

Beiträge zur Totalsynthese von Tuscolid

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Gao, Xin

aus Qingdao, China

Bonn 2024

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

Gutachter/Betreuer : Prof. Dr. Dirk Menche

Gutachterin : Prof. Dr. Ala Bunescu

Tag der Promotion: 13.9.2024

Erscheinungsjahr: 2024

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1D, 2D, 3D	Ein-, zwei-, dreidimensional
Å	Ångström, Längeneinheit, 1 Å = 10 ⁻¹⁰ m
Ac	Acetyl
AD	asymmetric dihydroxylation, asymmetrische Dihydroxylierung
Äq.	Äquivalente
Aux	Auxiliar
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
cat.	catalytic,
cHex	Cyclohexyl
conc.	concentrated
COSY	correlated spectroscopy, wenn nicht anders vermerkt 1H,1H-COSY
Cp	Cyclopentadien(yl)
CSA	10-Camphorsulfonic acid, 10-Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
DBÄ	Doppelbindungsäquivalente
DBU	Diazabicycloundecen
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direct chemical ionization, direkte chemische Ionisation
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon Dichtefunktionaltheorie
DIBAL -H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid

DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	diastereomeric ratio, Diastereomerenverhältnis
E	Energie
<i>ee</i>	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	equivalents, Äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	et alii, lat. für „und andere“ (Autoren)
Et	Ethyl
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
Hex	Hexyl
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HPLC	high-performance liquid chromatography, früher high-pressure liquid chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie high resolution mass spectrometry, hochaufgelöste Massenspektrometrie
HRMS	high resolution mass spectrometry

HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz, 1 Hz = 1 s ⁻¹
<i>i</i>	iso
IBX	2-Iodobenzoesäure
lpc	Isopinocampheyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
kat.	katalytisch
L	Ligand, oder Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
m	Multipllett
M	Molare Masse, oder Metall
MCOMM	Monte Carlo Multiple Minimum
Me	Methyl
Mes	Mesyl
min	Minuten
MMFFs	Merck Molecular Force Field static
MPLC	medium-pressure liquid chromatography, Mitteldruckflüssigkeitschromatographie
MS	molecular sieves, Molekularsieb, Massenspektrometrie
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethylphenyl)acetic acid
<i>n</i>	normal
NBS	N-Bromsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz
NOE	nuclear Overhauser effect, Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PE	Polyethylen
PG	protecting group, Schutzgruppe

Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMBz	<i>p</i> -Methoxybenzylester
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium-(<i>p</i> -toluolsulfonat)
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quadruplett, Quartett
quant.	quantitativ
quint	Quintuplett, Quintett
R	Rest
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
ROESY	rotating frame Overhauser enhancement spectroscopy
RP	reversed phase, Umkehrphase
r.t.	room temperature (23 °C)
s	Singulett
SAB	Sharpless asymmetric bishydroxylation, asymmetrische Dihydroxylierung
SAE	Sharpless asymmetric epoxidation, asymmetrische Epoxidierung
sat.	saturated
t	Triplett
t	tert
TASF	Tris(dimethylamino)schwefeldifluorotrimethylsilicat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TBHP	tert-Butylhydroperoxid
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TCA	Trichloracetimidat
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography, Dünnschichtchromatographie

TMS	Trimethylsilyl
TOF	time of flight
Tol	Tolyl
UV	Ultraviolett
δ	chemische Verschiebung relativ zu Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$)

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
Kurzzusammenfassung.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Myxobakterien	3
2 Kenntnisstand.....	7
2.1 Strukturaufklärung von Tuscolid.....	7
2.2 Umwandlung von Tuscolid in die Tuscorone	11
2.3 Absolute Strukturaufklärung	14
3 Zielsetzung.....	18
4 Ergebnisse zu den Totalsynthesen von Tuscolid.....	20
5 Retrosynthese Für Tuscolid	24
5.1 Verknüpfungsstrategien für die Fragmente	26
5.1.1 sp ² -sp ² -kreuzkupplungen: Tuscolid, Tuscoron C, Tuscoron D und Tuscoron E	26
5.1.2 Verbindung des zentralen Fragments mit dem Furanring	29
5.2 Retrosynthese des Zentralfragments von Tuscolid.....	31
5.3 Synthese des Zentralfragments von Tuscolid.....	38
5.4 Retrosynthese des Ostfragments von Tuscolid.....	41
5.5 Synthese des Ostfragments von Tuscolid.....	48
5.6 Retrosynthese des Furanons von Tuscolid	60
5.7 Synthese des Furanons von Tuscolid	64
Zusammenfassung	78
Ausblick.....	84
Experimenteller Teil	86
Spektrenanhang.....	114
Literaturverzeichnis.....	146

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Dissertation behandelt Studien zur Totalsynthese von Tuscolid (**I**). In dieser Arbeit wurde die erste Totalsynthese von Tuscolid versucht. Grundlage dieser Arbeit waren publizierte Ergebnisse zu der Isolierung dieser Substanzklasse durch NIGGEMANN *et al.*^[1] und Arbeiten zu den strukturell verwandten Tuscoronen, die in unserem Arbeitskreis^[2] durchgeführt wurden. Auf Basis der Erfahrungen aus früheren erfolgreichen Synthesen der Tuscorone wurde Tuscolid retrosynthetisch in drei Fragmente aufgeteilt, ein Furanring (**V**), ein Zentralfragment (**IV**) und das östliche Fragment (**III**).

Bei der Synthese konnte ausgehend von Geraniol (**VII**) über 17 Stufen das komplexe Zentralfragment hergestellt werden. Die Schlüsselschritte beim stereoselektiven Aufbau sind eine 1,2-*anti*-1,4-*syn*-selektive substratgesteuerte Aldolreaktion.

Das östliche Fragment wurde auf drei Wegen synthetisiert.

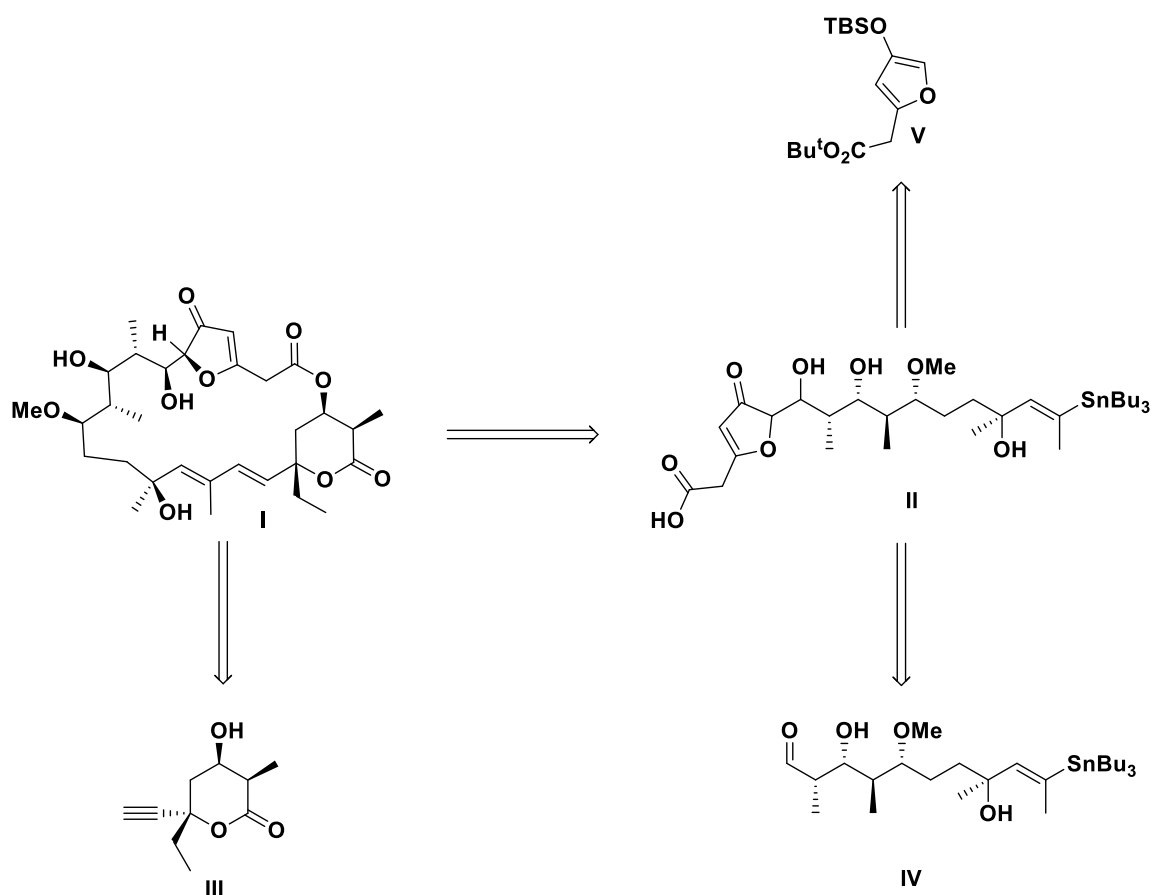
Methode A: Die Lactonbausteine **III** konnte ausgehend von Butinol (**XV**) bzw. dem gemeinsamen Vorläufer **XII** synthetisiert werden.

Methode B ist eine Optimierung von Methode A über eine schutzgruppenfreie Route. Die Stereoinformationen für Lacton **III** konnten durch eine ABIKOMASAMUNE-Aldolreaktion eingeführt und der zyklische Ester konnte durch eine oxidative Lactonisierung erhalten werden.^[3]

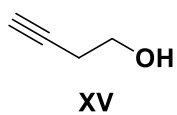
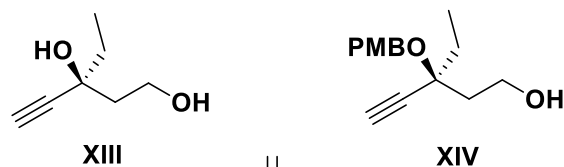
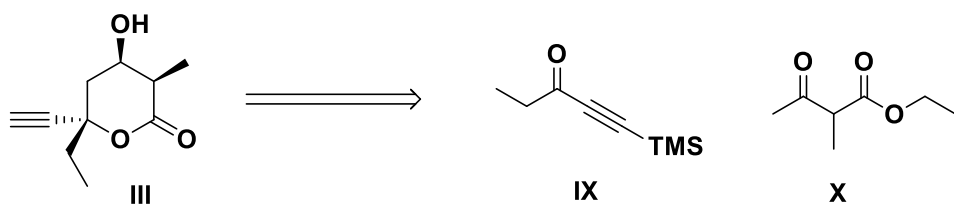
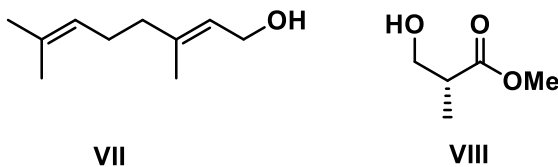
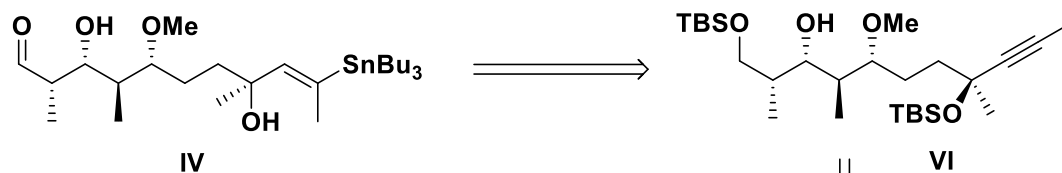
Methode C: Diese Methode basiert auf einer anspruchsvollen Dienolat-Keton-

Addition mit begleitender Cyclisierung und substratgesteuerter Reduktion. Die Lactonbausteine **III** zur Synthese der Naturstoffe konnten ausgehend von einem propargylischen Keton (**IX**) bzw. einem Ketoester (**X**) erhalten werden.^[3]

Der Furanonbaustein konnte ausgehend von tert-Butyldiketonester über 2 Stufen hergestellt werden. Dieses Furan und das zentrale Fragmente konnte nicht durch Aldolreaktion verbunden werden. Darüber hinaus wurden mehrere Versuche unternommen, Methoden zu entwickeln, um das Furanfragment mit dem zentralen Fragment zu koppeln. Diese erwiesen sich jedoch als erfolglos.



IX



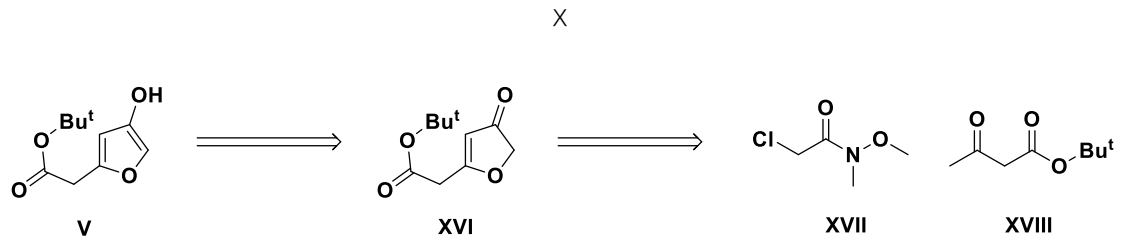


Abbildung 1: Modulare Retrosynthese von Tuscolid.

1 Einleitung

Im Jahr 1828 gelang es dem deutschen Chemiker Friedrich Wöhler, die organische Substanz Harnstoff aus anorganischen Stoffen künstlich zu synthetisieren und damit den Weg für die Synthese von Naturstoffen zu ebnet. Es gibt viele Gruppen auf der ganzen Welt, die sich mit der Totalsynthese beschäftigen, und sie stellen einige sehr komplexe Moleküle her, indem sie viele erstaunliche Synthesetechniken anwenden. Aber ist es das wert, dass man ewig lange Zeit damit verbringt, mehrere Dutzend Schritte zu erledigen, Millionen von Finanzmitteln zu investieren und am Ende nur so wenig zu bekommen?..... Was ist also der Sinn der Totalsynthese?

Die Wertigkeit der Totalsynthese (d.h. der Totalsynthese von organischen Naturstoffen) hat sich im Laufe der Zeit mit der Verbesserung der Biotechnologie und der instrumentellen Analysetechniken verändert. Seine wichtigste Funktionen sind jedoch die folgenden.

In den Anfängen der synthetischen Chemie war die Struktur des isolierten Naturprodukts aufgrund der begrenzten analytischen Möglichkeiten nur schwer vollständig zu definieren, so dass die Struktur nur durch die Synthese des Produkts selbst bestimmt werden konnte. Heutzutage gibt es aufgrund ausgefeilterer Analyseinstrumente immer noch einige Stereostrukturen, die durch eine Totalsynthese korrigiert werden müssen. Eine der Folgen der Totalsynthese ist also die Definition der Struktur.^[4]

Mit der Entwicklung instrumenteller Analysetechniken können Chemiker die Molekülstrukturen leichter und genauer charakterisieren. Es werden immer mehr natürliche Produkte synthetisiert und immer mehr synthetische Methoden entdeckt und überprüft.^[6] Einige synthetische Chemiker glaubten sogar, dass alle in der Natur vorkommenden Stoffe vom Menschen im Labor synthetisiert werden könnten, ohne Rücksicht auf die Kosten. Mit anderen Worten: Die Bedeutung der Totalsynthese in dieser Zeit bestand darin, die Leistungsfähigkeit des Menschen zu beweisen.^{[2] [5]}

Abgesehen davon liegt der größte Wert der Totalsynthese von Naturstoffen in der Entwicklung und Herstellung von Medikamenten.^[8] Die biologisch orientierten Wissenschaftler interessieren sich dagegen mehr dafür, welche Wirkung ein Naturstoff bei Organismen besitzt und gegen welche Krankheit er eingesetzt werden könnte.^[9] Sie sehen die Totalsynthese als Zugang zu mehr Substanzmenge für biologische Untersuchungen und als Möglichkeit, die Moleküle zu modifizieren und ihre biologischen Aktivitäten zu verbessern. Viele Naturstoffe haben für den Menschen nützliche Wirkungen als Medikamente zur Behandlung von Krankheiten. Eine anhaltende Relevanz der Naturstoffe kann am Beispiel der Krebsmedikamente von den 1940er Jahren bis 2014 gezeigt werden. So waren 49% der als Medikamente zugelassenen Substanzen Naturstoffe oder abgeleitete Naturstoffanaloga.^[7]

1.1 Myxobakterien

Myxobakterien sind gramnegative Bakterien, die eine große Anzahl biologisch aktiver Sekundärmetaboliten produzieren können (Abbildung 2).^[10] Eine Isolierung dieser Mikroorganismen kann aus Bodenproben, Baumrinden, verrottetem Holz, Pflanzenblättern und Kompost durchgeführt werden. Die Produkte zeichnen sich durch neue Strukturen, eine große Artenvielfalt und verschiedene Wirkmechanismen aus, was sie zu einer ausgezeichneten natürlichen Arzneimittel-Screening-Ressource mit großem Anwendungswert macht.^[11]



Abbildung 2: Mikroskopische Bilder von dem Myxobakterium **Sorangium cellulosum**: Wachstum der Bakterien auf Cellulose als Kohlenstoffquelle (links)^[7] und Fruchtkörper (rechts).^[6]

Myxobakterien sind in der Lage, eine große Anzahl biologisch aktiver Verbindungen zu produzieren, z. B. sind etwa 50 % der Cystobacterineae- und 100 % der Sorangium-Stämme in der Lage, antibakterielle Verbindungen zu produzieren. Sie sind strukturell neuartig und die meisten Verbindungen sind einzigartig für Myxobakterien.^[12] Einzelne Stämme sind in der Lage, komplexe Sekundärmetaboliten zu synthetisieren: Ein und derselbe Stamm kann gleichzeitig zwei oder

mehr chemisch nicht verwandte Verbindungen oder mehrere (in manchen Fällen bis zu 40) Derivate mit derselben chemischen Grundstruktur produzieren. Die produzierten Sekundärmetaboliten sind stammspezifisch, wie z. B. die von *S. cellulorum* produzierten Epothilone (**1**).^[13] Stämme derselben Art können völlig unterschiedliche Verbindungen produzieren, während Stämme verschiedener Arten oder sogar Familien die gleichen Verbindungen produzieren können. Interessanterweise sind die meisten Sekundärmetabolite, die von Stämmen in verschiedenen Unterordnungen produziert werden, unterschiedlich, aber es gibt einige Ausnahmen, wie die Produktion von Pyrrolnitrin durch Stämme von Myxobakterien in verschiedenen Unterordnungen.^[14, 15]

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden mehr als 100 chemische Grundstrukturen und fast 600 strukturelle Derivate, darunter aromatische und heterozyklische Substanzen, Polyene, Alkaloide, Makrozyklen, Polyether und Peptide, aus den Sekundärmetaboliten von Schleimbakterien identifiziert. Bei den meisten Sekundärmetaboliten handelt es sich um Polyketide (PK), Nicht-ribosomale Peptide (NRP) oder eine heterogene Kombination aus beiden. Die meisten dieser Verbindungen wirken auf Organismen wie Bakterien, Pilze und tierische Zellen durch einzigartige Wirkmechanismen, wie die Hemmung des Elektronentransfers, die Störung des Zytoskeletts, die Hemmung von Nukleinsäurepolymerasen und die Hemmung von Acetyl-Coenzym-A-Carboxylasen in Pilzen.

Etnangien (**2**), ein Polyketid-Makrolid (Abbildung 2), besitzt antibiotische Aktivität gegen Grampositive Bakterien. Seine Struktur wurde 2008 aufgeklärt und

2009 gelang unserer Arbeitsgruppe die erste Totalsynthese. Das jüngste Beispiel, dessen Strukturaufklärung und Totalsynthese 2015 in unserer Arbeitsgruppe gelang, ist das Leupyrin A1 (**5**, Abbildung 2). Es ist ein potenzielles Fungizid, welches auch antiproliferative und Anti-HIV-Wirkungen zeigt. Neben dem biologischen Interesse war es auch aus der Sicht der Synthese ein interessantes Zielmolekül. Der stereoselektive Aufbau des Butyrolactons, eine Zr-vermittelte Cyclisierungsreaktion zum Aufbau des Dihydrofuranrings und eine Shiina-Makrolactonisierung waren, unter anderen, interessante Schlüsselschritte in der Synthese.

Darüber hinaus haben sekundäre Metabolite mit Stammspezifität wie die Epotilone, die von *S. cellulorum* produziert werden, eine ähnliche Pro-Mikrotubulin-Proteinpolymerisationsaktivität wie Paclitaxel und sind wirksam gegen multiresistente und Paclitaxel-tolerante Tumorzellen und gelten aufgrund ihrer einfachen chemischen Struktur, guten Wasserlöslichkeit, geringen Nebenwirkungen und mikrobiellen Fermentierung als bessere Alternative zu Paclitaxel. Sie werden deshalb auch als bessere Krebsbekämpfungswirkstoffe als Paclitaxel eingeschätzt.^[16]

Die in dieser Arbeit untersuchten Naturstoffe, Tuscolid (**6**) und die Tuscorone A und B (**3**, **4**, Abbildung 3), sind ebenfalls Sekundärmetabolite des Myxobakteriums *Sorangium cellulorum*. Sie wurden während eines Screenings nach neuen Sekundärmetaboliten 2004 von den Arbeitsgruppen von Reichenbach und Höfle aus Kulturen der Stämme So ce1401 und So ce1383 isoliert und charakterisiert.

Die absolute und relative Konfiguration ihrer Stereozentren blieb jedoch unbekannt. Diese Verbindungen stammen aus Bodenproben aus der Nähe von Tucson und Snowflake, Arizona, USA.^[17]

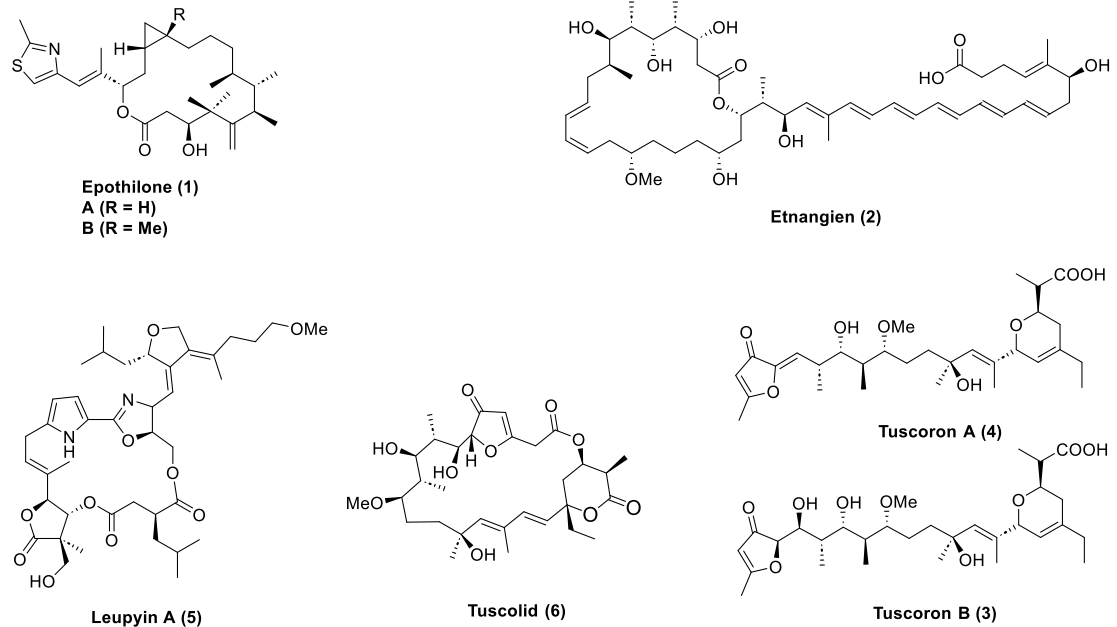


Abbildung 3: Auswahl von Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien.^[1]

2 Kenntnisstand

2.1 Strukturaufklärung von Tuscolid

Mittels HRMS-DCI und Elementaranalyse konnte Tuscolid (**6**) die Summenformel $C_{31}H_{46}O_{10}$ zugeordnet werden, woraus sich neun Doppelbindungsäquivalente (DBÄ) ergeben. Sechs dieser DBÄ können auf drei Carbonylsignale und drei Paare von olefinischen Signalen im ^{13}C -NMR-Spektrum verteilt werden. Die drei verbleibenden DBÄ weisen auf das Vorhandensein von drei Ringsystemen hin.

Die Signale in den 1H - und ^{13}C -NMR Spektren wurden mit Hilfe von $^1H,^1H$ -COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Differenz-NMR-Spektroskopie der Struktur in Abbildung 3 zugeordnet. Das substituierte 3(2H)-Furanonringsystem wurde von den chemischen Verschiebungen und den HMBC-Korrelationen (rote Pfeile in Abbildung 3, S. 8) von H20 ($\delta^1H = 5.77$ ppm) mit C19 ($\delta^{13}C = 207.4$ ppm), C21 ($\delta^{13}C = 188.0$ ppm) und C18 ($\delta^{13}C = 88.5$ ppm), und von H18 ($\delta^1H = 4.79$ ppm) mit C19 und C21 abgeleitet. Dass es sich nicht um ein Lacton, sondern um ein Keton handelt, wurde durch die chemische Verschiebung von C19 ($\delta^{13}C = 207.4$ ppm) deutlich, die eindeutig im Bereich für Ketone liegt. Ein charakteristischer HMBC-Kreuzpeak von H3 ($\delta^1H = 5.07$ ppm) mit C23 ($\delta^{13}C = 168.8$ ppm) zeigte, dass es sich bei Tuscolid (**6**) um ein makrocyclisches Lacton handelt. Die (*E*)-Konfiguration der Δ 8,9-Doppelbindung folgt aus NOE-Wechselwirkungen zwischen H7 und H9, sowie H6 und 8Me. Aus der großen vicinalen Kopplungs-

konstante $J_{6,7} = 15.6$ Hz zwischen H6 und H7 folgt ebenfalls eine (*E*)-Konfiguration für die $\Delta_{6,7}$ -Doppelbindung:

Im ursprünglich in Methanol- d_4 gemessenen ^{13}C -NMR-Spektrum waren nur 30 Kohlenstoffsignale zu sehen und lediglich ein sehr schwacher HMBC-Kreuzpeak von H20 mit C23 deutete das Vorhandensein der C22-Methylengruppe an. Dass dieses Signal nicht sichtbar war, lässt sich auf einen H/DAustausch der sauren Methylengruppe C22 in CD_3OD zurückführen. Bei Messung in CDCl_3 dagegen konnten die zur Methylengruppe gehörenden Signale ($\delta^1\text{H} = 3.54$ und 3.78 ppm, $\delta^{13}\text{C} = 36.1$ ppm) beobachtet werden.

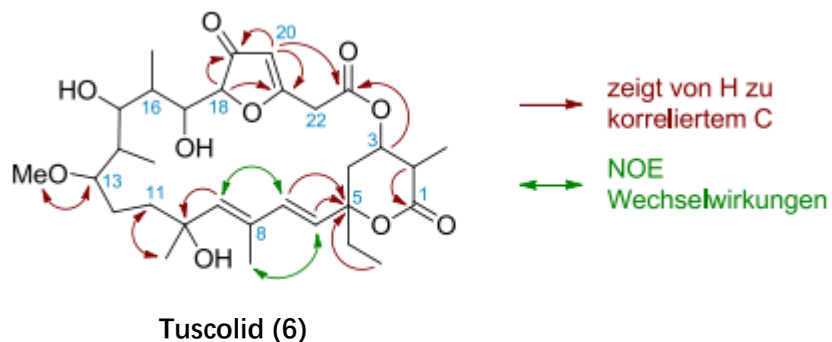


Abbildung 4: Abgeleitete 2D-Struktur von Tuscolid (6) anhand von NMR-Daten.

Die Struktur des Tetrahydro-2H-pyran-2-on-Strukturelements wurde ebenfalls mittels COSY- und HMBC-Korrelationen abgeleitet. Die Korrelation von H2 ($\delta^1\text{H} = 2.95$ ppm) mit C1 ($\delta^{13}\text{C} = 176.5$ ppm), dessen Verschiebung im Bereich für Lactone liegt, und die Korrelationen von H4a ($\delta^1\text{H} = 2.11$ ppm), H4b ($\delta^1\text{H} = 2.31$ ppm), H6 ($\delta^1\text{H} = 5.67$ ppm), H7 ($\delta^1\text{H} = 6.10$ ppm) und H25 ($\delta^1\text{H} = 0.99$ ppm) mit C5 ($\delta^{13}\text{C} = 85.9$ ppm) führten zusammen mit den beobachteten COSY-

Korrelationen zum Tetrahydro-2Hpyran-2-on-Strukturelement. Die relative Stereochemie des Tetrahydropyranrings (Abbildung 5) wurde mit Hilfe der beobachteten vicinalen Protonenkopplungen und NOE Korrelationen abgeleitet. Anhand der großen Kopplungskonstante $J_{3,4a} = 12.5$ Hz zwischen H3 und H4a konnte abgeleitet werden, dass H3 axial und der Substituent an C3 äquatorial angeordnet sein müssen. Die kleinere Kopplungskonstante $J_{2,3} = 6.4$ Hz zwischen H2 und H3 weist auf eine äquatoriale Anordnung von H2 und auf eine axiale Anordnung der CH_3 -Gruppe an C2 hin. Aus den beobachteten NOE-Korrelationen zwischen H6 und H4b, H6 und H3, sowie zwischen H7 und H3, und daraus, dass H3 axial angeordnet ist, folgt, dass der Ethylsubstituent an C5 äquatorial angeordnet ist.

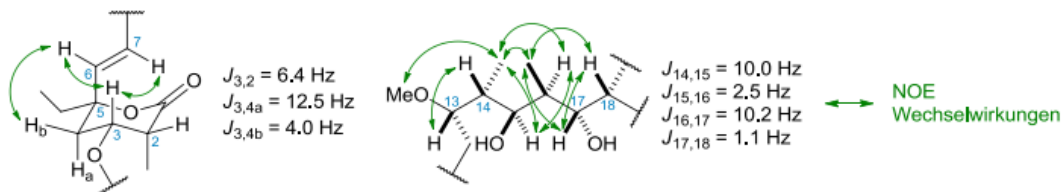


Abbildung 5: Abgeleitete relative Stereochemie des Tetrahydro-2H-pyran-2-onrings (links) sowie der C13 bis C18 Makrolideinheit (rechts) von Tuscolid (**6**) anhand von Kopplungskonstanten und NOE-Korrelationen.

Die relative Stereochemie der C13 bis C17 Makrolideinheit wurde auf ähnliche Art und Weise abgeleitet. Die NOE-Korrelationen von 14Me mit 13OMe und H15, sowie von H13 zu H14, zusammen mit der großen Kopplungskonstante $J_{14,15} = 10.0$ Hz deuten auf eine syn-Anordnung zwischen H13 und H14, sowie eine antiperiplanare Anordnung von H14 und H15 hin. Die kleine vicinale Kopplung

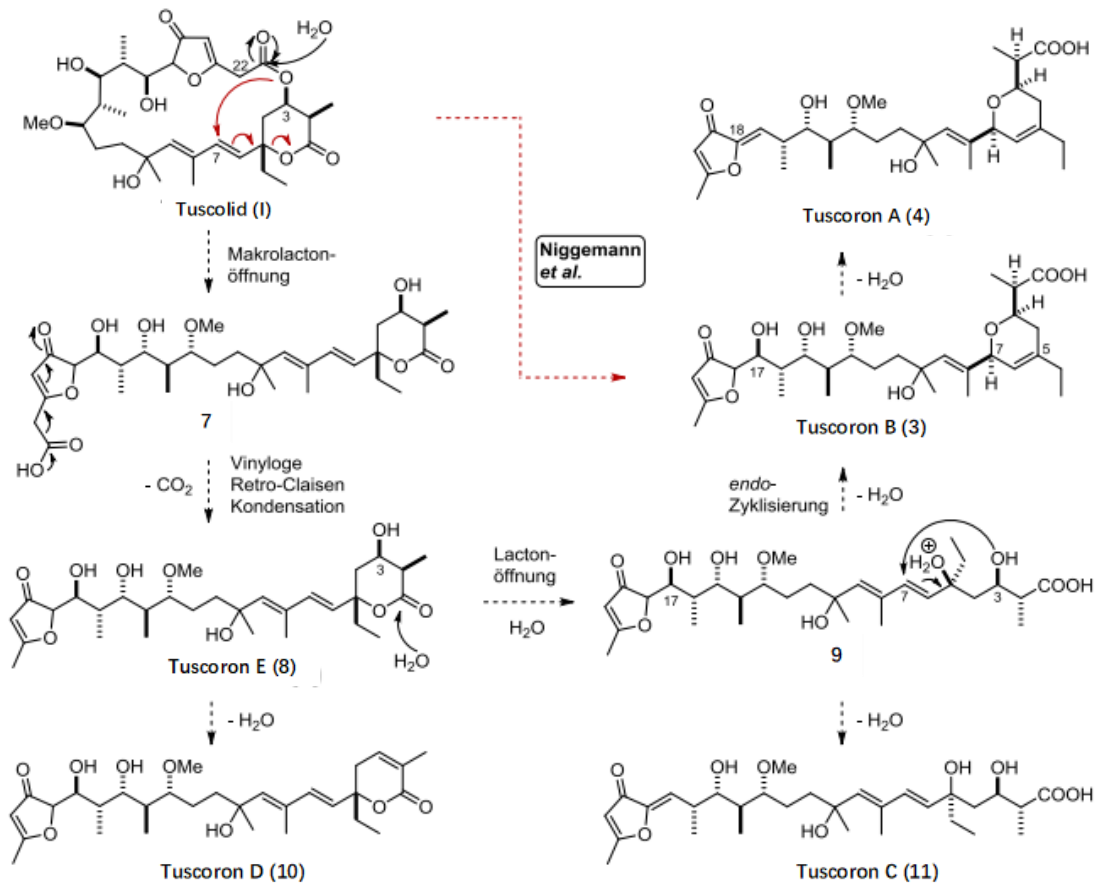
mit $J_{15,16} = 2.5$ Hz zwischen H15 und H14, sowie die NOE-Korrelation von diesen beiden Protonen deuten auf ihre syn-Anordnung hin. Weiterhin folgt aus der großen Kopplungskonstante $J_{16,17} = 10.2$ Hz zwischen H16 und H17, sowie der NOE-Korrelation von 16Me mit H17 eine antiperiplanare Anordnung von H16 und H17. Die relative Stereochemie von H17 zu H18 folgt schließlich aus der kleinen Kopplungskonstante $J_{17,18} = 1.1$ Hz und den NOE-Korrelationen von H18 mit H17 und 16Me. Folglich befindet sich das Makrolidskelett von C13 bis C18 in einer Zickzack-Konformation und besitzt eine Windung im Kohlenstoffrückgrat an Position C13. ^[18]

2.2 Umwandlung von Tuscolid in die Tuscorone

Während der Inkubation konnte durch eine HPLC-Analyse festgestellt werden, dass nach drei Tagen Tuscolid (**6**) und erst nach vier Tagen Tuscoron A (**4**) nachgewiesen werden konnte. Dies führte zur Hypothese, dass Tuscolid (**6**) ein Vorläufer von Tuscoron A (**4**) sein könnte.^[1] Daraufhin wurde ein vorläufiger Mechanismus zur Umwandlung von Tuscolid (**6**) in die Naturstoffe Tuscoron A & B (**2, 3**) vorgeschlagen (Schema 1). Dazu wird nach NIGGEMANN et al.^[1] in einem ersten Schritt der Ester des Makrolactons hydrolysiert und eine anschließende Decarboxylierung der vinylogenen β -Ketosäure bildet die C-22 Methylgruppe des Furan-3(2H)-on-Rings. Durch einen nukleophilen Angriff der 3-Hydroxygruppe an C-7 und allylischer Umlagerung der Δ 6,7-Doppelbindung wird der 3,6-Dihydro-2H-pyran-Ring zum Tuscoron B (**3**) gebildet. Die weitere Umwandlung zu Tuscoron A (**4**) kann durch eine β -Eliminierung von H₂O zum Aufbau der Δ 17,18-Doppelbindung erfolgen.

Die Entdeckung neuer Tuscorone durch FERNANDEZ BIEBER erlaubte es den vorgeschlagenen Mechanismus zu erweitern. Die Identifizierung von Tuscoron E (**8**) lässt den Schluss zu, dass, wie von NIGGEMANN et al.^[1] vorgeschlagen wurde, in einem ersten Schritt das Makrolacton zur Zwischenstufe **7** hydrolysiert wird und durch eine Decarboxylierung der vinylogenen β -Ketosäure das 5-Methylfuran-3(2H)-on entsteht. Eine β -Eliminierung von H₂O aus Tuscoron E (**8**) zur Δ 2,3-Doppelbindung erklärt die Struktur von Tuscoron D (**10**). Wenn stattdessen das Lacton zur Zwischenstufe **9** hydrolysiert und anschließend eine β -

Eliminierung der 17-Hydroxygruppe, wie sie schon bei der Umlagerung von Tuscoron B (**3**) zu Tuscoron A (**4**) beobachtet werden konnte, stattfindet, entsteht Tuscoron C (**11**). Aus demselben Vorläufer **9** kann durch eine endo-Zyklisierung durch einen nukleophilen Angriff der 3-Hydroxygruppe an C-7 und allylischer Umlagerung der $\Delta_{6,7}$ -Doppelbindung Tuscoron B (**3**) entstehen. Eine anschließende β -Eliminierung von H_2O führt zur $\Delta_{17,18}$ -Doppelbindung und Entstehung von Tuscoron A (**4**).



Schema 1: Erweiterter Mechanismus der Umwandlung des Tuscolids (**6**) in die Tuscorone. Die dargestellte relative Stereochemie ist nicht unter den einzelnen Fragmenten korreliert.^[1,2]

Der Umwandlung von Tuscolid (**6**) zu den Tuscoronen können wichtige Hinweise

für die Stabilität entnommen werden. So stellt die Vermeidung der Eliminierung von H_2O und ungewollte Bildung der $\Delta_{2,3}$ - und $\Delta_{17,18}$ -Doppelbindungen eventuell ein Problem bei der Synthese dar, da diese Reaktion sowohl bei der Fermentation, als auch bei Messungen in CDCl_3 auftrat. Dies könnte aber auch genutzt werden, um die β -eliminierten Naturstoffe Tuscoron A, C & D (**4**, **10**, **11**) aufzubauen. Es bleibt abzuwarten, ob diese Reaktionen durch die sorgfältige Wahl der Reaktionsbedingungen gesteuert werden können.

2.3 Absolute Strukturaufklärung

Auf Grundlage des relativen Strukturvorschlags von NIGGEMANN et al.^[1] wurde in weiteren Studien von FERNANDEZ BIEBER^[2] die absolute Stereochemie von Tuscolid (**6**) und der Tuscorone aufgeklärt. Da die Tuscorone aus dem gemeinsamen Vorläufer Tuscolid (**6**) gebildet werden, bleiben dessen Stereozentren bei der Umwandlung in die Tuscorone C-E (**10**, **11**, **8**) bestehen. Bei der Umwandlung zu Tuscoron B (**3**) kommt es durch die Öffnung des Tetrahydro-2H-pyran-2-on-Rings und erneutem Ringschluss zu dem 3,6-Dihydro-2H-pyran zum Verlust des stereogenen Zentrums an C-5 und zum Aufbau eines neuen Stereozentrums an C-7, welches nicht im Tuscolid (**6**) vorhanden ist.

Aus dieser in weiten Teilen konservierten Struktur resultiert, dass bei der Identifizierung der absoluten Stereochemie von Strukturelementen bei einem Vertreter, diese auf die ganze Naturstofffamilie übertragen werden kann. Durch chemische Derivatisierung mit chiralen Carbonsäuren wurde nach der Methode von MOSHER et al.^[19] nach vorheriger Methylveresterung der Carbonsäure von Tuscoron A (**4**) die 15-Hydroxygruppe modifiziert und ausgewertet. Es ergab sich eine (S)-Konfiguration für den bestimmten Alkohol. Da die relative Struktur für das Tuscolid von C-13 bis C-17 aus den Arbeiten von NIGGEMANN et al.^[1] bekannt war, konnte die absolute Konfiguration auf das Fragment übertragen werden.

Des Weiteren wurde durch die identifizierte absolute Stereochemie der C-13 bis C-16 Einheit von Tuscoron A (**4**) versucht, diese mittels Kraftfeld basierter Molecular Modelling Konformationsuche und NMR-Methoden auf die übrigen

Molekülteile zu übertragen. Dazu muss die zu untersuchende Struktur eine Vorzugskonformation besitzen und zum Abgleich mit den errechneten Werten müssen möglichst viele Protonen-Kopplungskonstanten und NOE-Korrelationen bekannt sein. Bei der Überprüfung der NOE-Signale wurde eine Diskrepanz der berichteten relativen Stereochemie des 3,6-Dihydro-2H-pyran-Rings beobachtet. Auf Grundlage eines sehr schwachen NOE-Signals von H-3 zu H-7 hatten NIGGEMANN et al.^[1] diesem eine relative (3,7)-cis-Konfiguration zugeordnet, jedoch wurde bei weiteren Messungen eine wesentlich stärkere Korrelation von H-3 zu H-9 beobachtet, wobei eine relative trans-Anordnung von H-3 zu H-7 die Daten besser beschreiben würde (Abbildung 6).

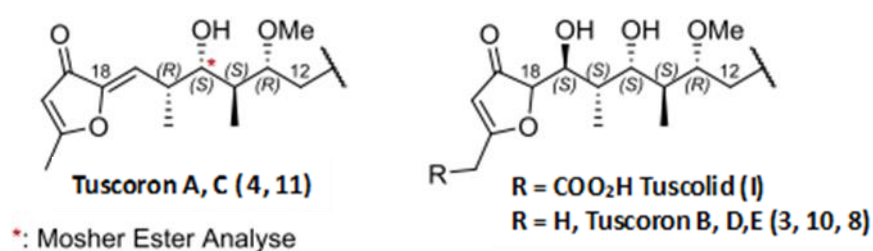
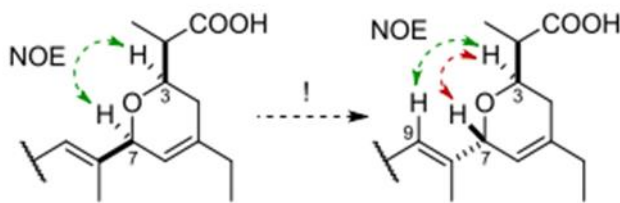


Abbildung 6: Absolute Stereochemie der C-13 bis C-17 Einheit.^[2]

Für die Molecular-Modelling-Konformationssuche wurde die Flexibilität mit einem CHCl₃-Lösungsmittelmodell mit Hilfe von MacroModel v11.1 von acht Diastereomeren mit jeweils 1000 Konformeren überprüft. Die errechneten Protonen-Kopplungskonstanten der verschiedenen Konformere wurden mit den experimentell ermittelten Daten der relevanten Bereiche verglichen und daraufhin wurden Konformere mit signifikanten Abweichungen ausgeschlossen. Durch den

Vergleich der NOE-Signale räumlich benachbarter Protonen der verbliebenen errechneten Konformere mit den Daten des isolierten Naturstoffs konnten weitere Konformere eliminiert werden.

Schließlich konnte die Auswahl auf ein Diastereomer reduziert werden, welches der gezeigten absoluten Stereochemie des Naturstoffs Tuscoron A (**4**) entspricht (Schema 2). Für C-10 wurde eine (S)-Konfiguration und für das Ringsystem wurden ausschließlich (R)-Konfigurationen der Stereozentren bestimmt.



Schema 2: Revision der relativen Stereochemie des 3,6-Dihydro-2H-pyran-Rings aufgrund der NOE-Signale im Ostfragment von Tuscoron A & B (**4**, **3**).^[2]

Schließlich wurde analog zur Untersuchung von Tuscoron A (**4**) (Abbildung 7) für Tuscolid (**6**) (Abbildung 8) eine MCM Konformationsuche zur Bestimmung der absoluten Stereochemie von C-18 durchgeführt. Die Ergebnisse konnten die Konfiguration des C-10 Stereozentrums aus der Analyse des Tuscoron A (**4**) Makrolactons bestätigen und das C-18 stereogene Zentrum wurde als (R)-konfiguriert bestimmt.

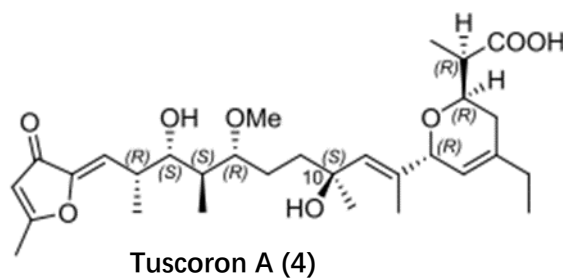


Abbildung 7: Absolute Stereochemie von Tuscoron A (**4**).^[2]

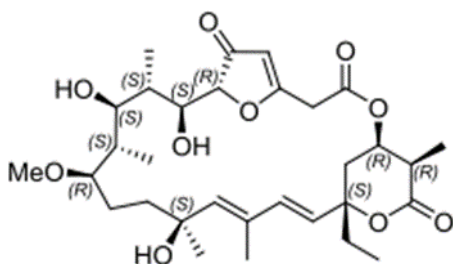


Abbildung 8: Absolute Stereochemie von Tuscolid (6) als Ergebnis der MCM Konformationsuche.^[2]

Die Ergebnisse der Struktursuche von Tuscoron A (4) und Tuscolid (6) konnten auf die verbliebenen Vertreter der Naturstofffamilie übertragen werden (Abbildung 9).

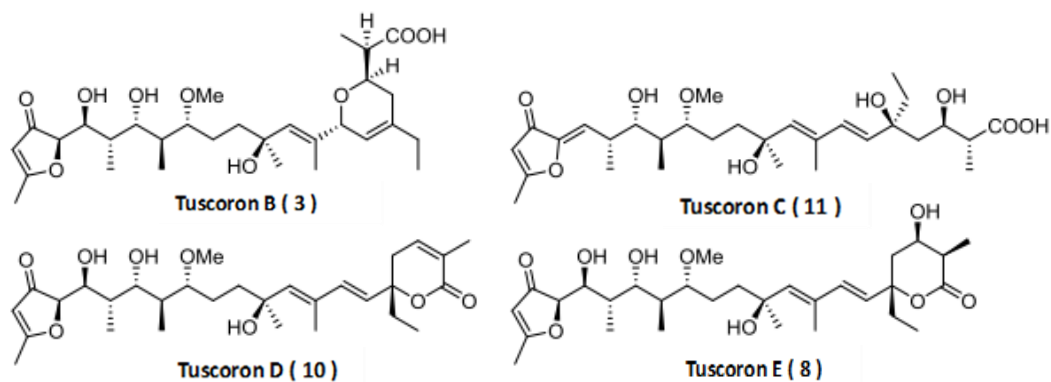


Abbildung 9: Absolute Stereochemie der Tuscorone B-E (3, 11, 10, 8).^[2]

3 Zielsetzung

Tuscolid (**6**) hat viele einzigartige Strukturelemente, die es zu einem attraktiven Ziel für die Synthese von Naturstoffen machen. In dieser Arbeit wurde eine Totalsynthese von Tuscolid (**6**) versucht. Hierbei sollten drei Fragmente auf Grundlage einfacherer Verbindungen (Geraniol, Butinol) erhalten werden. Aufgrund der spezifischen Struktur des Furanfragments (**15**) kann es durch Eliminierung teilweise in weitere Derivate umgewandelt werden. Die Unfähigkeit des Furanfragments (**15**), sich durch Aldolreaktion mit dem zentralen Fragment (**14**) zu verbinden, ist daher eine große Herausforderung, die für alle Vertreter dieser Naturstofffamilie gleich ist.^[2]

Darüber hinaus wurde das östliche Fragment (**12**), ein komplexes Molekül mit mehreren chiralen Zentren für die Synthese von Tuscolid (**6**), in früheren Arbeiten erfolgreich synthetisiert, allerdings mit einem langen Syntheseweg in geringerer Ausbeute^[18]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese des östlichen Fragments mit zwei neuen Methoden durchgeführt, die die Grundlage für die anschließende Totalsynthese und die Herstellung von Tuscolid (**6**) bilden sollten.^{[5] [2]}

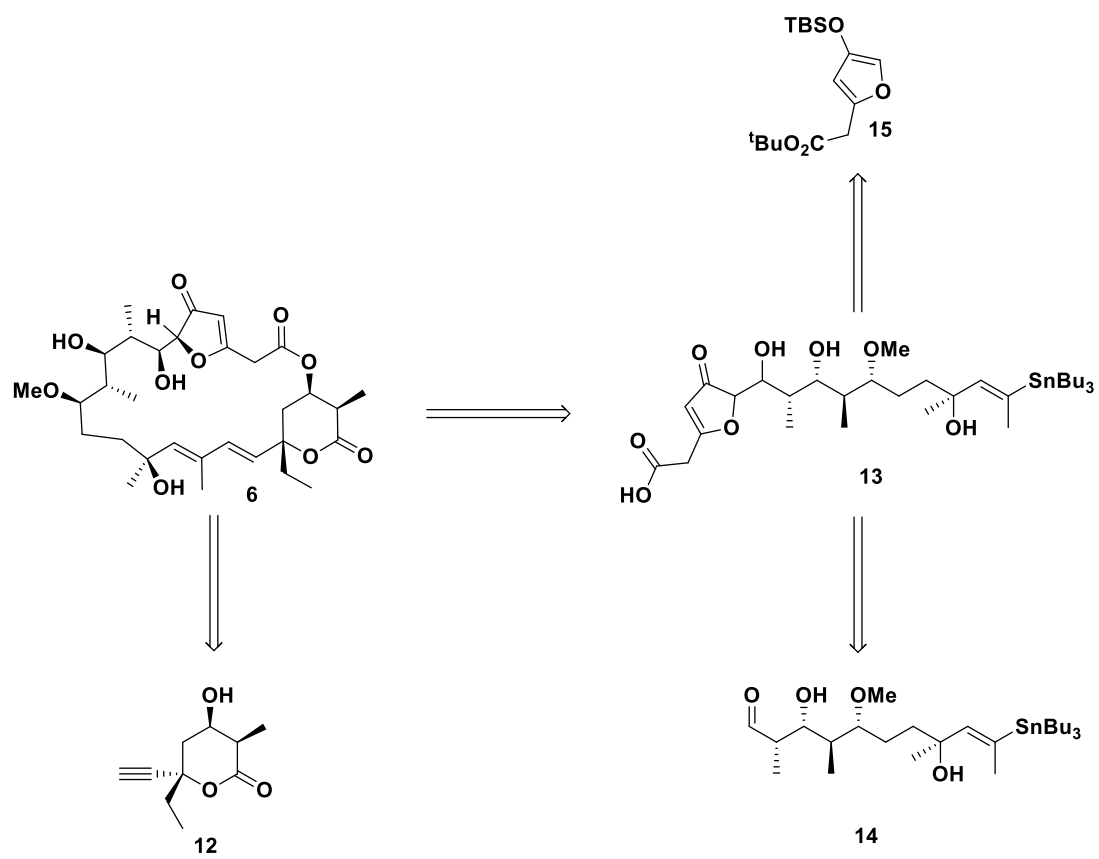


Abbildung 10: Drei Fragmente von Tuscolid.

4 Ergebnisse zu den Totalsynthesen von Tuscolid

Die Totalsynthese von Tuscorone D (**10**) und E (**8**) wurde in früheren Arbeiten durchgeführt.^[2] Bei der Retrosynthese der Naturstoffe Tuscolid (**6**) und der Tuscorone konnte aufgrund der modularen Syntheseplanung für Tuscolid (**6**) ein ähnliches Zentralfragment (**14**) ermittelt werden. Im folgenden Kapitel wird zunächst in Abschnitt 5.1 die Retrosynthesestrategie für alle Tuscorone und Tuscolid (**6**) bis hin zu kommerziell erhältlichen Verbindungen vorgestellt. Dabei wird detailliert auf Schlüsselschritte bei den Verknüpfungen von Fragmenten und den Aufbau von Stereozentren eingegangen. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Synthese des östlichen Fragments (**12**) und die Optimierung der Synthesemethode (Schema 3), d.h. kürzere Reaktionswege und höhere Ausbeuten, sowie der Synthese des Furanfragments (**15**) und dessen Verknüpfung mit dem zentrale Baustein und Versuchen einen neuen Weg zu etablieren, um das Furanfragment (**15**) mit dem zentralen Fragment (**14**) zu verbinden.

Synthese und Optimierung des östlichen Fragments (**12**):

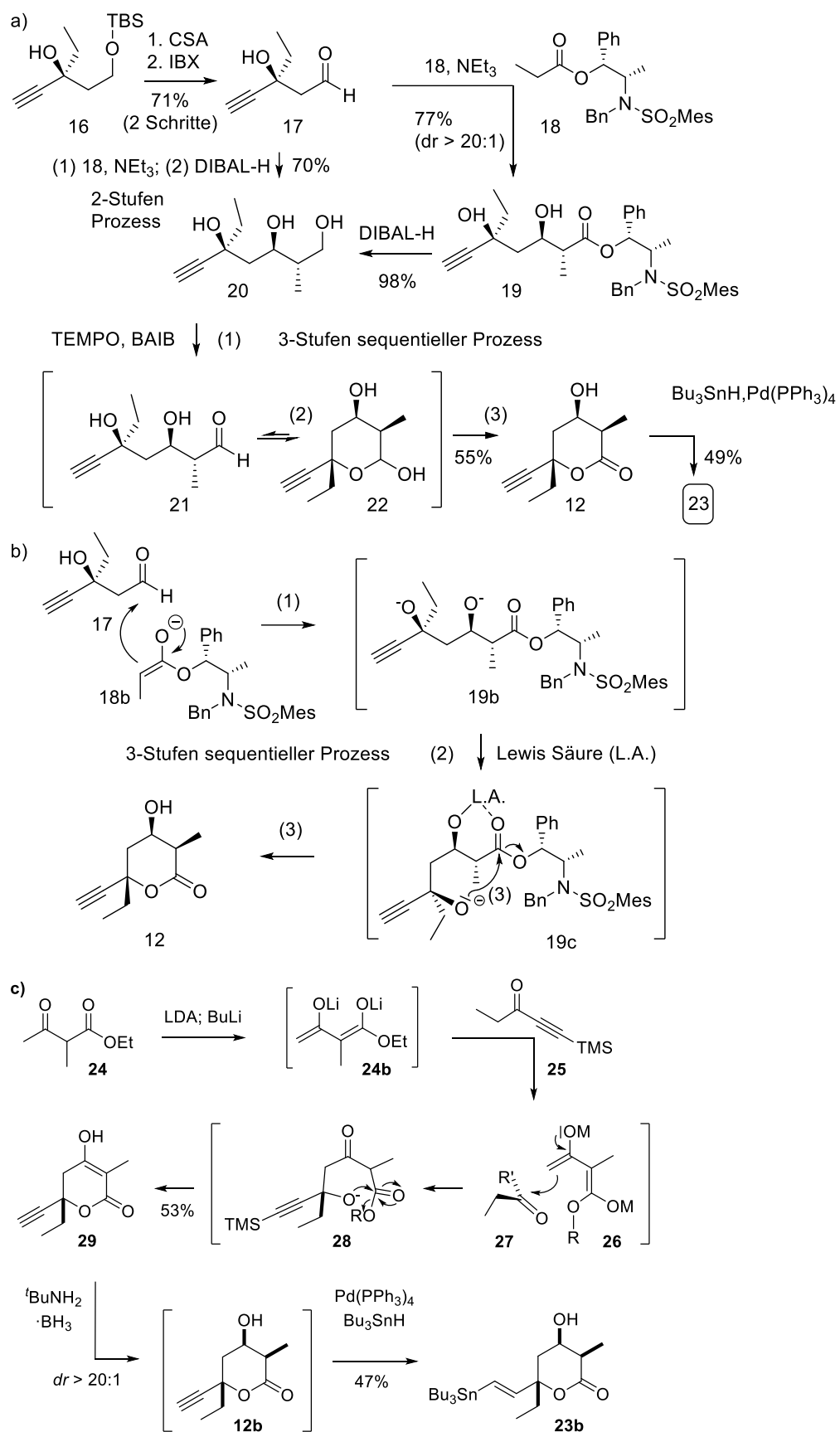
In der Dissertation von Björn Stefan Göricke wurde die asymmetrische Synthese des östlichen Fragments (**12**) abgeschlossen,^[18] aber der lange Reaktionsweg limitiert dessen Anwendung zur Synthese größerer Substanzmengen. In dieser Arbeit wurden zwei völlig neue Methoden zur Synthese des östlichen Fragments (**12**) entwickelt, einem Prozess ohne Schutzgruppen (Schema 3a und 3b) und einer Ein-Topf-Sequenz (Scheme 3c). Beide Methoden zeigten eine gute Selekt-

tivität und gute Ausbeuten. Beide Methoden zeigten eine gute Selektivität und gute Ausbeuten. Diese stellen eine Grundlage für eine zukünftige Totalsynthese von Tuscolid dar.

Synthese des Furanfragments (**15**) und Versuche, es mit dem zentralen Fragment (**14**) zu verbinden:

Da das Furanfragment (**15**) aufgrund seiner spezifischen Struktur instabil ist, wurde bisher keine erfolgreiche Synthese dieses Fragments entwickelt. In dieser Arbeit haben wir das Furanfragment (**15**) erfolgreich synthetisiert und versucht, es durch verschiedene Hydroxyaldolkondensationsmethoden mit dem zentralen Fragment (**14**) zu verbinden.

Aufgrund der restriktiven Natur der Verknüpfung des Furanfragments (**15**) mit dem zentralen Fragment (**14**) wurde eine neue umgekehrte Synthesestrategie entwickelt, die auf der Synthese der beiden Fragmenten als Ganzes beruht. Alternativ wurde die Verbindung **19** (Abbildung 11) in **24** und **25** gespalten, um die Verbindung der Furan- und Zentrumsfragmente (**15**) (**14**) zu erhalten.



Schema 3: Die Synthese des östlichen Fragments (12).

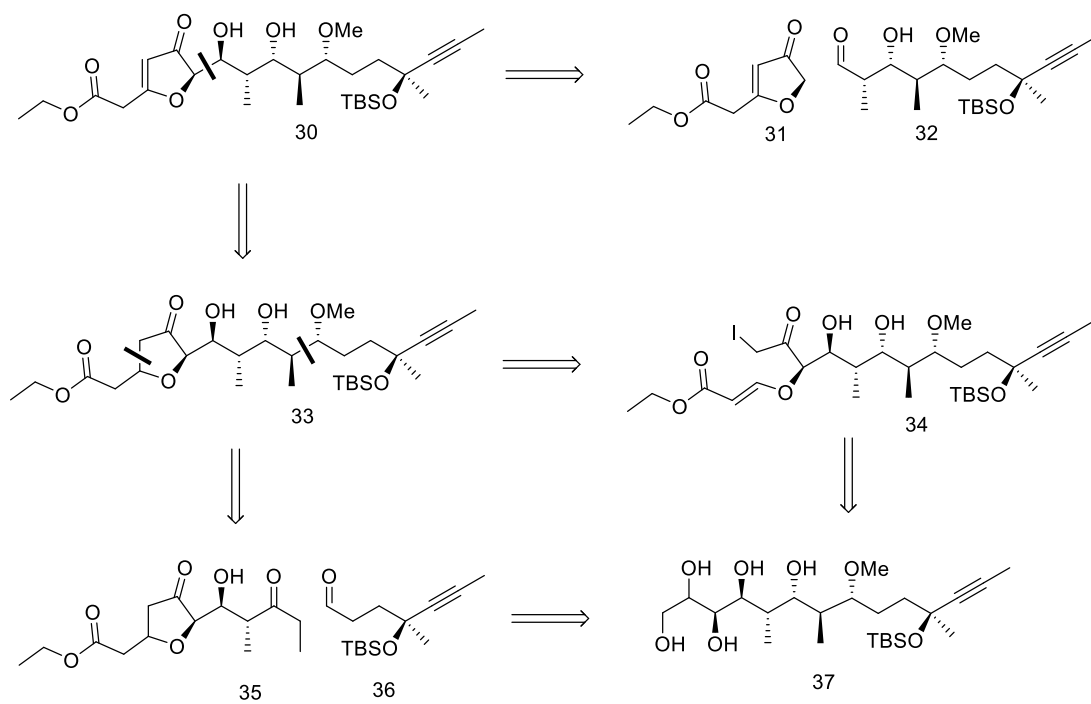


Abbildung 11: Integrale Synthesestrategie für Furanfragmente (15) und Zentralfragmente (14).

5 Retrosynthese Für Tuscolid

Die jeweiligen Verknüpfungen davon mit den zugehörigen Fragmenten (**38**, **39**, **40**, **41** und **42**) zu den Naturstoffen sollen mittels Kreuzkupplungen erfolgen: Die Verknüpfung des Zentralfragments mit den Ostfragmenten kann mit Ausnahme von Tuscolid (**6**) durch eine sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung (Abbildung 12) realisiert werden. Durch die bereits erfolgreich durchgeführte Kupplung des Zentralfragments mit dem entsprechendem Ostfragment für Tuscoron C (**11**),^[2] wird davon ausgegangen, dass unter ähnlichen Bedingungen die sp^2 - sp^2 -Kupplungen für Tuscolid (**6**), Tuscoron D & E (**10**, **8**) über die bereits etablierte STILLE-Kreuzkupplung, auch MIGITA-KOSUGISTILLE-Kreuzkupplung genannt, mit den Bedingungen von FÜRSTNER durchgeführt werden können.^[20] Die Verknüpfung des Zentralfragments mit dem Westfragment sollte über eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion zugänglich sein, wobei zu untersuchen ist, ob das Aldolprodukt oder nur das Aldolkondensationsprodukt unter den Lewis-sauren Bedingungen isoliert werden kann.

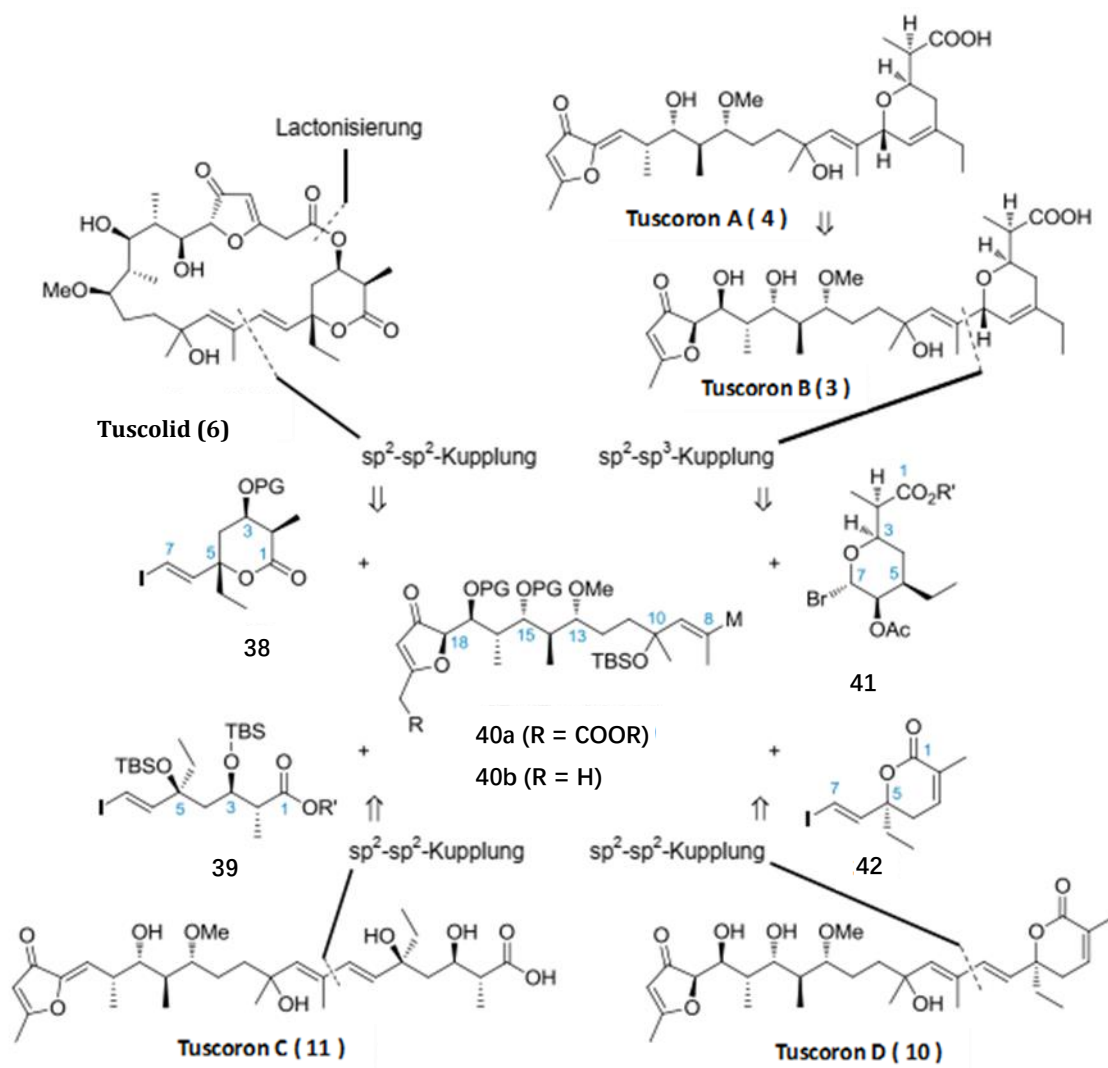


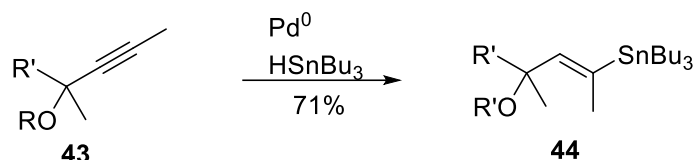
Abbildung 12: Modulare Retrosynthese von Tuscolid (6) und der Tuscorone von FERNANDEZ BIEBER.

5.1 Verknüpfungsstrategien für die Fragmente

5.1.1 sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplungen: Tuscolid, Tuscoron C, Tuscoron D und Tuscoron E

Im Fall von Tuscolid (**6**), Tuscoron C (**11**) und Tuscoron D (**10**) handelt es sich bei der in Abbildung 10 dargestellten Verknüpfung zwischen dem zentralen Fragment (**14**) und den östlichen Fragmenten (**12**) um eine sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung. Prinzipiell stehen dafür einige Methoden zur Verfügung, welche häufig und auch an komplexen Fragmenten in der Literatur beschrieben sind. Beispielsweise ist die Verknüpfung des Vinyliodids **38** mit dem entsprechenden Fragment **40** über eine Suzuki-Kupplung ($M = B(R)_2$), Negishi-Kupplung ($M = ZnX$) oder Stille-Kupplung ($M = SnR_3$) möglich. Das Metallorganylzentrum von Fragment **40** kann für die Kupplung aus dem entsprechenden Alkin generiert werden. Vorher möglichst lang mit dem Alkin zu arbeiten, ist deshalb eine sinnvolle Strategie, weil es im Gegensatz zu den Metallorganylen in der Lage ist, über sehr viele Syntheseschritte hinweg eine Vielzahl an Reaktionsbedingungen zu tolerieren. Darüber hinaus bleibt die Syntheseroute bis zu einem sehr späten Syntheseschritt flexibel, denn die genannten Metallorganyle lassen sich im Prinzip alle aus Alkinen synthetisieren. Für sehr gehinderte interne Alkine (**43**) mit einer terminalen Methylgruppe und einem tertiären Alkohol in Nachbarschaft der Dreifachbindung sind allerdings nur wenige Literaturbeispiele für die benötigte Funktionalisierung be-

kannt.^[21–27] Dabei werden die Alkine (**43**) stets mittels Pd-katalysierten Hydrostannylierungen mit der erwünschten cis-Selektivität funktionalisiert (Schema 4).



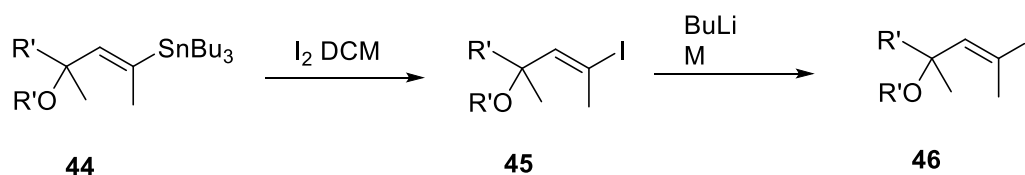
Schema 4: Hydrostannylierung von gehinderten internen Alkinen (**43**) mit der erwünschten cis-Selektivität zu Zinnorganyl **44**.

Es werden als Pd-Quellen $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$ ^[71,73] (R = EtCO, PMP-Acetal), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ^[22,24,26] (R = PMP-Acetal, Dioxolan), $(o\text{-Tol}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ^[24] (R = H) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ^[25,27] (R = H) verwendet, wobei der Katalysator und die genauen Reaktionsbedingungen in den Literaturbeispielen an das jeweilige Substrat angepasst wurden, um optimale Ausbeuten zu erzielen. Es ist also durchaus sinnvoll, als erste Strategie eine Stille-Kupplung für die sp²-sp²-Kreuzkupplung anzuvisieren. In der Literatur sind einige Beispiele von Stille-Kupplungen mit komplexen Fragmenten in Totalsynthesen bekannt.^[28,29,24]

Beispielsweise gelangen Stille-Kupplungen unter sog. Liebeskind-Bedingungen (CuTC^{13} , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$)^[30,31] in den Totalsynthesen von Formamicin von Roush et al.^[24] und Iejimalide B von Fürstner et al.,^[32,33] oder in der Totalsynthese von Fidaxomicin von Gademann et al.^[34,35] Folglich scheinen diese gute Bedingungen für die ersten Kupplungsversuche zu sein. Das Strukturelement der konjugierten Doppelbindungen von Tuscolid (**6**), Tuscoron C (**4**), Tuscoron D (**5**) und Tuscoron E (**6**), welche auf beiden Seiten von tertiären Alkoholen flankiert sind,

ist einzigartig und in der Literatur bisher nur für Tuscolid (**6**) beschrieben. Die Synthese dieses hoch substituierten Strukturelements stellt eine Herausforderung dar, leistet aber auch bei Erfolg einen wertvollen Beitrag zur Erweiterung der bisher bekannten Methodologie. Sollte es zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Stille-Kreuzkupplung kommen, ist es möglich, auch auf eine andere Kupplungsmethode auszuweichen. Mit Zinnorganylen gelingt der Zinn-Iod-Austausch problemlos^[22,26,27] und aus dem Vinyljodid (**45**) lassen sich über Lithiumorganyle auch weitere Metallorganyle (**46**) für andere Kreuzkupplungsmethoden generieren (Schema 5).^[36,37]

Alternativ kann auch das Vinyljodid **45** direkt mit dem entsprechenden Metallorganyl des Ostfragments gekuppelt werden, welche entweder ebenfalls aus den Vinyljodiden oder direkt aus den entsprechenden Alkinen hergestellt werden können.^[2] In jedem Fall ist diese Strategie flexibel genug, um auch spät in der Syntheseroute auf mögliche Hindernisse reagieren zu können.



Schema 5: Transformation von Zinnorganylen (**44**) zu anderen Metallorganylen (**46**) über einen Zinn-Iod-, Iod-Lithium- und Lithium-Metall-Austausch. Als Metalle M können beispielsweise Zinksalze (für die Negishi-Kupplung) oder Organoborverbindungen (für die Suzuki-Kupplung) dienen.

Die gezeigte Transformation vom Stannan zu anderen Metallorganylen ist besonders für die Synthese von Tuscoron A (**4**) und Tuscoron B (**3**) von Bedeutung. Hierfür wird eine stereoselektive sp²-sp³-Negishi-Kupplung anvisiert. Üblicher-

weise werden die dafür benötigten Zinkorganyle entweder wie beschrieben aus den Vinyljodiden oder aus den Alkinen erhalten.

5.1.2 Verbindung des zentralen Fragments mit dem Furanring

In Abschnitt 5.1.1 wurde vorgestellt und diskutiert, weshalb sich als direkter Vorläufer für das Metallorganyl der Fragmente **48** ein internes Alkin eignet. Daraus motiviert wird die Synthese der Alkine **47** und **48** angestrebt. (Abbildung 13).

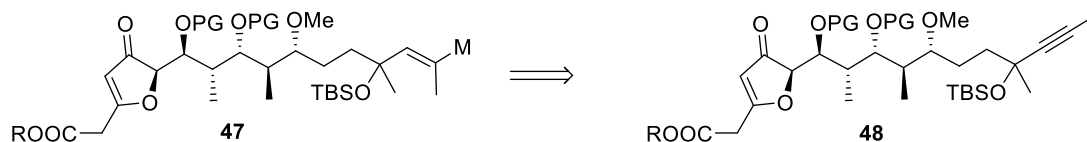


Abbildung 13: Retrosynthetische Schritte der Fragmente **47**, den Metallorganylen für die Kreuzkupplungen mit den östlichen Fragmenten, zu den Alkinen **48**.

Die Fragment **48** sollten aus der Verknüpfung von Aldehyd **50** mit den TMS-Ethern **49** (Abbildung 14), deren Furanonvorläufer in der Literatur beschrieben sind,^[38,39] durch eine Mukaiyama-Aldolreaktion erhalten werden können. Als Schutzgruppen für die neu gebildete Hydroxygruppe könnten sich beispielsweise TBS- oder PMB-Ether eignen.

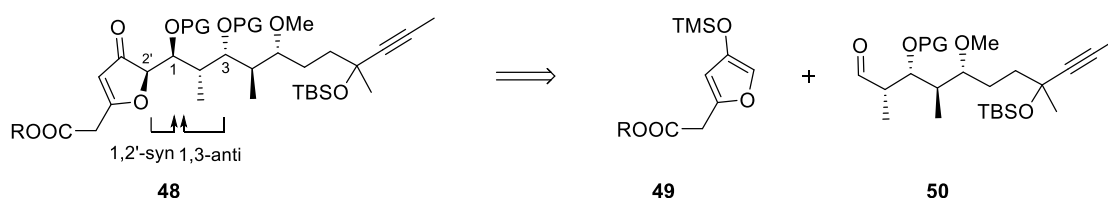
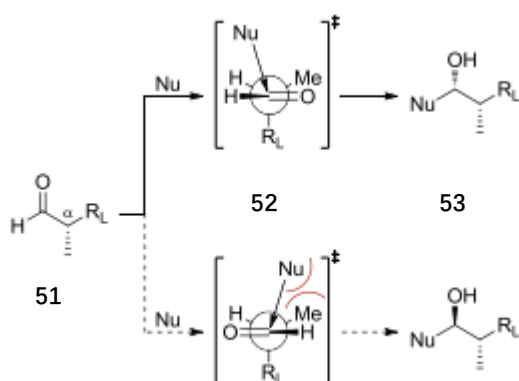


Abbildung 14: Einführung des 3(2H)-Furanonrings von **48** mittels einer Mukaiyama-Aldolreaktion von Aldehyd **50** mit **49**.

Für die Vorhersage der Stereoselektivität der Mukaiyama-Aldolreaktion ist eine komplexe Untersuchung der möglichen Übergangszustände notwendig. Die diastereofaciale Selektivität für den nucleophilen Angriff an Aldehyden mit α - und β -Stereozentren kann durch eine von Evans beschriebene Erweiterung von Modellen für die asymmetrische 1,2- und 1,3-Induktion diskutiert werden.^[40] Ausgegangen wird dabei vom Felkin-Anh-Modell für die 1,2-Induktion, bei dem der größte Substituent (R_L) eines Aldehyds (**51**) anti zur sich bildenden Bindung und die Methylgruppe syn zur Carboxylgruppe angeordnet ist (Schema 6). Durch die Annäherung des Nucleophils in einer Dunitz-Bürgi-Trajektorie (107° zur C=O-Bindung),^[41,42] werden Wechselwirkungen zwischen den α -Substituenten und dem Nucleophil minimiert und somit Übergangszustand **52** bevorzugt durchlaufen und das syn-Produkt **53** erhalten.



Schema 6: Felkin-Anh-Modell für die 1,2-Induktion in der Mukaiyama-Aldolreaktion. R_L kennzeichnet den größten Substituenten eines Aldehyds **52**.

5.2 Retrosynthese des Zentralfragments von Tuscolid

Bei der Syntheseplanung des Zentralfragments **54** wurde auf die Studie zur Tuscoron C-Synthese von FERNANDEZ BIEBER zurückgegriffen^[2, 18]. Der Zugang zu diesem Fragment sollte durch eine substratkontrollierte Aldolreaktion des Ethylketons **55** und des Aldehyds **56** möglich sein (Abbildung 15).

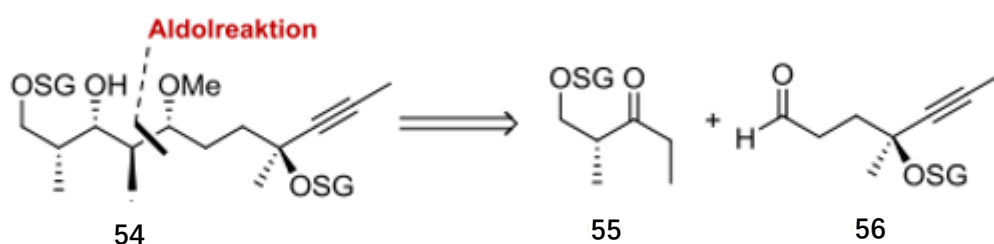


Abbildung 15: Retrosynthesestrategie für das Zentralfragment **12**.

Die Synthese des Zentralfragments **54** wurde daher analog dieser Studie ausgehend von Geraniol (**59**) bis zum Alkohol **54** geplant und durchgeführt. Der Aufbau des Aldehyds ist durch die Synthese von (S)-(+)-Plakolide A^[43] von MOHAPATRA et al. inspiriert, welches eine sehr ähnliche Struktur aufweist. Bei der Synthese wurde Geraniol (**59**) in einer von YADAV et al.^[44] entwickelten Sequenz zum Aufbau von Propargylalkoholen in einem ersten Schritt durch eine SHARPLESS-Epoxidierung zum Oxiran umgesetzt und unter APPEL-Reaktionsbedingungen wurde der Alkohol ins Epichlorhydrinderivat **58** überführt. Der Aldehyd **36** könnte durch eine Periodatspaltung ausgehend vom geschützten Alkohol **57** synthetisiert werden. Dieser sollte über eine doppelte Eliminie-

zung und Abfangen des Alkinanions durch MeI zugänglich sein. Das Fragment **58** ist durch eine SHARPLESS-Epoxidierung und folgender APPEL-Reaktion ausgehend von Geraniol (**59**) herzustellen (Abbildung 16).

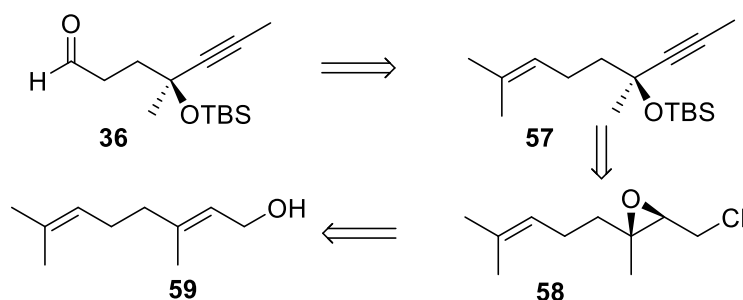
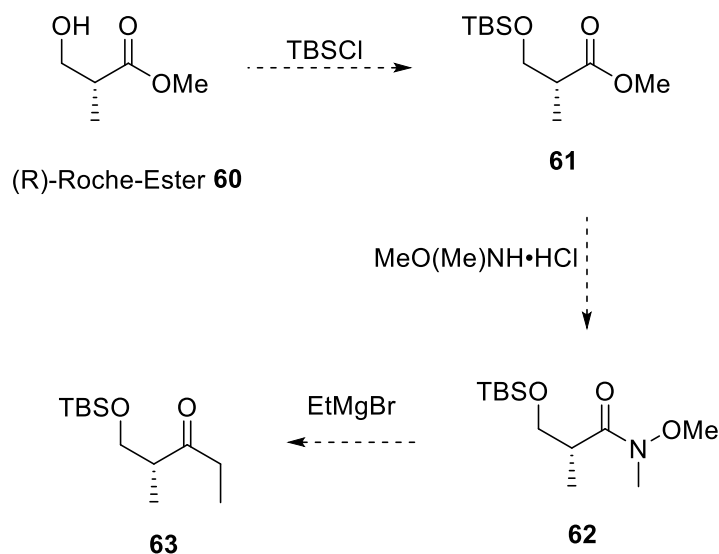


Abbildung 16: Retrosynthese des Aldehyds **36** ausgehend von Geraniol (**59**)

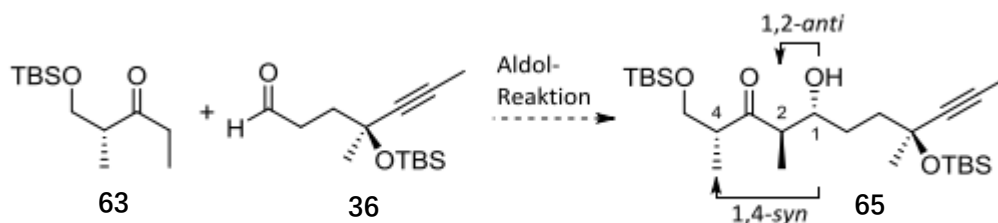
Für das zentrale Fragment wurde eine TBS-Schutzgruppenstrategie gewählt, da der Silylether unter einer Vielzahl von Bedingungen gespalten werden kann. Die Spaltung der primären bis tertiären Alkohole kann durch Brønsted-Säuren (z.B. CSA in MeOH/DCM) oder durch Fluoridionen (z.B. TBAF) erfolgen. Da der Weg des zentralen Fragments mit TBS-Schutzgruppen bereits etabliert war, konnte das Vorwissen bei der Synthese übernommen werden.^[2]

Für die Synthese des Roche-Ester-Derivats **63** sollte ein kommerziell erhältlicher (R)-Roche-Ester (**60**) verwendet werden, das Ethylketon **63** kann über eine Weinrebamid-Synthese synthetisiert werden, die in unserer Gruppe etabliert ist (Schema 8).



Schema 8: Geplante Synthese des Ethylketons **63**.

Für den Aufbau des 1,2-anti- und 1,4-syn-Ketons **65** (Schema 9) wurde eine asymmetrische substratinduzierte Aldolreaktion mit Ethylketon **63** und Aldehyd **36** in Aussicht genommen. Eine hohe Selektivität sollte sich aus einem Ethylketon mit einem chiralen Stereozentrum ergeben.^[45-47] Die Addition von Bor-enolaten führt stereoselektiv mit E- und Z-Enolaten zu den anti bzw. syn-Aldolprodukten. Die 1,2-anti-Konfiguration könnte also durch die Synthese eines E-Bor-enolats kontrolliert werden (Schema 9).



Schema 9: Geplante Synthese zum Aufbau von Keton **65**.

PATERSON und TILLYER^[45] konnten in einer vergleichbaren Reaktion zeigen, dass das 1,2-anti-1,4-syn-Produkt über einen sechsgliedrigen Übergangszustand

gebildet wird. In der folgenden Diskussion wird davon ausgegangen, dass der Übergangszustand auch auf die Reaktion von TBS-geschützten Alkoholen angewendet werden kann. Für E-Bor-Enolate in der Sesselkonformation ergibt sich für TS-I und TS-II eine Anordnung, bei der die 1,3-Allylspannung durch den Wasserstoff am Stereozentrum, der die Doppelbindung des Enolborinats überdeckt, minimiert wird (Abbildung 17). Der bevorzugte Si-seitige Angriff auf den Aldehyd resultiert aus dem TS-I und stellt somit den Zustand dar, in dem sich die TBSO-CH₂-Gruppe oberhalb der Sesselebene befindet. Im Gegensatz dazu ist der Angriff von der Re-Seite energetisch ungünstig und würde zu einer Abstoßung der einsamen Paare zwischen den einsamen Paaren der Sauerstoffatome des Enolborinats und des geschützten Alkohols über TS-II führen.

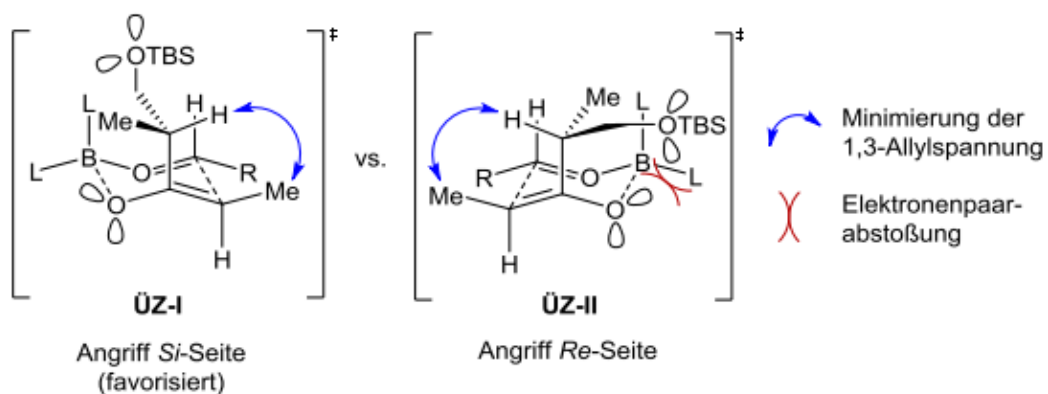
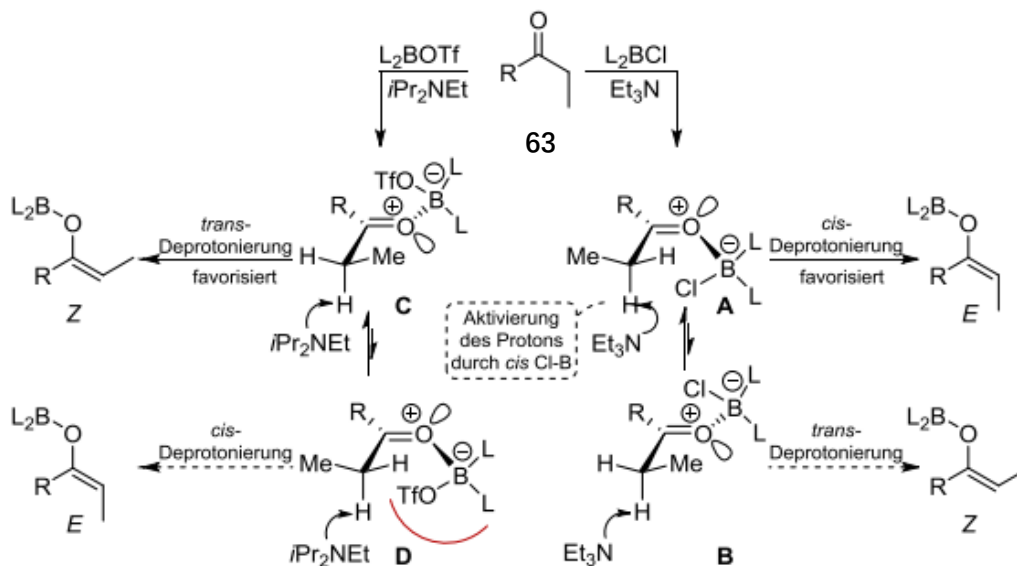


Abbildung 17: Übergangszustände des Sesselkonformers der substratinduzierten Aldolreaktion.

Voraussetzung für die stereoselektive Anti-Aldolreaktion ist die Bildung des E-Borenolats aus dem Keton **63**. Für die Lewis-Säure vom Typ L₂BX mit Dialkylgruppen und einer elektronegativen Gruppe wird die Stereochemie der Aldolreaktion in der stereoselektiven Deprotonierung kontrolliert Enol, mit E- oder Z-

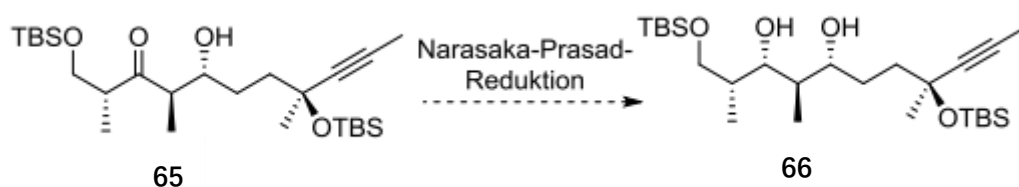
Geometrie, in 1,2-anti oder 1,2-syn (Schema 10). Die Synthese des kinetischen Bor-Enolats wird durch die sterische Struktur des Bor-Reagenzes, die tertiäre Aminbase und die Substratstruktur beeinflusst. Eine entgegengesetzte Regio- und Stereoselektivität wurde für Dialkylboronchlorid und Dialkylborontriflat mit sperrigen Liganden beobachtet. Dies wird durch ein Modell von GOODMAN und PATERSON^[48] auf der Grundlage von Molekülorbitalberechnungen^[49] beschrieben.



Schema 10: Modell zur Enolisierung von Keton **63**.^[48]

Bei Dialkylborchlorid und Dialkylbortriflat mit sterisch anspruchsvollen Liganden konnte eine gegensätzliche Regio- und Stereoselektivität beobachtet werden.^[50] Diese konnte durch ein Modell von GOODMAN und PATERSON^[48] auf der Grundlage von Molekülorbitalberechnungen^[49] beschrieben werden. Durch einen allgemeinen anomeren Effekt wird dabei Elektronendichte vom Carbonylsauerstoff in das σ B-X* Orbital geschoben. Durch diesen Effekt nimmt die Lewis-Säure eine favorisierte *cis*-Konformation ein. Die kurze Entfernung zwischen

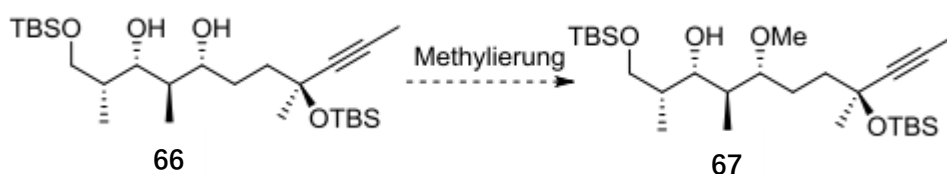
Chlorid und α -Proton induziert dabei eine partielle negative Ladung am α -Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe und aktiviert so die cis-Seite des Übergangszustands A für sterisch ungehinderte Basen wie Et_3N zur Bildung des E-Enols. Die fehlende Stabilisierung im Übergangszustand B resultiert in einer Diskriminierung des Reaktionspfads zur Bildung des Z-Enols. Bei der Lewis-Säure L_2BOTf wird hingegen angenommen, dass der sterische Anspruch der Triflat-Gruppe den X-B-O=C Winkel vergrößert und somit die Präferenz für die elektronisch bevorzugte Konformation aufhebt. Es müssen daher beide Übergangszustände C und D betrachtet werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass vor allem sterische Faktoren über den Übergangszustand entscheiden. Die trans-Deprotonierung im Übergangszustand C ist durch die sterische Abstoßung im Übergangszustand D favorisiert. Dies resultiert in der Bildung des Z-Enols.^[48] Schließlich sollte unter Verwendung von $(\text{cHex})_2\text{BCl}$ und Et_3N für die Enolisierung und die anschließende Aldolreaktion das 1,2-anti-1,4-syn-Keton **65** resultieren^[47, 48]. Bei der weiteren Planung der Synthese sollte das Keton **65** diastereoselektiv zum syn-Diol **66** überführt werden (Schema 11). Zu diesem Zweck wurde auf die Arbeiten von NARASAKA^[51] und PRASAD^[52] zur Reduktion von acyclischen - Hydroxyketonen mit Borchelaten verwiesen.



Schema 11: Geplante Synthese für syn-1,3-Diol **65**.

In früheren Arbeiten^[2] konnte die starke sterische Verdrängung der Dreifachbindung durch einen TBS-Ether in der Nachbarposition und die daraus resultierende geringe Ausbeute bei der Hydrostannylierung interner Alkine beobachtet werden. Ein Wechsel der Schutzgruppe zu Acetat ermöglichte die Synthese von Vinylstannan in mäßiger Ausbeute,^[2] daher sollte in der vorliegenden Arbeit eine Hydrostannylierung mit einem ungeschützten tertiären Alkohol angestrebt werden, die in der Literatur^[53-55] an zahlreichen Fragmenten mit ähnlicher Struktur erfolgreich durchgeführt wurde.

In einem nächsten Schritt sollte das Diol **66** durch eine IRVINE-PURDIE-Methylierung^[56] in das methylierte Produkt **67** überführt werden (Schema 12). Für dieses Fragment sollte eine unselektive Methylierungsmethode verwendet werden, da Versuche, die sekundären Alkohole durch eine PMB-Schutzgruppenstrategie mit selektiver Öffnung durch DIBAL-H zu differenzieren, nur zu geringfügig höheren Ausbeuten führten und da bei der Abspaltung der primären TBS-Schutzgruppe eine partielle Migration von PMB zum primären Alkohol beobachtet wurde.

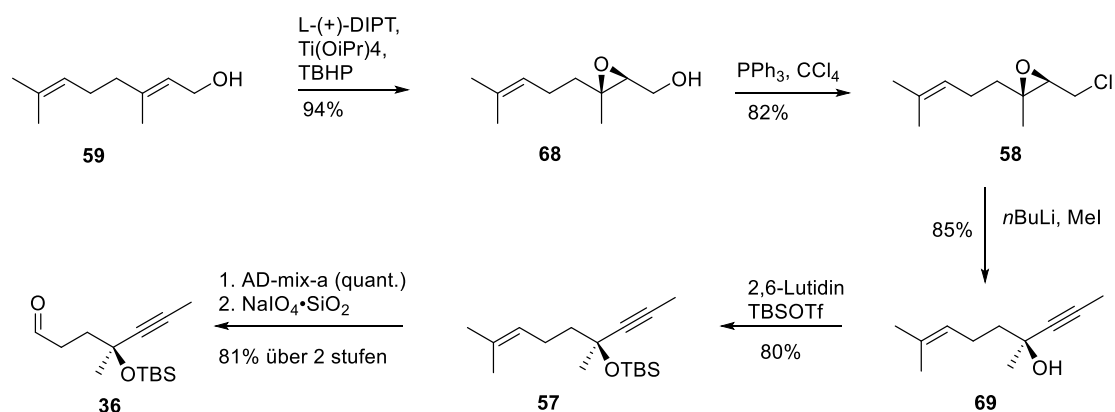


Schema 12: Geplante Synthese für die Methylierung des Diols **67**.

5.3 Synthese des Zentralfragments von Tuscolid

Das Zentralfragment wurde ausgehend von Geraniol (**59**) nach den Vorschriften von FERNANDEZ BIEBER^[2, 18] bis zum methylierten Alkohol **67** synthetisiert.

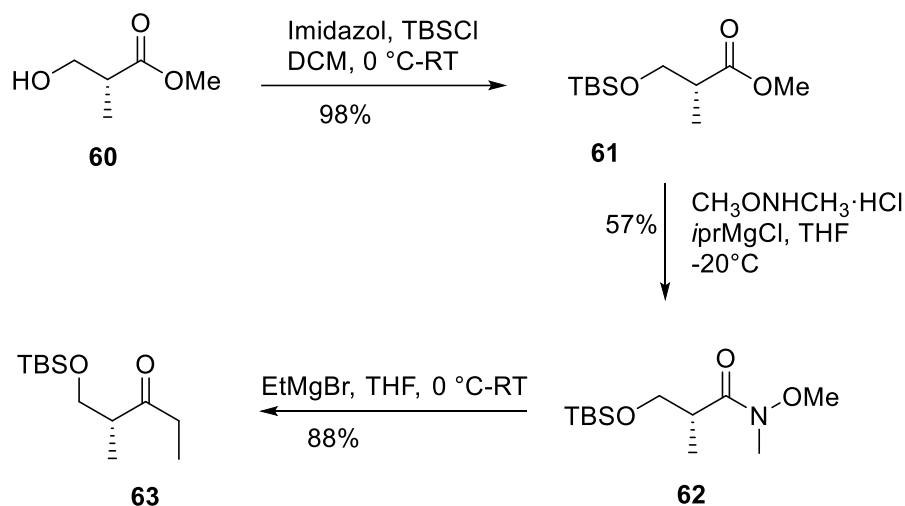
In einem ersten Schritt wurde der Allylalkohol **59** durch eine SHARPLESS-Epoxidierung zum Epoxid **68**, in exzellenten Ausbeuten von 94% und einem Enantiomerenüberschuss von 82%, umgesetzt (Schema 13). Anschließend wurde der Alkohol **69** in einer guten Ausbeute von 80% zum geschützten TBS-Silylether **57** umgesetzt. Schließlich konnte die Doppelbindung durch eine SHARPLESS-Dihydroxylierung funktionalisiert und durch eine Periodatspaltung zum Aldehyd **36** oxidiert werden.



Schema 13: Synthese des Aldehyds **36**.

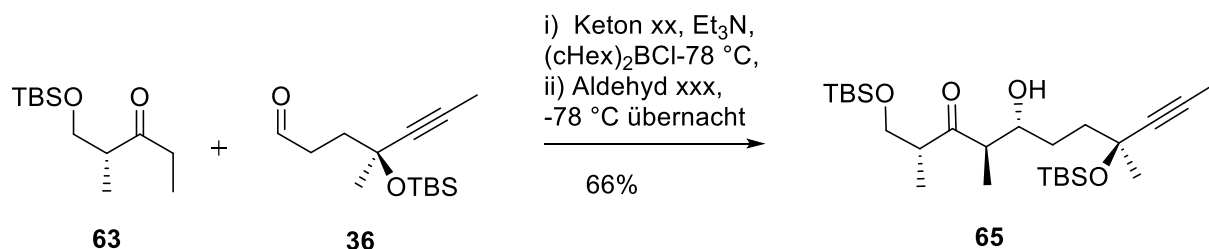
Ausgehend vom Roche-Ester (**60**) wurde der Alkohol in einem ersten Schritt in guter Ausbeute von 98% mit TBSCl geschützt (Schema 14). Daraufhin wurde Ester **61** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamid und *i*PrMgCl als Base zum Weinrebamid

62 umgesetzt. Schließlich erfolgte durch den nukleophilen Angriff von EtMgBr die Bildung des Ketons **63** nach wässriger Aufarbeitung.



Schema 14: Weinreb-Amid-Synthese zum Keton **63**.

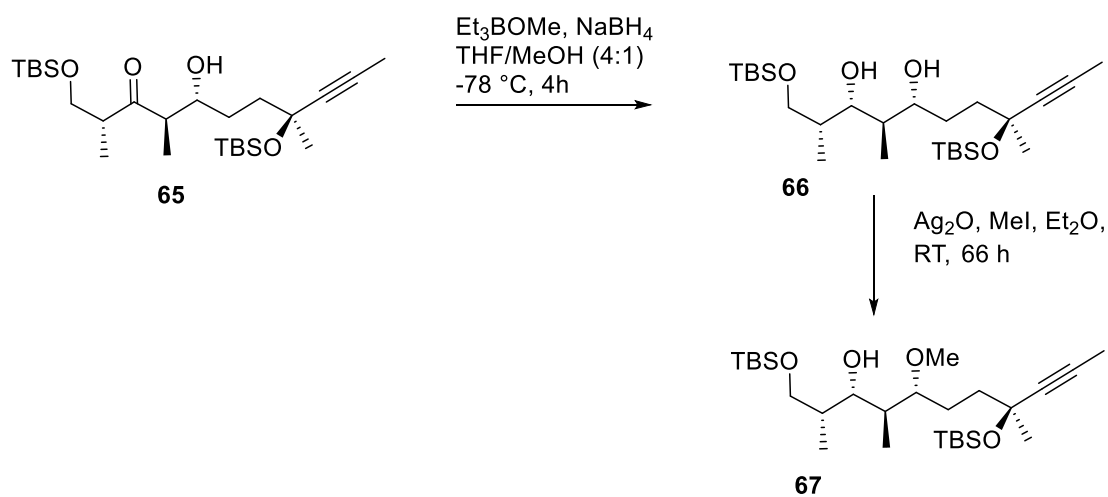
Durch die Aktivierung mit $(c\text{Hex})_2\text{BCl}$ und Deprotonierung mit Et_3N des Ketons **63** in Et_2O wurde das favorisierte *E*-Borenol erhalten (Schema 15). In der anschließenden Aldolreaktion mit Aldehyd **36** wurde das 1,2-*anti*-1,4-*syn*-Produkt **65** mit einer Ausbeute von 66% erhalten.



Schema 15: Aldolreaktion von Keton **63** und Aldehyd **36**.

Abschließend wurde das Keton **65** in sehr guten Ausbeuten von 84% durch eine

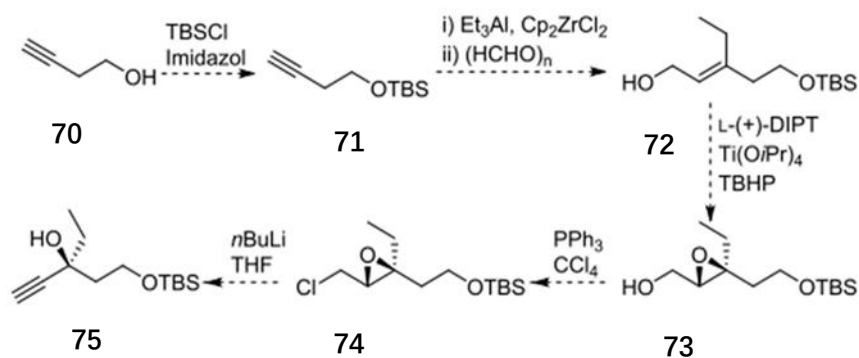
NARASAKA-PRASAD-Reaktion^[49] zum Diol **66** *syn*-reduziert (Schema 16). Die folgende unselektive Methylierung mit MeI nach IRVINE-PURDIE^[53] ergab den Alkohol **67** in 44% Ausbeute.



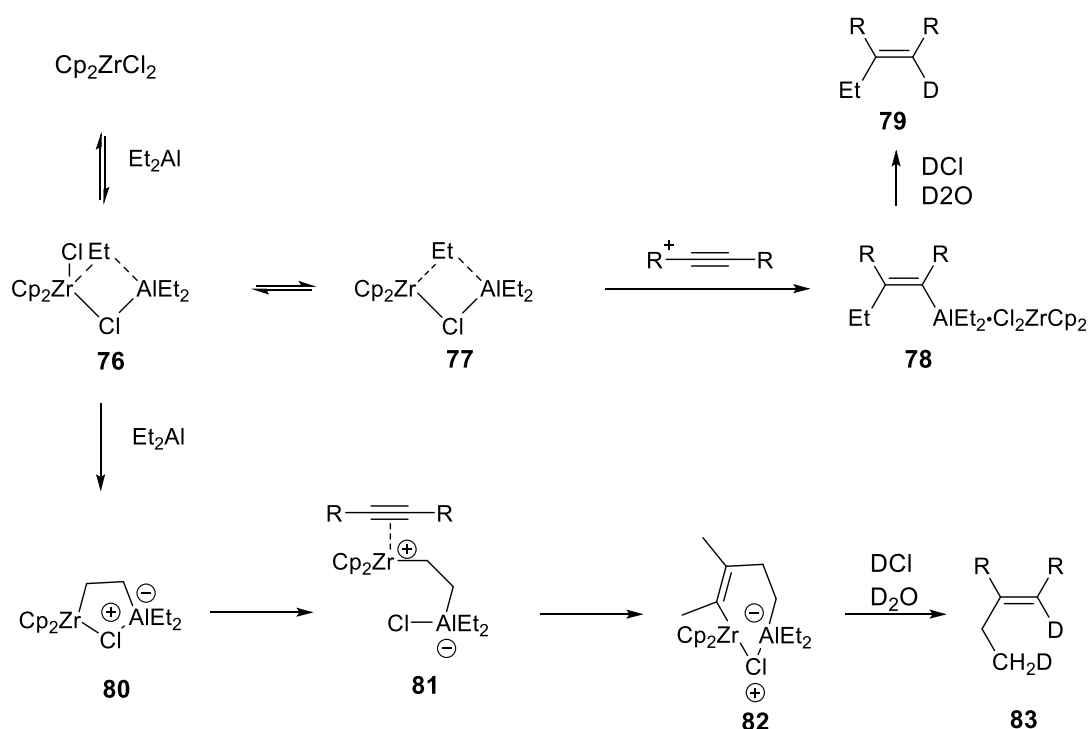
Schema 16: Synthese des zentralen Fragments **67**.

5.4 Retrosynthese des Ostfragments von Tuscolid

Die Synthese des Ostfragments kann ausgehend von kommerziell erhältlichem Butinol (**70**) gestartet werden (Schema 13). Der Alkohol muss für die folgenden Reaktionen geschützt und später in Gegenwart eines sekundären Alkohols mit orthogonaler Schutzgruppe gespalten werden. Da die Vorstufe **75** bereits in früheren Arbeiten synthetisiert wurde,^[2] sollte analog ein TBS-Ether als Schutzgruppe für den primären Alkohol verwendet werden. Die Struktur des komplexen Allylalkohols **72** sollte durch Carboaluminierung ausgehend vom Alkinol **71** zugänglich sein. Zirkoniumvermittelte Carboaluminierungen verlaufen abhängig von der Menge an zugesetztem Et_3Al über mehrere mechanistische Wege. Wenn jedoch stöchiometrische Mengen an Cp_2ZrCl_2 (1 Äq.) und Et_3Al (1 Äq.) verwendet werden, sollte sich der bimetallische Übergangszustand **76** bilden, der durch einen Cl-Et-Austausch im Gleichgewicht mit dem Übergangszustand **77** steht (Schema 14). Die Ethylaluminisierung des Alkins bildet das Vinylmetallolefin **78** und das Abfangen durch ein Elektrophil ermöglicht die syn-selektive Übertragung der Ethylgruppe und des Elektrophils (D_2O , CH_2O) auf das Alkin, um das Alken **79** zu bilden. Bei einer Erhöhung auf zwei Äquivalente Et_3Al entsteht ausgehend von dem bimetalischen Zwischenprodukt **76** durch β -C-H-Aktivierung ein ethylenverbrücktes Zwischenprodukt **80**. Die Ringöffnung zum Zwischenprodukt **81** polarisiert die Zr-C-Bindung und aktiviert sie somit. Das Alkin fügt sich in die aktivierte Zr-C-Bindung zum Zwischenprodukt **82** ein und die Reaktion mit D_2O bildet das dideuterierte Produkt **83**.^[58]



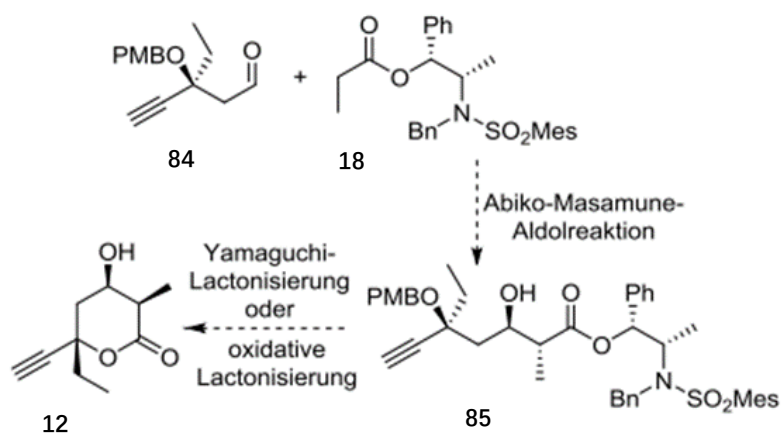
Schema 13: Syntheseplanung für den gemeinsamen Vorläufer **75**.



Schema 14: Vorgeschlagener vereinfachter Mechanismus der zirkoniumvermittelten Carboaluminierung von NEGISHI et al.^[57]

Die bekannte Umwandlung von Allylalkoholen durch eine SHARPLESS-Epoxidierung sollte zum Epoxid **73** führen. Abschließend sollte der Alkohol durch eine APPEL-Reaktion durch ein Chlorid ersetzt und in das Fragment **74** umgewandelt werden, wodurch die Voraussetzung für die doppelte Eliminierung zum Alkohol **75** geschaffen wird.

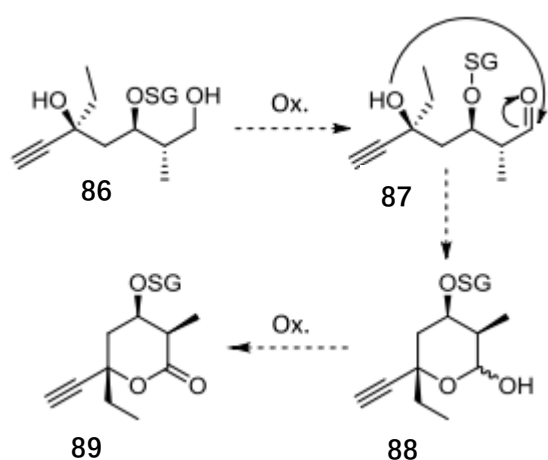
Ausgehend von der gemeinsamen Vorstufe **75** sollte der PMB-geschützte Aldehyd **84** durch Schutzgruppenmanipulation und Oxidation erhalten werden (Schema 15). Darüber hinaus sollte in einer Aldolreaktion durch den Propionatester **85** eine C3-Einheit eingeführt werden.



Schema 15: Geplanter Aufbau des Hydroxylactons **12**.

Eine mögliche Methode zum Aufbau der anti-Stereozentren in α - und β -Position zum Ester ist die ABIKO-MASAMUNE-Aldolreaktion.^[57] Durch Enolisierung des Propionatesters **18** mit $(\text{cHex})_2\text{BOTf}$ und Et_3N oder Bu_2BOTf und Diisopropylamin sind sowohl das E- als auch das Z-Borenolat herstellbar. Das E-Borenolat sollte zum Aufbau der relativen anti-Stereozentren führen, wobei durch das von Norephedrin abgeleitete Auxiliar eine diastereofaciale Differenzierung der Halbräume ausgeht. Ein genauer Mechanismus ist jedoch bisher nicht aufgeklärt. Der Ringschluss könnte entweder unter vergleichbaren Bedingungen analog zu Tuscoron D (**10**) (Schema 15), ausgehend von Ester **85** nach Entschützung des Alkohols und Aktivierung der Carbonylgruppe oder über eine

oxidative Lactonisierung des Diols **86** geschlossen werden (Schema 16). Dazu würde in einem ersten Schritt der primäre Alkohol zum Aldehyd **87** oxidiert werden, welcher durch den tertiären Alkohol nukleophil angegriffen würde, um das Lactol **88** zu bilden. Durch eine weitere Oxidation sollte das Lacton **89** darzustellen sein.

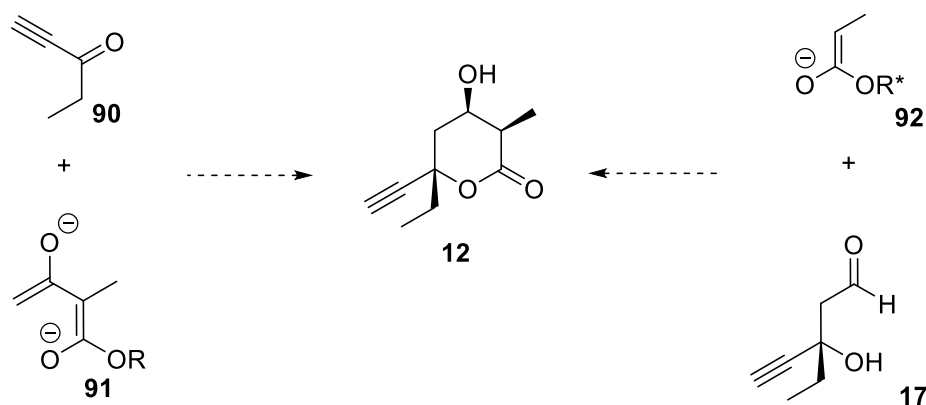


Schema 16: Geplanter Ringschluss durch eine oxidative Lactonisierung.

Ein anderer möglicher Ansatz ist die Verwendung der ungeschützten Hydroxylaldehydverbindung **17** für die direkte Masamune-Aldol Reaktion unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben zu verwenden, allerdings mit einem kürzeren Reaktionsweg.

Weitere Studien über den Umfang, den Mechanismus oder die allgemeine Anwendbarkeit dieser faszinierenden Umlagerung wurden durch das Fehlen eines effizienten Weges zum charakteristischen Lacton **12** (Schema 15) behindert, was auch eine Totalsynthese von Tuscolid bisher erschwert hat. Im Einzelnen leidet die einzige berichtete Herstellung von **12** aus **84** und **18** unter der hohen Anzahl

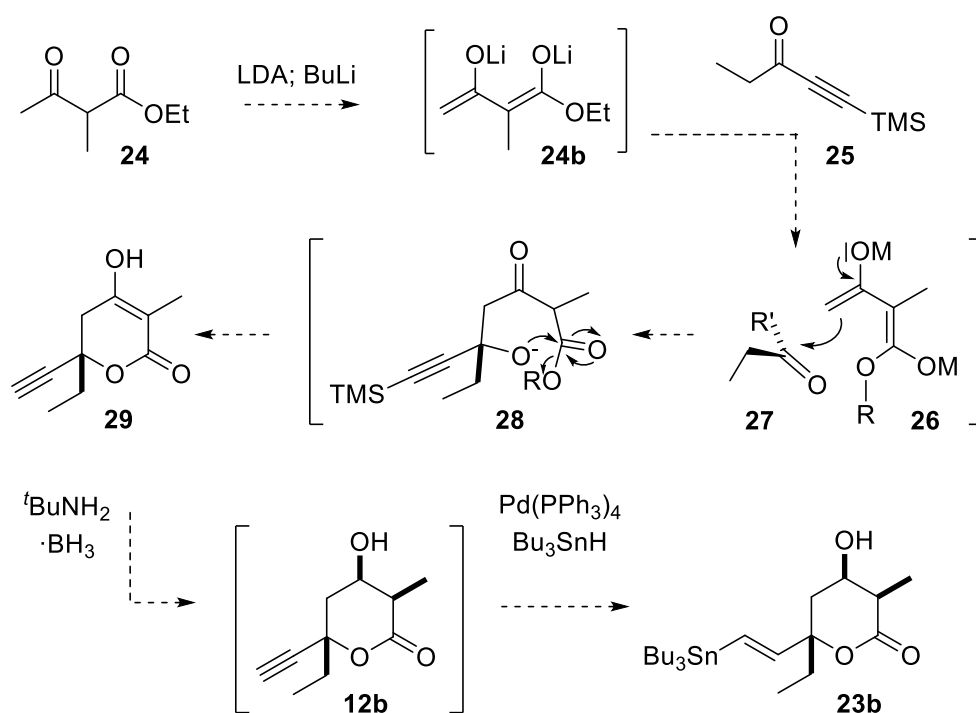
von Schritten und der geringen Skalierbarkeit. **12** Um diese Situation zu verbessern, sind Domino-Sequenzen besonders wünschenswert, da sie mehrere synthetische Transformationen in einem Eintopfprozess kombinieren und somit einen schnellen Aufbau komplexer Architekturen ermöglichen. Inspiriert durch die große Bedeutung von elaborierten Di- und Tetrahydro-Pyran-2-onen planen wir hier die Evaluierung von zwei sequentiellen Prozessen (Schema 17), die entweder auf einer Aldol-Lactonisierungssequenz von ungeschütztem Aldehyd **17** mit chiraalem Enolat **92** oder einer anspruchsvollen Dienolat-Addition von **91** an Keton **90** mit anschließender Cyclisierung beruhen und zu zwei neuartigen, sehr prägnanten und kurzen Verfahren für die Synthese von elaborierten Di- und Tetrahydro-Pyranonen des Typs **12** führen.



Schema 17: Geplante zwei neuartige und kurze Verfahren für die Synthese **12**.

Wie in Schema 18 dargestellt, beruhte unser zweiter Ansatz auf einem anspruchsvollen 4-stufigen sequentiellen Prozess. Im Einzelnen würde dieser Weg durch doppelte Deprotonierung des δ -Ketoesters **24** eingeleitet (Schritt 1). Die Addition des resultierenden Dienoats **24b** an das Propargylketon **25** sollte dann

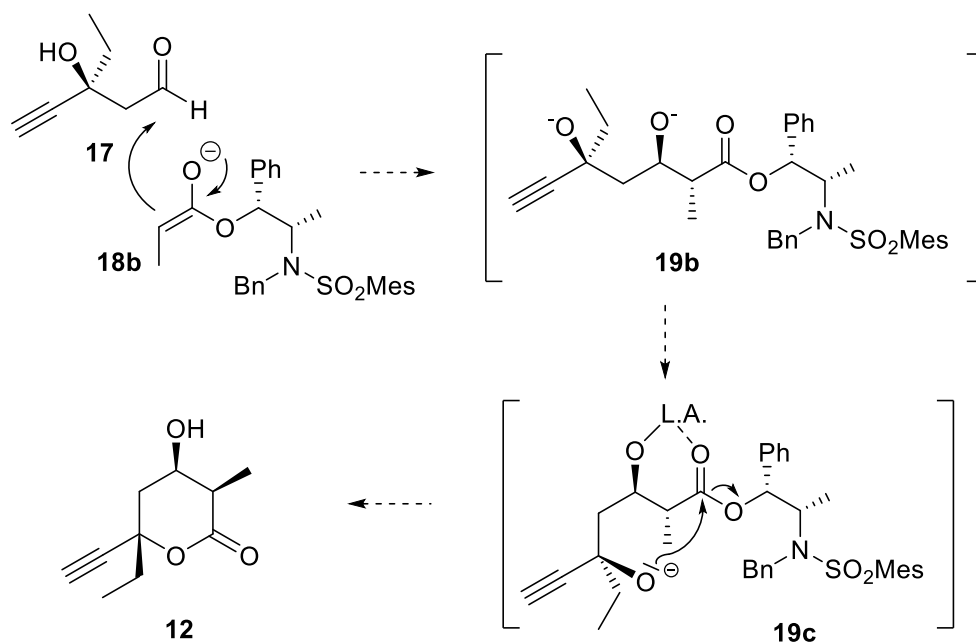
an der besser zugänglichen terminalen Stelle erfolgen (Schritt 2). Die Tautomerisierung des resultierenden Alkoxids **28** (Schritt 3) zum Hydroxyester sollte dann zu einer Zyklisierung zum gewünschten δ -Lacton **29** führen (Schritt 4). Reduktion der Ketoncarbonylgruppe mit $t\text{BuNH}_2\text{-BH}_3$ als selektivem Reduktionsmittel nach Erhalt der Verbindung **12b** zum gewünschten Lactonalkohol **23b**.^[3]



Schema 18: Syntheseplanung für einen 4-stufigen sequentiellen Prozess.

Als Alternative war auch ein ehrgeizigeres direktes 3-Stufen-Verfahren geplant. Wie in Schema 19 gezeigt, würde dies durch eine Masamune-Aldol-Reaktion des Aldehyds **17** mit **18b** eingeleitet werden, um ein anti-konfiguriertes Alkoxid **19b** zu erhalten (Schritt 1), das dann in situ entweder durch eine geeignete Lewis-Säure oder eine zusätzliche Base in Richtung **19c** aktiviert werden kann (Schritt 2), um den anschließenden direkten intramolekularen nukleophilen An-

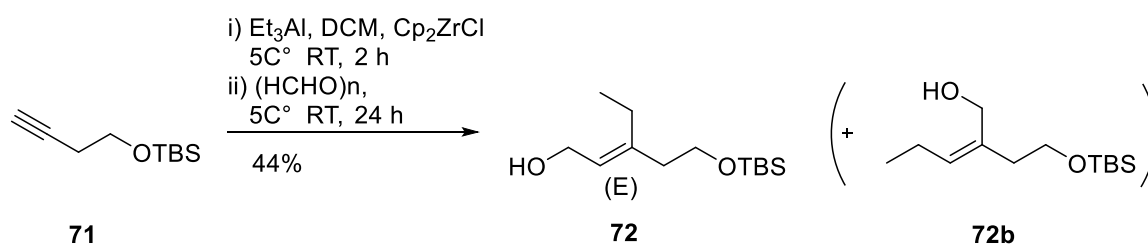
griff der δ -Hydroxygruppe auf das gehinderte Carbonylzentrum zu erleichtern und das gewünschte Pyranon in kurzer Zeit zu erzeugen (**12**, Schritt 3). Die weitere Funktionalisierung der Dreifachbindung könnte analog zu der geplanten Synthese von Tuscoron D (**10**) durch eine Hydrostannylierung mit darauf folgendem Zinn-Iod-Austausch erfolgen.



Schema 19: Syntheseplanung für ein ehrgeizigeres direktes 3-Stufen-Verfahren

5.5 Synthese des Ostfragments von Tuscolid

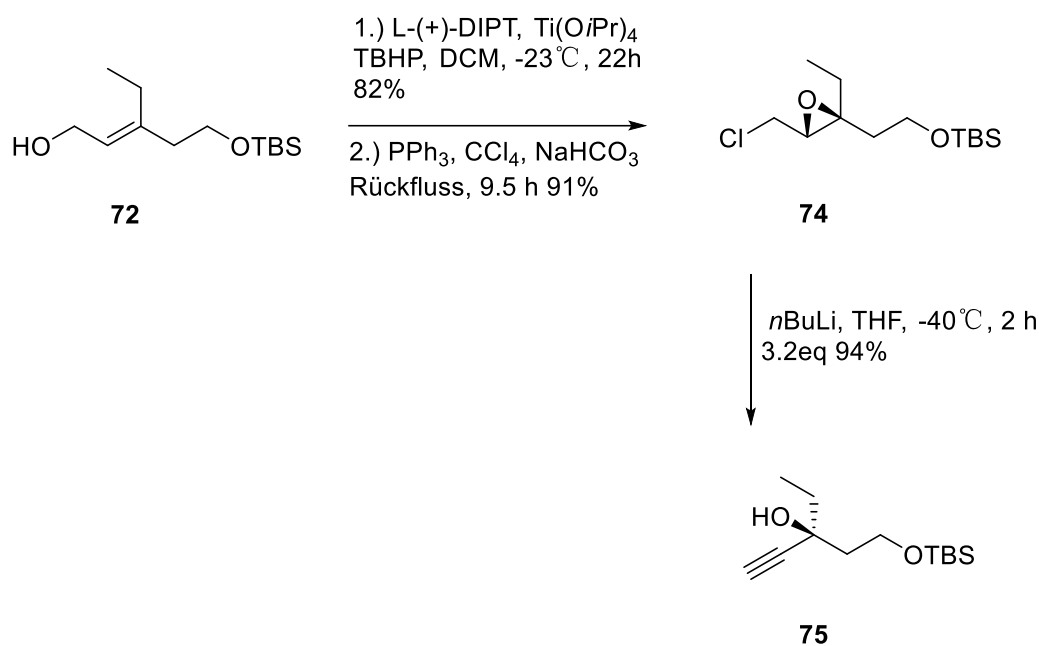
Bei der Syntheseplanung des Ostfragments **12** wurde auf die Studie zur Tuscoron-Synthese von FERNANDEZ BIEBER und BJÖRN GÖRICKE^[2,18] zurückgegriffen. Die Synthese des östlichen Fragments von Tuscolid konnte beginnend mit einem üblichen Butynol-Vorläufer (**70**), analog zu vorangegangenen Arbeiten,^[2] bis zum Alkohol **75** durchgeführt werden. Nach dem Schützen des freien primären Alkohols in sehr hoher Ausbeute von 97% konnte das Alkin **71** in einer Carboaluminierungsreaktion mit Et₃Al und Zr-Katalysator durch Reaktion mit Paraformaldehyd in das funktionalisierte Olefin **72** überführt werden. Je nach Durchführung der Reaktion und den eingesetzten Äquivalenten von Cp₂ZrCl₂ und AlEt₃ bilden sich unterschiedliche Zr-Al-Spezies, die den weiteren Verlauf der Reaktion mit dem Alkin bestimmen. Für die Reaktion von **71** zu **72** werden 0.5 Äq. Cp₂ZrCl₂ und 2 eq. AlEt₃ verwendet (Schema 17).



Schema 17: Synthese von **72**.

Die anschließende Sharpless-Epoxidierung von **72** wurde mit 82 % Ausbeute durchgeführt. Anschließend wurde eine Appel-Chlorierung durchgeführt, um **74** zu erhalten, aber das resultierende Triphenylphosphinoxid konnte nicht vollstän-

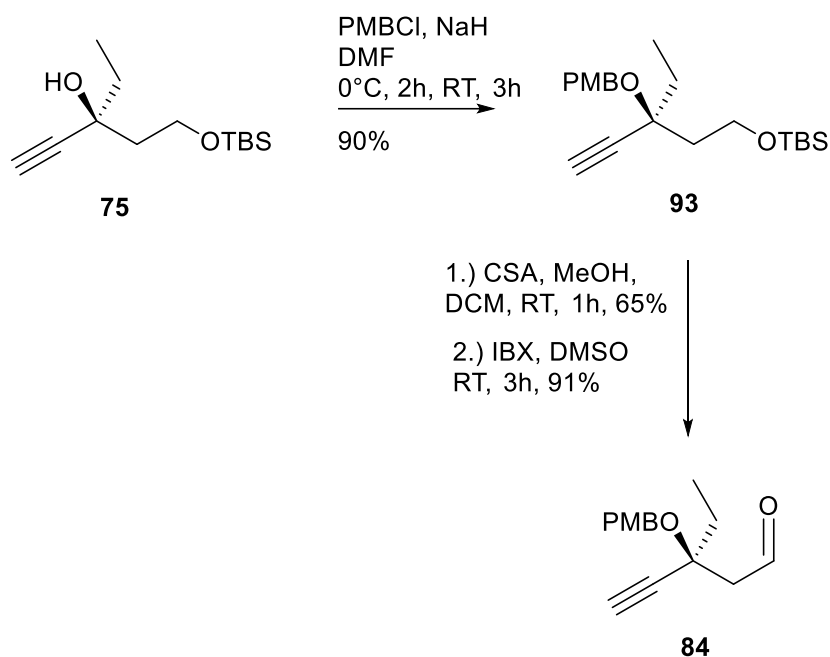
dig durch Säulenchromatographie isoliert werden. Im darauffolgenden Schritt erfolgte eine doppelte Eliminierung und Methylierung des zwischenzeitlich gebildeten deprotonierten Alkins. In diesem Fall wurde das intermediäre Acetylid-Ion nicht mit MeI eingefangen, sondern einfach im wässrigen Lösungsansatz protoniert (Schema 18). Die Entfernung der aus der Chlorierungsreaktion stammenden Verunreinigungen war dann einfach und **75** wurde in 53% Ausbeute (über zwei Reaktionsschritte) gewonnen.



Schema 18: Synthese von **75** für das Ostfragement von Tuscolid.

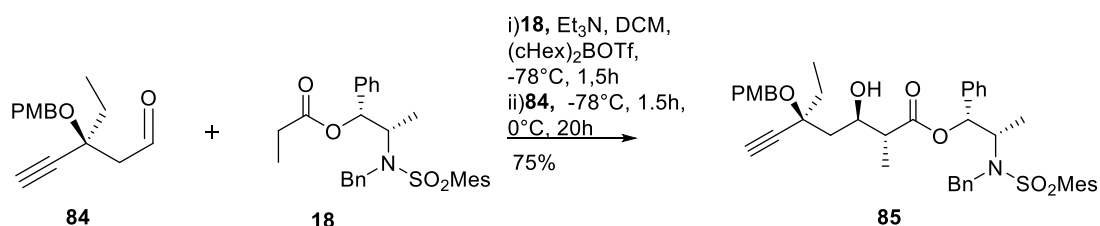
Die ursprünglich gewählte Schutzgruppenstrategie sah eine PMB-Schutzgruppe für den tertiären Alkohol vor, die unter den üblichen Bedingungen für den PMB-Schutz sterisch gehinderter Alkohole in 90% Ausbeute installiert wurde. Der primäre TBS-Ether von **75** konnte dann mit CSA in MeOH/DCM gespalten (65% Ausbeute) und der primäre Alkohol mit IBX oxidiert werden, um Aldehyd **84** in

91% Ausbeute zu erhalten (Schema 19).



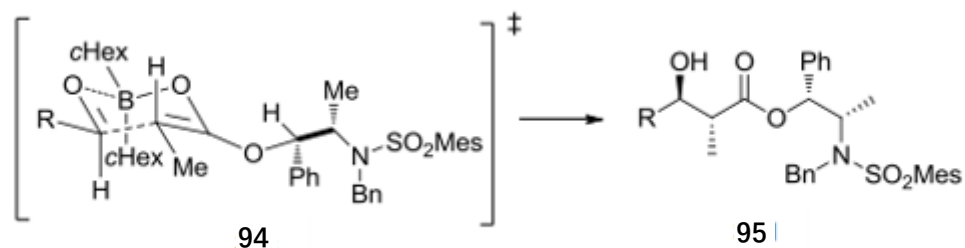
Schema 19: Synthese des Vorläufers **84** für das Ostfragement von Tuscolid.

Für die Synthese des Fragments **85** (Schema 20) für Tuscolid wurden ausgehend vom Aldehyd **84** zunächst zwei neue Stereozentren mit guter Selektivität ($d_r = 8:1$) durch eine Masamune-Abiko-Anti-Aldol-Reaktion mit L-(-) Norephedrinpropionatester **18** eingeführt. Da der R_f -Wert des Aldolprodukts **85** und des nicht umgesetzten Norephedrinesters **18**^[59] nahezu identisch war, konnte letzterer erst nach dem nachfolgenden Syntheseschritt isoliert werden. Erst dann konnte die Diastereoselektivität der Aldolreaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ -Analyse bestimmt und die Ausbeute angegeben werden (75%):



Schema 20: Synthese von **85** für das Ostfragement von Tuscolid.

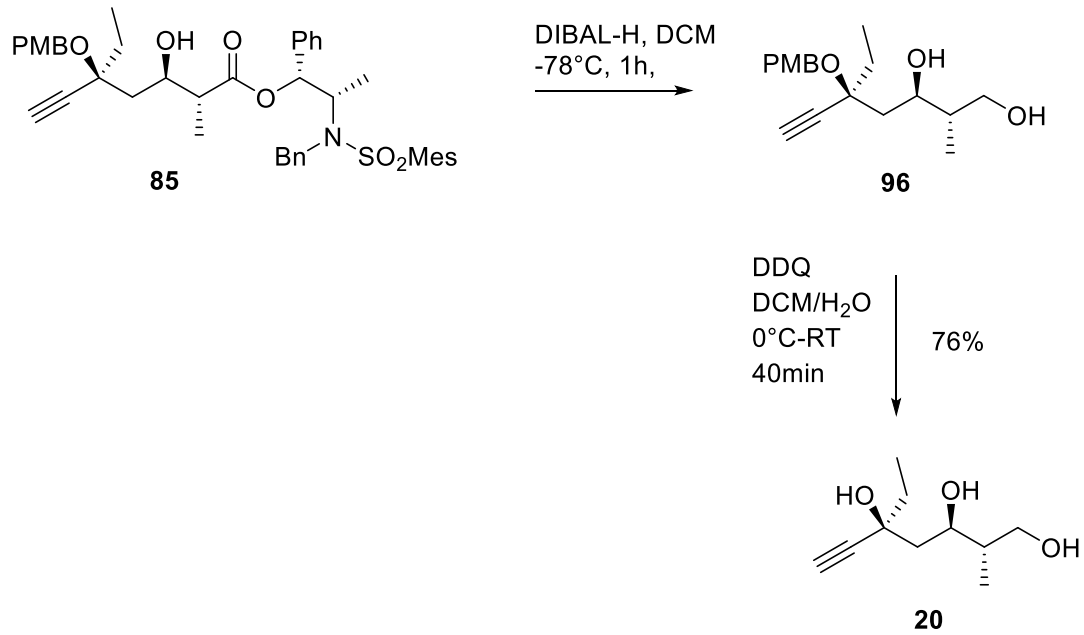
Die Konfiguration des Stereozentrums des gebildeten sekundären Alkohols wurde durch eine Mosher-Ester-Analyse verifiziert.^[2] Die Konfiguration des benachbarten neuen Stereozentrums ergibt sich aus der hohen Selektivität der Enolatbildung, die immer zum Antiprodukt führt. Obwohl die Enolatbildung mit (cHex)₂BOTf (Schema 21) in der Regel das (Z)-Enolat ergibt, ist der sterische Anspruch der verwendeten Base entscheidend.^[60] Die Verwendung sterisch weniger anspruchsvoller Basen (wie Et₃N) führt zur Bildung des (E)-Enolats und damit des Anti-Aldol-Produkts mit ausgezeichneter Selektivität.^[61] Sterisch anspruchsvolle Basen (wie iPr₂NEt) führen zur Bildung des (Z)-Enolats und des Syn-Aldol-Produkts.^[62,65] Die Diastereoselektivität der Aldolreaktion, insbesondere auch für die Konfiguration des neuen sekundären Alkohols, kann durch Vergleich mit zahlreichen Literaturbeispielen oder durch Betrachtung des bevorzugten Übergangszustands für die Reaktion des (E)-Enolats des Norephedrinesters **18** mit einem Aldehyd überprüft werden. Nach dem klassischen Zimmermann-Traxler-Modell ist es ein geschlossener sesselartiger Übergangszustand **94**, der zum gewünschten Antiprodukt **95** führt.



Schema 21: Geschlossener sesselförmiger Übergangszustand (**94**) nach dem Zimmermann-Traxler-Modell zur Bildung des anti-Produkts **95**.

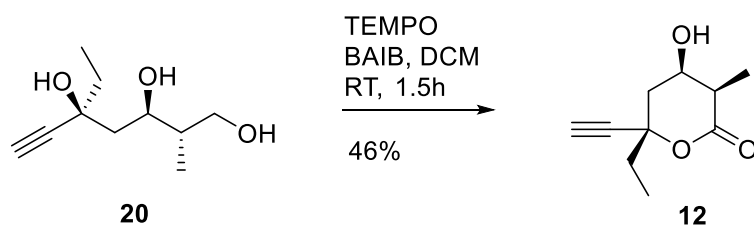
Die auf die Masamune-Abiko-Aldol-Reaktion folgenden Syntheseschritte sehen die Einführung einer Schutzgruppe für den sekundären Alkohol und die Abspaltung des Auxiliars vor. Nach PMB-Schützung mit den üblichen Reaktionsbedingungen unterscheidet sich das Produkt **85** in seinen Rf-Werten von dem noch vorhandenen unreaktiertem Propionatester **18**, so dass eine säulenchromatographische Isolierung leicht ist.

Aus den Arbeiten früherer Generationen lässt sich also schließen, dass die Eliminierung unter basischen Bedingungen nicht stattfindet oder dass die Umwandlung sehr langsam verläuft. Um basische Bedingungen für die Abspaltung des Auxiliars zu vermeiden, wurde der Ester **85** mit DIBAL-H zum Alkohol **96** reduziert. Das abgespaltene Auxiliar und das Produkt **96** hatten sehr ähnliche Retentionsfaktoren und konnten daher chromatographisch nicht getrennt werden. Stattdessen wurde das Reaktionsgemisch mit DDQ in DCM/H₂O behandelt, und das Diol **20** konnte in zwei Schritten in ausgezeichneter Ausbeute von 76% gewonnen werden, wobei die Isolierung problemlos verlief (Schema 22).



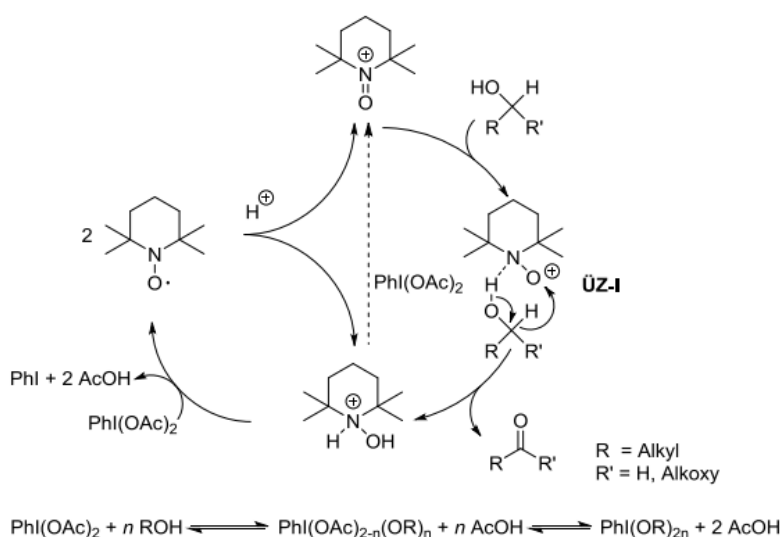
Schema 22: Synthese von **20** für das Ostfragement von Tuscolid.

Des Weiteren wurde die Oxidation zum ungeschützten Lacton **12** untersucht. Diese Route hätte den Vorteil, dass die eventuell kritische Entschützung des sekundären Alkohols so früh wie möglich in der Synthesesequenz durchgeführt werden könnte. In einem ersten Schritt wurde Diol **96** durch DDQ in THF in hervorragender Ausbeute von 98% zum Triol **20** umgesetzt und anschließend konnte durch die kupferfreie Oxidation das Lacton **12** in einer mäßigen Ausbeute von 46% erhalten werden (Schema 23).



Schema 23: Synthese von **12** für das Ostfragement von Tuscolid.

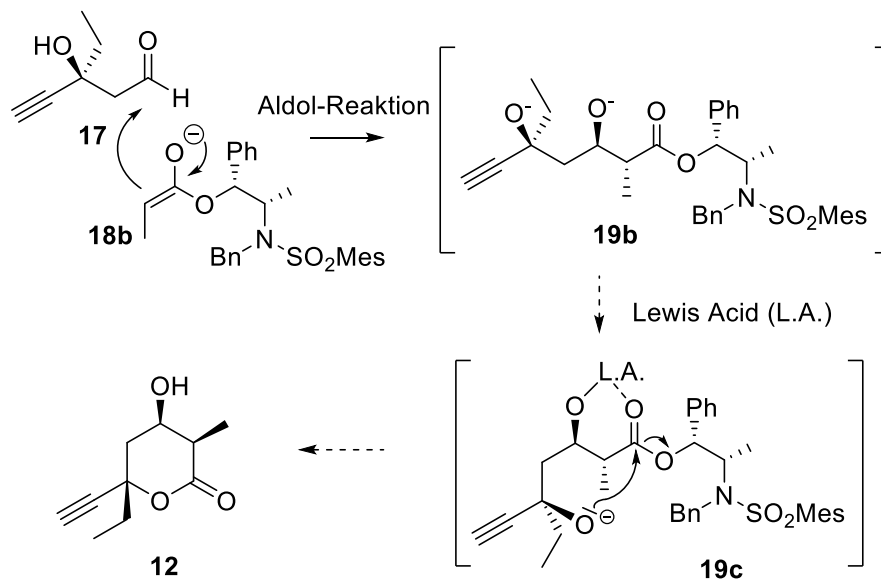
Die TEMPO-katalysierte Oxidation wird durch Ligandenaustausch des BAIB am Iodatombindungsstelle unter Freisetzung von Essigsäure eingeleitet, was die Disproportionierung des TEMPO-Radikals zum protonierten Hydroxylamin und Oxoammoniumsalz bewirkt (Schema 24). Die Reagenzien sind durch eine N-H-Wasserstoffbindung zwischen dem Reagenz und dem Proton des Alkohols über einen zyklischen Übergangszustand TS-I präorganisiert. Die Hydridabstraktion und die Bildung der Carbonylfunktionalität vervollständigen die Oxidation des Substrats. Ausgehend vom protonierten Hydroxylamin wird dieses entweder über das stöchiometrische, sekundäre Oxidationsmittel BAIB zum TEMPO-Radikal oxidiert und von dort wieder zum Oxoammoniumsalz disproportioniert, oder eine direkte Oxidation mit BAIB würde das Oxoammoniumsalz direkt bilden.^[66, 67] Letzteres könnte durch ESR-Messungen nachgewiesen werden.



Schema 24: Vorgeschlagener Mechanismus zur TEMPO/BAIB-Oxidation.

Auf dieser Grundlage wurde eine Methode entwickelt, die auf der asymmetri-

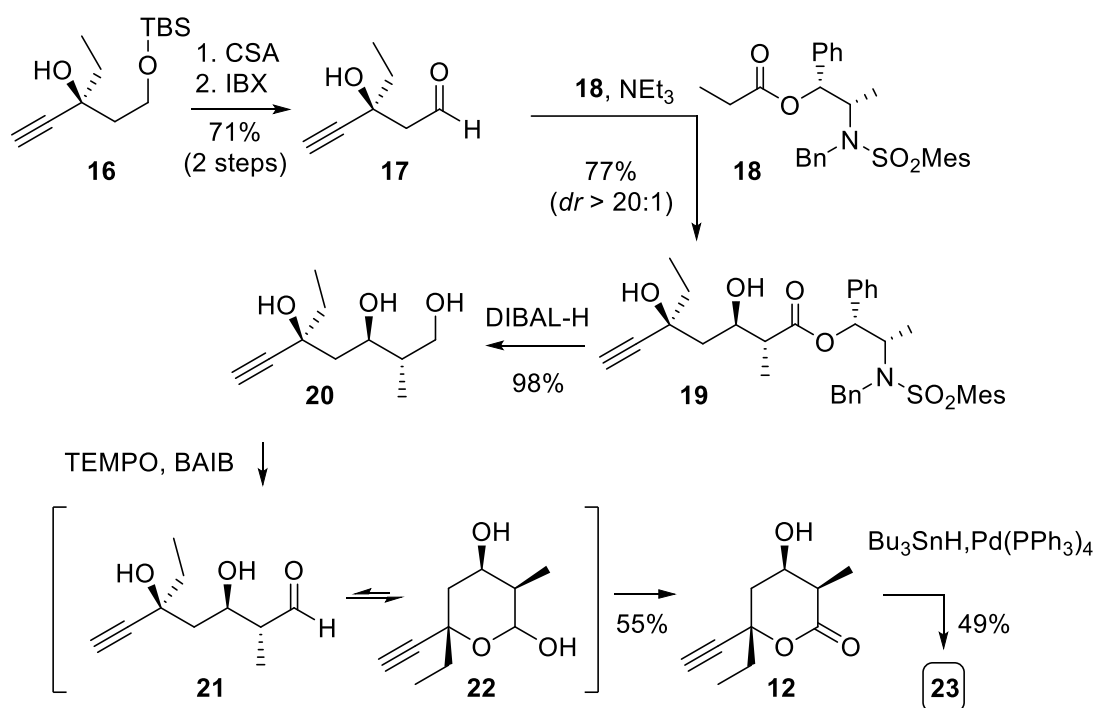
schen Enoladdition an Aldehyde mit ungeschützten Hydroxylgruppen beruht. Als Alternative wurde auch ein ehrgeizigeres direktes 3-Stufen-Verfahren geprüft. Wie in Schema 25 gezeigt, würde dies durch eine Masamune-Aldol-Reaktion des Aldehyds **17** mit **18b** eingeleitet werden, um ein antikonguriertes Alkoxid **19b** zu erhalten (Schritt 1), das dann in situ entweder durch eine geeignete Lewis-Säure oder eine zusätzliche Base in Richtung ^[68,69] aktiviert werden kann (**19c**, Schritt 2), um den anschließenden direkten intramolekularen nukleophilen Angriff der δ -Hydroxygruppe auf das gehinderte Carbonylzentrum zu erleichtern, um das gewünschte Pyranon auf kurze Weise zu erzeugen (**12**, Schritt 3). Diesem Konzept folgend wurde eine breite Palette verschiedener Basen (u.a. LHMDs, DABCO, NEt₃, NaH) und/oder verschiedener Additive (RMgX, verschiedene Säuren) untersucht. Trotz erheblicher Anstrengungen, einen direkten nucleophilen Angriff vom δ -Hydroxyl mit anschließender Entfernung des gehinderten Ephedrin-Hilfsstoffs zu bewirken, konnte das gewünschte Pyranon nur in geringen Mengen (< 5 %) erhalten werden. Vermutlich ist die starke sterische Hinderung durch das tertiäre Alkoxid und das sperrigen Ephedrin-Auxiliar zu groß, um diesen direkten Austausch zu ermöglichen (Schema 25).



Schema 25: 3-Schritt-Verfahren für das Ostfragement von Tuscolid.

Schließlich konnte ein effizientes Protokoll für diese entscheidende Kopplung mit dem Masamune-Auxiliar **18** realisiert werden.^[70] Im Einzelnen verlief diese Anti-Aldol-Reaktion mit dem von Ephedrin abgeleiteten chiralen Keton **17** in hoher Diastereoselektivität ($dr > 20:1$) und guter Ausbeute (77 %) zum Ester **19**. Bemerkenswerterweise scheint diese Addition die erste Anpassung dieser Methodik auch an Aldehyde mit freien Hydroxylgruppen darzustellen, was die allgemeine Nützlichkeit dieser Methodik erweitert.^[71] Die anschließende Reduktion (DIBAL-H) ergab Triol **20** mit ausgezeichnetem Umsatz (98 %). In diesem Stadium haben wir dann geprüft, ob diese erste schrittweise Umwandlung von **17** zu **20** über **19** auch für eine Variante ohne Isolierung von **19** geeignet ist. Erfreulicherweise konnte ein solcher direkter Prozess tatsächlich durch reduktive Aufarbeitung des Aldol-Zwischenprodukts mit DIBAL-H realisiert werden, wodurch Triol **20** mit gutem Umsatz und ohne Isolierung des Zwischenprodukts **19** entstand. Schließ-

lich wurde eine sequentielle Oxidations-Zyklisierungssequenz des resultierenden Triols **20** durchgeführt, die eine selektive Oxidation des primären Hydroxyls mit TEMPO/BAIB zu **22** mit gleichzeitiger Lactonbildung beinhaltete. Nach diesem dreistufigen Prozess wurde das vollständig funktionalisierte Pyranon **12** in brauchbarer Ausbeute (55%) erhalten. Schließlich verlief die Hydrostannylierung zu **23** (49%) nach einem bekannten Verfahren ohne Probleme (Schema 26).



Schema 26: Asymmetrische Aldol-Kupplung – oxidative Cyclisierungssequenz.

Zur Realisierung dieses Synthesedesigns wurden verschiedene Basen, Dienolate und unterschiedlich substituierte Alkine unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Erfreulicherweise konnte dieses Konzept schließlich umgesetzt werden. Das optimierte Verfahren für die Cyclisierung umfasste im Einzelnen die Behandlung von **24** mit LDA/BuLi in THF und die Kopplung mit Aldehyd **25** im

Verhältnis **24/25** = 2:1 bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ über 2 h, was den Zugang zu Dihydropyran **29** in guter Ausbeute (53%) ermöglichte, wenn man die Komplexität des Prozesses berücksichtigt. Wichtig ist, dass dieses zyklische Enon das Hydrierungsmuster von Tipranavir (**97**) oder Filibuvir (**98**) aufweist,^[71] was die Nützlichkeit dieses sequenziellen Prozesses bestätigt (Abbildung 18). Die Enolat-Reduktion wurde dann am besten mit $^t\text{BuNH}_2\text{-BH}_3$ durchgeführt, was das gewünschte **12b** mit hoher Diastereoselektivität (dr 20:1) ergab. In diesem Stadium muss Pyranon **12b** nicht mehr isoliert werden, sondern kann in einem Eintopfverfahren direkt in Stannan **23b** umgewandelt werden. Dieses sequenzielle diastereoselektive Reduktions-Hydrostannylierungsprotokoll verlief mit brauchbarem Umsatz (47%), was die Komplexität dieses Verfahrens verdeutlicht.

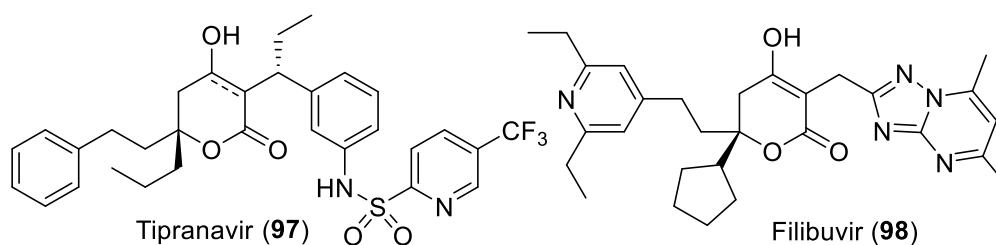
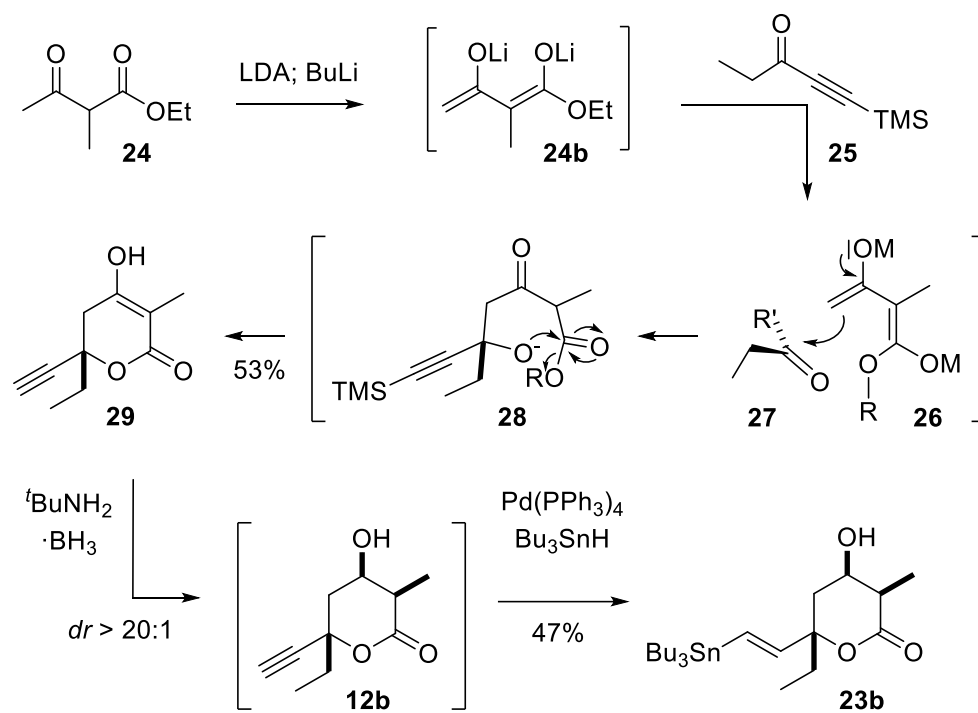


Abbildung 18: Molekularstruktur der Naturstoffe Tipranavir (**97**) und Filibuvir (**98**).

In Kombination ermöglichen diese beiden Verfahren, die auf einer Dienolat-Keton-Kopplung mit In-situ-Lactonisierung zusammen mit einer Enolat-Reduktions-Hydrostannylierung beruhen, einen sehr direkten Zugang zu pharmazeutisch wichtigen Dihydropyranonen des Typs **29** und diastereomerisch reinem Tetrahydropyran **23b** aus kommerziellem **12b** in nur ein oder zwei Umset-

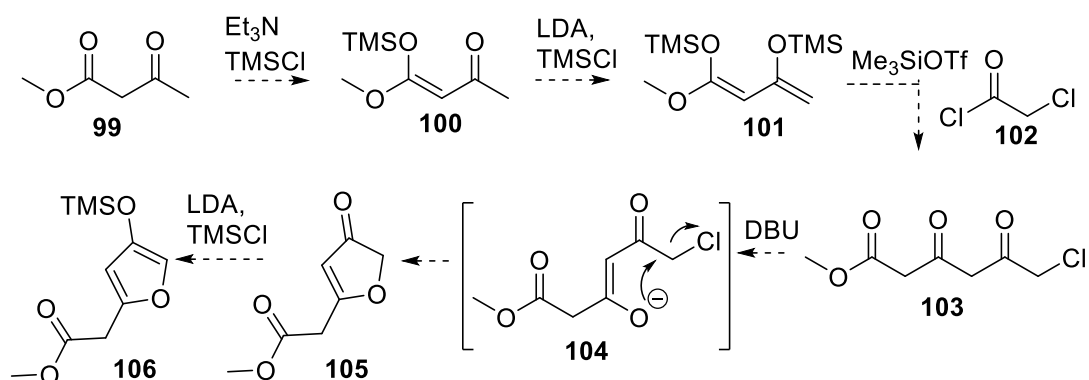
zungen, was im Vergleich zum ursprünglichen Verfahren (15 Schritte aus kommerziellem Material) sehr günstig ist (Schema 27).^[18]



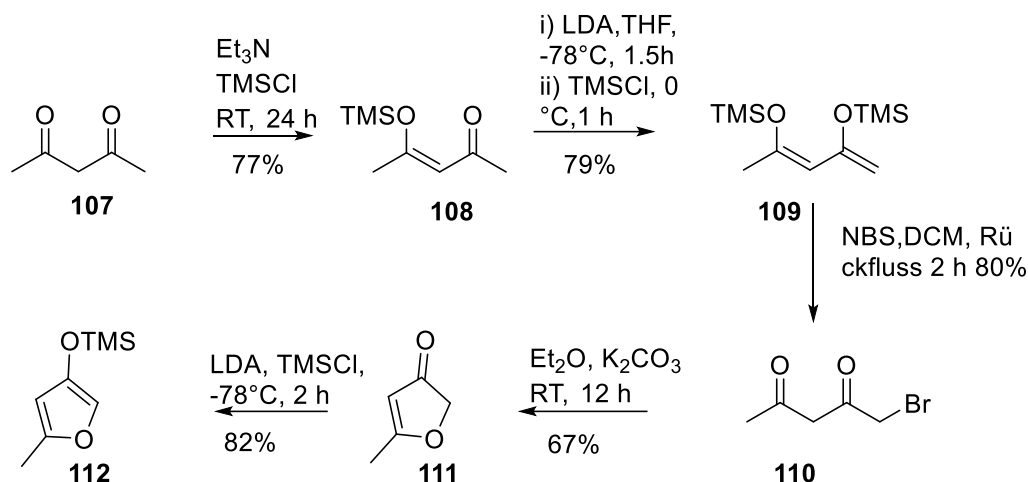
Schema 27: 4-Schritt-Verfahren für das Ostfragement von Tuscolid.

5.6 Retrosynthese des Furanons von Tuscolid

Die Synthese des Silylethers **106** sollte ausgehend vom literaturbekannten Furanon **105** unter analogen Bedingungen wie die Silylierung des Furanons **111** zum TMS-Ether **112** erfolgen (Schema 29). Die literaturbekannte Synthese von **105** verläuft zu Beginn ähnlich wie die des Furanons **111** über die Synthese des Bis(silylenolethers) **101** aus Acetylacetonat (**99**)^[35,63]. Im folgenden Schritt erfolgt die Kondensation von **101** mit **102** unter Lewis-Säure-Katalyse zu **103**. Anschließend entsteht durch Deprotonierung das Zwischenprodukt **104**, das zum Furanon **105** cyclisiert (Schema 28).



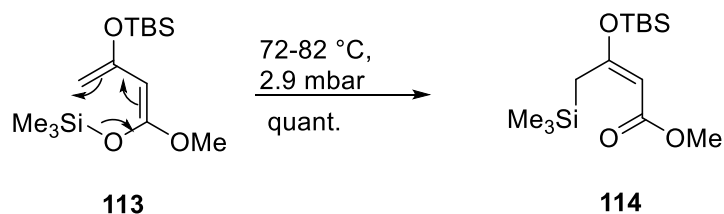
Schema 28: Geplante literaturbekannte Synthesesequenz zu dem Furanon **105** und anschließende Transformation zu dem Silylether **99**.^[18]



Schema 29: Synthesesequenz zur Bereitstellung des lagerbaren TMS-Ethers **112**.

Diese Synthese konnte nur bis zum Bis(silylenolether) **113** durchgeführt werden.

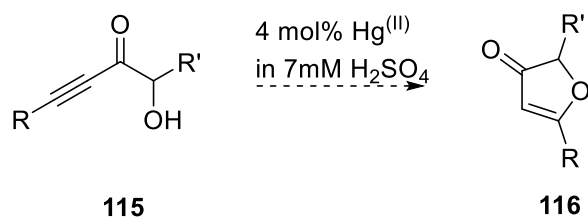
Beim Versuch, **113** destillativ zu reinigen, kam es zu einer thermischen [1,5]-sigmatropen Umlagerung zu **114** (quant) (Schema 30).



Schema 30: Thermische [1,5]-sigmatrope Umlagerung während der Destillation von **113** zu **114**.

Die Literaturbedingungen für die Destillation, $52\text{--}60^\circ\text{C}$ bei $1,3\text{ mbar}$, sind etwas milder ^[63] als die besten Bedingungen ($72\text{--}82^\circ\text{C}$ bei $2,9\text{ mbar}$), die in eigenen Destillationsversuchen von **113** erreicht werden konnten. Die Verwendung von kontaminiertem und nicht destilliertes **113** in den Folgereaktionen zu **103** und **105** schien nicht sinnvoll. Ähnlich wie **110** und Furanon **111** sind die Verbindungen **103** und **105** nicht stabil und Furanon **105** müsste schnell in den Silylether

106 umgewandelt werden. **106** ist wahrscheinlich ähnlich säurelabil wie TMS-Ether **112** und kann daher nicht durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt werden. Aufgrund der Verunreinigungen von **113** war zu erwarten, dass der TMS-Ether **106** nicht rein genug war, um die Mukaiyama-Aldolreaktion mit dem Aldehyd **50** untersuchen zu können. Da es einem kommerziellen Anbieter (TCI) ebenfalls nicht gelang, Furanon **105** zu synthetisieren, wurde ein anderer neuer Syntheseweg für **105** untersucht. 3(2H)-Furanone wie **116** können auch über den Hg(II)-katalysierten 5-endo-dig-Ringschluss der Hydroxyinone **115** synthetisiert werden (Schema 31).^[64]



Schema 31: Geplante Synthese von 3(2H)-Furanonen über eine Hg(II)-katalysierte 5-endo-dig-Cyclisierung eines Hydroxyinons.

Das für die Synthese von Furanon **89** benötigte Hydroxyinon **101** konnte durch Reaktion des deprotonierten Alkins **102** mit Weinreb-Amid **103** erhalten werden (Abbildung 19). Alkin **102** kann aus kommerziell erhältlichem 3-Butin-1-ol durch Einführung einer geeigneten Schutzgruppe synthetisiert werden. Die Oxidation des primären Alkohols zur Carbonsäure oder zum Ester müsste entweder vor oder nach der Cyclisierung durchgeführt werden. Weinreb-Amid **103** sollte aus kommerziell erhältlichem Ethylglycolat (**104**) zugänglich sein.

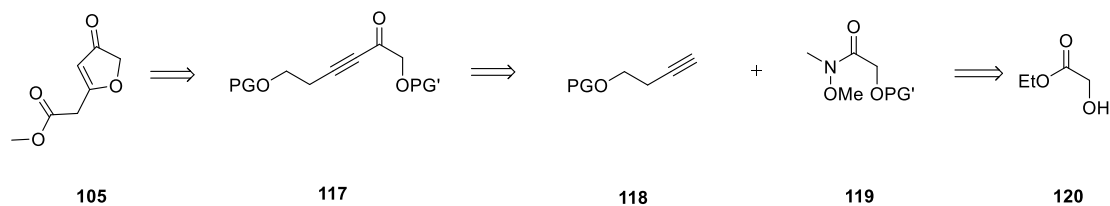


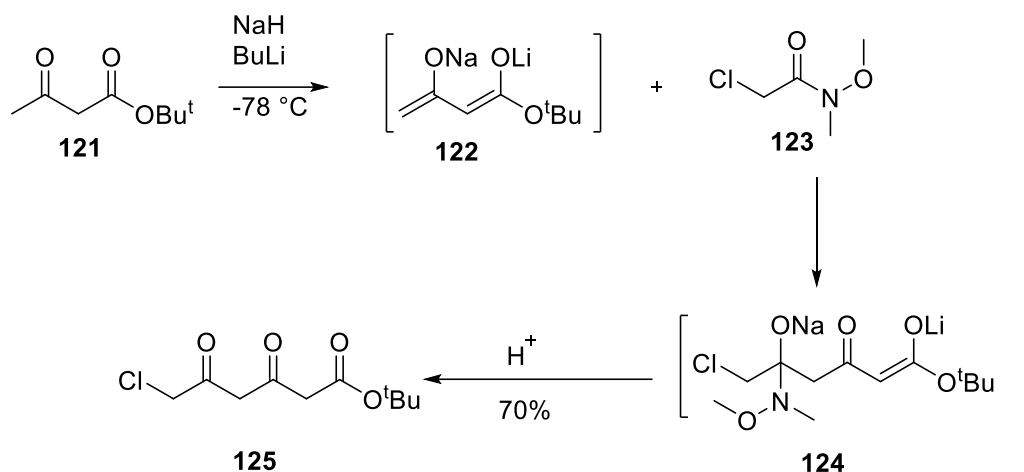
Abbildung 19: Retrosynthesestrategie zur Herstellung von Furanon **106** über die Hg(II)-katalysierte 5-endo-dig Cyclisierung von Hydroxy-inon **117**, welches aus Weinreb-Amid **119** hergestellt werden können sollte.

Um die Schutzgruppe am primären Alkohol, der an der Cyclisierung beteiligt wäre, selektiv zu entfernen, wären orthogonale Schutzgruppen, zum Beispiel TBS und PMB, für beide primären Alkohole am Hydroxyinon **117** erforderlich. Für den Alkohol, der später an der Cyclisierung beteiligt sein würde, wurde eine PMB-Schutzgruppe (PG') gewählt, da für die Kupplung mit Aldehyd **50** auch die Option offen gehalten werden sollte, die Aldolreaktion mit dem uncyclisierten Inon **117** durchzuführen und erst daran anschließend den Ringschluss zum Furanon zu vollziehen. Der Theorie zufolge sollte die Mukaiyama-Aldolreaktion die gewünschte Stereochemie ergeben. Sollte dies jedoch nicht der Fall sein, bliebe man im Falle von Furanon bei einem (E)-Enolat hängen. Mit dem offenkettigen Fragment könnte möglicherweise über die Bildung des (Z)-Enolats eine andere Konfiguration im Aldolprodukt erreicht werden. Da der Aldehyd **50** überwiegend TBS-Schutzgruppen enthalten sollte, war eine dazu orthogonale Schutzgruppe an der entsprechenden Position des Hydroxy-inons **117** erforderlich, und PMB schien dafür eine geeignete Wahl zu sein. Für den primären Alkohol, der über 3-Butin-1-ol in **117** eingeführt wird, wurde eine dazu orthogonale TBS-Schutzgruppe (PG) gewählt.

5.7 Synthese des Furanons von Tuscolid

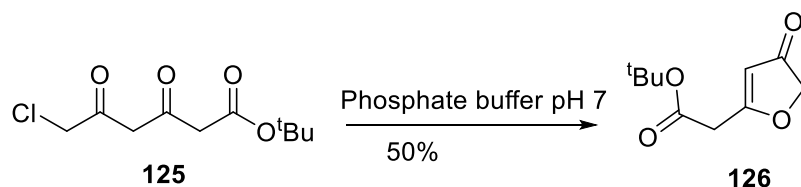
Um Keton **125** herzustellen, wurde eine Weinreb-Amid-Ketonsynthese^[72] durchgeführt. Für Untersuchungen wurde der entsprechende tert-Butyldiketonster unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Weinreb-Amids N,O-Dimethylhydroxylamid synthetisiert. Die Reaktion zu Verbindung **125** gelang mit einer Ausbeute von 55%, wobei die säulenchromatographische Aufreinigung mittels Salzsäure gewaschenen Silicagel durchgeführt wurde.

Allgemein ähnelt der Reaktionsmechanismus dieser Reaktion dem der Claisen-Kondensation (Schema 32). Der erste Schritt ist die kinetische Deprotonierung der Verbindung **125** unter aprotischen Bedingungen zur Darstellung des Na,Li-Dianions **122**. Der mechanistische Unterschied ist die irreversible Additionsreaktion zur Tetraederzwischenstufe **124**. Das Acylierungsprodukt wird solange nicht aus der Tetraederzwischenstufe freigesetzt, bis alle nucleophil agierenden Spezies reagiert haben. Damit im Einklang steht die Beobachtung, dass sich keine β -Ketoncarbonylverbindungen bilden. Stattdessen läuft die Reaktion zunächst als Additionsreaktion ab, welche auf der Tetraederzwischenstufe **124** ruht, bis ein vollständiger Umsatz erreicht wird. Dieser Zwischenstufe ist es nicht möglich als CH-acide Verbindung zu wirken, da sie keine methylenaktive Verbindung, sondern ein donorsubstituiertes Keton darstellt. Diese Zwischenstufe ist bis zur finalen wässrigen Aufarbeitung beständig.



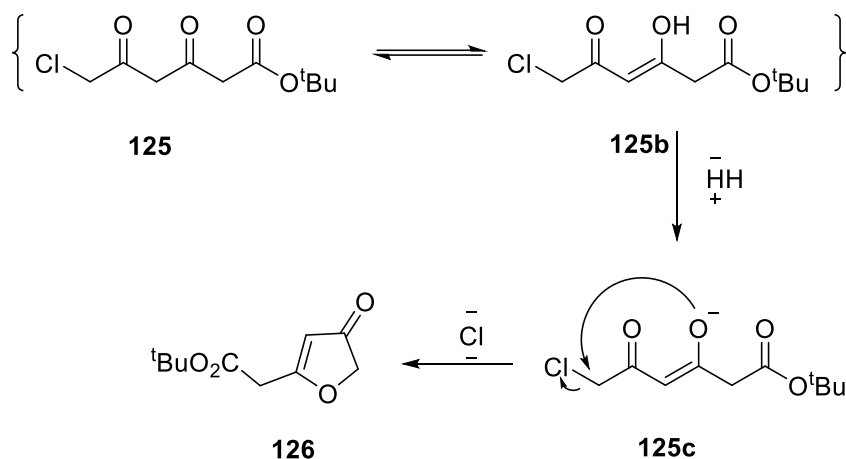
Schema 32: Synthese von **125** für das Furanfragment von Tuscolid.

Für die nachfolgende 5-exo-trig Cyclisierung zu den Furanon **126**(50%) wurden die Diketoester **125** mit einem pH 7 Phosphatpuffer in Ethanol umgesetzt (Schema 33).



Schema 33: Synthese von **126** für das Furanfragment von Tuscolid.

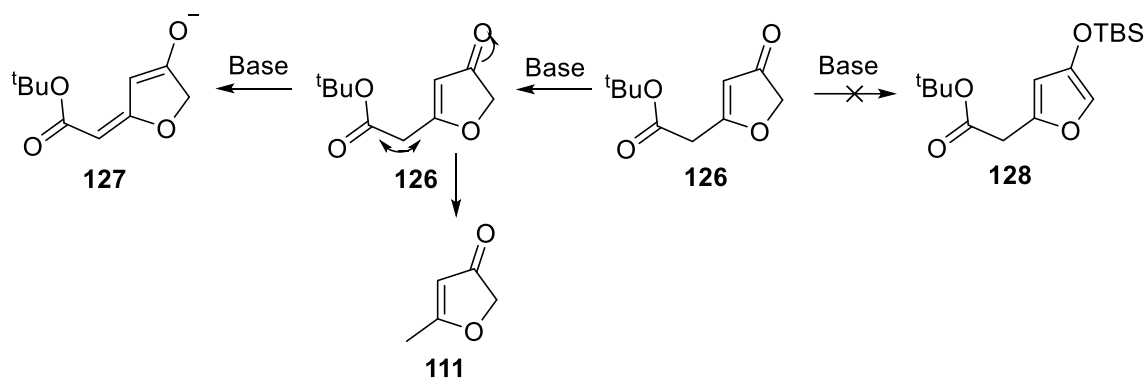
Im ersten Schritt wurde das Methyl-6-chlor-3,5-dioxohexanoat **125** in sein Tautomer, die Enolspezies **126**, umgewandelt. Nach der Deprotonierung greift das Sauerstoffanion das Kohlenstoffkation an und die C-O-Bindung wurde gebildet. Das Chloridion ist eine gute Abgangsgruppe, so dass die Reaktion in die positive Richtung verläuft. Das Furanderivat, Methyl-2-(4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl)acetat **126**, wurde synthetisiert (Schema 34).



Schema 34: Synthesemechanismus von **126**.

Der finale Schritt dieser Reaktionssequenz ist die Schützung der sekundären Keto-Funktionalität zum aromatischen Furanerivat. Auch hier sollte die Generierung des aromatischen Systems der Verbindung eine Stabilisierung ermöglichen und den für die sich anschließende Mukaiyama-Aldol-Reaktion benötigten Silylenolether aufbauen.

Die Schützungsreaktion wurde unter dem Standardprotokoll sekundärer Schützungen mit 2,6-Lutidin und TBSOTf durchgeführt. Für das Methy-Derivat **125** wurde jedoch eine vollständige Zersetzung des Startmaterials beobachtet. Der verwendete Furanon-Methylester **125** weist eine C-H-acide α -Position auf (Schema 35). Diese Position wird viel leichter durch die eingesetzte Base deprotoniert und generiert somit das vinyloge System (**127**), welches durch die Keto- und Esterfunktionalität am Furanon **125** mesomeriestabiisiert wird. Das α,β -ungesättigte System kann somit als Michael-Akzeptor agieren. Forschungen gehen aufgrund dieser Eigenschaft der 3-(2H)-Furanone davon aus, dass dies der Grund für die hohe biologische Aktivität dieser Verbindungen ist.^[2,73]



Schema 35: Elektronenübertragung von Furanone unter basischem Einfluss.

Um eine Schützung dieser Furanone zu erreichen, wurden für die weitere Untersuchung der Schützung TBSOTf und TMSOTf verwendet.

Der erste Versuch beschreibt die Durchführung der Schützung über das Standardprotokoll mit einem Überschuss an TBSOTf. Das Ergebnis war eine Zersetzung des Produkts. Der zweite Versuch war eine Anpassung des ersten Versuchs durch die Reduzierung der Reaktionszeit, sowie die Halbierung der Äquivalente an Base. Die Isolation des Produktes **128** war nicht möglich. Alle erhaltenen Fraktionen konnten nicht genauer durch NMR-Analysen identifiziert werden. Der dritte Versuch beschreibt die Generierung eines Dianions aus der Verbindung **126** in Analogie zur Darstellung der Diketoester **125**. Dieser Ansatz führte zur Zersetzung des Startmaterials. Der letzte Ansatz war die Verwendung einer reversibel agierenden Base. Auch dieser Versuch schlug fehl und somit wurde dieser Ansatz verworfen.

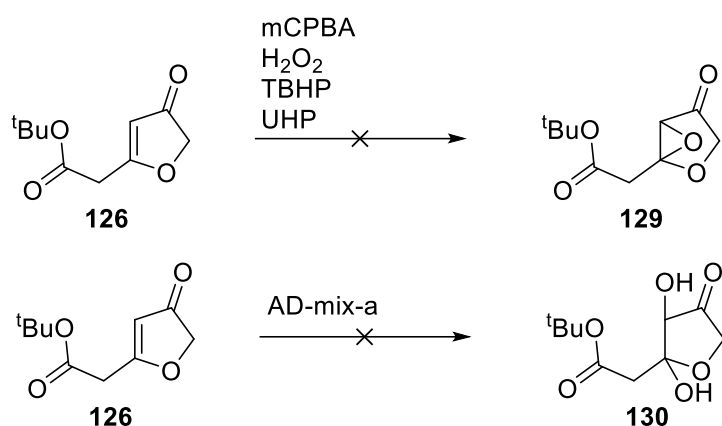
Ein weiterer synthetischer Ansatz, die C-H-Acidität durch eine Esterspaltung zu umgehen, ist nachfolgend dargestellt. Dieser Ansatz ist mit Hinblick auf die spä-

ter folgende Macrolactonisierung zum cyclischen Tuscolid ein wichtiges Synthesziel.

Für die Esterspaltung wurden drei unterschiedliche Ansätze durchgeführt. Der Erste beschreibt eine literaturbekannte Lewis-Säure-vermittelte Esterspaltung mit TMSOTf und 2,6-Lutidin. Unter diesen Bedingungen wurde eine Zersetzung des Startmaterials erzielt. Somit wurde der weitere Ansatz über eine Bronsted-Säure durchgeführt. Das Ergebnis dieser Reaktion waren Spuren des Produktes, welche über dünnschichtchromatographische Analysen zugeordnet wurden. Eine weitere Aufarbeitung war nicht möglich. Der letzte Versuch war die Konzentration und die Reaktionszeit zu verringern. Auch hier ist eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet worden und eine genaue Analyse der Produkte war ebenfalls nicht möglich.

Um eine Schädigung der Furanstruktur bei der synthetischen Deprotonierung von hydroxylierten Aldehyden zu vermeiden, soll die Doppelbindung am Furan umgewandelt werden (Schema 36). Methode A verwendet das Oxidationsmittel (mCPBA H₂O₂ TBHP UHP)^[74-77] zur Epoxidierung der Doppelbindung^[78] am Furanring **126**, um die Doppelbindung am Fünfring zu schützen und die Aktivität des Wasserstoffs in der α -Position zu verringern, damit die Furanringstruktur bei der Deprotonierung der Hydroxylaldehydkondensation nicht beschädigt wird. Nach dem Andocken an das zentrale Fragment wird der Ring durch Öffnung und Eliminierung des Epoxidrings **129** rekonstituiert. Gleichzeitig ist die Epoxidierung des Furanrings aufgrund der hohen Stabilität der Doppelbindung und

der geringen Stabilität des Epoxidprodukts eine interessante und anspruchsvolle Reaktion. Leider war es in den Versuchen nicht möglich, die Epoxidierung der Doppelbindung am Furanring abzuschließen.



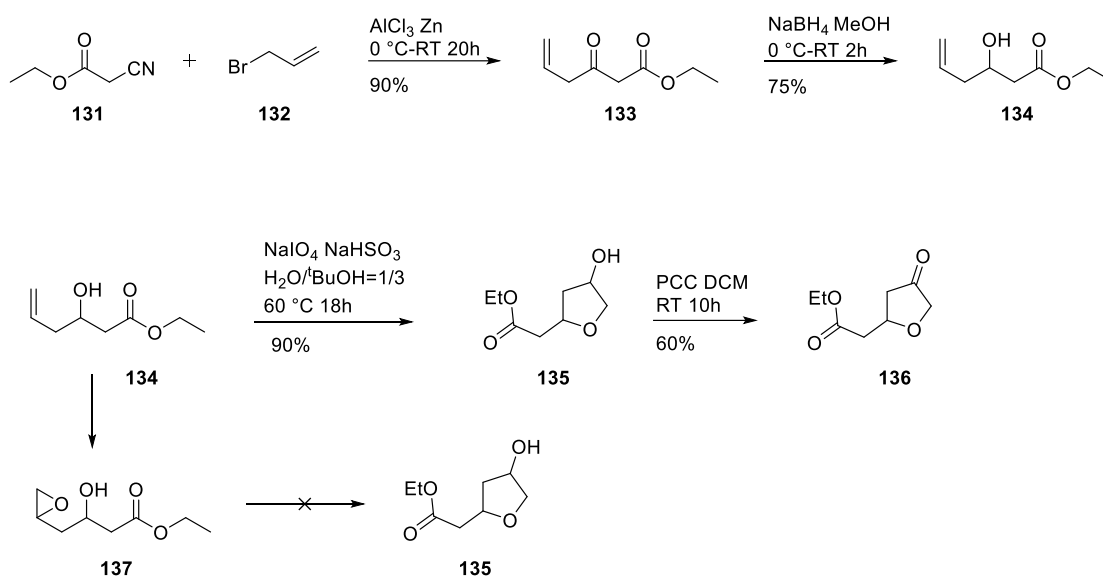
Schema 36: Versuche, einer doppelten Hydroxylierung und Epoxidierung von **126**.

Darüber hinaus wurde versucht, die Doppelbindung am Furanring **126** mit der Sharpless-Dihydroxylierung in eine doppelte Hydroxylgruppe **130** umzuwandeln. Auf dieser Grundlage wurde eine Deprotonierung durchgeführt und die Hydroxy-aldolkondensationsreaktion abgeschlossen, um das zentrale Fragment an den Furanring zu binden. Auch hier konnte eine doppelte Hydroxylierungsreaktion aufgrund der Stabilität der Doppelbindung am Ring nicht abgeschlossen werden.

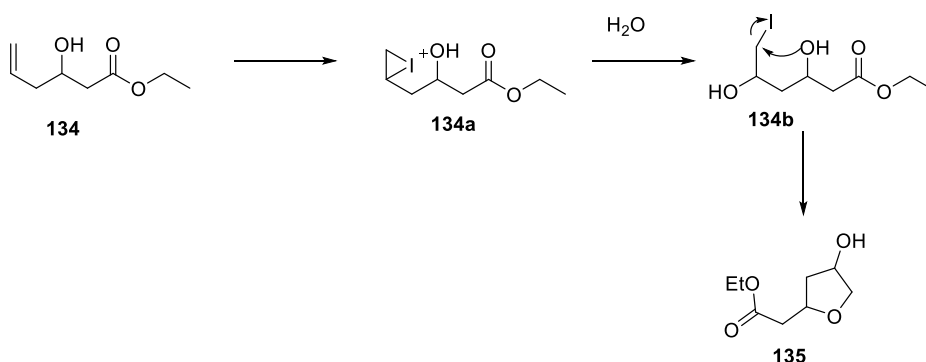
Um die Instabilität von Furanverbindungen bei der Deprotonierung zu vermeiden, werden Furanverbindungen **136** (75%), die keine Doppelbindung am Ring tragen, als synthetische Ziele für diesen Weg verwendet, und die ringinterne Doppelbindung wird nach Abschluss der Bindung an das zentrale Fragment re-

konstruiert.

Das Keton **133**^[79] wurde selektiv mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in **134** (75%) Ausbeute reduziert. Die Cyclisierungsreaktion wurde mit NaIO₄ NaHSO₃ durchgeführt,^[80] um den cyclisierten Furanalkohol **135** in 90% Ausbeute zu erhalten (Schema 37). Der Reaktionsmechanismus ist wie folgt (Schema 38).



Schema 37: Versuchte Synthese von **136**.



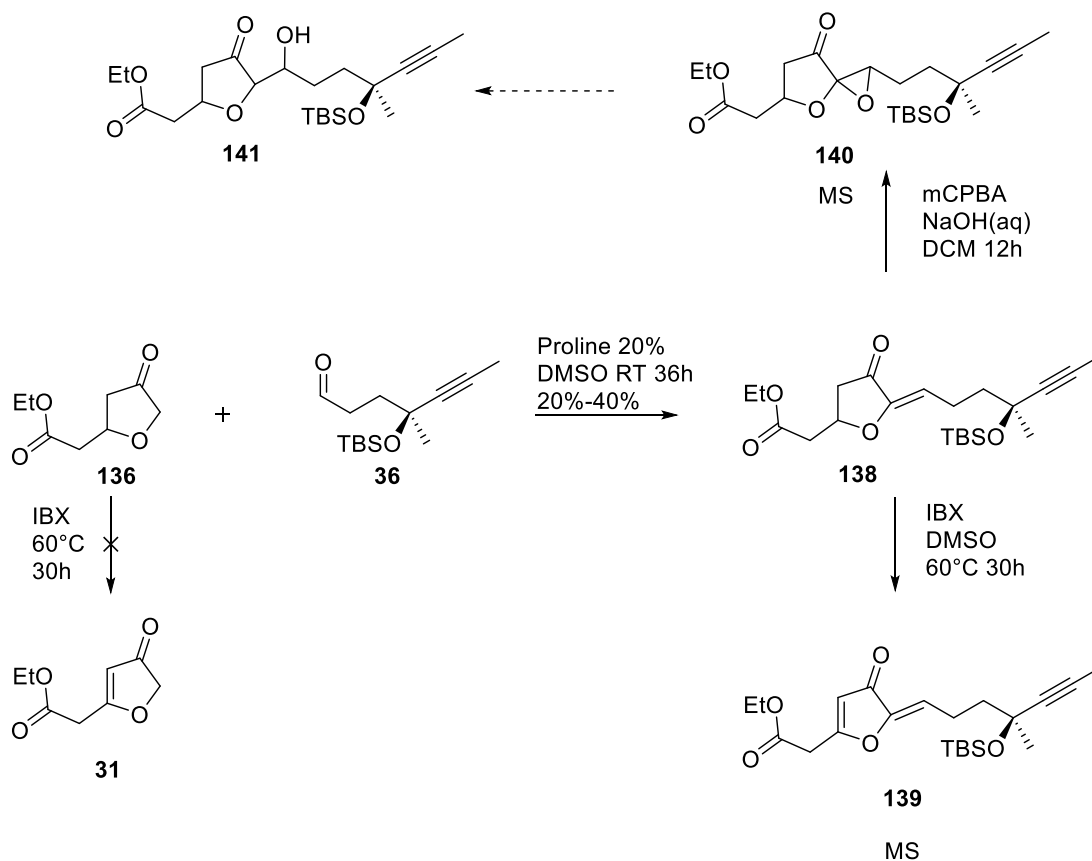
Schema 38: Reaktionsmechanismus zur Bildung von **135**.

Nach Gewinnung der Furanolverbindung **135** wurde die Oxidation der Ringhydroxylgruppe mit IBX und DMP, PD bzw. PCC als Oxidationsmittel versucht. Die

endgültige Verwendung von PCC als Oxidationsmittel ergab die Zielverbindung Furanon **136** mit einer Reaktionsausbeute von 70%.

Gleichzeitig konnte die Epoxyverbindung **135** durch Verwendung von **134** als Edukte mit mCPBA-Oxidationsmittel erhalten werden. Die Synthese von Hydroxyfuran **135** wurde durch Cyclisierungsreaktion mit unter Verwendung des Kettenepoxyhydroxyesters **137** als Edukte durchgeführt, jedoch ohne Erfolg.

Nach der Gewinnung des Furanrings **136** wurde versucht, es an ein kürzeres Fragment mit der gleichen funktionellen Gruppe wie dem zentralen Fragment zu binden. Die asymmetrische Hydroxylierung des Testfragments mit Furanring **136** in der Aldolreaktion ergab nicht das Zielprodukt. Beim Versuch einer Hydroxyl-Aldol-Kondensation unter Aminosäure-katalysierten Bedingungen wurde kein Zielprodukt erhalten, aber die Verknüpfung mit dem Testfragment wurde vervollständigt und die Verbindung **138** (20%-40%) mit einer Doppelbindung erhalten.^[81] Die Verbindung **140** wurde durch Epoxidierung der Doppelbindung mit mCPBA erhalten, um das epoxidierte Furan-Testfragment in sehr geringer Ausbeute zu erhalten (durch Massenspektrometrie charakterisiert). Aufgrund der sehr geringen Ausbeute konnte der ringgeöffnete Epoxyalkohol **141** nicht wie geplant gewonnen werden (Schema 39).

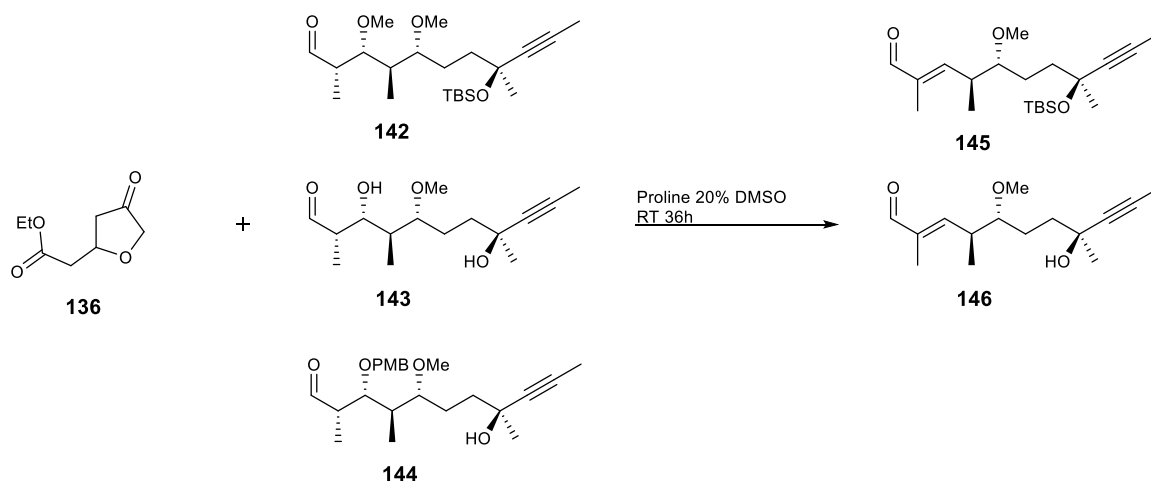


Schema 39: Verknüpfung des Ketons **136** mit dem Aldehyd **36** über eine durch Aminosäuren katalysierte Aldol-Reaktion.

Nach der Gewinnung von **136** wurde versucht, **31** mit der IBX-Oxidationsmethode zu synthetisieren, was jedoch nicht gelang. Die oxidative Dehydrierung von Verbindung **138** nach derselben Synthesemethode ermöglichte die Entfernung von Wasserstoff aus dem Furanring, um Verbindung **139** zu erhalten, die jedoch aufgrund der geringen Ausbeute nur durch Massenspektrometrie nachgewiesen werden konnte.^[82]

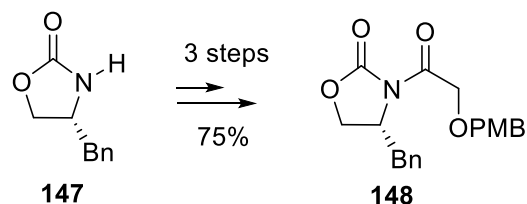
Auf Grundlage der Synthese von Verbindung **138** wurde versucht, das Furanfragment mit Prolin als Katalysator an das zentrale Fragment zu binden. Das zentrale Fragment und seine Derivate binden nicht an Furan **136** und führen je nach Position der Schutzgruppe eine Eliminierungsreaktion zu einer Doppelbin-

ding wie Verbindung **145** und **146** durch oder reagieren überhaupt nicht. Zusammenfassend musste festgestellt werden, dass die Zielverbindungen nicht erhalten werden konnten (Schema 40).



Schema 40: Verknüpfung des Ketons **136** mit dem Zentralfragment über eine durch Aminosäuren katalysierte Aldol-Reaktion.

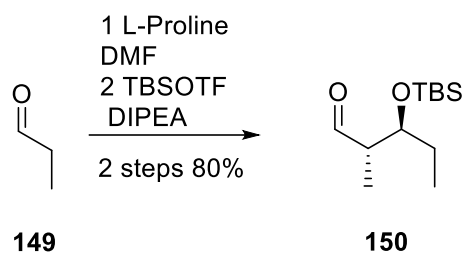
Verbindung **148** wurde durch dreistufige Umwandlung von (R)-4-Benzyloxazolidin-2-on **147**, das auf kommerziellem Wege in 75% Ausbeute erhalten wurde, gewonnen (Schema 41).^[83]



Schema 41: Synthese von **148**.

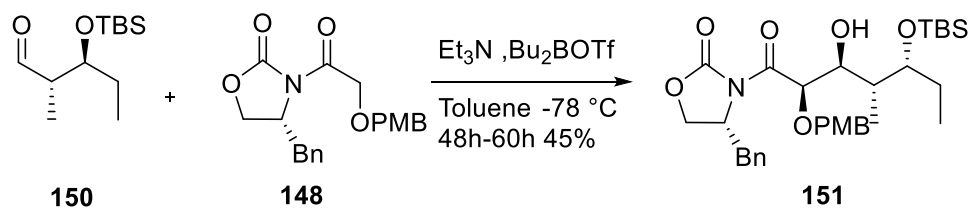
Das kommerziell erhältliche Keton **149** wurde einer aminosäurekatalysierten

Hydroxyl-Aldol-Kondensation unterzogen, um den chiralen Alkohol **150** zu erhalten und die Hydroxylgruppe des Alkohols wurde mit TBS in einer Ausbeute von 80 % in zwei Schritten geschützt (Schema 42).



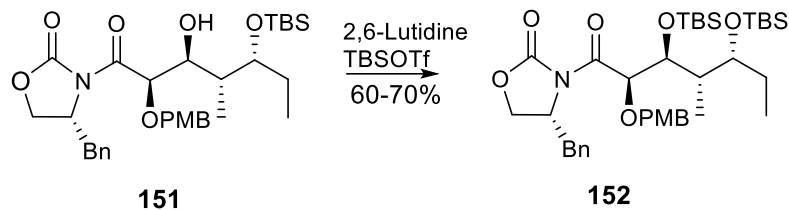
Schema 42: Synthese von **150**.

Der Aldehyd **150** wurde anschließend mit dem Keton **148** durch eine Paterson Boron Aldol Reaction kondensiert, um Verbindung **151** in 45% Ausbeute zu erhalten (Schema 43).^[84-92]

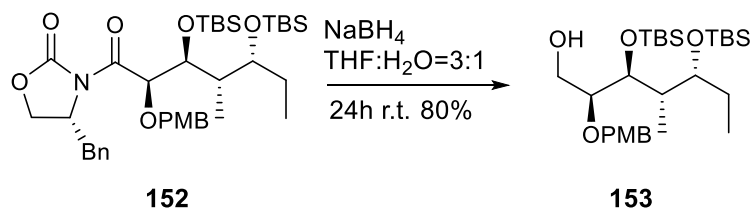


Schema 43: Synthese von **151**.

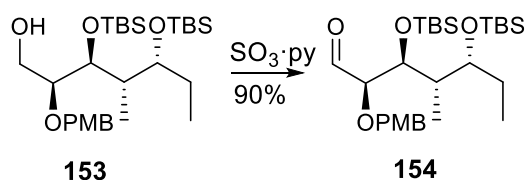
Die Hydroxylgruppe von Verbindung **152** wird anschließend durch TBSOTf in einer Ausbeute von 70% geschützt (Schema 44).

Schema 44: Synthese von **152**.

Der Alkohol **153** wurde durch Reduktion von **152** in NaBH_4 in 80% Ausbeute erhalten (Schema 45).^[83]

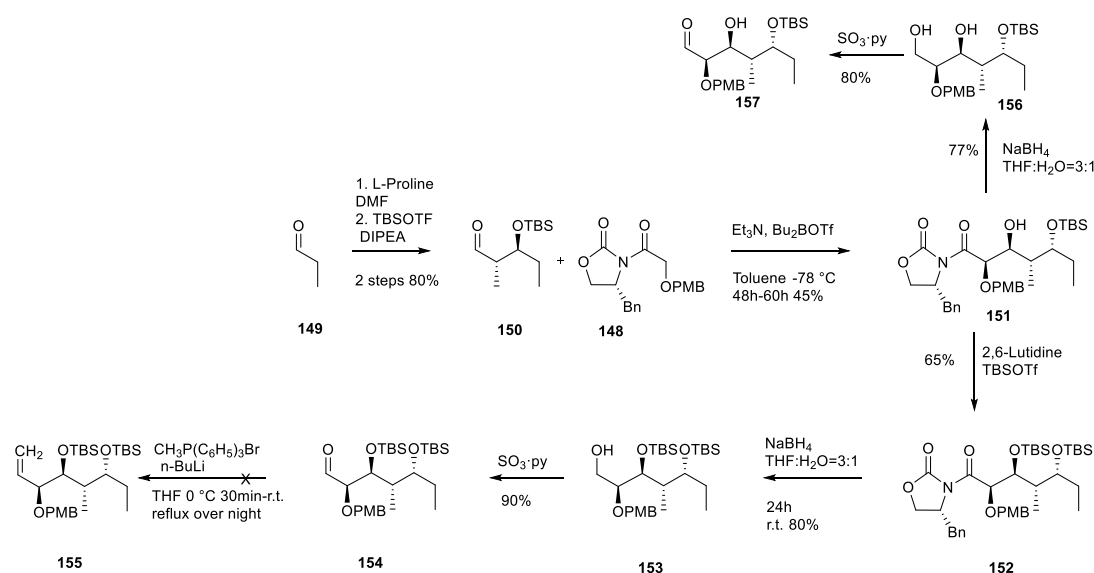
Schema 45: Synthese von **153**.

Die Oxidation der primären Hydroxylgruppe des Alkohols **153** zu einer Carbonylgruppe durch Parikh-Doering-Oxidation ergab Aldehyd **154** in 90% Ausbeute (Schema 46).

Schema 46: Synthese von **154**.

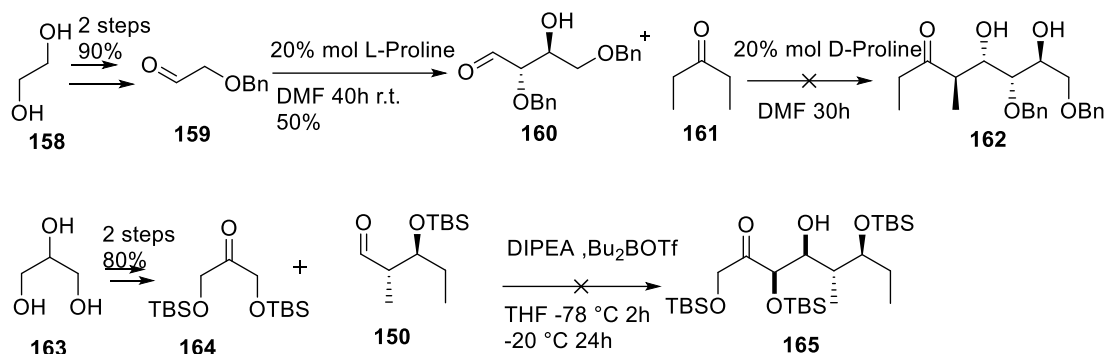
Der Aldehyd **154** wurde anschließend durch eine HWE-Reaktion an das Substrat

$\text{CH}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$ hinzugefügt, um ein Kohlenstoffatom hinzuzufügen, aber das Zielprodukt **155** wurde nicht erhalten (Schema 47). Es ist auch möglich, **157** direkt zu erhalten, wenn keine TBS-Schutzgruppen vorhanden sind.



Schema 47: Syntheseweg für Alken **155**.

Die Synthesestrategie (Schema 48) konnte nicht zu Ende geführt werden und es wurde eine Synthesestrategie versucht, wie in dem Schema 48 dargestellt. Der Aldehyd **159**^[93] wurde durch die zweistufige Reaktion eines handelsüblichen Diols **158** erhalten, um einen Aldehyd in zweistufiger Ausbeute von 90% zu erhalten. Der Aldehyd **159** wurde anschließend durch die aminosäurekatalysierte Kondensation seines eigenen Hydroxylaldehyds erhalten, um Verbindung **160** mit hoher optischer Reinheit zu erhalten.^[94] Die oben genannten Synthesemethoden wurden versucht, um Verbindung **162** zu erhalten. Diese waren jedoch nicht erfolgreich.



Schema 48: Synthetischer Weg zum Keton **165**.

Um die Verbindung **165** oder ihre Diastereoisomere zu erhalten, wurde ein zweiter Weg eingeschlagen. Die im Handel erhältliche Verbindung **163** wurde durch selektiven Schutz der Hydroxylgruppen an beiden Enden der Verbindung geschützt, um das Keton **164** zu erhalten.^[95] Die Verknüpfung des Ketons **164** mit dem Aldehyd **150** durch Aldolkondensation war erfolglos.

Auf der Grundlage der Retrosynthese wurde die Furanosylierung **126** synthetisiert, was jedoch nicht bedeutete, dass dieses Fragment **126** effizient mit dem zuvor erhaltenen zentralen Fragment **67** verbunden werden konnte. Daher wurde die Verbindung **136** entwickelt, die bei der Deprotonierung relativ stabil ist. Sie konnte sich zwar mit dem Testfragment **36** verbinden und eine Doppelbindung bilden, war aber ebenfalls nicht in der Lage, sich mit dem intakten zentralen Fragment **67** zu verbinden. Als Alternative wurde eine integrierte Synthesestrategie von Furan und zentralem Fragment versucht, die jedoch erfolglos blieb.

Zusammenfassung

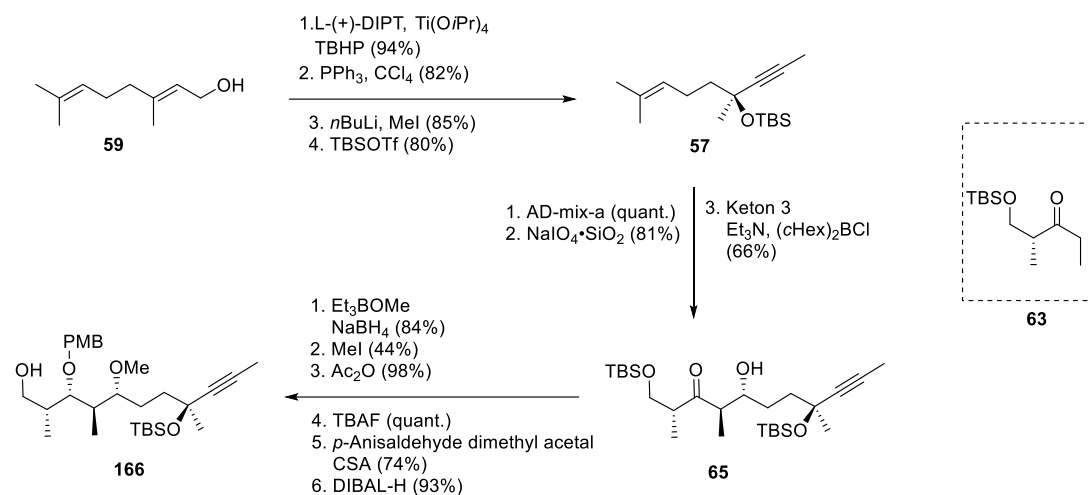
Ausgehend von der Isolierung und relativen Strukturaufklärung einzelner Fragmente von Tuscolid (**6**) und Tuscoron A (**4**) von NIGGEMANN et al.^[1] am HZI in Braunschweig und der Entdeckung bzw. absoluten Strukturaufklärung von Tuscoron D & E (**10, 8**) und der ersten erfolgreichen Totalsynthesen von Vertretern der Naturstofffamilie der Tuscolide (**6**) und Tuscorone in unserer Arbeitsgruppe, haben die oben genannten Arbeiten die Synthese des Ost-Fragments als Synthesebaustein optimiert, die Ausbeute erhöht und die Syntheseschritte stark verkürzt und zum ersten Versuch einer Totalsynthese von Tuscolid geführt.

In der Retrosynthese der Tuscolid konnten die Naturstoffe in drei Synthesebausteine (**12, 14, 15**) zerlegt werden, welche durch eine sp²-sp²-STILLE-Kreuzkupplung, einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion und Makrolactonisierung verknüpft werden sollten. Ausgehend von Geraniol (**59**) wurde der modulare, zentrale Baustein **14** für das Tuscolid (**6**) durch einen stereoselektiven Aufbau von fünf Stereozentren und einem Schutzgruppenwechsel durchgeführt.

Das Stereocenter des tertiären Propargylalkohols **57** wurde durch eine asymmetrische Epoxidierungs-/APPEL-/Doppel-Eliminierungssequenz aufgebaut.^[39]

Durch die Kontrolle der Enolatgeometrie in der substratgesteuerten Aldolreaktion konnte eine relative Anti-Position der neu gebildeten Stereomittel und eine hohe π face-Selektivität durch den β Substituenten des Ketons **63** induziert werden. Durch die Verwendung des α -stereogenen Roche-Esterderivats **63** wurden

in diesem Schritt drei Stereozentren eingeführt. In einer anschließenden NARA-SAKA-PRASAD-Reduktion des β -Hydroxyketons **65** konnte das komplexe zentrale Fragment **166** in 13 Schritten erhalten werden (Schema 49).

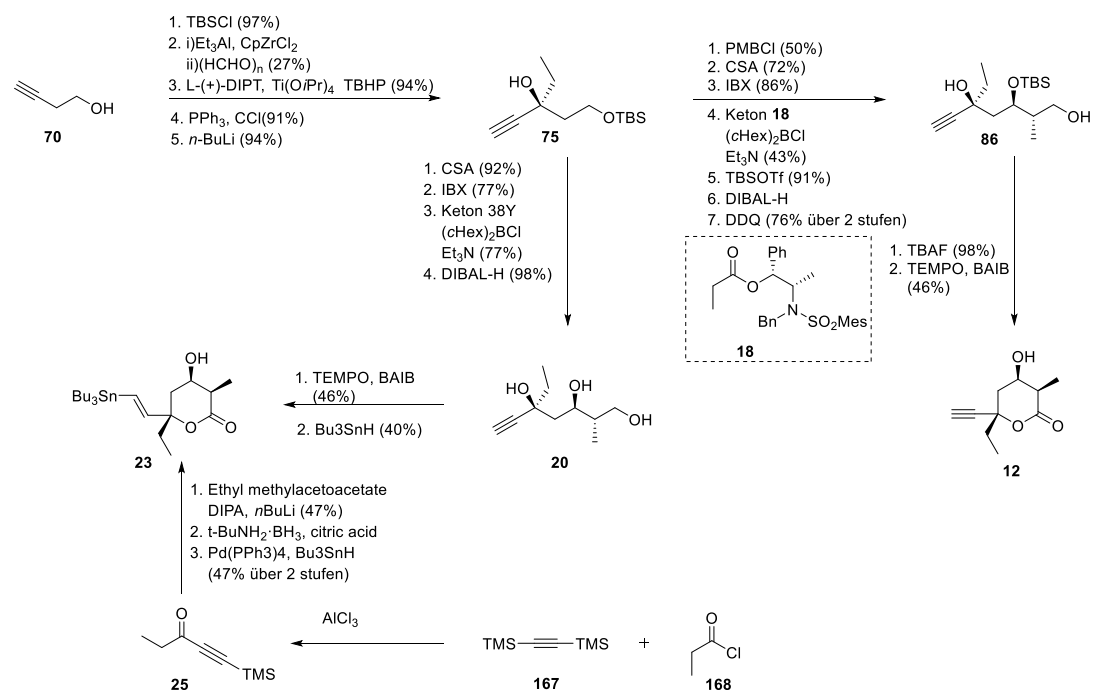


Schema 49: Synthese der zentralen Fragmente **166**.

Die für Tuscolid benötigten zusätzlichen Stereozentren konnten ausgehend von Propargylalkohol **75** durch eine Schutzgruppenmodifikation mit anschließender ABIKO-MASAMUNE-Aldolreaktion in das Fragment eingebracht werden. Die relative anti-Stellung der neu gebildeten Stereozentren wurde durch die Enolisierung des Propionats **18** kontrolliert und darüber hinaus wurde eine hohe π -Seitenselektivität durch das chirale Auxiliar induziert. Die Schutzgruppen und das Auxiliar wurden entfernt, sodass in einer oxidativen Lactonisierung mit TEMPO das zyklische Produkt erhalten werden konnte. Nach Funktionalisierung der Dreifachbindung wurde somit das Vinyljodid **23** in 16 Stufen synthetisiert.

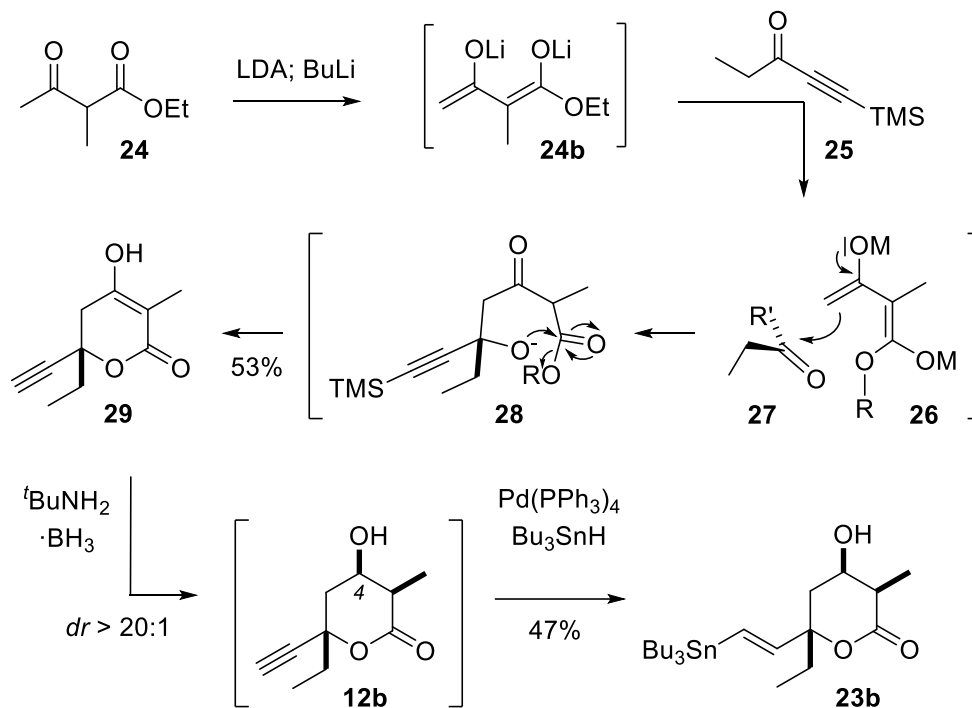
Auf der Grundlage des Erfolgs des ersten Syntheschemas haben wir unsere Synthesestrategie dann optimiert. Ausgehend vom Alkohol **75** verwendeten wir einen vierstufigen direkten Ansatz ohne Schutz der freien Hydroxylgruppe, um

20 zu ergeben, gefolgt von der gleichen oxidativen Addition der Lactonisierung, um **12** und weiter **23** zu erhalten (Schema 50).



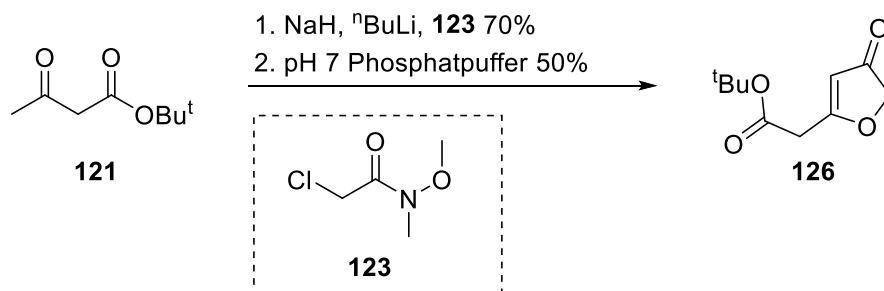
Schema 50: Syntheseweg des Ostfragments.

Wie Schema 51 dargestellt, beruhte unser dritter Ansatz auf einem anspruchsvollen 4-stufigen sequentiellen Prozess. Im Einzelnen wurde dieser Weg durch die doppelte Deprotonierung des Ketoesters **24** eingeleitet. Die Addition des resultierenden Dienoats an das Propargylketon **25** erfolgte dann an der besser zugänglichen terminalen Stelle. Die Tautomerisierung des resultierenden Alkoxids zum Hydroxyester führte dann zu einer Zyklisierung zum gewünschten Lacton **29**. Die anschließende Enoatreduktion von **29** erfolgte dann von der besser zugänglichen Unterseite zum gewünschten Pyranon **12b**, das dann weiter zum Stannan **23b** funktionalisiert werden konnte.



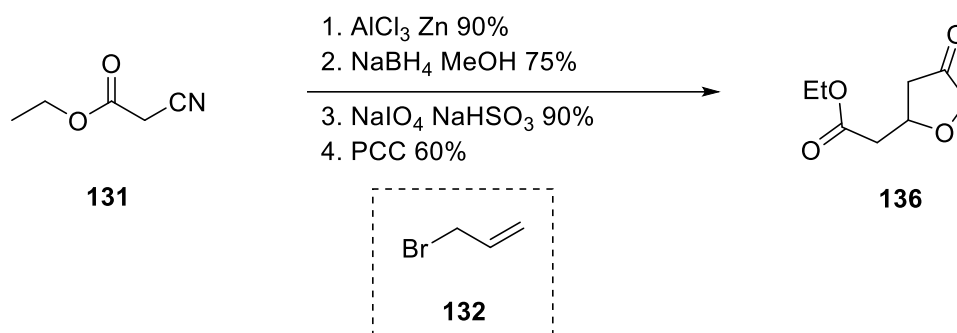
Schema 51: 4-Schritt-Verfahren für das Ostfragement von Tuscolid.

Für Untersuchungen wurde der entsprechende tert-Butyldiketonster unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Weinreb-Amids N,O-Dimethylhydroxylamid synthetisiert. Für die nachfolgende 5-exo-trig Cyclisierung zu den Furanon **126** wurden die Diketoester **121** mit einem pH 7 Phosphatpuffer in Ethanol umgesetzt (Schema 52).



Schema 52: Synthese von Furanfragment **126**.

Das Keton **133** wurde durch Blaise-Reaktion unter Verwendung von **131** und **132** als Edukte synthetisiert. Das Keton **133** wurde selektiv mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in **134** Ausbeuten reduziert. Die Cyclisierungsreaktion wurde mit $\text{NaIO}_4/\text{NaHSO}_3$ durchgeführt, um den cyclisierten Furanalkohol **135** in 90% Ausbeute zu erhalten. Nach Gewinnung der Furanolverbindung wurde die Oxidation der Ringhydroxylgruppe mit IBX und DMP bzw. PCC als Oxidationsmittel versucht. Die endgültige Verwendung von PCC als Oxidationsmittel ergab die Furanon **136** mit einer Reaktionsausbeute von 60% (Schema 53).

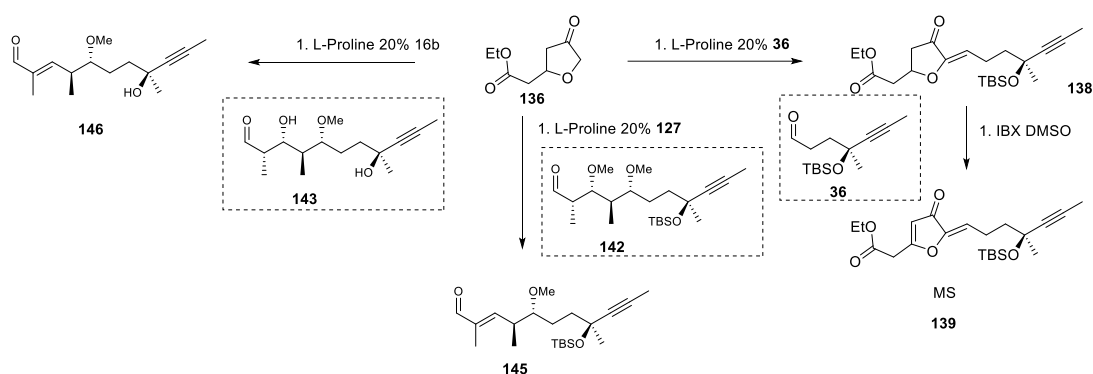


Schema 53: Synthese des Furanfragments **136**.

Nach der Gewinnung des Furanrings **136** wurde versucht, es an ein kürzeres Fragment mit der gleichen funktionellen Gruppe wie das zentrale Fragment zu binden. Die asymmetrische Hydroxylierung des Testfragments **36** mit Furanring **136** in der Aldolreaktion ergab nicht das Zielprodukt. Beim Versuch einer Hydroxyl-Aldol-Kondensation unter Aminosäure-katalysierten Bedingungen wurde kein Zielprodukt erhalten, aber die Verknüpfung mit dem Testfragment wurde vervollständigt und die Verbindung **138** mit einer Doppelbindung erhalten. Die

oxidative Dehydrierung von Verbindung **138** nach derselben Synthesemethode ermöglichte die Entfernung von Wasserstoff aus dem Furanring, um Verbindung **139** zu erhalten, die jedoch aufgrund der geringen Ausbeute durch Massenspektrometrie charakterisiert wurde.

Auf der Grundlage der Synthese von Verbindung **138** wurde versucht, das Furanfragment mit Prolin als Katalysator an das zentrale Fragment zu binden. Das zentrale Fragment und seine Derivate binden nicht an Furan **136** und führen je nach Position der Schutzgruppe eine Eliminierungsreaktion zu einer Doppelbindung wie Verbindung **130** und **131** durch oder reagieren überhaupt nicht. Mit anderen Worten: Die Zielverbindungen wurden nicht erhalten (Schema 54).

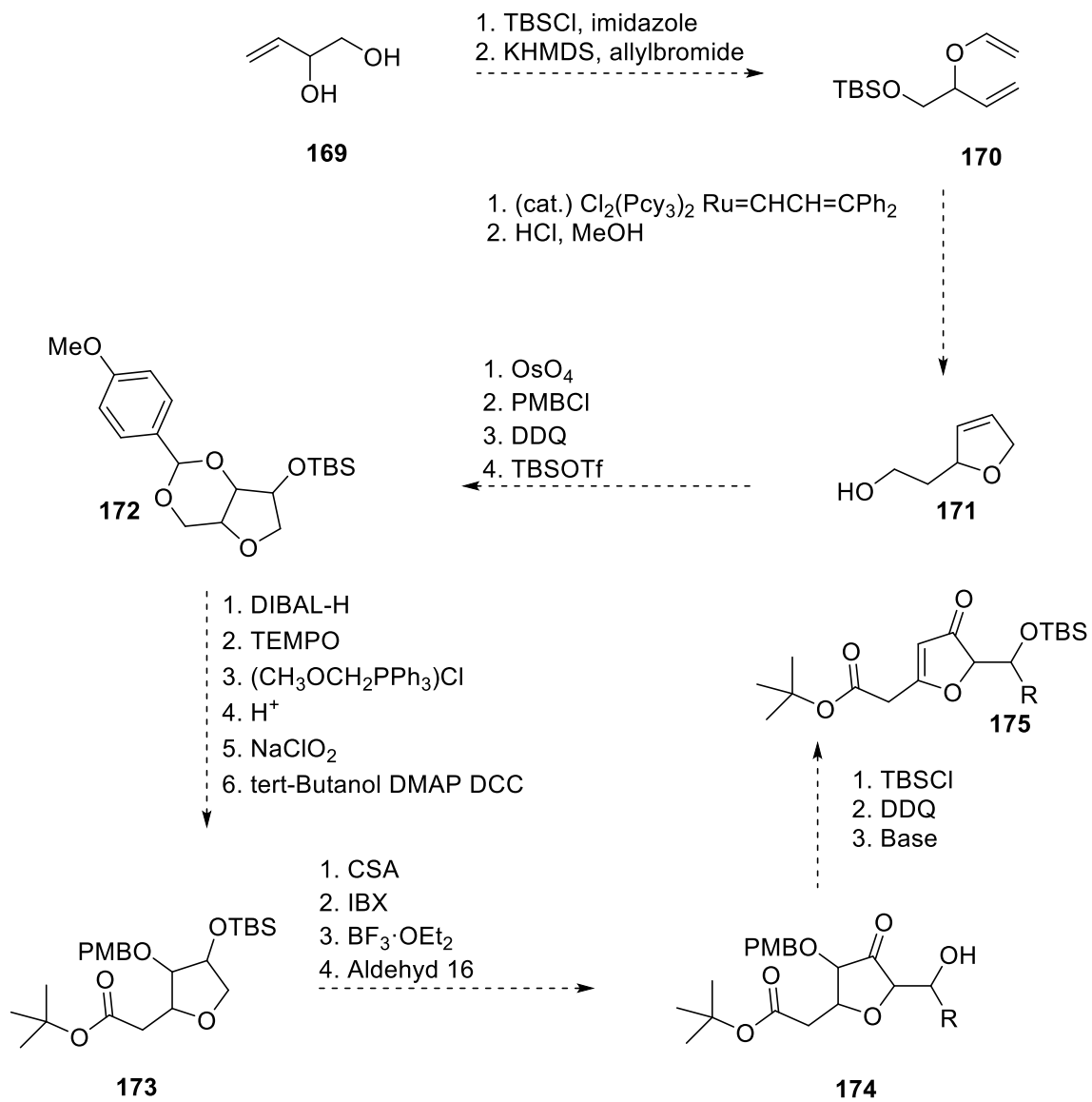


Schema 54: Verknüpfung des Furanfragments **136** mit dem Zentralfragment.

Ausblick

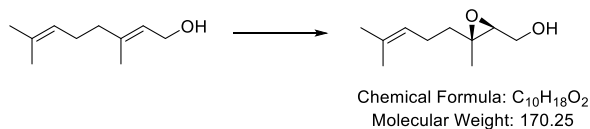
In dieser Arbeit wurde die Synthese von drei Fragmenten von Tuscolid abgeschlossen, aber das Hauptproblem war die Unfähigkeit, den Furanring mit dem zentralen Fragment zu verbinden. Als Ausblick wird eine praktikablere Synthesestrategie vorgeschlagen.

Aus kommerziell erhältlichem Substrat **169** könnte durch Substitutionsreaktionen **170** gewonnen werden. Die Metathese ist auch für die Bildung des heterozyklischen Rings in **171** ausschlaggebend, indem die Alkene von **172** miteinander verbinden werden. **171** würde dann durch Bis-Hydroxylierung mit PMB geschützt, um die Hydroxylgruppe zu schützen, ein sechsgliedriger Ring sollte dann unter DDQ-Bedingungen gebildet werden, um dann die benachbarte Hydroxylgruppe am Ring zu schützen. Ein Kohlenstoff-Atom würde dann durch eine Wittig-Reaktion angefügt und ein Keton unter sauren Bedingungen erhalten werden. Anschließend sollte eine Carbonsäure durch eine Pinnick-Oxidationsreaktion synthetisiert werden, um dann **173** durch eine Steglich-Veresterung zu generieren. **173** sollte dann unter CSA-Bedingungen von TBS entschützt und mit IBX als Oxidationsmittel zum Keton oxidiert werden, das dann durch MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit dem zentralen Fragment verknüpft werden würde, um **174** zu erhalten. Nach PMB-Entschätzung sollte dann die elimiert werden, um **175** mit einer Doppelbindung zu erhalten.



Experimenteller Teil

((2*S*,3*S*)-3-Methyl-3-(4-methylpent-3-en-1-yl)oxiran-2-yl)methanol (**68**)

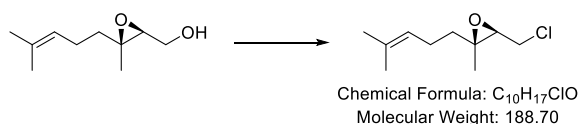


A mixture of molecular sieve (4 Å, 33 g) in DCM (240 ml) was cooled to -10 °C and L-(+)-DIPT (6.8 ml, 32 mmol, 13 mol%), Ti(OiPr)₄ (9.6 ml, 32 mmol, 13 mol%) and TBHP (~5.5 M in ndecane, 70.7 ml, 389 mmol, 1.5 eq.) were added and stirred for 10 min. A solution of Geraniol (40.0 g, 259 mmol, 1.0 eq.) in DCM (77 ml) was added dropwise, that the temperature of the suspension was kept between -25 °C and -30 °C. The reaction mixture was transferred to a refrigerator and kept at -18 °C for 41 h. The reaction was quenched by addition of H₂O (90 ml) stirred for 30 min at -23 °C, aqueous NaOH (3 M, 150 ml) was added and allowed to warm to r.t. for 30 min. The reaction mixture was filtered over Celite, stirred with aqueous citric acid (10%, 360 ml) for 2 h and filtered over Celite. The phases were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 400 ml), the combined organic phases were washed with brine (400 ml) and dried over MgSO₄. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:1) yielded the product **68** (41.6 g, 244 mmol, 94%) as a colorless oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.56 (ethyl acetate); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.10 – 5.03 (m, 1H), 3.81 (ddd, J = 11.6, 7.2, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 11.6, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 3H), 1.71 – 1.62 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.46 (ddd, J = 13.7, 9.0, 7.7 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 132.0, 123.1, 62.8, 61.3, 61.0, 38.3, 25.5, 23.5, 17.4, 16.6.

(2*S*,3*R*)-3-(Chloromethyl)-2-methyl-2-(4-methylpent-3-en-1-yl)oxirane (**58**)

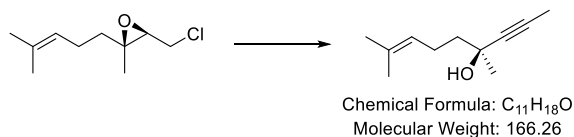


To a suspension of epoxide **68** (41.6 g, 244 mmol, 1.0 eq.) in CCl₄ (416 ml) and NaHCO₃ (4.16 g, 10 wt%) was added finely ground PPh₃ (76.8 g, 293 mmol, 1.2 eq.) and stirred at reflux for 5 h and at r.t. over night. The solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 20:1 to 9:1). The product **58** (37.8 g, 200 mmol, 82%) could be obtained as a yellow oil.^[2]

R_f = 0.52 (cyclohexane/ethyl acetate 9:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 – 5.05 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 7.2, 5.9 Hz,

1H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.46 (ddd, $J = 13.7, 9.1, 7.3$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.4, 123.3, 62.3, 61.7, 42.4, 38.4, 25.8, 23.9, 17.8, 16.4$.

(S)-4,8-Dimethylnon-7-en-2-yn-4-ol (69)



To a solution of epoxide **58** (37.8 g, 200 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (670 ml) was added *n*-BuLi (2.5 M, 240 ml, 600 mmol, 3.0 eq.) at -40 °C over 1 h 10 min, stirred for 1 h at -40 °C, iodomethane (37.4 ml, 601 mmol, 3.0 eq.) was added at -78 °C and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. over 3 h. Stirring continued at r.t. for 1.5 h before the reaction was quenched by addition of aqueous HCl (500 ml), the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 500 ml), the combined organic phases were washed with brine (230 ml) and dried over MgSO_4 . Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 4:1) yielded the product **69** (28.4 g, 171 mmol, 85%) as a yellow oil,

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

$R_f = 0.36$ (cyclohexane/ethyl acetate 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.22 - 5.10$ (m, 1H), 2.35 – 2.06 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 5H), 1.44 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.4, 124.1, 83.2, 79.5, 68.6, 43.7, 30.2, 25.9, 23.9, 17.8, 3.6$.

(S)-tert-Butyl((4,8-dimethylnon-7-en-2-yn-4-yl)oxy)dimethylsilane (57)



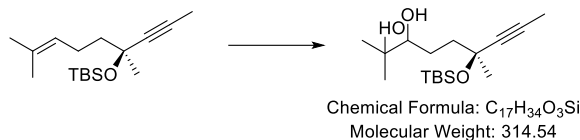
To a solution of alcohol **69** (20.0 g, 120 mmol, 1.0 eq.) in DCM (990 ml) was added 2,6-lutidine (28.0 ml, 241 mmol, 2.0 eq.) and TBSOTf (30.4 ml, 132 mmol, 1.1 eq.) dropwise over 10 min at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0 °C and 2 h at r.t. The reaction was quenched by addition of aqueous sat. NH_4Cl (350 ml), the phases were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 400 ml) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 . Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane) yielded the product **57** (27.0 g, 96.2 mmol, 80%) as a colorless oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

$R_f = 0.38$ (cyclohexane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.17 - 5.10$ (m, 1H), 2.24 – 2.03 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.15

(s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 131.5, 124.6, 83.8, 79.7, 69.3, 45.6, 31.3, 26.0, 25.9, 23.7, 18.2, 17.7, 3.6, -2.8, -3.0.

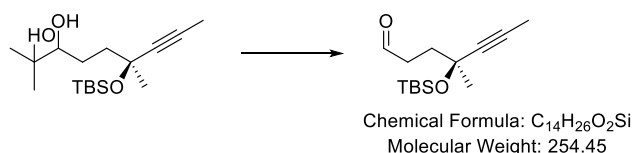
(6*S*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dimethylnon-7-yne-2,3-diol (57a)



A suspension of AD-mix-α (49.4 g) in *t*-BuOH/H₂O (1:1, 300 ml) was stirred for 10 min at r.t. methanesulfonamide (3.35 g, 35.3 mmol, 1.0 eq.) was added at 0 °C and stirred for 20 min. A solution of protected alcohol **57** (9.69 g, 34.5 mmol, 1.0 eq.) in *t*BuOH/H₂O (1:1, 60 ml) was added, the reaction was allowed to warm to r.t. and stirring continued over night. At 0 °C Na₂SO₃ (52.9 g) was added, allowed to warm to r.t. and stirred for 5 h. EE was added, the phases were separated the aqueous layer was extracted with EE (3 x 180 ml), the combined organic phases were washed with aqueous KOH (2 M, 120 ml) and dried over MgSO₄. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:1) yielded the product **57a** (10.9 g, 34.5 mmol, quant.) as a colorless oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.23 (cyclohexane/ethyl acetate 2:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.38 (dd, *J* = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 4H), 1.78 – 1.58 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 83.3, 80.2, 78.7, 73.2, 69.5, 42.6, 31.7, 27.2, 26.7, 25.9, 23.3, 18.2, 3.6, -2.8, -3.0.

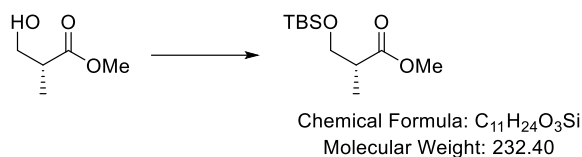
(*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhept-5-ynal (36)



A solution of diol **57a** (17.1 g, 54.2 mmol, 1.0 eq.) in DCM (310 ml) was added dropwise to a suspension of NaIO₄.SiO₂ (107 g ≅ NaIO₄ 22.0 g, 103 mmol, 1.9 eq.) in DCM (1.0 ml) at r.t. and stirred for 16 h. The reaction mixture was filtered over Celite and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (dichloromethane) yielded the product **36** (11.2 g, 43.9 mmol, 81%) as a yellow oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.67 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 2H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 203.1, 82.8, 80.82, 68.7, 40.1, 38.0, 31.5, 25.9, 18.1, 3.5, -2.9, -3.2.

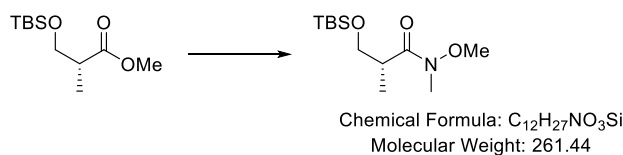
Methyl (*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpropanoate (61)



To a solution of (R)-Roche ester (**60**) (3.00 mL, 23.8 mmol) in DCM (15 mL) under argon, imidazole (3.18 g, 46.7 mmol, 1.96 eq.) was added, and the mixture cooled to 0 °C. Then, a solution of TBSCl (3.95 g, 26.2 mmol, 1.1 eq.) in DCM (7.5 mL) was added dropwise and stirred at r.t. for 5 h. After addition of aqueous sat. NH₄Cl (10 mL), the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 15 mL) and the combined organic phases were washed with aqueous sat. NaHCO₃ (15 mL), dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (DCM) to yield **61** (5.52 g, 23.8 mmol, quant.) as a colorless oil.^[2]

R_f = 0.62 (DCM); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.76 (dd, J = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.64 (qdd, J = 7.0, 6.9, 6.0 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 175.6, 65.4, 51.6, 42.7, 25.9, 18.4, 13.6, -5.4.

(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-N-methoxy-N,2-dimethylpropanamide (**62**)

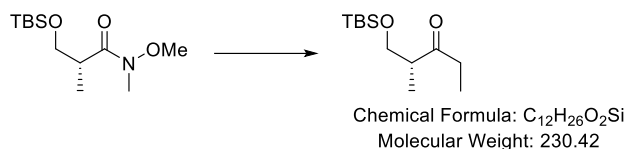


To a suspension of ester **61** (28.9 g, 124 mmol, 1.0 eq.) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (36.4 g, 373 mmol, 3.0 eq.) in THF (940 ml) was added *i*-PrMgCl (2 M, 747 ml, 1.49 mol, 12 eq.) at -20 °C over 1 h 40 min, stirred for 30 min at -20 °C and 2 h at 0 °C. The reaction was quenched by addition of aqueous sat. NH₄Cl (1.0 l), the phases were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 800 ml) and the combined organic phases were dried over MgSO₄. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 4:1) yielded the product **62** (18.5 g, 70.7 mmol, 57%) as a colorless oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.26 (cyclohexane/ethyl acetate 4:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (dd, J = 9.5, 8.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 65.9, 61.6, 38.3, 32.2, 26.0, 18.4, 14.0, -5.3, -5.3.

(R)-1-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentan-3-one (**62**)

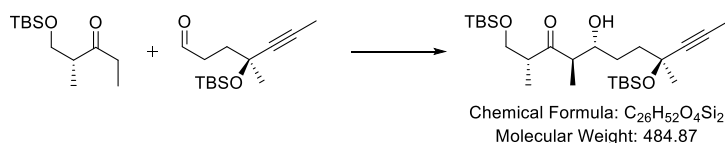


To a solution of Weinreb amide **62** (18.5 g, 70.7 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (840 ml) was added EtMgBr (3 M, 70.1 ml, 212 mmol, 3.0 eq.) dropwise at 0 °C over 1 h 40 min. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C and was allowed to warm to r.t. for 4 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sat. NH₄Cl (350 ml), the phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 350 ml) and DCM (2 x 350 ml). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 5:1) yielded the product **63** (14.3 g, 61.9 mmol, 88%) as a yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.53 (cyclohexane/ethyl acetate 4:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 7.8, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.40 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 214.5, 65.9, 48.5, 36.1, 26.0, 18.3, 13.2, 7.6, -5.4, -5.4.

(6*R*,8*R*,9*R*,12*S*)-9-Hydroxy-2,2,3,3,6,8,12,14,14,15,15-undecamethyl-12-(prop-1-yn-1-yl)-4,13-dioxo-3,14-disilahexadecan-7-one (65)



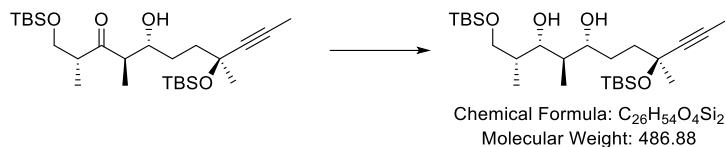
To a solution of ketone **63** (6.74 g, 29.3 mmol, 1.0 eq.) in Et₂O (420 ml) was added at -78 °C (cHex)₂BCl (1 M, 44.0 ml, 44.0 mmol, 1.5 eq.) and Et₃N (8.1 ml, 58 mmol, 2.0 eq.) and the reaction mixture was allowed to warm to r.t. for 2 h. Aldehyde **36** (11.2 g, 44.0 mmol, 1.5 eq.) was added at -78 °C and stirred for 2 h at this temperature and over night at -20 °C. The reaction was quenched at 0 °C by addition of MeOH (210 ml), pH 7 phosphate buffer (560 ml) and aqueous H₂O₂ (30%, 210 ml) and stirred for 2.5 h at r.t. H₂O (420 ml) was added, the phases were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 420 ml) and the combined organic phases were washed with brine (700 ml). The organic phase was dried over MgSO₄ and purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 7:1) yielded the product **65** (9.33 g, 19.2 mmol, 66%, *dr* = 94:6) as a colorless oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.30 (cyclohexane/ethyl acetate, 6:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.56 – 1.65 (m, 2H), 1.68 – 1.79 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.81 – 1.87 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.93 (dtd, J = 8.4, 7.0, 5.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.70 – 3.77 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 9.7, 8.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126

MHz, CDCl₃) δ = -5.4, -5.4, -3.0, -2.8, 3.6, 13.4, 13.5, 18.2, 18.4, 25.9, 26.0, 29.7, 31.4, 41.3, 48.4.

(6*R*,7*S*,8*R*,9*R*,12*S*)-2,2,3,3,6,8,12,14,14,15,15-Undecamethyl-12-(prop-1-yn-1-yl)-4,13-dioxa-3,14-disilahexadecane-7,9-diol (66)

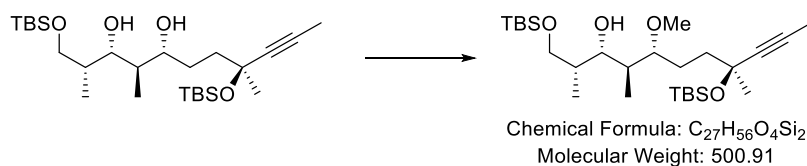


To a solution of ketone **65** (9.32 g, 19.2 mmol, 1.0 eq.) in dry THF/MeOH (4:1, 234 ml) was added Et₂BOMe (1 M in THF, 21.1 ml, 21.1 mmol, 1.1 eq.) dropwise at -78°C and stirred for 15 min. NaBH₄ (798 mg, 21.1 mmol, 1.1 eq.) was added and stirred for 4 h. The reaction was quenched by addition of aqueous NaOH (3 M, 200 ml) and aqueous H₂O₂ (30%, 300 ml) at 0 °C and stirring continued for 4 h. The reaction mixture was diluted with H₂O (200 ml), the phases were separated, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 450 ml) and the combined organic phases were washed with H₂O (300 ml) and brine (300 ml). The crude product was dried over MgSO₄ and purification by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 7:1) yielded the product **66** (7.84 g, 16.1 mmol, 84%) as white solid.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.21 (cyclohexane/ ethyl acetate, 6:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.75 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.58 – 1.73 (m, 3H), 1.73 – 1.87 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.87 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.28 (s, 1H).

(6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,12*S*)-9-Methoxy-2,2,3,3,6,8,12,14,14,15,15-undecamethyl-12-(prop-1-yn-1-yl)-4,13-dioxa-3,14-disilahexadecan-7-ol (67)



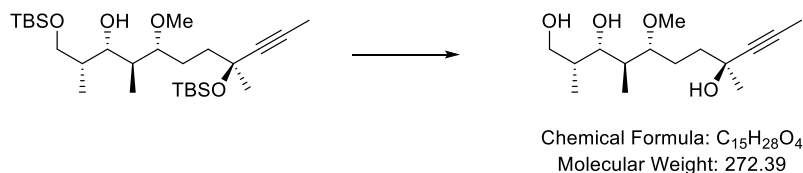
To a solution of diol **66** (5.60 g, 11.5 mmol, 1.0 eq.) in dry Et₂O (240 ml) was added Ag₂O (53.3 g, 230 mmol, 20 eq.), molecular sieve (24 g) and MeI (43.0 ml, 690 mmol, 60 eq.) and stirred for 66 h at r.t. The mixture was filtered over Celite and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 20:1) yielded the desired product **67** (2.51 g, 5.00 mmol, 44%), as colorless oils.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.39 (cyclohexane/ ethyl acetate, 7:1); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.07 (s, 6H), 0.14

(s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.91 – 0.93 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.50 – 1.67 (m, 2H), 1.68 – 1.78 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.83 – 1.90 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.37 – 3.44 (m, 1H), 3.61 – 3.74 (m, 3H), 3.99 (s, 1H).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,8*S*)-5-Methoxy-2,4,8-trimethylundec-9-yne-1,3,8-triol (67a)

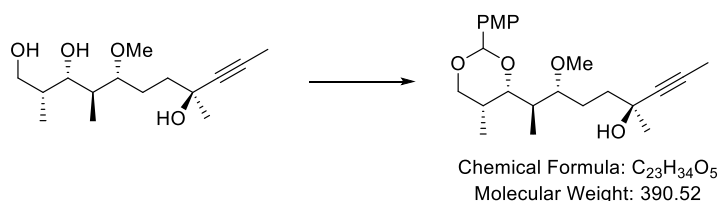


To a mixture of molecular sieve (3Å, 120 g) in THF (1.2 l) was added alcohol **67** (4.92 g, 9.82 mmol, 1.0 eq.) and TBAF (1 M in THF, 236 ml, 236 mmol, 24 eq.). The reaction mixture was stirred for 4 h at r.t. filtered and the phases were separated, the aqueous layer was extracted with EE (3 x 450 ml) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (ethyl acetate) yielded the product **67a** (3.23 g, 9.82 mmol, quant.) as a brown oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.13 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:4); **¹H NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.62 – 1.79 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.83 – 2.04 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.37 – 3.43 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.70 – 3.78 (m, 2H), 4.23 (s, 1H).

(4*S*,7*R*,8*R*)-7-Methoxy-8-((4*S*,5*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-methylnon-2-yn-4-ol (166a)



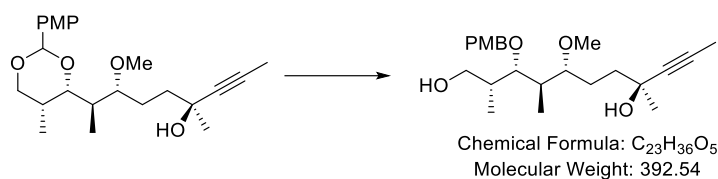
A solution of triol **67a** (33.8 mg, 86.6 μ mol, 1.0 eq.) in DCM (4.9 ml) was cooled to 0 °C and treated with anisaldehyde dimethyl acetal (68.5 mg, 376 μ mol, 4.3 eq.) and CSA (1.5 mg, 6.5 mmol, 8 mol%). The reaction mixture was stirred at r.t. for 10 min and quenched by addition of brine (3 ml). The phases were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 ml) and the combined organic phases were dried over MgSO₄. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 2:1) yielded the product **166a** (27.0 mg, 69.1 μ mol, 74%) as a yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.40 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); **¹H NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0.80 (d, $J = 7.0$

Hz, 3H), 1.17 (dd, $J = 6.9, 0.6$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.62 – 1.71 (m, 4H), 1.74 – 1.76 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 2.19 – 2.25 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.47 – 3.51 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.6, 2.2$ Hz), 3.80 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 11.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.4, 2.3$ Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 6.85 – 6.90 (m, 2H), 7.35 – 7.39 (m, 2H). **^{13}C NMR** (176 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.7, 8.4, 11.2, 24.7, 30.6, 31.0, 35.6, 42.1, 55.8, 57.0, 68.4, 74.6, 79.1, 81.7, 81.8, 84.2, 101.8, 113.9, 127.7, 127.7, 160.4$.

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*S*)-5-Methoxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,4,8-trimethylundec-9-yne-1,8-diol (166)

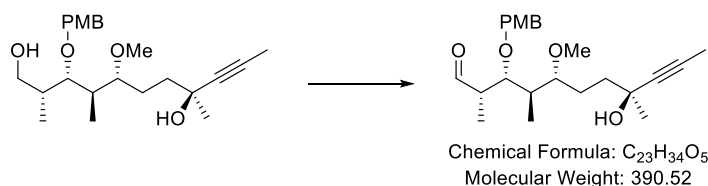


To a solution of acetal **166a** (54.9 mg, 141 μmol , 1.0 eq.) in toluene (7.0 ml) was added DIBALH (1.2 M in toluene, 0.82 ml, 0.98 mmol, 7.0 eq.) at -20 °C dropwise over 2 min. The reaction mixture was stirred for 20 min at -20 °C and 40 min at r.t. It was quenched by addition of aqueous sat. Rochelle salt solution (2 ml), the phases were separated, the aqueous layer was extracted with EE (3 x 3 ml) and the combined phases were dried over Na_2SO_4 . Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:4) yielded the product **166** (51.2 mg, 130 μmol , 93%) as a colorless oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

$R_f = 0.42$ (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:4); **^1H NMR** (499 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 0.82$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.62 – 1.67 (m, 2H), 1.68 – 1.76 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.89 – 1.97 (m, 1H), 2.20 (dddt, $J = 13.9, 11.2, 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (tdd, $J = 6.7, 2.8, 1.7$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.56 – 3.61 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.41 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.85 – 6.89 (m, 2H), 7.24 – 7.28 (m, 2H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.7, 10.8, 10.9, 25.1, 31.0, 37.1, 38.5, 41.5, 55.7, 56.8, 66.6, 68.3, 74.2, 79.2, 81.0, 82.8, 84.1, 114.2, 129.8, 131.6, 159.7$.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,8*S*)-8-Hydroxy-5-methoxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,4,8 trimethylundec-9-ynal (166b)

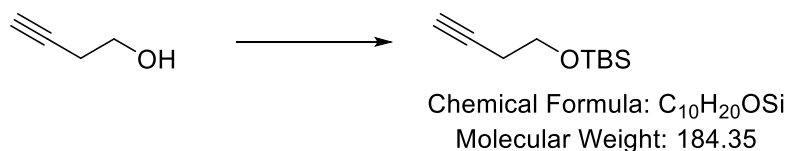


To a solution of diol **166** (22.3 mg, 57.0 μmol , 1.0 eq.) in DMSO (0.7 ml) was added IBX (23.9 mg, 85.2 μmol , 1.5 eq.) at r.t. and stirred for 1 h 20 min. DCM (7.2 ml) was added and stirred

for 30 min, the reaction mixture was filtered over Celite, washed with H₂O (6 ml), extracted with DCM (3 x 6 ml) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 2:3) yielded the product **166b** (16.1 mg, 41.2 μmol, 72%) as a colorless oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[2]

R_f = 0.34 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1). **¹H NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.57 – 1.76 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 2.15 – 2.28 (m, 1H), 2.57 (qdd, *J* = 7.0, 2.7, 0.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.39 (ddd, *J* = 7.4, 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.83 – 6.89 (m, 2H), 7.17 – 7.24 (m, 2H), 9.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H).

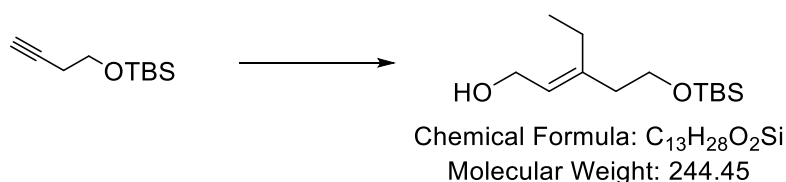
(But-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (**71**)



To a solution of alcohol Butinol **70** (25.0 g, 357 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (350 ml) was added imidazole (48.6 g, 714 mmol, 2.0 eq.). A solution of TBSCl (64.5 g, 428 mmol, 1.2 eq.) in dry DCM (50 ml) was added dropwise at 0 °C and stirred at r.t. for 1.5 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sat. NH₄Cl (100 ml). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 ml) and the combined organic phases were washed with NaHCO₃ (100 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 20:1) yielded the product **71** (63.9 g, 346 mmol, 97%) as a yellow oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.57 (cyclohexane/ ethyl acetate, 10:1). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.43 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm.

(E)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-ethylpent-2-en-1-ol (**72**)



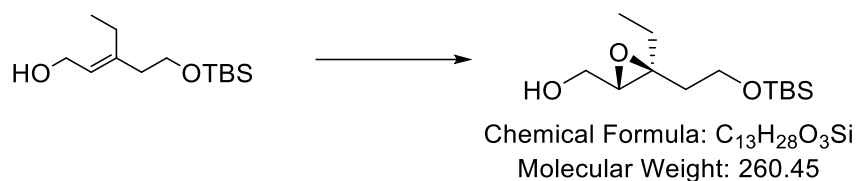
To a suspension of Cp₂ZrCl₂ (14.3 g, 48.8 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (100 ml) was added a solution of alkyne **71** (8.99 g, 48.8 mmol, 1.0 eq.) in DCM (80 ml) at r.t. The suspension was cooled to 0 °C and Et₃Al (1 M, 48.8 ml, 48.8 mmol, 1.0 eq.) was added. The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 2 h. Paraformaldehyde (3.50 g, 117 mmol, 2.4 eq.) was added in portions at 0 °C and stirred for 2 h at r.t. The reaction mixture was diluted with

DCM (180 ml), quenched by addition of aqueous sat. Rochelle salt solution (180 ml) and filtered over Celite. The phases were separated and the aqueous layer was extracted by DCM (3 x 180 ml). The combined organic phases were washed with brine (100 ml), dried over Na₂SO₄, concentrated in vacuo and purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 4:1 to 3:1). The desired product **72** (3.21 g, 13.1 mmol, 27%) could be obtained as a yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.28 (cyclohexane/ ethyl acetate, 3:1); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.99 (t, J=7.6, 3H), 2.09 (q, J=7.6, 2H), 2.26 (td, J=7.1, 1.0, 2H), 3.69 (t, J=7.2, 2H), 4.15 (d, J=6.9, 2H), 5.39 (tt, J=7.0, 1.1, 1H) ppm.

((2S,3S)-3-(2-((tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3-ethyloxiran-2-yl)methanol (73)

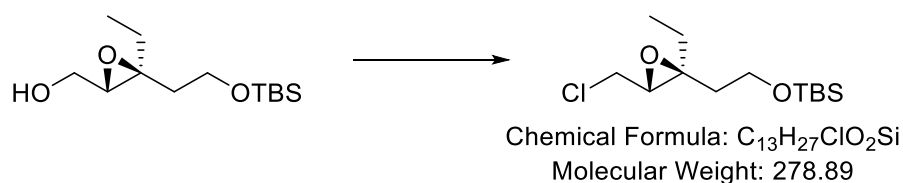


To a mixture of MS 4 Å (3.40 g) in DCM (20 ml) was added L-(+)-DIPT (0.647 g, 2.76 mmol, 12.5 mol%), Ti(OiPr)₄ (0.784 g, 2.76 mmol, 12.5 mol%) and TBHP (6.0 ml, 33.0 mmol, 1.5 eq.) at -10 °C. Then alcohol **72** (5.40 g, 22.1 mmol, 1.0 eq.) in DCM (6.7 ml) was added over 3 h at -30 °C. The reaction mixture was stirred at -23 °C for 24 h, quenched by addition of H₂O (6.7 ml) at -20 °C and allow to warm to r.t. After addition of aqueous NaOH (3 M, 14 ml) the reaction mixture was stirred for 20 min and filtered over Celite. The phases were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 ml) and the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 2:1) yielded the product **73** (4.74 g, 18.2 mmol, 82%) as a colorless oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.39 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.00 (td, J=7.5, 0.7, 3H), 1.56 (dq, J=14.6, 7.5, 1H), 1.64 (dt, J=14.7, 7.3, 1H), 1.70 (dt, J=14.0, 6.9, 1H), 1.92 (ddd, J=14.3, 6.3, 5.5, 1H), 3.06 (dd, J=6.9, 4.1, 1H), 3.64–3.74 (m, 2H), 3.86 (ddd, J=11.6, 7.4, 4.1, 1H) ppm.

tert-Butyl(2-((2S,3R)-3-(chloromethyl)-2-ethyloxiran-2-yl)ethoxy)dimethylsilane (74)



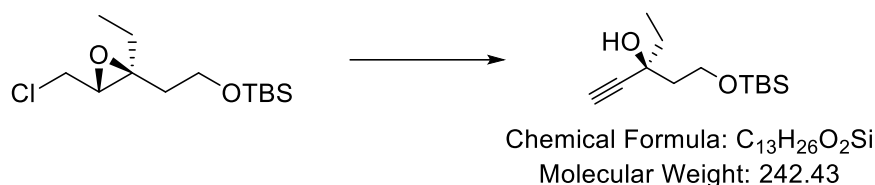
A solution of epoxide **73** (1.84 g, 7.06 mmol, 1.0 eq.) in CCl₄ (184 ml) was treated with finely

ground PPh_3 (2.38 g, 9.07 mmol, 1.3 eq.) and NaHCO_3 (184 mg, 10 wt%). The suspension was heated to reflux and stirred for 9.5 h. Finely ground PPh_3 (0.200 g, 0.763 mmol, 0.1 eq.) was added and stirred for 2 h at reflux. The reaction mixture was allowed to cool to r.t. and the solvent was removed in vacuo. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 5:1) yielded the product **74** (1.80 g, 6.43 mmol, 91%) as a colorless oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.53 (cyclohexane/ ethyl acetate, 4:1); **$^1\text{H NMR}$** (499 MHz, CDCl_3) δ = 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.54 – 1.67 (m, 2H), 1.72 (dt, J = 14.3, 6.6 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.73 (m, 2H) ppm.

(S)-5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-ethylpent-1-yn-3-ol (75)

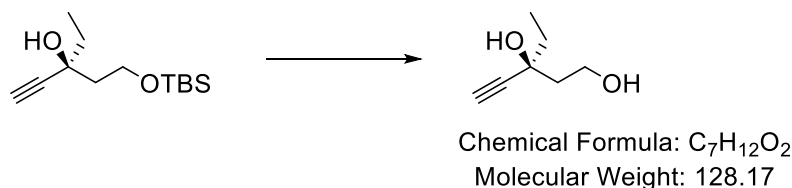


To epoxide **74** (1.37 g, 4.91 mmol, 1.0 eq.) in THF (143 ml) was added *n*-BuLi (2.5 M, 6.20 ml, 15.5 mmol, 3.2 eq.) over 30 min at -40°C . After 50 min at -40°C . Aqueous sat. NH_4Cl (14 ml) was added and the reaction was allowed to warm to r.t. The phases were separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 15 ml) and the combined phases were dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 9:1) yielded the product **75** (1.11 g, 4.6 mmol, 94%) as a yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.29 (cyclohexane/ ethyl acetate, 10:1); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.60 – 1.79 (m, 3H), 1.93 (ddd, J = 14.3, 11.2, 4.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 3.91 (ddd, J = 10.2, 4.5, 3.2 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 11.1, 10.2, 2.8 Hz, 1H) ppm.

(S)-3-Ethylpent-4-yne-1,3-diol (75a)



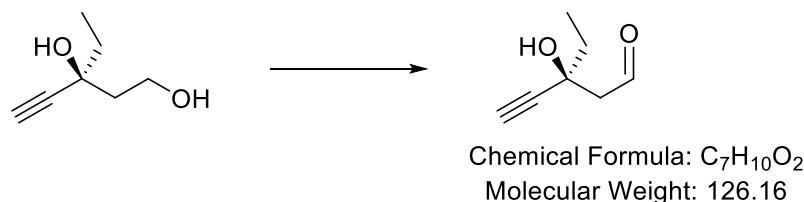
A solution of alcohol **75** (517 mg, 2.13 mmol, 1.0 eq.) in DCM/MeOH (5:1, 12 ml) was treated with CSA (49.5 mg, 0.213 mmol, 0.1 eq.) at 0°C and stirred for 20 min, warmed to r.t. and

stirred for 40 min. The reaction mixture was quenched by addition of Et₃N (4 ml), the solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:2). The product **75a** (250 mg, 1.95 mmol, 92%) could be obtained as a colorless oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.33 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:2); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.05 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 3H), 1.65 – 1.78 (m, 2H), 1.79 – 1.87 (m, 1H), 1.90 – 2.01 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.73 – 3.03 (m, 2H), 3.94 (dtd, J = 11.0, 4.2, 1.2 Hz, 1H), 4.20 (dddt, J = 10.8, 9.9, 3.2, 1.1 Hz, 1H) ppm.

(S)-3-Ethyl-3-hydroxypent-4-ynal (**17**)

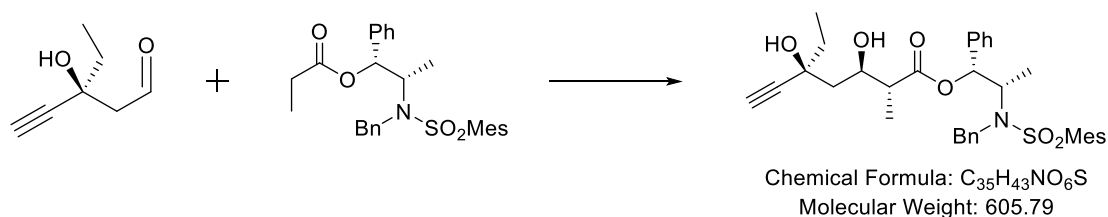


To a solution of diol **75a** (226 mg, 1.76 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (17.6 ml) was added IBX (739 mg, 2.64 mmol, 1.5 eq.) and stirred for 2 h at r.t. DCM (176 ml) was added, stirred for 30 min, filtered over Celite, washed with H₂O (100 ml) and extracted with DCM (3 x 100 ml). The crude product was dried over Na₂SO₄, concentrated in vacuo and purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:1). The product **17** (172 mg, 1.36 mmol, 77%) could be obtained as a light yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.47 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 – 1.78 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.63 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 9.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H) ppm.

(1R,2S)-2-((N-benzyl-2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido)-1-phenylpropyl(2R,3R,5S)-5-ethyl-3,5-dihydroxy-2-methylhept-6-ynoate (**19b**)



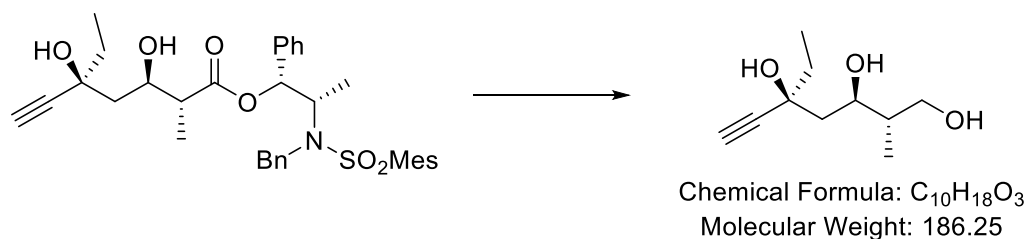
To a solution of **18** (204 mg, 414 μmol, 1.0 eq.) in DCM (5.0 mL) under argon at -78 °C, Et₃N

(150 μ L, 1.06 mmol, 2.5 eq.) and a solution of (cHex)₂BOTf (304 mg, 933 μ mol, 2.2 eq.) in DCM (5.0 mL) were added and stirred at -78 °C for 2 h. Then, a solution of Aldehyd **17** (53.4 mg, 500 μ mol, 1.2 eq) in DCM (5.0 mL) was added and stirred for 50 h at -78 °C. After addition of pH=7 phosphate buffer (2.5 mL), MeOH (5.0 mL), and H₂O₂ (35 %, 2.5 mL), the mixture was stirred for 2.5 h and allowed to warm to r.t. The phases were separated and the aqueous layer extracted with DCM (3 x 15 mL). The crude product was dried over Na₂SO₄, concentrated in vacuo and purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:1). The product **19b** (193 mg, 318 μ mol, 77%) could be obtained as a light yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.36 (cyclohexane/ethyl acetate 2:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +25.5 (*c* = 1.00, CH₂Cl₂); **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ =1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.14 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 2.28 (s, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.50 (s, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (ddt, *J* = 10.5, 7.0, 3.2 Hz, 2H), 4.68 (dd, *J* = 49.8, 16.6 Hz, 2H), 5.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 4H), 7.32 – 7.15 (m, 8H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CD₂Cl₂) δ =174.49, 143.24, 140.52, 139.24, 138.89, 134.08, 132.69, 128.98, 128.82, 128.43, 127.96, 127.59, 126.32, 87.10, 79.14, 73.00, 71.37, 70.90, 57.53, 48.79, 46.15, 43.95, 34.95, 27.49, 23.31, 21.18, 13.70, 13.86, 9.06 ppm.

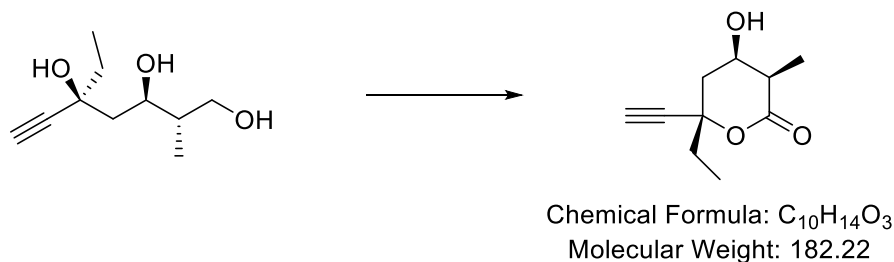
(2S,3R,5S)-5-Ethyl-2-methylhept-6-yne-1,3,5-triol (**20**)



To a solution of ester **19b** (365 mg, 603 μ mol, 1.0 eq.) in dry DCM (5.7 ml) was added DIBAL-H (1 M in Cyclohexane, 1.64 ml, 1.81 mmol, 3.0 eq.) over 2 min at -78 °C and stirred for 1 h. The reaction was quenched by addition of MeOH (5.7 ml) and aqueousat. Rochelle salt solution (8.5 ml), allowed to warm to r.t. and filtered. The solvent was removed in vacuo and purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 3:7) yielded the product **20** (26.8 mg, 144 μ mol, 98%) as a colorless oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.28 (cyclohexane/ ethyl acetate, 3:7); **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.70 – 1.86 (m), 1.92 (dd, *J* = 14.7, 2.4 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 14.7, 9.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 10.8, 7.5, 4.1 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 10.9, 5.9, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.95 (ddt, *J* = 9.6, 7.4, 2.3 Hz, 1H) ppm.

(3R,4R,6S)-6-Ethyl-6-ethynyl-4-hydroxy-3-methyltetrahydro-2Hpyran-2-one (**12**)



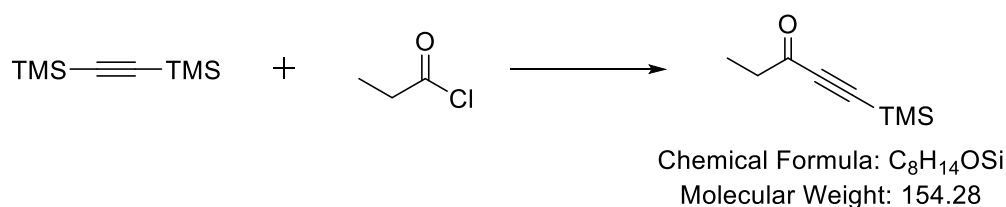
Triol **20** (5.8mg, 32 μ mol, 1.0 eq.) was treated with a solution of Tempo (1 mg, 6 μ mol, 0.2 eq.) in DCM (0.2 ml) and BAIB (42 mg, 128 μ mol, 4.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 1 h 30 min at r.t. The reaction was diluted with DCM (1.5 ml) and quenched by addition of aqueous sat. $Na_2S_2O_3$ (1 ml). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (5 x 0.5 ml), dried over Na_2SO_4 and purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate,1:1) yielded the product **12** (2.5 mg, 14 μ mol, 43%) as a orange oil.^[3]

The relative stereochemistry of H-2 could be confirmed via 1H -NMR small coupling between H-2 and H-3 ($3J = 4.5$ Hz) and a cross-peak in the NOESY-NMR.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

$R_f = 0.33$ (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -5.1$ ($c = 0.47$, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 1.10$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.86 (dq, $J = 13.7, 7.4$ Hz), 1.92 – 1.98 (m, 2H), 2.57 (dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 3.30 (qd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.37 (dt, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 8.4, 11.6, 36.5, 40.4, 42.9, 67.5, 75.4, 83.7, 173.4$ ppm.

1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-one (25)

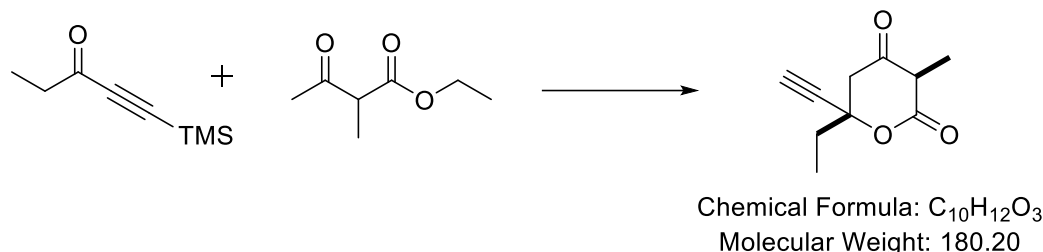


A mixture of bis[trimethylsilyl]acetylene (4.50 g, 26.5 mmol) and propionyl chloride (2.3 mL, 26.5 mmol) was added dropwise at 0 °C to a suspension of $AlCl_3$ (3.53 g, 26.5 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL). The mixture was stirred at this temperature for 1 h and at room temperature for an additional 1 h. After cooling to -78 °C, HCl (1 M, 20 mL) was added dropwise and the mixture was allowed to reach room temperature. The CH_2Cl_2 layer was separated and the aqueous layer extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The crude product was dried over Na_2SO_4 , concentrated in vacuo and purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 20:1). The product **25** (172 mg, 1.36 mmol, 77%) could be obtained as a yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[3]

R_f = 0.66 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.26 (s, 9H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ = 188.53, 101.99, 97.81, 38.76, 8.08, 0.62 ppm.

(syn-3,6)-6-ethyl-6-ethynyl-3-methyldihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dione (29a)



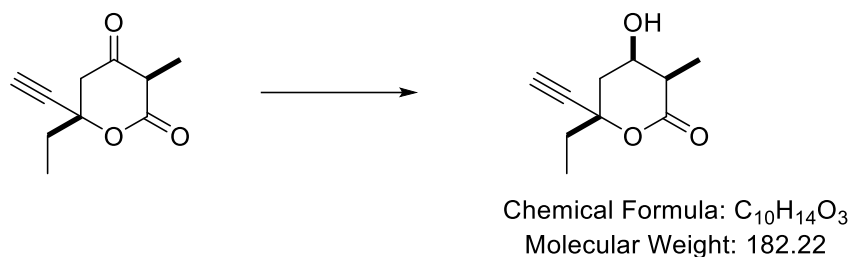
A solution of diisopropylamine (1.2 mL, 10.4 mmol) in dry THF (10 mL) was cooled to $-10\text{ }^\circ\text{C}$, and $n\text{-BuLi}$ solution (2.5 M in hexane, 4 mL, 10 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for a further 45 min, and ethyl 2-methylacetoacetate (0.5 mL, 3.5 mmol) was added slowly over 20 min at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. After 40 min, $n\text{-BuLi}$ solution (2.5 M in hexane, 2 mL, 5 mmol) was added dropwise and stirred for 30 min at $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Alkyne (270 mg, 1.75 mmol) was added dropwise at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 2 h. The mixture was allowed to reach $0\text{ }^\circ\text{C}$, water (30 mL) was added. The biphasic mixture was stirred at ambient temperature for 13 h and extracted three times with diethyl ether (40 mL). The aqueous phase was acidified with concd hydrochloric acid (to pH 1) and extracted three times with DCM (150 mL). The combined DCM phases were washed with brine (150 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed in vacuo and purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 5:2) yielded the product **29a** (167.1 mg, 82.2 μmol , 53%) as a colorless oil.^[3]

The relative stereochemistry of H-2 and H-5 could be confirmed via cross-peaks in the NOESY-NMR.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[3]

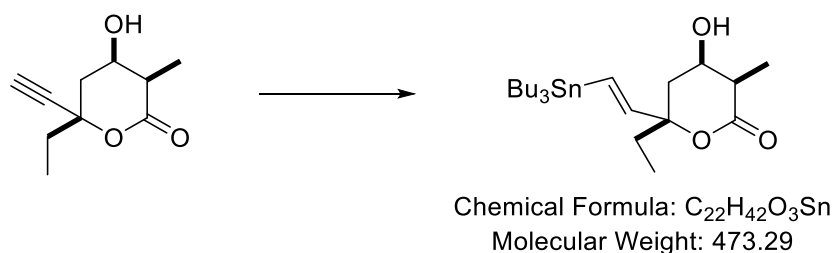
R_f = 0.5 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.03 (qd, J = 13.9, 7.4 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.98 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ = 200.98, 169.76, 81.54, 77.38, 75.23, 51.54, 48.63, 35.33, 8.66, 8.22 ppm.

rel-(3R,4R,6S)-6-Ethyl-6-ethynyl-4-hydroxy-3-methyltetrahydro-2Hpyran-2-one (12b)



Add citric acid (1 M, 10 mL) and *t*-BuNH₂BH₃ (1.235g, 14.2 mmol) to a stirred solution of lactone **29a** (1.28g, 7.10 mmol) in MeOH (60 mL) at -10 °C. Stir the reaction mixture for 3 hours. Quench the reaction mixture with H₂O (10 mL). Extract the mixture with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). Dry the combined organic extracts over MgSO₄. Concentrate the combined organic extracts in vacuo. The product **12b** can be used in subsequent reactions without further purification.

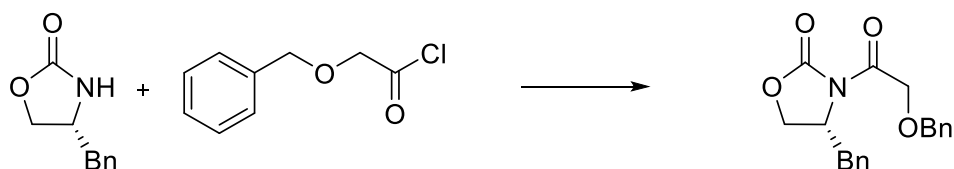
rel-(3R,4R,6S)-6-ethyl-4-hydroxy-3-methyl-6-((E)-2(tributylstannyl)vinyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (23b)



A suspension of Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 2.6 μmol, 17mol%) in dry THF (0.3 ml) was added to ester **12b** (2.8 mg, 15 μmol, 1.0 eq.), Bu₃SnH (8.2 μl, 2.0 eq.) was added over 3 min and stirred for 45 min at r.t. The solvent was removed in vacuo and purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 5:2) yielded the product **23b** (3.4 mg, 7.2 μmol, 47%) as a brown oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[18]

R_f = 0.29 (cyclohexane/ethyl acetate, 5:2); **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0.9 – 0.9 (m, 18H), 1.2 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.3 (h, J = 7.3 Hz, 6H), 1.4 – 1.5 (m, 6H), 1.6 – 1.7 (m, 2H), 1.7 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 2.4 (dd, J = 14.5, 6.5 Hz, 1H), 2.8 (qd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 4.2 (dddd, J = 6.5, 5.9, 4.7 Hz, 1H), 5.9 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 6.1 (d, J = 19.5 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.9, 10.1, 11.7, 14.0, 27.8, 29.7, 35.8, 38.8, 41.0, 67.4, 85.6, 129.4, 150.1, 174.4 ppm.

(R)-4-benzyl-3-(2-(benzyloxy)acetyl)oxazolidin-2-one(148a)

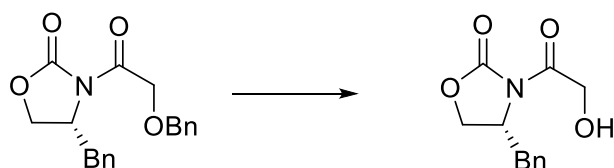


Chemical Formula: C₁₉H₁₉NO₄
Molecular Weight: 325.36

Stir a solution of (R)-4-benzyloxazolidin-2-one (4.30 g, 24.3 mmol, 1 eq.) in THF (30 mL). Add *n*-BuLi (1.6M in hexane, 16.7 mL, 26.7 mmol, 1.1eq) to the above solution at -78 °C. Stir the above mixture for 30 min. Add benzyloxyacetyl chloride (4.60 mL, 29.2 mmol, 1.2eq) to the above mixture. Allow the reaction mixture to warm to 0 °C over 30 min. Quench the above mixture with NH₄Cl (5 mL). Separate the organic phase. Extract the aqueous phase with Et₂O (2 x 30 mL). Dry the combined organic extracts over MgSO₄. Concentrate the above mixture in vacuo. Purify the above mixture by flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 2:1) to obtain the product **148a** (6.72 g, 20.66mmol, 85%).^[83]

R_f = 0.54 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ = 7.49-7.13 (m, 10H), 4.75-4.57 (m, 5H), 4.27 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.4, 3.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H) ppm.

(R)-4-benzyl-3-(2-hydroxyacetyl)oxazolidin-2-one(148b)



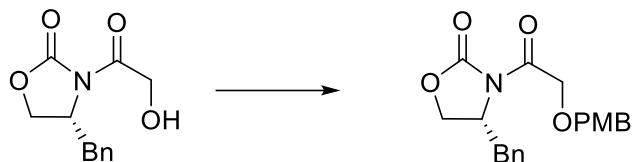
Chemical Formula: C₁₂H₁₃NO₄
Molecular Weight: 235.24

Stir a solution of substituted benzyl ether **148a** (0.815 g, 2.51 mmol, 1eq) in EtOAc (20 mL). Add Pd(OH)₂ (20% wt. on C, 88 mg, 0.125 mmol) to the above solution. Expose the mixture to an atmosphere of H₂ (balloon). Stir the above mixture vigorously for 2 h. Filter the above mixture (Celite). Dry the combined organic extracts over MgSO₄. Concentrate the above mixture in vacuo. Purify the above mixture by flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 4:1) to obtain the product **148b** (543mg, 2.3mmol, 92%).

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

R_f = 0.32 (cyclohexane/ ethyl acetate, 2:1); ¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ = 7.38-7.33 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.75-4.70 (m, 3H), 4.33 (dd, *J* = 9.1, 7.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 3.07 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.5, 9.5 Hz, 1H) ppm.

(R)-4-benzyl-3-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)acetyl)oxazolidin-2-one (148)



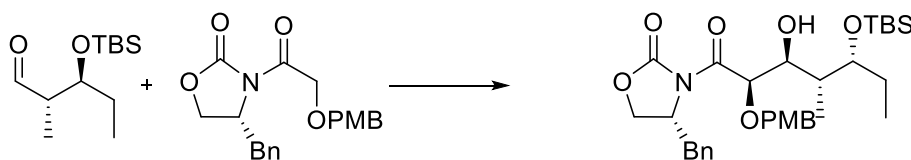
Chemical Formula: $C_{20}H_{21}NO_5$
Molecular Weight: 355.39

Stir a solution of substituted alcohol **148b** (0.657 g, 2.79 mmol, 1 eq.) and PMBTCA (1.19 g, 4.20 mmol, 1.5 eq) in THF (70 mL). Add Ph_3CBF_4 (9.20 mg, 0.280 mmol, 0.1eq) to the above solution at 0 °C. Stir the reaction mixture for 30 min. Quench the above mixture with $NaHCO_3$ (10 mL). Separate the organic phase. Extract the aqueous phase with Et_2O (2 x 10 mL). Dry the combined organic extracts over $MgSO_4$. Concentrate the above mixture in vacuo. Purify the above mixture by flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to obtain the product **148** (0.654 g, 1.84mmol, 66%).

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

R_f = 0.64 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); 1H NMR (300 MHz, CD_3Cl) δ = 7.36-7.31 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.71-4.60 (5H, m.), 4.27 (1H, dd, J = 9.1, 8.8 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.33 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 13.4, 9.4 Hz) ppm.

(R)-4-benzyl-3-((2R,3S,4R,5R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-((4methoxybenzyl)oxy)-4-methylheptanoyl)oxazolidin-2-one (151)



Chemical Formula: $C_{32}H_{47}NO_7Si$
Molecular Weight: 585.81

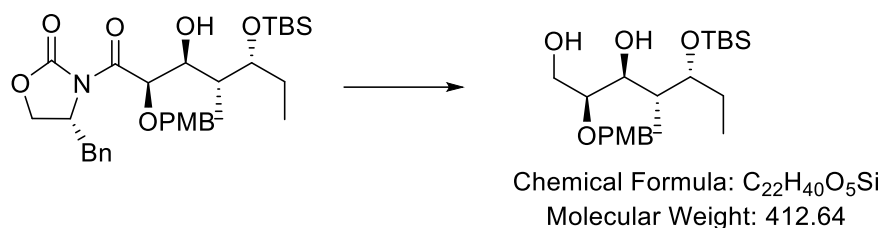
To a solution of **150** (204 mg, 414 μ mol, 1.0 eq.) in DCM (5.0 mL) under argon at -78 °C, Et_3N (150 μ L, 1.06 mmol, 2.5 eq.) and a solution of $(cHex)_2BOTf$ (304 mg, 933 μ mol, 2.2 eq.) in DCM (5.0 mL) were added and stirred at -78 °C for 2 h. Then, a solution of Aldehyd **148** (53.4 mg, 500 μ mol, 1.2 eq) in DCM (5.0 mL) was added and stirred for 50 h at -78 °C. After addition of pH 7 phosphate buffer (2.5 mL), MeOH (5.0 mL), and H_2O_2 (35 %, 2.5 mL), the mixture was stirred for 2.5 h and allowed to warm to r.t. The phases were separated and the aqueous layer extracted with DCM (3 x 15 mL). The crude product was dried over Na_2SO_4 , concentrated in vacuo and purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 4:1). The product **151** (193 mg, 318 μ mol, 77%) could be obtained as a light yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

R_f = 0.24 (cyclohexane/ ethyl acetate, 4:1); 1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.32 (d, J = 8.7

Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.68 (ddd, $J = 14.4, 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 14.4, 11.1$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.12 (dt, $J = 6.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 14.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.4, 8.9$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.82 (dt, $J = 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.41, 160.13, 154.10, 153.81, 130.65, 130.31, 130.11, 129.38, 129.05, 127.80, 79.87, 77.14, 72.18, 67.35, 65.29, 55.79, 55.31, 40.55, 38.23, 27.04, 26.23, 18.48, 11.10, 9.85, -4.10, -4.40$ ppm.

(2S,3S,4R,5R)-5-((tert-butyltrimethylsilyloxy)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylheptane-1,3-diol (156)

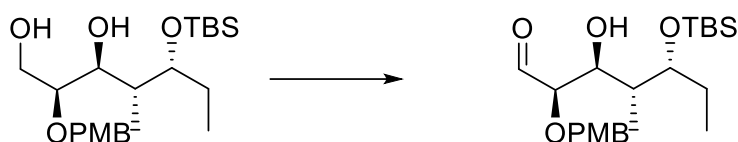


To a solution of compound **151** (2.38 g, 4.07 mmol, 1 eq.) in THF (41 mL) at 0 °C were added MeOH (0.50 mL, 12.2 mmol, 3 eq.) and NaBH_4 (0.92 g, 24.4 mmol, 6 eq.). The mixture was stirred for 40 min at 0 °C and for 10 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of Rochelle salt (21 mL) and was stirred for 2 h at room temperature. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The crude product was dried over Na_2SO_4 , concentrated in vacuo and purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 1:1). The product **156** (1.29 g, 313 μmol , 77%) could be obtained as a light yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[83]

$R_f = 0.27$ (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.34$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 8.4, 5.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 1.72 – 1.66 (m, 2H), 1.63 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CDCl_3) $\delta = 159.47, 130.85, 129.76, 114.15, 81.79, 79.05, 73.33, 71.62, 61.87, 55.43, 35.90, 27.51, 26.05, 18.13, 11.55, 9.49, -4.23, -4.64$ ppm.

(2R,3S,4R,5R)-5-((tert-butyltrimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylheptanal (157)

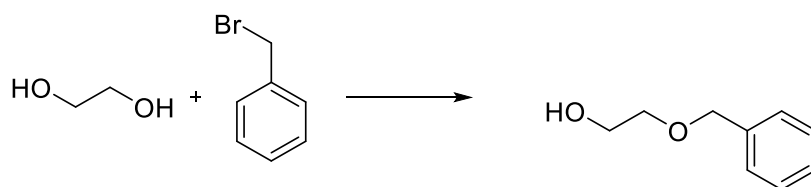


Chemical Formula: $C_{22}H_{38}O_5Si$
Molecular Weight: 410.63

Add $PhI(OAc)_2$ (1.10 g, 3.42 mmol, 1.2 eq.) and TEMPO (44.5 mg, 0.285 mmol, 0.1 eq.) to a solution of **156** (0.50 mL, 2.85 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (29 mL) at room temperature. Stir the reaction mixture at room temperature for 4 hours. Quench the reaction mixture with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ at 0 °C. Dilute the reaction mixture with EtOAc. Wash the reaction mixture with saturated aqueous $NaHCO_3$, H_2O , and brine. Dry the reaction mixture over Na_2SO_4 . Concentrate the reaction mixture. Purify the reaction mixture by column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to obtain the product **157** (0.819g, 2.00mmol, 70%).

R_f = 0.47 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 6.8, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (td, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 1.78 (qdd, J = 7.0, 5.4, 3.3 Hz, 1H), 1.50 (dq, J = 14.8, 7.5 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ = 203.05, 159.75, 130.20, 114.01, 83.89, 75.57, 72.66, 72.46, 55.28, 38.20, 25.85, 18.04, 9.91, 8.29, -3.84, -4.55 ppm.

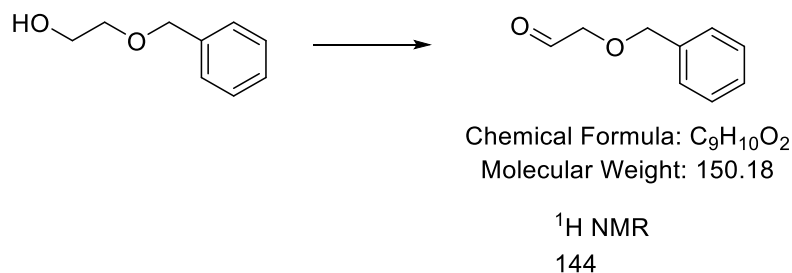
2-phenoxyethan-1-ol(**159a**)



Chemical Formula: $C_9H_{12}O_2$
Molecular Weight: 152.19

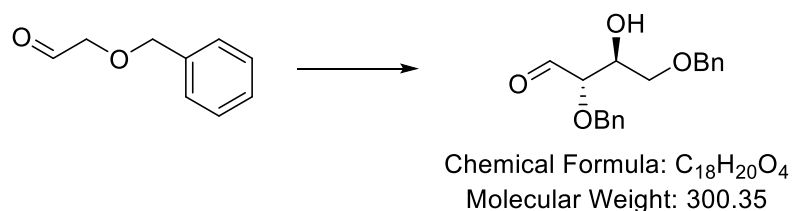
Charge a Schlenk test tube with a mixture of ethylene glycol (75 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq) and Sodium hydride (207 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) at 0 °C. Add benzyl bromide (157 mg, 1.0 mmol, 1 eq) to the above reaction mixture under Ar. The mixture was stirred for 40 min at 0 °C and for 1 h at room temperature. The reaction mixture is quenched with 1N HCl solution. Extract the aqueous phase twice with EtOAc. Wash the combined organic layers with H_2O and brine. Dry over $MgSO_4$, and concentrate in vacuo. Purify the crude product by column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) to afford the product **159a** (113 mg, 0.82 mmol, 82%). The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[93]

R_f = 0.35 (cyclohexane/ ethyl acetate, 4:1); 1H NMR (300 MHz, CD_3Cl) : δ = 7.35-7.29 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.10 (m, 1H) ppm.

2-phenoxyacetaldehyde (159)

Add PhI(OAc)₂ (1.10 g, 3.42 mmol, 1.2 eq) and TEMPO (44.5 mg, 0.285 mmol, 0.1 eq) to a solution of **159a** (0.4 g, 2.85 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (29 mL) at room temperature. Stir the reaction mixture at room temperature for 4 hours. Quench the reaction mixture with saturated aqueous Na₂S₂O₃ at 0 °C. Dilute the reaction mixture with EtOAc. Wash the reaction mixture with saturated aqueous NaHCO₃, H₂O, and brine. Dry the reaction mixture over Na₂SO₄. Concentrate the reaction mixture. Purify the reaction mixture by column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate, 4:1) to obtain the product **159** (337 mg, 2.48 mmol, 87%).

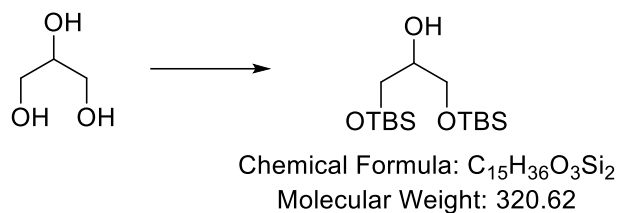
R_f = 0.42 (cyclohexane/ ethyl acetate, 4:1); **¹H NMR** (300 MHz, CD₃Cl) δ = 9.86 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.34-6.78 (m, 5H), 4.6(s, 2H), 4.11(s, 2H) **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 199.4, 157.6, 129.6, 122.0, 114.5, 72.6 ppm.

(2S,3S)-2,4-bis(benzyloxy)-3-hydroxybutanal(160)

A suspension of benzyloxyacetaldehyde **159** (1.0 g, 6.66 mmol) and L-proline (38.3 mg, 0.33 mmol) in dimethylformamide (13.3 mL) was stirred for 42 h at room temperature. The resulting solution was diluted with water (25 mL) and the organics extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The resulting organics were then washed with brine and then dried (Na₂SO₄). The organics were then concentrated and the resulting residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 20 : 1, 10 : 1) to afford the title compound as a clear, colorless oil **160** in 52% yield (518 mg, 0.31 mmol).

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[84]

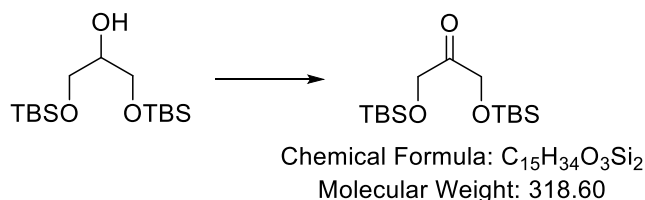
R_f = 0.40 (hexane/ethyl acetate, 10:1) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 10H), 4.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 5.7, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H) ppm.

2,2,3,3,9,9,10,10-Octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ol (164a)

To a solution of Glycerol **163** (1.23 g, 13.0 mmol, 1.0 eq.) in DCM (24 ml) was added imidazole (2.0 g, 28.6 mmol, 2.2 eq.). A solution of TBSCl (2.78 g, 18.4 mmol, 1.8 eq.) in DCM (15 ml) was added dropwise at 0 °C and stirred at r.t. for 1.5 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sat. NH₄Cl (30 ml). The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 ml) and the combined organic phases were washed with NaHCO₃ (30 ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to yield the product **164a** (3.54 g, 11.0 mmol, 85%) as a yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[95]

R_f = 0.52 (cyclohexane/ ethyl acetate, 5:1) **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.73-3.55 (m, 5H), 2.46 (s, 1H), 0.91 (s, 18H), 0.08 (s, 12H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ = 71.8, 63.4, 25.8, 122.0, 18.3, -5.4 ppm.

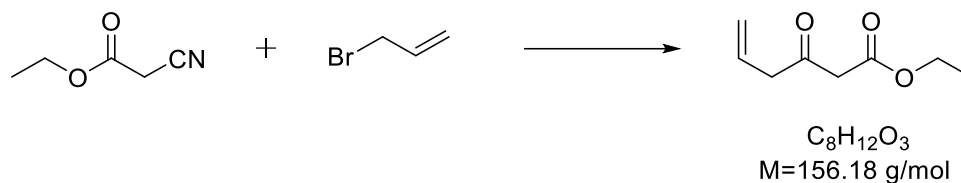
1,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-2-propanone (164)

DCM (45 mL) was added to sulfur trioxide pyridine complex (8.78 g, 55.2 mmol, 3.0 eq.) followed by the addition of N,N-diisopropylethylamine (12.5 mL, 73.6 mmol, 4.0 eq.) and DMSO (13.1 mL, 164 mmol, 10.0 eq.). The reaction mixture was cooled to 0 °C and alcohol **164a** (5.9 g, 18.4 mmol, 1.0 eq.) was added. After stirring at rt for 1.5 h, sat. aq. NaHCO₃ solution (150 mL) was added and the aqueous phase was extracted with DCM (3x150 mL). The combined organic layers were washed with CuSO₄, NH₄Cl and brine solution (each aq. sat. 2x150 mL). The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate = 10:1) to yield the title compound **164** as a colorless oil

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[96]

R_f = 0.65 (cyclohexane/ ethyl acetate, 5:1) ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ = 4.45 (s, 4H), 0.96 (s, 18H), 0.13 (s, 12H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ = 208.6, 67.9, 25.7, 18.3, -5.5 ppm.

ethyl 3-oxohex-5-enoate (133)

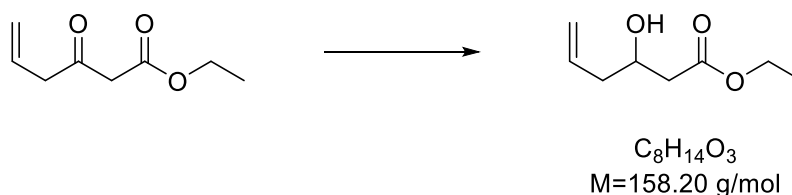


aluminum trichloride (170 mg, 1.27 mmol) was added at once to a solution of zinc powder (950 mg), nitrile **131** (300 mg, 2.65 mmol) and allylic bromide **132** (480 mg, 4 mmol) in anhydrous THF (30 mL) at 0°C (ice-water bath). The reaction mixture was warmed to room temperature and then stirred at room temperature. After the reaction was completed (monitored by TLC), aqueous HCl (2 M, 5 mL) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 5 minutes. The reaction mixture was extracted with DCM (3×15 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The product **133** (372.6 mg, 2.3 mmol) can be used in subsequent reactions without further purification.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[79]

$R_f = 0.3$ (cyclohexane/ ethyl acetate, 5:1) ; $^1H \text{ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.98\text{--}5.85$ (m, 1 H), 5.27–5.15 (m, 2 H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) ppm.

ethyl 3-hydroxyhex-5-enoate (**134**)

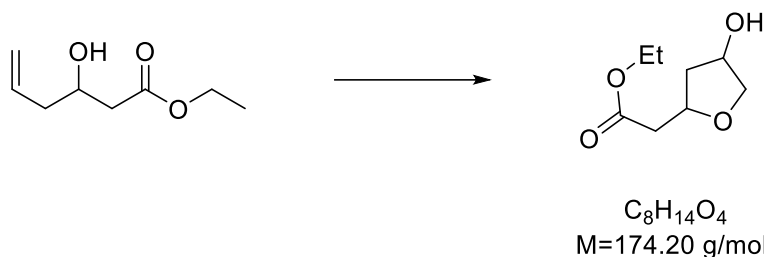


To a vigorous stirred solution of ketone **133** (372.6 mg, 2.3 mmol) in 100 mL MeOH was added $NaBH_4$ (75 mg, 2 mmol) in several portions at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for further 30 min. Then the reaction was quenched by water (20 mL), and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then extracted with DCM (3×15 mL). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 and evaporated off in vacuo to afford an oily residue, which was purified by a flash column chromatography (cyclohexane /EtOAc = 2:1), afforded the corresponding alcohol **134** (327 mg, colorless oil, 2step yield 80%).

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[80]

$R_f = 0.40$ (cyclohexane/ ethyl acetate, 2:1) ; $^1H \text{ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.82$ (ddt, $J = 16.4, 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 5.17 – 5.12 (m, 1H), 5.11 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 (dddd, $J = 9.1, 6.8, 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 16.4, 8.9$ Hz, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

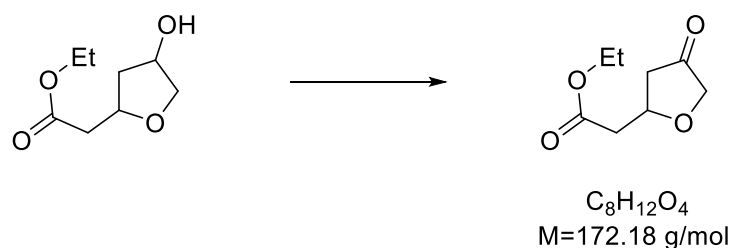
ethyl 2-(4-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)acetate (**135**)



To a solution of alcohol **134** (300 mg, 1.9 mmol) and $NaIO_4$ (960 mg, 2.27 mmol) in a mixed solvent of *t*-BuOH (18 ml) and H_2O (6 ml) was added dropwise an aqueous solution (1.17 ml 40% w/v) of $NaHSO_3$ (4.5 mmol) over a period of ca. 45 min at 70 °C, and then the mixture was stirred at that temperature for 12 h. Reaction products were extracted three times with ethyl acetate, washed with aqueous $Na_2S_2O_3$ and dried over $MgSO_4$. After removal of the solvents in vacuo, products were isolated by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate=2:1) to yield the compound **135** as a colorless oil (3.40 g, 17.9 mmol, 90%).

$R_f = 0.22$ (cyclohexane/ ethyl acetate, 2:1) ; $^1H \text{ NMR}$ (700 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.56\text{-}4.49$ (m, 1H), 4.15 (qd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 9.9, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 15.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 15.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.11 (ddt, $J = 13.3, 5.7, 1.3$ Hz, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}C \text{ NMR}$ (176 MHz, $CDCl_3$) δ 171.03, 75.51, 74.20, 72.45, 60.59, 41.37, 40.30, 14.16. **HRMS** (APCI) m/z : $[M + H^+]$ Calcd. for 175.0926, found $C_8H_{15}O_4^+$ 175.0965.

ethyl 2-(4-oxotetrahydrofuran-2-yl)acetate (**136**)

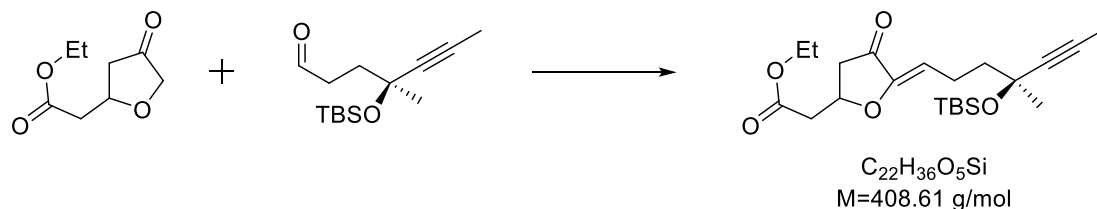


DCM (45 mL) was added to sulfur trioxide pyridine complex (8.78 g, 55.2 mmol, 3.0 eq.) followed by the addition of *N,N*-diisopropylethylamine (12.5 mL, 73.6 mmol, 4.0 eq.) and DMSO (13.1 mL, 164 mmol, 10.0 eq.). The reaction mixture was cooled to 0 °C and alcohol **135** (3.20 g, 18.4 mmol, 1.0 eq.) was added. After stirring at rt for 1.5 h, sat. aq. $NaHCO_3$ solution (150 mL) was added and the aqueous phase was extracted with DCM (3x150 mL). The combined organic layers were washed with $CuSO_4$, NH_4Cl and brine solution (each aq. sat. 2x150 mL). The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/CyH = 1:1) to yield the title compound **136** as a colorless oil (2.21 g, 12.8 mmol, 70%).

$R_f = 0.40$ (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) ; $^1H \text{ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.66$ (dq, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H), 4.18 (qd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 15.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 18.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.31 (ddd, $J = 18.0, 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}C \text{ NMR}$ (126 MHz, $CDCl_3$) δ

214.04, 170.30, 74.40, 71.45, 61.06, 42.47, 40.31, 14.31 ppm. **HRMS** (APCI) m/z : $[M + H]^+$
 Calcd. for $C_8H_{13}O_4^+$ 173.077, found 173.081.

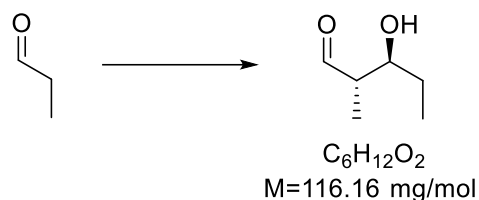
ethyl 2-((Z)-5-((S)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhept-5-yn-1-ylidene)-4-oxotetrahydrofuran-2-yl)acetate (138)



To a mixture of anhydrous DMF (10 mL) and ketone **136** (200 mg, 1.16 mmol) was added the corresponding aldehyde **36** (330 mg, 1.3 mmol) followed by L-proline (20 mol %) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 36 h. The reaction mixture was quenched with pH 7.0 phosphate buffer solution and extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 2:1) yielded the product **138** (330 mg, 0.81 mmol, 70%) as a colorless oil.

R_f = 0.40 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1); **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.52 (td, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.91 (dtdd, J = 7.8, 7.0, 6.1, 1.0 Hz, 1H), 4.17 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 15.8, 6.9 Hz, 1H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H). **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ = 197.84, 169.73, 147.69, 108.44, 83.24, 80.03, 73.02, 68.83, 60.86, 43.97, 40.98, 31.09, 25.75, 20.87, 18.01, 14.15, 3.39, -3.04. **HRMS** (APCI) m/z : $[M + H]^+$ Calcd. for $C_{22}H_{37}O_5Si^+$ 409.2366, found 409.2388.

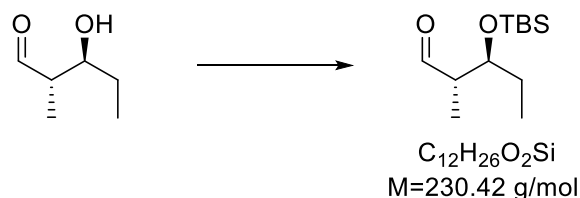
(2S,3S)-3-hydroxy-2-methylpentanal (150a)



To a stirred solution of propanal **149** (1.86 mL, 25.8 mmol) in DMF (12 mL) at 0 °C under Ar atmosphere was added L-proline(20 mol %). After stirring at room temperature for 10 h, the reaction mixture was quenched with pH 7.0 phosphate buffer solution and extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The product **150a** can be used in subsequent reactions without further purification. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.

R_f = 0.39 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.39 (s, 1H), 6.48 (tq, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 2.37 (qdd, J = 8.7, 7.7, 1.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

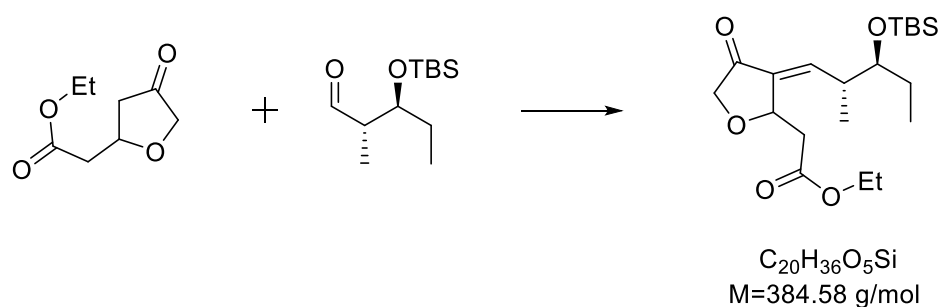
(2S,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanal (150)



To a solution of ester **150a** (479 mg, 660 μmol , 1.0 eq.) in DCM (2.22 ml) at 0 °C was added 2,6-lutidine (154 μl , 1.32 mmol, 2.0 eq.) and TBSOTf (227 μl , 988 mmol, 1.5 eq.) dropwise over 30 min. The reaction mixture was stirred for 40 min at r.t. quenched by addition of aqueous sat. NH_4Cl (1.5 ml) and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (5 1.5 ml), the combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 9:1) yielded the product **150** (506 mg, 603 μmol , 91%) as a colorless oil.

R_f = 0.55 (cyclohexane/ ethyl acetate, 30:1) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.80-9.70 (m, 1H), 3.86 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.51 (qdd, J = 6.9, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm.

ethyl 2-((E)-3-((2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentylidene)-4-oxotetrahydrofuran-2-yl)acetate (176)

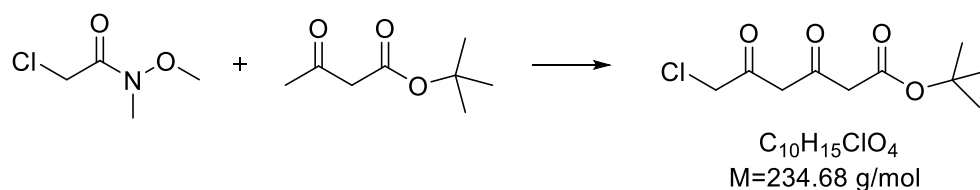


To a solution of the ketone **136** (40.0 mg, 230.0 μmol in THF (300 μL) at -78 °C was added LiHMDS (276 μL of a 1.0 M solution in THF, 276 μmol) dropwise and the resulting yellow solution was stirred at -78 °C for 30 minutes and then -50 °C for a further 30 minutes. The reaction was re-cooled to -78 °C and the aldehyde **150** (69 mg, 300 μmol) as a solution in THF (1200 μL) was added via cannula. After 2 hours the reaction was diluted with Et_2O (2 ml) and quenched with the addition of saturated aqueous NaHCO_3 (1 ml) then allowed to warm to ambient temperature. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 \times 5 ml) and the combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 5:1) yielded the product **176** (15

mg, 37 μ mol, 16%) as a colorless oil.

R_f = 0.55 (cyclohexane/ ethyl acetate, 2:1) ; $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2) δ = 6.56 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 16.8, 0.7 Hz, 1H), 3.57 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 16.0, 3.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 11.6, 6.8, 4.9 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.052 (s, 3H), 0.025 (s, 3H) ppm. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}^+]$ Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}^+$ 407.222, found 407.225.

107 tert-butyl 6-chloro-3,5-dioxohexanoate (125)

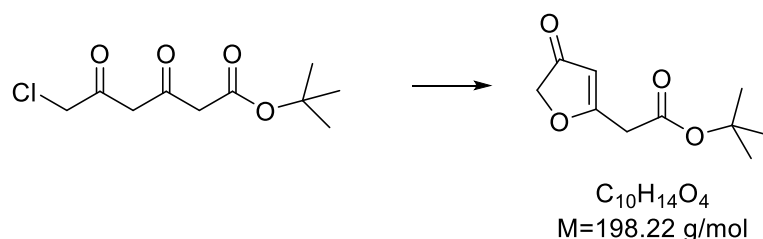


To an ice-cooled suspension of sodium hydride (60 % suspension in oil, 160 mg, 4.00 mmol, 1.10 eq.) in anhydrous THF (12 ml) was added *t*-Butyl-acetoacetate **121** (575 mg, 3.64 mmol, 1.0 eq.) dropwise, while the temperature was kept below 10 °C. The mixture stirred for additional ten minutes, before it was cooled to -10 °C. *n*-Butyl lithium (1.6 M in hexane, 2.5 ml, 4.00 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise while the temperature was kept below 0 °C and stirred for ten minutes. The solution was cooled to -78 °C and a solution of 2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide **123** (504 mg, 3.64 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous THF (3 ml) was added dropwise and was stirred for 45 minutes at -78 °C, warmed to -30 °C over a period of one hour and stirred for 30 minutes at this temperature. The mixture was recooled to -78 °C and quenched by pouring the solution into a vigorously stirred ice-cooled mixture of ethyl acetate and hydrochloric acid (1:1, 11ml : 11ml.). The aqueous phase was separated and extracted with ethyl acetate (3 \times 10 ml). The combined organic phases were washed with aq. NaHCO_3 , water and brine. After that the phases were dried over MgSO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure and purification of the crude product by flash chromatography with acid-washed-silica (Ethyl Acetate/Cyclohexane 1:3) yielded compound **125** (600 mg, 2.58 mmol, 70%) as a light-yellow oil.

The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[17]

R_f = 0.45 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 5.96 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm.

tert-butyl 2-(4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl)acetate (126)

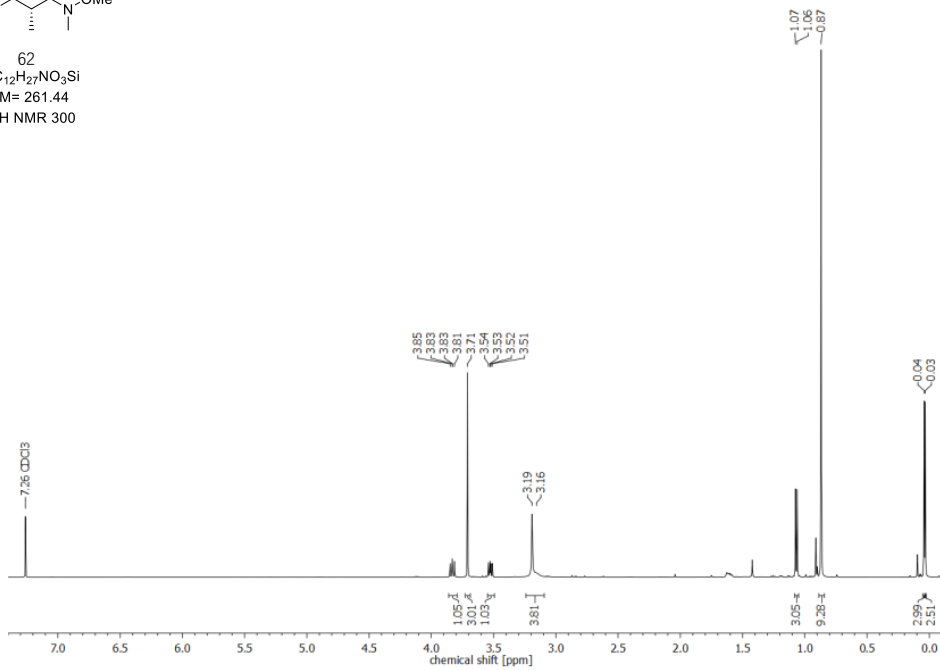
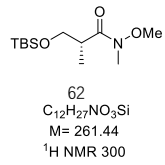
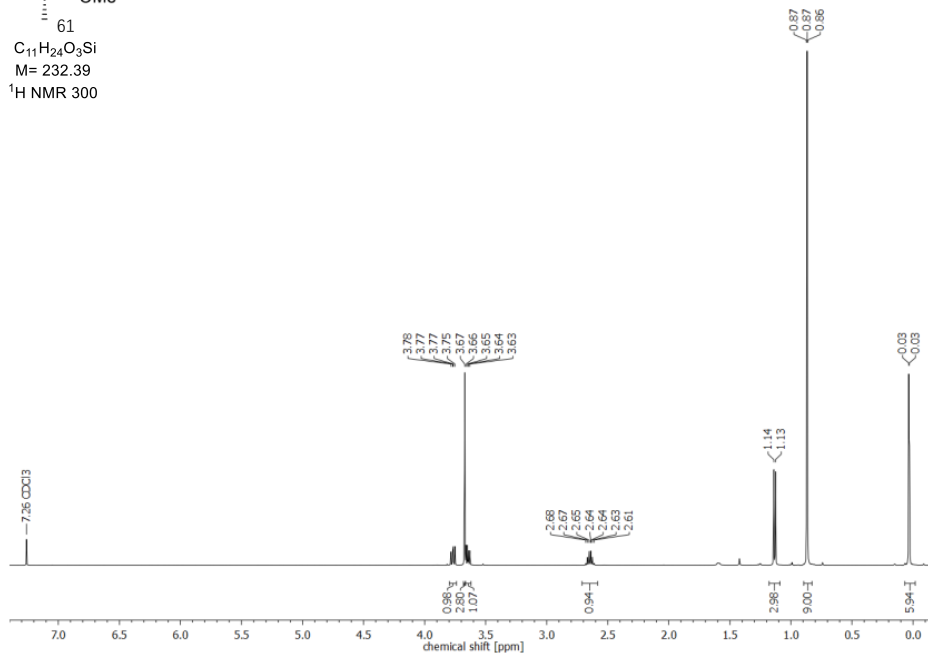
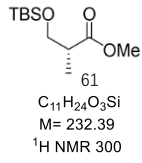


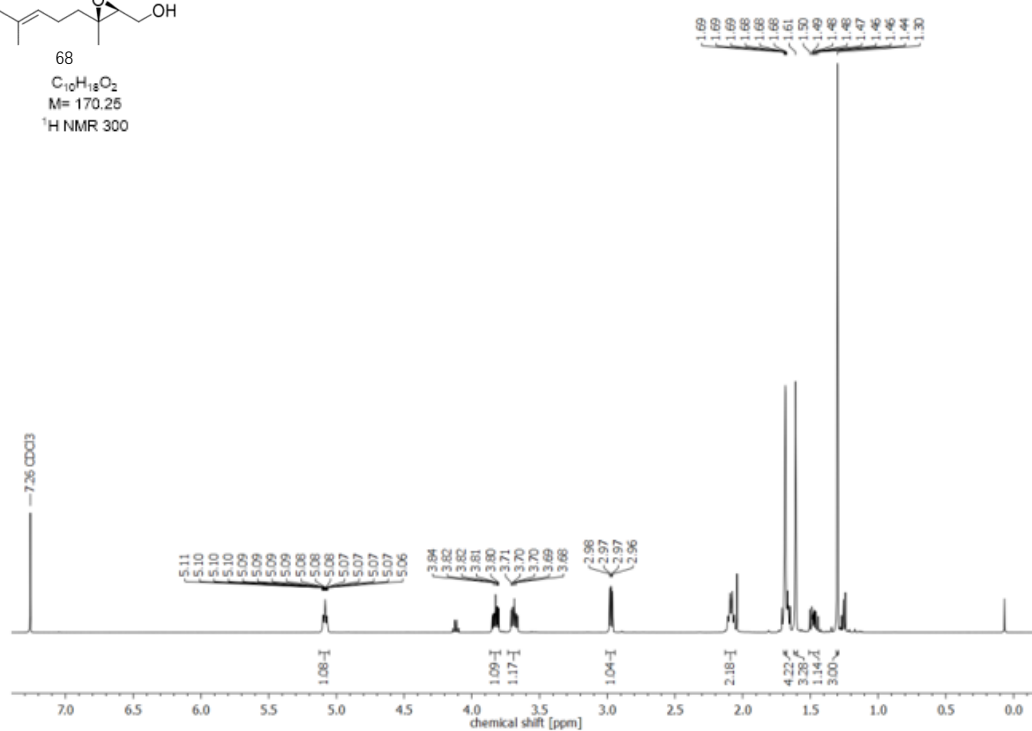
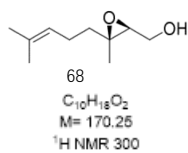
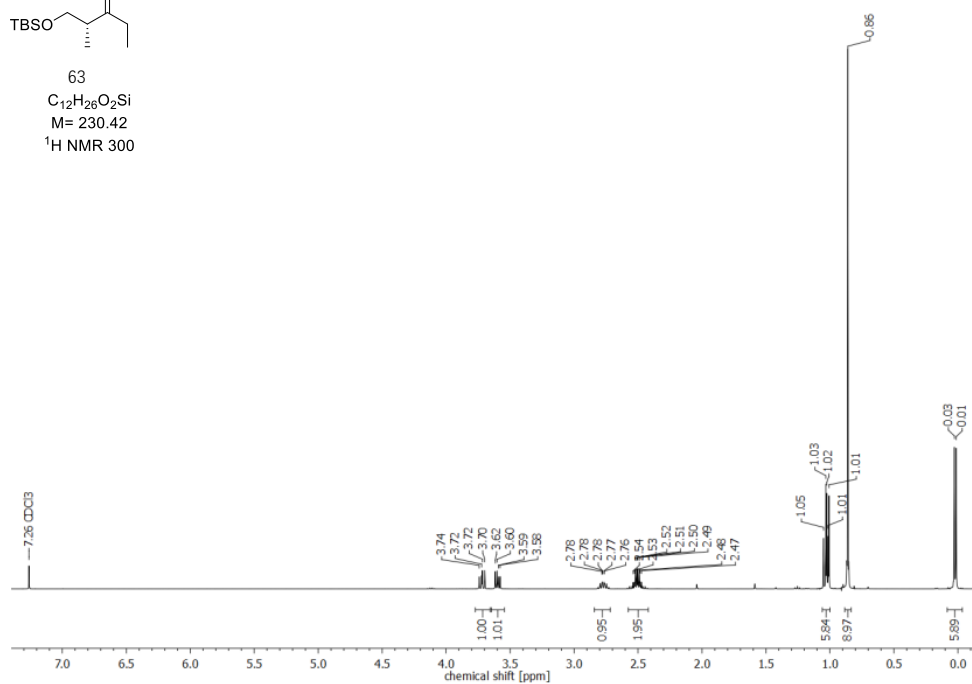
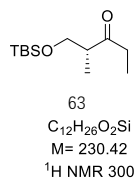
To a solution of diketoester **125** (75.3 mg, 0.32 mmol) in ethanol (4 ml) Phosphate buffer (6.00 ml, pH 7.00) was added and stirred at room temperature overnight. Ethanol was removed under reduced pressure. Then hydrochloric acid (1.5 ml, 2M) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 × 3 ml). The combined organic phases were washed with aq. NaHCO₃, H₂O and brine. The phases were dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure and purification of the crude product by flash chromatography (Ethyl Acetate/Cyclohexane 1:3) yielded to product **126** (32 mg, 0.16 mmol, 50%) as a dark yellow oil.

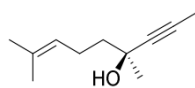
The spectroscopic data were consistent with those previously reported.^[17]

R_f = 0.28 (cyclohexane/ ethyl acetate, 1:1) ; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

Spektrenanhang

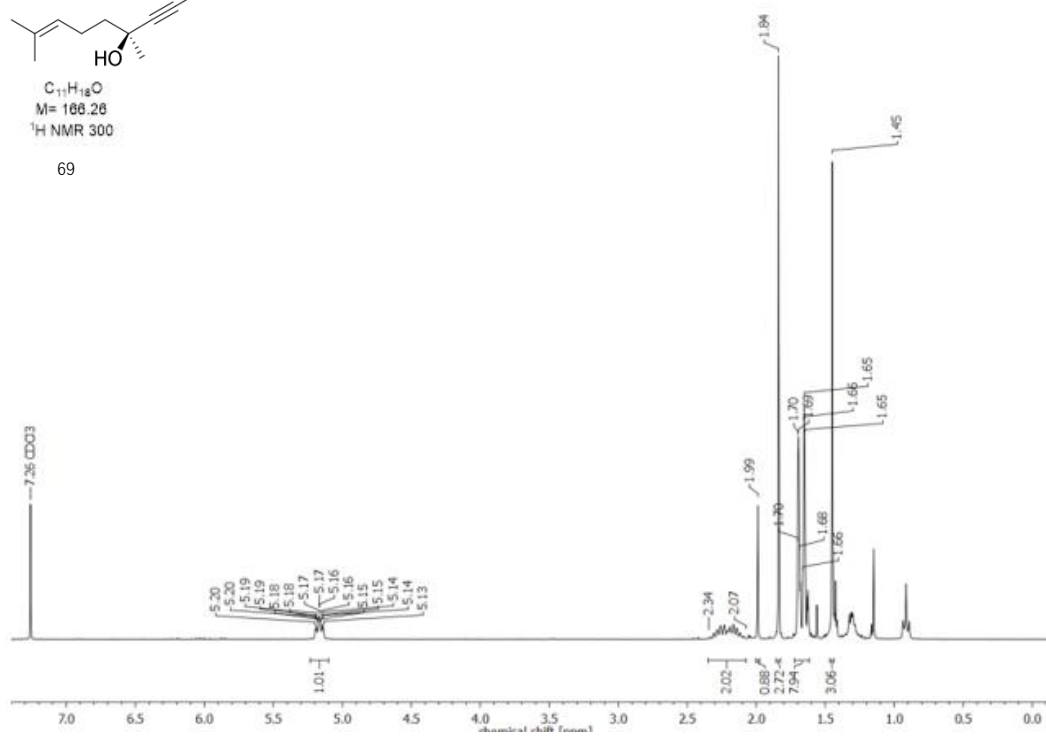


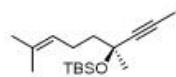




C₁₁H₁₈O
M= 166.26
¹H NMR 300

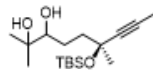
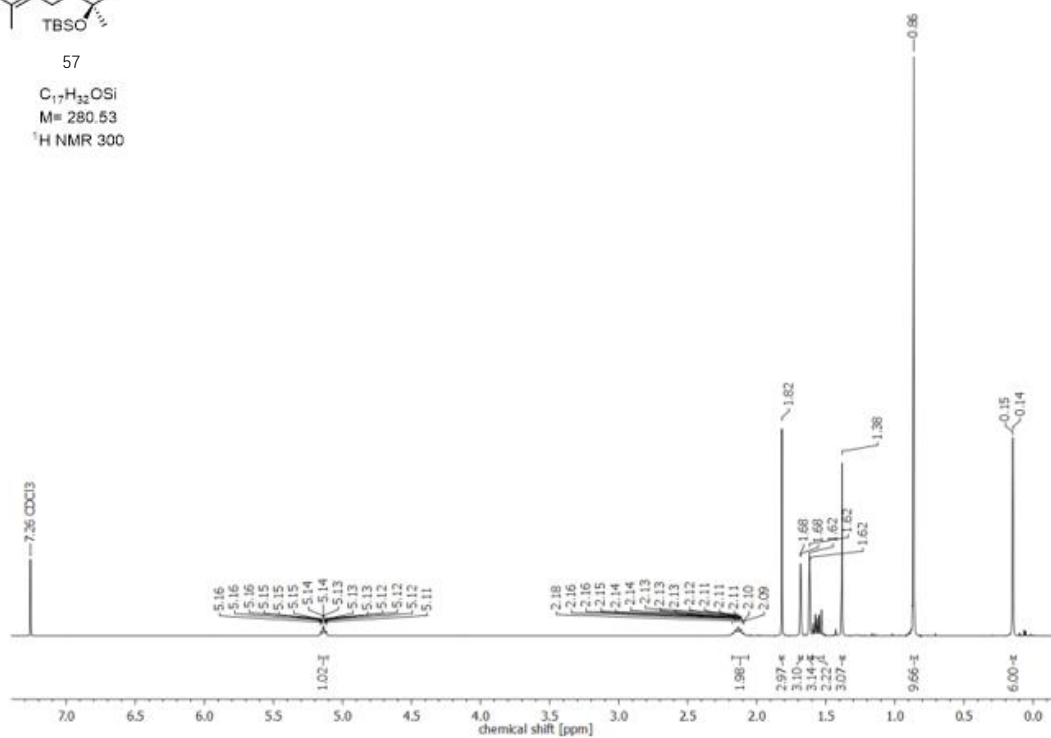
69





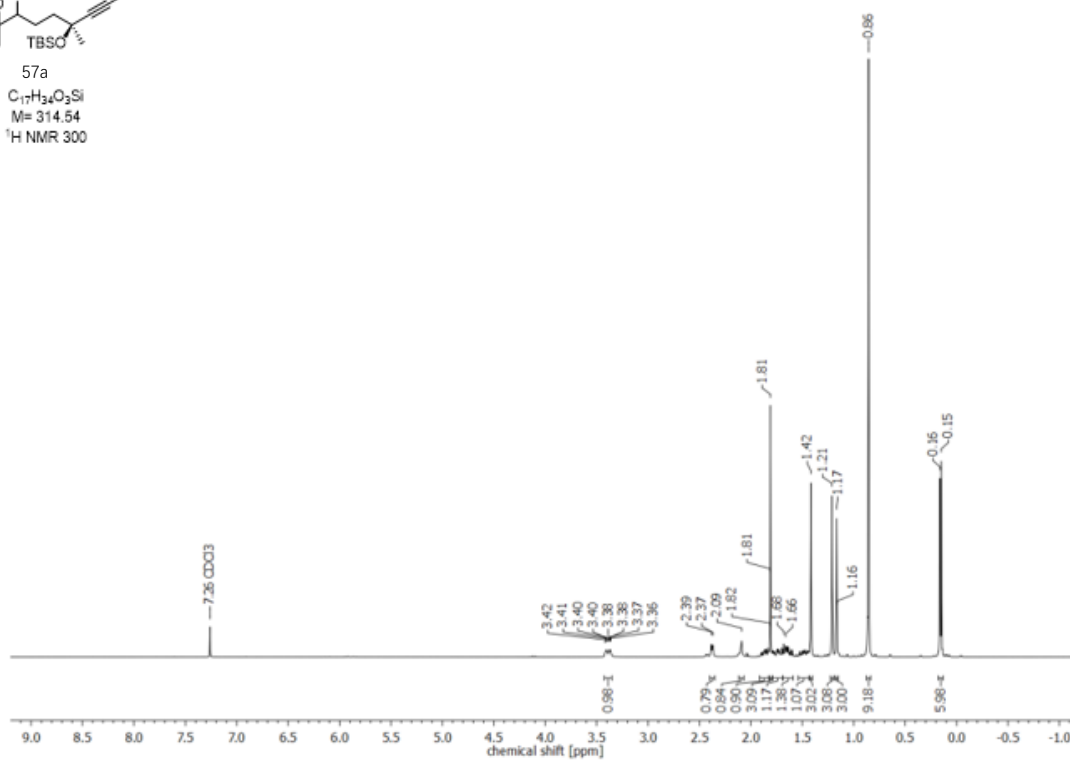
57

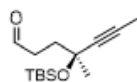
$C_{17}H_{32}OSi$
 $M = 280.53$
 1H NMR 300



57a

$C_{17}H_{34}O_3Si$
 $M = 314.54$
 1H NMR 300

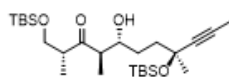
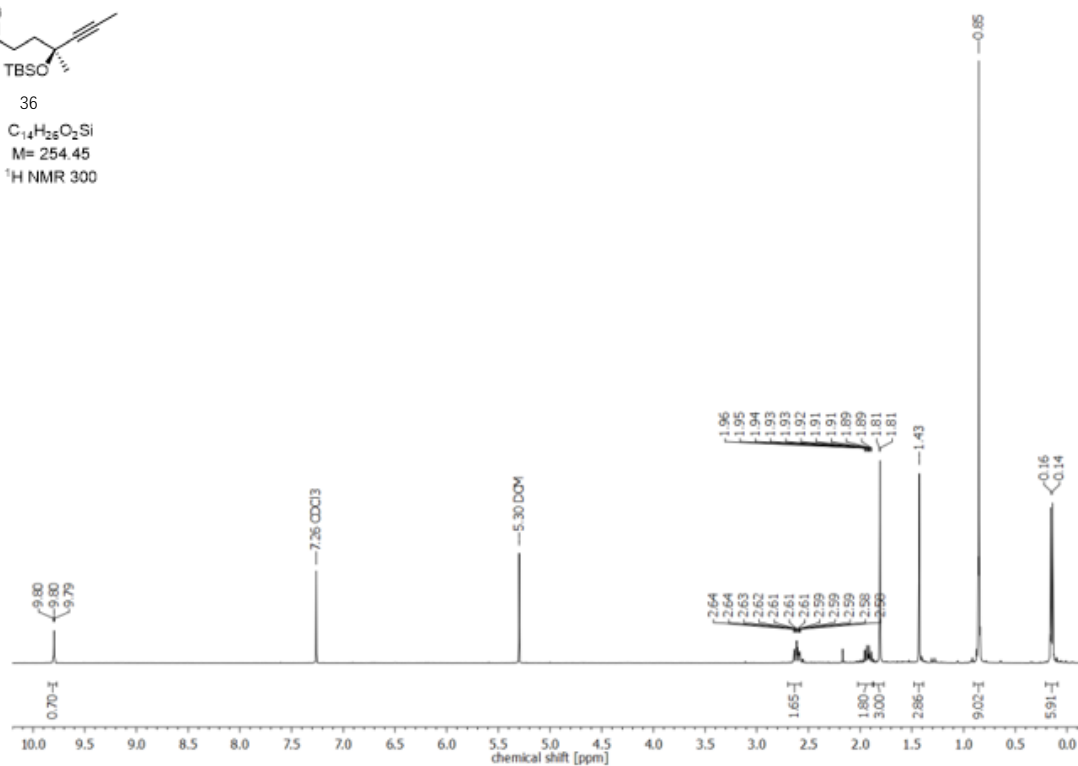




36

C₁₄H₂₆O₂Si

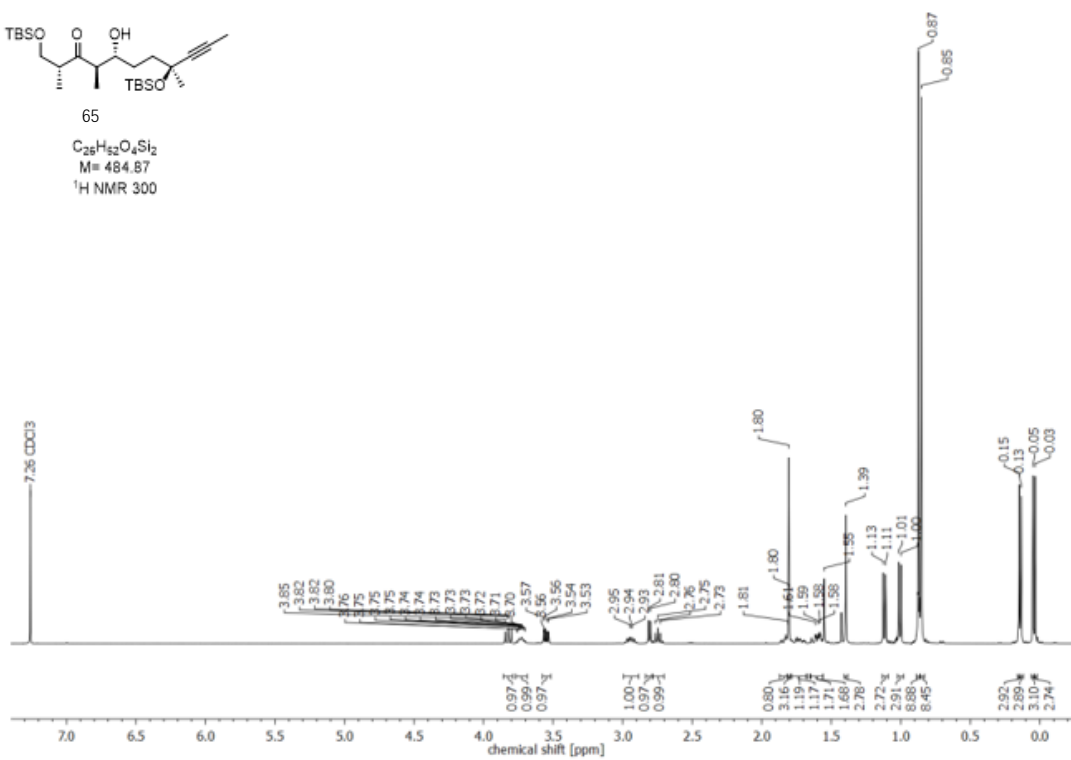
M= 254.45

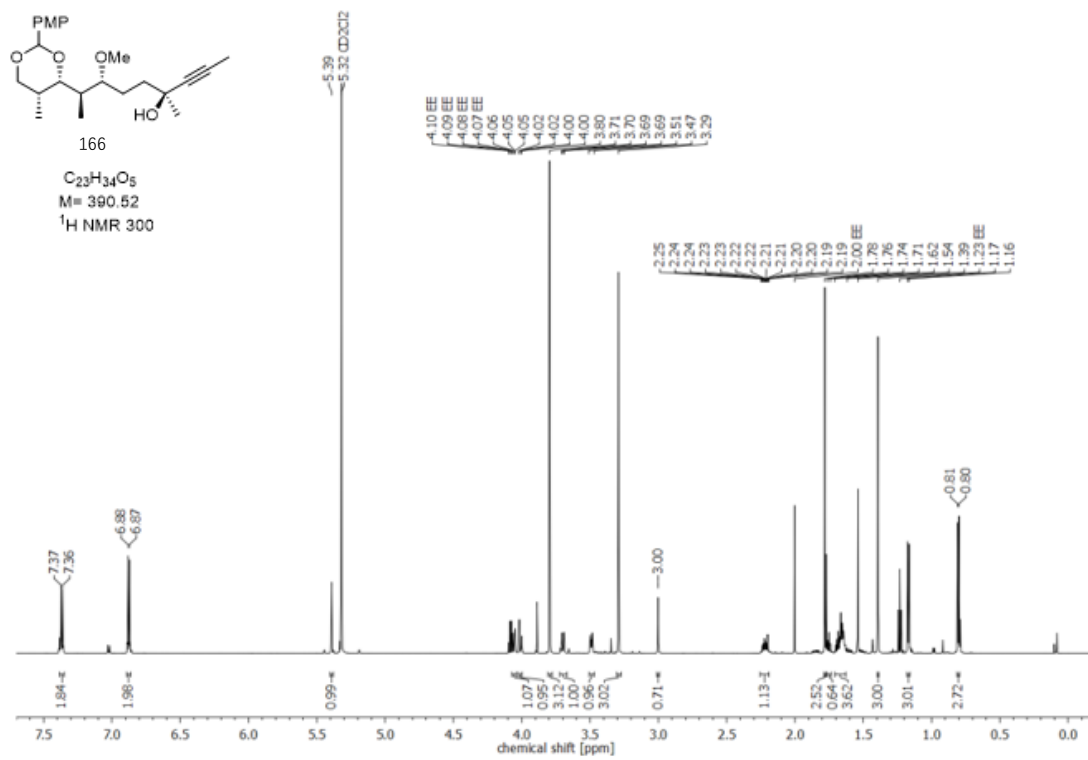
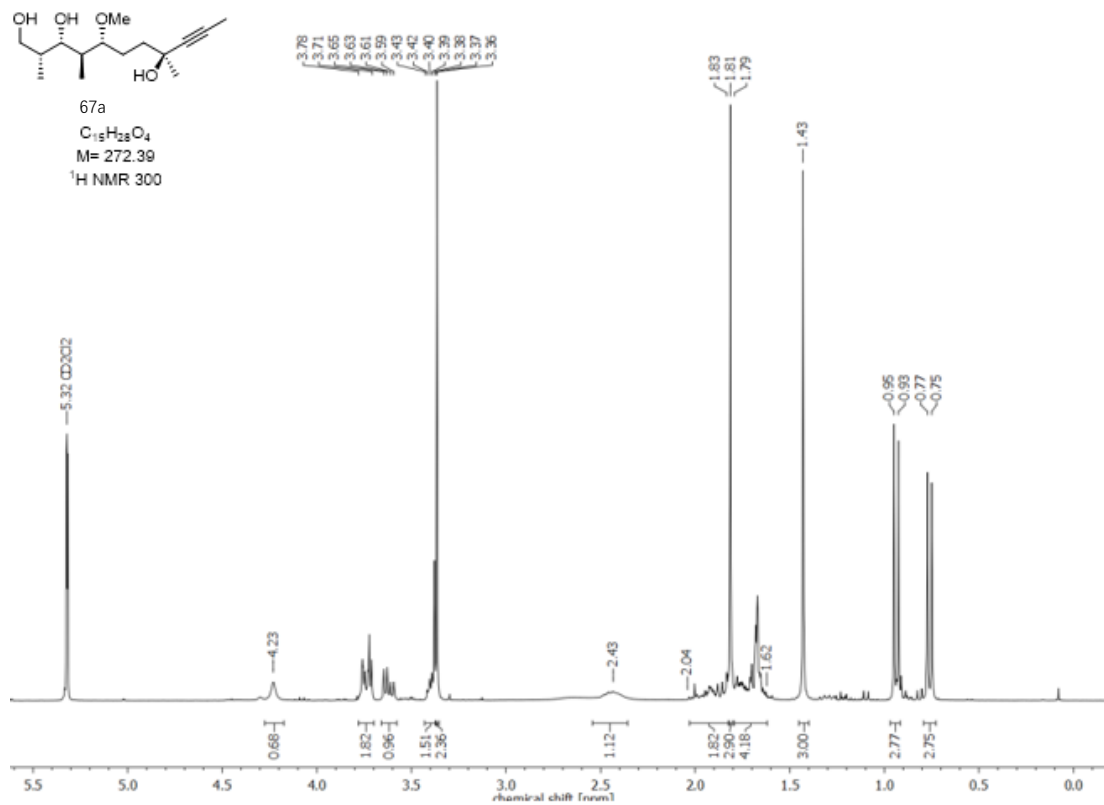
¹H NMR 300

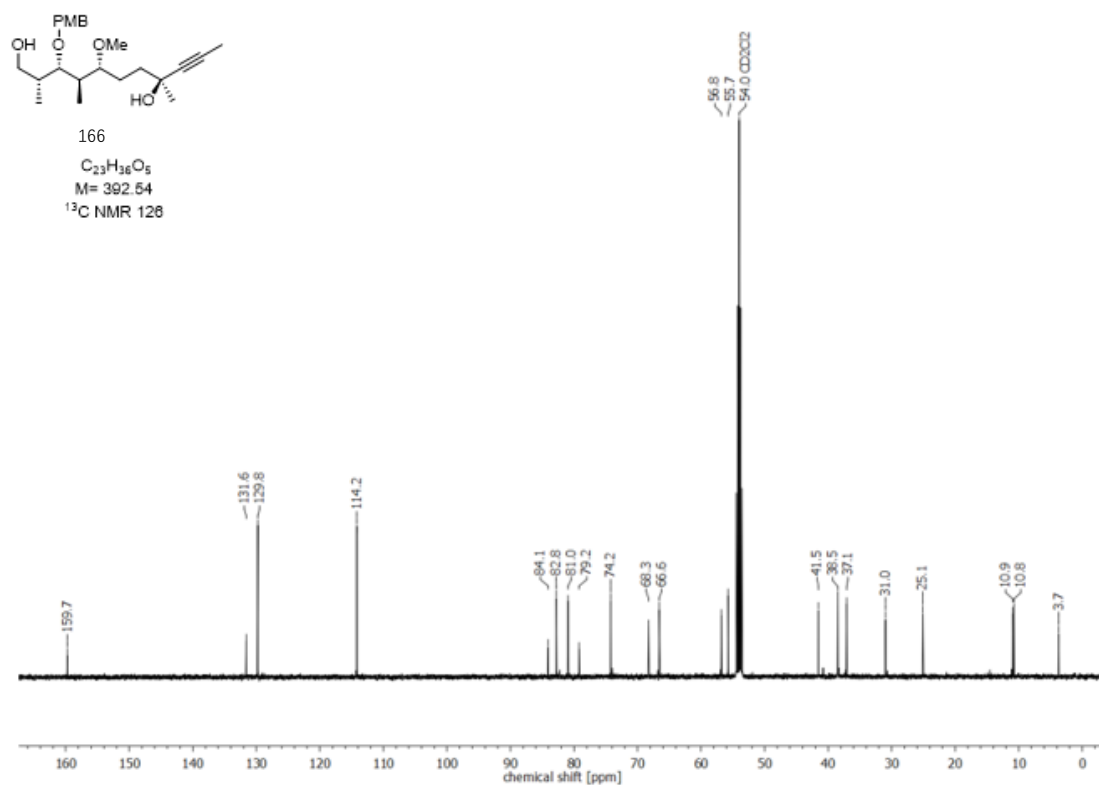
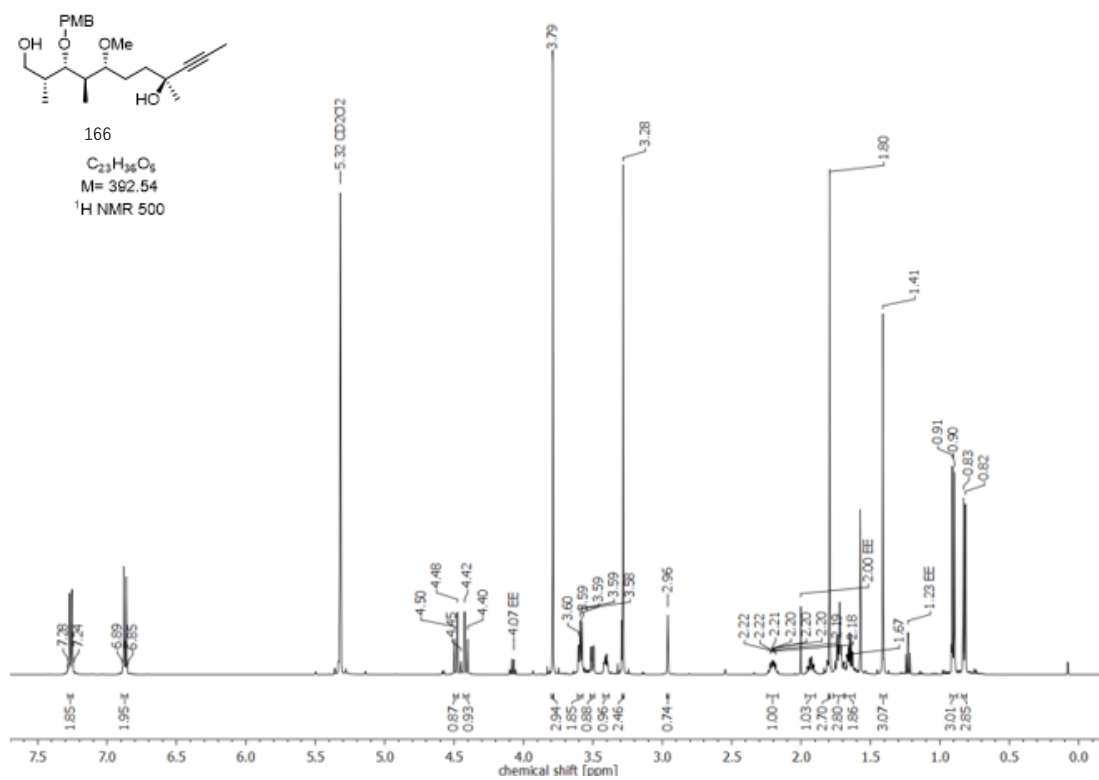
65

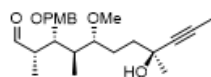
C₂₅H₅₂O₄Si₂

M= 484.87

¹H NMR 300



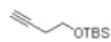
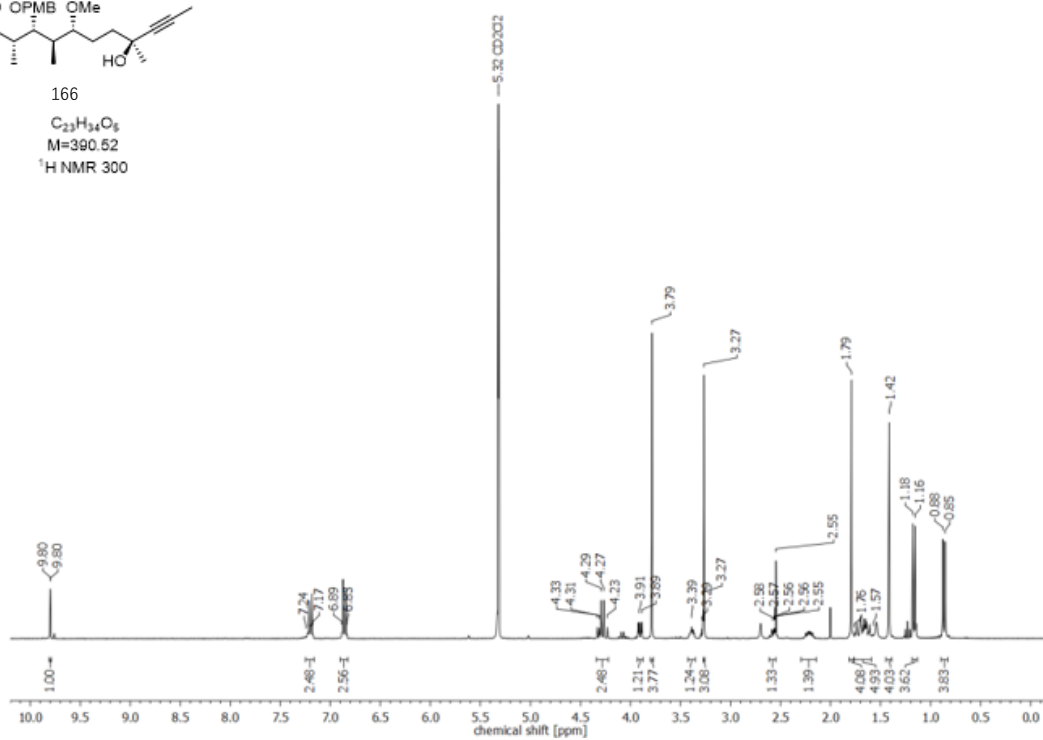




166

 $C_{23}H_{34}O_5$

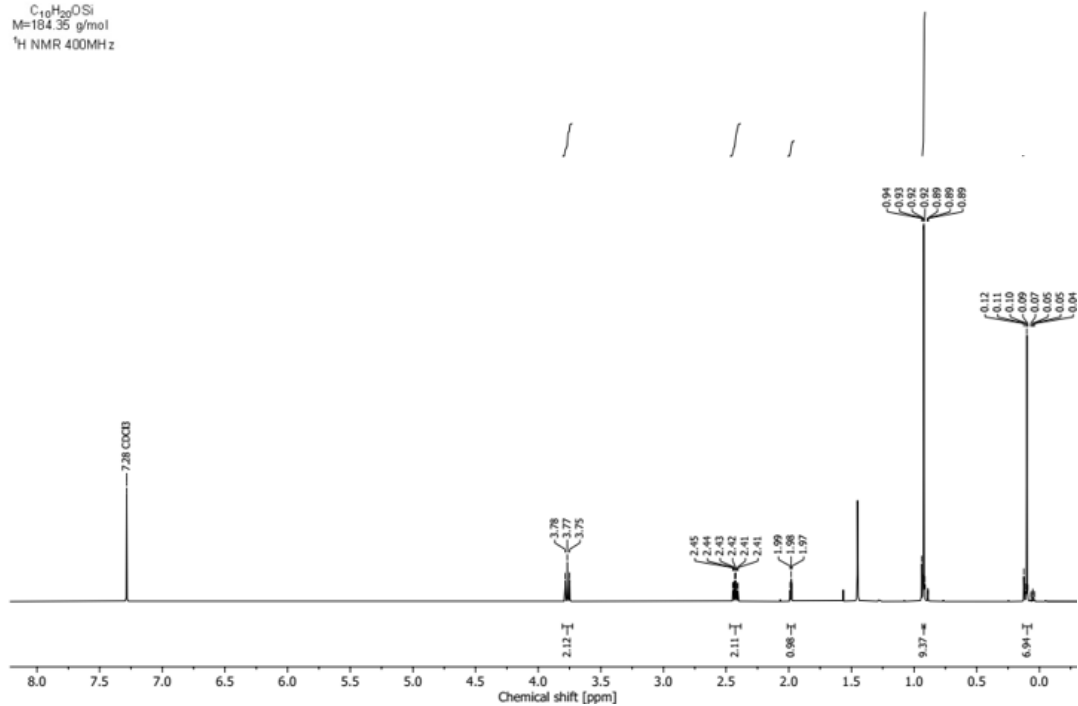
M=390.52

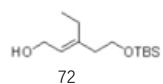
 1H NMR 300

71

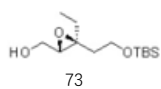
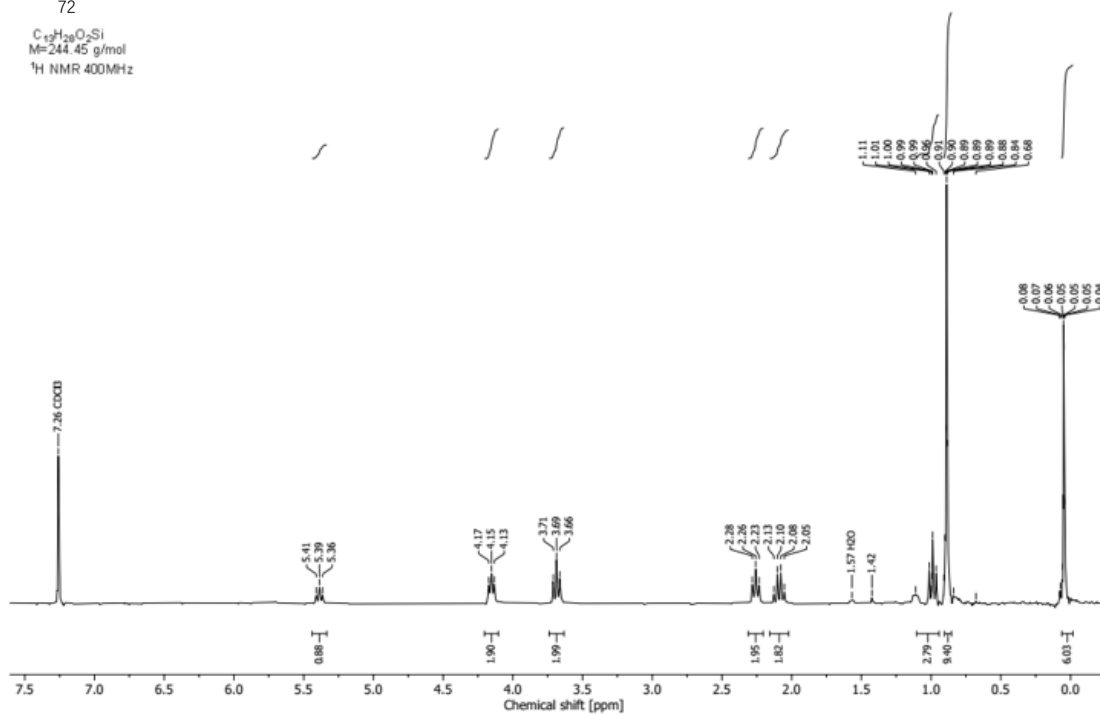
 $C_{10}H_{20}OSi$

M=184.35 g/mol

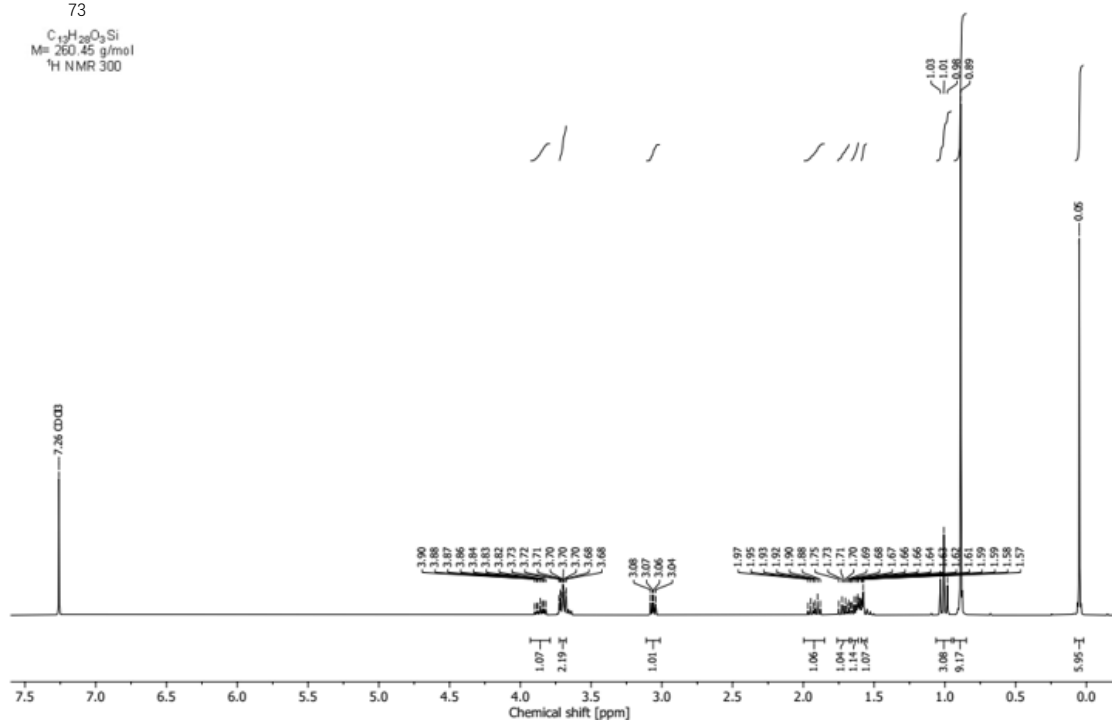
 1H NMR 400MHz

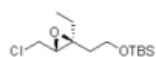


$C_{13}H_{23}O_2Si$
 $M=244.45 \text{ g/mol}$
 $^1H \text{ NMR } 400MHz$



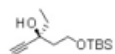
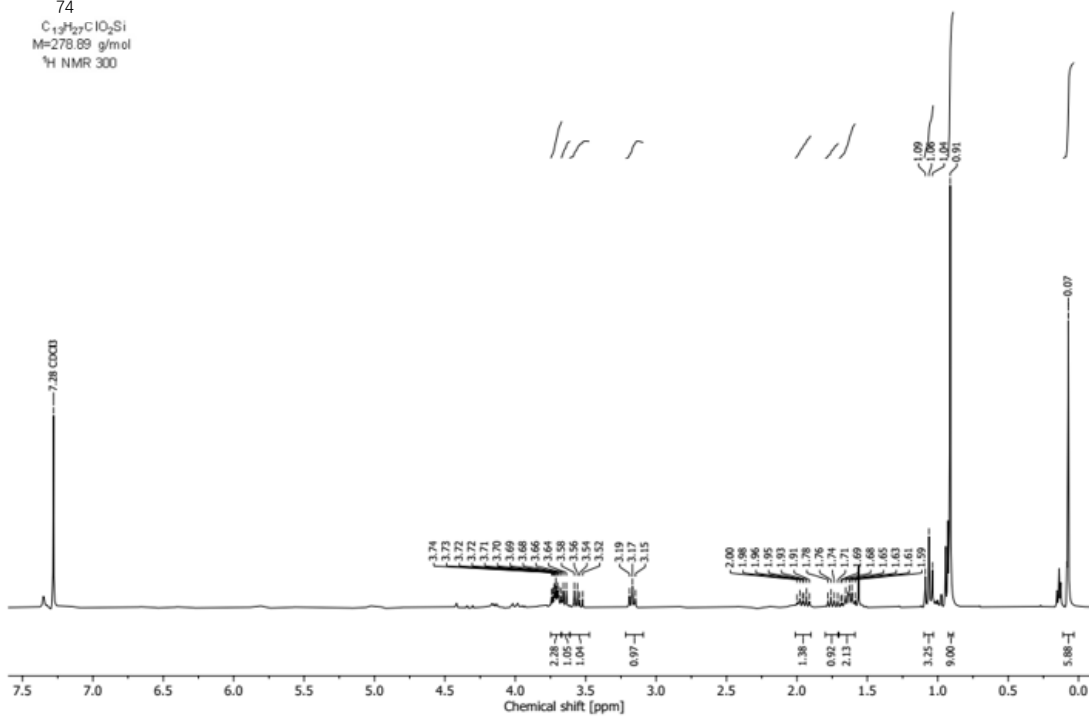
$C_{13}H_{26}O_3Si$
 $M=260.45 \text{ g/mol}$
 $^1H \text{ NMR } 300$





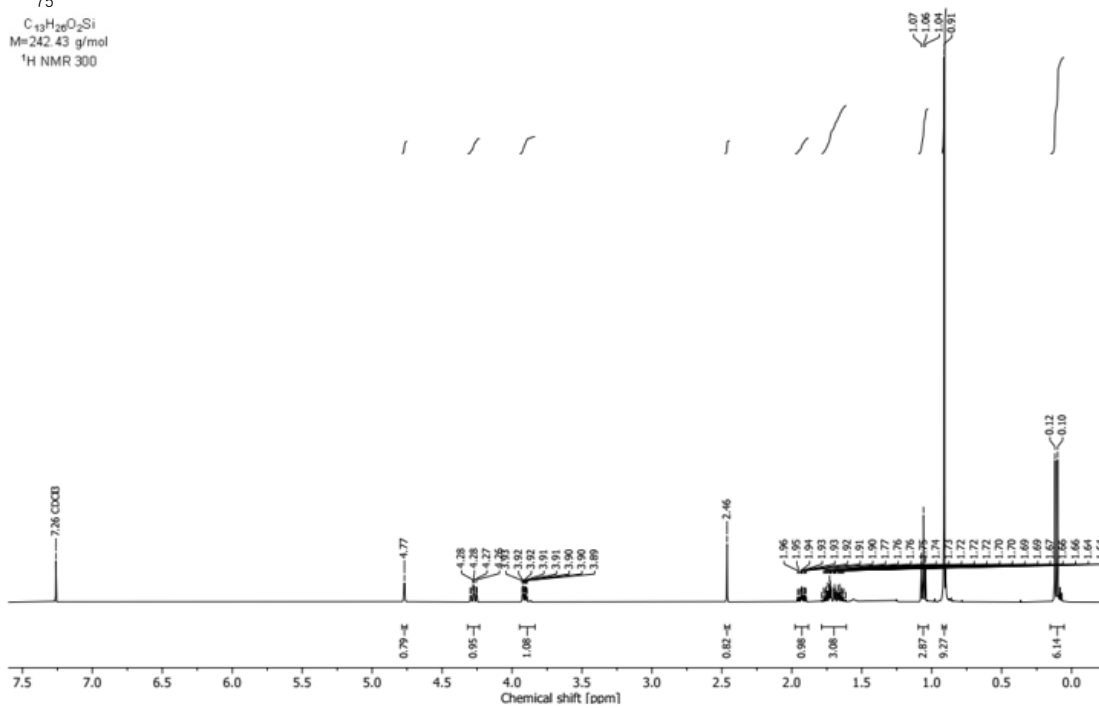
74

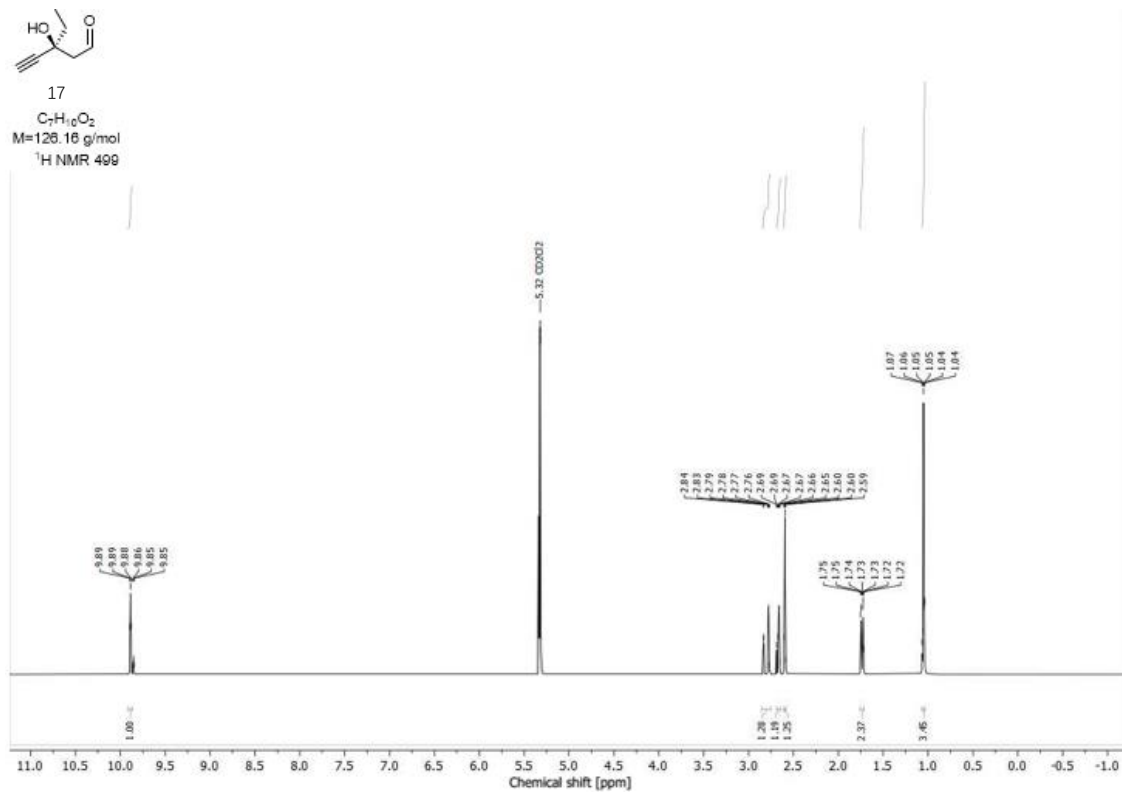
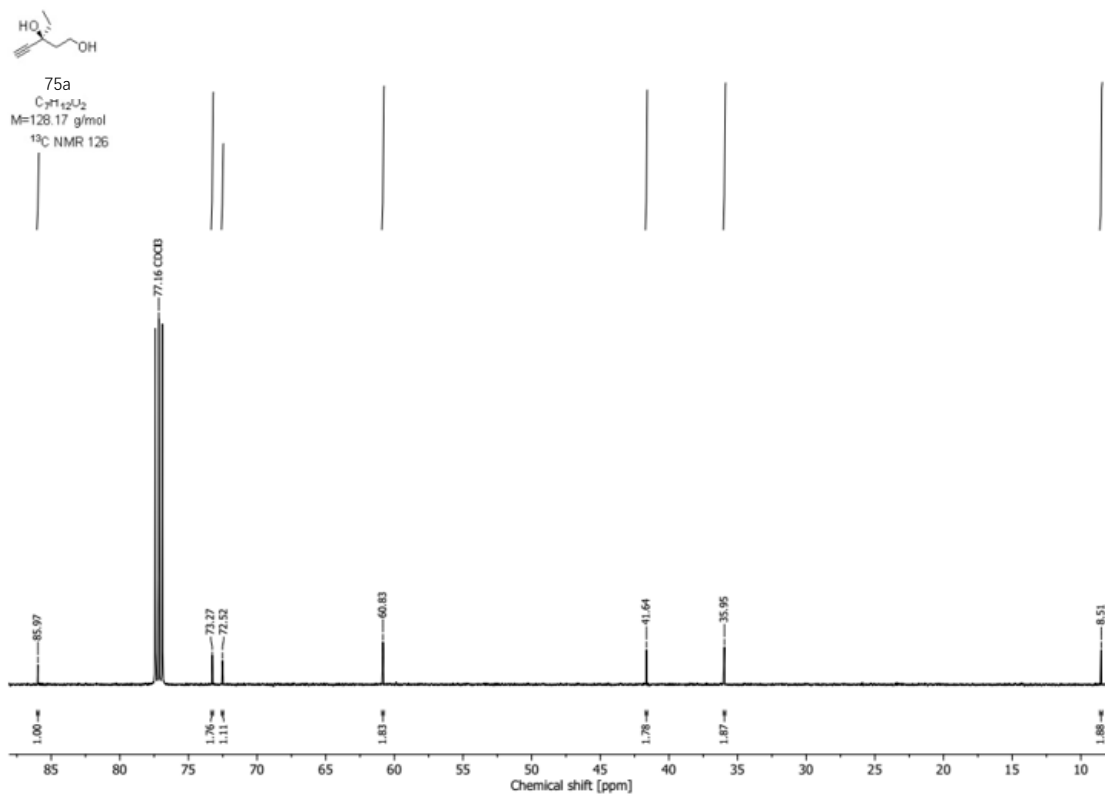
$C_{13}H_{27}ClO_2Si$
 $M=278.89$ g/mol
 1H NMR 300

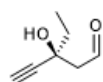


75

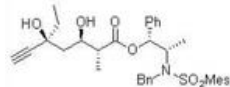
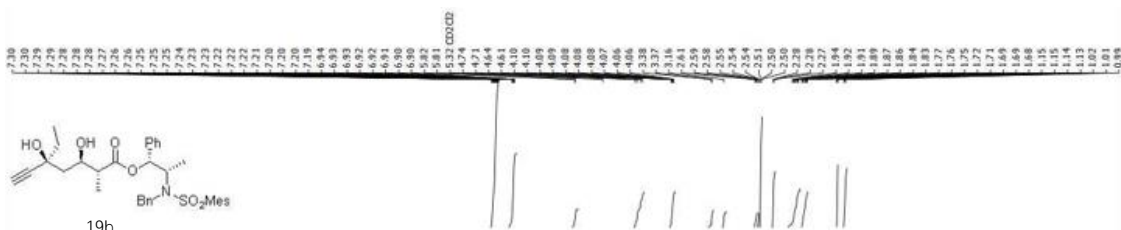
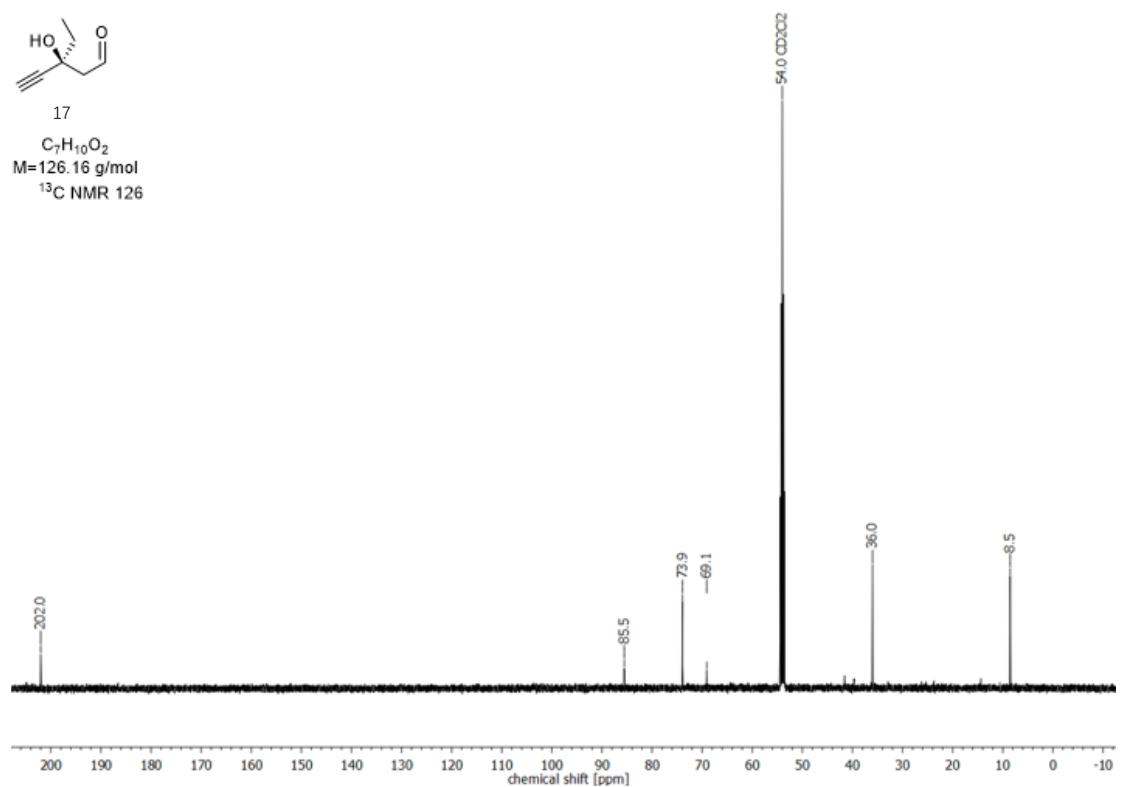
$C_{13}H_{26}O_2Si$
 $M=242.43$ g/mol
 1H NMR 300



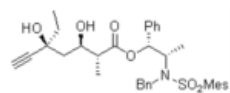




17
 $C_7H_{10}O_2$
 $M=126.16$ g/mol
 ^{13}C NMR 126

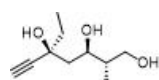
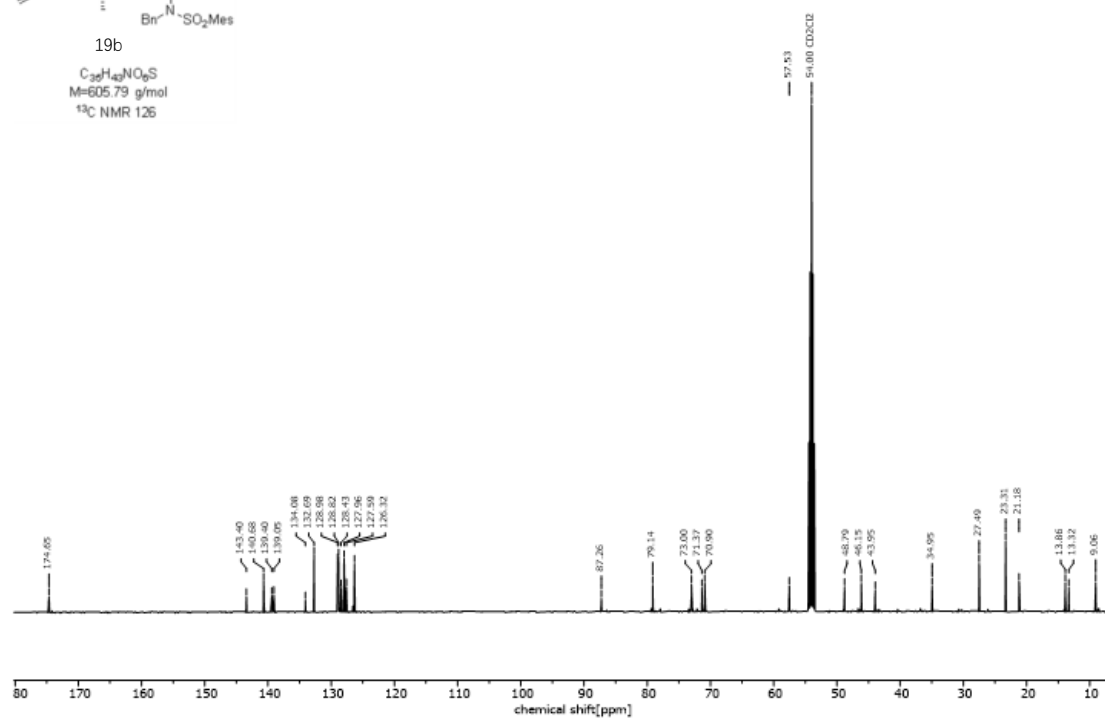


19b
 $C_{22}H_{34}N_2O_2S$
 $M=365.79$ g/mol
 1H NMR 499



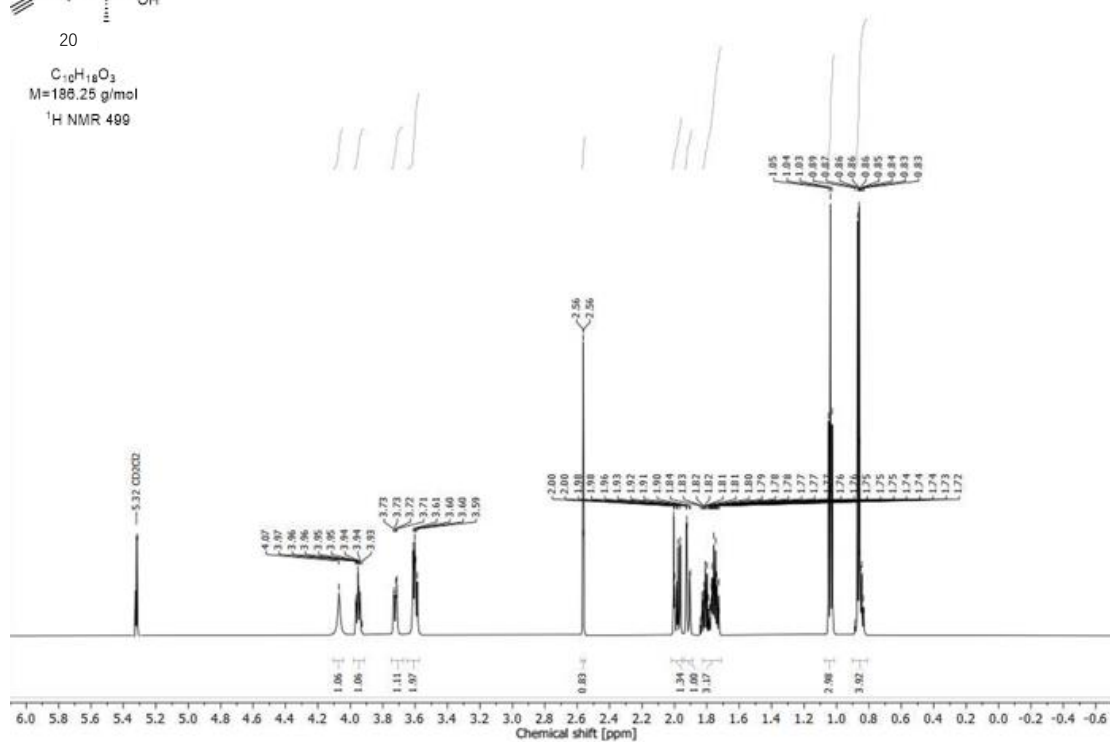
19b

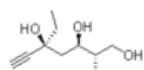
$C_{29}H_{43}NO_3S$
 $M=605.79$ g/mol
 ^{13}C NMR 126



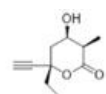
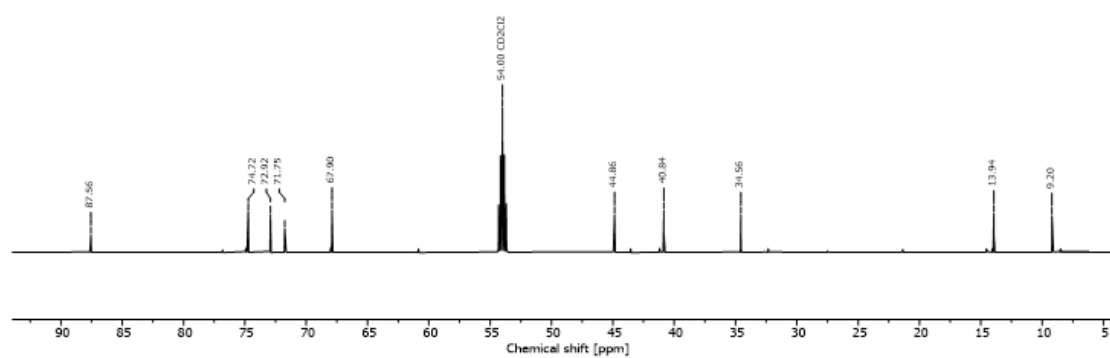
20

$C_{10}H_{18}O_3$
 $M=186.25$ g/mol
 1H NMR 499

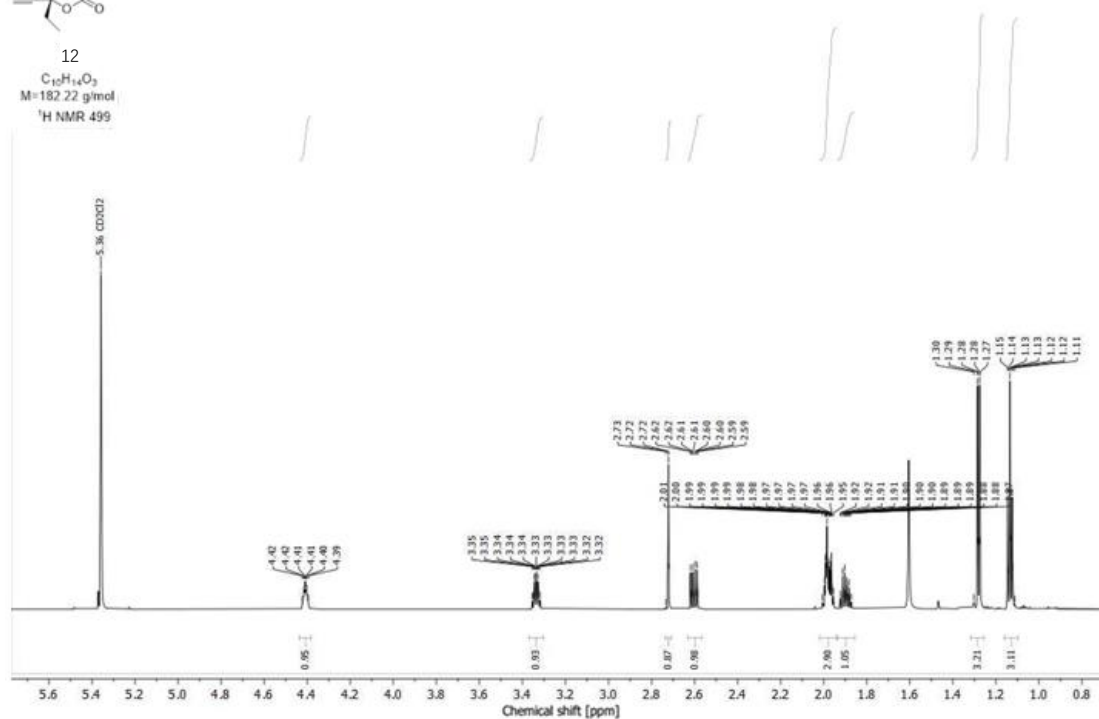


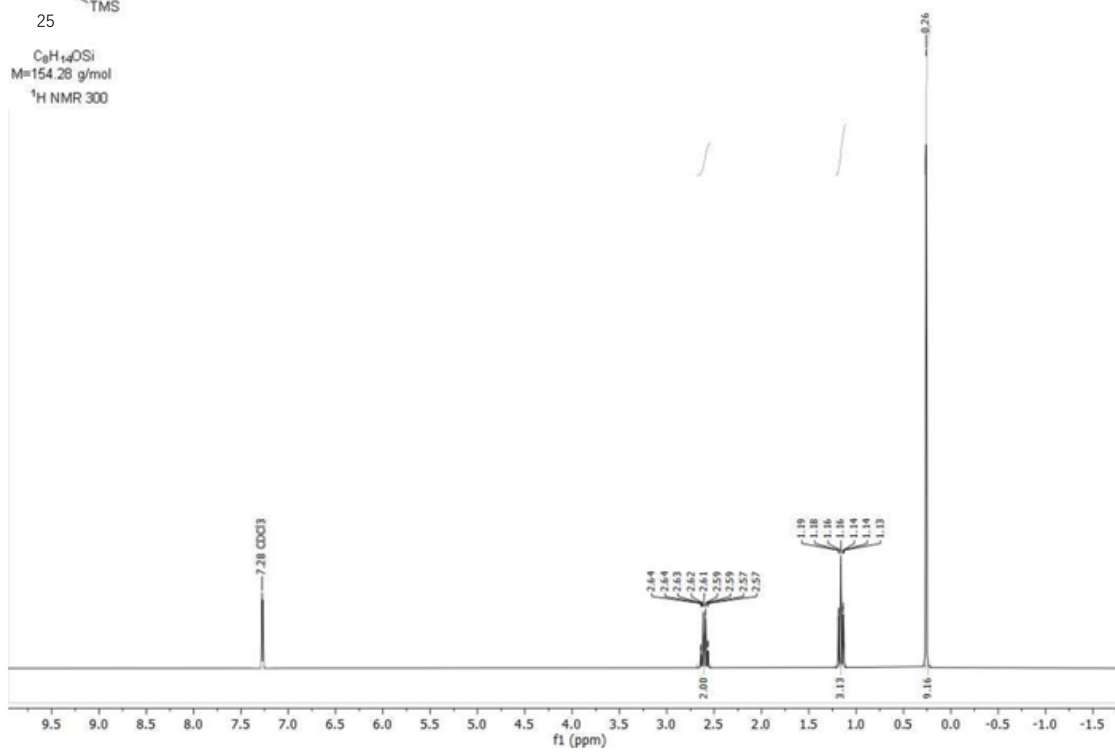
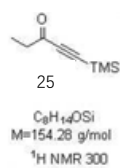
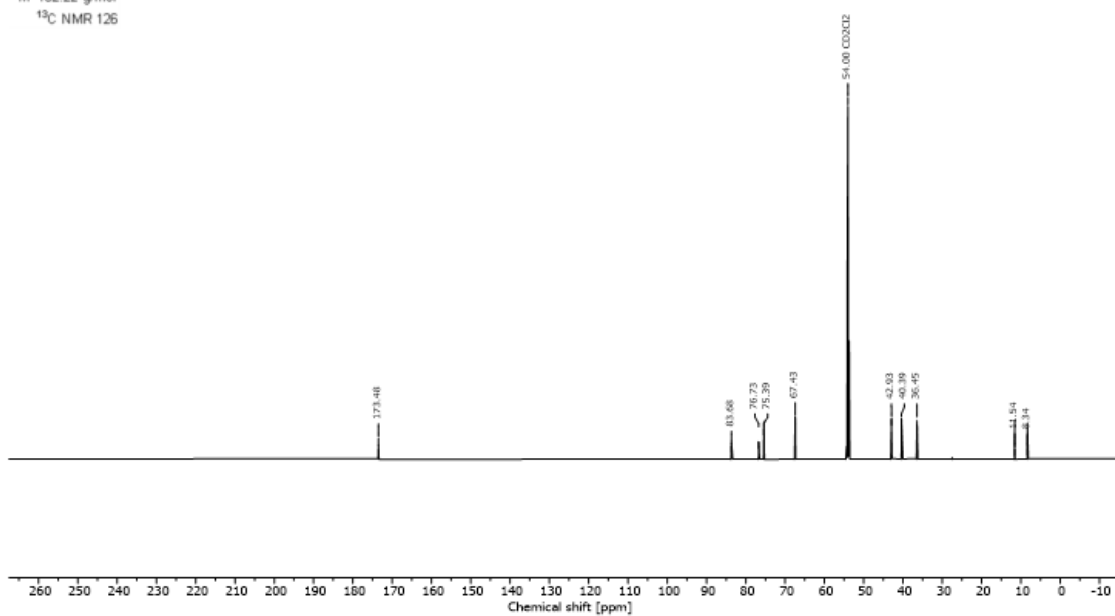
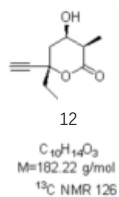


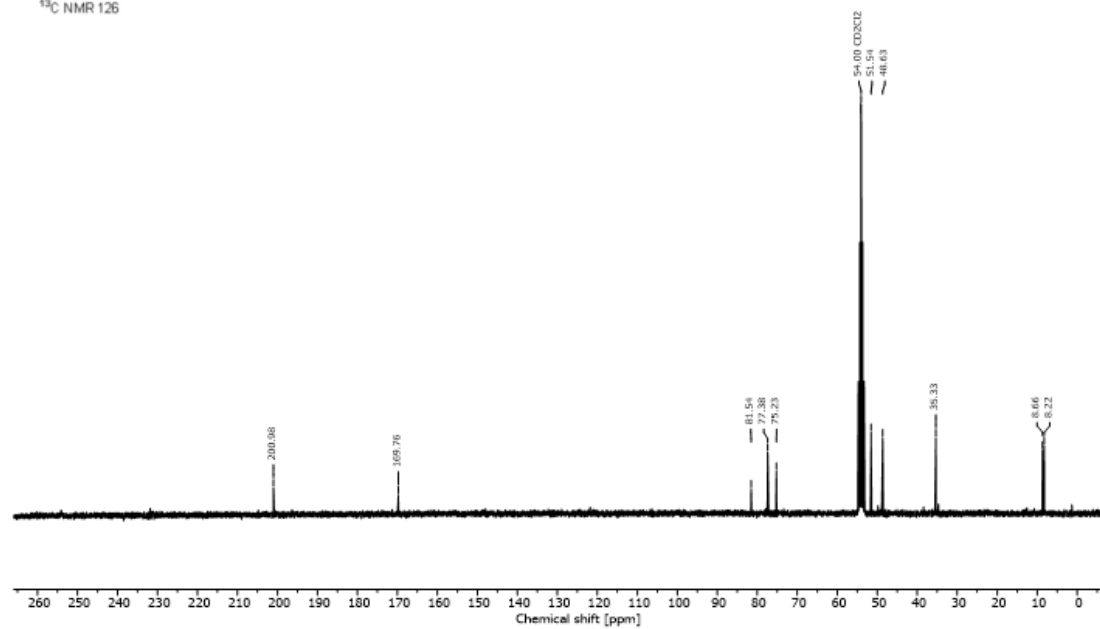
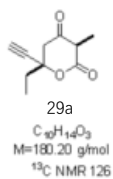
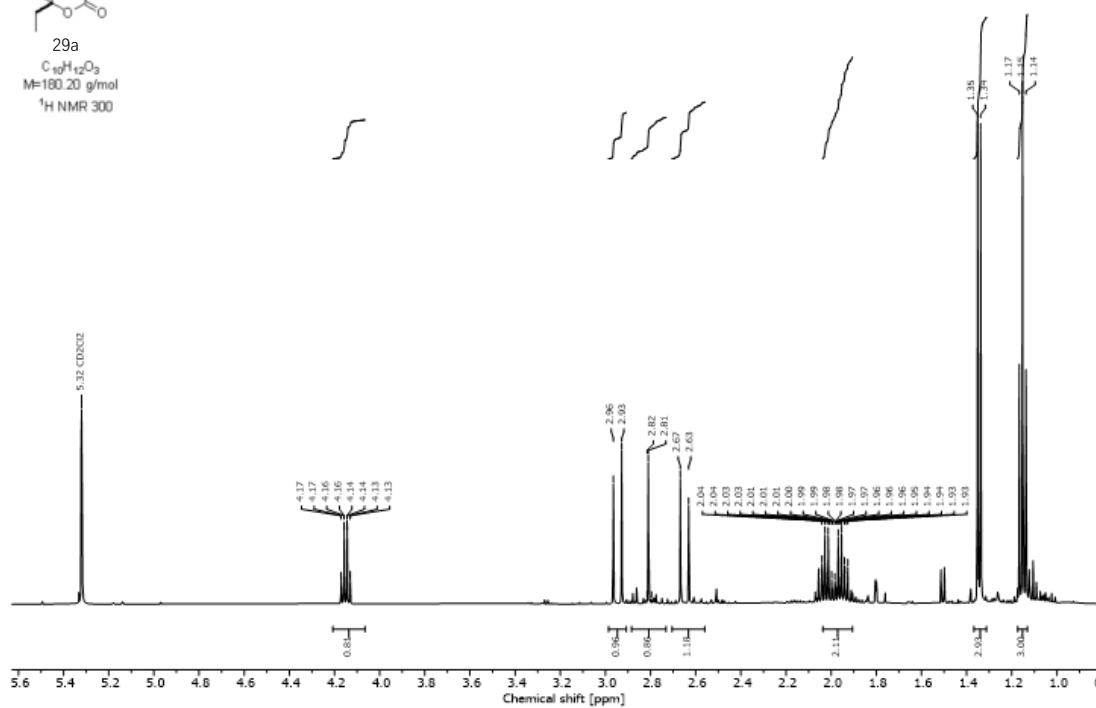
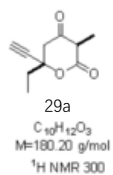
20
 $C_{10}H_{18}O_5$
 $M=186.25 \text{ g/mol}$
 $^{13}C \text{ NMR } 126$

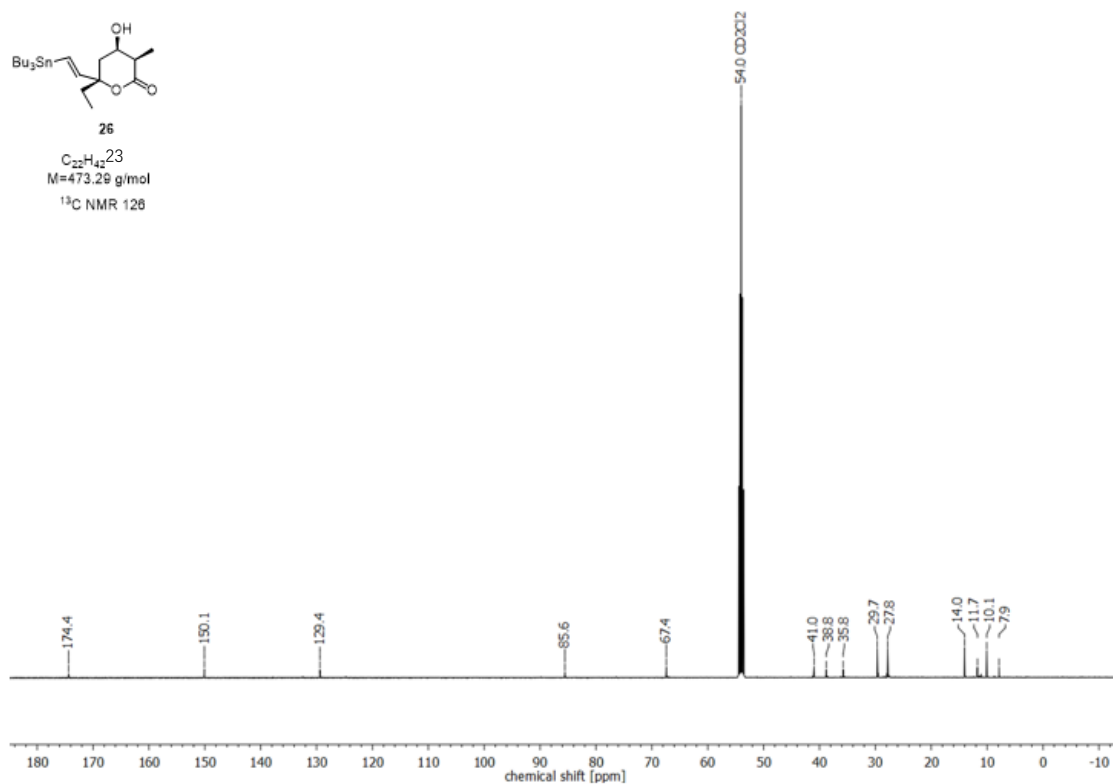
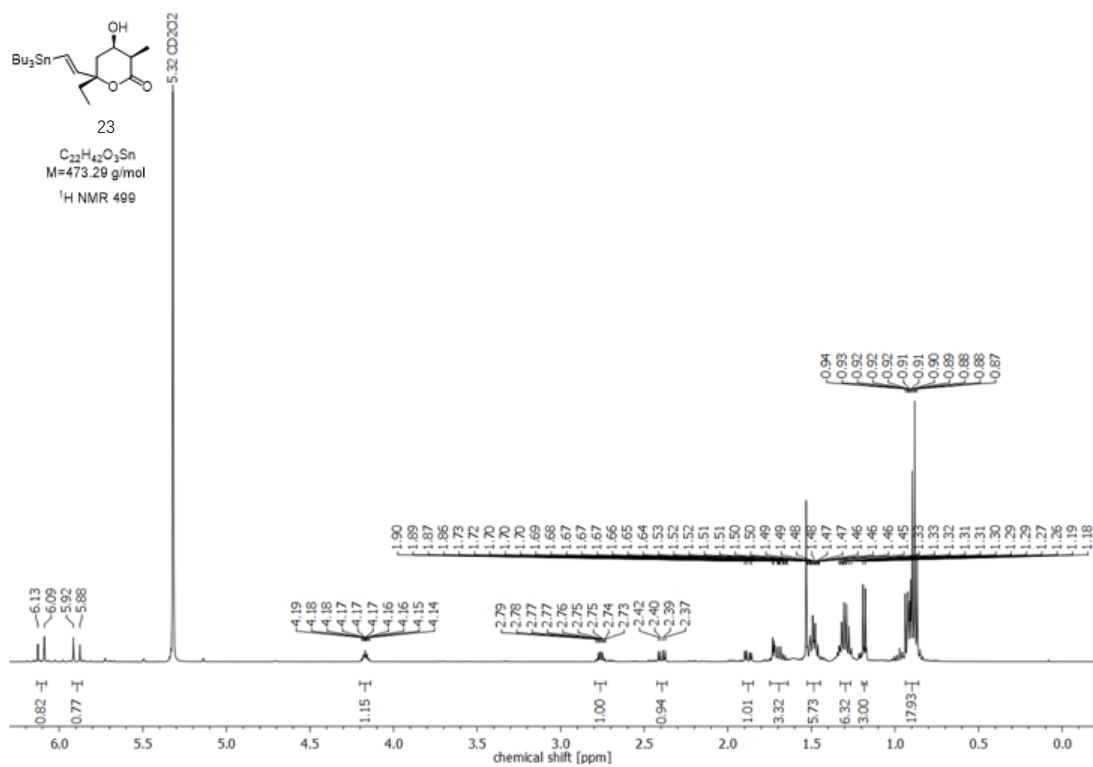


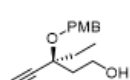
12
 $C_{10}H_{14}O_5$
 $M=182.22 \text{ g/mol}$
 $^1H \text{ NMR } 499$





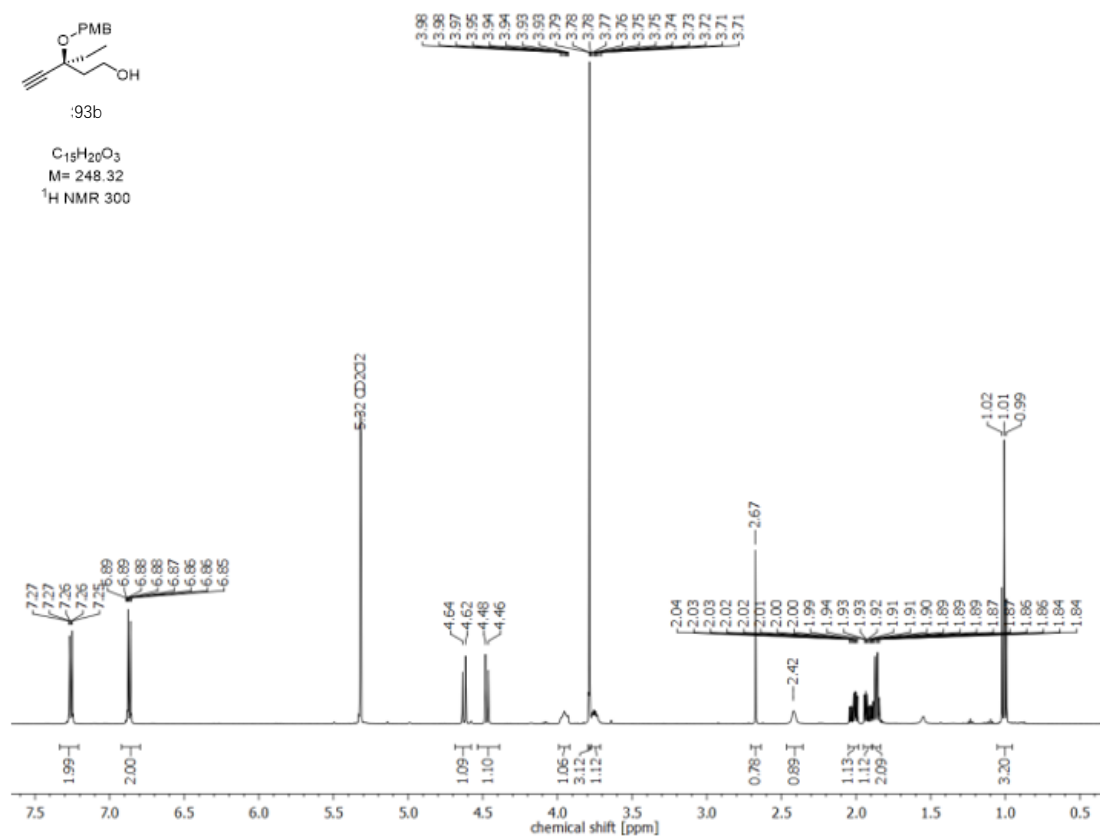






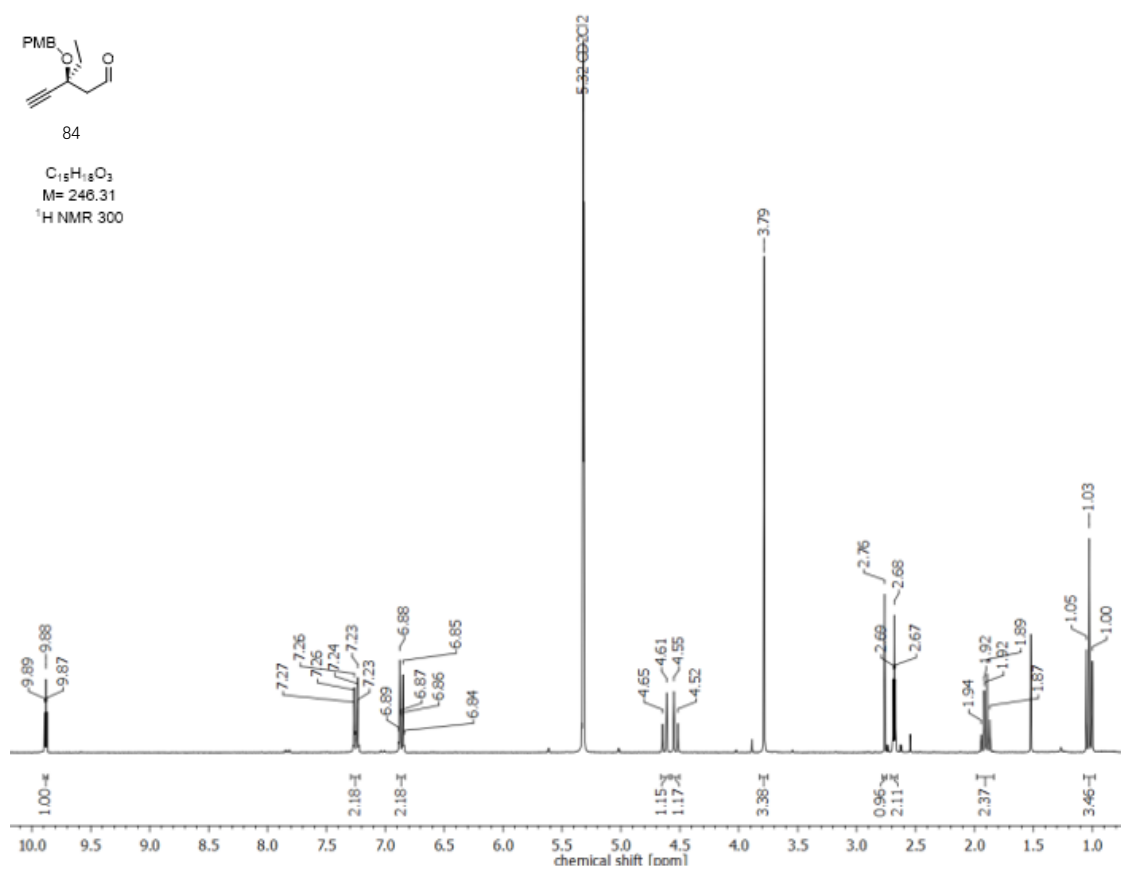
93b

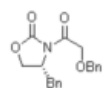
$C_{15}H_{20}O_3$
 M= 248.32
 1H NMR 300



84

$C_{15}H_{18}O_3$
 M= 246.31
 1H NMR 300

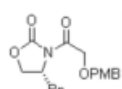
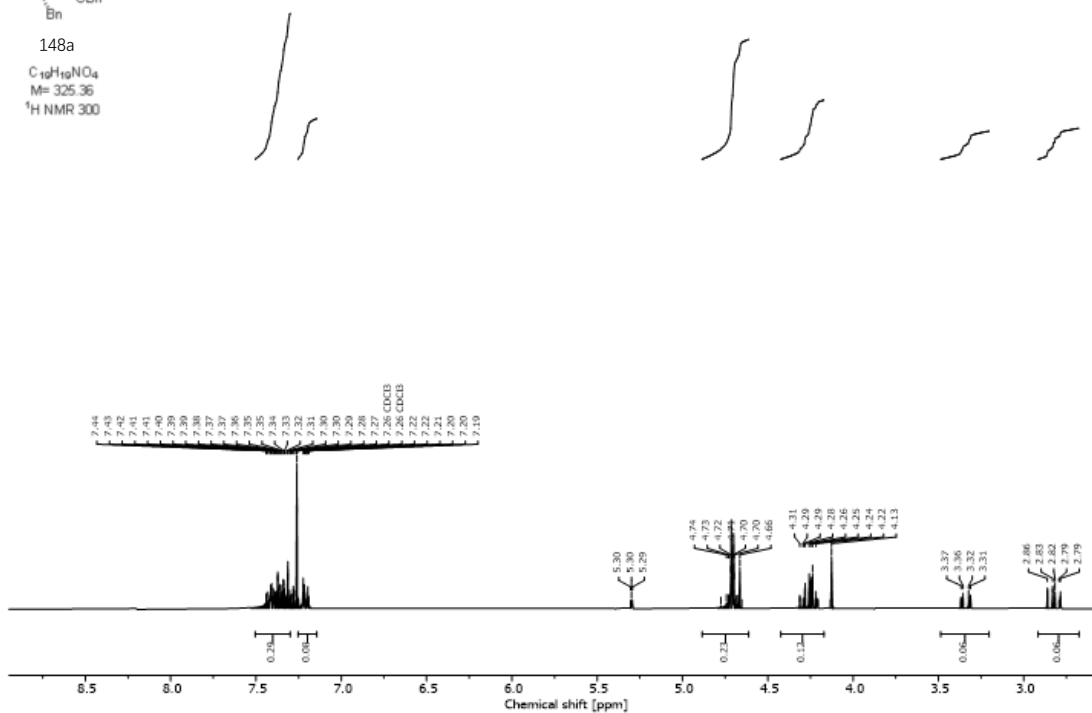




148a

C₁₉H₁₉NO₄

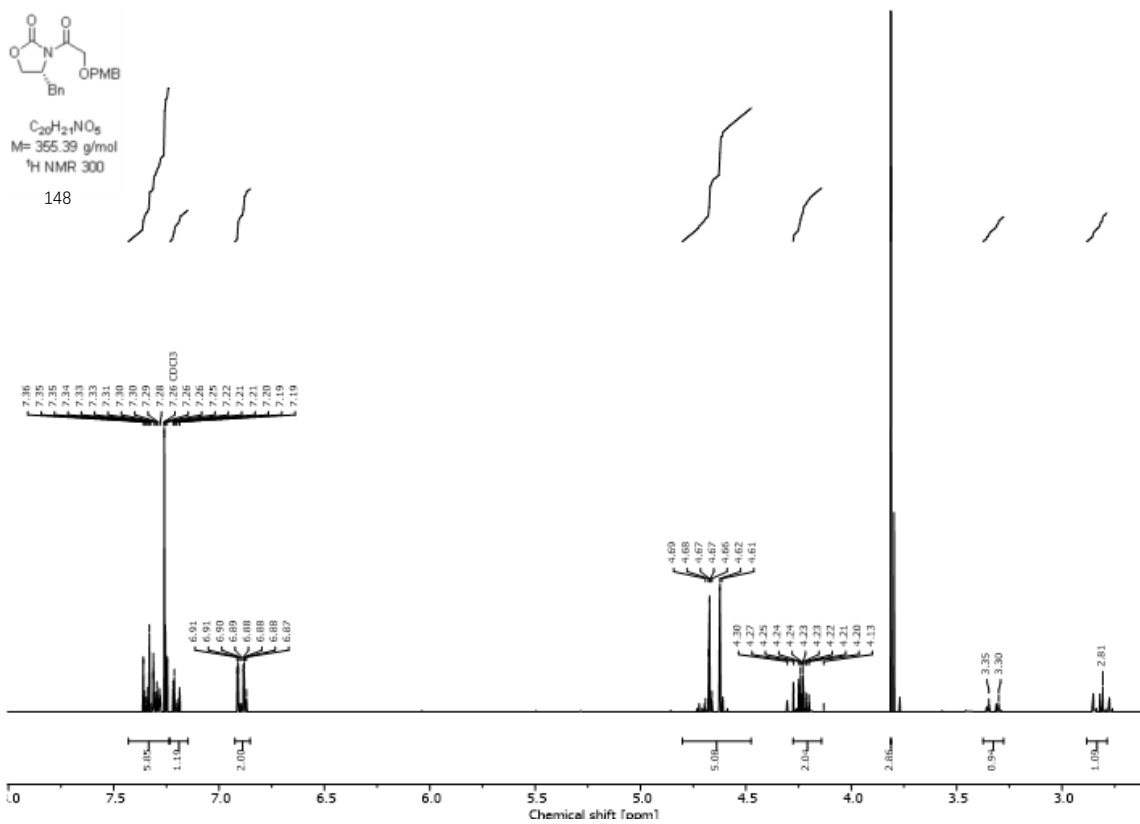
M= 325.36

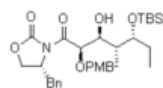
¹H NMR 300C₂₀H₂₁NO₃

M= 355.39 g/mol

¹H NMR 300

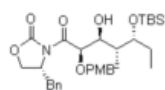
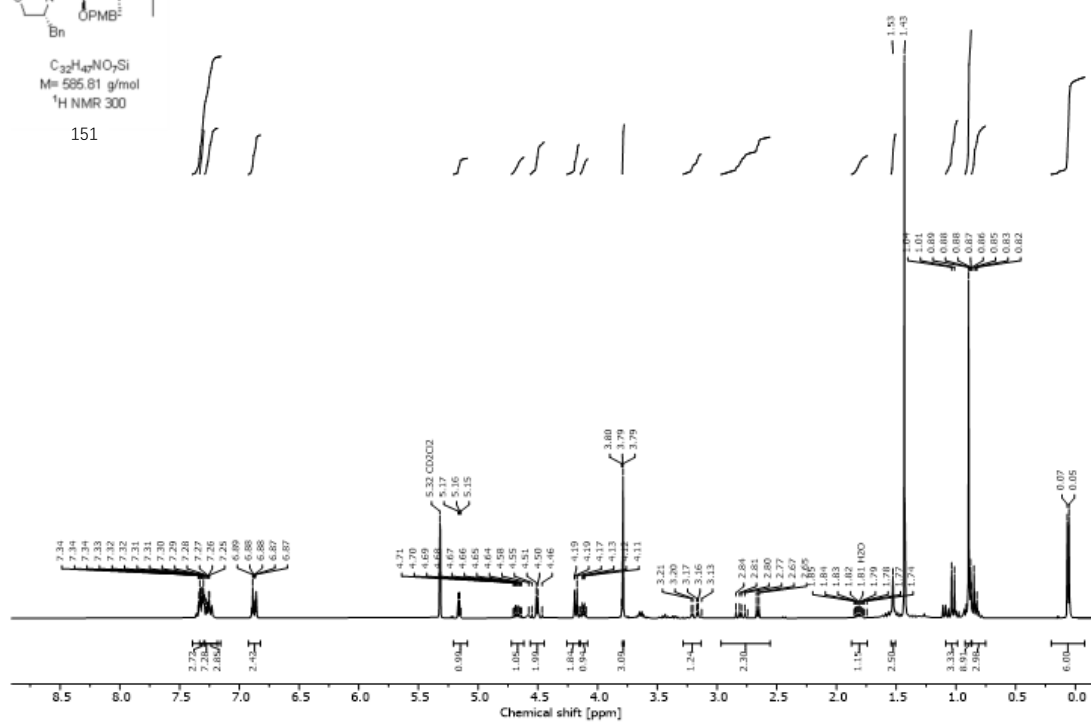
148





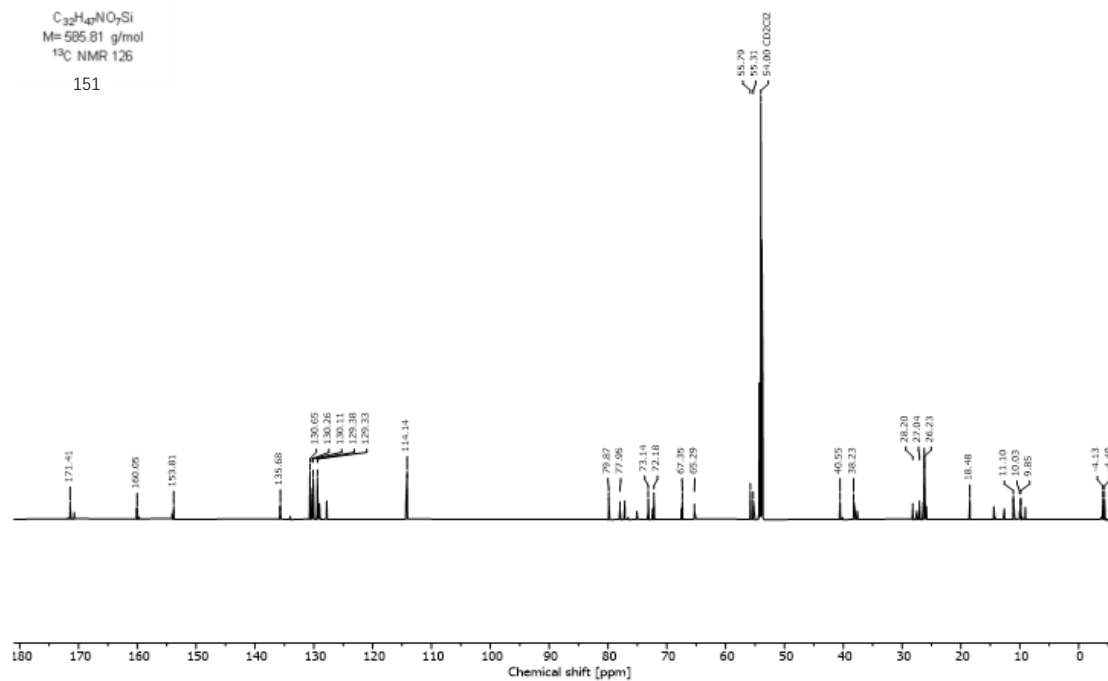
$C_{32}H_{47}NO_7Si$
 M= 585.81 g/mol
 1H NMR 300

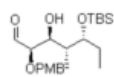
151



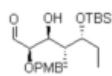
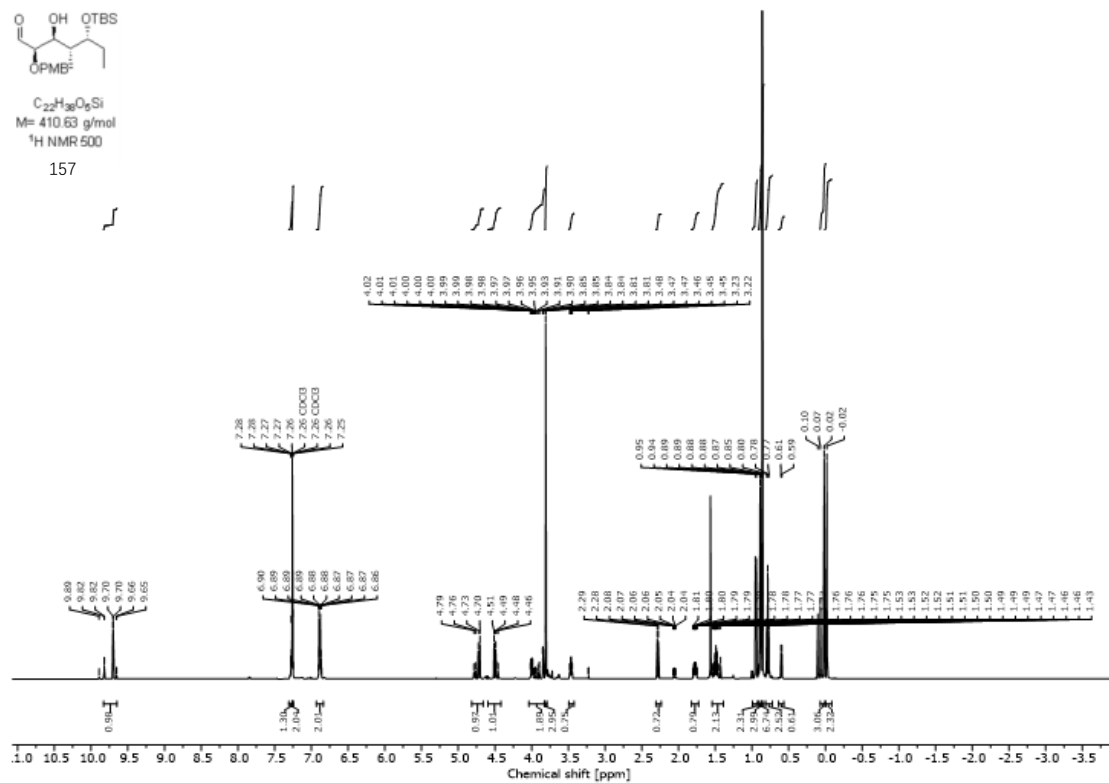
$C_{32}H_{47}NO_7Si$
 M= 585.81 g/mol
 ^{13}C NMR 126

151

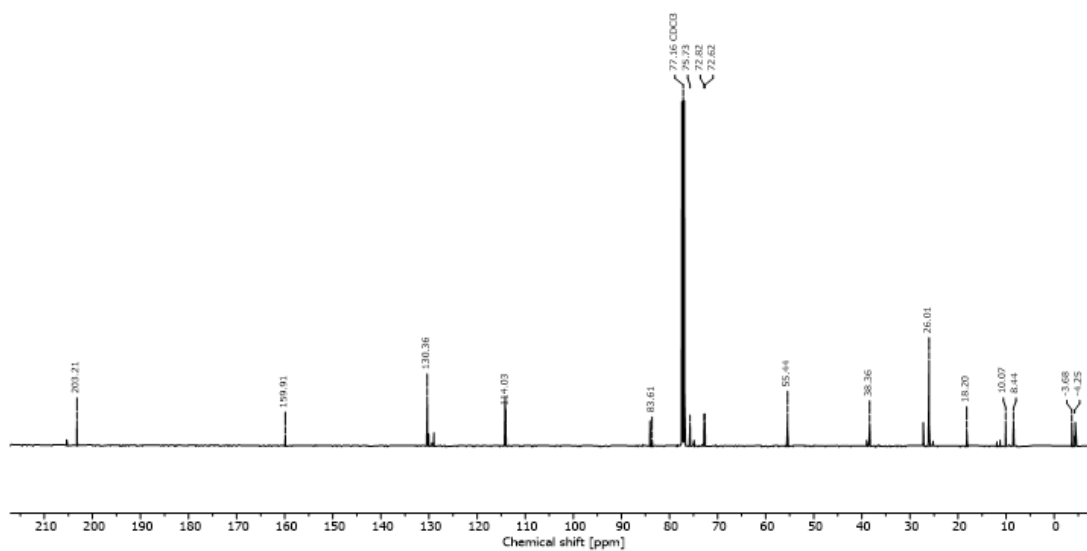


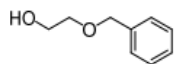


$C_{22}H_{38}O_5Si$
 M= 410.63 g/mol
 1H NMR 500
 157



$C_{22}H_{38}O_5Si$
 M= 410.63 g/mol
 ^{13}C NMR 126
 157

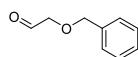
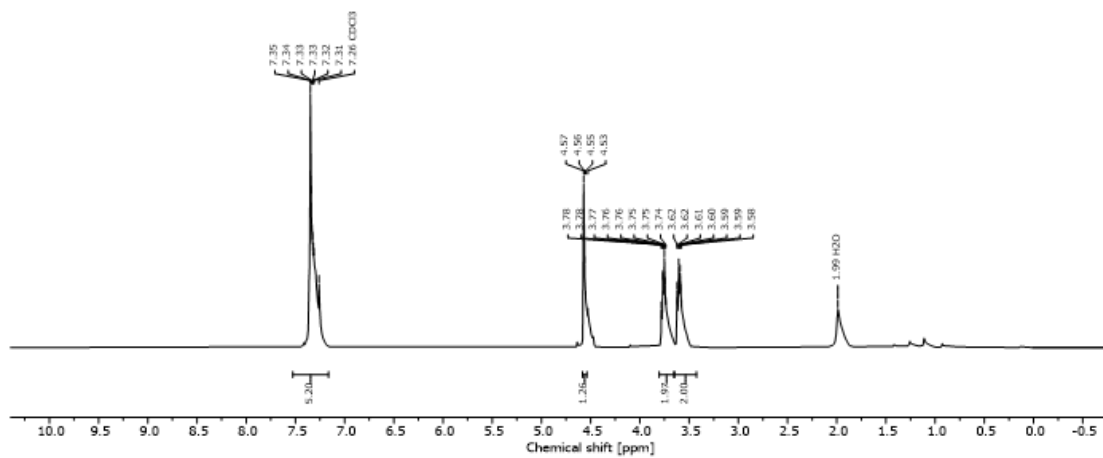




Chemical Formula: $C_9H_{12}O_2$
Molecular Weight: 152.19

1H NMR

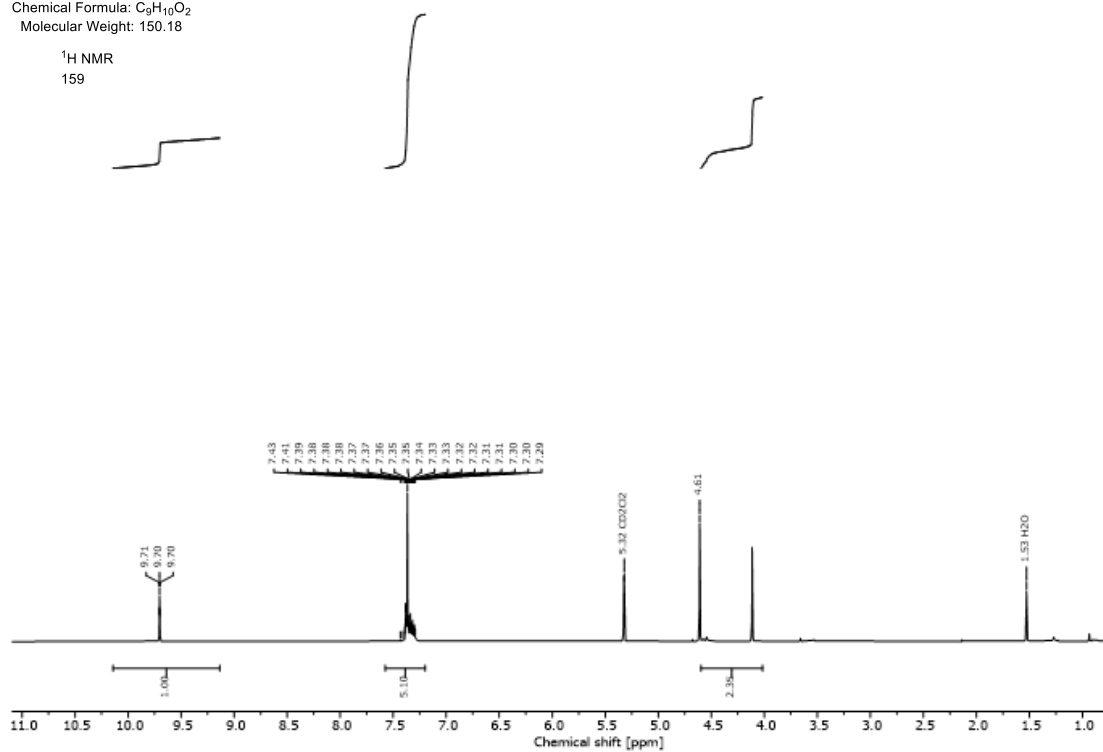
159a

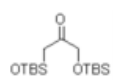


Chemical Formula: $C_9H_{10}O_2$
Molecular Weight: 150.18

1H NMR

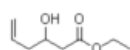
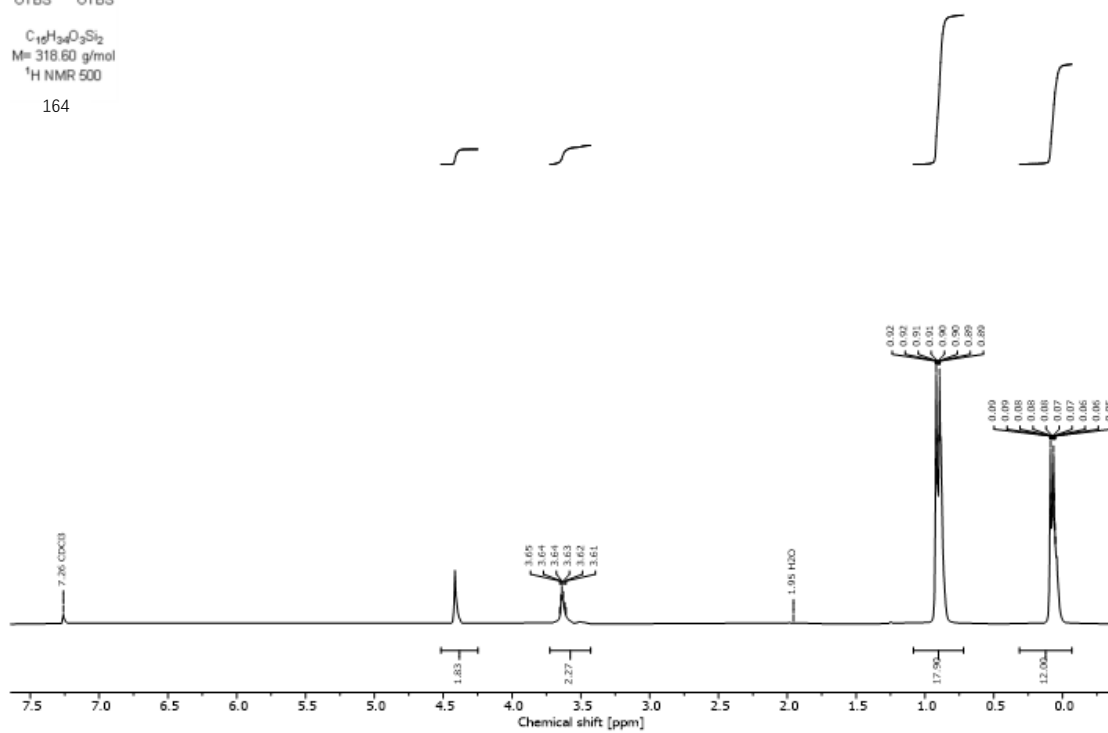
159





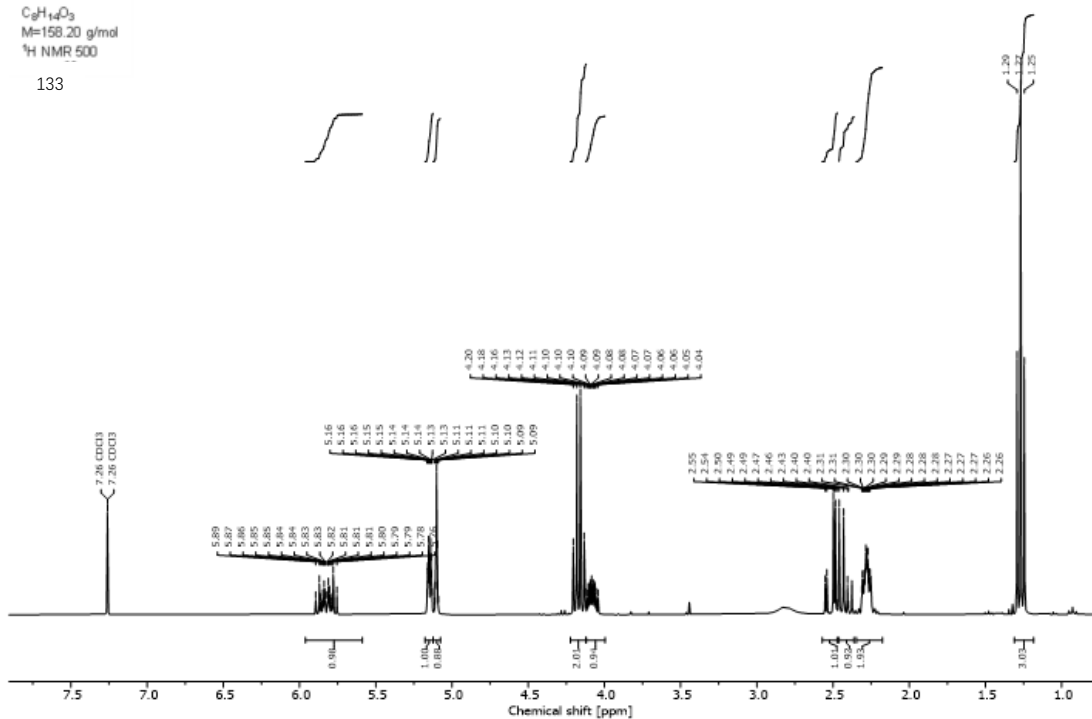
$C_{10}H_{24}O_3Si_2$
 M= 318.60 g/mol
 1H NMR 500

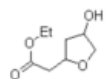
164



$C_9H_{14}O_3$
 M=158.20 g/mol
 1H NMR 500

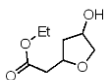
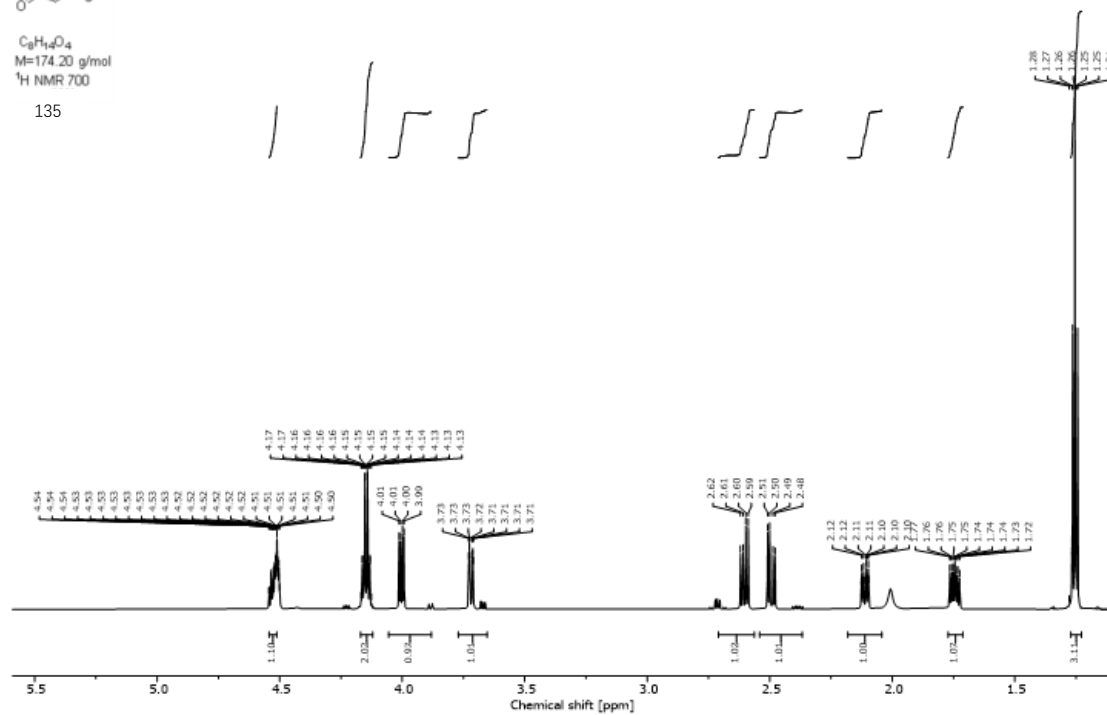
133



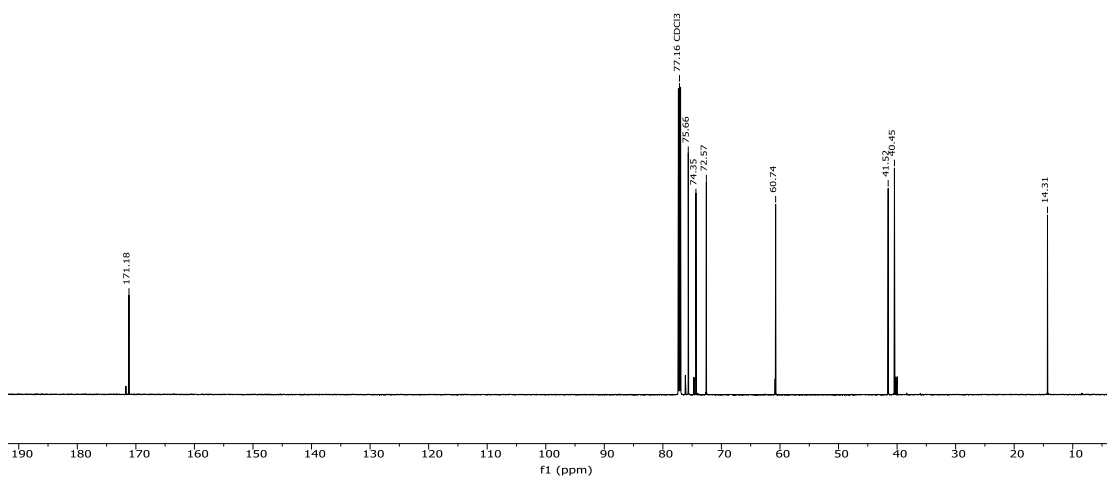


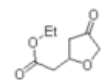
$C_8H_{14}O_4$
 $M=174.20$ g/mol
 1H NMR 700

135

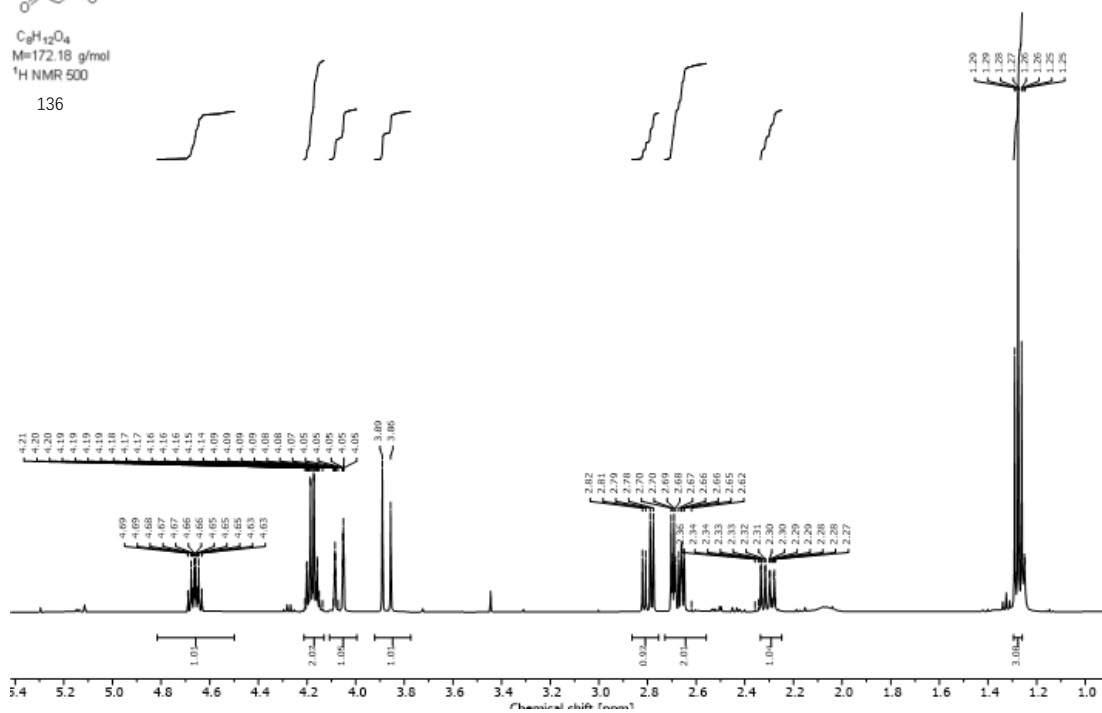


$C_8H_{14}O_4$
 $M=174.20$ g/mol
 ^{13}C NMR 126
 135

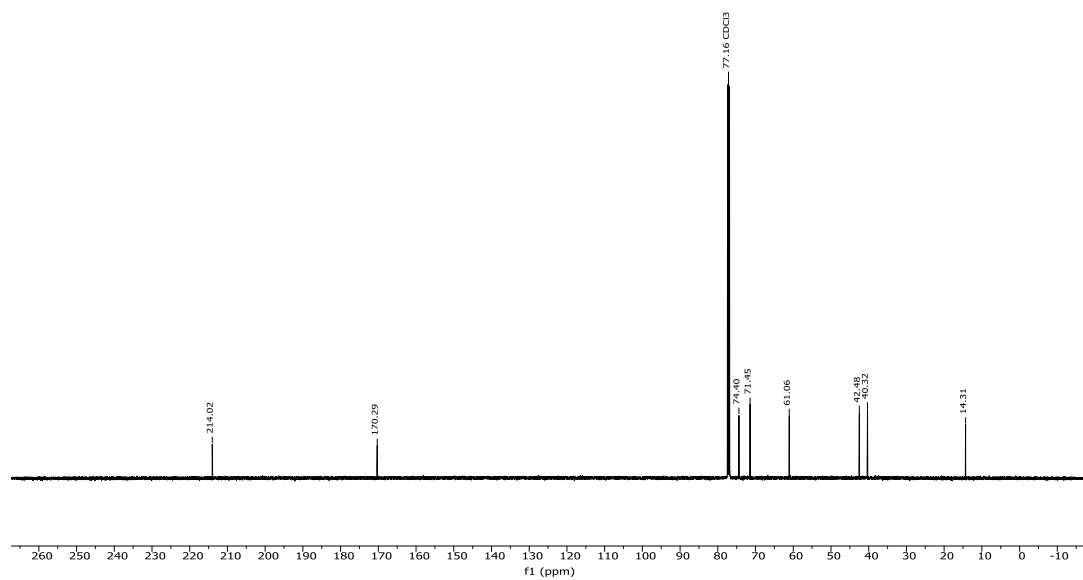


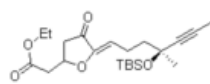


$C_8H_{12}O_4$
 $M=172.18 \text{ g/mol}$
 $^1H \text{ NMR } 500$
 136



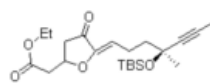
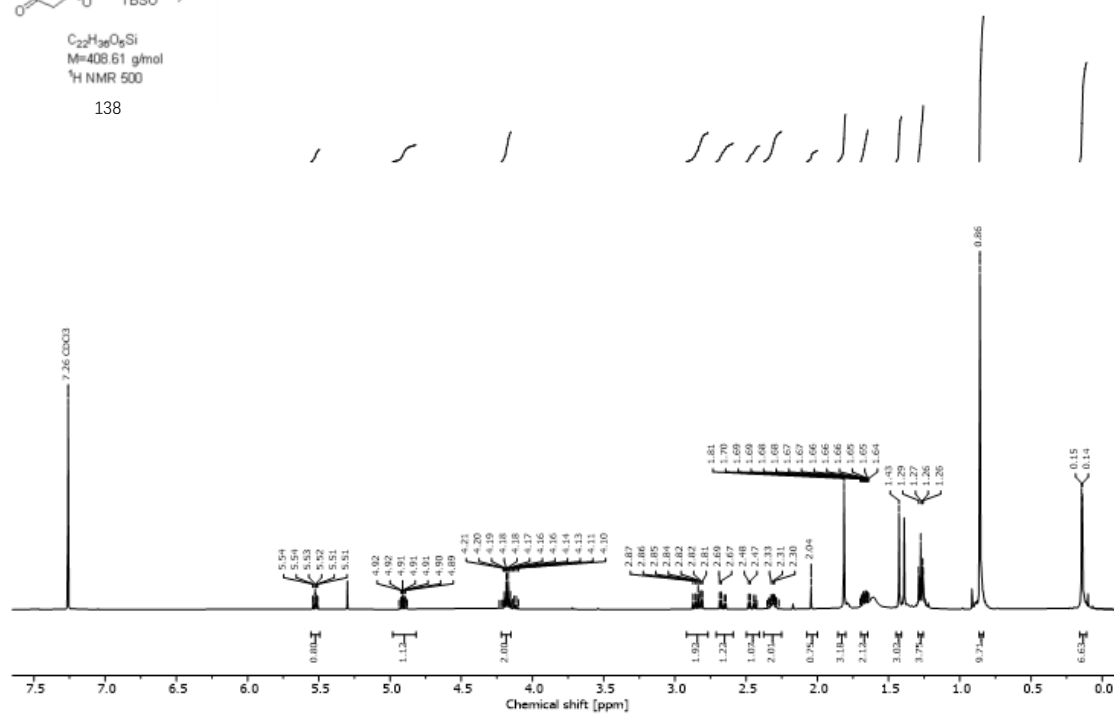
$C_8H_{12}O_4$
 $M=172.18 \text{ g/mol}$
 $^{13}C \text{ NMR } 126$
 136





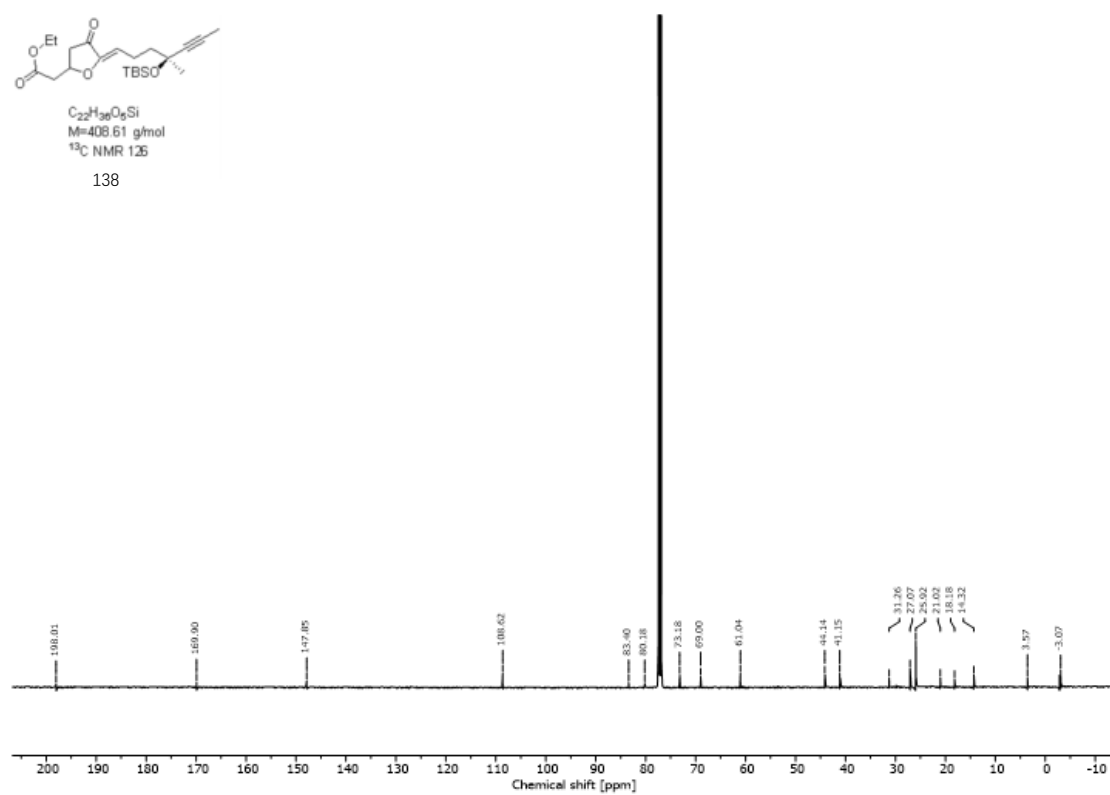
C₂₂H₃₀O₃Si
M=408.61 g/mol
¹H NMR 500

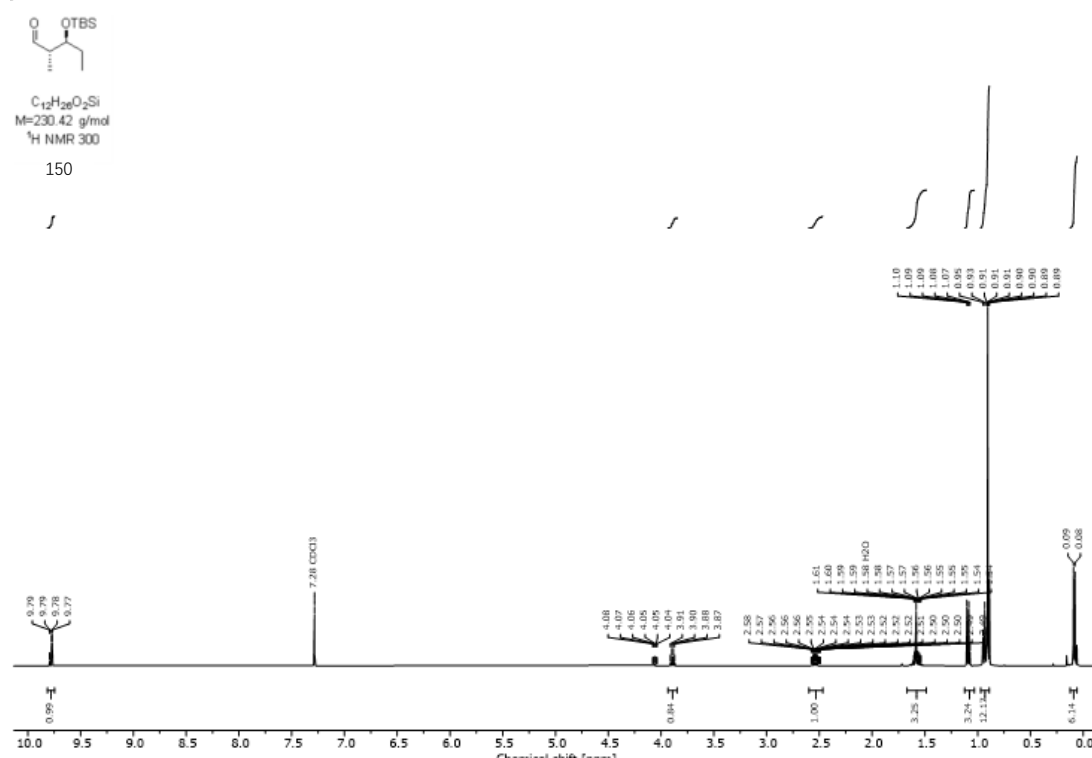
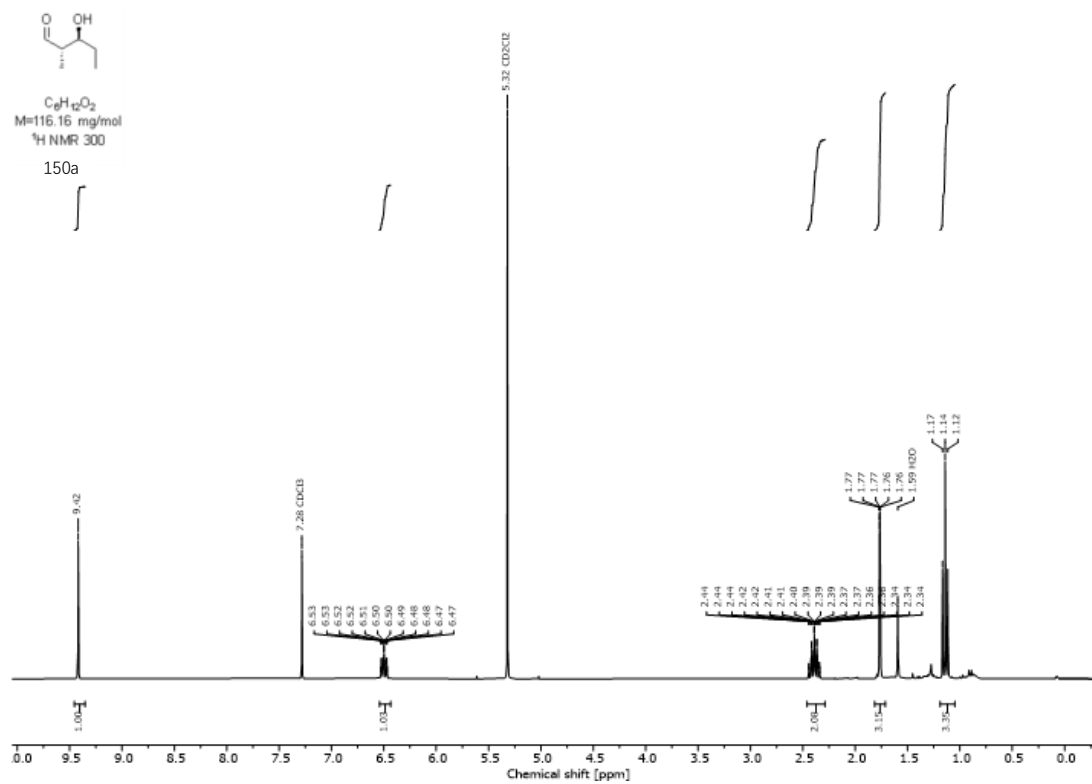
138

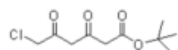


C₂₂H₃₀O₃Si
M=408.61 g/mol
¹³C NMR 125

138

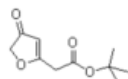
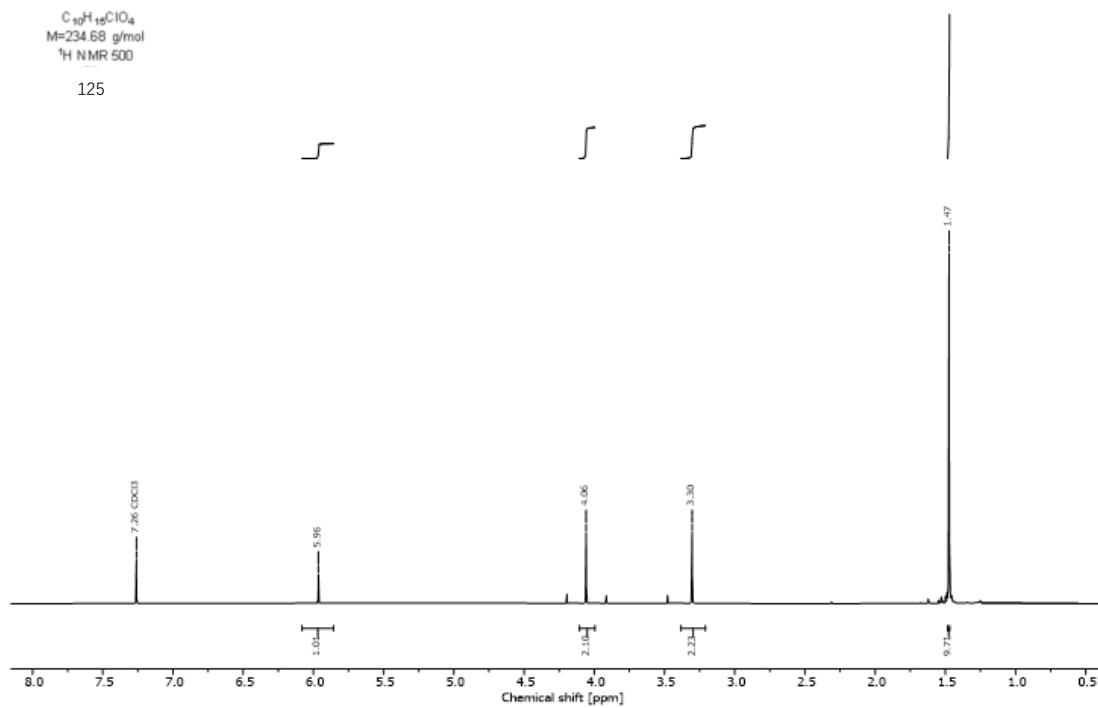






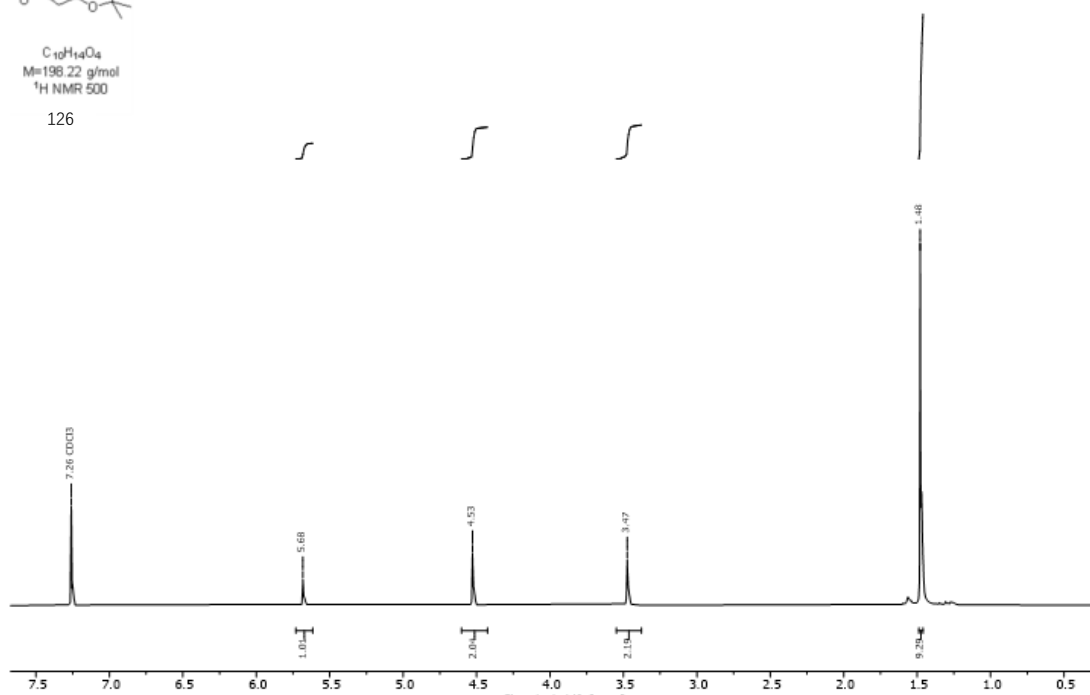
C₁₀H₁₅ClO₄
M=234.68 g/mol
¹H NMR 500

125



C₁₀H₁₄O₄
M=198.22 g/mol
¹H NMR 500

126



Literaturverzeichnis

- [1] J. Niggemann, M. Herrmann, K. Gerth, H. Irschik, Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 487–492.
- [2] M. Fernandez Bieber, Strukturaufklärung von Tuscolid und den Tuscoronen, Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, **2016**.
- [3] X. Gao, D. Menche, *Chem. Asian. J.* **2023**, 18, e202201193.
- [4] R. N. Bennett, R. M. Wallsgrave, *New Phytol.* **1994**, 127, 617–633.
- [5] M. Köck, A. Grube, I. B. Seiple, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6586–6594.
- [6] E. J. Corey, X. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [7] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3215–3217.
- [8] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629–661.
- [9] D. Camp, A. Garavelas, M. Campitelli, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 1370–1382.
- [10] K. I. Mohr, *Microorganisms.* **2018**, 6, 84.
- [11] S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, *Nat. Biotechnol.* **2007**, 25, 1281–1289.
- [12] T. Leibold, F. Sasse, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 431–435.
- [13] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1671–1673.
- [14] S. Abel, D. Faber, O. Hüter, B. Giese, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2522–2523
- [15] H. B. Bode, H. Irschik, S. C. Wenzel, H. Reichenbach, R. Muller, G. Hofle, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1203–1206.
- [16] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 1, 55, 2325–2333.
- [17] P. Tomczyk, Arbeiten zur Synthese des Furanonbaustein des Tuscolids und der Tuscorone, Masterarbeit, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, **2018**.
- [18] B. Göricke, M. F. Bieber, K. E. Mohr, D. Menche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 13019–13023
- [19] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512–519.
- [20] M. F. Semmelhack, R. J. Hooley, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5737–5739.
- [21] X. Xie, X. Wu, H. Lee, X. Peng, H. N. C. Wong, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6933–6941.
- [22] M. F. Semmelhack, R. J. Hooley, C. M. Kraml, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5203–5206.
- [23] T. B. Durham, N. Blanchard, B. M. Savall, N. A. Powell, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9307–9317.
- [24] B. M. Savall, N. Blanchard, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, 5, 377–379.
- [25] X. Y. Sun, X. Y. Tian, Z. W. Li, X. S. Peng, H. N. C. Wong, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5874–5880.

- [26] B. Wagh, T. Paul, I. Glassford, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. MacKerell, R. B. Andradeet, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 1013–1018.
- [27] J. J. Masters, J. T. Link, LB Snyder, WB Young, SJ Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, 34, 1886–1888.
- [28] I. Shiina, K. Saitoh, I. Frechard-Ortuno, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 3–4.
- [29] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748–2749.
- [30] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875.
- [31] A. Fürstner, C. Nevado, Mario Waser, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, E. Moulin, O. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9150–9161.
- [32] A. Fürstner, L. C. Bouchez, J. A. Funel, V. Liepins, F. H. Porée, R. Gilmour, F. Beaufils, D. Laurich, *Angew. Chemie.* **2006**, 118, 5969–5974.
- [33] E. Kaufmann, H. Hattori, H. Miyatake-Ondozabal, K. Gademann, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3514–3517.
- [34] H. Miyatake-Ondozabal, E. Kaufmann, K. Gademann, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1933–1936.
- [35] Z. Rappoport, I. Marek, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, WILEY-VCH, Weinheim, **2004**.
- [36] R. Luisi, V. Capriati, *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2014**.
- [37] P. Langer, T. Krummel, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1720–1727.
- [38] J. L. Shamshina, T. S. Snowden, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3767–3769.
- [39] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322–4343
- [40] B. H. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065–5067
- [41] B. H. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron.* **1974**, 30, 1563–1572.
- [42] D. K. Mohapatra, C. Pramanik, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5059–5063.
- [43] J. S. Yadav, P. K. Deshpande, G. Sharma, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7033–7046.
- [44] I. Paterson, R. D. Tillyer, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4182–4184.
- [45] A. Bernardi, C. Gennari, J. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron: Asymmetry.* **1995**, 6, 2613–2636.
- [46] A. Fürstner, J. Funel, M. Tremblay, L. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, *Chem. Commun.* **2008**, 2873–2875.
- [47] J. M. Goodman, Ian Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7223–7226.
- [48] J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7219–7222
- [49] H. C. Brown, R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3441–3442.
- [50] K. Narasaka, F. C. Pai, *Tetrahedron.* **1984**, 40, 2233–2238.
- [51] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repid, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155–158.
- [52] T. B. Durham, N. Blanchard, B. M. Savall, N. A. Powell, W. R. Roush, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2004**, 126, 9307–9317.
- [53] B. Wagh, T. Paul, I. Glassford, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. MacKerell, R. B. Andrade, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 1013–1018.
- [54] B. M. Savall, N. Blanchard, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, 5, 377–379.
- [55] T. Purdie, J. C. Irvine, *J. Chem. Soc.* **1903**, 83, 1021–1037.
- [56] A. Abiko, J. F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586–2587.
- [57] E. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9577–9588.
- [58] K. Harikrishna, S. Balasubramaniam, A. Rakshit, I. S. Aidhen, *Indian J. Chem.* **2015**, 54B, 77–83.
- [59] K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10082–10084
- [60] S. A. Hitchcock, S. H. Boyer, *Angew. Chem.* **1994**, 928–932.
- [61] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature.* **1994**, 367, 630–634
- [62] A. Abiko, J. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586–2587
- [63] G. a Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 830–846.
- [64] C. M. Marson, E. Edaan, J. M. Morrell, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, D. T. Davies, *Chem. Commun.* **2007**, 3, 2494–2496.
- [65] M. B. Andrus, et al., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42,7197–7201.
- [66] J. M. Bobbit, C. Brückner, N. Merbouh, *Org. React.* **2009**, 74, 106–406.
- [67] A. Mico, R. Margarita, et al., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977
- [68] K. Hinterding, S. Singhanat, L. Oberer, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8463–8465.
- [69] J. Li, P. Li, D. Menche, *Synlett.* **2009**, 15, 2417–2420.
- [70] A. Abiko, J. F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586–2587
- [71] J. F. Liu, A. Abiko, Z. Pei, D. C. Buske, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1873–1876.
- [72] A. Gomtsyan, R. J. Koenig, C. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3613–3616
- [73] K. Kato, H. Nouchi, K. Ishikura, S. Takaishi, S. Motodate, *J. Org. Chem.* **2006**, 62. 2545–2554
- [74] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.
- [75] D. R. Kelly, A. Meek, S. Roberts, *Chem. Comm.* **2004**, 18, 2021–2022.
- [76] L. Ji, Y. N. Wang, C. Qian, X. Z. Chen, *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2256–2264.
- [77] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- [78] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976.
- [79] Lee Adam S-Y, Lin L-S, *Tetrahedron Letter*, **2000**, 41, 8803–8806.
- [80] Y. Okimoto, D. Kikuchi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10223–10227
- [81] W. Notz and B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386–7392.
- [82] C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7596–7597
- [83] I. Paterson, EA. Anderson, S. Dalby, J. Lim, P. Maltas, O. Loiseleur, J. Genovino, C. Moessner, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5861–5872.

- [84] H. C. Brown, R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3441-3442.
- [85] H. C. Brown, K. Ganesan, R. K. Dhar, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 147-148.
- [86] T. Mukaiyama, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1749.
- [87] H. C. Brown, R. K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 499.
- [88] H. C. Brown, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2716.
- [89] H. C. Brown, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3767.
- [90] K. Ganesan, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7162.
- [91] J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7223.
- [92] E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4976.
- [93] Y. Makoto, Japan, JP2009256214 A 2009-11-05
- [94] A. B. Northrup, W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 24, 6798-6799
- [95] K. Breula, S. Seiffert, *Polymer Chemistry*, **2021**, 12, 2305-2316
- [96] J. Zhou, Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10, 4644-4649