

Studien zur Totalsynthese der Spirochensilide

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Dennis Lübken, M.Sc.

2021

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 14.10.2021

“The structure known, but not yet accessible by synthesis, is to the chemist what the unclimbed mountain, the uncharted sea, the untilled field, the unreached planet, are to other men. ... The unique challenge which chemical synthesis provides for the creative imagination and the skilled hand ensures that it will endure as long as men write books, paint pictures, and fashion things which are beautiful, or practical, or both.”

Robert Burns Woodward

*„Ein Mann mit einer neuen Idee ist unausstehlich,
bis er dieser Idee zum Erfolg verholfen hat.“*

Mark Twain

Für meine Familie

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2016 bis Juni 2021 unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Kurzfassung

Schlagwörter: Naturstoffsynthese, Spirochensilid A und B, Semipinacol-Umlagerung, Polyencyclisierung, Penisarin A und B

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde an einem totalsynthetischen Zugang zu den Triterpenoiden Spirochensilid A und B gearbeitet, welche durch Gao *et al.* 2015 aus dem Nadelbaum *Abies chensiensis* isoliert und strukturell aufgeklärt wurden. Spirochensilid A zeigt in ersten *in vitro* Evaluierungen eine 30%ige Inhibierung der NO-Produktion mit 12.5 µg/mL. Die zwei Triterpenoide unterscheiden sich in der absoluten Konfiguration des C-3 Alkohols im A-Ring. In dieser Arbeit wurden vier retrosynthetische Wege zu der Synthese der Spirochensilide A und B untersucht. Dazu wurde jeweils der Fokus auf den gezielten intramolekularen Aufbau der *anti,anti*-Trimethyleinheit sowie des quartären Spirozentriums an C-8 gelegt.

Im ersten retrosynthetischen Ansatz konnte eine Claisen-Umlagerung die Einheit der drei jeweils *anti*-ständigen Methylgruppen generieren. In den ersten zwei retrosynthetischen Ansätzen wurde eine Polyencyclisierung zur Konstruktion des A,B-Ringsystems sowie des Spirozentriums C-8 untersucht. In einem dritten Ansatz wurde untersucht, ob eine Semipinacol-Umlagerung eines tertiären Allylalkohols zum Aufbau des Spirozentriums C-8 führt. Die Synthese des benötigten *trans*-A,B-Ringsystems wurde ausgehend von dem (*S*)-Methyl-Wieland-Miescher-Keton über zehn Stufen durch eine Ringkontraktion *via* Photo-Wolff-Umlagerung mit folgender Ozonolyse des Ketens aufgebaut. Der C,D-Bicyclus wurde über eine intramolekulare Aldolkondensation geschlossen und konnte über neun Stufen erhalten werden. Der benötigte Allylalkohol wurde im Rahmen dieser Arbeit synthetisch dargestellt und in einem Fall mit geringer Ausbeute zum anvisierten Spiroketon umgelagert. Des Weiteren konnten Experimente eine Semipinacol-Umlagerung an einem Modellsystem zeigen. In einem vierten retrosynthetischen Ansatz wurde der Aufbau des Spirozentriums an C-8 durch eine intramolekulare Aldoladdition untersucht.

Weiterhin wurden im Rahmen dieser Arbeit Studien zur Synthese der Sesquiterpen-Coumarine Penisarin A und B, welche von Li *et al.* im Jahre 2020 aus dem endophytischen *Penicillium* sp. KMU18029 isoliert wurden, durchgeführt. Penisarin B zeigt in ersten *in vitro* Evaluierungen zytotoxische Aktivitäten gegen die humanen Krebszelllinien HL-60 (IC₅₀ = 3.6 µM) und SMMC-7721 (IC₅₀ = 3.7 µM). Strukturell zeigen die Penisarine A und B wie die Spirochensilide A und B zwei benachbarte quartäre Kohlenstoffzentren. Ausgehend von dem *trans*-Hydrindan, welches im Rahmen der Arbeiten zur Totalsynthese der Spirochensilide dargestellt wurde, konnte der sesquiterpenoide Teil für die Synthese der Penisarine A und B dargestellt werden.

Abstract

Keywords: natural product synthesis, spirochensilide A and B, semipinacol rearrangement, polyene cyclization, penisarin A and B

This doctoral thesis describes synthetic work towards the triterpenoids spirochensilide A and B that were isolated in 2015 from *abies chensiensis* by Gao and coworkers. Spirochensilide A shows weak inhibition (30%) of the NO production (12.5 $\mu\text{g/mL}$). These two triterpenoids differ in the absolute configuration of the secondary alcohol at C-3 in the A-ring. This work consists of four different retrosynthetic analyses of spirochensilide A and B including synthetic work towards each of it. The aimed intramolecular construction of the all-*anti* unit of three methyl groups and the quaternary spiro center at C-8 was investigated.

The unit of three all-*anti* methyl groups was constructed by a Claisen rearrangement in the first retrosynthetic approach. A polyene cyclization was investigated for the construction of the A,B rings as well as for the all carbon quaternary spiro center at C-8 in an first and second approach. A third retrosynthetic path aimed at a semipinacol rearrangement of a tertiary allylic alcohol to build up the C-8 all carbon quaternary spiro center. Starting from (*S*)-methyl-Wieland-Miescher ketone the desired *trans*-hydrindane was obtained in ten steps. The key step of this sequence was a ring contraction effected by a photo Wolff rearrangement followed by an *in situ* ozonolysis of the intermediary ketene. The required C,D ring was obtained in a sequence of nine steps with an intramolecular aldol condensation for the closure of the D ring. The tertiary allylic alcohol was synthesized and investigations towards the envisioned semipinacol rearrangement were undertaken. The desired spiroketone could be obtained in a very low yield. Further Experiments could show a similar semipinacol rearrangement at a model system. In a fourth retrosynthetic approach the construction of the all carbon quaternary spiro center at C-8 was investigated by an intramolecular aldol addition.

Furthermore, in context of this work synthetic studies towards the sesquiterpene coumarins penisarin A and B were initiated. These two natural products were isolated by Li *et al.* in 2020 from an endophytic *Penicillium* sp. KMU18029 and show cytotoxic activity against human cancer cell lines HL-60 ($\text{IC}_{50} = 3.6 \mu\text{M}$) and SMMC-7721 ($\text{IC}_{50} = 3.7 \mu\text{M}$) in first *in vitro* evaluations. Penisarin A and B possess two adjacent all carbon quaternary centers. Starting from the *trans*-hydrindane, which was synthesized towards the synthesis of the spirochensilides, sesquiterpene unit of penisarin A and B could be obtained.

Danksagung

Mein erster und wichtigster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Kalesse. Ich bin Ihnen sehr dankbar, dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben bei Ihnen und in Ihrem Arbeitskreis zu promovieren und meine Doktorarbeit anzufertigen. Darüber hinaus möchte ich die nahezu grenzenlose Unterstützung in sämtlichen Bereichen, die weit über die Diskussion der Chemie zum eigenen Projekt hinausgehen, während der vergangenen Jahre anerkennen und mich in höchster Form bedanken.

Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Koreferats und als Mitglied der Prüfungskommission. Hinzufügen möchte ich einen Dank bezüglich der Organisation meines Erasmus Auslandssemesters an der Università degli studi di Milano im Arbeitskreis von Prof. Cesare Gennari während meines Masterstudium, sowie für die Lehre und die vielen damit verbundenen Gespräche im Masterstudium.

In diesem Zusammenhang gilt ein weiterer Dank Herrn Prof. Dr. Peter Behrens, der sich als dritter Prüfer zur Verfügung gestellt hat.

Bei Herrn Prof. Gennari und den Kollegen aus Mailand möchte ich mich für die tolle Zusammenarbeit und Unterstützung während meiner Zeit in Italien bedanken.

Ich möchte mich bei Alina, Alex, Yannick, Marius, Christoph, Björn, Daniel Lü und Kati für das Korrekturlesen dieser Arbeit in höchster Form bedanken.

Den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Kalesse am OCI bin ich großem Dank verpflichtet. Eine Arbeitsatmosphäre, die besser nicht vorstellbar erscheint, kann bis zum heutigen Tage in Labor 239 des OCIs beobachtet werden. Den größtmöglichen Anteil dazu hat Caroline beitragen. Nicht nur durch ihre ständige Akzeptanz meiner Laune bei schlecht laufender Chemie sondern auch durch ihre aufbauenden Worten während synthetischer Rückschläge war Caroline die ideale Laborpartnerin! Ich bin für die Zusammenarbeit, tolle Musikauswahl und Akzeptanz, der durch mich abgebrochenen Gespräche in unserem Labor sehr dankbar. Das Kegeln wird auch noch klappen. Doch zum Labor 239 zählen auch Bettina, Björn und Kevin. Mit Bettina konnte ich leider nur kurze Zeit zusammenarbeiten, dennoch wird mir diese Zeit sehr gut in Erinnerung bleiben. Als Carolines Nachfolger kann ich behaupten, dass Björn eine herausragende Arbeit leistet, um das Labor 239 im üblichen Standard zu erhalten. Ich schätze dein grenzenloses Interesse an der Chemie sehr und freue mich immer sehr über unsere Gespräche zu neuen Ideen. Ich wünsche dir viel Erfolg in deiner weiteren Karriere. Als ehemaliger Bachelorand des Labors 239 hat Kevin den Weg zurückgefunden und leistet uns nunmehr eine grandiose Gesellschaft als Laborkollege. Voller Energie und trockenem Humor bist du eine tolle Ergänzung in unserem Team. Für die Gesellschaft beim nötigen sportlichen Ausgleich und Fachgesprächen aller Art möchte ich Daniel Lü herzlich danken. Timo und Daniel Lo möchte ich dafür danken, dass sie mir gezeigt haben, nicht das Leben aus den Augen zu verlieren. Sie sorgten ständig für den Ausgleich zwischen Konzentration und dem nötigen Witz. Daniel Lo möchte ich auch für die vielen praktischen Ratschläge und Hilfen bei der Laborarbeit danken; du bist ein großartiger „Handwerker“ im chemischen Labor.

Ich möchte mich bei Andi Ki, Christian und Marius A für die Problemseminare am Freitagabend bedanken. Neben der Chemie konnten wir auch immer kulinarische Highlights erleben. Ich habe während dieser Zeit viel lernen können.

Ein großartiges Zusammenarbeiten konnte ich mit der „jungen Generation“ feststellen. Alina, Giada, Yannick, Marius und Christoph sind eine Runde von unheimlich motivierten Kollegen, für die kein Problem zu groß scheint. Ich danke Alina für die vielen Fachgespräche, nicht nur jene über Clayton Heathcock. Ich danke Yannick für seine Hilfe und Diskussion bei offenen Fragen oder Ideen sowie der stets ehrlichen Einschätzung und Hilfe in jeder Situation. Meinem ehemaligen Praktikanten Marius möchte ich für seine stetige Diskussionsbereitschaft sowie einem regelmäßigen Austausch von Ideen aller Art bedanken. Es macht großen Spaß mit dir über Chemie zu sprechen. Christoph danke für das Teilen vieler Ideen sowie der Diskussion und Freude über alte, aber stets bewährte Reaktionen und Methoden. Ich wünsche Euch alles Gute und viel Erfolg für Eure Zukunft. Ich habe selten Kollegen gesehen, die eine derartige Motivation zeigen. Es ist mir eine Freude mit Euch arbeiten zu dürfen.

Ein großer Dank gilt allen Freunden und Kollegen, mit jenen ich meine Leidenschaft zum Thema Wein teilen konnte. Dazu gehören: KS, MS, MP, AE, UE, KE, TH, SH, MC, CE, DL, CP, GT, YL, MK, TG, ES, AK, CL, AW, JM, JE, OK, NH,...

Ich möchte mich bei meinen Bacheloranden und Forschungspraktikanten Danny S., Paul M., Haoxua Z., Dominik B., Marius S., Norman B., Kevin B., Björn S., Kora R. und Kjeld G. für eine großartige Zusammenarbeit bedanken. Ich wünsche Euch viel Erfolg für Eure Zukunft.

Des Weiteren möchte ich der Analytikabteilung für die unzähligen Messungen und auch spontane Hilfe danken. Ohne Dr. Gerald Dräger (Masse, X-Ray), Dr. Linn Müggenburg (NMR), Dr. Jörg Fohrer (NMR), Rosi Reichel (Masse), Anne Schulz (Masse), Monika Rettstadt (NMR), Dagmar Körtje (NMR) und Sabine Ohlrogge (NMR) wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke Mihail Astratov für die schnelle Bearbeitung der vielen Bestellungen. Eine tolle Arbeit hat ebenfalls das Sekretariat mit Monika Griese, Ines-Britta Roloff und Christine Bartetzko geleistet. Ich möchte mich für die ständige Hilfe bedanken. Zum Abschluss möchte ich mich bei allen weiteren Personen und Gruppen des OCI, BMWZ sowie des HZI für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Meiner gesamten Familie gilt mein größter Dank. Ich bin für die ständige und große Unterstützung in jeglicher Form sehr dankbar. Ich konnte, frei von jeglichen Sorgen, stets meinen Weg gehen und mich mit dem beschäftigen, was ich selbst für wichtig und interessant hielt. Besonders meine Eltern möchte erwähnen, die stets alles daransetzen, dass mir alle Möglichkeiten offenstehen. Dafür bin ich Euch grenzenlos dankbar und sehr glücklich. Ein weiterer besonderer Dank gilt Kati, die mir schon 2015, während des Auslandssemesters in Mailand, gezeigt hat wie schön Italien sein kann. Seit 2019 verbringen wir unser Leben gemeinsam, was glücklicherweise dazu führt, dass ich am Abend und auch an Wochenenden die chemischen Probleme vergessen kann. Ich bin Dir sehr dankbar für die positive Unterstützung, die Du mir gibst. Ebenso gilt ein großer Dank Katis Familie, die uns immer wieder besonders herzlich aufnahm, wenn wir ein ruhiges Wochenende gebrauchen konnten und einfach Mal zu Ruhe kommen mussten. Es ist etwas Besonderes derart herzliche Familien zu haben.

Inhaltsverzeichnis

Referent, Korreferent, Tag der Promotion	II
Zitate.....	III
Vorwort	V
Kurzfassung.....	VI
Abstract	VII
Danksagung.....	VIII
Inhaltsverzeichnis.....	X
Abkürzungsverzeichnis	XII
Allgemeine Vorbemerkungen	XVI
1 Einleitung	1
1.1 Terpene, Terpenoide und Steroide.....	2
1.2 Spirosteroiden.....	3
2 Spirochensilid A und Spirochensilid B	6
2.1 Postulierte Biosynthese der Spirochensilide nach Gao <i>et al.</i>	7
2.2 Synthetische Vorarbeiten.....	11
2.3 Totalsynthese von Spirochensilid A nach Yang <i>et al.</i> 2020.....	15
3 Zielsetzung	17
4 Studien zur Totalsynthese von Spirochensilid A	18
4.1 Retrosynthetische Analysen zu Spirochensilid A.....	18
4.2 Synthetische Arbeiten zu <i>Weg I</i>	23
4.3 Synthetische Arbeiten zu <i>Weg II</i>	34
4.4 Synthetische Arbeiten zu <i>Weg III</i> – C,D-Ring-Fragment.....	47
4.5 Synthetische Arbeiten zu <i>Weg III</i> – Modellexperimente an <i>cis</i> -Hydrindan.....	49
4.6 Synthetische Arbeiten zu <i>Weg III</i> – Semipinacol-Umlagerung	51
4.7 Synthetische Arbeiten zu <i>Weg IV</i>	68
5 Penisarin A und Penisarin B.....	70
5.1 Penisarin A und Penisarin B – Retrosynthetische Analyse	70
5.2 Synthetische Arbeiten zu Penisarin A und Penisarin B.....	73
6 Zusammenfassung und Ausblick	80
7 Experimentelle Arbeiten	86
7.1 Generelle Informationen.....	86
7.2 Synthesen von Reagenzien.....	88
7.3 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.2.....	95

7.4 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.3.....	114
7.5 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.4.....	139
7.6 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.5.....	144
7.7 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.6.....	152
7.8 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.7.....	180
7.9 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 5.2.....	186
8 Literaturverzeichnis.....	200
9 Anhang – ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren	206
9.1 Anhang NMR-Spektren Reagenzien	206
9.2 Anhang NMR-Spektren zu Abschnitt 4 und 5.....	216
Lebenslauf	444
Publikationen.....	445

Abkürzungsverzeichnis

)))	Ultraschall
°C	Grad Celsius
α	Spezifischer Drehwinkel (optische Aktivität)
δ	chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge
μg	Mikrogramm
μL	Mikroliter
μm	Mikrometer
μmol	Mikromol
μM	Mikromolar
nÅ MS	nÅ Molekularsieb
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
2,6-DTBP	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
18-K-6	18-Krone-6 (Kronenether)
Å	Angström (10^{-10} m)
Ac	Acyl
acac	Acetylacetonat
Ad	Adamantyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Amb-15	Amberlyst-15
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
BArF	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
<i>c</i>	Konzentration
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CDI	1,1'-Carbonylimidazol
CoA	Coenzym A
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cylcohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DBH	1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-di-cyano- <i>p</i> -benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
(DHQD) ₂ PHAL	Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether

DIBAl	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
dm	Dezimeter
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMS	Methylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dmp	2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionat
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation (electron ionization)
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
fl.	flüssig
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HAT	Wasserstoffatomtransfer (hydrogen atom transfer)
hfa	Hexafluoroacetylacetonat
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol
HL-60	humane Leukämie Zelllinie
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectrometry)
Hz	Hertz
hν	Elektromagnetische Strahlung (Licht)
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IPP	Isopentenylpyrophosphat
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
K	Kelvin
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
M	Molarität
<i>m/z</i>	Verhältnis von Masse zu Ladung
MB	Methylenblau

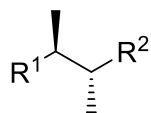
mbar	Millibar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEM	2-Methoxyethoxymethyl
mg	Milligramm
MHAT	Metall-Wasserstoffatomtransfer (metal hydrogen atom transfer)
MHz	Megahertz
min	Minuten
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
<i>n</i>	Normal
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NBPh	<i>N</i> -Bromphthalimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nm	Nanometer
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	magnetische Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (nuclear Overhauser effect)
Ox	Oxidation
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petroleumether
Ph	Phenyl
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
Phe	Phenylalanin
PIDA	Iodbenzoldiacetat
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PP	Pyrophosphat
ppm	Millionstel (parts per million)
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
Pro	Prolin
<i>p</i> ABSA	<i>para</i> -Acetamidobenzolsulfonylazid
<i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R	Rest/ Organischer Rest

Reflux	unter Rückfluss erhitzt
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
sat.	gesättigt (saturated)
Sdp	Siedepunkt
Smp	Schmelzpunkt
sia	Siamyl
SMMC-7721	humane Krebszelllinie (Adenokarzinom d. Zervix)
<i>t/tert</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBCHD	2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexadienon
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
T	Temperatur
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TfO	Trifluormethylsulfonat
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluyl
TsCl	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
Ts ₂ O	<i>p</i> -Toluolsulfonsäureanhydrid
TTMSS	Tris(trimethylsilyl)silan
UV	Ultraviolett
ünS	über n Stufen
V/Vol	Volumen
W	Watt
wt%	Massenprozent

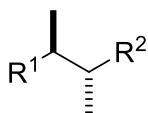
Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome eines entsprechenden Moleküls in dieser Arbeit erfolgt entsprechend der, in der Veröffentlichung des isolierten Naturstoffs festgelegten, Weise. Es wird keine Nummerierung entsprechend der IUPAC-Nomenklatur vorgenommen. Strukturen oder Fragmente, welche Ähnlichkeit zu klassischen Steroidgerüsten aufweisen, oder solche die biosynthetisch aus klassischen Steroiden hervorgehen können, werden mit der für Steroide etablierten Nummerierung sowie stereochemischen Nomenklatur (α = unterhalb der Molekülebene; β = oberhalb der Molekülebene) benannt.

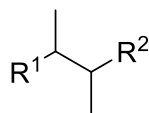
Zur Darstellung der absoluten Konfiguration in Molekülen in Abbildungen und Schemata werden Keilstriche verwendet. Die relative Konfiguration wird durch gezogene Balken gekennzeichnet sowie unbekannte Konfigurationen durch übliche Bindungsstriche. Undefinierte Stereozentren, die zur Bildung von Diastereomerenmischungen führen werden als geschlängelte Linien dargestellt.



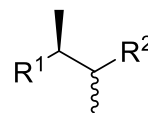
absolute
Konfiguration



relative
Konfiguration



unbekannte
Konfiguration



undefiniertes
Zentrum

1 Einleitung

Zu Beginn eines jeden naturwissenschaftlichen Projektes kann die Frage erhoben werden, welchen Zwecken, welcher Ziele oder welchen Nutzens die Arbeiten zu einem bestimmten Thema gerecht werden können. Die Kunst besteht sehr oft in der Kombination möglicher Ziele oder Zwecke mit einem Nutzen. Konkret bezogen auf experimentelle Naturwissenschaften bedeutet dies, dass eine Kombination aus einer neuen Entdeckung und dem vollständigen Verständnis dieser bereits zwei möglichen Fragen gerecht wird, wie E. Winterfeldt in einer Gedenkvorlesung zu Ehren F. Bohlmanns 1994 am Beispiel der Bohlmann-Bande aufzeigte.^[1] Was den Nutzen betrifft, kann dieser den Grund für den Beginn eines Projektes darstellen, oder dafür sorgen, dass eine grundlegende Fragestellung tiefer bearbeitet werden wird.

Die Kombination aus Zweck und Nutzen wird auch in der Rede von A. Fredga zu Ehren R.B. Woodwards deutlich. „Manchmal wird gesagt, dass die organische Synthese gleichzeitig eine exakte Wissenschaft und eine schöne Kunst ist. Hier ist die Natur zwar der unbestrittene Meister, aber ich darf wohl behaupten, dass der Preisträger dieses Jahres, Professor Woodward, nur knapp geschlagen wurde.“^[2,3] Die Darstellung eines nützlichen Moleküls, sei es medizinisch oder materialwissenschaftlich relevant, kann stets mit einer künstlerischen Hingabe durchgeführt werden. Im Wandel der Zeit hat sich die Herangehensweise in der Totalsynthese von Naturstoffen und der Auswahl an zu synthetisierenden Molekülen jedoch drastisch geändert. Nach ersten Grundsteinen von F. Wöhler 1828^[4] und H. Kolbe 1845^[5] sollte die organische Synthese gut 100 Jahre später mit W. Bachmann und R. B. Woodward in den Totalsynthesen von Steroiden wie Equilenin^[6], Estron^[7] und Lanosterol^[8] eine andere Dimension erreichen und mit der Synthese von stets komplexer werdenden Naturstoffen eine neue Ära einleiten.^[2] Während in dieser Zeit die Synthesen stufenreich und sehr lang waren – es sollte, auch mit Umwegen das Ziel erreicht werden – kristallisierten sich im Laufe der folgenden Jahre weitere Fokussierungen auf direktere Synthesen heraus. So ergab sich durch E. J. Corey bereits im Jahre 1961 mit der Synthese des Longifolens^[9] durch retrosynthetische Überlegungen eine erste Rationalisierung für den strategischen Aufbau komplexer Moleküle.^[2]

Des Weiteren wurden methodische Arbeiten zu gezielten synthetischen Transformationen weiter ausgebaut und optimiert, um stufenökonomischer und selektiver im Laufe einer Synthese vorzugehen. In den 1950er bis 1990er Jahren erfuhr die Totalsynthese ein explosionsartiges Wachstum, wie an der Anzahl der totalsynthetisch fertiggestellten Moleküle in der Primärliteratur zu erkennen ist.^[2] Neben R. B. Woodward und E. J. Corey trugen und tragen noch heute zahlreiche Gruppen zur Relevanz der Totalsynthese bei.^[2] Die bedeutenden Beiträge sollten auch in den 1990er Jahren nicht verblassen. Mit dem Aufkommen neuer synthetischer Ziele, wie Endiin-Strukturen in Calicheamycin oder Dynemicin, Tubulin-bindende Substanzen wie die Epothilone, Immunsuppressiva wie Rapamycin oder Antibiotika wie Vancomycin, nur um einige Beispiele zu nennen, konnte das Potenzial der Totalsynthese genutzt werden.^[2]

Mit dem Aufkommen weiterer Zweige der Organischen Chemie, der kombinatorischen Chemie, der Genchemie und der chemischen Biologie wurde aus der klassischen Naturstoffsynthese eine mehr und mehr interdisziplinär werdende Wissenschaft, die Naturstoffe weiter im Fokus ihrer Arbeit behält.^[2] Die hohe Anzahl mancher veröffentlichter

Totalsynthesen desselben Moleküls spricht oft für die Möglichkeit der künstlerischen Vielfalt, welche die synthetische Chemie zu bieten hat. Elf Totalsynthesen des Morphins, 18 des Östrons, 20 des Thienamycins, 14 des Colchicins, sechs des FK-506, oder 19 des Hirsutens zeigen, dass dasselbe Ziel mit unterschiedlichen Zwecken erreicht wurde.^[2]

Nicht nur die Methoden zur chemischen Herbeiführung von Reaktionen nahmen zu, so nahmen auch physikalische Möglichkeiten, wie photochemische und elektrochemische Reaktionsdurchführung im Kontext organisch chemischer Synthesen zu. Des Weiteren weisen Leitgedanken wie Redoxökonomie^[10] oder biomimetische Syntheseplanung einen Weg in Richtung der idealen Synthese eines Naturstoffs.^[11,12] Eine stufeneffiziente und biomimetische Synthese eines Naturstoffs steht im Einklang mit weiteren Zielen wie der Nachhaltigkeit und dem Umweltbewusstsein. Diese Argumente unterliegen dem allgemeinen Konzept der modernen Forschung und müssen kein Hindernis für die Totalsynthese sein.^[13]

Auch wenn sich die Möglichkeiten zur Darstellung von Naturstoffen aufgrund einer Vielzahl neuer Synthesemethoden im Laufe der Jahre geändert hat, so besteht weiterhin derselbe Grund zur Totalsynthese. Es werden fortwährend neue Naturstoffe isoliert, deren Struktur und Struktur motive noch keinen oder sehr aufwändige synthetische Zugänge besitzen. Einige dieser isolierten Verbindungen zeigen in ersten pharmakologischen Untersuchungen Aktivitäten, die einen Anlass liefern, Forschungsarbeit in die Synthese zu investieren. Eine moderne Synthese des isolierten Moleküls unterliegt bestenfalls den beschriebenen Effizienzkriterien.

So lange die Menschheit an Krankheiten leidet, müssen Mittel und Wege gefunden werden, diesen Problemen zu begegnen. Viele Lösungsansätze, Therapien oder Behandlungsansätze basieren auf synthetisch dargestellten pharmakologisch aktiven Molekülen.^[14] Einige dieser stellt die Natur zur Verfügung, andere werden durch die organische Synthese zur Verfügung stellt, können jedoch Derivate natürlich vorkommender Substanzen sein. Sowohl in der Strukturaufklärung von isolierten Naturstoffen als auch in der chemischen Synthese dieser, oder unnatürlicher Derivate, ist die Chemie im Zentrum des Geschehens.^[14] So lange die Totalsynthese durch ihre zielstrebige Arbeit zur Findung neuer chemischer Reaktionen, nützlicher synthetischer Methoden, strategisch sinnvollen Zugängen zu komplexen Strukturen und nützlichen funktionalisierten Molekülen beiträgt, sollte die Arbeit auf diesem Gebiet erwägt werden.^[13] Die bislang veröffentlichten Arbeiten könnten nur die Spitze des Eisbergs der synthetischen Möglichkeiten sein und es ist wahrscheinlich, dass uns die besten Zeiten der Totalsynthese noch bevorstehen, formuliert P. Baran.^[13]

1.1 Terpene, Terpenoide und Steroide

Die Substanzklasse der Terpene und Terpenoide bildet ein weites Feld der Naturstoffchemie ab. Nicht zuletzt aufgrund der bedeutenden pharmakologischen Eigenschaften welche diese Substanzklasse aufweist, sondern auch durch die Verwendung in der Gesundheits- und Kosmetikindustrie sowie der Aromaindustrie gewinnen Terpene und Terpenoide zunehmend an Aufmerksamkeit.^[15] Demnach finden diese selbst Verwendung als Arzneimittel oder werden als Ausgangsstoff für solche verwendet, was ein großes Potenzial für die Pharmaindustrie

darstellt.^[15] Der modulare Aufbau sämtlicher Terpene oder Terpenoide, welcher auf vielfachen des C₅-Bausteins Isopren (1) beruht, sorgt dafür, dass diese Verbindungen ebenfalls in den Fokus der synthetischen Chemie gelangen.^[15] Das Geraniol (2) ist somit als Bestandteil vieler Pflanzenöle und aufgrund der definierten C₁₀-Einheit (Monoterpenoid) ein Edukt für zahlreiche chemische Synthesen.^[2,15]

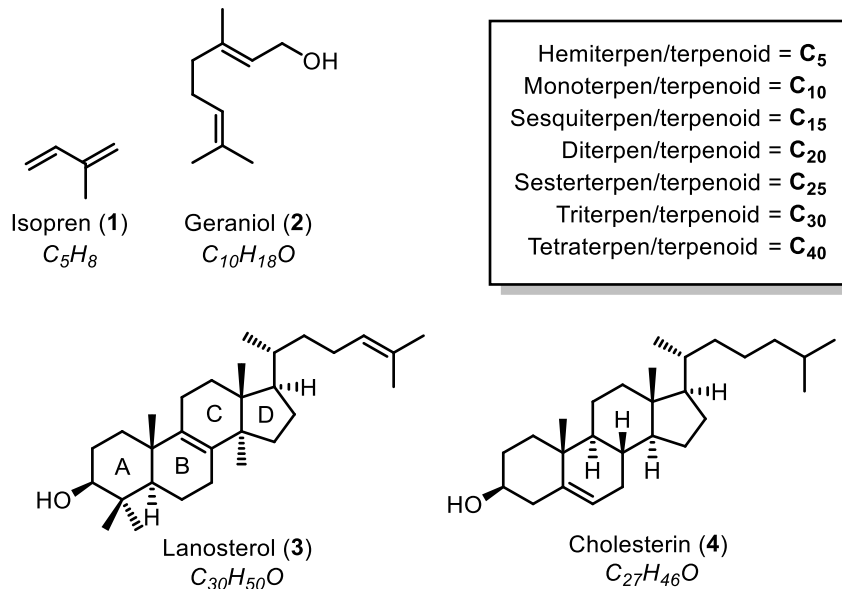


Abbildung 1: Terpene, Terpenoide und Steroide.

Eine besondere Gruppe der Terpene und Terpenoide stellt die Gruppe der Triterpenoide, zu denen ein großer Teil der Steroide gehört, dar.^[15] Steroide besitzen eine definierte Konstitution aus vier anellierten Ringen (A-D), welche am Lanosterol (3) verdeutlicht werden. Das Lanosterol (3) selbst ist als Intermediat vieler Biosynthesewege von steroidalen Hormonen in Eukaryonten beteiligt und stellt damit einen wichtigen Vertreter dieser Substanzklasse dar.^[16] Lanosterol (3) wird ebenfalls als Ausgangsverbindung für zahlreiche chemische Derivatisierungen hinsichtlich pharmakologischer Forschung verwendet.^[16] Des Weiteren ist Lanosterol (3) ein Zwischenprodukt im Biosyntheseweg des Cholesterins (4) welches in der Physiologie und Medizin allgegenwärtig ist und einen der bekanntesten Vertreter seiner Klasse darstellt.^[17] Neben regulären Triterpenoiden treten weitere Steroide in Form von Steroidhormonen (z.B. Östrogene, Androgene, Glucocorticoide, Gestagene), Cardenolide (Diditoxigenin) und viele Weitere auf.^[17] In der nahen Vergangenheit treten zudem weitere Vertreter der Triterpenoide durch deren Isolationen und Strukturaufklärung in Augenschein. Hierfür geeignete Beispiele sind die Spirosteroiden, welche in Abbildung 2 (Abschnitt 1.2) gezeigt werden.

1.2 Spirosteroiden

In den Fokus der synthetischen Forschung rücken seit der Isolation und Strukturaufklärung gerüstungelagerte Steroide, welche keine Anellierung des B- und C-Rings aufweisen, sondern durch einen kontrahierten B-Ring über ein quartäres Spirozentrum verknüpft sind

(Abbildung 2).^[18-22] Auf die Isolierung des Abiespirones H (**5**) durch Zhang *et al.*^[18] folgte die Isolierung der Spirochensilide (**6**)-A und B im Jahre 2015^[19] als weitere Vertreter umgelagerter Steroidgerüste. Analog zu **6**-A und **6**-B weist **5** ein umgelagertes Lanosterangerüst und eine oxidierte Seitenkette des D-Rings auf.^[18,19] Im Jahre 2020 wurde von Zhan *et al.* das Triterpenoid Spiroinonotsuoxotriol A (**7**) aus dem Pilz *Inonotus obliquus* isoliert und in ersten *in vitro* Tests eine Inhibition der α -Glycosidase ($IC_{50} = 42.2 \pm 2.8 \mu M$) gefunden.^[20] Das von An *et al.* isolierte Spiroconyone A (**8**) zeigt ebenfalls ein umgelagertes Lanosterangerüst.^[21] Im Jahre 2018 wurde von Ferreira *et al.* das Spiropedroxodiol (**9**) isoliert welches strukturell ebenfalls in die Kategorie der Spirosteroiden einzuordnen ist.^[22]

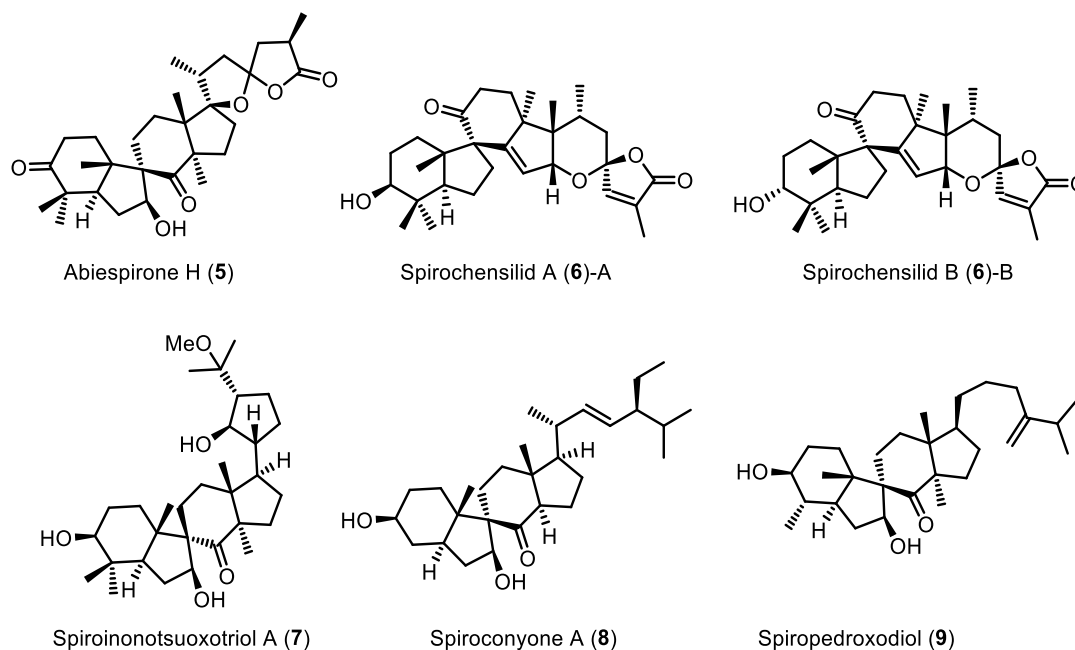
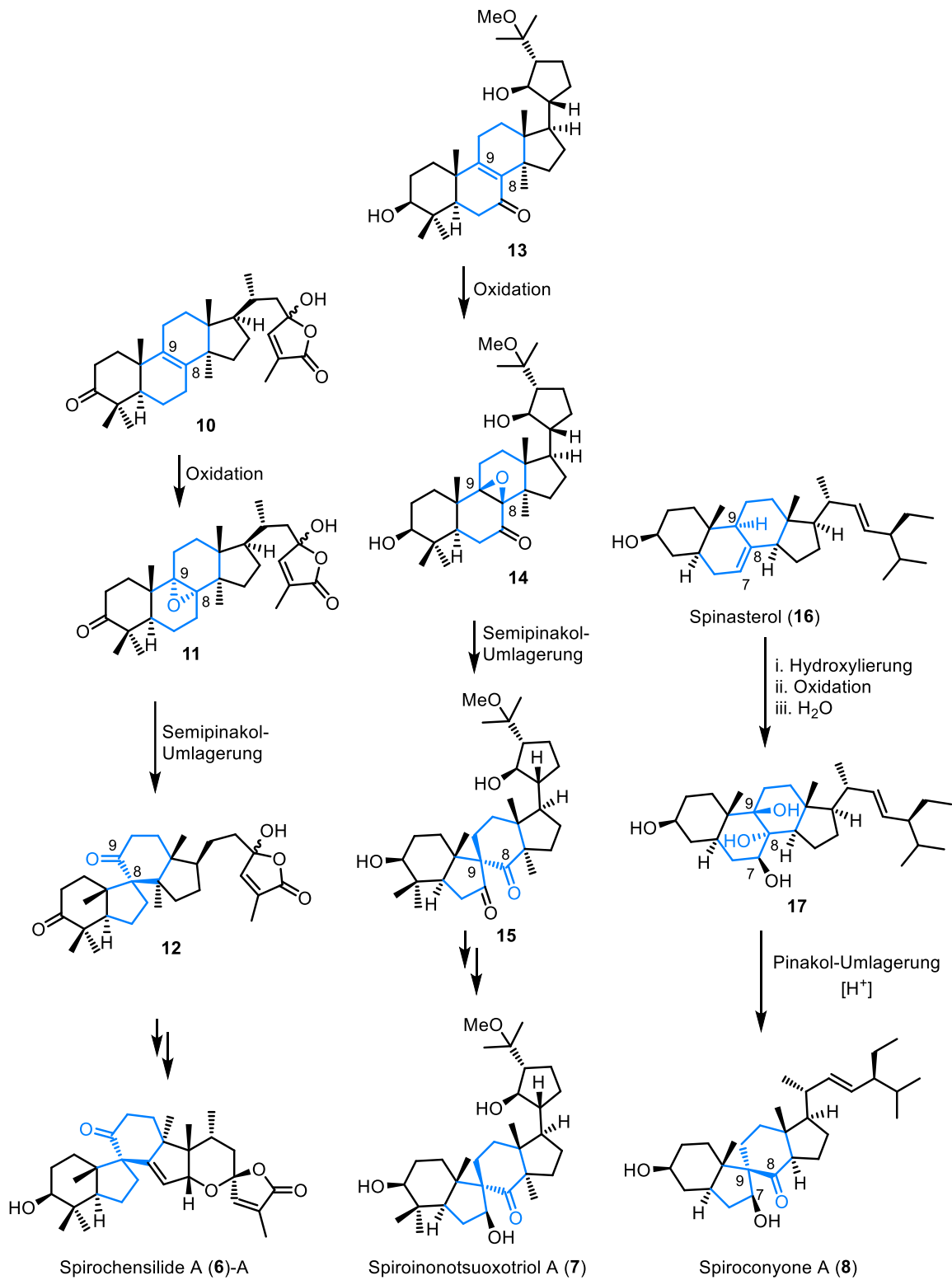


Abbildung 2: Umgelagerte Triterpenoide – Spirosteroiden; Abiespirone H (**5**)^[18], Spirochensilid (**6**)-A und B^[19], Spiroinonotsuoxotriol A (**7**)^[20], Spiroconyone A (**8**)^[21] und Spiropedroxodiol (**9**)^[22].

Das Schema 1 zeigt einen Vergleich der postulierten Biosynthesewege des Spirochensilids A (**6**)-A^[19], Spiroinonotsuoxotriol A (**7**)^[20] sowie des Spiroconyones A (**8**)^[21]. Gao *et al.* schlagen ausgehend vom oxidierten Lanosterol-Derivat **10**, nach einer Epoxidierung des C-8/C-9-Olefins zu Epoxid **11**, eine Semipinacol-Umlagerung zur Generierung der Spiroverknüpfung in **12** vor.^[19] Im Falle des Spiroinonotsuoxotriol A (**7**) wird ebenfalls von Zhan *et al.* postuliert, dass nach Epoxidierung des C-8/C-9-Olefins eine Semipinacol-Umlagerung des Epoxids **14** zum Spirozentrum an C-9 in Diketon **15** führt.^[20] Die postulierte Biosynthese des Spiroconyones A (**8**) nach An *et al.* sieht ausgehend von Spinasterol (**16**) eine C-9 Hydroxylierung sowie eine *trans*-Dihydroxylierung des C-7/C-8-Olefins zum Triol **17** vor.^[21] Zur Überführung in **8** wird in diesem Fall eine klassische Pinacol-Umlagerung aus Triol **17** vorgeschlagen, welche eine 1,2-Migration der C-7/C-8-Bindung von C-7 nach C-9 vorsieht.^[21] Die strukturellen Gemeinsamkeiten der Spirosteroiden zeigen sich nicht nur im Spirozentrum an C-8 bzw. C-9 sondern auch in den postulierten Biosynthesen, welche den Aufbau dieser Konstitutionen rationalisieren. Modellexperimente zur Lewis-Säure-induzierten Semipinacol-Umlagerung sind in Abschnitt 2.1 am Beispiel der Spirochensilide (**6**) dargestellt.



Schema 1: Postulierte Biosynthesewege umgelagerter Triterpenoide – Spirosteroide.^[19-21]

2 Spirochensilid A und Spirochensilid B

Gao *et al.* isolierten im Jahre 2015 die Verbindungen Spirochensilid A (**6**)-A und Spirochensilid B (**6**)-B aus *Abies chensiensis* (dt. Schensi-Tanne).^[19] Bei der Schensi-Tanne handelt es sich um einen Nadelbaum aus der Familie der Kieferngewächse, welcher in China, Indien und Tibet verbreitet ist. Bei den Verbindungen **6**-A und **6**-B handelt es sich um zwei neuartig umgelagerte und oxidierte Lanosterane welche sich in der Konfiguration des sekundären Alkohols an C-3 unterscheiden.^[19] Spirochensilid A (**6**)-A zeigt nach ersten biologischen Evaluierungen eine schwache Inhibierung (30%) der NO-Produktion mit 12.5 µg/mL, welches in Säugetierorganismen entzündungshemmende Eigenschaften hervorrufen kann.^[19, 23]

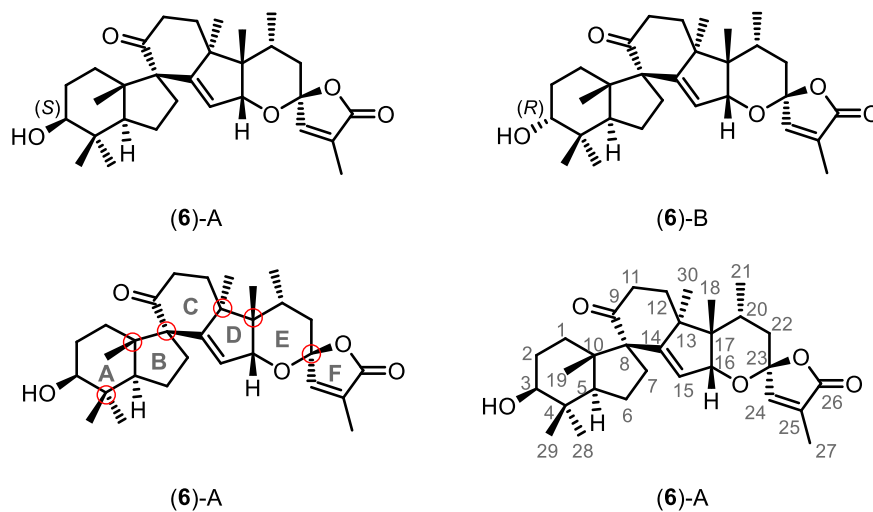


Abbildung 3: Strukturen der isolierten Spirochensilide A und B (**6**) sowie Einführung der Benennung von Kohlenstoffatomen und Cyclen.^[19]

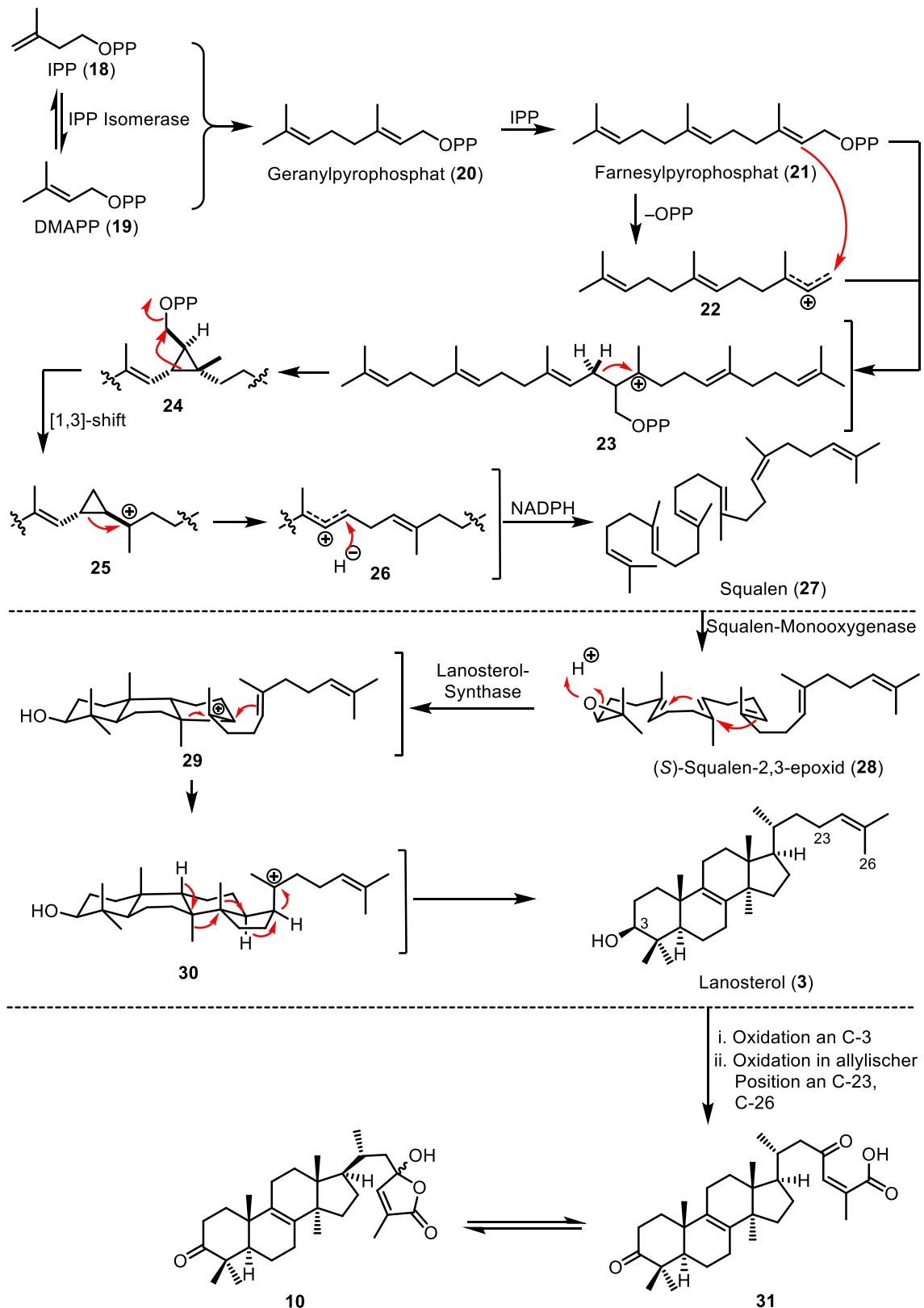
Spirochensilid (**6**)-A ist ein kristalliner Feststoff mit der Summenformel $C_{30}H_{42}O_5$ und besitzt neun stereogene Zentren, von denen vier als quartäre Kohlenstoffzentren vorliegen. Durch ein- und zweidimensionale NMR-Experimente in Kombination mit HRMS und der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse (X-Ray) wurde durch Gao und Mitarbeiter die Struktur von Spirochensilid A (**6**)-A mit absoluter Konfiguration aufgeklärt.^[19]

Die Struktur und absolute Stereochemie von Spirochensilid B (**6**)-B konnte nicht durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden, weil **6**-B als farbloses Öl vorliegt.^[19] Aus diesem Grund kann angezweifelt werden, dass sich **6**-A und **6**-B lediglich in der Konfiguration des Alkohols an Kohlenstoffatom C-3 unterscheiden.^[19] Die Struktur wurde wie im Fall von **6**-A durch ein- und zweidimensionale NMR-Experimente aufgeklärt.^[19] Ein Vergleich der Drehwerte, die für **6**-A $[\alpha]^{20}_D = -10.0$ und **6**-B $[\alpha]^{20}_D = +22.2$ betragen, zeigt eine beträchtliche Differenz, welche die Möglichkeit eröffnet, dass sich weitere Zentren in ihrer Konfiguration unterscheiden.^[19] Durch folgende quantenchemische Kalkulationen von CD-spektroskopischen Daten bezüglich der optischen Aktivität der Spirochensilide (**6**)-A und (**6**)-B konnte jedoch gezeigt werden, dass die theoretischen Werte von **6**-A $[\alpha]^{20}_D = -10.6$ und **6**-B $[\alpha]^{20}_D = +19.9$ nicht stark von den experimentell bestimmten Daten abweichen.^[19]

Im Vergleich zu klassischen Vertretern der lanosteranen Triterpenoide weisen die Spirochensilide (**6**) ungewöhnliche strukturelle Eigenschaften auf. Zum einen ist die Konnektivität des B- und C-Rings nicht durch Annelierung hergestellt sondern über ein Spirozentrum an C-8 verknüpft. Die im C,D,E-Ringsystem auftretende Einheit der drei Methylgruppen C-18, C-21 und C-30 welche 1,2-*anti*- und 1,3-*syn*-ständig zueinander vorliegen ist eine weitere Besonderheit von **6**. Des Weiteren ergeben sich die E- und F-Ringe durch ein Spiroketal an C-23, welches die Folge einer oxidierten Seitenkette des Lanosterans (**3**) ist. Komplex wird die Struktur durch fünf quartäre Kohlenstoffatome. Davon sind die quartären Zentren an C-8 und C-10 über das sp²-Zentrum an C-14 von C-13 und C-17 getrennt.^[19]

2.1 Postulierte Biosynthese der Spirochensilide nach Gao *et al.*

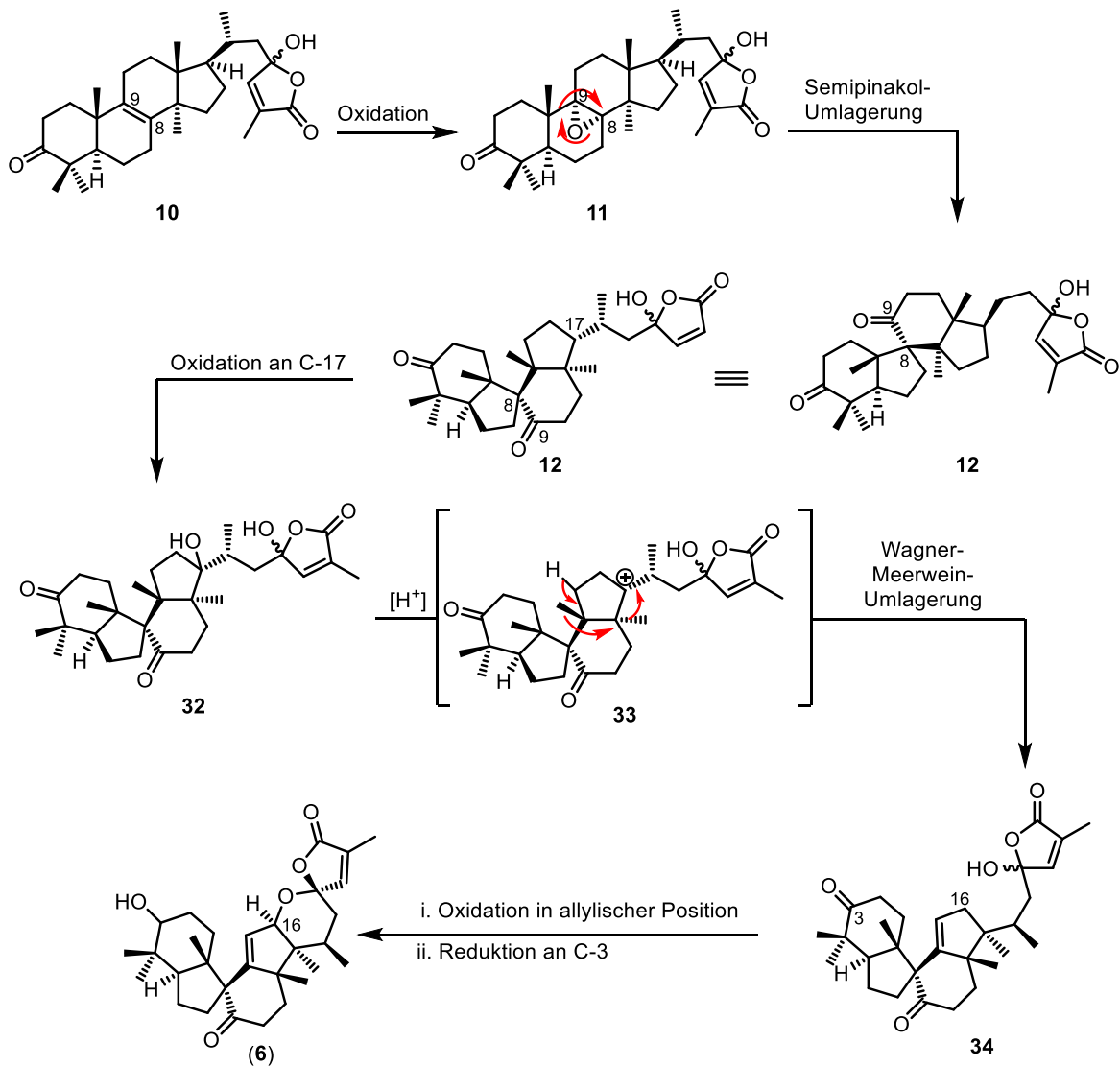
Die Biosynthese der Spirochensilide (**6**) ist bislang nicht bekannt. Jedoch gibt es eine postulierte Biosynthese der Isolatoren^[19] welche auf dem ebenfalls aus *Abies chensiensis* isolierten oxidierten Lanosteranen Triterpenoid **10** basiert.^[19] Eine Biosynthese des Lanosterols (**3**) als Vorläufer von **10** ist nach Dewick ausgehend von den Isoprenoiden Isopentenylpyrophosphat (IPP) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) über das Squalen (**27**) beschrieben (Schema 2).^[24] Der erste Schritt ist die Bildung des Geranylpyrophosphats (**20**) aus IPP (**18**) und DMAPP (**19**), welches durch das Pyrophosphat eine gute Abgangsgruppe in allylischer Position besitzt. Eine weitere Homologisierung des Geranylpyrophosphats (**20**) mit IPP (**18**) liefert Farnesylpyrophosphat (**21**), welches durch Verlust des Pyrophosphats ein allylisches Carbeniumion **22** generieren kann, das mit einem zweiten Äquivalent des Farnesylpyrophosphats (**21**) zum Carbeniumion **23** reagiert. Unter Verlust eines Protons bildet sich das intermediäre Cyclopropan **24**, welches durch eine [1,3]-Bindungsverschiebung das Pyrophosphat substituiert und erneut ein Carbeniumion **25** generiert. Durch Öffnung des Cyclopropan **25** zum Olefin entsteht ein neues allylisches Kation **26**, das durch Reduktion mit NADPH zum Squalen (**27**) führt (Schema 2).^[24] Eine anschließende Epoxidierung, welche über die Squalen-Monooxygenase beschrieben ist, stellt den Vorläufer **28** für die enzymatische kationische Polyencyclisierung dar, welche durch die Lanosterol-Synthase hervorgerufen wird. An der Enzymoberfläche wird die Konformation des linearen Vorläufers **28** derart beeinflusst, dass es zu einer Sessel-Wanne-Sessel-Wannen-Konformation kommt, aus welcher die protisch induzierte Polyencyclisierung zu **29** eingegangen wird. Eine 1,2-Alkylverschiebung erweitert den C-Ring zu einem Cyclohexan und eine anschließende Addition auf das entstehende Carbeniumion geniert den D-Ring als Cyclopentan **30**. Als Folge der letzten elektrophilen Addition des Olefins an das tertiäre Carbeniumion in **30** kommt es zu einer Sequenz von mehreren 1,2-Hydridwanderungen und Wagner-Meerwein-Umlagerungen. Terminiert wird die Umlagerungskaskade durch Verlust eines Protons, das zur Ausbildung eines Olefins und somit zum Lanosterol (**3**) führt (Schema 2).^[24] Ausgehend von Lanosterol (**3**) wurde eine Oxidation des sekundären Alkohols an C-3, eine allylische Oxidation der C-26-Methylgruppe sowie eine Oxidation der C-23-Methyleneinheit postuliert, um Keton **31** zu erhalten.^[19] Keton **31** steht mit Lactol **10** im Gleichgewicht, welches als biosynthetischer Vorläufer der Spirochensilide (**6**) vorgeschlagen wird (Schema 2).^[19]



Schema 2: Biosynthese von Squalen (27) und Lanosterol (3) nach Dewick^[24] und postulierte Biosynthese von **10** als Vorläufer für die von Gao postulierte Biosynthese der Spirochensilide (6).^[19]

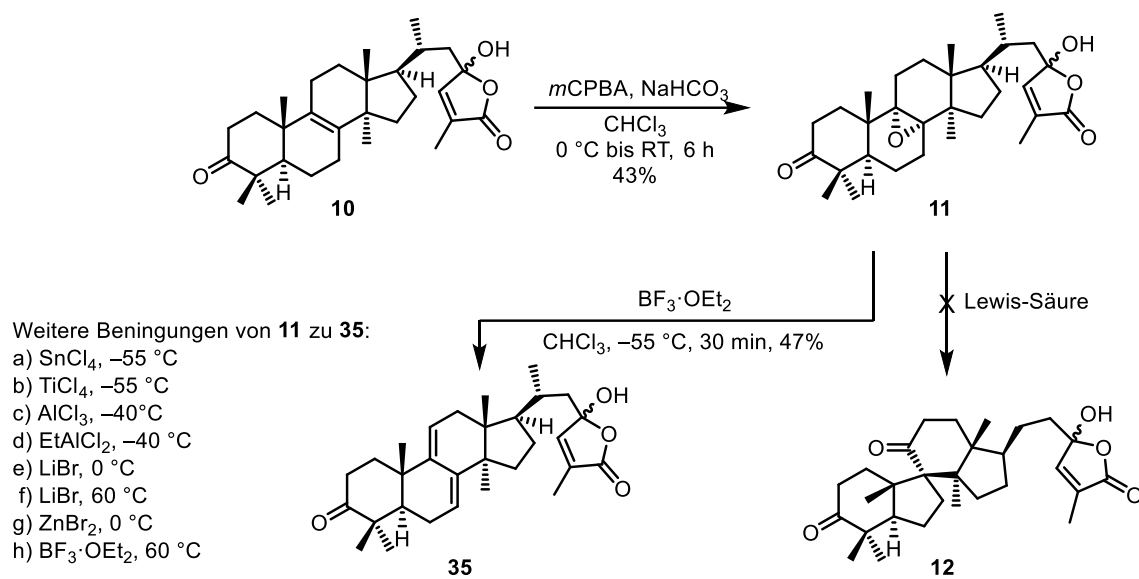
Ausgehend von Olefin **10** schlugen Gao *et al.* eine mögliche Biosynthese der Spirochensilide (**6**) vor (Schema 3). Eine Epoxidierung des Olefins an C-8/C-9 könnte Epoxid **11** liefern, welches durch eine protisch- oder sauer-induzierte Semipinakol-

Umlagerung des Keton an C-9 und das Spirozentrum an C-8 aufbaut.^[19] Es folgt eine Oxidation des Methins C-17 zum tertiären Alkohol **32** welcher durch saure Eliminierung das Carbeniumion **33** generiert, aus dem eine zweifache Wagner-Meerwein-Umlagerung mit anschließender Eliminierung eines Protons zum Olefin **34** folgt.^[19] Eine allylische Oxidation der C-16-Methyleneinheit mit folgender Ketalisierung generiert das Spiroketal. Eine letzte Reduktion der C-3-Ketocarboxylgruppe zur sekundären (S)- oder (R)-Hydroxyfunktion generiert die Spirochensilide (**6**) (Schema 3).^[19]



Schema 3: Gesamte postulierte Biosynthese der Spirochensilide (**6**) nach Gao *et al.*^[19]

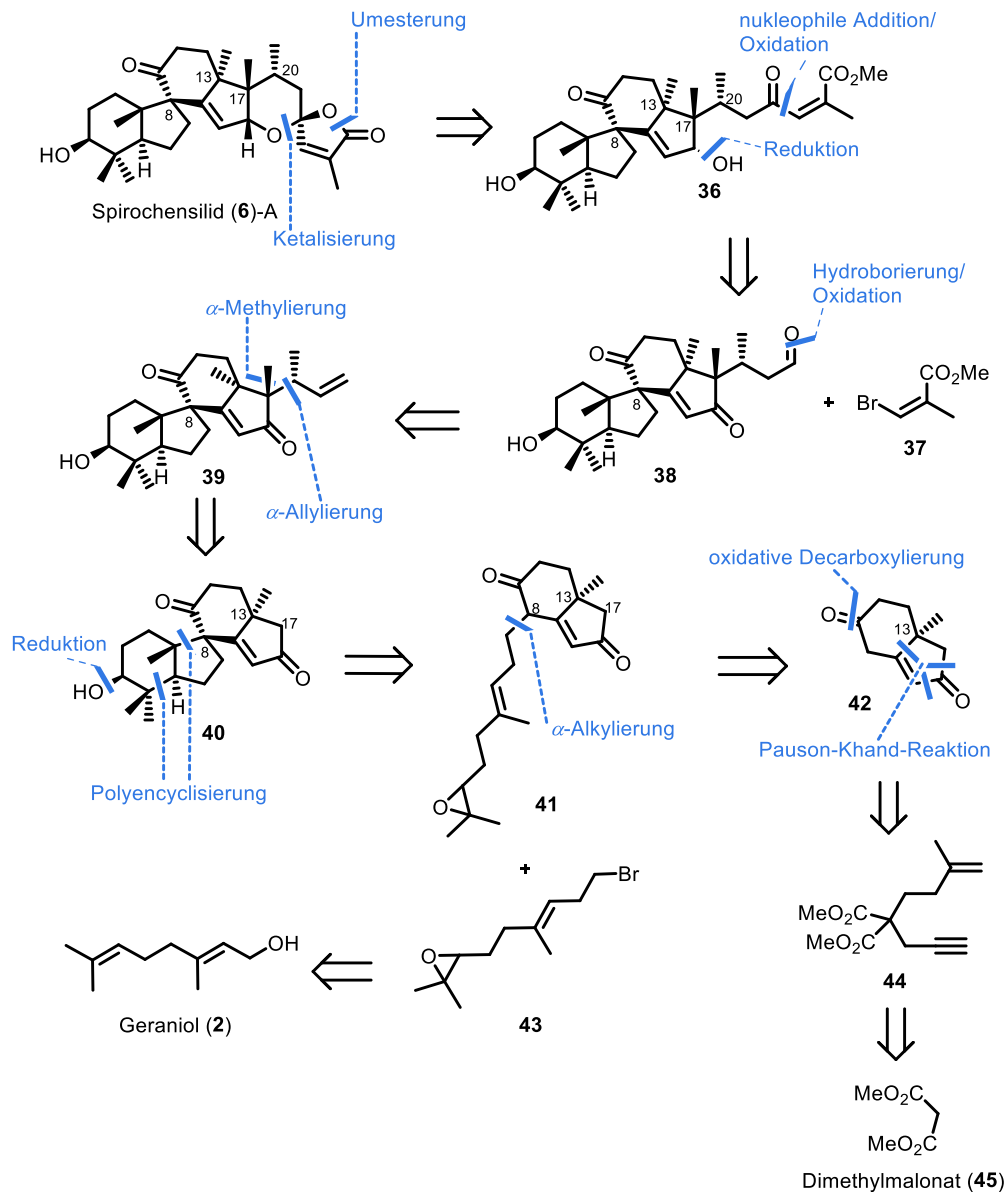
Auf Basis der postulierten Biosynthese veröffentlichten Gao *et al.* Modellexperimente, um die vermutete Semipinacol-Umlagerung ausgehend von **11** experimentell unterstützen zu können (Schema 4).^[19] Dazu wurde das ebenfalls isolierte Triterpenoid **10** mit *m*Chlorperbenzoesäure mit 43% Ausbeute in das entsprechende Epoxid **11** überführt (Schema 4).^[19]



Schema 4: Synthese des Epoxids **11** und Versuche zur Semipinacol-Umlagerung nach Gao *et al.*^[19]

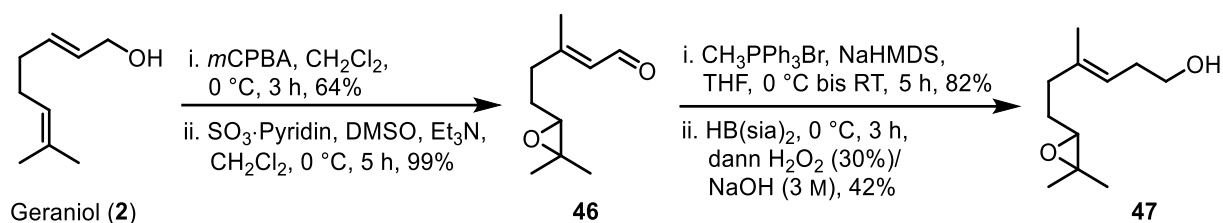
Durch Lewis-Säure-induzierte Aktivierung des Epoxids **11** konnte in mehreren Fällen (Schema 4, a-h) ausschließlich das Eliminierungsprodukt **35** erhalten werden. Das Produkt der vorgeschlagenen Semipinacol-Umlagerung **12** konnte jedoch in keinem Fall beobachtet werden.^[19]

2.2 Synthetische Vorarbeiten

Masterarbeit Lübken (2016)^[25]Schema 5: Retrosynthetische Analyse Masterarbeit Lübken 2016.^[25]

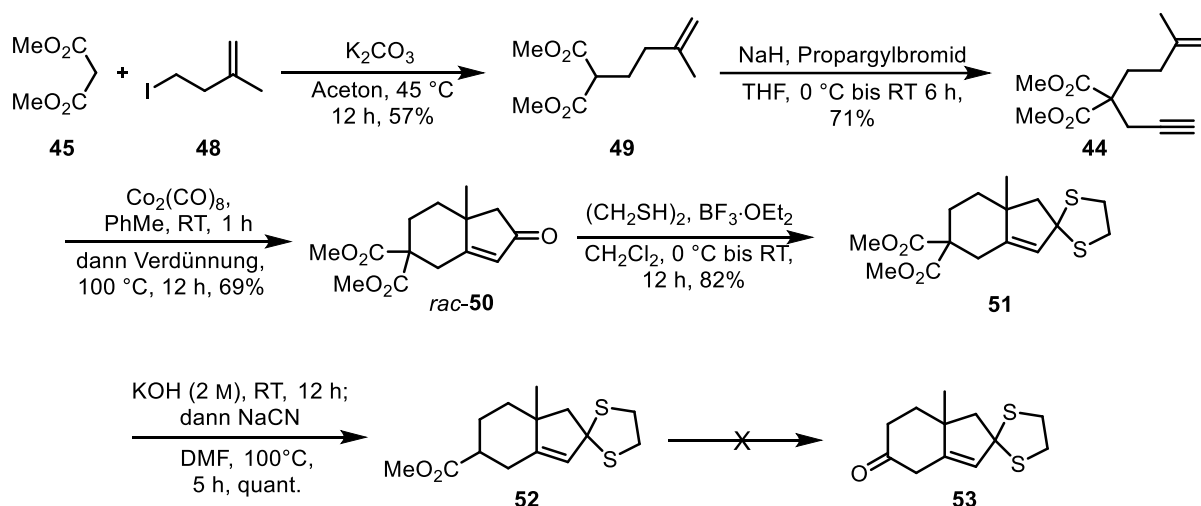
Die in der Retrosynthese (Schema 5) dargestellte Strategie zur Synthese von Spirochensilid A (6)-A basiert auf einer Ketalisierung mit anschließender Umesterung als letztem Schritt der Synthese. Der Vorläufer **36** könnte durch eine nukleophile Addition eines Metallorganyls, welches aus Vinylhalogenid **37** hervorgeht, erhalten werden. Eine erneute Oxidation des erhaltenen Alkohols und diastereoselektive Reduktion des Enons könnte **36** liefern. Aldehyd **38** könnte aus einer Hydroborierung mit anschließender Oxidation aus Olefin **39** hervorgehen. Eine Methylierung und anschließende Allylierung in α -Position des Ketons **40** könnten zu **39** führen. Diketon **40** sollte durch eine Polyencyclisierung aus Epoxidiketon **41** dargestellt werden. **41** könnte auf Diketon **42** und Homoepoxigeraniol-Derivat **43** zurückgeführt werden. Homoepoxigeraniol-Derivat **43** sollte durch

Homologisierung des Geraniols (**2**) dargestellt werden.^[25] Diketon **42** stellte das mögliche Produkt einer Pauson-Khand-Reaktion dar, welches aus Vorläufer **44** dargestellt werden konnte. **44** basiert auf einer zweifachen Alkylierung von Dimethylmalonat (**45**).



Schema 6: Synthese des Homoepoxigeraniols **47**.^[25]

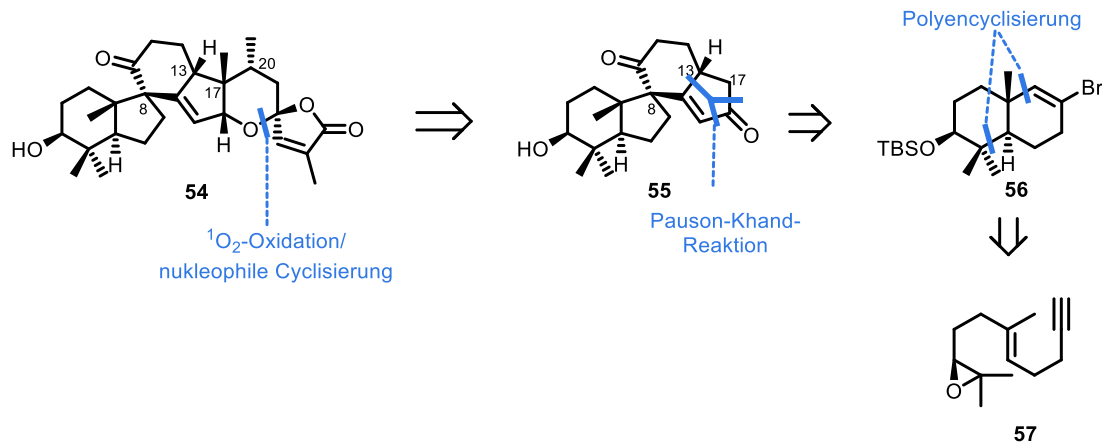
Ausgehend von Geraniol (**2**) konnte in einer Sequenz von vier Stufen das epoxidierte und homologisierte Geraniol-Fragment **47** dargestellt werden (Schema 6). Eine Epoxidierung mit *m*CPBA lieferte das racemische Epoxid in 64% Ausbeute. Eine anschließende Parikh-Doering-Oxidation^[26] führte mit 99% zum gewünschten Enal **46**. Eine Wittig-Reaktion und Hydroborierung des monosubstituierten Olefins mit anschließender oxidativer Aufarbeitung lieferte den homologierten Alkohol **47** in 35% über zwei Stufen.^[25]



Schema 7: Arbeiten zur Synthese von Diketon **42**.^[25]

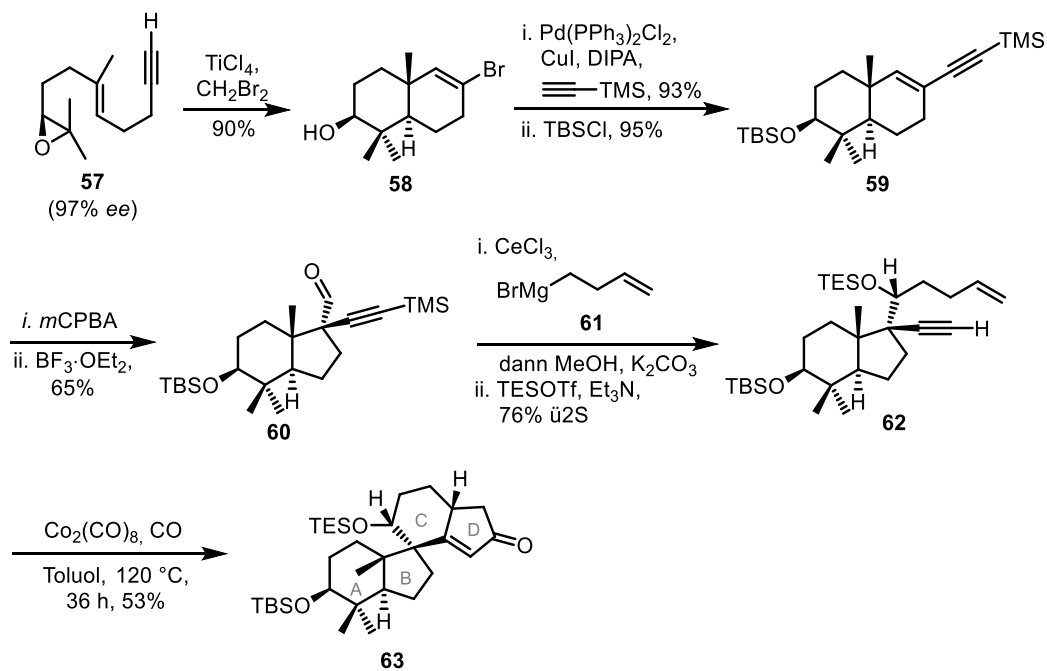
Die Synthese des Diketons **42** begann mit einer Alkylierung von Dimethylmalonat (**45**) mit Iodid **48**, gefolgt von einer zweiten Alkylierung mit Propargylbromid zum Enin **44** (Schema 7). Eine folgende Pauson-Khand-Reaktion^[27] des Enins **44** führte mit 69% Ausbeute zum gewünschten racemischen Enon **50**. Thioketalisierung von **50** mit 1,2-Ethandithiol erzielte das Dithian **51** mit 82% Ausbeute. Die Behandlung mit wässriger Kalilauge gefolgt von Natriumcyanid in DMF bei 100 °C konnte Monoester **52** in sehr guter Ausbeute darstellen. Aufgrund erfolgloser Versuche zur oxidativen Decarboxylierung des Esters **52** zu Keton **53** wurde der gezeigte Retrosynthetische Ansatz (s. Schema 6) für Diketon **42** nicht weiterverfolgt.^[25]

Stereoselektive Totalsynthese von 13(R)-Demethyl-Spirochensilid A (54)-A nach Yang (2021)^[28]



Schema 8: Retrosynthese von **54** nach Yang *et al.*^[28]

Der retrosynthetische Ansatz (Schema 8) von Yang *et al.* basiert auf einer Singulett-Sauerstoff Oxidation eines Furans mit nukleophiler Cyclisierung zum finalen Aufbau des Spiroketal des 13(R)-Demethyl-Spirochensilids (**54**).^[28] Der Aufbau des C,D-Ringsystems in **55** sollte über eine intramolekulare Pauson-Khand-Reaktion^[27] erreicht werden. Eine Polyencyclisierung wurde anvisiert, um den A,B-Bicyclus **56** aus Epoxid **57** darzustellen.^[28]

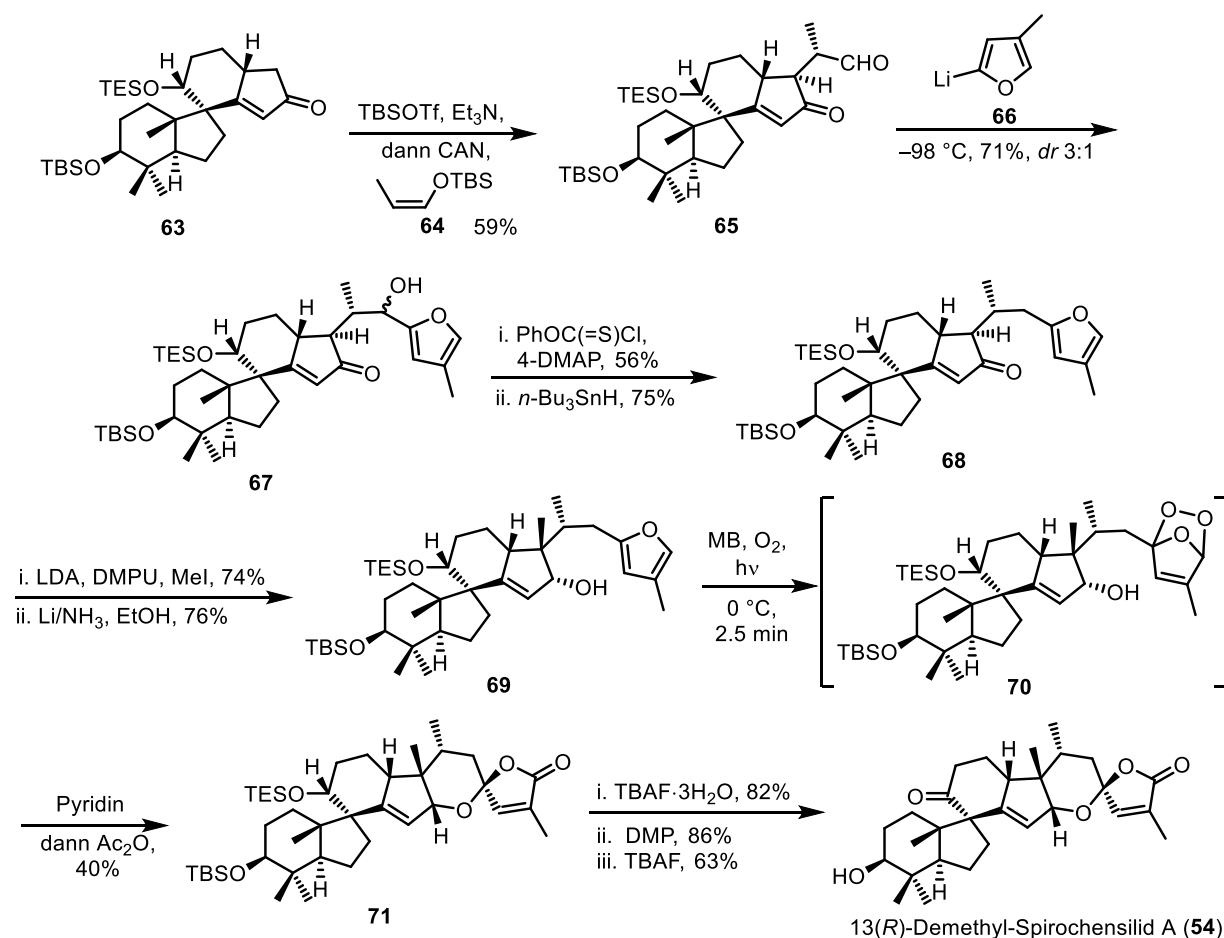


Schema 9: Synthese des A,B,C,D-Tetracyclus **63** nach Yang für die Synthese von **54** – Teil I.^[28]

Yang's Totalsynthese des 13(R)-Demethyl Spirochensilids beginnt mit dem literaturbekannten enantiomerenreinen Epoxid **57**, welches in einer bromierenden Titan-tetrachlorid-katalysierten Polyencyclisierung zum Vinylbromid **58** reagierte (Schema 9).^[28] Eine Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen und anschließende Silylschützung des sekundären Alkohols lieferte Enin **59**.^[28] Durch Epoxidierung mit $m\text{CPBA}$ und anschließender BF_3 -Etherat-induzierter Semipinacol-Umlagerung stellten Yang und Mitarbeiter den A,B-Bicyclus mit zwei ersten

benachbarten quartären Zentren **60** dar.^[28] Eine CeCl_3 -unterstützte Grignard-Addition, TMS-Entschützung des Alkins und TES-Schützung des sekundären Alkohols lieferte Enin **62** als Vorläufer für die Pauson-Khand-Reaktion.^[28] Für die anvisierte Pauson-Khand-Reaktion nutzten Yang *et al.* ein klassisches Protokoll^[27] unter Verwendung von Dicobaltoctacarbonyl und konnten somit das A,B,C,D-System **63** in 53% darstellen (Schema 9).^[28]

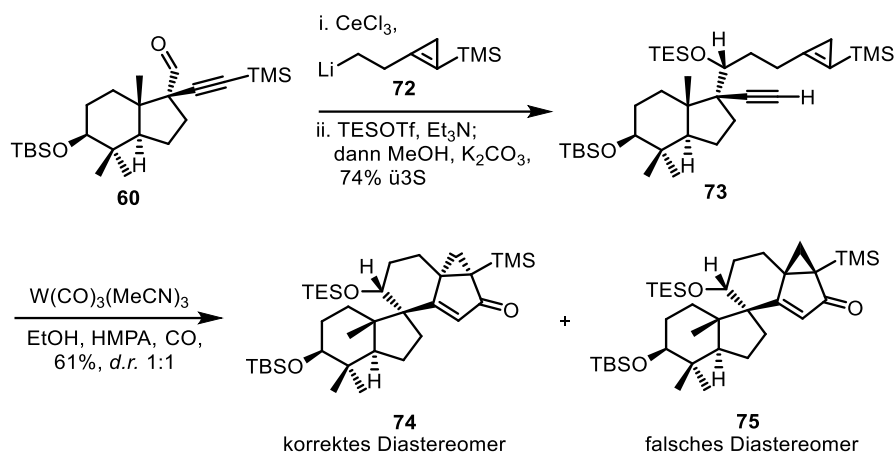
Zur weiteren Darstellung von Aldehyd **65** wurde eine CAN-induzierte oxidative Enolatkupplung mit TBS-Enolether **64** verwendet, welche **65** mit 59% Ausbeute lieferte (Schema 10).^[28] Durch eine Sequenz aus Addition eines lithiierten Furans **66** und folgender reduktiven Entfernung des sekundären Alkohols unter Barton-McCrombie-Bedingungen^[29] konnte die Gruppe um Yang Furan **68** erhalten.^[28] Anschließend Methylierung des Ketons in α -Position mit LDA und Methyljodid sowie Reduktion des Ketons mit Lithium und Ammoniak in Ethanol konnte Allylalkohol **69** erzielen. Zur Darstellung des Spiroketal nutzten Yang *et al.* eine Oxidation des Furans **69** mit Singulett-sauerstoff. Eine Behandlung des intermediären Endoperoxids **70** mit Pyridin und Essigsäureanhydrid konnte das Spiroketal **71** in 40% liefern.^[28] Eine TBAF-induzierte Desilylierung des TES-Ethers **71** und anschließende Dess-Martin-Oxidation^[30] desgleichen konnte den Vorläufer für **54** darstellen.^[28] Mit einer finalen Entschützung des TBS-Ethers unter Verwendung von TBAF konnten Yang und Mitarbeiter **54** in 63% synthetisieren. Der Gruppe um Yang und Mitarbeitern gelang es ausgehend vom literaturbekannten Epoxid **57** 13(*R*)-Demethyl-Spirochensilid A (**54**) in 0.37% über 19 Stufen darzustellen (Schema 10).^[28]



Schema 10: Totalsynthese von 13(*R*)-Demethyl-Spirochensilid A (**54**) nach Yang *et al.* 2020 –Teil II.^[28]

2.3 Totalsynthese von Spirochensilid A nach Yang *et al.* 2020

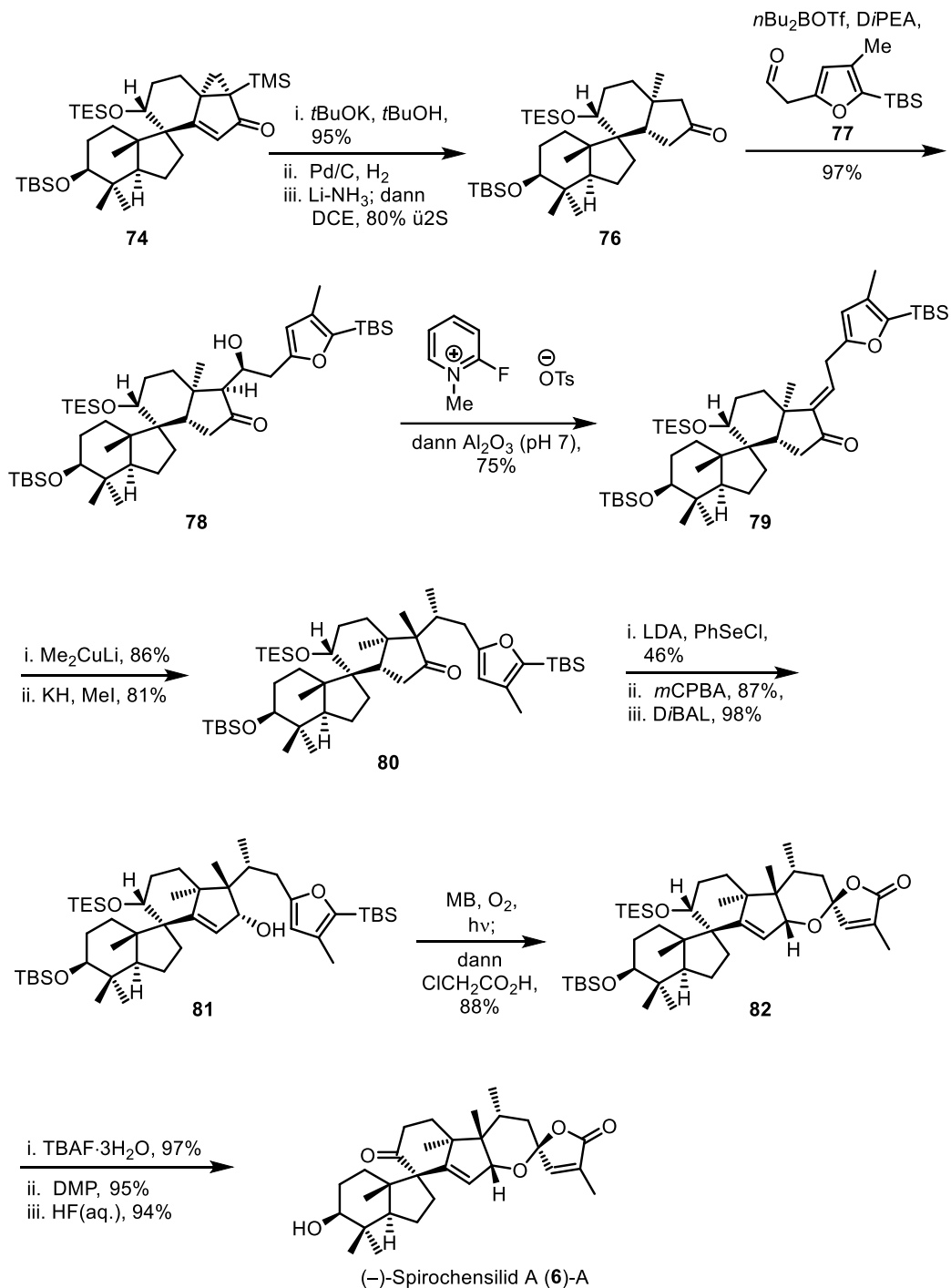
Yang's Totalsynthese des Spirochensilids A (**6**-A beginnt mit einer Addition des lithiierten TMS-Cyclopropens **72** an Aldehyd **60** (s. Schema 9) sowie anschließender TES-Schützung des sekundären Alkohols. Eine Entschützung des terminalen Alkins konnte den Vorläufer **73** für die Pauson-Khand-Reaktion darstellen (Schema 11).^[31,32]



Schema 11: Totalsynthese des (–)-Spirochensilids A (**6**)-A nach Yang *et al.* 2020 –Teil I.^[31,32]

Die optimierten Bedingungen für die anvisierte Pauson-Khand-Reaktion lieferten in Yang's Synthese eine Diastereomerenmischung von 1:1 der Enone **74** und **75** mit 61% Ausbeute. Die Verwendung des Tris(acetonitril)tricarboxylwolframs in Ethanol/Hexamethylphosphortriamid unter CO-Atmosphäre war entscheidend für den Erfolg der Cyclisierung, wie auch für die Diastereoselektivität (Schema 11).^[31,32]

Eine folgende Desilylierung wurde durch Behandlung des Enons **74** mit Kalium-*t*-butanolat in 95% Ausbeute erzielt (Schema 12). Eine zweistufige Sequenz aus katalytischer Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle zur Reduktion des Enons und anschließender Birch-Reduktion^[33] des Cyclopropans mit aprotischer Beendigung durch Dichlorethan lieferte Keton **76** in 80%. Zur Installation des *trans*-Olefins in **79** wurde zunächst eine Bor-Enolat-induzierte Aldoladdition an TBS-Furylaldehyd **77** durchgeführt, welche Aldolprodukt **78** lieferte. Alkohol **78** wurde durch eine *syn*-Eliminierung mit 2-Fluor-*N*-Methylpyridin-1-iumtosylat und Behandlung mit neutralem Aluminiumoxid in *trans*-Olefin **79** überführt. Mittels einer diastereoselektiven 1,4-Addition von Lithiumdimethylcuprat und Methylierung des thermodynamischen Enolats konnte die Einheit aus drei *anti*-ständigen Methylgruppen in **80** aufgebaut werden.^[31,32] Die Einführung des Phenylselenids in die α -Position und Eliminierung unter Bedingungen analog zur Grieco-Eliminierung^[34] lieferte das Enon, welches durch diastereoselektive Reduktion mit *Di*BAI in 98% Ausbeute in Alkohol **81** überführt wurde. Eine Oxidation des Furans mit Singulett-Sauerstoff lieferte das Endoperoxid, welches durch Behandlung mit Chloressigsäure, in 88% Ausbeute zum Spiroketal **82** umgesetzt wurde (Schema 12).^[31,32]



Schema 12: Totalsynthese von (-)-Spirochensilid A (6)-A nach Yang *et al.* 2020 –Teil II.^[31,32]

Eine TBAF-induzierte Entschützung des TES-Ethers in 97% und anschließende Dess-Martin-Oxidation^[30] des sekundären Alkohols zum Keton in 95% Ausbeute lieferte den Vorläufer für die finale Entschützung (Schema 12). Der TBS-Ether konnte im letzten Schritt mit wässriger Fluorwasserstoffsäure in 94% entschützt werden und somit die Synthese von 6-A beenden. Der Gruppe um Yang und Mitarbeitern gelang es ausgehend von literaturbekanntem Epoxid 57 (-)-Spirochensilid A (6)-A in 2.2% über 22 Stufen darzustellen (Schema 12).^[31,32]

3 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die im Jahre 2015 von der Gao *et al.* [19] isolierten Naturstoffe Spirochensilid A und B (**6**) (Abbildung 4) totalsynthetisch dargestellt werden. Dabei sollte zum Aufbau des Spirosteroidgerüsts von modifizierten Vorläufern für biomimetische Polyencyclisierungen ausgegangen werden. Ein weiterer Ansatz zum Aufbau des Spirosteroidgerüsts durch eine Semipinacol-Umlagerung eines Allylalkohols sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

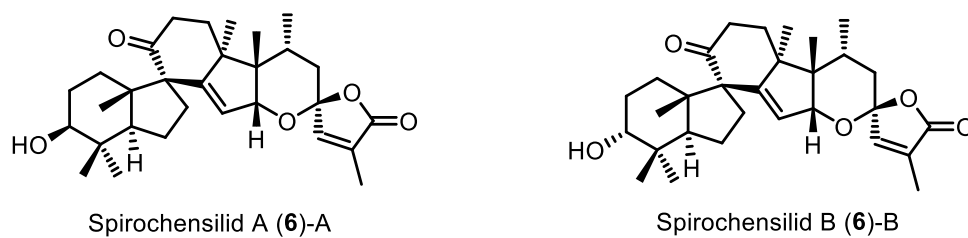


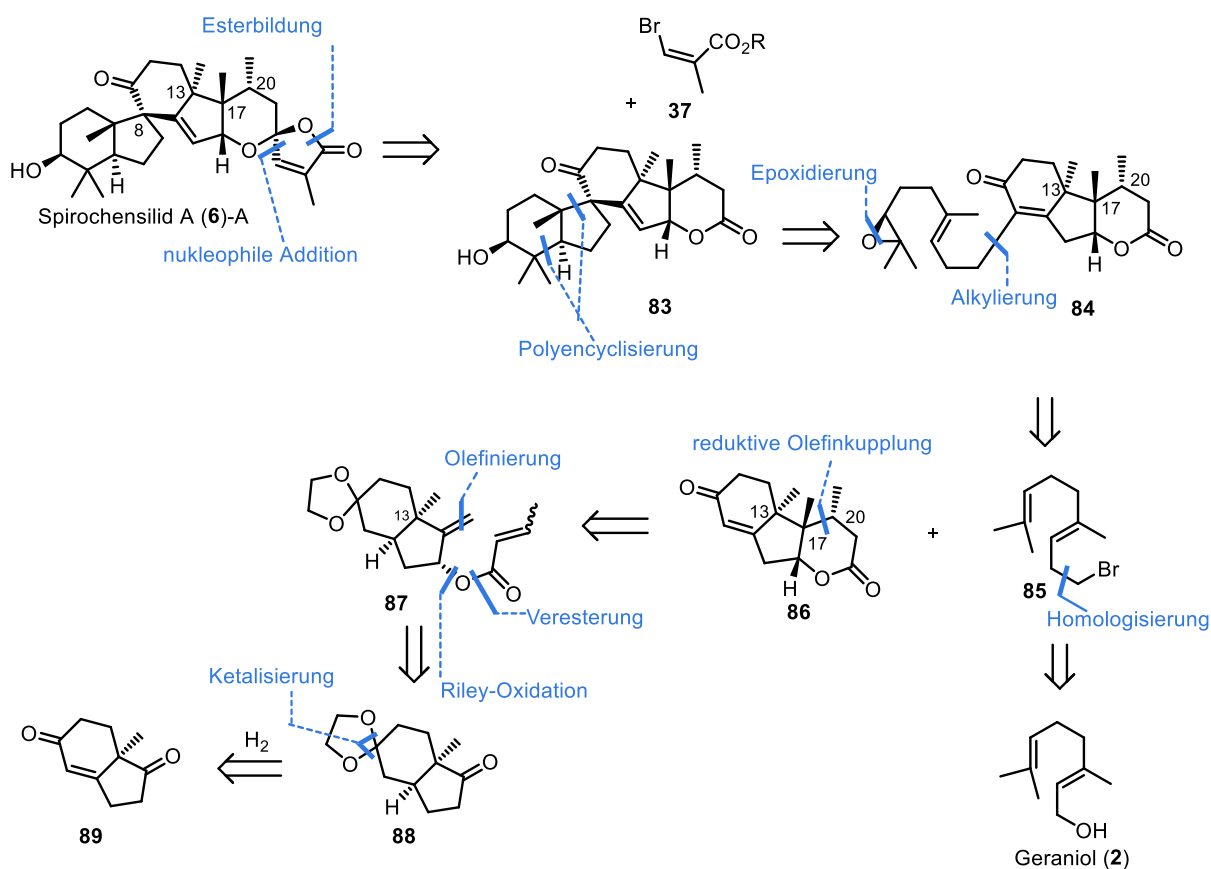
Abbildung 4: Strukturen der isolierten Spirochensilide A und B (**6**).^[19]

4 Studien zur Totalsynthese von Spirochensilid A

4.1 Retrosynthetische Analysen zu Spirochensilid A

Weg I

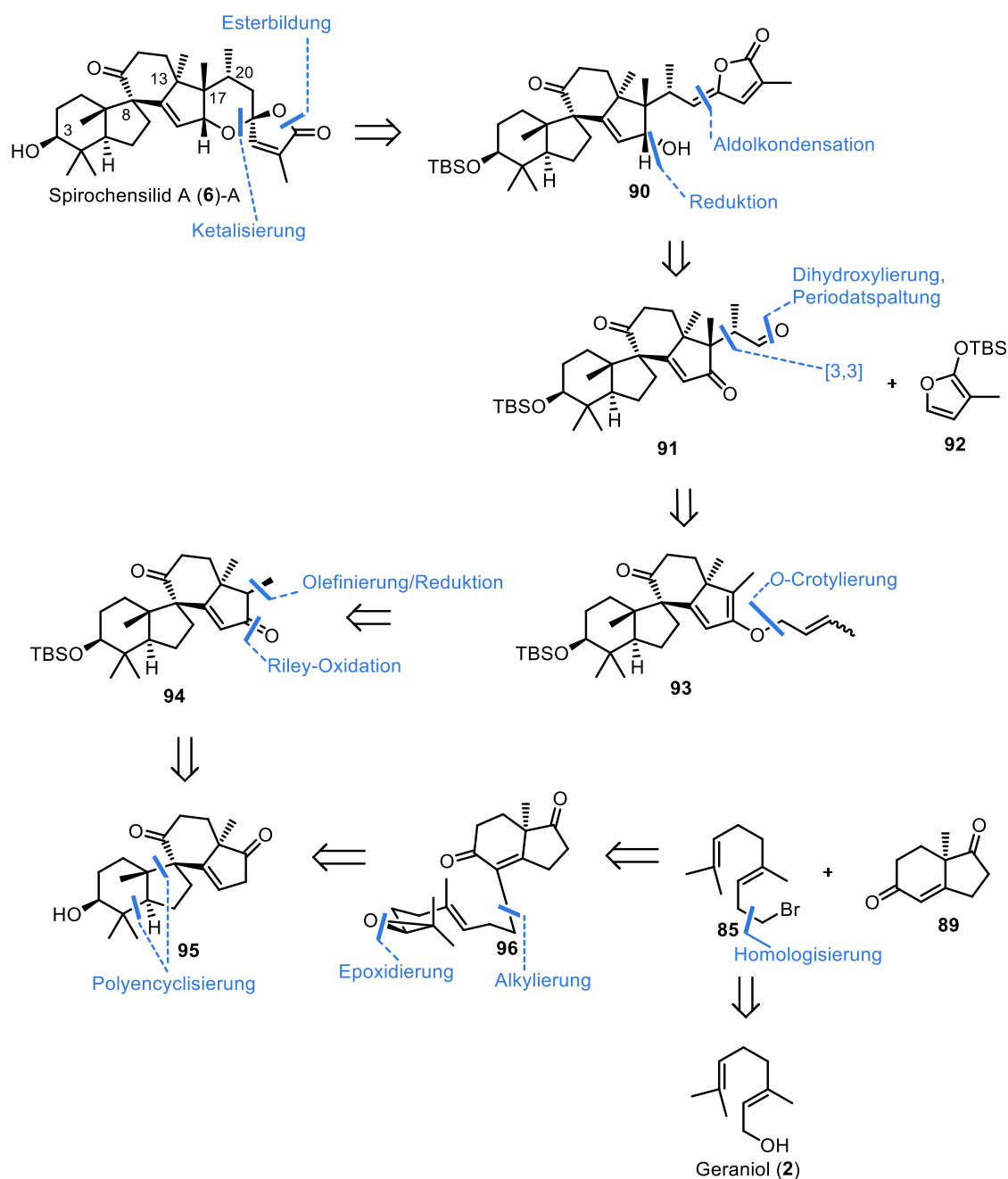
Die erste retrosynthetische Analyse (Schema 13) sieht vor, das Spiroketal des E,F-Ringsystems in **6-A** als fragile Einheit zuletzt durch eine intramolekulare Esterbildung nach nukleophiler Addition eines aus Bromid **37** hervorgehenden Nucleophils an Lacton **83** aufzubauen. Konzeptionell ist im Rahmen dieser geplanten Retrosynthese vorgesehen, dass der Aufbau der komplexen strukturellen Einheiten (benachbarte quartäre Kohlenstoffzentren, Spirokohlenstoff und Spiroketal) durch intramolekularisierte Reaktionen erfolgt. Der Aufbau des A,B-Rings sowie des Spirozenters an C-8 soll über eine Polyencyclisierung aus Epoxipolyen **84** anvisiert werden. Somit könnten in einem Schritt simultan zwei konstruktive C-C-Bindungen sowie zwei benachbarte, asymmetrische quartäre Kohlenstoffzentren aufgebaut werden. Hervorgehen kann Epoxid **84** aus einer Epoxidierung eines Polyens, welches durch Alkylierung des C,D,E-Tricyclus **86** mit einem Homogeraniol-Derivat **85** dargestellt werden könnte. Basierend auf der Stork-Eschenmoser-Hypothese^[35] wird aufgrund der *trans*-Annelierung des A,B-Ringsystems ein (*E*)-Olefin eingesetzt.



Schema 13: Retrosynthetische Analyse von Spirochensilid A (**6**)-A – Weg I.

Die Bindungsbildung zwischen den Kohlenstoffatomen C-17 und C-20 soll über eine reduktive Olefinkupplung ausgehend von Crotylester **87** erfolgen. Die reduktive Olefinkupplung würde in diesem Fall durch bicyclische Kontrolle ein weiteres asymmetrisches quartäres Kohlenstoffzentrum aufbauen. Crotylester **87** könnte durch Veresterung eines sekundären Alkohols, welcher nach Olefinierung und allylischer Oxidation aus Keton **88** hervorgeht, dargestellt werden. Hajos-Parrish-Keton (**89**)^[36] könnte als Ausgangsverbindung für die Synthese des Ketons **88** und somit für den Aufbau des C,D-Ringsystems herangezogen werden (Schema 13).

Weg II

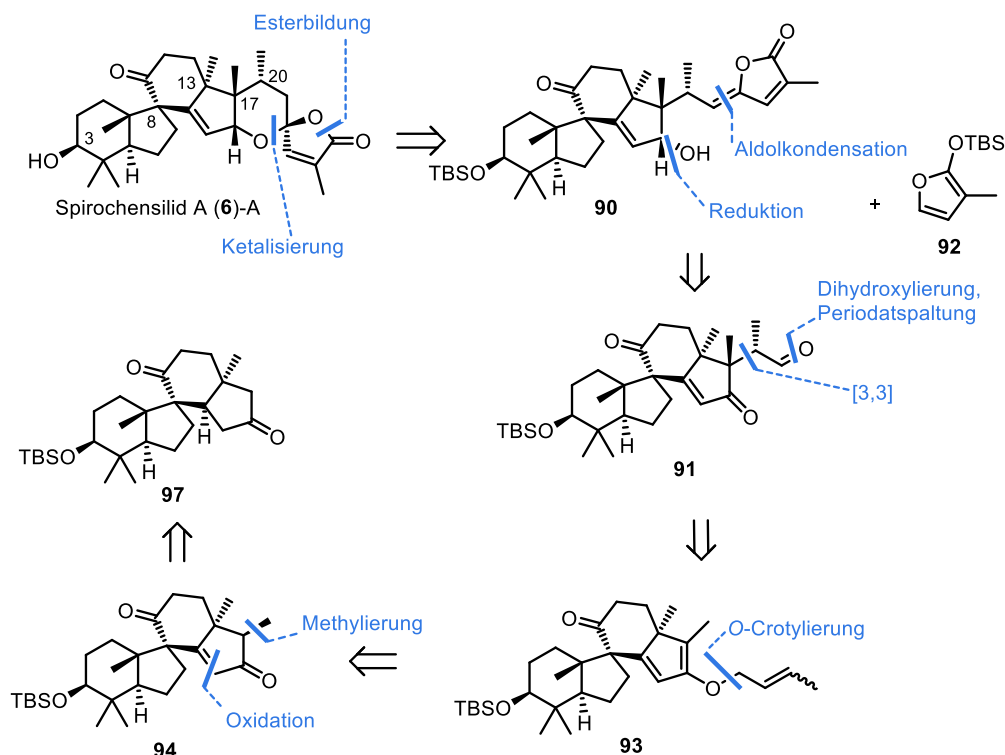


Schema 14: Retrosynthetische Analyse von Spirochensilid A (**6**)-A – Weg II.

Die zweite retrosynthetische Analyse (Schema 14) sieht ebenfalls die Bildung des Spiroketal in **6-A** durch Ketalisierung und Esterbildung aus Allylalkohol **90** vor. Die Bildung des Enollactons **90** könnte durch Aldolkondensation des Silylenolethers **92** und Aldehyd **91** erwirkt werden. Aldehyd **91** könnte aus einer Ozonolyse oder Dihydroxylierung mit folgender Periodatspaltung aus einem terminalen Olefin hervorgehen, welches im Laufe einer Claisen-Umlagerung aus Crotylvinylother **93** generiert werden könnte. Zurückgeführt könnte das Fragment durch *O*-Crotylierung des Enolats aus dem α -Methylketon **94** dargestellt werden. Durch Transposition des Ketons über Olefinierung, allylischer Oxidation und erneuter Reduktion des Olefins wird Diketon **95** als Vorläufer für α -Methylketon **94** gewählt. Der Aufbau des A- und B-Rings sowie die Konstruktion des quartären Spirozentrums an C-8 könnte in diesem Fall erneut über eine Epoxid-Polyencyclisierung durchgeführt werden. Epoxid **96** könnte durch Epoxidierung und Alkylierung des Hajos-Parrish-Ketons (**89**)^[36] mit einem Homogeraniol-Derivat **85** dargestellt werden. In diesem retrosynthetischen Ansatz ist es vorgesehen die anspruchsvollen Struktur motive, welche benachbarte quartäre Stereozentren aufweisen, durch intramolekulare Reaktionen aufzubauen (Schema 14).

Weg III

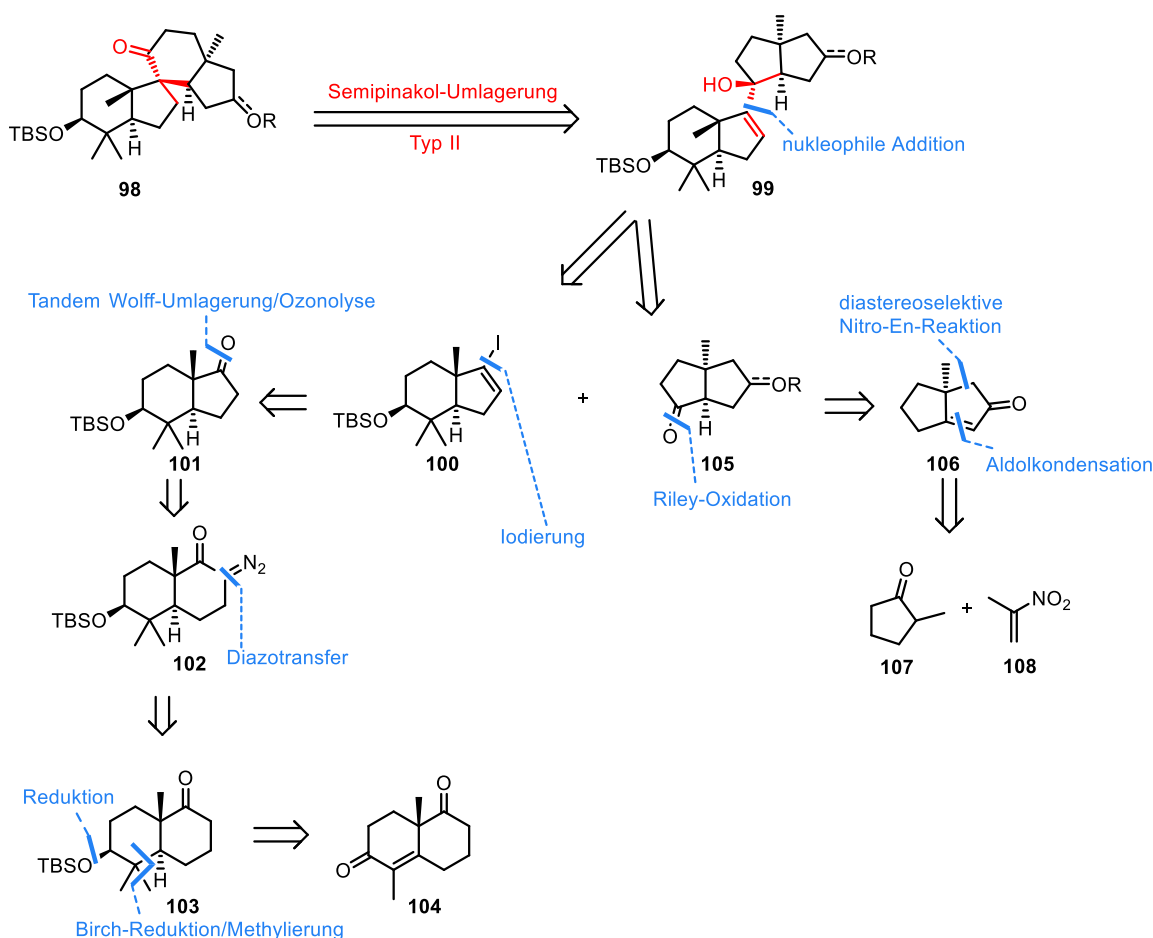
Der dritte retrosynthetische Ansatz (Schema 15) sieht ebenfalls die Bildung des Spiroketal **6-A** durch Ketalisierung und Esterbildung aus Allylalkohol **90** vor und ist zurückführend bis zu Tetracyclus **94** analog zu *Weg II* (Schema 14). Das Grundgerüst des A,B,C,D-Ringsystems **94** könnte ausgehend von Diketon **97** durch eine Oxidation des Ketons zum Enon und Methylierung in α -Position aufgebaut werden.



Schema 15: Retrosynthetische Analyse von Spirochensilid A (**6-A**) – *Weg III*, Teil 1.

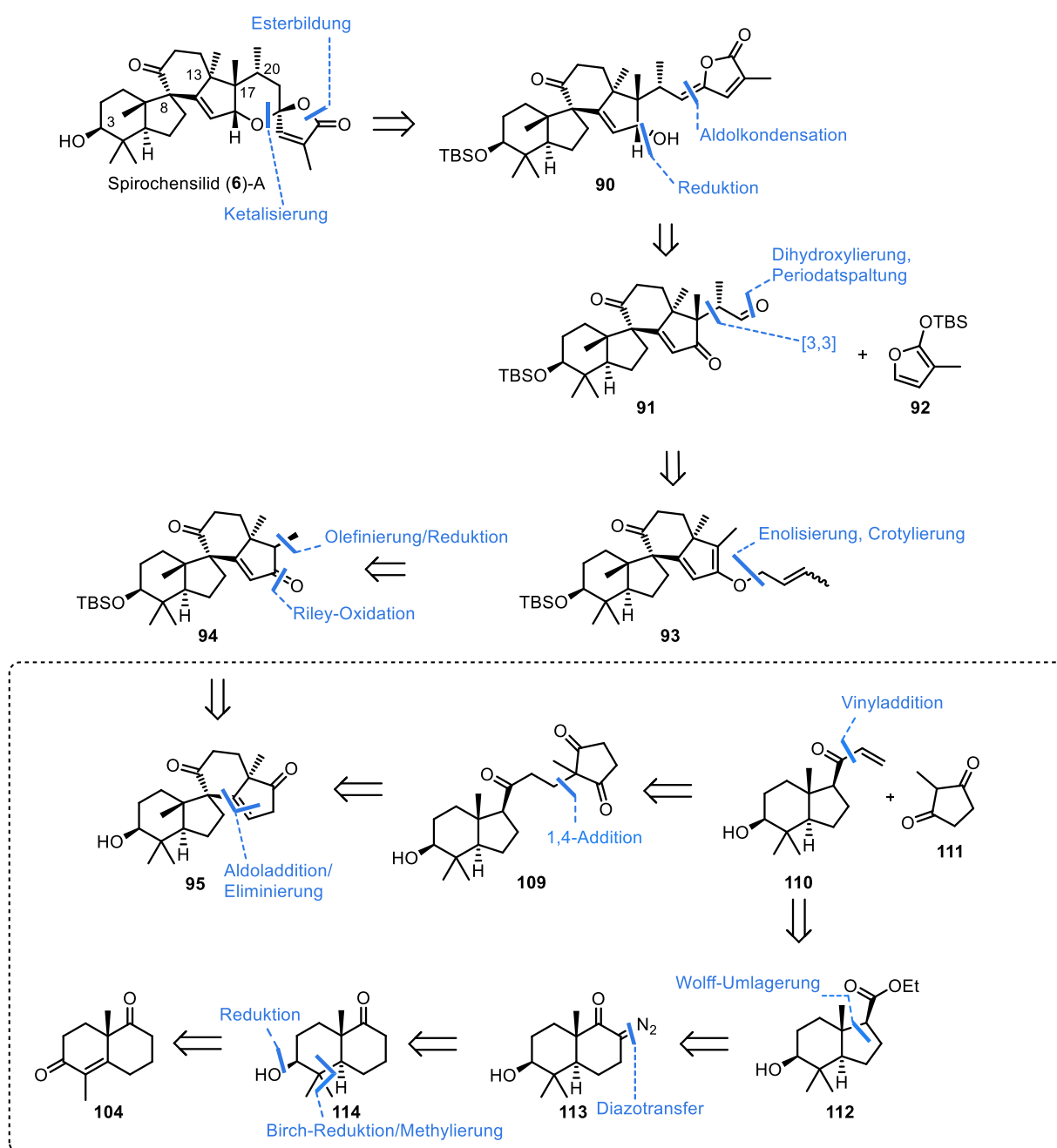
Der Aufbau des quartären Spirozentrums an C-8 in **98** könnte durch eine Semipinacol-Umlagerung des Typs II^[37] aus dem tertiären Allylalkohol **99** generiert werden (Schema 16). Hervorgehen könnte Allylalkohol **99** durch nukleophile Addition aus Vinylidiod **100** und Keton **105**. Das Keton **105** als Fragment für die Einheit des C,D-Rings könnte durch allylische Oxidation und Hydrierung sowie Ketalisierung oder Reduktion und anschließende Schützung des Ketons aus Enon **106** dargestellt werden. Eine enantioselective Nitro-En-Reaktion und intramolekulare Aldolkondensation könnten das anvisierte Enon **106** stereoselektiv aufbauen.^[38] Dieses Fragment basiert auf 2-Nitropropen (**108**) und 2-Methylcyclopentanon (**107**) (Schema 16).

Vinylidiod **100** könnte über ein Hydrazon durch oxidative Iodierung aus Keton **101** synthetisiert werden (Schema 16). Es soll in diesem Ansatz versucht werden das *trans*-Hydrindan durch eine Ringkontraktion aus *trans*-Decalin **103**^[39] darzustellen. Dazu wird eine Photo-Wolff-Umlagerung und oxidative Spaltung des Ketens^[40] ausgehend von Diazoketon **102** anvisiert. Diazoketon **102** könnte durch einen Diazotransfer aus Keton **103** generiert werden. Keton **103**^[39] basiert auf dem 4-Methyl-Wieland-Miescher-Keton (**104**), welches durch methylierende Birch-Reduktion und Reduktion der C-3-Ketocarbonylgruppe aufgebaut werden kann (Schema 16).^[39]



Schema 16: Retrosynthetische Analyse von Spirochensilid A (**6**)-A – Weg III, Teil 2.

Weg IV



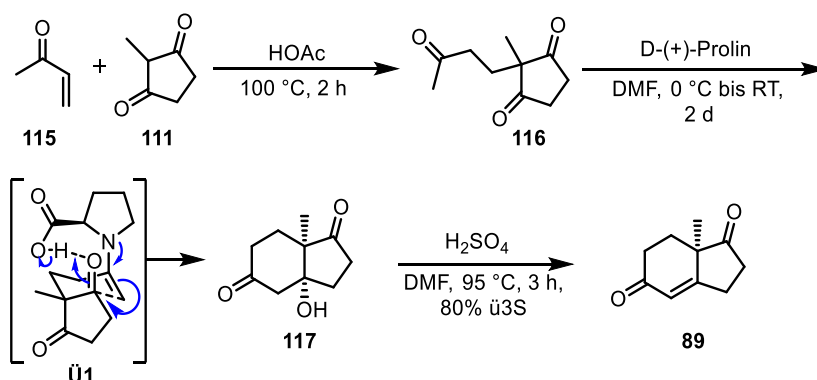
Schema 17: Retrosynthetische Analyse von Spirochensilid A (6-A – Weg IV).

Der vierte retrosynthetische Ansatz (Schema 17) sieht ebenfalls die Bildung des Spiroketal **6-A** durch Ketalisierung und Esterbildung aus Allylalkohol **90** vor und ist zurückführend bis zum Tetracyclus **94** analog zu *Weg II* (Schema 14). Durch Transposition des Ketons über Olefinierung, allylischer Oxidation und erneuter Reduktion des Olefins wird Diketon **95** als Vorläufer für α -Methylketon **94** gewählt. Der Aufbau des A- und B-Rings sowie die Konstruktion des quartären Spirozentrums an C-8 in **95** könnte in diesem Fall durch eine intramolekulare Aldoladdition mit anschließender Eliminierung des tertiären Alkohols ausgehend von Triketon **109** erfolgen. Hervorgehen könnte der Vorläufer **109** für die intramolekulare Aldoladdition aus Enon **110** und 2-Methylcyclopentan-1,3-dion (**111**) durch

eine 1,4-Addition. Enon **110** könnte durch eine nukleophile Addition eines Vinylnucleophils an Ester **112** zugänglich sein. Eine Ringkontraktion (Wolff-Umlagerung) ausgehend von Diazoketon **113** könnte Ester **112** darstellen. Keton **114**^[39] könnte als Vorläufer für das Diazoketon **113** herangezogen werden. *trans*-Decalin^[39] **114** könnte durch Birch-Reduktion^[33] mit folgender Methylierung und Reduktion einer Ketocarbonylgruppe aus (*S*)-Methyl-Wieland-Miescher-Keton (**104**) zugänglich sein (Schema 17).^[39]

4.2 Synthetische Arbeiten zu Weg I

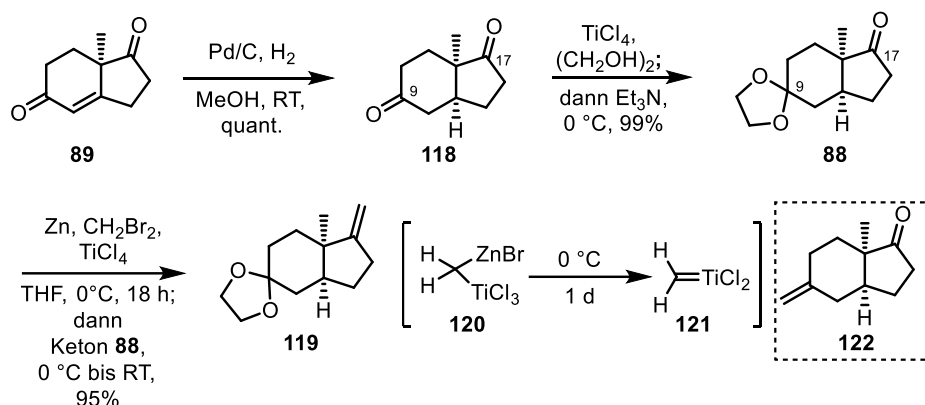
Basierend auf der retrosynthetischen Analyse des C,D-Rings (Weg I, Schema 13) wurden die folgenden Arbeiten basierend auf dem Hajos-Parrish-Keton (*R*)-(**89**) durchgeführt. Die Synthese von (*R*)-(**89**) wurde nach klassischer Vorschrift von Hajos und Parrish^[36] durchgeführt (Schema 18). Durch eine 1,4-Addition von 2-Methyl-1,3-cyclopentandion (**111**) an Methylvinylketon (**115**), eine D-Prolin-induzierte desymmetrisierende Aldoladdition und anschließende Eliminierung durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure konnte **89** in 80% über drei Stufen erhalten werden. Die Rationalisierung der Enantio- und Diastereoselektivität ist in Übergangszustand **Ü1** dargestellt, welcher durch computergestützte Methoden von Houk und Mitarbeitern publiziert wurde (Schema 18).^[41]



Schema 18: Synthese des Hajos-Parrish-Ketons (**89**).^[36]

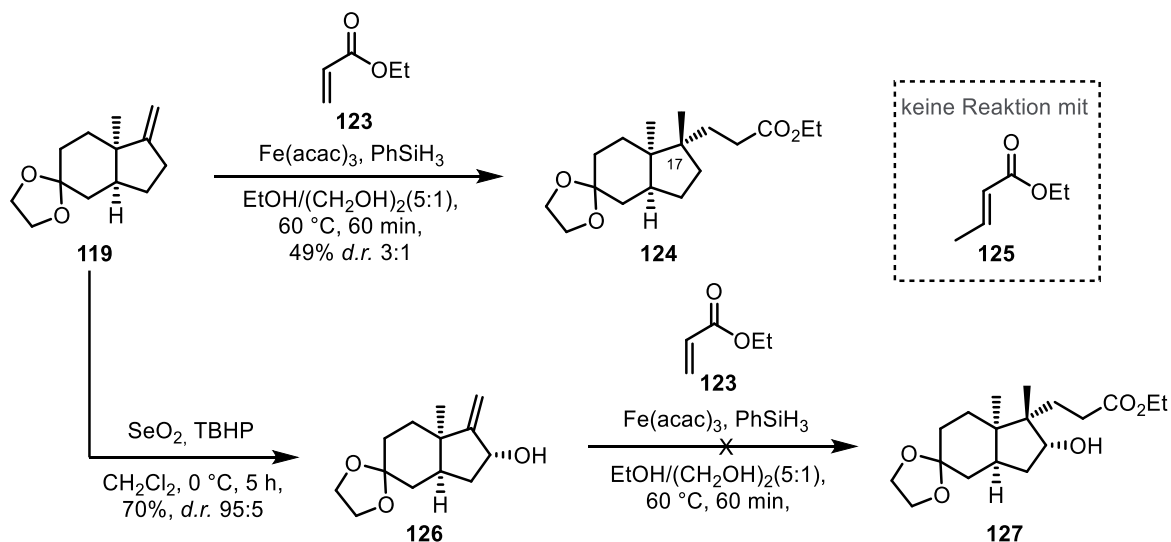
Die Darstellung des Olefins **119** als Vorläufer für reduktive Olefinkupplungen erfolgte ausgehend von (*R*)-(**89**) in drei Stufen (Schema 19). Eine katalytische Hydrierung unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol lieferte *cis*-Hydrindan **118** in quantitativer Ausbeute. Es wurde zunächst das sterisch leichter zugängliche Keton an C-9 ketalisiert, um ausschließlich eine Olefinierung des neopentylischen Ketons an C-17 zu erreichen. Die selektive Ketalisierung gelang durch Reaktion von **118** mit Titan(IV)chlorid in Ethylenglycol bei 0 °C und anschließender Beendigung der Reaktion mit Triethylamin nach einem modifizierten Protokoll von Porta *et al.*^[42] Ketal **88** konnte auf diesem Weg mit einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Die Olefinierung des Ketons an C-17 erwies sich als schwierig. Wittig-Reaktionen unter Verwendung von Methyltriphenylphosphoniumbromid in Gegenwart von NaHMDS oder *n*Butyllithium konnten bei 0 °C bis Rückfluss in THF keine Olefinierung des Ketons erzielen. Weiterhin konnte eine Reaktion mit Cp₂TiMe₂ nach Petasis^[43] in Toluol bei 85 °C nach zwei Tagen lediglich Spuren des Olefins **119** zeigen. Einzig

der Einsatz des Takai-Lombardo-Protokolls^[44] konnte Olefin **119** in sehr guter Ausbeute liefern (Schema 19). Durch Vorbildung des Takai-Lombardo-Reagenzes aus Zink, Methylbromid und Titan(IV)chlorid für mindestens 18 Stunden bei 0 °C konnte die zum Tebbe oder Petasis-Reagenz analoge, postulierte reaktive Spezies **121** generiert werden, welche eine Carbonylmetathese eingehen kann.^[45] Wurde die Vorbildung des Takai-Lombardo-Reagenzes nur für 30 Minuten bis zu zwei Stunden vorgerührt, konnte Produkt **122** beobachtet werden. Olefin **122** könnte das Produkt einer Lewis-Säure-induzierten Aktivierung des Ketals an C-9 und anschließender Wittig-artiger Olefinierung mit **120** sein (Schema 19).



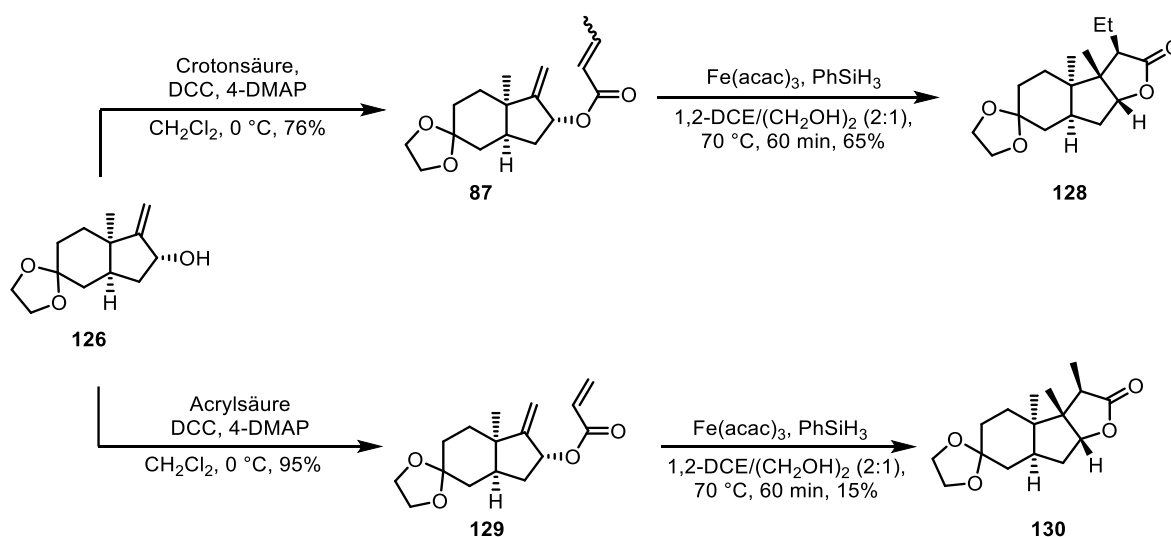
Schema 19: Synthese des Olefins **119** als Vorläufer für reduktive Olefinkupplungen.

Die Reaktion von Olefin **119** mit Ethylacrylat (**123**) konnte unter den Bedingungen der reduktiven Olefinkupplung nach Baran^[46] Ester **124** in 49% Ausbeute mit einem *d.r.* von 3:1 bezüglich des quartären Zentrums C-17 ergeben (Schema 20). Zur Synthese des C,D,E-Ringfragments wurde **119** weiterhin mit Ethylcrotonat (**125**) unter denselben Bedingungen umgesetzt, konnte aber kein gewünschtes Produkt liefern. Eine allylische Oxidation unter katalytischen Riley-Bedingungen^[47] (SeO₂, TBHP) lieferte α -Allylalkohol **126**, welcher in einer Reaktion mit Ethylacrylat (**123**), Trisacetylacetonato-eisen(III) und Phenylsilan in Ethanol und Ethylenglycol bei 60 °C ebenfalls nicht reagierte (Schema 20).



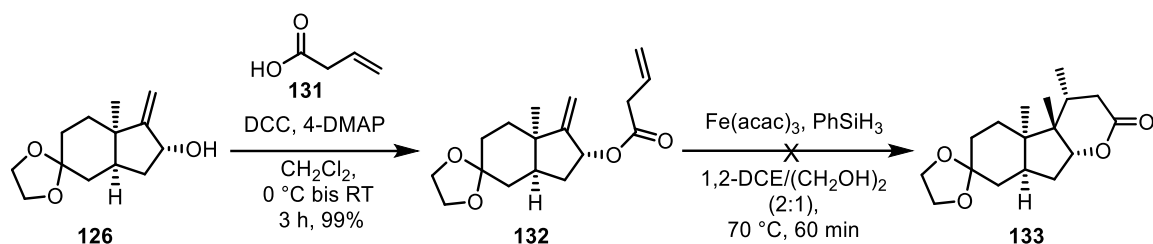
Schema 20: Reduktive Olefinkupplungen mit Ethylacrylat (**123**) und Synthese von Allylalkohol **126**.

Alkohol **126** konnte hinsichtlich der geplanten Retrosynthese (*Weg I*, Schema 13) als Ausgangsverbindung für diverse Versuche zu intramolekularen Cyclisierungen verwendet werden (Schema 21). Aufgrund der erfolglosen reduktiven Olefinkupplung im Falle des Ethylcrotonats (**125**) wurden im Folgenden durch Veresterung von **126** mit unterschiedlichen Carbonsäuren die anvisierten reduktiven Olefinkupplungen intramolekularisiert (Schema 21). Eine Reaktion von **126** mit Crotonsäure unter Steglich-Bedingungen^[48] bei 0 °C lieferte den (*E/Z*)-Crotylester **87** in 76% Ausbeute. Die eingesetzte (*E*)-Crotonsäure zeigte im Verlauf der Reaktion partielle Isomerisierung zur (*Z*)-Crotonsäure beziehungsweise zum (*Z*)-Crotylester (*Z*)-**87**. Diese Beobachtung scheint durch eine Sequenz aus 1,4-Addition und *retro*-1,4-Addition des 4-(Dimethylamino)pyridins möglich. Zur Überprüfung, ob radikalische *6-endo-trig*-Cyclisierungen an diesem System möglich sind, wurde zunächst mit der Isomerenmischung weiter gearbeitet. Die Reaktion von **87** mit Fe(acac)₃ und Phenylsilan in 1,2-Dichlorethan und Ethylenglycol bei 70 °C lieferte allerdings nicht das gewünschte Produkt **133** (s. Schema 22) einer *6-endo-trig*-Radikalcyclisierung, sondern **128**, das Produkt der schnelleren *5-exo-trig*-Radikalcyclisierung, in 65% Ausbeute. Nach Steglich-Veresterung mit Acrylsäure konnte Acrylsäureester **129** in 15% Ausbeute zu Lacton **130** cyclisiert werden. In diesem Fall wurde ebenfalls lediglich eine *5-exo-trig*- anstelle der gewünschten *6-endo-trig*-Cyclisierung beobachtet (Schema 21). Aufgrund des nukleophilen Charakters des während des MHATs generierten intermediären tertiären Radikals ist ein elektronenarmes Olefin, wie ein α,β -ungesättigtes Carbonylderivat, als Reaktionspartner notwendig.^[46] Dieses Verhalten ist ebenfalls bei Giese-Reaktionen^[49] bekannt. Intramolekulare MHAT-induzierte Cyclisierungen auf elektronenreichere monosubstituierte Olefine konnten bei Baran *et. al.*^[46] und auch in dieser Arbeit nicht beobachtet werden.



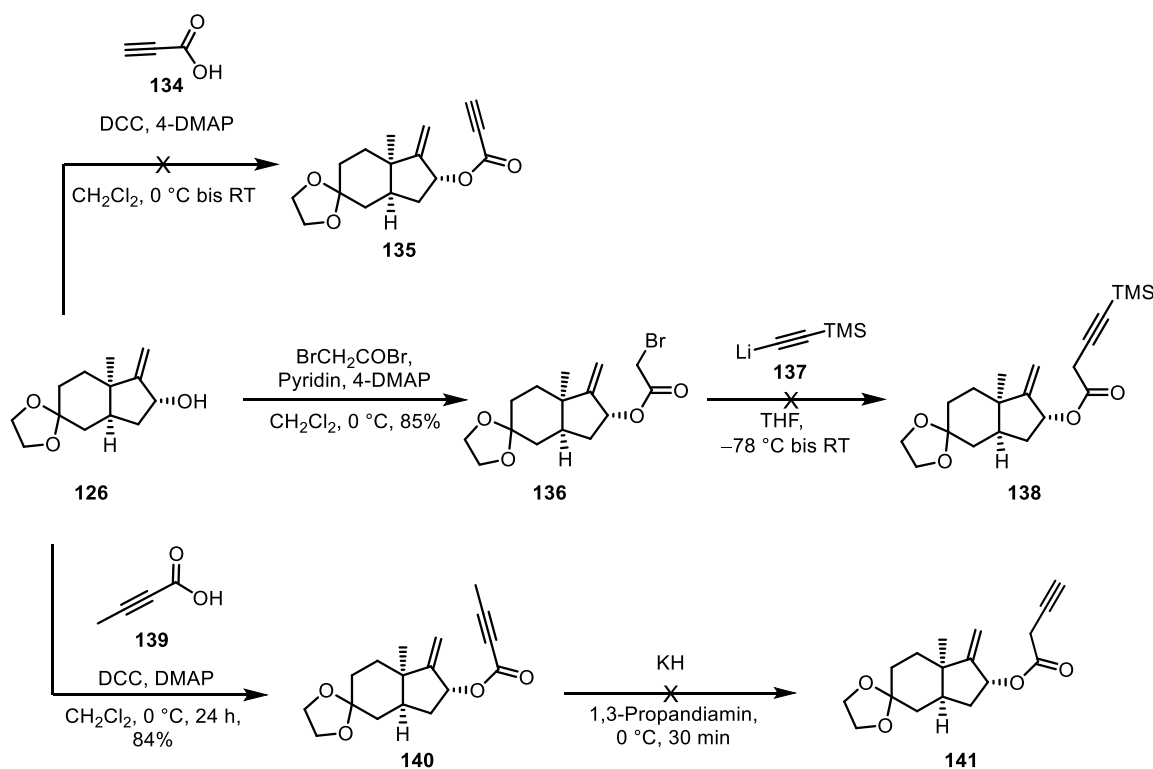
Schema 21: Intramolekulare reduktive Olefinkupplungen; NOE-Korrelationen zu **128** s. Abschnitt 7.3.

Dieses Ergebnis wurde auch im Falle des 3-Butensäureesters **132** beobachtet. Ester **132** wurde durch Steglich-Veresterung aus Allylalkohol **126** und 3-Butensäure (**131**) in 99% Ausbeute dargestellt (Schema 22). Eine Reaktion des Esters unter den Bedingungen der reduktiven Olefinkupplung nach Baran^[46] konnte nicht das Produkt einer *6-exo-tet* Radikalcyclisierung ergeben. Es konnten lediglich teilweise Reduktionen der Olefine beobachtet werden.



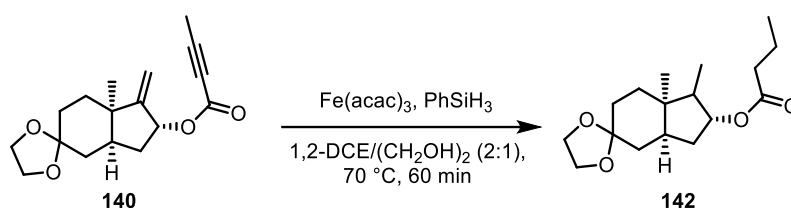
Schema 22: Veresterung von **126** mit 3-Butensäure (**131**) und Versuch zur reduktiven Olefinkupplung.

Im weiteren Verlauf wurde untersucht, in welcher Weise Alkine im Falle einer MHAT-induzierten Radikalcyclisierung reagieren. Die Arbeiten von Baran *et al.* zeigen keine Umsetzungen von Alkinen unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen.^[46] Dennoch wurde versucht, in Bezug auf die geplante Retrosynthese (*Weg I*, Schema 13), entsprechende Vorläufer darzustellen und diese in reduktive Olefinkupplungen einzusetzen (Schema 23). Dazu wurde versucht, ausgehend von Allylalkohol **126** die Vorläufer **135**, **138** und **141** darzustellen. Eine Steglich-Veresterung^[48] mit Acetylen-carbonsäure **134** bei 0 °C bis Raumtemperatur lieferte keinen Ester **135**. Durch Veresterung von Alkohol **126** mit Bromacetylbromid wurde Bromacetat **136** in 85% erhalten. Eine anschließende Substitution des Bromids mit Lithiumtrimethylsilylacetylid **137** konnte lediglich Ester **136** spalten. Ester **140** wurde ausgehend von Alkohol **126** und 2-Butinsäure (**139**) unter Verwendung von DCC und DMAP als Kupplungsreagenzien bei 0 °C in 84% Ausbeute dargestellt (Schema 23). Ausgehend von Ester **140** wurde versucht, das nicht konjugierte Alkin **141** mit Kaliumhydrid in 1,3-Propandiamin unter den Bedingungen einer Alkin-Zipper-Reaktion^[50] darzustellen. Allerdings konnte unter diesen Bedingungen kein terminales Alkin **141** erhalten werden (Schema 23).



Schema 23: Versuche zur Synthese der Vorläufer **135**, **138**, **140** und **141** für die intramolekulare reduktive Olefinkupplung.

Die Umsetzung von 2-Butinsäureester **140** unter den Bedingungen von Baran *et al.*^[46] mit $\text{Fe}(\text{acac})_3$ und Phenylsilan bei 70 °C konnte nach einstündiger Reaktionszeit keine Cyclisierung hervorrufen (Schema 24). Es konnte weder das Produkt einer radikalischen *5-exo-dig*- noch das Produkt einer radikalischen *6-endo-dig*-Cyclisierung beobachtet werden. Stattdessen wurde eine vollständige Reduktion des Olefins und des Alkins beobachtet. Ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Abbildung 5 zeigt das Ergebnis des Einsatzes von Enin **140** in einer reduktiven Olefinkupplung. Aufgrund der nicht erfolgreichen Cyclisierungen wurde davon abgesehen weitere Substrate darzustellen, diese Synthesen zu optimieren sowie Optimierungen der Reaktionsbedingungen für reduktive Olefinkupplungen vorzunehmen.



Schema 24: Umsetzung von Alkin **140** unter HAT-Bedingungen.

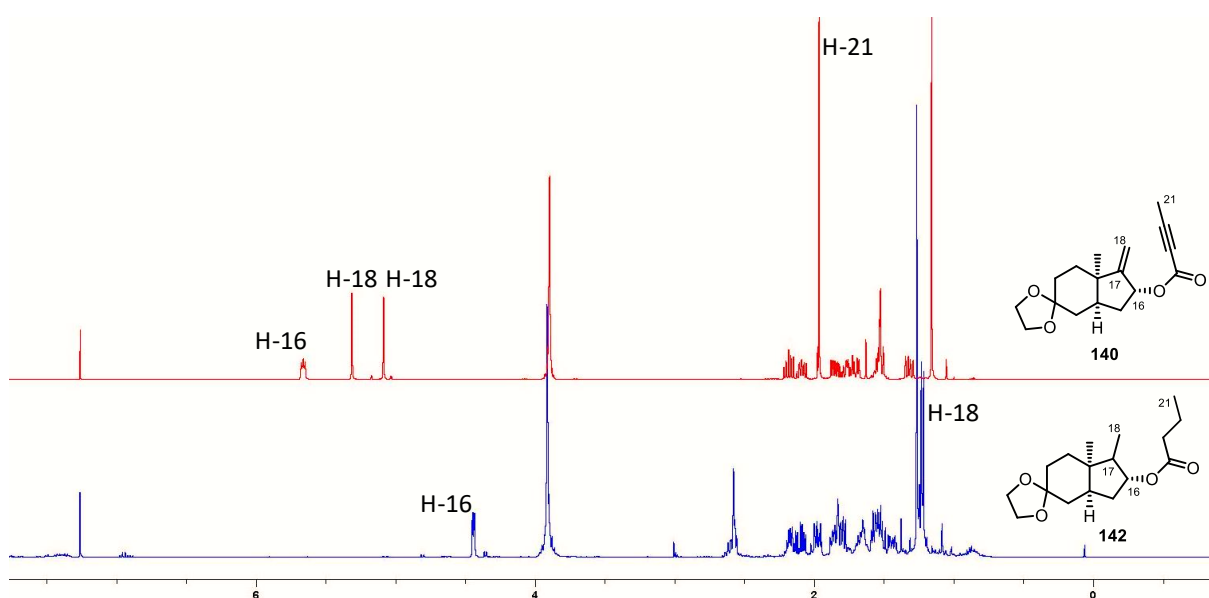
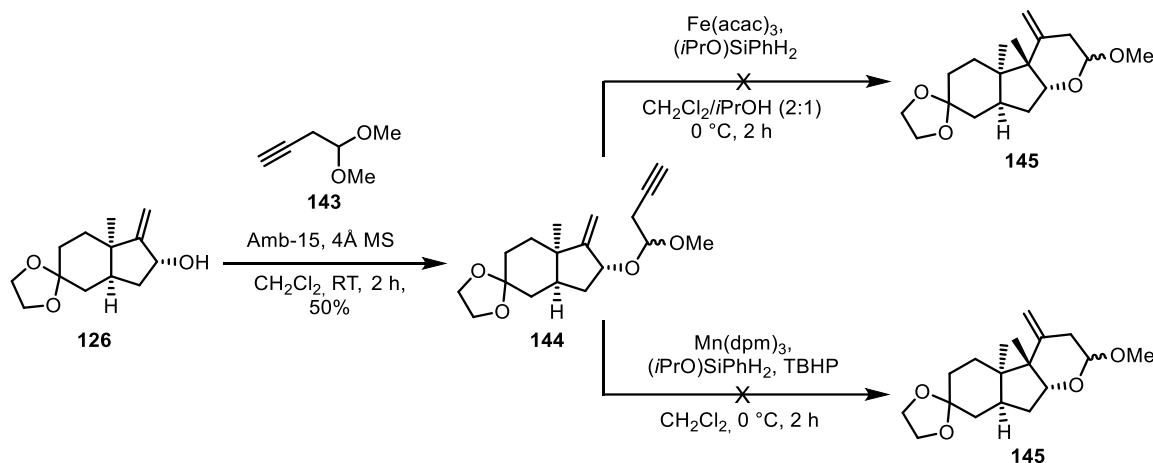


Abbildung 5: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spekren, 2-Butinsäureester **140** (rot) und Ester **142** (blau) nach einer Stunde Reaktionszeit.

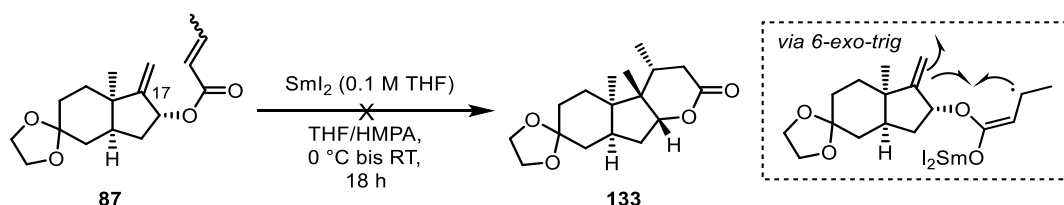
Des Weiteren wurde untersucht, ob eine Verknüpfung des Olefins und Alkins als Acetal eine mögliche Cyclisierung begünstigen kann. Dazu wurde Alkohol **126** in einer Transacetalisierung mit Dimethylacetal **143** und Amberlyst-15 in Methylenechlorid zum diastereomeren, gemischten Acetal **144** umgesetzt (Schema 25). Die Bedingungen der reduktiven Olefinkupplung wurden in diesem Fall milder gewählt, um Zersetzung des Acetals **144** vorzubeugen. Die Verwendung von Isopropoxyphenylsilan^[51] als Reduktionsmittel kann einen HAT bereits bei 0 °C induzieren, während im Falle des Phenylsilans nach Baran^[46] erhöhte

Temperaturen (60 °C) notwendig sind. Nach Shenvi^[51] wurde ein Protokoll mit Fe(acac)₃ und Isopropoxyphenylsilan bei 0 °C in Methylenechlorid verwendet, konnte aber keine anvisierte 6-*exo-dig*-Cyclisierung zu **145** liefern. In einem weiteren Versuch wurde der Einsatz von Mn(dpm)₃, Isopropoxyphenylsilan^[51] und *tert*-Butylhydroperoxid bei 0 °C in Methylenechlorid untersucht, dieser lieferte jedoch ebenfalls kein Lacton **145** (Schema 25).



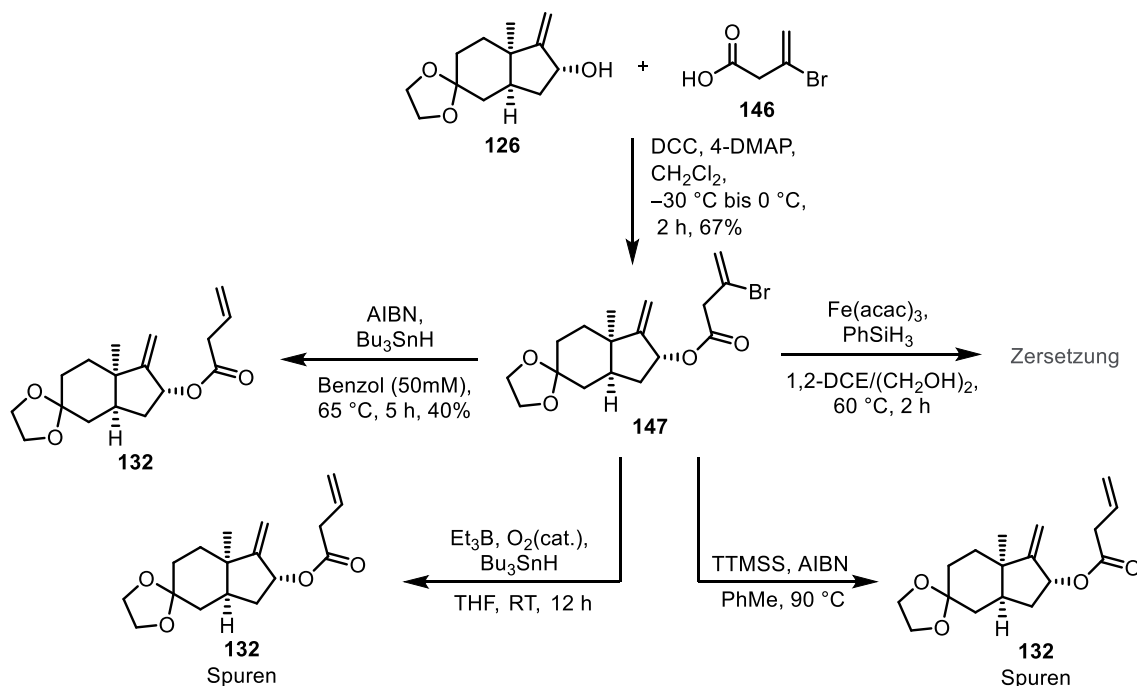
Schema 25: Intramolekulare reduktive Olefinkupplungen von Acetal **144**.

Eine Behandlung des Crotylesters **87** mit Samarium(II)iodid^[52] in THF/HMPA konnte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt einer 6-*exo-trig*-Cyclisierung an das C-17 Olefin liefern (Schema 26). Es wurde nur die Zersetzung des Crotylesters **87** beobachtet.



Schema 26: Behandlung von Crotylester **87** mit Samarium(II)iodid.

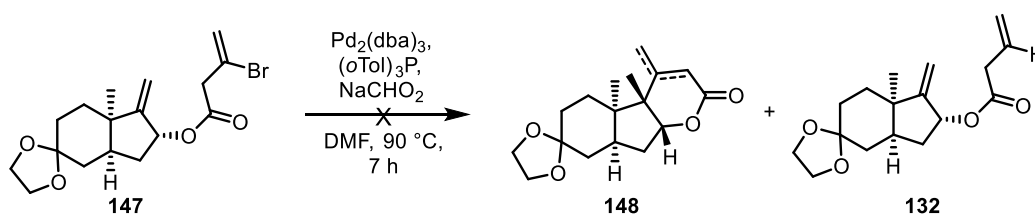
Ausgehend von Vinylbromid **147** wurden weitere Versuche zur radikalischen 6-*exo-trig*-Cyclisierung durchgeführt. Bromid **147** wurde durch Steglich-Veresterung^[48] von Alkohol **126** mit Carbonsäure **146** bei –30 °C bis 0 °C in 67% Ausbeute dargestellt (Schema 27). Klassische Bedingungen für derartige Reaktionen wie Tributylzinnhydrid und AIBN in Benzol bei 65 °C konnten nur die Dehalogenierung von **147** zeigen. Spuren der Dehalogenierung von **147** zu **132** wurden ebenfalls bei Versuchen mit Tris(trimethylsilyl)silan und AIBN in Toluol bei 90 °C sowie Tributylzinnhydrid und Triethylboran mit katalytischen Mengen Luftsauerstoff in THF bei Raumtemperatur beobachtet. Eine Reaktion von **147** unter den von Baran^[46] beschriebenen Bedingungen führte zur Zersetzung des Bromids **147** (Schema 27).



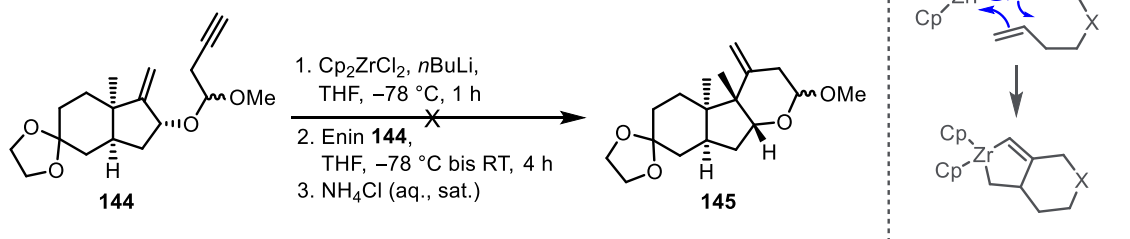
Schema 27: Versuche zur radikalischen *6-exo-trig*-Cyclisierung von Vinylbromid **147**.

Ausgehend von Vinylbromid **147** konnte als weitere Möglichkeit für eine intramolekulare Cyclisierung eine Palladium-katalysierte reduktive Heck-Reaktion nach einem Protokoll von VanNieuwenhze^[53] getestet werden (Schema 28). Jedoch konnte eine Reaktion von **147** mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ und Natriumformiat in DMF bei 90 °C keinen Umsatz zum cyclisierten Produkt **148** liefern. Eine Dehalogenierung zu Olefin **132** konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.

A: Reduktive Heck-Reaktion



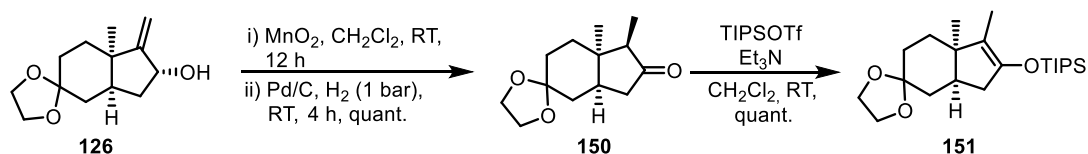
B: Metalla-Alder-En-Reaktion



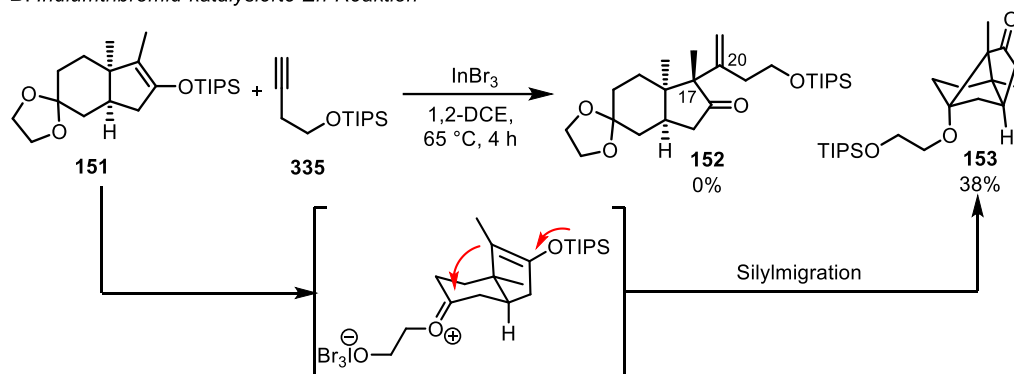
Schema 28: Versuche zur Cyclisierung durch eine reduktive Heck-Reaktion (A) und eine Metalla-Alder-En-Reaktion (B).

Ein Protokoll zur intramolekularen Zirconocen-vermittelten Metalla-Alder-En-Reaktion von Menche *et al.* konnte an dem bereits dargestellten Alkin **144** getestet werden (Schema 28).^[54] Dazu wurde das aus Zirconocendichlorid und *n*Butyllithium dargestellte freie Zirconocen in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Acetal **144** umgesetzt. Nach vierstündiger Reaktion bei Raumtemperatur konnte nach Hydrolyse kein gewünschtes Produkt einer Metalla-Alder-En-Reaktion **145** isoliert werden. Es konnte ausschließlich Zersetzung der Edukte beobachtet werden.

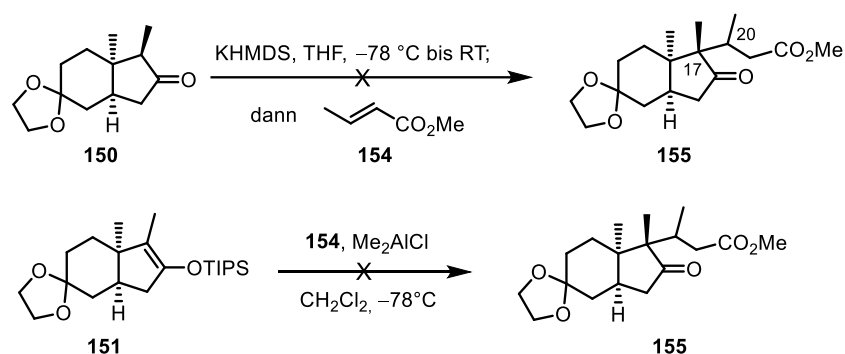
Des Weiteren wurde eine Indium(III)bromid-katalysierte Variante der Conia-En-Reaktion nach Pronin und Mitarbeitern^[55] in Betracht gezogen, um die C-17,C-20-Bindung aufzubauen (Schema 29). Hierzu wurde der Triisopropylsilylenolther **151** in einer dreistufigen Sequenz dargestellt. Eine Oxidation mit Mangan(IV)oxid in Methylenchlorid und anschließende katalytische Hydrierung der *exo*-Methylengruppe unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle lieferte Keton **150** in quantitativer Ausbeute über zwei Stufen (Schema 29, A). Eine Reaktion mit Triisopropylsilyltriflat und Triethylamin bei Raumtemperatur konnte den thermodynamischen Silylenolether **151** quantitativ darstellen (Schema 29, A). Eine Reaktion mit literaturbekanntem Alkin **335** unter Pronins^[55] Bedingungen lieferte nicht das gewünschte Produkt der Conia-En-Reaktion **152**, sondern Tricyclus **153** und Alkin **335**. Der beobachtete Tricyclus **153** ist das Produkt einer intramolekularen Mukaiyama-Aldolreaktion^[56] des Silylenolethers **151** und dem Lewis-Säure-aktivierten Ketal. Im Laufe der Reaktion wandert die Triisopropylgruppe auf den freien primären Alkohol des ehemaligen Ketalsauerstoffs (Schema 29, B). Ausgehend von Keton **150** wurde versucht, eine klassische 1,4-Addition des mit KHMDS in THF generierten Kaliumenolats von **150** an (*E*)-Methylcrotonat zu erreichen. Es konnte jedoch ausschließlich Zersetzung von **150** beobachtet werden. Ausgehend von Silylenolether **151** wurde ebenfalls versucht, eine 1,4-Addition unter Mukaiyama-Bedingungen^[57] mit Dimethylaluminiumchlorid in Methylenchlorid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu induzieren (Schema 29, C). Auch in diesem Fall konnte jedoch nur Zersetzung beobachtet werden. Mit diesen Ergebnissen wurden die Versuche zu intramolekularen Cyclisierungen zum Aufbau der C-17, C-20-Bindung beendet. Im weiteren Verlauf wurde versucht, die entsprechende Bindung über andere intramolekulare Reaktionen aufzubauen.

A: Synthese von Keton **150** und Silylenolether **151**

B: Indiumtribromid-katalysierte En-Reaktion



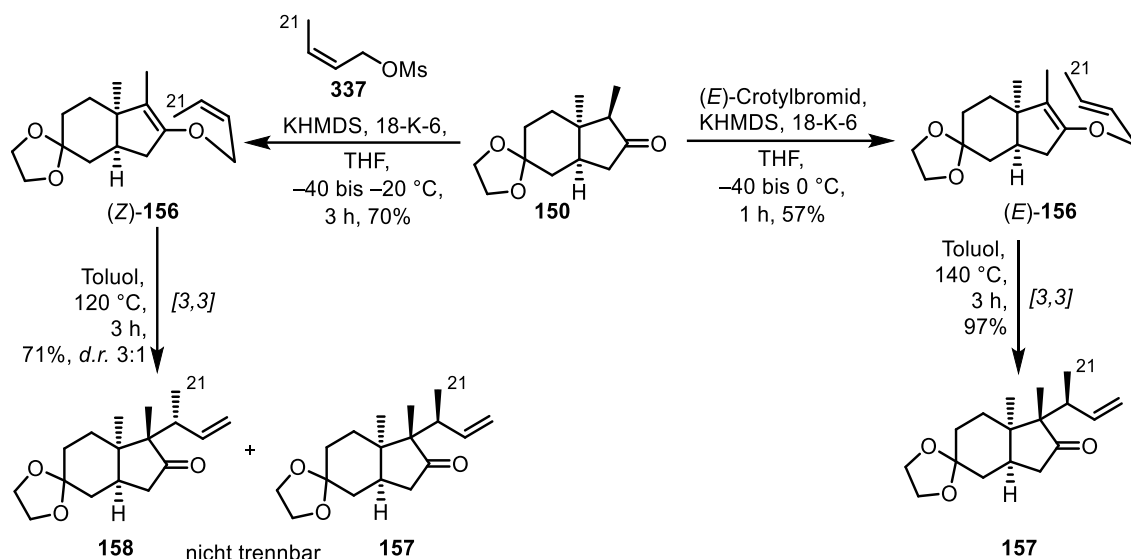
C: 1,4-Addition



Schema 29: Darstellung des Ketons **150** (siehe A), Indium(III)bromid-induzierte En-Reaktion nach Pronin^[51] (siehe B) und Versuche zur 1,4-Addition an Methylcrotonat (siehe C); Synthese von **335** siehe Abschnitt 7.2 Synthese von Reagenzien.

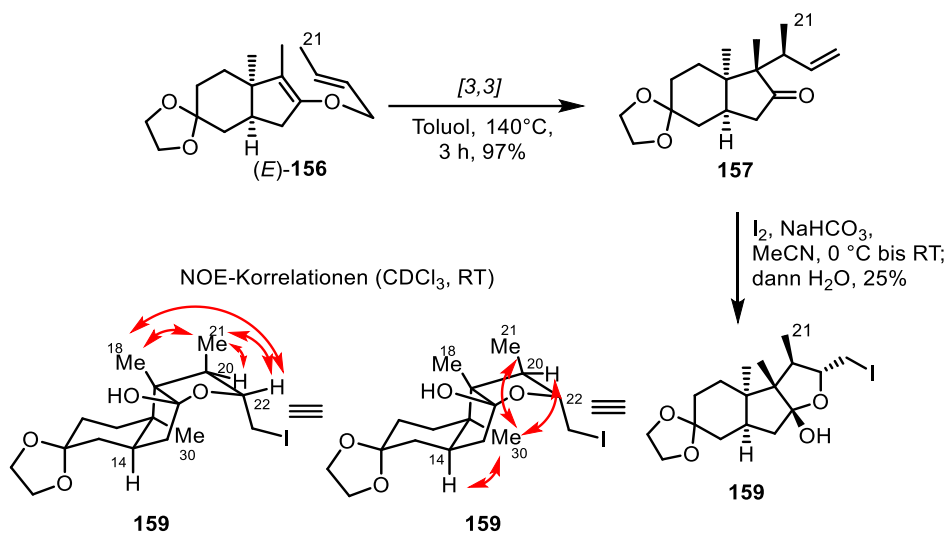
Claisen-Umlagerungen^[58] von Allylvinylothern stellen eine weitere Möglichkeit zum Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren, wie in diesem Fall C-17, dar. Dazu wurde Keton **150** jeweils in den (*E*)-Crotylvinylother (*E*)-**156** und (*Z*)-Crotylvinylother (*Z*)-**156** überführt (Schema 30). Aufgrund der relativen Stereochemie der C-21-Methylgruppe wurden beide Doppelbindungsisomere dargestellt, um zu untersuchen, welches Isomer zur gewünschten *anti,anti*-Trimethyleinheit führt. Eine Reaktion des Ketons **150** mit KHMDS und Crotylbromid in Gegenwart von 18-Krone-6 konnte den anvisierten (*E*)-Crotylvinylother (*E*)-**156** mit einer Ausbeute von 57% liefern (Schema 30). (*Z*)-Crotylvinylother (*Z*)-**156** konnte ebenfalls unter Verwendung von KHMDS und 18-Krone-6 mit (*Z*)-Mesylat **337** erhalten werden. Ein verändertes Temperaturprofil (-40 bis -20°C) konnte in diesem Fall die Ausbeute des Produktes auf 70% steigern (Schema 30). Ein Vergleich der Produkte der thermisch induzierten Claisen-Umlagerungen^[58] zeigte, dass im Falle von (*E*)-**156** bei 140°C in Toluol ein definiertes Diastereomer des Ketons **157** erhalten wurde. Die Umlagerung von (*Z*)-**156** lieferte nur bei 120°C eine saubere Reaktion, jedoch handelte es sich um eine Mischung zweier Diastereomere

157 und **158** mit einem *d.r.* von 3:1. Diese konnten chromatographisch nicht getrennt werden (Schema 30).



Schema 30: Claisen-Umlagerungen der Crotylvinylether (*E*)-**156** und (*Z*)-**156** zum Aufbau des anvisierten Ketons **158**; Synthese von Mesylat **337** siehe Abschnitt 7.2 Synthese von Reagenzien.

Die Konfiguration der Methylgruppe an C-21 konnte lediglich im Falle des Umlagerungsprodukt **157** aus (*E*)-Crotylvinylether (*E*)-**156** aufgeklärt werden (Schema 31). Dazu wurde das Olefin **157** mit Iod und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril^[59] umgesetzt und anschließend hydrolysiert. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte das Lactol **159** in 25% Ausbeute isoliert werden. Es wurden NOE-Kontakte zur Bestimmung der relativen Anordnung der C-21-Methylgruppe herangezogen, welche eine *anti*,*syn*-Trimethyleinheit bestätigten. Somit liefert eine Claisen-Umlagerung des (*E*)-Crotylvinylether (*E*)-**156** das ungewünschte Diastereomer **157** (Schema 31).



Schema 31: Analyse der Konfiguration der C-21-Methylgruppe nach der Claisen-Umlagerung von (*E*)-**156**.

Abbildung 6 zeigt die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **157** und der Mischung von **157** und **158** im Vergleich. Es ist anzunehmen, dass es sich bei Diastereomer **158** um das gewünschte Diastereomer handelt. Die Struktur von **158** konnte nicht eindeutig aufgeklärt werden, da eine Trennung beider Diastereomere nicht möglich war. Dennoch weisen nur direkt benachbarte Protonen der C-21-Methylgruppe signifikante Änderung der chemischen Verschiebung auf. Zusammenfassend liefert die Claisen-Umlagerung des (Z)-Crotylvinylothers (Z)-**156** ein Diastereomerenmischung (*d.r.* 3:1) mit dem gewünschten Diastereomer **158** als Hauptkomponente. Mit diesem Ergebnis wurden die Arbeiten an der *anti,anti*-Trimethyleinheit zunächst beendet.

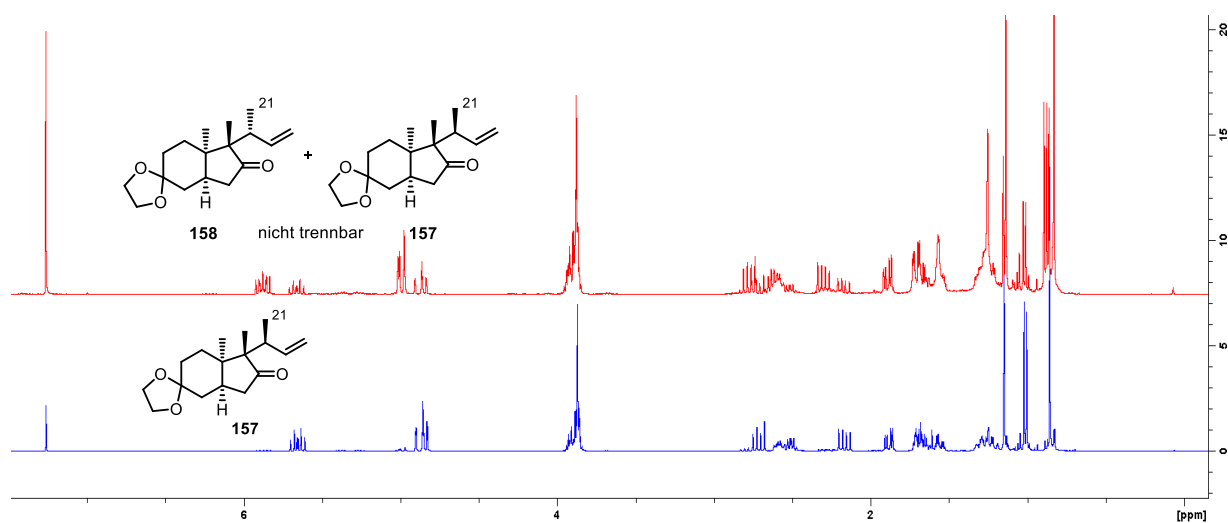
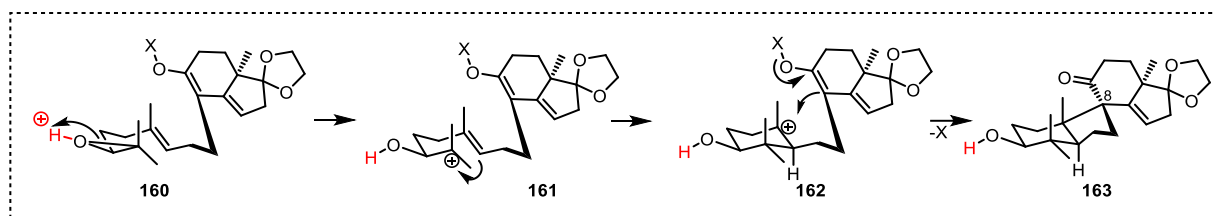


Abbildung 6: Claisen-Umlagerungen von (*E*)-**156** und (*Z*)-**156**, Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, Keton **157** (blau) ausgehend von (*E*)-**156** und Diastereomerenmischung ausgehend von (*Z*)-**156**.

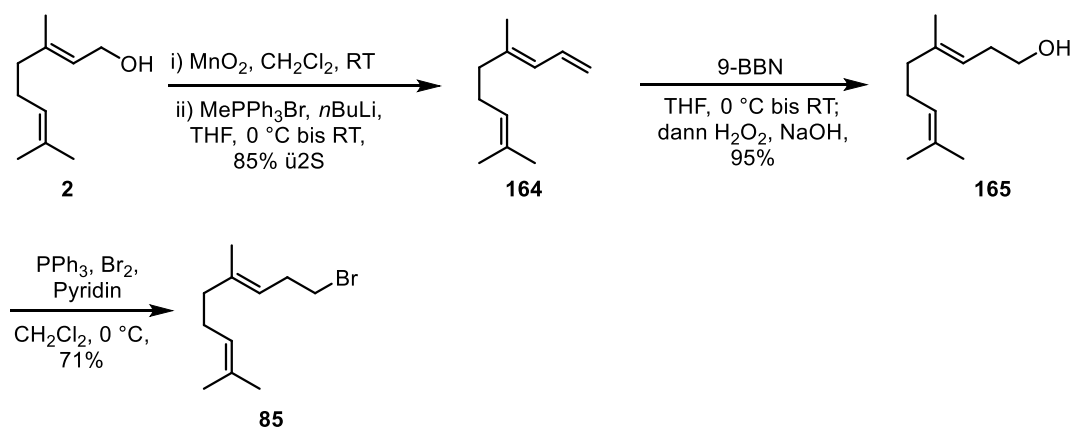
4.3 Synthetische Arbeiten zu Weg II

Weg II der retrosynthetischen Analyse (Schema 14) sah vor das A,B,C,D-Ringsystem über eine Polyencyclisierung^[60] aus Epoxid **160** aufzubauen. Die intramolekulare nukleophile Addition eines Enolats **162** auf ein tertiäres Carbeniumion in **162**, während einer Polyencyclisierung, wurde für den Aufbau des anspruchsvollen neopentylichen quartären Spirozentrums an C-8 gewählt. Ein konzeptioneller Reaktionspfad ist in Schema 32 dargestellt.



Schema 32: Anvisierte kationische Polyencyclisierung von Epoxid **160**, Reaktionspfad.

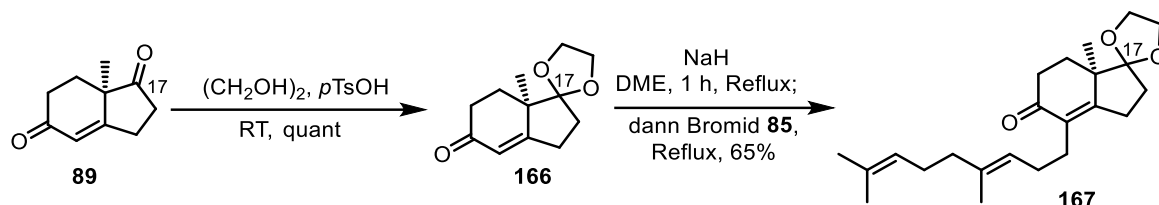
Zum Aufbau des A,B,C,D-Ringsystems wurde Geraniol (**2**) zunächst über eine modifizierte Sequenz analog zu einer Sequenz nach Yang^[61] in Homogeraniol (**165**) überführt (Schema 33). Dazu wurde **2** unter Verwendung von Mangan(IV)oxid zu Geranial oxidiert, welches direkt in eine folgende Wittig-Reaktion eingesetzt wurde. Trien **164** konnte somit über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden. Eine Hydroborierung mit 9-BBN und anschließender oxidativer Aufarbeitung konnte eine selektive Funktionalisierung des monosubstituierten terminalen Olefins herbeiführen und den primären Alkohol **165** in 95% Ausbeute liefern. Eine anschließende Appel-Reaktion unter Verwendung von Triphenylphosphan, Brom und Pyridin bei 0 °C nach Oehlschlager^[62] konnte mit 71% Ausbeute zu Homogeranyl bromid (**85**) führen (Schema 33).



Schema 33: Homologisierung des Geraniols (**2**) und Darstellung von Bromid **85**.

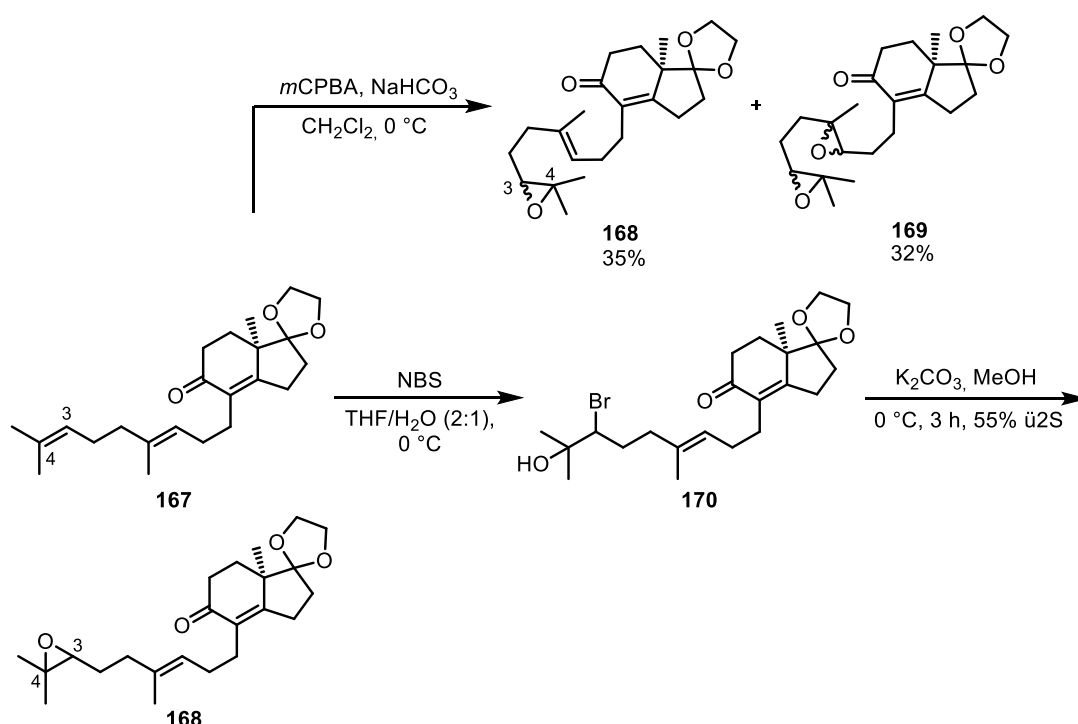
Im weiteren Verlauf der Synthese sollte das Keton an C-17 geschützt werden, um während einer Polyencyclisierung mögliche Nebenreaktionen auszuschließen. Hierzu konnte Hajos-Parrish-Keton (**89**)^[36] unter klassischen Bedingungen mit Ethylenglycol in das entsprechende Ketal **166** überführt werden (Schema 34). Eine Zusammenführung beider Fragmente wurde unter den

Bedingungen einer Alkylierung nach Spitzner^[63] durchgeführt. Eine Deprotonierung des Enons **166** mit Natriumhydrid in Ethylenglycoldimethylether unter Rückfluss konnte das thermodynamische vinyloge Natriumenolat generieren, welches mit Homogeranyl bromid (**85**) in 65% alkyliert wurde (Schema 34). Der Einsatz weiterer Basen (Kalium-*t*-butanolat/*t*-Butanol, NaHMDS/THF) konnte keine Steigerung der erhaltenen Ausbeute hervorrufen.

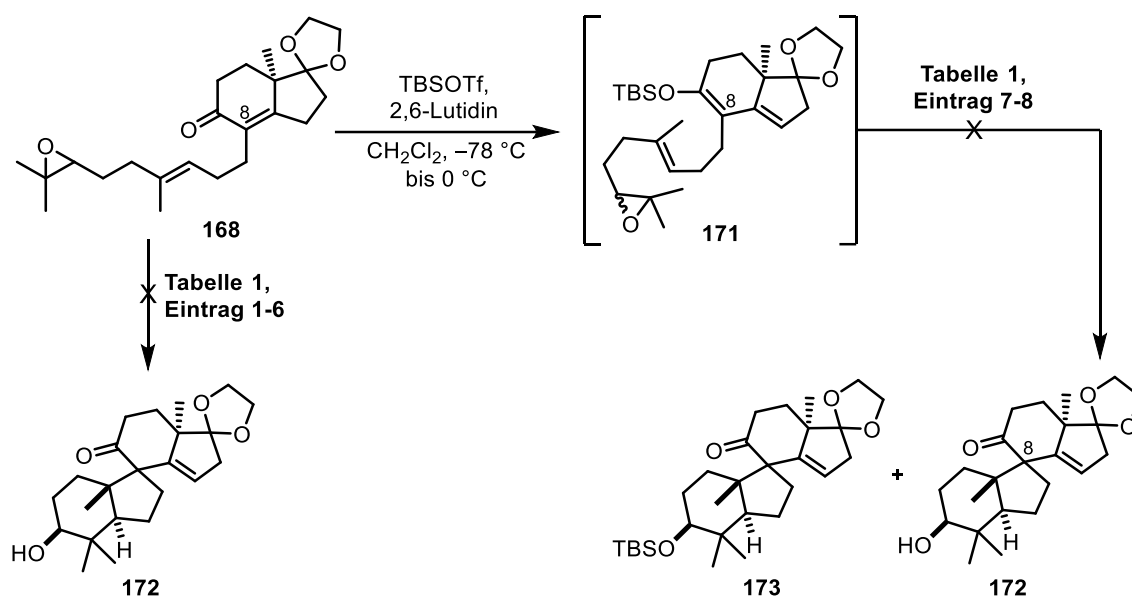


Schema 34: Ketalisierung von **85** und Alkylierung mit Homogeranyl bromid (**85**).

Zur Einführung einer Sauerstofffunktionalität sowie Herbeiführung der anvisierten Polycyclisierung wurde eine Epoxidierung des C-3/C-4-Olefins in **167** vorgesehen. In ersten Experimenten wurde diese nicht asymmetrisch durchgeführt, um zu untersuchen, ob selektiv das C-3/C-4-Olefin adressiert wird und dieses selektiv in Gegenwart des Ethylenketals sauer zu aktivieren ist. Eine Oxidation mit einem Äquivalent von *m*CPBA in Methylchlorid bei 0 °C lieferte eine Mischung von ein- und zweifach oxidiertem Polyen **168** und **169** (Schema 35). Zur Reaktion wurde Natriumhydrogencarbonat hinzugesetzt, um die entstehende 3-Chlorbenzoesäure zu neutralisieren. In einem weiteren Versuch wurde Polyen **167** mit *N*-Bromsuccinimid in einem THF/Wasser-Gemisch umgesetzt und konnte Bromhydrin **170** liefern, welches durch folgende Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol bei 0 °C das gewünschte C-3/C-4-Epoxid **168** lieferte. Eine Diastereomerenmischung von Epoxid **168** konnte über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 55% erhalten werden (Schema 35).



Schema 35: Epoxidierung von Polyen **167**.



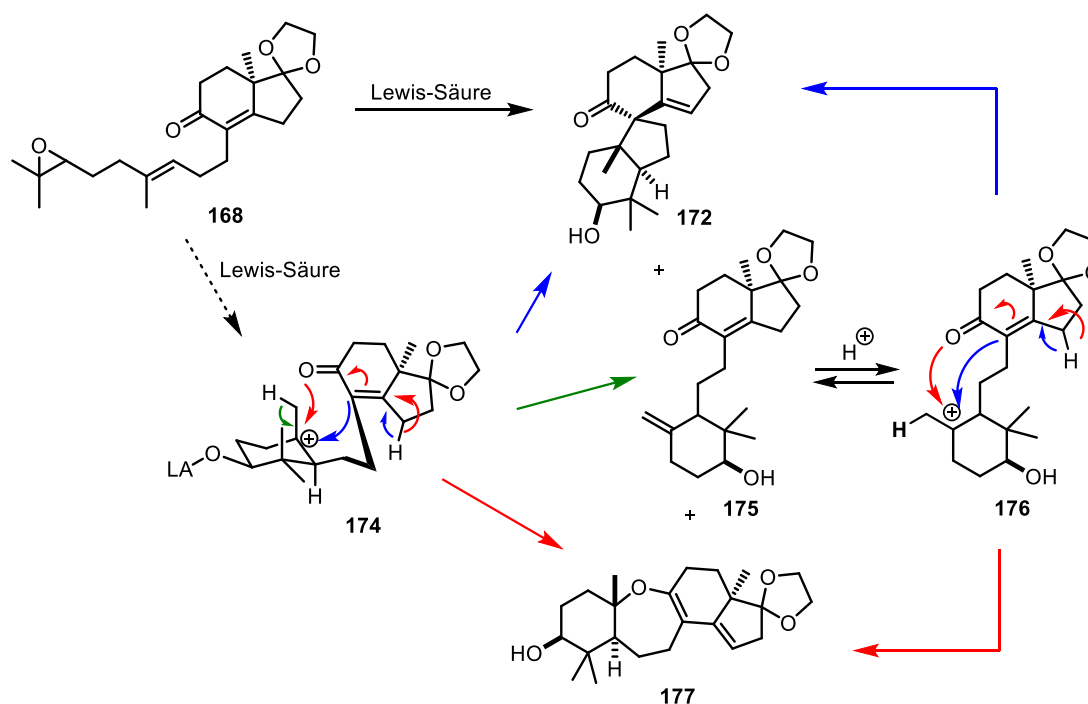
Schema 36: Überführung von **168** in vinylogene Silylenolether **171** und Versuche zur kationischen Polycyclisierung von **168** und **171**.

Zur Herbeiführung der geplanten Polycyclisierung (*Weg II*, Schema 14) wurde Epoxid **168** in Methylenchlorid bei -95 °C mit Ethylaluminiumdichlorid behandelt, um eine Lewis-Säure-induzierte Öffnung des Epoxids zum tertiären Kation hervorzurufen (Schema 36, Tab.1, 1). Diese Bedingungen wurden analog zu den Reaktionsbedingungen von Corey^[64] und Christmann^[65] gewählt (Schema 36). Jedoch konnte unter diesen Bedingungen nur die Zersetzung des Eduktes beobachtet werden. Weitere Versuche wurden unter Verwendung von Trifluoressigsäure bei -10 °C und -78 °C durchgeführt, lieferten jedoch ebenfalls nur Zersetzung von **168** (Schema 36, Tab.1, 2,3). Der Einsatz weiterer Lewis-Säuren wie Titan(IV)chlorid und Bortrifluorid-Diethyletherat bei -78 °C konnte kein cyclisiertes Produkt **172** liefern (Schema 36, Tab.1, 4,5). Im Rahmen dieser Experimente wurde ebenfalls versucht Epoxid **168** in einer Ti(III)-induzierten radikalischen Polycyclisierung^[66] umzusetzen (Schema 36, Tab.1, 6). Ein cyclisiertes Produkt **172** konnte nicht isoliert werden. Des Weiteren wurde Enon **168** in den vinylogenen TBS-Enolether **171** überführt, um die Nucleophilie der C-8-Position zu erhöhen (Schema 36). Der TBS-Enolether **171** konnte aufgrund der geringen Stabilität nicht isoliert und charakterisiert werden. Die Verwendung von Ethylaluminium-dichlorid bei -105 °C zeigte jedoch nur Zersetzung des Enolethers **171** (Schema 36, Tab.1, 7). Die Zersetzung konnte ebenfalls unter Verwendung von Coreys^[64] Methylaluminiumdichlorid beobachtet werden (Schema 36, Tab.1, 8).

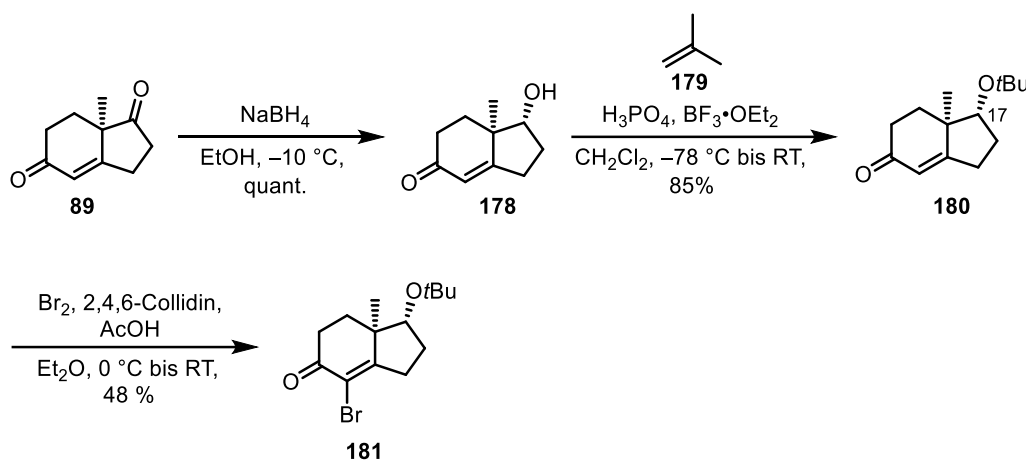
Tabelle 1: Versuche zur Polyencyclisierung von Epoxid **168** und Silylenolether **171**.

Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
1 EtAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -95 °C; dann Et ₃ N, MeOH, NH ₄ Cl (aq., sat.)	Zersetzung
2 TFA, CH ₂ Cl ₂ , -10 °C	Zersetzung
3 TFA, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	Zersetzung
4 TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	Zersetzung
5 BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	Zersetzung
6 Cp ₂ TiCl ₂ , Zn, THF, RT bis Rückfluss	Zersetzung
7 EtAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -105 °C; dann Et ₃ N, MeOH, NH ₄ Cl (aq., sat.)	Zersetzung
8 MeAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -95 °C; dann Et ₃ N, MeOH, NH ₄ Cl (aq., sat.)	Zersetzung

Mögliche Produkte einer kationischen Polyencyclisierung sind in Schema 37 gezeigt. Nach Aktivierung des Epoxids durch Lewis-saure oder Brønstedt-saure Bedingungen könnte die erste Cyclisierung zum A-Ring Carbeniumion **174** liefern. Für den Fortlauf der Reaktion bestehen konzeptionell mehrere Möglichkeiten. Zum einem könnte ein vinylogens Enolat aus der α -Position des Ketons unter Verlust eines γ -Protons zur Bildung des Fünfrings **172** sowie des Spirozentrums in **172** führen (blau). Eine vorzeitige Beendigung der Reaktion durch Verlust eines Protons einer Methylgruppe im A-Ring könnte *exo*-Olefin **175** generieren (grün). Des Weiteren könnte das Carbeniumion **174** unter Bildung eines cyclischen vinylogen Enolethers **177** von dem Carbonylsauerstoffatom angegriffen werden (rot). Ausgehend von **175** besteht die Möglichkeit einer erneuten selektiven Protonierung der *exo*-Methylengruppe zur Regeneration eines tertiären Carbeniumions **176** womit erneut die Möglichkeit zur Überführung in Spirocyclus **172** und Enolether **177** eröffnet würde (Schema 37). Die vorangehenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass unter den gewählten Bedingungen keines der drei gezeigten Produkte gebildet werden konnte.

**Schema 37:** Mögliche Produkte einer kationischen Polyencyclisierung von Epoxid **168**.

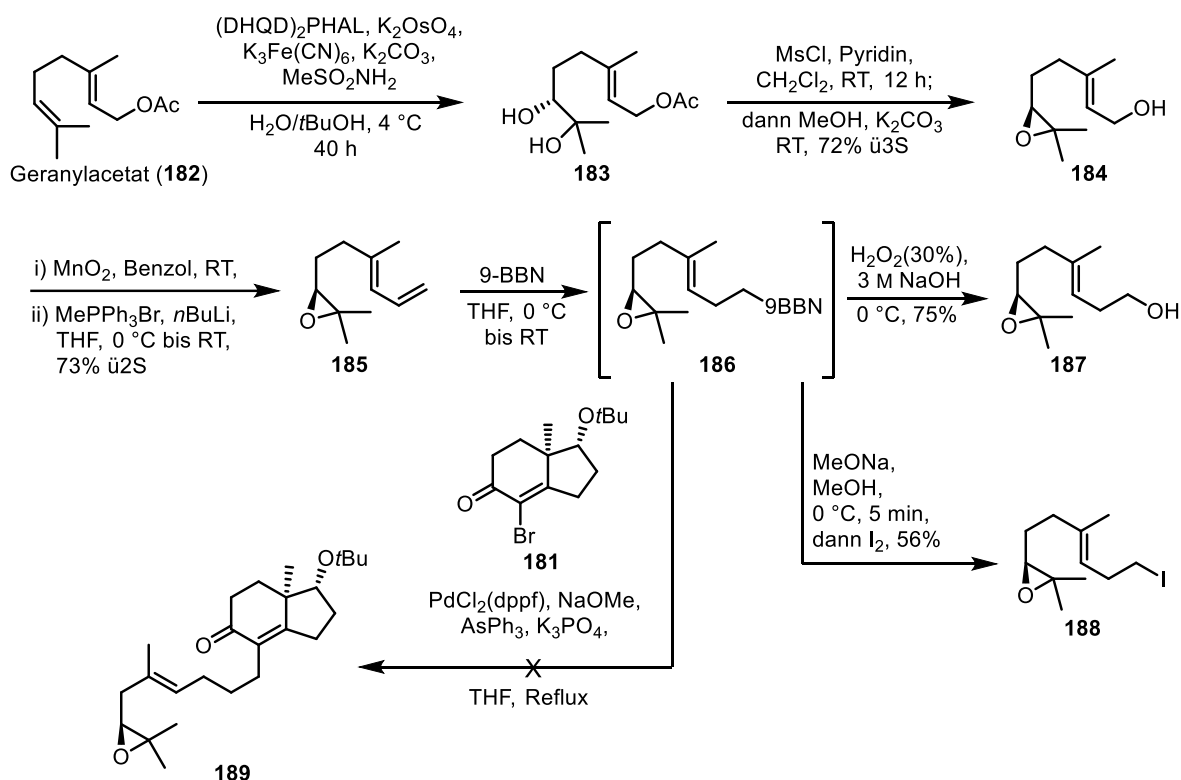
Im weiteren Verlauf wurde der Vorläufer für die geplante Polyencyclisierung (*Weg I*, Schema 14) verändert, um mögliche Nebenreaktionen zu unterdrücken. Hierzu ist das Ketal an C-17 durch einen *tert*-Butylether ersetzt worden und somit wird auf eine Lewis-säurelabile Funktionalität verzichtet. Des Weiteren wird im Vergleich zu Ketal **166** auf ein axiales Ether-Sauerstoffatom an C-17 verzichtet. Die Synthese des *tert*-Butylethers **180** wurde ausgehend von Hajos-Parrish-Keton (**89**)^[36] durchgeführt. Eine Reduktion des C-17-Ketons mit Natriumborhydrid liefert Alkohol **178** in quantitativer Ausbeute (Schema 38). Die folgende Schützung des sekundären Alkohols erfolgte durch eine Phosphorsäure- und Bortrifluorid-Diethyletherat-katalysierte Veretherung mit Isobuten **179** und lieferte *tert*-Butylether **180** in 85% Ausbeute (Schema 38).^[67] Ausgehend von Enon **180** wurde zusätzlich Vinylbromid **181** dargestellt, um eine Zusammenführung beider Fragmente mittels einer Kreuzkupplung zu untersuchen. Eine Behandlung von Enon **180** mit Brom, 2,4,6-Collidin und Essigsäure lieferte das anvisierte Vinylbromid **181** in 48% Ausbeute (Schema 38).



Schema 38: Synthese des *tert*-Butylethers **180** und Vinylbromids **181**.

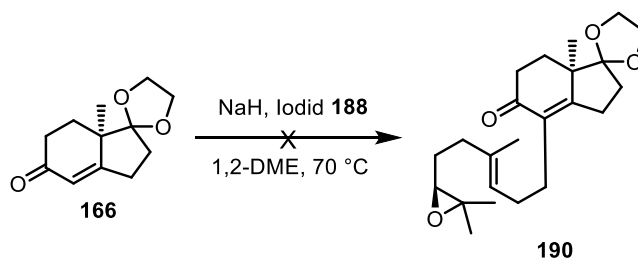
Das für die Alkylierung benötigte Iodid **188** wurde ausgehend von Geranylacetat (**182**) dargestellt. Entsprechend einer literaturbekannten Sequenz nach Corey *et al.*^[64] konnte Dien **185** dargestellt werden (Schema 39). Eine enantioselektive Sharpless Dihydroxylierung^[68] von Geranylacetat (**182**) lieferte Diol **183** welches in einer Sequenz aus Mesylierung des sekundären Alkohols und folgender intramolekularer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution dessen mit Kaliumcarbonat in Methanol in das Epoxid überführt werden konnte (Schema 39). Unter denselben Reaktionsbedingungen konnte zusätzlich das Acetat gespalten werden und Alkohol **184** wurde mit einer Ausbeute von 72% über drei Stufen erhalten.^[64] Eine folgende Oxidation des allylischen Alkohols unter Verwendung von Mangan(IV)oxid in Benzol lieferte den Aldehyd, welcher direkt in eine Wittig-Reaktion eingesetzt wurde und Dien **185** in 73% Ausbeute über zwei Stufen liefern konnte (Schema 39).^[64] Eine 9-BBN-vermittelte Hydroborierung des Diens **185** konnte eine einfache Funktionalisierung des monosubstituierten Olefins erzielen, welches durch oxidative Aufarbeitung mit Natronlauge und Wasserstoffperoxid bestätigt wurde, indem Alkohol **187** in 75% Ausbeute isoliert wurde. Eine direkte Kupplung des 9-BBN-Derivats **186** mit Vinylbromid **181** unter Verwendung von $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$,^[69] Natriummethylat, Triphenylarsin und Kaliumphosphat in THF zeigte kein Produkt **189** der anvisierten Kreuzkupplung (Schema 39). Des Weiteren wurden zur Kupplung

von 9-BBN-Derivat **186** und Vinylbromid **181** unterschiedliche Basen (NaOH, Cs₂CO₃), Liganden (PCy₃) sowie Lösungsmittel (DMF) getestet, jedoch konnte das Ergebnis nicht verbessert werden. Die weiteren Versuche zur Fragmentkupplung wurden ausgehend von Iodid **188** über eine Alkylierung von Ketal **166** und *tert*-Butylether **180** vorgenommen, weil eine sp²-sp³-Kreuzkupplung nicht möglich war. Iodid **188** konnte ausgehend von 9-BBN-Derivat **186** durch Behandlung mit Natriummethylat in Methanol und Iod, analog zu den Bedingungen von Trost *et al.*^[70], mit 56% Ausbeute erhalten werden (Schema 39).



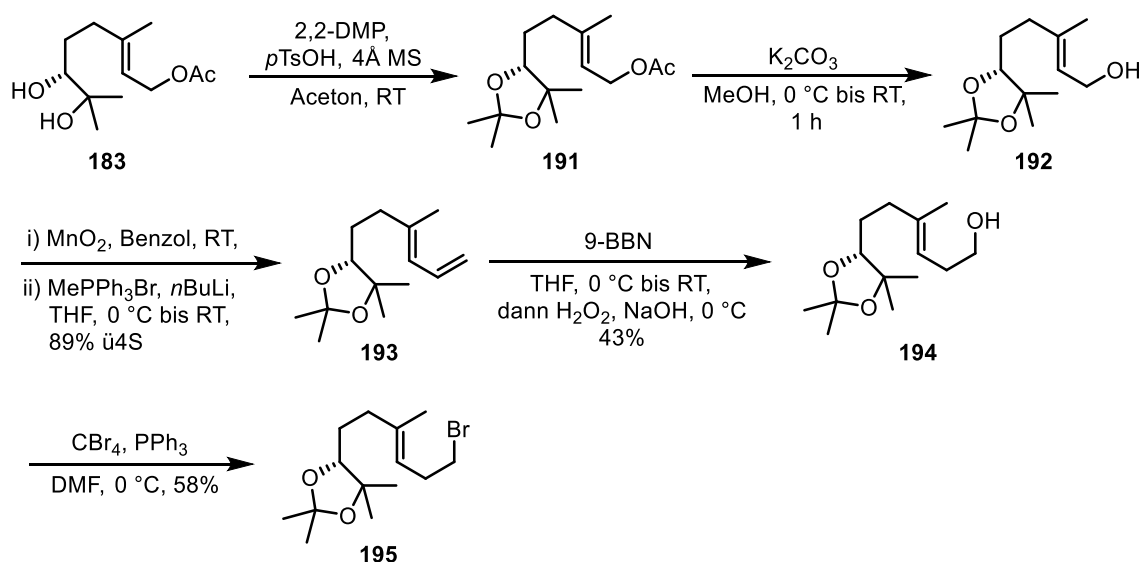
Schema 39: Synthese des enantiomerenreinen Epoxids und Überführung in Iodid **188** sowie Versuche zur sp²-sp³-Kreuzkupplung von 9-BBN-Derivat **186** mit Bromid **181**.

Versuche zur Alkylierung von Ketal **166** mit Iodid **188** unter den bereits verwendeten Bedingungen mit Natriumhydrid mit Ethylenglycoldimethylether zeigten nur Zersetzung des Epoxids (Schema 40). Somit wurde versucht das Epoxid nach der Alkylierung des Enons **166** oder **180** einzuführen.



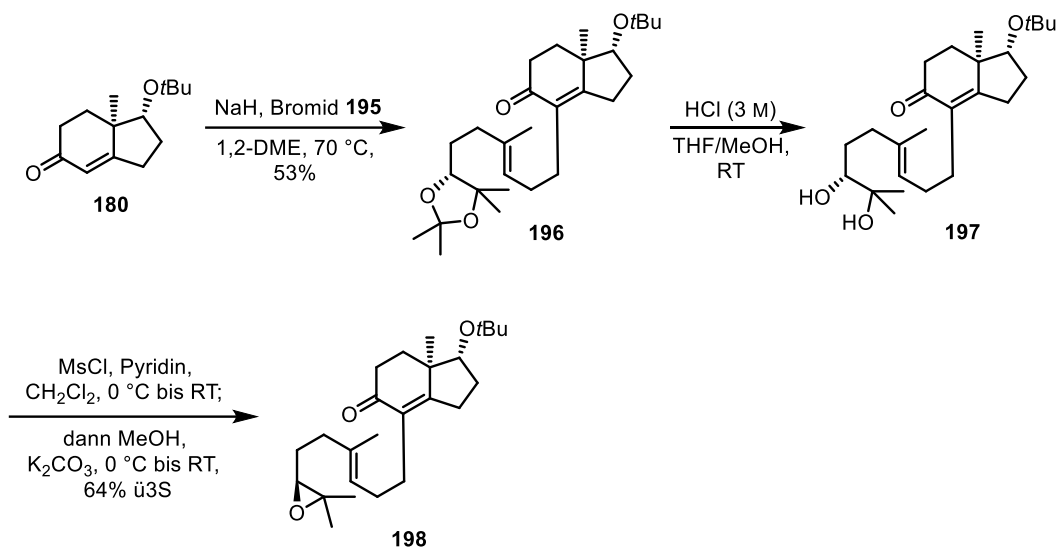
Schema 40: Versuch zur Alkylierung von **166** mit Iodid **188**.

Es wurde zunächst ein geschütztes Diol als Vorläufer für das Epoxid eingesetzt, um mögliche Zersetzung während der Alkylierung zu verhindern (Schema 41). Durch vorhergehende Schützung des Diols **183** als Acetonid **191** mit 2,2-Dimethoxypropan und *p*Toluolsulfonsäure sowie einer folgenden Hydrolyse des Acetats mit Kaliumcarbonat in Methanol konnte Alkohol **192** dargestellt werden (Schema 41). Die folgende Sequenz wurde analog zur Homologisierung in der vorangehenden Sequenz (s. Schema 39) durchgeführt. Eine Oxidation des allylischen Alkohols mit Mangan(IV)oxid und folgende Wittig-Reaktion lieferte Dien **193** in 89% Ausbeute über vier Reaktionsschritte. Die Hydroborierung mit 9-BBN konnte auch in diesem Fall selektiv das terminale Olefin funktionalisieren und nach oxidativer Aufarbeitung mit Natronlauge und Wasserstoffperoxid Alkohol **194** liefern. Eine Appel-Reaktion^[71] des Alkohols **194** mit Tetrabromkohlenstoff^[72] und Triphenylphosphan in DMF lieferte Bromid **195** mit 58% Ausbeute (Schema 41).



Schema 41: Synthese des Bromids **195** ausgehend von Diol **183**.

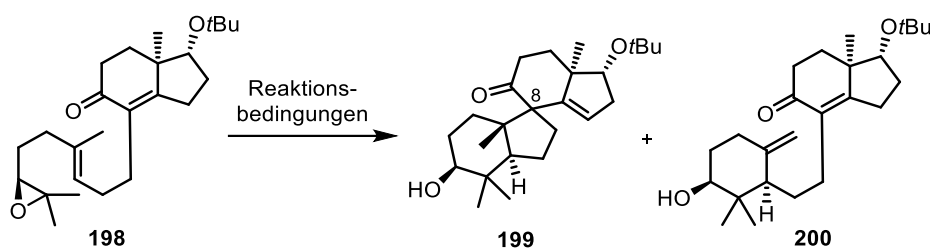
Im Falle des Acetonids konnte eine Alkylierung des *tert*-Butylethers **180** unter Verwendung von Natriumhydrid in Ethylenglycoldimethylether bei 70 °C mit Bromid **195** das gewünschte Enon **196** in 53% Ausbeute liefern (Schema 42). Eine folgende saure Entschützung des Acetonids **196** mit Salzsäure in THF/Methanol lieferte Diol **197** als Vorläufer für Epoxid **198**. Durch Mesylierung des sekundären Alkohols in Diol **197** und folgende intramolekulare S_N2 -Reaktion mit Kaliumcarbonat in Methanol konnte Epoxid **198** mit einer Ausbeute von 64% über drei Stufen erhalten werden (Schema 42).



Schema 42: Alkylierung von *tert*-Butylether **180** und \u00dcberf\u00fchrung des Acetonids **196** in Epoxid **198**.

Im Falle des *tert*-Butylethers wurden ausgehend von Epoxid **198** weitere Bedingungen f\u00fcr die geplante Polyencyclisierung untersucht. Eine Deprotonierung mit Lithium-*tert*-butoxid in THF, zur Bildung des vinylogenen Enolats, gefolgt von einer Behandlung mit Bortrifluorid-Diethyletherat bei $-78 ^\circ\text{C}$ konnte neben Zersetzung des Epoxids Olefin **200** in Spuren zeigen (Tab. 2, 1). Somit konnte eine erste Cyclisierung zum A-Ring beobachtet werden, jedoch kein Aufbau des Spirozentrums (s. Schema 37). Eine Behandlung des Epoxids **198** mit Eisen(III)chlorid Hexahydrat in Nitromethan bei $0 ^\circ\text{C}$, den Bedingungen f\u00fcr eine Polyencyclisierung nach Barrett^[73], konnte ebenfalls nicht das gew\u00fcnschte Produkt liefern sondern nur Zersetzung zeigen (Tab. 2, 2). Zersetzung des Epoxids **198** wurde ebenfalls bei einer Reaktion mit Ethylaluminiumdichlorid bei $-95 ^\circ\text{C}$ beobachtet (Tab. 2, 3). Eine Titan(III)-induzierte radikalische Polyencyclisierung^[66] konnte auch in diesem Fall keine Cyclisierung zum Spiroketon **199** erreichen (Tab. 2, 4).

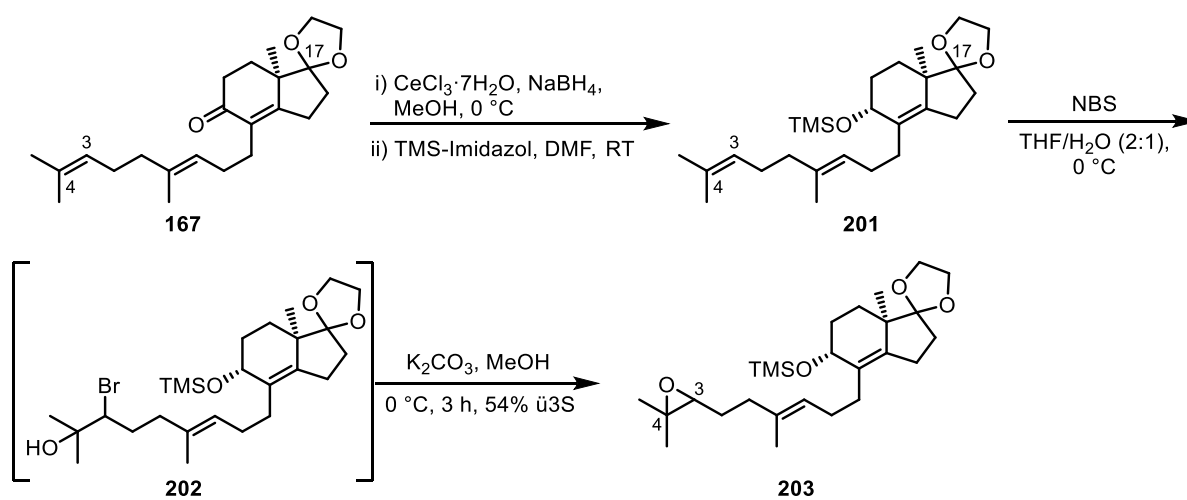
Tabelle 2: Versuche zur Polyencyclisierung von Epoxid **198**.



Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
1 LiOtBu, THF, $0 ^\circ\text{C}$ bis RT; dann $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-78 ^\circ\text{C}$	Zersetzung, 200 (Spuren)
2 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MeNO_2 , $0 ^\circ\text{C}$	Zersetzung
3 EtAlCl_2 , CH_2Cl_2 , $-95 ^\circ\text{C}$; dann Et_3N , MeOH, NH_4Cl (aq., sat.)	Zersetzung
4 Cp_2TiCl_2 , Zn, THF, RT bis Reflux	Zersetzung

Spuren = Ausbeuten geringer 1%.

Es wurde, basierend auf den vorangehenden Ergebnissen, weiter versucht mögliche Nebenreaktionen auszuschließen, um sauberere Reaktionsverläufe und isolierbare Produkte zu erhalten. Dazu wurde die Carbonylgruppe des Enons **167** unter Luche-Bedingungen^[74] (NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) zum allylischen Alkohols reduziert und mit Trimethylsilylimidazol als Trimethylsilylether **201** geschützt (Schema 43). TMS-Ether **201** wurde unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid in einem THF/Wasser-Gemisch zu Bromhydrin **202** umgesetzt, welches direkt durch Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol durch eine intramolekulare $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion in Epoxid **203** überführt werden konnte. Die Reaktionssequenz lieferte Epoxid **203** ausgehend von Enon **167** in 54% Ausbeute über drei Stufen (Schema 43).

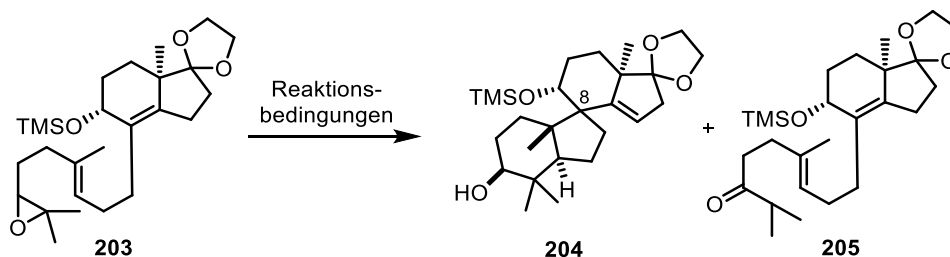


Schema 43: Synthese von Epoxid **203** ausgehend von Enon **167**.

Ausgehend von Epoxid **203** wurden radikalische Polyencyclisierungen anvisiert. Eine Reaktion von Bis(cyclopentadienyl)titan(III)chlorid unter katalytischen Bedingungen nach Gansäuer^[75] konnte nicht das gewünschte Produkt der Cyclisierung erzielen, jedoch wurde Keton **205** unter diesen Reaktionsbedingungen beobachtet (Tab. 3, 1). Keton **205** ist das Produkt einer House-Meinwald-Umlagerung^[76] und zeigt somit, dass eine Aktivierung des Epoxids möglich ist, jedoch keine Polyencyclisierung hervorruft. Die katalytischen Ti(III)-vermittelten radikalischen Polyencyclisierungen konnten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und Raumtemperatur keinen Umsatz liefern (Tab. 3, 2,3). Das Erhitzen unter Rückfluss in THF konnte lediglich eine Zersetzung des Epoxids **203** zeigen (Tab. 3, 4). Auch der stöchiometrische Einsatz des Bis(cyclopentadienyl)-titan(III)chlorids bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ konnte sowohl in THF als auch in Benzol keine definierten Produkte liefern (Tab. 3, 5, 7). Des Weiteren wurde die Reaktion unter inverser Zugabereihenfolge durchgeführt. Dazu wurde nicht, wie es Literaturprotokolle^[66,75] vorsehen Ti(III)-Äquivalent über einen bestimmten Zeitraum zur Lösung von Epoxid **203** getropft, sondern Epoxid **203** in Lösung zur Suspension des Ti(III)-Äquivalents gegeben (Tab. 3, 8). Diese Änderung konnte das Ergebnis jedoch nicht verbessern. Der Vergleich von Zink und Mangan als reduktives Metall konnte keinen Unterschied für den Ausgang der Reaktion bewirken. Im Rahmen dieser Versuchsreihe wurden ebenfalls Cyclisierungsexperimente unter Verwendung von Lewis-Säuren durchgeführt. Dazu wurden Bortrifluorid-Diethyletherat und Ethylaluminiumdichlorid jeweils bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Methylenechlorid verwendet (Tab. 3, 9, 10). Beide Lewis-Säuren konnten

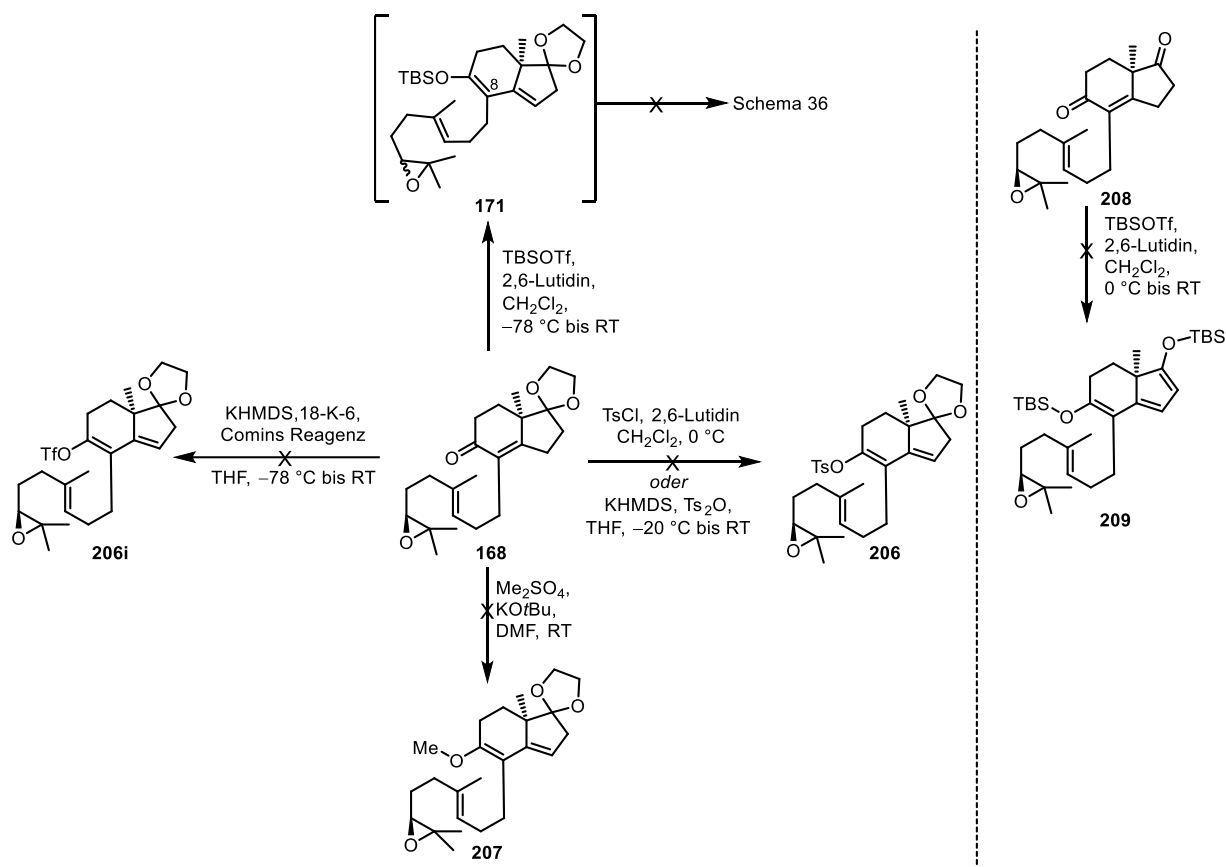
keine definierten Produkte einer Polyencyclisierung liefern. Das gewünschte Produkt **204** konnte im Rahmen dieser Experimente nicht beobachtet werden.

Tabelle 3: Versuche zur Polyencyclisierung von Epoxid **203**.



Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
1 Cp ₂ TiCl ₂ , Zn, 2,4,6-Collidin, TMSCl, THF, 60 °C	Keton 205 (19%)
2 Cp ₂ TiCl ₂ , Mn, 2,4,6-Collidin, TMSCl, THF, 0 °C	keine Reaktion
3 Cp ₂ TiCl ₂ , Mn, 2,4,6-Collidin, TMSCl, THF, RT	keine Reaktion
4 Cp ₂ TiCl ₂ , Mn, 2,4,6-Collidin, TMSCl, THF, Rückfluss	Zersetzung
5 Cp ₂ TiCl ₂ , Zn, THF, 60 °C	Zersetzung
6 Cp ₂ TiCl ₂ , Zn, THF, Rückfluss	Zersetzung
7 Cp ₂ TiCl ₂ , Zn, Benzol, 60 °C	Zersetzung
8 Cp ₂ TiCl ₂ , Zn, (inverse Reihenfolge), THF, RT bis 60 °C	Zersetzung
9 BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	Zersetzung
10 EtAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -95 °C, dann Et ₃ N, MeOH, NH ₄ Cl (aq., sat.)	Zersetzung

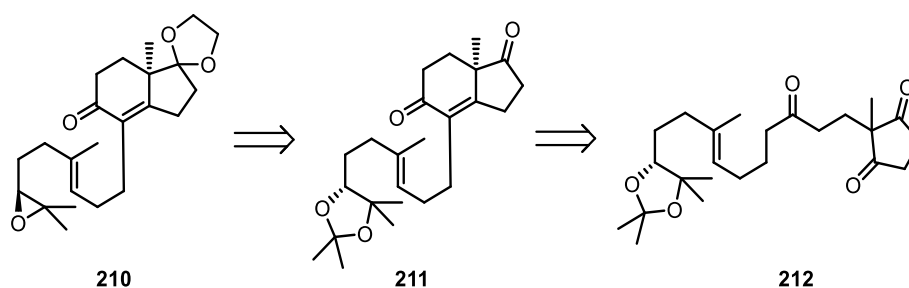
Zur weiteren Optimierung der Polyencyclisierung wurde versucht ausgehend von Epoxid **168** weitere Substrate darzustellen, welche in Cyclisierungsreaktionen getestet werden können. Dazu wurde der Fokus darauf gesetzt die Position an C-8 nukleophiler einzustellen, sodass der zweite Cyclisierungsschritt zum Aufbau des Spirozentriums an C-8 begünstigt wird. Basierend auf einer Enolisierung zugunsten des thermodynamischen vinylogenen Enolates lieferten Umsetzungen mit unterschiedlichen elektrophilen Quellen keine vinylogenen Enolether (Schema 44). Aufgrund der geringen Stabilität des vinylogenen TBS-Enolethers **171** wurden weitere Möglichkeiten in Betracht gezogen. Zur begünstigenden Terminierung einer radikalischen Polyencyclisierung wurde versucht ein vinyloges Enoltosylat **206** oder Enoltriflat **206i** darzustellen. Allerdings konnte nach Deprotonierung mit KHMDS in Gegenwart von 18-Krone-6 mit dem Comins-Reagenz und *p*Toluolsulfonsäureanhydrid keine Reaktion zum gewünschten vinylogenen Enoltosylat **206** bzw. Enoltriflat **206i** beobachtet werden (Schema 44). Eine weitere Reaktion von Enon **168** mit 2,6-Lutidin und Tosylchlorid konnte ebenfalls keinen Umsatz liefern. Möglicherweise sind die Verbindungen **206** und **206i** derart instabil, dass keine Isolation oder Detektion möglich ist. Des Weiteren wurde versucht Enon **168** mit Dimethylsulfat und Kalium-*tert*-butanolat in den vinylogenen Methylenolether **207** zu überführen, es konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Eine Behandlung von Diketon **208** mit einem Überschuss an TBS-Triflat und 2,6-Lutidin bei 0 °C bis Raumtemperatur lieferte nur Zersetzung. Ein zweifacher Enolether **209** konnte ebenso nicht dargestellt werden (Schema 44).



Schema 44: Versuche zur vinylogen Enolisierung von **168** und **208**; Synthese von **208** s. Schema 47.

An dieser Stelle wurden die Arbeiten zum Aufbau des spiroverknüpften A,B,C,D-Systems **95** durch eine Polyencyclisierung beendet. Es konnte in mehreren Lewis-Säure-katalysierten sowie radikalisch induzierten Ansätzen kein vollständig cyclisiertes Produkt eines spiroverknüpften Tetracyclus erhalten werden. In einem einzigen Beispiel konnte die Cyclisierung zu dem A-Ring **200** beobachtet werden.

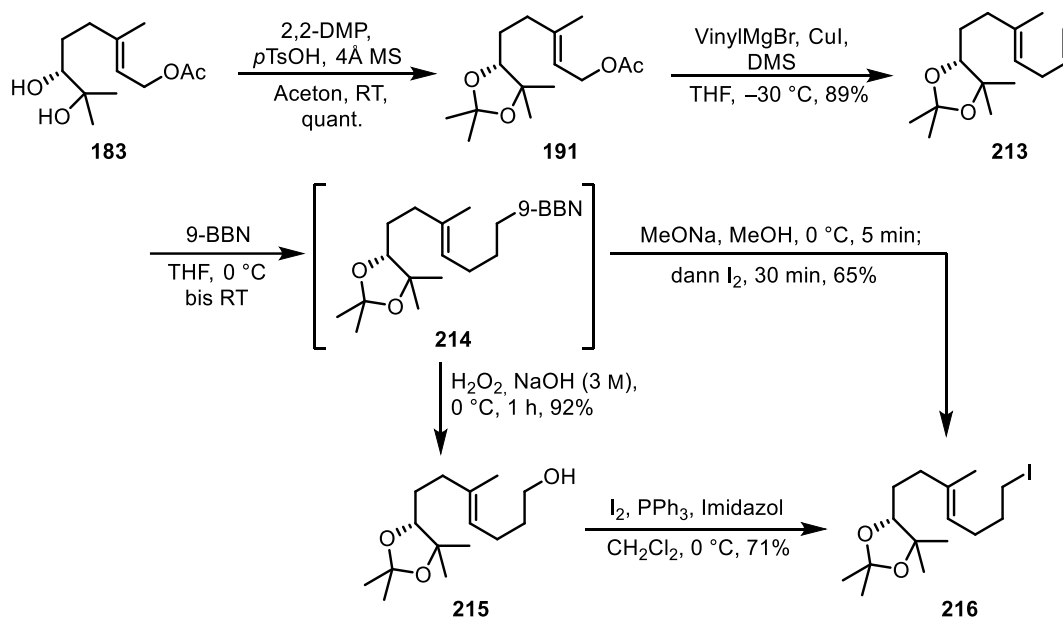
Alternativer Zugang zu Epoxid **210**



Schema 45: Retrosynthese zum alternativen Zugang zu **210** ausgehend von Triketon **212**.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls versucht einen schnelleren Zugang zu Epoxid **210** als Vorläufer einer geplanten Polyencyclisierung (s. Retrosynthese, *Weg II*, Schema 14) zu

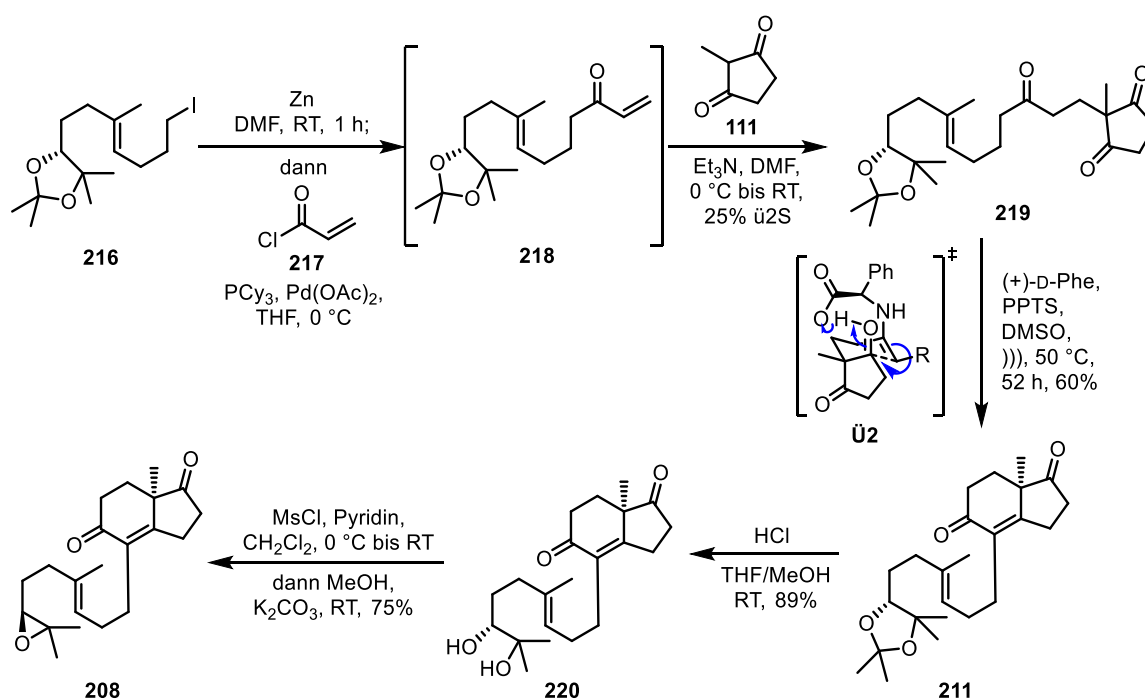
Spiroketon **95** zu etablieren (Schema 45). Hierzu wurde ebenfalls ausgehend von dihydroxyliertem Geranylacetat **183** das Polyenfragment dargestellt, jedoch nicht durch Alkylierung an den C,D-Bicyclus gekuppelt, sondern vor der modifizierten Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion^[36,77] eingeführt (Schema 46). Nach einer quantitativen Acetonidschätzung des Diols **183** mit 2,2-Dimethoxypropan konnte die Verlängerung der Geranioleneinheit vorgenommen werden. Dazu wurde **191** nicht wie vorangehend beschrieben um eine Methyleneinheit, sondern um zwei Methyleneinheiten verlängert. Eine Kuperiodid-katalysierte Substitution des Allylacetats in **191** mit einem Vinylcuprat nach Christmann^[78] unter Verwendung von Kupferiodid und Vinylmagnesiumbromid in THF/Dimethylsulfid konnte Dien **213** mit einer Ausbeute von 89% liefern. Eine folgende Hydroborierung mit 9-BBN konnte selektiv das terminale Olefin funktionalisieren und entweder direkt zum Iodid **216** oder nach oxidativer Aufarbeitung zu Alkohol **215** führen. Die direkte Umsetzung des 9-BBN-Derivats **214** mit Natriummethylat und Iod in Methanol nach *Trost et al.*^[70] lieferte Iodid **216** mit einer Ausbeute von 65%. Die oxidative Aufarbeitung der Hydroborierung lieferte Alkohol **215** in 92% Ausbeute. Durch eine folgende Appel-Reaktion mit Iod, Triphenylphosphan und Imidazol konnte Iodid **216** mit einer Ausbeute von 71% erhalten werden. Das zweistufige Protokoll konnte bei größeren Reaktionsansätzen (>1.0 mmol **213**) sauberere Reaktionsverläufe und bessere Ausbeuten liefern (Schema 46).



Schema 46: Synthese von Iodid **216**.

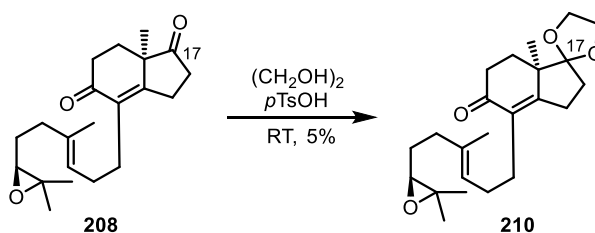
Der Vorläufer **219** für die anvisierte enantioselective Robinson-Annelierung wurde beginnend mit Iodid **216** in einer Sequenz aus Acyl-Negishi-Kupplung^[77] und 1,4-Addition des 2-Methylcyclopentan-1,3-dions (**111**) dargestellt (Schema 47). Zunächst wurde Iodid **216** in das Zinkorganyl überführt und mit Palladium(II)acetat, Tricyclohexylphosphan und Acrylsäurechlorid (**217**) zu Enon **218** gekuppelt. Aufgrund der geringen Stabilität wurde Enon **218** nicht gereinigt, sondern nach wässriger Aufarbeitung direkt in die Triethylamin-katalysierte 1,4-Addition eingesetzt. Triketon **219** konnte über die zweistufige Sequenz mit 25% Ausbeute erhalten werden. Es wurde in diesem Fall eine Phenylalanin-induzierte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion (HPESW-Reaktion)^[36] nach Shibasaki^[77] gewählt, um

die Cyclisierung durchzuführen, da diese bei anspruchsvolleren Substraten bessere Ausbeuten liefert. Somit wurde Triketon **219** für 52 Stunden mit D-Phenylalanin und PPTS bei 50 °C im Ultraschallbad behandelt und konnte Enon **211** mit einer Ausbeute von 60% liefern (Schema 47). Die Entschützung des Acetonids **211** zu Diol **220** konnte durch konzentrierte Salzsäure in THF/Methanol bei Raumtemperatur in 89% Ausbeute erreicht werden. Die Überführung in Epoxid **208** erfolgte durch sequentielle Mesylierung des sekundären Alkohols in **220** mit Mesylchlorid, Pyridin und 4-DMAP und anschließende intramolekulare Substitution des Mesylats. Die Substitution wurde durch Deprotonierung des tertiären Alkohols mit Kaliumcarbonat in Methanol induziert und konnte Epoxid **208** mit einer Ausbeute von 75% über zwei Stufen liefern (Schema 47).



Schema 47: Darstellung von Triketon **219**, modifizierte HPESW-Reaktion^[77] von **219** und Überführung des Acetonids **211** in Epoxid **208**.

Zur folgenden Differenzierung der Ketocarbonylgruppen war es notwendig das Keton an C-17 selektiv zu schützen. Wie bereits in den ersten Experimenten gewählt, wurde ein Ketal gewählt. Dazu wurde Diketon **208** bei Raumtemperatur in Ethylenglycol mit *p*Toluolsulfonsäure umgesetzt, konnte Ketal **210** jedoch nur mit 5% Ausbeute liefern (Schema 48). Es wurde überwiegend Zersetzung beobachtet.



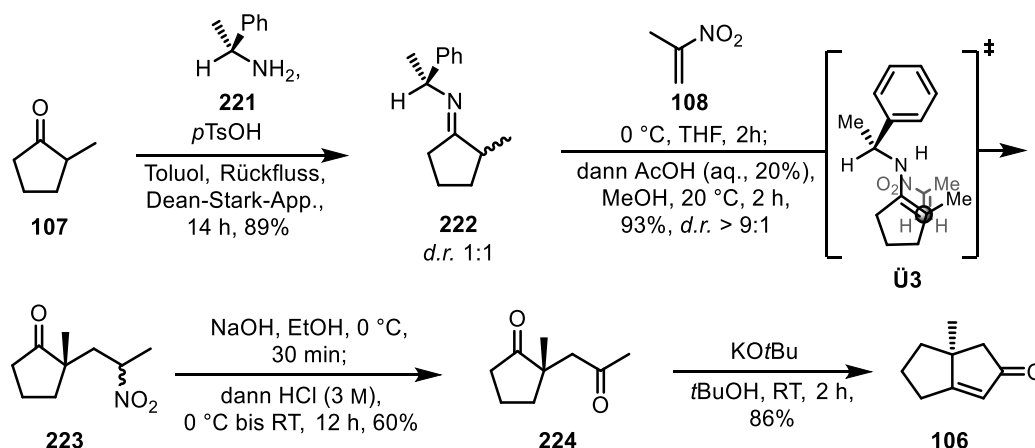
Schema 48: Ketalisierung von **208**.

Epoxid **208** konnte über den alternativen Weg dargestellt werden, jedoch erwies sich die letzte Schützung des C-17-Ketons in Gegenwart des Epoxids als sehr schwierig. Diketon **208** konnte

über eine Sequenz aus Acylchlorid-Negishi-Kupplung, 1,4-Addition und enantioselektiver Robinson-Anellierung dargestellt werden. Ausgehend von Geranylacetat (**182**) wurde Diketon **208** über zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.9% erhalten werden.

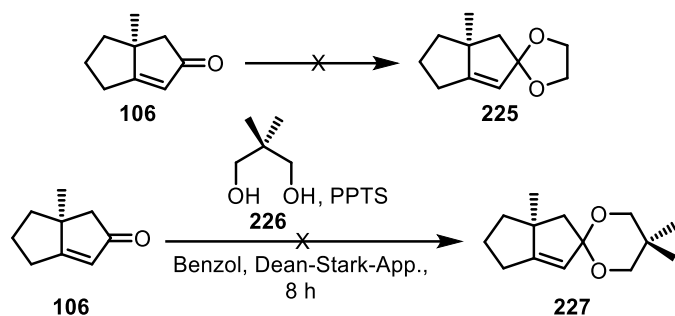
4.4 Synthetische Arbeiten zu Weg III – C,D-Ring-Fragment

Die retrosynthetische Analyse (Weg III, Schema 16) sieht vor den Bicyclus **106** über eine intramolekulare Aldolkondensation zu schließen. Dazu wird eine Kondensation von 2-Methylcyclopentanon (**107**) und (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin (**221**) mit *p*Toluolsulfonsäure in Toluol unter Dean-Stark-Bedingungen durchgeführt (Schema 49).^[79] Das entsprechende Imin **222** konnte mit 89% Ausbeute und einem Diastereomenverhältnis von 1:1 erhalten werden. Imin **222** wird in einer folgenden stereoselektiven Aza-En-Reaktion bei 0 °C mit 2-Nitropropen^[80] (**108**) umgesetzt und anschließend mit Essigsäure in Methanol hydrolysiert. Nitroketon **223** wurde mit 93% Ausbeute erhalten.^[79] Durch den Einsatz des chiralen Imins **222** konnte das gewünschte quartäre Stereozentrum selektiv eingestellt werden (siehe **Ü3**).^[79] Für die Darstellung des Diketons **224** als Vorläufer für die intramolekulare Aldolkondensation wurde **223** unter den Bedingungen einer Nef-Reaktion^[81] umgesetzt (Schema 49). Eine Reaktion von **223** mit Natriumhydroxid in Ethanol bei 0 °C mit anschließender Zugabe von 3 M Salzsäure lieferte Diketon **224** in 60% Ausbeute. Eine intramolekulare Aldolkondensation induziert durch Kalium-*tert*-butanolat lieferte das anvisierte Enon **106** in 86% Aubeute (Schema 49). Die beschriebene Sequenz wurde analog zu der von *d'*Angelo und Mitarbeitern, welche durch Einsatz von (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin das Enantiomer von **106** darstellten, durchgeführt.^[79]



Schema 49: Synthese des Enons **106**.

Im weiteren Vorgehen sollte das Keton **106** als Ketal geschützt werden, um für den späteren Syntheseverlauf redoxökonomisch vorzugehen (Schema 50). Klassische Protokolle zur Darstellung von Ethylenketalen (Tab. 4, a, b, d) konnten keine Ketalisierung des Enons **106** hervorrufen. Ebenso eine Ketalisierung unter Noyori-Bedingungen^[82] lieferte keinen Erfolg (Tab. 4, c).



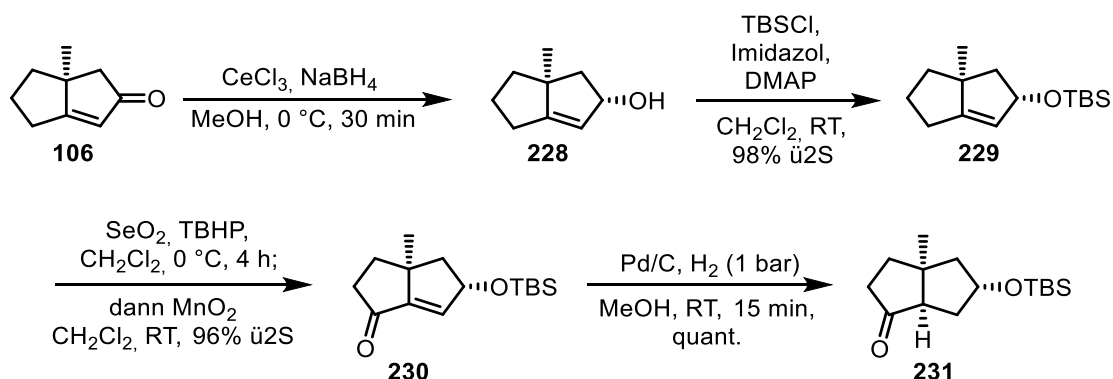
Schema 50: Versuche zur Ketalisierung des Enons **106**.

Eine Reaktion mit 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (**226**) führte nicht zum anvisierten Ketal **227** (Schema 50). Auf den Einsatz von Dithiolen zur Synthese von Dithianen sollte hinsichtlich möglicher Komplikationen während der Semipinacol-Umlagerung verzichtet werden.

Tabelle 4: Erfolgreiche Versuche zur Darstellung des Ketals **225**.

Reaktionsbedingungen	Resultat
a Ethylenglycol, Benzol, <i>p</i> TsOH, Dean-Stark (90 °C)	keine Reaktion, Edukt
b Ethylenglycol, Toluol, <i>p</i> TsOH, Dean-Stark (120 °C)	keine Reaktion, Edukt
c (TMSO) ₂ (CH ₂) ₂ , TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	keine Reaktion, Edukt
d Ethylenglycol, HC(OMe) ₃ , <i>p</i> TsOH, Benzol, RT	keine Reaktion, Edukt

Als weitere Möglichkeit wurde eine Reduktion des Enons **106** unter Luche-Bedingungen^[74] zu Allylalkohol **228** durchgeführt, welcher im Folgenden direkt in 98 % über zwei Stufen als TBS-Ether **229** geschützt wurde (Schema 51). Eine anschließende Sequenz, bestehend aus katalytischer Riley-Oxidation^[47] (SeO₂, *tert*-Butylhydroperoxid) und Oxidation mit Mangan(IV)oxid in Methylenechlorid, lieferte Enon **230** in sehr guten Ausbeuten. Unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff konnte eine vollständige Hydrierung des Enons **230** erreicht, und Keton **231** in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 51).

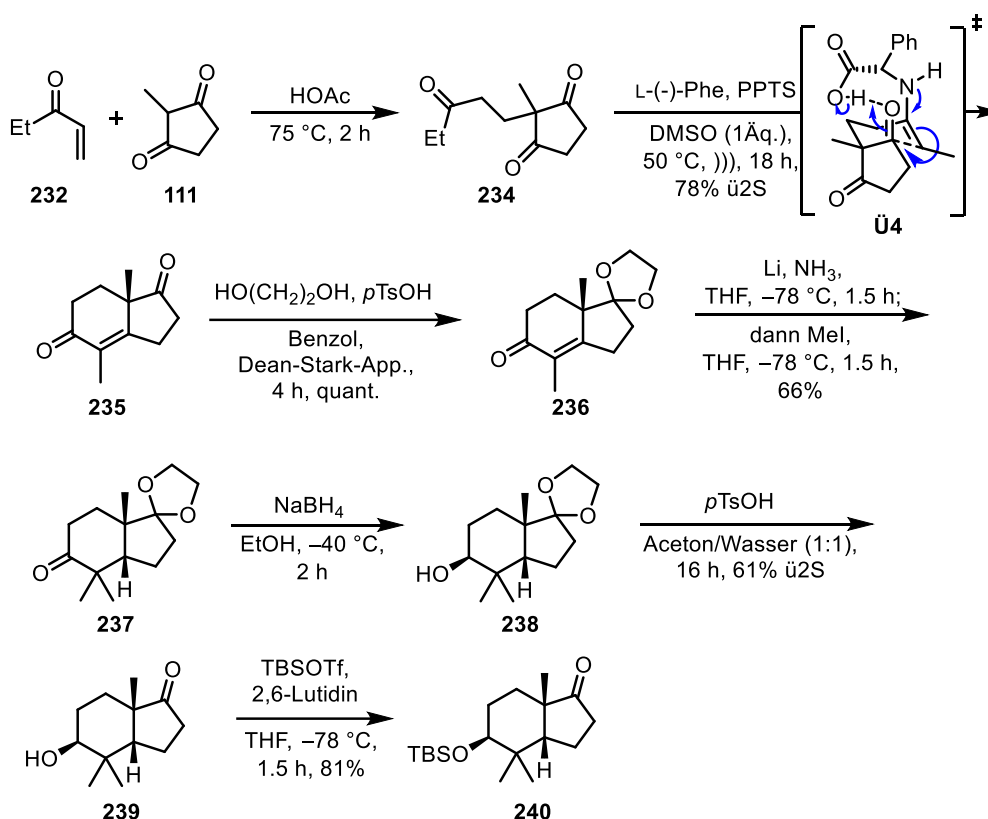


Schema 51: Fertigstellung des C,D-Ringsystems **231** für die Fragmentkupplung.

Ausgehend von 2-Methylcyclopentanon (**107**) konnte Keton **231** in 40% über neun Stufen erhalten werden.

4.5 Synthetische Arbeiten zu Weg III – Modellexperimente an *cis*-Hydrindan

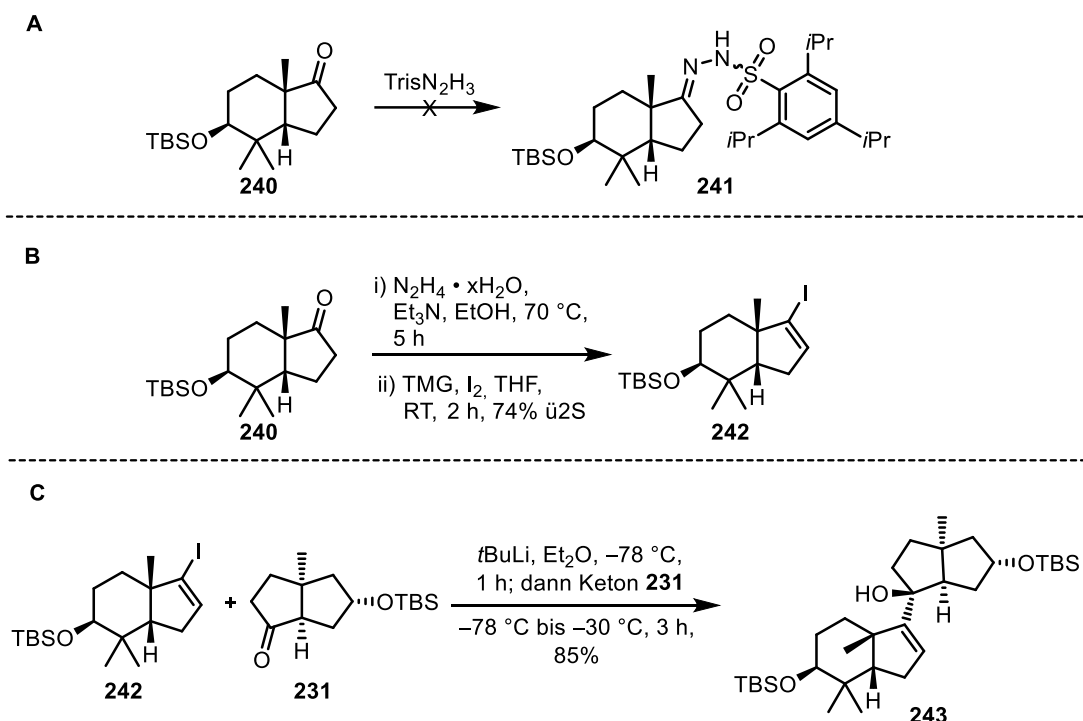
Als Testreaktionen zur anvisierten Semipinacol-Umlagerung^[37] (s. Retrosynthese, Weg III, Schema 16) wurde zunächst ein *cis*-Hydrindan als Vorläufer **243** gewählt, da dieser synthetisch schneller zugänglich war. Basierend auf (*S*)-Methyl-Hajos-Parrish Keton^[36,83] (**235**) wurde die Synthese von **243** aufgebaut (Schema 52).



Schema 52: Synthese des *cis*-Hydrindans **240**.

Die Synthese des (*S*)-Methyl-Hajos-Parrish-Keton (**235**) wurde ausgehend von 2-Methylcyclopentan-1,3-dion (**111**) und Ethylvinylketon (**232**) in einer zweistufigen Sequenz aus 1,4-Addition und anschließender modifizierter L-Phenylalanin-katalysierter Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion im Ultraschallbad durchgeführt (Schema 52).^[83] Enon **235** konnte in 78% über zwei Stufen erhalten werden. Anschließende Ketalisierung unter Dean-Stark-Bedingungen lieferte Ketal **236**^[83] in quantitativer Ausbeute. Zur Darstellung des *cis*-Hydrindans wurde Ketal **236** in einer Birch-Reduktion mit anschließender Methylierung in 66% zu Keton **237** umgesetzt. Die zweistufige Sequenz aus Natriumborhydrid-Reduktion bei -50 °C und anschließender Hydrolyse des Ketals durch *p*-Toluolsulfonsäure konnte den diastereomerenreinen Alkohol **239** in 61% liefern (Schema 52). Basierend auf literaturbekannten Birch-Reduktionen ähnlicher Hajos-Parrish-Keton-Derivate konnte angenommen werden, dass es sich um ein entsprechendes *cis*-Hydrindan handelt.^[84] Eine Behandlung des Alkohols **239** mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin bei -78 °C konnte den anvisierten Silylether **240** mit 81% Ausbeute liefern (Schema 52).

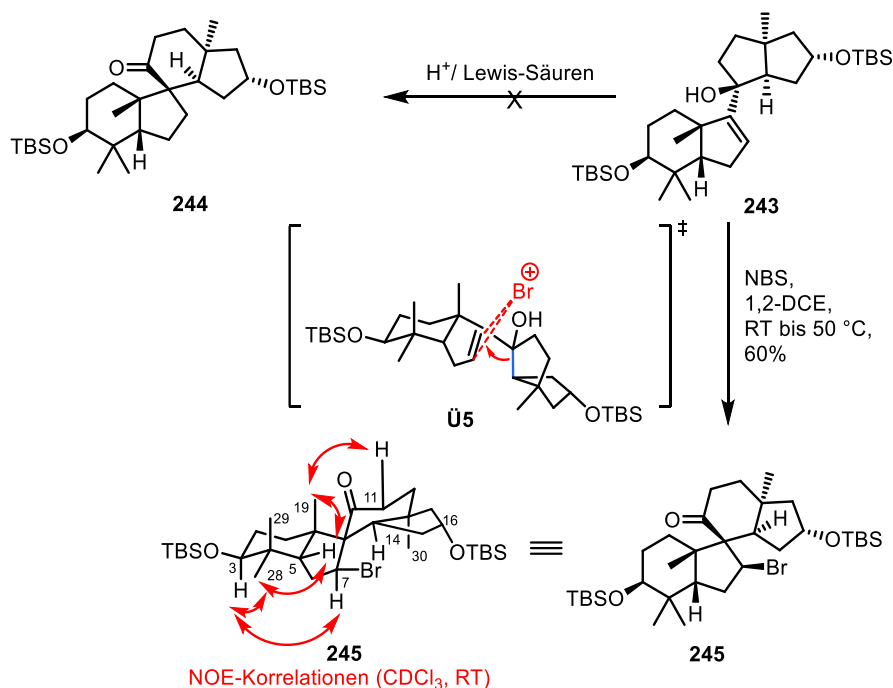
Zur Überführung des Ketons **240** in eine nukleophile Spezies, wurden Protokolle nach Shapiro^[85] oder Bamford-Stevens,^[86] welche über Arylhydrazone verlaufen, in Betracht gezogen. Des Weiteren bestand die Möglichkeit Nozaki-Hiyama-Kishi-Bedingungen^[87] aus den entsprechenden Vinylhalogeniden oder Vinyltriflaten von **240** zu testen, oder Lithiierung von Vinylhalogeniden vorzunehmen. Diverse säure- oder basenkatalysierte Wege zur Darstellung des Trisylhydrazons **241**, welches in Shapiro-Protokollen im Vergleich zu klassischen Tosylhydrazonen keine *ortho*-Lithiierung zulässt, schlugen fehl, sodass von diesem Ansatz abgesehen wurde (Schema 53, A). Die Überführung des Ketons **240** in ein Hydrazon unter Verwendung von Hydrazin-Hydrat lieferte das korrespondierende Hydrazon in quantitativer Ausbeute. Eine weitere Behandlung mit Iod und Tetramethylguanidin nach einem Protokoll von Overman *et al.*^[83] in THF bei Raumtemperatur konnte Vinyljodid **242** in 74% liefern (Schema 53, B).



Schema 53: Synthese des Allylalkohols **243**; TMG = Tetramethylguanidin.

Eine Lithiierung von Vinyljodid **242** mit *t*Butyllithium konnte nach einer Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Diethylether erreicht werden. Entscheidend für den Erfolg der Fragmentkupplung war die schnelle Zugabe des Ketons bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bei einer Addition des Lithiumorganyls von $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte nach drei Stunden der entsprechende Allylalkohol **243** in 85% Ausbeute erhalten werden (Schema 53, C). Eine Zugabe des Ketons bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte das dehalogenierte Vinyljodid und Keton **231** jeweils in quantitativer Ausbeute. Eine mögliche Erklärung ist die herabgesetzte Basizität der Vinylolithiumspezies oder eine schnellere nukleophile Addition in Konkurrenz zur Deprotonierung bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

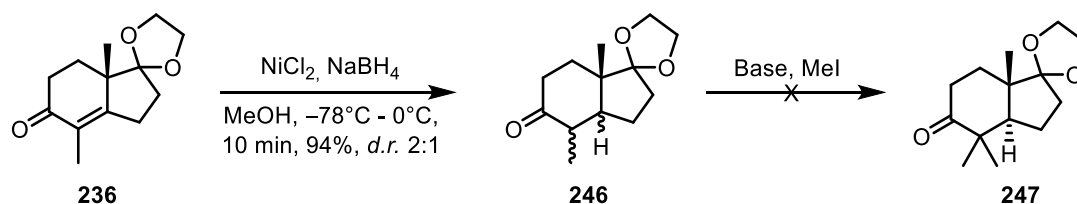
Eine Behandlung von **243** mit zwei Äquivalenten NBS in 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur bis 50 °C konnte in einem ersten Versuch die anvisierte Semipinakol-Umlagerung induzieren und Spiroketon **245** in 60% Ausbeute liefern (Schema 54). Die Struktur von Spiroketon **245** konnte durch ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie bestätigt werden. In Reaktionen von Allylalkohol **243** mit diversen Brønsted- und Lewis-Säuren konnte lediglich Zersetzung oder sehr unsaubere Eliminierung des tertiären Alkohols beobachtet werden (Schema 54).



Schema 54: Ergebnisse der Semipinakol-Umlagerung von **243**.

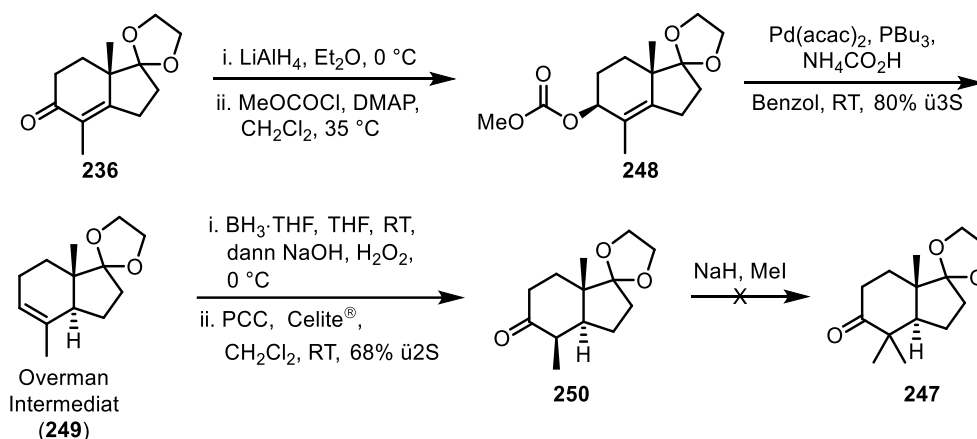
4.6 Synthetische Arbeiten zu Weg III – Semipinakol-Umlagerung

Zur Darstellung des *trans*-Hydrindans **101** wurde zunächst versucht Enon **236** über eine Nickelborid-Reduktion nach Shibasaki^[77] zu reduzieren (Schema 55). Das *in situ* aus Nickelchlorid und Natriumborhydrid dargestellte Nickelborid führte nach zehn Minuten zur vollständigen Reduktion des Enons **236**, lieferte jedoch ein untrennbares Diastereomergemisch. Eine Methylierung des Gemisches mit unterschiedlichen Basen (NaH, KH, KO^tBu) in Gegenwart von Methyljodid lieferte nicht das gewünschte Keton **247** (Schema 55).



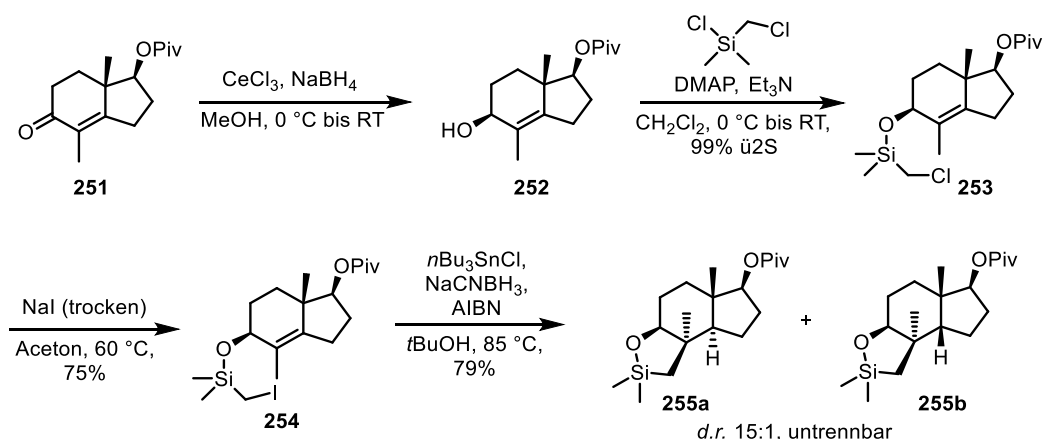
Schema 55: Versuch zur Darstellung des *trans*-Hydrindans **247** durch Nickelborid-Reduktion des Enons **236**.

Ausgehend von Enon **236** wurde in einer literaturbekannten Sequenz von Overman das Intermediat **249** als Vorläufer für das anvisierte *trans*-Hydrindan **247** synthetisiert (Schema 56).^[83] Eine Reduktion unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid und anschließende Umsetzung mit Methylchloroformiat lieferte das allylische Carbonat **248**.^[83] Eine Palladium-katalysierte reduktive Allylinversion mit Ammoniumformiat, analog der Tsuji-Trost-Reaktion,^[88] lieferte in diesem Fall zuverlässig *trans*-Hydrinden **249**.^[83] Eine Hydroborierung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung wurde verwendet, um das Olefin des Overman Intermediats (**249**)^[75] zu funktionalisieren (Schema 56). Der generierte sekundäre Alkohol wurde in einer Pyridiniumchlorochromat-Oxidation (Corey-Oxidation)^[89] in 68% über zwei Stufen zum Keton **250** oxidiert. Eine Methylierung des Ketons mit Natriumhydrid und Methyljodid lieferte nicht das gewünschte Keton **247** (Schema 56).



Schema 56: Versuch zur Darstellung des *trans*-Hydrindans **247** über Funktionalisierung eines Intermediats der (–)-Chromodorolid-Synthese von Overman.^[83]

Aufgrund der erfolglosen Methylierungen des Ketons **250** ausgehend von Overman Intermediat (**249**) wurde auf eine alternative Route ausgewichen. Das Enon **251** wurde durch eine Luche-Reduktion^[74] zum Allylalkohol **252** reduziert. Die Einführung einer Chlormethyltrimethylsilyl-Gruppe wurde unter klassischen Bedingungen zur Silylschätzung von Alkoholen durchgeführt (Schema 57). Die Überführung des Chlorids **253** in Iodid **254** gelang über eine Finkelstein-Reaktion^[90] mit getrocknetem Natriumiodid in Aceton bei $60\text{ }^\circ\text{C}$. Das Iodid wurde in einer Sequenz von drei Stufen mit einer Ausbeute von 75% erhalten. Der Schlüsselschritt zum Aufbau des *trans*-Hydrindans **255a** ist eine intramolekulare radikalische *anti*-Addition^[91] an das interne Olefin. Entscheidend für eine erfolgreiche Cyclisierung ist die Verwendung von Tri-*n*-butylzinnchlorid, Natriumcyanoborhydrid und AIBN bei $85\text{ }^\circ\text{C}$ in *tert*-Butanol (Schema 57). Die Verwendung der vorgehend beschriebenen Bedingungen stellt gegenüber den klassischen Bedingungen (Tri-*n*-butylzinnhydrid, AIBN, Benzol, Rückfluss) eine milde Variante der Radikalgeneration dar, und verhindert eine frühe Reduktion des initialen Radikals. Der anvisierte Silacyclus **255a** konnte als Distereomergemisch (*d.r.* 15:1, *trans:cis*) mit einer Ausbeute von 79% erhalten werden (Schema 57). Die beschriebene Sequenz der Chlormethylsilylierung, Finkelstein-Reaktion und anschließender radikalischer *anti*-Addition zur Darstellung eines *trans*-anellierten Cyclus wurde analog zu einer Synthese des Arbeitskreises Heretsch durchgeführt.^[92]

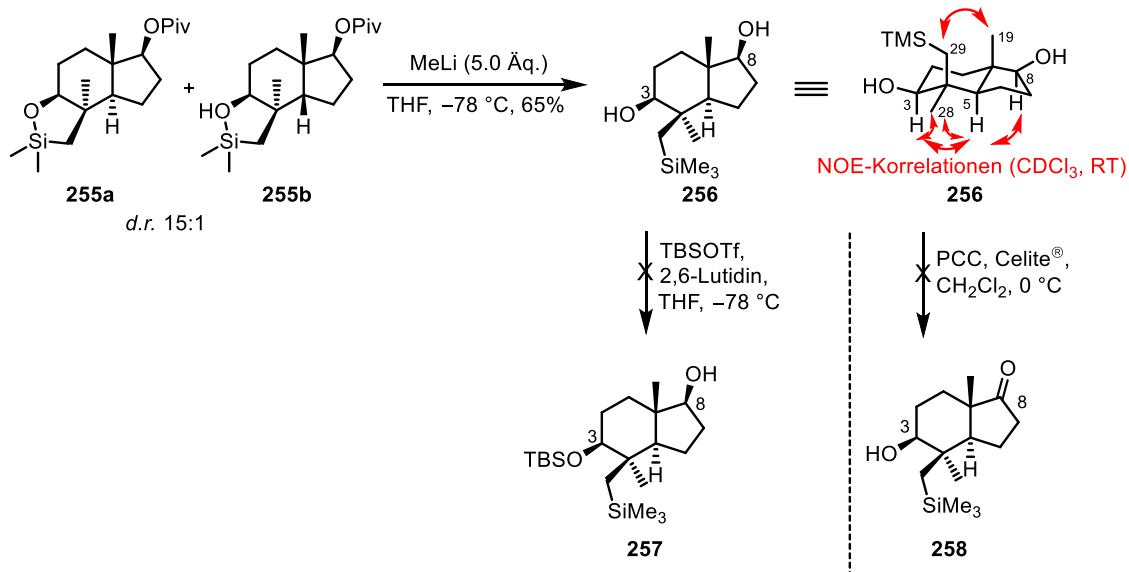


Schema 57: Versuch zur Darstellung des anvisierten *trans*-Hydrindans (Teil 1) – Radikalische *anti*-Addition via *5-exo-tet*-Cyclisierung; Synthese von **251** s. Experimentaltteil, Abschnitt 7.7.

Ausgehend von der Diastereomerenmischung des Siloxacyclopentans **255** wurde der Pivalylester durch Reaktion mit einem Überschuss an Methyllithium in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gespalten sowie der Cyclus **255** geöffnet und Diol **256** in 65% Ausbeute erhalten (Schema 58). Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte lediglich das gewünschte *anti*-Diastereomer isoliert werden. Der Einsatz von NOE-Experimenten ermöglichte die Bestätigung der *trans*-Hydrindanstruktur durch Kontakte der α -ständigen Protonen zueinander sowie der Methylgruppe β -C-19 zu den Methylenprotonen an C-29 (Schema 58). Die Schwierigkeit dieser Route bestand in der Differenzierung zweier sekundärer Alkohole C-3 und C-8 in neopentylischer Position. Zu dieser Differenzierung wurde überprüft, welcher beider Alkohole unter den Bedingungen einer Silylschätzung bzw. Oxidation bevorzugt reagiert. Die Oxidation von Diol **256** unter Verwendung von Pyridiniumchlorochromat^[89] in Methylenchlorid bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ oxidierte nicht den gewünschten Alkohol an C-8, sondern bevorzugt den C-3 Alkohol zu **258** (Schema 58). Die Umsetzung von **256** mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte ebenfalls nicht den gewünschten Silylether **257**, sondern der Alkohol an C-8 reagierte unter diesen Bedingungen bevorzugt. Aufgrund der unmöglichen direkten Differenzierung von C-3 und C-8 wurde diese Route nicht weiterverfolgt.

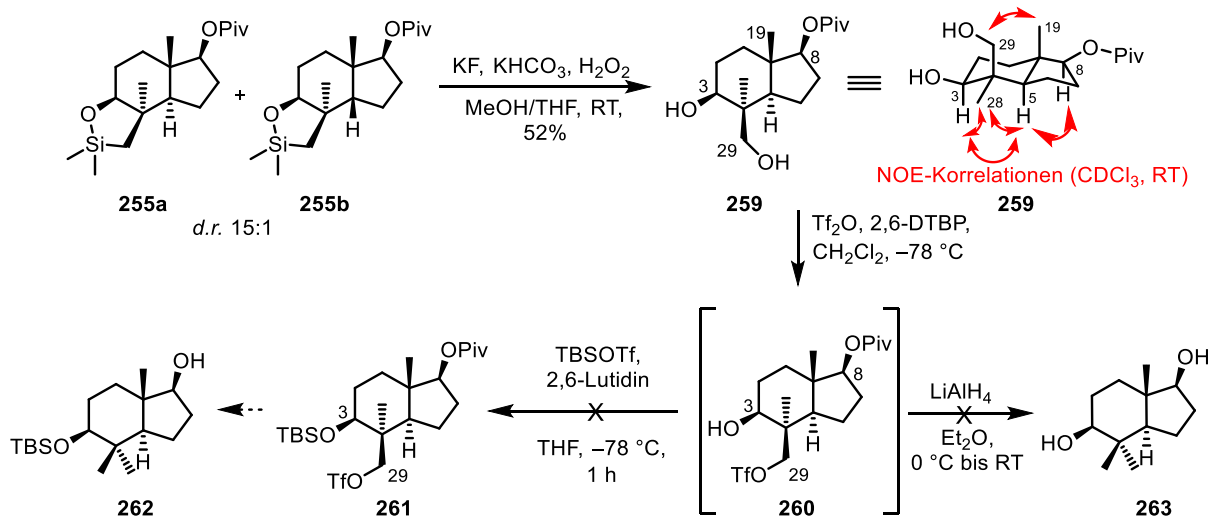
Eine weitere Möglichkeit bot die oxidative Aufarbeitung des diastereomeren Siloxacyclopentans **255**, denn auf diesem Weg würde durch Erhalt des Pivalylesters eine Differenzierung der sekundären Alkohole an C-3 und C-8 möglich sein. Die Oxidation von **255** unter modifizierten Tamao-Fleming-Bedingungen (Kaliumfluorid, Kaliumhydrogencarbonat und Wasserstoffperoxid in Methanol/THF bei Raumtemperatur)^[92] lieferte Diol **259** in 52% Ausbeute (Schema 59). Während im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der rohen Reaktionsmischung von **255** ein *trans/cis*-Verhältnis (15:1) beobachtet wurde, konnte nach chromatographischer Reinigung des oxidierten Produktes **259** nur das gewünschte *trans*-Hydrindan **259** isoliert werden. Der Nachweis für das Vorhandensein des *trans*-Bicyclus erfolgte durch NOE-Experimente, welche durch Kontakte der α -Protonen an C-3, C-5 und C-8 zueinander sowie der Protonen an C-29 zur Methylgruppe β -C-19 erhalten wurde (Schema 59). Analog zu den Arbeiten von Heretsch^[92] erfolgte die selektive Überführung des primären Alkohols in das

Triflat **260** unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in Methylenchlorid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.



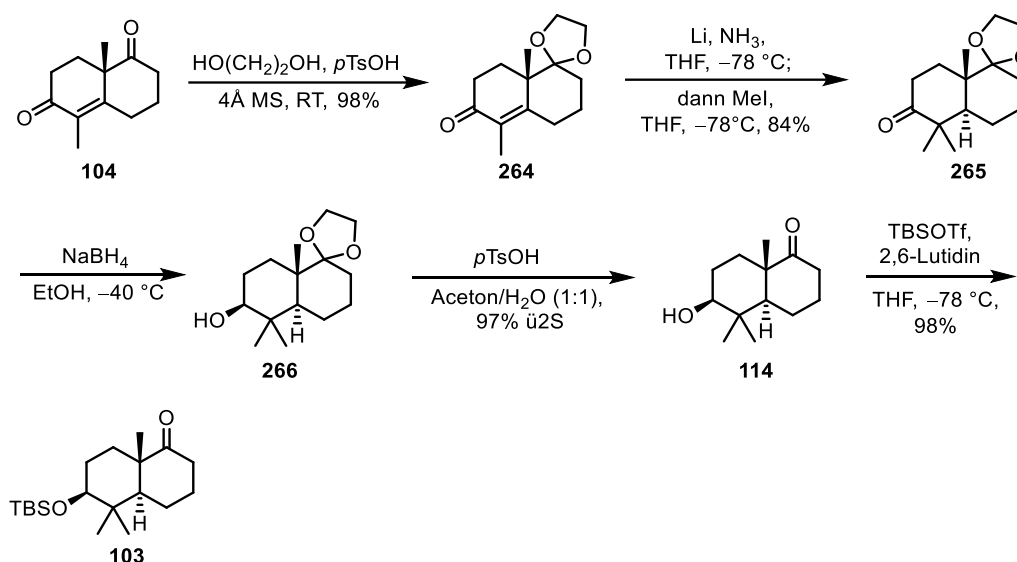
Scheme 58: Versuch zur Darstellung des anvisierten *trans*-Hydrindans (Teil 2) – Öffnung des Silacyclus, Entschützung des Pivalats **255** und Differenzierung der freien sekundären Alkohole.

Das primäre Triflat **260** konnte nach erfolgter wässriger Aufarbeitung nicht chromatographisch isoliert werden, weshalb eine direkte Überführung des sekundären Alkohols in den TBS-Ether **261** untersucht wurde (Schema 59). Der TBS-Ether **261** konnte durch Reaktion des Alkohols **260** mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht erhalten werden. Die Spaltung des Pivaloylestere sowie die Reduktion des primären Triflats in **260** wurde unter reduktiven Bedingungen untersucht. Jedoch konnte eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid im Überschuss in Diethylether bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis Raumtemperatur lediglich den Pivaloylester in **260** spalten. Das Triflat konnte unter den beschriebenen Bedingungen nicht reduziert werden. Mit dieser Stufe wurde diese Route nicht weiterverfolgt.



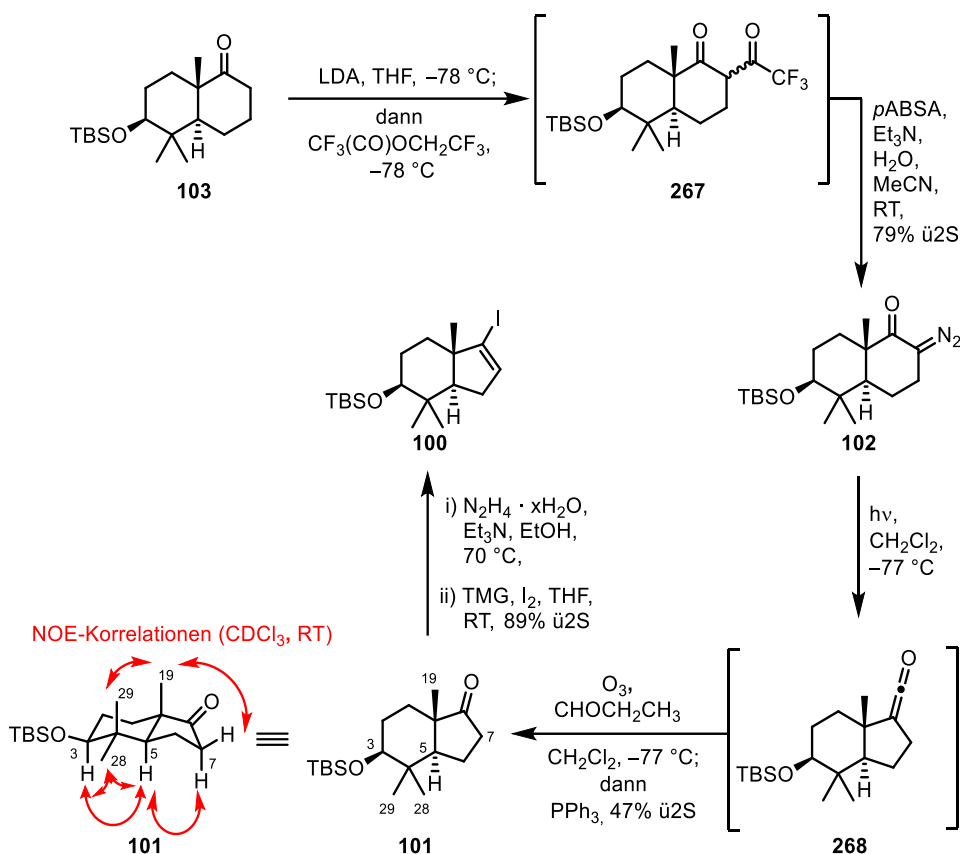
Scheme 59: Versuch zur Darstellung des anvisierten *trans*-Hydrindans (Teil 3) – Oxidative Öffnung des Silacyclus **255** und folgende Funktionalisierungen.

Parallel dazu wurde ausgehend von methyliertem (*S*)-Wieland-Miescher-Keton (**104**) das Keton **103**, welches den Vorläufer für den A,B-Bicyclus darstellt, in einer von Werner und Kalesse im Rahmen der Studien zum Schiglauton^[39] beschriebenen Synthesesequenz, dargestellt (s. Retrosynthese, *Weg III*, Schema 16). Eine selektive Schützung des neopentylischen Ketons mit Ethylenglycol lieferte Ketal **264** (Schema 60). Das gesättigte und methylierte *trans*-Decalinsystem **265** wurde in 84% Ausbeute durch eine Reduktion unter Birch-Bedingungen und anschließende Methylierung des Lithiumenolats mit Methyljodid erhalten (Schema 60).^[39]



Schema 60: Synthese des Ketons **103** nach Werner und Kalesse.^[39] Synthese von **104** siehe Experimentalteil, Abschnitt 7.7.

Die folgende Reduktion des Ketons unter Verwendung von Natriumborhydrid und anschließende Hydrolyse des Ketals mit *p*Toluolsulfonsäure in einem Aceton-Wasser-Gemisch lieferte Hydroxyketon **114** in 97% Ausbeute über zwei Stufen (Schema 60). Der freie sekundäre Alkohol **114** wurde in 98% Ausbeute mit TBSOTf und 2,6-Lutidin zu dem entsprechenden Silylether **103** umgesetzt. Werners und Kalesses Fragment^[39] **103** wurde ausgehend von **104** in fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 78% erhalten (Schema 60).

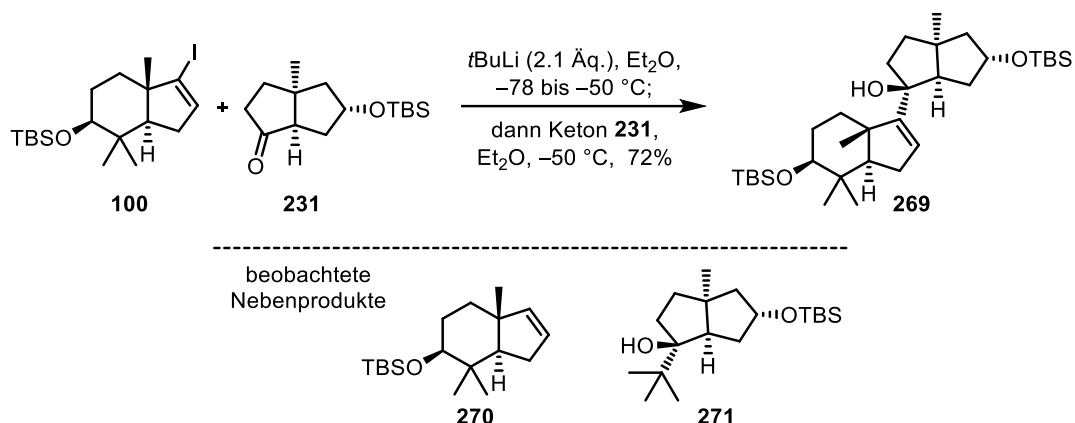


Schema 61: Ringkontraktion des *trans*-Decalins **103** zum *trans*-Hydrindan **101** mittels photochemischer Wolff-Umlagerung und anschließender Ozonolyse sowie Überführung in Vinylidiod **100**.

Der im Spirochensilid A (**6**)-A und weiteren umgelagerten Spirosteroiden (s. Abschnitt 1.2) kontrahierte B-Ring, wurde in dieser Arbeit durch eine Ringkontraktion aus dem *trans*-Decalinsystem **103** dargestellt (Schema 61). Hierzu wurde Keton **103** nach einem modifizierten Protokoll von Danheiser^[93] zum analogen α -Diazoketon **102** umgesetzt. Das von Danheiser *et. al.*^[93] verwendete Mesylazid wurde gegen *p*Acetamidobenzolsulfonylazid ersetzt. Durch Deprotonierung mit LDA bei -78°C und anschließender Addition an 2,2,2-Trifluormethyltrifluorethylester wurde das, für den Diazotransfer aktivierte, 1,3-Diketon **267** erhalten. Eine Behandlung mit *p*Acetamidobenzolsulfonylazid und Triethylamin in nassem Acetonitril lieferte das gewünschte Diazoketon **102** in 79% Ausbeute (Schema 61). Die Ringkontraktion, eine Photo-Wolff-Umlagerung, wurde durch Bestrahlung einer verdünnten Lösung des Diazoketons **102** in Methylenchlorid und Quarzglasgefäßen bei -77°C durchgeführt. Das instabile Keten **268** konnte für kurze Zeit bei -77°C in Lösung gehalten werden und durch direkte Ozonolyse bei gleicher Temperatur zu Keton **101** in 47% Ausbeute über zwei Stufen abgebaut werden (Schema 61). Die Ringkontraktion durch Photo-Wolff-Umlagerung mit direkter Ozonolyse wurde für die Konstruktion eines [2.2.2]Propellans von Eaton und Temme erstmals im Jahre 1973 verwendet.^[40] Die Ozonolyse fand in Gegenwart des Additivs Propionaldehyd^[40] statt, welches die Gefahr der Bildung von 1,2,4,5-Tetroxanen inhibieren sollte, sowie eine Ozon-vermittelte Baeyer-Villinger Oxidation des generierten Ketons zum Lacton unterdrücken sollte.^[94,95] Bei der Ozonolyse von Ketenen kann, nach

Decarboxylierung des primären Ozonoids, das 1,3-dipolare Carbonylylid zu 1,2,4,5-Tetroxanen dimerisieren, welche als explosiv kategorisiert werden.^[95]

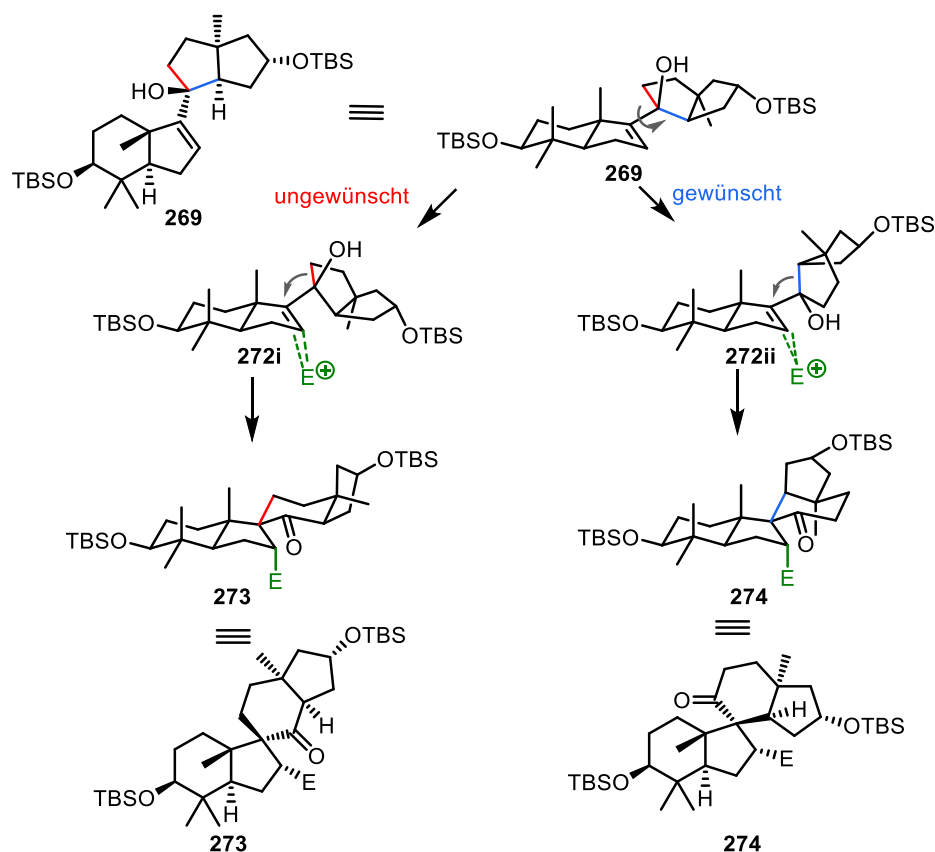
NOE-Experimente bestätigten die relative Stereochemie des *trans*-Hydrindans **101** durch entsprechende Kontakte der Protonen in der α -Ebene sowie der axialen Methylgruppen β -C-19 und C-29 (Schema 61). Zur Darstellung des finalen *trans*-A,B-Fragments wurde Keton **101** in das Hydrazon überführt und durch Behandlung mit 1,1,1,3,3,3-Tetramethylguanidin und Iod nach einem Protokoll von Overman *et al.*^[83] zum Vinyljodid **100** umgesetzt. Die Transformation lieferte das *trans*-A,B-Fragment **100** für die Kupplung des A,B- und C,D-Rings **231** in 89% Ausbeute über zwei Stufen (Schema 61).



Schema 62: Kupplung der Fragmente zum *tert*-Allylalkohol **269** als Vorläufer der Semipinakol-Umlagerung.

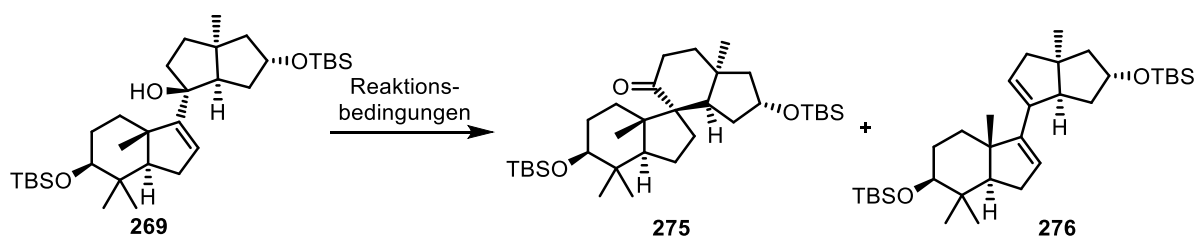
Eine Lithiierung des Iodids **100** konnte mit $t\text{BuLi}$ bei -78 °C erreicht werden (Schema 62). Eine Addition der Organolithiumspezies bei -50 °C auf Keton **231** führte zur Bildung des gewünschten Allylalkohols **269** in 72% Ausbeute (Schema 62). Addition der Organolithiumspezies bei -50 °C anstatt bei -78 °C konnte die Bildung des $t\text{BuLi}$ -Addukts **271** nahezu vollständig unterdrücken. Die Bildung von Spuren des Olefins **270** konnten nicht vollständig unterdrückt werden (Schema 62).

Der Allylalkohol **269** stellt den Vorläufer für die anvisierte Semipinakol-Umlagerung dar. Das Schema 63 zeigt die benötigte Konformation von **269**, die zur Bildung des Spiroketons **274** führen könnte. In Konformer **272ii** weist die blaue Bindung eine antiperiplanare Anordnung zum elektrophil aktivierten Olefin auf, welches zum gewünschten Produkt **274** der Umlagerung führen soll. In Konformer **272i** ist es wahrscheinlicher, dass die rote Bindung migriert. Die Umlagerung würde zu dem ungewünschten Produkt **273** führen.



Schema 63: Mögliche Konformere des Vorläufers **269** für die Semipinacol-Umlagerung und mögliche Umlagerungen zu den α -Spiroketonen **273** und **274**; E = Elektrophil.

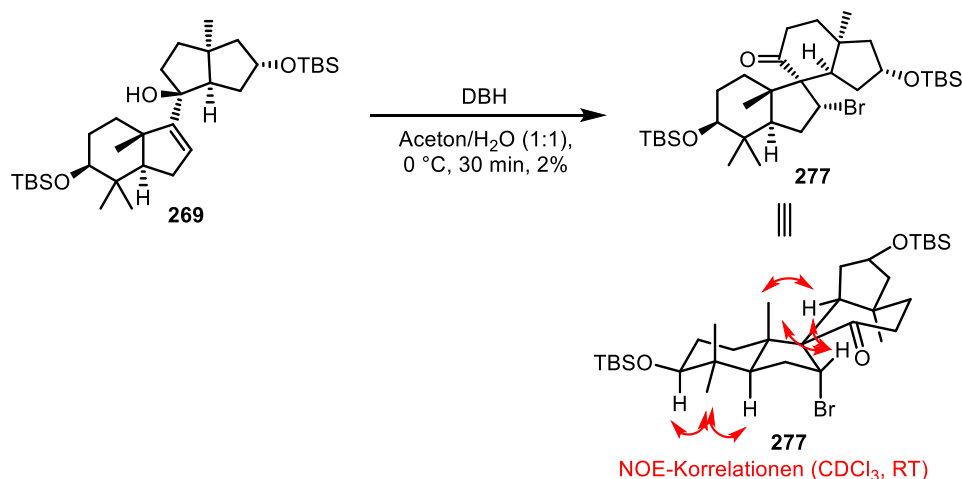
Zur Initiierung der Semipinacol-Umlagerung des Typs II^[37] analog des retrosynthetischen *Wegs III* (s. Schema 16) wurde Allylalkohol **269** zunächst mit unterschiedlichen Brønsted- und Lewis-Säuren behandelt (Tab. 5). Die Umsetzungen mit TFA in Methylenchlorid bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$, wässriger Salzsäure^[96] in Methylenchlorid, PPTS^[97] in Benzol bei Raumtemperatur sowie *p*TsOH in Benzol bei Raumtemperatur führten zur Bildung des Diens **276** durch Eliminierung des tertiären Allylalkohols (Tab. 5, a-d). Die Reaktion mit Platin(II)chlorid in Toluol bei Raumtemperatur lieferte ebenfalls Dien **276** (Tab. 5, e). Eine unvollständige Eliminierung zu **276** konnte bei einem Einsatz von PPh_3AuCl ^[98] beobachtet werden (Tab. 5, f). Die Aktivierung des Olefins **269** mit Quecksilber(II)trifluoroacetat in Methylenchlorid bei Raumtemperatur mit anschließender reduktiver Aufarbeitung führte zur Zersetzung von **269** (Tab. 5, g). Die Behandlung mit Zinn(IV)chlorid und Trimethylorthoformiat in Methylenchlorid bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis Raumtemperatur konnte ebenfalls lediglich Zersetzung von **269** zeigen (Tab. 5, h). Eine Reaktion von **269** mit Tris(acetylacetonato)eisen(III) in Nitromethan führte zu keiner Reaktion (Tab. 5, i).

Tabelle 5: Versuche zur Semipinacol-Umlagerung von **269** unter Verwendung von Brønsted- und Lewis-Säuren.

Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a TFA, CH ₂ Cl ₂ , -50 °C	276 (quant.)
b HCl (6 M, aq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	276 (quant.)
c PPTS, Benzol, RT	276 (quant.)
d <i>p</i> TsOH, Benzol, RT	276 (quant.)
e PtCl ₂ , Toluol, 0 °C bis RT	276 (quant.)
f PPh ₃ AuCl, Toluol, RT bis 85 °C	269 , 276 (Spuren)
g Hg(CF ₃ CO ₂) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, dann NaCNBH ₃	269 , Zersetzung
h SnCl ₄ , HC(OMe) ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C bis RT	Zersetzung
i Fe(acac) ₃ , MeNO ₂ , RT	keine Reaktion

Spuren = Ausbeuten geringer 1%; quant. = vollständiger Umsatz einer Verbindung, entspr. 99-100% Ausbeute.

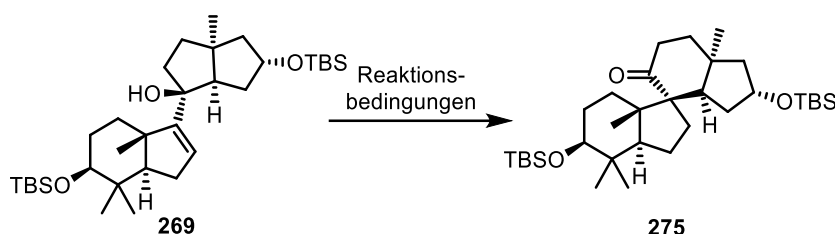
Die Umsetzung des Allylalkohols **269** mit Dibromhydantoin in einem Aceton-Wasser-Gemisch bei 0 °C lieferte das gewünschte Spiroketon **277** in lediglich 2% Ausbeute (Schema 64). Die Struktur von **277** konnte durch NMR-Experimente bestätigt werden. Zur weiteren Optimierung der Reaktion wurden weitere Elektrophile getestet, um die Semipinacol-Umlagerung zu induzieren.

**Schema 64:** Bromonium-induzierte Semipinacol-Umlagerung von **269** zu Spiroketon **277**.

Die Umsetzungen mit NCS in 1,2-DCE bei 50 °C, NIS in 1,2-DCE bei 50 °C und Natriumhypochlorid^[99] bei 0 °C führten lediglich zur Zersetzung oder lieferten keinen Umsatz von **269** (Tab. 6, a-c). Eine Reaktion mit Phenylselenenylbromid^[100] und Triethylamin in Methylenchlorid bei Raumtemperatur führte ebenfalls zur Zersetzung von **269** (Tab. 6, d). Des Weiteren konnten keine Umsätze bei der Verwendung von unterschiedlichen

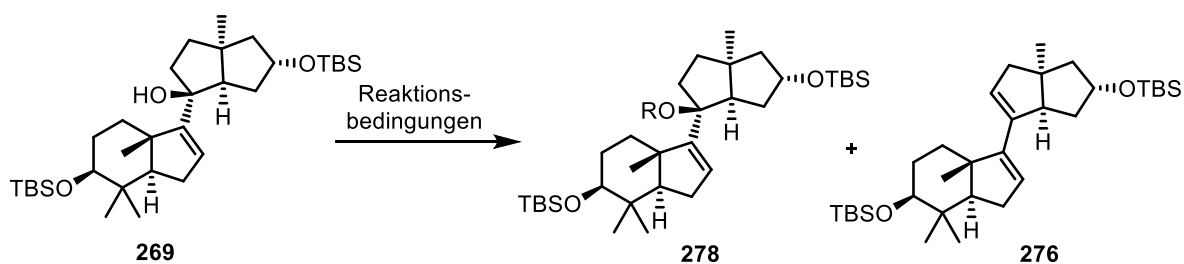
Palladiumquellen^[101] und Liganden beobachtet werden (Tab. 6, e-g). Die Aktivierung von **269** über ein Alkoxyradikal unter Einsatz von Diacetoxyiodbenzol und Iod in Benzol führte lediglich zur Zersetzung von **269** (Tab. 6, h). Ebenfalls führten die Wasserstoff-Atom-Transfer-Bedingungen nach Baran^[46] und Shenvi^[51] zur Zersetzung des Allylkohols (Tab. 6, i-j). In den gezeigten Versuchen konnte keine Semipinacol-Umlagerung des Allylkohols **269** zu Spiroketon **275** beobachtet werden.

Tabelle 6: Sonstige Versuche zur Semipinacol-Umlagerung von **269**.



Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a NCS, 1,2-DCE, RT bis 50 °C	keine Reaktion, 269
b NaOCl, CeCl ₃ ·7H ₂ O, MeCN, CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, 0 °C	Zersetzung
c NIS, 1,2-DCE, RT bis 50 °C	keine Reaktion, 269
d PhSeBr, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C bis RT	Zersetzung
e Pd(OAc) ₂ , AsPh ₃ , THF, RT bis Reflux	keine Reaktion, 269
f Pd(OAc) ₂ , PCy ₃ , THF/MeCN, RT bis Reflux	keine Reaktion, 269
g Pd(PPh ₃) ₄ , LiCl, THF/MeCN, RT bis Reflux	keine Reaktion, 269
h PIDA, I ₂ , Benzol, RT	Zersetzung
i Fe(acac) ₃ , PhSiH ₃ , 1,2-DCE/(CH ₂ OH) ₂ , 50 °C	Zersetzung
j Fe(acac) ₃ , <i>i</i> PrOSiPhH ₂ , <i>i</i> PrOH/CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung

Durch Schützung des tertiären Alkohols **269** sollte untersucht werden, ob die beobachtete Eliminierung im Falle der Behandlung mit Brønsted- und Lewis-Säuren unterdrückt werden kann. Hierzu wurden unterschiedliche Bedingungen zur Silylschützung von Alkoholen getestet. Diese konnten aber lediglich zur entsprechenden Eliminierung führen oder keine Reaktion hervorrufen (Tab. 7, a-d). Eine Methylierung von **269** erwies sich gleichermaßen als schwierig, da unter üblichen Reaktionsbedingungen kein Umsatz beobachtet werden konnte (Tab. 7, e-f). Lediglich durch Deprotonierung von **269** mit *n*Butyllithium und anschließender Zugabe von Dimethylsulfat in THF bei Raumtemperatur konnten Spuren des Methylethers **278** beobachtet werden (Tab. 7, g). Aufgrund von schlechten Ausbeuten und Schwierigkeiten bei der Reinigung des Methylethers **278** wurde davon abgesehen mit **278** weiterzuarbeiten. Durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid konnte keine Schützung von **269** als Acetat **278** erreicht werden (Tab. 7, h).

Tabelle 7: Versuche zur Schützung des *tert*-Allylkohols **269** als Silylether, Methylether oder Acetat **278**.

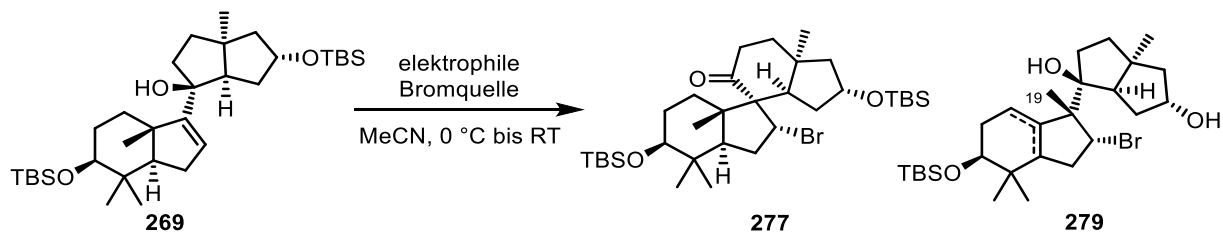
	Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a	TMS-Imidazol, DMF, RT bis 70 °C	keine Reaktion, 269
b	TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	keine Reaktion, 269 , 276 (Spuren)
c	TESCl, Imidazol, 0 °C bis RT	keine Reaktion, 269
d	TESOTf, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	269 , 276 (Spuren)
e	NaH, MeI, THF, 0 °C bis RT	keine Reaktion, 269
f	NaH, MeI, 1,2-DME, RT bis 70 °C	keine Reaktion, 269
g	<i>n</i> BuLi, Me ₂ SO ₄ , THF, 0 °C bis RT	Zersetzung, 278 (Spuren) ⁱ⁾
h	Ac ₂ O, Et ₃ N, 4-DMAP, CH ₂ Cl ₂ , RT	keine Reaktion, 269

Spuren = Ausbeuten geringer 1%. i) Methylether **278** wurde mit starker Verunreinigung in sehr geringer Ausbeute isoliert.

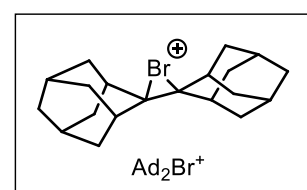
Es wurde versucht weitere elektrophile Bromquellen einzusetzen, um die in Schema 64 gezeigte Semipinacol-Umlagerung zu optimieren. Hierzu wurde zunächst das isolierte Produkt **277** als qualitative Referenz auf der Dünnschichtchromatographie genutzt, um Produktbildung nachzuweisen. NBS und DBH in Acetonitril bei 0 °C konnten jeweils in geringem Maße die Bildung von **277** zeigen (Tab. 8, a-b). Weitere Bromquellen konnten nur Zersetzung des Allylkohols **269** zeigen und wurden somit ausgeschlossen (Tab. 8, c-g). Aufgrund der Bildung von **277** unter Verwendung von DBH in einem Aceton-Wasser-Gemisch wurde zur weiteren Optimierung die Wahl des Lösungsmittels sowie der Reaktionstemperatur genauer untersucht. Dazu wurde **277** wieder als qualitative Referenz genutzt, um möglichst viele Bedingungen im mikromolaren Maßstab durchführen zu können.

Die ersten Versuche beschränkten sich auf ein Aceton-Wasser-Gemisch bei unterschiedlichen Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur und unterschiedlichen Anteilen des Wassers (Tab. 9, 1-5). Bei allen Versuchen wurden Spuren des Spiroketons **277** beobachtet. Die Bildung von Spuren des Spiroketons **277** konnte neben einem Aceton-Wasser-Gemisch nur in Tetrahydrofuran-Wasser und Acetonitril bei 0 °C beobachtet werden (Tab. 9, 10, 17-18). Produktbildung von **277** unter Verwendung des Lösungsmittels *tert*-Butanol konnte nur in Kombination mit Wasser beobachtet werden (Tab. 9, 6-7). In einem Ethanol-Wasser-Gemisch konnte in einem Temperaturbereich von -50 °C bis 50 °C keine Bildung von Spiroketon **277** beobachtet werden (Tab. 9, 8-9). Unter Verwendung von Hexafluorisopropanol, Aceton, Dimethylsulfoxid und Benzol konnte bei unterschiedlichen Temperaturen lediglich Zersetzung des Eduktes **269** beobachtet werden (Tab. 9, 13, 25, 27, 28).

Tabelle 8: Versuchsreihe zu diversen elektrophilen Bromquellen; Analytik ausschließlich durch Dünnschichtchromatographie. In dieser Versuchsreihe wurde isoliertes Spiroketon **277** (s. Schema 64) als qualitative Referenz genutzt.



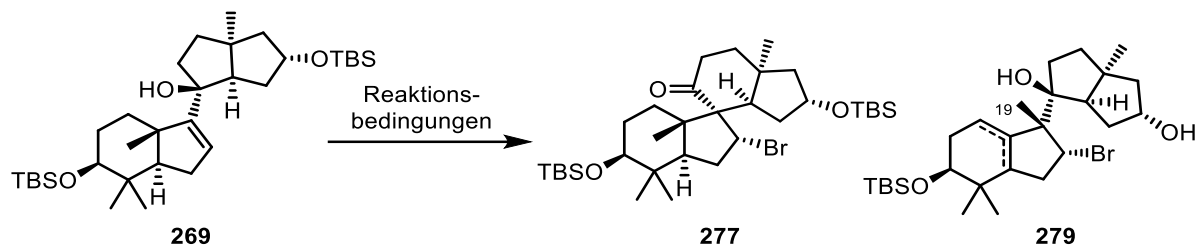
Bromquelle (elektrophil)	Resultat
a NBS	269, 279, 277
b DBH	269, 279, 277
c TBCHD	Zersetzung
d $\text{Me}_2\text{S}^+ \text{Br}^-$	Zersetzung
e NBPh	Zersetzung
f $\text{Ad}_2\text{Br}^+ \text{Br}_3^-$	Zersetzung
g $\text{Ad}_2\text{Br}^+ \text{BArF}^-$	Zersetzung



Die übrigen in Tabelle 9 gezeigten Bedingungen konnten Verbindung **277** nicht liefern. In allen Experimenten, die zur Bildung des Spiroketons **277** führten, konnte Bromid **279** als Hauptprodukt beobachtet werden. **279** ist das Produkt einer Wagner-Meerwein-Umlagerung^[102], bei der eine Methylgruppenwanderung stattfindet. Des Weiteren ist in Bromid **279** eine einfache Desilylierung beobachtet worden.

Desweiteren wurde der Einfluss unterschiedlicher Basen auf die anvisierte Semipinakol-Umlagerung untersucht, da eine Deprotonierung des tertiären Alkohols die Semipinakol-Umlagerung zu **277** favorisieren könnte. Die vorangehenden Deprotonierungen von **269** mit *n*Butyllithium/Hexamethylphosphortriamid und Kaliumhydrid/18-Krone-6 bei 0 °C bis Raumtemperatur führten nach Behandlung mit DBH zur Zersetzung von **269** (Tab. 10, 1,8). Die Deprotonierung des Alkohols mit *n*Butyllithium in THF bei 0 °C konnte nach Wechsel des Lösungsmittels zu Acetonitril in Gegenwart von DBH keine Bildung von **277** zeigen. Es konnte lediglich Bromid **279** beobachtet werden (Tab. 10, 2). Eine Kombination aus Morpholin und NBS in Hexafluorisopropanol bei 0 °C führte zur Eliminierung des tertiären Alkohols und lieferte Dien **276** (Tab. 10, 3). Allein der Einsatz von Natriumhydrid oder Kaliumhydrid in Acetonitril führte in Kombination mit DBH bei Raumtemperatur bis 50 °C zu Spuren des Spiroketons **277** (Tab. 10, 4, 6). Der Zusatz von Natriumcarbonat zur Wasser-Aceton-Mischung konnte keinen Umsatz des Allylalkohols **269** hervorrufen (Tab. 10, 9).

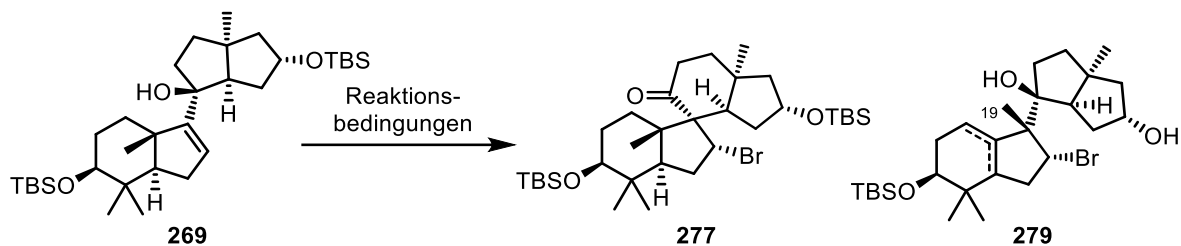
Tabelle 9: Versuchsreihe zu diversen Lösungsmittel- und Temperaturkombinationen; Qualitative Optimierung – Analytik ausschließlich durch Dünnschichtchromatographie. In dieser Versuchsreihe wurde isoliertes Spiroketon **277** (s. Schema 64) als qualitative Referenz genutzt.



	Bromquelle (elektrophil)	Lösungsmittel	Temperatur	Sonstiges	Resultat
1	DBH	Aceton/Wasser (1:1)	0 °C bis RT	-	277, 279
2	DBH	Aceton/Wasser (1:1)	10 °C	-	277, 279
3	DBH	Aceton/Wasser (1:1)	RT	-	277, 279
4	DBH	Aceton/Wasser (2:1)	0 °C bis RT	-	277, 279
5	DBH	Aceton/Wasser (9:1)	0 °C bis RT	-	277, 279
6	DBH	<i>t</i> BuOH	0 °C bis RT	-	Zersetzung
7	DBH	<i>t</i> BuOH/Wasser (5:1)	RT	-	277, 279
8	DBH	EtOH/Wasser (4:1)	-50 °C bis RT	-	Zersetzung
9	DBH	EtOH/Wasser (4:1)	RT bis 50 °C	Ultraschall	Zersetzung
10	DBH	THF/Wasser (1:1)	RT	-	277, 279
11	DBH	MeOH/MeCN (7:3)	RT	-	Zersetzung
12	DBH	MeOH/CH ₂ Cl ₂	RT	-	Zersetzung
13	DBH	HFIP	0 °C	-	Zersetzung
14	DBH	CH ₂ Cl ₂ /HFIP (95:5)	0 °C bis RT	-	Zersetzung
15	DBH	THF/HFIP (95:5)	0 °C bis RT	-	Zersetzung
16	DBH	Aceton/HFIP (95:5)	0 °C bis RT	-	Zersetzung
17	DBH	MeCN	0 °C bis RT	Ultraschall	277, 279
18	DBH	MeCN	0 °C bis RT	-	277, 279
19	DBH	MeCN	-20 °C	-	Zersetzung
20	DBH	EtCN	-20 °C bis 0 °C	-	Zersetzung
21	DBH	PrCN	-20 °C bis 0 °C	-	Zersetzung
22	DBH	PrCN	-78 °C	-	Zersetzung
23	DBH	Pyridin	0 °C bis RT	-	Zersetzung
24	DBH	DMF (entgast) ⁱ⁾	RT	-	Zersetzung
25	DBH	Aceton	RT	-	Zersetzung
26	DBH	Dioxan	RT	-	Zersetzung
27	DBH	Benzol	RT	-	Zersetzung
28	DBH	DMSO	0 °C bis RT	-	Zersetzung, E

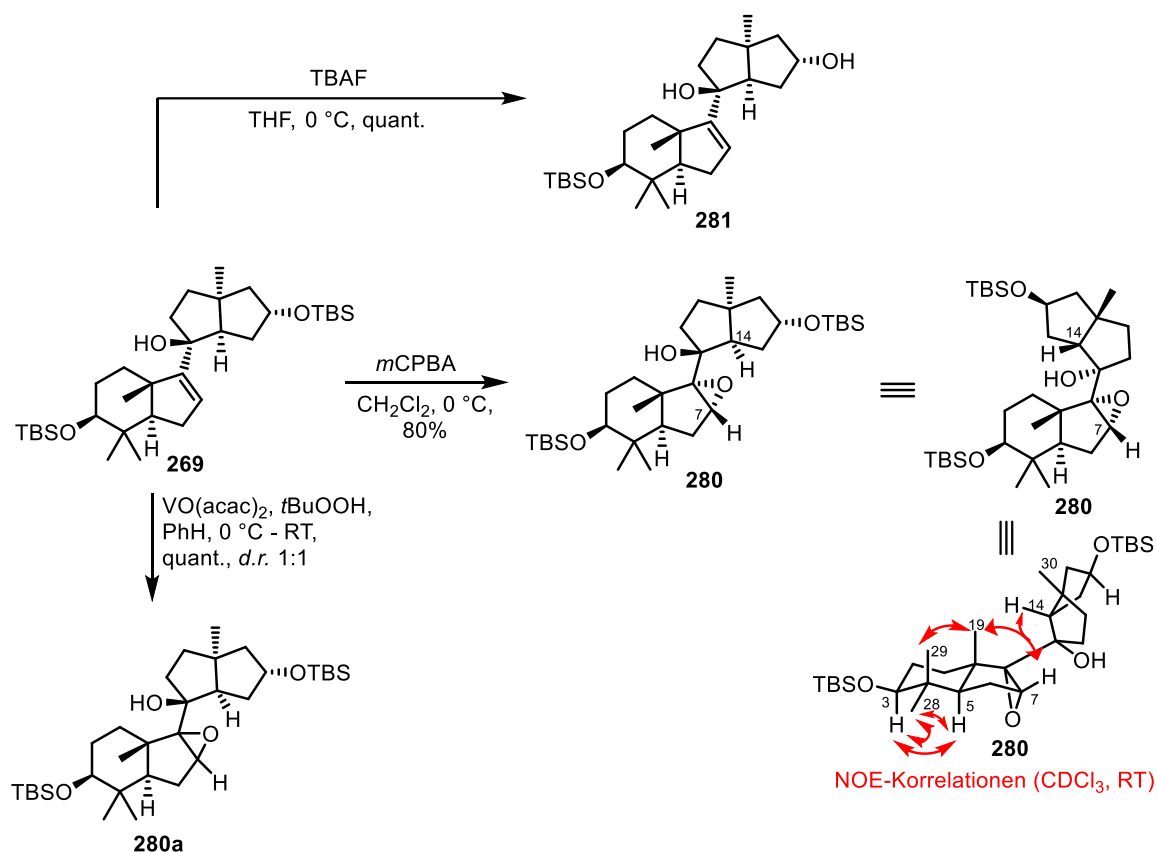
i) DMF wurde für 30 Minuten im Ultraschallbad entgast.

Tabelle 10: Einfluss unterschiedlicher Basen; Qualitative Optimierung – Analytik ausschließlich durch Dünnschichtchromatographie. In dieser Versuchsreihe wurde isoliertes Spiroketon **277** (s. Schema 64) als qualitative Referenz genutzt.



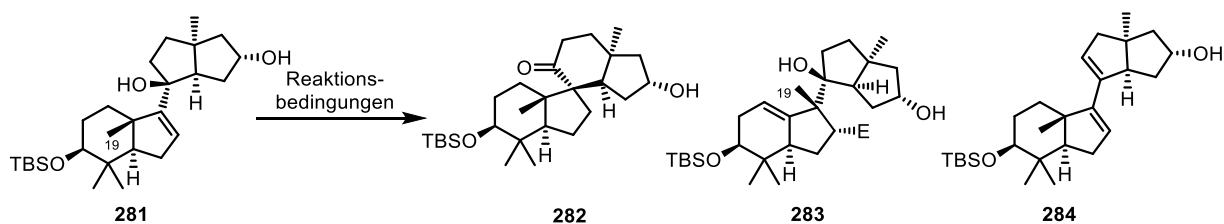
	Base	Bromquelle (elektrophil)	Lösungsmittel	Temperatur	Resultat
1	<i>n</i> BuLi	DBH	THF/HMPA (95:5)	0 °C bis RT	Zersetzung
2	<i>n</i> BuLi	DBH	THF → MeCN	0 °C bis 50 °C	279 , Zersetzung
3	Morpholin	NBS	HFIP	0 °C	276 (s. Tab. 7)
4	NaH	DBH	MeCN	RT bis 50 °C	277 , 279
5	NaH	DBH	THF	RT	279
6	KH	DBH	MeCN	RT bis 50 °C	277 , 279
7	KH	DBH	MeCN	50 °C	279
8	KH, 18-K-6	DBH	THF	RT	Zersetzung
9	Na ₂ CO ₃	DBH	Aceton/Wasser (1:1)	RT	Edukt

Die gezeigten Optimierungsversuche konnten die Umsätze von **269** zu Spiroketon **277** nicht verbessern, woraufhin entschieden wurde weitere Änderungen an Allylalkohol **269** vorzunehmen, um eine Semipinacol-Umlagerung besser induzieren zu können. Dazu wurde zum einen eine TBS-Schutzgruppe in **269** durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei 0 °C entschützt (Schema 65). Der freie sekundäre Alkohol **281** konnte in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Ein weiterer Ansatz war die Epoxidierung des Olefins, um eine Semipinacol-Umlagerung des Typs III^[37] zu untersuchen. Eine Epoxidierung des Allylalkohols **269** mit Vanadylacetylacetonat und *tert*-Butylhydroperoxid in Benzol lieferte bei quantitativem Umsatz zu Epoxid **280a** ein Diastereomerenverhältnis von 1:1. Die Umsetzung von **269** mit *m*-Chlorperbenzoesäure konnte das diastereomerenreine α -Epoxid **280** in 80% Ausbeute liefern (Schema 65). Die Konfiguration des Epoxids wurde durch NOE-Experimente aufgeklärt. Des Weiteren konnten durch NOE-Experimente Hinweise auf die Konformation des Vorläufers **280** für die Semipinacol-Umlagerung in Lösung bekommen werden (Schema 65). Die NOE-Kontakte des H-7 zu H-14 bestätigen, dass H-14 oberhalb der Ringebene steht, sodass die Konformation die Migration der korrekten C-C-Bindung begünstigen könnte (Konformationen s. Schema 63).



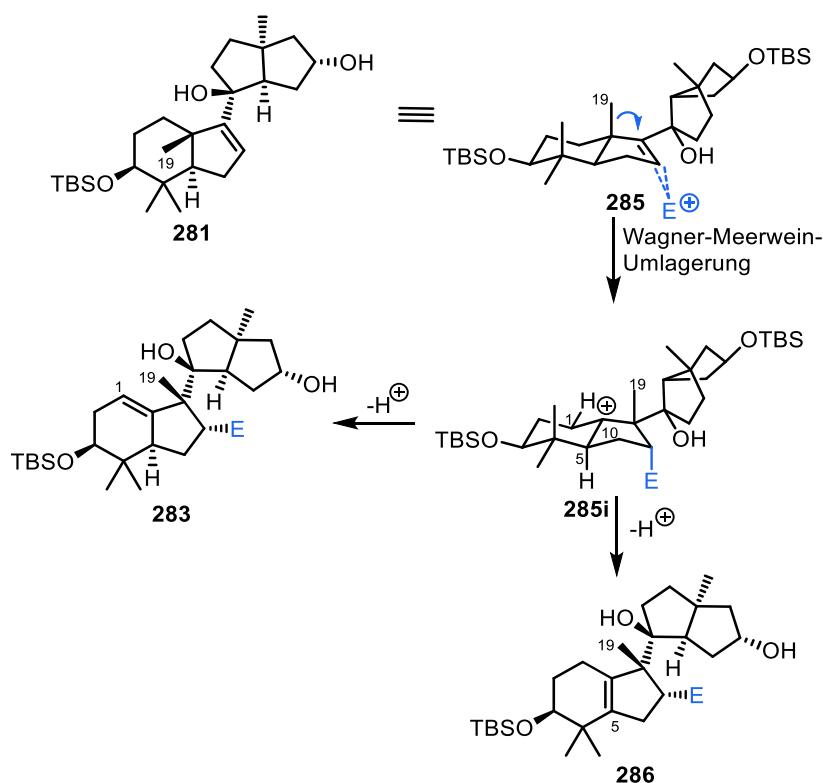
Schema 65: Funktionalisierung des Semipinacol-Vorläufers **269** – Desilylierung zu **281** und Epoxidierung zu **280**.

Die Versuche zur Semipinacol-Umlagerung des Alkohols **281** wurden unter ähnlichen Bedingungen wie die Versuche zur Umlagerung von **269** durchgeführt. Die Reaktionen von **281** mit NBS in Acetonitril^[103] bei 0 °C bis Raumtemperatur sowie NBS in Benzol bei Raumtemperatur bis 60 °C führten lediglich zur Zersetzung des Alkohols **281** (Tab. 11, a-b). Die Behandlung mit DBH in Toluol/Chloroform bei –95 °C lieferte Bromolefin **283** in quantitativer Ausbeute als Mischung von Doppelbindungsisomeren (3:1) (Tab. 11, c). Im Falle von **283** konnte die Migration der β -C-19 Methylgruppe beobachtet werden (s. Schema 66). Eine Reaktion mit NBS in Methylenechlorid^[104] bei –78 °C führte zu keiner Reaktion. Ebenfalls eine Migration der β -C-19 Methylgruppe konnte während der Reaktion von **281** mit Hexafluorisopropanol in Wasser bei 105 °C beobachtet werden (Tab. 11, e). Die Aktivierung des Olefins mit Platin(II)chlorid in Acetonitril lieferte keinen Umsatz, während die gleiche Reaktion in Toluol eine vollständige Eliminierung des tertiären Alkohols zu **284** induzierte (Tab. 11, f-g). Eine Umlagerung zu Spiroketon **282** konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Tabelle 11: Versuche zur haloniumionen- und säurekatalysierten Semipinacol-Umlagerung von Alkohol **281**.

Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a NBS, MeCN, 0 °C bis RT	Zersetzung
b NBS, Benzol, RT bis 60 °C	Zersetzung
c DBH, Toluol/CHCl ₃ , -95 °C	283 (E = Br) (quant.)
d NBS, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	keine Reaktion, 281
e HFIP, H ₂ O, 105 °C	283 (E = H) (quant.)
f PtCl ₂ , MeCN, 0 °C bis RT	keine Reaktion, 281
g PtCl ₂ , Toluol, 0 °C bis RT	284 (quant.)

quant. = vollständiger Umsatz einer Verbindung; entspr. 99-100% Ausbeute.

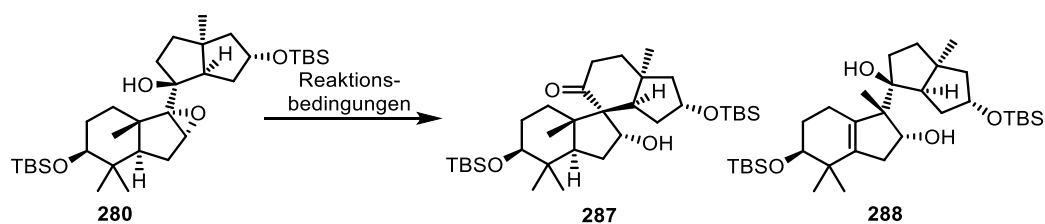
**Schema 66:** Postulierte Rationalisierung der Methylverschiebung zur Bildung von **283** und **286**.

Die in Schema 66 gezeigte Rationalisierung ist eine postulierte Erklärung für die Bildung von **283**, **279** sowie Alkohol **288**. Die Migration (Wagner-Meerwein-Umlagerung)^[102] der Methylgruppe β -C-19 stellt eine Konkurrenz zur anvisierten Semipinacol-Umlagerung dar. Aufgrund der axialen Anordnung der C-19 Methylgruppe im rigiden *trans*-Hydrindan ist diese stets antiperiplanar zu dem Bromoniumion oder Epoxid in der α -Ebene ausgerichtet

(Schema 66). Eine elektrophile Aktivierung des Olefins führt zu einer Wagner-Meerwein-Umlagerung^[102] und generiert ein Carbeniumion an C-10 (**285i**). Der Verlust eines Protons an C-1 oder an C-5 führt zum entsprechenden Olefin **283** oder **286** (Schema 66).

Zur Semipinacol-Umlagerung des Epoxids **280** wurden zunächst klassische Bedingungen gewählt. Eine Reaktion mit Bortrifluorid-Diethyletherat in Methylenechlorid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte in kurzer Zeit zur vollständigen Zersetzung von **280** (Tab. 12, a). Ebenfalls konnte in einer Reaktion mit Scandium(III)triflat in Acetonitril nur die Zersetzung von **280** beobachtet werden (Tab. 12, b). Eine weitere Möglichkeit zur Aktivierung des Epoxids stellt die Behandlung mit TMS-Triflat dar, welche allerdings keine Reaktion zum gewünschten Spiroketon **287** lieferte (Tab. 12, c). Die Verwendung von SnCl_4 als Lewis-Säure in Gegenwart von Trimethylorthoformiat^[105] in Methylenechlorid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sollte eine Umlagerung des *in situ* generierten Dimethylorthoesters von **280** induzieren, zeigte allerdings nur Zersetzung (Tab. 12, d). Die Behandlung von **280** mit Ethylaluminiumdichlorid in Methylenechlorid bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ zeigte eine Umsetzung zum Produkt der C-19 Methylverschiebung **288** in 78% Ausbeute (Tab. 12, e). Eine mögliche Erklärung ist in Schema 66 dargestellt. Die Reaktion von **280** mit Hexafluorisopropanol in Wasser bei $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte lediglich zur Zersetzung des Eduktes (Tab. 12, f).

Tabelle 12: Versuche zur Semipinacol-Umlagerung von Epoxid **280** unter Verwendung von Brønsted- und Lewis-Säuren.

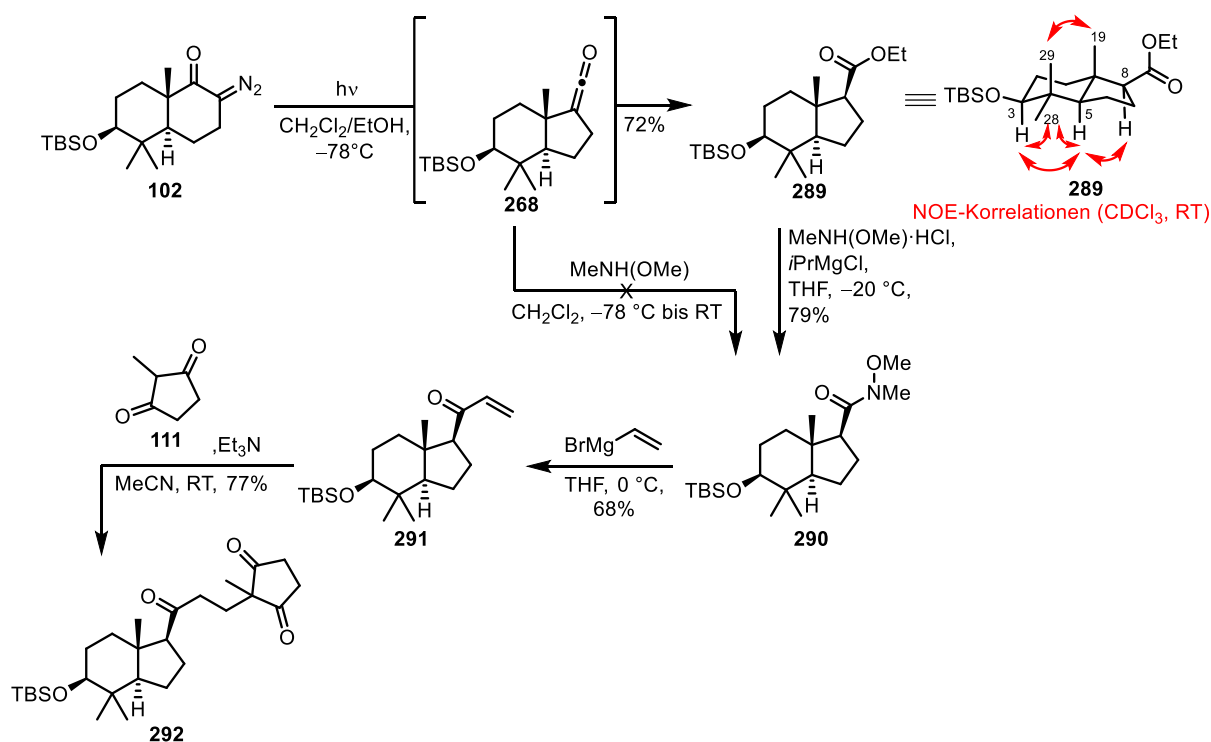


Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Zersetzung
b $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, MeCN, RT	Zersetzung
c TMSOTf, 2,6-Lutidin, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Zersetzung
d SnCl_4 , $\text{HC}(\text{OMe})_3$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$	Zersetzung
e EtAlCl_2 , CH_2Cl_2 , $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$	288 (78%)
f HFIP, H_2O , $105\text{ }^{\circ}\text{C}$	Zersetzung

Im Falle der Versuche zur Semipinacol-Umlagerung des Epoxids **280** konnte in keinem Experiment das anvisierte Spiroketon **287** erhalten werden. Im Falle der DBH-induzierten Umlagerung konnte in einem Fall das Bromspiroketon **277** in 2% Ausbeute isoliert werden. Des Weiteren wurden in einigen Fällen Produkte der C-19 Methylgruppenverschiebungen **279**, **283**, **288** isoliert sowie Eliminierungen des tertiären Alkohols in **269** zu **276** und **281** zu **284** beobachtet. Aufgrund der geringen Ausbeute in der anvisierten Semipinacol-Umlagerung wurden die Arbeiten zu *Weg III* der retrosynthetischen Analyse des Spirochensilids A (**6**)-A an dieser Stelle beendet.

4.7 Synthetische Arbeiten zu Weg IV

Ausgehend von Diazoketon **102** (Synthese s. Abschnitt 4.6, Schema 61) wurde Triketon **292** als Vorläufer für die intramolekulare Aldoladdition zum Aufbau des A,B,C,D-Ringsystems synthetisiert. Die notwendige Kontraktion des B-Rings erfolgte durch eine Photo-Wolff-Umlagerung zu Keten **268**, welches nach Addition von Ethanol, Ester **289** in 72% Ausbeute liefern konnte (Schema 67). Durch Behandlung mit Weinrebamin Hydrochlorid in Gegenwart von *i*Propylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Weinrebamid **290** dargestellt, welches im Folgenden mit Magnesiumvinylbromid in Tetrahydrofuran bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum entsprechenden Enon **291** umgesetzt werden konnte. Eine direkte Photo-Wolff-Umlagerung in Gegenwart des freien Weinrebamins, sowohl auch eine Addition des freien Weinreb-Amins, nach beendeter Bestrahlung, führte nicht zum anvisierten Weinreb-Amid **290**. Eine Triethylamin-katalysierte 1,4-Addition des 2-Methylcyclopentan-1,3-dions (**111**) an Enon **291** in Acetonitril lieferte, analog zum ersten Reaktionsschritt der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion zum Hajos-Parrish-Keton^[36], Triketon **292** in 77% Ausbeute (Schema 67).

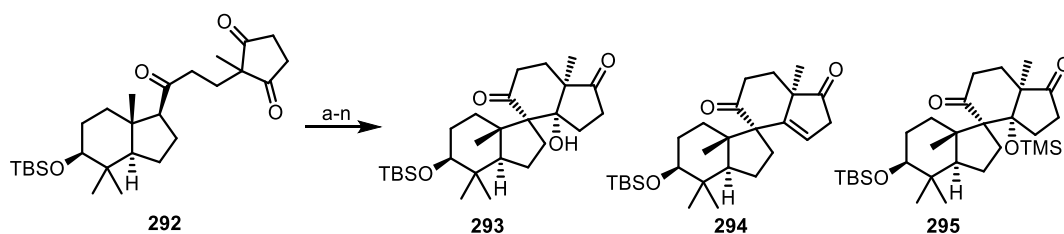


Schema 67: Synthese des Triketons **292** ausgehend von Diazoketon **102**.

Für eine intramolekulare Aldoladdition des Triketons **292** zu Spiroketon **293/294** wurden zunächst klassische Bedingungen nach Hajos und Parrish gewählt.^[36] (*R*)-Prolin-Katalyse (Tab. 13, a) in Acetonitril bei erhöhten Temperaturen in Gegenwart von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat sowie ein modifiziertes Protokoll nach Shibasaki^[77] im Ultraschallbad (Tab. 13, b) bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ führten zu keiner Reaktion. Die Umsetzung von Triketon **292** mit den Basen Kalium-*tert*-butanolat (Tab. 13, c), Natriumhydrid (Tab. 13, d), Kaliumhydrid (Tab. 13, e) und wässriger Kaliumhydroxidlösung (Tab. 13, h), führte lediglich zur Zersetzung des Eduktes. Die

Verwendung von DBU in Toluol unter Rückfluss, zeigte neben reisolierem Edukt, Spuren einer retro-1,4-Addition zu Enon **291** (Tab. 13, f). Ebenfalls konnte Enon **291** unter Einsatz von Natriummethanolat beobachtet werden, sowie das Produkt einer 1,4-Addition von Methanol an **291** zu **296** in 61% Ausbeute (Tab. 13, g). Der Einsatz von Säuren, wie *p*Toluolsulfonsäure in Benzol bei 60 °C (Tab. 12, i), verdünnte Schwefelsäure in DMF bei 90 °C (Tab. 13, j) oder Perchlorsäure bei 60 °C in THF (Tab. 13, k) führte zur Entschützung des TBS-Ethers und lieferte **109**. Eine Reaktion von Triketon **292** mit Triethylamin und Kupfer(II)acetat^[106] in Methylenechlorid bei Raumtemperatur konnte keinen Umsatz zeigen (Tab. 13, l). Des Weiteren wurden Bedingungen getestet, welche eine direkte Schützung des tertiären Alkohols hervorrufen, um mögliche retro-Aldoladdition zu unterdrücken. Allerdings konnte der Einsatz von NaH und TMSCl in Ethylenglycoldimethylether (Tab. 13, m) und Trimethylsilyliodid in Methylenechlorid (Tab. 13, n) keinen Umsatz von **292** zu **295** zeigen.

Tabelle 13: Versuchsreihe zur intramolekularen Aldoladdition/Eliminierung des Triketons **292**.



Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a (R)-Pro, PPTS in MeCN, RT bis 70 °C	keine Reaktion
b (R)-Phe, PPTS in DMSO, Ultraschall, 50 °C	keine Reaktion
c KO ^t Bu in <i>t</i> BuOH/THF, RT	Zersetzung
d NaH in THF, 0 °C bis RT	Zersetzung
e KH in Et ₂ O, 0 °C bis RT	Zersetzung
f DBU in PhMe, RT bis 111 °C	retro-1,4-Addition 291 (Spuren)
g NaOMe in MeOH, 0 °C bis RT	retro-1,4-Addition 291 (27%); 296 (61%)
h KOH (aq., 30%) in THF, 0 °C bis RT	Zersetzung
i <i>p</i> TsOH in Benzol, RT bis 60 °C	TBS-Entschützung zu 109 (44%)
j H ₂ SO ₄ in DMF, 90 °C	TBS-Entschützung zu 109 (quant.)
k HClO ₄ (aq., 60%) in THF, 0 °C bis 90 °C	TBS-Entschützung zu 109 (quant.)
l Cu(OAc) ₂ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , RT	keine Reaktion
m NaH, in DME RT bis 60 °C, dann TMSCl	keine Reaktion
n TMSI, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C bis RT	keine Reaktion

Spuren = Ausbeuten geringer 1%; quant. = vollständiger Umsatz einer Verbindung; entspr. 99-100% Ausbeute.

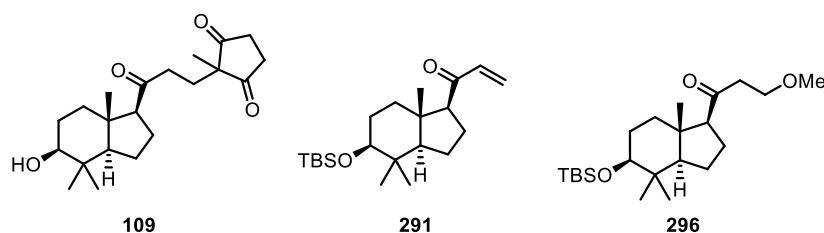


Abbildung 7: Ergebnisse und Rationalisierungen einiger Experimente aus Tabelle 13.

Im Rahmen der Versuche zu intramolekularen Aldoladditionen sowie Aldolkondensationen von Triketon **292** konnte kein gewünschtes Produkt beobachtet werden. Aus diesem Grund wurden die Arbeiten zu der Retrosynthese *Weg IV* beendet.

5 Penisarin A und Penisarin B

Die Sesquiterpen-Coumarine Penisarin A (**297**) und Penisarin B (**298**) (Abbildung 8) wurden im Jahre 2020 von Li *et al.* dem endophytischen Pilz *Penicillium* sp. KMU18029 isoliert.^[107] Penisarin B (**298**) zeigt in ersten pharmakologischen Tests zytotoxische Aktivitäten gegen die humanen Krebszelllinien HL-60 ($IC_{50} = 3.6 \pm 0.2 \mu\text{M}$) und SMMC-7721 ($IC_{50} = 3.7 \pm 0.2 \mu\text{M}$).^[107] Die Strukturaufklärung erfolgte durch spektroskopische und spektrometrische Methoden sowie im Falle des Penisarins A (**297**) über eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse. Charakteristisch für die Penisarine (**297** und **298**) ist der terpenoide A,B-Ring, welcher ein *trans*-Hydrindan-Motif mit drei quartären Kohlenstoffzentren trägt, von denen zwei benachbarte quartäre Stereozentren sind. Des Weiteren ist eine Coumarin-Einheit des Typs D vorhanden (Abbildung 8).^[107]

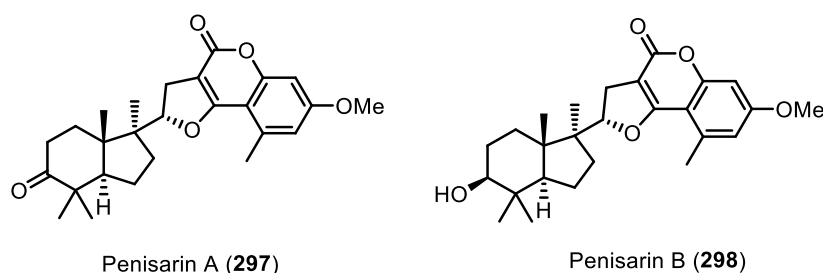


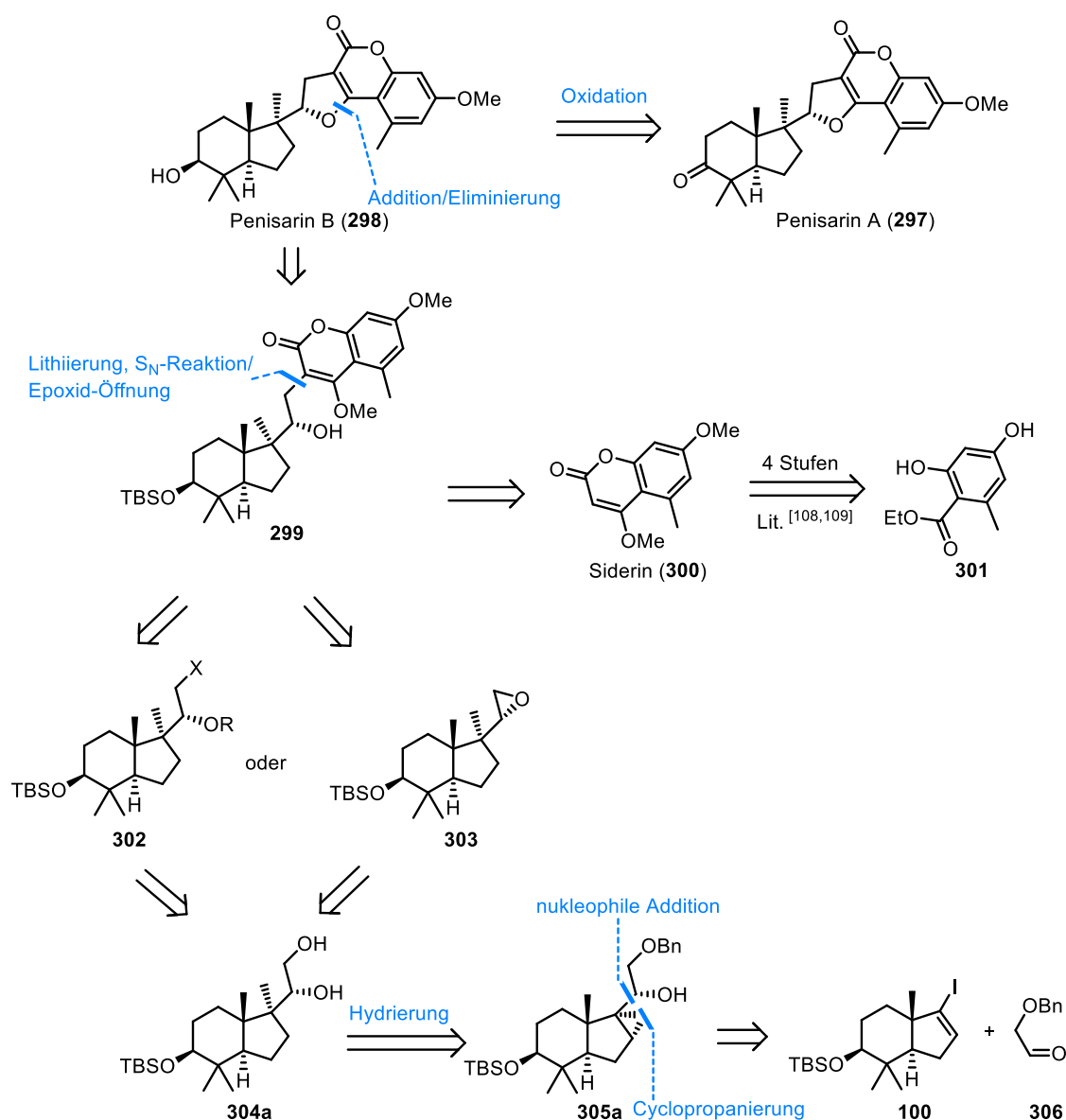
Abbildung 8: Penisarin A (**297**) und Penisarin B (**298**). Die Benennung der Cyclen erfolgt analog der Steroid-Nomenklatur.^[107]

5.1 Penisarin A und Penisarin B – Retrosynthetische Analyse

Weg 1 – Substitution/Epoxidöffnung

Die erste retrosynthetische Analyse der Penisarine (**297** und **298**) sieht vor, dass Penisarin A (**297**) durch eine Oxidation des sekundären Alkohols aus Penisarin B (**298**) hervorgehen könnte (Schema 68). Die Bildung des Dihydrofurans in **298** könnte durch einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus aus dem vinylogenen Methylester **299** hervorgehen. Der sekundäre Alkohol könnte aus Lithiierung und Alkylierung des Siderins (**300**) dargestellt werden. Siderin (**300**) ist über vier Stufen aus Aromat **301** zugänglich.^[108,109] Die elektrophilen Reaktionspartner für die anvisierte Fragmentkupplung können das Epoxid **303** oder ein primäres Halogenid beziehungsweise Mesylat **302** sein. Zurückzuführen sind **302** und **303** auf Diol **304a**, welches aus einer Hydrierung des Cyclopropans **305a** zugänglich sein könnte. Die Seitenkette könnte durch eine nukleophile Addition an Aldehyd **306** eingeführt und das

Cyclopropan durch eine Cyclopropanierung eingeführt werden (Schema 68). Basierend ist diese Retrosynthese auf Vinylidiod **100**, welches bereits im Rahmen der Arbeiten zur Synthese des *trans*-Hydrindanmotifs der Spirochensilide (**6**) synthetisiert wurde (s. Abschnitt 4.6, Schema 61).

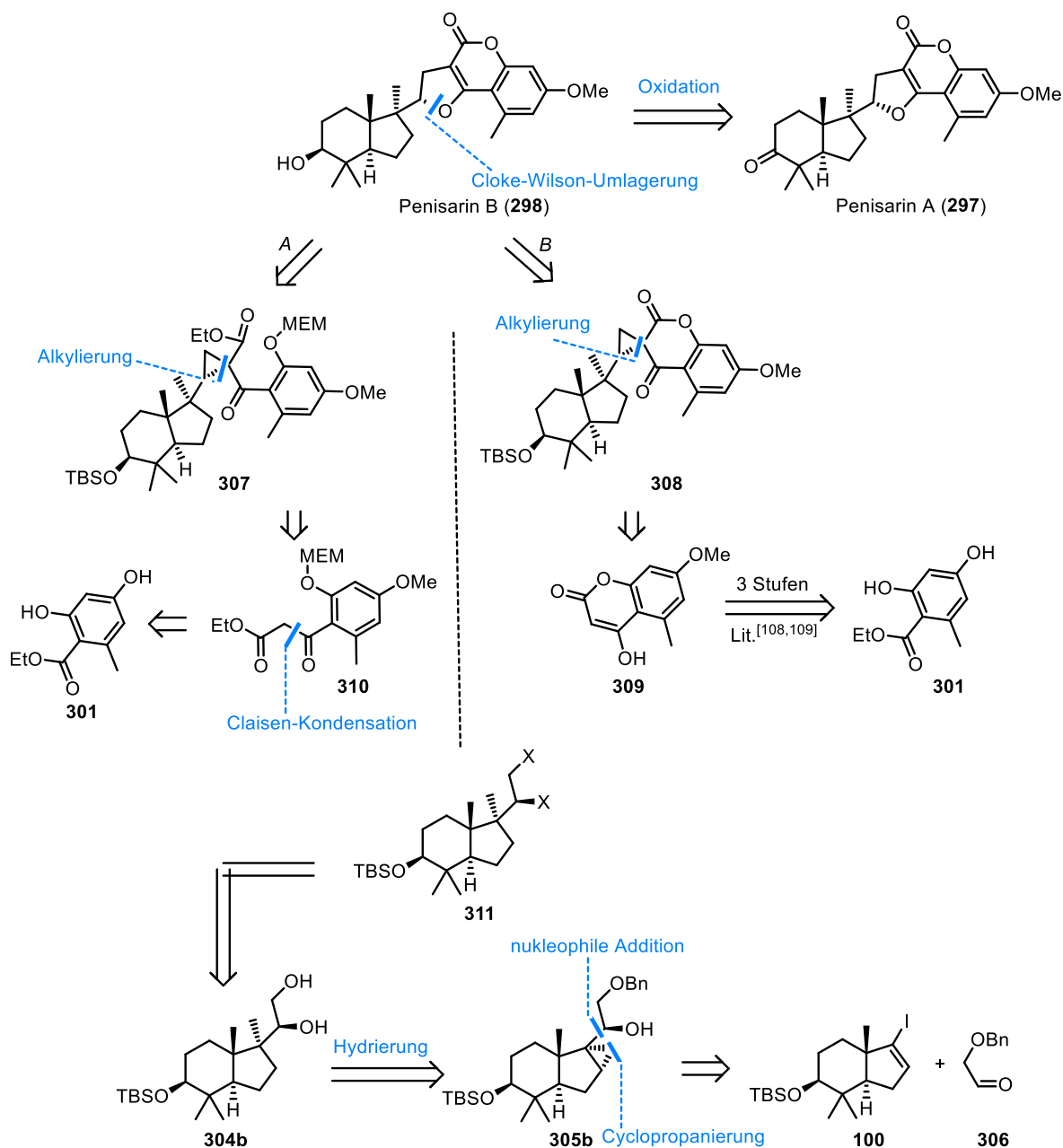


Schema 68: Retrosynthetische Analyse der Penisarine (**297** und **298**) – *Weg 1*; X = OMs, Br, I.

Weg 2 – Cloke-Wilson-Umlagerung

Analog zu *Weg 1* (Schema 68) sieht der zweite Weg eine Oxidation zur Überführung von Penisarin B (**298**) in Penisarin A (**297**) vor (Schema 69). Der Aufbau des Dihydrofurans **297** könnte in diesem Fall über eine Cloke-Wilson-Umlagerung^[110] (α -Keto-Cyclopropan-Umlagerung) aus Cyclopropan **307** oder **308** dargestellt werden (Schema 69). Eine zweifache Alkylierung eines β -Ketoesters **310** oder des *O*-Demethylsiderins (**309**) mit Dimesylat oder Dibromid **311** könnte zu Cyclopropan **307** oder **308** führen. *O*-Demethylsiderins (**309**) ist in drei Stufen aus Aromat **301** zugänglich.^[108,109] β -Ketoester **310**

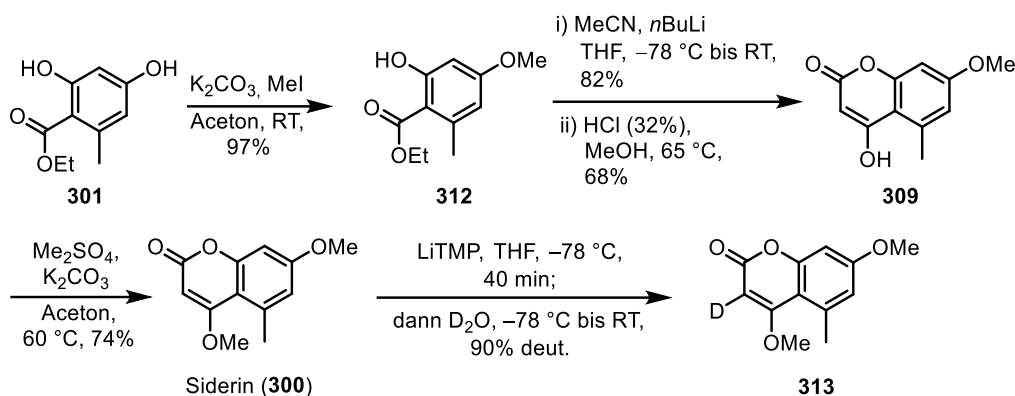
könnte durch Claisen-Kondensation aus demselben Aromaten **301** dargestellt werden. Dimesylat oder Dibromid **311** könnten erneut aus Diol **304b** hervorgehen. Jedoch wird in diesem Ansatz das andere Diastereomer des Diols **304** im Vergleich zu *Weg 1* benötigt. Analog zu *Weg 1* könnte Diol **304b** durch eine Hydrierung aus Cyclopropan **305b**, welches durch nukleophile Addition an einen Aldehyd **306** und Cyclopropanierung aus Vinylidiod **100** anvisiert wird, hervorgehen (Schema 69). Erneut basiert die Retrosynthese konzeptionell auf Vinylidiod **100** (s. Abschnitt 4.6, Schema 61).



Schema 69: Retrosynthetische Analyse der Penisarine (**297** und **289**) – *Weg 2*; X = OMs, Br.

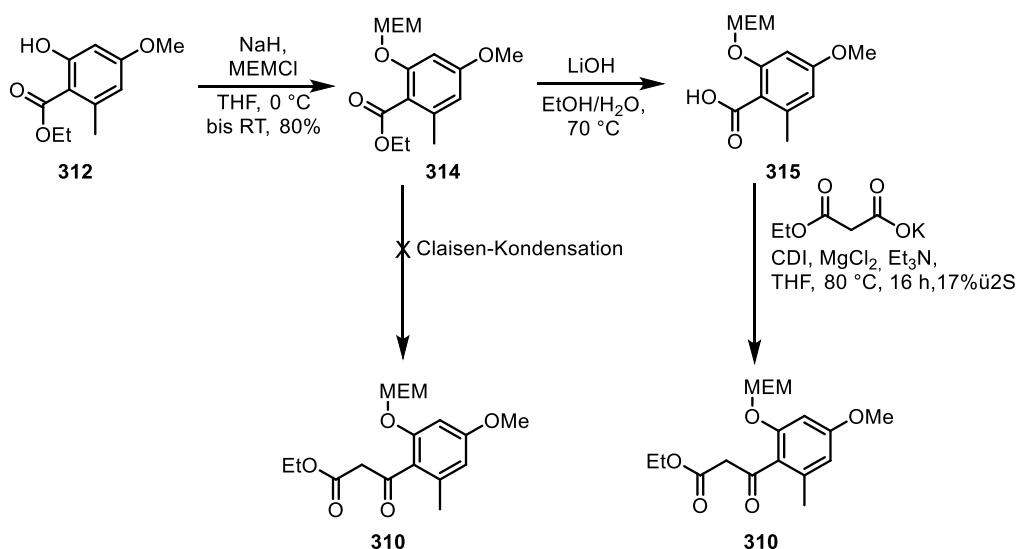
5.2 Synthetische Arbeiten zu Penisarin A und Penisarin B

Wie in der Retrosynthese zu *Weg 1* (Schema 68) beschrieben erfolgte die Synthese des notwendigen Typ-D Coumarin-Derivates **300** ausgehend von Aromat **301**. Eine Monomethylierung des Phenols **301** unter Verwendung von Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton konnte Methylether **312** in 97% Ausbeute liefern (Schema 70).^[108] Über eine literaturbeschriebene Sequenz von Müller *et al.* konnte durch Addition des lithiierten Acetonitrils an Ester **312** und folgende salzsaure Hydrolyse des Enamins in Methanol *O*-Demethylsiderin (**309**) in guten Ausbeuten über zwei Stufen dargestellt werden.^[109] Eine folgende Methylierung durch Behandlung mit Kaliumcarbonat und Dimethylsulfat bei 60 °C in Aceton lieferte analog zu Müller *et al.* Siderin (**300**) mit einer Ausbeute 74% (Schema 70).^[109] In einem ersten Deuterierungsexperiment konnte gezeigt werden, dass das gewünschte α -Proton durch Behandlung mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LiTMP) bei -78 °C deprotoniert werden konnte. Es wurde nach einer Deprotonierungszeit von 40 Minuten 90% Deuteriumeintrag in **313** festgestellt (Schema 70).



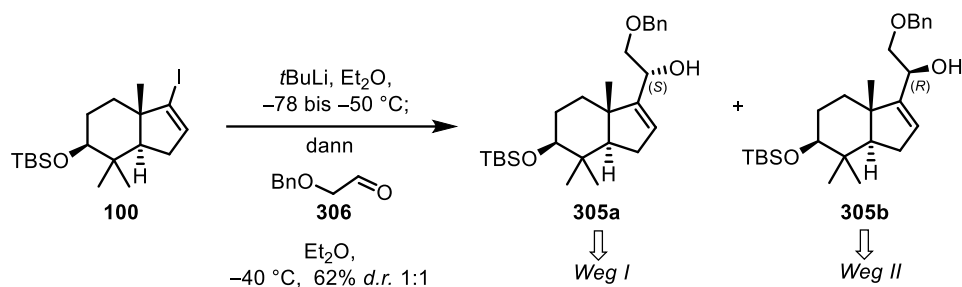
Schema 70: Synthese von Phenol **312**^[108] und Siderin (**300**)^[109].

Der für die Alkylierung in Retrosynthese *Weg 2* (Schema 69) vorgesehene β -Ketoester **310** wurde ebenso ausgehend von Methylether^[108] **312** (Schema 70) dargestellt. Zuerst wurde die freie Hydroxygruppe unter Verwendung von Natriumhydrid und MEMCl in THF in den MEM-Ether **314** überführt (Schema 71). Eine Synthese des β -Ketoesters **310** ausgehend von Ester **314** wurde zunächst unter klassischen Bedingungen für eine Esterkondensation nach Claisen versucht. Diverse Protokolle zur Umsetzung von Ester **314** mit Ethylacetat in Gegenwart von Natriumethylat,^[111] Natriumhydrid,^[112] Kalium-*tert*-butanolat^[113] und Lithiumhexamethyldisilazid konnten keinen Umsatz zu **310** zeigen. Eine weitere Möglichkeit bot ein Protokoll nach Masamune^[114] bei dem eine decarboxylierende Magnesium(II)chlorid-vermittelte Addition des Ethylkaliummalonats an ein Imidazolderivat^[115] stattfindet. Die Hydrolyse von Ester **314** in Carbonsäure **315** konnte lediglich durch Lithiumhydroxid in einem Ethanol/Wasser-Gemisch bei 70 °C erzielt werden. Die weitere Überführung in β -Ketoester **310** nach dem Masamune-Protokoll^[114] konnte mit 17% Ausbeute über zwei Stufen erreicht werden (Schema 71).



Scheme 71: Synthese von β -Ketoester **310**.

Ausgehend von Vinyljodid **100** (s. Abschnitt 4.6, Schema 61) konnten nach Lithiierung mit *t*Butyllithium in Diethylether bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und Umsetzung der Vinylolithiumverbindung bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit α -Benzyloxyacetaldehyd (**306**) beide benötigten Diastereomere des Allylalkohols **305a** und **305b** in 62% erhalten werden (Schema 72). Die absolute Stereochemie von **305b** wurde über die Mosher-Ester-Methode^[116] aufgeklärt. Die Diastereomere konnten chromatographisch getrennt werden und für beide retrosynthetischen Wege verwendet werden. (*S*)-**305a** wird für den retrosynthetischen Weg I und (*R*)-**305b** für den Weg 2 vorgesehen.

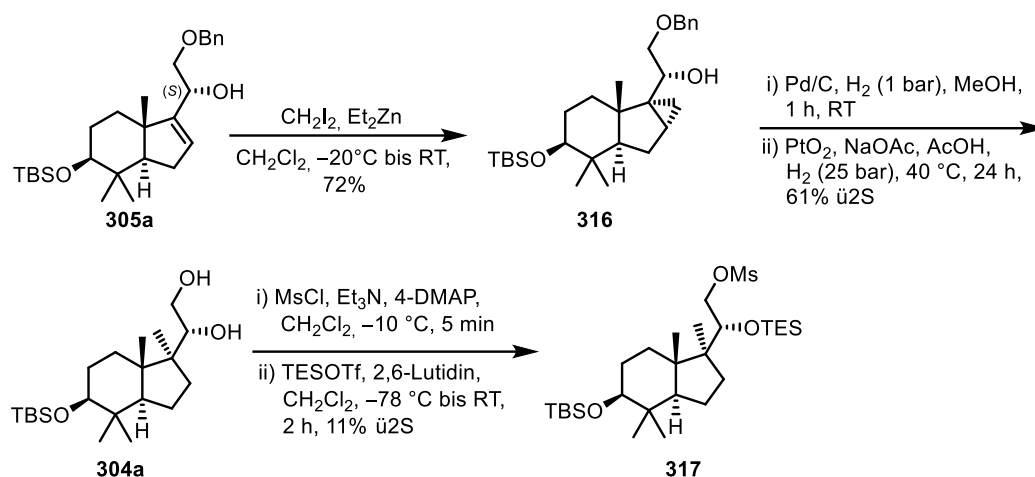


Scheme 72: Addition des lithiierten Vinyljodids **100** an α -Benzyloxyacetaldehyd (**306**).

Weg I – Substitution/Epoxidöffnung

Ausgehend von Allylalkohol **305a** wurde mit Diethylzink und Methyljodid in Methylchlorid bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis Raumtemperatur, den modifizierten Bedingungen^[117] einer Simmons-Smith-Cyclopropanierung,^[118] Cyclopropan **316** mit einer Ausbeute von 72% erhalten (Schema 73). Eine direkte katalytische Hydrierung von **316** unter Verwendung von Platin(IV)oxid^[119] und Natriumacetat in Essigsäure unter 25 bar Wasserstoff führte zur Zersetzung des Eduktes. Sequentielle Spaltung des Benzylethers durch Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle in Methanol zum Diol, und darauffolgende Cyclopropanöffnung über katalytische Hydrierung (25 bar, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) an Platin(IV)oxid^[119] und Natriumacetat in Essigsäure über 24 Stunden lieferte Diol **304a** mit einer Ausbeute von 61% über zwei Stufen (Schema 73).

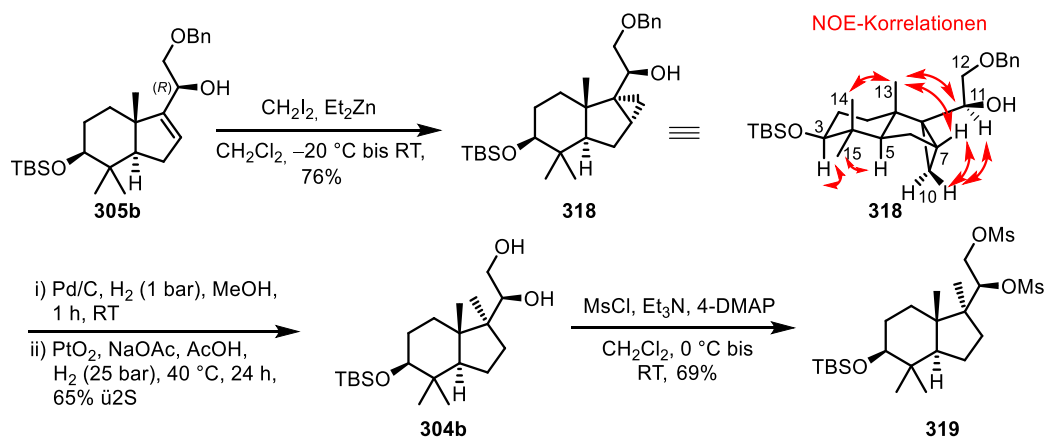
Die Darstellung des Mesylats erfolgte durch Mesylierung des primären Alkohols **304a** mit Mesylchlorid, Triethylamin und 4-DMAP bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Eine direkte Schützung des freien sekundären Alkohols unter Verwendung von TES-Triflat und 2,6-Lutidin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis Raumtemperatur konnte TES-Ether **317** lediglich in 11% über zwei Stufen liefern (Schema 73). Analog zur retrosynthetischen Analyse zu *Weg 1* wurde **317** für Versuche zur Kupplung mit dem Siderin (**300**) eingesetzt.



Schema 73: Synthese von Mesylat **317** über Diol **304a** aus (*S*)-Allylalkohol **305a**.

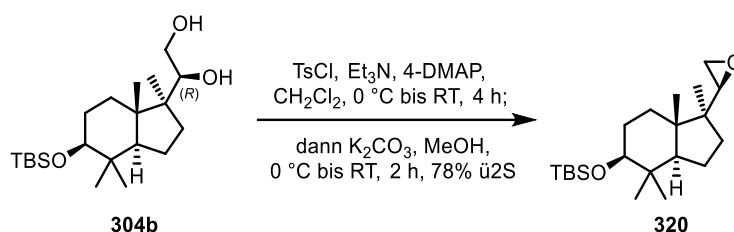
Weg 2 – Cloke-Wilson-Umlagerung

Ausgehend von Allylalkohol **305b** wurde unter modifizierten^[117] Simmons-Smith-Bedingungen,^[118] Cyclopropan **318** mit einer Ausbeute von 76% erhalten (Schema 74). Die relative Stereochemie des α -Cyclopropan konnte durch NOE-Korrelationen bestätigt werden (Schema 74). Eine direkte katalytische Hydrierung von **318** unter Verwendung von Platin(IV)oxid^[119] und Natriumacetat in Essigsäure unter 25 bar Wasserstoff führte, wie im Fall des Cyclopropan **316**, zur Zersetzung des Eduktes. Eine Hydrierung von Benzylether **305b** an Palladium auf Aktivkohle in Methanol konnte den Benzylether vollständig spalten. Eine folgende katalytische Hydrierung (25 bar, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) an Platin(IV)oxid^[119] und Natriumacetat in Essigsäure über 24 Stunden lieferte, unter Cyclopropanöffnung, Diol **304b** mit einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen (Schema 74). Die Darstellung des Dimesylats **319** konnte durch Behandlung mit einem Überschuss an Mesylchlorid, Triethylamin und 4-DMAP in Methylchlorid mit einer Ausbeute von 69% erreicht werden (Schema 74). Dimesylat **319** wurde für Versuche zur zweifachen Alkylierung von β -Ketoester **310** und *O*-Demethylsiderin (**309**) eingesetzt.



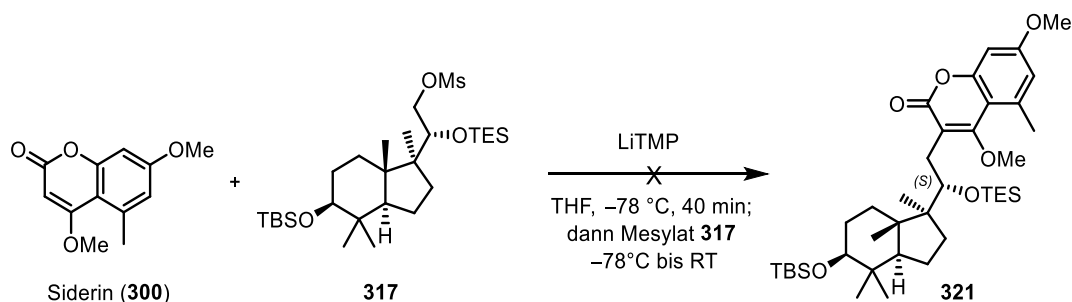
Schema 74: Synthese von Dimesylat **319** über Diol **304b** aus (*R*)-Allylalkohol **305b**.

Ausgehend von Diol **304b** konnte ebenfalls Epoxid **320** in 78% über zwei Stufen dargestellt werden (Schema 75). Ausgeführt wurde diese Sequenz durch Tosylierung des primären Alkohols unter Verwendung von Tosylchlorid, Triethylamin und 4-DMAP und anschließende intramolekulare Substitution des Mesylats, durch den mit Kaliumcarbonat in Methanol deprotonierten sekundären Alkohol.



Schema 75: Synthese von Epoxid **320** aus Diol **304b**.

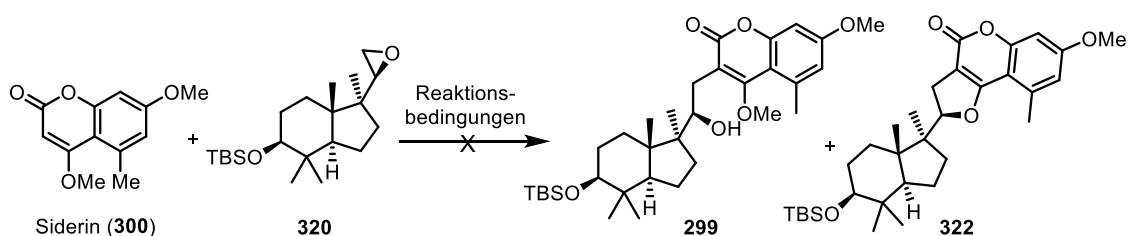
Ausgehend von Mesylat **317** wurde analog zu *Weg 1* der Retrosynthese versucht eine Kupplung beider Fragmente durch Substitution des Mesylats mit einem lithiierten Siderin (**300**) in THF bei -78°C bis Raumtemperatur durchzuführen. Unter diesen Bedingungen konnte allerdings nur die Zersetzung beider Edukte beobachtet werden (Schema 76). Des Weiteren konnten Additive wie Natriumiodid oder Tetrabutylammoniumiodid, welche eine *in situ* Finkelstein-Reaktion^[90] begünstigen, das Ergebnis nicht verbessern. Es konnte kein Produkt **321** der Alkylierung erhalten werden.



Schema 76: Versuch zur Fragmentkupplung durch Substitution des Mesylats **317**.

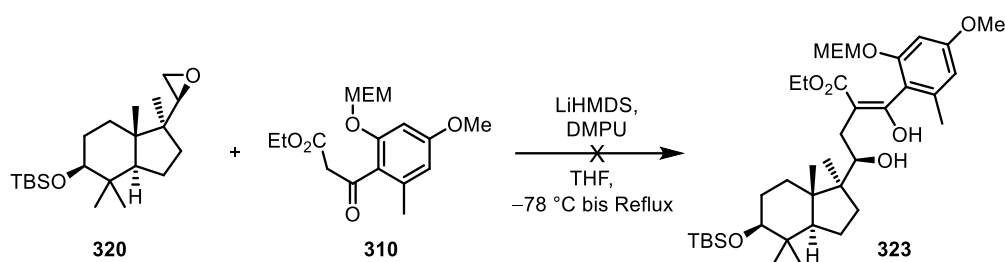
Weitere Versuche zur Kupplung der Couarin-Einheit **300** mit *trans*-Hydrindan wurden ausgehend von Epoxid **320** durchgeführt. Lithiierung des Siderins (**300**) mit LiTMP gefolgt von der Zugabe des Epoxids **320** konnte keinen Umsatz zum gewünschten Produkt **299** oder **322** der Epoxidöffnung hervorrufen. Eine Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bei -78°C konnte ebenfalls keine Reaktion zeigen (Tab. 14, a). Erwärmung auf Raumtemperatur führte zur vollständigen Zersetzung beider Edukte **300** und **320**. Eine Überführung der lithiierten Spezies in das Organocuprat mit Kupfer(I)cyanid nach Lipshutz^[120] (Tab. 14, b) oder Zugabe von Kupfer(I)cyanid konnte keine Öffnung des Epoxids **320** hervorrufen (Tab. 14, c). Stattdessen konnte auch in dem Kupfer-basierten Experiment nur Zersetzung der Edukte **300** und **320** festgestellt werden. In den gezeigten Experimenten konnte weder Alkohol **299** noch Dihydrofuran **322** gebildet werden.

Tabelle 14: Versuchsreihe zur Öffnung von Epoxid **320**.



Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a LiTMP, THF, -78°C ; dann 320 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, -78°C bis RT	Zersetzung
b <i>n</i> BuLi, -78°C , CuCN; dann 320 , -78°C bis RT	Zersetzung
c LiTMP, THF, -78°C , CuCN; dann 320 , -78°C	Zersetzung

Eine Reaktion des Epoxids **320** mit β -Ketoester **310** konnte nach Deprotonierung mit Lithiumhexamethyldisilazid bei -78°C in Gegenwart von DMPU bei -78°C bis Rückfluss in THF keinen Umsatz zeigen (Schema 77). In diesem Fall konnten beide Edukte **320** und **310** reisoliert werden.

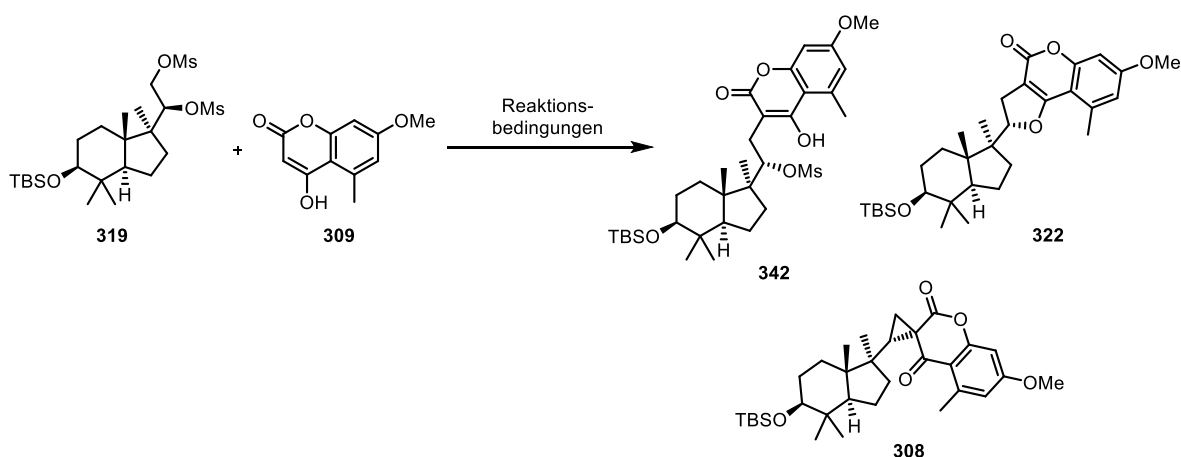


Schema 77: Versuch zur Fragmentkupplung durch Epoxidöffnung mit β -Ketoester **310**.

Die Versuche zur zweifachen Alkylierung des *O*-Demethylsiderins (**309**) mit Dimesylat **319** wurden unter Verwendung unterschiedlicher Basen und Temperaturen durchgeführt. Eine Reaktion mit Natriumhydrid in THF/DMF zeigte in Gegenwart von Natriumiodid nur Zersetzung des Dimesylats **319** (Tab. 15, a). Die Verwendung von Triethylamin und

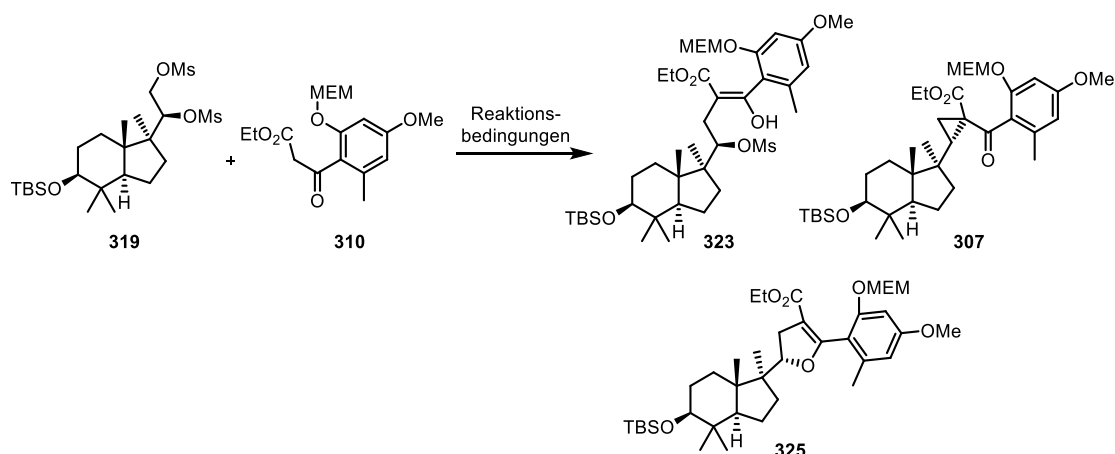
Natriumiodid konnte lediglich Zersetzung des Mesylates **319** zeigen (Tab. 15, b). Der Einsatz von Kaliumcarbonat als Base in Dimethylsulfoxid bei 140 °C konnte ebenfalls keine Bildung von Cyclopropan **308** hervorrufen (Tab. 15, c). Weitere mögliche Produkte dieser Reaktion sind Mesylat **342**, das Produkt einer einfachen Alkylierung und Dihydrofuran **322**, das Produkt einer einfachen C- und einer O-Alkylierung. Jedoch konnte keines dieser möglichen Produkte gefunden werden.

Tabelle 15: Versuche zur Fragmentkupplung durch zweifache Alkylierung der vinylogenen Säure **309** mit Dimesylat **319**.



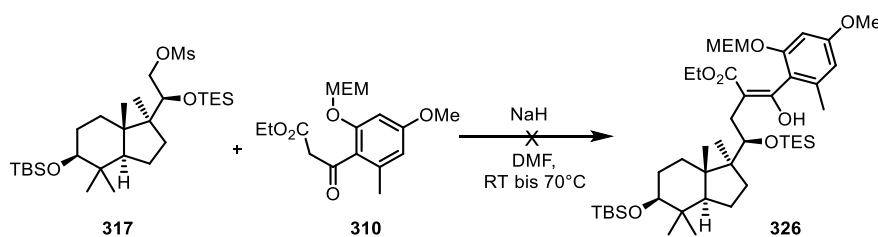
	Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a	NaH, NaI, THF/DMF, RT bis 70 °C	Zersetzung
b	Et ₃ N, NaI, THF/DMF, RT bis 100 °C	Zersetzung
c	K ₂ CO ₃ , DMSO, RT bis 140 °C	Zersetzung

Die Experimente zur zweifachen Alkylierung von β -Ketoester **310** mit Dimesylat **319** sind in Tabelle 16 dargestellt. Eine Alkylierung unter Verwendung von Natriumhydrid in THF konnte keinen Umsatz zeigen (Tab. 16, a). Der Zusatz von Natriumiodid führte zur Zersetzung des Dimesylats **319** (Tab. 16, b). Eine DBU-induzierte Alkylierung in THF konnte ebenfalls nur die Zersetzung der eingesetzten Edukte **310** und **319** liefern (Tab. 16, c). Ein weiterer Ansatz unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid führte nicht zur gewünschten zweifachen Alkylierung des β -Ketoesters **310** (Tab. 16, d). Über eine klassische Bildung des Natriumenolats von **310** mit Natriumethanolat in Ethanol konnte auch keine zweifache Alkylierung von **310** hervorgerufen werden (Tab. 16, e). Im Rahmen dieser Experimente konnten auch die möglichen Nebenprodukte (Monomesylat **323** und Dihydrofuran **325**) nicht beobachtet werden.

Tabelle 16: Versuche zur Fragmentkupplung durch zweifache Alkylierung des β -Ketoesters **310** mit Dimesylat **319**.

Reaktionsbedingungen	Resultat (Ausbeute)
a NaH, THF, RT bis 70 °C	keine Reaktion
b NaH, NaI, THF, RT bis 70 °C	Zersetzung
c DBU, THF, RT bis 60 °C	Zersetzung
d K ₂ CO ₃ , DMSO, RT	Zersetzung
e NaOEt, EtOH, RT bis Reflux	Zersetzung

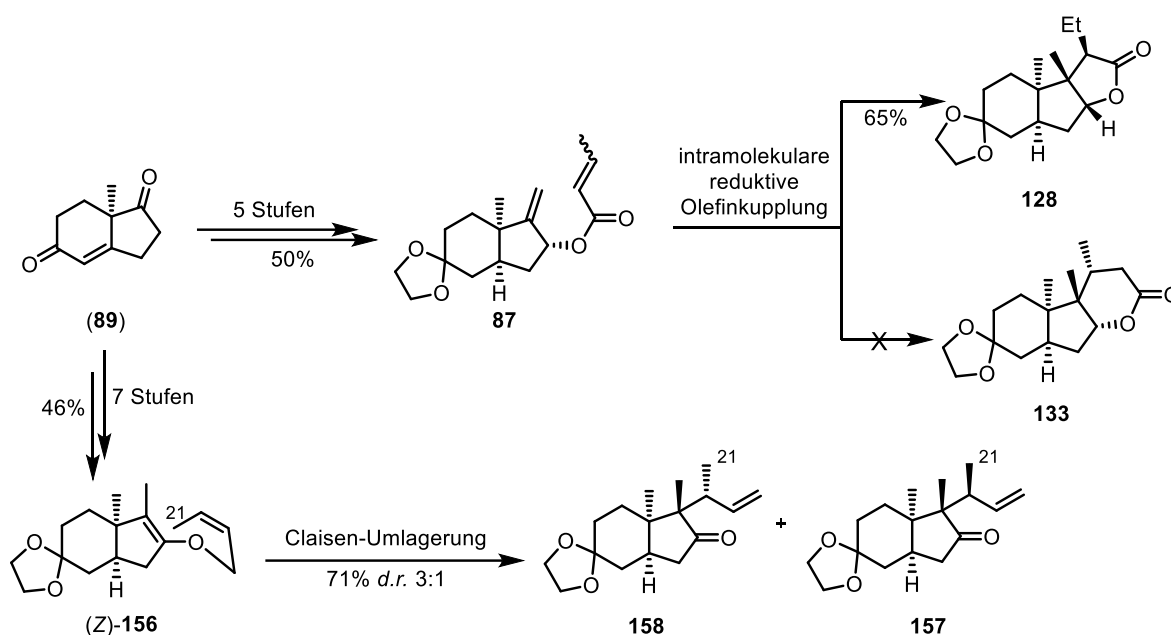
Des Weiteren wurde versucht eine Alkylierung des β -Ketoesters **310** mit Mesylat **317** zu erreichen (Schema 78). Dazu wurde ausgehend von β -Ketoester **310** mit Natriumhydrid in DMF das entsprechende Natriumenolat gebildet und im weiteren Verlauf mit Mesylat **317** bei Raumtemperatur bis 70 °C umgesetzt. Die Reaktion konnte allerdings auch nach 24 Stunden keinen Umsatz zeigen (Schema 78).

**Schema 78:** Versuch zur Fragmentkupplung durch Alkylierung des β -Ketoesters **310**.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Arbeiten zur Totalsynthese der Penisarine (**297** und **298**) mit diesen ersten Experimenten zur Kupplung des *trans*-Hydrindans mit der Typ-D Coumarin Einheit an dieser Stelle beendet.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden unterschiedliche konzeptionelle Ansätze untersucht, um eine Kernstruktur der Spirochensilide (**6**) aufzubauen. Ausgehend von Hajos-Parrish-Keton (**89**)^[36] konnte bezüglich der Retrosynthese des *Wegs I* Crotylester **87** als Vorläufer für die intramolekulare Radikalcyclisierung über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 50% dargestellt werden (Schema 79). Im Verlaufe der Experimente zu intramolekularen reduktiven Olefinkupplungen konnte lediglich das Lacton **128** mit einer Ausbeute von 65% erhalten werden. Eine *6-endo-trig* Cyclisierung zu Lacton **133** konnte nicht beobachtet werden (Schema 79).

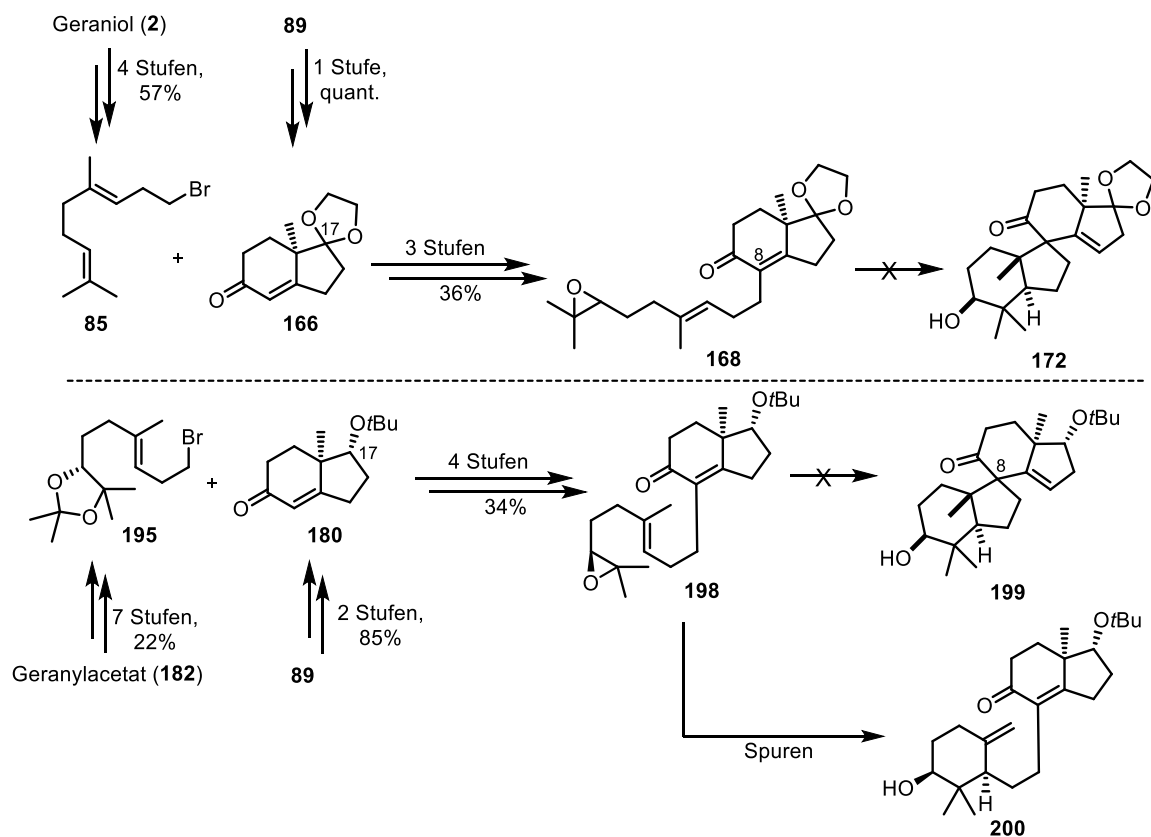


Schema 79: Zusammenfassung zu *Weg I*.

Crotylvinylolether (Z)-**156** konnte ausgehend von **89** über sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 46% erhalten werden. Das anvisierte Keton **158** konnte mit einer Ausbeute von 71% und einem *d.r.* von 3:1 erhalten werden. Somit konnte die *anti,anti*-Trimethyleinheit durch eine Claisen-Umlagerung aufgebaut werden (Schema 79).

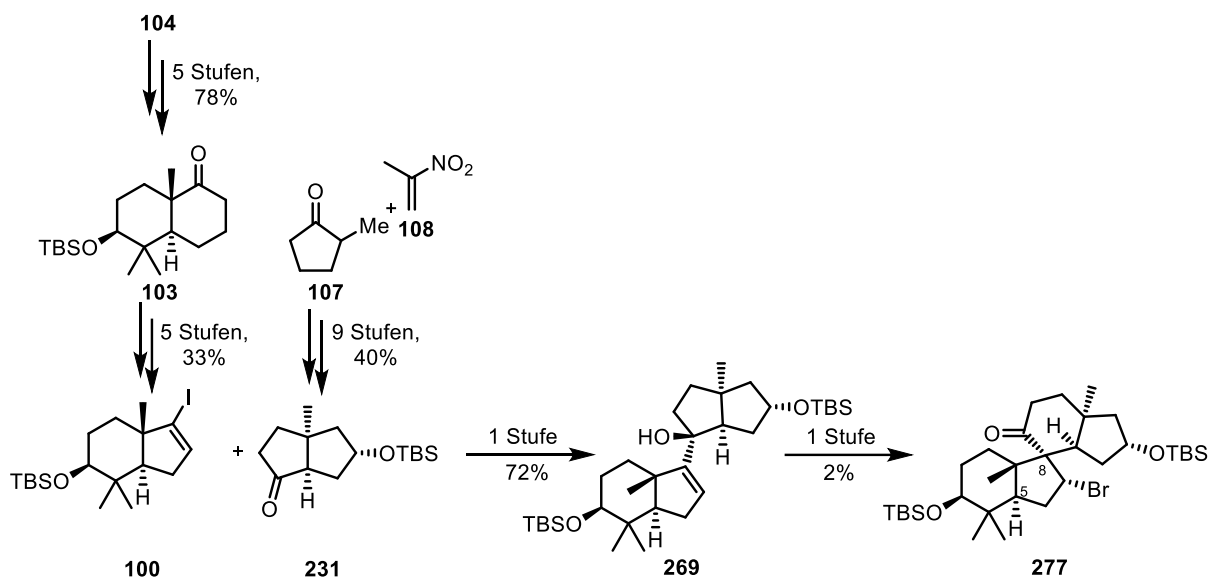
Analog des *Wegs II* der retrosynthetischen Analyse konnte Bromid **85** in 57% über vier Stufen ausgehend von Geraniol (**2**) und Enon **166** aus Hajos-Parrish-Keton (**89**)^[36] in einer Stufe dargestellt werden (Schema 80). Die Kupplung der Fragmente und Einführung des Epoxids konnte über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 36% erreicht werden. Säurekatalysierte Polyencyclisierungen konnten nicht zum Aufbau des Spirosystems **172** führen. Ebenfalls wurde Bromid **195** ausgehend von Geranylacetat (**182**) mit einer Ausbeute von 22% über sieben Stufen erhalten. Enon **180** konnte mit einer Ausbeute von 85% über zwei Stufen aus Hajos-Parrish-Keton (**89**) dargestellt werden. Epoxid **198** als Vorläufer für weitere Versuche zur Polyencyclisierung konnte ausgehend von Bromid **195** und Enon **180** mit einer Ausbeute von 34% über vier Stufen erhalten werden. Weitere Versuche zur Polyencyclisierung konnten

Spiroketon **199** nicht liefern, jedoch wurde die Bildung des A-Rings **200** in Spuren beobachtet (Schema 80).



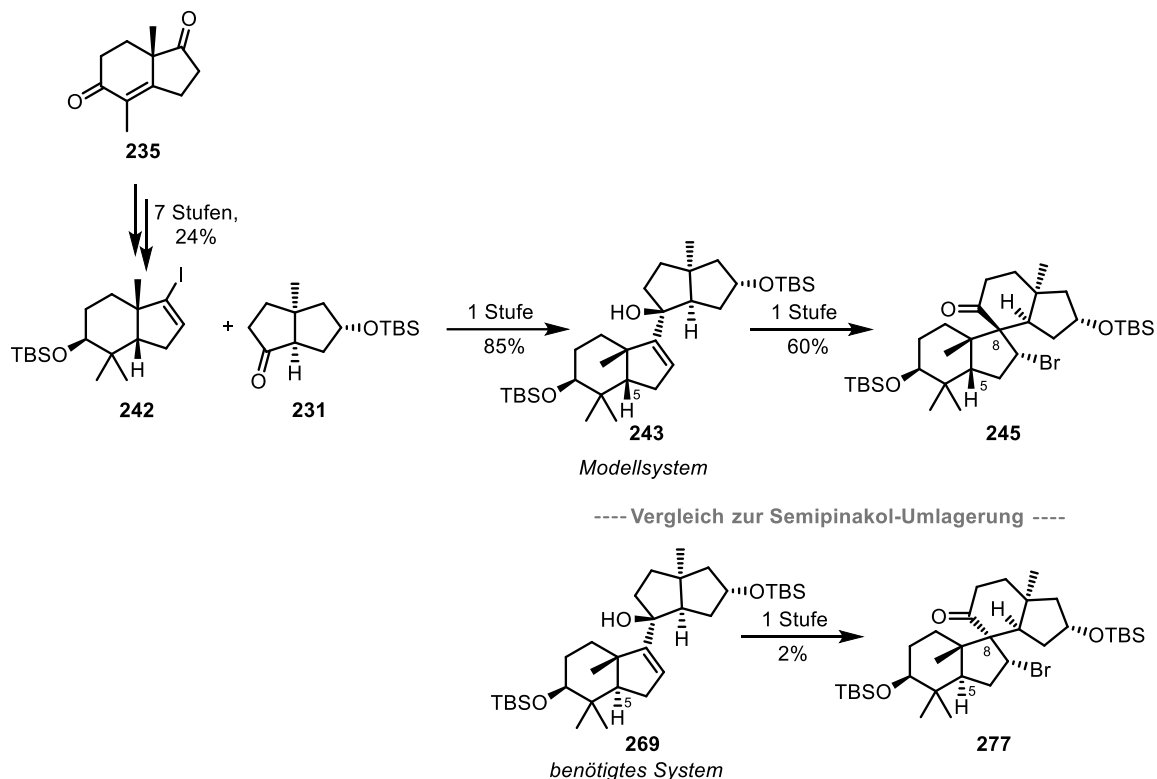
Schema 80: Zusammenfassung zu Weg II.

Ausgehend von Keton **103** konnte bezüglich des *Wegs III* der Retrosynthese Vinylidid **100** über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 33% erhalten werden (Schema 81). Keton **231** konnte über neun Stufen aus 2-Methylcyclopentanon (**107**) und 2-Nitropropen (**108**) in 40% zugänglich gemacht werden. Eine Kupplung der Fragmente zu Allylalkohol **269** konnte in 72% Ausbeute erreicht werden. Versuche zur anvisierten Semipinacol-Umlagerung lieferten Spiroketon **277** in 2% Ausbeute (Schema 81).



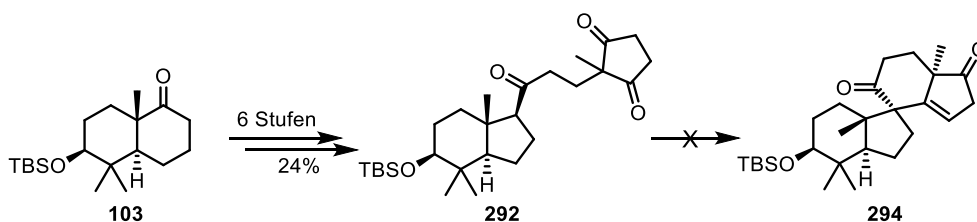
Schema 81: Zusammenfassung zu Weg III.

cis-Hydrindan **242** wurde über sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% ausgehend von (*S*)-Methyl-Hajos-Parrish-Keton (**235**) synthetisiert (Schema 82). Eine Kupplung beider Fragmente **242** und **231** konnte in 85% erreicht werden. *cis*-Spiroketon **245** wurde mit 60% Ausbeute durch eine Bromonium-induzierte Semipinacol-Umlagerung aus Allylalkohol **243** erhalten. Allerdings lieferte die Umlagerung in diesem Fall neben der falschen Konfiguration an C-5 die falsche Konfiguration des Spirozenters C-8 (Schema 82).



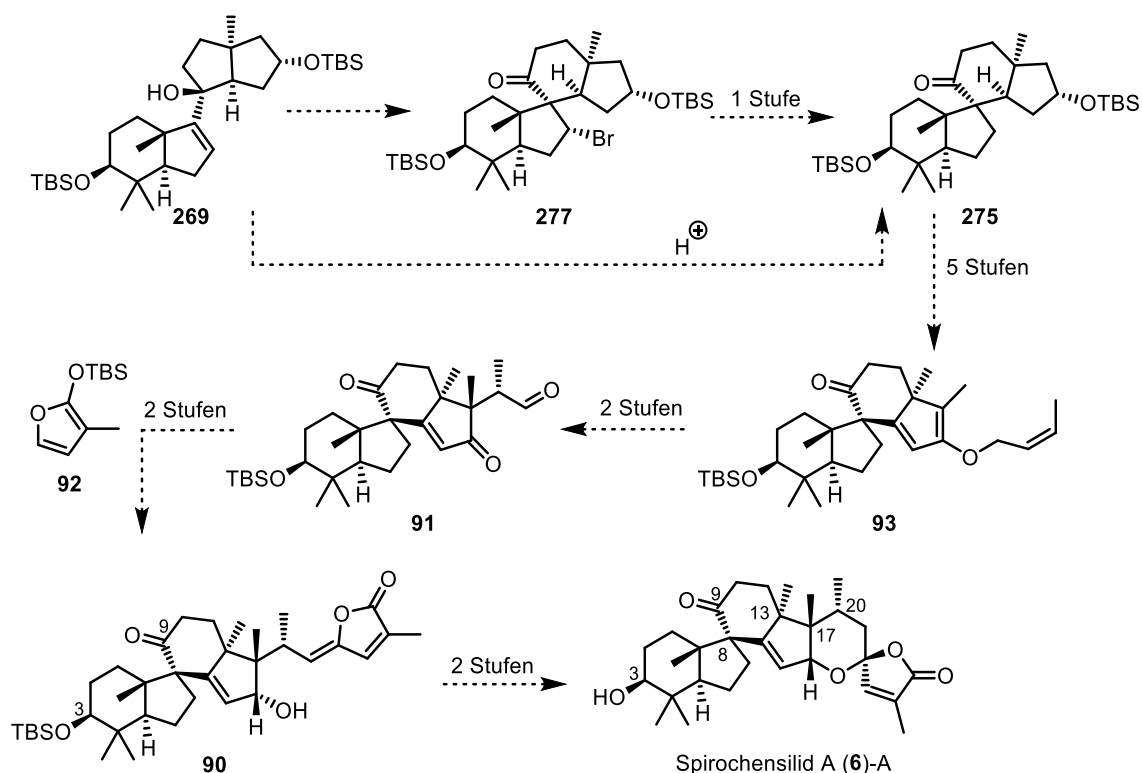
Schema 82: Modellexperimente zur Semipinacol-Umlagerung – Experimente mit *cis*-Hydrindan **243**.

Analog des *Wegs IV* der retrosynthetischen Analyse konnte Triketon **292** in 24% über sechs Stufen ausgehend von Keton **103** synthetisiert werden (Schema 83). Versuche zur intramolekularen Aldoladdition konnten Spiroketon **294** nicht liefern.



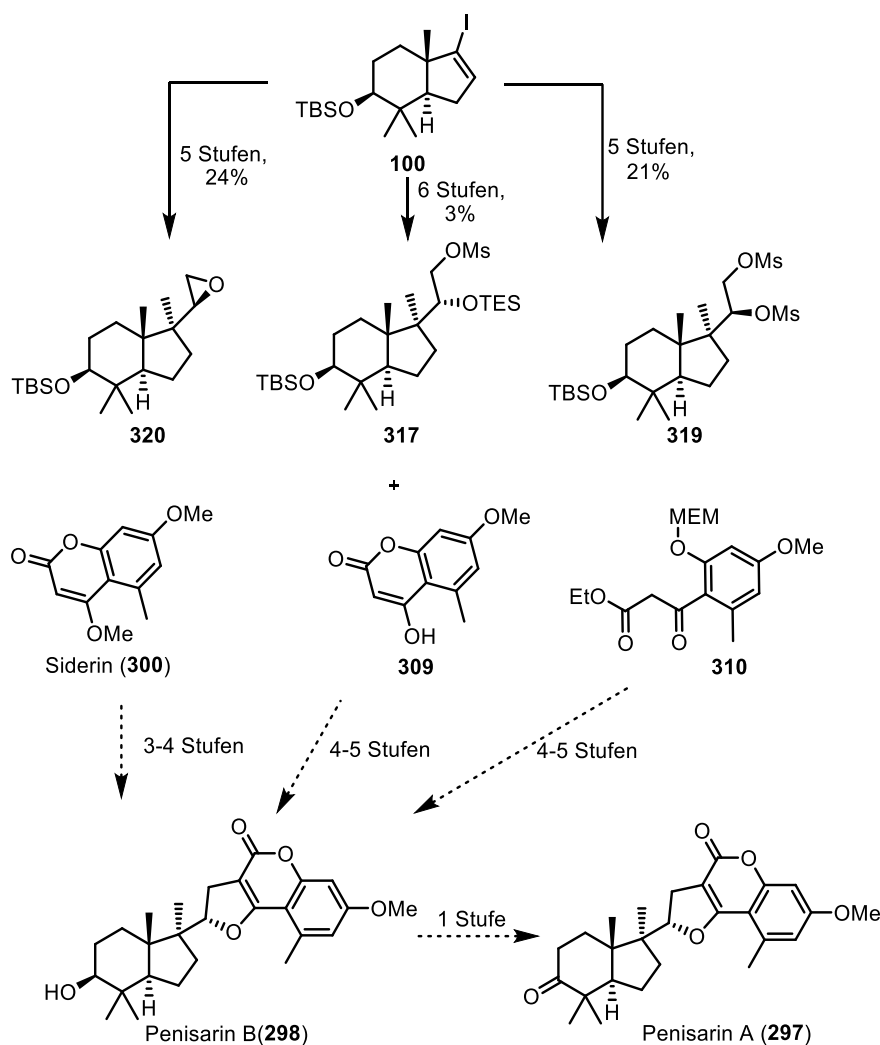
Schema 83: Zusammenfassung zu *Weg IV*.

In dieser Arbeit konnte die Synthese der Spirochensilide (**6**) nicht fertiggestellt werden. Aufgrund der Beobachtung, dass im Rahmen des *Wegs III* der Retrosynthese eine Bromonium-induzierte Semipinacol-Umlagerung des Allylkohols **269** möglich war, könnte jedoch ausgehend von diesem Ansatz eine weitere Synthese der Spirochensilide (**6**) anvisiert werden (Schema 84). Dazu könnten weitere Optimierungen der Bromonium-induzierten Semipinacol-Umlagerung unternommen werden, um die isolierte Ausbeute des Spiroketons **277** zu erhöhen. Weiterhin könnten ergänzende Experimente unternommen werden, die eine direkte protisch-induzierte Semipinacol-Umlagerung zu **275** hervorrufen. Dieser Ansatz würde die folgende Dehalogenierung einsparen (Schema 84).



Schema 84: Ausblick zur Synthese der Spirochensilide (**6**) in Bezug auf den *Weg III* der retrosynthetischen Analyse.

Über fünf Stufen könnte Keton **275** in Crotylvinylother **93** überführt werden, welcher den Vorläufer für eine Claisen-Umlagerung darstellt (Schema 84). Die Sequenz bestünde aus einer Entschützung des TBS-Ethers **275** gefolgt von einer Oxidation des sekundären Alkohols zum Keton. Eine Methylierung in α -Position, Saegusa-Ito-Oxidation^[121] und *O*-Alkylierung des thermodynamischen Enolats könnten **93** liefern. Der Aufbau der Trimethyleinheit sowie des quartären Zentrums an C-17 könnte, wie in *Weg I* untersucht, über eine Claisen-Umlagerung gestaltet werden. Eine oxidative Spaltung des monosubstituierten Olefins würde Aldehyd **91** darstellen. Eine Aldolkondensation mit dem vinylogenen Ketenacetal^[122] **92** und folgende Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons würde Alkohol **90** darstellen (Schema 84). Im Falle einer Reduktion des Ketons an C-9 könnte eine Reoxidation desselben vor der finalen Silylentschützung an C-3 erfolgen. Eine Kaskade aus wässrig-saurer Öffnung des Lacton-Enolethers **90** und anschließende Cyclisierung des sekundären Alkohols auf das generierte Keton mit anschließender Lactolbildung könnte analog zu Figueredo^[122] das Spiroketal in **6-A** aufbauen (Schema 84). Eine finale Entschützung des TBS-Ethers könnte Spirochensilid A (**6**)-A liefern. Ausgehend von literaturbekanntem Keton **103** könnte Spirochensilid A (**6**)-A über Bromspiroketon **277** im idealen Fall in 19 synthetischen Stufen zugänglich sein. Ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten wäre eine Zahl von 24 synthetischen Stufen möglich (Schema 84).



Schema 85: Zusammenfassung der Arbeiten zur Synthese der Penisarine (**297** und **298**).

Ausgehend von Vinyljodid **100** konnten im Rahmen dieser Arbeit die terpenoiden Vorläufer für Fragmentkupplungen zur Synthese der Penisarine (**297** und **298**)^[107] dargestellt werden (Schema 85). Dimesylat **319** konnte mit einer Ausbeute von 21% über fünf Stufen, Epoxid **320** über fünf Stufen in 24% Ausbeute und TES-Ether **317** über sechs Stufen und einer Ausbeute von 3% erhalten werden (Schema 85). In ersten Ansätzen konnte keine Kupplung der terpenoiden Fragmente **317**, **319** oder **320** mit den Pyron-Derivaten **300** und **309** oder β -Ketoester **310** erreicht werden. Es können weitere Optimierungsversuche zur Kupplung beider Fragmente durch Alkylierung unternommen werden.

In einer gesamten Sequenz würde die Darstellung des Penisarin B (**298**) inklusive einer Addition-Eliminierung des sekundären Alkohols an das Pyron (*Weg 1*, Schema 68) oder einer Cloke-Wilson-Umlagerung^[110] des Cyclopropans (*Weg 2*, Schema 69) und der Entschützung des TBS-Ethers in drei bis fünf Stufen ausgehend von **313**, **319** oder **320** erreichbar sein. Eine Überführung von Penisarin B (**298**) in Penisarin A (**297**) könnte in einer Stufe durch Oxidation durchgeführt werden.

7 Experimentelle Arbeiten

7.1 Generelle Informationen

Allgemeine Arbeitsmethoden

Sofern nicht anders definiert wurden alle Reaktionen in ausgeheizten Borosilicatglasapparaturen unter konstanter Argonatmosphäre durchgeführt. Reagenzien, welche eine Hydrolyseempfindlichkeit aufweisen, wurden stets unter Argonatmosphäre transferiert und in getrockneten Lösungsmitteln verwendet. Zur Überführung wurden mit Argon gespülte Spritzen, Transferkanülen oder Hamilton-Glasspritzen genutzt. Grundsätzlich wurden die beschriebenen Reaktionen mit Ausnahme von mechanischen Rührern unter der Verwendung von Magnetrührern bei entsprechend angegebenen Temperaturen gerührt. Das Einstellen der Reaktionstemperaturen erfolgte durch Kühl- oder Heizbäder: (-105 °C bis -90 °C , $\text{N}_2(\text{fl.})/\text{EtOH}$), (-78 °C bis -20 °C , $\text{CO}_2(\text{s})/\text{Aceton}$ oder *iPrOH*), (-15 °C bis 10 °C , $\text{NaCl}/\text{Wassereis}/\text{Wasser}$), (RT entspricht 19 °C bis 35 °C) und (35 °C bis 200 °C , Ölbad, Heizplatte mit Kontaktthermometer). Das Abfiltrieren von Trockenmitteln oder kristallisierten Verbindungen erfolgte durch Glasfritten. Volumina von Waschlösungen (i.d.R. NaCl -Lösung) sind nicht explizit angegeben. Es wurde jeweils 50 Vol% der entsprechenden Waschlösung in Bezug auf die gesamte organische Phase eingesetzt.

Reagenzien

Sämtliche kommerziell erhältlichen eingesetzten Reagenzien und Edukte wurden von den Firmen Alfa Aesar, Acros Organics, Carbolution, Fluka, Roth, Sigma Aldrich, TCI und ThermoFisher bezogen. Acrylsäureester und Trimethylchlorsilan wurden zur Reinigung vor der Reaktion frisch destilliert. Triethylamin wurde zur Reinigung über Calciumhydrid unter Stickstoffatmosphäre destilliert. Hydrolyseempfindliche Reagenzien wurden ohne Vorbehandlung verwendet. Folgende Reagenzien wurden vor der Reaktion frisch umkristallisiert und im Vakuum getrocknet: Triphenylphosphan (aus EtOH), Crotonsäure (aus Toluol), 18-Krone-6 (aus MeCN), 2-Methylcyclohexan-1,3-dion (aus Et_2O), NBS (aus $\text{EtOH}/\text{Wasser}$) und $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (aus Ethylacetat). Elementare Metalle (Zinkstaub, Magnesiumspäne) wurden auf einer Glasfritte der Reihenfolge nach mit Salzsäure (1 M), Wasser, Aceton und Et_2O gewaschen, im Vakuum getrocknet und anschließend vor Beginn der Reaktion im Vakuum ausgeheizt.

Absoluierte Lösungsmittel

Methylenchlorid wurde über Calciumhydrid refluxiert und destilliert. THF wurde über Natrium/Benzophenon refluxiert und anschließend destilliert. Die weiteren Lösungsmittel wurden getrocknet über Molekularsieb unter Inertgasatmosphäre von Sigma Aldrich oder Acros Organics bezogen und direkt verwendet. Des Weiteren wurden große Mengen der Lösungsmittel THF, Methylenchlorid, Diethylether und *n*-Hexan aus dem Lösungsmittel-Reinigungssystem MB SPS der Firma Braun entnommen.

Analytische Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Aluminiumplatten der Firma Machery-Nagel welche mit Kieselgel (Schichtdicke 0.2 mm) und einem Fluoreszenzindikator (Typ: 60 F₂₅₄) beschichtet waren. Die Visualisierung erfolgte bei UV-aktiven Verbindungen mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) oder Färbereagenzien/Tauchlösungen bestehend aus Kaliumpermanganat, Cer(IV)sulfat, Vanillin, *p*-Anisaldehyd, Dinitrophenylhydrazin, Bromkresolgrün oder Ninhydrin.

Säulenchromatographie

Reinigungen an Kieselgel wurden mit Kieselgel 60 M der Firma Macherey-Nagel (Korngröße 40 bis 63 μm) durchgeführt. Die Lösungsmittel der mobilen Phase Petroleumether, Ethylacetat und *n*-Pentan wurden frisch destilliert. Die in den Versuchsvorschriften angegebenen Verhältnisse der Lösungsmittel entsprechen den Volumenverhältnissen. Die Durchführung der Säulenchromatographie entspricht der von Still *et al.* beschriebenen Durchführung.^[123]

NMR-Spektroskopie

Zur Messung der NMR-Spektren wurden folgende Geräte verwendet: Ascent 400 MHz mit Advance-III HD Console, Ascent 400 MHz mit Advance-III Console, DPX-400 Ultrashield 400 MHz, DPX-500 Ultrashield 500 MHz und Ascent 600 MHz (Bruker). Die chemischen Verschiebungen δ der ¹H-NMR-Spektren sind in ppm angegeben und auf das Restprotonensignal des Lösungsmittels kalibriert (CDCl₃ = 7.26; C₆D₆ = 7.16; DMSO-*d*₆ = 2.50).^[124] Die Multiplizitäten sind wie folgt angegeben: Singulett (s), Multiplett (m), Dublett (d), Triplet (t), Quartett (q), Pentett (pent), Dublett vom Dublett (dd), Dublett vom Triplet (dt), Dublett vom Dublett vom Dublett (ddd) und Triplet vom Dublett (td). Der Index (*s*_{br}) zeigt breite Signale von aziden Protonen an. Die chemischen Verschiebungen δ der ¹³C-NMR-Spektren sind in ppm angegeben und auf das Rest-¹²C-Signal des Lösungsmittels kalibriert (CDCl₃ = 77.16; C₆D₆ = 128.06; DMSO-*d*₆ = 39.52).^[124]

Hochaufgelöste Massenspektrometrie

Die Aufnahme der (ESI)-HRMS erfolgte mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters mit Lock-Spray-Einheit. Die Injektion wurde im Loop Modus mittels einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695) durchgeführt. (EI)-GC-MS-Messungen erfolgten mit dem Gerät HP6890/HP5973 MSD der Firma HP.

Optische Aktivität

Der spezifische Drehwinkel α wurde mit den Polarimetern Perkin Elmer 341 und P3000 der Firma A. Krüss Optronic GmbH in einer Quarzküvette ($l = 1$ dm) bestimmt. Die Temperatur zum Zeitpunkt der Messung und das jeweilige Lösungsmittel (Chloroform, Methanol) ist jeweils angegeben. Die Wellenlänge des eingestrahnten Lichtes entspricht der Natrium-D-Linie $\lambda = 589$ nm. Der Drehwinkel ist mit einer Standardkonzentration (*c*) von 1 g/100 mL in Grad [°] angegeben.

Einkristall-Röntgenstrukturanalyse

Die Kristallstrukturanalyse wurde mit dem Gerät Smart X2S der Firma Bruker mit entsprechender SAINT Software durchgeführt. Die Nachbearbeitung erhaltener Daten erfolgte über die Software APEX3-Suit der Firma Bruker.

Schmelzpunkte

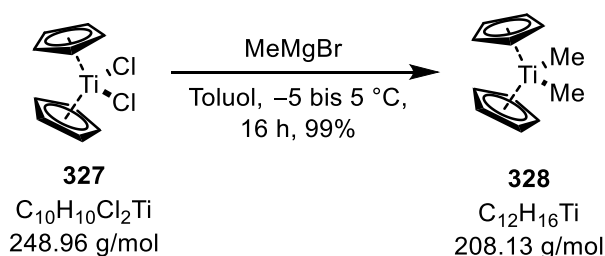
Sämtliche Schmelzpunktmessungen erfolgten mit dem Gerät OptiMelt MPA 100 von Stanford Research Systems.

Photochemie

Die beschriebenen photochemischen Reaktionen wurden in Quarzglasgefäßen durchgeführt und die Reaktion durch metallbleche abgeschirmt. Zur Kühlung auf -77 °C wurde eine Mischung aus Trockeis und Isopropanol verwendet. Die verwendeten 450 W-, 200 W- und 100 W-Quecksilberdampf lampen (Mediumdruck) besitzen ein Emissionsspektrum von $\lambda = 200$ bis 400 nm und wurden von der Firma Ace Glass Incorp. bezogen. Die verwendete 150 W-Quecksilberdampflampe (Mediumdruck) hat ein Emissionsspektrum von $\lambda = 200$ bis 400 nm und wurde von Hanovia bezogen.

7.2 Synthesen von Reagenzien

Petasis-Reagenz (Dimethyltitanocen) **328**^[125]

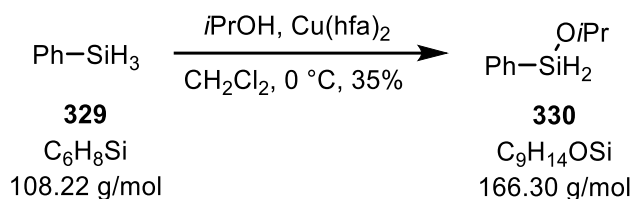


Methylmagnesiumbromid (3.00 mL, 9.24 mmol, 2.30 Äq.) wird bei -5 °C tropfenweise zu einer Lösung von Titanocendichlorid (1.00 g, 4.02 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (10.8 mL) gegeben. Die Reaktion wird anschließend bei 0 bis 5 °C für 16 Stunden gerührt und durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., 6wt%, 20.0 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase mit destilliertem Wasser (3 x 20 mL) und NaCl -Lösung (aq., sat., 10.0 mL) gewaschen sowie über NaSO_4 getrocknet. Dimethyltitanocen (**328**) (830 mg, 3.99 mmol, 99%) wird als orangefarbene Lösung in Toluol (ca. 0.4 M) erhalten.

Für eine analytische Probe wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand NMR-spektroskopisch vermessen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.08$ (s, 10H), -0.13 (s, 6H) ppm.

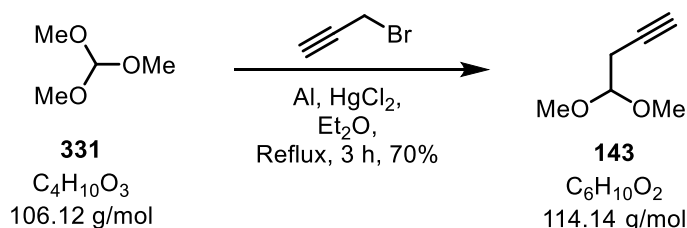
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[125]

Isopropoxyphenylsilan^[51] (**330**)

Phenylsilan (2.27 mL, 18.5 mmol, 1.00 Äq.) wird bei 0 °C in einer Portion zu einer Lösung von Cu(hfa)₂¹ (177 mg, 0.37 mmol, 2 mol%) und 2-Propanol (2.14 mL, 27.7 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (7.0 mL) gegeben. Die Reaktion wird bei 0 °C für 5 Stunden gerührt² und durch Zugabe von Petrolether (10.0 mL) beendet. Die gesamte Reaktionsmischung wird über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Destillation (60-65 °C, 25-30 mbar) liefert Isopropoxyphenylsilan (**330**) (1.07 g, 6.44 mmol, 35%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62-7.59 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.03 (hept, J = 6.4 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[51]

Dimethylacetal **143**^[126]

Propargylbromid (1.56 mL, 14.5 mmol, 1.50 Äq., 80wt% in Toluol) wird zu einer unter Rückfluss erhitzten und stark gerührten Suspension von Aluminium (600 mg, 22.2 mmol, 2.30 Äq.) und Quecksilber(II)chlorid (78.0 mg, 0.29 mmol, 3 mol%) in trockenem Diethylether (2.4 mL) gegeben und für eine Stunde refluxiert. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Trimethylorthoformiat (**331**) (1.06 mL, 9.65 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Diethylether (0.5 mL) langsam zutropft. Die Reaktionsmischung wird bei gleicher Temperatur für weitere 2 Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (1.0 mL) und Natronlauge (1 M, 0.6 mL) bei -78 °C beendet wird. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird Celite® zur Reaktionsmischung gegeben und für 15 Minuten gerührt, bevor die gesamte Suspension über Celite® filtriert wird. Es wird mit Diethylether (20.0 mL) nachgespült und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird erneut mit Diethylether (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq. sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine kurze säulenchromatographische

¹ Cu(hfa)₂ wurde vor der Reaktion für 8 Stunden bei 80 °C im Hochvakuum getrocknet, bis eine tiefblaue Farbe einsetzte.

² Zu Beginn der Reaktion ist eine starke Gasentwicklung (H₂) erkennbar.

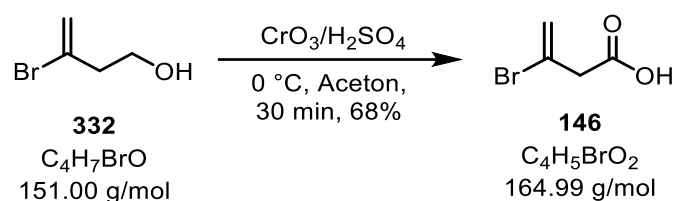
Reinigung (Pentan:Et₂O, 9:1) liefert Dimethylacetal **143** (771 mg, 6.76 mmol, 70%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (Pentan:Et₂O, 9:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.55$ (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.53 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[126]

Carbonsäure **146**^[127]

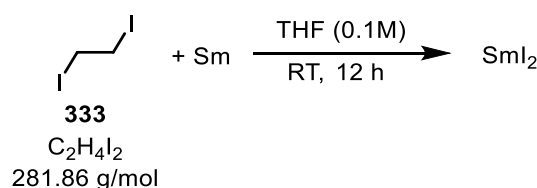


Jones-Reagenz (2.64 mL, 1.0 M) wird bei 0 °C unter starkem Rühren zu einer Lösung von Alkohol **332** (800 mg, 5.29 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (40.0 mL) gegeben und für 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser (10.0 mL) verdünnt und mit Diethylether (3 x 50.0 mL) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird Carbonsäure **146** (586 mg, 3.55 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.82$ (p, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[127]

Samarium(II)iodid nach Kagan *et al.*^[52]



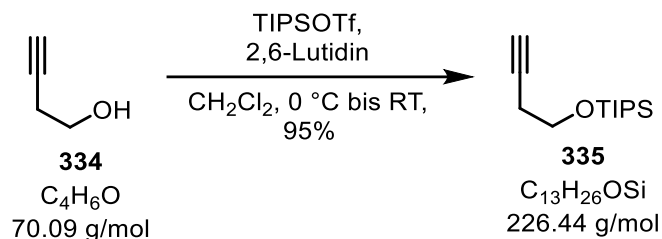
Samariumpulver (1.00 g, 6.65 mmol, 2.00 Äq.) wird für 3 Stunden bei 90 °C im Hochvakuum getrocknet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Argongegenstrom 1,2-Diiodethan (**333**)³ (940 mg, 3.32 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt. Der Reaktionskolben wird dreimal evakuiert und erneut mit Argon befüllt, bevor frisch entgast⁴ trockenes THF (33.0 mL) hinzugefügt wird. Die Reaktion wird für 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Reaktionskolben erneut kurz evakuiert und mit Argon befüllt wird. Die tiefblaue Lösung wird

³ 1,2-Diiodethan wurde vor der Reaktion frisch gereinigt, indem eine Lösung von 1,2-Diiodethan in Diethylether mit einer Na₂S₂O₃-Lösung (aq. sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt wurde.

⁴ THF wurde vor der Reaktion für eine Stunde im Ultraschallbad entgast.

für weitere 16 Stunden im verdunkelten Kolben unter Argonatmosphäre gerührt und liefert eine Lösung von SmI_2 in THF (ca 0.1 M).

Alkin **335**^[128]



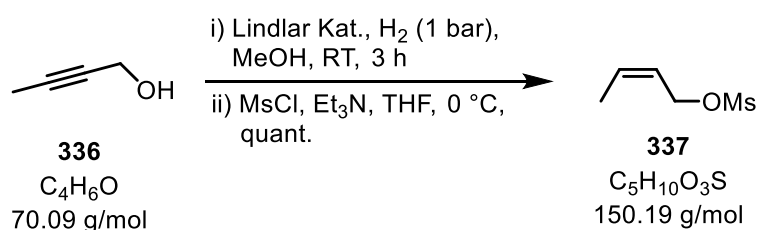
TIPSOTf (4.22 mL, 15.7 mmol, 1.10 Äq.) wird bei 0 °C unter starkem Rühren zu einer Lösung von Alkohol **334** (1.08 mL, 14.3 mmol, 1.00 Äq.) und 2,6-Lutidin (1.83 mL, 15.7 mmol, 1.10 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (10.0 mL) gegeben und für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10.0 mL) und Salzsäure (1 M, 10.0 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (3 x 10.0 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert Alkin **335** (3.07 g, 13.5 mmol, 95%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.88$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.82$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.44 (td, $J = 7.5, 2.8$ Hz, 2H), 1.96 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.08-1.05 (m, 21H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[128]

(Z)-Mesylat **337**^[129,130]



Lindlar-Katalysator (20.0 mg) wird bei Raumtemperatur unter starkem Rühren zu einer Lösung von Alkin **336** (300 mg, 4.28 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (2.0 mL) gegeben und für 4 Stunden unter Wasserstoff (1 bar) gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung über Celite® filtriert, mit EtOAc nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene (Z)-Allylalkohol wird ohne weiter Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.50$ (PE:Et₂O, 1:1);

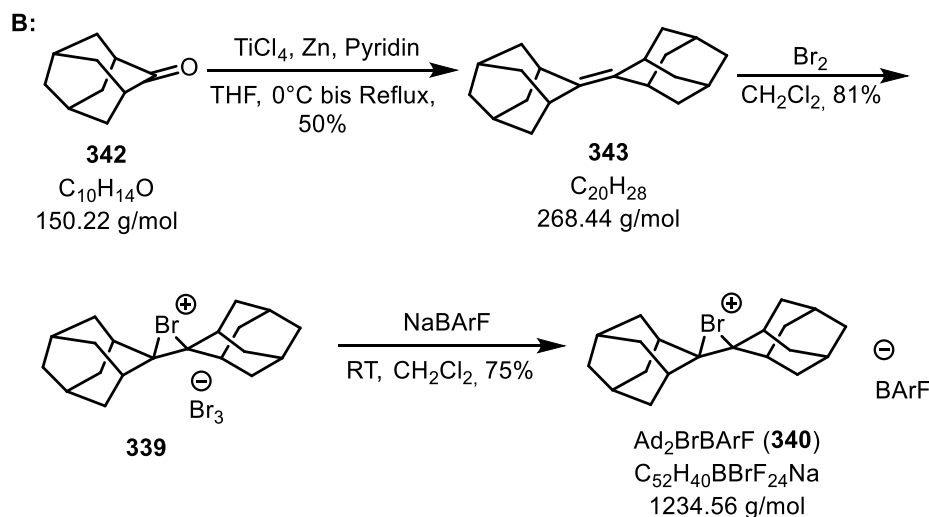
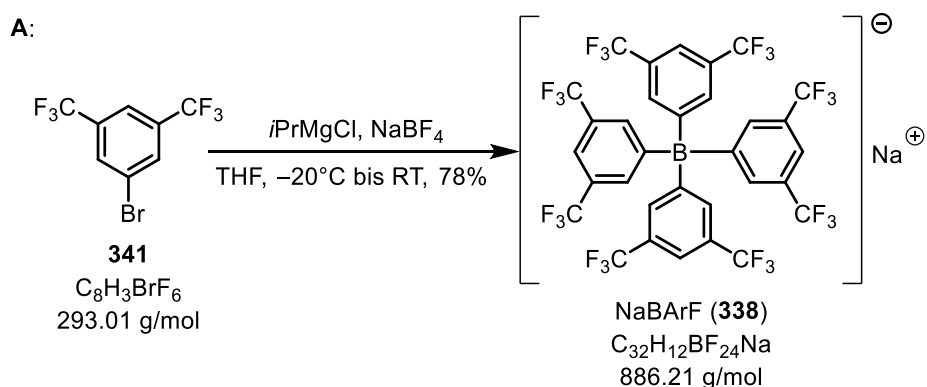
Mesylchlorid (0.32 mL, 4.16 mmol, 1.00 Äq.) wird tropfenweise bei 0 °C zu einer Lösung von (Z)-Allylalkohol (4.16 mmol) und Triethylamin (0.58 mL, 4.16 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (4.2 mL) gegeben und für 2 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird

die Reaktionslösung mit Et₂O (5.0 mL) verdünnt, über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Mesylat **337** (625 mg, 4.16 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten und kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.92-5.84 (m, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[131]

A: NaBARF (**338**)^[132], **B:** Bisadamantylbromoniumtribromid (**339**)^[133,134,135] und Bisadamantylbromonium BARF (**340**)^[133,134,135]



338 (A): *i*PrMgCl (39.8 mL, 79.7 mmol, 6.60 Äq.) wird bei $-20^\circ C$ unter starkem Rühren zu einer Lösung von 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (**341**) (20.5 g, 70.0 mmol, 5.80 Äq.) in trockenem THF (24.0 mL) gegeben und für eine Stunde bei $0^\circ C$ gerührt. Anschließend wird schnell Natriumtetrafluoroborat (1.32 g, 12.1 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur für weitere 48 Stunden gerührt, bevor die Reaktionslösung auf eine NaHCO₃/Na₂CO₃-Lösung (aq., sat., 1:1, 50 mL) gegossen wird und die Mischung für eine weitere Stunde stark gerührt wird. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (4 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na₂SO₄

getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf einer Fritte mit kaltem ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) CH_2Cl_2 (50 mL) gewaschen. Eine Trocknung im Hochvakuum bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ liefert NaBARF (**338**) (8.36 g, 9.43 mmol, 78%) als farblosen Feststoff.

340 (B): Titan(VI)chlorid (30.6 mL, 30.6 mmol, 2.30 Äq., 1 M in CH_2Cl_2) wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter starkem Rühren zu einer Suspension von Zinkstaub (4.35 g, 66.5 mmol, 5.00 Äq.) in trockenem THF (60.0 mL) gegeben und für 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt, bevor die Reaktionsmischung für eine Stunde refluxiert wird. Nach erneutem Kühlen auf Raumtemperatur wird Pyridin (1.2 mL) und 2-Adamantanon (**342**) (2.00 g, 13.3 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (10.0 mL) nacheinander zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt, bevor erneut auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch sehr langsame Zugabe von K_2CO_3 -Lösung (aq., 10wt%, 150 mL) beendet wird. Es folgt die Zugabe von Diethylether (150 mL) und es wird erneut für 10 Minuten stark gerührt, bevor die Reaktionsmischung filtriert wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (50.0 mL) und einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE) liefert Adamantylidenadamantan (**343**) (1.78 g, 6.65 mmol, 50%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.80$ (PE);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.90$ (s, 4H), 1.96-1.62 (m, 24H) ppm.

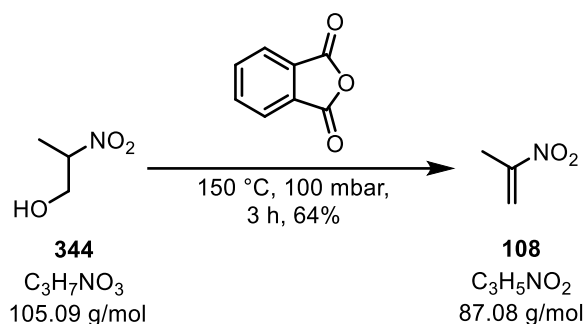
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[136]

Brom (0.44 mL, 16.5 mmol, 4.40 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Adamantylidenadamantan (**343**) (1.00 g, 3.73 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (50.0 mL) getropft. Nach beendeter Zugabe wird der gebildete gelbe Feststoff abfiltriert, mit kaltem CH_2Cl_2 (3 x 3.0 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Eine Umkristallisation aus Acetonitril liefert Bisadamantylbromoniumtribromid (**339**) (1.77 g, 3.05 mmol, 81%) als blassgelbe, nadelförmige Kristalle.^[134]

Eine Lösung von Bisadamantylbromoniumtribromid (**339**) (1.18 g, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaBARF (1.77 g, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (40.0 mL) wird bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Anschließend werden alle Salze abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Hexan (20.0 mL, 1:1) kristallisiert. Bisadamantylbromonium BARF (**340**) (1.82 mg, 1.50 mmol, 75%) wird als farbloser Feststoff erhalten.^[135]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.76$ -7.71 (m, 8H), 7.58 (s, 4H), 3.10 (s, 4H), 2.60-2.52 (m, 8H), 2.29-2.21 (m, 12H), 2.07 (s, 4H) ppm.

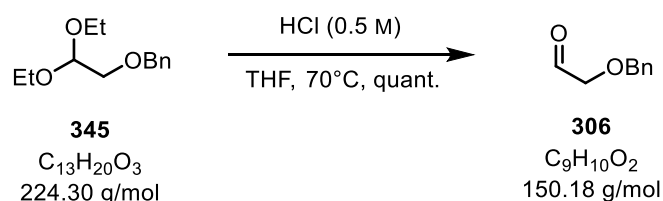
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[135]

2-Nitropropen (**108**)^[80]

Nitropropanol **344** (8.40 mL, 95.0 mmol, 1.00 Äq.) wird in einer Vakuum-Destillationsapparatur mit Vigreux-Kolonnen zu festem Phthalsäureanhydrid (28.2 g, 160 mmol, 1.70 Äq.) gegeben und bei 100 mbar auf 150 °C erhitzt. 2-Nitropropen (**108**) wird über 5 Stunden aus der Reaktionsmischung als zweiphasiges Gemisch mit Wasser destilliert (100 mbar, 40-44 °C) und im Anschluss über Calciumchlorid getrocknet. 2-Nitropropen (**108**) (6.40 g, 61.0 mmol, 64%) wird als starkgelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.41 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[80]

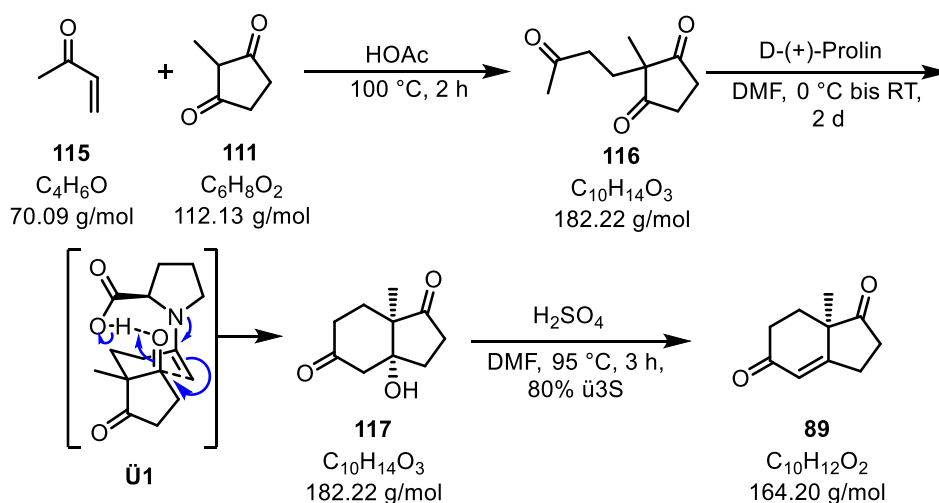
Benzyloxyaldehyd **306**^[137]

Diethylacetal **345** (0.51 mL, 2.23 mmol, 1.00 Äq.) wird in THF (4.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Salzsäure (0.5 M, 5.0 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei 65 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt, bevor diese erneut auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Die Zugabe von NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 10.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit Diethylether (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (Et₂O) liefert Benzyloxyaldehyd **306** (355 mg, 2.23 mmol, quant.) als farbloses Öl. Et₂O konnte aufgrund der Flüchtigkeit von **306** nicht vollständig aus der Verbindung entfernt werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[137]

7.3 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.2

(R)-Hajos-Parrish-Keton^[36] (**89**)

Unter Lichtausschluss wird Methylvinylketon (**115**) (3.90 mL, 46.1 mmol, 1.70 Äq.) zu einer Suspension von 2-Methyl-cyclopentan-1,3-dion (**111**) (3.00 g, 26.8 mmol, 1.00 Äq.) und Eisessig (0.16 mL) in destilliertem Wasser (6.0 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei 100 °C gerührt, bevor diese auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat., 20.0 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Triketon **116** wird als blassgelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.70$ (CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5);

Eine Lösung von Triketon **116** (26.8 mmol) in trockenem, entgastem⁵ DMF (6.0 mL) wird langsam zu einer dreifach entgastem⁵ Suspension von D-(+)-Prolin (92.0 mg, 803 μ mol, 3 mol%) in trockenem DMF (15.0 mL) über einen Tropftrichter zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Es folgt die Zugabe von Schwefelsäure⁶ in DMF (2.0 mL). Die Reaktionslösung wird auf 95 °C erhitzt und bei dieser Temperatur eine Stunde gerührt, bevor eine weitere Portion Schwefelsäure⁶ in DMF (0.8 mL) hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für weitere 2 Stunden bei 95 °C gerührt, bevor diese auf Raumtemperatur abgekühlt wird. DMF wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (30.0 mL) aufgenommen, mit Schwefelsäure (aq., 2 M, 2 x 20.0 mL, gesättigt mit NaCl), $NaHCO_3$ -Lösung (aq., sat., 2 x 20.0 mL) und NaCl-Lösung (aq., sat., 30.0 mL) gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch

⁵ Das Entgasen kann entweder über das Freeze-Pump-Thaw-Verfahren (Einfrieren-Hochvakuum-Auftauen) oder mittels Ultraschallbad (30 Minuten) erfolgen.

⁶ Konzentrierte Schwefelsäure (0.30 mL, 5.35 mmol, 20 mol%) wird bei -20 °C zu entgastem DMF (5.4 mL) gegeben, 10 Minuten gerührt und die Lösung für die Reaktion verwendet.

(EtOAc:PE, 1:1) gereinigt und das Rohprodukt in Diethylether aufgenommen und refluxiert. Es folgt die Zugabe von PE bis eine Trübung einsetzt. Die Lösung wird zunächst auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend über Nacht bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ verwahrt. Nach Filtration, Waschen der abfiltrierten Kristalle mit einer gekühlten Mischung aus PE/Diethylether (2:1, 10 mL) und Trocknung im Vakuum wird **89** (3.51 g, 21.4 mmol, 80% ü3S) als feine farblose, nadelförmige Kristalle erhalten.

$R_f = 0.39$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.95$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.56-2.37 (m, 3H), 2.09 (ddd, $J = 13.5, 5.2, 2.3$ Hz, 1H), 1.83 (td, $J = 13.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 216.6, 198.2, 169.8, 124.0, 48.8, 36.0, 33.0, 29.3, 26.9, 20.7$ ppm;

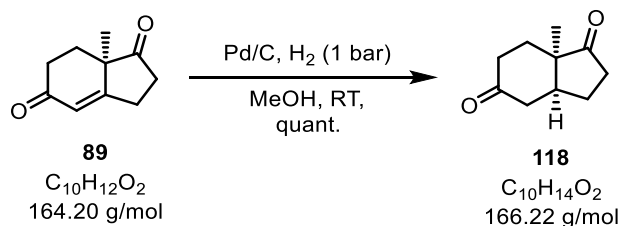
GC-MS (EI): $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 44(33), 63 (8), 79 (100), 122 (60), 164 (72);

$[\alpha]_{589}^{20}$: -305.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: $63\text{-}65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Et_2O).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[36]

Diketon **118**



Palladium auf Aktivkohle (300 mg, 10 mol%, 10% Pd) wird zu einer Lösung von (*R*)-Hajos-Parrish-Keton (**89**) (1.50 g, 9.14 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (150 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 Minuten mit Argon gespült, bevor eine Wasserstoffatmosphäre (1 bar, Ballon) angelegt wird. Es wird für 3.5 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, anschließend über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknung im Vakuum wird Diketon **118** (1.51 g, 9.13 mmol, quant.) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.58$ (ddd, $J = 14.9, 6.3, 1.0$ Hz, 1H), 2.49-2.19 (m, 6H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.02 (ddd, $J = 15.4, 10.7, 4.9$ Hz, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.24 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 220.4, 210.9, 47.4, 44.8, 42.0, 37.2, 35.4, 30.0, 25.3, 20.8$ ppm;

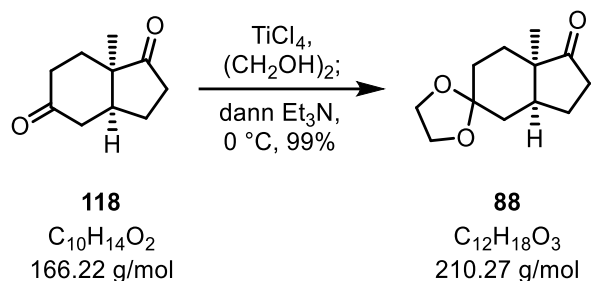
GC-MS (EI): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 50(5), 68 (99), 91 (10), 109 (61), 138 (13), 166 (100);

$[\alpha]_{589}^{20}$: -15.2 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: 61-63 °C (MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[138]

Ketal **88**



Titan(IV)chlorid (30 μL , 30 μmol , 3 mol%, 1 M in CH_2Cl_2) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Diketon **118** (500 mg, 3.01 mmol, 1.00 Äq.) in Ethylenglycol (6.0 mL) gegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor erneut auf 0 °C gekühlt wird und Triethylamin (50 μL , 0.36 mmol, 0.12 Äq.) hinzugegeben wird. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1.5 Stunden gerührt. Durch Zugabe von destilliertem Wasser (2.0 mL) und NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 2.0 mL) wird die Reaktion beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) liefert Ketal **88** (630 mg, 3.00 mmol, 99%) als farblosen, halbkristallinen Feststoff.

$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc, 3:1);

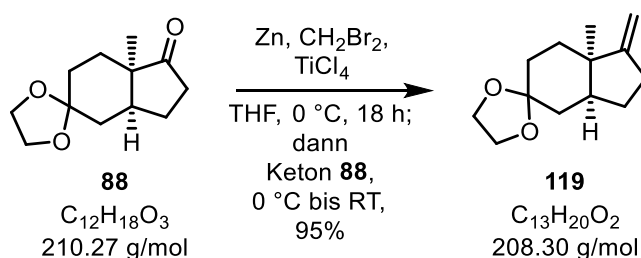
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.96\text{-}3.88$ (m, 4H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.93 (dd, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 221.9, 108.6, 64.4, 64.3, 48.2, 42.3, 36.0, 34.5, 31.1, 28.1, 23.7, 21.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 233.1154, gefunden: 233.1152;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -67.9 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Olefin **119**



Titan(IV)chlorid (2.86 mL, 2.86 mmol, 1.20 Äq., 1 M in CH₂Cl₂) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Suspension von Zinkstaub (700 mg, 10.7 mmol, 4.50 Äq.) und Methylbromid (250 µL, 3.57 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem THF (4.0 mL) gegeben und 18 Stunden im verdunkelten Kolben bei gleicher Temperatur gerührt. Zur tiefblauen Suspension wird ebenfalls bei 0 °C eine Lösung von Keton **88** (500 mg, 2.38 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (2.0 mL) gegeben, 4 Stunden bei gleicher Temperatur und weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die rohe Reaktionsmischung über Celite® filtriert, um sämtliche Salze und Zinkreste zu entfernen, und THF unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen, mit NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 20.0 mL) und NaCl-Lösung (aq., sat., 10.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE:Aceton, 8:1:1, trockene Beladung) liefert Olefin **119** (470 mg, 2.26 mmol, 95%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.60$ (PE:MTBE:Aceton, 8:1:1);

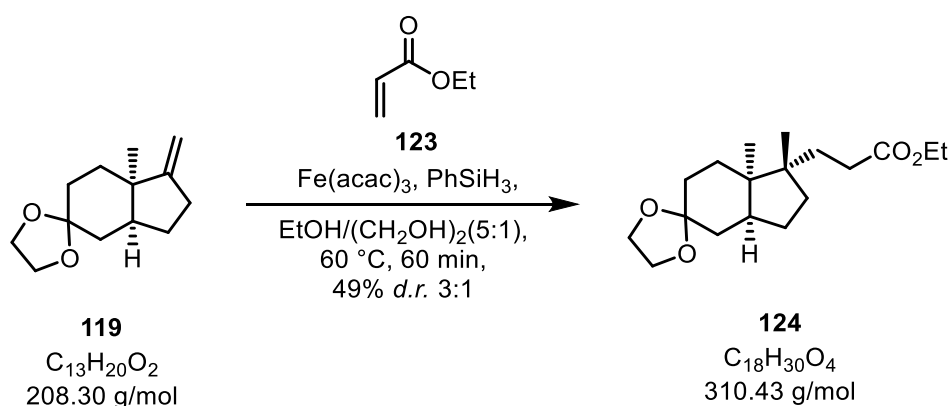
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.86$ (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 4H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 5H), 1.31 (dd, $J = 13.2, 9.6$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.6, 109.5, 103.9, 64.2, 45.1, 44.5, 36.5, 31.6, 30.9, 29.3, 27.8, 27.0$ ppm;

GC-MS (EI): C₁₃H₂₀O₂: 55 (12), 79 (13), 99 (100), 121 (7), 146 (8), 179 (6), 208 (11);

$[\alpha]_{589}^{20} = -97.7$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Ester **124**



Eine Lösung aus Olefin **119** (58.0 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq.), Fe(acac)₃ (98.0 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq.), frisch destilliertem Ethylacrylat (**123**) (91 µL, 0.84 mmol, 3.00 Äq.) und Phenylsilan (86 µL, 0.70 mmol, 2.50 Äq.) in Ethanol (1.5 mL) und Ethylenglycol (0.3 mL) wird für eine Stunde in einem auf 60 °C vorgeheizten Ölbad gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird zur Reaktionsmischung NaCl-Lösung (aq., sat. 2.0 mL) und destilliertes Wasser (2.0 mL) hinzugefügt und die Suspension mit Diethylether (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine

säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE, 4:1) liefert Ester **124** (42.0 mg, 0.14 mmol, 49%, *d.r.* 3:1) als Mischung zweier untrennbarer Diastereomere und farbloses Öl.

$R_f = 0.44$ (PE:MTBE, 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.11$ (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 9H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.9, 109.4, 64.4, 63.5, 60.4, 47.3, 44.0, 42.6, 33.5, 32.0, 30.9, 30.8, 30.6, 28.7, 25.4, 18.7, 17.3, 14.4$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 311.2222, gefunden: 311.2223;

Allylkohol **126**



tert-Butylhydroperoxid (0.27 mL, 1.52 mmol, 1.20 Äq., 5.5 M in Decan) wird bei 0 °C unter starkem Rühren zu einer Suspension von Selen(IV)oxid (70.0 mg, 0.64 mmol, 0.50 Äq.) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) gegeben und 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird bei 0 °C Olefin **119** (264 mg, 1.27 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 3 Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 5.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE, 2:1 zu 1:1) liefert Allylkohol **126** (199 mg, 0.88 mmol, 70%) als farbloses Öl.

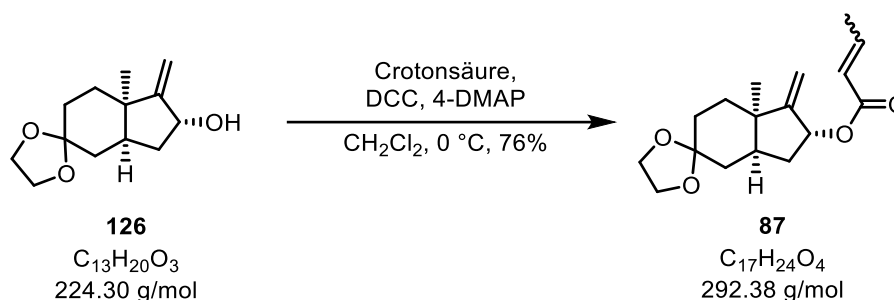
$R_f = 0.14$ (PE:MTBE, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.23$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 4H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.63-1.48 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.17 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.8, 109.0, 108.4, 74.1, 64.3, 64.1, 43.4, 42.8, 37.8, 35.9, 32.7, 31.0, 27.4$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 247.1310, gefunden: 247.1305;

$[\alpha]_{589}^{22}$: -66.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Crotylester **87**

DCC (1.86 g, 9.04 mmol, 4.00 Äq.) wird bei 0 °C portionsweise zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (506 mg, 2.26 mmol, 1.00 Äq.), Crotonsäure⁷ (778 mg, 9.04 mmol, 4.00 Äq.) und 4-DMAP (276 mg, 2.26 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (15.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 Stunden gerührt wird. Durch Verdünnung mit Petrolether (15.0 mL) wird die Reaktion beendet. Die rohe Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit Petrolether/CH₂Cl₂ (20.0 mL, 1:1) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE, 4:1) liefert (*E/Z*)-Crotylester **87** (502 mg, 1.72 mmol, 76%, *E:Z* = 1.8:1) als farbloses, halbkristallines Öl.

R_f = 0.53 (PE:MTBE, 4:1);

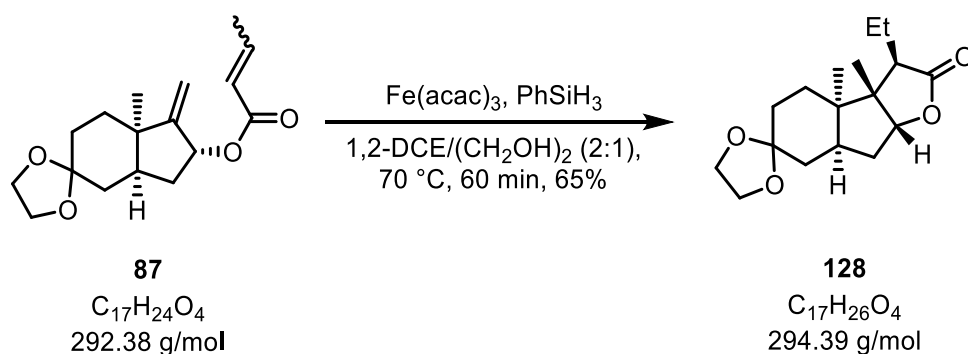
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 6.93 (dq, *J* = 15.5, 7.2 Hz, 1H, *E*), 6.77 (dq, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H, *Z*), 5.97-5.92 (m, 1H, *E+Z*), 5.80 (dq, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H, *E*), 5.62 (dq, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H, *Z*), 5.44 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, *E+Z*), 4.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, *E+Z*), 3.52-3.45 (m, 4H, *E+Z*), 2.23-2.14 (m, 1H, *E+Z*), 2.13-2.06 (m, 1H, *E+Z*), 1.89 (ddd, *J* = 13.5, 6.6, 4.7 Hz, 1H, *E+Z*), 1.78-1.70 (m, 1H, *E+Z*), 1.66 (ddd, *J* = 13.5, 5.6, 1.2 Hz, 1H, *E+Z*), 1.61-1.53 (m, 3H, *E+Z*), 1.38-1.33 (m, 1H, *E+Z*), 1.31 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 3H, *E*), 1.19 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 3H, *Z*), 1.12 (s, 3H, *E+Z*) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆): δ = 166.0 (*E*), 162.0 (*Z*), 157.7, 148.5 (*Z*), 144.1 (*E*), 123.7 (*E*), 123.7, 122.4 (*Z*), 110.8, 108.9, 75.5, 64.2, 64.0, 43.7, 43.4, 36.6, 35.7, 32.6, 31.3, 27.3, 17.7 (*Z*), 17.5 (*E*) ppm;

HRMS (ESI): C₁₇H₂₄O₄ [M+Na]⁺ berechnet: 315.1572, gefunden: 315.1572;

[α]_D²⁰: -52.0 (*c* = 1.0, CHCl₃).

⁷ Crotonsäure wird vor der Reaktion durch Co-Evaporation mit Toluol getrocknet.

Tricyclus **128**

Eine Lösung von Crotyl ester **87** (40.0 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äq.), $Fe(acac)_3$ (50.0 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äq.) und Phenylsilan (86 μ L, 0.70 mmol, 2.50 Äq.) in 1,2-Dichloroethan (5.0 mL) und Ethylenglycol (2.5 mL) wird eine Stunde in einem auf 60 °C vorgeheizten Ölbad gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird zur Reaktionsmischung NaCl-Lösung (aq., sat. 5.0 mL) und destilliertes Wasser (2.5 mL) hinzugefügt und die Suspension mit Diethylether (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Tricyclus **128** (27.0 mg, 0.09 mmol, 65%) als blaugelben kristallinen Feststoff.

$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc, 4:1);

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.11$ (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 4H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.01 (dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 5H), 1.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.54 (s, 3H), 0.51 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 178.9, 108.6, 87.5, 64.4, 63.6, 56.0, 46.4, 43.7, 42.1, 34.5, 32.8, 30.6, 27.9, 20.5, 17.3, 14.6, 13.5$ ppm;

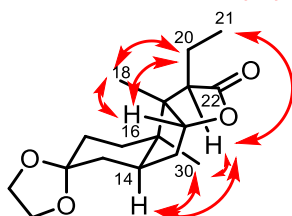
HRMS (ESI): $C_{17}H_{26}O_4$ $[M+Na]^+$ berechnet: 317.1729, gefunden: 317.1727;

$[\alpha]_{589}^{22} : +84.0$ ($c = 1.0, CHCl_3$);

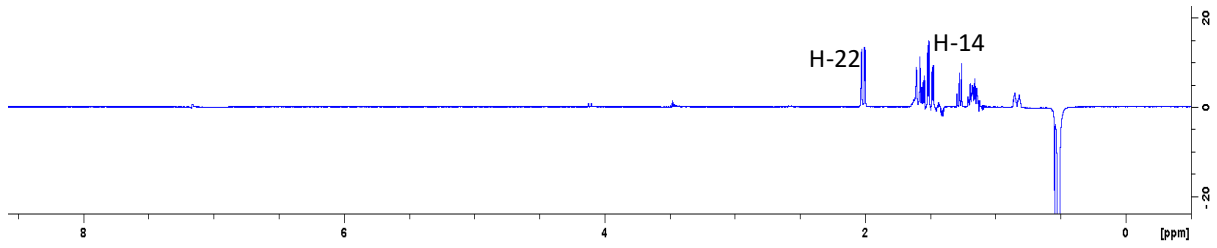
Smp: 47-49 °C.

NOE-Korrelationen in **128**

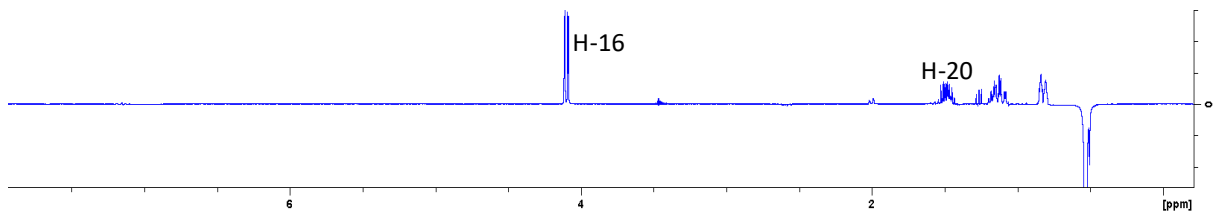
NOE-Korrelationen (C_6D_6 , RT)



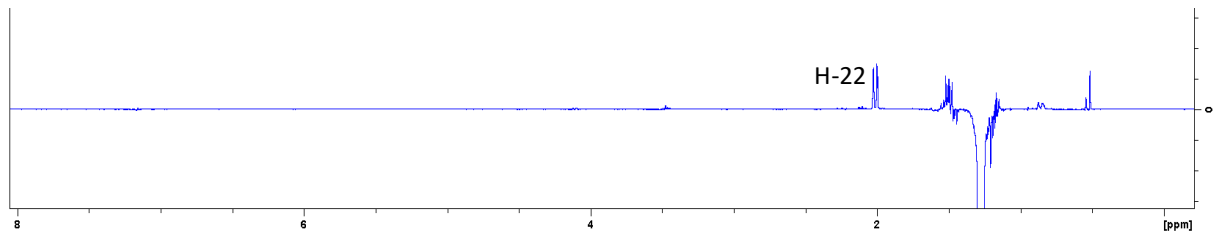
NOE – Einstrahlsignal 0.51 (s, 3H, H-30)



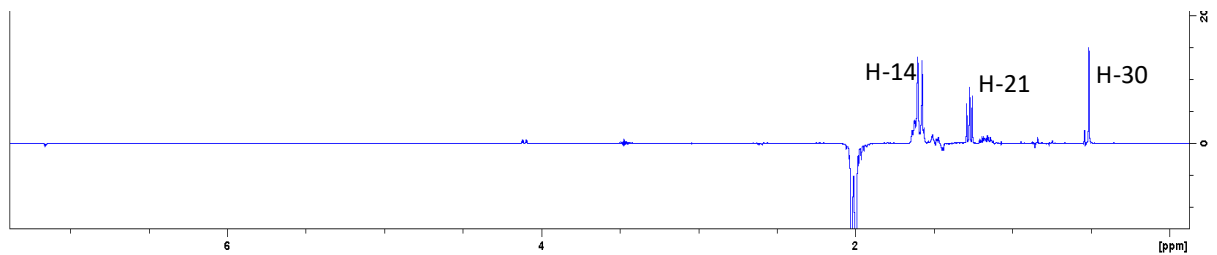
NOE – Einstrahlsignal 0.54 (s, 3H, H-18)



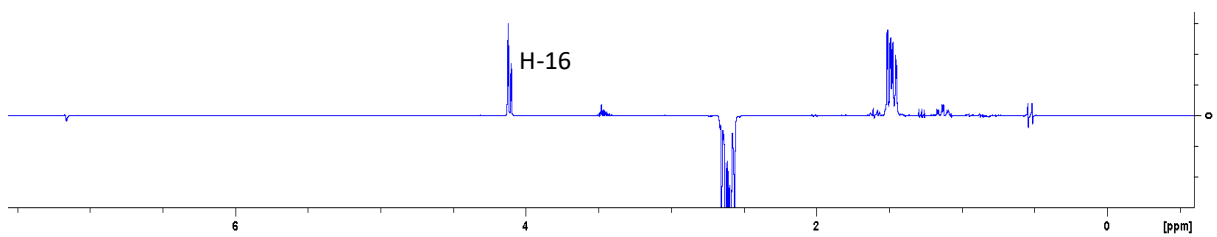
NOE – Einstrahlsignal 1.28 (t, 3H, H-21)



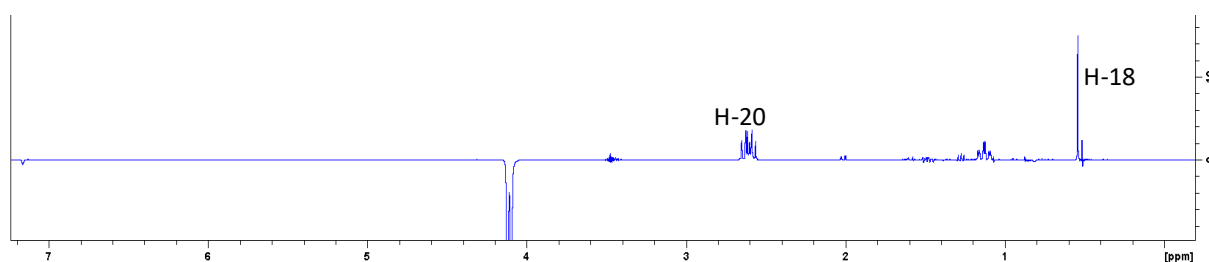
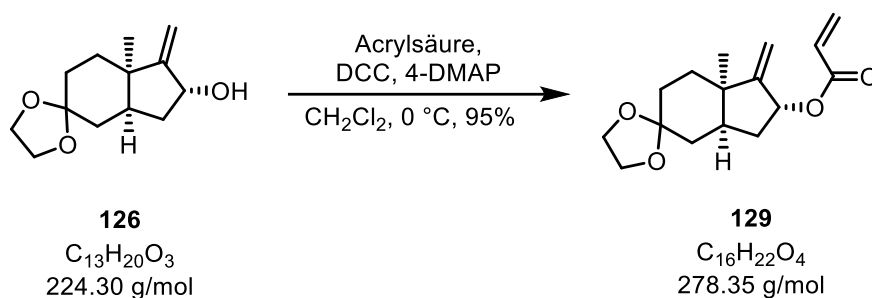
NOE – Einstrahlsignal 2.01 (dd, 1H, H-22)



NOE – Einstrahlsignal 2.60 (m, 1H, H-20)



NOE – Einstrahlsignal 4.11 (dd, 1H, H-16)

Acrylsäureester **129**

DCC (363 mg, 1.76 mmol, 2.00 Äq.) wird bei 0 °C portionsweise zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (198 mg, 0.88 mmol, 1.00 Äq.), Acrylsäure (121 μ L, 1.76 mmol, 2.00 Äq.) und 4-DMAP (80.0 mg, 0.26 mmol, 0.30 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (13.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 14 Stunden gerührt wird. Durch Verdünnung mit Diethylether (20.0 mL) wird die Reaktion beendet. Die rohe Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit Diethylether (2 x 20.0 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Acrylsäureester **129** (238 mg, 0.86 mmol, 95%) als farbloses Öl.

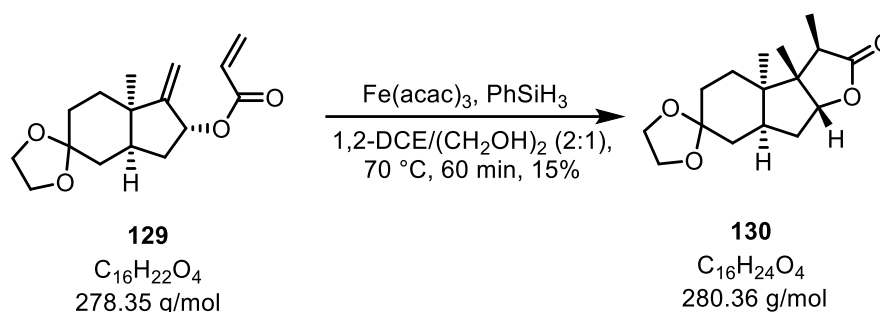
$R_f = 0.48$ (PE:EtOAc, 4:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.39$ (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.72 (dd, $J = 14.0, 6.3$ Hz, 1H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.34 (dd, $J = 14.0, 8.8$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 166.2, 156.8, 130.6, 129.0, 111.0, 108.8, 76.0, 64.3, 64.2, 43.6, 43.1, 36.2, 35.4, 32.3, 30.8, 27.2$ ppm;

HRMS (ESI): $C_{16}H_{22}O_4$ $[M+Na]^+$ berechnet: 301.1416, gefunden: 301.1419;

$[\alpha]_{589}^{20} = -30.0$ ($c = 1.0, CHCl_3$).

Tricyclus **130**

Eine Lösung von Acrylsäureester **129** (100 mg, 0.36 mmol, 1.00 Äq.), $Fe(acac)_3$ (127 mg, 0.36 mmol, 1.00 Äq.) und Phenylsilan (0.11 mL, 0.90 mmol, 2.50 Äq.) in 1,2-Dichlorethan (9.0 mL) und Ethylenglycol (3.0 mL) wird eine Stunde in einem auf 60 °C vorgeheizten Ölbad gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird zur Reaktionsmischung NaCl-Lösung (aq., sat. 6.0 mL) und destilliertes Wasser (3.0 mL) hinzugefügt und die Suspension mit Diethylether (3 x 25.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE:Aceton, 8:1.5:0.5) liefert Tricyclus **130** (15.0 mg, 54 μ mol, 15%) als farbloses Öl.

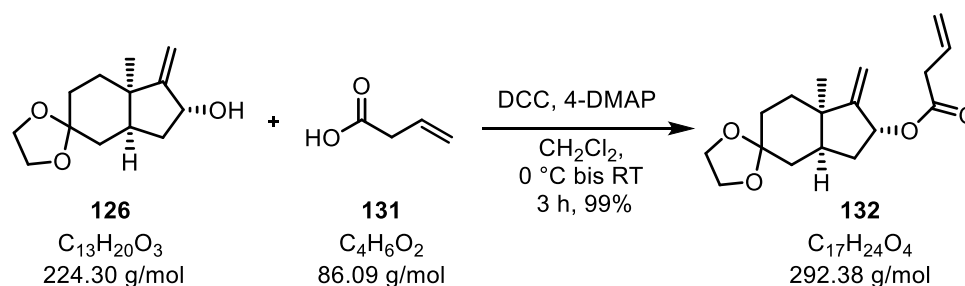
$R_f = 0.30$ (PE:MTBE:Aceton, 8:1.5:0.5);

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.11$ (dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.01 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 4H), 1.13 (td, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.84-0.78 (m, 1H), 0.49 (s, 3H), 0.43 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 178.9, 108.8, 87.8, 64.6, 63.7, 55.6, 43.8, 42.2, 40.0, 34.7, 32.9, 30.8, 28.1, 17.4, 14.7, 11.3$ ppm;

HRMS (ESI): $C_{16}H_{24}O_4$ $[M+Na]^+$ berechnet: 303.1572, gefunden:303.1572;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +1.9 ($c = 0.2, CHCl_3$).

Butensäureester **132**

DCC (364 mg, 1.76 mmol, 2.00 Äq.) wird bei 0 °C portionsweise zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (200 mg, 0.88 mmol, 1.00 Äq.), 3-Butensäure (**131**) (0.15 mL, 1.76 mmol, 2.00 Äq.) und 4-DMAP (108 mg, 0.88 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (6.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 2 Stunden bei 0 °C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Verdünnung mit Diethylether (10.0 mL) beendet wird. Die rohe Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit

Diethylether (2 x 20.0 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 6:1) liefert Butensäureester **132** (256 mg, 0.88 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (PE:EtOAc, 4:1);

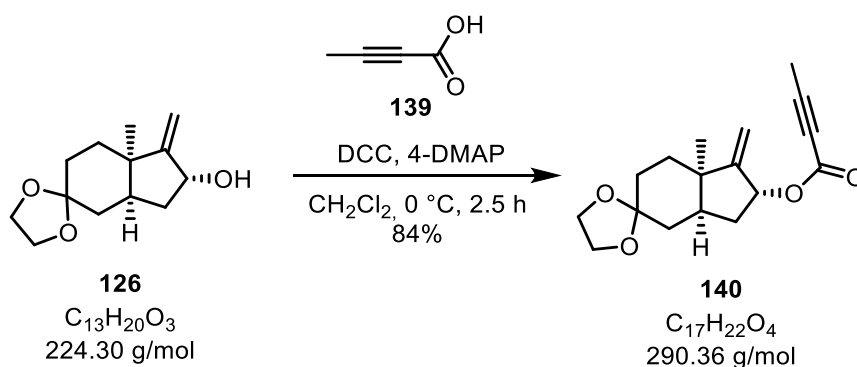
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.97\text{-}5.86$ (m, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 4H), 3.08 (dt, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.71 (dd, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 1H), 1.59-1.52 (m, 3H), 1.32 (dd, $J = 13.9, 8.8$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.5, 156.8, 130.5, 118.5, 111.0, 108.8, 76.1, 64.3, 64.2, 43.5, 43.0, 39.6, 36.2, 35.3, 32.3, 30.8, 27.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 315.1572, gefunden: 315.1576;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -3.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

2-Butensäureester **140**



DCC (59.0 mg, 0.70 mmol, 2.00 Äq.) wird bei 0 °C portionsweise zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (80.0 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq.), 2-Butensäure **139** (59.0 mg, 0.70 mmol, 2.00 Äq.) und 4-DMAP (43.0 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (3.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für weitere 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Verdünnung mit Diethylether (10.0 mL) beendet wird. Die rohe Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit Diethylether (2 x 20.0 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 6:1) liefert 2-Butensäureester **140** (85.0 mg, 0.29 mmol, 84%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 4:1);

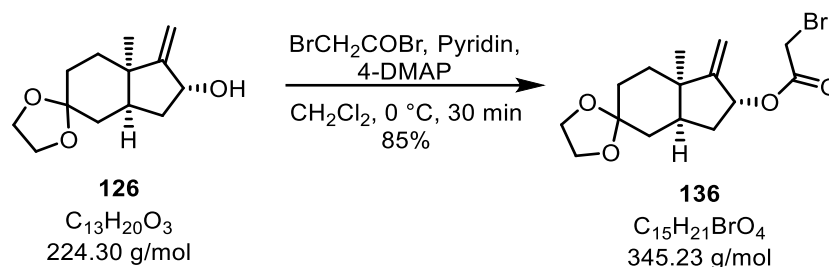
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.68\text{-}5.64$ (m, 1H), 5.31 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (ddd, $J = 13.9, 6.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.32 (dd, $J = 14.0, 8.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.3, 153.9, 111.8, 108.7, 85.7, 77.5, 72.8, 64.3, 64.1, 43.4, 43.0, 35.8, 35.2, 32.4, 30.8, 26.8, 4.0$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 313.1416, gefunden: 313.1415;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -15.5 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Bromacetat **136**



Bromacetyl bromid (40 μL , 0.45 mmol, 1.00 Äq.) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 Äq.), Pyridin (37 μL , 0.45 mmol, 1.00 Äq.) und 4-DMAP (5.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1.0 mL) getropft. Die Reaktionlösung wird weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 2.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Bromacetat **136** (129 mg, 0.38 mmol, 85%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

$R_f = 0.55$ (PE:EtOAc, 4:1);

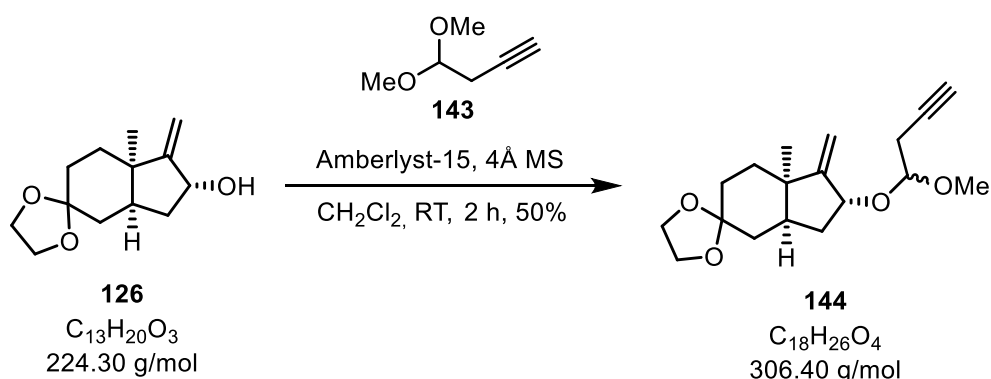
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.68\text{-}5.64$ (m, 1H), 5.31 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J = 13.7, 6.5, 4.7$ Hz, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 3H), 1.34 (dd, $J = 14.0, 8.0$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.2, 156.4, 111.8, 108.7, 78.1, 64.4, 64.2, 43.4, 43.0, 35.9, 35.1, 32.3, 30.8, 26.8, 26.5$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 367.0521, gefunden: 367.0520;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -26.5 ($c = 1.0$, CHCl_3);

Smp: 38-40 °C.

Alkin **144**

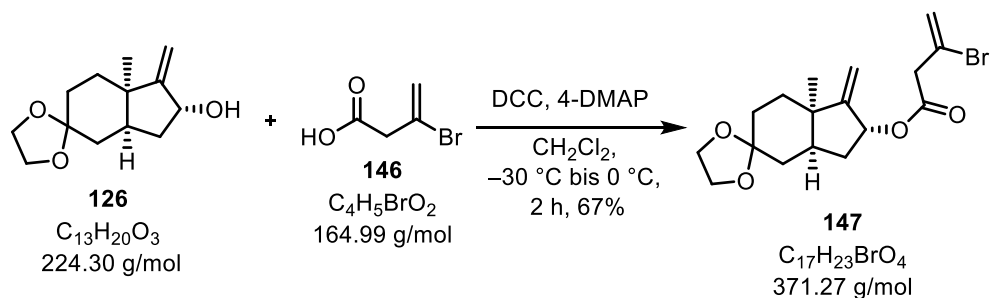
Amberlyst-15 (25.0 mg,) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 Äq.), Dimethylacetal **143** (200 mg, 1.76 mmol, 4.00 Äq.) und Molekularsieb (50.0 mg, gepulvert, 4 Å) in trockenem CH_2Cl_2 (1.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 Stunden⁸ bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 6:1) Alkin **144** (67.0 mg, 0.22 mmol, 50%, *d.r.* 1:1)⁸ als farbloses Öl und Mischung zweier untrennbarer Diastereomere.

$R_f = 0.55$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.29$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 8H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.02 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 3H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.0, 157.8, 110.1, 109.7, 109.0, 109.0, 100.1, 79.8, 79.8, 78.5, 77.9, 77.4, 70.2, 70.1, 64.3, 64.3, 64.2, 64.2, 52.5, 52.5, 43.4, 42.8, 42.8, 36.4, 36.1, 35.3, 32.8, 32.4, 30.9, 27.3, 27.1, 24.7, 24.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 329.1729, gefunden: 329.1727;

Ester **147**

⁸ Die Reaktion wurde auch bei längeren Reaktionszeiten nicht vollständig und nicht verbrauchter Allylalkohol **126** konnte reisoliert werden.

DCC (182 mg, 0.88 mmol, 2.00 Äq.) wird bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (100 mg, 0.44 mmol, 1.00 Äq.), Carbonsäure **146** (145 mg, 0.88 mmol, 2.00 Äq.) und 4-DMAP (27.0 mg, 0.22 mmol, 0.50 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (2.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 2 Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor die Reaktion durch Verdünnung mit Diethylether (10.0 mL) beendet wird. Die rohe Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit Diethylether (2 x 10.0 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Ester **147** (110 mg, 0.30 mmol, 67%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (PE:EtOAc, 4:1);

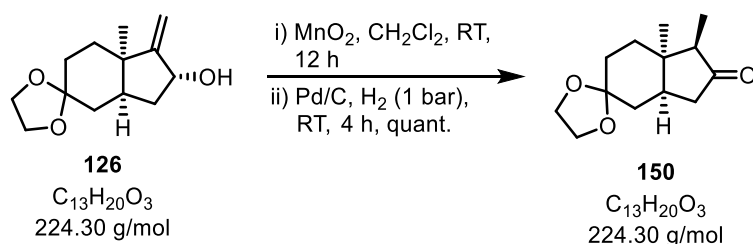
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.77$ (s, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71 (dd, $J = 14.0, 5.9$ Hz, 1H), 1.56-1.52 (m, 3H), 1.33 (dd, $J = 14.0, 8.9$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.8, 156.6, 124.3, 121.2, 111.4, 108.8, 77.0, 64.3, 64.2, 47.3, 43.5, 43.1, 36.1, 35.3, 32.3, 30.8, 27.0$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 393.0677, gefunden: 393.0678;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -31.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Keton **150**



Mangan(IV)oxid (2.29 g, 26.4 mmol, 30.0 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Allylalkohol **126** (200 mg, 0.88 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (8.0 mL) gegeben und für 12 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Celite[®] filtriert, mit CH_2Cl_2 (20.0 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Enon wird ohne weitere Reinigung direkt in der folgenden Hydrierung eingesetzt.

$R_f = 0.39$ (PE:EtOAc, 4:1);

Palladium (5% auf Aktivkohle, 30.0 mg) wird zu einer Lösung vom Enon ausgehend von **126** (0.88 mmol) in Ethylacetat (7.5 mL) gegeben. Es wird 5 Minuten Argon durch die Reaktionslösung geleitet, um diese zu entgasen. Anschließend wird für 15 Minuten Wasserstoff durch die Reaktionslösung geleitet, bevor 3 Stunden unter Wasserstoff (1 bar) gerührt wird. Anschließend wird erneut 5 Minuten Argon durch die Lösung geleitet. Die Reaktionslösung wird über Celite[®] filtriert, mit Ethylacetat (20.0 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) liefert Keton **150** (200 mg, 0.88 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc, 4:1);

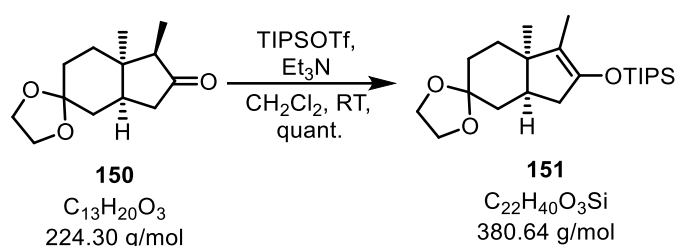
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.95\text{-}3.87$ (m, 4H), 2.79 (dd, $J = 19.7, 11.8$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 19.6, 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.74 (dt, $J = 14.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 220.1, 108.9, 64.5, 63.7, 57.9, 40.8, 40.2, 39.7, 32.0, 30.2, 26.2, 22.5, 7.2$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 247.1310, gefunden: 247.1306;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -73.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

TIPS-Enolether **151**



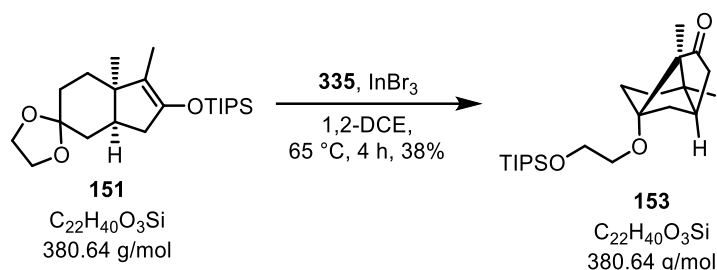
TIPSOTf (97 μL , 0.36 mmol, 1.20 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Keton **150** (70.0 mg, 0.30 mmol, 1.00 Äq.) und trockenem Triethylamin (75 μL , 0.54 mmol, 1.80 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1 mL) gegeben. Die Reaktionlösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von CH_2Cl_2 (2.0 mL) und NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 2.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 3.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, einer Filtration über basisches Aluminiumoxid (Pentan:Et₂O, 9:1) und Trocknung im Hochvakuum für 1 Stunde wird TIPS-Enolether **151** (114 mg, 0.30 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktionen eingesetzt.

$R_f = 0.78$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 3.58\text{-}3.50$ (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.09 (pent, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 13.9, 6.4$ Hz, 1H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 21H), 0.99 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): $\delta = 146.5, 118.1, 109.7, 64.2, 64.0, 43.8, 42.0, 39.2, 37.1, 31.7, 31.6, 24.9, 18.2, 13.3, 8.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 403.2644, gefunden: 403.2653.

Tricyclus **153**

TIPS-Enolether **151** (84.0 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Suspension von Indium(III)bromid⁹ (38.0 mg, 0.11 mmol, 0.50 Äq.) und Alkin **335** (70.0 mg, 0.31 mmol, 1.40 Äq.) in trockenem 1,2-Dichlorethan (0.3 mL) gegeben. Die Reaktion wird 4 Stunden bei 65 °C gerührt, bevor diese auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 0.5 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 2.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:CH₂Cl₂:MTBE, 8:1:1) Tricyclus **153** (37.0 mg, 0.08 mmol, 38%) als farbloses Öl.

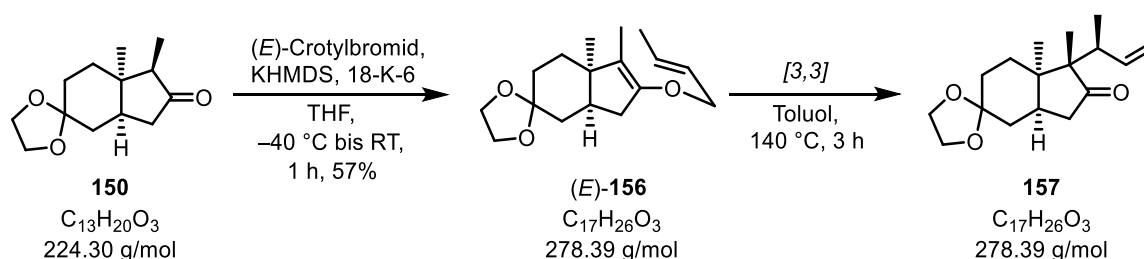
$R_f = 0.54$ (PE:CH₂Cl₂:MTBE, 8:1:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.70$ (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.29 (dt, $J = 18.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.15 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.42 (dd, $J = 12.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.07-1.02 (m, 21H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 218.1, 87.8, 66.7, 63.0, 53.9, 45.6, 40.7, 37.7, 35.5, 30.6, 18.1, 17.8, 15.7, 12.1$ 6.3 ppm;

HRMS (ESI): C₂₂H₄₀O₃Si [M+Na]⁺ berechnet: 403.2644, gefunden: 403.2653;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -36.7 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

(E)-Crotylvinylether (E)-**156** und Keton **157**

KHMDS (0.54 mL, 0.53 mmol, 1.00 Äq., 1 M in THF) wird bei -40 °C langsam zu einer Lösung von Keton **150** (120 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (1.80 mL) gegeben. Die Reaktion wird eine Stunde bei -40 °C und für 30 Minuten bei -20 °C gerührt, bevor diese

⁹ Indium(III)bromid wurde in der Glovebox (Ar) gelagert und ausgewogen.

erneut auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt wird. Es folgt die Zugabe von 18-K-6¹⁰ (141 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (0.3 mL). Die Reaktionslösung wird weitere 15 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt, bevor (*E*)-Crotylbromid (83 μL , 0.80 mmol, 1.50 Äq.) in einer Portion zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 2.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) (*E*)-Crotylester (*E*)-**156** (83.0 mg, 0.30 mmol, 57%) als farbloses Öl. (*E*)-**156** wird direkt in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.75$ (PE:EtOAc, 4:1);

Eine Lösung von (*E*)-Crotylester (*E*)-**156** (83.0 mg, 0.30 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (1.0 mL) wird in einem unter Argon verschlossenen Reaktionsgefäß (sealed tube) 3 Stunden im vorgeheizten Ölbad auf $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (Toluol: CHCl_3 :MTBE, 5:4:1) Keton **157** (81.0 mg, 0.29 mmol, 97%, 55% ü2S) als farbloses Öl.

$R_f = 0.45$ (Toluol: CHCl_3 :MTBE, 5:4:1);

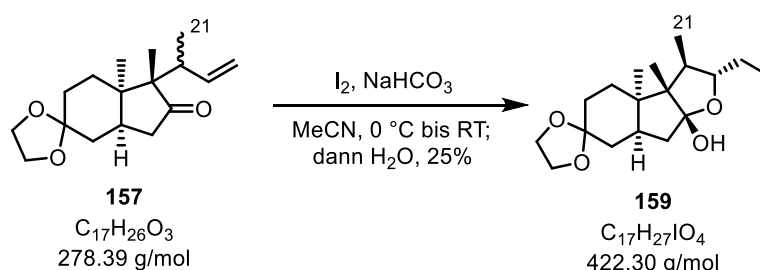
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.66$ (dt, $J = 16.7, 9.6$ Hz, 1H), 4.91-4.82 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 4H), 2.71 (dd, $J = 19.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.17 (dd, $J = 19.3, 10.1$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 221.9, 142.1, 113.3, 108.5, 64.5, 63.7, 60.3, 43.2, 40.2, 39.8, 36.8, 32.2, 30.2, 29.4, 18.1, 17.5, 11.7$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ berechnet: 301.1780, gefunden: 301.1781;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -4.1 ($c = 0.2$, CHCl_3).

Iodhalbacetal **159** aus **157** – Synthese zur Aufklärung der Konfiguration der C-21-Methylgruppe



Iod¹¹ (36.0 mg, 0.14 mmol, 4.00 Äq.) wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von Olefin **157** (10.0 mg, 36 μmol , 1.00 Äq.) und NaHCO_3 (12.0 mg, 0.14 mmol, 4.00 Äq.) in Acetonitril (0.5 mL) gegeben und 2 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Nach langsamer Erwärmung auf

¹⁰ 18-K-6 wurde vor der Reaktion aus Acetonitril umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

¹¹ Nach der Zugabe von Iod wurde durchgehend unter Lichtausschluss gearbeitet.

Raumtemperatur wird für weitere 12 Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (0.5 mL) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 0.5 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 2.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) Iodhalbacetal **159** (4.0 mg, 10 μmol , 25%) als farbloses, viskoses Öl.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 9:1);

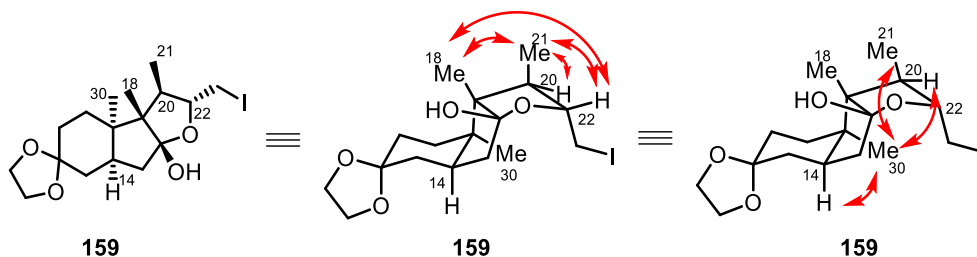
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.95\text{-}3.85$ (m, 4H), 3.51 (dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 9.7, 4.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 13.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 9.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 114.0, 108.8, 79.2, 64.6, 63.6, 58.9, 64.1, 44.3, 43.1, 39.4, 32.1, 30.5, 27.3, 17.7, 11.3, 11.2, 10.2$ ppm;

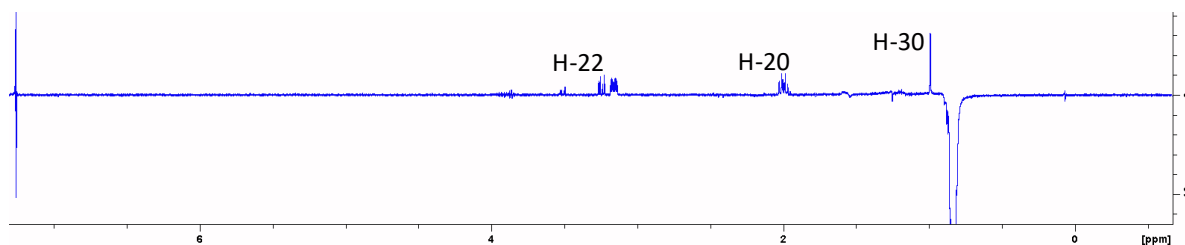
HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{I}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 445.0852, gefunden: 445.0845;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -2.8 ($c = 0.1$, CHCl_3).

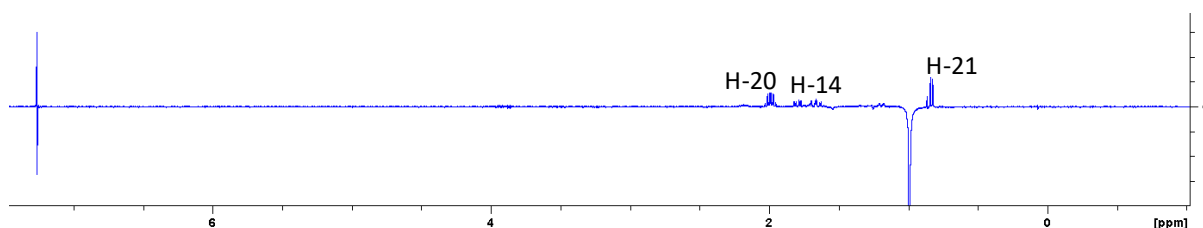
NOE-Korrelationen in **159**



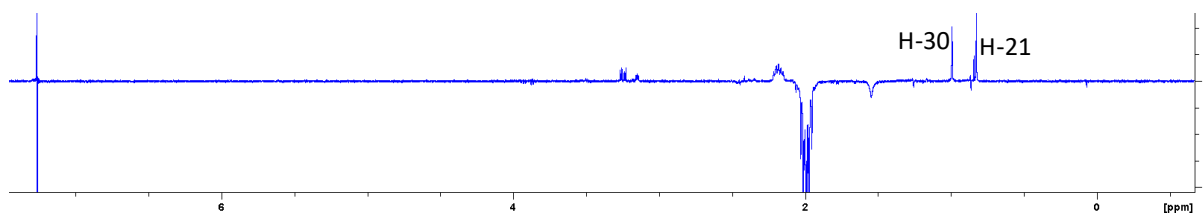
NOE – Einstrahlsignal 0.83 (d, 3H, H-21)



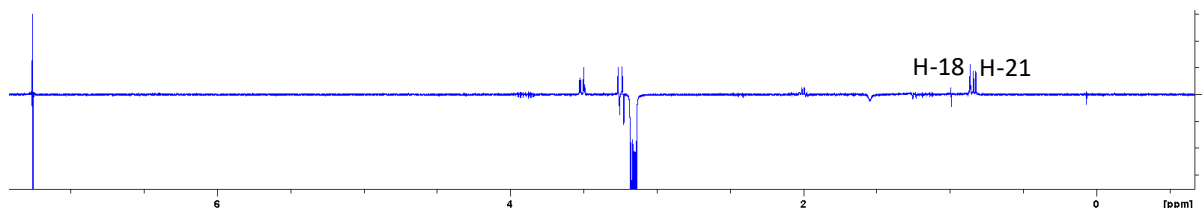
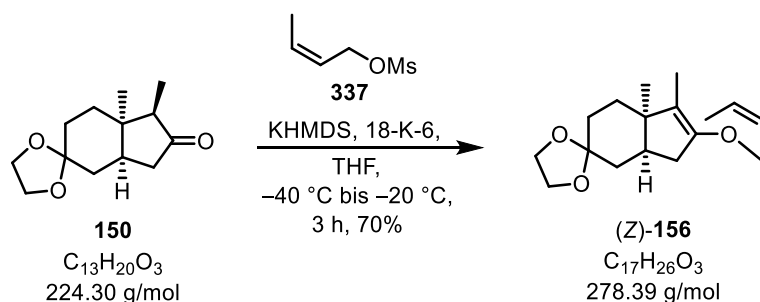
NOE – Einstrahlsignal 0.99 (s, 3H, H-30)



NOE – Einstrahlsignal 1.99 (dd, 1H, H-20)



NOE – Einstrahlsignal 3.16 (ddd, 1H, H-22)

(Z)-Crotylvinylether (Z)-**156**

KHMDS (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.00 Äq., 1 M in THF) wird bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam zu einer Lösung von Keton **150** (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (1.80 mL) gegeben. Die Reaktion wird eine Stunde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ und für 30 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor diese erneut auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt wird. Es folgt die Zugabe von 18-K-6¹² (119 mg, 0.45 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (0.2 mL). Die Reaktionslösung wird weitere 15 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt, bevor Mesylat **337** (102 mg, 0.68 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem THF (0.3 mL) in einer Portion zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird langsam auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 2.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE: CH_2Cl_2 :MTBE, 8:1:1) (Z)-Crotylester (Z)-**156** (88.0 mg, 0.32 mmol, 70%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (PE: CH_2Cl_2 :MTBE, 8:1:1);

¹² 18-K-6 wurde vor der Reaktion aus Acetonitril umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.68\text{-}5.53$ (m, 2H), 4.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.93-3.90 (m, 4H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.65-1.48 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.47-1.41 (m, 1H), 0.96 (s, 3H) ppm;

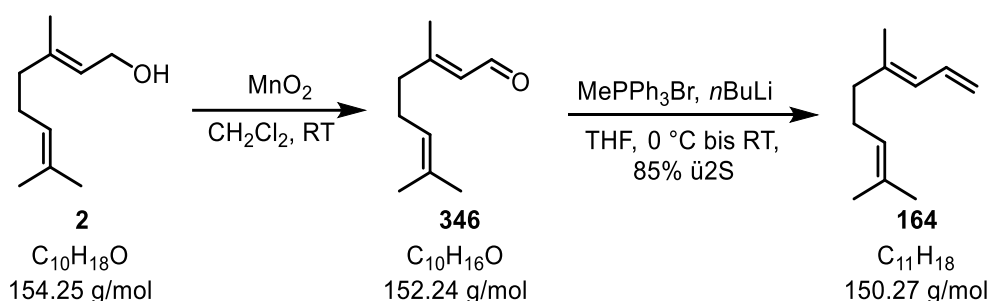
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.4, 127.6, 127.1, 118.7, 109.6, 64.5, 64.2, 64.1, 43.9, 41.2, 36.8, 34.3, 31.2, 31.1, 24.7, 13.4, 7.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 301.1780, gefunden: 301.1781;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -18.5 ($c = 0.5$, CHCl_3).

7.4 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.3

Trien **164**



Mangan(IV)oxid (169 g, 1.95 mol, 30.0 Äq.) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von Geraniol (**2**) (11.5 mL, 65.0 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (65.0 mL) gegeben. Die Lösung wird für 30 Minuten bei gleicher Temperatur und für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese über Celite[®] filtriert wird. Nach Nachspülen mit CH_2Cl_2 und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird Geranial (**346**) ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 9:1);

*n*Butyllithium (29.0 mL, 71.5 mmol, 1.10 Äq.) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (25.5 g, 71.5 mmol, 1.10 Äq.) in trockenem THF (32.0 mL) getropft und im Anschluss für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es folgt die Zugabe von Geranial (**346**) (65.0 mmol) in trockenem THF (32.0 mL) über 10 Minuten, bevor die Reaktionsmischung für weitere 14 Stunden gerührt wird. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE, trockene Beladung auf Kieselgel) Trien **164** (8.30 g, 55.3 mmol, 85% ü2S) als farbloses Öl.

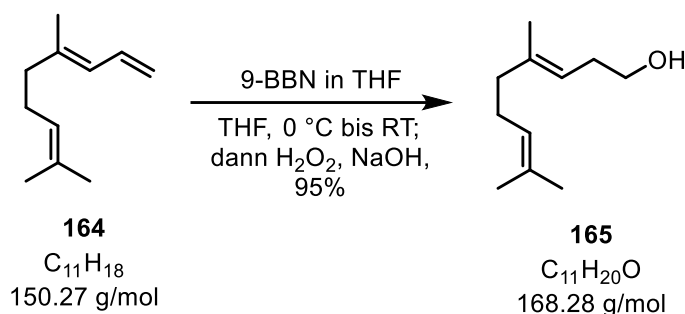
$R_f = 0.90$ (PE);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.58$ (dt, $J = 17.2, 10.5$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.7, 133.6, 131.9, 125.6, 124.1, 114.7, 40.0, 26.7, 25.8, 17.8, 16.8$ ppm;

GC-MS (ED): C₁₁H₁₈: *m/z*: 44 (19), 69 (100), 91 (8), 107 (10), 122 (3), 135 (8), 150 (8).

Homogeraniol (**165**)



9-BBN (51.0 mL, 25.5 mmol, 1.10 Äq., 0.5 M in THF) wird bei 0 °C langsam zu einer Lösung von Trien **164** (3.48 g, 23.2 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (50.0 mL) gegeben. Die Reaktion wird für 2 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wird und erneut für eine Stunde gerührt wird. Nach erneuter Kühlung auf 0 °C wird destilliertes Wasser (1.0 mL) hinzugegeben. Es folgt die Zugabe von Natronlauge (5.0 mL, 3 M) und einer Wasserstoffperoxid-Lösung (5.0 mL, 30%ig). Die Lösung wird unter starkem Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 Stunden gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 6:1) Homogeraniol (**165**) (3.71 g, 22.0 mmol, 95%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (PE:MTBE, 4:1);

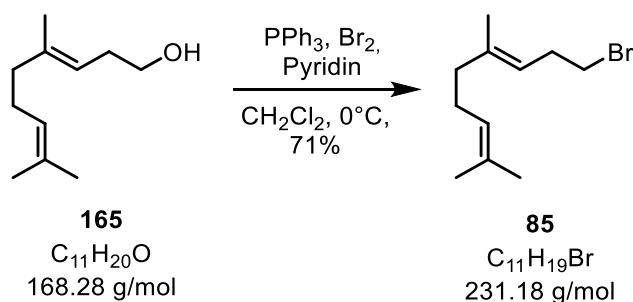
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.16\text{--}5.05$ (m, 2H), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J = 13.2, 6.1$ Hz, 2H), 2.14–2.01 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.1, 131.8, 124.3, 120.0, 62.5, 39.9, 31.6, 26.7, 25.8, 17.8, 16.3$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₁H₂₀O [M+Na]⁺ berechnet: 192.1412, gefunden: 192.1410.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[139]

Bromid **85**



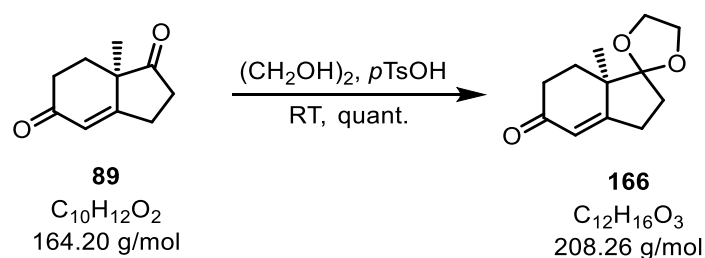
Brom wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Triphenylphosphan (4.28 g, 16.3 mmol, 1.10 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (30.0 mL) gegeben, bis eine blassgelbe Färbung einsetzt. Anschließend wird Pyridin (2.40 mL, 29.6 mmol, 2.00 Äq.) hinzugefügt und für weitere 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Es folgt die langsame Zugabe von Alkohol **165** (2.50 g, 14.8 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (10.0 mL) bei gleicher Temperatur. Die Reaktionslösung wird für 4 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand in Diethylether (25.0 mL) aufgenommen, die Lösung mit *n*-Pentan (250 mL) versetzt und für eine Stunde auf 0 °C abgekühlt. Die ausgefallenen Feststoffe werden abfiltriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Vakuumdestillation (105 °C, 10-15 mbar) liefert Bromid **85** (2.42 g, 10.5 mmol, 71%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.85$ (PE);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.17-5.06$ (m, 2H), 3.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.57 (dd, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturwerten überein.^[139]

Ketal **166**



*p*TsOH·H₂O (1.15 g, 6.09 mmol, 1.00 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer stark gerührten Lösung von Hajos-Parrish-Keton (**89**) (1.00 g, 6.09 mmol, 1.00 Äq.) in Ethylenglycol (10.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese auf eine Mischung von Eis und NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 50.0 mL) gegossen wird und gesamte Lösung mit EtOAc (3 x 50.0 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) liefert Ketal **166** (1.27 g, 6.09 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.39$ (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.80$ (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 2.69 (ddt, $J = 19.2, 11.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.40 (ddd, $J = 17.6, 5.5, 2.1$ Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.92 (ddd, $J = 13.7, 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J = 12.7, 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H) ppm;

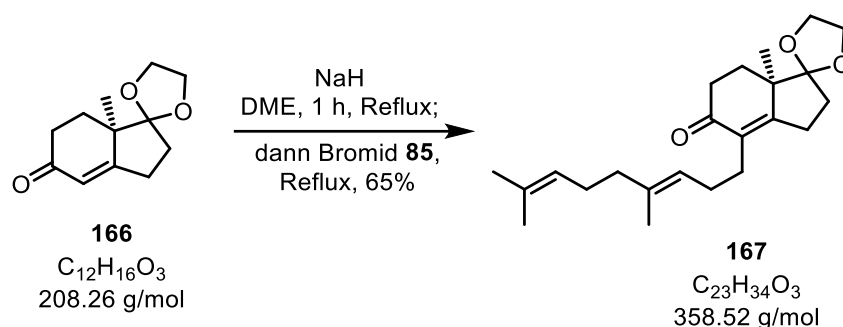
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 199.0, 174.3, 123.2, 117.6, 65.9, 65.0, 47.8, 33.2, 31.8, 26.9, 26.6, 20.1$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₂H₁₆O₃ [M+Na]⁺ berechnet: 231.0997, gefunden: 231.0999;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +53.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[140]

Polyen **167**



Eine Lösung von Enon **166** (650 mg, 3.96 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Ethylenglycol-dimethylether (2.5 mL) wird bei Raumtemperatur zu einer stark gerührten Suspension von Natriumhydrid¹³ (177 mg, 4.44 mmol, 1.12 Äq., 60wt% Dispersion in Mineralöl) in trockenem Ethylenglycoldimethylether (3.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei 70 °C gerührt, bevor eine Lösung von Bromid **85** (1.03 g, 4.44 mmol, 1.12 Äq.) in trockenem Ethylenglycoldimethylether (1.5 mL) bei 70 °C in einer Portion hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 5 Stunden refluxiert und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 10.0 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit EtOAc (3 x 15.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) liefert Polyen **167** (922 mg, 2.57 mmol, 65%) als blassgelbes Öl.

$R_f = 0.58$ (PE:EtOAc, 3:1);

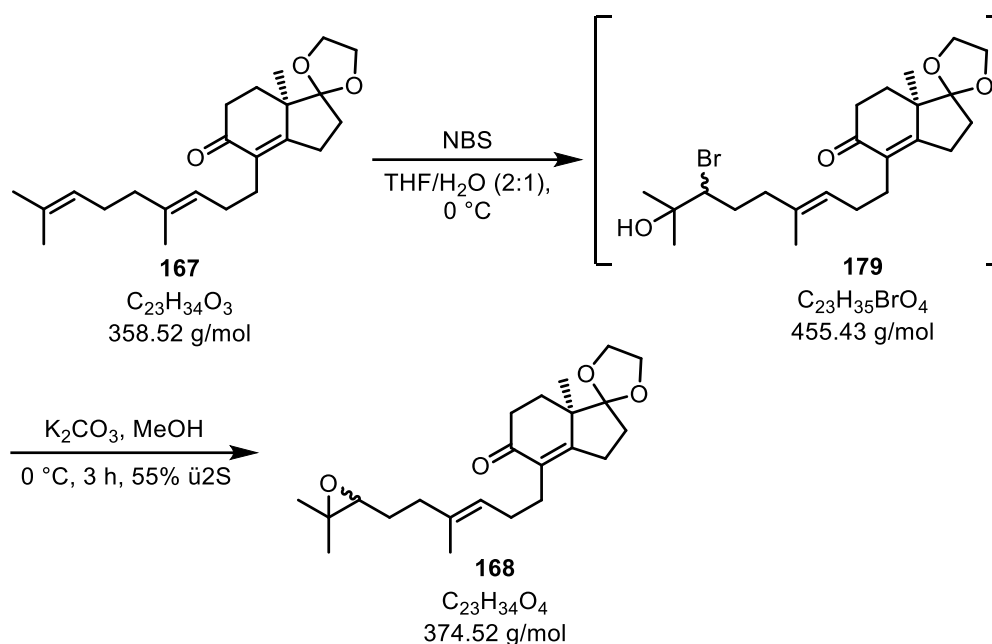
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.15$ -5.06 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 4H), 2.61-2.46 (m, 3H), 2.41 (ddd, $J = 17.9, 5.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.29-2.13 (m, 4H), 2.11-1.97 (m, 6H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.2, 167.5, 135.7, 133.0, 131.5, 124.6, 123.9, 117.9, 65.9, 65.0, 47.6, 39.9, 33.4, 31.9, 26.9, 26.8, 26.7, 25.8, 25.7, 23.6, 20.6, 17.8, 16.2$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 381.2406, gefunden: 381.2405;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -39.7 ($c = 1.0$, CHCl_3).

¹³ Natriumhydrid wurde vor der Reaktion im Reaktionskolben unter Argon zweimalig mit trockenem *n*-Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Epoxid **168**

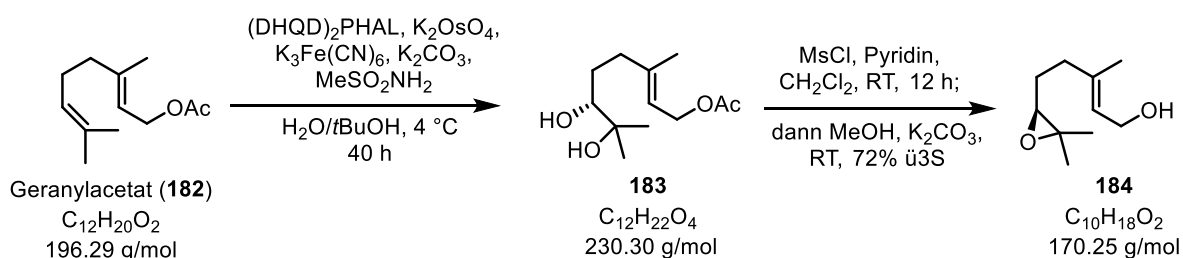
Eine Lösung von *N*-Bromsuccinimid (298 mg, 1.67 mmol, 1.10 Äq.) in einem THF-Wasser-Gemisch (7.5 mL, 2:1) wird bei 0 °C langsam über einen Tropftrichter zu einer Lösung von Polyen **167** (542 mg, 1.52 mmol, 1.00 Äq.) in einem THF-Wasser-Gemisch (60.0 mL, 2:1) gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt, bevor erneut auf 0 °C gekühlt wird, eine $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 5.0 mL) in einem Schuss hinzugegeben wird und für 5 Minuten gerührt wird. Es folgt die Zugabe von Methanol (7.3 mL) und Kaliumcarbonat (1.05 g, 7.60 mmol, 5.00 Äq.) bei gleicher Temperatur. Die Reaktionslösung wird erneut auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Stunden gerührt. Anschließend werden alle flüchtigen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit MTBE (3 x 50.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Epoxid **168** (312 mg, 0.83 mmol, 55%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.62$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.16$ (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 3H), 2.41 (ddd, $J = 17.7, 5.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.30-1.99 (m, 8H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.2, 167.5, 134.7, 125.5, 124.5, 117.8, 65.8, 65.0, 64.4, 58.5, 47.6, 36.4, 33.4, 31.9, 27.5, 26.9, 26.7, 25.7, 25.6, 25.0, 20.5, 18.9, 16.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 397.2355, gefunden: 397.2355.

Diol **183** und Epoxid **184**

(DHQD)₂PHAL (200 mg, 0.30 mmol, 1 mol%), K₂OsO₄·2H₂O (20 mg, 0.05 mmol, 0.2 mol%), K₃Fe(CN)₆ (25.0 g, 76.4 mmol, 3.00 Äq.), Kaliumcarbonat (10.6 g, 76.4 mmol, 3.00 Äq.) und Methansulfonamid (2.40 g, 25.5 mmol, 1.00 Äq.) werden in einem Wasser-*t*-BuOH-Gemisch (300 mL, 1:1) vorgelegt und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension auf 0 °C gekühlt und es wird Geranylacetat (**182**) (5.50 mL, 24.5 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 40 Stunden bei 0 bis 4 °C gerührt, bevor eine Zugabe von Natriumsulfit (30.0 g, fest) folgt und für weitere 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt wird. Unter vermindertem Druck wird *t*-BuOH aus dem Reaktionsgemisch entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer Kaliumhydroxid-Lösung (2 M, 100 mL) und einer NaCl-Lösung (aq., sat. 100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Diol **183** kann ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt werden.

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc, 1:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.39$ (dt, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.33 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.14 (s_{br}, 2H, OH), 2.11-2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.3, 142.2, 118.9, 78.2, 73.2, 61.4, 36.7, 29.6, 26.6, 23.4, 21.2, 16.6$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₂H₂₂O₄ [M+Na]⁺ berechnet: 253.1416, gefunden: 253.1417;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +28.0 ($c = 1.0$, CHCl₃);

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[64]

Mesylchlorid (2.50 mL, 31.7 mmol, 1.60 Äq.) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Roh-Diol **183** (4.56 g, 19.8 mmol, 1.00 Äq.) und trockenem Pyridin (24.0 mL, 297 mmol, 15.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (50.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 Stunden gerührt, bevor die Reaktionslösung mit trockenem Methanol (150 mL) verdünnt wird und Kaliumcarbonat (25.0 g, 181 mmol, 9.00 Äq.) hinzugefügt wird. Die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 5 Stunden gerührt. Eine Zugabe von Wasser (60.0 mL) beendet die Reaktion. Die Reaktion wird weiter gerührt, bis alle Feststoffe gelöst sind. Anschließend werden alle flüchtigen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit EtOAc (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50.0 mL), Kupfer(II)sulfat-Lösung (aq., 10%, 2 x 50.0 mL) und einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Epoxid **184** (3.12 g, 18.3 mmol, 72% ü3S) als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.45$ (dt, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm;

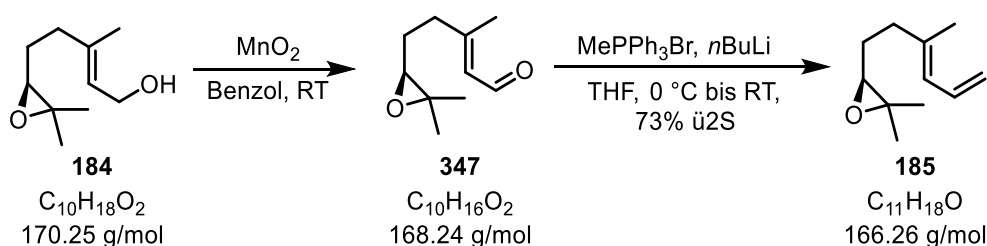
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8, 124.1, 64.2, 59.4, 58.5, 36.4, 27.3, 25.0, 18.9, 16.4$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 193.1204, gefunden: 193.1209;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -12.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[64]

Dien **185**



Mangan(IV)oxid (19.9 g, 229 mmol, 15.0 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Allylalkohol **184** (2.69 g, 15.3 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (140 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Celite® filtriert, mit CH_2Cl_2 (150 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **347** wird ohne weitere Reinigung in die folgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.59$ (PE:EtOAc, 2:1);

*n*Butyllithium (7.40 mL, 18.3 mmol, 1.20 Äq., 2.5 M in Hexan) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (6.55 g, 18.3 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem THF (40.0 mL) gegeben und im Anschluss für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C folgt die Zugabe von Aldehyd **347** (15.3 mmol) in trockenem THF (15.0 mL) über 30 Minuten, bevor die Reaktionsmischung für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE, 5:1, trockene Beladung auf Kieselgel) Dien **185** (1.84 g, 11.1 mmol, 73% ü2S) als farbloses Öl.

$R_f = 0.85$ (PE:MTBE, 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.57$ (dt, $J = 16.3, 10.4$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.35-2.12 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm;

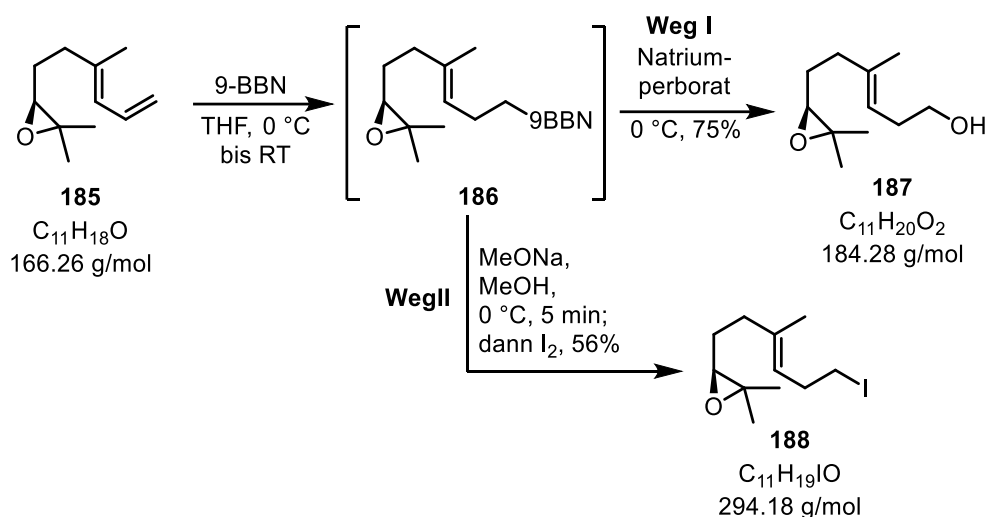
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5, 133.3, 126.1, 115.3, 64.2, 58.6, 36.6, 27.4, 25.0, 18.9, 16.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 189.1255, gefunden: 189.1258;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -9.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[64]

Alkohol **187** und Iodid **188**



Weg I: 9-BBN (11.5 mL, 5.79 mmol, 1.30 Äq., 0.5 M in THF) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise zu einer Lösung von Dien **185** (740 mg, 4.50 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (1.0 mL) gegeben und im Anschluss für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Kühlen auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ folgt die Zugabe von Wasser (35.0 mL) und Natriumperborat Hydrat (13.1 g, 17.4 mmol, 3.00 Äq.) und es wird für 3 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser (20.0 mL) und MTBE (20.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) Alkohol **187** (480 mg, 2.60 mmol, 58% ü2S) als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.21$ (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 7.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.35-2.14 (m, 4H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.0, 121.0, 64.4, 62.6, 58.3, 36.9, 31.7, 27.4, 25.0, 18.9, 16.3$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 207.1361, gefunden: 207.1355;

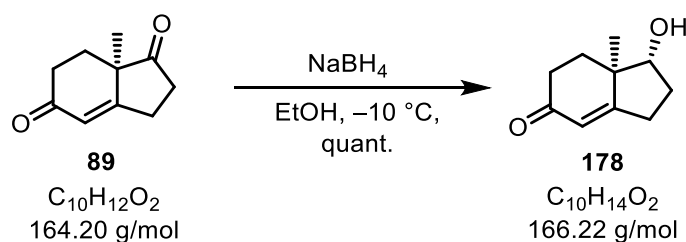
$[\alpha]_{589}^{20}$: -9.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Weg II:¹⁴ 9-BBN (1.44 mL, 0.72 mmol, 1.20 Äq., 0.5 M in THF) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Dien **185** (100 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (0.2 mL) gegeben und im Anschluss für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C folgt die Zugabe von Natriummethylat (162 mg, 3.00 mmol, 5.00 Äq.) in trockenem Methanol (1.0 mL) und es wird für 5 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Es folgt die Zugabe von Iod (761 mg, 3.00 mmol, 5.00 Äq.) bei gleicher Temperatur. Nach 30 minütiger Rührzeit wird die Reaktion durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE, 95:5) Iodid **188**¹⁵ (99.0 mg, 0.34 mmol, 56%ü2S) als farbloses Öl.

$R_f = 0.80$ (PE:EtOAc, 95:5);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.16$ (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.60 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm.

Alkohol **178**



Natriumborhydrid (260 mg, 6.81 mmol, 0.26 Äq.) wird bei -10 °C zu einer stark gerührten Lösung von Hajos-Parrish-Keton (**89**) (4.30 g, 26.2 mmol, 1.00 Äq.) in Ethanol (60.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 50 Minuten bei -10 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (2 M) auf pH 5-6 eingestellt wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 1:1) liefert Alkohol **178** (4.41 g, 71.4 mmol, quant.) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.20$ (PE:EtOAc, 1:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.78$ (s, 1H), 3.84 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.70 (ddt, $J = 19.7, 11.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.56-2.33 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.14 (s, 3H) ppm;

¹⁴ Es wurde unter Lichtausschluss gearbeitet.

¹⁵ Aufgrund der Instabilität des Iodids konnte lediglich ein Protonenspektrum aufgenommen werden. Im Folgenden wurde Iodid **188** ohne Lagerung direkt in die Folgereaktion eingesetzt.

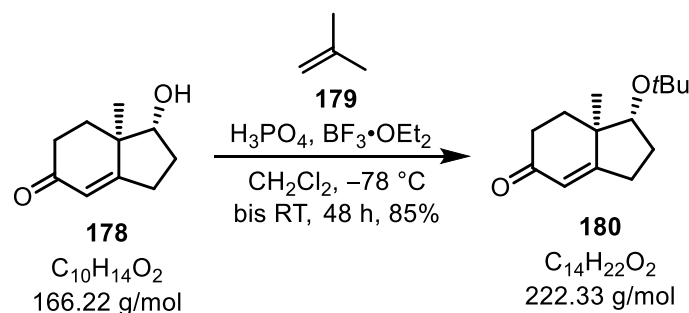
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.5, 175.5, 123.5, 80.7, 45.3, 34.2, 33.4, 29.2, 26.6, 15.2$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 167.1072, gefunden: 167.1074;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -64.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: 85-87 °C.

tert-Butylether **180**



$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.50 mL, 4.09 mmol, 0.34 Äq.) wird bei -78 °C zu einer Lösung von Alkohol **178** (2.00 g, 12.0 mmol, 1.00 Äq.), Isobutylene **179** (6.60 g, 108 mmol, 9.00 Äq., 92wt% in CH_2Cl_2) und konz. Phosphorsäure¹⁶ (0.21 mL, 4.09 mmol, 0.34 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (24.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei -78 °C gerührt, bevor die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 46 Stunden gerührt wird. Die Zugabe von Ammoniak-Lösung (2 M, 20.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige erneut mit CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1 zu 1:1) liefert *tert*-Butylether **180** (2.27 g, 10.2 mmol, 85%, 97%brsm) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.60$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.76$ (s, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.85-1.64 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.11 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.7, 175.7, 123.0, 79.8, 73.2, 45.0, 34.5, 33.6, 29.7, 28.8, 27.0, 15.8$ ppm;

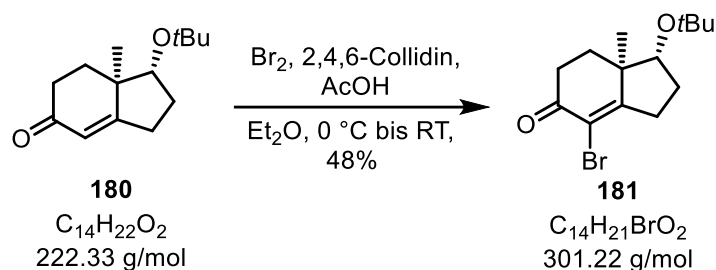
HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 245.1517, gefunden: 245.1521;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -54.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: 57-59 °C (Et_2O).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[67]

¹⁶ Die konz. Phosphorsäure wurde vor der Reaktion über P_2O_5 getrocknet.

Bromenon **181**

Brom (1.20 mL, 22.5 mmol, 5.00 Äq.) in Eisessig (29.0 mL) wird bei 0 °C langsam zu einer Lösung von Enon **180** (1.00 g, 4.50 mmol, 1.00 Äq.) und 2,4,6-Collidin (9.00 mL, 67.5 mmol, 15.0 Äq.) in trockenem Diethylether (45.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 22 Stunden gerührt, bevor diese durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 30.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit Diethylether (3 x 30.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaHCO_3 -Lösung (aq., sat.) und einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Kristallisation des Rückstandes aus *n*Pentan liefert Bromenon **181** (650 mg, 2.22 mmol, 48%) als gelben Feststoff.

$R_f = 0.45$ (PE:MTBE, 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65$ (dd, $J = 10.4, 7.7$ Hz, 1H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.15 (s, 3H) ppm;

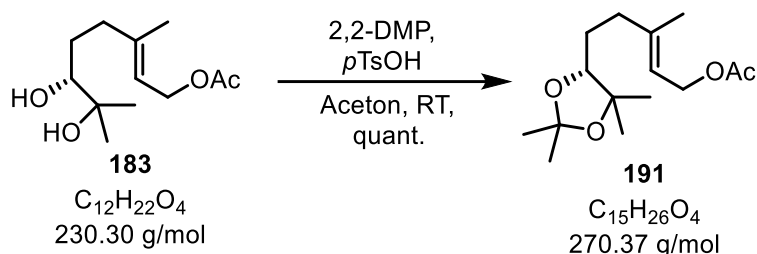
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.9, 173.7, 118.6, 79.9, 73.5, 48.8, 34.3, 33.9, 30.4, 29.8, 28.8, 15.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Br}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 323.0623, gefunden: 323.0624;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -20.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: 108-110 °C (*n*Pentan).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturdaten des Enantiomers überein.^[141]

Acetonid **191**

*p*Toluolsulfonsäure Monohydrat (20.0 mg, 0.11 mmol, 5 mol%) wird bei Raumtemperatur zu einer stark gerührten Lösung von Diol **183** (500 mg, 2.15 mmol, 1.00 Äq.) und 2,2-Dimethoxypropan (1.50 mL, 12.2 mmol, 5.70 Äq.) in trockenem Aceton (2.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden gerührt, bevor diese durch Zugabe einer

NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 2.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit Diethylether (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Trocknung im Hochvakuum liefert Acetonid **191** (581 mg, 2.15 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.60$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.38$ (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm;

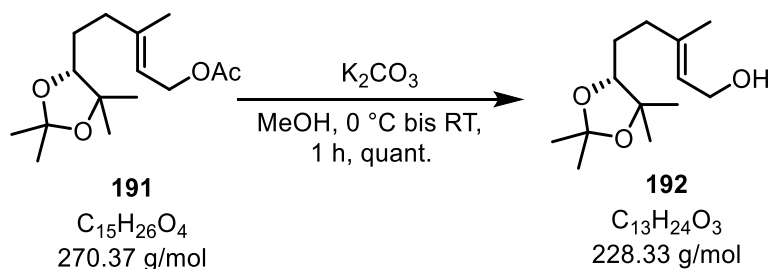
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.2, 141.7, 118.8, 106.7, 82.9, 80.2, 61.4, 36.7, 28.7, 27.5, 27.0, 26.2, 23.1, 21.2, 16.6$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₂₆O₄ [M+Na]⁺ berechnet: 293.1729, gefunden: 293.1727;

$[\alpha]_{589}^{20} : -2.5$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[142]

Alkohol **192**



Kaliumcarbonat (15.6 g, 113 mmol, 3.00 Äq.) wird bei 0 °C zu einer stark gerührten Lösung von Acetat **191** (10.2 g, 37.6 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (65.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (50.0 mL) beendet wird. Die Reaktion wird gerührt, bis alle Feststoffe vollständig gelöst sind und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Trocknung im Hochvakuum liefert Alkohol **192** (8.59 g, 37.6 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.20$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.46$ (dt, $J = 1.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 9.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm;

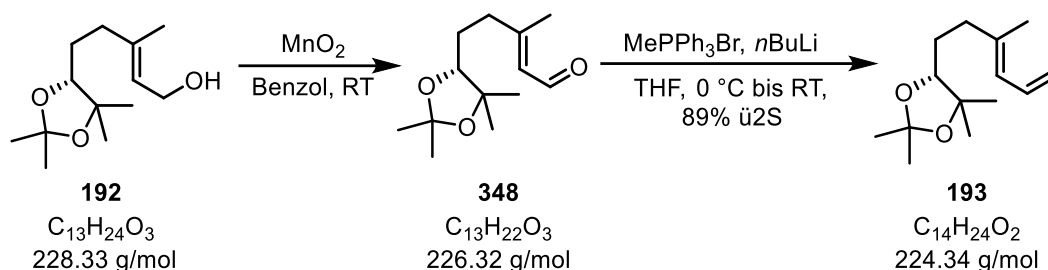
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.3, 123.7, 106.7, 83.0, 80.2, 59.5, 36.8, 28.7, 27.7, 27.0, 26.2, 23.1, 16.5$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20} : +2.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[142]

Dien **193**



Mangan(IV)oxid (21.6 g, 249 mmol, 15.0 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Allylalkohol **192** (3.79 g, 16.6 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (100 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 30 Minuten gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Celite® filtriert, mit CH_2Cl_2 (100 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **348** wird ohne weitere Reinigung in die folgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc, 4:1);

*n*Butyllithium (8.00 mL, 19.9 mmol, 1.20 Äq., 2.5 M in Hexan) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (7.12 g, 19.9 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem THF (30.0 mL) gegeben und im Anschluss für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C folgt die Zugabe von Aldehyd **348** (16.6 mmol) in trockenem THF (10.0 mL) über 30 Minuten, bevor die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 6 Stunden gerührt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1, trockene Beladung auf Kieselgel) Dien **193** (3.31 g, 14.8 mmol, 89% ü2S) als farbloses Öl.

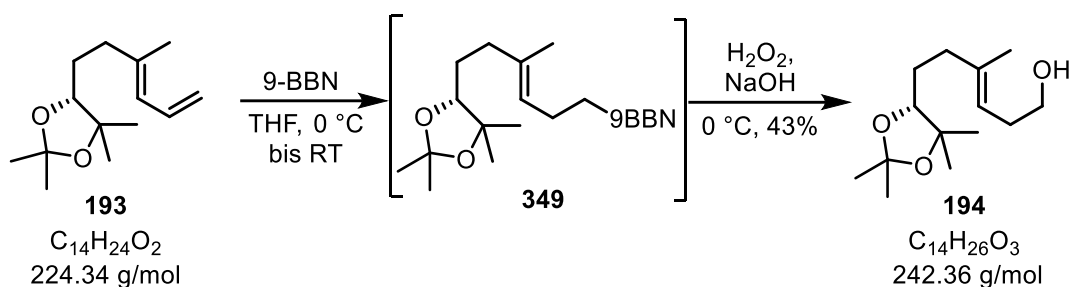
$R_f = 0.80$ (PE:MTBE, 9:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.58$ (dt, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 16.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.15-1.06 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 138.8, 133.4, 125.9, 115.1, 106.7, 82.9, 80.2, 37.0, 28.7, 27.7, 27.0, 26.2, 23.1, 16.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +4.0 ($c = 1.0, CHCl_3$).

Alkohol **194**

9-BBN (77.0 mL, 38.5 mmol, 1.10 Äq., 0.5 M in THF) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Dien **193** (7.85 g, 35.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (20.0 mL) gegeben, im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 Stunden gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C folgt die Zugabe von Wasser (5.0 mL) und einer Mischung¹⁷ von Natronlauge (3 M, 30.0 mL) und Wasserstoffperoxid-Lösung (aq., 30%, 30.0 mL) über einen Tropftrichter. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 Stunden stark gerührt. Anschließend wird mit Wasser (20.0 mL) und MTBE (30.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 30.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1 zu 2:1) Alkohol **194** (3.65 g, 15.1 mmol, 43%) als farbloses Öl.

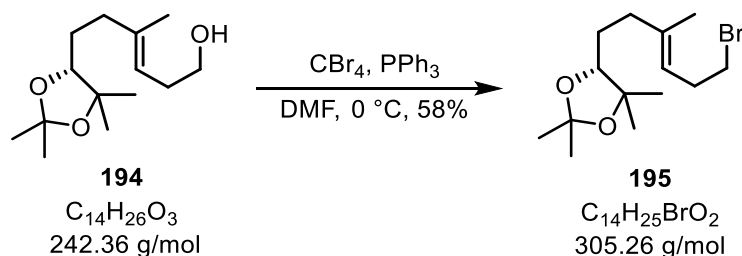
$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc, 2:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.20$ (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 3H), 2.36-2.21 (m, 3H), 2.15-1.07 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.5, 120.6, 106.8, 83.3, 80.3, 62.6, 37.4, 31.6, 28.6, 27.7, 26.9, 26.1, 23.1, 16.4$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₄H₂₆O₃ [M+Na]⁺ berechnet: 265.1780, gefunden: 265.1779;

$[\alpha]_{589}^{20} = +1.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Bromid **195**

¹⁷ Die Mischung von NaOH und H₂O₂ wurde durchgehend bis zur Befüllung des Tropftrichters auf 0 °C gekühlt.

Triphenylphosphan (810 mg, 3.09 mmol, 1.50 Äq.) wird bei 0 °C in einer Portion zu einer stark gerührten Lösung von Alkohol **194** (500 mg, 2.06 mmol, 1.00 Äq.) und Tetrabrommethan (1.03 g, 3.09 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem DMF (1.5 mL) gegeben, im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 Stunden gerührt. Anschließend wird mit Wasser (10.0 mL) und MTBE (10.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) Bromid **195** (364 mg, 1.19 mmol, 58%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.78$ (PE:EtOAc, 9:1);

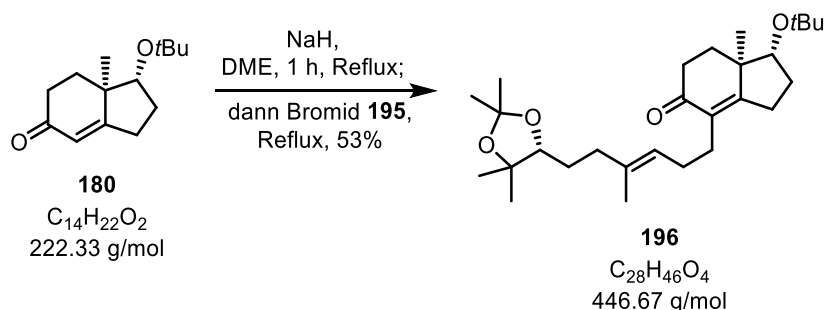
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.19$ (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.35 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 2.59 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.0, 121.5, 106.6, 82.7, 80.2, 36.8, 33.0, 31.7, 28.7, 27.6, 27.0, 26.2, 23.1, 16.4$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20} = +1.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Polyen **196**



Eine Lösung von Enon **180** (200 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Ethylenglycol-dimethylether (1.0 mL) wird bei Raumtemperatur zu einer stark gerührten Suspension von Natriumhydrid¹⁸ (41.0 mg, 1.01 mmol, 1.12 Äq., 60wt% Dispersion in Mineralöl) in trockenem Ethylenglycoldimethylether (1.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 6 Stunden bei 70 °C gerührt, bevor eine Lösung von Bromid **195** (308 mg, 1.01 mmol, 1.12 Äq.) in trockenem Ethylenglycoldimethylether (1.0 mL) bei 70 °C in einer Portion hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 4 Stunden refluxiert, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 10.0 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit EtOAc (3 x 20.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das

¹⁸ Natriumhydrid wurde vor der Reaktion im Reaktionskolben unter Argon zweimalig mit trockenem nPentan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) liefert Polyen **196** (212 mg, 0.47 mmol, 53%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.60$ (PE:EtOAc, 3:1);

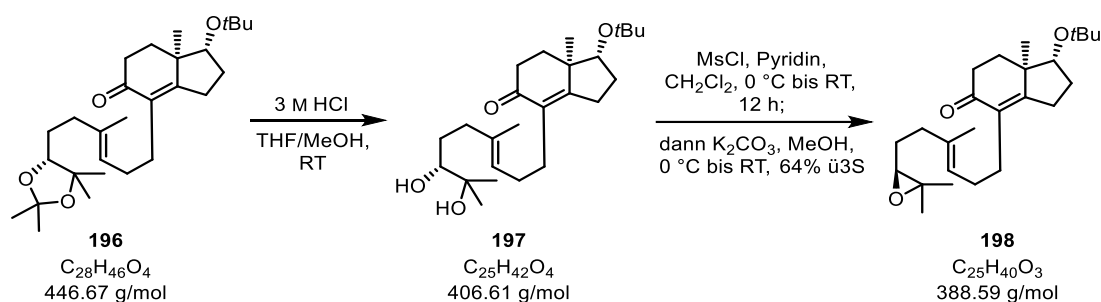
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.17$ (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 5H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.7, 168.6, 134.9, 132.6, 124.5, 106.6, 83.1, 80.2, 80.1, 73.1, 44.7, 36.9, 34.3, 33.7, 30.0, 28.8, 28.7, 27.9, 27.0, 27.0, 26.2, 25.8, 25.8, 23.1, 16.2, 16.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 469.3294, gefunden: 469.3292;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -48.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Epoxid **198**



Salzsäure (aq., 3 M, 0.50 mL) wird bei Raumtemperatur zu einer stark gerührten Lösung von Acetonid **196** (212 mg, 0.47 mmol, 1.00 Äq.) in einem THF/Methanol-Gemisch (2.0 mL, 1:1) getropft. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit NaHCO_3 -Lösung (aq., sat.) neutralisiert. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (3 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das rohe Diol **197** wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 1:1);

Mesylchlorid (55 μL , 0.71 mmol, 1.50 Äq.) wird bei 0°C zu einer Lösung von Diol **197** (0.47 mmol) und Pyridin (247 μL , 3.06 mmol, 6.50 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (4.0 mL) gegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 Stunden gerührt. Anschließend wird erneut auf 0°C gekühlt und mit trockenem Methanol (4.0 mL) verdünnt. Es folgt die Zugabe von Kaliumcarbonat (390 mg, 2.82 mmol, 6.00 Äq.). Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor alle flüchtigen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt werden. Der Rückstand wird mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer CuSO_4 -Lösung (aq., 10wt%) sowie einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Epoxid **198** (116 mg, 0.30 mmol, 64% ü3S) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 4:1);

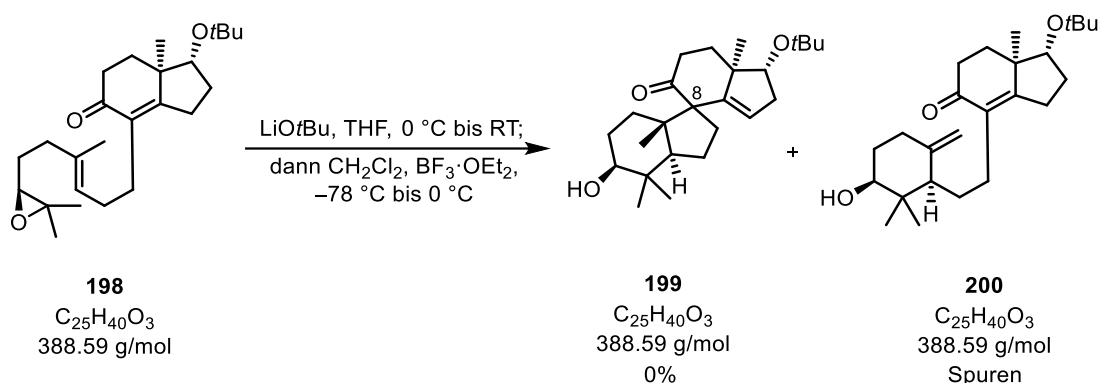
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.16$ (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.22-1.93 (m, 8H), 1.83-1.60 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.06 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.7, 168.6, 134.7, 132.6, 124.7, 80.1, 73.1, 64.3, 58.5, 44.8, 36.4, 34.3, 33.7, 30.0, 28.8, 27.6, 27.0, 25.8, 25.7, 25.0, 18.9, 16.2, 16.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 411.2875, gefunden: 411.2868;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -16.8 ($c = 1.0$, CHCl_3).

A-Ring **200**



Lithium-*tert*-butylat (96 μL , 0.10 mmol, 1.20 Äq., 1 M in THF) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Epoxid **198** (30.0 mg, 80 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem THF (0.3 mL) gegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in trockenem CH_2Cl_2 (0.5 mL) aufgenommen und auf -78 °C gekühlt. Es folgt die Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (24 μL , 0.19 mmol, 2.00 Äq., 48% in Et_2O). Die Reaktionslösung wird langsam auf 0 °C erwärmt und für weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 0.5 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit CH_2Cl_2 (3 x 5.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert A-Ring **200** (<0.5 mg, Spuren) als farbloses Öl.

$R_f = 0.39$ (PE:EtOAc, 2:1);

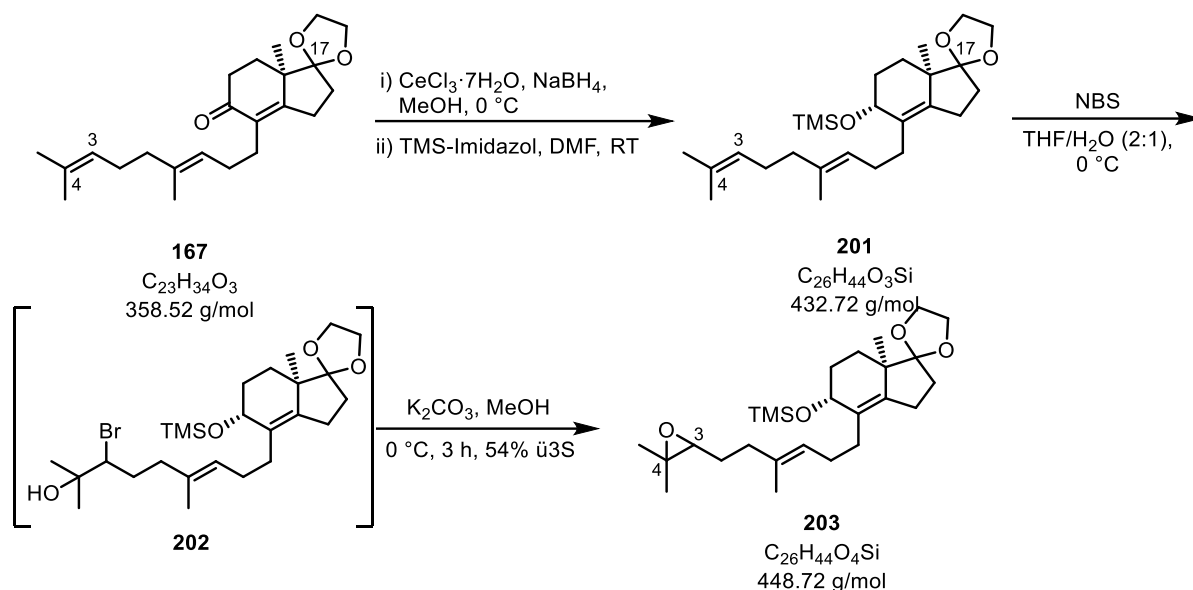
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.91$ (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.63-2.47 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.8, 168.2, 133.5, 127.2, 108.9, 80.1, 76.2, 73.1, 51.9, 44.8, 40.7, 33.8, 32.3, 30.0, 28.8, 27.8, 26.0, 25.7, 25.2, 24.3, 21.9, 19.8, 16.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 411.2879, gefunden: 411.2884;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -2.5 ($c = 0.1$, CHCl_3).

Epoxid **203**



Natriumborhydrid (7.0 mg, 0.17 mmol, 1.20 Äq.) wird bei 0°C zu einer Lösung von Enon **167** (50.0 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äq.) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (59.0 mg, 0.16 mmol, 1.12 Äq.) in Methanol (0.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei 0°C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Wasser (1.0 mL) und NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet wird. Die Reaktionsmischung wird mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der rohe Alkohol wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

TMS-Imidazol (50 μL) wird zu einer Lösung von roh-Alkohol (0.14 mmol) in trockenem DMF (0.5 mL) gegeben und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Die Reaktionsmischung wird mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der rohe Silylether **201** wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Eine Lösung von *N*-Bromsuccinimid (27.0 mg, 0.15 mmol, 1.10 Äq.) in einem THF -Wasser-Gemisch (0.8 mL, 2:1) wird bei 0°C langsam über einen Tropftrichter zu einer Lösung von Silylether **201** (0.14 mmol) in einem THF -Wasser-Gemisch (5.0 mL, 2:1) gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt, bevor erneut auf 0°C gekühlt wird, eine $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 0.2 mL) in einem Schuss hinzugegeben wird und für 5 Minuten gerührt wird. Es folgt die Zugabe von Methanol (1.0 mL) und Kaliumcarbonat (97.0 mg, 0.70 mmol, 5.00 Äq.) bei gleicher Temperatur. Die Reaktionslösung wird erneut auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Stunden gerührt. Anschließend werden alle flüchtigen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert und vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert Epoxid **203** (35.0 mg, 0.08 mmol, 56%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.55$ (PE:EtOAc, 4:1);

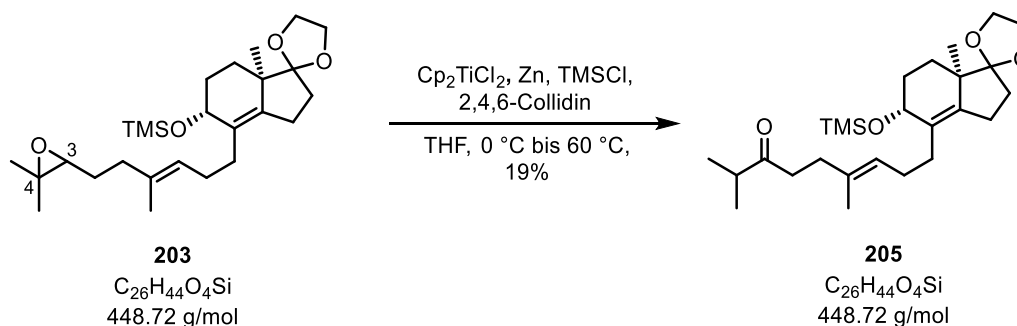
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.18$ (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 7H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.14 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.4, 133.9, 132.1, 125.3, 118.4, 70.9, 65.6, 64.8, 64.4, 58.5, 46.6, 36.4, 32.0, 30.2, 29.1, 27.5, 27.0, 26.5, 25.1, 23.7, 22.4, 18.9, 16.2, 0.7$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 471.2907, gefunden: 471.2909;

$[\alpha]_{589}^{20} = +1.8$ ($c = 0.5, \text{CHCl}_3$).

Keton **205**



Cp_2TiCl -Lösung: Trockenes THF (0.2 mL) wird bei Raumtemperatur zu einer Mischung von aktiviertem Zink (11.0 mg, 0.17 mmol, 4.60 Äq.) und Titanocendichlorid (20.0 mg, 0.08 mmol, 2.30 Äq.) gegeben. Die Suspension wird stark gerührt, bis eine Farbänderung von dunkelrot zu grün einsetzt.

Reaktion: In einem zweiten Schlenkcolben wird eine Lösung von Epoxid **203** (16.0 mg, 0.04 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (1.0 mL) auf 0 °C gekühlt. Es folgt die tropfenweise Zugabe der Cp_2TiCl -Lösung zu Epoxid **203** bei 0 °C. Anschließend wird 2,4,6-Collidin (30 μL , 0.22 mmol, 6.20 Äq.) und TMSCl (24 μL , 0.18 mmol, 5.20 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird zuerst auf Raumtemperatur, dann auf 60 °C erwärmt und bei dieser Temperatur für 3 Stunden gerührt, bevor die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 0.5 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1 zu 4:1) liefert Keton **205** (3.0 mg, 6.7 μmol , 19%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.13$ (dt, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.76-3.72 (m, 1H), 2.61 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 9.4, 6.9$ Hz, 1H),

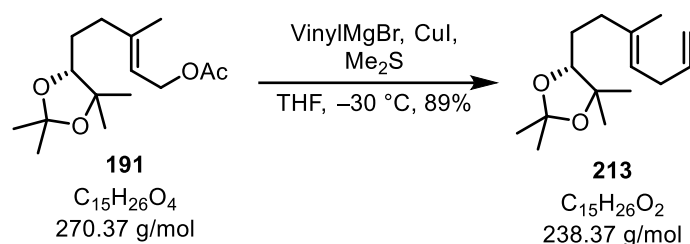
2.34-2.54 (m, 2H), 2.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.94-1.85 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.14 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 214.8, 141.5, 133.8, 132.1, 125.1, 118.5, 70.9, 65.6, 64.8, 46.6, 41.0, 39.3, 33.7, 32.1, 30.2, 29.8, 29.0, 26.9, 26.5, 23.7, 22.4, 18.4, 16.3, 0.7, 0.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 471.2907, gefunden: 471.2909;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +1.5 ($c = 0.1, \text{CHCl}_3$).

Dien **213**



Vinylmagnesiumbromid (1.59 mL, 1.11 mmol, 1.50 Äq., 0.7 M in THF) wird tropfenweise bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von Acetat **191** (200 mg, 0.74 mmol, 1.00 Äq.), Kupferiodid (18.0 mg, 91 μmol , 0.12 Äq.) und Dimethylsulfid (0.4 mL) in trockenem THF (3.6 mL) gegeben. Die Lösung wird für 2 Stunden bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 3.0 mL) beendet wird. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 20.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE: Et_2O , 9:1) liefert Dien **213** (158 mg, 0.66 mmol, 89%) als farbloses Öl.

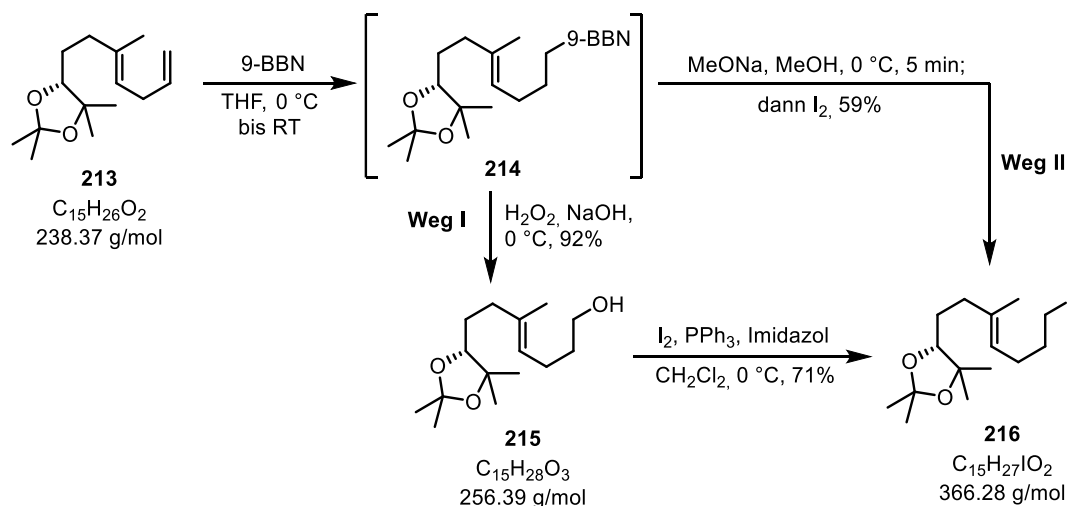
$R_f = 0.80$ (PE: Et_2O , 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.86\text{-}5.75$ (m, 1H), 5.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.4, 135.9, 122.0, 114.4, 106.6, 83.0, 80.2, 36.8, 32.4, 28.7, 27.9, 27.0, 26.2, 23.1, 16.1$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +2.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Alkohol **215** und Iodid **216**

Weg I (Hydroborierung und oxidative Aufarbeitung): 9-BBN (21.8 mL, 10.9 mmol, 1.30 Äq., 0.5 M in THF) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Dien **213** (2.00 g, 8.39 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (2.0 mL) gegeben, im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 Stunden gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C folgt die Zugabe von Wasser (1.0 mL), THF (1.0 mL) und einer Mischung¹⁹ von Natronlauge (3 M, 6.0 mL) und Wasserstoffperoxid-Lösung (aq., 30wt%, 6.0 mL) über einen Tropftrichter. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 Stunden stark gerührt. Anschließend wird mit Wasser (5.0 mL) und MTBE (5.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) Alkohol **215** (1.97 g, 7.67 mmol, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.25$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.20$ (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 3H), 2.26-2.27 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.2, 124.3, 106.6, 82.9, 80.2, 62.8, 36.9, 32.9, 28.7, 27.8, 27.0, 26.2, 24.4, 23.1, 16.1$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₂₈O₃ [M+Na]⁺ berechnet: 279.1936, gefunden: 279.1937;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -11.5 ($c = 1.0$, CHCl₃).

Weg I (Appel-Reaktion): Imidazol (243 mg, 3.57 mmol, 1.50 Äq.) und Iod²⁰ (785 mg, 3.09 mmol, 1.30 Äq.) werden bei 0 °C nacheinander zu einer Lösung von Triphenylphosphan (686 mg, 2.62 mmol, 1.10 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2.5 mL) gegeben. Nach 5 Minuten wird eine Lösung von Alkohol **215** (610 mg, 2.38 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2.5 mL) langsam zugegeben. Es wird für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Verdünnung mit *n*Pentan/Et₂O (10.0 mL, 9:1) beendet wird. Nach Filtration aller Feststoffe

¹⁹ Die Mischung von NaOH und H₂O₂ wurde durchgehend bis zur Befüllung des Tropftrichters auf 0 °C gekühlt.

²⁰ Ab der Zugabe von Iod wurde unter Lichtausschluss gearbeitet.

über Kieselgel und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) Iodid **216** (621 mg, 1.70 mmol, 71%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.90$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.13$ (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 9.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.87 (pent, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.3, 122.8, 106.6, 82.9, 80.2, 36.9, 33.7, 28.8, 28.7, 27.8, 27.0, 26.2, 23.1, 16.4, 6.9$ ppm;

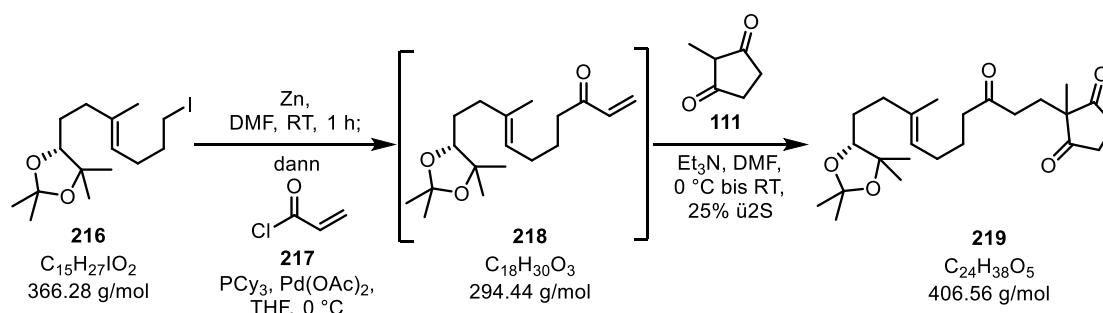
HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{I}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 389.0954, gefunden: 389.0957;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +1.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Weg II: 9-BBN (25.2 mL, 12.6 mmol, 1.20 Äq., 0.5 M in THF) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Dien **213** (2.50 g, 10.5 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (5.0 mL) gegeben, im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 Stunden gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C wird Natriummethylat (2.04 g, 37.8 mmol, 3.60 Äq.) in trockenem Methanol (19.0 mL) hinzugefügt und für 5 Minuten stark gerührt. Es folgt die Zugabe²⁰ von Iod (9.33g, 36.8 mmol, 3.50 Äq.). Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 Minuten bei 0 °C stark gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 5.0 mL) beendet wird. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) Iodid **216** (2.25 g, 6.15 mmol, 59%) als farbloses Öl.

Analytik siehe *Weg I (Appel-Reaktion)*.

Triketon **219**



Iodid **216** (1.00 g, 2.73 mmol, 1.00 Äq.) gelöst in trockenem DMF (1.0 mL) wird bei Raumtemperatur zu einer Suspension von Zinkstaub²¹ (536 mg, 10.9 mmol, 3.00 Äq.) in trockenem DMF (0.5 mL) getropft und für 30 Minuten sehr stark gerührt. Die

²¹ Aktiviert durch Waschen mit 1 M Salzsäure, Wasser und Aceton sowie Trocknung im Hochvakuum. Das für die Reaktion verwendete Zink wurde zusammen mit dem verwendeten Schlenk Kolben im Vakuum ausgeheizt.

Reaktionsmischung wird für weitere 45 Minuten auf 50 °C erhitzt, bevor diese auf 0 °C abgekühlt wird. Es folgt die Zugabe von Tricyclohexylphosphan (19.0 mg, 70 µmol, 2.5 mol%), Palladium(II)acetat (6.5 mg, 30 µmol, 1.0 mol%) und Acrylsäurechlorid (**217**) (0.43 mL, 5.46 mmol, 2.00 Äq.). Die Reaktionslösung wird für 30 Minuten bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird Rohenon **218**²² erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

HRMS (ESI): C₁₈H₃₀O₃ [M+Na]⁺ berechnet: 317.2093, gefunden: 317.2093;

Roh-Enon **218** wird in trockenem DMF (5.0 mL) aufgenommen und bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 2-Methylcyclopentan-1,3-dion (**111**) (367 mg, 3.28 mmol, 1.20 Äq.) und Triethylamin (114 µL, 0.82 mmol, 0.30 Äq.) in trockenem DMF (2.5 mL) gegeben. Die Reaktion wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese durch Zugabe von Kieselgel (V = 10 mL) beendet wird. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1, trockene Beladung) Triketon **219** (271 mg, 0.67 mmol, 25% ü2S) als farbloses Öl.

R_f = 0.20 (PE:EtOAc, 4:1);

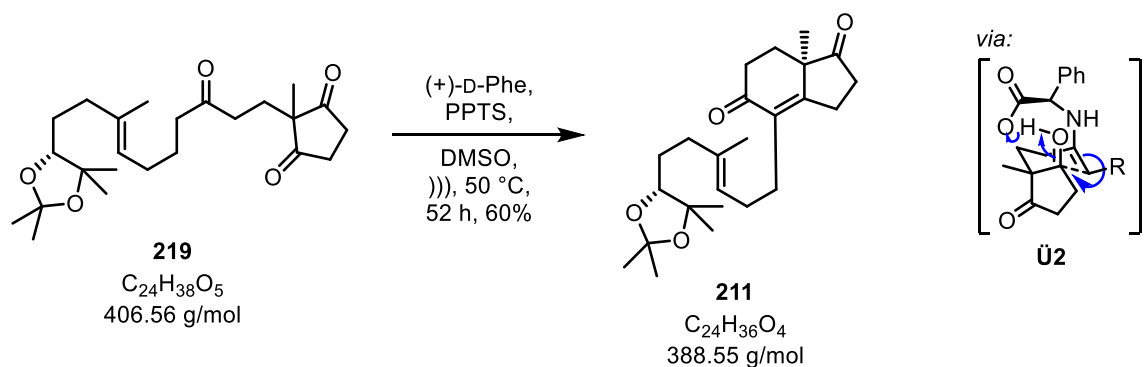
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 2.89-2.69 (m, 4H), 2.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.57-1.42 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 215.9, 210.3, 135.5, 124.0, 106.6, 83.0, 80.2, 55.3, 42.5, 36.8, 36.6, 34.8, 28.7, 28.0, 27.9, 27.3, 27.0, 26.2, 23.8, 23.1, 19.3, 16.2 ppm;

HRMS (ESI): C₂₄H₃₈O₅ [M+Na]⁺ berechnet: 429.2617, gefunden: 429.2618;

[α]₅₈₉²⁰: +1.0 (*c* = 1.0, CHCl₃).

Enon **211**



²² Die Zersetzung von Enon **218** konnte bereits wenige Minuten nach der Isolierung im NMR-Spektrum beobachtet werden. Es wurde ohne weitere Analytik direkt weiter umgesetzt.

Eine Mischung von Triketon **219** (250 mg, 0.62 mmol, 1.00 Äq.), D-(+)-Phenylalanin (31.0 mg, 0.18 mmol, 0.30 Äq.) und PPTS (78.0 mg, 0.31 mmol, 0.50 Äq.) in trockenem DMSO (100 μ L) wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und für weitere 52 Stunden bei 50 °C im Ultraschallbad beschallt. Anschließend wird die rohe Reaktionsmischung in EtOAc (15.0 mL) aufgenommen und mit einer NaHCO₃-Lösung (aq., sat.) und einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen sowie über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) Enon **211** (145 mg, 0.37 mmol, 60%) als stark viskoses Öl.

R_f = 0.48 (PE:EtOAc, 2:1);

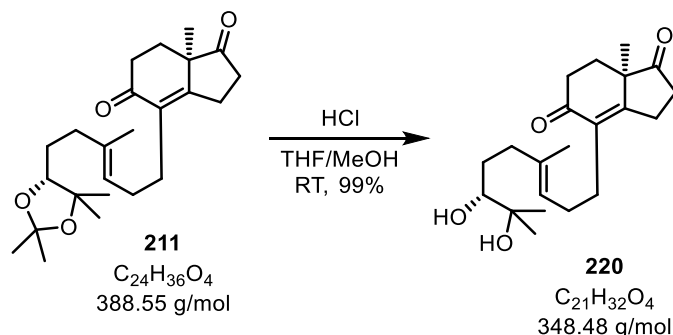
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.59-2.34 (m, 3H), 2.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.81 (dt, J = 6.3, 13.7 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 217.7, 197.6, 163.0, 135.5, 133.9, 124.0, 106.7, 83.1, 80.2, 48.9, 37.0, 35.8, 33.1, 29.0, 28.7, 28.0, 27.3, 27.0, 26.2, 25.5, 24.6, 23.1, 21.3, 16.2 ppm;

HRMS (ESI): C₂₄H₃₆O₄ [M+Na]⁺ berechnet: 411.2511, gefunden: 411.2513;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +10.5 (c = 0.5, CHCl₃).

Diol **220**



Konzentrierte Salzsäure (200 μ L, 37%) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Acetonid **211** (155 mg, 0.40 mmol, 1.00 Äq) in THF/MeOH (2.0 mL, 9:1) gegeben. Die Reaktion wird für 2 Stunden bei 50 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt, bevor diese wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wird. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (5.0 mL) und EtOAc (5.0 mL) verdünnt, mit einer NaHCO₃-Lösung (aq., sat.) neutralisiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird erneut mit EtOAc (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird Diol **220** (139 mg, 0.39 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten. Diol **220** wird ohne eine weitere Reinigung und Charakterisierung in die Folgereaktion eingesetzt.

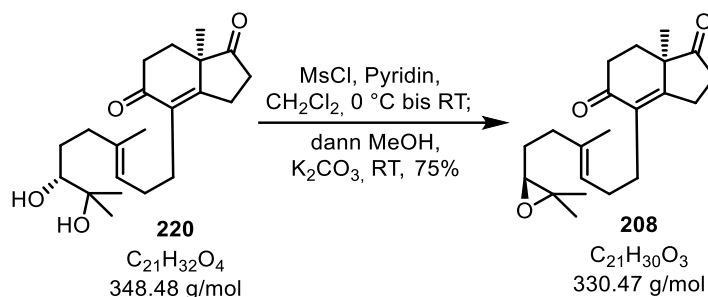
R_f = 0.40 (MTBE);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.58-2.34 (m, 3H), 2.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29-2.17 (m,

2H), 2.11-1.01 (m, 4H), 1.80 (dt, $J = 6.4, 13.7$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 217.8, 197.7, 163.3, 135.9, 133.9, 124.4, 78.3, 73.1, 49.0, 37.0, 35.7, 33.1, 29.7, 28.9, 27.3, 26.6, 25.4, 24.6, 23.4, 21.3, 16.0$ ppm.

Epoxid **208**



Mesylchlorid (50 μL , 0.64 mmol, 1.59 Äq.) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Diol **220** (139 mg, 0.39 mmol, 1.00 Äq.) und Pyridin (0.48 mL, 6.00 mmol, 15.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (2.5 mL) gegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 12 Stunden gerührt. Anschließend wird erneut auf 0 °C gekühlt und mit trockenem Methanol (3.0 mL) verdünnt. Es folgt die Zugabe von Kaliumcarbonat (497 mg, 3.60 mmol, 9.00 Äq.). Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor alle flüchtigen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt werden. Der Rückstand wird mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer CuSO_4 -Lösung (aq., 10wt%) sowie einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Epoxid **208** (97.0 mg, 0.29 mmol, 75% ü2S) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc, 2:1);

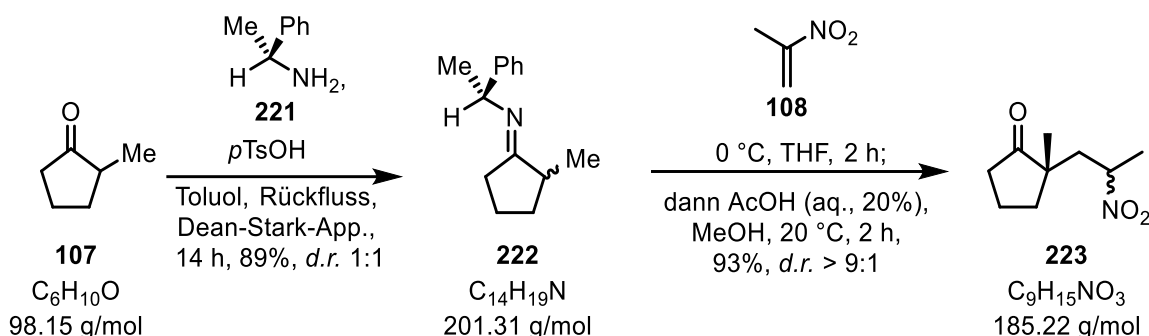
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.16$ (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.58-2.23 (m, 5H), 2.16-2.01 (m, 5H), 1.80 (dt, $J = 6.0, 13.2$ Hz, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 217.7, 197.5, 163.1, 135.2, 133.9, 124.2, 64.2, 58.5, 48.9, 36.5, 35.7, 33.1, 28.9, 27.6, 27.3, 25.5, 25.0, 24.6, 21.3, 18.9, 16.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 331.2273, gefunden: 331.2271;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -44.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

7.5 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.4

Nitroketon **223**

(*R*)-(+)-Phenylethylamin (**221**) (5.33 mL, 41.7 mmol, 1.00 Äq.) wird zu einer Lösung von Keton **107** (4.10 g, 41.7 mmol, 1.00 Äq.) und *p*TsOH·H₂O (80.0 mg, 0.42 mmol, 1.00 mol%) in Toluol (40.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 14 Stunden am Wasserabscheider refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Hochvakuumdestillation ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar, 94-98 °C) liefert Imin **222** (7.44 g, 36.9 mmol, 89%, *d.r.* 1:1) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Diastereomerenmischung **222**: δ = 7.36-3.17 (m, 10H), 4.47-4.37 (m, 2H), 2.45-2.17 (m, 4H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.43 (2d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.38 (2d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Diastereomerenmischung **222**: δ = 128.7, 128.5, 128.4, 127.0, 126.8, 126.6, 126.6, 126.5, 125.9, 61.8, 61.4, 41.5, 41.4, 37.8, 33.1, 33.0, 32.0, 29.1, 28.9, 25.7, 25.1, 24.8, 22.8, 22.6, 20.8, 17.8, 14.3 ppm;

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturdaten der Enantiomere überein.^[79]

2-Nitropropen²³ (**108**) (2.00 mL, 24.1 mmol, 1.00 Äq.) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Imin **222** (*d.r.* 1:1, 4.80 g, 24.1 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (24.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2 Stunden bei 0 °C gerührt, bevor eine Zugabe von Essigsäure (aq., 20wt%, 19.0 mL) in Methanol (16.0 mL) folgt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Nitroketon **223** (4.13 g, 22.3 mmol, 93%, *d.r.* >9:1) als farbloses Öl.

R_f = 0.45 (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.64-4.55 (m, 1H), 2.44 (dd, *J* = 14.9, 8.7 Hz, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.99-1.73 (m, 5H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm;

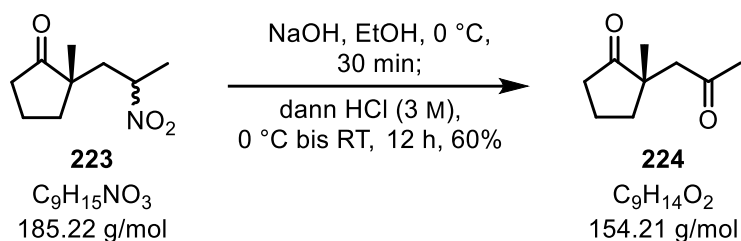
²³ 2-Nitropropen wurde frisch vor der Reaktion aus 2-Nitropropanol dargestellt. Vorschrift siehe Synthese von Reagenzien Abschnitt 7.2.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 221.5, 80.7, 47.7, 41.0, 37.1, 35.5, 22.3, 21.8, 18.5$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 208.0950, gefunden: 208.0952;

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturdaten des Enantiomers überein.^[79]

Diketon **224**



Eine Lösung von Nitroketon **223** (14.7 g, 79.1 mmol, 1.00 Äq.) in absolutem Ethanol (65.0 mL) wird bei 0 °C langsam zu einer Suspension von frisch gemörsertem NaOH (9.49 g, 237 mmol, 3.00 Äq.) in absolutem Ethanol (100 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor diese auf eine auf 0 °C gekühlte Salzsäure (aq., 3 M, 425 mL) gegossen wird. Die Reaktionsmischung wird für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese mit Diethylether (3 x 200 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 200 mL), NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Diketon **224** (7.44 g, 48.2, mmol, 60%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.50$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.84$ (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 0.99 (s, 3H) ppm;

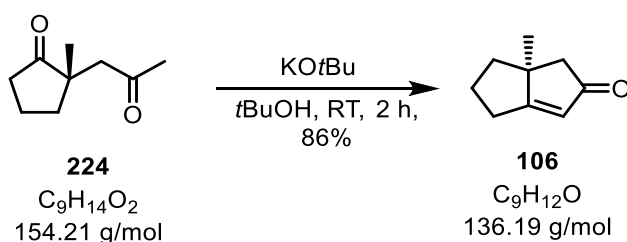
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 223.0, 206.6, 51.3, 45.9, 37.3, 34.9, 30.3, 22.9, 19.0$ ppm;

HR-GCMS (EI): $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 154.0994, gefunden: 154.0994;

$[\alpha]_{589}^{20} = -32.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten des Enantiomers überein.^[79]

Enon **106**



Eine Lösung von Diketon **224** (7.44 g, 48.2 mmol, 1.00 Äq.) in *tert*-Butanol (380 mL) wird bei Raumtemperatur über 20 Minuten tropfenweise zu einer sehr stark gerührten Lösung von Kalium-*tert*-butanolat (5.94 g, 52.8 mmol, 1.10 Äq.) in *tert*-Butanol (100 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 100 mL) zugegeben wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Enon **106** (5.64 g, 41.4 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.77$ (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.73-2.53 (m, 2H), 2.37 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 12.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm;

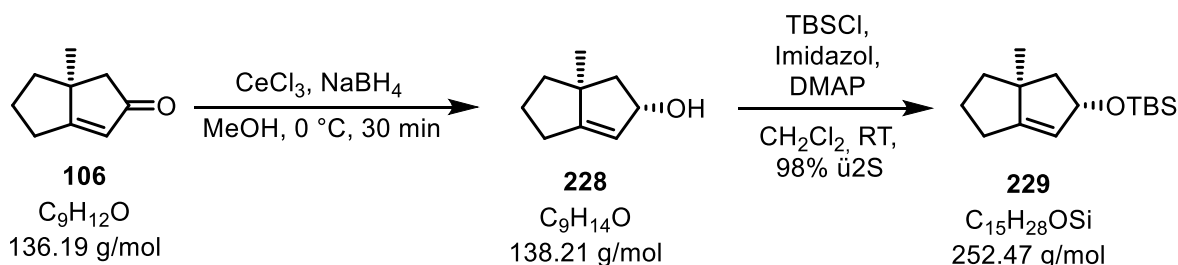
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 211.0, 195.0, 123.6, 51.4, 50.5, 36.8, 25.4, 25.0, 23.5$ ppm;

HR-GCMS (EI): C₉H₁₂O [M]⁺ berechnet: 136.0888, gefunden: 136.0888;

$[\alpha]_{589}^{21} = -42.0$ ($c = 1.0$, MeOH).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten des Enantiomers überein.^[79]

TBS-Ether **229**



Natriumborhydrid (1.85 g, 48.9 mmol, 1.10 Äq.) wird bei 0 °C portionsweise zu einer Lösung von CeCl₃·7H₂O (16.5 g, 44.5 mmol, 1.00 Äq.) und Enon **106** (6.06 g, 44.5 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (150 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Es folgt die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 100 mL), Wasser (100 mL) und MTBE (300 mL). Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Alkohol **228** wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.15$ (PE:EtOAc, 9:1);

TBSCl (10.1 g, 66.8 mmol, 1.50 Äq.) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Alkohol **228** (44.5 mmol), Imidazol (9.09 g, 134 mmol, 3.00 Äq.) und 4-DMAP (61.0 mg, 0.45 mmol, 1.0 mol%) in trockenem CH₂Cl₂ (250 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei gleicher Temperatur gerührt, bevor eine Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat.,

100 mL) folgt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert TBS-Ether **229** (11.0 g, 43.6 mmol, 98%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.76$ (PE:EtOAc, 95:5);

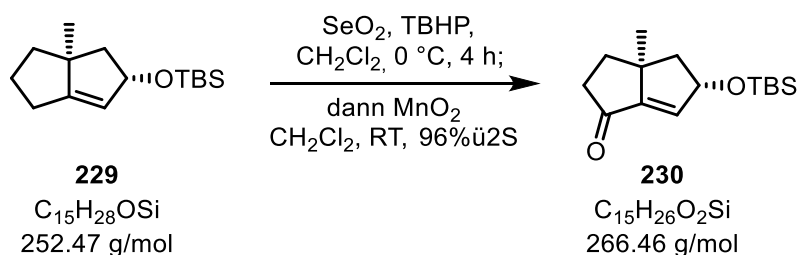
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.25\text{-}5.18$ (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.28-2.12 (m, 3H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.7, 121.5, 82.5, 54.0, 52.3, 38.9, 26.2, 24.8, 24.6, 23.0, 18.5, -4.4, -4.5$ ppm;

HR-GCMS (ED): $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$ berechnet: 252.1909, gefunden: 252.1914;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +56.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Enon **230**



tert-Butylhydroperoxid (5.5 M in Decan, 7.00 mL, 38.6 mmol, 1.20 Äq.) und Olefin **229** (8.09 g, 32.1 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (60.0 mL) werden bei 0 °C nacheinander zu einer Suspension von Selen(IV)oxid (1.78 g, 16.1 mmol, 0.50 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (60.0 mL) getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung für 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (120 mL) verdünnt und auf eine NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 100 mL) gegossen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat., 100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der rohe Allylalkohol wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung direkt in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 4:1);

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 291.1756, gefunden: 291.1756;

Mangan(IV)oxid (93.7 g, 1.07 mol, 33.0 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Allylalkohol (32.1 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese über Celite[®] filtriert wird. Nach der Filtration wird mit CH_2Cl_2 (100 mL) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem

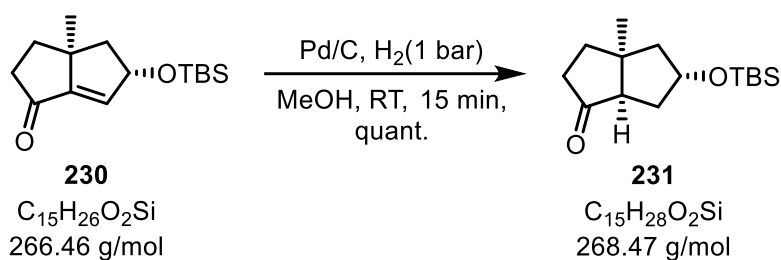
Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert Enon **230**²⁴ (8.20 g, 30.8 mmol, 96%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.70$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.28$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.33 (ddd, $J = 7.9, 6.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.61-2.41 (m, 3H), 1.99 (dd, $J = 11.7, 8.3$ Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 203.8, 152.5, 135.5, 81.5, 55.1, 51.4, 40.0, 36.5, 26.0, 24.5, 18.3, -4.5, -4.6$ ppm.

Keton **231**



Palladium (5% auf Aktivkohle, 500 mg) wird zu einer Lösung von Enon **230** (7.71 mg, 28.9 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Methanol (100 mL) gegeben. Es wird für 5 Minuten Argon durch die Reaktionslösung geleitet, um diese zu entgasen. Anschließend wird für 15 Minuten Wasserstoff durch die Reaktionslösung geleitet, bevor erneut für 5 Minuten Argon durchgeleitet wird. Die Reaktionslösung wird durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) liefert Keton **231**²⁵ (7.75 g, 28.9 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 95:5);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.28$ (pent, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H);

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 222.7, 75.2, 58.4, 51.1, 46.3, 40.5, 38.1, 35.4, 29.9, 25.8, 18.1, -4.9, -4.9$ ppm;

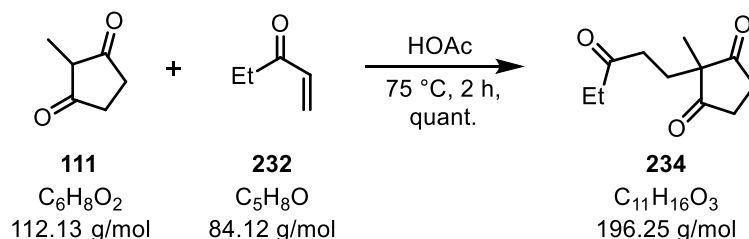
HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 291.1756, gefunden: 291.1755;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -82.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

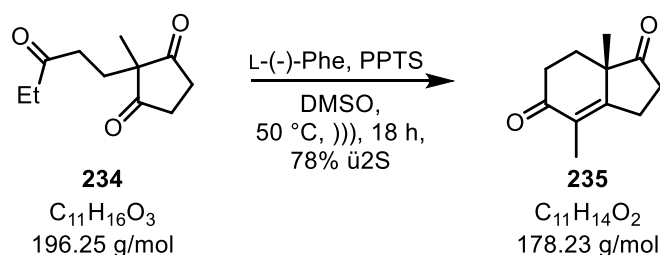
²⁴ Enon **230** zeigte schnelle Zersetzung und wurde somit direkt ohne weitere Analytik in die Hydrierung eingesetzt.

²⁵ Keton **231** beginnt nach einiger Zeit bei -20 °C wachsartig zu erstarren.

7.6 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.5

(S)-Methyl-Hajos-Parrish-Keton (**235**), Triketon **234** – Schritt I

Essigsäure (175 μL) wird tropfenweise zu einer Suspension aus 2-Methylpentan-1,3-dion (**111**) (3.92 g, 35.0 mmol, 1.00 Äq.) und Ethylvinylketon (**232**) (5.88 mL, 59.4 mmol, 1.70 Äq.) in dest. Wasser (6.0 mL) gegeben und für 2 Stunden bei 75 °C gerührt. Der Reaktionskolben wurde während der laufenden Reaktion mit Aluminiumfolie verdunkelt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL) extrahiert, mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknung im Hochvakuum für 2 Stunden wird Triketon **234** als farbloses Öl ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

(S)-Methyl-Hajos-Parrish-Keton (**235**) – Schritt II

L-Phenylalanin (1.73 g, 10.5 mmol, 0.30 Äq.) wird zu einer Mischung von Triketon **234** (35.0 mmol, 1.00 Äq.) und PPTS (5.27 g, 21.0 mmol, 0.60 Äq.) in trockenem DMSO (2.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 19 Stunden im Ultraschallbad auf 50 °C erwärmt. Das erhaltene orangebraune Öl wird mit EtOAc (100 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe einer NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 50.0 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit EtOAc (3 x 50.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat., 50.0 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 7:3) liefert Enon **235** (4.87 g, 27.3 mmol, 78% ü2S) als gelben Feststoff.

$R_f = 0.25$ (PE:EtOAc,7:3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.95\text{-}2.71$ (m, 3H), 2.60-2.36 (m, 3H), 2.06 (ddd, $J = 13.5, 5.1, 2.5$ Hz, 1H), 1.83 (dt, $J = 6.0, 13.5$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 217.8, 198.0, 162.6, 129.9, 49.0, 35.5, 32.9, 28.9, 24.6, 21.3, 10.9$ ppm;

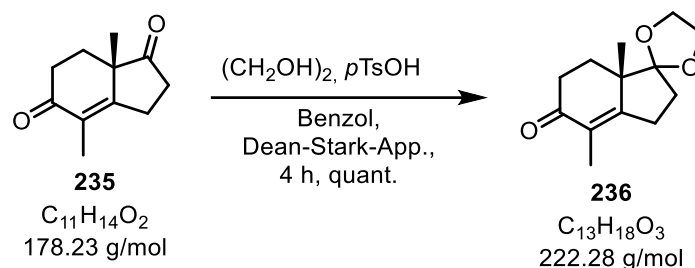
GC-HRMS (ED): C₁₁H₁₄O₂ [M]⁺ berechnet: 178.0994, gefunden: 178.0987;

[α]₅₈₉²⁰: +358.0 (*c* = 1.0, CHCl₃);

Smp: 40-42 °C (Et₂O/Benzol).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[83]

Ketal **236**



Eine Lösung von Enon **235** (3.00 g, 16.8 mmol, 1.00 Äq.), Ethylenglycol (1.18 mL, 21.1 mmol, 1.25 Äq.) und *p*TsOH·H₂O (642 mg, 3.36 mmol, 0.20 Äq.) in Benzol (100 mL) wird für 5 Stunden am Wasserabscheider (Dean-Stark-Apparatur) refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf eine Mischung aus Eis und NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 100 mL) gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 50.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Ketal **236** (3.73 g, 67.7 mmol, 99%) als farbloses Öl.

R_f = 0.24 (PE:EtOAc, 4:1);

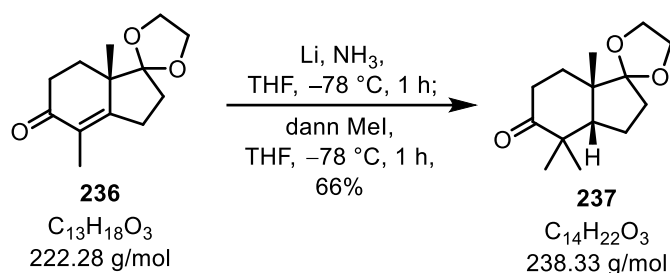
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.98-3.88 (m, 4H), 2.57-2.47 (m, 3H), 2.41 (ddd, *J* = 17.5, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.90 (ddd, *J* = 13.5, 7.1, 4.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (ddd, *J* = 13.0, 5.9, 2.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 198.5, 167.0, 128.8, 117.9, 65.8, 64.9, 47.6, 33.1, 31.8, 26.7, 25.9, 20.4, 10.7 ppm;

HRMS (ESI): C₁₃H₁₈O₃ [M+Na]⁺ berechnet: 245.1154, gefunden: 224.1154;

[α]₅₈₉²⁰: -8.5 (*c* = 1.0, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[83]

cis-Hydrindan **237**

Elementares Lithium (79.0 mg, 11.2 mmol, 5.00 Äq.) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu kondensiertem Ammoniak (25 mL) gegeben und für eine Stunde mit einem mechanischen Rührer gerührt. Ketal **236** (500 mg, 2.25 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (10.0 mL), wird tropfenweise über 30 Minuten hinzugegeben und für eine Stunde bei gleicher Temperatur gerührt. Es folgt die schnelle Zugabe von Methyljodid (1.40 mL, 22.5 mmol, 10.0 Äq.) in trockenem THF (2.0 mL), bevor die Reaktionslösung erneut für eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wird. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, um Ammoniak aus dem Reaktionsgemisch zu evaporieren. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 20.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (PE:MTBE, 4:1) wird Keton **237** (347 mg, 1.46 mmol, 66%) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE:MTBE, 4:1);

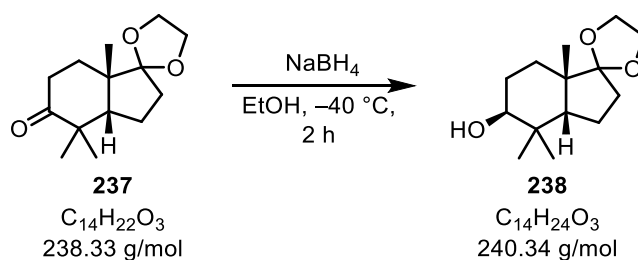
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.96\text{--}3.87$ (m, 4H), 2.69 (ddd, $J = 15.7, 13.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 15.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 10.9, 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 1.92–1.68 (m, 5H), 1.30–1.23 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 217.4, 120.1, 65.5, 64.3, 55.9, 47.4, 45.1, 34.8, 32.0, 30.8, 27.5, 24.4, 23.3, 21.2$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 261.1467, gefunden: 261.1465;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +12.5 ($c = 1.0$, CHCl_3);

Smp: 38–40 $^\circ\text{C}$.

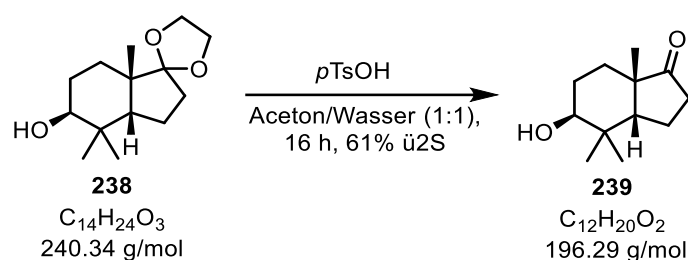
Alkohol **238**

Keton **237** (1.53 g, 6.42 mmol, 1.00 Äq.) wird in absolutem EtOH (60.0 mL) gelöst und auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Natriumborhydrid (1.21 g, 32.1 mmol, 5.00 Äq.) wird portionsweise

hinzugegeben und die Reaktion für 2 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Durch Zugabe von H₂O (50.0 mL) wird die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit MTBE (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der rohe Alkohol **238** wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.32$ (PE:EtOAc, 4:1).

Ketoalkohol **239**



$p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.22 g, 6.42 mmol, 1.00 Äq.) wird zu einer Lösung von Ketal **238** (6.42 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton und H₂O (1:1, 64.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf eine Mischung aus Eis und einer NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 50.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 4:1) gereinigt und Keton **239** (770 mg, 3.92 mmol, 61% ü2S) als farbloses halbkristallines Öl erhalten.

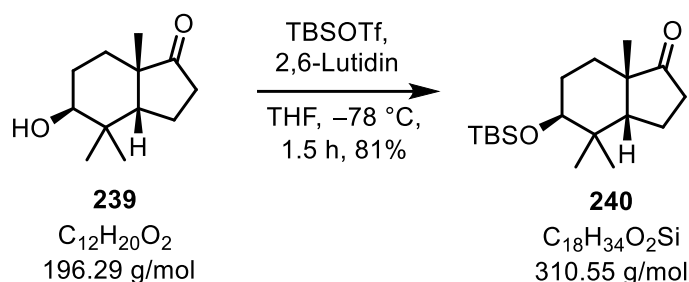
$R_f = 0.10$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.62$ (dd, $J = 7.3, 5.6$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 19.3, 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 222.2, 74.3, 54.8, 48.1, 36.5, 35.9, 28.1, 26.9, 25.9, 22.7, 22.6, 21.3$ ppm;

HRMS (EI): C₁₂H₂₀O₂ [M]⁺ berechnet: 196.1463, gefunden: 196.1464;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +28.7 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Silylether **240**

TBSOTf (3.52 mL, 15.3 mmol, 1.50 Äq.) wird tropfenweise bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von Keton **239** (2.00 g, 10.2 mmol, 1.00 Äq.) und 2,6-Lutidin (2.40 mL, 20.4 mmol, 2.00 Äq.) in trockenem THF (50.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor diese durch Zugabe einer NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 50.0 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 50.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert Silylether **240** (2.56 g, 8.26 mmol, 81%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

$R_f = 0.90$ (PE:EtOAc, 9:1);

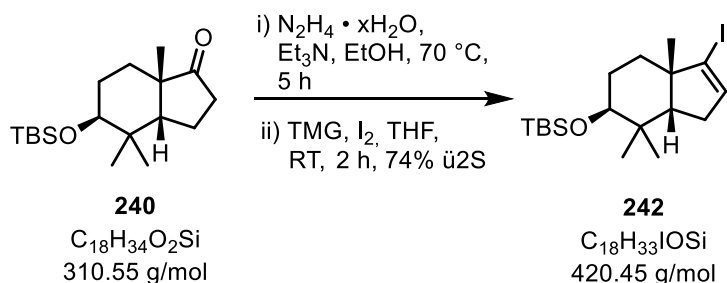
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.53$ (dd, $J = 8.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 19.4, 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 222.7, 74.8, 53.8, 48.1, 37.1, 35.8, 27.5, 27.1, 26.0, 23.6, 23.3, 21.1, 18.2, -3.9, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 333.2226, gefunden: 333.2227;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +59.5 ($c = 1.0$, CHCl_3);

Smp: 70-72 $^\circ\text{C}$.

Vinyljodid **242**

Eine Lösung von Keton **240** (1.00 g, 3.22 mmol, 1.00 Äq.) in Ethanol (40.0 mL) wird bei Raumtemperatur vorgelegt und nacheinander Hydrazin-Hydrat (ca. 50-60%, 20.0 mL) und Triethylamin (11.1 mL, 80.0 mmol, 25.0 Äq.) zugefügt. Die Reaktionslösung wird für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Durch Zugabe von Wasser (50.0 mL) und CH_2Cl_2 (50.0 mL) wird die Reaktion beendet. Nach

Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit CH_2Cl_2 (2 x 50.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet sowie die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das rohe Hydrazon wird für eine Stunde im Hochvakuum getrocknet, bevor es ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt wird.

Iod²⁶ (1.80 g, 7.08 mmol, 2.20 Äq.) wird bei Raumtemperatur in trockenem THF (15.0 mL) vorgelegt und tropfenweise eine Lösung von Tetramethylguanidin (2.82 mL, 22.5 mmol, 7.00 Äq.) in trockenem THF (15.0 mL) hinzugegeben. Anschließend wird eine Lösung von Roh-Hydrazon (3.22 mmol, 1.00 Äq.) in THF (15.0 mL) tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktion wird in einem verdunkelten Kolben für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 20.0 mL) beendet die Reaktion. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen sowie über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (PE) wird Vinyljodid **242** (1.00 g, 2.38 μmol , 74%) als blassgelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.89$ (PE);

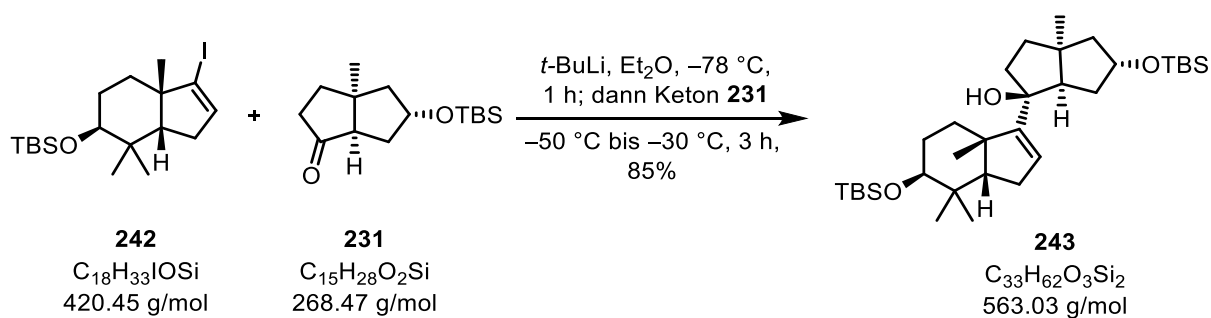
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.02$ (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.89 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 136.0, 114.1, 75.6, 54.9, 49.2, 37.4, 36.2, 33.2, 29.9, 27.3, 26.8, 26.0, 23.2, 18.2, -3.9, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20} = +4.8$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Allylalkohol **243**



Eine Lösung von Vinyljodid **242** (42.0 mg, 0.10 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem Diethylether (0.6 mL) wird vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wird tropfenweise $t\text{BuLi}$ (1.6 M in n -Pentan, 0.12 mL, 0.21 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben und bei gleicher Temperatur für 45 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird bis auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und schnell eine Lösung von Keton **231** (18.0 mg, 70 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Diethylether (3.0 mL) hinzutropft sowie für eine Stunde gerührt, während langsam auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt wird. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 0.5 mL) beendet die Reaktion. Nach Erwärmen auf

²⁶ Ab der Zugabe von Iod wurde durchgehend unter Lichtausschluss gearbeitet.

Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase erneut mit Diethylether (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet sowie die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) wird Allylkohol **243** (34.0 mg, 59 µmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 95:5);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.50-5.47$ (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.96 (s_{br}, OH, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

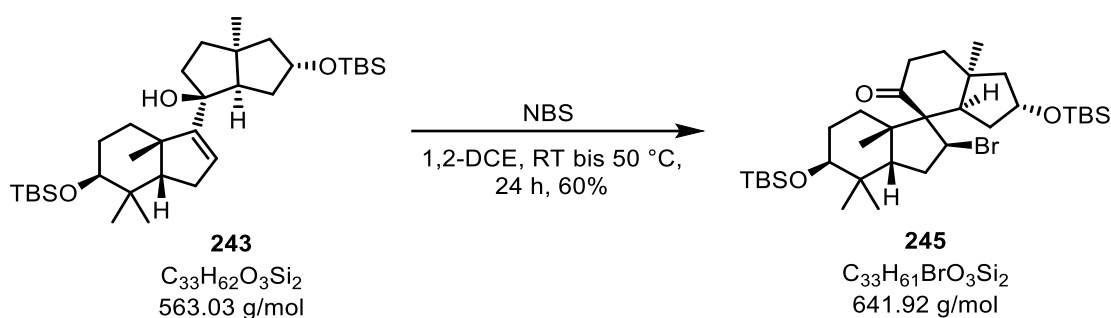
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 159.0, 122.2, 82.6, 75.8, 61.8, 59.2, 50.3, 50.2, 48.2, 42.1, 38.9, 37.8, 36.2, 34.4, 32.6, 30.5, 27.7, 27.6, 26.1, 26.1, 26.0, 25.9, 23.9, 18.3, 18.3, -3.9, -4.6, -4.8, -4.9$ ppm;

HRMS (ESI): C₃₃H₆₂O₃Si₂ [M+Na]⁺ berechnet: 585.4135, gefunden: 585.4134;

$[\alpha]_{589}^{20} = -34.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

Smp: 60-62 °C.

Spiroketon **245**



Frisch umkristallisiertes NBS²⁷ (24.0 mg, 0.14 mmol, 2.00 Äq) wird bei Raumtemperatur in einer Portion zu einer Lösung von Allylkohol **243** (40.0 mg, 68 µmol, 1.00 Äq.) in trockenem 1,2-Dichloroethan (4.0 mL) gegeben. Die Lösung wird auf 50 °C erwärmt, für 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung (aq., sat., 0.5 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit CH₂Cl₂ (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet sowie die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:MTBE, 95:5) wird Spiroketon **245** (26.0 mg, 41 µmol, 60%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.65$ (PE:EtOAc, 95:5);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.20-4.14$ (m, 2H), 3.44 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), ppm; 2.52-2.37 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.65-1.58 (m, 3H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.10 (s, 3H),

²⁷NBS wurde aus Ethanol umkristallisiert und für 10 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

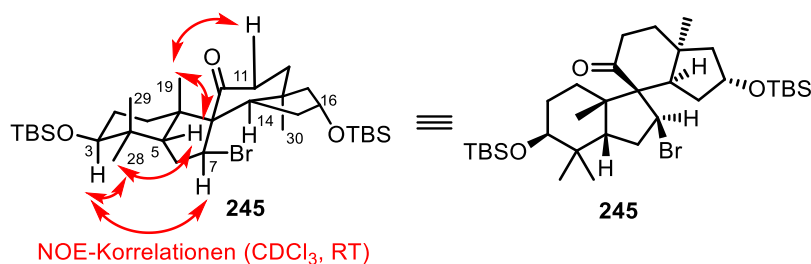
1.09 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.0, 74.2, 71.7, 65.4, 57.8, 55.2, 53.8, 50.1, 48.5, 40.1, 39.3, 38.8, 37.5, 32.0, 31.7, 31.5, 28.2, 28.0, 26.0, 26.0, 25.9, 23.2, 22.9, 18.4, 18.2, -3.8, -4.6, -4.6, -4.8$ ppm;

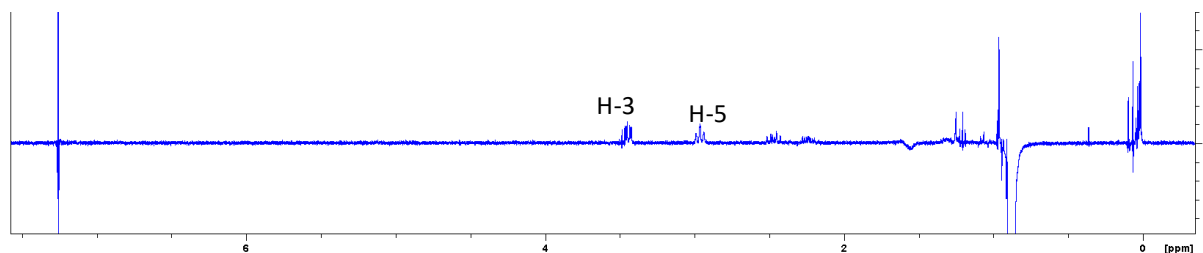
HRMS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{61}\text{O}_3\text{BrSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 663.3240, gefunden: 663.3241;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +2.0 ($c = 0.2, \text{CHCl}_3$).

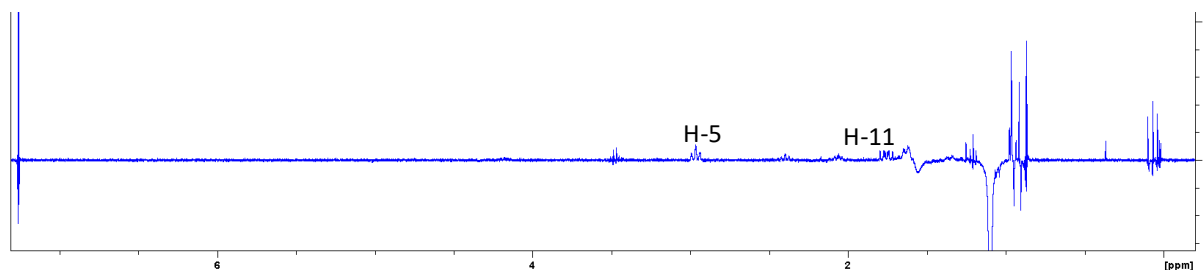
NOE-Korrelationen in **245**



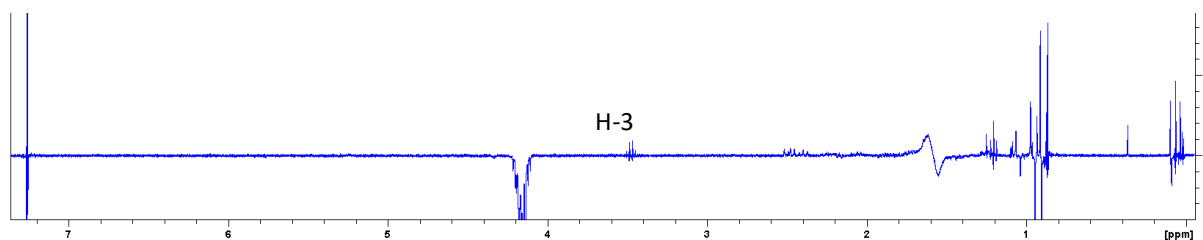
NOE – Einstrahlsignal 0.88 (s, 3H, H-28)



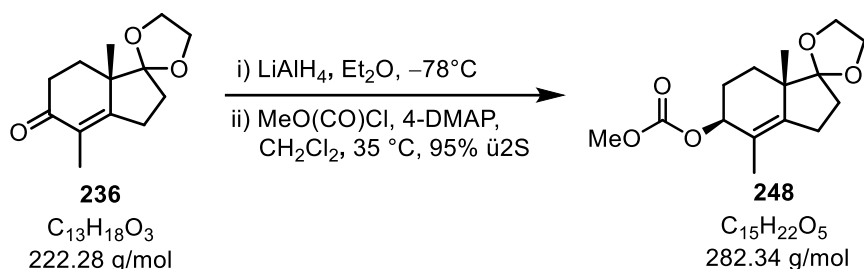
NOE – Einstrahlsignal 1.10 (s, 3H, H-19)



NOE – Einstrahlsignal 4.17 (m, 2H, H-7 + H-16)



7.7 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.6

Carbonat **248**

Eine Lösung von Enon **236** (1.00 g, 4.50 mmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem Diethylether (25.0 mL) vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Anschließend wird tropfenweise eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (1.80 mL, 5.40 mmol, 1.20 Äq., 3 M in Et_2O) zugegeben und die Lösung für weitere 15 Minuten bei -78°C gerührt. Durch Zugabe einer Rochellesalz-Lösung (aq., sat., 20.0 mL) wird die Reaktion beendet. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat., 50.0 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt im Vakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Methylchloroformiat (1.57 mL, 20.3 mmol, 4.50 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Rohprodukt (4.50 mmol) und 4-DMAP (1.65 g, 13.5 mmol, 3.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (25.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 35°C erhitzt und für 30 Minuten stark gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird NH_4Cl (aq., sat. 30.0 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Carbonat **248** (1.21 g, 4.28 mmol, 95% ü2S) als farbloses Öl.

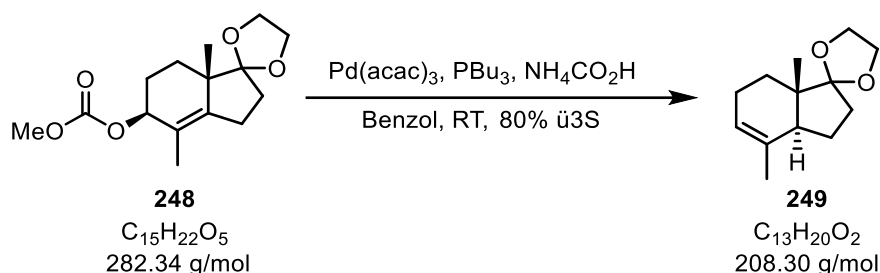
$R_f = 0.68$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.18$ (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.36 (dt, $J = 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.2, 144.2, 123.8, 118.3, 78.6, 65.7, 64.8, 54.7, 46.4, 31.9, 26.3, 25.7, 24.1, 22.1, 14.6$ ppm;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -40.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[83]

trans-Hydrinden – Overman-Intermediat (**249**)

Eine Suspension von $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (208 mg, 0.45 mmol, 0.10 Äq.) in trockenem Benzol (8.0 mL) wird für eine Stunde im Ultraschallbad entgast. Anschließend wird bei Raumtemperatur PBu_3 (0.17 mL, 0.45 mmol, 0.10 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Mischung stark gerührt, bis eine klare Lösung entsteht, woraufhin frisch gemörsertes Ammoniumformiat (1.78 g, 28.4 mmol, 6.30 Äq.) zugegeben wird. Nach weiteren 10 Minuten starken Rührens bei Raumtemperatur wird eine Lösung von Carbonat **248** (1.27 g, 4.50 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem, entgastem Benzol (10.0 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese über Kieselgel filtriert wird. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch (PE zu PE:EtOAc, 95:5) gereinigt und liefert *trans*-Hydrinden **249** (749 mg, 3.60 mmol, 80% ü3S) als farbloses Öl.

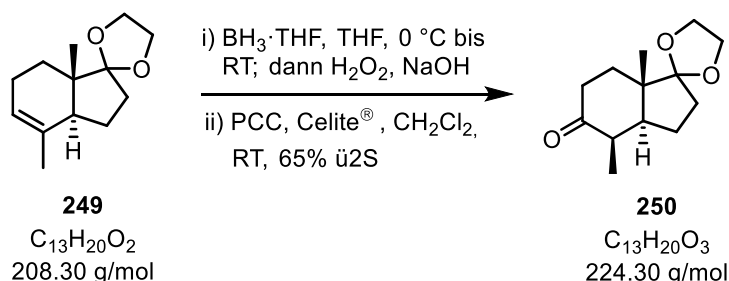
$R_f = 0.58$ (PE:EtOAc, 95:5);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.20$ (s, 1H), 3.97-3.82 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 3H), 1.52-1.38 (2H), 0.83 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.8, 119.9, 119.3, 65.4, 64.7, 46.3, 45.6, 35.2, 28.4, 24.0, 22.0, 20.4, 13.8$ ppm;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -86.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[83]

Keton **250**

$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (6.50 mL, 6.72 mmol, 2.00 Äq., 1 M in THF) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Olefin **249** (700 mg, 3.36 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (7.0 mL) gegeben und für 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Lösung für weitere 2 Stunden gerührt, bevor diese wieder auf 0 °C gekühlt wird. Es folgt die langsame Zugabe einer Mischung von Wasserstoffperoxid (7.0 mL, 30% in H_2O) und

Natronlauge (3 M, 7.0 mL). Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten bei 0 °C und für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Phasen getrennt werden und die organische Phase mit MTBE (3 x 20.0 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Filtration über Kieselgel (PE:EtOAc, 2:1) liefert den rohen Alkohol (514 mg, 2.27 mmol, 68%) als farbloses Öl.

Eine Lösung des Rohproduktes der ersten Stufe (2.27 mmol) wird in CH₂Cl₂ (22.0 mL) vorgelegt und nacheinander Celite® (1.03 g) und PCC (1.03 g, 4.77 mmol, 2.10 Äq.) hinzugegeben. Die Suspension wird für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bevor eine Verdünnung mit PE:EtOAc (9:1) erfolgt. Die Reaktionsmischung wird für 5 Minuten gerührt und weitere 30 Minuten stehen gelassen. Nach einer Filtration über Celite® wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Keton **250** (483 mg, 2.15 mmol, 95%, 65% ü2S, *d.r.* 4:1) als farbloses viskoses Öl.

$R_f = 0.60$ (PE:EtOAc, 2:1);

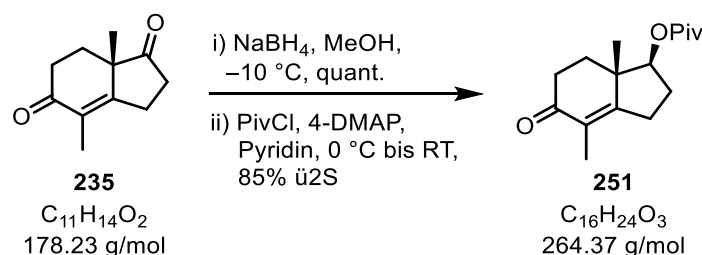
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer **250**: $\delta = 3.95\text{-}3.84$ (m, 4H), 2.58-2.34 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): Hauptdiastereomer **250**: $\delta = 216.0, 118.1, 65.4, 64.7, 46.3, 45.5, 45.5, 34.9, 34.4, 28.5, 20.7, 16.0, 13.6$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₃H₂₀O₃ [M+Na]⁺ berechnet: 247.1310, gefunden: 247.1311;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -5.0 ($c = 1.0$, CHCl₃).

Pivalylester **251**



Natriumborhydrid (64.0 mg, 1.68 mmol, 0.30 Äq.) wird bei -10 °C portionsweise zu einer Lösung von (*S*)-Me-Hajos-Parrish-Keton (**235**) (1.00 g, 5.60 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol (10.0 mL) gegeben und für weitere 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Es folgt die Zugabe von Wasser (10.0 mL) und die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt bevor diese mit EtOAc (3 x 30.0 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der rohe Alkohol wird quantitativ als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Pivalinsäurechlorid (1.04 mL, 8.40 mmol, 1.50 Äq.) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Rohalkohol (5.60 mmol) und 4-DMAP (34.0 mg, 0.28 mmol, 0.05 Äq.) in trockenem Pyridin (5.0 mL) gegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die

Reaktionslösung bei gleicher Temperatur für weitere 48 Stunden gerührt, bevor eine Zugabe von Wasser (5.0 mL) und Salzsäure (1 M, 5.0 mL) folgt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (3 x 30.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Kupfersulfat-Lösung (10%ig, aq., 30.0 mL), Wasser (20.0 mL), NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittel unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 4:1) gereinigt und Pivalylester **251** (1.26 g, 4.75 mmol, 85%) als blassgelbes, halbkristallines Öl erhalten.

$R_f = 0.70$ (PE:EtOAc, 4:1);

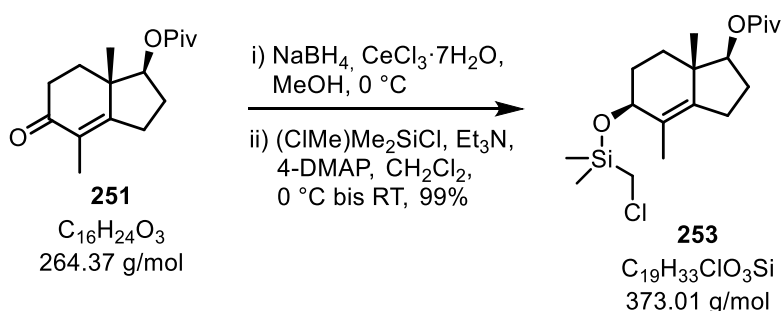
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.77$ (dd, $J = 10.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.66-2.36 (m, 4H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.95 (ddd, $J = 12.9, 5.7, 2.1$ Hz, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.67 (t, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.17 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.4, 178.3, 165.9, 129.4, 81.1, 44.8, 39.1, 34.3, 33.3, 27.3, 26.6, 25.9, 16.9, 10.9$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₆H₂₄O₃ [M+Na]⁺ berechnet: 287.1623, gefunden: 287.1622;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +23.3 ($c = 1.0$, CHCl₃).

Chlormethylsilan **253**



Natriumborhydrid (52.0 mg, 1.36 mmol, 1.20 Äq.) wird bei 0 °C portionsweise zu einer Lösung von Pivalylester **251** (300 mg, 1.13 mmol, 1.00 Äq.) und CeCl₃·7H₂O (474 mg, 1.27 mmol, 1.12 Äq.) in Methanol (3.0 mL) gegeben und für weitere 30 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 Minuten gerührt. Es folgt die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 10 mL) und die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (10.0 mL) und einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der rohe Alkohol wird quantitativ als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Chlormethyldimethylchlorsilan (2.25 mL, 17.0 mmol, 15.0 Äq.) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Rohalkohol (1.13 mmol), Triethylamin (3.13 mL, 22.6 mmol, 20.0 Äq.) und 4-DMAP (7.0 mg, 56 µmol, 0.05 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (15.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 10 Minuten bei 0 °C gerührt und für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es folgt die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 10.0 mL) und die Reaktionsmischung wird mit CH₂Cl₂ (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) liefert Chlormethylsilan **253** (417 mg, 1.12 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.87$ (PE:EtOAc, 9:1);

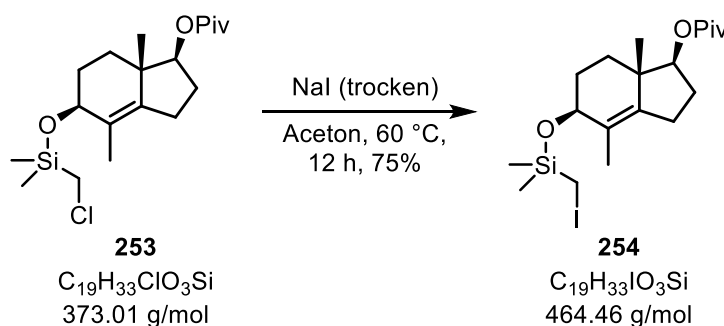
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.55$ (dd, $J = 10.0, 8.1$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.39-2.19 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.40 (ddd, $J = 17.1, 14.1, 3.7$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 0.28 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.5, 140.5, 128.4, 81.9, 73.0, 43.6, 39.1, 33.9, 30.2, 30.0, 27.4, 26.5, 24.2, 18.2, 14.9, -2.6, -2.7$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +64.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Iodmethylsilan **254**



Eine Lösung von Chlormethylsilan **253** (380 mg, 1.02 mmol, 1.00 Äq.) und trockenem Natriumiodid²⁸ (7.64 g, 51.0 mmol, 50.0 Äq.) in trockenem Aceton (10.0 mL) wird im verdunkelten Kolben auf 60 °C erhitzt und für 12 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (20.0 mL) zugegeben und die Reaktionslösung mit MTBE (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknung im Hochvakuum für eine Stunde kann Iodmethylsilan **254**²⁹ (352 mg, 0.76 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.83$ (PE:EtOAc, 95:5);

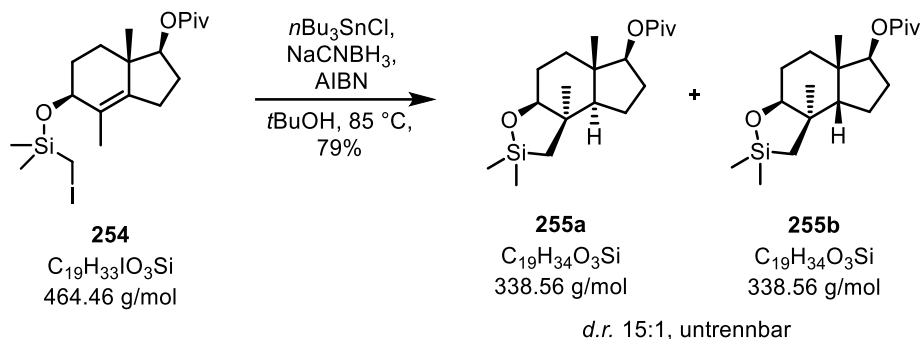
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.55$ (dd, $J = 10.4, 8.1$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.79-

²⁸ Natriumiodid wurde für 10 Stunden bei 100 °C im Hochvakuum getrocknet. Ab der Zugabe von Natriumiodid wurde durchgehend unter Lichtausschluss gearbeitet.

²⁹ Iodmethylsilan **254** ist sehr instabil und wurde im Verlauf dieser Arbeit nicht vollständig charakterisiert und stets nach der Aufarbeitung in die Folgereaktion eingesetzt. Es sollte mit **254** durchgehend im Dunklen gearbeitet werden.

1.62 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.40 (dd, $J = 3.3, 13.9$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 0.34 (s, 6H) ppm.

Silyloxycyclopentan **255**



Eine Lösung von Iodmethylsilan **254**²⁹ (660 mg, 1.42 mmol, 1.00 Äq.) in *tert*-Butanol (100 mL) wird im verdunkelten Kolben für 30 Minuten im Ultraschallbad entgast. Es folgt die Zugabe von Tri-*n*-butylzinnchlorid (83 μ L, 0.28 mmol, 0.20 Äq.), Natriumcyanoborhydrid (178 mg, 2.84 mmol, 2.00 Äq.) und AIBN (23.0 mg, 0.14 mmol, 0.10 Äq.) bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird in einem vorgeheizten Ölbad auf 85 °C erhitzt und für 4 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird NaCl-Lösung (aq., sat., 50.0 mL) zugegeben und die Reaktionslösung mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknung im Hochvakuum wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) kann Silyloxycyclopentan **255** (380 mg, 1.12 mmol, 79%) analysenrein als farbloses Öl liefern.

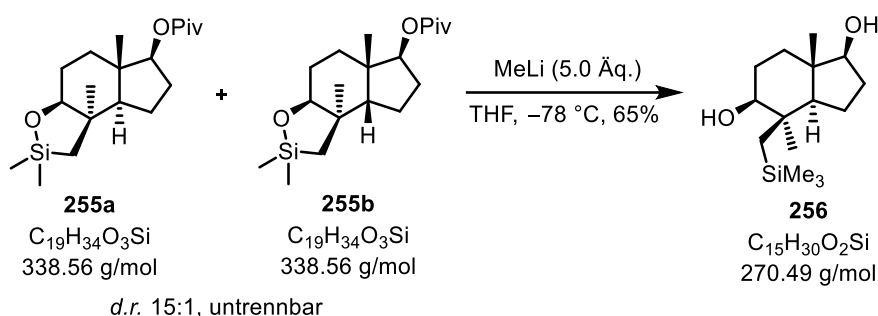
$R_f = 0.80$ (PE:EtOAc, 95:5);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *trans*-Hydrindan **255a** $\delta = 4.48$ (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.5, 6.1$ Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 5H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.27 (s, 6H) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): *trans*-Hydrindan **255a** $\delta = 178.5, 86.0, 81.9, 51.8, 44.7, 42.9, 39.0, 34.5, 30.9, 29.9, 27.5, 27.4, 21.2, 17.9, 12.6, 3.1, 1.5$ ppm;

HRMS (ESI): $C_{19}H_{34}O_3Si$ $[M+Na]^+$ berechnet: 361,2175, gefunden: 361,2159;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +247.0 ($c = 1.0, CHCl_3$).

Diol **256**

Methylolithium (0.19 mL, 0.30 mmol, 5.00 Äq., 1.6 M in Et₂O) wird bei –78 °C tropfenweise zu einer Lösung von Roh-**255** (20.0 mg, 60 µmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (1.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei gleicher Temperatur für 30 Minuten gerührt. Es folgt die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 2.0 mL) und anschließende Erwärmung der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Diol **256** (11.0 mg, 39 µmol, 65%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

$R_f = 0.22$ (PE:EtOAc, 2:1);

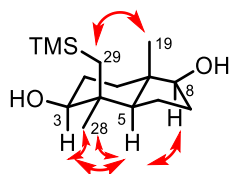
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.52$ (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 10.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 3H), 1.58-1.43 (m, 4H), 1.08 (dd, $J = 11.7, 7.8$ Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.76 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 0.63 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 0.06 (s, 9H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 81.9, 81.3, 54.2, 42.9, 41.8, 35.6, 30.6, 28.3, 27.9, 19.7, 18.1, 12.7, 1.9$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₃₀O₂Si [M–H][–] berechnet: 269.1937, gefunden: 269.1945;

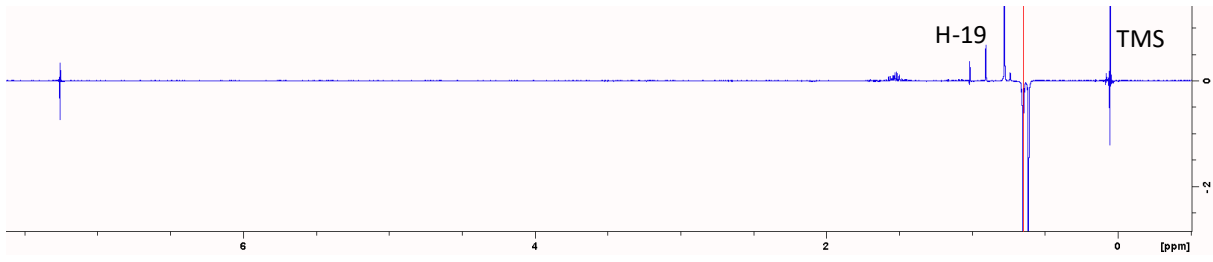
$[\alpha]_{589}^{20}$: +3.0 ($c = 0.5$, CHCl₃);

Smp: 122-124 °C.

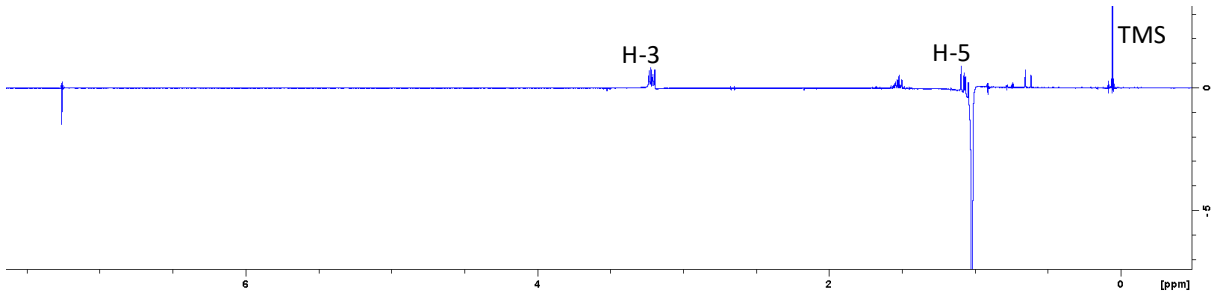
NOE-Korrelationen in **256**

NOE-Korrelationen (CDCl₃, RT)

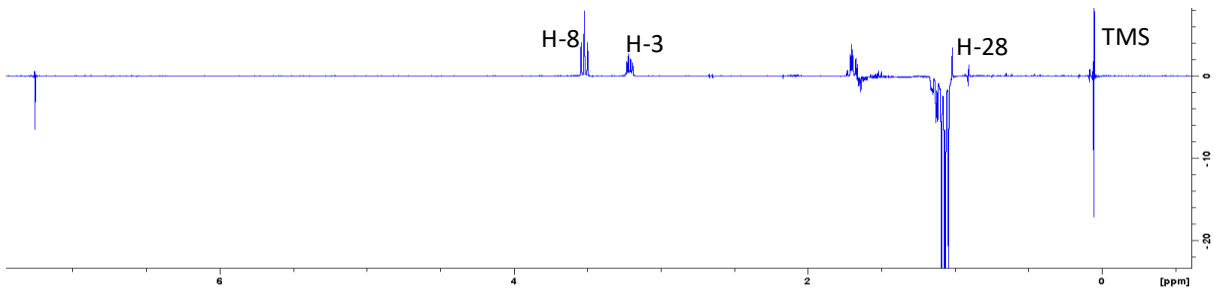
NOE – Einstrahlsignal 0.63 (d, 1H, H-29)



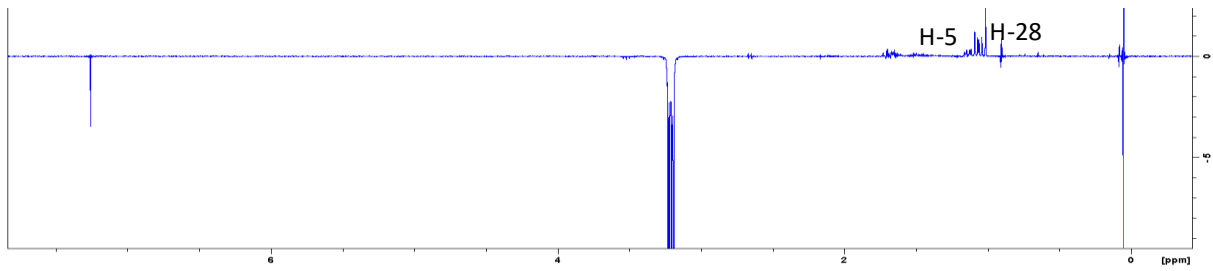
NOE – Einstrahlsignal 1.02 (s, 3H, H-28)



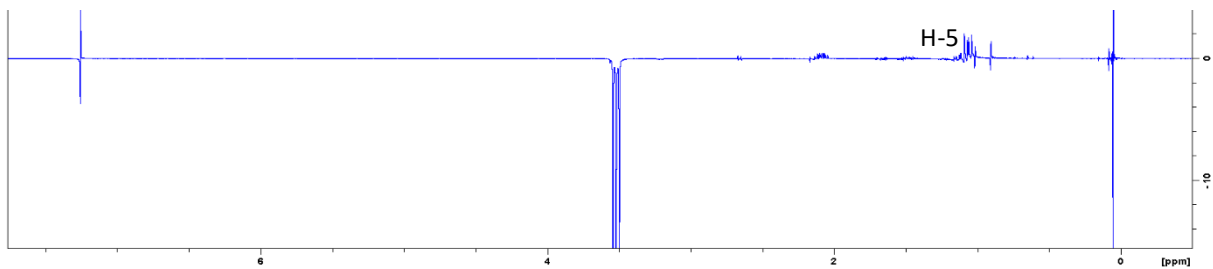
NOE – Einstrahlsignal 1.08 (dd, 1H, H-5)

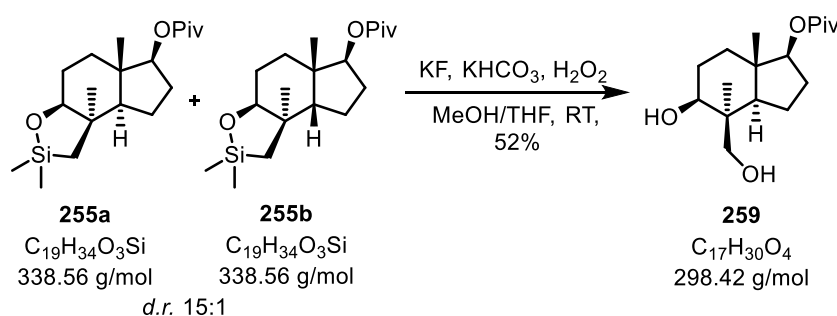


NOE – Einstrahlsignal 3.21 (dd, 1H, H-3)



NOE – Einstrahlsignal 3.52 (t, 1H, H-8)



Diol **259**

Eine Suspension aus Roh-**255** (500 mg, 1.12 mmol, 1.00 Äq.), Kaliumfluorid (650 mg, 11.2 mmol, 10.0 Äq.), Kaliumhydrogencarbonat (1.12 g, 11.2 mmol, 10.0 Äq.) und Wasserstoffperoxid (30% in H_2O , 10.0 mL) in THF (10.0 mL) und Methanol (20.0 mL) wird für eine Stunde bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und es wird langsam Natriumthiosulfat-Lösung (aq., sat., 50.0 mL) zugegeben. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer $NaHCO_3$ -Lösung (aq., sat. 20.0 mL), einer $NaCl$ -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 1:1) liefert Diol **259** (173 mg, 0.58 mmol, 52%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

$R_f = 0.30$ (PE:EtOAc, 1:1);

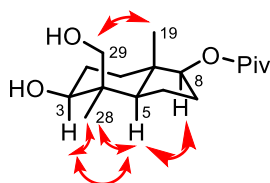
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.48$ (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.55 (s_{br}, OH, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 5H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 0.88 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 178.5, 81.7, 81.6, 63.7, 52.5, 42.4, 42.2, 39.0, 35.2, 28.8, 27.3, 27.3, 22.3, 19.6, 13.6$ ppm;

HRMS (ESI): $C_{17}H_{30}O_4$ $[M+Na]^+$ berechnet: 321.2042, gefunden: 321.2042;

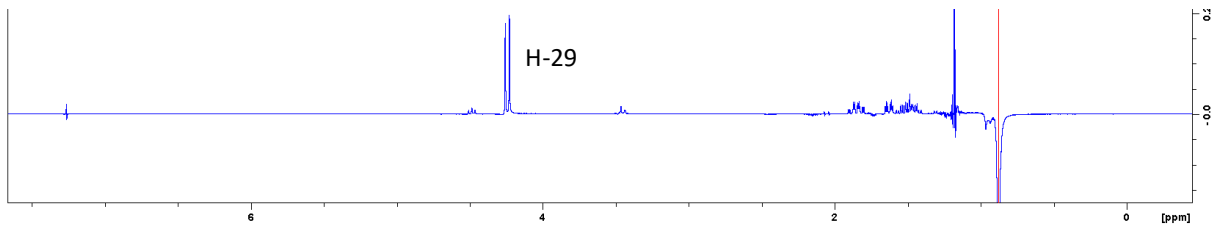
$[\alpha]_{589}^{20}$: +11.0 ($c = 1.0, CHCl_3$);

Smp: 133-135 °C.

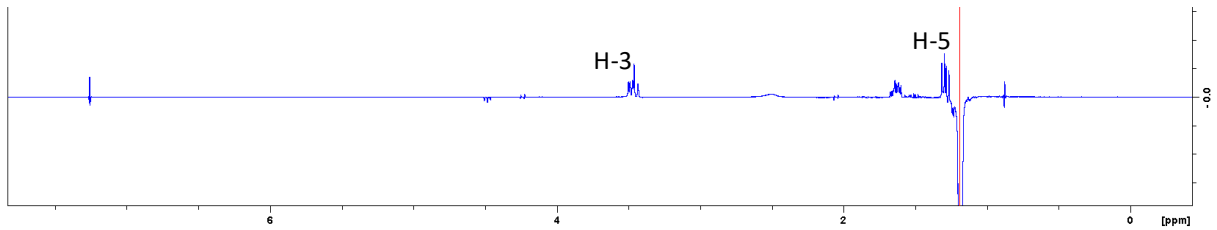
NOE-Korrelationen in **259**

NOE-Korrelationen ($CDCl_3$, RT)

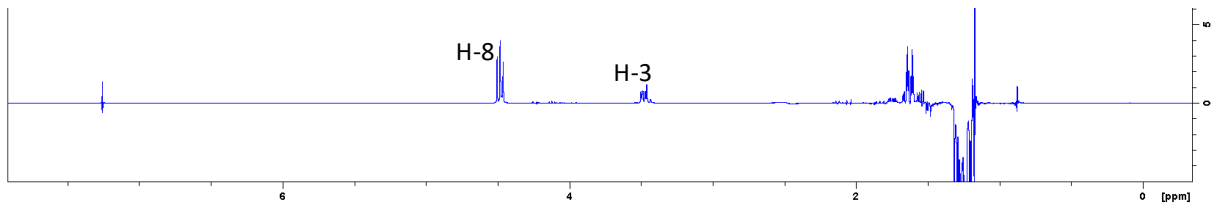
NOE – Einstrahlsignal 0.88 (s, 3H, H-19)



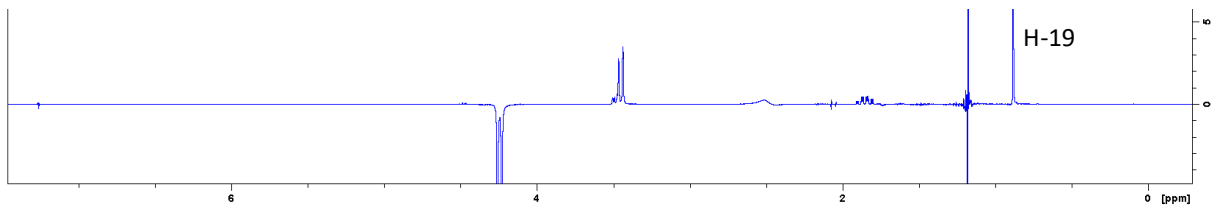
NOE – Einstrahlsignal 1.19 (s, 3H, H-28)



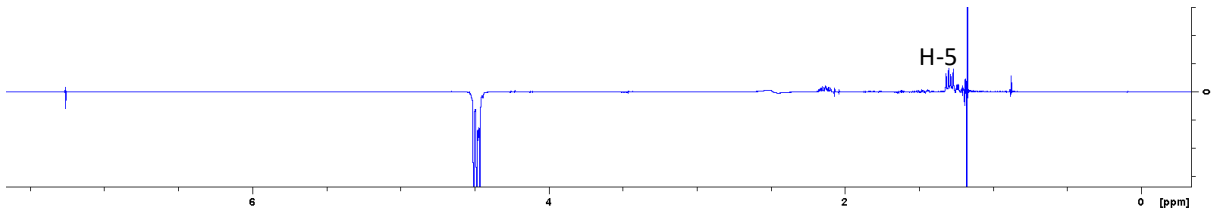
NOE – Einstrahlsignal 1.26-1.33 (m, 1H, H-5)

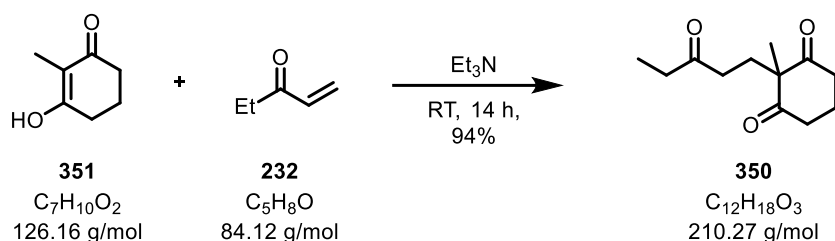


NOE – Einstrahlsignal 4.24 (d, 1H, H-29)



NOE – Einstrahlsignal 4.48 (t, 1H, H-8)



Triketon **350**

Triethylamin (280 μL , 1.98 mmol, 0.01 Äq.) wird tropfenweise zu einer Suspension aus 2-Methylcyclohexan-1,3-dion (**351**) (25.0 g, 198 mmol, 1.00 Äq.) und Ethylvinylketon (**232**) (21.5 mL, 217 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (200 mL) verdünnt, auf Kieselgel ($V(s) = 200 \text{ mL}$) adsorbiert und säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:2) gereinigt. Triketon **350** (39.3 g, 187 mmol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

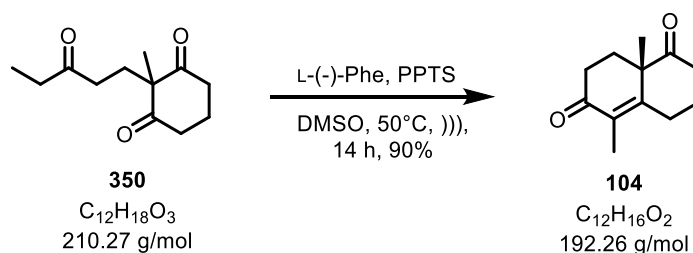
$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.76\text{-}2.69$ (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.38 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.31 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.4, 210.2, 64.5, 37.9, 37.1, 36.1, 30.0, 19.9, 17.7, 7.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 233.1154, gefunden: 233.1158;

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39]

(S)-Methyl-Wieland-Miescher-Keton (**104**)

L-Phenylalanin (9.27 g, 56.1 mmol, 0.30 Äq.) wird zu einer Mischung von Triketon **350** (39.3 g, 187 mmol, 1.00 Äq.) und PPTS (23.5 g, 93.5 mmol, 0.50 Äq.) in trockenem DMSO (13.3 mL, 187 mmol, 1.00 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 19 Stunden im Ultraschallbad auf 50 °C erwärmt. Das erhaltene Öl wird mit EtOAc (250 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe einer NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 100 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Enon **104** (35.4 g, 184 mmol, 98%) als gelben, kristallinen Feststoff.

$R_f = 0.60$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.87$ (ddt, $J = 15.9, 1.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 3H), 2.43 (ddt, $J = 15.6, 1.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.41 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.3, 197.8, 158.3, 131.0, 50.8, 37.5, 33.5, 29.8, 27.4, 23.5, 21.7, 11.5$ ppm;

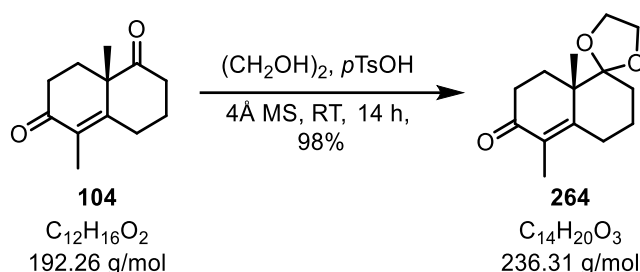
HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 215.1048, gefunden: 215.1056;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +108.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: 44-46 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39]

Ketal **264**



Molekularsieb (12.0 g, 4 Å, gepulvert und im Vakuum getrocknet) und $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (39.8 g, 209 mmol, 1.30 Äq.) werden zu einer Lösung von Enon **104** (29.9 g, 156 mmol, 1.00 Äq.) in Ethylenglycol (700 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe zu einer Mischung aus Eis und einer NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 500 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (500 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase erneut mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) liefert Ketal **264** (34.3 g, 145 mmol, 94%) als farbloses, halbkristallines Öl.

$R_f = 0.29$ (PE:MTBE, 2:1);

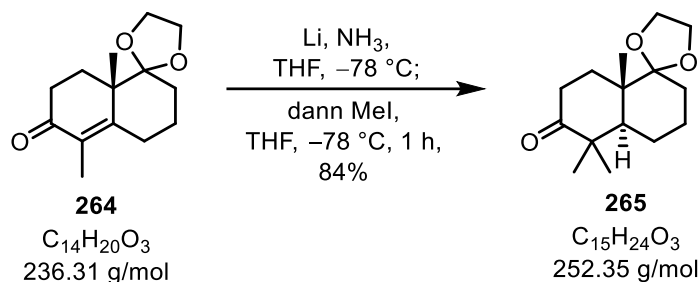
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.08$ -3.85 (m, 4H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.33 (dt, $J = 5.2, 13.5$ Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.89 (dt, $J = 4.6, 13.5$ Hz, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.33 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.8, 160.2, 130.3, 112.9, 65.5, 65.2, 45.4, 33.8, 29.9, 26.6, 26.6, 21.6, 21.0, 11.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 259.1310, gefunden: 259.1313;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +102.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39]

Keton **265**

Elementares Lithium (3.40 g, 490 mmol, 6.40 Äq.) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu flüssigem Ammoniak (1.0 L) gegeben und für eine Stunde mechanisch gerührt. Ketal **264** (18.1 g, 76.4 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (350 mL) wird über einen Tropftrichter über 30 Minuten hinzugegeben und für eine Stunde bei gleicher Temperatur gerührt. Es folgt die schnelle Zugabe von Methyljodid (47.5 mL, 764 mmol, 10.0 Äq.) in trockenem THF (50.0 mL), bevor die Reaktionslösung erneut für eine Stunde bei gleicher Temperatur gerührt wird. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, um Ammoniak aus dem Reaktionsgemisch zu evaporieren. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 200 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (PE:MTBE, 9:1 zu 3:1) wird Keton **265** (16.2 g, 64.0 mmol, 84%) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc, 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.02\text{-}3.81$ (m, 4H), 2.61 (ddd, $J = 15.1, 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J = 15.1, 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 1.94 (td, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.58-1.43 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm;

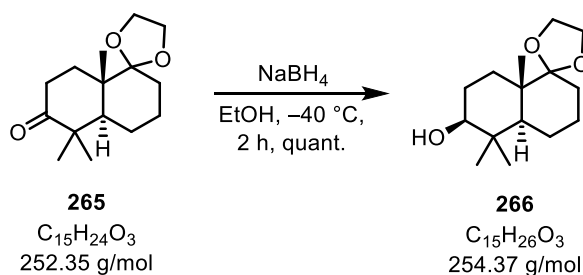
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 216.8, 113.0, 65.4, 65.0, 49.3, 47.8, 42.9, 34.6, 30.4, 30.0, 25.6, 23.0, 21.9, 21.8, 16.2$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 275.1623, gefunden: 275.1624;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -28.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: $62\text{-}64\text{ }^\circ\text{C}$.

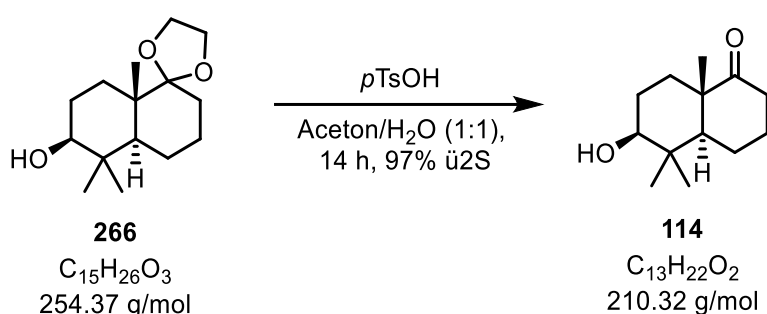
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39]

Alkohol **266**

Keton **265** (15.8 g, 62.7 mmol, 1.00 Äq.) wird in EtOH (380 mL) gelöst und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Natriumborhydrid (11.9 g, 314 mmol, 5.00 Äq.) wird portionsweise hinzugegeben und die Reaktion für 1.5 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Durch Zugabe von H_2O (200 mL) wird die Reaktion beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit MTBE (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

$R_f = 0.64$ (PE:EtOAc, 2:1).

Keton **114**



$p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11.9 g, 62.7 mmol, 1.00 Äq.) wird zu einer Lösung von Alkohol **266** (15.9 g, 62.7 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton und H_2O (1:1, 500 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf eine Mischung aus Eis und einer NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 200 mL) gegeben und anschließend mit EtOAc (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 2:1) gereinigt und Keton **114** (13.1 g, 62.1 mmol, 99% ü2S) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.42$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.19$ (dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J = 13.9, 13.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.80-1.49 (m, 8H), 1.14 (s, 3H), 1.11-1.09 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (s, 3H) ppm;

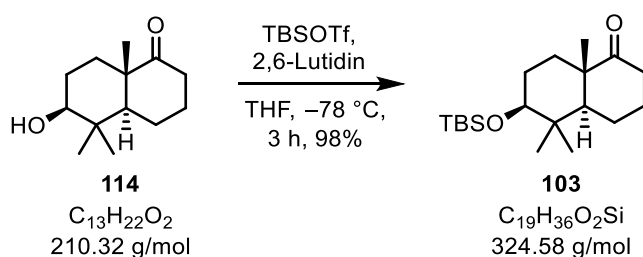
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.4, 78.2, 52.7, 48.7, 39.8, 37.6, 31.3, 28.1, 27.0, 26.4, 20.9, 18.7, 15.9$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 233.1517, gefunden: 233.1521;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -29.0 ($c = 1.0$, CHCl_3);

Smp: $58-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39]

Silylether **103**

TBSOTf (20.4 mL, 88.9 mmol, 1.50 Äq.) wird tropfenweise bei -78°C zu einer Lösung von Keton **114** (12.5 g, 59.3 mmol, 1.00 Äq.) und 2,6-Lutidin (13.7 mL, 119 mmol, 2.00 Äq.) in trockenem THF (500 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei -78°C gerührt, bevor NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 200 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 19:1) liefert Silylether³⁰ **103** (18.9 g, 58.1 mmol, 98%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

$R_f = 0.47$ (PE:EtOAc, 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.18\text{-}3.11$ (m, 1H), 2.56 (ddd, $J = 13.9, 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.83-1.47 (m, 7H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (dd, $J = 11.8, 3.3$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

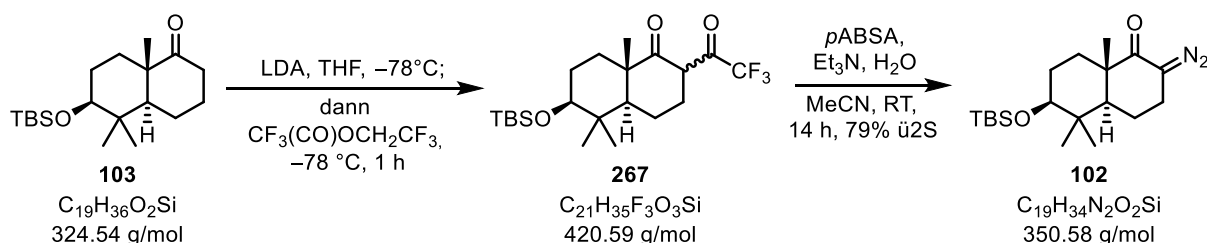
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.8, 78.8, 52.8, 48.8, 40.5, 37.6, 31.3, 28.5, 27.4, 26.5, 26.0, 21.1, 18.8, 18.2, 16.4, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 347.2382, gefunden: 347.2384;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -15.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: $82\text{-}84^\circ\text{C}$ (MeOH).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39]

Diazoketon **102**

³⁰ Zur Reinigung und zur Entfernung von Spuren des TBSOH kann Silylether **103** aus Methanol umkristallisiert werden. Jedoch liefert die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel höhere Ausbeuten.

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (0.54 mL, 3.85 mmol, 2.50 Äq.) in trockenem THF (8.0 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über 10 Minuten *n*Butyllithium (1.30 mL, 3.23 mmol, 2.10 Äq., 2.5 M in Hexan) zugetropft. Die Lösung wird für 20 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und für weitere 20 Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nach erneutem Kühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird eine Lösung von Keton **103** (500 mg, 1.54 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (2.5 mL) langsam zugetropft, bevor die Reaktionsmischung für eine Stunde bei gleicher Temperatur gerührt wird. Es folgt die schnelle Zugabe von $\text{CF}_3\text{CO}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)$ (0.36 mL, 2.62 mmol, 1.70 Äq.) und anschließend wird die Reaktion für 3 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor diese durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 10.0 mL) beendet wird. Die zweiphasige Reaktionsmischung wird bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur mit MTBE (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt **267** für 30 Minuten im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Rohprodukt **267** wird bei Raumtemperatur in Acetonitril (2.5 mL) vorgelegt und anschließend mit Triethylamin (0.65 mL, 4.65 mmol, 3.00 Äq.) und dest. Wasser (28 μL , 1.54 mmol, 1.00 Äq.) behandelt. Es folgt die tropfenweise Zugabe einer Lösung von *p*ABSA³¹ (370 mg, 1.54 mmol, 1.00 Äq.) in MeCN (2.5 mL) und die Reaktionslösung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wird die Reaktion durch Zugabe von Kieselgel ($V(s) = 20\text{ mL}$) und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 95:5; trockene Beladung) wird Diazoketon **102** (427 mg, 1.21 mmol, 79%) als gelbes halbkristallines Öl erhalten.

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc, 9:1);

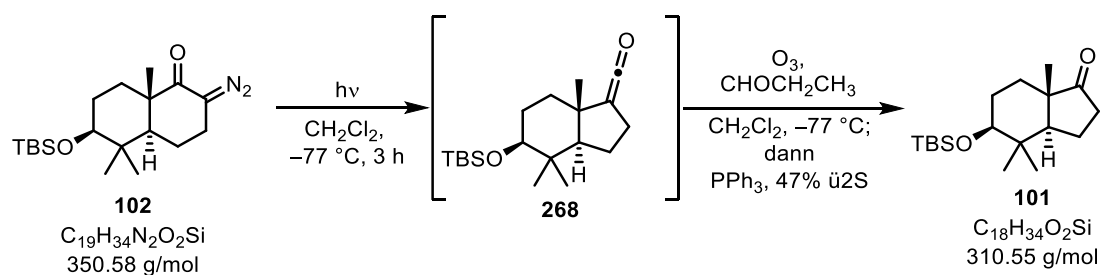
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.21\text{--}3.17$ (m, 1H), 2.79–2.66 (m, 2H), 2.06 (dt, $J = 14.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.89 (ddt, $J = 14.1, 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 1.69–1.57 (m, 3H), 1.43–1.33 (m, 1H), 1.27 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.1, 78.9, 61.4, 48.3, 45.8, 39.9, 32.6, 28.5, 27.6, 26.0, 21.6, 19.6, 18.2, 18.0, 16.3, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ berechnet: 373.2287, gefunden: 373.2284;

$[\alpha]_{589}^{20} +49.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Keton **101**



³¹ Ab der Zugabe von *p*ABSA wird unter Lichtausschluss gearbeitet.

Eine Lösung von Diazoketon **102** (320 mg, 0.91 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem entgastem CH_2Cl_2 (40.0 mL) wird bei -77°C für 3 Stunden bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgt in einem Quarzkolben mit 5 cm Abstand zu einer Quecksilberdampfampe (200 W, Niederdruck). Nach beendeter Bestrahlung wird die Reaktionslösung bei -77°C strikt unter Argonatmosphäre gehalten, Propionaldehyd (0.26 mL, 3.64 mmol, 4.00 Äq.) hinzugegeben und die Lösung bei gleicher Temperatur ozonolysiert (Ozon, Trägergas O_2) bis eine permanente ozonblaue Färbung einsetzt. Nach Entgasen der Reaktionslösung durch Einleiten von Sauerstoff und Zugabe von Triphenylphosphan (239 mg, 0.91 mmol, 1.00 Äq.) wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt für eine Stunde im Hochvakuum getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) wird Keton **101** (134 mg, 0.43 mmol, 47%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.33$ (PE:EtOAc, 95:5);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.24$ (dd, $J = 10.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 19.2, 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.12 (dt, $J = 19.2, 8.9$ Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.29 (dd, $J = 12.8, 5.7$ Hz, 1H), 1.27-1.25 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

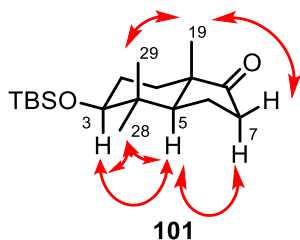
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 220.7, 79.8, 53.3, 48.0, 39.8, 36.2, 30.3, 28.4, 28.1, 26.0, 18.8, 18.2, 16.5, 16.0, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 333.2226, gefunden: 333.2227;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +50.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

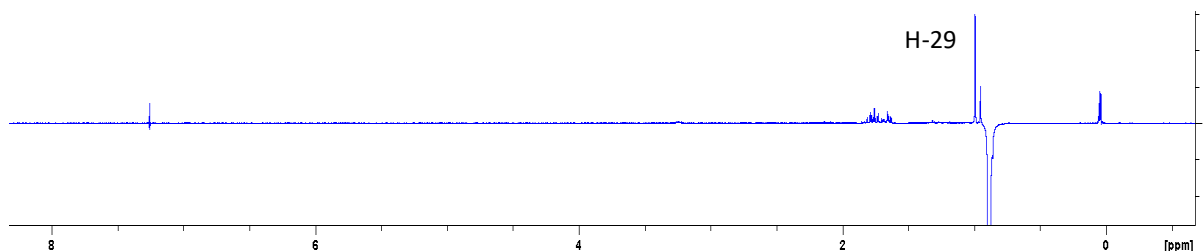
Smp: 61-63 $^\circ\text{C}$.

NOE-Korrelationen in **101**

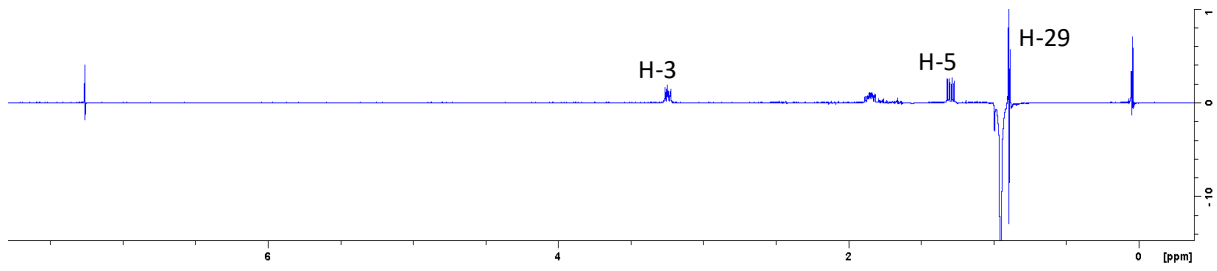


NOE-Korrelationen (CDCl_3 , RT)

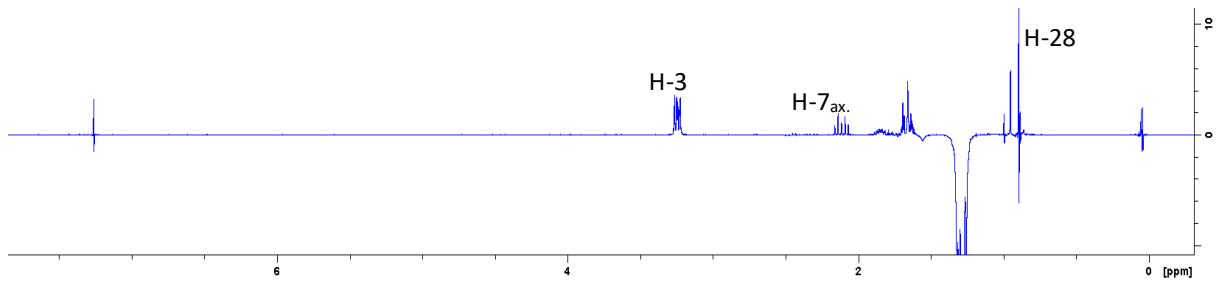
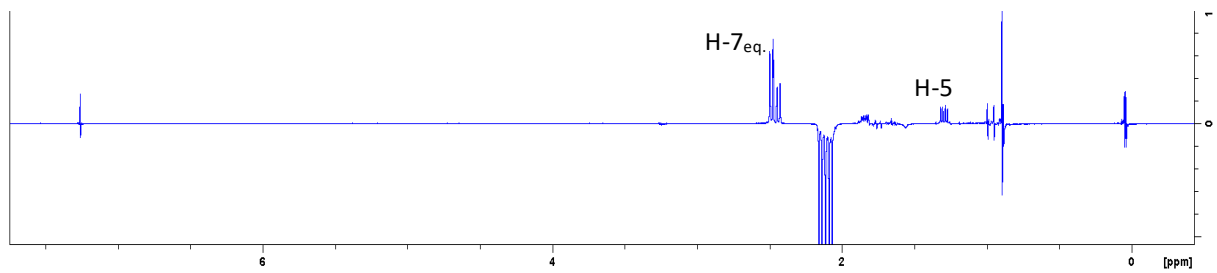
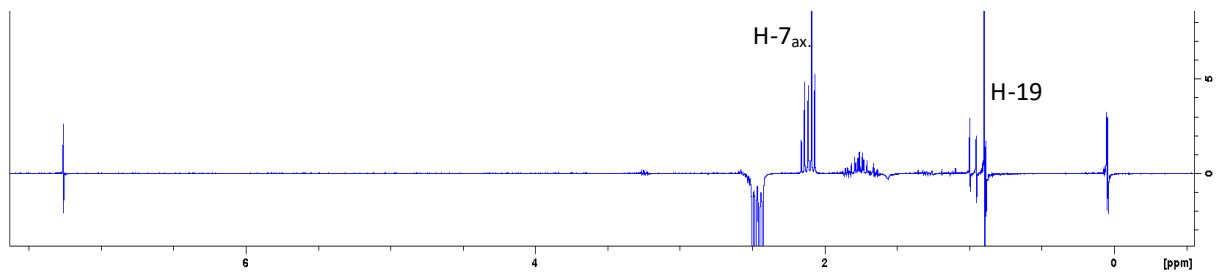
NOE – Einstrahlsignal 0.89 (s, 3H, H-19)



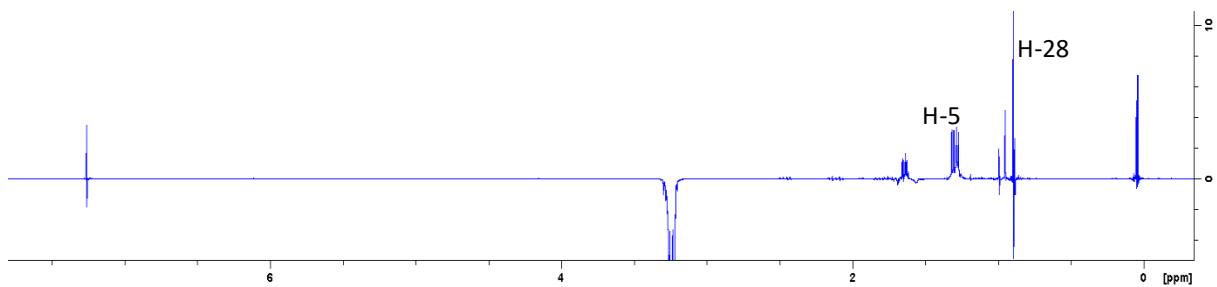
NOE – Einstrahlsignal 0.95 (s, 3H, H-28)

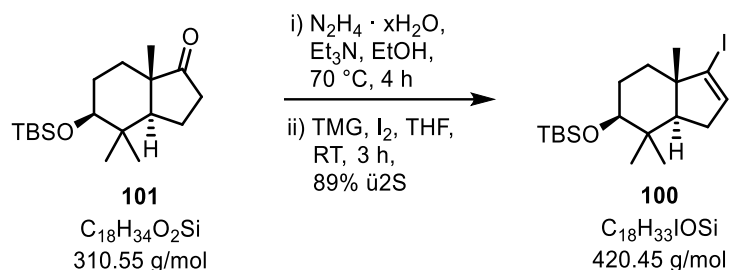


NOE – Einstrahlsignal 1.29 (dd, 1H, H-5)

NOE – Einstrahlsignal 2.12 (dt, 1H, H-7_{ax.})NOE – Einstrahlsignal 2.46 (ddd, H-7_{eq.})

NOE – Einstrahlsignal 3.24 (dd, 1H, H-3)



Vinylidiod **100**

Eine Lösung von Keton **101** (20.0 mg, 60.0 μmol , 1.00 $\ddot{A}\text{q.}$) in Ethanol (2.0 mL) wird bei Raumtemperatur vorgelegt und nacheinander Hydrazin-Hydrat (ca. 50-60%, 560 μL) und Triethylamin (104 μL , 1.50 mmol, 25.0 $\ddot{A}\text{q.}$) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird für 2 Stunden unter Rückfluss gekocht und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Durch Zugabe von Wasser (5.0 mL) und CH_2Cl_2 (5.0 mL) wird die Reaktion beendet. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet sowie die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das rohe Hydrazon wird für eine Stunde im Hochvakuum getrocknet, bevor es ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt wird.

Iod (36.0 mg, 0.14 mmol, 2.20 $\ddot{A}\text{q.}$) wird bei Raumtemperatur in trockenem THF (0.5 mL) vorgelegt und tropfenweise eine Lösung von Tetramethylguanidin (46 μL , 0.44 mmol, 7.00 $\ddot{A}\text{q.}$) in trockenem THF (0.5 mL) hinzugegeben. Anschließend wird eine Lösung von Hydrazon in trockenem THF (1.0 mL) tropfenweise hinzugefügt. Der Reaktion wird in einem verdunkelten Kolben für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 2.0 mL) beendet die Reaktion. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen sowie über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (PE) wird Vinylidiod **100** (23.0 mg, 53 μmol , 89%) als blassgelbes Öl erhalten, welches nach einiger Zeit bei -20°C beginnt wachstartig zu erstarren.

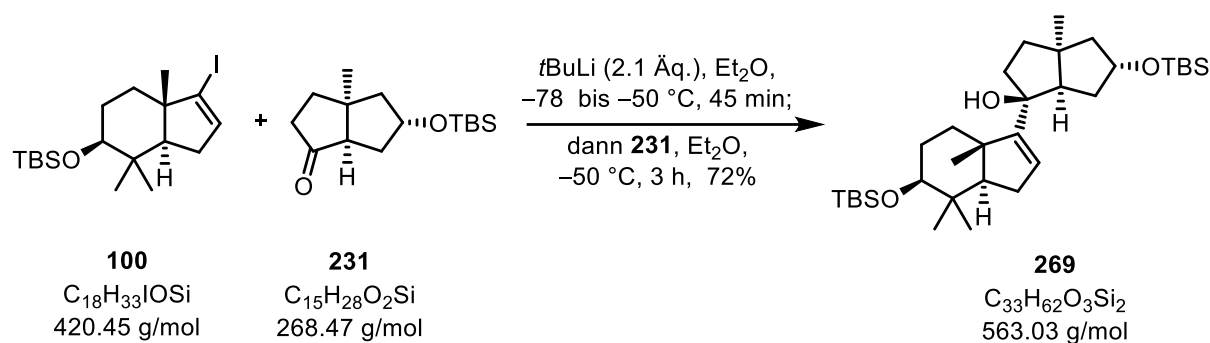
$R_f = 0.90$ (PE);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.14$ (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 9.8, 7.5$ Hz, 1H), 2.13 (ddd, $J = 14.7, 11.7, 1.7$ Hz, 1H), 2.04 (ddd, $J = 14.7, 5.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 7.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 1H), 1.46 (dt, $J = 12.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.1, 113.1, 79.9, 56.4, 50.0, 38.6, 35.7, 31.1, 29.3, 28.7, 26.0, 18.3, 17.2, 16.3, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +4.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Allylkohol **269**

Eine Lösung von Vinyljodid **100** (204 mg, 0.49 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Diethylether (5.0 mL) wird vorgelegt und auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wird tropfenweise $t\text{BuLi}$ (0.61 mL, 1.03 mmol, 2.10 Äq., 1.6 M in Pentan) hinzugegeben und bei gleicher Temperatur für 45 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird bis auf $-50 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und schnell eine Lösung von Keton **231** (171 mg, 0.64 mmol, 1.30 Äq.) in trockenem Diethylether (5.0 mL) hinzugegropft. Die Reaktion wird für 3 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 5.0 mL) beendet. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet sowie die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) wird Allylkohol **269** (197 mg, 0.35 mmol, 72%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE:EtOAc, 95:5);

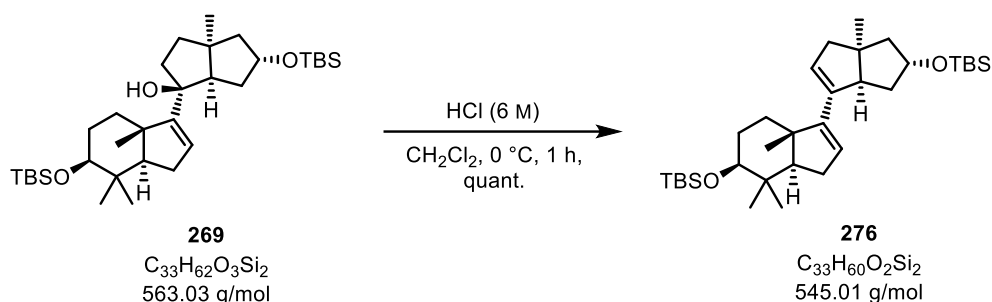
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.75$ (dd, $J = 3.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.35 (t, $J = 4.6, 1\text{H}$), 3.28 (dd, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.05 (ddd, $J = 15.5, 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 5H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.2, 123.9, 82.4, 80.1, 77.4, 62.2, 59.7, 50.0, 49.9, 47.7, 41.5, 39.3, 38.9, 34.9, 34.8, 30.4, 29.7, 29.4, 27.6, 26.1, 25.9, 18.3, 18.2, 16.5, 1.2, -3.7, -4.6, -4.8, -5.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 585.4135, gefunden: 585.4133;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -36.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$);

Smp: $97\text{-}99 \text{ }^\circ\text{C}$.

Dien **276**

Eine Lösung von Allylalkohol **269** (10.0 mg, 18 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) wird auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wird Salzsäure (6 M, aq., 0.1 mL) hinzugegeben und bei gleicher Temperatur für eine Stunde gerührt. Die Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 99:1) wird Dien **276** (10.0 mg, 18 μmol , quant.) als farbloses Öl erhalten.

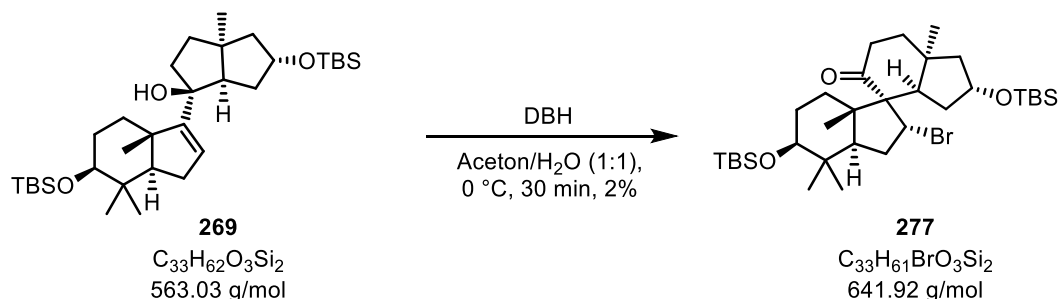
$R_f = 0.91$ (PE);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.52\text{-}5.49$ (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 5H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 3H), 1.50 (dd, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 1H), 1.32 (dt, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.6, 140.8, 127.1, 122.3, 80.0, 74.7, 58.6, 57.5, 50.4, 49.7, 47.5, 45.4, 42.6, 38.8, 35.7, 30.1, 29.8, 29.2, 28.3, 26.1, 26.0, 18.3, 18.2, 16.3, -3.7, -4.6, -4.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20} = -32.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Spiroketon **277**

Allylalkohol **269** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äq.) wird in einem Aceton-Wasser-Gemisch (16.0 mL, V/V = 1/1) aufgenommen und für 10 Minuten im Ultraschallbad suspendiert. Die Suspension wird auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend unter starkem Rühren Dibromhydantoin (49.0 mg, 0.17 mmol, 1.20 Äq.) in einer Portion hinzugefügt. Nach 30 Minuten bei 0 $^\circ\text{C}$ wird zur Reaktionslösung $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq. sat., 2.0 mL) gegeben, um

die Reaktion zu beenden. Die Reaktionsmischung wird mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 99:1) wird Spiroketon **277** (1.8 mg, 2.8 μmol, 2%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.85$ (PE:EtOAc, 99:1);

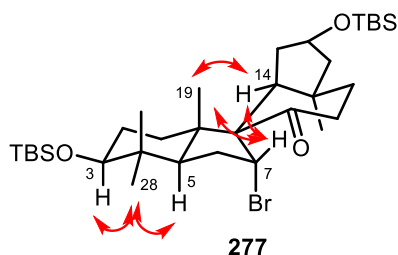
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.52$ (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.01 (dt, $J = 5.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.79-1.73 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.86 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 209.1, 80.2, 72.6, 64.6, 56.5, 52.8, 50.9, 47.3, 46.2, 39.0, 36.0, 33.0, 32.9, 30.9, 30.0, 29.9, 29.8, 28.3, 26.1, 18.4, 18.3, 17.5, 16.6, -3.7, -4.4, -4.5, -4.8$ ppm;

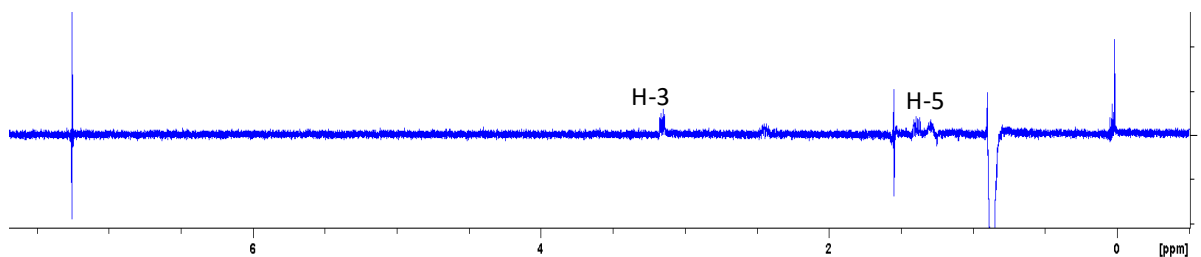
HRMS (ESI): C₃₃H₆₁BrO₃Si₂ [M+Na]⁺ berechnet: 663.3240, gefunden: 663.3232;

$[\alpha]_{589}^{20} : +4.0$ ($c = 0.2$, CHCl₃).

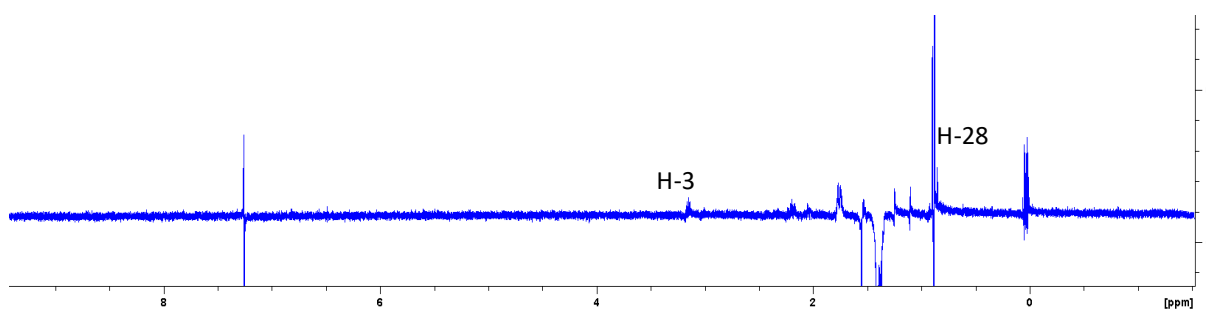
NOE-Korrelationen in **277**



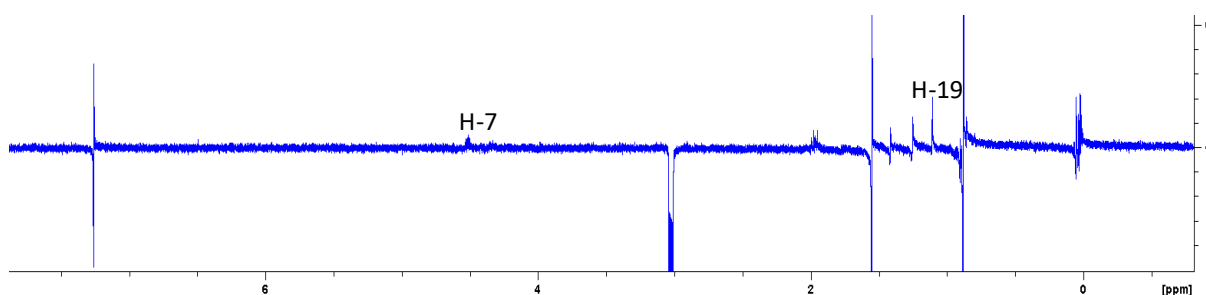
NOE – Einstrahlsignal 0.86 (s, 3H, H-28)



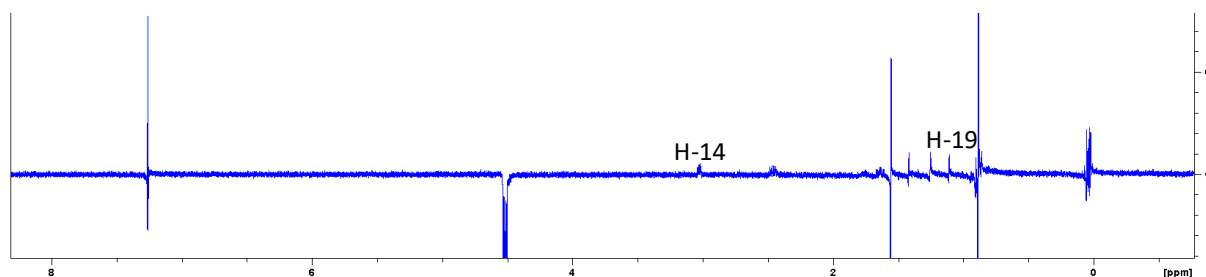
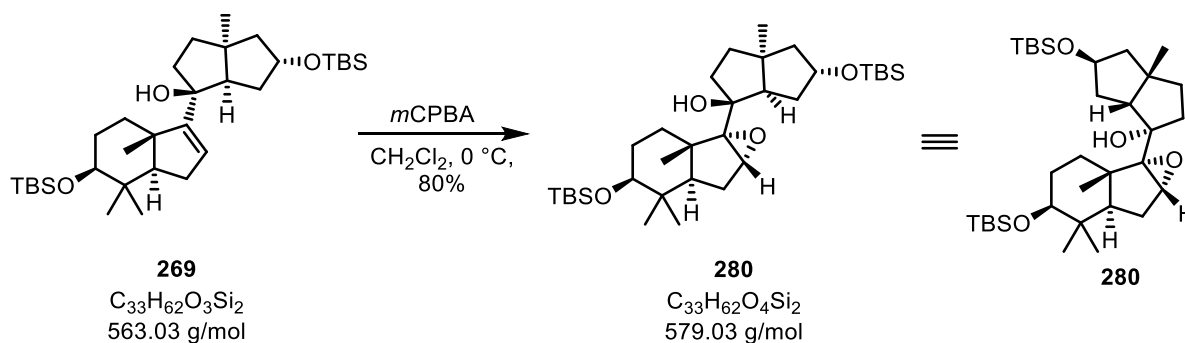
NOE – Einstrahlsignal 1.44 (m, 1H, H-5)



NOE – Einstrahlsignal 3.03 (dd, 1H, H-14)



NOE – Einstrahlsignal 4.52 (dd, 1H, H-7)

Epoxid **280**

Eine Lösung von Allylalkohol **269** (50.0 mg, 89.0 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (5.0 mL) wird vorgelegt und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wird *m*CPBA (30.0 mg, 130 μmol , 1.50 Äq., 77% in H_2O) in einer Portion hinzugegeben und bei gleicher Temperatur für eine Stunde gerührt. Die Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 5.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.)

gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) wird Epoxid **280** (41.0 mg, 71.2 μmol , 80%) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.19$ (PE:EtOAc, 95:5);

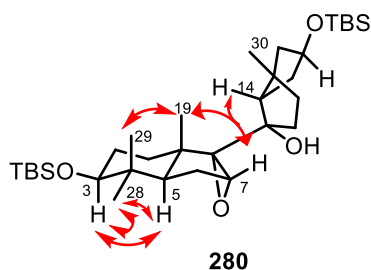
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.37$ (s, 1H), 4.31 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.23 (dd, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 1.98-1.63 (m, 11H), 1.49-1.33 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 83.8, 79.8, 77.6, 77.3, 71.0, 59.4, 58.5, 49.5, 49.3, 47.5, 43.6, 39.8, 39.0, 38.2, 36.1, 32.2, 29.9, 29.8, 29.2, 26.0, 25.9, 24.8, 18.3, 17.4, 16.8, -3.8, -4.6, -4.8, -5.1$ ppm;

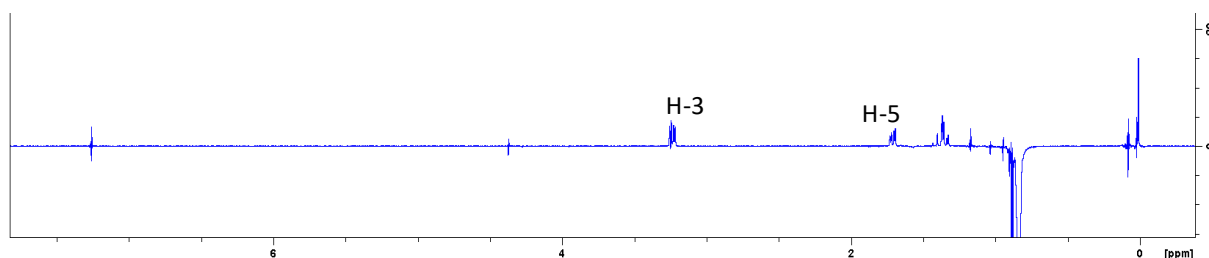
HRMS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 601.4084, gefunden: 601.4084;

$[\alpha]_{589}^{20} : -14.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

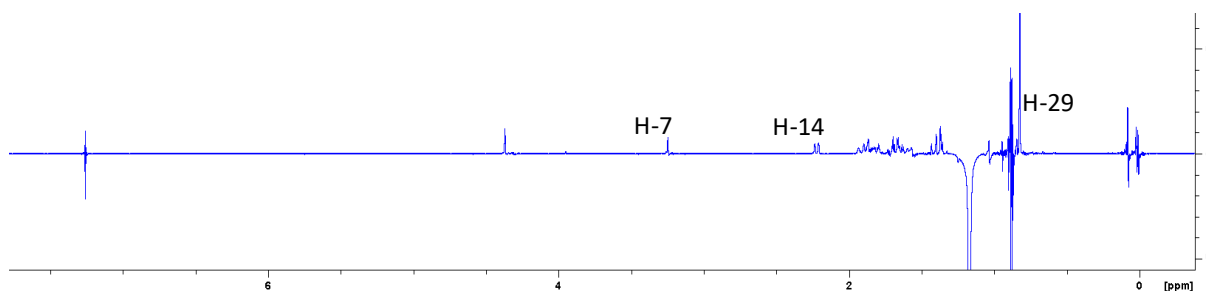
NOE-Korrelationen in **280**



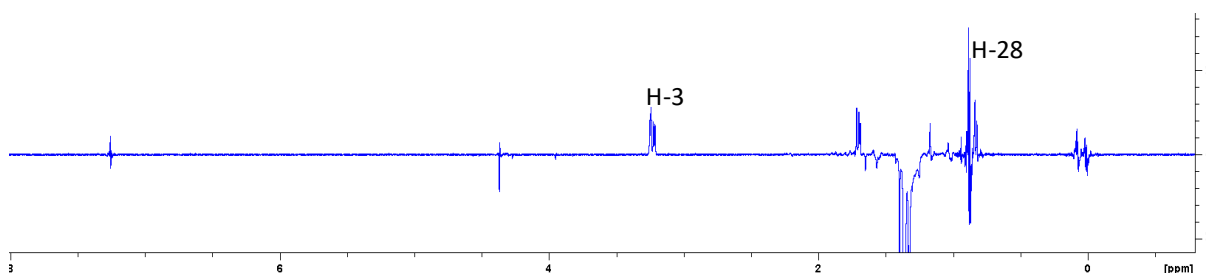
NOE – Einstrahlsignal 0.84 (s, 3H, H-28)



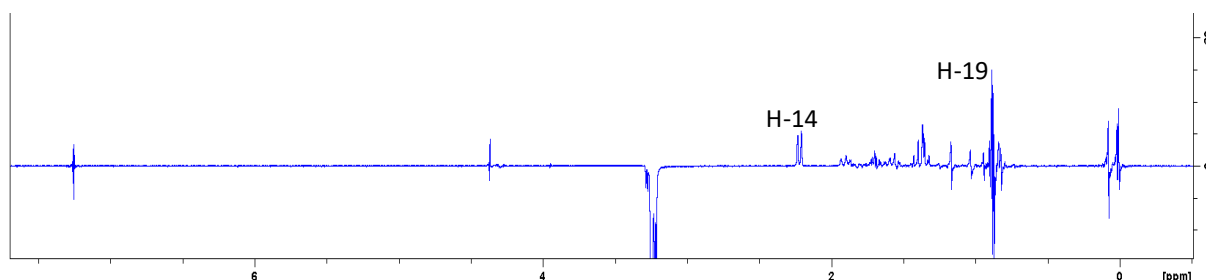
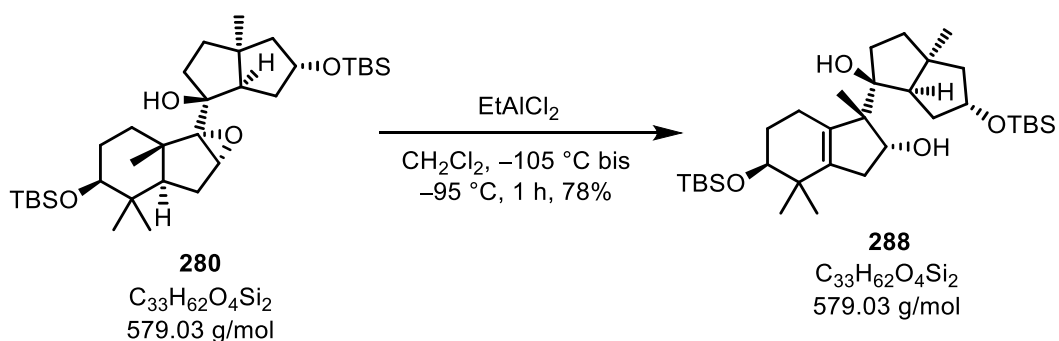
NOE – Einstrahlsignal 1.17 (s, 3H, H-19)



NOE – Einstrahlsignal 1.36 (m, 1H, H-5)



NOE – Einstrahlsignal 3.27 (m, 1H, H-7)

Olefin **288**

Epoxid **280** (10.0 mg, 17 μmol , 1.00 Äq.) wird in trockenem CH_2Cl_2 (1.0 mL) vorgelegt und auf $-105\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wird EtAlCl_2 (30 μL , 34 μmol , 2.00 Äq., 1 M in Hexan.) tropfenweise hinzugegeben, auf $-95\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und bei gleicher Temperatur für eine Stunde gerührt. Die Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) wird Alkohol **288** (7.6 mg, 13 μmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.12$ (PE:EtOAc, 95:5);

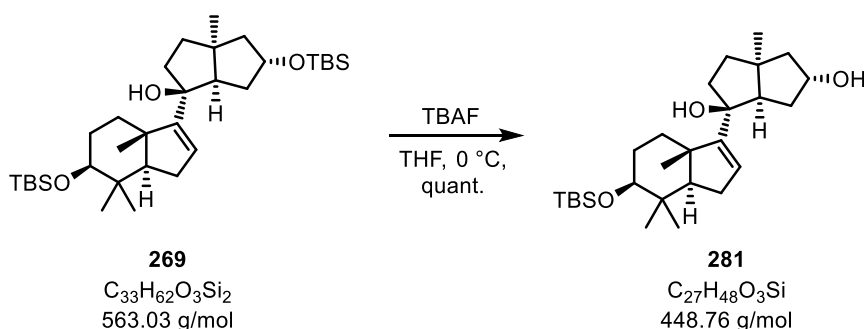
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.55$ (dbr, $J = 6.6$ Hz, OH, 1H), 5.18 (sbr, OH, 1H), 4.35 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.77 (dd, $J = 14.1, 2.9$ Hz, 1H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 143.1, 135.1, 89.1, 84.3, 77.9, 77.6, 56.8, 54.8, 50.5, 49.1, 39.3, 38.6, 38.3, 37.9, 37.2, 29.9, 28.9, 26.0, 25.9, 25.8, 24.1, 21.9, 20.2, 18.3, -3.9, -4.6, -4.9, -5.2$ ppm;

HRMS (ESI): C₃₃H₆₂O₄Si₂ [M+Na]⁺ berechnet: 601.4084, gefunden: 601.4084;

$[\alpha]_{589}^{20} = -12.0$ ($c = 0.5, \text{CHCl}_3$).

Alkohol **281**



Eine Lösung von Allylalkohol **269** (50.0 mg, 88 μmol, 1.00 Äq.) wird in trockenem THF (1.0 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wird tropfenweise TBAF (0.61 mL, 132 μmol, 1.50 Äq., 1 M in THF) hinzugegeben und bei gleicher Temperatur für 3 Stunden gerührt. Die Zugabe von NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 5.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) wird Alkohol **281** (42.0 mg, 88 μmol, quant.) als farbloser, amorpher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc, 4:1);

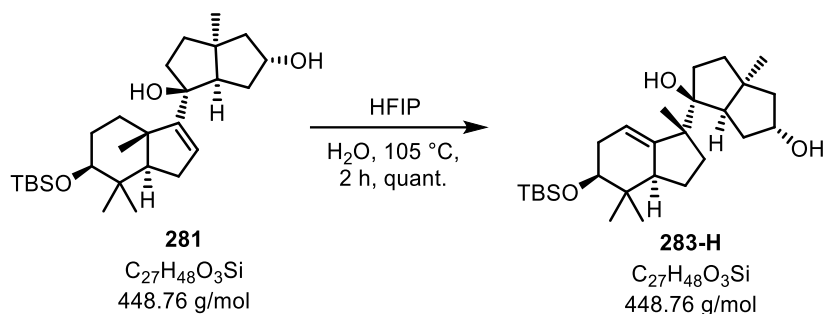
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.73$ (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 2.12-1.68 (m, 11H), 1.65-1.53 (m, 5H), 1.49 (dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1, 124.8, 83.6, 79.9, 76.1, 61.9, 59.7, 50.6, 49.9, 47.8, 41.7, 39.6, 38.8, 34.9, 34.3, 30.6, 29.6, 29.4, 27.6, 26.1, 18.5, 18.3, 16.5, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 471.3270, gefunden: 471.3270;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -17.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Olefin **283-H**



Eine Lösung von Allylalkohol **281** (10.0 mg, 22 μmol , 1.00 \AA q.) in Hexafluorisopropanol (0.5 mL) und Wasser (1.0) wird vorgelegt, auf 105 $^\circ\text{C}$ erhitzt und für 2 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 5.0 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wird mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) wird Olefin **283-H** (10.0 mg, 22 μmol , quant.) als farbloses Öl erhalten.

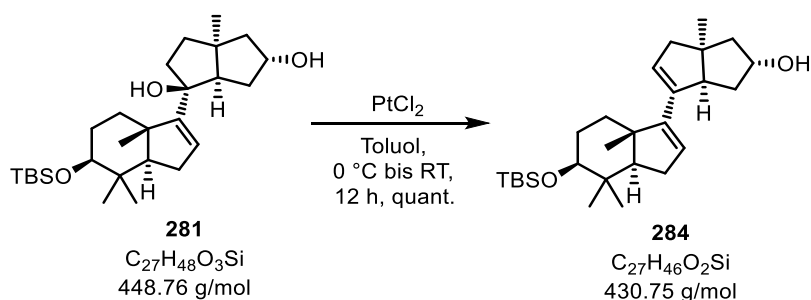
$R_f = 0.90$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.44$ (dd, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 2.06 (ddd, $J = 14.9, 11.7, 1.6$ Hz, 1H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.86-1.58 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.3, 125.5, 92.0, 83.6, 80.2, 76.0, 60.1, 56.7, 49.5, 47.2, 44.4, 38.9, 38.8, 37.5, 35.5, 34.3, 30.5, 29.4, 27.9, 26.9, 26.1, 18.3, 18.1, 16.5, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 471.3270, gefunden: 471.3270;

$[\alpha]_{589}^{20}$: $+3.0$ ($c = 0.2, \text{CHCl}_3$).

Dien **284**

Eine Lösung von Allylalkohol **281** (10.0 mg, 17 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (1.0 mL) wird auf 0 °C gekühlt und Platin(II)chlorid (0.5 mg, 1.7 μmol , 0.10 Äq.) hinzugefügt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung für weitere 12 Stunden gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 19:1) wird Dien **284** (10.0 mg, 17 μmol , quant.) als farbloses Öl erhalten.

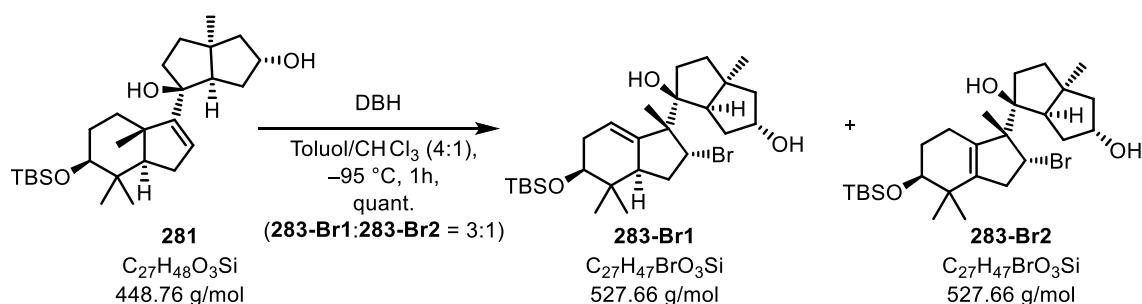
$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.59\text{--}5.54$ (m, 2H), 4.31–4.23 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.27–2.21 (m, 1H), 2.13–2.00 (m, 2H), 1.99–1.94 (m, 1H), 1.87 (ddd, $J = 12.9, 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 1.77–1.64 (m, 4H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.2, 141.8, 127.9, 122.6, 79.9, 75.3, 58.7, 58.1, 50.9, 50.0, 47.6, 45.9, 41.9, 38.8, 35.7, 30.0, 29.8, 29.2, 28.4, 26.1, 18.3, 18.2, 16.3, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 453.3165, gefunden: 453.3158;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -1.5 ($c = 0.2, \text{CHCl}_3$).

Bromid **283-Br**

Eine Lösung von Allylalkohol **281** (10.0 mg, 22 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Chloroform (0.5 mL) und trockenem Toluol (2.0) wird vorgelegt und auf -95 °C gekühlt. Anschließend wird Dibromhydantoin (6.2 mg, 22 μmol , 1.00 Äq.) in einer Portion zugegeben und für eine Stunde bei -95 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) wird Olefin **283-Br** (12.0 mg, 22 μ mol, quant.) als nicht trennbare Isomerenmischung (3:1) und als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE:EtOAc, 9:1);

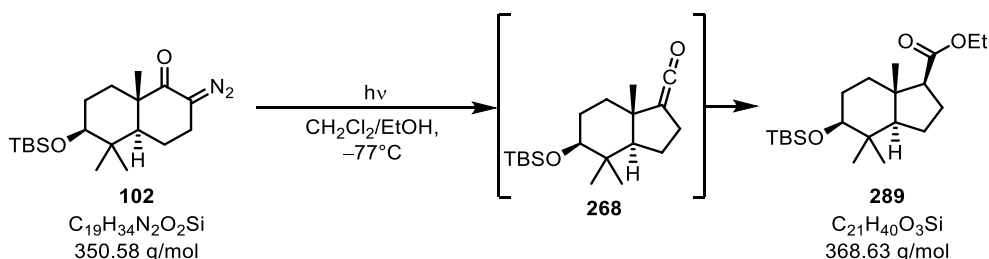
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): Hauptisomer **283-Br1** $\delta = 5.39$ (dd, $J = 6.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.26-4.11 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 7H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; Unterschussisomer **283-Br2** $\delta = 2.26$ -4.11 (m, 2H), 3.55 (dd, $J = 10.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.54 (ddt, $J = 14.8, 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): Hauptisomer **283-Br1** $\delta = 144.1, 120.9, 89.6, 75.8, 75.1, 59.9, 59.1, 54.9, 49.9, 49.8, 48.8, 39.3, 38.0, 37.2, 36.2, 35.9, 34.0, 29.9, 26.0, 25.9, 22.8, 18.2, 12.3, -3.9, -4.7$ ppm; Unterschussisomer **283-Br2** $\delta = 145.1, 136.6, 88.0, 78.5, 76.7, 59.2, 57.1, 51.4, 51.2, 49.8, 41.0, 38.5, 38.3, 37.0, 36.4, 30.1, 28.8, 26.0, 25.6, 24.3, 22.3, 20.3, 18.2, -3.9, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{BrSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 549.2376, gefunden: 549.2376.

7.8 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 4.7

Ester **289**



Eine Lösung von Diazoketon **102** (200 mg, 0.57 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (30.0 mL) und EtOH (3.0 mL) wird bei -77°C für eine Stunde bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgt in einem Quarzkolben mit 5 cm Abstand zu einer Quecksilberdampflampe (200 W, Niederdruck). Nach beendeter Bestrahlung wird die Reaktionslösung über eine Stunde auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 95:5) wird Ester **289** (151 mg, 0.41 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 95:5);

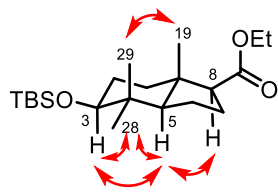
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ -4.04 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.27 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0, 80.3, 60.1, 57.6, 56.7, 44.0, 39.1, 37.1, 29.3, 29.1, 26.0, 23.5, 20.7, 18.3, 15.6, 14.9, 14.6, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 391.2644, gefunden: 391.2641;

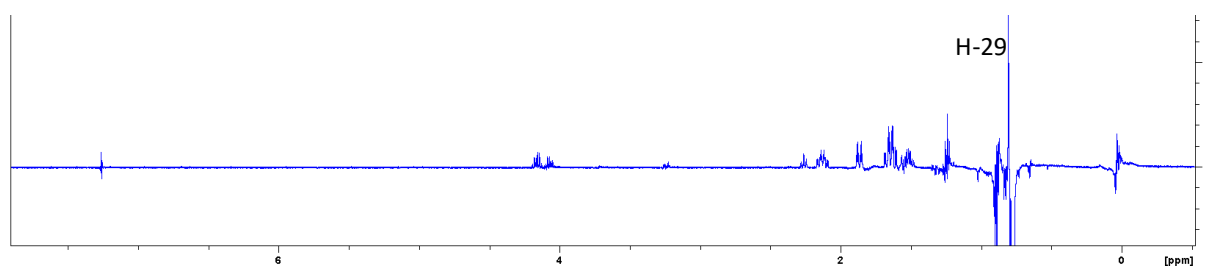
$[\alpha]_{589}^{20}$: +33.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

NOE-Korrelationen in **289**

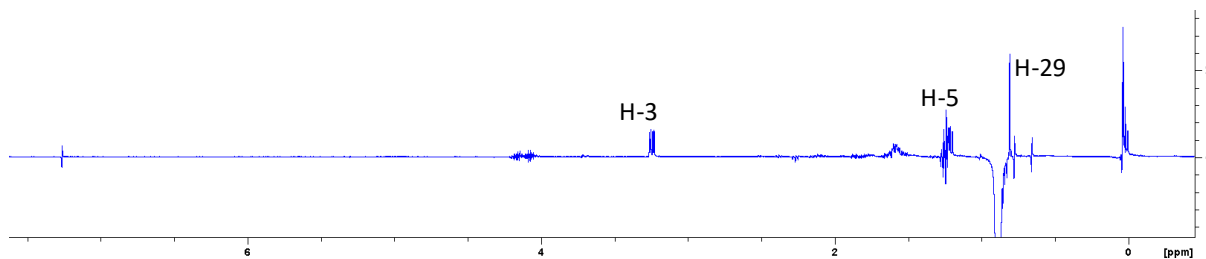


NOE-Korrelationen (CDCl_3 , RT)

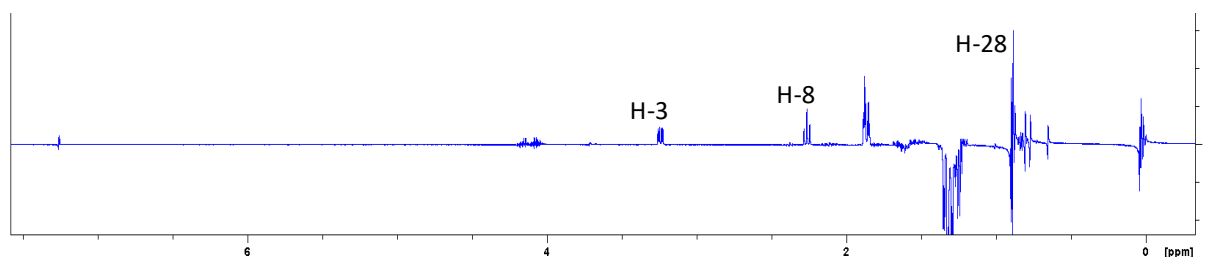
NOE – Einstrahlsignal 0.78 (s, 3H, H-19)



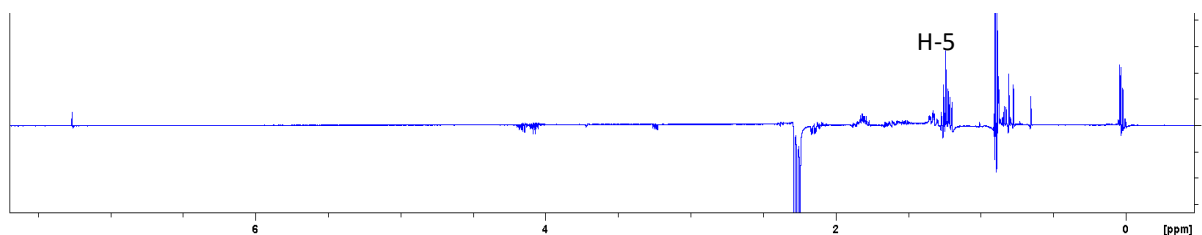
NOE – Einstrahlsignal 0.88 (s, 3H, H-28)



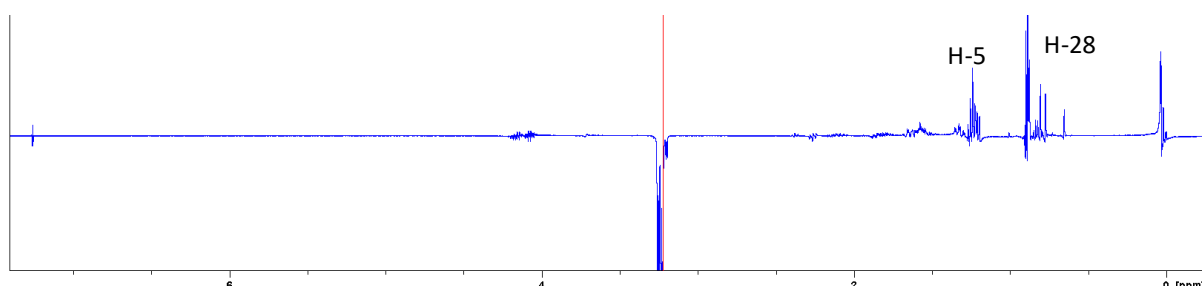
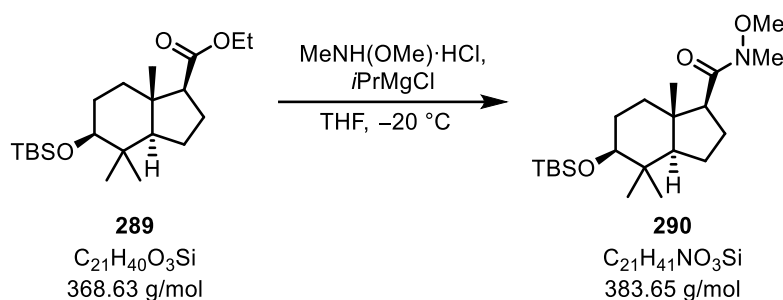
NOE – Einstrahlsignal 1.35 (m, 1H, H-5)



NOE – Einstrahlsignal 2.27 (t, 1H, H-8)



NOE – Einstrahlsignal 3.24 (dd, 1H, H-3)

Weinreb-Amid **290**

Weinrebamin Hydrochlorid (483 mg, 4.95 mmol, 1.50 Äq.) wird bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ in einer Portion zu einer Lösung von Ester **289** (1.22 g, 3.30 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (15.0 mL) gegeben. Anschließend wird bei gleicher Temperatur tropfenweise $i\text{PrMgCl}$ (4.95 mL, 9.90 mmol, 3.30 Äq., 2 M in THF) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird für eine Stunde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und für eine weitere Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 10.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 15.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) wird Weinrebamid **290** (1.01 g, 2.62 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE:EtOAc, 9:1);

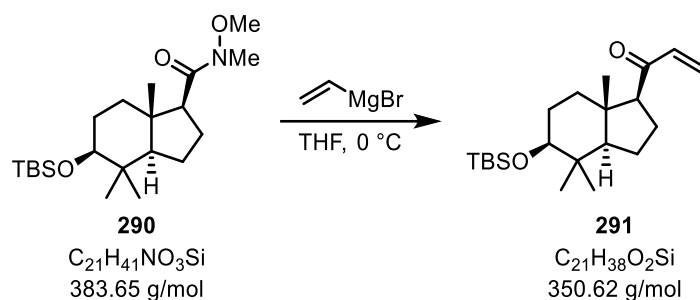
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.63$ (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 10.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.6, 80.3, 61.0, 58.1, 52.3, 45.5, 39.3, 37.6, 29.5, 29.2, 26.0, 24.9, 21.1, 18.3, 15.7, 15.4, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 406.2753, gefunden: 406.2740;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +5.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Enon **291**



Vinylmagnesiumbromid (0.25 mL, 0.25 mmol, 1.20 Äq., 1 M in THF) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Weinreb-Amid **290** (82.0 mg, 0.21 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (2.0 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 2 Stunden bei 0 °C gerührt bevor diese durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 2.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE extrahiert (3 x 5.0 mL), die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) wird Enon **291** (58.0 mg, 0.17 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.95$ (PE:EtOAc, 9:1);

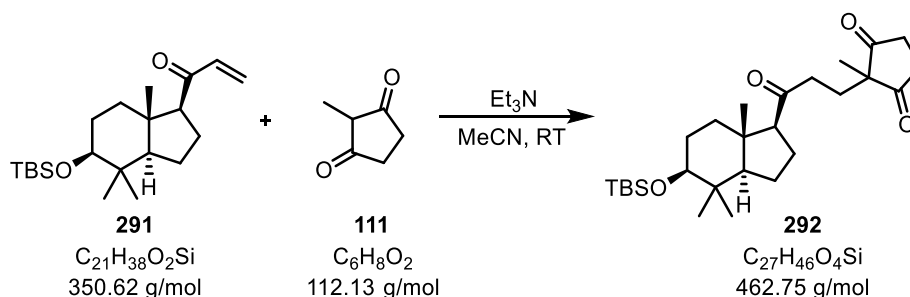
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.40$ (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 17.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.79 (dt, $J = 12.3, 3.6$ Hz, 1H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 1H), 0.89 (s, 12H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.8, 136.9, 127.2, 80.0, 62.4, 58.4, 44.8, 39.3, 37.9, 29.4, 29.1, 26.0, 22.6, 20.7, 18.2, 15.6, 15.1, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 373.2539, gefunden: 373.2521;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +87.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Triketon **292**



Enon **291** (441 mg, 1.26 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Methylcyclopentan-1,3-dion (**111**) (283 mg, 2.52 mmol, 2.00 Äq.) werden bei Raumtemperatur in trockenem Acetonitril (1.0 mL) vorgelegt. Anschließend wird bei gleicher Temperatur tropfenweise Triethylamin (35 μ L, 0.25 mmol, 0.20 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet wird. Die Reaktionsmischung wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 50.0 mL), die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) wird Triketon **292** (447 mg, 0.97 mmol, 77%) als farbloses Öl, welches nach einiger Zeit bei -20°C zu erstarren beginnt, erhalten.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 4:1);

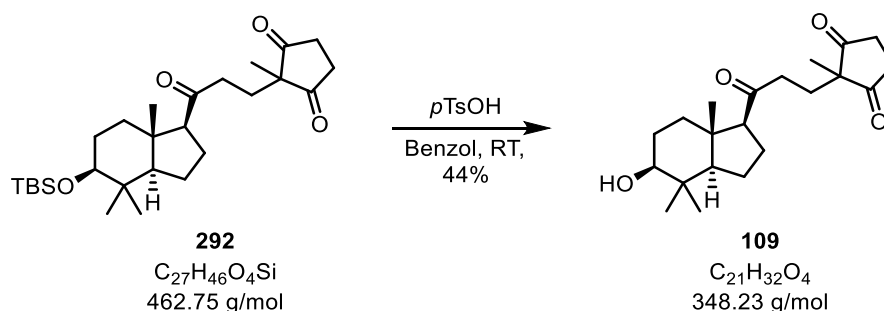
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.24$ (dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.94-2.68 (m, 4H), 2.39-2.28 (m, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.70-1.54 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.9, 210.8, 80.0, 64.3, 58.2, 55.3, 44.4, 39.3, 37.8, 37.6, 34.8, 29.3, 29.0, 28.1, 26.0, 22.9, 20.6, 19.5, 18.3, 15.6, 14.9, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 485.3063, gefunden: 485.3065;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +32.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Alkohol **109**



*p*Toluolsulfonsäure (4.0 mg, 22 μ mol, 0.20 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Triketon **292** (50.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (2.0 mL) gegeben und für 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit CH_2Cl_2 (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Alkohol **109** (17.0 mg, 49 μ mol, 44%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$ (PE:EtOAc, 2:1);

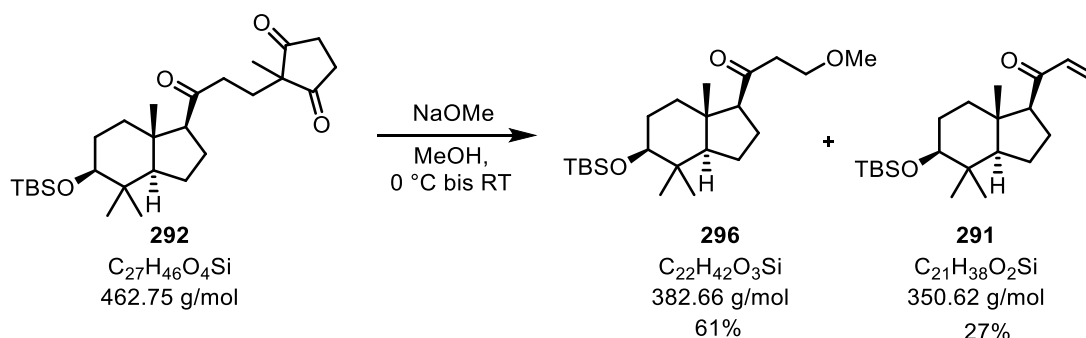
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.29$ (dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.89-2.70 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 3H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 215.9, 210.7, 79.6, 64.1, 58.1, 55.3, 44.5, 38.6, 37.8, 37.5, 34.8, 28.7, 28.6, 28.0, 22.9, 20.3, 19.5, 15.0, 14.9$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 371.2198, gefunden: 371.2183;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +81.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Methylether **296**



Natriummethylat (0.44 mL, 22 μmol , 1.10 Äq., 50 mM in Methanol) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Triketon **292** (10.0 mg, 21 μmol , 1.00 Äq.) in Methanol (1.0 mL) gegeben und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 3 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt wird. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert Methylether **296** (5.0 mg, 13 μmol , 61%) und Enon **291** (2.0 mg, 6 μmol , 27%) als farblose Öle.

Methylether **296**:

$R_f = 0.25$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.62$ (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.59 (dt, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.90 (dt, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

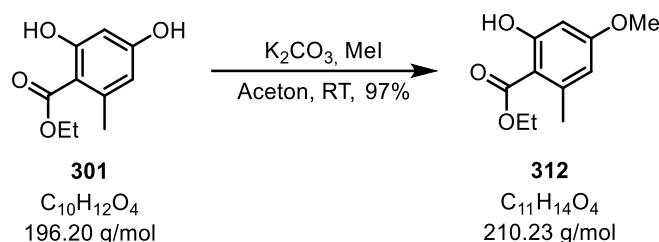
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.6, 80.0, 67.8, 64.7, 59.0, 58.3, 44.4, 44.1, 39.2, 37.7, 29.3, 29.1, 26.0, 22.7, 20.6, 18.3, 15.6, 15.0, -3.8, -4.8$ ppm.

HRMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 405.2801, gefunden: 405.2809;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +29.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Analytik für Enon **291** siehe Synthese von Enon **291**.

7.9 Versuchsvorschriften zu Abschnitt 5.2

Methylether **312**

Methyliodid (0.40 mL, 6.40 mmol, 1.25 Äq.) wird bei Raumtemperatur tropfenweise zu einer Lösung von Phenol **301** (1.00 g, 5.10 mmol, 1.00 Äq.) und Kaliumcarbonat (3.00 g, 21.7 mmol, 4.25 Äq.) in trockenem Aceton (16.0 mL) gegeben und für 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 40 °C erwärmt und für weitere 3 Stunden gerührt. Die Verdünnung mit Wasser (10.0 mL) und MTBE (10.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert Methylether **312** (1.04 g, 4.93 mmol, 97%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

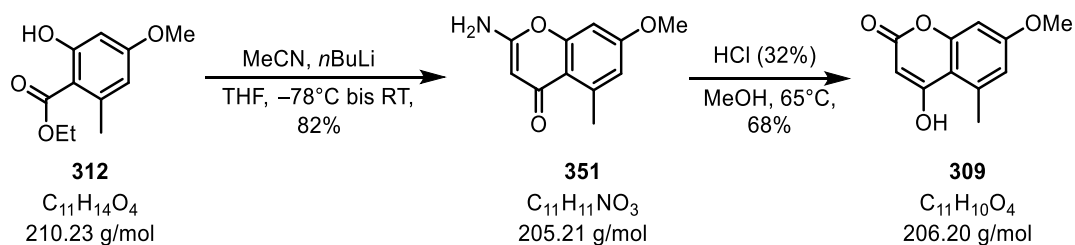
$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.85$ (s, 1H, OH), 6.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.9, 165.7, 164.0, 143.3, 111.3, 105.6, 98.9, 61.4, 55.4, 24.6, 14.4$ ppm;

Smp: 72-74 °C.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[108]

O-Demethylsiderin (**309**)

*n*Butyllithium (7.90 mL, 19.7 mmol, 4.00 Äq., 2.5 M in Hexan) wird bei -78°C tropfenweise zu einer Lösung von Acetonitril (1.04 mL, 19.7 mmol, 4.00 Äq.) in trockenem THF (36.0 mL) gegeben und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Ester **312** (1.04 g, 4.93 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (16.0 mL) zur Reaktionslösung getropft, für weitere 45 Minuten bei -78°C und für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat.) beendet die Reaktion. Nach Trennung der

Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (EtOAc:*i*PrOH, 10:1) liefert eine Tautomerenmischung von Enamin **351** (821 mg, 4.00 mmol, 82%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.51$ (EtOAc);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7.13$ (s_{br}, 2H, NH₂), 6.66 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.68 (s, 3H) ppm;

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[109]

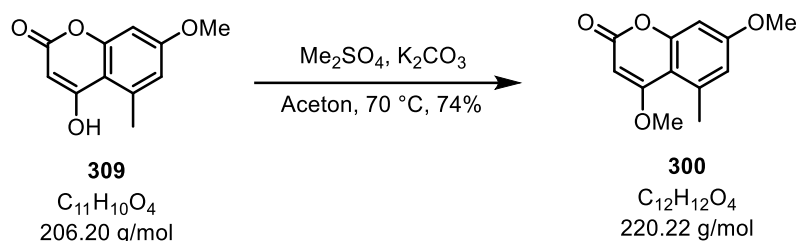
Konzentrierte Salzsäure (30 mL, aq., 32wt%) wird bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung von Enamin **351** (821 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äq) in Methanol (30.0 mL) gegeben, auf 75 °C erwärmt und für 5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, die flüchtigen Lösungsmittel unter vermindertem Druck aus der Reaktionsmischung entfernt, Wasser (30.0 mL) zugegeben und die Lösung für 30 Minuten auf 0 °C abgekühlt. Die Feststoffe werden abfiltriert, aus heißem Methanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. *O*-Demethylsiderin (**309**) (563 mg, 2.73 mmol, 68%) wird als weißer, amorpher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12.28$ (s_{br}, 1H, OH), 6.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 168.9, 161.7, 161.6, 157.0, 138.6, 114.8, 107.6, 98.8, 88.6, 55.7, 22.8$ ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[109]

Siderin (**300**)



Dimethylsulfat (0.26 mL, 2.72 mmol, 2.80 Äq.) wird bei Raumtemperatur zu einer Suspension von *O*-Demthylsiderin (**309**) (200 mg, 0.97 mmol, 1.00 Äq.) und Kaliumcarbonat (483 mg, 3.49 mmol, 3.60 Äq.) in trockenem Aceton (10.0 mL) gegeben und anschließend für 4 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Verdünnung mit Wasser (5.0 mL) und MTBE (10.0 mL) wird gerührt, bis alle Feststoffe gelöst sind. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (CHCl₃:EtOAc, 9:1) liefert Siderin (**300**) (158 mg, 0.72 mmol, 74%) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.40$ (CHCl₃:EtOAc, 9:1);

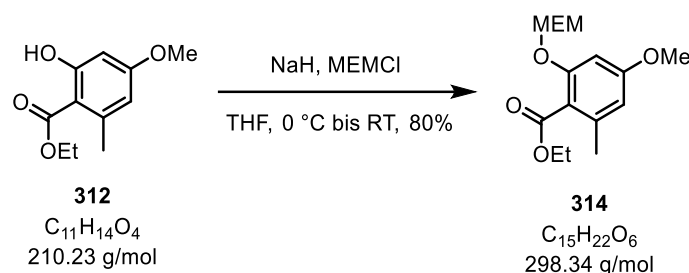
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.66$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.9, 163.3, 162.0, 156.8, 138.6, 115.8, 108.1, 98.8, 87.7, 56.1, 55.7, 23.7$ ppm;

Smp: 176-178 °C.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[109]

MEM-Ether **314**



Eine Lösung von Phenol **312** (400 mg, 1.90 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (4.0 mL) wird bei 0 °C zu einer stark gerührten Suspension von Natriumhydrid³² (91.0 mg, 2.28 mmol, 1.20 Äq., 60wt% Dispersion in Mineralöl) in trockenem THF (4.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 45 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor MEMCl (0.33 mL, 2.85 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden gerührt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 Stunden gerührt. Die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (aq., sat., 3.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase erneut mit EtOAc (3 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert MEM-Ether **314** (454 mg, 1.52 mmol, 80%) als farbloses Öl.

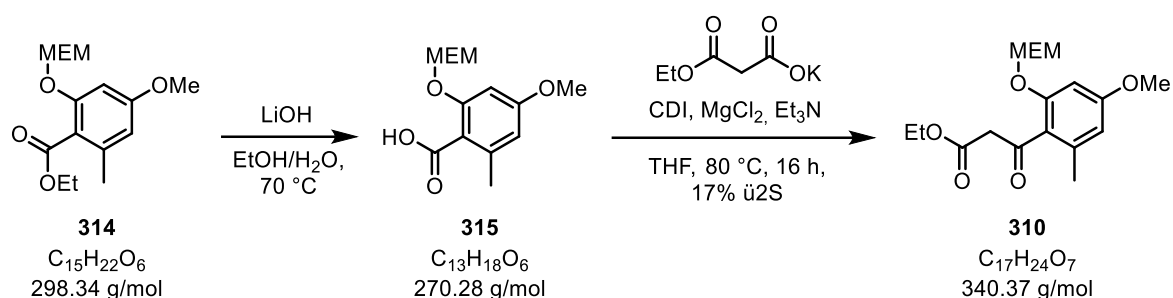
$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.60$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.2, 161.2, 155.7, 138.0, 117.7, 109.0, 99.3, 93.9, 71.6, 67.8, 61.0, 59.1, 55.5, 19.9, 14.4$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₂₂O₆ [M+Na]⁺ berechnet: 321.1314, gefunden: 321.1303.

³² Natriumhydrid wurde vor der Reaktion im Reaktionskolben unter Argon zweimalig mit trockenem nPentan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ketoester **310**

Lithiumhydroxid-Lösung (5.0 mL, 6.0 M) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Ester **314** (300 mg, 0.93 mmol, 1.00 Äq.) in Ethanol (5.0 mL) gegeben und anschließend für 12 Stunden bei 65 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Salzsäure (2 M) auf pH 2 titriert, bevor diese mit CH₂Cl₂ (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Carbonsäure **315** wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

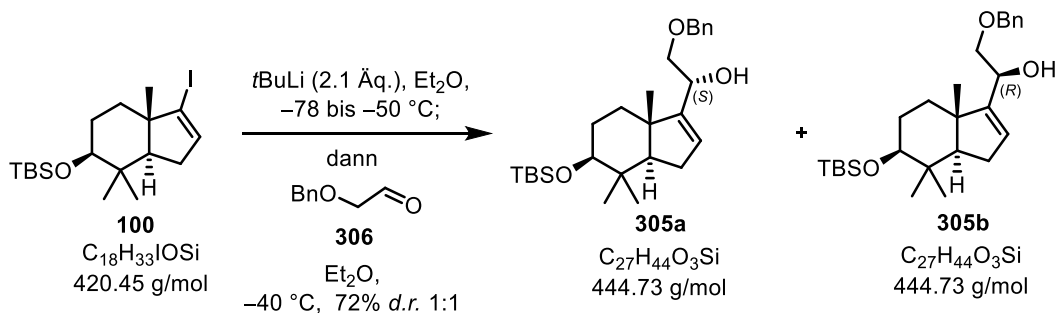
CDI (196 mg, 1.21 mmol, 1.30 Äq.) wird zu einer Lösung von Carbonsäure **315** (0.93 mmol) in trockenem THF (6.0 mL) gegeben und für 2 Stunden bei 60 °C (vorgeheiztes Ölbad) gerührt (Kolben A). In einem separaten Kolben wird Triethylamin (0.42 mL, 2.98 mmol, 3.20 Äq.) zu einer Suspension von Ethylkaliummalonat (332 mg, 1.95 mmol, 2.10 Äq.) und Magnesium(II)chlorid (221 mg, 2.33 mmol, 2.50 Äq.) in trockenem THF (6.0 mL) gegeben (Kolben B). Diese Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei 60 °C gerührt, bevor die Lösung aus Kolben A hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei 80 °C gerührt, bevor diese auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von Zitronensäure-Lösung (aq., 10wt%, 5.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) liefert Ketoester **310** (53.0 mg, 0.16 mmol, 17% ü2S) als blassgelbes Öl.

$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 2:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Ketoform $\delta = 6.60$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 197.4, 167.9, 161.9, 156.9, 140.1, 122.7, 109.9, 98.6, 93.9, 71.6, 68.2, 61.2, 59.2, 55.5, 51.2, 20.6, 14.2$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₇H₂₄O₇ [M+Na]⁺ berechnet: 363.1420, gefunden: 363.1409.

Allylkohol **305a** und **305b**

Eine Lösung von Vinyljodid **100** (36.0 mg, 91 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Diethylether (0.5 mL) wird vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Es wird tropfenweise $t\text{BuLi}$ (1.6 M in Pentan, 0.12 mL, 0.18 mmol, 2.10 Äq.) hinzugegeben und bei gleicher Temperatur für 45 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird bis auf -50 °C erwärmt und schnell eine Lösung von Aldehyd **306** (20.0 mg, 0.13 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem Diethylether (0.5 mL) hinzugegeben, für eine Stunde bei gleicher Temperatur gerührt und für eine weitere Stunde bei -40 °C. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase erneut mit Diethylether (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet sowie die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) werden Allylkohole (*R*)-**305b** (14.0 mg, 32 μmol , 36%) und (*S*)-**305a** (14.0 mg, 32 μmol , 36%) als farblose Öle erhalten.

$R_f = 0.48$ für (*R*)-**305b** und 0.41 für (*S*)-**305a** (PE:EtOAc, 4:1)

Allylkohol (*R*)-**305b**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.29$ (m, 5H), 5.70–5.67 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 6.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.57–3.54 (m, 2H), 3.28 (dd, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.11–1.97 (m, 2H), 1.76–1.46 (m, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 15H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.0, 138.0, 128.6, 127.9, 126.6, 80.1, 74.1, 73.5, 67.3, 58.8, 46.9, 38.6, 34.1, 29.5, 29.2, 28.4, 26.0, 18.2, 16.3, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 467.2957, gefunden: 467.2957;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +16.5 ($c = 1.0$, CHCl_3).

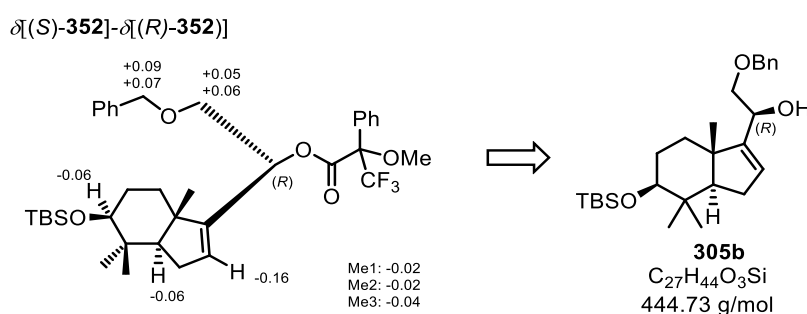
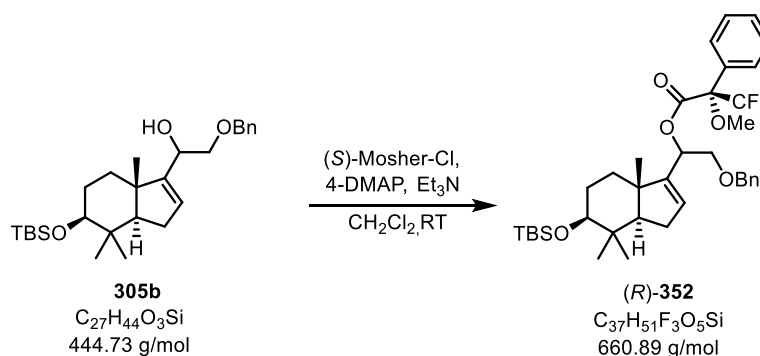
Allylkohol (*S*)-**305a**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.29$ (m, 5H), 5.81–5.80 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.32–4.28 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.72–1.37 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 15H); 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.3, 138.0, 128.6, 128.0, 126.3, 80.1, 74.8, 73.4, 67.9, 58.5, 46.7, 38.7, 34.2, 29.4, 29.2, 28.4, 26.0, 18.3, 16.3, -3.8, -4.8$ ppm;

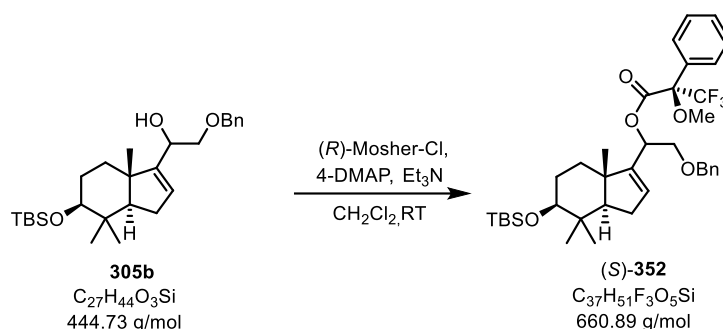
HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 467.2957, gefunden: 467.2957;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -7.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Bestimmung der absoluten Stereochemie des sekundären Alkohols (*R*)-**305b**:*(R)*-Mosher-Ester (*R*)-**352**

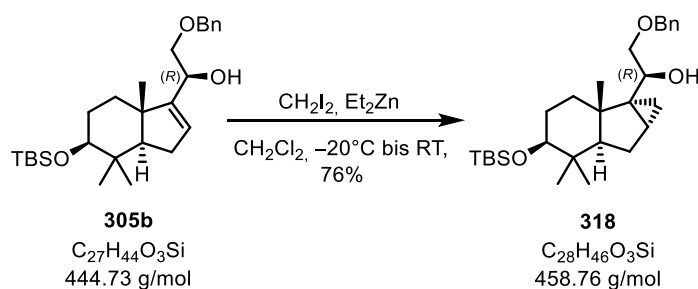
(*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethyl)phenylacetylchlorid wird bei 0 °C zu einer Lösung von (*R*)-Allylalkohol (*R*)-**305b** (5.0 mg, 11 μ mol, 1.00 Äq.), Triethylamin (47 μ L, 0.34 mmol, 30.0 Äq.) und 4-DMAP (27.0 mg, 0.22 mmol, 20.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (0.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Zugabe von NaHSO₄-Lösung (1.0 mL, 1.0 M) beendet die Reaktion. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit einer Natronlauge (1.0 mL, 1 M), einer NaHCO₃-Lösung (aq., sat., 1.0 mL) und einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ sowie Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird (*R*)-Mosher-Ester (*R*)-**352** (7.0 mg, 11 μ mol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58-7.54 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 6H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.82 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.23 (dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.44 (dd, *J* = 11.3, 6.9 Hz, 1H), 0.89 (s, 12H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.04 (2 x s, 6H) ppm;

(S)-Mosher-Ester (S)-352

(R)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid wird bei 0 °C zu einer Lösung von *(R)*-Allylalkohol *(R)*-**305b** (5.0 mg, 11 μ mol, 1.00 Äq.), Triethylamin (47 μ L, 0.34 mmol, 30 Äq.) und 4-DMAP (27.0 mg, 0.22 mmol, 20.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (0.5 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Zugabe von $NaHSO_4$ -Lösung (1.0 mL, 1.0 M) beendet die Reaktion. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit einer Natronlauge (1.0 mL, 1 M), einer $NaHCO_3$ -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) und einer $NaCl$ -Lösung (aq., sat.) gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ sowie Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird *(S)*-Mosher-Ester *(S)*-**352** (7.0 mg, 11 μ mol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

$^1H\text{-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.59-7.56 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 8H), 5.74 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.0, 8.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.17 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.37 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

Cyclopropan 318

Diethylzink (1.29 mL, 1.30 mmol, 3.50 Äq., 1 M in Hexan) wird bei -15 °C tropfenweise zu einer Lösung von Diiodmethan (119 μ L, 1.48 mmol, 4.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1.5 mL) gegeben und für 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Allylalkohol **305b** (165 mg, 0.37 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) tropfenweise zugegeben, die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 Stunden gerührt. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 15.0 mL), die vereinigten organischen Phasen mit $NaCl$ -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) wird Cyclopropan **318** (130 mg, 0.28 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 4:1);

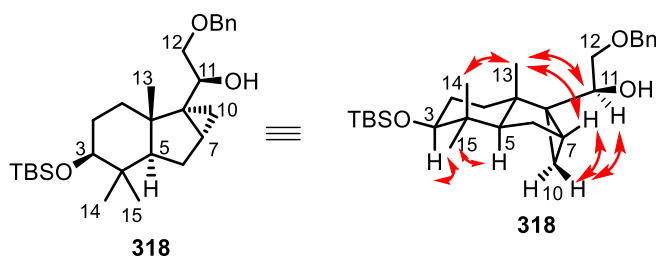
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{-}7.29$ (m, 5H), 4.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.16 (dt, $J = 11.1, 6.7$ Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.66-1.41 (m, 4H), 1.31 (dt, $J = 4.6, 12.9$ Hz, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.38 (dd, $J = 8.1, 5.9$ Hz, 1H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.1, 128.6, 127.8, 80.3, 73.5, 73.3, 69.5, 48.1, 42.5, 38.4, 37.2, 34.1, 30.4, 29.5, 26.1, 26.0, 24.0, 19.5, 18.3, 18.0, 17.3, 8.4, -3.7, -4.8$ ppm;

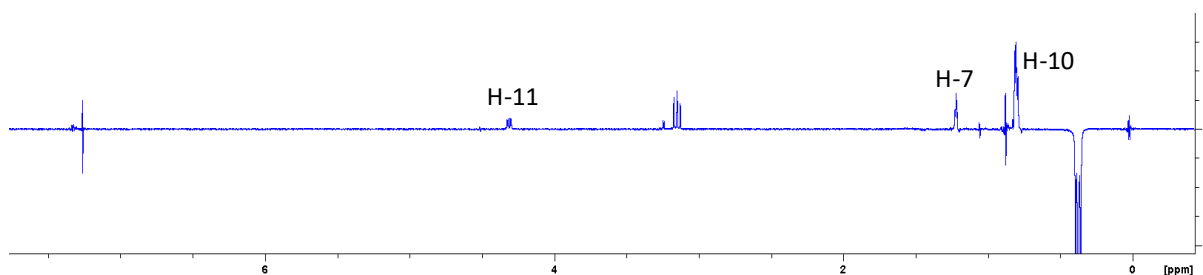
HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 481.3114, gefunden: 481.3115;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +5.6 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

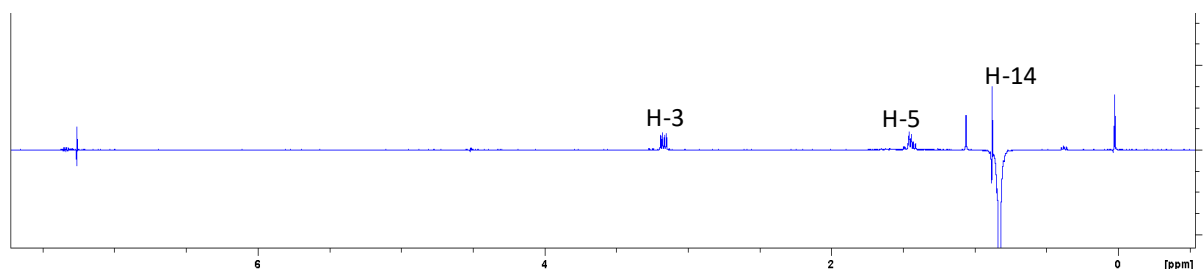
NOE-Korrelationen in **318**



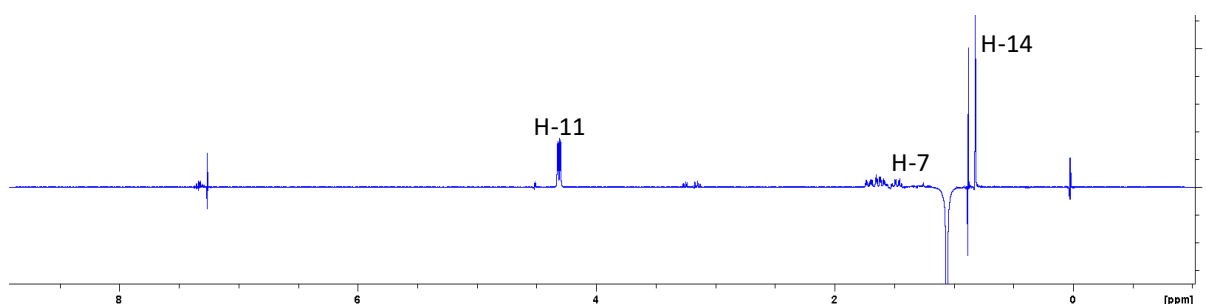
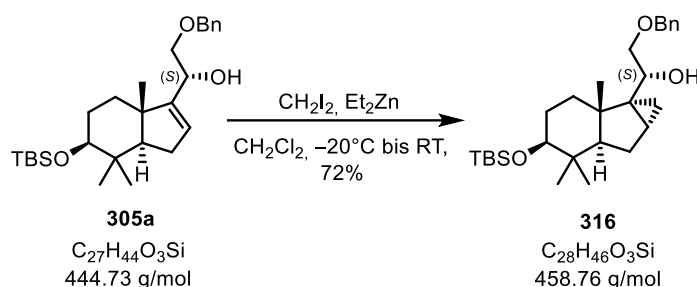
NOE – Einstrahlsignal 0.38 (dd, 1H, H-10)



NOE – Einstrahlsignal 0.83 (s, 3H, H-15)



NOE – Einstrahlsignal 1.06 (s, 3H, H-13)

Cyclopropan **316**

Diethylzink (1.29 mL, 1.30 mmol, 3.50 Äq., 1 M in Hexan) wird bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise zu einer Lösung von Diiodmethan (119 μL , 1.48 mmol, 4.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1.5 mL) gegeben und für 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Allylalkohol **305a** (165 mg, 0.37 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) tropfenweise zugegeben, die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 Stunden gerührt. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) wird Cyclopropan **316** (122 mg, 0.26 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

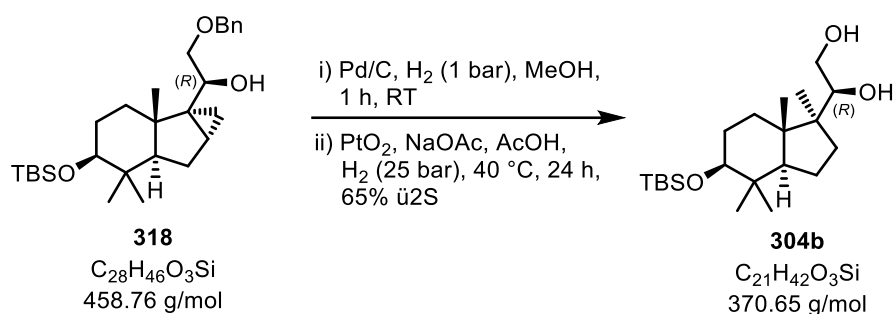
$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{--}7.30$ (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.22–3.12 (m, 2H), 1.64–1.57 (m, 1H), 1.53–1.39 (m, 6H), 1.26–1.17 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 6H), 0.60 (dd, $J = 4.8, 3.7$ Hz, 1H), 0.52 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 0.02 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.1, 128.6, 127.9, 127.8, 80.1, 74.6, 73.4, 67.2, 49.1, 41.7, 38.4, 35.7, 34.6, 30.4, 29.4, 26.0, 23.6, 18.2, 18.0, 17.3, 17.2, 6.0, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 481.3114, gefunden: 481.3115;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +23.5 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Diol **304b**

Palladium (10% auf Aktivkohle, 14 mg) wird zu einer Lösung von Benzylether **318** (58.0 mg, 0.13 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Methanol (1.0 mL) gegeben. Es wird für 5 Minuten Argon durch die Reaktionslösung geleitet, um diese zu entgasen. Anschließend wird für eine Stunde Wasserstoff durch die Reaktionslösung geleitet, bevor erneut für 5 Minuten Argon durchgeleitet wird. Die Reaktionslösung wird durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Roh-Diol wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

In einem Hochdruckreaktor wird Platin(IV)oxid (59.0 mg, 0.26 mmol, 2.00 Äq.) zu einer Suspension von Roh-Diol (0.13 mmol) und Natriumacetat (21.0 mg, 0.26 mmol, 2.00 Äq.) in Eisessig (1.0 mL) gegeben. Der Reaktor wird mit Wasserstoff (25 bar) befüllt, verschlossen, in einem Thermoelement auf 40 °C erwärmt und für 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und öffnen des Reaktors wird die Reaktionslösung durch Celite® filtriert und das Filtrat in EtOAc (5.0 mL) aufgenommen. Die Reaktionsmischung wird mit NaHCO₃-Lösung (aq., sat.) neutralisiert und erneut mit EtOAc (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 1:1) liefert Diol **304b** (30.0 mg, 82 µmol, 65% ü2S) als farbloses halbkristallines Öl.

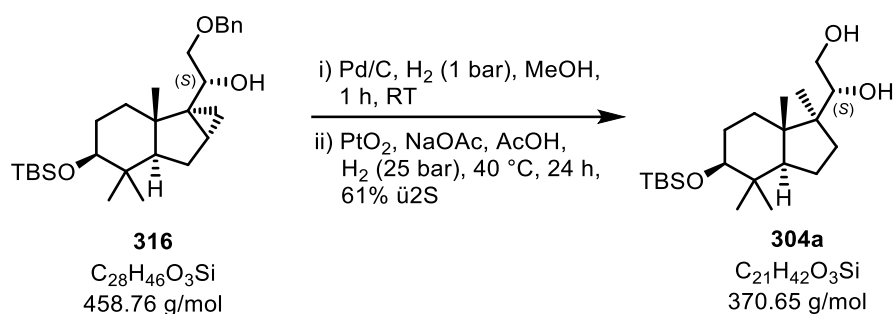
$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc, 1:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.80$ (dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 11.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.78 (s_{br}, 2H, OH), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.61-1.41 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 80.4, 78.1, 65.2, 51.4, 48.4, 46.3, 39.0, 34.3, 32.4, 30.2, 29.1, 26.0, 20.7, 18.3, 18.2, 16.3, 15.6, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₁H₄₂O₃Si [M+Na]⁺ berechnet: 393.2801, gefunden: 393.2786;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +8.5 ($c = 1.0$, CHCl₃).

Diol **304a**

Palladium (10% auf Aktivkohle, 22 mg) wird zu einer Lösung von Benzylether **316** (100 mg, 0.21 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Methanol (2.0 mL) gegeben. Es wird für 5 min Argon durch die Reaktionslösung geleitet, um diese zu entgasen. Anschließend wird für eine Stunde Wasserstoff durch die Reaktionslösung geleitet, bevor erneut für 5 min Argon durchgeleitet wird. Die Reaktionslösung wird durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Roh-Diol wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

In einem Hochdruckreaktor wird Platin(IV)oxid (95.0 mg, 0.42 mmol, 2.00 Äq.) zu einer Suspension von Roh-Diol (0.21 mmol) und Natriumacetat (35.0 mg, 0.42 mmol, 2.00 Äq.) in Eisessig (2.0 mL) gegeben. Der Reaktor wird mit Wasserstoff (25 bar) befüllt, verschlossen, in einem Thermoelement auf 40 °C erwärmt und für 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und öffnen des Reaktors wird die Reaktionslösung durch Celite® filtriert und das Filtrat in EtOAc (10.0 mL) aufgenommen. Die Reaktionsmischung wird mit NaHCO₃-Lösung (aq., sat.) neutralisiert und erneut mit EtOAc (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 1:1) liefert Diol **304a** (47.0 mg, 0.13 mmol, 61% ü2S) als farblosen Feststoff.

$R_f = 0.22$ (PE:EtOAc, 1:1);

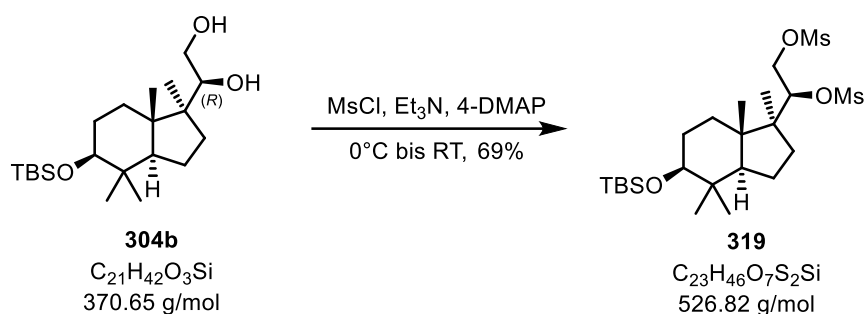
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.78$ (dd, $J = 9.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.40 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.99 (s_{br}, 2H, OH), 1.70-1.44 (m, 8H), 1.29-1.25 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 80.1, 78.4, 63.4, 52.6, 49.5, 45.0, 39.1, 36.6, 32.0, 30.2, 29.0, 26.0, 20.2, 18.3, 16.6, 16.3, 15.8, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₁H₄₂O₃Si [M+Na]⁺ berechnet: 393.2801, gefunden: 393.2786;

$[\alpha]_{589}^{22} = +1.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

Smp: 126-128 °C.

Dimesylat **319**

Mesylchlorid (36 μL , 0.47 mmol, 4.00 Äq.) wird bei -10°C tropfenweise zu einer Lösung von Diol **304b** (43.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äq.), Triethylamin (104 μL , 0.58 mmol, 5.00 Äq.) und 4-DMAP (2.0 mg, 12 μmol , 0.10 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1.7 mL) gegeben und für 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) wird Dimesylat **319** (43.0 mg, 0.08 mmol, 69%) als farbloses halbkristallines Öl erhalten.

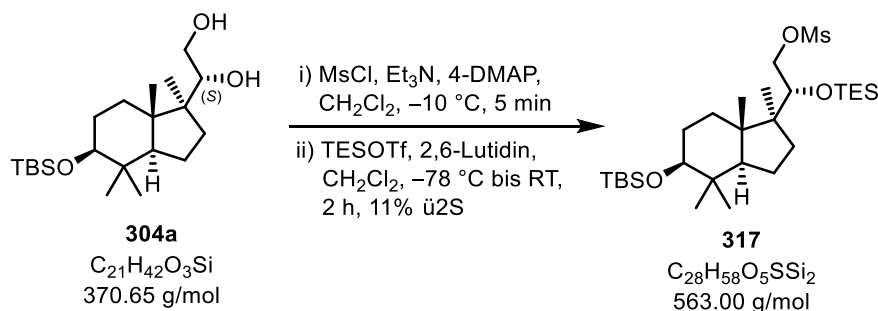
$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.06$ (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 11.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.11 (s, 6H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 4H), 1.03 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.1, 80.1, 69.9, 51.8, 49.0, 46.4, 39.9, 39.1, 38.2, 34.9, 31.0, 30.2, 29.8, 29.0, 26.0, 20.3, 18.8, 16.3, 15.0, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ berechnet: 549.2352, gefunden: 549.2354;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +1.5 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Mesylat **317**

Mesylchlorid (13 μL , 0.16 mmol, 1.30 Äq.) wird bei -10°C langsam zu einer Lösung von Diol **304a** (45.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äq.), Triethylamin (53 μL , 0.32 mmol, 2.60 Äq.) und

4-DMAP (1.0 mg, 8 μ mol, 6.0 mol%) in trockenem CH_2Cl_2 (1.7 mL) gegeben und für 5 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) beendet die Reaktion. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 2.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt (0.12 mmol) wird in CH_2Cl_2 (1.7 mL) aufgenommen und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von 2,6-Lutidin (36 μ L, 0.31 mmol, 2.50 Äq.) und TESOTf (42 μ L, 0.19 mmol, 1.50 Äq.). Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 Stunden gerührt, bevor die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (aq., sat., 1.0 mL) die Reaktion beendet. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 x 2.0 mL), die vereinigten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (aq., sat.) gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE, 95:5) liefert Mesylat **317** (7.0 mg, 13 μ mol, 11% ü2S) als farblosen, amorphen Feststoff.

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc, 1:1);

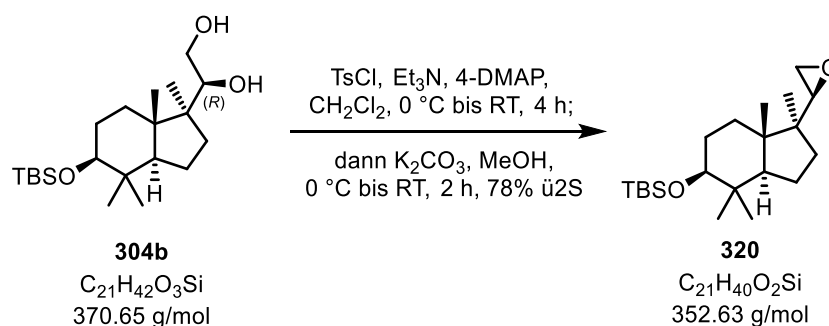
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.31$ (dd, $J = 9.8, 1.0$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 5H), 1.36-1.32 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.92 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.63 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 79.9, 76.5, 72.1, 52.9, 51.0, 44.7, 39.2, 37.3, 37.0, 32.2, 30.0, 28.9, 26.0, 19.8, 18.2, 16.7, 16.3, 15.8, 7.2, 5.5, -3.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 585.3441, gefunden: 585.3447;

$[\alpha]_{589}^{22}$: +3.9 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Epoxid **320**



Tosylchlorid (17.0 mg, 88 μ mol, 1.10 Äq.) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zu einer Lösung von Diol **304b** (30.0 mg, 80 μ mol, 1.00 Äq.), Triethylamin (14 μ L, 100 μ mol, 1.25 Äq.) und 4-DMAP (1.0 mg, 8 μ mol, 0.10 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (0.3 mL) gegeben und für 5 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird erneut auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und trockenes Methanol (0.5 mL) sowie Kaliumcarbonat (34.0 mg, 0.24 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für

weitere 2 Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch Verdünnung mit Wasser (1.0 mL) und CH₂Cl₂ (1.0 mL) beendet wird. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 2.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (aq., sat.) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) liefert Epoxid **320** (22.0 mg, 63 µmol, 78% ü2S) als farbloses Öl.

R_f = 0.46 (PE:EtOAc, 9:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.23 (dd, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 3.7, 3.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 4.4, 3.1 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 3H), 1.20-1.13 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.84 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 80.4, 58.0, 52.4, 46.2, 46.0, 45.9, 39.1, 31.1, 31.0, 30.1, 29.0, 26.0, 22.0, 20.8, 18.3, 16.9, 16.4, -3.7, -4.8 ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

[α]_D²²: -3.0 (*c* = 0.5, CHCl₃).

8 Literaturverzeichnis

- [1] E. Winterfeldt, *Ferdinand Bohlmann (1921-1991) und sein Wissenschaftliches Werk, Liebigs Ann. Chem.* **1994**, I-XXXIV.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [3] Nobel Lectures: *Chemistry 1963-1970*, Elsevier, New York, **1972**, 96-123.
- [4] F. Wöhler, *Ann Physik Chemie* **1828**, *88*, 2, 253-256.
- [5] J. A. Rocke, *The Quiet Revolution-Hermann Kolbe and the Science of Organic Chemistry* **1993**, Los Angeles, University of California Press, 60.
- [6] W. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 974.
- [7] W. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 974.
- [8] R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. H. Ives, R. B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2852-2853.
- [9] E. J. Corey, M. Ohno, P. A. Vatakencherry, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251-1253.
- [10] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896-2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854-2867.
- [11] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
- [12] J. Schwan, M. Christmann, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7985-7995.
- [13] P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751-4755.
- [14] G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3196-3209.
- [15] E. Breitmaier, *Terpene – Aromen, Düfte, Pharmaka; Pheromone* **1999**, 1. Auflage, B. G. Teubner, Stuttgart, Leipzig.
- [16] S. V. Bhat, B. A. Nagasampagi, M. Sivakumar, *Chemistry of natural products* **2005**, Birkhäuser.
- [17] W. Müller-Esterl, *Biochemie* **2017**, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin.
- [18] G.-W. Wang, C. Lv, X. Fang, X.-H. Tian, J. Ye, H.-L. Li, L. Shan, Y.-H. Shen, W.-D. Zhang, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 50-60.
- [19] Q.-Q. Zhao, Q.-Y. Song, K. Jiang, G.-D. Li, W.-Jun. Wie, Y. Li, K. Gao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2760-2763.
- [20] Y.-M. Ying, H.-F. Yu, C.-P. Tong, W.-G. Shan, Z.-J. Zhan, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9, 3377-3380.
- [21] L.-G. Xiao, Y. Zhang, H.-L. Zhang, D. Li, Q. Gu, G.-H. Tang, Q. Yu, L.-K. An, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5130-5136.
- [22] R. J. Ferreira, A. Kincses, M. Gajdács, G. Spengler, D. J. V. A. dos Santos, J. Molnár, M.-J. U. Ferreira, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 2032-2040.
- [23] M. V. Belligni, L. Lamattina, *Plant Cell. Environ.* **2001**, *24*, 267-278.
- [24] P. M. Dewick, *Medicinal natural products. A biosynthetic approach*, Wiley, **2009**, 3. Auflage, S. 188-193 und 234-258.

- [25] D. Lübken, Masterarbeit: *Studien zur Totalsynthese von Spirochensilide A und B*. Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, 2016.
- [26] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
- [27] I. U. Khand, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 30-32.
- [28] X.-T. Liang, B.-C. Sun, C. Liu, Y.-H. Li, N. Zhang, Q.-Q. Xu, Z.-C. Zhang, Y.-X. Han, J.-H. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3, 2135-2157.
- [29] T. R. R. Pettus, M. Inoue, X.-T. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 26, 6160-6168; D. H. R. Barton, S. W. McCrombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- [30] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 22, 4155-4156.
- [31] X.-T. Liang, J.-H. Chen, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18, 8116-8121.
- [32] X.-T. Liang, B.-C. Sun, N. Zhang, Z.-C. Zhang, Y.-H. Li, Q.-Q. Xu, C. Liu, J.-H. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3, 2158-2172.
- [33] A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1944**, 430-436.
- [34] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 8, 1485-1486.
- [35] G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 19, 5068-5077.
- [36] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 26; U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 13, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 7, 496-497.
- [37] Z.-L. Song, C.-A. Fan, Y.-Q. Tu, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 11, 7523-7556.
- [38] C. Thominiaux, S. Roussé, D. Desmaële, J. d'Angelo, C. Riche, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2015-2021.
- [39] B. Werner, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 7, 1524-1526.
- [40] P. E. Eaton, G. H. Temme, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 22, 7508-7510.
- [41] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- [42] A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 217-225.
- [43] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.
- [44] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 41, 4293-4296; L. Lombardo, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 81.
- [45] K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.
- [46] J. C. Lo, Y. Yabe, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304-1307.
- [47] N. R. Schmuff, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1404.
- [48] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 7, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 7, 522-524.
- [49] B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 771-782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 753-764.
- [50] C. A. Brown, A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4, 891-892.
- [51] C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4962-4971.
- [52] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 8, 2693-2698.
- [53] R. Peng, M. S. VanNieuwenhze, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1, 173-180.

- [54] D. Herkommer, S. Thiede, P. R. Wosniok, S. Dreisigacker, M. Tian, T. Debnar, H. Irschik, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12, 4086-4089.
- [55] S. D. Holmbo, N. A. Godfrey, J. J. Hirner, S. V. Pronin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 38, 12316-12319.
- [56] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 9, 1011-1014.
- [57] K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 3, 10, 1223-1224.
- [58] F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 8, 1423-1452.
- [59] S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 13, 3963-3964.
- [60] A. G. M. Barrett, T.-K. Ma, T. Mies, *Synthesis* **2019**, *51*, 67-82.
- [61] H.-J. Huang, W.-B. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1429-1433.
- [62] A. C. Oehlschlager, S. M. Singh, S. Sharma, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3856-3861.
- [63] W. Weber, W. Kraus, D. Spitzner, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 385-390.
- [64] K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 27, 8865-8869.
- [65] F. Bartels, Y. J. Hong, D. Ueda, M. Weber, T. Sato, D. J. Tantillo, M. Christmann, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 8285-8290.
- [66] A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, E. Roldan-Molina, N. Rivas-Bascón, N. M. Padial, R. Rodriguez-Maecker, I. Rodriguez-Garcia, J. E. Oltera, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1866-1870.
- [67] S. R. Rychnovsky, D. E. Mickus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2732-2736.
- [68] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennari, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 10, 2768-2771.
- [69] W.-D. Z. Li, P. Yu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 14, 3069-3072.
- [70] B. M. Trost, B. M. O'Boyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 48, 16190-16192.
- [71] R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 24, 863-874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 12, 801-811.
- [72] T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10943-10948.
- [73] T. N. Barrett, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 49, 17013-17015.
- [74] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 18, 5454-5459.
- [75] A. Gansäuer, D. Worgull, J. Justicia, *Synthesis* **2006**, *13*, 2151-2154.
- [76] J. Meinwald, S. S. Labana, M. S. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 5, 582-585; H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 11, 3070-3075.
- [77] H. Shigehisa, T. Mizutani, S.-Y. Tosaki, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5057-5065.
- [78] P. Winter, C. Vaxelaire, C. Heinz, M. Christmann, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 394-396.
- [79] C. Thominiaux, S. Roussé, D. Desmaële, J. d'Angelo, C. Riche, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2015-2021.
- [80] D. H. Lloyd, D. E. Nichols, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 22, 4294-4295.
- [81] J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 2-3, 263-291.

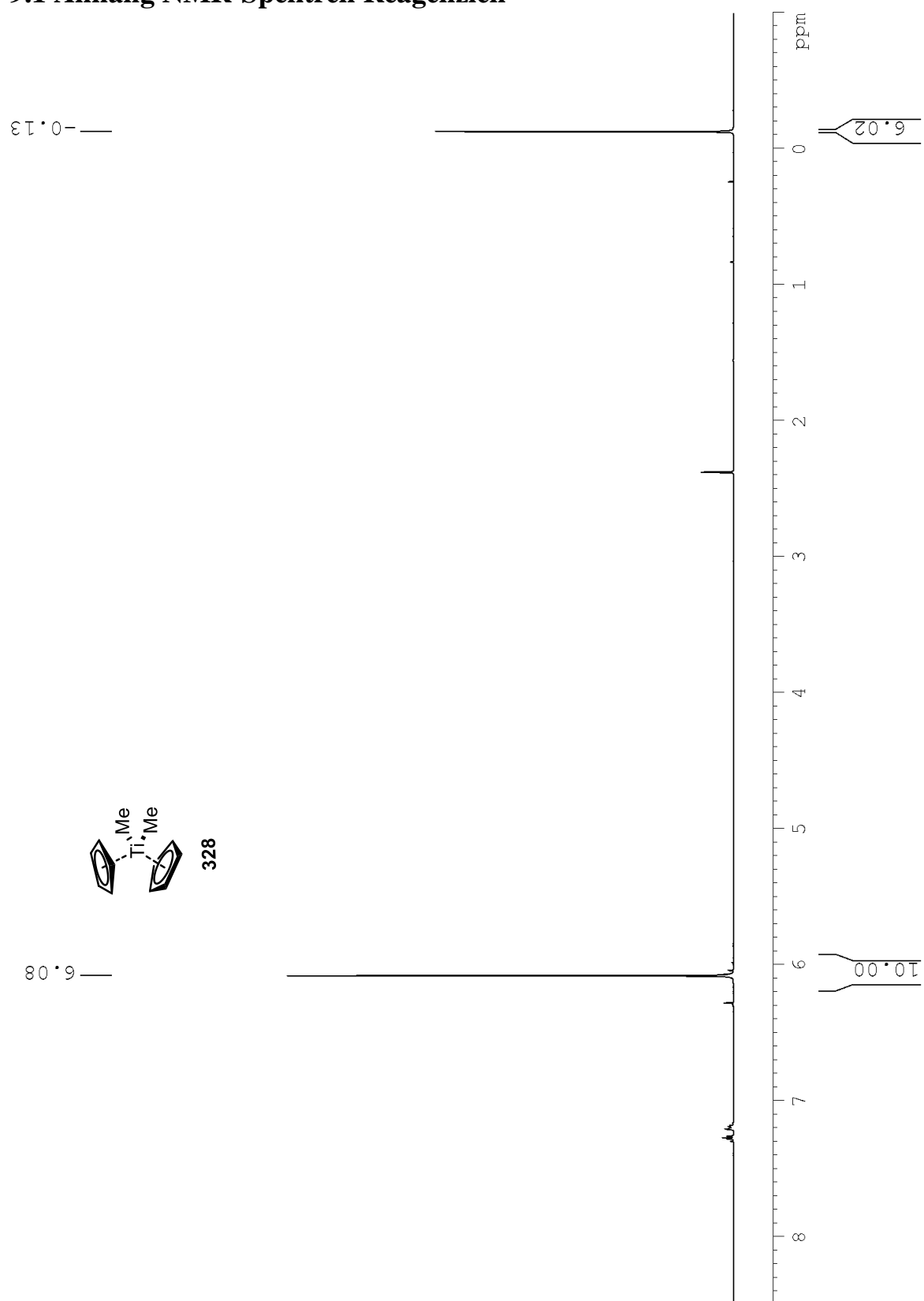
- [82] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 14, 1357-1358.
- [83] D. J. Tao, Y. Slutskyy, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2186-2189.
- [84] L. A. Paquette, T.-Z. Wang, M. R. Sivik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2665-2666.
- [85] R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 22, 5734-5735.
- [86] W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735-4740.
- [87] K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 47, 5281-5284.
- [88] T. Mandai, T. Matsumoto, M. Kawada, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5, 1326-1327.
- [89] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 2647-2650.
- [90] H. Finkelstein, *Ber. d. Dt. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2, 1528-1532.
- [91] M. Ohtsuka, Y. Takekawa, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5803-5806.
- [92] F. L. Duecker, R. C. Heinze, P. Heretsch, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 104-108.
- [93] R. L. Danheiser, R. F. Miller, R. G. Brisbois, S. Z. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6, 1959-1964.
- [94] P. R. Story, J. A. Alford, J. R. Burgess, W. C. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 12, 3042-3044; P. R. Story, J. A. Alford, W. C. Ray, J. R. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 12, 3044-3046.
- [95] R. M. Morinarty, K. B. White, A. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 17, 5582-5584.
- [96] L. Planas, J. Perard-Viret, J. Royer, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3087-3092.
- [97] A. M. Bernard, A. Frongia, F. Secci, Pier P. Piras, *Chem. Commun.* **2005**, 30, 3853-3855.
- [98] S. G. Sethofer, S. T. Staben, O. Y. Hung, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2008**, 10, 19, 4315-4318.
- [99] S. E. Reisman, J. M. Ready, A. Hasuoka, C. J. Smith, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5, 1448-1449.
- [100] B. M. Trost, J. M. Balkovec, M. K. T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 16, 4974-4983.
- [101] M. Yosahiro, M. A.-H. Ismail, H. Nemoto, M. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2629-2635.
- [102] H. Meerwein, *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, 405, 2, 129-175; G. Wagner, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, 31, 690.
- [103] F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, J.-D. Liu, X.-H. Fan, L. Shi, X.-D. Hu, S.-H. Wang, Y.-Q. Zhang, *Tetrahedron* **2006**, 40, 62, 9446-9455.
- [104] X.-D. Hu, Y.-Q. Tu, E. Zhang, S. Gao, S. Wang, A. Wang, C.-A. Fan, M. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 9, 1823-1825.
- [105] Y. Kita, Y. Yoshida, S. Mihara, D.-F. Fang, K. Higuchi, A. Furukawa, H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 48, 8315-8318.
- [106] J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4862-4867.
- [107] W. Li, Y.-T. Shao, T.-P. Yin, H. Yan, B.-C. Shen, Y.-Y. Li, H.-D. Xie, Z.-W. Sun, Y.-L. Ma, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 11, 3471-3475.

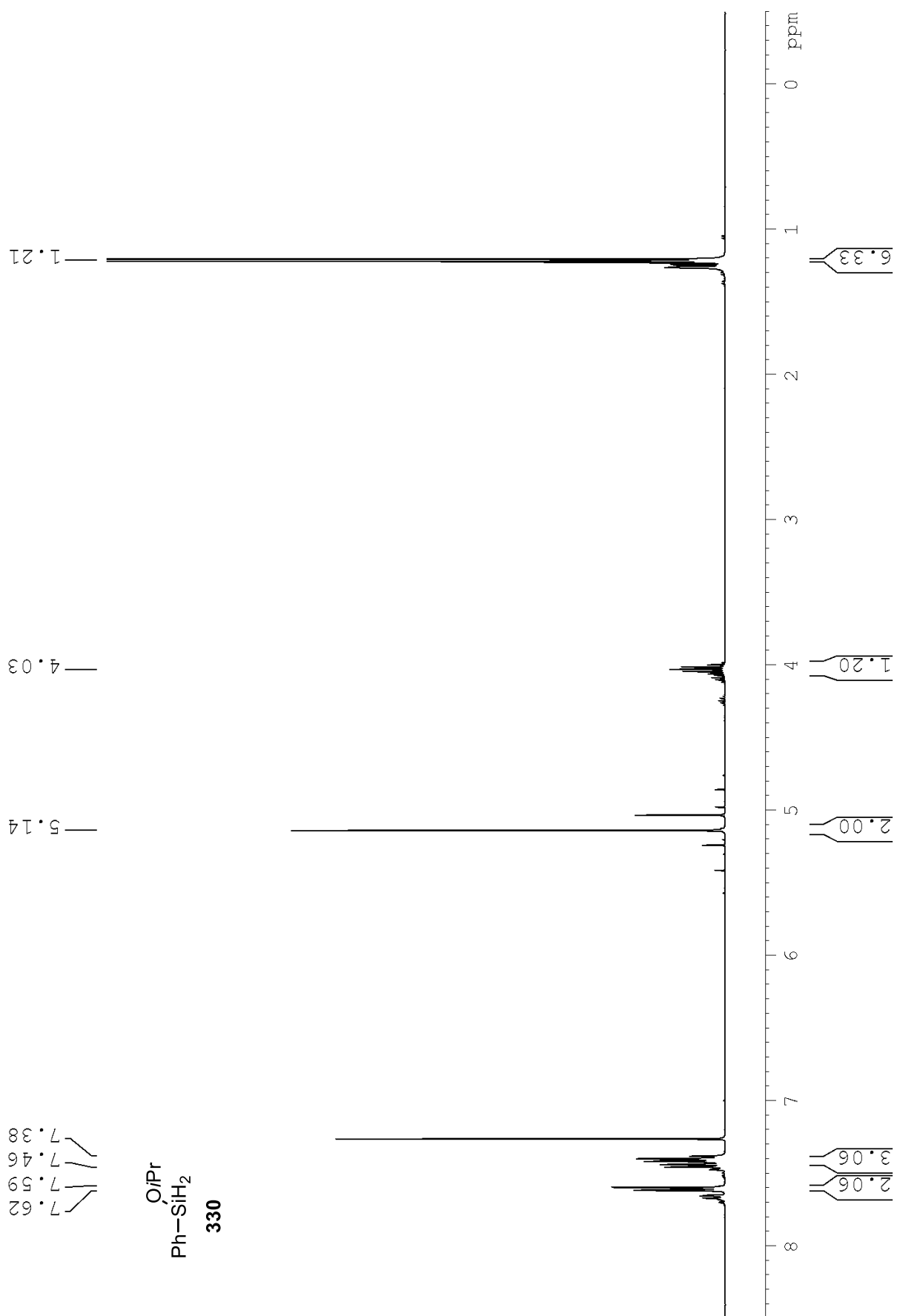
- [108] H. Li, G.-X. Cai, Z.-J. Shi, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10442-10446.
- [109] W. Hüttel, M. Nieger, M. Müller, *Synthesis* **2003**, 12, 1803-1808.
- [110] C. L. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 12, 3002-3004.
- [111] K. N. Campbell, J. F. Kervin, R. A. LaForge, B. K. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 9, 1844-1846.
- [112] M. Dong, J. Wang, A. Wu, Y. Zhao, Y. Ma, Y. Xing, F. Cao, L. Li, Z. Li, H. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4602-4610.
- [113] N. S. Nandurkar, M. J. Bhanushali, D. S. Patil, B. M. Bhanage, *Syn. Commun.* **2007**, 37, 23, 4111-4115.
- [114] D. W. Brooks, L. D.-L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 1, 76-77; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 1, 72-74.
- [115] H. Staab, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 23, 754.
- [116] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2, 512-519.
- [117] G. Parthasarathy, U. Eggert, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2320-2322.
- [118] H. E. Simmons Jr., R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323-5324.
- [119] V. M. Schmiedel, Y. J. Hong, D. Lentz, D. J. Tantillo, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2018**, 130, 9, 2443-2446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 9, 2419-2422.
- [120] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 25, 7672-7674.
- [121] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 5, 1011-1013.
- [122] P. Blanco, F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, E. Sanfeliu, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 48-53.
- [123] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 14, 2923-2925.
- [124] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179.
- [125] J. F. Payack, D. L. Hughes, D. Cai, I. F. Cottrell, T. R. Verhoeven, *Org. Synth.* **2002**, 79, 19.
- [126] S. Shang, H. Iwadare, D. E. Macks, L. M. Ambrosini, D. S. Tan, *Org. Lett.* **2007**, 9, 10, 1895-1898.
- [127] Q. Zhao, C. Li, *Org. Lett.* **2008**, 10, 18, 4037-4040; Vergleich der NMR-Daten mit: S. Ma, Z. Shi, L. Li, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4522-4523.
- [128] P. Razon, M.A. N'Zoutani, S. Dhulut, S. Bezzene-Lafollée, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Synthesis* **2005**, 1, 109-121.
- [129] Y.-F. Wang, D. P. Dumas, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4, 403-406.
- [130] C. Uyeda, A. R. Rötheli, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9947-9950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9753-9756.
- [131] U. Eberhardt, G. Mattern, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1531-1534.
- [132] N. A. Yakelis, R. G. Bergman, *Organometallics* **2005**, 24, 14, 3579-3581.
- [133] T. S. Zhuk, T. Koso, A. E. Pashenko, N. T. Hoc, V. N. Rodionov, M. Serafin, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 20, 6577-6586.
- [134] H. Slebocka-Tilk, R. G. Ball, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4505-4508.

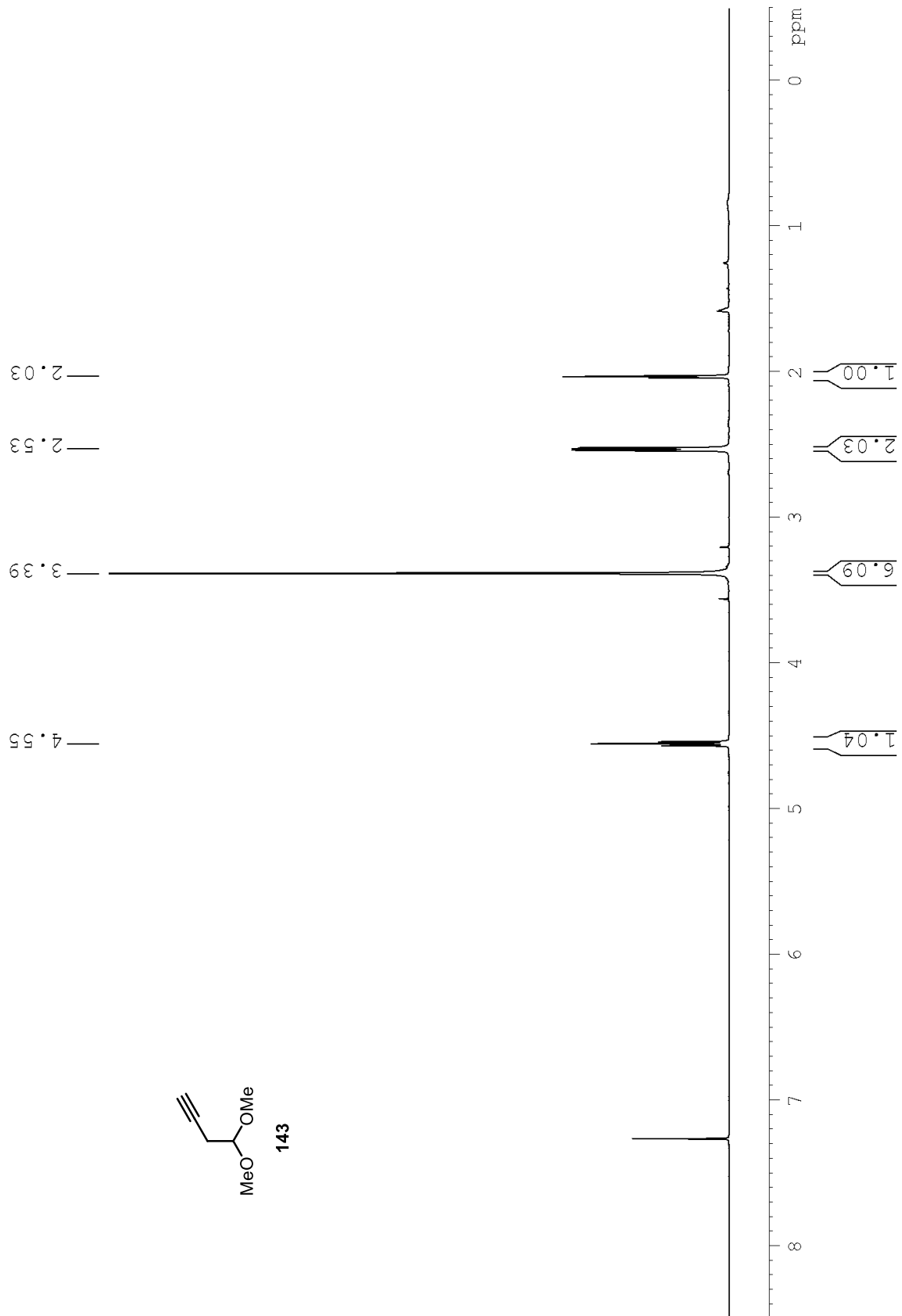
- [135] C. Ascheberg, J. Bock, F. Buß, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, K. Bergander, F. Dielmann, U. Hennecke, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11578-11586.
- [136] Y. Kabe, T. Takata, K. Ueno, W. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 26, 8174-8180.
- [137] R. K. Haynes, W. W.-L. Lam, L.-L. Yeung, I. D. Williams, A. C. Ridley, S. M. Starling, S. C. Vonwiller, T. W. Hambley, P. Lelandais, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 14, 4552-4553.
- [138] M. Lajunen, A. Koskinen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1439-1443.
- [139] O. Smitt, H.-E. Högberg, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7691-7700.
- [140] L. G. Sevillano, C. P. Melero, M. Boya, J. L. López, F. Tomé, E. Coballero, R. Carrón, M. J. Montera, M. Medarde, A. San Feliciano, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2991-3001.
- [141] L. F. Tietze, J. M. Wiegand, C. A. Vock, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4107-4112.
- [142] J. Mori, M. Iwashima, M. Takeuchi, H. Saito, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 3, 391-396.

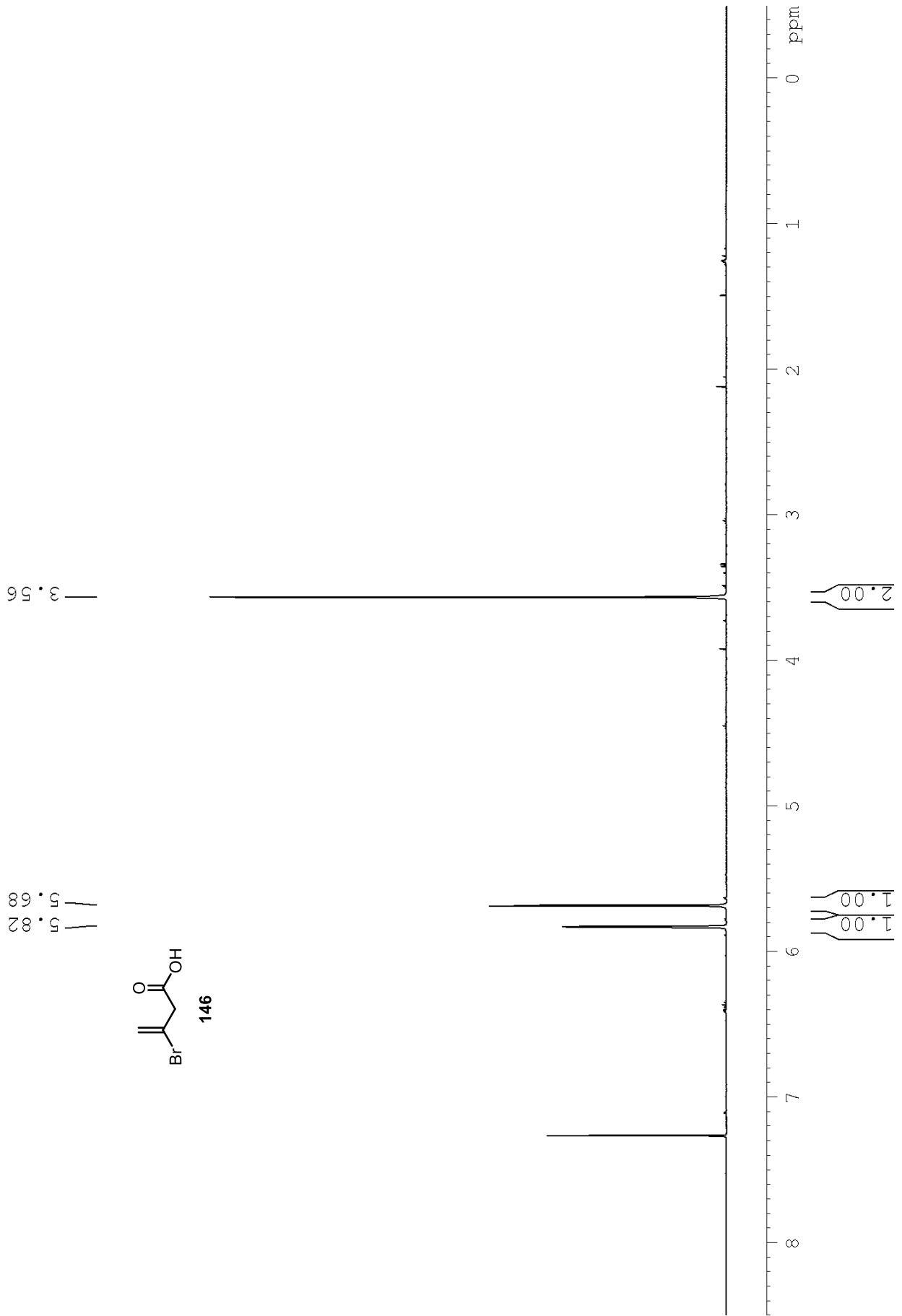
9 Anhang – ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren

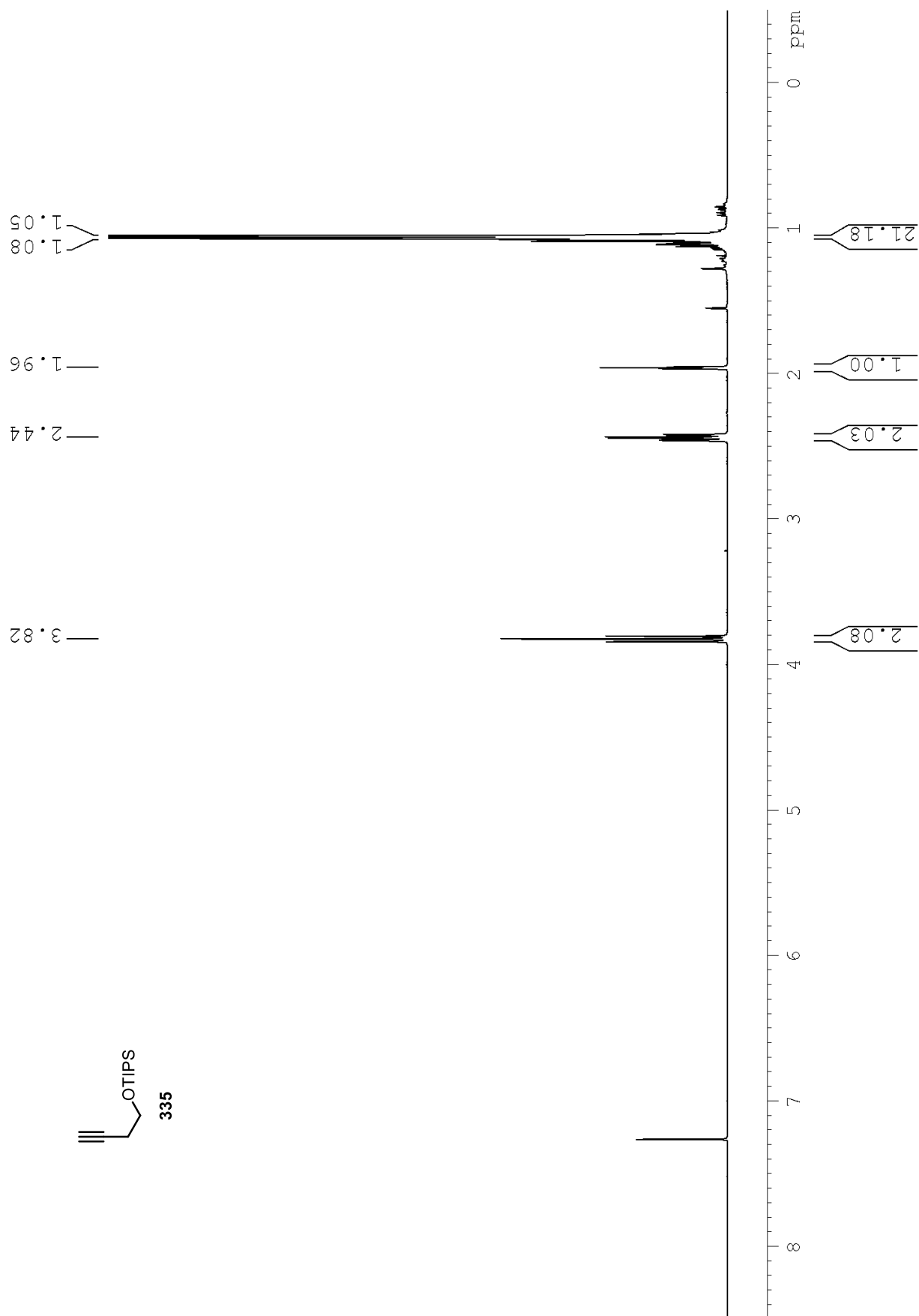
9.1 Anhang NMR-Spektren Reagenzien

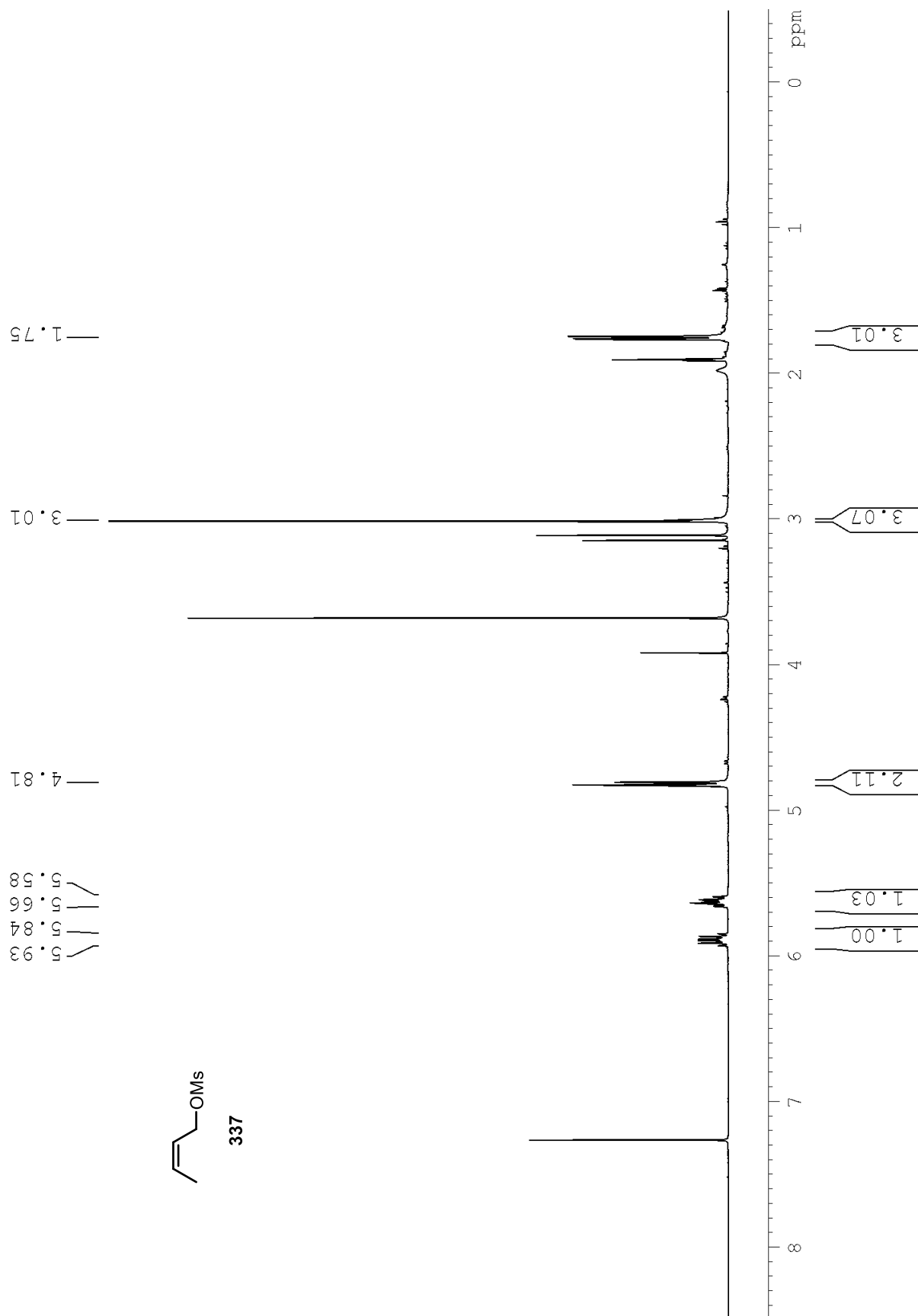


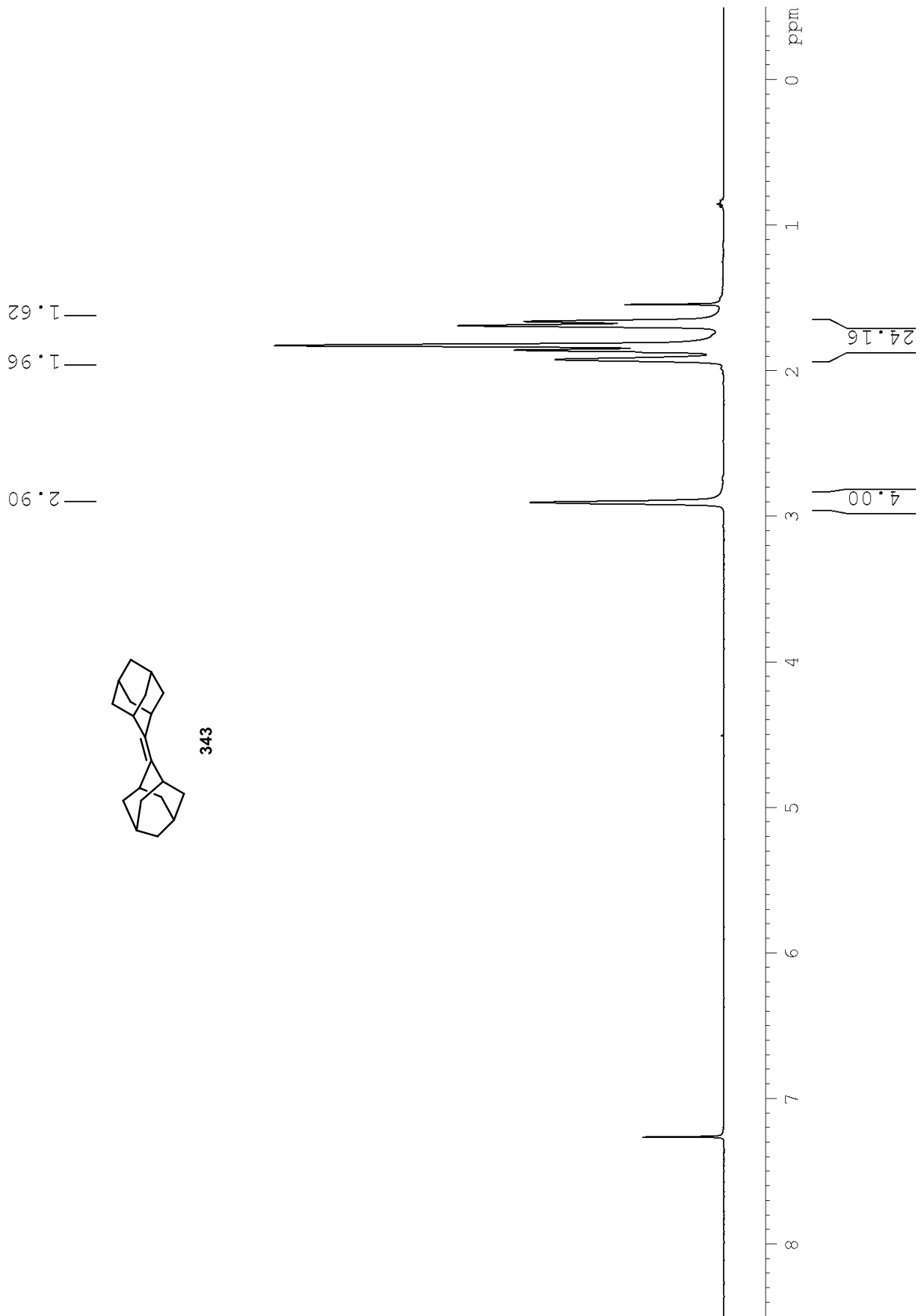


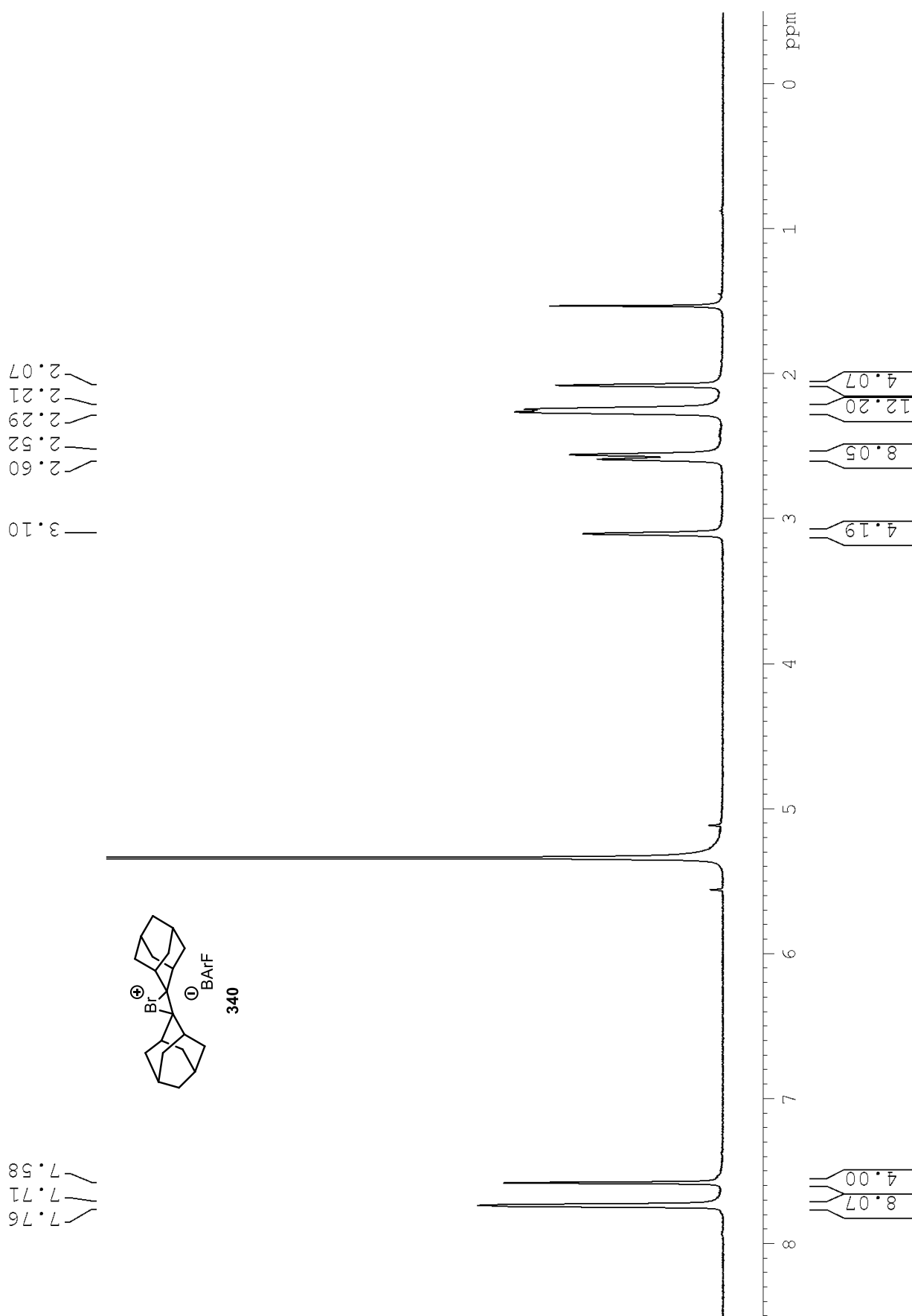


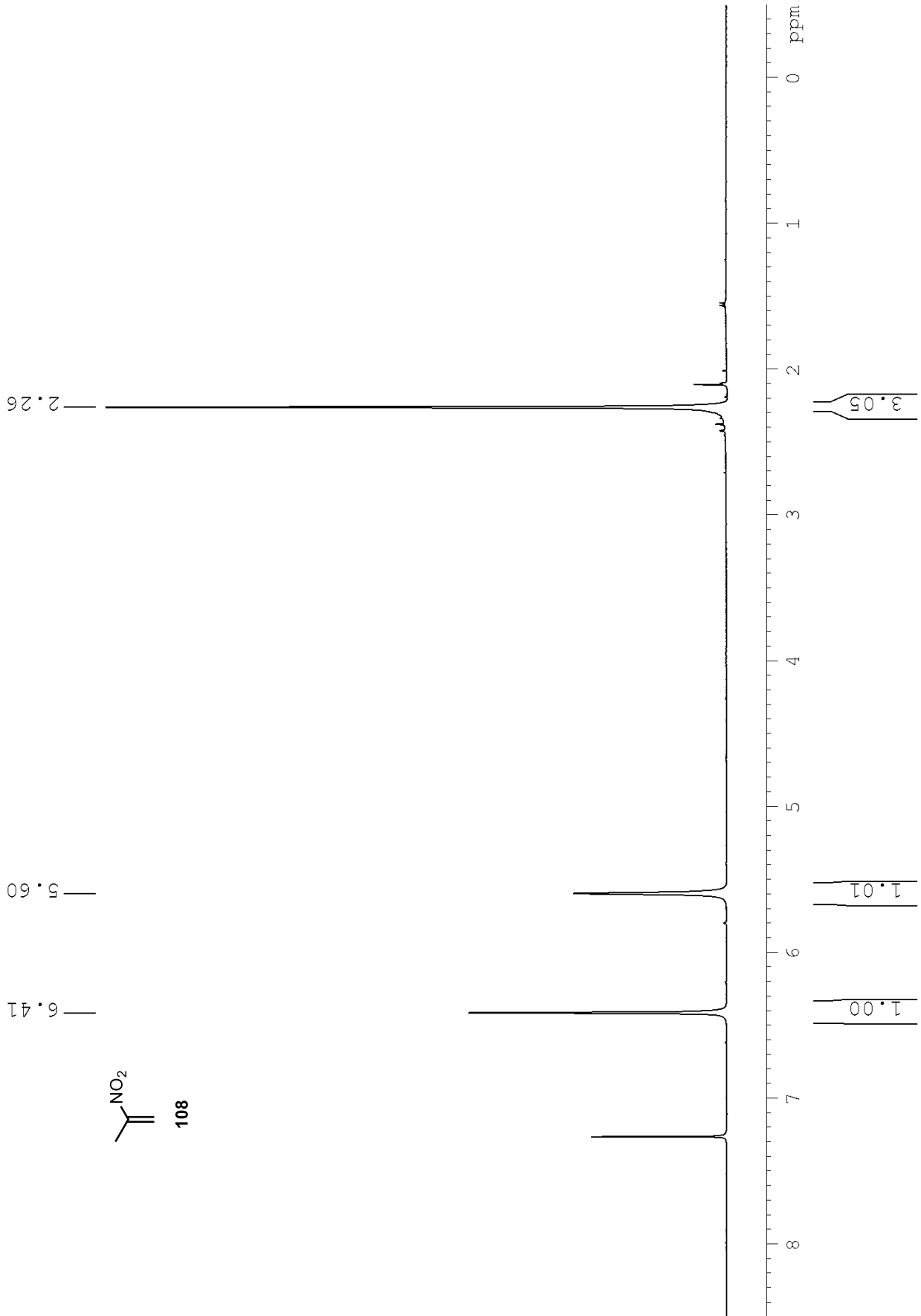


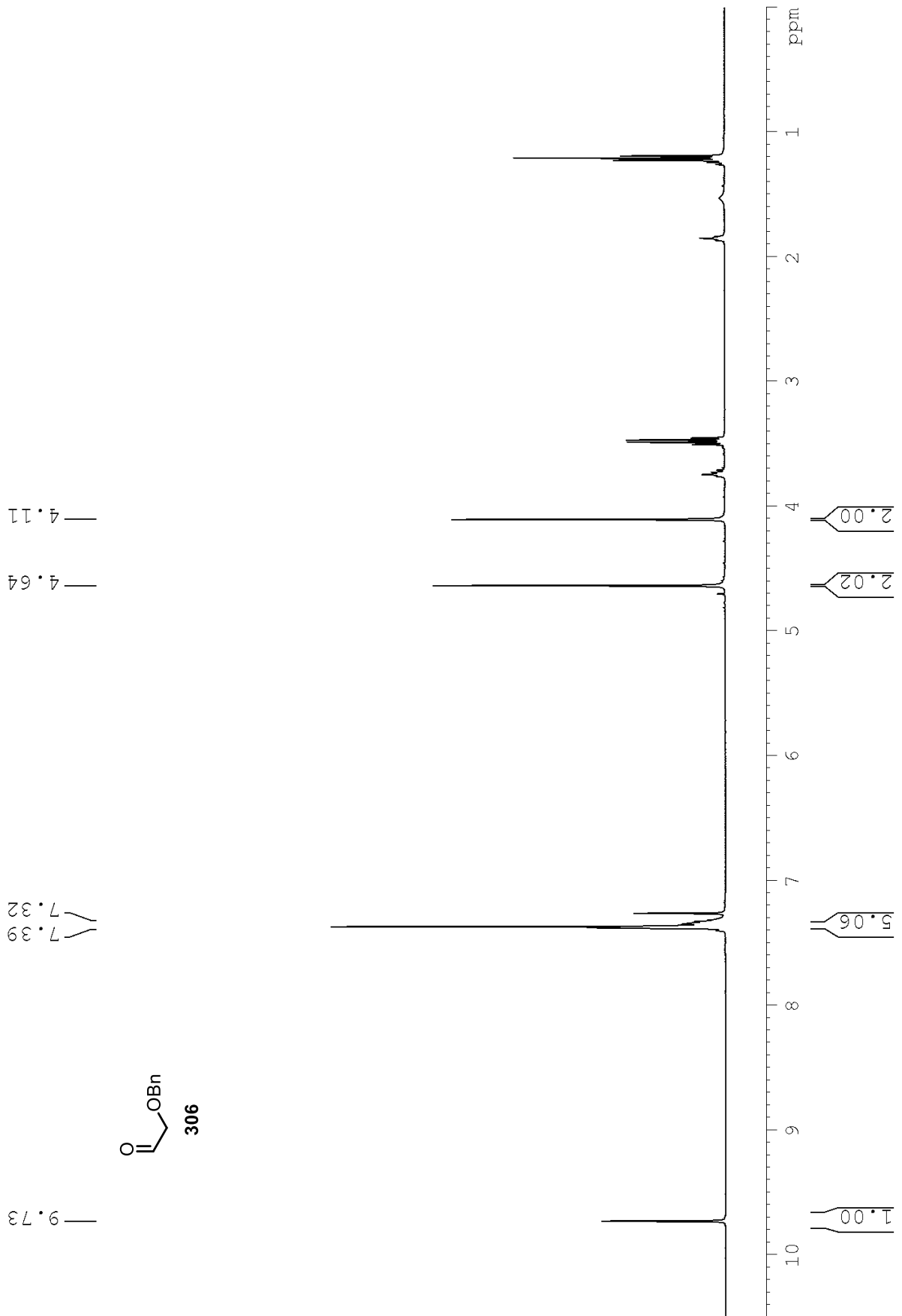




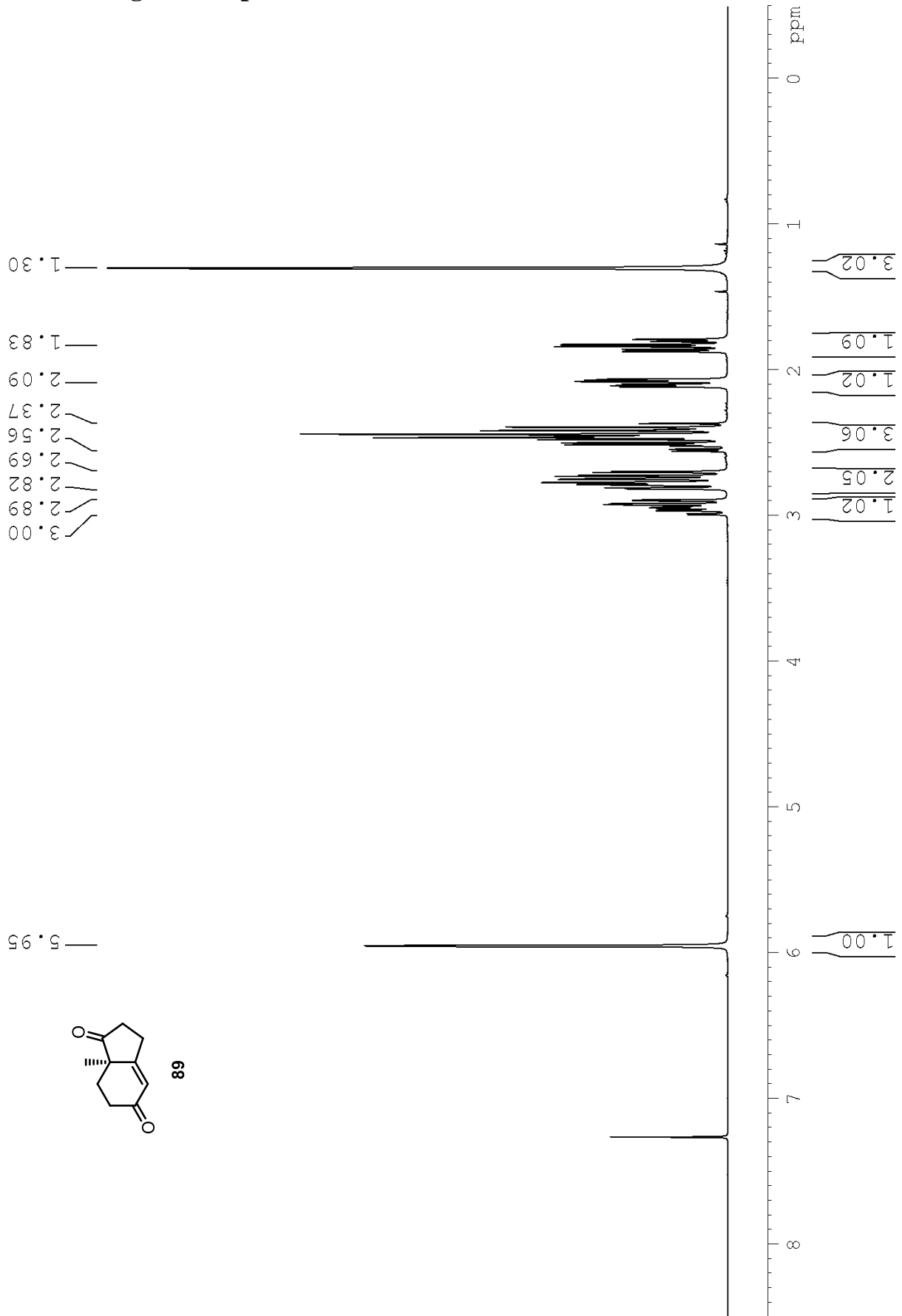


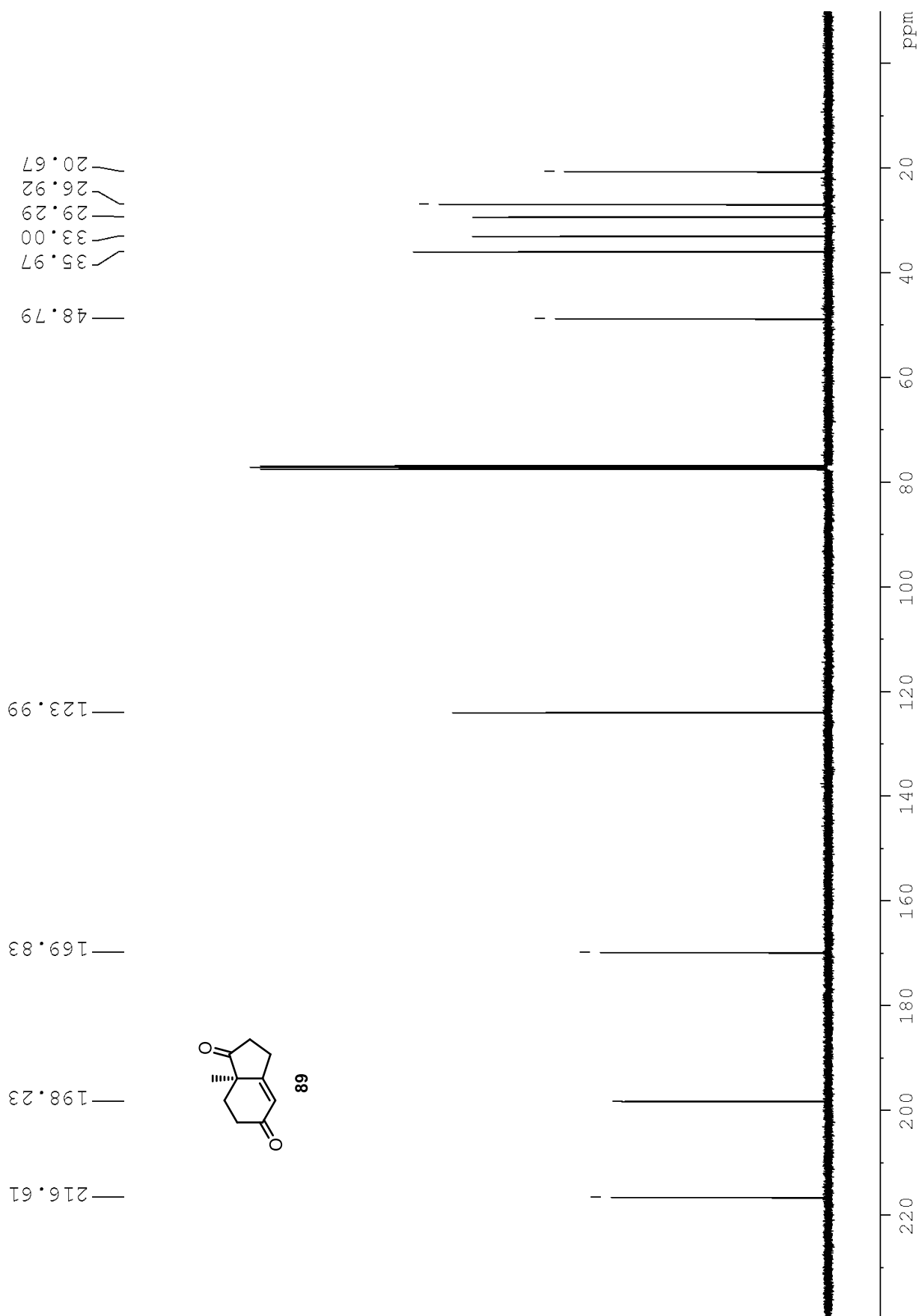


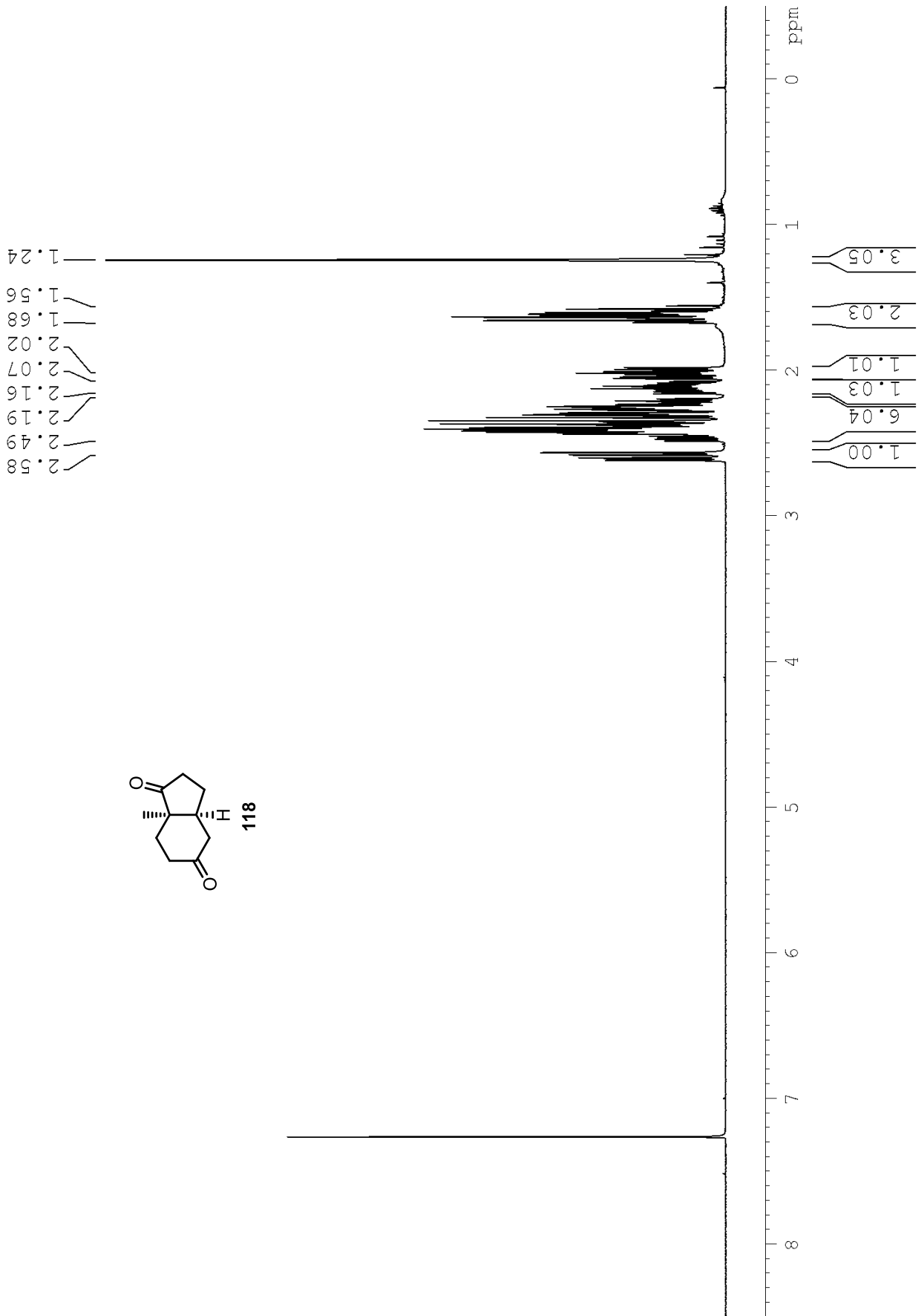


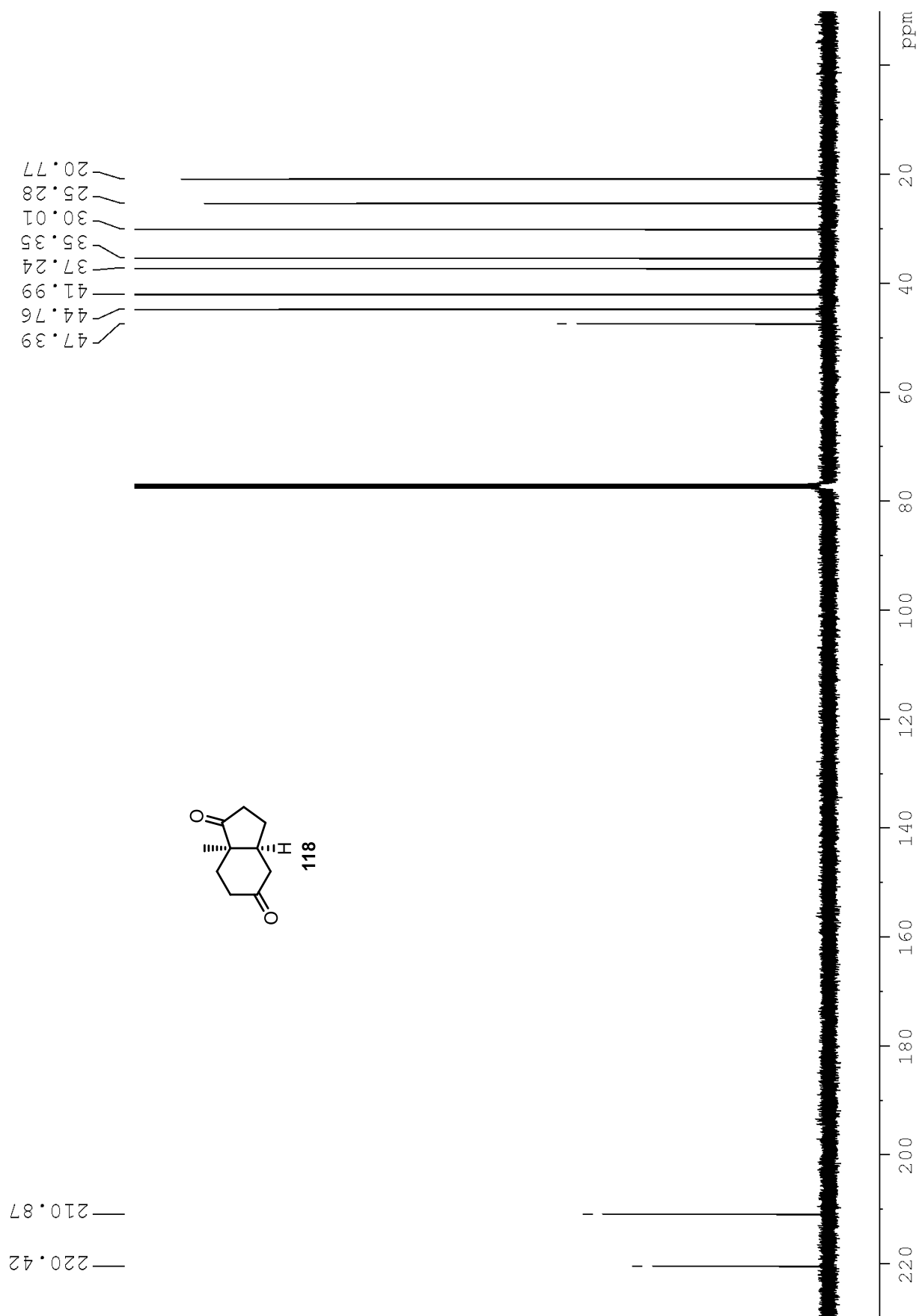


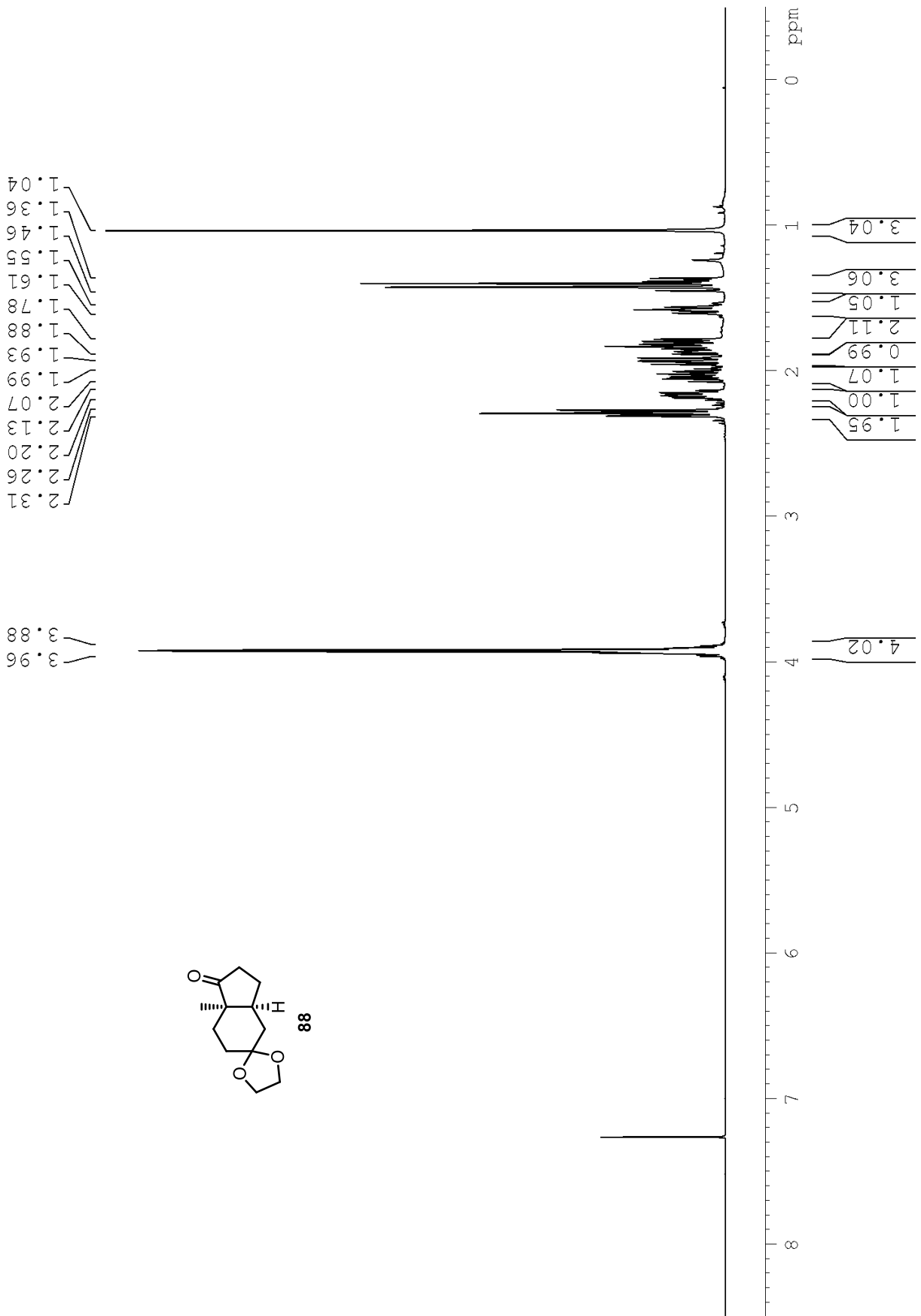
9.2 Anhang NMR-Spektren zu Abschnitt 4 und 5

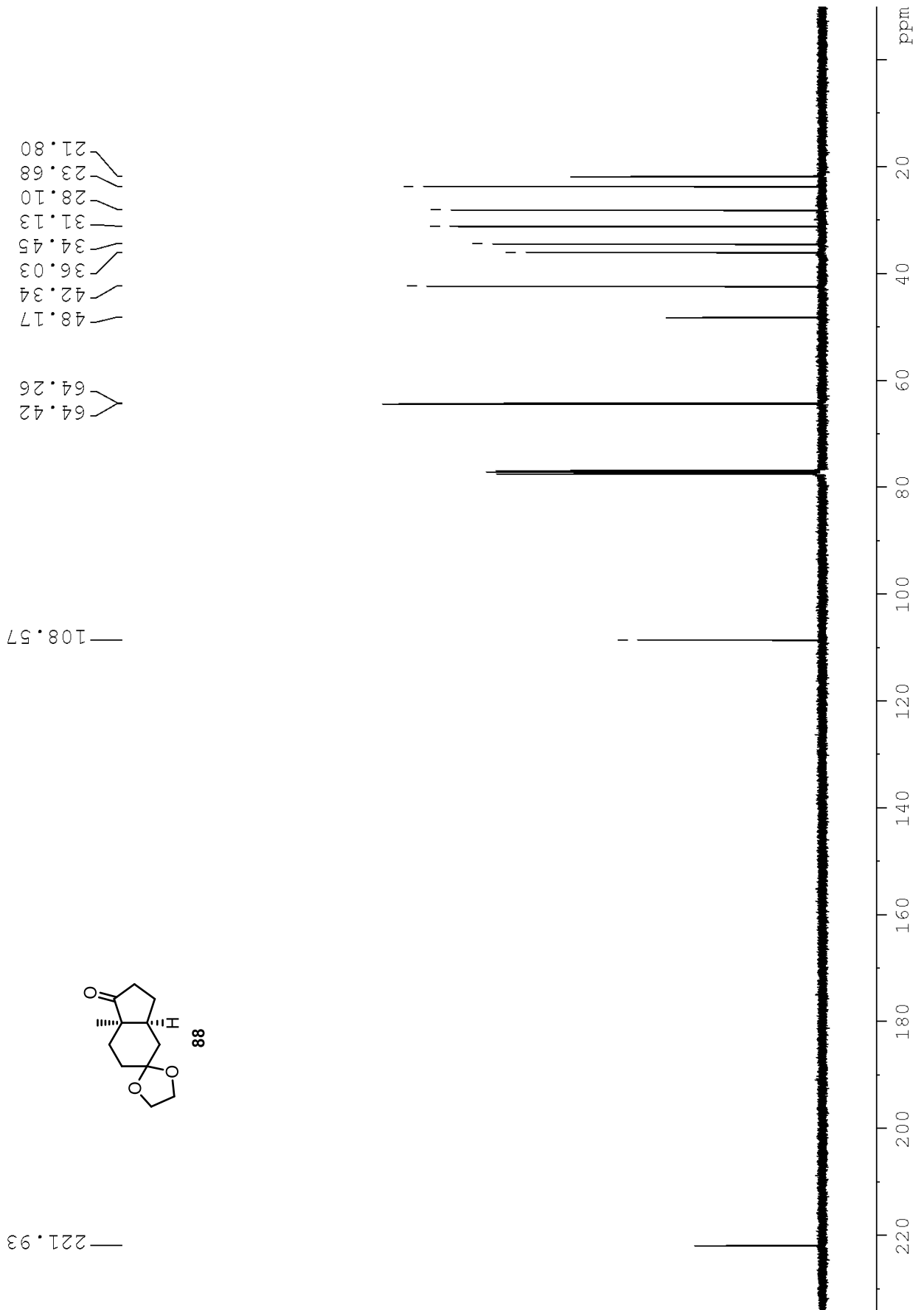


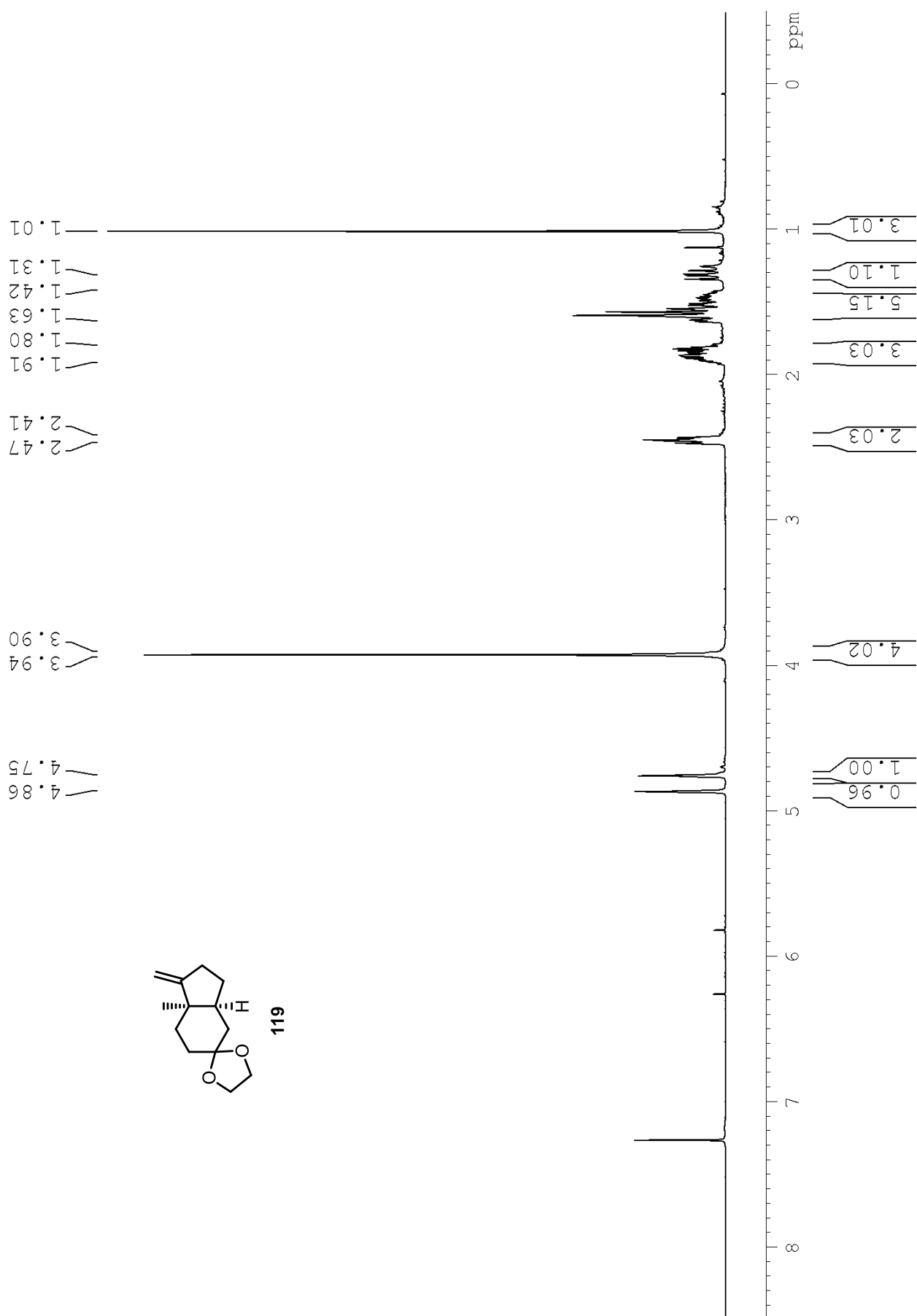


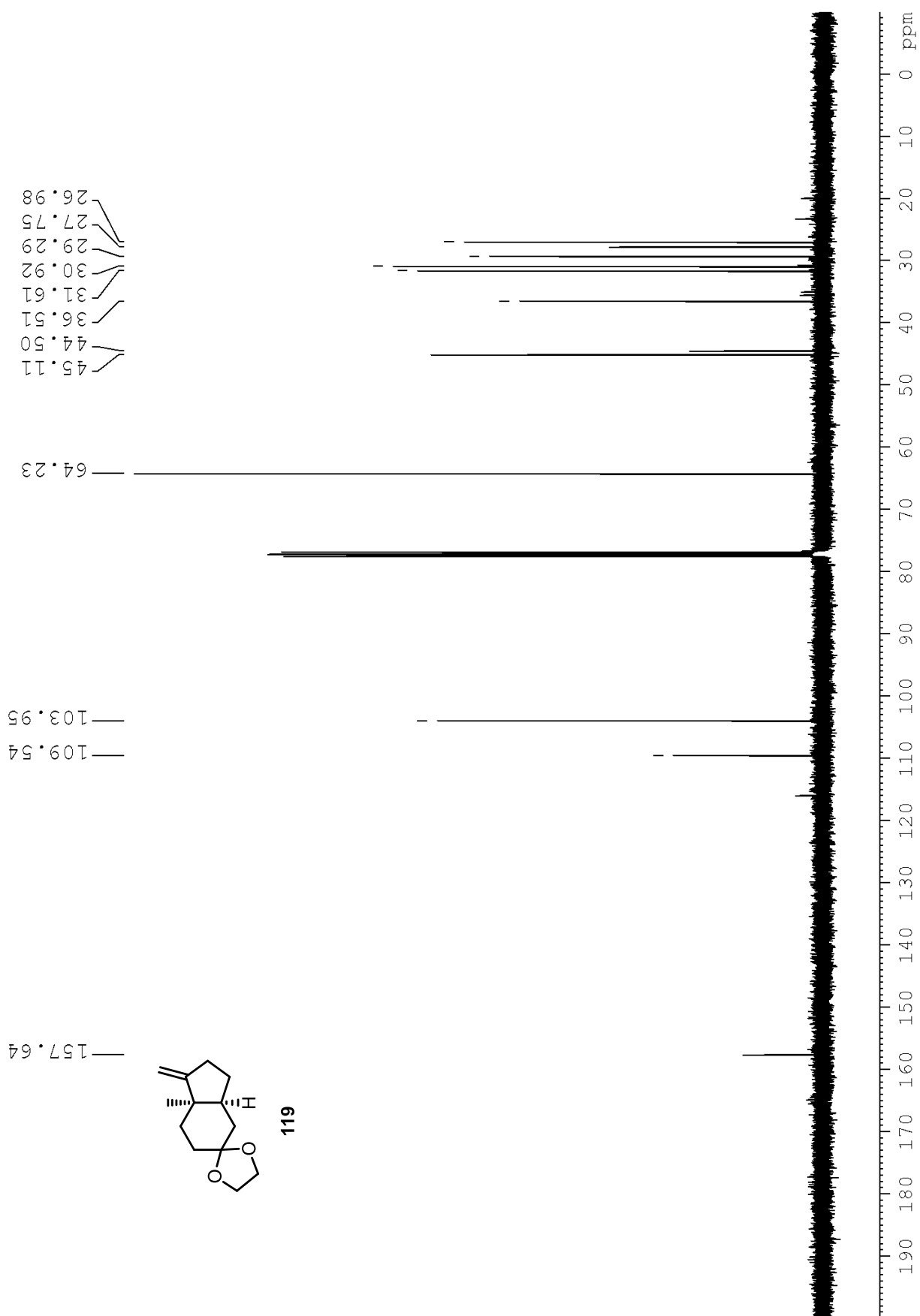


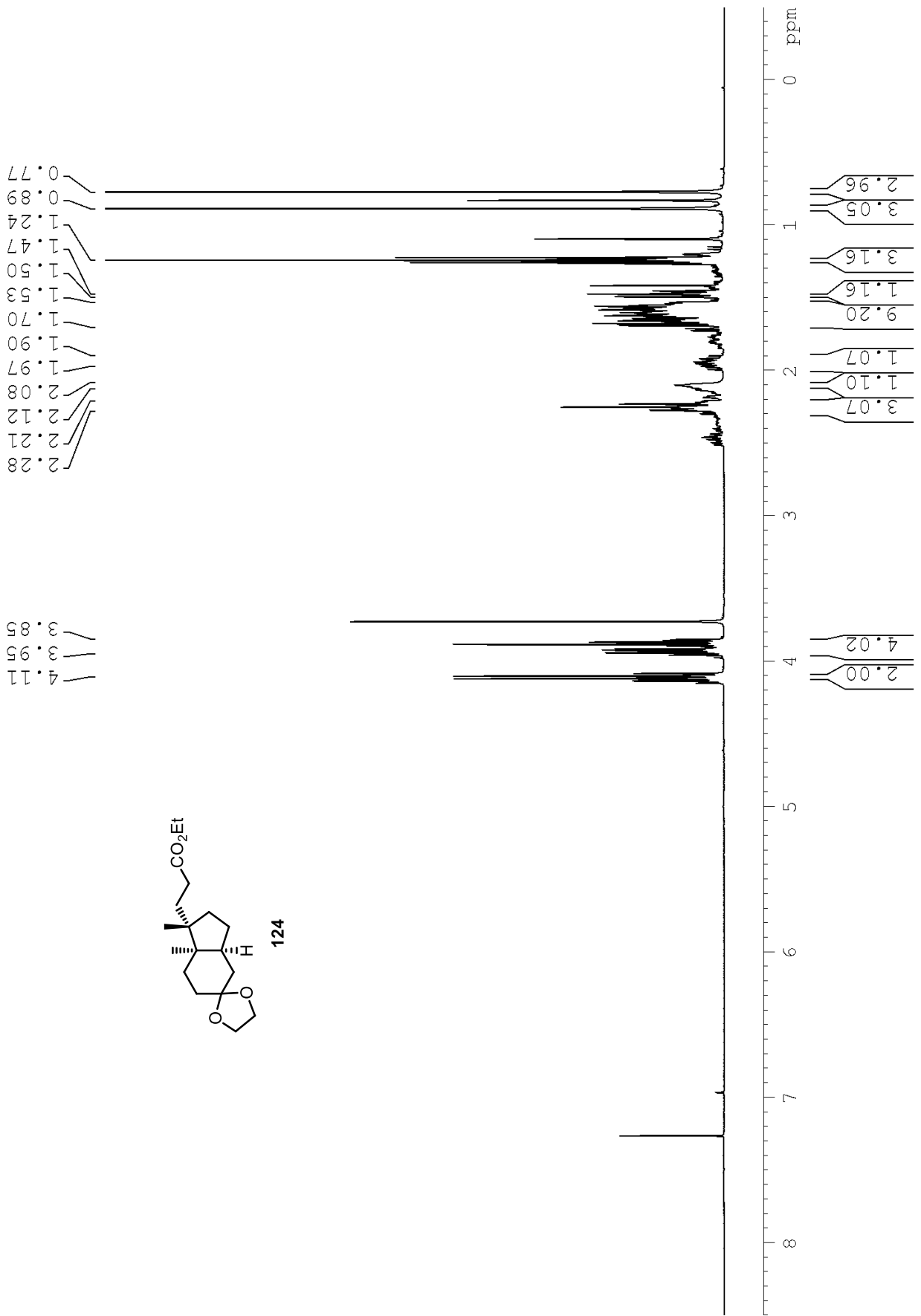


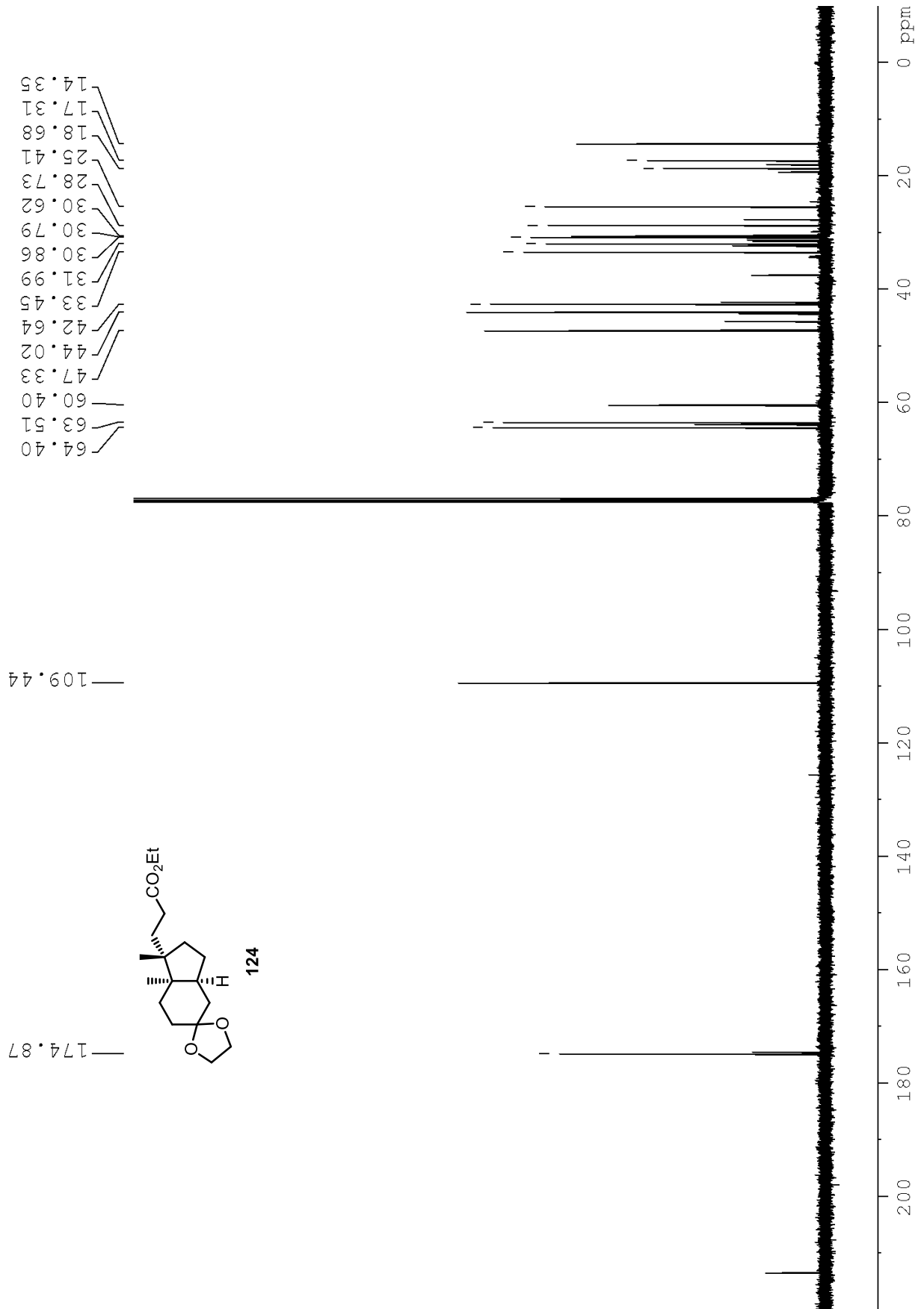


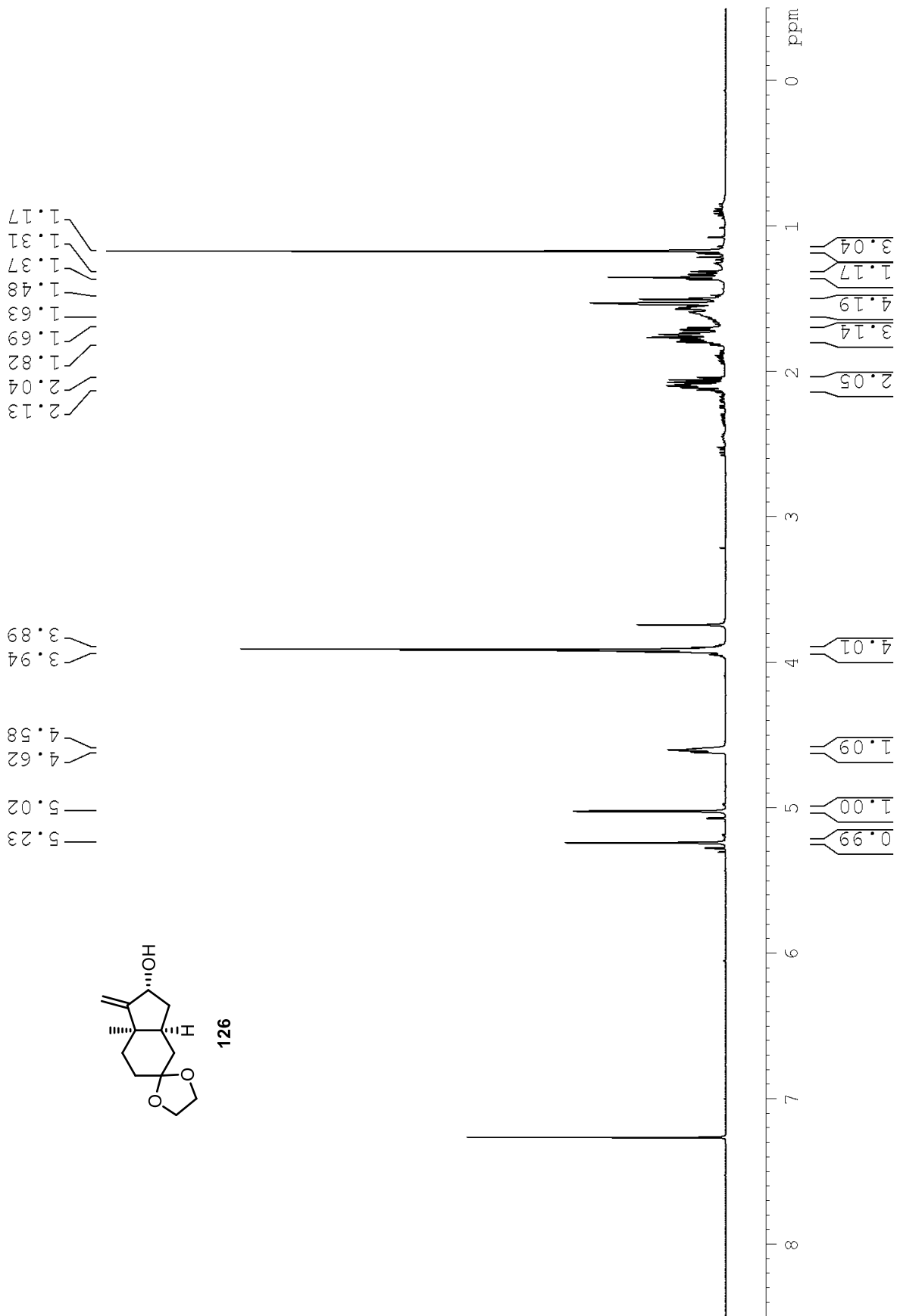


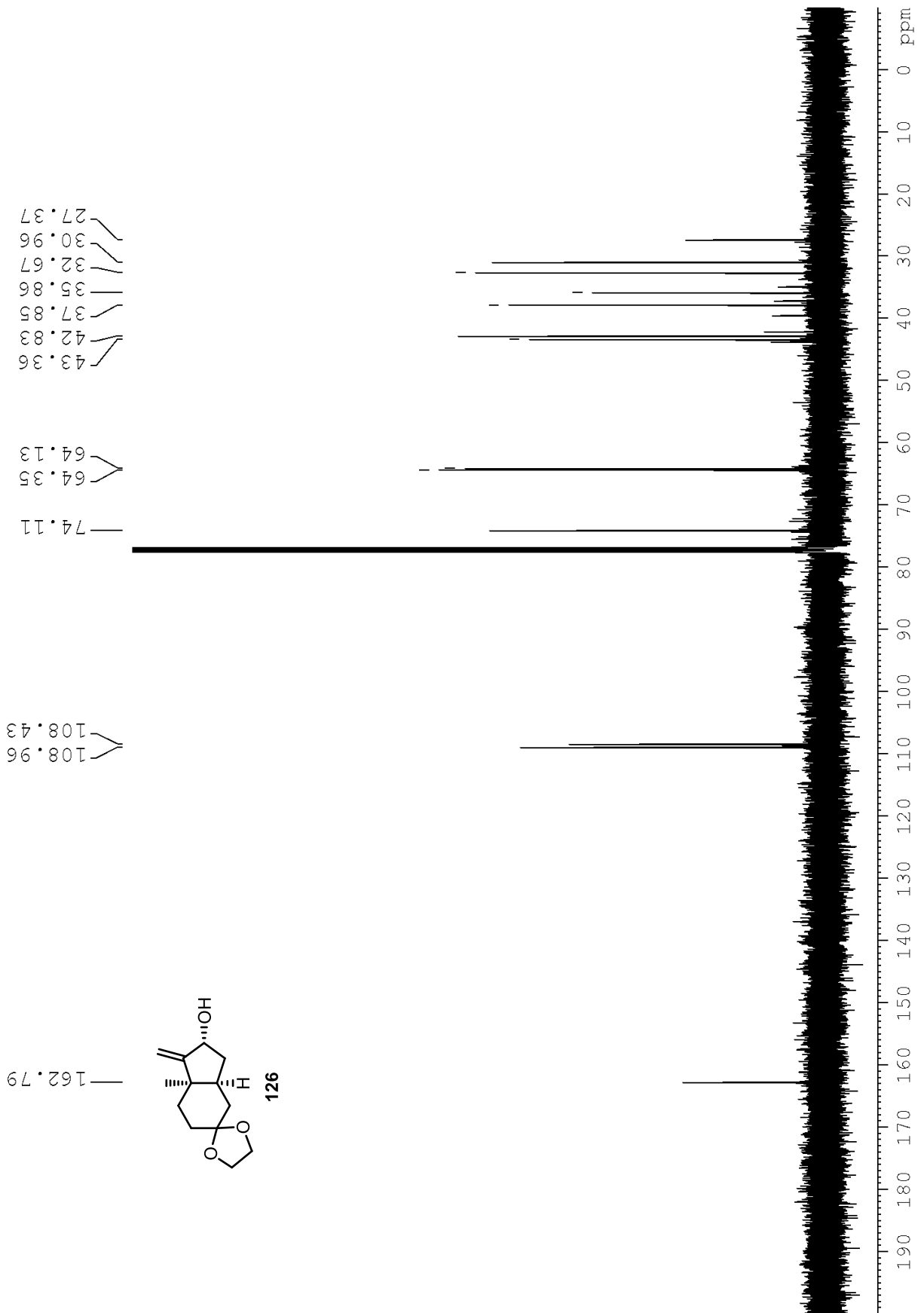


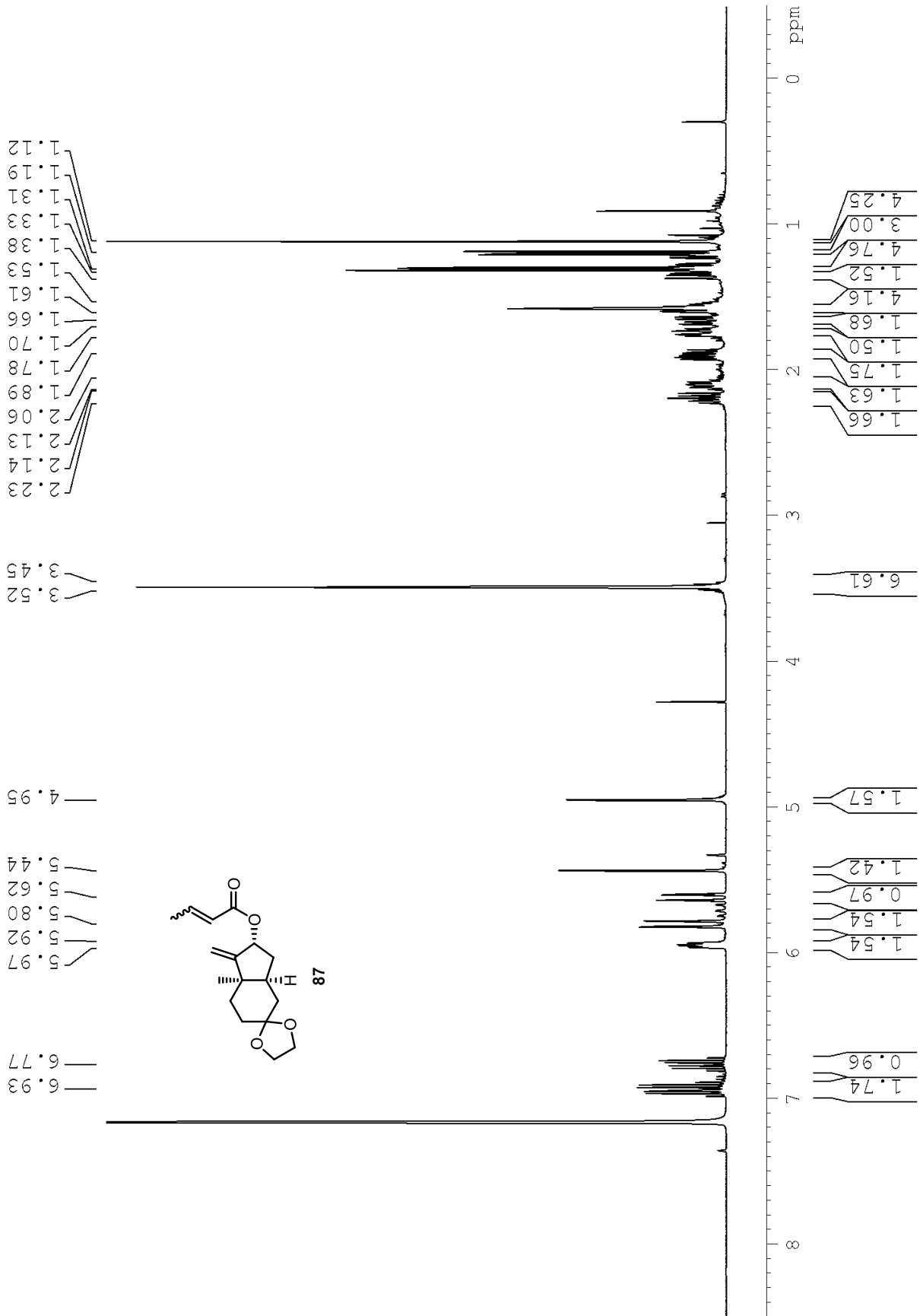


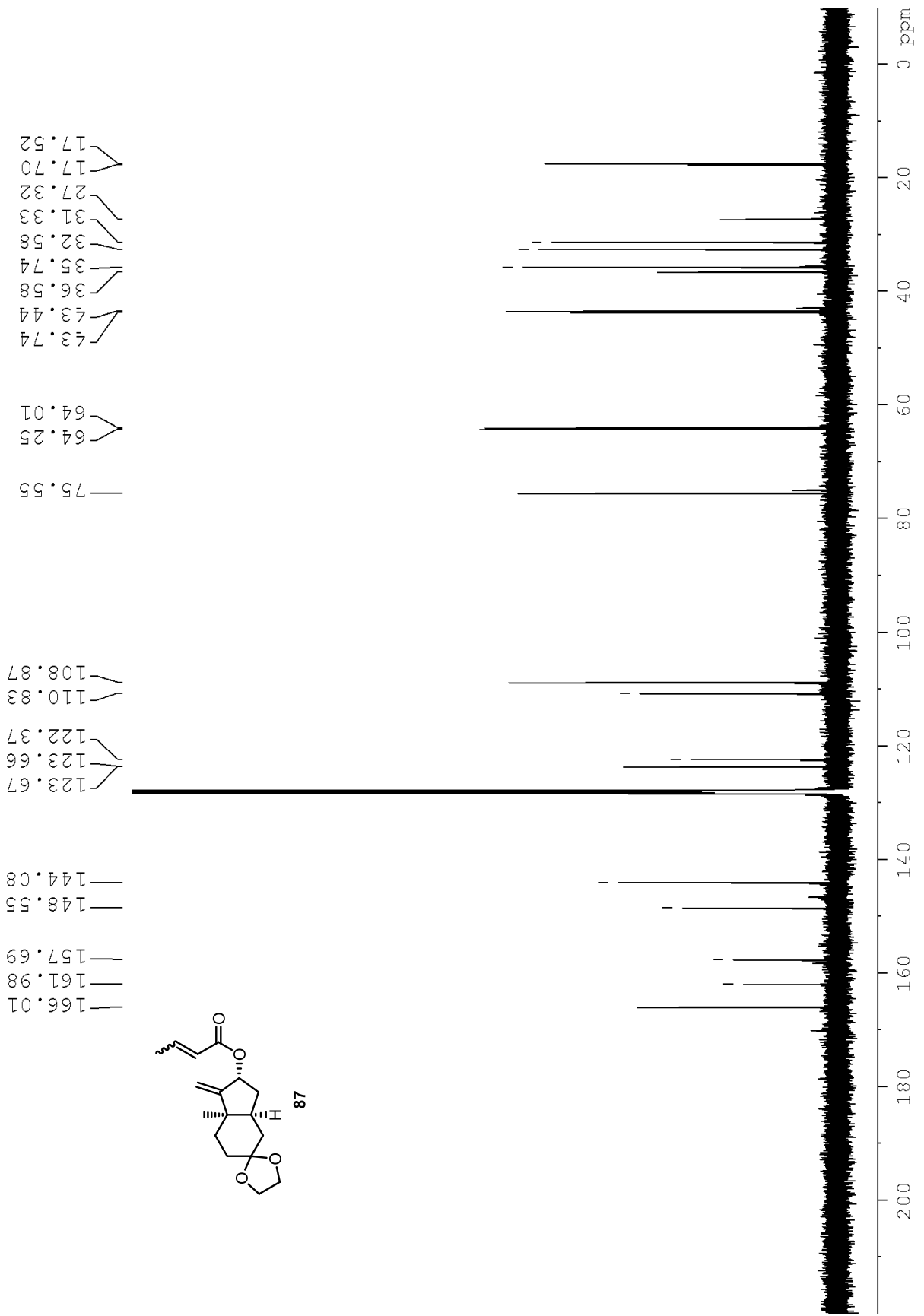


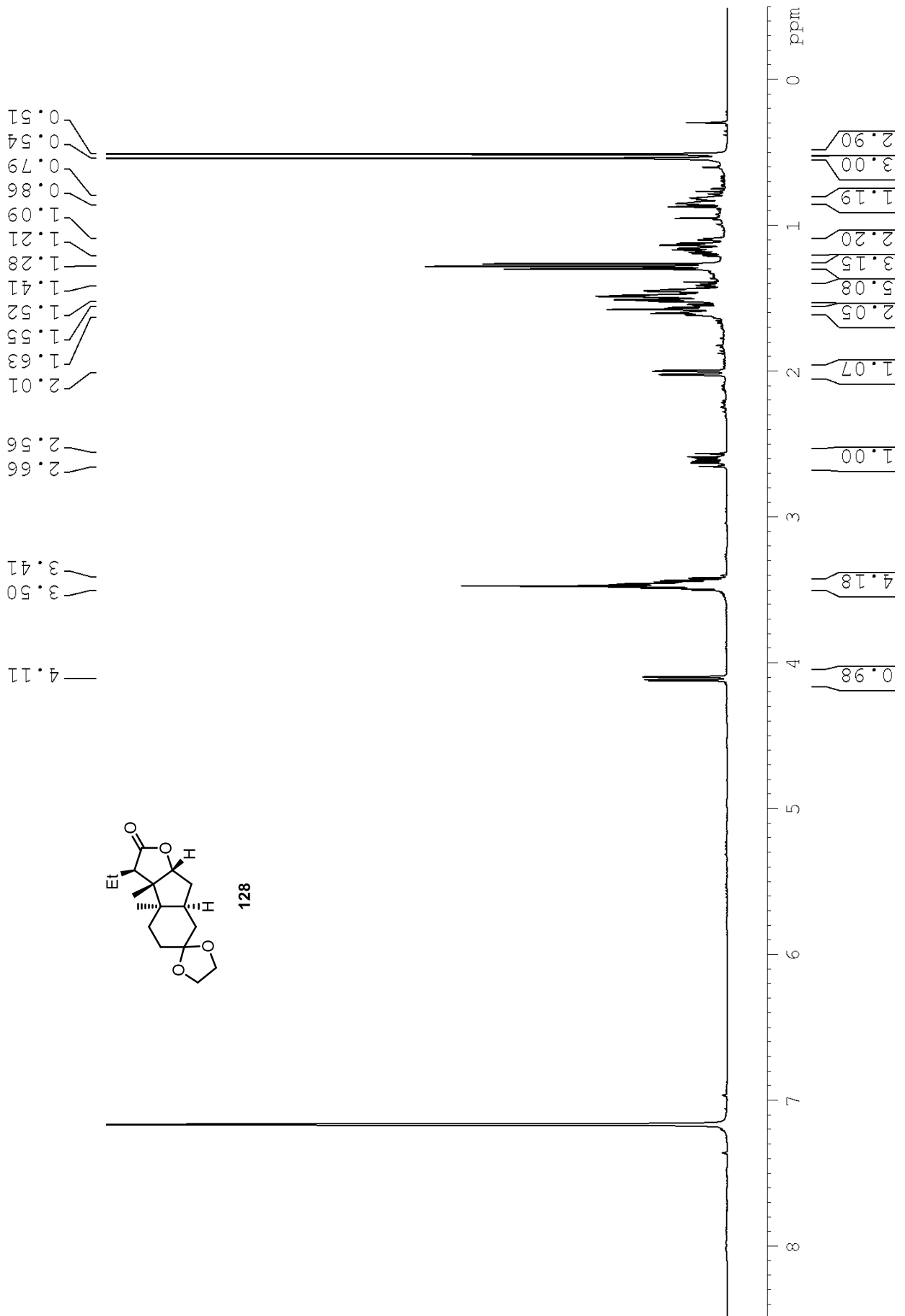


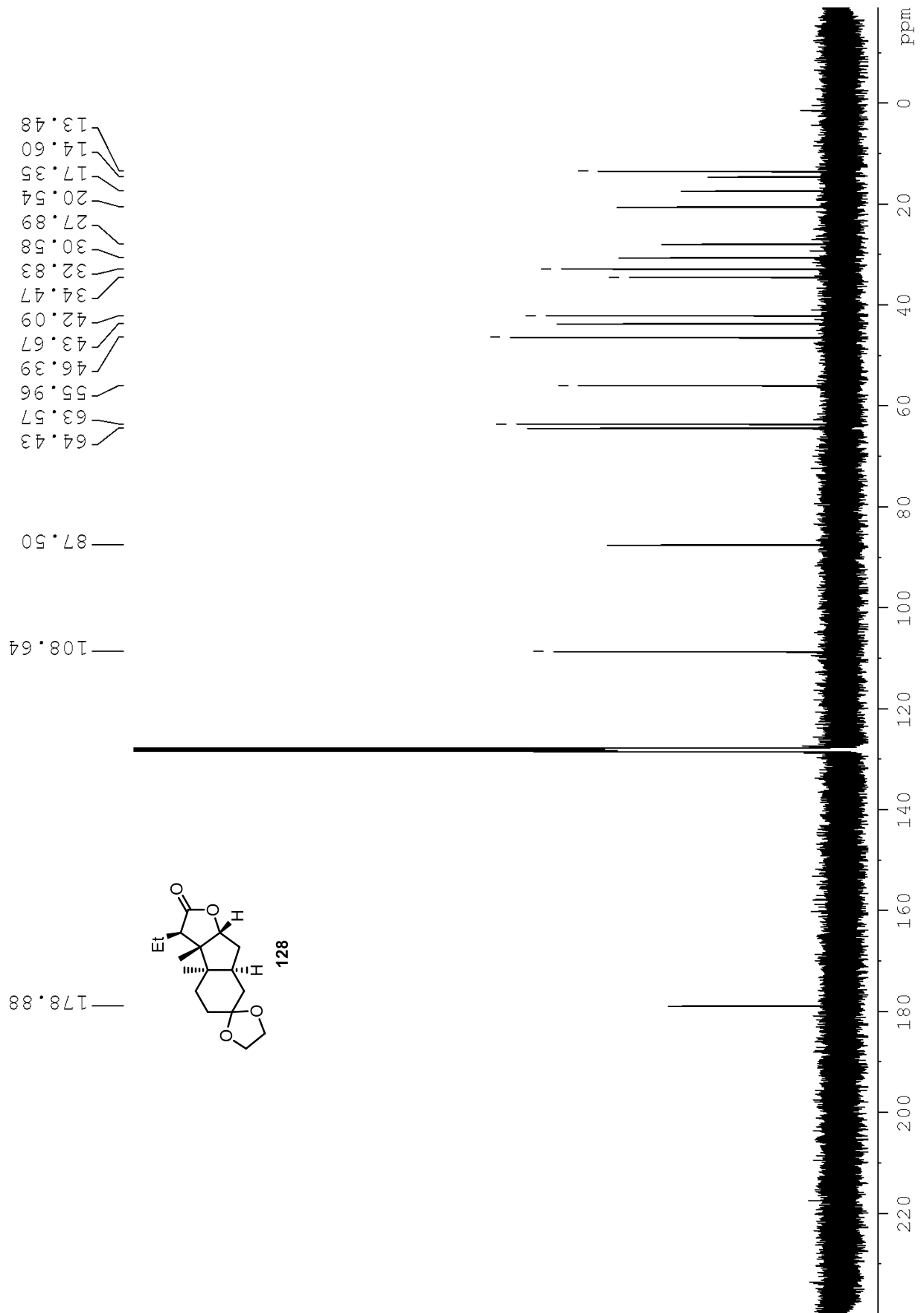


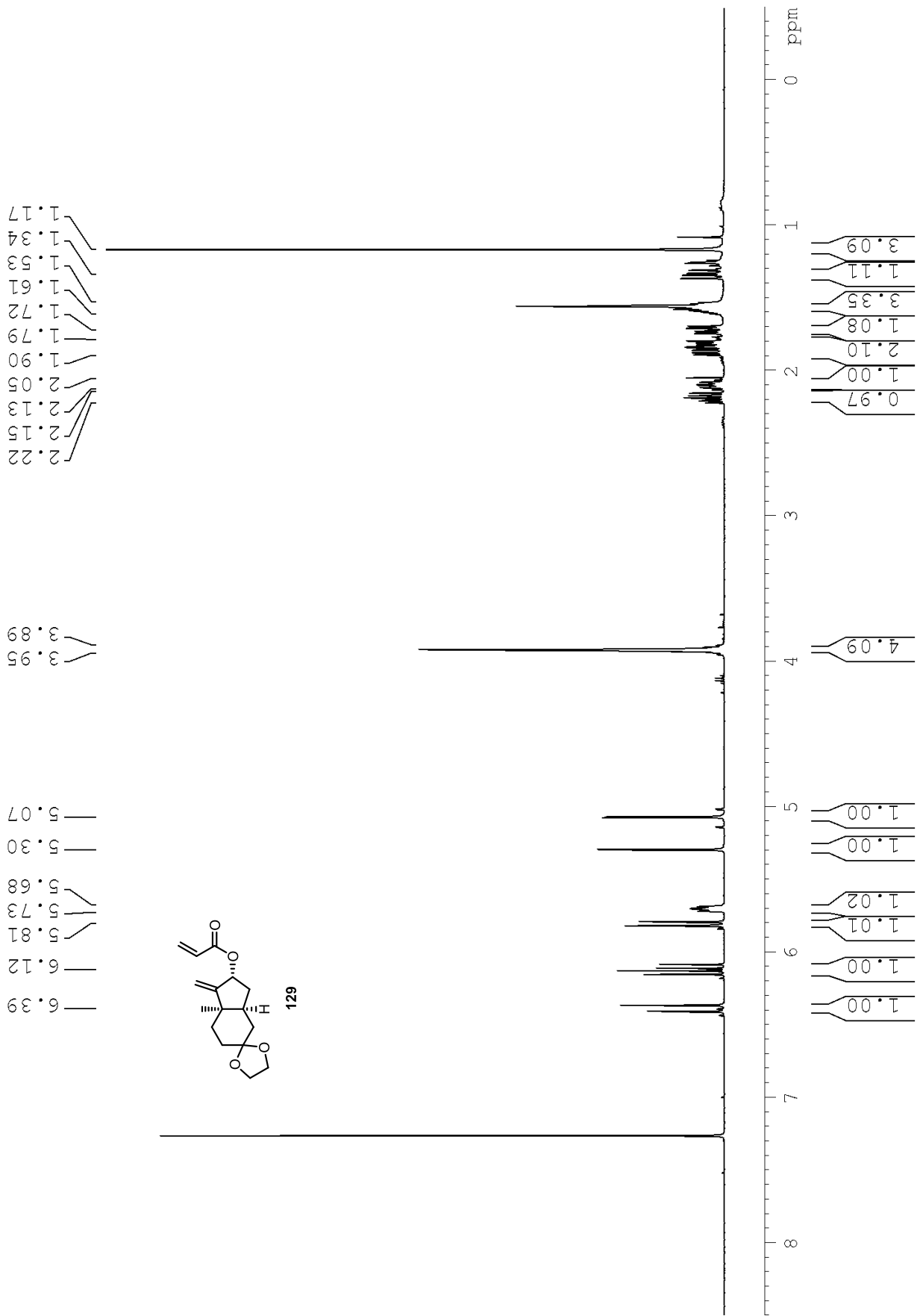


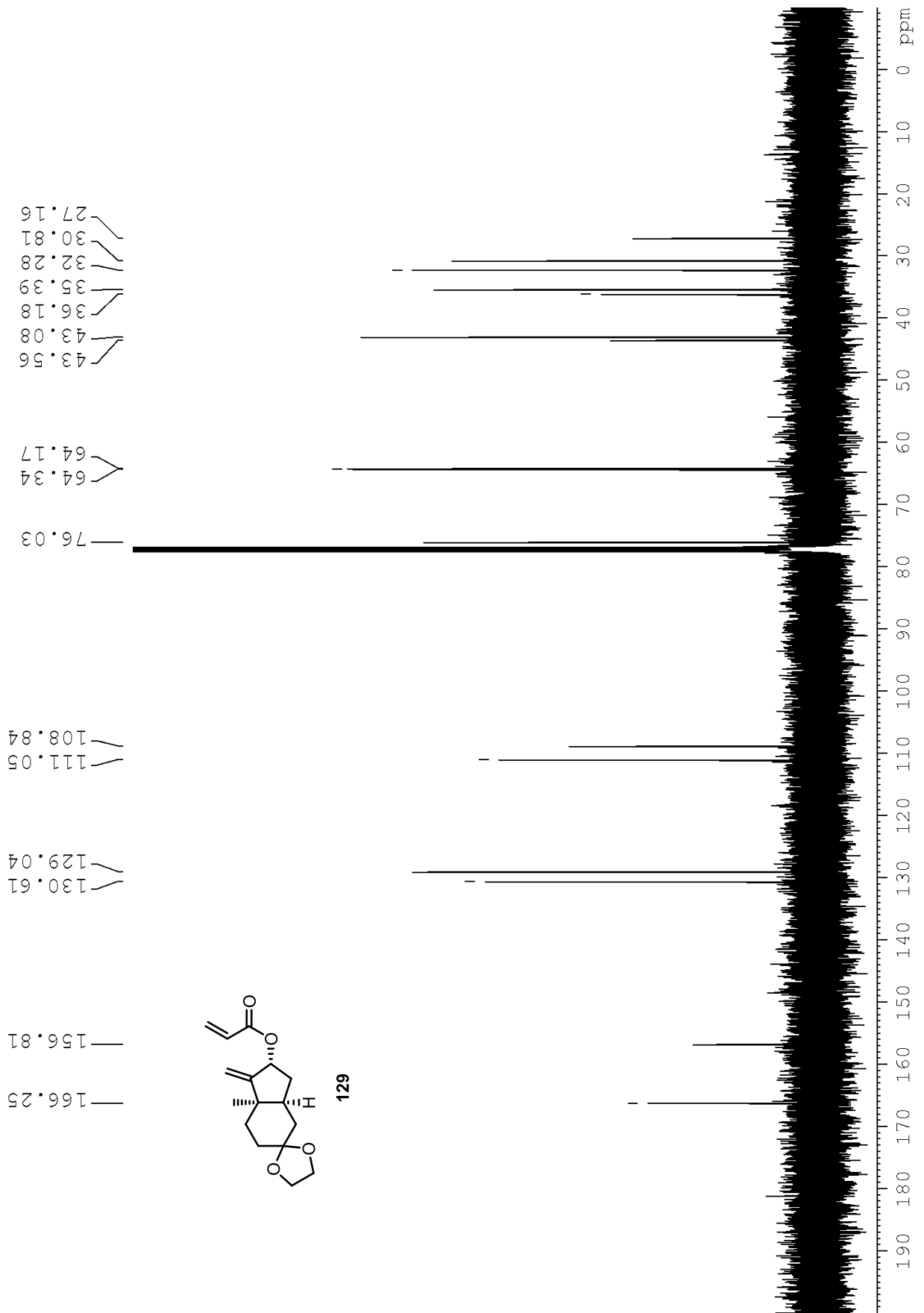


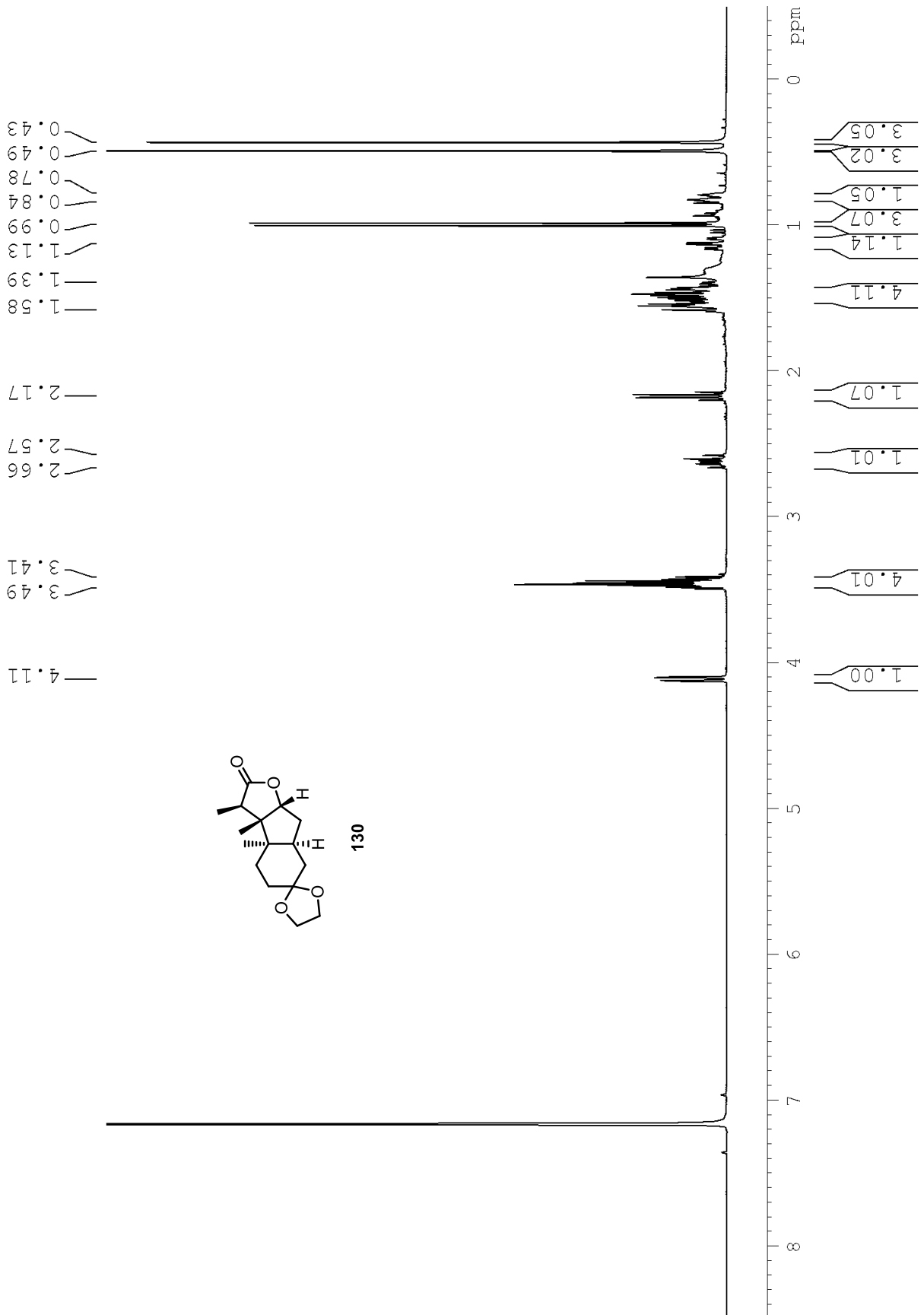


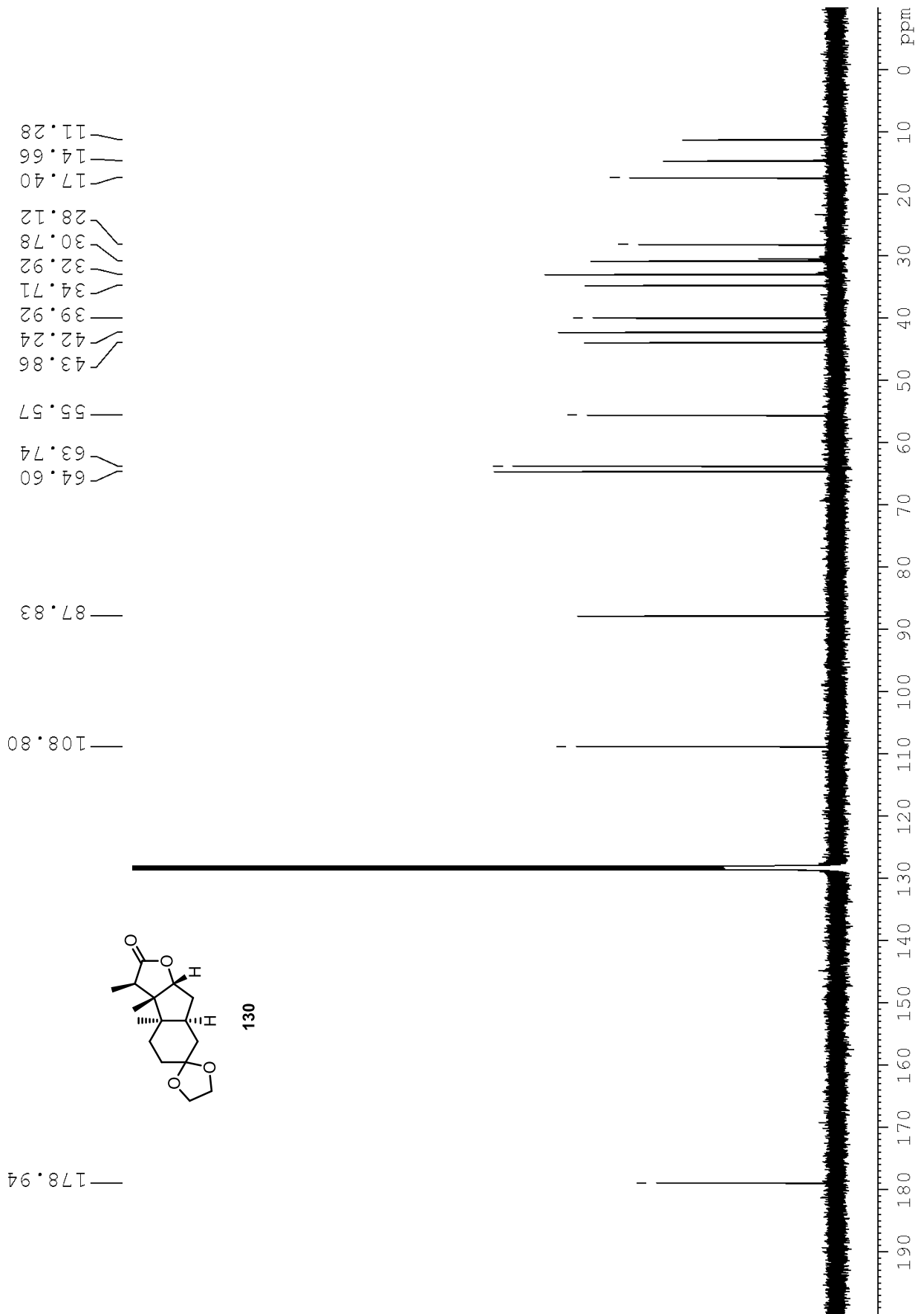


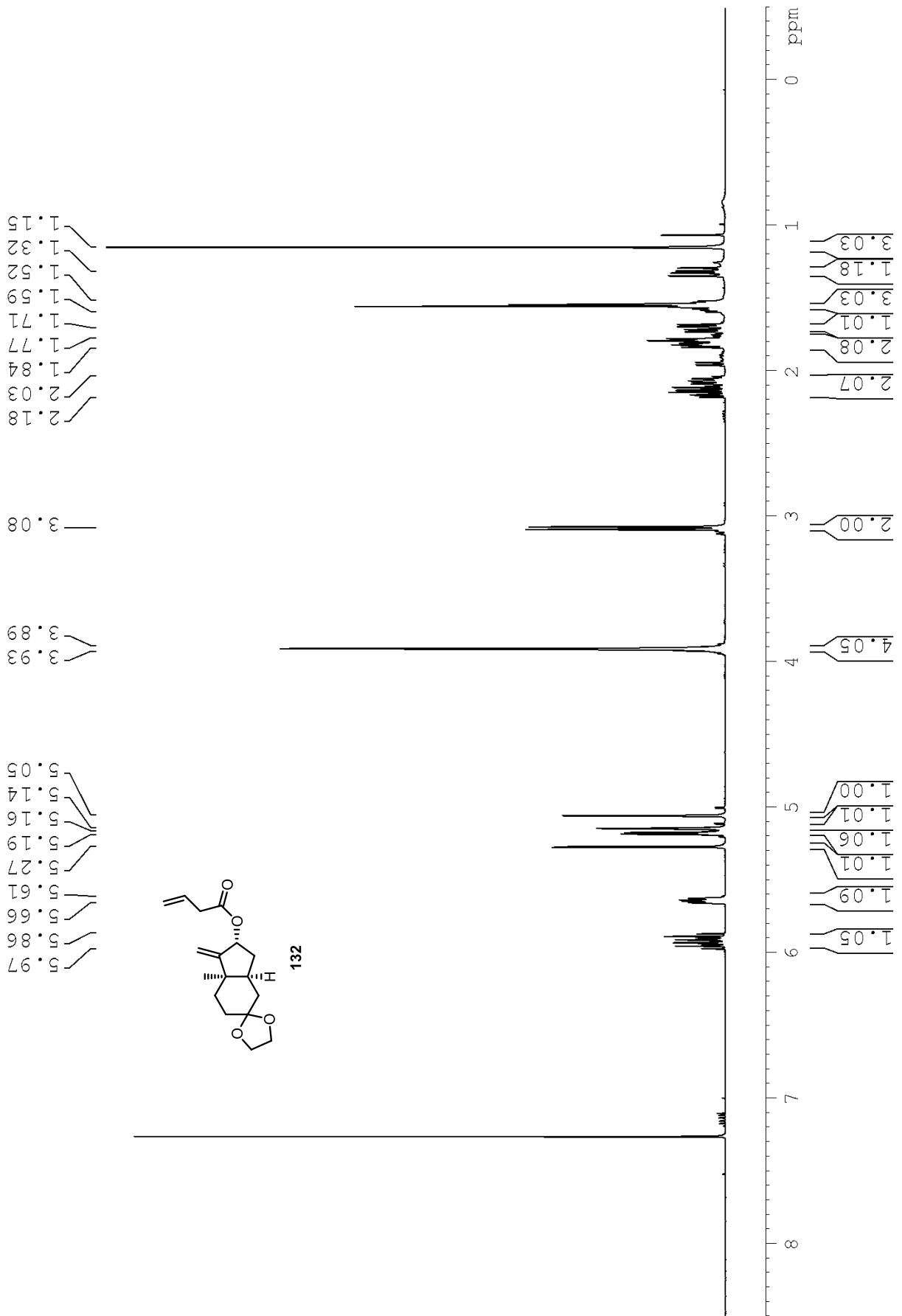


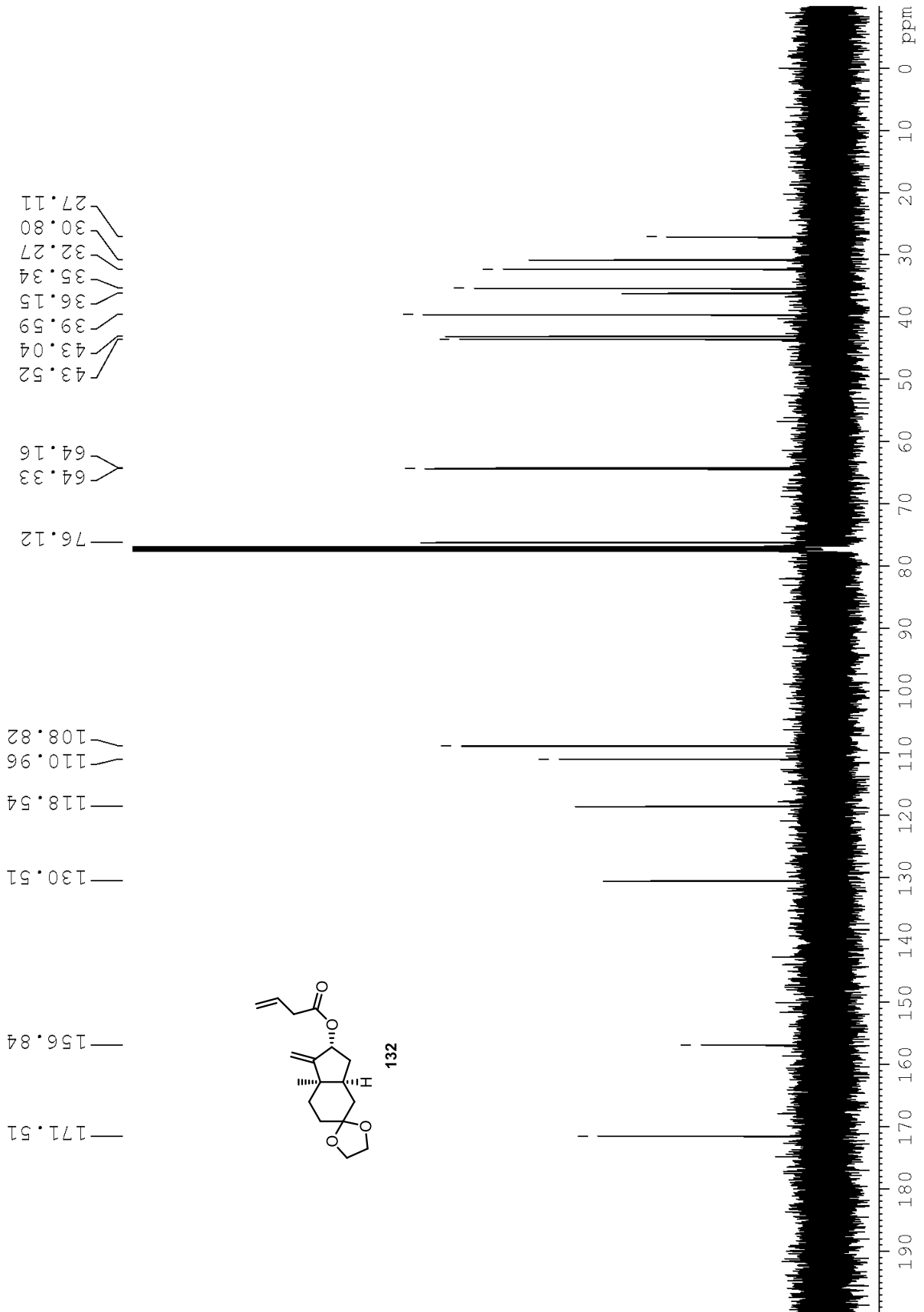


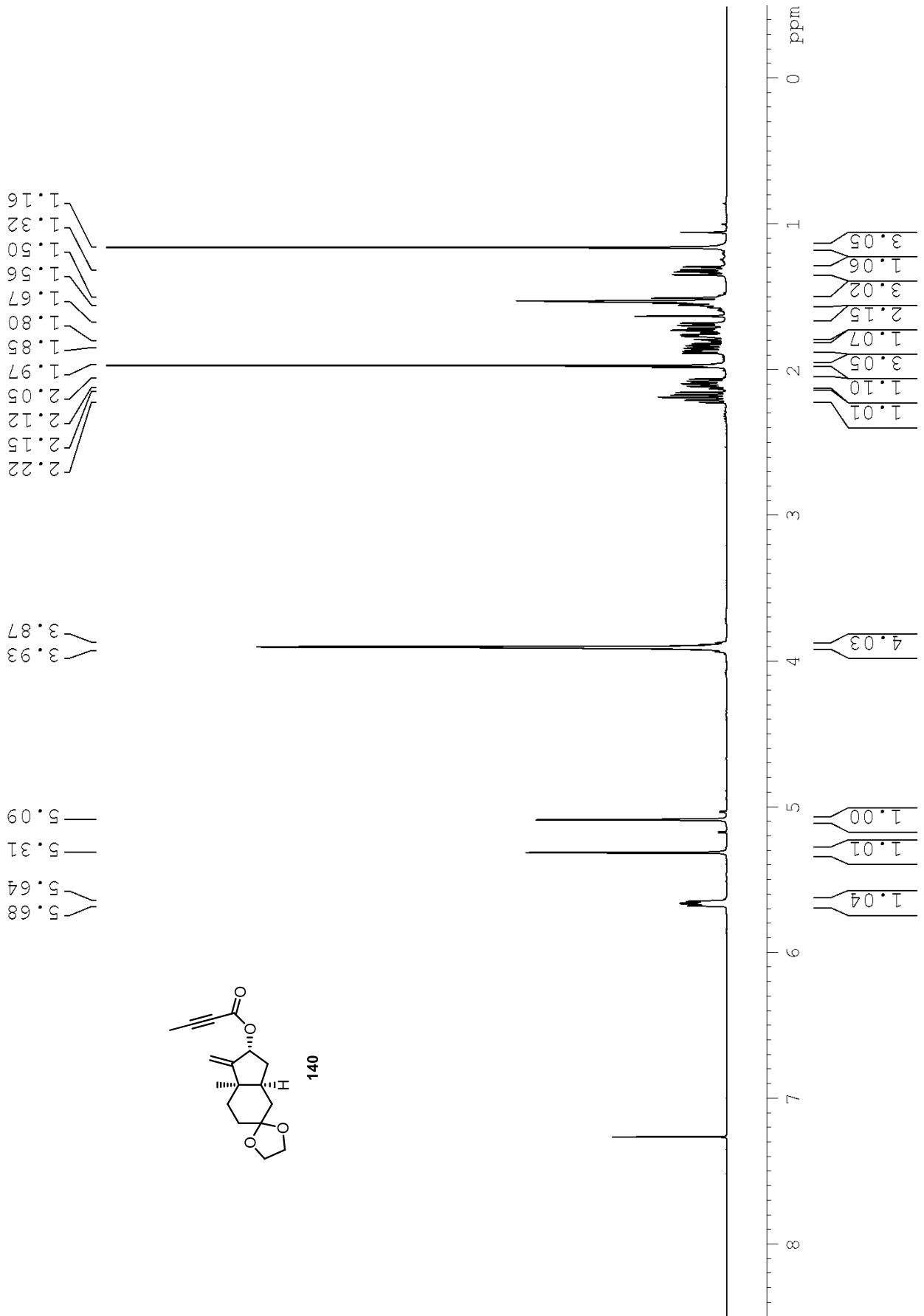


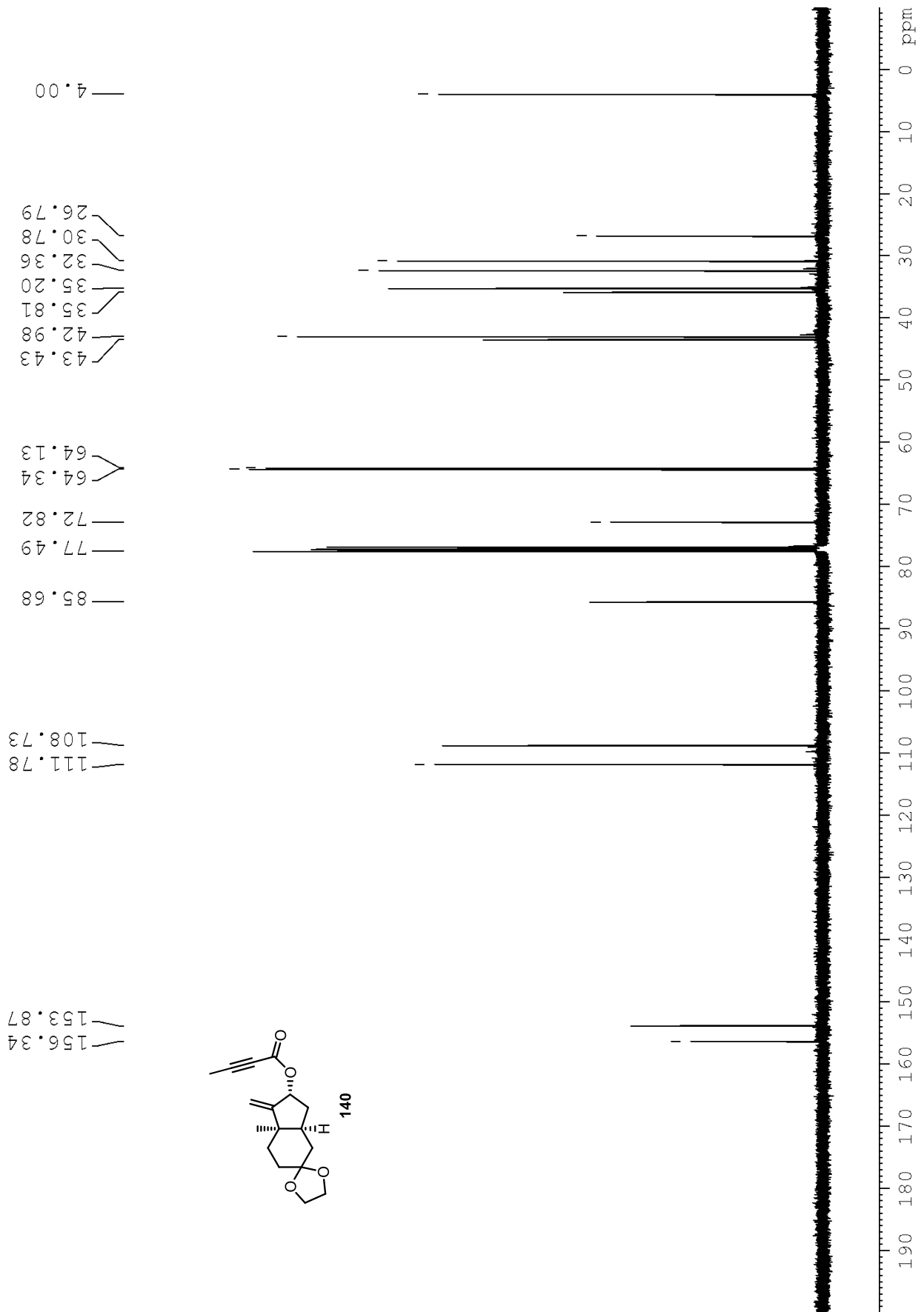


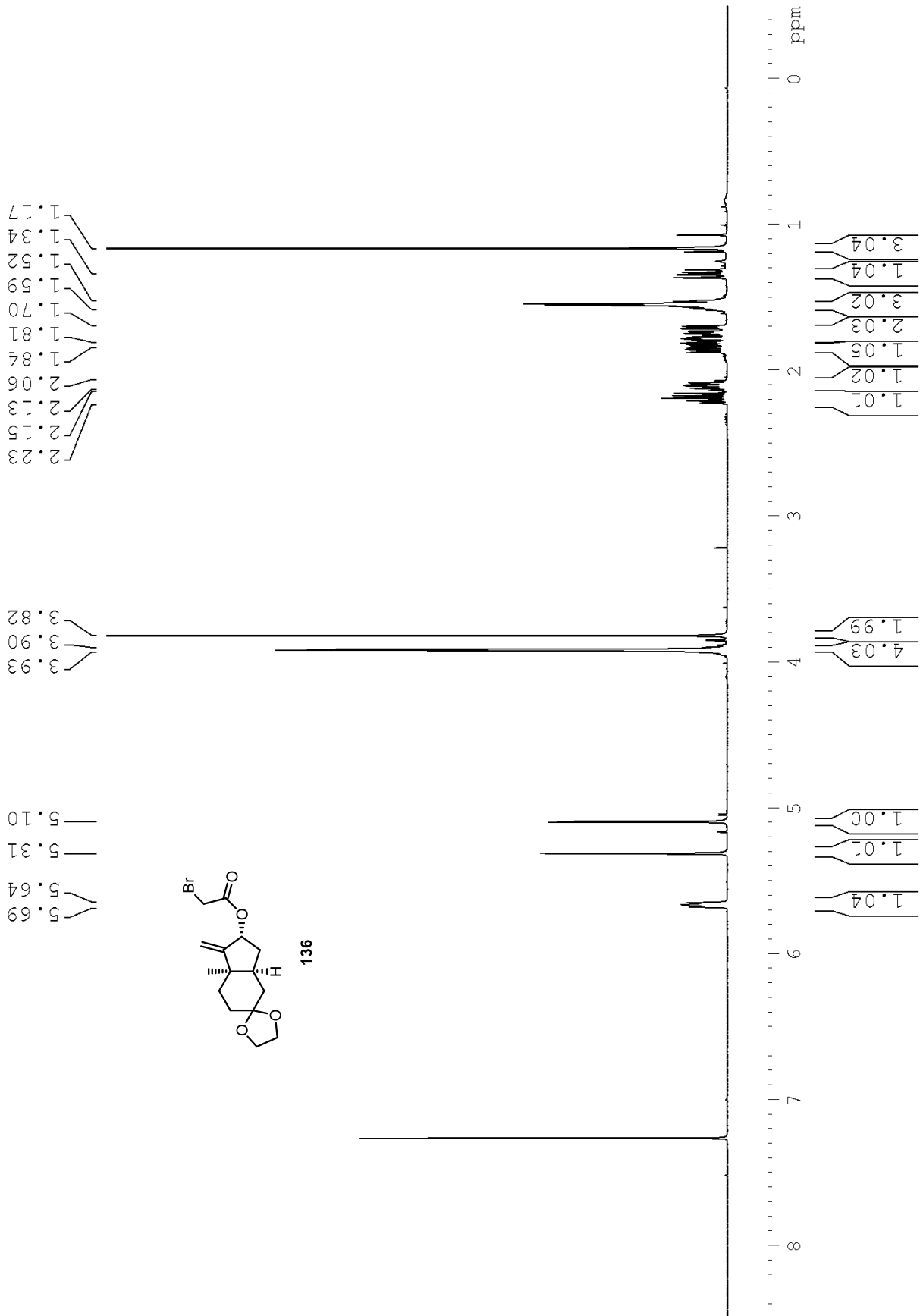


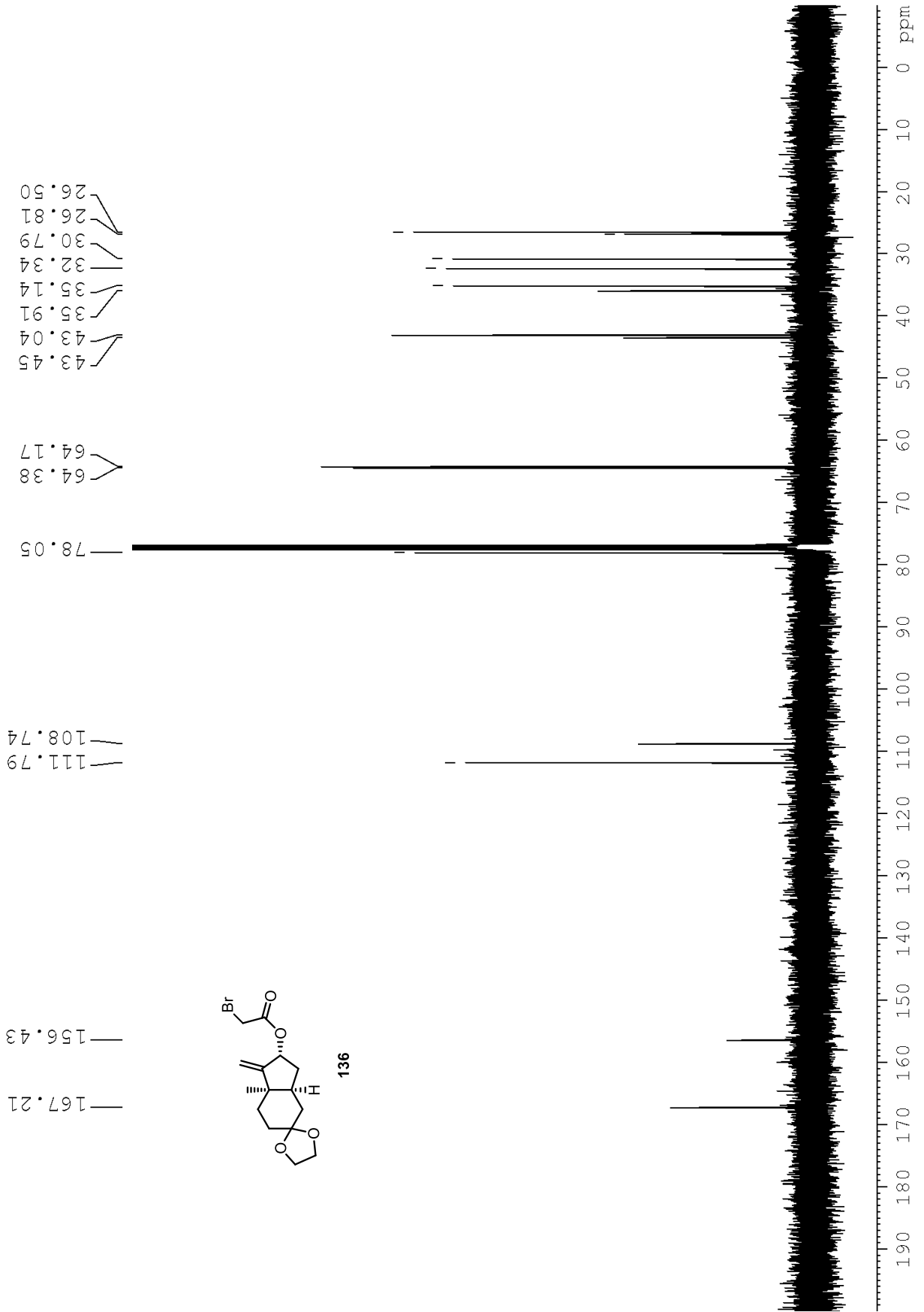


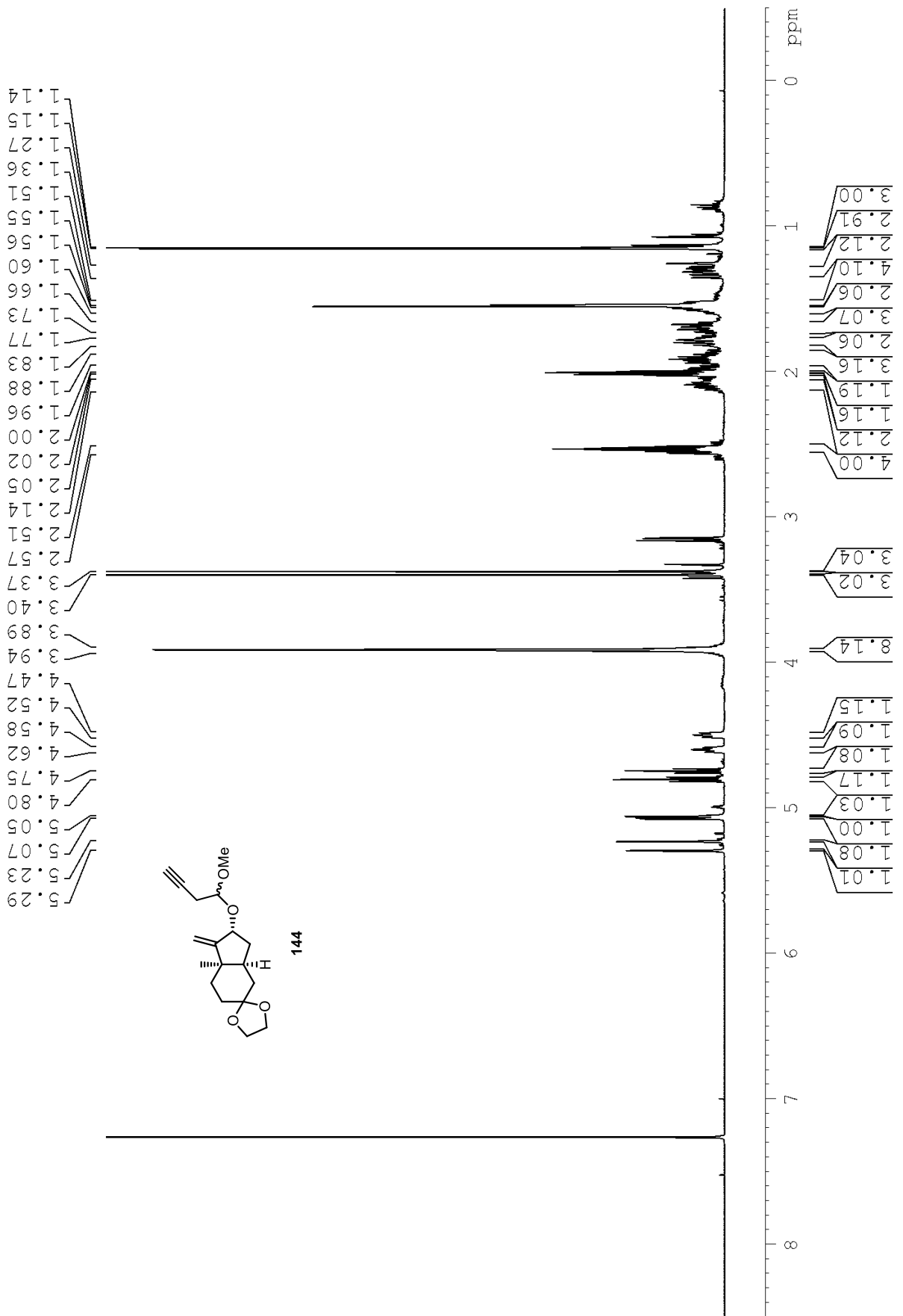


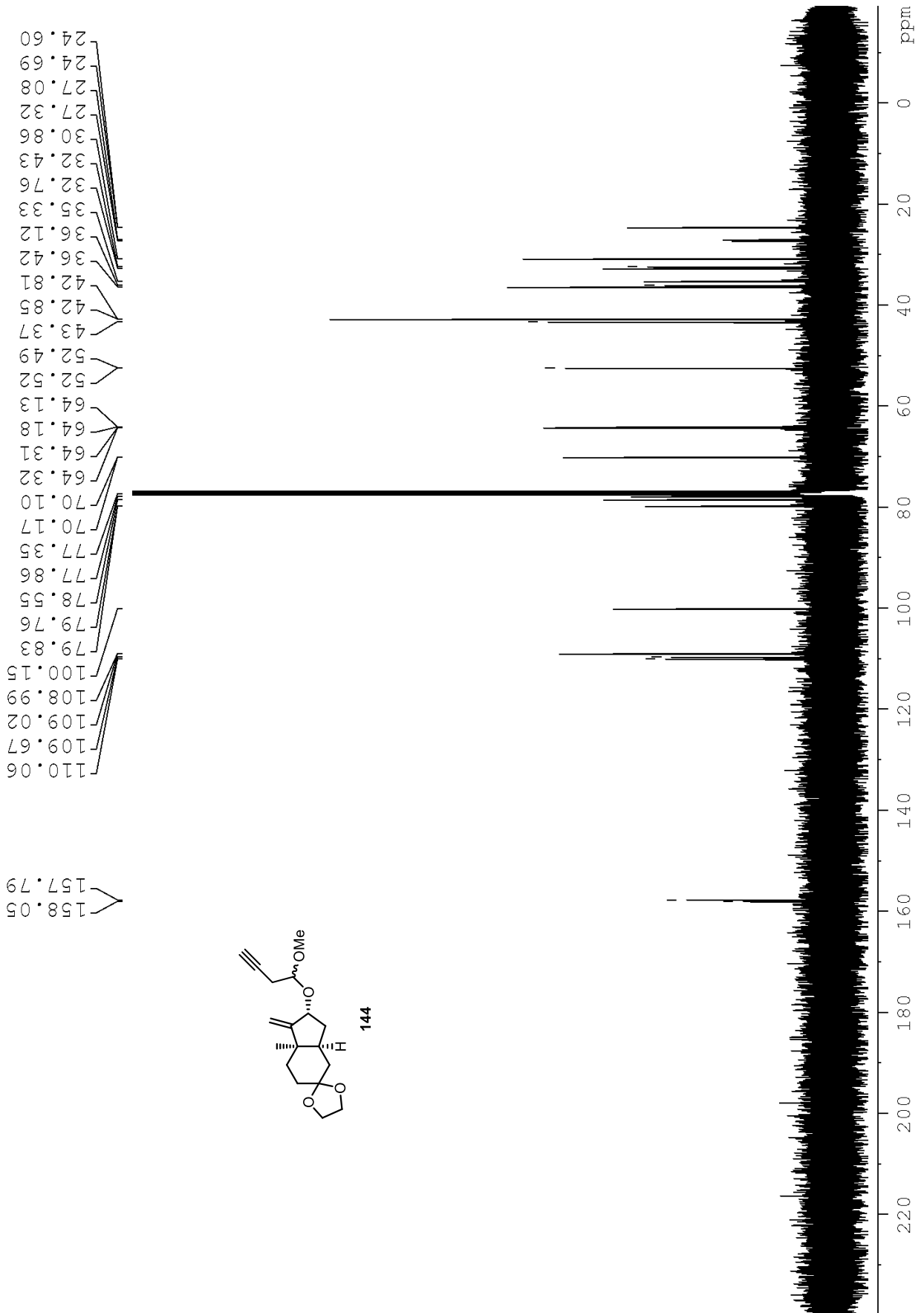


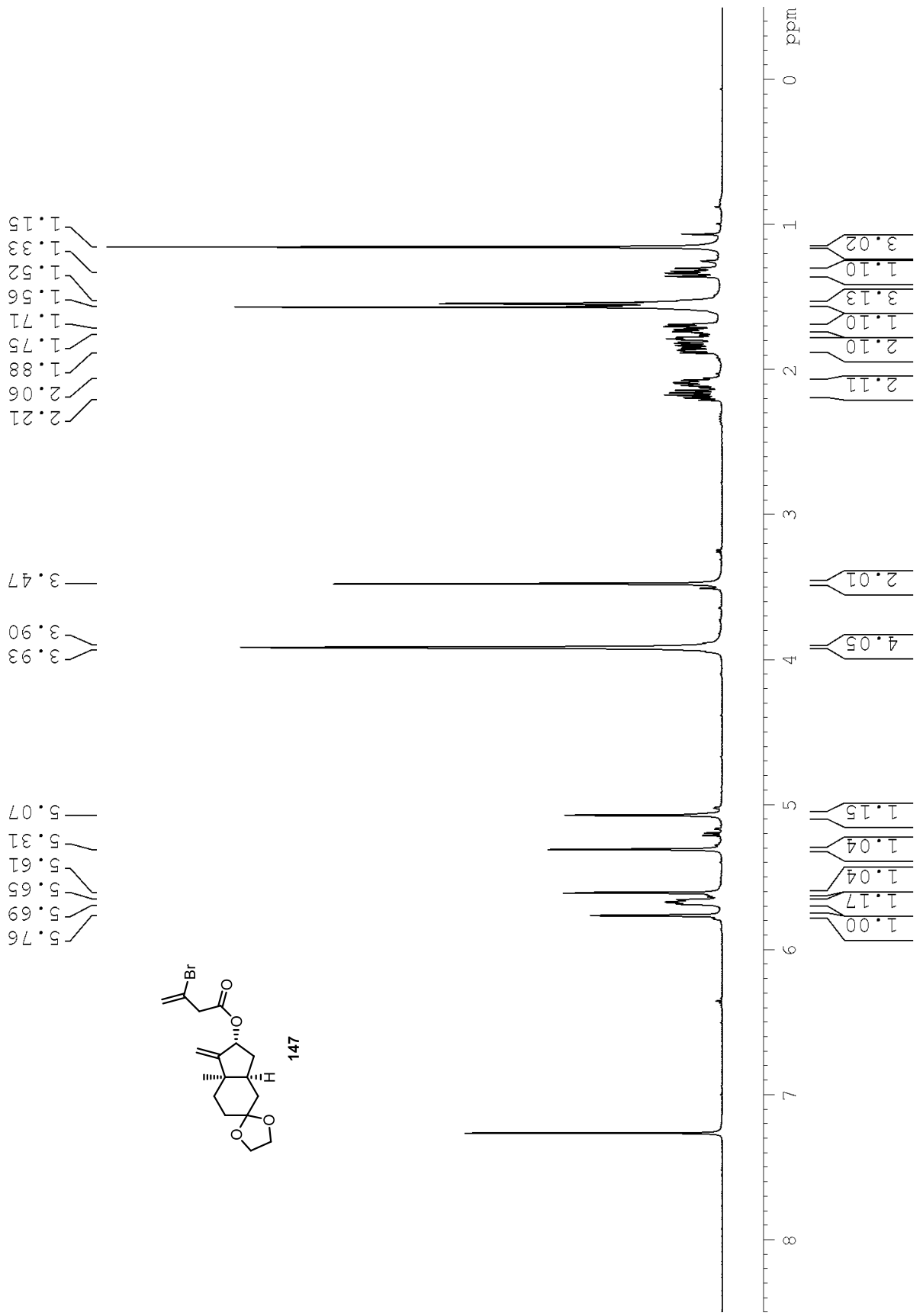


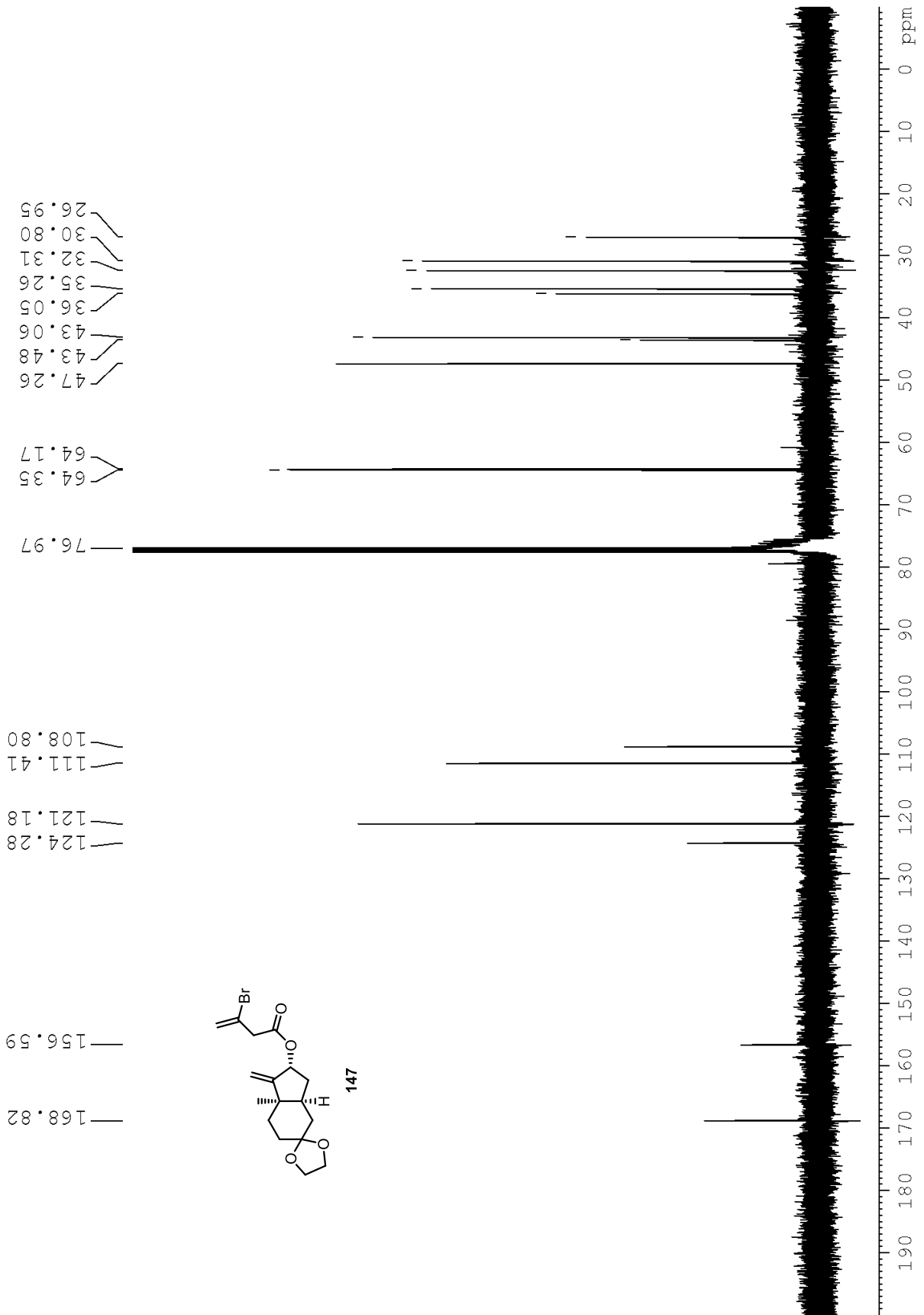


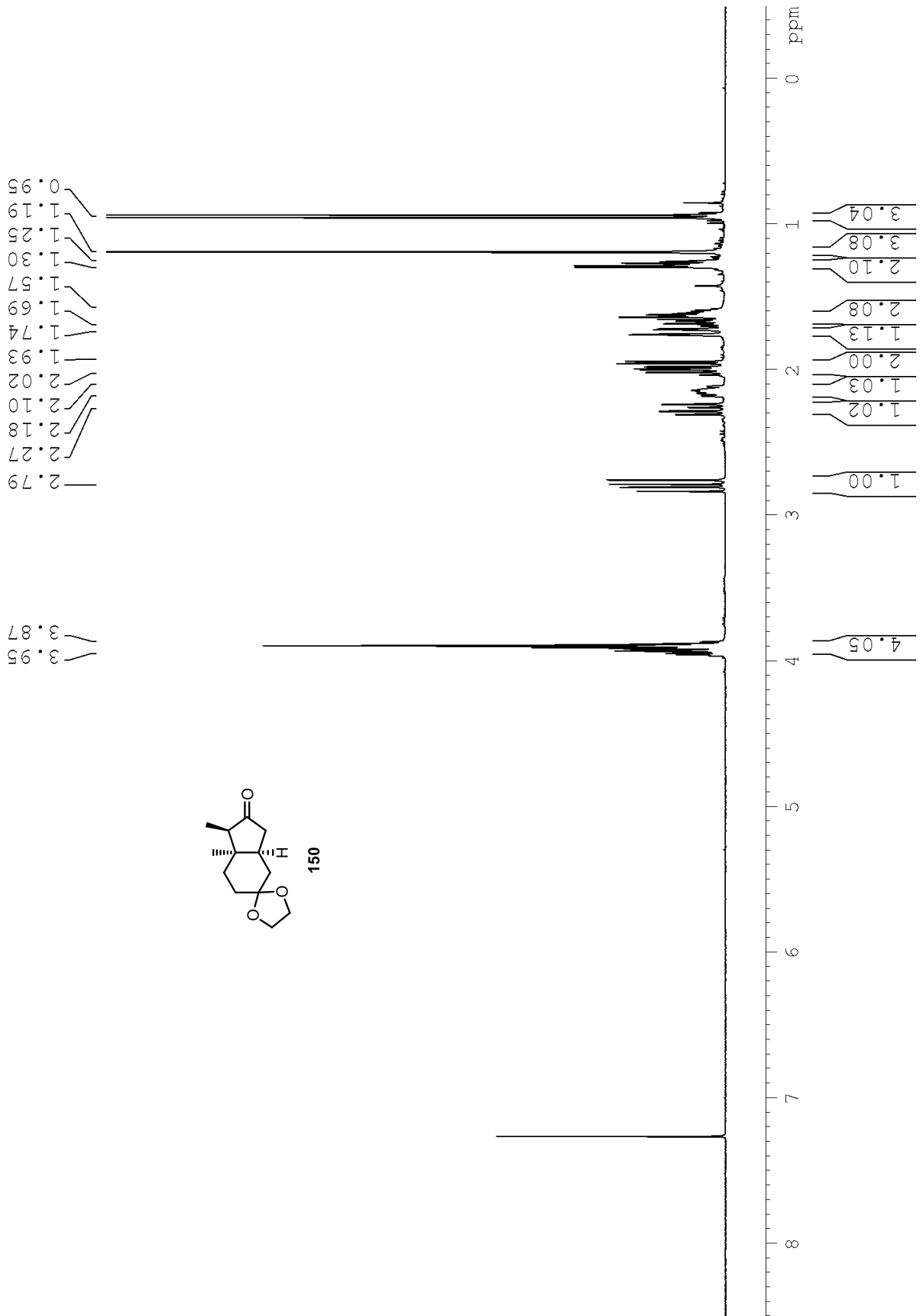


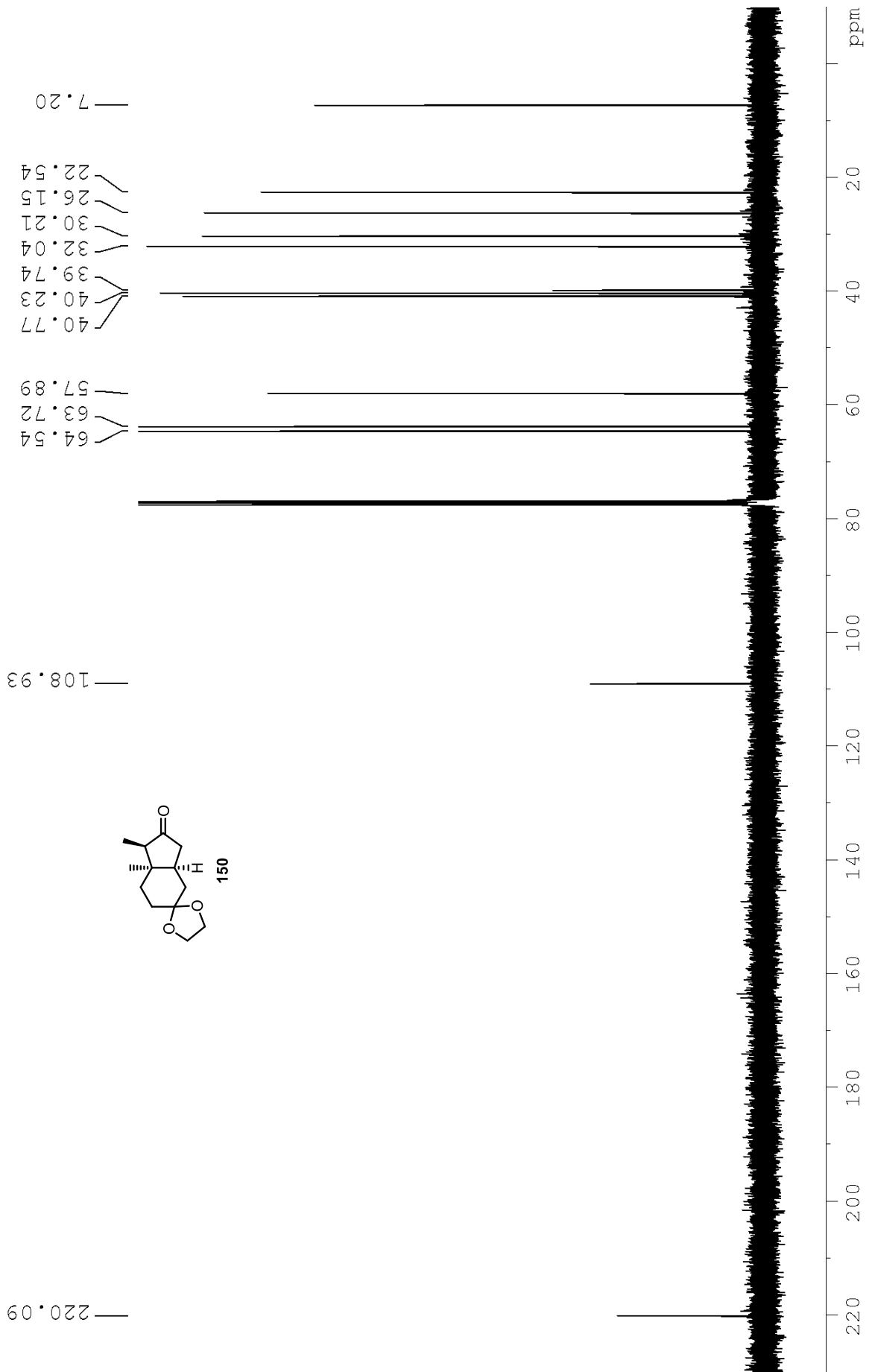


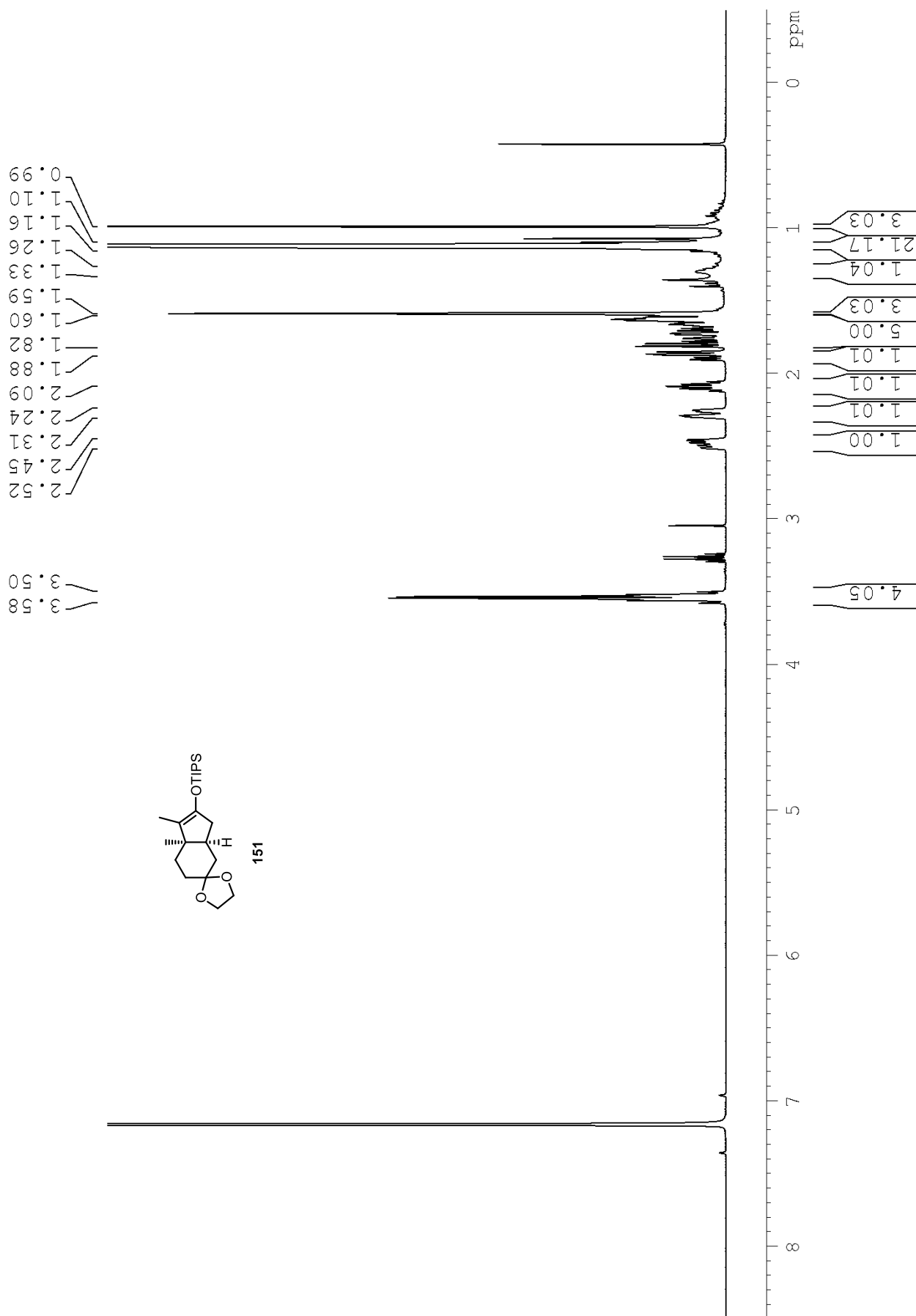


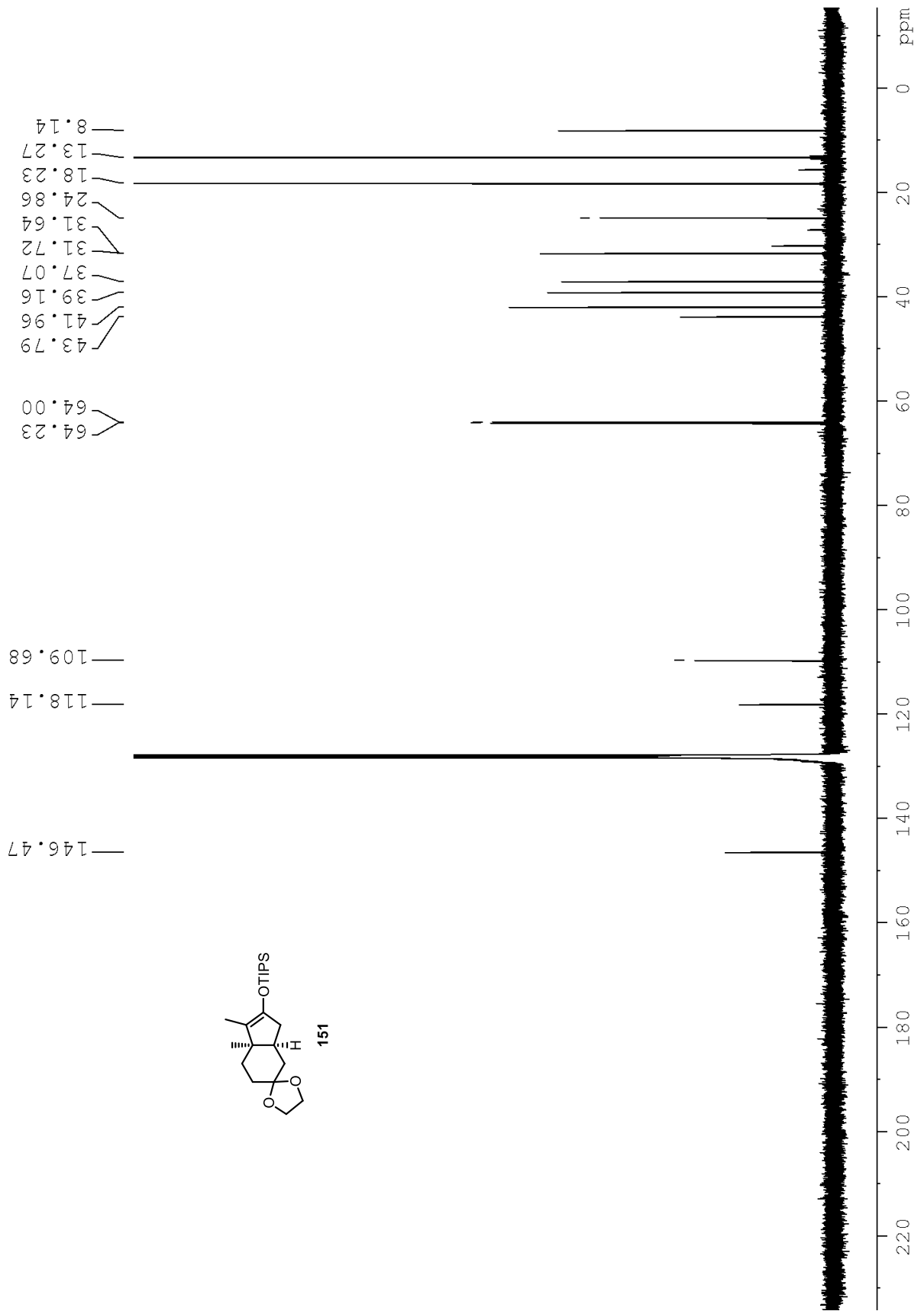


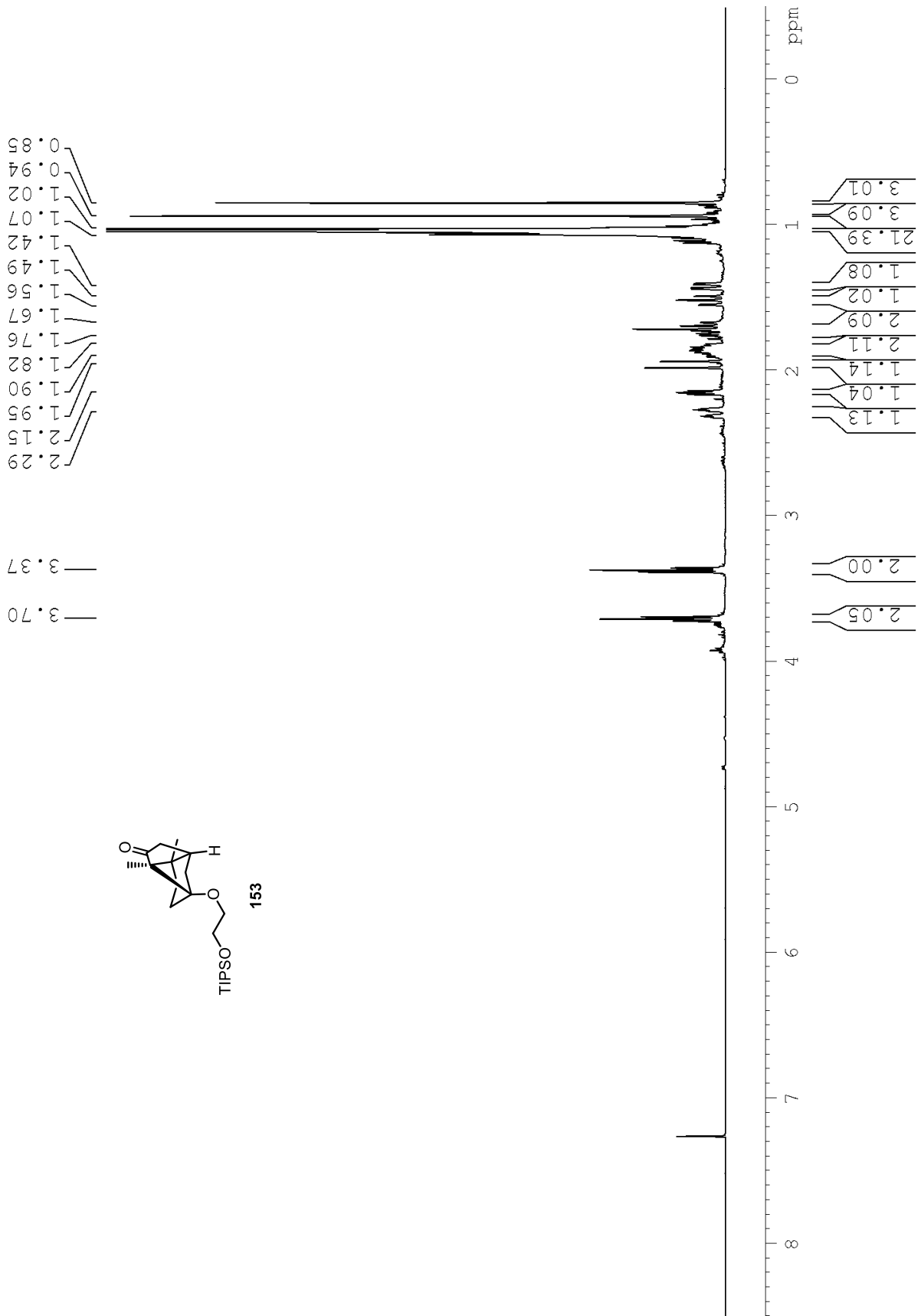


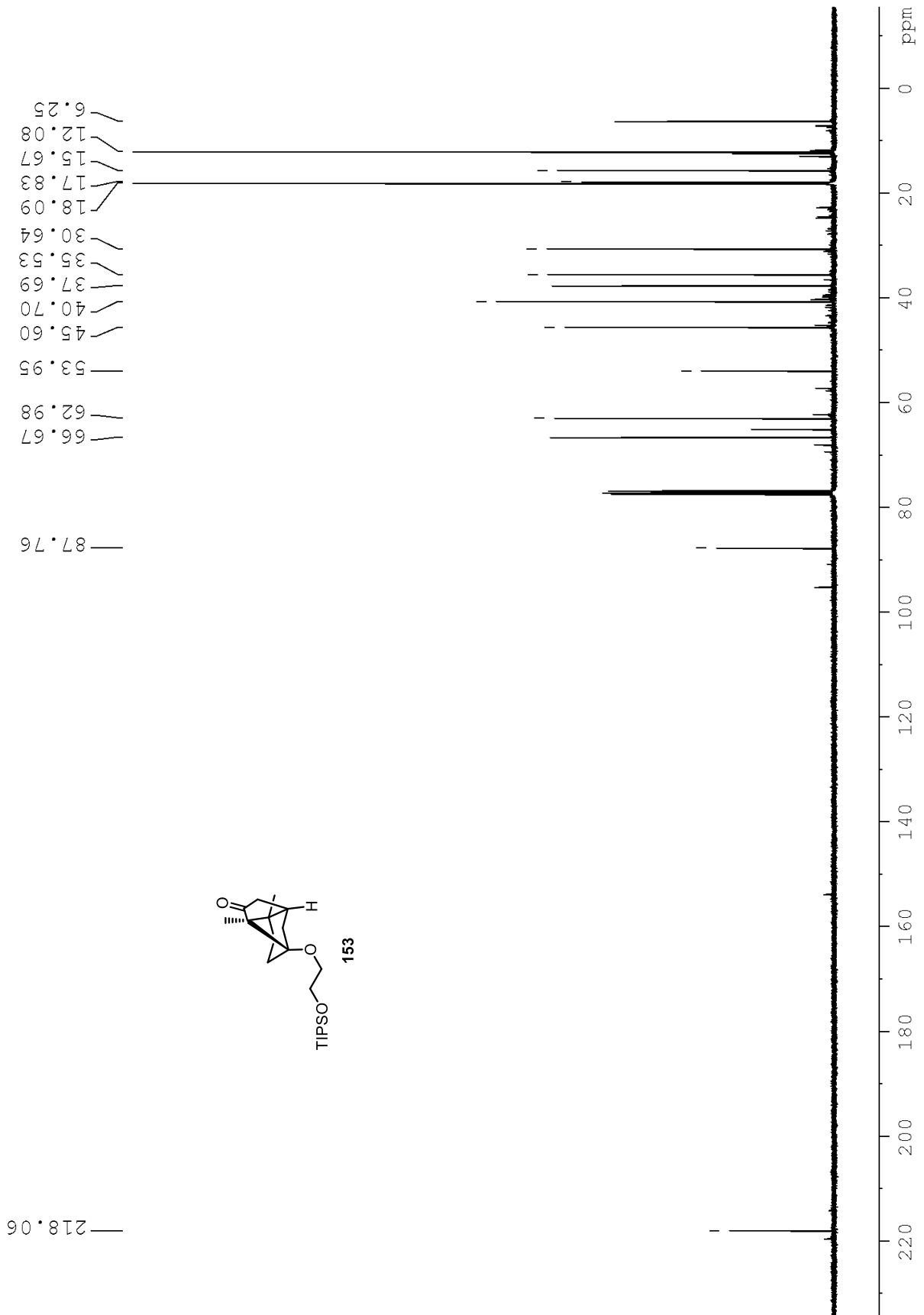


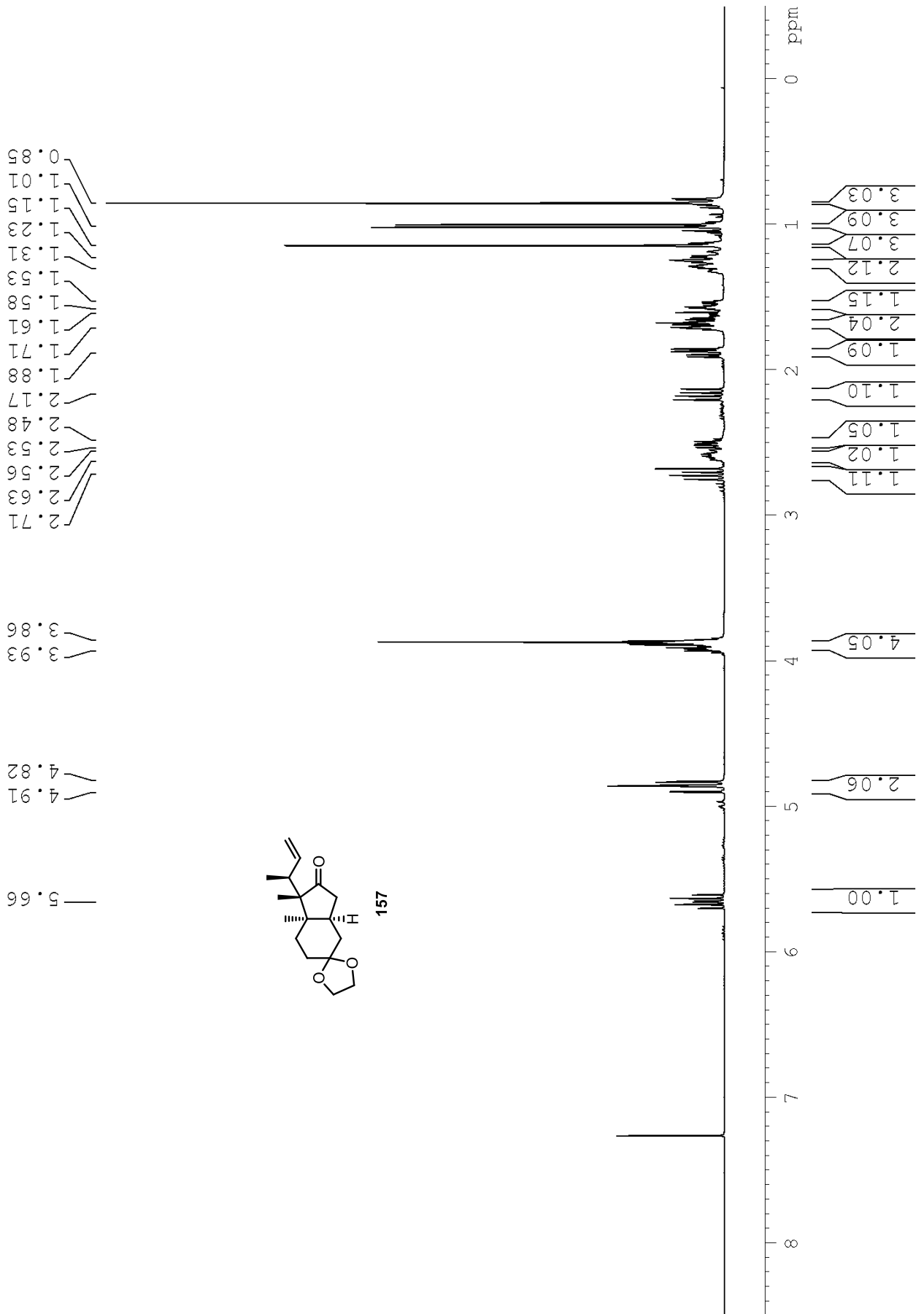


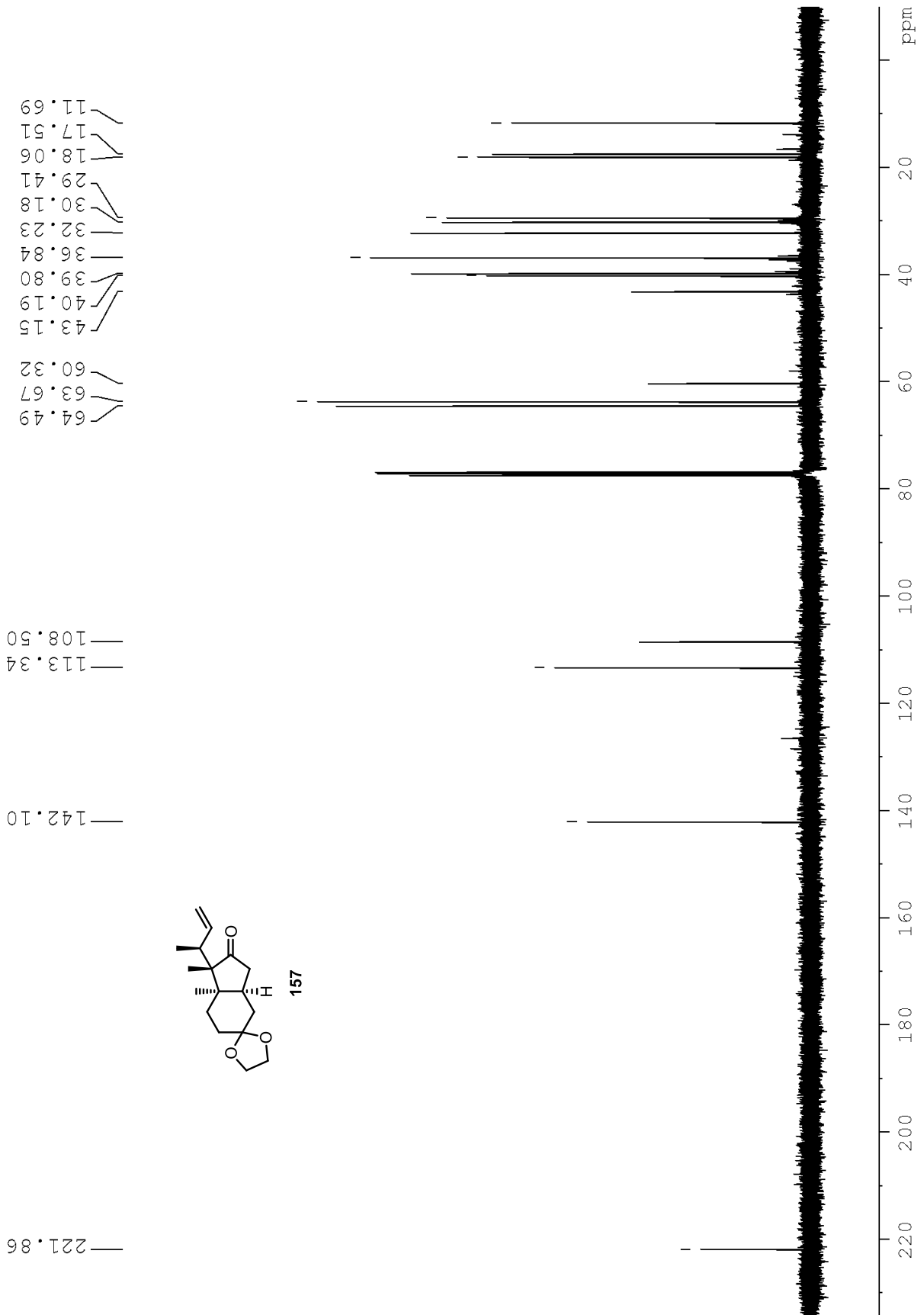


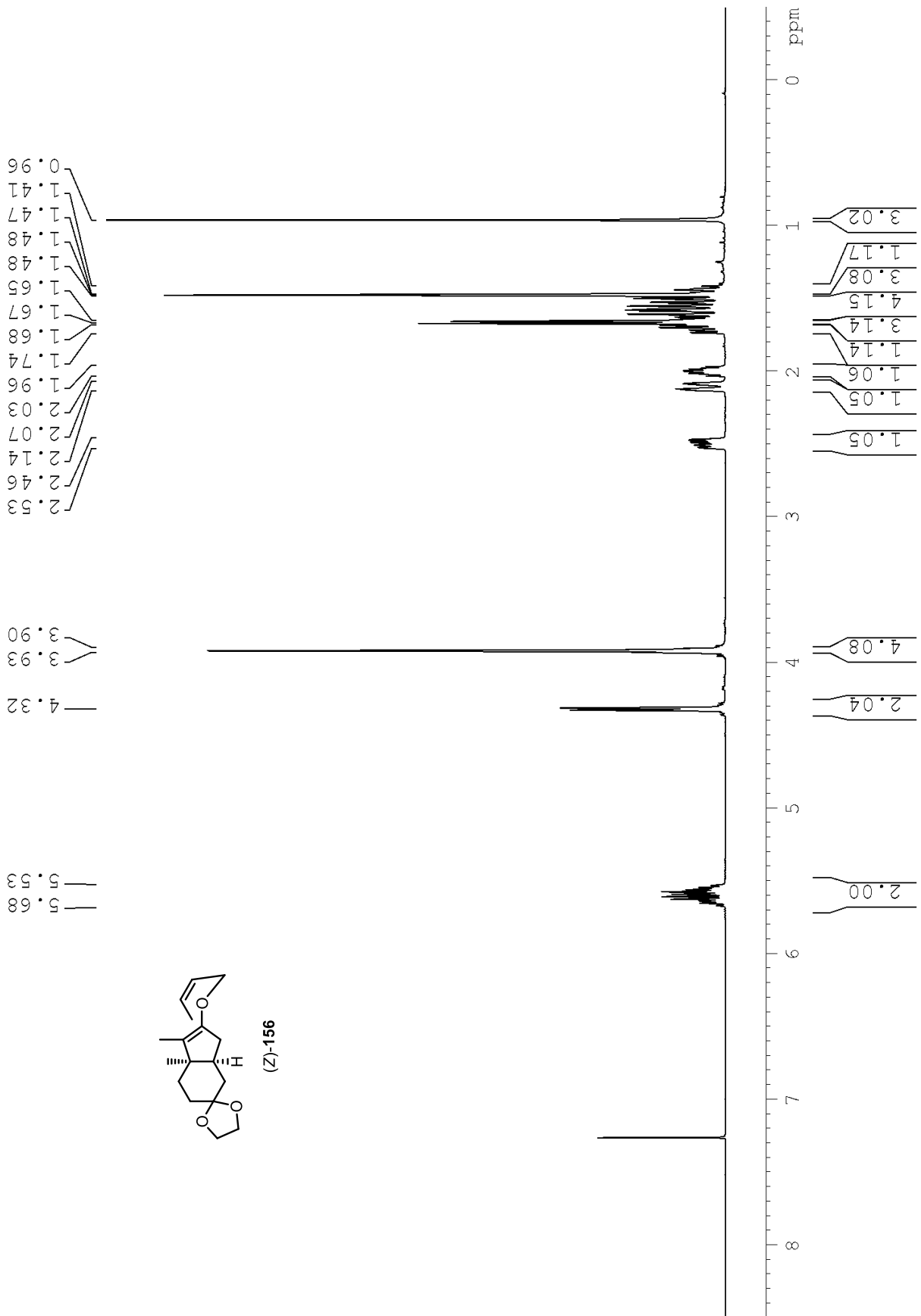


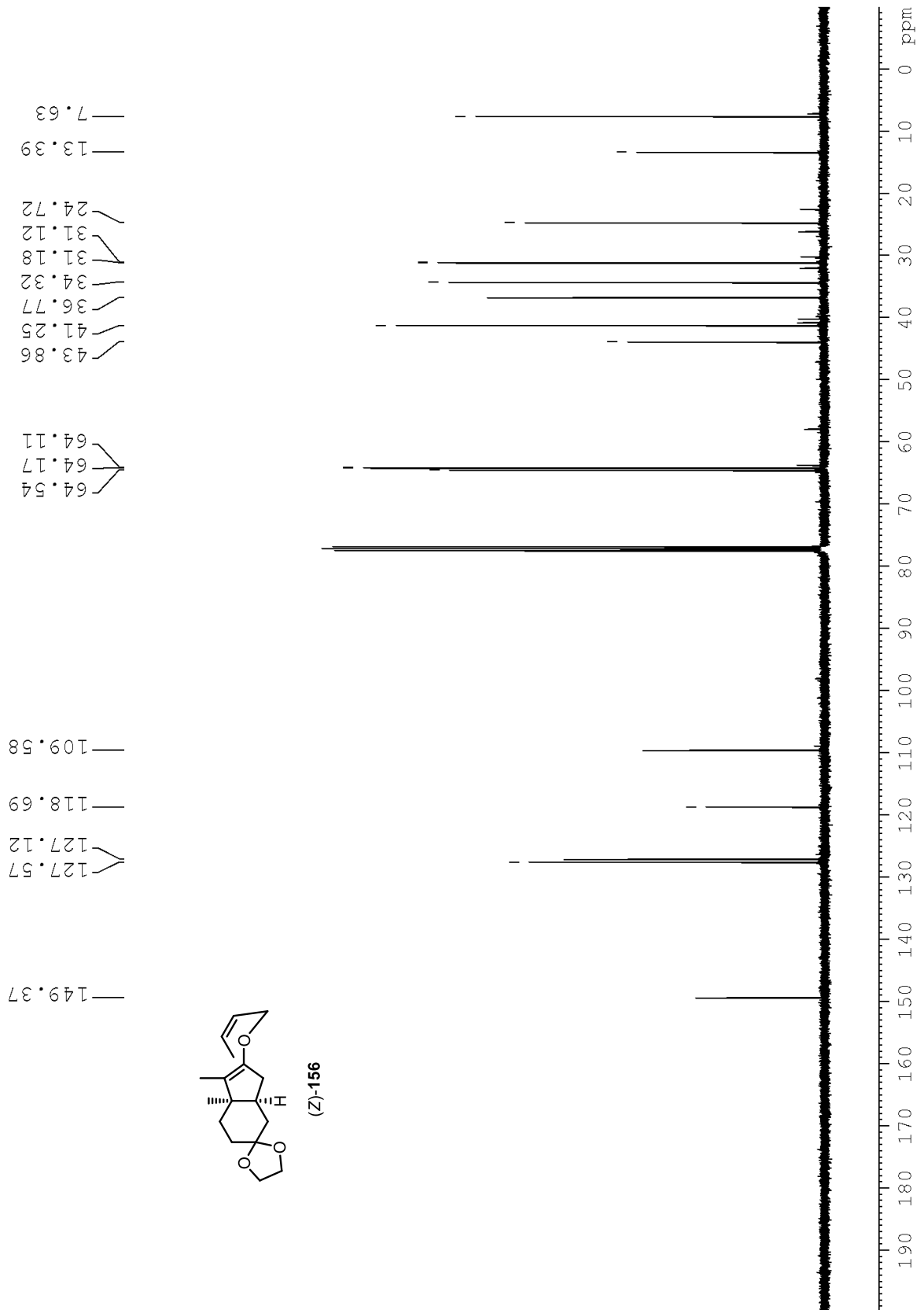


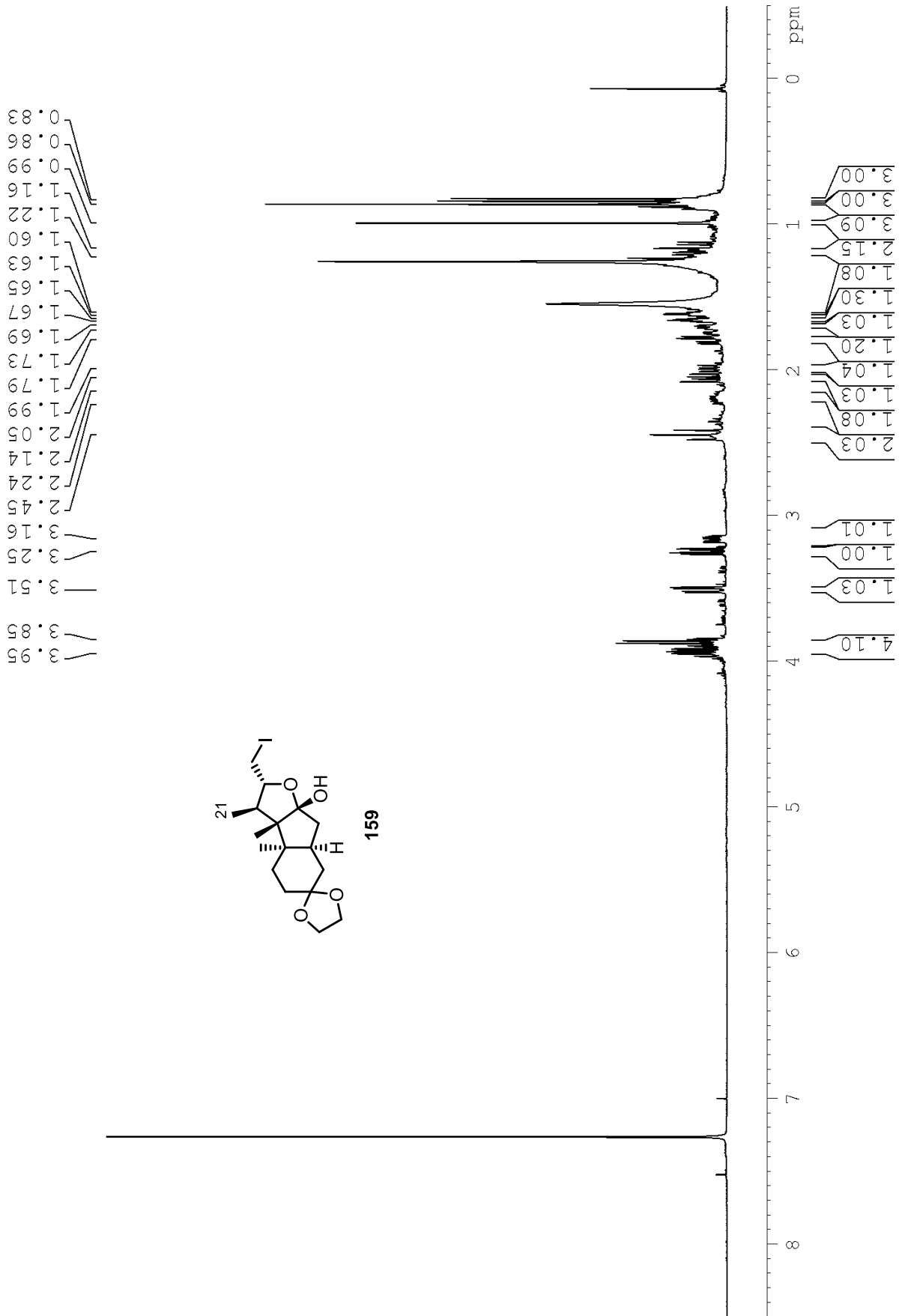


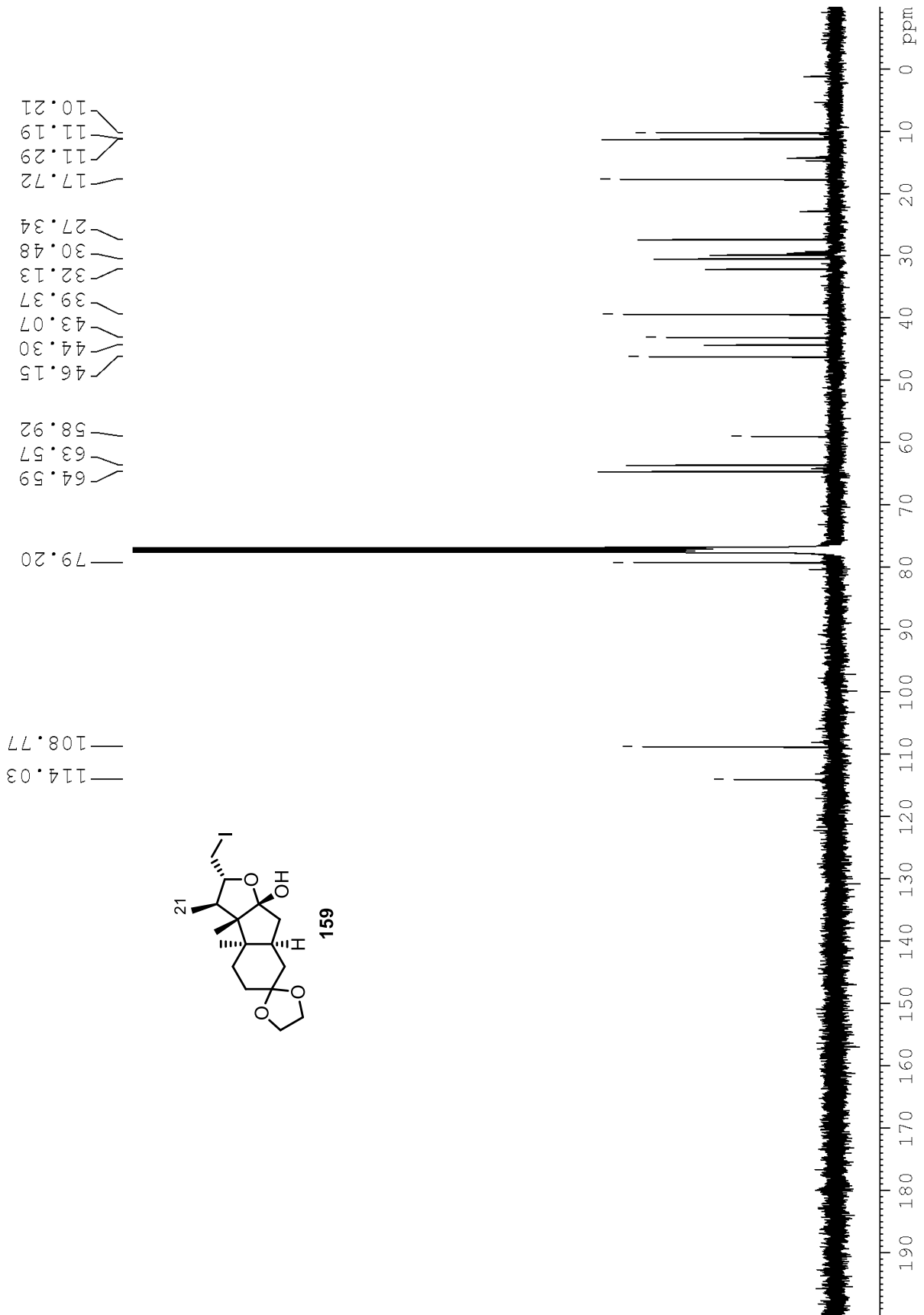


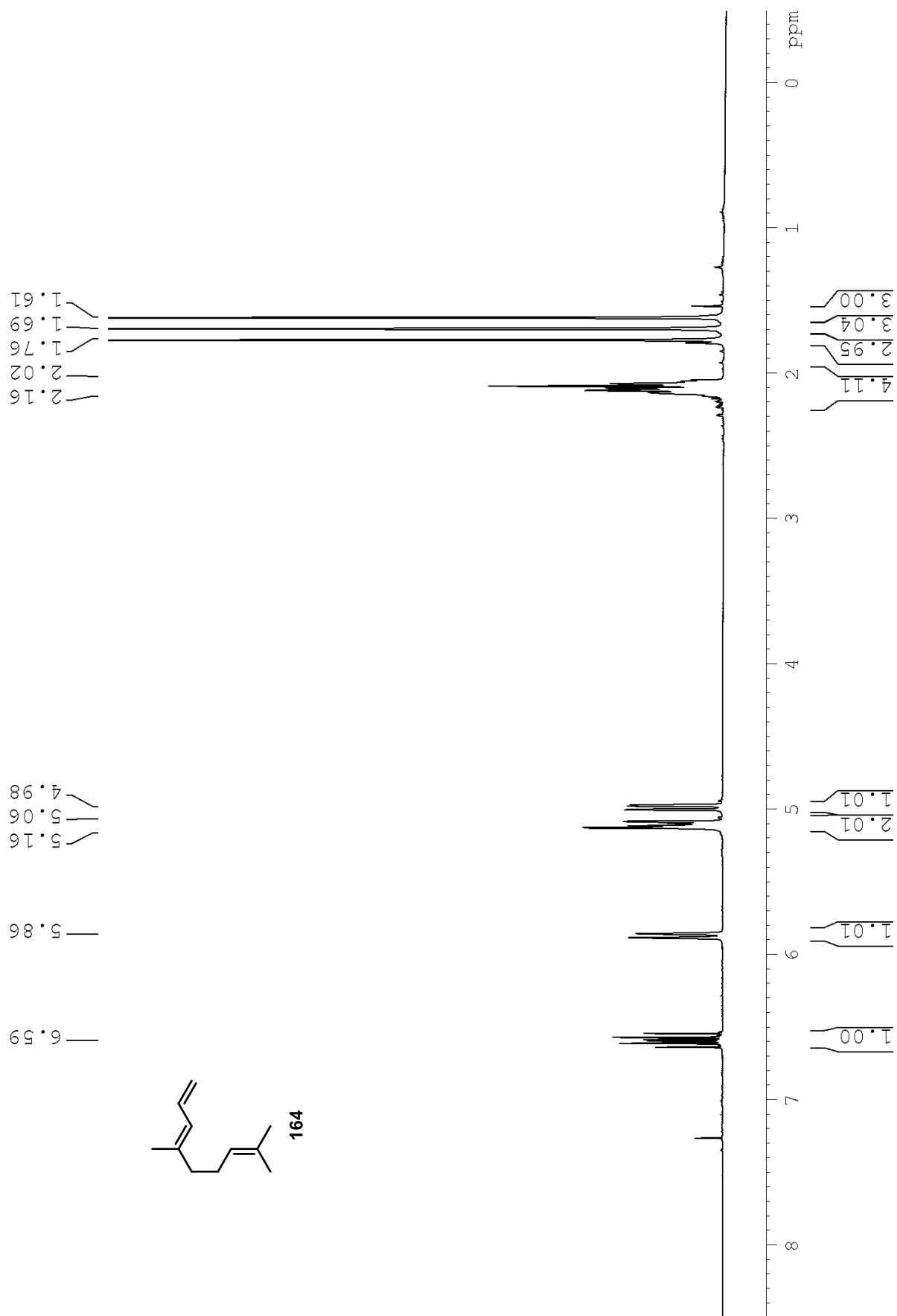


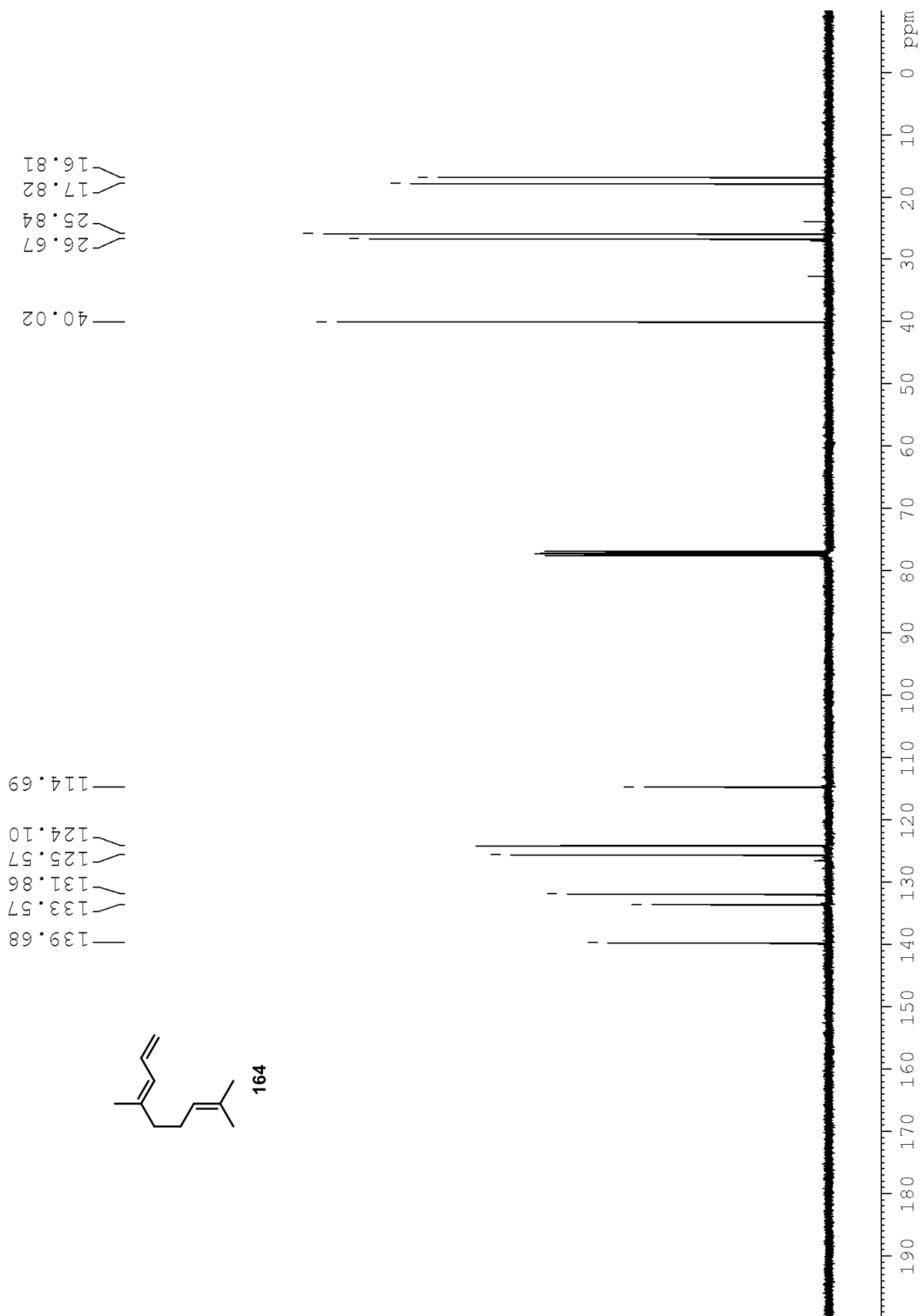


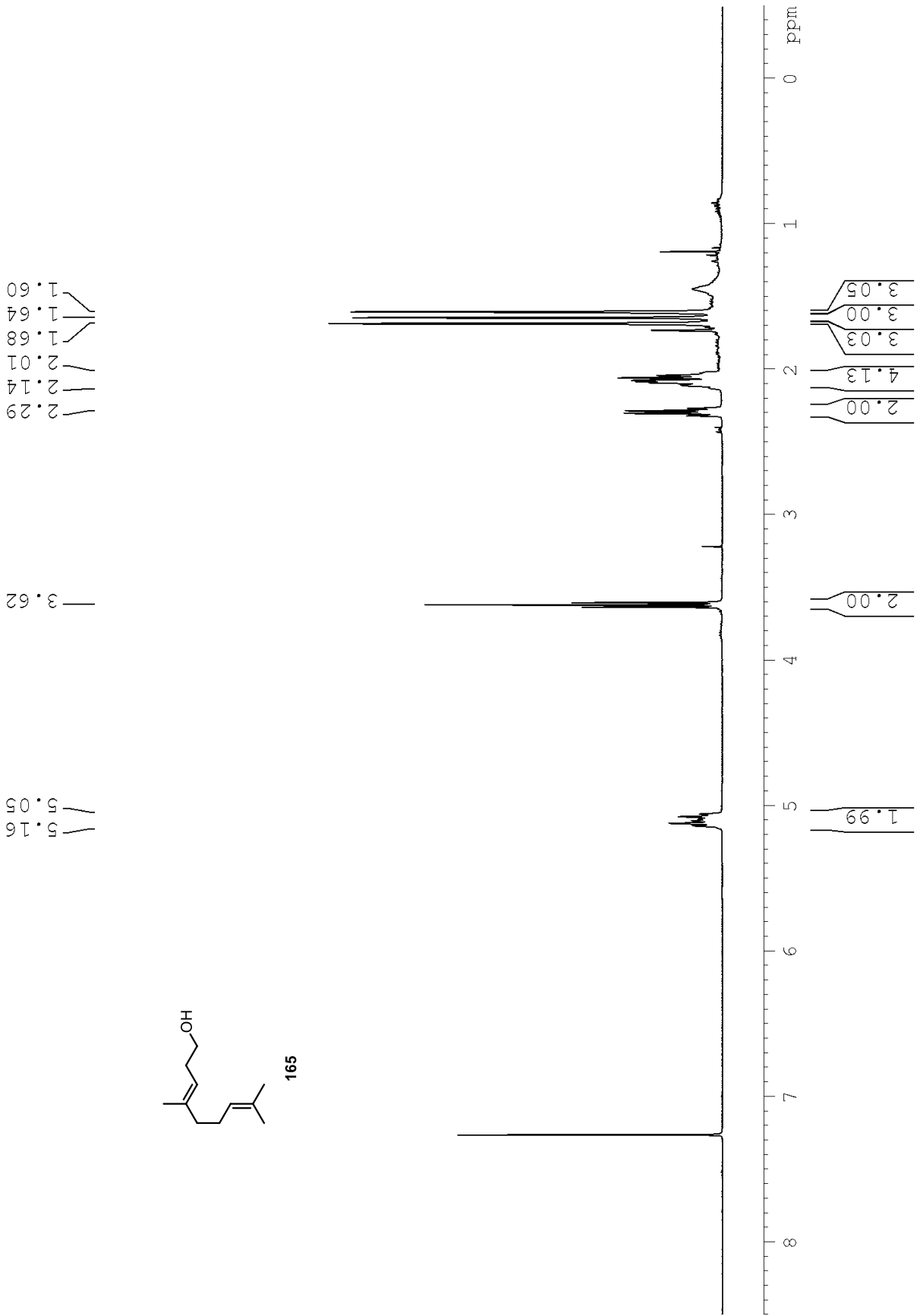


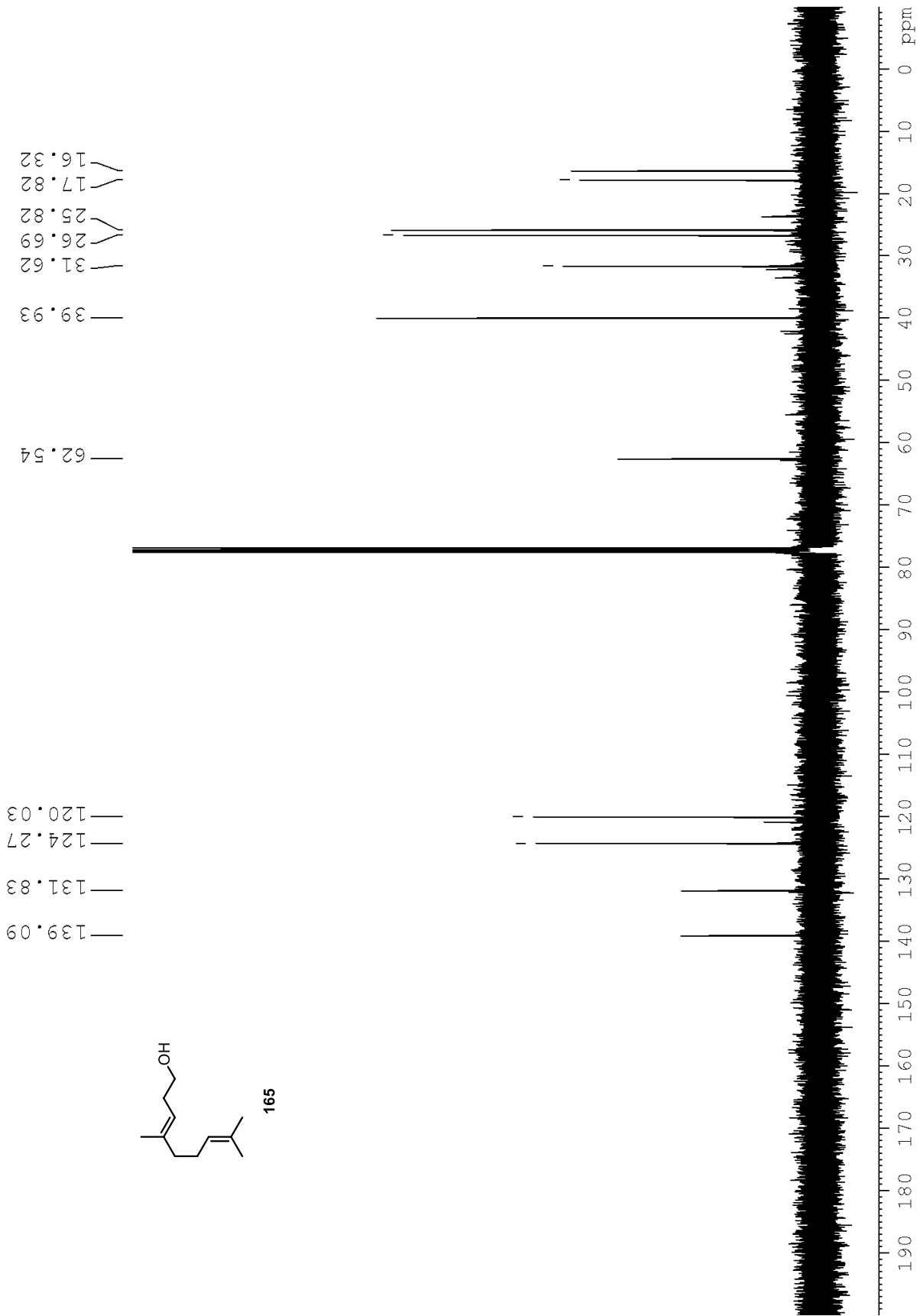


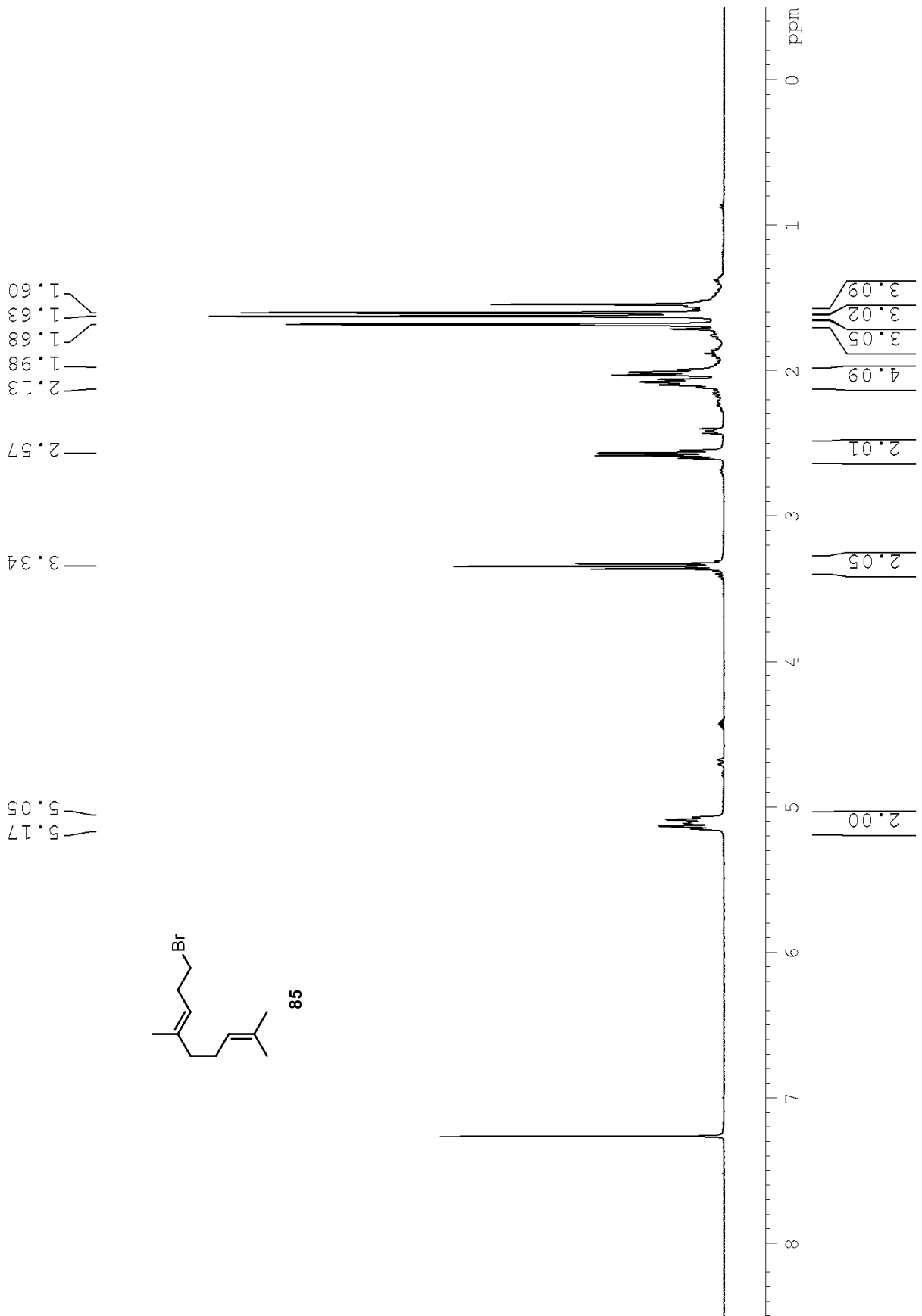


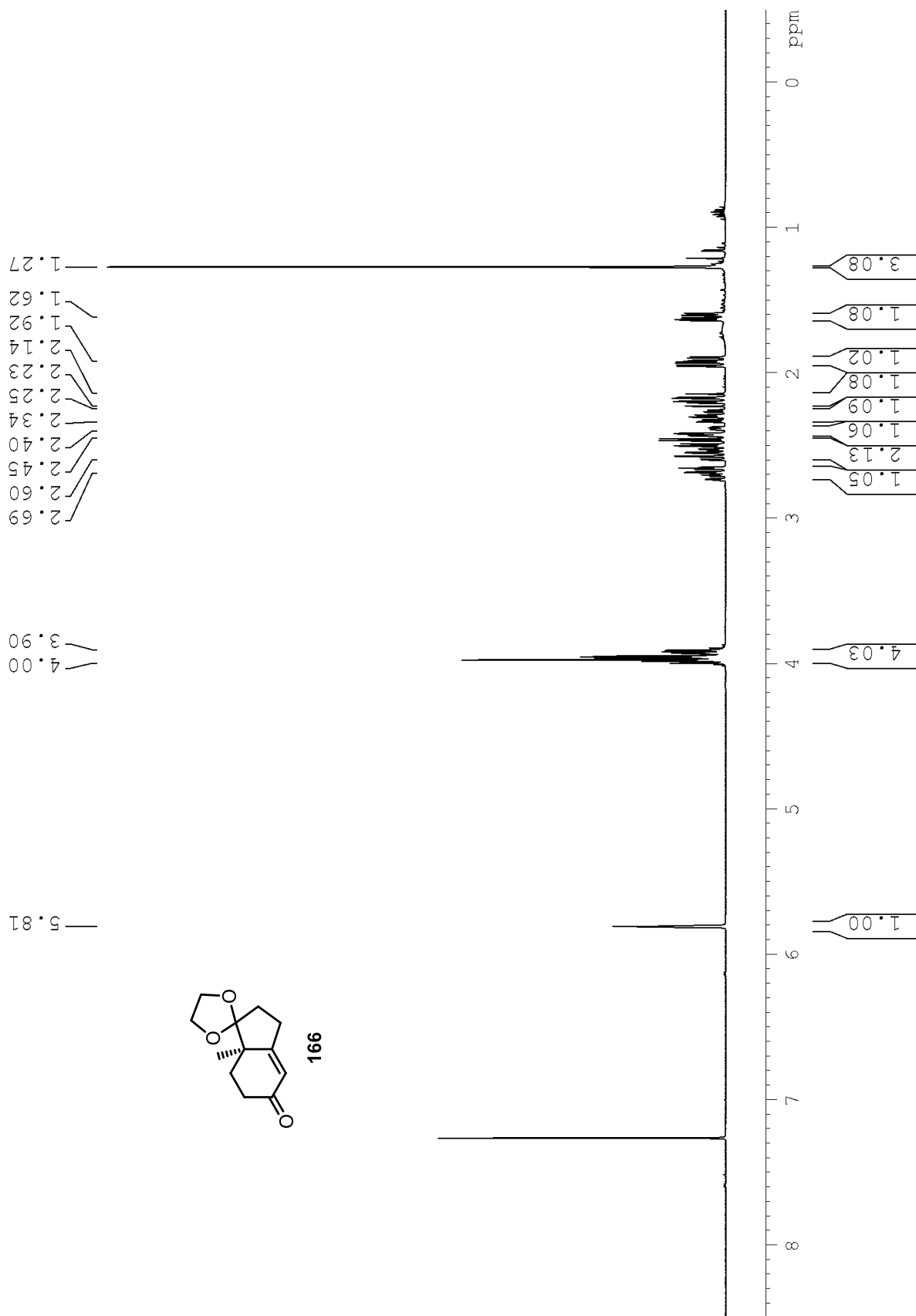


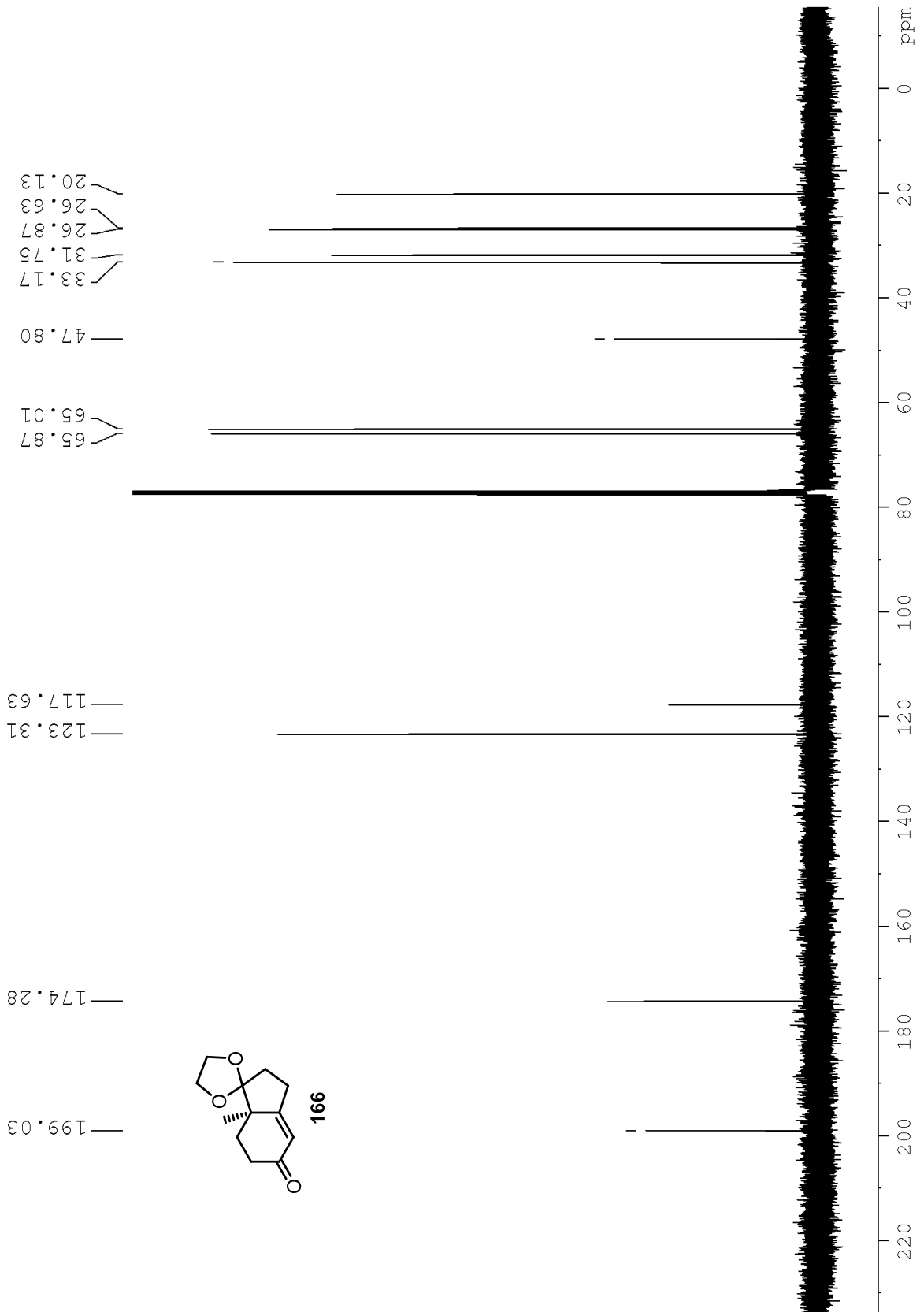


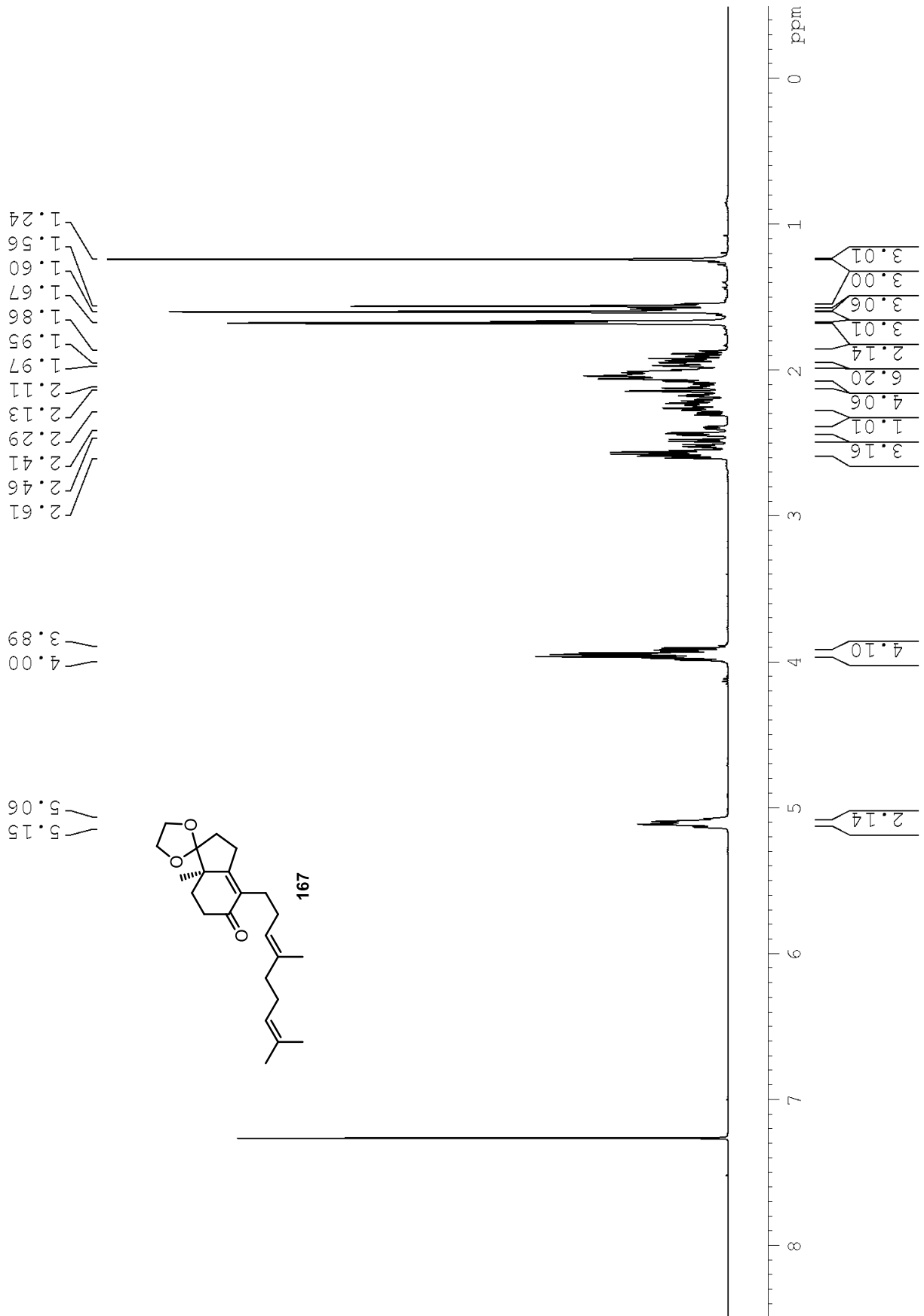


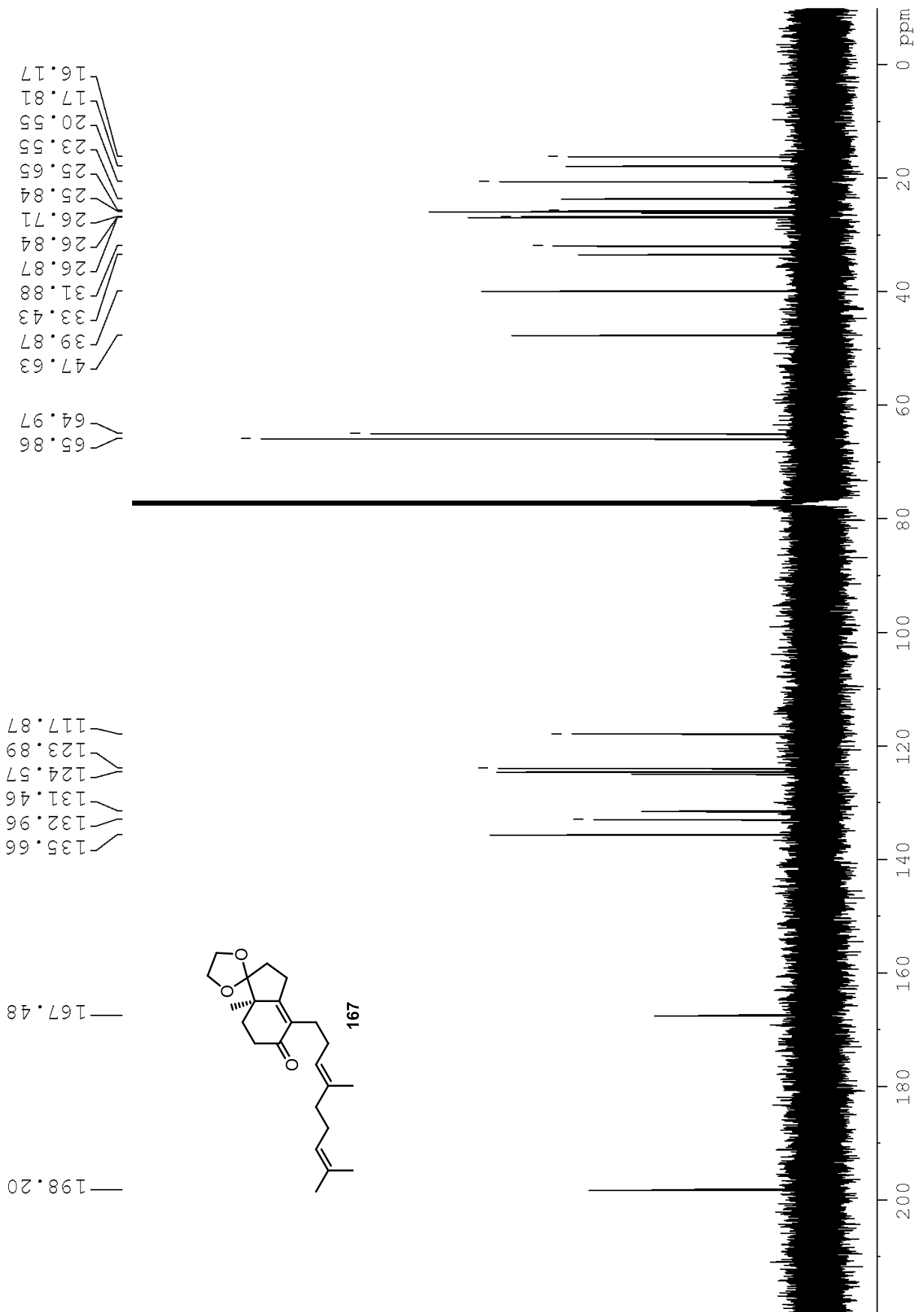


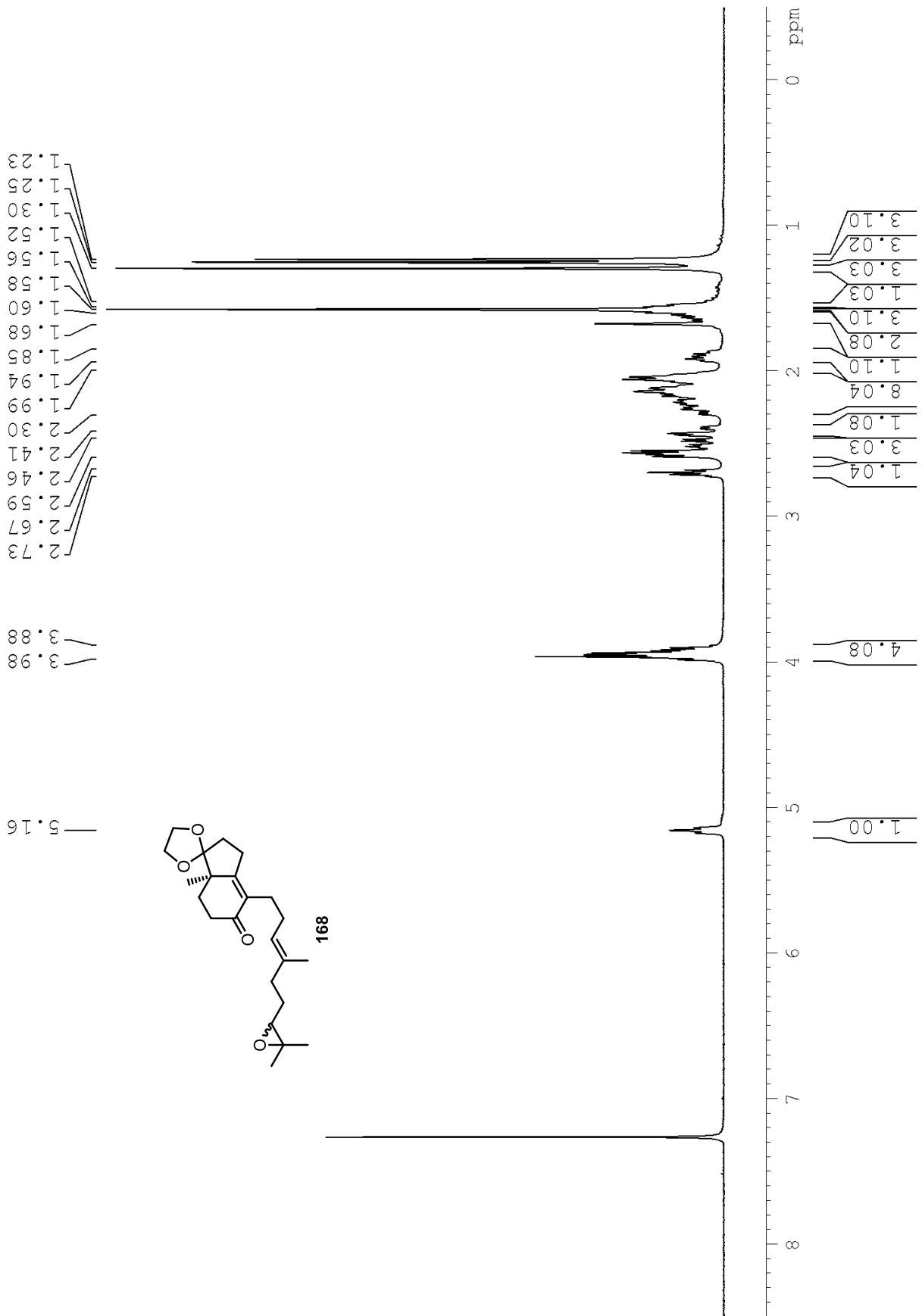


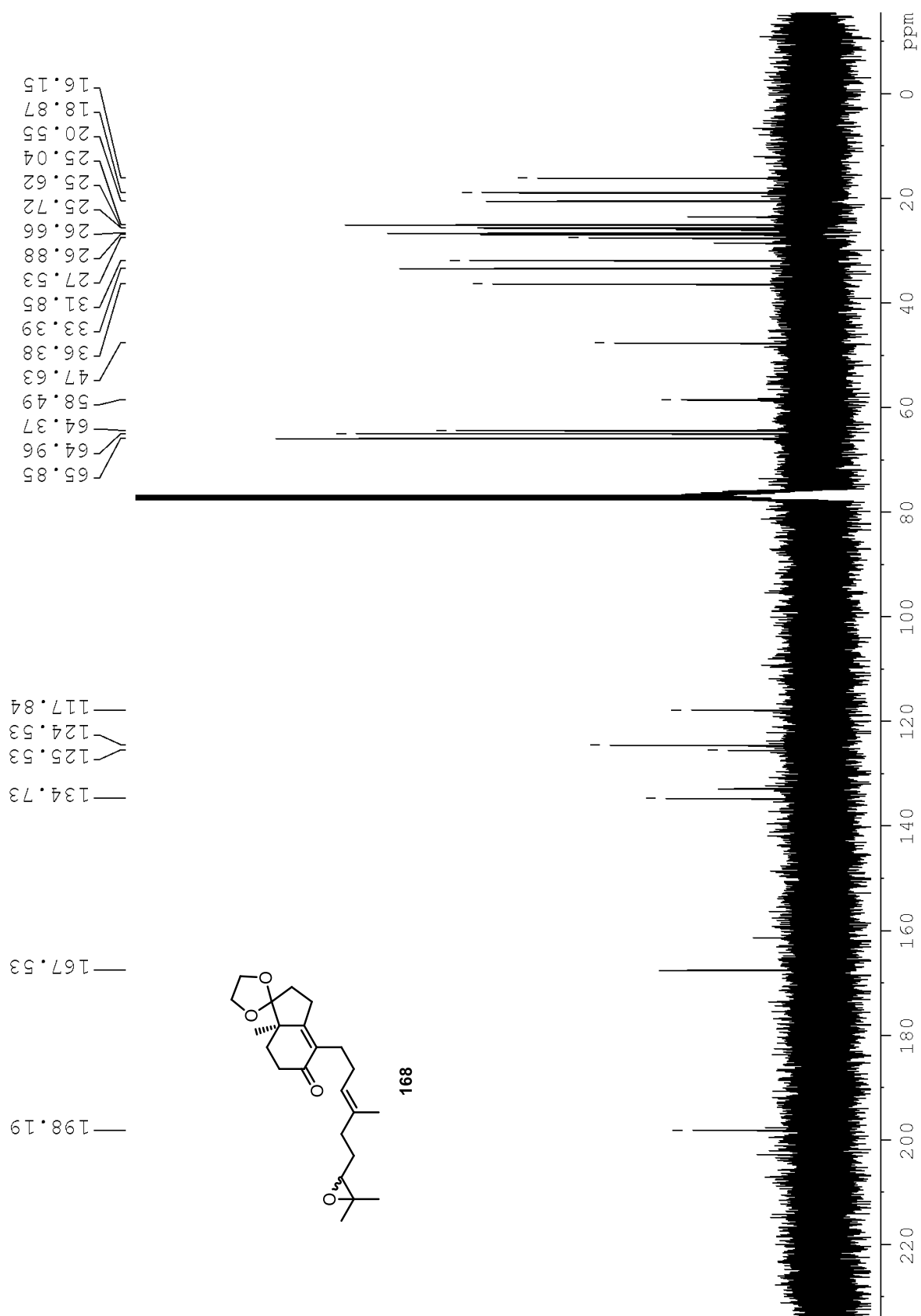


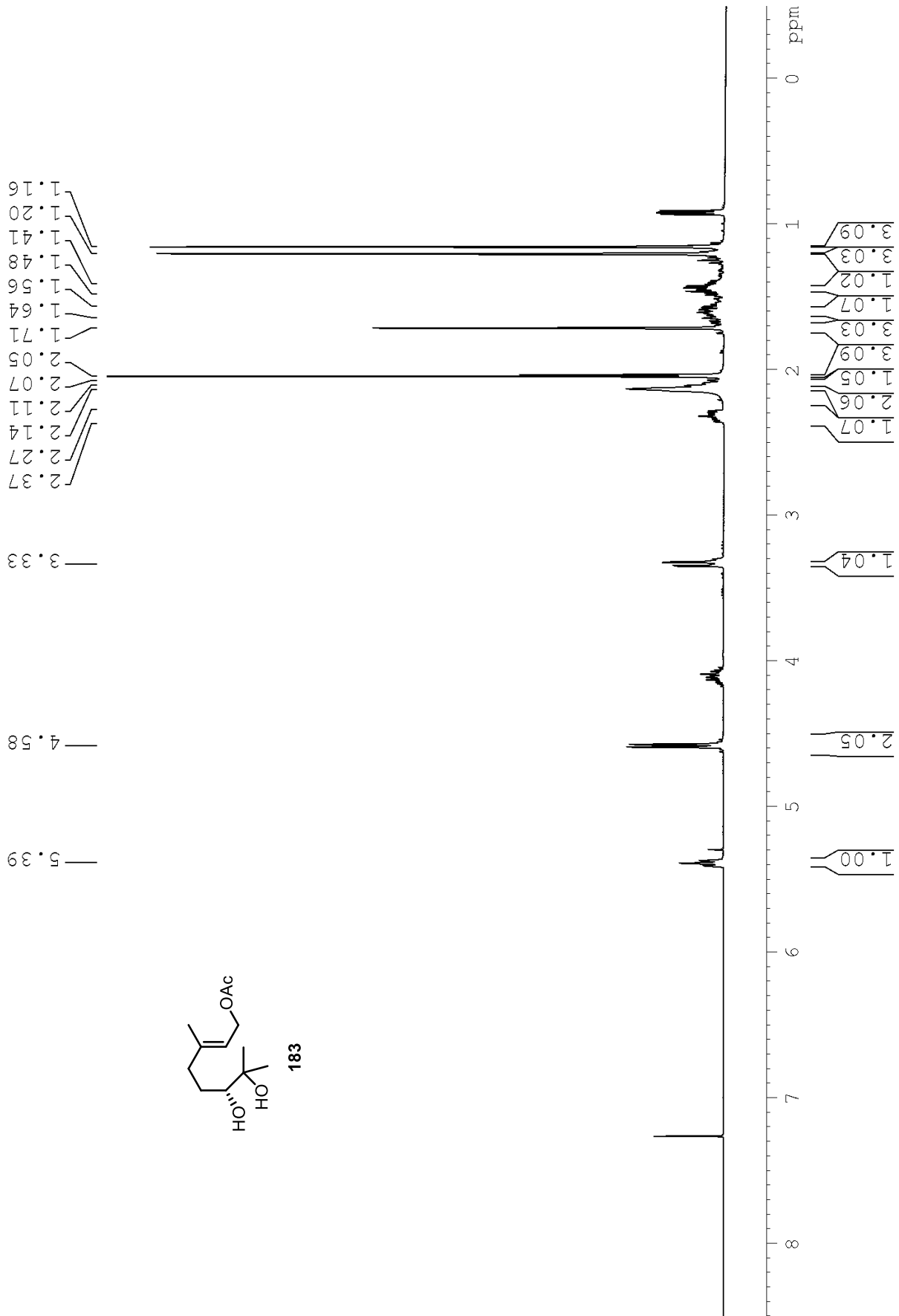


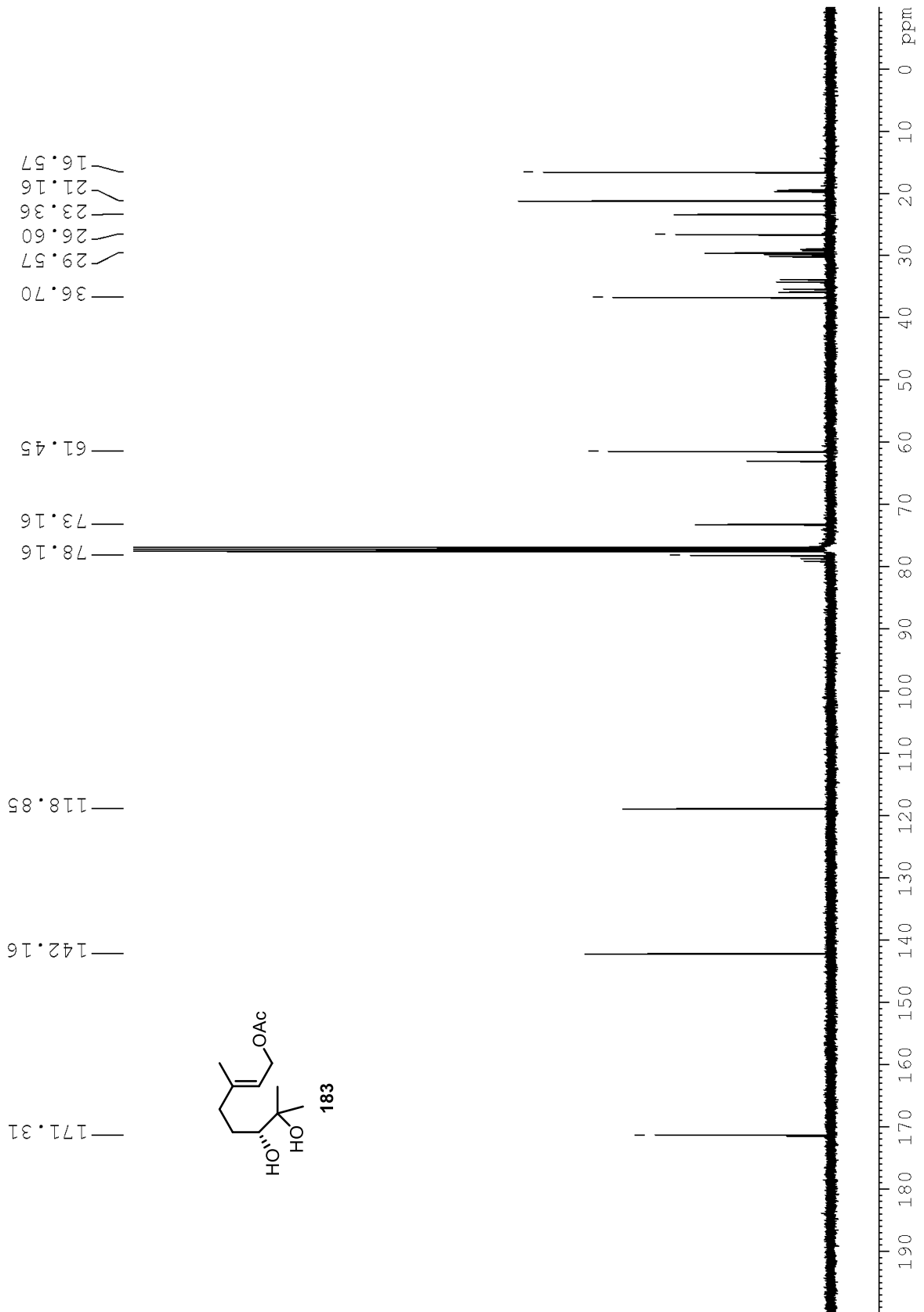


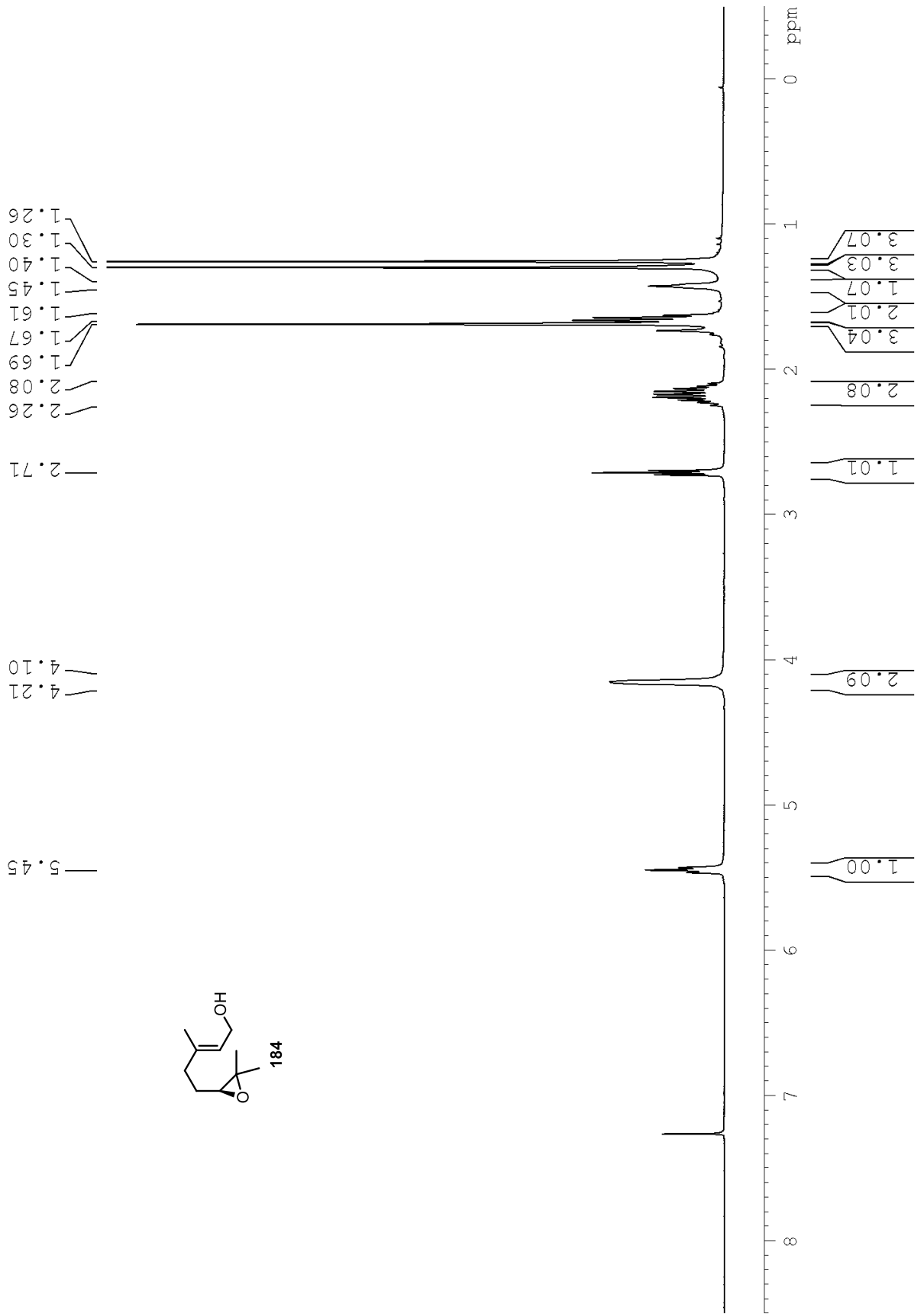


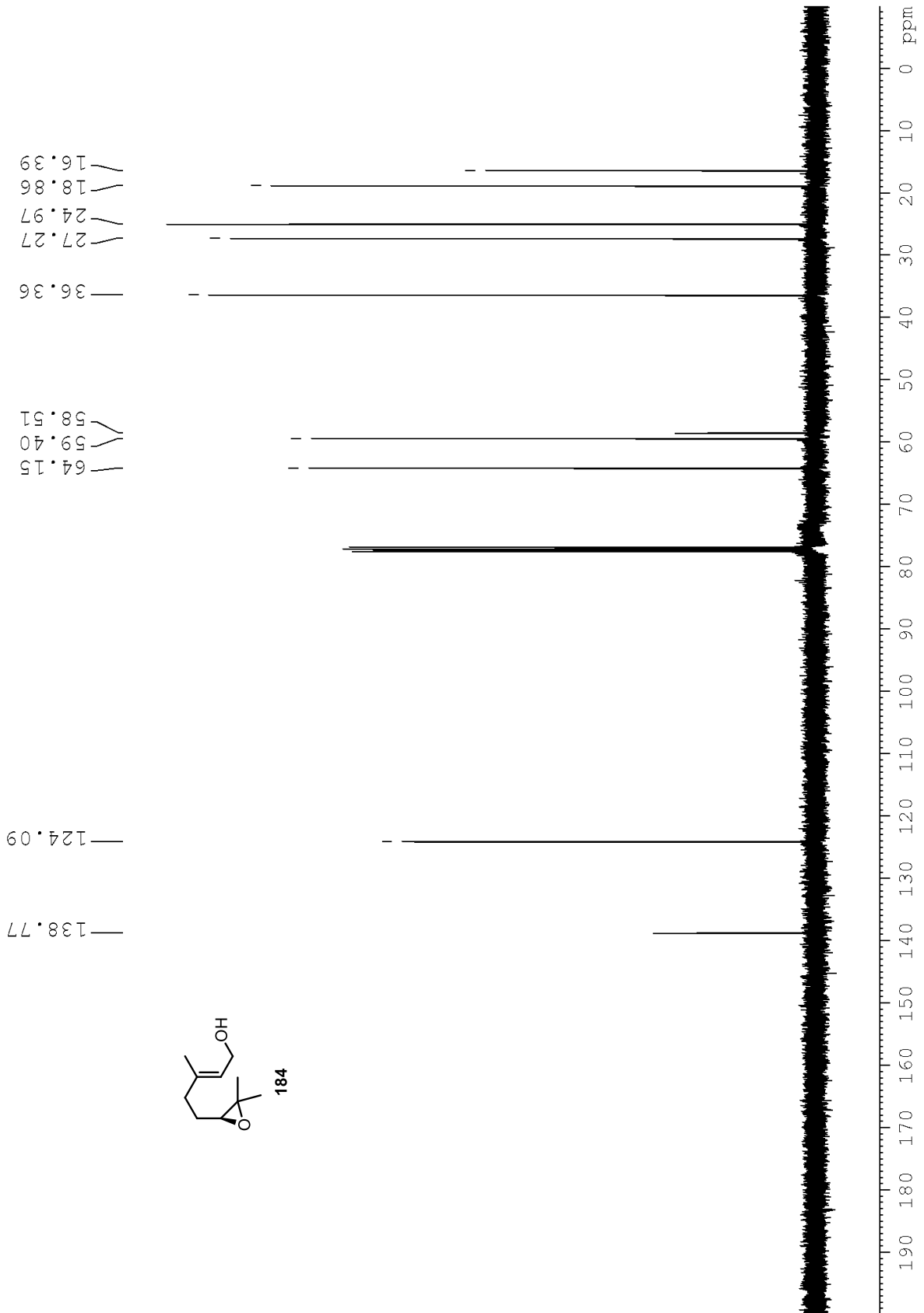


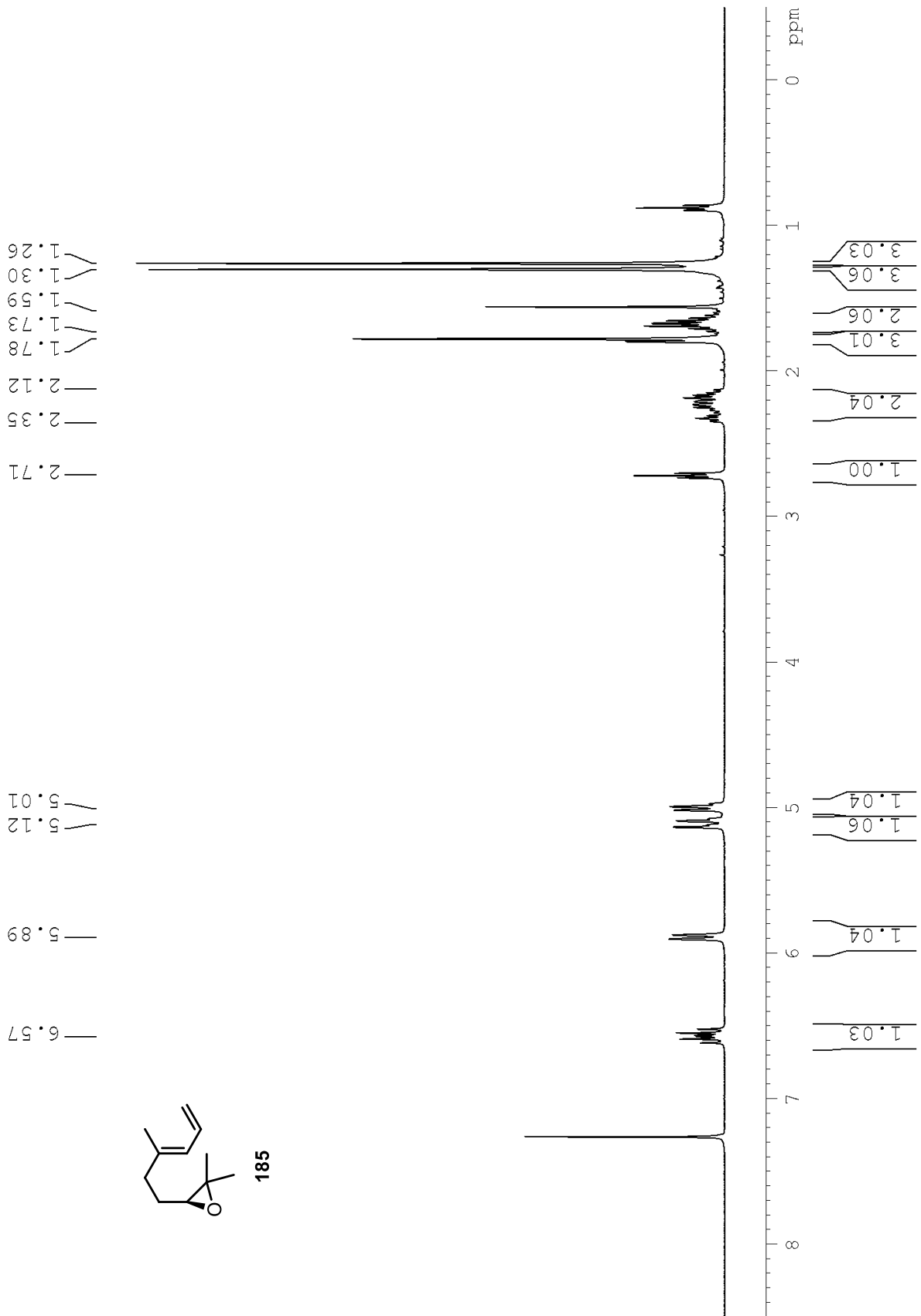


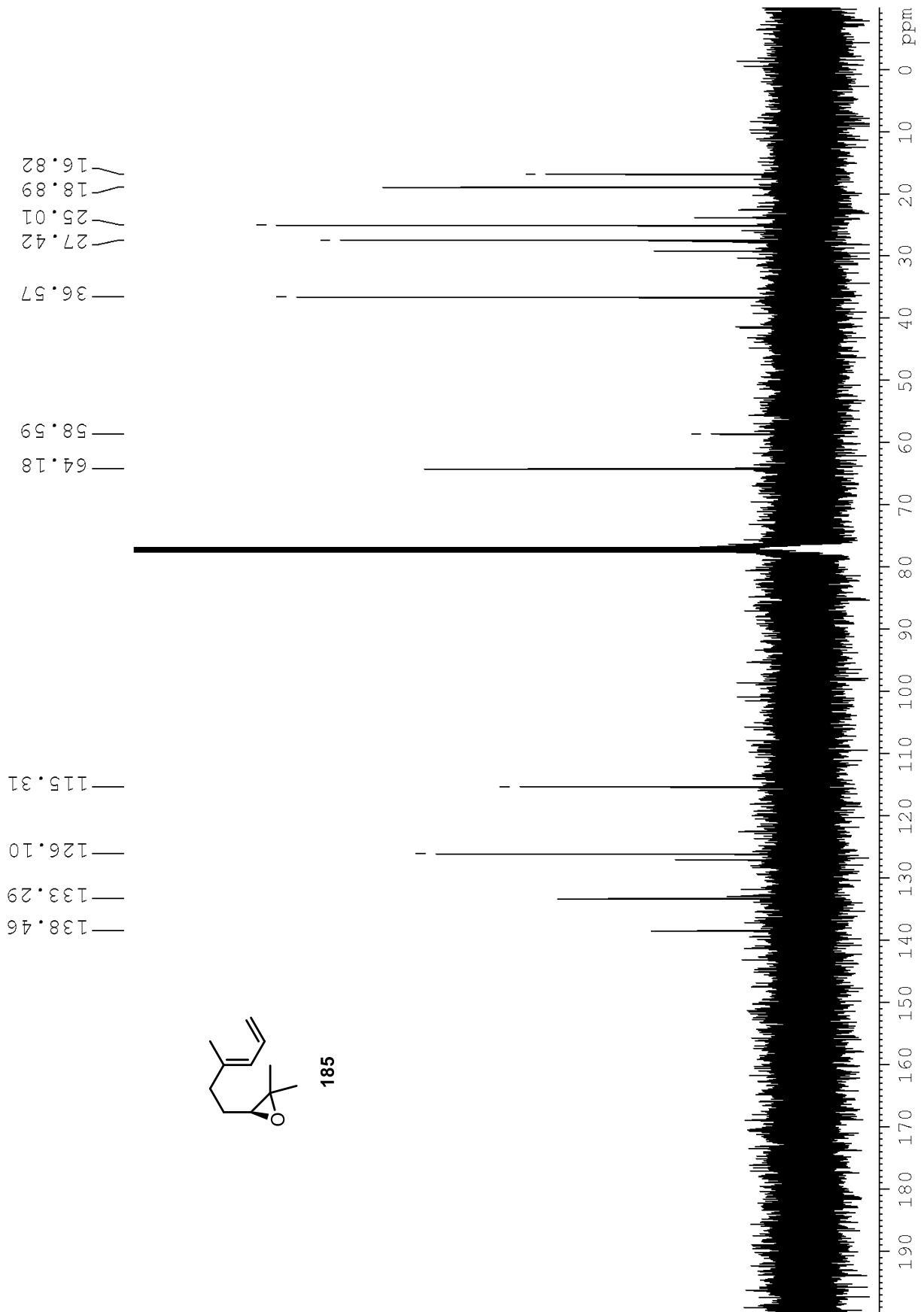


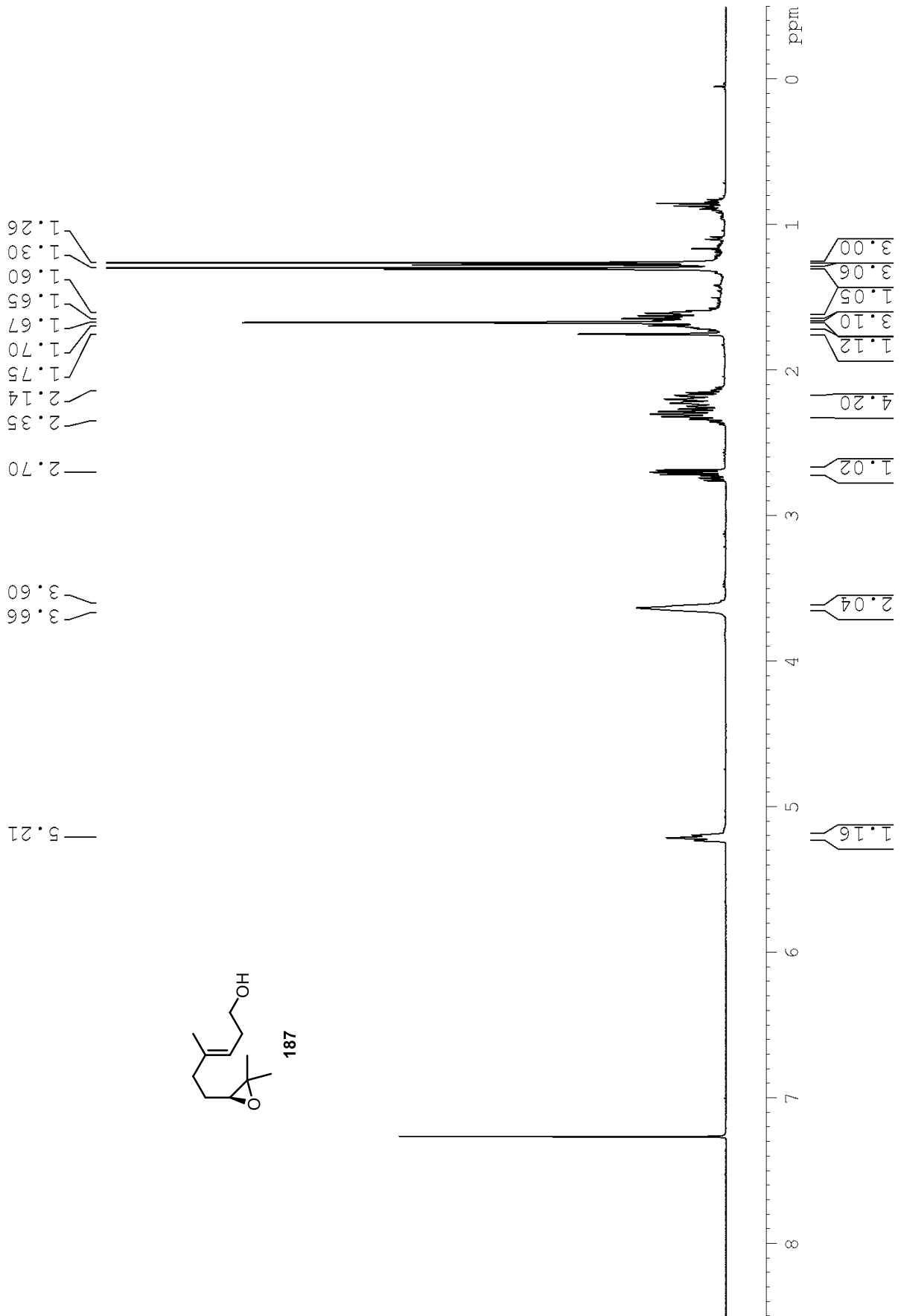


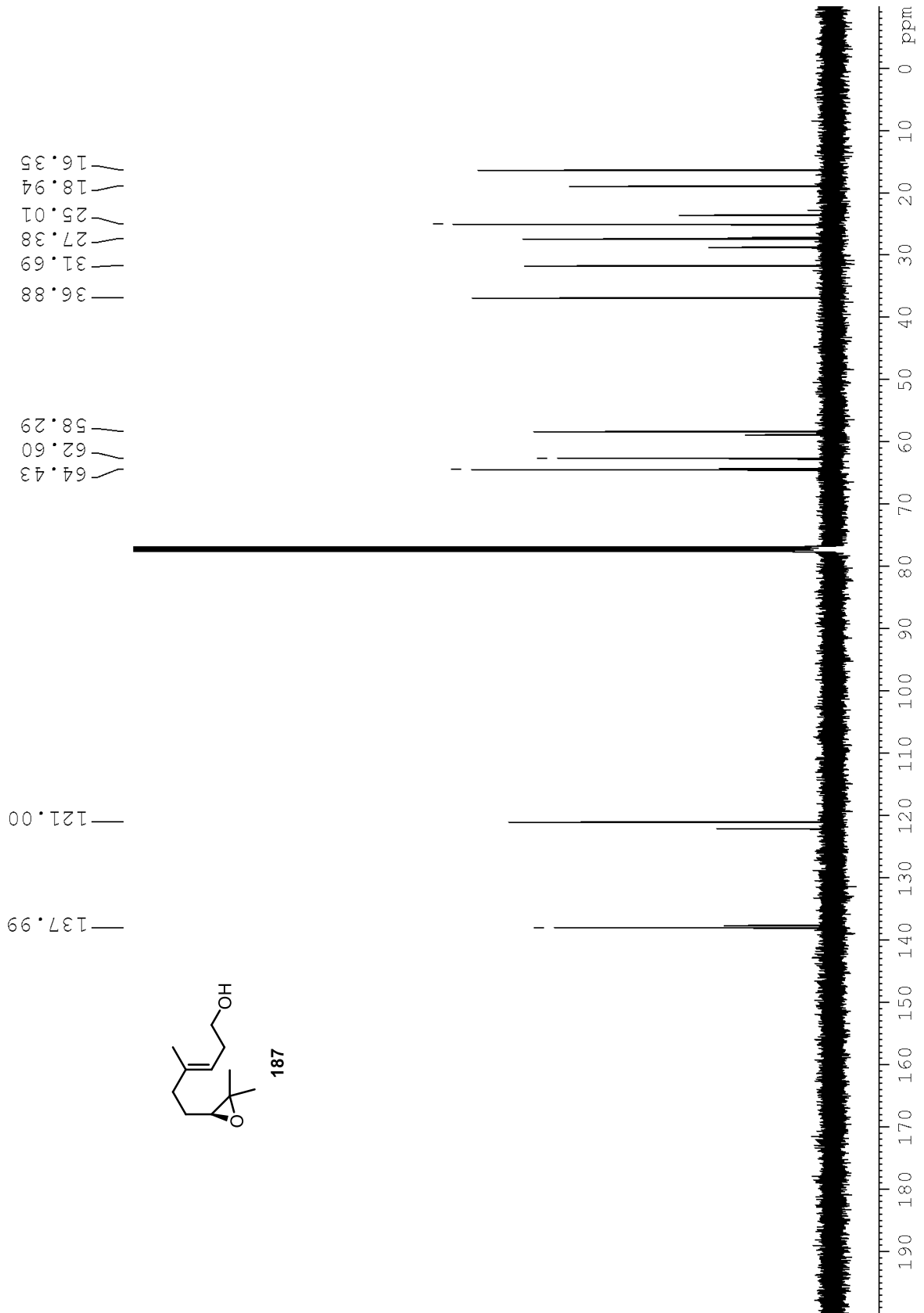


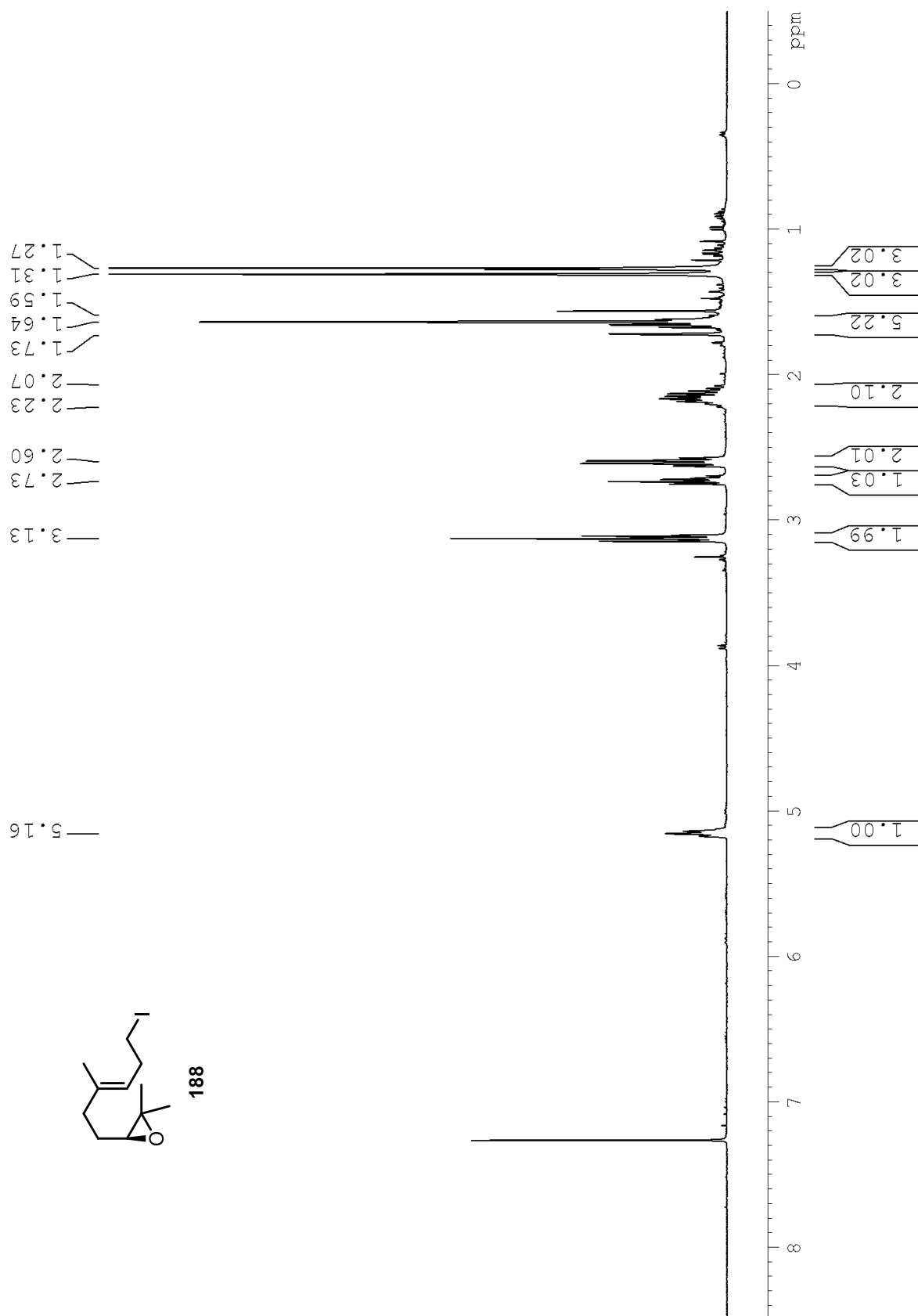


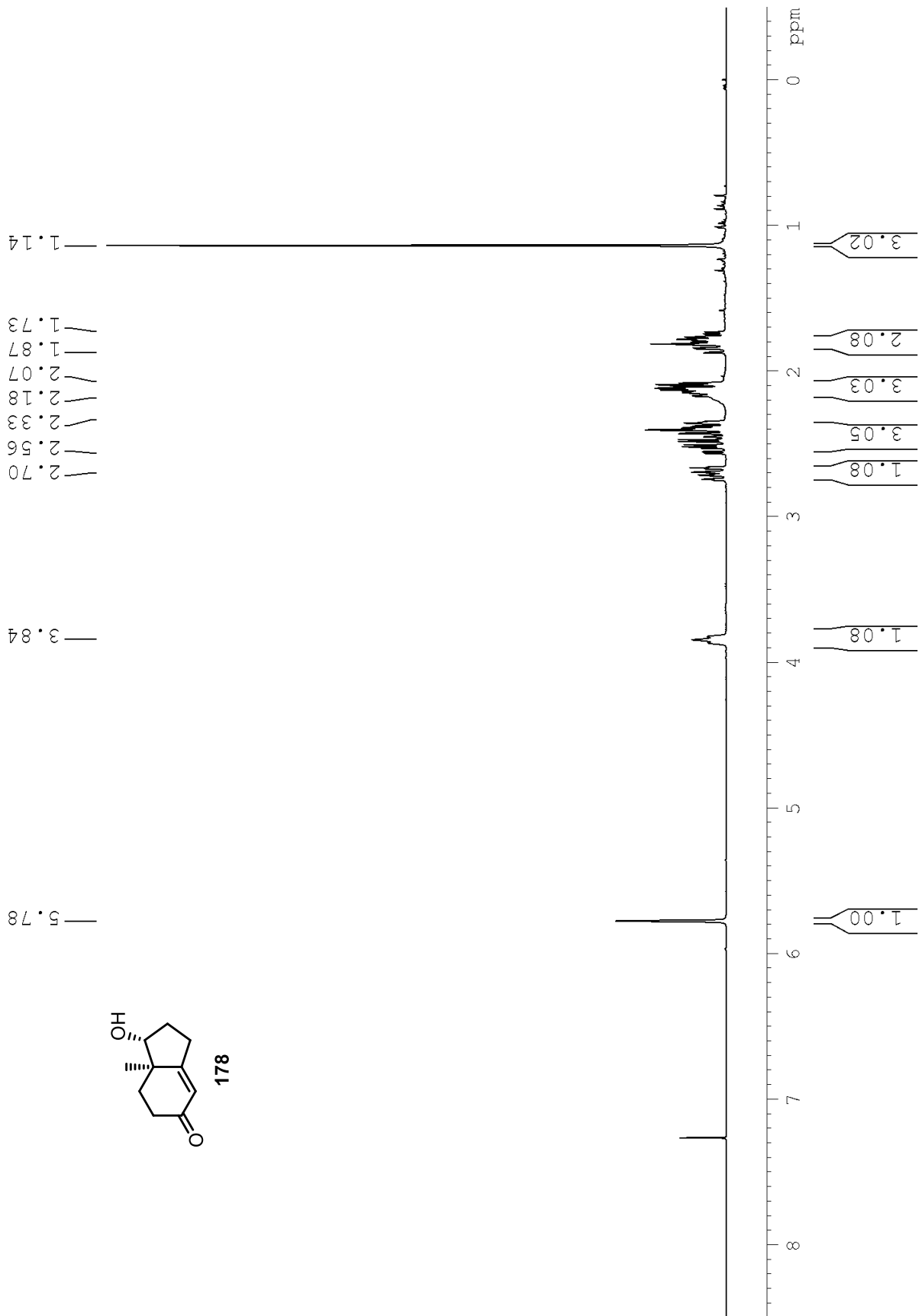


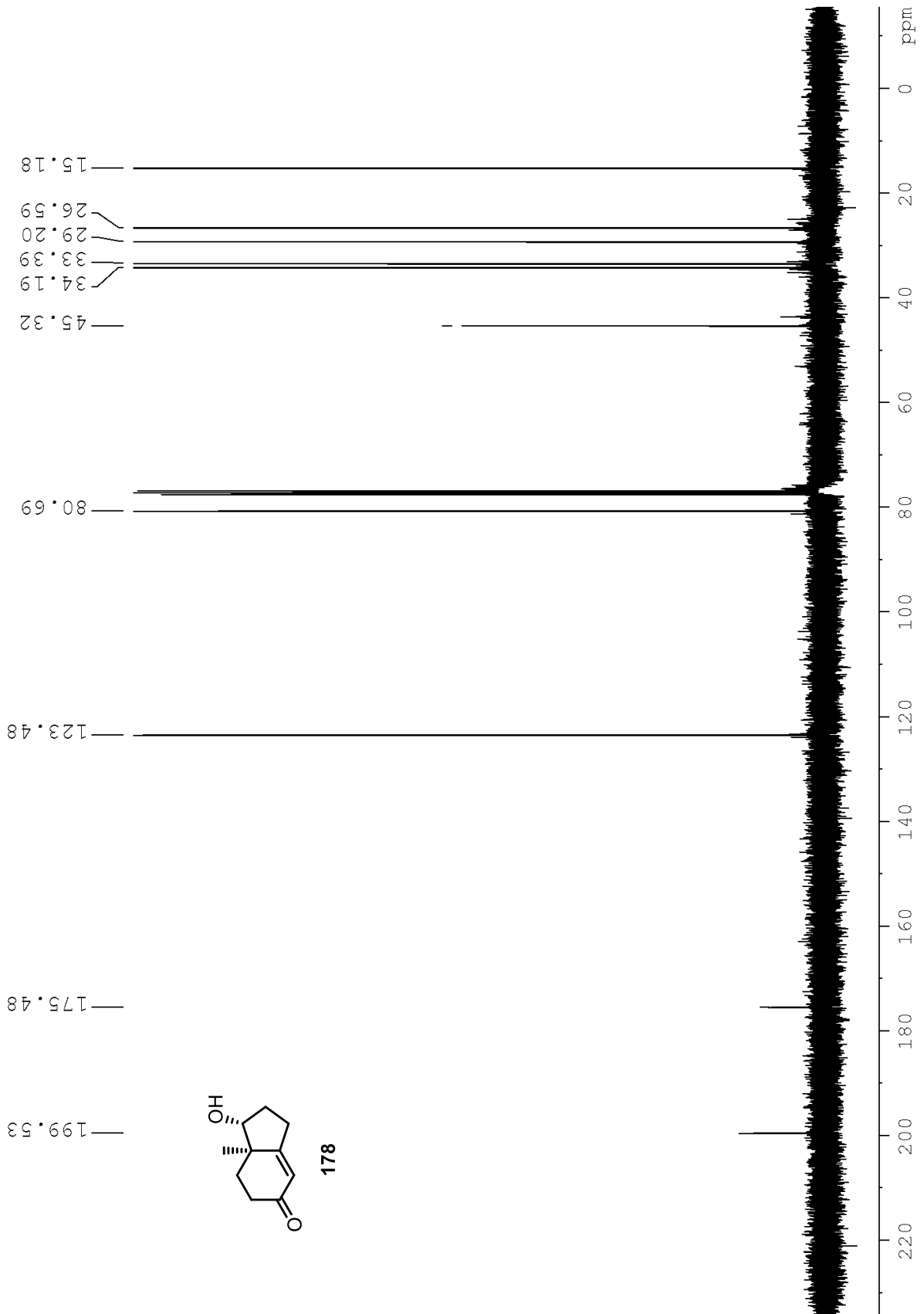


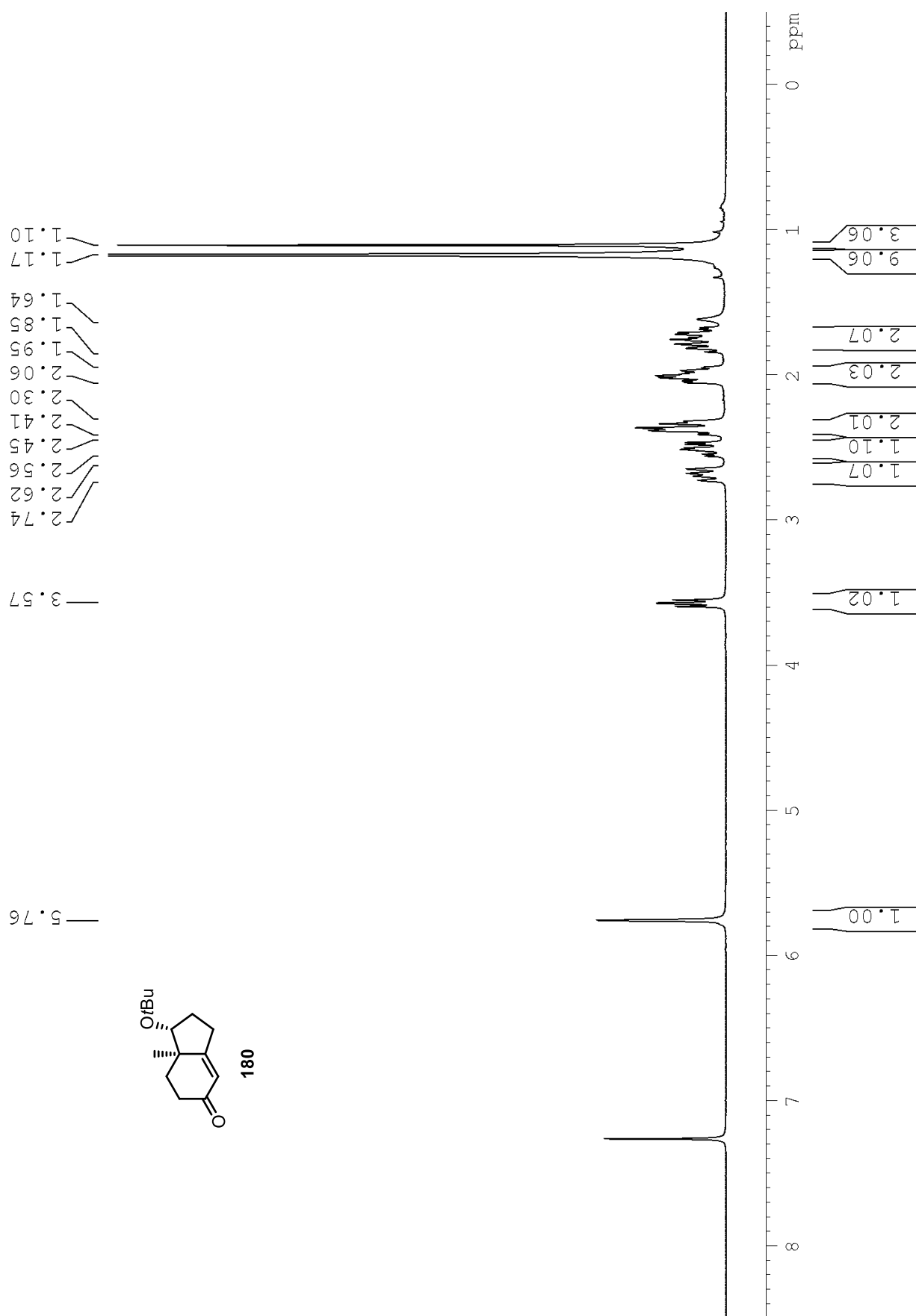


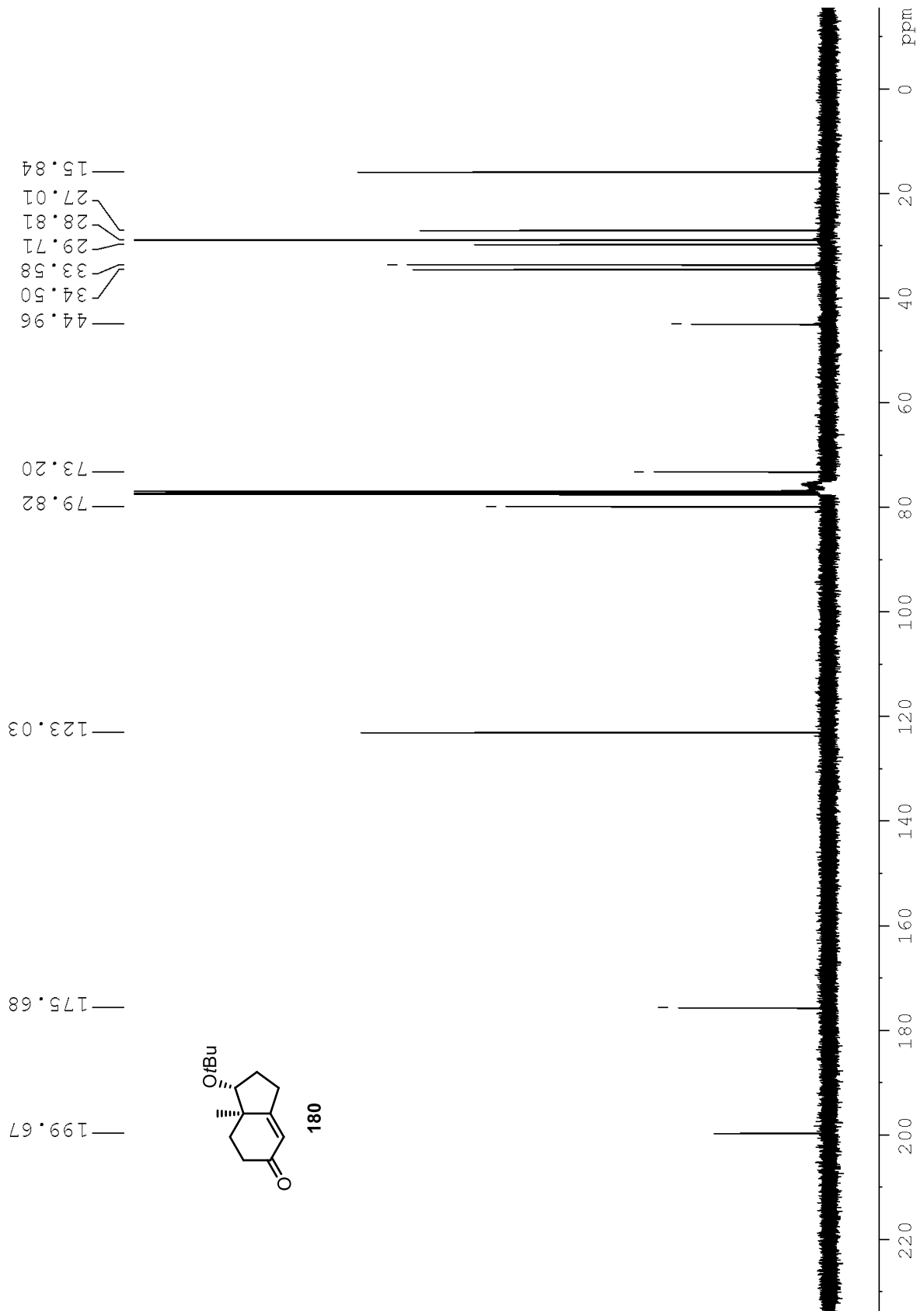


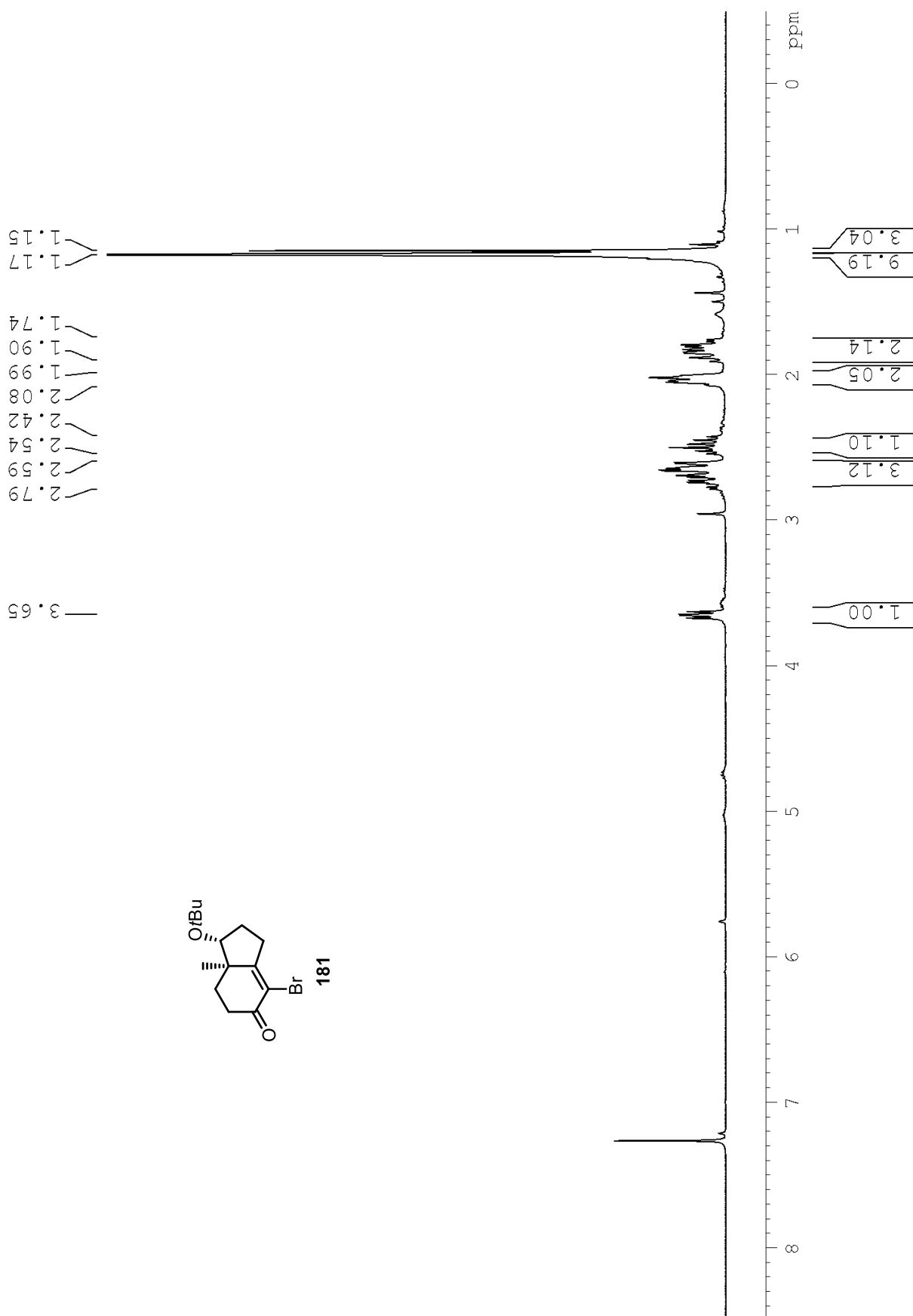


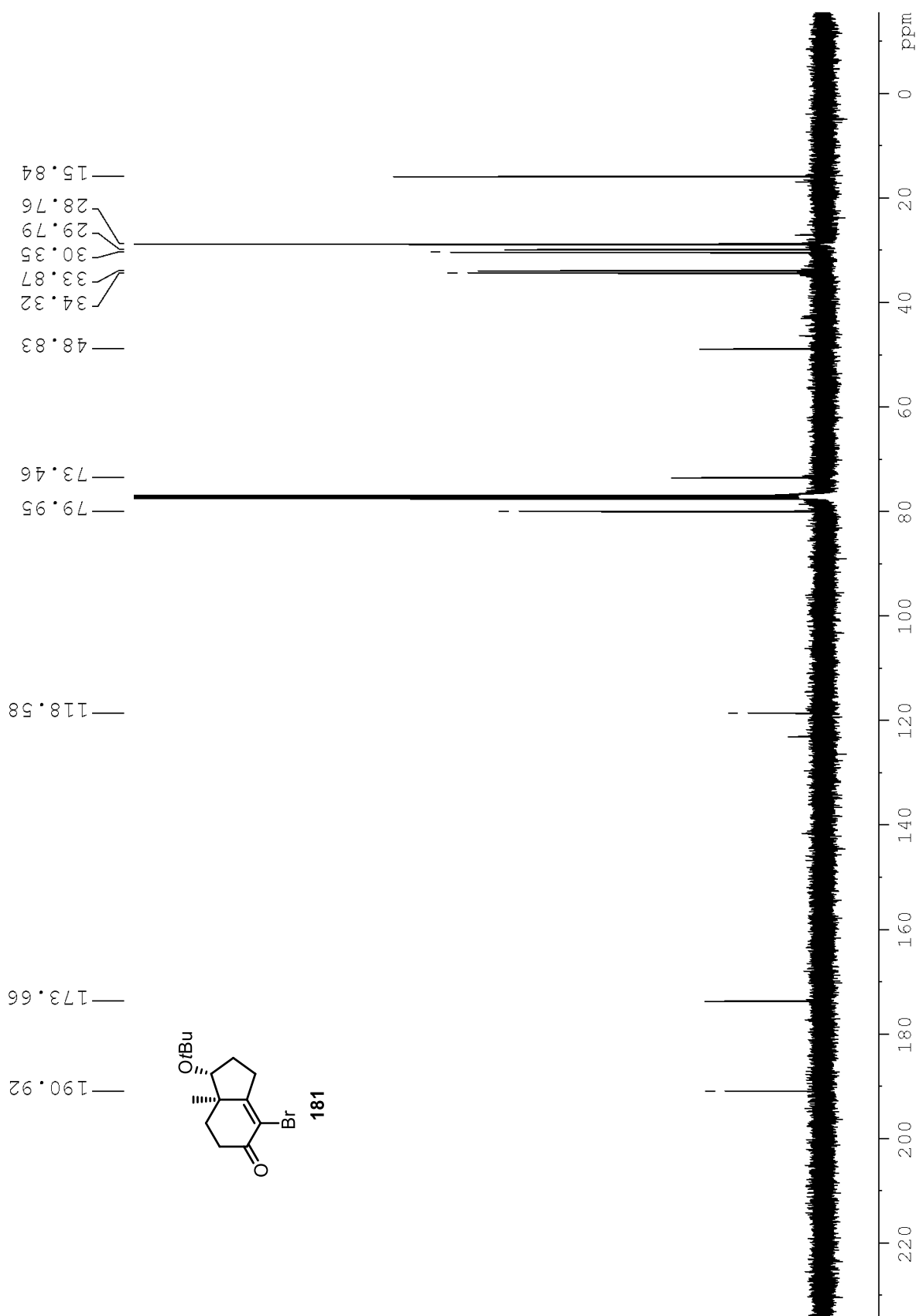


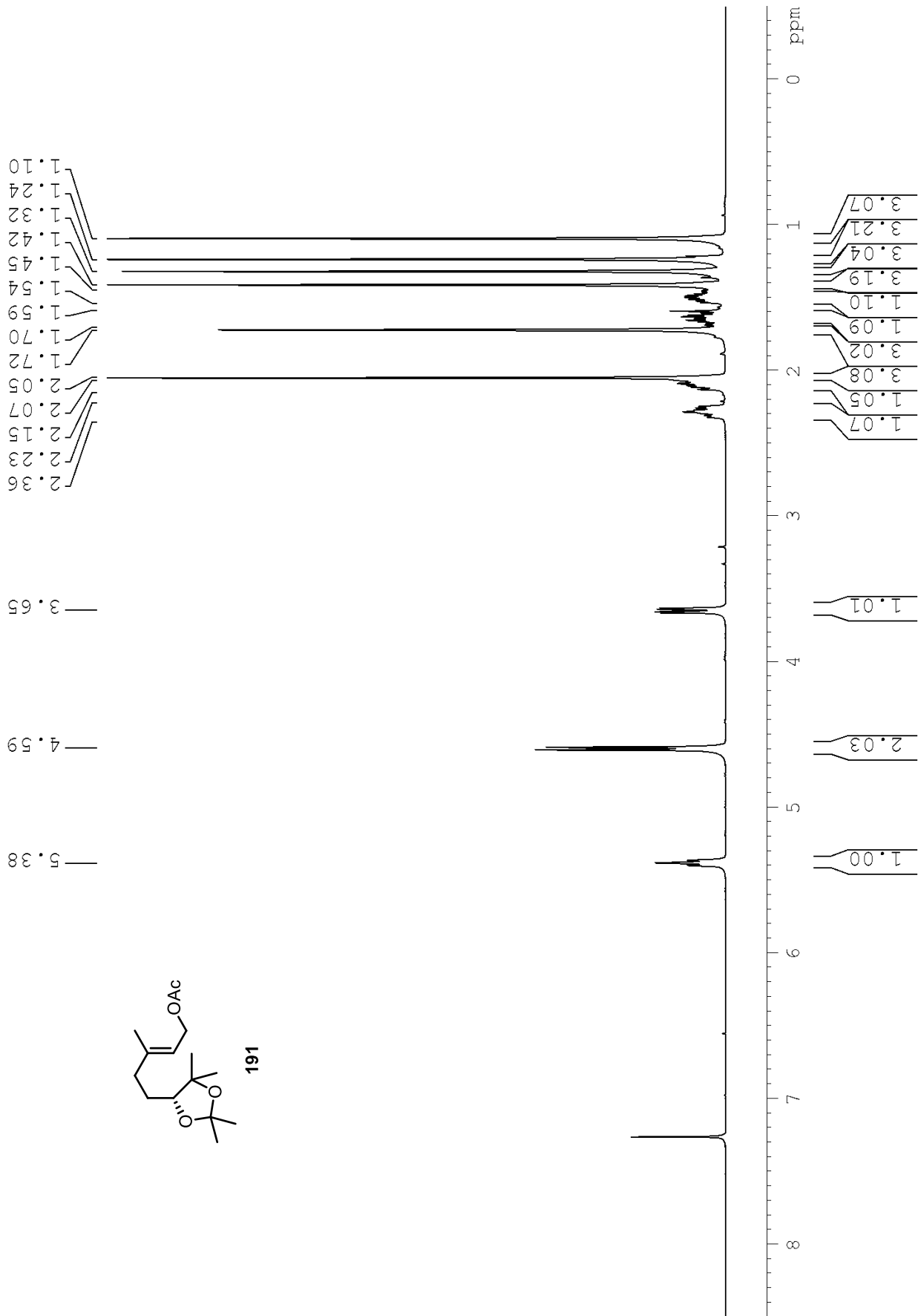


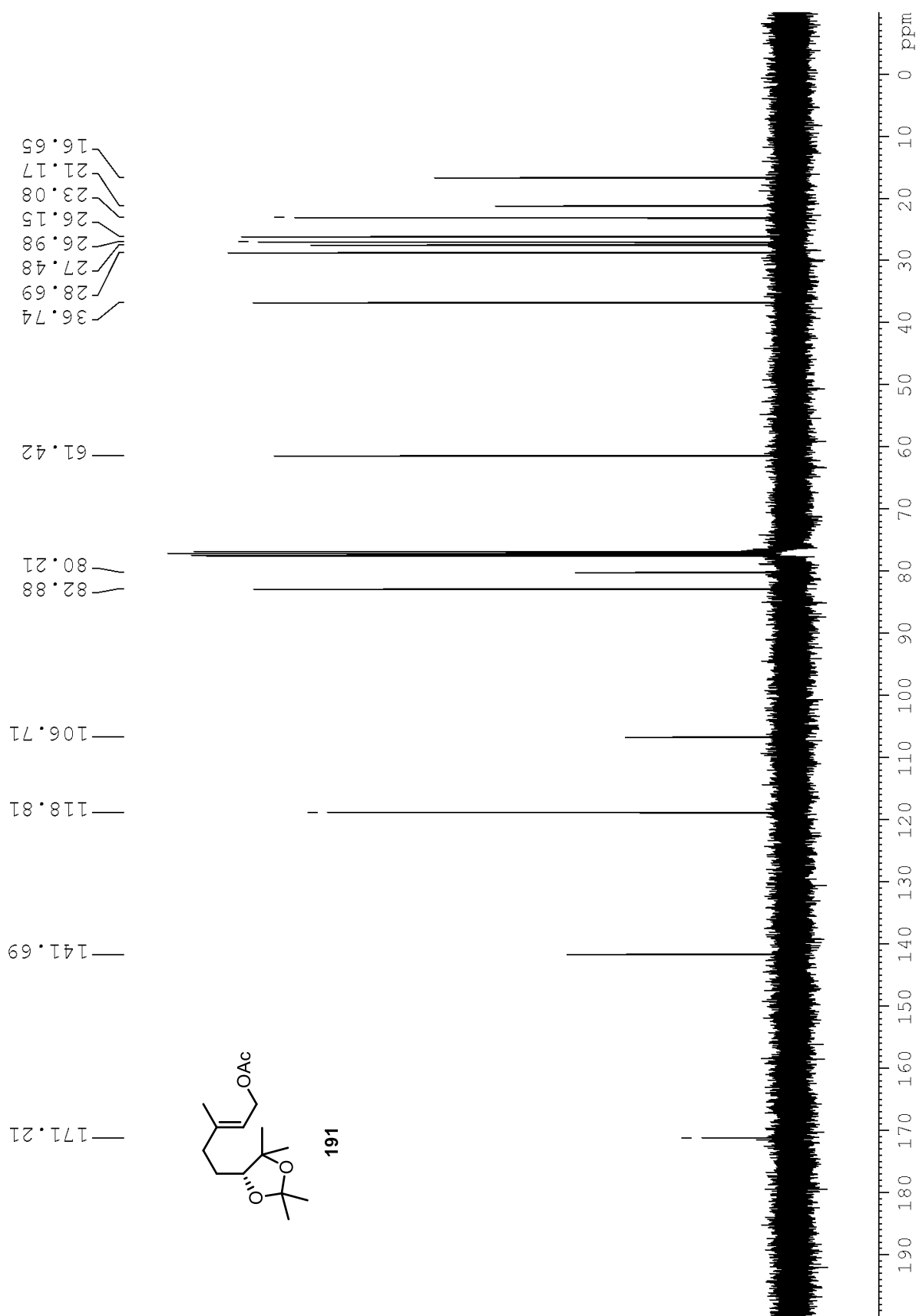


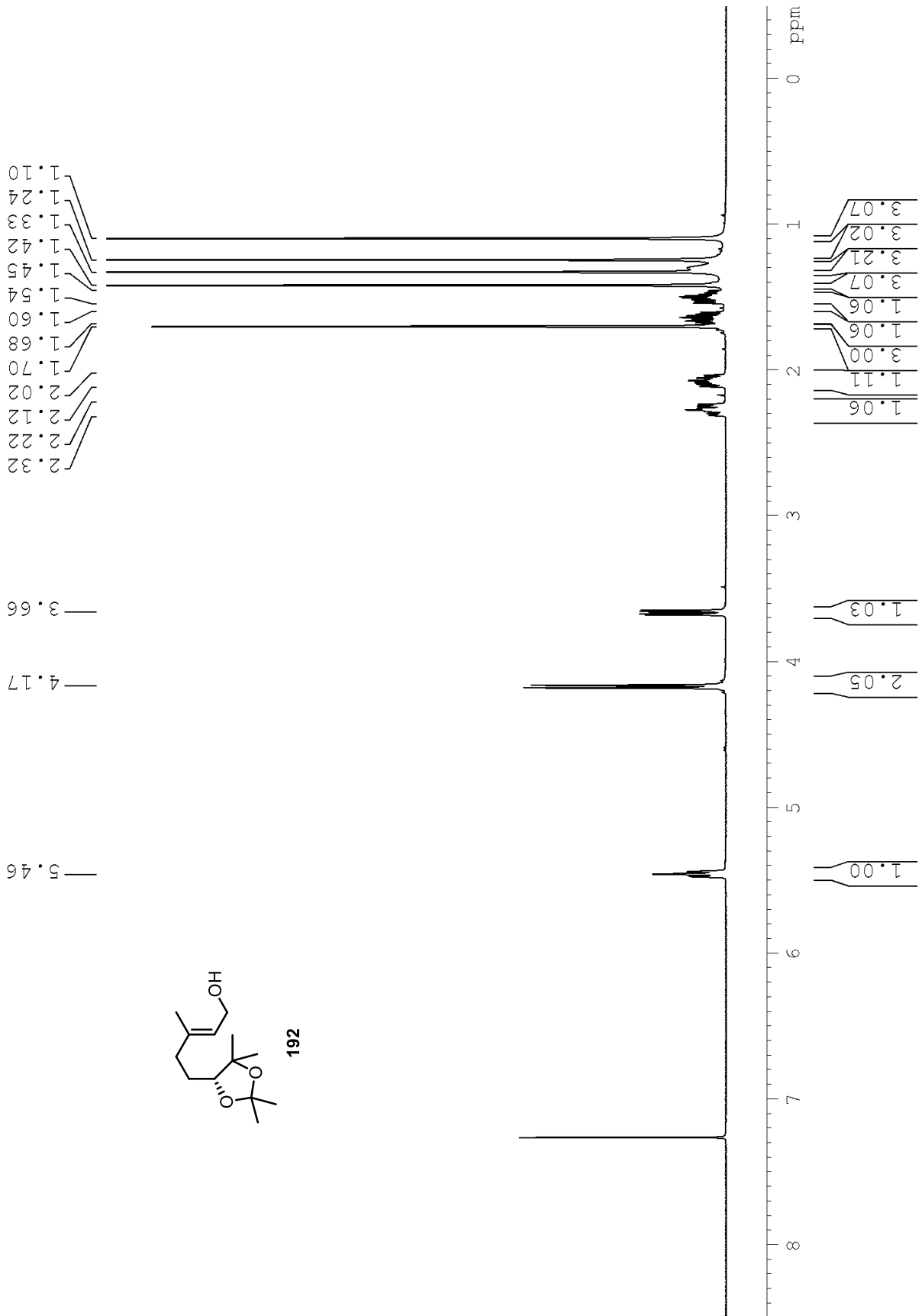


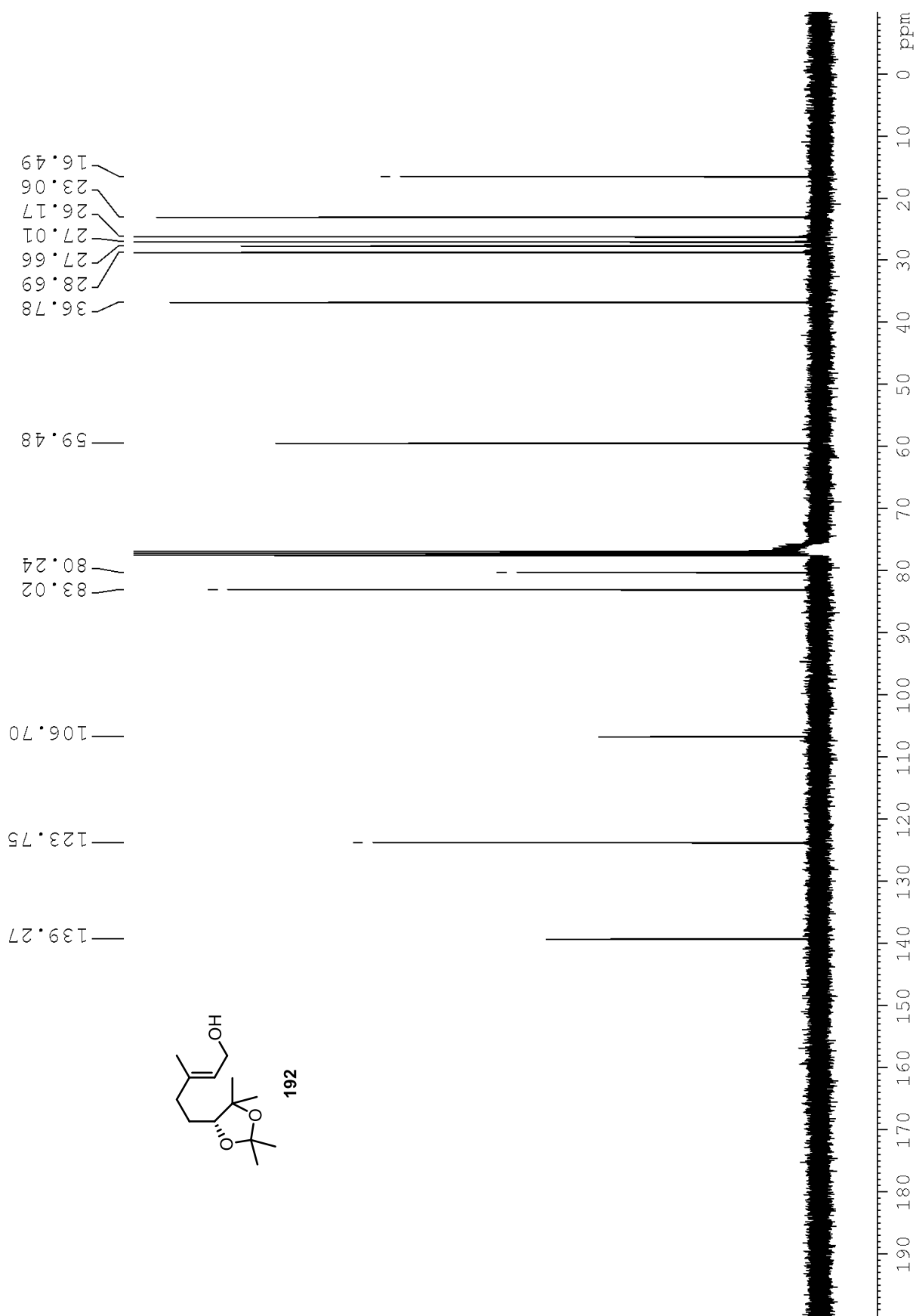


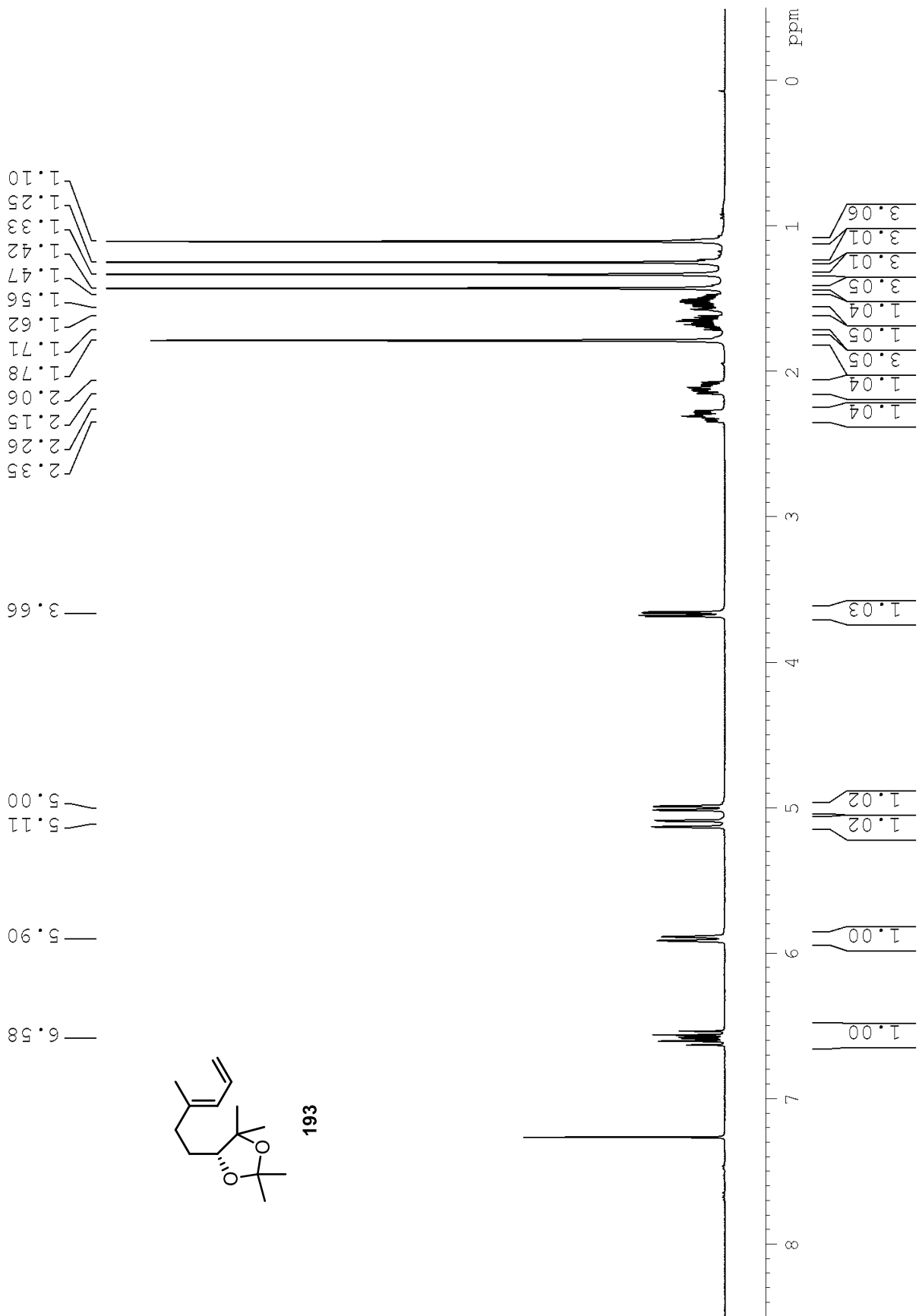


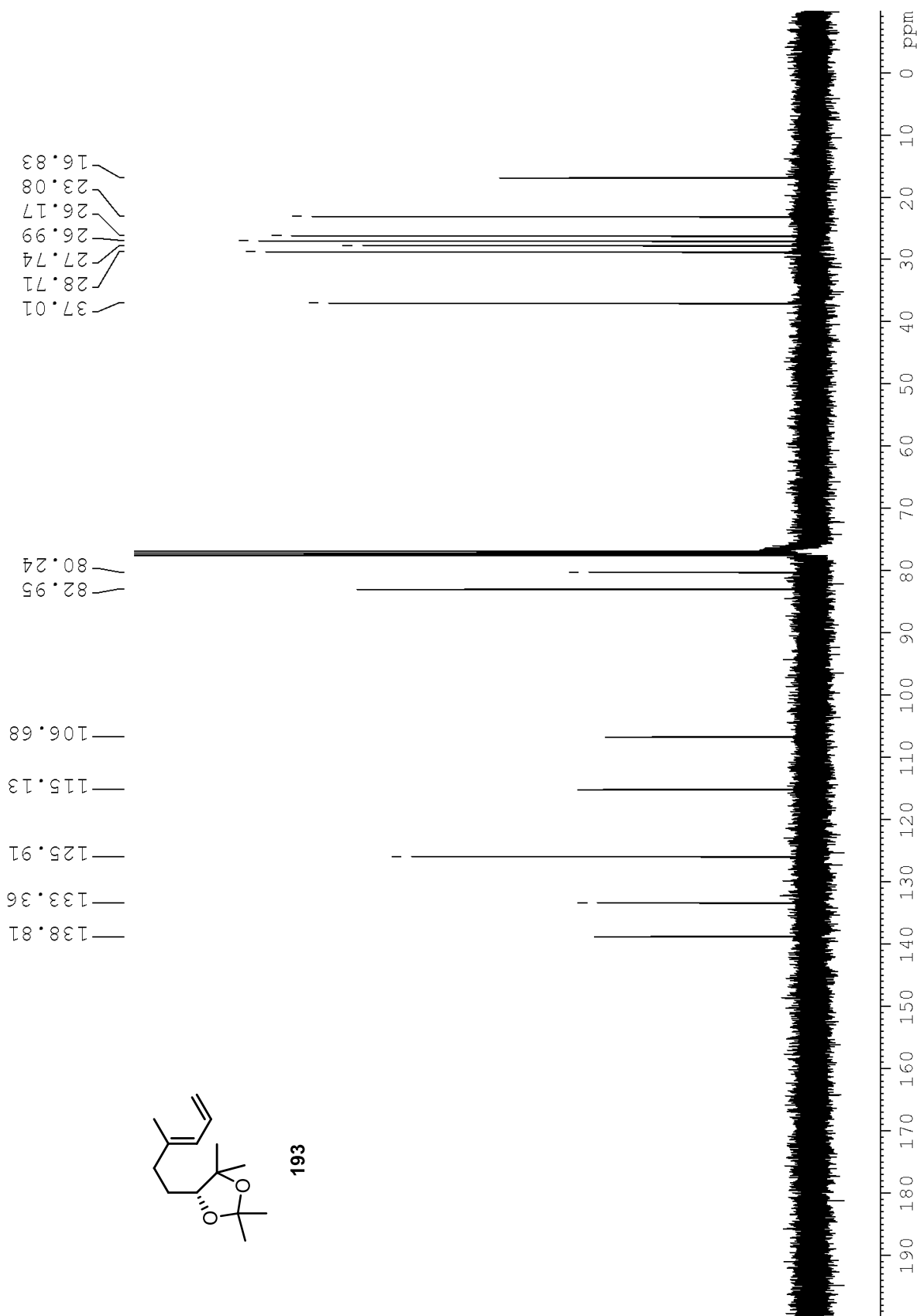


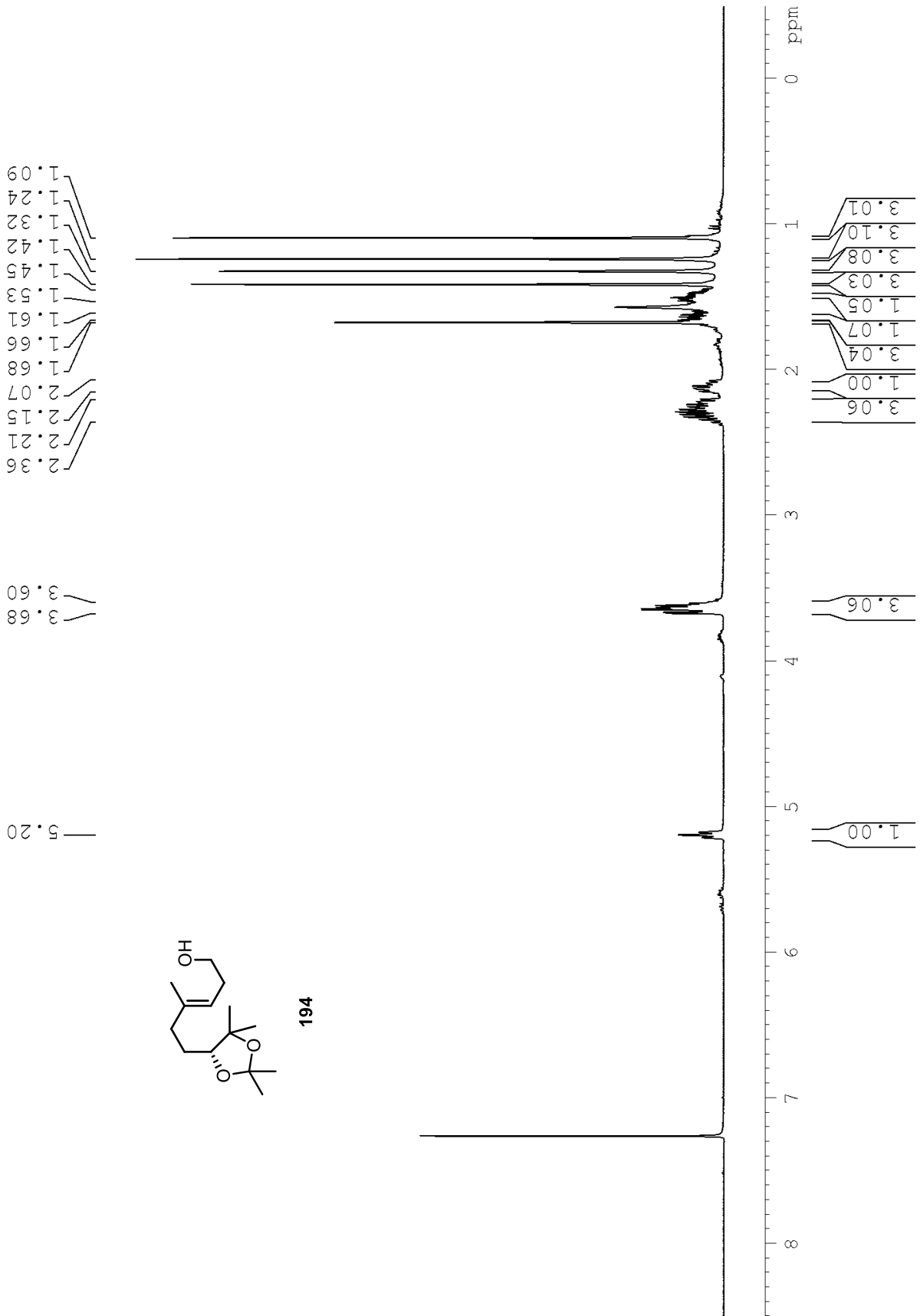


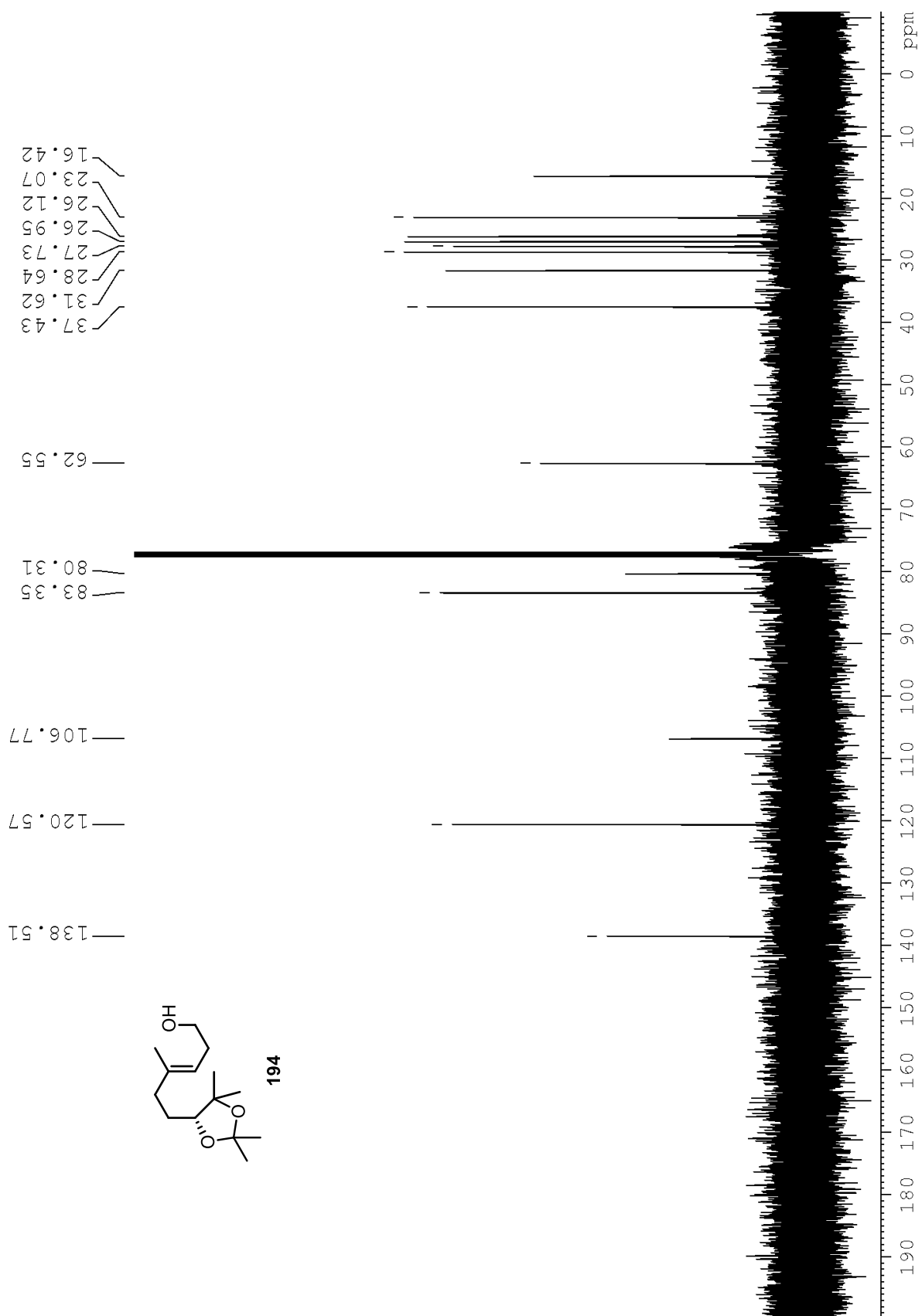


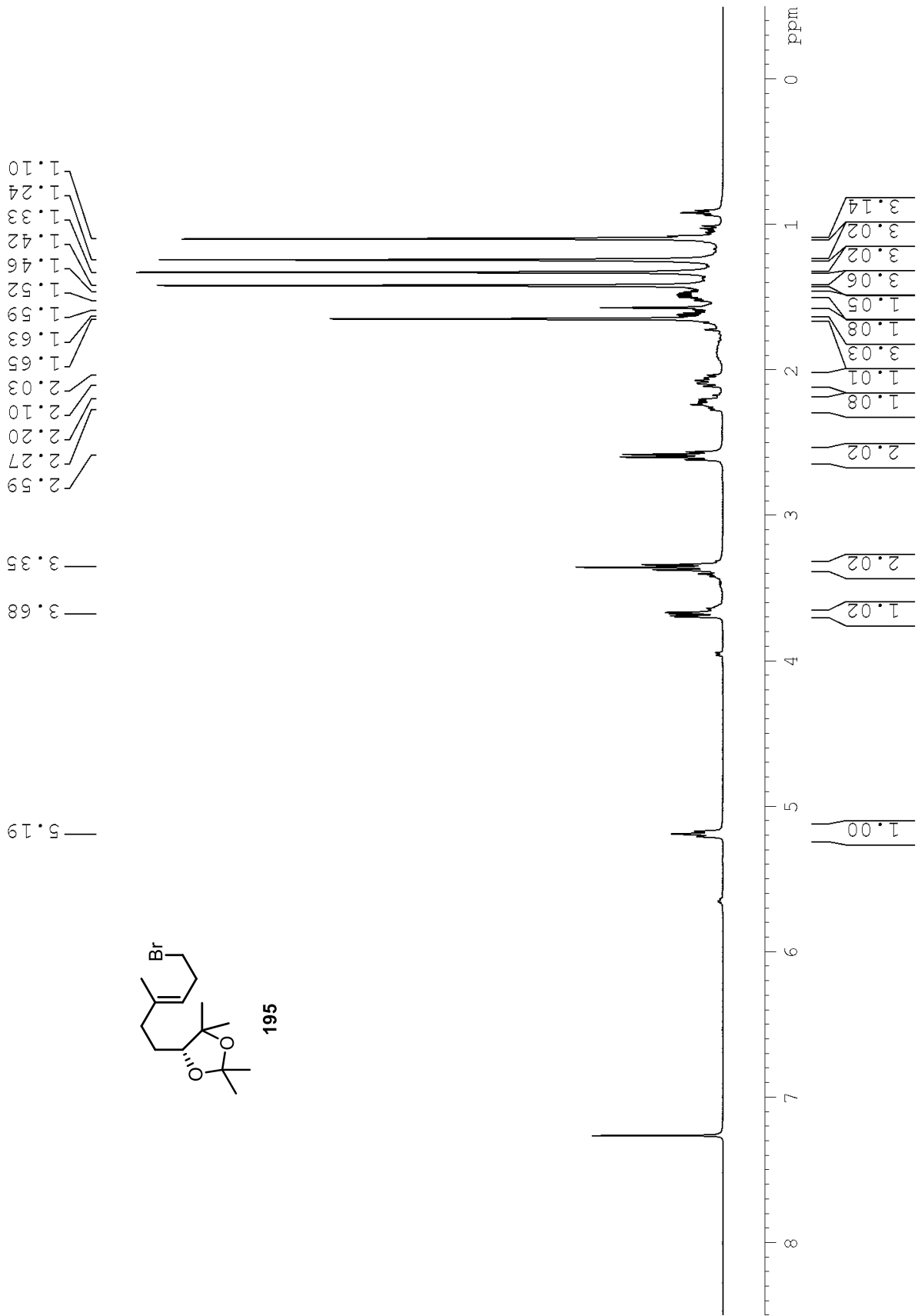


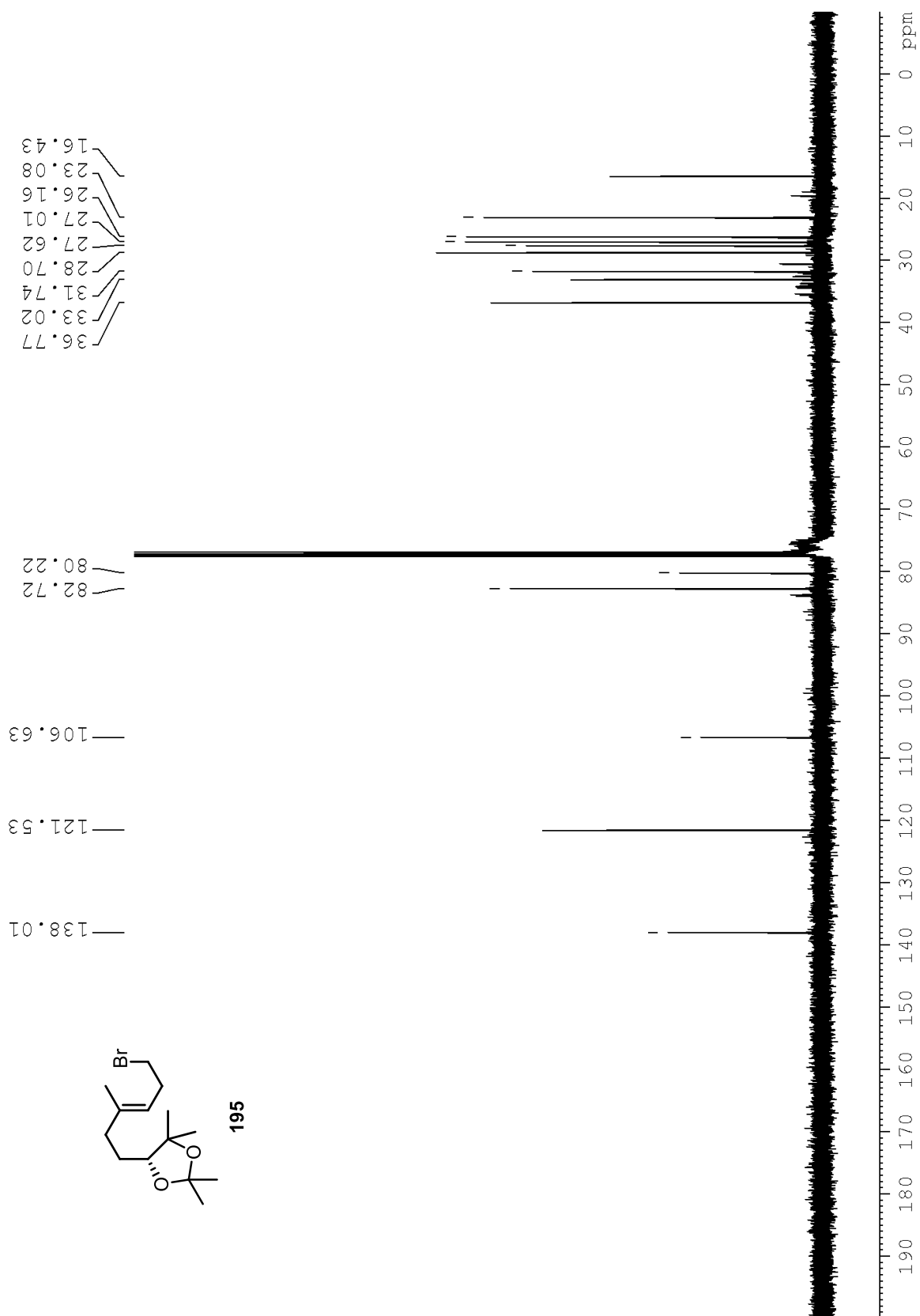


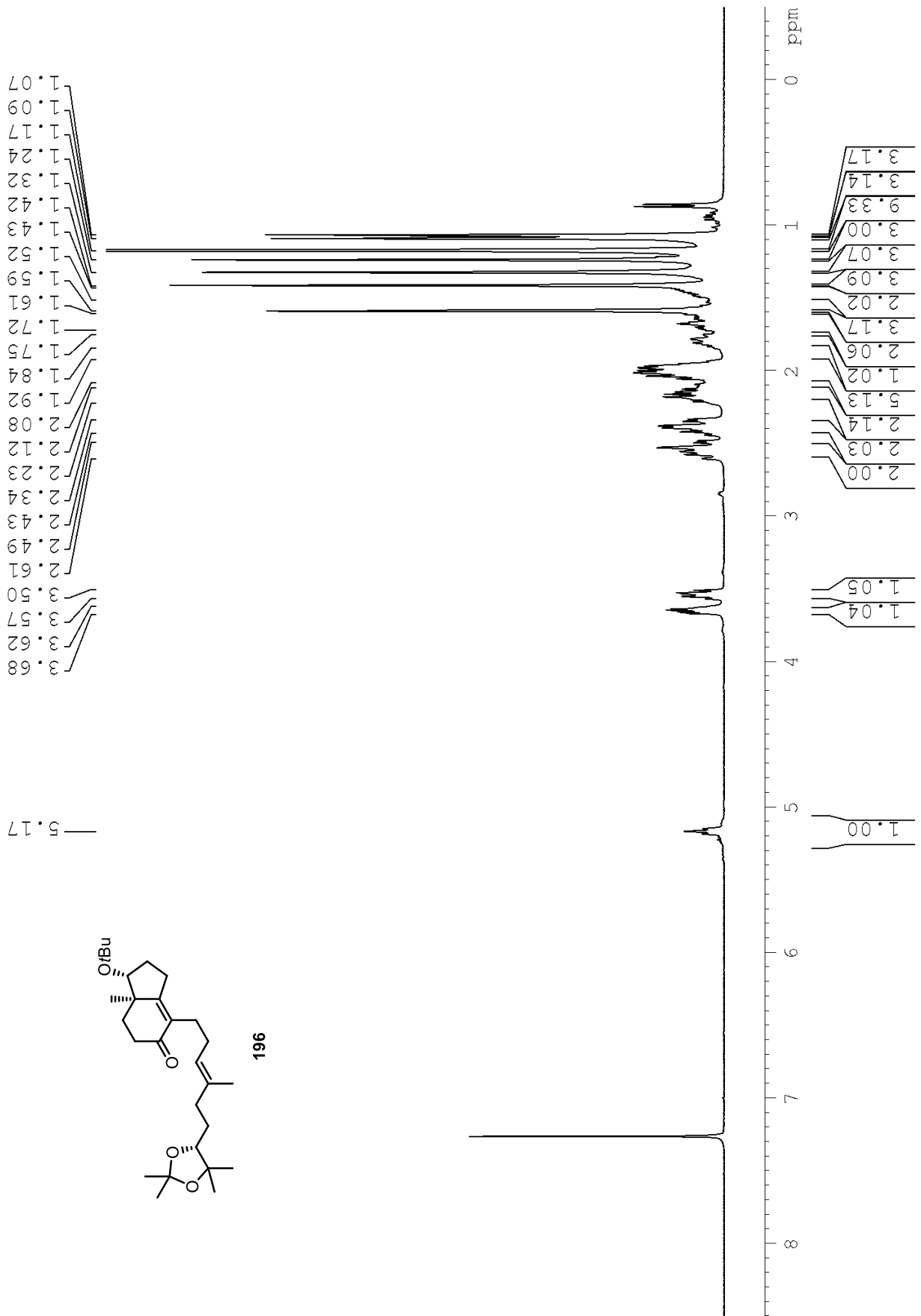


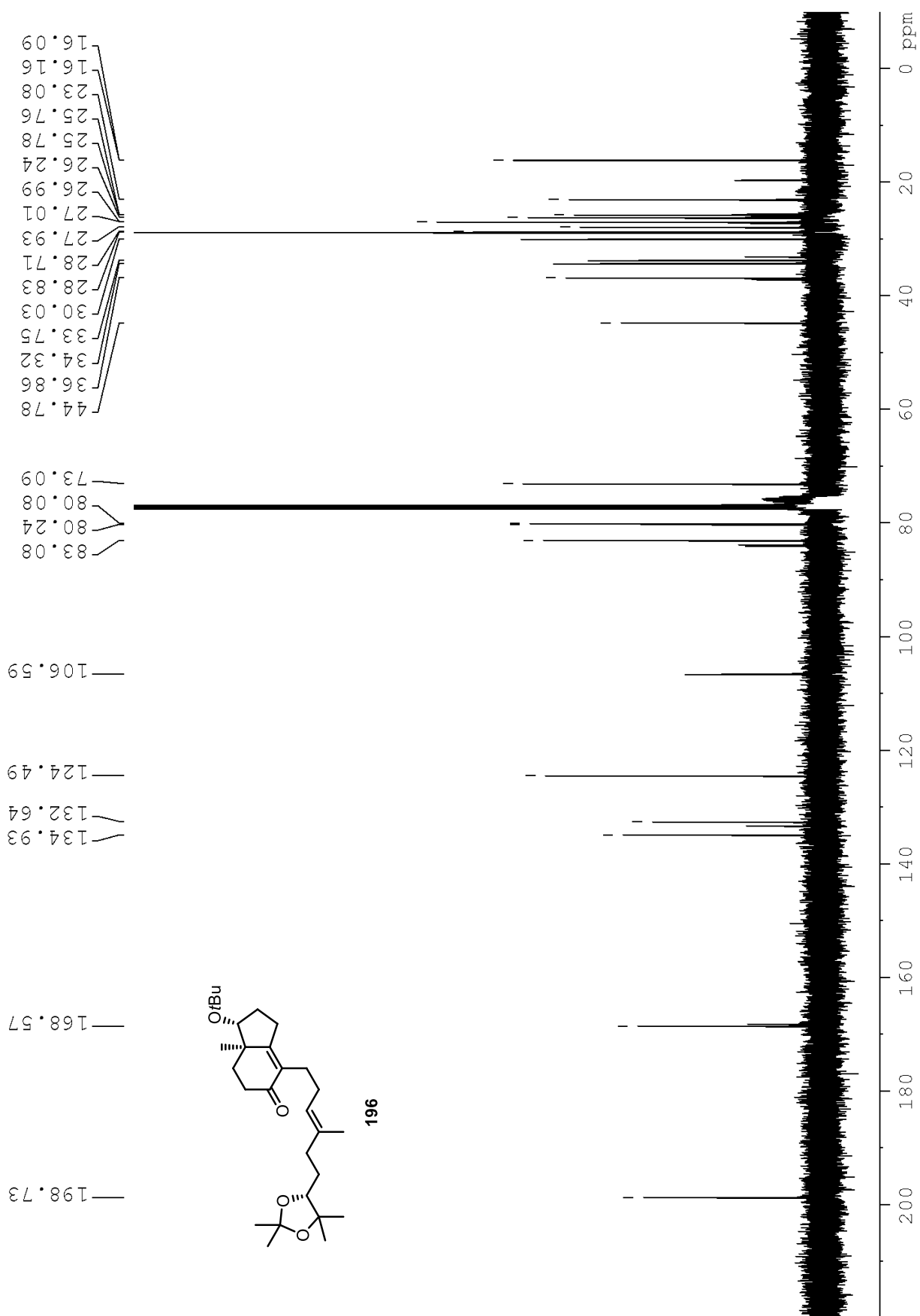


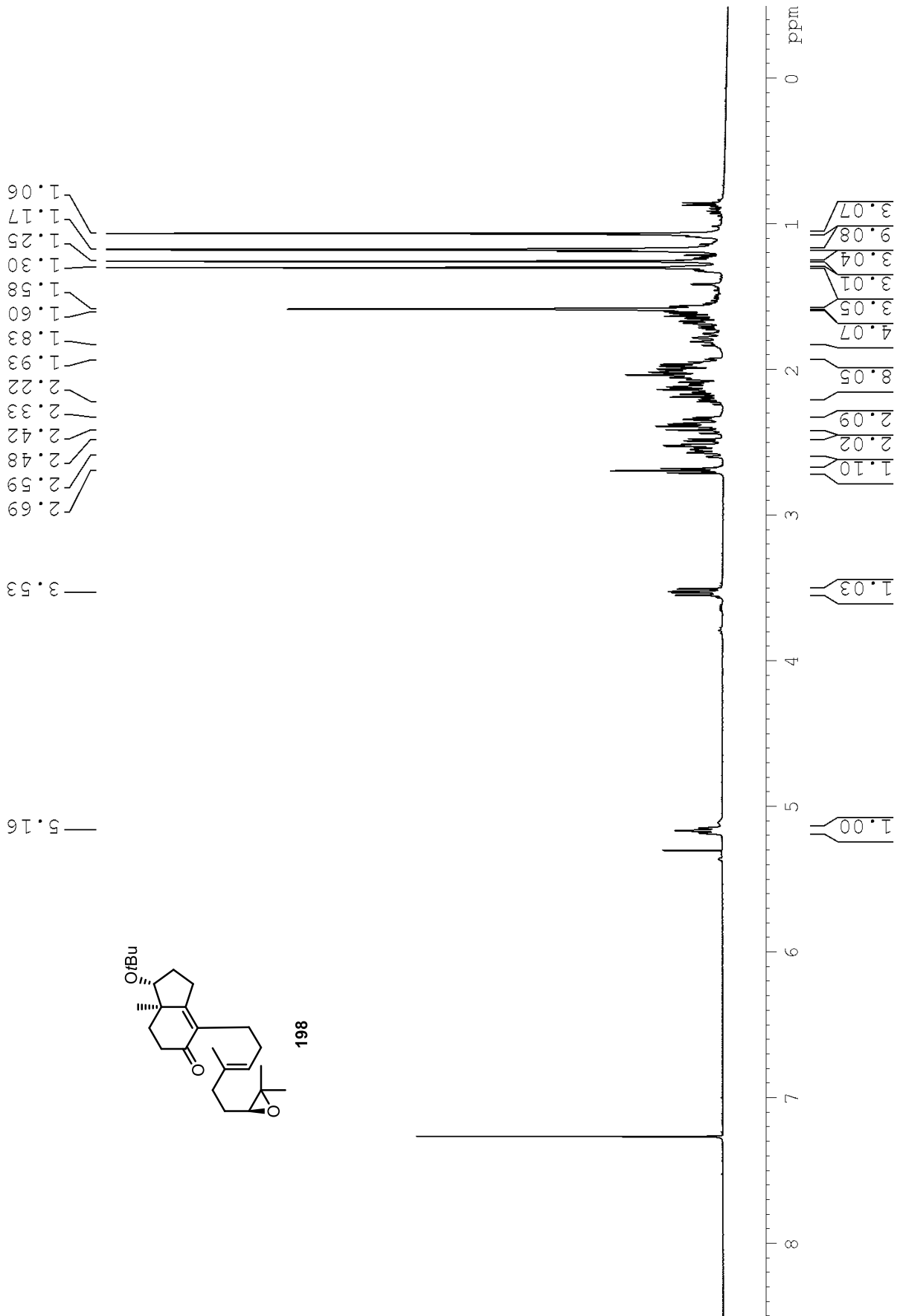


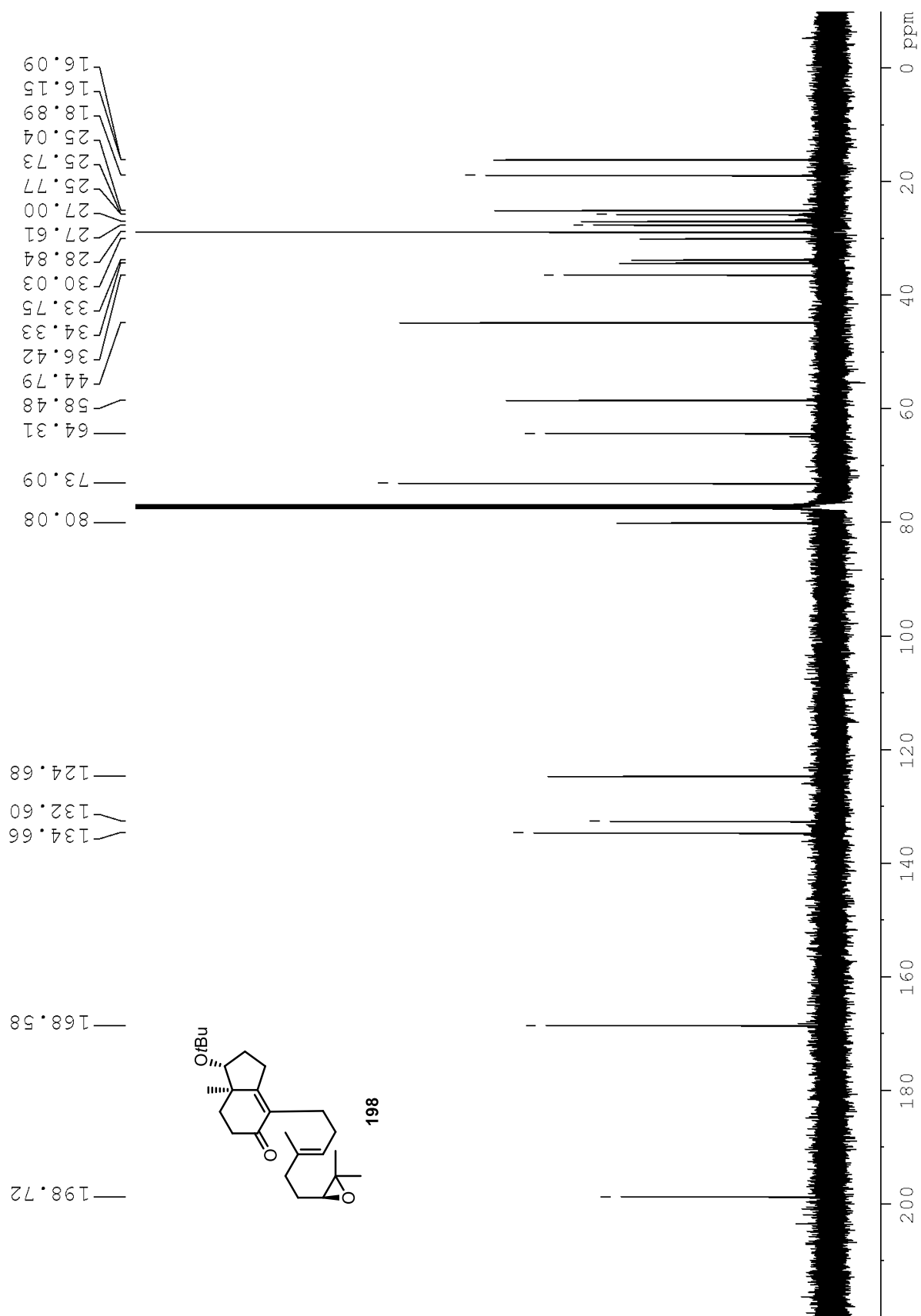


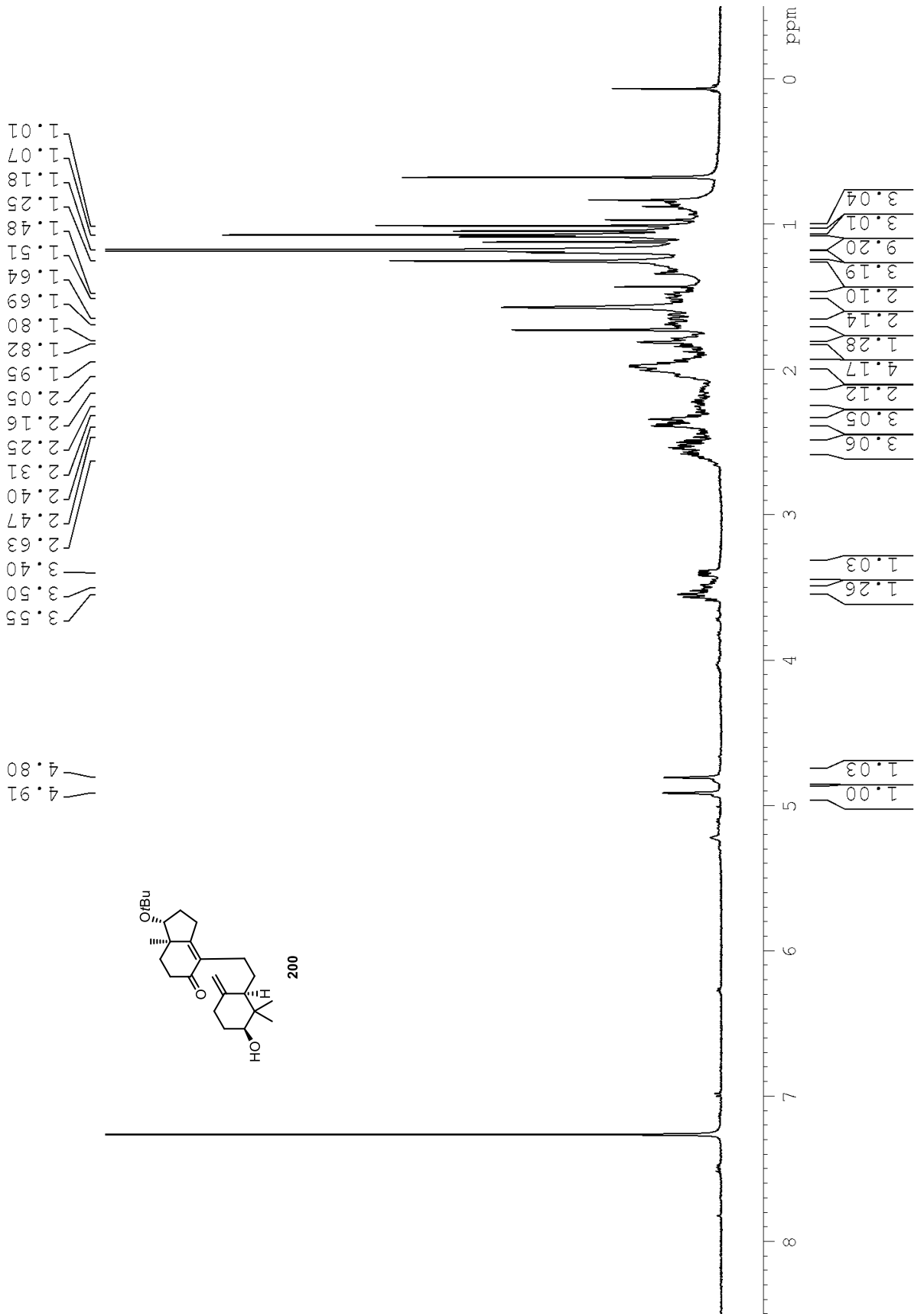


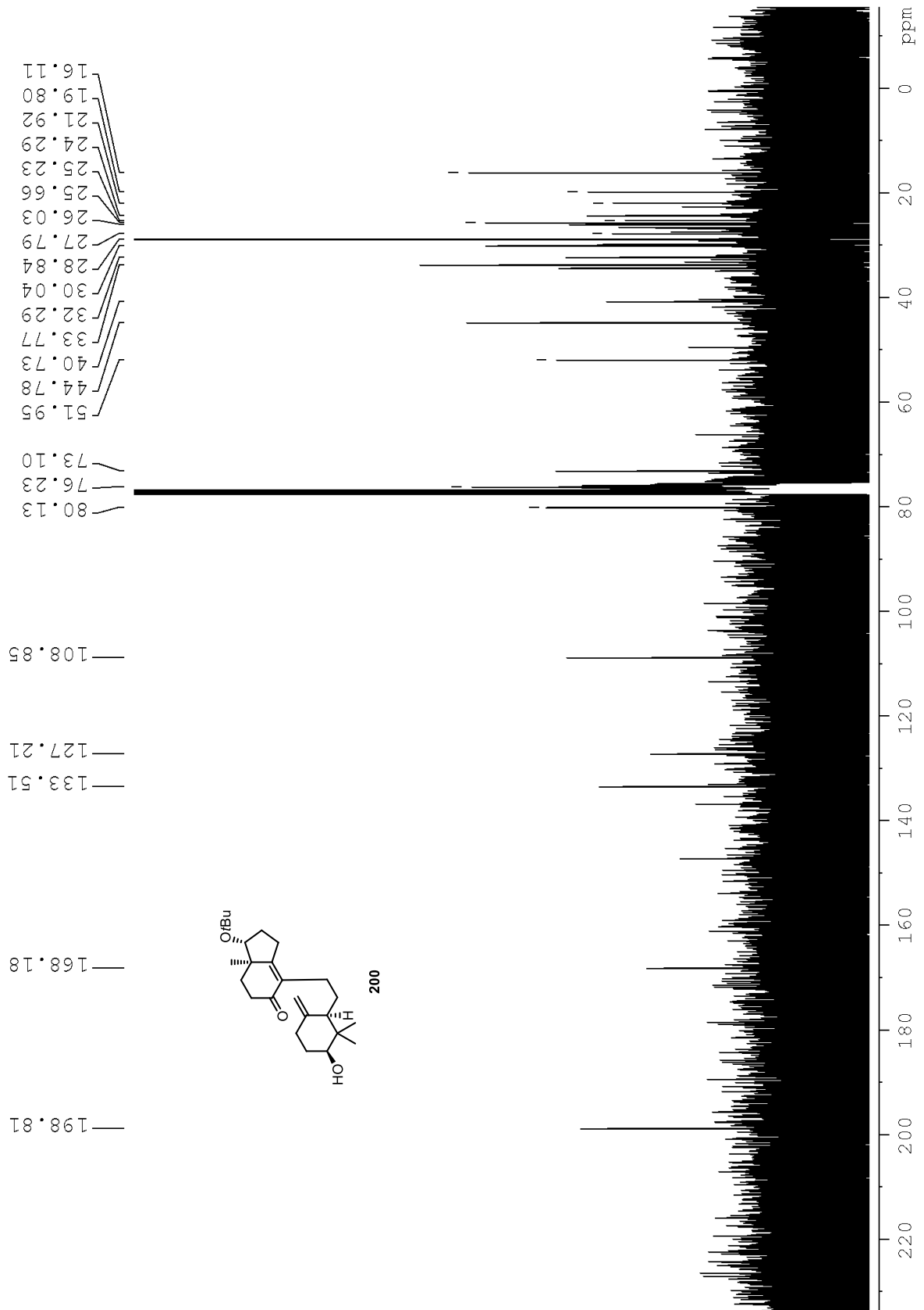


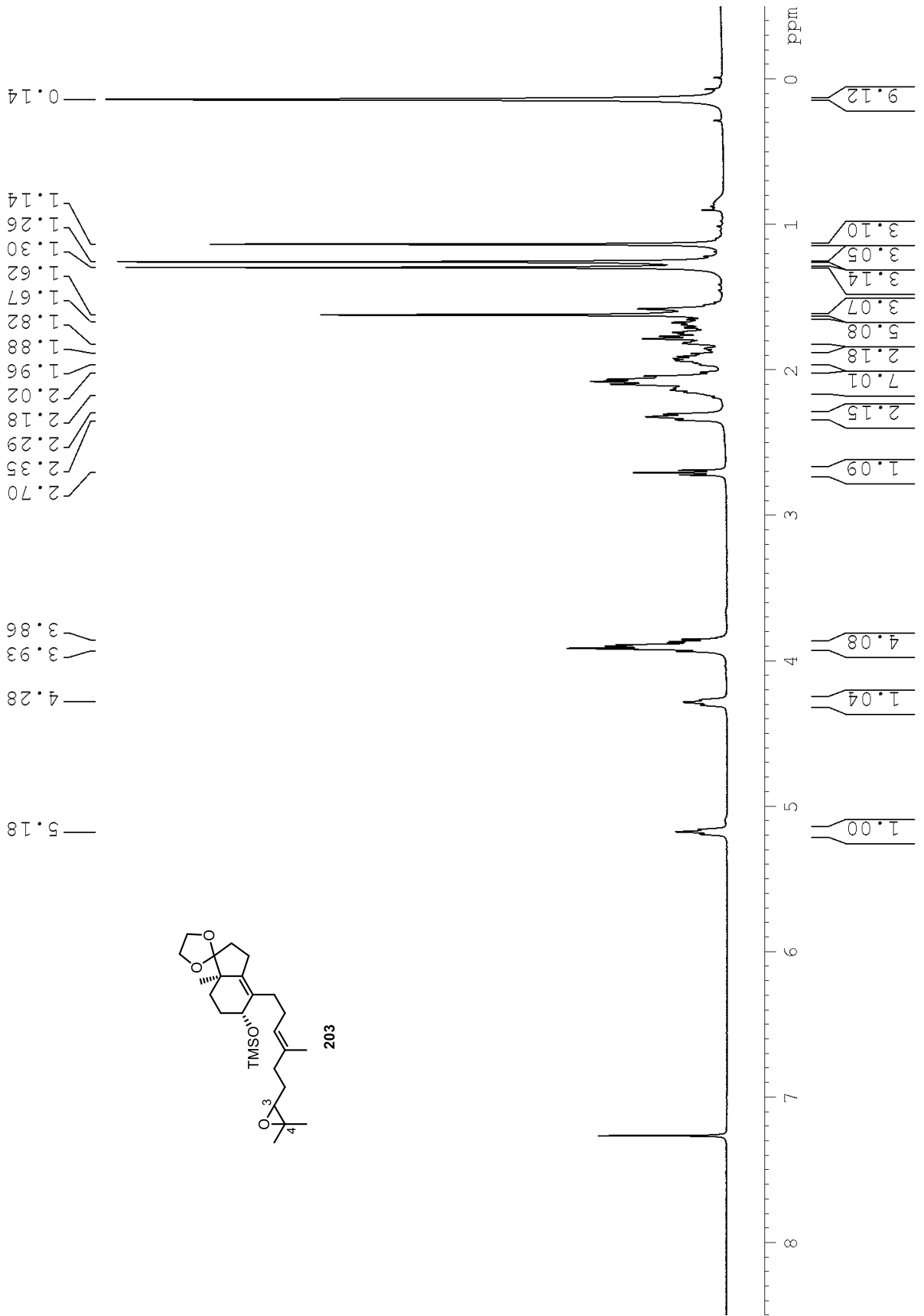


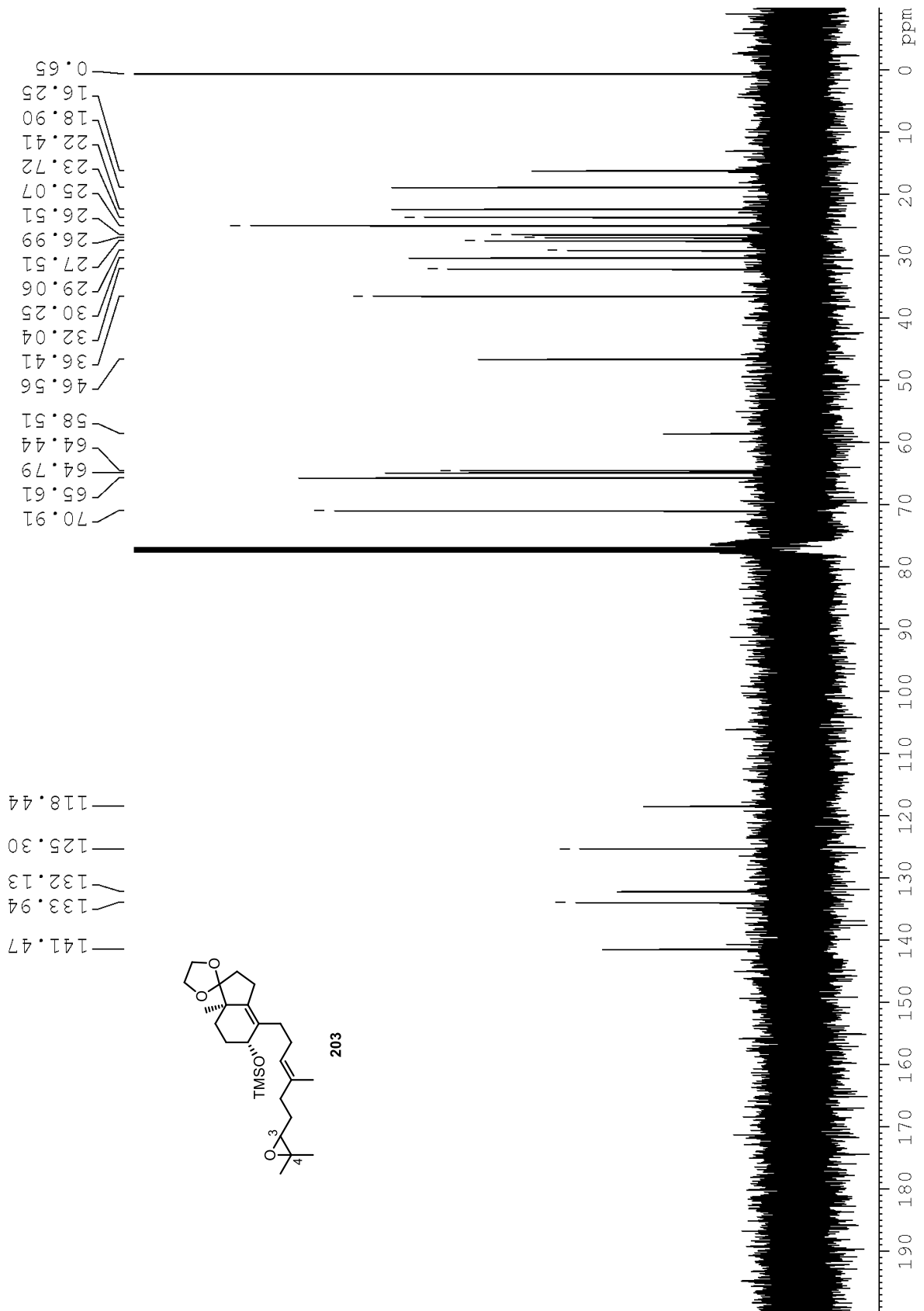


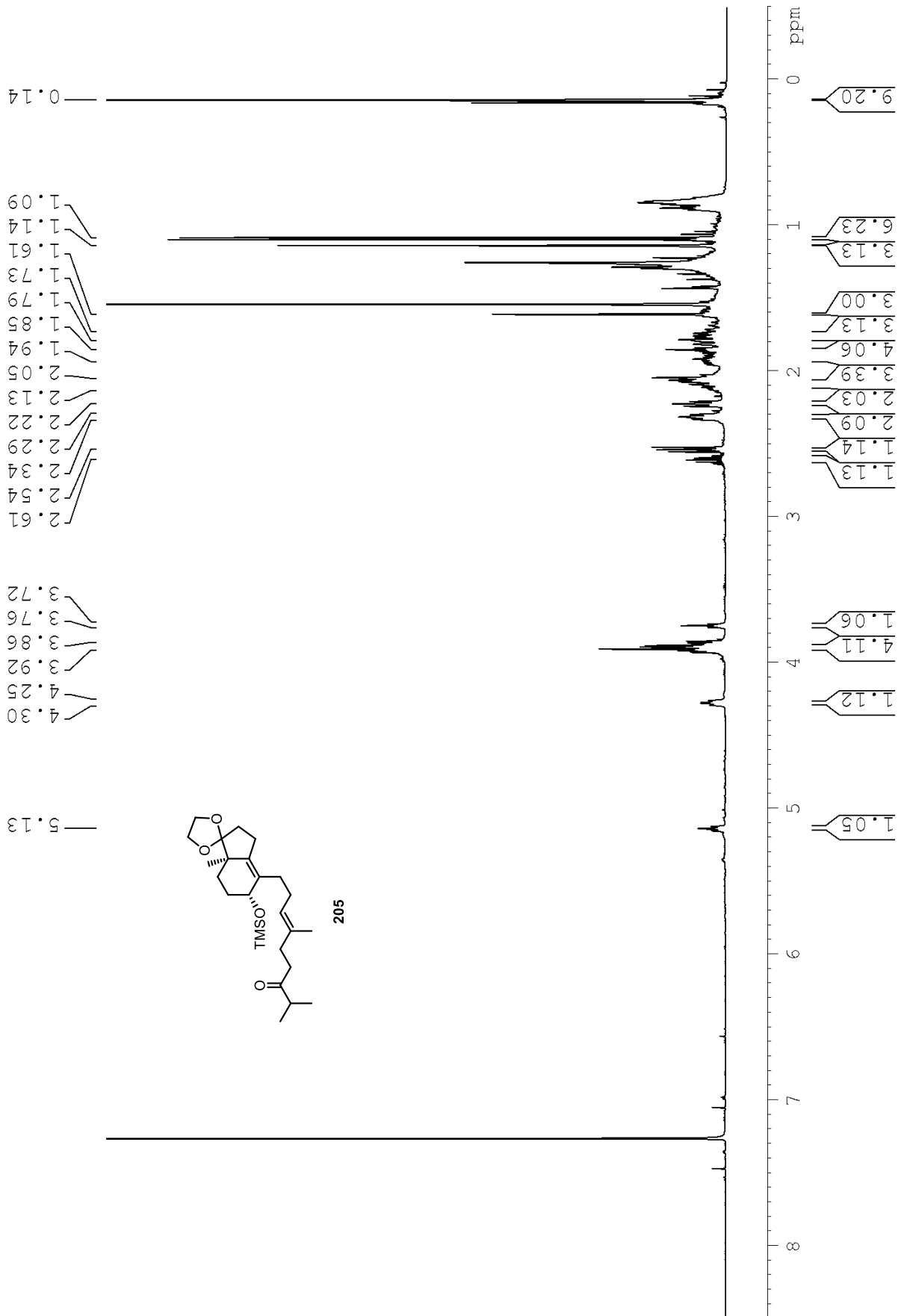


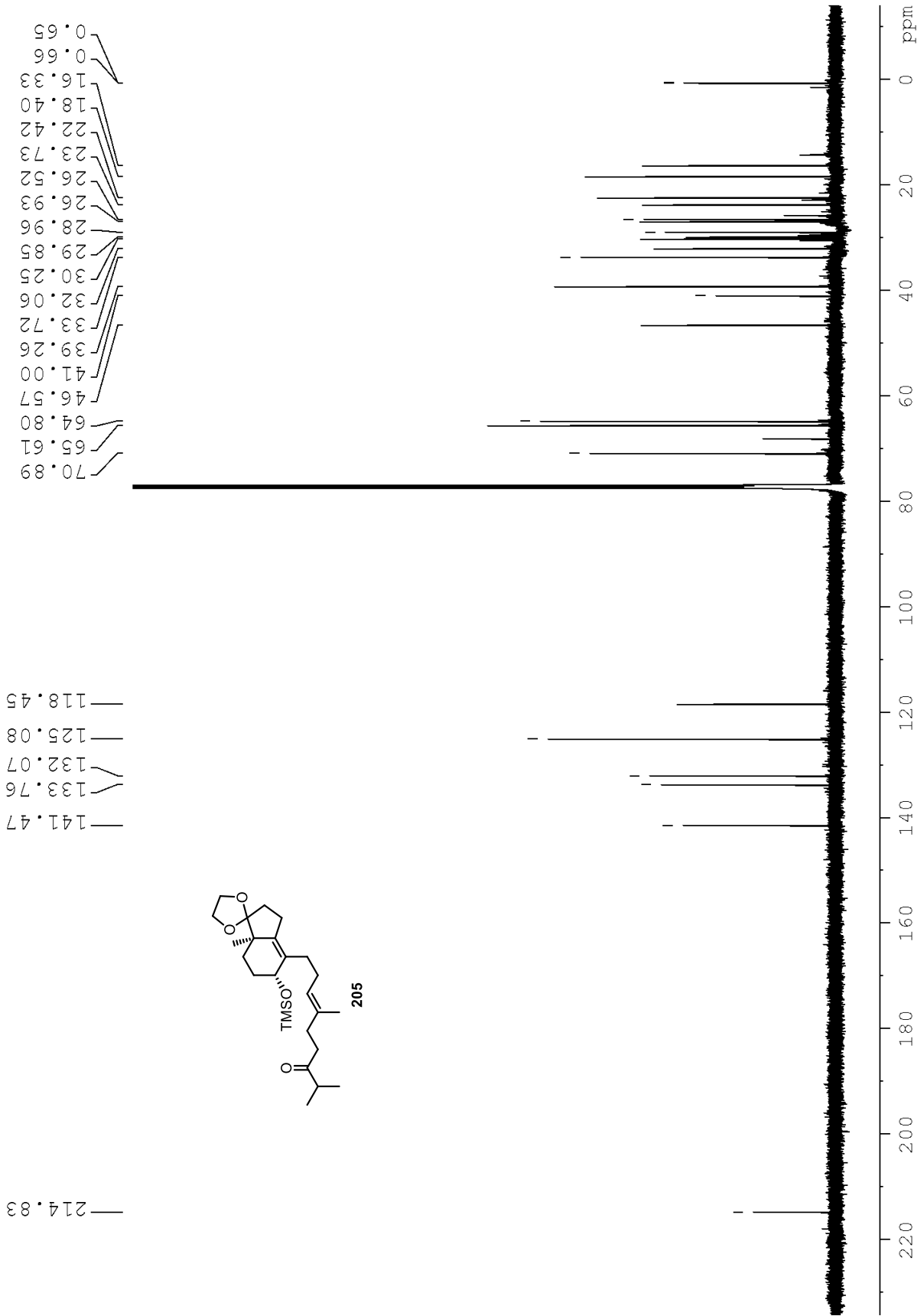


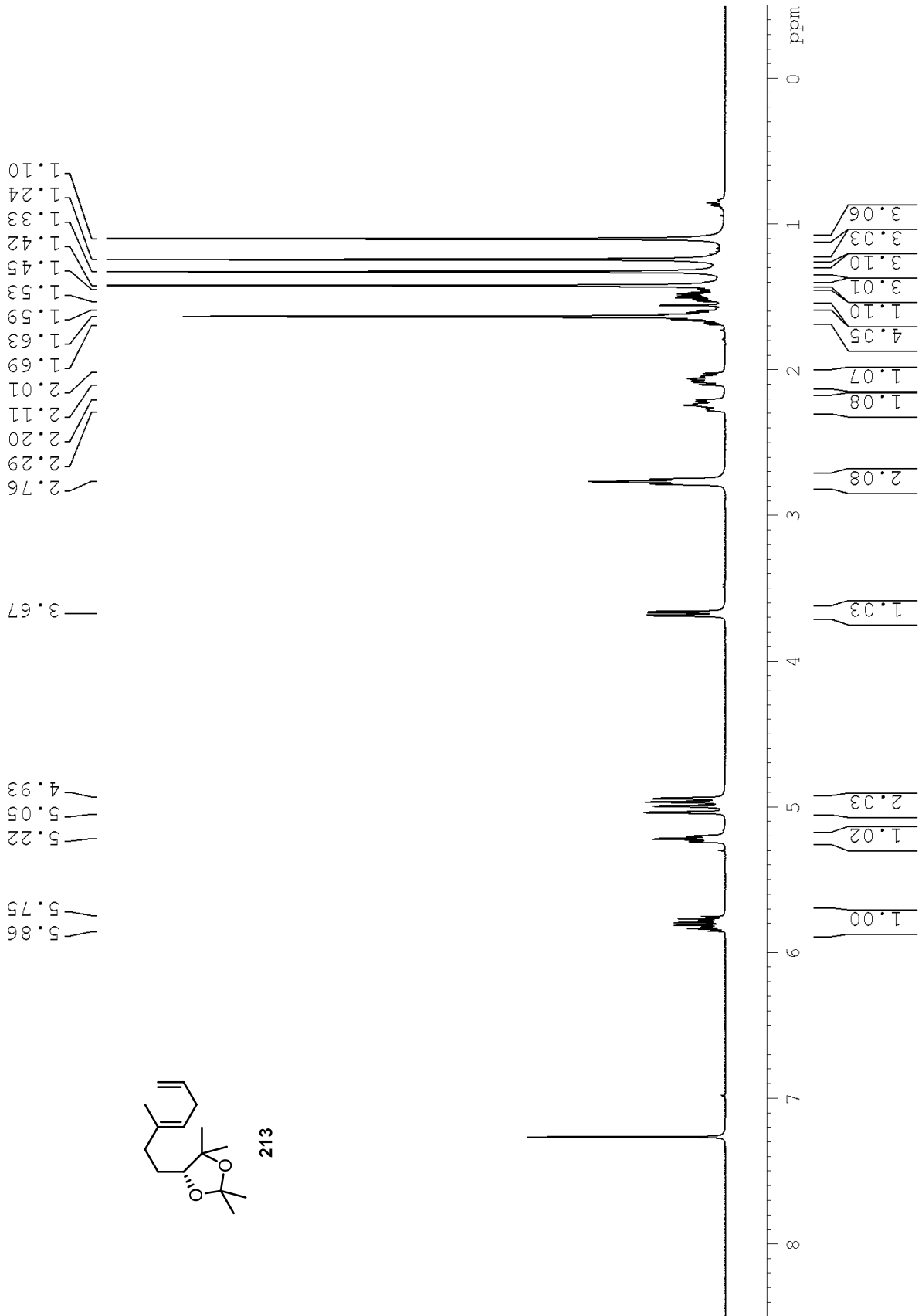


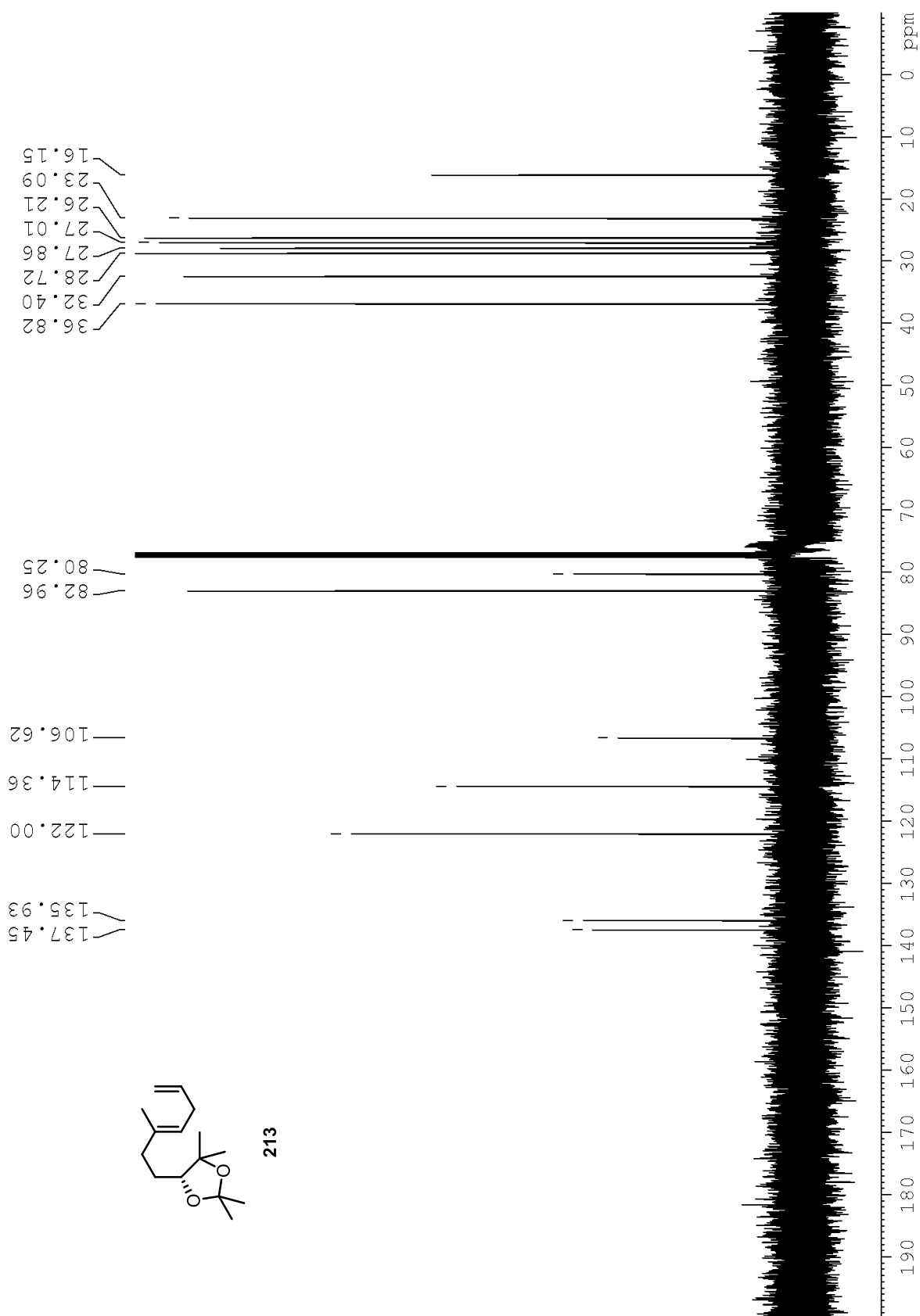


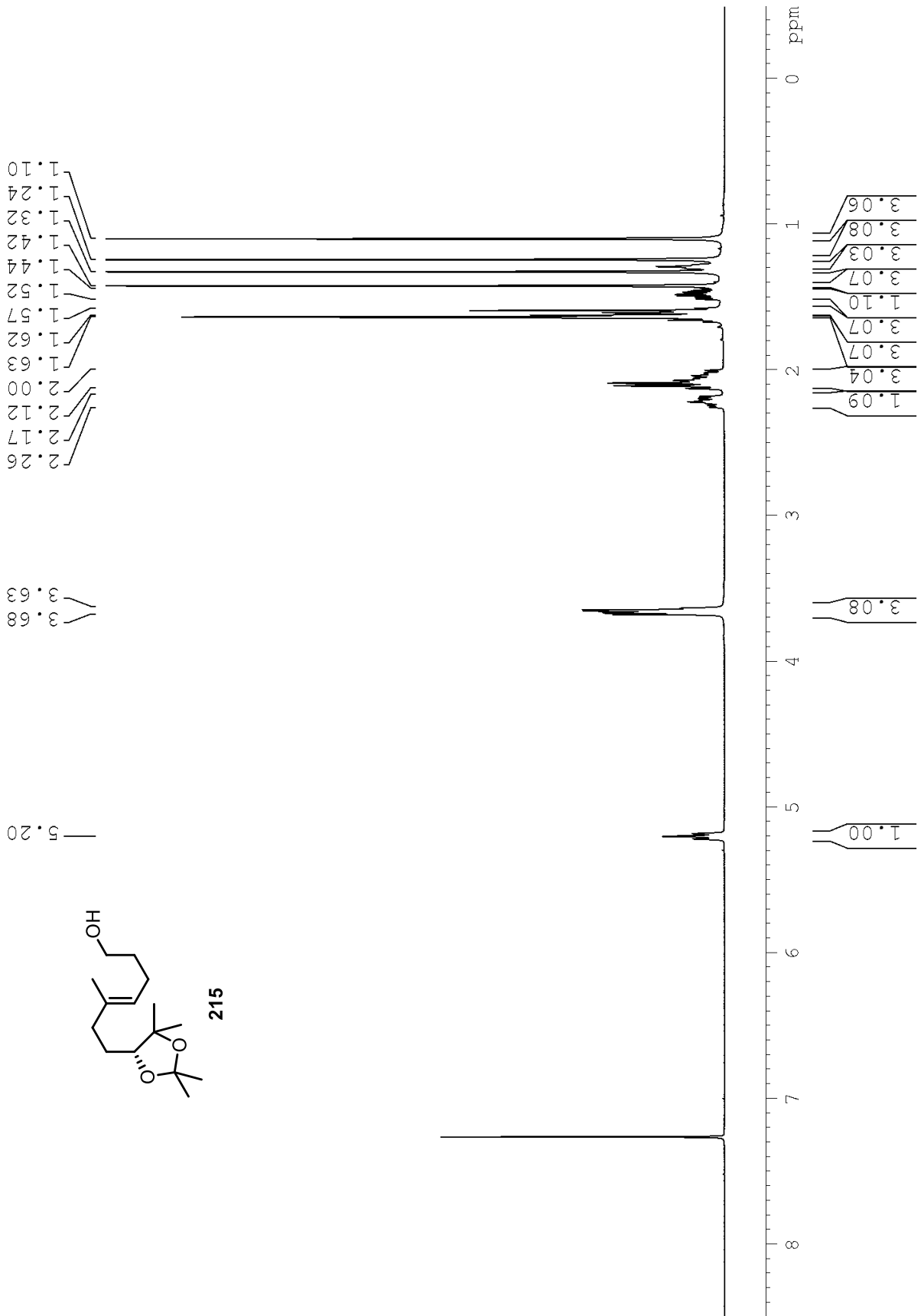


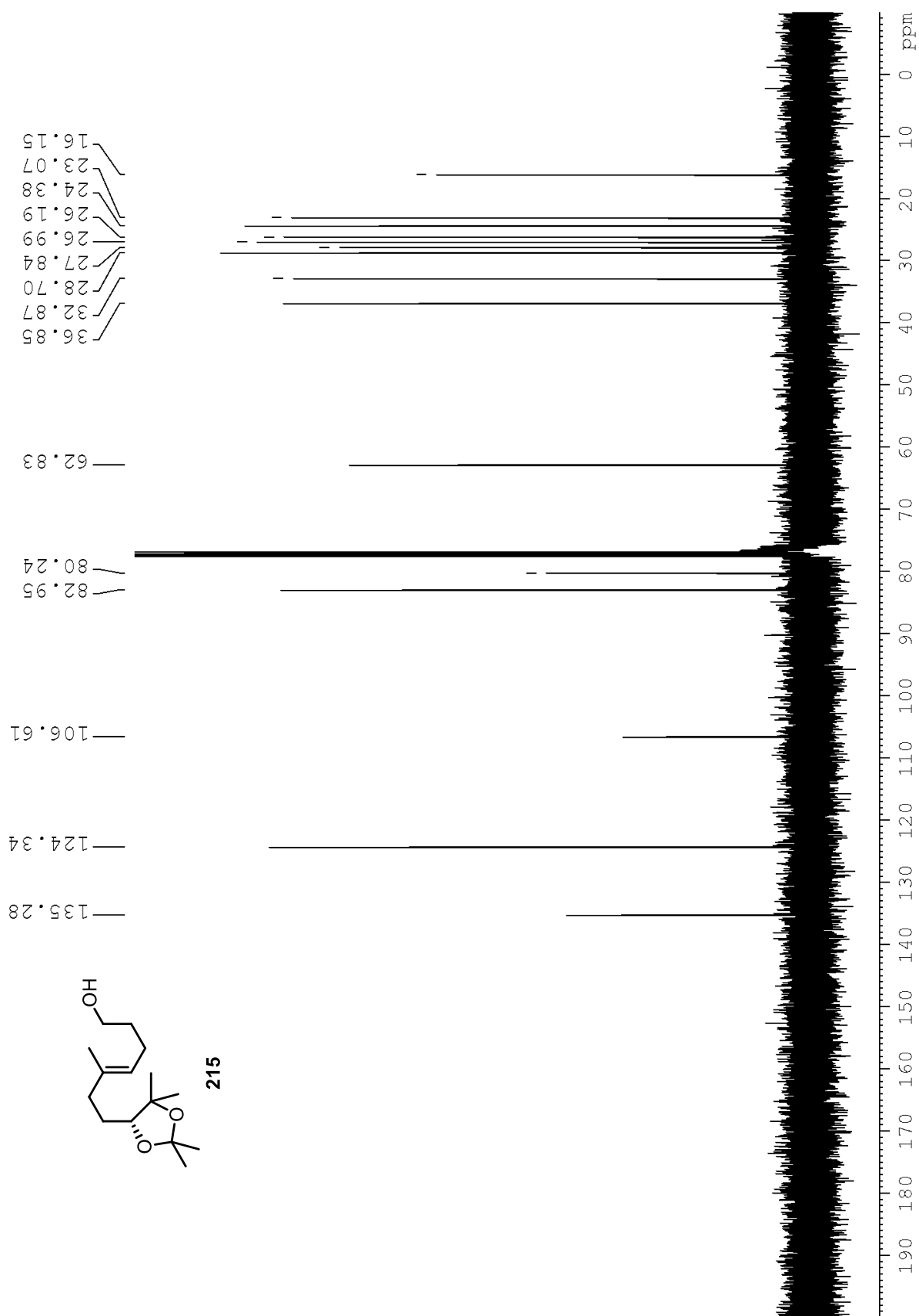


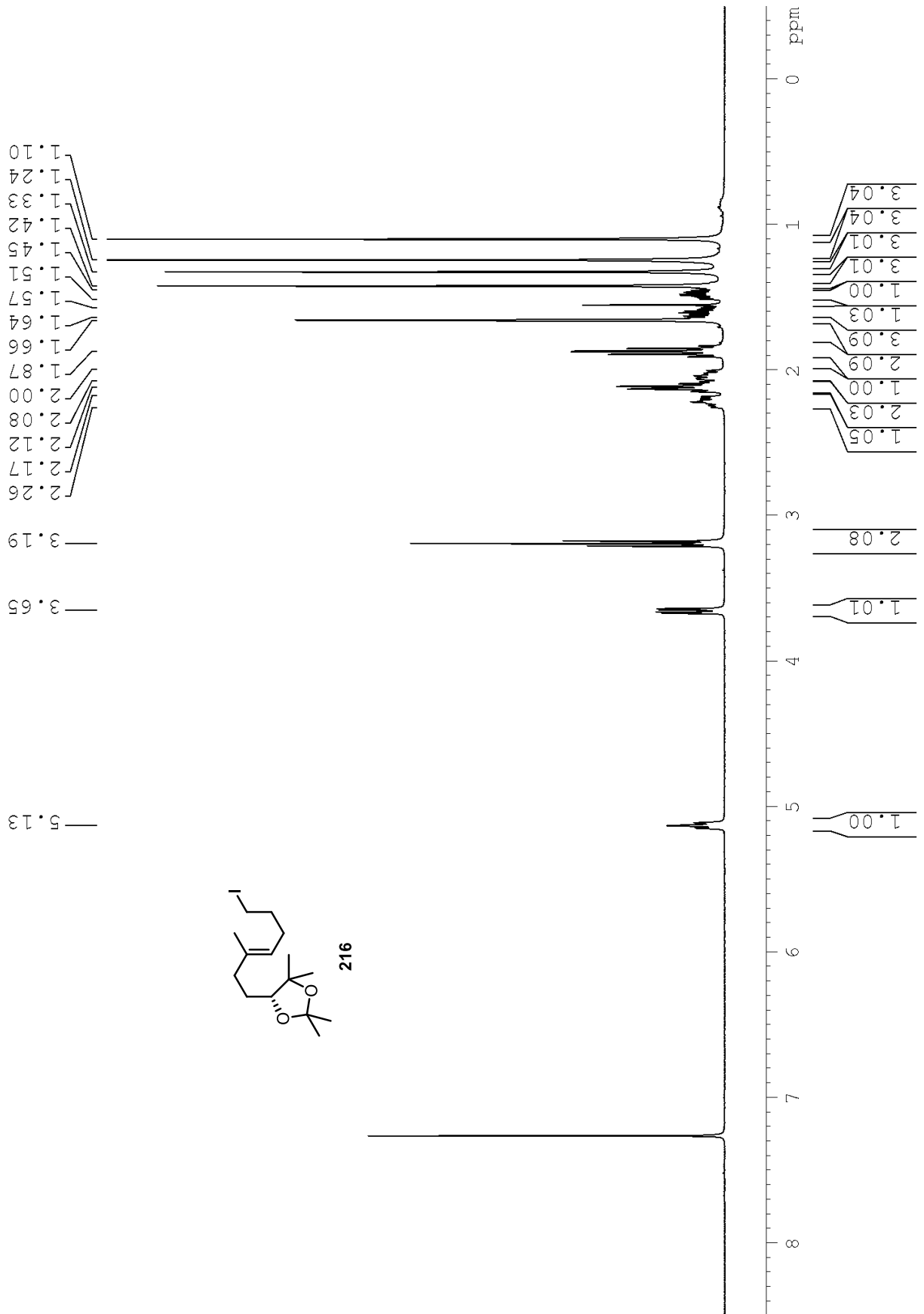


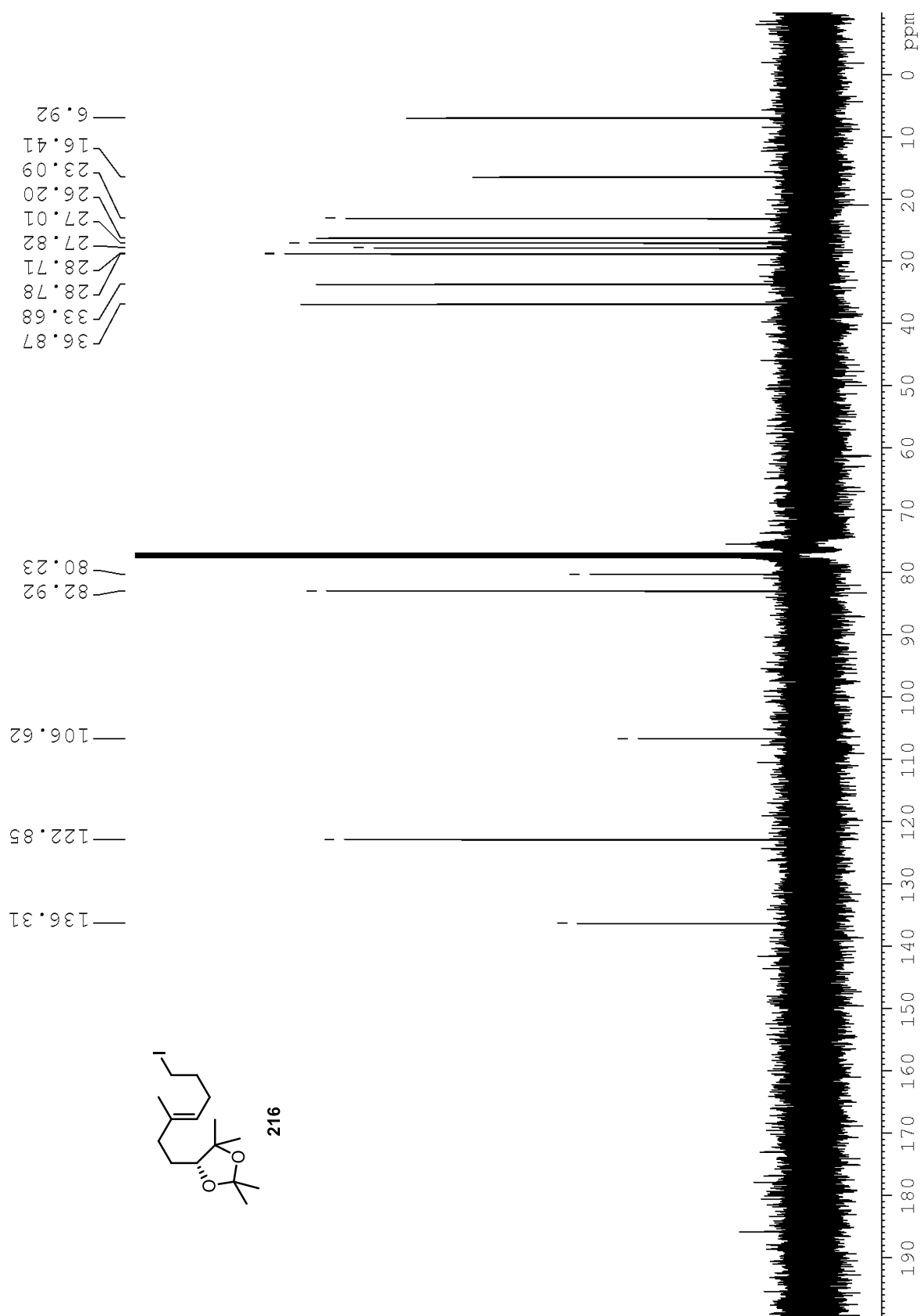


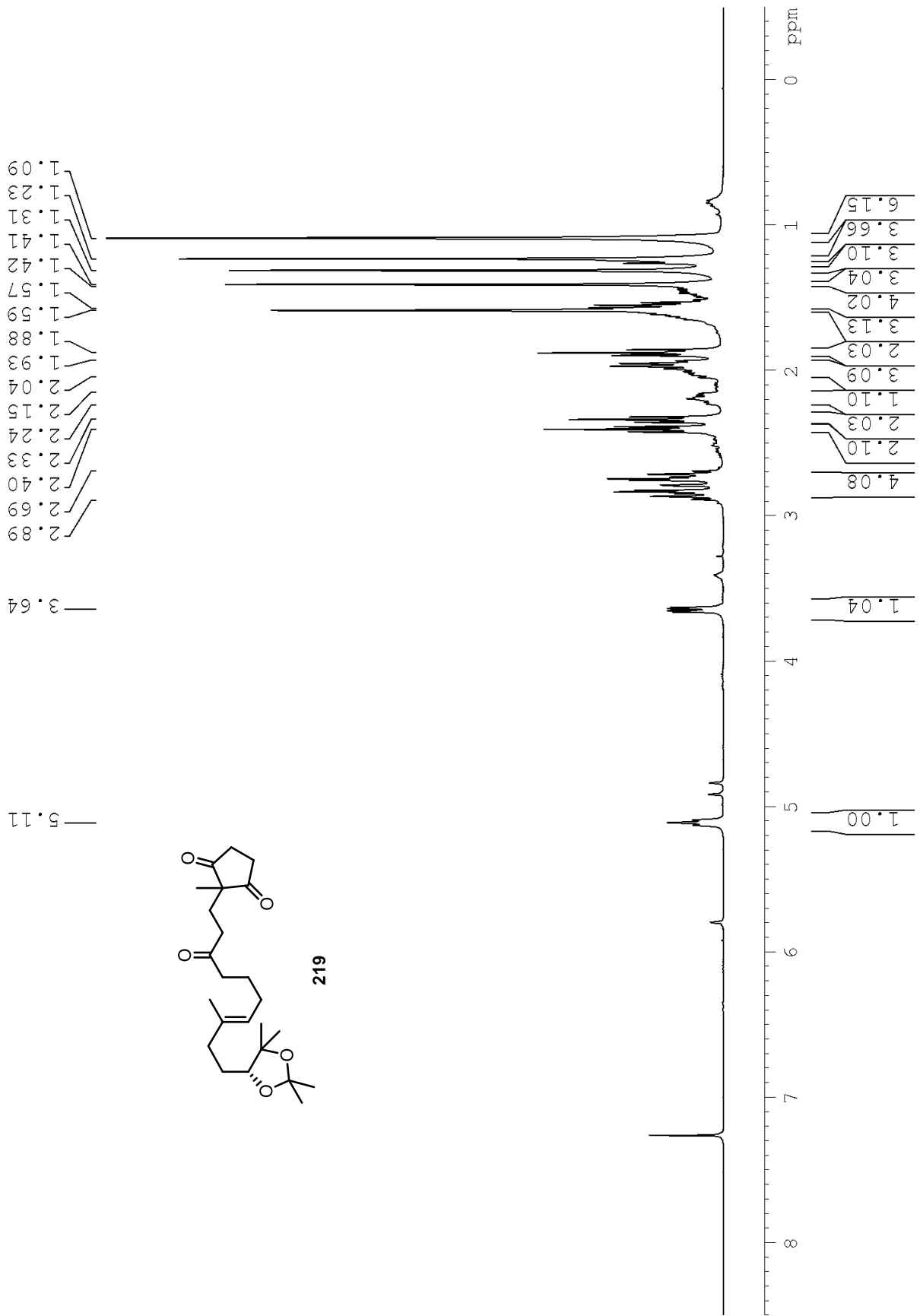


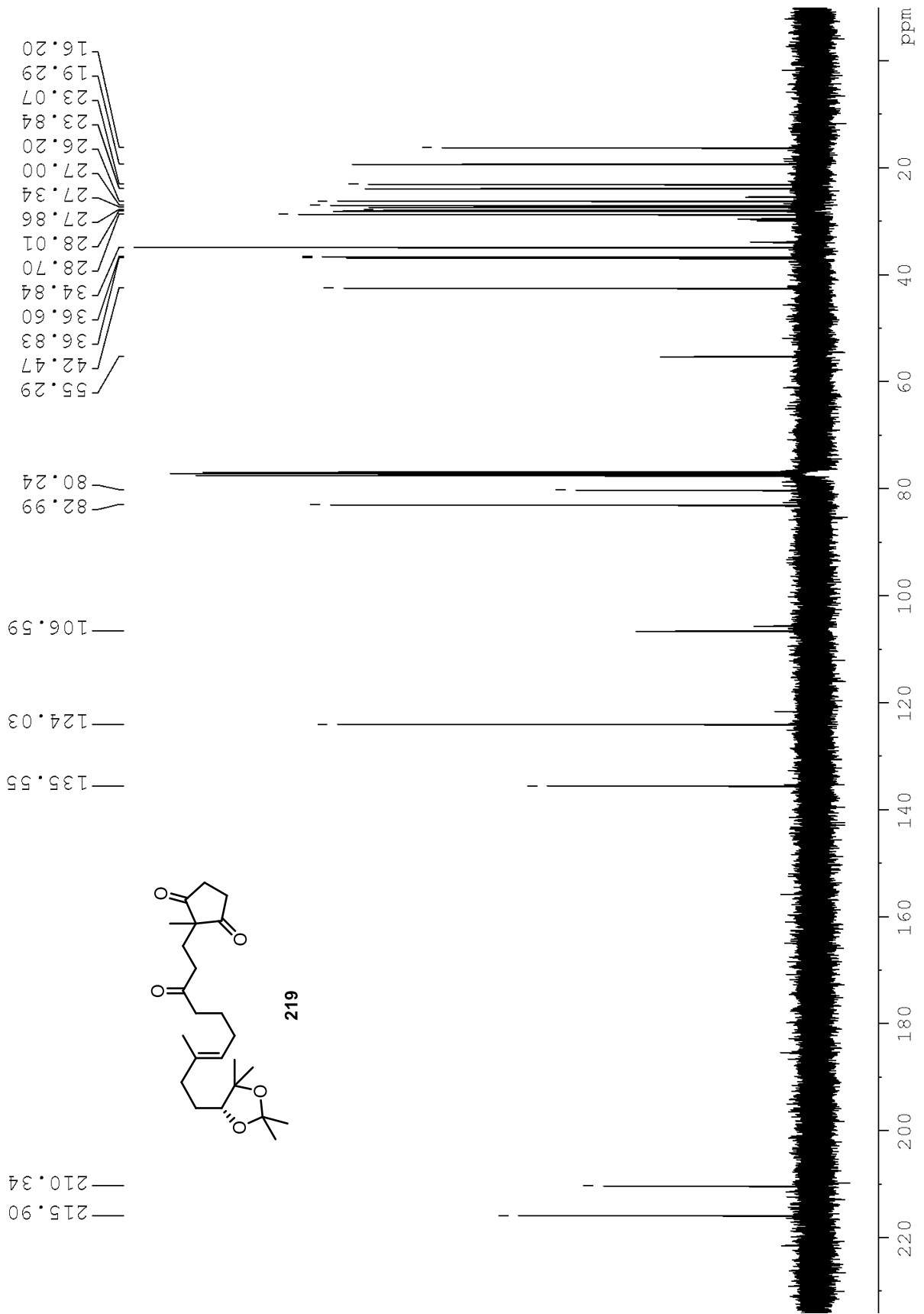


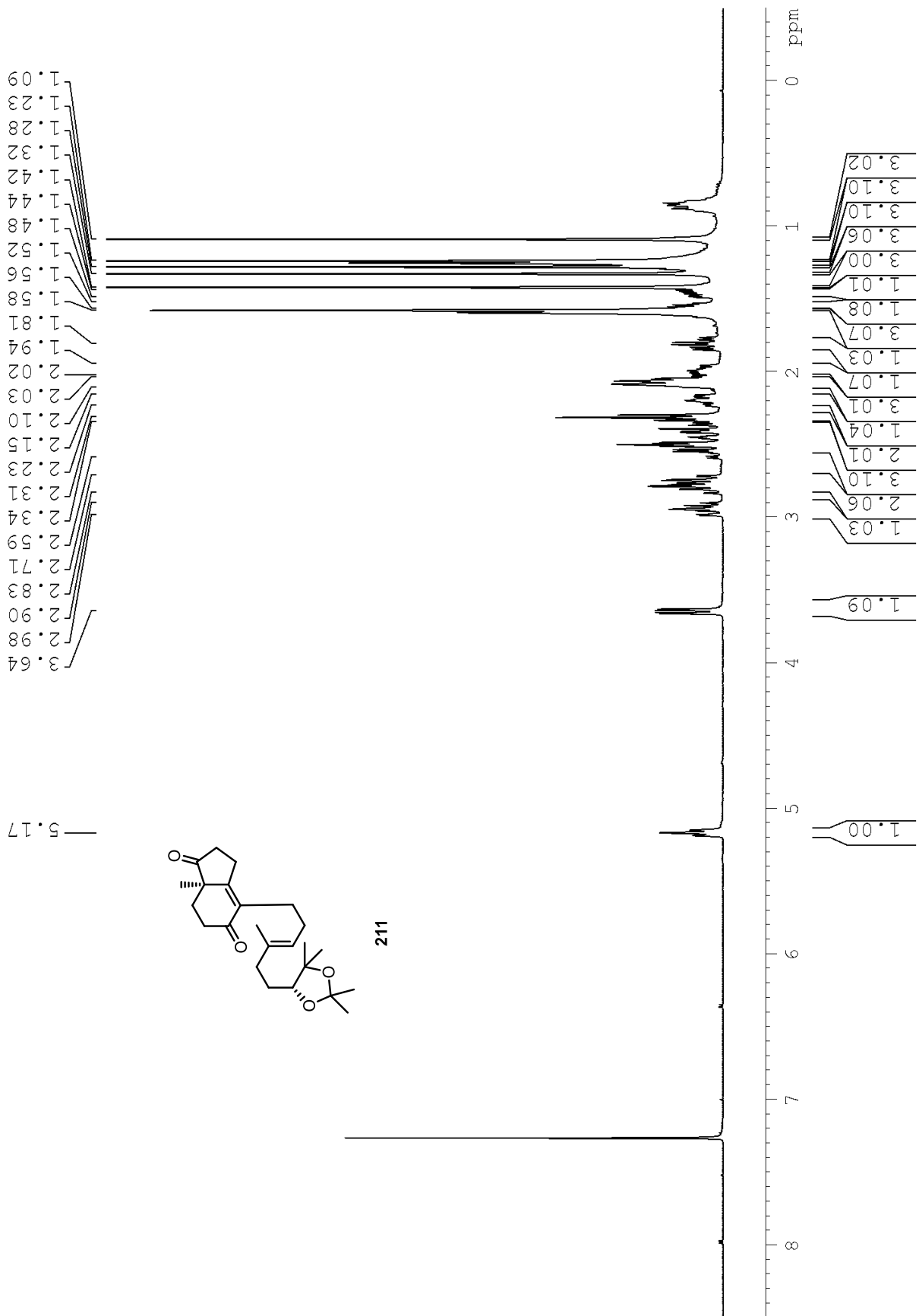


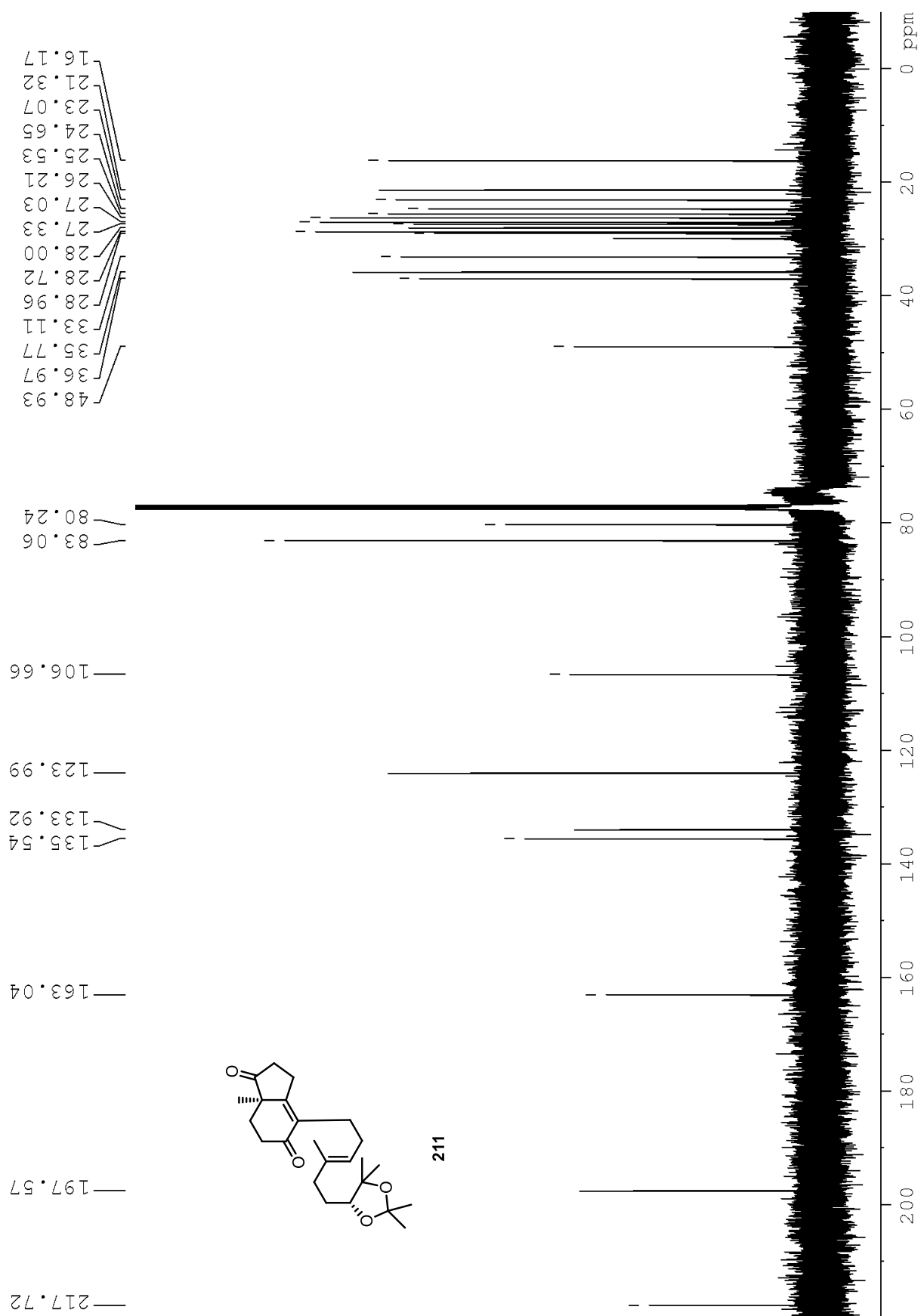


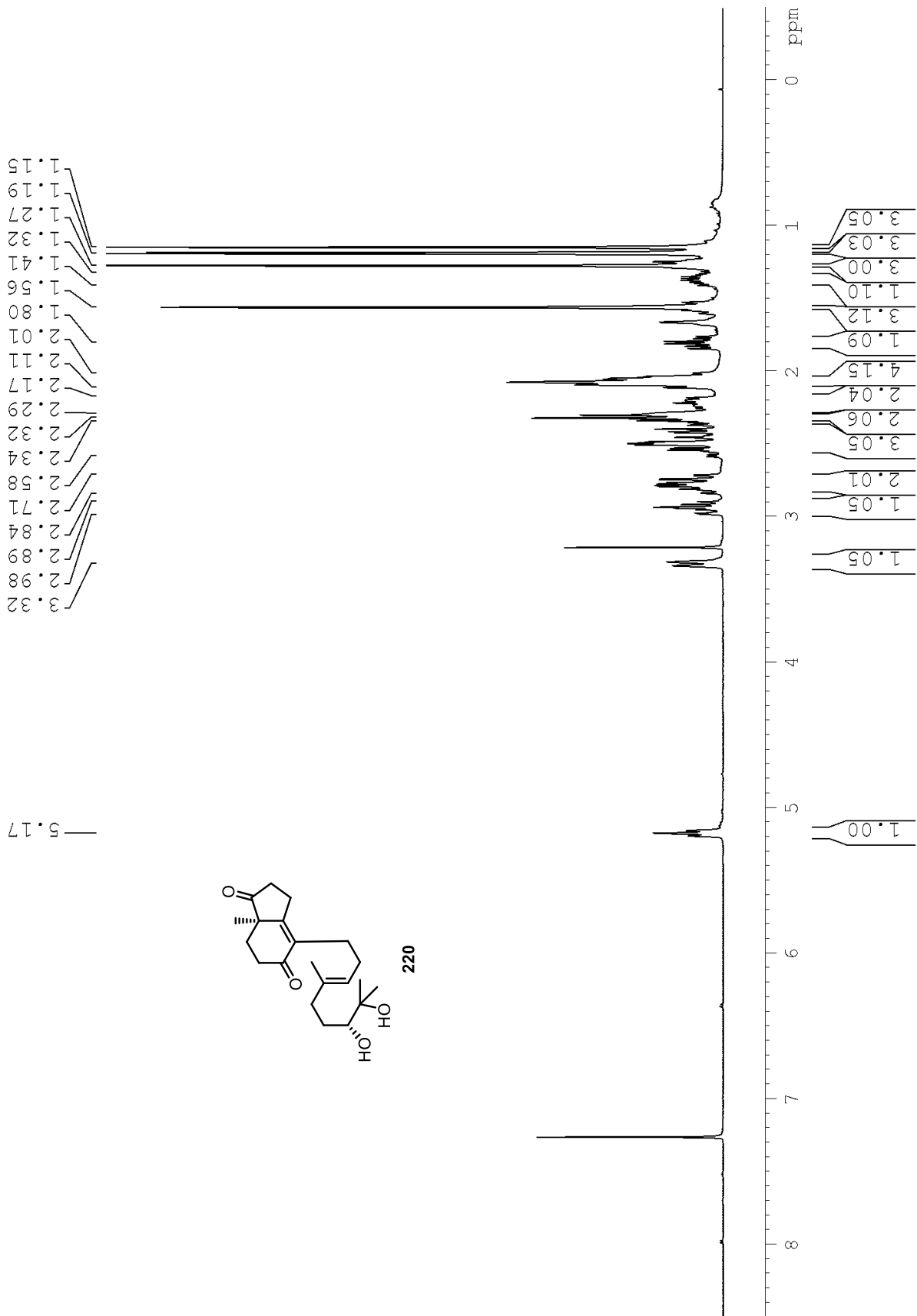


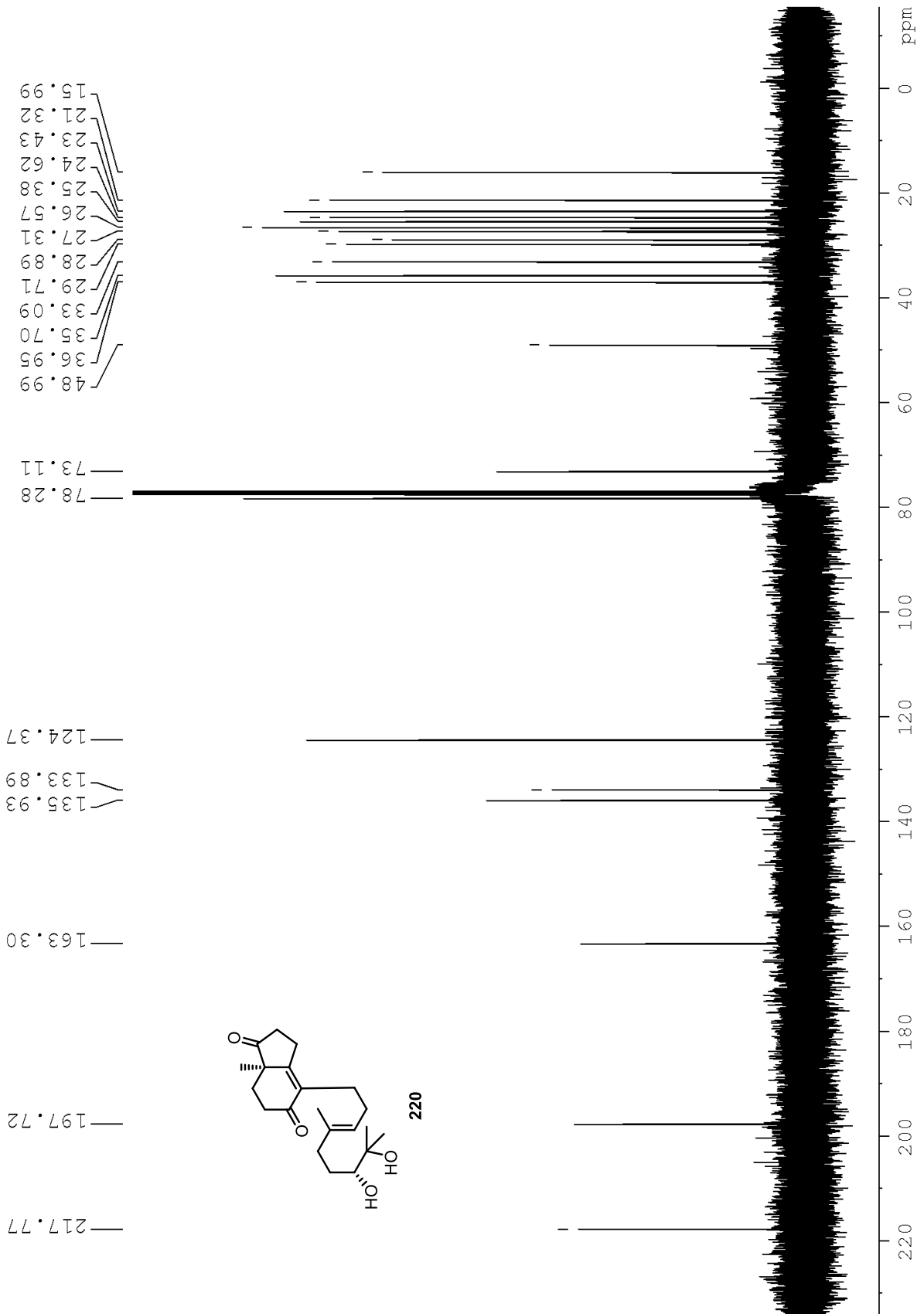


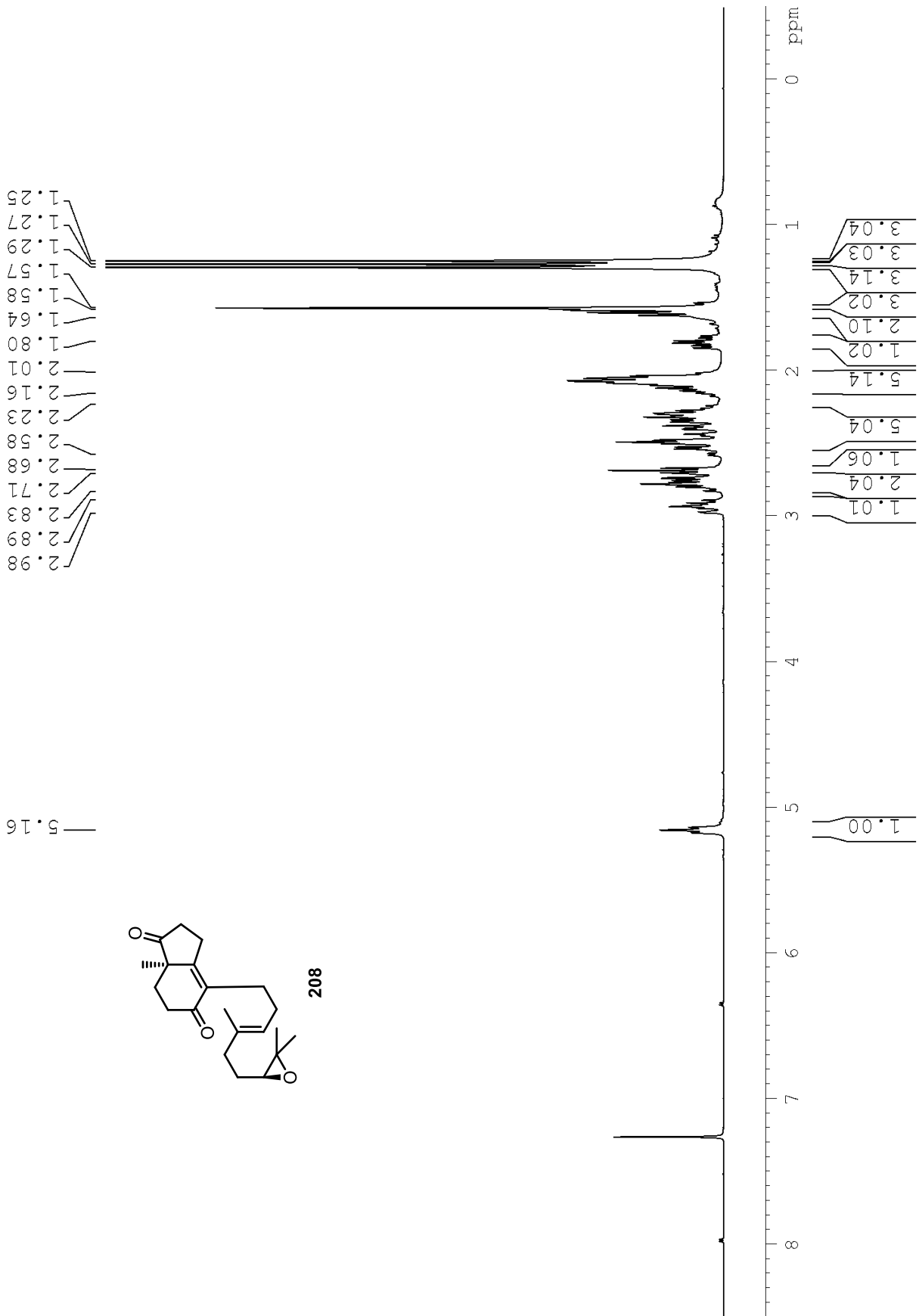


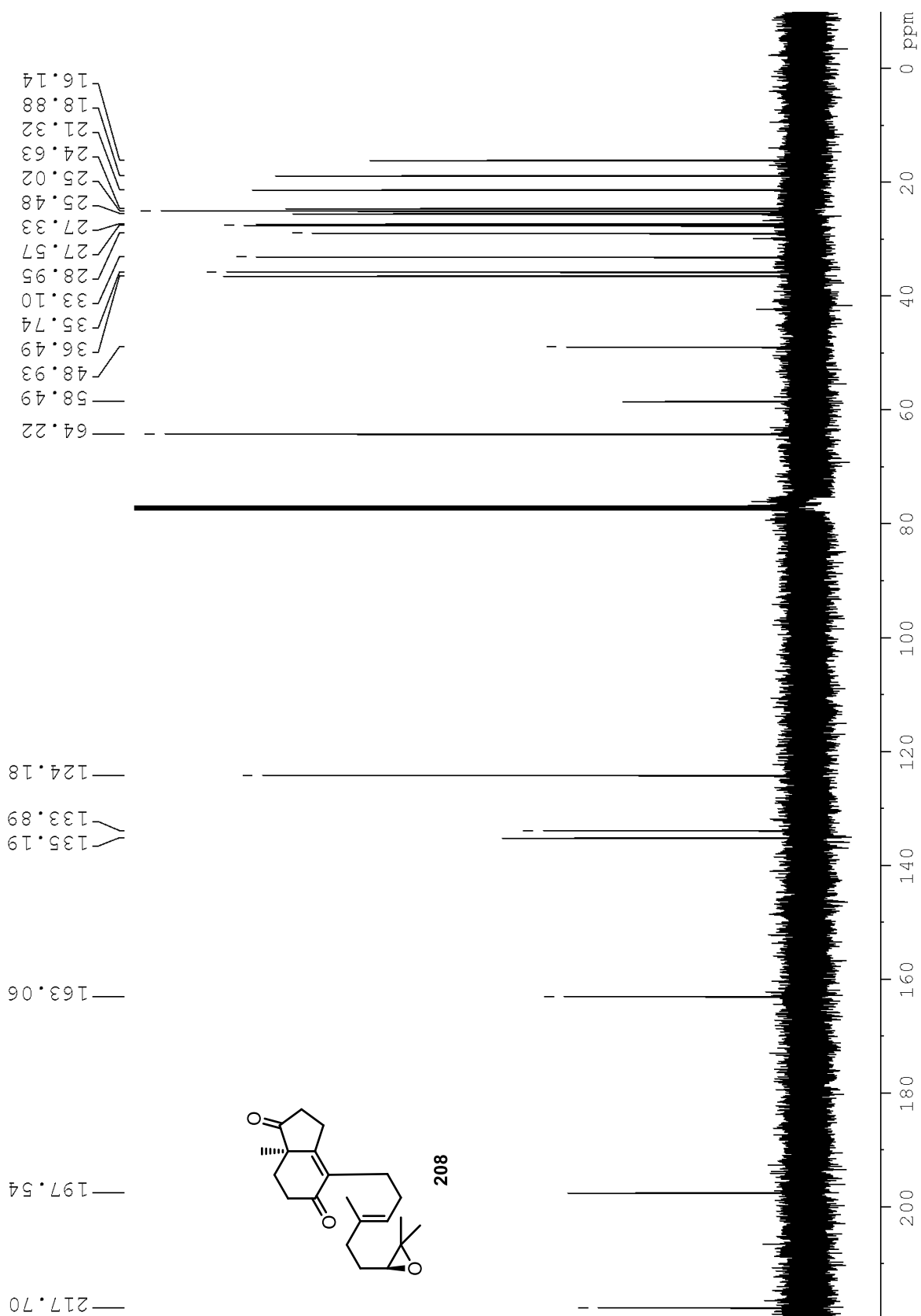


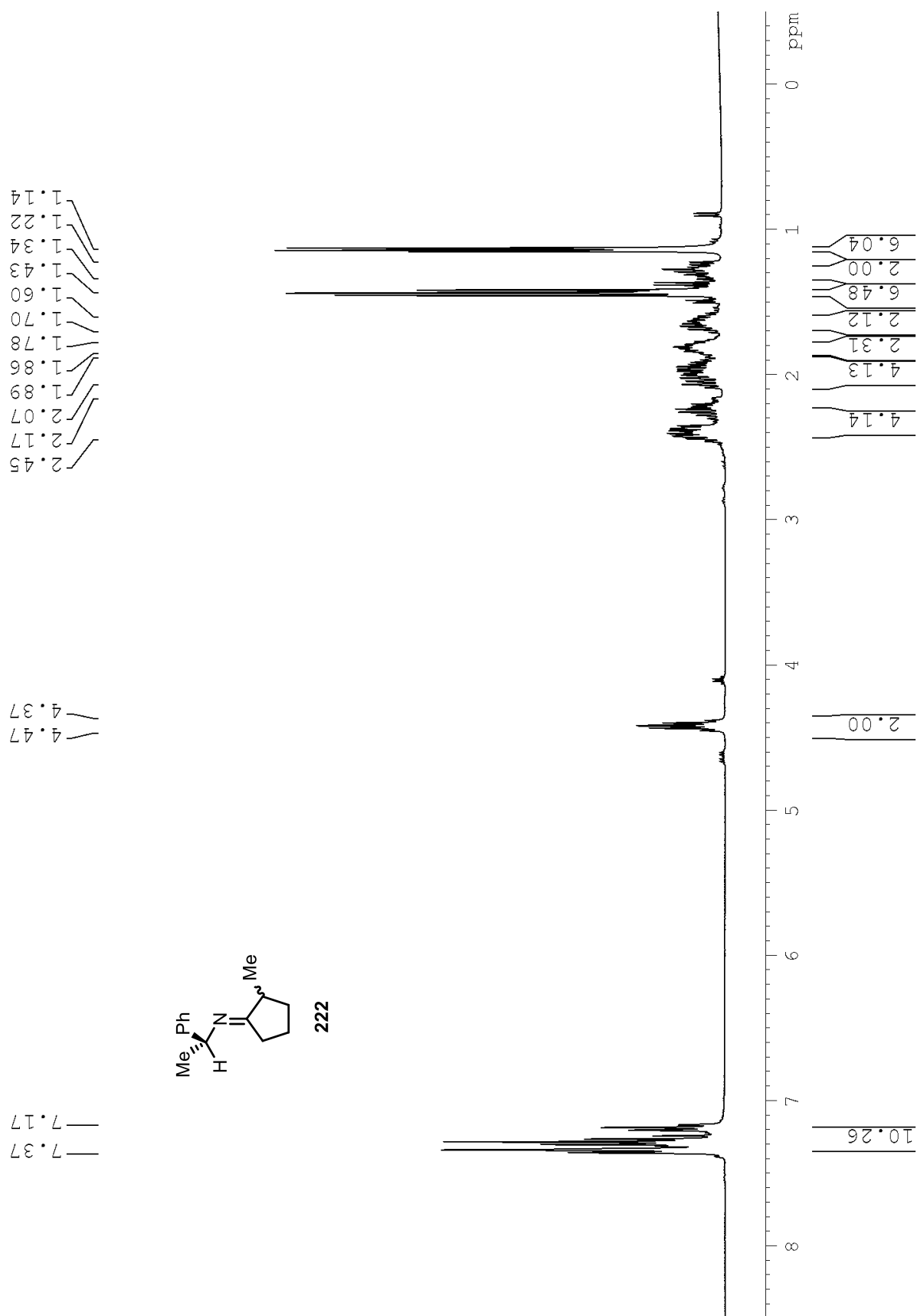


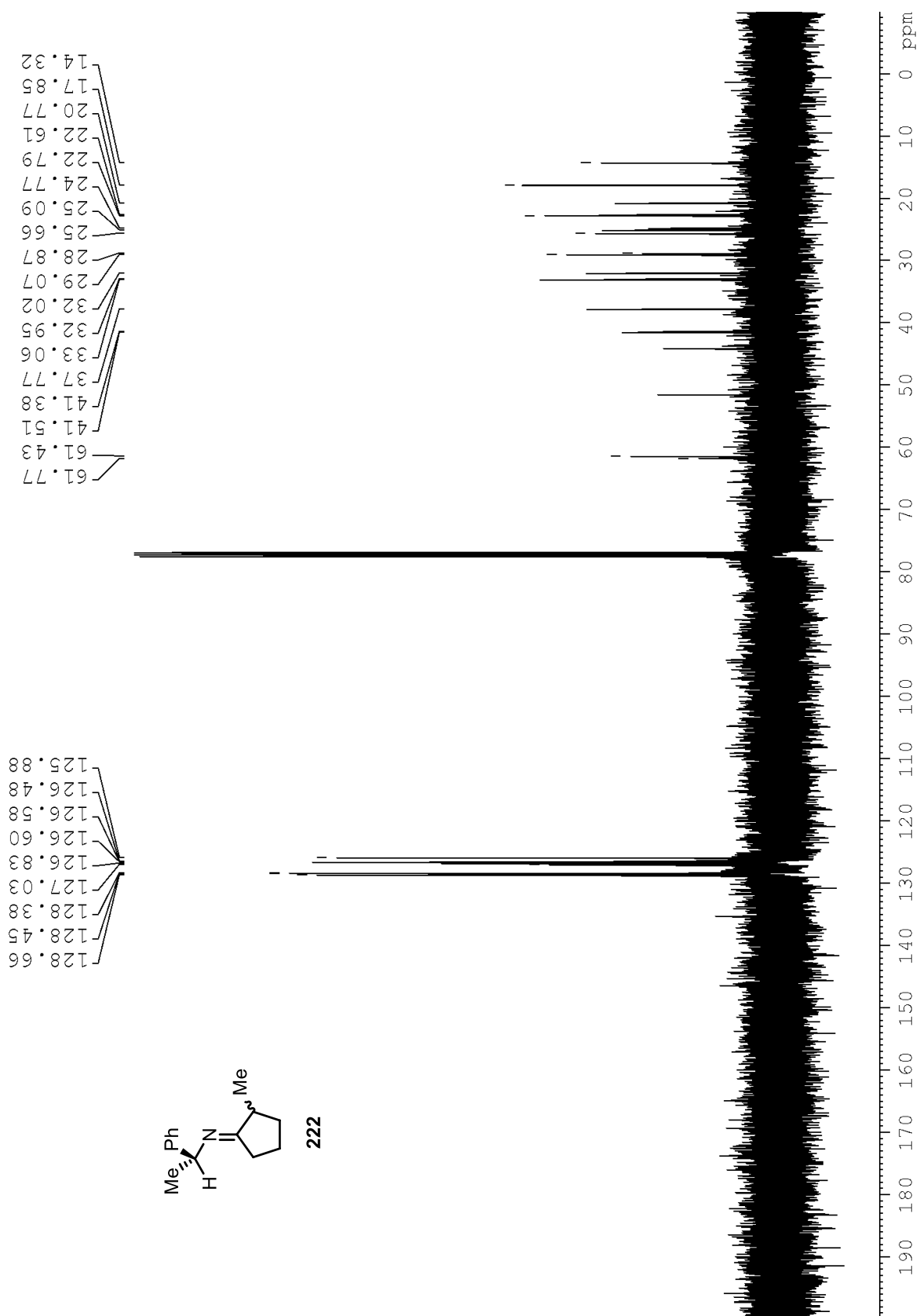


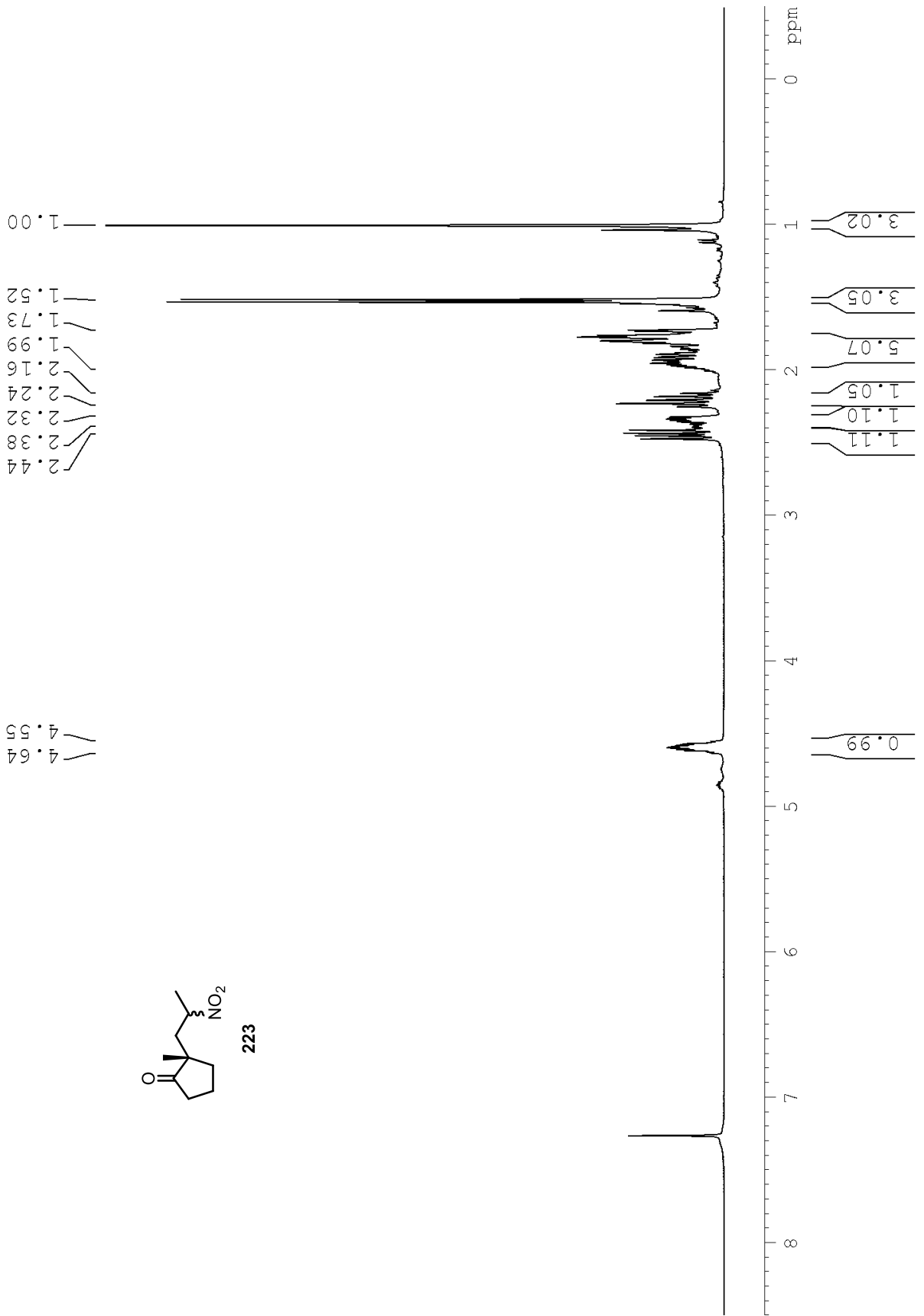


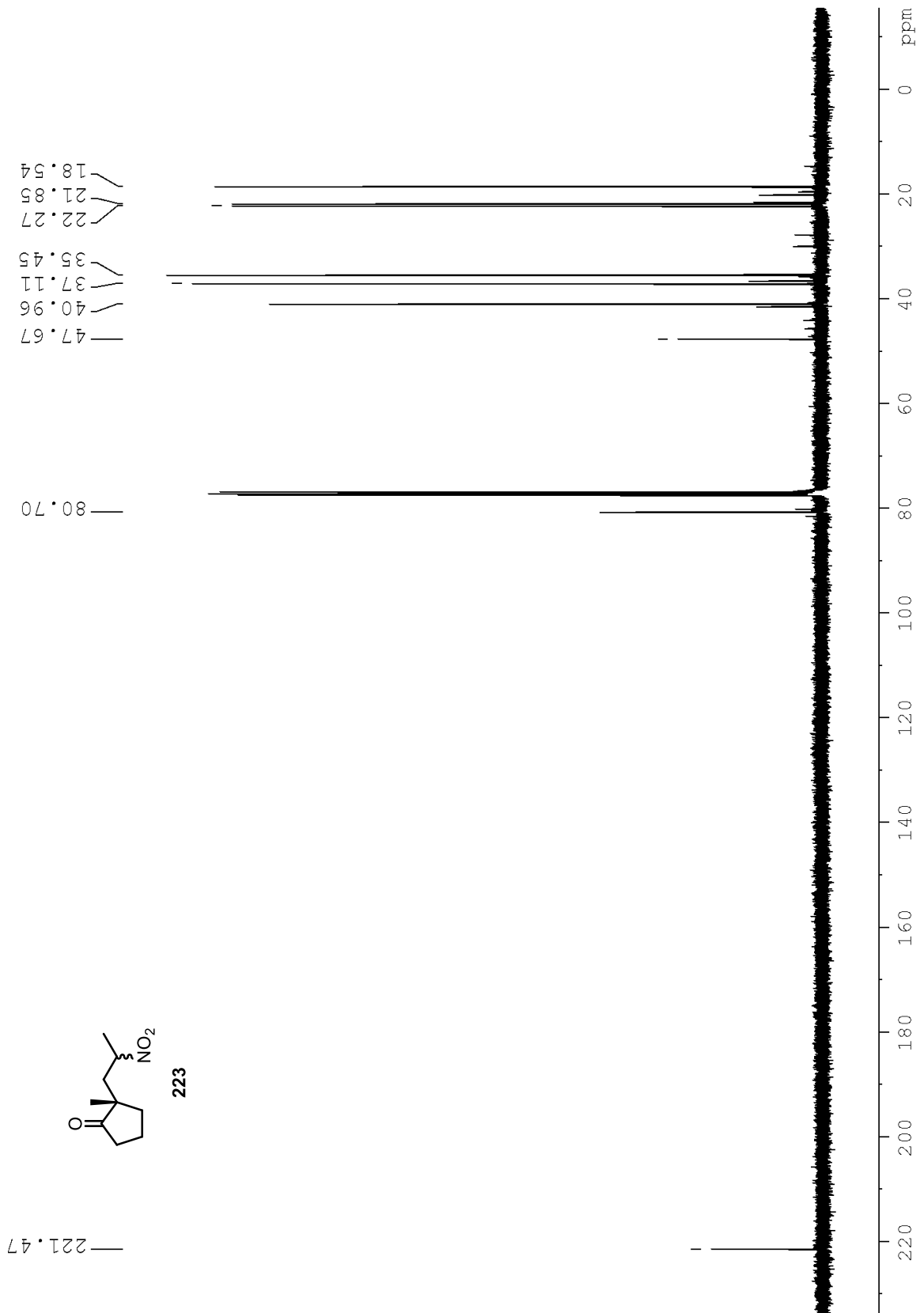


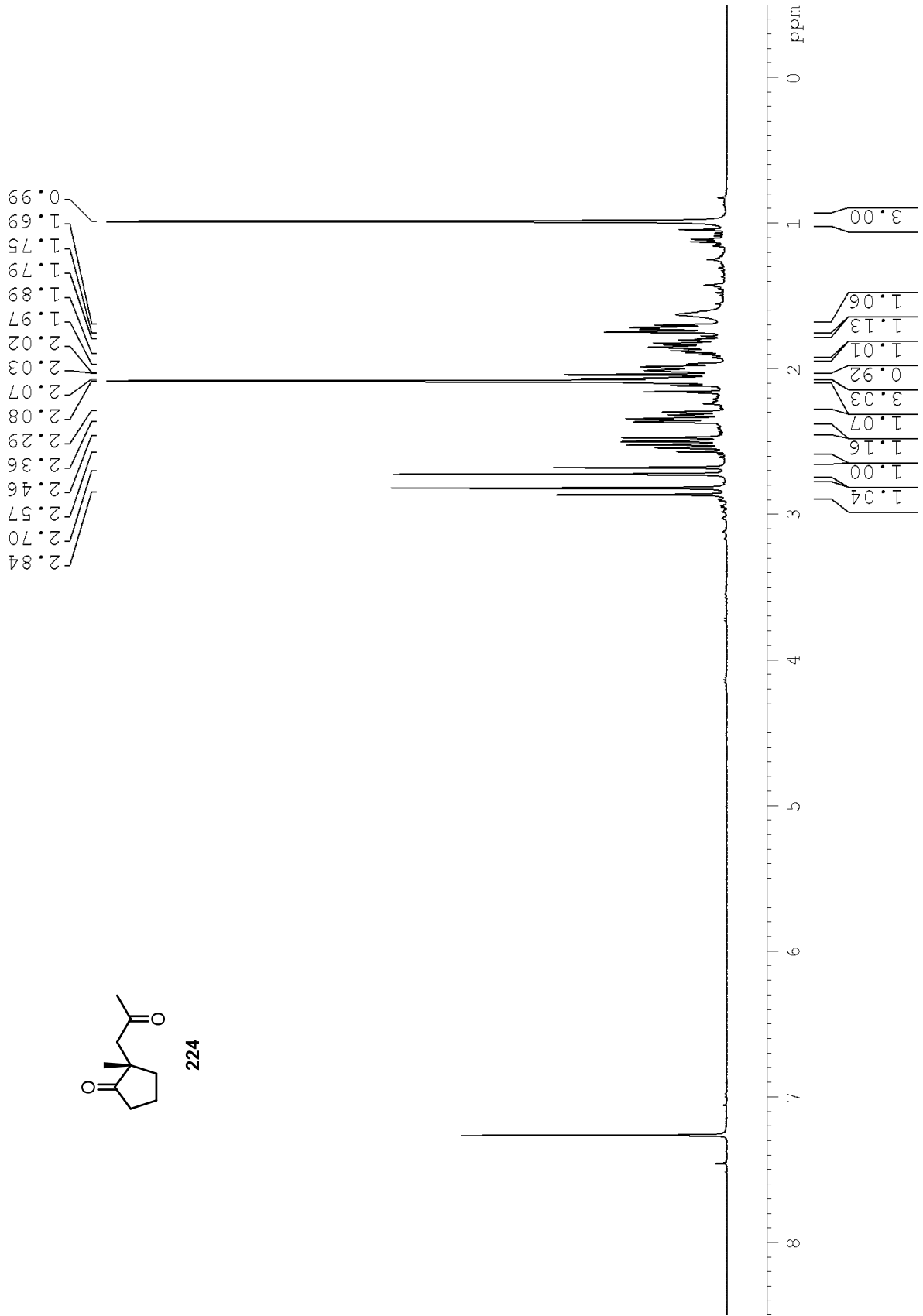


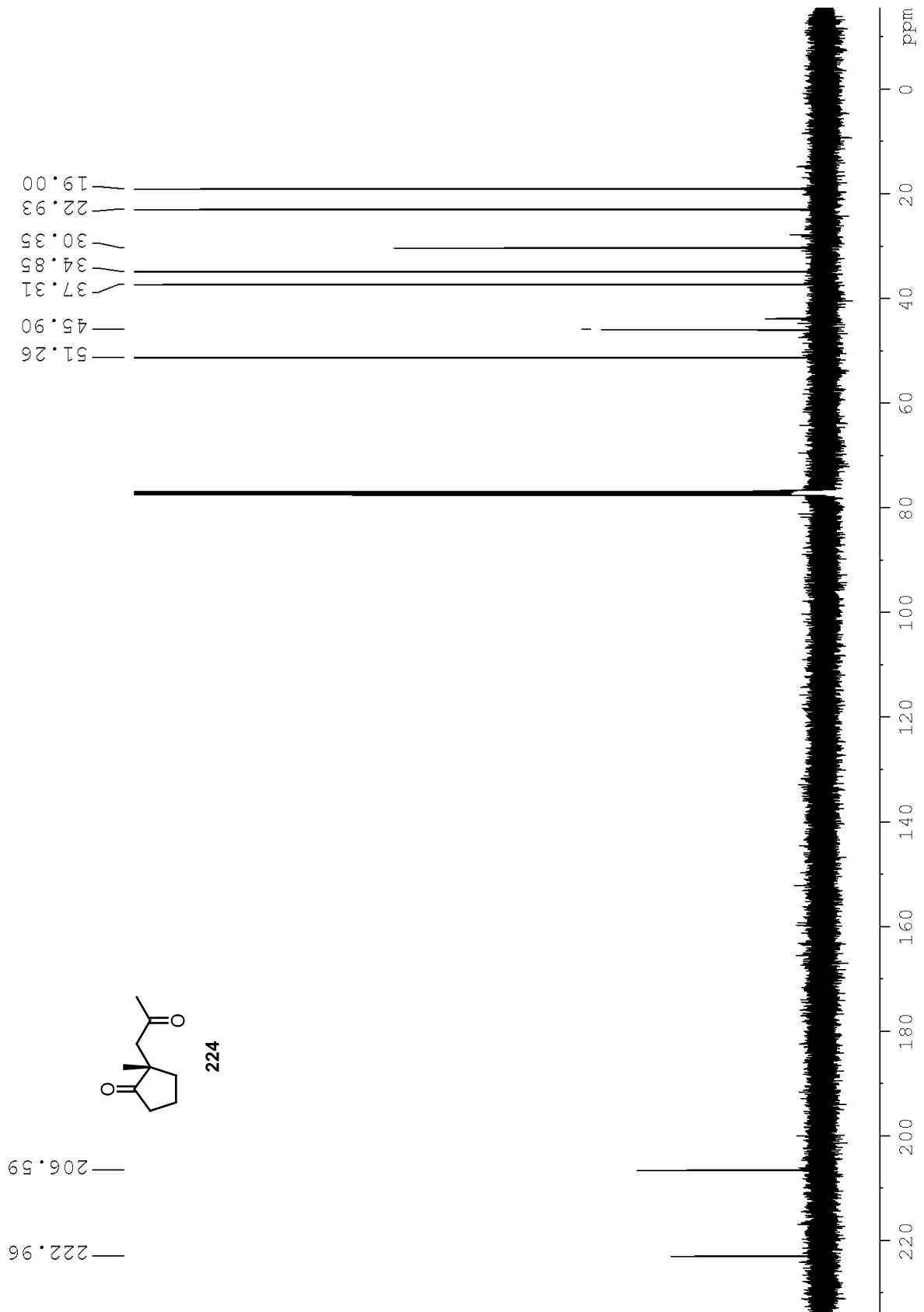


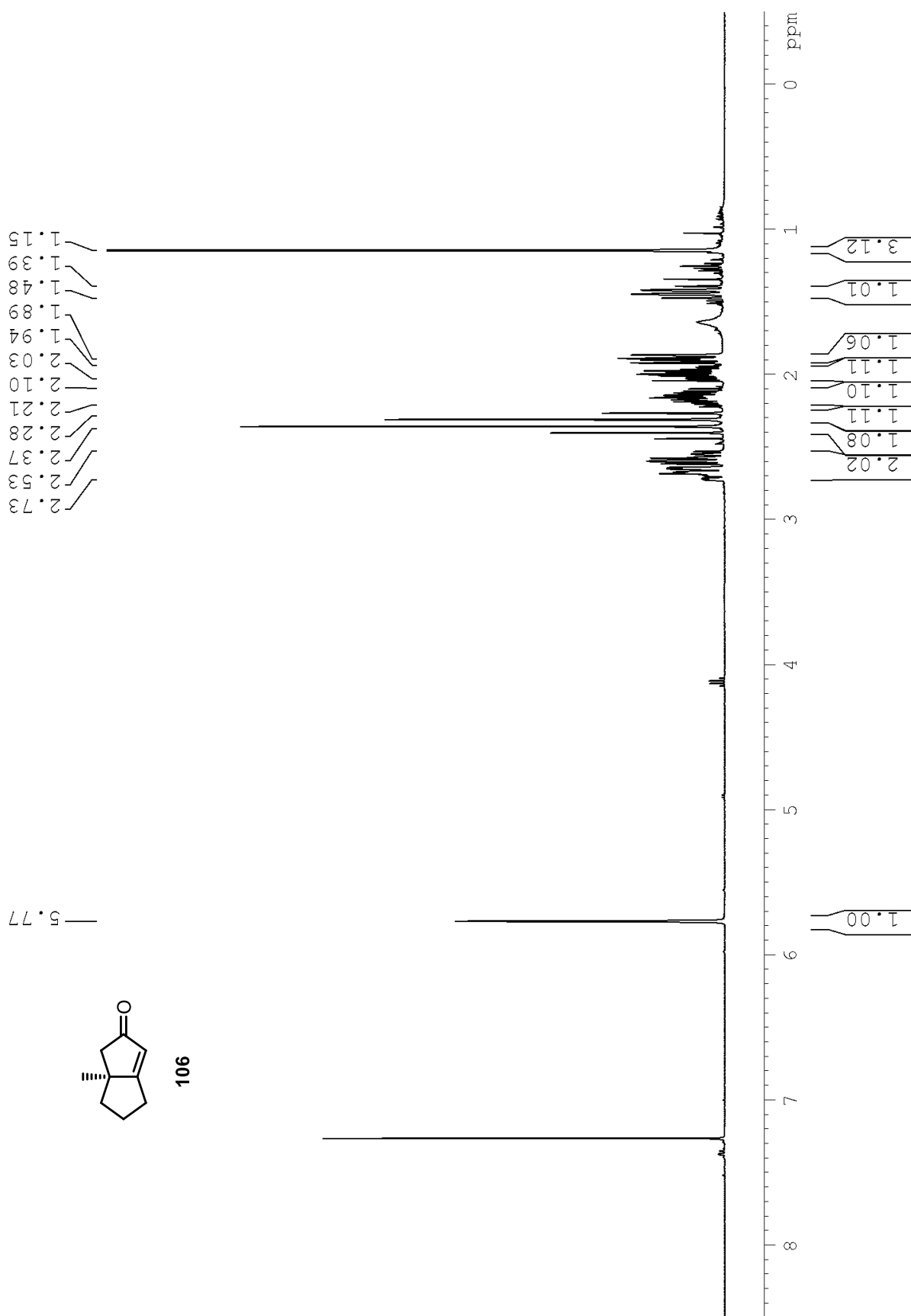


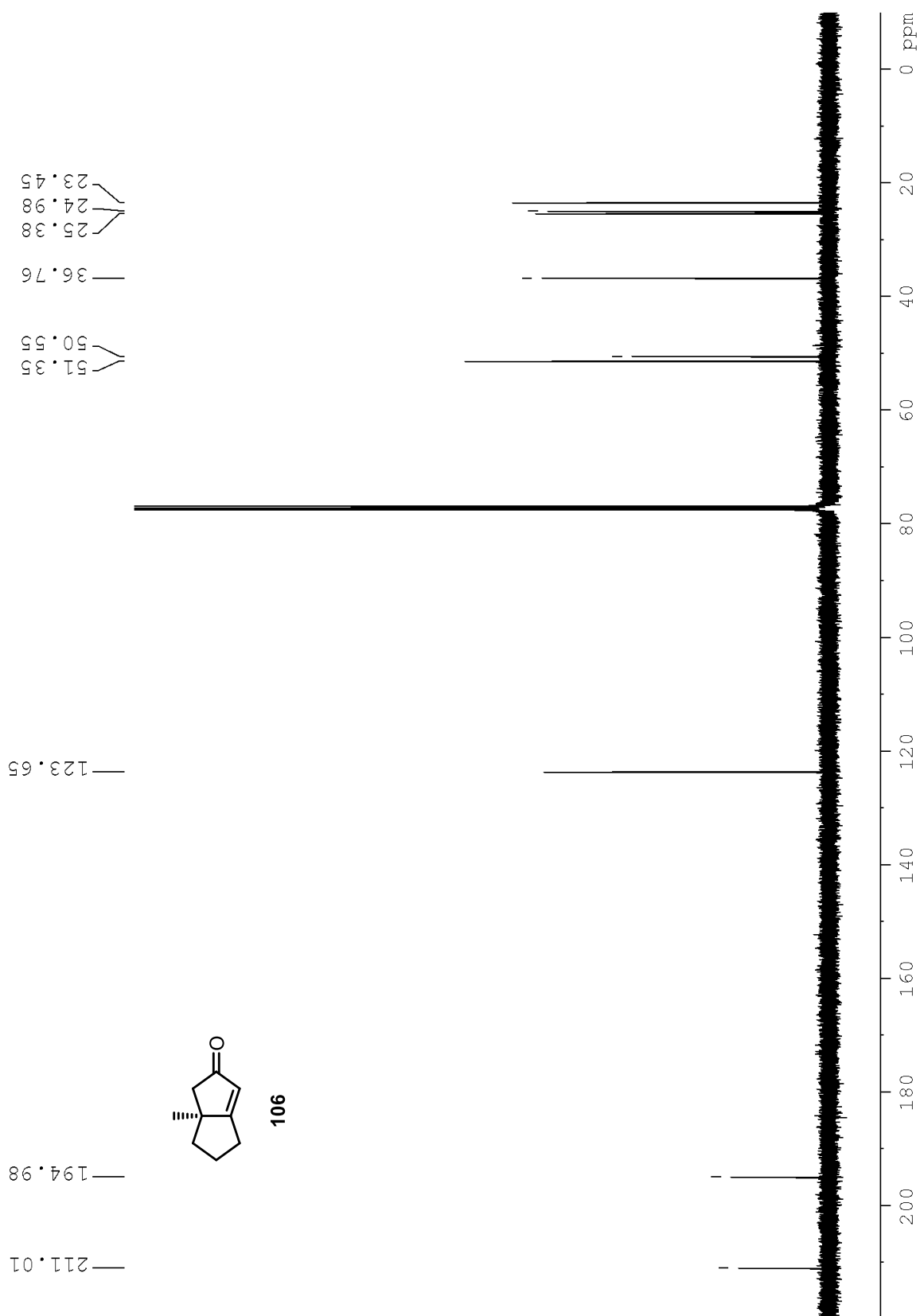


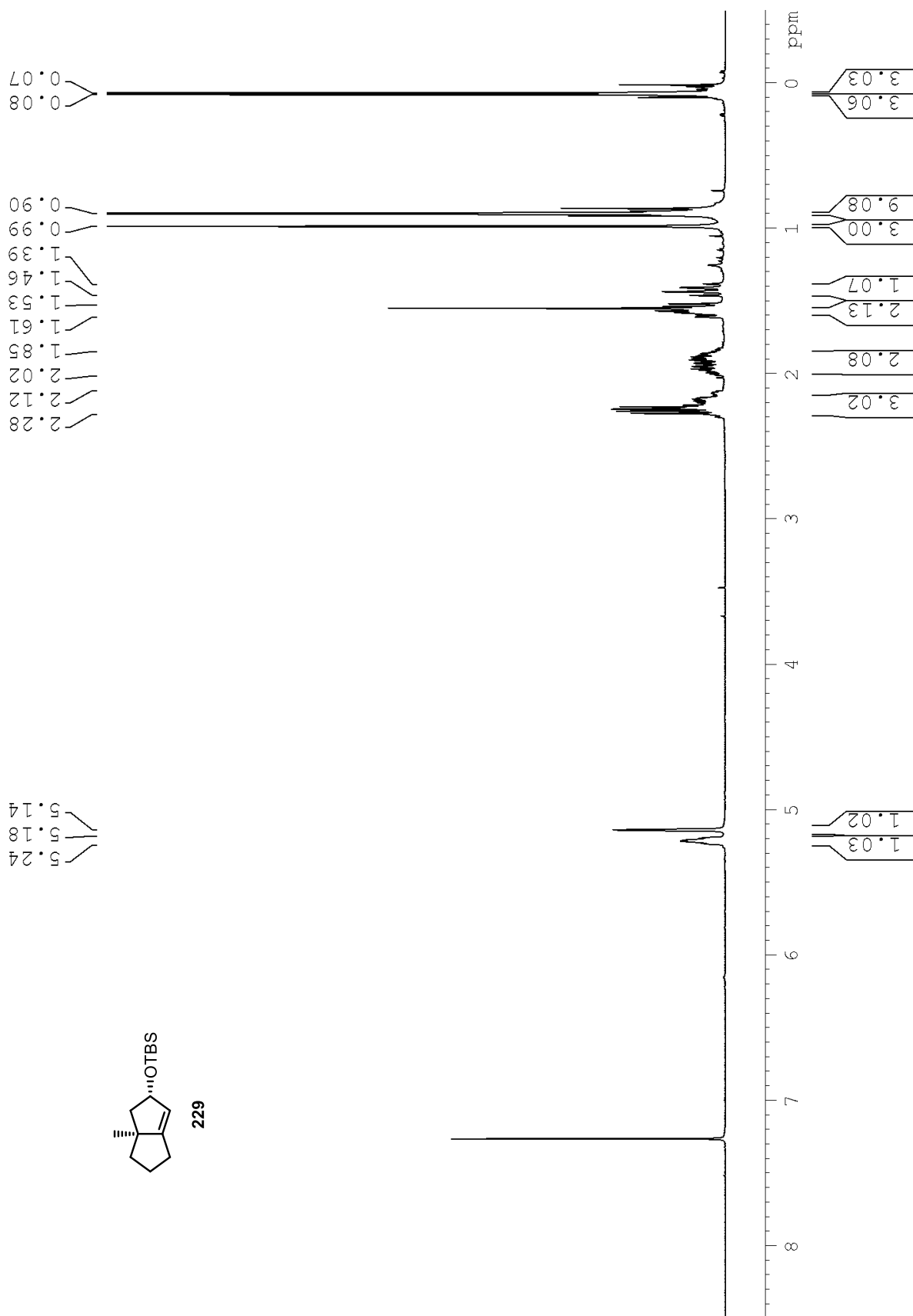


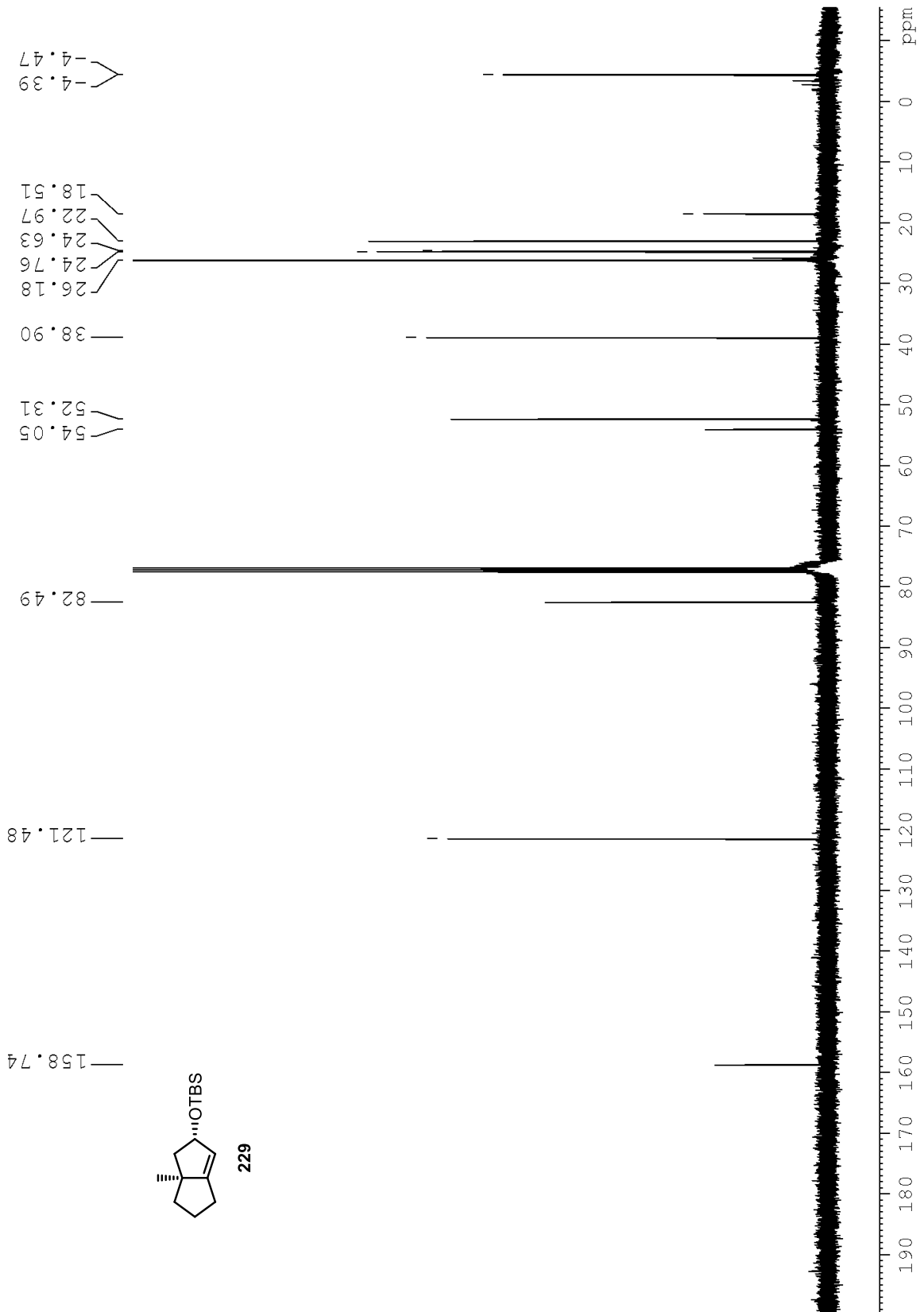


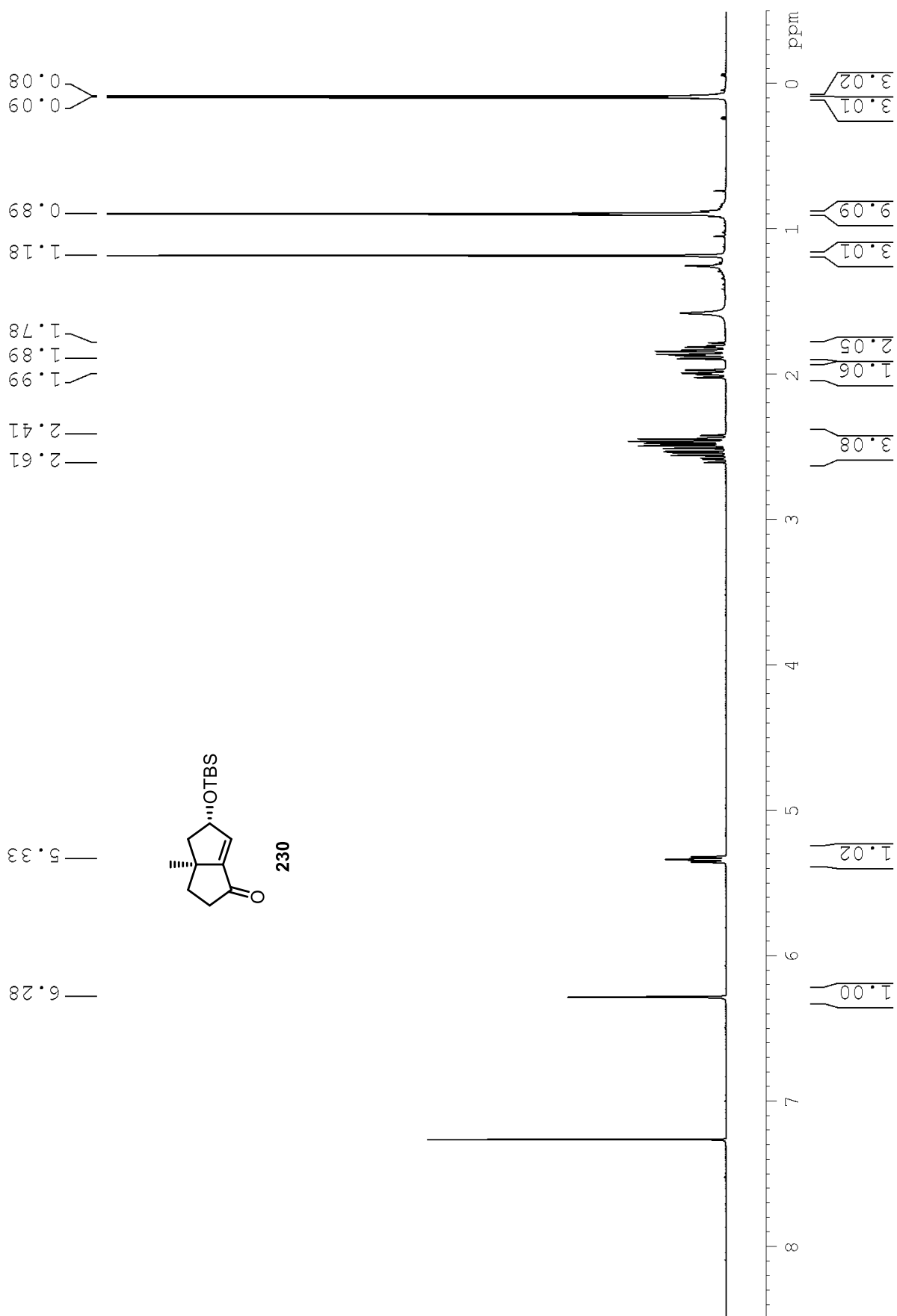


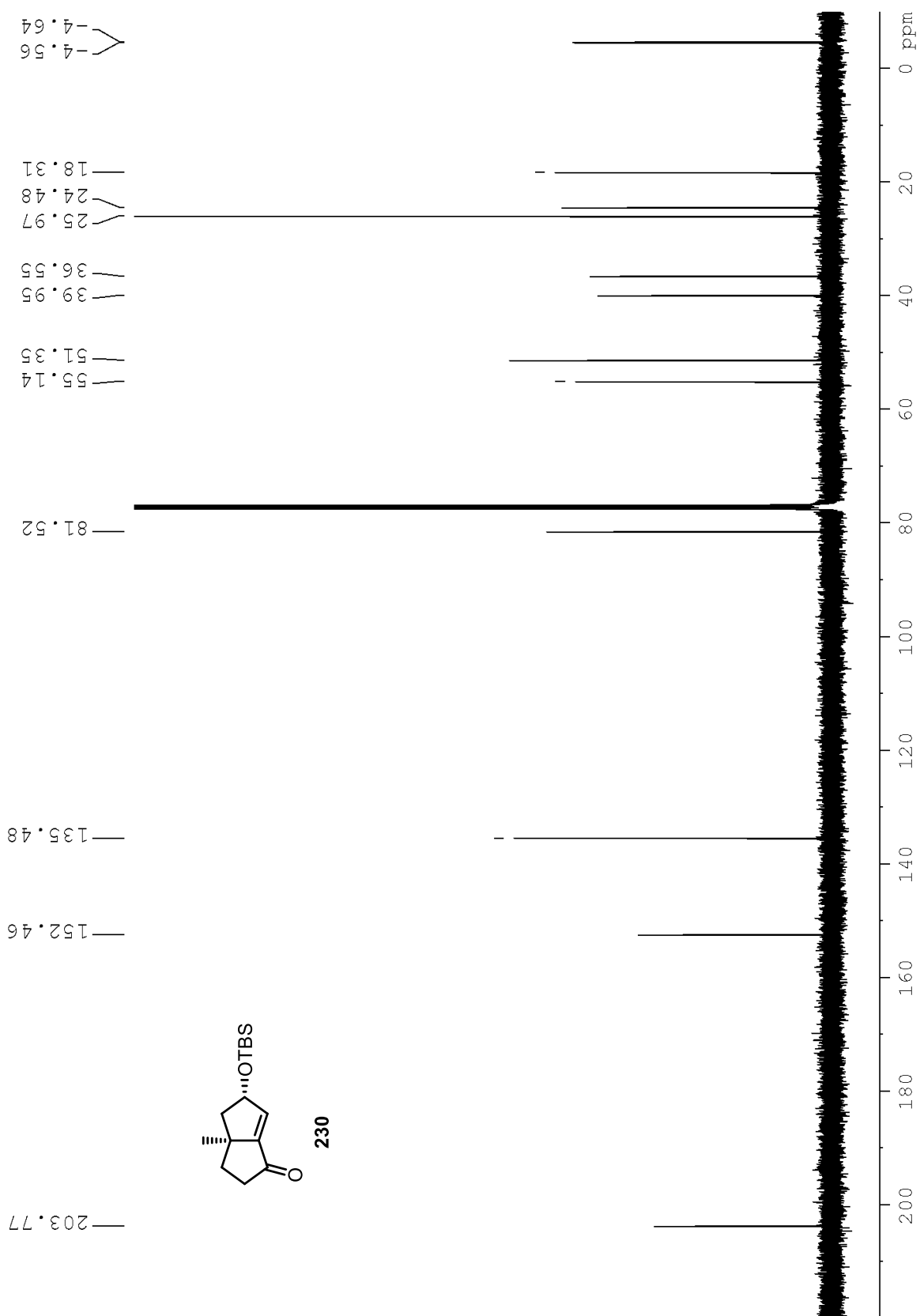


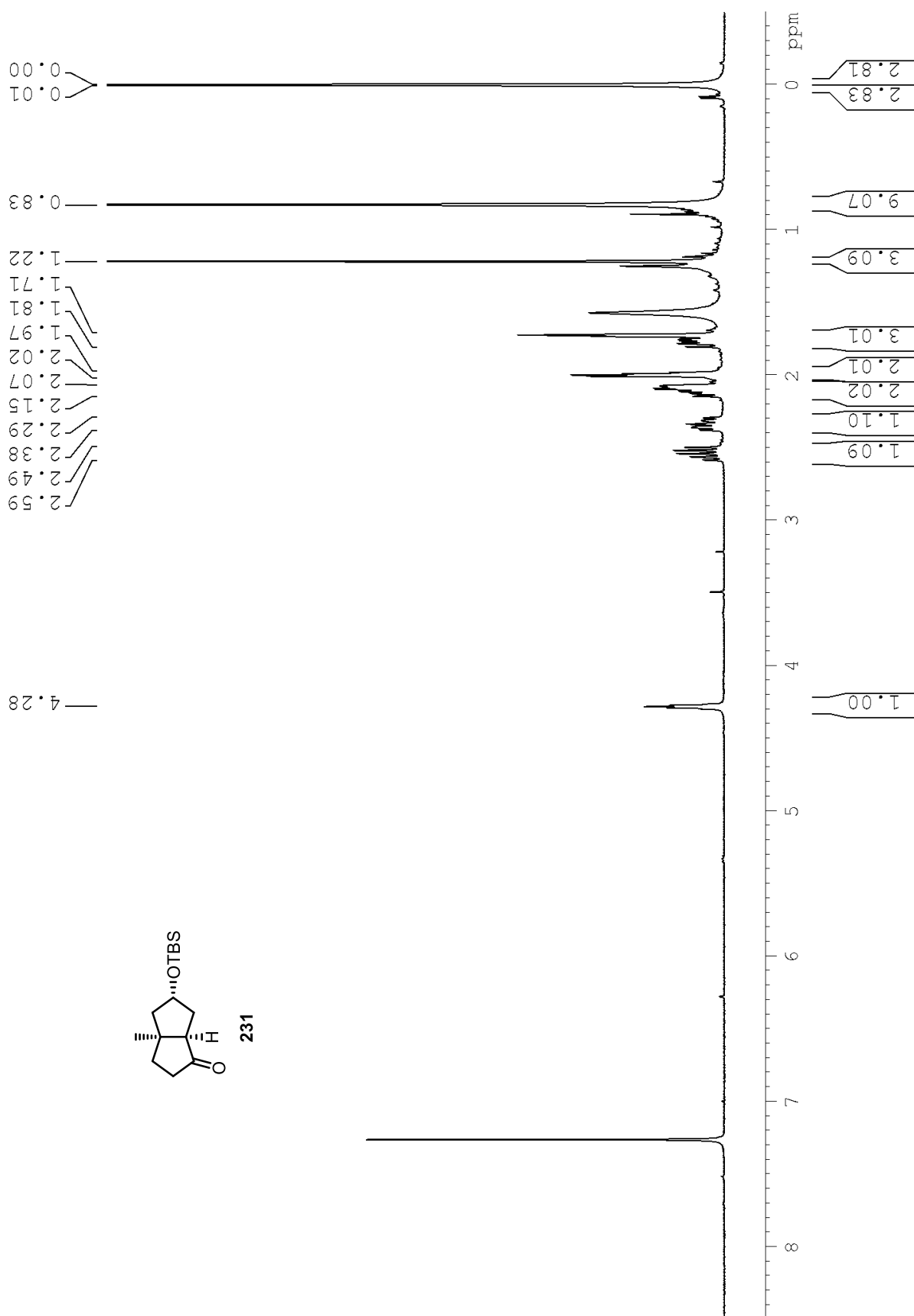


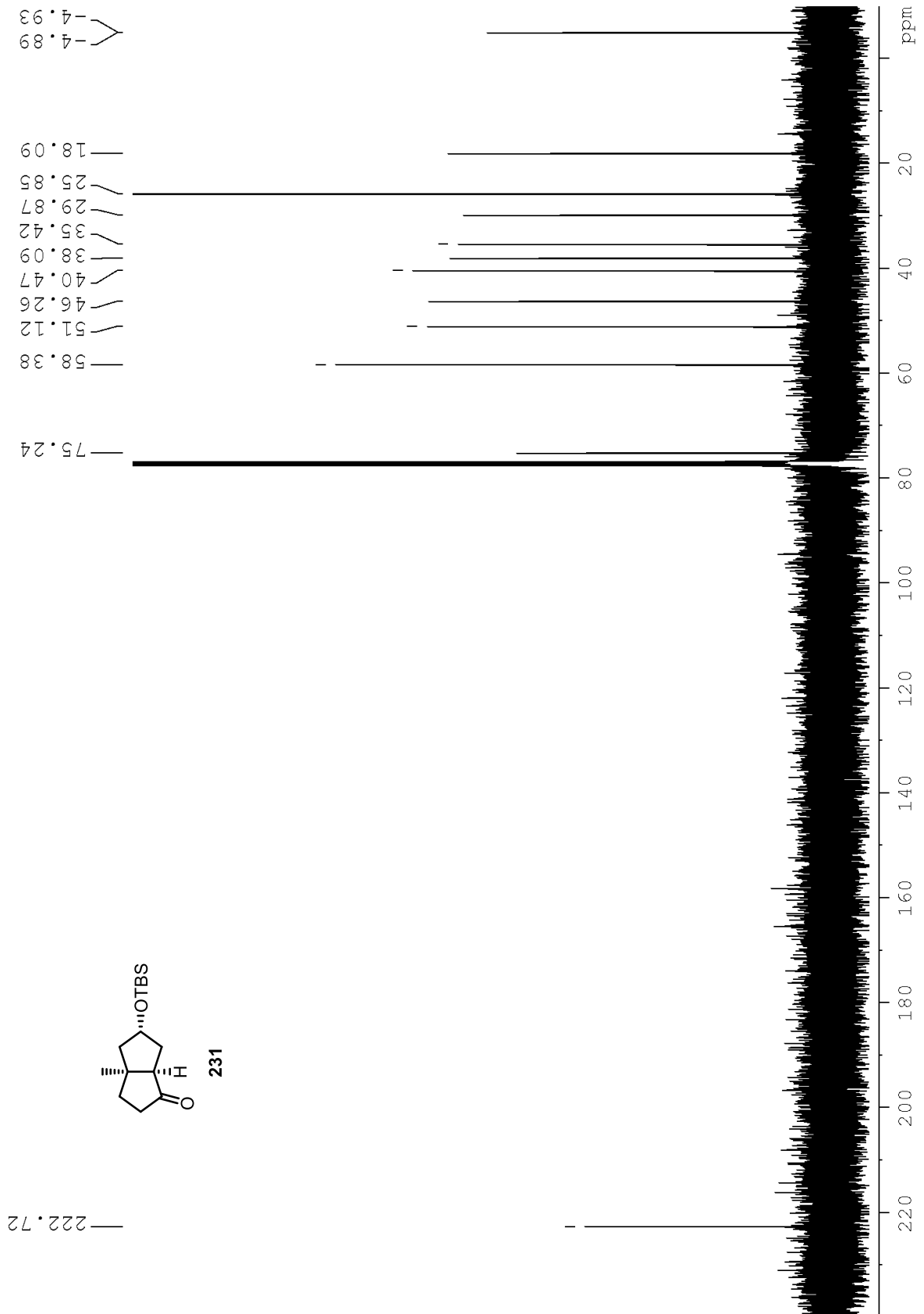


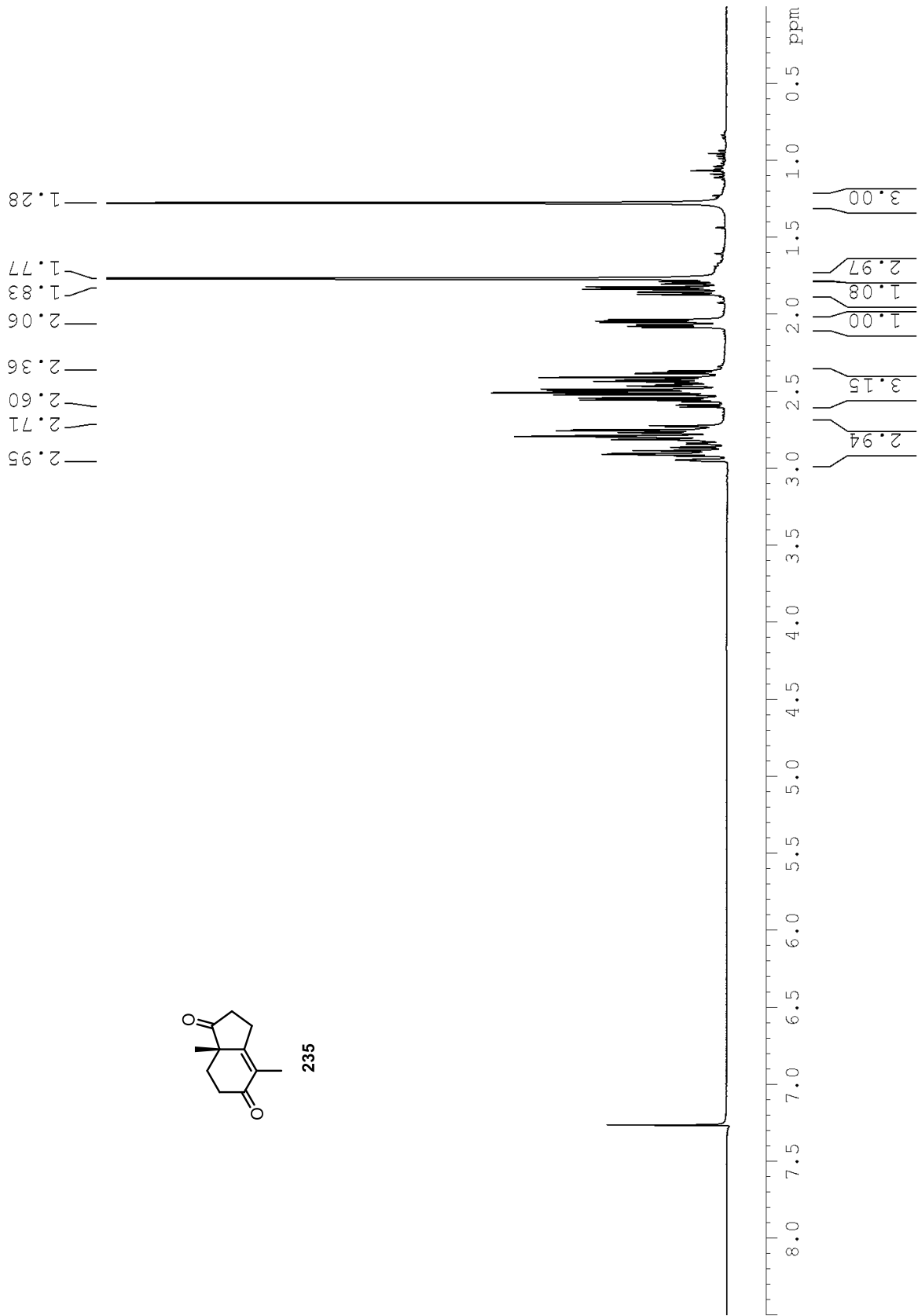


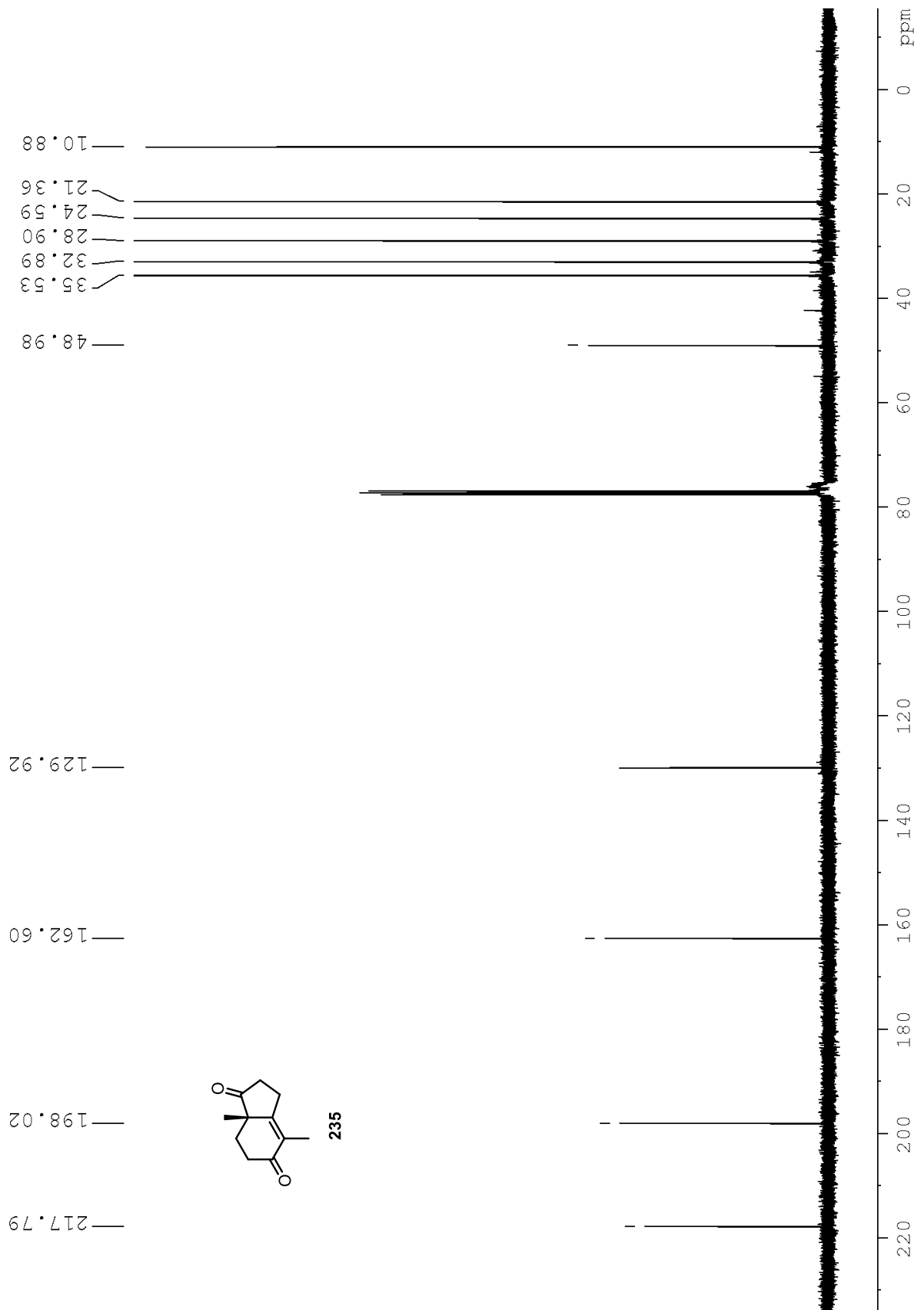


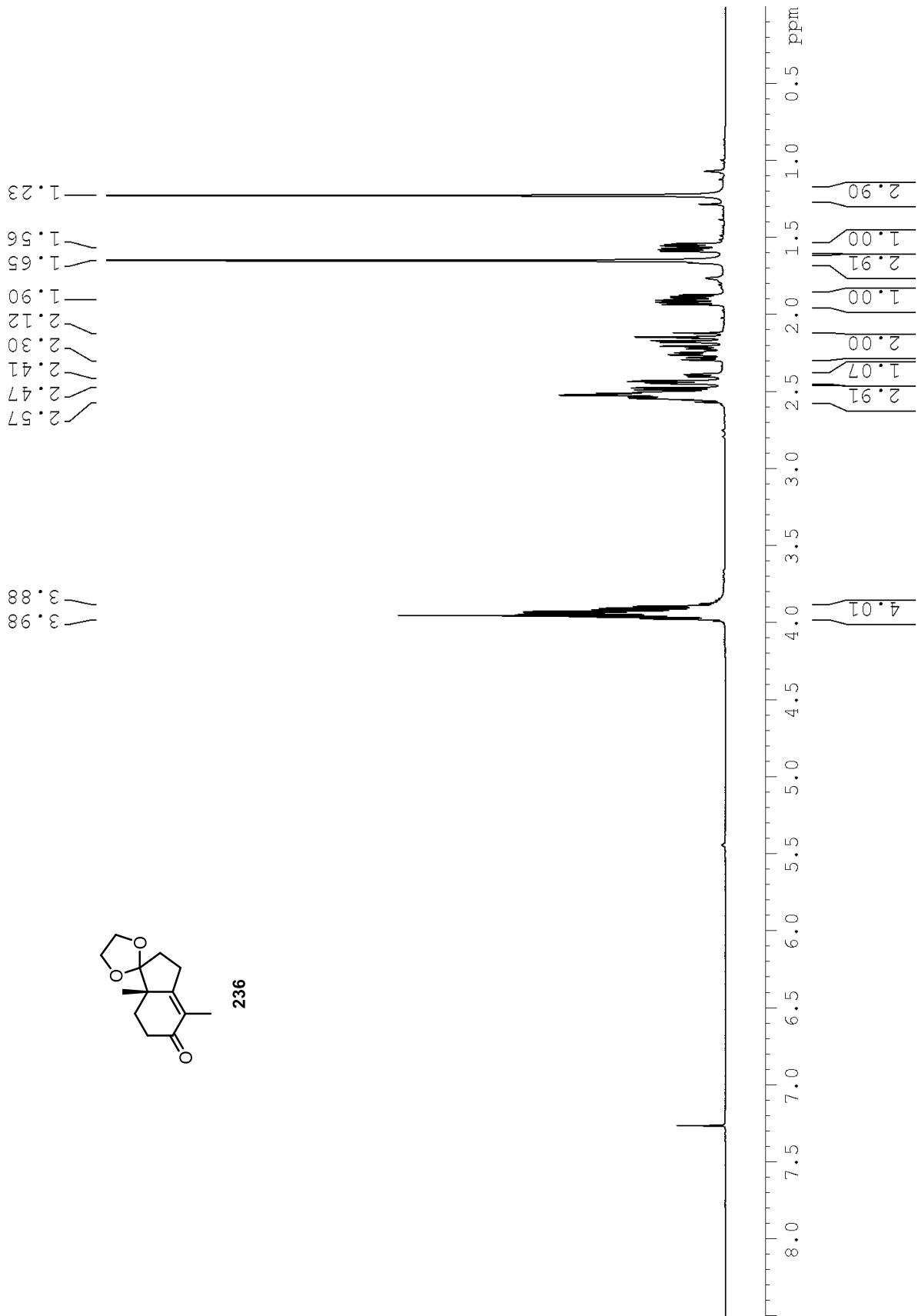


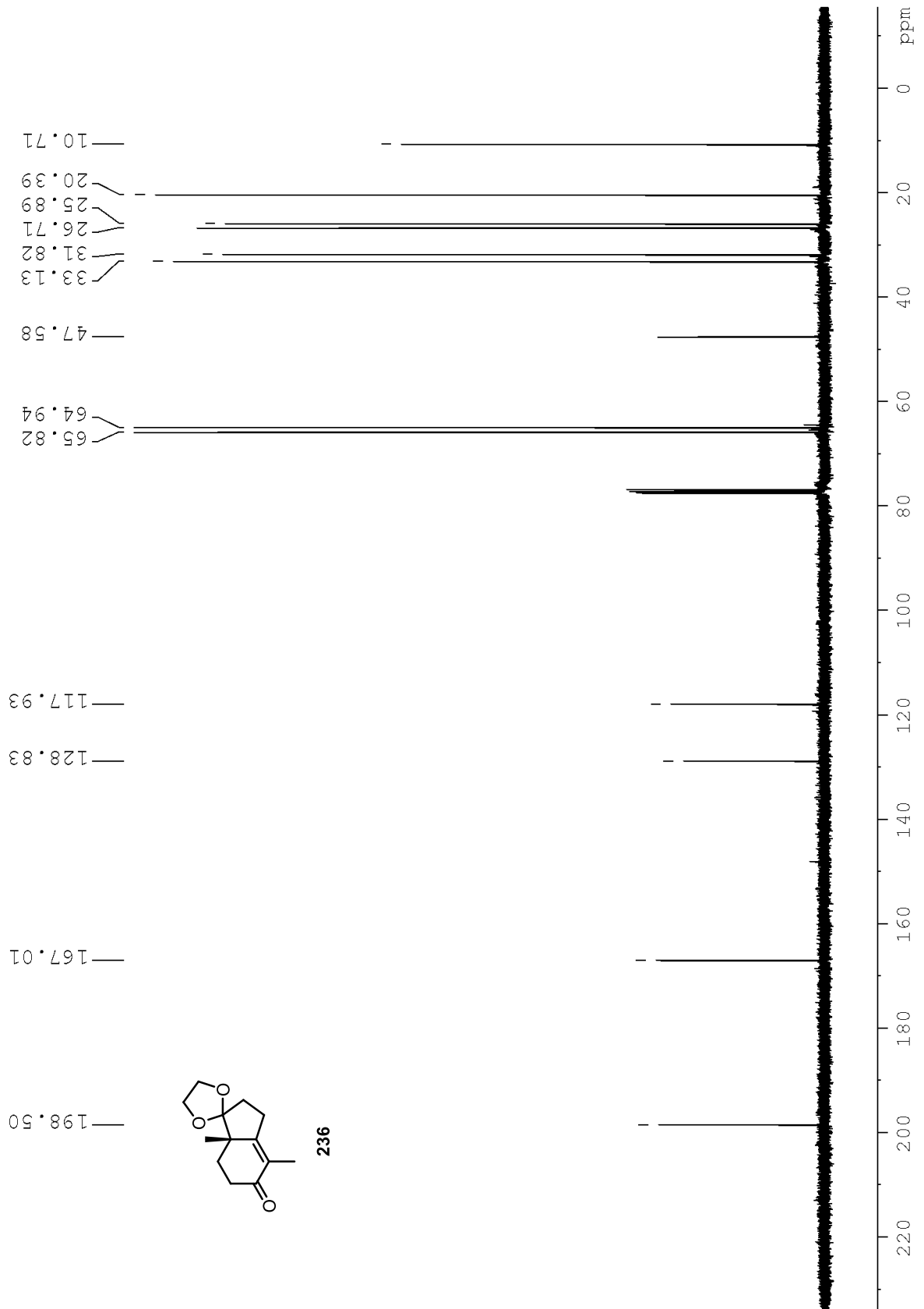


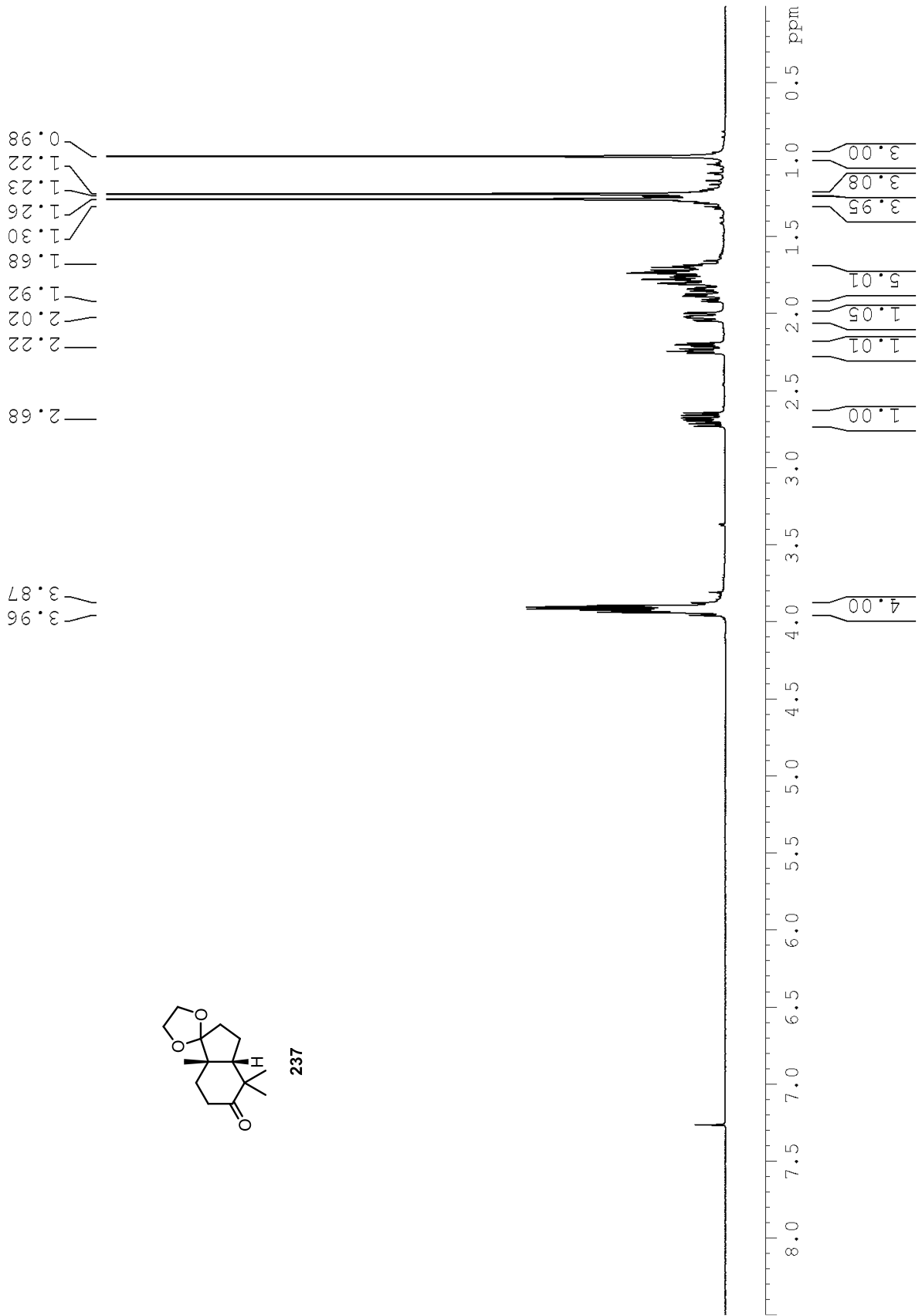


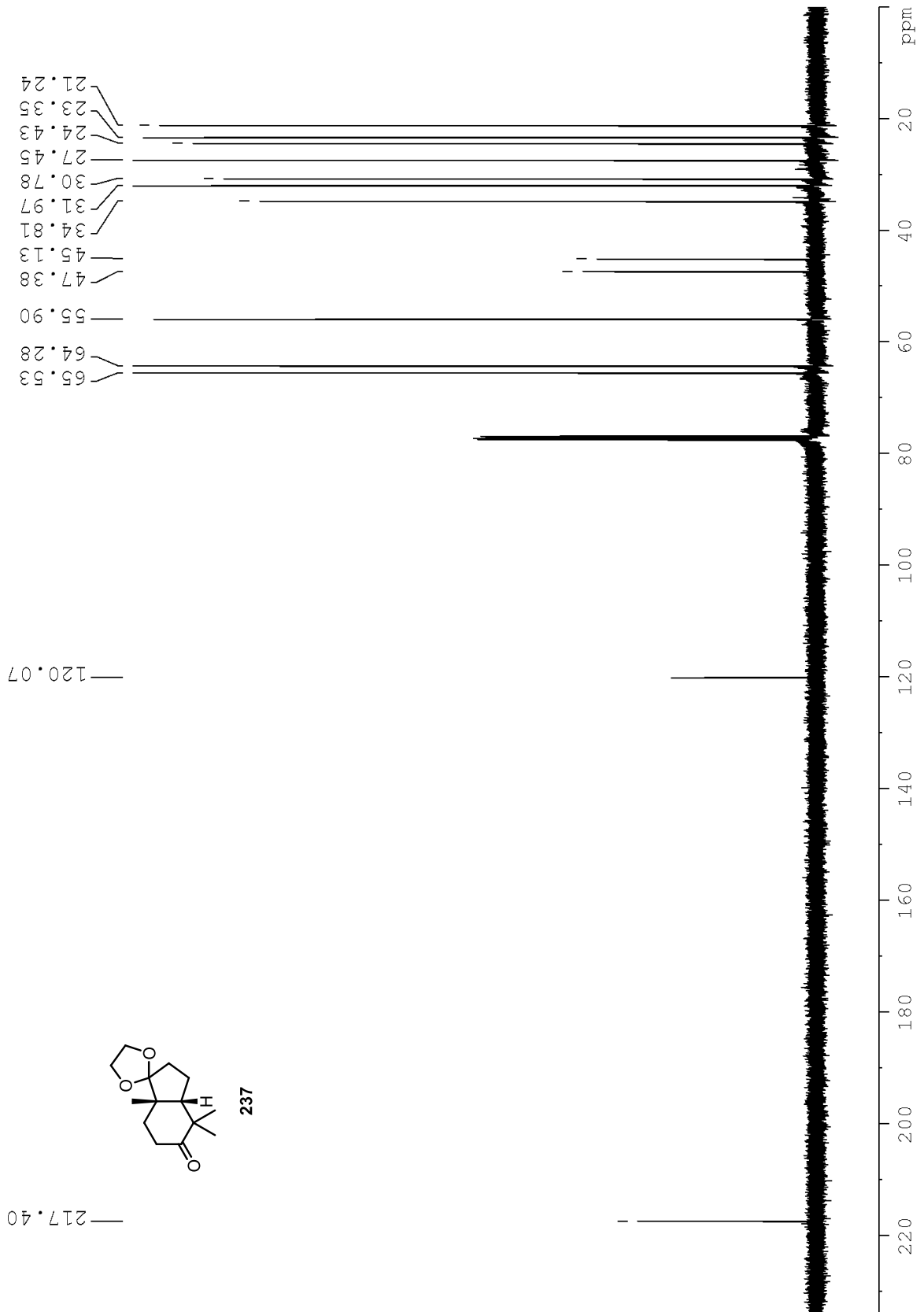


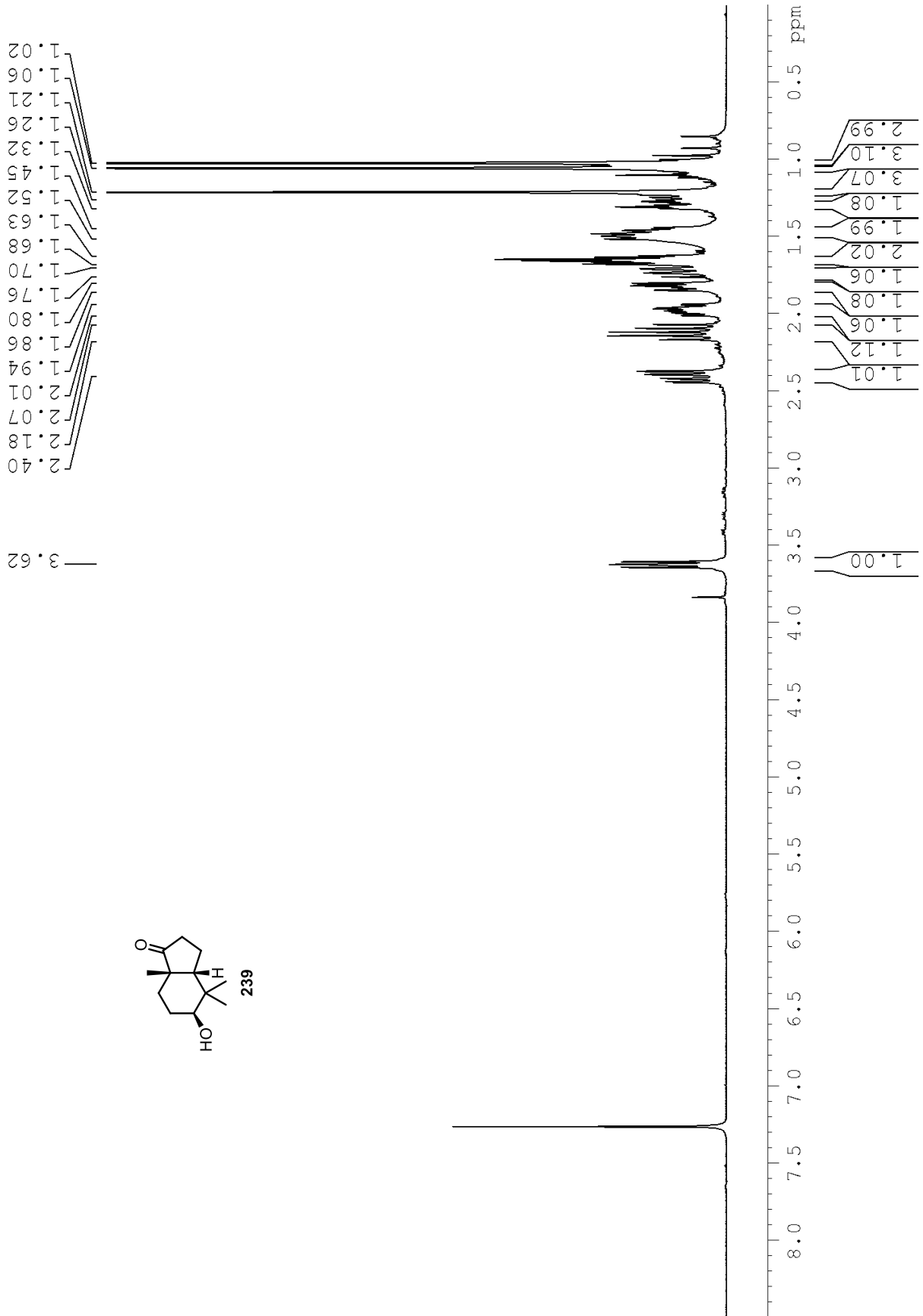


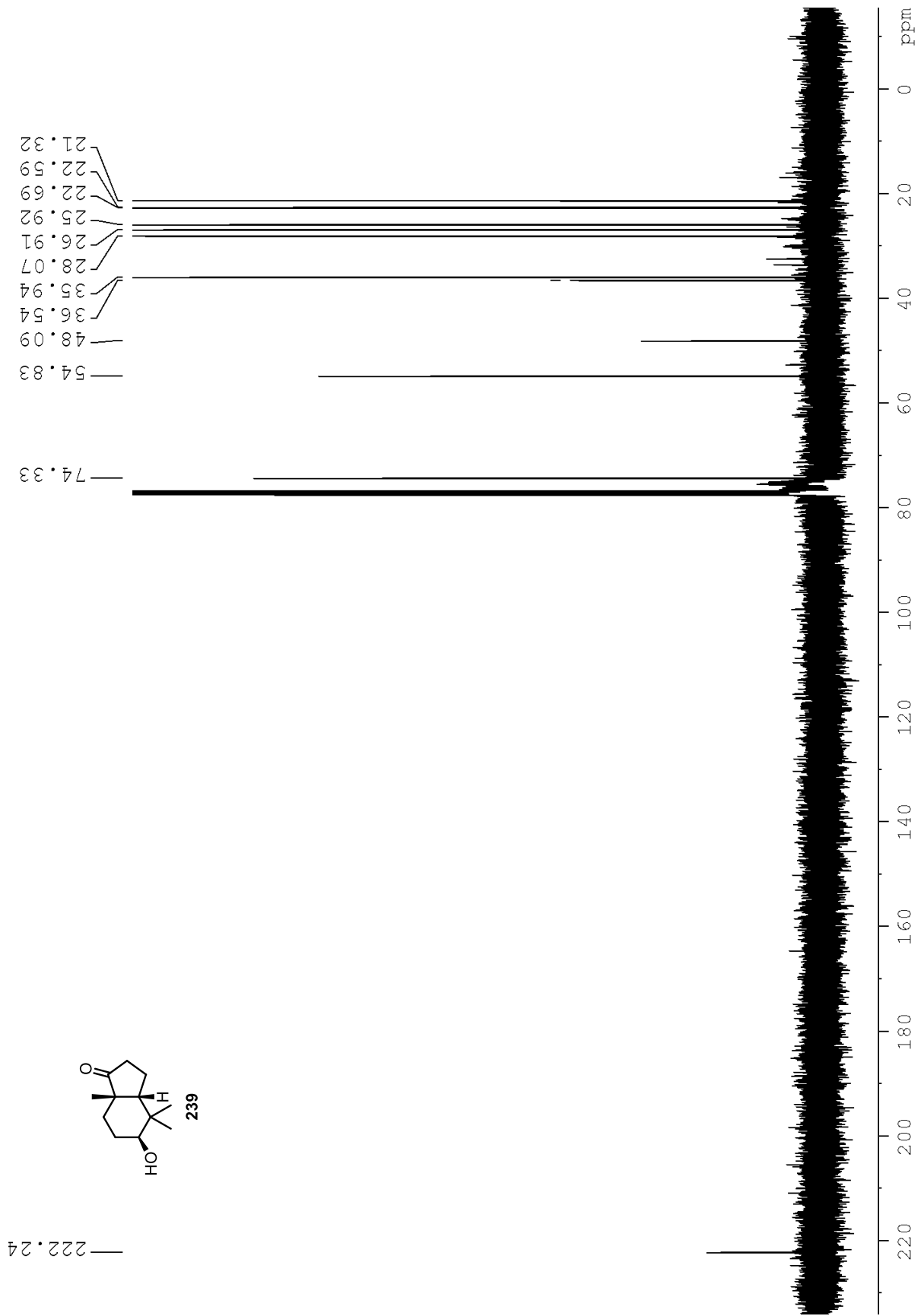


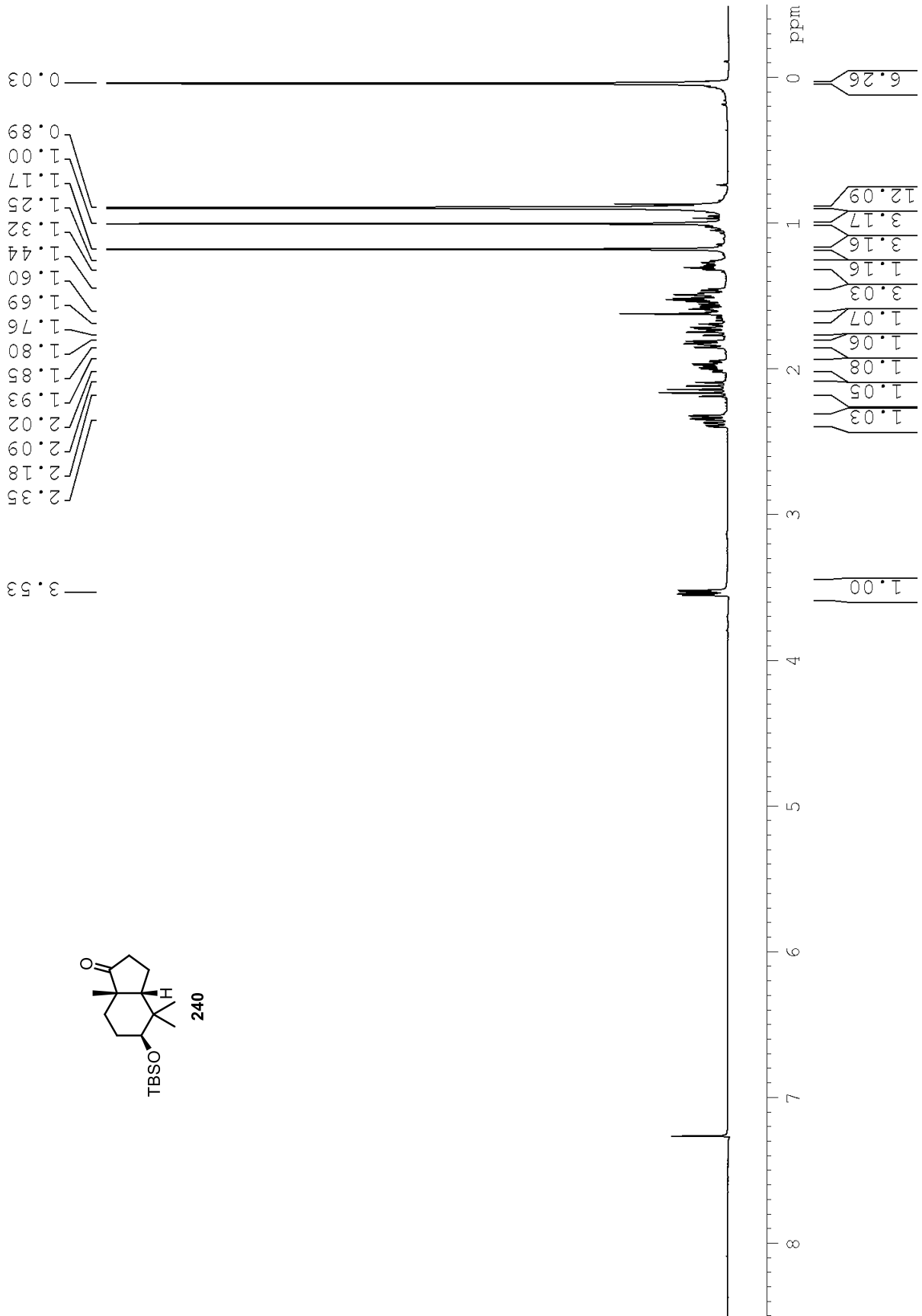


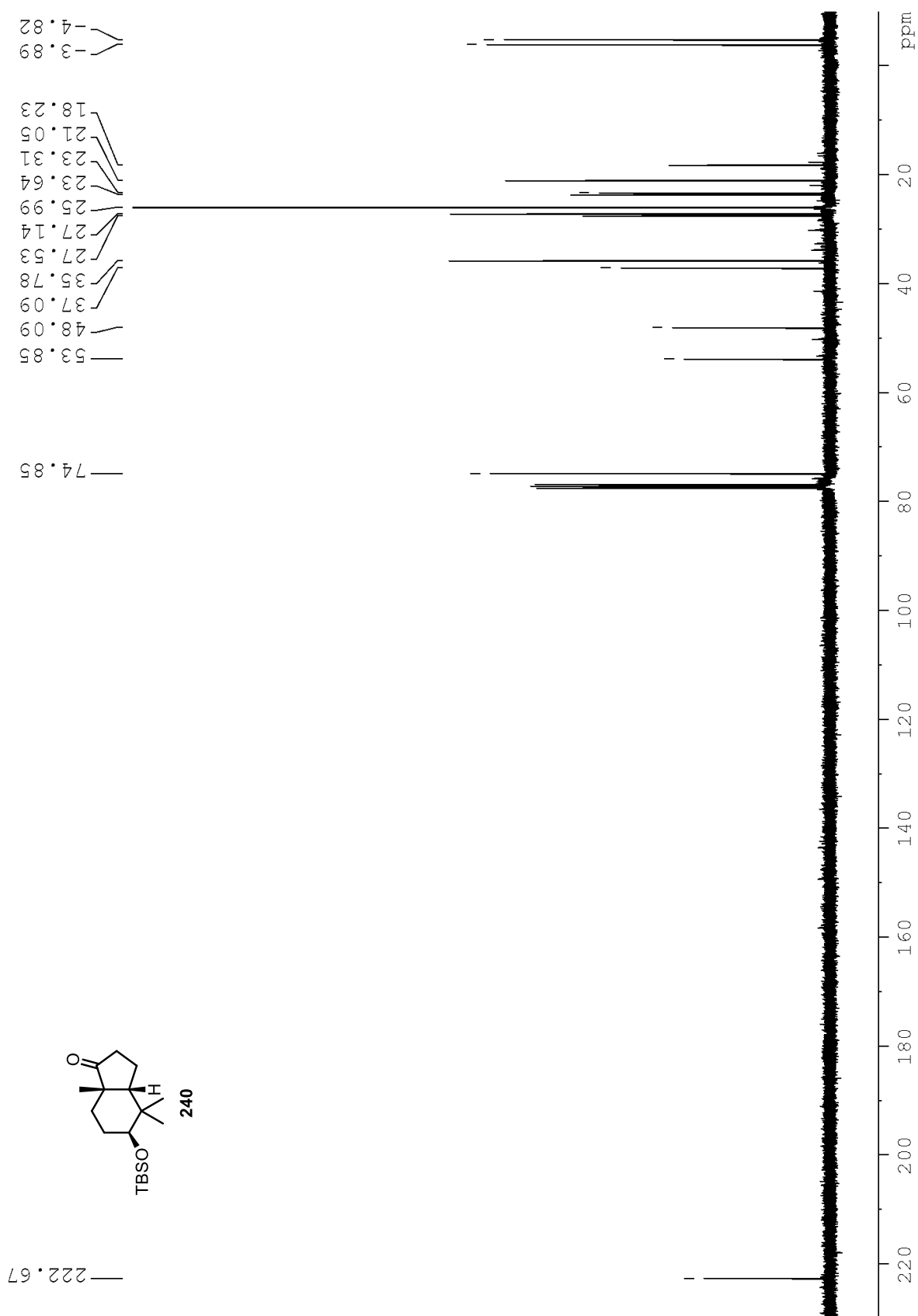


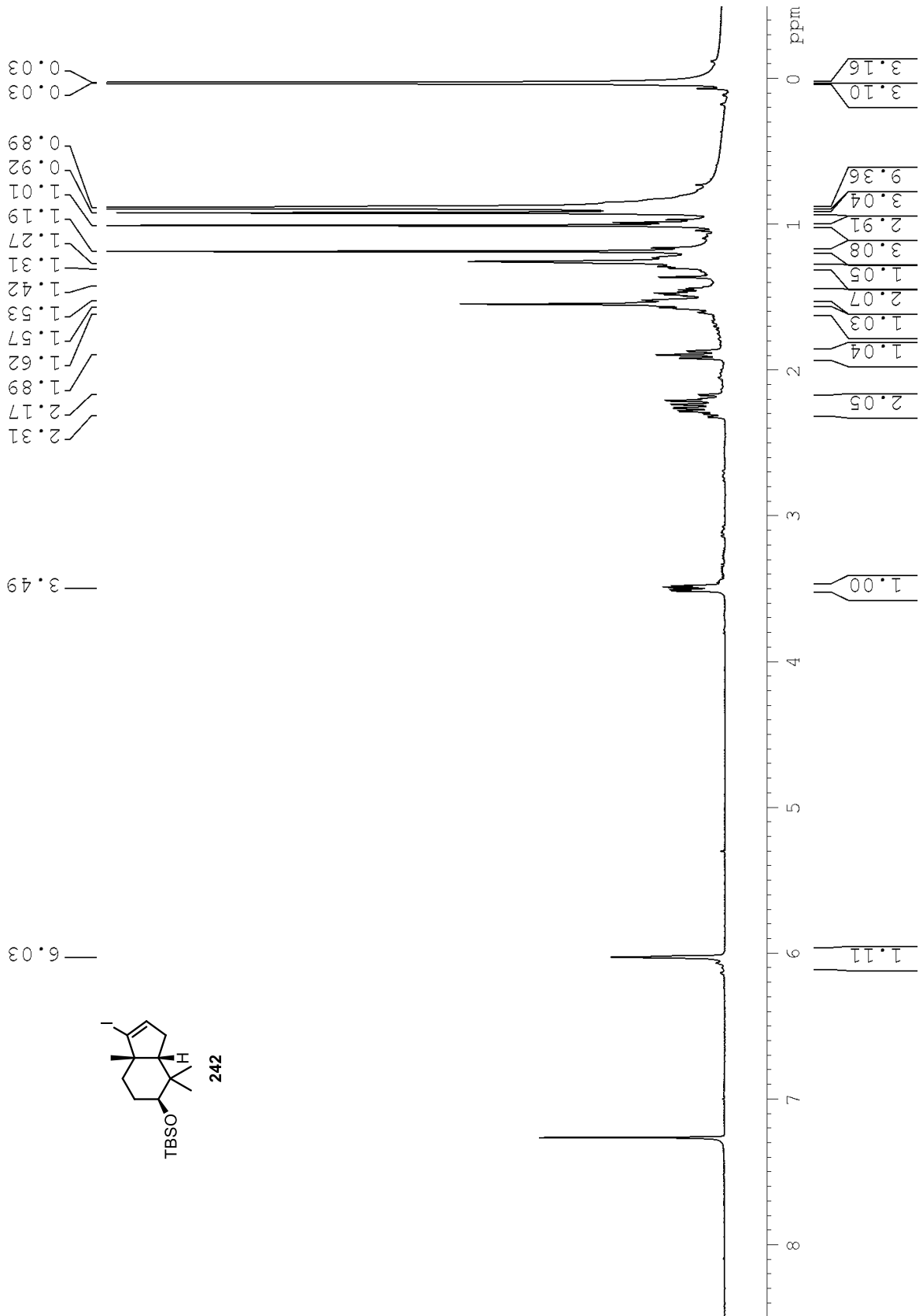


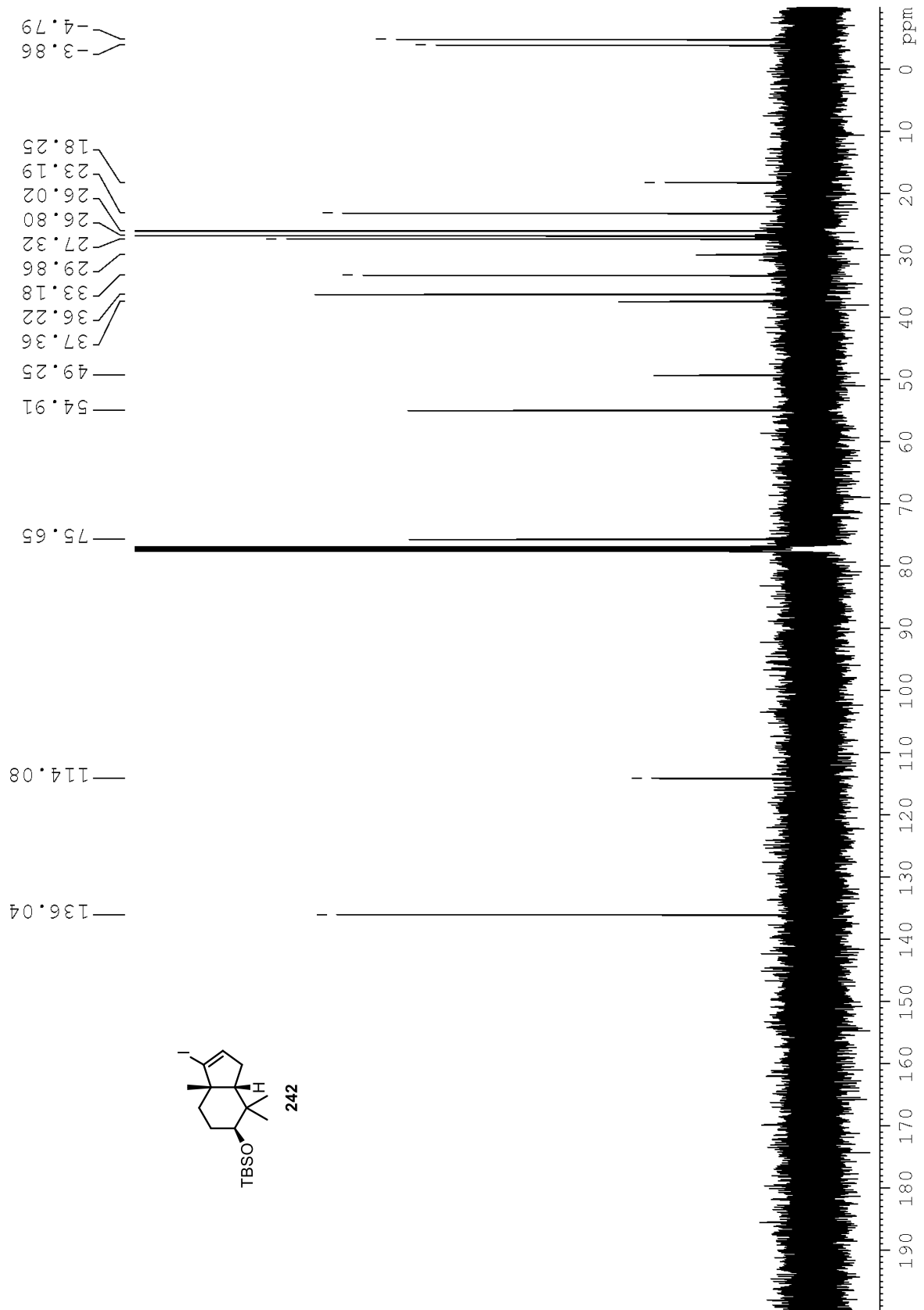


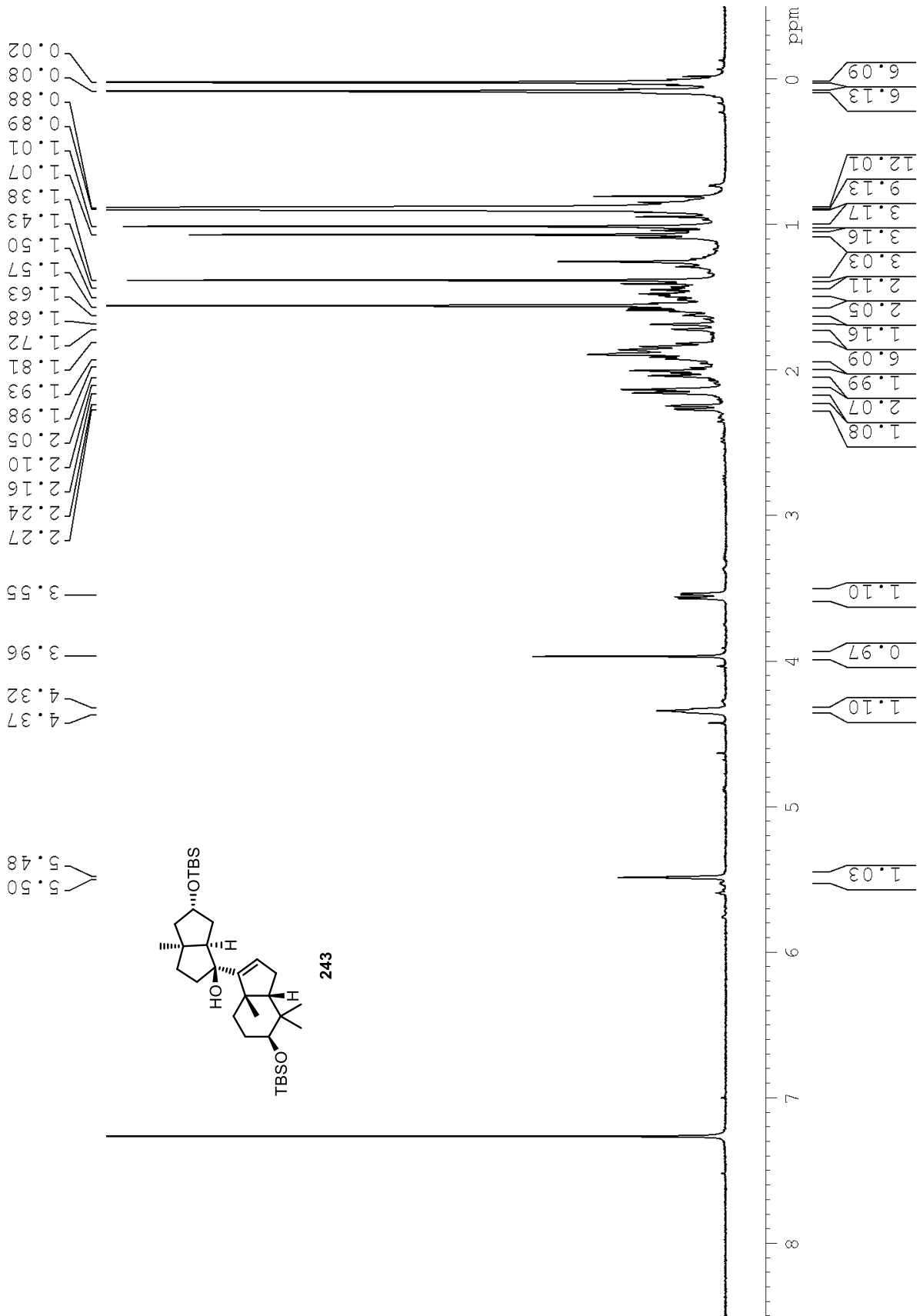


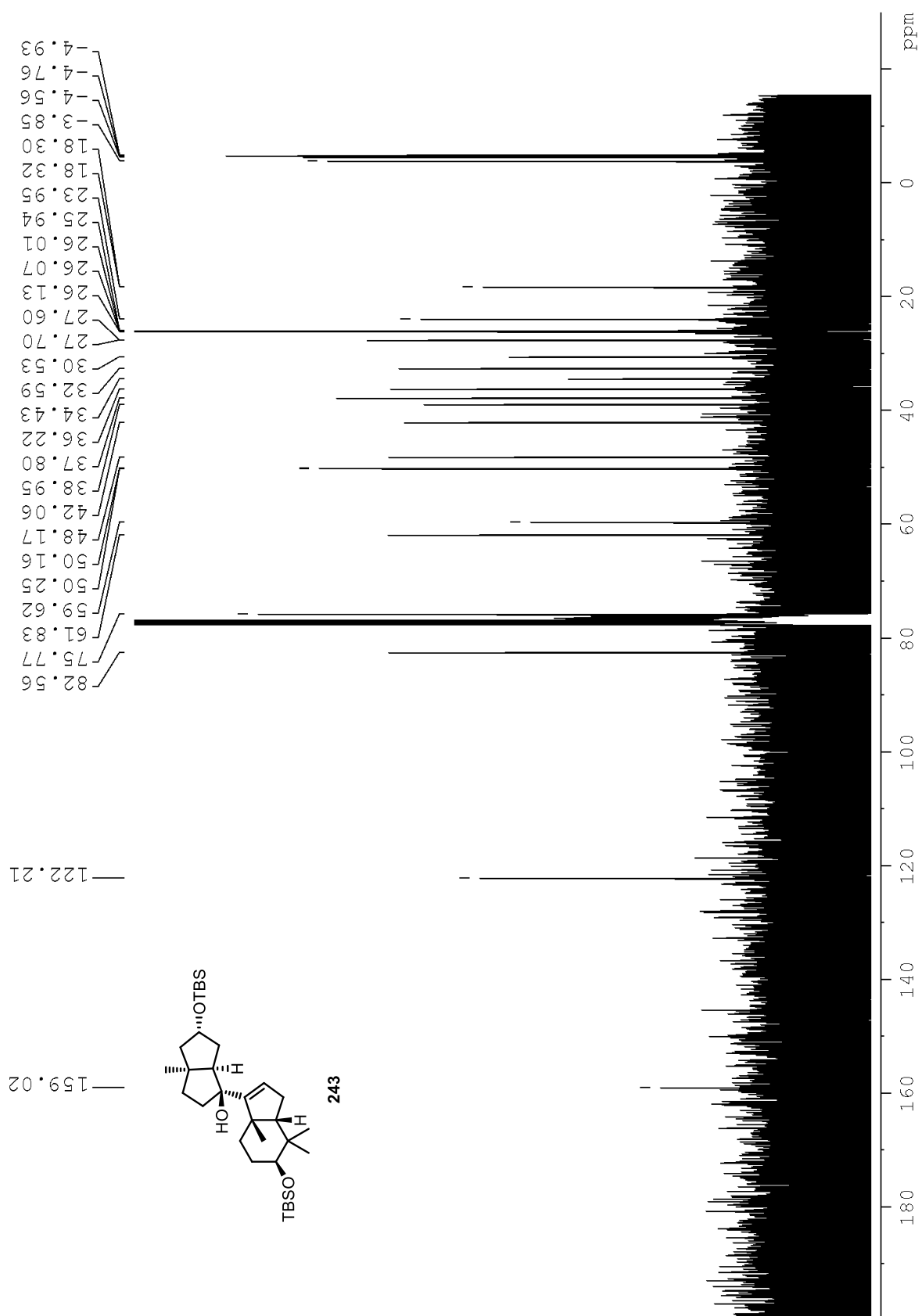


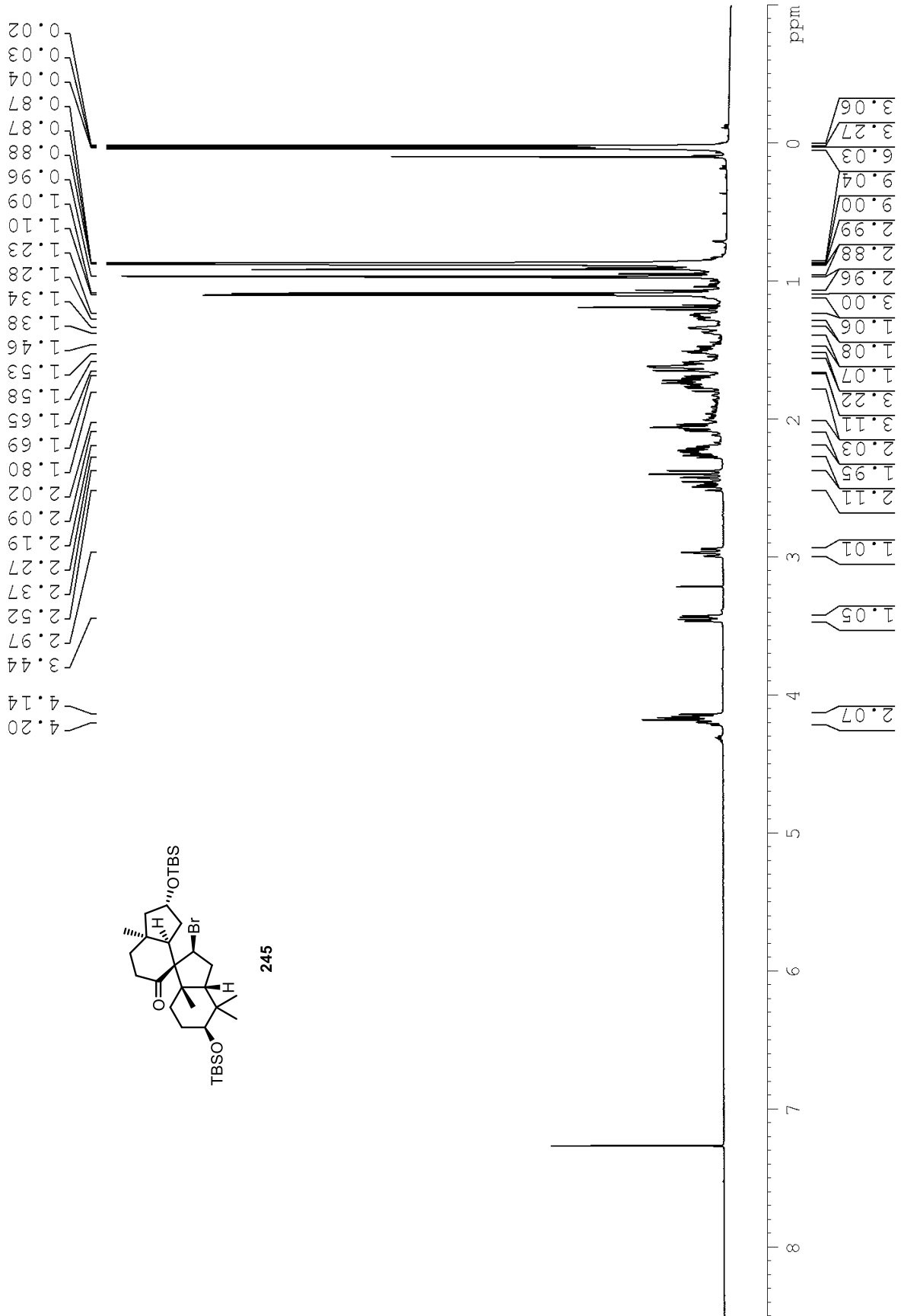


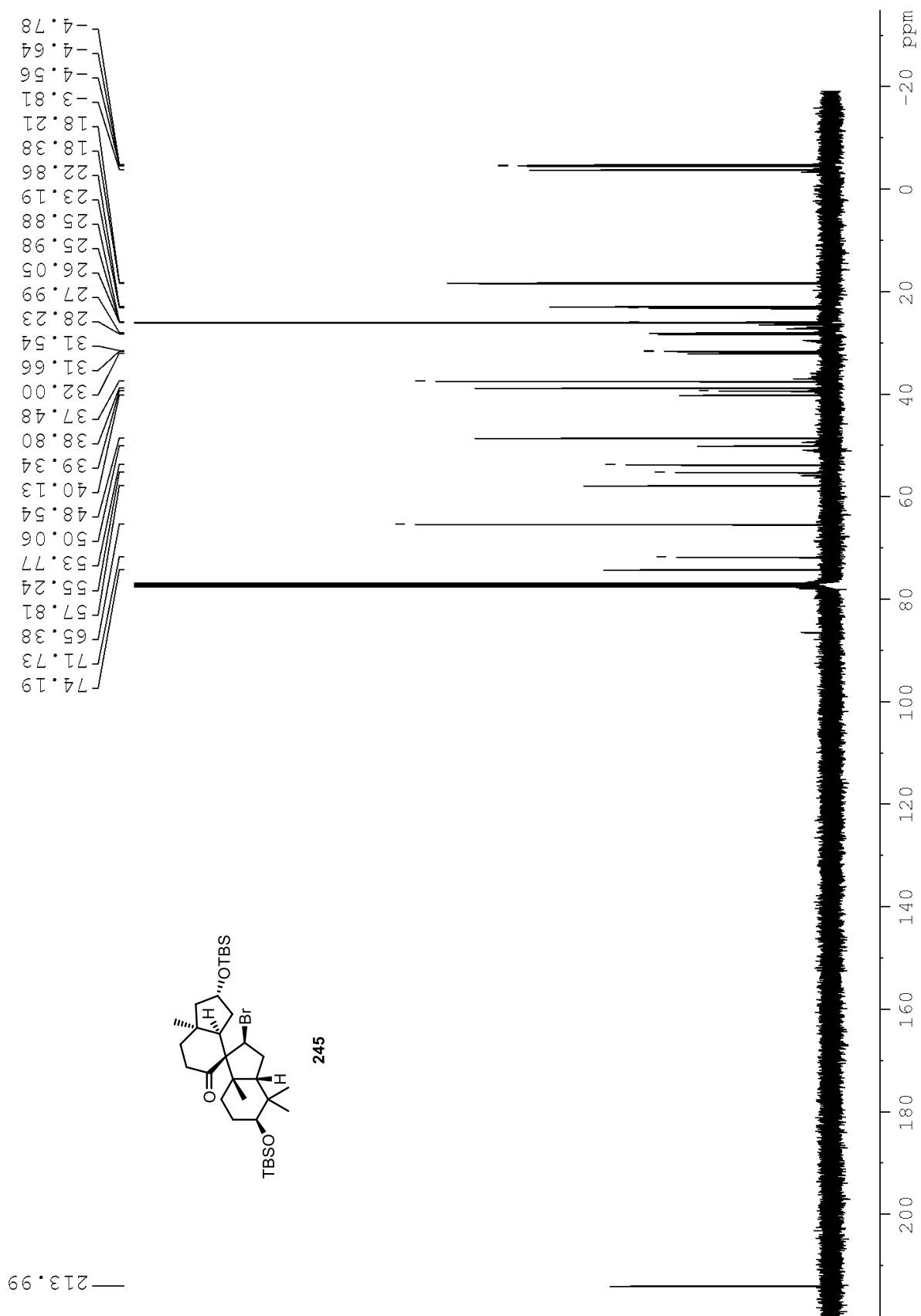


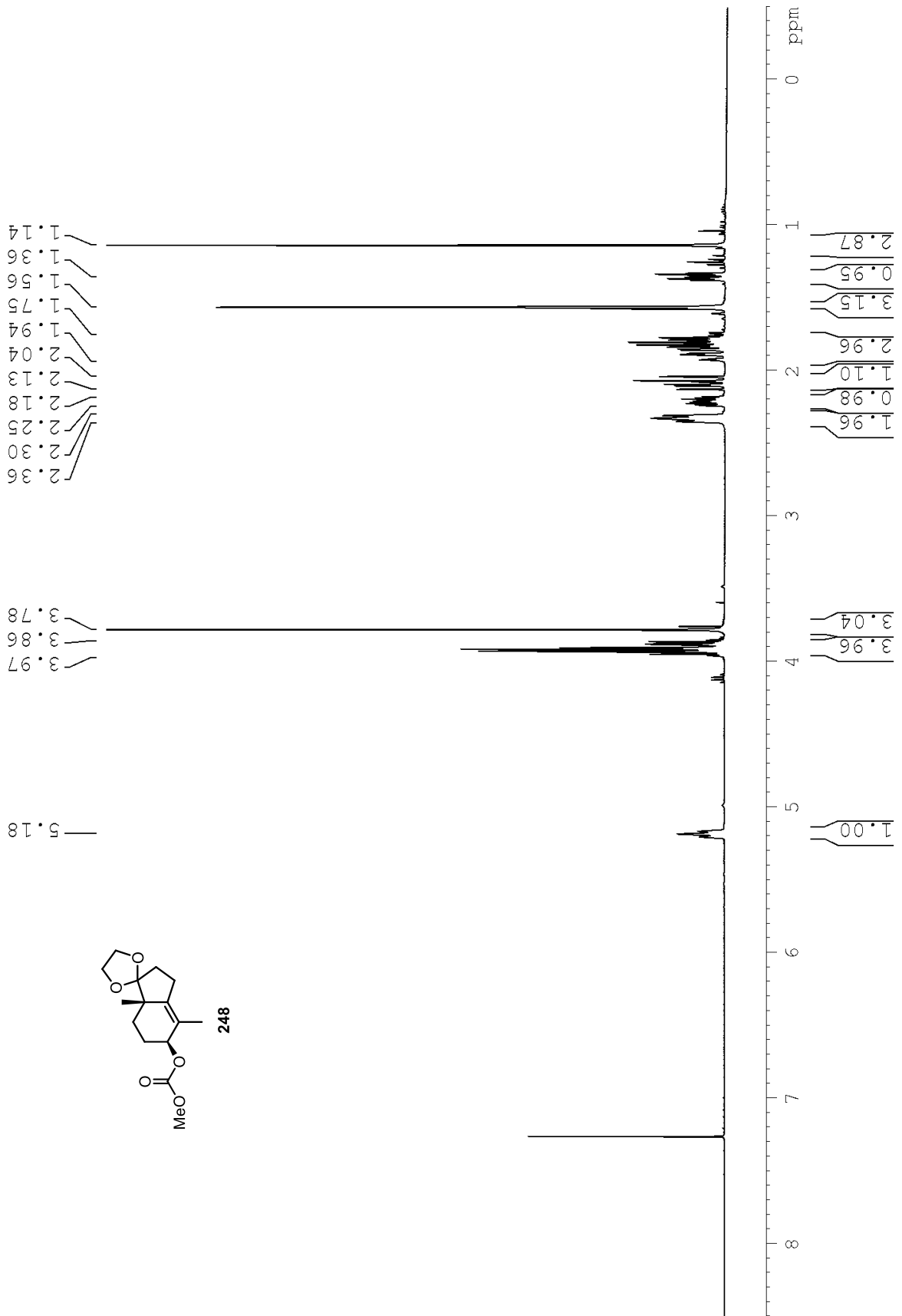


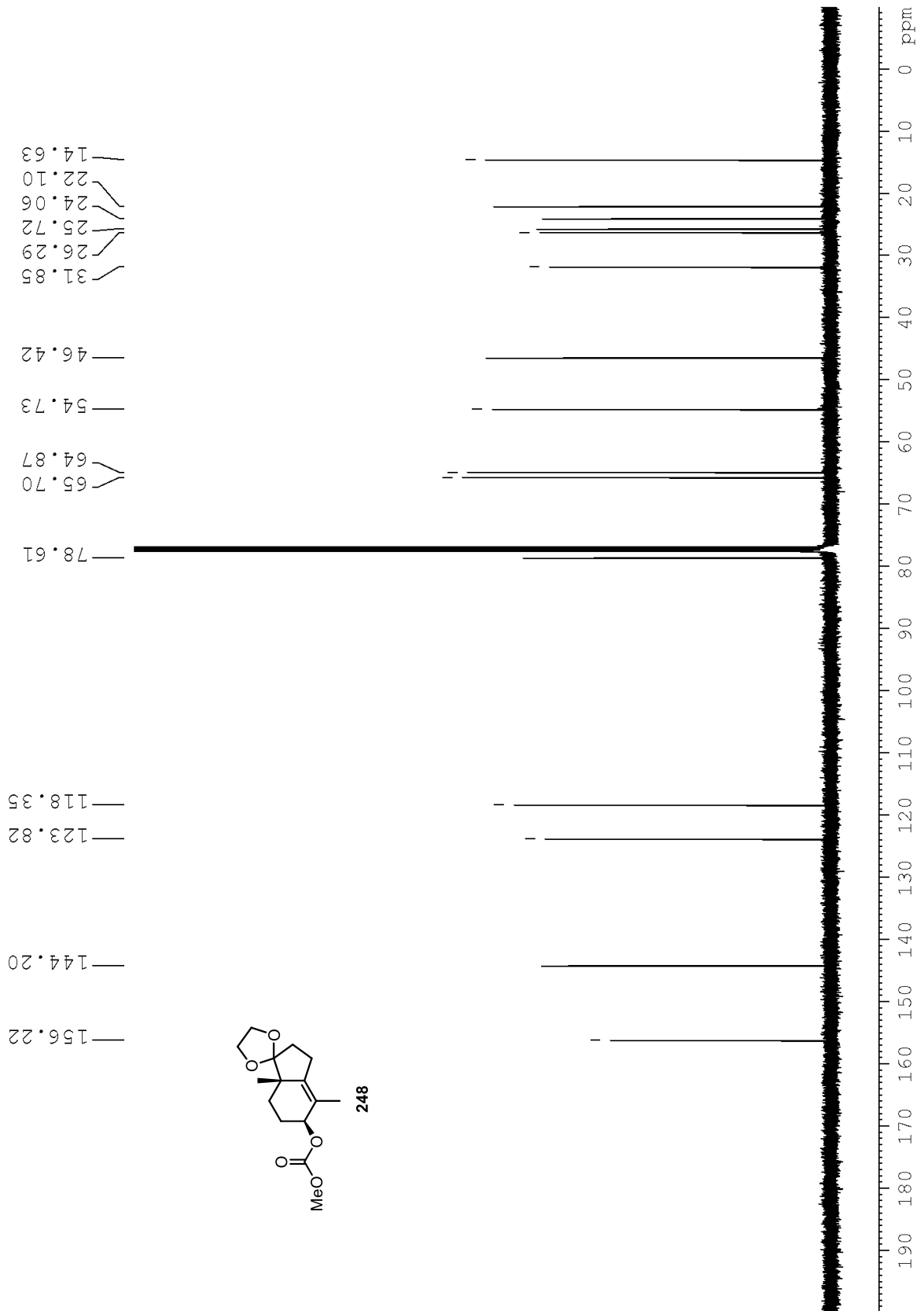


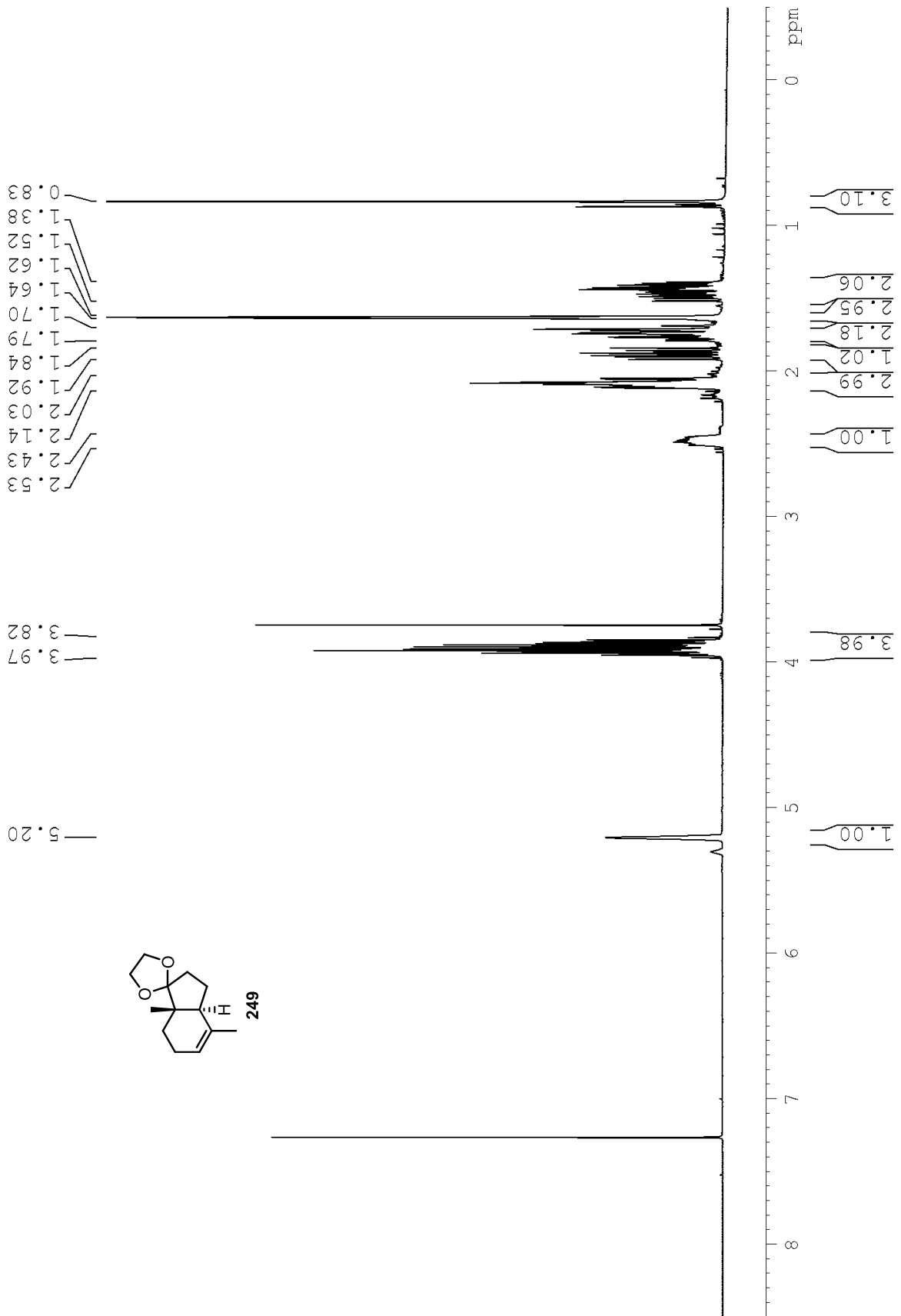


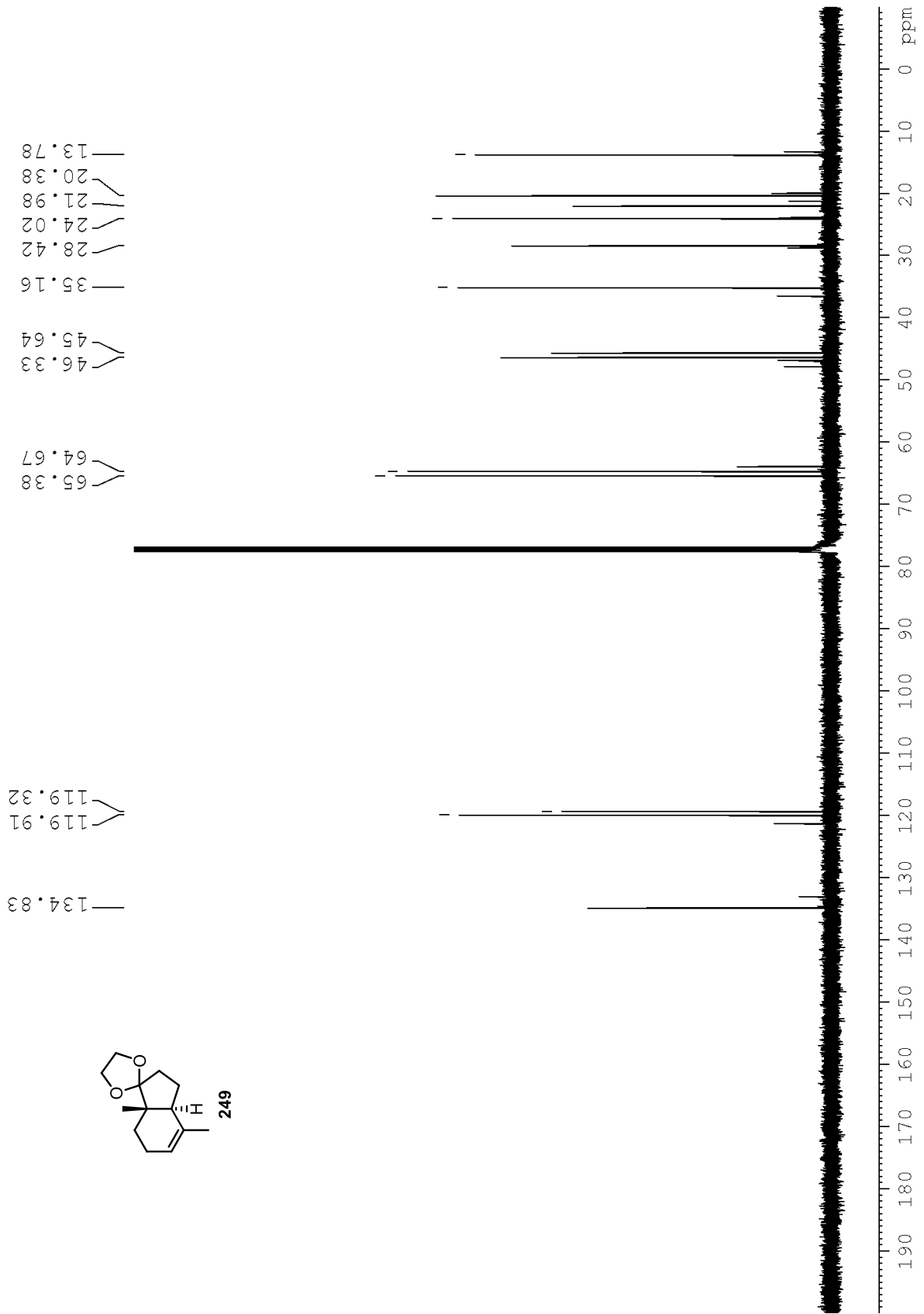


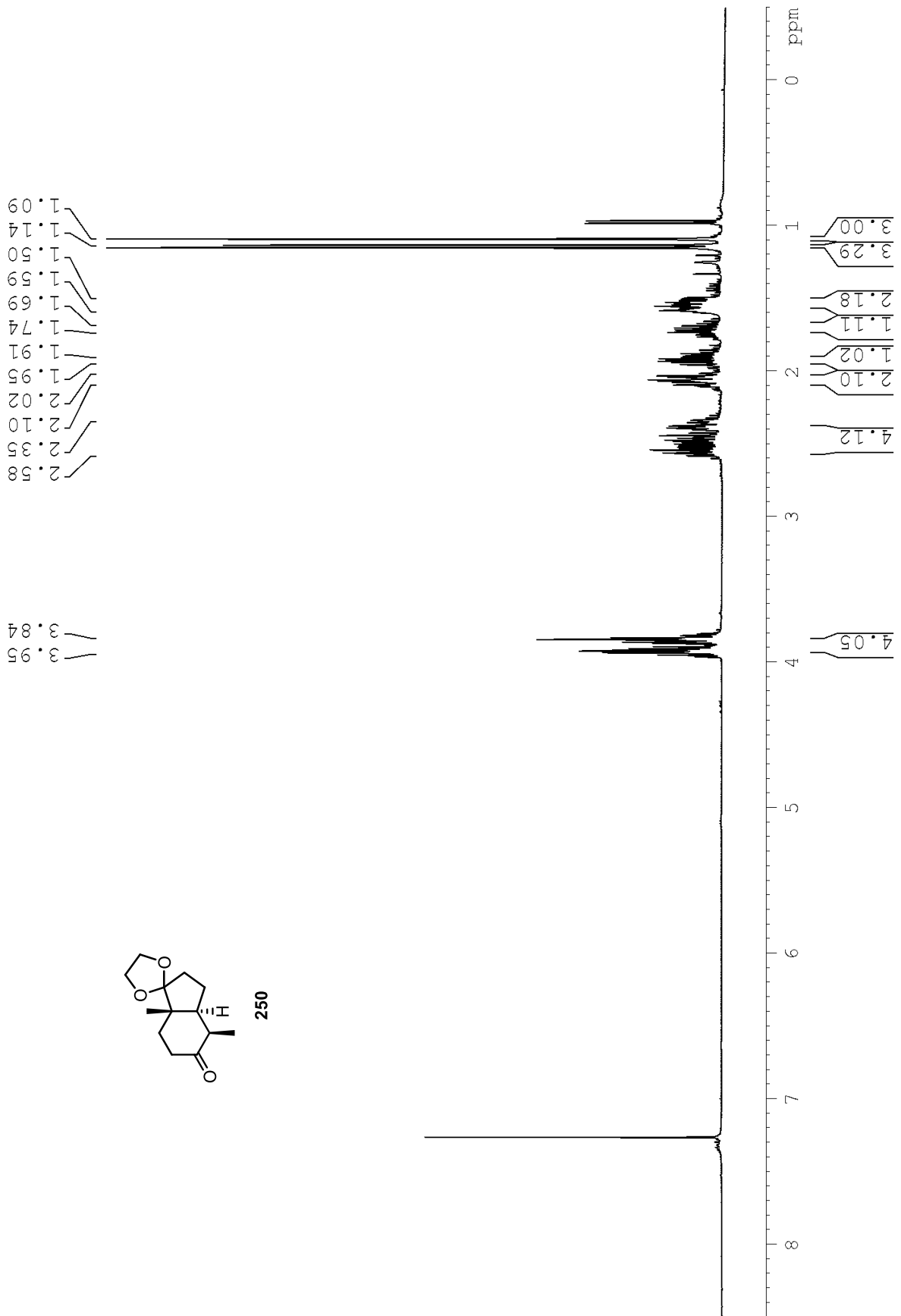


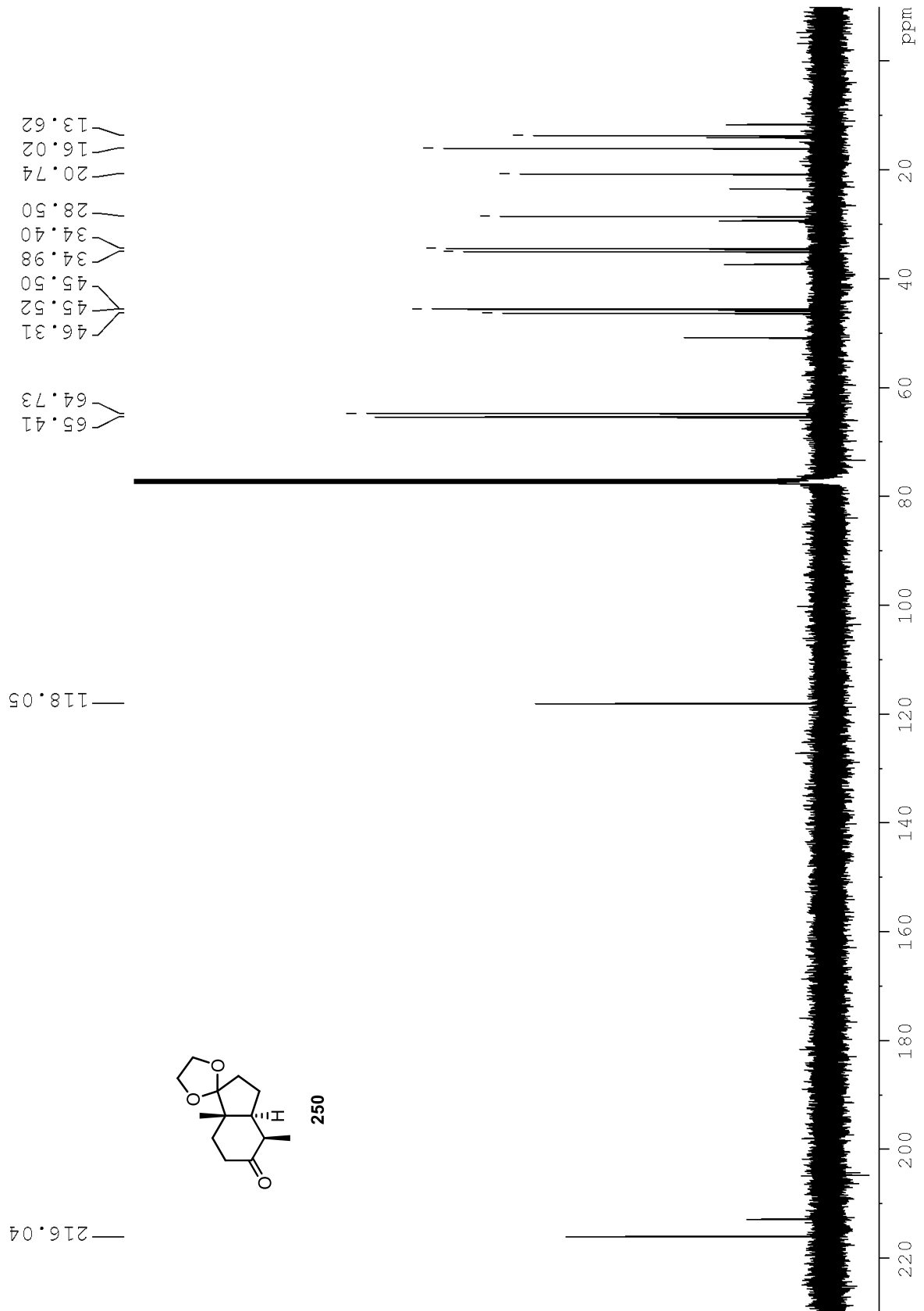


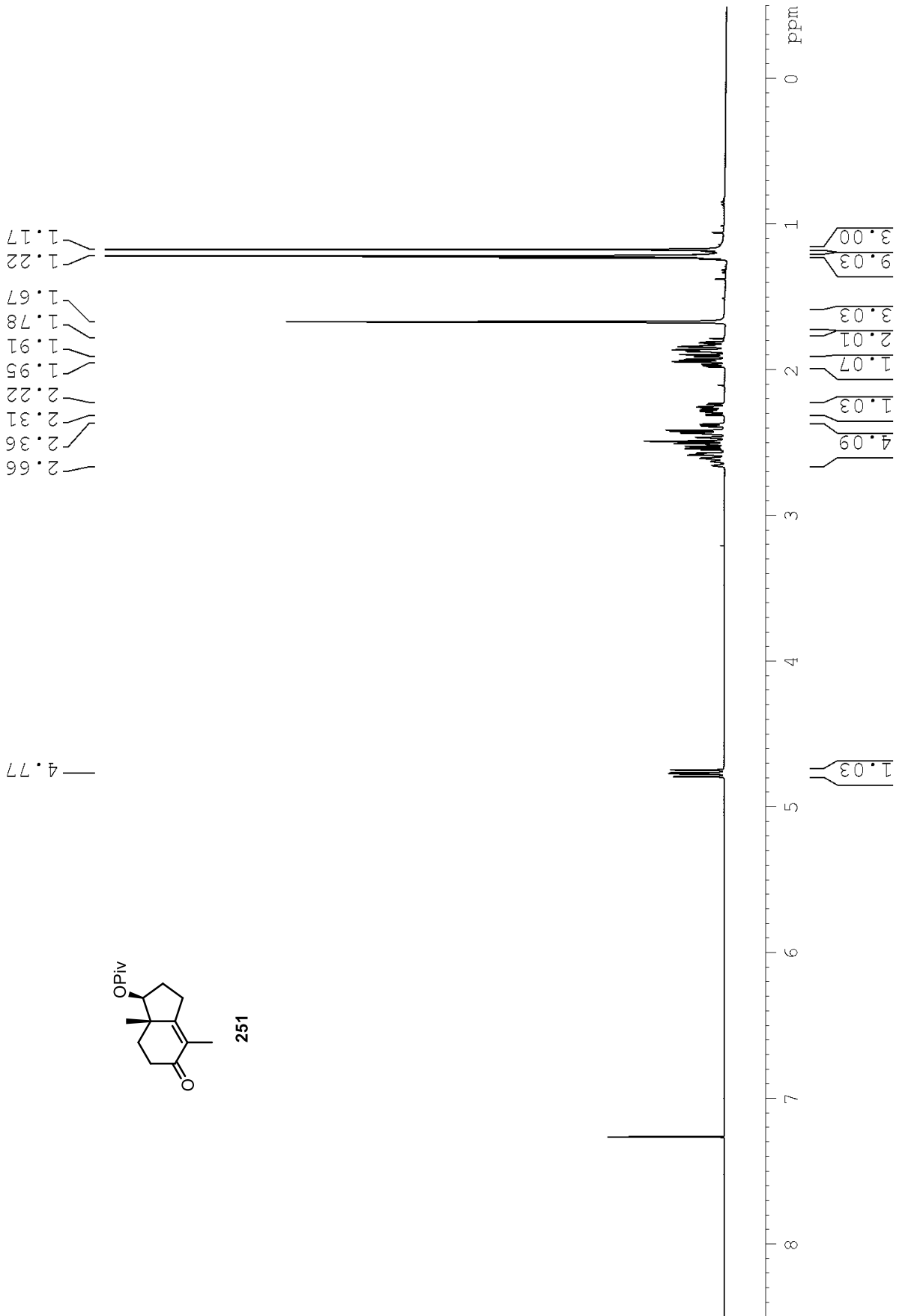


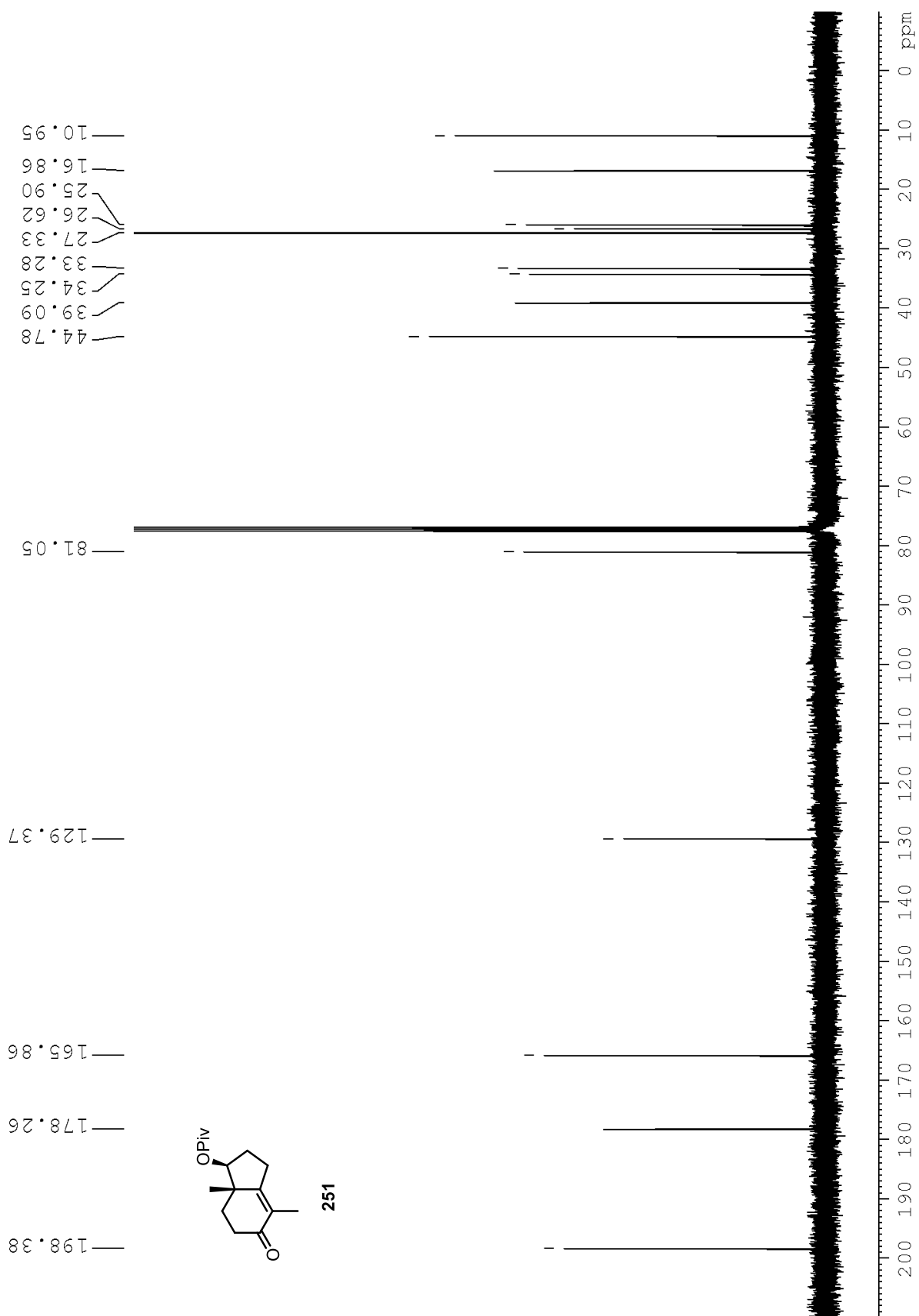


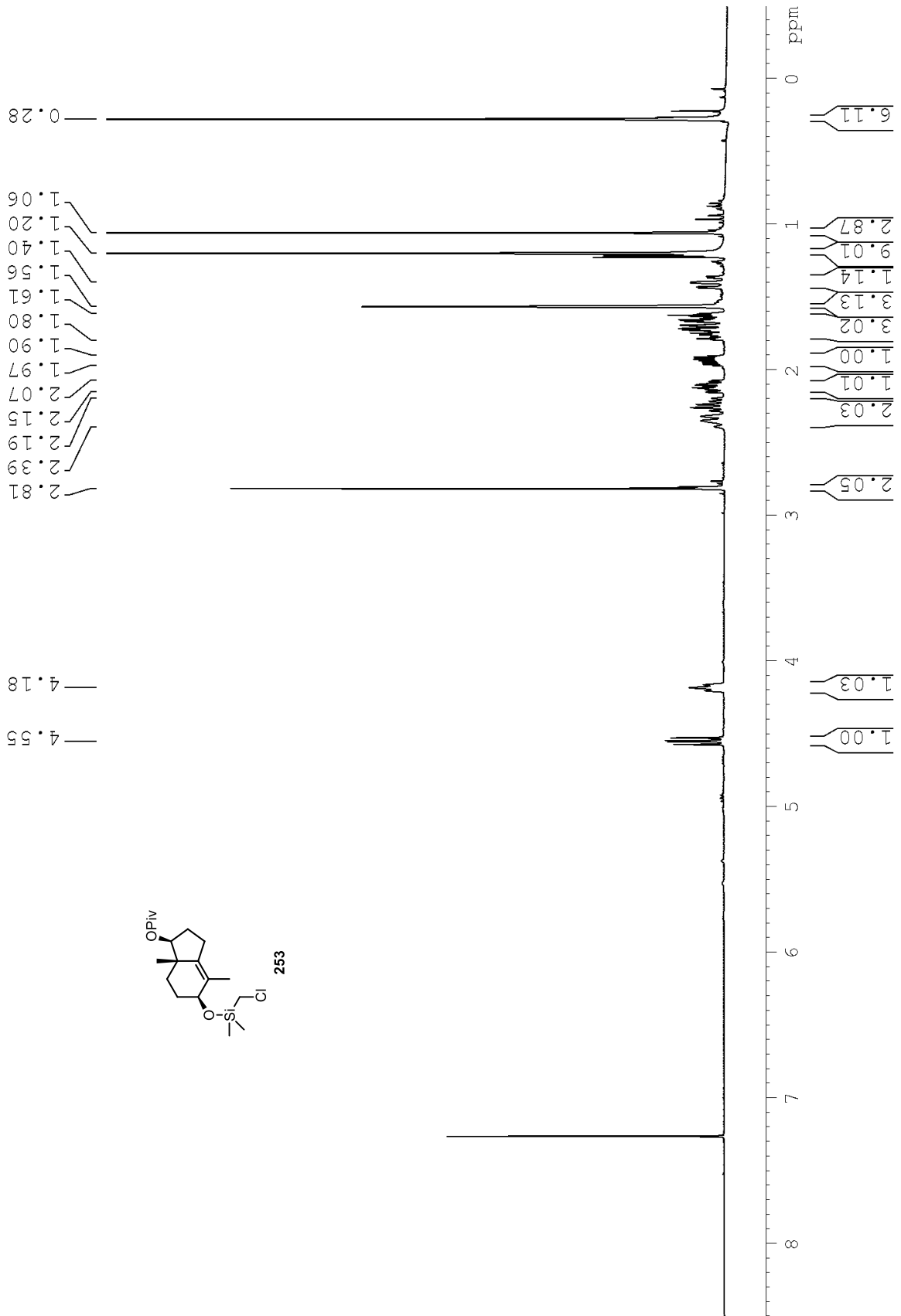


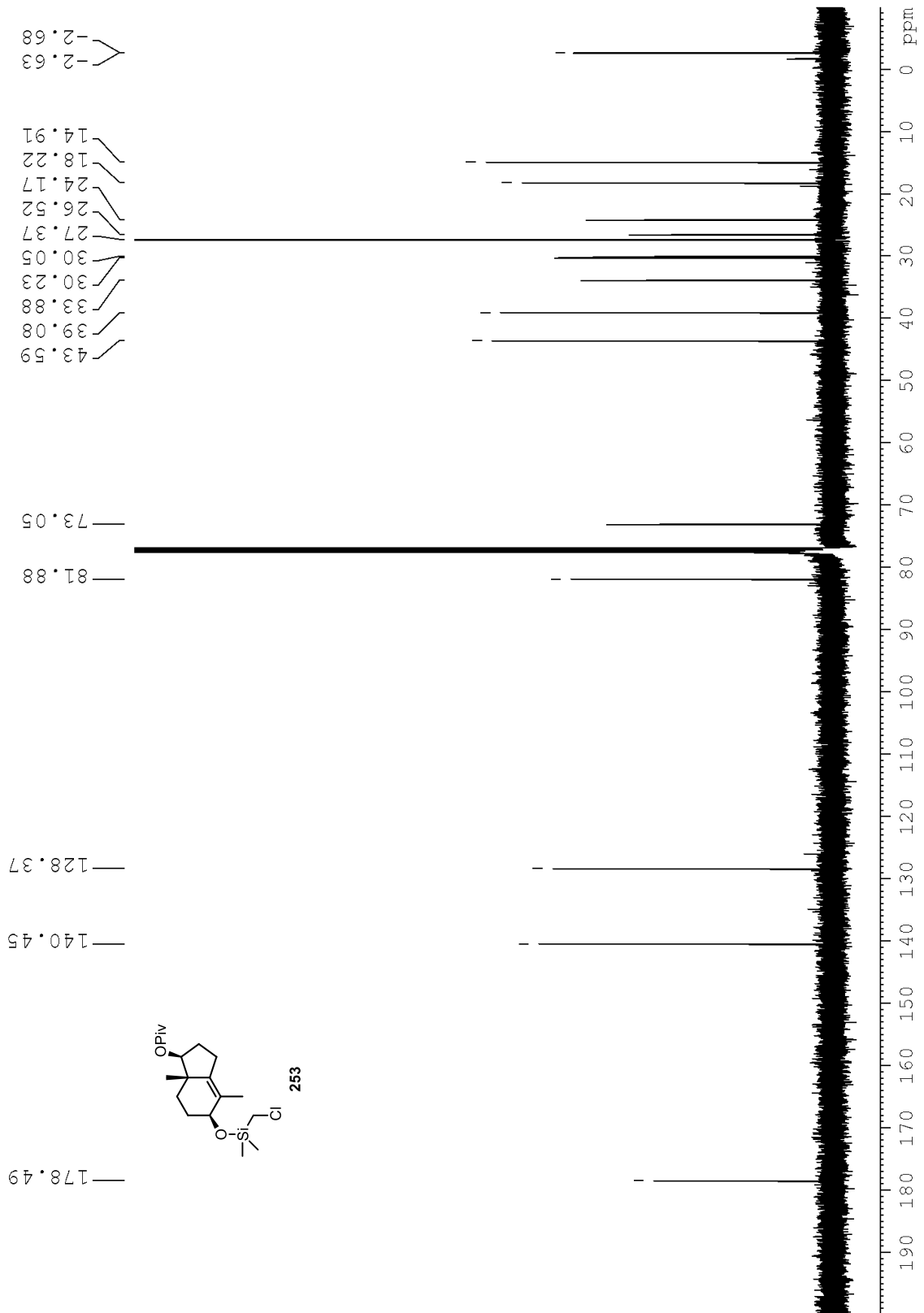


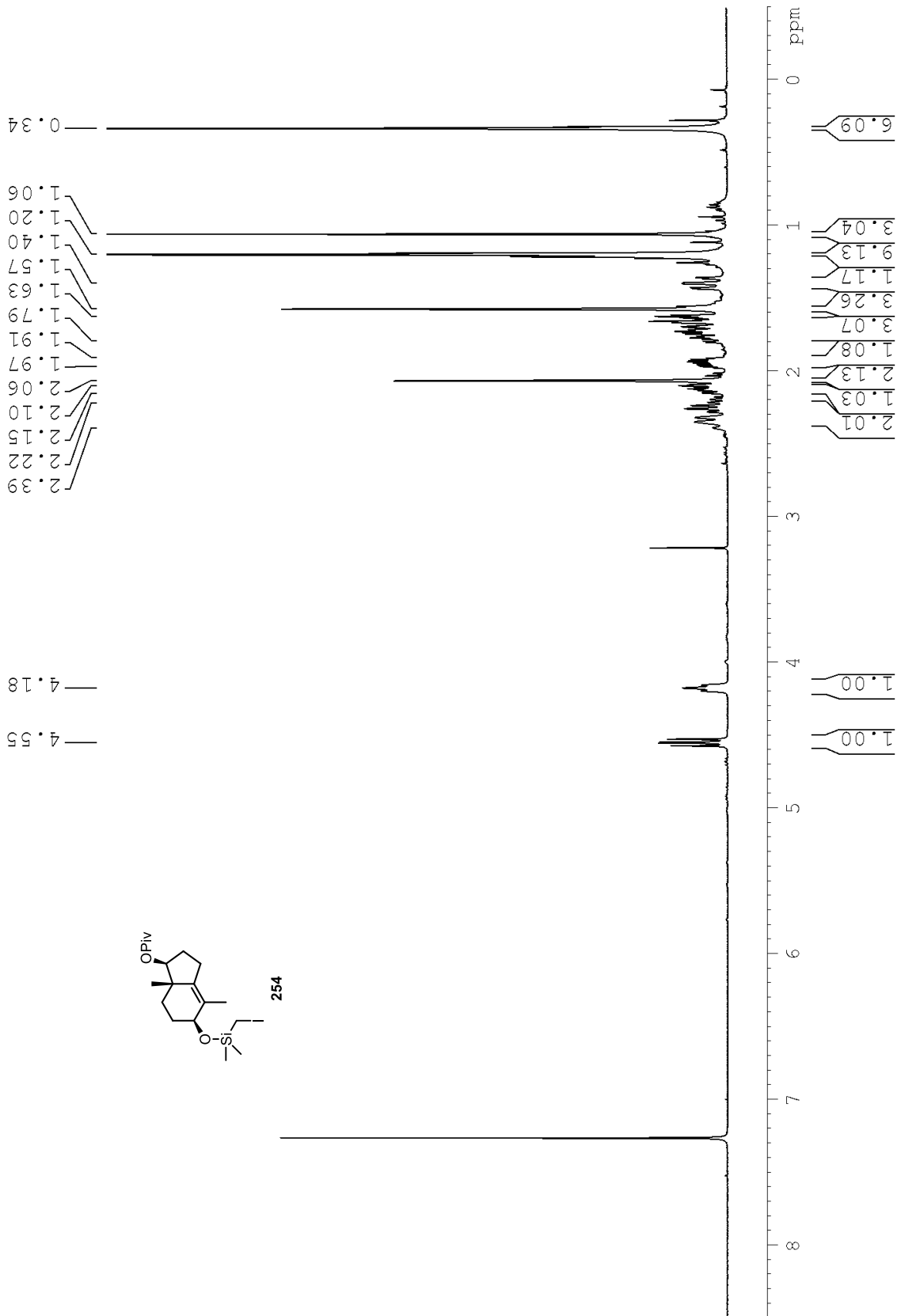


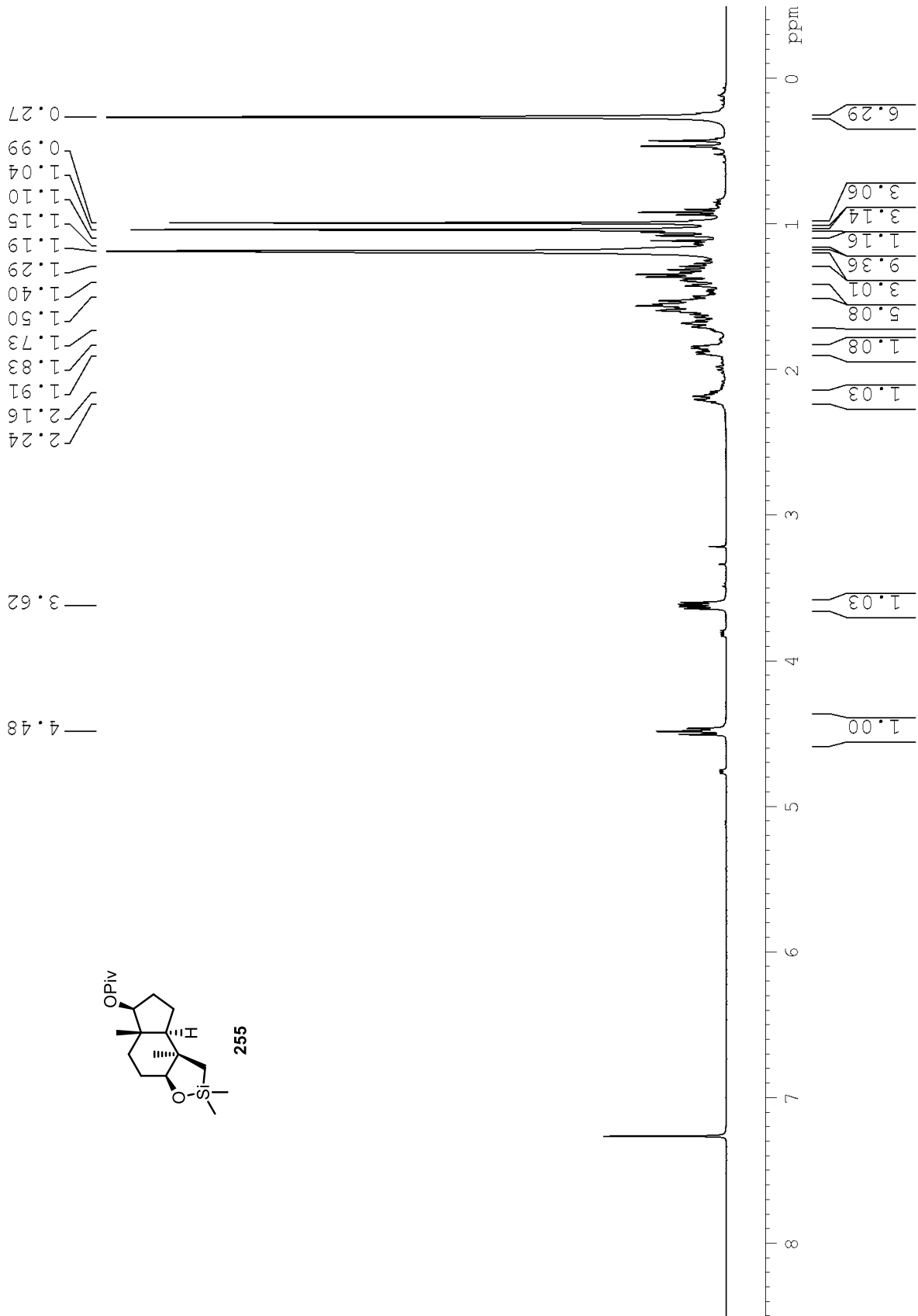


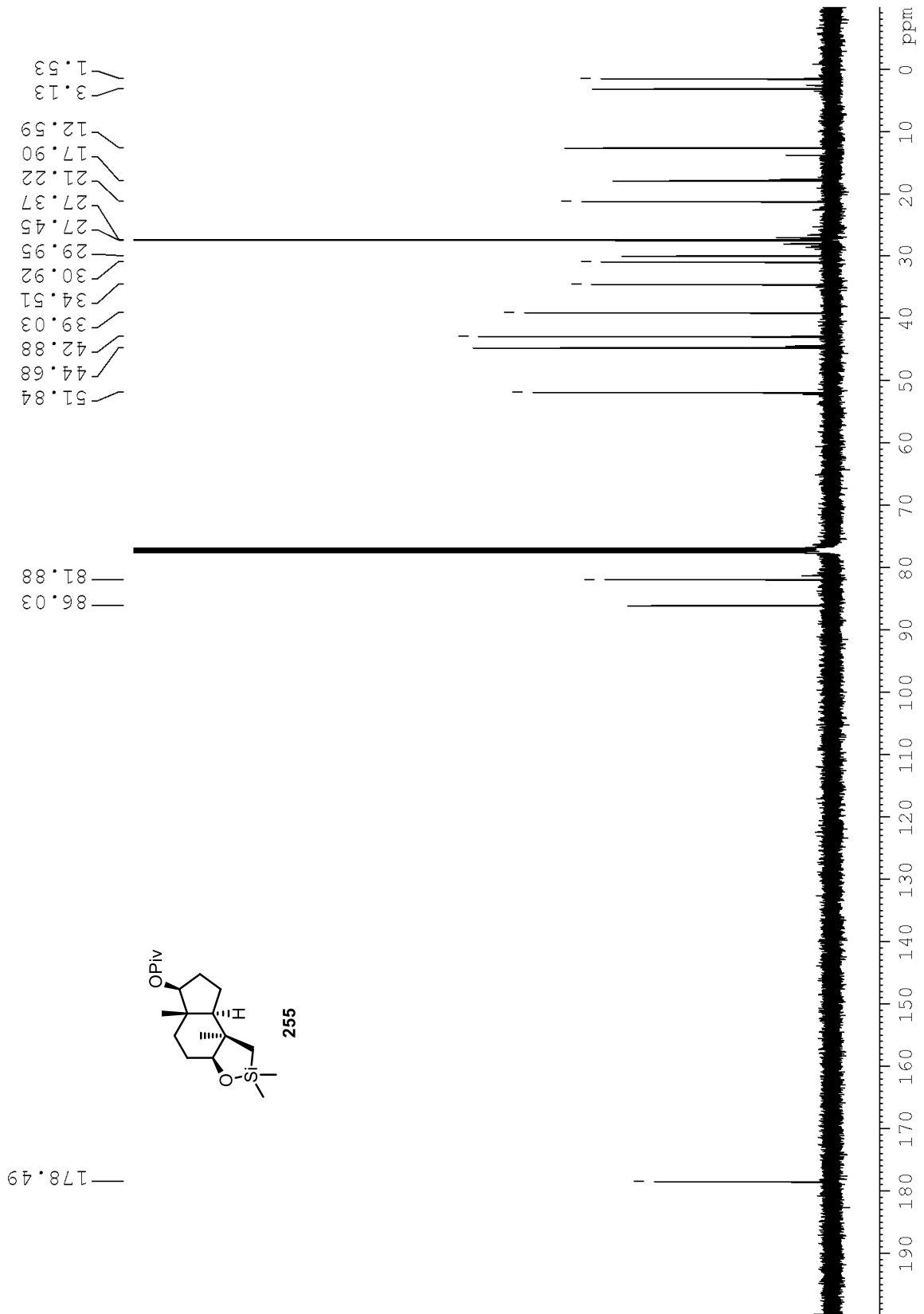


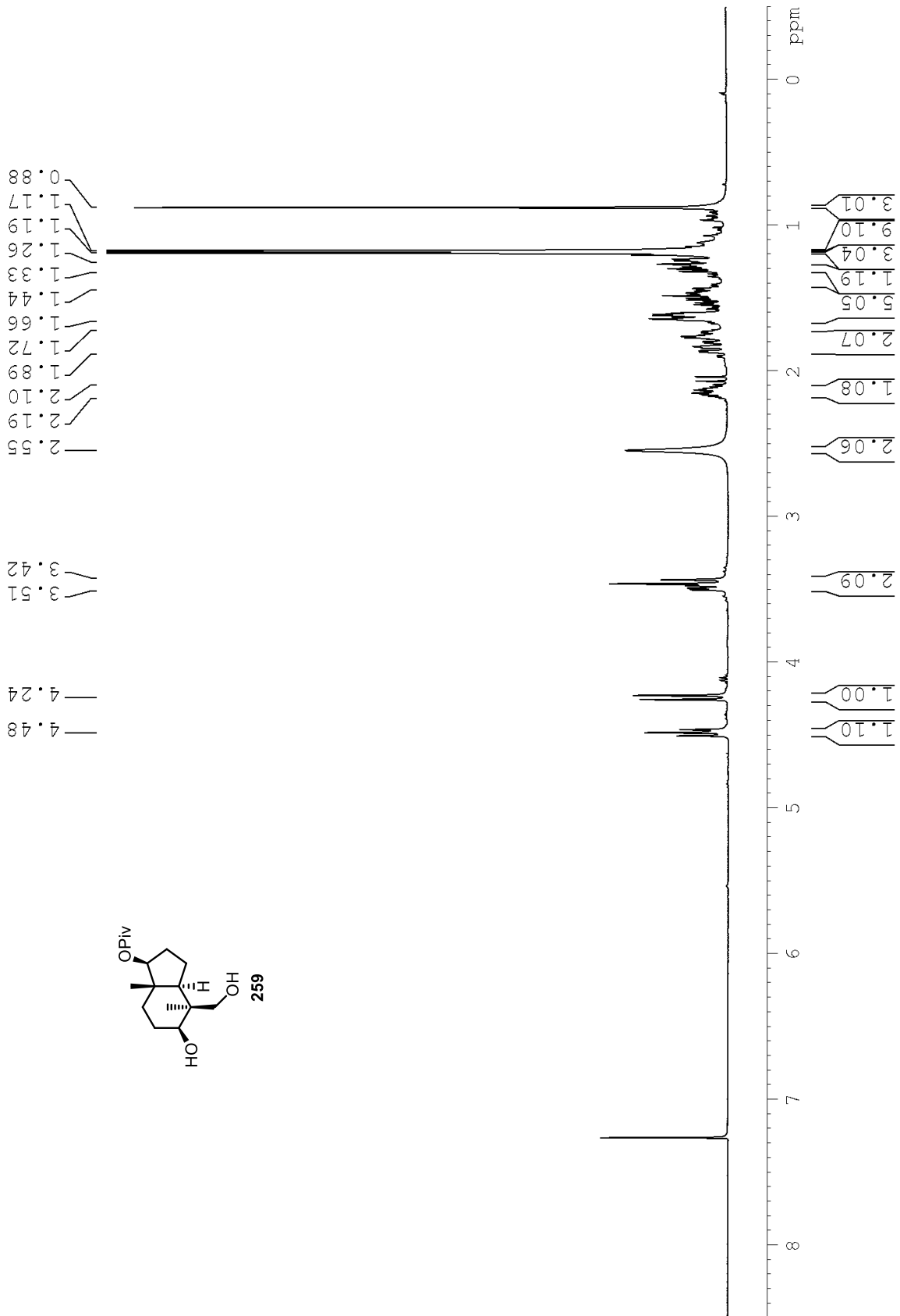


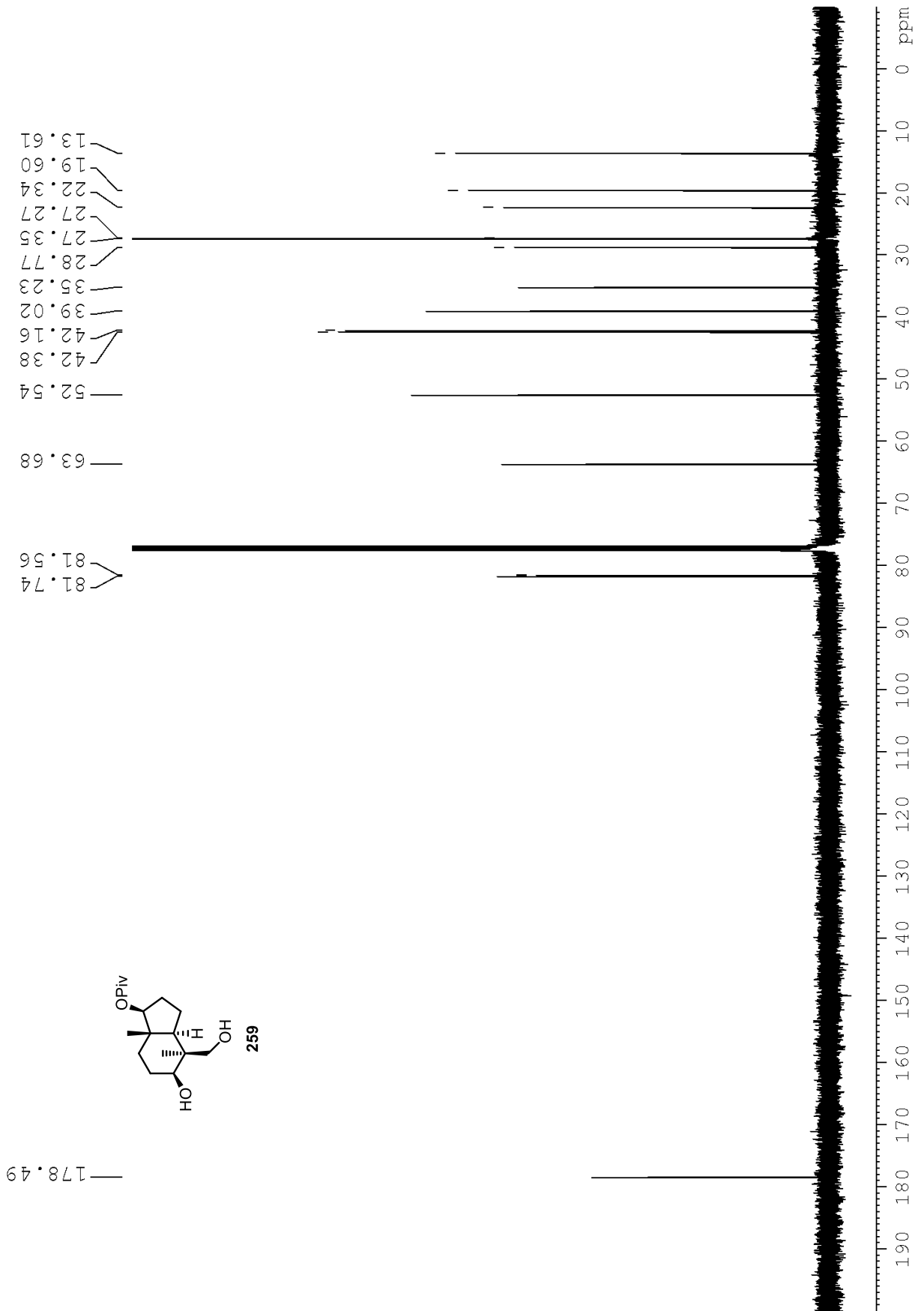


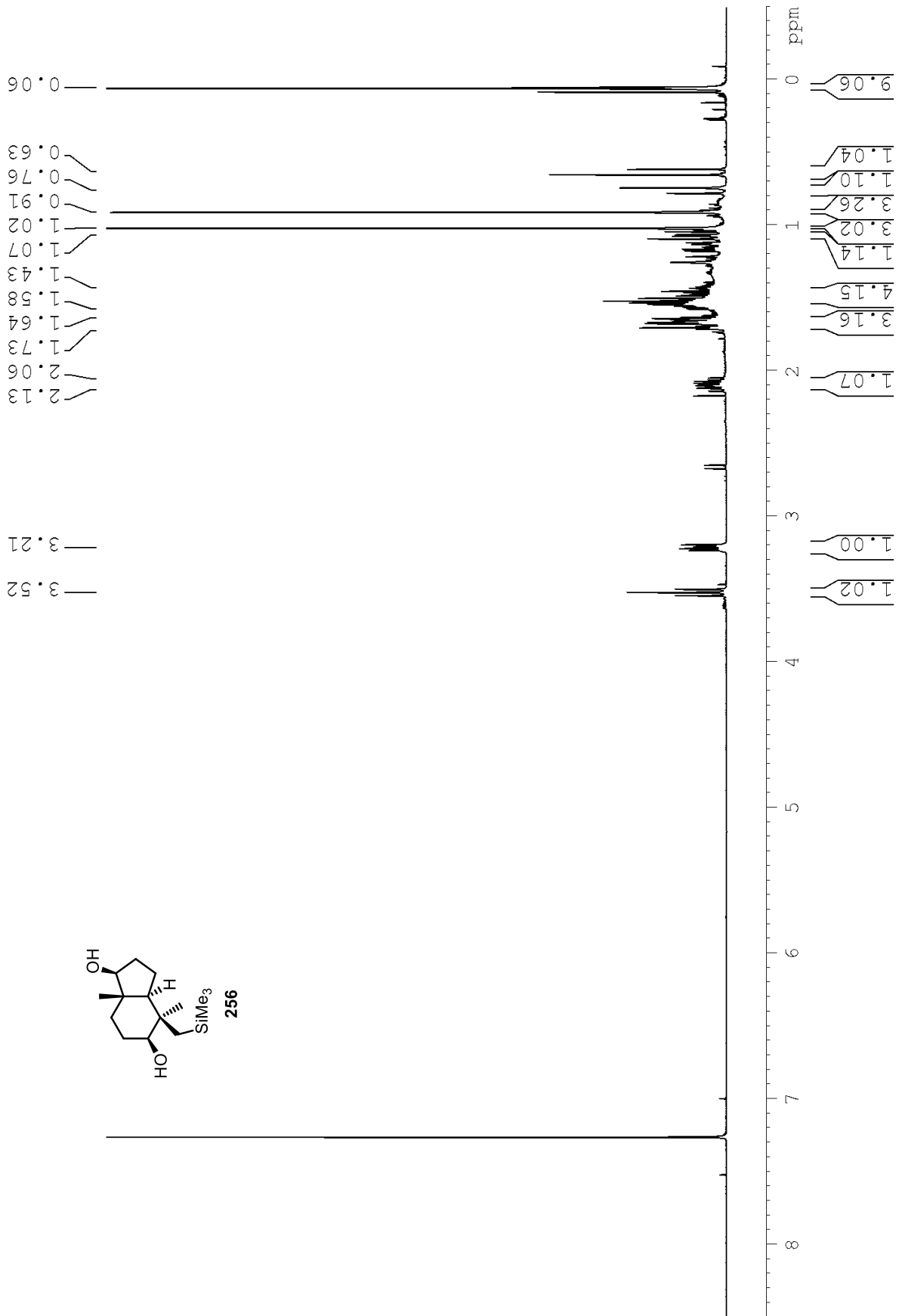


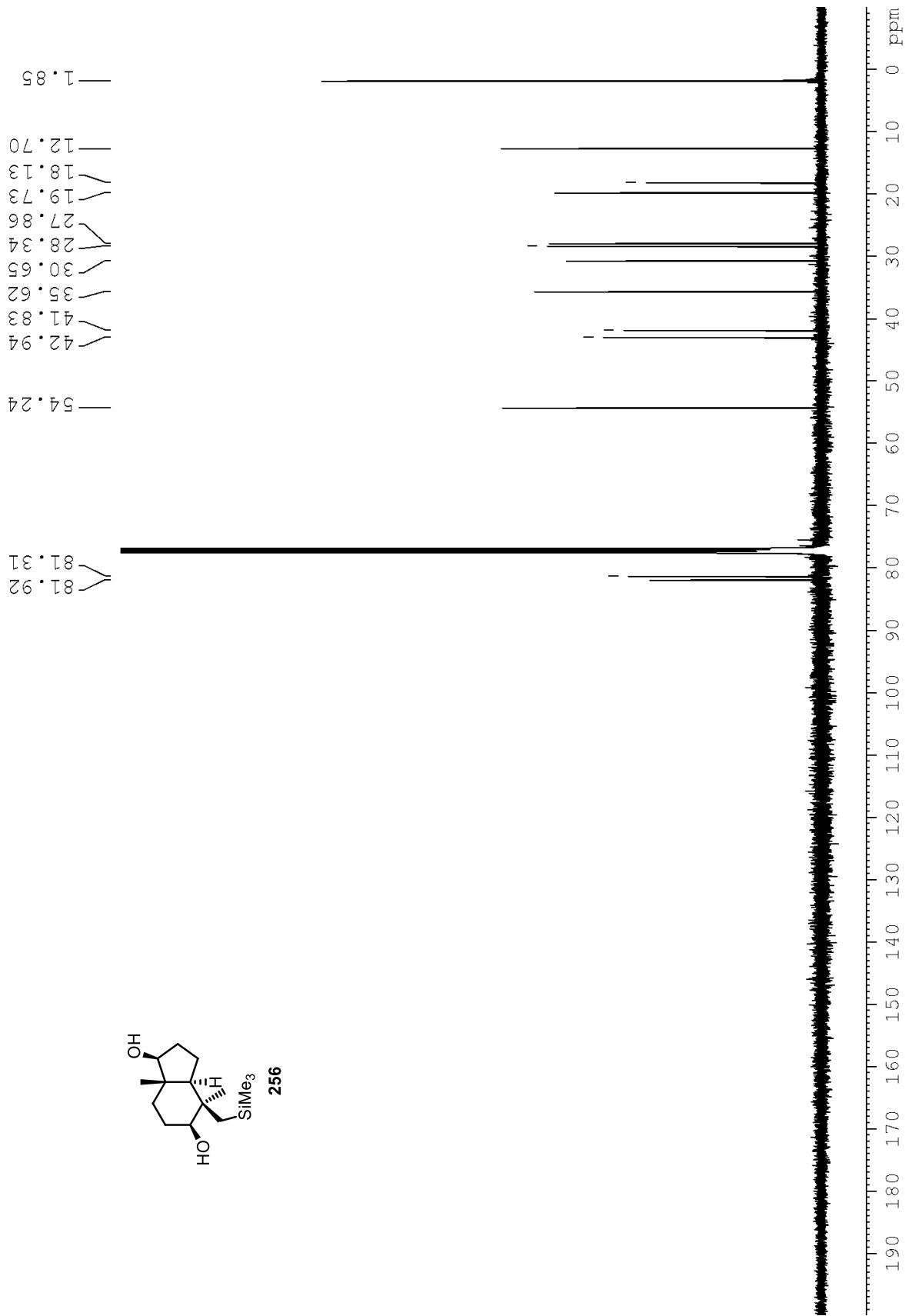


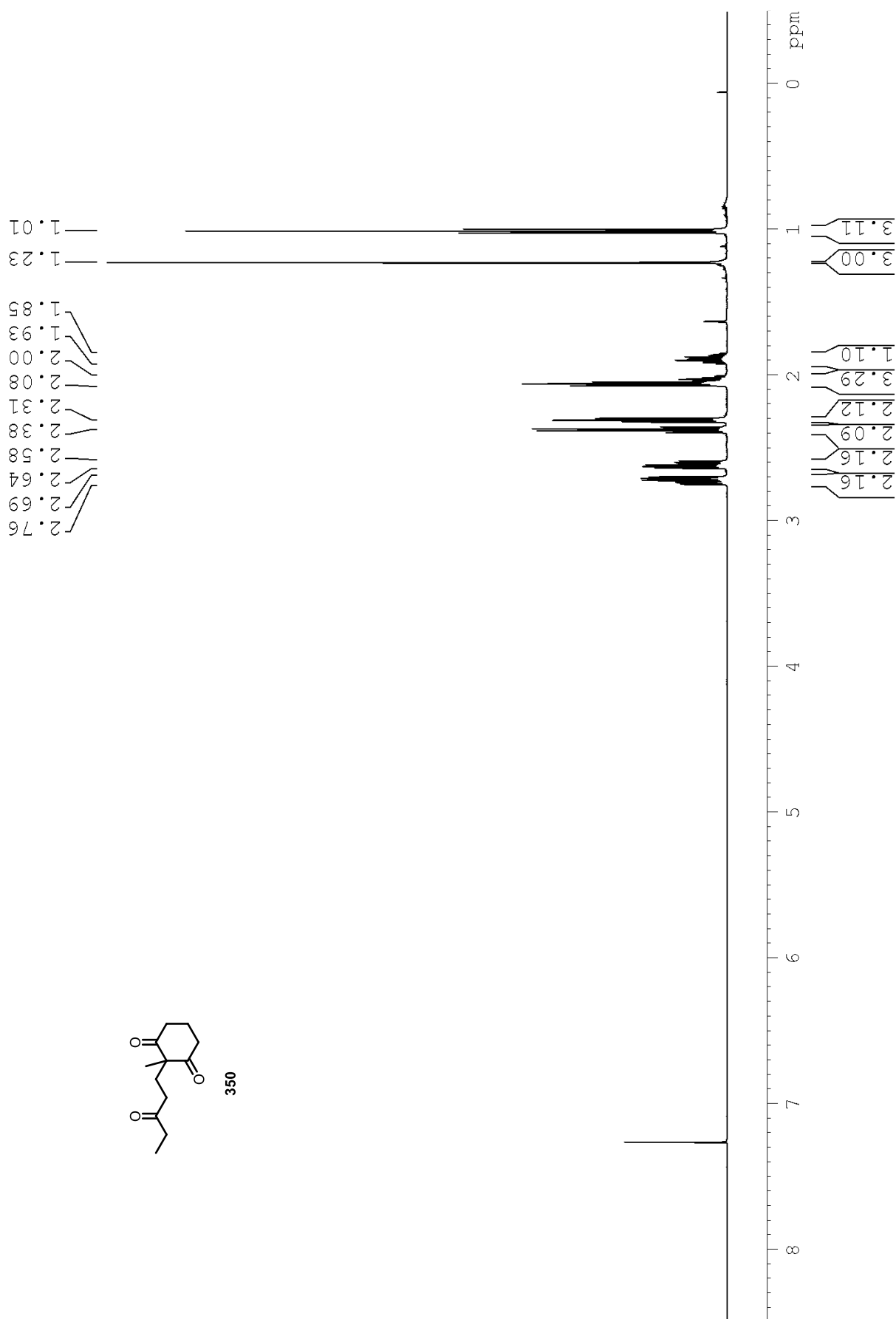


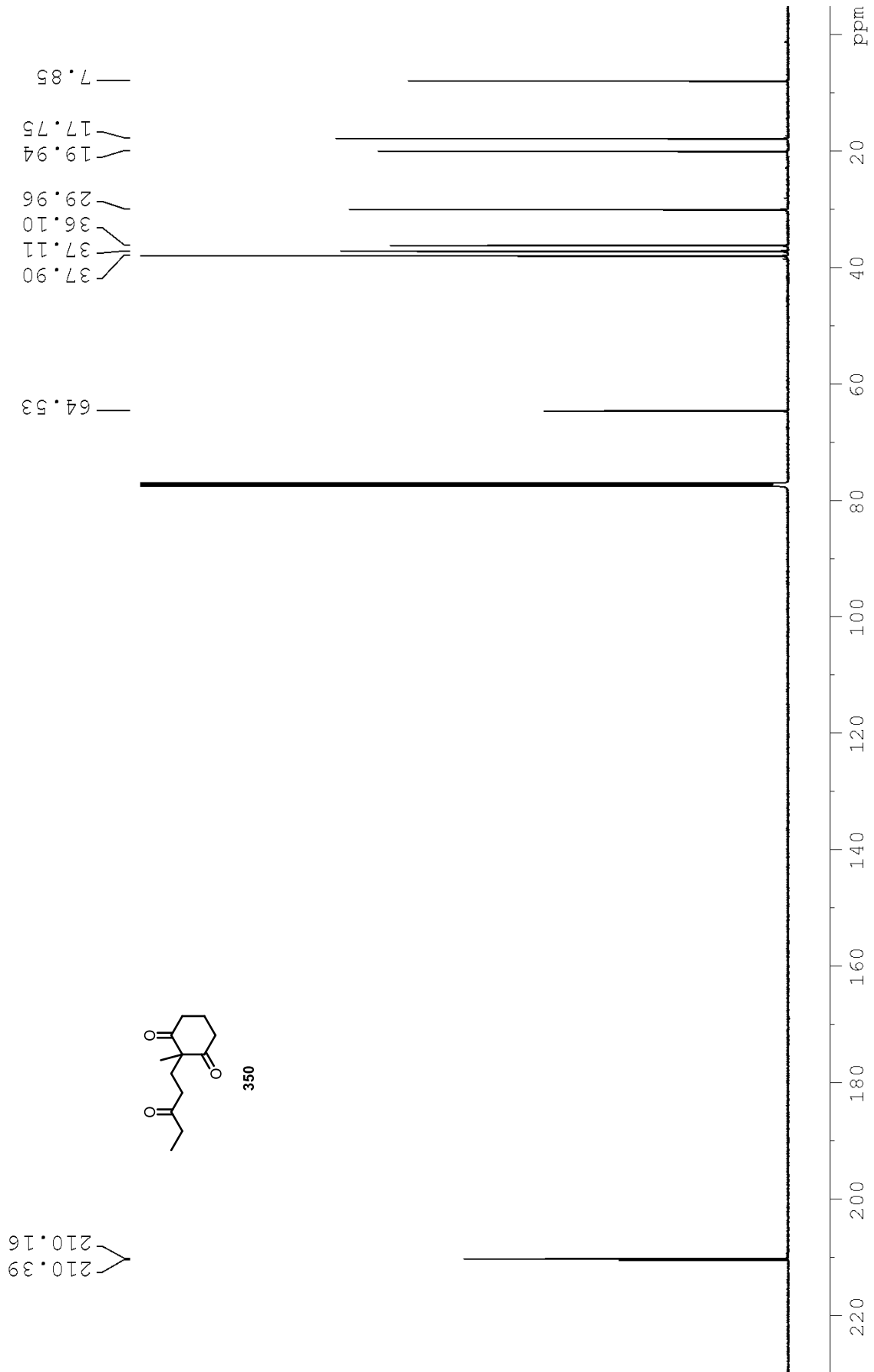


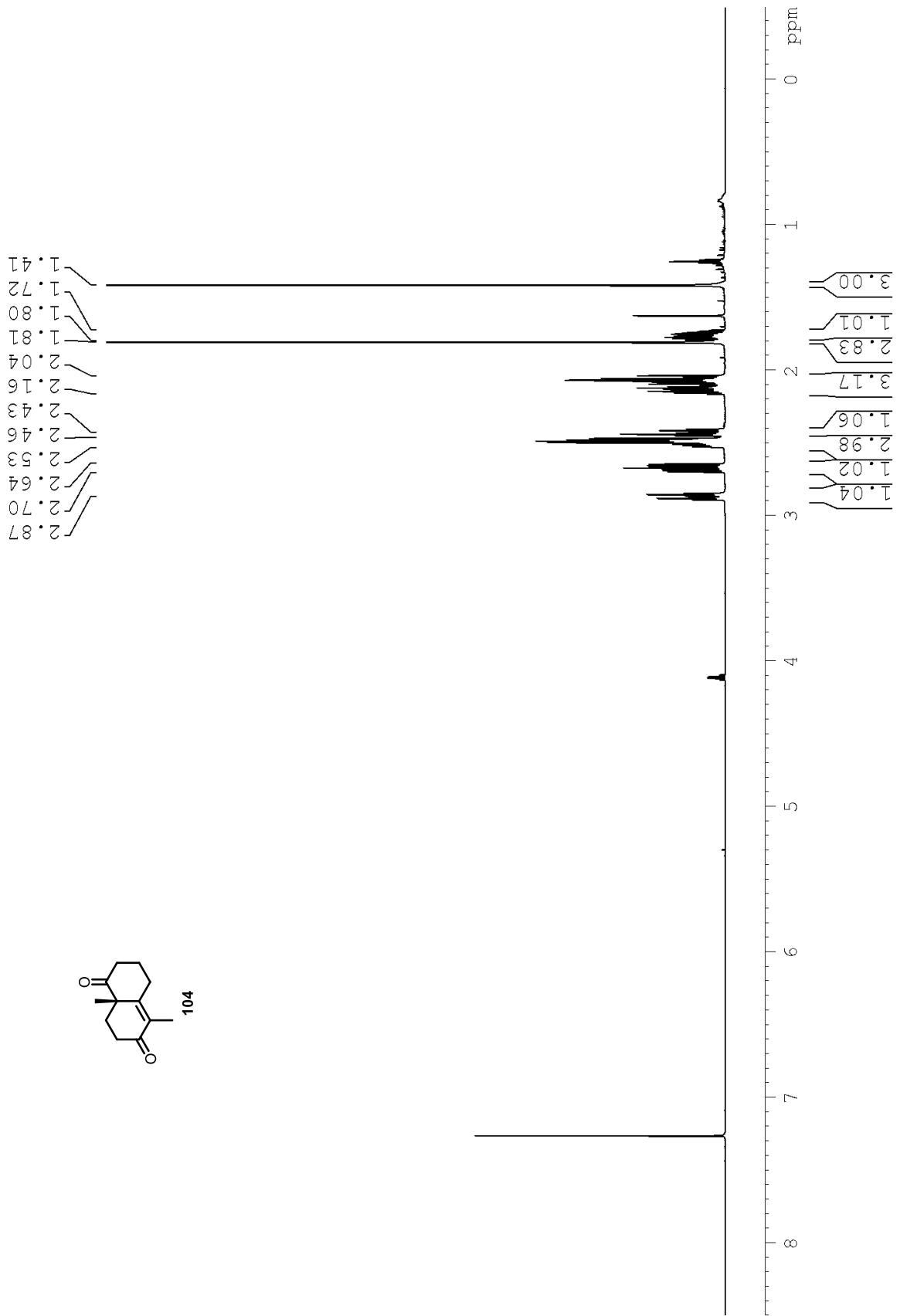


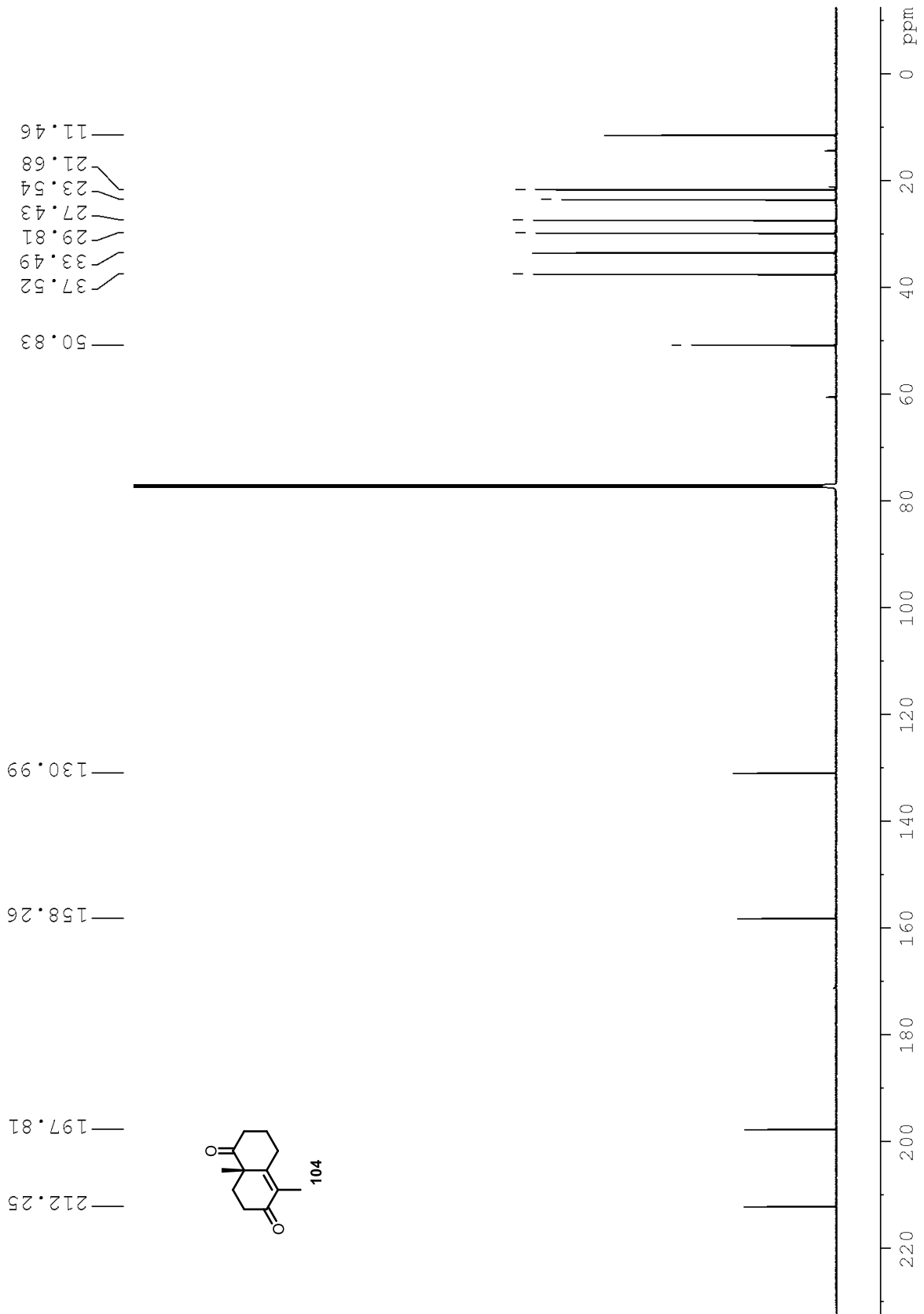


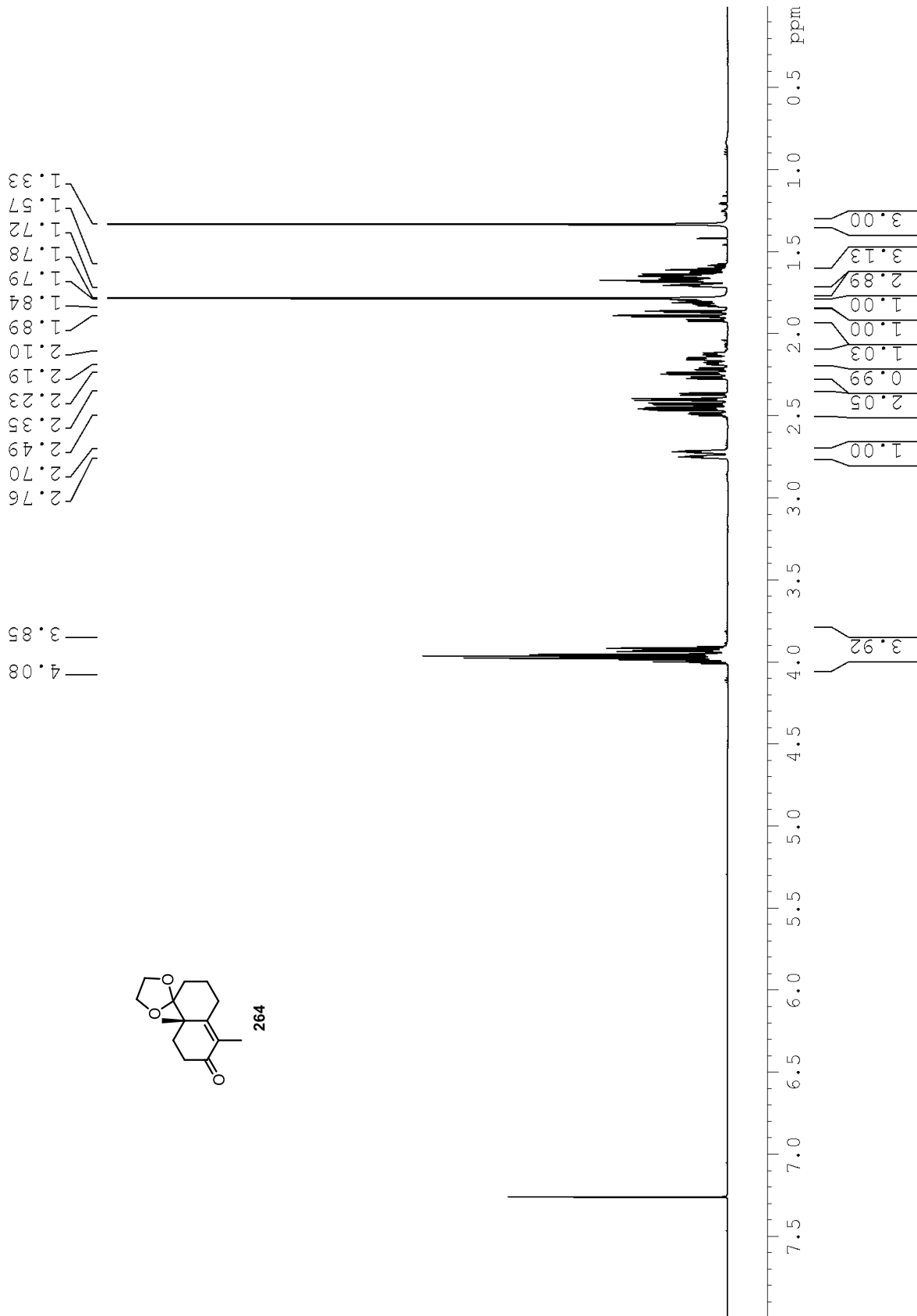


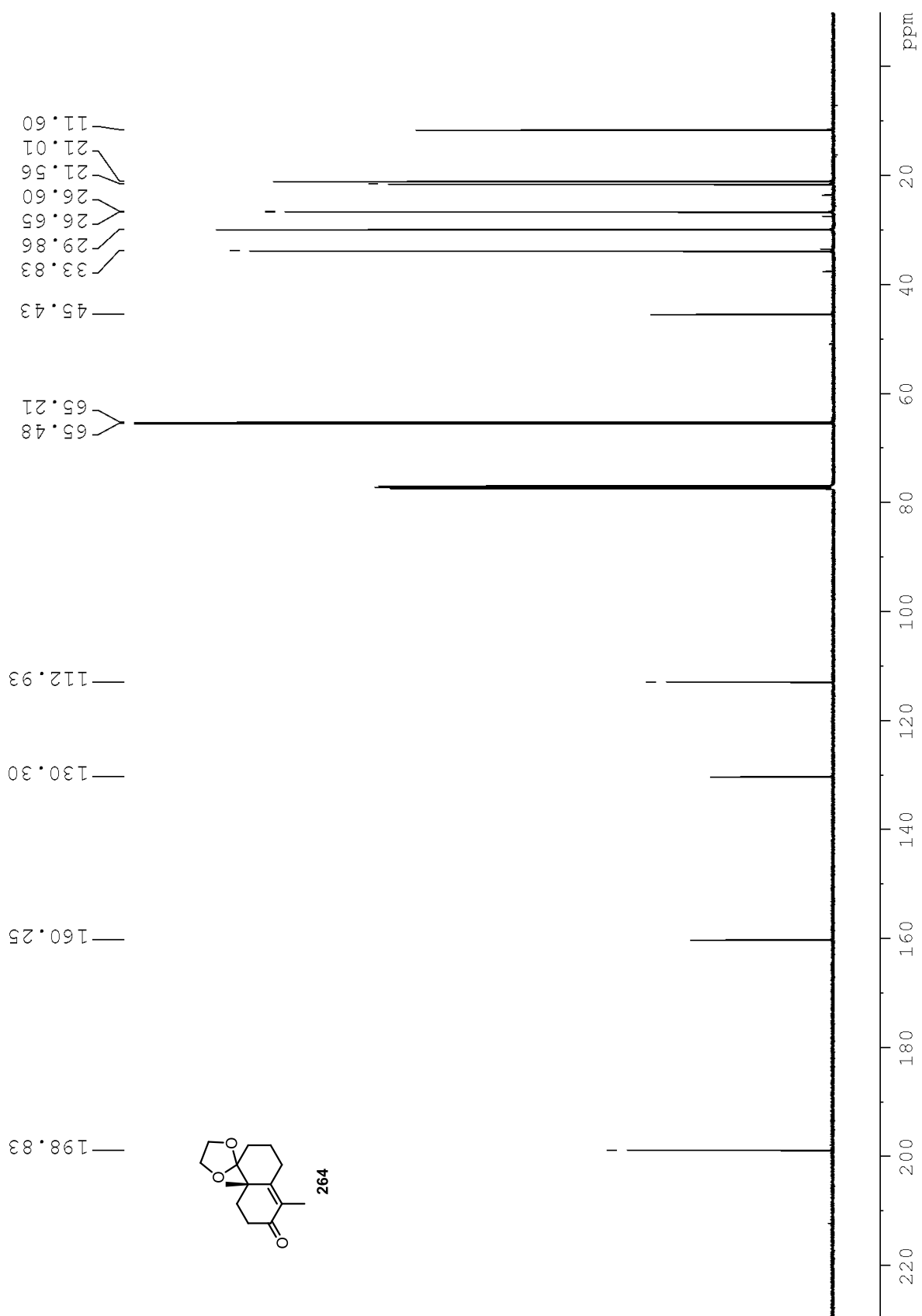


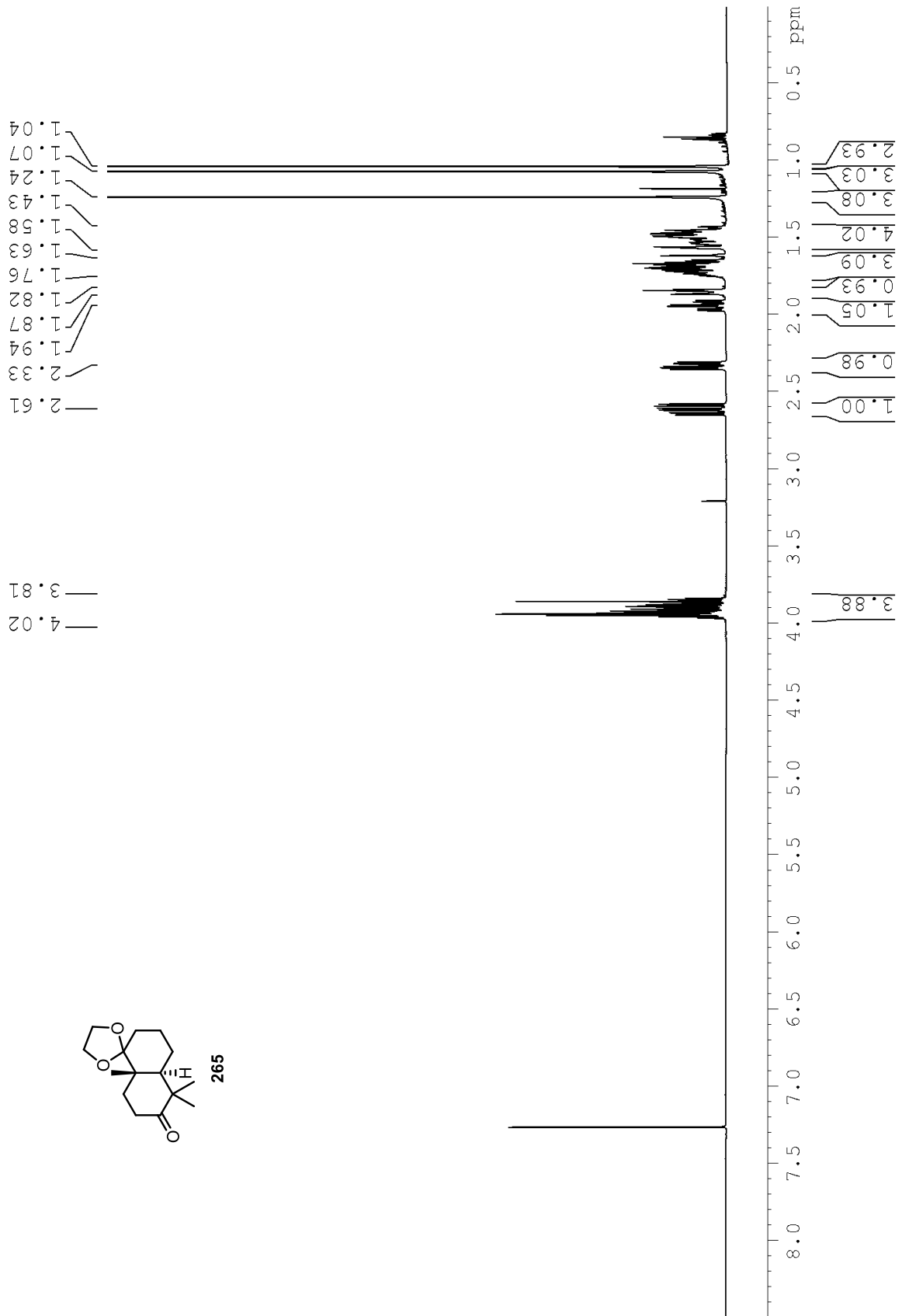


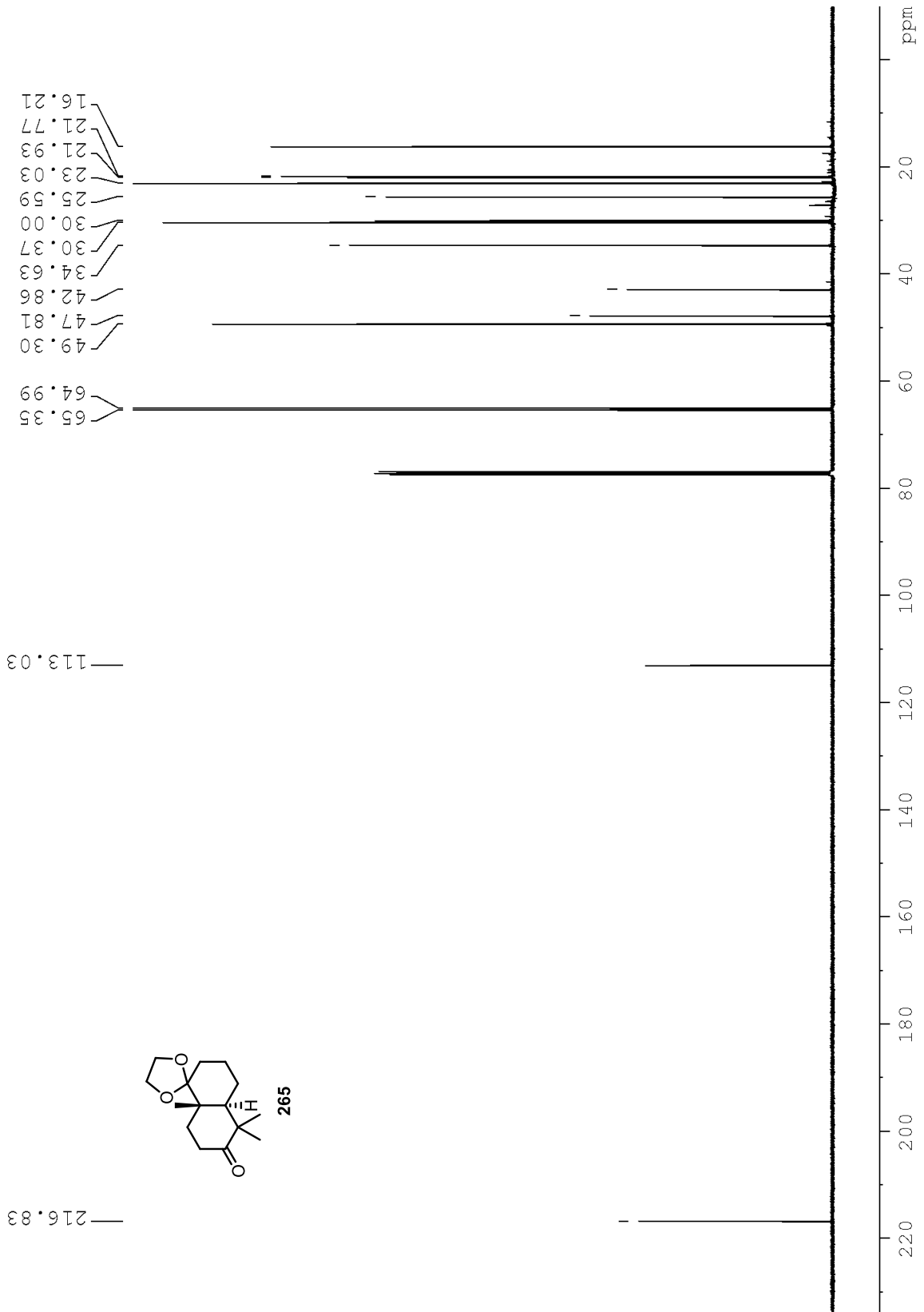


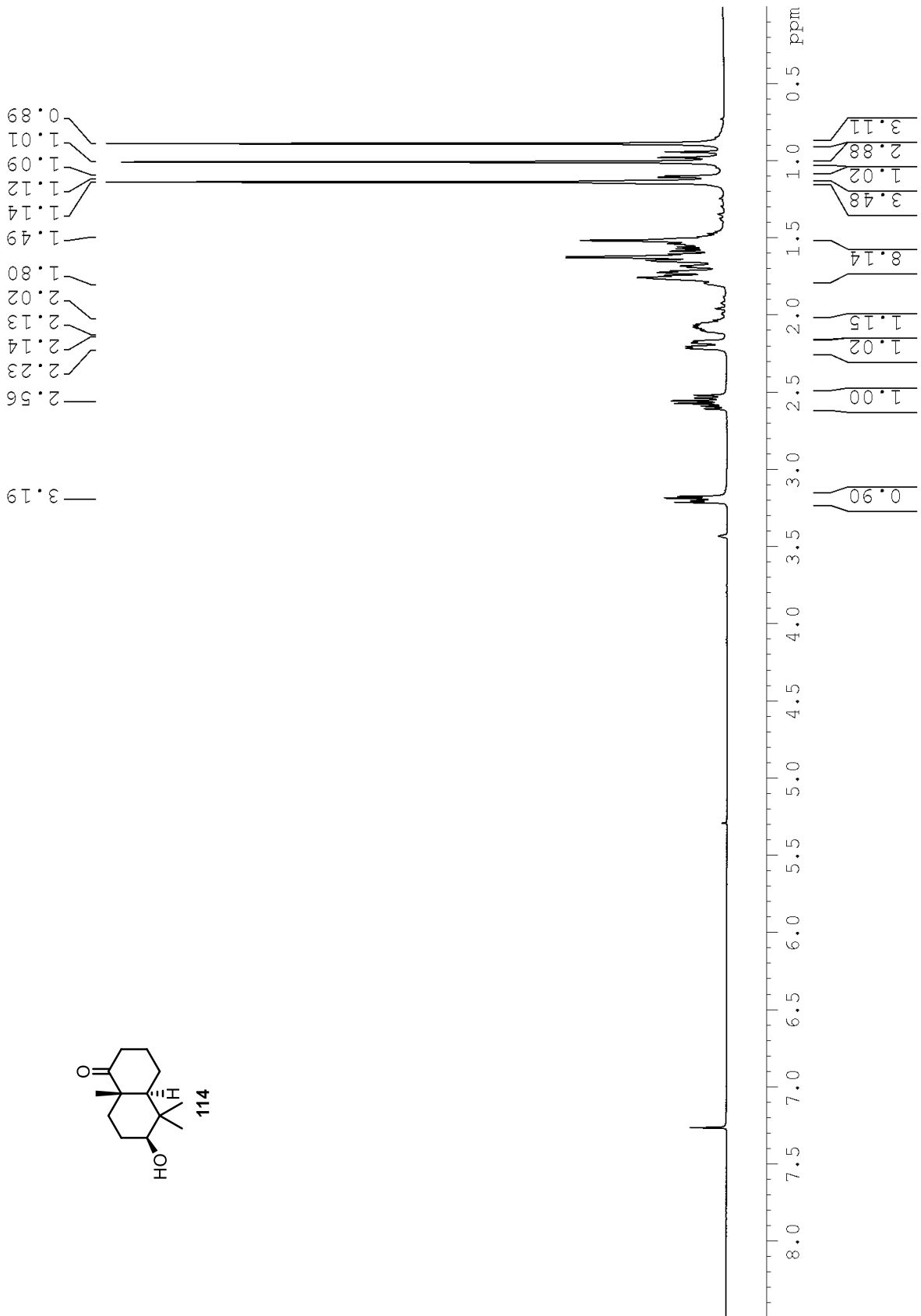


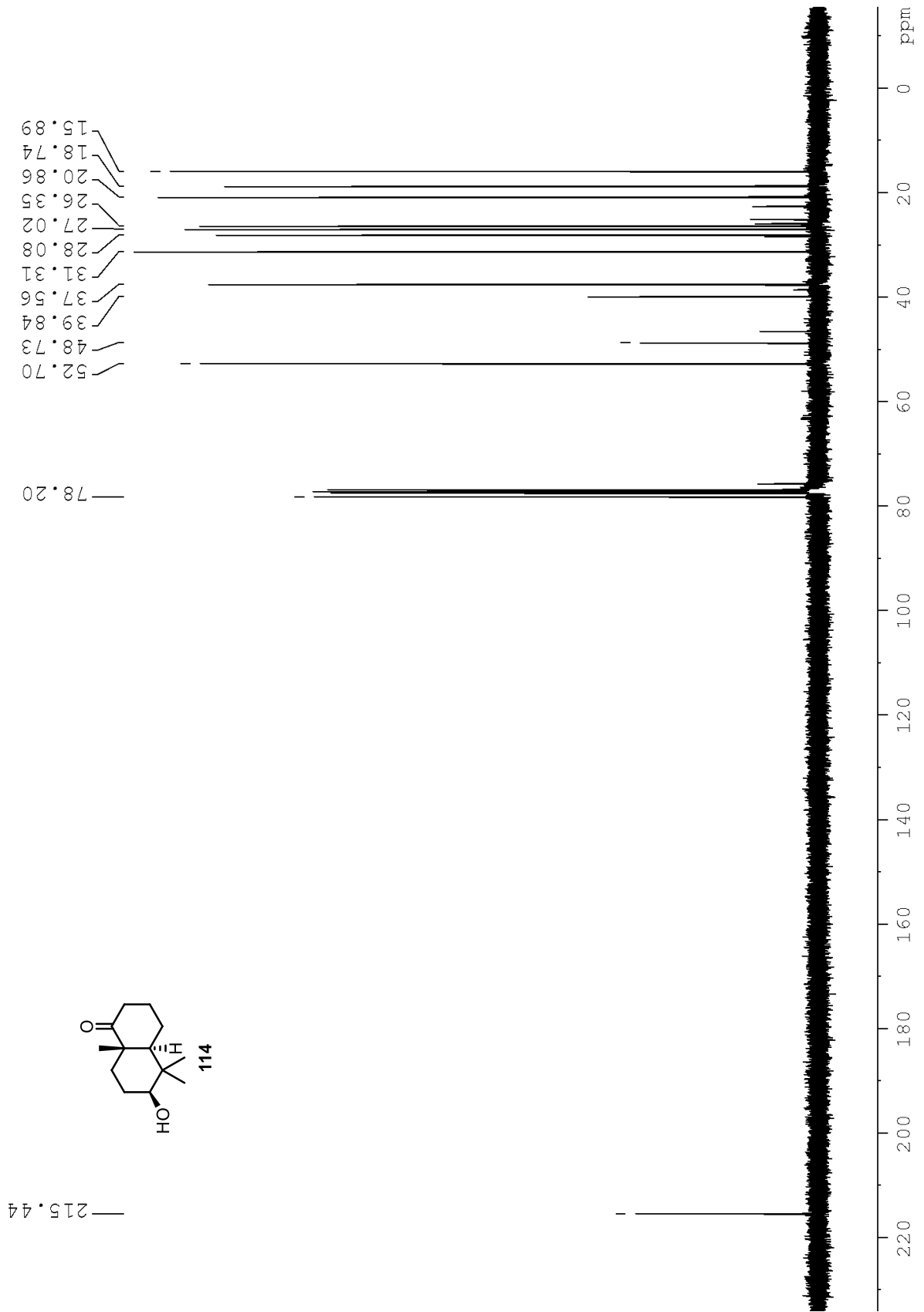


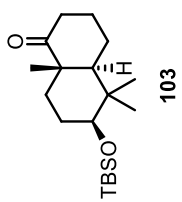
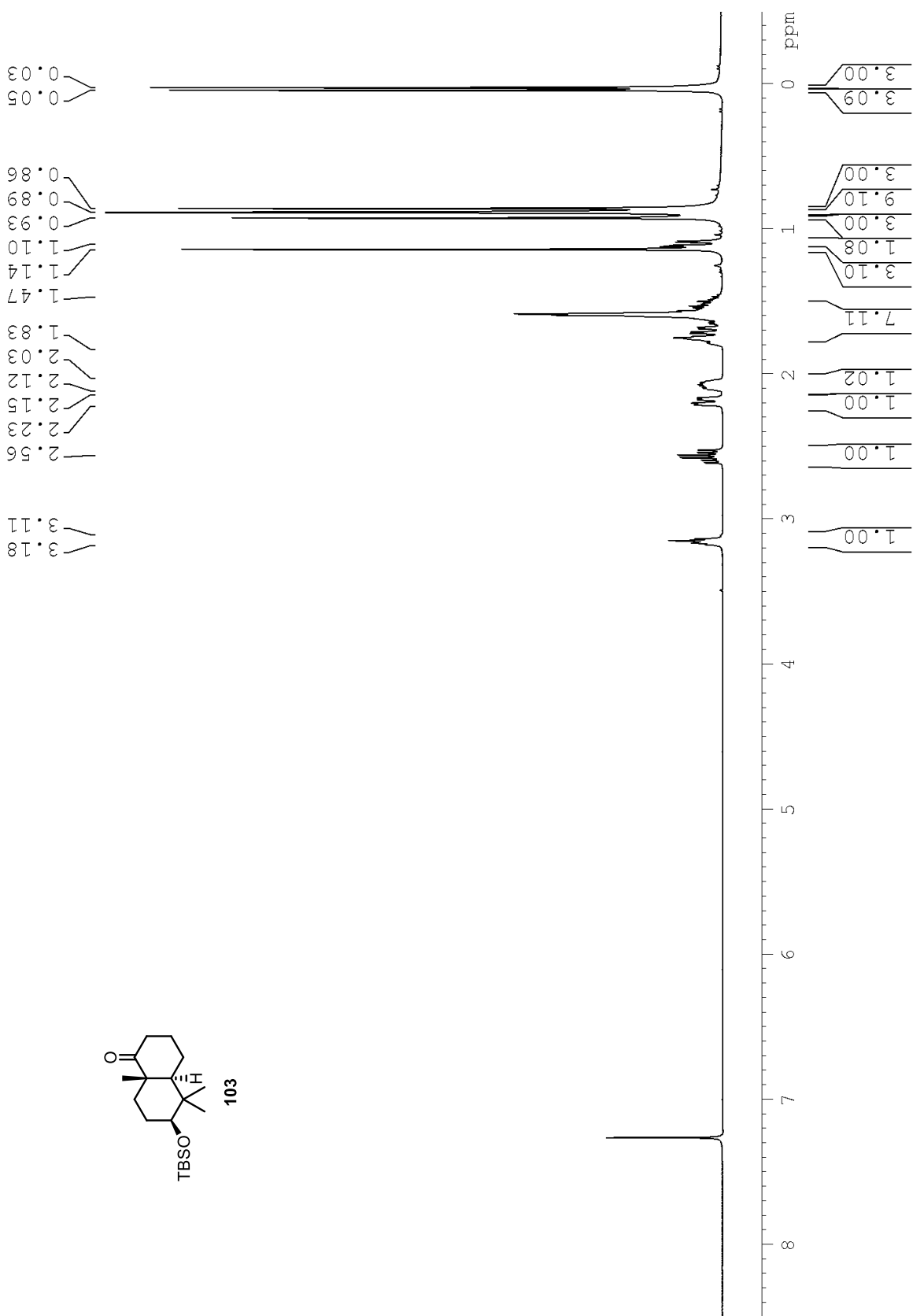


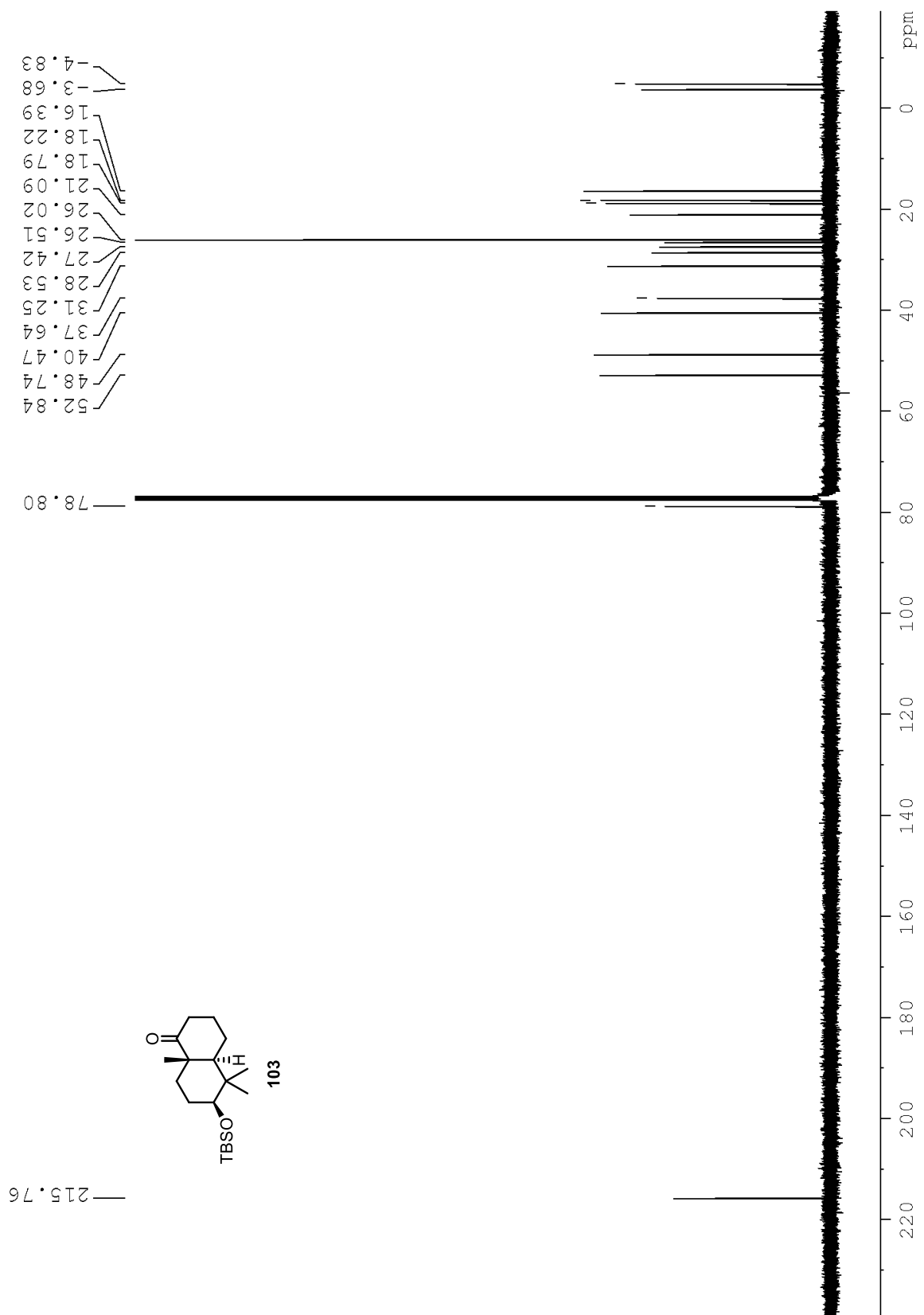


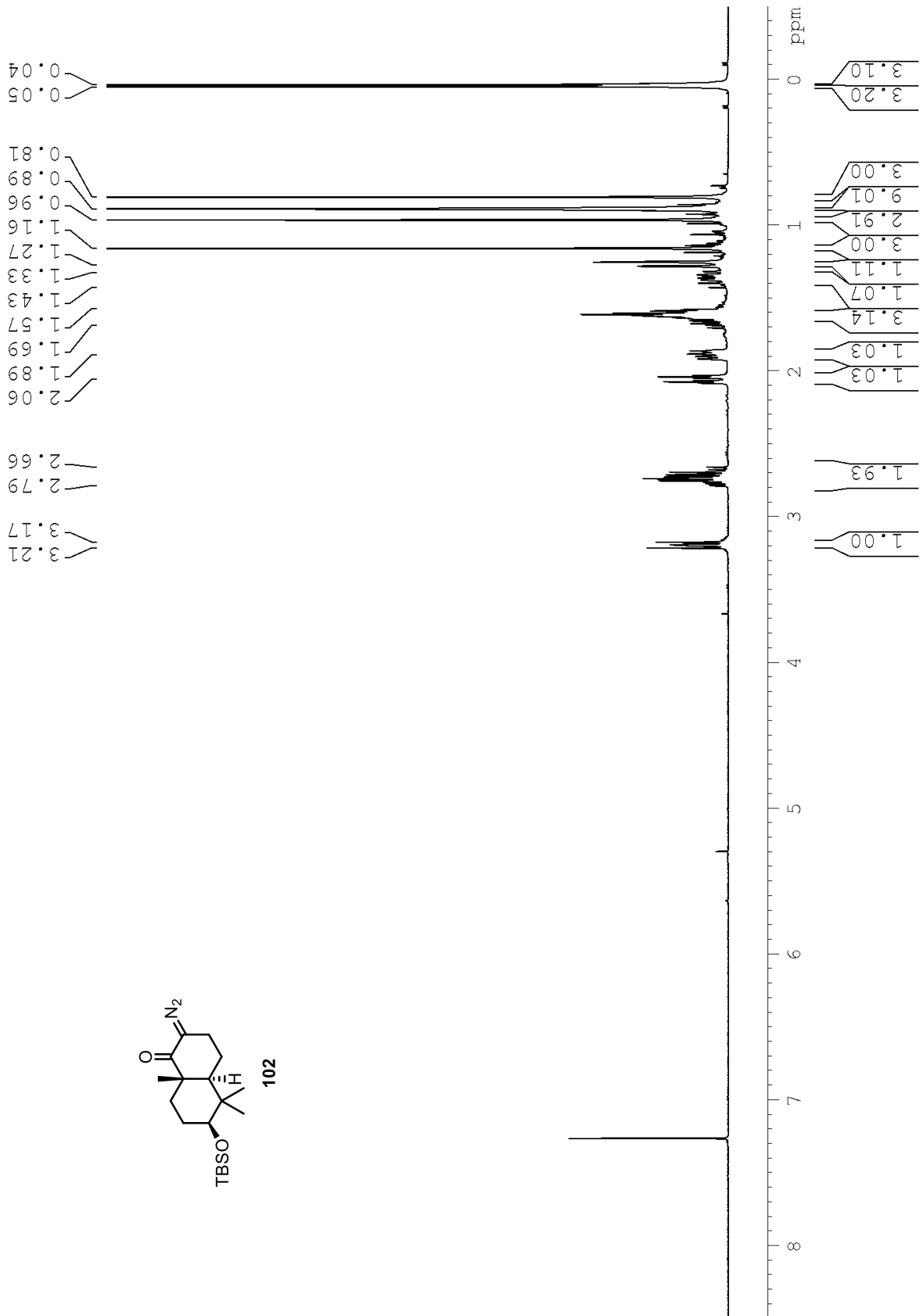


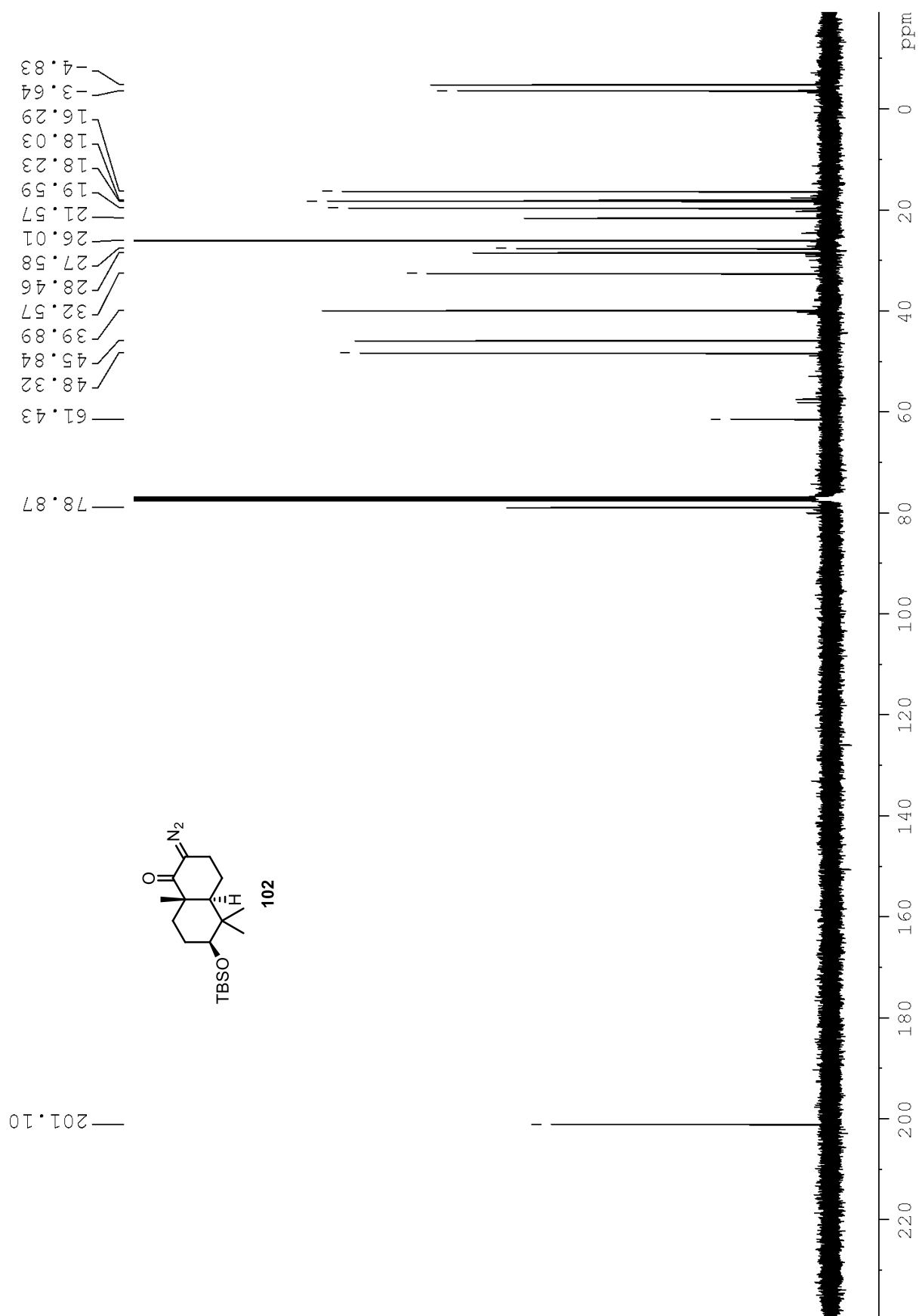


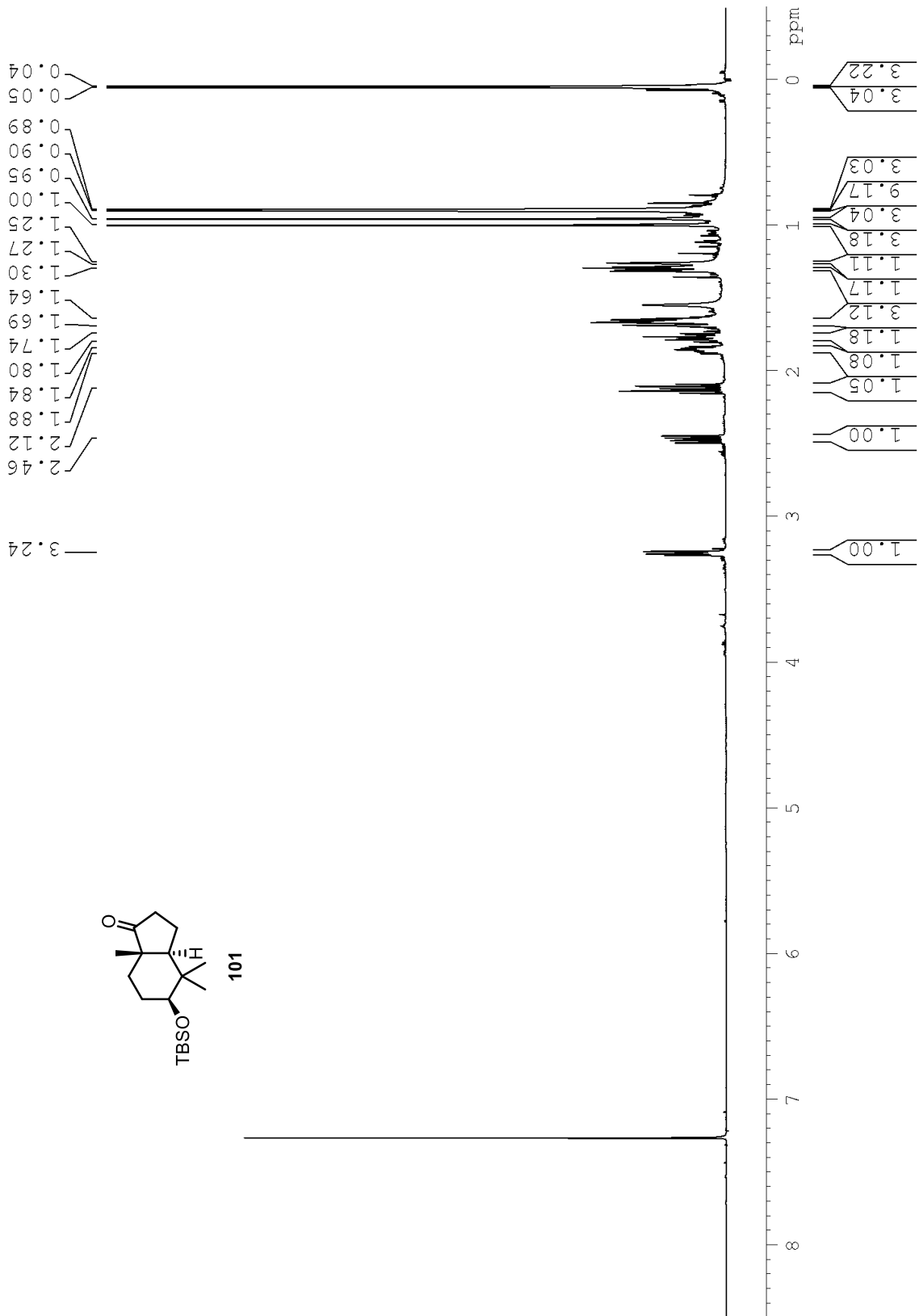


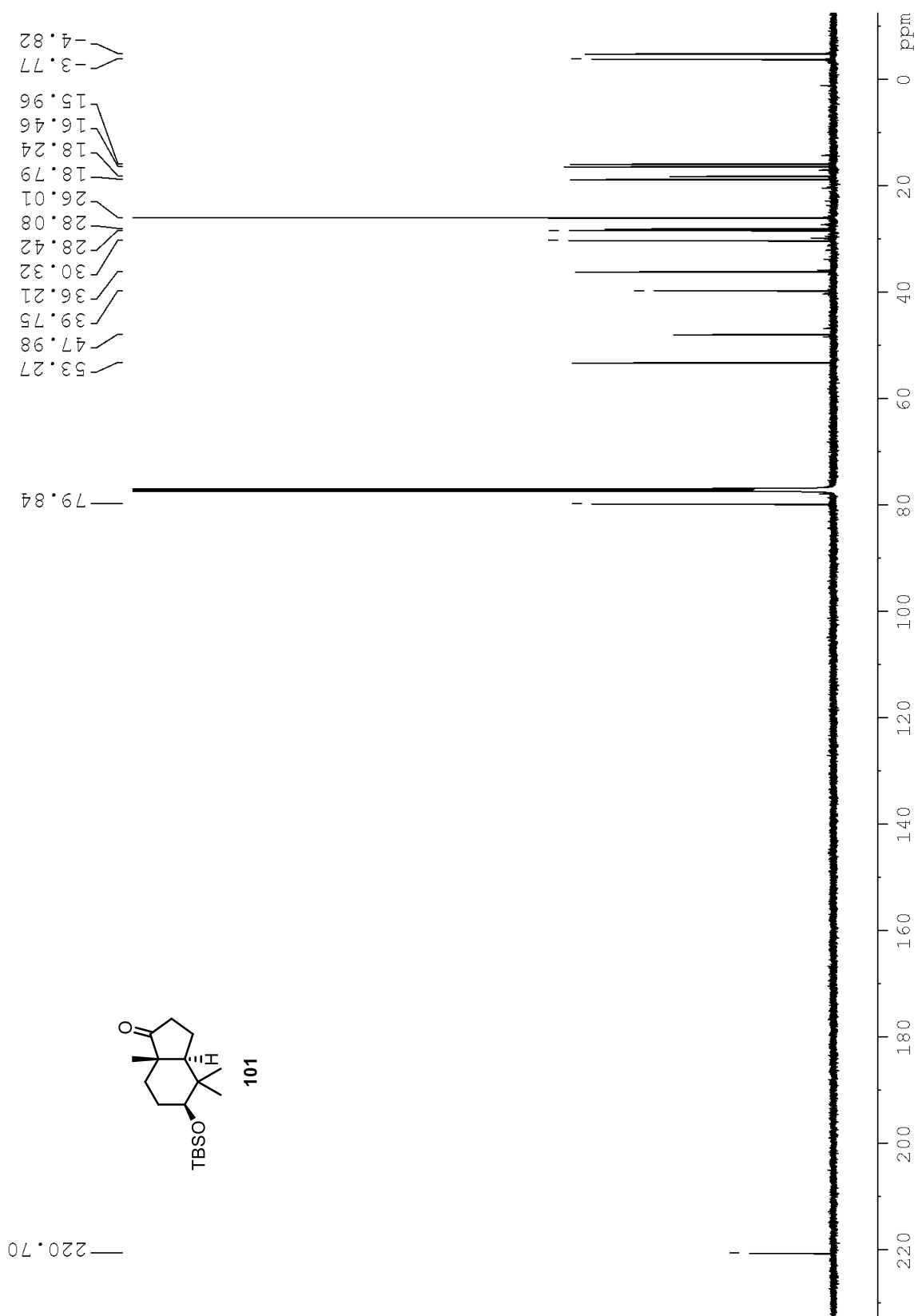


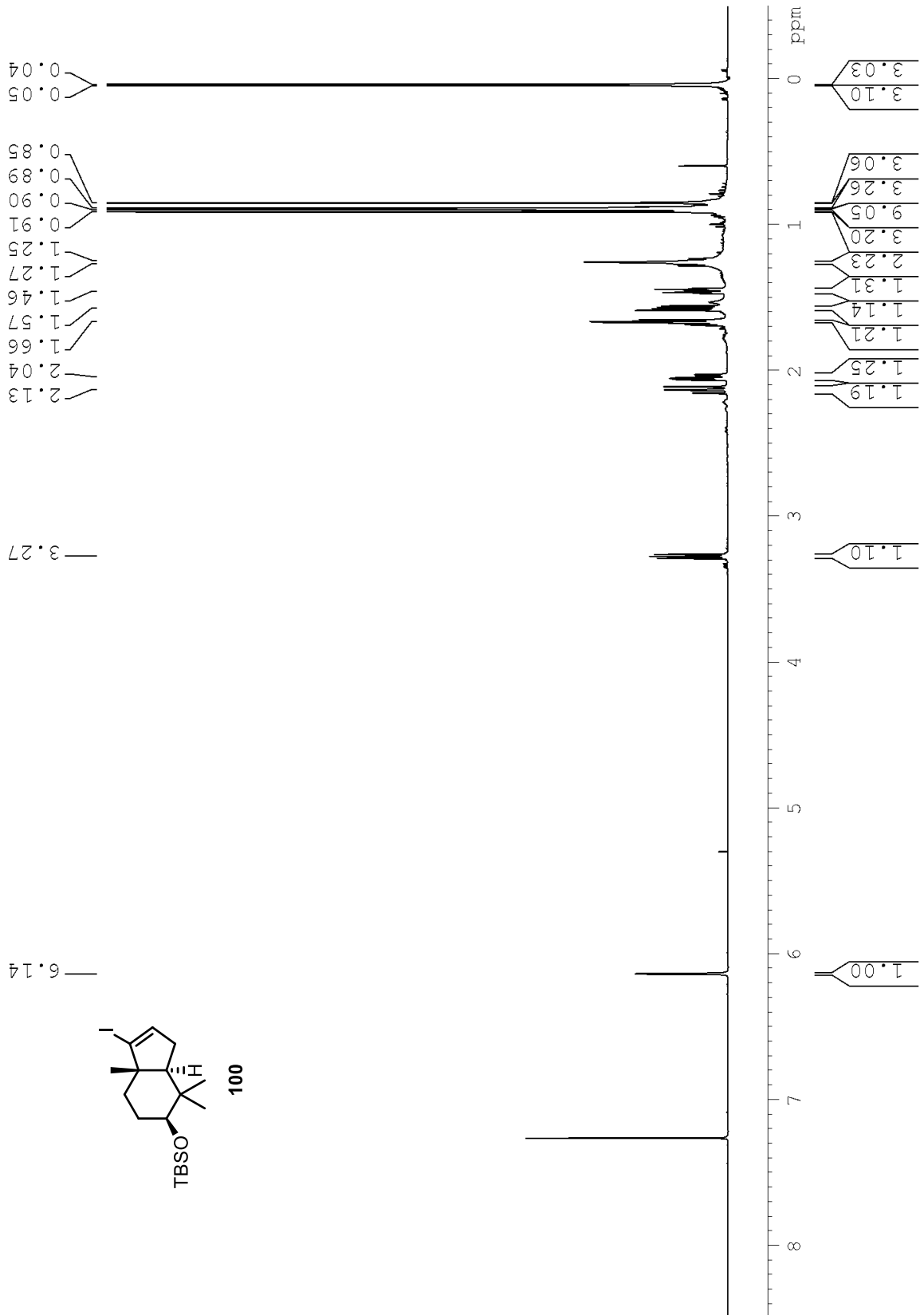


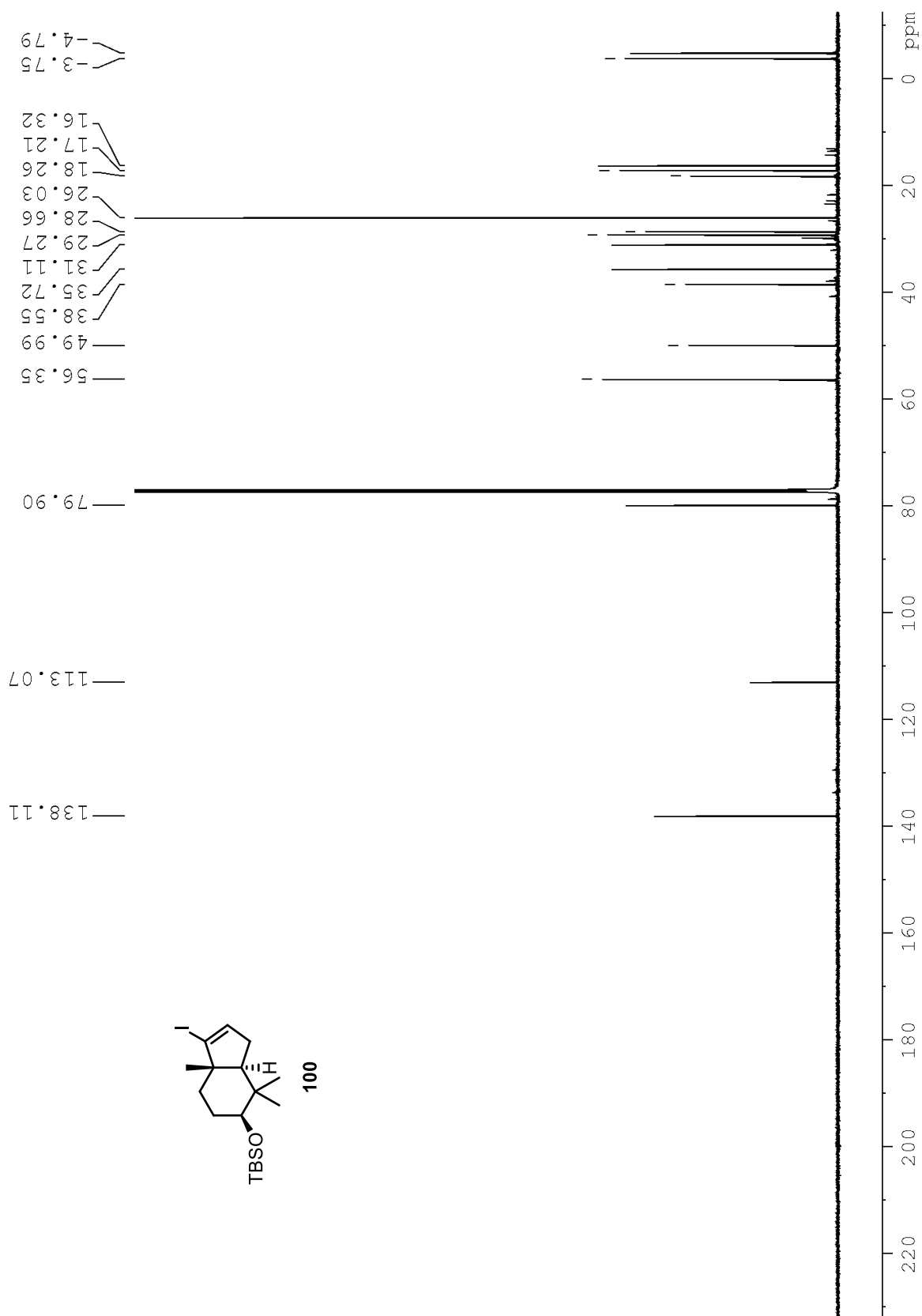


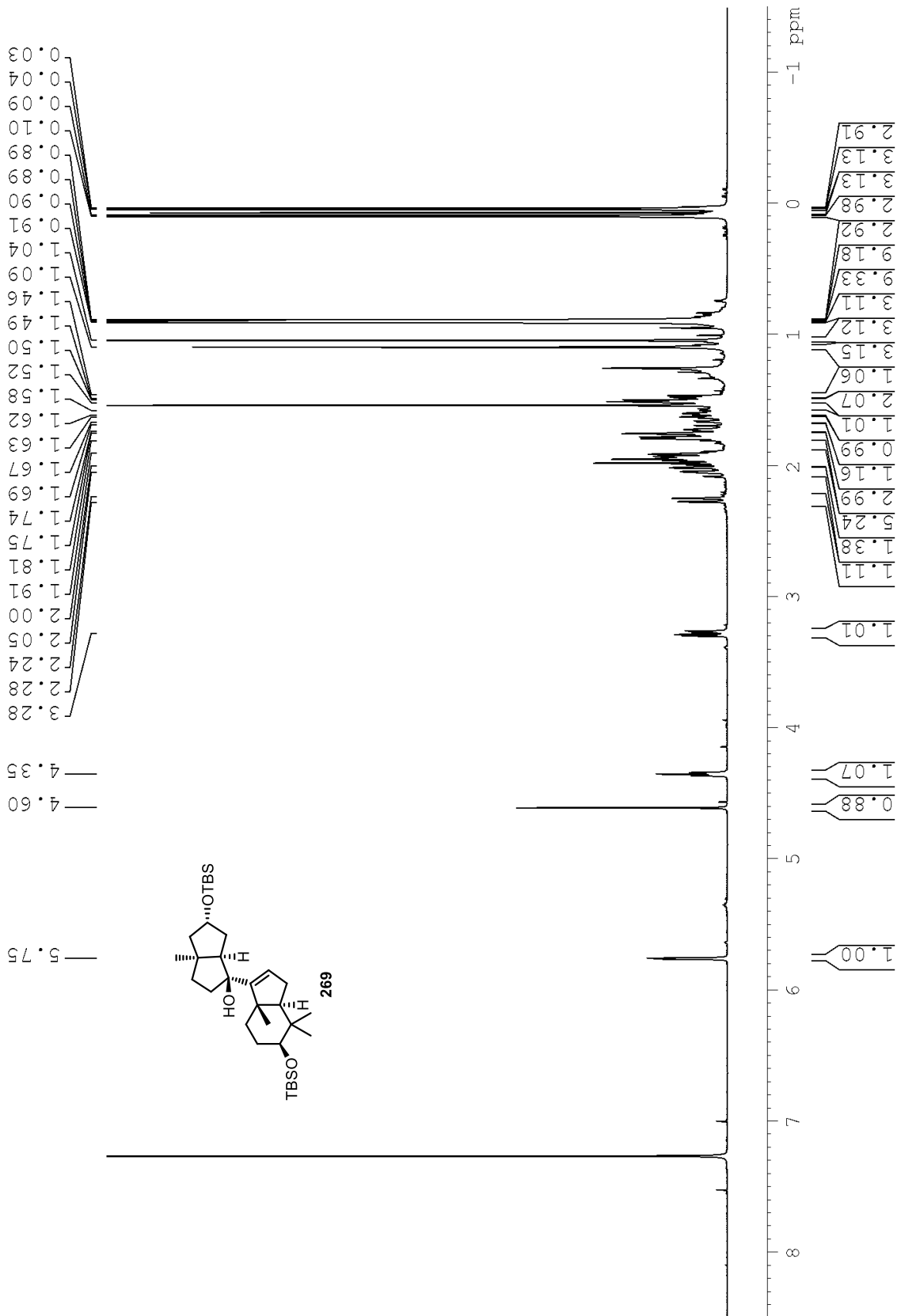


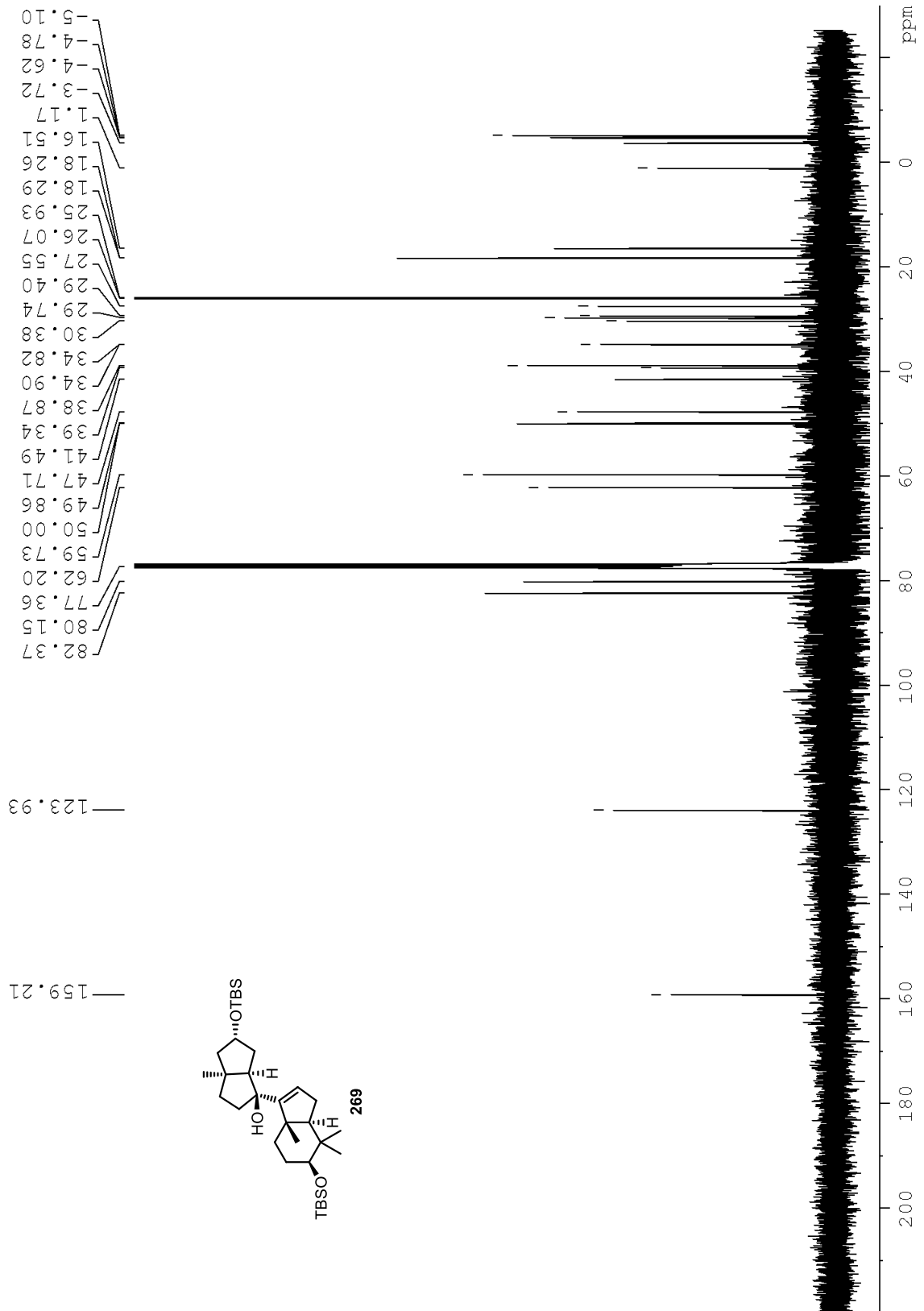


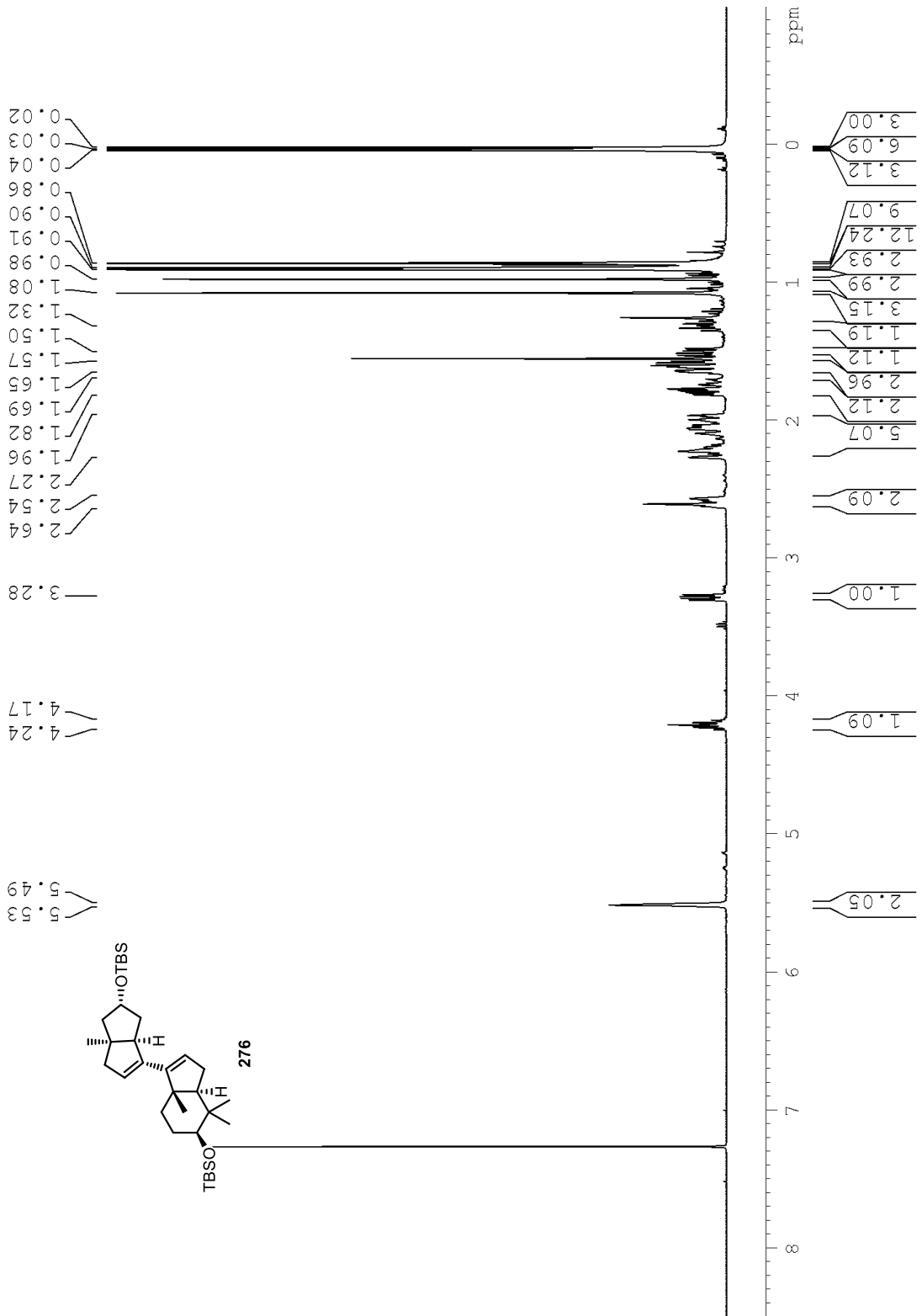


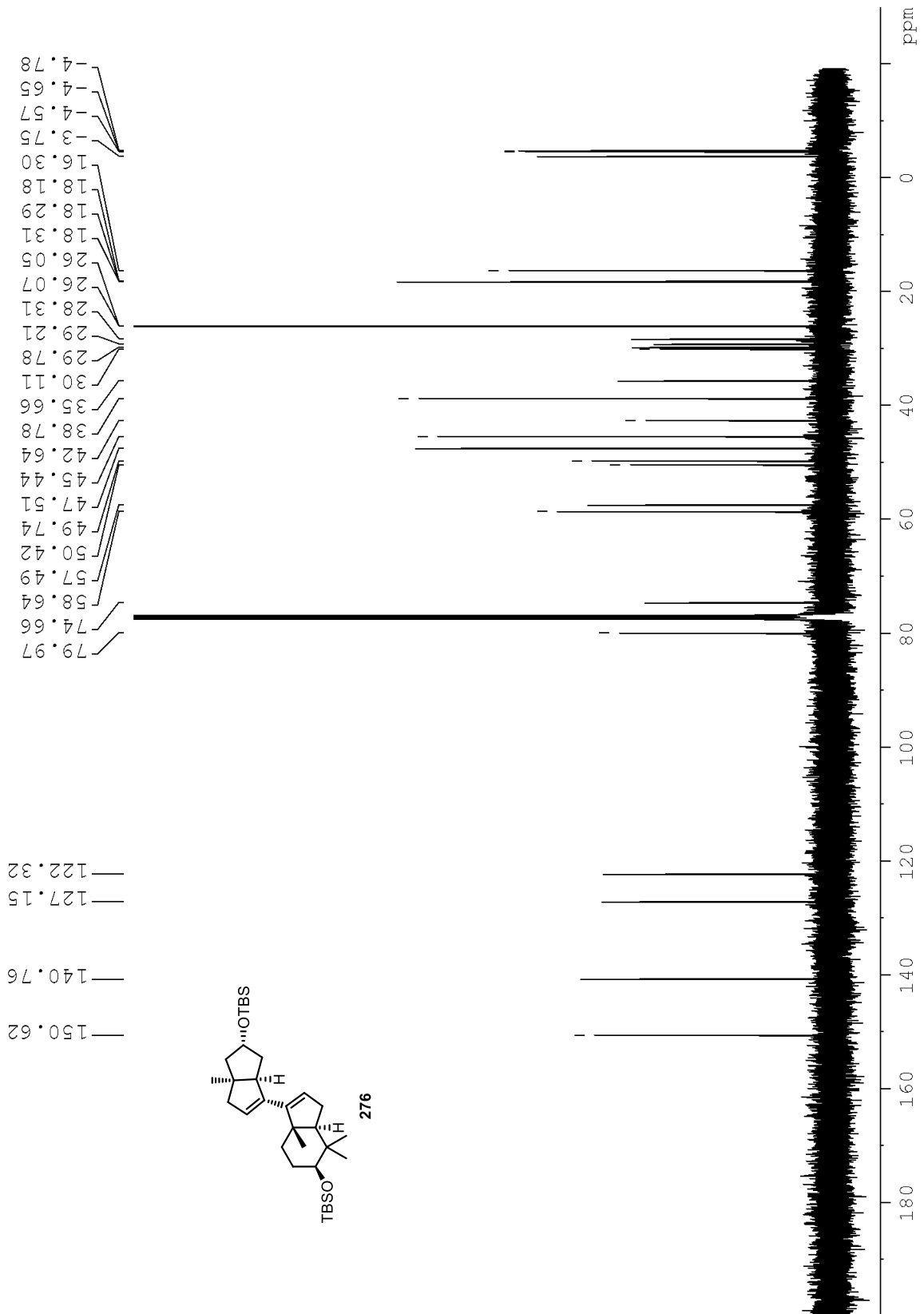


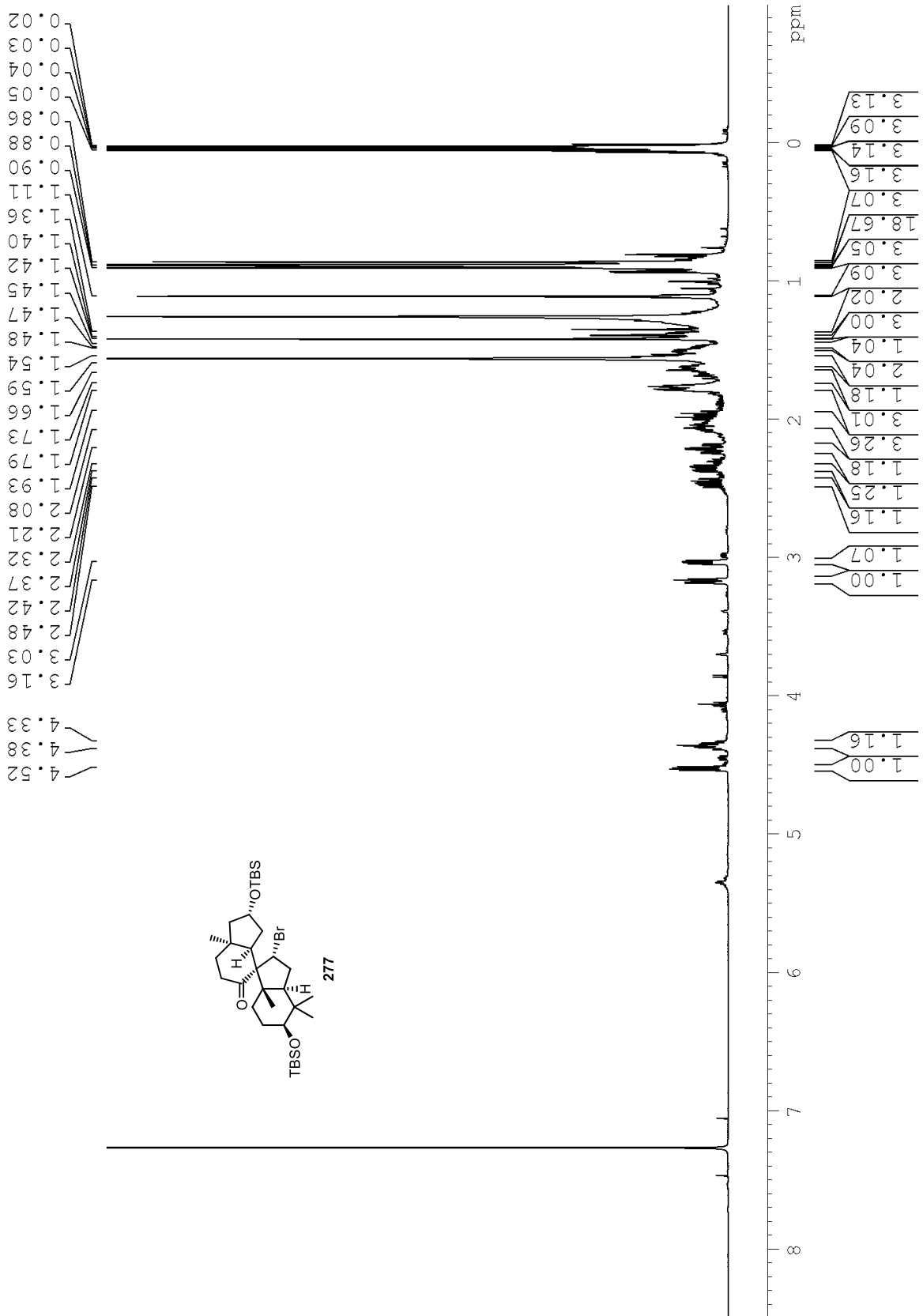


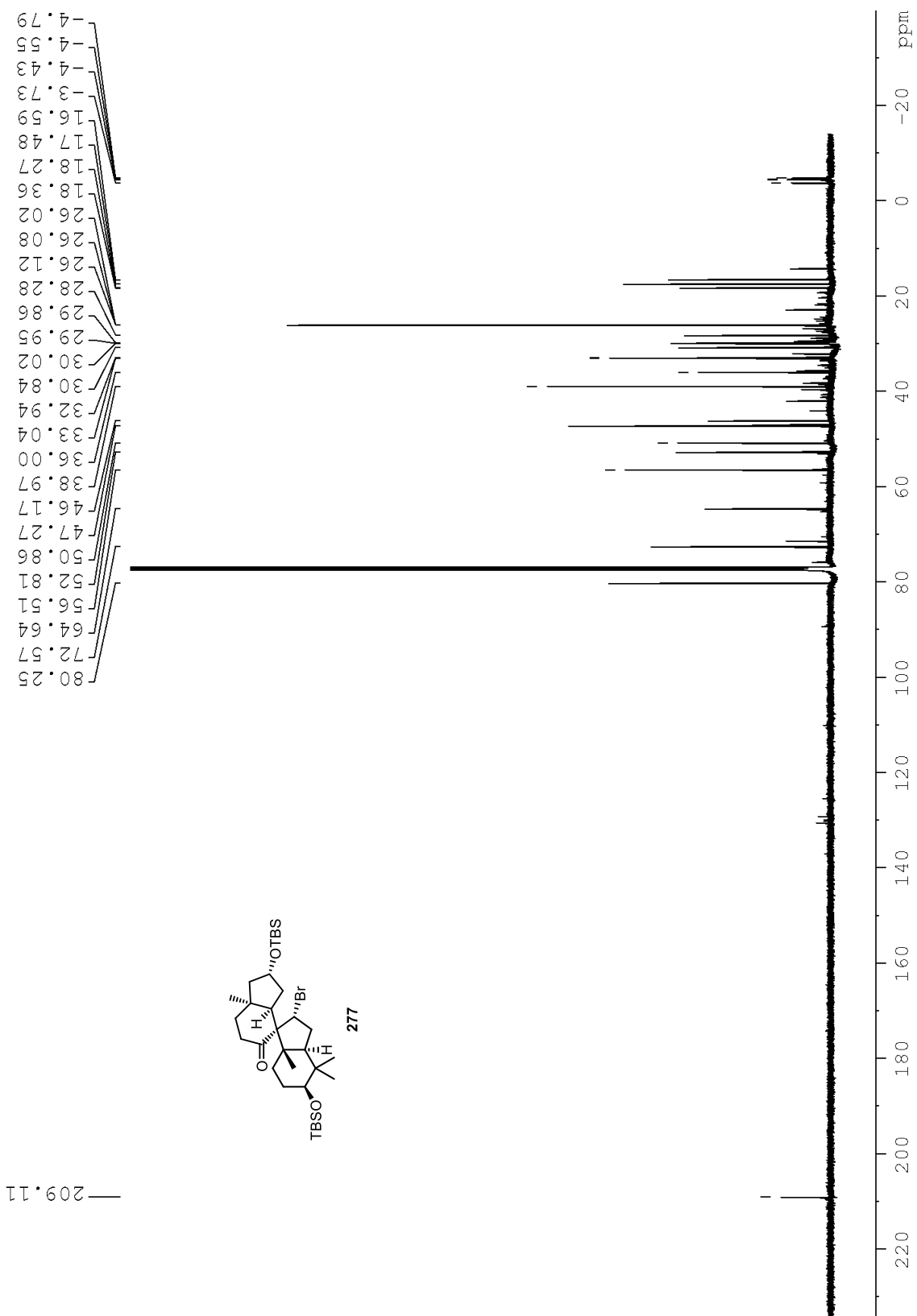


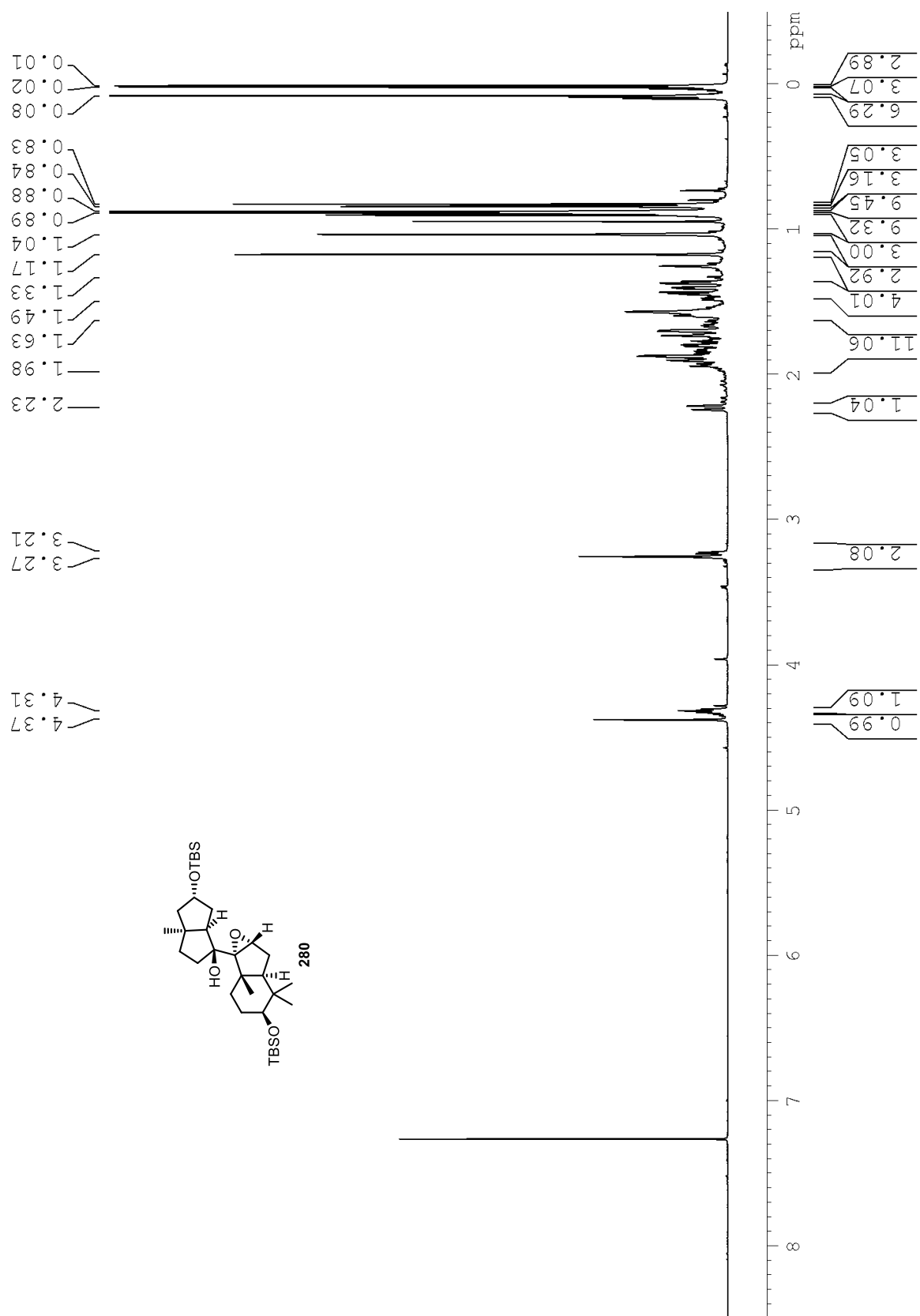


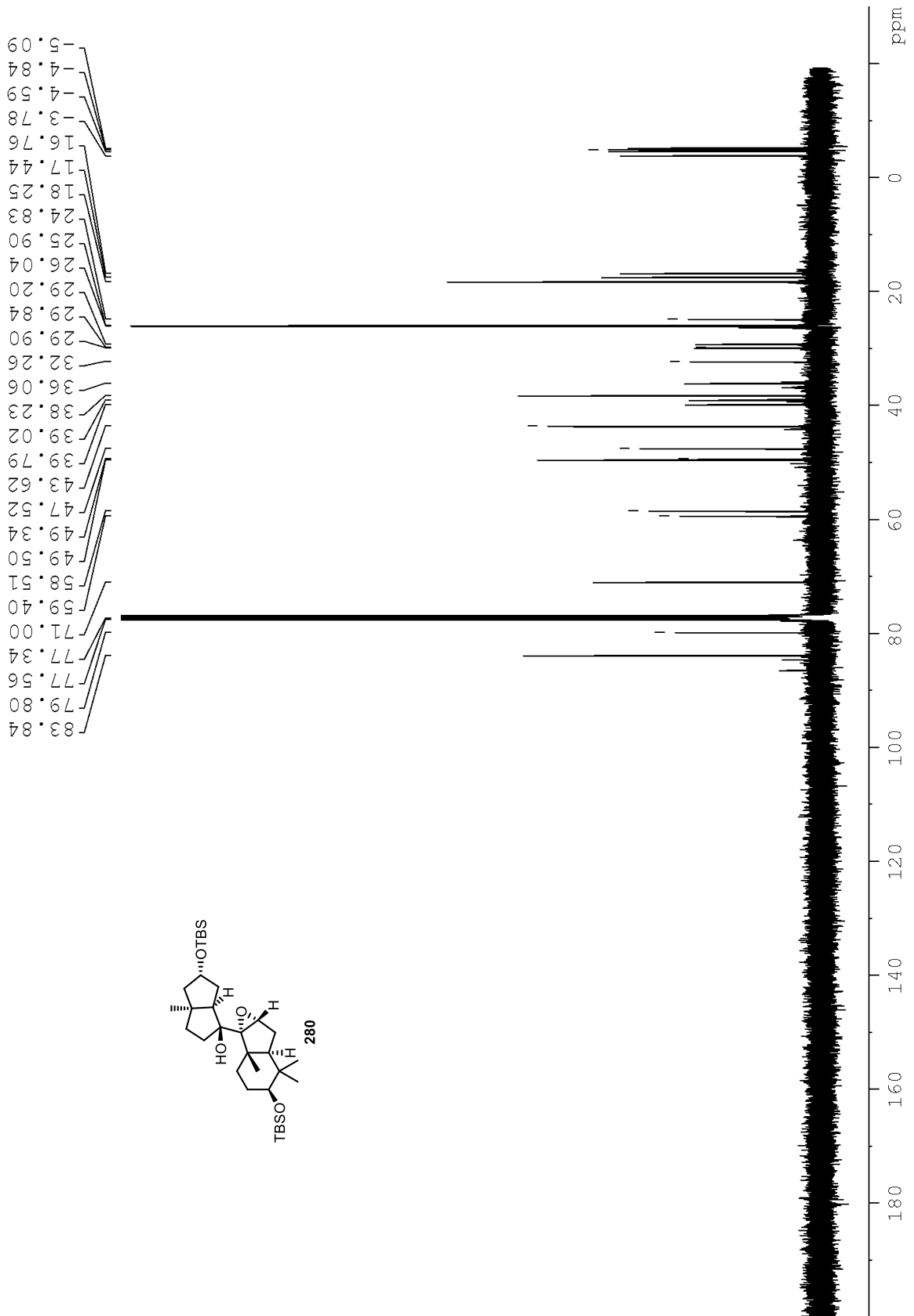


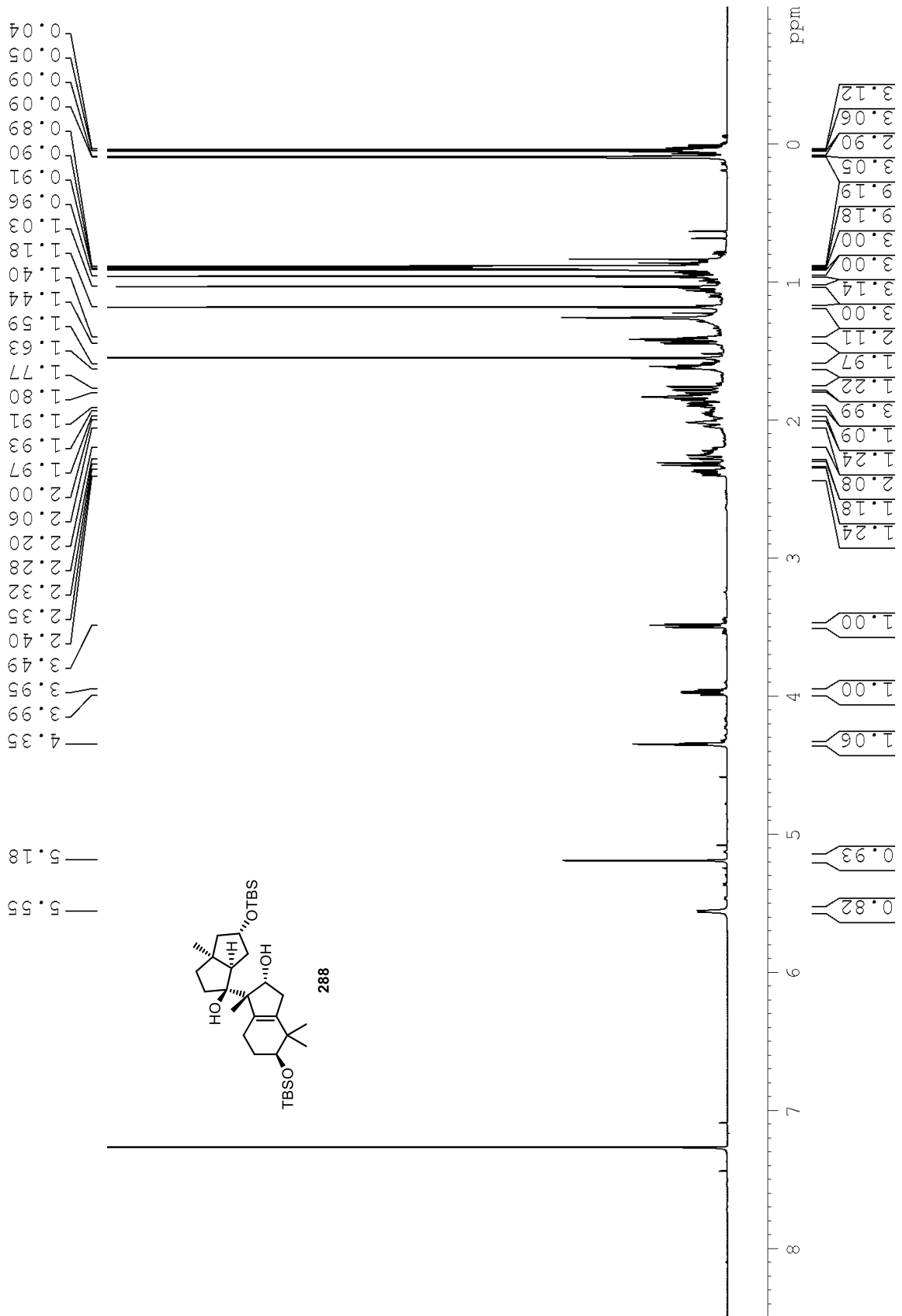


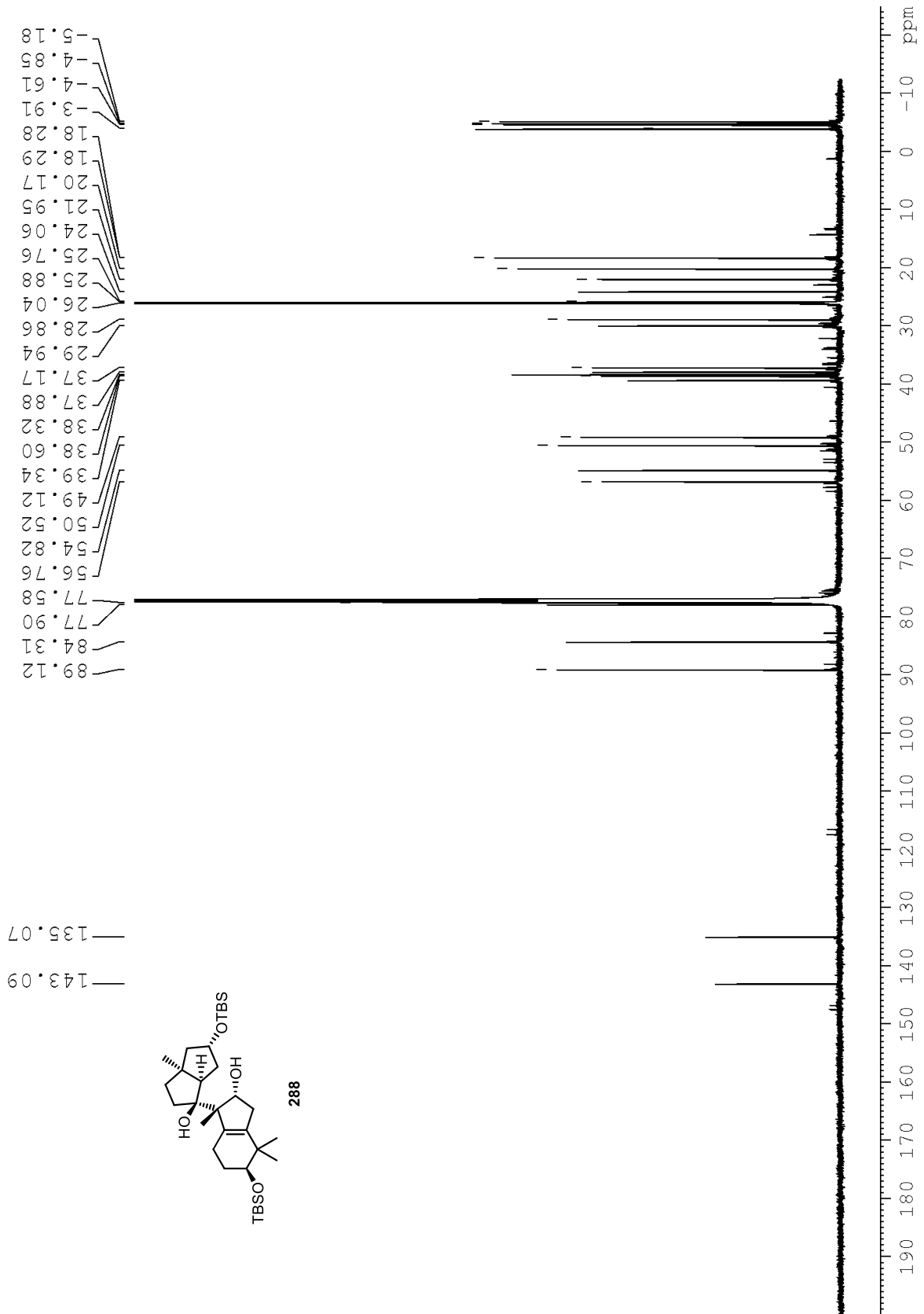


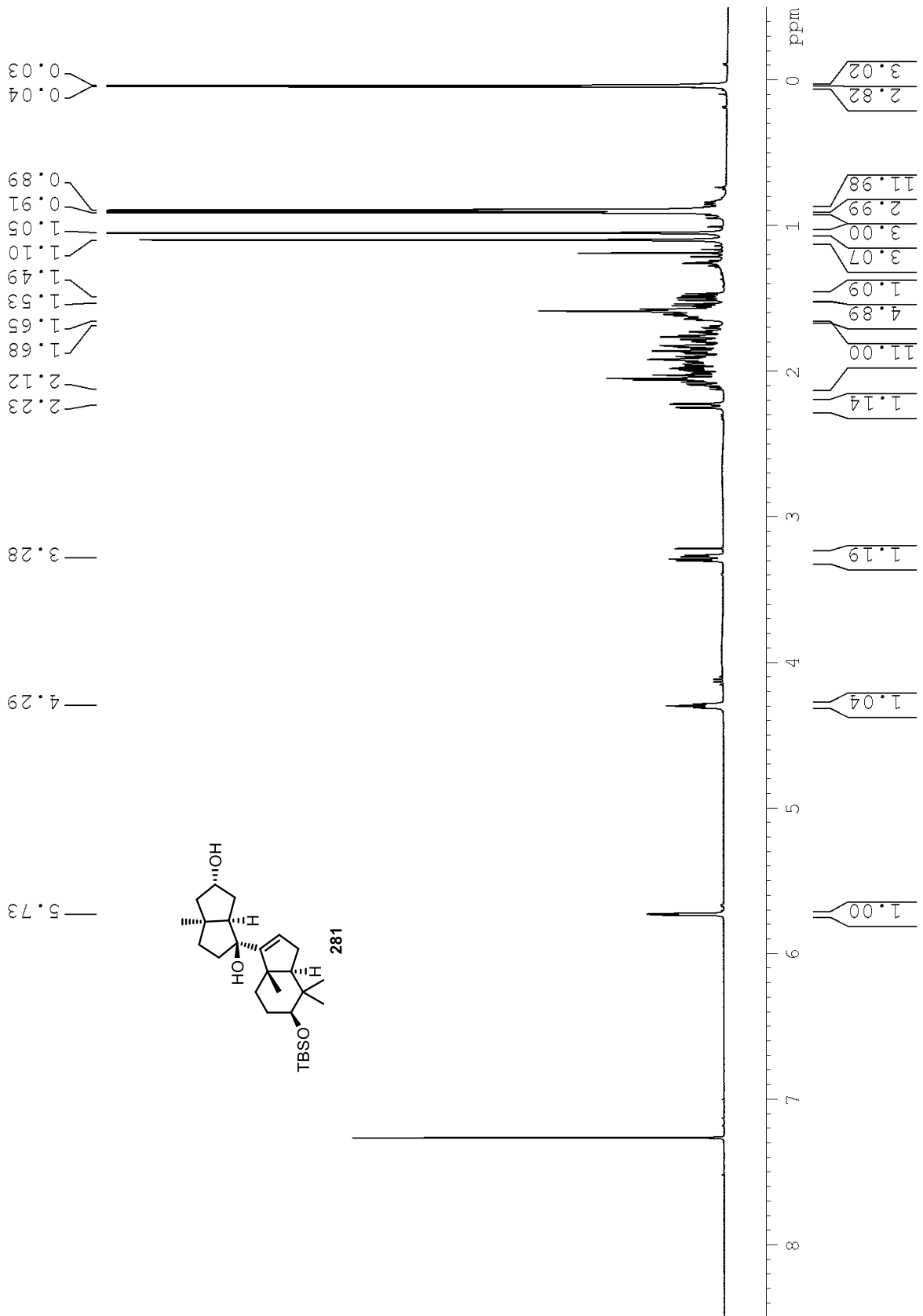


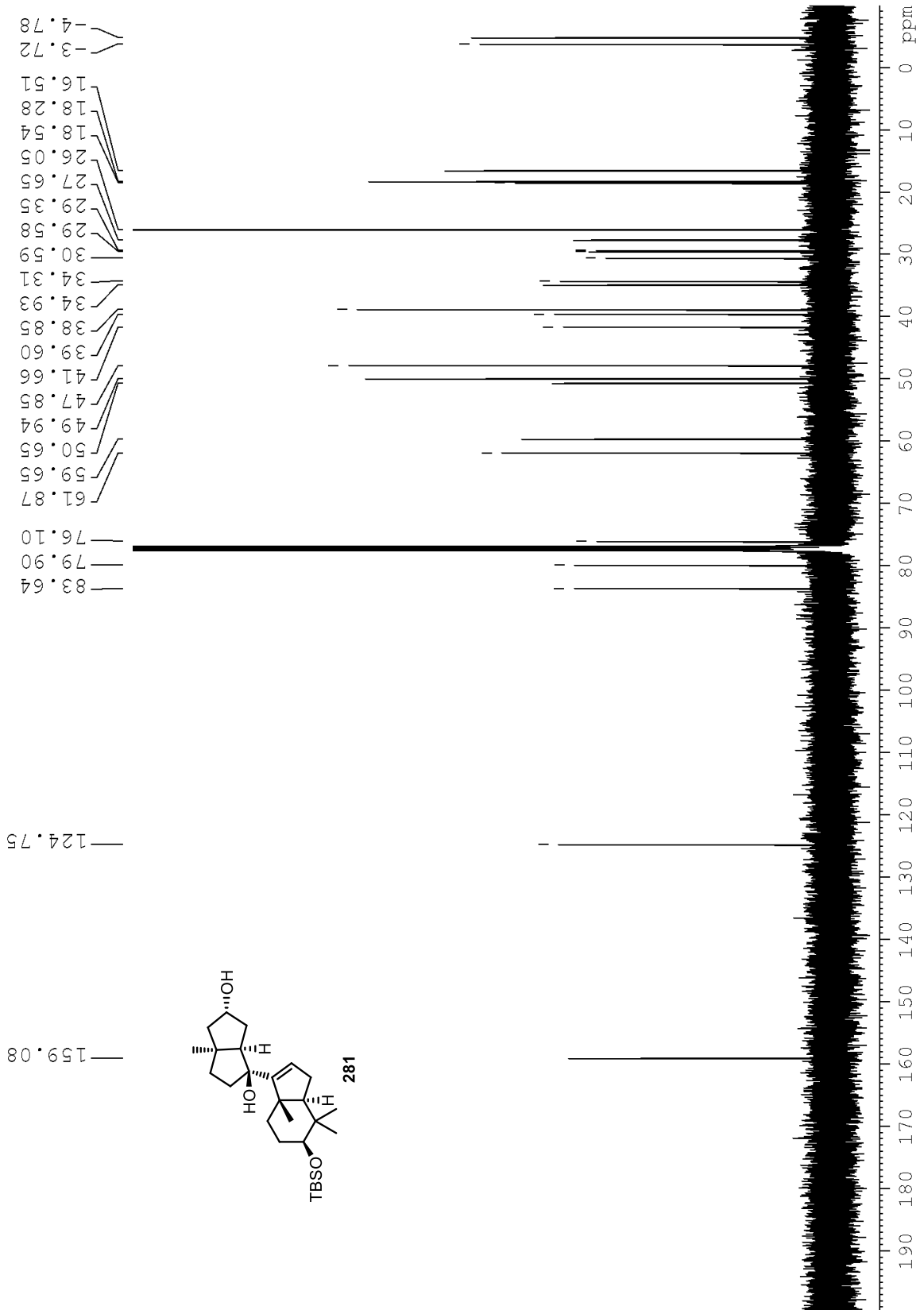


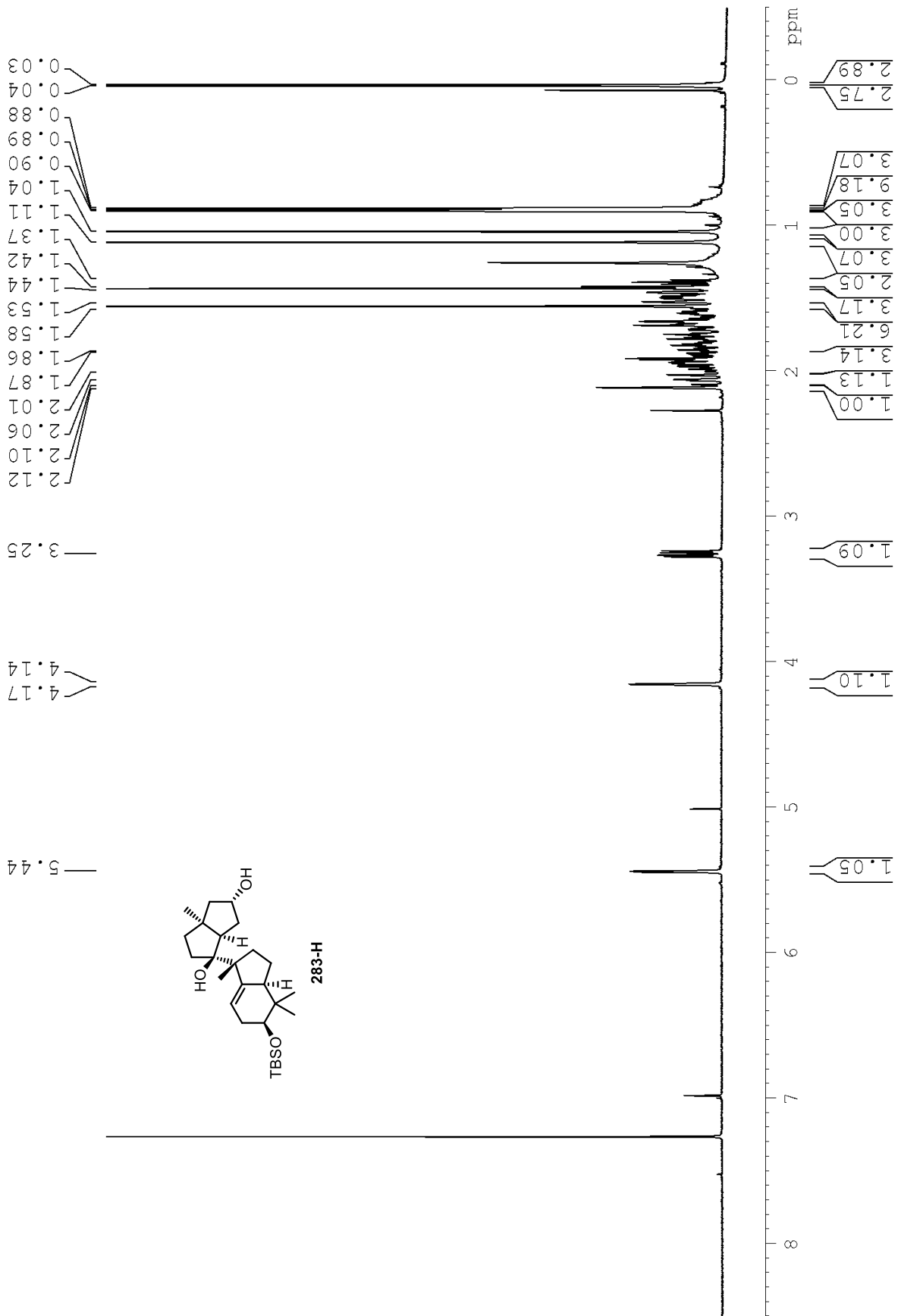


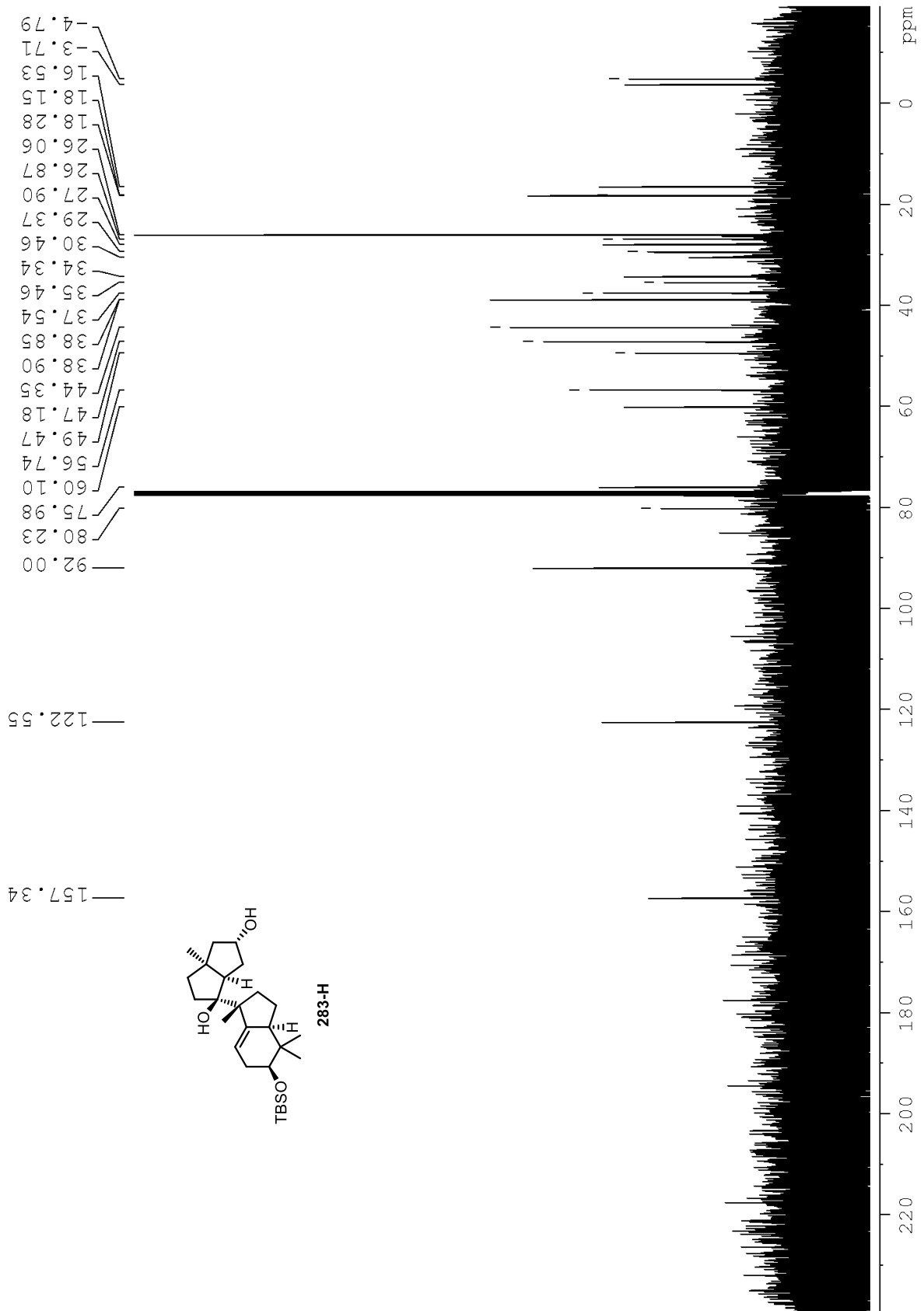


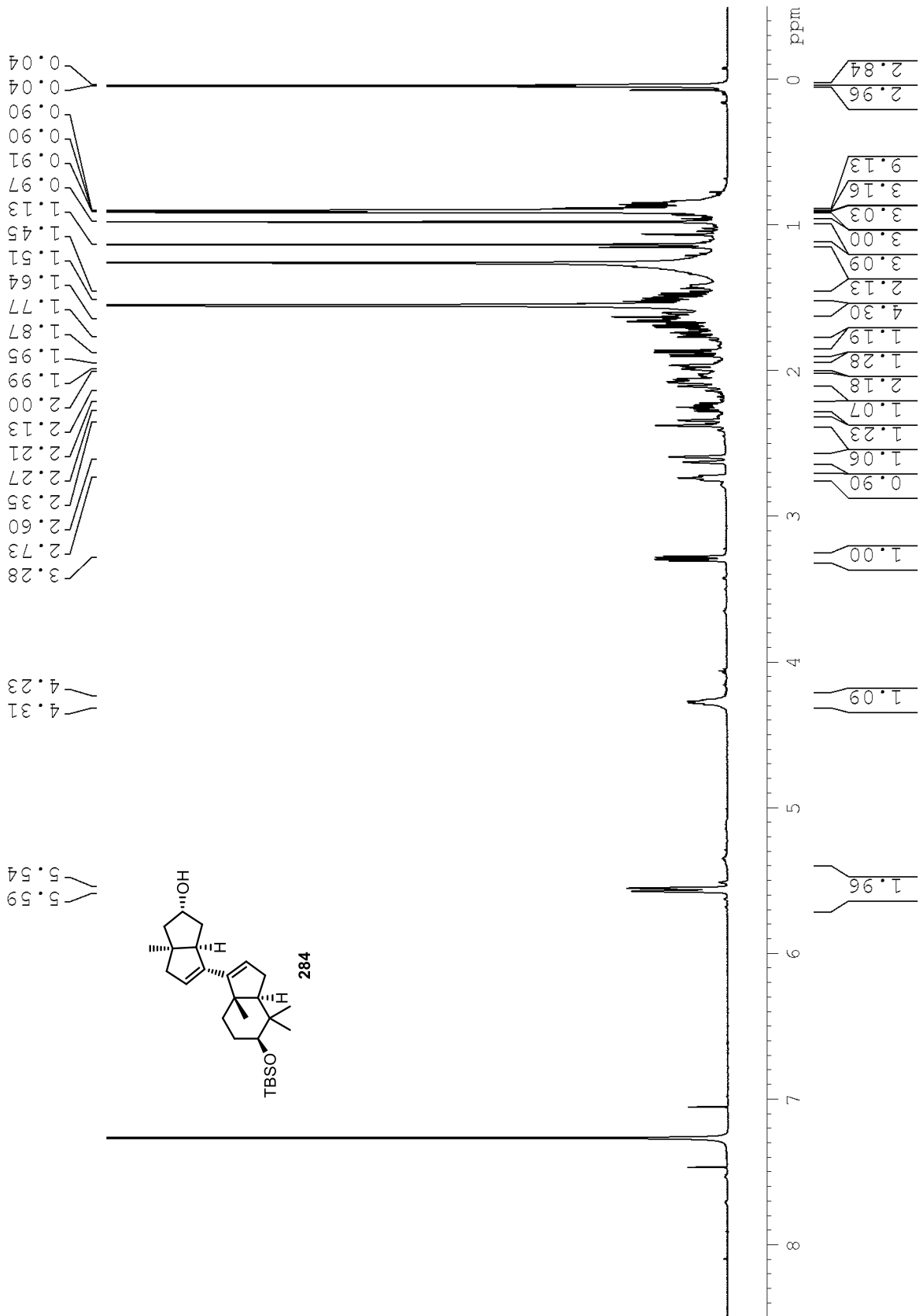


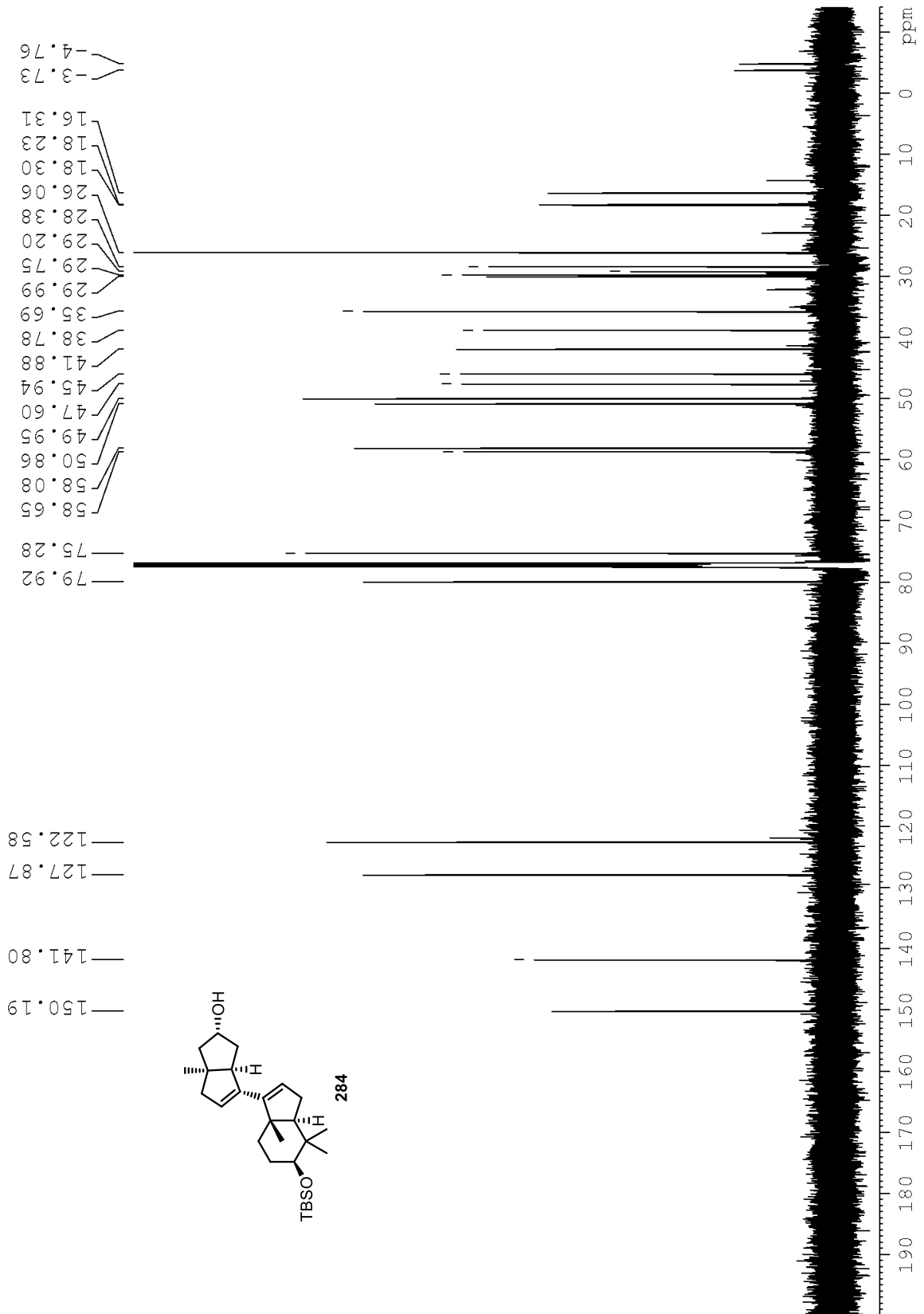


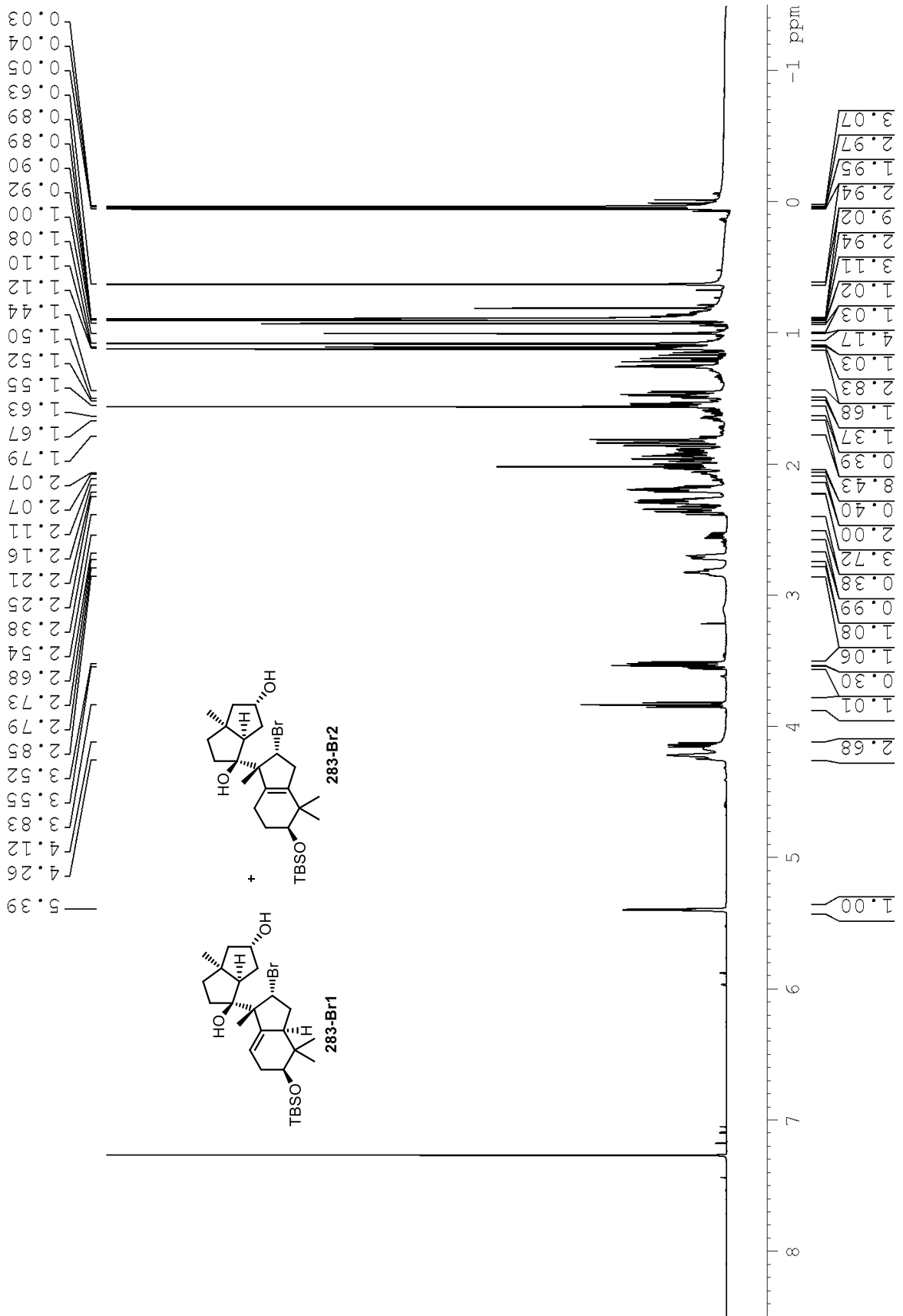


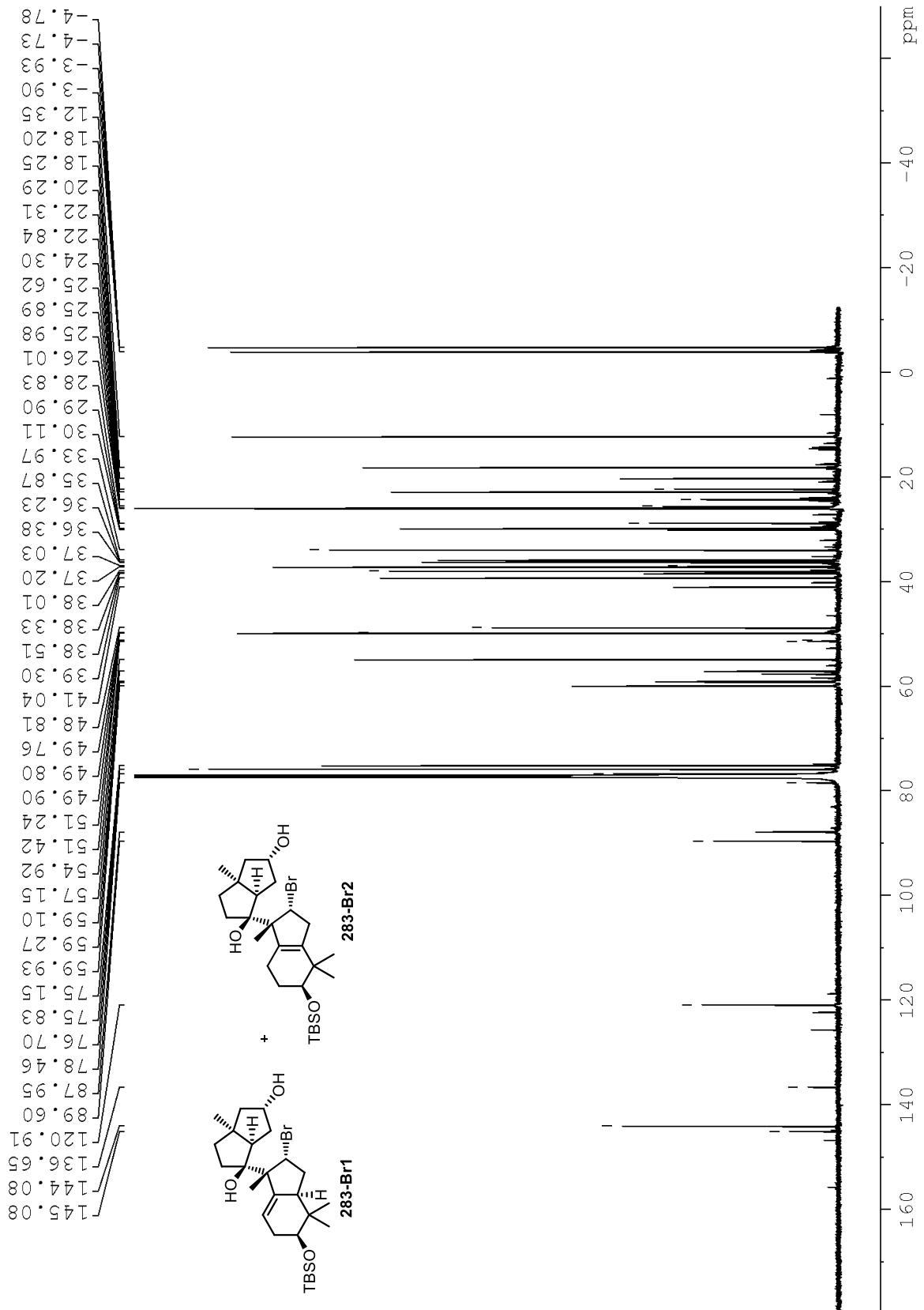


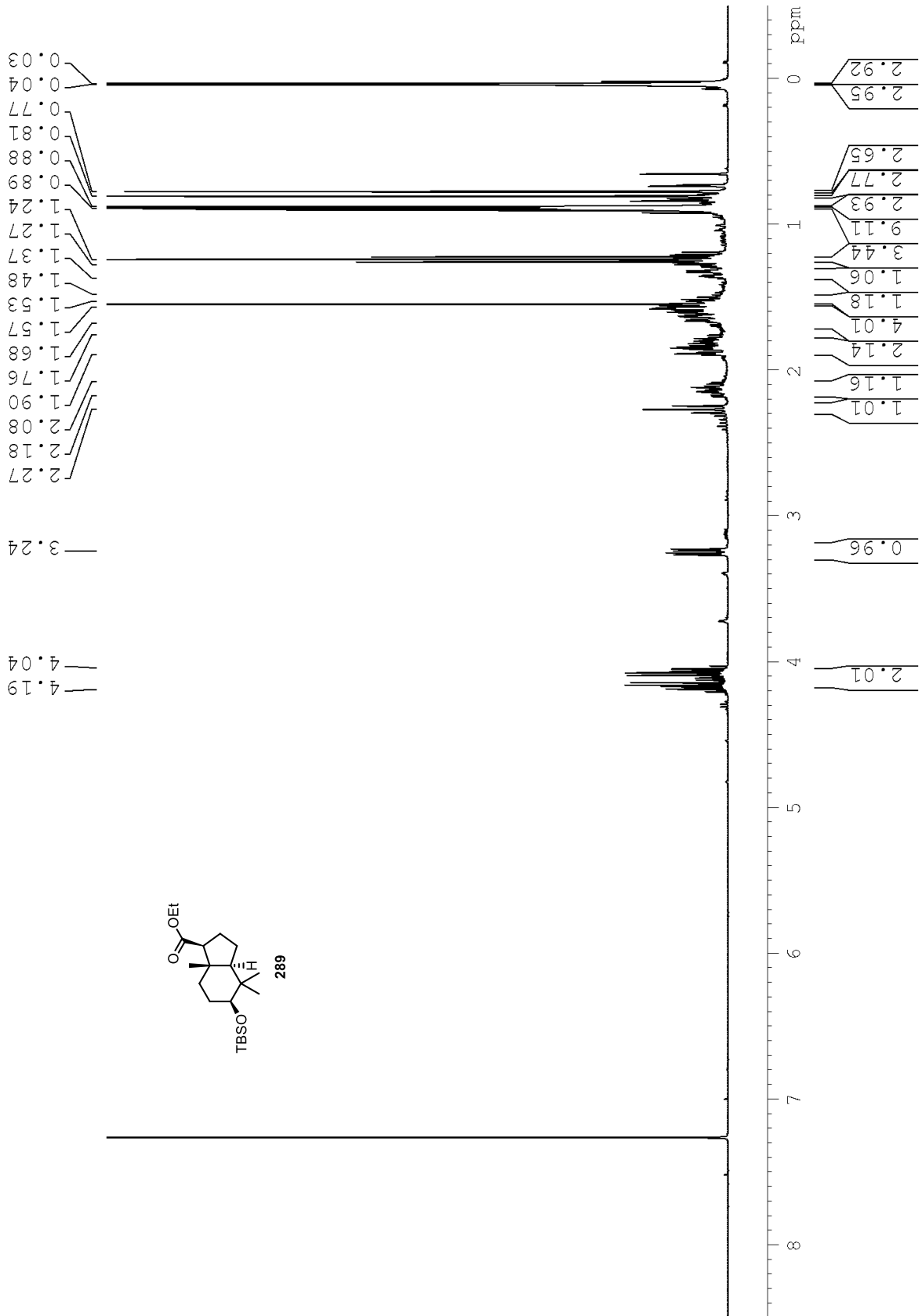


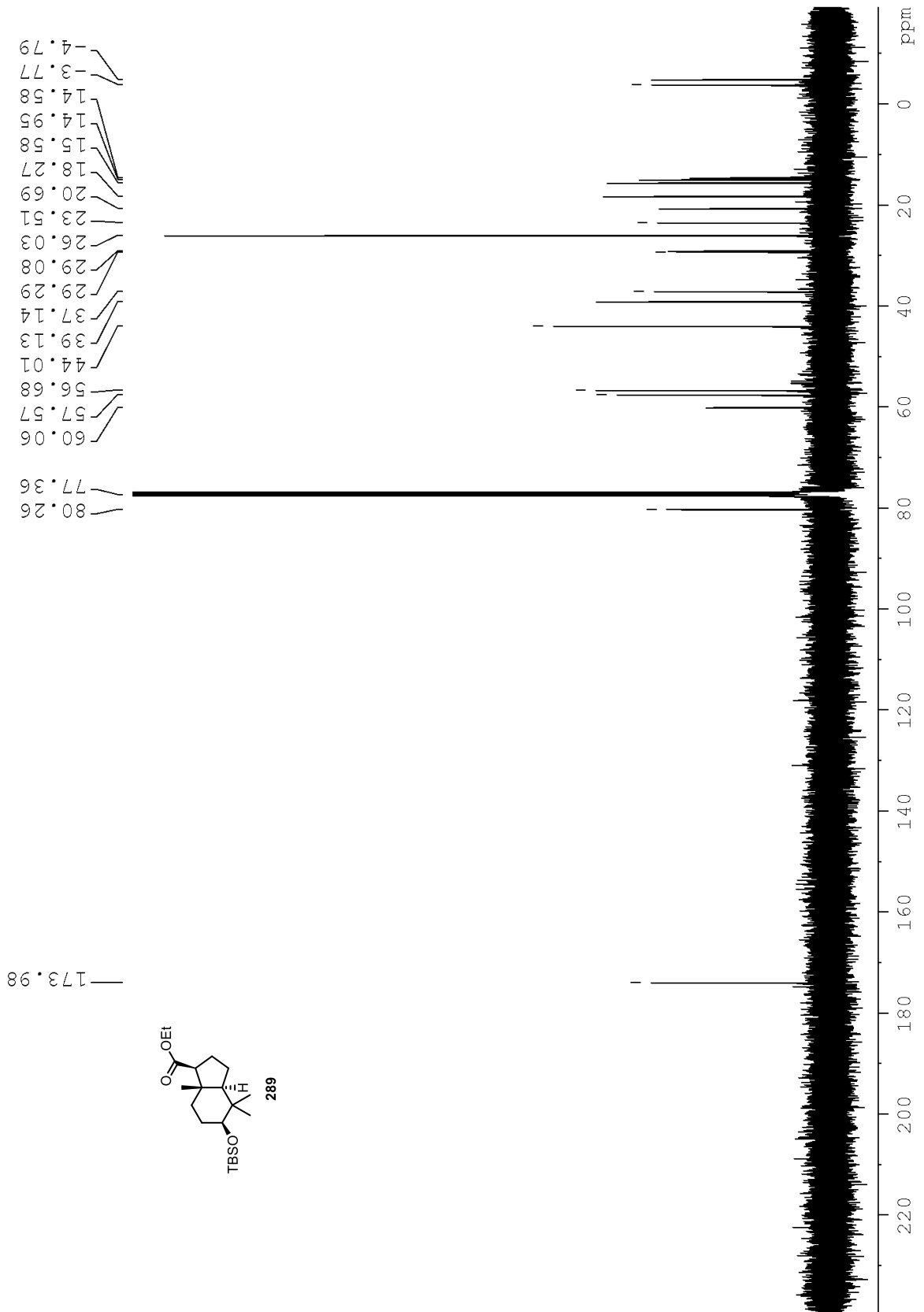


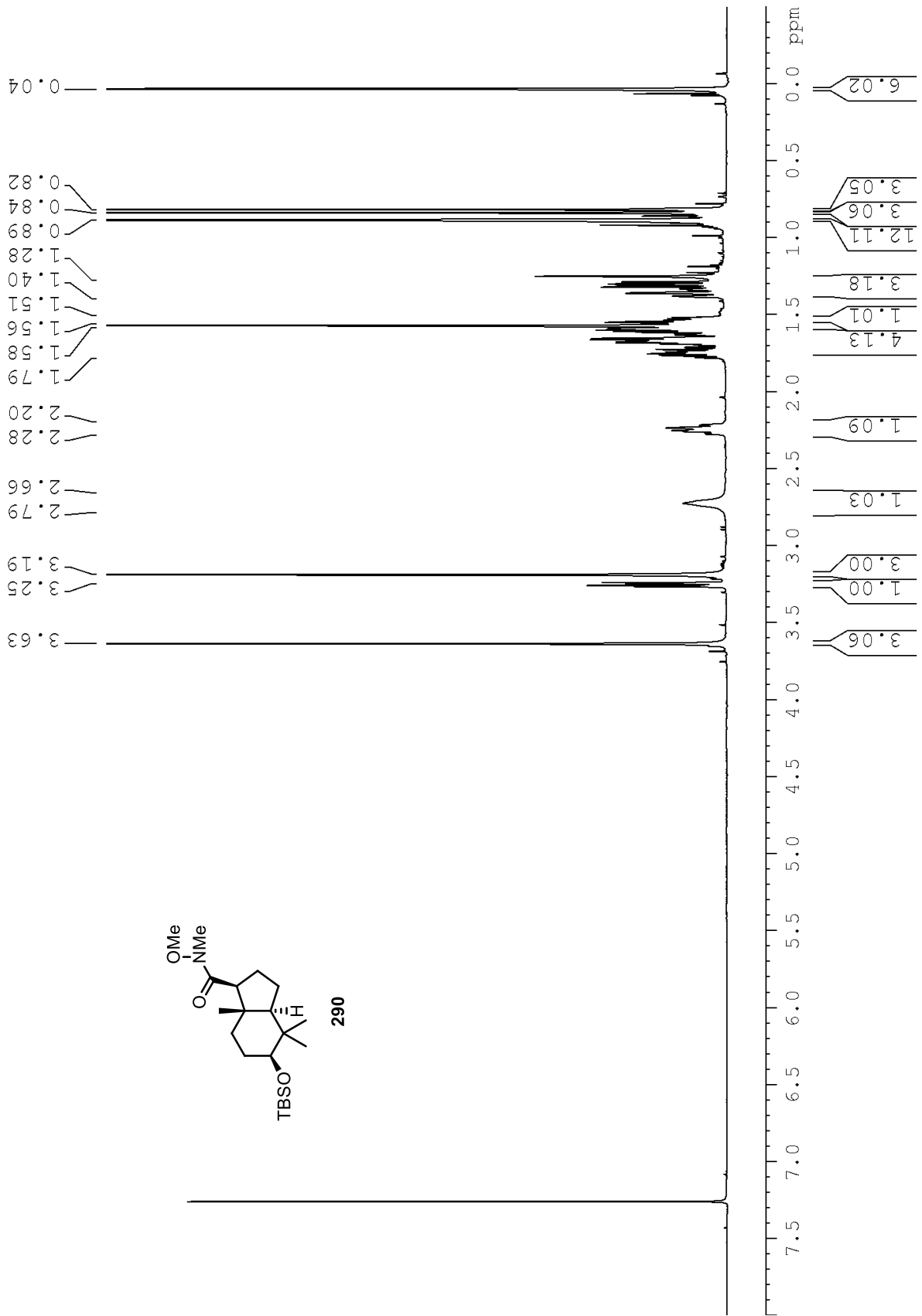


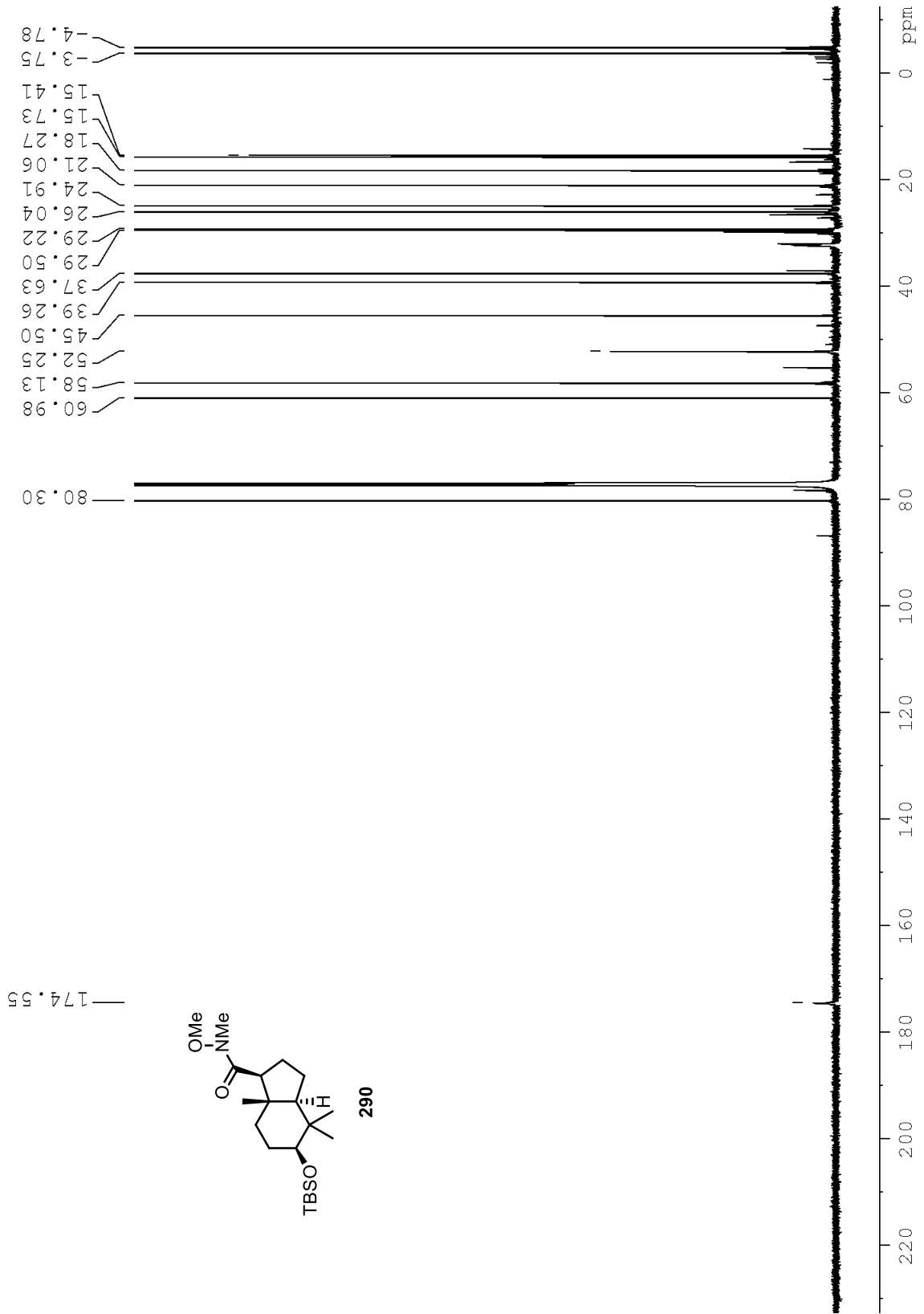


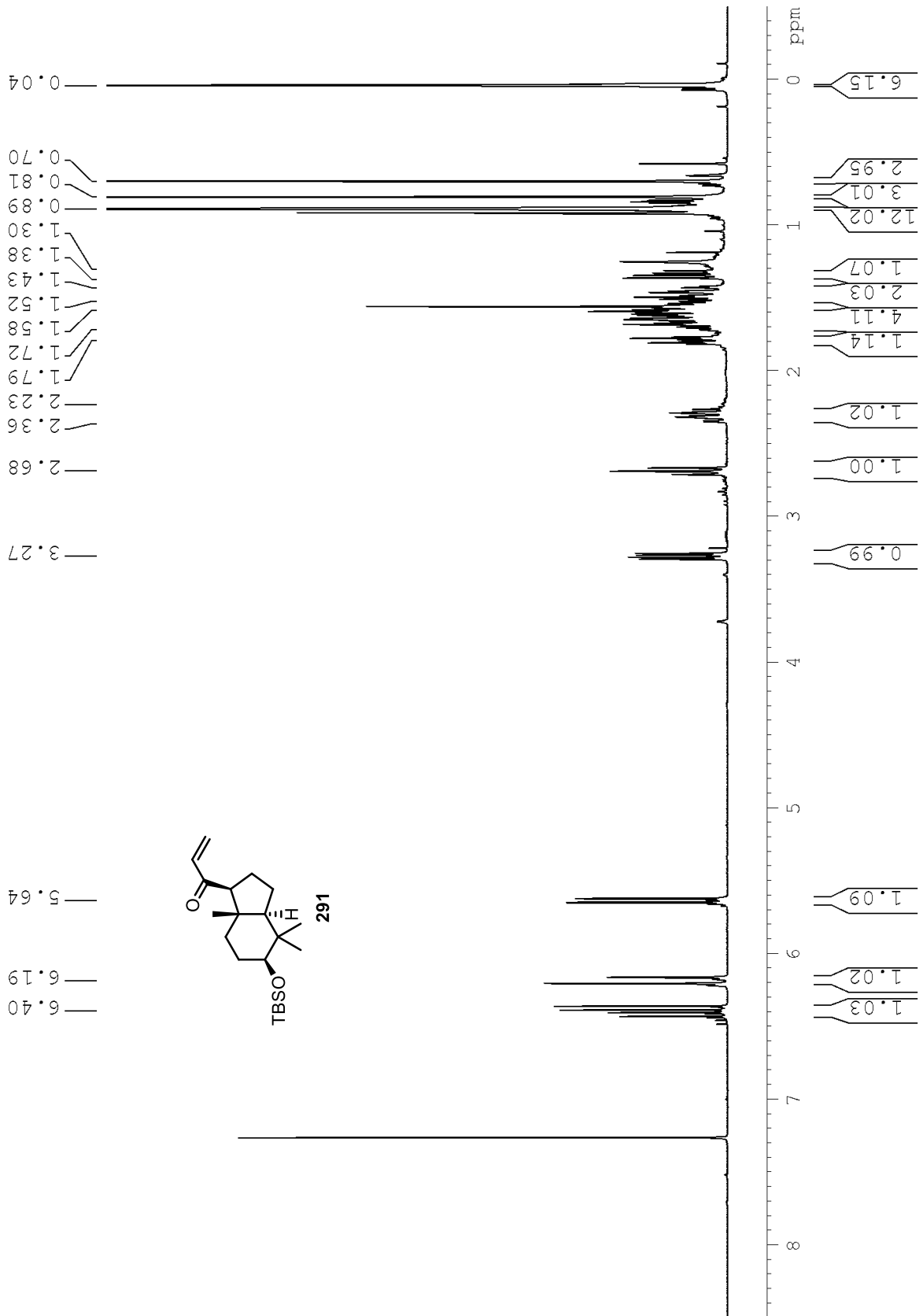


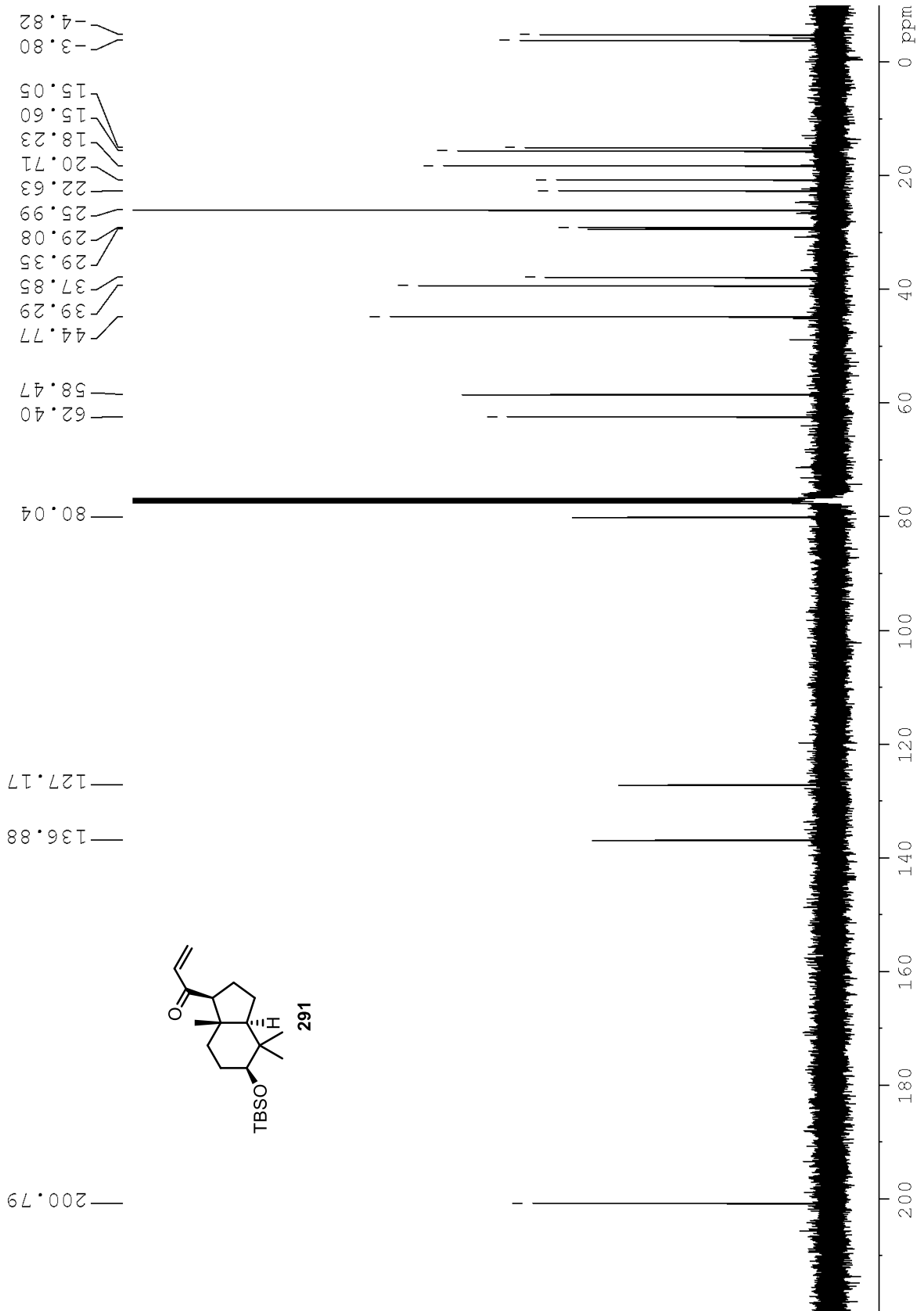


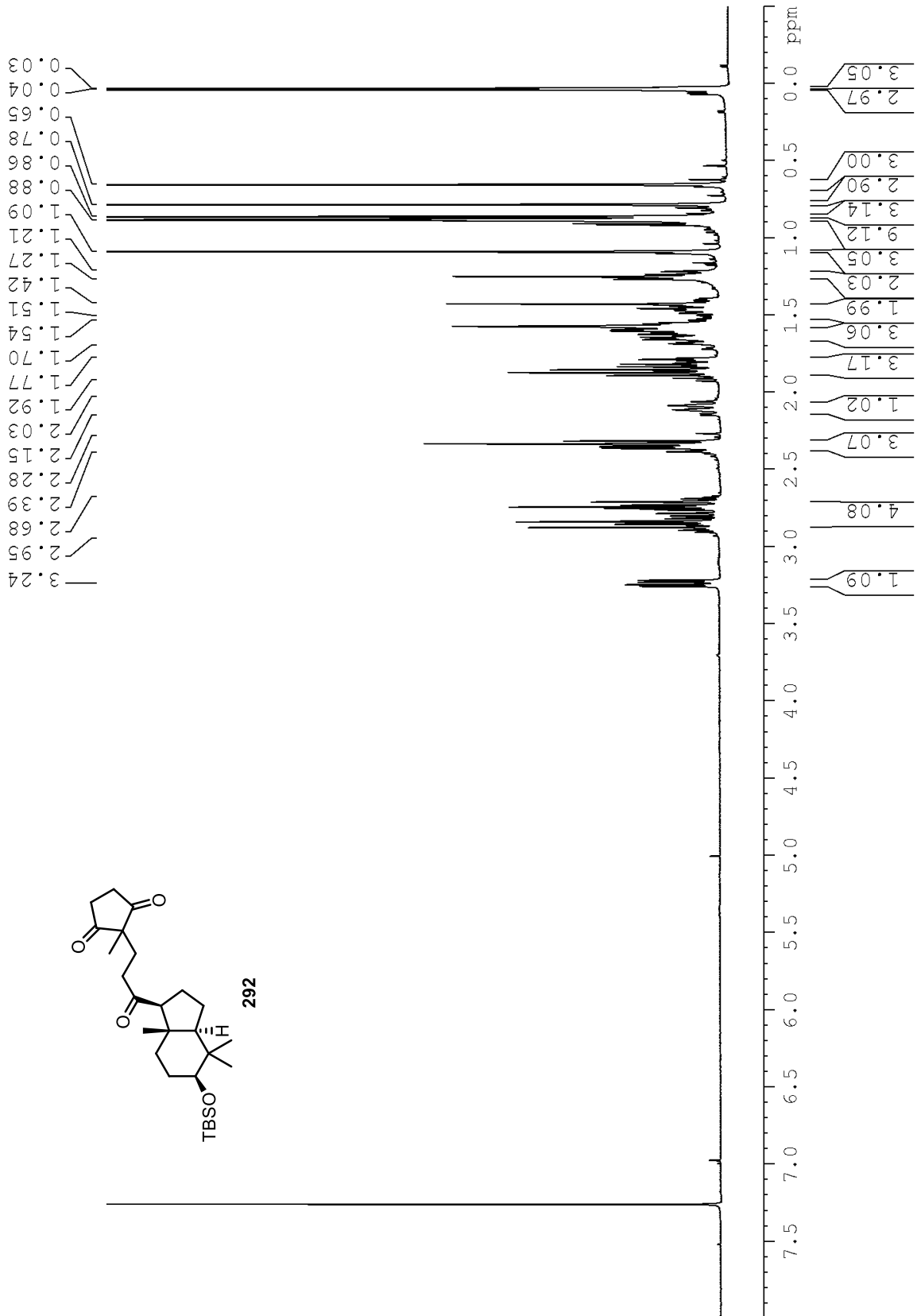


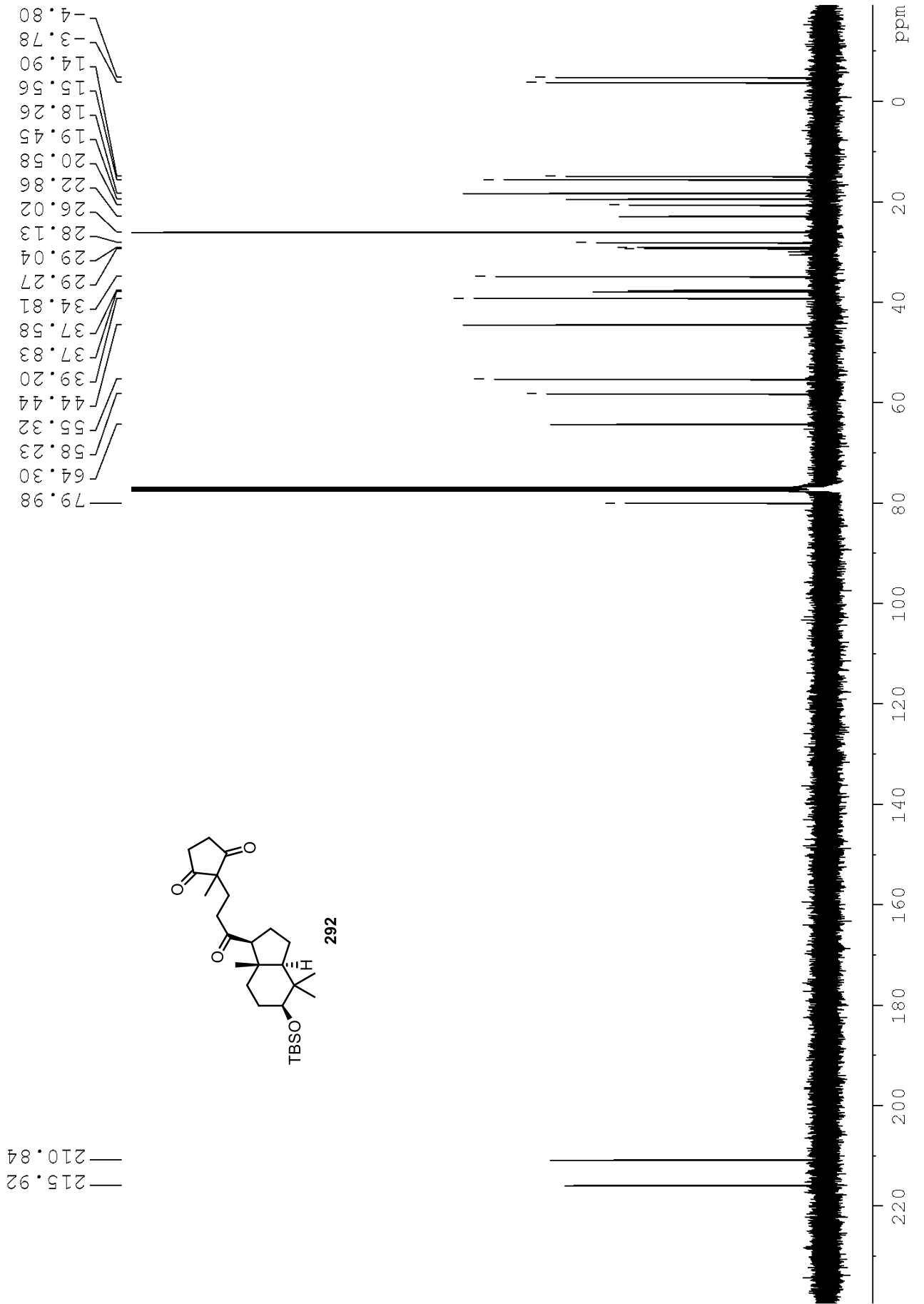


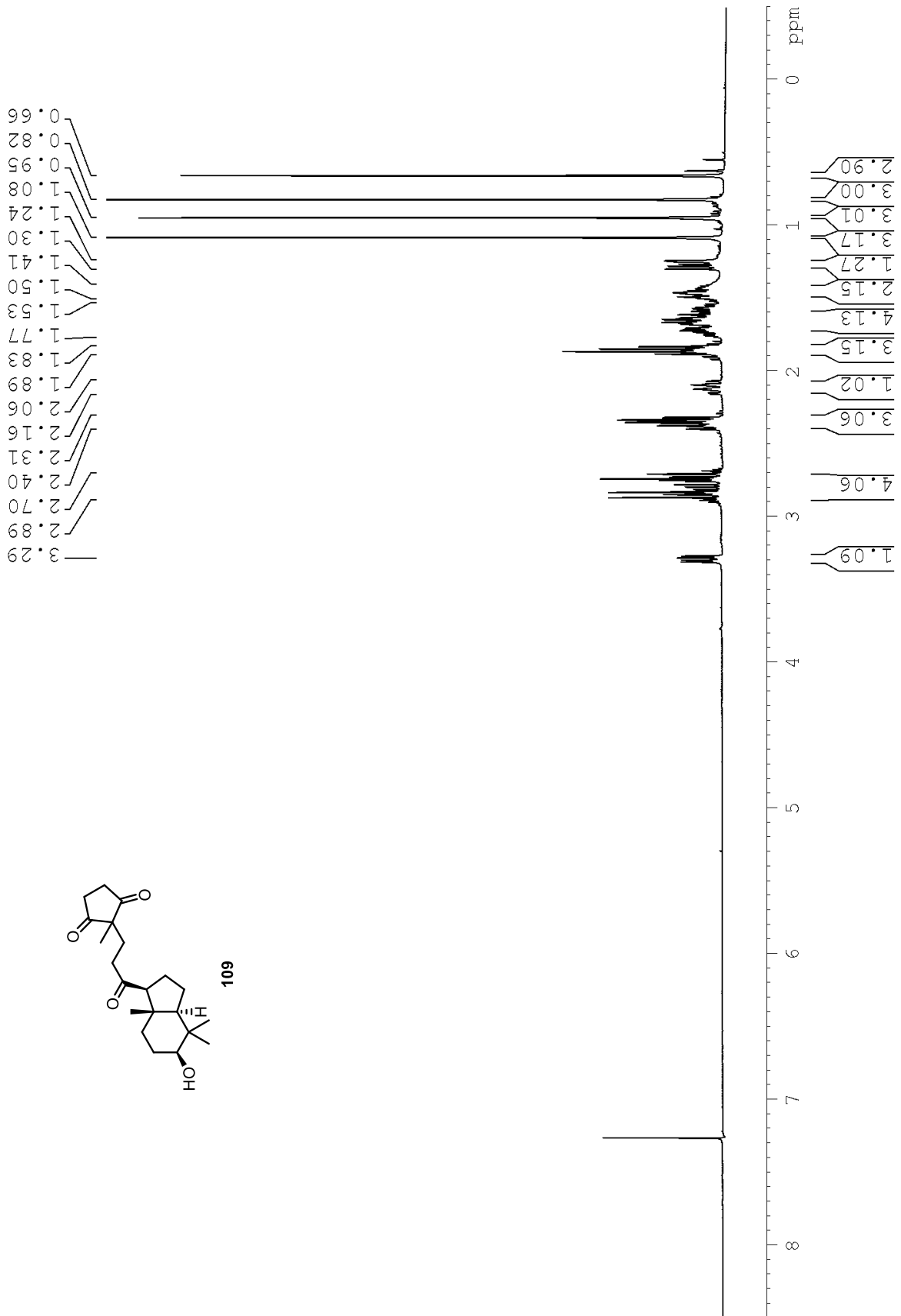


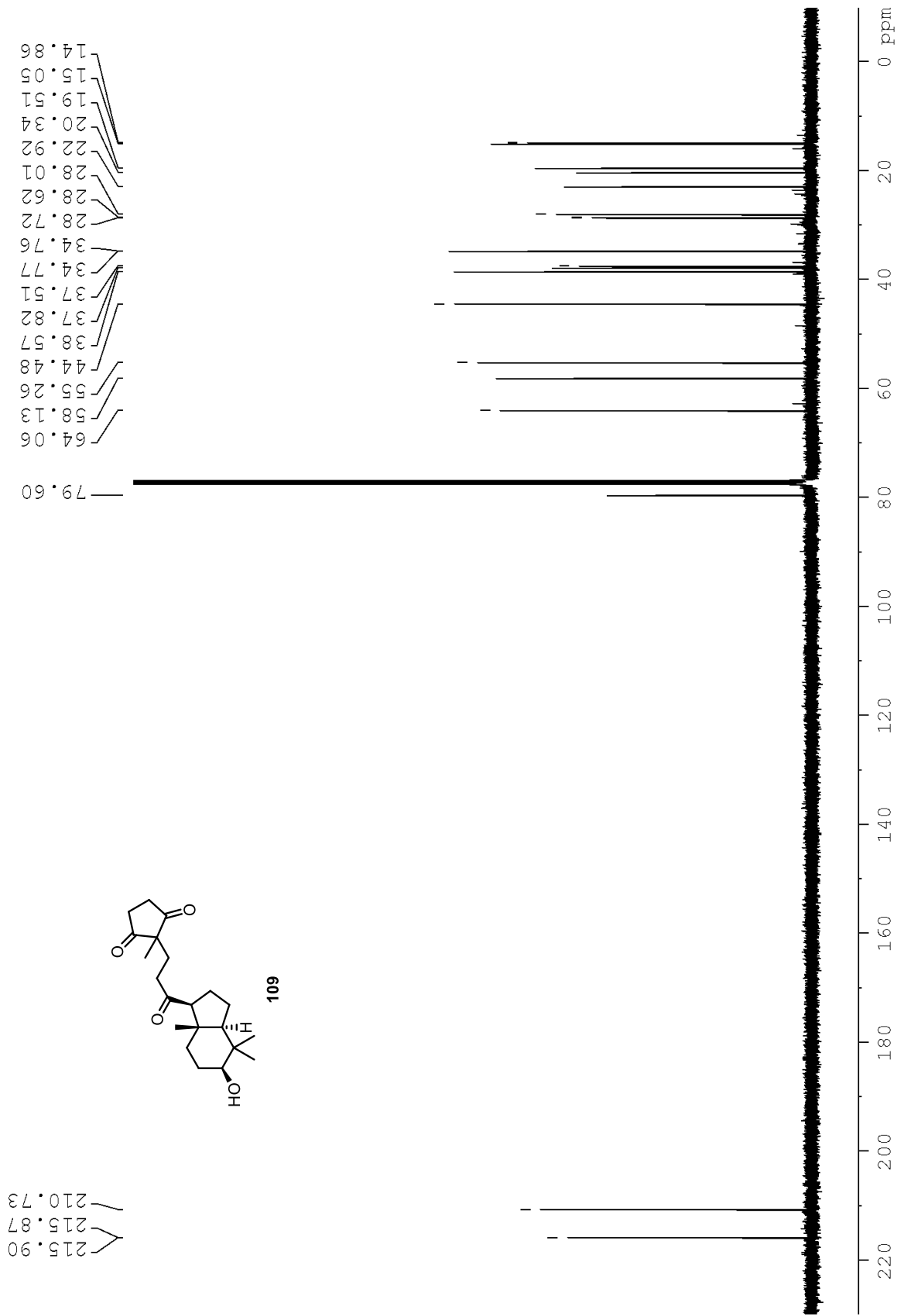


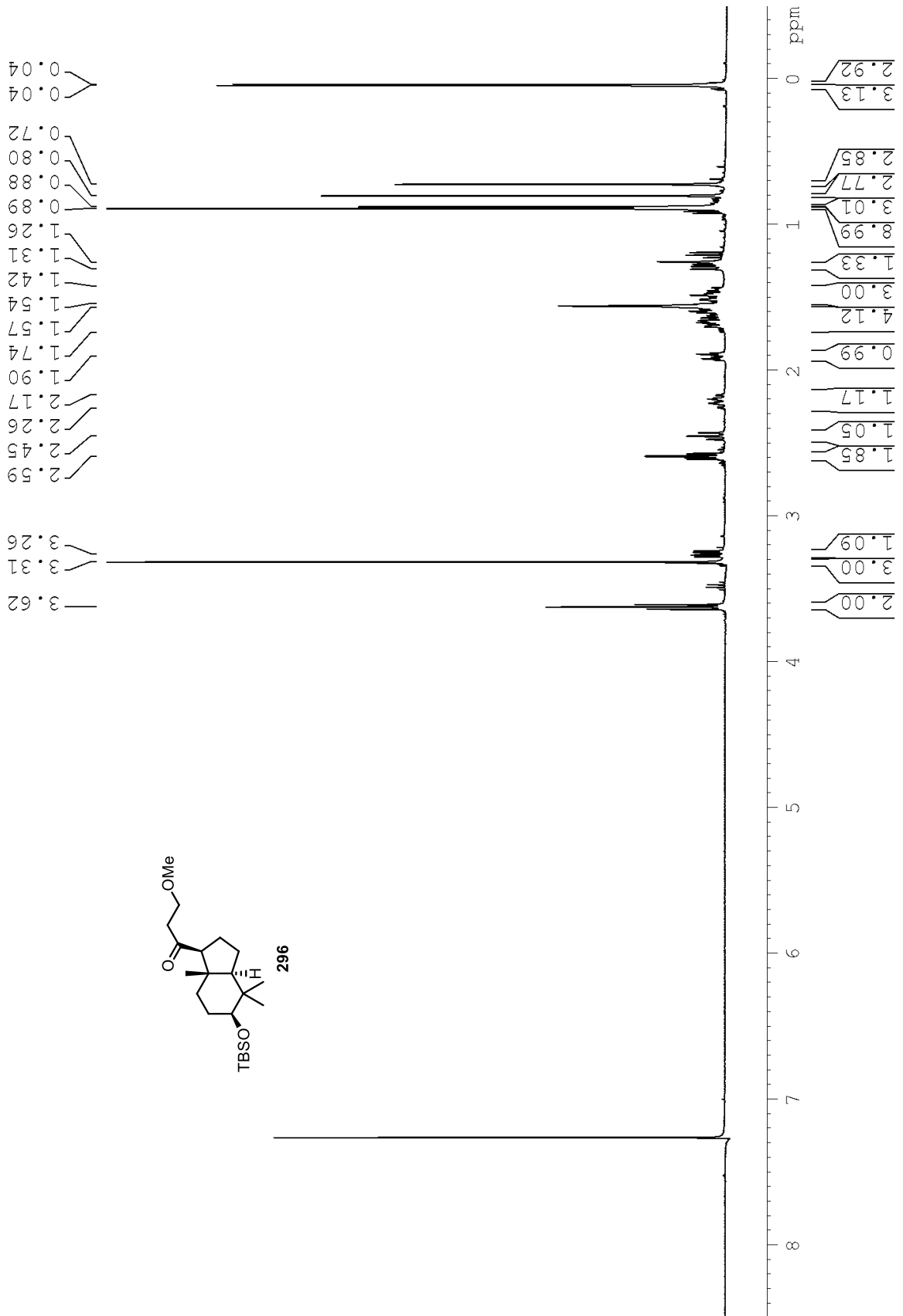


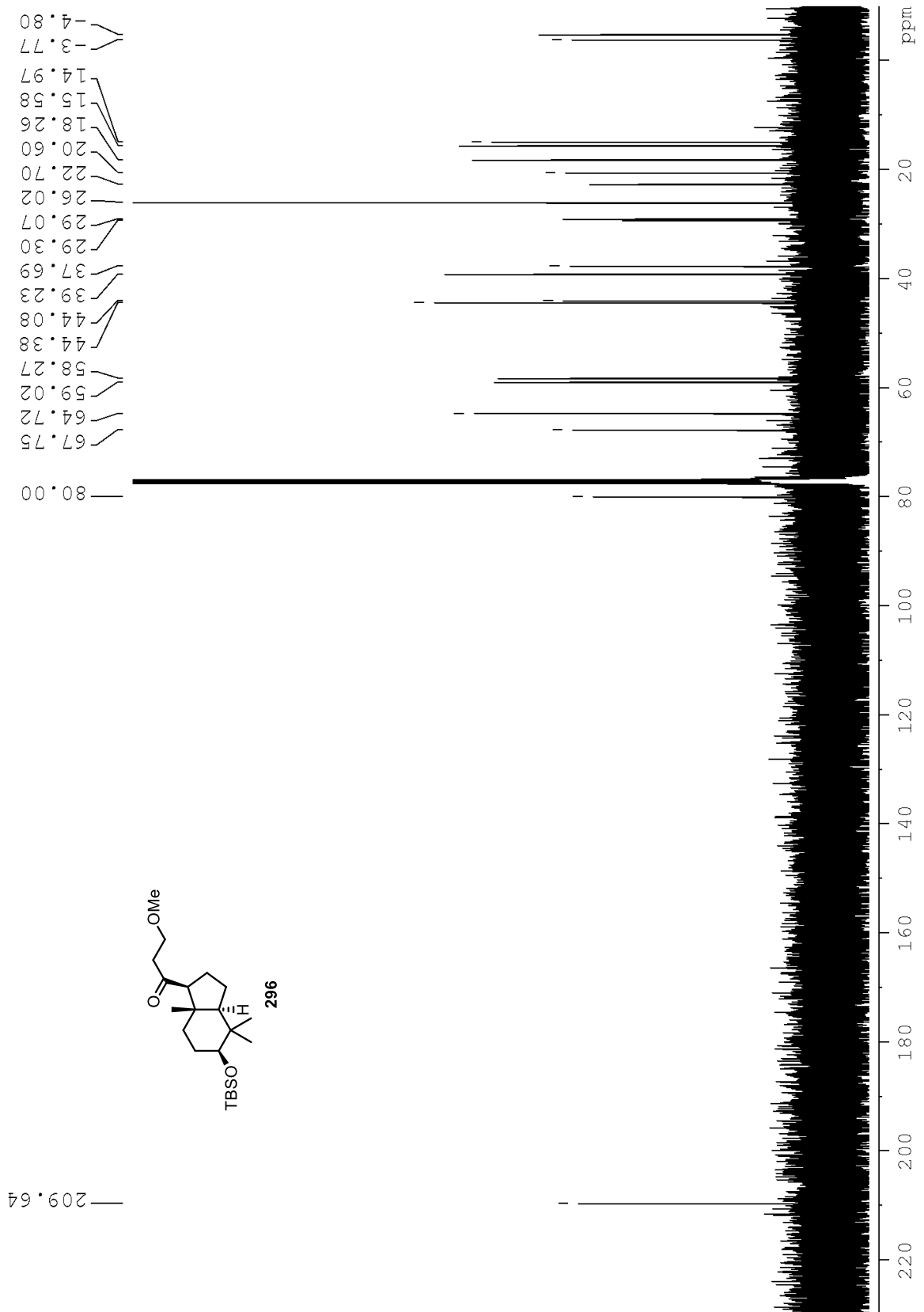


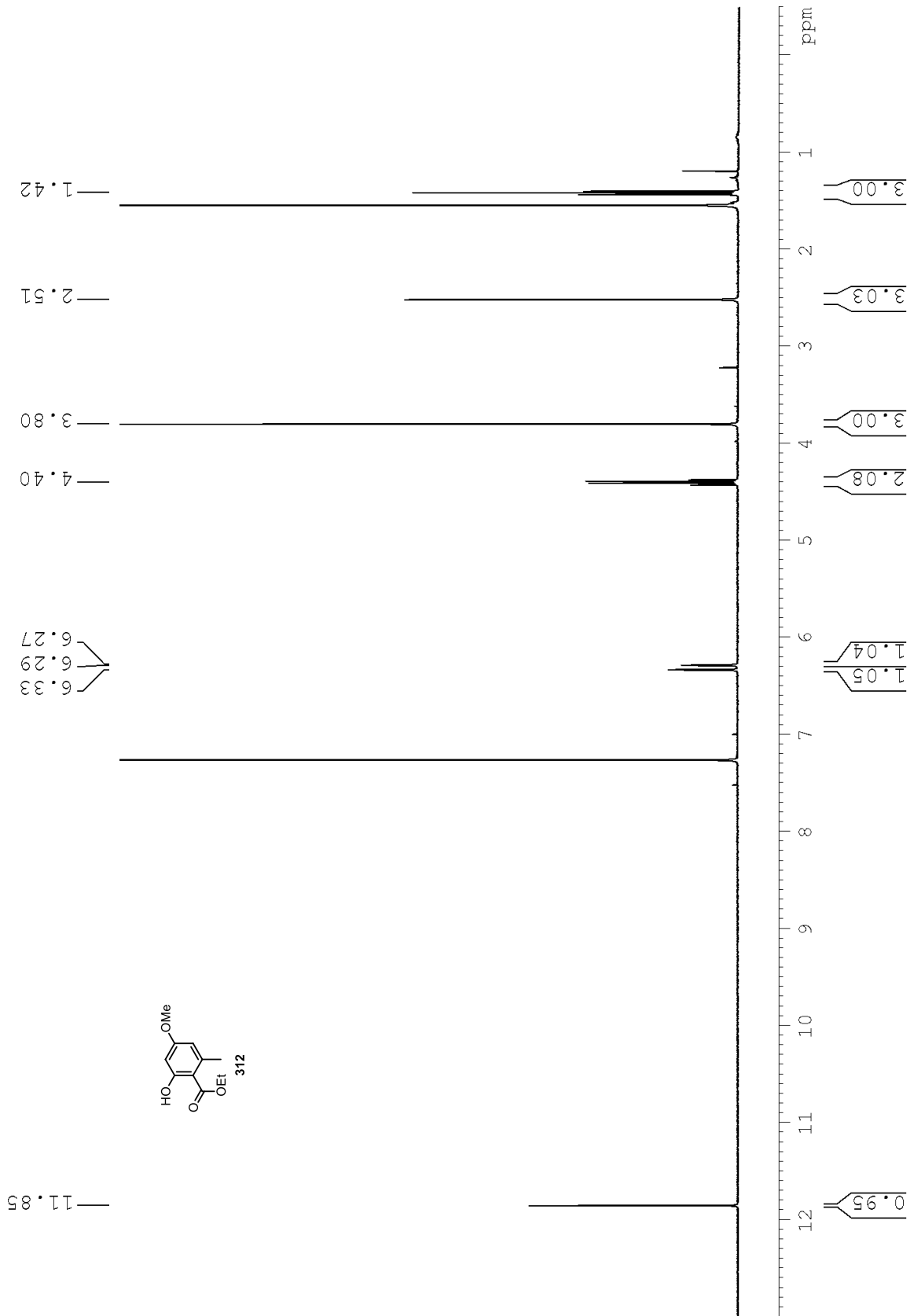


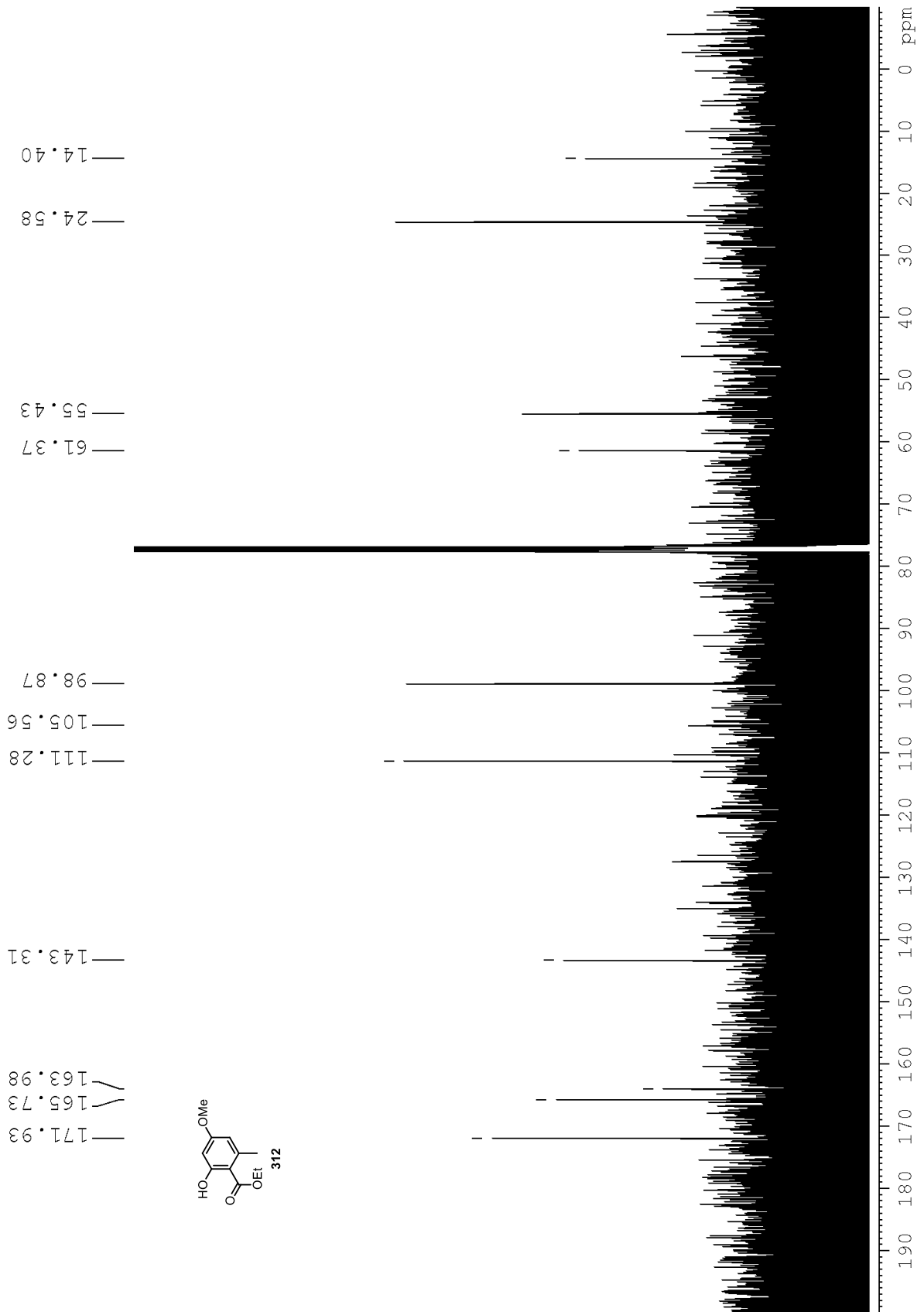


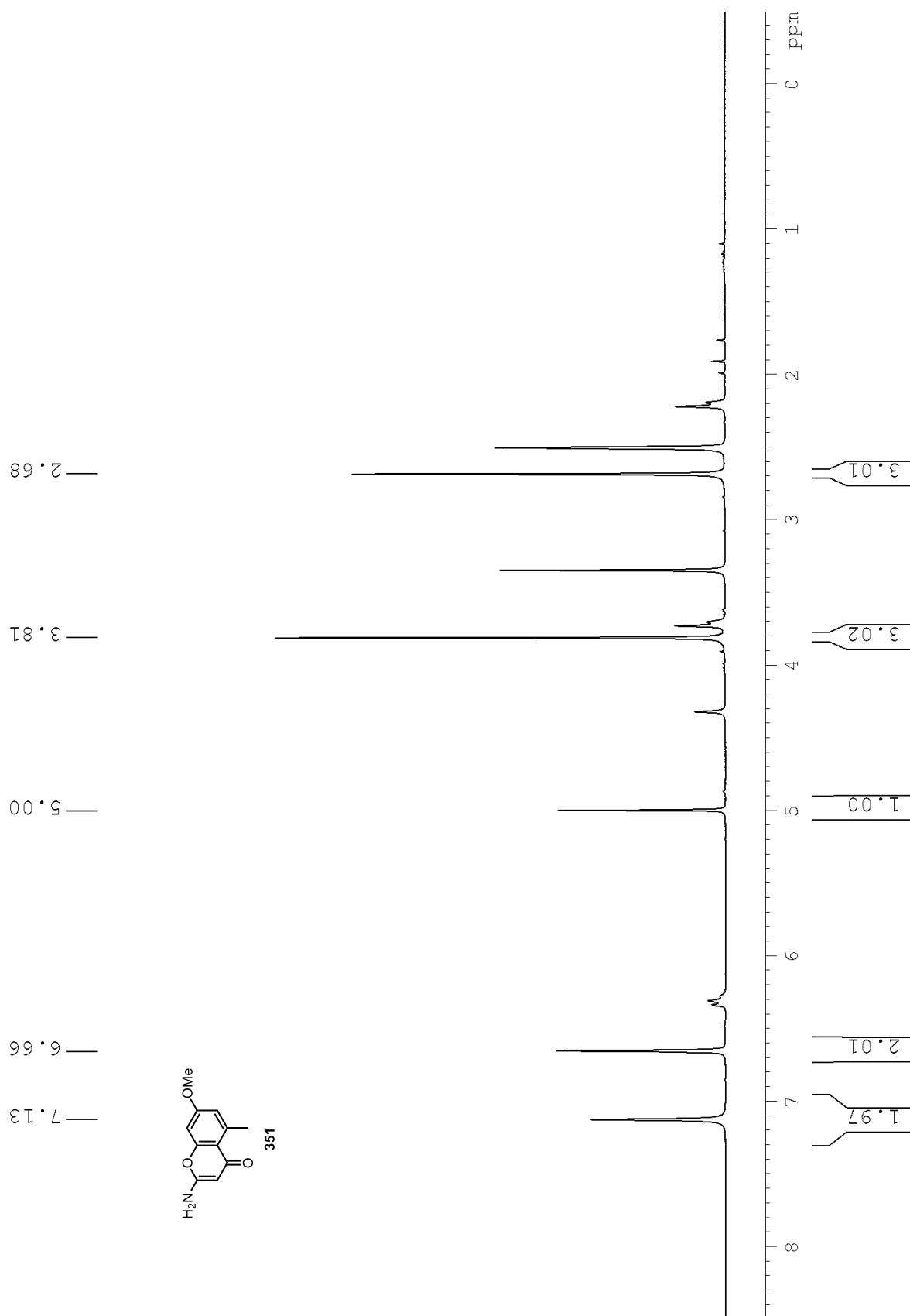


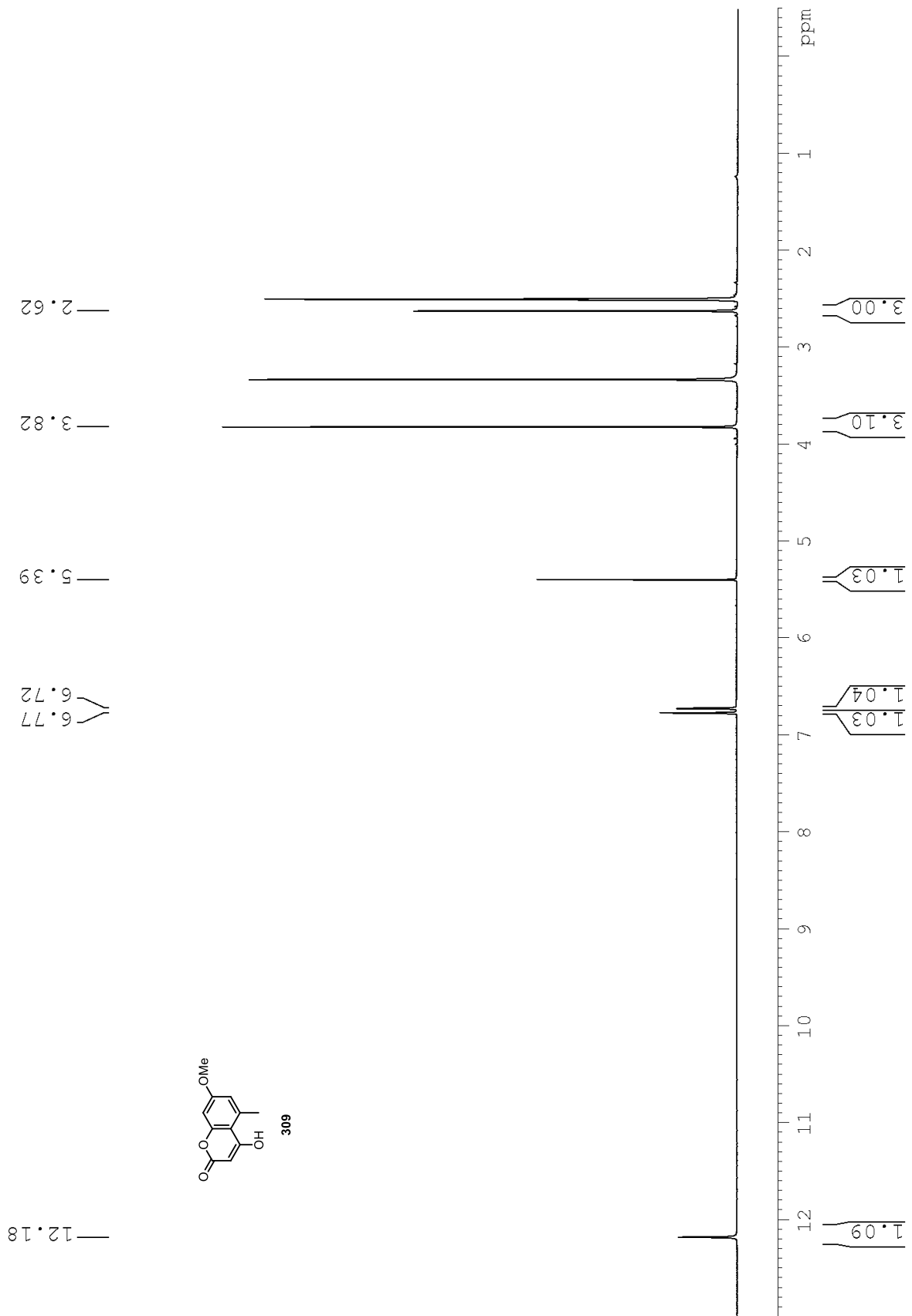


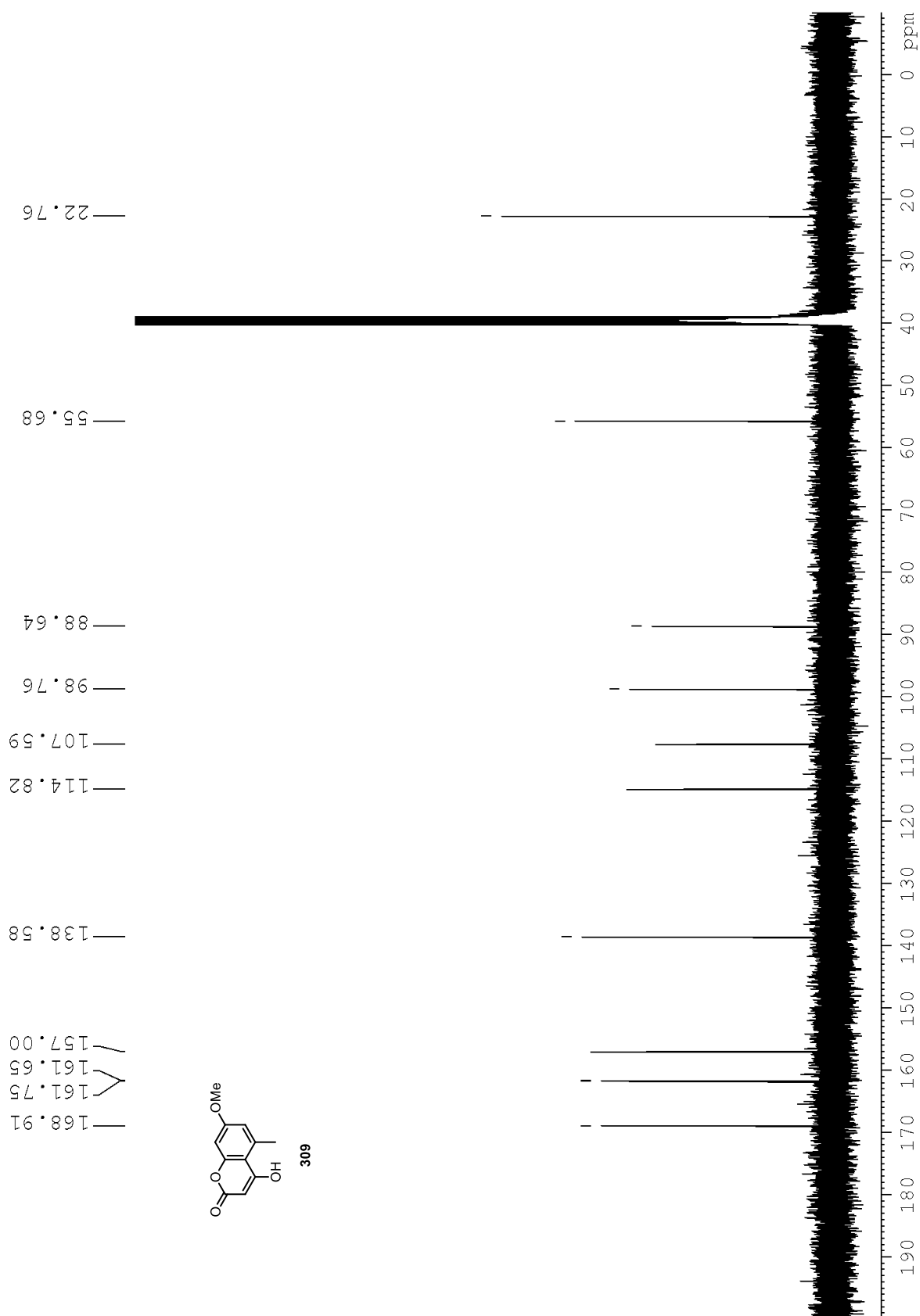


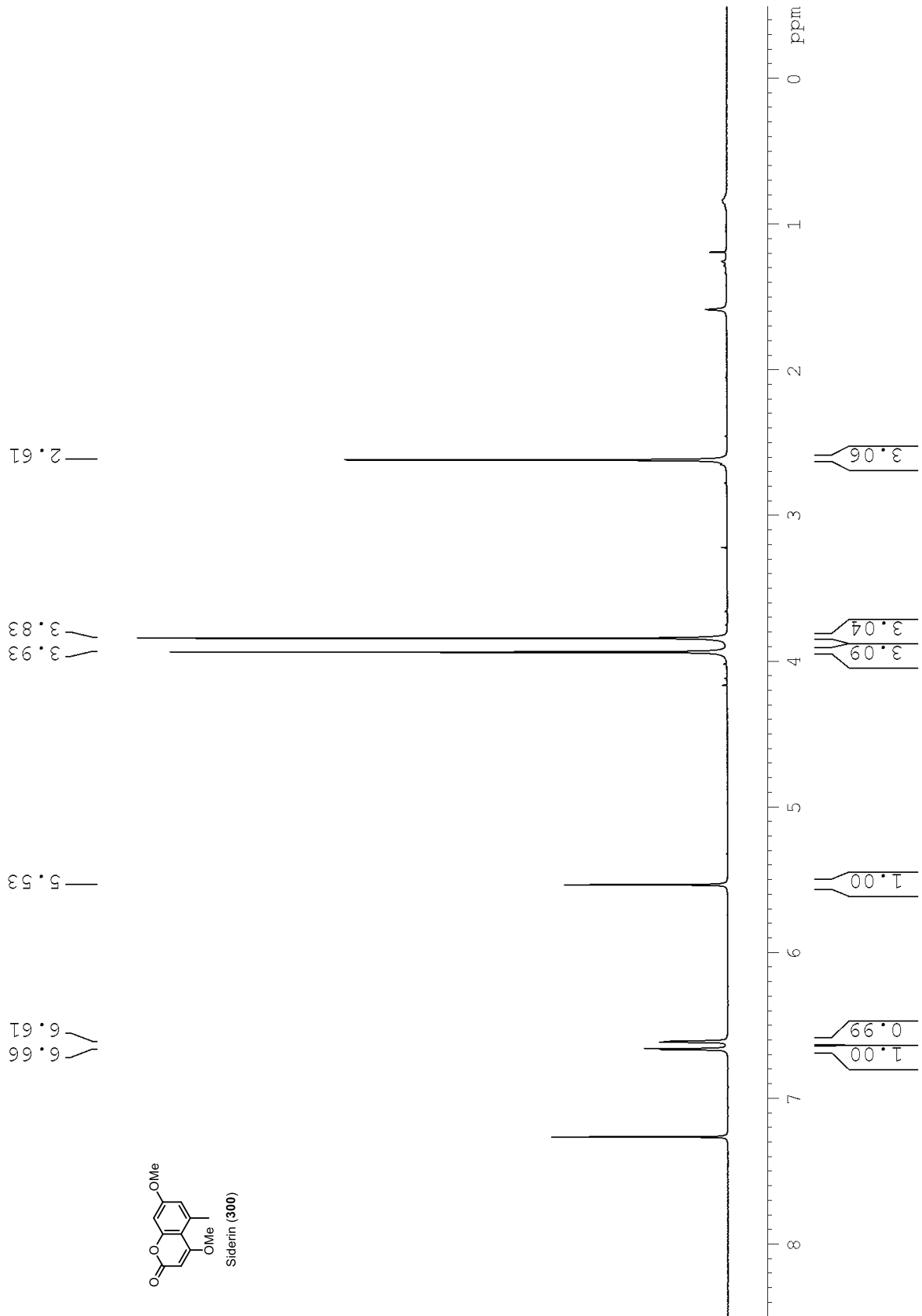


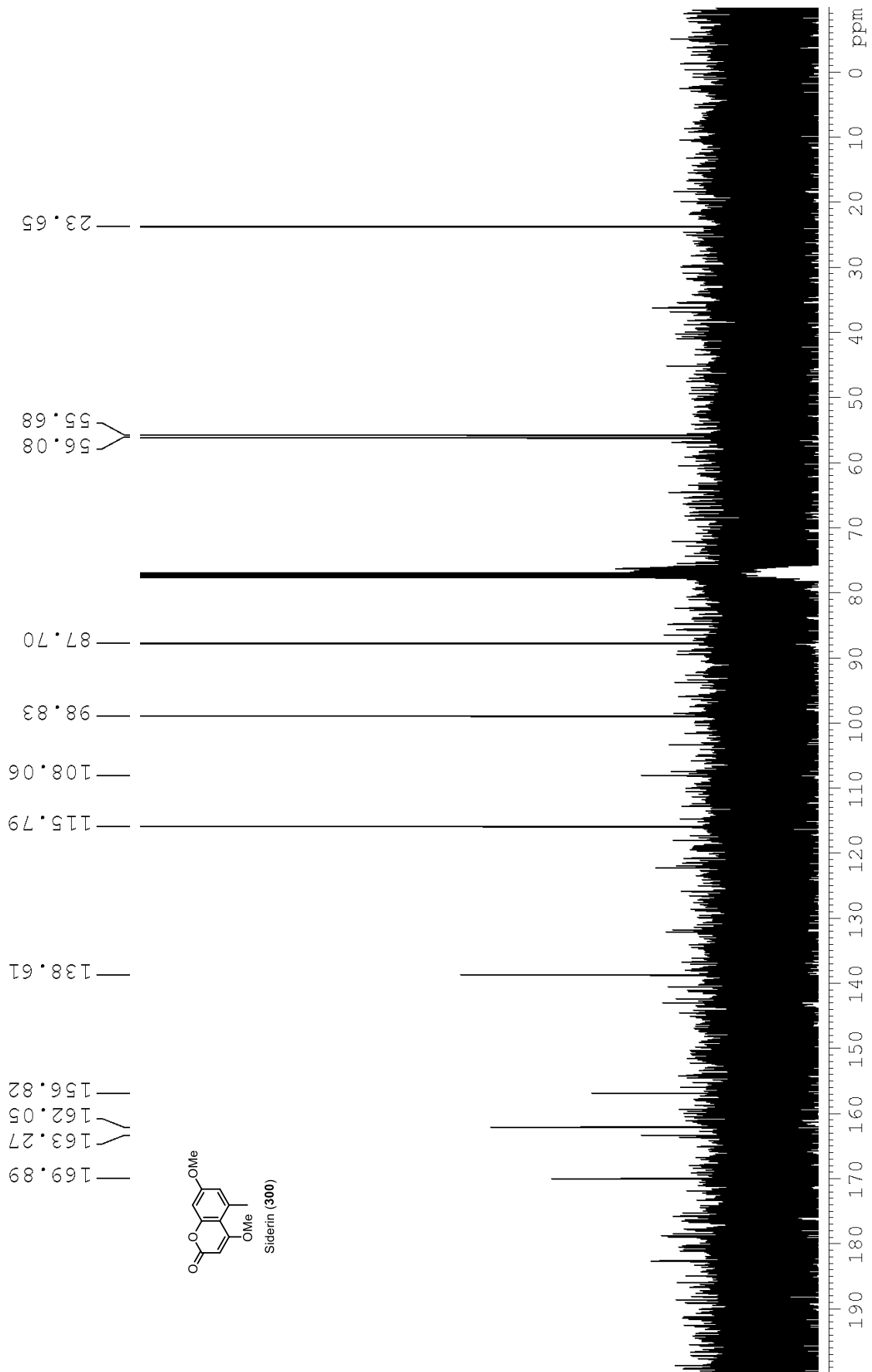


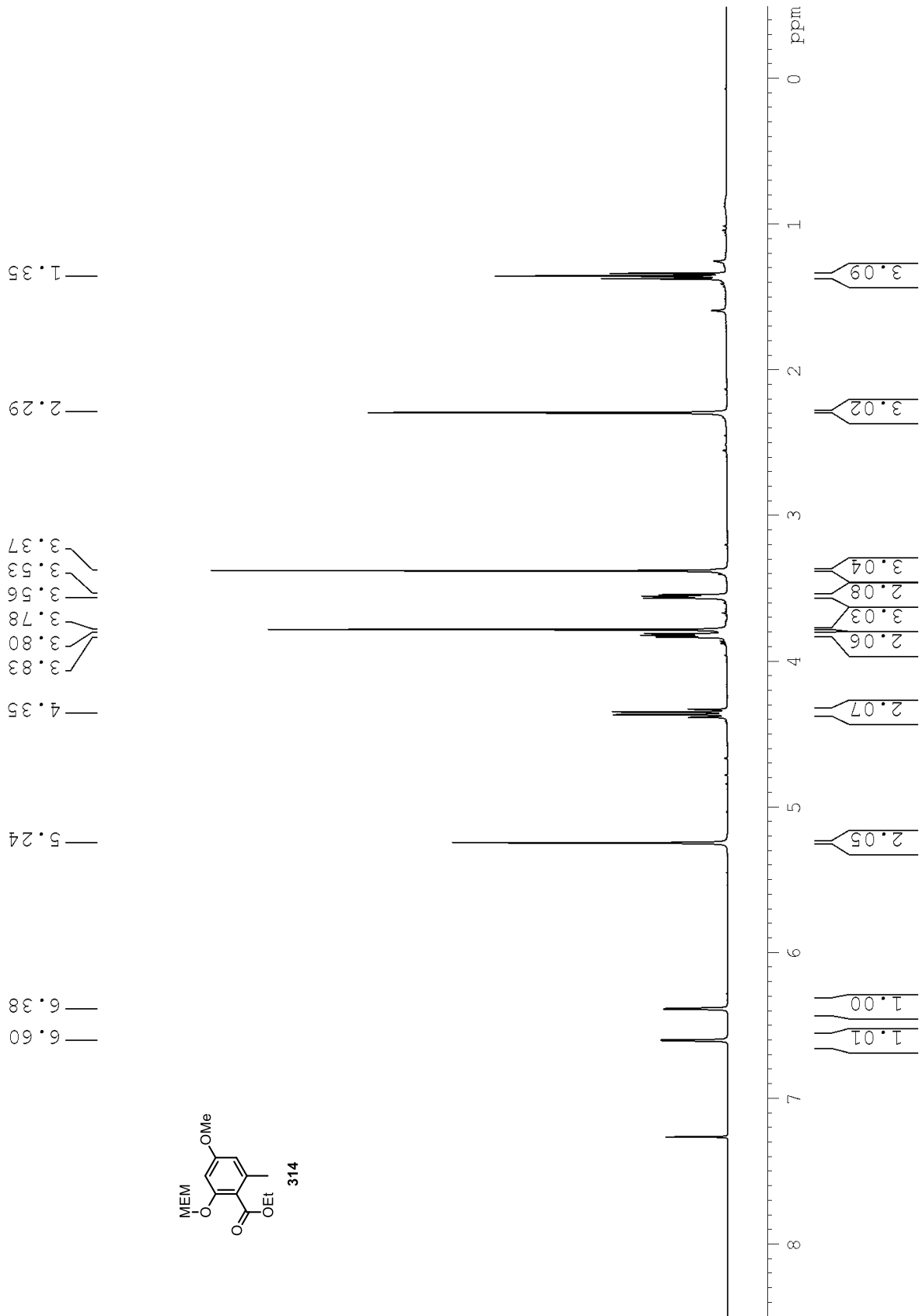


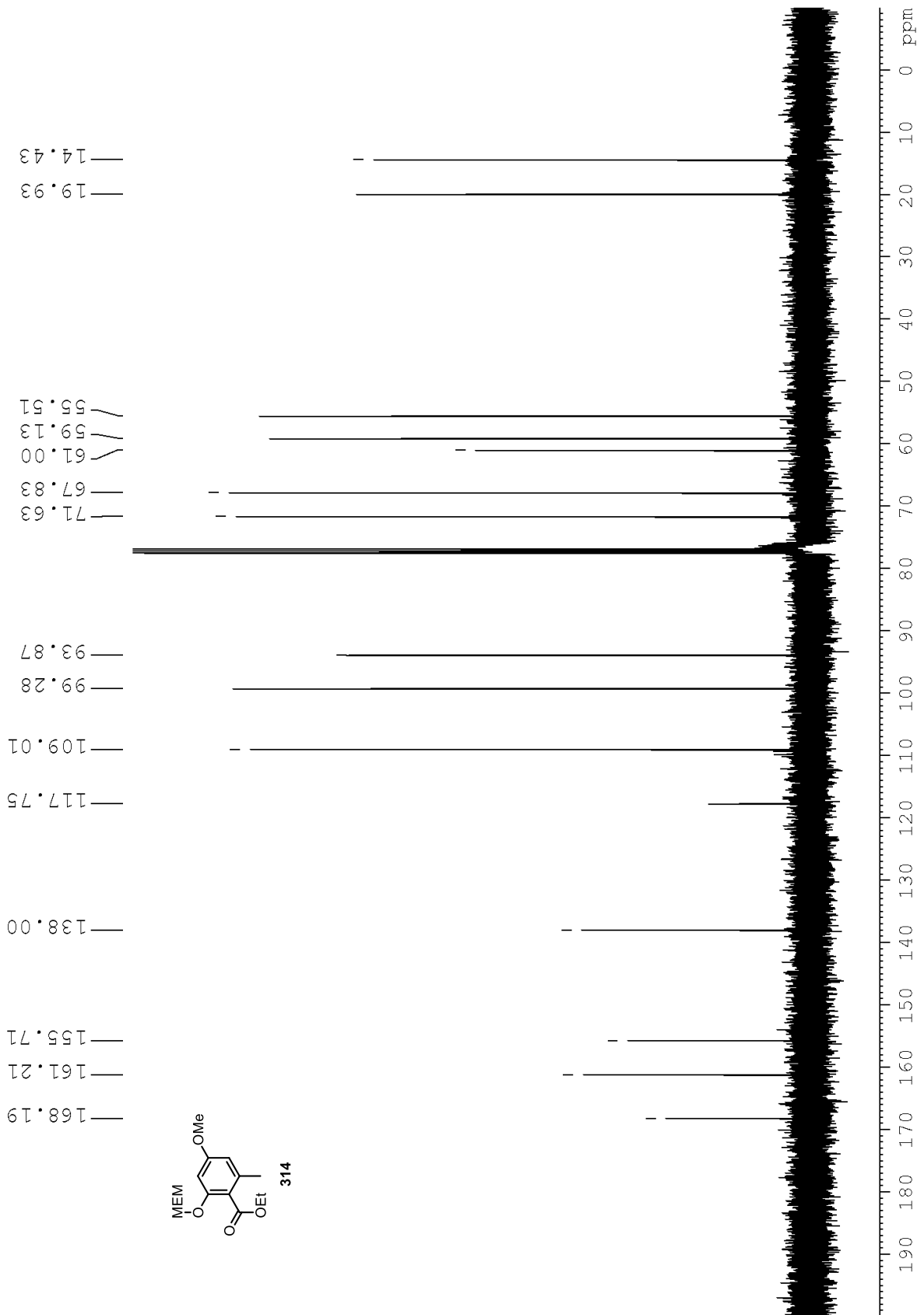


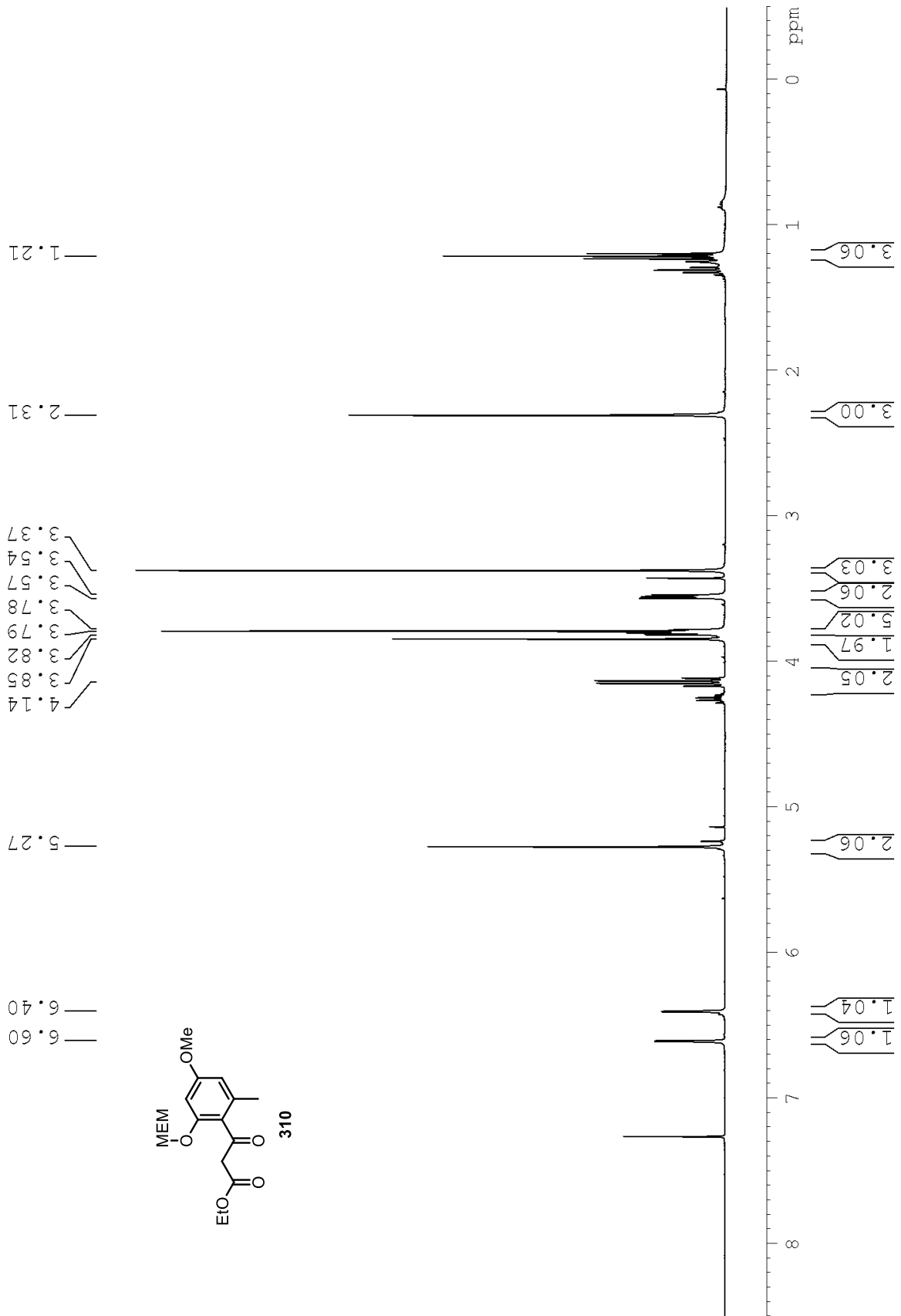


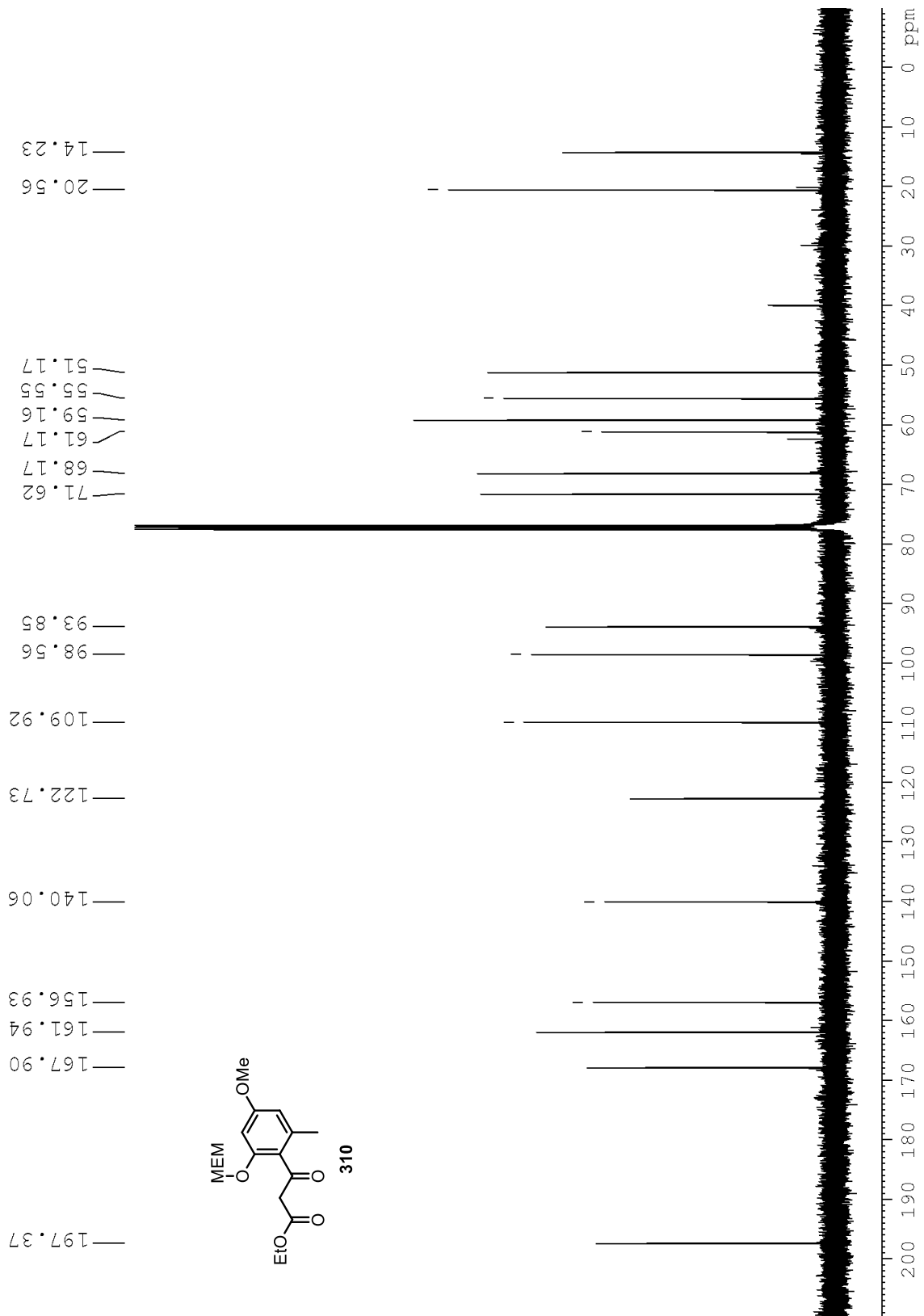


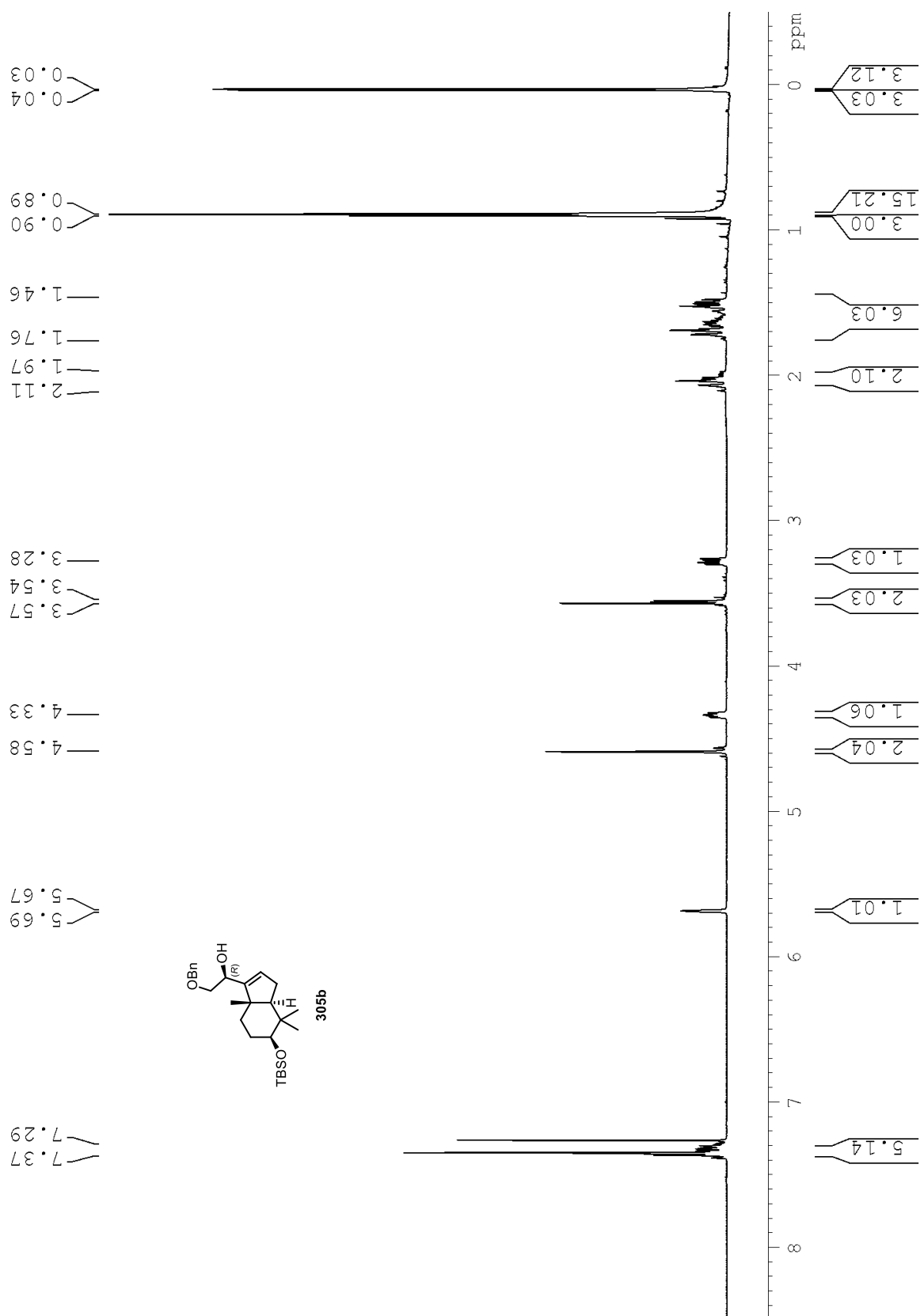


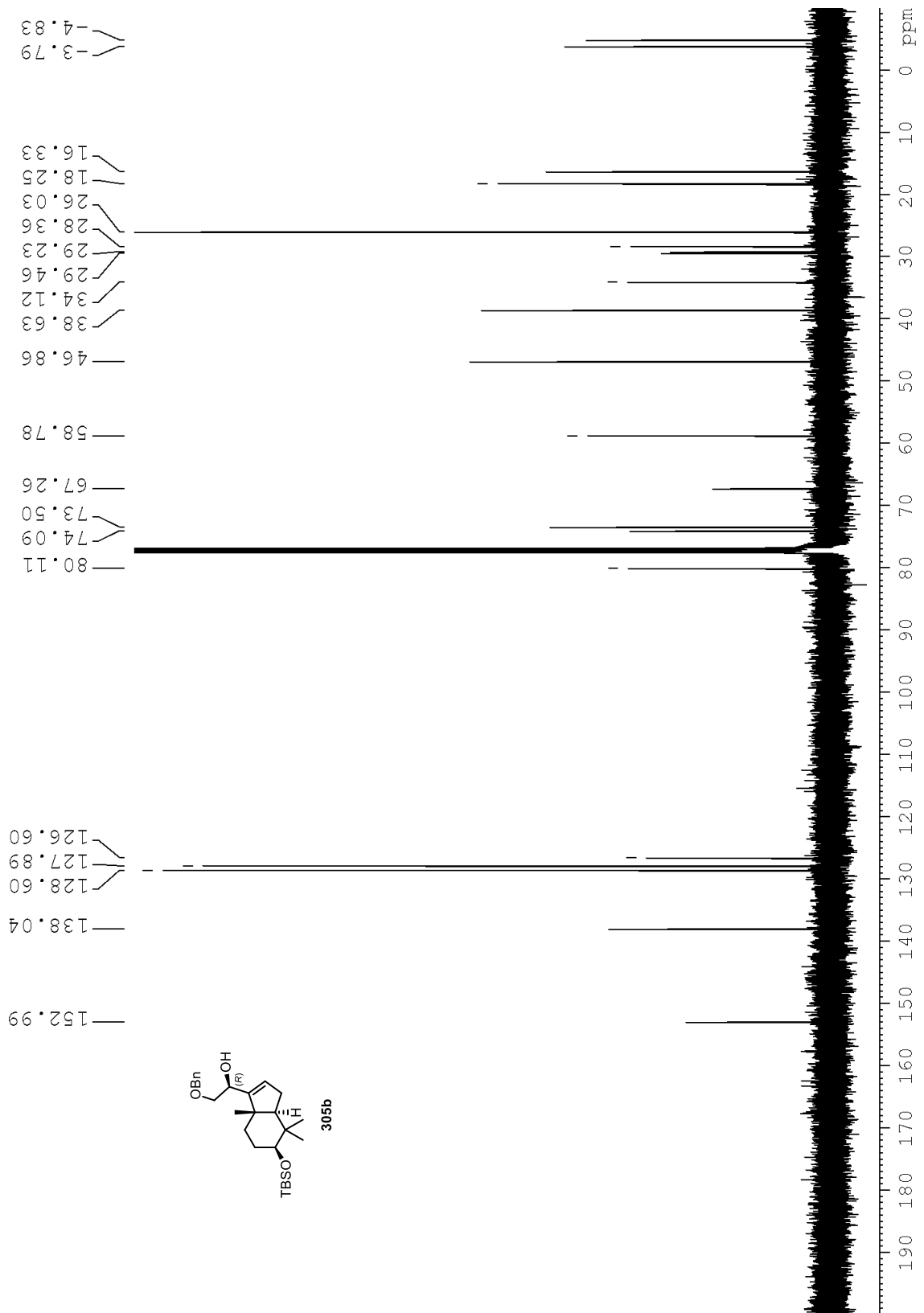


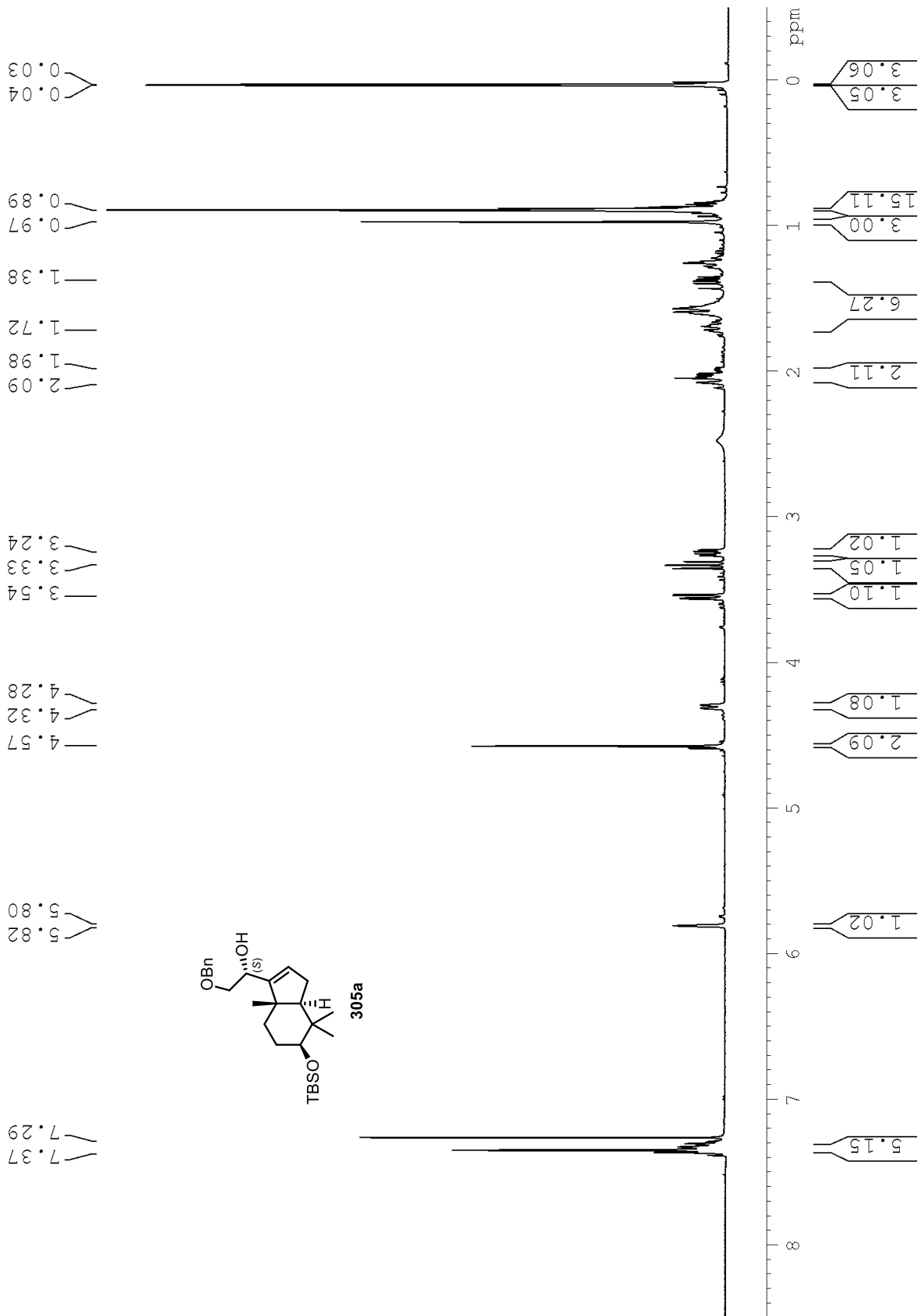


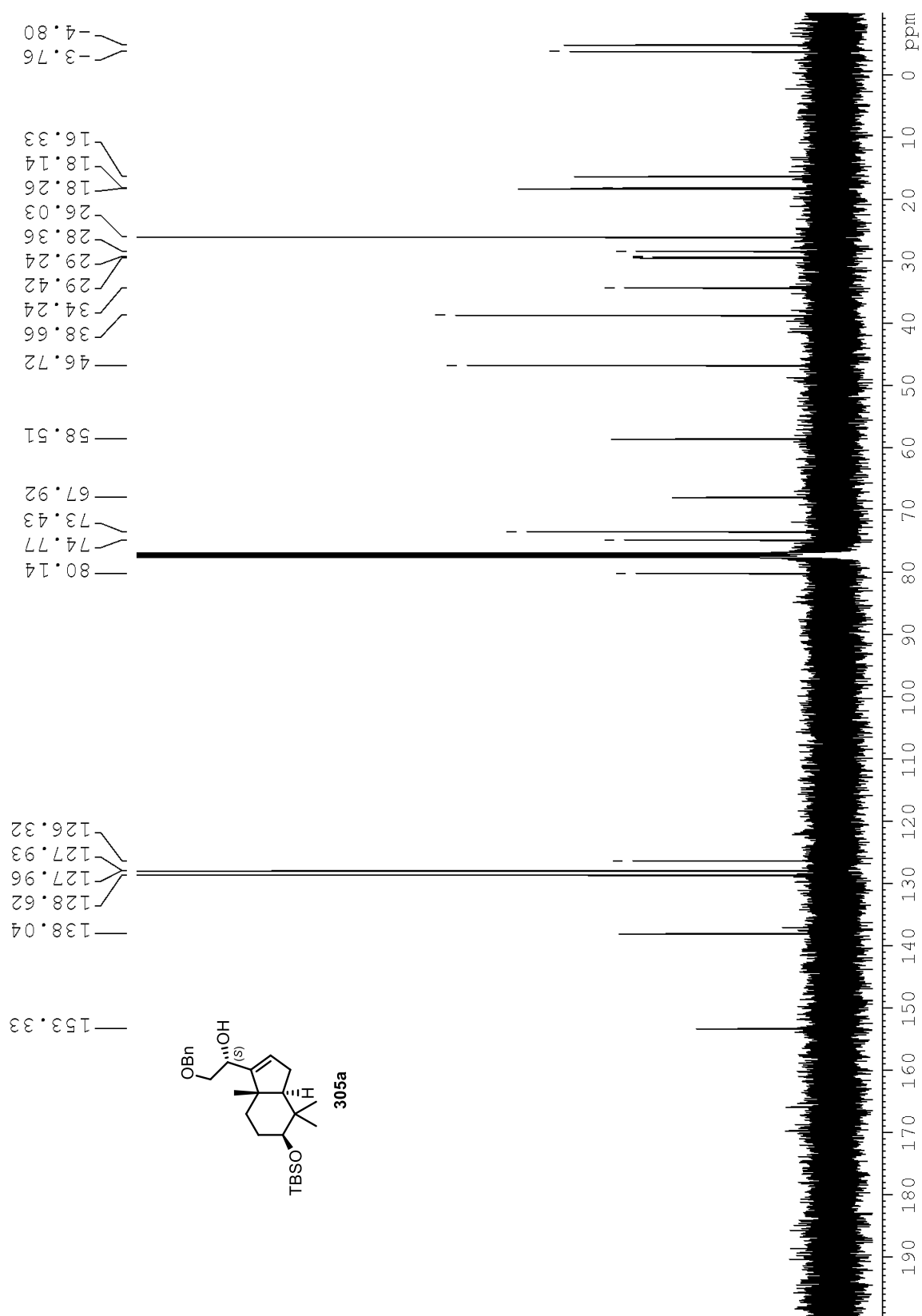


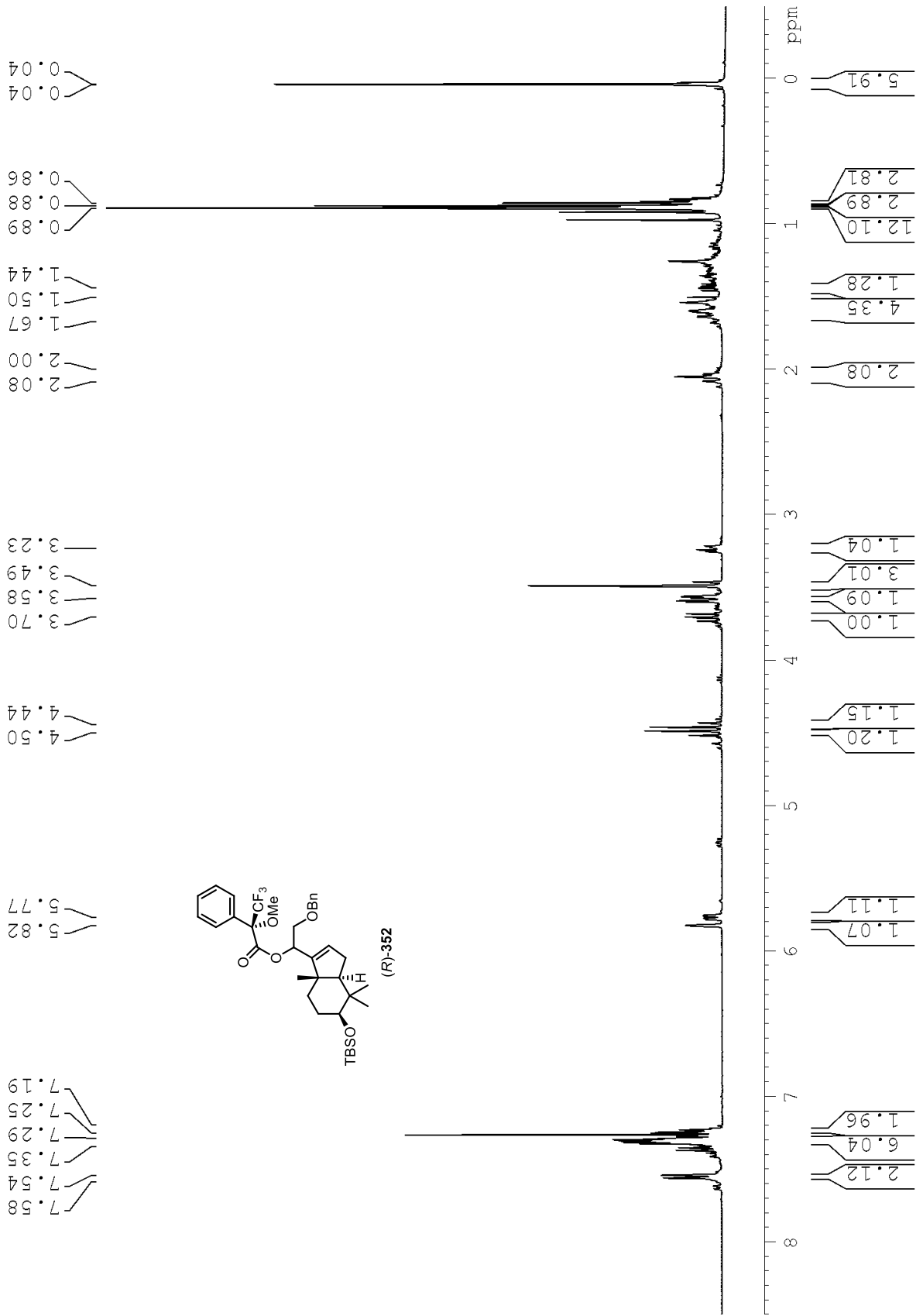


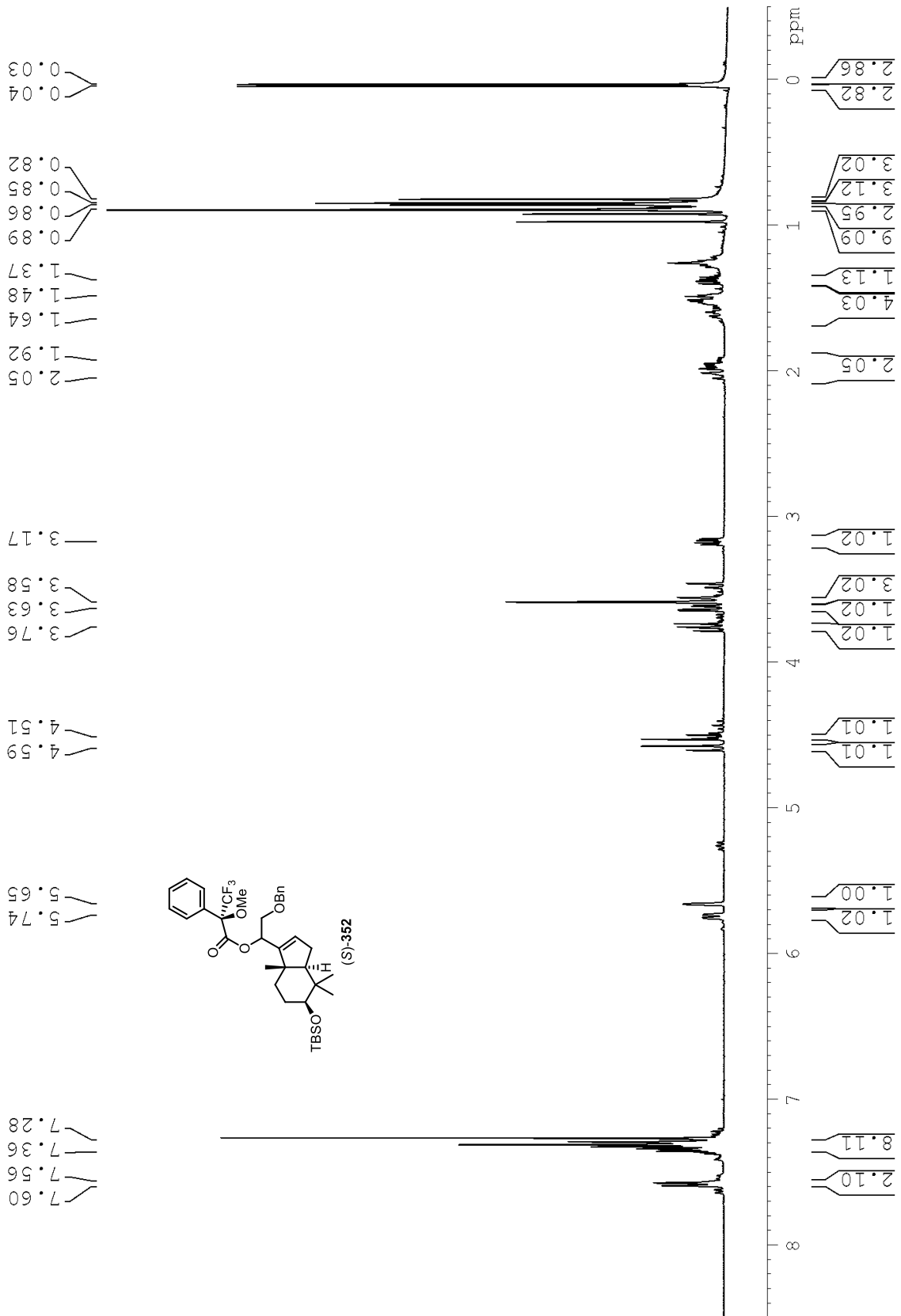


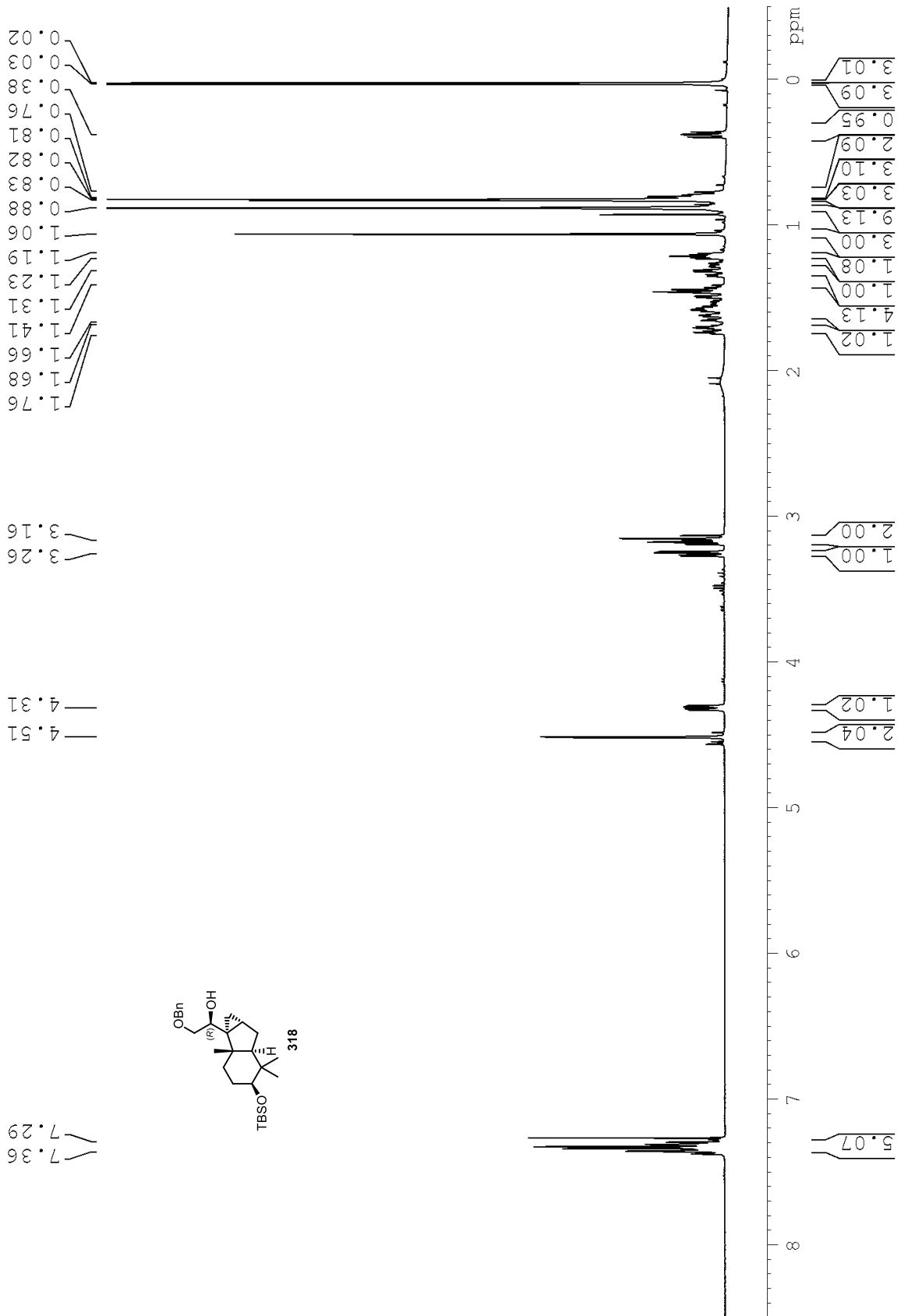


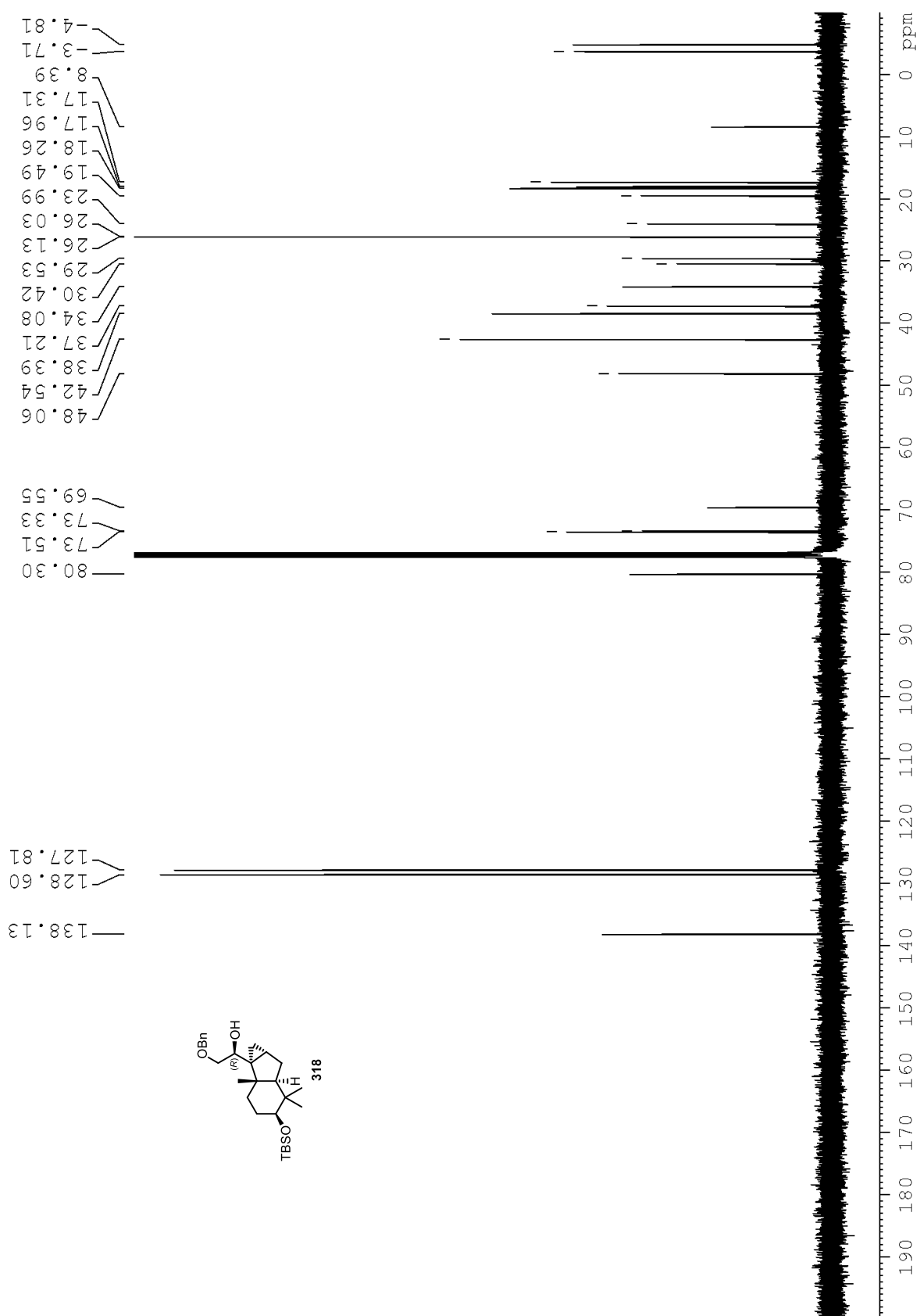


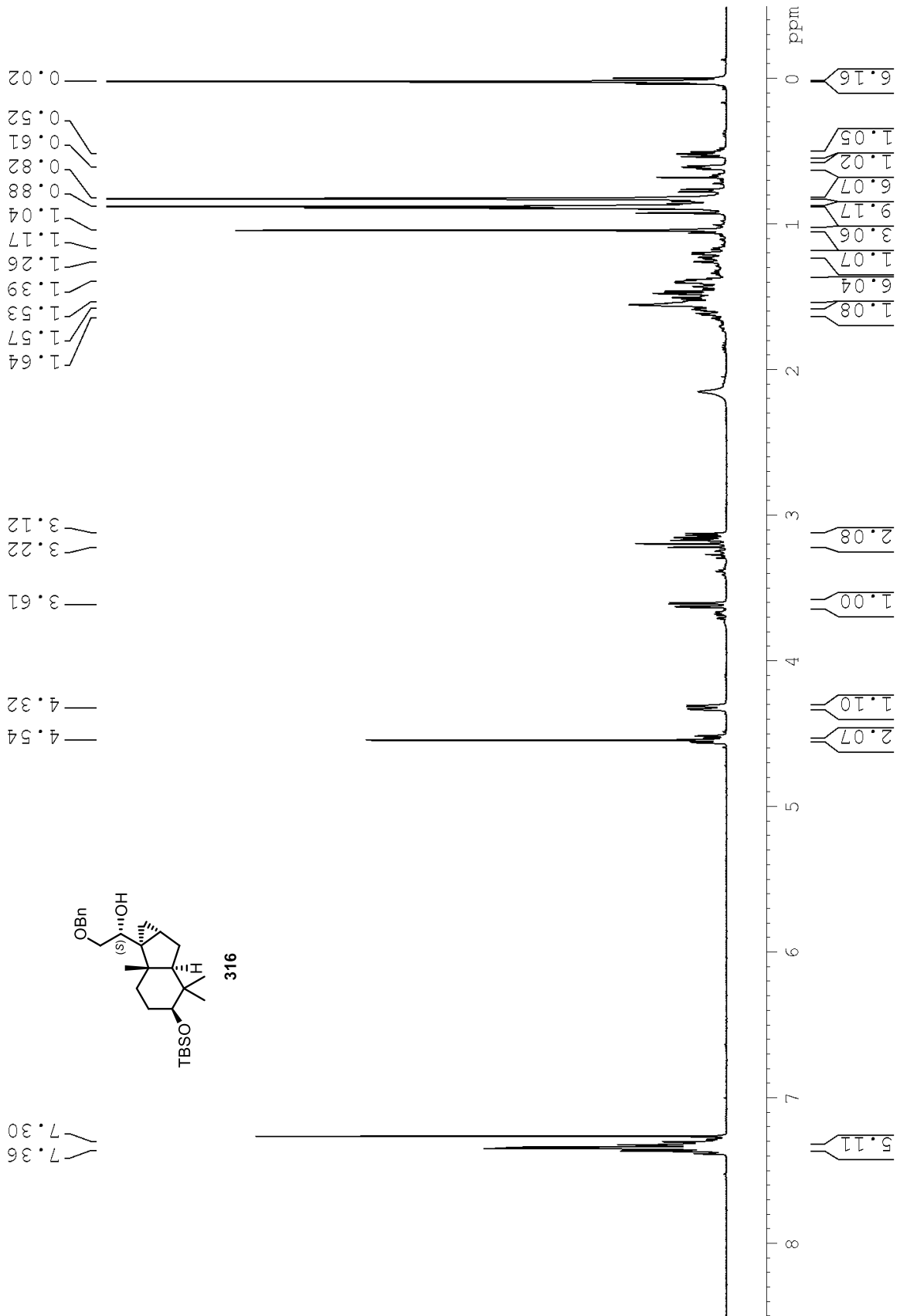


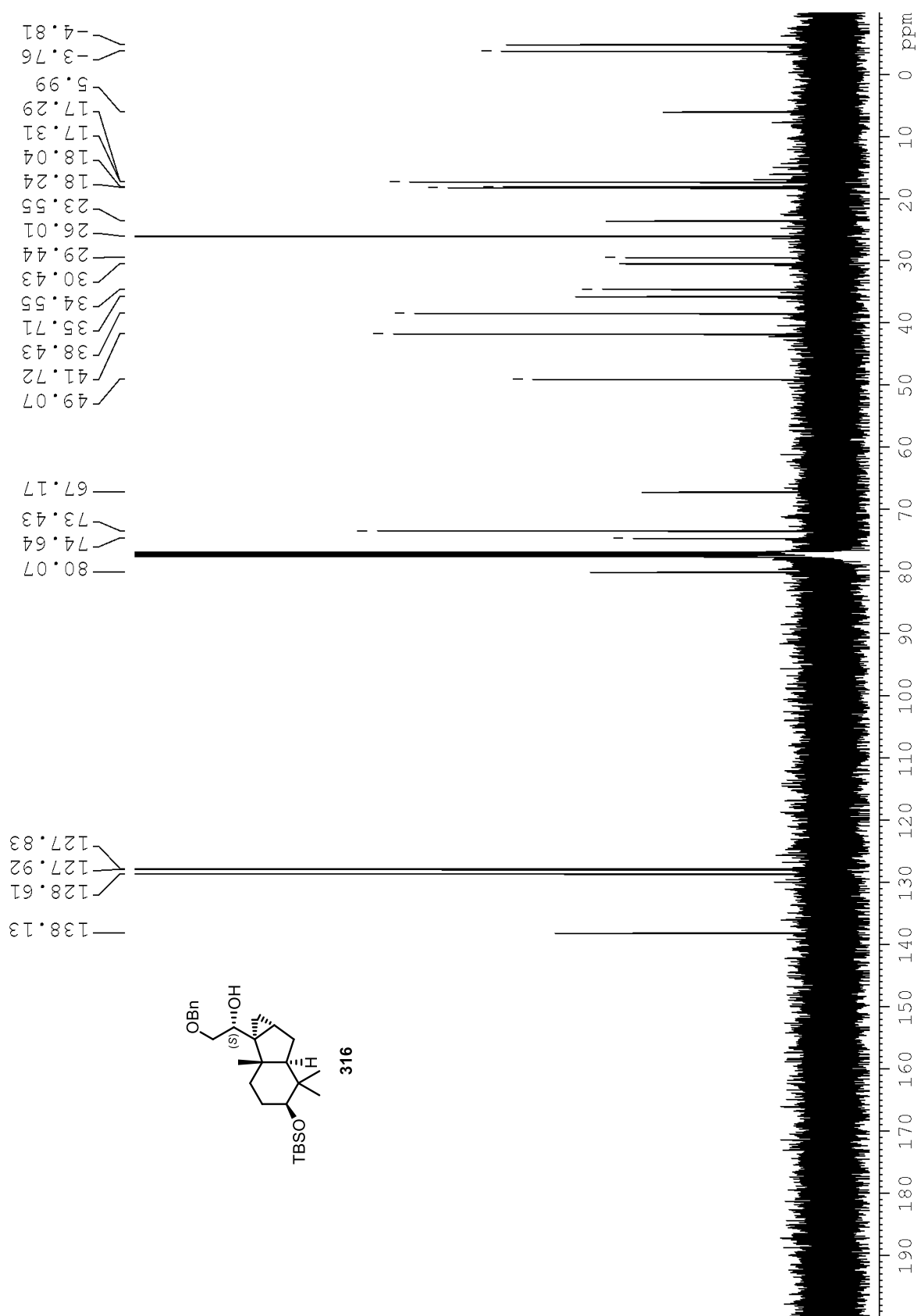


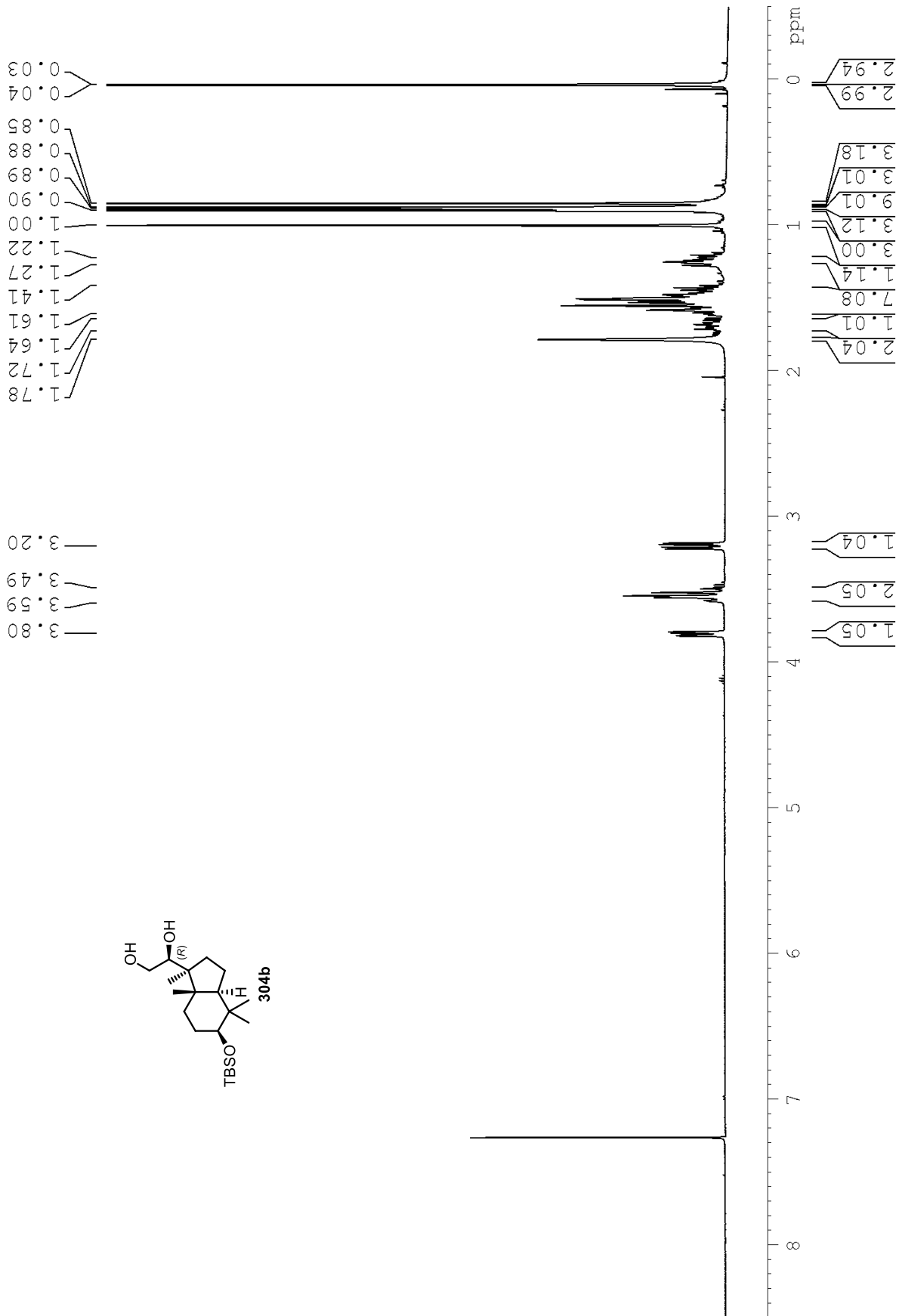


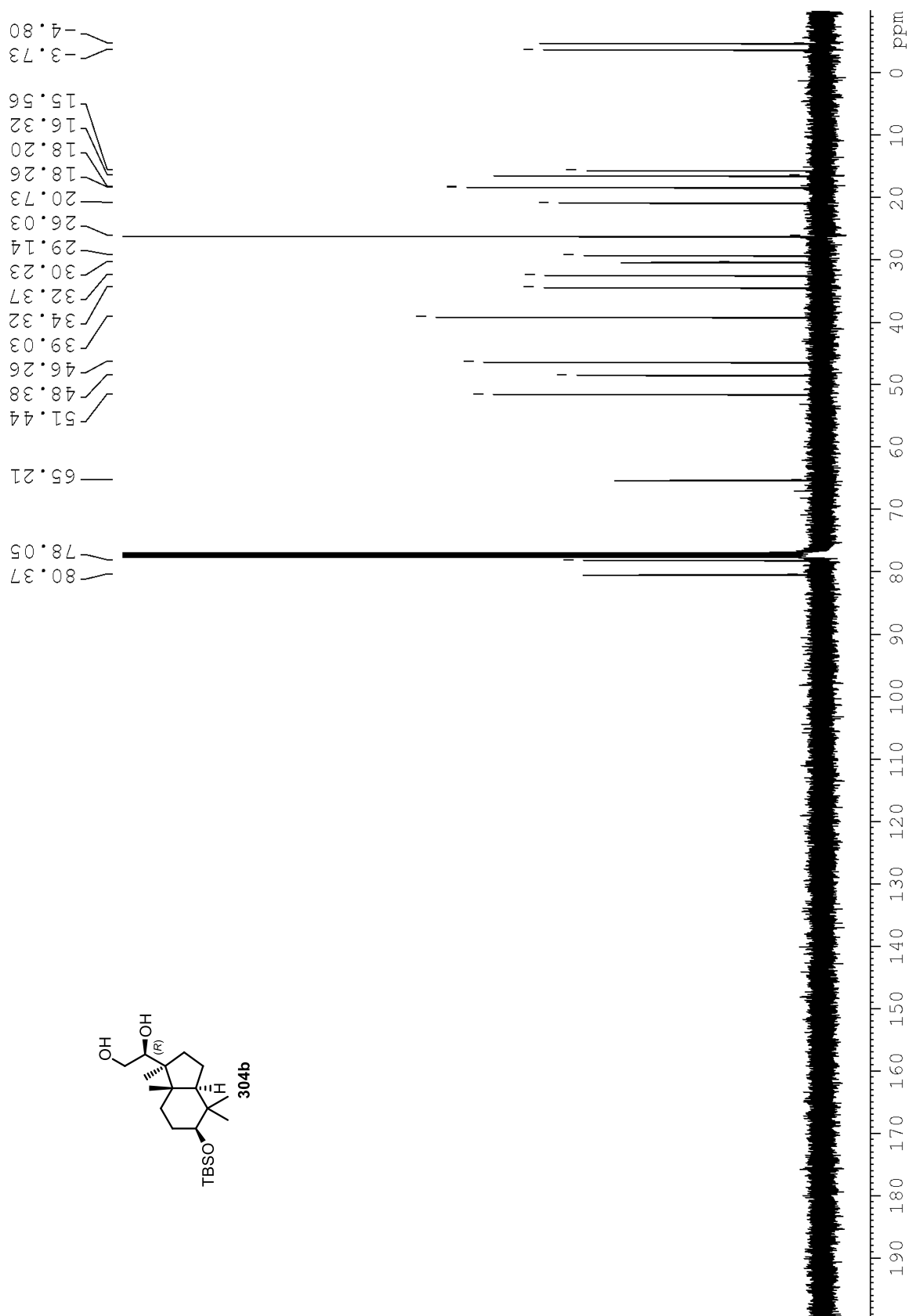


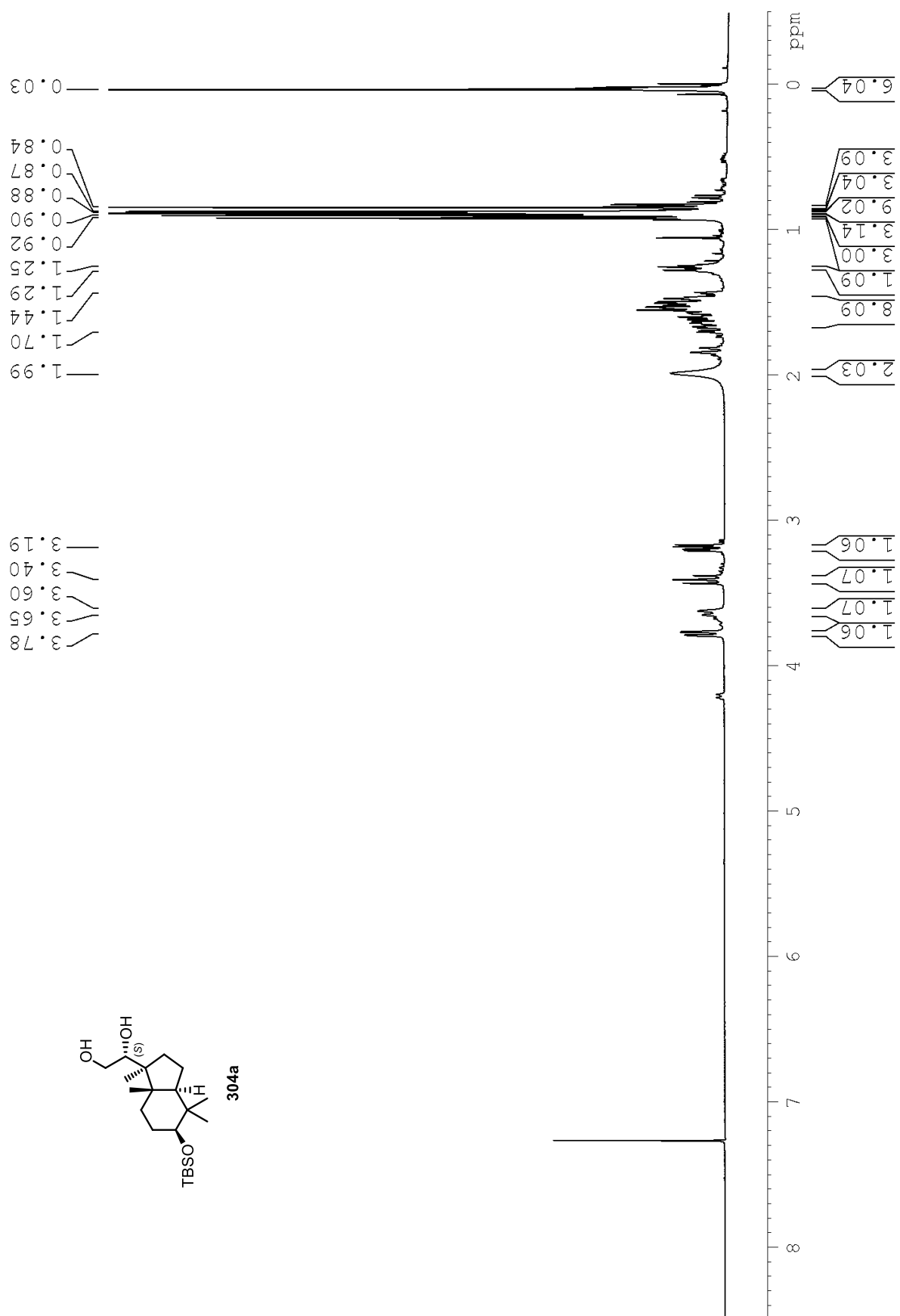


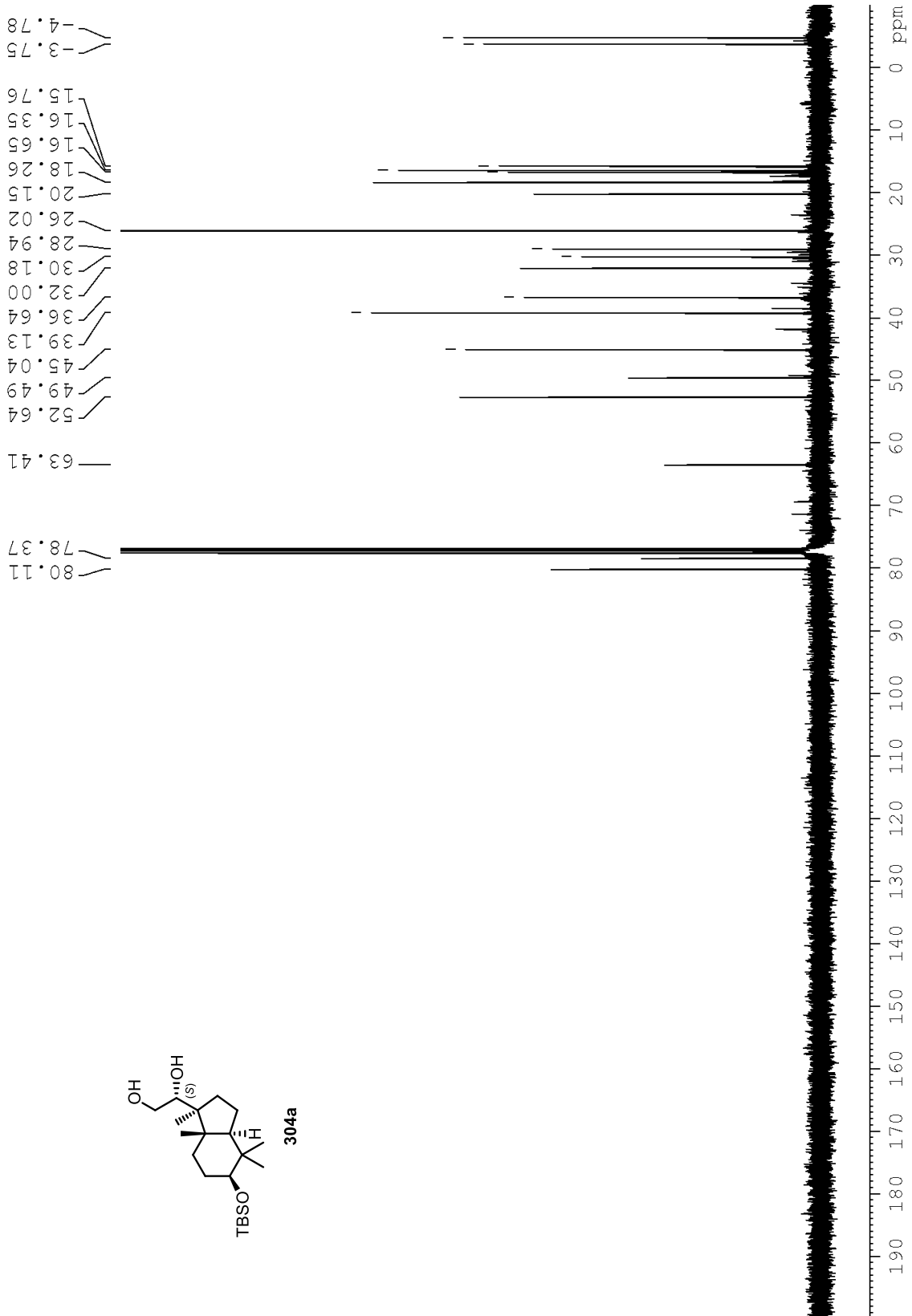


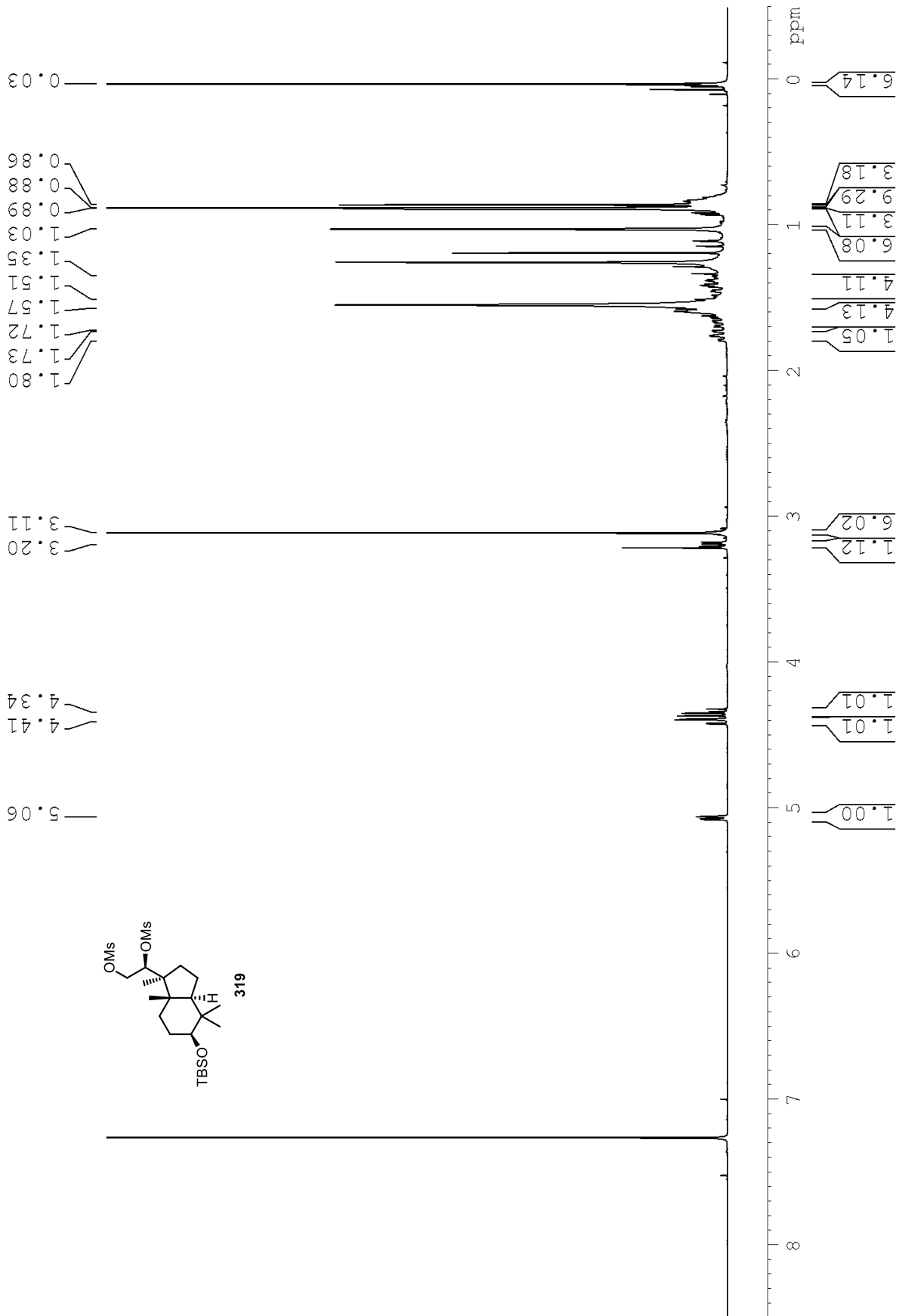


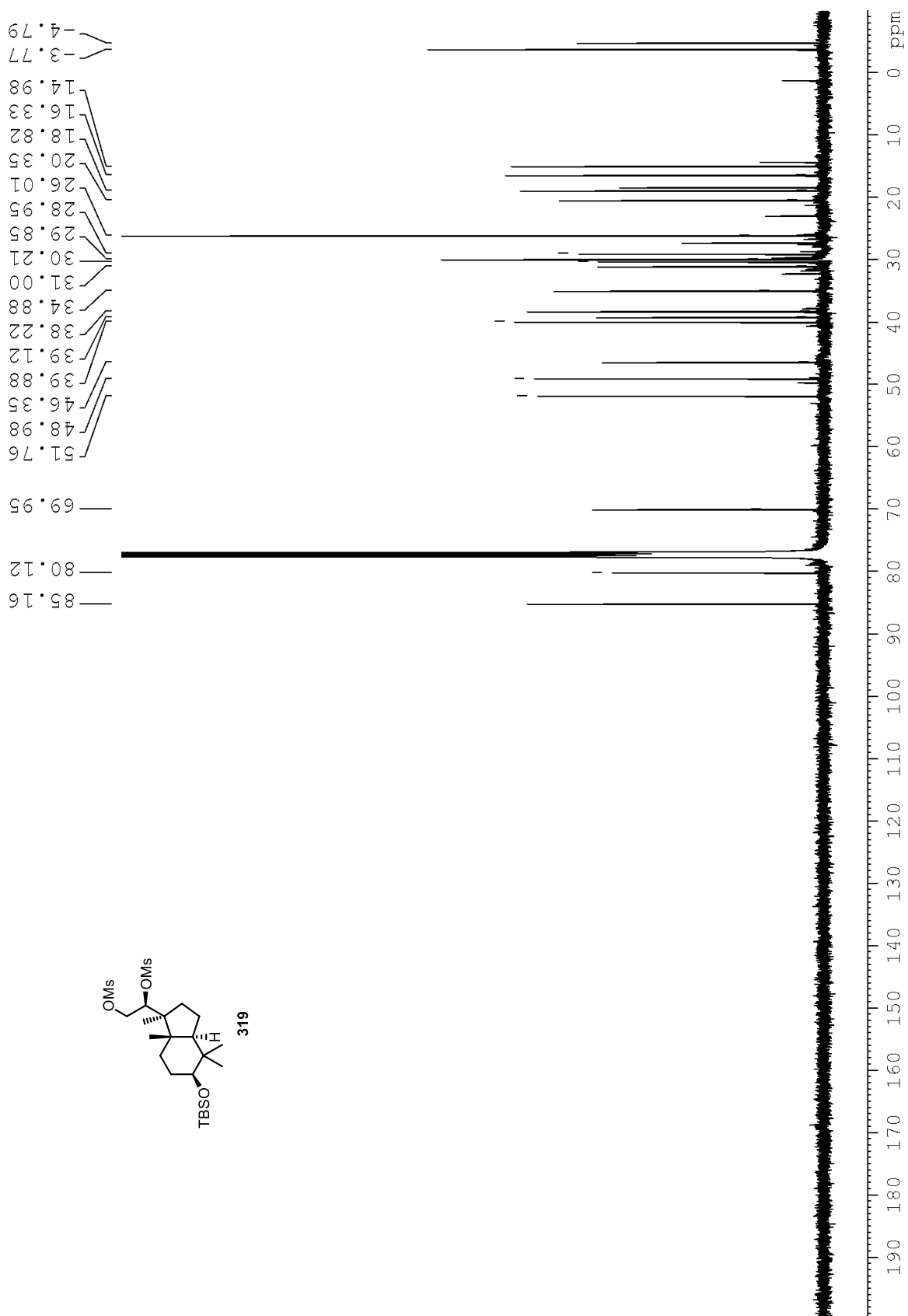


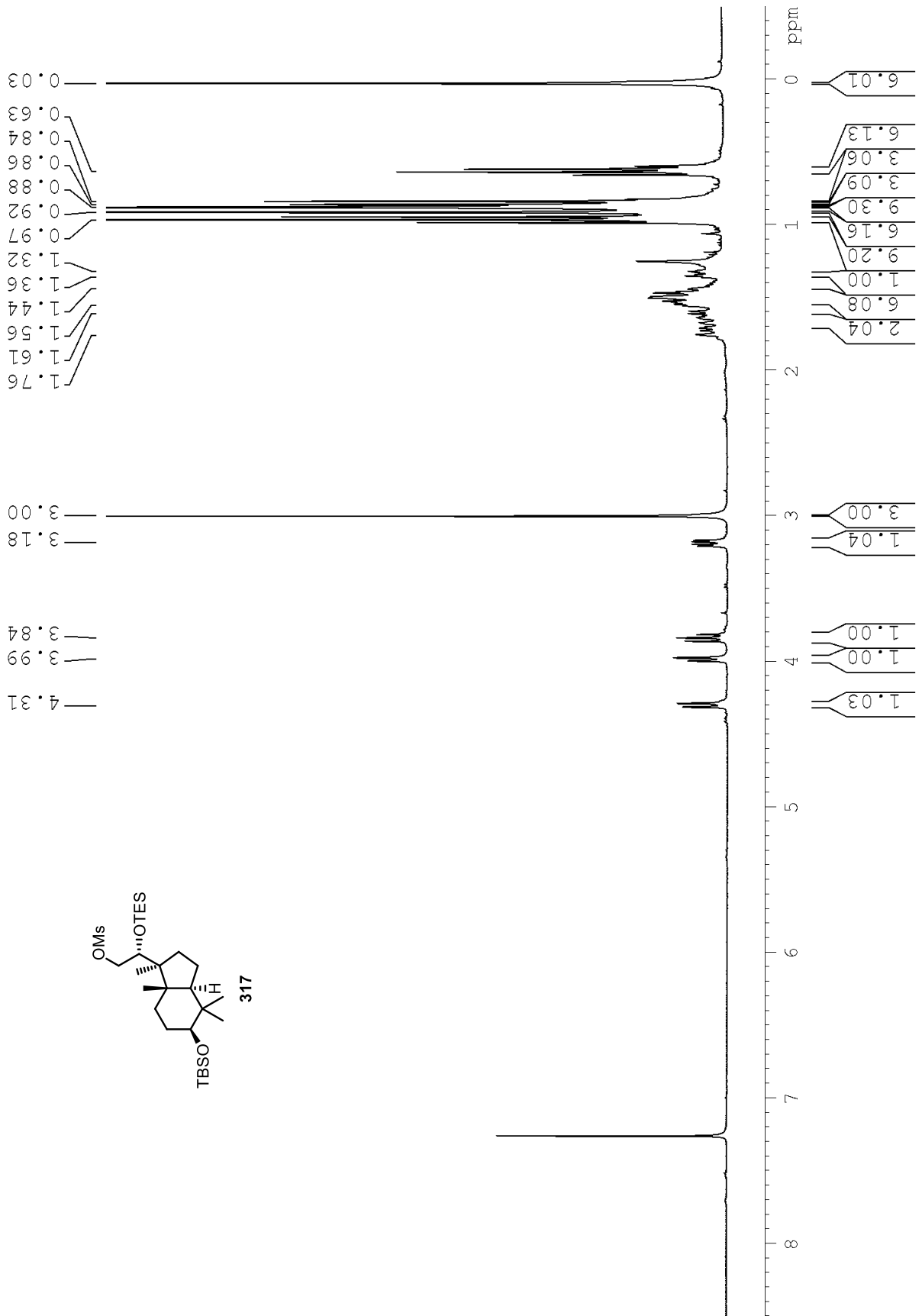


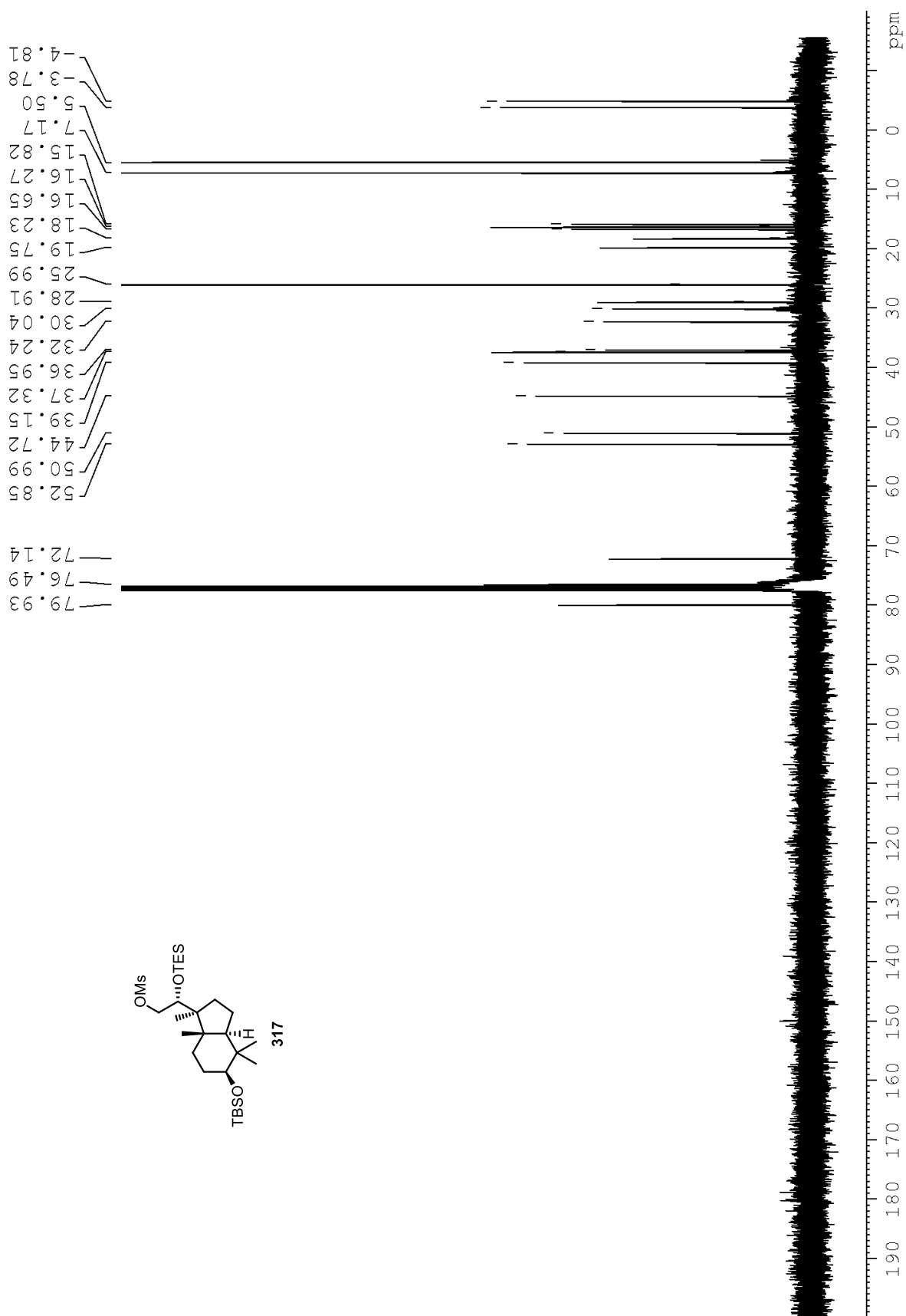


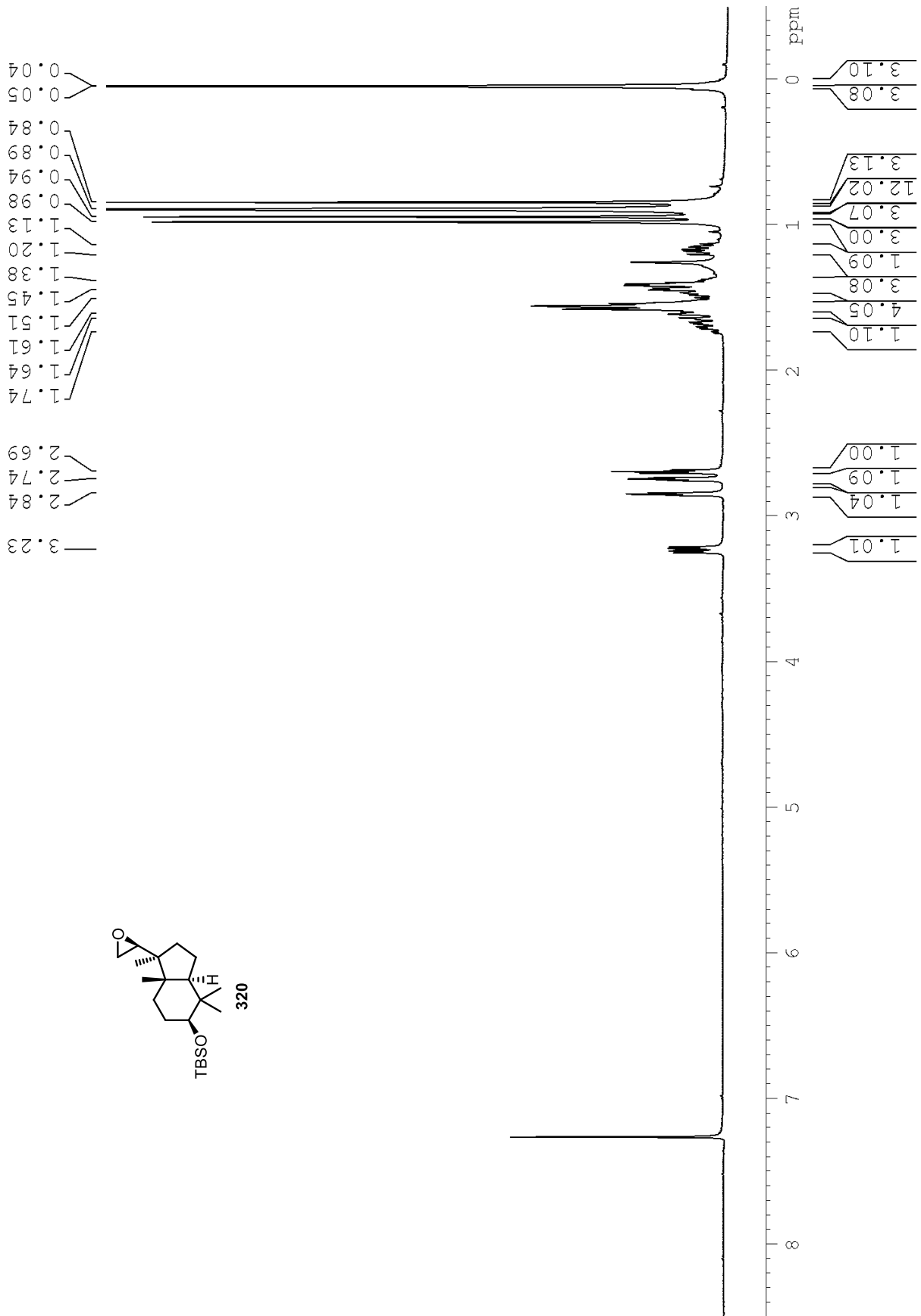


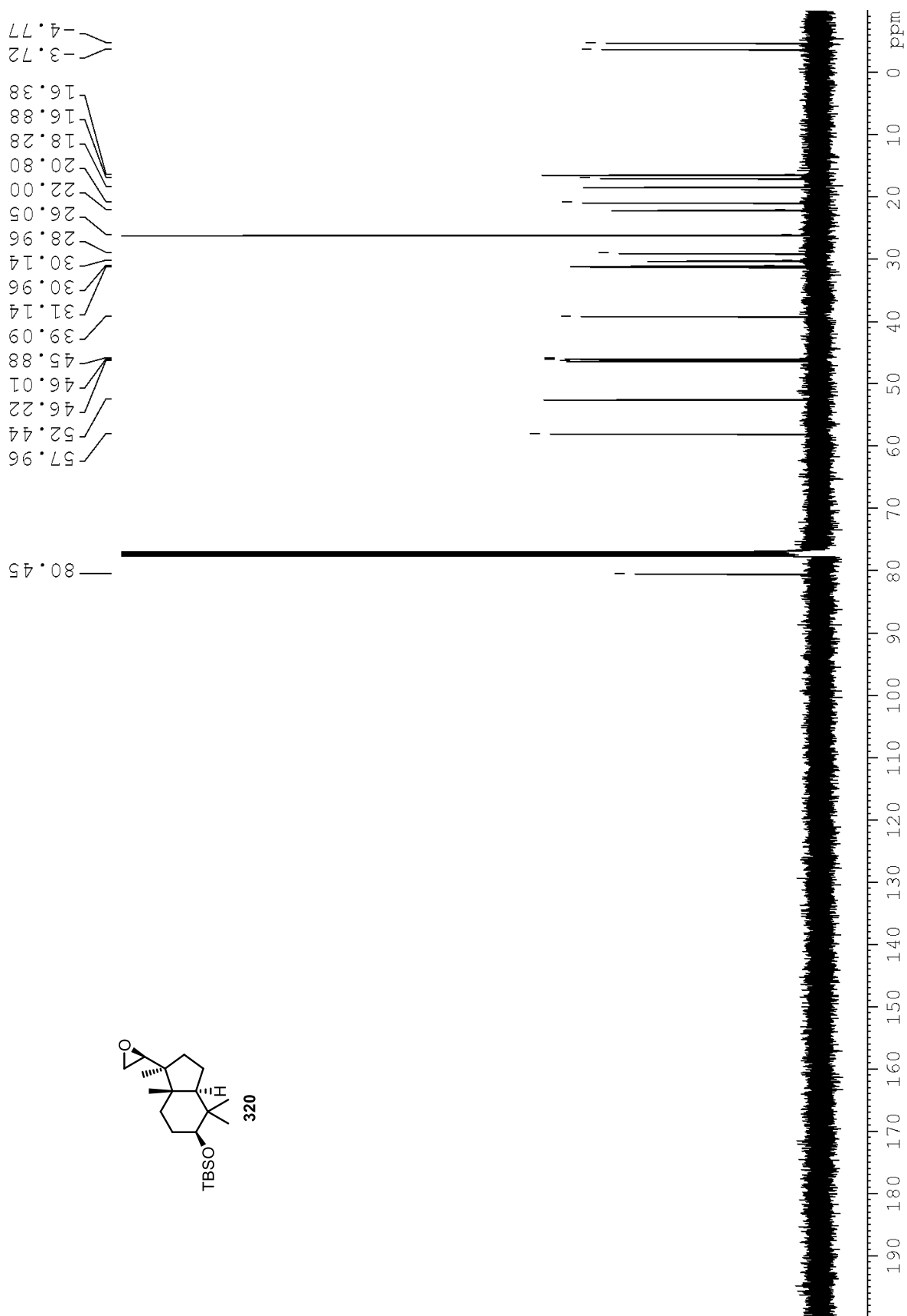












Lebenslauf

Dennis Lübken

Master of Science (M.Sc.)

Geboren am 06.05.1993 in Nordenham (Deutschland)

Ausbildung

seit Nov. 2016	Promotionsstudium Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover, Arbeitskreis Prof. Dr. Markus Kalesse.
Okt. 2015 bis Mär. 2016	Auslandsaufenthalt an der Universität von Mailand (Italien), ERASMUS+, Arbeitskreis Prof. Cesare Gennari. <i>Arbeiten zur enantioselektiven Eisenkatalyse.</i>
Okt. 2014 bis Sept. 2016	Masterstudium, Studiengang: Natur- und Wirkstoffchemie an der Leibniz Universität Hannover, Abschluss: M.Sc. (<i>m. Ausz.</i>) Masterarbeit: <i>Studien zur Totalsynthese von Spirochensilide A und B</i> , Arbeitskreis Prof. Dr. Markus Kalesse.
Okt. 2011 bis Jul. 2014	Bachelorstudium, Studiengang: Chemie an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abschluss: B.Sc. Bachelorarbeit: <i>Diversitätsorientierte Heterocyclensynthese durch mehrere aufeinander folgende Multikomponentenreaktionen</i> , Arbeitskreis Prof. Dr. Jürgen Martens.
Aug. 2005 bis Jul. 2011	Gymnasium Nordenham mit dem Abschluss <i>Abitur</i> .

Stipendien und Auszeichnungen

Mär. 2020	ADUC-Stipendium der GDCh – Chemiedozententagung <i>Veranstaltung wurde abgesagt.</i>
Jun. 2017	Problem Session; A. Corbella – ISOS 2017 International Summer School on Organic Synthesis (1. Preis).
Dez. 2015	Niedersachsenstipendium.

Wissenschaftliche Präsentationen (außerhalb der Leibniz Universität Hannover)

Feb. 2019	Kurzvortrag, 31. Irseer Naturstofftage, Dechema, Kloster Irsee, Deutschland.
Feb. 2019	Poster, 31. Irseer Naturstofftage, Dechema, Kloster Irsee, Deutschland.
Jan. 2016	Kurzvortrag zur enantioselektiven Eisenkatalyse, REDUCTO-Netzwerktreffen 2016, Mailand, Italien.

Publikationen

4. A. Eggert, C. Etling, D. Lübken, M. Saxarra, M. Kalesse, *Molecules* **2020**, 25, 3841.

Review, Contiguous Quaternary Carbons: A Selection of Total Syntheses.

3. D. Lübken, M. Saxarra, M. Kalesse, *Synthesis* **2019**, 51, 161-177.

Review, Tris(acetylacetonato) Iron(III): Recent Developments and Synthetic Applications.

2. M. Cettolin, X. Bai, D. Lübken, M. Gatti, S. V. Facchini, U. Piarulli, L. Pignataro, C. Gennari, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 647-654.

Full Paper, Improving C=N Bond Reductions with (Cyclopentadienone)iron Complexes: Scope and Limitations.

1. J. Li, J. Xing, D. Lücke, D. Lübken, L. Millbrodt, R. R. Plentz, M. Kalesse, *Synthesis* **2018**, 50, 528-538.

Feature, The Structure Elucidation of Haprolid.