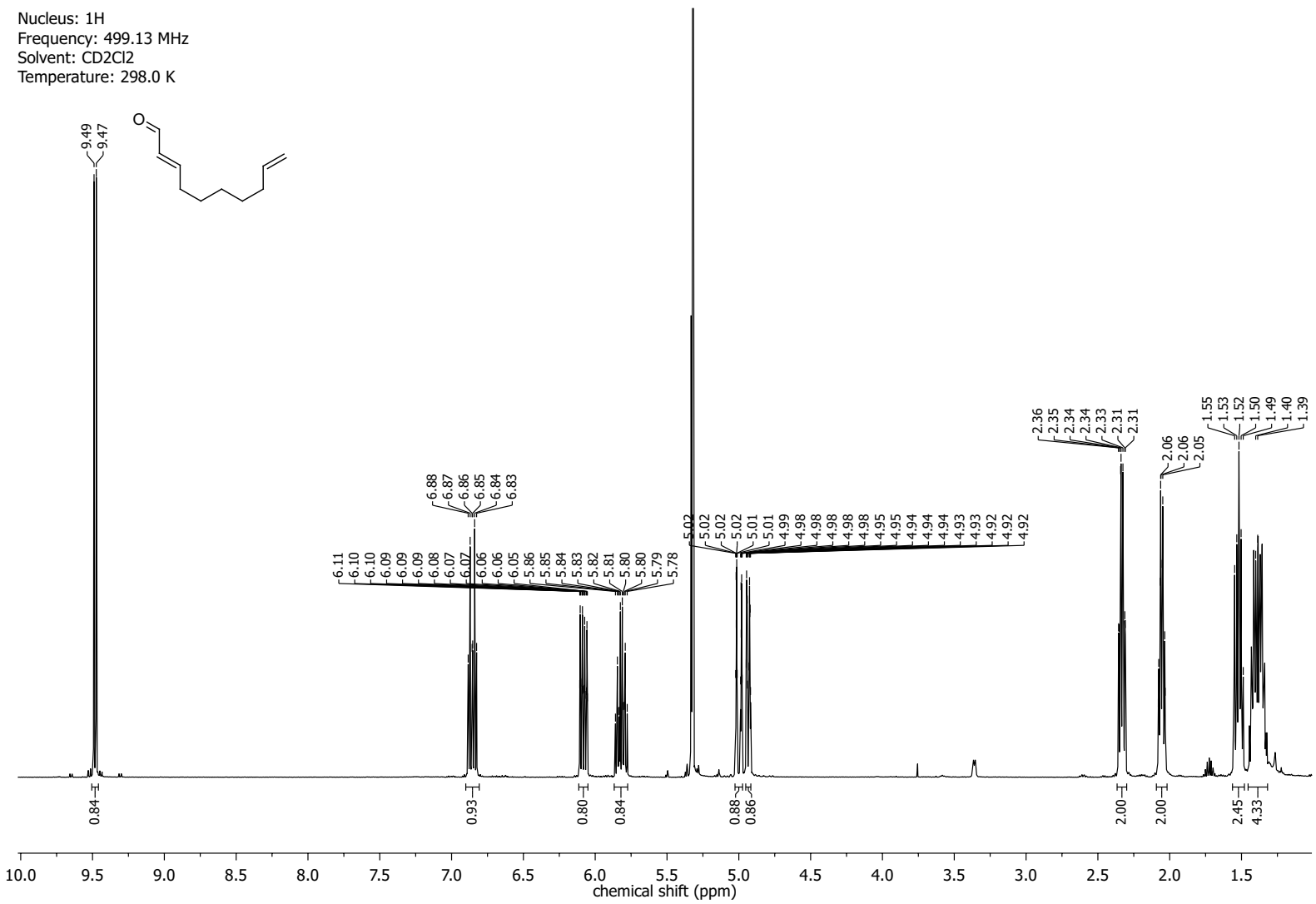
Nucleus: 1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: CD2Cl2
 Temperature: 298.0 K



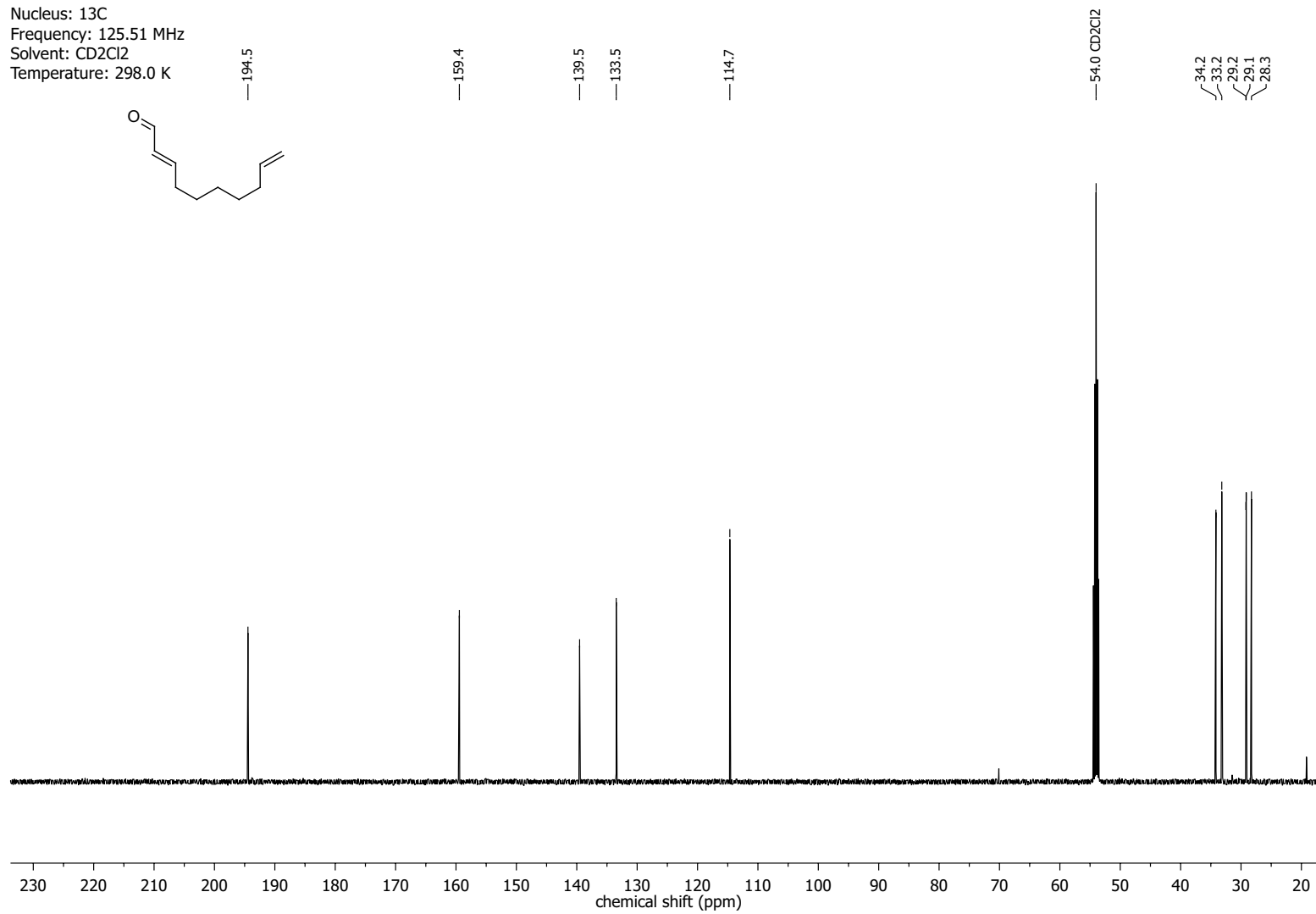
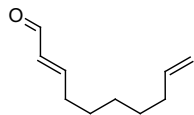
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



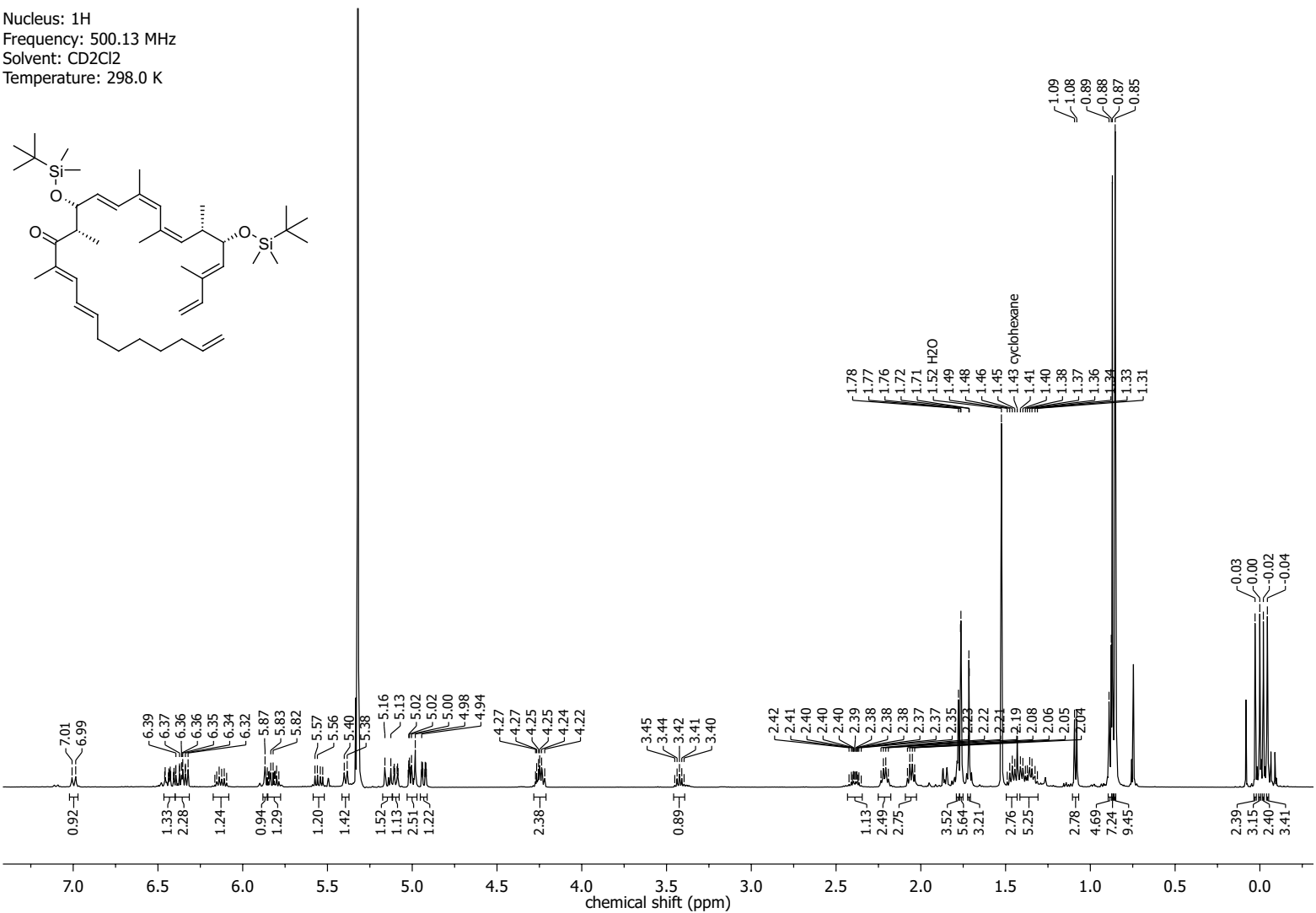
NMR-Spectra for Compound 250



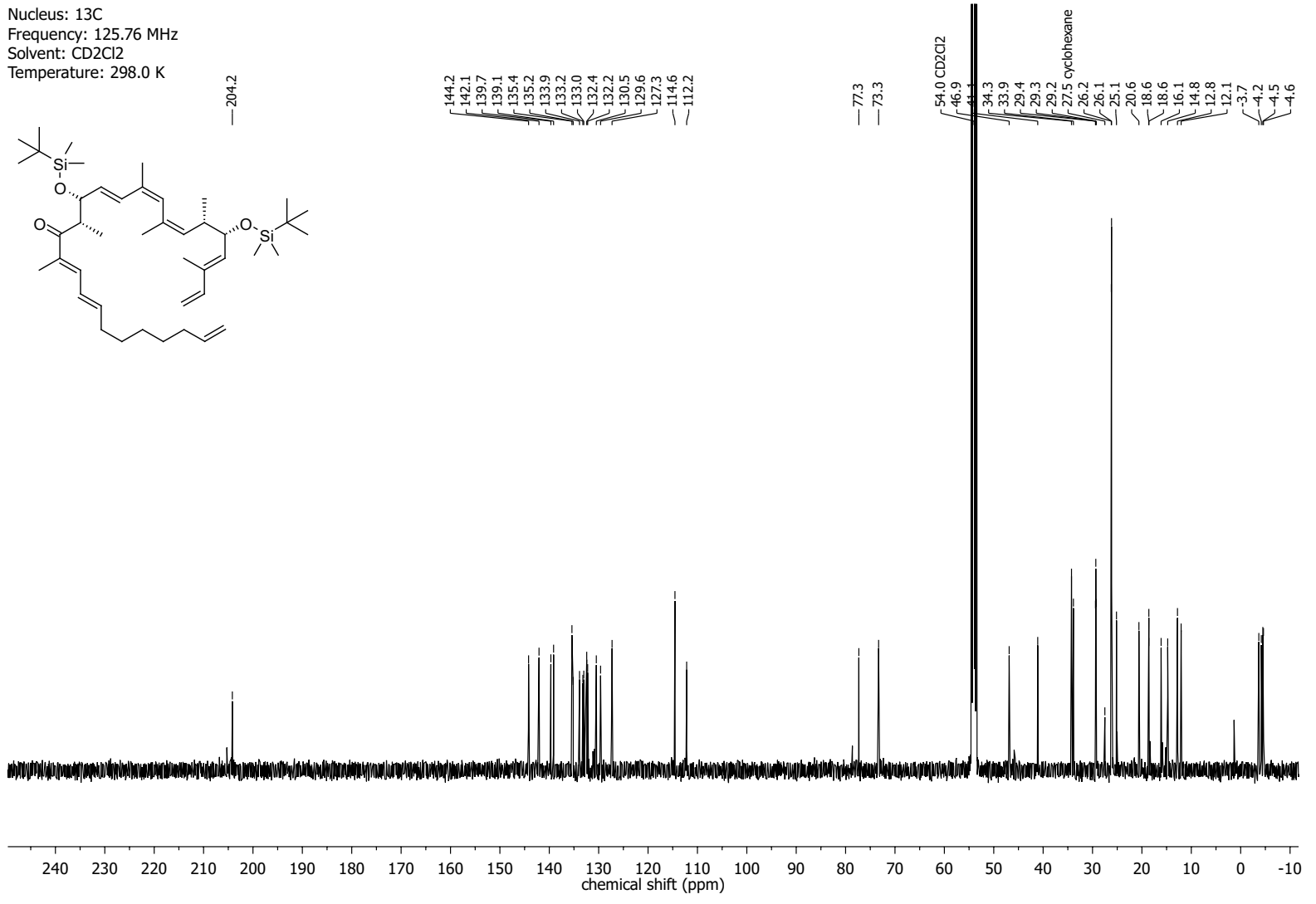
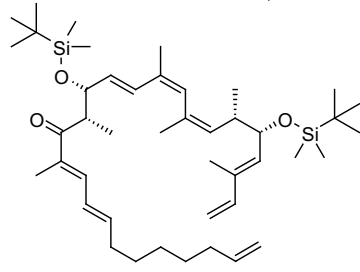
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.51 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



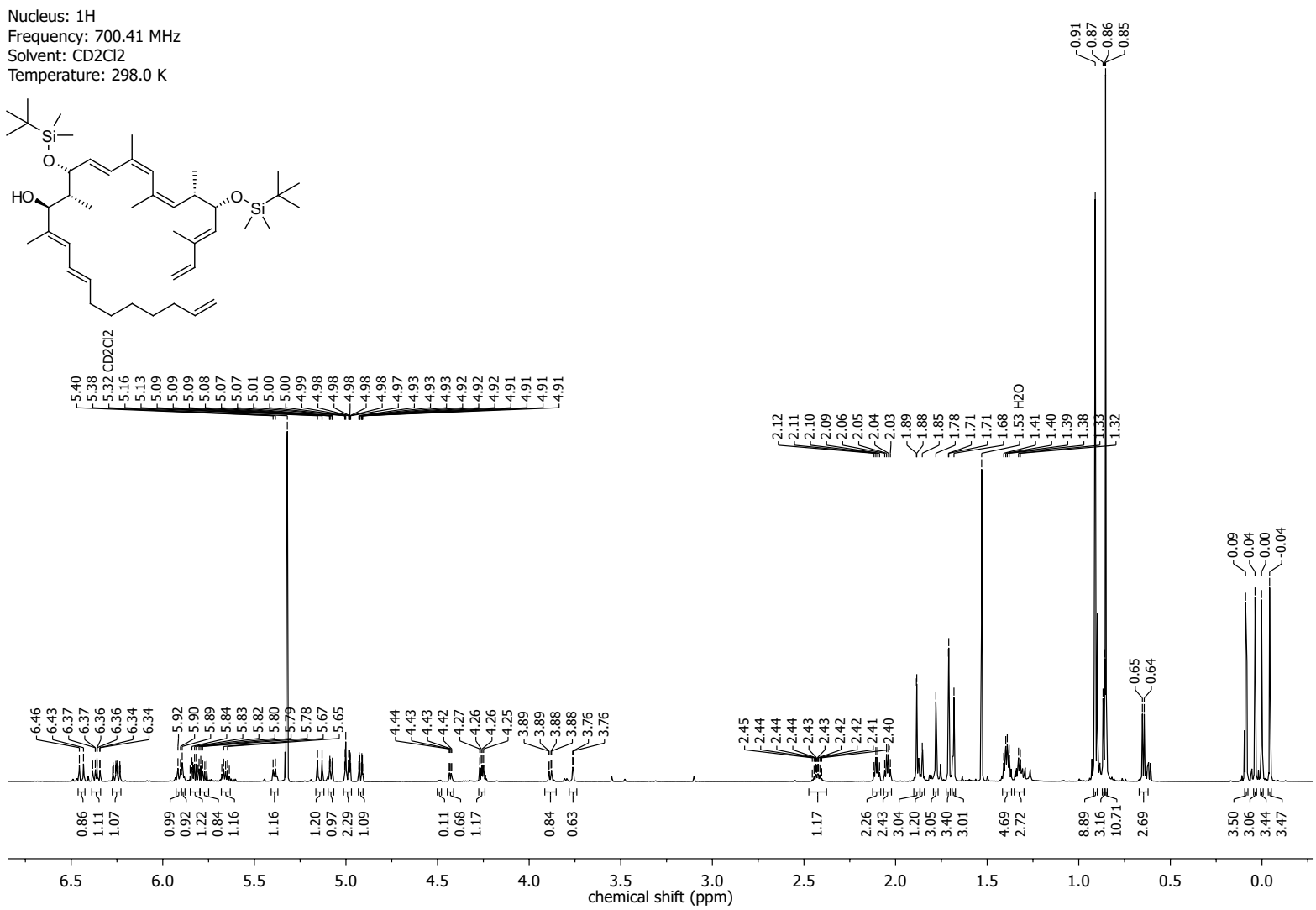
NMR-Spectra for Compound 182



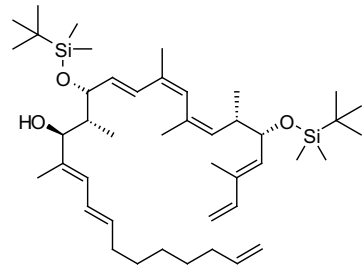
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.76 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K



NMR-Spectra for Compound 301



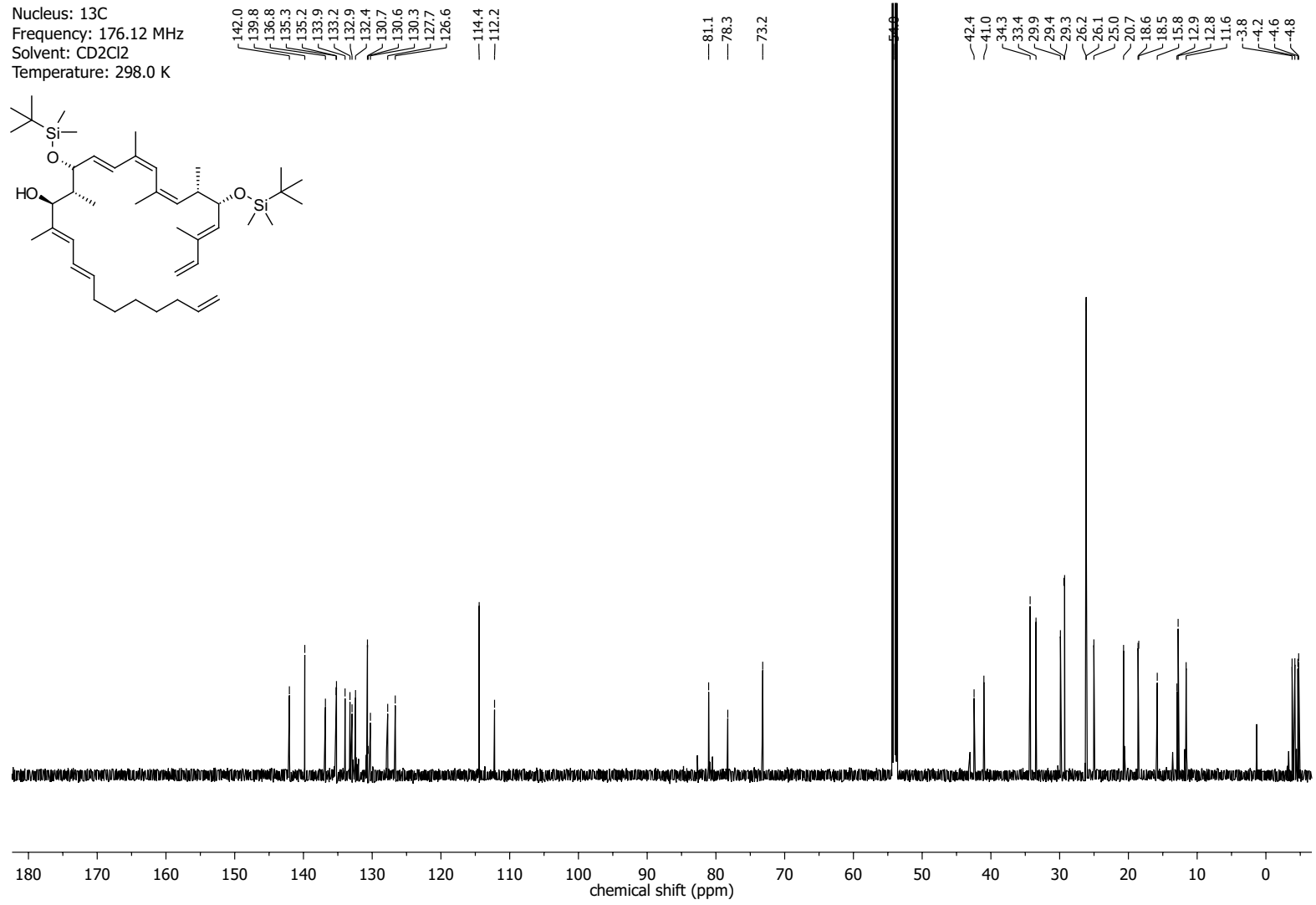
Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 176.12 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



142.0
 139.8
 136.8
 135.3
 135.2
 133.9
 133.2
 132.9
 132.4
 130.7
 130.6
 130.3
 127.7
 126.6
 — 114.4
 — 112.2

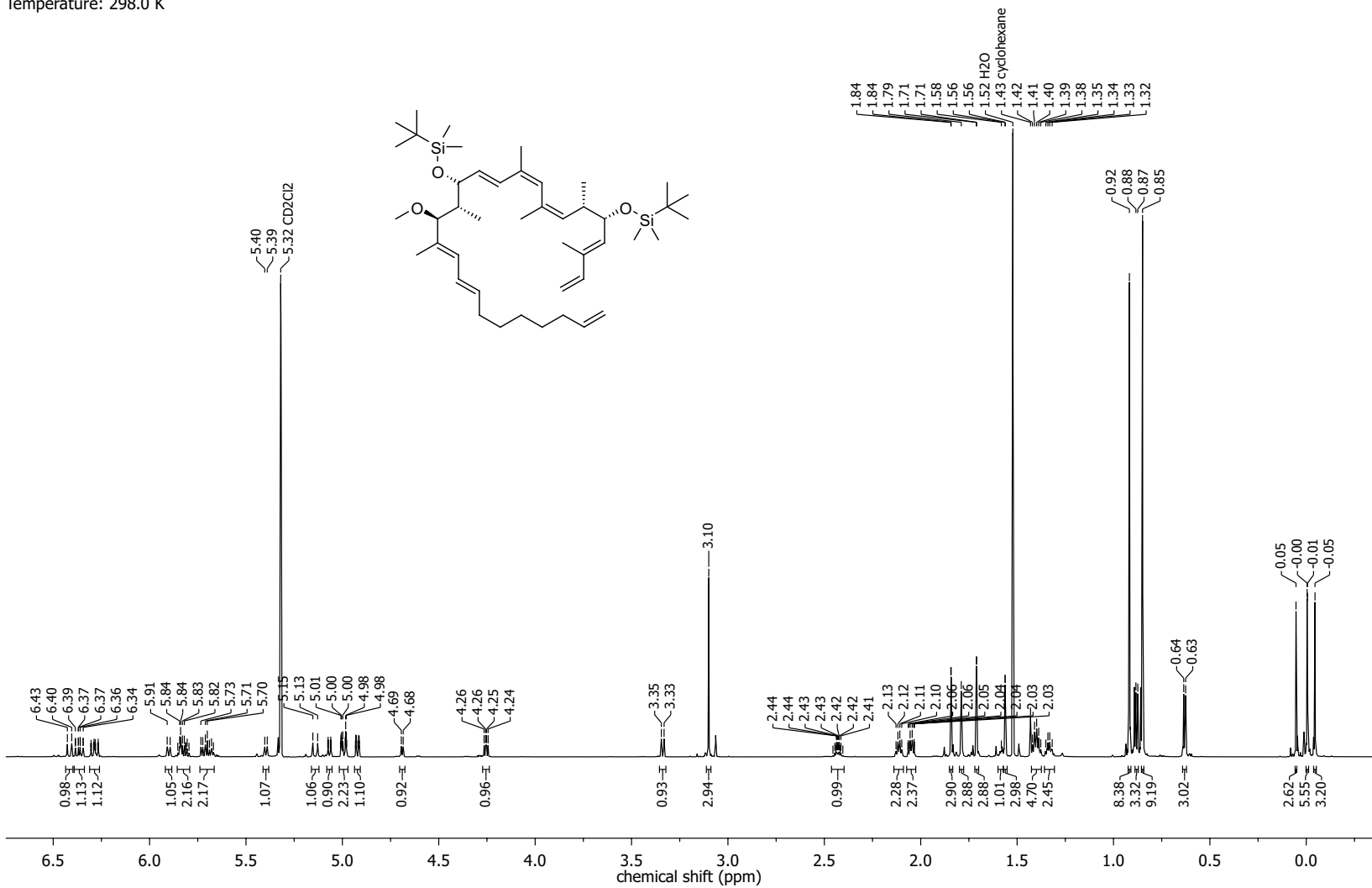
— 81.1
 — 78.3
 — 73.2

42.4
 41.0
 34.3
 33.4
 29.9
 29.4
 29.3
 26.2
 26.1
 25.0
 20.7
 18.6
 18.5
 15.8
 12.9
 12.8
 11.6
 3.8
 4.2
 4.6
 4.8

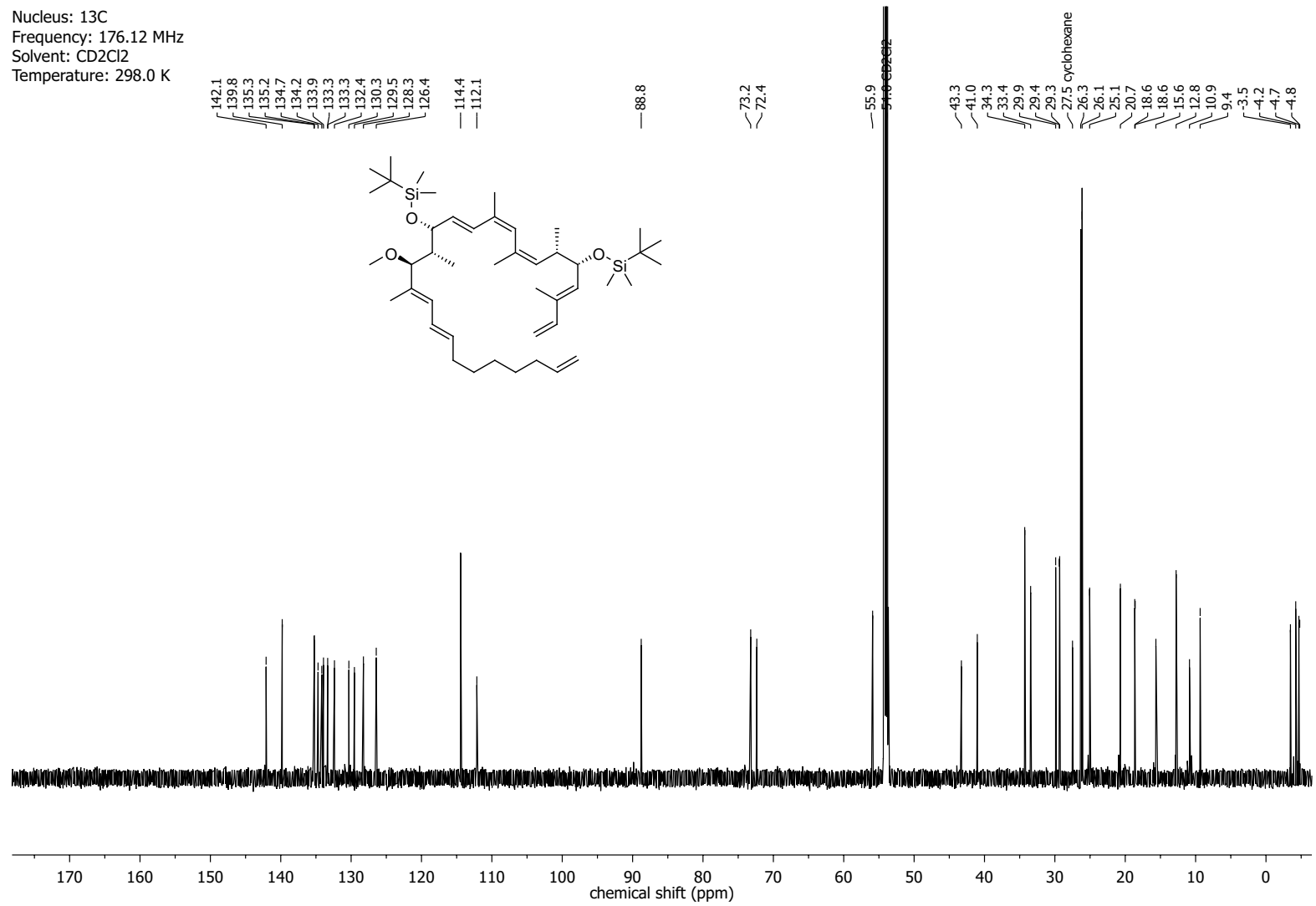


NMR-Spectra for Compound 209

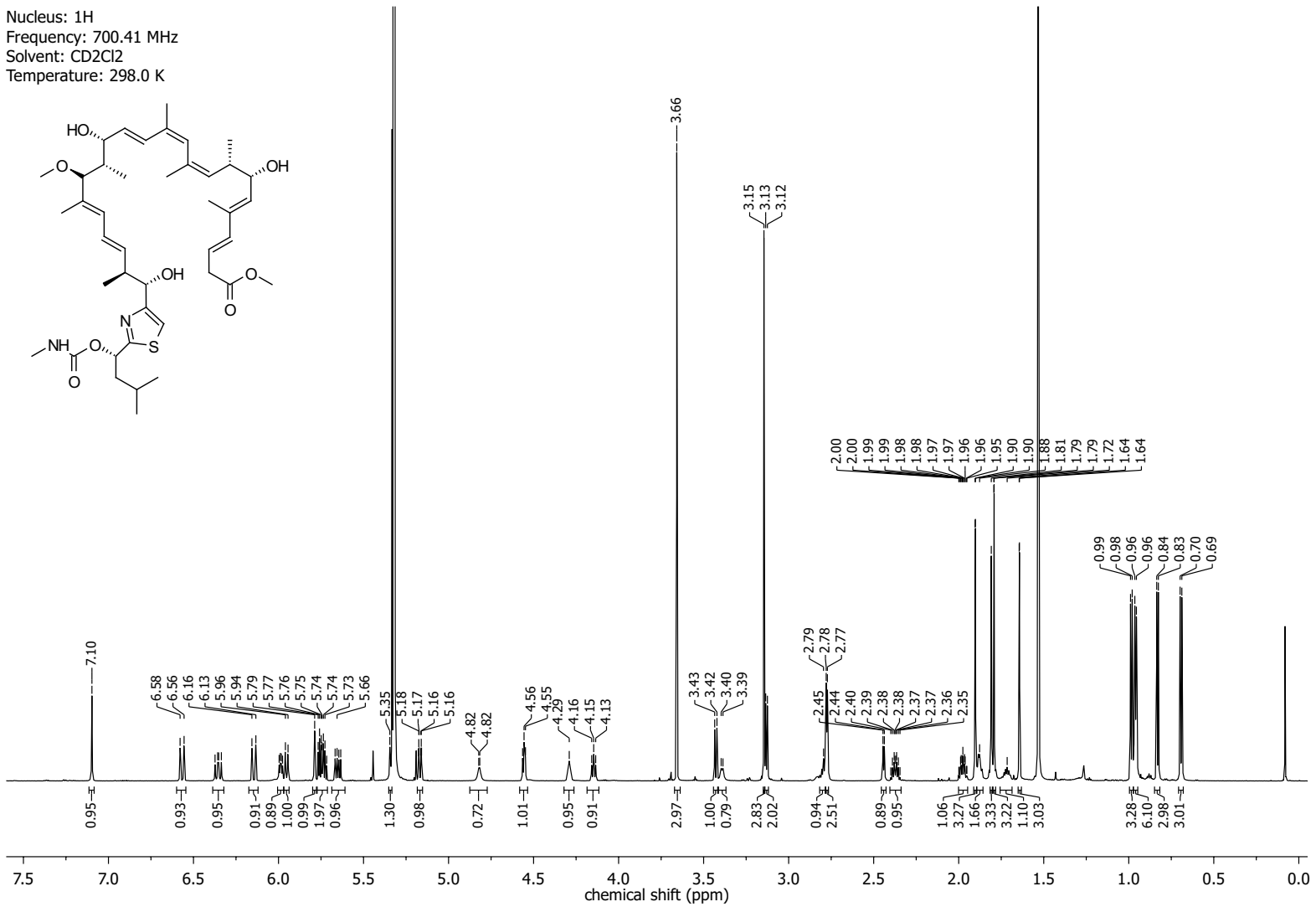
Nucleus: ^1H
 Frequency: 700.41 MHz
 Solvent: CD_2Cl_2
 Temperature: 298.0 K



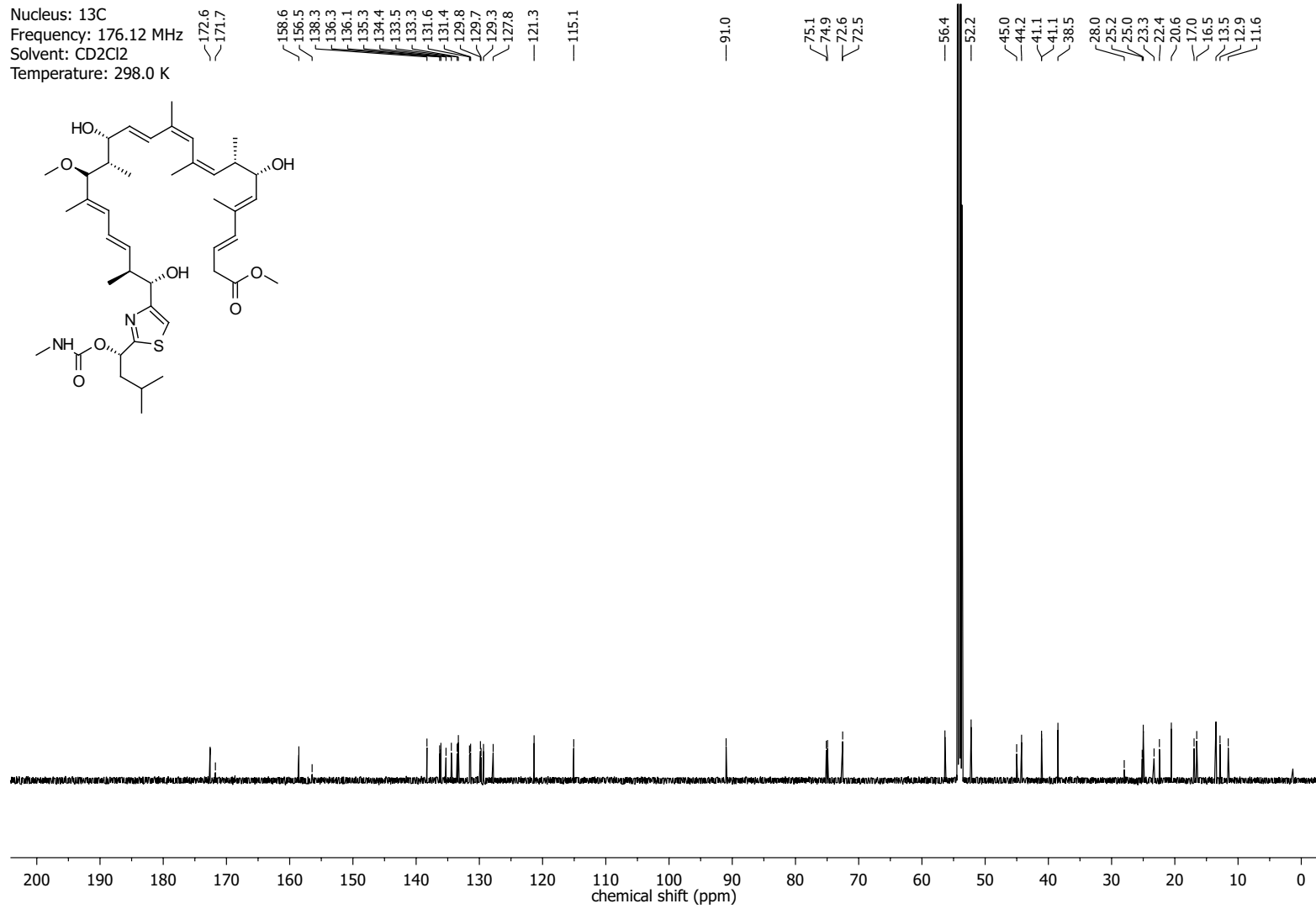
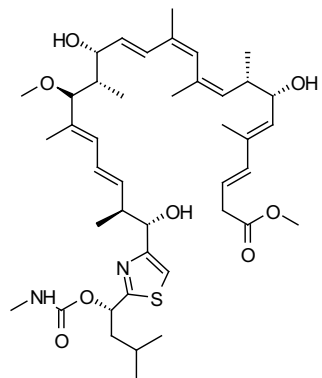
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

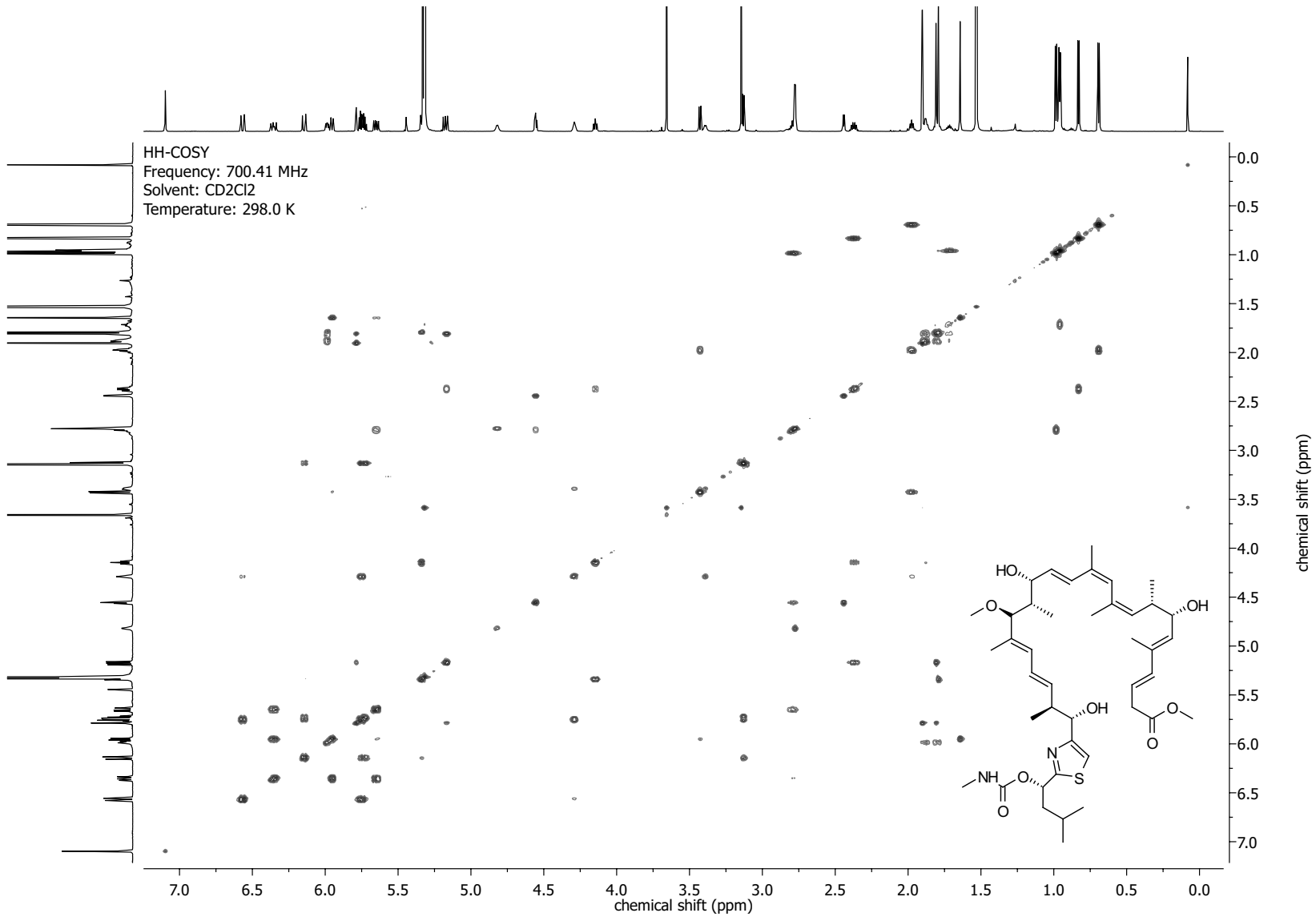


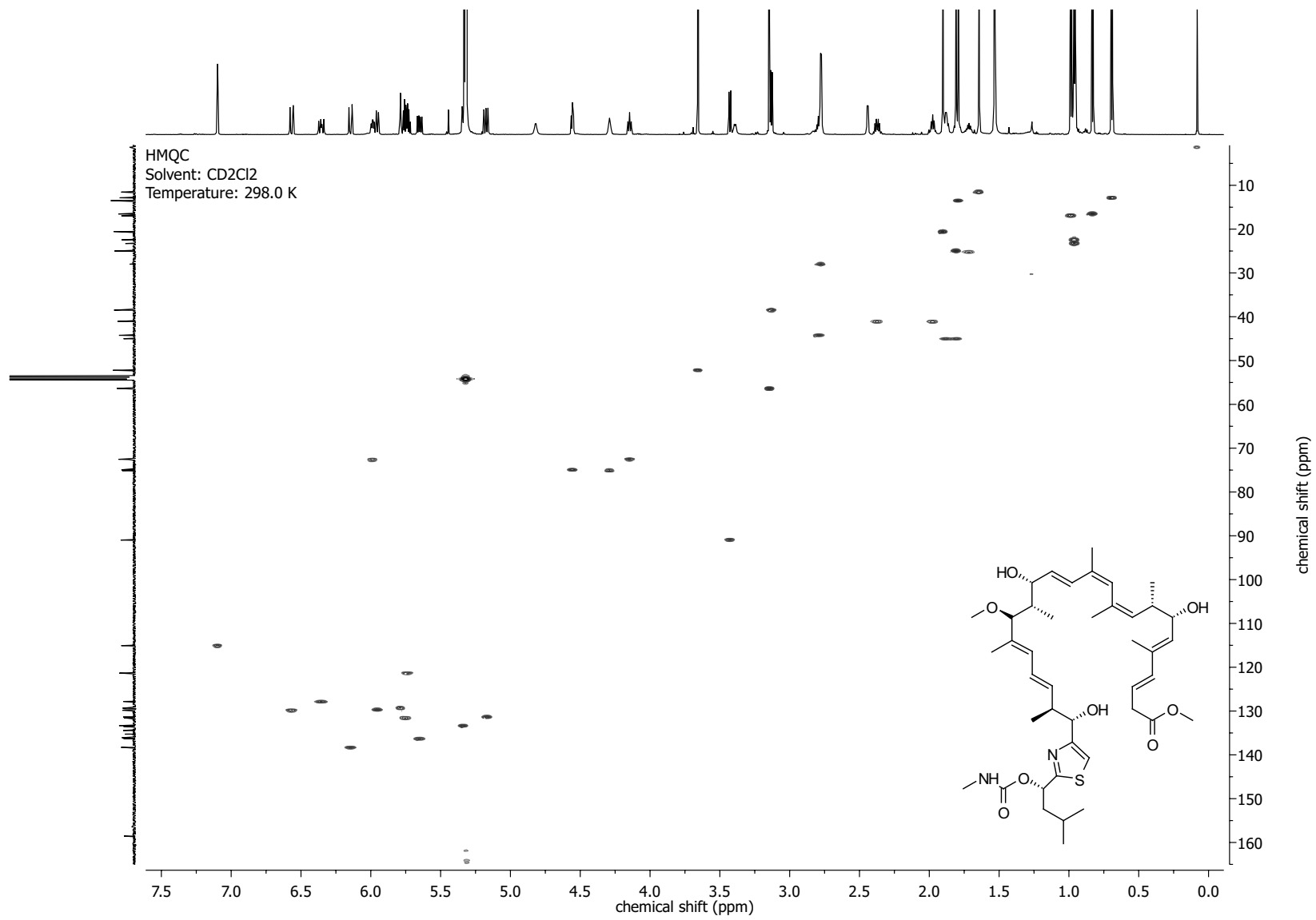
NMR-Spectra for Compound 193

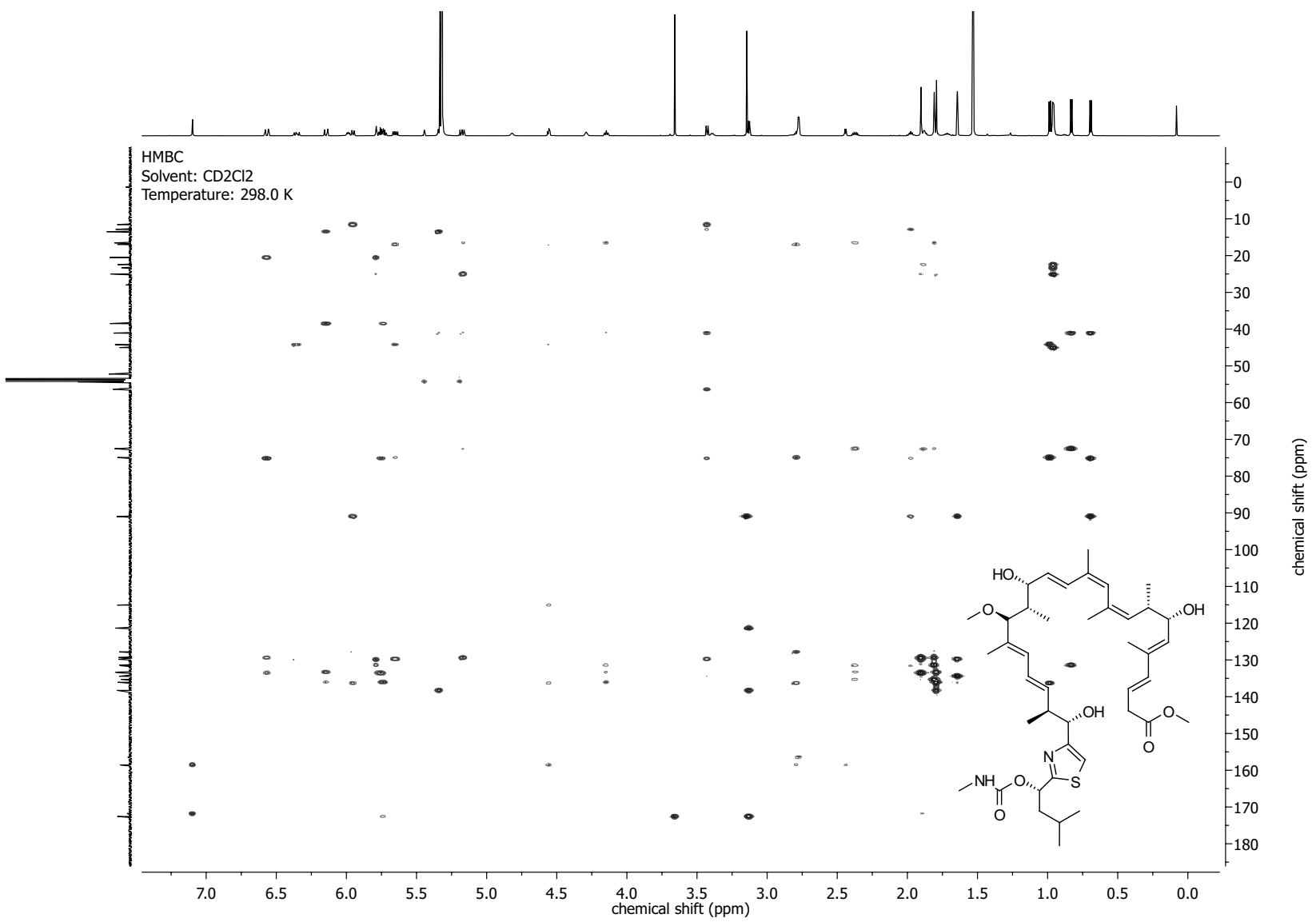


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12 MHz
Solvent: CD_2Cl_2
Temperature: 298.0 K

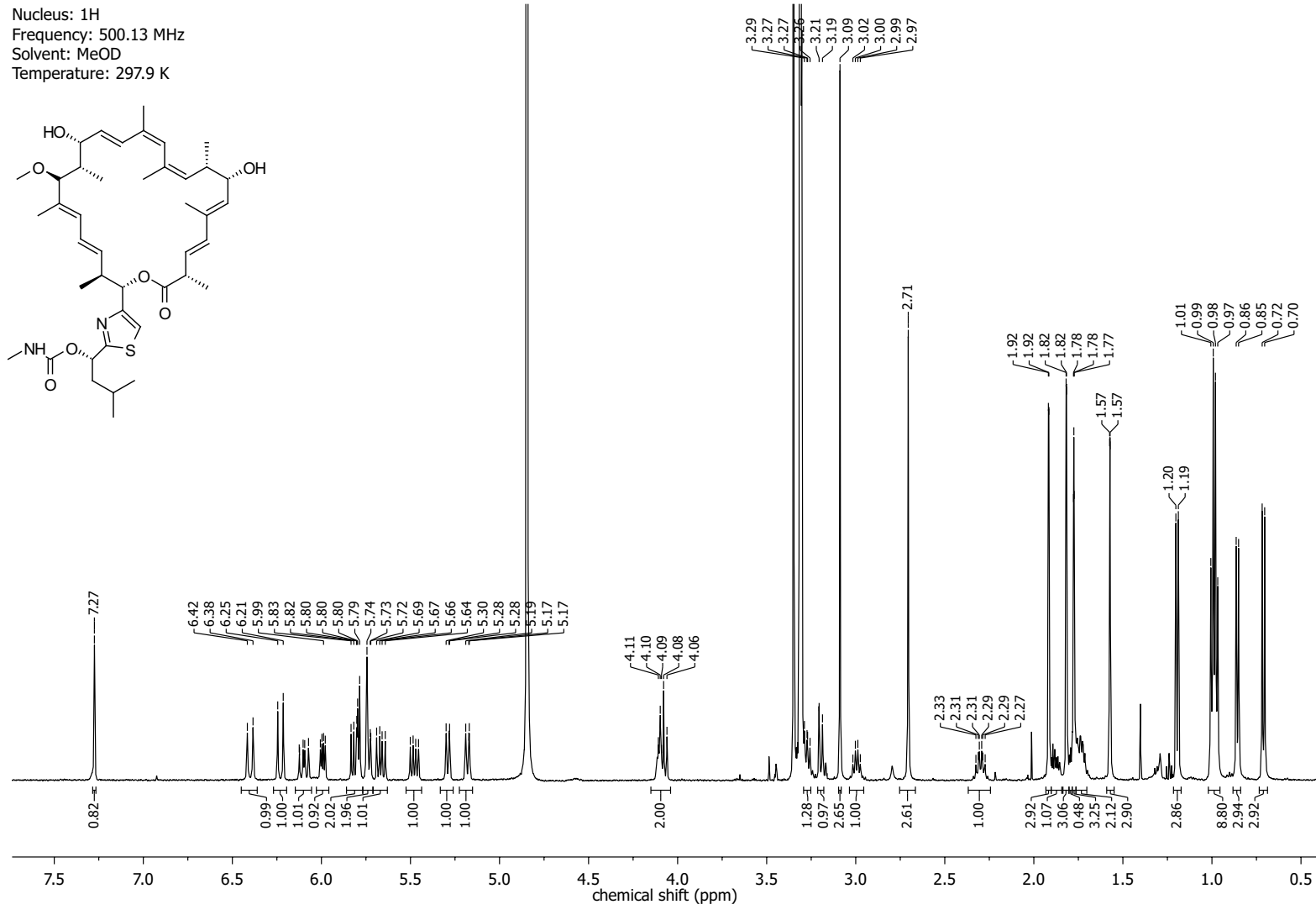
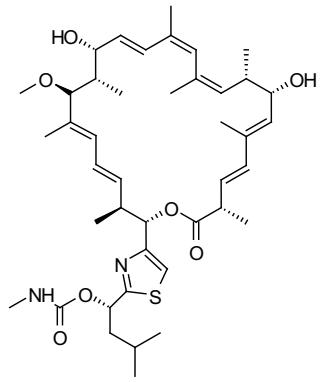






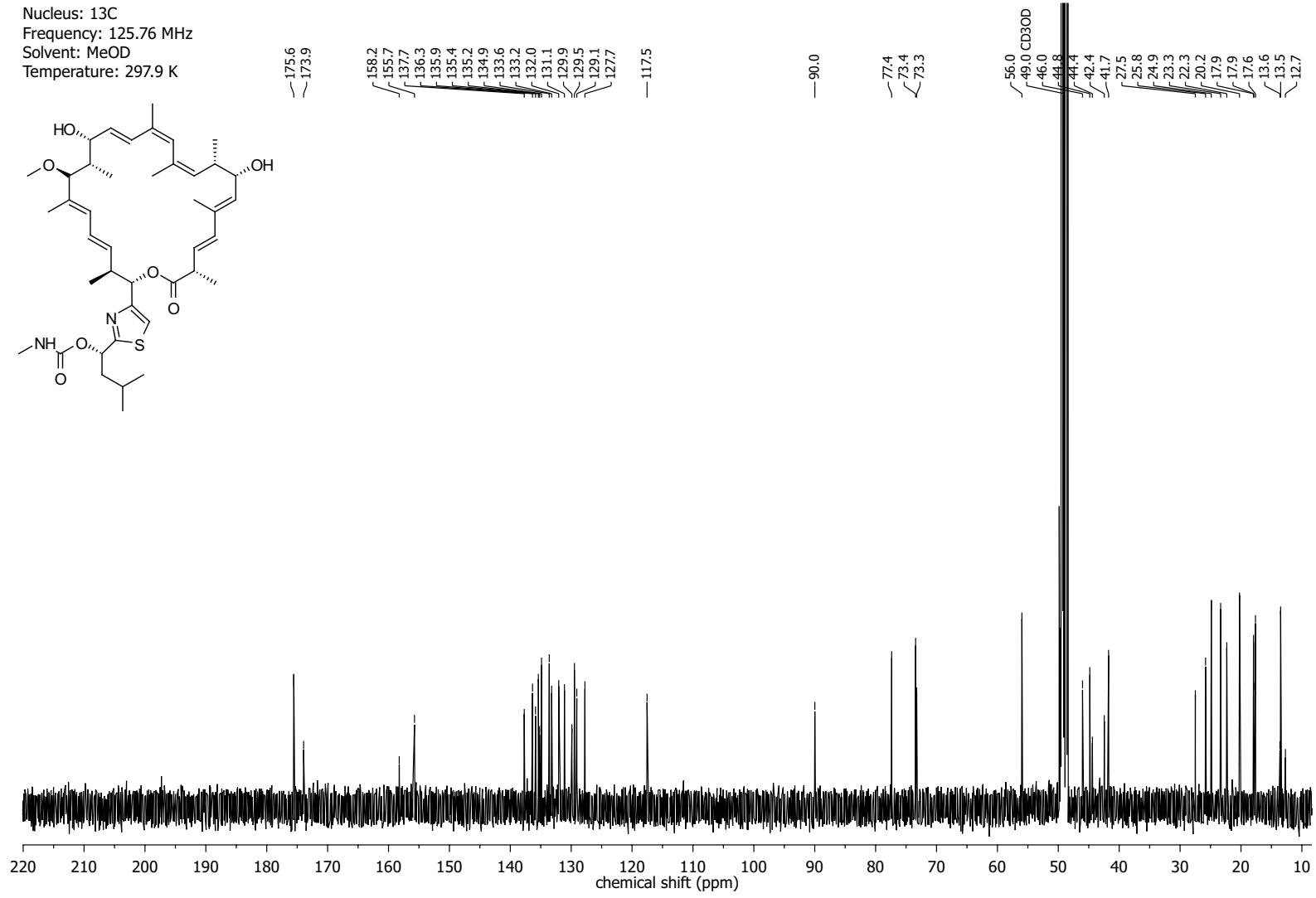
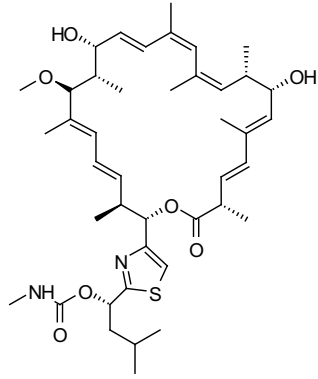


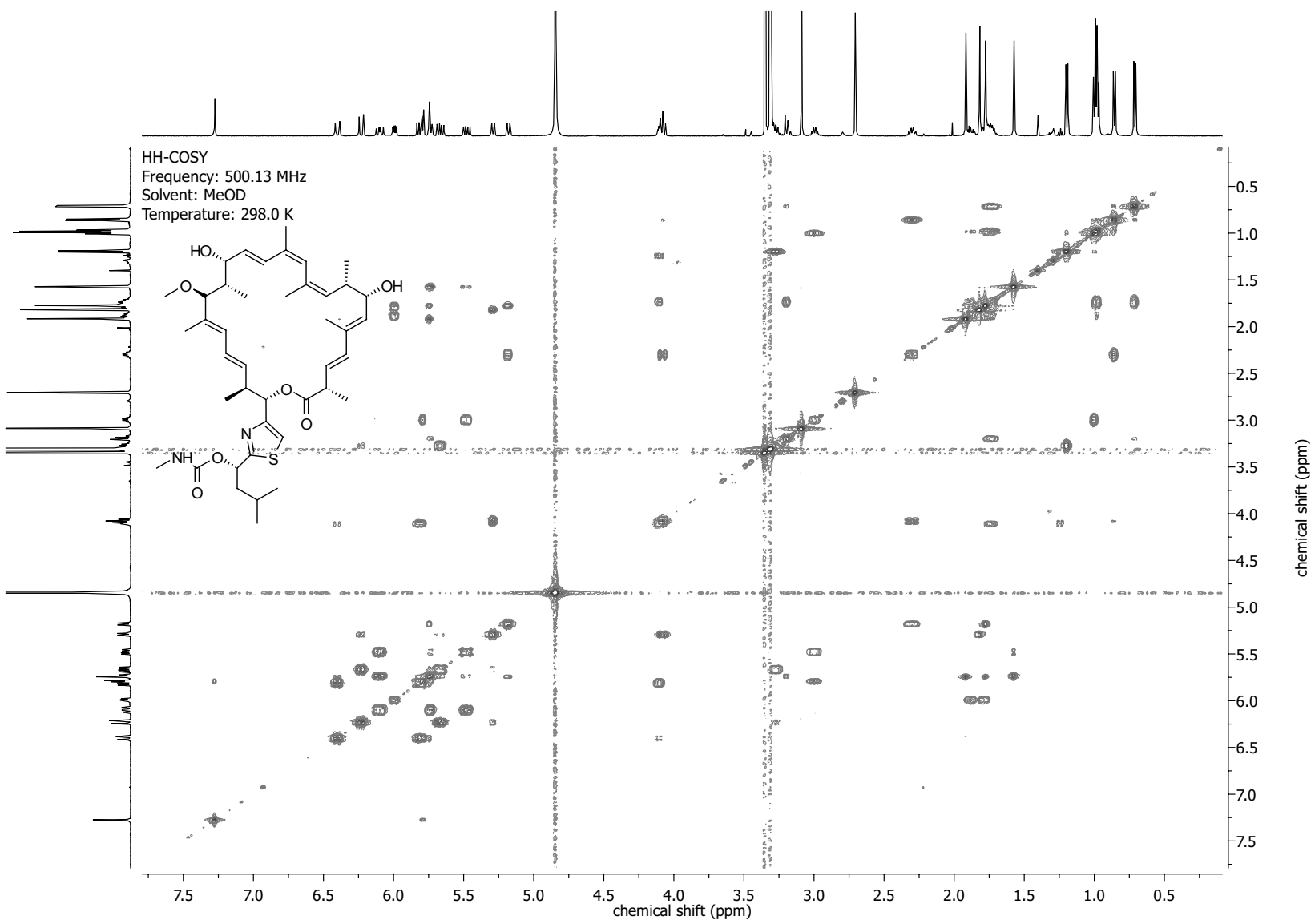
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: MeOD
Temperature: 297.9 K

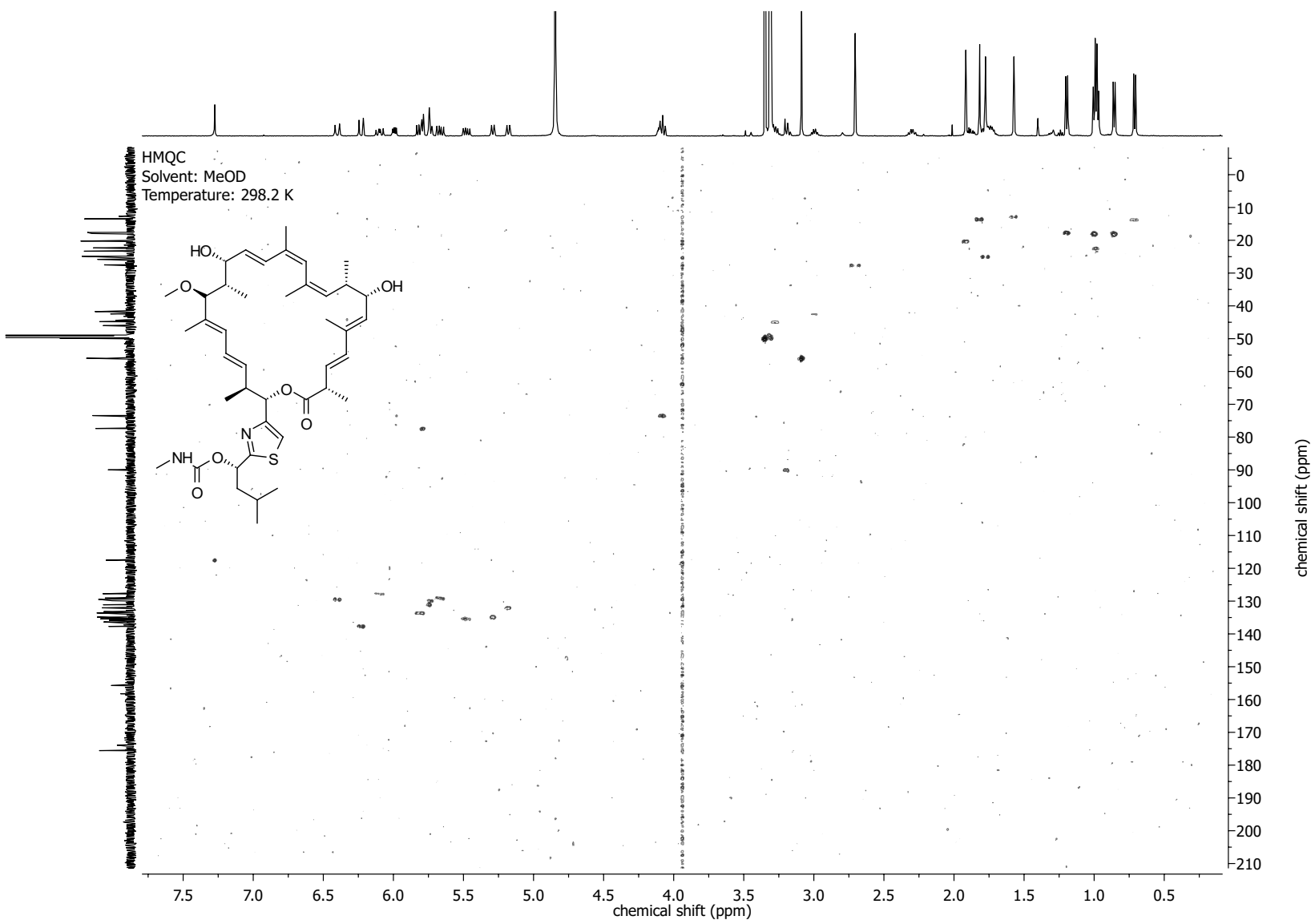


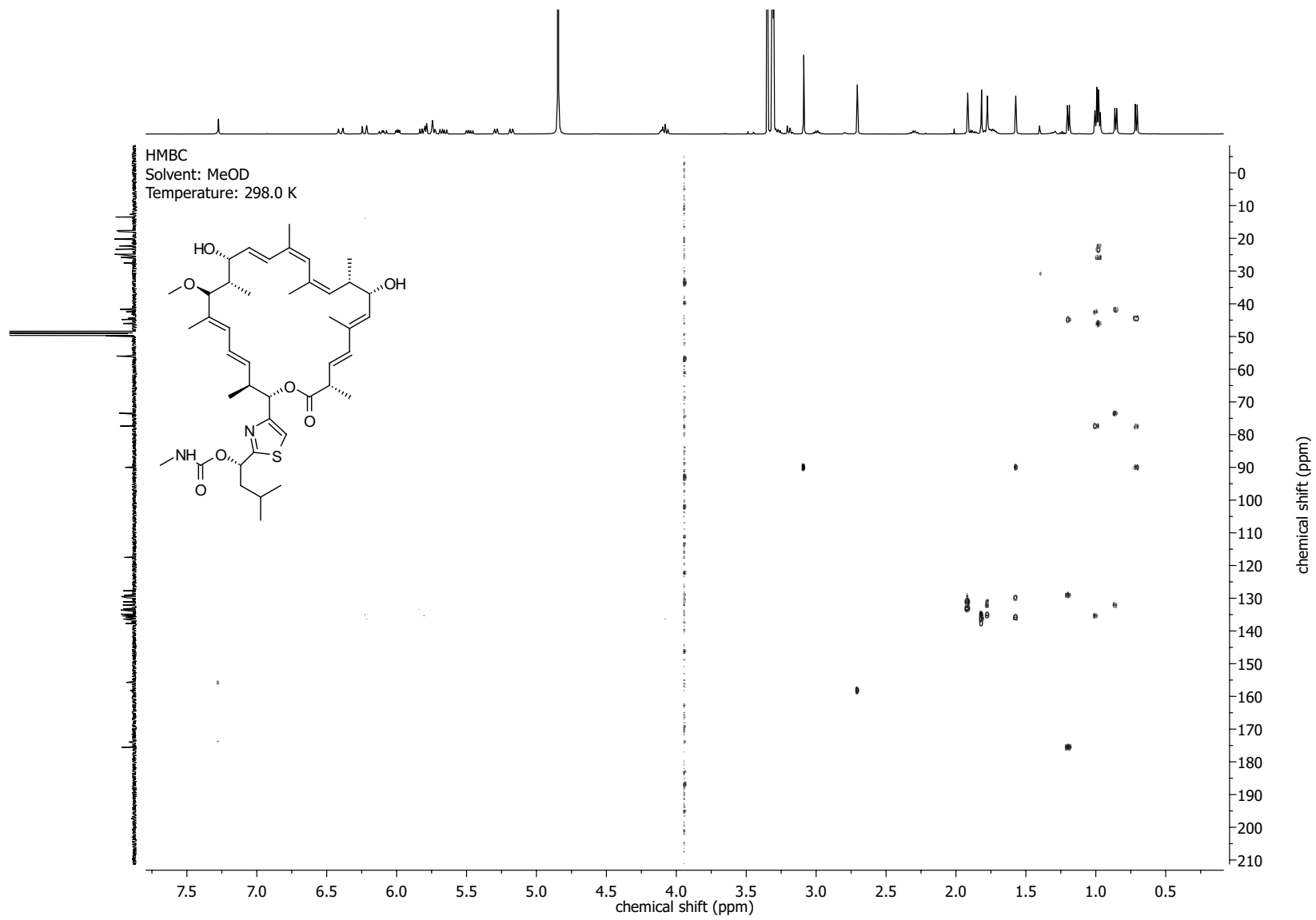
NMR-Spectra for compound 259

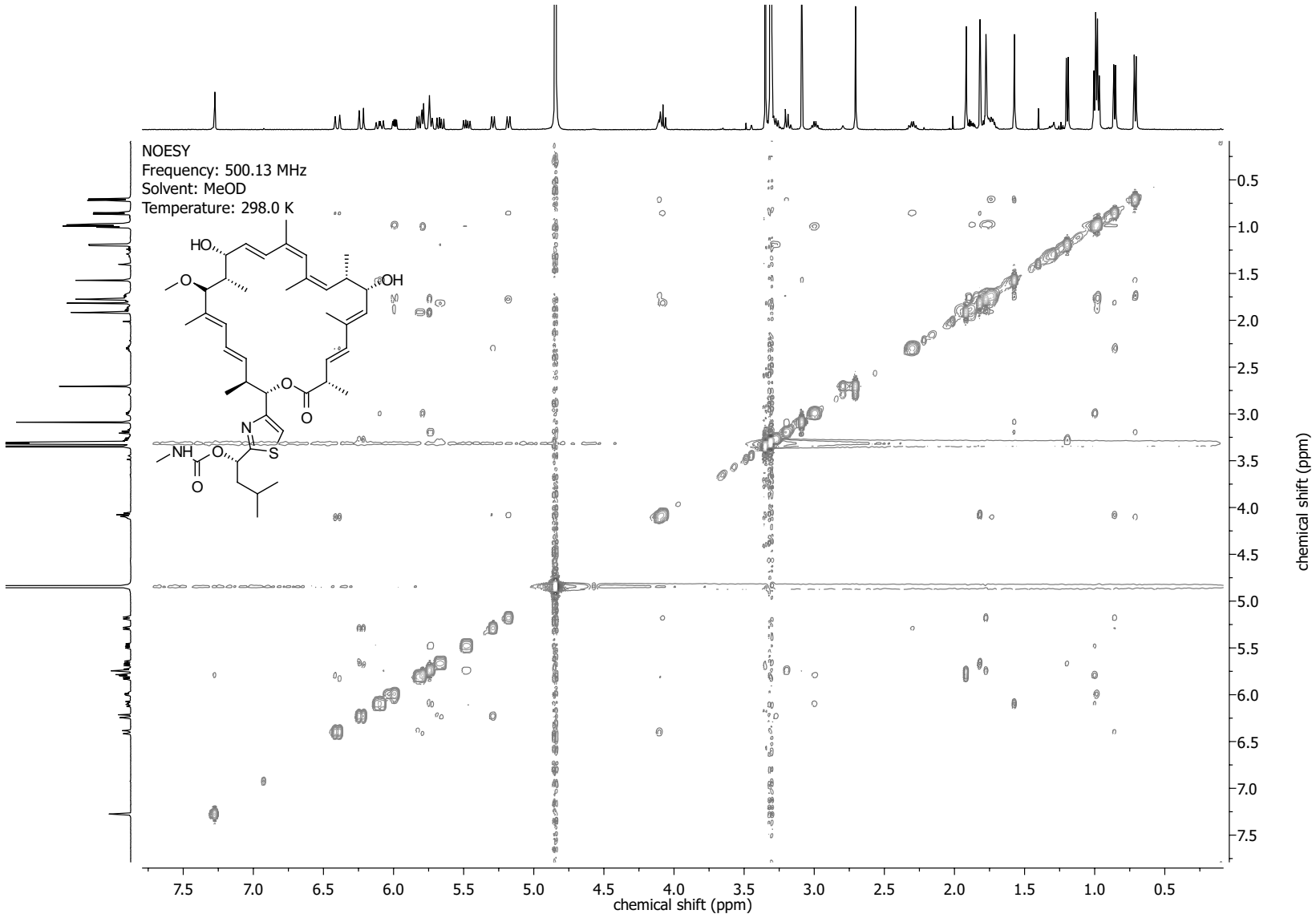
Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.76 MHz
 Solvent: MeOD
 Temperature: 297.9 K



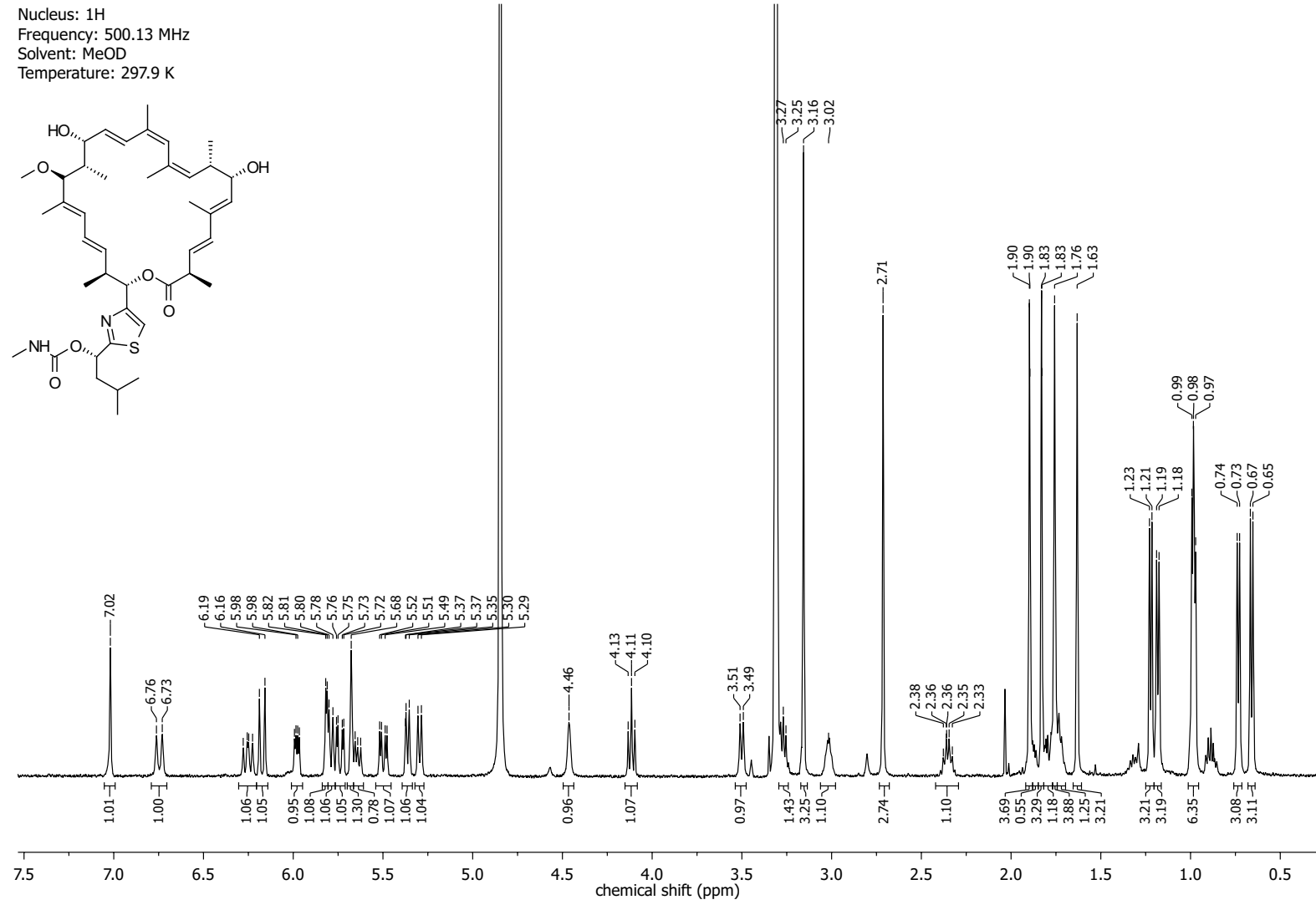
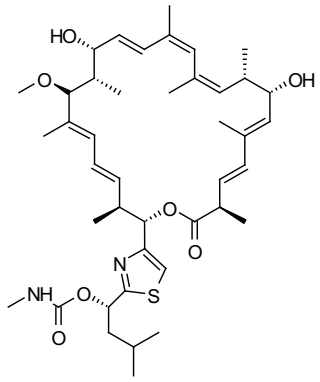






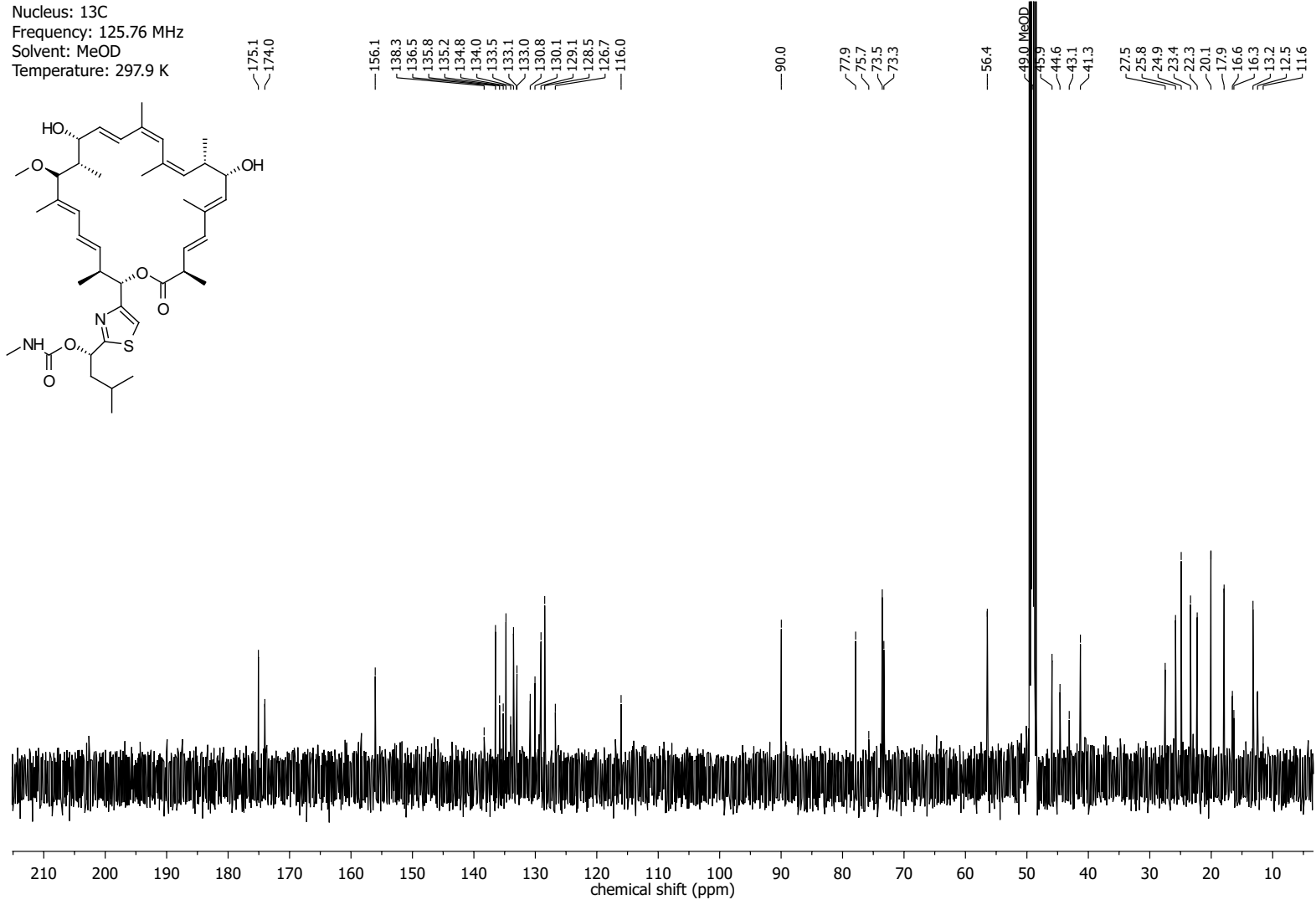
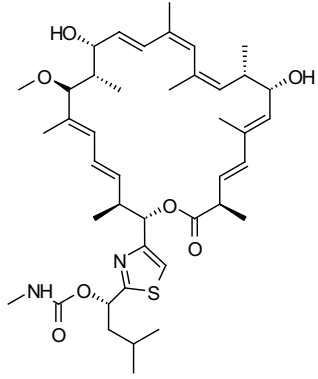


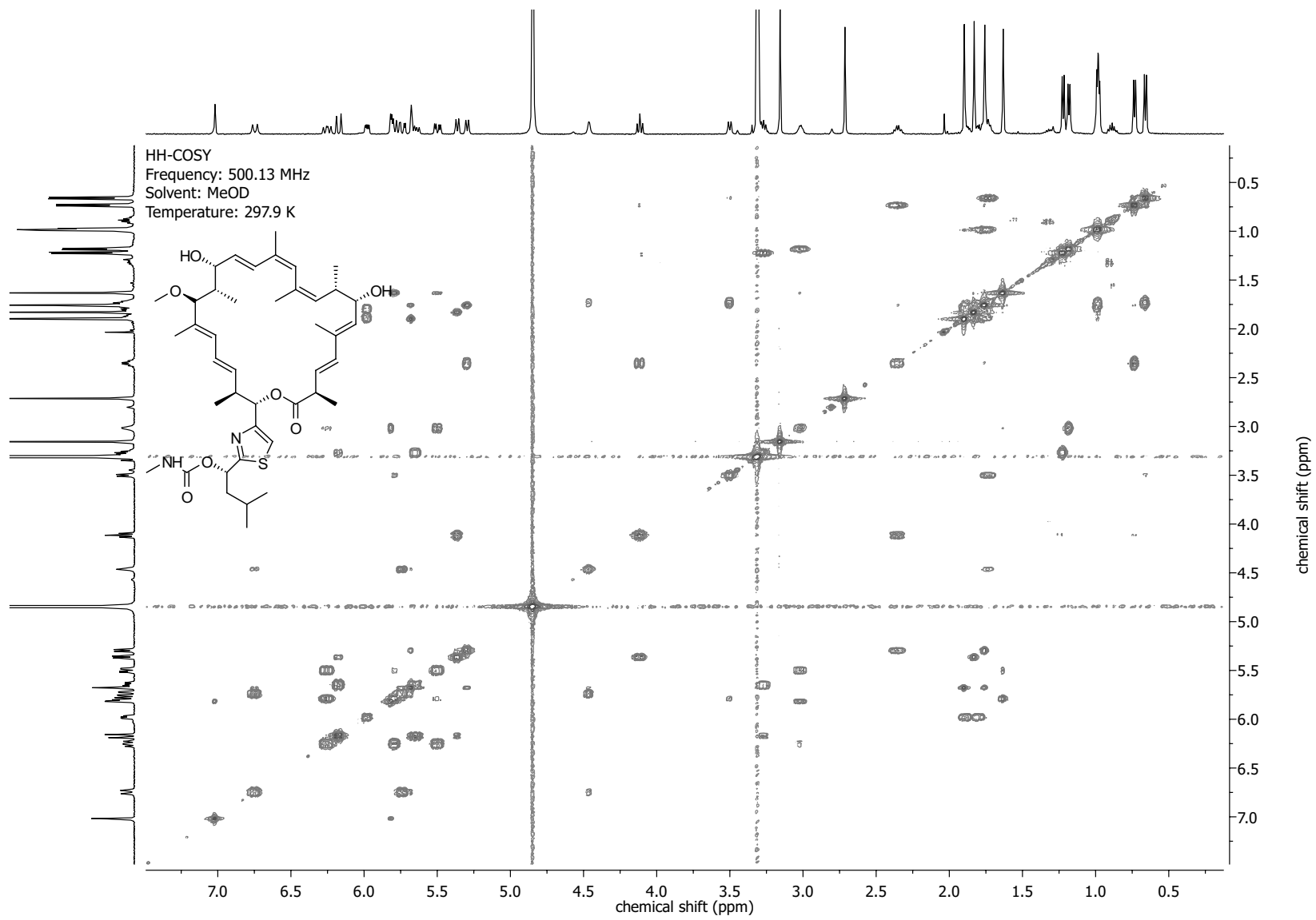
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: MeOD
Temperature: 297.9 K

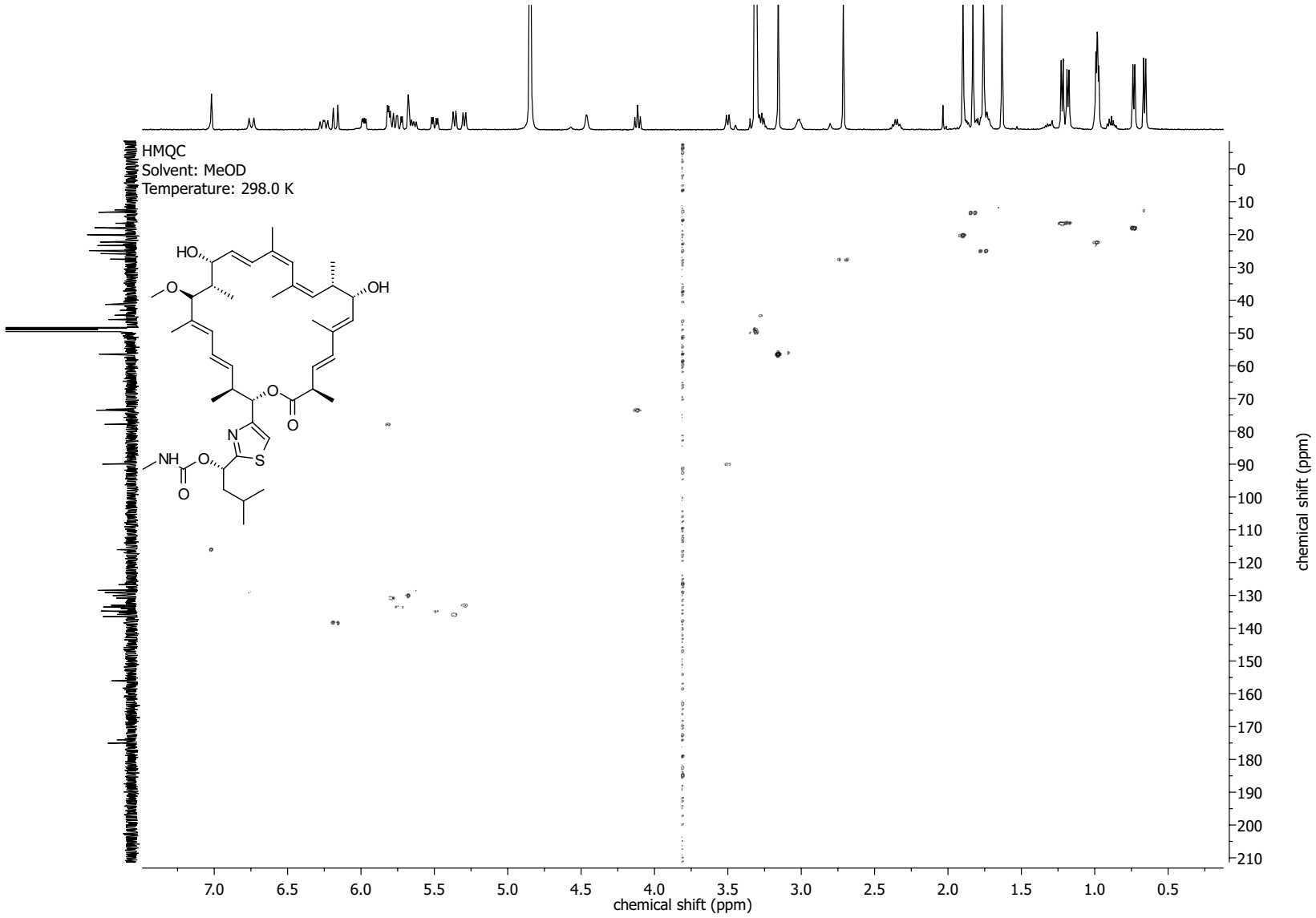


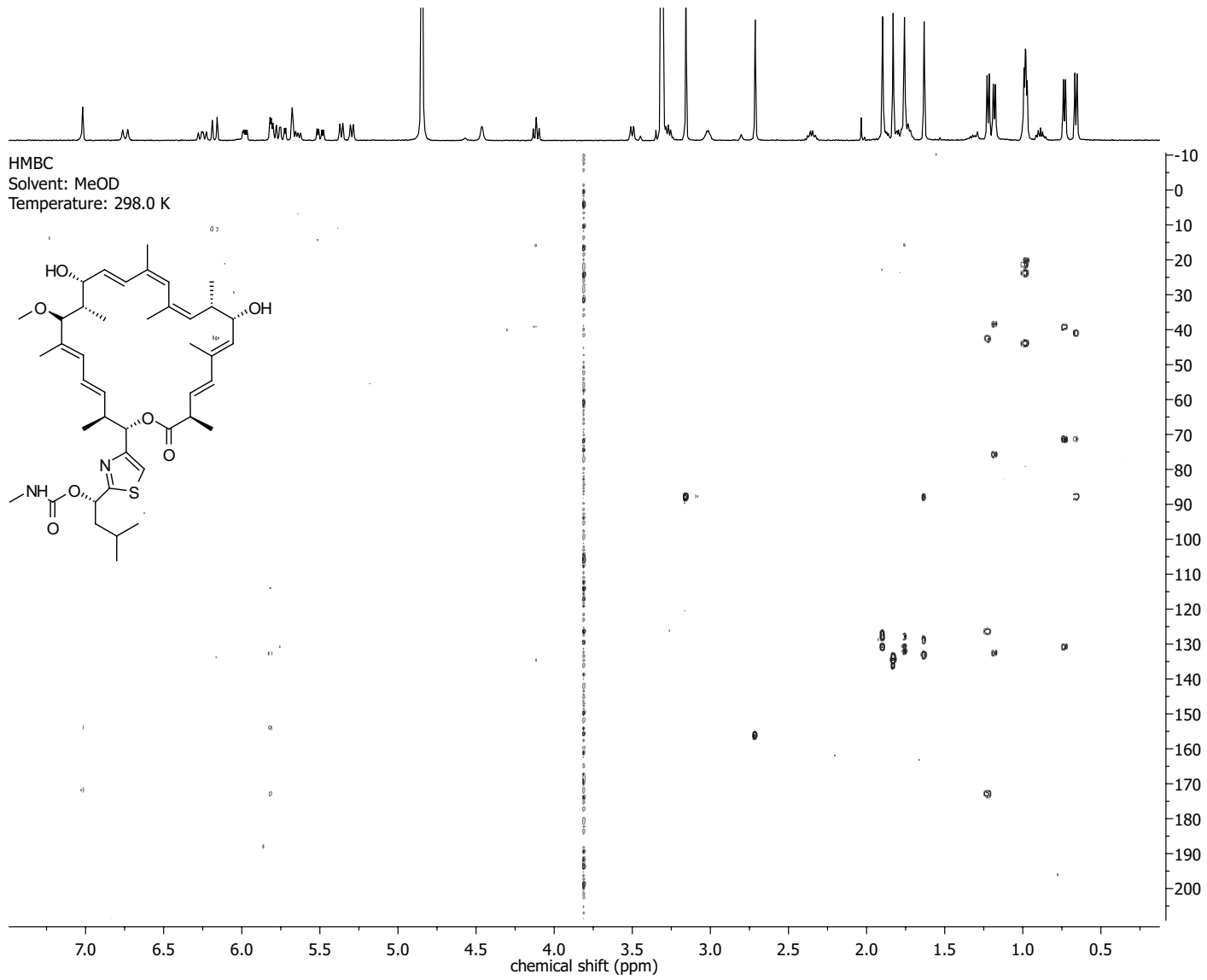
NMR-Spectra for compound 260

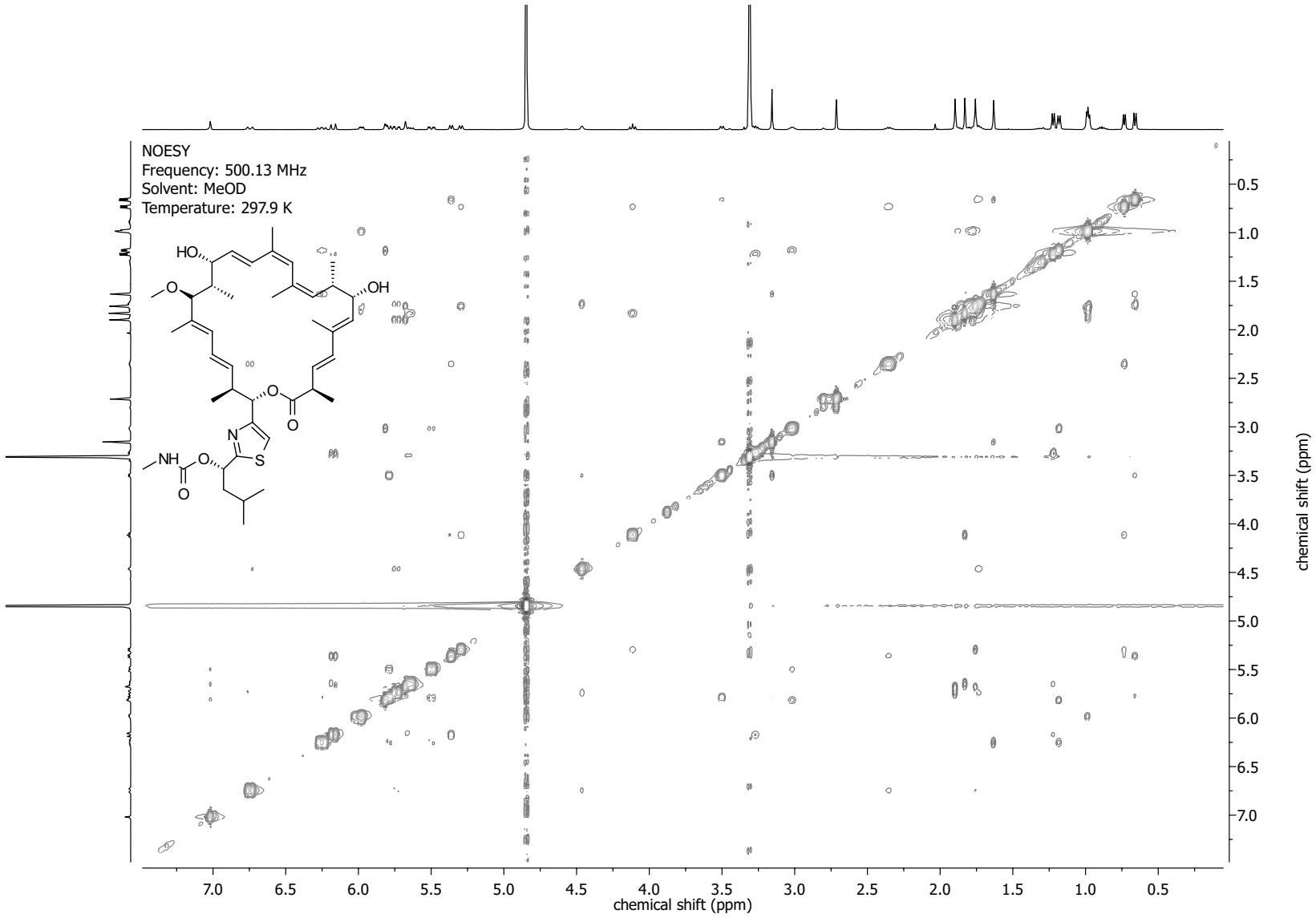
Nucleus: ^{13}C
 Frequency: 125.76 MHz
 Solvent: MeOD
 Temperature: 297.9 K





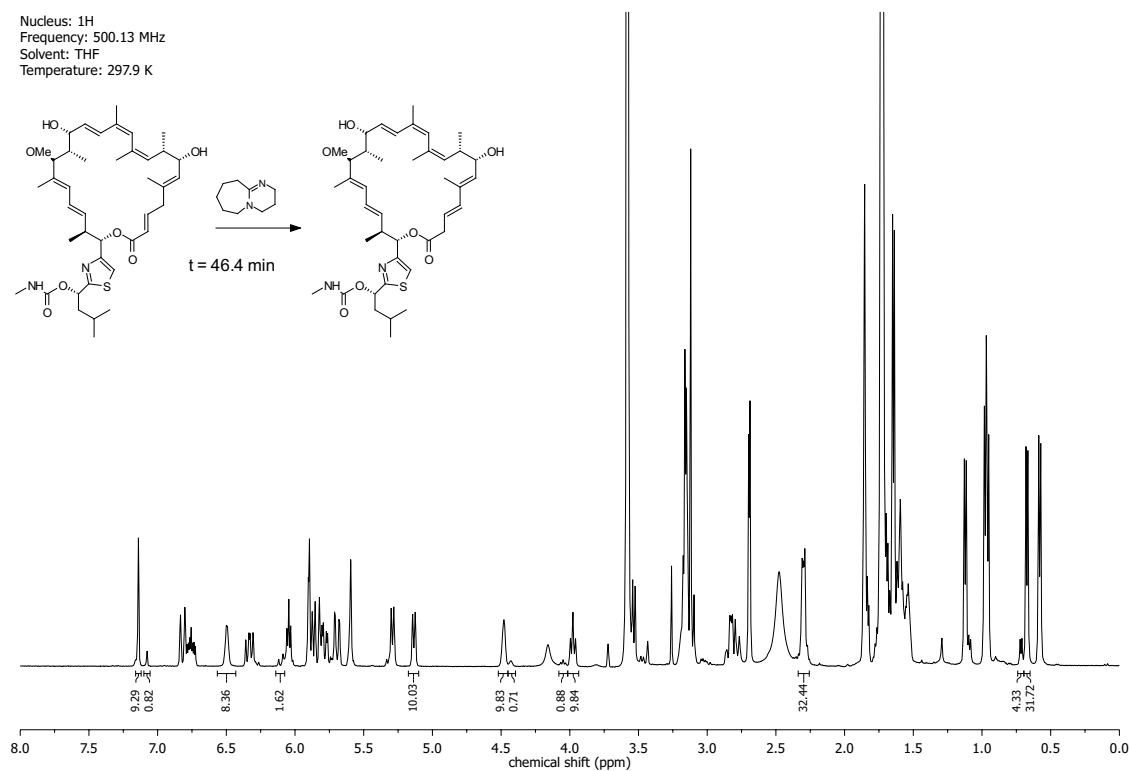
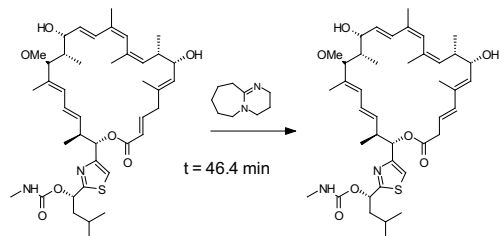




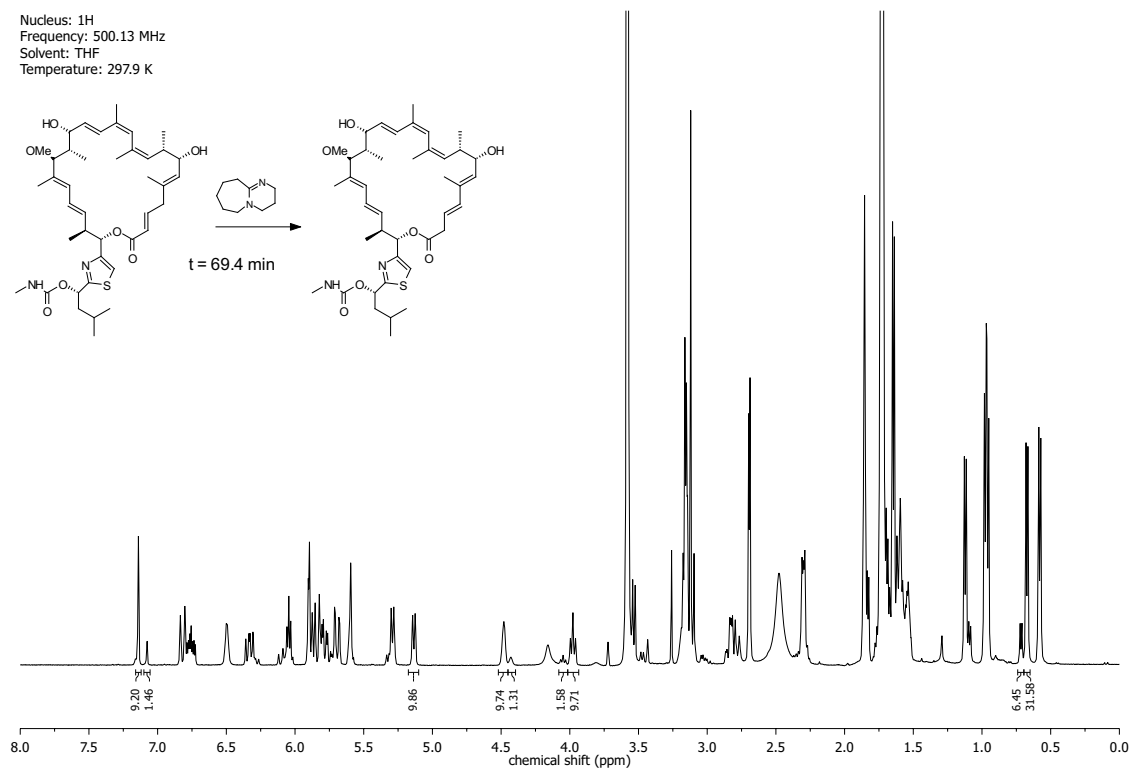
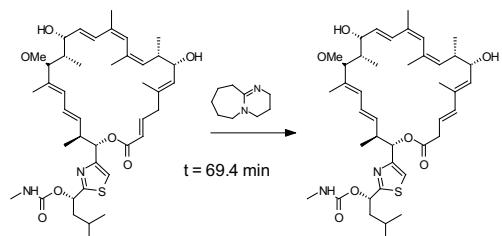


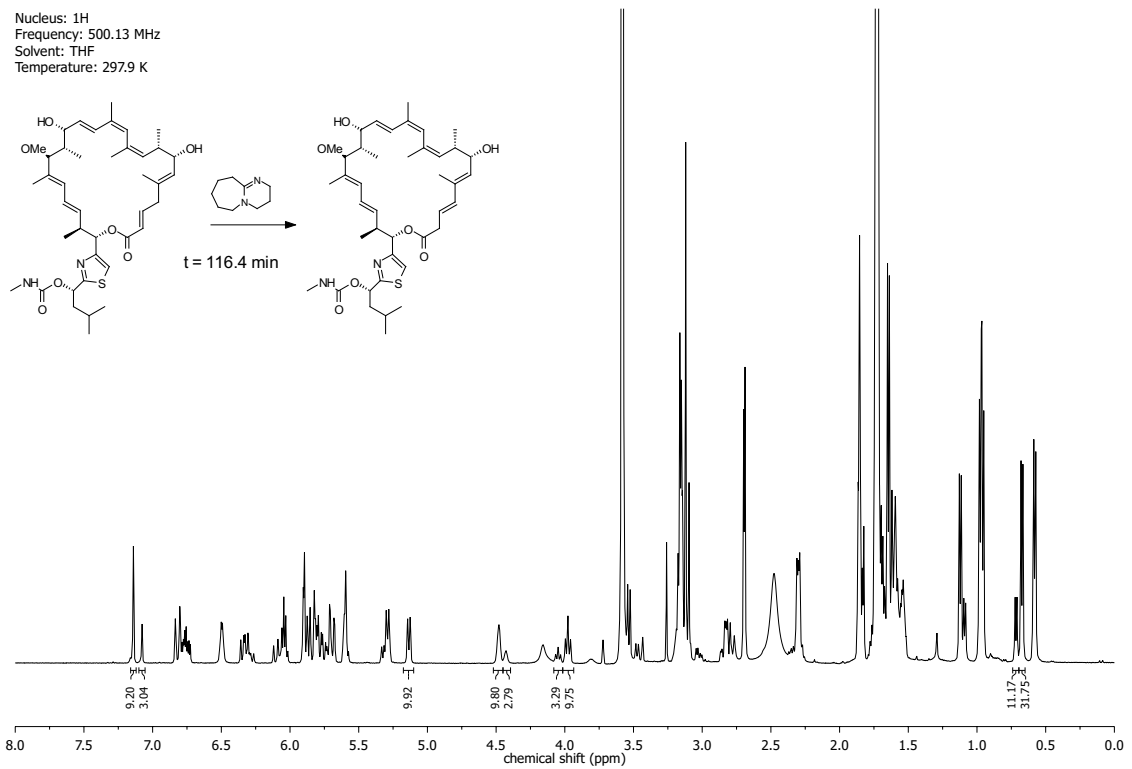
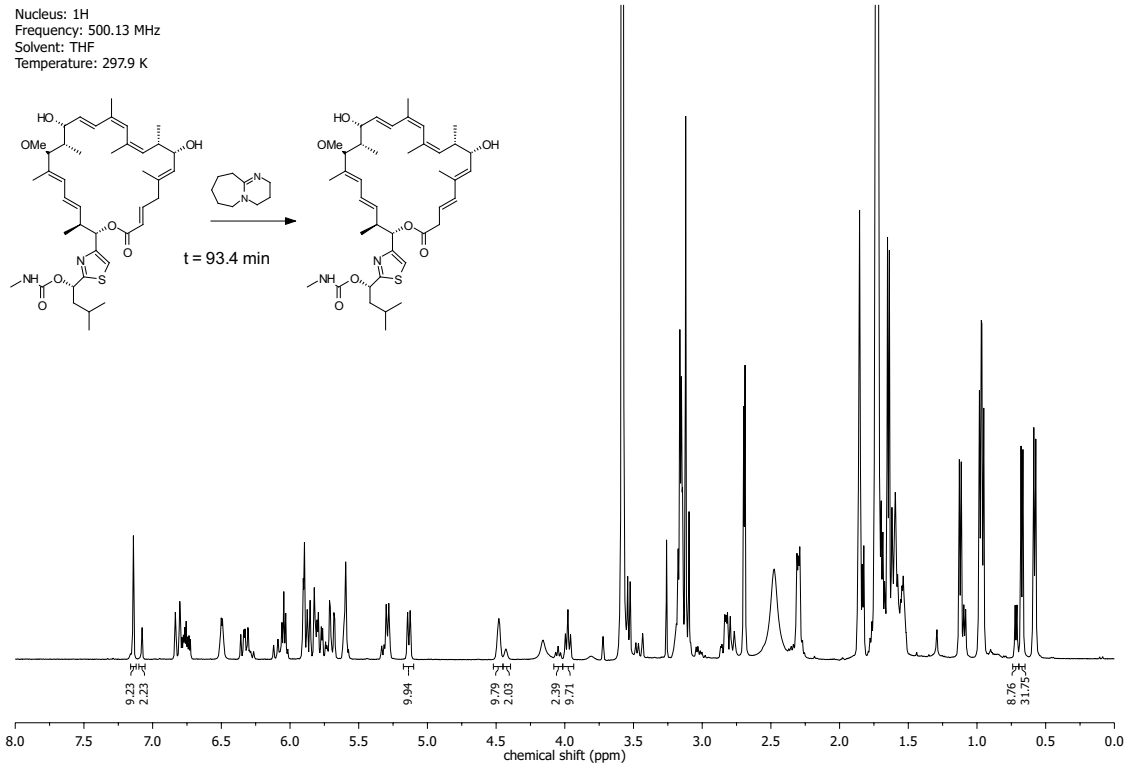
NMR-Spectra for kinetic analysis of isomerization

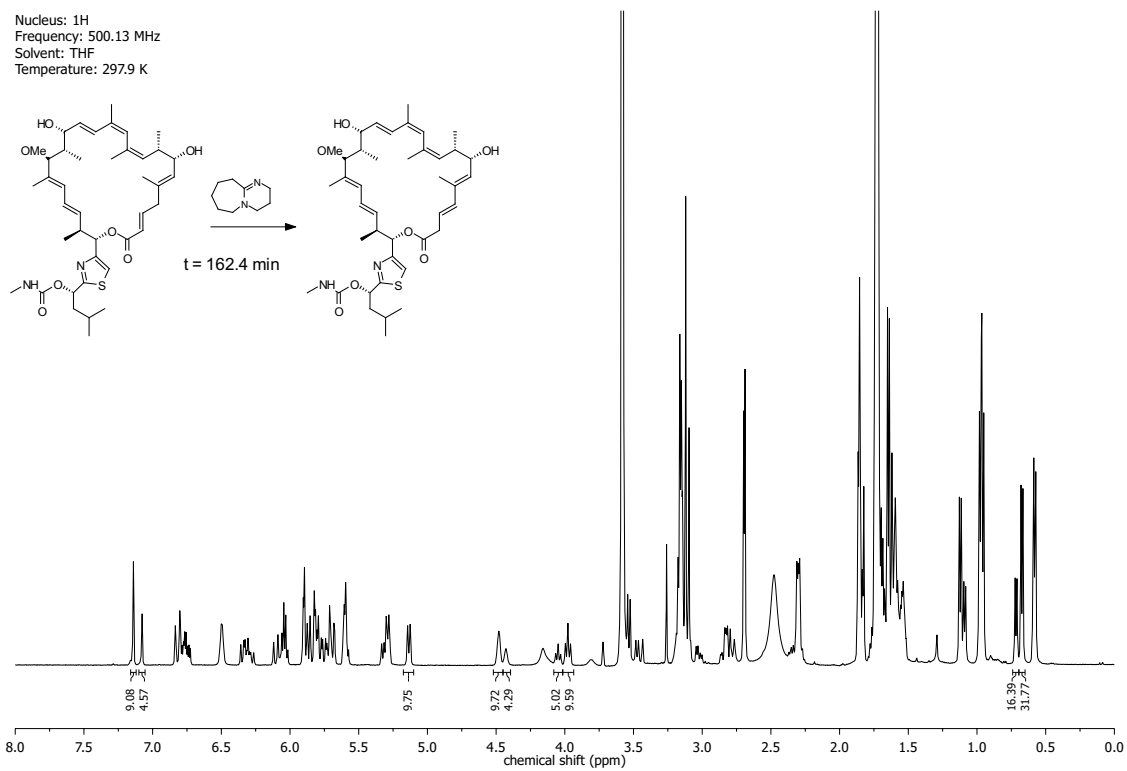
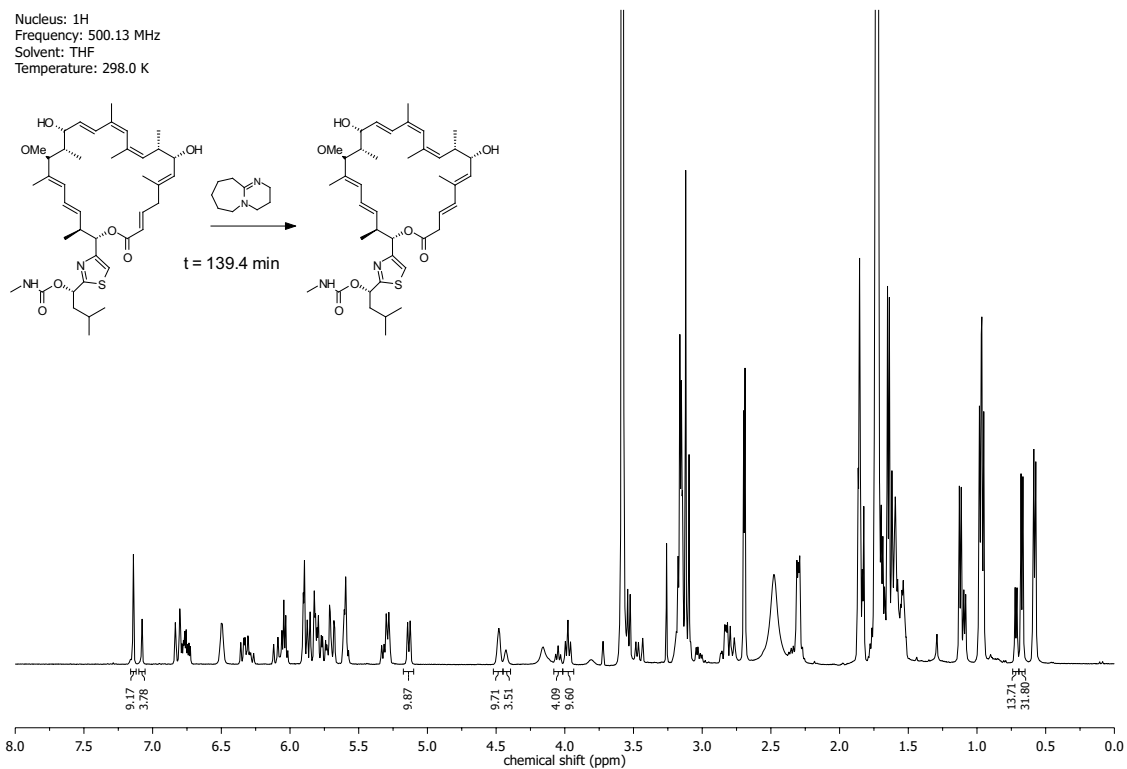
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

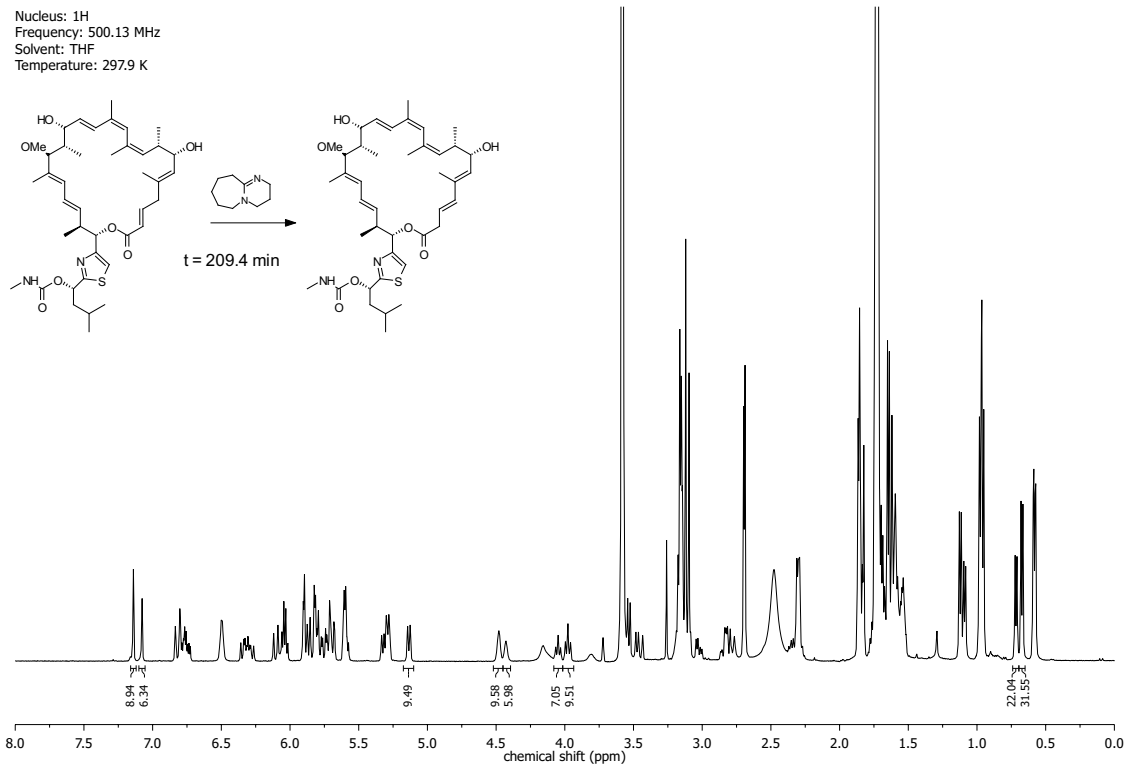
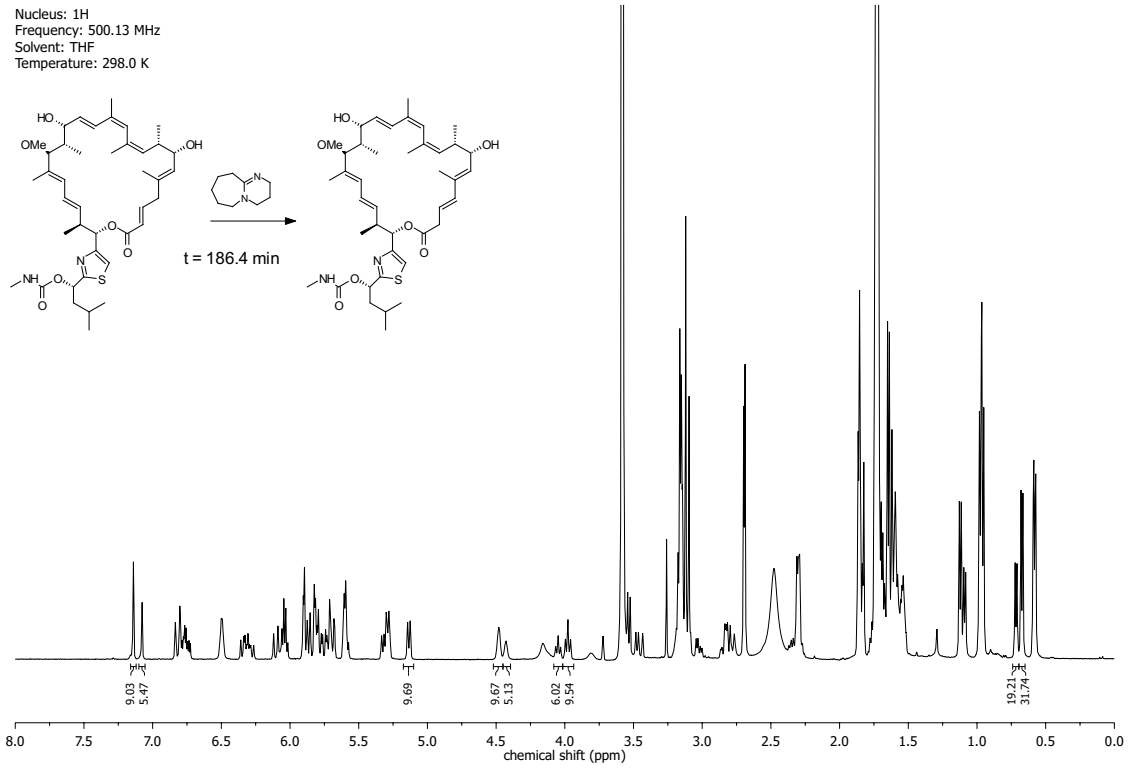


Nucleus: ^1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

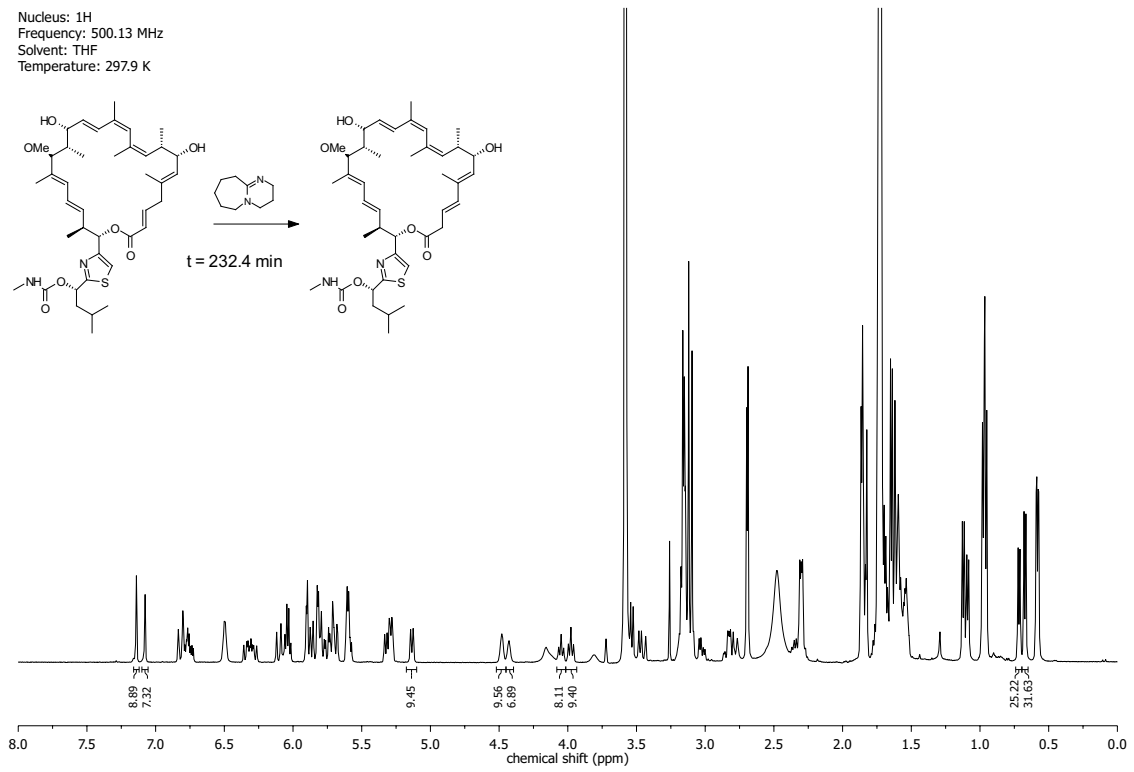
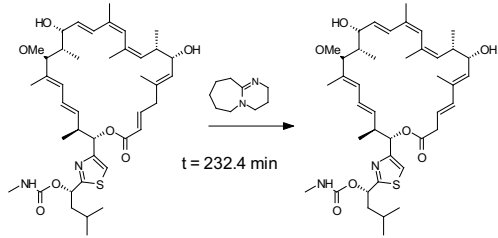




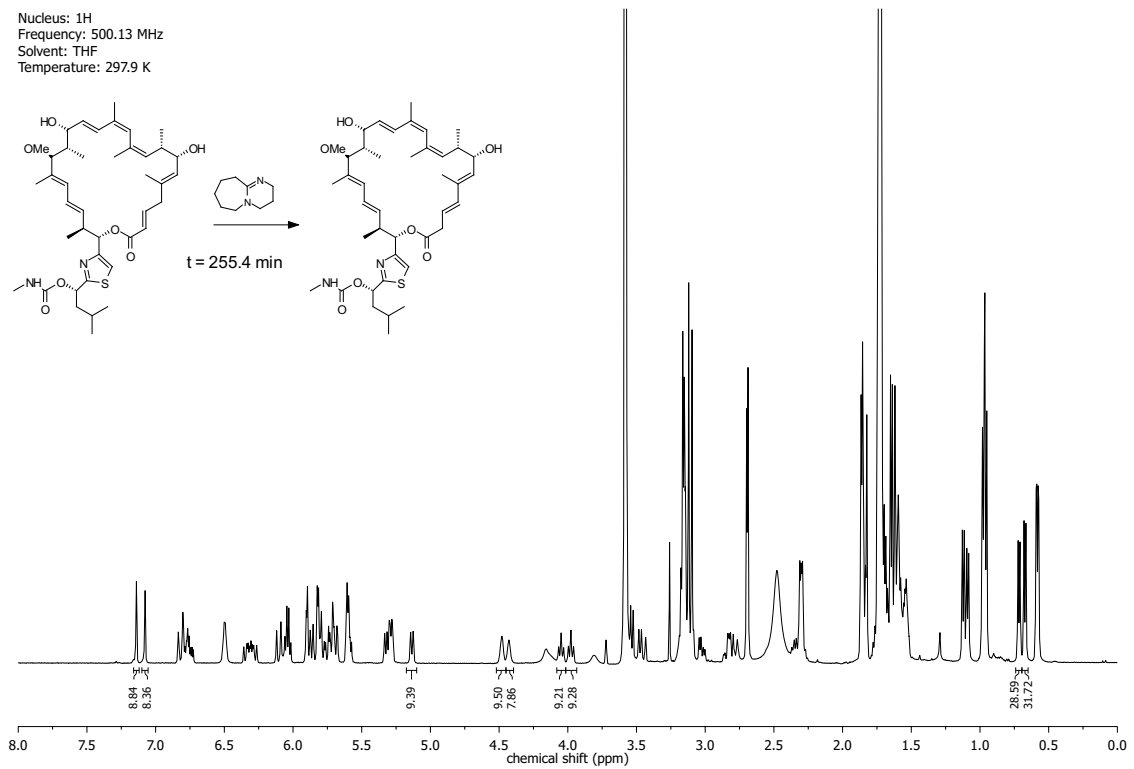
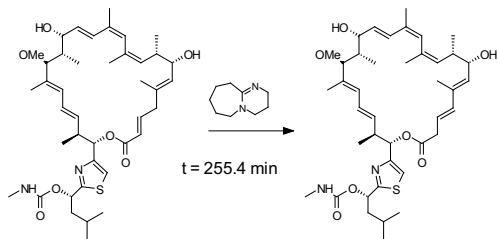


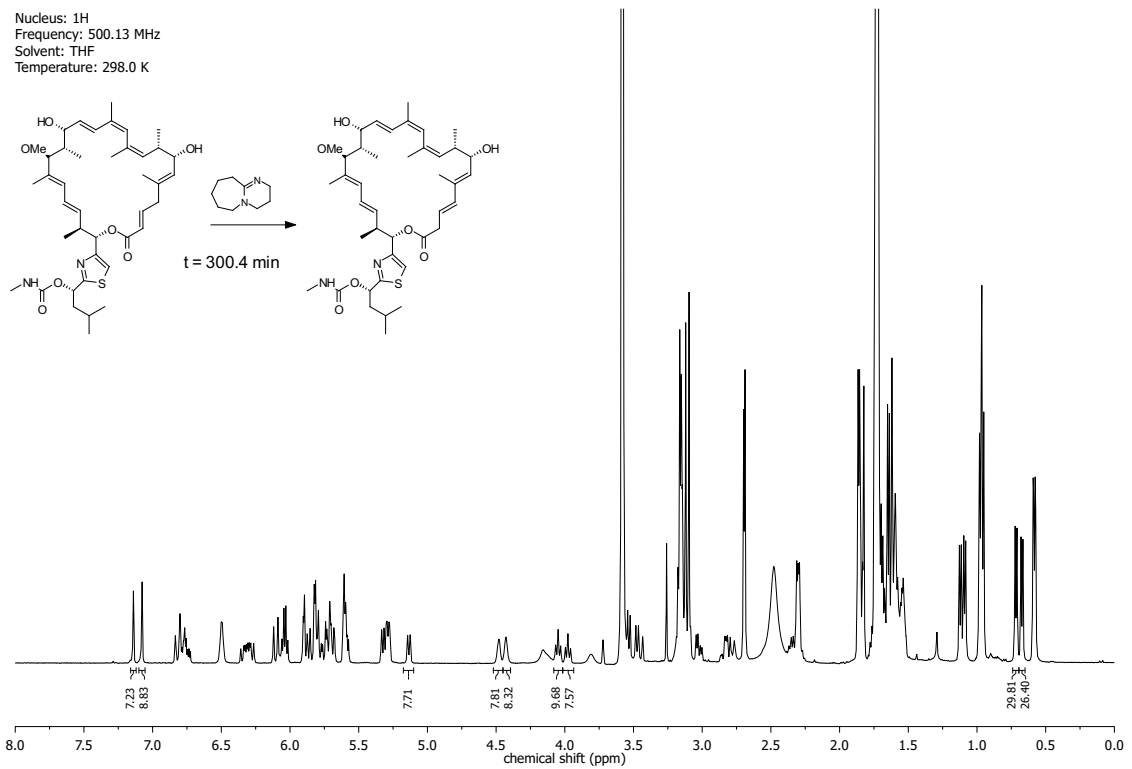
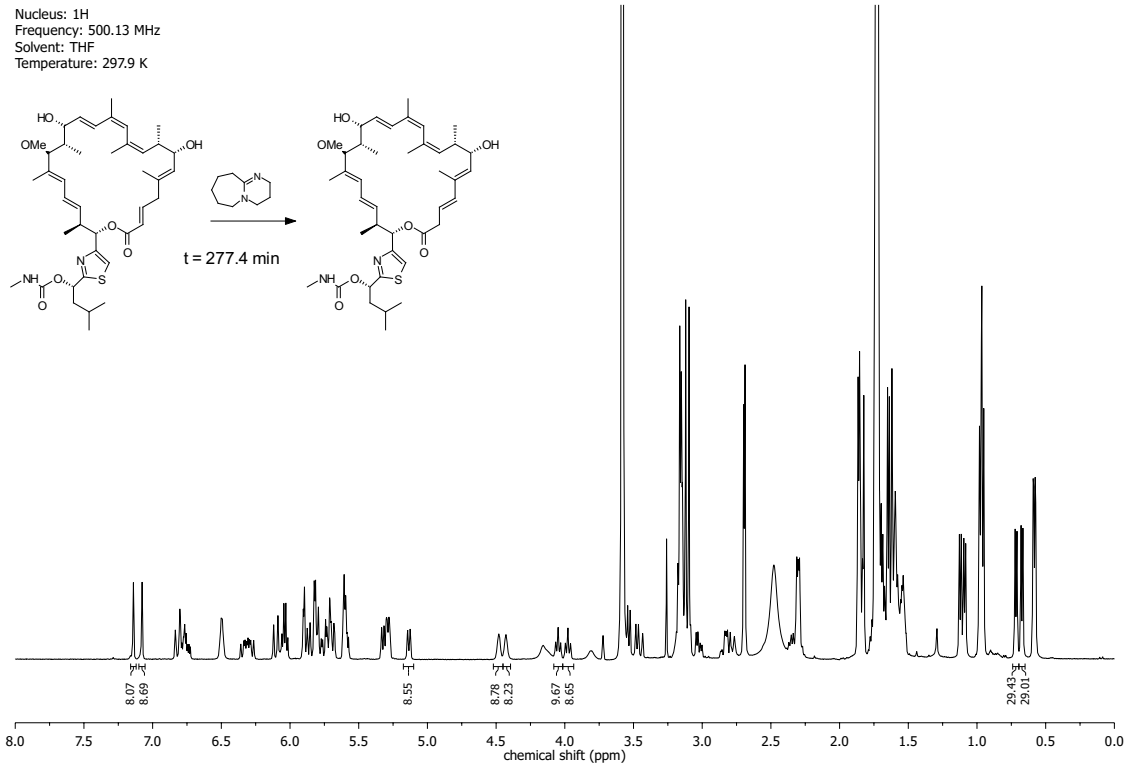


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

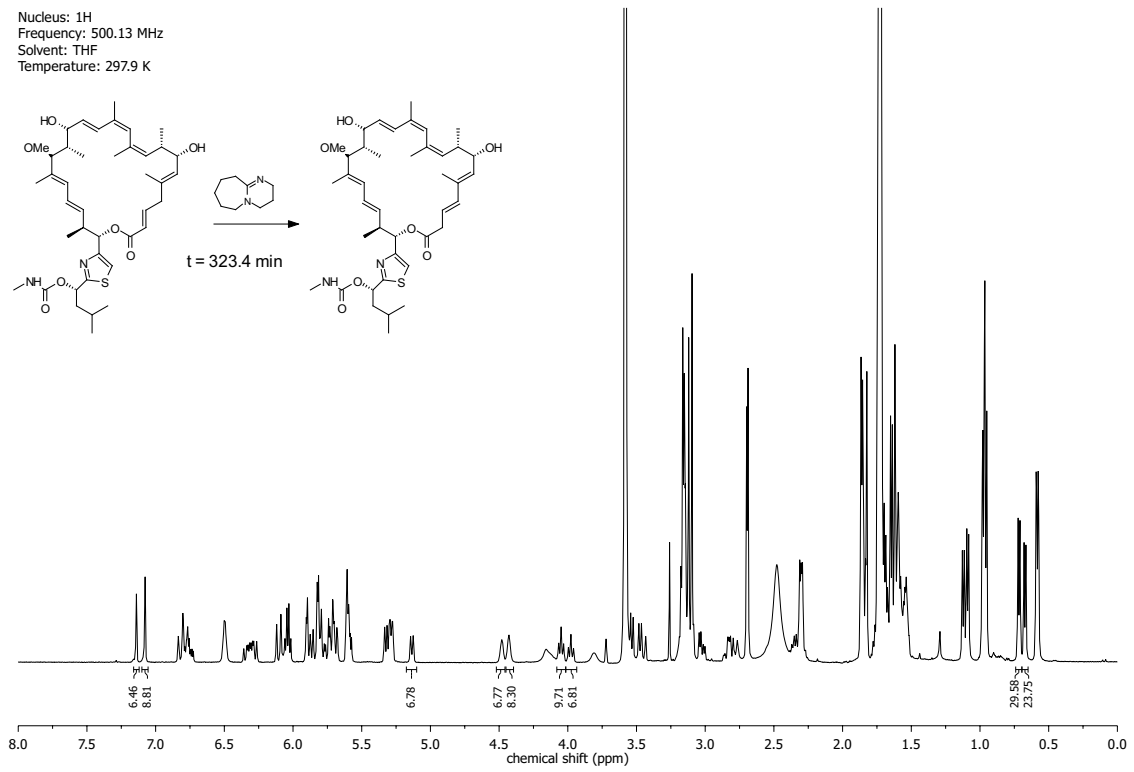
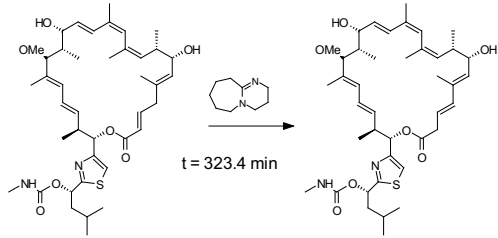


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

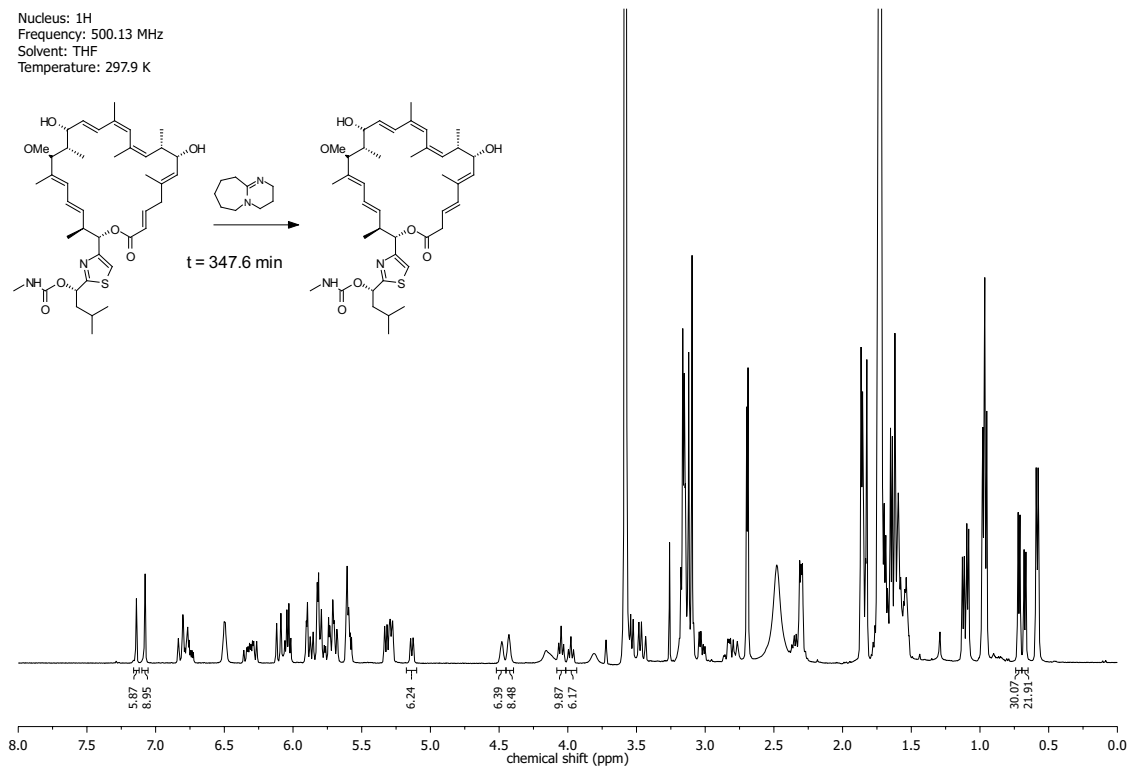
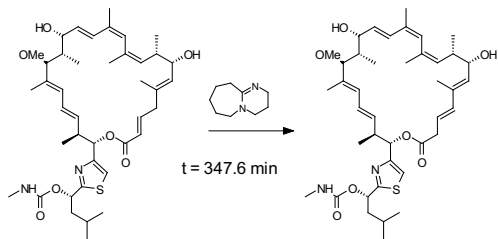


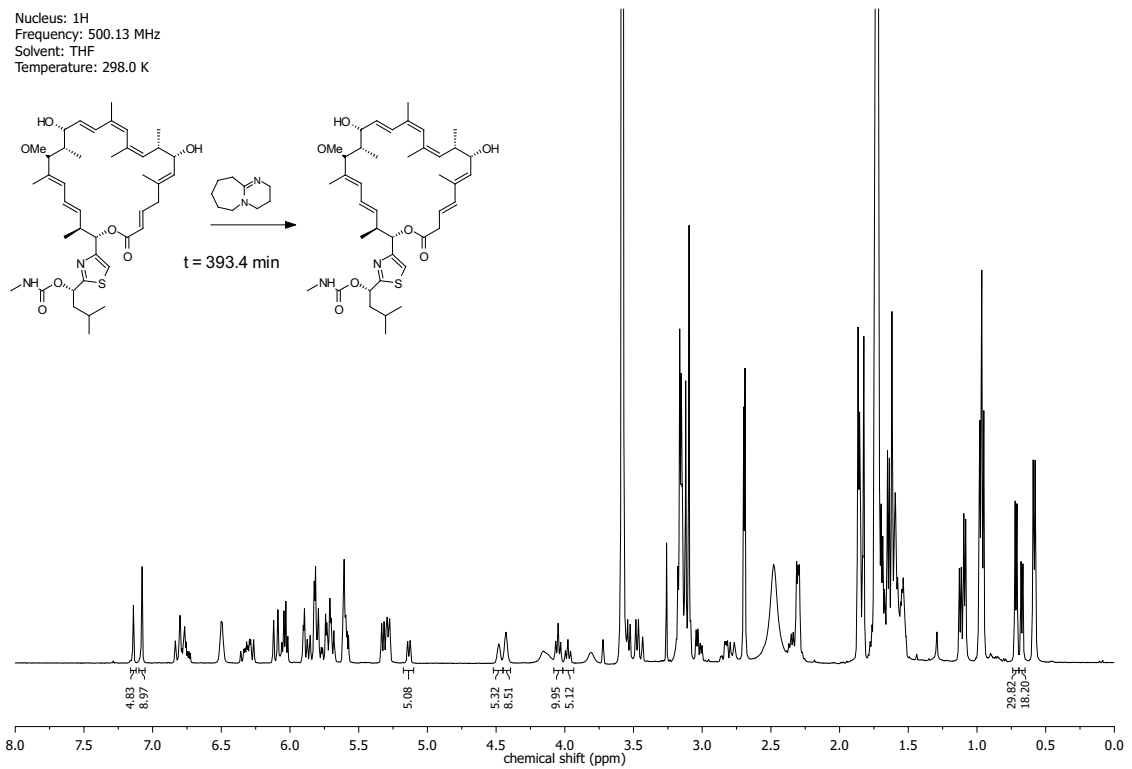
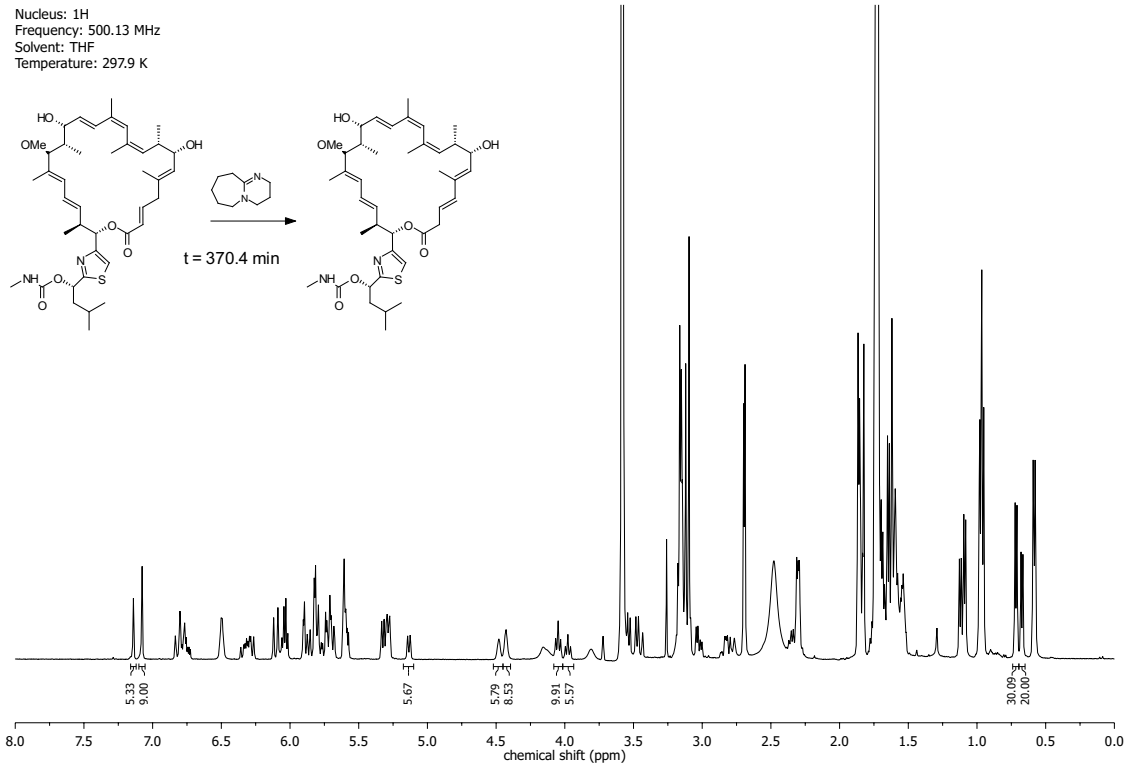


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

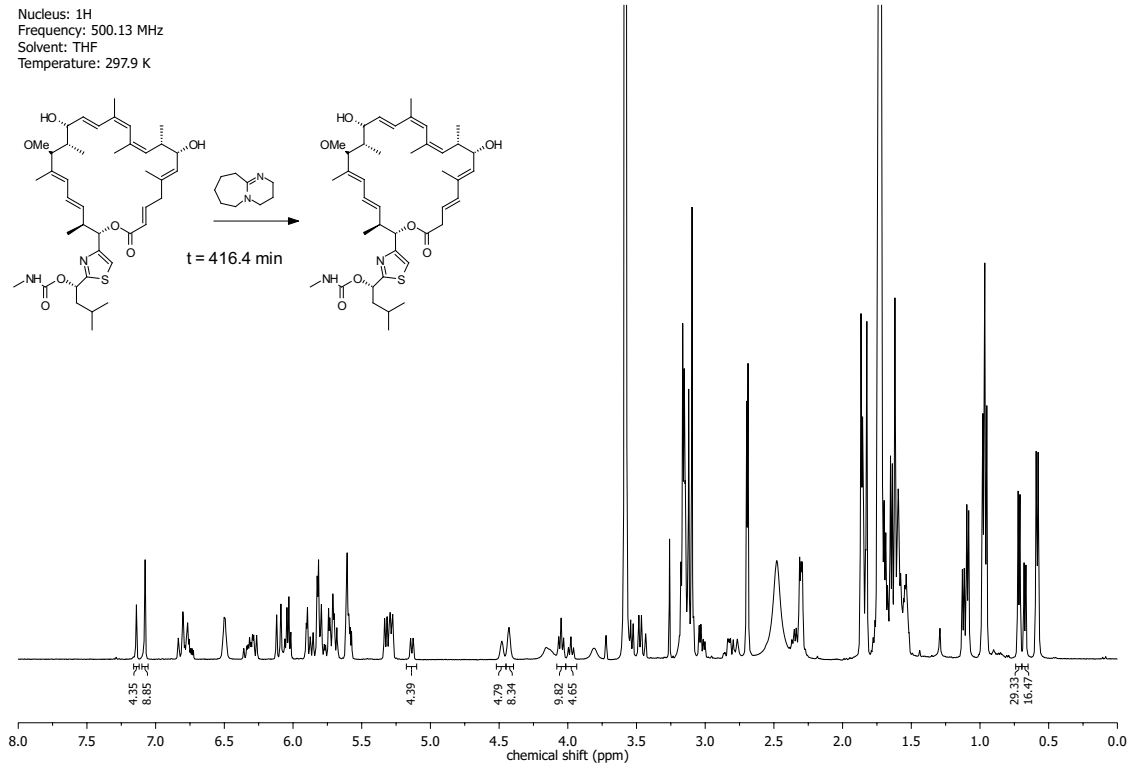
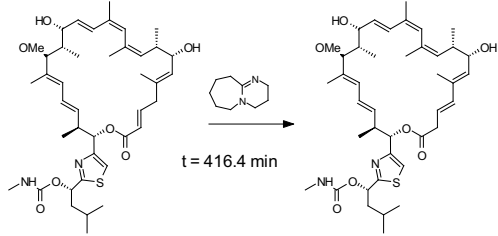


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

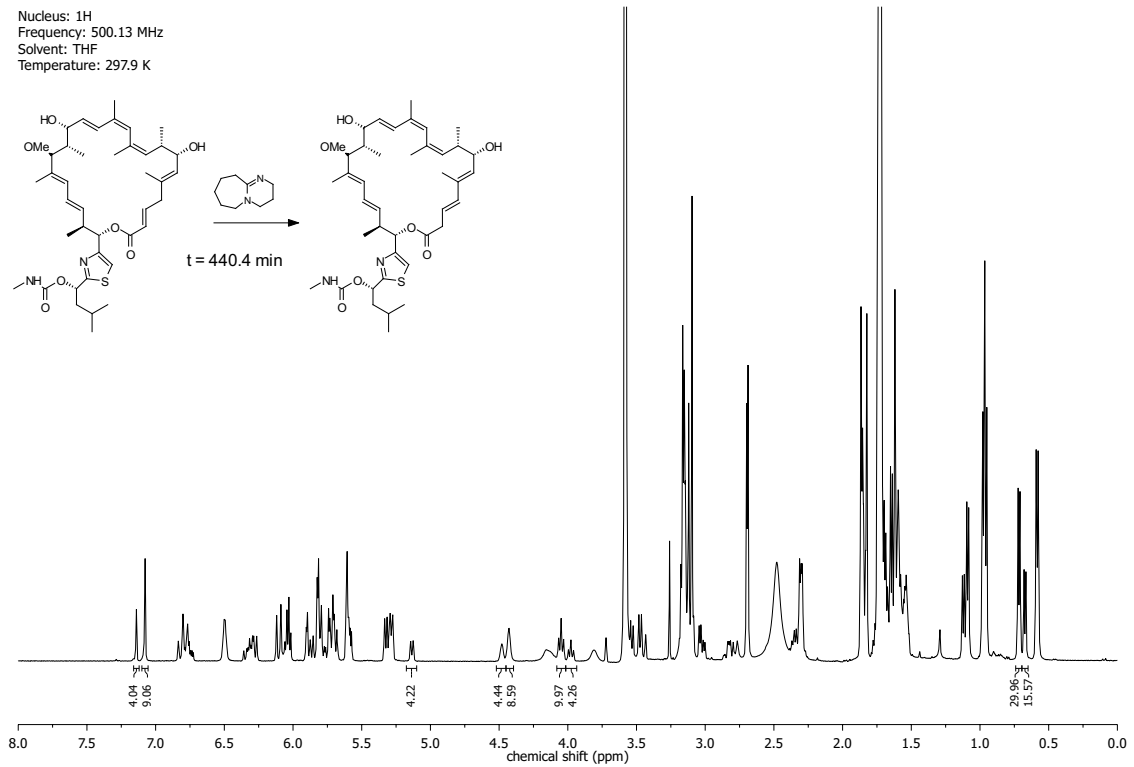
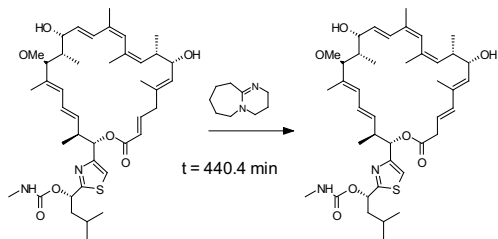


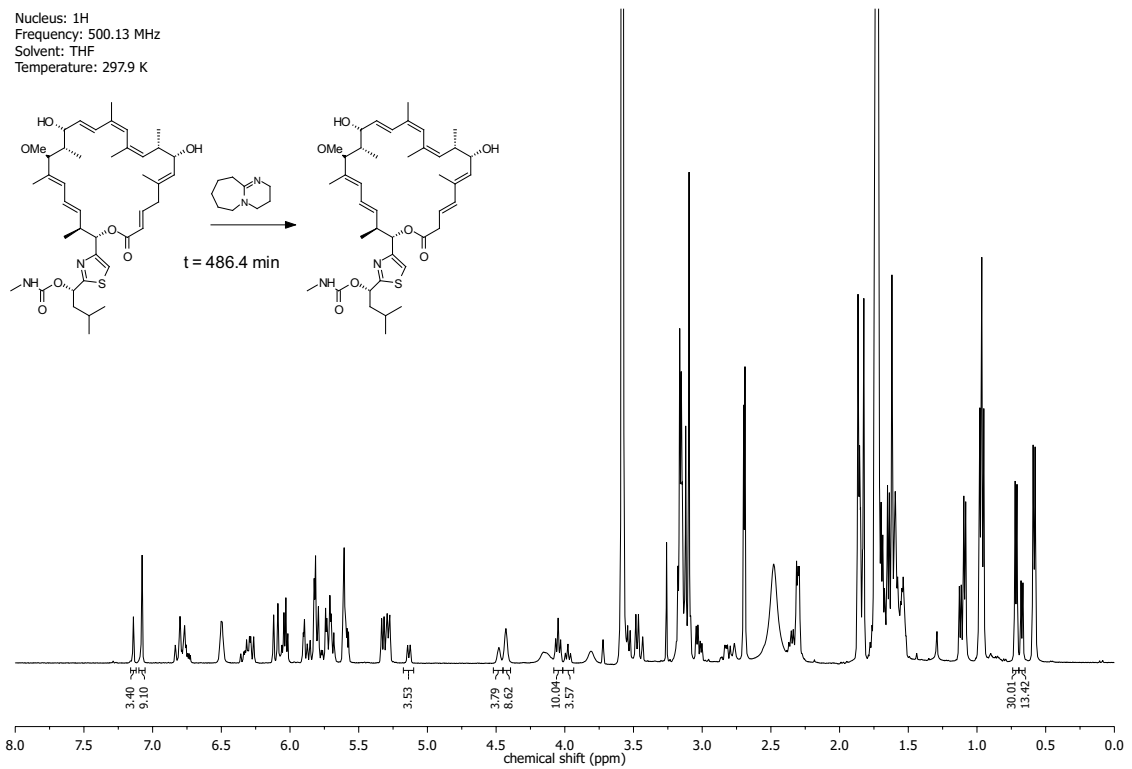
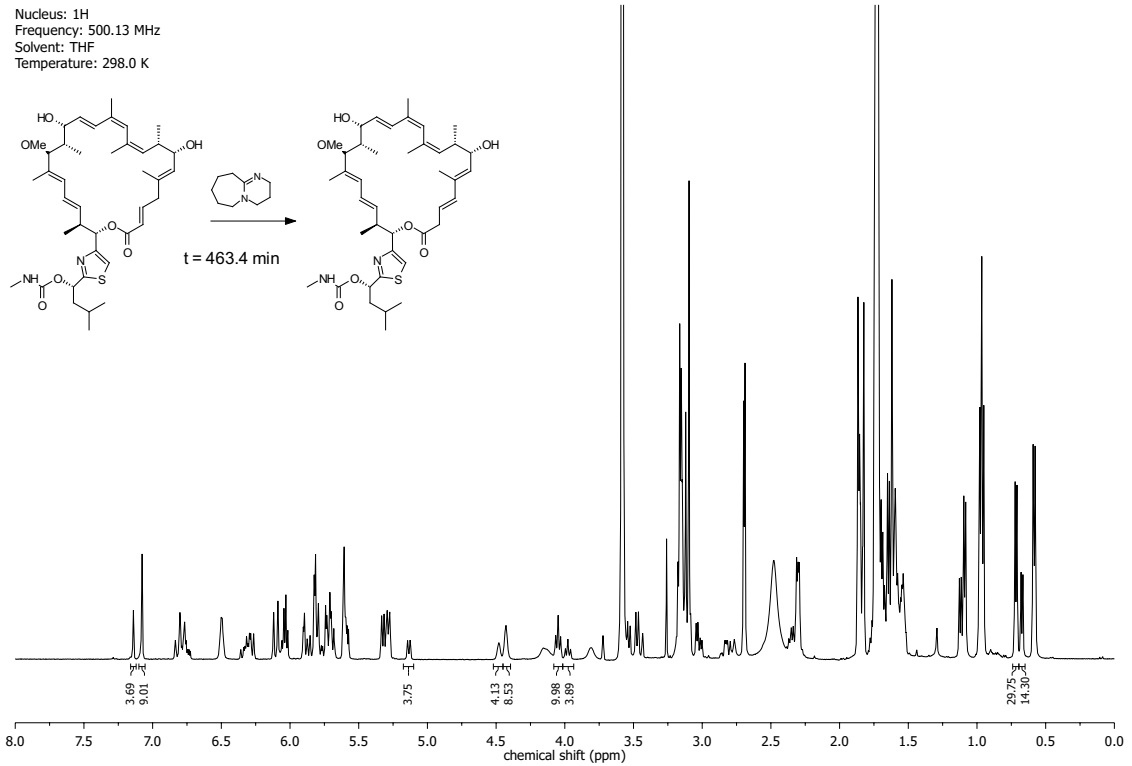


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

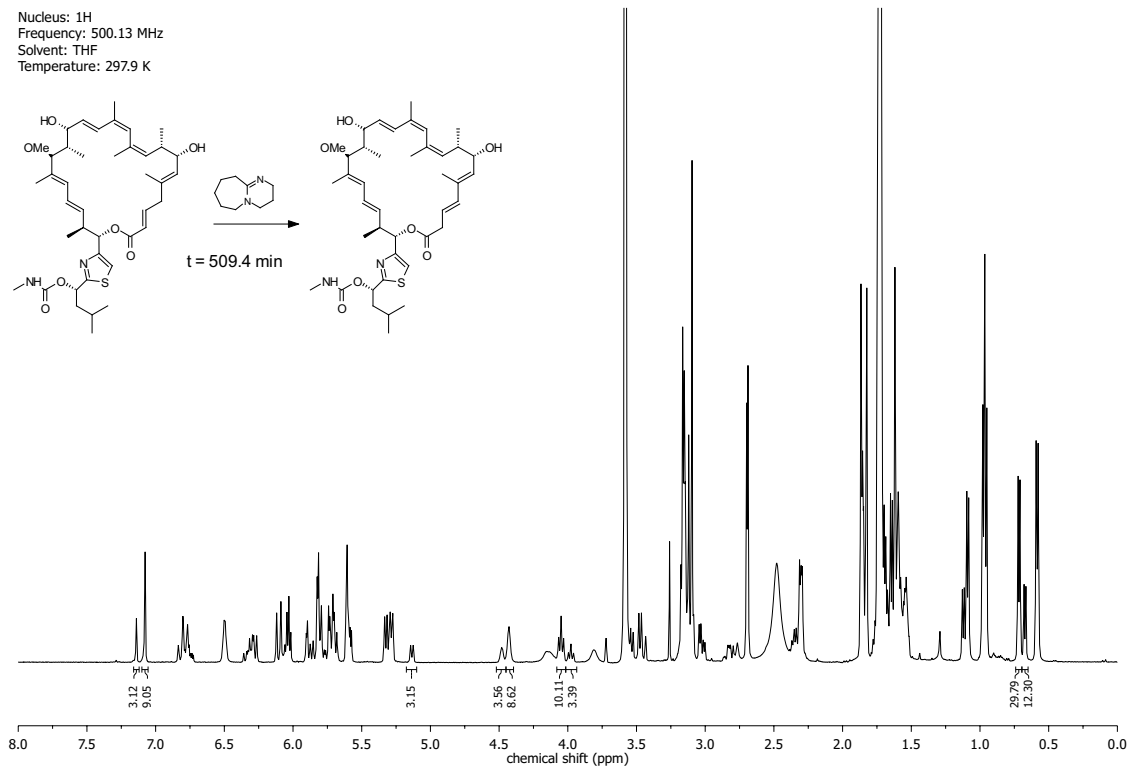
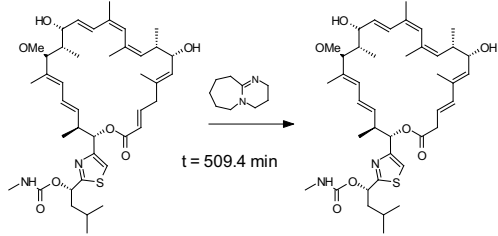


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K

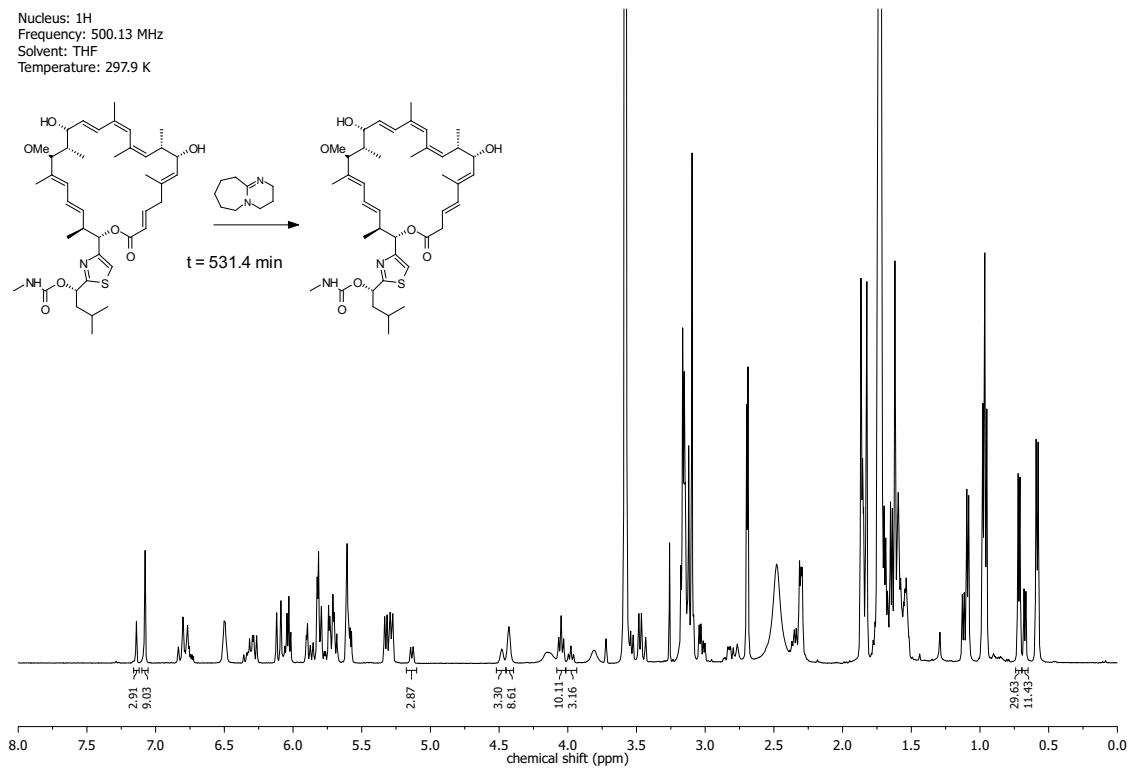
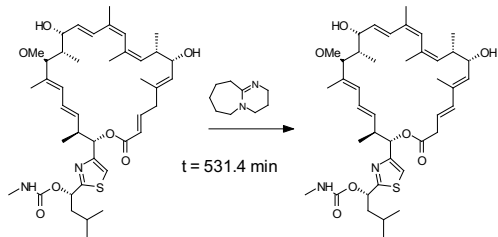




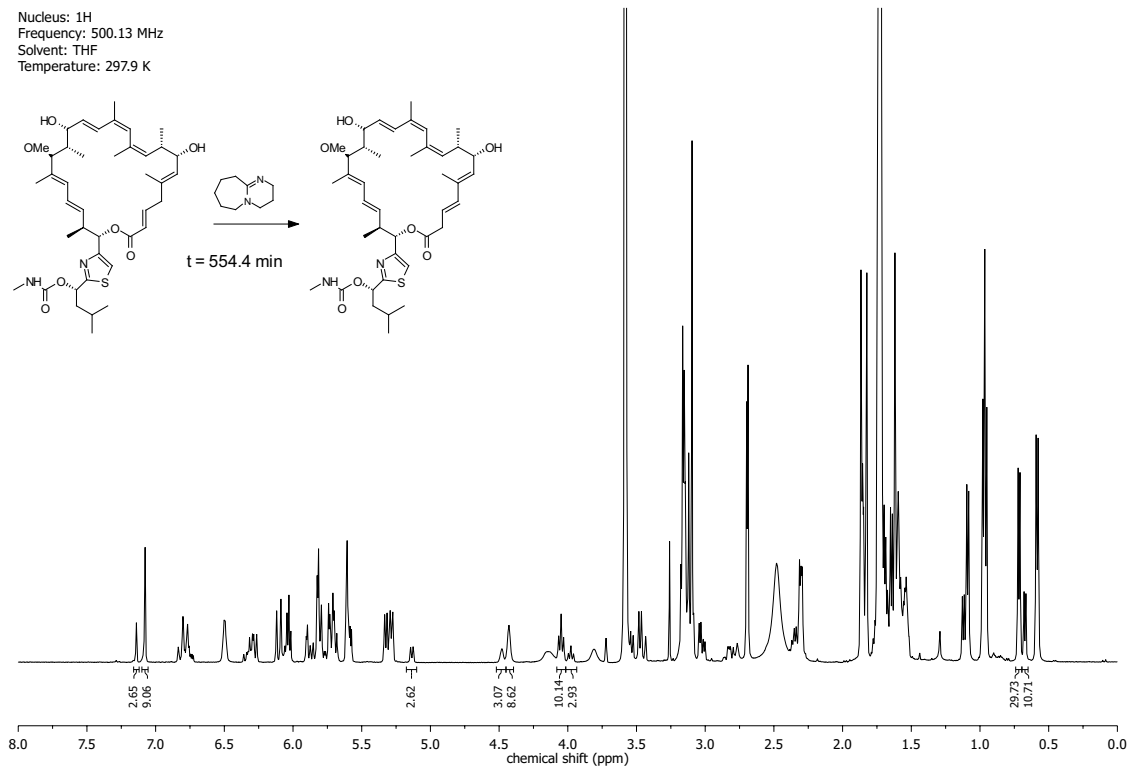
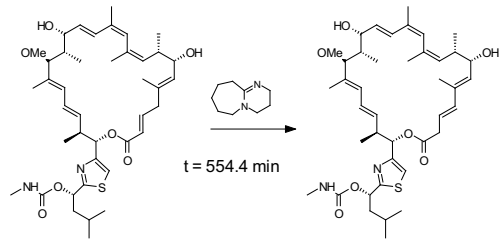
Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K



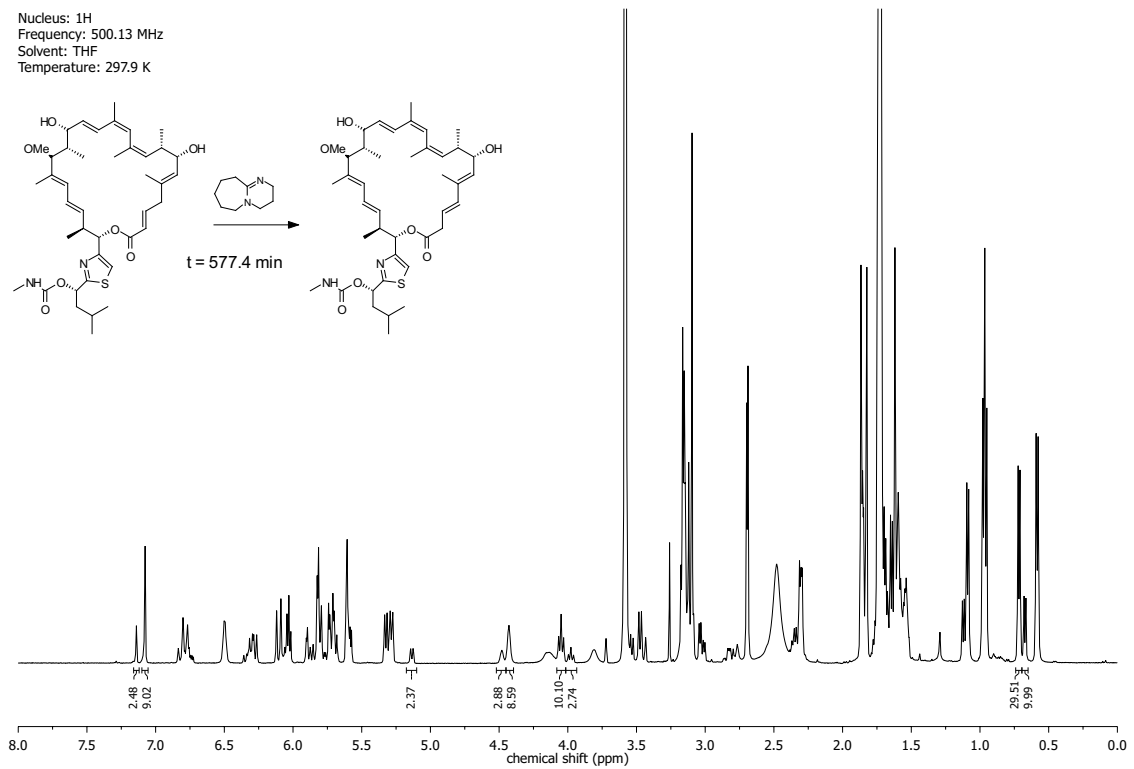
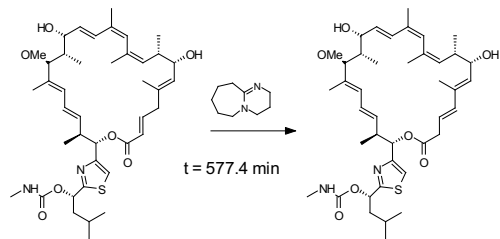
Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K



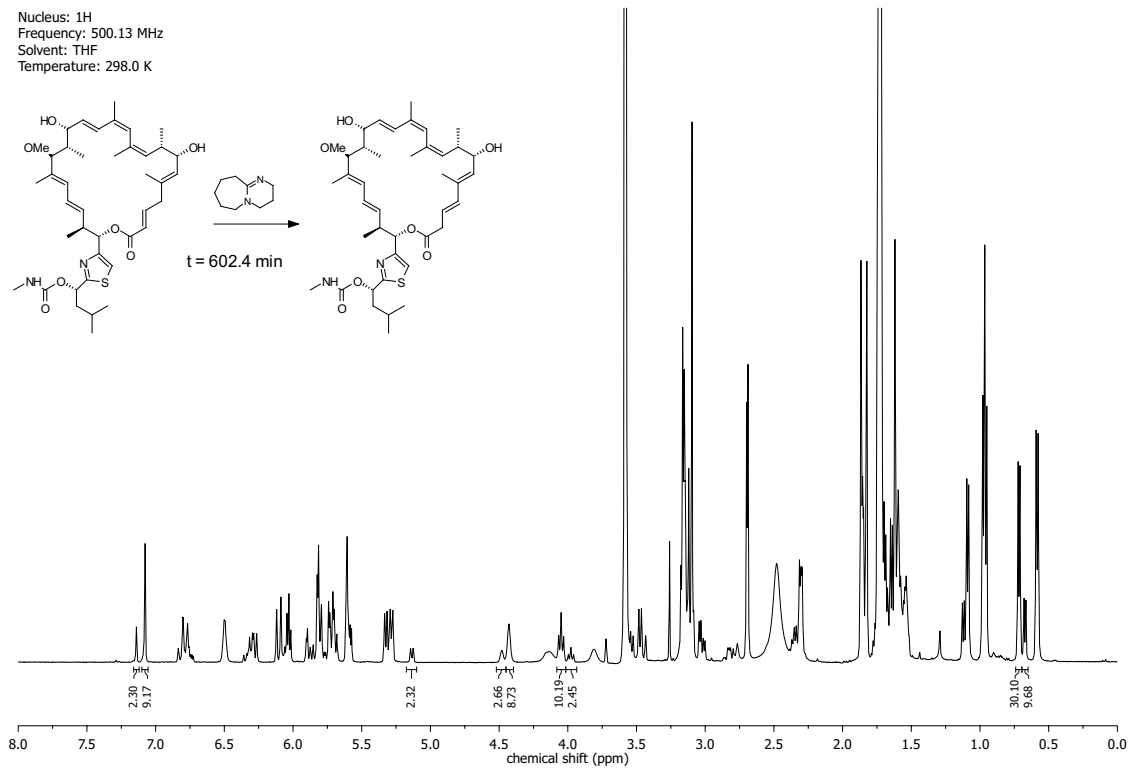
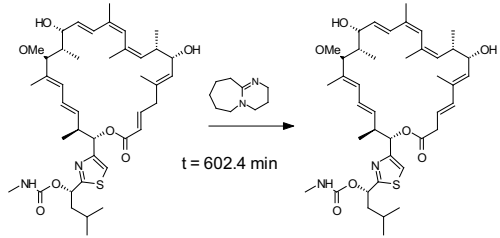
Nucleus: 1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: THF
 Temperature: 297.9 K



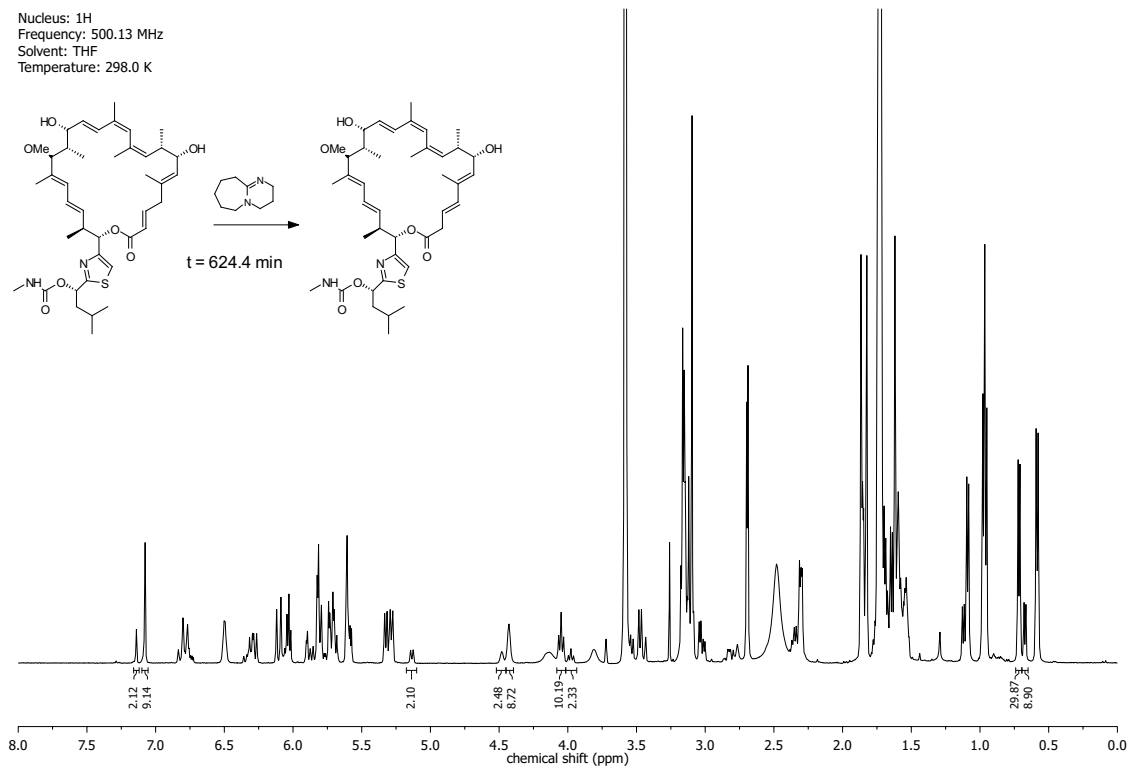
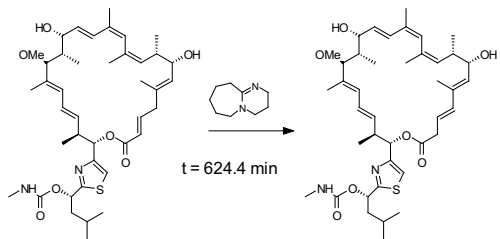
Nucleus: 1H
 Frequency: 500.13 MHz
 Solvent: THF
 Temperature: 297.9 K

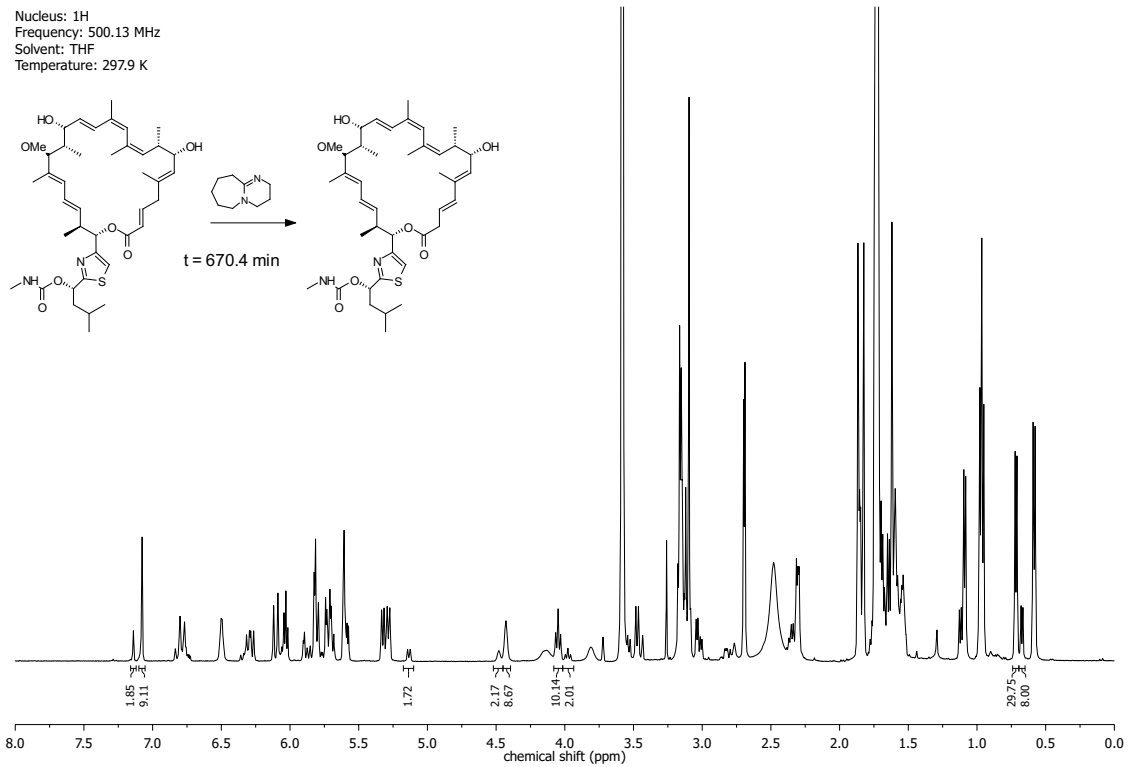
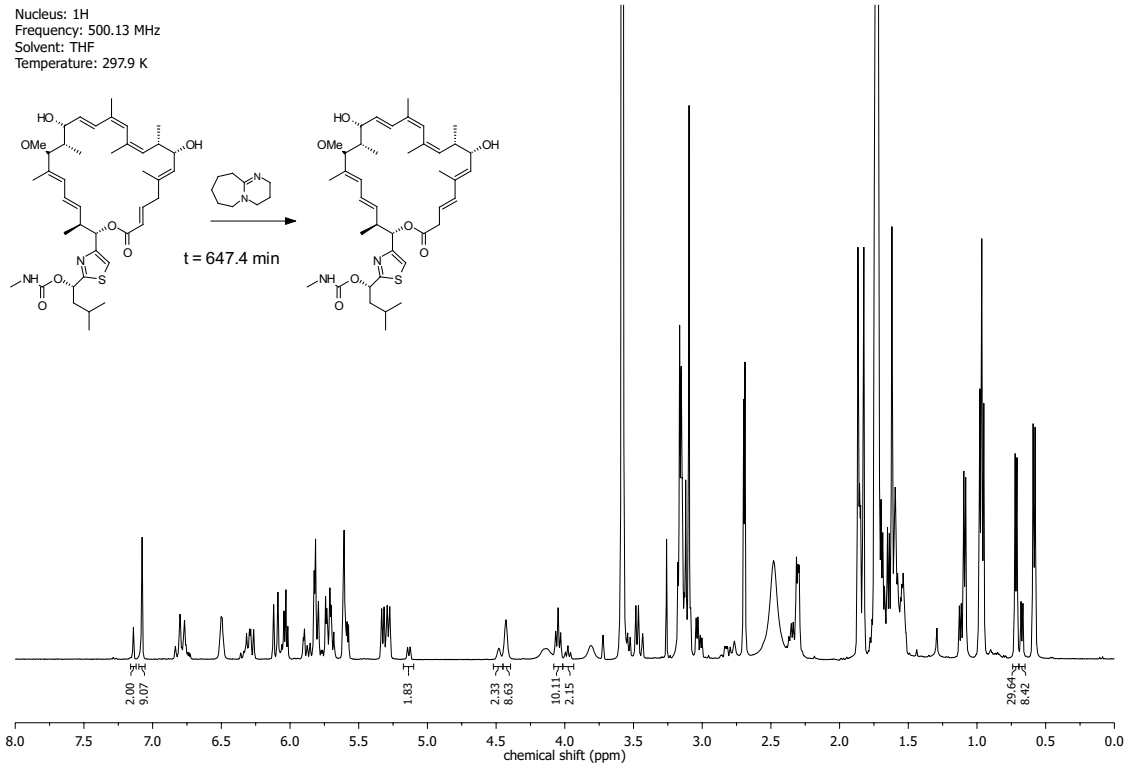


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 298.0 K

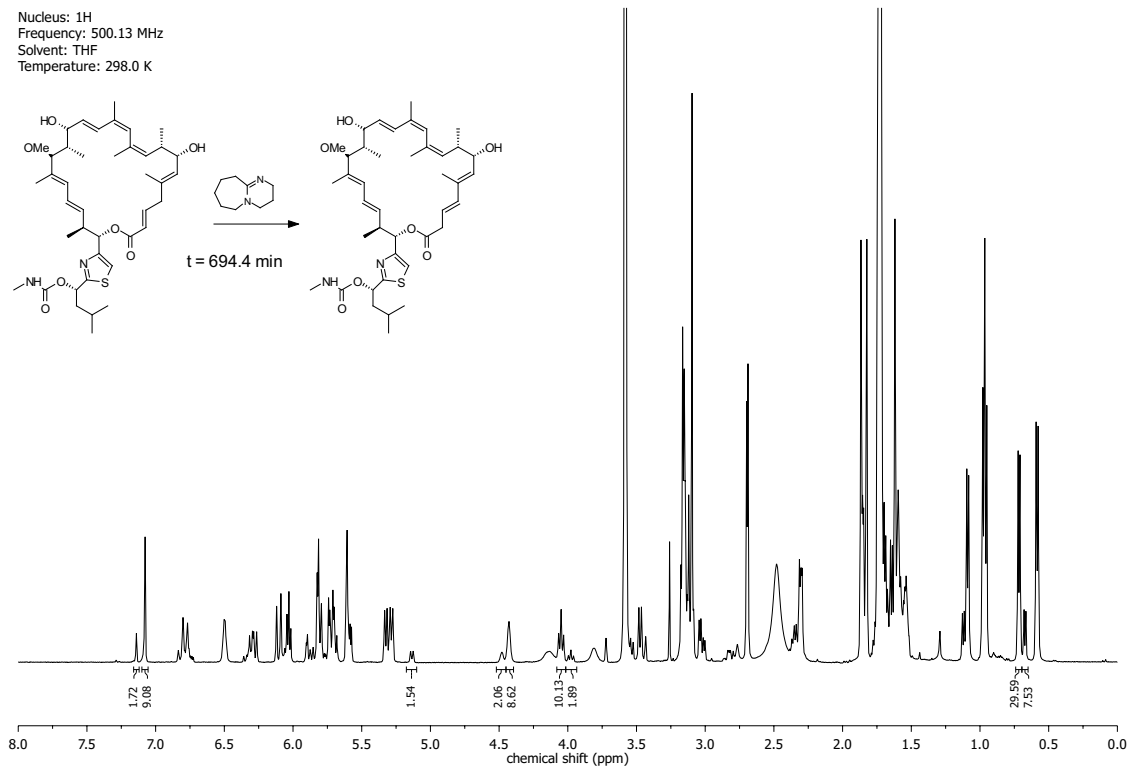
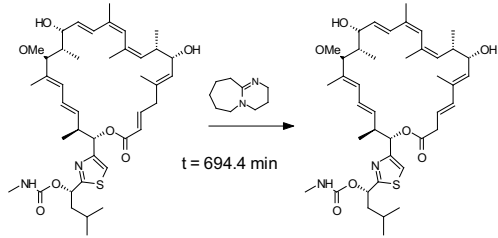


Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 298.0 K

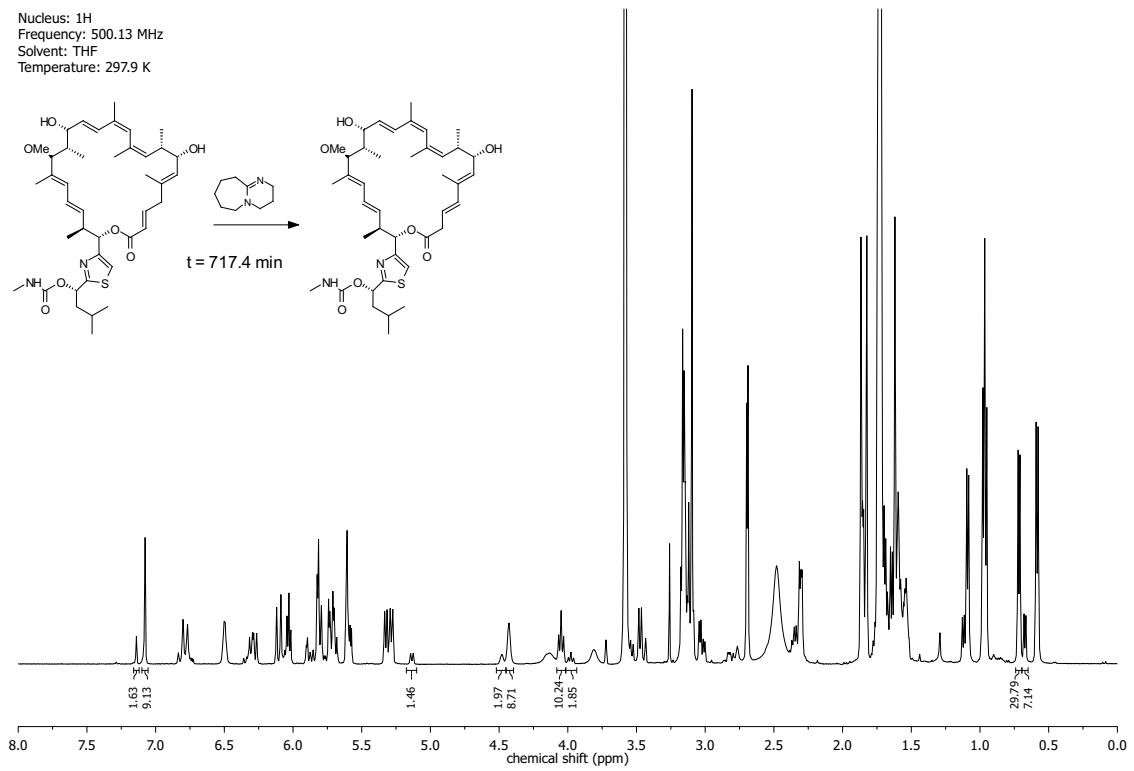
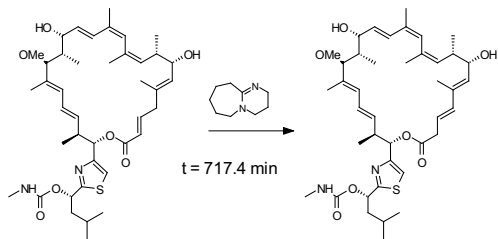




Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 298.0 K



Nucleus: 1H
Frequency: 500.13 MHz
Solvent: THF
Temperature: 297.9 K



10 Literaturverzeichnis

- [1] K. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
- [2] T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [4] W. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53–63.
- [5] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380–1393.
- [6] K. Nicolaou, Z. Yang, J. Liu, H. Ueno, P. Nantermet, R. Guy, C. Claiborne, J. Renaud, E. Couladouros, K. Paulvannan, E. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630.
- [7] M. L. Condakes, K. Hung, S. J. Harwood, T. J. Maimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17783–17786.
- [8] D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, doi: 10.1002/anie.201708325.
- [9] K. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [10] N. T. Kenton, D. Adu-Ampratwum, A. A. Okumu, P. McCarron, J. Kilcoyne, F. Rise, A. L. Wilkins, C. O. Miles, C. J. Forsyth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 810–813.
- [11] B. M. Nelson, R. P. Loach, S. Schiesser, M. Movassaghi, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 202–207.
- [12] U. Osorio-Nieto, L. Y. Vázquez-Amaya, H. Höpfl, L. Quintero, F. Sartillo-Piscil, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 77–88.
- [13] Z. Zhang, J. Wang, J. Li, F. Yang, G. Liu, W. Tang, W. He, J.-J. Fu, Y.-H. Shen, A. Li, W.-D. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5558–5567.
- [14] L. A. Joyce, C. C. Nawrat, E. C. Sherer, M. Biba, A. Brunskill, G. E. Martin, R. D. Cohen, I. W. Davies, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 415–424.
- [15] P. A. Wender, J. De Brabander, P. G. Harran, J.-M. Jimenez, M. F. Koehler, B. Lippa, C.-M. Park, M. Shiozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534–4535.
- [16] B. A. DeChristopher, B. A. Loy, M. D. Marsden, A. J. Schrier, J. A. Zack, P. A. Wender, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 705.
- [17] M. E. Maier, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5302–5343.
- [18] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [19] G. Höfle, H. Reichenbach, F. Sasse, H. De Steinmetz, *Archazolide, Herstellungsverfahren und Mittel*, DE Patent 4,142,951, **1993**.
- [20] F. Sasse, H. Steinmetz, G. Hoefle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 520–525.

- [21] J. Hassfeld, C. Farès, H. Steinmetz, T. Carlomagno, D. Menche, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4751–4754.
- [22] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100–6101.
- [23] P. A. Roethle, I. T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960–8961.
- [24] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220–7229.
- [25] D. Menche, J. Hassfeld, H. Steinmetz, M. Huss, H. Wiczorek, F. Sasse, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1196–1202.
- [26] D. Menche, J. Hassfeld, H. Steinmetz, M. Huss, H. Wiczorek, F. Sasse, *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 328.
- [27] N. Horstmann, S. Essig, S. Bockelmann, H. Wiczorek, M. Huss, F. Sasse, D. Menche, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1100–1105.
- [28] K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237–4313.
- [29] B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525.
- [30] T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174–192.
- [31] J. Li, D. Menche, *Synthesis* **2009**, 2293–2315.
- [32] A.-M. R. Dechert-Schmitt, D. C. Schmitt, X. Gao, T. Itoh, M. J. Krische, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 504–513.
- [33] I. B. Seiple, Z. Zhang, P. Jakubec, A. Langlois-Mercier, P. M. Wright, D. T. Hog, K. Yabu, S. R. Allu, T. Fukuzaki, P. N. Carlsen, Y. Kitamura, X. Zhou, M. L. Condakes, F. T. Szczypiński, W. D. Green, W. D. Myers, *Nature* **2016**, *533*, 338.
- [34] U. Klar, B. Buchmann, W. Schwede, W. Skuballa, J. Hoffmann, R. B. Lichtner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7942–7948.
- [35] S. J. Mickel, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2004**, *7*, 869–881.
- [36] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276–1295.
- [37] M. Huss, H. Wiczorek, *J. Exp. Biol.* **2009**, *212*, 341–346.
- [38] M. Huss, F. Sasse, B. Kunze, R. Jansen, H. Steinmetz, G. Ingenhorst, A. Zeeck, H. Wiczorek, *BMC Biochem.* **2005**, *6*, 13.
- [39] S. Bockelmann, D. Menche, S. Rudolph, T. Bender, S. Grond, P. von Zezschwitz, S. P. Muench, H. Wiczorek, M. Huss, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 38304–38314.
- [40] T. Nishi, M. Forgac, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 94.
- [41] K. C. Jefferies, D. J. Cipriano, M. Forgac, *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, *476*, 33–42.
- [42] J. Zhao, S. Benlekbir, J. L. Rubinstein, *Nature* **2015**, *521*, 241.
- [43] S. Dreisigacker, D. Latek, S. Bockelmann, M. Huss, H. Wiczorek, S. Filipek, H. Gohlke, D. Menche, T. Carlomagno, *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 2265–2272.

- [44] J. P. Gözl, S. Bockelmann, K. Mayer, H.-J. Steinhoff, H. Wieczorek, M. Huss, J. P. Klare, D. Menche, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 420–428.
- [45] M. T. Mazhab-Jafari, A. Rohou, C. Schmidt, S. A. Bueler, S. Benlekbir, C. V. Robinson, J. L. Rubinstein, *Nature* **2016**, *539*, 118.
- [46] F. R. Maxfield, T. E. McGraw, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2004**, *5*, 121.
- [47] P. R. Hiesinger, A. Fayyazuddin, S. Q. Mehta, T. Rosenmund, K. L. Schulze, R. G. Zhai, P. Verstreken, Y. Cao, Y. Zhou, J. Kunz, H. J. Bellen, *Cell* **2005**, *121*, 607–620.
- [48] D. Brown, T. G. Paunescu, S. Breton, V. Marshansky, *J. Exp. Biol.* **2009**, *212*, 1762–1772.
- [49] T. Toyomura, Y. Murata, A. Yamamoto, T. Oka, G.-H. Sun-Wada, Y. Wada, M. Futai, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 22023–22030.
- [50] L. Stransky, K. Cotter, M. Forgac, *Physiol. Rev.* **2016**, *96*, 1071–1091.
- [51] R. M. Wiedmann, K. Von Schwarzenberg, A. Palamidessi, L. Schreiner, R. Kubisch, J. Liebl, C. Schempp, D. Trauner, G. Vereb, S. Zahler, E. Wagner, R. Müller, G. Scita, A. M. Vollmar, *Cancer Res.* **2012**, *72*, 5976–5987.
- [52] R. Kubisch, T. Fröhlich, G. J. Arnold, L. Schreiner, K. Schwarzenberg, A. Roidl, A. M. Vollmar, E. Wagner, *Int. J. Cancer* **2014**, *134*, 2478–2488.
- [53] C. M. Schempp, K. von Schwarzenberg, L. Schreiner, R. Kubisch, R. Müller, E. Wagner, A. M. Vollmar, *Mol. Cancer Ther.* **2014**, *13*, 926–937.
- [54] K. von Schwarzenberg, T. Lajtos, L. Simon, R. Müller, G. Vereb, A. M. Vollmar, *Mol. Oncol.* **2014**, *8*, 9–19.
- [55] L. S. Schneider, K. von Schwarzenberg, T. Lehr, M. Ulrich, R. Kubisch-Dohmen, J. Liebl, D. Trauner, D. Menche, A. M. Vollmar, *Cancer Res.* **2015**, *75*, 2864–2874.
- [56] L. S. Schneider, M. Ulrich, T. Lehr, D. Menche, R. Müller, K. von Schwarzenberg, *Mol. Oncol.* **2016**, *10*, 1054–1062.
- [57] D. Menche, J. Hassfeld, F. Sasse, M. Huss, H. Wieczorek, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1732–1735.
- [58] E. Persch, T. Basile, S. Bockelmann, M. Huss, H. Wieczorek, T. Carlomagno, D. Menche, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7735–7738.
- [59] G. W. O’Neil, A. M. Craig, J. R. Williams, J. C. Young, P. C. Spiegel, *Synlett* **2017**, *28*, 1101–1105.
- [60] D. Reker, A. M. Perna, T. Rodrigues, P. Schneider, M. Reutlinger, B. Mönch, A. Koeberle, C. Lamers, M. Gabler, H. Steinmetz, R. Müller, M. Schubert-Zsilavec, O. Werz, G. Schneider, *Nature Chem.* **2014**, *6*, 1072.
- [61] G. W. O’Neil, M. J. Black, *Synlett* **2010**, 107–110.
- [62] A. B. Tran, G. C. Melly, R. Doucette, B. Ashcraft, L. J. Sebren, N. Havko, J. C. Young, G. W. O’Neil, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7671–7674.

- [63] B. R. King, S. M. Swick, S. L. Schaefer, J. R. Welch, E. F. Hunter, G. W. O'Neil, *Synthesis* **2014**, *46*, 2927–2936.
- [64] S. M. Swick, S. L. Schaefer, G. W. O'Neil, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4039–4042.
- [65] Y. Kita, H. Maeda, K. Omori, T. Okuno, Y. Tamura, *Synlett* **1993**, 273–274.
- [66] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.
- [67] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [68] C. J. Cowden, I. Paterson in *Asymmetric Aldol Reactions Using Boron Enolates*, John Wiley & Sons, Inc., **1997**.
- [69] I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083–9086.
- [70] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [71] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 47–65.
- [72] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587.
- [73] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [74] N. Pitt, D. Gani, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3811–3814.
- [75] H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570–1576.
- [76] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
- [77] B. M. Trost, J. L. Gunzner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449–9450.
- [78] K. Tanino, K. Arakawa, M. Satoh, Y. Iwata, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 861–864.
- [79] B. M. Trost, F. D. Toste, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7739–7743.
- [80] C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221–2224.
- [81] V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905–5911.
- [82] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748–2749.
- [83] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210–10211.
- [84] G. A. Molander, T. Fumagalli, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5743–5747.
- [85] D. E. Van Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2254.
- [86] T. Chen, K.-H. Altmann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8403–8407.
- [87] O. Loiseleur, G. Koch, J. Cercus, F. Schürch, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 259–271.
- [88] T. A. Dineen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043–2046.
- [89] A. K. Mandal, J. S. Schneekloth, K. Kuramochi, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 427–430.
- [90] S. Börding, T. Bach, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4901–4903.

- [91] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875.
- [92] E. Moulin, C. Nevado, J. Gagnepain, G. Kelter, H.-H. Fiebig, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6421–6428.
- [93] S. Dedenbach, *Masterarbeit*, Beiträge zur Totalsynthese von Archazolid F, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2015**.
- [94] L. Pop, P. Lassalas, L. C. Bencze, M. I. Toşa, B. Nagy, F. D. Irimie, C. Hoarau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 474–481.
- [95] E. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [96] D. Täffner, *Bachelorarbeit*, Südfragmentsynthese von Archazolid F, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2017**.
- [97] I. Paterson, M. A. Lister, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585–588.
- [98] I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684.
- [99] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- [100] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.
- [101] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [102] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815–6821.
- [103] H. Bestmann, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 515–533.
- [104] J. Motoyoshiya, T. Kusaura, K. Kokin, S.-i. Yokoya, Y. Takaguchi, S. Narita, H. Aoyama, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1715–1721.
- [105] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [106] E. Bergmann, A. Solomonovici, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2675–2678.
- [107] S. M. Ruder, V. R. Kulkarni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2119–2120.
- [108] D. J. Ager in *The Peterson Olefination Reaction*, John Wiley & Sons, Inc., **1990**.
- [109] M. Bergdahl, R. Hett, T. L. Friebe, A. R. Gangloff, J. Iqbal, Y. Wu, P. Helquist, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7371–7374.
- [110] T. Masuda, K. Osako, T. Shimizu, T. Nakata, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 941–944.
- [111] A. Ichihara, H. Kawagishi, N. Tokugawa, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1347–1350.
- [112] T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. Laxman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9461–9467.
- [113] R. W. Rickards, R. D. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8369–8372.
- [114] Y.-F. Kang, W.-J. Yan, T.-W. Zhou, F. Dai, X.-Z. Li, X.-Z. Bao, Y.-T. Du, C.-H. Yuan, H.-B. Wang, X.-R. Ren, Q. Liu, X. Jin, B. Zhou, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8904–8908.

- [115] B. Schmalzbauer, D. Menche, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2956–2959.
- [116] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [117] G. E. Magoulas, S. E. Bariamis, C. M. Athanassopoulos, A. Haskopoulos, P. G. Dedes, M. G. Krokidis, N. K. Karamanos, D. Kletsas, D. Papaioannou, G. Maroulis, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 721–737.
- [118] J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7223–7226.
- [119] E. Corey, J. J. Rohde, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37–40.
- [120] I. Paterson, *Synthesis* **1998**, 639–652.
- [121] H. C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945–947.
- [122] I. Paterson, D. Y.-K. Chen, J. L. Aceña, A. S. Franklin, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1513–1516.
- [123] O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T. U. Mayer, O. Müller, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4773–4788.
- [124] N. F. Osborne, R. J. Atkins, N. J. Broom, S. Coulton, J. B. Harbridge, M. A. Harris, I. Stirling-François, G. Walker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 179–188.
- [125] L. Xie, K. Vanlandeghem, K. M. Isenberger, C. Bernier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 641–643.
- [126] M. E. Jung, T.-h. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 137–140.
- [127] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [128] K. Tomioka, M. Kanai, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2395–2398.
- [129] H. Fuwa, A. Saito, S. Naito, K. Konoki, M. Yotsu-Yamashita, M. Sasaki, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12807–12818.
- [130] T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5507–5508.
- [131] I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.
- [132] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
- [133] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [134] A.-K. C. Schmidt, C. B. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.
- [135] T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004–1015.
- [136] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- [137] A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101.
- [138] R. H. Grubbs, D. J. O’Leary, *Handbook of Metathesis, Volume 2: Applications in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2015**.
- [139] K. Biswas, H. Lin, J. T. Njardarson, M. D. Chappell, T.-C. Chou, Y. Guan, W. P. Tong, L. He, S. B. Horwitz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9825–9832.
- [140] X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3685–3689.

- [141] C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1730–1732.
- [142] K. Lu, M. Huang, Z. Xiang, Y. Liu, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1193–1196.
- [143] G. Evano, J. V. Schaus, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525–528.
- [144] D. Gallenkamp, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9232–9235.
- [145] O. Brümmner, A. Rückert, S. Blechert, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441–444.
- [146] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
- [147] A. G. Wenzel, R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis; Volume 1: Catalyst Development and Mechanism*, Wiley-VCH, **2015**.
- [148] A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318–9325.
- [149] I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589–1592.
- [150] S. Higashibayashi, K. Shinko, T. Ishizu, K. Hashimoto, H. Shirahama, M. Nakata, *Synlett* **2000**, 1306–1308.
- [151] R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2371–2374.
- [152] K. Watanabe, T. Katoh, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5395–5397.
- [153] K. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353–11354.
- [154] W. Yu, M. Su, X. Gao, Z. Yang, Z. Jin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4015–4017.
- [155] K. Nicolaou, H. J. Mitchell, H. Suzuki, R. M. Rodríguez, O. Baudoin, K. C. Fylaktakidou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3334–3339.
- [156] J. W. Burton, J. S. Clark, S. Derrer, T. C. Stork, J. G. Bendall, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483–7498.
- [157] S. Yildizhan, S. Schulz, *Synlett* **2011**, 2831–2833.
- [158] F. Arikan, J. Li, D. Menche, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3521–3524.
- [159] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [160] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451–2458.
- [161] S. Shibahara, M. Fujino, Y. Tashiro, N. Okamoto, T. Esumi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Synthesis* **2009**, 2935–2953.
- [162] P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, **2006**.
- [163] Y. A. Chan, A. M. Podevels, B. M. Kevany, M. G. Thomas, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 90–114.
- [164] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716.

- [165] B. Kusebauch, B. Busch, K. Scherlach, M. Roth, C. Hertweck, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1502–1506.
- [166] F. Lohr, I. Jenniches, M. Frizler, M. J. Meehan, M. Sylvester, A. Schmitz, M. Gütschow, P. C. Dorrestein, G. M. König, T. F. Schäberle, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4175–4180.
- [167] A. Fürstner, C. Nevado, M. Waser, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, E. Moulin, O. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9150–9161.
- [168] V. K. Tiwari, R. P. Tripathi, *Indian J. Chem.* **2002**, 1681–1685.
- [169] D. A. Jeyaraj, K. K. Kapoor, V. K. Yadav, H. M. Gauniyal, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 287–294.
- [170] B. H. Kim, P. B. Jacobs, R. L. Elliott, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3079–3092.
- [171] H. Iio, M. Isobe, T. Kawai, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6076–6081.
- [172] J. Aszodi, D. A. Rowlands, P. Mauvais, P. Collette, A. Bonnefoy, M. Lampilas, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2489–2492.
- [173] P. A. Borea, K. Varani, F. Vincenzi, P. G. Baraldi, M. A. Tabrizi, S. Merighi, S. Gessi, *Pharmacol. Rev.* **2015**, *67*, 74–102.
- [174] J. P. Maynard, J.-S. Lee, B. H. Sohn, X. Yu, D. Lopez-Terrada, M. J. Finegold, J. A. Goss, S. Thevananther, *Oncotarget* **2015**, *6*, 41162.
- [175] G. R. Fulmer, A. J. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [176] J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910–11923.
- [177] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967–970.
- [178] E. Röder, H. Wiedenfeld, E.-J. Jost, *Arch. Pharm.* **1984**, *317*, 403–407.
- [179] I. Vasilenko, D. Shamshin, A. Tsytoich, A. Kan, S. Alekseeva, V. Shvets, *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2004**, *30*, 547–552.
- [180] W. Zhang, J. Bah, A. Wohlfarth, J. Franzen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13814–13824.
- [181] X. Wu, Y. Zhang, X. Dai, H. Fang, J. Chen, W. Cao, G. Zhao, *Synthesis* **2011**, 3675–3679.
- [182] Y.-S. Hon, J.-L. Yan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5217–5232.
- [183] D. C. Braddock, R. Bhuvu, D. S. Millan, Y. Pérez-Fuertes, C. A. Roberts, R. N. Sheppard, S. Solanki, E. S. Stokes, A. J. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445–448.
- [184] B. B. Snider, J. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1283–1286.