

**Totalsynthese von Antalid
und
Studien zur Totalsynthese von
Hexacyclinsäure**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

M. Sc. Thomas Tautz

geboren am 16.06.1985 in Nienburg/Weser

2016

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse
Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning
Tag der Promotion: 15.04.2016

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2012 bis Dezember 2015 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Kurzfassung

Thomas Tautz

Totalsynthese von Antalid und Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

Schlagworte: Naturstoffsynthese, Antalid, Hexacyclinsäure

Im ersten Teil der vorliegenden Dissertation wurde eine Totalsynthese des Naturstoffs Antalid erarbeitet. Isoliert wurde dieses 15-gliedrige Makrolacton von R. Müller und Mitarbeitern aus Kulturen des Myxobakteriums *Polyangium spumosum*. Bei Antalid handelt es sich um einen Hybrid aus Polyketid und Peptid. Nachdem die anfängliche Synthesestrategie, welche die Makrocyclisierung durch Schließen der Esterbindung vorsah, scheiterte, konnte der Makrocyclus über die Amidbindung zwischen Phenylalanin und Thiazol aufgebaut werden. Als Schlüsselschritte wurden Auxiliar-kontrollierte Nagao- und Evans-Aldolreaktionen, sowie eine modifizierte Hantzsche Thiazolsynthese genutzt. Die spektroskopischen Daten von synthetischem Antalid stimmen mit denen des authentischen Naturstoffs überein, womit die Strukturaufklärung von R. Müller und Mitarbeitern bestätigt wurde.

Im Hauptteil dieser Arbeit wurden Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure angestellt. Hexacyclinsäure wurde von A. Zeeck und Mitarbeitern aus Kulturen von *Streptomyces cellulosa* subsp. *griseorubiginosus* isoliert. Dieses Polyketid besitzt ein hochfunktionalisiertes Kohlenstoffgerüst, welches aus sechs annelierten Ringen besteht und ein anspruchsvolles synthetisches Ziel darstellt. Durch Fütterungsexperimente konnten A. Zeeck und Mitarbeiter die Biosynthese der Hexacyclinsäure weitestgehend aufklären, wobei für den Aufbau des C,D,F-Ringsystems eine bisher unbekannte Michael-Prins-Reaktion postuliert wurde. Zunächst wurde die synthetische Durchführbarkeit der Michael-Prins-Reaktion an Modellverbindungen untersucht, um diese dann in einem biomimetischen Ansatz in einer Synthese von Hexacyclinsäure anwenden zu können. Es konnte gezeigt werden, dass diverse Metall(III)triflate diese Cyclisierung in wässrigem Reaktionsmedium vermitteln. Die Geometrie und der Substitutionsgrad der cyclisierenden Doppelbindung wurden dabei als für das Ergebnis der Cyclisierungsreaktion entscheidend gefunden. Die eigentlichen synthetischen Arbeiten zur Darstellung von Hexacyclinsäure begannen mit den jeweils 9-stufigen Synthesen von zwei Teilfragmenten. Diese konnten durch eine Stille-Kupplung verknüpft werden. Durch sich anschließende Transformationen, u. a. eine Diels-Alder-Reaktion, wurde schließlich das A,B-Ringsystem von Hexacyclinsäure aufgebaut.

Abstract

Thomas Tautz

Total Synthesis of Antalid and Studies towards the Total Synthesis of Hexacyclinic Acid

Keywords: natural product synthesis, antalid, hexacyclinic acid

In the first part of the thesis at hand a total synthesis of the natural product antalid was developed. This 15-membered macrolactone was isolated by R. Müller and coworkers from cultures of the myxobacterium *Polyangium spumosum*. Antalid is a hybrid composed of polyketide and peptide. After the initial synthetic strategy failed, which envisioned to establish the macrocyclization through the ester linkage, the macrocycle was constructed through peptide bond formation between phenylalanine and thiazole. As pivotal steps auxiliary controlled Nagao and Evans aldol reactions, as well as a modified Hantzsch thiazole synthesis were employed. The spectroscopic data of synthetic antalid matches those of the authentic natural product and therefore confirms the structure elucidation by R. Müller and coworkers.

In the main part of this thesis studies towards a total synthesis of hexacyclinic acid were conducted. Hexacyclinic acid was isolated by A. Zeeck and coworkers from cultured *Streptomyces cellulosa* subsp. *griseorubiginosus*. This polyketide offers a highly functionalized carbon skeleton, which is composed of six annulated rings and provides a challenging target for total synthesis. Feeding experiments conducted by A. Zeeck and coworkers largely revealed the biosynthesis of hexacyclinic acid, though a so far unknown Michael-Prins reaction was postulated for the construction of the C,D,F-ring system. Initially the synthetic feasibility of the Michael-Prins reaction was studied on a model compound, aiming at the subsequent implementation of this reaction in a biomimetic synthesis of hexacyclinic acid. It was demonstrated that various metal(III) triflates facilitate this cyclization in the presence of water. The geometry and degree of substitution of the cyclizing double bond was found to be crucial for the outcome of the cyclization reaction. The actual synthetic work towards the synthesis of hexacyclinic acid was initiated by the syntheses of two fragments, in each case through a nine step sequence. A subsequent Stille coupling linked both fragments. Through further transformations, amongst others a Diels-Alder reaction, the A,B-ring system of hexacyclinic acid was eventually constructed.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Vorbemerkungen

1. Einleitung.....	1
1.1 Evolution und Naturstoffe.....	1
1.2 Sekundärmetabolite als Leitstrukturen in der Wirkstoffsuche	2
2. Aufgabenstellung und Zielsetzung	5
2.1 Totalsynthese von Antalid.....	5
2.2 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure	5
3. Totalsynthese von Antalid	7
3.1 Isolierung und Strukturaufklärung von Antalid	7
3.2 Hypothetischer Biosyntheseweg von Antalid	7
3.3 Retrosynthetische Analyse von Antalid.....	10
3.4 Untersuchungen zur retrosynthetischen Strategie A.....	12
3.4.1 Retrosynthetische Analyse der Fragmente 10 und 11.....	12
3.4.2 Synthese des Peptid-Fragments 10	12
3.4.3 Synthese des Polyketid-Fragments 11	13
3.4.4 Kupplung der Fragmente und darauf aufbauende Transformationen	17
3.5 Untersuchungen zur retrosynthetischen Strategie B.....	19
3.5.1 Synthese der peptidischen Fragmente 12 und 13	19
3.5.2 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese	20
4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure	23
4.1 Entdeckung und Isolation von Hexacyclinsäure.....	23
4.2 Biosynthese von Hexacyclinsäure	25
4.3 Strukturell verwandte Naturstoffe.....	30
4.4 Stand der Forschung	33
4.4.1 Studien zur Darstellung des A,B,C-Ringsystems von Hexacyclinsäure via radikalischer 5- <i>exo-trig</i> Cyclisierung durch Landais und Mitarbeiter	33
4.4.2 Studien zur Darstellung des A,B,C-Ringsystems durch Prunet und Mitarbeiter.....	34
4.4.3 Studien zum diastereoselektiven Aufbau des B-Rings durch Clarke <i>et al.</i>	35
4.4.4 Enantioselektive Synthese des A,B,C-Ringsystems durch Kalesse und Mitarbeiter.	37
4.4.5 Aufbau des C-Rings von FR182877 via Morita-Baylis-Hillman Cyclisierung durch Methot und Roush.....	39
4.4.6 Aufbau des D,E,F-Ringsystems mittels transannularer Iodcyclisierung durch Clarke <i>et al.</i>	39

4.4.7 Enantioselektive Synthese des D,E,F-Ringsystems mittels Hetero-Diels-Alder-Reaktion durch Nakada und Mitarbeiter	40
4.4.8 Totalsynthese von FR182877 mittels intramolekularer Diels-Alder-Reaktion	41
4.4.9 Transannulare Tandem-Diels-Alder/Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt zur Totalsynthese von FR182877	43
4.4.10 Diskussion der vorgestellten synthetischen Arbeiten	47
4.5 Synthetischer Teil	50
4.5.1 Retrosynthetische Analyse von Hexacyclinsäure.....	50
4.5.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung	52
4.5.3 Erster Ansatz zur Synthese von Vinylidibromid 173a	66
4.5.4 Überarbeiteter Ansatz zur Synthese von Vinylidibromid 173b	71
4.5.5 Studien zur Synthese von Boronsäure 172	73
4.5.6 Stille-Kupplung der Fragmente und Diels-Alder-Reaktion.....	76
4.5.7 Aufbau der verbleibenden 3 Stereozentren des A,B-Ringsystems	78
4.5.8 Funktionalisierung der Seitenkette zum Aufbau des D,E,F-Ringsystems	83
5. Zusammenfassung und Ausblick	87
5.1 Totalsynthese von Antalid.....	87
5.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung.....	89
5.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure	92
6. Experimenteller Teil	95
6.1 Allgemeine Arbeitsmethoden	95
6.2 Synthesevorschriften.....	97
6.2.1 Totalsynthese von Antalid	97
6.2.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung	132
6.2.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure.....	175
7. Literaturverzeichnis.....	227
8. NMR-Spektrenanhang.....	234
8.1 Totalsynthese von Antalid.....	234
8.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung.....	300
8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure	380
9. Anhang - Kristallstrukturanalysen.....	480
9.1 Kristallstrukturdaten der Verbindung 179	480
9.2 Kristallstrukturdaten der Verbindung 191	485
9.3 Kristallstrukturdaten der Verbindung (<i>Geraniol</i>)-200a	490
Danksagung	496
Lebenslauf	497

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström	COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
A	Aminosäure-Adenylation-Domäne	CSA	D-(+)-10-Camphersulfonsäure
Ac	Acetyl	Cy	Cyclohexyl
acac	Acetylacetonat	d	Tag/e
ACP	Acyl-Carrier-Protein	dba	Dibenzylidenaceton
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
Alloc	Allyloxycarbonyl	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
Äq.	Äquivalent	DCE	1,2-Dichlorethan
AT	Acyltransferase	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
BHT	3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluol	DEAD	Diethylazodicarboxylat
Bn	Benzyl	DH	Dehydratase
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DIAD	<i>Diisopropyl</i> azodicarboxylat
Bu	Butyl	DiBAL-H	<i>Diisobutyl</i> aluminiumhydrid
Bz	Benzoyl	DiPEA	<i>N,N</i> - <i>Diisopropylethyl</i> amin
bzw.	beziehungsweise	4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin
°C	Grad Celsius	DME	1,2-Dimethoxyethan
C	Kondensations-Domäne (<i>condensation-domain</i>)	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
c	Konzentration	DMP	Dess-Martin-Periodinan
ca.	circa	DMSO	Dimethylsulfoxid
CoA	Coenzym A	DMTSF	Dimethyl(methylthio)sulfonium-tetrafluorborat
cod	Cyclooktadien	dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
		dppf	Diphenylphosphinoferrocen

Abkürzungsverzeichnis

<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis	HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
dt.	deutsche		
E	Epimerase		
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid	HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high resolution mass spectrometry</i>)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)	Hrsg.	Herausgeber
Enz	Enzym	HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
ER	Enoylreduktase	Hz	Hertz
ESI-MS	Elektronensprayionisierungs-Massenspektrometrie	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Et	Ethyl	IC	Inhibitorische Konzentration
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)	IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
g	Gramm	<i>J</i>	Kopplungskonstante
ges.	gesättigt	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
GI	Konzentration zur Wachstumshemmung (<i>growth inhibition</i>)	KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
h	Stunde/n	KR	Ketoreduktase
HATU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)-uroniumhexafluorphosphat	KS	Ketosynthase
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>	L	Liter
HMDS	Hexamethyldisilazan	LDA	Lithiumdiisopropylamid
HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid	Lsg.	Lösung
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol	M	molar
		<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
		Me	Methyl
		Mes	Mesityl

Abkürzungsverzeichnis

mg	Milligramm	nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i>
MHz	Megahertz	NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase
min	Minuten	NTH	Niedersächsische Technische Hochschule
μL	Mikroliter	Ox	Oxygenase
mL	Milliliter	PCC	Pyridiniumchlorochromat
μm	Mikrometer	PCP	Peptidyl-Carrier-Protein
μmol	Mikromol	PE	Petroleumether
mM	millimolar	Ph	Phenyl
mmol	Millimol	pH	negativ dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäure- anhydrid	pin	Pinakolat
mol%	Molprozent	PKS	Polyketidsynthase
MOM	Methoxymethyl	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
MTPA	α-Methoxy-α-trifluormethyl- phenylacetyl	ppm	Millionstel (<i>parts per million</i>)
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	PPTs	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
MS	Molsieb	Pr	Propyl
Ms	Mesilat	Py	Pyridin
MSA	Methansulfonamid	R _f	Retentionsfaktor
NBSH	<i>ortho</i> -Nitrobenzolsulfonyl- hydrazid	RT	Raumtemperatur
nm	Nanometer	SAR	Struktur-Aktivitäts Beziehungen (<i>structure-activity relationship</i>)
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	Smp.	Schmelzpunkt
NMR	magnetische Kernresonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect</i> <i>spectroscopy</i>	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
		TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl

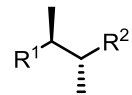
Abkürzungsverzeichnis

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	THP	Tetrahydropyran
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)uronium-tetrafluorborat	TMS	Trimethylsilyl
TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid	Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonat
TE	Thioesterase	u. a.	unter anderem
<i>tert</i> (<i>t</i>)	tertiär	UV	ultraviolett
TES	Triethylsilyl	ÜZ	Übergangszustand
TFA	Trifluoressigsäure	vgl.	vergleiche
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid	Vol.	Volumen
TfO	Trifluormethansulfonat	wäs.	wässrig
THF	Tetrahydrofuran	wt.%	Massenprozent
		z. B.	zum Beispiel

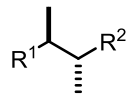
Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome in den Molekülen orientiert sich an der Nummerierung der Position des Zentrums im Naturstoff und folgt nicht der IUPAC-Nomenklatur.

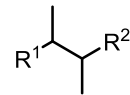
Zur Darstellung der absoluten Stereochemie werden in Formelbildern *Keile* verwendet, die relative Stereochemie wird durch *Balken* beschrieben. Ist die Konfiguration unbekannt, werden einfache *Striche* verwendet.



absolute
Konfiguration



relative
Konfiguration



unbekannte
Konfiguration

1. Einleitung

1.1 Evolution und Naturstoffe

Die Veröffentlichung von Charles Darwins Werk „Über die Entstehung der Arten“ im Jahre 1859 gilt allgemein als die Geburtsstunde der modernen Evolutionsbiologie. Er beschreibt darin, wie sich die Arten durch Auseinandersetzung mit ihrer Umwelt über Millionen von Jahren entwickelt haben. Dabei legt er seine Beobachtung zugrunde, dass jede Art so viele Nachkommen hervorbringt, dass die Population wachsen würde, würden nur alle Nachkommen überleben.^[1] Jedoch sind Ressourcen, wie zum Beispiel Nahrung, nur begrenzt vorhanden, wodurch Darwin zu der These gelangt, dass es zwischen den einzelnen Individuen einer Art, aber auch verschiedener Arten, zu einem „Kampf um's Dasein“ kommt. Des Weiteren beobachtete er, dass die einzelnen Individuen einer Art mitunter starke Variationen aufweisen und dass viele dieser Merkmale an die Nachkommen vererbt werden. Dadurch gelangt Darwin zu dem Schluss, dass sich jene zufällig auftretenden Variationen letztlich in der gesamten Population manifestieren, welche den Trägern einen Überlebensvorteil bieten. Beispielhaft sei für solche zufällig auftretenden Variationen eine veränderte Schnabelform bei Vögeln, welche die Erschließung einer neuen Nahrungsquelle ermöglicht, genannt.

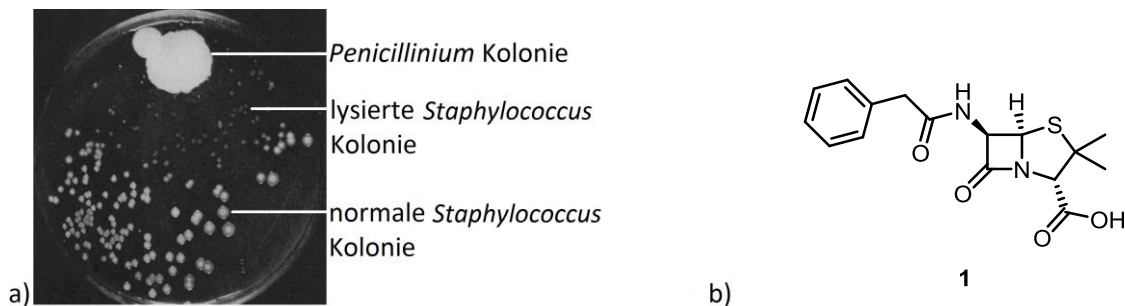


Abbildung 1.1: a) A. Flemings Fotografie einer Agarplatte zur Veranschaulichung der bakteriolytischen Wirkung des Penicillins;^[2] b) Struktur von Penicillin G (1).

Analog zu den von Darwin vor rund 150 Jahren beschriebenen makroskopischen Strategien von tierischen Organismen, haben vor allem Mikroorganismen (z.B. Bakterien und Pilze) und Pflanzen im Laufe der Evolution chemische Mechanismen hervorgebracht, um sich Vorteile gegenüber ökologischen Konkurrenten zu verschaffen. Zum Beispiel produzieren einige Pilze Substanzen, sogenannte Sekundärmetabolite, welche auf bestimmte Bakterienarten toxisch wirken. Dieses Phänomen wurde im Jahr 1928 durch Alexander Fleming erkannt, als er mit grampositiven Bakterien der Gattung *Staphylococcus* arbeitete.^[2] Auf einigen der Agarplatten, welche er zum Kultivieren der *Staphylococcus* Stämme verwendete, hatten sich

durch Kontamination Kolonien des Schimmelpilzes *Penicillium notatum* gebildet. Fleming beobachtete, dass die *Staphylococcus* Kolonien in der näheren Umgebung des Schimmelpilzes absterben (Abbildung 1.1a) und folgerte daraus, dass dieser eine bakteriolytische Substanz absondert. Er nannte diese Substanz Penicillin und führte weitere Untersuchungen durch, bei denen er herausfand, dass Penicillin für Säugetiere nicht toxisch ist.

Ende der 1930er Jahre begannen Howard Florey und Ernst Chain ihre Forschungen zur Reindarstellung und Chemie des Penicillins.^[3] Sie konnten 1941 zeigen, dass die Behandlung von mit Streptokokken infizierter Patienten mit Penicillin zur Heilung der Infektion führt. In den folgenden Jahren wurde eine enge Kooperation zwischen zahlreichen britischen und US-amerikanischen Forschungseinrichtungen und Unternehmen gebildet, sodass 1945 bereits 6.8 Billionen Einheiten Penicillin durch Fermentation hergestellt werden konnten. In demselben Jahr konnte durch Röntgenstrukturanalyse auch die Struktur des Penicillins G endgültig aufgeklärt werden (Abbildung 1.1b): das Pharmakophor besteht aus einem β -Laktam mit einem annelierten Thiazolidin. Ebenfalls 1945 wurde der *Nobelpreis für Physiologie oder Medizin* an Fleming, Florey und Chain, für ihre Verdienste zur Entwicklung des Penicillins als Antibiotikum, verliehen.^[3]

1.2 Sekundärmetabolite als Leitstrukturen in der Wirkstoffsuche

Primärmetabolite, wie z.B. Aminosäuren, Fettsäuren, Nukleotide und Kohlenhydrate, besitzen wohldefinierte Aufgaben zur biologischen Funktion des produzierenden Organismus. Im Gegensatz zu diesen sind sekundäre Stoffwechselprodukte, wie das oben beschriebene Penicillin G, nicht essentiell notwendig für das Aufrechterhalten der Lebensfunktionen, sowie Wachstum und Vermehrung des Produzenten.^[4] Primäre und sekundäre Stoffwechselwege sind allerdings eng miteinander verflochten, denn in vielen Fällen liefert der Primärstoffwechsel die Vorläufermoleküle zur Biosynthese der Sekundärmetabolite, von welchen man annimmt, dass sie zunächst durch zufällige Mutationen entstehen.^[5] Sie bieten dem produzierenden Organismus jedoch in irgendeiner Form einen Überlebensvorteil, z.B. gegenüber ökologischen Konkurrenten, weshalb es zur Akkumulation von biologisch aktiven Naturstoffen kommt. Die spezifischen biologischen Affinitäten zu definierten Zielstrukturen resultieren dabei aus komplexen dreidimensionalen Strukturen, welche durch evolutionäre Prozesse entstanden sind.^[6] Vor dem Hintergrund dieser biologischen Voroptimierung von Sekundärmetaboliten ist es nicht verwunderlich, dass rund die Hälfte aller sich zurzeit auf dem Markt befindenden Arzneistoffe Naturstoffe oder zumindest von diesen abgeleitete bzw. inspirierte Verbindungen sind.^[7] Einige der

1. Einleitung

vielversprechendsten Wirkstoffkandidaten, besonders solche aus marinen Organismen, können jedoch nicht in ausreichenden Mengen für klinische Tests, geschweige denn für einen möglichen späteren Einsatz als Wirkstoff aus natürlichen Quellen, einschließlich Fermentation, isoliert werden.^[6] In solchen Fällen bietet die chemische Totalsynthese oft die einzige Möglichkeit, das Potential auch dieser Verbindungen auszuschöpfen. Darüber hinaus können synthetisch auch Derivate des eigentlichen Naturstoffs dargestellt werden, die beispielsweise verbesserte Eigenschaften wie Aktivität oder Löslichkeit aufweisen oder eine vereinfachte Struktur besitzen und dadurch einen effizienteren Zugang zum Wirkstoff ermöglichen. Ein Beispiel hierfür ist der totalsynthetisch produzierte Wirkstoff Eribulin (**2**), der seit 2010 in den USA unter dem Handelsnamen Havalen zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs eingesetzt wird.^[8] Eribulin (**2**) gehört zu den Mitosehemmern. Ähnlich wie die Vincaalkaloide interagiert es mit Tubulin und inhibiert so die Ausbildung der Mikrotubuli, was letztlich zur Apoptose der Tumorzellen führt.^{[7]-[9]} Der Wirkstoff **2** ist von dem Naturstoff Halichondrin B (**3**) abgeleitet (Abbildung 1.2), welcher ursprünglich aus dem marinen Schwamm *Halichondria okadai* Kadota isoliert wurde.^[10] Jedoch ermöglichte erst die von Kichi und Mitarbeitern 1992 veröffentlichte Totalsynthese von **3**, welches aus natürlichen Quellen nur in ungenügenden Mengen für klinische Zwecke isoliert werden kann, die Synthese von Derivaten. Damit konnten Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien) durchgeführt werden, wobei Eribulin (**2**) gefunden wurde.^[11] Dieses besitzt zum einen durch Ersetzen des leicht spaltbaren Lactons durch ein Keton eine höhere Stabilität *in vivo*. Zum anderen konnte die Synthese von **2** durch Weglassen der westlichen Hemisphäre der natürlichen Leitstruktur **3** deutlich verkürzt werden, bei einer weiterhin hohen biologischen Aktivität.

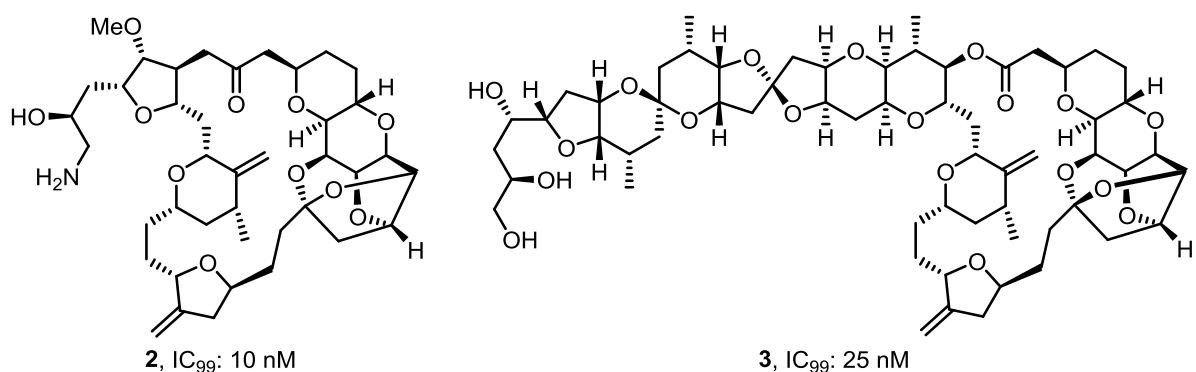


Abbildung 1.2: Der Wirkstoff Eribulin (**2**) und die natürlich vorkommende Leitstruktur Halichondrin B (**3**); die IC₉₉-Werte beziehen sich auf die Mitosehemmung in menschlichen Lymphdrüsenkrebszellen der Linie U937.^[11]

Trotzdem umfasst die Totalsynthese von Eribulin (**2**) noch insgesamt 62 Stufen bei einer Gesamtausbeute um 1%. Hierbei ist gut zu erkennen, dass bei hochpotenten Wirkstoffen,

welche in nur äußerst geringen Dosen verabreicht werden müssen, auch aufwendige Synthesen ökonomisch sinnvoll sein können.^[6]

Dennoch haben sich in den 1990er Jahren die meisten Pharmaunternehmen aus der Erforschung von hochkomplexen Naturstoffen als potenzielle Wirkstoffkandidaten zurückgezogen und sind dazu übergegangen große, durch kombinatorische Chemie erzeugte Substanzbibliotheken in *High-Throughput-Screenings* zu testen.^[8] Als Hauptgrund für die Zurückhaltung der Pharmaindustrie bei der Evaluierung bioaktiver Naturstoffe als potentielle Wirkstoffkandidaten gilt die mangelnde Verfügbarkeit dieser aus natürlichen Quellen. Die chemische Synthese bietet hier zwar einen alternativen Zugang, jedoch scheuen die Unternehmen die ökonomischen Risiken, welche mit der Entwicklung von vielstufigen, mit geringen Gesamtausbeuten einhergehenden Syntheserouten zu den oft komplexen Molekülstrukturen einhergehen.^[6] Es ist aber davon auszugehen, dass mit weiterem Fortschreiten der Techniken der Organischen Chemie und mit der Entwicklung immer neuer Reaktionen, in der Zukunft auch deutlich komplexere Zielstrukturen für die Pharmabranche kommerziell interessant werden.

Man kann die rasante Entwicklung der synthetischen Chemie gut am Beispiel des Makrolidantibiotikums Erythromycins A (**4**) erkennen. Dieses wurde 1952 erstmalig aus *Streptomyces erythreus* isoliert, inhibiert die ribosomale Proteinbiosynthese verschiedener Bakterien und besitzt ein ähnliches Wirkungsspektrum wie einige Penicilline.^[12] Therapeutisch eingesetzt wird Erythromycin, welches industriell durch Fermentation erzeugt wird, vor allem zur Behandlung von Infektionen der Atemwege.

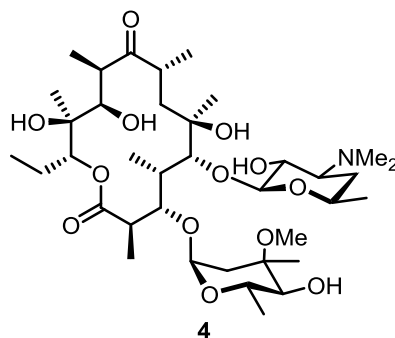


Abbildung 1.3: Strukturformel von Erythromycin A (**4**).

Im Jahr 1956 äußerte Robert B. Woodward aufgrund der molekularen Komplexität noch starke Zweifel an der Durchführbarkeit einer Totalsynthese von Erythromycin A (**4**),^[13] jedoch konnte seine Arbeitsgruppe bereits 25 Jahre später die erste stereoselektive Totalsynthese des kompletten Naturstoffs abschließen.^[14]

2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

2.1 Totalsynthese von Antalid

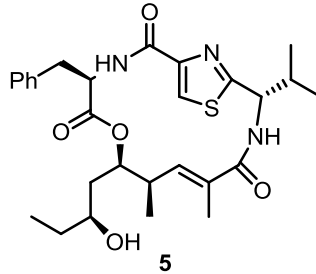


Abbildung 2.1: Struktur von Antalid (5).

Bei dem aus einem Stamm des Myxobakteriums *Polyangium spumosum* isolierten Naturstoff Antalid handelt es sich um einen makrocyclischen Hybrid aus Peptid und Polyketid. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, durch eine möglichst konvergente und flexible Synthesestrategie einen Zugang zu Antalid zu erarbeiten. Als Grundlage dient die von der Arbeitsgruppe R. Müller am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung des Saarlandes durchgeführte und zu Beginn dieser Arbeit noch nicht publizierte Strukturaufklärung, welche durch eine Totalsynthese außerdem bestätigt werden soll. Bisher ist keine Totalsynthese von Antalid bekannt.

2.2 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

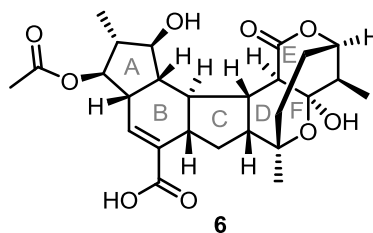


Abbildung 2.2: Struktur von Hexacyclinsäure (6).

Die Hexacyclinsäure wurde im Jahr 2000 von A. Zeeck und Mitarbeitern aus Kulturen des Bakteriums *Streptomyces cellulosa* subsp. *griseorubiginosus* (Stamm S 1013) unter Anwendung der OSMAC-Methodologie isoliert. Das außergewöhnliche, hochfunktionalisierte Kohlenstoffgerüst dieses Polyketids besteht aus sechs annelierten Ringen und stellt ein anspruchsvolles synthetisches Ziel dar. Nach unserem besten Wissen ist bisher keine Totalsynthese von **6** durchgeführt worden. Durch Fütterungsexperimente konnte die Biosynthese der Hexacyclinsäure weitestgehend aufgeklärt werden, wobei für den Aufbau des C,D,F-Ringsystems eine neuartige Michael-Prins-Reaktion postuliert wurde.

Im Hauptteil dieser Arbeit soll zunächst, aufbauend auf den Arbeiten von T. Muljati in unserer Arbeitsgruppe, die synthetische Durchführbarkeit der Michael-Prins-Reaktion an Testsystemen untersucht werden. Anschließend soll eine Totalsynthese der Hexacyclinsäure entwickelt werden, welche in einem biomimetischen Ansatz die optimierte Michael-Prins-Reaktion als Schlüsselschritt implementiert.

3. Totalsynthese von Antalid

3.1 Isolierung und Strukturaufklärung von Antalid

Der Naturstoff Antalid (**5**) wurde am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig aus einem Stamm des Myxobakteriums *Polyangium spumosum* (Stamm PI 4620) isoliert. Die Struktur dieses 15-gliedrigen Makrolactons wurde im Jahr 2014 durch Müller und Mitarbeiter mittels diverser ein- und zweidimensionaler NMR-Messungen, einer Kristallstrukturanalyse und der Mosher-Ester-Methode aufgeklärt.^[15] Bei **5** handelt es sich um einen makrocyclischen Hybriden aus Peptid und Polyketid (Abbildung 3.1), welcher fünf Stereozentren besitzt, von denen zwei aus Aminosäuren stammen. In Bioaktivitätstests gegen verschiedene Bakterienarten zeigte Antalid (**5**) keine antibakterielle Wirkung. Die Cytotoxizität von **5** wurde gegen Zellen der Linie CHO-K1, einer immortalisierten Zelllinie aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters, getestet, wobei ebenfalls keine signifikante Aktivität festgestellt werden konnte.^[15]

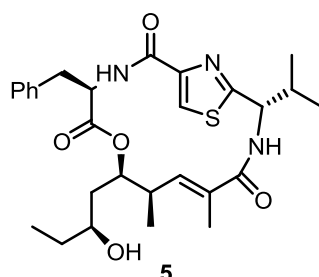


Abbildung 3.1: Struktur von Antalid (**5**).

3.2 Hypothetischer Biosyntheseweg von Antalid

Da bisher weder eine Gen-Cluster Analyse, noch Fütterungsexperimente zur Aufklärung der Biosynthese von Antalid (**5**) durchgeführt wurden, soll im Folgenden ein hypothetischer Biosyntheseweg diskutiert werden.

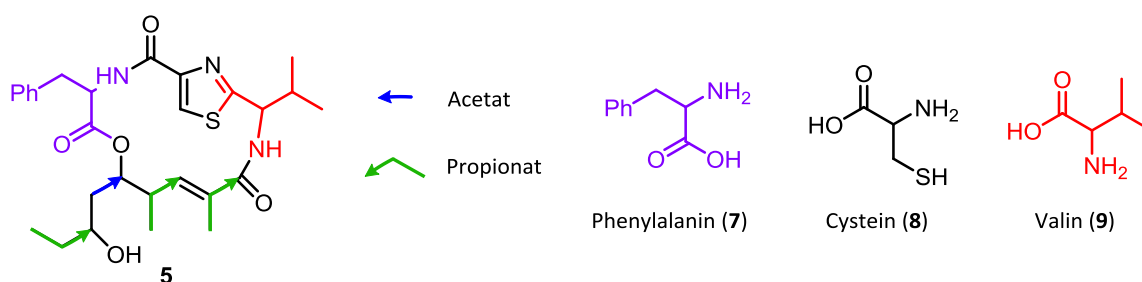


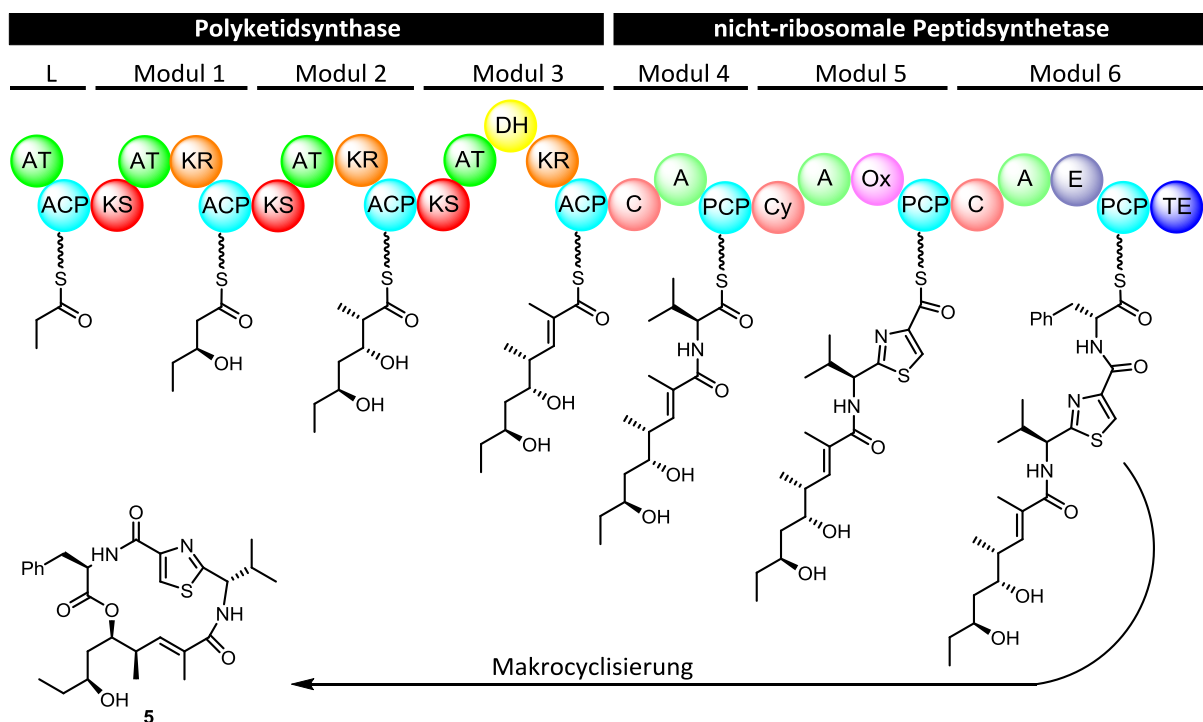
Abbildung 3.2: Mutmaßliche Bausteine zur Biosynthese von Antalid (**5**).

Die chemische Struktur von **5** deutet an, dass die Biosynthese über Hybride aus nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS) und Polyketidsynthasen (PKS) abläuft. Dabei wird der polyketidische Teil vermutlich aus drei Propionat-Einheiten und einer Acetat-Einheit aufgebaut, der peptidische Teil aus den Aminosäuren Phenylalanin (**7**), Cystein (**8**) und Valin (**9**) (Abbildung 3.2).

Im Allgemeinen handelt es sich bei einer Polyketidsynthase um einen modularen Multienzymkomplex, bei dem jedes Modul mindestens drei Domänen enthält, welche für den Aufbau der Polyketidkette essentiell sind.^[16] Dies ist zum einen das Acyl-Carrier-Protein (ACP), an welches die wachsende Polyketidkette kovalent über einen Thioester gebunden ist. Zum anderen ist dies die Acyltransferase (AT), welche die Bausteine, am häufigsten Malonyl-CoA (Acetat-Einheit) oder Methylmalonyl-CoA (Propionat-Einheit), für das Kettenwachstum auswählt und aktiviert. Schließlich ist noch die Ketosynthase (KS) essentiell, welche die Verlängerungsbausteine durch eine Claisen-Kondensation in die wachsende Kette integriert, also die neue C-C-Bindung aufbaut. Neben diesen essentiellen Domänen kann noch eine Reihe von optionalen Domänen vorkommen, welche das wachsende Polyketid weiter modifizieren. Zu den häufig auftretenden Domänen gehören hier die Ketoreduktase (KR), die Dehydratase (DH) und die Enoylreduktase (ER). Die Ketoreduktase reduziert die β -Ketofunktionalität stereospezifisch zum entsprechenden sekundären Alkohol. Durch die Dehydratase kann dieser unter Abspaltung von Wasser in das α,β -ungesättigte Carbonyl überführt werden und die Enoylreduktase reduziert die Doppelbindung, falls eine α -Methylgruppe vorhanden ist ebenfalls stereospezifisch, zur gesättigten Verbindung. Neben diesen Domänen gibt es noch weitere, die z.B. in α -Position oxidieren oder ein Halogen bzw. eine Methylgruppe einführen. Nachdem alle Module der PKS durchlaufen sind, wird die fertiggestellte Polyketidkette schließlich von dem Enzymkomplex abgespalten. Dieser Vorgang wird in den meisten Fällen durch eine spezielle Domäne, die Thioesterase (TE), katalysiert und kann durch Hydrolyse erfolgen, wobei die entsprechende Carbonsäure entsteht. Es gibt aber auch Thioesterasen, welche den intramolekularen Angriff einer nukleophilen Gruppe, z.B. Hydroxy- oder Aminogruppe, regiospezifisch katalysieren, wobei die (makro-)cyclisierte Verbindung entsteht. Bei dem von der Polyketidsynthase abgespaltenen Produkt muss es sich allerdings noch nicht um den fertigen Naturstoff handeln, auch post-ketidisch können noch weitere Transformationen durchgeführt werden.^[16]

Die nicht-ribosomale Peptidsynthetase ist ähnlich wie die oben beschriebene Polyketidsynthase aufgebaut. Hier besitzt jedes Modul ebenfalls drei essentielle Domänen: das Peptidyl-Carrier-Protein (PCP) trägt die wachsende Peptidkette über eine

Thioesterbindung, die Aminosäure-Adenylation-Domäne (A) wählt die Aminosäure für das Kettenwachstum aus und aktiviert diese und die Kondensations-Domäne (C) bildet die neue Peptidbindung aus.^[16] Außerdem kann auch hier eine Vielzahl von optionalen Domänen auftreten. Beispielsweise katalysieren Oxygenasen (Ox) Oxidationen an der wachsenden Peptidkette und Epimerasen (E) invertieren die natürlich vorkommenden L-Aminosäuren zu den entsprechenden D-Aminosäuren. Zusätzlich kommen auch Variationen der beschriebenen Domänen vor. Die Cyclisierungs-Domäne (Cy) zum Beispiel ist ein Spezialfall der Kondensations-Domäne (C). Sie katalysiert, bei Substraten mit nukleophilen Gruppen in der β -Position (Serin oder Cystein), neben der Kondensation auch die Cyclisierung und Dehydratisierung zu den entsprechenden fünfgliedrigen Ringen (Oxazoline oder Thiazoline).^[16] Schließlich besitzen auch die meisten NRPS eine Thioesterase (TE), welche, wie oben bereits beschrieben, das aufgebaute Peptid von dem Multienzymkomplex abspaltet.



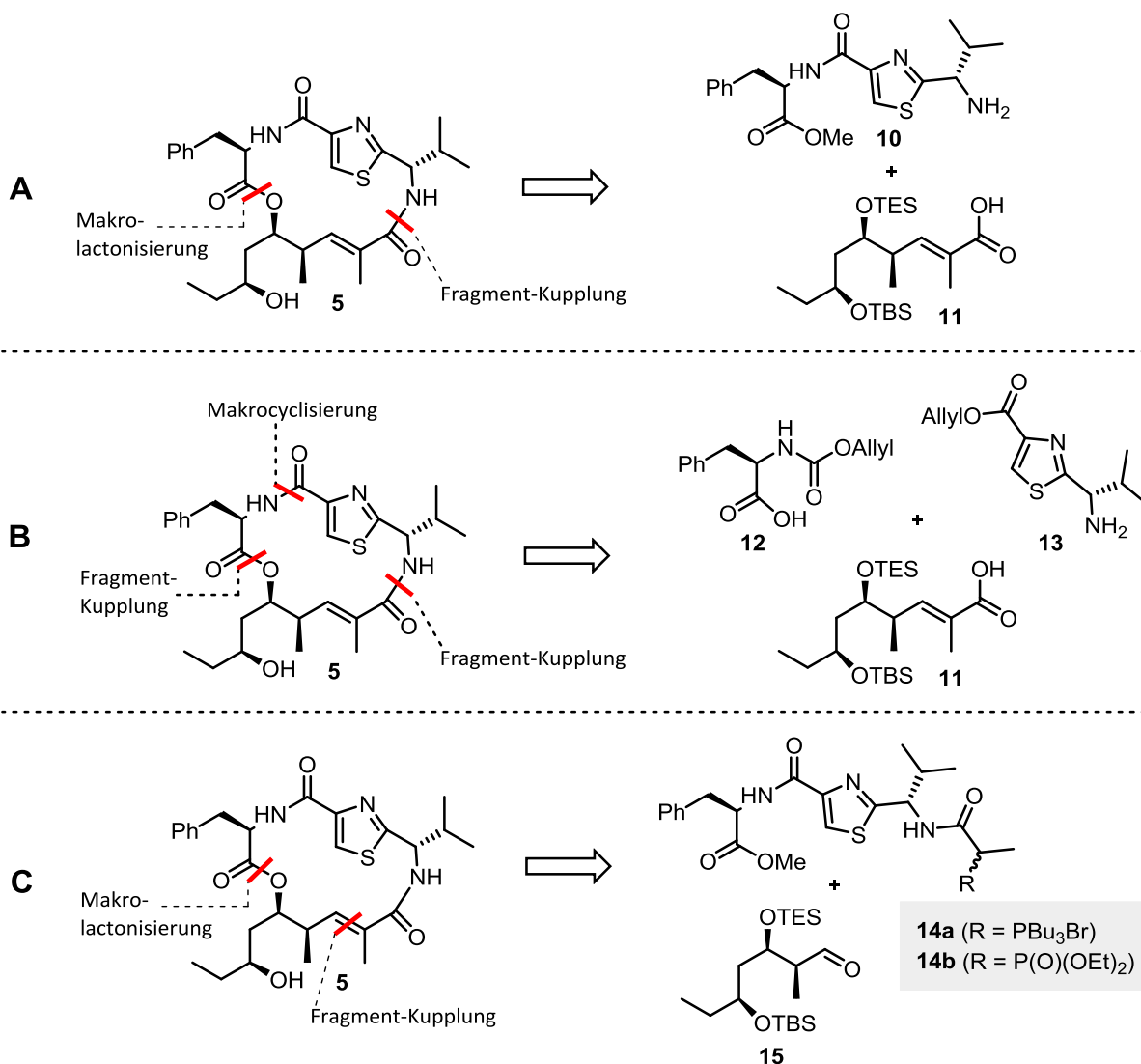
Schema 3.1: Hypothetischer Biosyntheseweg von Antalid (5) durch einen PKS/NRPS Hybriden.

Für die Biosynthese von **5** dient wahrscheinlich Propionsäure als Startereinheit, welche im Lademodul L auf die PKS geladen wird (Schema 3.1). In den Modulen 1 bis 3 wird der polyketidische Teil des Naturstoffs durch eine Acetat-Einheit und zwei Propionat-Einheiten fertiggestellt. Dieser wird dann auf die NRPS übertragen, wo in Modul 4 L-Valin als Verlängerungseinheit dient. In Modul 5 wird dann Cystein durch eine Cyclisierungs-Domäne an die wachsende Kette gebunden, wobei ein Thiazolin entsteht, welches im Folgenden durch eine Oxygenase in das entsprechende Thiazol überführt wird. Verlängerung durch

L-Phenylalanin mit anschließender Isomerisierung zum D-Epimer in Modul 6 schließt die Synthese des linearen Vorläufers von Antalid (**5**) ab. Abspaltung von dem Multienzymkomplex erfolgt mittels Makrocyclisierung, wobei der vollständige Naturstoff **5** freigesetzt wird.

3.3 Retrosynthetische Analyse von Antalid

Die Struktur von Antalid (**5**) bietet mit der Ester-Funktion, den zwei Amid-Bindungen und dem Olefin diverse Möglichkeiten zur retrosynthetischen Zerlegung des Moleküls. Folglich soll ein konvergenter Ansatz, bei dem der Naturstoff in ähnlich komplexe Fragmente zerlegt wird, erarbeitet werden. Dieser hat den Vorteil, dass die Fragmente erst spät in der Synthese zusammengefügt werden und somit unabhängig voneinander synthetisiert werden können. Im Folgenden sind drei verschiedene denkbare retrosynthetische Strategien vorgestellt.



Schema 3.2: Retrosynthetische Analysen A-C des Naturstoffs **5**.

In der retrosynthetischen Analyse **A** wurden die der Struktur inhärenten Schnitte gewählt und der Naturstoff in das nördliche Peptid-Fragment **10** und das südliche Polyketid-Fragment **11** geteilt (Schema 3.2-A). Dabei soll die Fragment-Kupplung über eine Peptidbindung und die Makrocyclisierung, in Anlehnung an die Biosynthese, über eine Esterbindung erfolgen.

Die retrosynthetische Strategie **B** sieht vor, den Makrocyclus über die Amid-Bindung zwischen Phenylalanin und Thiazol zu schließen (Schema 3.2-B). Dazu wurden die retrosynthetischen Schnitte so gelegt, dass das polyketidische Fragment **11** zu der vorrangend beschriebenen Analyse **A** unverändert bleibt. Der peptidische Teil des Moleküls wurde dagegen in Alloc-geschütztes D-Phenylalanin **12** und Allylester **13** unterteilt. Die Wahl der Schutzgruppen soll es hier ermöglichen, Amin und Säure für die Makrocyclisierung unter identischen Reaktionsbedingungen freizusetzen.

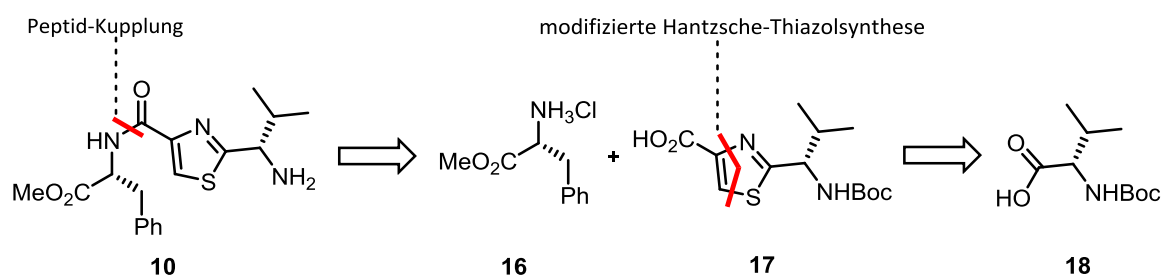
In der retrosynthetischen Analyse **C** ist Antalid (**5**) wieder in zwei Fragmente zerlegt (Schema 3.2-C). Hier soll die Makrocyclisierung, analog zu Analyse **A**, über Esterbildung erfolgen. Für die Fragment-Kupplung zwischen Aldehyd **15** und dem peptidischen Fragment **14** ist eine Olefinierungsreaktion vorgesehen. Diese soll entweder ausgehend von Wittig-Salz **14a** oder Phosphonat **14b** durchgeführt werden.

Wie in den folgenden Abschnitten ausführlich beschrieben ist, wurde zunächst die retrosynthetische Strategie **A** untersucht. Jedoch konnte hier die Makrocyclisierung durch Schließen der Esterbindung nicht realisiert werden. Damit ist der retrosynthetische Ansatz **C** ebenfalls weggefallen, da dieser vorsieht den Ring über die gleiche Esterbindung aufzubauen. Schließlich konnte die Totalsynthese von Antalid (**5**) erfolgreich abgeschlossen werden, indem der retrosynthetische Ansatz **B** verfolgt wurde.

3.4 Untersuchungen zur retrosynthetischen Strategie A

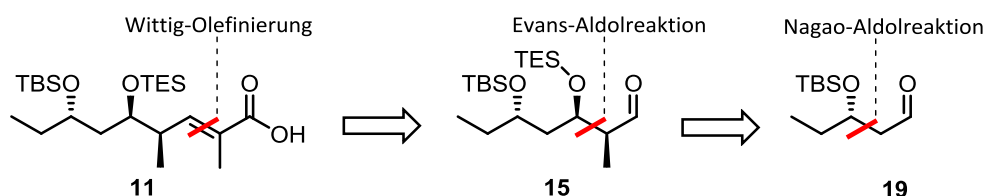
3.4.1 Retrosynthetische Analyse der Fragmente 10 und 11

Das Fragment **10** soll durch eine Peptid-Kupplung zwischen Carbonsäure **17** und D-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid (**16**) synthetisiert werden (Schema 3.3). Das Thiazol **17** soll durch eine modifizierte Hantzsche-Thiazolsynthese ausgehend von Ethylbromopyruvat und Boc-L-Valin (**18**) erhalten werden.



Schema 3.3: Retrosynthetische Analyse des Peptid-Fragments **10**.

Das Polyketid-Fragment **11** soll durch eine Wittig-Olefinierung und sich anschließende Verseifung aus Aldehyd **15** hervorgehen (Schema 3.4). Verbindung **15** soll durch eine Evans-Aldolreaktion aus Aldehyd **19** dargestellt werden, welcher seinerseits mittels Nagao-Acetal-Aldolchemie aus Propionaldehyd erhalten werden soll.

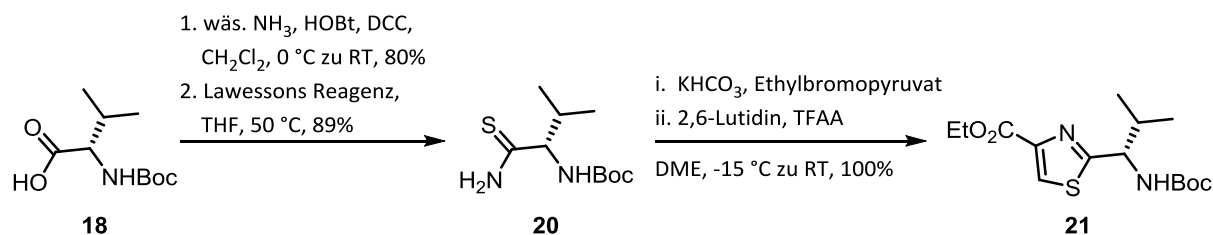


Schema 3.4: Retrosynthetische Analyse des Polyketid-Fragments **11**.

3.4.2 Synthese des Peptid-Fragments 10

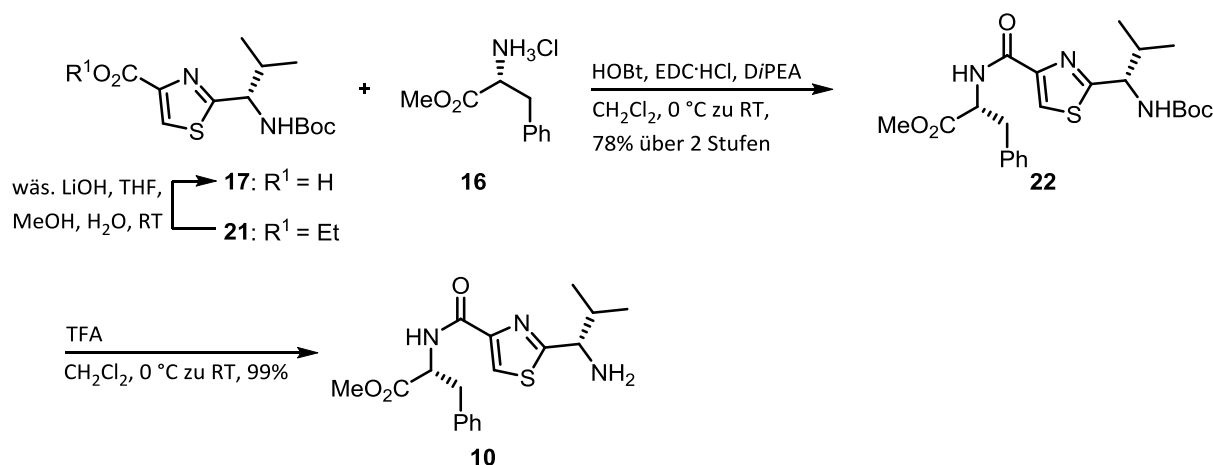
Die Synthese des literaturbekannten Thiazols **21**^[17] begann ausgehend von der kommerziell erhältlichen geschützten Aminosäure Boc-L-Valin (**18**) (Schema 3.5). Diese wurde in das entsprechende Amid überführt, welches dann durch Lawessons Reagenz zu Thioamid **20**, dem benötigten Substrat für die Thiazolsynthese, umgesetzt wurde. Die klassischen Reaktionsbedingungen der Hantzschen Thiazolsynthese, Erhitzen unter Rückfluss in Ethanol in Gegenwart von Pyridin, führen durch teilweise Racemisierung der Substrate leicht zu Produkten mit verringerten *ee*'s. Aus diesem Grund wurde hier eine modifizierte Vorschrift von Aguilar und Meyers angewendet, welche es erlaubt die Reaktion bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchzuführen, wobei die Enantiomerenreinheit des Startmaterials erhalten bleibt.^[18] Das

gewünschte Thiazol **21** konnte dadurch in quantitativer Ausbeute und ohne dass in späteren Stufen Diastereomere beobachtet worden wären, erhalten werden.



Schema 3.5: Synthese des Thiazols **21** durch eine modifizierte Hantzsche Thiazolsynthese.

Für die Peptidkupplung mit D-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid (**16**) wurde der Ethylester **21** zunächst mit wässrigem LiOH zu der Carbonsäure **17** verseift (Schema 3.6). Diese reagierte in der darauffolgenden EDC-HCl/HOBt-vermittelten Peptidkupplung mit Amin **16** in guter Ausbeute zu dem gewünschten Produkt **22**. Die Boc-geschützte Verbindung **22** konnte in der Gegenwart von Trifluoressigsäure annähernd quantitativ zu Amin **10** umgesetzt werden, wodurch die Synthese des Peptid-Fragments in insgesamt sechs Stufen abgeschlossen wurde.

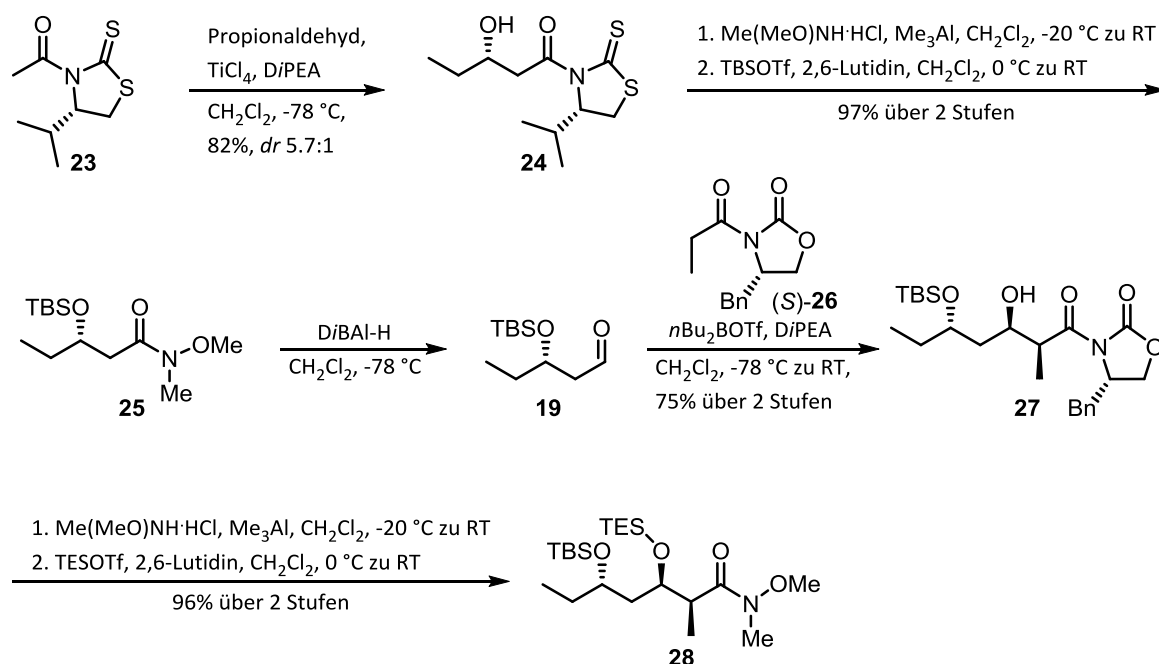


Schema 3.6: Abschluss der Synthese des Peptid-Fragments **10**.

3.4.3 Synthese des Polyketid-Fragments **11**

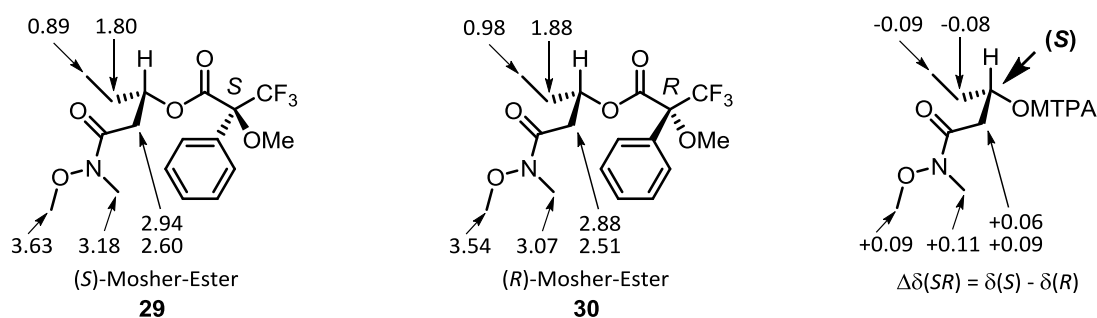
Die Synthese des polyketidischen Teils von Antalid (**5**) wurde ausgehend von dem literaturbekannten Weinreb-Amid **25**^[19] durchgeführt (Schema 3.7). Allerdings wurde zur Darstellung von **25** eine veränderte Sequenz genutzt: Der (S)-konfigurierte sekundäre Alkohol wurde durch eine Nagao-Aldolreaktion, anstelle der von Reynolds und Mitarbeitern verwendeten Evans-Aldolreaktion,^[19] aufgebaut. Denn bei Acetat-Aldolreaktionen liefert die Evans-Chemie oft unbefriedigende Enantioselektivitäten, allerdings machen Reynolds und Mitarbeiter zu diesen keine Angaben.

3. Totalsynthese von Antalid



Schema 3.7: Darstellung von Intermediat **28** durch Nagao- und Evans-Aldolchemie.

Die Synthese von Nagao-Reagenz **23** erfolgte ausgehend von L-Valin, welches nach einer Vorschrift von McKennon und Meyers^[20] mit NaBH₄ zu L-Valinol reduziert und dann mit Kohlenstoffdisulfid zu dem entsprechenden 1,3-Thiazolidin-2-thion umgesetzt wurde (vgl. Abschnitt 6.2).^[21] Nach Acetylierung wurde Verbindung **23** erhalten, welche unter den von White *et al.* beschriebenen Reaktionsbedingungen^[22] mit Propionaldehyd zu dem literaturbekannten sekundären Alkohol **24** reagierte (Schema 3.7).^[23] Diese Reaktion verlief mit einer Diastereoselektivität von 5.7:1, wobei das unerwünschte Unterschussisomer chromatographisch abgetrennt werden konnte. Alkohol **24** wurde dann in einer zweistufigen Sequenz in annähernd quantitativer Ausbeute in TBS-Ether **25** überführt.



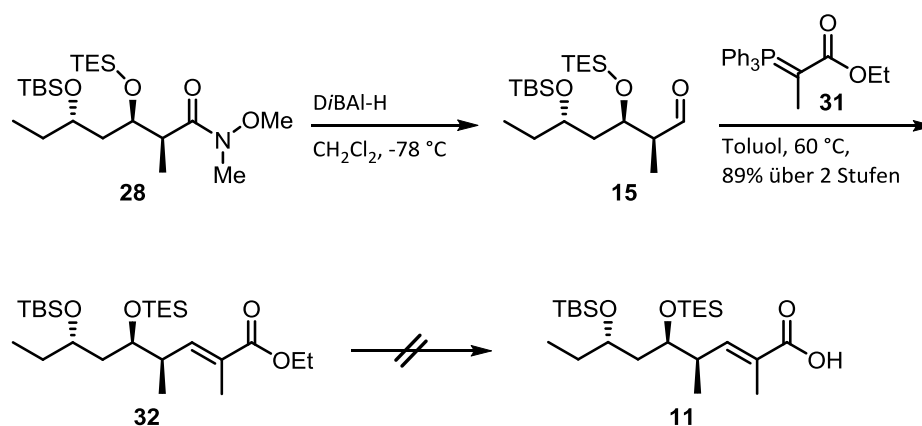
Schema 3.8: Analyse der Mosher-Ester **29** und **30** zur Bestätigung der (S)-Konfiguration.

Vor der TBS-Schätzung wurde die absolute Konfiguration des aufgebauten sekundären Alkohols durch die Mosher-Ester-Methode überprüft.^[24] Dazu wurde das intermediäre Weinreb-Amid in die beiden diastereomeren Mosher-Ester **29** und **30** überführt und diese

dann NMR-spektroskopisch untersucht (Schema 3.8). Die Differenzen der jeweiligen ^1H -Verschiebungen (angegeben in ppm) beider Diastereomere deuten an, dass der gewünschte (*S*)-Alkohol als Hauptprodukt dargestellt wurde.

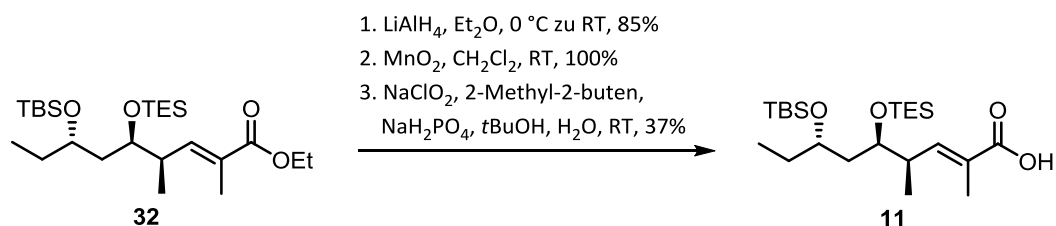
Weinreb-Amid **25** wurde als nächstes mit *D*/BAl-H zu Aldehyd **19** reduziert, welcher dann in einer Evans-Aldolreaktion mit dem chiralen Reagenz (*S*)-**26** zu Aldolprodukt **27** umgesetzt wurde (Schema 3.7). Anschließend folgte wieder die bereits weiter oben in ähnlicher Form beschriebene Sequenz aus Abspaltung des Auxiliars und Schützung, wobei das TES-geschützte Weinreb-Amid **28** erhalten wurde.

Durch Reduktion mit *D*/BAl-H wurde Weinreb-Amid **28** zu Aldehyd **15** umgesetzt, welcher nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung in einer Wittig-Reaktion eingesetzt wurde (Schema 3.9). Die Olefinierung mit Ylid **31** wurde in Toluol bei 60 °C durchgeführt, wobei der gewünschte α,β -ungesättigte Ester **32** in guter Ausbeute isoliert werden konnte. Schließlich musste Ester **32** noch zur Carbonsäure verseift werden, um die Synthese des Polyketid-Fragments **11** fertigzustellen. Es wurden für diese Transformation diverse Bedingungen, wobei LiOH oder TMSOK verwendet wurde, getestet, jedoch konnte die gewünschte Verseifung nicht realisiert werden.



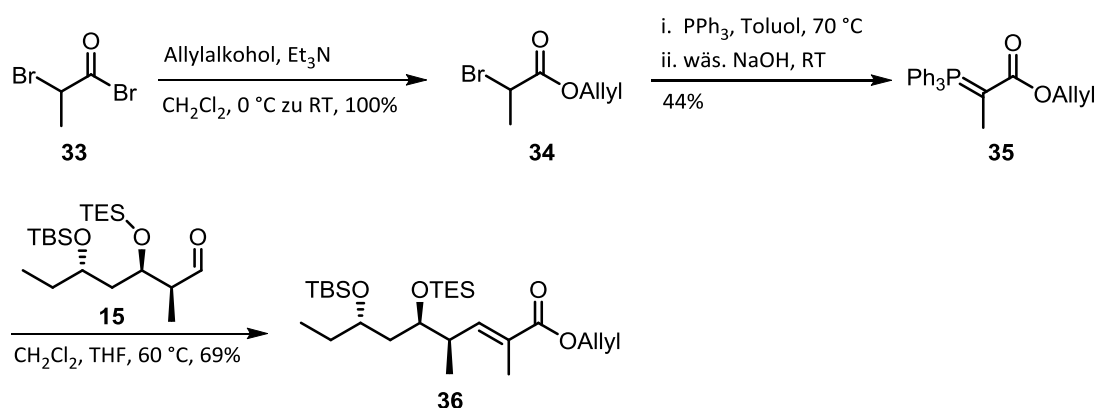
Schema 3.9: Synthese von Ethylester **32** und gescheiterte Verseifung.

Um Ester **32** trotzdem zu der gewünschten Säure **11** umsetzen zu können, wurde als nächstes eine Sequenz aus Reduktion und Oxidation untersucht (Schema 3.10). Dabei wurde Verbindung **32** mit LiAlH_4 zum entsprechenden Allylalkohol reduziert und dieser mit MnO_2 zunächst zum Aldehyd oxidiert. Der so in guten Ausbeuten erhaltene Aldehyd wurde dann durch eine Pinnick-Oxidation^[25] mit NaClO_2 zu Polyketid-Fragment **11** oxidiert, dieses wurde jedoch lediglich in 37% Ausbeute erhalten.



Schema 3.10: Synthese von Säure **11** durch Reduktions-/Oxidations-Strategie.

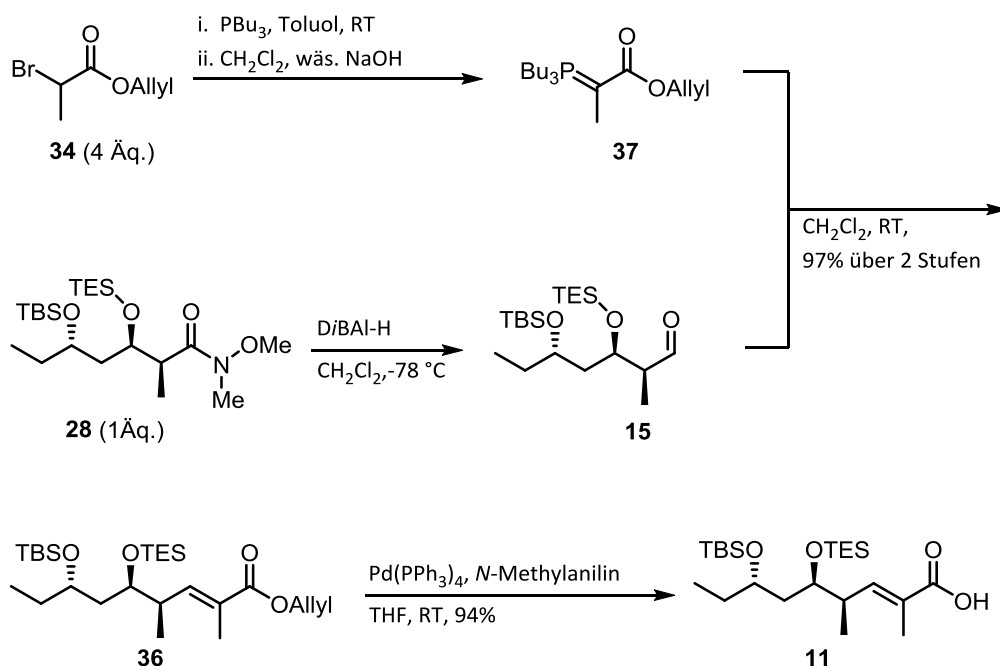
Zur Vermeidung der drei zusätzlichen Stufen und der damit verbundenen schlechten Gesamtausbeute sollte die Wittig-Reaktion dahingehend modifiziert werden, dass Allylester **36** als Produkt erhalten wird. Der Vorteil eines Allylesters liegt darin, dass dieser neben der klassischen basischen Verseifung auch in der Gegenwart von Pd^0 und eines geeigneten Nukleophils zum Abfangen der Allyl-Spezies, zur Säure umgesetzt werden kann. Das benötigte Wittig-Reagenz **35** wurde kürzlich von Opatz und Mitarbeitern beschrieben und konnte, nach der publizierten Vorschrift, ausgehend von Allylester **34** erhalten werden (Schema 3.11).^[26] Dieser wurde seinerseits durch Umsetzung von α -Bromopropionsäurebromid (**33**) mit Allylalkohol dargestellt.^[27] Die Olefinierung von Aldehyd **15** durch Ylid **35** verlief anfangs mit guten Ausbeuten, jedoch stellte sich diese Reaktion bei weiteren Untersuchungen als nicht robust heraus, was vermutlich in der Feuchtigkeitsempfindlichkeit von Reagenz **35** begründet liegt.



Schema 3.11: Synthese von Allylester **36** durch Olefinierung mit Ylid **35**.

Die aufgetretenen Probleme bezüglich der Reproduzierbarkeit der Wittig-Reaktion konnten umgangen werden, indem zu Ylid **37** gewechselt wurde (Schema 3.12). Im Gegensatz zu **35**, welches sich von Triphenylphosphin ableitet, wird Reagenz **37** aus Tri-*n*-butylphosphin dargestellt. Während in der zwitterionischen Grenzstruktur von Ylid **35** die positive Ladung am Phosphor über die Aromaten delokalisiert werden kann, was zur Stabilisierung der Verbindung **35** führt, ist dies bei Ylid **37** nicht möglich. Dadurch ist Reagenz **37** instabiler und folglich reaktiver, sodass die Olefinierung bereits bei Raumtemperatur in annähernd

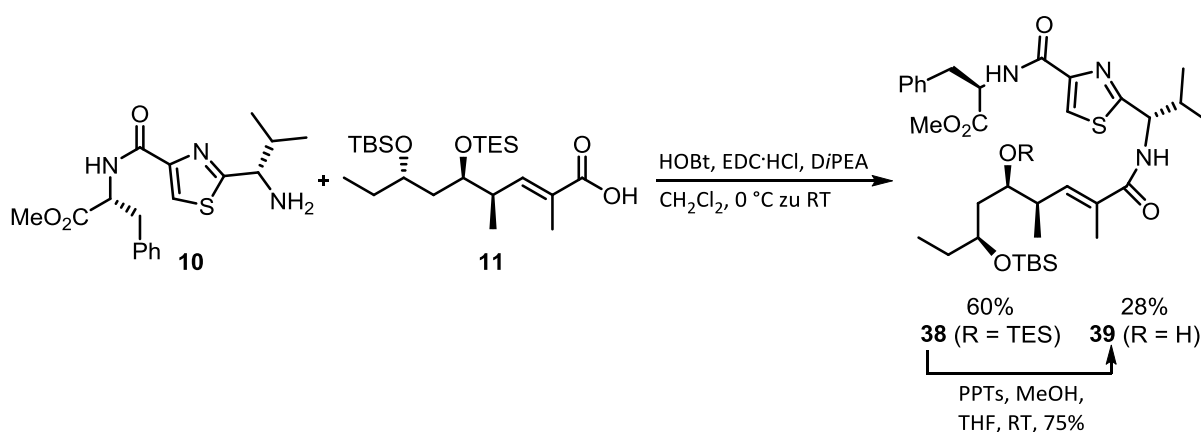
quantitativer Ausbeute verläuft. Außerdem wurde Ylid **37** grundsätzlich frisch dargestellt und verwendet. Der Abschluss der Synthese von Polyketid-Fragment **11** gelang durch Umsetzung von Allylester **36** mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in der Gegenwart von *N*-Methylanilin in guter Ausbeute.



Schema 3.12: Abschluss der Synthese von Fragment **11**.

3.4.4 Kupplung der Fragmente und darauf aufbauende Transformationen

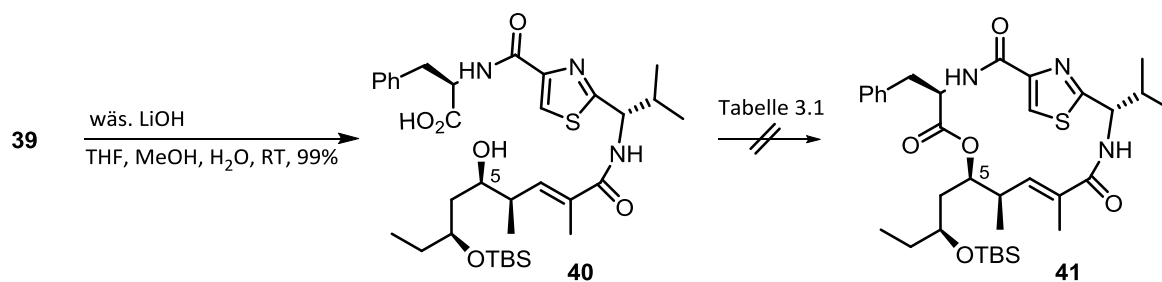
Mit den etablierten Synthesen der Fragmente **10** und **11** standen nun beide Bausteine zur Verfügung, womit die Verknüpfung der Fragmente über eine Peptidbindung angegangen werden konnte.



Schema 3.13: Verknüpfung der Fragmente **10** und **11** über eine Peptidbindung.

Dazu wurde erneut das bewährte Protokoll verwendet, bei welchem Säure **11** mittels $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ und HOBT in einen Aktivester überführt wird, um ihn *in situ* mit Amin **10** umzusetzen (Schema 3.13). Neben dem erwarteten Produkt **38** wurde auch der bereits TES-entschützte

Alkohol **39** erhalten. Durch Behandeln mit PPTs in Methanol konnte TES-Ether **38** ebenfalls entschützt werden, sodass Alkohol **39** insgesamt in einer Ausbeute von 73% erhalten wurde.



Schema 3.14: Freisetzung der *seco*-Säure **40** und gescheiterte Makrocyclisierung.

Das Substrat für die Makrocyclisierung, *seco*-Säure **40**, wurde durch Verseifung von Ester **39** unter basischen Bedingungen in exzellenter Ausbeute erhalten (Schema 3.14). Die geplante Makrocyclisierung von *seco*-Säure **40** zu Lacton **41** über eine Esterbindung konnte allerdings nicht realisiert werden (Schema 3.14, Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Bedingungen und Ergebnisse zur Makrocyclisierung von *seco*-Säure **40**.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	MNBA (3.0 Äq.), 4-DMAP (6.0 Äq.), 4 Å MS, Toluol (1.0 mM), RT	kein Umsatz
2	i. TCBC (1.3 Äq.), Et ₃ N (2.2 Äq.), THF (0.1 M), RT ii. Toluol (5.0 mM), 4-DMAP (2.2 Äq.), RT	gemischtes Anhydrid
3	TCBC (5.0 Äq.), DiPEA (40 Äq.), CH ₂ Cl ₂ (1.0 mM), RT	gemischtes Anhydrid
4	DCC (10 Äq.), PPTs (10 Äq.), Pyridin (100 Äq.), DCE (1.0 mM), Rückfluss	Zersetzung
5	PPh ₃ (10 Äq.), DEAD (10 Äq.), Toluol (0.2 M), RT	kein Umsatz

Zu Beginn der Untersuchungen zu dieser Transformation wurde das von Shiina *et al.* entwickelte Protokoll,^[28] wobei die Säure durch Bildung des gemischten Anhydrids aktiviert wird, getestet (Eintrag 1). Diese Reaktionsbedingungen haben bei den Synthesen der paleo-Soraphene A - E, einem weiteren Projekt unserer Arbeitsgruppe, die gewünschte Cyclisierung vermittelt.^[29] Hier konnte jedoch keine Umsetzung festgestellt werden. Bei Verwendung der von Yamaguchi und Mitarbeitern etablierten Bedingungen^[30] (Einträge 2 und 3) wurde jeweils das gemischte Anhydrid aus Säure **40** und 2,4,6-Trichlorbenzoesäure isoliert. Weitere Versuche, dieses gemischte Anhydrid durch Erwärmen in Gegenwart von

4-DMAP zu cyclisieren, führten jedoch lediglich zu Zersetzung des Startmaterials. Auch modifizierte Keck-Boden-Bedingungen, welche für Masamune und Mitarbeiter bei ihrer Synthese von Bryostatin 7 die Makrolactonisierung ermöglichten, führten hier lediglich zur Zersetzung des Edukts (Eintrag 4).^[31]

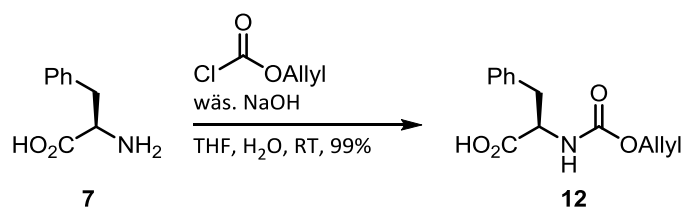
Da die geplante Makrocyclisierung durch Aktivierung der Säure-Funktion nicht begünstigt zu sein scheint, wurde schließlich noch versucht, den sekundären Alkohol in einer Mitsunobu-Reaktion zu aktivieren, sodass die Carbonsäure als Nucleophil angreifen und den Ring schließen würde (Tabelle 3.1, Eintrag 5).^{[32],[29b]} Unter den getesteten Bedingungen konnte hier jedoch kein Umsatz festgestellt werden. Die Mitsunobu-Reaktion hätte allerdings lediglich zu 5-*epi*-**41** geführt, sodass, wenn dieser Ansatz Erfolg gehabt hätte, das passende Startmaterial, 5-*epi*-**40**, hätte synthetisiert werden müssen, um die Totalsynthese von Antalid (**5**) fertig stellen zu können.

3.5 Untersuchungen zur retrosynthetischen Strategie B

Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Bildung des Makrocyclus durch die beschriebene Veresterung nicht begünstigt ist. Aus diesem Grund wurde von der retrosynthetischen Strategie **A** zu **B** gewechselt (vgl. Abschnitt 3.3). Da das polyketidische Fragment **11** hier unverändert übernommen werden kann, mussten lediglich die Fragmente **12** und **13** zum Aufbau der peptidischen nördlichen Hemisphere von Antalid (**5**) noch synthetisiert werden.

3.5.1 Synthese der peptidischen Fragmente **12** und **13**

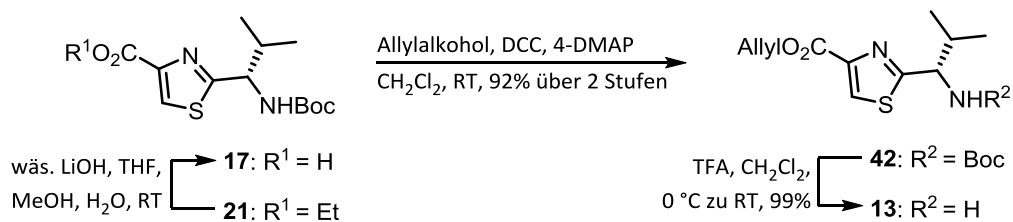
Die Alloc-geschützte Aminosäure **12** wurde nach einer Reaktionsvorschrift von Mori *et al.* aus D-Phenylalanin (**7**) und Allylchlorformiat dargestellt (Schema 3.15).^[33]



Schema 3.15: Alloc-Schützung von D-Phenylalanin (**7**).

Die Synthese des Allylesters **13** begann ausgehend von dem bereits dargestellten Ethylester **21** (Schema 3.16). Dieser wurde in einer Sequenz aus Verseifung mit anschließender DCC/4-DMAP-vermittelter Veresterung in guter Ausbeute in Allylester **42** überführt. Verbindung **42** wurde zur Freisetzung des Amins mit Trifluoressigsäure behandelt, wobei Amin **13** erhalten wurde.

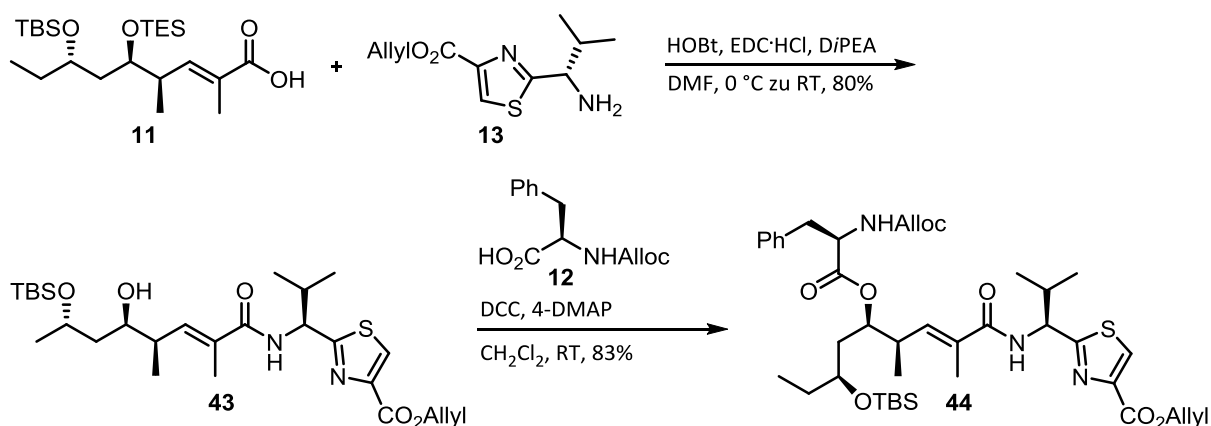
3. Totalsynthese von Antalid



Schema 3.16: Synthese von Allylester **13**.

3.5.2 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese

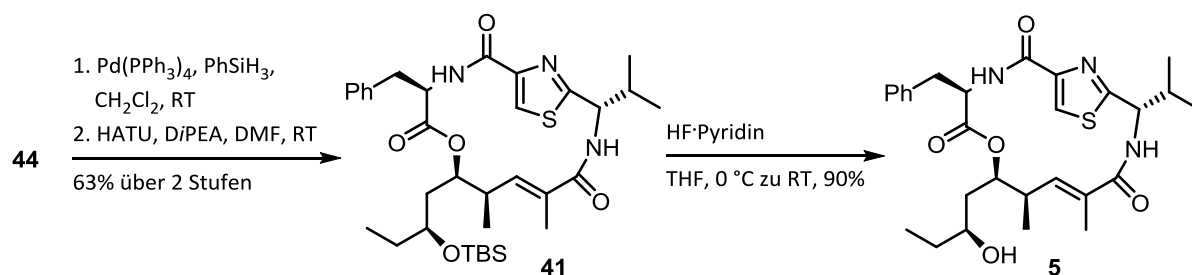
Nachdem die benötigten Verbindungen **11**, **12** und **13** verfügbar waren, wurden die Verknüpfungen der Fragmente angegangen. Säure **11** und Amin **13** reagierten in einer durch EDC·HCl und HOBT vermittelten Reaktion zu Amid **43** (Schema 3.17). Erfreulicherweise wurde hier der bereits TES-entschützte sekundäre Alkohol als einziges Produkt erhalten, sodass eine weitere Entschützung wegfiel. Der Alkohol **43** konnte dann unter Steglich-Bedingungen mit Säure **12** verestert werden, wodurch der geschützte lineare Vorläufer **44** dargestellt wurde.



Schema 3.17: Synthese des geschützten linearen Antalid-Vorläufers **44**.

Um die *seco*-Säure, das Substrat für die geplante Cyclisierung, zu erhalten, mussten das Amin und die Carbonsäure in Verbindung **44** freigesetzt werden. Beide Transformationen, Alloc-Entschützung und Verseifung, gelangen problemlos durch Behandlung mit Pd⁰ in der Gegenwart von Phenylsilan als Allyl-Scavenger (Schema 3.18). Die *seco*-Säure wurde nicht isoliert, sondern direkt in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt. Nachdem anfängliche Tests mit EDC·HCl/HOBT oder TBTU nur Spuren des gewünschten Makrocyclus **41** ergaben, wurde gefunden, dass HATU diese Reaktion in akzeptablen Ausbeuten vermittelt. Schließlich wurde zum Abschluss der Synthese die TBS-Schutzgruppe durch HF·Pyridin-Komplex entfernt, wodurch Antalid (**5**) erhalten wurde.

3. Totalsynthese von Antalid



Schema 3.18: Makrocyclisierung und Abschluss der Synthese von Antalid (5).

Ein Vergleich der NMR-Daten von synthetischem und authentischem Antalid (5) bestätigt die erfolgreiche Totalsynthese von 5. Die ¹H-NMR-Spektren haben eine sehr gute Übereinstimmung (Abbildung 3.3) und auch die ¹³C-NMR chemischen Verschiebungen von synthetischem 5 sind annähernd identisch mit den von Müller und Mitarbeitern berichteten Werten (Tabelle 3.2).^[15]

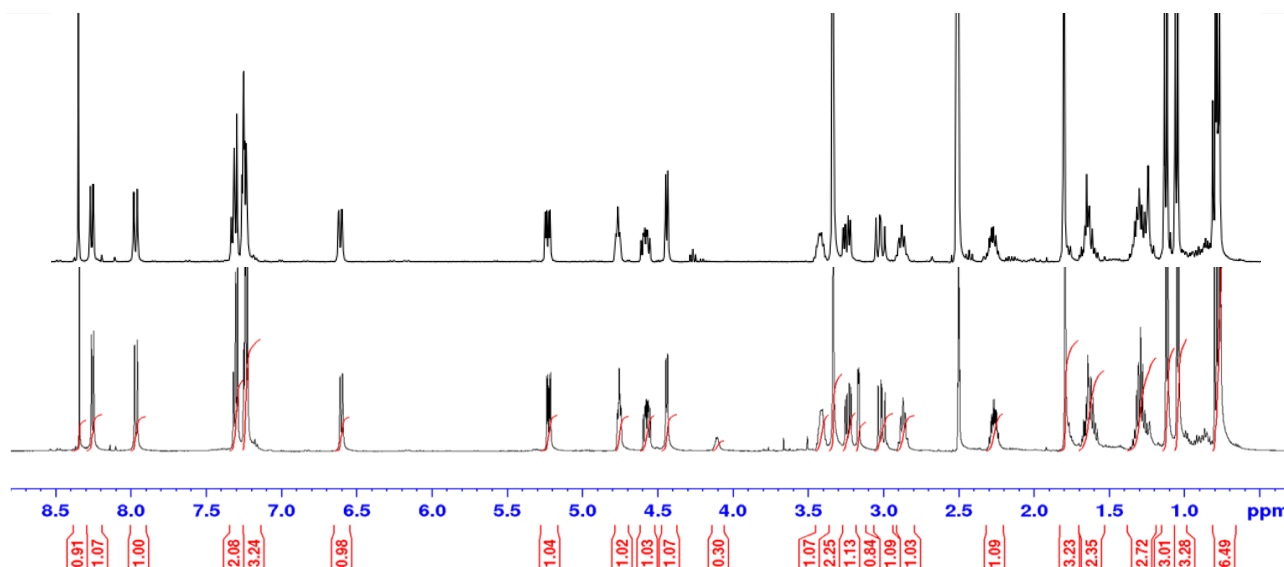


Abbildung 3.3: NMR-Spektren von synthetischem (oben) und authentischem (unten) Antalid (5).^[15]

3. Totalsynthese von Antalid

Tabelle 3.2: Vergleich der ^{13}C -NMR Daten von authentischem und synthetischem **5**, δ -Werte in ppm.

authentisch	synthetisch	authentisch	synthetisch	authentisch	synthetisch
171.61	171.58	128.48	128.45	35.09	35.08
171.43	171.39	126.88	126.86	33.55	33.52
168.43	168.40	124.73	124.69	30.31	30.30
159.86	159.84	77.31	77.30	20.22	20.21
146.95	146.93	68.63	68.61	16.69	16.69
136.27	136.23	57.09	57.08	12.98	12.96
136.15	136.13	56.48	56.48	12.73	12.72
132.54	132.53	37.92	37.91	9.59	9.57
129.12	129.10	37.63	37.62		

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

4.1 Entdeckung und Isolation von Hexacyclinsäure

Im Jahr 1993 berichteten Zeeck und Mitarbeiter von der Entdeckung elf neuer Verbindungen, der Gabosine A bis K, im Zuge der Untersuchung verschiedener *Streptomyces* Stämme auf ihr Produktionsspektrum an Sekundärmetaboliten (Abbildung 4.1).^[34] Die einzelnen *Streptomyces* Stämme wurden in 10L-Fermentern in einem Nährmedium für vier bis fünf Tage kultiviert. Im Anschluss wurden Feststoffe durch Filtration entfernt und die Filtrate durch Lyophilisation getrocknet. Aus den Rückständen konnten, je nach Stamm, die einzelnen Gabosine durch diverse chromatographische Methoden isoliert und anschließend charakterisiert werden.^[34]

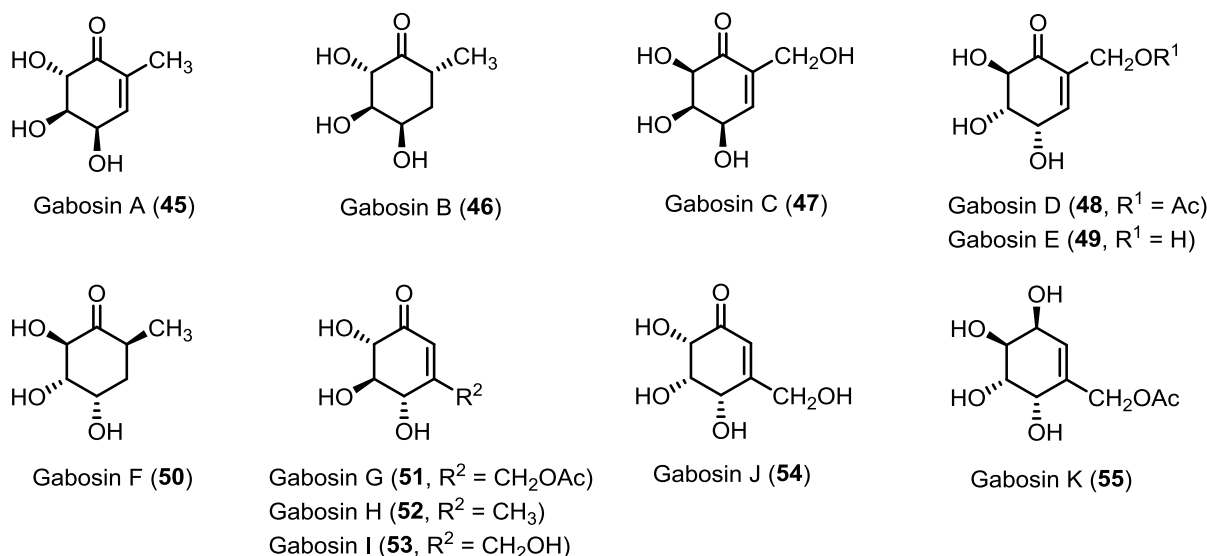


Abbildung 4.1: Von Zeeck und Mitarbeitern aus *Streptomyces* isolierte Gabosine A bis K.^[34]

Bei der Familie der Gabosine handelt es sich um Carbazucker, also um Analoga zu cyclischen Monosacchariden, bei denen das Sauerstoffatom des Molekülrings durch eine Methylengruppe ersetzt ist. Die Gabosine A bis K zeigen außer einer schwachen Wirkung gegen Protozoen, sowie im Falle von Gabosin E, eine ebenfalls schwache Inhibition der Cholesterin Biosynthese in Leberzellen (Hep G2)^[35] keine biologische Aktivität. Allerdings ist ihre Verwendung als chirale Synthesebausteine vorstellbar.^[34]

In späteren Studien wurde von Höfs und Zeeck untersucht, ob die Anwendung des OSMAC-Ansatzes (OSMAC = *one strain – many compounds*)^[36] auf das Bakterium *Streptomyces cellulosa* subsp. *griseorubiginosus* (Stamm S 1013), bei dem zuvor lediglich die Produktion

der Gabosine D (**48**) und E (**49**) beobachtet werden konnte, die Biosynthese weiterer Sekundärmetabolite induziert.^[37]

Der auf dem Zufallsprinzip beruhende OSMAC-Ansatz imitiert die natürliche Veränderung der Umweltbedingungen, denen Mikroorganismen ausgesetzt sind. Dabei werden einzelne Parameter der Kultivierungsbedingungen (z.B.: Kultivierungsmedium, Fermenter, pH-Wert, Belichtung, Temperatur, Belüftung, sowie die Zugabe von Enzyminhibitoren und/oder anorganischen Salzen) variiert, was mitunter ein erweitertes Spektrum an biosynthetisierten Sekundärmetaboliten zur Folge hat. Da theoretisch alle Stufen der Biosynthese durch Variation der Kultivierungsparameter beeinflusst werden könnten, kann nur darüber spekuliert werden, ob die OSMAC-Methode die Synthese wirklich neuer Naturstoffe induziert oder ob nur die Syntheserate zuvor nicht nachweisbarer Metabolite gesteigert wird.^{[36]-[38]}

Bei dem *Streptomyces* Stamm S1013 wurde der Einfluss von verschiedenen Kultivierungsbehältern auf das Produktionsspektrum an Sekundärmetaboliten untersucht, wobei die dünnschichtchromatographische Untersuchung eines Extrakts neben **48** und **49** eine neue Substanz **6** zeigte. Die Ausbeute war allerdings zunächst sehr gering, sodass eine Strukturaufklärung nicht möglich war. Es wurden weitere Anstrengungen unternommen, die Kultivierungsbedingungen dahingehend zu optimieren, dass sich die Produktionsrate des neuen Metaboliten erhöht. Durch Kultivierung in Gegenwart von Natriumbromid (1.0 g/L) konnte die Ausbeute auf 13 mg/L gesteigert werden, eine zusätzliche Änderung der Kohlenstoff-Quelle führte schließlich zu einer Ausbeute von 56 mg/L der neuen Substanz **6**. Damit konnten ausreichende Mengen für eine Strukturaufklärung isoliert werden.^[37]

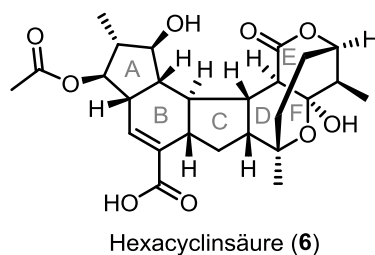


Abbildung 4.2: Die Struktur von Hexacyclinsäure (**6**).

Die Summenformel $C_{26}H_{34}O_9$ des neuen Metaboliten **6** konnte durch hochauflösende Massenspektrometrie identifiziert werden. Diverse NMR-spektroskopische Experimente (1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC, NOESY) ergaben, dass **6** durch ein hexacyclisches Kohlenstoffgrundgerüst aufgebaut ist, außerdem konnten die Strukturen des A-Rings, sowie des D,E,F-Ringsystems bestimmt werden. Schließlich wurde mittels Röntgenstrukturanalyse

die Verbindung beider Fragmente durch die Ringe B und C, sowie die relative Stereochemie aufgeklärt. Die absolute Konfiguration der 14 Stereozentren in **6** konnte durch die Mosher Methode^[24] bestimmt werden. Aufgrund der hexacyclischen Struktur und der Carbonsäurefunktion an C25 wurde die neue Verbindung Hexacyclinsäure (**6**) genannt (Abbildung 4.2).^[37]

In ersten Tests bezüglich der biologischen Aktivität zeigte **6** eine leicht cytotoxische Wirkung gegen drei der getesteten Zelllinien (HM02, Hep G2 und MCF-7) mit GI₅₀-Werten bis zu 14 µmol/L.^[37]

4.2 Biosynthese von Hexacyclinsäure

Da polycyclische, aber nicht aromatische Metabolite nur selten in Aktinomyzeten vorkommen, wurden von Zeeck und Mitarbeitern Fütterungsexperimente vorgenommen, um die Biosynthese von Hexacyclinsäure (**6**) aufzuklären.^{[37],[39]}

Wurde die Kultivierung des Stamms 1013 in Gegenwart von markiertem [1-¹³C]-Acetat durchgeführt, konnte eine Zunahme der Signalintensitäten von C1, C3, C8, C12, C16, C18 und C27 im ¹³C-NMR-Spektrum von **6** beobachtet werden. Bei Kultivierung unter Zusatz von [1-¹³C]-Propionat wurden die Signalintensitäten der Kohlenstoffatome C5, C10, C14 und C22 verstärkt. Es konnte also gezeigt werden, dass **6** ein Polyketid ist, welches aus sieben Acetat- und vier Propionat-Einheiten biosynthetisiert wird (Abbildung 4.3).^[37]

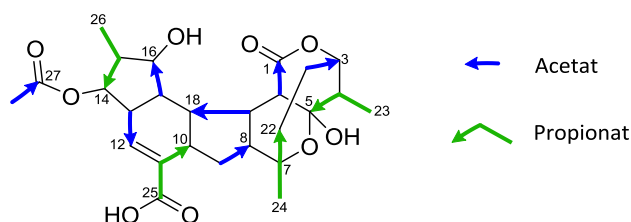


Abbildung 4.3: Biosynthetisch ist **6** aus elf Ketid-Einheiten aufgebaut.

Zur Bestimmung der Startereinheit wurden weitere Fütterungsexperimente mit markiertem [1,4-¹³C₂]-Succinat durchgeführt (Abbildung 4.4). Würde dieses von der Polyketidsynthese bei der Biosynthese von **6** eingebaut, dann sollten die Signalintensitäten von C1 und C18 zunehmen. Bei diesem Experiment konnte allerdings keine Isotopenanreicherung beobachtet werden, sodass die Acetat-Einheit C18/C19 als Startereinheit angenommen werden kann.^[39]

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

Hierbei wird ein markiertes Sauerstoffatom aus der C3/C21 Acetat-Einheit zu dem Ringsauerstoffatom des Lactons.^[39]

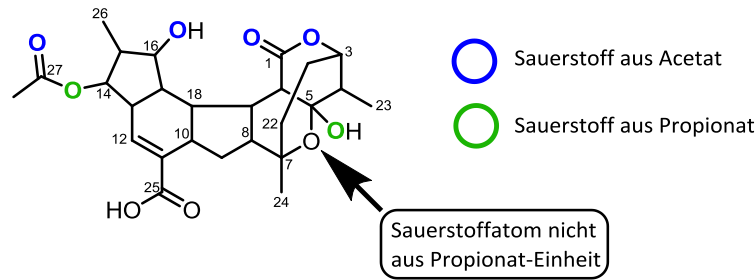
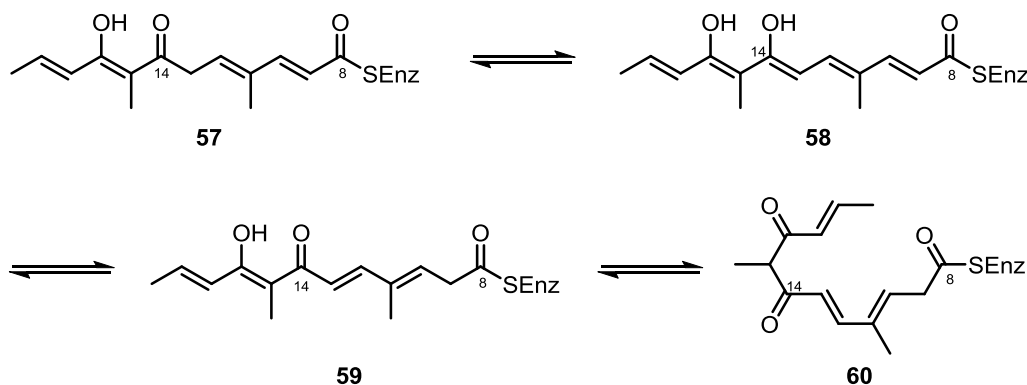


Abbildung 4.6: Von Meyer gefundener ¹⁸O-Einbau in Hexacyclinsäure (**6**).^[39]

Bei Fütterung von [1-¹³C, ¹⁸O₂]-Propionat wurde wie erwartet beobachtet, dass die Kohlenstoffatome C5 und C14 Bindungen zu ¹⁸O-Atomen besitzen (Abbildung 4.6). Jedoch zeigt das Kohlenstoffatom C7 kein Anzeichen eines Isotopieeffekts, sodass Meyer und Zeeck zu dem Schluss kamen, dass das markierte Sauerstoffatom aus der Propionat-Einheit C5/C4/C23 als die freie Hydroxylgruppe des Halbacetals an C5 vorliegt.^[39] Somit muss das Ringsauerstoffatom des cyclischen Halbacetals aus einer externen Quelle, wie zum Beispiel Wasser stammen, wodurch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des D-Rings in der Biosynthese von Hexacyclinsäure ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend wurde durch die vorangehend beschriebenen Fütterungsexperimente der Ursprung sämtlicher Kohlenstoff- und Sauerstoffatome in **6** belegt, mit Ausnahme des Ringsauerstoffatoms im D-Ring und der beiden Sauerstoffatome der Carboxylgruppe C25. Die gewonnen Erkenntnisse wurden von Meyer und Zeeck in einem hypothetischen Ablauf der Biosynthese von **6** zusammengefasst, der im Folgenden beschrieben werden soll.^[39]

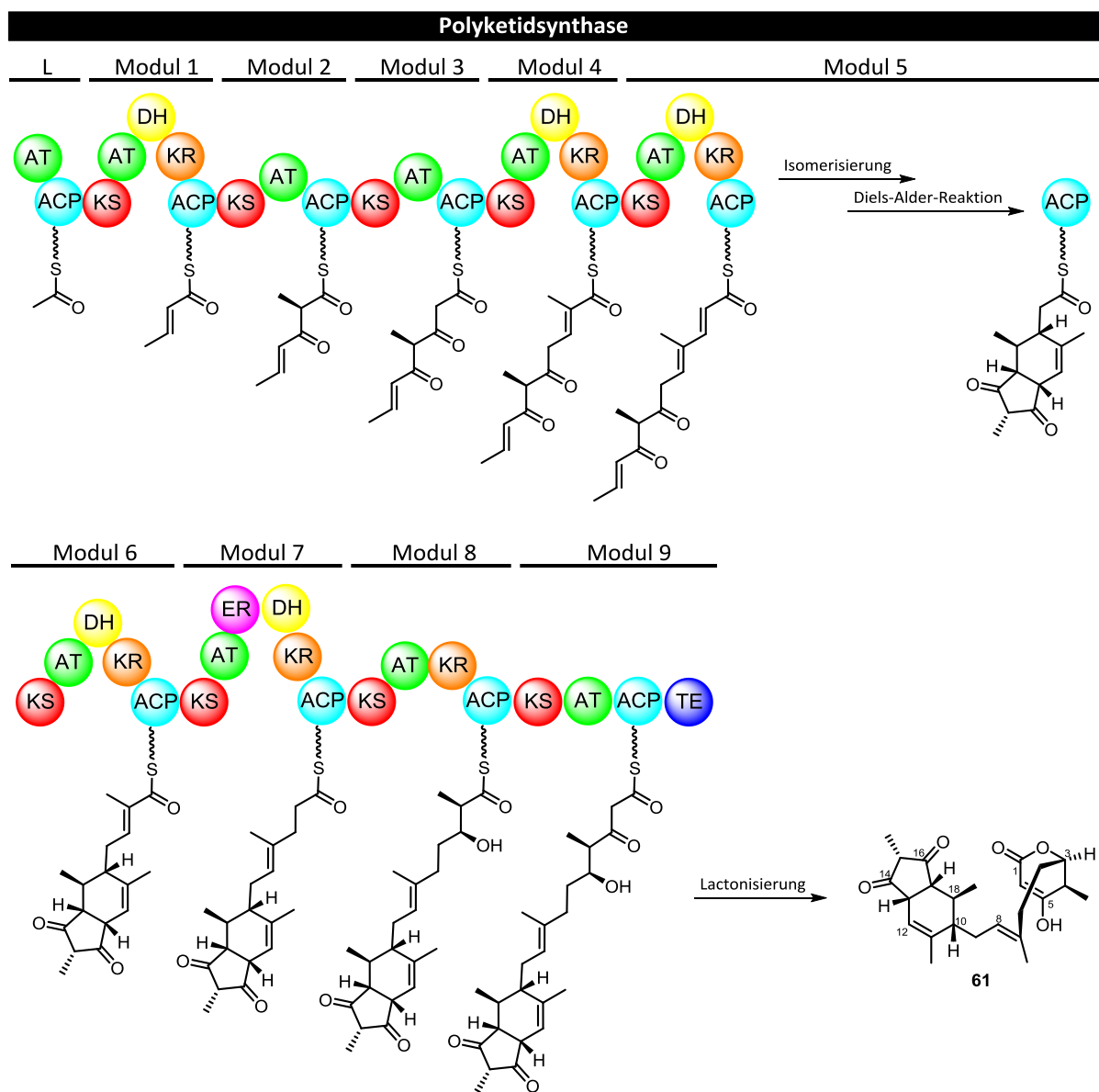


Schema 4.1: Hypothetischer Mechanismus zur Bildung des Diels-Alder-Substrats **60** nach Meyer.^[39]

Es wurde angenommen, dass das A,B-Ringsystem durch eine Diels-Alder-Reaktion aufgebaut wird. Dies kann entweder im Anschluss an die vollständige Biosynthese des Dekaketids, nach Abspaltung von der Polyketidsynthese, erfolgen oder durch eine Diels-Alder-Reaktion

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

während der laufenden Polyketidsynthese an dem PKS-Enzym-Komplex. Von Meyer und Zeeck wird eine Diels-Alder-Reaktion noch an der PKS auf der Stufe des Hexaketids als wahrscheinlich angenommen, da so die PKS eine gewisse Stereokontrolle ausüben kann. Außerdem ist auf dieser Stufe die Isomerisierung der Doppelbindungen des Diens aus der Konjugation mit dem Thioester C8 in die Konjugation mit dem Keton C14, also in die für die Diels-Alder-Reaktion benötigte Anordnung, begünstigt (Schema 4.1).^[39]

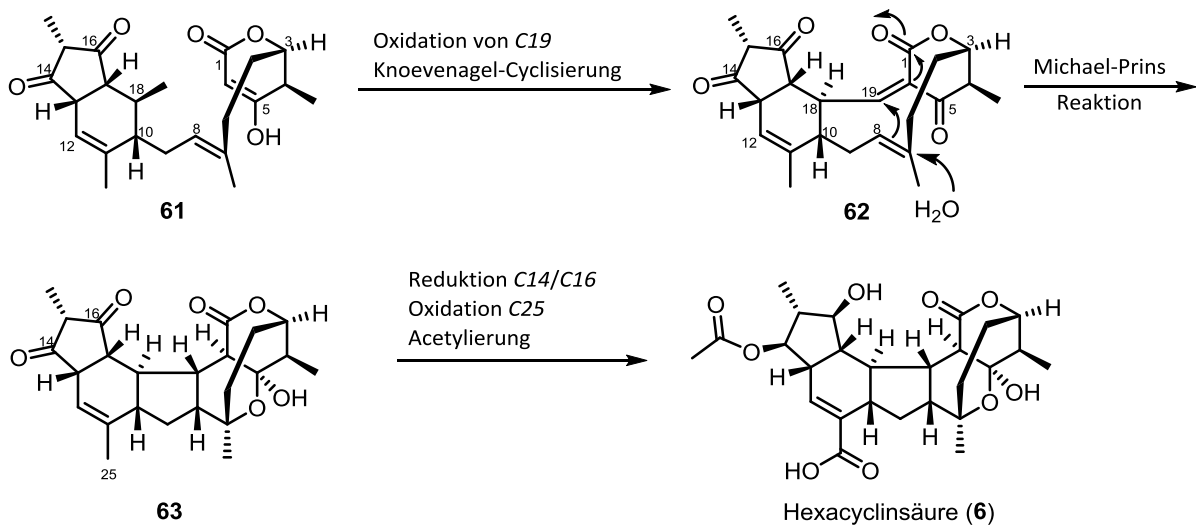


Schema 4.2: Hypothetische Module der PKS zur Biosynthese von **6** nach den Ergebnissen von Meyer.^[39]

In Schema 4.2 ist der hypothetische Aufbau der Polyketidsynthese (vgl. Abschnitt 3.2) zur Biosynthese von **6**, basierend auf den Ergebnissen von Meyer und Zeeck, zusammengefasst. Am Ende der PKS erfolgt durch Lactonisierung die Abspaltung des Intermediats **61**, indem die C3 Hydroxylgruppe den Thioester nukleophil angreift. Oxidation der Methylgruppe C19 zum entsprechenden Aldehyd und anschließende Knoevenagel-Kondensation zwischen C20 und

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

C19 bilden das biosynthetische Intermediat **62** (Schema 4.3). Da durch die Fütterungsexperimente belegt wurde, dass eine Hetero-Diels-Alder Reaktion für die Bildung des C,D,E-Ringsystems ausgeschlossen werden kann, wird hier von Meyer und Zeeck eine sogenannte Michael-Prins-Reaktion favorisiert. Bei dieser soll durch nukleophilen Angriff eines Wassermoleküls an C7 die Doppelbindung C7/C8 in den Michael-Akzeptor fallen. Durch die anschließende Bildung des Halbacetals an C5 wird das Ringsystem der Hexacyclinsäure fertiggestellt. Zum Abschluss der Biosynthese folgt die Reduktion der Ketone an C14 und C16 zu den entsprechenden Alkoholen, Oxidation der Methylgruppe C25 zur Carbonsäure, sowie Acetylierung der C14 Hydroxylgruppe.^[39]



Schema 4.3: Die hypothetischen post-ketidischen Transformationen nach Meyer.^[39]

4.3 Strukturell verwandte Naturstoffe

Anfänglich wurde das hexacyclische Kohlenstoffgrundgerüst der Hexacyclinsäure (**6**) von Zeeck und Mitarbeitern als einzigartig und beispiellos betrachtet,^[37] jedoch wurde bereits kurz zuvor von Sato *et al.* in Japan der strukturell sehr ähnliche Naturstoff FR182877 (**64**) entdeckt (Abbildung 4.7).^[40] Die cytotoxische Verbindung FR182877 (**64**) (ehemals WS9885B) wurde bei der Suche nach neuen mitosehemmenden Substanzen aus *Streptomyces* sp. No. 9885 isoliert. Im Gegensatz zu den bereits in der Einleitung (Abschnitt 1.2) beschriebenen Mitosehemmern Eribulin (**2**) und den Vincaalkaloiden, inhibiert **64** nicht die Ausbildung der Mikrotubuli, sondern stabilisiert diese, wodurch die Zellteilung gestoppt wird, da die Zelle in der G₂/M-Phase verbleibt. Damit wirkt **64** vergleichbar wie die Epothilone und Paclitaxel, wobei auch die Wirksamkeit ähnlich zu der von Paclitaxel ist, was FR182877 (**64**) zu einer vielversprechenden Leitstruktur bei der Wirkstoffsuche macht. Im Vergleich hat Hexacyclinsäure (**6**) mit einem GI₅₀-Wert von 6.9 µg/mL gegen die getestete Brustkrebs-Zelllinie MCF-7 eine zweieinhalb Größen-ordnungen geringere biologische Aktivität als **64** (27 ng/mL).^{[37],[40]}

Die Struktur von FR182877 (**64**) wurde durch diverse NMR-Experimente und die Mosher-Methode^[24] aufgeklärt, jedoch musste die absolute Konfiguration später korrigiert werden.^[41] Sorensen und Mitarbeiter fanden nämlich, dass ihre Totalsynthese der postulierten Struktur von **64** (Abschnitt 4.4) lediglich das Enantiomer der natürlich vorkommenden Verbindung ergibt.^[42]

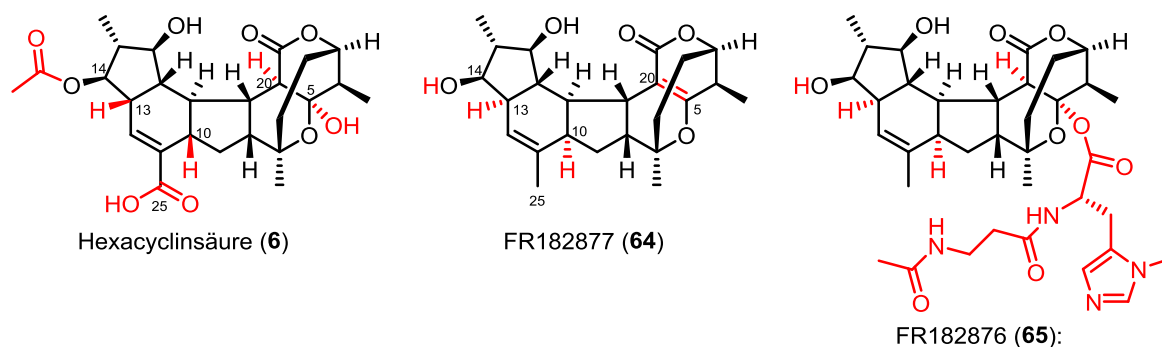


Abbildung 4.7: Die Strukturen von Hexacyclinsäure (**6**), FR182877 (**64**) und FR182876 (**65**), die Unterschiede sind rot hervorgehoben.

Hexacyclinsäure (**6**) und FR182877 (**64**) teilen sich zwar ein sehr ähnliches Kohlenstoffgrundgerüst, allerdings gibt es einige bemerkenswerte Unterschiede in der Funktionalisierung beider Moleküle (Abbildung 4.7). So liegt die bei **6** acetylierte C14 Hydroxylgruppe in **64** frei vor und anstelle der Carbonsäure besitzt **64** lediglich eine Methylgruppe (C25). Dem C5/C20 Enolether in FR182877 (**64**) steht in **6** das Halbacetal

gegenüber, welches dem formalen Hydratisierungsprodukt des Enolethers entspricht. Der einzige Unterschied am Kohlenstoffgerüst besteht darin, dass die Konfigurationen von C10 und C13 invertiert sind. Dadurch ist das bei der Hexacyclinsäure (**6**) *syn*-verknüpfte A,B-Ringsystem bei **64** *anti*-verknüpft. Für das B,C-Ringsystem verhält es sich umgekehrt: dieses ist bei FR182877 (**64**) *syn*- und bei Hexacyclinsäure (**6**) *anti*-verknüpft. Synthetische Arbeiten zu **64**, ebenso wie zu **6**, werden in Abschnitt 4.4 ausführlich diskutiert.

Im Jahr 2004 berichteten Yoshimura *et al.* ebenfalls aus *Streptomyces* sp. No. 9885 den mit **64** nahe verwandten Naturstoff FR182876 (**65**) isoliert zu haben (Abbildung 4.7).^[43] Letzterer besitzt eine 3-Methylhistidinseitenkette und es wird vermutet, dass **65** aus FR182877 (**64**) durch eine Michael-Addition dieser Seitenkette hervorgeht. Die biologischen Aktivitäten beider Naturstoffe (**64** und **65**) sind vergleichbar, allerdings ist **65**, aufgrund der polaren Seitenkette, wesentlich besser wasserlöslich.^[43]

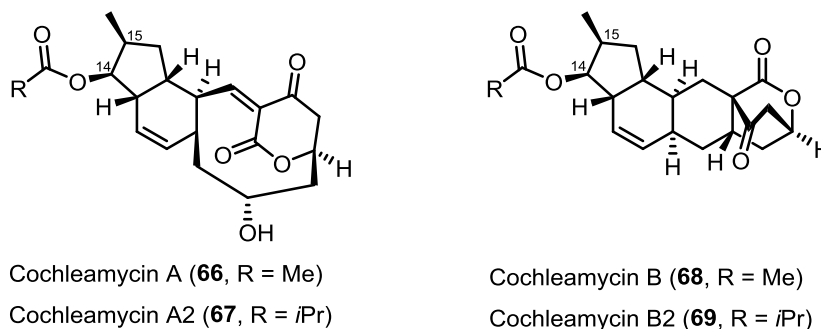


Abbildung 4.8: Die Strukturen der Cochleamycine A (**66**), A2 (**67**), B (**68**) und B2 (**69**).

Weitere mit der Hexacyclinsäure (**6**) verwandte Naturstoffe sind die Cochleamycine (Abbildung 4.8) und die Macquarimicine (Abbildung 4.9). Die großen strukturellen Unterschiede, besonders mit Bezug auf das D,E,F-Ringsystems von **6**, resultieren im Wesentlichen aus einer um eine Ketideinheit verkürzten Kohlenstoffkette, im Vergleich zu **6**. Die Familien der Cochleamycine und die der Macquarimicine sind allerdings untereinander strukturell sehr eng verwandt. Sie unterscheiden sich lediglich in der Oxidationsstufe von C14, welches bei den Cochleamycinen als veresterte Hydroxylgruppe, bei den Macquarimicinen aber als Keton vorliegt und in der Konfiguration von C15, welches bei den Cochleamycinen (*S*)- und bei den Macquarimicinen (*R*)-konfiguriert ist. Außerdem besitzen die Macquarimicine B (**71**) und C (**72**) an C19 einen 2-Oxo-1-propan-Rest.

Die Isolation der Cochleamycine A (**66**) und B (**68**) aus *Streptomyces* sp. DT136 wurde 1992 von Shindo und Kawai berichtet.^[44] In den folgenden Jahren konnte die Familie der Cochleamycine noch um zwei weitere Vertreter, die Cochleamycine A2 (**67**) und B2 (**69**), erweitert werden. Dass Interesse an dieser Naturstofffamilie von einem chemisch-

synthetischen Standpunkt aus betrachtet, wird durch bisher zwei publizierte Totalsynthesen, sowie eine formale Totalsynthese, von Cochleamycin A (**66**) ausgedrückt.^[45]

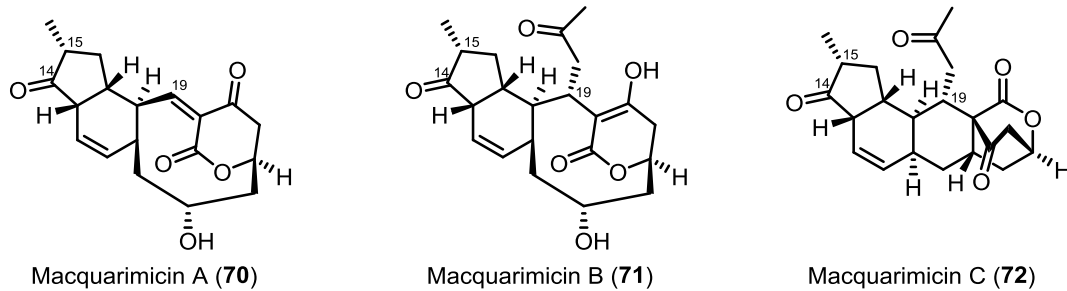


Abbildung 4.9: Die Strukturen der Macquarimicine A (**70**), B (**71**) und C (**72**).

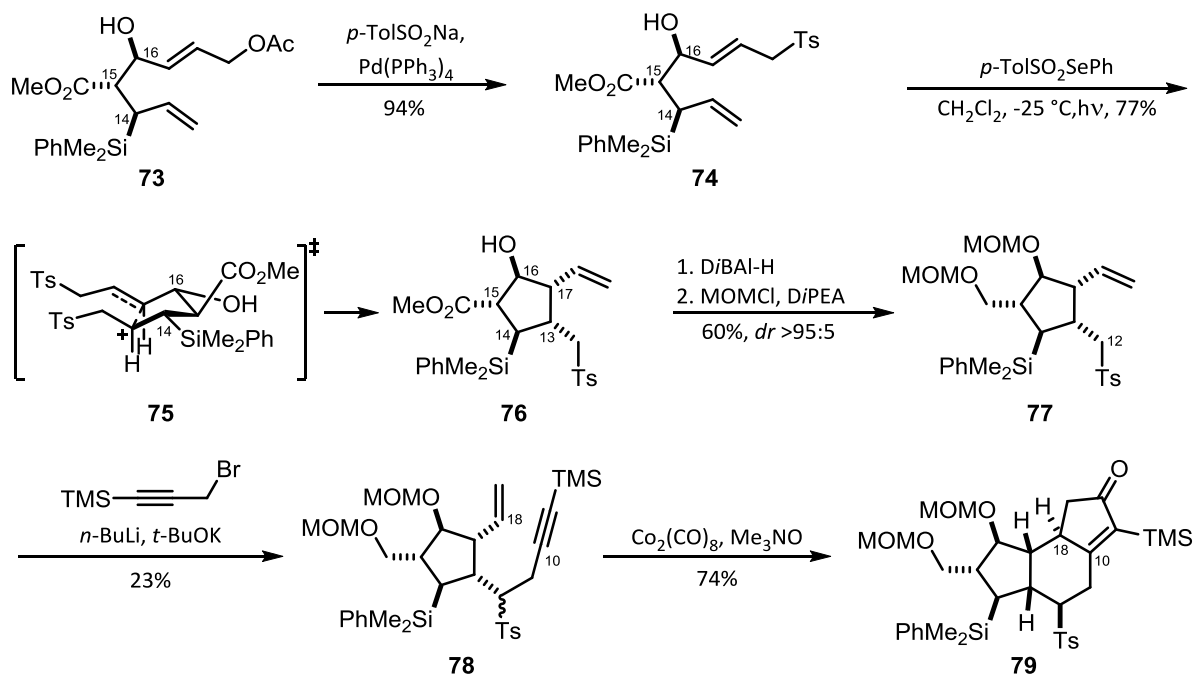
Die Macquarimicine A (**70**), B (**71**) und C (**72**) wurden Mitte der 1990er Jahre von einer Forschungsgruppe der Firma Abbot aus fermentierten *Micromonospora* sp. AB969J-62 isoliert.^[46] Tadano und Mitarbeiter stellten 2003 erst Macquarimicin A (**70**) synthetisch dar und haben dieses anschließend durch weitere Reaktionen, in Analogie zur hypothetischen Biosynthese, zu den Macquarimicinen B (**71**) und C (**72**) umgesetzt.^[47]

4.4 Stand der Forschung

Nach unserem besten Wissen wurde bislang keine erfolgreiche Totalsynthese von Hexacyclinsäure (**6**) durchgeführt. Im Folgenden werden bisher publizierte Arbeiten zur Synthese von **6** und aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit, Arbeiten zur Synthese von FR182877 (**64**), vorgestellt und anschließend diskutiert.

4.4.1 Studien zur Darstellung des A,B,C-Ringsystems von Hexacyclinsäure via radikalischer 5-*exo-trig* Cyclisierung durch Landais und Mitarbeiter

Bei ihren Untersuchungen zu radikalischen 5-*exo-trig* Cyclisierungen an Okta-1,6-dienen vom Typ **74** (Schema 4.4) fanden Landais und Mitarbeiter, dass die Art des C14-Substituenten entscheidend für die Diastereoselektivität der Reaktion ist. Die Reste an C15 und C16 haben dagegen keinen nennenswerten Einfluss auf die Diastereoselektivität.^[48]



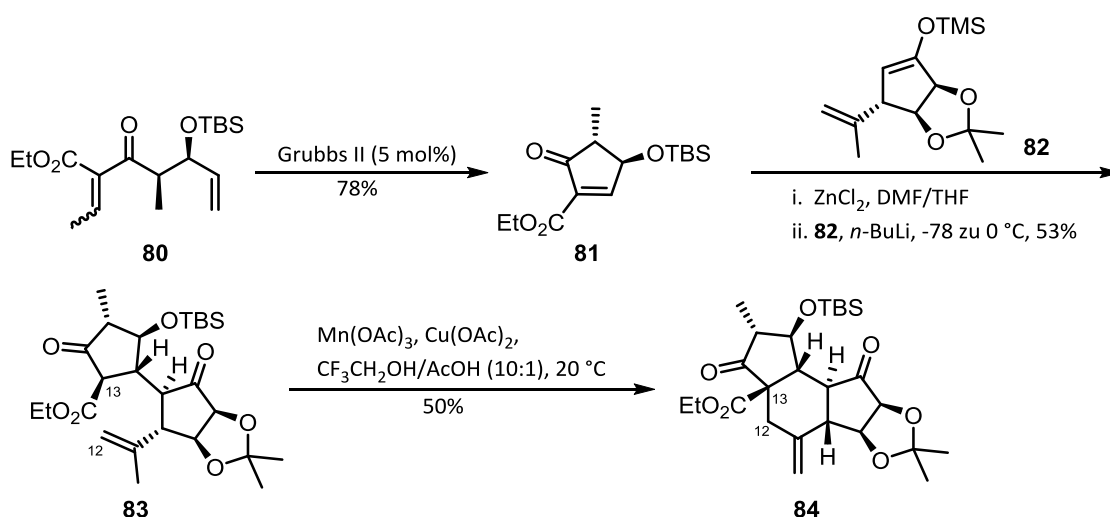
Schema 4.4: Synthese von Verbindung **79** durch Landais und Mitarbeiter mittels radikalischer Cyclisierung.^[48]

Es konnte gezeigt werden, dass die radikalische Cyclisierung des C14 Phenyldimethylsilyl substituierten Diens **74** das fünffach substituierte Cyclopentan **76** in exzellenter Diastereoselektivität liefert (Schema 4.4). Ausgehend von Cyclopentan **76**, bei welchem die relative Konfiguration der Substituenten der des A-Rings von Hexacyclinsäure (**6**) entspricht, konnte durch weitere Transformationen Enin **78** dargestellt werden. Dieses diene als Substrat in einer Pauson-Khand-Reaktion, wodurch B- und C-Ring aufgebaut wurden, inklusive der zur Synthese der Hexacyclinsäure (**6**) erforderlichen Konfiguration an C18. Eine

Strategie zum Abschluss der Synthese von **6**, ausgehend von dem fortgeschrittenen Intermediat **79**, stellen Landais und Mitarbeiter nicht vor.^[48]

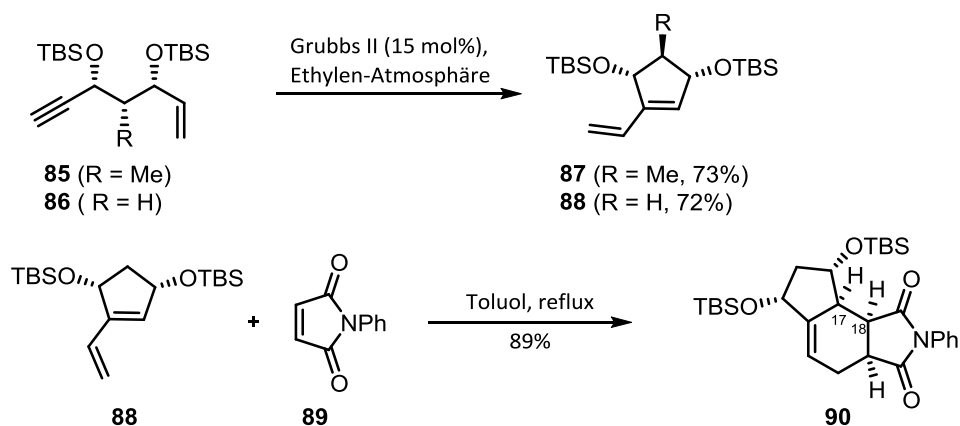
4.4.2 Studien zur Darstellung des A,B,C-Ringsystems durch Prunet und Mitarbeiter

Bei ihren Studien zur Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) verfolgten Prunet und Mitarbeiter die Strategie, den A-Ring durch eine Metathese-Reaktion aufzubauen.^{[49],[50]} Das Substrat **80** für die Olefinmetathese wurde durch eine kurze Sequenz ausgehend von einer Auxiliar gesteuerten Aldolreaktion erhalten und reagierte dann mit Grubbs II Katalysator in guter Ausbeute zu Enon **81** (Schema 4.5). Dieses wurde anschließend in einer Michael-Reaktion mit TMS-Enolether **82** umgesetzt, wobei die bicyclische Verbindung **83** erhalten wurde. Der B-Ring konnte dann mittels einer stereoselektiven, durch $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ initiierten, radikalischen *6-endo-trig* Cyclisierung geschlossen werden, sodass die tricyclische Verbindung **84** dargestellt wurde.^[49]



Schema 4.5: Synthese von Verbindung **84** durch Prunet und Mitarbeiter.^[49]

In einem weiteren Ansatz nutzten Prunet und Mitarbeiter eine Eninmetathese um Alkin **86** in Cyclopentan **88** zu überführen (Schema 4.6). Dieses Cyclopentan **88** wurde anschließend als Dien in verschiedenen intermolekularen Diels-Alder-Reaktionen umgesetzt. Bei Verwendung von Maleimid **89** als Dienophil wurde beispielsweise das tricyclische *endo*-Produkt **90** erhalten, bei welchem die Protonen an *C17* und *C18* zueinander *syn* konfiguriert sind. Jedoch liegt hier sowohl bei Hexacyclinsäure (**6**), als auch bei FR182877 (**64**) eine *anti*-Konfiguration vor, sodass diese Diels-Alder-Reaktion nicht geeignet scheint, um den B-Ring eines der beiden Naturstoffe aufzubauen.^[50]

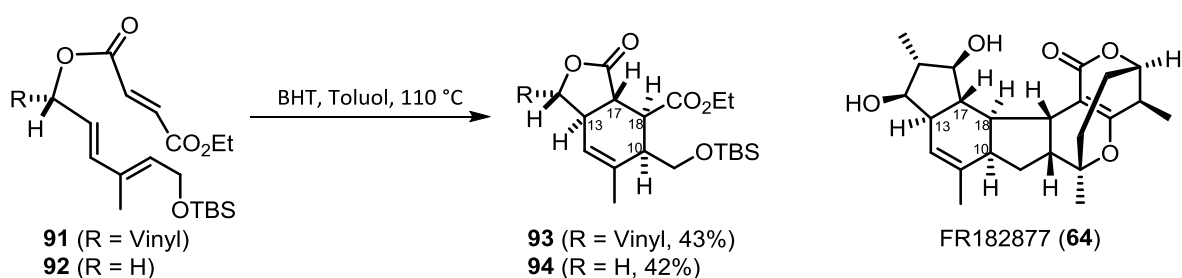


Schema 4.6: Synthese von Verbindung **90** durch Prunet und Mitarbeiter.^[50]

In beiden Fällen machen Prunet und Mitarbeiter keine schlüssigen Angaben, wie die Synthesen, ausgehend von den Intermediaten **84** oder **90**, fortgeführt werden könnten, um einen der Naturstoffe **6** oder **64** darzustellen.^{[49],[50]}

4.4.3 Studien zum diastereoselektiven Aufbau des B-Rings durch Clarke *et al.*

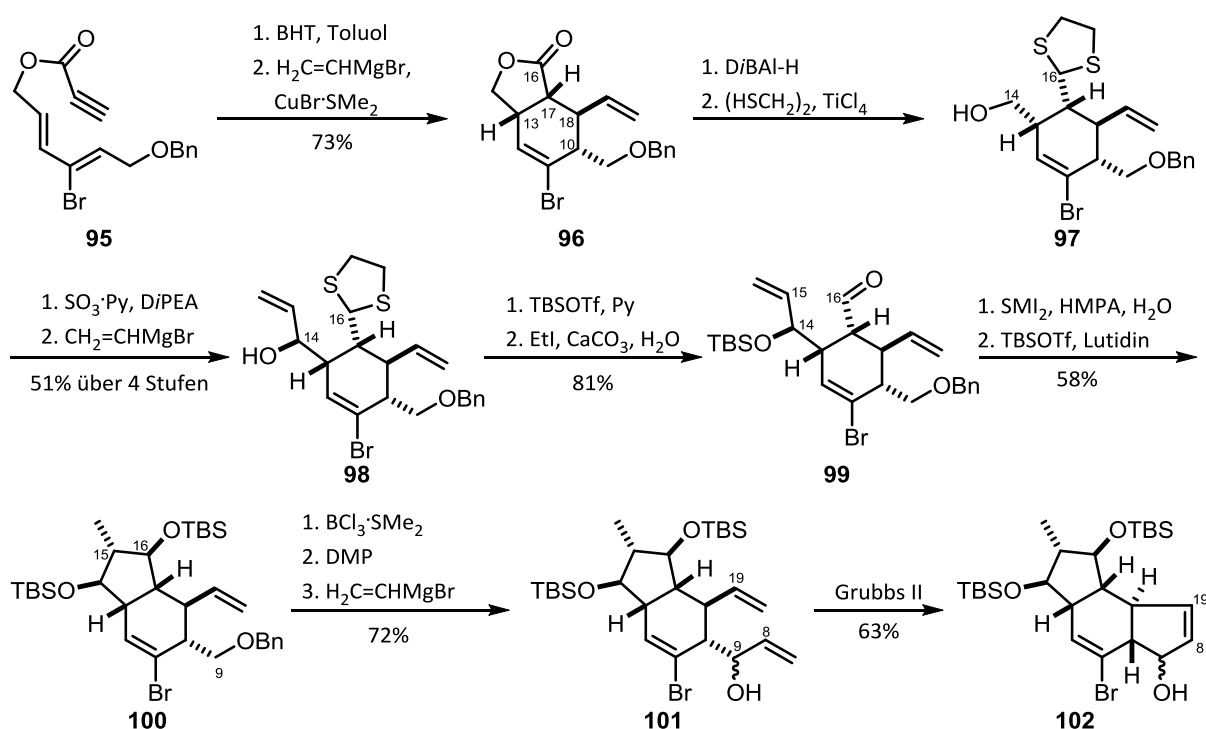
Clarke *et al.* führten ausgiebige Studien zum Aufbau der B-Ringe von FR182877 (**64**, Schema 4.7) und Hexacyclinsäure (**6**, Schema 4.8) mittels intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen durch, wobei im Substrat Dien und Dienophil über einen Ester verbunden sind.^{[51],[52]} Die [4+2]-Cycloadditionen der Fumarate **91** bzw. **92** lieferten zwar bevorzugt die Produkte **93** bzw. **94**, mit der gewünschten relativen Konfiguration am aufgebauten Cyclohexen mit Blick auf eine Synthese von **64**, jedoch war es nicht möglich die Ausbeuten auf ein befriedigendes Niveau zu steigern.^[51]



Schema 4.7: Studien zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des B-Rings von **64** durch Clarke *et al.*^[51]

Bei ihren Arbeiten zur Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) mussten Clarke *et al.* eine andere Strategie wählen, um die notwendige Konfiguration am Cyclohexen aufzubauen (Schema 4.8). Dazu wurde ausgehend von Substrat **95** eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion durchgeführt, bei welcher ein Alkin als Dienophil reagierte. Das so erhaltene racemische Enon wurde anschließend in einer Cuprat-Addition umgesetzt, wobei das

Nukleophil von der sterisch weniger gehinderten Seite addierte und Cyclohexen **96** diastereoselektiv erhalten wurde. Das fünfgliedrige Lacton konnte in den folgenden Stufen erfolgreich in den A-Ring von **6** überführt werden. Als Schlüsselschritt diente hierbei eine diastereoselektive SmI_2 -vermittelte reduktive Kupplung zwischen dem C16 -Aldehyd und der C15 -Doppelbindung. Nachdem das A,B-Ringsystem vollständig aufgebaut war, wurde der benzylierte C9 -Alkohol von Verbindung **100** entschützt, oxidiert und mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt, wodurch Allylalkohol **101** erhalten wurde. Verbindung **101** reagierte dann in einer Metathesereaktion mit Grubbs II Katalysator und damit wurde die C8/C19 -Bindung aufgebaut und der C-Ring geschlossen.^[52]

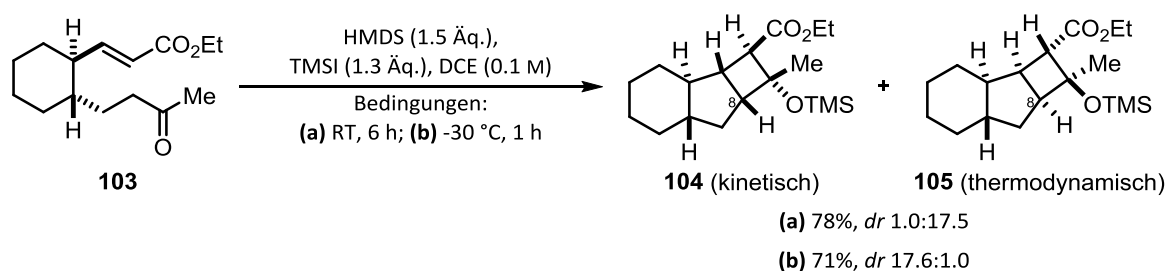


Schema 4.8: Racemische Synthese des A,B,C-Ringsystems durch Clarke *et al.*^[52]

Eine Strategie wie die weitere Synthese von **6**, ausgehend von Intermediat **102**, gestaltet werden kann, wird von Clarke *et al.* nicht vorgestellt.

4.4.4 Enantioselektive Synthese des A,B,C-Ringsystems durch Kalesse und Mitarbeiter

Auch in unserer Gruppe wurden bereits Studien zur Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) durchgeführt, welche in einer enantioselektiven Synthese des A,B,C-Ringsystems von 11-Decarboxy-Hexacyclinsäure resultierten.^{[53],[54]} Der Schlüsselschritt dieser Arbeiten besteht in einer Tandem-Michael-Addition/Aldol-Reaktion zum Aufbau des C-Rings (Schema 4.9). Bei Untersuchungen an Testsystem **103** wurde gefunden, dass HMDS und TMSI die angestrebte *5-exo-trig* Cyclisierung vermitteln. Durch gezielte Wahl der Reaktionsbedingungen wurde entweder bevorzugt das thermodynamische Produkt **105** (RT, 6 h) oder das kinetische Produkt **104** ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h), jeweils in guter Ausbeute und Diastereoselektivität, gebildet. Das Cyclisierungsprodukt **104** besitzt die für Hexacyclinsäure (**6**) notwendige relative Konfiguration. Umsetzung der Cyclisierungsprodukte **104** und **105** mit TBAF führte zur Öffnung des Cyclobutans durch *retro*-Aldolreaktion (vgl. Schema 4.10). Hierbei fanden die Autoren, dass es essentiell ist diese Reaktion bei tiefen Temperaturen ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) durchzuführen, da Stereozentrum C8 ansonsten zur Epimerisierung neigt.^[53]

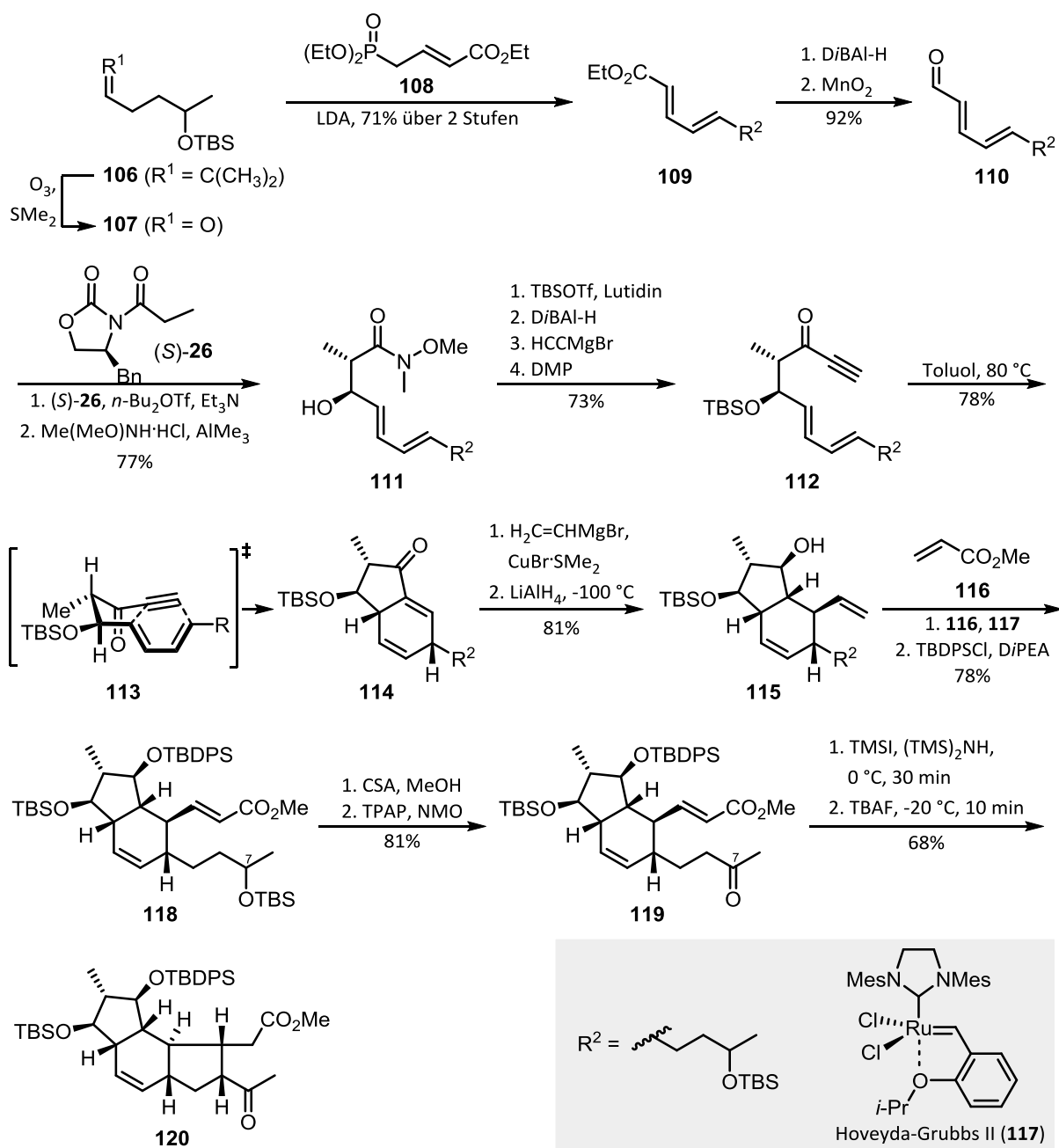


Schema 4.9: Von Kalesse und Mitarbeitern durchgeführte Tandem-Michael-Addition/Aldol-Reaktion.^[53]

In ihrer Synthese des A,B,C-Ringsystems bauten Kalesse und Mitarbeiter Dien **109** durch eine vinyloge HWE-Olefinierung zwischen Aldehyd **107** und Phosphonat **108** auf (Schema 4.10). Anschließend wurde der Ester in den entsprechenden Aldehyd **110** überführt und dieser in einer Evans-Aldolreaktion mit Reagenz (*S*)-**26** umgesetzt. Nach Abspaltung des Auxiliars wurde Weinreb-Amid **111** erhalten, welches durch vier weitere Stufen in Enin **112** überführt wurde. Dieses reagierte in einer *endo*-selektiven intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zu der bicyclischen Verbindung **114**, welche in zwei substratkontrollierten diastereoselektiven Reaktionen, Vinylcuprat-Addition und anschließende Reduktion mit LiAlH_4 (*dr* >20:1), zu Alkohol **115** umgesetzt wurde. Nach Installation des Michael-Akzeptors durch eine Ruthenium-katalysierte Metathesereaktion und Oxidation von C7 zum Keton **119** wurde das Substrat für die Tandem-Michael-Addition/Aldol-Reaktion erhalten. Diese lieferte unter kinetischer Reaktionsführung, wie oben beschrieben, das gewünschte Produkt (*dr* 4:1),

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

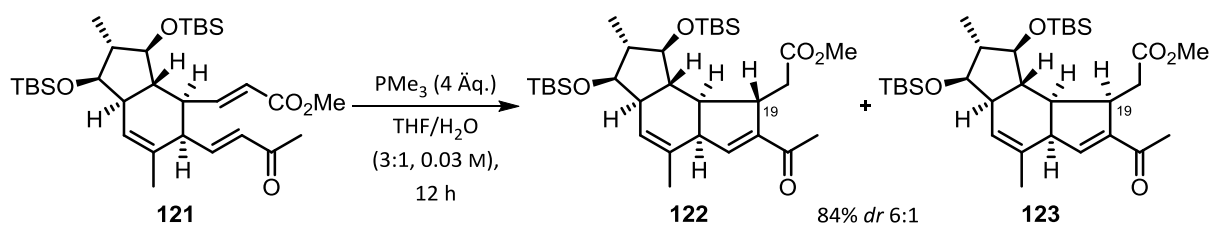
welches durch Behandlung mit TBAF in die tricyclische Verbindung **120** überführt wurde. Das A,B,C-Ringsystem **120** konnte in 20 linearen Stufen aufgebaut werden und besitzt 9 der 14 Stereozentren von Hexacyclinsäure (**6**).^[54]



Schema 4.10: Enantioselective Synthese des A,B,C-Ringsystems durch Kalesse und Mitarbeiter.^[54]

4.4.5 Aufbau des C-Rings von FR182877 via Morita-Baylis-Hillman Cyclisierung durch Methot und Roush

Methot und Roush untersuchten eine vinyloge Morita-Baylis-Hillman-Reaktion zum Aufbau des C-Rings von FR182877 (**64**).^[55] Durch ausgiebige Studien an einem Modellsystem konnte gezeigt werden, dass die Wahl des Lösungsmittels entscheidend für die Regioselektivität dieser Reaktion ist und schließlich wurde THF/H₂O (3:1) als ideales Lösungsmittelgemisch für die gewünschte Transformation identifiziert. An dem fortgeschrittenen Intermediat **121**, mit vollständig aufgebaute A,B-Ringsystem von **64**, lieferten die entwickelten Reaktionsbedingungen das Cyclisierungsprodukt **122** als Hauptdiastereomer, bei welchem C19 die gleiche Konfiguration wie im Naturstoff **64** besitzt. Angaben zur Synthese von **121** wurden nicht gemacht.^[55]

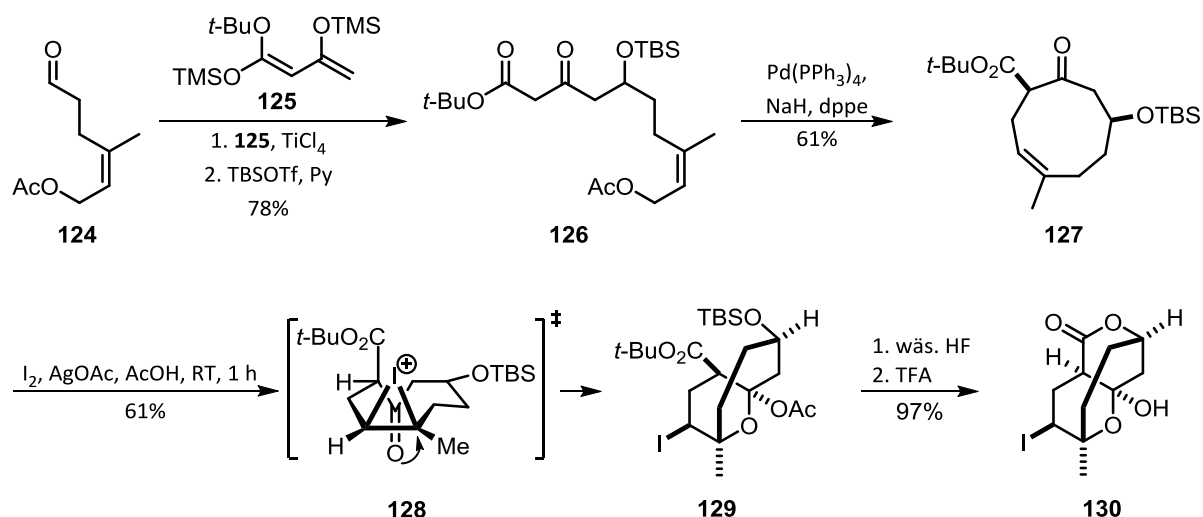


Schema 4.11: Synthese des A,B,C-Ringsystems von FR182877 (**64**) durch Methot und Roush.^[55]

4.4.6 Aufbau des D,E,F-Ringsystems mittels transannularer Iodcyclisierung durch Clarke *et al.*

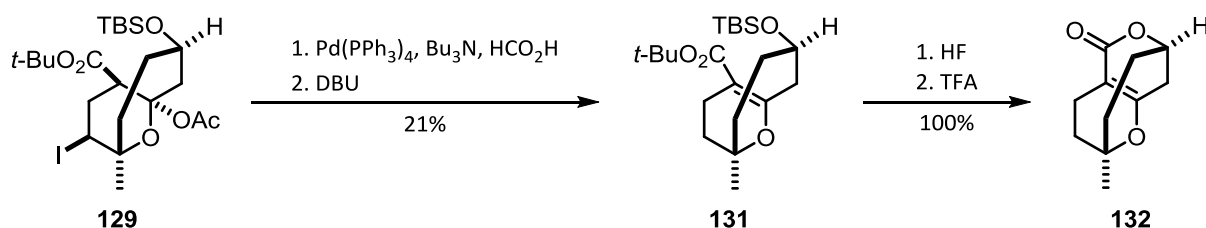
Bei ihren Studien zum Aufbau des D,E,F-Ringsystems von Hexacyclinsäure (**6**) nutzten Clarke *et al.* eine Iodoniumion-induzierte Cyclisierung als Schlüsselschritt (Schema 4.12). Dabei greift ein Keton-Sauerstoffatom transannular das Iodoniumion an und das dadurch generierte Oxoniumion wird durch Addition eines Nukleophils (Acetat) abgefangen.^[56]

Das racemische Substrat **127** für die transannulare Cyclisierung konnten Clarke *et al.* ausgehend von Aldehyd **124**, welcher durch oxidative Spaltung aus Nerylacetat erhalten wurde, in einer kurzen Sequenz aus vinyloger Mukaiyama-Aldolreaktion und Cyclisierung durch Tsuji-Trost-Kupplung darstellen (Schema 4.12). Anschließend wurde Alken **127** mit AcOI umgesetzt. Dieses wurde *in situ* durch Reaktion von Iod mit Silberacetat generiert und induzierte die Cyclisierung zu der bicyclischen Verbindung **129**. Darauf folgend wurde der Alkohol durch wässrige Flusssäure entschützt sowie das Halbacetal freigesetzt. Schließlich wurde mittels Trifluoressigsäure das Lacton geschlossen und das A,B,C-Ringsystem von Hexacyclinsäure (**6**) fertiggestellt.^[56]



Schema 4.12: Synthese des D,E,F-Ringsystems **130** von Hexacyclinsäure (**6**) durch Clarke *et al.*^[56]

Basierend auf den oben beschriebenen Arbeiten zeigten Clarke *et al.*, dass das Cyclisierungsprodukt **129** auch weiter zu dem D,E,F-Ringsystem von FR182877 (**64**) umgesetzt werden kann (Schema 4.13). Dazu wurde zunächst der Iod-Substituent durch katalytische Transfer-Hydrierung entfernt und dann die Acetat-Gruppe unter basischen Bedingungen eliminiert. Schließlich konnte durch die bereits beschriebene Sequenz das sechsgliedrige Lacton geschlossen und damit das D,E,F-Ringsystem **132** von **64** dargestellt werden.^[56]

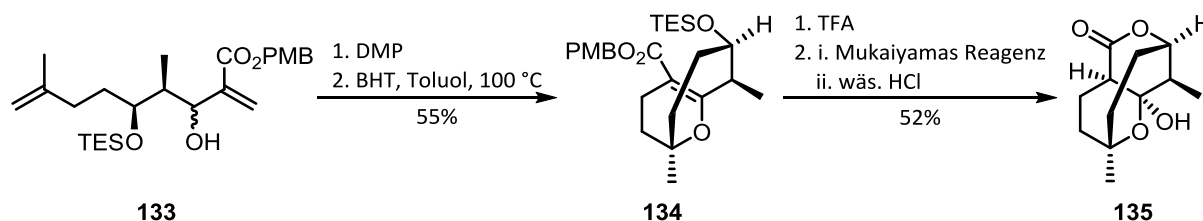


Schema 4.13: Synthese des D,E,F-Ringsystems **132** von FR182877 (**64**) durch Clarke *et al.*^[56]

4.4.7 Enantioselektive Synthese des D,E,F-Ringsystems mittels Hetero-Diels-Alder-Reaktion durch Nakada und Mitarbeiter

Nakada und Mitarbeiter konnten das vollständige D,E,F-Ringsystem von Hexacyclinsäure (**6**) enantioselektiv mit Hilfe einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt aufbauen (Schema 4.14). Das Substrat für die [4+2]-Cycloaddition wurde durch eine kurze Sequenz, ausgehend von einer Auxiliar gesteuerten Aldolreaktion, erhalten und reagierte zu dem bicyclischen Enolether **134** weiter. Nach Entschützung des Alkohols und Freisetzung der Carbonsäure wurde das Lacton unter Verwendung von Mukaiyamas Reagenz geschlossen. Schließlich führte die Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure zur

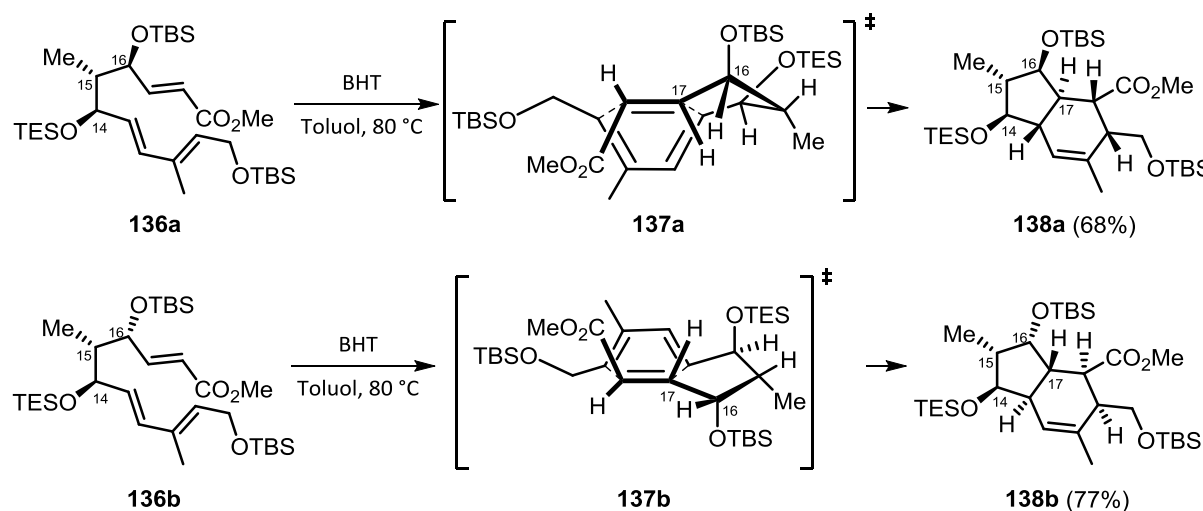
Addition von einem Molekül Wasser an den Michael-Akzeptor, wodurch das D,E,F-Ringsystem **135** von Hexacyclinsäure (**6**) komplettiert wurde.^[57]



Schema 4.14: Enantioselektive Synthese des D,E,F-Ringsystems **135** von Hexacyclinsäure (**6**) durch Nakada und Mitarbeiter.^[57]

4.4.8 Totalsynthese von FR182877 mittels intramolekularer Diels-Alder-Reaktion

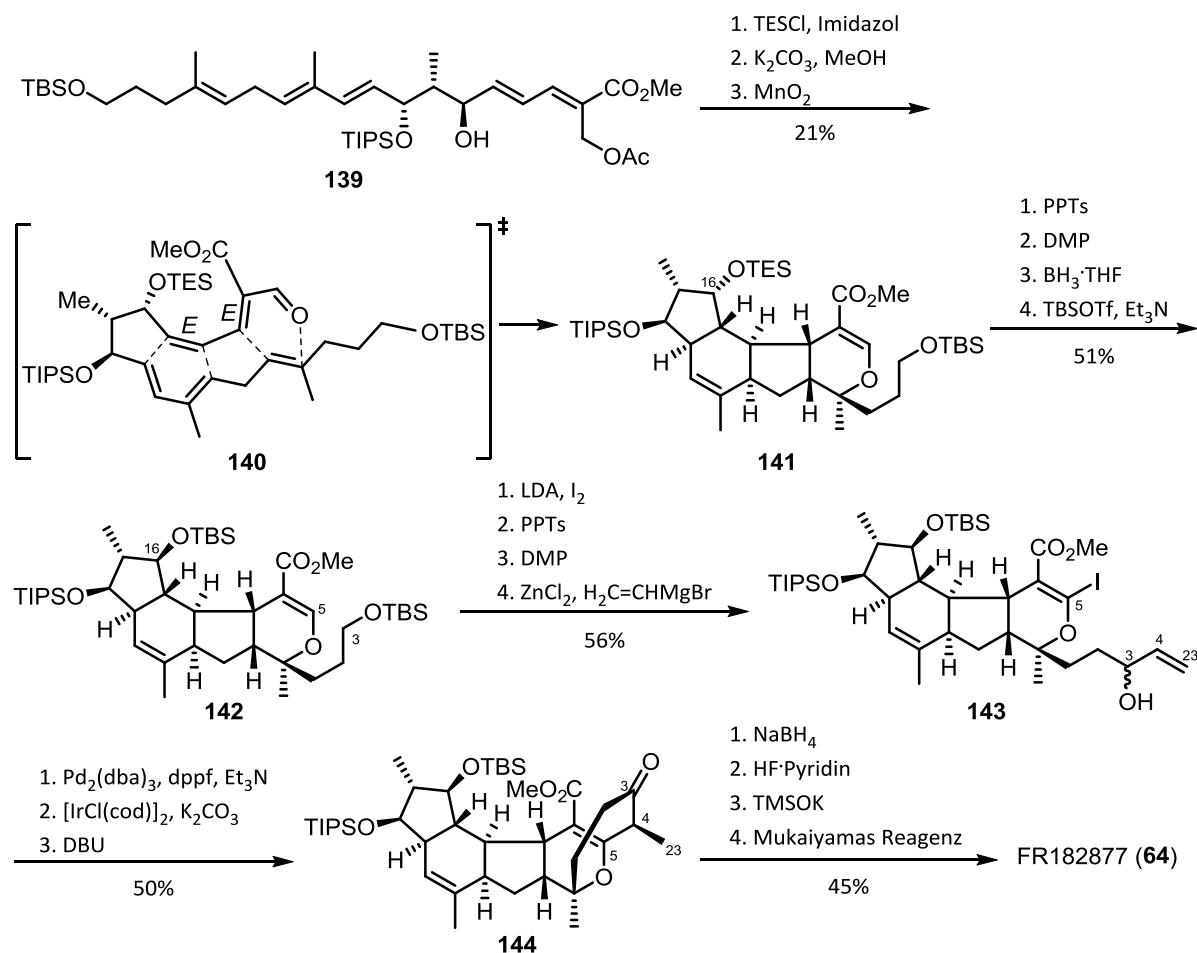
Bei ihren Studien zum Aufbau des A,B-Ringsystems von FR182877 (**64**) durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion untersuchten Nakada und Mitarbeiter den Einfluss der Reste an *C14*, *C15* und *C16* auf die Diastereoselektivität der [4+2]-Cycloaddition.^[58]



Schema 4.15: Studien zur Diels-Alder-Reaktion durch Nakada und Mitarbeiter.^[58]

Es wurde herausgefunden, dass die untersuchten Reaktionen ausschließlich via *endo*-Übergangszustand verlaufen und dass die Konfiguration von *C16* für die Diastereoselektivität ausschlaggebend ist (Schema 4.15). Ob die *C16* Hydroxylgruppe dabei frei, benzyliert oder als TBS-Ether vorliegt, hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Selektivitäten. Auch Substrate ohne *C15* Methylgruppe oder mit umgekehrter Konfiguration an *C14* geben vergleichbare Diastereoselektivitäten in den entsprechenden Diels-Alder-Reaktionen. Das Produkt, bei welchem die Protonen an *C16* und *C17* zueinander *syn*-konfiguriert vorliegen, wird grundsätzlich bevorzugt gebildet. Damit ergibt die Diels-Alder-Reaktion von Trien **136b**, bei welchem die *C16* Hydroxylgruppe mit Blick auf eine Synthese von FR182877 (**64**) falsch konfiguriert ist, die bicyclische Verbindung **138b** als Hauptisomer. Bei dieser weisen die

Substituenten am Cyclohexen dieselbe Konfiguration wie am B-Ring von FR182877 (**64**) auf. Dies bedeutet allerdings für eine Synthese von **64**, dass die Konfiguration an C16 im weiteren Verlauf invertiert werden muss.^[58]



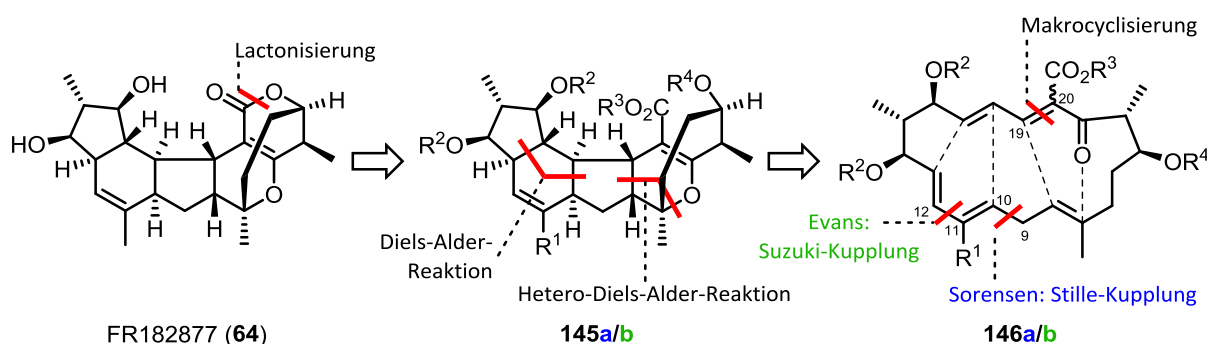
Schema 4.16: Abschluss der Synthese von FR182877 (**64**) durch Nakada und Mitarbeiter.^[59]

Basierend auf diesen Ergebnissen fanden Nakada und Mitarbeiter in weiteren Untersuchungen, dass es in Bezug auf Diastereoselektivität und Ausbeute von Vorteil ist, die Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des A,B-Ringsystems und eine sich anschließende Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des C,D-Ringsystems als Kaskadenreaktion durchzuführen. Dazu wurde das lineare Intermediat **139** synthetisiert, welches in weiteren drei Stufen zu Aldehyd **140** umgesetzt wurde, der dann *in situ* in zwei aufeinanderfolgenden [4+2]-Cycloadditionen reagierte (Schema 4.16). Als Produkt wurde die tetracyclische Verbindung **141** als einziges Diastereomer erhalten. In den folgenden vier Stufen wurde der C16 Silylether durch Oxidation und sich anschließende substratgesteuerte diastereoselektive Reduktion invertiert, wodurch TBS-Ether **142** dargestellt wurde. Nach Einführen eines Iod-Substituenten an C5, sowie Installation des Allylkohols C3 durch Addition einer Vinyl-Zink-Verbindung, wurde eine intramolekulare Heck-Reaktion durchgeführt. Dabei konnte die

C4/C5-Bindung aufgebaut werden. Im Anschluss wurde mittels eines Iridium-Katalysators der Allylalkohol zum α -Methylketon isomerisiert, welches als Mischung der *C4*-Epimere erhalten wurde. In der Gegenwart von DBU konnte diese zu dem gewünschten Isomer **144** als alleinigem Produkt umgesetzt werden. Zum Abschluss der Synthese von FR182877 (**64**) wurden das sechsgliedrige Lacton aufgebaut und die beiden sekundären Alkohole durch HF·Pyridin-Komplex entschützt.^[59]

4.4.9 Transannulare Tandem-Diels-Alder/Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt zur Totalsynthese von FR182877

Im Frühjahr des Jahres 2002 wurde von Sorensen und Mitarbeitern die Totalsynthese von (+)-FR182877 (*ent*-**64**) veröffentlicht.^[42] Dabei handelt es sich um die von Yoshimura *et al.*^[40c] postulierte absolute Struktur bzw. das Enantiomer der natürlich vorkommenden Verbindung (–)-FR182877 (**64**) (vgl. Abschnitt 4.3). Nur rund fünf Wochen später publizierten Evans und Starr ihre Totalsynthese von (–)-FR182877 (**64**).^[61] Sie entschieden sich zur Synthese des Enantiomers der postulierten Struktur und damit des Naturstoffs **64**, da ihnen ein Fehler in der von Yoshimura *et al.* veröffentlichten Mosher-Ester Analyse aufgefallen war.^{[40c],[24]} Später publizierten Sorensen und Mitarbeiter ebenfalls eine Synthese des natürlich vorkommenden Polyketids **64** und konnten außerdem zeigen, dass ihre Synthese es ermöglicht mehrere Gramm des Naturstoffs darzustellen.^[42b] Da sich die retrosynthetischen Strategien von Sorensen und Evans stark ähneln, sollen im Folgenden beide Arbeiten nebeneinander beschrieben werden. Zur besseren Übersicht sind in den folgenden Schemata die Transformationen nach Sorensen blau und jene nach Evans grün hervorgehoben. Intermediate bzw. synthetische Schritte die beiden gemeinsam sind, sind in schwarz dargestellt. Die verschiedenen Reste R^1 bis R^6 , hauptsächlich Schutzgruppen, sind in Tabelle 4.1 zugeordnet.



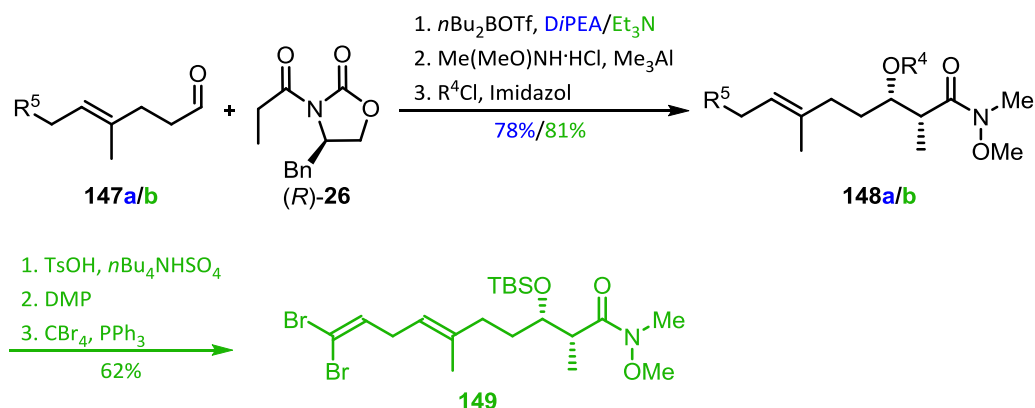
Schema 4.17: Retrosynthetische Analyse von FR182877 (**64**) durch Sorensen und Mitarbeiter^{[42],[60]} bzw. Evans und Starr.^[61]

Die retrosynthetischen Analysen beider Gruppen sehen vor, das sechsgliedrige Lacton am Ende der Synthese aufzubauen (Schema 4.17). Der pentacyclische Vorläufer **145** soll durch die Schlüsselreaktion der Synthesestrategie, eine transannulare Tandem-Diels-Alder/Hetero-Diels-Alder-Reaktion, ausgehend von dem

Tabelle 4.1: Zuordnung der Reste R der Strukturen in Abschnitt 4.4.9.

Verbindungen:	Nr.a (Sorensen)	Nr.b (Evans)
R ¹ :	Me	Br
R ² :	TES	TBS
R ³ :	<i>t</i> -Bu	Et
R ⁴ :	TMS	TBS
R ⁵ :	OAc	CH ₂ OTBS
R ⁶ :	TBS	TBDPS

makrocyclischen Substrat **146**, erhalten werden. Die Makrocyclisierung zu Verbindung **146** soll durch Aufbau der Bindung zwischen dem β -Ketoester und C19 erfolgen. Der lineare Vorläufer zur Makrocyclisierung wird von Sorensen und Evans allerdings an unterschiedlichen Stellen in zwei Fragmente geschnitten: Während Sorensen westliche und östliche Hemisphäre durch eine Allyl-Stille-Kupplung zwischen C9 und C10 verknüpft, kuppelt Evans zwei Fragmente zwischen C11 und C12 durch eine Suzuki-Kupplung. Aus diesem unterschiedlich gewählten retrosynthetischen Schnitt, resultieren verschiedene Fragmentsynthesen, welche im Folgenden vorgestellt werden sollen.^{[42],[61]}

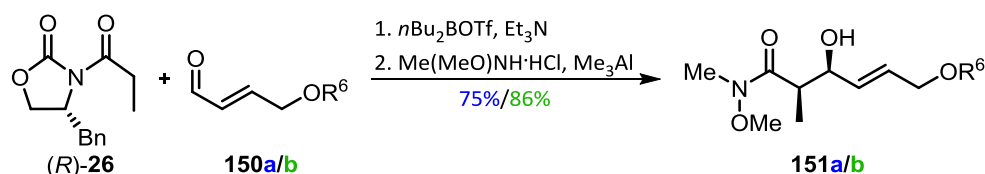


Schema 4.18: Synthesen der östlichen Fragmente **148a** durch Sorensen und Mitarbeiter^{[42],[60]}, sowie **149** durch Evans und Starr.^[61]

Für die Synthese der östlichen Hemisphäre sind Sorensen und Mitarbeiter von Aldehyd **147a**, welcher aus Geranylacetat erhalten wurde, ausgegangen (Schema 4.18). Dieser konnte durch eine kurze Sequenz in Allylacetat **148a** überführt werden.^[42]

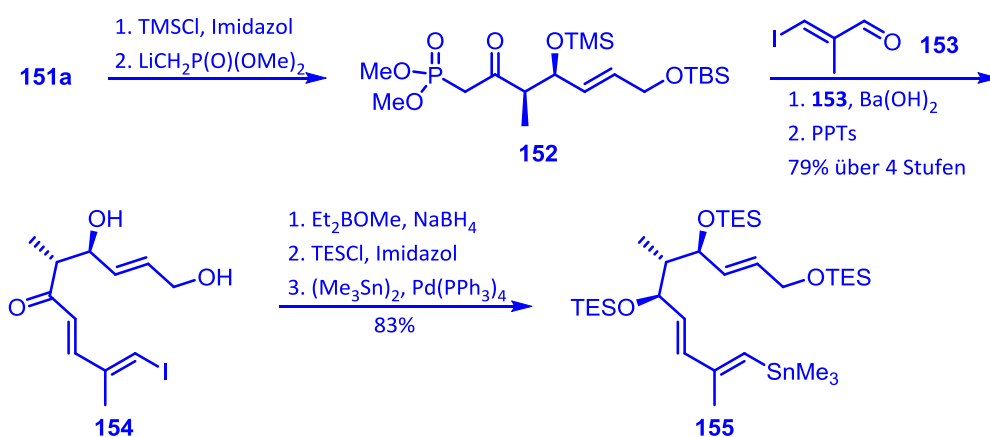
Evans und Starr sind bei ihrer Synthese des östlichen Fragments dagegen von dem um eine Methylengruppe erweiterten, Aldehyd **147b** ausgegangen (Schema 4.18). Dieser wurde unter anderem durch eine Johnson-Claisen-Umlagerung erhalten und reagierte in einer Sequenz, analog zu der von Sorensen, zu Aldolprodukt **148b**. Verbindung **148b** konnte nach Entschützung und Oxidation des primären Alkohols durch eine Olefinierung in Vinylidibromid **149** überführt werden.^[61]

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure



Schema 4.19: Aufbau des gemeinsamen Aldol-Fragments **151**.^{[42],[60],[61]}

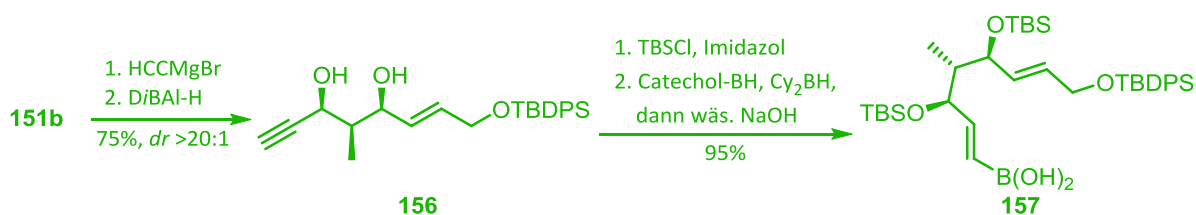
Beide Arbeitsgruppen sind bei der Synthese der westlichen Hemisphäre von FR182877 (**64**) von einer Evans-Aldolreaktion ausgegangen (Schema 4.19). Der einzige Unterschied liegt hier in der Wahl der Schutzgruppe der verwendeten γ -Hydroxyaldehyde **150a** (TBS) bzw. **150b** (TBDPS). Nach Abspaltung der Auxiliare konnten so die Weinreb-Amide **151a** und **151b** erhalten werden.^{[42],[61]}



Schema 4.20: Synthese der westlichen Hemisphäre **155** durch Sorensen und Mitarbeiter.^{[42],[60]}

Sorensen und Mitarbeiter haben ausgehend von Verbindung **151a** ein Phosphonat eingeführt und dieses in einer Olefinierung mit (*E*)- β -Iodmethacrolein (**153**) umgesetzt (Schema 4.20). β -Hydroxyketon **154** wurde dann in Anwesenheit von Diethylmethoxyboran mit Natriumborhydrid durch eine *syn*-selektive Reduktion zum entsprechenden Triol reduziert und dieses im Anschluss TES-geschützt. Nach Iod-/Zinn-Austausch wurde das für die Stille-Kupplung benötigte Fragment **155** erhalten.^{[42],[60]}

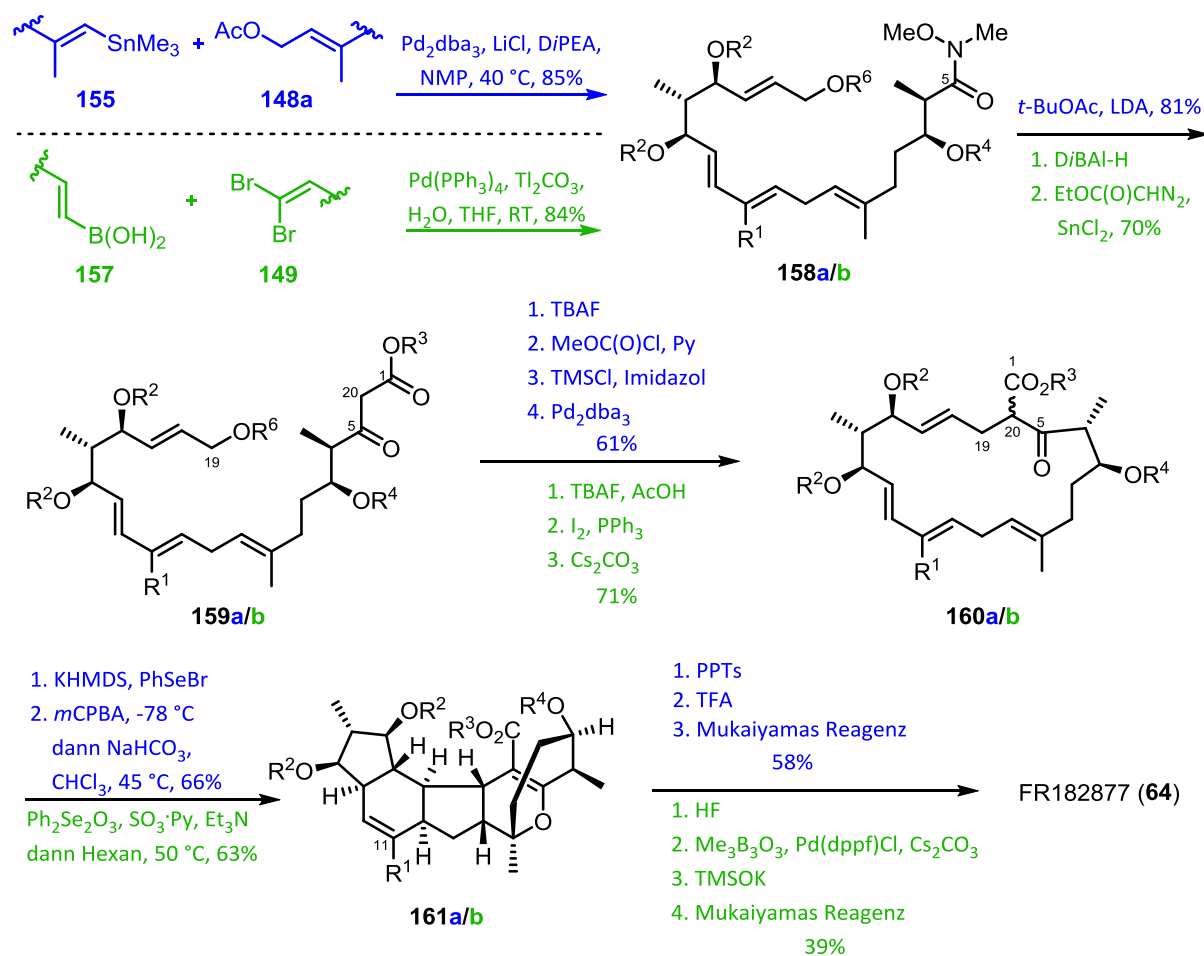
Evans und Starr haben Weinreb-Amid **151b** mit Ethynylmagnesiumbromid umgesetzt und konnten anschließend das erhaltene Keton mit hoher Diastereoselektivität durch *D*iBAL-H zum *syn*-Diol reduzieren (Schema 4.21). Nach TBS-Schätzung des Diols **156** wurde das Alkin mit Catecholboran hydroboriert und durch Aufarbeitung mit Natronlauge zu der gewünschten Boronsäure **157** hydrolysiert.^[61]



Schema 4.21: Synthese der westlichen Hemisphäre **157** durch Evans und Starr.^[61]

Beide Arbeitsgruppen konnten die jeweilige Palladium-katalysierte Kupplung der Fragmente in guten Ausbeuten realisieren (Schema 4.22). Darauf aufbauend war es Sorensen und Mitarbeitern möglich das Weinreb-Amid **158a** durch eine Aldolreaktion mit *tert*-Butylacetat in den β -Ketoester **159a** zu überführen. Evans und Starr haben Verbindung **158b** erst zum Aldehyd reduziert und diesen dann durch eine Roskamp-Reaktion zu dem entsprechenden β -Ketoester **159b** umgesetzt. Die Makrocyclisierung durch Aufbau der C19/C20-Bindung erfolgte bei Sorensen durch Überführung des C19 Alkohols in ein Carbonat als Abgangsgruppe und sich anschließende Palladium-katalysierte Tsuji-Trost-Kupplung zu Verbindung **160a**. Bei Evans Synthese wurde der C19 Alkohol zunächst zum entsprechenden Alkylidiodid umgesetzt. Dieses reagierte dann intramolekular unter basischen Reaktionsbedingungen mit dem β -Ketoester, wodurch die C19/C20-Bindung aufgebaut und das makrocyclische Produkt **160b** erhalten wurde. Die Oxidation zur Doppelbindung zwischen C19 und C20 wurde von beiden Gruppen durch Einführen eines Selen-Substituenten an C20, Oxidation des Selen und anschließende Eliminierung realisiert, wobei jedoch unterschiedliche Reaktionsprotokolle genutzt worden sind. Nach erfolgter Eliminierung wurden die Produkte *in situ* durch Erwärmen weiter umgesetzt, wobei sie jeweils durch eine transannulare Tandem-Diels-Alder/Hetero-Diels-Alder-Reaktion in Ausbeuten von ca. 65% zu den pentacyclischen Verbindungen **161a** bzw. **161b** reagierten. Sorensen und Mitarbeiter konnten ihre Synthese von FR182877 (**64**) dann durch Entschützung und Aufbau des Lactons beenden. Evans und Starr mussten ausgehend von Vinylbromid **161b** zusätzlich noch die Methylgruppe an C11 einführen. Dies geschah durch eine Palladium-katalysierte Suzuki-Methylierung und abschließende Lactonisierung.^{[42],[60],[61]}

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure



Schema 4.22: Fragment-Kupplung und Abschluss der Synthesen von FR182877 (**64**) durch Sorensen und Mitarbeiter^{[42],[60]} bzw. Evans und Starr.^[61]

4.4.10 Diskussion der vorgestellten synthetischen Arbeiten

Für den Aufbau des A,B-Ringsystems der strukturell sehr ähnlichen Naturstoffe Hexacyclinsäure (**6**) und FR182877 (**64**) wurden in den vorangehend beschriebenen Arbeiten im Wesentlichen zwei unterschiedliche Strategien verwendet: einerseits radikalische Cyclisierungen zum Aufbau des A- bzw. B-Rings oder andererseits (intramolekulare) Diels-Alder-Reaktionen.

Die vorgestellten radikalischen Cyclisierungen durch Landais und Mitarbeiter (Abschnitt 4.4.1), sowie Prunet und Mitarbeiter (Abschnitt 4.4.2) zur Synthese von **6** unterscheiden sich stark voneinander. Während bei der Synthese von Landais der A-Ring durch eine radikalische *5-exo-trig* Cyclisierung geschlossen wird und das B,C-Ringsystem anschließend durch eine Pauson-Khand-Reaktion installiert wird, ist die Synthese von Prunet konvergenter gestaltet. Diese verknüpft die bereits aufgebauten Ringe A und C durch eine Michael-Addition und schließt den B-Ring anschließend via radikalischer Cyclisierung. Beiden Ansätzen ist gemein, dass zwar die gewünschte relative Konfiguration an den

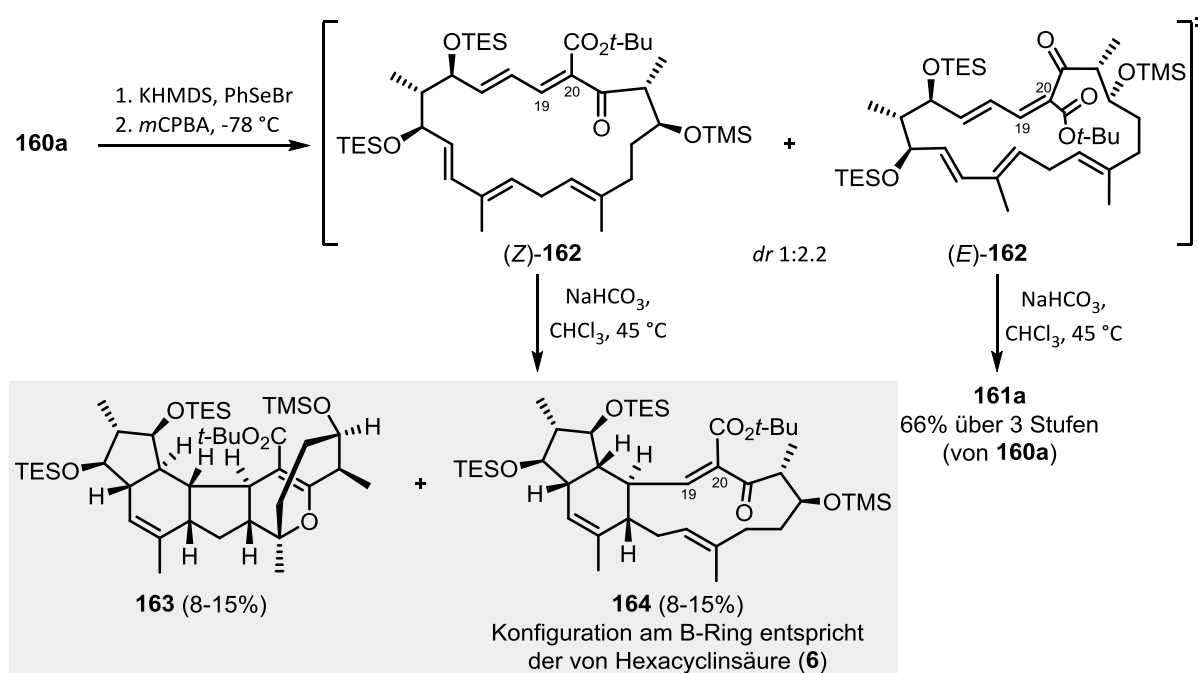
A,B,C-Ringsystemen erhalten wird, die Funktionalisierungen aber noch stark von der für die Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) benötigten abweichen. Die notwendige Korrektur der funktionellen Gruppen würde sich in beiden Fällen aufwändig gestalten, weswegen diese Ansätze an Attraktivität verlieren.

Die Verwendung einer Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des B-Rings beider Naturstoffe, **6** und **64**, ist besser untersucht und hat letztlich zu drei erfolgreichen Totalsynthesen von **64** geführt. Die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion, wie von Prunet und Mitarbeitern durchgeführt (Abschnitt 4.4.2), ist allerdings ungeeignet zum Aufbau des B-Rings, weil sie die falsche relative Konfiguration an *C17* und *C18* liefert. Intramolekulare Varianten, wie die von Clarke *et al.* (Abschnitt 4.4.3) und Nakada und Mitarbeitern (Abschnitt 4.4.7) beschriebenen, mit einem (*E*)-konfiguriertem Alken als Dienophil, liefern dagegen das Cyclohexen mit guten Diastereoselektivitäten und die gewünschte Konfiguration für die Synthese von **64**. Hier scheint jedoch der transannulare Ansatz überlegen (Abschnitt 4.4.9), da eine nachträgliche Inversion des *C16* Alkohols entfällt. Ebenso wird der F-Ring durch die transannulare Tandem-Diels-Alder/Hetero-Diels-Alder-Reaktion direkt mit aufgebaut. Nakada und Mitarbeiter benötigten am Ende ihrer Synthese acht zusätzliche Stufen, um diesen Ring zu installieren.

Um den B-Ring mit der benötigten relativen Konfiguration zur Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) aufzubauen, wurden von Clarke *et al.* (Abschnitt 4.4.3) und Kalesse und Mitarbeitern (Abschnitt 4.4.4) Diels-Alder-Reaktionen mit einem Alkin als Dienophil genutzt. Im Anschluss wurde jeweils ein Vinylcuprat an den erhaltenen Michael-Akzeptor addiert, um die Stereozentren *C17* und *C18* aufzubauen. Hier wirkt Kalesses Synthese eleganter, weil der A-Ring ebenfalls bereits durch die [4+2]-Cycloaddition aufgebaut wird. Außerdem beeinflussen die *C14* und *C15* Stereozentren am A-Ring die Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion positiv, sodass vornehmlich das gewünschte Diastereomer gebildet wird, wohingegen Clarkes Synthese racemischer Natur ist.

Das C,D-Ringsystem wurde in den erfolgreichen Totalsynthesen von FR182877 (**64**) durch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen aufgebaut (Abschnitte 4.4.8 und 4.4.9). Ergebnisse von Sorensen und Mitarbeitern^[42] während ihrer Arbeiten zur Darstellung von **64** deuten jedoch an, dass diese Reaktion nicht zum Aufbau des C,D-Ringsystems von Hexacyclinsäure (**6**) geeignet ist (Schema 4.23). Die Einführung der *C19/C20*-Doppelbindung führte hier zu einem Gemisch der Doppelbindungsisomere (*E*)-**162** und (*Z*)-**162**. Anschließend reagiert das Hauptisomer (*E*)-**162** annähernd quantitativ zu der pentacyclischen Verbindung **161a**, mit der gewünschten Konfiguration für die Synthese des Naturstoffs **64** (siehe auch Schema 4.22). Das Unterschussisomer (*Z*)-**162** reagiert dagegen zu den Diels-Alder-

Produkten **163** und **164**. Während es sich bei der pentacyclischen Verbindung **163** um das unerwünschte *endo*-Produkt handelt, ist das tricyclische Produkt **164** durch einen *exo*-Übergangszustand gebildet worden und besitzt dieselbe relative Konfiguration wie Hexacyclinsäure (**6**). Die relative Konfiguration der Substituenten an Substrat **164** scheint jedoch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu unterbinden, weswegen diese in einer Synthese von **6**, zumindest an einem fortgeschrittenen Intermediat, nicht geeignet scheint.^[42]



Schema 4.23: Einfluss der C19/C20-Doppelbindungsgeometrie auf die Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von FR182877 (**64**) durch Sorensen und Mitarbeiter.^[42]

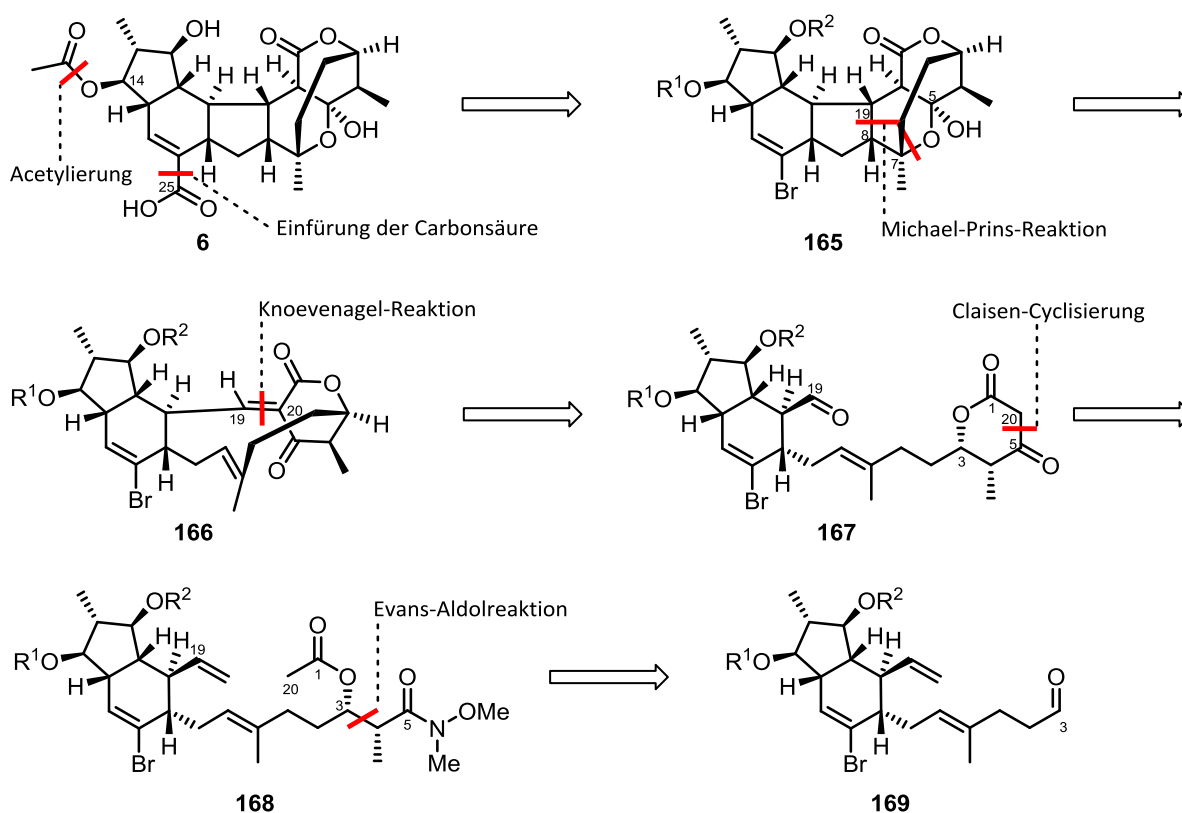
Die vielversprechendste Strategie zum Aufbau des C-Rings von **6** stellen die an die hypothetische Biosynthese (vgl. Abschnitt 4.2) angelehnten Ansätze von Kalesse und Mitarbeitern (Abschnitt 4.4.4), sowie Methot und Roush (Abschnitt 4.4.5) dar. Beide bauen die C8/C19-Bindung durch eine Michael-Addition auf, wobei der Ansatz von Kalesse *et al.* es gleichzeitig ermöglicht, auch das C8-Stereozentrum in der notwendigen Konfiguration aufzubauen.

In unserer Gruppe wurden bereits zwei Dissertationen zur Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) angefertigt. Die wesentlichen Ergebnisse der Arbeiten von Dr. Timo Stellfeld^[62] und Dr. Andriy Stelmakh^[63] wurden bereits in Abschnitt 4.4.4 beschrieben.

4.5 Synthetischer Teil

4.5.1 Retrosynthetische Analyse von Hexacyclinsäure

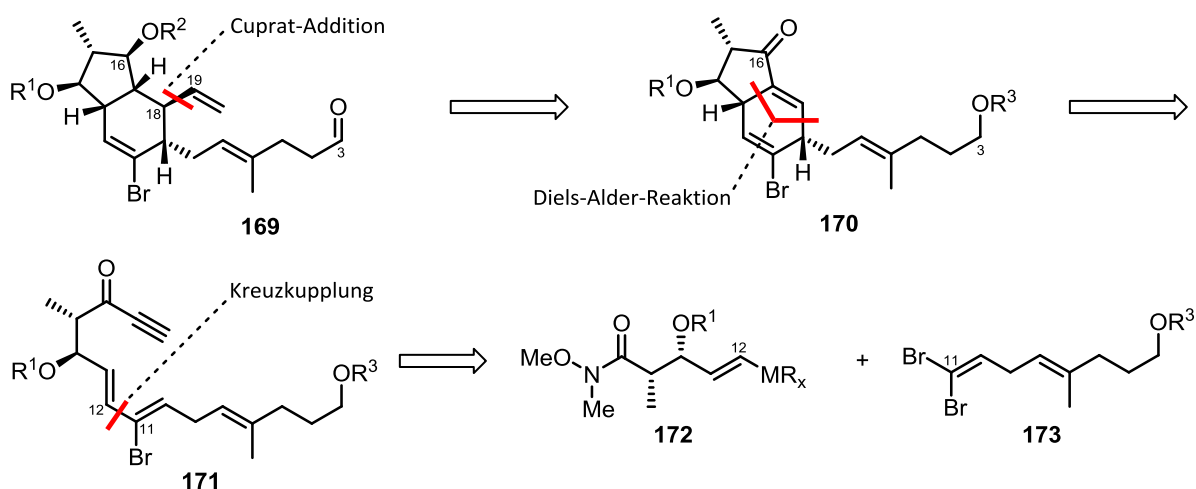
Die hohe Dichte von funktionellen Gruppen und 14 Chiralitätszentren, ebenso wie das komplexe hexacyclische Kohlenstoffgerüst, erfordern eine ausgefeilte Synthesestrategie, um eine Totalsynthese von Hexacyclinsäure (**6**) erfolgreich fertigstellen zu können. Als Schlüsselschritte zum Aufbau des polycyclischen Kohlenstoffgerüsts sollen eine Diels-Alder Reaktion, sowie eine biomimetische Michael-Prins-Reaktion, analog zu der von Zeeck und Meyer^[39] postulierten Biosynthese durchgeführt werden (vgl. Abschnitt 4.2.).



Schema 4.24: Retrosynthetische Analyse von Hexacyclinsäure (**6**): Endphase und Aufbau des C,D,E,F-Ringsystems.

Die retrosynthetische Analyse sieht vor (Schema 4.24), dass Hexacyclinsäure (**6**) durch Einführen der Carbonsäure-Gruppe C25 aus Verbindung **165** erhalten werden kann. Außerdem müssen die beiden Schutzgruppen R^1 und R^2 nacheinander entfernt werden, um so eine selektive Acetylierung der C14 Hydroxylgruppe zu ermöglichen. Intermediat **165** soll in Anlehnung an die Biosynthese durch eine neuartige Michael-Prins-Reaktion aus **166** erhalten werden: Durch den Angriff eines Moleküls Wasser an C7, wodurch die C7/C8-Doppelbindung in den Micheal-Akzeptor fällt, wird die Bindung zwischen C8 und C19

geknüpft. Aktivierung des Michael-Akzeptors durch eine Lewis-Säure soll diese Reaktion begünstigen. Verbindung **166** soll durch eine Knoevenagel-Kondensation aus Aldehyd **167** dargestellt werden. Dieser soll seinerseits durch Claisen-Cyclisierung und oxidative Spaltung des terminalen Olefins aus Weinrebamid **168** hervorgehen. Aldolprodukt **168** soll durch wenige Transformationen, unter anderem eine Evans-Aldolreaktion, aus Aldehyd **169** synthetisiert werden. Die Synthesestrategie zur Darstellung von Verbindung **169** ist teilweise an literaturbekannte Arbeiten (vgl. Abschnitt 4.4) angelehnt, insbesondere an die Studien zur Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) aus unserer Gruppe.^[54]

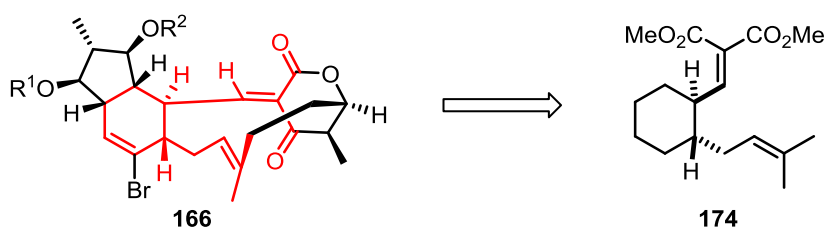


Schema 4.25: Retrosynthetische Analyse von Hexacyclinsäure (**6**): Kupplung der Fragmente und Aufbau des A,B-Ringsystems durch eine Diels-Alder Reaktion.

Das vollständige A,B-Ringsystem **169** soll aus dem Diels-Alder Produkt **170** dargestellt werden (Schema 4.25). Nach einer substratkontrollierten, stereoselektiven 1,4-Addition eines Vinylcuprats, soll das C16 Keton selektiv zum (S)-Alkohol reduziert werden. Die Herausforderung dieser Reaktion besteht darin, dass das Hydrid das Substrat von der sterisch ungünstigeren konkaven Seite angreifen muss. Die bicyclische Verbindung **170** soll durch eine Diels-Alder-Reaktion aus dem linearen Vorläufer **171** hervorgehen, welcher seinerseits durch eine Kreuzkupplung zwischen Metallorganyl **172** und Vinylidibromid **173** synthetisiert werden soll. Fragment **172** soll in einer kurzen, teilweise literaturbekannten^{[64],[65]} Sequenz, ausgehend von Propargylalkohol unter anderem durch eine Evans-Aldolreaktion und eine Hydrometallierung dargestellt werden. Zur Darstellung von **173** sind mehrere Synthesestrategien denkbar. Bevor mit der Arbeit zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure (**6**) selbst begonnen wird, soll die geplante Michael-Prins Reaktion an einem Modellsystem untersucht werden.

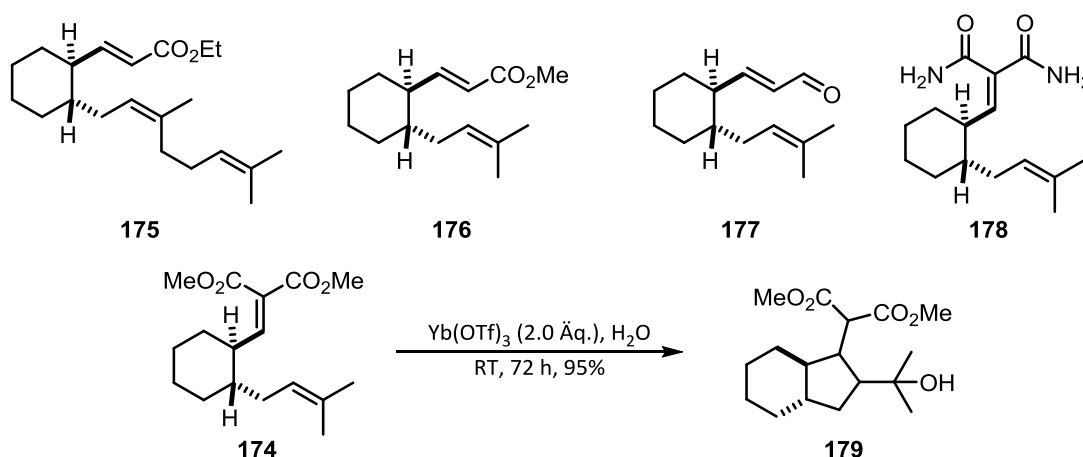
4.5.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung

Um zu untersuchen, ob die von Meyer und Zeek^[39] in der Biosynthese von Hexacyclinsäure (**6**) postulierte Michael-Prins-Reaktion auch synthetisch durchführbar ist, wurde Verbindung **174** als Testsystem für erste Studien gewählt (Schema 4.26).^[66] In dem Testsystem **174** werden die *trans*-Konfiguration der beiden Reste am Cyclohexanring, die dreifach substituierte Doppelbindung, sowie der durch zwei Carbonylgruppen doppelt aktivierte Michael-Akzeptor aus dem möglichen Intermediat **166**, während einer Totalsynthese von **6**, abgebildet.



Schema 4.26: Testsystem **174** zur Untersuchung der geplanten Michael-Prins-Reaktion.

Eine kationische Cyclisierungsreaktion als Schlüsselschritt in der Synthese von **6** wurde in unserer Gruppe bereits im Jahr 2007 durch Dr. Andriy Stelmakh im Rahmen seiner Doktorarbeit^[63] untersucht. Er wählte dazu Substrat **175**, welches lediglich einen α,β -ungesättigten Ester besitzt und versuchte durch diverse Lewis- wie Brønsted-Säuren die Cyclisierung zu initiieren (Schema 4.27). Stelmakh war es jedoch nicht gelungen das gewünschte Cyclisierungsprodukt zu isolieren.^[63]



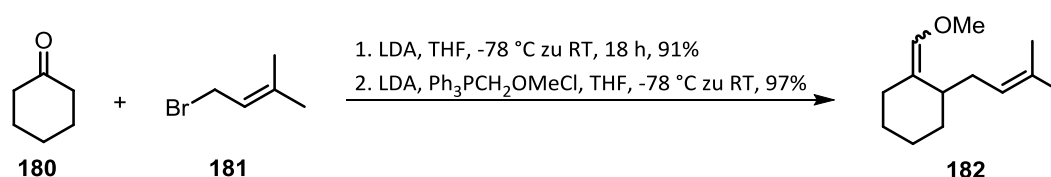
Schema 4.27: Die von Stelmakh und Muljati zur kationischen Cyclisierung untersuchten Substrate.^{[63],[66]}

In den folgenden Jahren wurden von Titin Muljati, ebenfalls in unserer Gruppe, weitere Studien zu der Michael-Prins-Reaktion durchgeführt. Sie synthetisierte die Verbindungen **174**, **176**, **177** und **178** als Substrate für die angestrebte Cyclisierung. Nach umfangreichem Screening verschiedener Lewis-, sowie Brønsted-Säuren und diverser

Reaktionsbedingungen wurde gefunden, dass nur die 1,3-Dicarbonylverbindung **174** die gewünschte Reaktion eingeht (Schema 4.27). Außerdem wurde festgestellt, dass Lanthanoid(III)trifluormethansulfonate in der Lage sind, als Lewis-Säuren den Ablauf der Michael-Prins-Reaktion in wässrigem Reaktionsmedium zu initiieren.^[66]

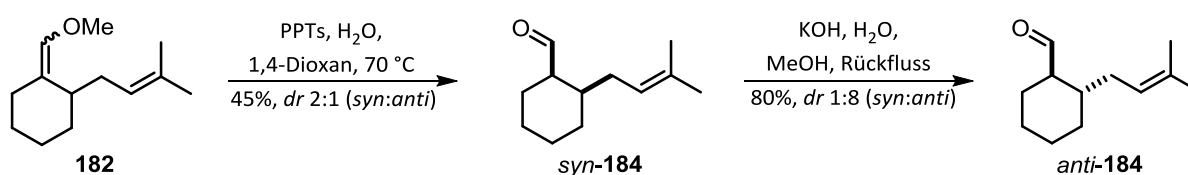
4.5.2.1 Synthese von Modellsystem **174**

Da die Aufzeichnungen und Ergebnisse von T. Muljati nur in unvollständiger Form vorliegen, sollen zunächst ihre vielversprechenden Ergebnisse reproduziert werden. Dazu wurde Modellsystem **174** in einer fünfstufigen Sequenz, nach Vorschriften von Stelmakh und Muljati, dargestellt (Schemata 4.28, 4.29 und 4.30).^{[63],[66]}



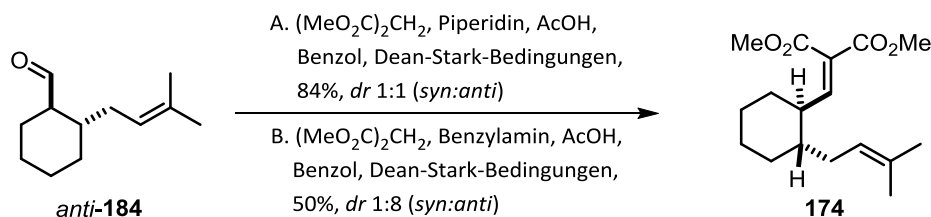
Schema 4.28: Synthese von Enolether **182**.

Ausgehend von Cyclohexanon (**180**) wurde eine α -Alkylierung durch LDA und Isoprenylbromid (**181**) durchgeführt, wobei Keton **183** in einer Ausbeute von 91% erhalten wurde (Schema 4.28). Eine sich anschließende Wittig-Reaktion mit (Methoxymethyl)-triphenylphosphoniumchlorid lieferte in annähernd quantitativer Ausbeute den Enolether **182**. Die Hydrolyse von **182** durch eine katalytische Menge PPTs gestaltete sich anspruchsvoll, da der gebildete Aldehyd **184** unter den Reaktionsbedingungen zur Zersetzung neigt. Es wurde gefunden, dass das beste Ergebnis erhalten wird, wenn die Reaktion nach zwei Stunden bei 70 °C abgebrochen wird, wobei es möglich ist, rund 25% des unumgesetzten Enolethers **182** zu reisolieren, sodass die Gesamtausbeute für diesen Schritt bei 70% liegt (Schema 4.29). Die Auswertung des NMR-Spektrums ergab, dass Aldehyd **184** als 2:1 Mischung des *syn*- und *anti*-Isomers gebildet wird. Um das Verhältnis zu Gunsten der thermodynamisch begünstigten *anti*-Konfiguration zu verschieben, welche auch der Anordnung im Zielmolekül **6** entspricht, wurde Aldehyd *syn*-**184** in einer Kaliumhydroxid-Lösung gekocht. So konnte Aldehyd *anti*-**184** in einem Diastereomeren-verhältnis von 1:8 (*syn:anti*) isoliert werden.



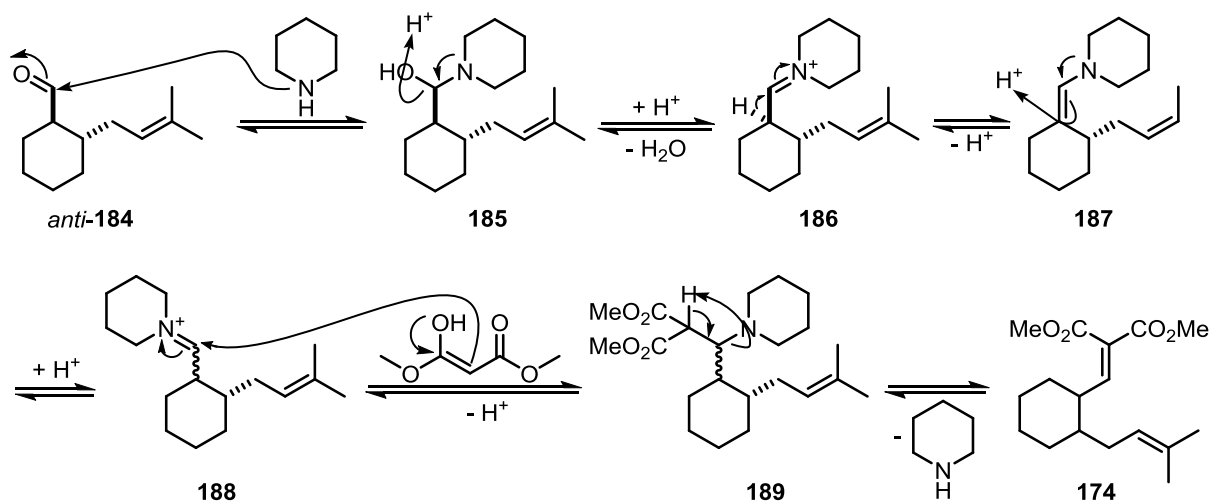
Schema 4.29: Synthese von Aldehyd *anti*-**184**.

Zum Abschluss der Synthese von Testsystem **174** wurde eine intermolekulare Knoevenagel-Kondensation zwischen Aldehyd *anti*-**184** und Dimethylmalonat durchgeführt (Schema 4.30).



Schema 4.30: Knoevenagel-Reaktion zur Darstellung von Testsystem **174**.

Wurde die Knoevenagel-Reaktion mit Piperidin als Aminbase durchgeführt, konnte das gewünschte Alkylidenmalonat **174** nach acht stündigem Kochen am Wasserabscheider in einer Ausbeute von 84% isoliert werden. Bei der Auswertung der NMR-Daten wurde allerdings festgestellt, dass das *anti*- zu *syn*-Verhältnis der beiden Reste am Cyclohexanring während der Reaktion von 8:1 auf 1:1 gesunken war. Als Ursache hierfür wird eine Racemisierung des α -Kohlenstoffatoms des Aldehyds angenommen: Während der Knoevenagel-Reaktion bildet sich Iminium-Ion **186**, welches in einem Gleichgewicht mit dem korrespondierenden Enamin **187** steht (Schema 4.31). In Verbindung **187** ist das ehemalige α -Kohlenstoffatom des Aldehyds sp^2 -hybridisiert, wodurch die zuvor eingestellte Stereochemie verloren geht. Nach weiteren Schritten wird über diesen Mechanismus das 1:1 Gemisch von *syn*- und *anti*-Isomer **174** gebildet.



Schema 4.31: Mechanismus der Knoevenagel-Kondensation mit Piperidin als Katalysator.

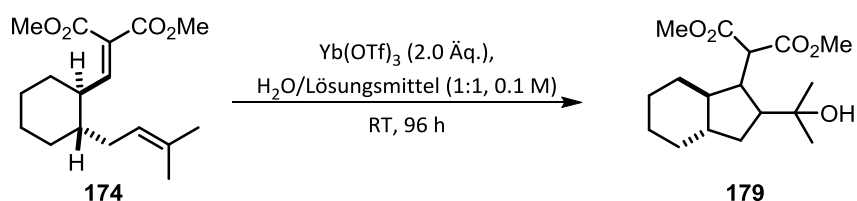
Es wurde herausgefunden, dass die Enaminbildung und damit eine Isomerisierung der relativen Konfiguration am Cyclohexan unterbunden werden kann, wenn Benzylamin als Aminbase verwendet wird (Schema 4.30). Benzylamin bildet als primäres Amin ein Imin mit Aldehyd *anti*-**184**, welches im Gegensatz zu Iminium-Ion **186** nicht dazu neigt in die

entsprechende Enaminform überzugehen. Dadurch bleibt das zuvor eingestellte *syn-/anti*-Verhältnis von 1:8 erhalten und es konnte die gewünschte Modellverbindung **174** in einer Ausbeute von 50% dargestellt werden.

4.5.2.2 Studien zur Cyclisierung von Modellsystem **174**

Mit der beschriebenen Synthese war der Zugang zu Testsystem **174** geebnet und es konnte begonnen werden, die angestrebte Michael-Prins-Reaktion zu untersuchen.

Tabelle 4.2: Untersuchung verschiedener Lösungsmittel in der vinylogenen Prins-Reaktion.



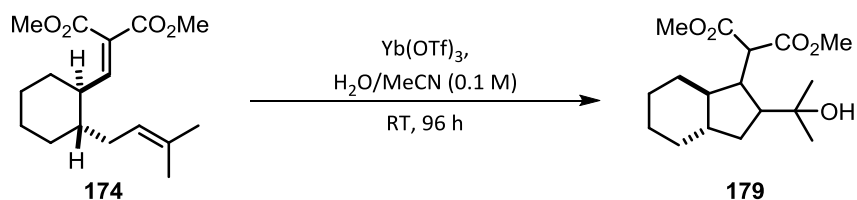
Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute
1	H ₂ O	10%
2	THF	41%
3	1,4-Dioxan	56%
4	DMF	21%
5	DMSO	9%
6	Aceton	30%
7	Nitromethan	5%
8	Methylenchlorid	12%
9	MeCN	73%
10	Propionitril	11%
11	Butyronitril	5%

Zunächst wurde die Reaktion mit Ytterbium(III)trifluormethansulfonat als Lewis-Säure in Wasser getestet (Tabelle 4.2, Eintrag 1). Unter diesen Bedingungen konnte Muljati^[66] das Cyclisierungsprodukt **179** in 95% Ausbeute isolieren (Schema 4.27). Jetzt wurde das gewünschte Produkt **179** nach 4 Tagen allerdings nur in einer Ausbeute von 10% erhalten, wobei 83% des Startmaterials reisoliert werden konnten. Es wurden daraufhin Studien zur Optimierung der Reaktionsbedingungen unternommen. Zunächst wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion untersucht (Tabelle 4.2), wobei die Testreaktionen immer in einem 1:1 (Vol.:Vol.) Gemisch aus Wasser und dem zu testenden Lösungsmittel durchgeführt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass durch Zugabe der mit Wasser mischbaren Ether THF

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

und Dioxan die Ausbeute auf 41% bzw. 56% gesteigert werden kann (Tabelle 4.2, Einträge 2 und 3). Wenn DMF zugesetzt wurde (Eintrag 4), konnte lediglich ein leichter Anstieg der Ausbeute, auf 20%, beobachtet werden. Der Zusatz von DMSO (Eintrag 5) und Methylenchlorid (Eintrag 8) ergab ähnliche Ausbeuten wie die Reaktion in purem Wasser (Eintrag 1). Als das beste Lösungsmittelgemisch wurde hier die Mischung aus Wasser und Acetonitril (Eintrag 9) identifiziert, welche zu einer Ausbeute von 73% führte. Weitere Versuche mit den Homologen Nitrilen, Propionitril und Butyronitril, ergaben wieder deutlich geringere Ausbeuten von 11% bzw. 5% (Einträge 10 und 11). Es ist außerdem festzuhalten, dass die teilweise schlechten Ausbeuten aus geringen Umsätzen resultierten und es größtenteils möglich war das nicht umgesetzte Startmaterial zu reisolieren.

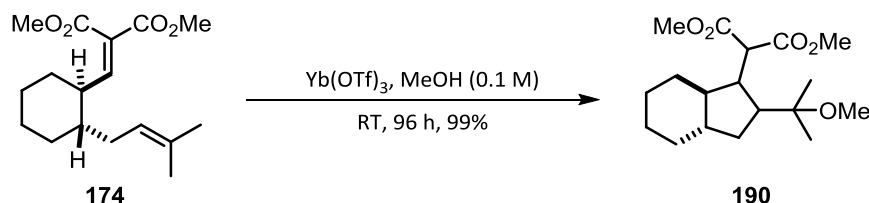
Tabelle 4.3: Studie zum Verhältnis der Lösungsmittel und der eingesetzten Menge an Lewis-Säure in der vinylogenen Prins-Reaktion.



Eintrag	Wasser:MeCN [Vol.:Vol.]	Äquivalente $\text{Yb}(\text{OTf})_3$	Ausbeute
1	1:1	2.0	73%
2	1:10	2.0	22%
3	10:1	2.0	5%
4	1:1	1.0	21%
5	1:1	4.0	18%

Für weitere Testreaktionen wurden die bisher besten Reaktionsbedingungen mit dem Lösungsmittelgemisch Wasser/Acetonitril als Orientierungspunkt genutzt. Ausgehend von diesem wurde untersucht, ob eine Veränderung des Verhältnisses der Lösungsmittel zueinander sich positiv auf die Reaktion auswirkt (Tabelle 4.3, Einträge 1 bis 3). Wie jedoch aus Tabelle 4.3 hervorgeht, führte ein erhöhter Wasseranteil (Eintrag 3), ebenso wie ein niedrigerer Wasseranteil (Eintrag 2) zu einer wesentlich geringeren Ausbeute. Des Weiteren wurde die Reaktion zum einen mit nur einem Äquivalent Ytterbium(III)triflat (Eintrag 4), zum anderen mit vier Äquivalenten dieser Lewis-Säure (Eintrag 5) durchgeführt: In beiden Fällen wurden Ausbeuten von rund 20% erreicht, womit auch hier keine Verbesserung erzielt werden konnte.

Bei weiteren Experimenten wurde gefunden, dass Verbindung **174** in der Gegenwart von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ in Methanol als alleinigem Lösungsmittel zu dem entsprechenden Methylether **190** cyclisiert (Schema 4.32). Dieser resultiert aus einem nukleophilen Angriff von Methanol und wurde in quantitativer Ausbeute erhalten.



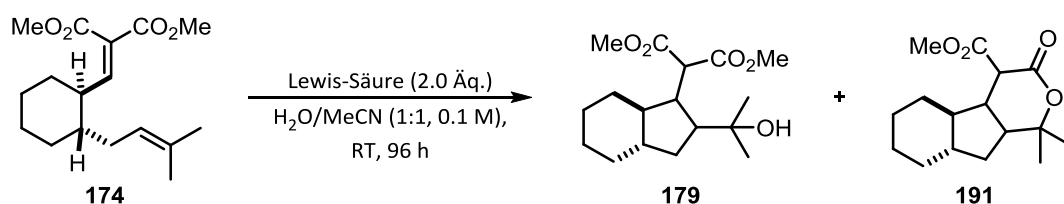
Schema 4.32: Vinyloge Prins-Reaktion von **174** in Methanol.

Dieses Ergebnis gab die Anregung, weitere Alkohole als potenzielle Nukleophile in der Michael-Prins-Reaktion zu evaluieren. Es wurden Versuche mit Benzyl- sowie Allylalkohol durchgeführt, da es so möglich sein sollte, die gebildeten Ether durch Standardentschützungsprotokolle in den tertiären Alkohol **179** zu überführen. Jedoch konnten weder bei Durchführung der Reaktionen in reinem Benzyl- bzw. Allylalkohol, noch wenn die Reaktionen in Acetonitril unter Zusatz von drei Äquivalenten des jeweiligen Alkohols durchgeführt wurden, die entsprechenden Cyclisierungsprodukte isoliert werden.

Als nächstes wurde eine systematische Untersuchung der verschiedenen Lantanoid(III)-triflat, sowie weiterer ausgewählter Metall(III)triflate als Lewis-Säuren in der Michael-Prins-Reaktion, angestellt (Tabelle 4.4).

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

Tabelle 4.4: Untersuchung verschiedener Metall(III)triflate als Lewis-Säuren in der Micheal-Prins-Reaktion.



Eintrag	Lewis-Säure	Ausbeute		
		179	191	174
1	Yb(OTf) ₃ ·H ₂ O	73%	-	-
2	Yb(OTf) ₃ , wasserfrei	44%	21%	-
3	Sc(OTf) ₃	81%	18%	-
4	In(OTf) ₃	30%	4%	44%
5	Bi(OTf) ₃	8%	31%	31%
6	La(OTf) ₃	14%	-	69%
7	Ce(OTf) ₃	15%	13%	42%
8	Pr(OTf) ₃	14%	-	86%
9	Nd(OTf) ₃	20%	1%	79%
10	Sm(OTf) ₃	46%	-	43%
11	Eu(OTf) ₃	47%	4%	49%
12	Gd(OTf) ₃	51%	5%	-
13	Tb(OTf) ₃	56%	-	44%
14	Dy(OTf) ₃	73%	4%	-
15	Ho(OTf) ₃	62%	5%	-
16	Er(OTf) ₃	95%	-	-
17	Tm(OTf) ₃	100%	-	-
18	Lu(OTf) ₃	63%	-	-

Es wurde gefunden, dass wenn anstelle des bisher verwendeten Ytterbium(III)-trifluormethansulfonat-Hydrats (Tabelle 4.4, Eintrag 1) wasserfreies Yb(OTf)₃ verwendet wurde (Eintrag 2), sich zum einen die Ausbeute an Produkt **179** auf 44% verschlechterte und zum anderen Lacton **191** als Nebenprodukt isoliert werden konnte. Wenn Scandium(III)triflat eingesetzt wurde, konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **179** sogar in einer Ausbeute von 81% dargestellt werden (Eintrag 3). Durch Indium- bzw. Bismut(III)triflat wird die Cyclisierungsreaktion ebenfalls ermöglicht, jedoch in geringeren Ausbeuten (Einträge 4 und 5). Bei den Elementen der Lanthanreihe ist ein deutlicher Trend erkennbar: Angefangen mit

14%igen Ausbeuten für Lanthan und Praseodym (Einträge 6 und 8) steigen die Ausbeuten mit zunehmender Ordnungszahl bis zum Dysprosium (73%, Eintrag 14) kontinuierlich an und erreichen bei Erbium und Thulium mit 95% bzw. 100% ihr Maximum (Einträge 16 und 17). Mit Lutetium(III)triflat konnte Produkt **179** noch in einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Zusammenfassend konnten also Erbium- und Thulium(III)triflat als die besten Lewis-Säuren für die Michael-Prins-Reaktion ausgemacht werden.

4.5.2.3 Aufklärung der Stereochemie der Cyclisierungsprodukte

Die Auswertung der NMR-spektroskopischen Daten der Produkte **179**, **190** und **191** der Michael-Prins-Reaktion ergab, dass die Cyclisierungsreaktion hoch stereoselektiv verläuft. Die Produkte liegen zwar jeweils als Mischung von zwei Diastereomeren vor, jedoch resultiert diese aus dem *anti*- zu *syn*-Verhältnis des eingesetzten Malonats **174**. Die Bildung weiterer Diastereomere wurde in keinem Fall beobachtet.

Der in der vinylogenen Prins-Reaktion aufgebaute Fünfring entspricht dem C-Ring der Hexacyclinsäure (**6**), bei welchem die Stereozentren *C10* und *C18*, sowie *C18* und *C19* zueinander *anti*-konfiguriert sind und die Stereozentren *C8* und *C19* zueinander in der *syn*-Stellung vorliegen (Abbildung 4.10).

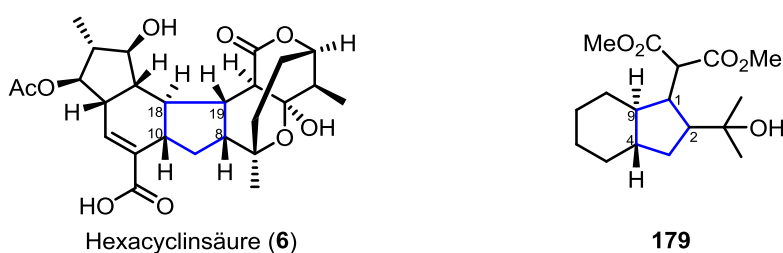
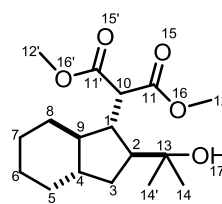
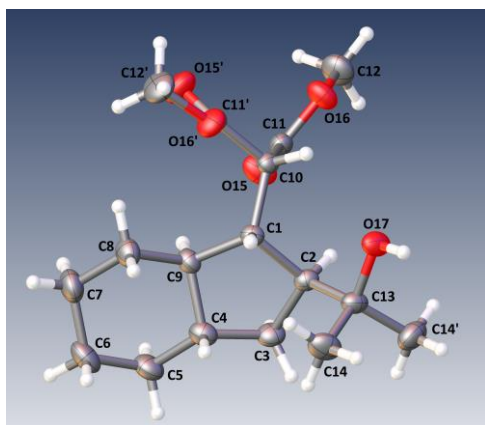


Abbildung 4.10: Vergleich von Hexacyclinsäure (**6**) und Modellverbindung **179**.

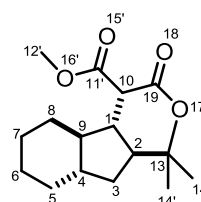
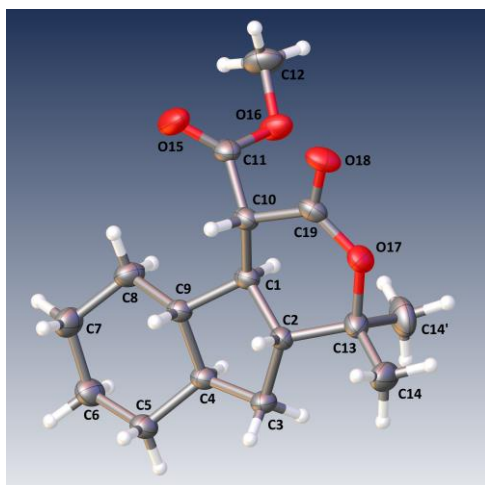
Um die relative Konfiguration der Kohlenstoffe *C1* und *C2* in Verbindung **179** zu bestimmen, wurden zunächst diverse nOe-Experimente durchgeführt. Aus diesen konnte die Konfiguration der Stereocentren des Fünfrings jedoch nicht eindeutig abgelesen werden, da in den ^1H -NMR-Spektren von **179** der Bereich zwischen 0.9 ppm und 1.9 ppm aufgrund der fünf diastereotopen Methylengruppen sehr unübersichtlich ist. Erfreulicherweise war es möglich, mit Hilfe des Diffusionsverfahrens Kristalle von Verbindung **179** zu erhalten, an denen dann eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt wurde (Abbildung 4.11).



179

Abbildung 4.11: Röntgenstruktur von **179** und daraus ersichtliche relative Konfiguration des Fünfrings.^[67]

In der oben abgebildeten Röntgenstruktur von **179** lässt sich deutlich die zuvor eingestellte *anti*-Verknüpfung von Fünf- und Sechsring an *C4* und *C9* erkennen. Auch die ebenfalls für die Synthese von **6** benötigte *anti*-Konfiguration zwischen *C9* und *C1* wurde korrekt aufgebaut. Jedoch ist das Kohlenstoffatom *C2*, bezüglich einer Synthese von **6**, falsch konfiguriert: anstatt *syn*- ist es *anti*-ständig zu *C1*. Es wird also bei der Michael-Prins-Cyclisierung von Modellsystem **174** das *all-anti*-Produkt gebildet.



191

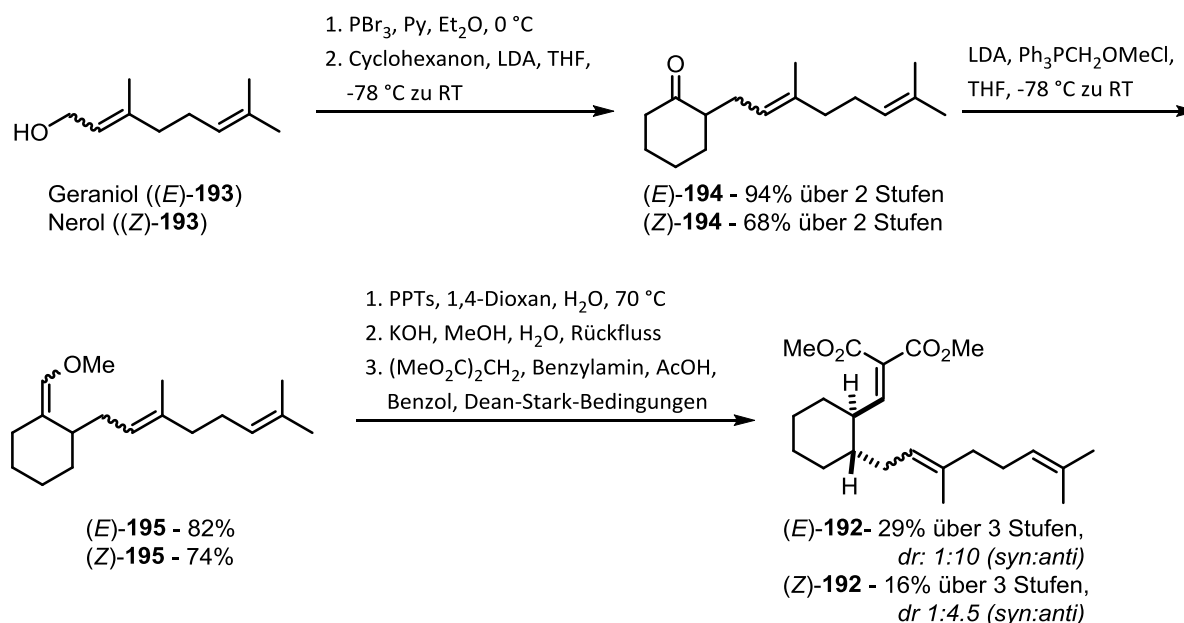
Abbildung 4.12: Röntgenstruktur von **191** und daraus ersichtliche relative Konfiguration des Fünfrings.^[67]

Die stereochemische Konfiguration des als Nebenprodukt erhaltenen Lactons **191** wurde ebenfalls mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt (Abbildung 4.12). Dazu wurden von **191** auch durch das Diffusionsverfahren Kristalle gezüchtet. Hier sollte hauptsächlich überprüft werden, ob die Reste am Fünfring dieselbe relative Anordnung wie bei Verbindung **179** haben, da dies dafür sprechen würde, dass die tricyclische Verbindung **191** durch Lactonisierung aus **179** entsteht. Eine abweichende Stereochemie hingegen wäre ein Indiz dafür, dass **191** über einen alternativen Mechanismus, wie z.B. eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit sich anschließender Hydrolyse des Methylenolethers gebildet wird. Die aufgenommene Röntgenstruktur von Lacton **191** zeigt eindeutig (Abbildung 4.12), dass der

Fünfring ebenfalls *all-anti*-konfiguriert ist und **191** somit sehr wahrscheinlich durch Lactonbildung aus **179** hervorgeht.

4.5.2.4 Einfluss der Doppelbindungsgeometrie bei der Cyclisierungsreaktion

Wie vorangegangen beschrieben, hat das Kohlenstoffatom C2 in den Produkten der Cyclisierungsreaktion die ungewünschte Konfiguration mit Blick auf eine Totalsynthese von **6**. Im Folgenden soll daher untersucht werden, welchen Einfluss die Geometrie der dreifach substituierten Doppelbindung auf die Stereochemie des Cyclisierungsprodukts hat. Dazu wurden die (*E*)-konfigurierte Modellverbindung (*E*)-**192** und sein (*Z*)-Isomer (*Z*)-**192** dargestellt, wobei die Synthesen analog zu der des Testsystems **174** (Abschnitt 4.5.2.1) durchgeführt wurden (Schema 4.33).



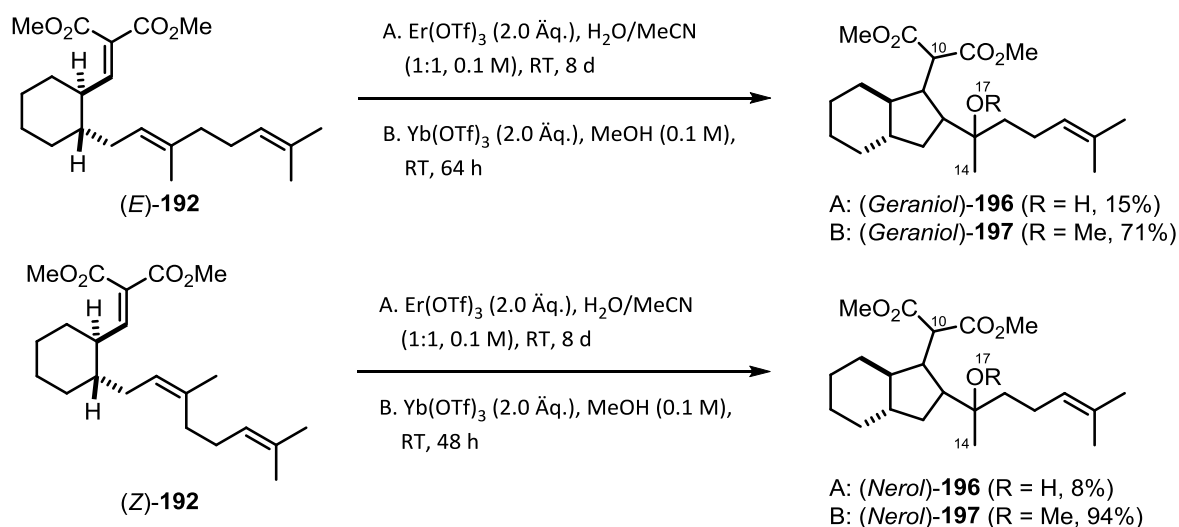
Schema 4.33: Synthesen der Modellverbindungen (*E*)-**192** und (*Z*)-**192**.

Bei der Synthese von (*E*)-**192** wurde von Geraniol ((*E*)-**193**) ausgegangen, welches in der ersten Stufe zu Geranylbromid umgesetzt wurde.^[68] Dieses wurde ohne Reinigung zur Alkylierung von Cyclohexanon eingesetzt, wodurch Keton (*E*)-**194** in sehr guter Ausbeute erhalten wurde. Die sich anschließende Wittig-Olefinierung lieferte Methylenolether (*E*)-**195**, welcher dann in einer dreistufigen Sequenz, ohne Reinigung der Zwischenprodukte, mit einer Gesamtausbeute von 29%, in die gewünschte Verbindung (*E*)-**192** überführt wurde.

Zur Synthese von Modellverbindung (*Z*)-**192** wurde mit der Umsetzung von Nerol ((*Z*)-**193**) zu Nerylbromid begonnen und nach Alkylierung von Cyclohexanon das Keton (*Z*)-**194** erhalten. Die sich anschließende Wittig-Reaktion lieferte Enolether (*Z*)-**195** und dieser wurde durch Hydrolyse in den entsprechenden Aldehyd in einem *syn-/anti*-Verhältnis von 10:1 überführt.

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

Nachdem das Diastereomerenverhältnis durch Behandlung mit KOH korrigiert wurde, konnte durch eine Knoevenagel-Kondensation mit Dimethylmalonat die Synthese von Malonat (*Z*)-**192** abgeschlossen werden.



Schema 4.34: Michael-Prins-Reaktionen von (*E*)-**192** und (*Z*)-**192**.

Die Modellverbindungen (*E*)-**192** und (*Z*)-**192** wurden dann unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen (Abschnitt 4.5.2.2) zu den Cyclisierungsprodukten (*Geraniol*)-**196** und (*Nerol*)-**196** umgesetzt (Schema 4.34). Die Michael-Prins-Reaktion verlief hier nur langsam, sodass, auch nach langen Reaktionszeiten (> 1 Woche), die jeweiligen Produkte lediglich in Ausbeuten um 10% isoliert werden konnten. Allerdings war es möglich, das unumgesetzte Startmaterial größtenteils zu reisolieren. In Methanol als alleinigem Lösungsmittel konnten die jeweiligen Methylether (*Geraniol*)-**197** und (*Nerol*)-**197** dagegen in zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten werden.

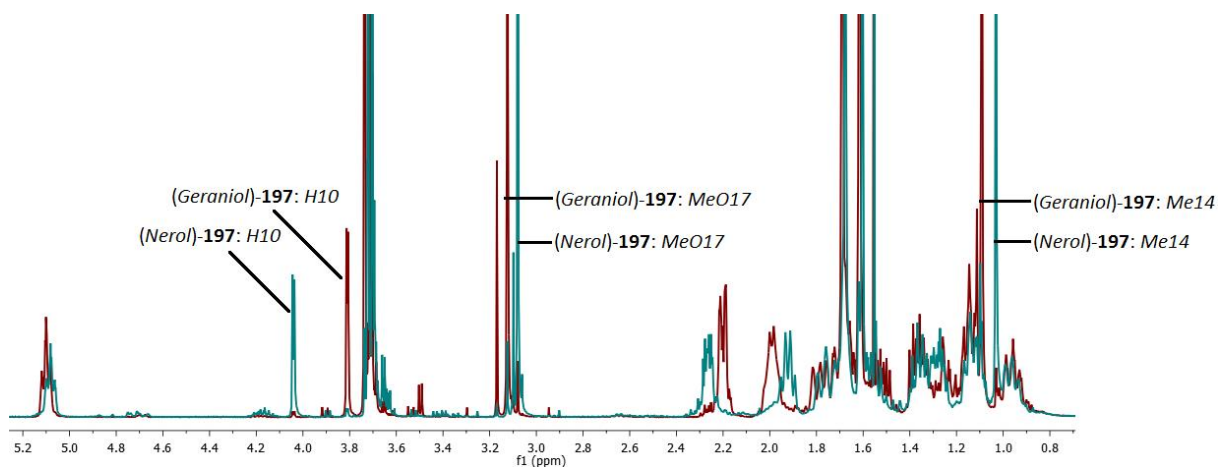


Abbildung 4.13: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von (*Geraniol*)-**197** (rot) und (*Nerol*)-**197** (blau).

Ein Vergleich der NMR-Spektren von (*Geraniol*)-**197** und (*Nerol*)-**197** zeigt eindeutig, dass es sich um diastereomere Verbindungen handelt (Abbildung 4.13). Besonders auffällig sind die

unterschiedlichen Verschiebungen der Protonen *H10*, welche sich um mehr als 0.2 ppm unterscheiden. Vergleichbares gilt für die entsprechenden Alkohole (*Geraniol*)-**196** und (*Nerol*)-**196**. Es ist jedoch nicht gelungen, Kristalle von einer der Verbindungen zu erhalten. Daraufhin wurden diverse Derivate der Cyclisierungsprodukte dargestellt, mit dem Ziel, eine kristalline Verbindung zu identifizieren, um die relative Konfiguration am Fünfring aufklären zu können (Abbildung 4.14).

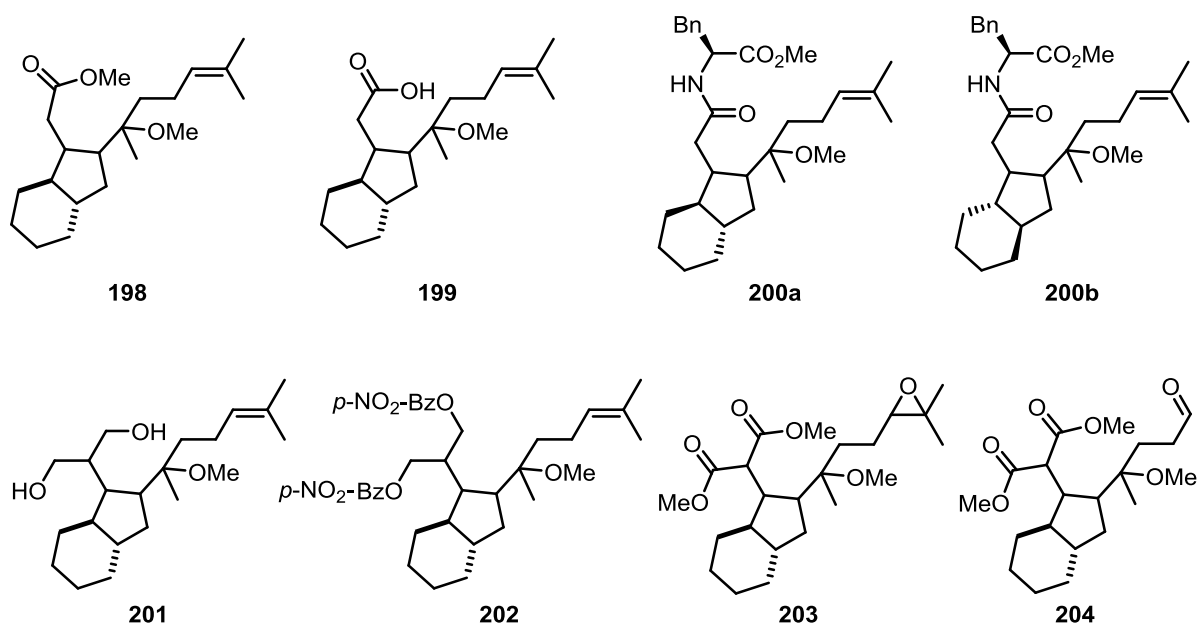


Abbildung 4.14: Erfolgreich dargestellte Derivate der Cyclisierungsprodukte **197**.

In Abbildung 4.14 ist eine Auswahl der synthetisierten Derivate gezeigt. Die durch Decarboxylierung und anschließende Verseifung erhaltene Säure **199** wurde über eine Amidbindung mit L-Phenylalaninmethylester verknüpft. Hierbei konnten die beiden *anti*-Diastereomere **200a** und **200b** isoliert werden. Von allen dargestellten Derivaten ist Amid (*Geraniol*)-**200a** bisher das einzige, von dem erfolgreich Kristalle erhalten werden konnten. Auch Versuche mit den entsprechenden Amiden, welche von Nerol ((*Z*)-**193**) abstammen, blieben leider erfolglos.

Die durchgeführte Röntgenstrukturanalyse der Kristalle von Amid (*Geraniol*)-**200a** zeigte, dass die Konfiguration am Fünfring mit jener der zuvor untersuchten Testverbindungen **179** und **191** identisch ist (Abbildung 4.15). Damit besitzt **C2** hier, für eine Synthese von Hexacyclinsäure (**6**), ebenfalls die unerwünschte Konfiguration.

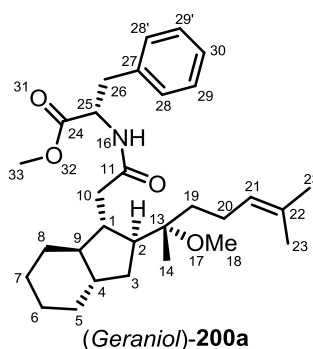
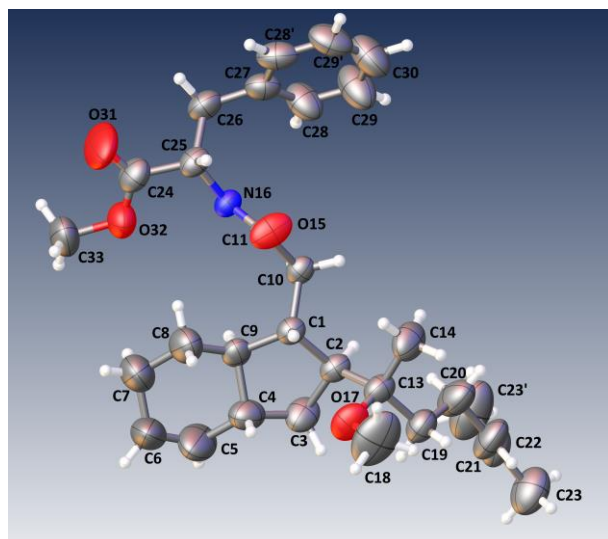
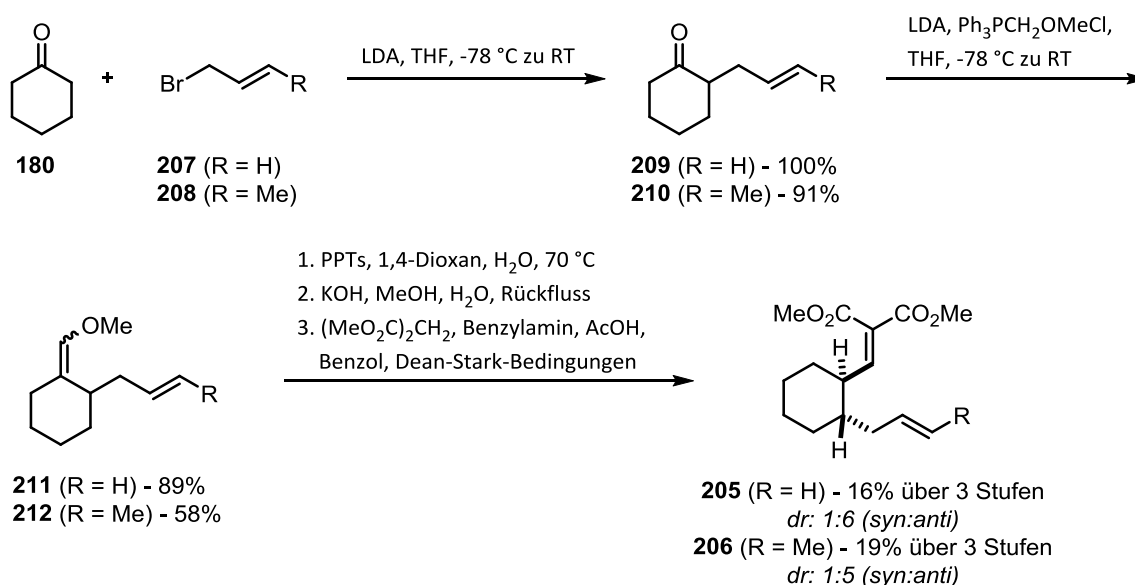


Abbildung 4.15: Röntgenstruktur von (Geraniol)-200a und daraus ersichtliche Konfiguration des Fünfrings.^[67]

4.5.2.5 Einfluss des Substitutionsgrads der Doppelbindung

Des Weiteren wurde untersucht, ob auch lediglich zweifach substituierte oder gar terminale Doppelbindungen in der Michael-Prins-Reaktion zu den entsprechenden Cyclisierungsprodukten reagieren können. Daher wurden die entsprechenden Modellverbindungen **205** und **206**, analog zu den vorangegangenen beschriebenen Verbindungen, synthetisiert (Schema 4.35).

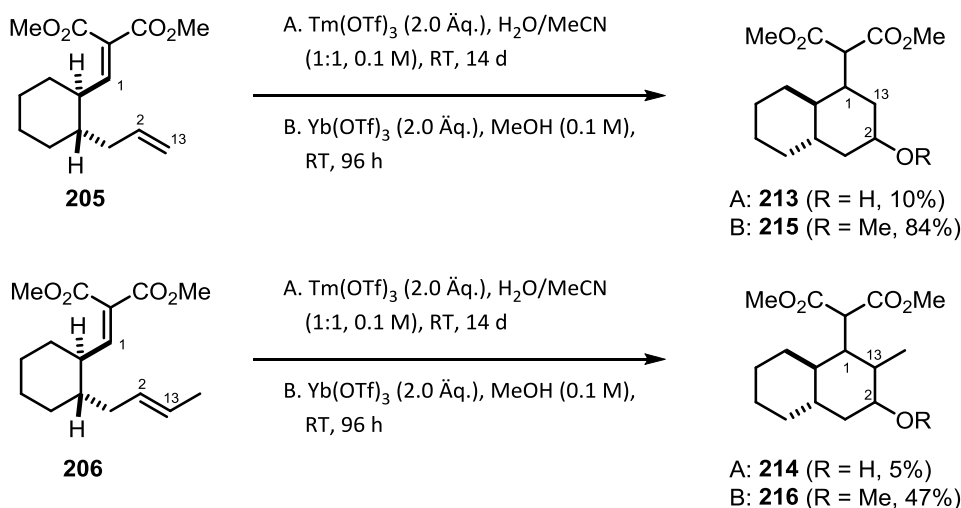


Schema 4.35: Synthesen der Modellverbindungen **205** und **206**.

Ausgehend von Allylbromid (**207**) wurde nach Alkylierung von **180** und Wittig-Olefinierung Methylenelether **211** in guten Ausbeuten erhalten (Schema 4.35). Dieser konnte anschließend in der bekannten dreistufigen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 16% in das gewünschte Malonat **205** überführt werden, welches in einem Diastereomeren-

verhältnis von 1:6 für das *anti*-Produkt erhalten wurde. Modellverbindung **206** wurde in einer analogen Synthese, wobei von (2*E*)-1-Brombuten (**208**) begonnen wurde, in einem Diastereomerenverhältnis von 1:5 zugunsten des *anti*-Diastereomers erhalten.

Die Michael-Prins-Reaktionen der Modellverbindungen **205** und **206** lieferten unter den optimierten Reaktionsbedingungen bemerkenswerterweise nicht die erwarteten Hexahydroindane, sondern die entsprechenden Decaline **213** und **214** (Schema 4.36). Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass die Michael-Prins-Cyclisierungen über ein kationisches Intermediat verlaufen, wobei das stabilere, höher substituierte Kation bevorzugt gebildet wird. Allerdings wurde unter Verwendung von Thulium(III)triflat als Lewis-Säure nach einer Reaktionszeit von zwei Wochen der Alkohol **213** lediglich in einer Ausbeute von 10% erhalten. Unter identischen Bedingungen konnte ausgehend von Substrat **206** Alkohol **214** nur in einer Ausbeute von 5% isoliert werden.

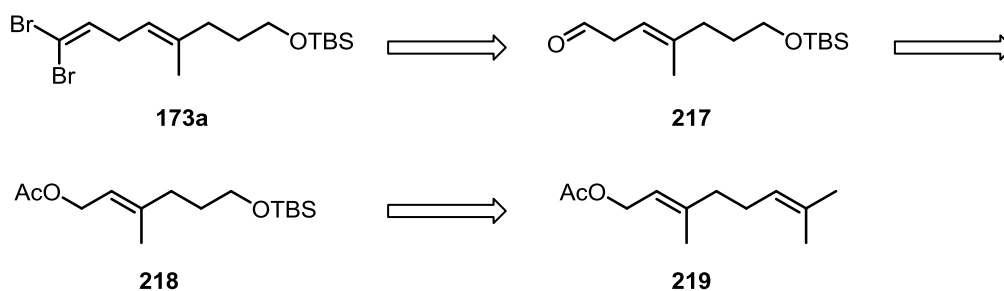


Schema 4.36: Michael-Prins-Cyclisierungen von **205** und **206**.

Auch hier wurden die entsprechenden Methylether, wie schon bei den vorangegangenen Untersuchungen beobachtet, bei Verwendung von Methanol als alleinigem Lösungsmittel, in deutlich besseren Ausbeuten erhalten (Schema 4.36). Es wurden wieder die entsprechenden Decaline gebildet, wobei Methylether **215** ausgehend von Substrat **205** in einer guten Ausbeute von 84% isoliert wurde und Methylether **216** ausgehend von **206** in einer Ausbeute von 47%. Die relative Konfiguration der Substituenten an den neu aufgebauten Cyclohexanen der Decaline **213** bis **216** konnte im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr aufgeklärt werden. Da allerdings jeweils nur ein Diastereomer gefunden wurde, scheinen auch die Cyclisierungen der Substrate **205** und **206** hoch diastereoselektiv zu verlaufen.

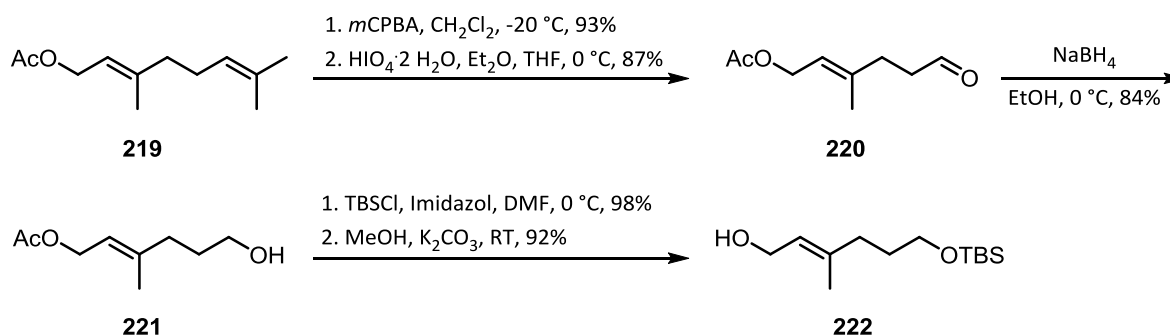
4.5.3 Erster Ansatz zur Synthese von Vinylidibromid 173a

Die retrosynthetischen Schnitte von Hexacyclinsäure (**6**) sehen vor (Abschnitt 4.5.1), dass die Totalsynthese von **6** ausgehend von Metallorganyl **172** und Vinylidibromid **173** erfolgt. Verbindung **173a** soll durch Olefinierung aus Aldehyd **217** dargestellt werden (Schema 4.37). Dieser soll durch eine Ein-Kohlenstoff-Erweiterung aus Acetat **218** erhalten werden, welches durch oxidative Spaltung aus Geranylacetat (**219**) synthetisiert werden soll.



Schema 4.37: Retrosynthetische Analyse von Vinylidibromid **173a**.

In synthetischer Richtung wurde die Synthese von **173a** mit Geranylacetat (**219**) begonnen (Schema 4.38). Nach einer Vorschrift von Yamamoto und Mitarbeitern^[106] wurde Alkohol **221** dargestellt, indem zunächst die elektronenreichere Doppelbindung von **219** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure epoxidiert wurde und das erhaltene Epoxid dann durch Behandlung mit Periodsäure zu Aldehyd **220** umgesetzt wurde. Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte Alkohol **221** in guter Ausbeute. TBS-Schützung des primären Alkohols **221** und anschließende Verseifung der Acetatgruppe verliefen in annähernd quantitativen Ausbeuten, sodass Alkohol **222** effizient über fünf Stufen dargestellt werden konnte.



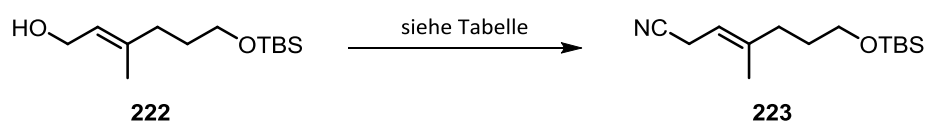
Schema 4.38: Synthese von Alkohol **222**.

Die C1-Homologisierung von **222** sollte durch Transformation des primären Alkohols in eine Fluchtgruppe, anschließende S_N2 -Reaktion mit Cyanid und schließlich Reduktion des erhaltenen Nitrils zum Aldehyd durchgeführt werden. In einem ersten Versuch sollte der Alkohol durch Phosphortribromid in das entsprechende Allylbromid überführt werden

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

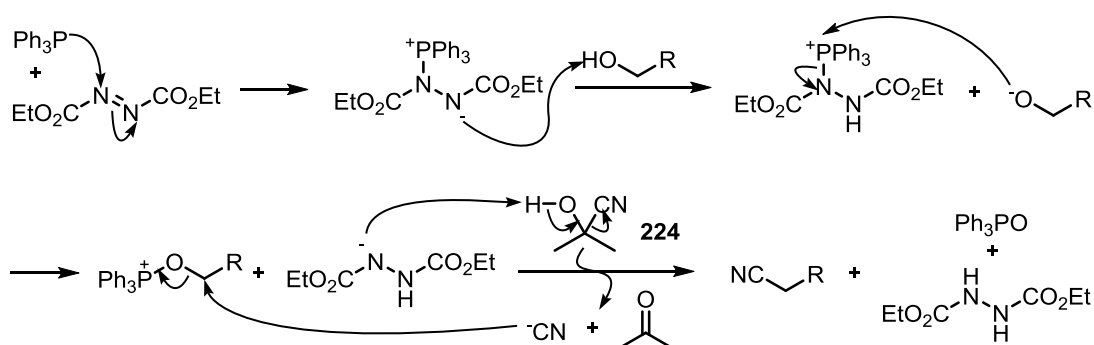
(Tabelle 4.5, Eintrag 1). Unter diesen Bedingungen^[68] wurden bereits Geranyl- und Nerylbromid synthetisiert (Abschnitt 4.5.2.4), allerdings führte PBr_3 hier zur Zersetzung des Startmaterials und es konnte kein definiertes Produkt isoliert werden. Als nächstes wurde Alkohol **222** nach dem Appel-Protokoll^[69] in das Allylbromid überführt und dieses direkt mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid umgesetzt, wodurch Nitril **223** in einer Ausbeute von 30% erhalten wurde (Eintrag 2). Wenn **222** mesyliert wurde, konnte nach $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Natriumcyanid Nitril **223** nur in 14% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3).

Tabelle 4.5: Untersuchung verschiedener Protokolle zur Synthese von Nitril **223**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	i. PBr_3 , Et_2O , $-20\text{ }^\circ\text{C}$; ii. NaCN , DMSO , RT	Zersetzung
2	i. CBr_4 , Ph_3P , CH_2Cl_2 , RT ; ii. NaCN , DMSO , RT	30%
3	i. MsCl , Et_3N , $-20\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT ; ii. NaCN , DMSO , RT	14%
4	Et_2O , PPh_3 , DEAD , 224 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT	34%

Als alternative Methode für die Transformation von **222** zu **223** wurde eine Vorschrift von Wilk angewendet, welche auf dem Mitsunobu-Protokoll basiert.^[70] Hierdurch konnte Nitril **223** in der soweit höchsten Ausbeute von 34% erhalten werden (Eintrag 4). Weitere Untersuchungen zur Darstellung von **223** sollten sich daher vorrangig mit der Optimierung dieser Reaktion befassen (Tabelle 4.6).

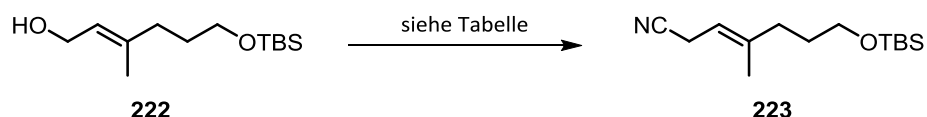


Schema 4.39: Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion mit Acetonycyanhydrin (**224**).

Bei der Mitsunobu-Reaktion wird der Alkohol *in situ* in eine Abgangsgruppe überführt (Schema 4.39). Mechanistisch greift dabei zunächst das Triphenylphosphin DEAD nukleophil an, wobei ein Betain gebildet wird. In diesem ist die Oxophilie des Phosphors erhöht, sodass

ein nukleophiler Angriff des Alkohols begünstigt ist. Der Phosphor wird hier oxidiert und DEAD zu dem entsprechenden Hydrazinderivat reduziert. Durch Deprotonierung des Acetoncyanhydrins (**224**) zerfällt dieses in Aceton und ein Cyanidanion. Letzteres greift dann den aktivierten Alkohol an, wobei Triphenylphosphinoxid sowie das gewünschte Nitril gebildet werden.

Tabelle 4.6: Untersuchung verschiedener Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion zur Synthese von Nitril **223**.



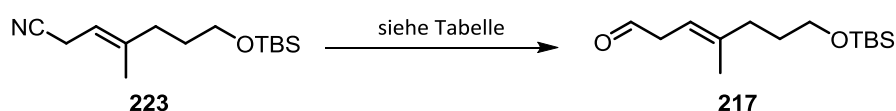
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	i. PPh ₃ (1.5 Äq.), Et ₂ O (0.4 M), 0 °C; ii. DEAD (1.5 Äq.); iii. 224 (1.5 Äq.) 0 °C auf RT	34%
2	i. PPh ₃ (1.5 Äq.), Et ₂ O (0.4 M), 0 °C; ii. DIAD (1.5 Äq.); iii. 224 (1.5 Äq.) 0 °C auf RT	33%
3	i. PPh ₃ (1.5 Äq.), CH ₂ Cl ₂ (0.4 M), 0 °C; ii. DEAD (1.5 Äq.); iii. 224 (1.5 Äq.) 0 °C auf RT	5%
4	i. PPh ₃ (1.5 Äq.), THF (0.4 M), 0 °C; ii. DEAD (1.5 Äq.); iii. 224 (1.5 Äq.) 0 °C auf RT	39%
5	i. PPh ₃ (1.5 Äq.), THF (0.4 M), 0 °C; ii. 224 (1.5 Äq.); iii. DEAD (1.5 Äq.), 0 °C auf RT	56%
6	i. PPh ₃ (1.5 Äq.), THF (0.8 M), 0 °C; ii. 224 (1.5 Äq.); iii. DEAD (1.5 Äq.), 0 °C auf RT	57%
7	i. PPh ₃ (1.5 Äq.), THF (0.2 M), 0 °C; ii. 224 (1.5 Äq.); iii. DEAD (1.5 Äq.), 0 °C auf RT	57%
8	i. PPh ₃ (3 Äq.), THF (0.2 M), 0 °C; ii. 224 (3 Äq.); iii. DEAD (3 Äq.), 0 °C auf RT	67%
9	i. PPh ₃ (3 Äq.), DMF (0.2 M), 0 °C; ii. 224 (3 Äq.); iii. DEAD (3 Äq.), 0 °C auf RT	13%
10	i. PPh ₃ (3 Äq.), THF (0.2 M), 0 °C; ii. 224 (3 Äq.); iii. DEAD (3 Äq.), 0 °C auf 50 °C	63%
11	i. PPh ₃ (3 Äq.), THF (0.2 M), RT; ii. 224 (3 Äq.); iii. DEAD (3 Äq.), RT	86%

4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

Wurde die Mitsunobu-Reaktion mit Diisopropylazodicarboxylat anstelle von DEAD durchgeführt, veränderte sich die Ausbeute kaum (Tabelle 4.6, Eintrag 2). Beim Wechsel des Lösungsmittels zu Methylenchlorid konnte Nitril **223** nur in Spuren isoliert werden (Eintrag 3), mit Tetrahydrofuran als Lösungsmittel stieg die Ausbeute dagegen auf 39% (Eintrag 4), daher wurde für weitere Untersuchungen Tetrahydrofuran verwendet. Als die Reihenfolge der Zugabe von Acetoncyanhydrin (**224**) und DEAD umgekehrt wurde (Eintrag 5), konnte ein deutlicher Anstieg der Ausbeute auf 56% beobachtet werden. Anschließende Versuche die Konzentration der Reaktionslösung zu erhöhen (Eintrag 6) oder zu senken (Eintrag 7) brachten keine Änderung der Ausbeute. Durch Verdopplung der eingesetzten Äquivalente aller Reagenzien konnte die Ausbeute nochmals um 10% gesteigert werden. Schließlich konnte **223** mit einer Ausbeute von 86% isoliert werden (Eintrag 11), wenn die gesamte Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, anstatt die Reaktionsmischung erst nachdem die Reagenzien bei 0 °C zusammen gegeben wurden auf Raumtemperatur aufwärmen zu lassen.

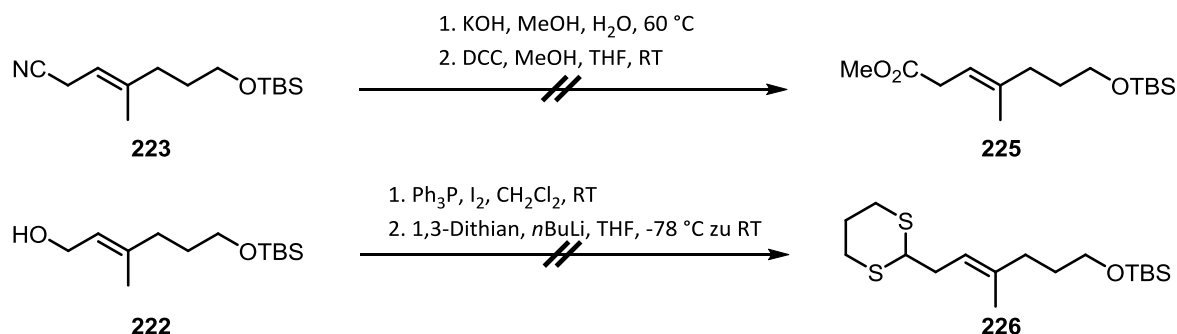
Nachdem die Synthese von Nitril **223** in guten Ausbeuten etabliert war, wurde begonnen die erforderliche Reduktion von **223** zu Aldehyd **217** zu untersuchen, um dann mit einer sich anschließenden Wittig-Reaktion die Synthese von Vinylidibromid **173a** abschließen zu können. Bedauerlicherweise blieben diverse Versuche **217** darzustellen erfolglos (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Untersuchung verschiedener Bedingungen zur Darstellung von Aldehyd **217**.



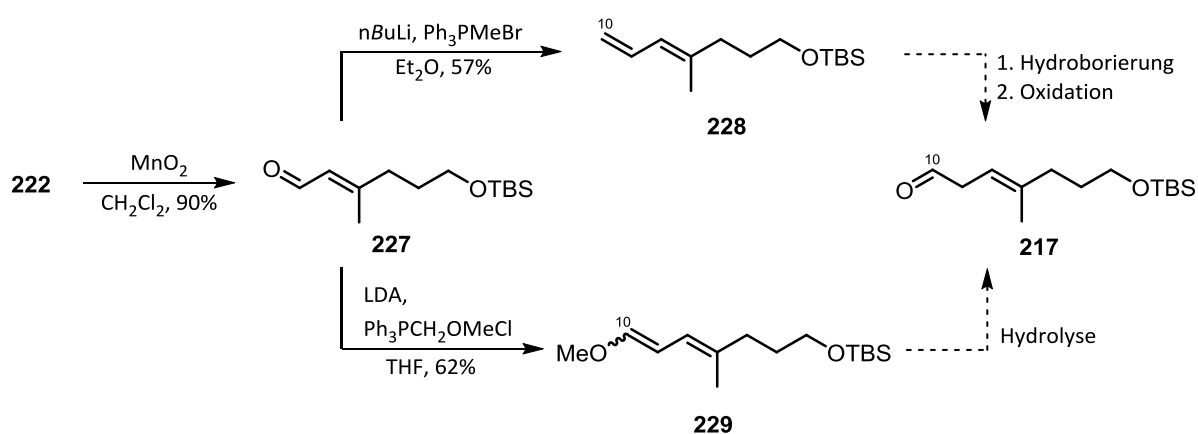
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	<i>Di</i> BAI-H (1.2 M in Toluol), CH ₂ Cl ₂ , -30 °C	Zersetzung
2	<i>Di</i> BAI-H (1.2 M in Toluol), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	Zersetzung
3	<i>Di</i> BAI-H (1.0 M in CH ₂ Cl ₂), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	Zersetzung
4	<i>Di</i> BAI-H (1.0 M in CH ₂ Cl ₂), Toluol, -78 °C	Zersetzung
5	Raney [®] -Nickel, NaH ₂ PO ₂ ·H ₂ O, Py, AcOH, H ₂ O	kein Umsatz

Mehrere Versuche die gewünschte Reduktion unter Standardbedingungen^[71] mit *Di*BAL-H (Tabelle 4.7, Einträge 1-4) durchzuführen, führten zur Zersetzung des Edukts. Außerdem wurde nach einem Protokoll von Backeberg und Staskun^[72] Raney[®]-Nickel zur Reduktion des Nitrils eingesetzt, wobei jedoch kein Umsatz festgestellt werden konnte, sodass lediglich das Startmaterial reisoliert wurde (Eintrag 5).



Schema 4.40: Erfolgreiche Versuche zur Solvolyse von **223** bzw. zur Darstellung von Dithian **226**.

Alternativ wurde versucht Nitril **223** durch basische Solvolyse zu Ester **225** umzusetzen, allerdings erfolglos (Schema 4.40).^[73] Auch die Synthese des Dithians **226** ausgehend von Alkohol **222** konnte nicht realisiert werden.^[74]

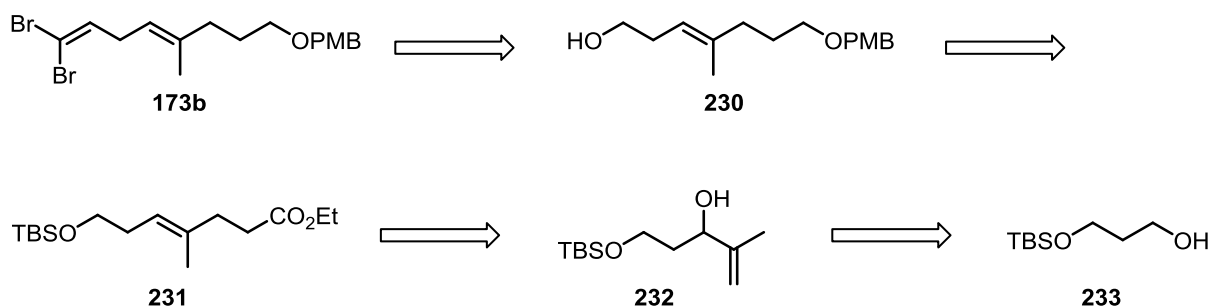


Schema 4.41: Alternative Routen zu Aldehyd **217**.

Ein weiterer Ansatz zur Synthese von Aldehyd **217** sah vor, C10 durch eine Wittig-Reaktion einzuführen (Schema 4.41). Dazu wurde Alkohol **222** durch allylische Oxidation in Aldehyd **227** überführt und dieser dann zum einen zu Dien **228** und zum anderen zu Enoether **229** umgesetzt. Enoether **229** sollte darauf folgend hydrolisiert werden (vgl. Abschnitt 4.5.2.1) und Dien **228** in einer Sequenz aus Hydroborierung und Oxidation umgesetzt werden, wobei jeweils Aldehyd **217** erhalten würde. Da zwischenzeitlich eine weitere Synthesestrategie zur Darstellung des Vinylidibromid-Fragments **173** untersucht wurde (Abschnitt 4.5.4), welche sich erfolgsversprechender präsentierte, wurden hier keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

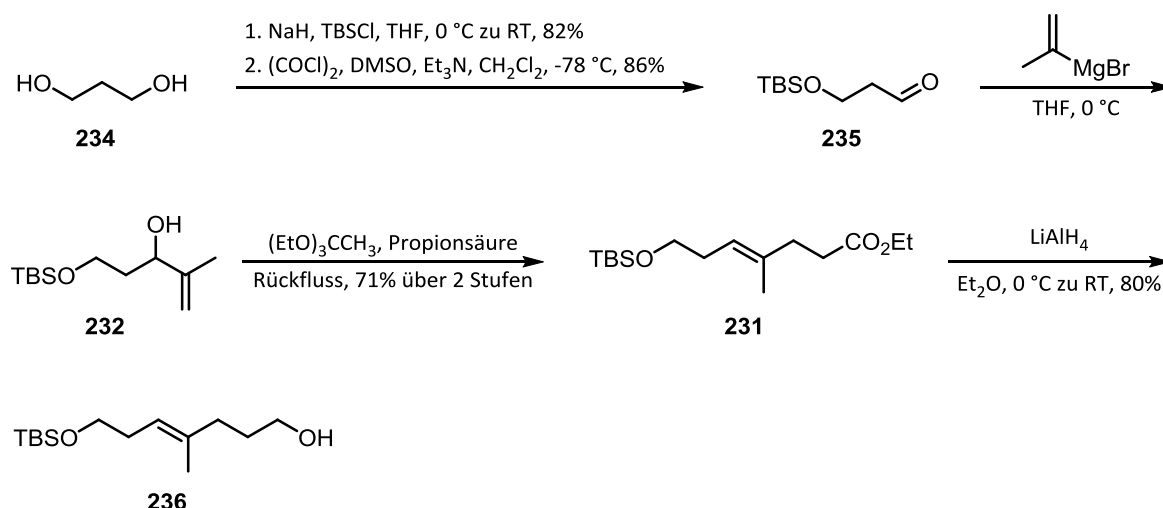
4.5.4 Überarbeiteter Ansatz zur Synthese von Vinylidibromid **173b**

Nachdem die C1-Verlängerung bei der vorangegangenen beschriebenen Strategie Probleme bereitete, wurde nach einem alternativen Zugang zu Vinylidibromid **173b** gesucht. Bei Verbindung **173b** wurde verglichen mit **173a** lediglich die Schutzgruppe des primären Alkohols geändert, anstelle der TBS-Gruppe wurde jetzt eine PMB-Gruppe verwendet, um später die selektive Entschützung dieser Hydroxylgruppe zu vereinfachen.



Schema 4.42: Zweite retrosynthetische Analyse von Vinylidibromid **173b**.

Die vorgesehene Synthese von **173b** lehnt sich an die von Evans und Starr^[61] beschriebene Sequenz bei ihrer Totalsynthese des mit der Hexacyclinsäure (**6**) verwandten Naturstoffs (–)-FR182877 (**64**) an (vgl. Abschnitt 4.4.9). Fragment **173b** soll nach Oxidation und Wittig-Reaktion aus Alkohol **230** erhalten werden (Schema 4.42). Verbindung **230** soll aus Ester **231** dargestellt werden, welcher durch eine Johnson-Claisen-Umlagerung aus dem Allylalkohol **232** hervorgeht. Die Synthese von **232** soll durch Oxidation und Grignard-Addition aus einfach TBS-geschütztem 1,3-Propandiol **233** erfolgen.

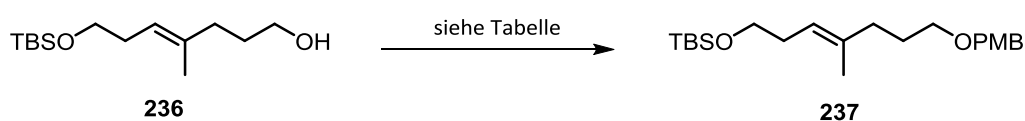


Schema 4.43: Synthese von Alkohol **236**.

In synthetischer Richtung wurde mit der Mono-TBS-schützung von 1,3-Propandiol (**234**) nach einer Vorschrift von Hirai und Mitarbeitern^[107] begonnen (Schema 4.43). Anschließende Oxidation von **233** unter Moffat-Swern-Bedingungen^[75] lieferte Aldehyd **235** in einer

Ausbeute von 86%. Addition von Isopropenylmagnesiumbromid erfolgte mit vollem Umsatz und Alkohol **232** konnte anschließend ohne säulenchromatographische Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt werden. Dabei wurde Ester **231** durch die Orthoester-Variante der Claisen-Umlagerung erhalten. Die Reduktion zu dem primären Alkohol **236** mittels Lithiumaluminiumhydrid verlief problemlos, sodass die PMB-Schätzung der primären Hydroxylgruppe angegangen werden konnte. Bedauerlicherweise wurde PMB-Ether **237** in ersten Versuchen, mit PMBCl und Natriumhydrid als Base, nur in moderaten Ausbeuten erhalten (Tabelle 4.8, Einträge 1 und 2).

Tabelle 4.8: Untersuchung verschiedener Bedingungen zur PMB-Schätzung von Alkohol **236**.



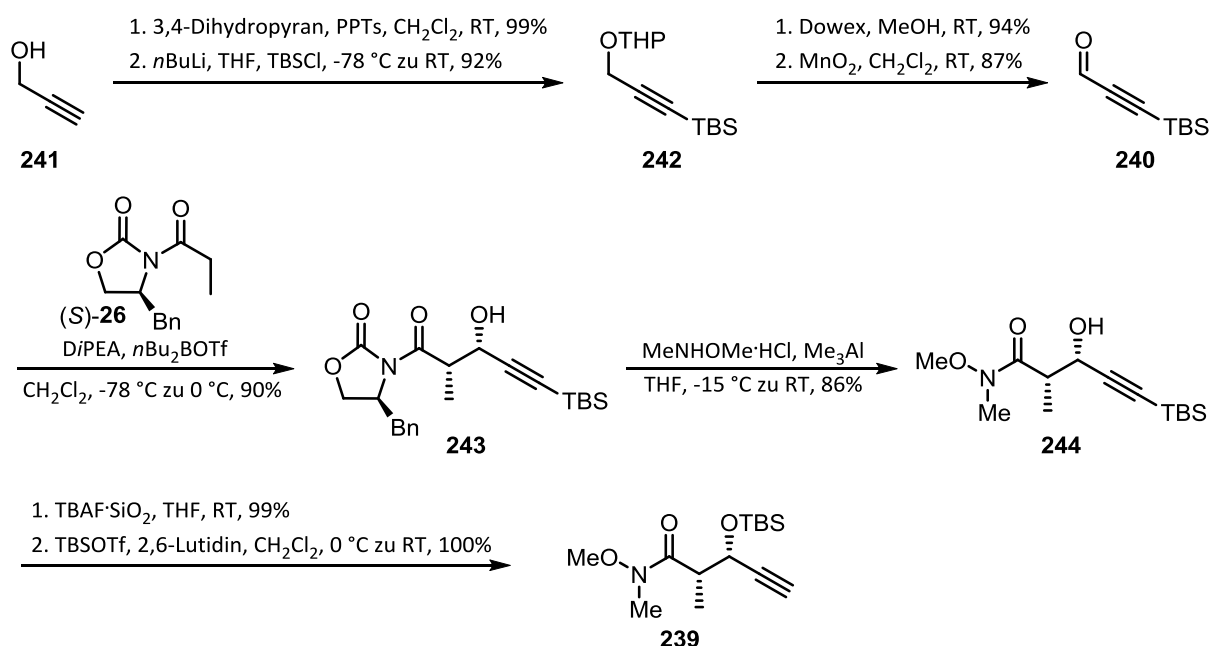
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	PMBCl (1.0 Äq.), NaH, TBAI, DMF, 0 °C zu RT, 15 h	50%
2	PMBCl (1.5 Äq.), NaH, TBAI, DMF, 0 °C zu 60 °C, 22 h	47%
3	PMBCl (1.5 Äq.), KHMDS, TBAI, DMF, 0 °C zu RT, 22 h	25%
4	PMBOC(NH)CCl ₃ (1.5 Äq.), CSA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C zu RT, 15 h	42%
5	PMBOC(NH)CCl ₃ (2.5 Äq.), CSA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C zu RT, 24 h	88%
6	PMBBr (1.4 Äq.), NaH, TBAI, THF, 0 °C zu RT, 20 h	100%

Die Verwendung von KHMDS als Base senkte die Ausbeute auf lediglich 25% (Eintrag 3). Durch Wechsel zu einem Protokoll, bei welchem die Schätzung unter sauren Reaktionsbedingungen durch PMB-Trichloracetimidat (PMB-OC(NH)CCl₃) erfolgt, konnte die Ausbeute auf 88% gesteigert werden, wenn 2.5 Äquivalente PMB-OC(NH)CCl₃ eingesetzt wurden (Eintrag 5). Leider zeigte sich bei folgenden Experimenten, dass diese Methode nicht robust, also schlecht reproduzierbar ist. Bei weiteren Untersuchungen wurde gefunden, dass nach einer Vorschrift von Ghosh und Anderson,^[76] unter Einsatz von PMBBr, der gewünschte PMB-Ether **237** in quantitativer Ausbeute isoliert werden kann (Eintrag 6).

Nach der folgenden Entschätzung des TBS-Ethers durch Pyridinium-*p*-toluolsulfonat wurde der primäre Alkohol **230** in guten Ausbeuten erhalten (Schema 4.44) und auch die anschließende Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz^[77] verlief problemlos. Durch eine Olefinierungsreaktion mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin nach Corey und Fuchs^[78] wurde die Synthese von Fragment **173b** abgeschlossen, wobei dieser Schritt

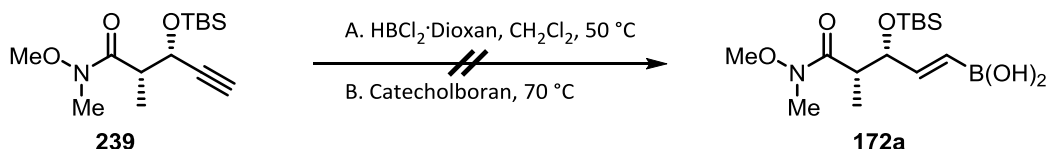
4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

wegen der hohen Toxizität von Chrom(VI)-Verbindungen, sowie besserer Ausbeute bei Verwendung von MnO_2 . Die Evans-Aldolreaktion von Aldehyd **240** mit Oxazolidinon (*S*)-**26** verlief mit guter Ausbeute, ebenso wie die sich anschließende Bildung des Weinreb-Amids **244**. In der Gegenwart von TBAF auf Silicagel konnte das Alkin entschützt werden und danach wurde die Hydroxylgruppe TBS-geschützt, wobei Alkin **239**, das Substrat für die geplante Hydrometallierung, quantitativ erhalten wurde.



Schema 4.46: Synthese von Alkin **239**.

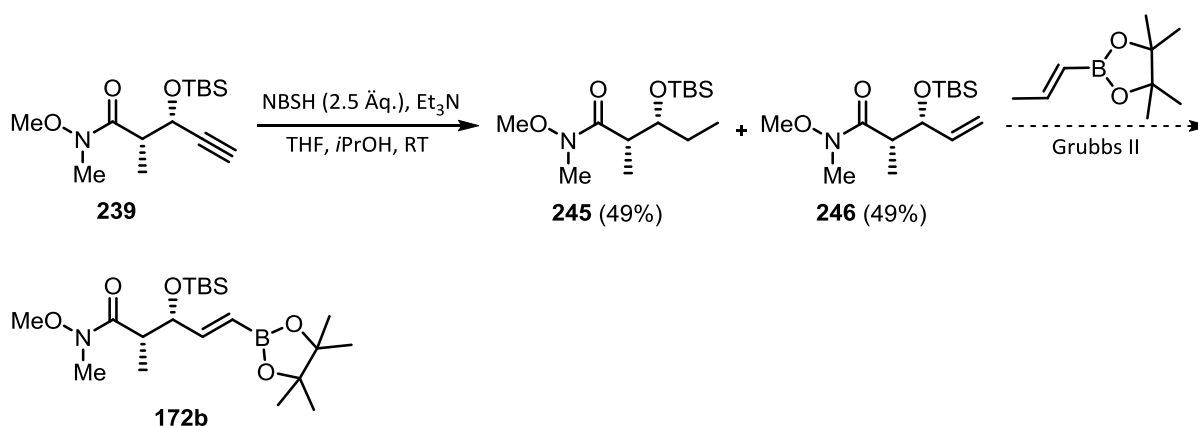
Der ursprüngliche Plan sah vor, die Verknüpfung der Fragmente mittels Suzuki-Kupplung durchzuführen. Allerdings war es nicht möglich, die benötigte Boronsäure **172a** durch Hydroborierung des Alkins **239** darzustellen (Schema 4.47). Sowohl unter Standardbedingungen, wo pures Catecholboran eingesetzt wurde,^[86] als auch mit einem neueren Hydroborierungsreagenz, Dichlorboran-Dioxan-Komplex,^{[87],[88]} wurde lediglich Zersetzung des Startmaterials beobachtet.



Schema 4.47: Versuche zur Fertigstellung von Boronsäure **172a**.

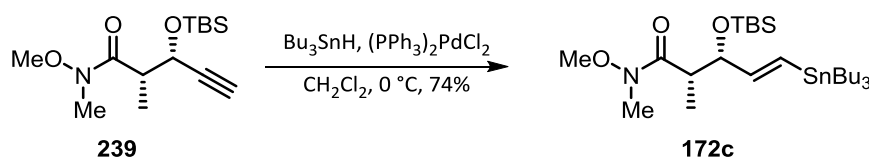
Eine weitere Möglichkeit, die für die Suzuki-Kupplung benötigte Boronat-Funktionalität einzuführen, besteht in einer von Morrill und Grubbs entwickelten Olefin-Kreuzmetathese-Reaktion mit 1-Propenylpinacolboran.^[89] Diese wurde in unserer Gruppe schon erfolgreich bei den Synthesen von Chlorothonil A und später Aurafuron A angewendet.^{[80],[90]} Hierfür

muss zunächst das Alkin zum Alken reduziert werden bzw. die komplette Synthese ausgehend von Acrolein wiederholt werden.^[91] Erste Versuche zur Darstellung von Alken **246**, durch Reduktion von **239** nach einer von Myers *et al.*^[92] entwickelten Methode, ergaben, aufgrund von leicht eintretender Überreduktion zum Alkan **245**, nur mäßige Ausbeuten (Schema 4.48). Verbindungen **245** und **246** wurden als Mischung erhalten, die nicht durch Säulenchromatographie getrennt werden konnte. Bei Verwendung von lediglich 1.1 Äquivalenten *ortho*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid wurde Alkan **245** nicht gebildet, jedoch konnte Zielmolekül **246** nur in einer Ausbeute von 39% isoliert werden.



Schema 4.48: Strategie zur Darstellung von Pinacolboran **172b**.

Da die etablierte Syntheseroute von Verbindung **239** nicht ohne weiteres verworfen werden sollte, wurde als nächstes untersucht, ob eine der anderen genannten Kreuzkupplungen einfacher realisiert werden kann. Bei der Negishi-Kupplung wird die Zinkorganische-Verbindung nach Hydrozirkonierung und Transmetallierung *in situ* erzeugt und direkt in der Kreuzkupplung weiter umgesetzt. Da das für die Stille-Kupplung benötigte Stannan **172c** stabil ist und isoliert werden kann, schien dieser Weg vielversprechend und wurde zunächst untersucht.



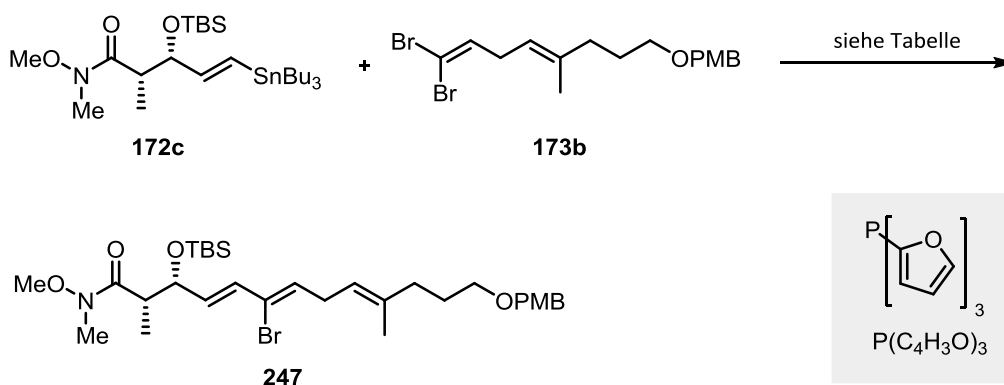
Schema 4.49: Synthese von Stannan **172c**.

Erfreulicherweise konnte Alkin **239** problemlos in einer Palladium-katalysierten Hydrostannylierung zu Stannan **172c** umgesetzt werden (Schema 4.49).^[93] Damit standen die beiden Fragmente **173b** und **172c** zur Verfügung, sodass die Kreuzkupplung untersucht werden konnte (Abschnitt 4.5.6).

4.5.6 Stille-Kupplung der Fragmente und Diels-Alder-Reaktion

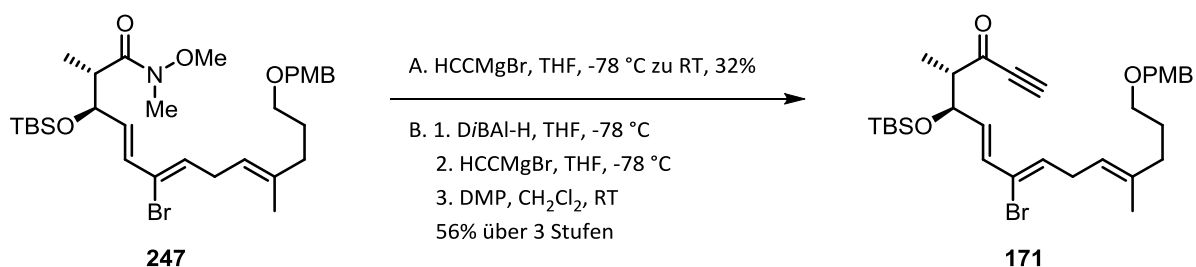
Erste Versuche zur Stille-Kupplung zwischen **172c** und **173b** wurden nach dem von Shen und Wang entwickelten Protokoll unter Verwendung von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und Tri(2-furyl)phosphin $[\text{P}(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})_3]$ als Ligand durchgeführt (Tabelle 4.9).^[82] Jedoch wurde weder wenn die Reaktion in Toluol, noch wenn sie in 1,4-Dioxan durchgeführt wurde Kupplungsprodukt **247** gebildet. Es wurde lediglich Zersetzung der Startmaterialien beobachtet.

Tabelle 4.9: Untersuchung der Stille-Kupplung zwischen **172c** und **173b**.



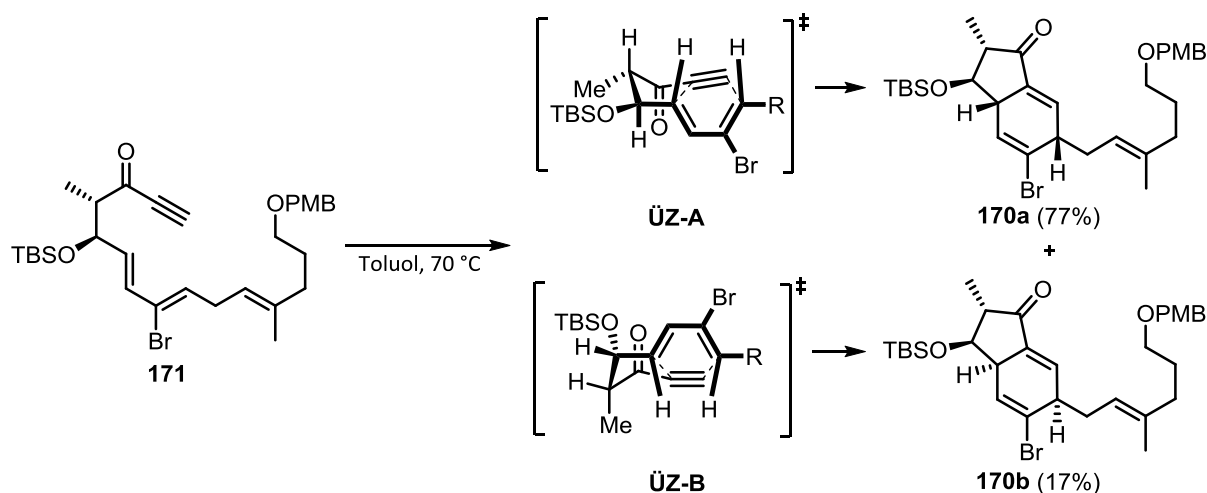
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{P}(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})_3$, Toluol, 90 °C	Zersetzung
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{P}(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})_3$, 1,4-Dioxan, 90 °C	Zersetzung
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, AsPh_3 , THF, 50 °C, 46 h	21%
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, AsPh_3 , Toluol, 50 °C, 18 h	95%

Wenn aber, wie ebenfalls in der Literatur beschrieben,^{[84],[85]} anstelle von Tri(2-furyl)phosphin als Ligand Triphenylarsin eingesetzt wurde, konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **247** isoliert werden (Tabelle 4.9, Eintrag 3 und 4). Für diese Reaktion stellte sich Toluol gegenüber Tetrahydrofuran als Lösungsmittel der Wahl heraus und Verbindung **247** wurde in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten.



Schema 4.50: Synthese von Alkin **171**.

Das Dien-System für die vorgesehene Diels-Alder-Reaktion wurde durch die Kreuzkupplung aufgebaut, ist also in Kupplungsprodukt **247** bereits vorhanden. Zur Installation des Dienophils, also des Alkins, wurde zunächst untersucht, ob es möglich ist Weinreb-Amid **247** direkt mit Ethynylmagnesiumbromid umzusetzen (Schema 4.50, A). Hierbei wurde das gewünschte Produkt **171** allerdings lediglich in einer Ausbeute von 32% erhalten. Es wurden Versuche unternommen die Ausbeute zu optimieren, indem die Reaktion bei höheren Temperaturen (Raumtemperatur oder 40 °C) bzw. mit mehr Äquivalenten Grignard-Reagenz (10 Äq. anstelle von 5 Äq.) durchgeführt wurde, jedoch blieben diese erfolglos. Da Dr. Timo Stellfeld während seiner Doktorarbeit bei einer ähnlichen Umsetzung ebenfalls von Problemen berichtete, wurde hier analog zu Stellfeld der Umweg über den Aldehyd untersucht (Schema 4.50, B).^[62] Die Reduktion des Weinreb-Amids **247** mit DiBAL-H lieferte den entsprechenden Aldehyd in 74% Ausbeute. Dieser wurde mit Ethynylmagnesiumbromid zu dem propargylichen Alkohol umgesetzt, welcher als Mischung der beiden diastereomeren Alkohole erhalten wurde. Das Diastereomerenverhältnis wurde nicht bestimmt und das Diastereomerenmischgemisch durch Umsetzung mit Dess-Martin-Periodinan zu Keton **171** oxidiert. Durch diese Sequenz verlängert sich die Synthese zwar um zwei Stufen, jedoch sind die Ausbeuten durchweg gut, sodass die Darstellung des Diels-Alder-Substrats **171** in einer Gesamtausbeute von 56% über drei Stufen gelang.

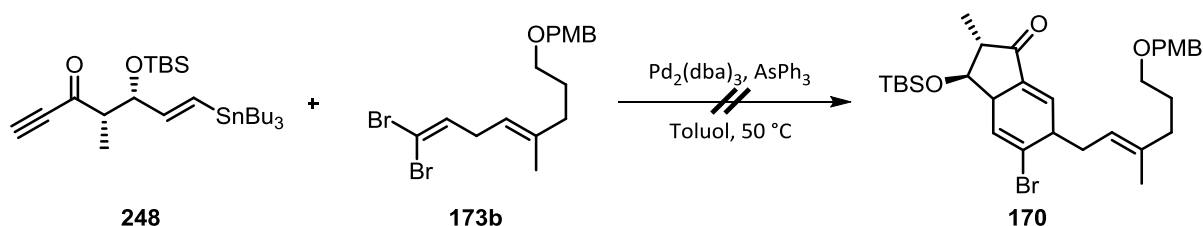


Schema 4.51: Diels-Alder-Reaktion von **171**.

Das Dienin **171** reagierte in entgastem Toluol, um Oxidation des Produkts zum Aromaten zu unterbinden, analog zu der von Kalesse und Mitarbeitern an einem ähnlichen Substrat beschriebenen Reaktion (vgl. Abschnitt 4.4.4),^[54] bei 70 °C in einer [4+2]-Cycloaddition (Schema 4.51). Dabei wurde als Hauptprodukt das gewünschte Diastereomer **170a** in 77% Ausbeute erhalten. Dieses wird vermutlich über den *endo*-Übergangszustand A, welcher

gegenüber dem *endo*-Übergangszustand B bevorzugt ist, gebildet. Das unerwünschte Produkt **170b** konnte allerdings als Beiprodukt in einer Ausbeute von 17% ebenfalls isoliert werden. Daher wurde untersucht, ob es möglich ist die Diastereoselektivität von 4.5:1 durch Zugabe einer Lewis-Säure weiter zugunsten des gewünschten Produkts **170a** zu steigern. Jedoch führte hier die Zugabe von jeweils einem Äquivalent $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder Et_2AlCl lediglich zur Zersetzung des Startmaterials und bei Zugabe von einem Äquivalent $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ konnte keine Reaktion festgestellt werden.

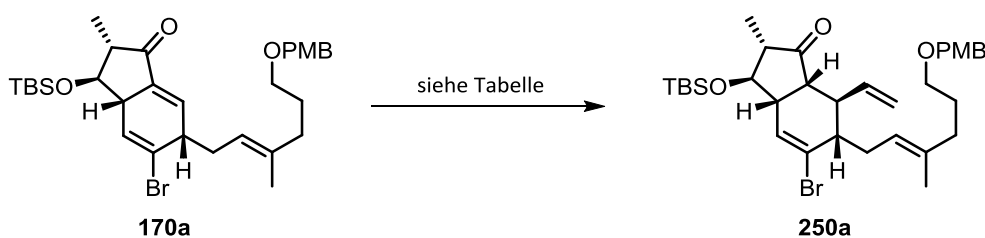
Des Weiteren wurde versucht, die Kreuzkupplung und die Diels-Alder-Reaktion als Kaskadenreaktion *one pot* durchzuführen (Schema 4.52). Dazu wurde Stannan **248**, welches durch Umsetzung von Weinreb-Amid **172c** mit Ethynylmagnesiumbromid in 69% Ausbeute erhalten wurde, als Startmaterial in die Kreuzkupplung mit Vinylbromid **173b** eingesetzt. Jedoch konnte unter den zuvor für die Kreuzkupplung erfolgreichen Reaktionsbedingungen kein definiertes Produkt, weder das gewünschte Cyclisierungsprodukt **170**, noch das einfache Kupplungsprodukt **171**, isoliert werden.



Schema 4.52: Versuch zur Kaskaden-Kreuzkupplung/Diels-Alder-Reaktion.

4.5.7 Aufbau der verbleibenden 3 Stereozentren des A,B-Ringsystems

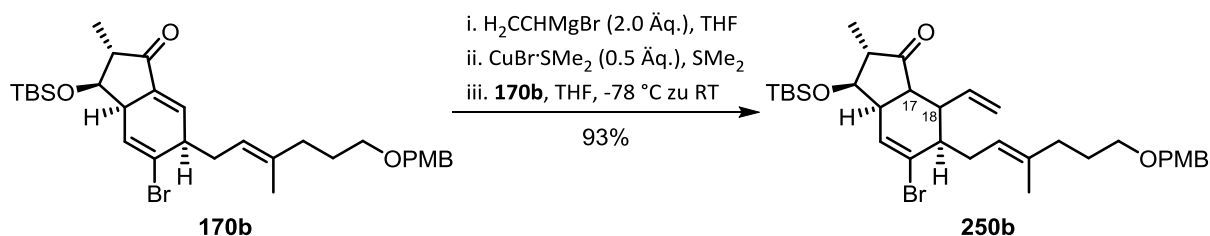
In Anlehnung an die Arbeiten von Kalesse und Mitarbeitern (vgl. Abschnitt 4.4.4)^[54] wurde der durch die Diels-Alder-Reaktion erhaltene Michael-Akzeptor **170a** in einer konjugierten Addition umgesetzt, um den *C18*-Substituenten zu installieren (Tabelle 4.10). Als Nukleophil wurde ein Vinylcuprat verwendet, welches durch Reaktion von Vinylmagnesiumbromid mit Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (**249**) *in situ* generiert wurde. Bei Verwendung von frisch aus Kupfer(I)bromid und Dimethylsulfid dargestelltem **249**^(a) wurde das gewünschte Produkt **250a** lediglich in einer Ausbeute von 31% erhalten (Eintrag 1).^[103] Der Wechsel zu kommerziell erworbenem **249**^(b) brachte einen Anstieg der Ausbeute auf 66% (Eintrag 2), sodass dieses auch für weitere Untersuchungen verwendet wurde. Es wurden noch einige weitere in der Literatur beschriebene Reaktionsprotokolle (Einträge 3 und 6),^{[63],[94]} sowie Variationen von diesen (Einträge 4 und 5), untersucht, jedoch war es nicht möglich die Ausbeute über 66% zu steigern.

Tabelle 4.10: Untersuchung der konjugierten Addition.

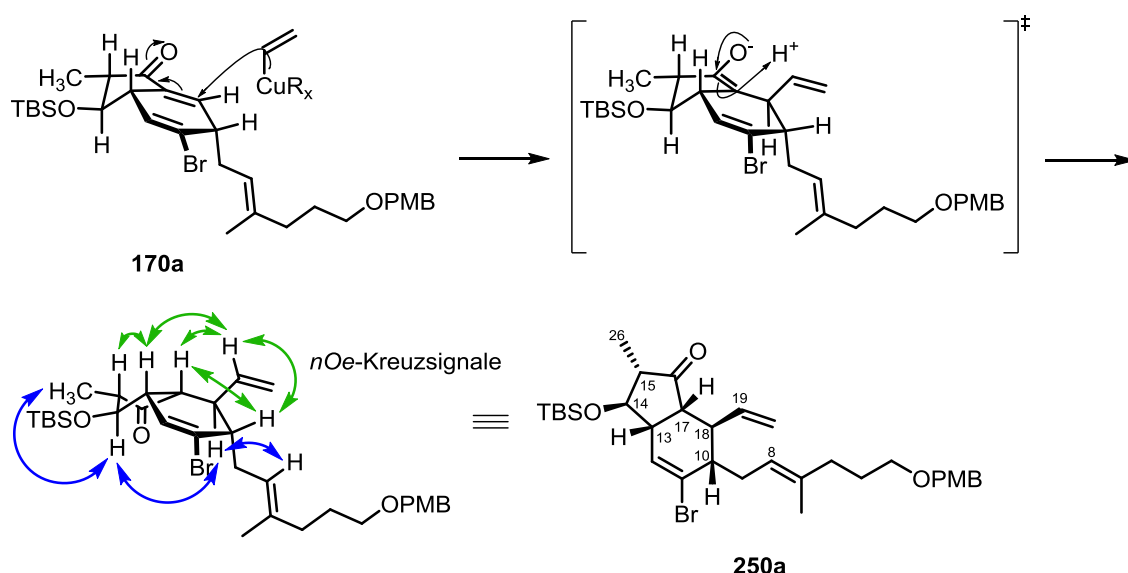
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	i. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ (2.0 Äq.), THF; ii. $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2^{(a)}$ (0.5 Äq.), SMe_2 ; iii. 170a , THF, -78°C zu RT	31%
2	i. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ (2.0 Äq.), THF; ii. $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2^{(b)}$ (0.5 Äq.), SMe_2 ; iii. 170a , THF, -78°C zu RT	66%
3	i. 170a , THF; ii. $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2^{(b)}$ (0.15 Äq.); iii. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ (1.3 Äq.), -78°C zu 0°C	39%
4	i. 170a , THF; ii. $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2^{(b)}$ (0.3 Äq.); iii. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ (2.6 Äq.), -78°C	41%
5	i. 170a , THF; ii. $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2^{(b)}$ (0.3 Äq.); iii. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ (2.6 Äq.), -78°C zu RT	56%
6	i. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ (1.8 Äq.), THF; ii. $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2^{(b)}$ (0.1 Äq.), HMPA (2.6 Äq.); iii. 170a , THF, -78°C zu 0°C	25%

^(a) frisch dargestellt; ^(b) kommerziell erworben.

Interessanterweise wurde allerdings, wenn das isolierte Nebenprodukt der Diels-Alder-Reaktion, das unerwünschte Diastereomer **170b**, als Substrat für die konjugierte Addition verwendet wurde, das entsprechende Olefin **250b** in einer guten Ausbeute von 93% erhalten (Schema 4.53). Dies unterstützt die Vermutung, dass die erschwert ablaufende 1,4-Addition an **170a** durch diesem Substrat inhärente Ursachen begründet ist.

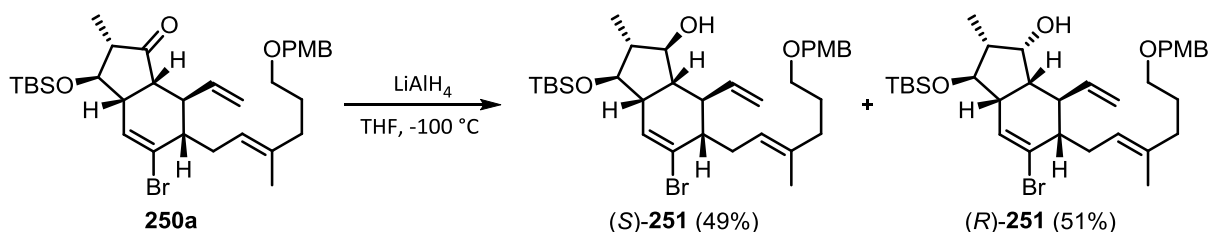
**Schema 4.53:** 1,4-Addition am falschen Diastereomer **170b**.

Die durchgeführten Michael-Additionen verliefen grundsätzlich stereoselektiv, sodass jeweils nur ein Diastereomer gebildet wurde. Die Konfiguration der durch die 1,4-Addition neu aufgebauten Stereozentren *C17* und *C18* wurde für Olefin **250b** nicht aufgeklärt. Für die Verbindung **250a** konnte die gewünschte Stereochemie durch ausgiebige *nOe*-Experimente bestätigt werden (Schema 4.54). Kreuzsignale zwischen *H19* am neu eingeführten Vinylrest und *H10*, *H13*, *H17* am Cyclohexen zeigen deutlich, dass diese Protonen räumlich nah zueinander orientiert sind und sich folglich auf derselben Seite des Cyclohexens befinden. Aus der dreidimensionalen Struktur des Substrats **170a** wird ersichtlich, dass die Ursache der hohen Stereoselektivität in dem durch das Nukleophil bevorzugten Angriff auf die freiere konvexe Stirnfläche liegt. Die sich anschließende Protonierung an *C17* erfolgt von derselben Seite.



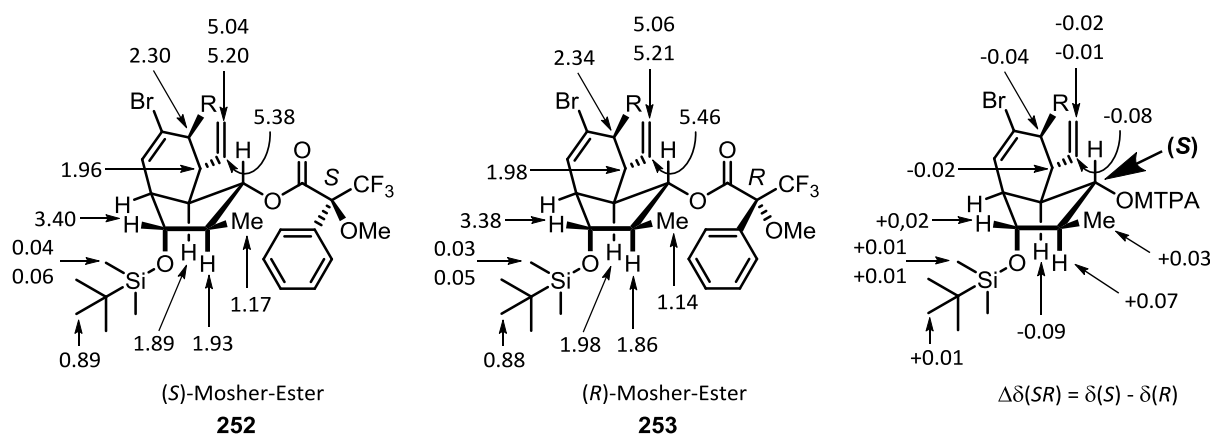
Schema 4.54: 1,4-Addition: Mechanismus und Bestätigung der Konfiguration durch *nOe*-Experimente.

Das letzte zu installierende Stereozentrum des A,B-Ringsystems von Hexacyclinsäure (**6**), der *C16*-Alkohol, wurde durch Reduktion des Ketons **250a** aufgebaut (Schema 4.55). Diese Reaktion wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in THF bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt, wobei die diastereomeren Alkohole (*S*)-**251** und (*R*)-**251** in einem Verhältnis von 1:1 erhalten wurden.



Schema 4.55: Reduktion des Ketons **250a**.

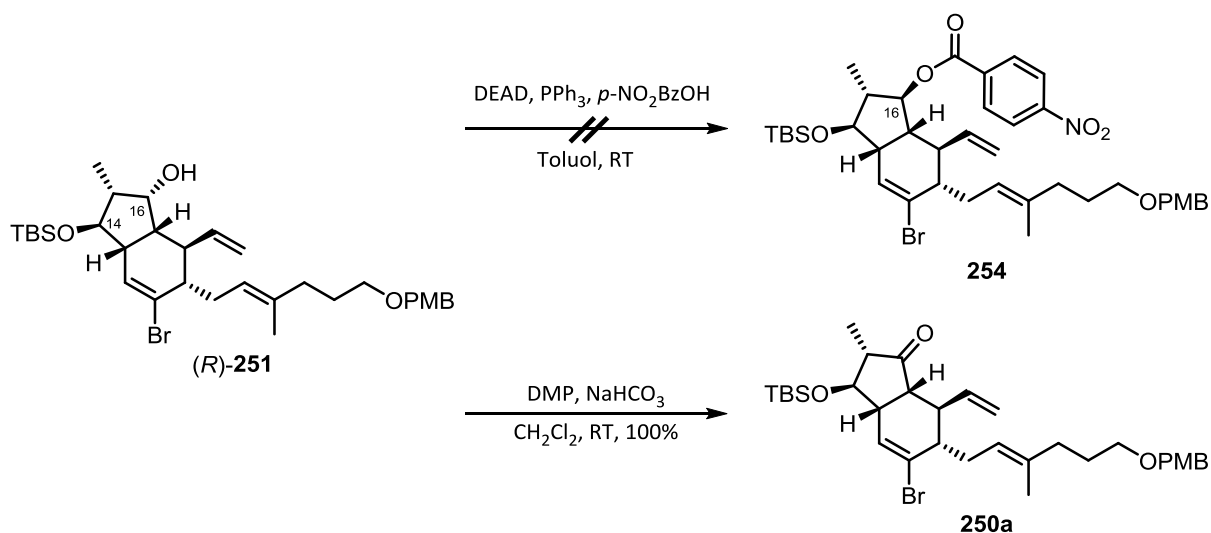
Die diastereomeren Alkohole (*S*)-**251** und (*R*)-**251** konnten säulenchromatographisch voneinander getrennt werden und die absolute Konfiguration des benötigten Diastereomers (*S*)-**251** wurde durch die Mosher-Ester-Methode bestätigt.^[24] Dazu wurde Alkohol (*S*)-**251** in die beiden diastereomeren Mosher-Ester **252** und **253** überführt und diese dann NMR-spektroskopisch untersucht (Schema 4.56). Die Differenzen der jeweiligen ¹H-Verschiebungen (angegeben in ppm) beider Diastereomere bestätigen, dass der gewünschte (*S*)-Alkohol vorliegt.



Schema 4.56: Analyse der Mosher-Ester **252** und **253** zur Bestätigung der (*S*)-Konfiguration.

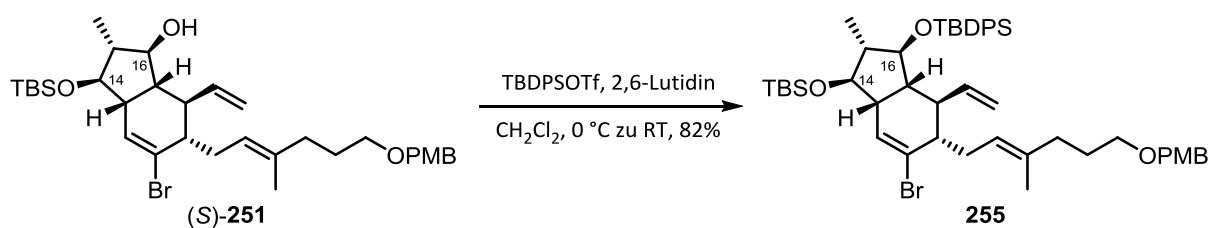
Damit die Reduktion des Ketons **250a** mechanistisch den gewünschten Alkohol (*S*)-**251** liefert, muss das Hydrid von der stärker gehinderten konkaven Seite des bicyclischen Systems angreifen. Der Angriff von der leichter zugänglichen konvexen Stirnfläche führt dagegen zu der Bildung des diastereomeren Alkohols (*R*)-**251**. Aus diesem Grund stellt das erhaltene Diastereomerenverhältnis von 1:1 bereits ein akzeptables Ergebnis dar. Des Weiteren hat Dr. Timo Stellfeld während seiner Doktorarbeit an einem sehr ähnlichen Substrat ausgiebige Studien zur stereoselektiven Reduktion durchgeführt, wobei Lithiumaluminiumhydrid in THF bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ die größte Selektivität für den gewünschten (*S*)-Alkohol ergab.^[62] Daher wurde hier auf Optimierungsversuche verzichtet.

Eine Korrektur der *C16*-Stereochemie des ungewünschten Alkohols (*R*)-**251** durch Mitsunobu-Inversion wurde untersucht, blieb aber erfolglos (Schema 4.57). Wahrscheinlich ist der notwendige nukleophile Angriff auf das aktivierte Zentrum *C16* von der konkaven Stirnfläche gehindert, sodass Ester **254** nicht gebildet werden konnte. Allerdings wurde Verbindung (*R*)-**251** unter Verwendung von Dess-Martin-Periodinan quantitativ zu Keton **250a** reoxidiert und konnte somit in die Synthese rückgeführt werden (Schema 4.57).



Schema 4.57: Verwertung von Alkohol **(R)-251**.

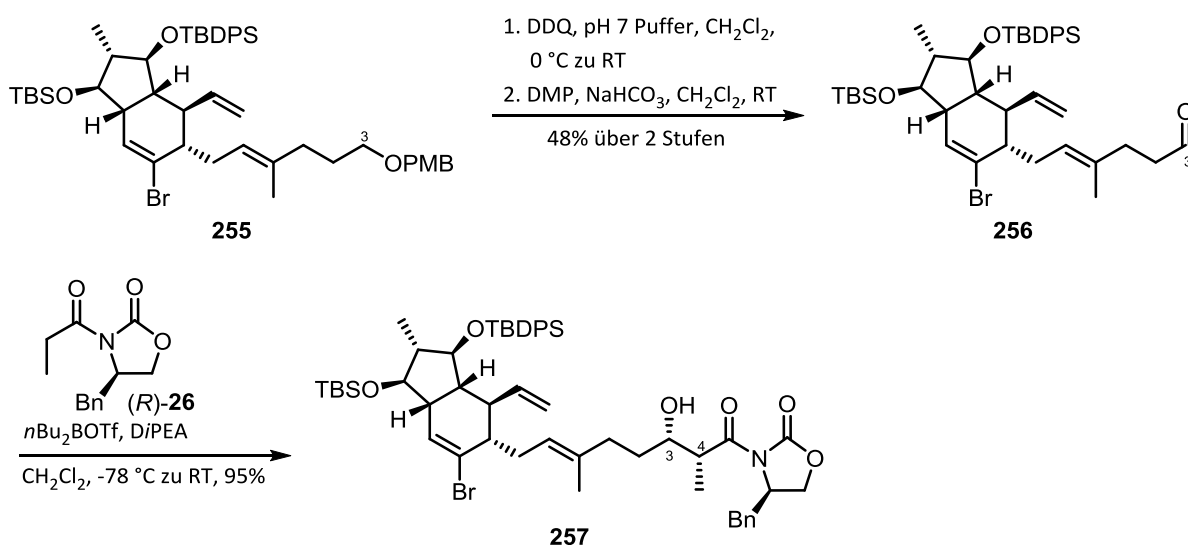
In Hexacyclinsäure (**6**) liegt der *C14*-Alkohol acetyliert vor, der *C16*-Alkohol ist hingegen frei, weshalb für diese beiden Hydroxylgruppen eine orthogonale Schutzgruppenstrategie erforderlich ist, um eine spätere Differenzierung zu ermöglichen. Für die Schützung des neu aufgebauten *C16*-Alkohols wurde eine TBDPS-Gruppe gewählt, da diese stabiler als eine TBS-Gruppe ist und dadurch eine selektive Entschützung des *C14*-Alkohols mit anschließender Acetylierung möglich sein sollte. In der Gegenwart von *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid, *N,N*-Diisopropylethylamin und 4-Dimethylaminopyridin, den für Stellfeld erfolgreichen Bedingungen,^[62] konnte keine Umsetzung von Alkohol **(S)-251** festgestellt werden. Die Reaktion mit *tert*-Butyldiphenylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin verlief dagegen problemlos, sodass TBDPS-Ether **255** in guter Ausbeute erhalten wurde (Schema 4.58).



Schema 4.58: Synthese von TBDPS-Ether **255**.

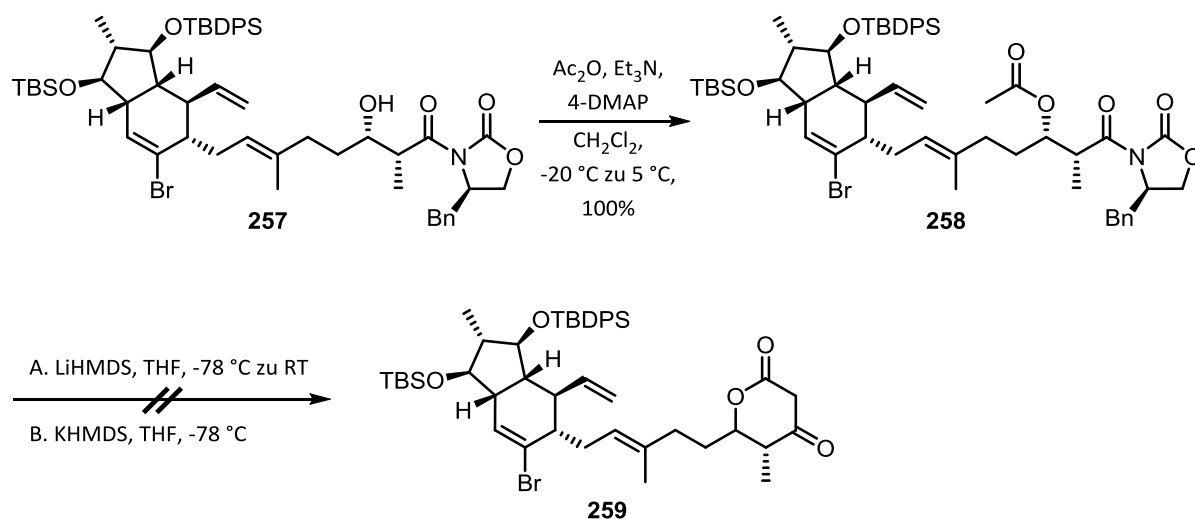
4.5.8 Funktionalisierung der Seitenkette zum Aufbau des D,E,F-Ringsystems

Nachdem alle funktionellen Gruppen des A,B-Ringsystems, zumindest soweit wie zu diesem Zeitpunkt sinnvoll, aufgebaut waren, sollte die Seitenkette von Verbindung **255** funktionalisiert werden, um schließlich das D,E,F-Ringsystem aufbauen zu können. Die Stereozentren C3 und C4 wurden durch eine Evans-Aldolreaktion installiert (Schema 4.59). Dazu wurde zunächst der primäre Alkohol durch Spaltung des PMB-Ethers **255** in Gegenwart von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in wässrigem Reaktionsmedium freigesetzt und anschließend mit Dess-Martin-Periodinan zu Aldehyd **256** oxidiert. Verbindung **256** reagierte in der Aldolreaktion mit Reagenz (*R*)-**26** in sehr guter Ausbeute zu Aldolprodukt **257**.



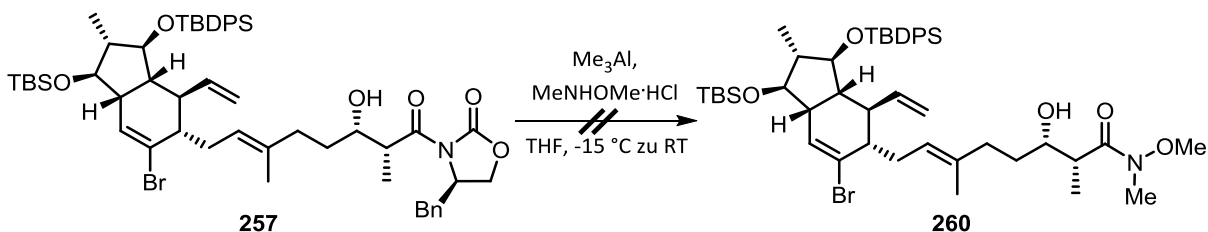
Schema 4.59: Synthese von Aldolprodukt **257**.

Der Aufbau des β -Ketoesters sollte durch eine Claisen-Cyclisierung von β -Acetoxyimid **258** erfolgen (Schema 4.60). Diese Reaktion wurde erstmals von Brandänge und Leijonmarck beschrieben^[95] und z. B. von Sorensen und Mitarbeitern während ihrer Studien zur Synthese von FR182877 (**64**) erfolgreich durchgeführt.^[60] Durch diese Transformation würde der E-Ring ebenfalls geschlossen, wodurch zusätzliche Stufen für Schützung, Entschützung und Lactonisierung entfallen sollten. Das β -Acetoxyimid **258** wurde durch Umsetzung von Aldolprodukt **257** mit Essigsäureanhydrid in quantitativer Ausbeute erhalten. Leider konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **259** ausgehend von Verbindung **258** nicht dargestellt werden. Es wurden verschiedene Hexamethyldisilazane, welche in der Literatur in dieser Reaktion gute Ergebnisse lieferten, getestet, allerdings ohne Erfolg.



Schema 4.60: Studien zur Claisen-Cyclisierung.

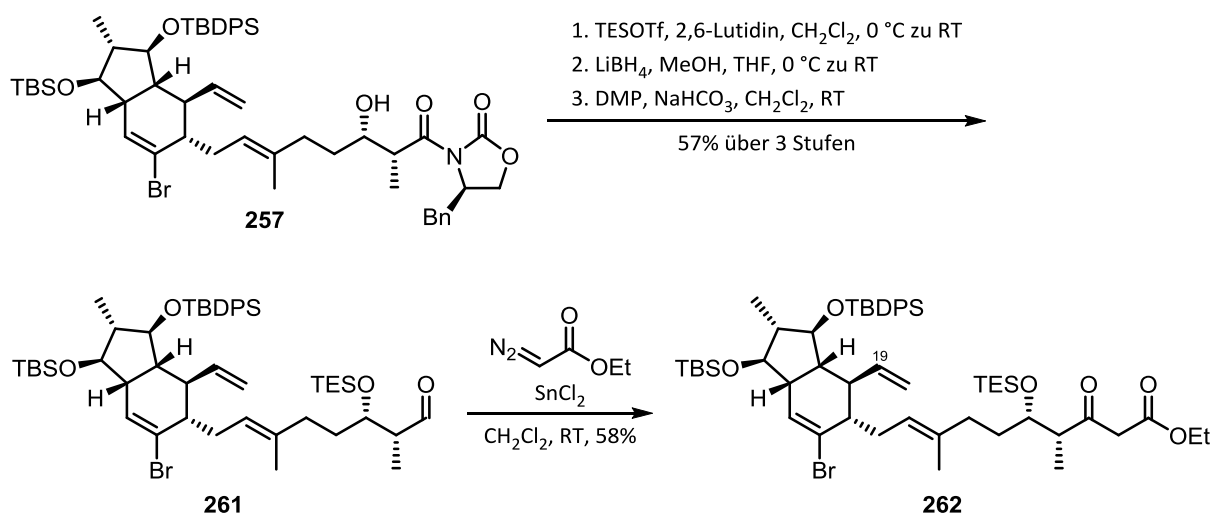
Es sollte dann untersucht werden, ob die angestrebte intramolekulare Claisen-Kondensation mit dem entsprechenden β -Acetoxy-Weinreb-Amid anstelle von Imid **258** bessere Resultate liefert. Dr. Timo Stellfeld konnte während seiner Doktorarbeit durch Verwendung eines Weinreb-Amids anstelle eines Imids die Ausbeute einer Claisen-Cyclisierung um 20% steigern, trotz der zusätzlichen Stufe.^[62] Hier war es jedoch nicht möglich Aldolprodukt **257** überhaupt in das korrespondierende Weinreb-Amid **260** zu überführen (Schema 4.61).



Schema 4.61: Versuch zur Synthese von Weinreb-Amid **260**.

Da die Claisen-Cyclisierung an diesem Substrat nicht realisiert werden konnte, sollte der β -Ketoester durch eine Roskamp-Reaktion eingeführt werden. Diese Reaktion wurde von Evans und Starr bei ihrer Synthese von FR182877 (**64**) erfolgreich an einem fortgeschrittenen Intermediat durchgeführt.^[61] Dazu wurde die β -Hydroxylgruppe von Imid **257** zunächst durch eine TES-Gruppe geschützt und das Auxiliar anschließend durch Reduktion mit Lithiumborhydrid abgespalten (Schema 4.62). Der erhaltene primäre Alkohol wurde mit Dess-Martin-Periodinan zu Aldehyd **261** oxidiert, welcher in einer Zinn(II)chlorid vermittelten Roskamp-Reaktion mit Ethyldiazoacetat zu dem gewünschten β -Ketoester **262** reagierte.

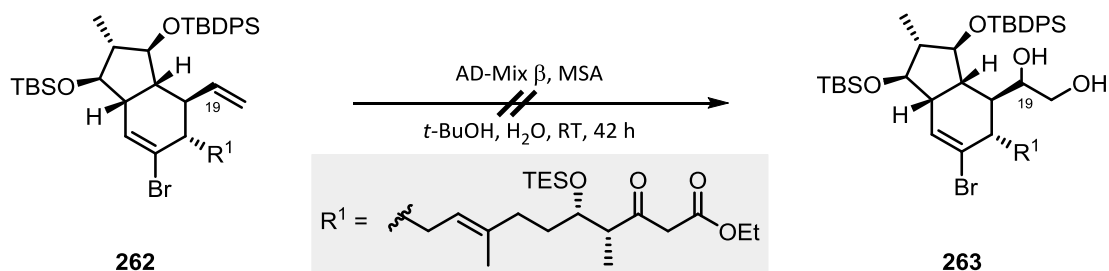
4. Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure



Schema 4.62: Synthese von β -Ketoester **262**.

Um die Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) fortzuführen, sollte jetzt zunächst das terminale Olefin funktionalisiert bzw. C19 zum Aldehyd oxidiert werden. Im Anschluss sollte die geplante intramolekulare Knoevenagel-Reaktion untersucht werden, wobei im Speziellen evaluiert werden sollte, ob die offenkettige Form, wie in Verbindung **262** oder die cyclische Form, wie in Verbindung **259**, des β -Ketoesters das bessere Substrat für diese Reaktion darstellt.

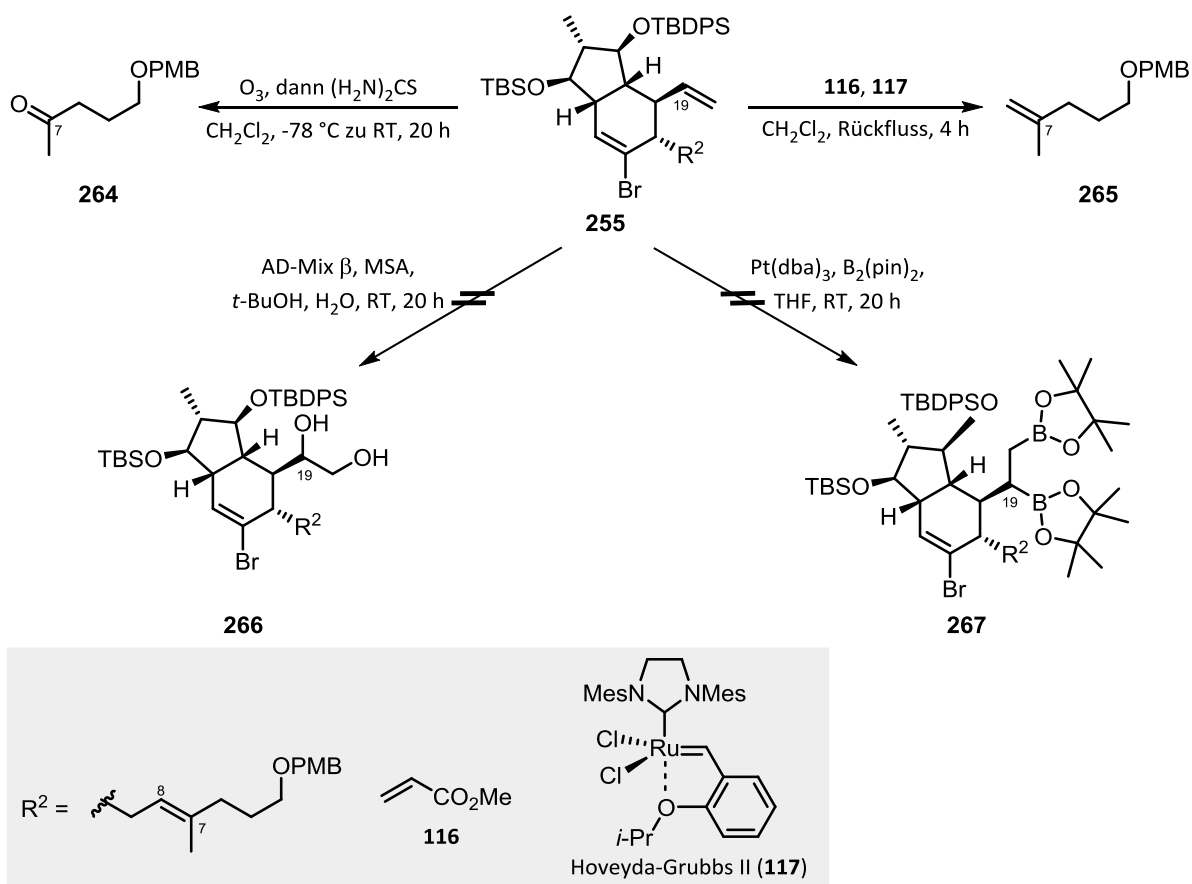
Zunächst wurde versucht das terminale Olefin in Verbindung **262** durch asymmetrische Dihydroxylierung zum entsprechenden Diol **263** umzusetzen (Schema 4.63). Es konnte allerdings kein Umsatz festgestellt werden und lediglich Edukt **262** wurde reisoliert.



Schema 4.63: Versuch zur Synthese von Diol **263**.

Weitere Untersuchungen zur Funktionalisierung des terminalen Olefins wurden an Trien **255** vorgenommen, da der synthetische Aufwand dieses darzustellen im Vergleich zu Verbindung **262** deutlich geringer ist. Auch an Substrat **255** konnte in Gegenwart von AD-Mix β kein Umsatz festgestellt werden (Schema 4.64). Es wurde außerdem versucht durch eine Platin-vermittelte Diborierung Verbindung **267** darzustellen, allerdings konnte ebenfalls lediglich das Startmaterial **255** reisoliert werden.^[96] Bei einer Ozonolyse von Verbindung **255** wurde Keton **264** als einziges Produkt isoliert, welches aus der Spaltung der

C7/C8-Doppelbindung resultiert. Diese Doppelbindung scheint auch in der Kreuzmetathese mit Acrylsäuremethylester (**116**) und Hoveyda-Grubbs II-Katalysator (**117**) am reaktivsten zu sein, da unter diesen Bedingungen als einziges Produkt Alken **265** isoliert wurde.



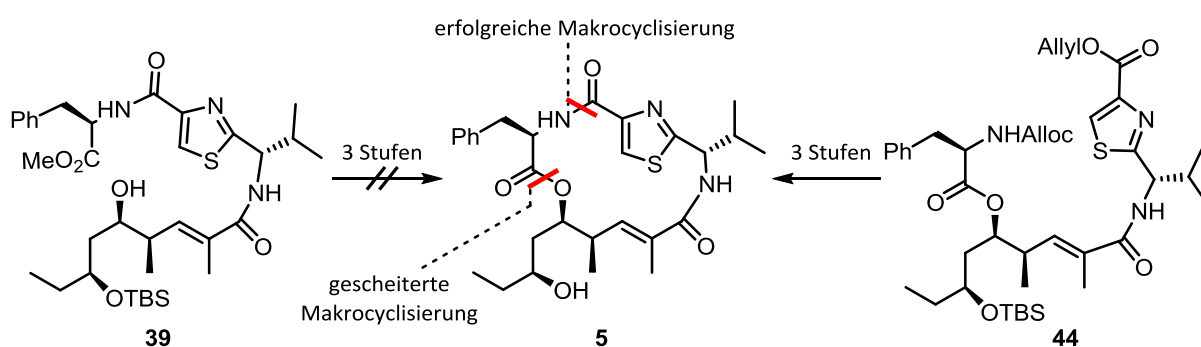
Schema 4.64: Versuche zur Funktionalisierung von Olefin **255**.

Weitere Untersuchungen konnten im zeitlichen Rahmen dieser Dissertation leider nicht mehr durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

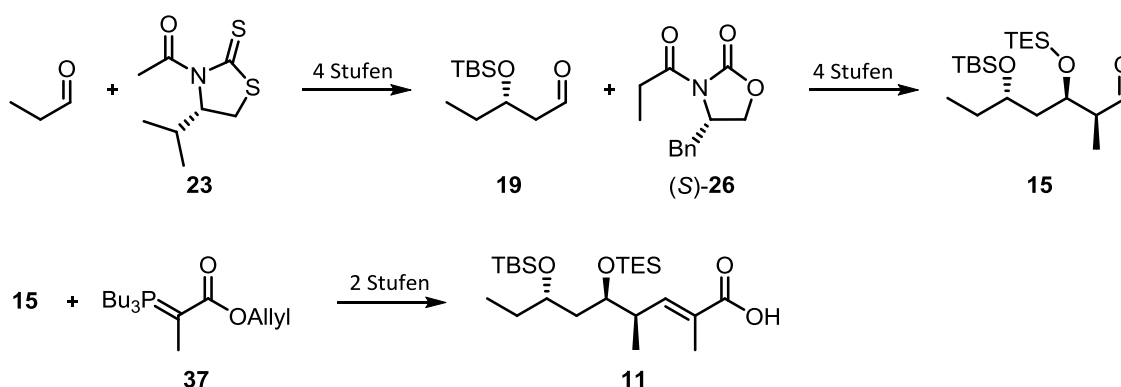
5.1 Totalsynthese von Antalid

Der Naturstoff Antalid (**5**) wurde ausgehend von Propionaldehyd in einer längsten linearen Sequenz von 15 Stufen dargestellt. Die spektroskopischen Daten von synthetischem **5** stimmen mit denen des isolierten Naturstoffs überein, womit die Strukturaufklärung bestätigt wurde. Nachdem die anfängliche Strategie, welche die Makrocyclisierung durch Schließen der Esterbindung vorsah, scheiterte, konnte der 15-gliedrige Ring über die Amidbindung zwischen Phenylalanin und Thiazol aufgebaut werden (Schema 5.1).



Schema 5.1: Abschluss der Synthese von Antalid (**5**).

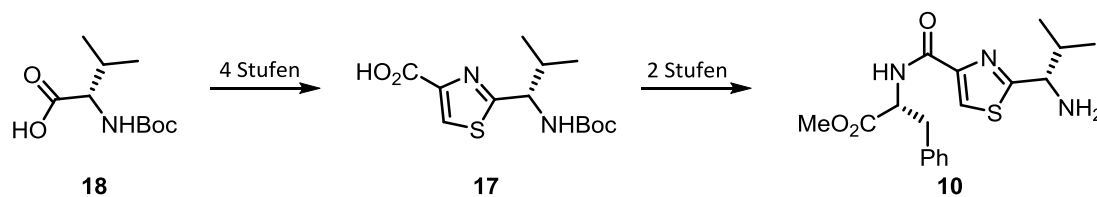
Während den Synthesen der linearen Cyclisierungsvorläufer **39** und **44** wurde die polyketidische südliche Hemisphäre jeweils durch das gemeinsame Fragment **11** eingeführt. Dieses wurde in einer 10 Stufen umfassenden Sequenz in einer Gesamtausbeute von 52% dargestellt (Schema 5.2). Hierbei dienten Auxiliar-kontrollierte Nagao- und Evans-Aldolreaktionen, sowie eine Wittig-Reaktion als Schlüsselschritte.



Schema 5.2: Synthese des polyketidischen Fragments **11**.

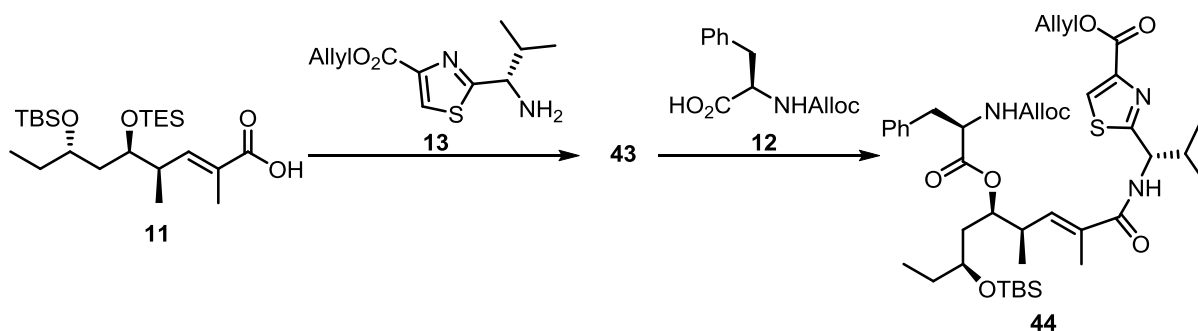
Das peptidische Fragment **10** zur Synthese von **39** wurde ausgehend von Boc-L-Valin (**18**) in einer Gesamtausbeute von 55% über 6 Stufen dargestellt (Schema 5.3). Als Schlüsselschritt diente eine modifizierte Hantzsch Thiazolsynthese. Die Kupplung der Fragmente **10** und **11**,

durch Bildung der Amid-Bindung, verlief im Anschluss problemlos, ebenso wie die Darstellung von *seco*-Säure **40** durch Entschützen und Verseifung. Wie bereits beschrieben wurde, konnte die Makrocyclisierung von Verbindung **40** allerdings nicht realisiert werden.



Schema 5.3: Synthese des peptidischen Fragments **10**.

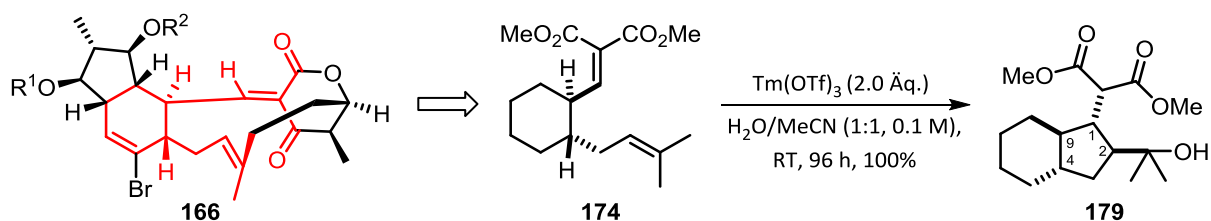
Zur Synthese des Intermediates **44** wurde Fragment **11** zunächst über eine Amid-Bindung mit Thiazol **13** verknüpft (Schema 5.4), welches durch Veresterung mit Allylalkohol und Entschützen des Amins aus Säure **17** dargestellt wurde. Durch anschließende Esterbildung mit Alloc-geschütztem Phenylalanin **12** wurde Verbindung **44** erhalten. Diese konnte durch die bedachte Wahl der Schutzgruppen in nur einer weiteren Stufe in die entsprechende *seco*-Säure überführt werden. Makrocyclisierung mittels HATU und Freisetzung des sekundären Alkohols lieferten schließlich Antalid (**5**) in einer Gesamtausbeute von 19%, ausgehend von Propionaldehyd.



Schema 5.4: Synthese des geschützten linearen Antalid-Vorläufers **44**

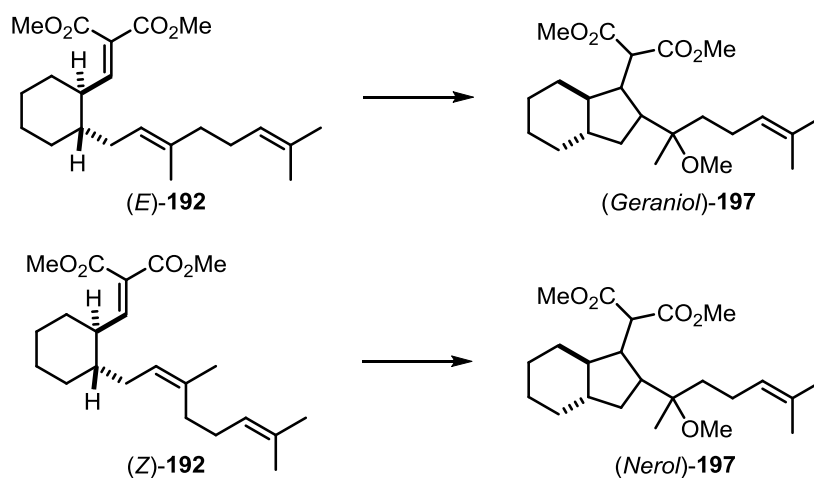
5.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung

Während der Synthese von Hexacyclinsäure (**6**) sollte eine biomimetische Michael-Prins-Reaktion von Intermediat **166** als Schlüsselschritt fungieren. Zur Entwicklung geeigneter Reaktionsbedingungen, welche diese Cyclisierung vermitteln, wurde Modellverbindung **174** gewählt (Schema 5.5). Verbindung **174** wurde über fünf Stufen ausgehend von Cyclohexanon (**180**) synthetisiert und es wurde gefunden, dass die gewünschte Michael-Prins-Reaktion zu Alkohol **179** in wässrigem Medium durch diverse Metall(III)triflate vermittelt wird. Die besten Ergebnisse bezüglich der Ausbeute wurden erhalten, wenn als Lewis-Säure Thulium(III)triflat in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Acetonitril verwendet wurde. Durch eine Röntgenstrukturanalyse an einem Kristall von Verbindung **179** konnte die Konfiguration des aufgebauten Cyclopentans aufgeklärt werden. Während die relative Konfiguration der Zentren *C4*, *C9* und *C1* zueinander mit jener des C-Rings von Hexacyclinsäure (**6**) übereinstimmt, weist *C2* die entgegengesetzte Konfiguration auf.



Schema 5.5: Michael-Prins-Cyclisierung von Modellverbindung **174**.

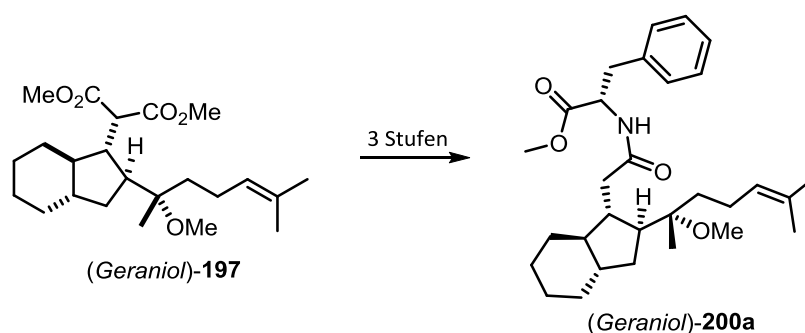
Um zu untersuchen, ob die Konfiguration an *C2* durch die Geometrie der Doppelbindung gesteuert werden kann, wurden ausgehend von Geraniol bzw. Nerol die Modellverbindungen (*E*)-**192** und (*Z*)-**192** in jeweils 6 Stufen synthetisiert (Schema 5.6).



Schema 5.6: Michael-Prins-Cyclisierungen von (*E*)-**192** und (*Z*)-**192**.

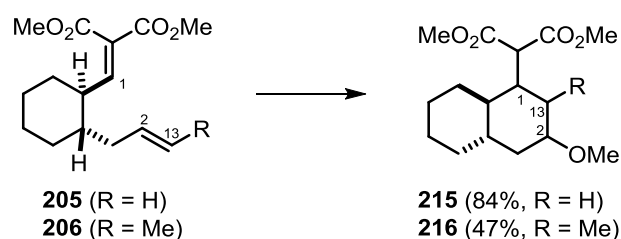
Unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen konnten die entsprechenden Cyclisierungsprodukte, die tertiären Alkohole (*Geraniol*)-**196** und (*Nerol*)-**196** nur in

Ausbeuten um 10% isoliert werden. Allerdings wurden bei Verwendung von Methanol als alleinigem Lösungsmittel die Methylether (*Geraniol*)-**197** und (*Nerol*)-**197** in befriedigenden Ausbeuten erhalten. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass es sich bei den Methylethern (*Geraniol*)-**197** und (*Nerol*)-**197** um zueinander diastereomere Verbindungen handelt. Da von keinem der Produkte, welche aus den Michael-Prins-Cyclisierungen der Substrate (*E*)-**192** und (*Z*)-**192** resultieren, Kristalle erhalten werden konnten, wurden diverse Derivate dargestellt. Schließlich war es möglich an dem Derivat (*Geraniol*)-**200a** eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen. Diese zeigte, dass die relative Konfiguration am Cyclopentan von (*Geraniol*)-**200a** jener von Verbindung **179** entspricht. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, die Konfiguration eines sich von Nerol ableitenden Cyclisierungsproduktes aufzuklären.



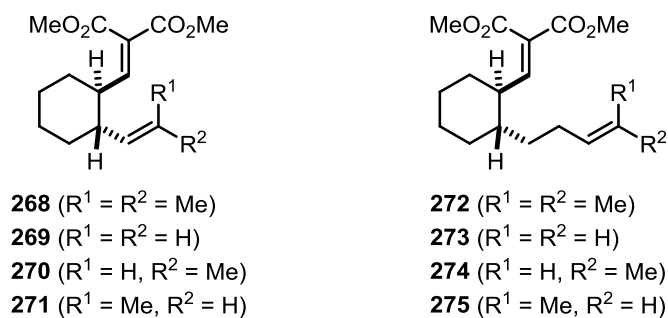
Schema 5.7: Synthese von Derivat (*Geraniol*)-**200a**.

Außerdem wurden die Modellverbindungen **205**, mit einer terminalen, und **206**, mit einer zweifach substituierten Doppelbindung, dargestellt (Schema 5.8). Bemerkenswerterweise cyclisierten diese nicht, wie erwartet, über *C2*, sondern über *C13* zu den entsprechenden Decalinen **215** und **216**. In wässrigem Reaktionsmedium wurden die korrespondierenden sekundären Alkohole **213** und **214**, allerdings in geringen Ausbeuten, erhalten. Die Bestimmung der relativen Konfiguration an *C1* und *C2* und für die Verbindungen **214** und **216** zusätzlich an *C13*, ist bisher nicht gelungen. Zukünftig sollte dies hier ebenfalls durch Röntgenstrukturanalysen erfolgen.



Schema 5.8: Michael-Prins-Cyclisierungen von **205** und **206**.

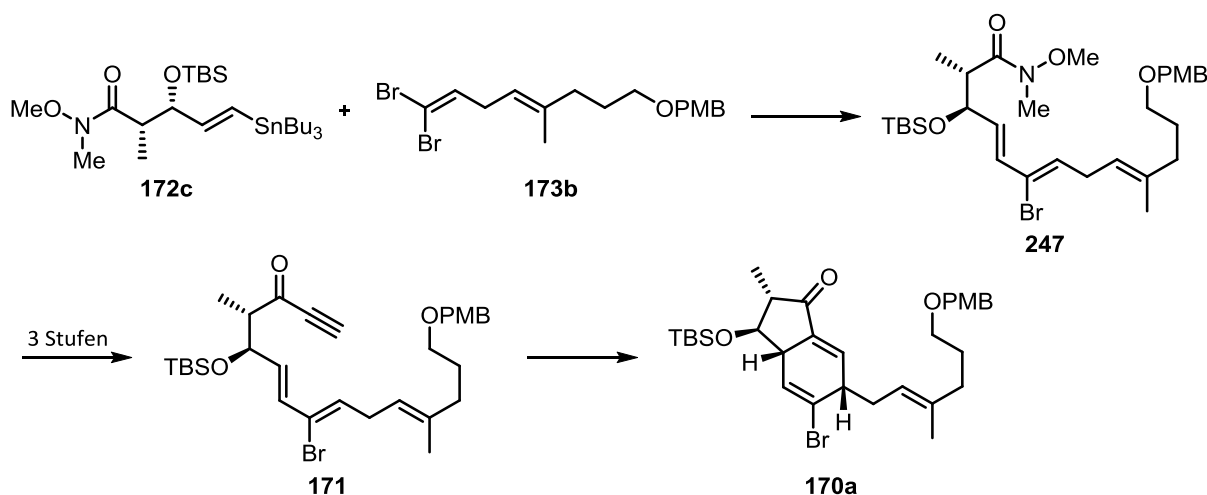
Des Weiteren wäre es interessant den Anwendungsbereich der Michael-Prins-Cyclisierung auf weitere Substrate zu untersuchen (Schema 5.9). Untersuchungen an den Verbindungen **268** bis **275** bezüglich der Größe der neu aufgebauten Ringe könnten dabei helfen, die mechanistischen Grundlagen der Michael-Prins-Reaktion besser zu verstehen und Regelmäßigkeiten abzuleiten.



Schema 5.9: Mögliche weitere Substrate für die Michael-Prins-Reaktion.

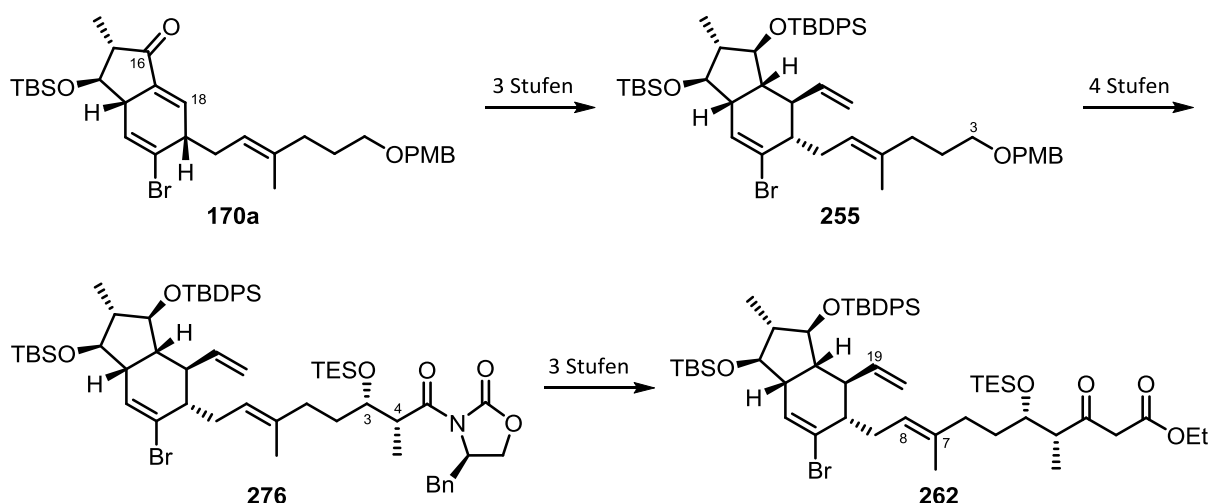
5.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

Bei den synthetischen Arbeiten zur Hexacyclinsäure (**6**) wurde eine Stille-Kupplung der Fragmente **172c** und **173b** als erster Schlüsselschritt genutzt (Schema 5.10). Das Stannan **172c** wurde über 9 Stufen ausgehend von Propargylalkohol mittels Evans-Aldolchemie und Hydrostannylierung synthetisiert. Der Kupplungspartner Bromid **173b** konnte in einer ebenfalls 9 Stufen umfassenden Sequenz aus 1,3-Propandiol erhalten werden. Dabei wurde unter anderem eine Johnson-Claisen-Umlagerung durchgeführt. Das Kupplungsprodukt **247** wurde bei Verwendung von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und Triphenylarsin als Ligand in hervorragenden Ausbeuten erhalten und dann in das Dienin **171** überführt. Die anschließende Diels-Alder-Reaktion lieferte hauptsächlich das gewünschte Diastereomer **170a**.



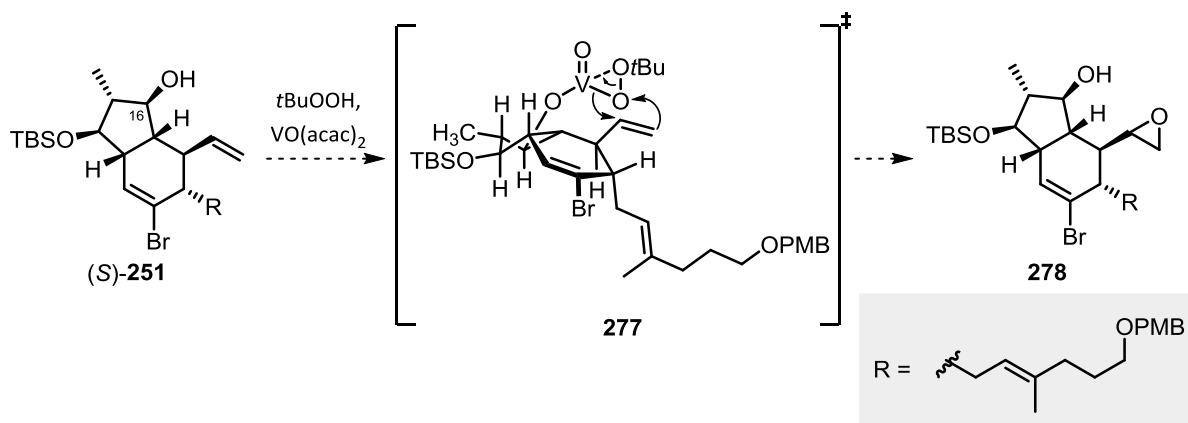
Schema 5.10: Synthese von Verbindung **170a**.

Ausgehend von Diels-Alder-Produkt **170a** wurde zunächst der *C18* Substituent durch eine Cuprat-Addition eingeführt und anschließend der *C16* Alkohol durch Reduktion des Ketons installiert (Schema 5.11). Die gewünschte Konfiguration der Produkte konnte durch ausgiebige *nOe*-Experimente bzw. die Mosher-Methode bestätigt werden. Nach Entschützen und Oxidation wurde der *C3* Aldehyd **256** in einer Evans-Aldolreaktion umgesetzt, wodurch die Stereozentren *C3* und *C4* des *E*-Rings von Hexacyclinsäure (**6**) aufgebaut wurden. Das Auxiliar wurde reaktiv abgespalten und der nach Oxidation erhaltene Aldehyd **261** durch eine Roskamp-Reaktion in β -Ketoester **262** überführt. Die bisherigen Versuche zur Funktionalisierung von *C19* waren erfolglos. Der β -Ketoester **262** wurde in insgesamt 33 Stufen und in einer längsten linearen Sequenz von 24 Stufen, wobei eine Gesamtausbeute von 0.3% erreicht wurde, synthetisiert.



Schema 5.11: Synthese von Verbindung **262**.

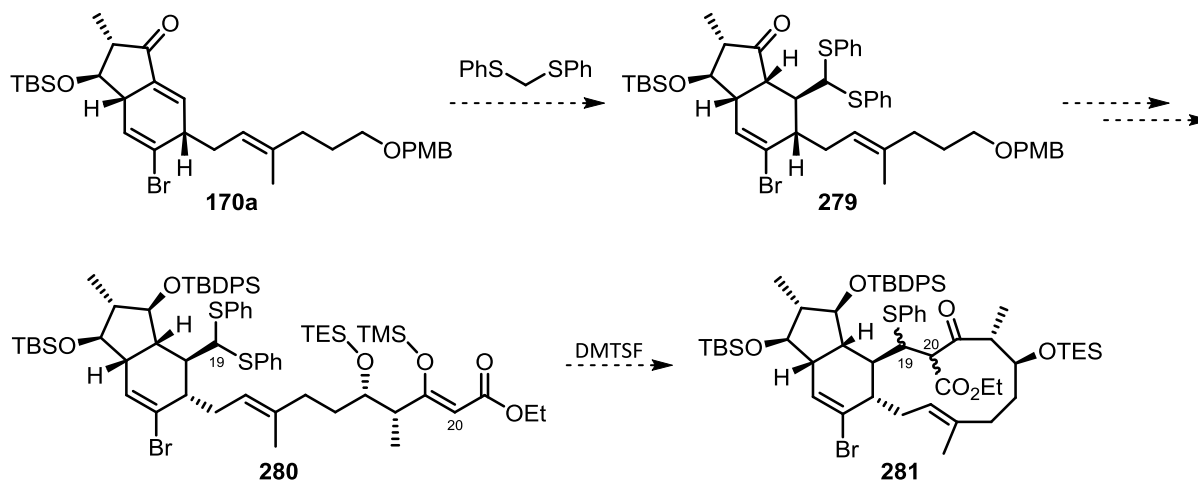
Neben weiteren Untersuchungen zur Funktionalisierung von *C19* an den Substraten **262** und **255** könnte zukünftig auch getestet werden, ob diese Transformation bereits auf der Stufe des Alkohols (*S*)-**251** durch eine Substrat-gelenkte Epoxidierung möglich ist (Schema 5.12). Bei Verwendung von z. B. $\text{VO}(\text{acac})_2$ und $t\text{BuOOH}$ könnte der *C16* Alkohol die Vanadium-Spezies gegebenenfalls so dirigieren, dass lediglich die gewünschte terminale Doppelbindung epoxidiert werden kann.



Schema 5.12: Hypothetische Epoxidierung von Verbindung (*S*)-**251**.

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob anstelle des Vinyl-Cuprats ein anderes Nukleophil durch eine Michael-Addition eingeführt werden kann. Ager und East berichteten beispielsweise, dass Bis(phenylthio)methan nach Deprotonierung durch *n*-Butyllithium unter Zusatz von HMPA als Nukleophil in 1,4-Additionen reagiert.^[97] Mittels dieser Reaktion könnte Thioacetal **279** dargestellt werden (Schema 5.13). Zum einen sollte es möglich sein, nach weiteren Transformationen den *C19* Aldehyd aus dem Thioacetal freizusetzen. Zum anderen könnte allerdings auch untersucht werden, ob das Thioacetal selbst als Substrat in einer

Cyclisierungsreaktion fungieren kann. Trost und Mitarbeiter konnten durch eine intramolekulare DMTSF-induzierte aldolartige Reaktion zwischen einem Thioacetal und einem TMS-Enolether einen 11-gliedrigen Ring aufbauen.^[98] Hier könnte beispielsweise Enolether **280** als Substrat für eine solche Reaktion dienen, wobei durch Bildung der C19/C20-Bindung der 12-gliedrige Makrocyclus **281** geschlossen würde (Schema 5.13). Eliminierung der Thiospezies würde anschließend den für die Michael-Prins-Reaktion vorgesehenen doppelt aktivierten Michael-Akzeptor liefern.



Schema 5.13: Hypothetische Synthese von Verbindung **281**.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Grundsätzlich wurden alle im Folgenden beschriebenen Reaktionen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Außerdem wurde, insbesondere bei sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen, die Schlenktechnik angewendet. Empfindliche Reagenzien, sowie Lösungsmittel für empfindliche Reaktionen, wurden mittels Spritzen transferiert, welche zuvor in einem Ofen bei 70 °C getrocknet und vor Gebrauch mit Inertgas gespült wurden. Sämtliche Reaktionen wurden unter Verwendung von Magnetrührern durchgeführt, sofern diesbezüglich keine zusätzlichen Angaben gemacht sind. Die angegebenen Reaktionstemperaturen, ausgenommen Raumtemperatur, wurden von außen gemessen und durch entsprechende Bäder eingestellt. Sind keine Angaben zur Temperatur gemacht, wurde bei Raumtemperatur gearbeitet. Die kommerziell erworbenen Reagenzien wurden ohne vorherige Reinigung verwendet, sofern dies nicht explizit beschrieben ist.

Absolute Lösungsmittel:

Tetrahydrofuran wurde unter Inertgasatmosphäre über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und abdestilliert. Methylenchlorid wurde unter Inertgasatmosphäre über Calciumhydrid refluxiert und abdestilliert. Des Weiteren wurden Methylenchlorid, Diethylether, Hexan, Tetrahydrofuran und Toluol teilweise aus einem Lösungsmittel-Reinigungssystem MB SPS der Firma Braun entnommen. Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen den von der Firma Braun angegebenen Spezifikationen. Weitere verwendete absolute Lösungsmittel wurden kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt: Acetonitril, Benzol, Chloroform, Dimethylformamid, 1,4-Dioxan, Dimethylsulfoxid, Isopropanol, Methanol, Toluol (Firma Acros Organics bzw. Firma Sigma Aldrich).

Chromatographie:

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60M (Korngröße: 40-63 µm) der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und die Eluenten grundsätzlich frisch angesetzt, wobei sich die angegebenen Verhältnisse im Folgenden als Volumen:Volumen verstehen.

Analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf mit Kieselgel beschichteten (Schichtdicke: 200 µm) Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Typ: 60 F₂₅₄) der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Visualisierung erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge

254 nm und/oder durch Anwendung von Kaliumpermanganat-, Cer(IV)- oder *para*-Anisaldehyd-Tauchreagenzien.

Schmelzpunkte:

Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät OptiMelt MPA 100 der Firma Stanford Research Systems bestimmt.

Drehwerte:

Zur Bestimmung der Drehwerte wurde das Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer verwendet. Es wurde bei 20 °C in einer 1 mL Quarzglasküvette bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Drehwerte α sind in Grad (°) angegeben und die Konzentrationen c in g pro 100 mL.

NMR-Spektroskopie:

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DPX-200, DPX-400 und DPX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und auf das Restprotonensignal des jeweiligen Lösungsmittels kalibriert (CDCl₃: δ 7.26 ppm, DMSO-d₆: δ 2.50 ppm).^[99] Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hz angegeben und für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, bs: breites Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, p: Pentett und m: Multipllett.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DPX-400 und DPX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und auf das Signal des jeweiligen Lösungsmittels kalibriert (CDCl₃: δ 77.16 ppm, DMSO-d₆: δ 39.52 ppm).^[99]

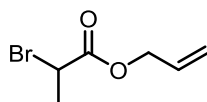
Massenspektrometrie:

Die Elektronensprayionisierungs-Massenspektren (ESI-MS) wurden mit einem Micromass LCT Gerät der Firma Waters gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage (Alliance 2695), welche ebenfalls von der Firma Waters stammt.

6.2 Synthesevorschriften

6.2.1 Totalsynthese von Antalid

Allyl-2-brompropionat (**34**)^[27]



34

C₆H₉BrO₂
193.0400 g/mol

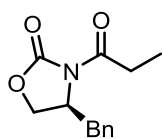
Zu einer Lösung von Allylalkohol (3.0 g, 3.6 mL, 51.2 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (200 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren langsam Et₃N (5.3 g, 7.3 mL, 52.2 mmol, 1.0 Äq.) gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 2-Brompropionylbromid (**33**) (16.9 g, 8.2 mL, 78.3 mmol, 1.5 Äq.). Im Anschluss wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 3.5 h gerührt. Es wurde dann nacheinander mit H₂O (3 × 50 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Pentan:Et₂O, 10:1) gereinigt und Allylester **34** (9.8 g, 51.2 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.73 (PE:EtOAc, 10:1);

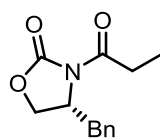
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.93 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 5.7 Hz, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.06, 131.41, 119.05, 66.53, 40.07, 21.79 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[27]

(S)- und (R)-Evans-Reagenz (S)-26 und (R)-26^[100]

(S)-26
C₁₃H₁₅NO₃
233.2670 g/mol



(R)-26
C₁₃H₁₅NO₃
233.2670 g/mol

Für (S)-26:

Eine Lösung von (S)-4-Benzyloxazolidin-2-on (7.5 g, 42.3 mmol, 1.0 Äq.) in THF (115 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt. Nacheinander wurden langsam *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 16.9 mL, 42.3 mmol, 1.0 Äq.) und Propionylchlorid (4.3 g, 4.1 ml; 46.4 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Es wurde für 2.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (60 mL) beendet wurde. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt hatte wurden die Phasen getrennt und die Wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit wäs. Natronlauge (1.0 M, 30 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 5:1 zu 2:1) gereinigt und Evans-Reagenz (S)-26 (9.2 g, 39.3 mmol, 93%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.55 (PE:EtOAc, 3:1); **Smp.**: 44 °C; **[α]_D** (20 °C): +91.5 (c = 1.0, CHCl₃);

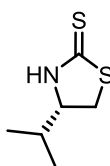
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 4.68 (ddd, *J* = 10.6, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.04 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 3.07 – 2.85 (m, 2H), 2.77 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.22, 153.65, 135.47, 129.56, 129.10, 127.48, 66.36, 55.32, 38.08, 29.35, 8.45 ppm;

HRMS (ESI): C₁₃H₁₅NO₃Na [M+Na⁺] berechnet: 256.0950, gefunden: 256.0956.

Für (R)-26 wurde die Reaktion analog, jedoch beginnend von (R)-4-Benzyloxazolidin-2-on durchgeführt: **[α]_D** (20 °C): -86.3 (c = 1.0, CHCl₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[100]

(S)-4-Isopropylthiazolidin-2-thion (282)^{[20],[21]}

282
 $C_6H_{11}NS_2$
 161.2810 g/mol

Zu einer Lösung von L-Valin (25.0 g, 212.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (450 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren langsam $NaBH_4$ (19.3 g, 510.6 mmol, 2.4 Äq.) gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe einer Lösung von I_2 (54.0 g, 212.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 mL). Anschließend wurde der Reaktionskolben mit einem Dimrothkühler versehen und es wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde erneut auf 0 °C gekühlt und MeOH (150 mL) vorsichtig zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 min bei 0 °C gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem Rückstand wurde wäs. KOH-Lsg. (20%, 400 mL) gegeben und es wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Extrakte mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wobei Rohalkohol **283** erhalten wurde.

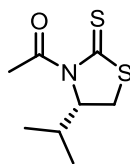
Der erhaltene Rohalkohol **283** wurde in EtOH (64 mL) gelöst. Unter Rühren bei Raumtemperatur wurden CS_2 (43.7 g, 34.7 mL, 574.3 mmol, 2.7 Äq.) und eine Lösung von KOH (32.2 g, 574.3 mmol, 2.7 Äq.) in $H_2O:EtOH$ (1:1, 252 mL) nacheinander zugegeben. Im Anschluss wurde für 96 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde aus PE/EtOAc umkristallisiert und (S)-Nagao-Auxiliar **282** (17.7 g, 110.1 mmol, 52%) als weiße Nadeln erhalten.

$R_f = 0.55$ (PE:EtOAc, 3:1); **Smp.:** 64 °C; $[\alpha]_D$ (20 °C): -35.9 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 11.1, 8.3$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 11.1, 8.2$ Hz, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 201.06, 70.15, 35.93, 32.08, 18.88, 18.28 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{[20],[21]}

Nagao-Reagenz 23^[101]

23
C₈H₁₃NOS₂
203.3180 g/mol

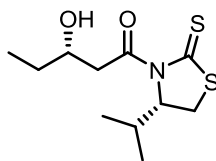
Eine Suspension von NaH (60% Suspension in Mineralöl, 1.9 g, 47.1 mmol, 1.1 Äq.) in THF (62 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren mit Auxiliar **282** (6.9 g, 42.8 mmol, 1.0 Äq.) in THF (24 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 10 min bei derselben Temperatur gerührt bevor Acetylchlorid (3.7 g, 3.4 mL, 47.1 mmol, 1.1 Äq.) tropfenweise zugegeben wurde. Nach weiteren 10 min bei 0 °C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von wäs. HCl (2 M, 40 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Extrakte mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und Reagenz **23** (7.8 g, 38.1 mmol, 89%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.77 (PE:EtOAc, 3:1); [**α**]_D (20 °C): +442.1 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.15 (ddd, *J* = 7.7, 6.2, 1.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 11.5, 1.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 203.34, 170.85, 71.40, 30.91, 30.53, 27.07, 19.19, 17.89 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[101]

Alkohol 24^{[22],[23]}**24**

C₁₁H₁₉NO₂S₂
261.3980 g/mol

Zu einer Lösung von Reagenz **23** (7.8 g, 38.4 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (192 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren langsam TiCl₄ (1 M in CH₂Cl₂, 42.3 mL, 42.3 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 5 min bei derselben Temperatur gerührt bevor auf -78 °C gekühlt wurde. Diisopropylethylamin (5.5 g, 7.2 mL, 42.3 mmol, 1.1 Äq.) wurde zugetropft und es wurde für 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Propionaldehyd (3.3 g, 4.2 mL, 57.6 mmol, 1.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (144 mL) zugegeben und es wurde weitere 3 h bei -78 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (200 mL) beendet wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 70 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 3:1 zu 2:1) gereinigt und Alkohol **24** (8.2 g, 31.5 mmol, 82%) als gelbes Öl erhalten.

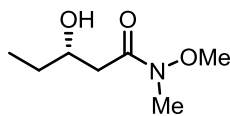
R_f = 0.29 (PE:EtOAc, 3:1); [α]_D (20 °C): +406.5 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.24 – 5.10 (m, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 17.7, 2.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 17.7, 9.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 11.5, 0.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 203.21, 173.46, 71.52, 69.46, 45.23, 31.00, 30.73, 29.37, 19.23, 17.97, 10.09 ppm;

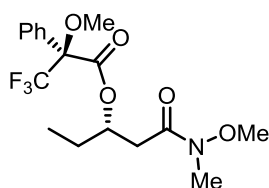
HRMS (ESI): C₁₁H₁₉NO₂S₂Na [M+Na⁺] berechnet: 284.0755, gefunden: 284.0758.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[23]

Weinreb-Amid **284**^[19]**284**C₇H₁₅NO₃
161.2010 g/mol

Zu einer Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (4.7 g, 47.8 mmol, 2.9 Äq.) in CH₂Cl₂ (191 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren langsam Me₃Al (2 M in Heptan, 23.9 mL, 47.8 mmol, 2.9 Äq.) gegeben. Es wurde für 30 min bei derselben Temperatur gerührt bevor auf –20 °C abgekühlt wurde. Dann wurde eine Lösung von Alkohol **24** (4.3 g, 16.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (47 mL) zugegeben und es wurde nach weiteren 60 min auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 5 h wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und wäs. HCl (0.5 M, 80 mL) vorsichtig zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 70 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Es wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 1:3) gereinigt. Weinreb-Amid **284** (2.7 g, 16.5 mmol, 100%) wurde als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.31 (PE:EtOAc, 1:3); [**α**]_D (20 °C): +70.6 (c = 1.0, CHCl₃);**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 16.7, 9.7 Hz, 1H), 1.63 – 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm;**¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 174.13, 69.41, 61.37, 37.86, 31.98, 29.52, 10.07 ppm.

(S)-Mosher-Ester 29^[24]**29**

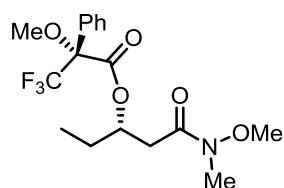
C₁₇H₂₂F₃NO₅
377.3602 g/mol

Zu einer Lösung von Alkohol **284** (15.0 mg, 93.1 μ mol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (3.1 mL) bei 0 °C wurden unter Rühren nacheinander Et₃N (75.2 mg, 103.0 μ L, 743.1 μ mol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (15.9 mg, 130.1 μ mol, 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid (94.1 mg, 69.7 μ L, 372.4 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei derselben Temperatur wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 8.5 h gerührt, bevor mit EtOAc (15 mL) verdünnt wurde. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 10 mL), wäs. NaOH-Lsg. (1.0 M, 10 mL) und ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 1:1) gereinigt und (*S*)-Mosher-Ester **29** (26.6 mg, 70.5 μ mol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.62 (PE:EtOAc, 1:1); [α]_D (20 °C): -42.3 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 5.61 – 5.52 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 – 3.52 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.94 (dd, *J* = 15.9, 8.7 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm;

HRMS (ESI): C₁₇H₂₂NO₅F₃Na [M+Na⁺] berechnet: 400.1348, gefunden: 400.1348.

(R)-Mosher-Ester 30^[24]**30**

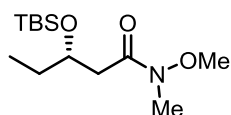
C₁₇H₂₂F₃NO₅
377.3602 g/mol

Zu einer Lösung von Alkohol **284** (15.0 mg, 93.1 μ mol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (3.1 mL) bei 0 °C wurden nacheinander Et₃N (75.2 mg, 103.0 μ L, 743.1 μ mol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (15.9 mg, 130.1 μ mol, 1.4 Äq.) und (S)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylacetylchlorid (94.1 mg, 69.7 μ L, 372.4 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei derselben Temperatur wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 8.5 h gerührt bevor EtOAc (15 mL) zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 10 mL), wäs. NaOH-Lsg. (1.0 M, 10 mL) und ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 1:1) gereinigt und (R)-Mosher-Ester **30** (25.8 mg, 68.4 μ mol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.62 (PE:EtOAc, 1:1); [α]_D (20 °C): +26.3 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 5.60 – 5.50 (m, 1H), 3.56 – 3.54 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* = 15.8, 8.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 15.9, 4.9 Hz, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm;

HRMS (ESI): C₁₇H₂₂NO₅F₃Na [M+Na⁺] berechnet: 400.1348, gefunden: 400.1348.

TBS-Ether 25**25**C₁₃H₂₉NO₃Si
275.4640 g/mol

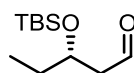
Zu einer Lösung von Alkohol **284** (2.6 g, 16.1 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (32.3 mL) bei 0 °C wurden nacheinander 2,6-Lutidin (5.2 g, 5.6 mL, 48.4 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (6.4 g, 5.6 mL, 24.2 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Es wurde für 10 min bei derselben Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h wurden nacheinander CH₂Cl₂ (40 mL) und ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (40 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert und die organische Phase mit wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 50 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und TBS-Ether **25** (4.3 g, 15.6 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.68 (PE:EtOAc, 3:1); [**α**]_D (20 °C): +20.5 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.24 – 4.12 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 14.6, 5.3 Hz, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

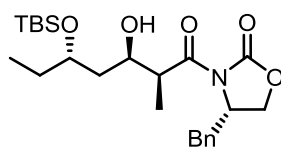
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 70.66, 61.45, 39.21, 32.11, 30.64, 26.00, 18.21, 9.49, –4.53, –4.58 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₁₃H₃₀NO₃Si [M+H⁺] berechnet: 276.1995, gefunden: 276.1993.

Aldehyd 19**19** $C_{11}H_{24}O_2Si$
216.3960 g/mol

Zu einer Lösung von Amid **25** (2.6 g, 9.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (94.5 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde DiBAL-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 37.8 mL, 37.8 mmol, 4.0 Äq.) unter Rühren portionsweise über 1 h gegeben. Nach weiteren 1.5 h wurde Aceton (10 mL) zugetropft und es wurde 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (100 mL) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 1.5 h gerührt, wobei sich zwei klare Phasen bildeten. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 40\text{ mL}$) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Pentan: Et_2O , 10:1) gereinigt und Aldehyd **19** (2.0 g, 9.4 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

 $R_f = 0.78$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$): +1.6 ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.81 (t, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 1H), 2.55 – 2.47 (m, 2H), 1.59 – 1.54 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 202.64, 69.48, 50.50, 30.70, 25.91, 18.16, 9.56, -4.28 , -4.58 ppm.

Aldolprodukt 27**27**

$C_{24}H_{39}NO_5Si$
449.6630 g/mol

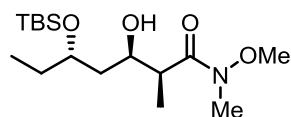
Zu einer Lösung von (*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on ((*S*)-**26**) (2.8 g, 11.8 mmol, 1.25 Äq.) in CH_2Cl_2 (47.2 mL) bei $-78\text{ }^\circ C$ wurde unter Rühren Diisopropylethylamin (1.8 g, 2.3 mL, 13.7 mmol, 1.45 Äq.) gegeben. Anschließend wurde *n*Bu₂BOTf (1.0 M in CH_2Cl_2 , 12.3 mL, 12.3 mmol, 1.3 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf $0\text{ }^\circ C$ erwärmt und für 45 min gerührt, bevor erneut auf $-78\text{ }^\circ C$ gekühlt wurde. Dann wurde eine Lösung von Aldehyd **19** (2.0 g, 9.4 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (47.2 mL) tropfenweise zugegeben. Es wurde 1 h bei derselben Temperatur gerührt und dann auf $0\text{ }^\circ C$ erwärmt, wo für weitere 2 h gerührt wurde. Im Anschluss wurde erneut auf $-78\text{ }^\circ C$ gekühlt, wo vorsichtig nacheinander wäs. pH 7 Puffer (30 mL) und MeOH (30 mL) zugegeben wurden. Es wurde auf $0\text{ }^\circ C$ erwärmt und eine Lösung von H_2O_2 (30 wt.% in H_2O , 20 mL) in MeOH (40 mL) zugegeben. Nachdem 10 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit H_2O (50 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit ges. wäs. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und Aldolprodukt **27** (3.2 g, 7.1 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 3.28 (dd, $J = 13.4, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.4, 9.6\text{ Hz}$, 1H), 1.73 – 1.49 (m, 4H), 1.28 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 176.58, 153.28, 135.36, 129.59, 129.10, 127.52, 72.13, 68.56, 66.23, 55.44, 43.31, 38.55, 37.97, 29.48, 26.02, 18.17, 11.45, 9.88, -4.40 , -4.62 ppm;

HRMS (ESI): $C_{24}H_{40}NO_5Si$ [$M+H^+$] berechnet: 450.2676, gefunden: 450.2670.

Weinreb-Amid 285**285**

C₁₆H₃₅NO₄Si
333.5440 g/mol

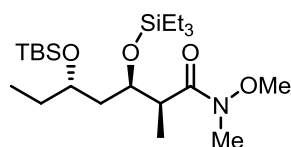
Zu einer Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (1.9 g, 19.4 mmol, 2.9 Äq.) in CH₂Cl₂ (77.5 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren langsam Me₃Al (2 M in Heptan, 9.7 mL, 19.4 mmol, 2.9 Äq.) gegeben. Es wurde für 30 min bei derselben Temperatur gerührt bevor auf -20 °C abgekühlt wurde. Dann wurde eine Lösung von Alkohol **27** (3.0 g, 6.7 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (19.1 mL) zugegeben und es wurde nach weiteren 60 min auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 13 h wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und es wurde nacheinander CH₂Cl₂ (60 mL) und wäs. HCl (0.5 M, 60 mL) vorsichtig zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (80 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Es wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 1:3) gereinigt. Weinreb-Amid **285** (2.2 g, 6.7 mmol, 100%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.44 (PE:EtOAc, 3:1); [**α**]_D (20 °C): +23.0 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (bs, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 3H), 1.45 (ddd, *J* = 14.1, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 71.84, 68.88, 61.67, 40.58, 39.53, 32.10, 29.91, 26.05, 18.20, 11.91, 9.71, -4.36, -4.57 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₁₆H₃₆NO₄Si [M+H⁺] berechnet: 334.2414, gefunden: 334.2412.

TES-Ether **28****28**C₂₂H₄₉NO₄Si₂
447.8070 g/mol

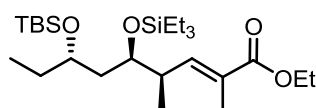
Zu einer Lösung von Alkohol **285** (820.0 mg, 2.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (4.9 mL) bei 0 °C wurden unter Rühren 2,6-Lutidin (793.0 mg, 861.9 µL, 7.4 mmol, 3.0 Äq.) und TESOTf (978.1 mg, 835.9 µL, 3.7 mmol, 1.5 Äq.) nacheinander gegeben. Nach 10 min wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 5 h gerührt, bevor durch Zugabe von CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt wurde. Ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und TES-Ether **28** (1.1 g, 2.4 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.37$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.7$ (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.12 – 3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.96 – 2.76 (m, 1H), 1.70 – 1.38 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.89 – 0.82 (m, 3H), 0.65 – 0.52 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 71.19, 71.04, 61.24, 44.21, 41.57, 32.36, 30.19, 26.05, 18.26, 12.44, 9.74, 7.12, 5.39, -3.85, -4.03 ppm;

HRMS (ESI): C₂₂H₅₀NO₄Si₂ [M+H⁺] berechnet: 448.3278, gefunden: 448.3279.

Ethylester 32**32**
 $C_{25}H_{52}O_4Si_2$
 472.8570 g/mol

Zu einer Lösung von TES-Ether **28** (620.0 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (13.4 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde unter Rühren DiBAL-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 5.5 mL, 5.5 mmol, 4.0 Äq.) portionsweise über 1 h gegeben. Nach weiteren 1.5 h bei derselben Temperatur wurde Aceton (3 mL) zugetropft und für weitere 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (20 mL) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt, wobei sich zwei klare Phasen bildeten. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert und die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt, wobei Aldehyd **15** erhalten wurde.

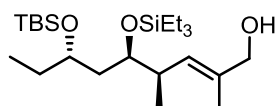
Der erhaltene Aldehyd **15** wurde in Toluol (6.9 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propionat (2.0 g, 5.5 mmol, 4.0 Äq.) wurde zugegeben und anschließend wurde auf $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, wo für 18 h gerührt wurde. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit MTBE (15 mL) verdünnt und nacheinander mit H_2O ($2 \times 20\text{ mL}$) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 30:1) gereinigt und Ethylester **32** (587.0 mg, 1.2 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc, 30:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$): +9.9 ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.73 (dq, $J = 2.7, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 2.56 – 2.49 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.43 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 0.95 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 0.63 – 0.57 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 168.44, 145.50, 126.86, 73.04, 71.37, 60.54, 42.95, 39.18, 30.54, 26.06, 18.26, 14.42, 14.02, 12.78, 9.46, 7.13, 5.44, -3.66 , -4.06 ppm;

HRMS (ESI): $C_{25}H_{52}O_4Si_2Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 495.3302, gefunden: 495.3298.

Alkohol 286**286**

$C_{23}H_{50}O_3Si_2$
430.8200 g/mol

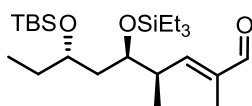
In einem Schlenk-Kolben wurde $LiAlH_4$ (82.0 mg, 2.2 mmol, 2.0 Äq.) vorgelegt und mit Et_2O (2.2 mL) versetzt. Diese Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Ester **32** (510.0 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (3.6 mL) zugetropft. Es wurde nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt und dann für 6 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung wieder auf 0 °C gekühlt, vorsichtig mit MTBE (20 mL) verdünnt und tropfenweise mit ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (20 mL) versetzt. Dann wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich zwei Phasen ausbildeten. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert. Im Anschluss wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Alkohol **286** (427.0 mg, 1.0 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.13$ (PE:EtOAc, 20:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): +0.6 (c = 1.0, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.45 – 5.32 (m, 1H), 4.00 (bs, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 2.53 – 2.37 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.62 – 0.56 (m, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 134.09, 130.13, 73.94, 71.53, 69.40, 42.64, 38.05, 30.62, 26.07, 18.28, 15.44, 14.10, 9.48, 7.18, 5.54, –3.64, –4.06 ppm;

HRMS (ESI): $C_{23}H_{51}O_3Si_2$ [$M+H^+$] berechnet: 431.3377, gefunden: 431.3378.

Aldehyd 287**287**C₂₃H₄₈O₃Si₂
428.8040 g/mol

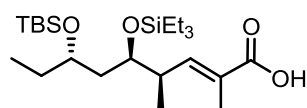
Zu einer Lösung von Alkohol **286** (420.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (19.5 mL) wurde aktiviertes Mangan(IV)oxid (1.7 g, 19.5 mmol, 20.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Celite® filtriert und dieses mehrmals mit CH₂Cl₂ nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 20:1) gereinigt und Aldehyd **287** (418.4 mg, 1.0 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.51 (PE:EtOAc, 20:1); **[α]_D** (20 °C): -0.7 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.39 (s, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 3.80 (dt, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.63 – 0.56 (m, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.71, 157.92, 138.50, 73.00, 71.37, 42.39, 39.59, 30.66, 26.05, 18.26, 14.23, 9.64, 9.35, 7.12, 5.50, -3.58, -4.10 ppm;

HRMS (ESI): C₂₃H₄₉O₃Si₂ [M+H⁺] berechnet: 429.3220, gefunden: 429.3221.

Säure **11****11**
 $C_{23}H_{48}O_4Si_2$
 444.8030 g/mol

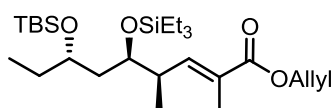
Zu einer Lösung von Aldehyd **287** (209.9 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (650 μ L) bei 0 °C wurden nacheinander eine Lösung von $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (30.0 mg, 0.22 mmol, 0.45 Äq.) in H_2O (250 μ L) und H_2O_2 (30 wt.% in H_2O , 69.5 mg, 62.6 μ L, 0.61 mmol, 1.25 Äq.) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von $NaClO_2$ (80 wt.%, 110.8 mg, 0.98 mmol, 2.0 Äq.) in H_2O (770 μ L) zugegeben und es wurde nach 15 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde für 44 h bei derselben Temperatur gerührt und dann mit EtOAc (10 mL) verdünnt, bevor wäs. Zitronensäure (10 wt.%, 10 mL) zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase nacheinander mit wäs. $NaHSO_3$ -Lsg. (10 wt.%, 10 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Es wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 20:1 zu 3:1) gereinigt und Säure **11** (123.0 mg, 0.28 mmol, 56%) als leicht gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.15$ (PE:EtOAc, 20:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): +13.3 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.91 – 6.86 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.63 – 0.57 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.28, 148.22, 126.23, 73.04, 71.39, 42.65, 39.55, 30.62, 26.04, 18.25, 14.16, 12.45, 9.42, 7.11, 5.43, –3.64, –4.09 ppm;

HRMS (ESI): $C_{23}H_{47}O_4Si_2$ [$M-H^+$] berechnet: 443.3013, gefunden: 443.3015.

Allylester **36****36**
 $C_{26}H_{52}O_4Si_2$
 484.8680 g/mol

Zu einer Lösung von Allylester **34** (944.0 mg, 4.9 mmol, 4.0 Äq.) in Toluol (4.9 mL) bei Raumtemperatur wurde unter Rühren *n*Bu₃P (1.0 g, 1.2 mL, 4.9 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 24 h bei derselben Temperatur gerührt, bevor mit CH₂Cl₂ (30 mL) verdünnt wurde. Anschließend wurde mit wäs. NaOH-Lsg. (2.0 M, 40 mL) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei Allyl-2-(tri-*n*-butylphosphoranylid)propionat (**37**) erhalten wurde.

Zwischenzeitlich wurde DiBAL-H (1.0 M in CH₂Cl₂, 4.9 mL, 4.9 mmol, 4.0 Äq.) unter Rühren portionsweise über 1 h zu einer Lösung von Amid **28** (550.0 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (12.3 mL) bei –78 °C gegeben. Nachdem für weitere 1.5 h bei derselben Temperatur gerührt wurde, wurde Aceton (3 mL) zugetropft und für weitere 10 min bei –78 °C gerührt. Dann wurde ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (20 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt, wobei sich zwei klare Phasen bildeten. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert und die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei Aldehyd **15** erhalten wurde.

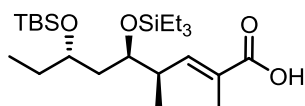
Der erhaltene Aldehyd **15** wurde in CH₂Cl₂ (3.1 mL) gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung des oben dargestellten Allyl-2-(tri-*n*-butylphosphoranylid)propionats (**37**) in CH₂Cl₂ (3.3 mL) gegeben. Nach 42 h bei derselben Temperatur wurde die Reaktionsmischung mit MTBE (15 mL) verdünnt und nacheinander mit H₂O (2 × 20 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE zu PE:EtOAc, 20:1) gereinigt und Allylester **36** (577.0 mg, 1.2 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE); $[\alpha]_D^{20} = +9.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.81 – 6.73 (m, 1H), 5.95 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.38 – 5.28 (m, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.62 – 0.57 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.02, 146.02, 132.72, 126.68, 117.95, 73.07, 71.37, 65.34, 42.84, 39.28, 30.56, 26.06, 18.25, 14.12, 12.81, 9.44, 7.12, 5.44, –3.64, –4.07 ppm;

HRMS (ESI): C₂₆H₅₃O₄Si₂ [M+H⁺] berechnet: 485.3482, gefunden: 485.3481.

Säure 11**11**
 $C_{23}H_{48}O_4Si_2$
 444.8030 g/mol

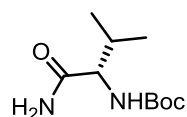
Zu einer Lösung von Allylester **36** (390.0 mg, 0.81 mmol, 1.0 Äq.) in THF (54 mL) bei Raumtemperatur wurden nacheinander *N*-Methylanilin (215.7 mg, 217.9 μ L, 2.01 mmol, 2.5 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (93.0 mg, 80.5 μ mol, 0.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 40 h bei derselben Temperatur gerührt und dann mit EtOAc (50 mL) verdünnt, bevor wäs. Zitronensäure (10 wt.%, 50 mL) zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 30 mL) extrahiert und die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 20:1 zu 3:1) gereinigt und Säure **11** (338.0 mg, 0.76 mmol, 94%) als leicht gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.15$ (PE:EtOAc, 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +13.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.91 – 6.86 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.63 – 0.57 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.28, 148.22, 126.23, 73.04, 71.39, 42.65, 39.55, 30.62, 26.04, 18.25, 14.16, 12.45, 9.42, 7.11, 5.43, –3.64, –4.09 ppm;

HRMS (ESI): C₂₃H₄₇O₄Si₂ [M–H⁺] berechnet: 443.3013, gefunden: 443.3015.

Amid 288**288**C₁₀H₂₀N₂O₃
216.2810 g/mol

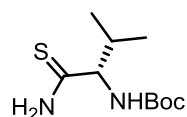
Zu einer Lösung von Boc-L-Valin (**18**) (2.0 g, 9.2 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (115 mL) bei 0 °C wurden unter Rühren nacheinander HOBT·xH₂O (12 wt.% H₂O, 1.4 g, 9.2 mmol, 1.0 Äq.) und DCC (2.5 g, 12.0 mmol, 1.3 Äq.) gegeben. Es wurde für 5 min bei derselben Temperatur gerührt bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 60 min wurde auf 0 °C gekühlt und wäs. NH₃-Lsg. (25%, 2.3 g, 2.3 mL, 33.1 mmol, 3.6 Äq.) zugegeben. Es wurde für weitere 60 min bei 0 °C gerührt und dann durch Celite® filtriert, welches mehrmals mit CH₂Cl₂ nachgespült wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH, 15:1) gereinigt. Amid **288** (1.6 g, 7.4 mmol, 80%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.33 (CH₂Cl₂:MeOH, 15:1); **Smp.:** 145 °C; **[α]_D** (20 °C): +21.4 (c = 1.0, Aceton);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.25 (bs, 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 173.37, 155.40, 77.89, 59.48, 30.25, 28.18, 19.32, 17.96 ppm;

HRMS (ESI): C₁₀H₂₀N₂O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 239.1372, gefunden: 239.1370.

Thioamid 20^[17]**20**C₁₀H₂₀N₂O₂S
232.3420 g/mol

Zu einer Lösung von Amid **288** (1.0 g, 4.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (11.5 mL) wurde unter Rühren bei Raumtemperatur Lawessons Reagenz (3.7 g, 9.3 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 50 °C erwärmt, wo für 4 h gerührt wurde. Im Anschluss wurde auf 0 °C gekühlt, ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) zugegeben und dann mit EtOAc (20 mL) verdünnt. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 30 min gerührt und dann die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH, 30:1) gereinigt und Thioamid **20** (948.0 mg, 4.1 mmol, 89%) als weißer Schaum erhalten.

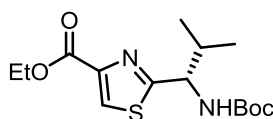
R_f = 0.60 (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1); **Smp.:** 46.5 °C; **[α]_D** (20 °C): -37.6 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 5.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.57, 156.12, 80.41, 65.32, 33.46, 28.48, 19.67, 18.38 ppm;

HRMS (ESI): C₁₀H₂₀N₂O₂SNa [M+Na⁺]: berechnet: 255.1143, gefunden: 255.1146.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[17]

Thiazol 21^[17]**21**

C₁₅H₂₄N₂O₄S
328.4270 g/mol

Zu einer Lösung von Thioamid **20** (500.0 mg, 2.2 mmol, 1.0 Äq.) in frisch destilliertem DME (13.5 mL) bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde unter Rühren KHCO₃ (1.9 g, 19.0 mmol, 8.7 Äq.) gegeben. Es wurde für 20 min bei derselben Temperatur gerührt, bevor Ethylbromopyruvat (1.4 g, 892.6 μL , 7.1 mmol, 3.3 Äq.) zugegeben wurde. Im Anschluss wurde für weitere 15 min bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 30 min gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde erneut auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine Lösung von 2,6-Lutidin (2.1 g, 2.3 mL, 20.0 mmol, 9.3 Äq.) und TFAA (2.0 g, 1.3 mL, 9.5 mmol, 4.4 Äq.) in frisch destilliertem DME (3.7 mL) zugetropft. Nach weiteren 30 min bei derselben Temperatur wurde auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 13 h gerührt wurde. Anschließend wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und dann H₂O (20 mL) zugegeben. Es wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Extrakte mit wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und Thiazol **21** (705.0 mg, 2.1 mmol, 100%) als leicht gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.72 (PE:EtOAc, 3:1); **Smp.**: 102 $^{\circ}\text{C}$; **[α]_D** (20 $^{\circ}\text{C}$): -38.5 ($c = 1.0$, CHCl₃);

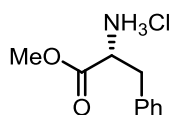
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 4.93 – 4.86 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.36, 161.50, 155.58, 147.56, 126.89, 80.23, 61.54, 58.19, 33.43, 28.45, 19.58, 17.40, 14.52 ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₂₅N₂O₄S [M+H⁺]: berechnet: 329.1535, gefunden: 329.1534.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[17]

D-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid (**16**)



16

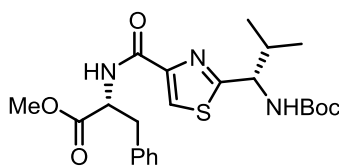
C₁₀H₁₄ClNO₂
215.6770 g/mol

Unter Rühren wurde Acetylchlorid (13.8 mL, 15.2 g, 193.7 mmol, 3.2 Äq.) bei 0 °C zu MeOH (75 mL) getropft. Nach 10 min bei derselben Temperatur wurde D-Phenylalanin (10.0 g, 60.5 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Es wurde weitere 2 h gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wo für 14 h gerührt wurde. Es wurde unter vermindertem Druck eingengt und Ester **16** (13.0 g, 60.3 mmol, 100%) als weißer Feststoff erhalten.

Smp.: 143 °C; **[α]_D** (20 °C): -17.3 (c = 1.0, MeOH);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.63 (bs, 3H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 4.27 (dd, *J* = 7.1, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 169.37, 134.61, 129.38, 128.60, 127.28, 53.20, 52.58, 35.88 ppm.

Peptid **22****22**

C₂₃H₃₁N₃O₅S
461.5770 g/mol

Zu einer Lösung von Thiazol **21** (1.0 g, 3.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (33.9 mL) wurden bei Raumtemperatur unter Rühren nacheinander MeOH (8.7 mL), H₂O (17.9 mL) und wäs. LiOH-Lsg. (0.5 M, 7.3 mL) gegeben. Es wurde für 3.5 h bei derselben Temperatur gerührt, bevor die Reaktionsmischung in wäs. HCl (0.1 M, 400 mL) gegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wobei Säure **17** erhalten wurde.

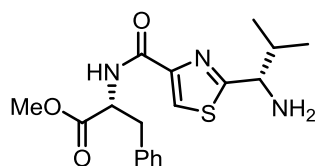
Die erhaltene Säure **17** wurde in CH₂Cl₂ (6.1 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Amin **16** (1.3 g, 6.1 mmol, 2.0 Äq.) und HOBt·xH₂O (12 wt.% H₂O, 1.4 g, 9.1 mmol, 3.0 Äq.) wurden nacheinander zugegeben und es wurde 5 min bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wurden EDC·HCl (1.3 g, 6.7 mmol, 2.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (1.1 g, 1.4 mL, 8.2 mmol, 2.7 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde, für 5 min bei 0 °C gerührt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wurde mit CH₂Cl₂ (20 mL) verdünnt und anschließend wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert und die organische Phase mit ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 3:1 zu 2:1) gereinigt und Peptid **22** (1.1 g, 4.4 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.27 (PE:EtOAc, 3:1); [α]_D (20 °C): −59.1 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 5.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.82, 160.62, 149.53, 136.02, 129.48, 128.71, 127.30, 123.24, 80.39, 57.99, 53.24, 52.49, 38.32, 33.36, 28.49, 19.34, 17.62 ppm, zwei C=O wurden nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₂₃H₃₂N₃O₅S [M+H⁺]: berechnet: 462.2063, gefunden: 462.2063.

Amin 10**10**

C₁₈H₂₃N₃O₃S
361.4600 g/mol

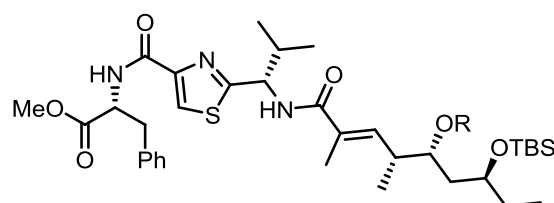
Zu einer Lösung von Peptid **22** (1.0 g, 2.2 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (43.5 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren TFA (25.1 g, 16.9 mL, 220.0 mmol, 100.0 Äq.) tropfenweise gegeben. Nachdem für 5 min bei derselben Temperatur gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, wo für weitere 2 h gerührt wurde. Dann wurde Toluol (40 mL) zugegeben und es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, CH₂Cl₂:MeOH, 20:1 zu 15:1) gereinigt und Amin **10** (790.0 mg, 2.2 mmol, 99%) als hellgelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.39 (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1); **Smp.:** 62–64 °C; **[α]_D** (20 °C): –7.2 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 5.09 – 4.98 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.14, 164.44, 160.64, 148.98, 136.45, 129.25, 128.66, 127.10, 125.53, 58.31, 54.37, 52.84, 37.57, 32.30, 18.34, 18.10 ppm;

HRMS (ESI): C₁₈H₂₄N₃O₃S [M+H⁺]: berechnet: 362.1538, gefunden: 362.1539.

TES-Ether **38** und Alkohol **39**

38 (R = TES)
 $C_{41}H_{69}N_3O_6SSi_2$
 788.2480 g/mol

39 (R = H)
 $C_{35}H_{55}N_3O_6SSi$
 673.9850 g/mol

Zu einer Lösung von Säure **11** (270.0 mg, 0.61 mmol, 1.3 Äq.) in CH_2Cl_2 (4.7 mL) bei 0 °C wurden unter Rühren nacheinander Amin **10** (170.0 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) und HOBT·xH₂O (12 wt.% H₂O, 215.0 mg, 1.4 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 5 min bei derselben Temperatur gerührt, bevor EDC·HCl (197.0 mg, 1.0 mmol, 2.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (164.0 mg, 215.8 µL, 1.3 mmol, 2.7 Äq.) zugegeben wurden. Nach weiteren 5 min bei 0 °C wurde auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 16 h gerührt wurde. Dann wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert und die organische Phase mit ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 3:1 zu 1:1) gereinigt und TES-Ether **38** (222.0 mg, 0.28 mmol, 60%) sowie Alkohol **39** (88.0 mg, 0.13 mmol, 28%) jeweils als farbloses Öl erhalten.

TES-Ether **38**:

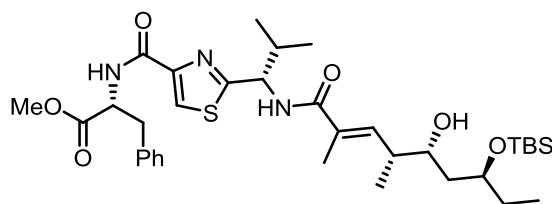
$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D$ (20 °C): -20.4 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.90 – 0.86 (m, 12H), 0.63 – 0.56 (m, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.97, 171.82, 169.09, 160.59, 149.50, 140.03, 136.06, 130.08, 129.43, 128.67, 127.25, 123.39, 73.08, 71.26, 56.30, 53.38, 52.50, 42.60, 38.75, 38.33, 33.15, 30.50, 26.06, 19.48, 18.25, 17.93, 14.21, 13.28, 9.41, 7.18, 5.54, -3.66 , -4.07 ppm;

HRMS (ESI): $C_{41}H_{69}N_3O_6Si_2SNa$ $[M+Na^+]$: berechnet: 810.4343, gefunden: 810.4338.

Für analytische Daten des Alkohols **39** siehe nachfolgende Seite.

Alkohol **39****39**

$C_{35}H_{55}N_3O_6SSi$
673.9850 g/mol

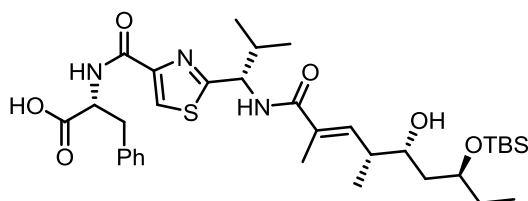
Zu einer Lösung von TES-Ether **38** (20.0 mg, 25.4 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (440.0 μ L) bei Raumtemperatur wurden unter Rühren MeOH (2.0 mL) und PPTs (11.5 mg, 45.8 μ mol, 1.8 Äq.) gegeben. Nach 2.5 h bei derselben Temperatur wurde ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (5 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 1:1 zu EtOAc) gereinigt und Alkohol **39** (12.9 mg, 19.2 μ mol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 3H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.34 – 6.26 (m, 2H), 5.24 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.64 – 1.57 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.86, 171.52, 168.76, 160.53, 149.43, 139.45, 136.03, 130.38, 129.43, 128.68, 127.27, 123.47, 73.57, 71.87, 56.31, 53.38, 52.52, 39.93, 38.30, 38.27, 33.46, 28.64, 25.95, 19.49, 18.07, 15.80, 13.32, 10.49, –4.47, –4.66 ppm;

HRMS (ESI): $C_{35}H_{56}N_3O_6SSi$ [$M+H^+$]: berechnet: 674.3659, gefunden: 674.3658.

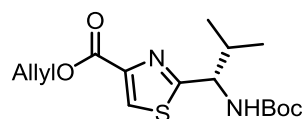
Säure **40****40** $C_{34}H_{53}N_3O_6SSi$
659.9580 g/mol

Zu einer Lösung von Ester **39** (70.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.2 mL) bei Raumtemperatur wurden unter Rühren nacheinander MeOH (300.0 μ L), H₂O (612.0 μ L) und wäs. LiOH-Lsg. (0.5 M, 1.0 mL) gegeben. Nachdem für 3 h bei derselben Temperatur gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung in wäs. Zitronensäure (10 wt.%, 10 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) gereinigt und Säure **40** (68.2 mg, 0.1 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.34$ (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 5H), 6.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.31 – 6.24 (m, 1H), 5.26 – 5.17 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.35 – 3.18 (m, 2H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.47, 169.04, 161.03, 149.02, 139.20, 136.10, 130.52, 129.55, 128.64, 127.18, 123.84, 73.57, 71.93, 56.42, 53.68, 39.70, 38.07, 37.74, 33.45, 28.61, 25.93, 19.48, 18.09, 18.06, 15.39, 13.33, 10.46, –4.47, –4.66 ppm, ein C=O wurde nicht detektiert.

Allylester 42**42**
 $C_{16}H_{24}N_2O_4S$
 340.4380 g/mol

Zu einer Lösung von Thiazol **21** (1.7 g, 5.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (58 mL) bei Raumtemperatur wurden unter Rühren nacheinander MeOH (15 mL), H₂O (31 mL) und wäs. LiOH-Lsg. (0.5 M, 12.5 mL) gegeben. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung in wäs. HCl (0.1 M, 200 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 40 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Durch Einengen unter vermindertem Druck wurde Säure **17** erhalten.

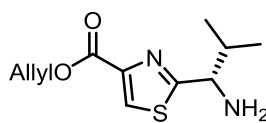
Die erhaltene Säure **17** wurde bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ (52 mL) vorgelegt und 4-DMAP (127.0 mg, 1.0 mmol, 0.2 Äq.), Allylalkohol (453.0 mg, 533.0 µL, 7.8 mmol, 1.5 Äq.) und DCC (1.6 g, 7.8 mmol, 1.5 Äq.) wurden nacheinander zugegeben. Es wurde 18 h bei derselben Temperatur gerührt und dann durch Celite® filtriert, welches anschließend mehrmals mit CH₂Cl₂ nachgespült wurde. Ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (40 mL) wurde zu dem Filtrat gegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und Allylester **42** (1.6 g, 4.8 mmol, 92%) als gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.57 (PE:EtOAc, 3:1); **Smp.**: 100 °C; **[α]_D** (20 °C): –31.1 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 6.04 (ddt, *J* = 16.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.46 – 5.22 (m, 3H), 4.95 – 4.86 (m, 1H), 4.86 – 4.83 (m, 2H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.44, 161.11, 155.57, 147.17, 132.05, 127.22, 119.00, 80.25, 66.07, 58.19, 33.43, 28.45, 19.56, 17.41 ppm;

HRMS (ESI): C₁₆H₂₄N₂O₄SNa [M+Na⁺]: berechnet: 363.1354, gefunden: 363.1353.

Amin 13**13**

$C_{11}H_{16}N_2O_2S$
240.3210 g/mol

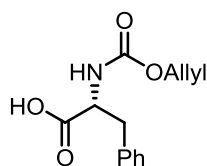
Zu einer Lösung von Allylester **42** (1.9 g, 5.6 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (112 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren TFA (31.9 g, 21.6 mL, 280.0 mmol, 50.0 Äq.) getropft. Nach 5 min bei derselben Temperatur wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Anschließend wurde Toluol (40 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH, 15:1) gereinigt und Amin **13** (1.3 g, 5.5 mmol, 99%) als leicht gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.61$ (CH_2Cl_2 :MeOH, 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): -2.1 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (s, 1H), 5.99 (ddt, $J = 16.2, 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 5.47 – 5.26 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.92, 161.39, 146.25, 131.43, 129.18, 119.53, 66.73, 58.39, 32.68, 18.49, 18.26 ppm;

HRMS (ESI): $C_{11}H_{16}N_2O_2SNa$ [$M+Na^+$]: berechnet: 263.0830, gefunden: 263.0826.

Alloc-D-Phenylalanin (12)^[33]

12
C₁₃H₁₅NO₄
249.2660 g/mol

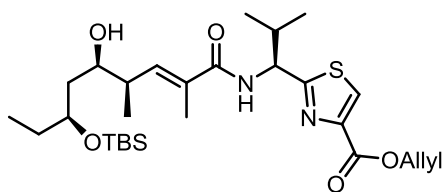
Zu einer Lösung von D-Phenylalanin (5.0 g, 30.3 mmol, 1.0 Äq.) in THF (15.9 mL) bei Raumtemperatur wurde H₂O (33.6 mL) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von Allylchlorformiat (3.7 g, 3.2 mL, 30.3 mmol, 1.0 Äq.) in wäs. NaOH-Lsg. (2.0 M, 30.3 mL, 60.5 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nachdem 2 h bei derselben Temperatur gerührt wurde, wurde unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 30 mL eingeeengt. Der pH-Wert wurde mit wäs. HCl (2.0 M) auf 2 gebracht und die wässrige Phase dann mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Alloc-D-Phenylalanin (**12**) (7.5 g, 30.1 mmol, 99%) wurde als farbloses Öl erhalten.

[α]_D (20 °C): -29.1 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.60 (bs, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 2H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.24 – 3.09 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.39, 155.90, 135.63, 132.55, 129.46, 128.82, 127.39, 118.13, 66.16, 54.67, 37.88 ppm;

HRMS (ESI): C₁₃H₁₄NO₄ [M-H⁺]: berechnet: 248.0923, gefunden: 248.0922.

Alkohol 43**43**

$C_{28}H_{48}N_2O_5SSi$
552.8460 g/mol

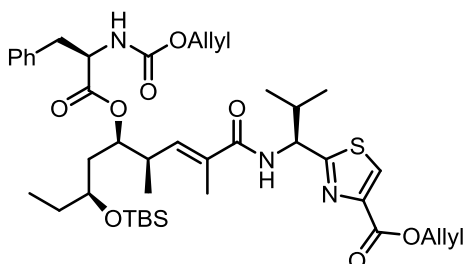
Zu einer Lösung von Säure **11** (650.0 mg, 1.46 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (14.6 mL) bei 0 °C wurden nacheinander Amin **13** (1.1 g, 4.39 mmol, 3.0 Äq.) und HOBt·xH₂O (12 wt.% H₂O, 1.3 g, 8.78 mmol, 6.0 Äq.) gegeben. Es wurde 5 min gerührt und dann wurden EDC·HCl (1.2 g, 6.44 mmol, 4.4 Äq.) und Diisopropylethylamin (1.0 g, 1.3 mL, 7.90 mmol, 5.4 Äq.) zugegeben. Nach weiteren 5 min bei 0 °C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 48 h gerührt. Es wurde mit CH₂Cl₂ (30 mL) verdünnt und wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 30 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Extrakte mit ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 3:1 zu 2:1) gereinigt und Alkohol **43** (645.0 mg, 1.17 mmol, 80%) als hellgelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.33$ (PE:EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20} (c = 1.0, CHCl_3)$:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.23 – 6.19 (m, 1H), 6.07 – 5.97 (m, 1H), 5.44 – 5.28 (m, 2H), 5.22 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 4.86 – 4.83 (m, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.64 – 1.55 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.72, 169.00, 161.00, 147.01, 139.12, 131.99, 130.67, 127.39, 119.02, 73.50, 71.94, 66.09, 56.54, 39.97, 38.34, 33.56, 28.68, 25.95, 19.74, 18.37, 18.07, 15.90, 13.36, 10.43, –4.47, –4.66 ppm;

HRMS (ESI): $C_{28}H_{48}N_2O_5SSiNa$ [$M+Na^+$]: berechnet: 575.2951, gefunden: 575.2946.

Allylester **44****44**

$C_{41}H_{61}N_3O_8SSi$
784.0970 g/mol

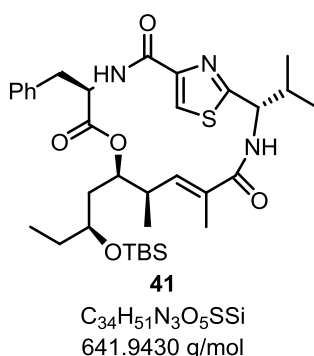
Zu einer Lösung von Alkohol **43** (110.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.2 mL) bei Raumtemperatur wurden unter Rühren nacheinander Säure **12** (99.3 mg, 0.40 mmol, 2.0 Äq.), 4-DMAP (4.9 mg, 0.04 mmol, 0.2 Äq.) und DCC (86.3 mg, 0.42 mmol, 2.1 Äq.) gegeben. Es wurde für 18 h bei derselben Temperatur gerührt und dann durch Celite® filtriert, welches anschließend mehrmals mit CH_2Cl_2 gespült wurde. Ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) wurde zu dem Filtrat gegeben und nach Phasentrennung die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und Allylester **44** (129.1 mg, 0.16 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): +14.4 (c = 1.0, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 4H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.01 (ddt, $J = 16.2, 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 5.89 – 5.78 (m, 1H), 5.42 – 5.27 (m, 2H), 5.24 – 5.14 (m, 3H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.59 – 4.53 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 14.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 14.1, 8.1$ Hz, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 – 0.93 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.38, 171.81, 169.30, 161.00, 155.80, 146.99, 136.92, 136.02, 132.69, 132.03, 131.71, 129.28, 128.82, 127.34, 127.28, 118.95, 117.98, 76.30, 69.96, 66.03, 66.00, 56.82, 55.28, 38.63, 38.03, 37.00, 33.19, 30.53, 26.06, 19.75, 18.29, 18.18, 14.88, 13.36, 8.78, –3.95, –4.66 ppm;

HRMS (ESI): $C_{41}H_{61}N_3O_8SSiNa$ $[M+Na]^+$: berechnet: 806.3846, gefunden: 806.3849.

Makrolacton 41

Zu einer Lösung von Allylester **44** (120.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (3.1 mL) bei Raumtemperatur wurden unter Rühren nacheinander Phenylsilan (66.3 mg, 75.3 μ L, 0.61 mmol, 4.0 Äq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (17.7 mg, 15.3 μ mol, 0.1 Äq.) gegeben. Es wurde für 3 h bei derselben Temperatur gerührt und dann mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt, bevor die Reaktionslösung in wäs. $NaHSO_4$ -Lsg. (1.0 M, 20 mL) gegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei Aminosäure **289** erhalten wurde.

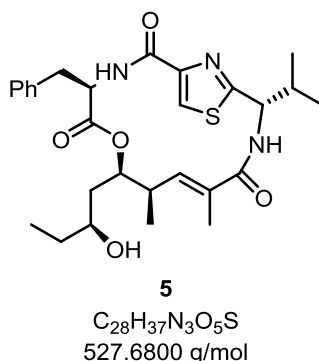
Die erhaltene Aminosäure **289** wurde in DMF (5.1 mL) gelöst und Diisopropylethylamin (79.2 mg, 107.0 μ L, 0.61 mmol, 4.0 Äq.) unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung von HATU (61.2 mg, 0.16 mmol, 1.05 Äq.) in DMF (4.0 mL) über 1 h durch eine Spritzenpumpe zugegeben und es wurde für weitere 22 h gerührt. Dann wurde mit EtOAc (20 mL) verdünnt und wäs. $NaHSO_4$ -Lsg. (1.0 M, 30 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase nacheinander mit H_2O (30 mL) und ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nachdem unter vermindertem Druck eingeeengt wurde, wurde der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 2:1) gereinigt. Makrolacton **41** (62.1 mg, 96.8 μ mol, 63%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc, 2:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): -21.9 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 3H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.84 (ddd, $J = 9.8, 7.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.42 (dd, $J = 13.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.5, 9.9$ Hz, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.77 – 1.72 (m, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.85, 171.58, 168.60, 160.41, 147.97, 135.83, 135.49, 134.87, 129.35, 128.78, 127.30, 124.11, 77.94, 71.28, 57.49, 57.31, 39.21, 37.61, 36.21, 34.92, 30.47, 26.01, 20.08, 18.16, 16.12, 13.48, 13.28, 8.82, -3.96 , -4.33 ppm;

HRMS (ESI): $C_{34}H_{51}N_3O_5SSiNa$ [$M+Na^+$]: berechnet: 664.3216, gefunden: 664.3224.

Antalid (5)

Zu einer Lösung von TBS-Ether **41** (17.0 mg, 26.5 μmol , 1.0 Äq.) in THF (1.3 mL) bei 0 °C wurde unter Rühren HF-Pyridin (~70% Fluorwasserstoff, 270.0 μL) getropft. Nach 1 h bei derselben Temperatur wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 4 h gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und nacheinander THF (10 mL) und ges. wäs. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase mit wäs. pH 7 Puffer (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 1:2) gereinigt und Antalid (**5**) (12.6 mg, 23.9 μmol , 90%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc, 1:2); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): -19.1 ($c = 1.0$, CHCl_3);

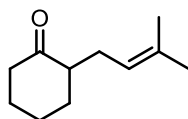
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 6.60 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.79 – 4.73 (m, 1H), 4.57 (ddd, $J = 9.9, 7.6, 5.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 13.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.3, 10.0$ Hz, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 171.58, 171.39, 168.40, 159.84, 146.93, 136.23, 136.13, 132.53, 129.10, 128.45, 126.86, 124.69, 77.30, 68.61, 57.08, 56.48, 37.91, 37.62, 35.08, 33.52, 30.30, 20.21, 16.69, 12.96, 12.72, 9.57 ppm;

HRMS (ESI): $C_{28}H_{37}N_3O_5SNa$ $[M+Na^+]$: berechnet: 550.2352, gefunden: 550.2353.

6.2.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung

Keton **183**



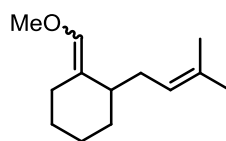
183
C₁₁H₁₈O
166.2640 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (9.4 g, 13.0 mL, 90.9 mmol, 2.1 Äq.) in THF (159.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 35.0 mL, 86.6 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, für 30 min gerührt und wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es folgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung von Cyclohexanon (8.5 g, 8.9 mL, 86.6 mmol, 2.0 Äq.) in THF (21.0 mL). Nachdem für 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wurde eine Lösung von 1-Brom-3-methyl-2-buten (6.5 g, 5.0 mL, 43.3 mmol, 1.0 Äq.) in THF (16.0 mL) zugetropft. Es wurde für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 16 h gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 80 mL) beendet, die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (70 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:Et₂O, 10:1 zu 1:1) gereinigt und Keton **183** (6.5 g, 39.2 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.51 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.10 – 5.04 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.42 – 1.25 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 213.35, 133.10, 122.18, 51.31, 42.18, 33.54, 28.16, 28.03, 25.96, 25.14, 17.95 ppm.

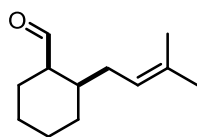
Enolether 182**182**C₁₃H₂₂O
194.3180 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (6.6 g, 9.2 mL, 64.8 mmol, 1.8 Äq.) in THF (149.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 24.0 mL, 62.4 mmol, 1.7 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 30 min gerührt bevor (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (17.2 g, 50.4 mmol, 1.4 Äq.) portionsweise zugegeben wurde. Es wurde erneut 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wo eine Lösung des Ketons **183** (6.0 g, 36.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (151.0 mL) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit MTBE (3 × 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 40:1) gereinigt und Enolether **182** (6:4 Mischung der Doppelbindungsisomere, 6.8 g, 35.1 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.82 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 5.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, minor), 5.71 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, major), 5.15 – 5.04 (m, 1H), 3.54 (s, 3H, major), 3.50 (s, 3H, minor), 2.92 – 2.73 (m, 1H, minor), 2.37 – 2.22 (m, 1H, major), 2.20 – 2.00 (m, 3H), 1.97 – 1.72 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.53 – 1.35 (m, 3H), 1.34 – 1.13 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 139.46, 139.08, 131.86, 131.60, 124.02, 123.79, 121.49, 121.16, 59.49, 59.37, 39.92, 33.43, 33.33, 30.94, 30.23, 30.03, 28.54, 27.52, 26.98, 25.97, 25.94, 24.32, 23.97, 21.80, 18.06 ppm.

Aldehyd *syn*-184

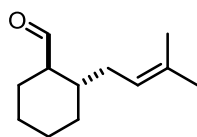
syn-**184**
C₁₂H₂₀O
180.2910 g/mol

Zu einer Lösung von Enolether **182** (4.0 g, 20.6 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (229.0 mL) und H₂O (22.9 mL) wurde PPTs (311.0 mg, 1.2 mmol, 6.0 mol%) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (3 × 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 100:1 zu 40:1) gereinigt und Aldehyd *syn*-**184** (d.r. 1:2 (*anti*:*syn*); 1.7 g, 9.3 mmol, 45%) als farbloses Öl, sowie unumgesetzter Enolether **182** (995.0 mg, 5.1 mmol, 25%) erhalten.

R_f = 0.56 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere δ 9.78 (s, 1H, *syn*), 9.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, *anti*), 5.24 – 4.73 (m, 1H), 2.45 (dt, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 1H, *syn*), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55 – 1.52 (m, 2H), 1.44 – 1.20 (m, 2H), 1.08 – 0.93 (m, 1H, *anti*) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere δ 205.71, 205.27, 133.71, 133.19, 122.98, 122.01, 55.54, 52.03, 37.89, 37.76, 33.54, 30.93, 29.84, 29.65, 26.37, 25.94, 25.93, 25.43, 24.93, 24.09, 24.00, 23.82, 18.06, 18.04 ppm.

Aldehyd *anti*-184

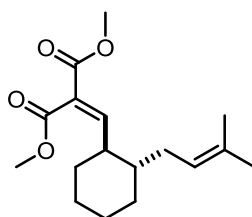
anti-**184**
C₁₂H₂₀O
180.2910 g/mol

Zu einer Lösung des Aldehyds *syn*-**184** (1.1 g, 5.8 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (48.6 mL) wurde wäs. KOH-Lsg. (5 wt.%, 19.4 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3.5 h bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (40 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (3 × 30 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 100:1) gereinigt und Aldehyd *anti*-**184** (d.r. 8:1 (*anti*:*syn*); 839.6 mg, 4.7 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.56 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere δ 9.78 (s, 1H, *syn*), 9.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H, *anti*), 5.25 – 4.93 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 1H, *syn*), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 – 1.18 (m, 3H), 1.10 – 0.90 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 205.22, 133.67, 122.00, 55.52, 37.75, 33.53, 30.92, 26.35, 25.93, 25.41, 24.92, 18.02 ppm.

Malonat 174**174**

C₁₇H₂₆O₄
294.3910 g/mol

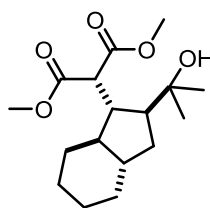
Eine Lösung von Aldehyd *anti*-**184** (835.0 mg, 4.6 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (5.8 mL) wurde nacheinander mit Dimethylmalonat (1.3 g, 1.1 mL, 9.3 mmol, 2.0 Äq.), Benzylamin (498.4 mg, 507.0 μ L, 4.6 mmol, 1.0 Äq.) und Eisessig (556.5 mg, 530.0 μ L, 9.3 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 7 h am Wasserabscheider gekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 50:1 zu 20:1) gereinigt und Malonat **174** (d.r. 8:1 (*anti:syn*); 677.0 mg, 2.3 mmol, 50%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.28 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 7.28 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, *syn*), 6.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, *anti*), 5.07 – 4.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.26 – 1.13 (m, 4H), 0.96 – 0.81 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 166.23, 164.65, 155.00, 132.81, 126.90, 122.41, 52.37, 52.27, 44.74, 42.85, 33.78, 32.08, 31.18, 26.05, 25.93, 25.50, 17.98 ppm;

HRMS (ESI): C₁₇H₂₆O₄Na [M+Na⁺] berechnet: 317.1729, gefunden: 317.1726.

Alkohol 179**179**

$C_{17}H_{28}O_5$
312.4060 g/mol

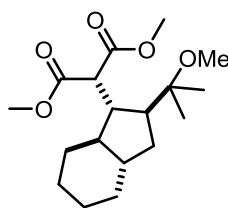
Zu einer Lösung von Malonat **174** (50.0 mg, 169.8 μmol , 1.0 Äq.) in MeCN (850.0 μL) wurde eine Lösung von Thulium(III)trifluormethansulfonat (209.2 mg, 339.6 μmol , 2.0 Äq.) in H_2O (850.0 μL) gegeben. Es wurde für 74 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH_2Cl_2 (2 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (5 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Alkohol **179** (52.9 mg, 169.6 μmol , 100%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc, 3:1); **Smp.:** 91 - 95 $^\circ\text{C}$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Mischung der *syn-/anti*-Isomere am Cyclohexan δ 3.88 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, *anti*), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, *syn*), 2.21 (ddd, $J = 11.0, 7.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.04 (ddd, $J = 10.5, 7.9, 2.5$ Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.46 (ddd, $J = 12.8, 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 1.40 – 1.25 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19 – 1.15 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.12 – 1.09 (m, 1H), 1.00 – 0.88 (m, 2H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): *anti*-Isomer δ 170.32, 170.25, 73.79, 53.75, 52.27, 52.21, 50.93, 49.11, 45.52, 45.16, 34.36, 32.11, 30.75, 30.48, 26.33, 26.23, 25.08 ppm;

HRMS (ESI): $C_{17}H_{28}O_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet: 335.1834, gefunden: 335.1838.

Methylether 190**190**

$C_{18}H_{30}O_5$
326.4330 g/mol

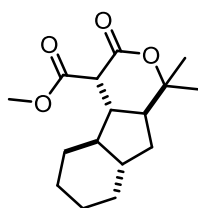
Zu einer Lösung von Malonat **174** (50.0 mg, 169.8 μ mol, 1.0 Äq.) in MeOH (1.7 mL) wurde Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (wasserfrei, (*abcr*); 211.0 mg, 339.6 μ mol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH_2Cl_2 (2 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (5 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Methylether **190** (54.9 mg, 168.3 μ mol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.74$ (PE:EtOAc, 3:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 3.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, *anti*), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, *syn*), 3.13 (s, 3H), 2.21 (ddd, $J = 11.3, 8.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.08 (ddd, $J = 10.9, 8.2, 2.6$ Hz, 1H), 1.82 – 1.64 (m, 4H), 1.47 (ddd, $J = 12.8, 6.8, 2.6$ Hz, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 2H), 1.18 – 1.10 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 – 0.90 (m, 2H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *anti*-Isomer δ 170.65, 170.03, 78.31, 53.81, 52.17, 51.97, 49.54, 49.10, 48.42, 45.52, 45.29, 33.86, 32.24, 30.98, 26.42, 26.28, 24.20, 20.15 ppm;

HRMS (ESI): $C_{18}H_{30}O_5Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 349.1991, gefunden: 349.1986.

Lacton 191**191**

C₁₆H₂₄O₄
280.3640 g/mol

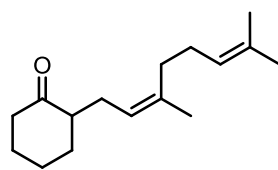
Zu einer Lösung von Malonat **174** (50.0 mg, 169.8 μ mol, 1.0 Äq.) in MeOH (850.0 μ L) wurde eine Lösung von Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (wasserfrei, (*abcr*); 211.0 mg, 339.6 μ mol, 2.0 Äq.) in H₂O (850.0 μ L) gegeben. Es wurde für 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH₂Cl₂ (2 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (5 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Lacton **191** (11.9 mg, 42.4 μ mol, 25%) als weißer Feststoff erhalten. Außerdem wurden Methylether **190** (21.4 mg, 65.6 μ mol, 39%) und Alkohol **179** (17.8 mg, 57.0 μ mol, 34%) isoliert.

R_f = 0.53 (PE:EtOAc, 3:1); **Smp.:** 107 - 111 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 3.77 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, *anti*), 3.16 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, *syn*), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 3H), 1.61 – 1.45 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.06 – 0.96 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 169.80, 167.41, 87.43, 55.48, 52.66, 51.10, 49.52, 46.18, 43.70, 32.04, 29.67, 29.28, 29.20, 26.54, 25.85, 22.58 ppm;

HRMS (ESI): C₁₆H₂₅O₄ [M+H⁺] berechnet: 281.1753, gefunden: 281.1757.

Keton (Z)-194

(Z)-**194**
 $C_{16}H_{26}O$
 234.3830 g/mol

Eine Lösung von Nerol (7.0 g, 5.0 mL, 28.8 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (36.0 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt. Nacheinander wurden Pyridin (230.3 mg, 235.0 μ L, 2.9 mmol, 0.1 Äq.) und Phosphortribromid (6.3 g, 2.2 mL, 23.0 mmol, 0.8 Äq.) zugetropft. Es wurde für 3 h bei 0 °C gerührt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser (10 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times 5 mL) extrahiert. Dann wurde die organische Phase nacheinander mit ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) und ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (10 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

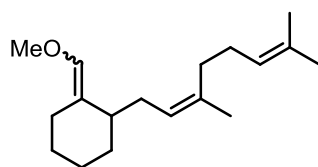
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (6.1 g, 8.5 mL, 60.5 mmol, 2.1 Äq.) in THF (106.0 mL) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (2.4 M in Hexan, 24.0 mL, 57.6 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde auf 0 °C erwärmt, für 30 min gerührt und wieder auf -78 °C gekühlt. Es folgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung von Cyclohexanon (5.7 g, 6.0 mL, 57.6 mmol, 2.0 Äq.) in THF (14.2 mL). Nachdem für 1.5 h bei -78 °C gerührt wurde, wurde eine Lösung von Nerylbromid (6.3 g, 28.8 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10.7 mL) zugetropft. Es wurde für weitere 30 min bei -78 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 42 h gerührt wurde. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von wäs. $NaHSO_4$ -Lsg. (1.0 M, 70 mL) beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 \times 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (70 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 100:1 zu 20:1) gereinigt und Keton (Z)-**194** (4.6 g, 19.6 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.59 (PE:EtOAc, 10:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.21 – 4.94 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.73 – 1.62 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.40 – 1.28 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 213.30, 136.83, 131.70, 124.40, 122.85, 51.40, 42.20, 33.64, 32.08, 28.17, 27.70, 26.66, 25.87, 25.18, 23.59, 17.79 ppm;

HRMS (ESI): $C_{16}H_{26}ONa$ [$M+Na^+$] berechnet: 257.1881, gefunden: 257.1877.

Enolether (Z)-195

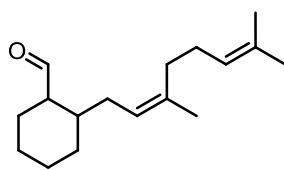
(Z)-195
 $C_{18}H_{30}O$
 262.4370 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (5.0 g, 6.9 mL, 48.8 mmol, 1.8 Äq.) in THF (111.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.4 M in Hexan, 19.2 mL, 46.0 mmol, 1.7 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 30 min gerührt bevor (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (13.0 g, 37.9 mmol, 1.4 Äq.) portionsweise zugegeben wurde. Es wurde erneut 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wo eine Lösung des Ketons (Z)-194 (6.3 g, 27.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (113.0 mL) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 26 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (80 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE ($3 \times 40\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 50:1 zu 10:1) gereinigt und Enolether (Z)-195 (6:1 Mischung der Doppelbindungsomere, 5.3 g, 20.1 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.91$ (PE:EtOAc, 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Mischung der Doppelbindungsomere δ 5.75 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H, major), 5.71 (d, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1H, minor), 5.18 – 5.02 (m, 2H), 3.54 (s, 3H, minor), 3.49 (s, 3H, major), 2.89 – 2.79 (m, 1H, major), 2.31 – 2.24 (m, 1H, minor), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.26 – 1.16 (m, 1H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Hauptisomer δ 139.50, 139.10, 135.38, 131.53, 124.69, 121.07, 59.35, 33.56, 32.32, 30.28, 29.71, 28.53, 26.99, 26.83, 25.87, 23.61, 21.81, 17.79 ppm.

Aldehyd *syn*-(Z)-290

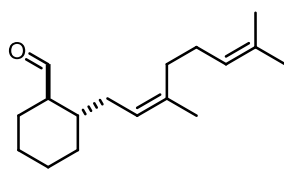
syn-(Z)-**290**
 C₁₇H₂₈O
 248.4100 g/mol

Zu einer Lösung von Enolether (Z)-**195** (2.3 g, 8.6 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (95.0 mL) und H₂O (9.6 mL) wurde PPTs (130.0 mg, 0.5 mmol, 6.0 mol%) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt, die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 × 20 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 100:1 zu 20:1) gereinigt und Aldehyd *syn*-(Z)-**290** (d.r. 1:10 (*anti*:*syn*); 815.0 mg, 3.3 mmol, 38%) als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnte unumgesetzter Enolether (Z)-**195** (1.4 g, 5.2 mmol, 61%) reisoliert werden.

R_f = 0.52 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 9.79 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, *syn*), 9.54 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, *anti*), 5.24 – 4.91 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H, *syn*), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 5H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.62 – 1.51 (m, 5H), 1.44 – 1.33 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *syn*-Isomer δ 205.77, 136.88, 131.78, 124.32, 123.63, 52.04, 39.93, 38.05, 32.20, 29.49, 26.63, 25.86, 24.20, 23.95, 23.89, 23.56, 17.78 ppm.

Aldehyd *anti*-(Z)-290

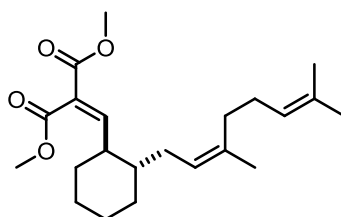
anti-(Z)-290
C₁₇H₂₈O
248.4100 g/mol

Zu einer Lösung von Aldehyd *syn*-(Z)-290 (800.0 mg, 3.2 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (27.0 mL) wurde wäs. KOH-Lsg. (5 wt.%, 11.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt, die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 × 10 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 100:1) gereinigt und Aldehyd *anti*-(Z)-290 (d.r. 8:1 (*anti*:*syn*); 502.0 mg, 2.0 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.52 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 9.78 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, *syn*), 9.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, *anti*), 5.13 – 5.05 (m, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 1H, *syn*), 2.10 – 1.95 (m, 6H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.37 – 1.19 (m, 3H), 1.04 – 0.92 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 205.30, 137.18, 131.67, 124.34, 122.72, 55.50, 37.67, 33.10, 32.13, 30.86, 26.53, 26.27, 25.83, 25.37, 24.90, 23.54, 17.75 ppm.

Malonat (Z)-192

(Z)-192
C₂₂H₃₄O₄
362.5100 g/mol

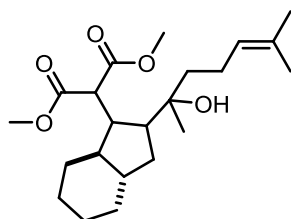
Eine Lösung von Aldehyd *anti*-(Z)-**290** (500.0 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (2.5 mL) wurde nacheinander mit Dimethylmalonat (529.0 mg, 460.0 μ L, 4.0 mmol, 2.0 Äq.), Benzylamin (216.3 mg, 220.0 μ L, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) und Eisessig (241.5 mg, 230.0 μ L, 4.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 7 h am Wasserabscheider gekocht und dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times 10 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 20:1) gereinigt und Malonat (Z)-**192** (d.r. 4.5:1 (*anti:syn*); 490.0 mg, 1.4 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.27 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 7.28 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.12 – 4.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 5H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 4H), 0.93 – 0.79 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 166.24, 164.63, 154.94, 136.54, 131.59, 127.08, 124.50, 123.19, 52.40, 52.30, 44.78, 42.86, 33.47, 32.14, 32.11, 31.23, 26.62, 26.09, 25.86, 25.53, 23.61, 17.75 ppm;

HRMS (ESI): C₂₂H₃₄O₄Na [M+Na⁺] berechnet: 385.2355, gefunden: 385.2355.

Alkohol (Nerol)-196

(Nerol)-196
 $C_{22}H_{36}O_5$
 380.5250 g/mol

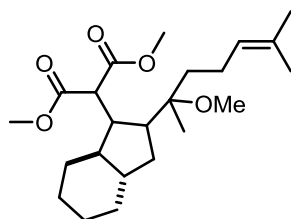
Zu einer Lösung des Malonats (Z)-**192** (400.0 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (5.5 mL) wurde eine Lösung von Erbium(III)trifluormethansulfonat (1.4 g, 2.2 mmol, 2.0 Äq.) in H₂O (5.5 mL) gegeben. Es wurde für 8 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH₂Cl₂ (10 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Alkohol (Nerol)-**196** (34.3 mg, 90.2 μmol, 8%) als farbloses Öl erhalten. Des Weiteren konnte Malonat (Z)-**192** (353.8 mg, 0.98 mmol, 88%) reisoliert werden.

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.13 – 5.08 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, *anti*), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *syn*), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.82 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.53 – 1.37 (m, 4H), 1.36 – 1.16 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.05 – 0.88 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 170.46, 170.38, 132.02, 124.59, 75.67, 53.68, 52.29, 52.22, 49.10, 48.85, 45.20, 45.14, 42.44, 33.98, 32.19, 30.69, 26.36, 26.30, 25.88, 22.44, 22.14, 17.84 ppm;

HRMS (ESI): C₂₂H₃₆O₅Na [M+Na⁺] berechnet: 403.2460, gefunden: 403.2466.

Methylether (*Nerol*)-197

(*Nerol*)-197
 $C_{23}H_{38}O_5$
 394.5520 g/mol

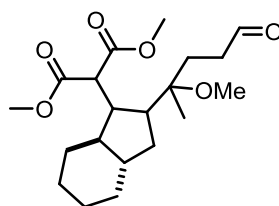
Zu einer Lösung des Malonats (*Z*)-**192** (300.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (8.3 mL) wurde Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (wasserfrei, (*abcr*); 1.0 g, 1.7 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH_2Cl_2 (10 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Methylether (*Nerol*)-**197** (306.5 mg, 0.78 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.87$ (PE:EtOAc, 3:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.11 – 5.06 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, *anti*), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, *syn*), 3.08 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.39 – 1.25 (m, 4H), 1.22 – 1.07 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.01 – 0.88 (m, 2H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *anti*-Isomer δ 170.80, 170.22, 131.45, 124.75, 80.02, 53.92, 52.12, 51.89, 48.79, 48.45, 45.97, 45.35, 45.27, 35.83, 33.32, 32.29, 30.93, 26.41, 26.30, 25.87, 21.49, 18.47, 17.74 ppm;

HRMS (ESI): $C_{23}H_{38}O_5Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 417.2617, gefunden: 417.2617.

Aldehyd (*Nerol*)-204

(*Nerol*)-204
 $C_{20}H_{32}O_6$
 368.4700 g/mol

Zu einer Lösung von Methylether (*Nerol*)-197 (100.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) in *t*-BuOH (1.3 mL) und H₂O (1.3 mL) wurden unter Rühren bei Raumtemperatur nacheinander Methansulfonamid (48.3 mg, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) und AD-Mix β (380.4 mg, 1.5 g/mmol) gegeben. Es wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und dann ges. wäs. Na₂S₂O₃-Lsg. (5 mL) zugegeben. Anschließend wurde mit Et₂O (3 \times 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 1:1) gereinigt und Diol (*Nerol*)-291 (100.0 mg, 0.2 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

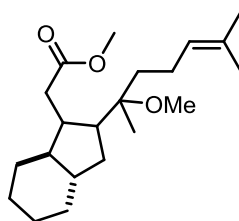
Zu einer Lösung von Diol (*Nerol*)-291 (100.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (1.6 mL) wurde unter Rühren bei 0 °C Pb(OAc)₄ (160.5 mg, 0.4 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Es wurde für 10 min bei derselben Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt, wo für weitere 2 h gerührt wurde. Anschließend wurde MTBE (10 mL) zugegeben, durch Celite[®] filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 3:1 zu 1:1) gereinigt und Aldehyd (*Nerol*)-204 (86.0 mg, 0.2 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.87$ (PE:EtOAc, 1:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 9.83 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, *syn*), 9.81 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, *anti*), 4.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, *anti*), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, *syn*), 3.08 (s, 3H, *syn*), 3.07 (s, 3H, *anti*), 2.51 – 2.42 (m, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 5H), 1.41 – 1.24 (m, 4H), 1.18 – 1.15 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 202.56, 170.55, 170.04, 79.41, 53.77, 52.18, 51.99, 48.86, 48.65, 45.84, 45.34, 45.29, 38.13, 33.18, 32.19, 30.86, 27.73, 26.35, 26.23, 18.29 ppm;

HRMS (ESI): C₂₀H₃₂O₆Na [M+Na⁺] berechnet: 391.2097, gefunden: 391.2098.

Ester (*Nerol*)-198**(*Nerol*)-198**C₂₁H₃₆O₃

336.5160 g/mol

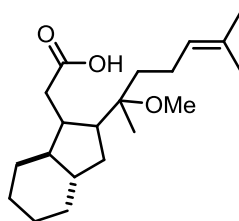
Zu einer Lösung von Methylether (*Nerol*)-197 (100.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) in DMSO (507.0 μ L) wurden unter Rühren NaCl (19.3 mg, 0.3 mmol, 1.3 Äq.) und H₂O (13.7 mg, 13.7 μ L, 0.8 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 6.5 h bei 180 °C gerührt, dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und mit H₂O (3 mL) verdünnt. Anschließend wurde mit EtOAc (3 \times 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Extrakte mit H₂O (10 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 15:1) gereinigt und Ester (*Nerol*)-198 (43.0 mg, 0.1 mmol, 51%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.67 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.11 – 5.06 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.62 (dd, *J* = 15.1, 5.4 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 4H), 1.83 – 1.69 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.99 – 0.83 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 174.36, 131.23, 124.75, 79.49, 52.14, 51.11, 48.79, 48.56, 45.06, 42.55, 39.12, 35.70, 33.15, 32.17, 30.16, 26.27, 26.23, 25.72, 21.51, 18.71, 17.63 ppm;

HRMS (ESI): C₂₁H₃₆O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 359.2562, gefunden: 359.2560.

Säure (Nerol)-199

(Nerol)-199
 $C_{20}H_{34}O_3$
322.4890 g/mol

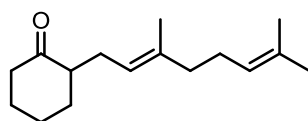
Zu einer Lösung von Ester (Nerol)-198 (40.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (3.0 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von LiOH·H₂O (125.0 mg, 2.97 mmol, 25.0 Äq.) in H₂O (3.0 mL) gegeben. Es wurde auf 100 °C erwärmt und für 5 h gerührt, bevor die Reaktionsmischung wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Dann wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in H₂O (20 mL) aufgenommen und mit MTBE (2 × 10 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden verworfen und die wässrige Phase mit wäs. HCl (1.0 M) auf pH 3 gebracht. Anschließend wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 × 15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säure (Nerol)-199 (35.7 mg, 0.11 mmol, 92%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.00$ (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 10.90 (bs, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.62 – 2.41 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.47 – 1.29 (m, 4H), 1.21 – 1.11 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 – 0.86 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 131.78, 124.28, 81.05, 51.64, 49.03, 48.48, 44.99, 42.48, 38.79, 35.82, 33.01, 32.18, 29.97, 26.48, 26.18, 25.86, 21.47, 18.63, 17.81 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₂₀H₃₄O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 345.2406, gefunden: 345.2404.

Keton (*E*)-194

(*E*)-194
 $C_{16}H_{26}O$
 234.3830 g/mol

Eine Lösung von Geraniol (4.4 g, 4.9 mL, 28.0 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (35.0 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt. Nacheinander wurden Pyridin (230.6 mg, 226.0 μ L, 2.8 mmol, 0.1 Äq.) und Phosphortribromid (6.0 g, 2.1 mL, 22.4 mmol, 0.8 Äq.) zugetropft. Es wurde für 2 h bei 0 °C gerührt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser (10 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times 5 mL) extrahiert. Dann wurde die organische Phase nacheinander mit ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) und ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (10 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei Geranyl bromid erhalten wurde, welches ohne weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

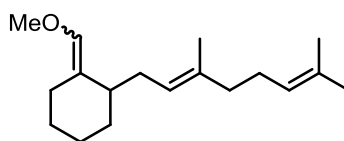
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (6.0 g, 8.3 mL, 58.8 mmol, 2.1 Äq.) in THF (103.0 mL) wurde bei –78 °C *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 22.4 mL, 56.0 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde auf 0 °C erwärmt, für 30 min gerührt und wieder auf –78 °C gekühlt. Es folgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung von Cyclohexanon (5.5 g, 5.8 mL, 56.0 mmol, 2.0 Äq.) in THF (13.8 mL). Nachdem für 1.5 h bei –78 °C gerührt wurde, wurde eine Lösung von Geranyl bromid (6.1 g, 28.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10.4 mL) zugetropft. Es wurde für weitere 30 min bei –78 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 18 h gerührt wurde. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von wäs. $NaHSO_4$ -Lsg. (1.0 M, 70 mL) beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 \times 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (70 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 50:1 zu 10:1) gereinigt und Keton (*E*)-194 (6.2 g, 26.4 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 10:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.19 – 4.96 (m, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 2.16 – 1.95 (m, 7H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.41 – 1.25 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 213.35, 136.69, 131.47, 124.45, 122.13, 51.28, 42.18, 39.94, 33.41, 28.16, 27.84, 26.75, 25.85, 25.18, 17.84, 16.22 ppm;

HRMS (ESI): $C_{16}H_{26}ONa$ [$M+Na^+$] berechnet: 257.1881, gefunden: 257.1879.

Enolether (E)-195

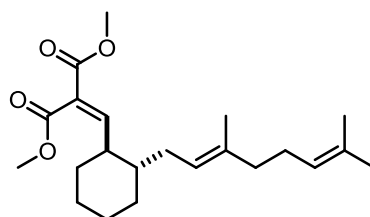
(E)-195
C₁₈H₃₀O
262.4370 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (6.7 g, 9.3 mL, 66.1 mmol, 1.8 Äq.) in THF (150.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 25.0 mL, 62.4 mmol, 1.7 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 30 min gerührt, bevor (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (17.6 g, 51.4 mmol, 1.4 Äq.) portionsweise zugegeben wurde. Es wurde erneut 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wo eine Lösung von Keton (E)-194 (8.6 g, 36.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (153.0 mL) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 19 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 50:1 zu 10:1) gereinigt und Enolether (E)-195 (6:4 Mischung der Doppelbindungsisomere, 7.9 g, 30.2 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.91$ (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 5.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, minor), 5.71 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, major), 5.18 – 5.01 (m, 2H), 3.54 (s, 3H, major), 3.50 (s, 3H, minor), 2.90 – 2.75 (m, 1H, minor), 2.34 – 2.25 (m, 1H, major), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 3H), 1.87 – 1.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.66 – 1.60 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.52 – 1.37 (m, 3H), 1.32 – 1.16 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 139.40, 139.08, 135.46, 135.19, 131.42, 131.32, 124.66, 124.54, 123.90, 123.78, 121.45, 121.07, 59.48, 59.37, 40.00, 39.98, 39.90, 33.41, 33.26, 30.83, 30.09, 29.87, 28.53, 27.51, 26.99, 26.92, 26.90, 25.87, 24.35, 23.98, 21.79, 17.84, 17.82, 16.37, 16.33 ppm.

Malonat (E)-192

(E)-192
 $C_{22}H_{34}O_4$
 362.5100 g/mol

Zu einer Lösung von Enolether (E)-195 (7.9 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (333 mL) und H_2O (33.3 mL) wurde PPTs (452.3 mg, 1.8 mmol, 6.0 mol%) gegeben. Es wurde auf 70 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (100 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (3 × 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (50 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand, Aldehyd *syn*-(E)-290 (7.4 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.), wurde in MeOH (250 mL) aufgenommen und mit wäs. KOH -Lsg. (5 wt.%, 100 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt, ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (50 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und Aldehyd *anti*-(E)-290 erhalten.

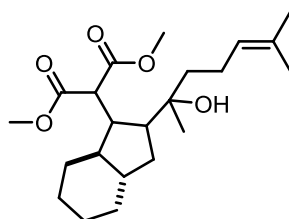
Eine Lösung des erhaltenen Aldehyds *anti*-(E)-290 (7.4 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (37.5 mL) wurde nacheinander mit Dimethylmalonat (7.8 g, 6.8 mL, 60.0 mmol, 2.0 Äq.), Benzylamin (3.2 g, 3.3 mL, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) und Eisessig (3.6 g, 3.4 mL, 60.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 17 h am Wasserabscheider gekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (40 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 20 mL) extrahiert, Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 30:1 zu 10:1) gereinigt und Malonat (E)-192 (d.r. 10:1 (*anti:syn*); 3.2 g, 8.8 mmol, 29%) als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnte unumgesetzter Enolether (E)-195 (3.4 g, 12.9 mmol, 43%) reisoliert werden.

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc, 20:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 7.29 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, *syn*), 6.87 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, *anti*), 5.15 – 4.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 5H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.32 – 1.09 (m, 4H), 0.97 – 0.80 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *anti*-Isomer δ 166.28, 164.66, 154.97, 136.40, 131.43, 127.08, 124.52, 122.44, 52.43, 52.33, 44.87, 42.88, 40.00, 33.68, 32.13, 31.10, 26.75, 26.12, 25.86, 25.56, 17.84, 16.30 ppm;

HRMS (ESI): $C_{22}H_{34}O_4Na$ $[M+Na^+]$ berechnet: 385.2355, gefunden: 385.2359.

Alkohol (*Geraniol*)-196

(*Geraniol*)-196
C₂₂H₃₆O₅
380.5250 g/mol

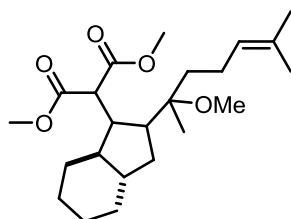
Zu einer Lösung von Malonat (*E*)-**192** (500.0 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (6.9 mL) wurde eine Lösung von Erbium(III)trifluormethansulfonat (1.7 g, 2.8 mmol, 2.0 Äq.) in H₂O (6.9 mL) gegeben. Es wurde für 8 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH₂Cl₂ (10 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Alkohol (*Geraniol*)-**196** (79.3 mg, 0.21 mmol, 15%) als farbloses Öl erhalten. Des Weiteren konnte Malonat (*E*)-**192** (410.8 mg, 1.1 mmol, 81%) reisoliert werden.

R_f = 0.64 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.17 – 5.10 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, *anti*), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, *syn*), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.58 – 1.51 (m, 3H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 – 0.83 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 170.32, 170.08, 132.00, 124.75, 75.48, 53.82, 52.29, 52.17, 51.19, 48.90, 45.24, 44.98, 37.55, 33.74, 32.18, 30.81, 26.40, 26.38, 26.21, 25.90, 22.54, 17.86 ppm;

HRMS (ESI): C₂₂H₃₆O₅Na [M+Na⁺] berechnet: 403.2460, gefunden: 403.2467.

Methylether (*Geraniol*)-197

(*Geraniol*)-197
 $C_{23}H_{38}O_5$
 394.5520 g/mol

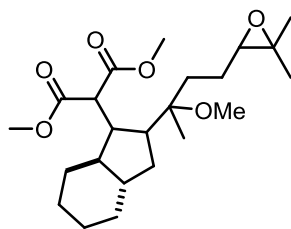
Zu einer Lösung des Malonats (*E*)-**192** (500.0 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (13.8 mL) wurde Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (wasserfrei, (*abcr*); 1.7 g, 2.8 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 64 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH_2Cl_2 (15 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Methylether (*Geraniol*)-**197** (386.4 mg, 1.0 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc, 10:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.13 – 5.08 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, *anti*), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, *syn*), 3.17 (s, 3H, *syn*), 3.12 (s, 3H, *anti*), 2.25 – 2.14 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.03 – 0.89 (m, 2H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *anti*-Isomer δ 170.32, 169.69, 131.59, 124.78, 79.34, 53.35, 52.28, 52.03, 49.05, 48.48, 46.30, 45.16, 45.15, 35.68, 33.08, 32.28, 31.01, 26.44, 26.24, 25.89, 22.41, 20.70, 17.82 ppm;

HRMS (ESI): $C_{23}H_{38}O_5Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 417.2617, gefunden: 417.2617.

Epoxid (*Geraniol*)-203

(*Geraniol*)-**203**
 $C_{23}H_{38}O_6$
 410.5510 g/mol

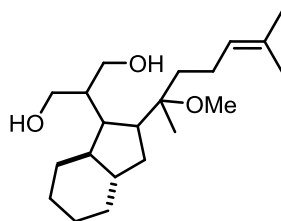
Eine Lösung von Methylether (*Geraniol*)-**197** (100.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (420 μ L) wurde bei $-20\text{ }^\circ C$ vorgelegt. Unter Rühren wurde eine Lösung von *m*-CPBA (68.8 mg, 0.28 mmol, 1.1 Äq.) in CH_2Cl_2 (700 μ L) zugetropft und nach weiteren 30 min bei derselben Temperatur auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 19 h bei Raumtemperatur wurde wäs. NaOH-Lsg. (2.0 M, 5 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 10:1 zu 4:1) gereinigt und Epoxid (*Geraniol*)-**203** (45.2 mg, 0.11 mmol, 43%) als farbloses Öl erhalten.

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

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 3.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, *anti*), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, *syn*), 3.17 (s, 3H, *syn*), 3.12 (s, 3H, *anti*), 2.76 – 2.70 (m, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 4H), 1.49 – 1.36 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 – 0.91 (m, 2H).ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *anti*-Isomer δ 170.25, 169.70, 79.23, 65.09, 58.75, 53.16, 52.29, 52.06, 49.21, 48.35, 46.08, 45.09, 45.06, 33.15, 32.42, 32.23, 30.90, 26.39, 26.21, 25.08, 23.41, 20.95, 18.97 ppm;

HRMS (ESI): $C_{23}H_{38}O_6Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 433.2566, gefunden: 433.2563.

Diol (*Geraniol*)-201**(*Geraniol*)-201**

C₂₁H₃₈O₃
338.5320 g/mol

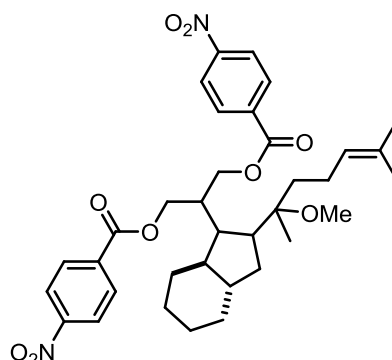
In einem Schlenk-Kolben wurde LiAlH₄ (14.5 mg, 0.38 mmol, 3.0 Äq.) vorgelegt und mit Et₂O (210 µL) versetzt. Diese Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Methylether (*Geraniol*)-197 (50.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (420 µL) zugetropft. Es wurde nach 1.5 h auf Raumtemperatur erwärmt und dann für weiter 5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit MTBE (5 mL) verdünnt und tropfenweise mit ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (5 mL) versetzt. Dann wurde für 58 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich zwei definierte Phasen ausbildeten. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) extrahiert. Im Anschluss wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 1:1) gereinigt und Diol (*Geraniol*)-201 (42.9 mg, 0.13 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

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

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.13 – 5.06 (m, 1H), 3.95 – 3.69 (m, 4H), 3.20 (s, 3H, *syn*), 3.15 (s, 3H, *anti*), 2.79 (bs, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 3H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.73 – 1.65 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.25 – 1.11 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.05 – 0.94 (m, 1H), 0.93 – 0.78 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 131.56, 124.74, 79.82, 67.63, 65.22, 49.02, 48.97, 47.87, 46.12, 45.83, 45.16, 35.61, 34.09, 32.71, 32.27, 26.57, 26.26, 25.88, 22.72, 21.19, 17.86 ppm;

HRMS (ESI): C₂₁H₃₈O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 361.2719, gefunden: 361.2718.

Ester (*Geraniol*)-202

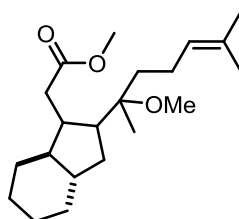
(*Geraniol*)-202
 $C_{35}H_{44}N_2O_9$
 636.7420 g/mol

Zu einer Lösung von Diol (*Geraniol*)-**201** (20.0 mg, 59.1 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5.9 mL) bei Raumtemperatur wurden unter Rühren nacheinander Et_3N (23.9 mg, 32.8 μL , 236.5 μmol , 4.0 Äq.), 4-DMAP (4.3 mg, 35.5 μmol , 0.6 Äq.) und 4-Nitrobenzoylchlorid (32.9 mg, 177.4 μmol , 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor ges. NH_4Cl -Lsg. (10 mL) zugegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Im Anschluss wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Ester (*Geraniol*)-**202** (37.6 mg, 59.1 μmol , 100%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.16$ (PE:EtOAc, 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 8.28 – 8.24 (m, 4H), 8.21 – 8.17 (m, 4H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 2H), 4.49 – 4.43 (m, 2H), 3.18 (s, 3H, *syn*), 3.14 (s, 3H, *anti*), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 4H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 1H), 1.00 – 0.81 (m, 2H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): *anti*-Isomer δ 164.81, 164.62, 150.78, 150.72, 135.54, 135.40, 131.76, 130.81, 130.80, 124.51, 123.75, 123.71, 79.30, 66.98, 64.62, 49.02, 48.30, 47.03, 45.68, 45.06, 40.20, 35.86, 33.75, 32.72, 32.20, 26.41, 26.08, 25.86, 22.61, 20.79, 17.85 ppm.

Ester (*Geraniol*)-198**(*Geraniol*)-198**C₂₁H₃₆O₃

336.5160 g/mol

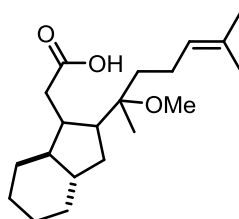
Zu einer Lösung von Malonat (*Geraniol*)-197 (100.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) in DMSO (507.0 µL) wurden unter Rühren NaCl (19.3 mg, 0.3 mmol, 1.3 Äq.) und H₂O (13.7 mg, 13.7 µL, 0.8 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 6 h bei 180 °C gerührt, dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und mit H₂O (3 mL) verdünnt. Anschließend wurde mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert und die organische Phase mit H₂O (10 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Ester (*Geraniol*)-198 (56.7 mg, 0.2 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.68 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.12 – 5.07 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, *syn*), 3.65 (s, 3H, *anti*), 3.16 (s, 3H, *syn*), 3.12 (s, 3H, *anti*), 2.58 (dd, *J* = 14.8, 3.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 14.8, 8.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 5H), 1.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.54 – 1.48 (m, 1H), 1.48 – 1.29 (m, 2H), 1.26 – 1.11 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.01 – 0.85 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 173.99, 131.48, 124.82, 79.21, 53.05, 51.41, 48.79, 48.19, 45.30, 42.93, 39.50, 35.74, 32.95, 32.28, 30.61, 26.43, 26.27, 25.88, 22.29, 20.24, 17.80 ppm;

HRMS (ESI): C₂₁H₃₆O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 359.2562, gefunden: 359.2561.

Säure (*Geraniol*)-199**(*Geraniol*)-199**C₂₀H₃₄O₃

322.4890 g/mol

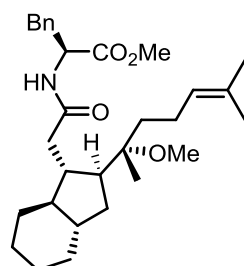
Zu einer Lösung von Ester (*Geraniol*)-**198** (50.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (3.7 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von LiOH·H₂O (156.0 mg, 3.72 mmol, 25.0 Äq.) in H₂O (3.7 mL) gegeben. Es wurde auf 100 °C erwärmt und für 4 h gerührt, bevor die Reaktionsmischung wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Dann wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in H₂O (20 mL) aufgenommen und mit MTBE (2 × 10 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden verworfen und die wässrige Phase mit wäs. HCl (1.0 M) auf pH 3 gebracht. Anschließend wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 × 15 mL) extrahiert. Diese organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säure (*Geraniol*)-**199** (40.3 mg, 0.13 mmol, 83%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.00 (PE:EtOAc, 10:1);

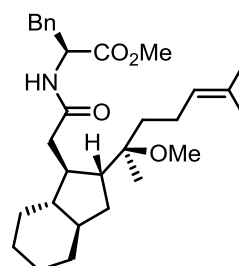
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 5.11 – 5.06 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, *syn*), 3.13 (s, 3H, *anti*), 2.61 (dd, *J* = 15.1, 3.8 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 3H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.38 (m, 1H), 1.25 – 1.13 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.02 – 0.87 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 179.19, 131.57, 124.70, 79.56, 52.96, 48.83, 48.50, 45.23, 42.57, 39.25, 35.63, 32.97, 32.23, 30.54, 26.36, 26.26, 25.86, 22.35, 20.37, 17.79 ppm;

HRMS (ESI): C₂₀H₃₄O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 345.2406, gefunden: 345.2408.

Peptide (*Geraniol*)-200a und (*Geraniol*)-200b**(*Geraniol*)-200a**

$C_{30}H_{45}NO_4$
483.6930 g/mol

**(*Geraniol*)-200b**

$C_{30}H_{45}NO_4$
483.6930 g/mol

Zu einer Lösung der Säure (*Geraniol*)-**199** (40.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (250 μ L) wurden bei 0 °C unter Rühren nacheinander L-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid (53.5 mg, 0.25 mmol, 2.0 Äq.) und HOBt·xH₂O (12 wt.% H₂O, 57.1 mg, 0.37 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde 5 min bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wurden EDC·HCl (52.3 mg, 0.27 mmol, 2.2 Äq.) und Diisopropylethylamin (43.3 mg, 57.0 μ L, 0.34 mmol, 2.7 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde, für 5 min bei 0 °C gerührt. Nach 22 h bei Raumtemperatur wurde mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt und anschließend wäs. $KHSO_4$ -Lsg. (1.0 M, 5 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 5 mL) extrahiert und die organische Phase mit ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) gewaschen. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Peptid (*Geraniol*)-**200a** (34.2 mg, 70.8 μ mol, 57%), sowie Peptid (*Geraniol*)-**200b** (25.7 mg, 53.2 μ mol, 43%) jeweils als weiße Feststoffe erhalten.

Daten für Peptid (*Geraniol*)-**200a**:

$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 7.29 – 7.24 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.14 – 5.05 (m, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 3.71 (s, 3H, *syn*), 3.11 (s, 3H, *anti*), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 2.48 (dd, $J = 14.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.67 – 1.64 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.45 – 1.32 (m, 2H), 1.26 – 1.09 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.93 – 0.80 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): *anti*-Isomer δ 172.41, 172.33, 136.15, 131.43, 129.34, 128.72, 127.23, 124.89, 79.53, 53.06, 53.01, 52.39, 48.88, 48.40, 45.36, 43.13, 41.63, 38.13, 35.57, 33.00, 32.23, 30.72, 26.36, 26.28, 25.89, 22.40, 20.46, 17.83 ppm;

HRMS (ESI): $C_{30}H_{45}NO_4Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 506.3246, gefunden: 506.3244.

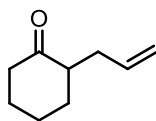
Daten für Peptid (*Geraniol*)-**200b**:

$R_f = 0.57$ (PE:EtOAc, 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.88 (dt, $J = 7.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.48 (dd, $J = 14.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 1H), 1.26 – 1.08 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 0.94 – 0.83 (m, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.48, 172.39, 136.16, 131.40, 129.28, 128.72, 127.22, 124.86, 79.52, 53.27, 53.04, 52.38, 48.83, 48.55, 45.28, 43.01, 41.68, 38.16, 35.52, 33.00, 32.28, 30.78, 26.45, 26.28, 25.88, 22.37, 20.43, 17.82 ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet: 506.3246, gefunden: 506.3244.

2-Allylcyclohexanon (209)

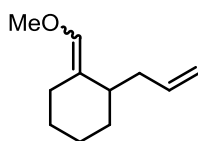
209
C₉H₁₄O
138.2100 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (4.9 g, 6.8 mL, 48.6 mmol, 2.1 Äq.) in THF (85.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 18.5 mL, 46.3 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, für 30 min gerührt und wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es folgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung von Cyclohexanon (4.6 g, 4.8 mL, 46.3 mmol, 2.0 Äq.) in THF (11.4 mL). Nachdem für 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wurde eine Lösung von Allylbromid (2.8 g, 2.0 mL, 23.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (8.6 mL) zugetropft. Es wurde für weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 19 h gerührt wurde. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 50 mL) beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:Et₂O, 10:1) gereinigt und 2-Allylcyclohexanon (**209**) (3.2 g, 23.1 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.22 (PE:Et₂O, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.89 – 5.61 (m, 1H), 5.10 – 4.89 (m, 2H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 3H), 2.20 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 212.64, 136.61, 116.34, 50.40, 42.19, 33.90, 33.51, 28.08, 25.10 ppm.

Enolether 211**211**

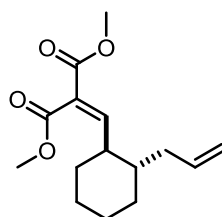
C₁₁H₁₈O
166.2640 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (4.2 g, 5.9 mL, 41.7 mmol, 1.8 Äq.) in THF (95.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 15.8 mL, 39.4 mmol, 1.7 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 1.5 h gerührt bevor (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (11.1 g, 32.4 mmol, 1.4 Äq.) portionsweise zugegeben wurde. Es wurde erneut 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wo eine Lösung des Ketons **209** (3.2 g, 23.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (97.0 mL) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 20 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (80 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 40 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 30:1) gereinigt und Enolether **211** (1:1.6 Mischung der Doppelbindungsisomere, 3.4 g, 20.6 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.70 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 5.81 – 5.69 (m, 2H), 5.04 – 4.92 (m, 2H), 3.54 (s, 3H, major), 3.50 (s, 3H, minor), 2.96 – 2.86 (m, 1H, minor), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 3H), 1.38 – 1.21 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 139.65, 139.28, 138.28, 138.07, 120.91, 120.31, 115.42, 114.86, 59.51, 59.41, 39.27, 36.83, 36.03, 33.16, 32.91, 30.40, 28.49, 27.42, 26.80, 23.94, 23.72, 21.56 ppm.

Malonat 205**205**

C₁₅H₂₂O₄
266.3370 g/mol

Zu einer Lösung von Enolether **211** (3.3 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (220.0 mL) und H₂O (22.0 mL) wurde PPTs (299.0 mg, 1.2 mmol, 6.0 mol%) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (80 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (3 × 40 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand, Aldehyd *syn*-**292**, (3.0 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (170.0 mL) aufgenommen und mit wäs. KOH-Lsg. (5 wt.%, 70.0 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (3 × 40 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand, Aldehyd *anti*-**292** wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

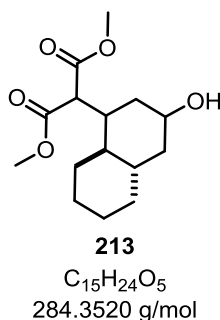
Eine Lösung des erhaltenen Aldehyds *anti*-**292** (3.0 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (25.0 mL) wurde nacheinander mit Dimethylmalonat (5.3 g, 4.6 mL, 40.0 mmol, 2.0 Äq.), Benzylamin (2.2 g, 2.2 mL, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) und Eisessig (2.4 g, 2.3 mL, 40.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 17 h am Wasserabscheider gekocht und dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 × 10 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 25:1 zu 10:1) gereinigt und Malonat **205** (d.r. 6:1 (*anti*:*syn*); 874.0 mg, 3.3 mmol, 16% über drei Stufen) als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnte unumgesetzter Enolether **211** (904.0 mg, 5.4 mmol, 27%) reisoliert werden.

R_f = 0.32 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 7.27 (d, J = 11.3 Hz, 1H, *syn*), 6.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H, *anti*), 5.76 – 5.62 (m, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.22 – 2.04 (m, 2H), 1.84 – 1.66 (m, 5H), 1.33 – 1.18 (m, 4H), 1.00 – 0.84 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): *anti*-Isomer δ 166.21, 164.60, 154.46, 136.46, 127.45, 116.49, 52.46, 52.35, 44.54, 41.69, 39.59, 32.06, 30.81, 25.96, 25.44 ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet: 289.1416, gefunden: 289.1407.

Alkohol 213

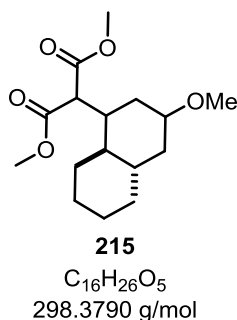
Zu einer Lösung von Malonat **205** (300.0 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (5.6 mL) wurde eine Lösung von Thulium(III)trifluormethansulfonat (1.4 g, 2.3 mmol, 2.0 Äq.) in H₂O (5.6 mL) gegeben. Es wurde für 14 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH₂Cl₂ (10 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 2:1) gereinigt und Alkohol **213** (30.5 mg, 107.3 μmol, 10%) als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnte unumgesetztes Malonat **205** (258.9 mg, 9.9 mmol, 86%) reisoliert werden.

R_f = 0.17 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.24 – 1.16 (m, 2H), 1.06 – 1.01 (m, 2H), 0.95 – 0.74 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.03, 169.03, 69.92, 52.61, 52.45, 52.28, 44.23, 43.22, 41.44, 40.87, 38.23, 34.08, 29.85, 26.59, 26.23 ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₂₄O₅Na [M+Na⁺] berechnet: 307.1521, gefunden: 307.1521.

Methylether 215

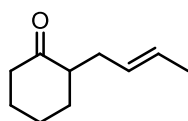
Zu einer Lösung von Malonat **205** (150.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (5.6 mL) wurde Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (wasserfrei, (*abcr*); 0.7 g, 1.1 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH_2Cl_2 (15 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 10:1 zu 3:1) gereinigt und Methylether **215** (140.9 mg, 0.5 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.70$ (PE:EtOAc, 3:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 3H), 1.33 (dd, $J = 23.5, 12.3$ Hz, 1H), 1.24 – 1.15 (m, 2H), 1.06 – 0.87 (m, 4H), 0.85 – 0.77 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.06, 169.06, 78.45, 55.79, 52.61, 52.57, 52.27, 44.62, 41.38, 40.81, 39.63, 34.66, 34.20, 29.92, 26.59, 26.28 ppm;

HRMS (ESI): $C_{16}H_{26}O_5Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 321.1678, gefunden: 321.1674.

Keton 210

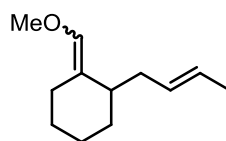
210
 $C_{10}H_{16}O$
152.2370 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (4.0 g, 5.5 mL, 38.9 mmol, 2.1 Äq.) in THF (68.2 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 14.8 mL, 37.0 mmol, 2.0 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, für 30 min gerührt und wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es folgte die tropfenweise Zugabe einer Lösung von Cyclohexanon (3.6 g, 3.8 mL, 37.0 mmol, 2.0 Äq.) in THF (9.1 mL). Nachdem für 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wurde eine Lösung von (*E*)-Crotylbromid (2.5 g, 18.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (6.9 mL) zugetropft. Es wurde für weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 19 h gerührt wurde. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von wäs. NaHSO_4 -Lsg. (1.0 M, 30 mL) beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE: Et_2O , 10:1) gereinigt und Keton **210** (2.6 g, 16.8 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE: Et_2O , 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.58 – 5.26 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 3H), 1.59 – 1.57 (m, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 1H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 213.08, 128.92, 126.89, 50.92, 42.17, 33.47, 32.64, 28.11, 25.03, 18.07 ppm.

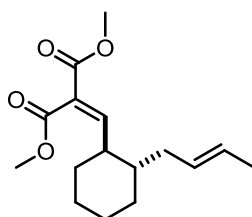
Enolether 212**212**C₁₂H₂₀O
180.2910 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (3.3 g, 4.6 mL, 32.6 mmol, 1.8 Äq.) in THF (74.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 12.3 mL, 30.8 mmol, 1.7 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 30 min gerührt bevor (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (8.7 g, 25.3 mmol, 1.4 Äq.) portionsweise zugegeben wurde. Es wurde erneut 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, wo eine Lösung des Ketons **210** (2.7 g, 18.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (75.0 mL) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 20 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (80 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 40 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 30:1) gereinigt und Enolether **212** (1:1.5 Mischung der Doppelbindungsisomere, 1.9 g, 10.4 mmol, 58%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.78 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 5.79 – 5.68 (m, 1H), 5.49 – 5.33 (m, 2H), 3.53 (s, 3H, major), 3.49 (s, 3H, minor), 2.91 – 2.80 (m, 1H, minor), 2.34 – 1.88 (m, 5H), 1.85 – 1.70 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.61 – 1.39 (m, 4H), 1.33 – 1.17 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 139.46, 139.15, 130.64, 130.39, 125.87, 125.35, 121.29, 120.84, 59.48, 59.36, 39.68, 35.52, 34.57, 33.27, 33.11, 30.09, 29.75, 28.50, 27.48, 26.87, 24.05, 23.83, 21.55, 18.12 ppm.

Malonat 206**206**

C₁₆H₂₄O₄
280.3640 g/mol

Zu einer Lösung des Enolethers **212** (1.8 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in 1,4-Dioxan (110.0 mL) und H₂O (11.1 mL) wurde PPTs (151.0 mg, 0.6 mmol, 6.0 mol%) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand, Aldehyd *syn*-**293** (1.7 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq) wurde in MeOH (85.0 mL) aufgenommen und mit wäs. KOH-Lsg. (5 wt.%, 35.0 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Dann wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand, Aldehyd *anti*-**293** wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

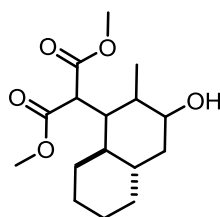
Eine Lösung des erhaltenen Aldehyds *anti*-**293** (1.7 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in Benzol (12.5 mL) wurde nacheinander mit Dimethylmalonat (2.7 g, 2.3 mL, 20.0 mmol, 2.0 Äq.), Benzylamin (1.1 g, 1.1 mL, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und Eisessig (1.3 g, 1.2 mL, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 24 h am Wasserabscheider gekocht und dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 × 10 mL) extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 20:1 zu 10:1) gereinigt und Malonat **206** (d.r. 5:1 (*anti*:*syn*); 527.0 mg, 1.9 mmol, 19%) als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnte unumgesetzter Enolether **212** (727.0 mg, 4.0 mmol, 40%) reisoliert werden.

R_f = 0.32 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Mischung der *syn*-/*anti*-Isomere am Cyclohexan δ 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H, *syn*), 6.85 (d, J = 10.9 Hz, 1H, *anti*), 5.46 – 5.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.24 – 1.99 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 4H), 1.62 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.57 – 1.53 (m, 1H), 1.33 – 1.15 (m, 4H), 0.99 – 0.80 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): *anti*-Isomer δ 166.25, 164.67, 154.88, 128.75, 127.13, 127.03, 52.43, 52.32, 44.54, 42.20, 38.33, 32.09, 30.95, 26.02, 25.49, 18.10 ppm;

HRMS (ESI): C₁₆H₂₄O₄Na [M+Na⁺] berechnet: 303.1572, gefunden: 303.1575.

Alkohol 214**214**

$C_{16}H_{26}O_5$
298.3790 g/mol

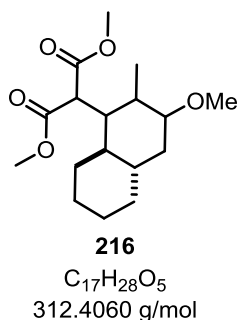
Zu einer Lösung von Malonat **206** (300.0 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (5.4 mL) wurde eine Lösung von Thulium(III)trifluormethansulfonat (1.3 g, 2.1 mmol, 2.0 Äq.) in H₂O (5.4 mL) gegeben. Es wurde für 14 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH₂Cl₂ (10 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 2:1) gereinigt und Alkohol **214** (15.6 mg, 52.3 μmol, 5%) als farbloses Öl erhalten. Außerdem konnte unumgesetztes Malonat **206** (188.1 mg, 0.7 mmol, 60%) reisoliert werden.

$R_f = 0.21$ (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.24 (td, $J = 10.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 3H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 3H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.25 – 1.15 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.03 – 0.98 (m, 1H), 0.90 – 0.76 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.26, 169.76, 74.80, 52.44, 52.31, 50.57, 48.06, 44.59, 43.23, 43.11, 40.27, 34.28, 30.62, 26.74, 26.08, 15.64 ppm;

HRMS (ESI): $C_{16}H_{26}O_5Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 321.1678, gefunden: 321.1674.

Methylether 216

Zu einer Lösung von Malonat **206** (150.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (5.4 mL) wurde Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (wasserfrei, (*abcr*); 0.7 g, 1.1 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden CH₂Cl₂ (15 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 10:1 zu 3:1) gereinigt und Methylether **216** (78.0 mg, 0.3 mmol, 47%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.82 (PE:EtOAc, 3:1);

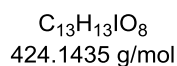
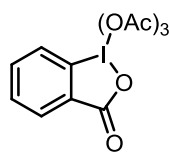
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.50 – 1.35 (m, 2H), 1.22 – 1.15 (m, 2H), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 2H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.41, 169.60, 83.67, 56.59, 52.45, 52.23, 50.71, 48.48, 44.55, 41.26, 39.95, 38.10, 34.44, 30.68, 26.73, 26.15, 15.74 ppm;

HRMS (ESI): C₁₇H₂₈O₅Na [M+Na⁺] berechnet: 335.1834, gefunden: 335.1829.

6.2.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

IBX und Dess-Martin-Periodinan^[102]



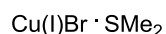
In einem Zweihalskolben wurde eine Suspension von Oxone[®] (185.9 g, 604.8 mmol, 3.0 Äq.) in H₂O (670.0 mL) vorgelegt und durch einen KPG-Rührer gerührt. Es wurde *o*-Iodbenzoesäure (50.0 g, 201.6 mmol, 1.0 Äq.) in einer Portion zugegeben und anschließend auf 70 °C erwärmt, wo für 4 h gerührt wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 5 °C abgekühlt und für weitere 1.5 h gerührt. Die ausgefallene 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) wurde abgesaugt, mit Aceton (50 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Es wurden IBX (50.0 g, 178.6 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-TsOH·H₂O (250.0 mg, 1.3 mmol, 0.7 mol%) mit Ac₂O (177.6 g, 164.6 mL, 1.74 mol, 9.8 Äq., absolutiert durch Kochen unter Rückfluss über CaC₂ und anschließendes Abdestillieren) versetzt und dann für 2 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C gekühlt und für weitere 2.5 h gerührt, bevor das ausgefallene DMP unter Stickstoffstrom abgesaugt wurde. Nach Waschen mit trockenem Et₂O (50 mL) und 12 h Trocknen im Vakuum unter Lichtausschluss wurde DMP (56.7 g, 133.7 mmol, 66%) als weißer Feststoff erhalten.

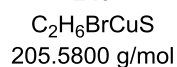
Smp.: 133 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[102]

Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (**249**)^[103]



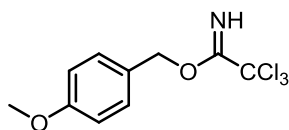
249



Zu Cu(I)Br (3.0 g, 20.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Rühren Me₂S (25.5 g, 30.0 mL, 410.4 mmol, 20.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 1 h unter Rückfluss gekocht und dann wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionslösung wurde durch Filtration von ungelöstem Feststoff befreit und anschließend wurde das Produkt durch Zugabe von Pentan (80 mL) ausgefällt. Das ausgefallene Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid (**249**) wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Produkt **249** (3.5 g, 16.9 mmol, 81%) wurde in Form von beigen Kristallen erhalten.

Smp.: 120-122 °C.

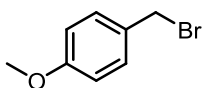
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[103]

***para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (294)^[104]****294**C₁₀H₁₀Cl₃NO₂
282.5450 g/mol

Zu einer Suspension von NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 482.0 mg, 12.1 mmol, 0.1 Äq.) in Et₂O (121.0 mL) wurde per Tropftrichter langsam eine Lösung von *para*-Methoxybenzylalkohol (16.6 g, 15.0 mL, 120.5 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (105 mL) gegeben. Es wurde auf 0 °C gekühlt und für 1 h gerührt, bevor Trichloracetimidat (18.3 g, 12.7 mL, 126.5 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft wurde. Nach weiteren 1.5 h bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 15 h gerührt wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in PE (185 mL) aufgenommen, mit MeOH (394.1 mg, 0.5 mL, 12.3 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und durch Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde erneut unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 9:1 + 0.5% Et₃N) gereinigt und **294** (31.1 g, 109.9 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.79 (PE:EtOAc, 3:1);**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.37 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm;**¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 162.73, 159.82, 129.84, 127.62, 114.03, 70.82, 55.41 ppm.

***para*-Methoxybenzylbromid (295)^[105]**



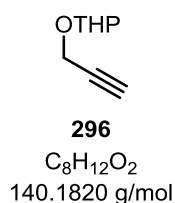
295
C₈H₉BrO
201.0630 g/mol

Eine Lösung von *para*-Methoxybenzylalkohol (6.0 g, 5.4 mL, 43.4 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (48.2 mL) wurde bei 0 °C langsam mit PBr₃ (5.9 g, 2.0 mL, 21.7 mmol, 0.5 Äq.) versetzt. Es wurde für 2 h bei 0 °C gerührt und die Reaktionslösung dann in eine Mischung aus Eis und ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (1:1-Mischung, 50 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit MTBE (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinten organischen Phasen nacheinander mit ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (30 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Dabei wurde Bromid **295** (8.7 g, 43.4 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.64 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.80, 130.58, 130.09, 114.35, 55.47, 34.11 ppm.

THP-Ether 296^[64]

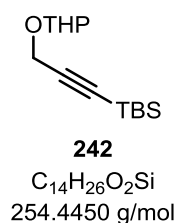
Eine Lösung von Propargylalkohol (9.7 g, 10.0 mL, 173.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (96.0 mL) wurde unter Rühren nacheinander mit 3,4-Dihydropyran (17.5 g, 18.8 mL, 207.6 mmol, 1.2 Äq.) und PPTs (174.0 mg, 0.7 mmol, 0.4 mol%) versetzt. Es wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von wäs. NaHCO₃-Lsg. (5 wt.%, 50 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinten organischen Phasen nacheinander mit H₂O (30 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 8:1) gereinigt und THP-Ether **296** (23.9 g, 170.6 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.78 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.82 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.26 (qd, *J* = 15.7, 2.4 Hz, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 4H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 97.00, 79.92, 74.12, 62.15, 54.15, 30.36, 25.48, 19.15 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64]

Alkin 242^[64]

Eine Lösung von Alkin **296** (9.3 g, 66.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (47.4 mL) wurde bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wurde *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 29.2 mL, 73.0 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und für 1.5 h bei derselben Temperatur gerührt, bevor auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt wurde. Dann wurde eine Lösung von TBS-Chlorid (12.0 g, 79.7 mmol, 1.2 Äq.) in THF (27.5 mL) hinzugefügt und für 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 1.5 h wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (60 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit H₂O (30 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 1:0 zu 20:1) gereinigt und Alkin **242** (15.6 g, 61.4 mmol, 92%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.81 (PE:EtOAc, 10:1);

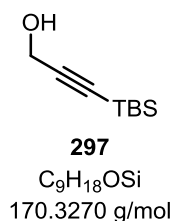
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.94 – 3.67 (m, 1H), 3.60 – 3.41 (m, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.45 (m, 4H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 102.30, 96.71, 89.27, 62.19, 54.87, 30.43, 26.19, 25.54, 19.24, 16.63, -4.52 ppm;

HRMS (ESI): C₁₄H₂₆O₂SiNa [M+Na⁺] berechnet: 277.1600, gefunden: 277.1598.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64]

Alkohol **297**



Eine Lösung des THP-Ethers **242** (24.5 g, 96.4 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (100 mL) wurde bei Raumtemperatur vorgelegt. Es wurde Dowex[®] 50X2-100 (3.1 g) zugegeben und für 30 h gerührt. Im Anschluss wurde Dowex[®] 50X2-100 durch Filtration entfernt, mit EtOAc nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 20:1 zu 3:1) gereinigt und Alkohol **297** (15.4 g, 90.5 mmol, 94%) als weißer Feststoff erhalten.

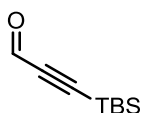
R_f = 0.20 (PE:EtOAc, 20:1); **Smp.:** 35 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.28 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 104.57, 89.10, 51.87, 26.17, 16.58, -4.54 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64]

Aldehyd **240**



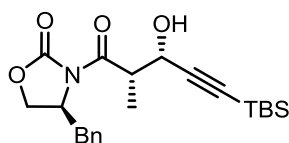
240
C₉H₁₆OSi
168.3110 g/mol

Zu einer Suspension von aktiviertem Mangan(IV)oxid (82.4 g, 947.4 mmol, 20.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (948 mL) wurde Alkohol **297** (8.0 g, 47.4 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 10 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss durch Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 20:1) gereinigt und Aldehyd **240** (6.9 g, 41.0 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.62 (PE:EtOAc, 20:1);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.18 (s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.78, 103.16, 102.12, 26.08, 16.69, -5.12 ppm.

Aldolprodukt 243^[65]**243**

C₂₂H₃₁NO₄Si
401.5780 g/mol

Eine Lösung von (*S*)-**26** (7.0 g, 30.2 mmol, 1.0 Äq.) und Diisopropylethylamin (4,7 g, 6.2 mL, 36.2 mmol, 1.2 Äq.) in CH₂Cl₂ (70.2 mL) wurde bei –78 °C gerührt. Es wurde langsam *n*Bu₂BOTf (1.0 M in CH₂Cl₂, 32.9 mL, 32.9 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben, anschließend auf 0 °C erwärmt und für 45 min gerührt. Dann wurde erneut auf –78 °C abgekühlt, wo eine Lösung des Aldehyds **240** (6.9 g, 41.0 mmol, 1.4 Äq.) in CH₂Cl₂ (23.5 mL) zugetropft wurde. Es wurde für 1 h bei –78 °C gerührt, bevor auf 0 °C erwärmt wurde. Nach weiteren 3 h bei 0 °C wurde wieder auf –78 °C abgekühlt, wo die Reaktion durch Zugabe von wäs. pH 7 Puffer (30 mL) beendet wurde. Es wurde mit MeOH (50 mL) verdünnt und im Anschluss eine Lösung von H₂O₂ (30 wt.% in H₂O, 33 mL) in MeOH (66 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 15 h gerührt. Im Anschluss wurde unter vermindertem Druck eingengt. Zu dem Rückstand wurde H₂O (50 mL) gegeben und es wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (60 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 5:1 zu 2:1) gereinigt und Aldolprodukt **243** (11.0 g, 27.3 mmol, 90%) als weißer Feststoff erhalten.

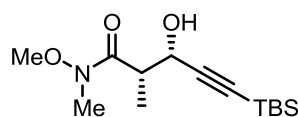
R_f = 0.36 (PE:EtOAc, 4:1); **Smp.:** 102 °C; **[α]_D** (20 °C): +56.5 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 4.73 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 2H), 3.96 (qd, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.46, 153.02, 135.06, 129.57, 129.14, 127.63, 104.50, 89.02, 66.42, 63.89, 55.24, 44.19, 37.93, 26.18, 16.63, 12.40, –4.58 ppm;

HRMS (ESI): C₂₂H₃₁NO₄SiNa [M+Na⁺] berechnet: 424.1920, gefunden: 424.1915.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

Weinreb-Amid **244**^[65]**244**

C₁₄H₂₇NO₃Si
285.4590 g/mol

Eine Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (7.3 g, 74.8 mmol, 3.0 Äq.) in THF (200 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt. Me₃Al (2.0 M in Heptan, 37.0 mL, 74.8 mmol, 3.0 Äq.) wurde langsam zugegeben und dann für 1.5 h bei 0 °C gerührt, bevor auf –15 °C abgekühlt wurde. Es wurde eine Lösung des Oxazolidinons **243** (10.0 g, 24.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (500 mL) mittels Tropftrichter zugegeben und für 1 h bei –15 °C gerührt. Im Anschluss wurde auf 0 °C erwärmt, wo 1 h gerührt wurde, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach 65 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung erneut auf 0 °C gekühlt, mit CH₂Cl₂ (300 mL) verdünnt und durch vorsichtige Zugabe von wäs. HCl (0.5 M, 100 mL) beendet. Nachdem auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurden die Phasen getrennt und die Wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 4:1 zu 1:1) gereinigt und Amid **244** (6.1 g, 21.3 mmol, 86%) als weißer Feststoff erhalten.

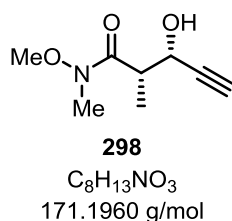
R_f = 0.28 (PE:EtOAc, 3:1); **Smp.**: 65 °C; **[α]_D** (20 °C): +12.8 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 4.72 (dd, *J* = 3.7, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 105.09, 88.06, 63.91, 61.73, 40.90, 32.00, 26.17, 16.60, 11.66, –4.57 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₁₄H₂₇NO₃SiNa [M+Na⁺] berechnet: 308.1658, gefunden: 308.1659.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

Alkin 298^[65]

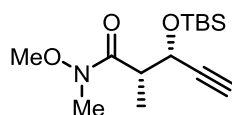
Eine Lösung von Weinreb-Amid **244** (3.0 g, 10.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (263 mL) wurde bei Raumtemperatur mit TBAF auf Silicagel (~1.5 mmol/g Fluoridgehalt, 6.7 g, 10.5 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 1:1 zu 1:3) gereinigt und Alkin **298** (1.8 g, 10.5 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.25 (PE:EtOAc, 1:1); **[α]_D** (20 °C): +17.3 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.72 (dd, *J* = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 82.72, 73.35, 63.39, 61.77, 40.68, 32.05, 11.58 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₈H₁₃NO₃Na [M+Na⁺] berechnet: 194.0793, gefunden: 194.0793.

TBS-Ether 239**239**C₁₄H₂₇NO₃Si
285.4590 g/mol

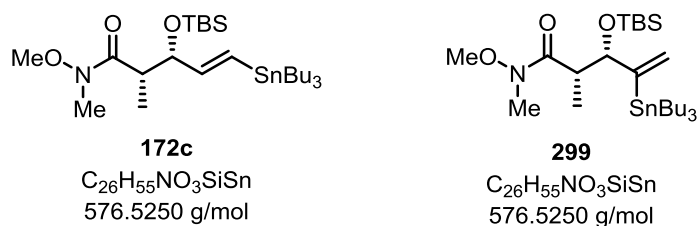
Eine Lösung von Alkohol **298** (1.8 g, 10.2 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (15.7 mL) wurde bei 0 °C gerührt. Es wurden nacheinander 2,6-Lutidin (3.3 g, 3.6 mL, 30.7 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (4.0 g, 3.5 mL, 15.3 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und für 10 min bei derselben Temperatur gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O (20 mL) verdünnt und ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und TBS-Ether **239** (2.9 g, 10.2 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.68 (PE:EtOAc, 3:1); [**α**]_D (20 °C): -58.8 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.49 (dd, *J* = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (s, 4H), 2.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 84.70, 72.92, 64.52, 61.77, 43.78, 32.12, 25.87, 18.35, 14.43, -4.47, -5.00 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₁₄H₂₇NO₃SiNa [M+Na⁺] berechnet: 308.1658, gefunden: 308.1661.

(E)-Vinylstannan 172c und Nebenprodukt 299

Im Schlenk-Kolben wurde (PPh₃)₂PdCl₂ (49.2 mg, 70.1 μmol, 2.0 mol%) vorgelegt und mit einer Lösung des Alkins **239** (1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (11.7 mL) versetzt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und für 10 min gerührt, bevor Tri-*n*-butylzinnhydrid (1.2 g, 1.1 mL, 4.2 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft wurde. Im Anschluss wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und das gewünschte Produkt **172c** (1.5 g, 2.6 mmol, 74%), sowie als Nebenprodukt Isomer **299** (173.7 mg, 0.3 mmol, 9%) als farblose Öle isoliert.

(E)-Vinylstannan 172c:

$R_f = 0.37$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20} (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$: -39.3

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.11 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 19.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 8.7, 6.1, 0.7$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 1.56 – 1.39 (m, 6H), 1.28 (dq, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 – 0.70 (m, 15H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.04, 128.91, 78.44, 61.59, 42.81, 32.15, 29.24, 27.46, 26.06, 18.44, 14.72, 13.84, 9.55, -4.02 , -4.62 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₂₆H₅₆NO₃SiSn [M+H⁺] berechnet: 578.3051, gefunden: 578.3053.

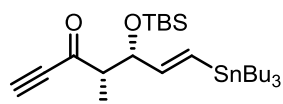
Nebenprodukt 299:

$R_f = 0.31$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20} (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$: $+12.5$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 2.4, 0.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 6H), 1.37 – 1.24 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 – 0.91 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 – 0.85 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), -0.02 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.59, 126.26, 81.89, 61.44, 42.70, 32.16, 29.22, 27.70, 26.20, 18.33, 14.69, 13.83, 10.76, -3.75 , -4.42 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₂₆H₅₆NO₃SiSn [M+H⁺] berechnet: 578.3051, gefunden: 578.3053.

Alkin 248**248**C₂₆H₅₀O₂SiSn
541.4790 g/mol

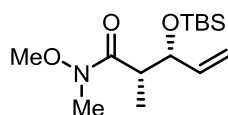
Eine Lösung von Weinreb-Amid **172c** (50.0 mg, 86.6 μ mol, 1.0 Äq.) in THF (430.0 μ L) wurde bei -78 °C gerührt. Es wurde Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 860.0 μ L, 0.4 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und für 1 h bei -78 °C gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach 23 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (2 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit EtOAc (3 \times 5 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Alkin **248** (32.6 mg, 60.1 μ mol, 69%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.71 (PE:EtOAc, 10:1); **[α]_D** (20 °C): +4.4 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.18 (dd, *J* = 19.1, 1.2 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 19.1, 5.8 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 5.6, 4.3, 1.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.67 (qd, *J* = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 6H), 1.30 (dq, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92 – 0.88 (m, 15H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 189.36, 148.84, 129.81, 81.60, 79.22, 76.49, 55.20, 29.27, 27.41, 25.95, 18.34, 13.87, 9.66, 9.51, -3.96 , -4.87 ppm;

HRMS (ESI): C₂₆H₅₀O₂SnSiNa [M+Na⁺] berechnet: 565.2500, gefunden: 565.2502.

Alken 246**246**

C₁₄H₂₉NO₃Si
287.4750 g/mol

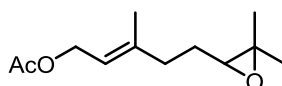
Eine Lösung von Alkin **239** (50.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.5 mL) und Isopropanol (1.5 mL) wurde nacheinander mit *ortho*-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (42.0 mg, 0.2 mmol, 1.1 Äq.) und Et₃N (20.2 mg, 27.7 µL, 0.2 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Es wurde für 72 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit MTBE (5 mL) verdünnt und mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (3 × 10 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und Filtration wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Alken **246** (19.8 mg, 68.9 µmol, 39%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.66 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 5.24 – 4.67 (m, 2H), 4.32 – 4.03 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 140.14, 115.40, 75.84, 61.67, 42.90, 32.15, 26.02, 18.36, 14.69, –4.07, –4.67 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₁₄H₂₉NO₃SiNa [M+Na⁺] berechnet: 310.1814, gefunden: 310.1809.

Epoxid 300^[106]**300**C₁₂H₂₀O₃
212.2890 g/mol

Eine Lösung von Geranylacetat (22.1 g, 24.3 mL, 112.5 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (187 mL) wurde bei –20 °C vorgelegt. Über den Zeitraum von 1 h wurde eine Lösung von *m*CPBA (30.5 g, 123.7 mmol, 1.1 Äq.) in CH₂Cl₂ (309 mL) zugegeben. Es wurde für 4 h bei –20 °C gerührt, die Reaktion dann durch Zugabe von wäs. NaOH-Lsg. (2.0 M, 100.0 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und Epoxid **300** (22.3 g, 104.9 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

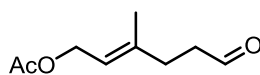
R_f = 0.65 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.44 – 5.31 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.34 – 2.09 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.22, 141.42, 119.05, 64.07, 61.40, 58.54, 36.34, 27.22, 24.98, 21.19, 18.90, 16.62 ppm;

HRMS (ESI): C₁₂H₂₀O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 235.1310, gefunden: 235.1314.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[106]

Aldehyd 220^[106]

220
C₉H₁₄O₃
170.2080 g/mol

Eine Lösung von Periodsäure (28.4 g, 124.4 mmol, 1.2 Äq.) in THF (498 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt. Durch eine Transferkanüle wurde eine Lösung des Epoxids **300** (22.0 g, 103.7 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (104 mL) zugegeben. Es wurde für 2 h bei 0 °C gerührt, die Reaktion dann durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (100.0 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Filtration durch eine dünne Schicht Celite[®] und Nachspülen mit Et₂O (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die Wässrige mit MTBE (3 × 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 3:1 zu 1:1) gereinigt und Aldehyd **220** (15.4 g, 90.5 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

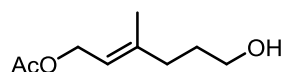
R_f = 0.47 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.39 – 5.33 (m, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.72 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.82, 171.18, 140.13, 119.47, 61.24, 41.88, 31.59, 21.16, 16.75 ppm;

HRMS (ESI): C₉H₁₄O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 193.0841, gefunden: 193.0837.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[106]

Alkohol 221^[106]

221
C₉H₁₆O₃
172.2240 g/mol

Eine Lösung von Aldehyd **220** (15.0 g, 88.2 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (294 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt. NaBH₄ (3.7 g, 97.0 mmol, 1.1 Äq.) wurde portionsweise zugegeben und anschließend für 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von wäs. HCl (1.0 M, 100 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (80 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 3:1 zu 1:1) gereinigt und Alkohol **221** (12.8 g, 74.1 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

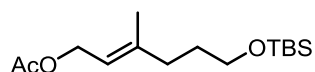
R_f = 0.24 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.52 – 5.24 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 – 2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.49 (s, 1H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.29, 141.99, 118.81, 62.69, 61.46, 35.91, 30.60, 21.20, 16.52 ppm;

HRMS (ESI): C₉H₁₆O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 195.0997, gefunden: 195.0996.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[106]

TBS-Ether 218**218**C₁₅H₃₀O₃Si
286.4870 g/mol

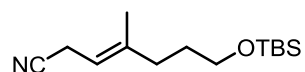
Eine Lösung von Alkohol **221** (11.9 g, 69.1 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (86.0 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt und mit Imidazol (5.2 g, 76.1 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Anschließend wurde TBS-Chlorid (11.5 g, 76.1 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von H₂O (50 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit MTBE (3 × 30 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und TBS-Ether **218** (19.4 g, 67.9 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.79 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.46 – 5.20 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.28, 142.27, 118.43, 62.76, 61.53, 35.88, 30.87, 26.10, 21.21, 18.49, 16.58, –5.15 ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₃₀O₃SiNa [M+Na⁺] berechnet: 309.1862, gefunden: 309.1864.

Nitril 223**223**

C₁₄H₂₇NOSi
253.4610 g/mol

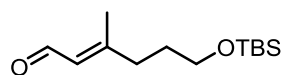
Eine Lösung von Alkohol **222** (0.5 g, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10.0 mL) wurde mit PPh₃ (1.6 g, 6.0 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und anschließend für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Acetoncyanhydrin (511.0 mg, 549.1 µL, 6.0 mmol, 3.0 Äq.) langsam zugegeben und erneut für 10 min gerührt, bevor DEAD (40 wt.% in Toluol, 2.7 g, 6.0 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und Silicagel (1.0 g) zugegeben. Es wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt. Nitril **223** (435.0 mg, 1.7 mmol, 86%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.51 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.28 – 5.03 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.19 – 1.97 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.31, 118.66, 111.72, 62.54, 35.58, 30.81, 26.05, 18.43, 16.48, 16.32, –5.18. ppm;

HRMS (ESI): C₁₄H₂₈NOSi [M+H⁺] berechnet: 254.1940, gefunden: 254.1940.

Aldehyd 227**227**C₁₃H₂₆O₂Si
242.4340 g/mol

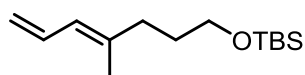
Zu einer Suspension von aktiviertem Mangan(IV)oxid (2.1 g, 24.6 mmol, 20.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (25.0 mL) wurde Alkohol **222** (0.3 g, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Celite[®] filtriert und dieses mehrmals mit CH₂Cl₂ nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Aldehyd **227** (267.1 mg, 1.1 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.43 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.98 – 5.79 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.32 – 2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.44, 164.21, 127.46, 62.32, 37.19, 30.41, 26.05, 18.43, 17.79, –5.19 ppm;

HRMS (ESI): C₁₃H₂₆O₂SiNa [M+Na⁺] berechnet: 265.1600, gefunden: 265.1594.

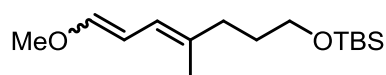
Dien 228**228**C₁₄H₂₈OSi
240.4620 g/mol

Zu einer Lösung von Methyltriphenylphosphoniumbromid (690.0 mg, 1.9 mmol, 1.6 Äq.) in Et₂O (2.7 mL) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (2.4 M in Hexan, 754.5 µL, 1.8 mmol, 1.5 Äq.) getropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 min gerührt, bevor auf 0 °C abgekühlt wurde. Eine Lösung des Aldehyds **227** (294.8 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (1.5 mL) wurde zugetropft und im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h wurde mit MTBE (20 mL) verdünnt, durch Celite® abfiltriert und dieses mehrmals mit MTBE nachgespült. Es wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 40:1 zu 10:1) gereinigt. Dien **228** (164.5 mg, 0.7 mmol, 57%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.87 (PE:EtOAc, 30:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.57 (ddd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.43, 133.50, 125.63, 114.71, 62.88, 36.13, 31.06, 26.11, 18.50, 16.79, -5.13 ppm.

Enolether 229**229**

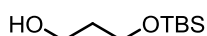
$C_{15}H_{30}O_2Si$
270.4880 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (285.0 mg, 395.9 μ L, 2.8 mmol, 1.8 Äq.) in THF (6.4 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 1.1 mL, 2.7 mmol, 1.7 Äq.) getropft. Im Anschluss wurde 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 30 min gerührt bevor (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (751.1 mg, 2.2 mmol, 1.4 Äq.) portionsweise zugegeben wurde. Es wurde erneut 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, wo eine Lösung des Aldehyds **227** (260.0 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (6.5 mL) zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 15 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (15 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit MTBE ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 30:1) gereinigt und Enolether **229** (1:1 Mischung der Doppelbindungsisomere, 260.6 mg, 1.0 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.81$ (PE:EtOAc, 10:1);

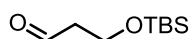
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 6.52 (d, $J = 10.7\text{ Hz}$, 1H, Isomer A), 6.18 – 6.09 (m, H, Isomer B), 5.86 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H, Isomer B), 5.70 – 5.62 (m, 2H, Isomer A), 5.19 (dd, $J = 11.3, 6.3\text{ Hz}$, 1H, Isomer B), 3.64 (s, 3H, Isomer A), 3.59 (s, 3H, Isomer B), 3.60 – 3.57 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): Mischung der Doppelbindungsisomere δ 149.85, 145.82, 135.78, 133.08, 120.13, 116.98, 103.70, 102.78, 63.14, 62.99, 60.06, 56.64, 36.32, 36.13, 31.35, 31.33, 26.13, 18.52, 16.58, -5.10 , -5.12 ppm.

TBS-Ether 301^[107]**301**C₉H₂₂O₂Si
190.3580 g/mol

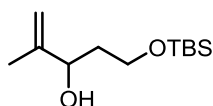
Eine Lösung von 1,3-Propandiol (5.0 g, 4.8 mL, 65.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (66.0 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt. Es wurde NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 2.8 g, 69.0 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und 1.5 h bei 0 °C gerührt, bevor TBS-Chlorid (10.4 g, 69.0 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt wurde. Nach weiteren 10 min bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 2.5 h gerührt wurde. Anschließend wurde durch Zugabe von MTBE (20 mL) verdünnt und die Reaktion mit H₂O (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit MTBE (3 × 15 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und TBS-Ether **301** (10.2 g, 53.9 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.47 (PE:EtOAc, 3:1);**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 3.92 – 3.74 (m, 4H), 1.91 – 1.62 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm;**¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 63.12, 62.65, 34.31, 26.02, 18.33, –5.35 ppm;**HRMS (ESI):** C₉H₂₃O₂Si [M+H⁺] berechnet: 191.1467, gefunden: 191.1467.Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[107]

Aldehyd 235^[107]**235**C₉H₂₀O₂Si
188.3420 g/mol

Eine Lösung von Oxalylchlorid (4.0 g, 2.7 mL, 31.6 mmol, 1.5 Äq.) in CH₂Cl₂ (40.5 mL) wurde auf –78 °C abgekühlt. Per Tropftrichter wurde DMSO (4.9 g, 4.5 mL, 63.1 mmol, 3.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (32.5 mL) zugetropft, gefolgt von der ebenfalls tropfenweisen Zugabe des Alkohols **301** (4.0 g, 21.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (40.5 mL). Es wurde für 50 min bei –78 °C gerührt und dann Et₃N (12.8 g, 17.5 mL, 126.2 mmol, 6.0 Äq.) langsam zugegeben. Nach weiteren 2.5 h bei –78 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Aldehyd **235** (3.4 g, 18.1 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.87 (PE:EtOAc, 3:1);**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 9.79 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm;**¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 202.17, 57.54, 46.70, 25.94, 18.35, –5.31 ppm;**HRMS (ESI):** C₉H₂₀O₂SiNa [M+Na⁺] berechnet: 211.1130, gefunden: 211.1133.

Allylkohol 232^[61b]**232**C₁₂H₂₆O₂Si
230.4230 g/mol

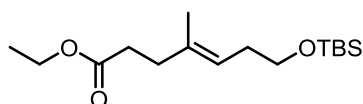
Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 49.6 mL, 24.8 mmol, 1.5 Äq.) wurde bei 0 °C vorgelegt. Es wurde Aldehyd **235** (3.0 g, 16.5 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise zugegeben und anschließend für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit MTBE (3 × 10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und Allylkohol **232** (3.8 g, 16.5 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.32 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.02 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.18, 110.50, 75.37, 62.32, 36.87, 26.00, 18.56, 18.29, –5.37, –5.41 ppm;

HRMS (ESI): C₁₂H₂₆O₂SiNa [M+Na⁺] berechnet: 253.1600, gefunden: 253.1601.

Ester 231^[61b]**231**

C₁₆H₃₂O₃Si
300.5140 g/mol

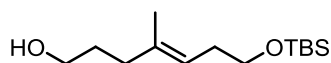
Alkohol **232** (3.8 g, 16.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in frisch destilliertem Triethylorthoacetat (16.7 g, 18.8 mL, 103.1 mmol, 6.25 Äq.) gelöst und mit Propionsäure (7.3 mg, 7.4 µL, 0.1 mmol, 0.6 mol%) versetzt. Es wurde für 20 h bei 150 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 20:1) gereinigt und Ester **231** (3.4 g, 11.3 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.81 (PE:EtOAc, 10:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.17 – 5.13 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm;

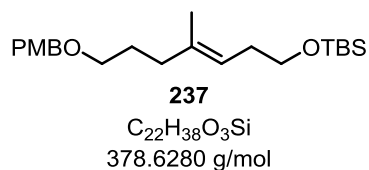
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.59, 135.48, 121.35, 63.07, 60.39, 34.86, 33.33, 31.96, 26.11, 18.52, 16.21, 14.41, –5.10 ppm;

HRMS (ESI): C₁₆H₃₂O₃SiNa [M+Na⁺] berechnet: 323.2018, gefunden: 323.2016.

Alkohol 236**236**C₁₄H₃₀O₂Si
258.4770 g/mol

In einem Schlenk-Kolben wurde LiAlH₄ (540.0 mg, 14.3 mmol, 1.3 Äq.) vorgelegt und mit Et₂O (7.9 mL) versetzt. Diese Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Ester **231** (3.3 g, 11.0 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (2.9 mL) zugetropft. Es wurde nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt und dann für 1.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung wieder auf 0 °C gekühlt, vorsichtig mit MTBE (20 mL) verdünnt und tropfenweise mit ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (20 mL) versetzt. Dann wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich zwei definierte Phasen ausbildeten. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Im Anschluss wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 3:1) gereinigt und Alkohol **236** (2.3 g, 8.7 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.14 (PE:EtOAc, 10:1);**¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 5.22 – 5.16 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;**¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 136.86, 121.10, 63.18, 62.99, 36.26, 31.96, 30.86, 26.12, 18.54, 16.19, –5.09 ppm;**HRMS (ESI):** C₁₄H₃₀O₂SiNa [M+Na⁺] berechnet: 281.1913, gefunden: 281.1911.

PMB-Ether 237

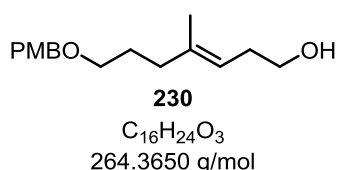
Zu einer Lösung von NaH (60%ige Suspension in Mineralöl, 1.3 g, 32.5 mmol, 1.2 Äq.) und TBAI (1.0 g, 2.7 mmol, 0.1 Äq.) in THF (28.7 mL) wurde unter Rühren bei 0 °C PMB-Bromid **295** (7.6 g, 37.8 mmol, 1.4 Äq.) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von Alkohol **236** (7.0 g, 27.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10.0 mL) langsam zugegeben und die Reaktionslösung dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 19 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 10:1 zu 1:1) gereinigt und PMB-Ether **237** (9.1 g, 23.9 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.74$ (PE:EtOAc, 10:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.23, 136.69, 130.93, 129.36, 120.69, 113.88, 72.67, 69.92, 63.23, 55.42, 36.29, 32.01, 28.13, 26.13, 18.53, 16.22, –5.07 ppm;

HRMS (ESI): $C_{22}H_{38}O_3SiNa$ [$M+Na^+$] berechnet: 401.2488, gefunden: 401.2487.

Alkohol 230

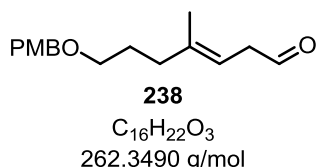
Zu einer Lösung des TBS-Ethers **237** (2.2 g, 5.8 mmol, 1.0 Äq.) in THF (36.0 mL) und MeOH (320 mL) wurde PPTs (1.9 g, 7.6 mmol, 1.3 Äq.) gegeben. Es wurde für 15 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CH_2Cl_2 (100 mL) verdünnt und schließlich die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (50 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 2:1) gereinigt und Alkohol **230** (1.3 g, 5.0 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.23$ (PE:EtOAc, 3:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 – 7.08 (m, 2H), 7.05 – 6.66 (m, 2H), 5.13 (td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 2.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.55 (s, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.24, 138.42, 130.82, 129.38, 120.22, 113.87, 72.66, 69.75, 62.59, 55.40, 36.41, 31.64, 28.10, 16.29 ppm;

HRMS (ESI): $C_{16}H_{24}O_3Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 287.1623, gefunden: 287.1627.

Aldehyd 238

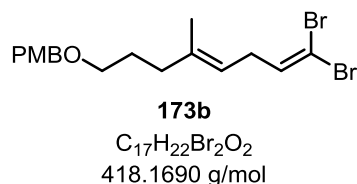
Zu einer Lösung des Alkohols **230** (1.1 g, 4.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (26.5 mL) wurde NaHCO₃ (1.7 g, 19.9 mmol, 5.0 Äq.) gefolgt von DMP (5.1 g, 11.9 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CH₂Cl₂ (20 mL) verdünnt und schließlich die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) beendet. Nach Zugabe von ges. wäs. Na₂S₂O₃-Lsg. (20 mL) wurde für 30 min gerührt, bevor die Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Aldehyd **238** (1.0 g, 3.8 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.50 (PE:EtOAc, 3:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.61 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 5.37 – 5.24 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.63 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.13, 159.28, 141.06, 130.82, 129.41, 113.90, 113.21, 72.73, 69.57, 55.43, 43.48, 36.24, 28.02, 16.64 ppm;

HRMS (ESI): C₁₆H₂₂O₃Na [M+Na⁺] berechnet: 285.1467, gefunden: 285.1467.

Vinylbromid 173b

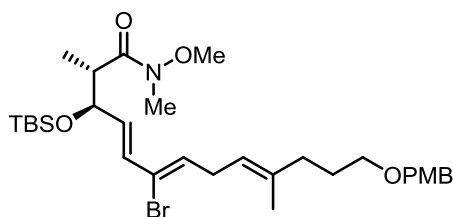
Eine Lösung von PPh_3 (4.1 g, 15.6 mmol, 4.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (19.5 mL) wurde bei 0 °C vorgelegt. Es wurde CBr_4 (2.6 g, 7.8 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds **238** (1.0 mg, 3.9 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (19.5 mL) gefolgt von 2,6-Lutidin (835.8 mg, 908.5 μ L, 7.8 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt, dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 \times 15 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit H_2O (20 mL) und mit ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 40:1 zu 10:1) gereinigt und Vinylbromid **173b** (1.1 g, 2.5 mmol, 65%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.55$ (PE:EtOAc, 20:1);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 – 7.15 (m, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 6.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.94 – 2.68 (m, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.63 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.26, 137.72, 137.47, 130.84, 129.39, 118.94, 113.90, 88.76, 72.70, 69.65, 55.43, 36.09, 32.23, 28.00, 16.36 ppm;

HRMS (ESI): $C_{17}H_{22}O_2Br_2Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 438.9884, gefunden: 438.9886.

Weinreb-Amid 247**247**C₃₁H₅₀BrNO₅Si

624.7320 g/mol

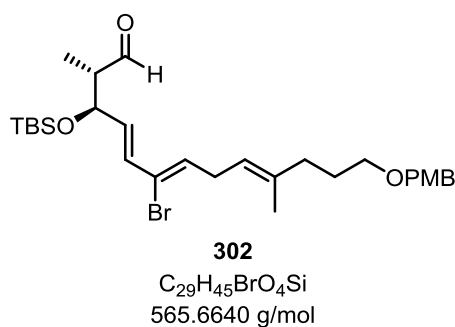
In einem Schlenk-Kolben wurden Vinylbromid **173b** (1.0 g, 2.4 mmol, 1.0 Äq.) und Stannan **172c** (2.1 g, 3.6 mmol, 1.5 Äq.) vorgelegt. Es wurde entgastes Toluol (24.0 mL; freeze/pump/thaw-Verfahren) zugeben, gefolgt von AsPh₃ (221.0 mg, 0.7 mmol, 0.3 Äq.) und Pd₂(dba)₃ (220.0 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äq.). Anschließend wurde auf 50 °C erwärmt und für 18 h gerührt, bevor wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt auf Kieselgel gegeben und säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 7:1) gereinigt. Weinreb-Amid **247** (1.4 g, 2.3 mmol, 95%) wurde als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.46 (PE:EtOAc, 3:1); [α]_D (20 °C): −12.3 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 5.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.16 – 5.10 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.25, 136.87, 135.52, 133.08, 130.86, 129.76, 129.38, 124.36, 120.38, 113.89, 74.70, 72.69, 69.77, 61.77, 55.42, 43.16, 36.14, 32.16, 30.93, 28.08, 26.03, 18.36, 16.36, 14.57, −3.97, −4.65 ppm, C=O wurde nicht detektiert;

HRMS (ESI): C₃₁H₅₀NO₅BrSiNa [M+Na⁺] berechnet: 646.2539, gefunden: 646.2537.

Aldehyd 302

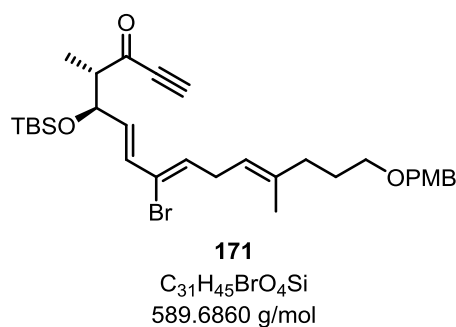
Eine Lösung des Weinreb-Amids **247** (1.0 g, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (13.4 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt. DiBAL-H (1.2 M in Toluol, 12.0 mL, 14.4 mmol, 9.0 Äq.) wurde langsam zugegeben und es wurde für 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit Aceton (5.0 mL) versetzt und nach weiteren 5 min wurde ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (15 mL) zugegeben und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde für 16 h gerührt, wobei sich zwei klare Phasen bildeten. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 8:1) gereinigt und Aldehyd **302** (670.8 mg, 1.2 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.84$ (PE:EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.75 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.25 – 6.18 (m, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.88 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 5.19 – 5.11 (m, 1H), 4.74 – 4.67 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$): δ 204.43, 159.26, 137.03, 133.72, 133.65, 130.87, 130.36, 129.38, 124.04, 120.20, 113.90, 72.70, 72.35, 69.77, 55.42, 52.86, 36.15, 30.96, 28.08, 25.90, 18.27, 16.39, 8.43, -4.04 , -4.89 ppm;

HRMS (ESI): $C_{29}H_{45}O_4BrSiNa$ [$M+Na^+$] berechnet: 587.2168, gefunden: 587.2161.

Keton 171

Eine Lösung des Aldehyds **302** (880.0 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (5.2 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt. Es wurde Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 18.7 mL, 9.4 mmol, 6.0 Äq.) langsam zugegeben und für 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 8:1 zu 4:1) gereinigt und Alkin **303** (756.0 mg, 1.3 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

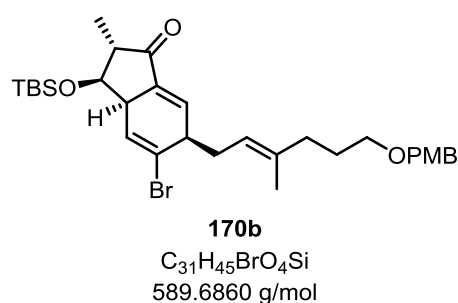
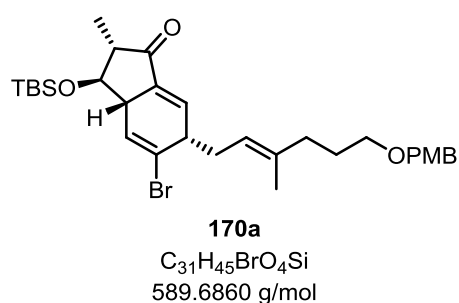
Ein Teil dieses Alkins **303** (110.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (1.2 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt. Nacheinander wurden NaHCO_3 (78.0 mg, 0.9 mmol, 5.0 Äq.) und DMP (240.0 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Es wurde für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CH_2Cl_2 (2 mL) verdünnt und schließlich die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO_3 -Lsg. (2 mL) beendet. Nach Zugabe von ges. wäs. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (2 mL) wurde für 30 min gerührt, bevor die Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Keton **171** (101.6 mg, 0.2 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 $^{\circ}\text{C}$): +6.2 ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.26 – 6.15 (m, 1H), 6.00 (dd, $J = 14.7, 6.2\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.91 – 4.83 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 2H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 188.90, 159.26, 137.00, 134.45, 133.59, 130.87, 130.26, 129.38, 124.06, 120.24, 113.89, 81.43, 79.69, 72.72, 72.70, 69.76, 55.43, 55.15, 36.15, 30.96, 28.07, 25.93, 18.31, 16.39, 9.54, -3.95 , -4.88 ppm;

HRMS (ESI): $C_{31}H_{45}O_4BrSiNa$ [$M+\text{Na}^+$] berechnet: 611.2168, gefunden: 611.2170.

Cyclohexen 170a und Cyclohexen 170b

Eine Lösung des Ketons **171** (250.0 mg, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) in entgastem Toluol (10.6 mL; freeze/pump/thaw-Verfahren) wurde auf 70 °C erwärmt und für 22 h gerührt. Anschließend wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne weitere Aufarbeitung direkt auf Kieselgel gegeben und säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 10:1 zu 5:1) gereinigt. Das erwünschte Cyclohexen **170a** (192.5 mg, 0.33 mmol, 77%) wurde als farbloses Öl erhalten. Außerdem wurde das diastereomere Cyclohexen **170b** (43.1 mg, 0.07 mmol, 17%) ebenfalls als farbloses Öl isoliert.

Cyclohexen 170a:

$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 7:1); $[\alpha]_D^{20} = +61.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.88 – 6.86 (m, 2H), 6.49 – 6.45 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 – 3.42 (m, 1H), 3.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.26, 159.26, 138.49, 135.84, 132.05, 130.89, 129.38, 127.75, 126.63, 119.64, 113.91, 80.08, 72.70, 69.77, 55.43, 53.01, 48.78, 43.42, 36.37, 32.60, 28.32, 25.89, 18.09, 16.65, 11.75, –3.93, –4.01 ppm;

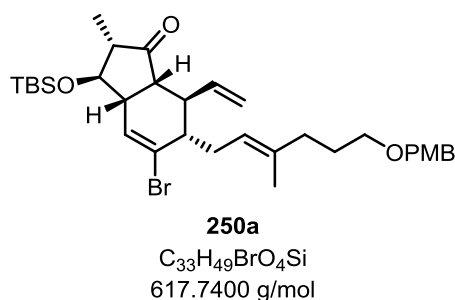
HRMS (ESI): C₃₁H₄₅O₄BrSiNa [M+Na⁺] berechnet: 611.2168, gefunden: 611.2173.

Nebenprodukt Cyclohexen 170b:

$R_f = 0.33$ (PE:EtOAc, 7:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.58 – 6.49 (m, 1H), 6.22 – 6.13 (m, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 – 3.39 (m, 3H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 206.59, 159.21, 138.26, 135.07, 132.76, 130.96, 129.40, 127.70, 126.65, 120.35, 113.88, 75.40, 72.69, 69.89, 55.42, 53.45, 45.62, 43.14, 36.41, 33.36, 28.25, 25.81, 18.17, 16.37, 14.35, –4.45, –4.62 ppm.

Olefin 250a

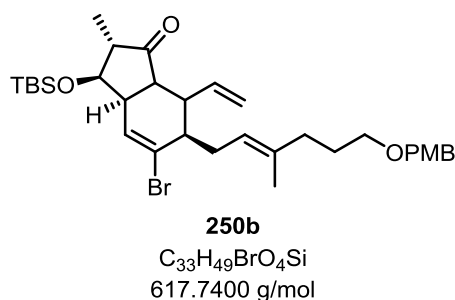
Eine Lösung von Vinylmagnesiumbromid (0.7 M in THF, 440.0 μ L, 0.31 mmol, 2.0 Äq.) in THF (2.4 mL) wurde bei -78 °C vorgelegt. Tropfenweise wurde eine Lösung von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (**249**) (15.7 mg, 0.08 mmol, 0.5 Äq.) in Dimethylsulfid (170.0 μ L) zugegeben und für 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Enon **170a** (90.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in THF (510.0 μ L) langsam zugegeben. Es wurde für 4 h bei -78 °C gerührt, dann auf 0 °C erwärmt und für weitere 4 h gerührt bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 18 h wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Olefin **250a** (62.1 mg, 0.10 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE:EtOAc, 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): -16.9 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.26 (dd, $J = 4.6$, 1.5 Hz, 1H), 5.68 (ddd, $J = 17.1$, 10.2, 8.1 Hz, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 2H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 3H), 1.74 – 1.69 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 217.22, 159.24, 139.94, 137.89, 130.89, 129.58, 129.36, 128.80, 120.55, 116.05, 113.90, 80.66, 72.75, 69.98, 55.42, 52.70, 49.01, 46.73, 46.33, 40.46, 36.57, 29.74, 28.46, 25.88, 18.12, 16.54, 14.65, -4.33 , -4.35 ppm;

HRMS (ESI): $C_{33}H_{49}O_4BrSiNa$ [$M+Na^+$] berechnet: 639.2481, gefunden: 639.2474.

Olefin 250b

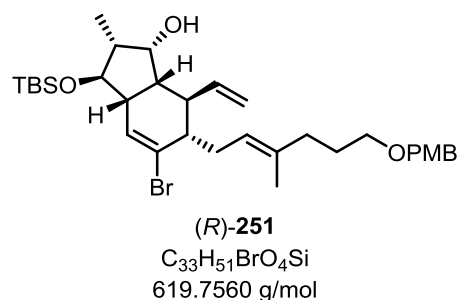
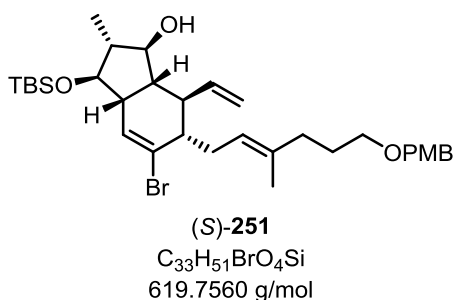
Eine Lösung von Vinylmagnesiumbromid (0.7 M in THF, 1.6 mL, 1.1 mmol, 2.0 Äq.) in THF (8.4 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt. Tropfenweise wurde eine Lösung von Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (**249**) (56.0 mg, 0.3 mmol, 0.5 Äq.) in Dimethylsulfid (620 μL) zugegeben und für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde Enon **170b** (320.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.8 mL) langsam zugegeben. Es wurde für 4 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für weitere 4 h gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 18 h wurde die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (15 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 8:1) gereinigt und Olefin **250b** (314.0 mg, 0.5 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.71$ (PE:EtOAc, 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.26 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.79 (ddd, $J = 17.6, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (dd, $J = 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.36 (dq, $J = 10.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 216.32, 141.01, 137.72, 130.96, 129.37, 128.72, 126.59, 121.83, 114.50, 113.90, 77.01, 72.71, 69.95, 55.43, 49.73, 49.35, 48.57, 41.00, 39.62, 36.35, 31.59, 28.20, 25.93, 18.27, 16.27, 11.39, -4.31 , -4.59 ppm;

HRMS (ESI): $C_{33}H_{49}O_4BrSiNa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 639.2481, gefunden: 639.2474.

Alkohol (S)-251 und Alkohol (R)-251

Bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Suspension von LiAlH_4 (7.1 mg, 0.19 mmol, 1.05 Äq.) in THF (2.8 mL) vorgelegt und es wurde eine Lösung von Keton **250a** (110.5 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.8 mL) zugetropft. Nach 2 h bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde vorsichtig Aceton (2.0 mL) zugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, wo für 20 min gerührt wurde. Dann wurde ges. wäs. Kaliumnatriumtartrat-Lsg. (5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde für 2 h gerührt, wobei sich zwei klare Phasen ausbildeten. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit EtOAc ($3 \times 5\text{ mL}$) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Gradient, PE:EtOAc, 7:1 zu 3:1) gereinigt und Alkohol (S)-**251** (54.1 mg, 87.5 μmol , 49%) als farbloses Öl erhalten. Außerdem wurde der diastereomere Alkohol (R)-**251** (56.3 mg, 91.0 μmol , 51%) ebenfalls als farbloses Öl isoliert.

Alkohol (S)-251:

$R_f = 0.11$ (PE:EtOAc, 7:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$): $+16.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.25 (dd, $J = 5.0$, 1.9 Hz, 1H), 5.65 – 5.49 (m, 1H), 5.16 (dd, $J = 10.2$, 1.7 Hz, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 – 3.39 (m, 3H), 3.26 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.26, 140.66, 137.17, 131.45, 130.84, 129.37, 127.74, 119.83, 117.55, 113.90, 81.92, 80.73, 72.79, 70.06, 55.42, 50.73, 47.68, 46.67, 46.09, 45.14, 36.62, 29.24, 28.49, 25.95, 18.11, 16.74, 16.02, -3.93 , -4.00 ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{BrSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet: 641.2638, gefunden: 641.2640.

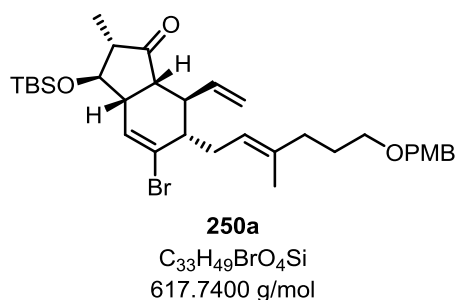
Nebenprodukt Alkohol (R)-251:

$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 7:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$): $+34.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.32 – 6.26 (m, 1H), 5.71 (ddd, $J = 17.3$, 10.3, 9.2 Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.13 (dd, $J = 9.1$, 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.57 – 2.28 (m, 5H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm;

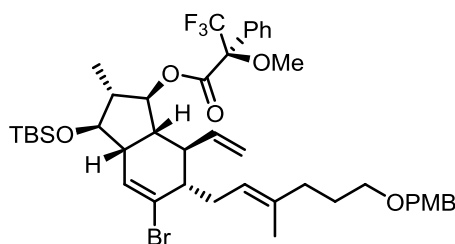
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.23, 143.43, 136.55, 131.87, 130.95, 129.41, 127.35, 120.33, 116.76, 113.90, 80.99, 73.27, 72.76, 70.04, 55.42, 48.83, 46.71, 44.30, 42.61, 42.07, 36.54, 29.09, 28.34, 26.01, 18.12, 16.70, 11.88, -3.82, -3.93 ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{BrSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] berechnet: 641.2638, gefunden: 641.2635.

Keton 250a

Zu einer Lösung des Alkohols (*R*)-**251** (360.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (3.9 mL) wurde NaHCO₃ (245.0 mg, 2.9 mmol, 5.0 Äq.) gefolgt von DMP (741.0 mg, 1.7 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und schließlich die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) beendet. Nach Zugabe von ges. wäs. Na₂S₂O₃-Lsg. (10 mL) wurde für 15 min gerührt, bevor die Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Keton **250a** (359.3 mg, 0.6 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

Analytische Charakterisierung siehe Seite 212.

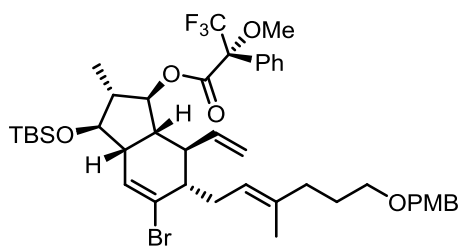
(S)-Mosher-Ester 252^[24]**252**

C₄₃H₅₈BrF₃O₆Si
835.9152 g/mol

Zu einer Lösung von Alkohol (*S*)-**251** (10.0 mg, 16.2 μ mol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.54 mL) bei 0 °C wurden unter Rühren nacheinander Et₃N (13.1 mg, 17.9 μ L, 129.4 μ mol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (2.8 mg, 22.6 μ mol, 1.4 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (16.3 mg, 12.1 μ L, 64.7 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei derselben Temperatur wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 22 h gerührt, bevor mit EtOAc (10 mL) verdünnt wurde. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 10 mL), wäs. NaOH-Lsg. (1.0 M, 10 mL) und ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 7:1) gereinigt und (*S*)-Mosher-Ester **252** (10.8 mg, 12.9 μ mol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.66 (PE:EtOAc, 6:1); $[\alpha]_D$ (20 °C): -2.2 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.25 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.24 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 5.38 (ddd, J = 17.0, 10.1, 8.7 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.01 – 4.95 (m, 1H), 4.82 (dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45 – 3.37 (m, 3H), 2.60 – 2.46 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 2H), 2.02 – 1.81 (m, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm.

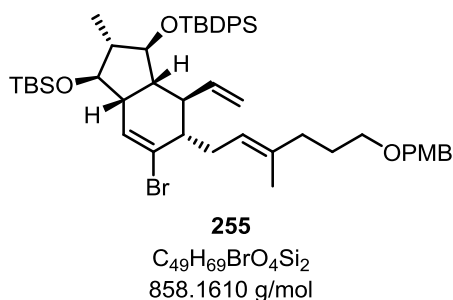
(R)-Mosher-Ester 253^[24]**253**

C₄₃H₅₈BrF₃O₆Si
835.9152 g/mol

Zu einer Lösung von Alkohol (*S*)-**251** (10.0 mg, 16.2 μ mol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (0.54 mL) bei 0 °C wurden unter Rühren nacheinander Et₃N (13.1 mg, 17.9 μ L, 129.4 μ mol, 8.0 Äq.), 4-DMAP (2.8 mg, 22.6 μ mol, 1.4 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetylchlorid (16.3 mg, 12.1 μ L, 64.7 μ mol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 5 min bei derselben Temperatur wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 22 h gerührt, bevor mit EtOAc (10 mL) verdünnt wurde. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit wäs. NaHSO₄-Lsg. (1.0 M, 10 mL), wäs. NaOH-Lsg. (1.0 M, 10 mL) und ges. wäs. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 7:1) gereinigt und (*R*)-Mosher-Ester **253** (10.4 mg, 12.5 μ mol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.66 (PE:EtOAc, 6:1); $[\alpha]_D$ (20 °C): +36.2 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 5.52 – 5.40 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.96 (m, 1H), 4.86 – 4.80 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.45 – 3.36 (m, 3H), 2.61 – 2.46 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm.

TBDPS-Ether 255

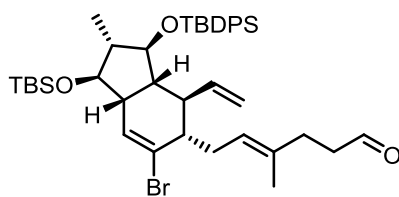
Es wurde Alkohol (*S*)-**251** (540.0 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in CH_2Cl_2 (8.7 mL) bei 0 °C vorgelegt und nacheinander wurden 2,6-Lutidin (280.8 mg, 305.2 μ L, 2.6 mmol, 3.0 Äq.) und TBDPSOTf (509.0 mg, 1.3 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 22 h gerührt. Dann wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl (15 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit wäs. $NaHSO_4$ -Lsg. (1.0 M, 20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und TBDPS-Ether **255** (613.0 mg, 0.7 mmol, 82%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE:EtOAc, 7:1); $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 – 7.62 (m, 4H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 6.32 (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), –0.01 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.22, 139.92, 137.28, 136.34, 136.19, 134.47, 134.26, 132.27, 130.86, 129.69, 129.64, 129.31, 127.77, 127.56, 127.51, 119.56, 117.95, 113.86, 85.67, 81.35, 72.73, 70.09, 55.40, 52.46, 48.17, 48.01, 45.79, 44.77, 36.72, 28.64, 28.53, 27.17, 25.97, 19.27, 18.10, 17.53, 16.64, –3.99, –4.04 ppm;

HRMS (ESI): $C_{49}H_{69}O_4BrSi_2Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 879.3815, gefunden: 879.3819.

Aldehyd 256**256**

$C_{41}H_{59}BrO_3Si_2$
735.9940 g/mol

Zu einer Lösung von PMB-Ether **255** (780.0 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (18.2 mL) wurden unter Rühren bei 0 °C wäs. pH 7 Puffer (4.6 mL) und DDQ (414.0 mg, 1.8 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt, bevor mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt wurde. Es wurde ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (20 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. wäs. $NaCl$ -Lsg. (20 mL) gewaschen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 7:1) gereinigt und Alkohol **304** (480.0 mg, 0.7 mmol, 72%) als leicht gelbes Öl erhalten.

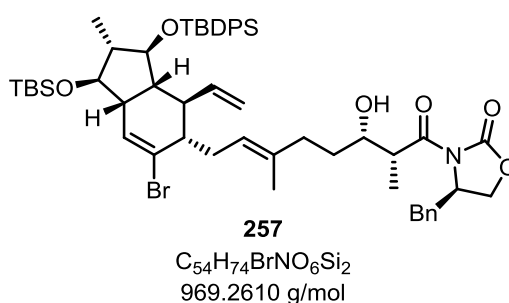
Zu einer Lösung des Alkohols **304** (480.0 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (4.3 mL) wurde $NaHCO_3$ (274.0 mg, 3.3 mmol, 5.0 Äq.) gefolgt von DMP (829.5 mg, 2.0 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und schließlich die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (10 mL) beendet. Nach Zugabe von ges. wäs. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. (10 mL) wurde für 15 min gerührt, bevor die Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Aldehyd **256** (316.0 mg, 0.4 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.0, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 4H), 6.32 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 3H), 2.32 – 2.26 (m, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.85 (dd, $J = 12.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.68 (dt, $J = 12.6, 9.1$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 202.10, 139.78, 136.34, 136.20, 135.44, 134.45, 134.28, 132.48, 129.70, 129.66, 127.57, 127.51, 127.45, 120.81, 118.04, 85.56, 81.31, 52.44, 48.17, 48.04, 45.64, 44.94, 42.48, 32.38, 28.64, 27.16, 25.97, 19.28, 18.11, 17.41, 16.68, –3.97, –4.00 ppm;

HRMS (ESI): $C_{41}H_{59}O_3BrSi_2Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 757.3084, gefunden: 757.3080.

Aldolprodukt 257

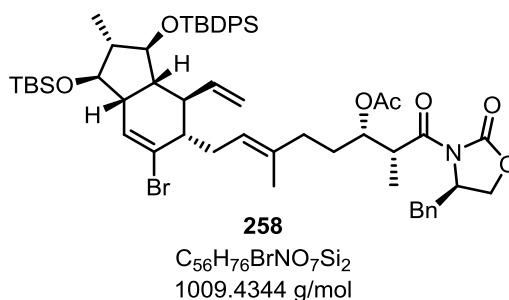
Eine Lösung von (*R*)-**26** (123.0 mg, 0.53 mmol, 1.25 Äq.) und Diisopropylethylamin (79.1 mg, 104.1 μ L, 0.61 mmol, 1.45 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.1 mL) wurde bei $-78^\circ C$ gerührt. Es wurde langsam nBu_2BOTf (1.0 M in CH_2Cl_2 , 550.0 μ L, 0.55 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben, anschließend auf $0^\circ C$ erwärmt und für 45 min gerührt. Dann wurde erneut auf $-78^\circ C$ abgekühlt, wo eine Lösung des Aldehyds **256** (310.0 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.1 mL) zugetropft wurde. Es wurde für 1 h bei $-78^\circ C$ gerührt, bevor auf $0^\circ C$ erwärmt wurde. Nach weiteren 2 h bei $0^\circ C$ wurde wieder auf $-78^\circ C$ abgekühlt, wo die Reaktion durch Zugabe von wäs. pH 7 Puffer (5 mL) beendet wurde. Es wurde mit MeOH (5 mL) verdünnt, auf $0^\circ C$ erwärmt und eine Lösung von H_2O_2 (30 wt.% in H_2O , 10 mL) in MeOH (20 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 h gerührt. Im Anschluss wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem Rückstand wurde H_2O (20 mL) gegeben und dann mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit ges. wäs. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Aldolprodukt **257** (390.0 mg, 0.40 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc, 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($20^\circ C$): -9.3 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 – 7.61 (m, 4H), 7.38 – 7.30 (m, 9H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.31 (dd, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.69 – 4.66 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.73 (qd, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.33 – 3.30 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.79 – 2.76 (m, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.27 – 2.13 (m, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.85 (dd, $J = 12.6, 7.0$ Hz, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.22, 153.65, 139.90, 136.33, 136.18, 135.46, 135.17, 134.46, 134.26, 132.28, 129.69, 129.63, 129.56, 129.10, 127.67, 127.59, 127.55, 127.50, 120.03, 117.92, 85.58, 81.37, 71.42, 66.36, 55.32, 52.40, 48.23, 48.06, 45.75, 44.93, 42.26, 38.08, 36.66, 32.42, 29.35, 27.16, 25.98, 19.27, 18.10, 17.50, 16.63, 10.66, -3.97 , -4.01 ppm;

HRMS (ESI): $C_{54}H_{74}NO_6BrSi_2Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 990.4136, gefunden: 990.4137.

Acetat 258

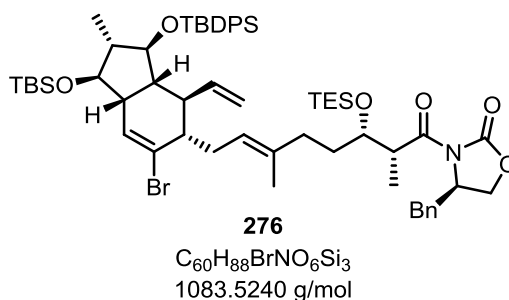
Zu einer Lösung von Alkohol **257** (15.0 mg, 15.5 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (160.0 μ L) bei $-20\text{ }^\circ C$ wurden unter Rühren nacheinander Et_3N (4.7 mg, 6.4 μ L, 46.5 μ mol, 3.0 Äq.), 4-DMAP (0.2 mg, 1.6 μ mol, 0.1 Äq.) und Ac_2O (4.7 mg, 4.4 μ L, 46.5 μ mol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 4.5 h gerührt, wobei die Reaktionslösung auf $5\text{ }^\circ C$ erwärmt wurde und dann H_2O (10 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (15 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 5:1) gereinigt und Acetat **258** (15.7 mg, 15.5 μ mol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.42$ (PE:EtOAc, 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ ($20\text{ }^\circ C$): -13.6 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.28 (m, 9H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.30 (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 4.13 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.95 (qd, $J = 6.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.02 – 2.00 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.09, 170.87, 153.80, 139.90, 136.42, 136.33, 136.18, 135.58, 134.47, 134.26, 132.23, 129.69, 129.64, 129.57, 129.04, 127.64, 127.56, 127.50, 127.42, 120.07, 118.00, 85.61, 81.35, 73.59, 66.49, 56.03, 52.41, 48.18, 48.00, 45.74, 44.82, 41.51, 38.10, 36.43, 31.02, 28.70, 27.16, 25.97, 21.01, 19.27, 18.10, 17.47, 16.64, 9.94, -3.99 , -4.01 ppm;

HRMS (ESI): $C_{56}H_{76}NO_7BrSi_2Na$ $[M+Na^+]$ berechnet: 1032.4241, gefunden: 1032.4236.

TES-Ether 276

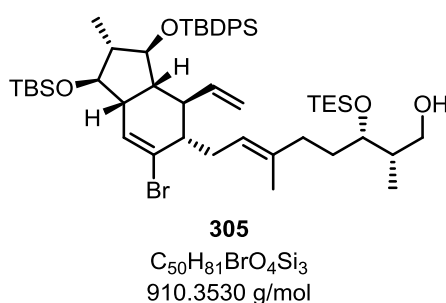
Zu einer Lösung von Alkohol **257** (100.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) bei 0 °C wurden nacheinander 2,6-Lutidin (49.8 mg, 54.2 μ L, 0.5 mmol, 4.5 Äq.) und TESOTf (82.0 mg, 70.1 μ L, 0.3 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Nach 10 min wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Dann wurde mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit wäs. $NaHSO_4$ -Lsg. (1.0 M, 10 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 15:1) gereinigt und TES-Ether **276** (91.0 mg, 84.0 μ mol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.65$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): -9.4 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 – 7.61 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 7H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 6.30 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.35 – 3.24 (m, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.93 – 0.91 (m, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.59 – 0.47 (m, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 175.26, 153.09, 139.94, 137.37, 136.34, 136.19, 135.55, 134.50, 134.27, 132.20, 129.69, 129.63, 129.61, 129.08, 127.68, 127.55, 127.50, 127.48, 119.47, 117.89, 85.58, 81.42, 73.35, 66.13, 55.92, 52.38, 48.12, 45.80, 44.96, 43.10, 37.80, 36.11, 34.64, 28.90, 27.17, 25.98, 19.28, 18.10, 17.46, 16.69, 11.75, 7.10, 6.58, 5.28, -4.00 ppm;

HRMS (ESI): $C_{60}H_{88}NO_6BrSi_3Na$ $[M+Na^+]$ berechnet: 1104.5001, gefunden: 1104.5011.

Alkohol 305

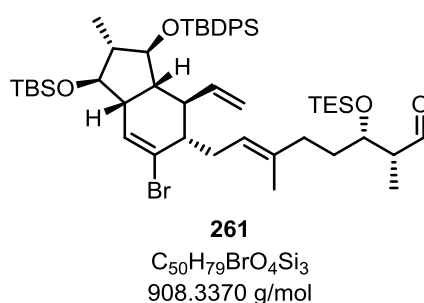
Zu einer Lösung von Imid **276** (155.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.4 mL) wurde unter Rühren bei 0 °C MeOH (23.0 mg, 29.1 μ L, 0.7 mmol, 5.0 Äq.) und $LiBH_4$ (2.0 M in THF, 360.0 μ L, 0.7 mmol, 5.0 Äq.) gegeben. Es wurde anschließend für 10 min bei derselben Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt, wo für 5 h gerührt wurde. Dann wurde wieder auf 0 °C gekühlt und MTBE (5 mL) gefolgt von ges. wäs. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Alkohol **305** (99.0 mg, 0.1 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.67$ (PE:EtOAc, 8:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): +12.9 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 – 7.60 (m, 4H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 4H), 6.32 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.96 – 4.81 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.3, 7.7$ Hz, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 6.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 4H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.60 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.89, 137.34, 136.34, 136.19, 134.46, 134.25, 132.29, 129.70, 129.65, 127.72, 127.57, 127.51, 119.63, 117.95, 85.82, 81.36, 76.06, 66.34, 52.38, 48.25, 48.05, 45.72, 44.84, 39.56, 37.09, 31.48, 28.68, 27.16, 25.96, 19.27, 18.11, 17.54, 16.64, 11.91, 7.05, 5.28, –3.98 ppm;

HRMS (ESI): $C_{50}H_{81}O_4BrSi_3Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 931.4524, gefunden: 931.4523.

Aldehyd 261

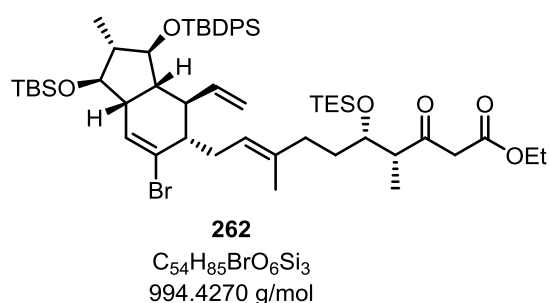
Zu einer Lösung von Alkohol **305** (85.0 mg, 93.6 μ mol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (620.0 μ L) wurde unter Rühren $NaHCO_3$ (39.3 mg, 0.5 mmol, 5.0 Äq.) gefolgt von DMP (119.1 mg, 0.3 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt und schließlich die Reaktion durch Zugabe von ges. wäs. $NaHCO_3$ -Lsg. (3 mL) beendet. Nach Zugabe von ges. wäs. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. (3 mL) wurde für 15 min gerührt, bevor die Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und Aldehyd **261** (79.0 mg, 87.0 μ mol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.93$ (PE:EtOAc, 8:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): -4.0 ($c = 1.0$, $CHCl_3$);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.74 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 4H), 7.43 – 7.34 (m, 6H), 6.31 (dd, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.03 – 1.83 (m, 4H), 1.71 (dt, $J = 12.6, 9.1$ Hz, 1H), 1.55 – 1.53 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.56 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 205.13, 139.85, 136.72, 136.34, 136.18, 134.44, 134.24, 132.33, 129.70, 129.66, 127.62, 127.57, 127.51, 120.09, 117.98, 85.71, 81.33, 71.82, 52.37, 51.25, 48.20, 48.02, 45.64, 44.93, 36.61, 33.34, 28.65, 27.16, 25.95, 19.27, 18.10, 17.50, 16.53, 7.53, 7.02, 5.26, -3.99 ppm;

HRMS (ESI): $C_{50}H_{79}O_4BrSi_3Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 929.4367, gefunden: 929.4368.

β-Ketoester 262

Zu einer Lösung von Aldehyd **261** (75.0 mg, 82.6 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (640.0 μL) wurden unter Rühren bei Raumtemperatur Ethyldiazoacetat (71.6 mg, 65.7 μL , 0.6 μmol , 7.6 Äq.) und eine Lösung von SnCl_2 (12.5 mg, 66.1 μmol , 0.8 Äq.) in CH_2Cl_2 (150.0 μL) gegeben. Es wurde für 20 h bei derselben Temperatur gerührt, dann wurden nacheinander CH_2Cl_2 (5 mL) und ges. wäs. NaCl-Lsg. (5 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die Wässrige mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc, 10:1) gereinigt und β -Ketoester **262** (47.6 mg, 47.9 μmol , 58%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.63$ (PE:EtOAc, 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ (20 °C): -1.2 ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Mischung von Tautomeren (3:1 Keton:Enol) δ 12.10 (s, 1H, Enol), 7.65 – 7.61 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 4H), 6.31 (dd, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H, Enol), 4.97 – 4.80 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 – 3.88 (m, 1H, Enol), 3.88 – 3.80 (m, 1H, Keton), 3.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, Keton), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H, Keton), 2.78 – 2.73 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H, Enol), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, Enol), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, Keton), 1.02 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.62 – 0.52 (m, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Keto-Tautomer δ 205.28, 167.66, 139.85, 136.98, 136.33, 136.18, 134.45, 134.25, 132.27, 129.70, 129.65, 127.66, 127.57, 127.51, 119.95, 117.98, 85.73, 81.34, 73.82, 61.27, 52.38, 51.93, 49.51, 48.23, 48.03, 45.74, 44.90, 36.77, 33.08, 28.74, 27.16, 25.96, 19.27, 18.11, 17.51, 16.51, 14.27, 11.38, 7.09, 5.25, -3.98 ppm;

HRMS (ESI): $C_{54}H_{85}O_6BrSi_3Na$ [$M+Na^+$] berechnet: 1015.4735, gefunden: 1015.4732.

7. Literaturverzeichnis

- [1] C. Darwin: *“On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life”*, Hrsg.: John Murray, **1859**, dt. Übersetzung: Heinrich Georg Bronn, dt. Titel: *„Über die Entstehung der Arten im Thier- und Pflanzenreich durch natürliche Züchtung, oder Erhaltung der vervollkommneten Rassen im Kampfe ums Daseyn“*, Stuttgart, **1860**.
- [2] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- [3] (a) S. Aldrige, J. Parascandola, J. L. Sturchio: *“The discovery and development of penicillin 1928-1945”*, Gedenkheft, Hrsg.: National Historic Chemical Landmarks Program of the American Chemical Society, **1999**; (b) E. Chain, *Annu. Rev. Biochem.* **1948**, *17*, 657-704.
- [4] S. W. Drew, A. L. Demain, *Ann. Rev. Microbiol.* **1977**, *31*, 343-356.
- [5] J. Heilmann, *Chem. Unserer Zeit* **2007**, *41*, 376-389.
- [6] I. Paterson, E. A. Anderson, *Science* **2005**, *310*, 451-453.
- [7] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- [8] H. Ledford, *Nature* **2010**, *468*, 608-609.
- [9] R. Bai, T. L. Nguyen, J. C. Burnett, O. Atasoylu, M. H. G. Munro, G. R. Pettit, A. B. Smith, III, R. Gussio, E. J. Hamel, *Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 1393-1404.
- [10] (a) D. Uemura, K. Takahashi, T. Yamamoto, C. Katayama, J. Tanaka, Y. Okumura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796-4798; (b) Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701-710.
- [11] (a) T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164; (b) W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, P. J. Lydon, L. A. Singer, C. E. Chase, C. A. Lemelin, Y. Shen, H. Davis, L. Tremblay, M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, Y. Kishi, B. A. Littlefield, M. J. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551-5554.
- [12] (a) S. Pal, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3171-3200; (b) D. R. Harris, S. G. McGeachin, H. H. Mills, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 679-685.

- [13] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [14] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3217.
- [15] Schriftliche Mitteilung von Forschungsergebnissen der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rolf Müller des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung des Saarlandes.
- [16] E. S. Sattely, M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *J. Nat. Prod.* **2008**, *25*, 757-793.
- [17] P. Bruno, S. Peña, X. Just-Baringo, F. Albericio, M. Álvarez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4648-4651.
- [18] E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2473-2476.
- [19] S. Gupta, V. Lakshmanan, B. S. Kim, R. Fecik, K. A. Reynolds, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1609-1616.
- [20] M. J. McKennon, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.
- [21] J. Baiget, A. Cosp, E. Gálvez, L. Gómez-Pinal, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5637-5644.
- [22] J. D. White, W. H. C. Martin, C. Lincoln, J. Yang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3481-3483.
- [23] M. B. Hodge, H. F. Olivo, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9397-9403.
- [24] (a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549; (b) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (10), 2451-2458.
- [25] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- [26] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7813-7821.
- [27] T. Von Werne, T. E. Patten, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7497-7505.

- [28] (a) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535-7539; (b) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
- [29] (a) H.-H. Lu, A. Raja, R. Franke, D. Landsberg, F. Sasse, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13791-13795; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13549-13552; (b) H.-H. Lu, B. Hinkelmann, T. Tautz, J. Li, F. Sasse, R. Franke, M. Kalesse, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 8029-8036.
- [30] (a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993; (b) F. Sarabia, S. Chammaa, F. J. López-Herrera, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2961-2965; (c) M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4489-4492.
- [31] (a) E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395; (b) M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407-7408.
- [32] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [33] M. Mori, A. Somada, S. Oida, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 716-728.
- [34] G. Bach, S. Breiding-Mack, S. Grabley, P. Hammann, K. Hütter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 241-250.
- [35] S. Grabley, E. Granzer, K. Hütter, D. Ludwig, M. Mayer, R. Thiericke, G. Till, J. Wink, S. Philipps, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 56-65.
- [36] H.-J. Schiewe, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 635-642.
- [37] R. Höfs, M. Walker, A. Zeeck, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3400-3403; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3258-3261.
- [38] H. B. Bode, B. Bethe, R. Höfs, A. Zeeck, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 619-627.
- [39] Sven Wolfgang Meyer, *Dissertation*, Universität Göttingen, **2003**.
- [40] (a) B. Sato, H. Muramatsu, M. Miyauchi, Y. Hori, S. Takase, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 123-130; (b) B. Sato, H. Nakajima, Y. Hori, M. Hino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 204-206; (c) S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takase, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 615-622.
- [41] S. Yoshimura, B. Sato, T. Kinoshita, S. Takese, H. Terano, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, C-1.

- [42] (a) D. A. Vosburg, C. D. Vanderwal, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552-4553; (b) C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.
- [43] S. Yoshimura, B. Sato, S. Takase, H. Terano, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 429-435.
- [44] (a) K. Shindo, H. Kawai, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 292-295; (b) K. Shindo, M. Matsuoka, H. Kawai, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 241-243; (c) K. Shindo, H. Iijima, H. Kawai, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 244-248; (d) K. Shindo, M. Sakakibara, H. Kawai, H. Seto, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 249-252.
- [45] (a) K. Tatsuta, F. Narazaki, N. Kashiki, J.-I. Yamamoto, S. Nakano, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 584-590; (b) T. A. Dineen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043-2046; (c) S. Mukherjee, D. Lee, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2916-2919.
- [46] (a) M. Jackson, J. P. Karwowski, R. J. Theriault, R. R. Rasmussen, D. M. Hensey, P. E. Humphrey, S. J. Swanson, G. J. Barlow, U. Premachandran, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 462-466; (b) J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, R. Henry, D. M. Whittern, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 467-470; (c) M. Tanaka, F. Nara, Y. Yamasato, S. Masuda-Inoue, H. Doi-Yoshioka, S. Kumakura, R. Enokita, T. Ogita, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 670-673.
- [47] (a) R. Munakata, H. Katakai, T. Ueki, J. Kurosaka, K. Takao, K. Tadano, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14722-14723; (b) R. Munakata, H. Katakai, T. Ueki, J. Kurosaka, K. Takao, K. Tadano, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11254-11267.
- [48] P. James, F.-X. Felpin, Y. Landais, K. Schenk, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7985-7995.
- [49] (a) J. Toueg, J. Prunet, *Synlett* **2006**, *17*, 2807-2811; (b) J. Toueg, J. Prunet, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 45-48.
- [50] (a) J.-A. Funel, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555-4558; (b) J.-A. Funel, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5516 (Zusatz); (c) J.-A. Funel, L. Ricard, J. Prunet, *Chem Commun.* **2005**, 4833-4835.
- [51] P. A. Clarke, R. L. Daviea, S. Peace, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2335-2351.
- [52] (a) P. A. Clarke, A. P. Cridland, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4221-4224; (b) P. A. Clarke, A. P. Cridland, G. A. Rolla, M. Iqbal, N. P. Bainbridge, A. C. Whitwood, C. Wilson, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7812-7821.
- [53] A. Stelmakh, T. Stellfeld, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3485-3488.

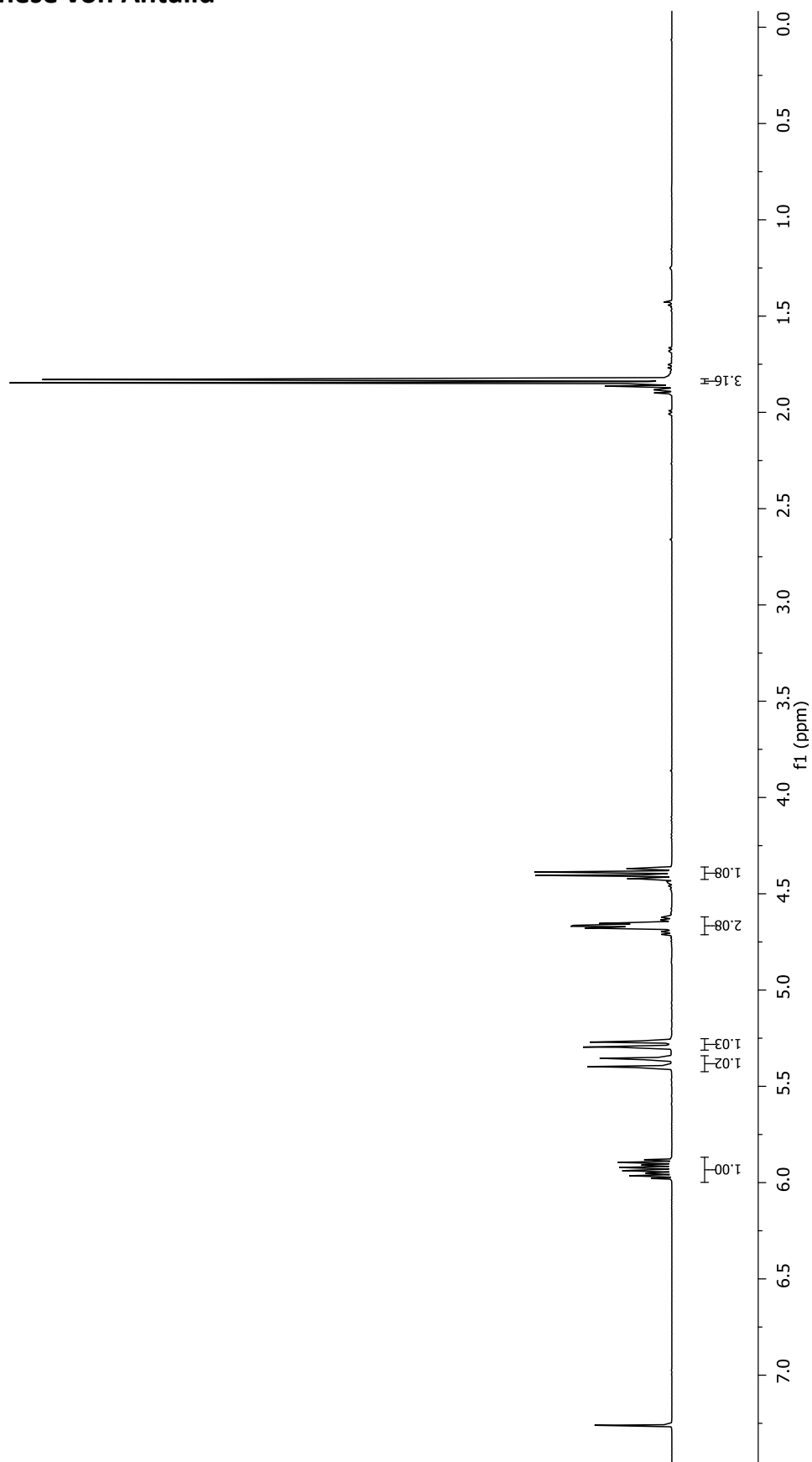
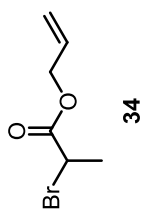
- [54] T. Stellfeld, U. Bhatt, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3889-3892.
- [55] J. L. Methot, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4223-4226.
- [56] (a) P. A. Clarke, M. Grist, M. Ebden, C. Wilson, *Chem Commun.* **2004**, 1560-1561; (b) P. A. Clarke, M. Grist, M. Ebden, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 927-929; (c) P. A. Clarke, M. Grist, M. Ebden, C. Wilson, A. J. Blake, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 353-363.
- [57] Y. Kobayakawa, Y. Mori, H. Okajima, Y. Terada, M. Nakada, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2086-2089.
- [58] (a) T. Suzuki, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3263-3267; (b) T. Suzuki, N. Tanaka, T. Matsumura, Y. Hosoya, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1593-1598.
- [59] (a) T. Suzuki, N. Tanaka, T. Matsumura, Y. Hosoya, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6483-6487; (b) N. Tanaka, T. Suzuki, Y. Hosoya, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6488-6492; (c) N. Tanaka, T. Suzuki, T. Matsumura, Y. Hosoya, M. Nakada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2618-2621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2580-2583.
- [60] (a) C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 645-648; (b) C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4307-4310.
- [61] (a) D. A. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1865-1868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787-1790; (b) D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531-13540.
- [62] Timo Stellfeld, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2005**.
- [63] Andriy Stelmakh, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2007**.
- [64] A. Sharma, S. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6128-6131.
- [65] T. Bach, S. Heuser, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5585-5592.
- [66] Titin Muljati, *Zwischenbericht*, **2008**, Gruppeninterne Ergebnisse.
- [67] Bearbeitung der röntgenstrukturanalytischen Daten durch das Programm Olex2: O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.*, **2009**, *42*, 339-341.
- [68] S. A. Snyder, D. S. Treitler, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8039-8043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899-7903.
- [69] R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.

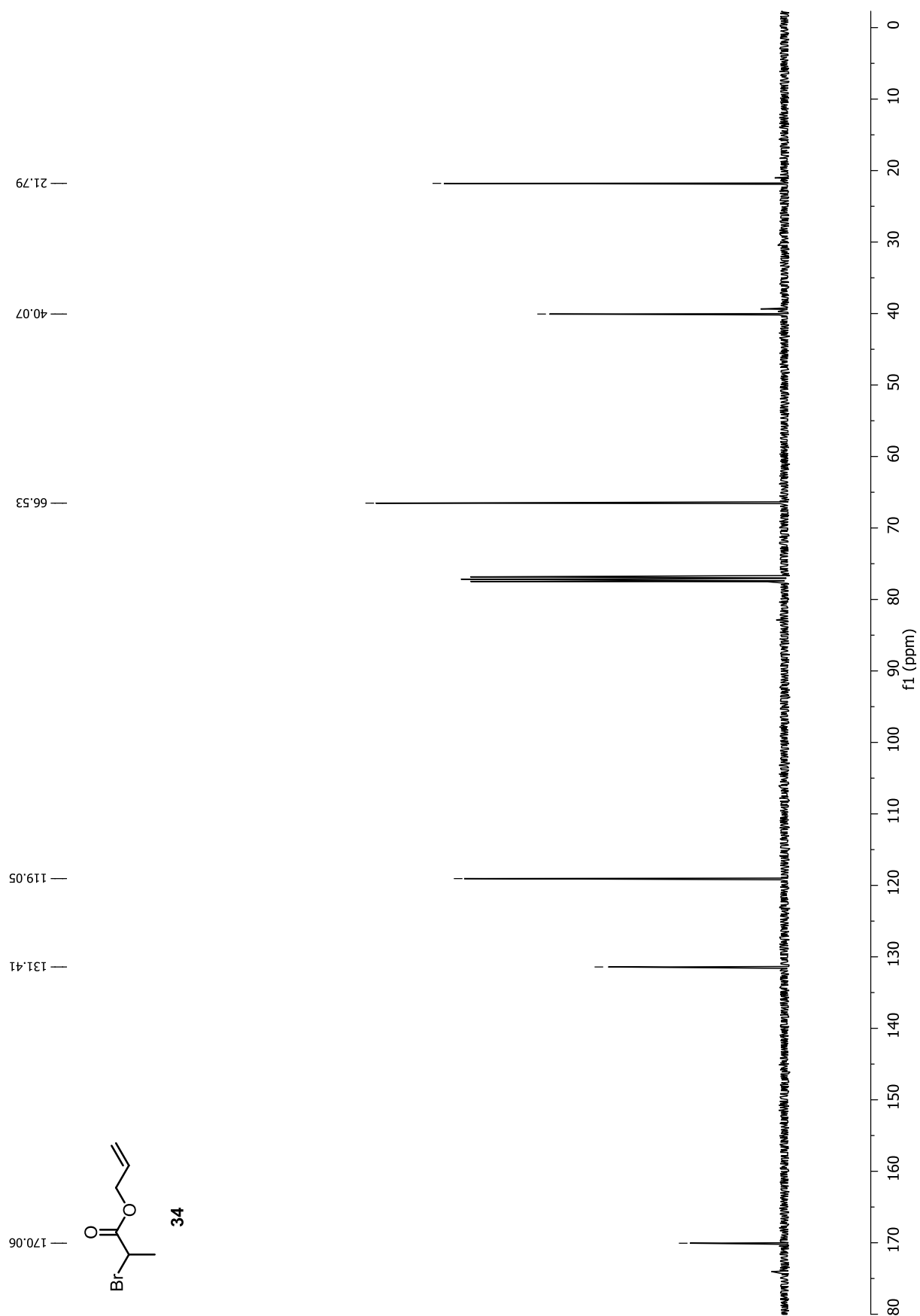
- [70] B. K. Wilk, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2481-2484.
- [71] I. Paterson, F. A. Mühlthau, C. J. Cordier, M. P. Housden, P. M. Burton, O. Loiseleur, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 353-356.
- [72] (a) O. G. Backeberg, B. Staskun, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3961-3963; (b) A. Robinson, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6823-6825; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6673-6675.
- [73] B. Li, Y.-C. Lai, Y. Zhao, Y.-H. Wong, Z.-L. Shen, T.-P. Loh, *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 10619-10623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 10771-10775.
- [74] T. Kitahara, Y. Takagi, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 897-901.
- [75] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [76] A. K. Ghosh, D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730-4733.
- [77] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [78] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- [79] N. F. Langille, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203-3206.
- [80] N. Rahn, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 607-609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 597-599.
- [81] S. Bonazzi, S. Güttinger, I. Zemp, U. Kutay, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8862-8865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8707-8710.
- [82] W. Shen, L. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873-8879.
- [83] N. F. Langille, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203-3206.
- [84] L. S.-M. Wong, M. S. Sherburn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3603-3606.
- [85] J. Marjanovic, S. A. Kozmin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9010-9013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8854-8857.
- [86] G. W. Kabalka, E. E. Gooch, H. C. Hsu, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 247-251.
- [87] K. V. B. Josyula, P. Gao, C. Hewitt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7789-7792.
- [88] J. V. B. Kanth, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5359-5365.
- [89] C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031-6034.
- [90] O. Hartmann, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3064-3067.

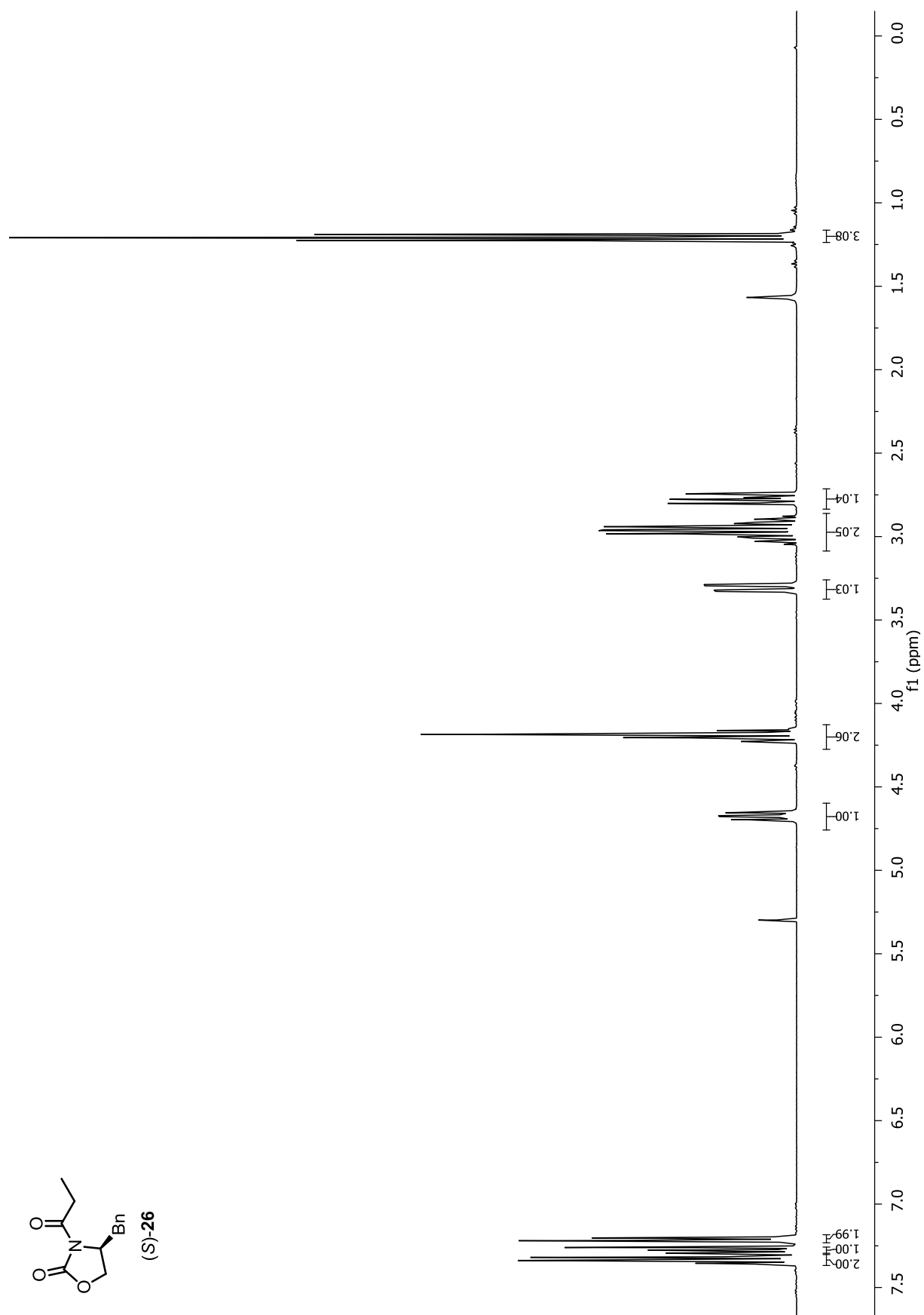
- [91] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- [92] A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507-7507.
- [93] H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867.
- [94] T. Guney, G. A. Kraus, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 613-615.
- [95] S. Brandänge, H. Leijonmarck, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3025-3028.
- [96] J. R. Coombs, F. Haeffner, L. T. Kliman, J. P. Morcken, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11222-11231.
- [97] (a) D. J. Ager, M. B. East, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3983-3992; (b) M. Amat, M. Pérez, N. Llor, C. Escolano, F. J. Luque, E. Molins, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8681-8693.
- [98] (a) B. M. Trost, E. Murayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6529-6530; (b) B. M. Trost, A. C. Burns, M. J. Bartlett, T. Tautz, A. H. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- [99] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [100] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.
- [101] Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211-5217.
- [102] R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [103] (a) Y. Kiyotsuka, H. P. Acharya, Y. Katayama, T. Hyodo, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1719-1722; (b) H. O. House, C.-Y. Chu, J. M. Wilkins, M. J. Umen, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460-1469.
- [104] N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.
- [105] A. K. Ghosh, D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730-4733.
- [106] M. Uyanik, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5649-5652.
- [107] H. Yokoyama, Y. Hayashi, Y. Nagasawa, H. Ejiri, M. Miyazawa, Y. Hirai, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8458-8463.
- [108] (a) M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, D. Siliqi, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 609-613; (b) L. J. Bourhis, O. V. Dolomanov, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 59-75; (c) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

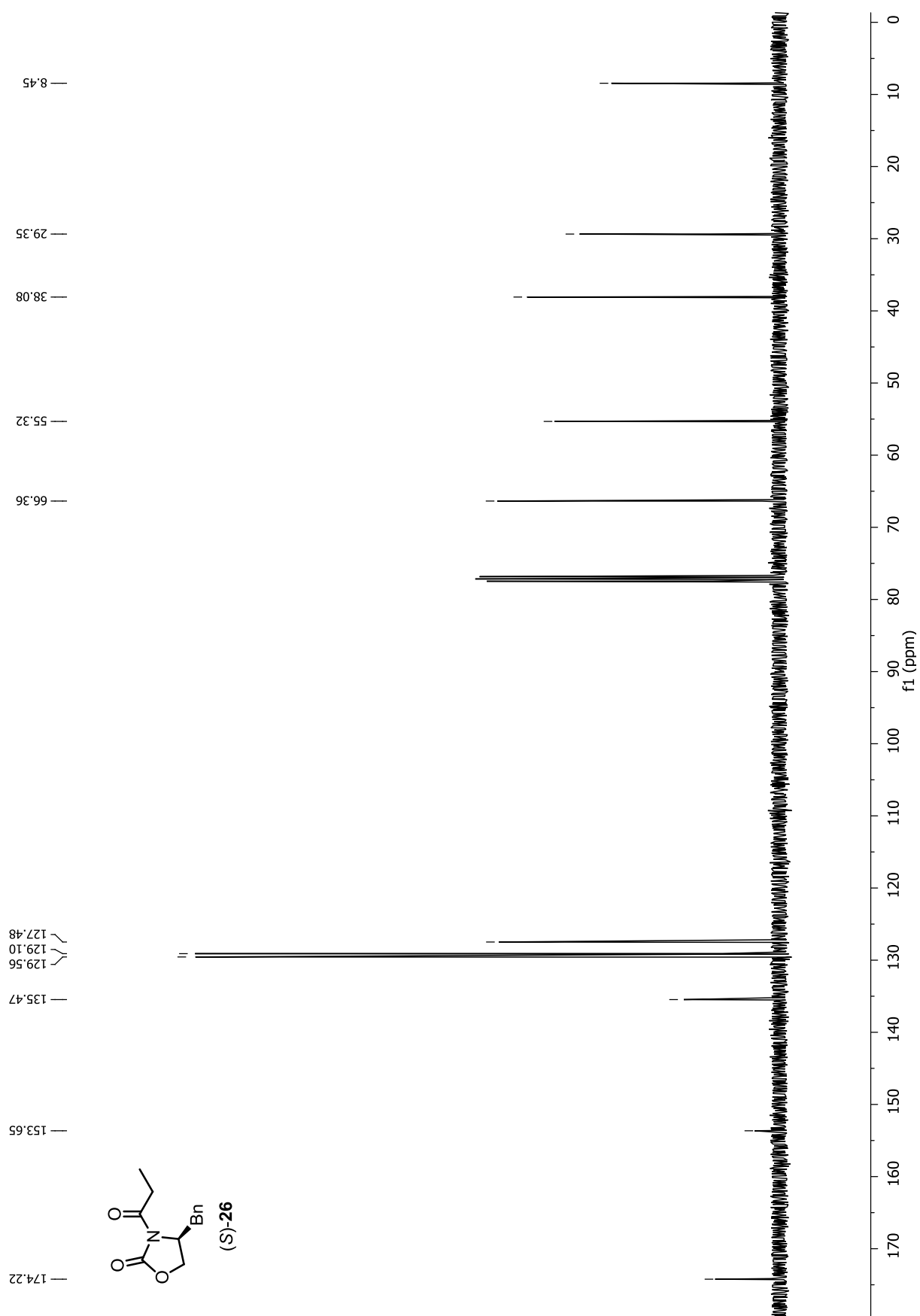
8. NMR-Spektrenanhang

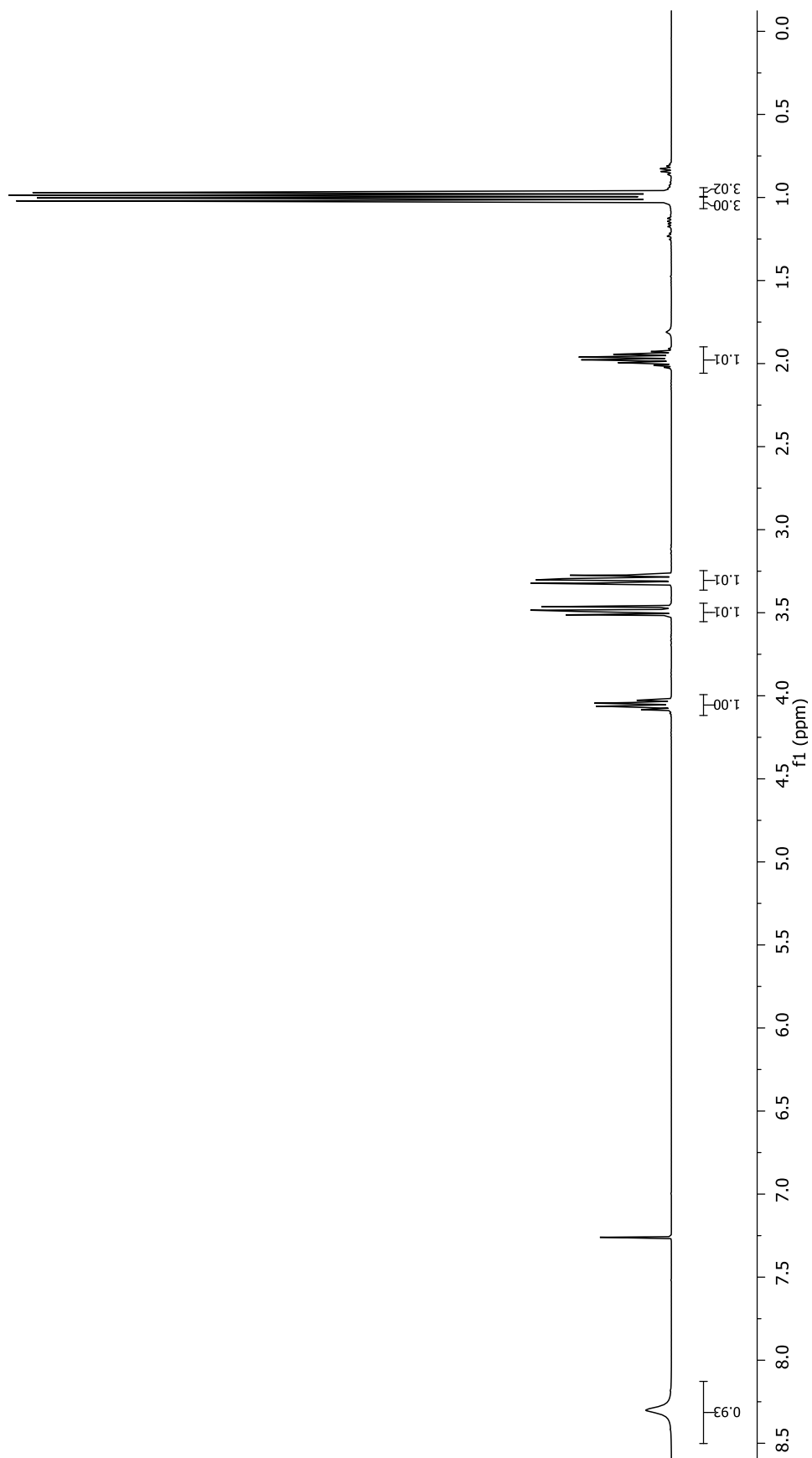
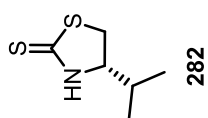
8.1 Totalsynthese von Antalid



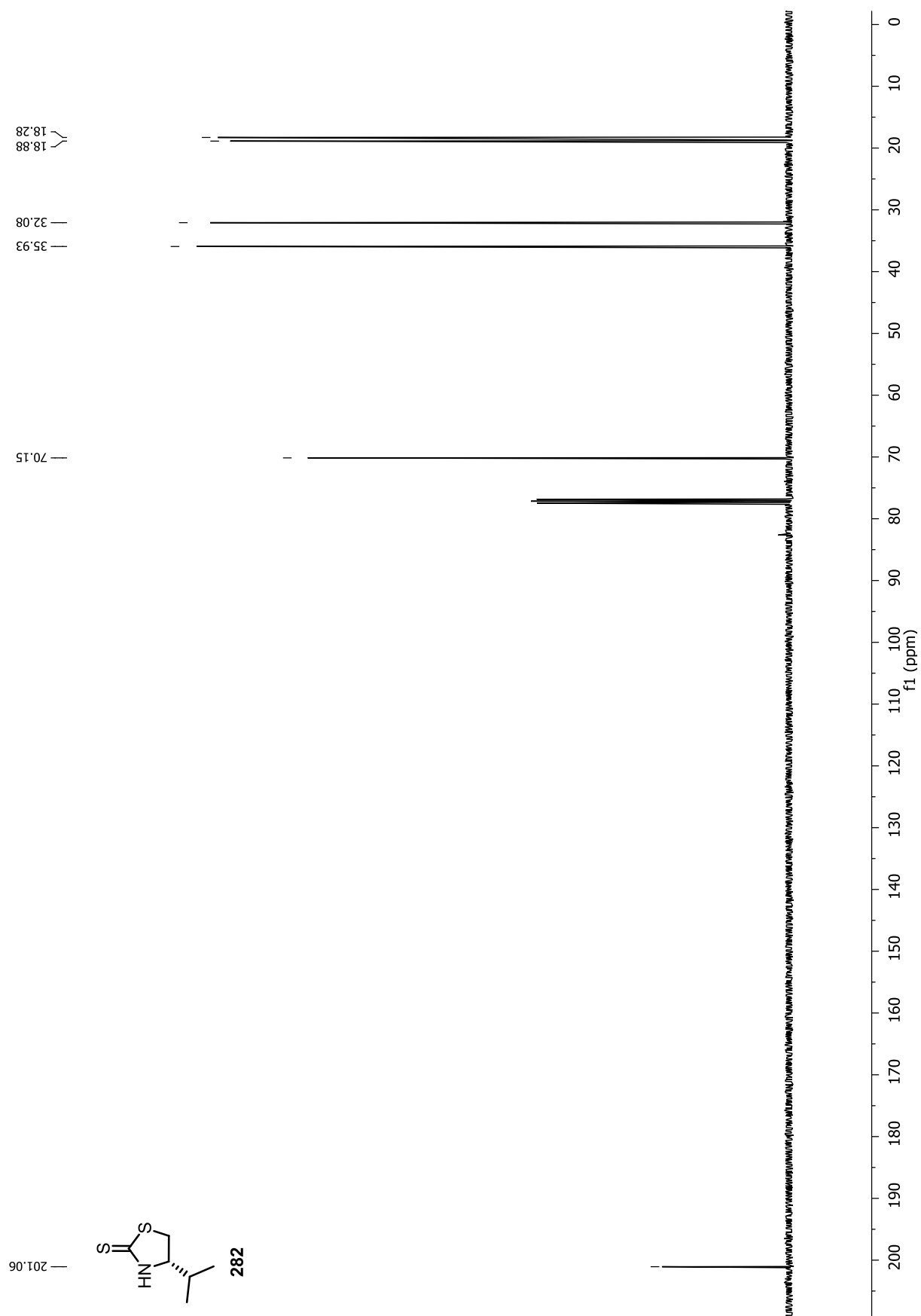


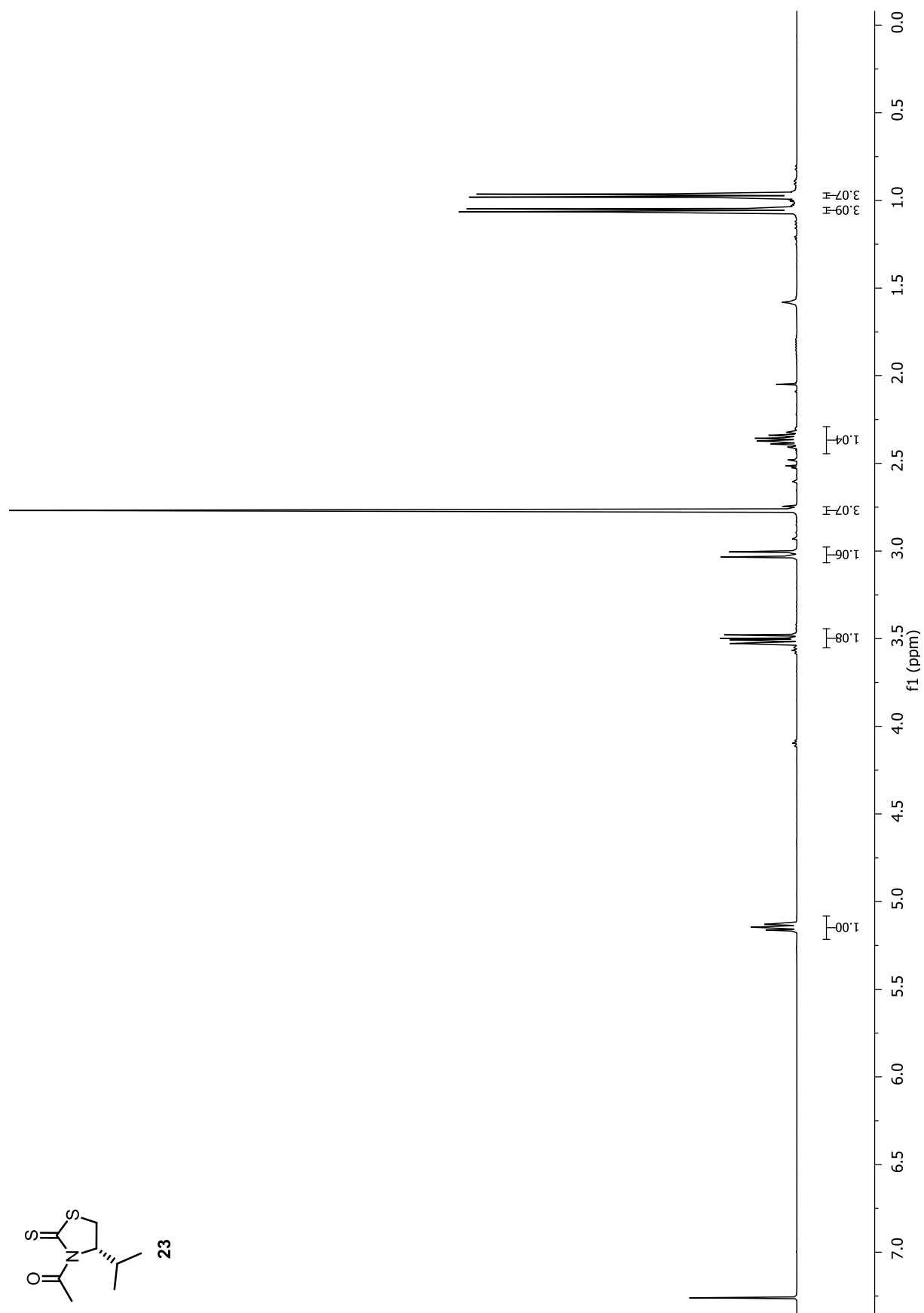




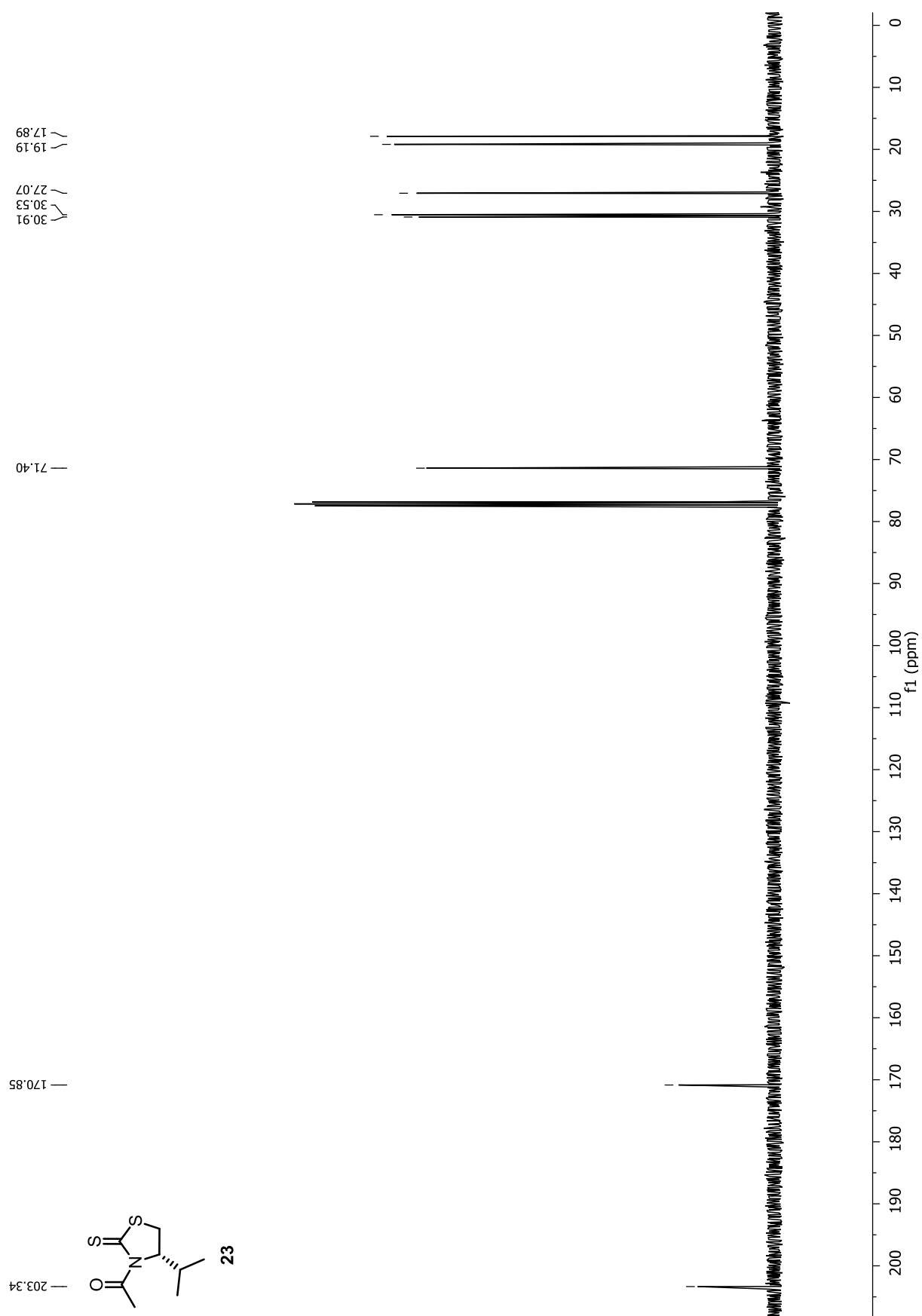


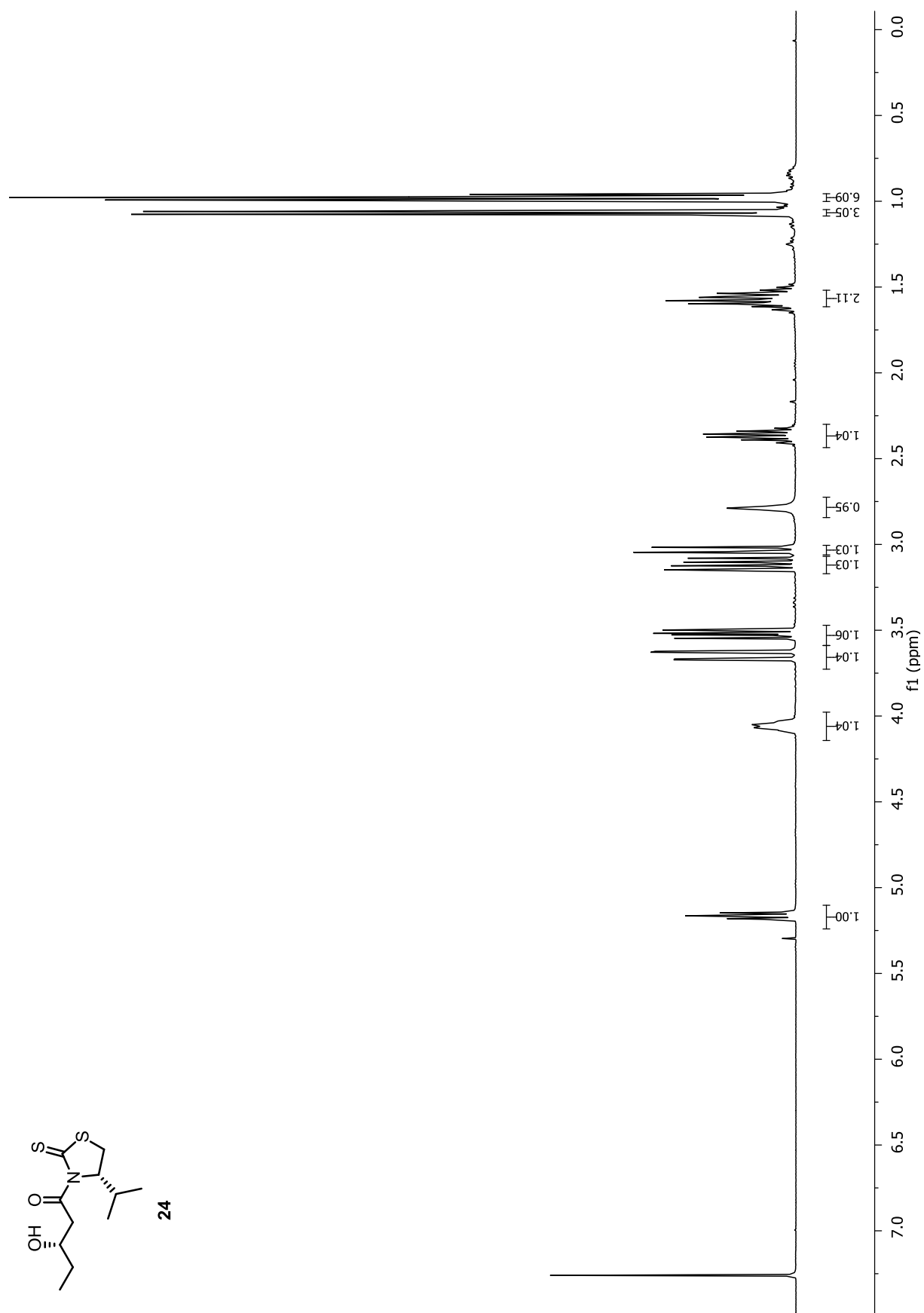
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid



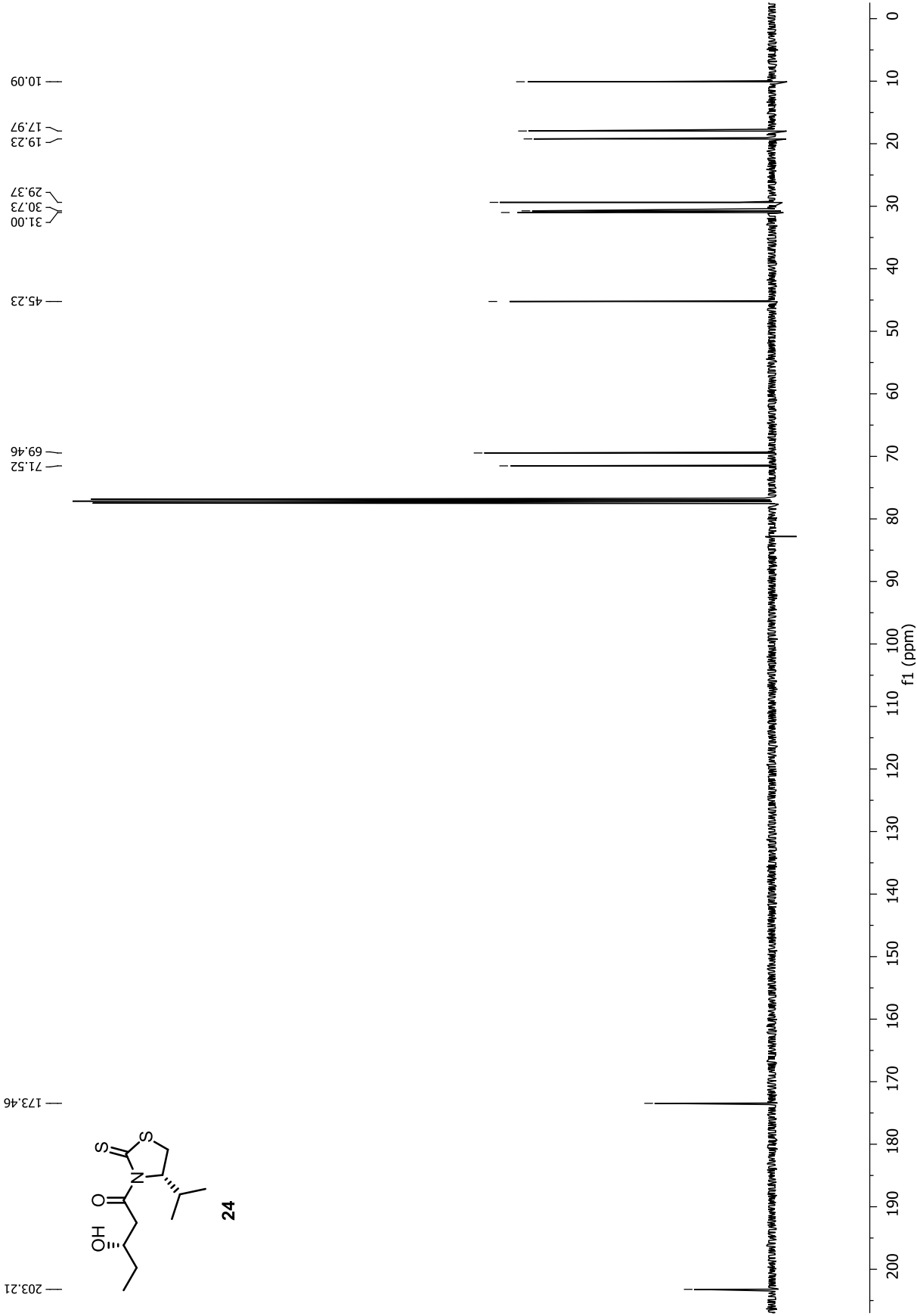


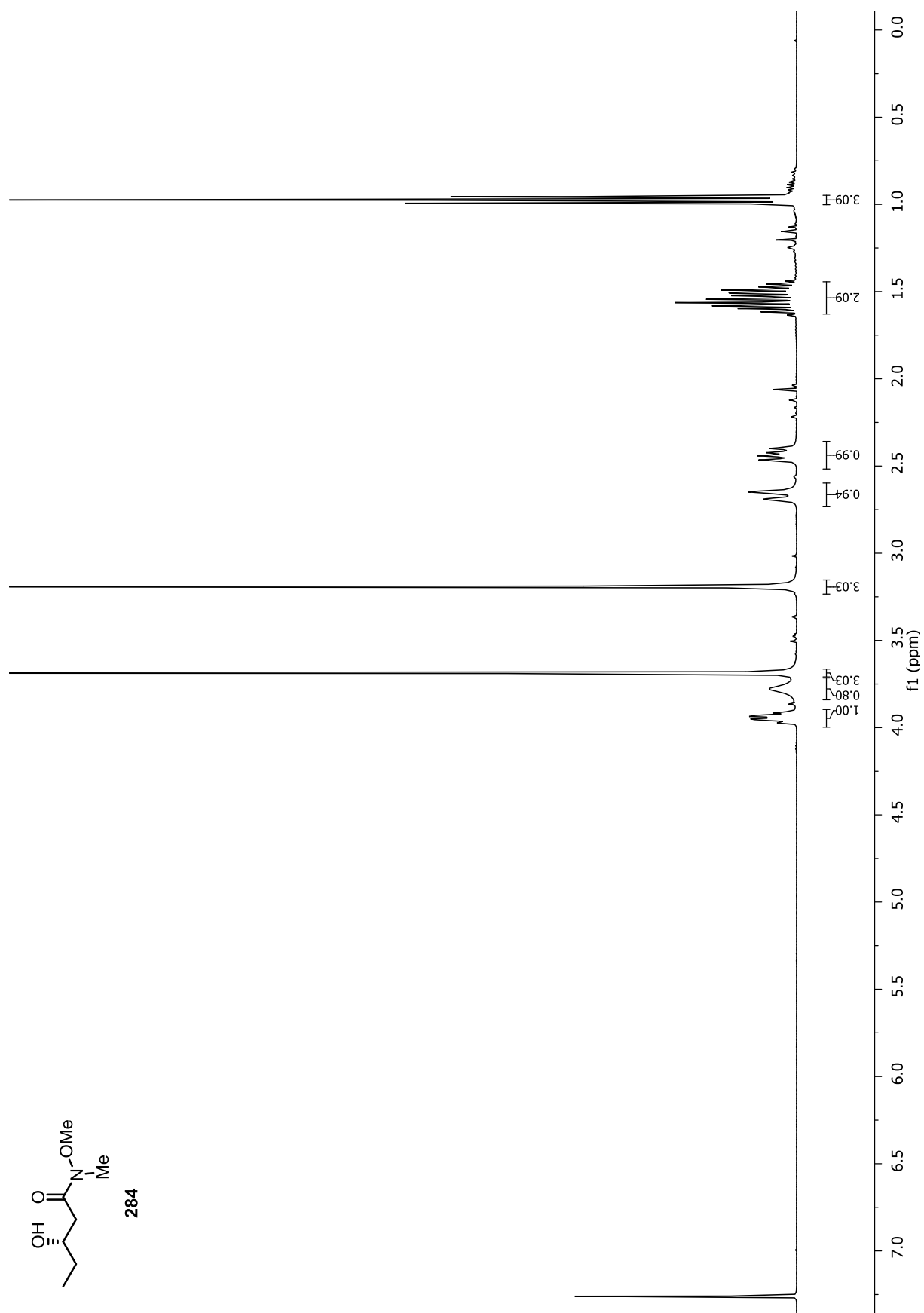
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

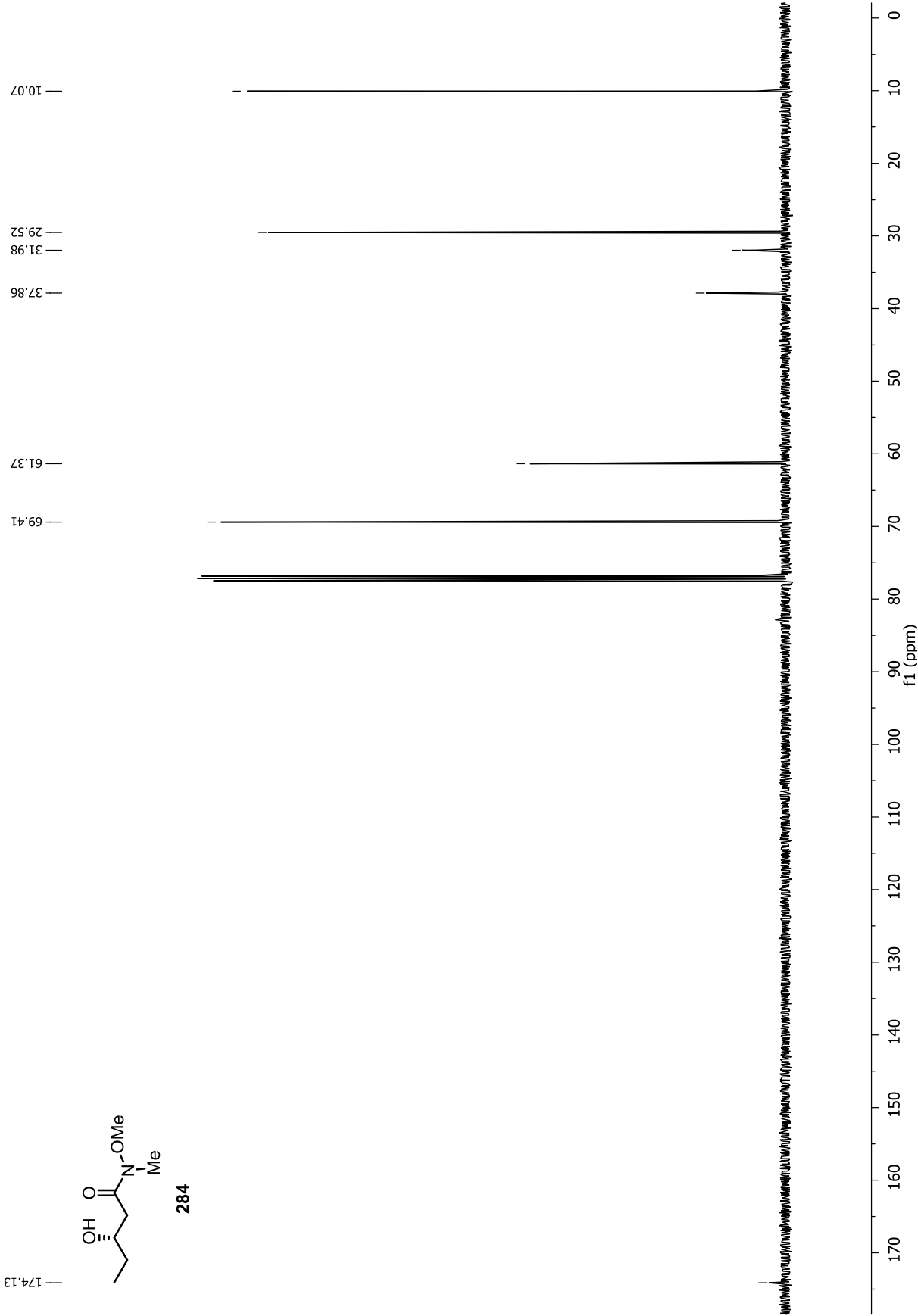


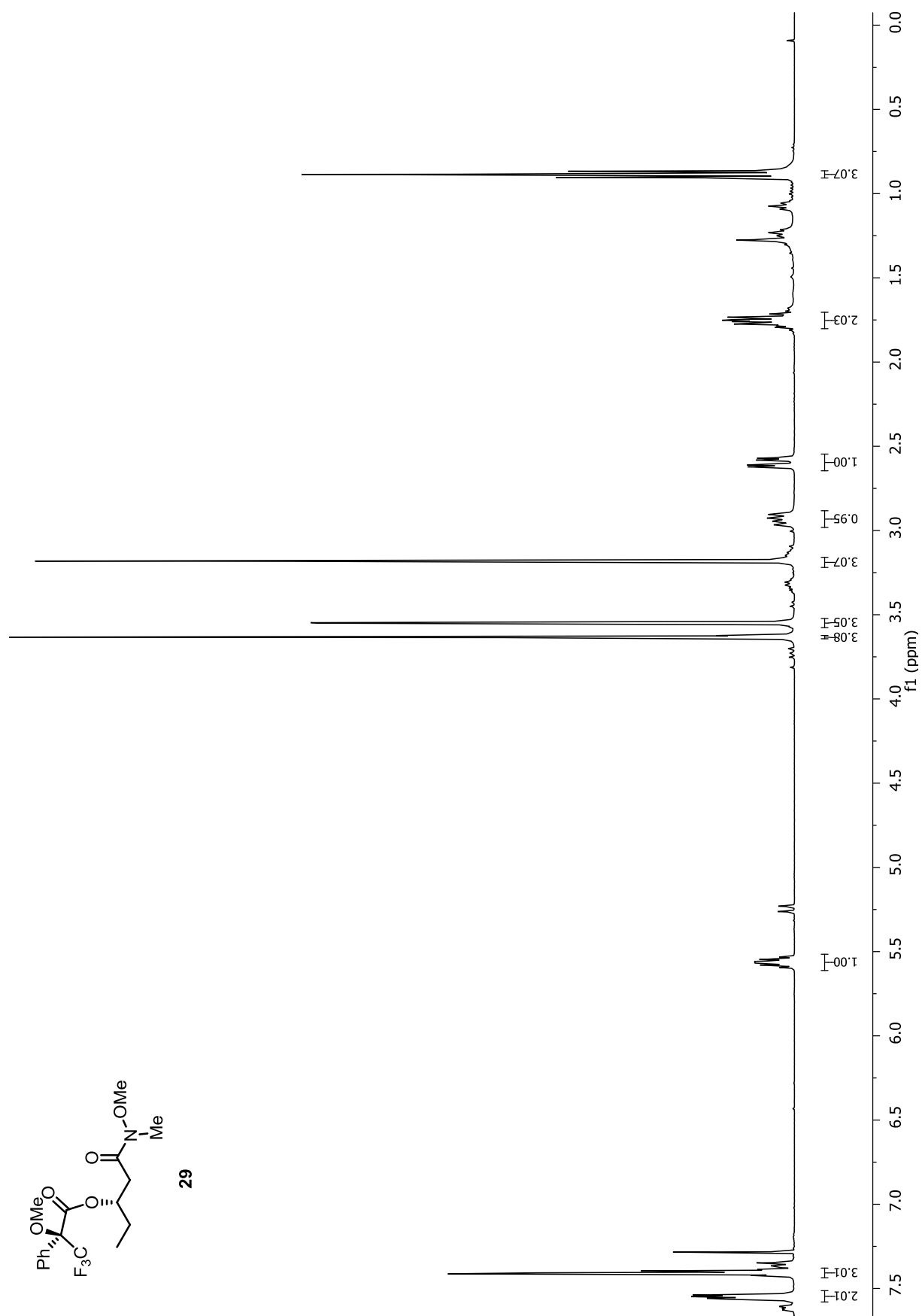


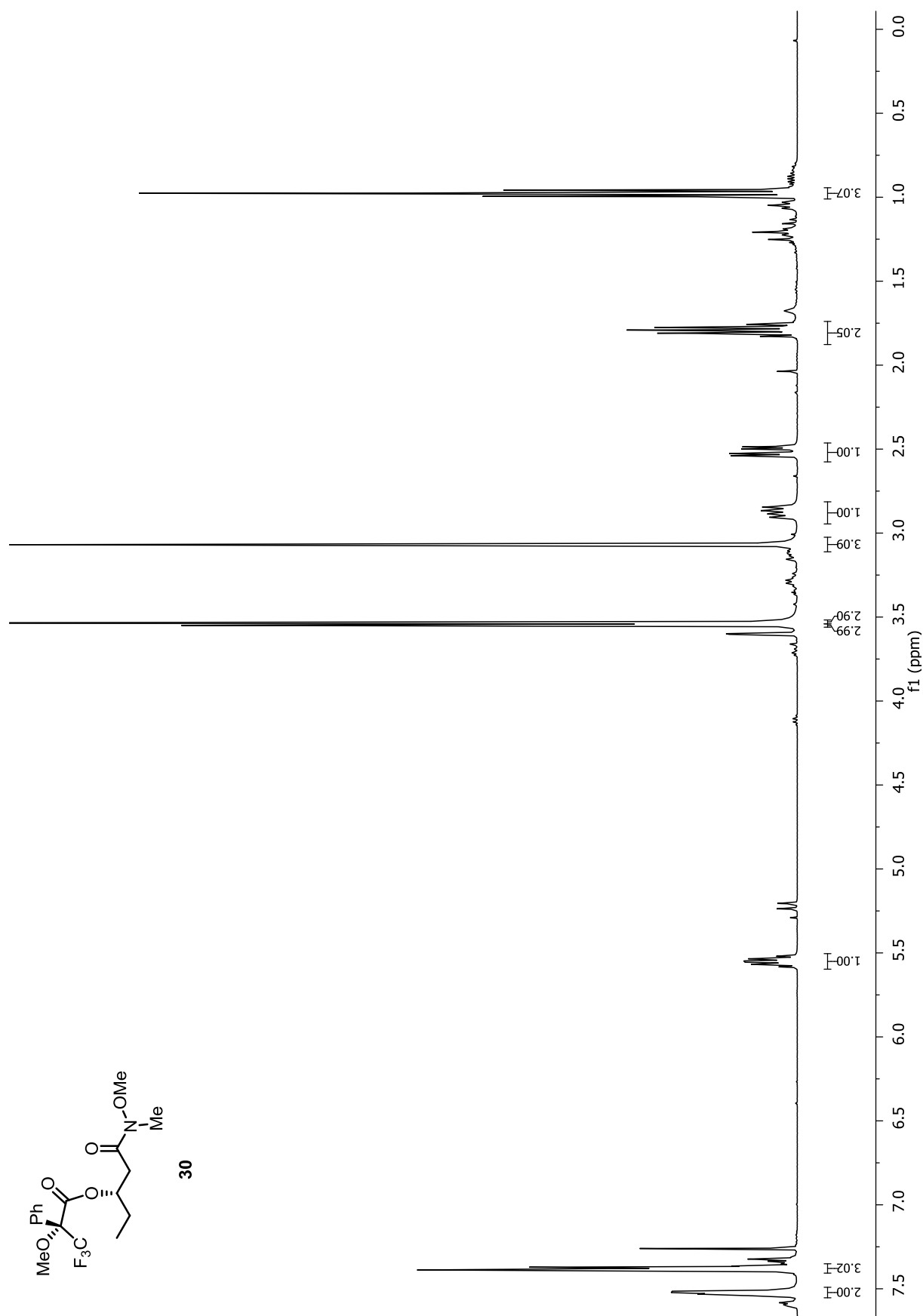
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

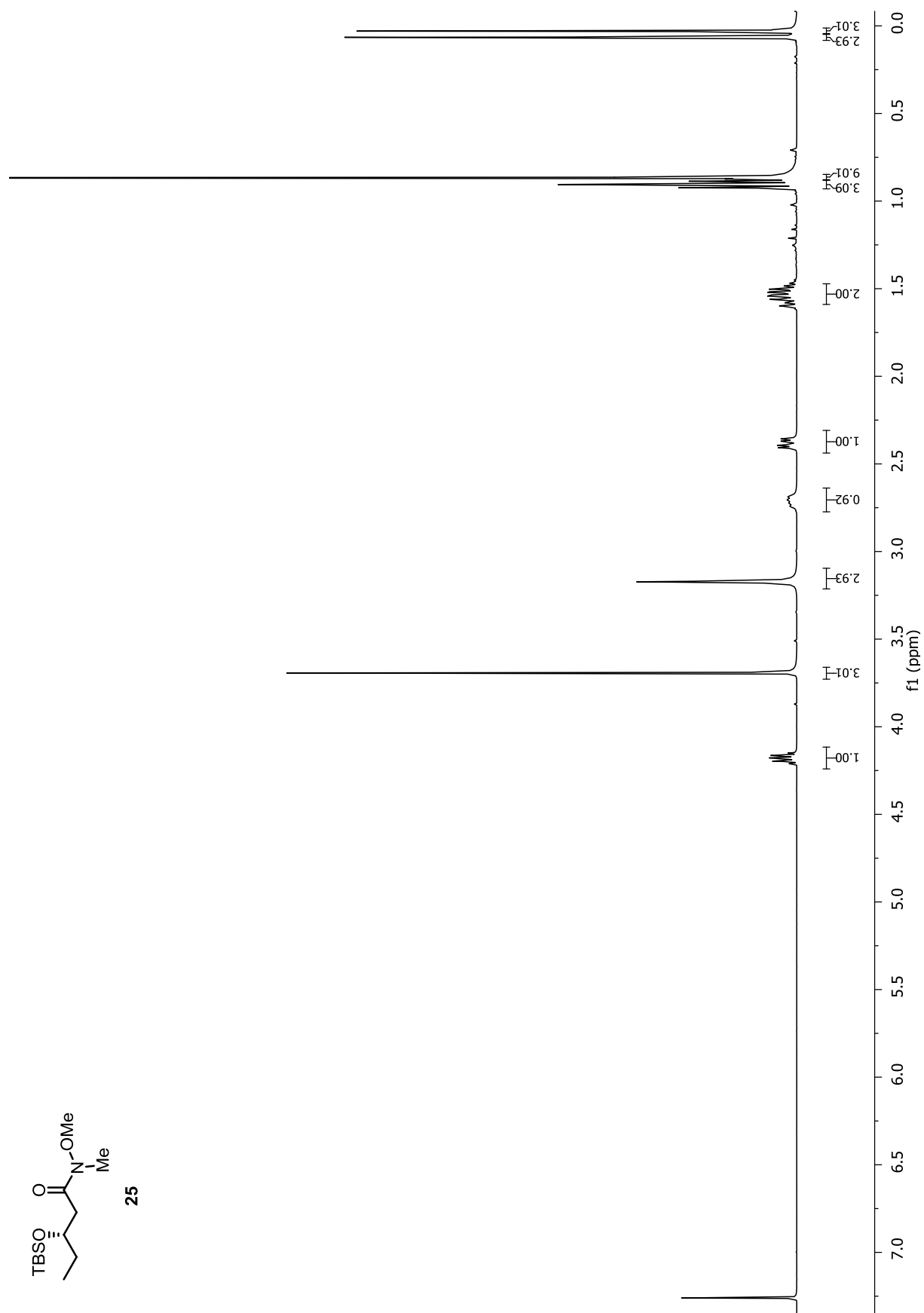


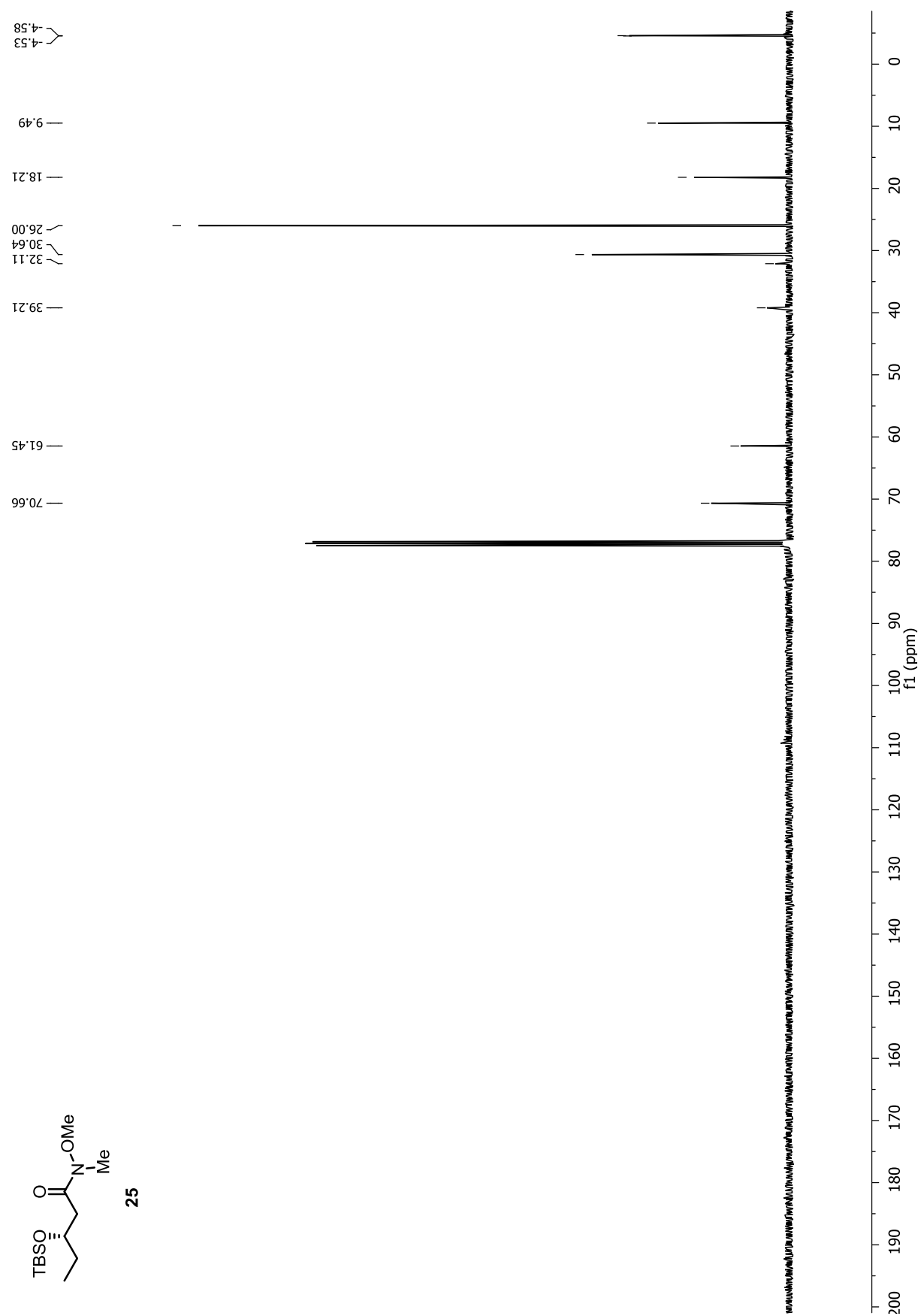


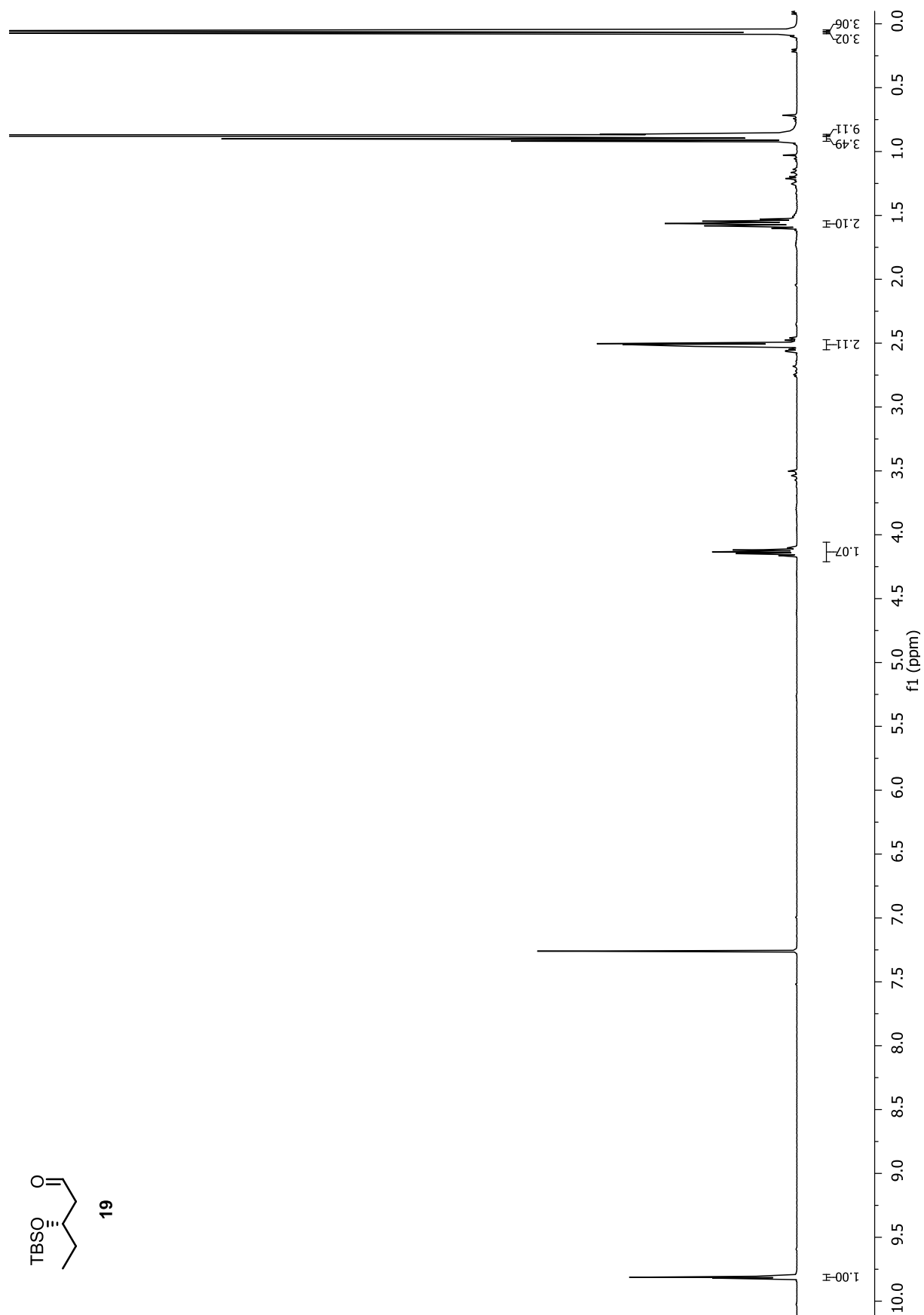


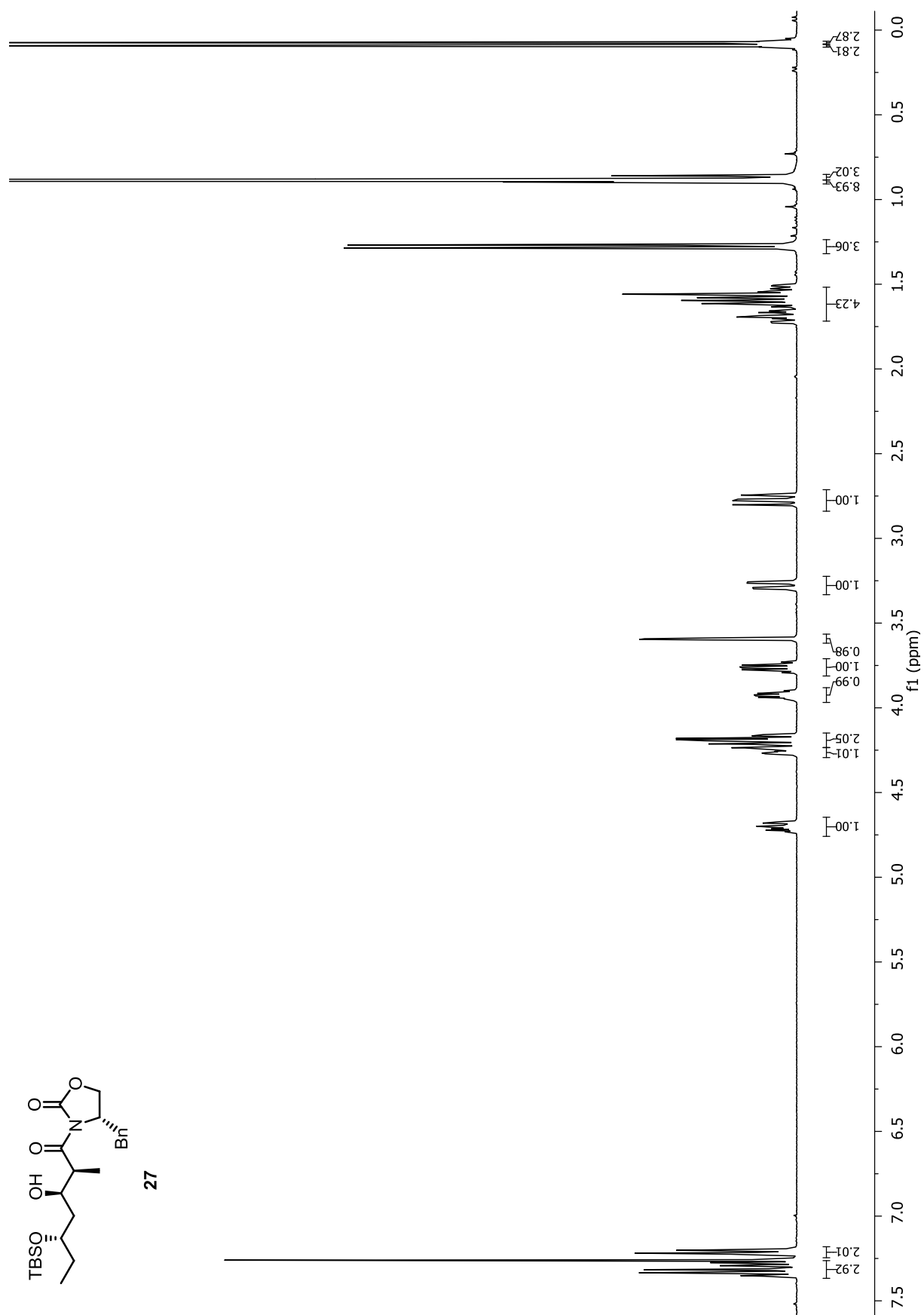


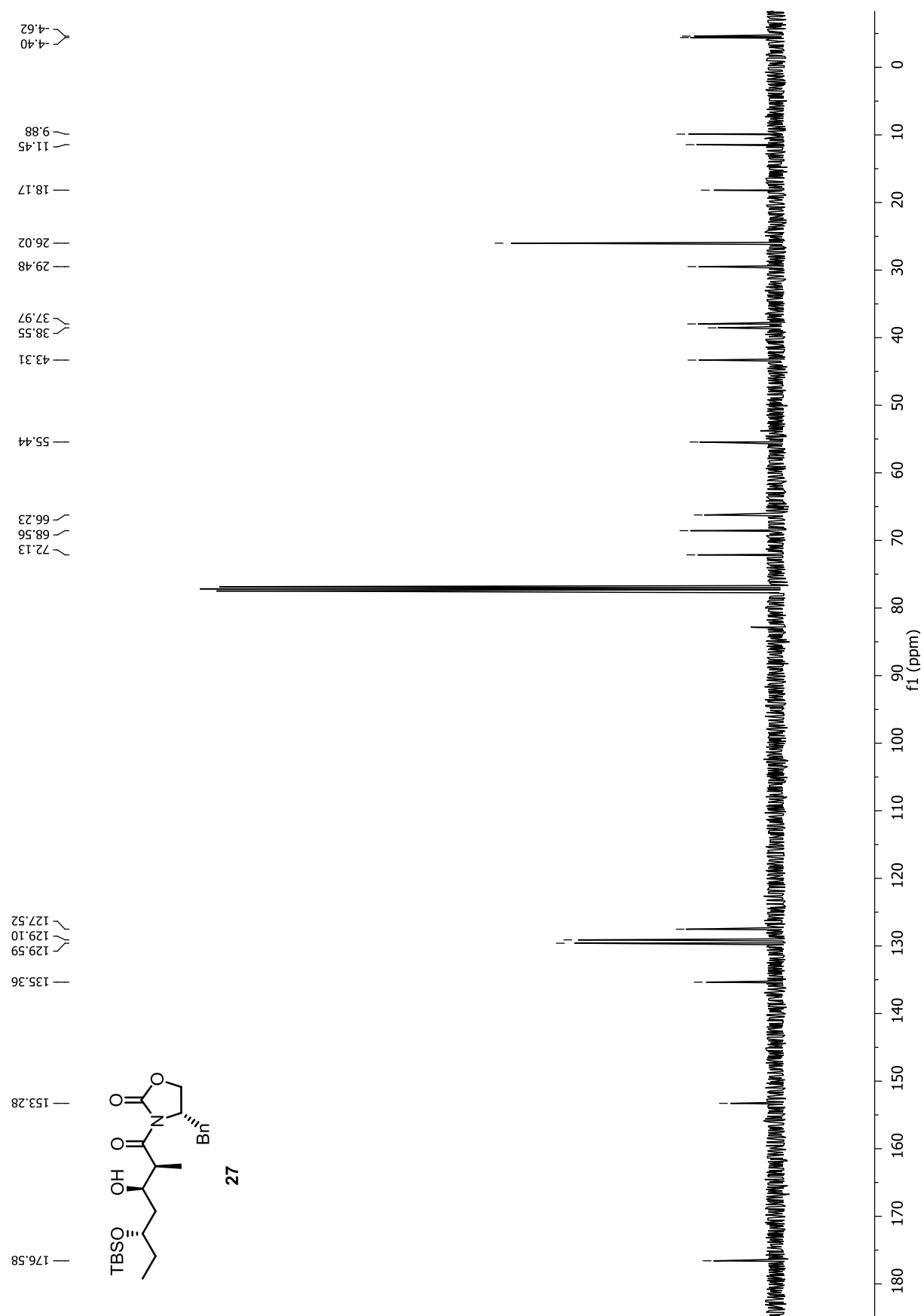


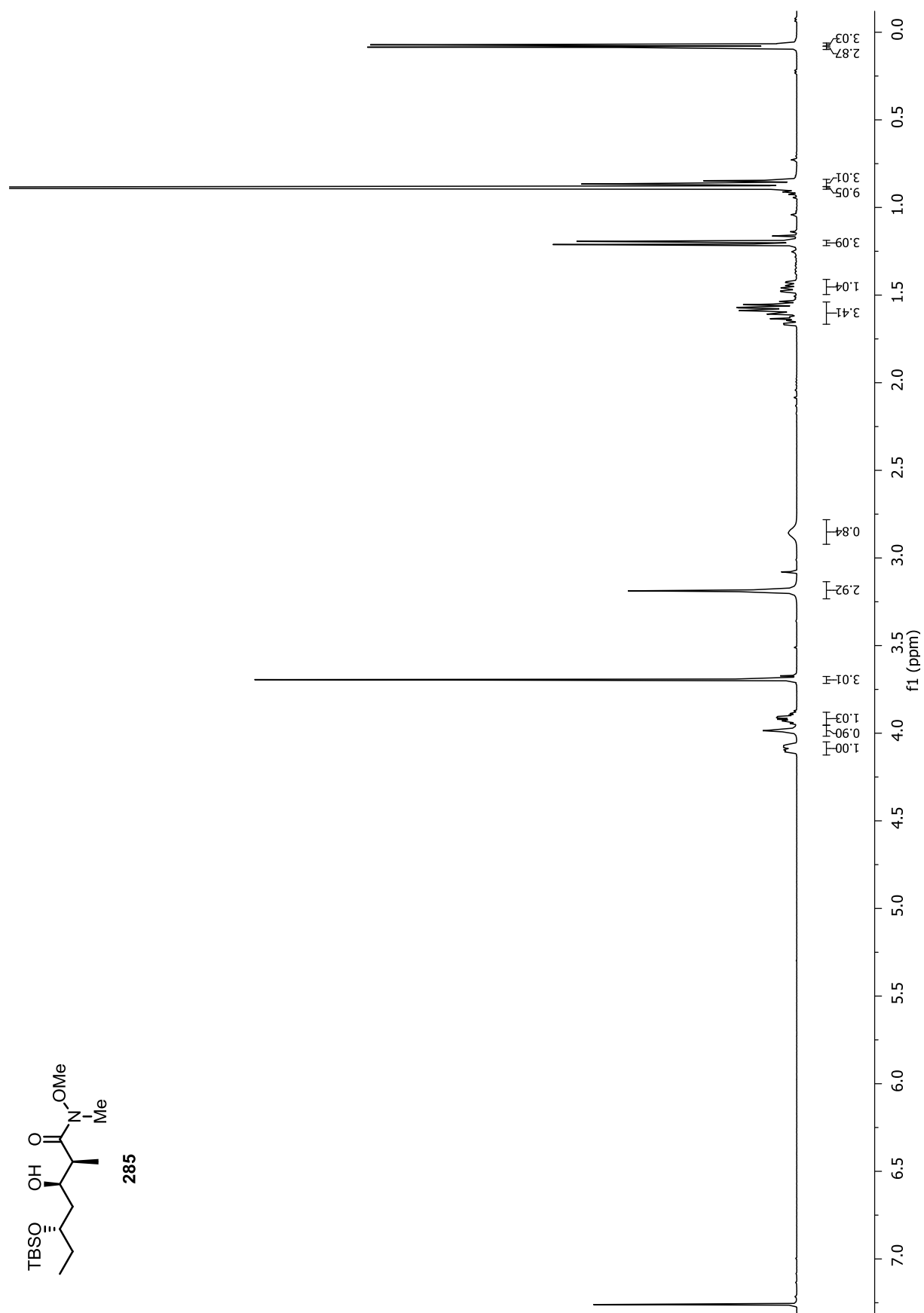




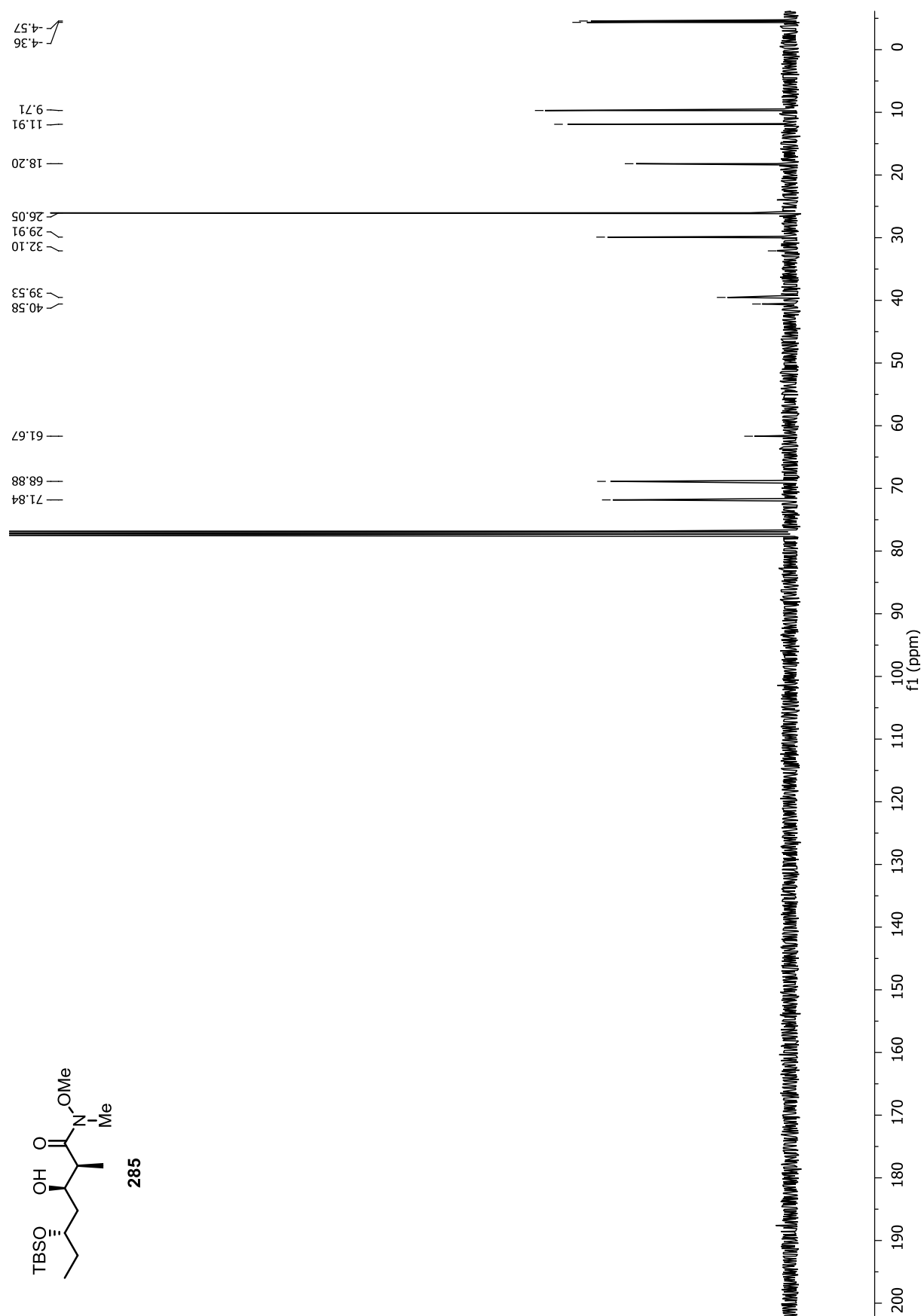


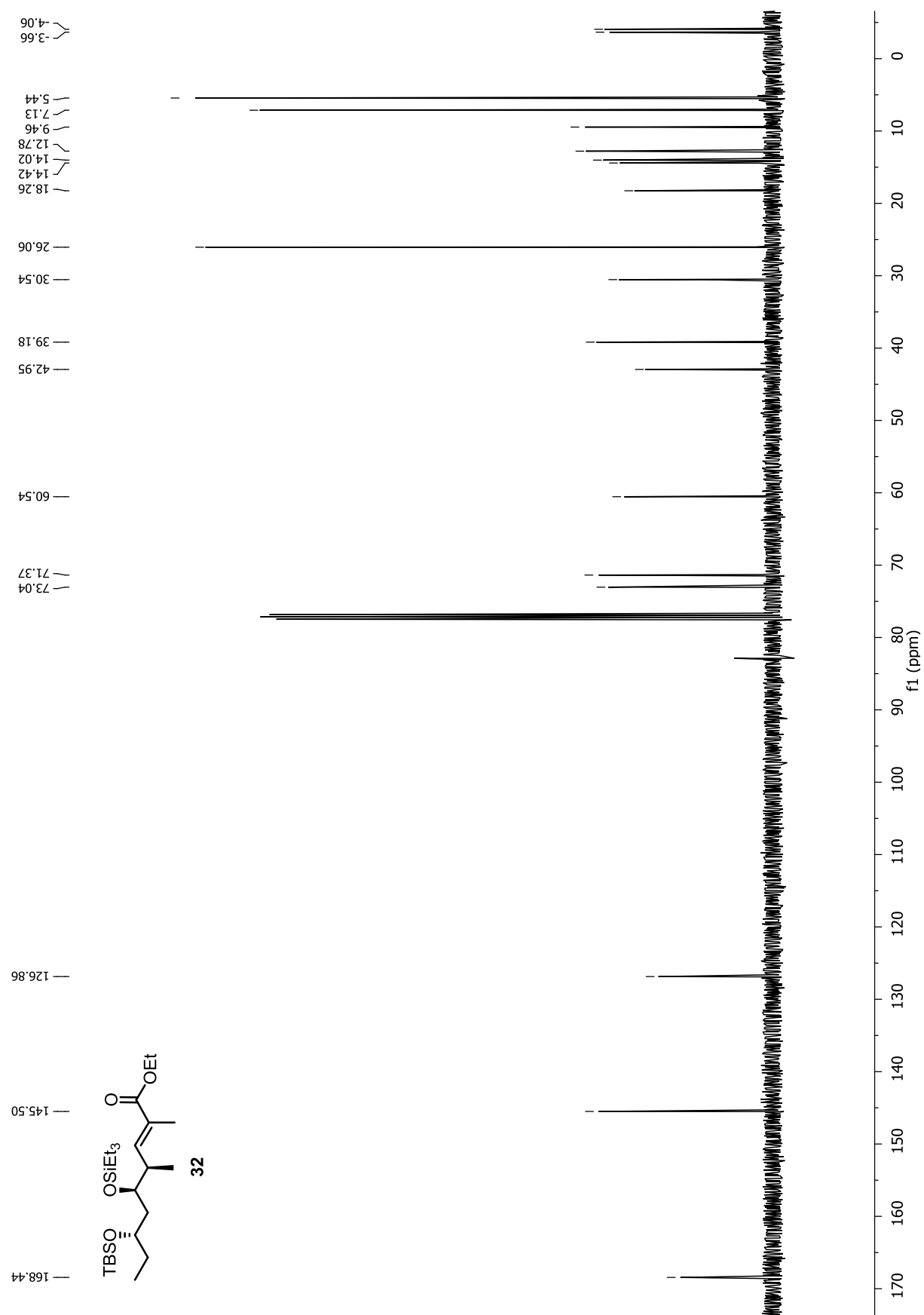


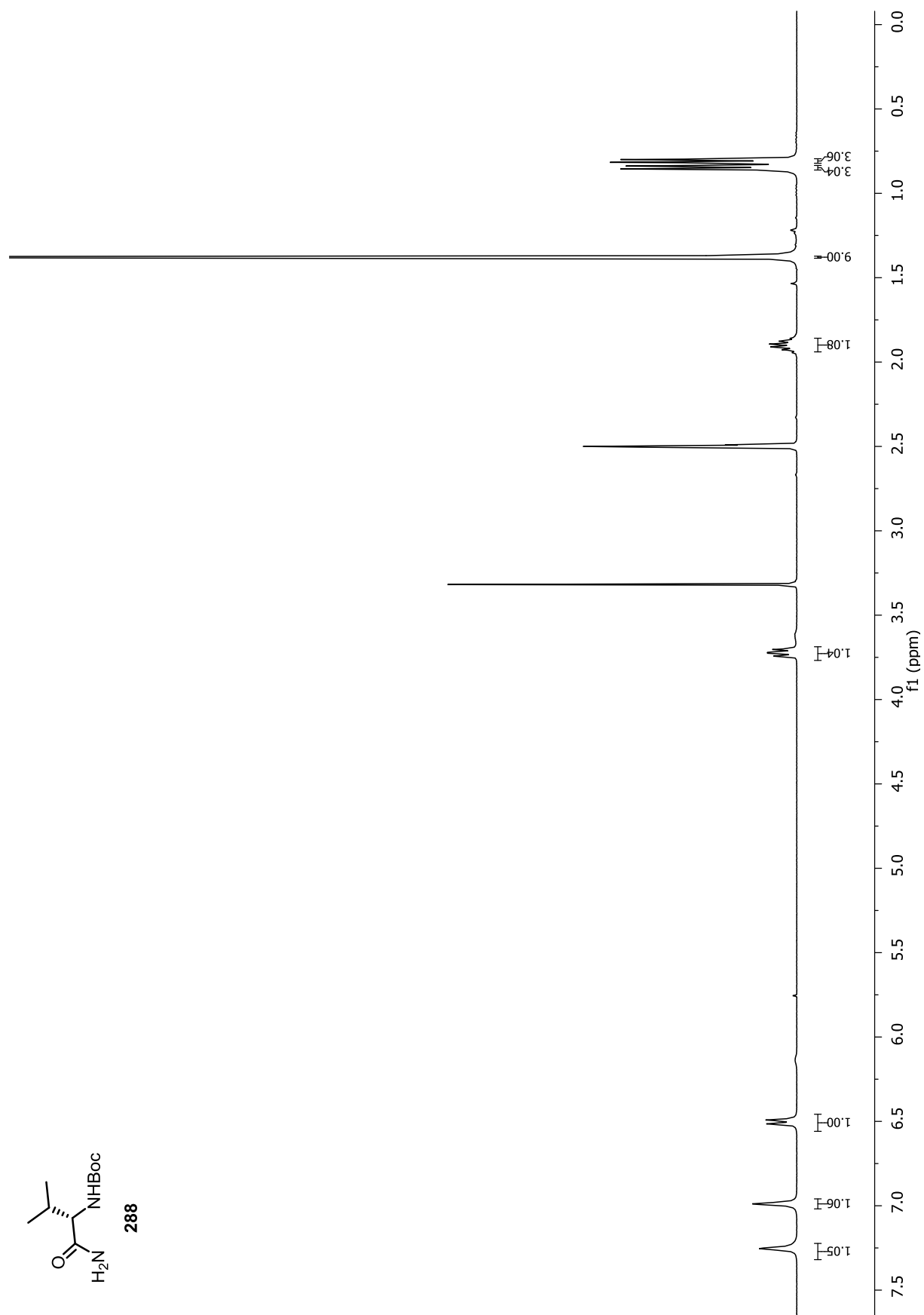




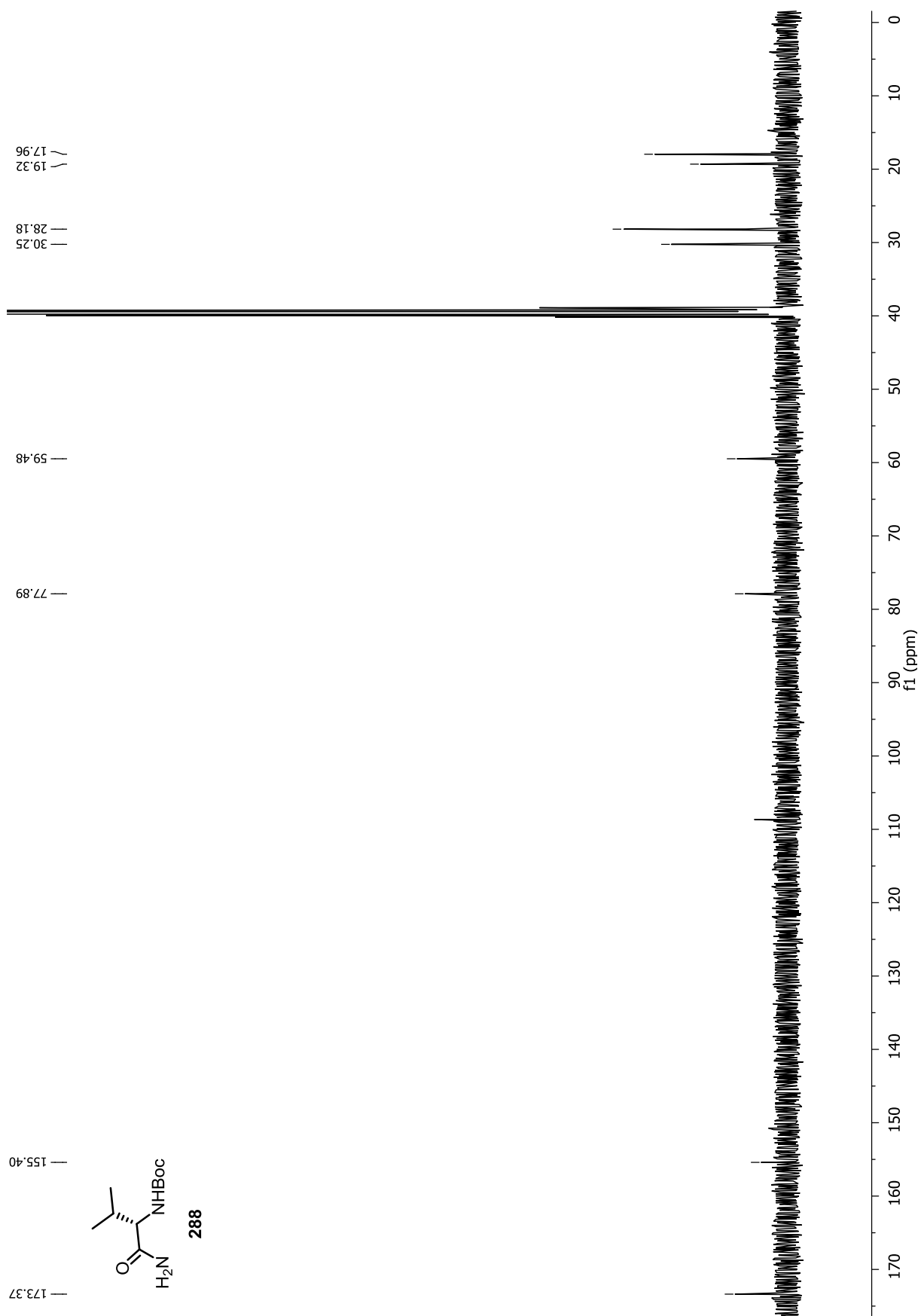
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

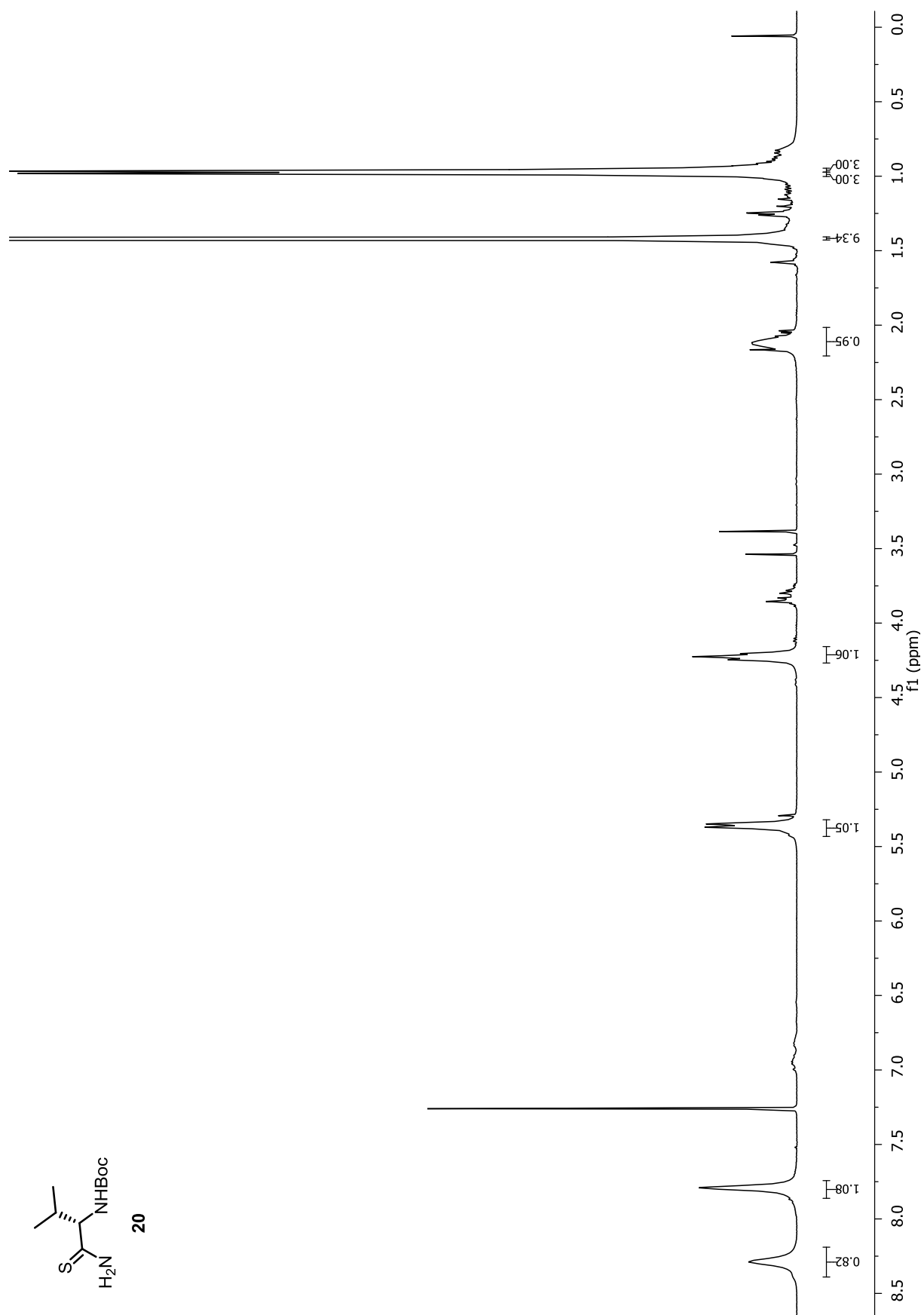




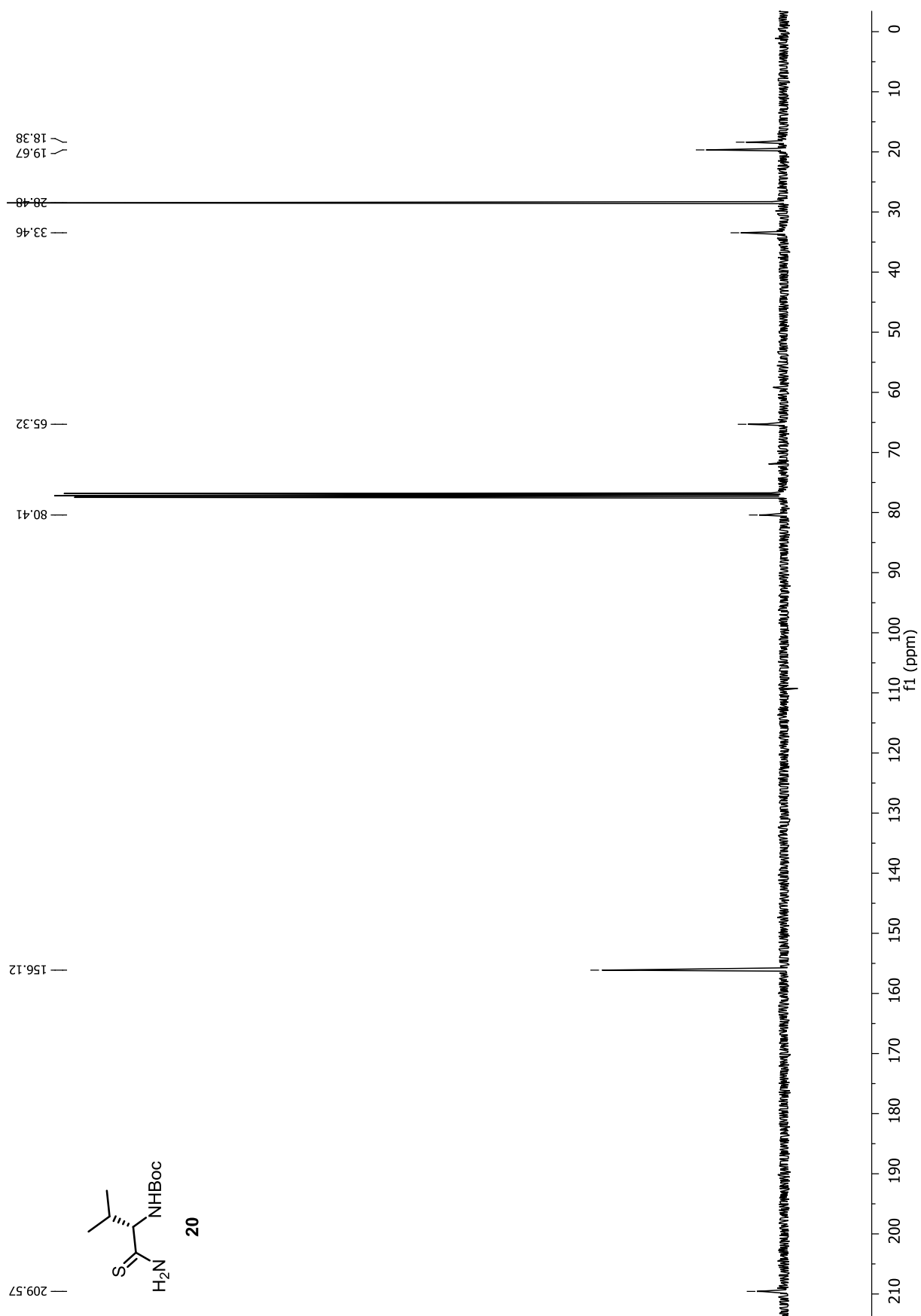


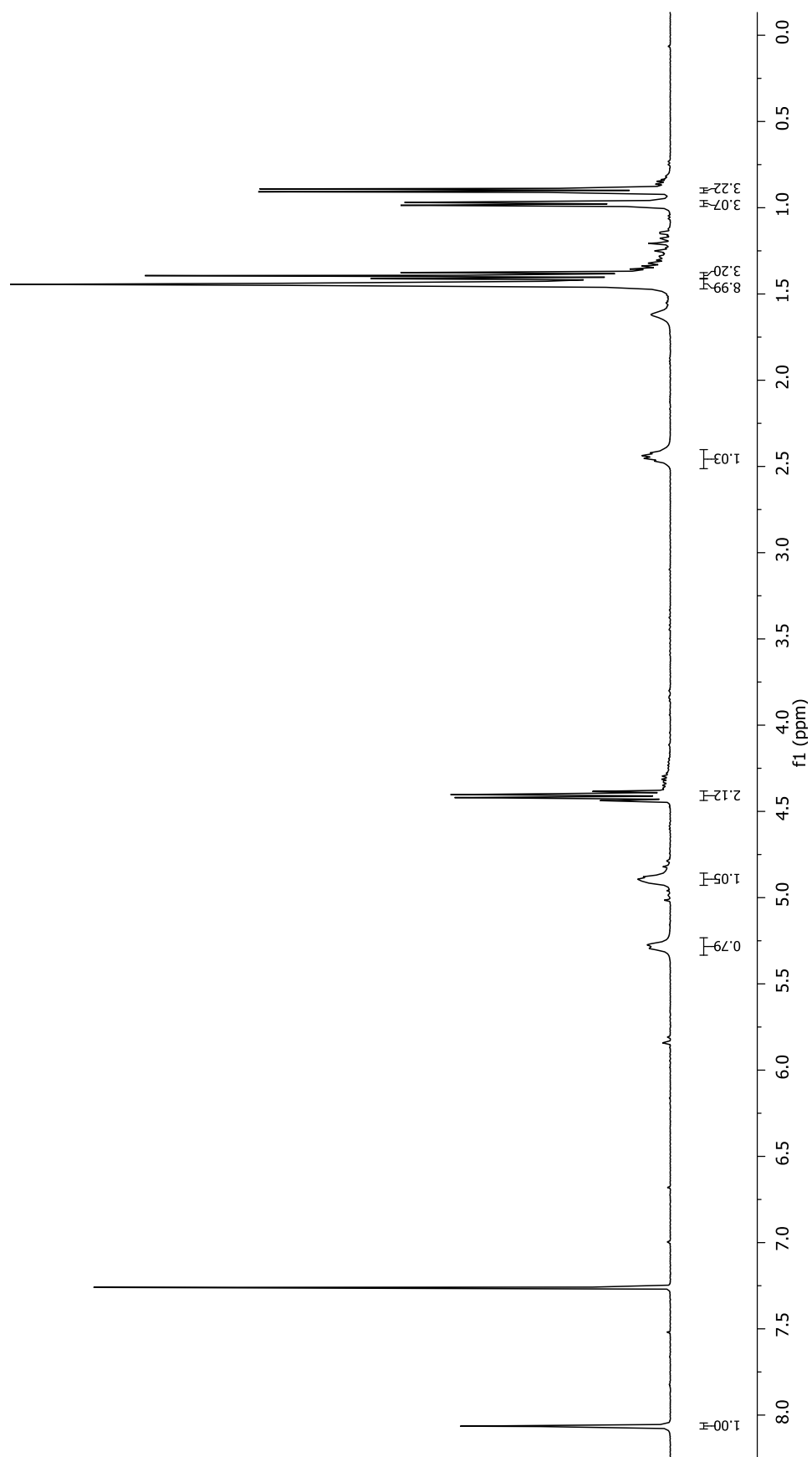
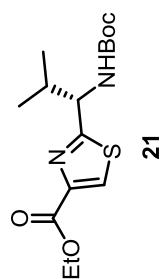
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

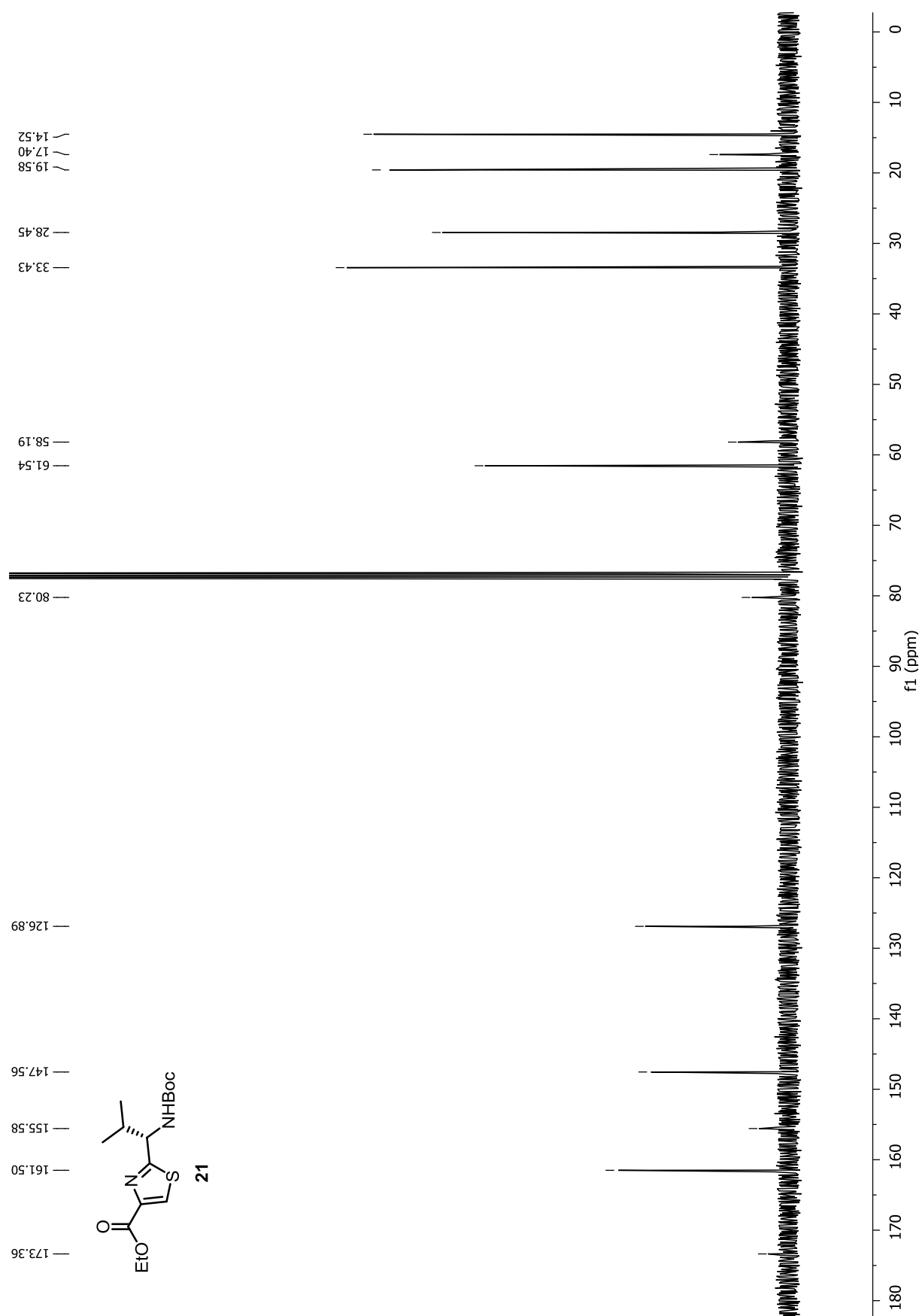


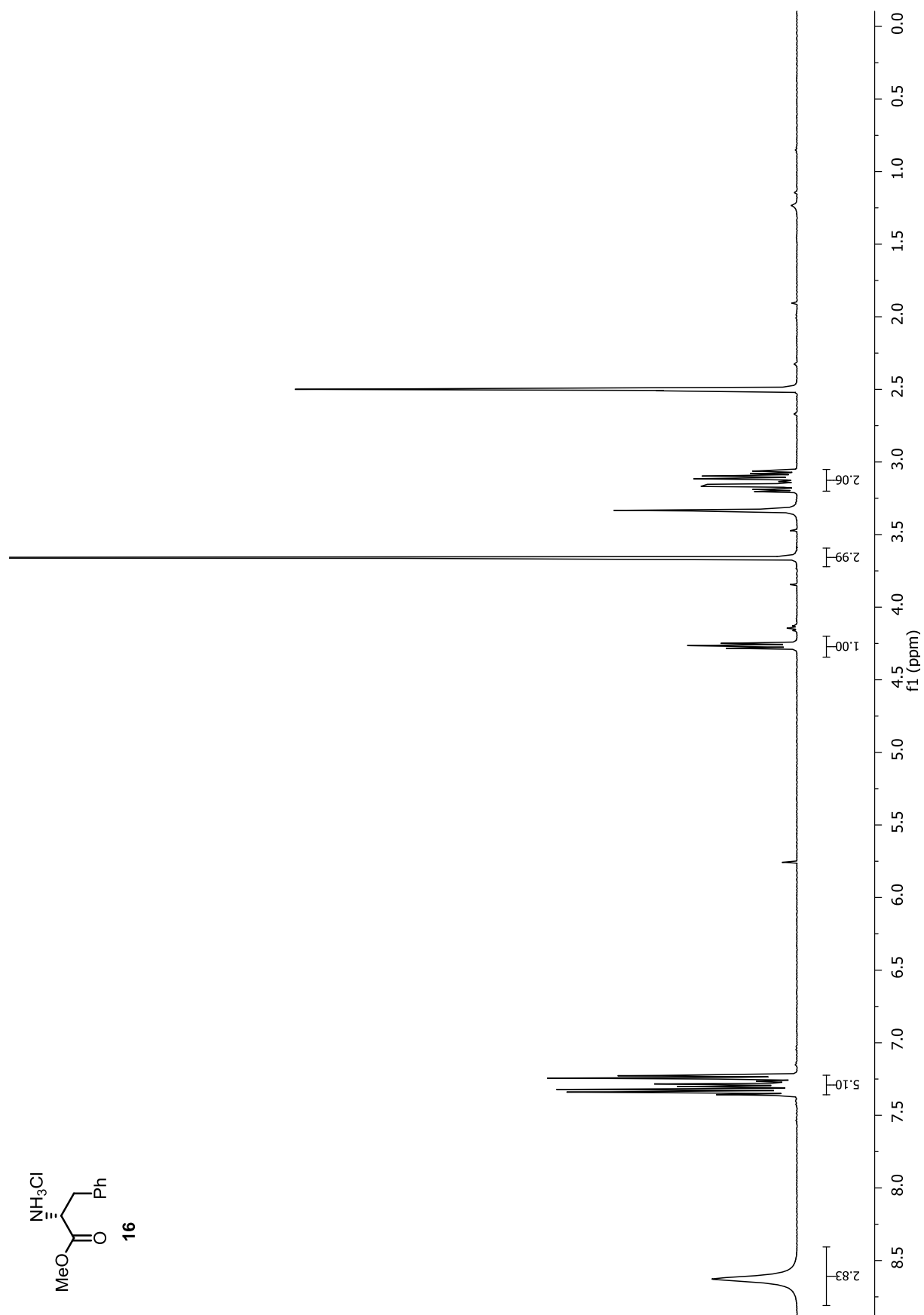


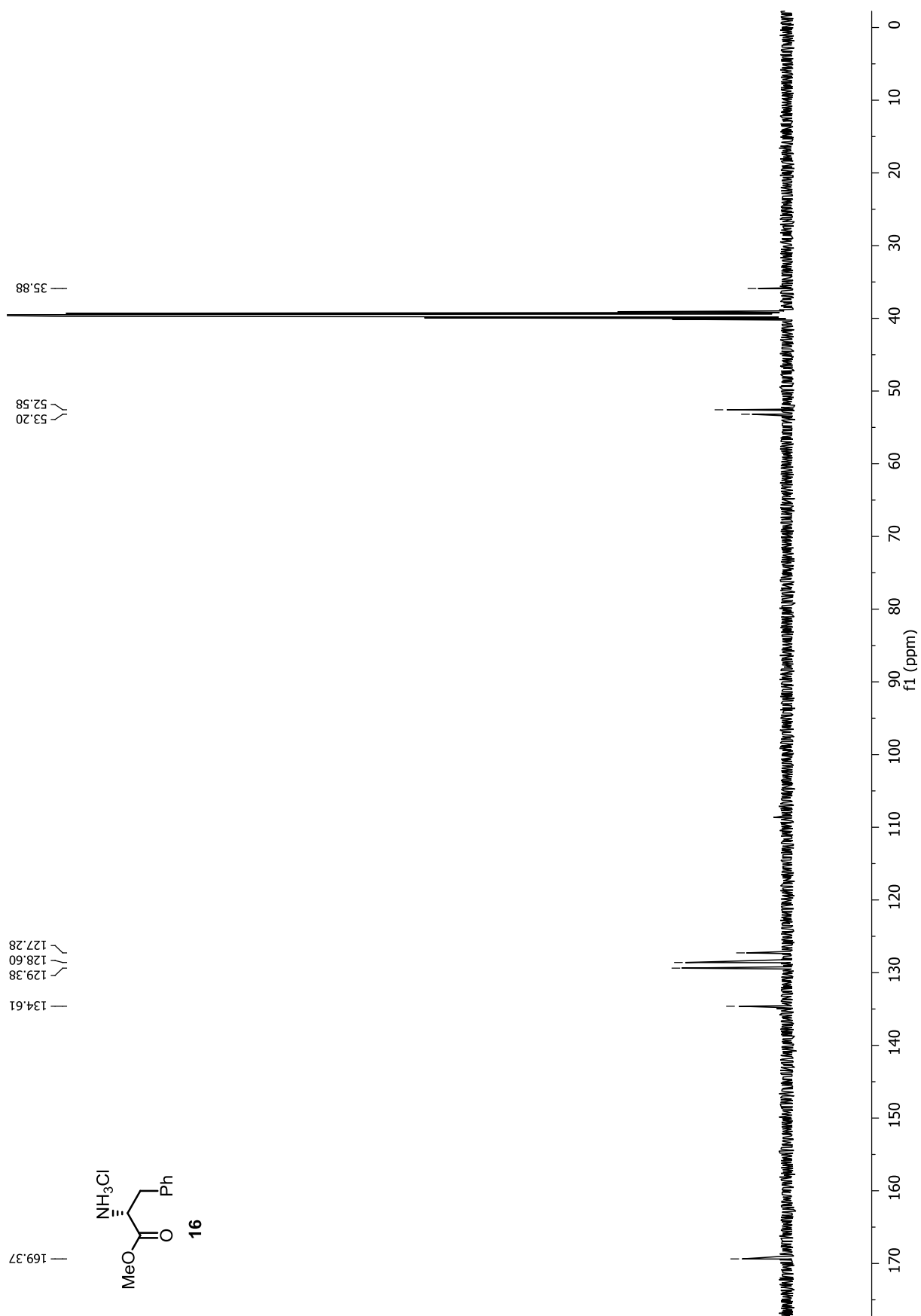
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

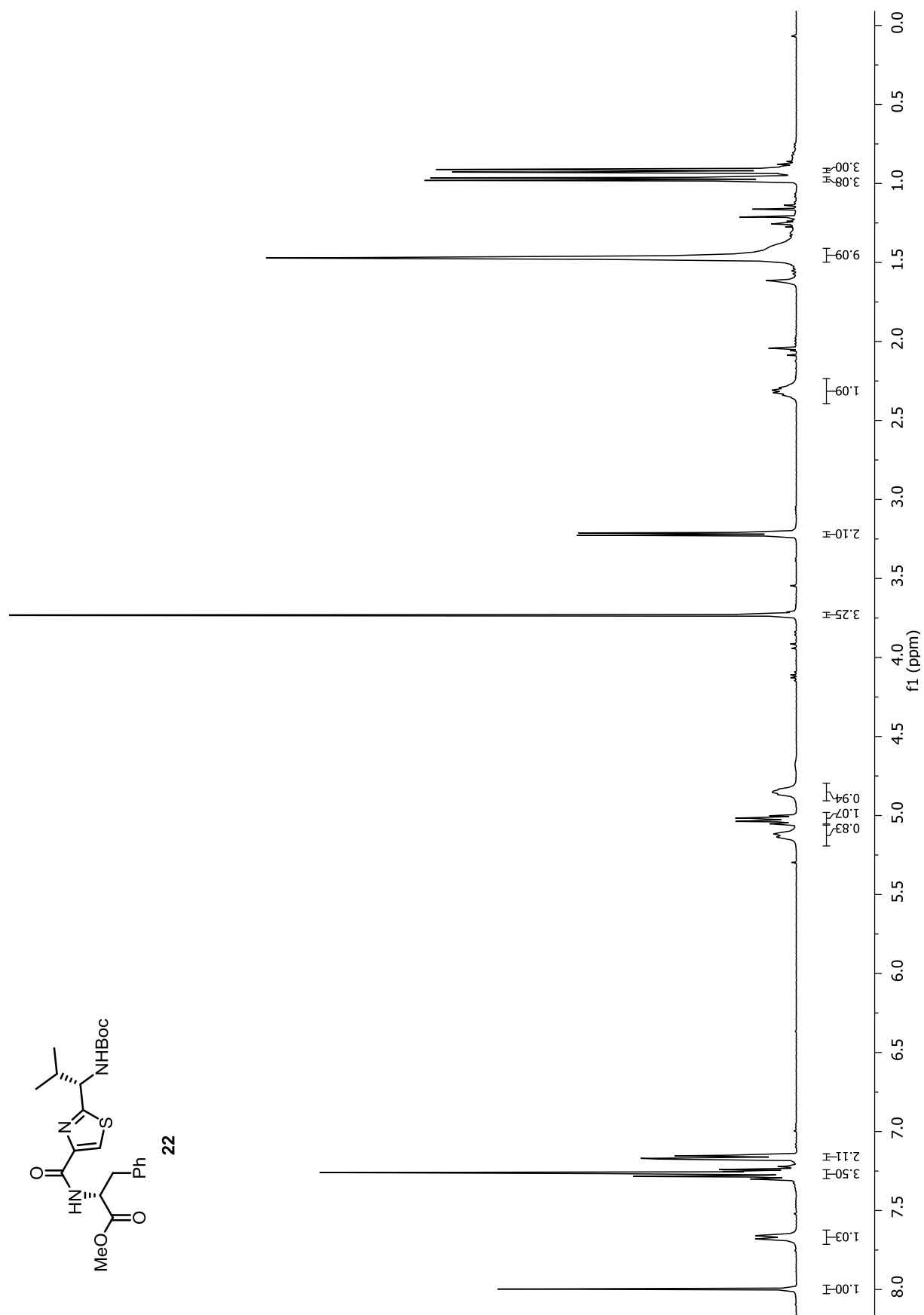


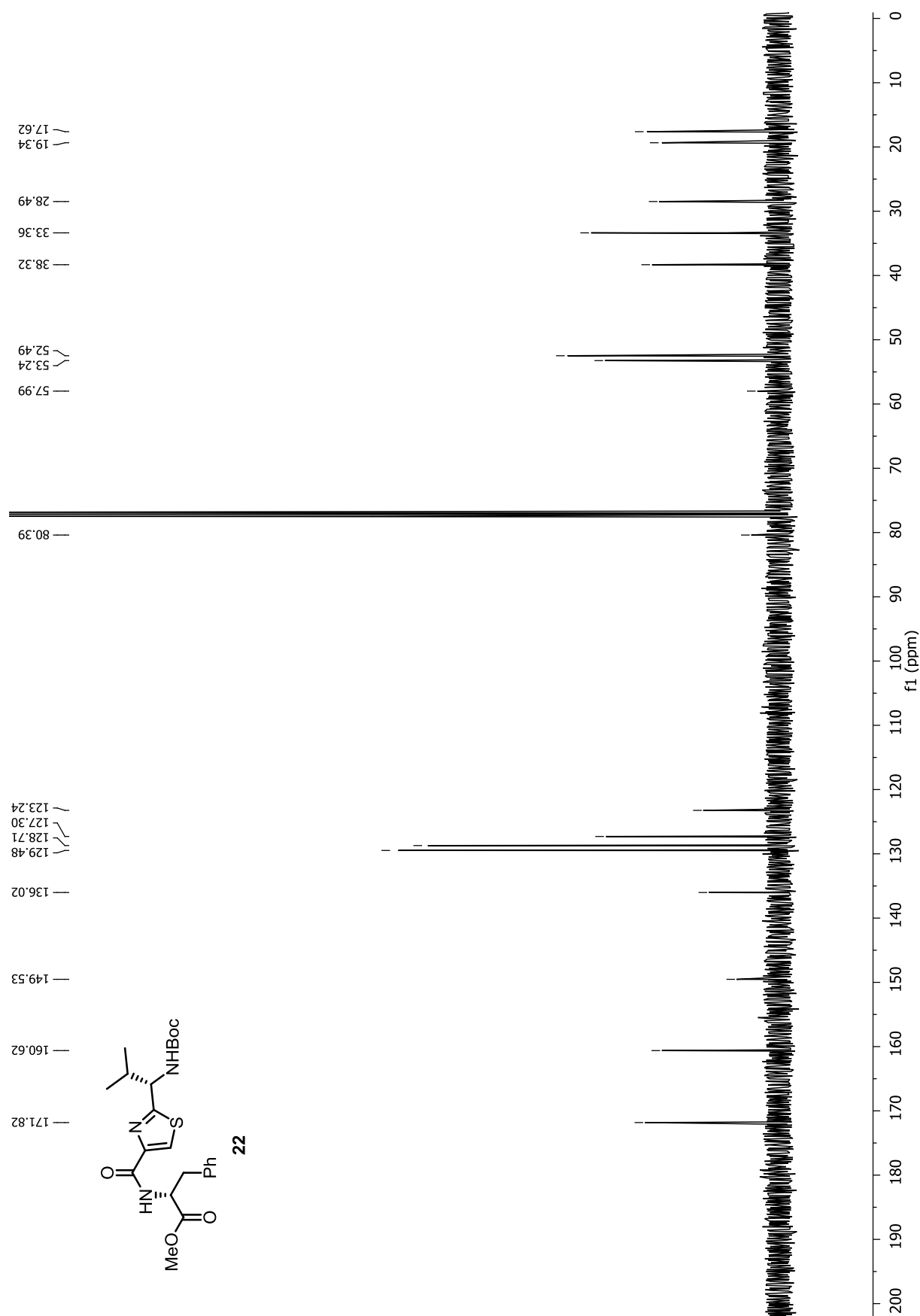


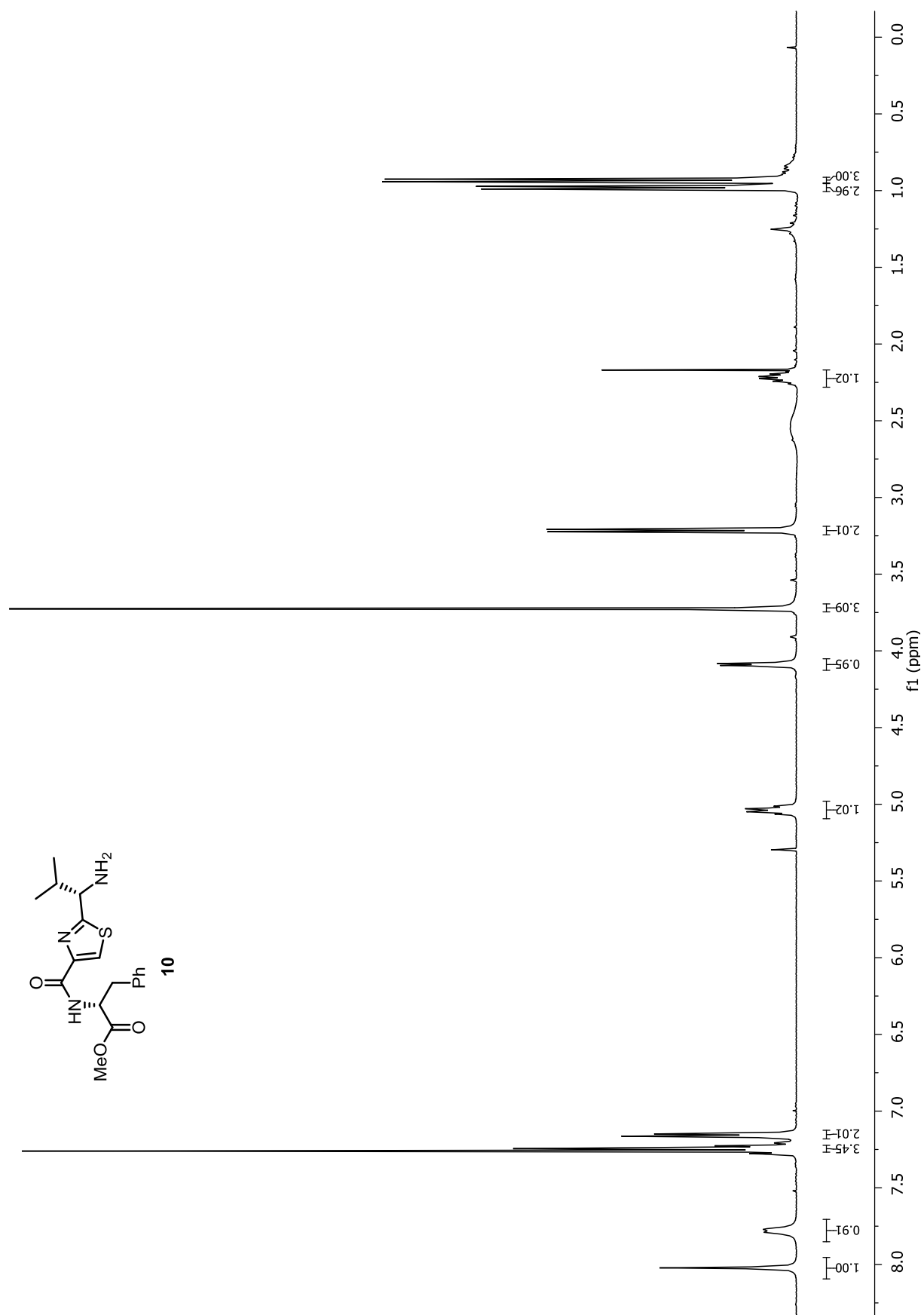


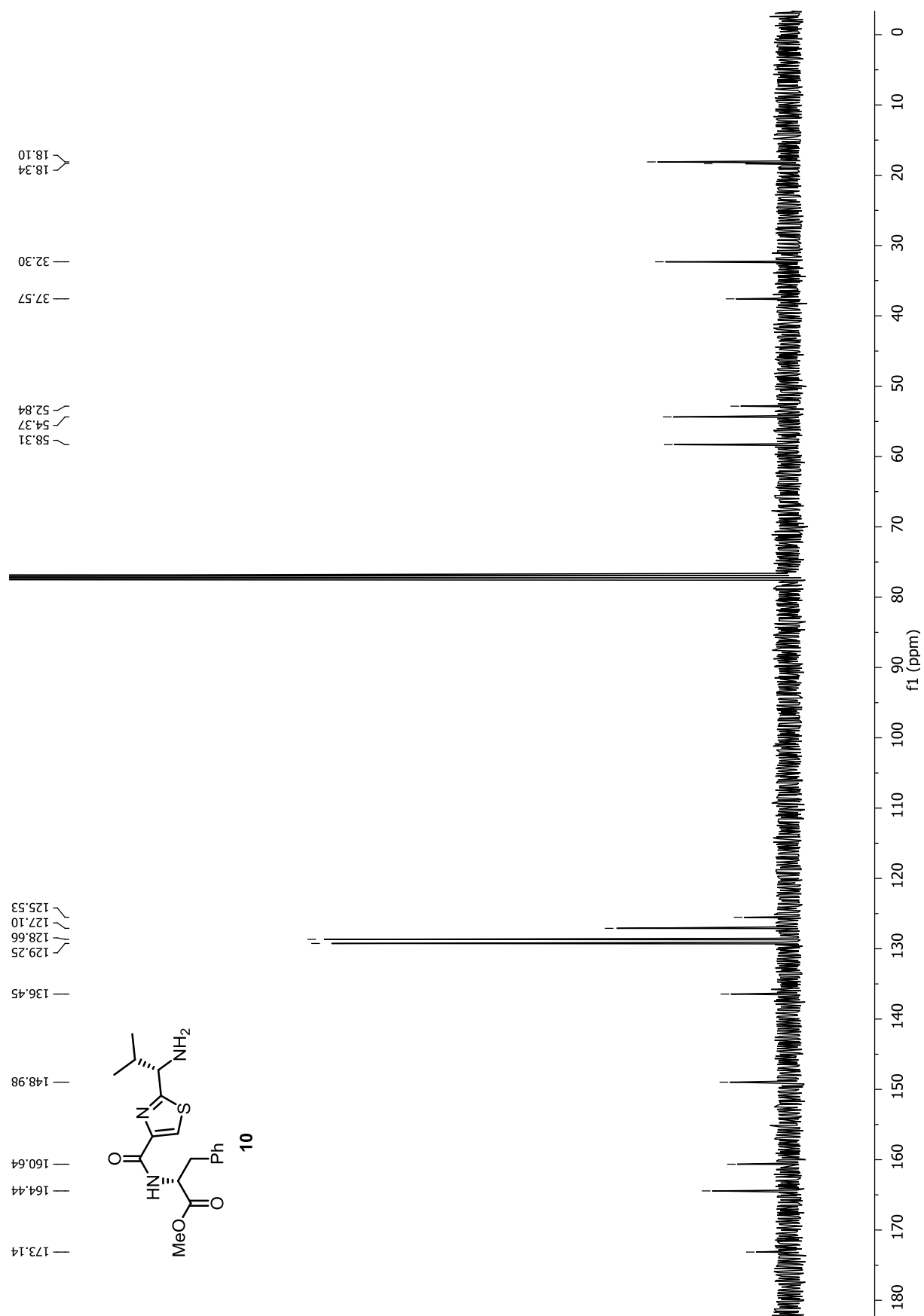


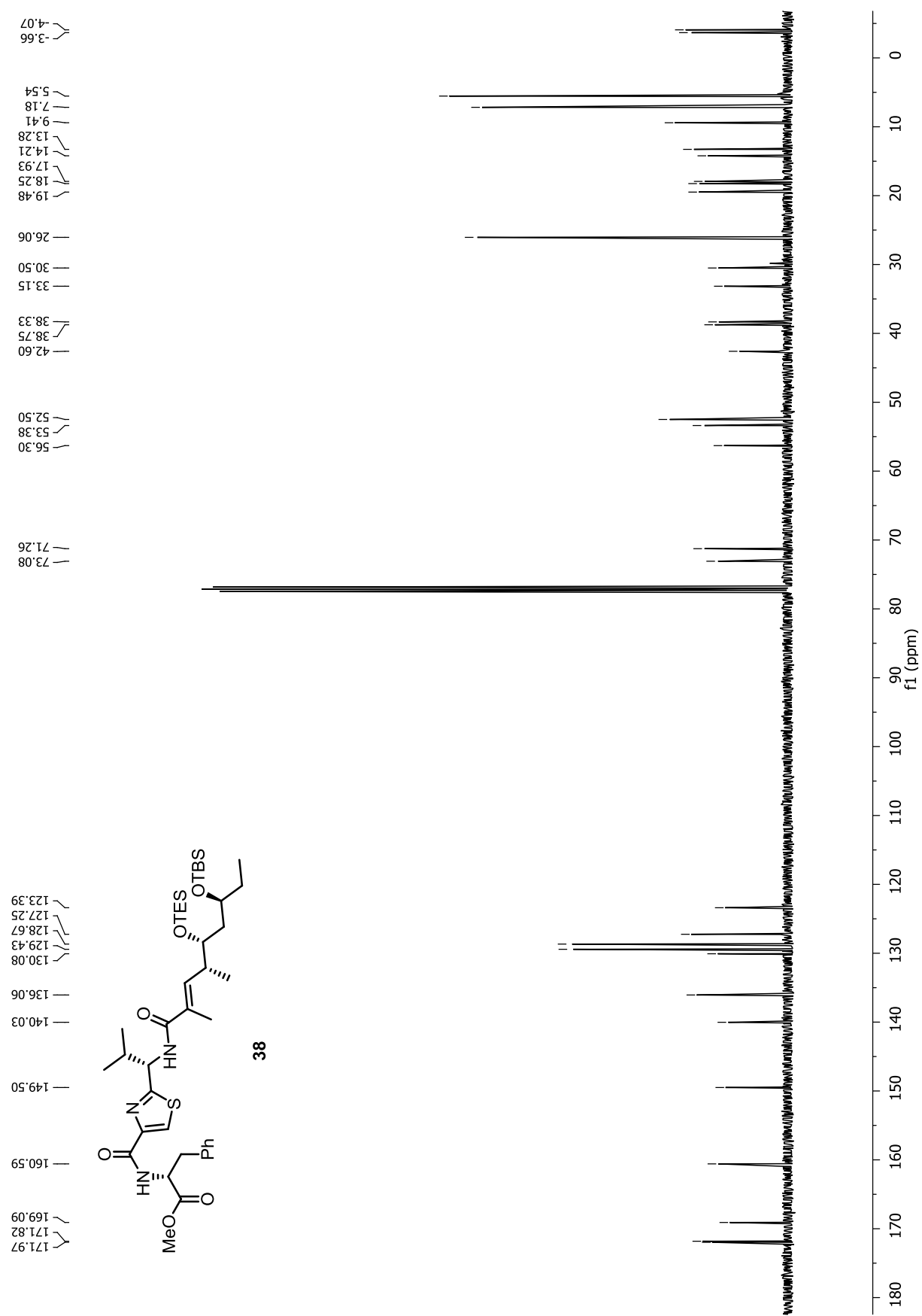


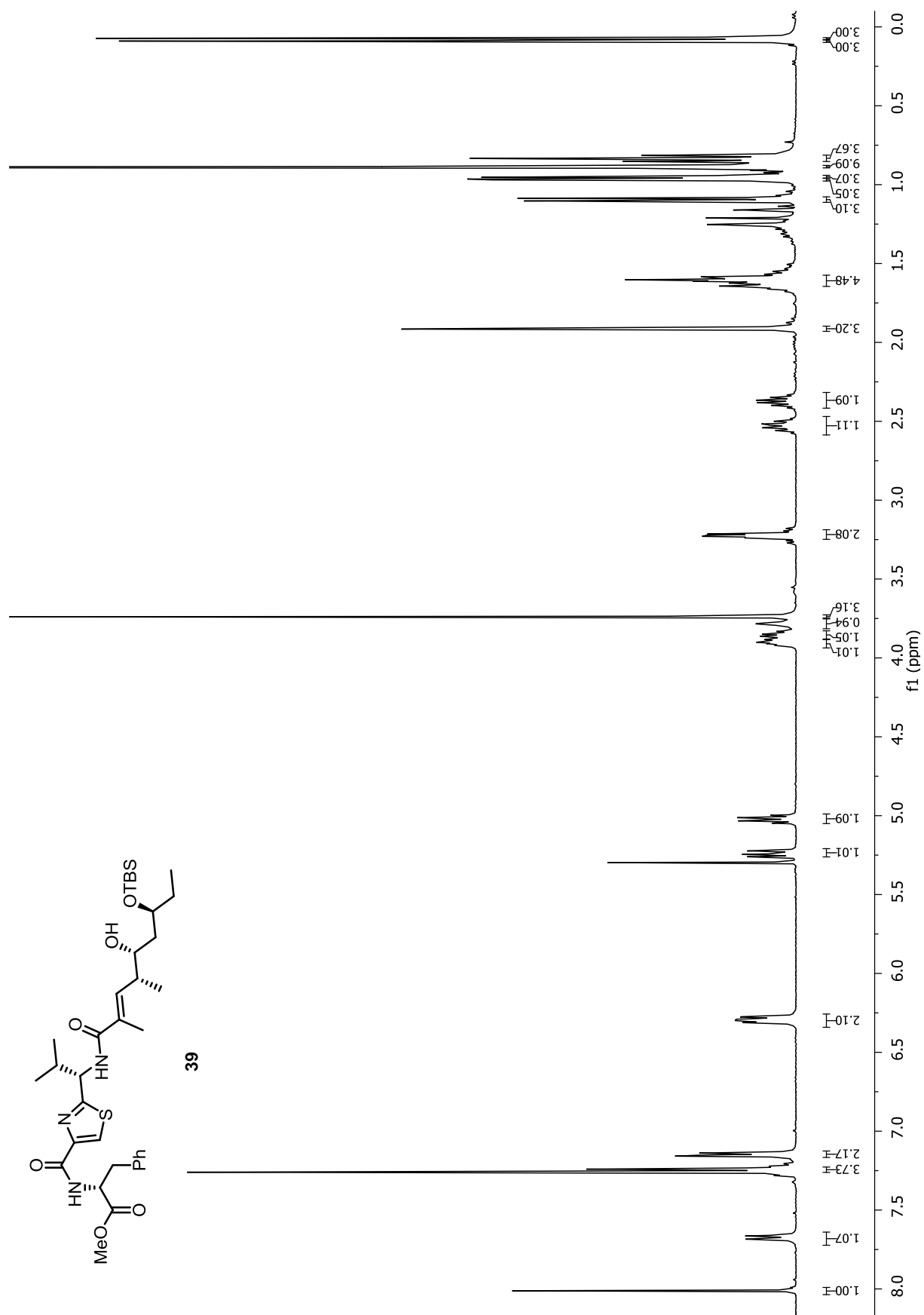


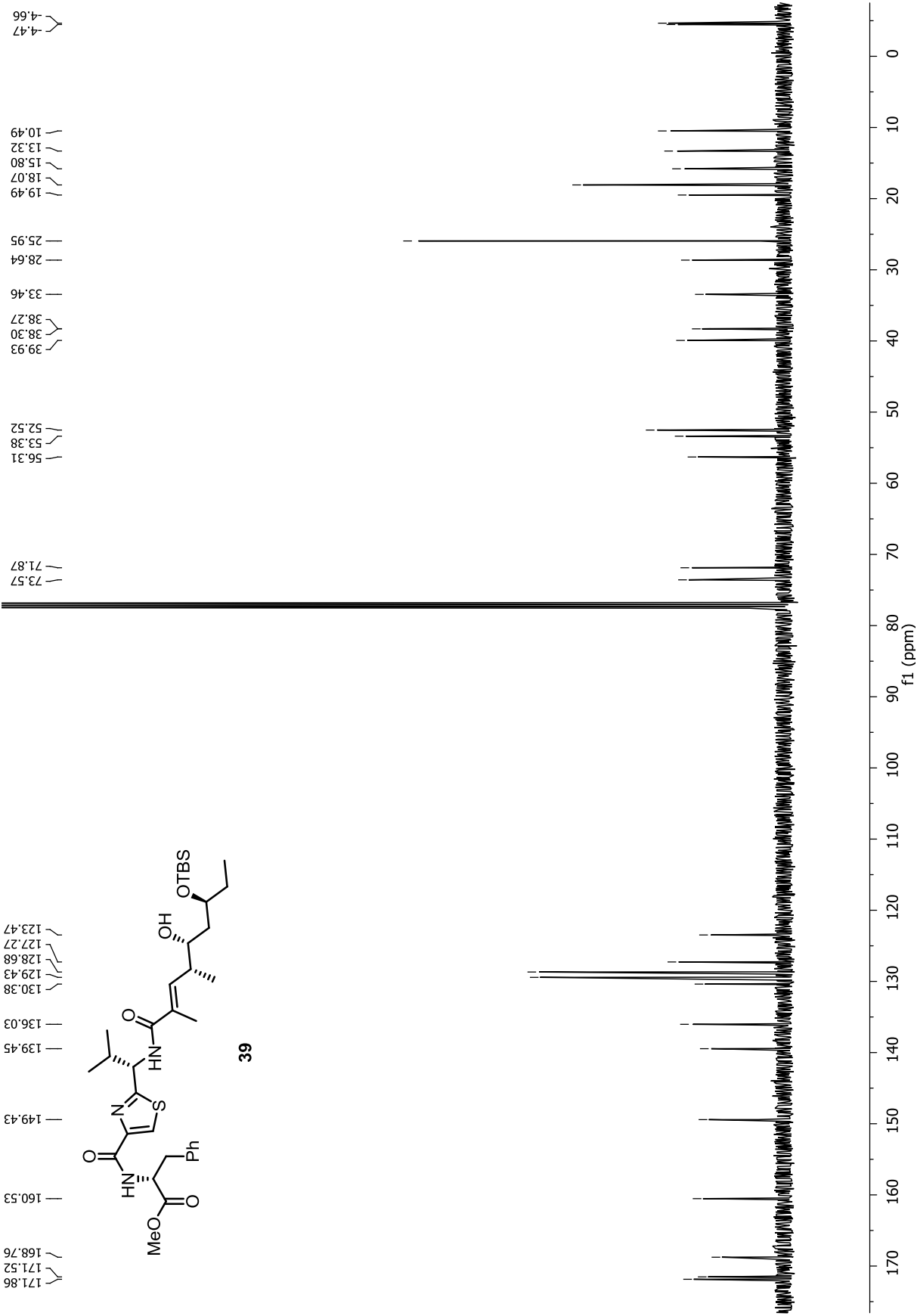


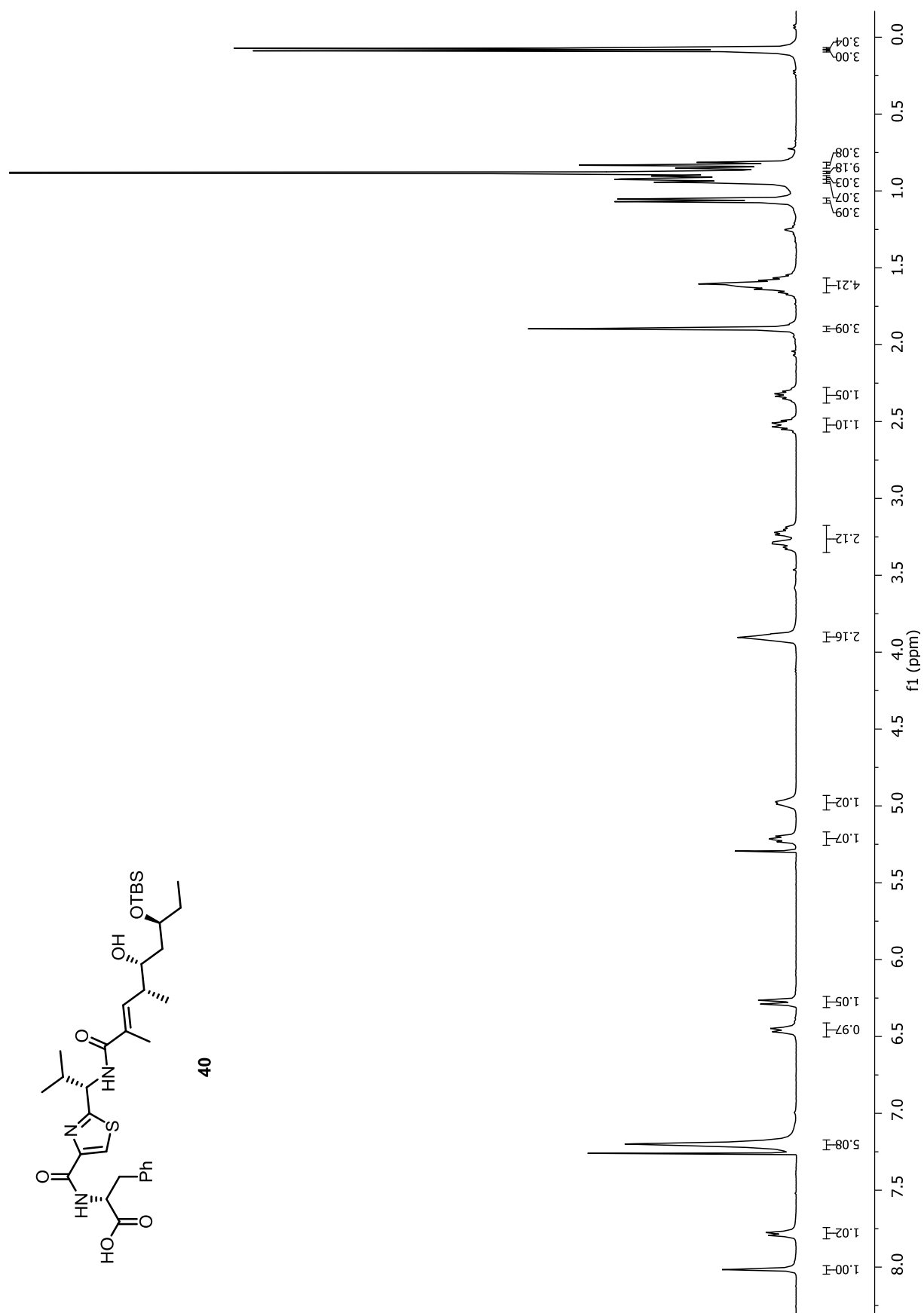




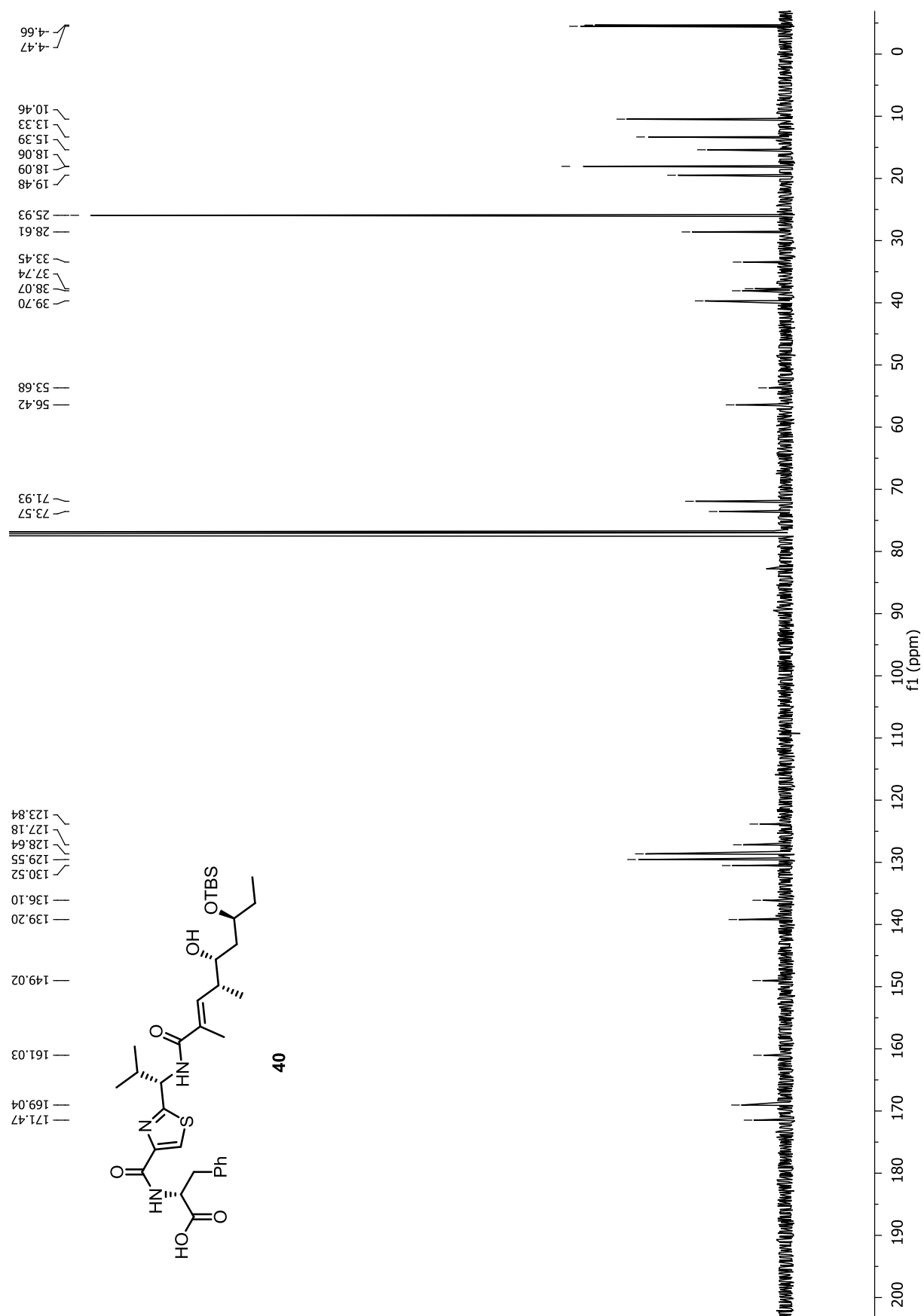


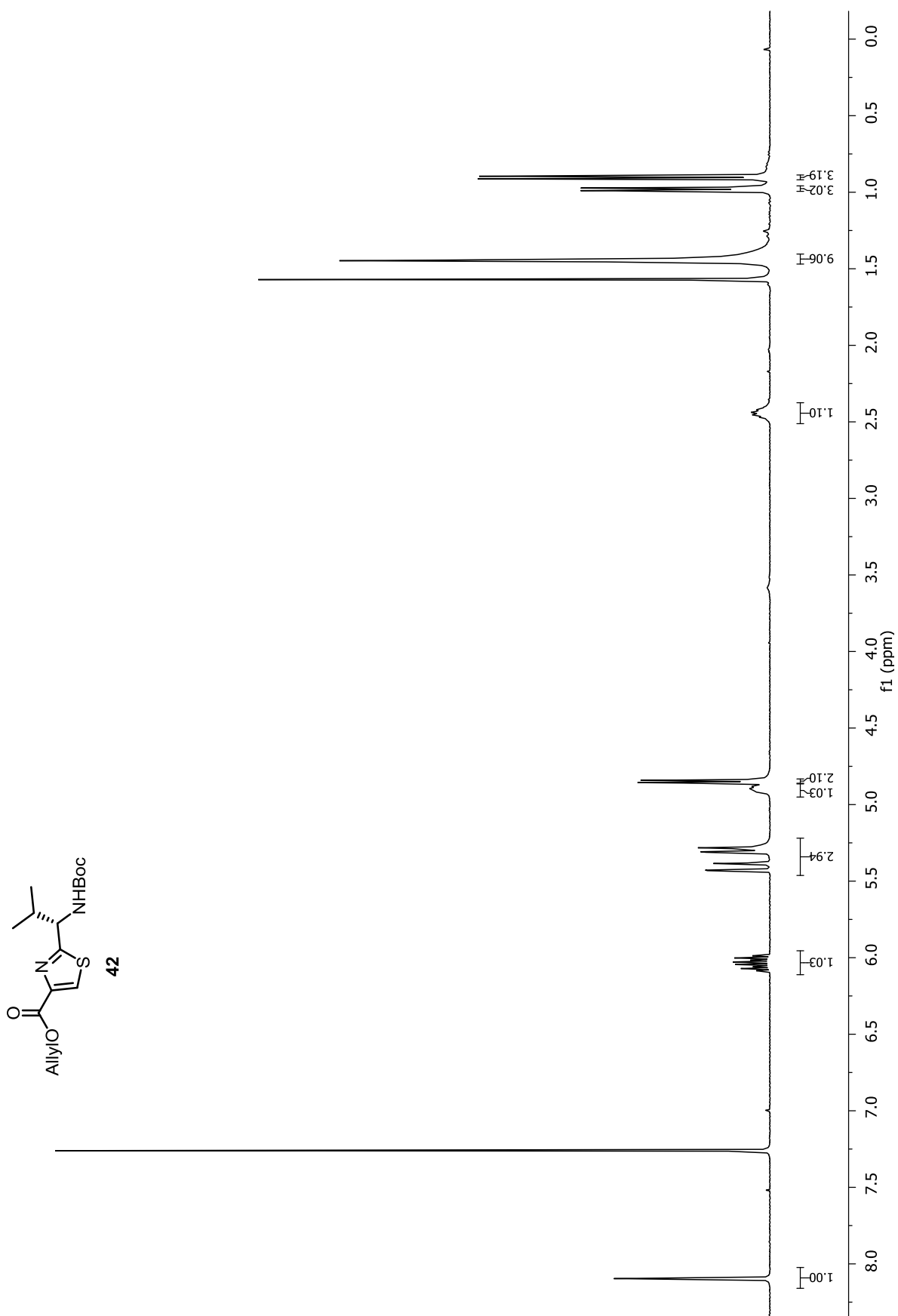


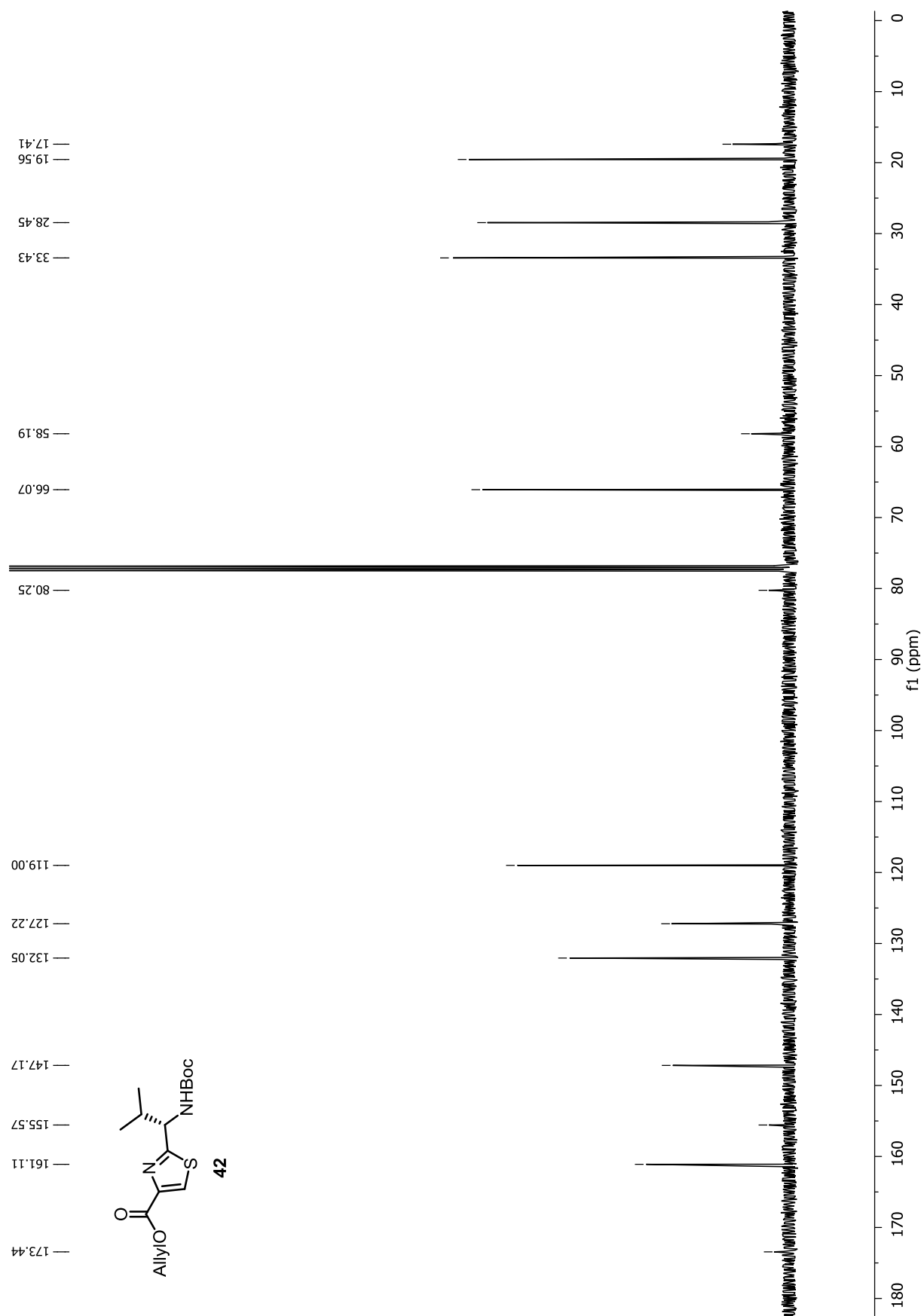


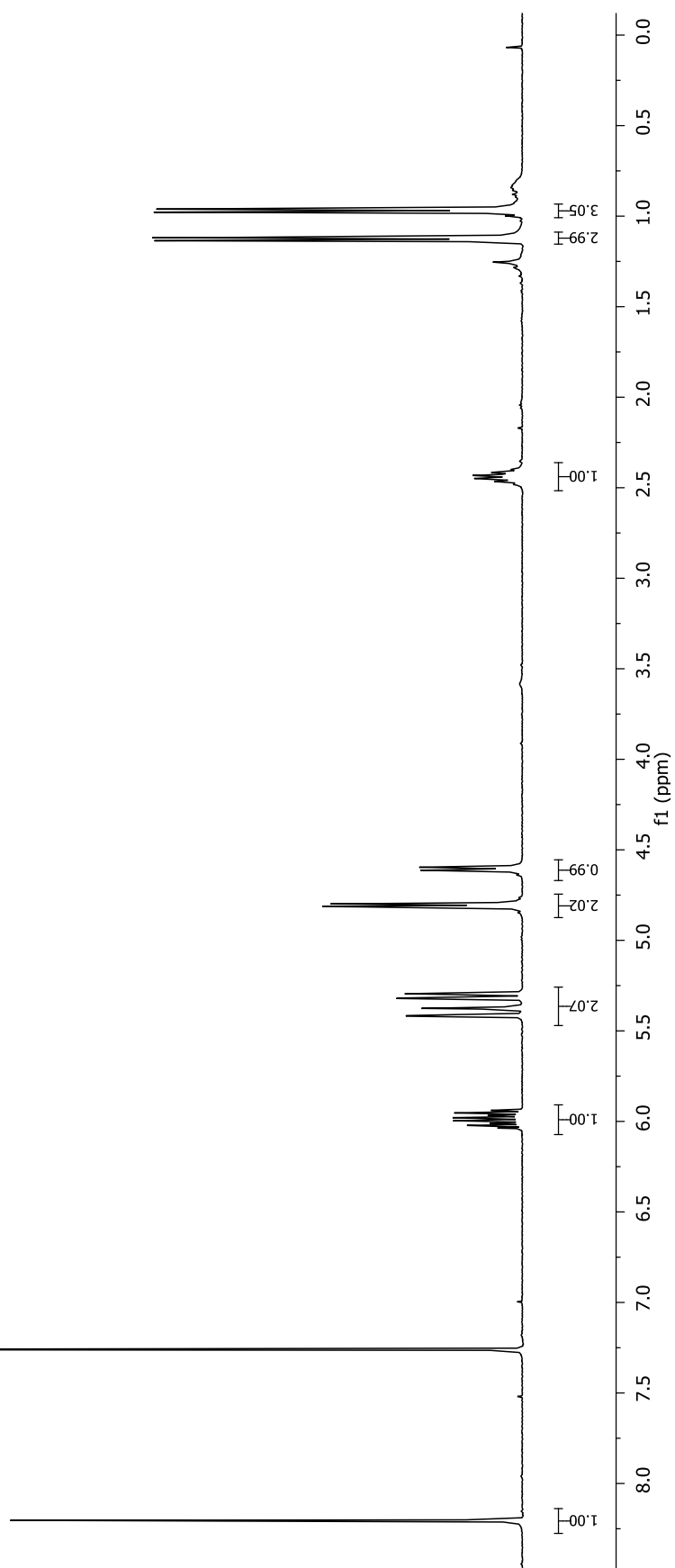
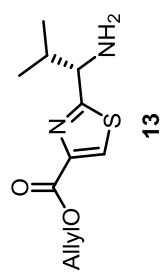


8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

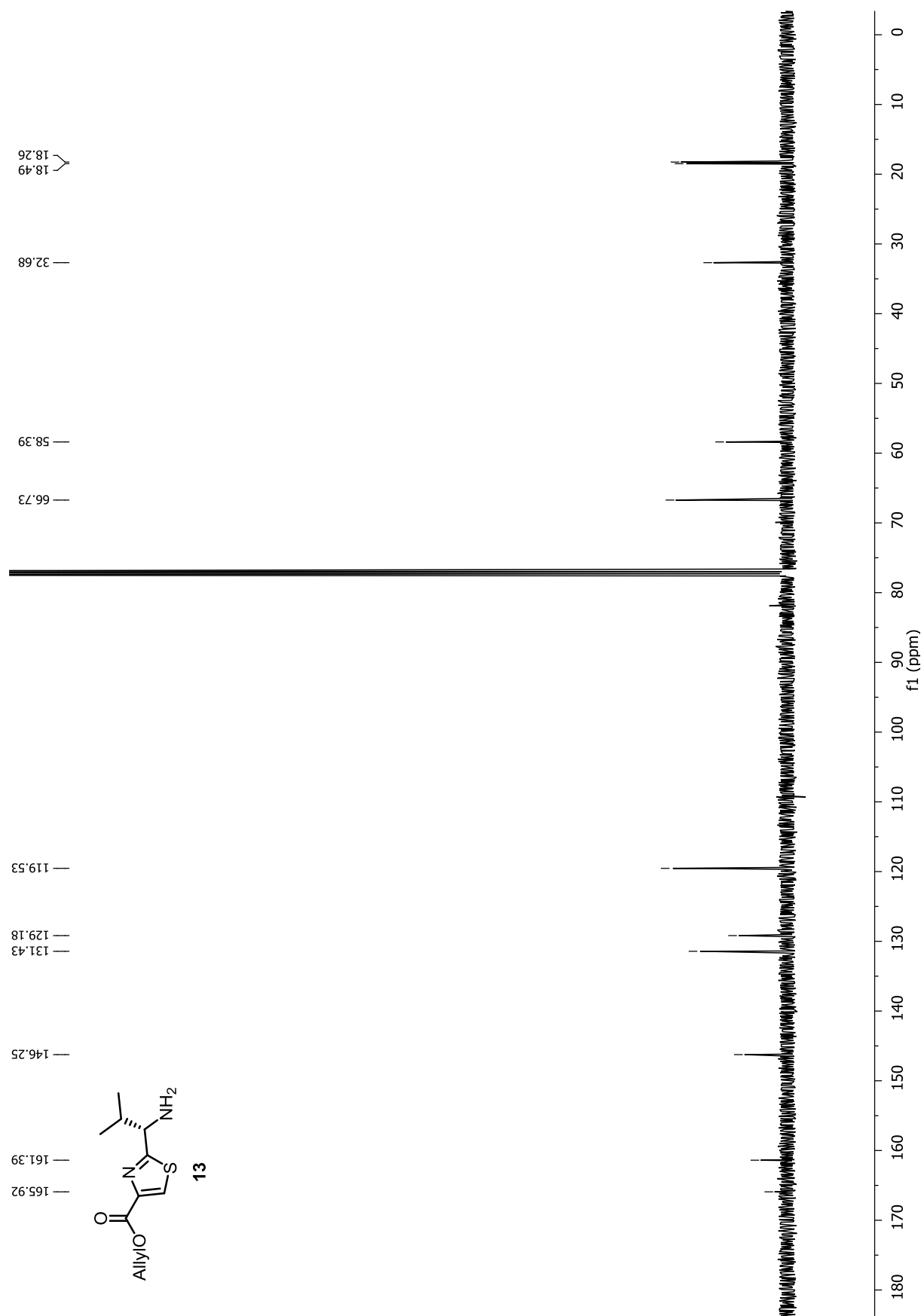


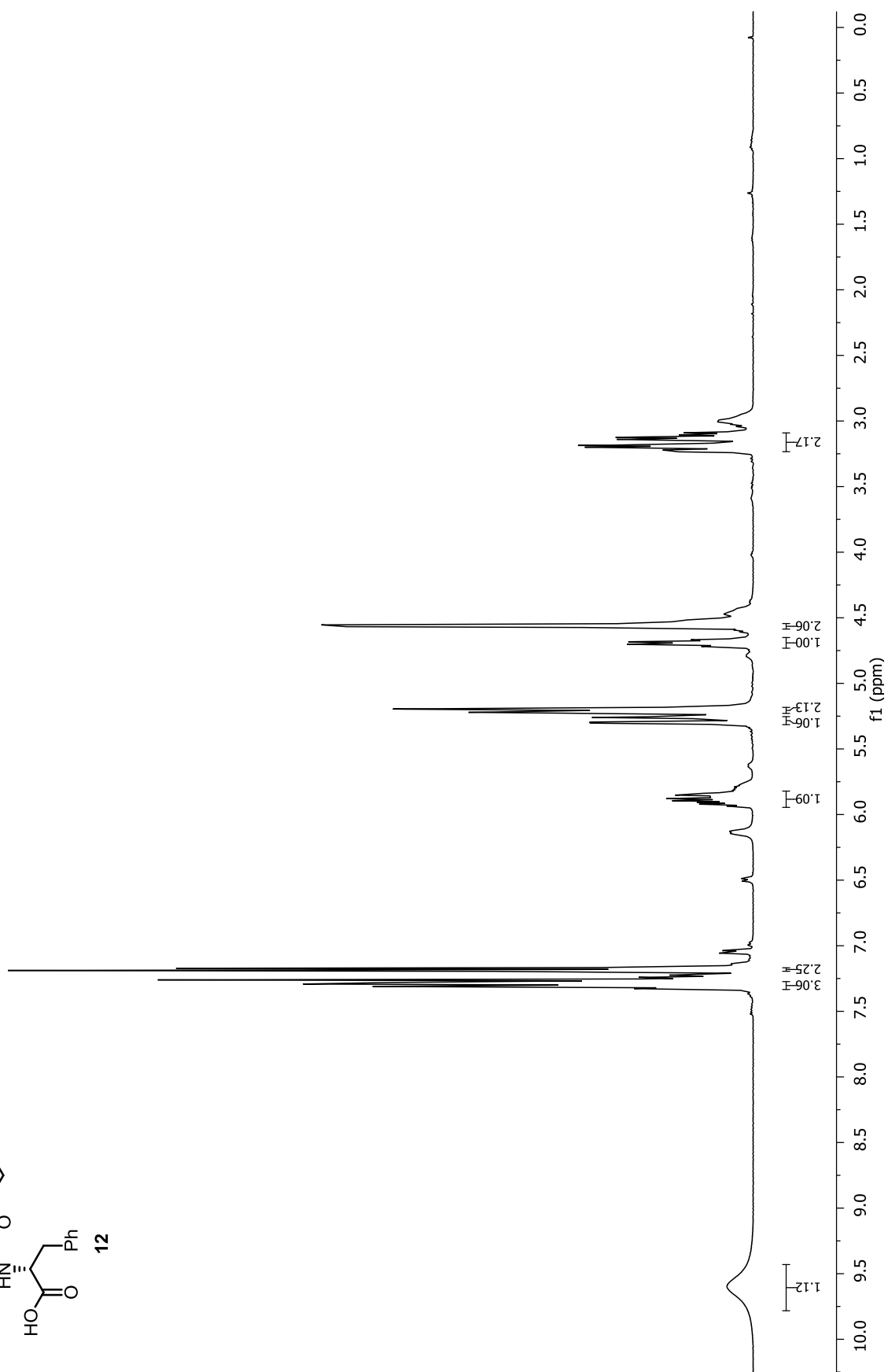
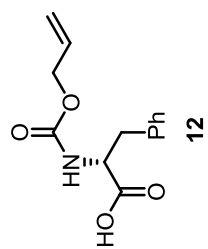


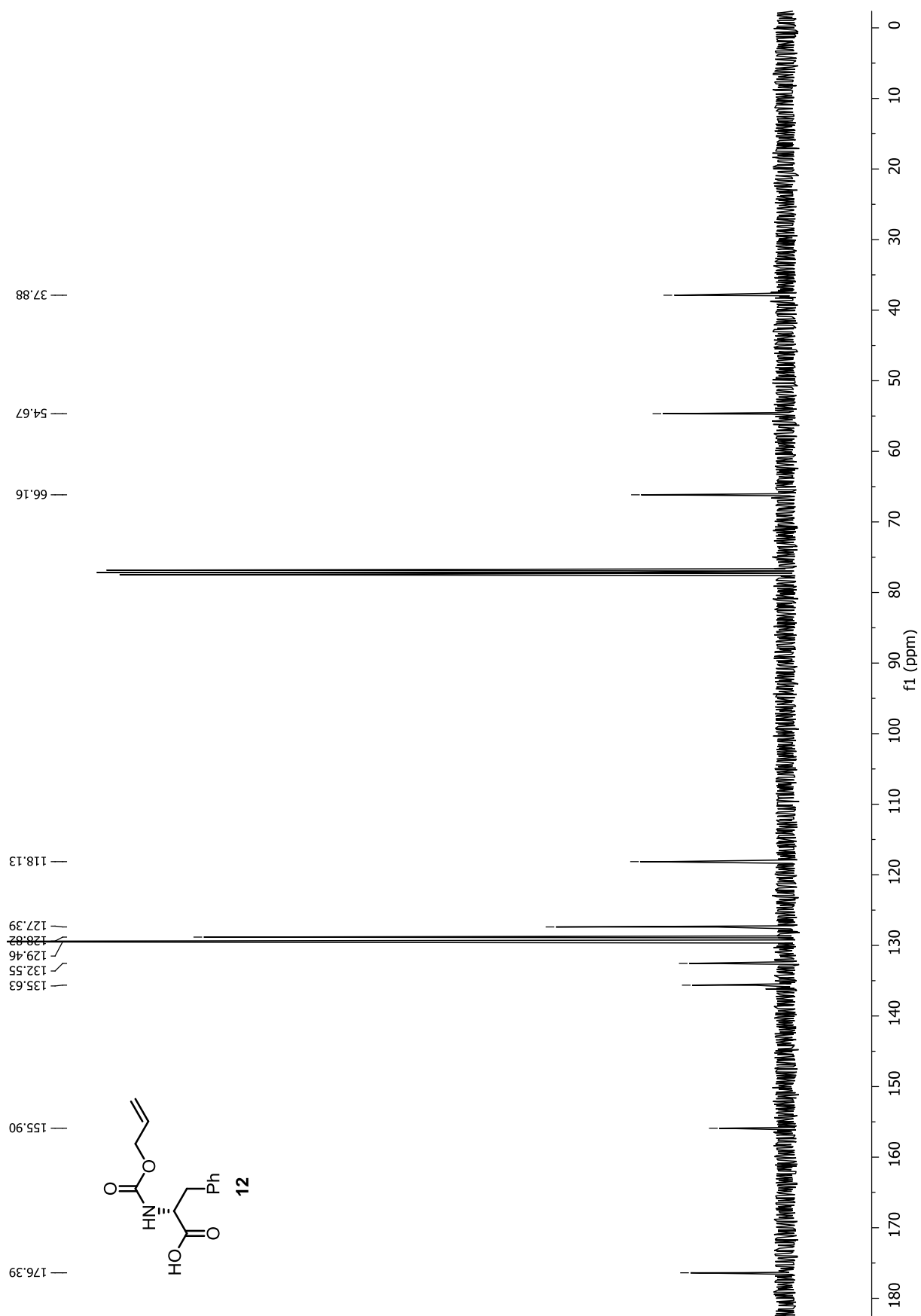


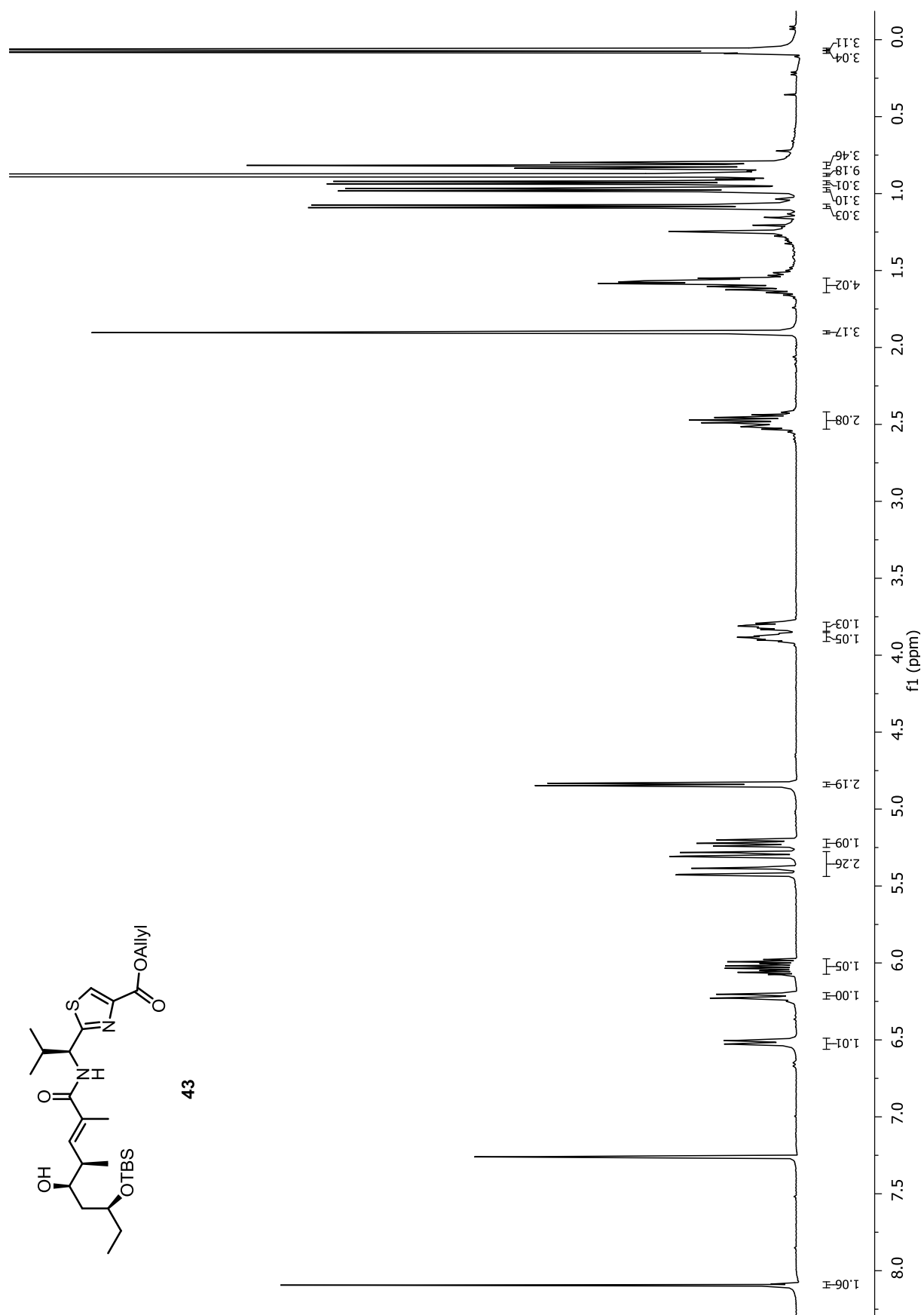


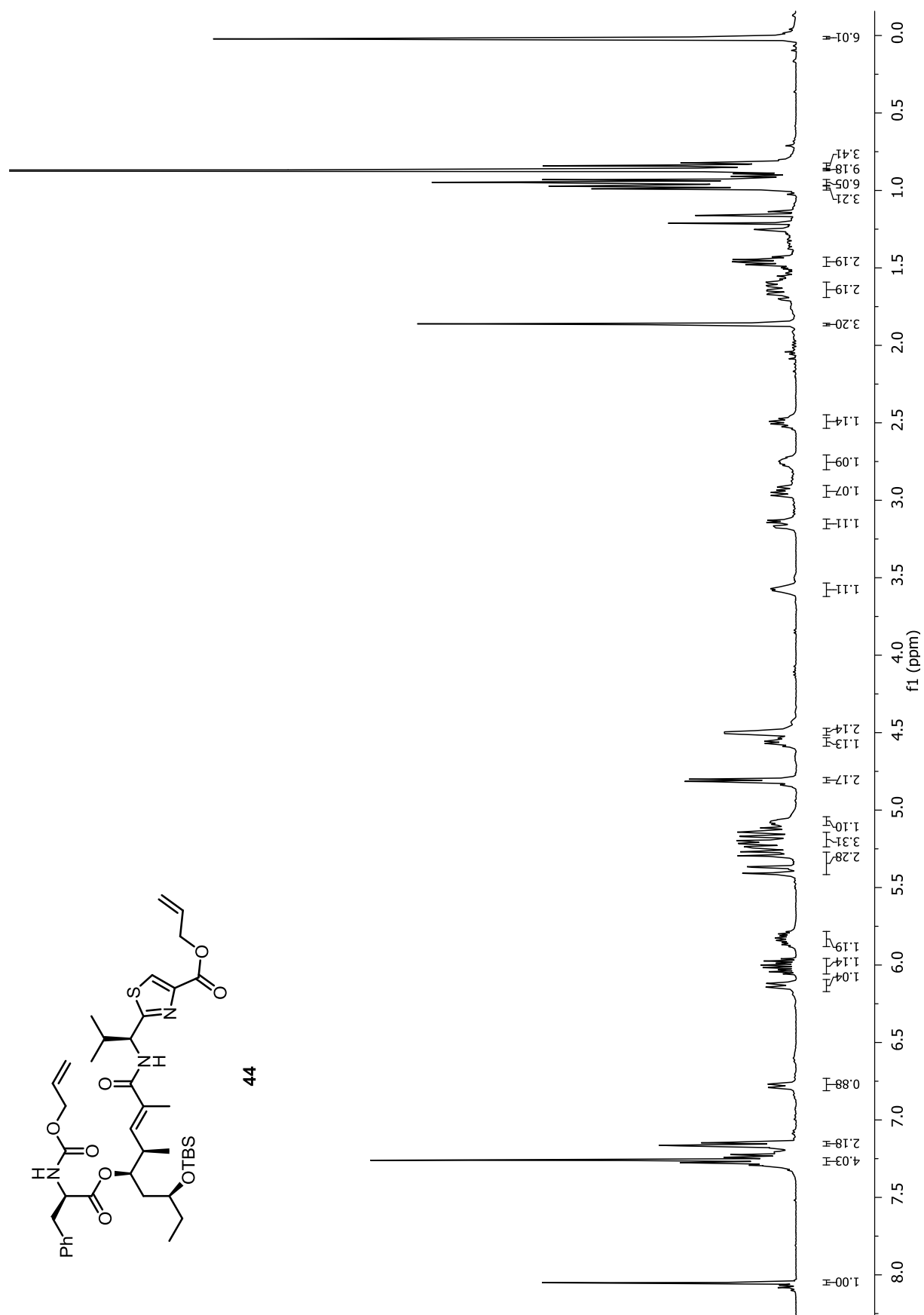
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid



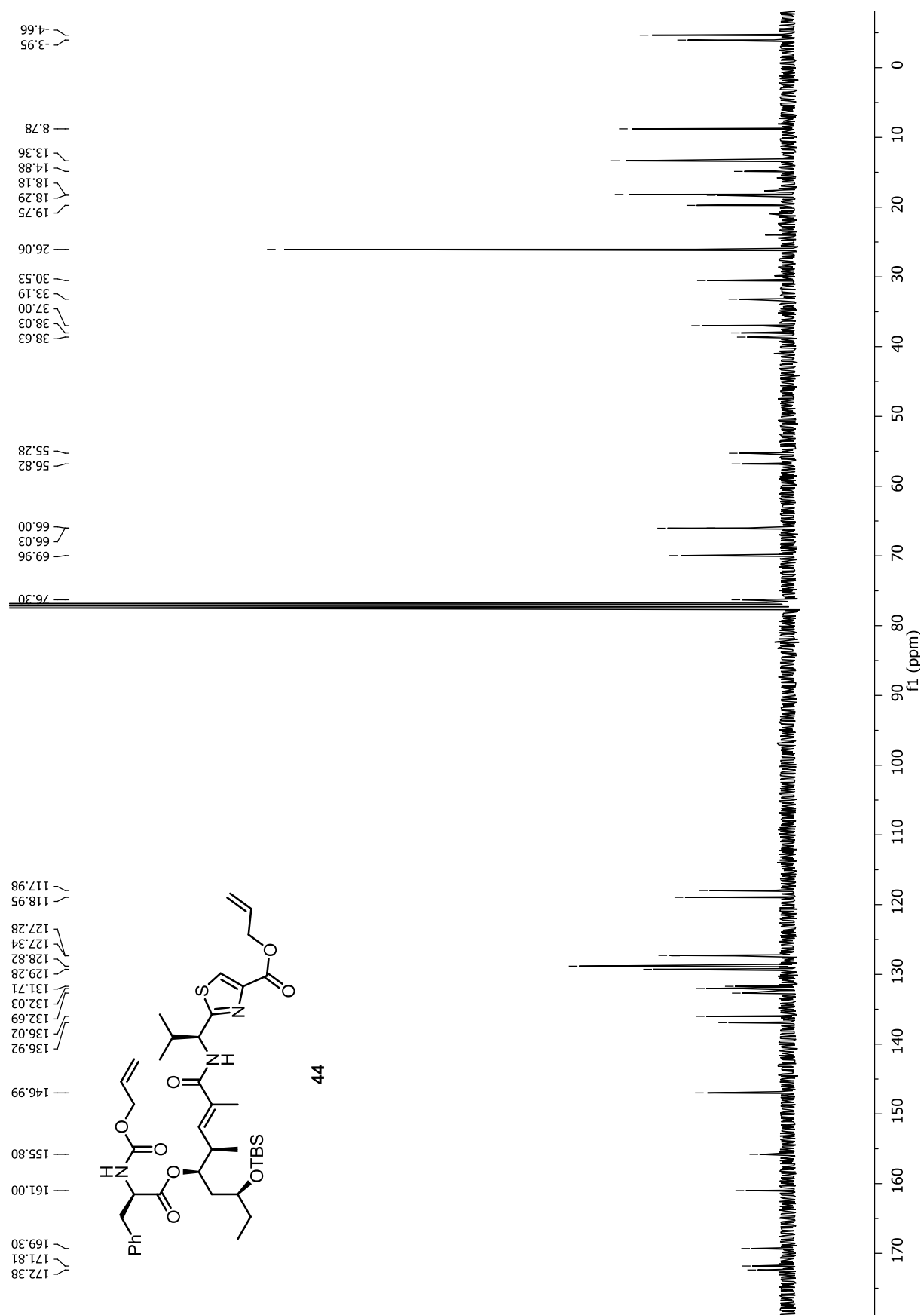


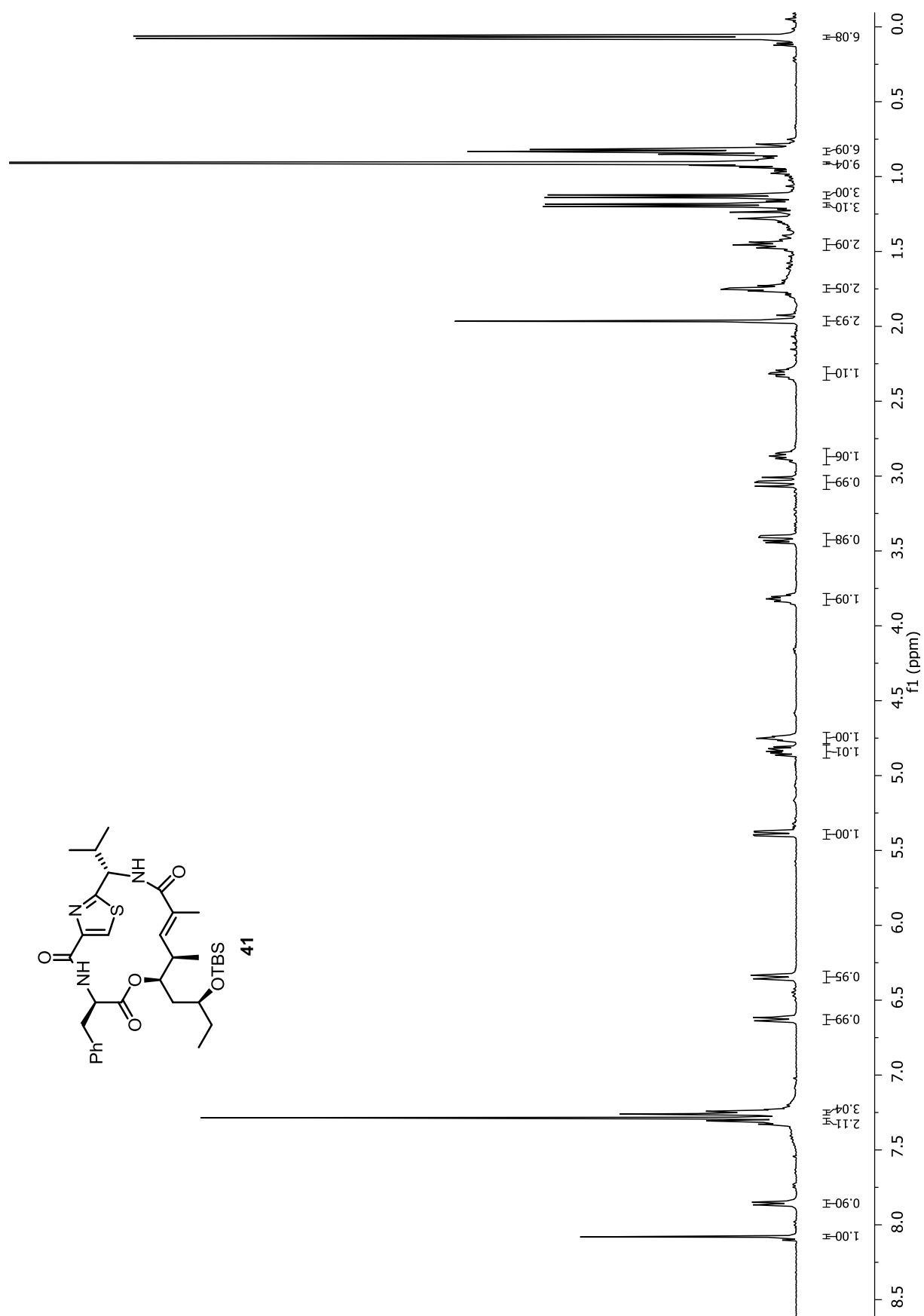




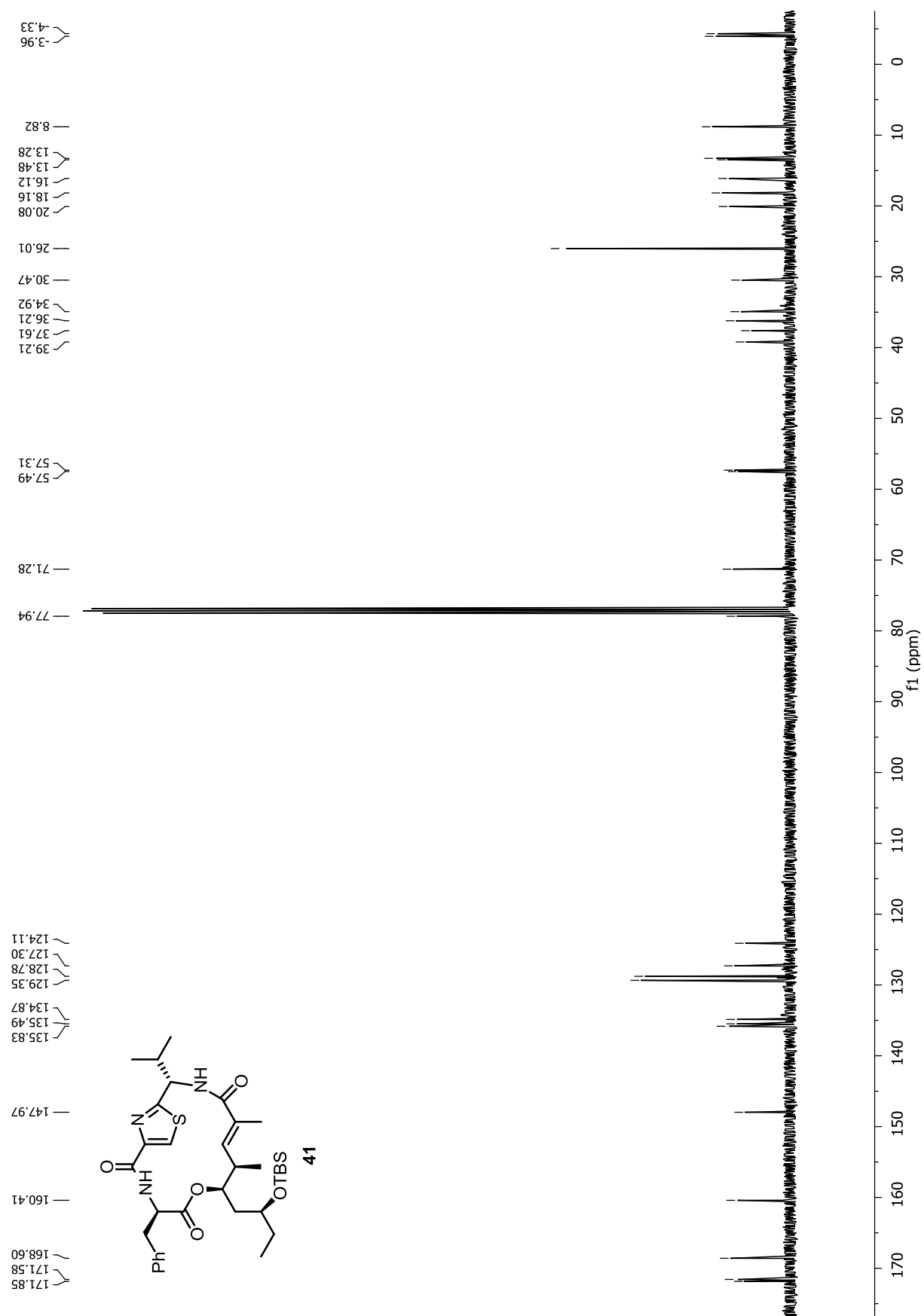


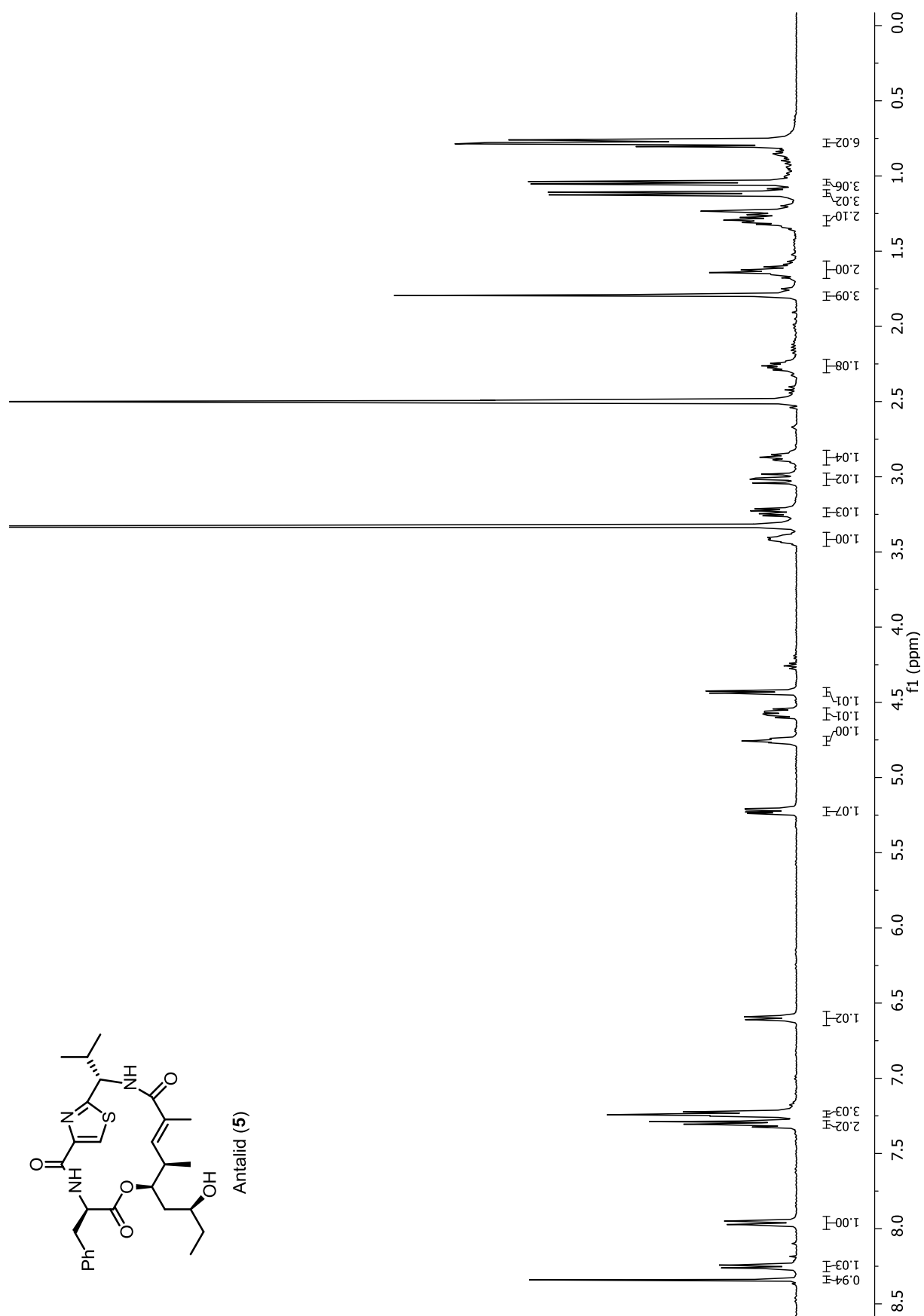
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

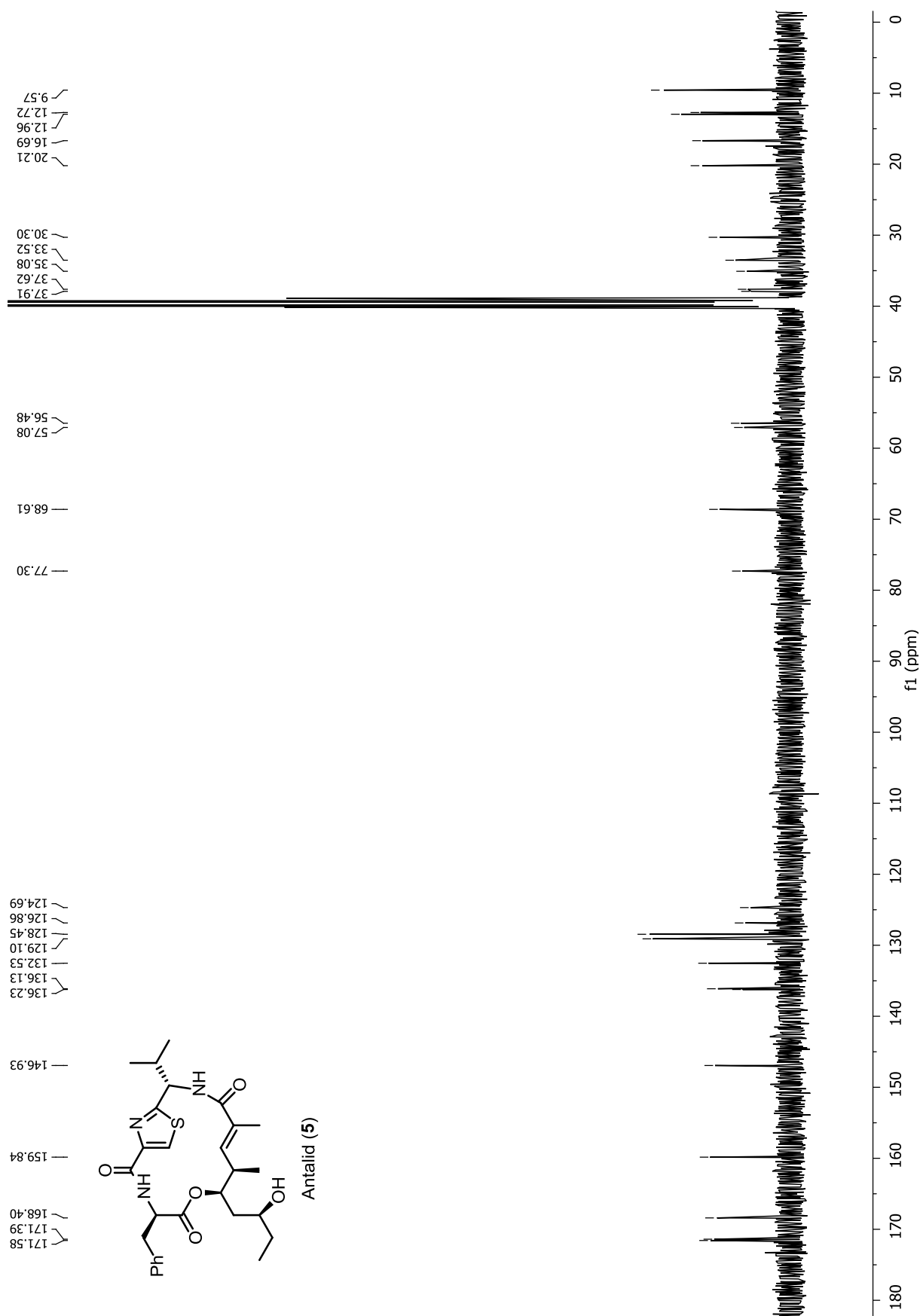




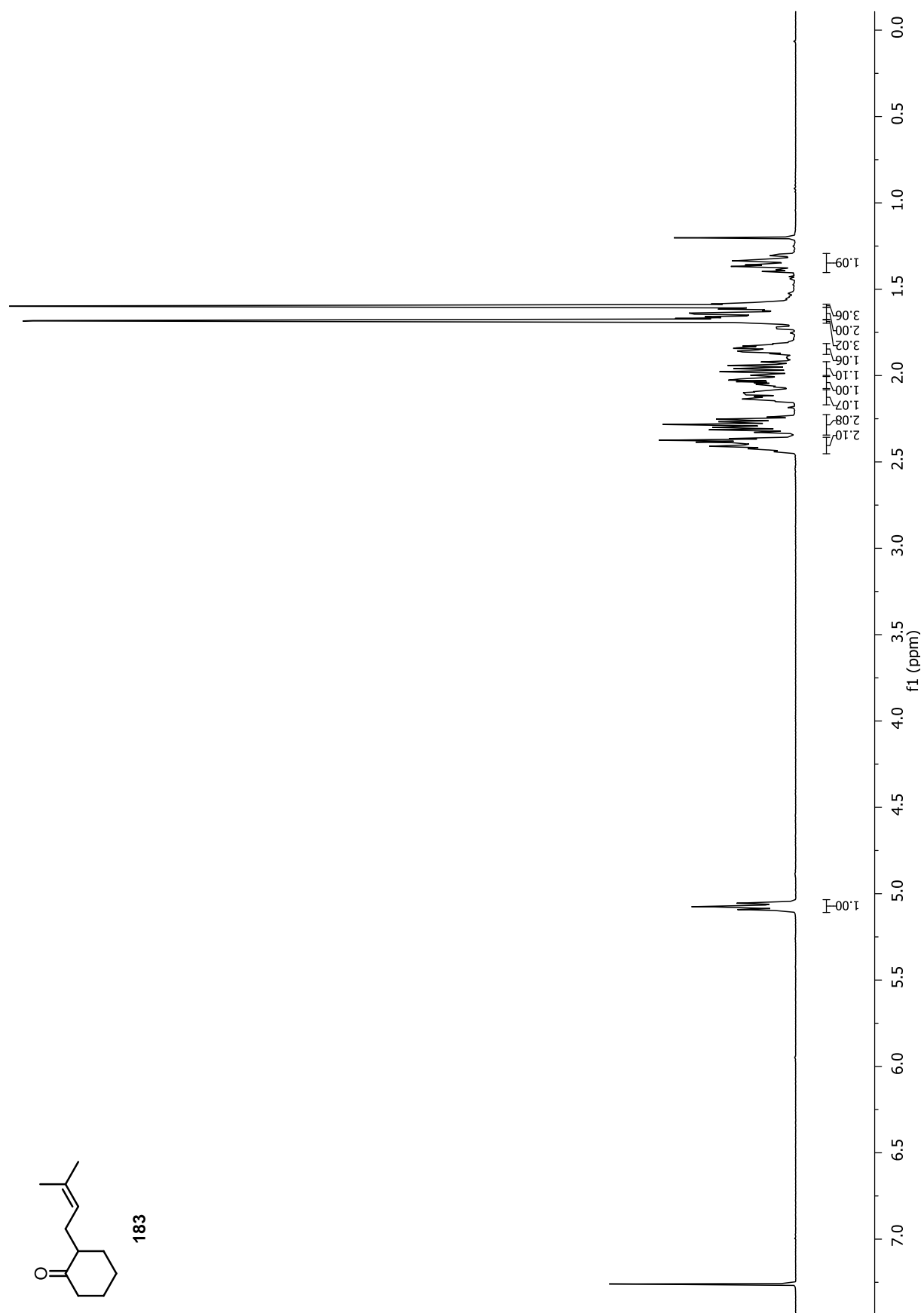
8. NMR-Spektrenanhang – 8.1 Totalsynthese von Antalid

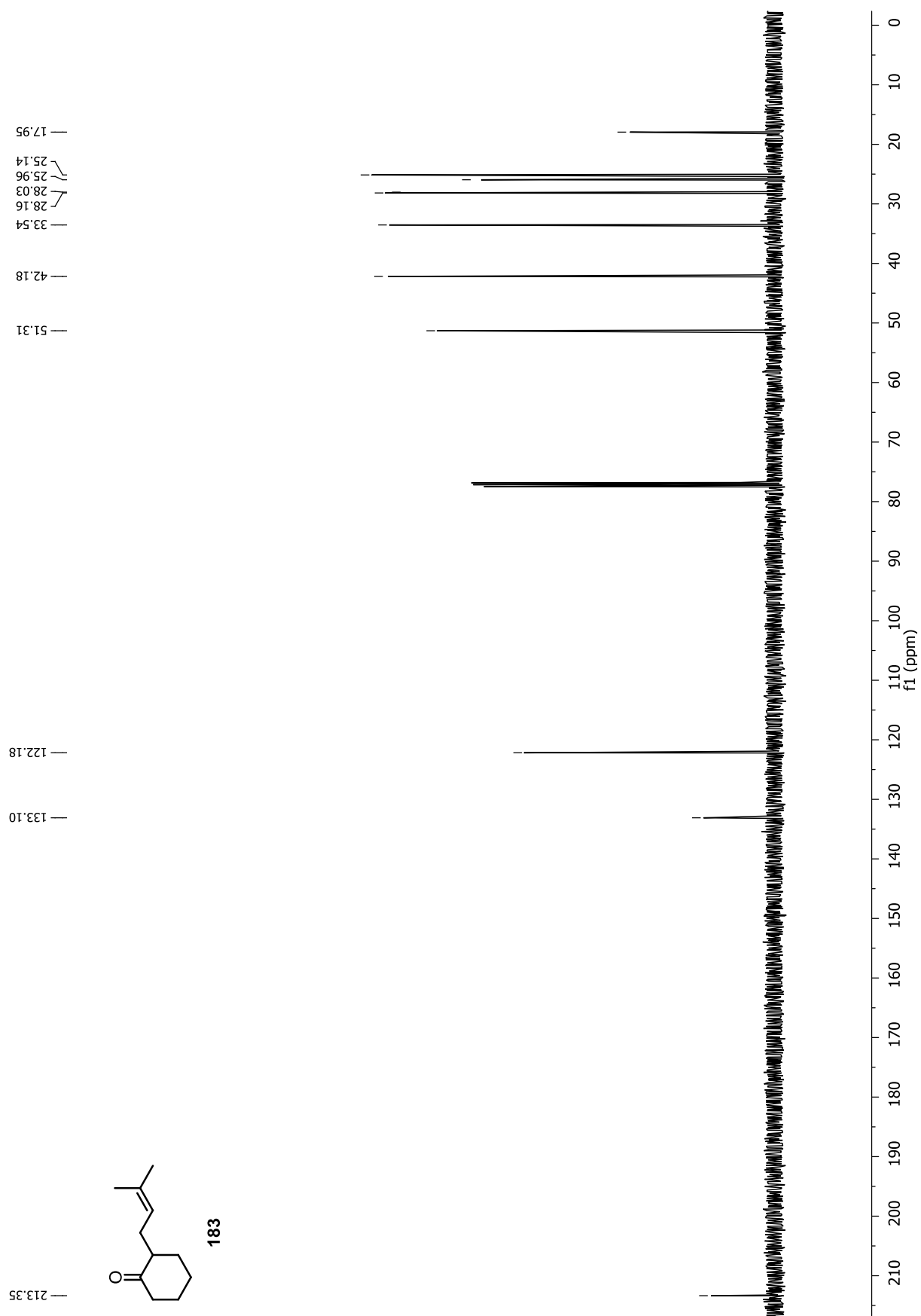


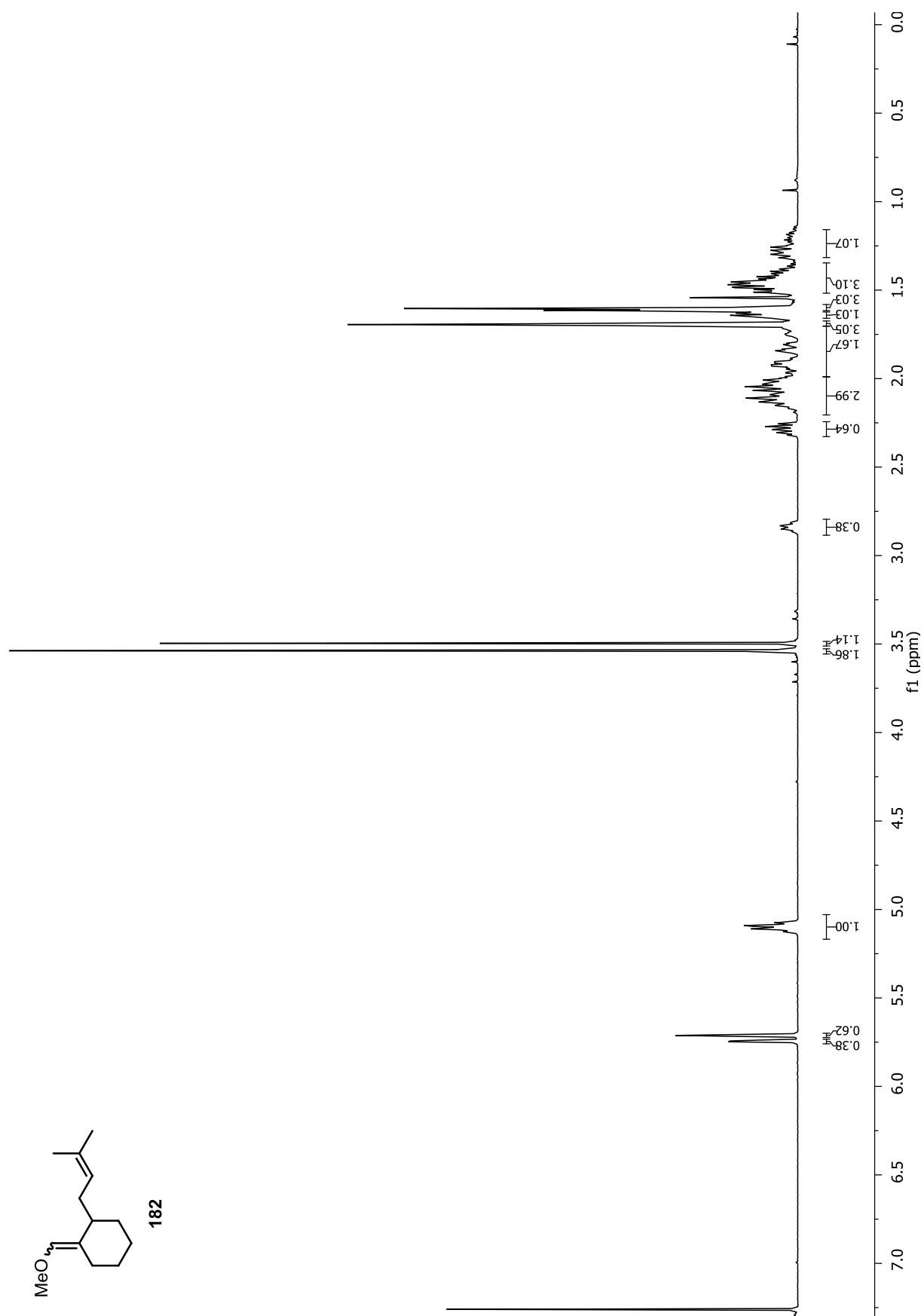


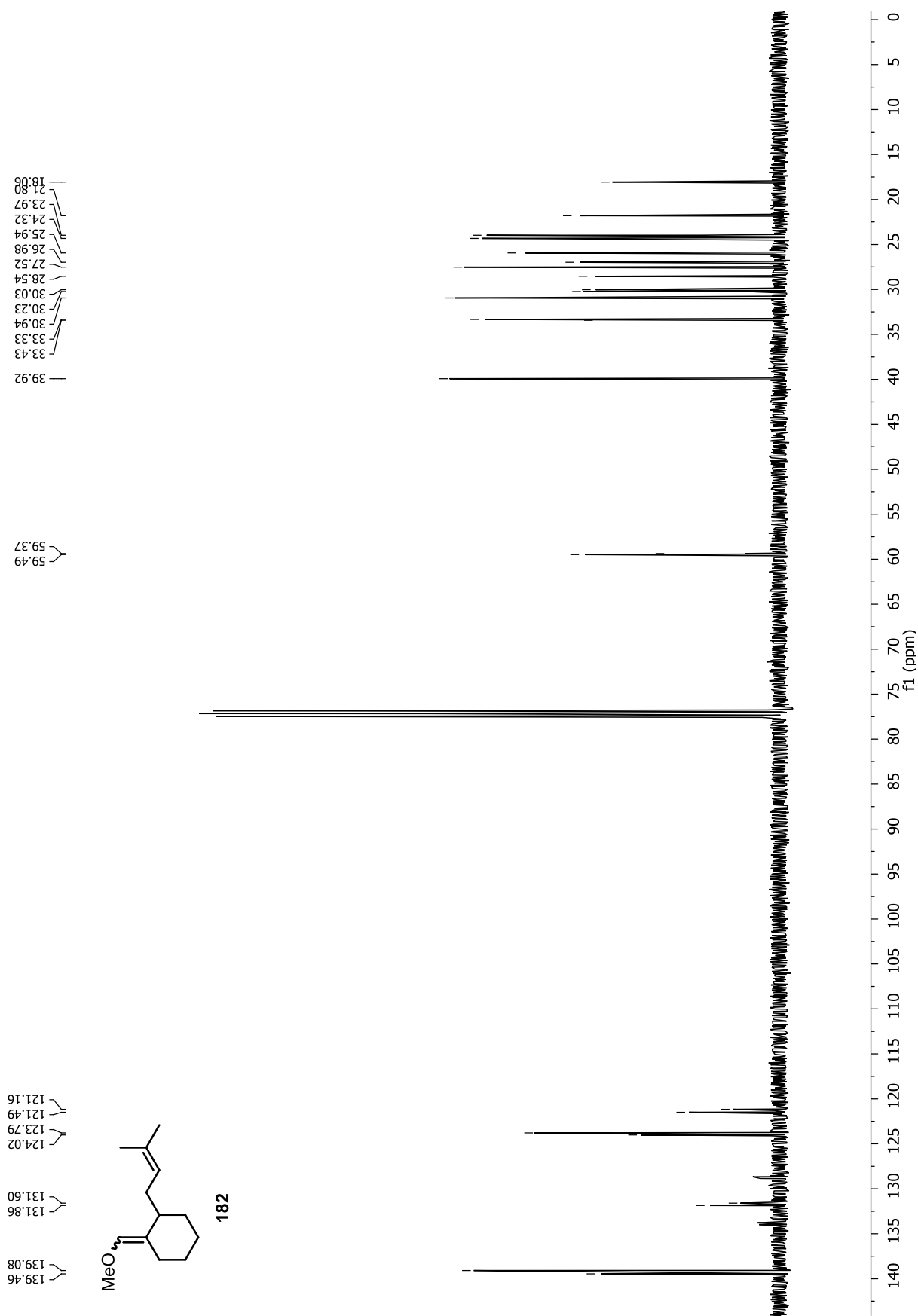


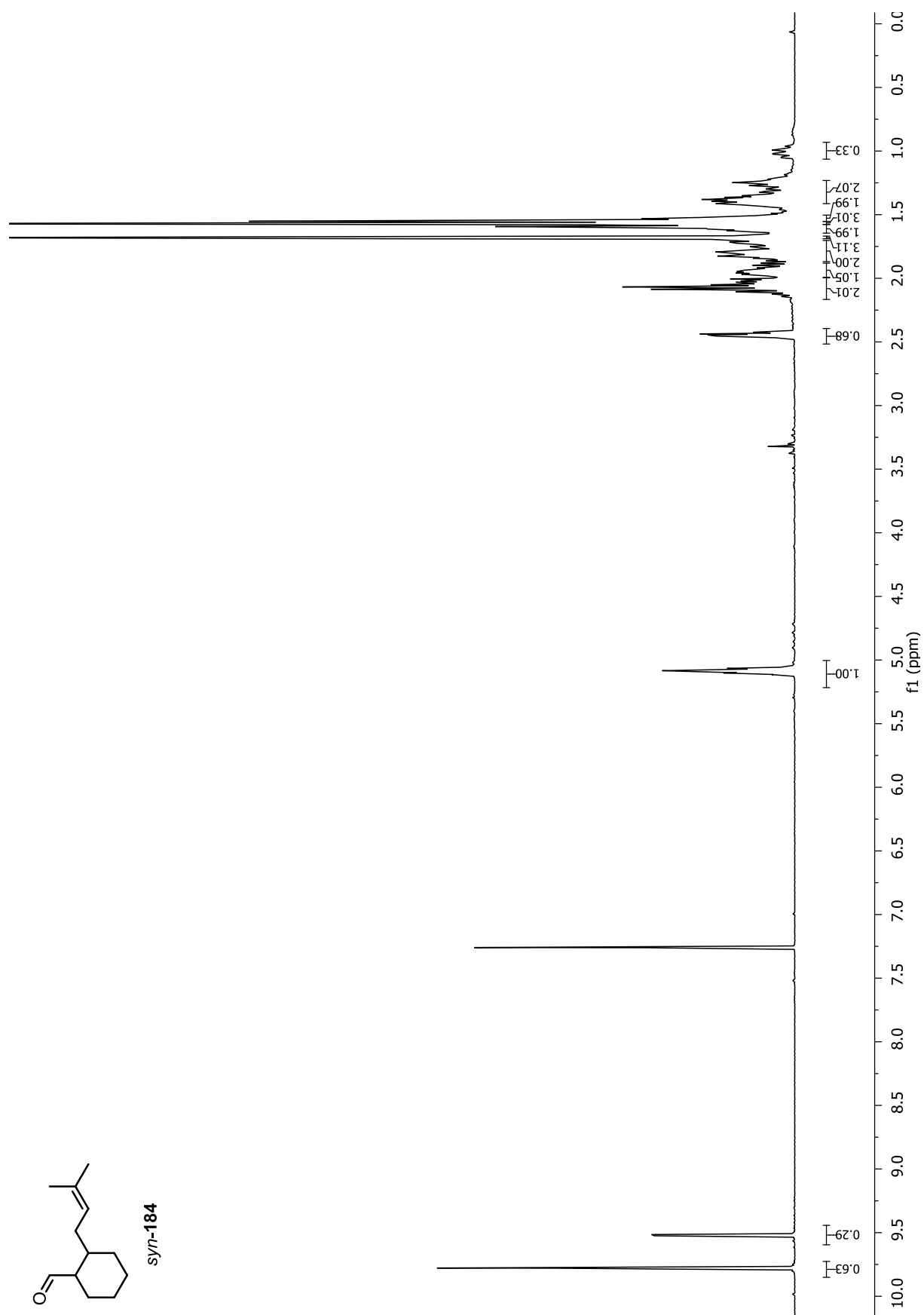
8.2 Modellstudien zur Michael-Prins-Cyclisierung

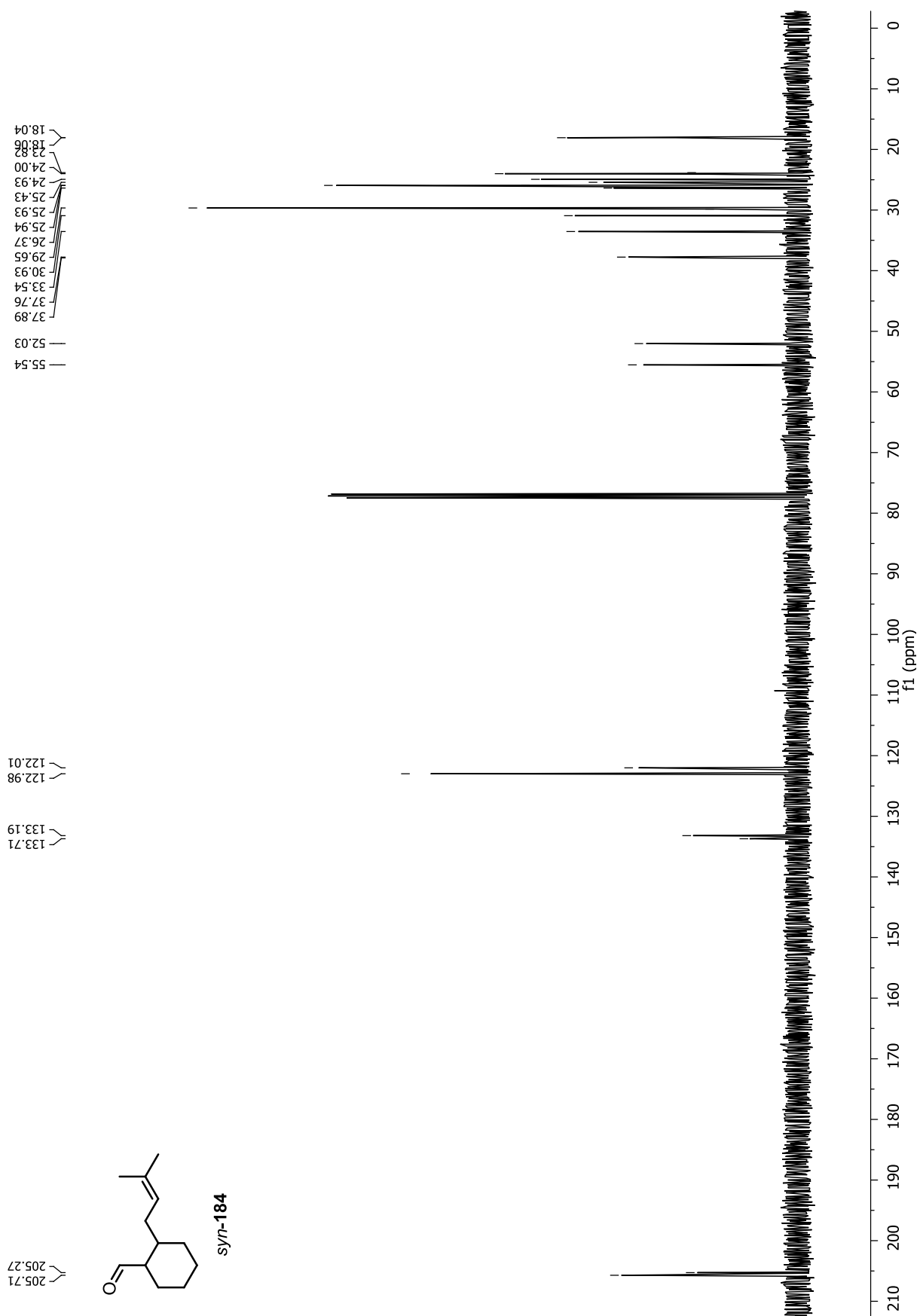


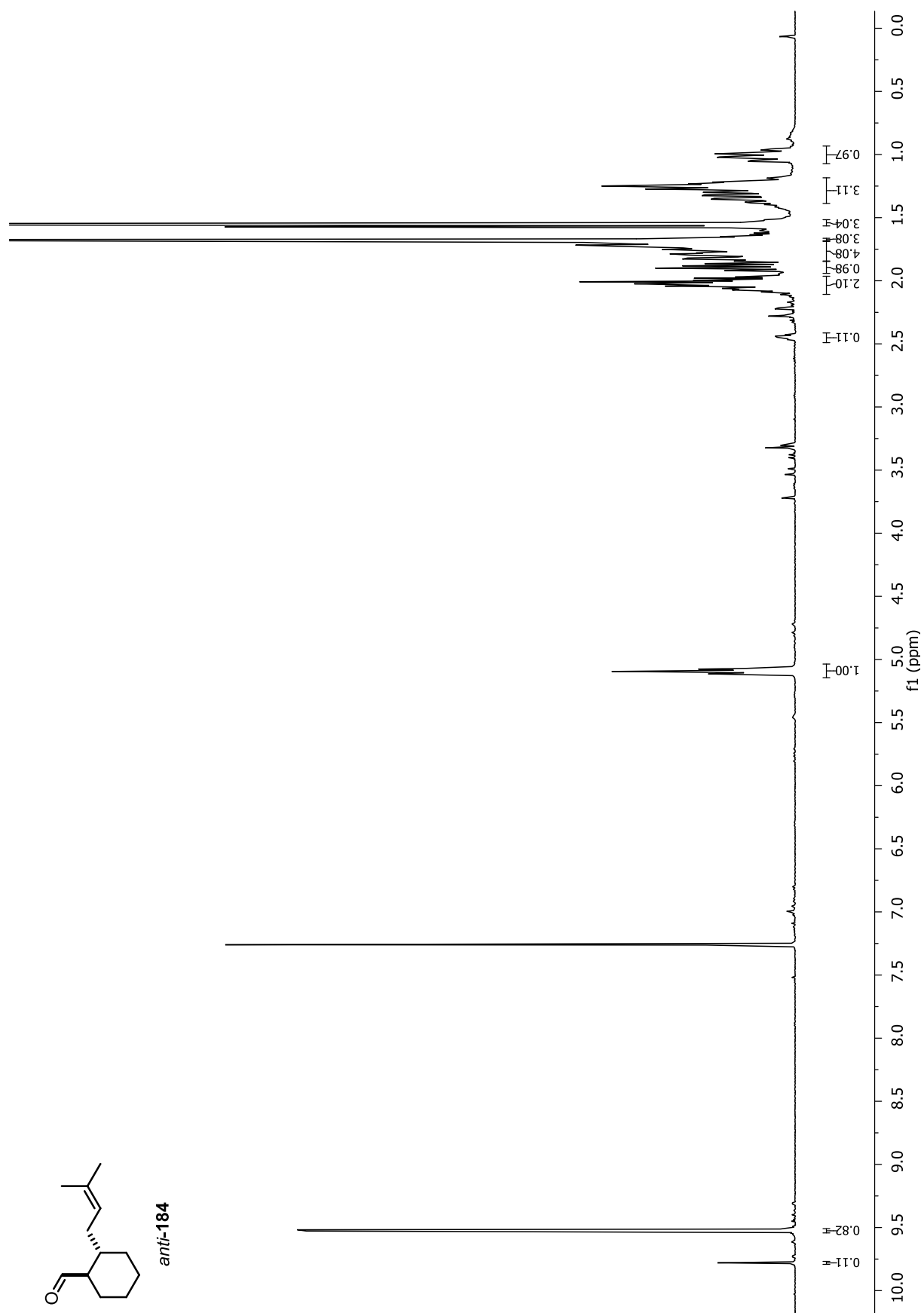


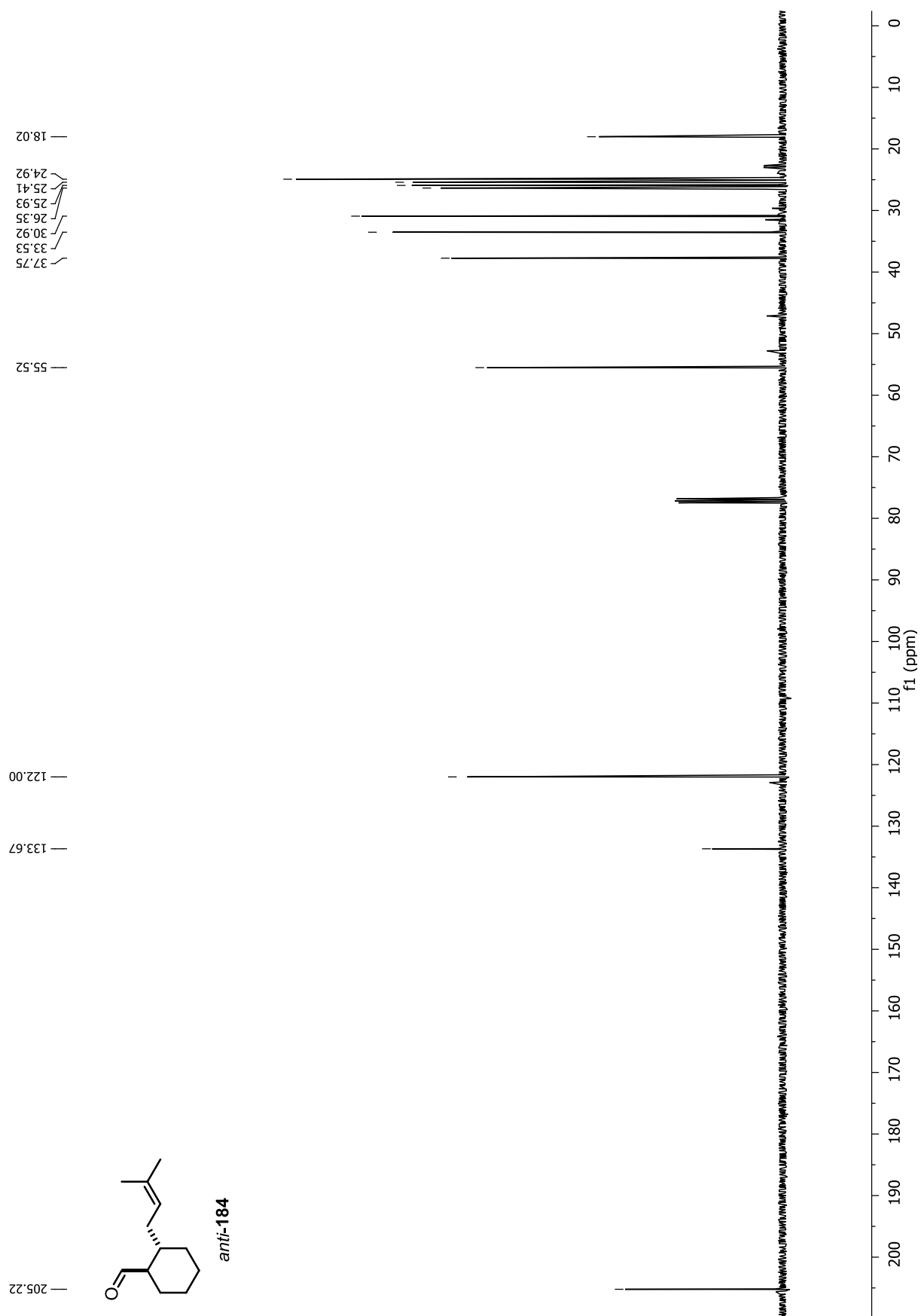


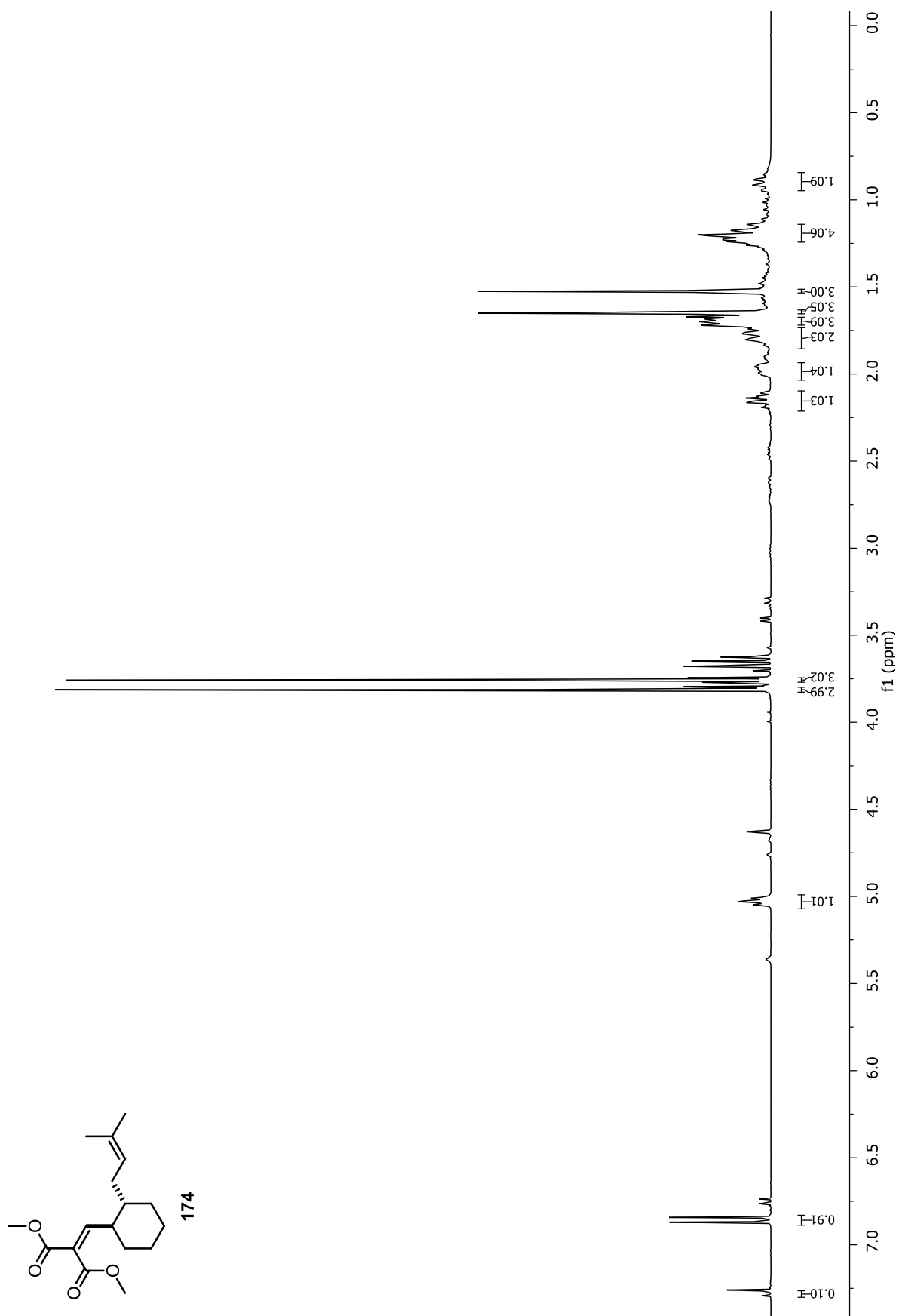


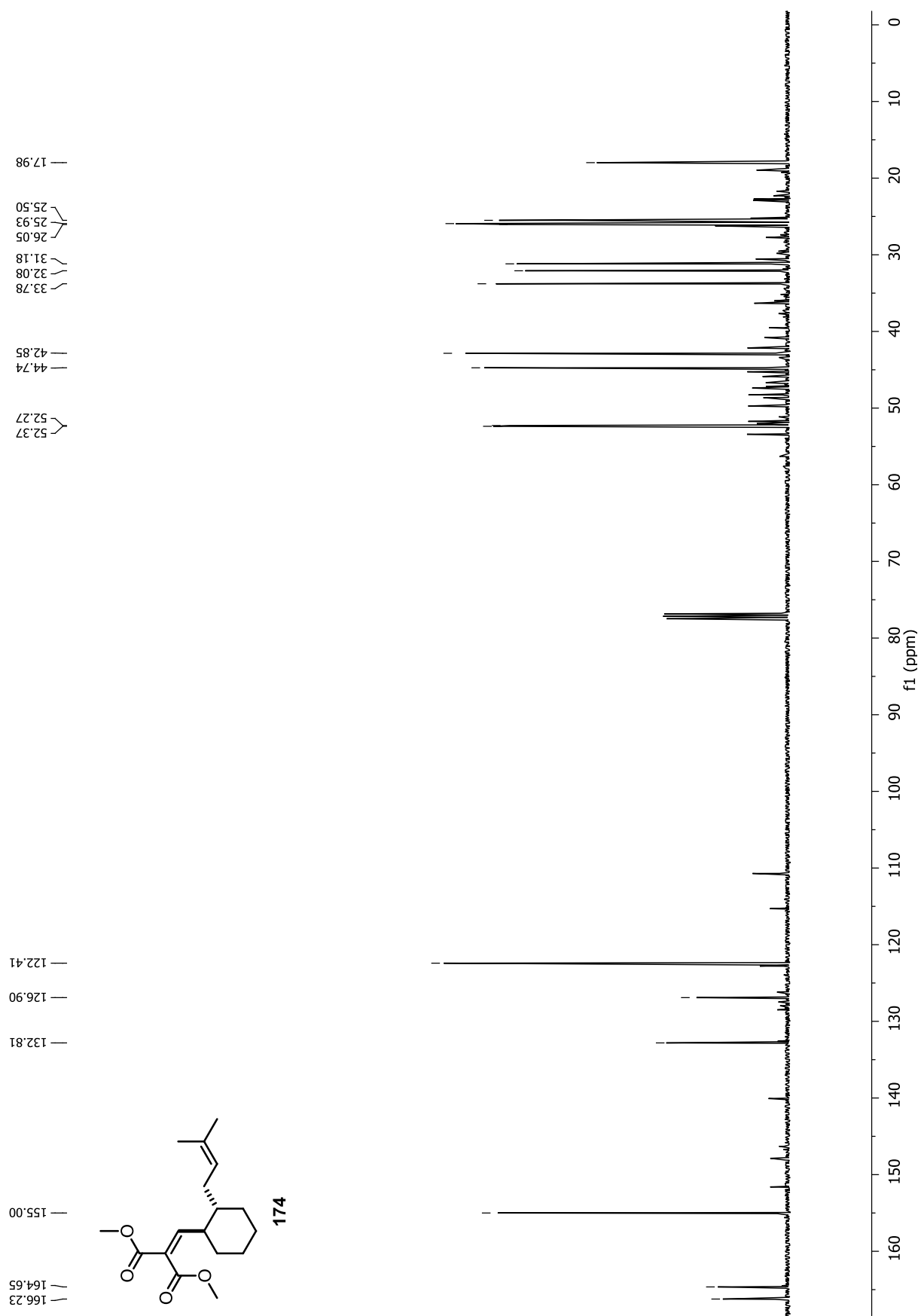


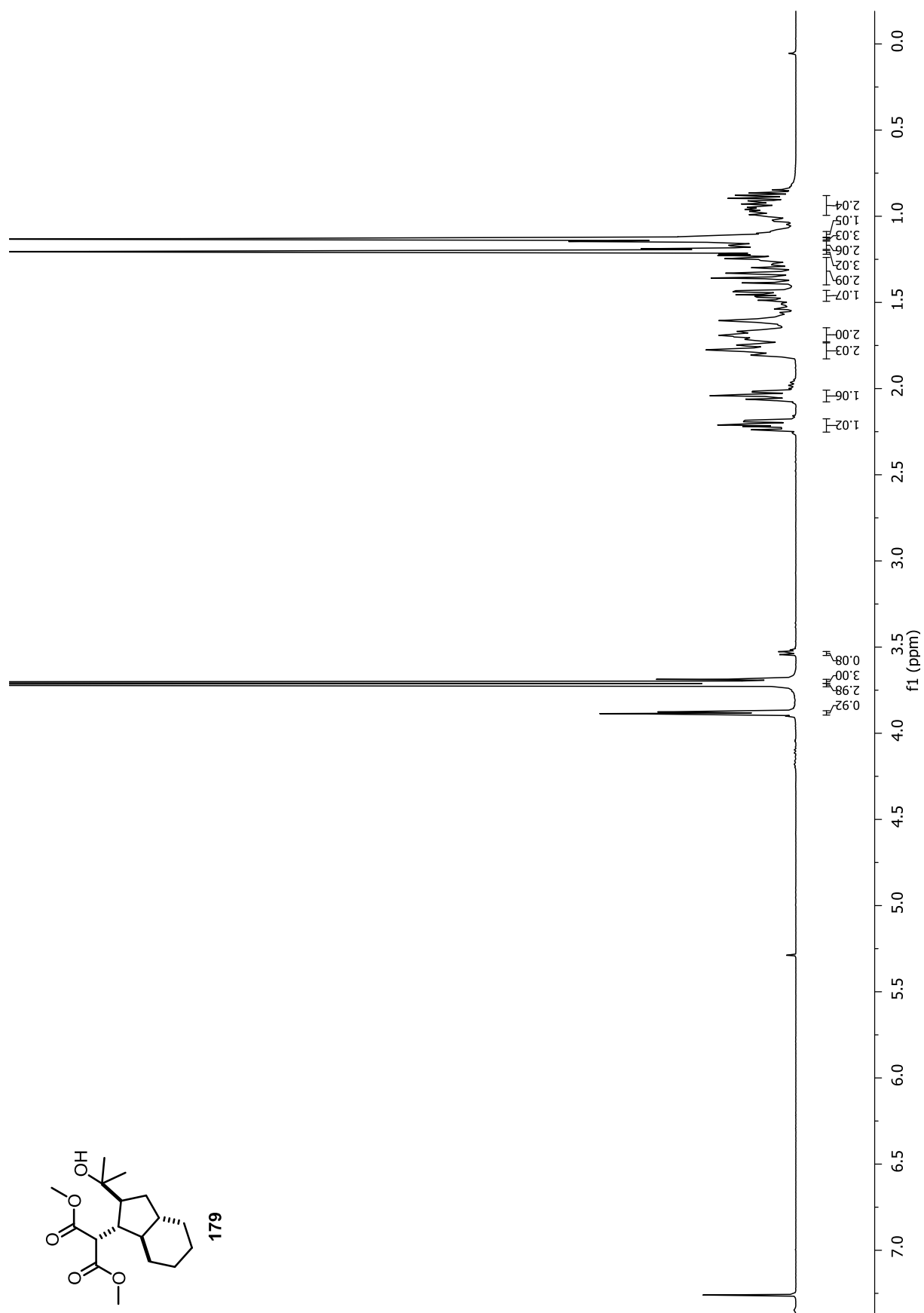


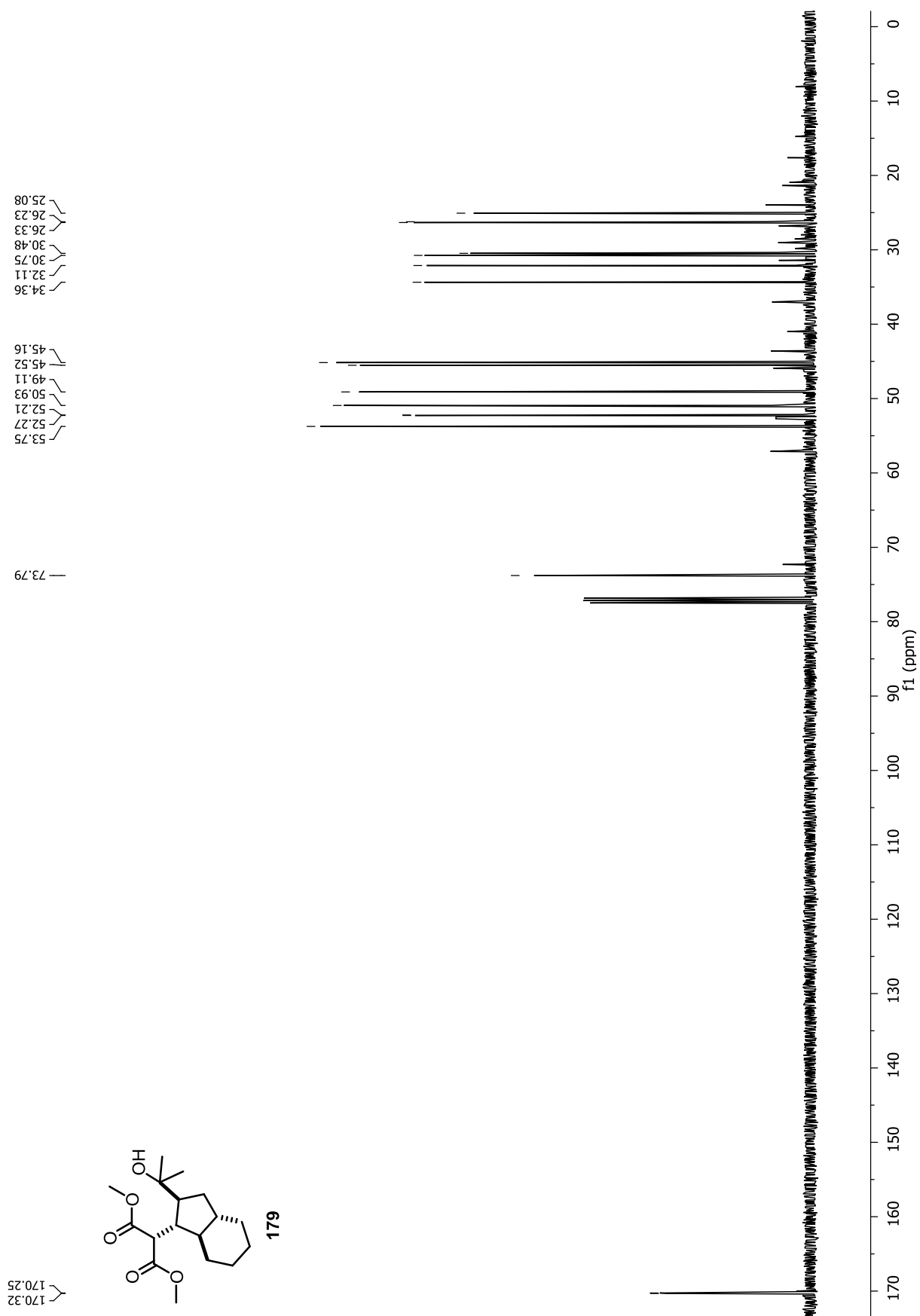


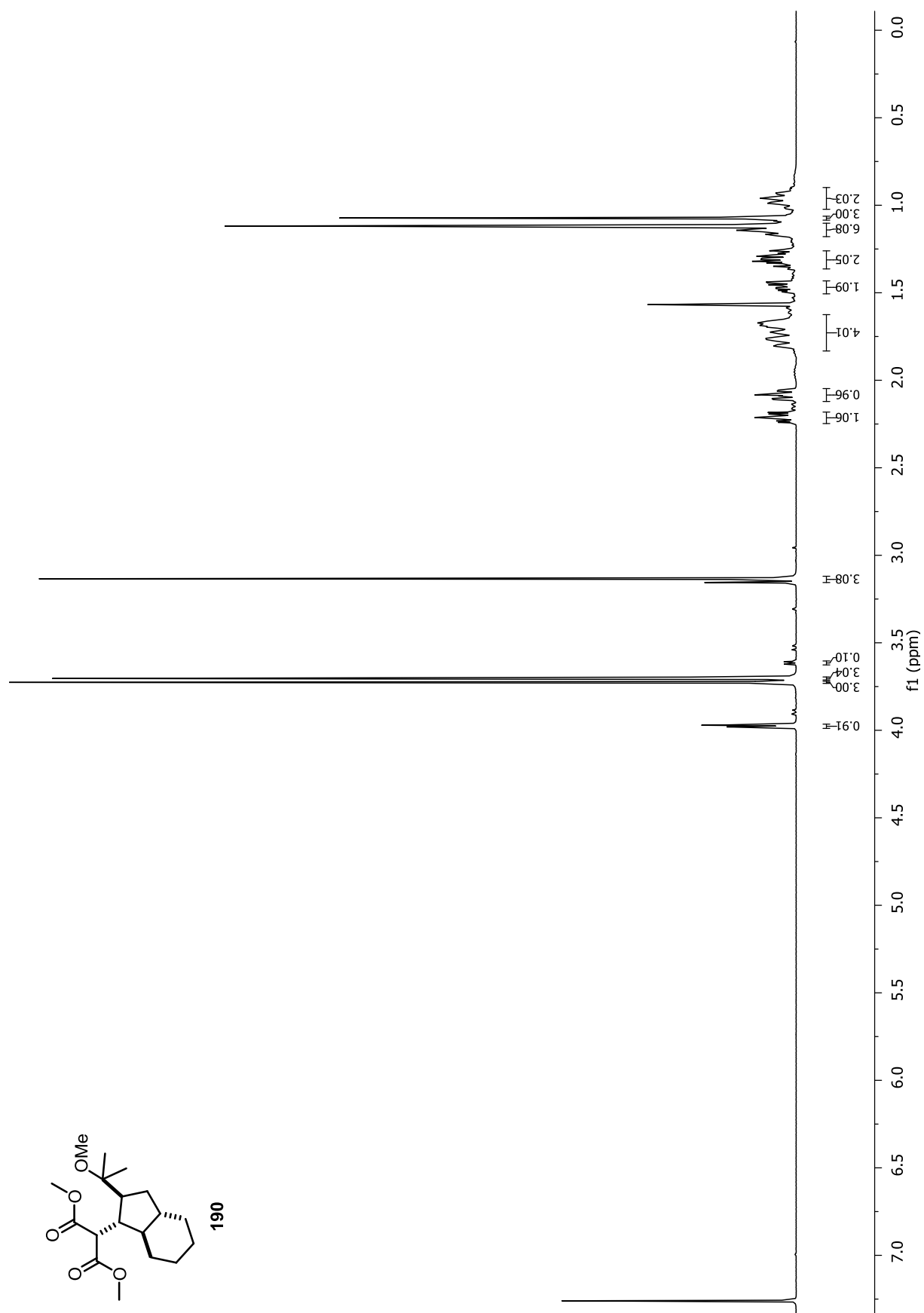


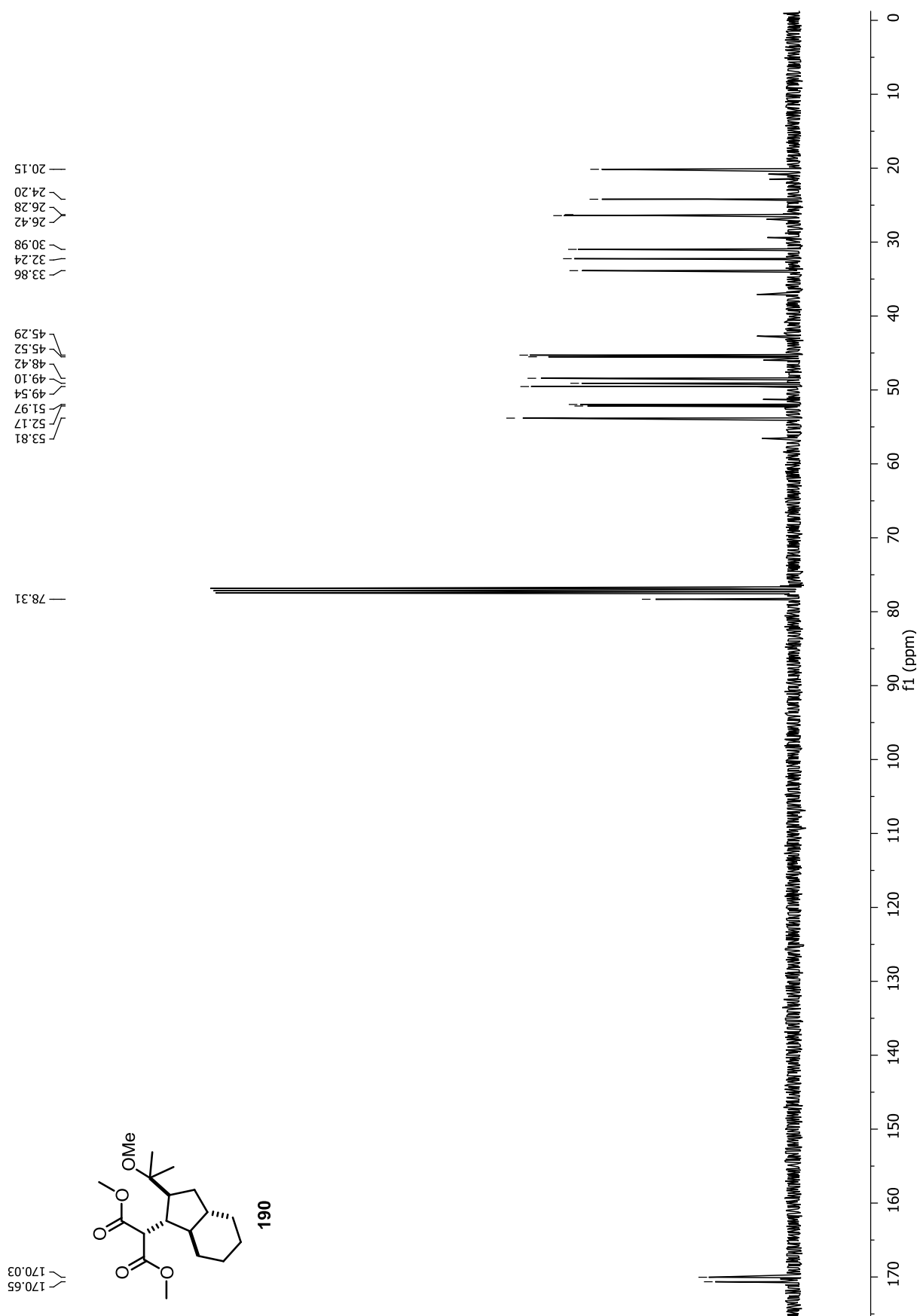


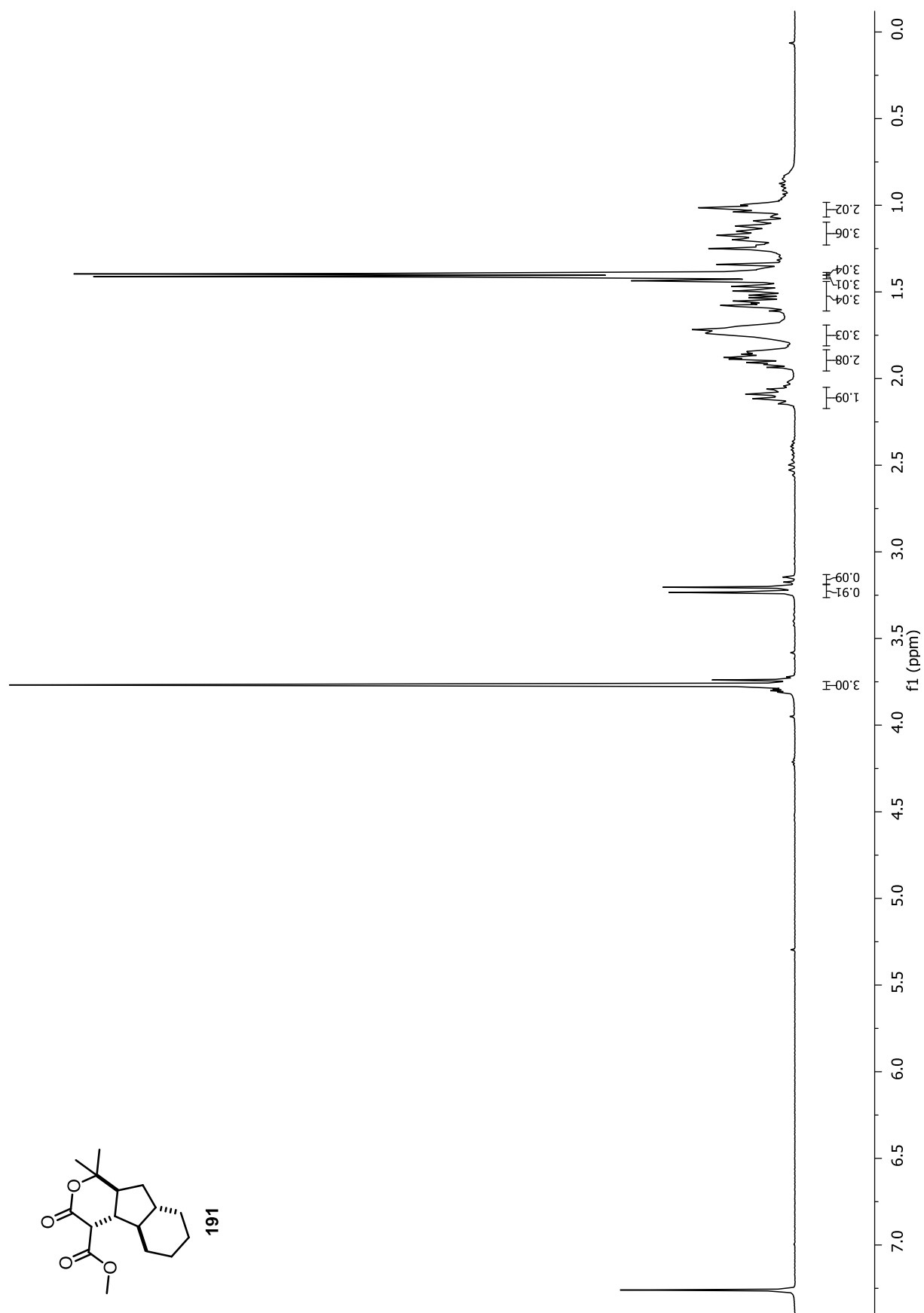


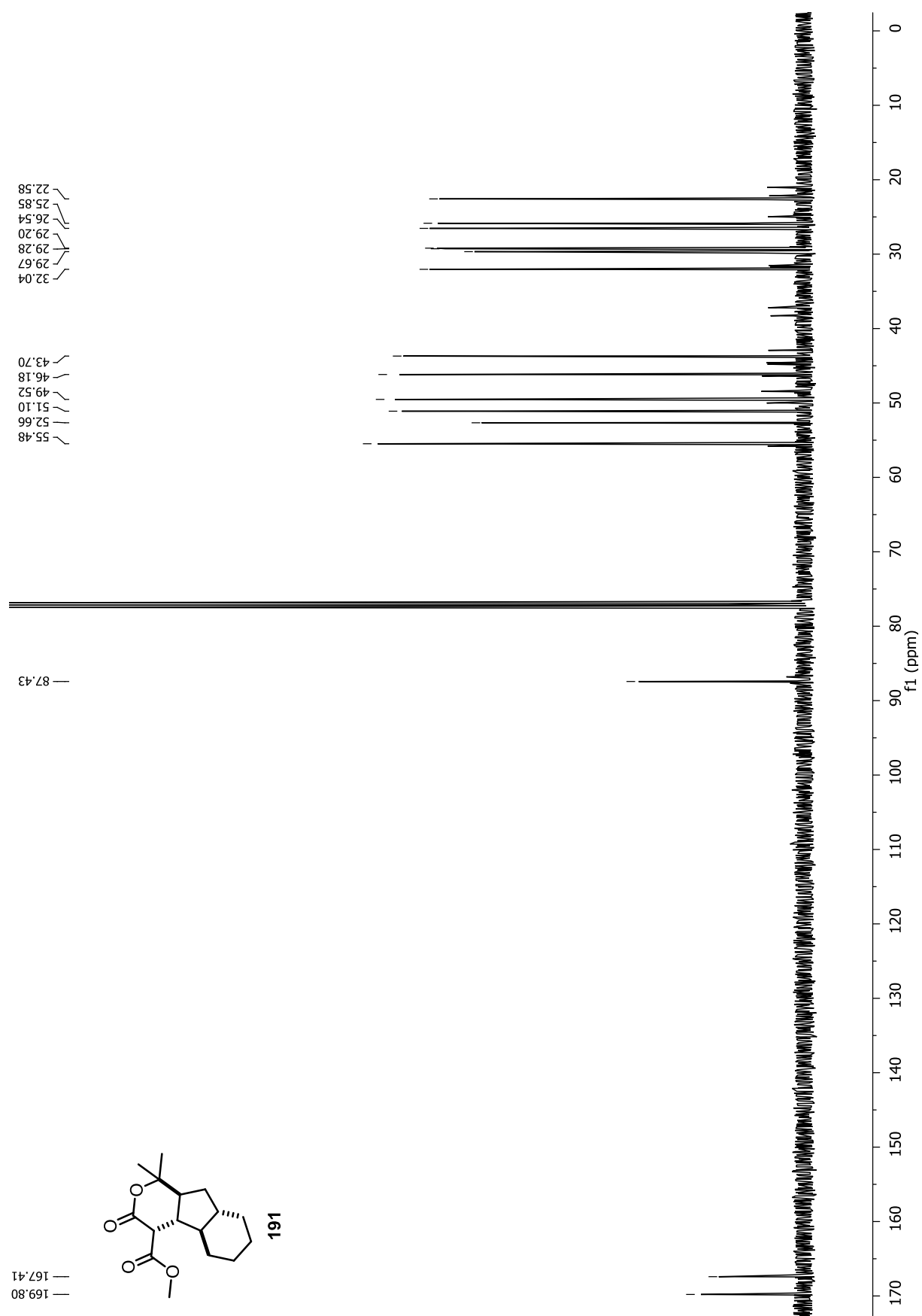


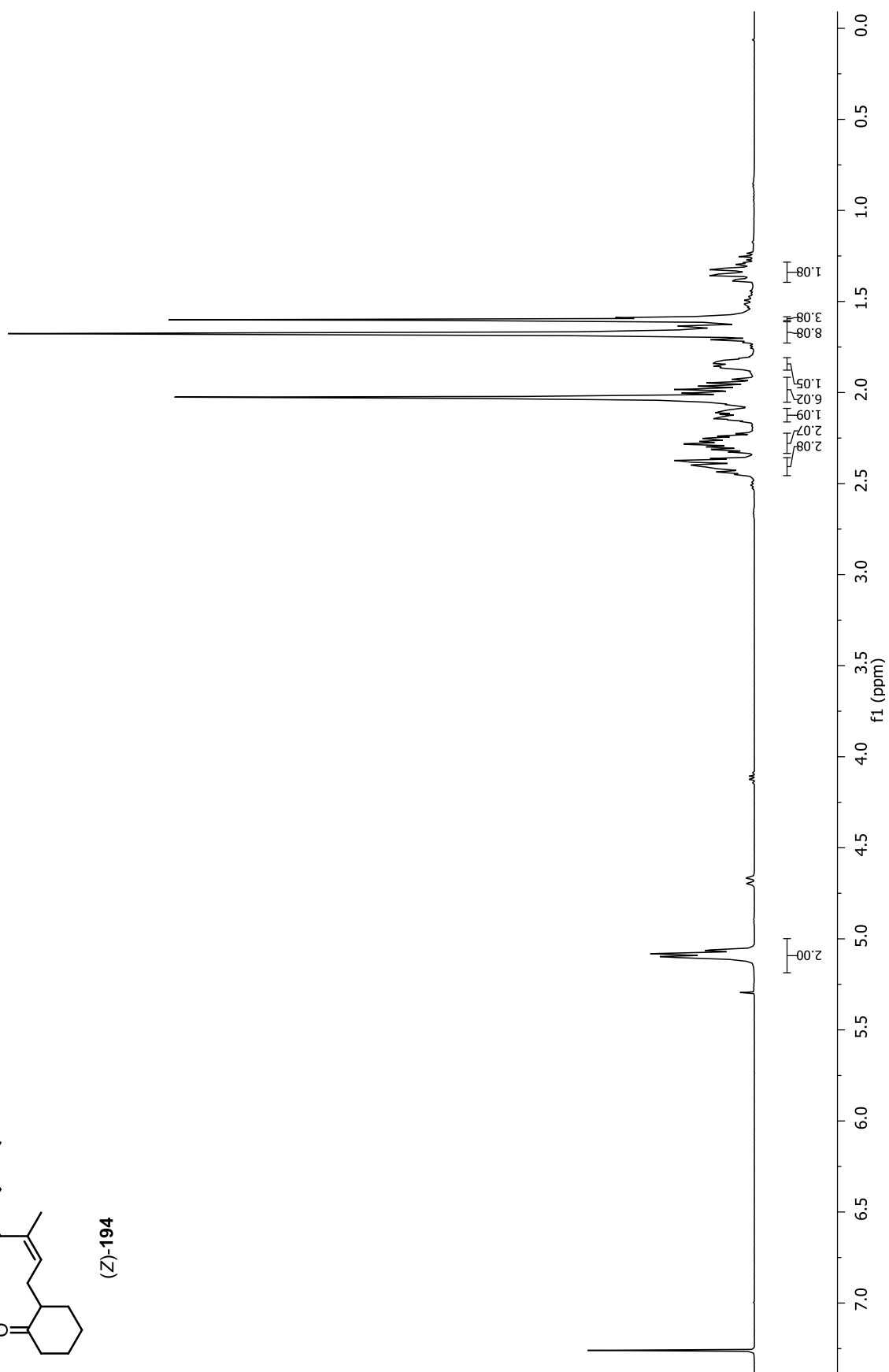
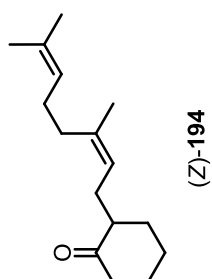


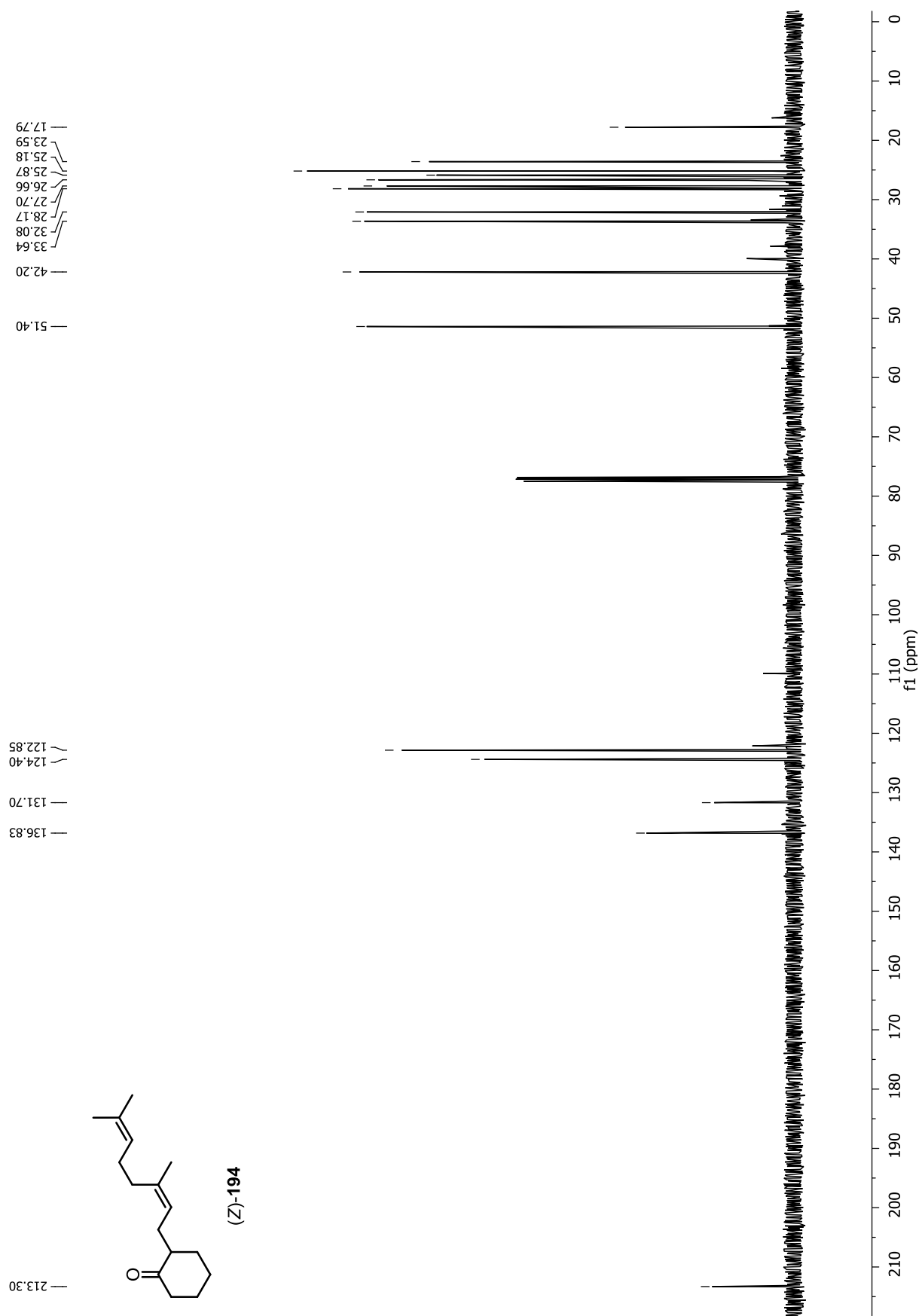


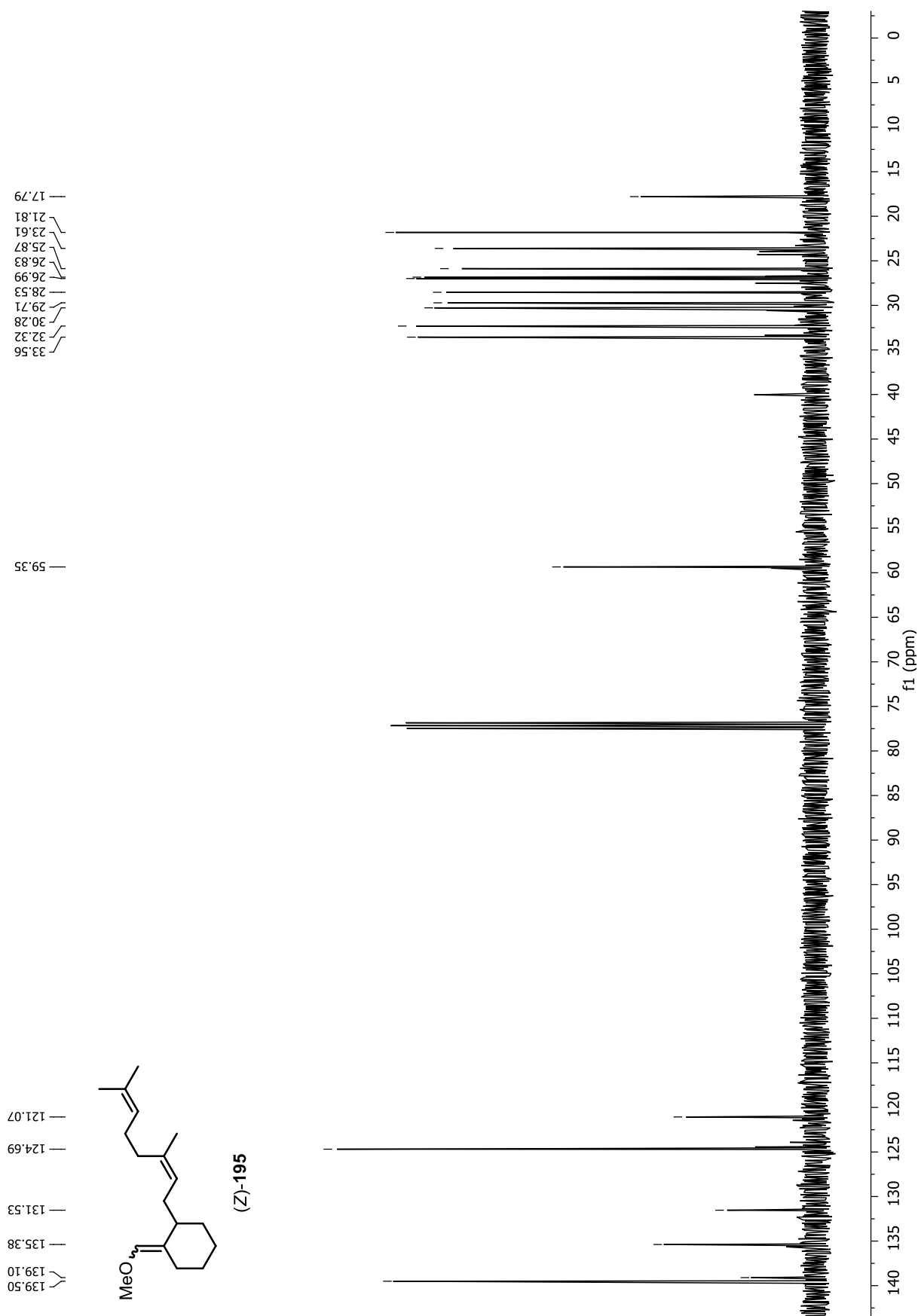


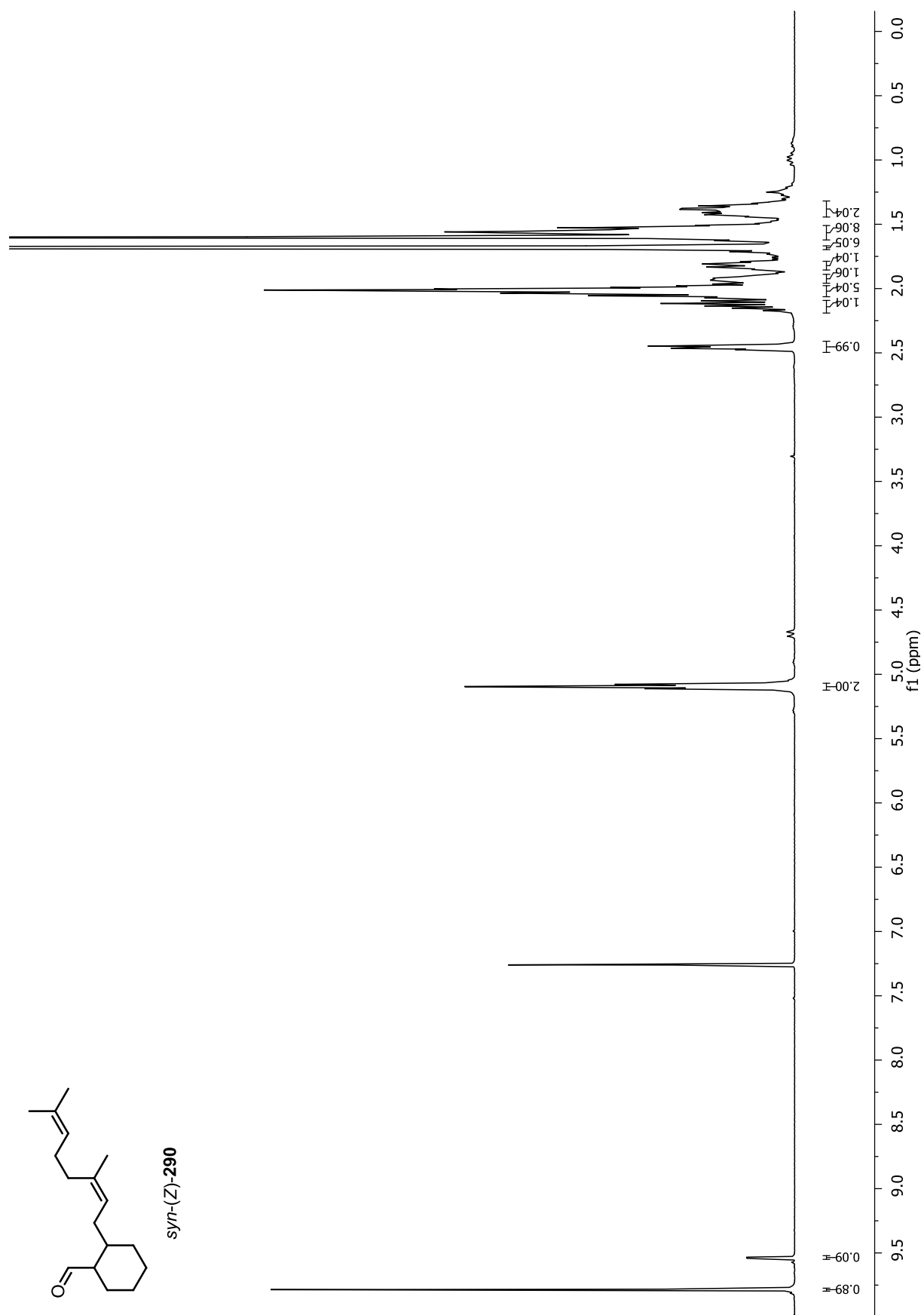


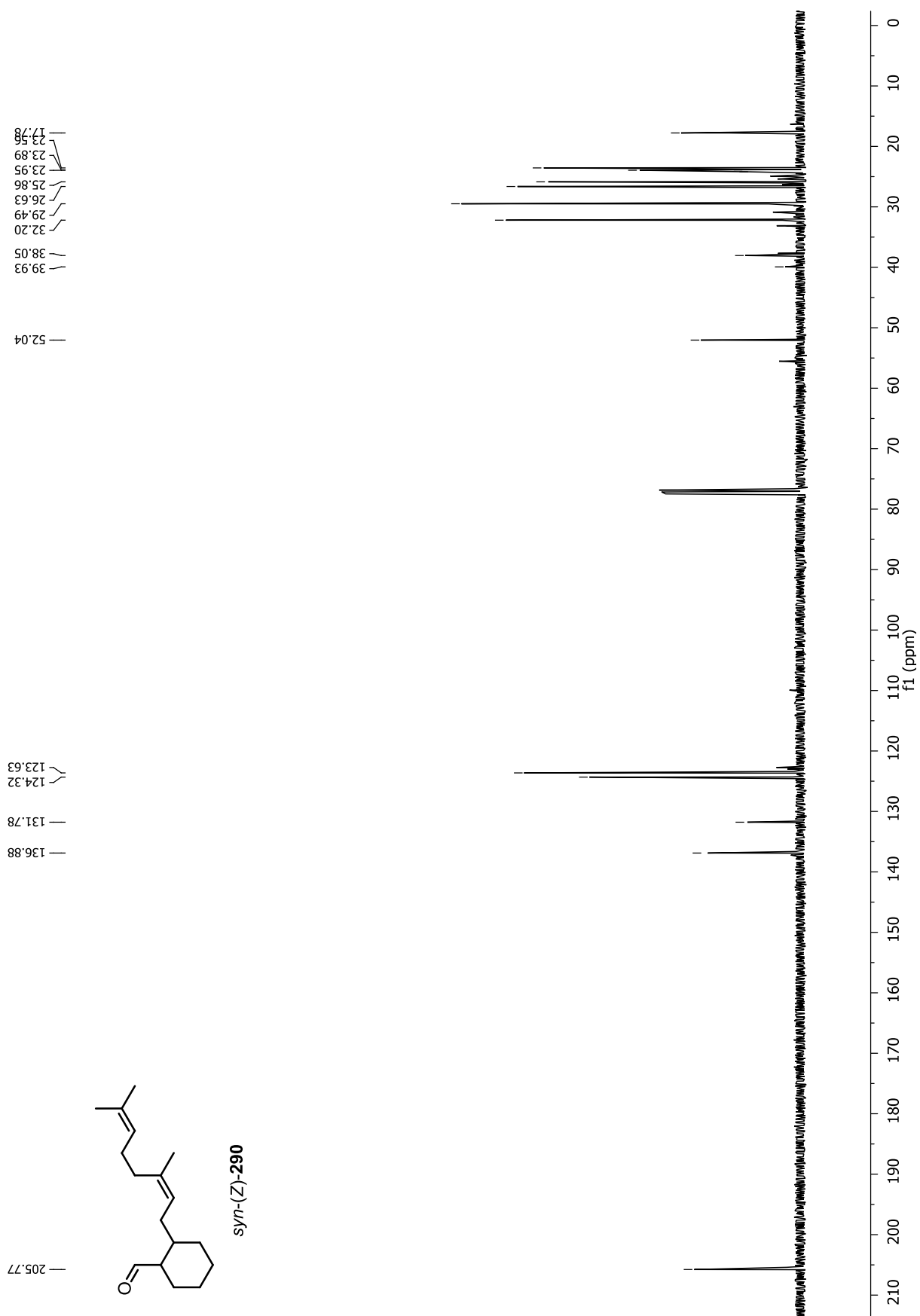


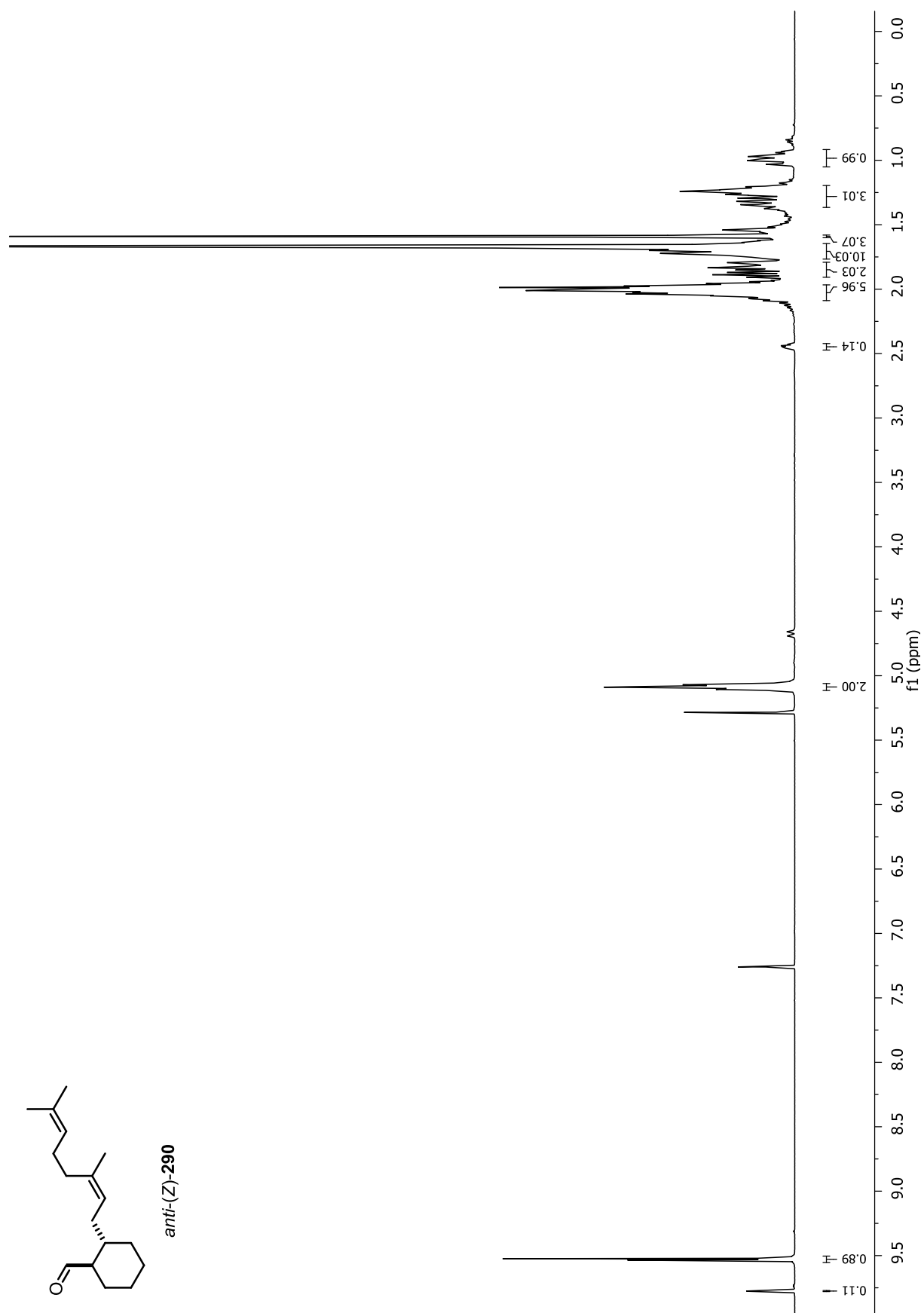


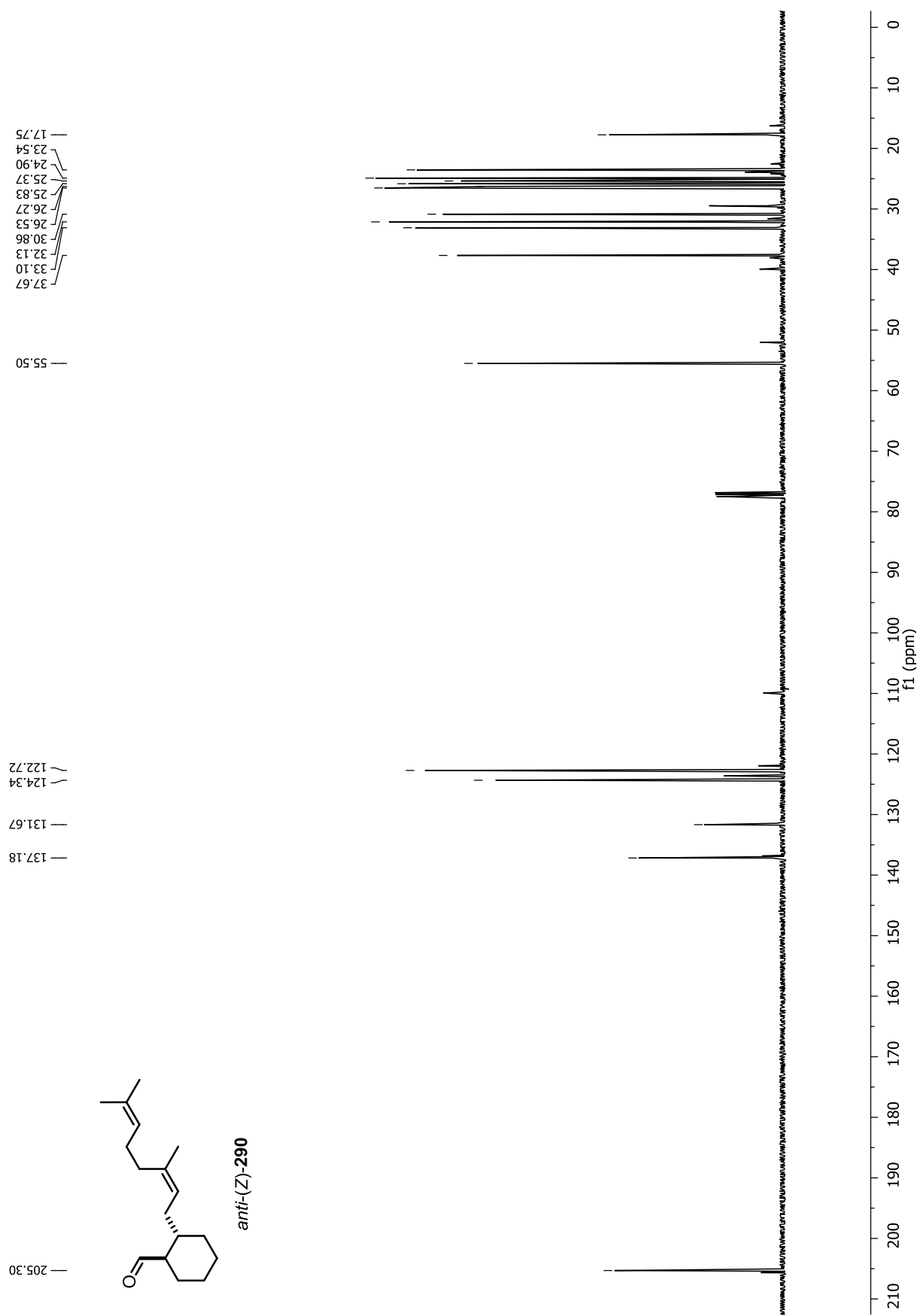


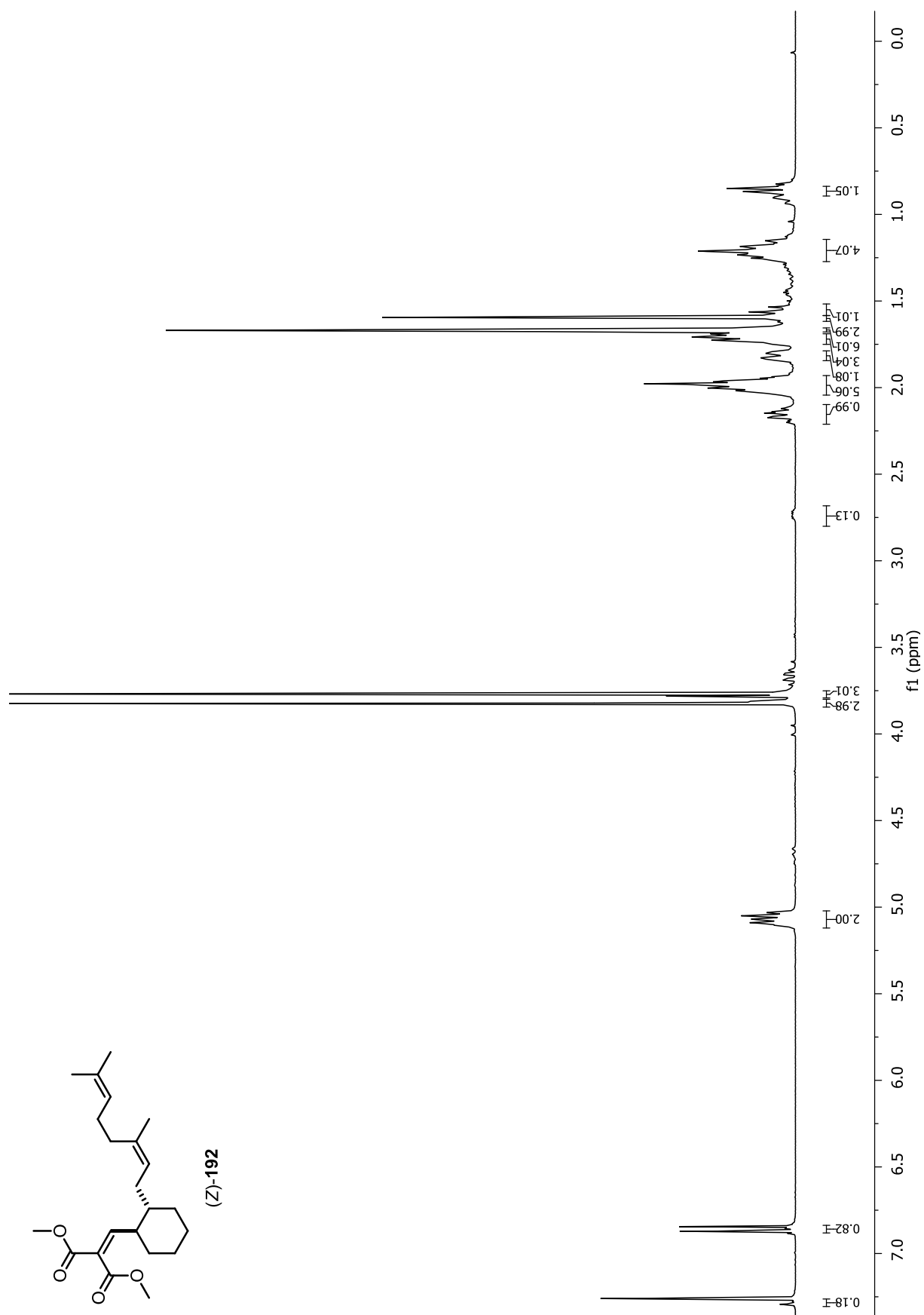


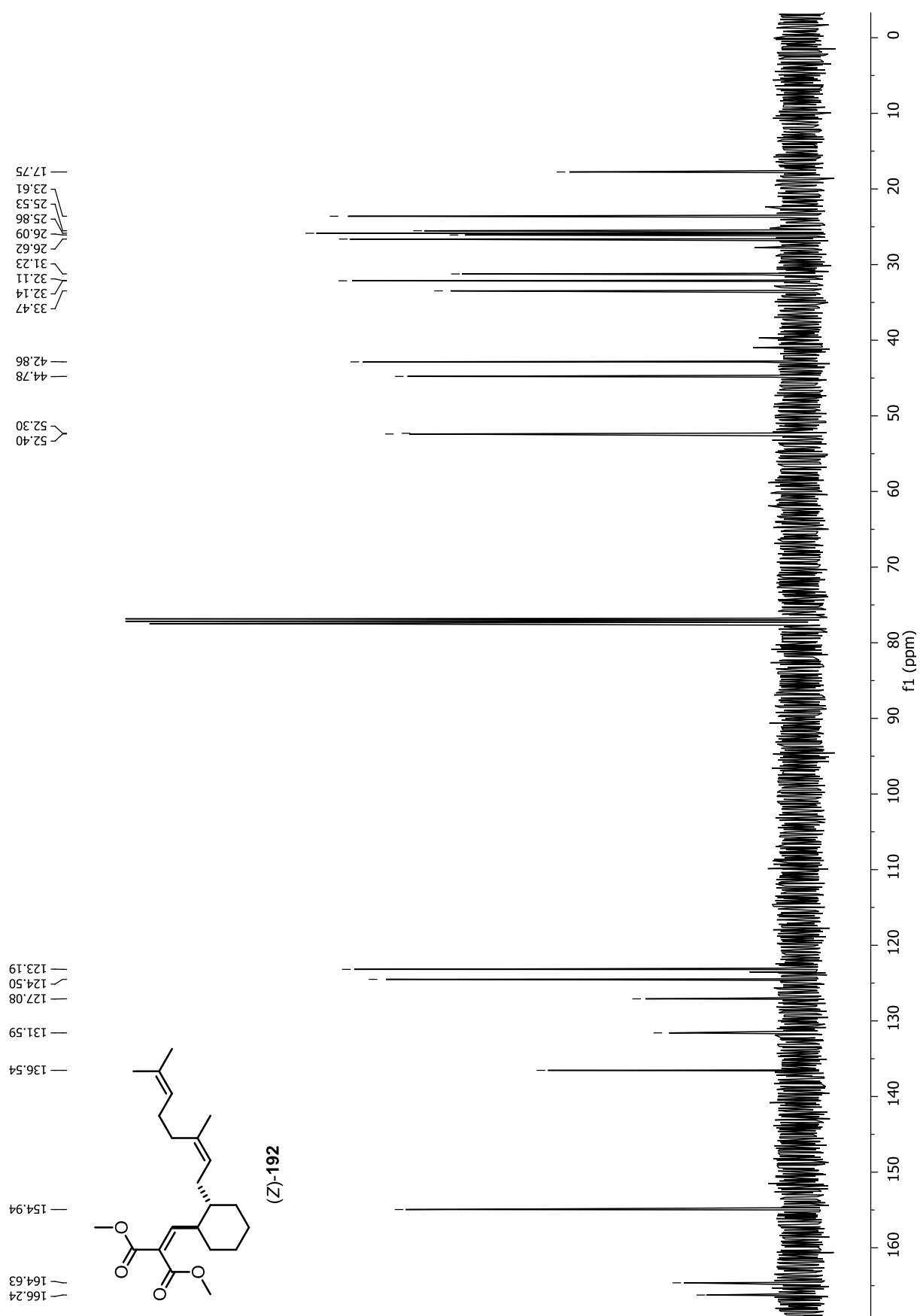


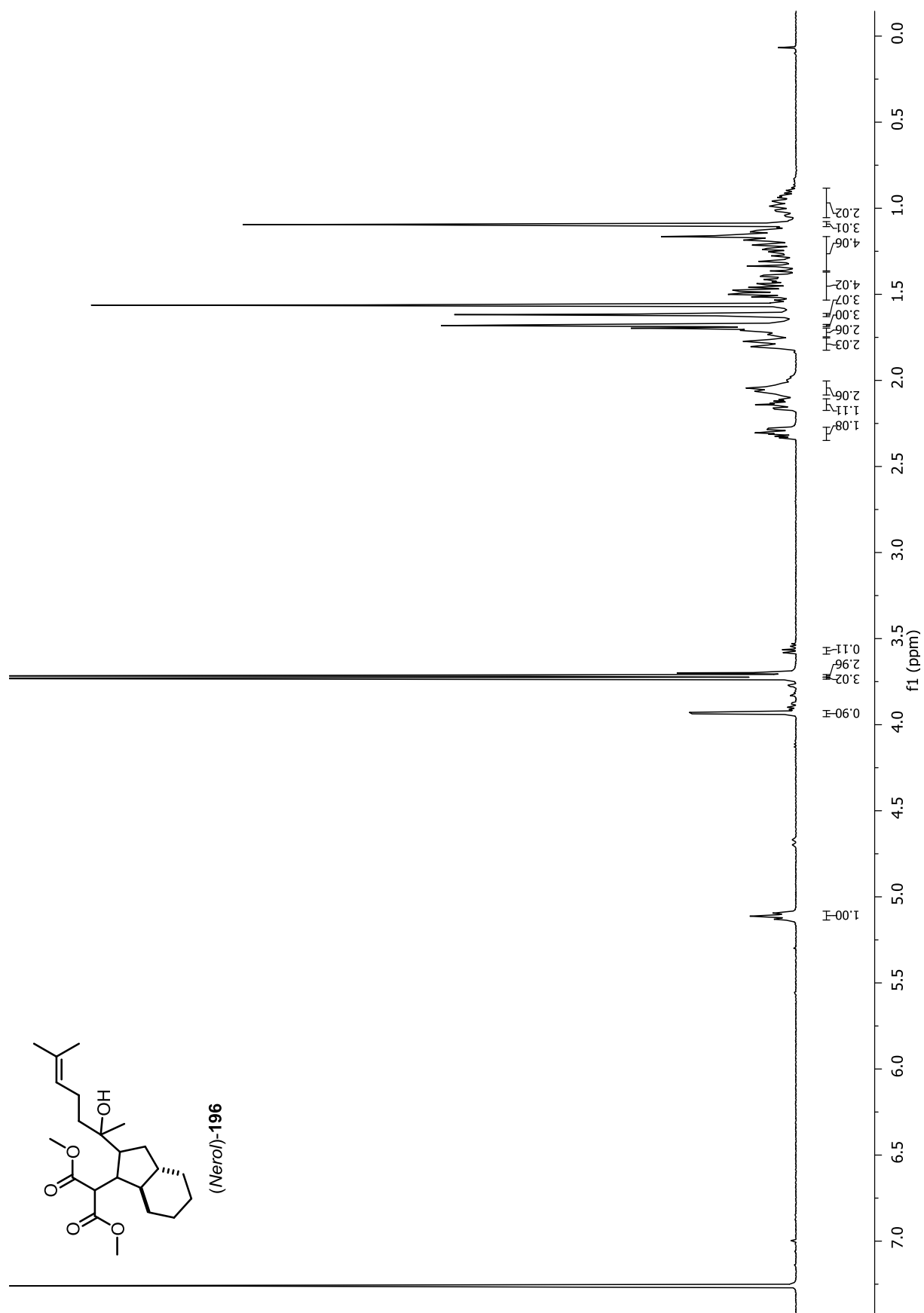


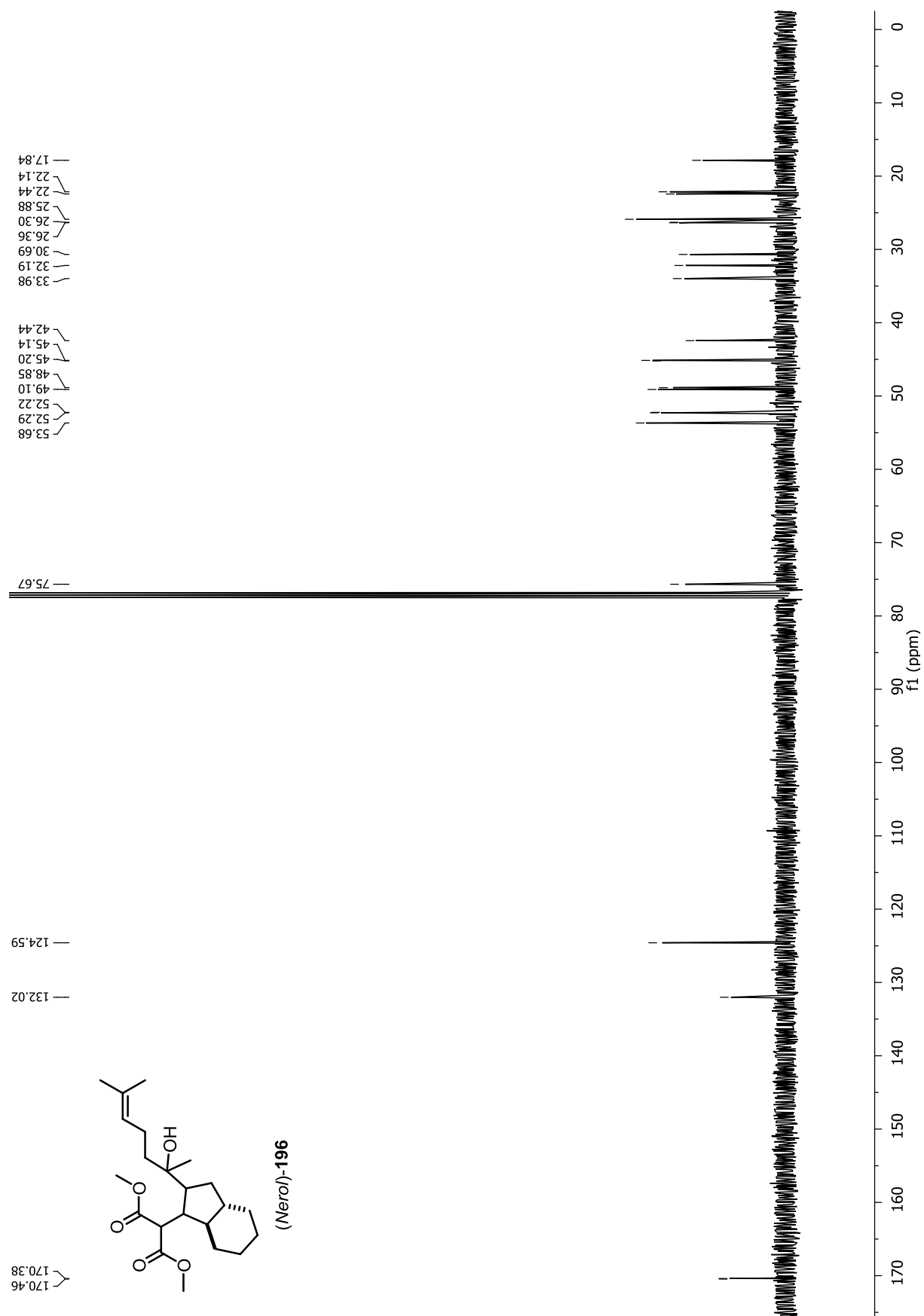


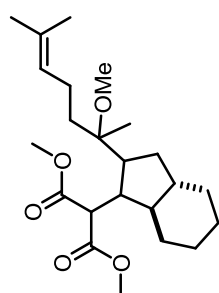




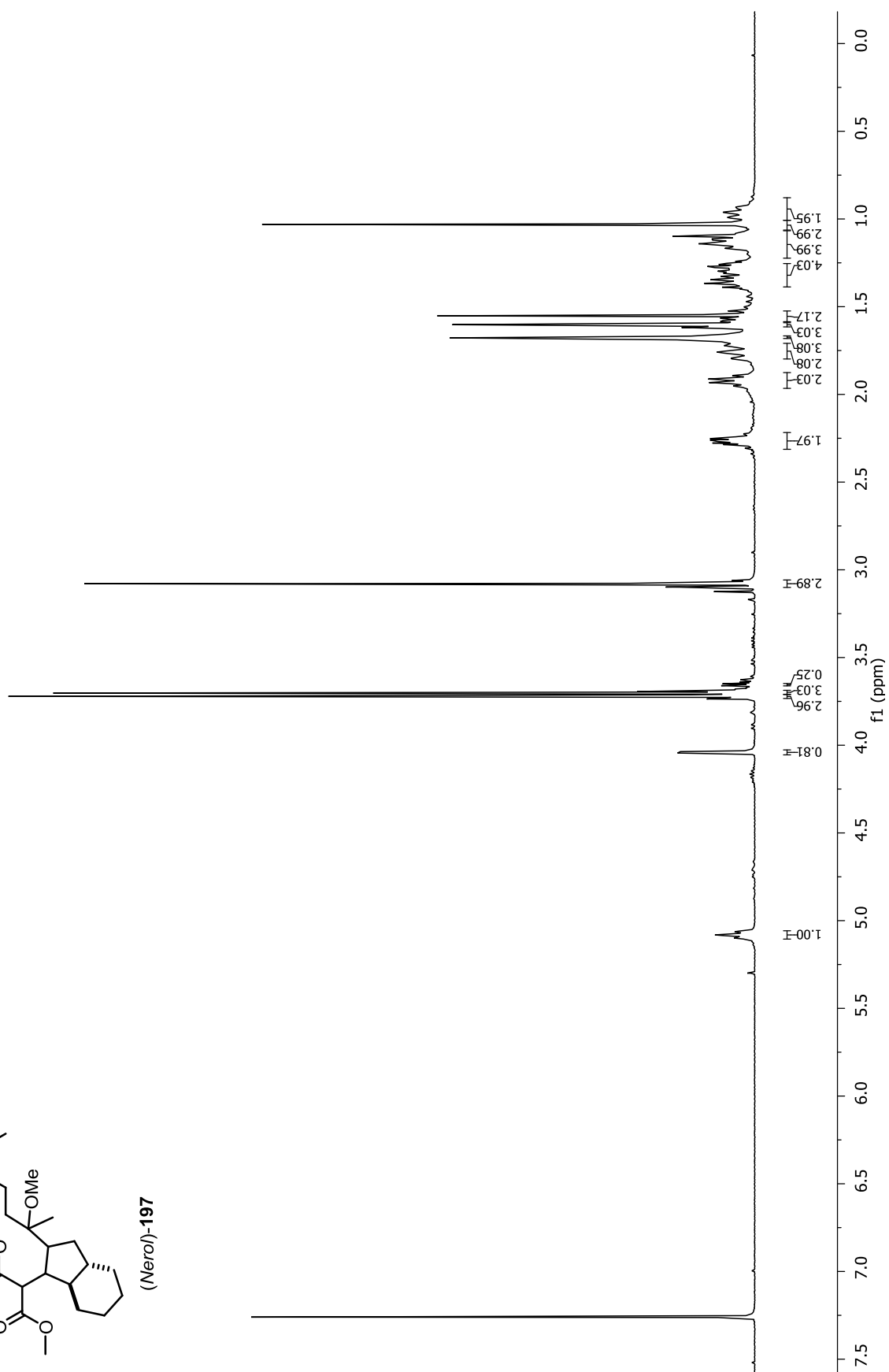


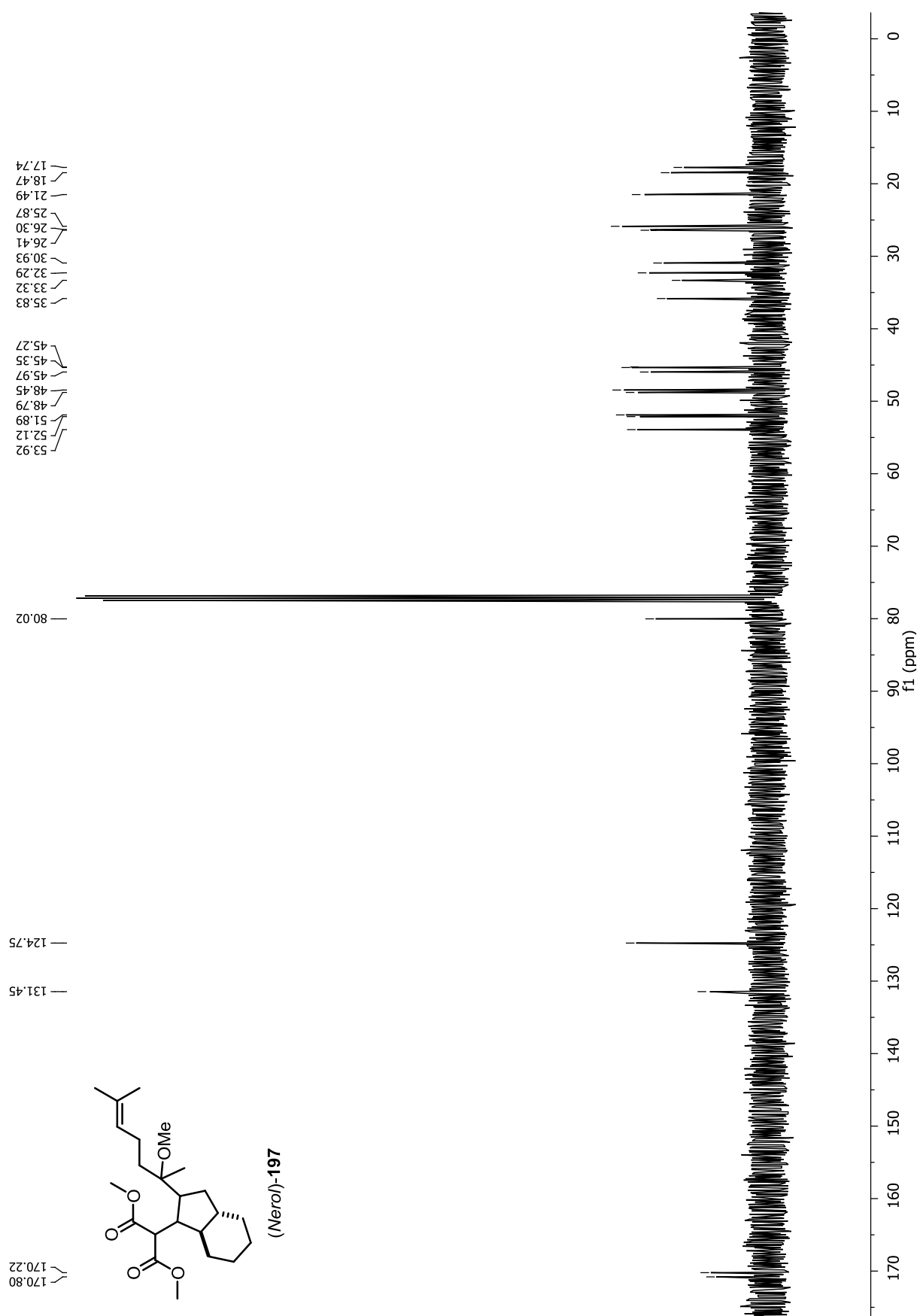


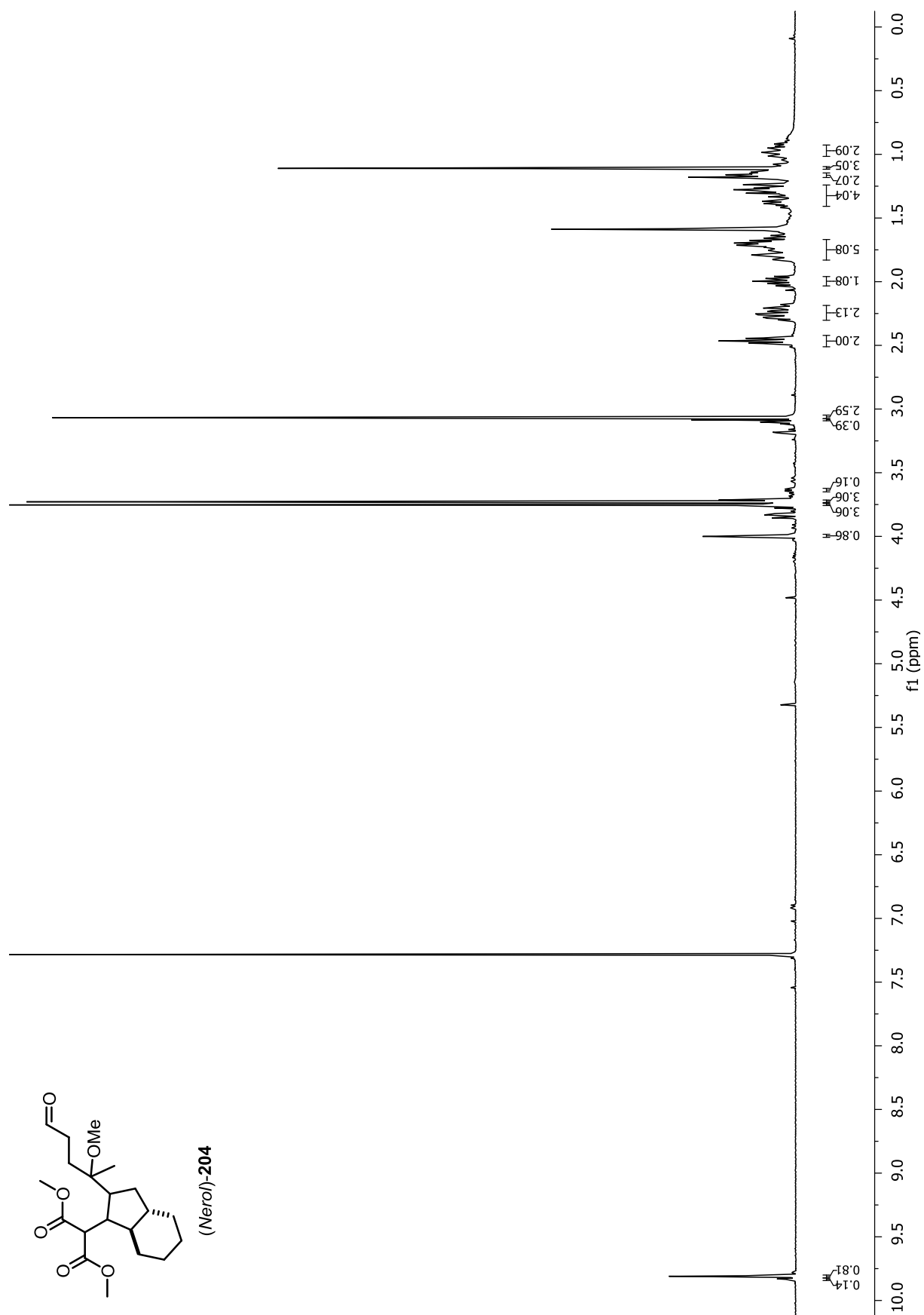


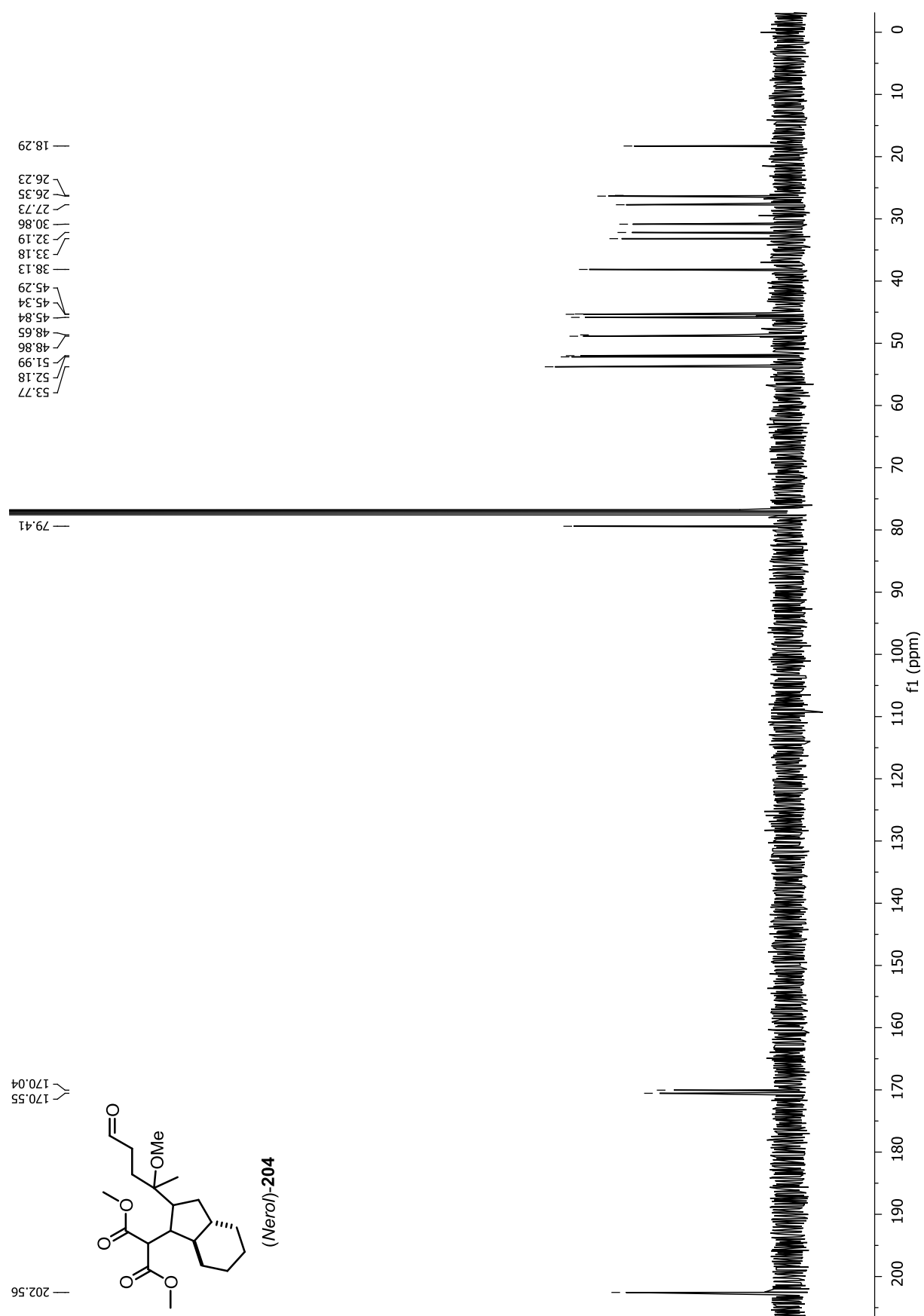


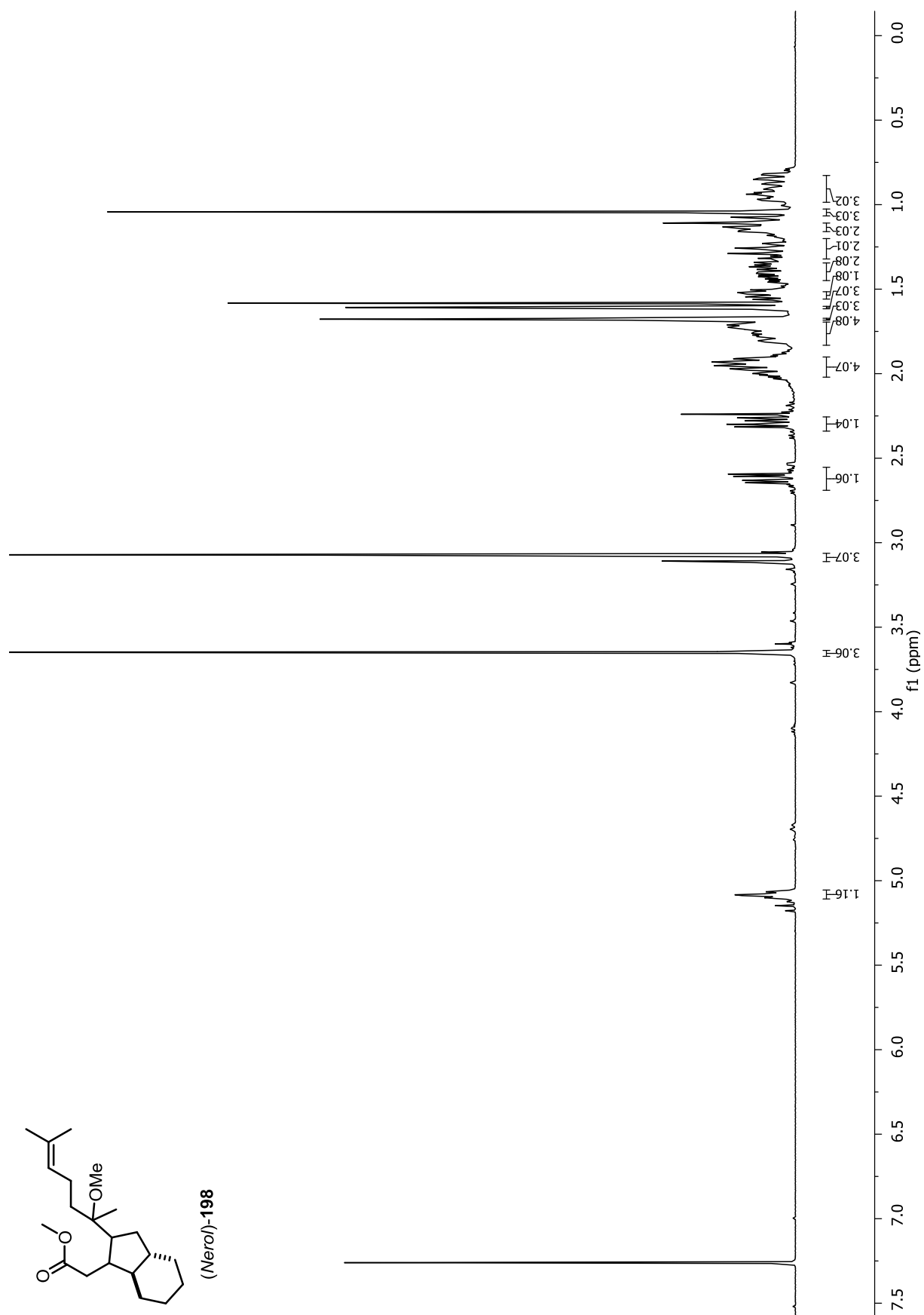
(Nero)-197

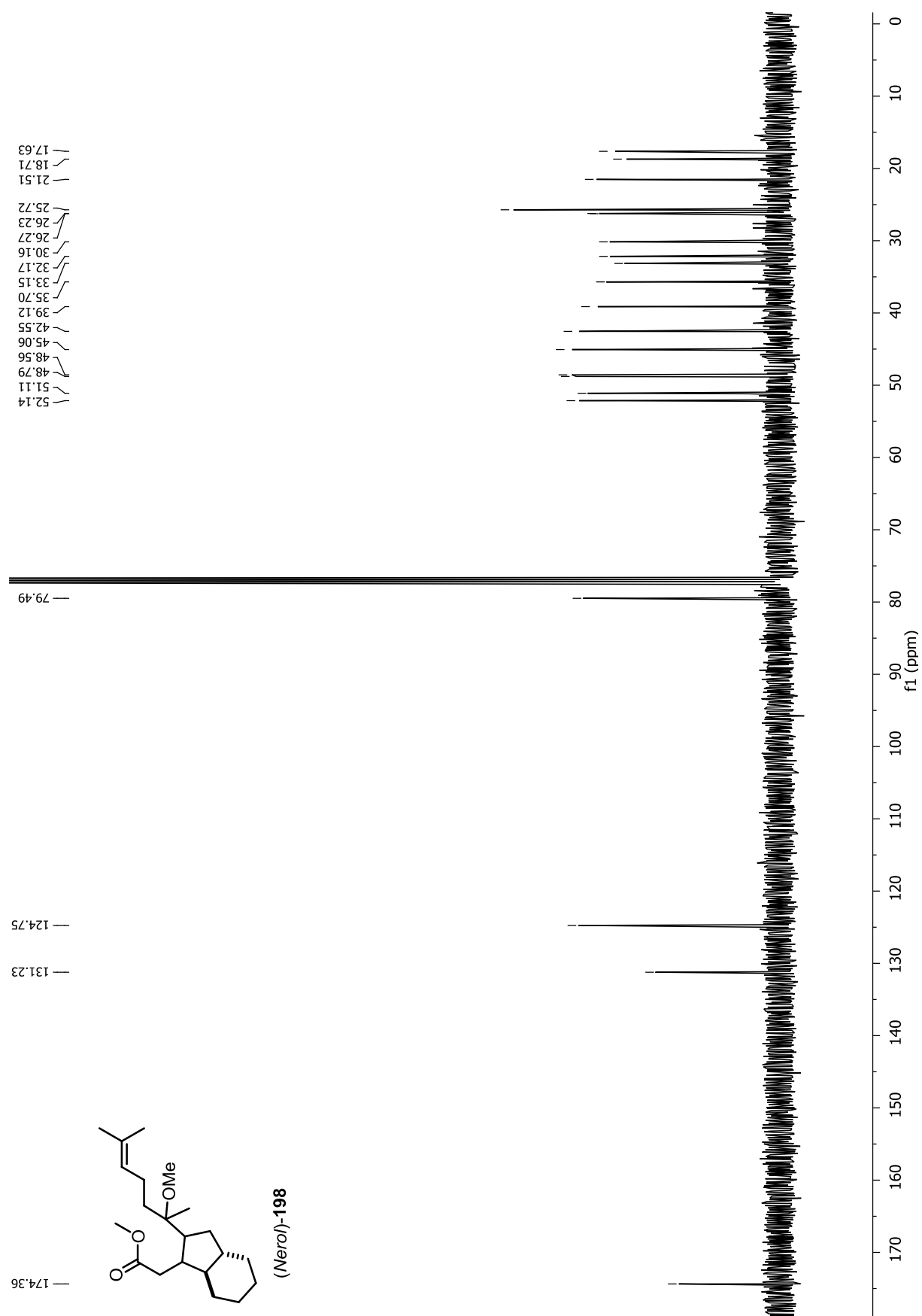


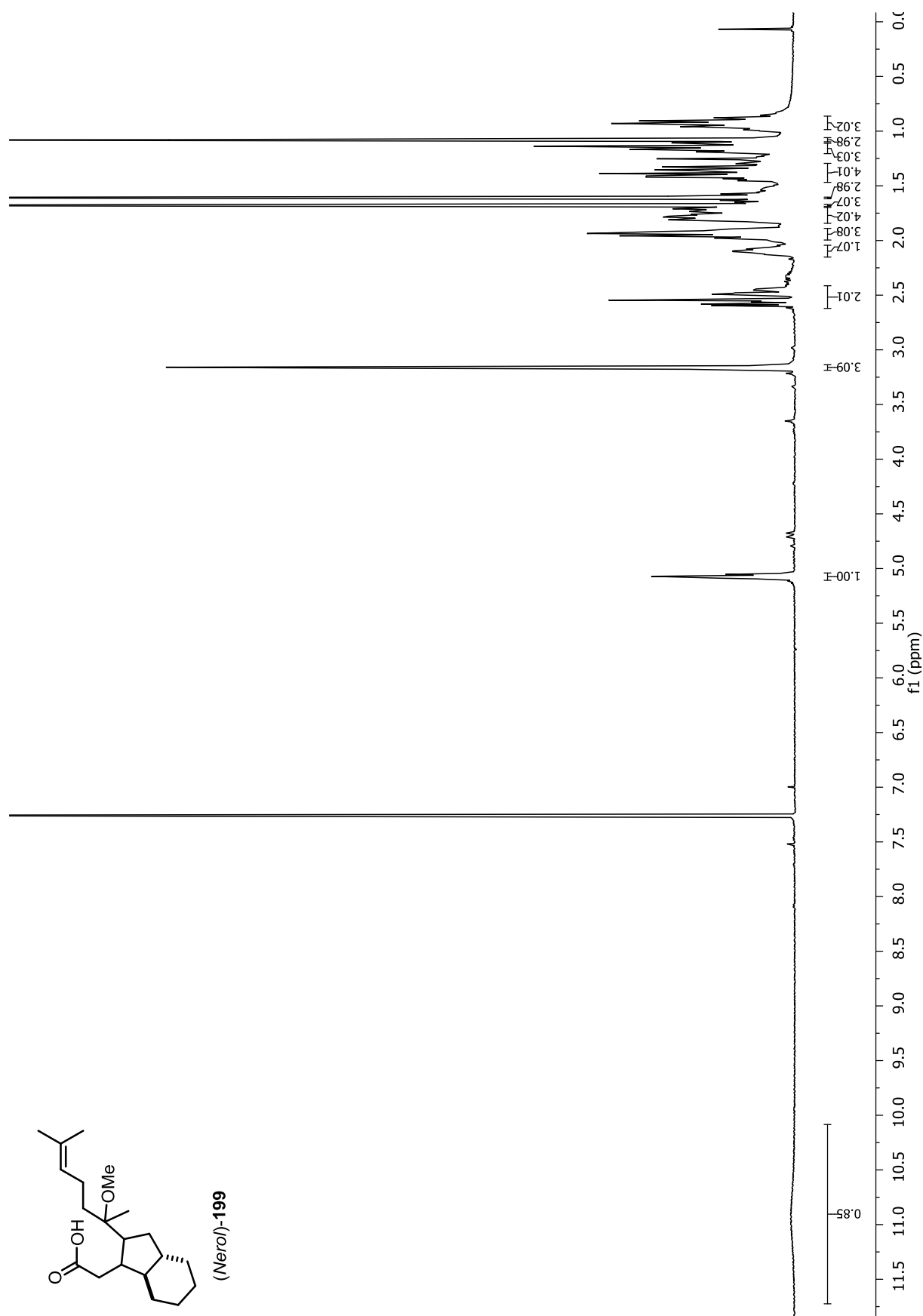


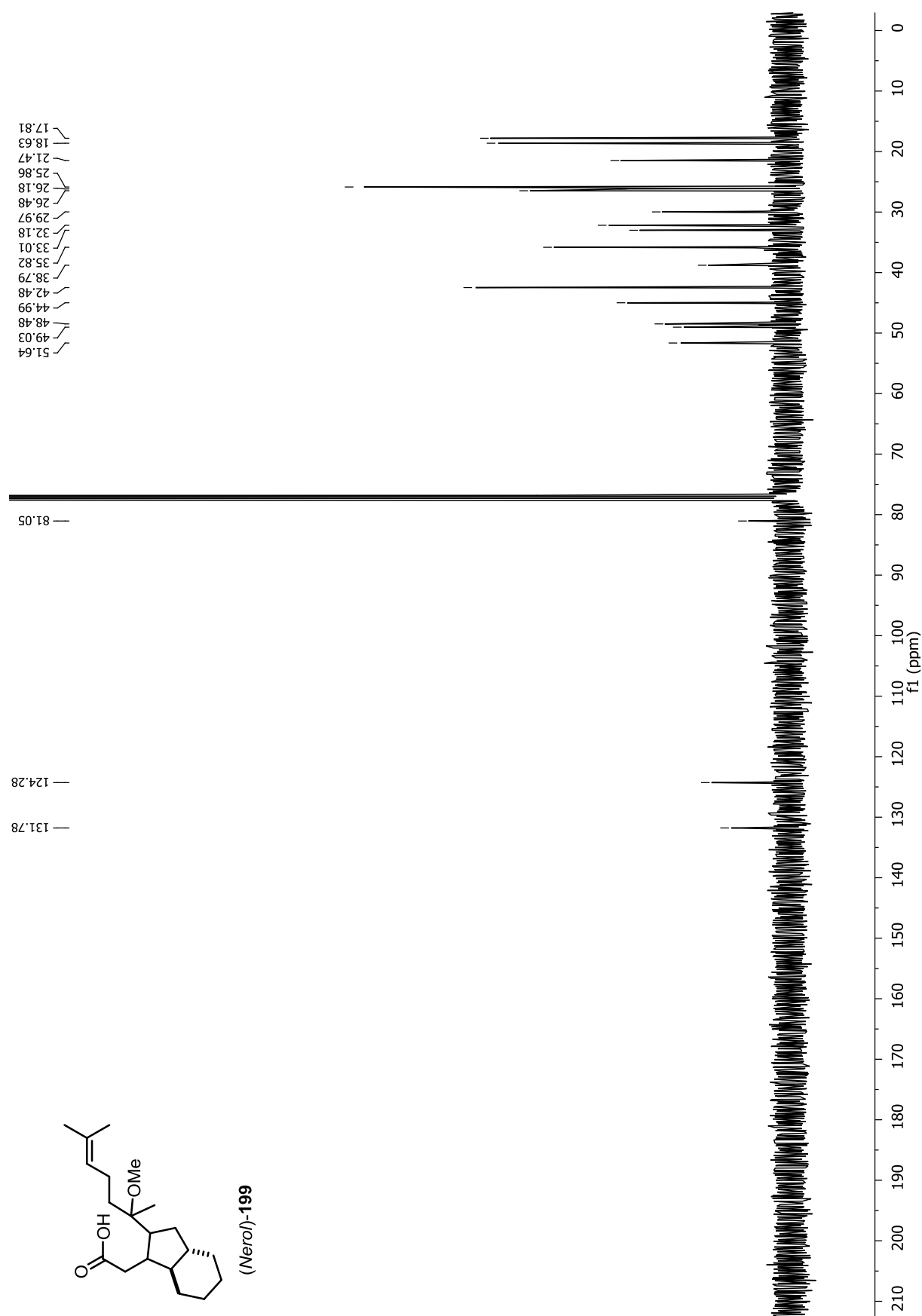


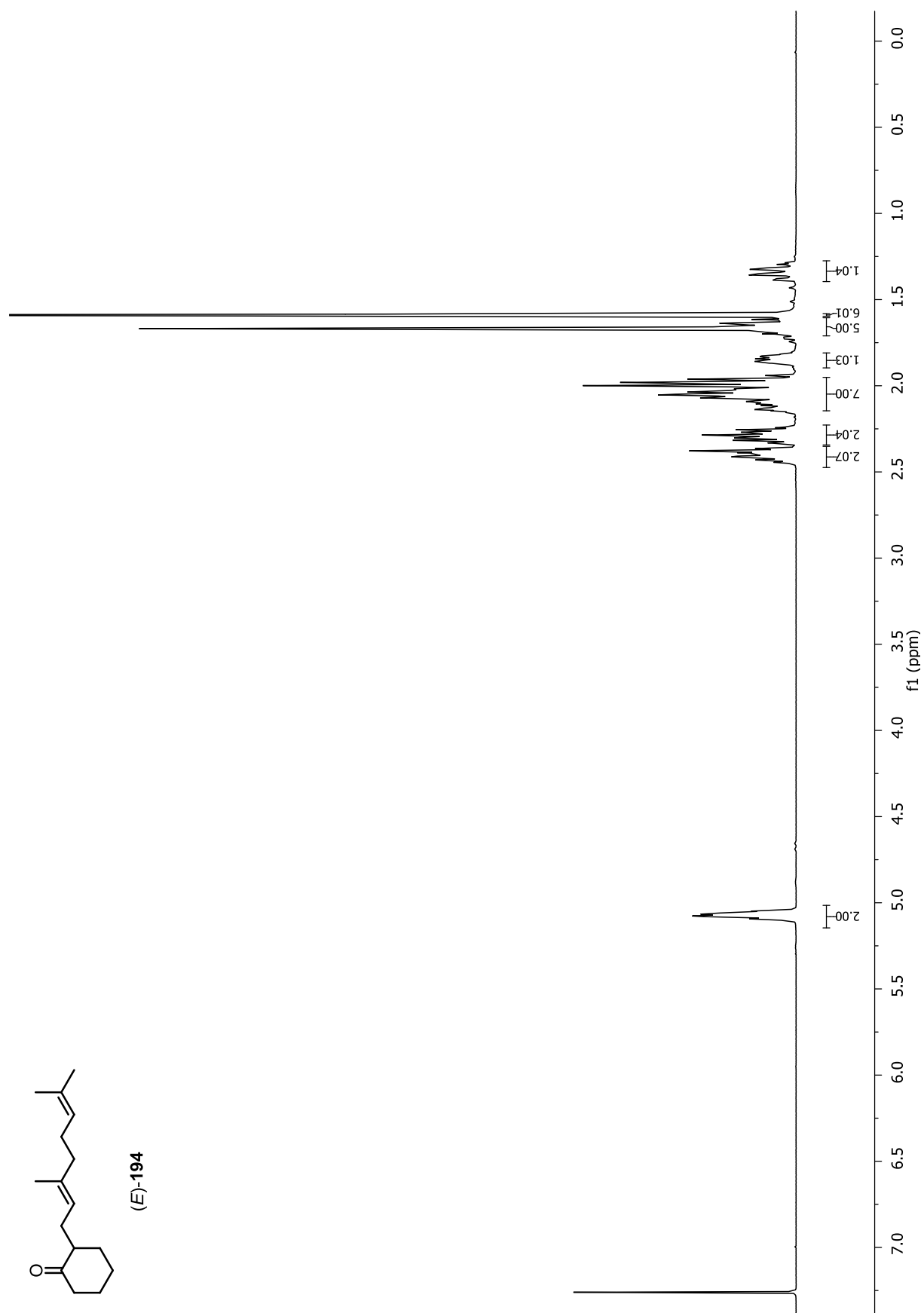


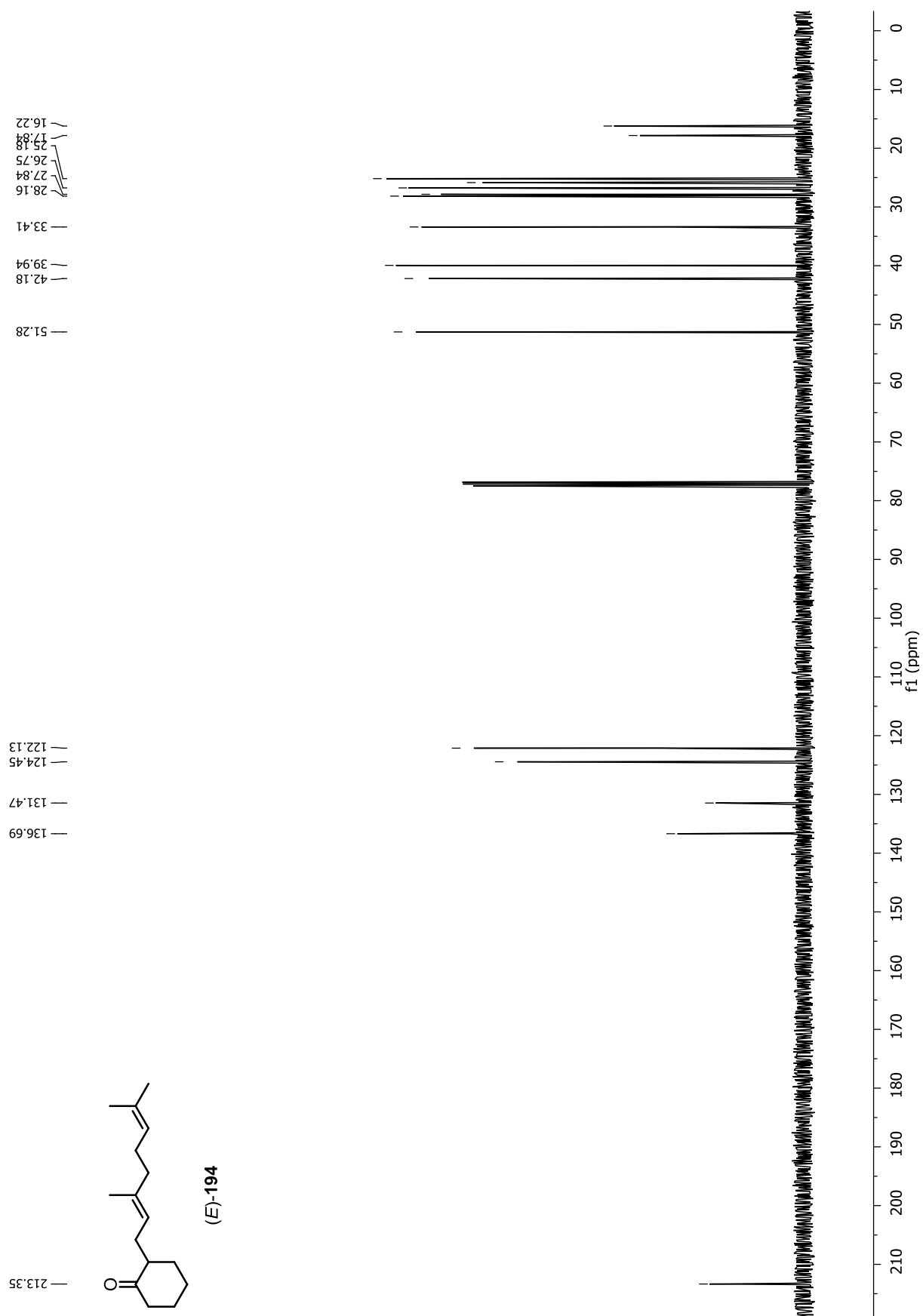


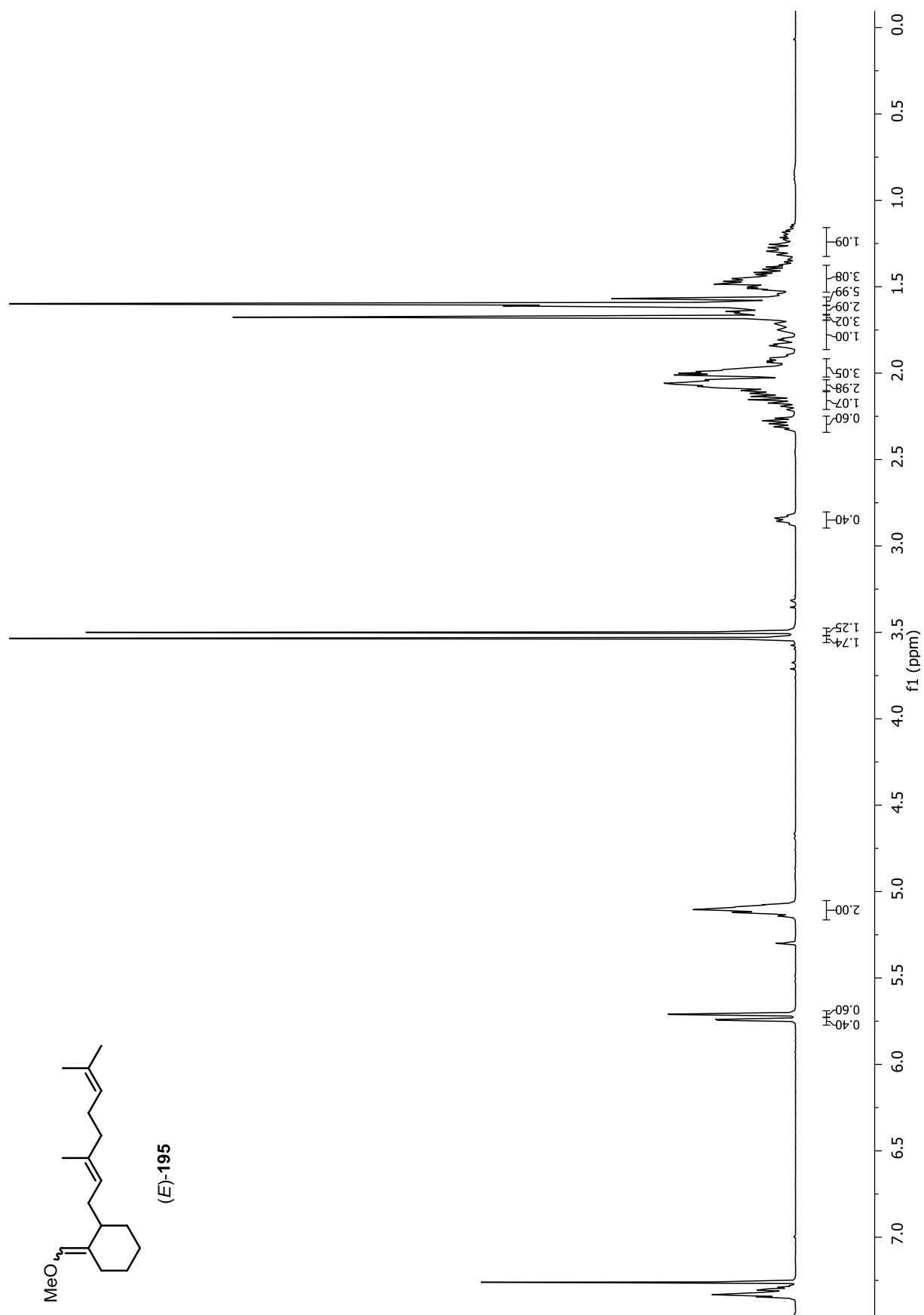


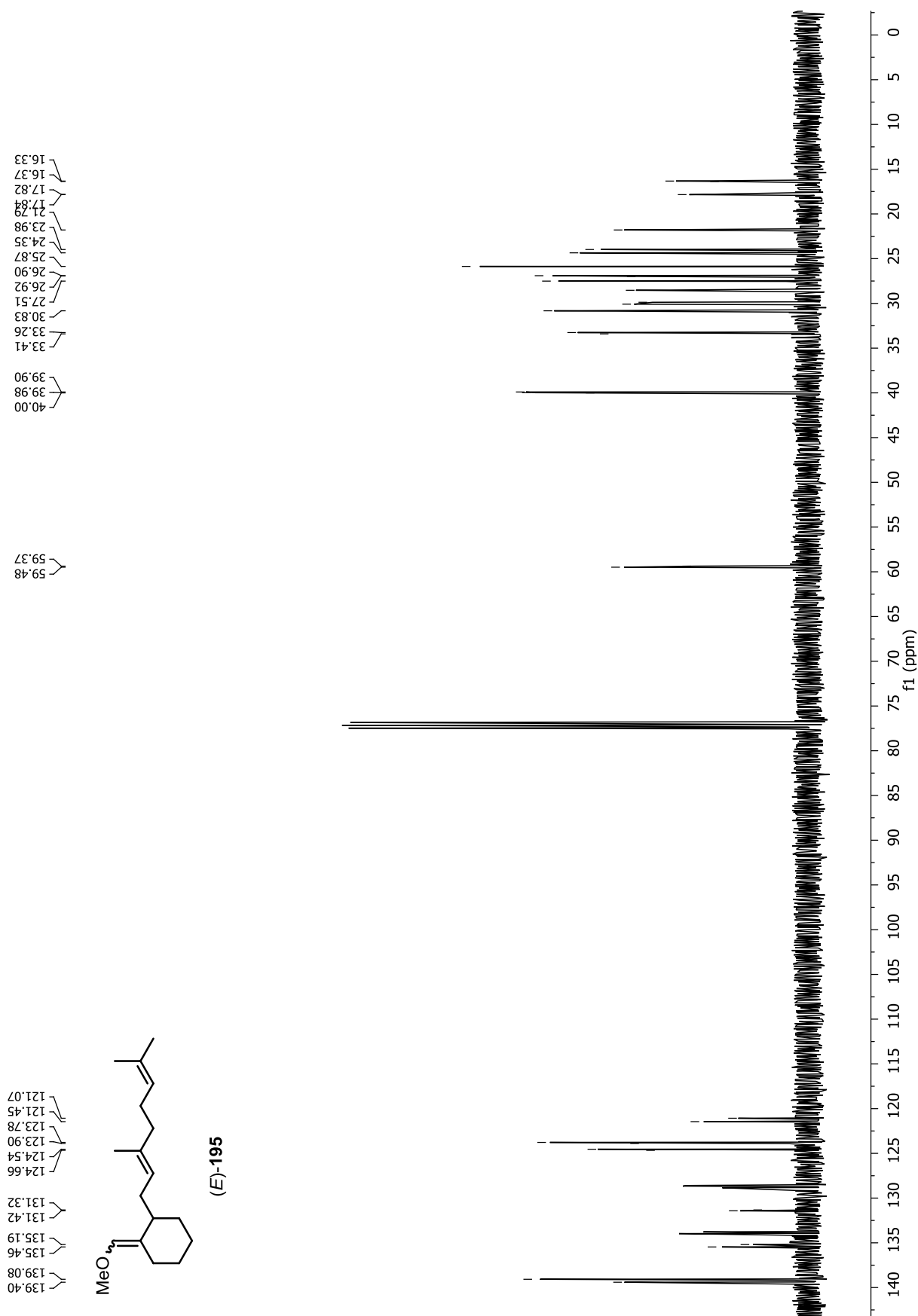


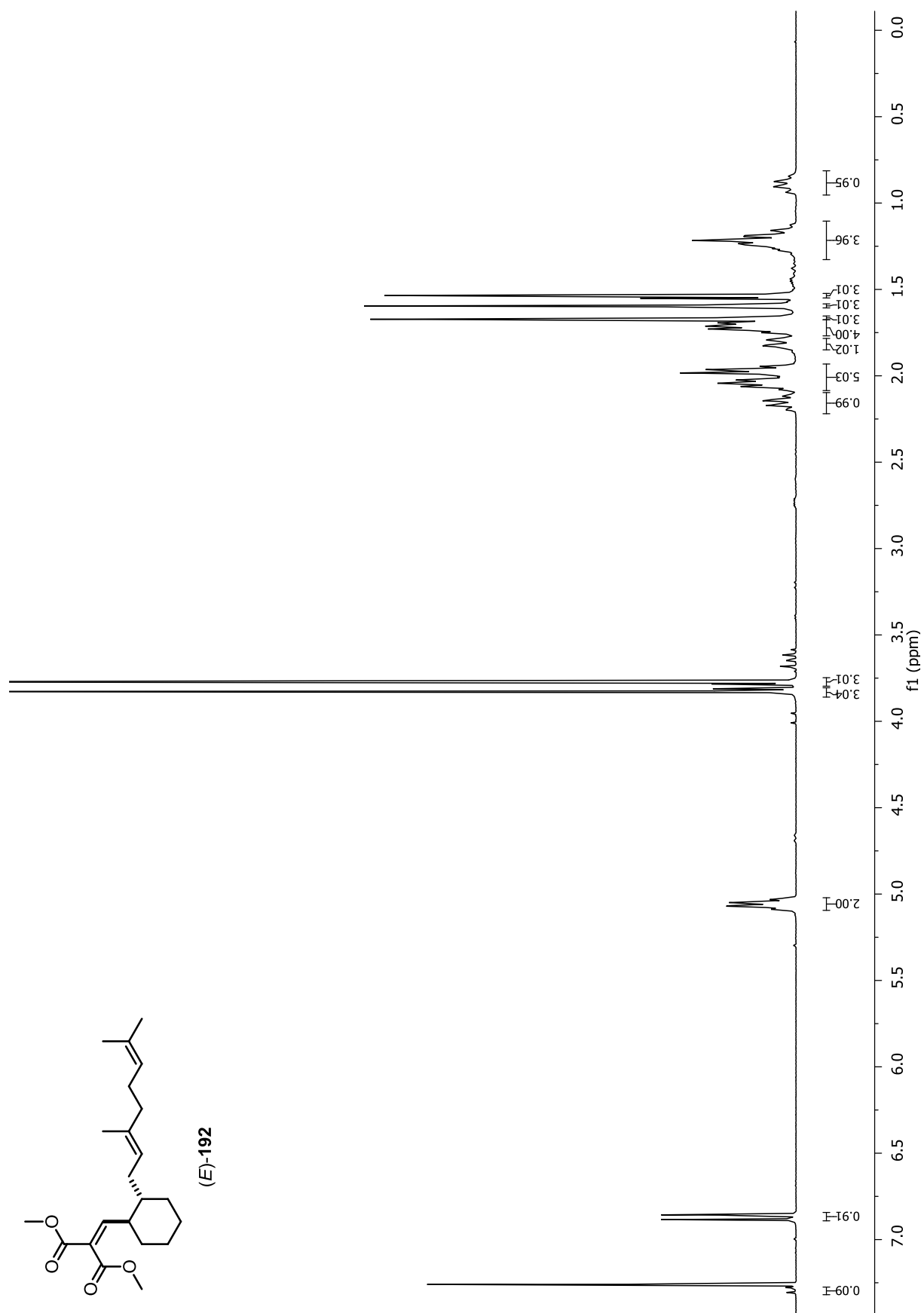


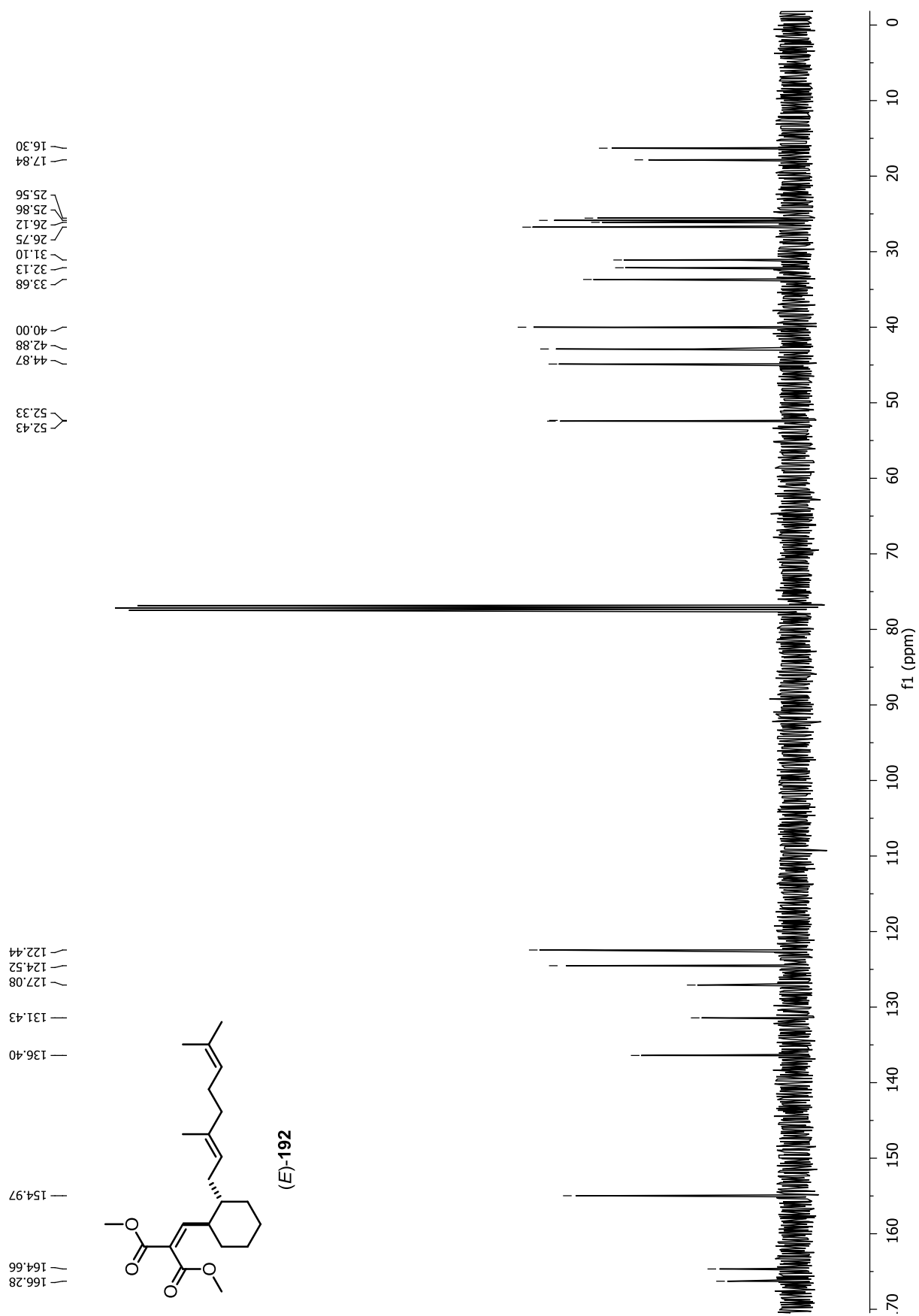


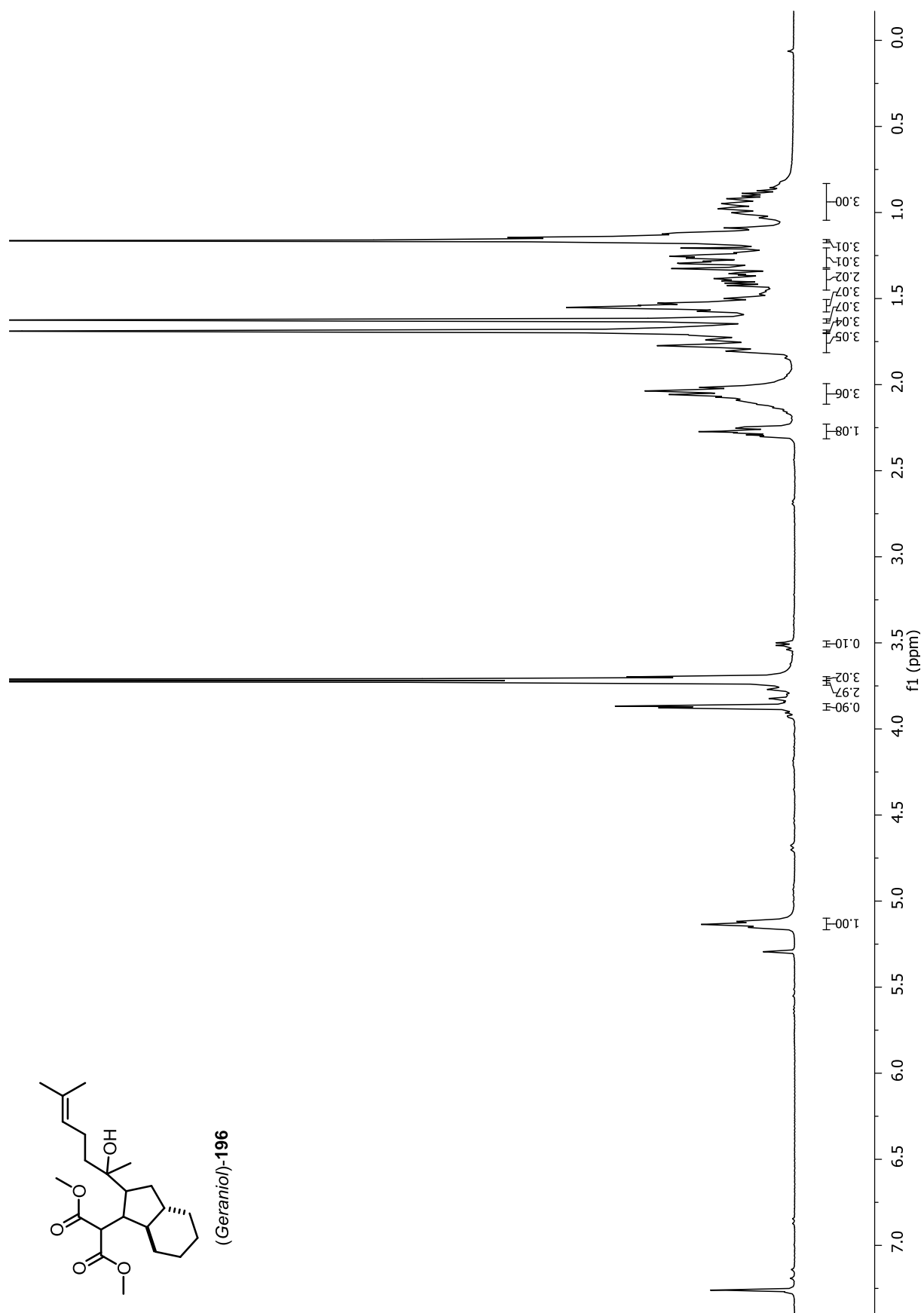


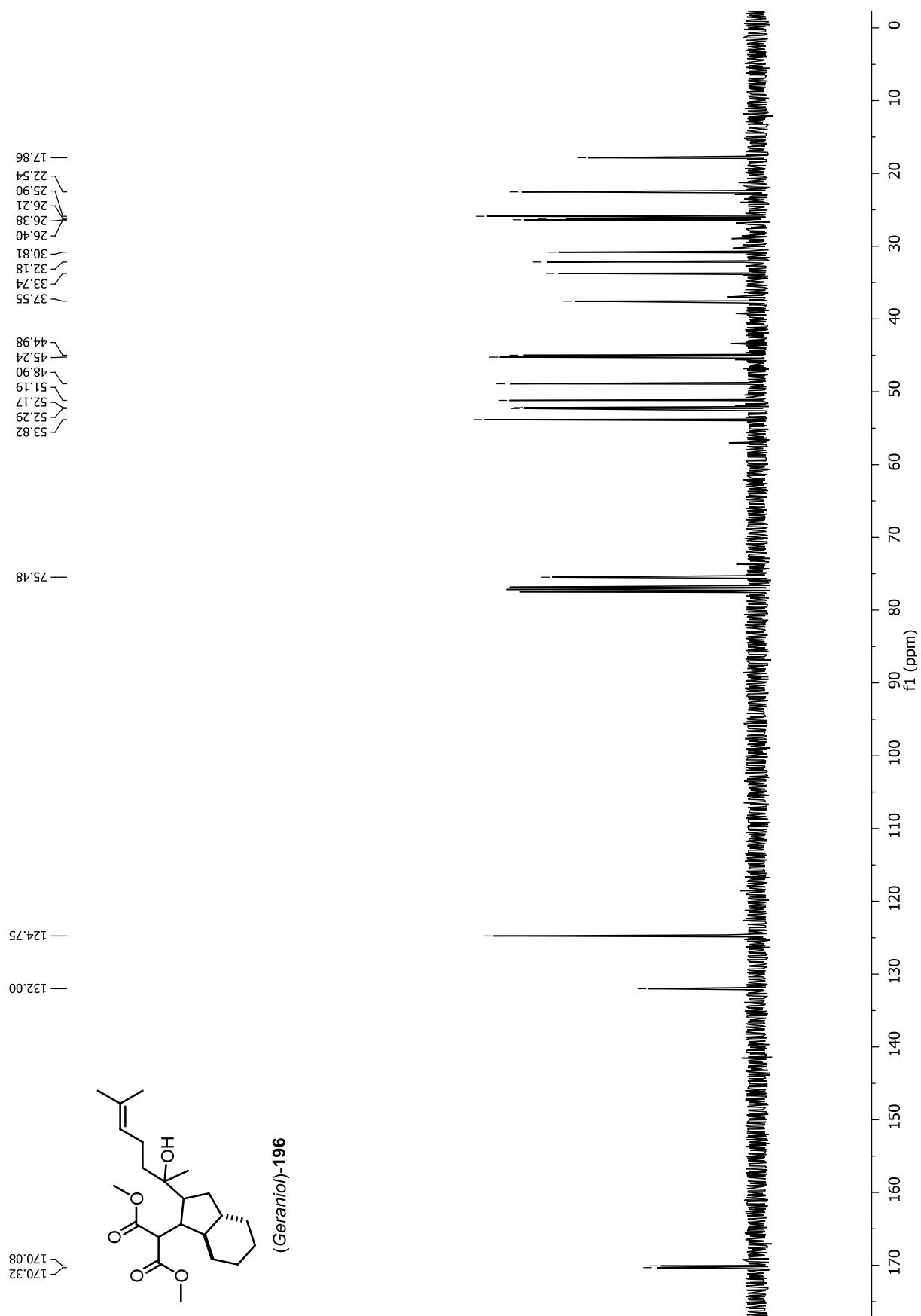


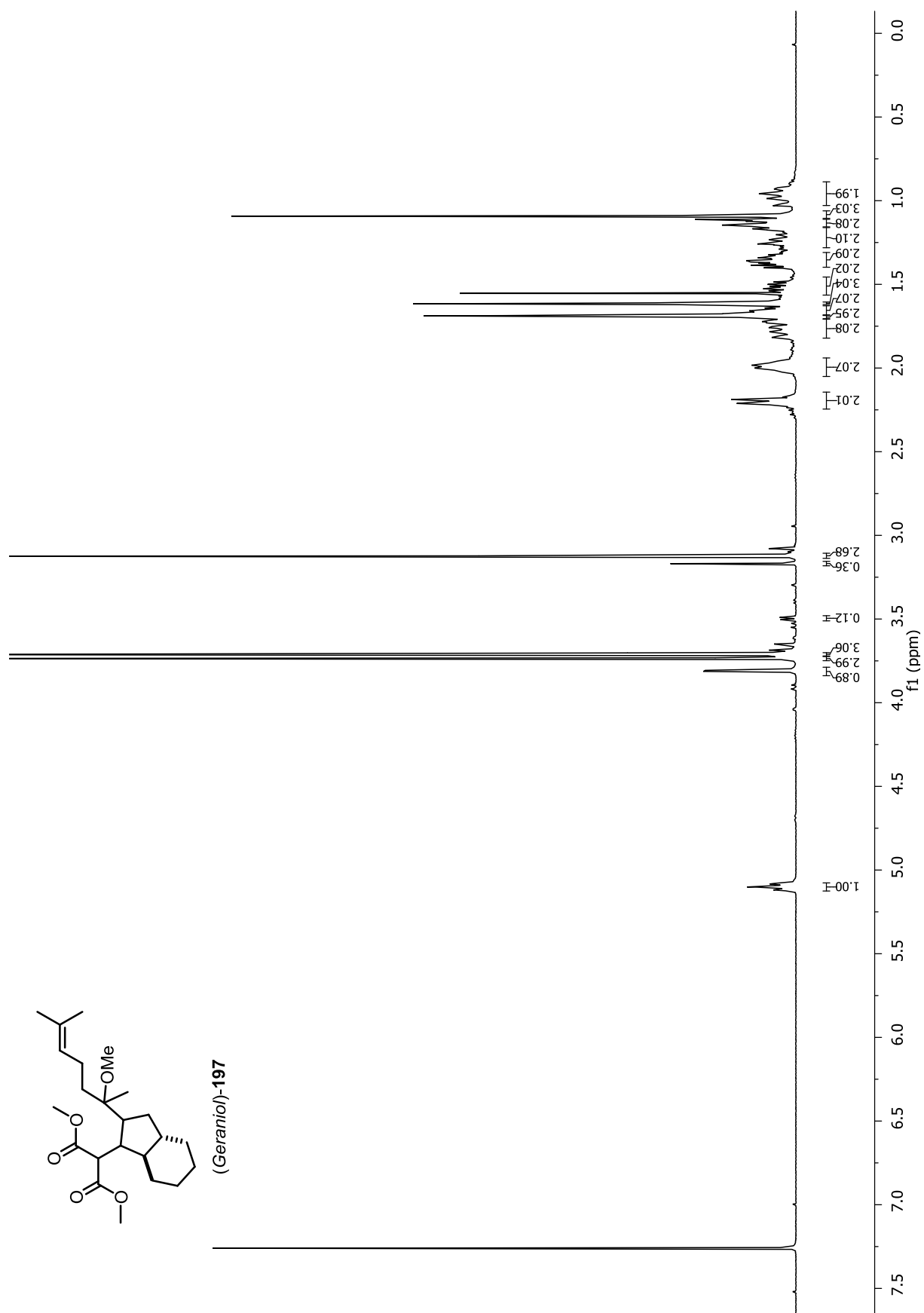


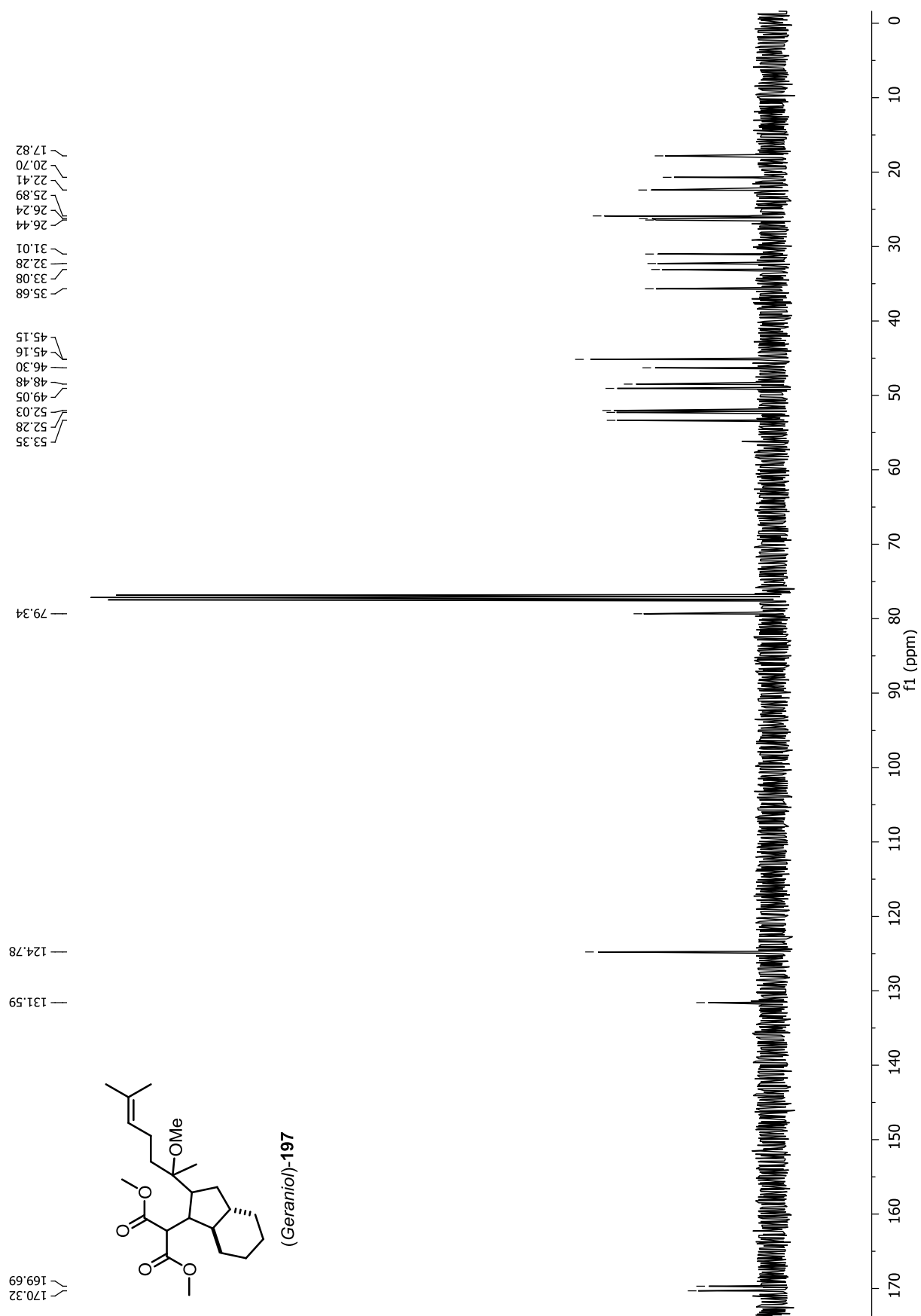


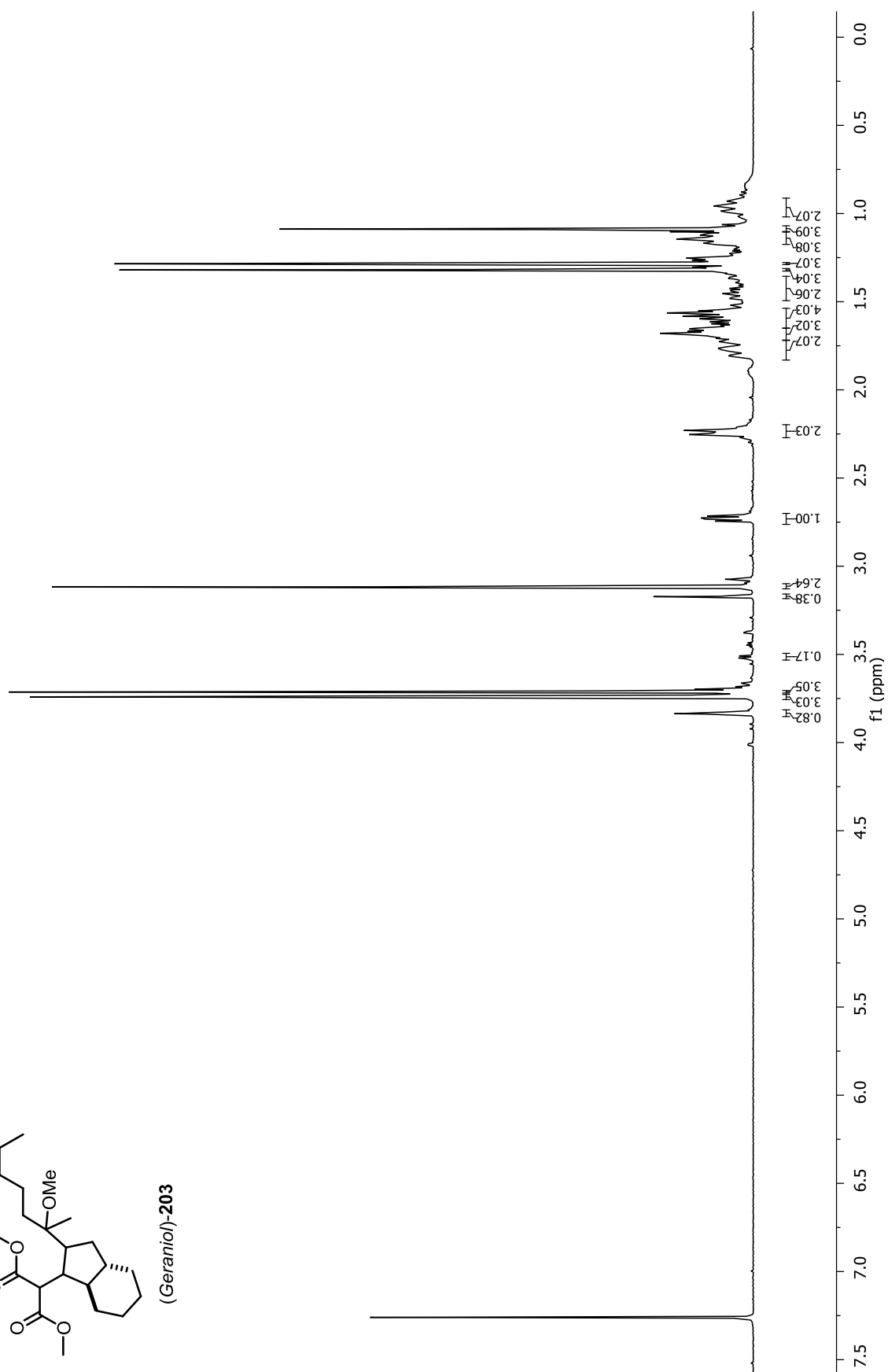
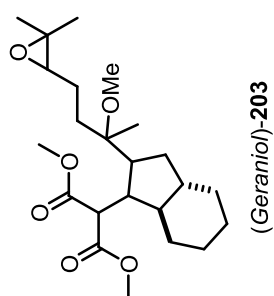


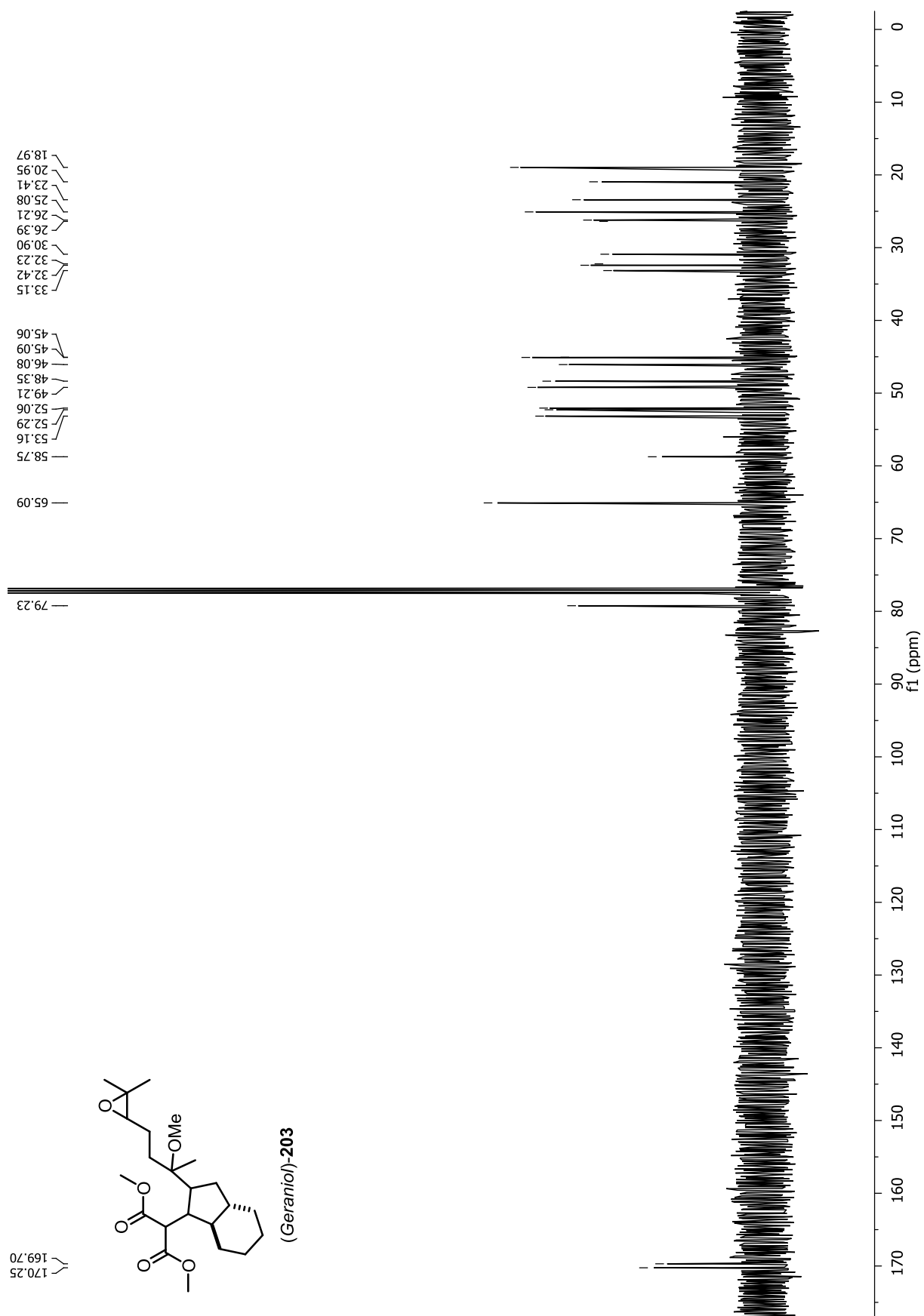


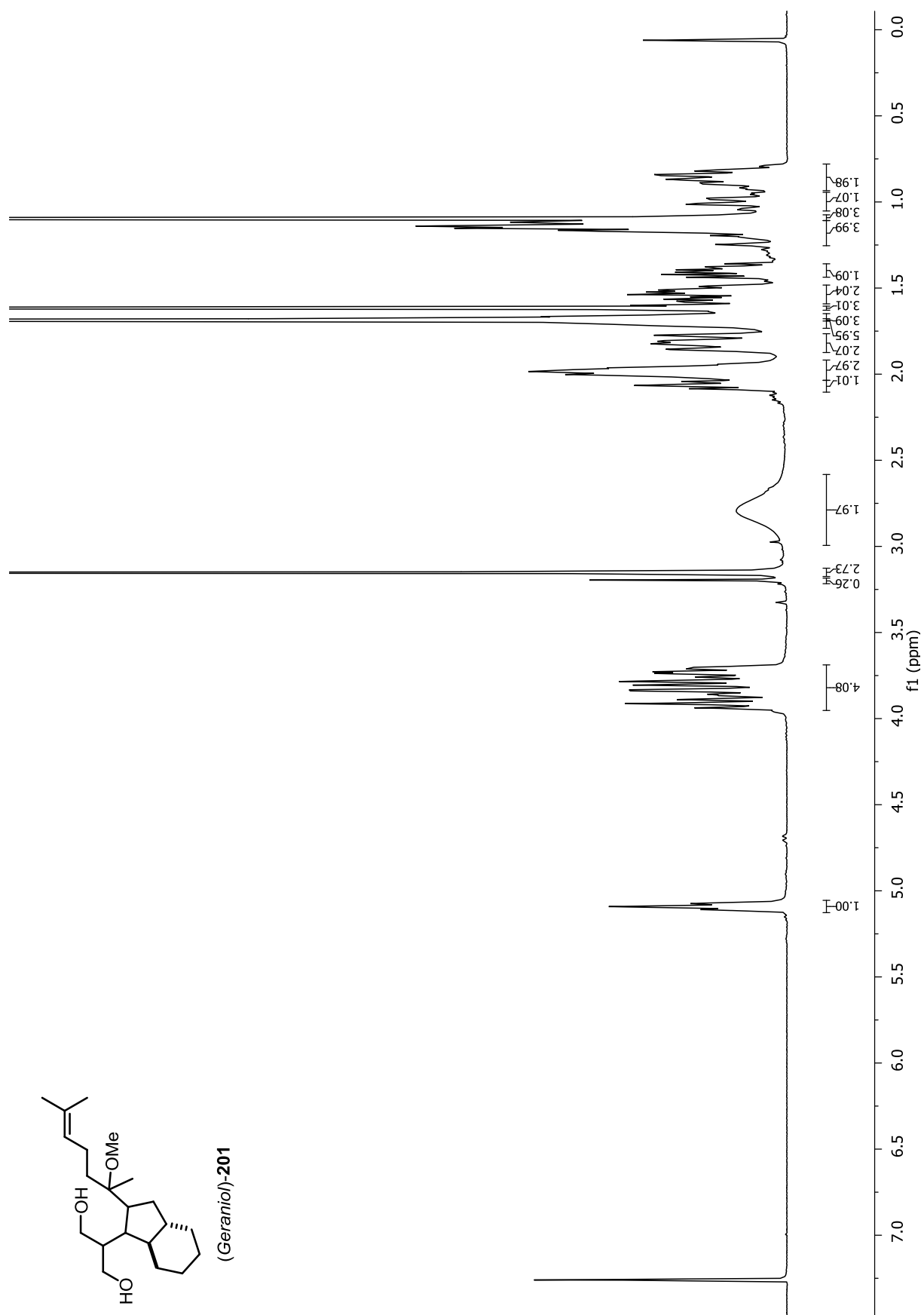


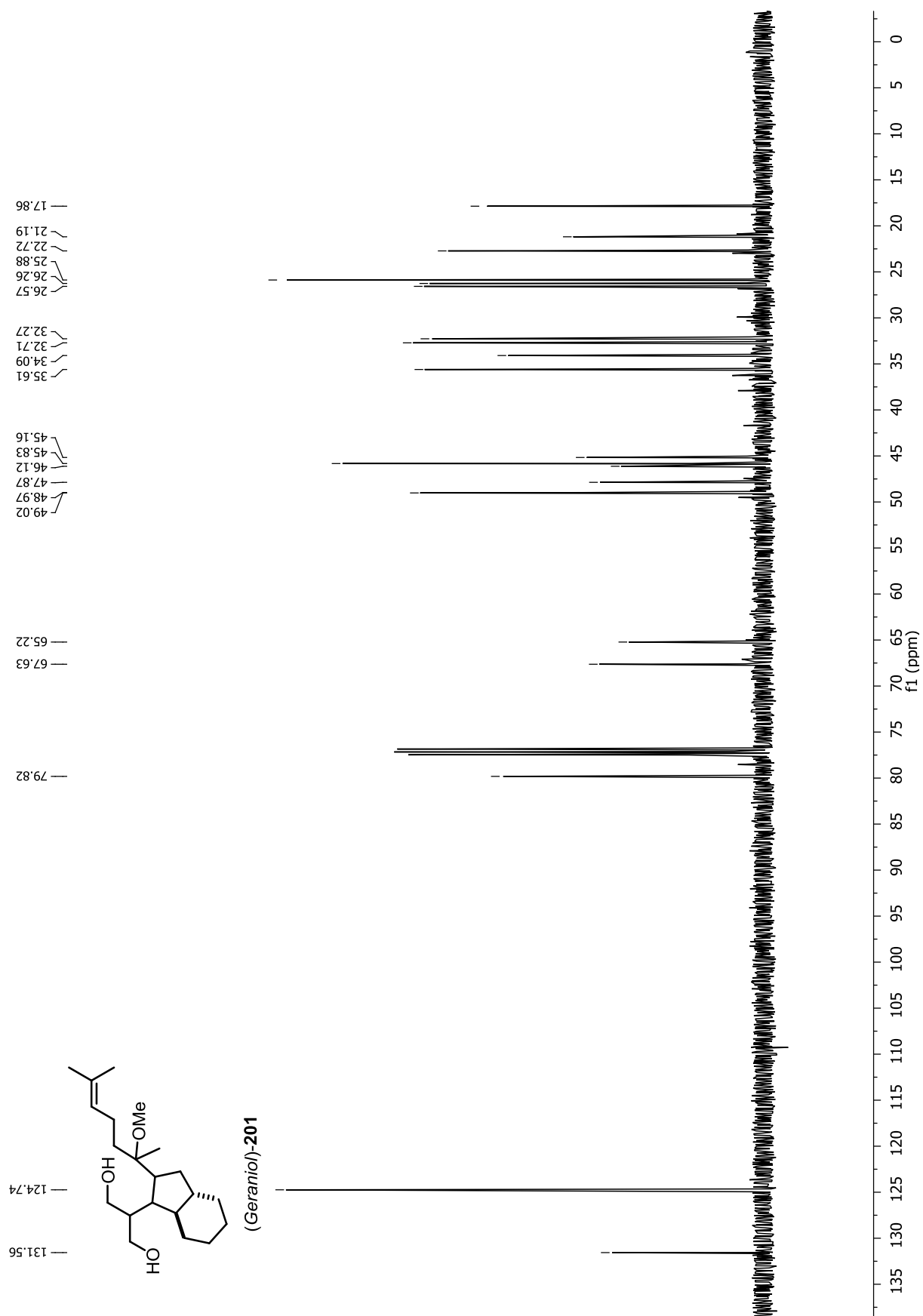


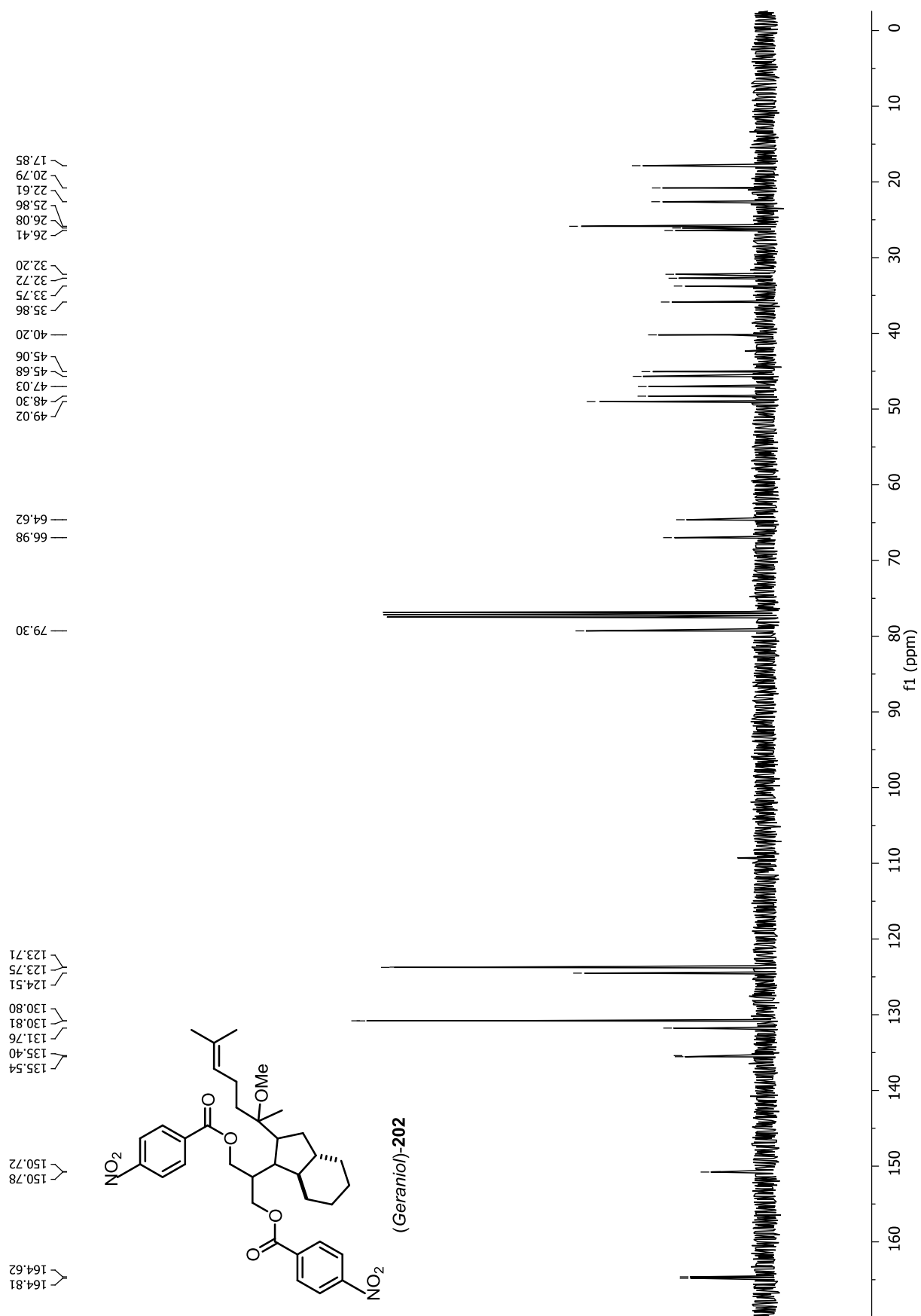


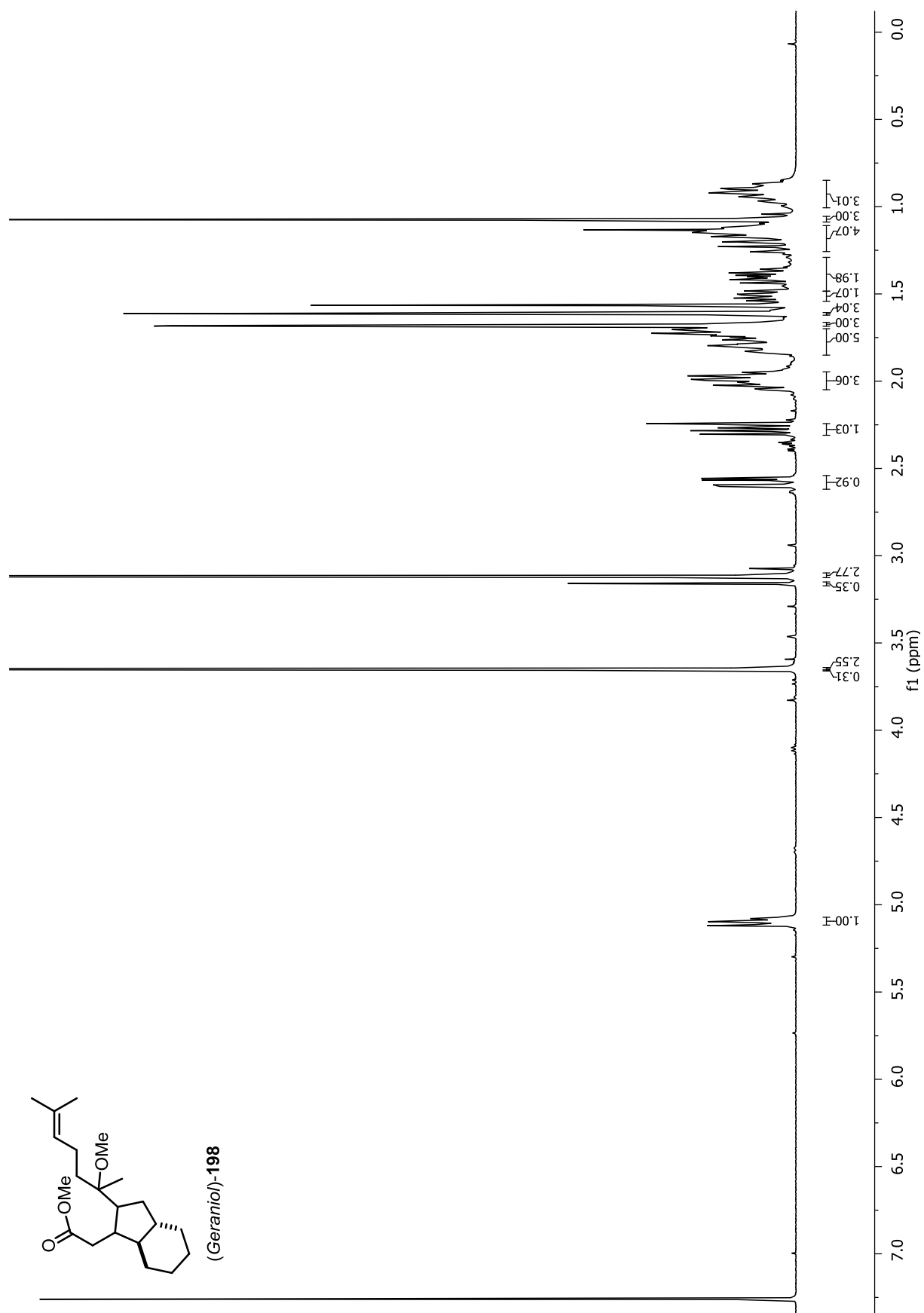


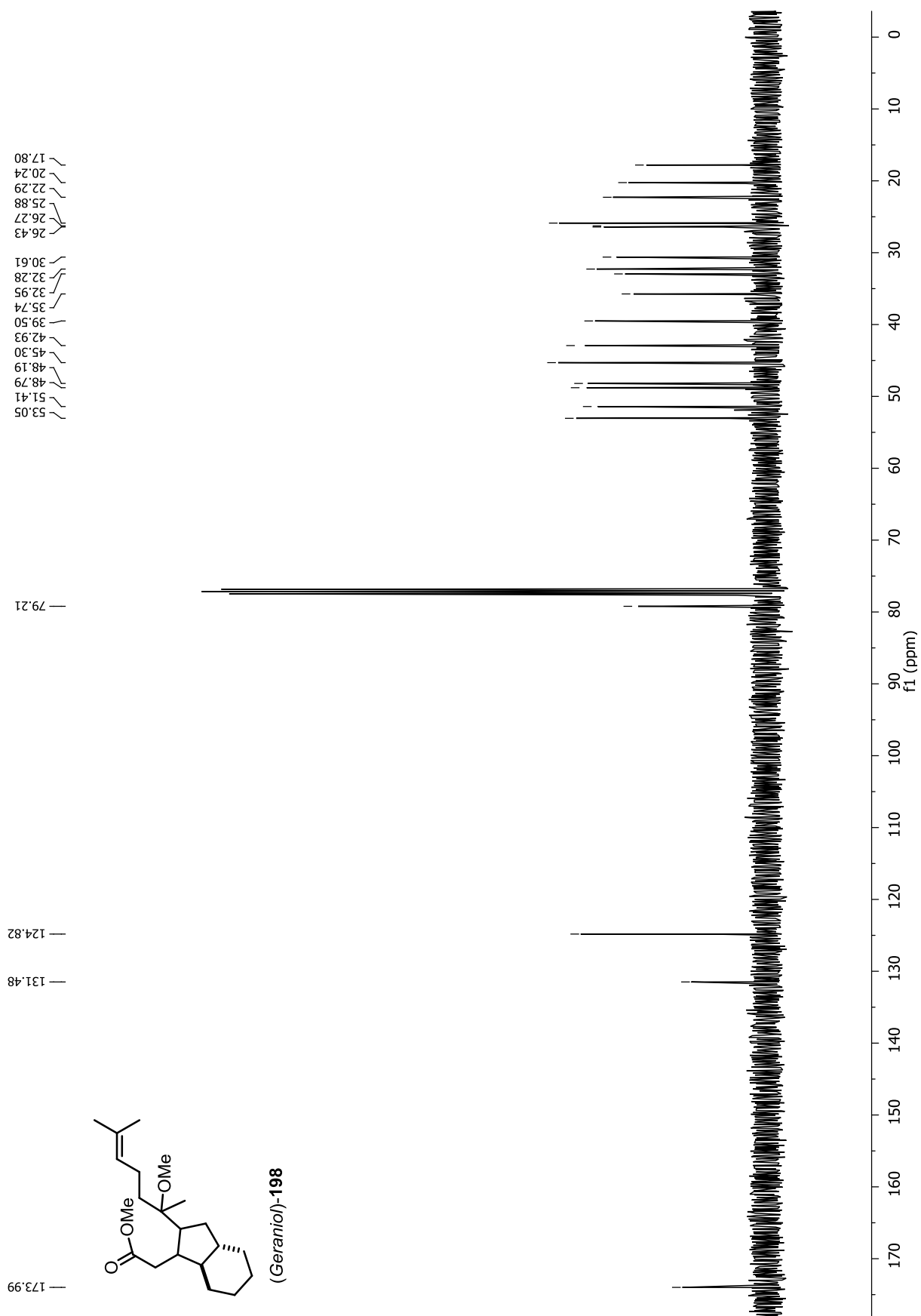


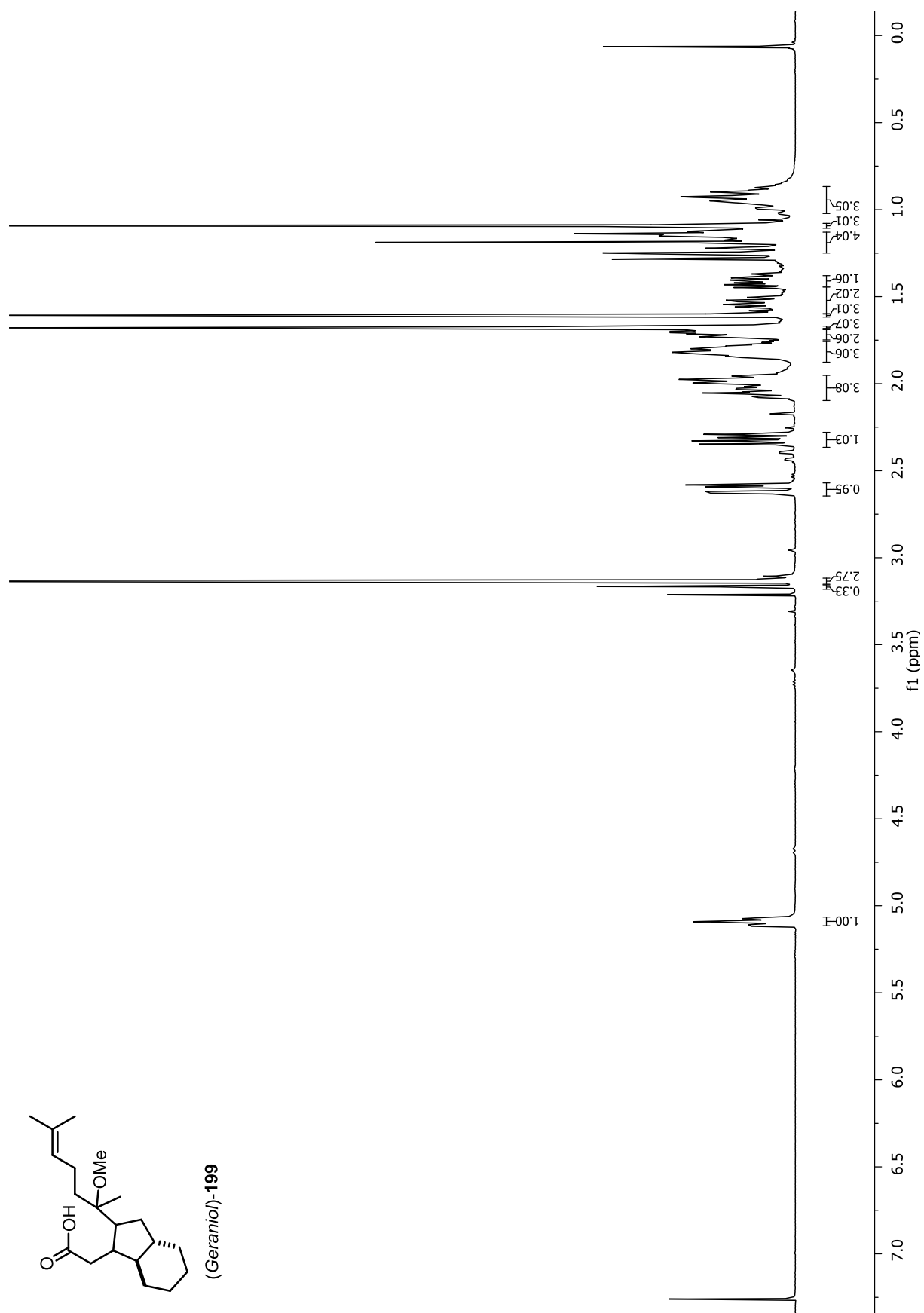


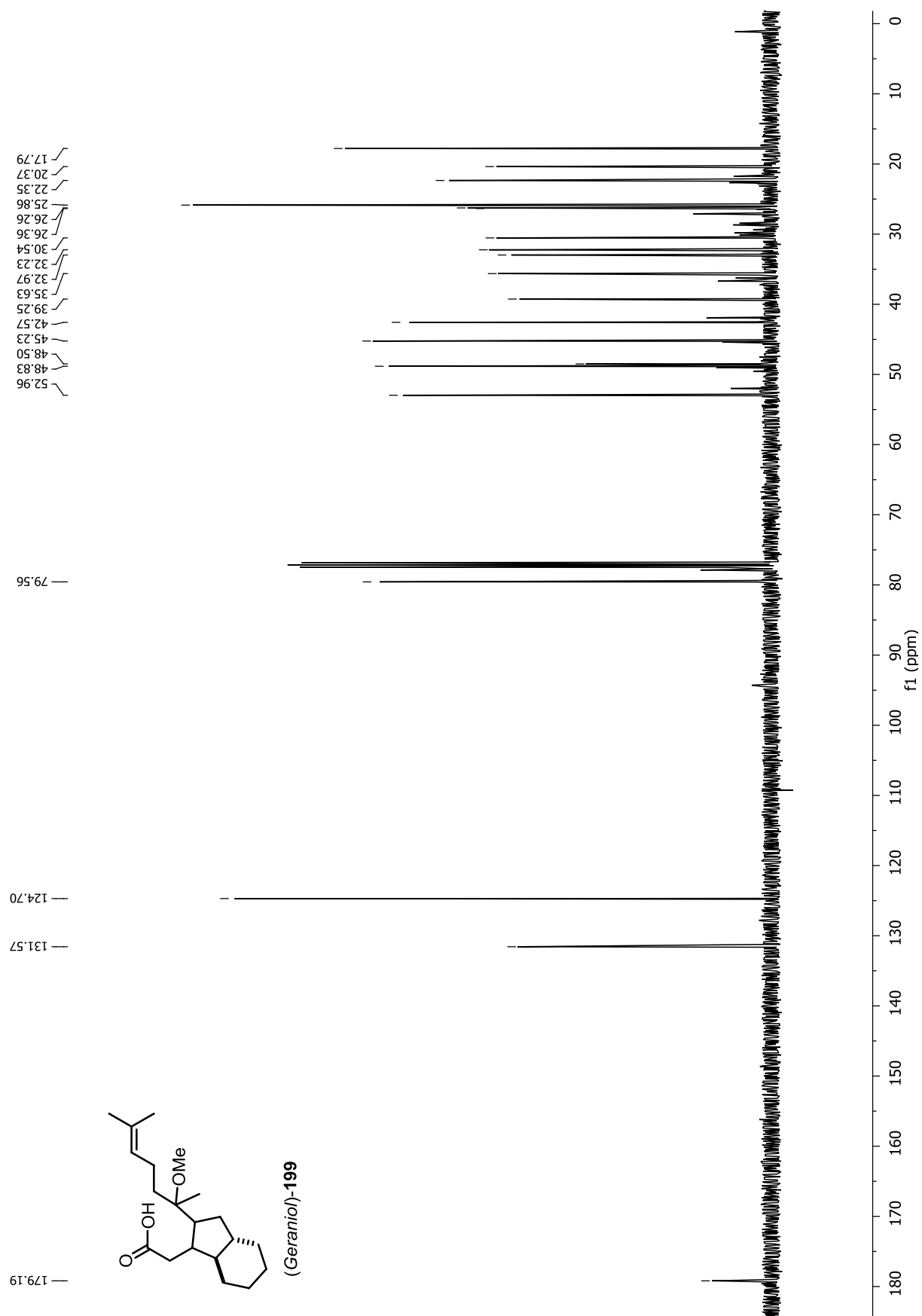


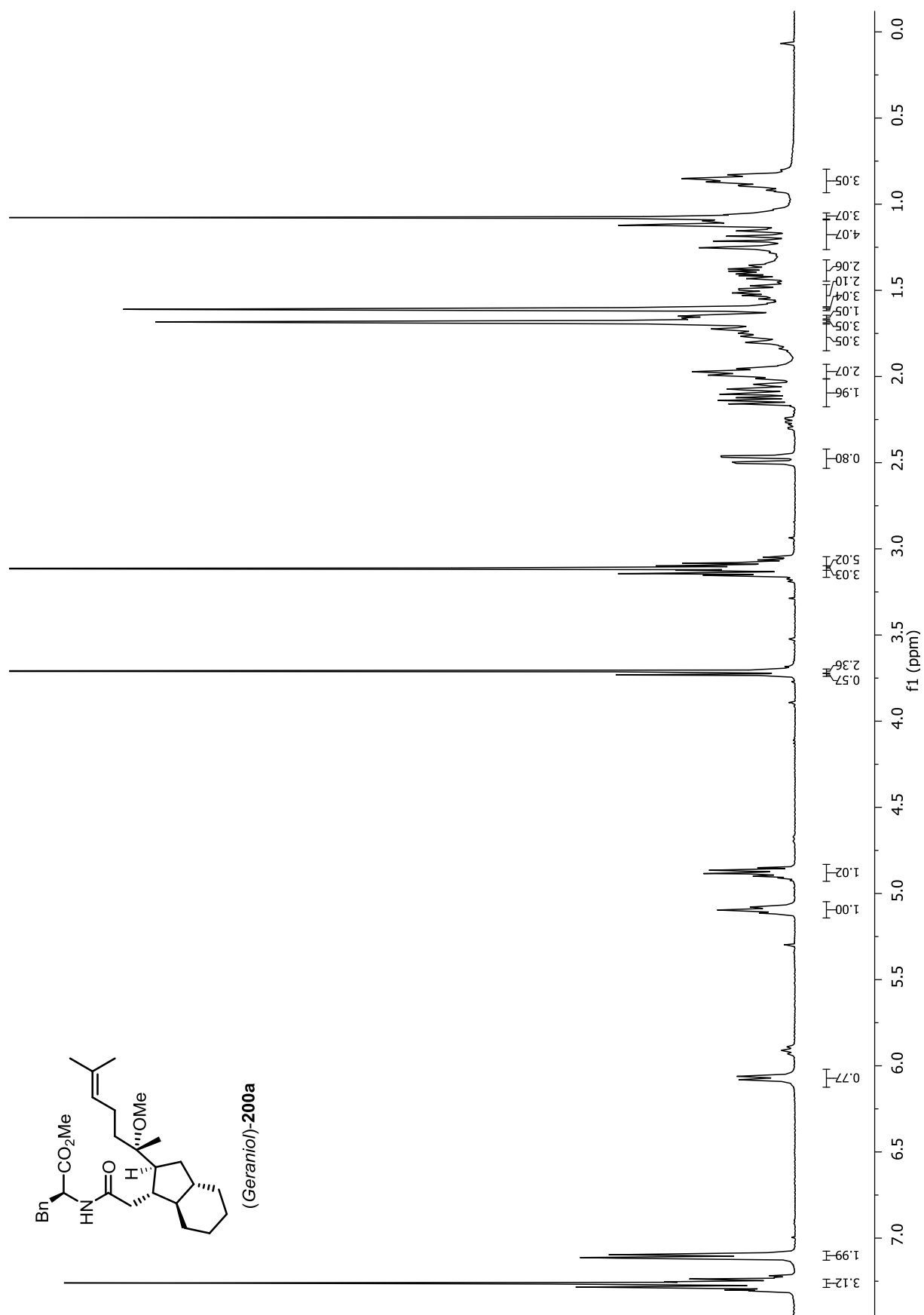


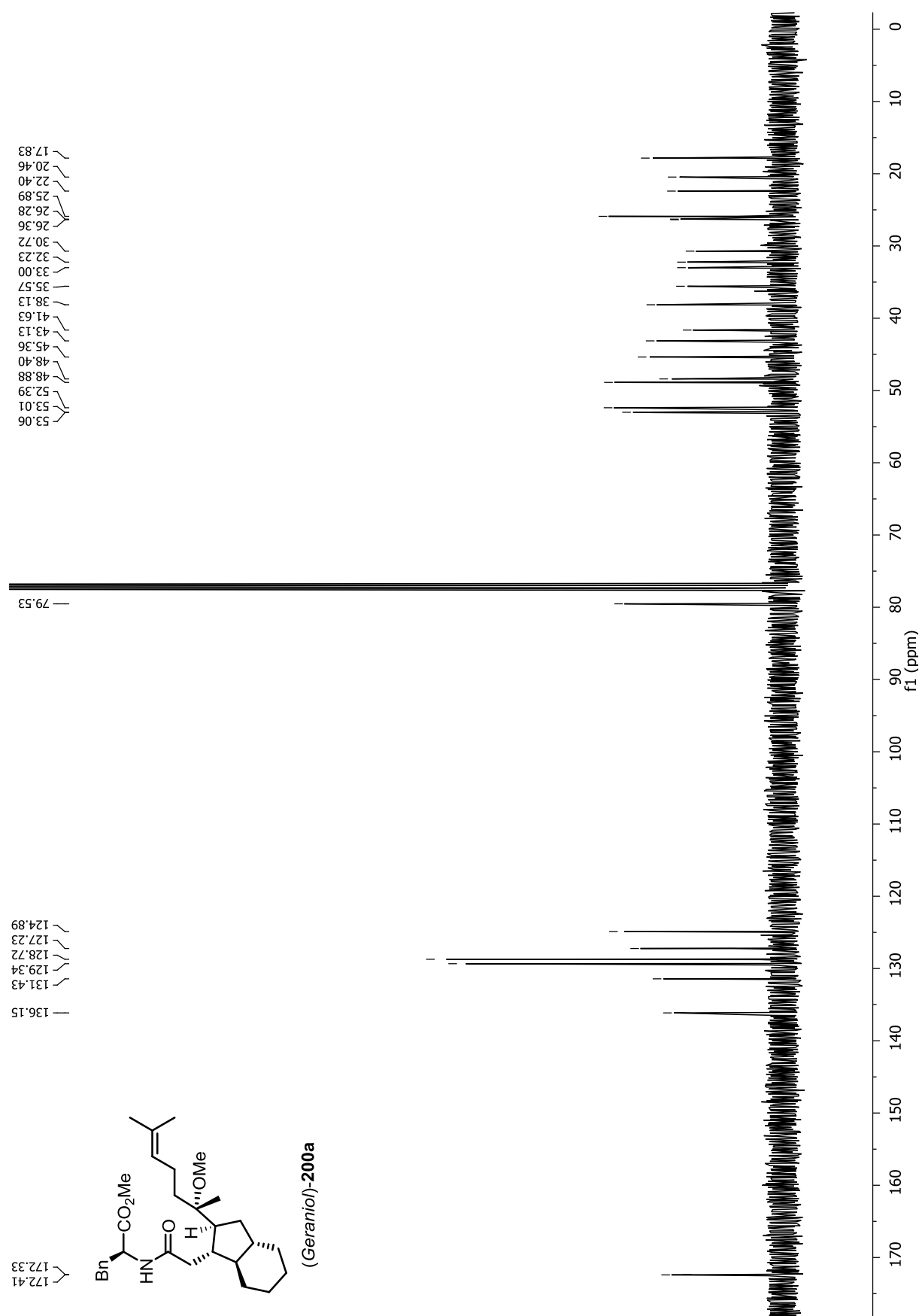


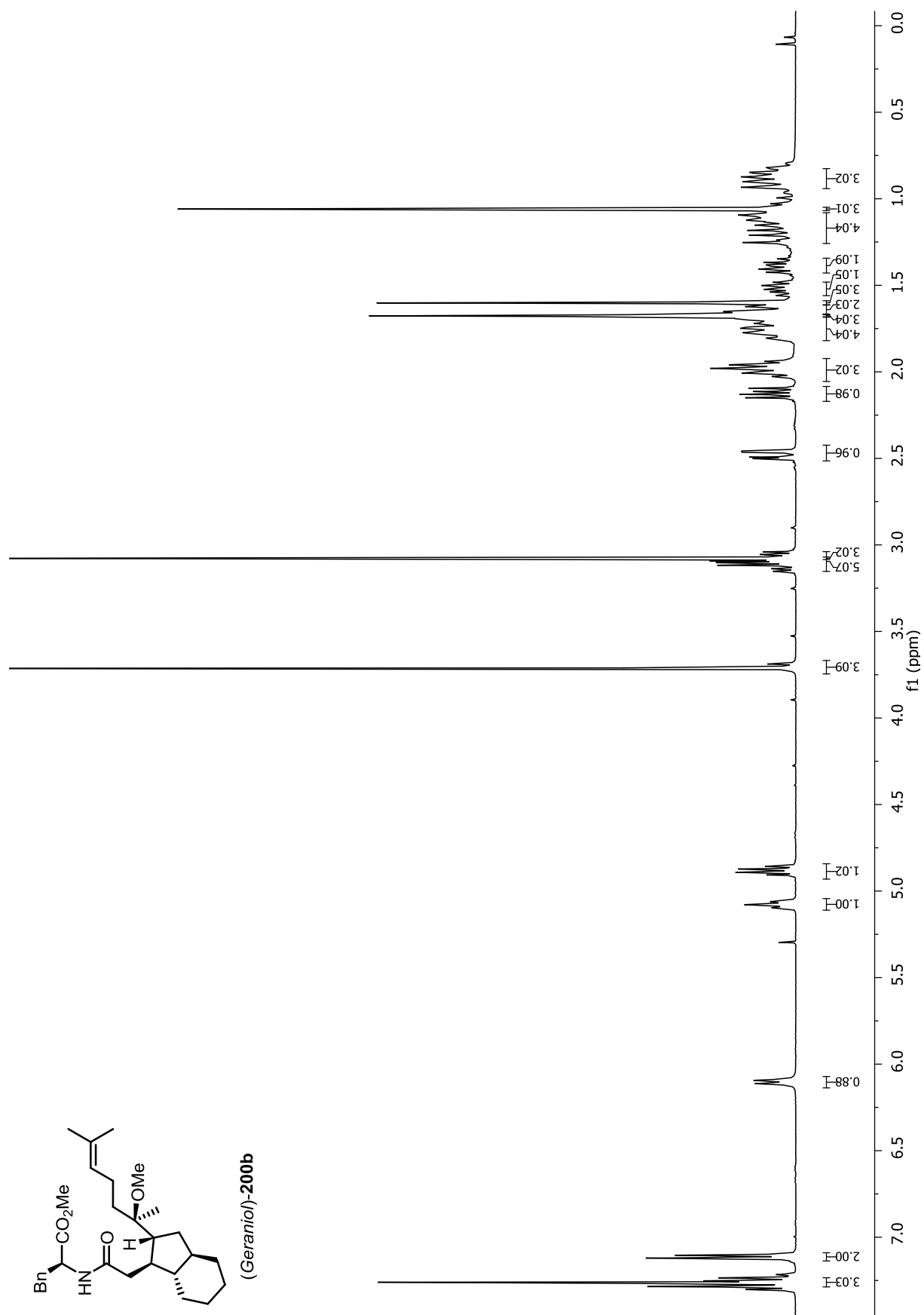


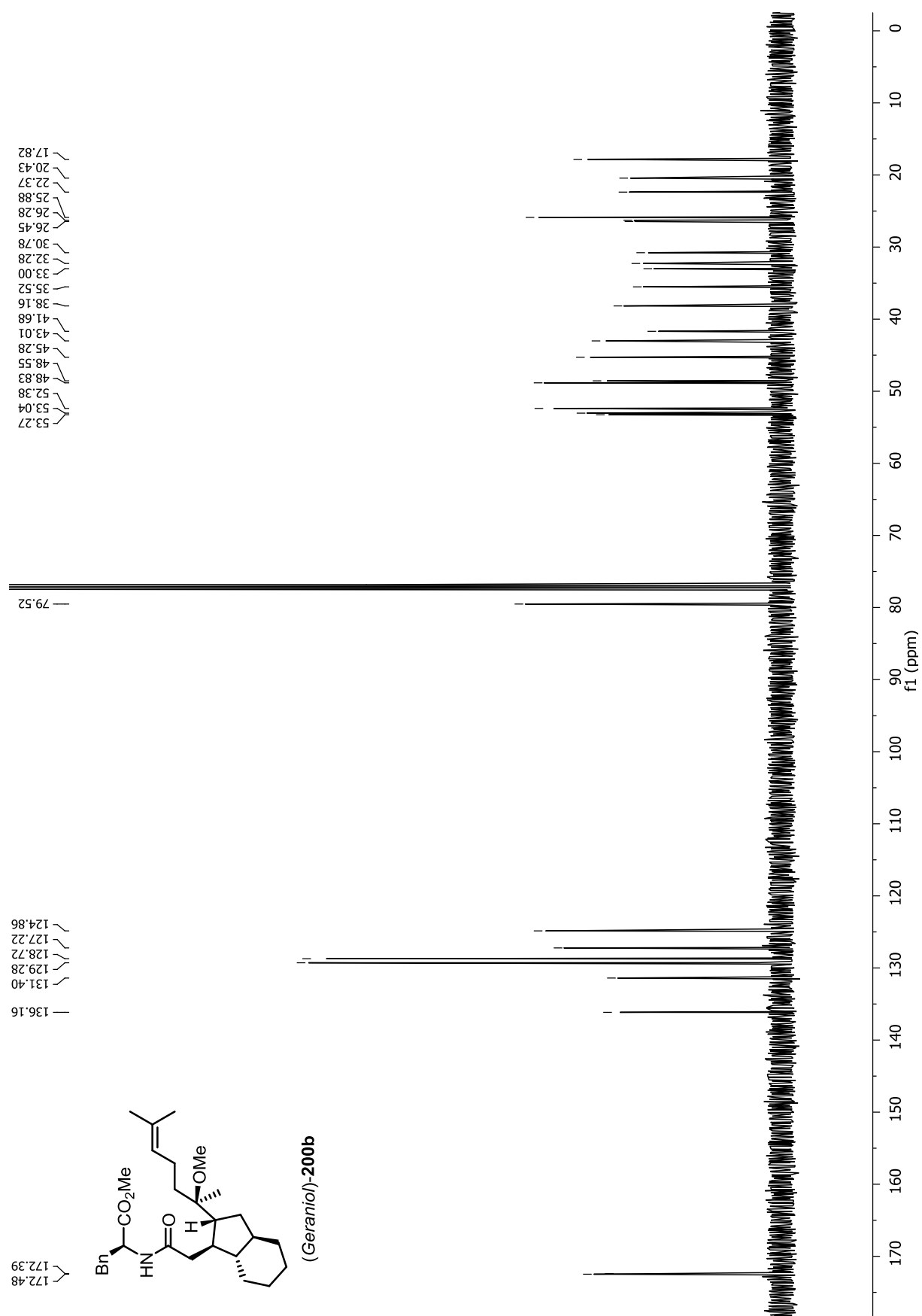


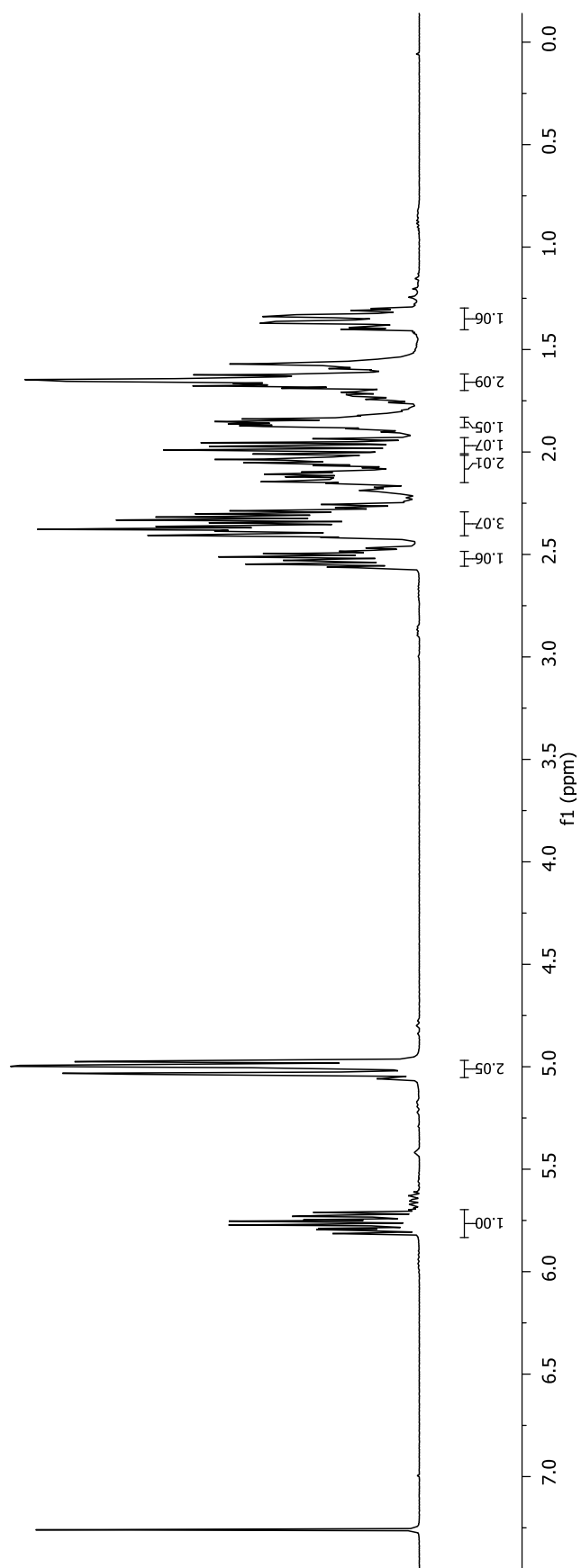
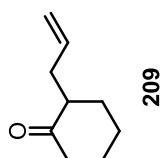


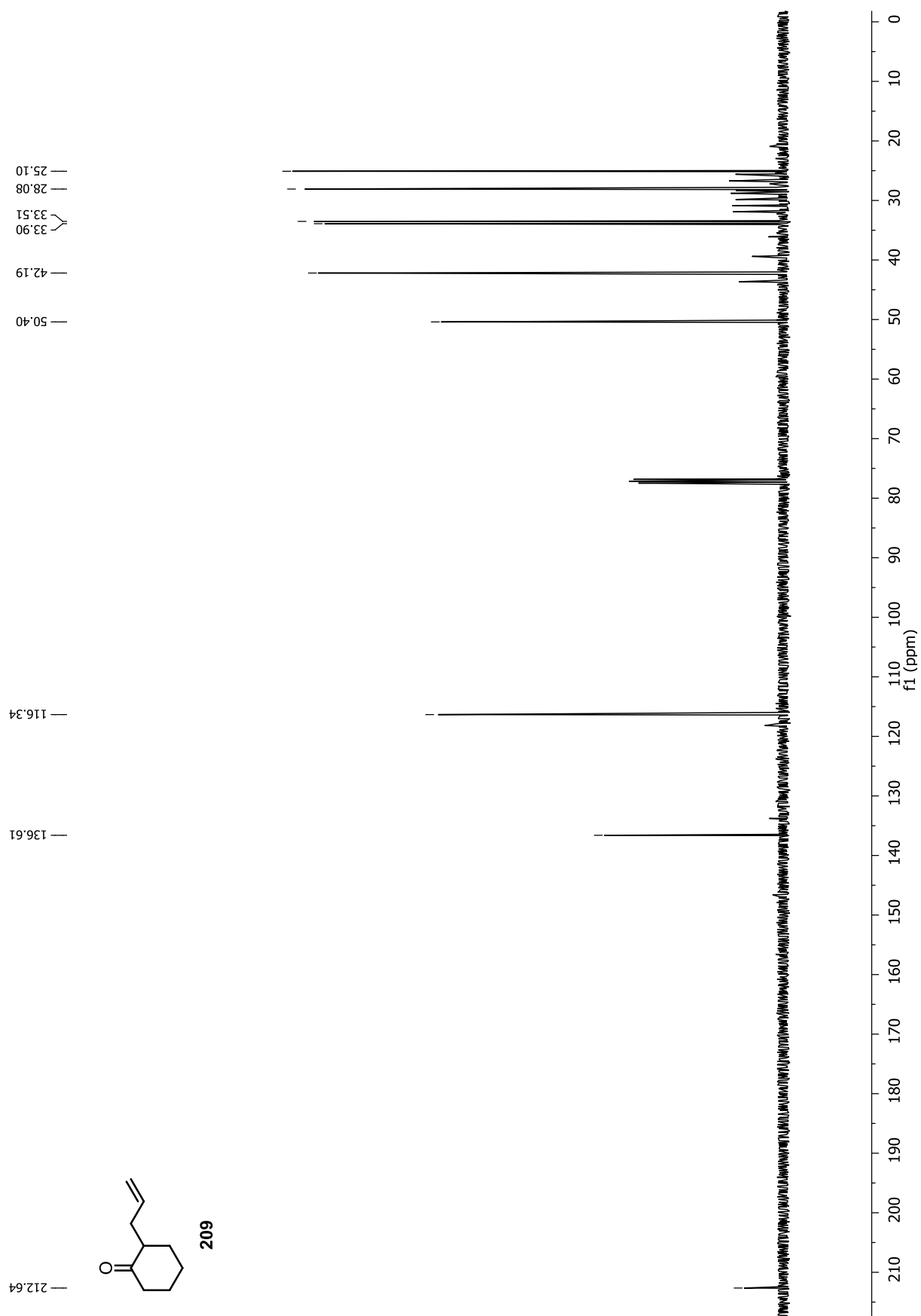


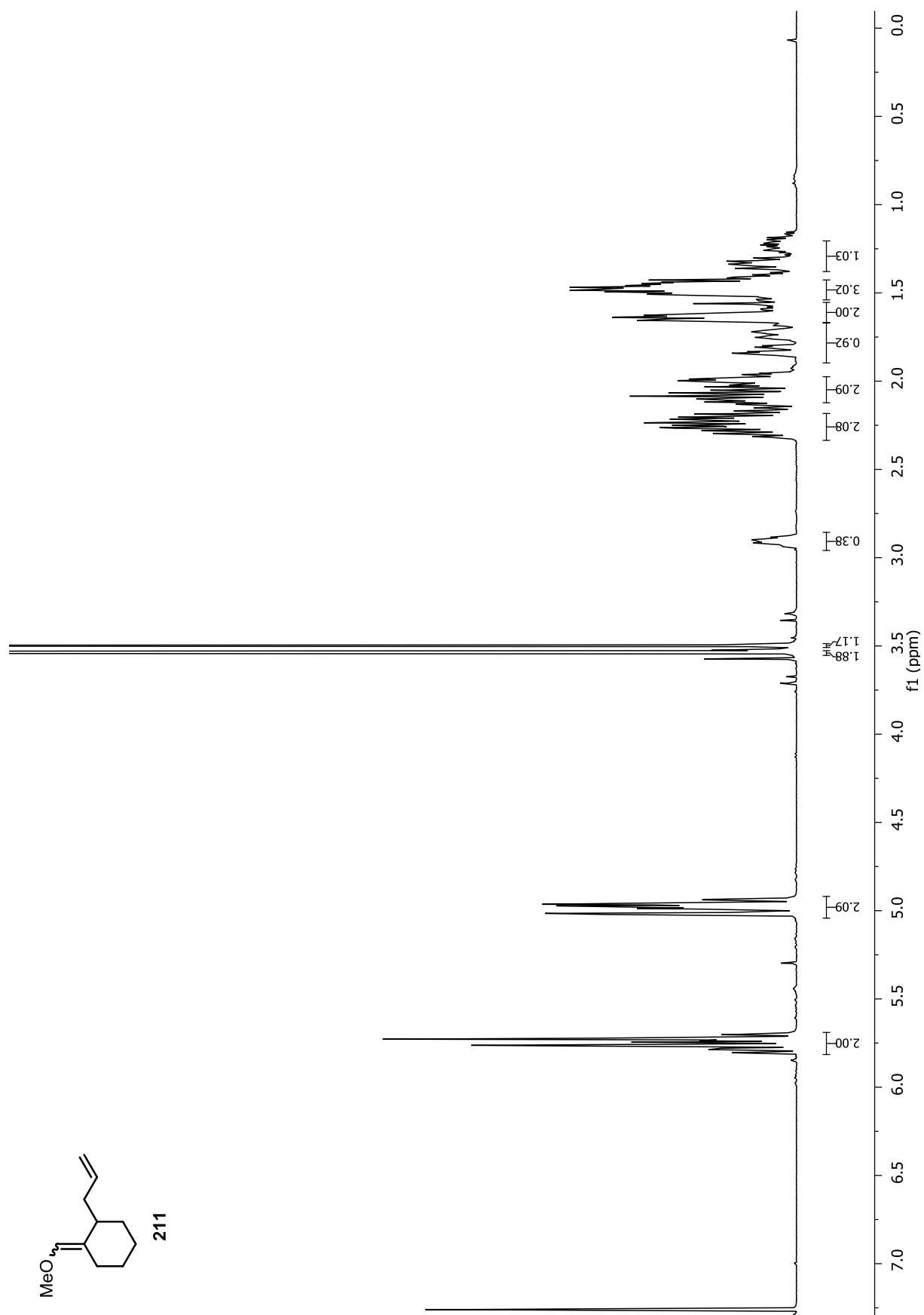


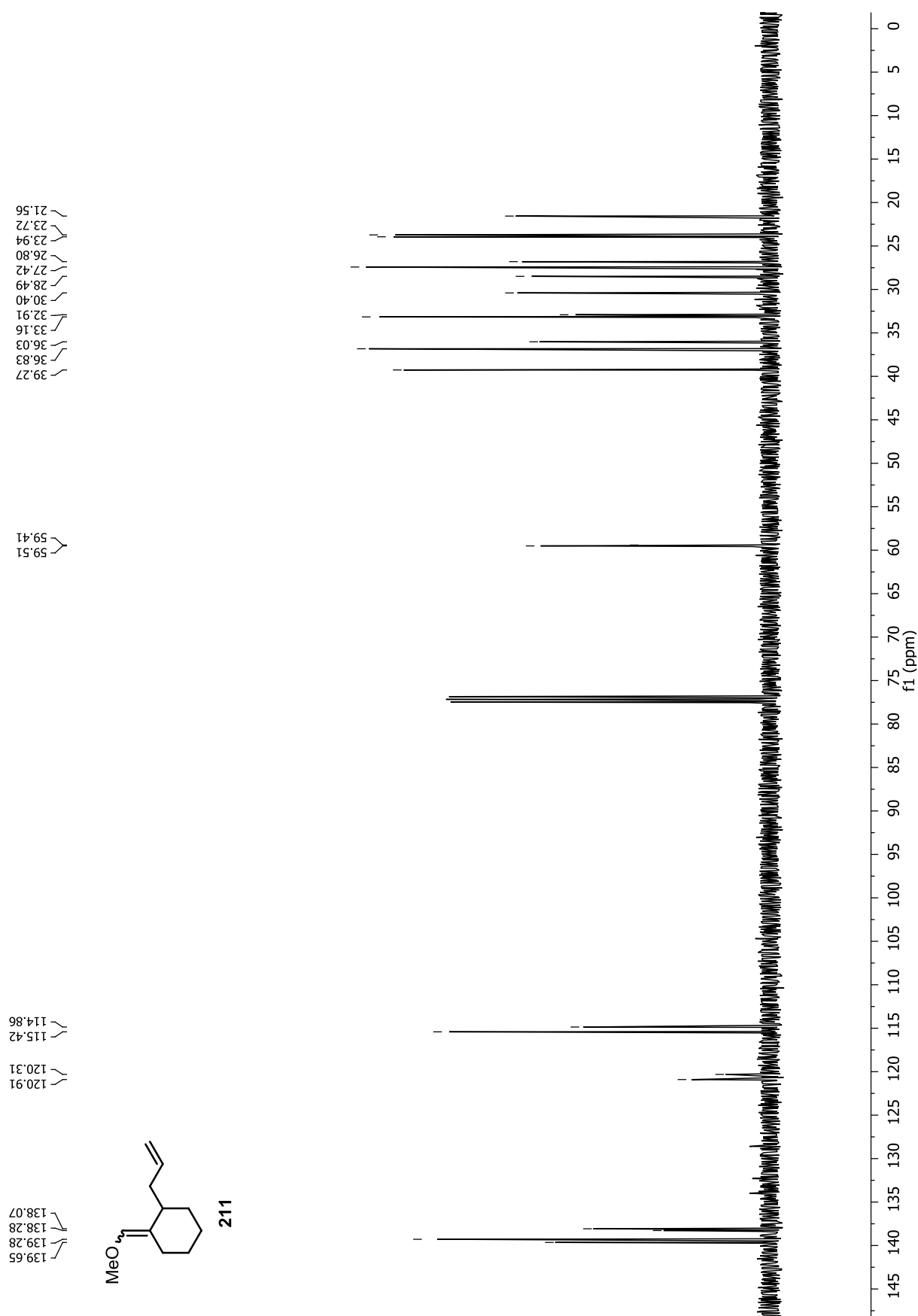


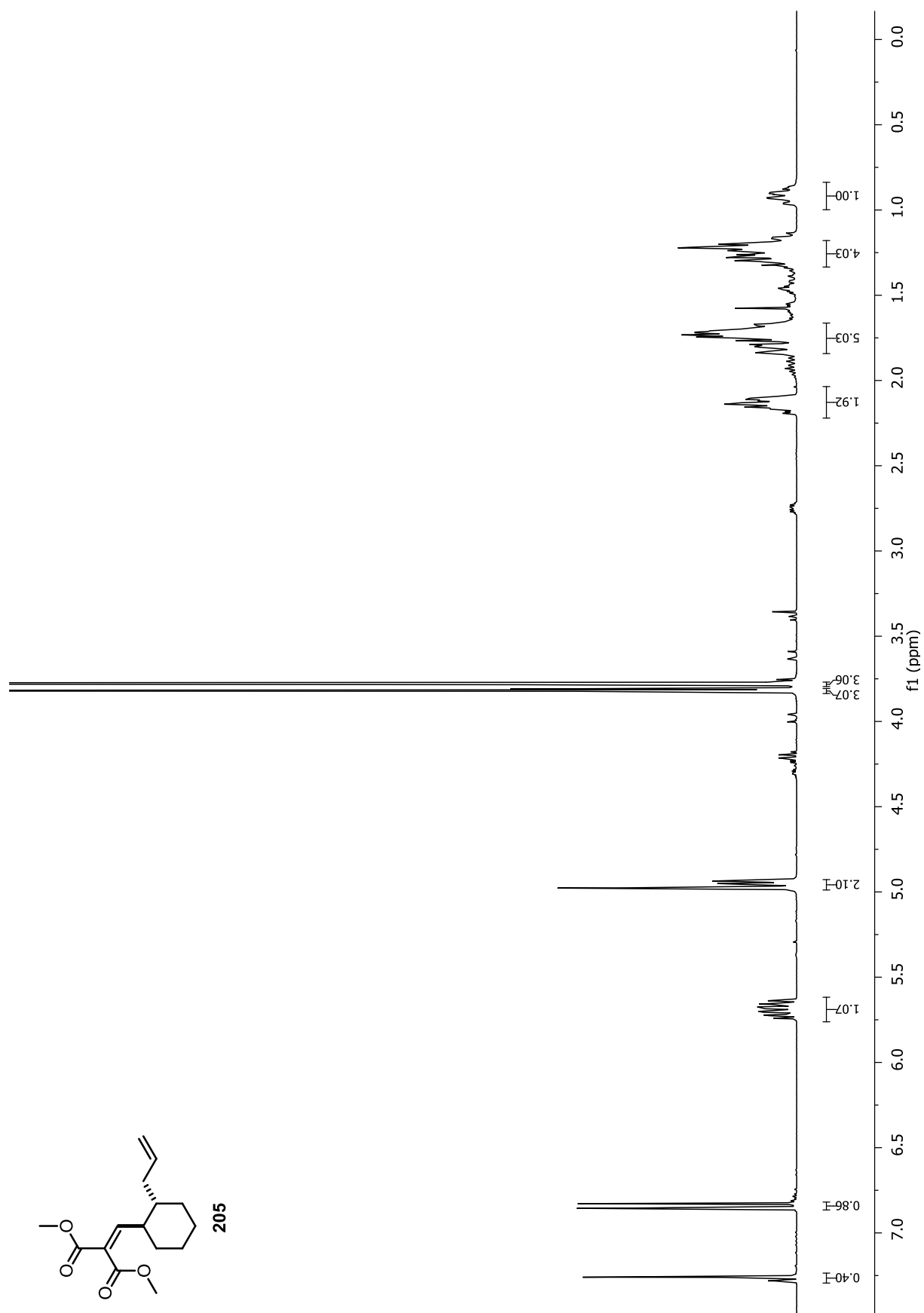


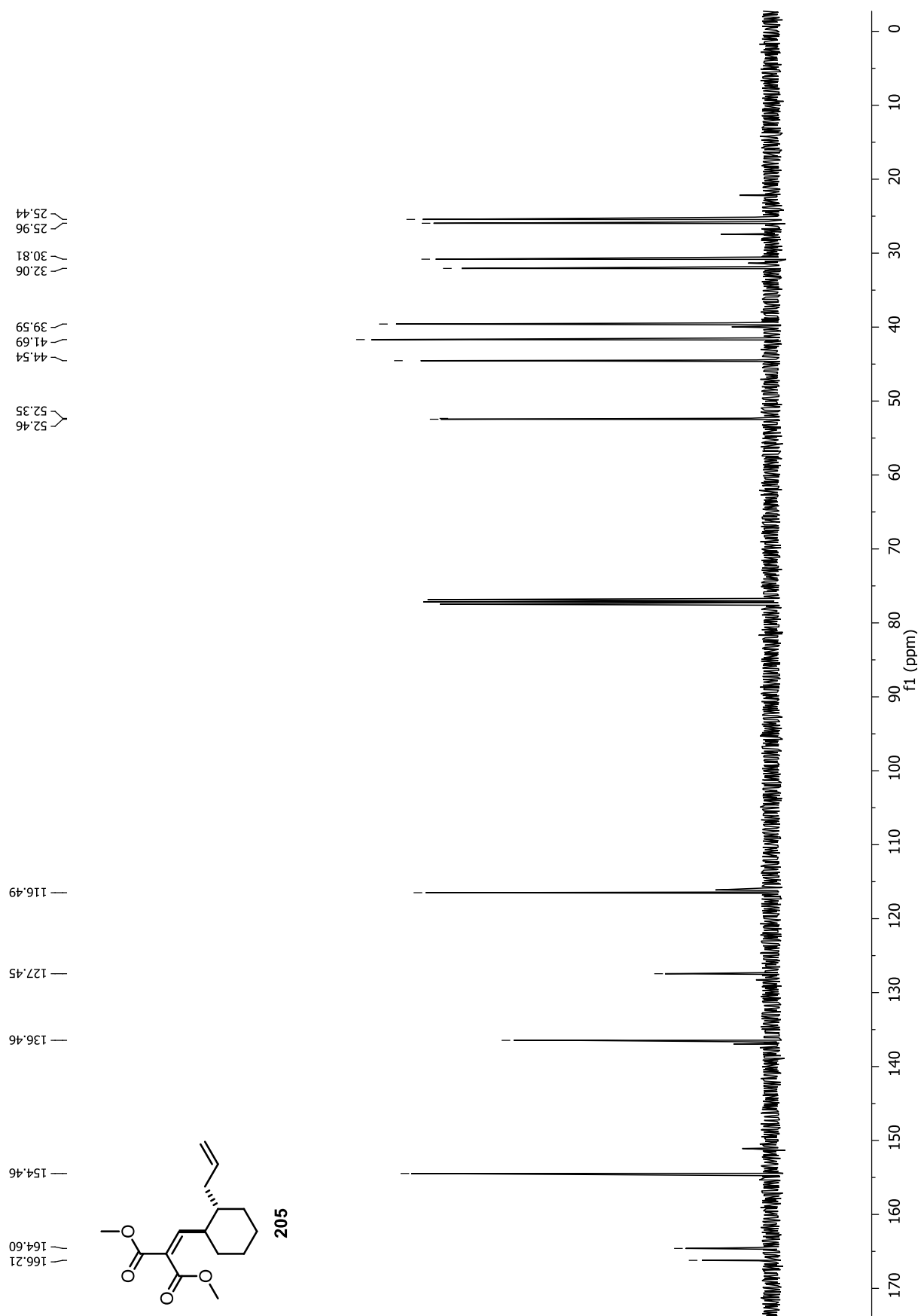


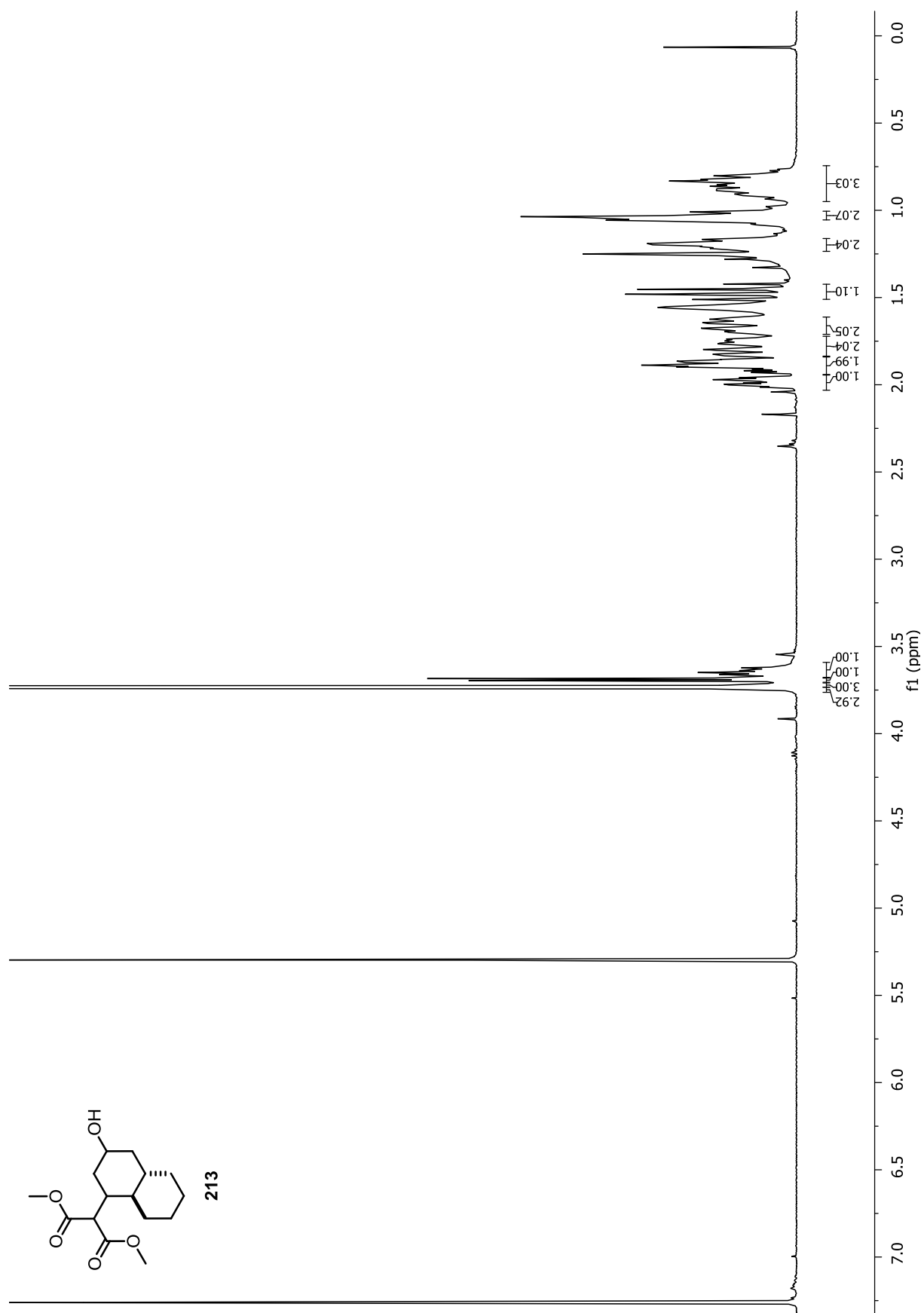


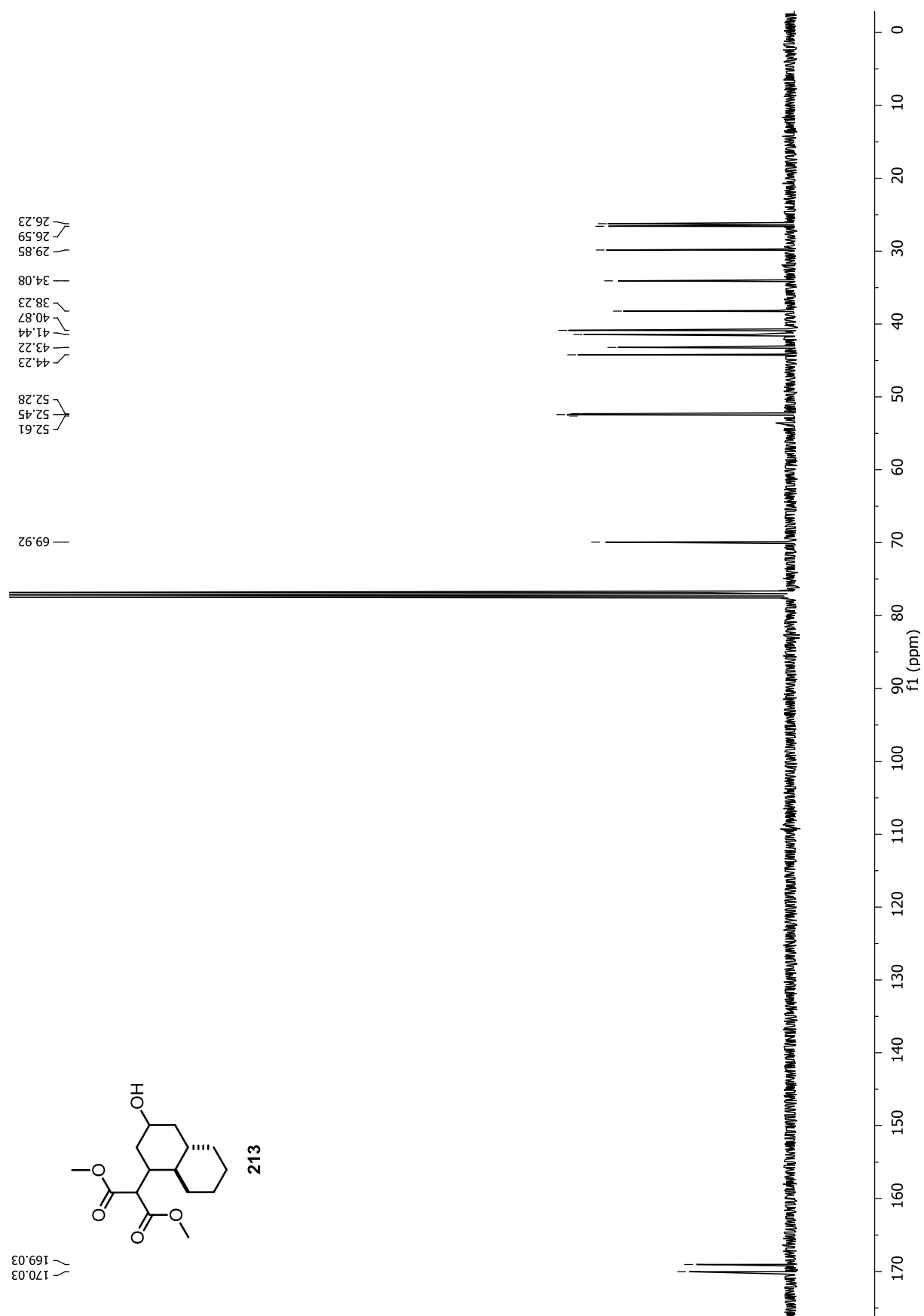


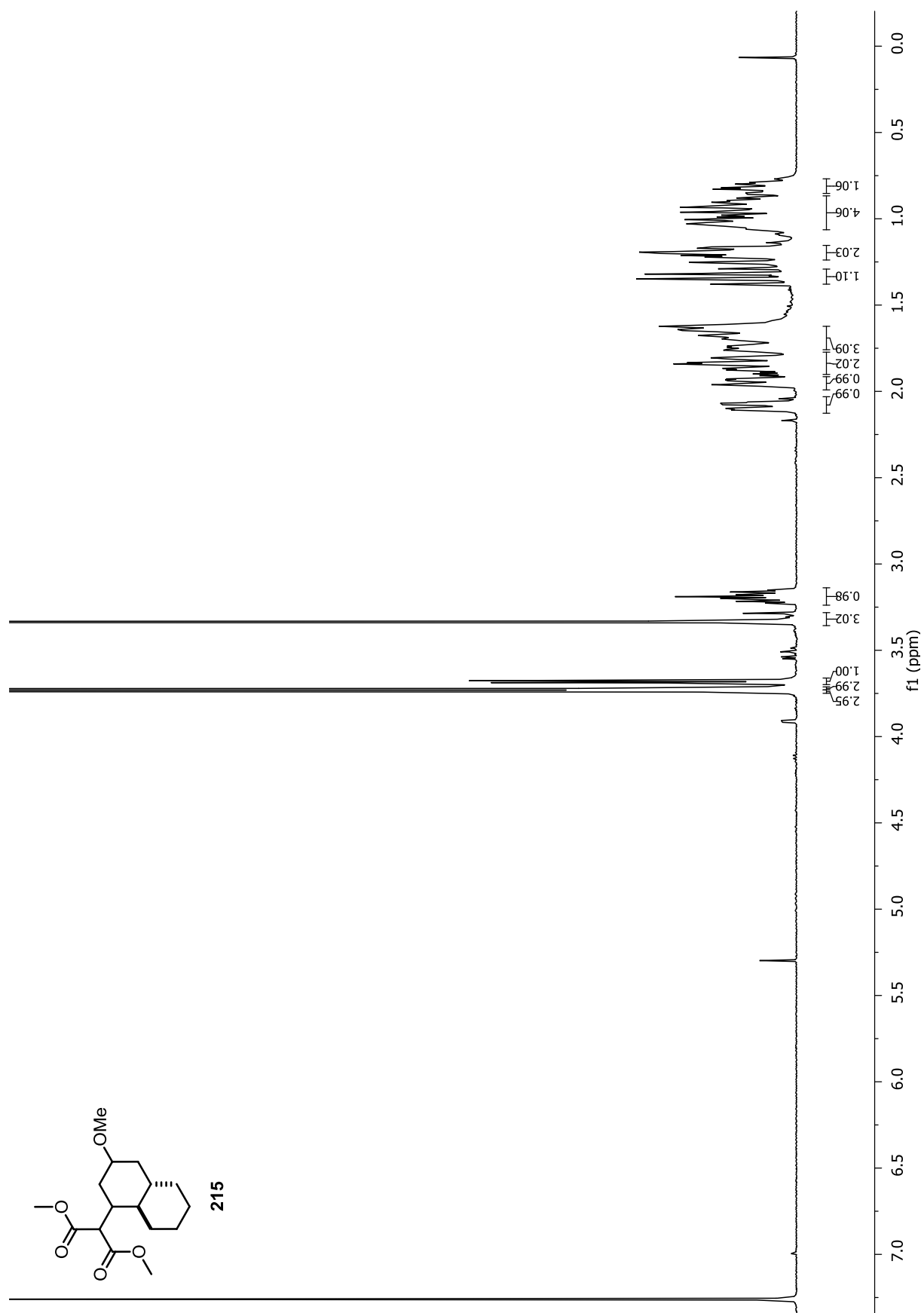


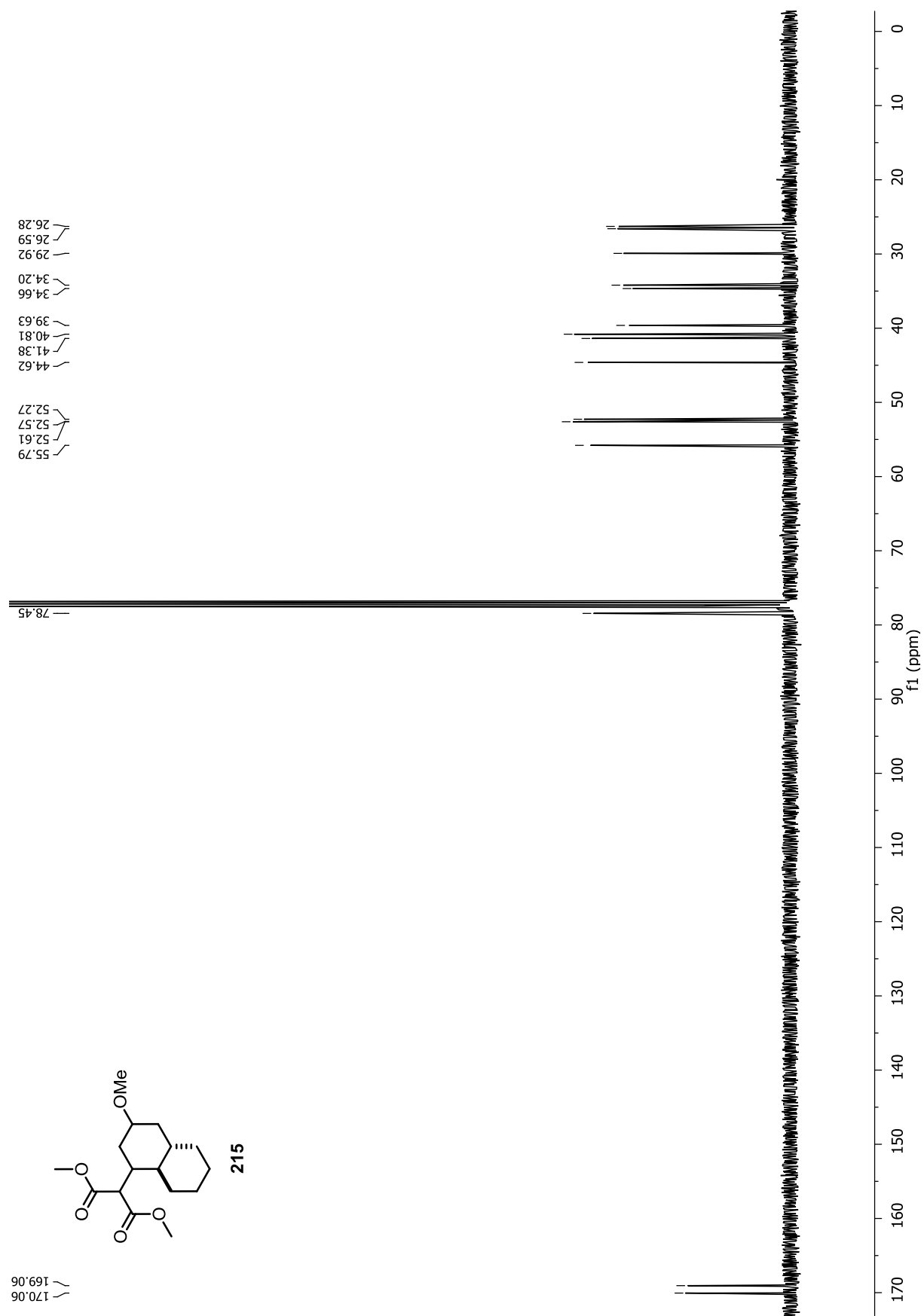


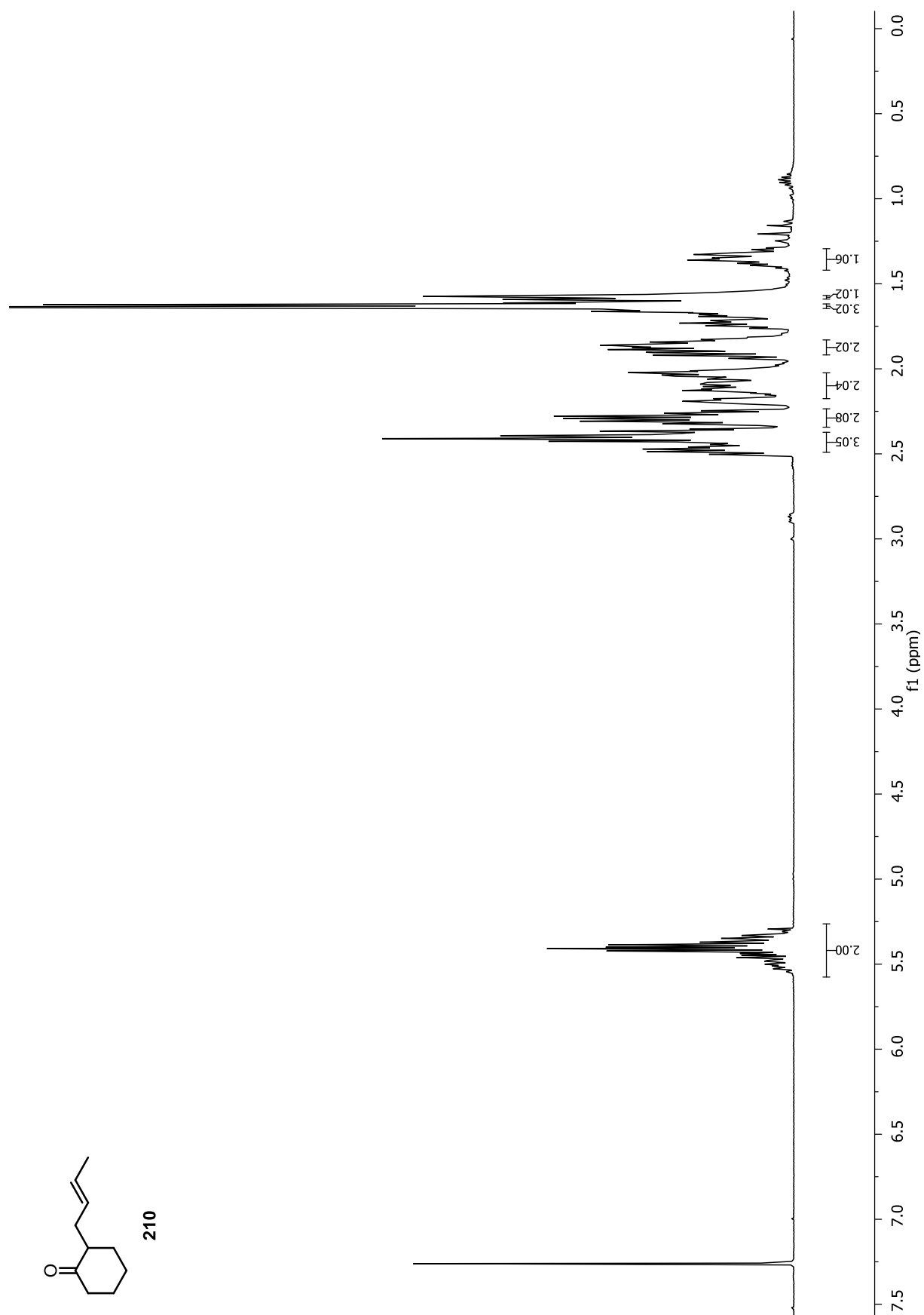


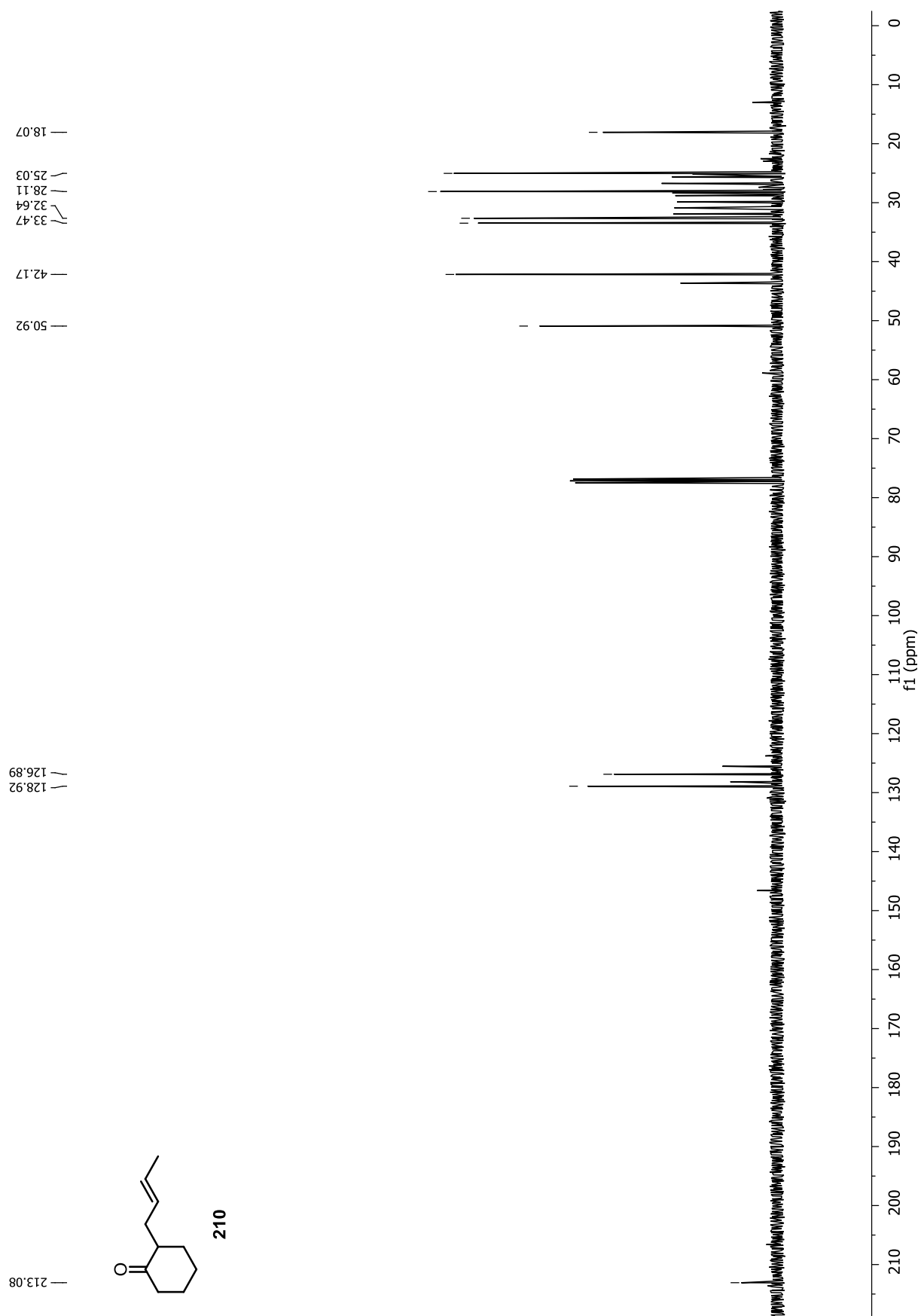


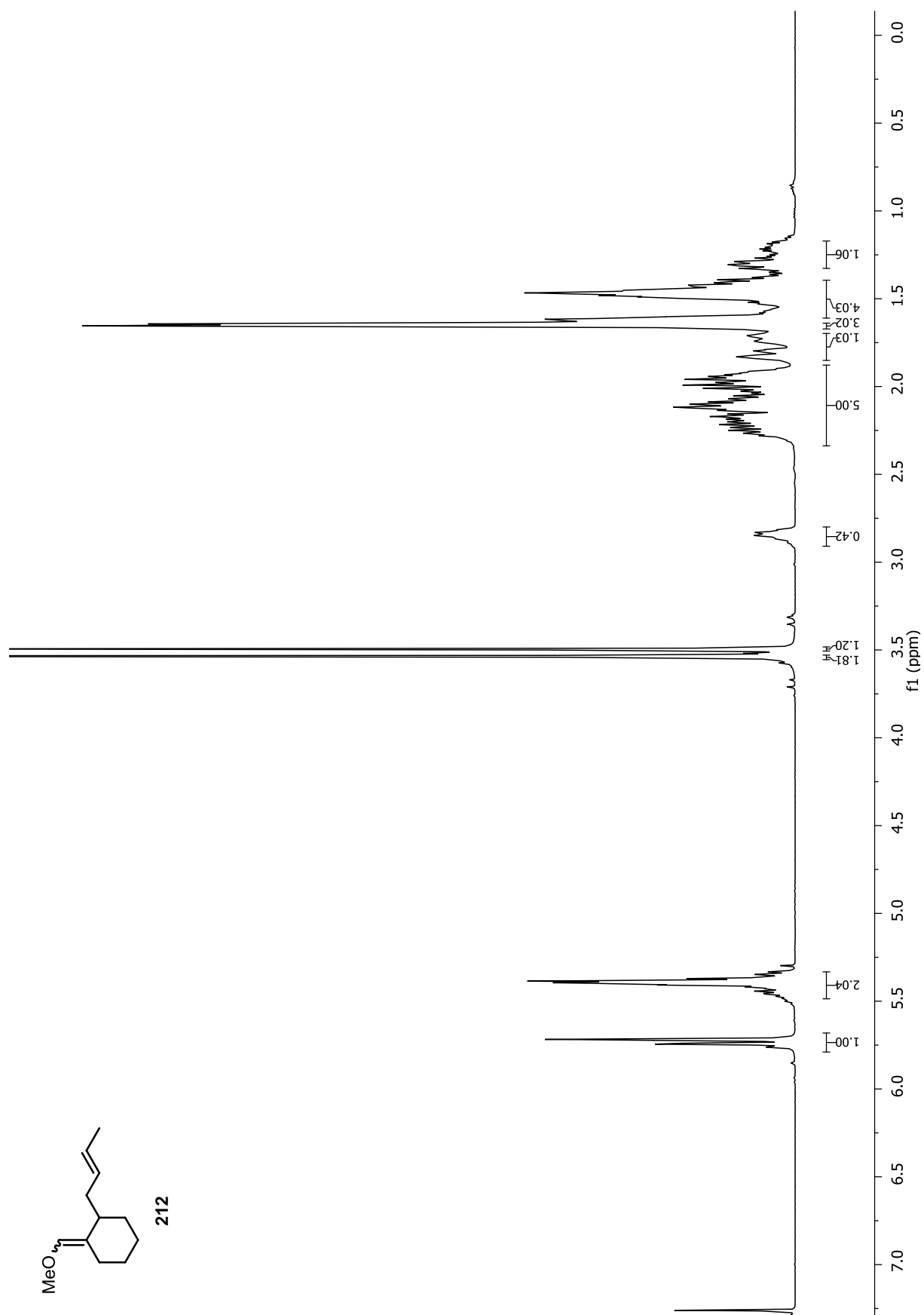


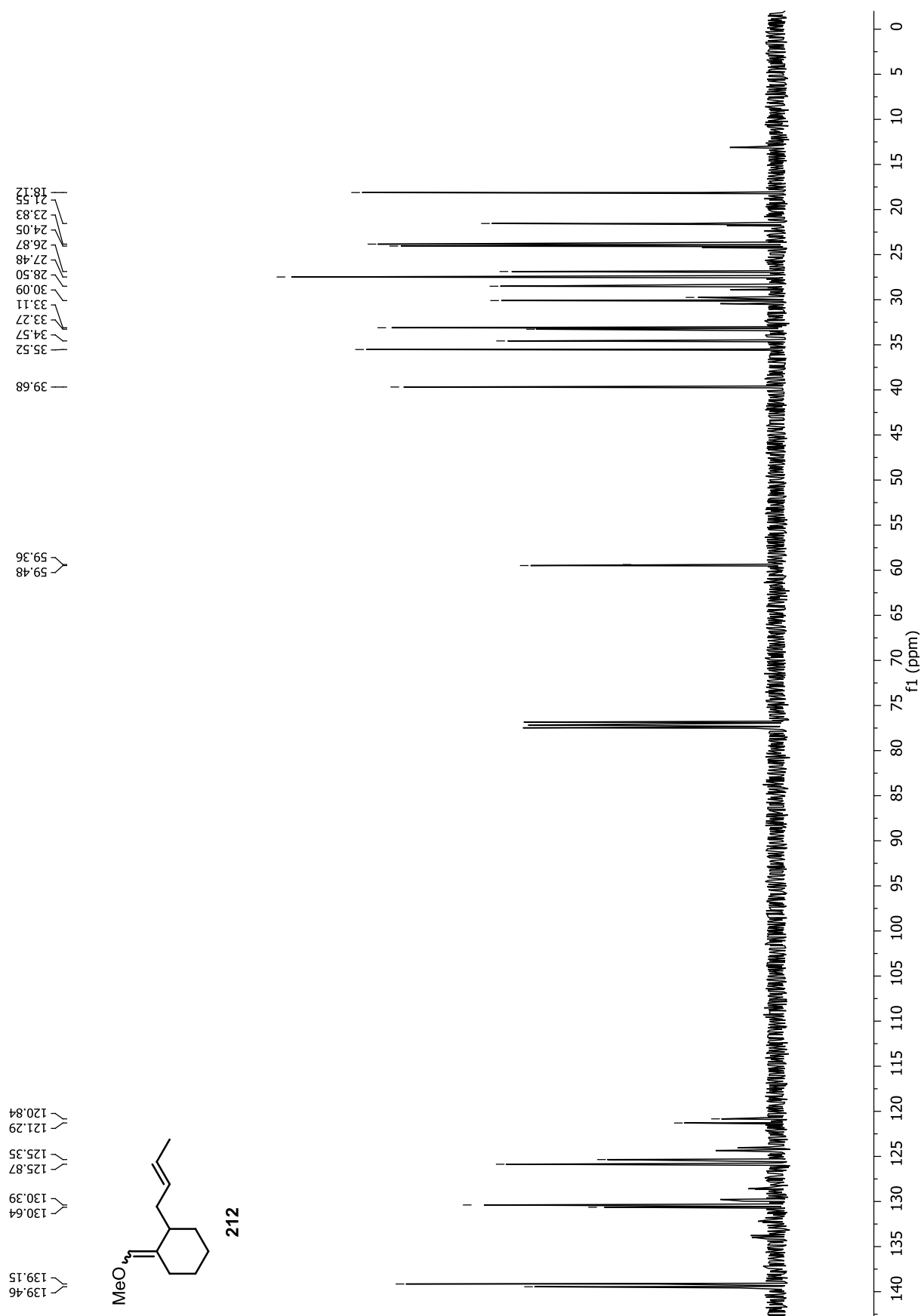


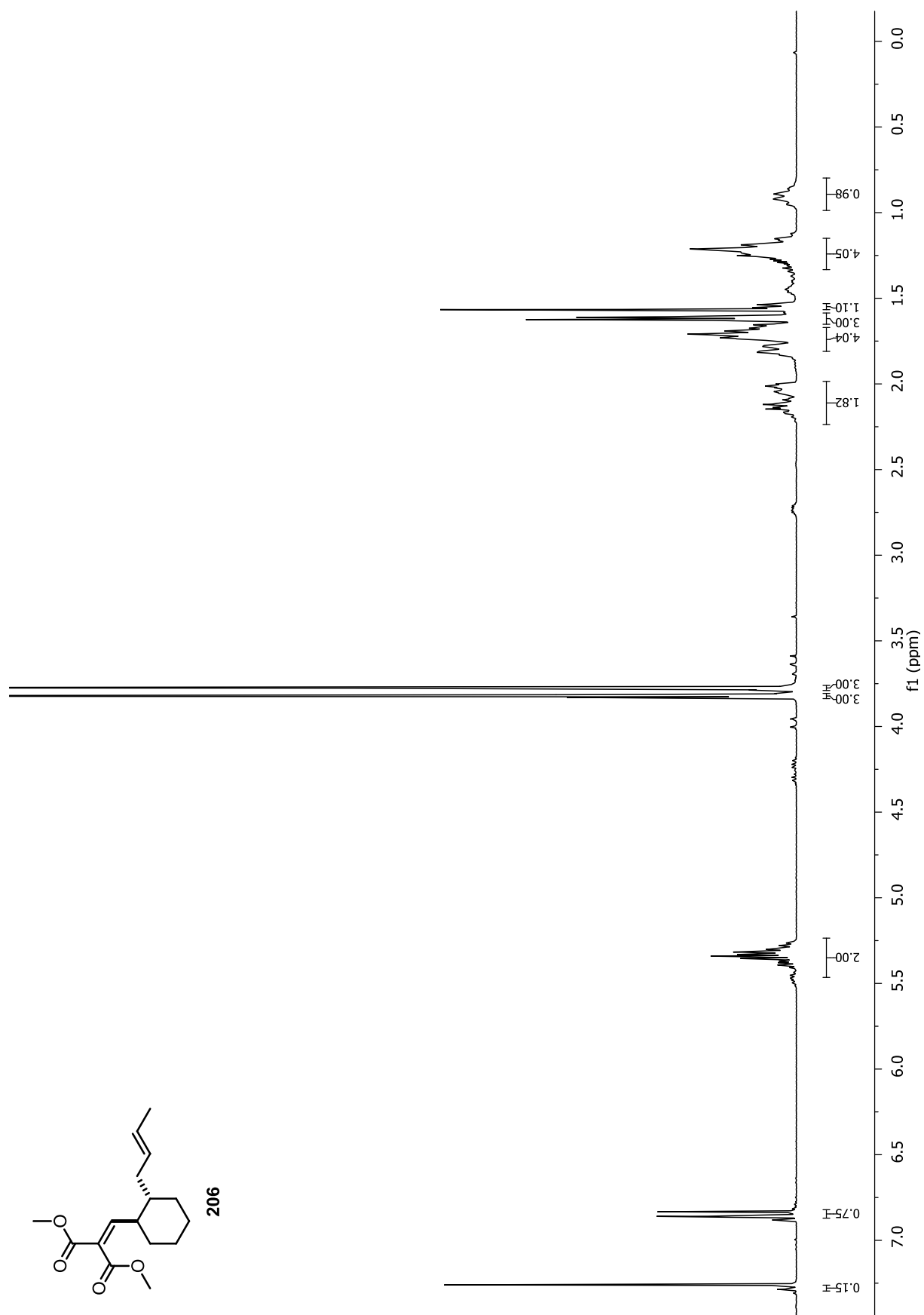


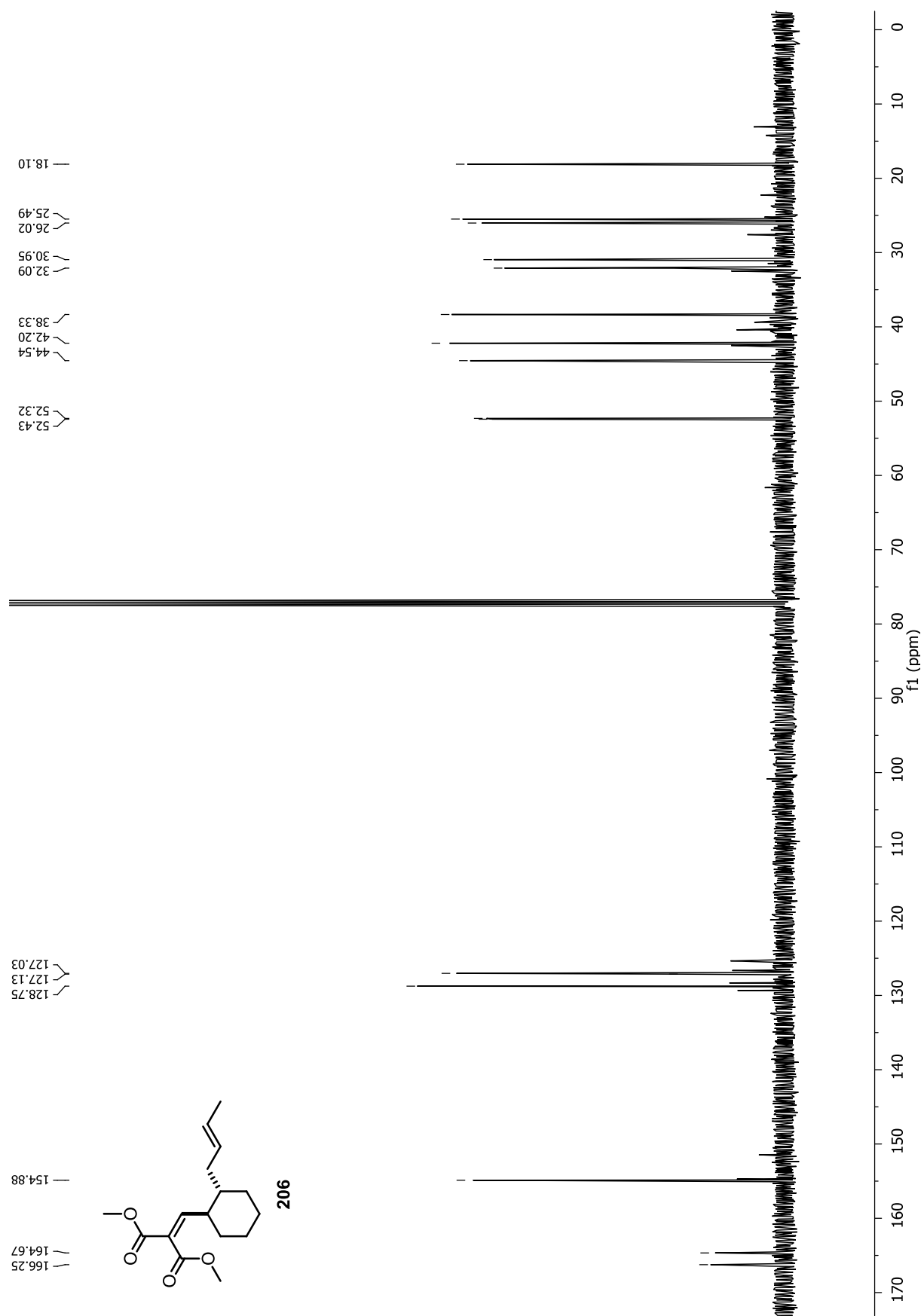


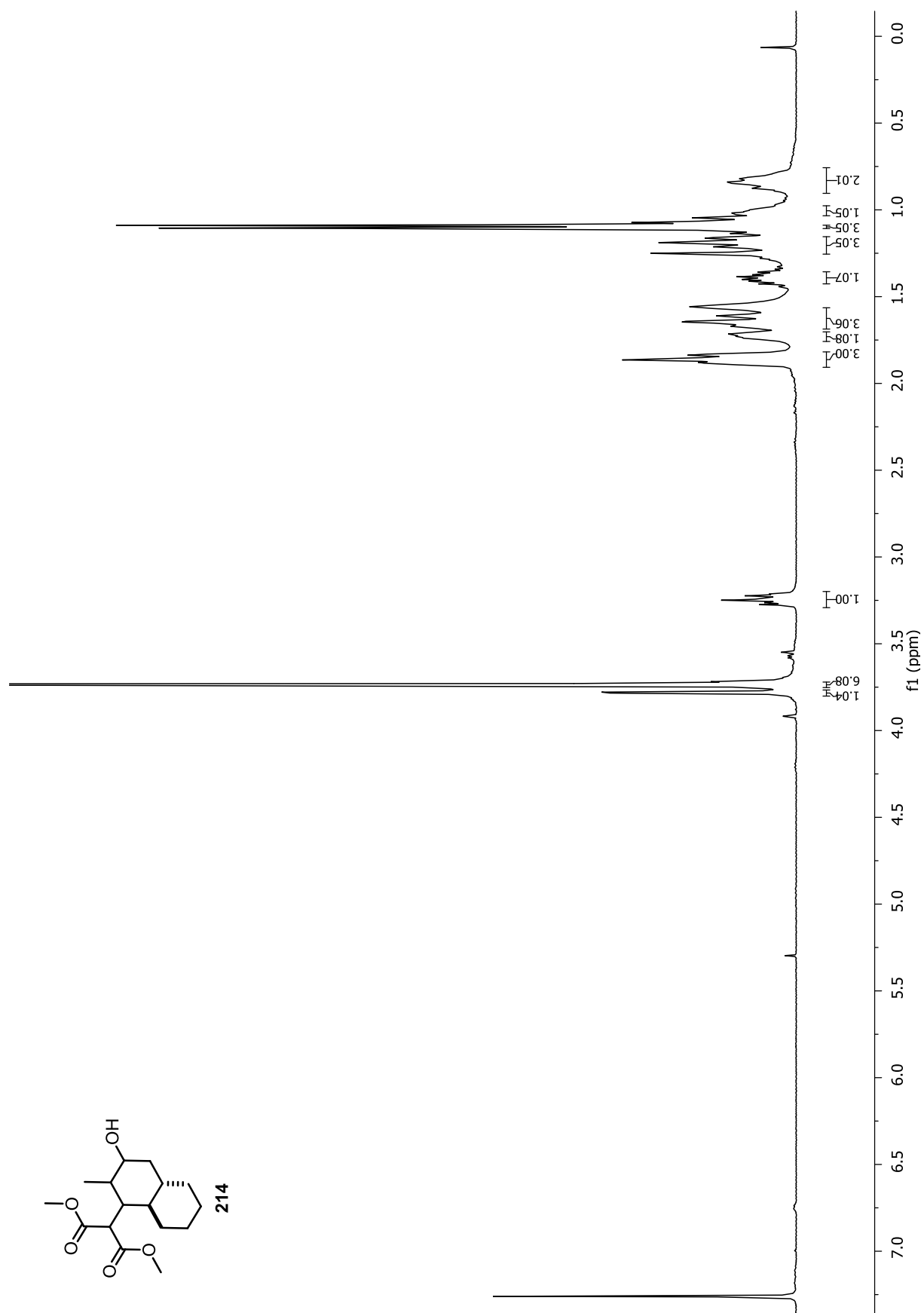


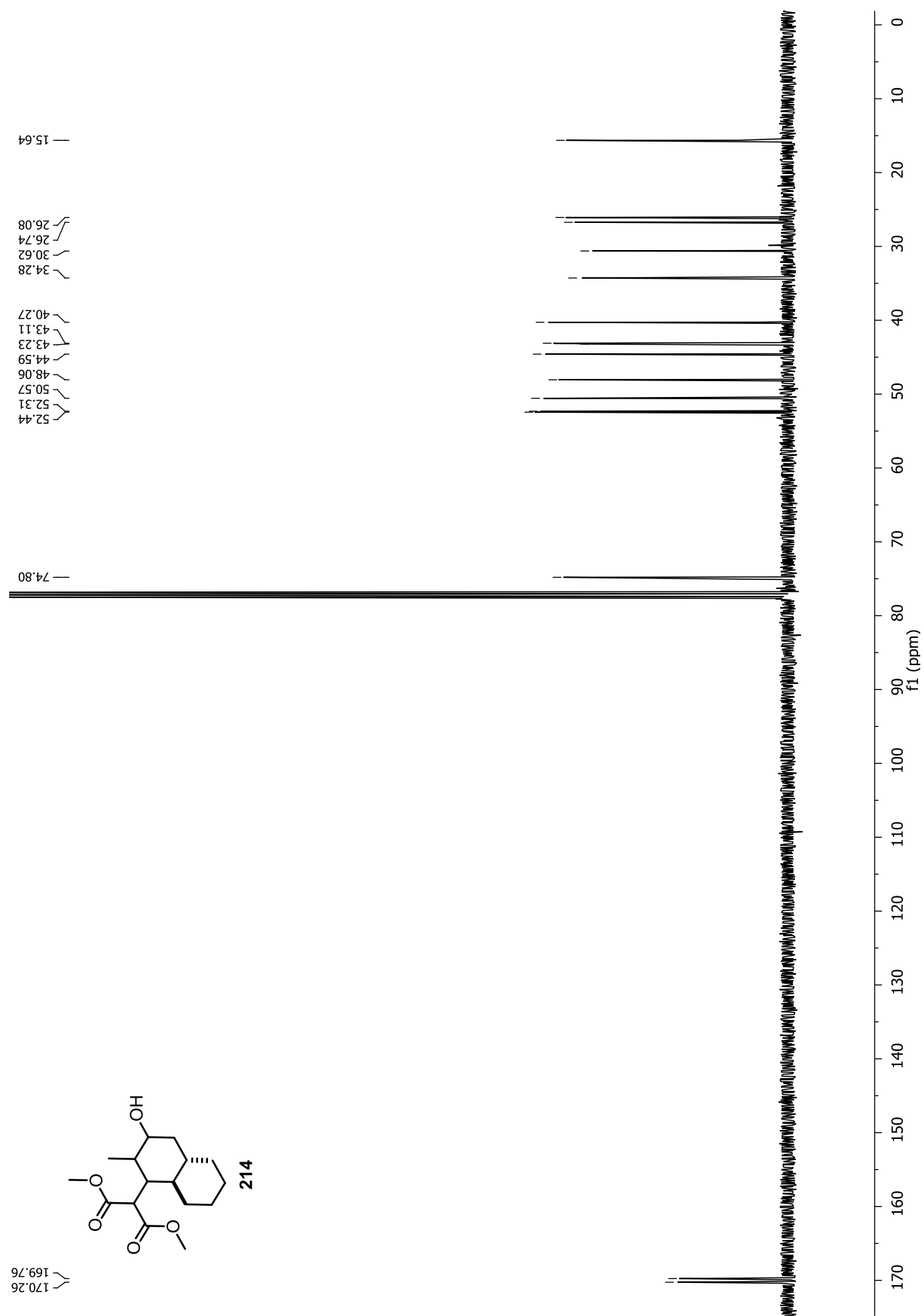


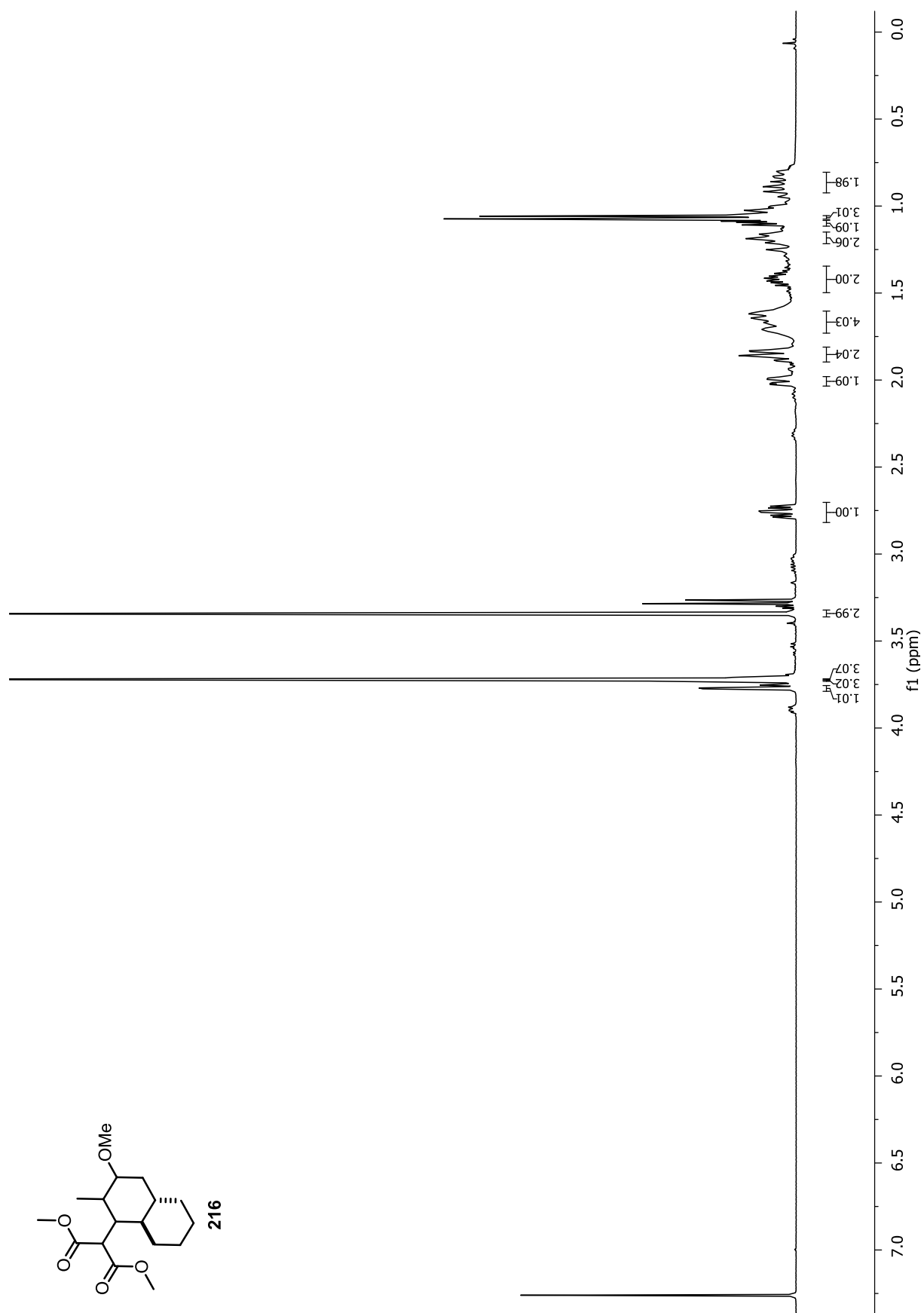


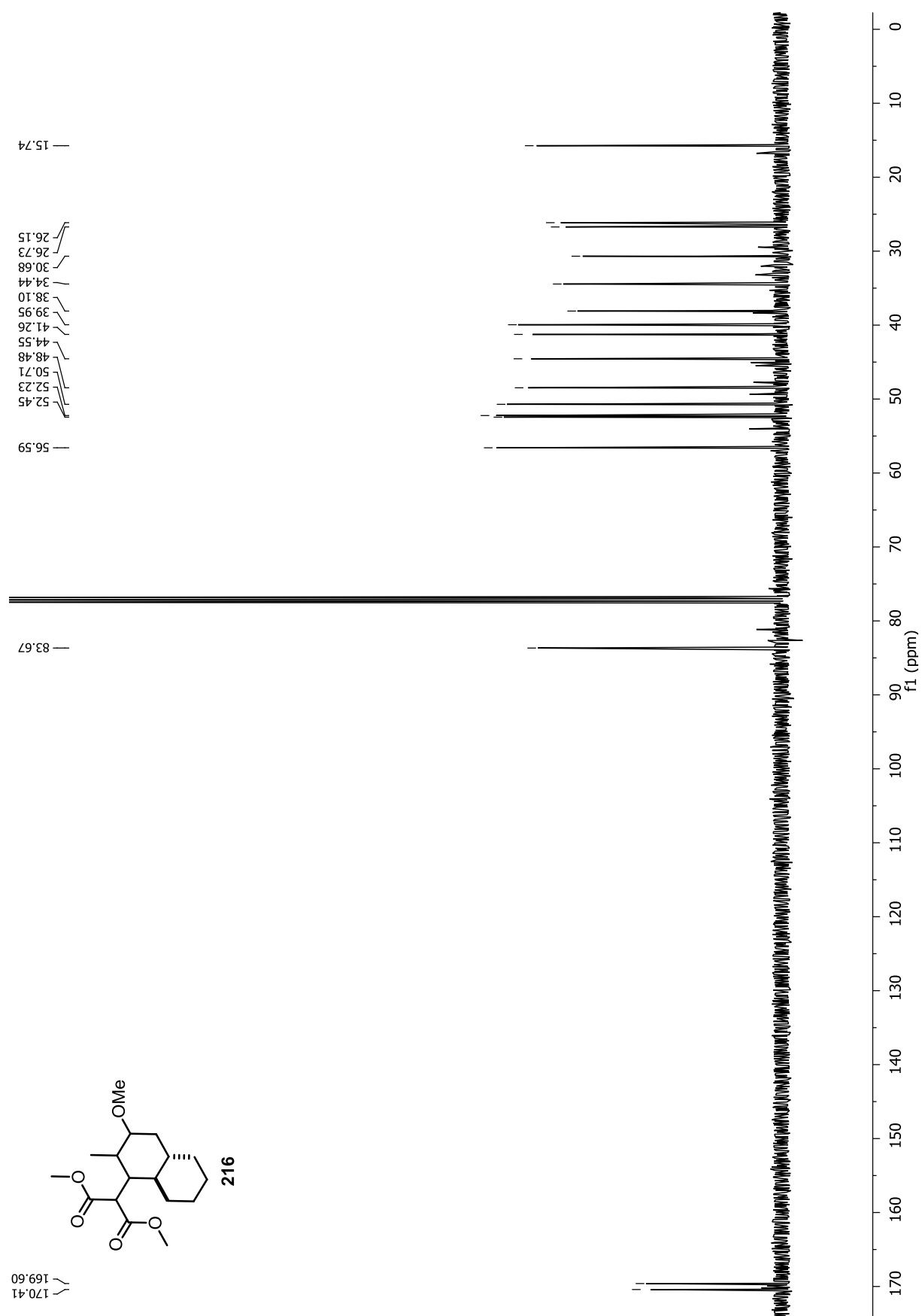




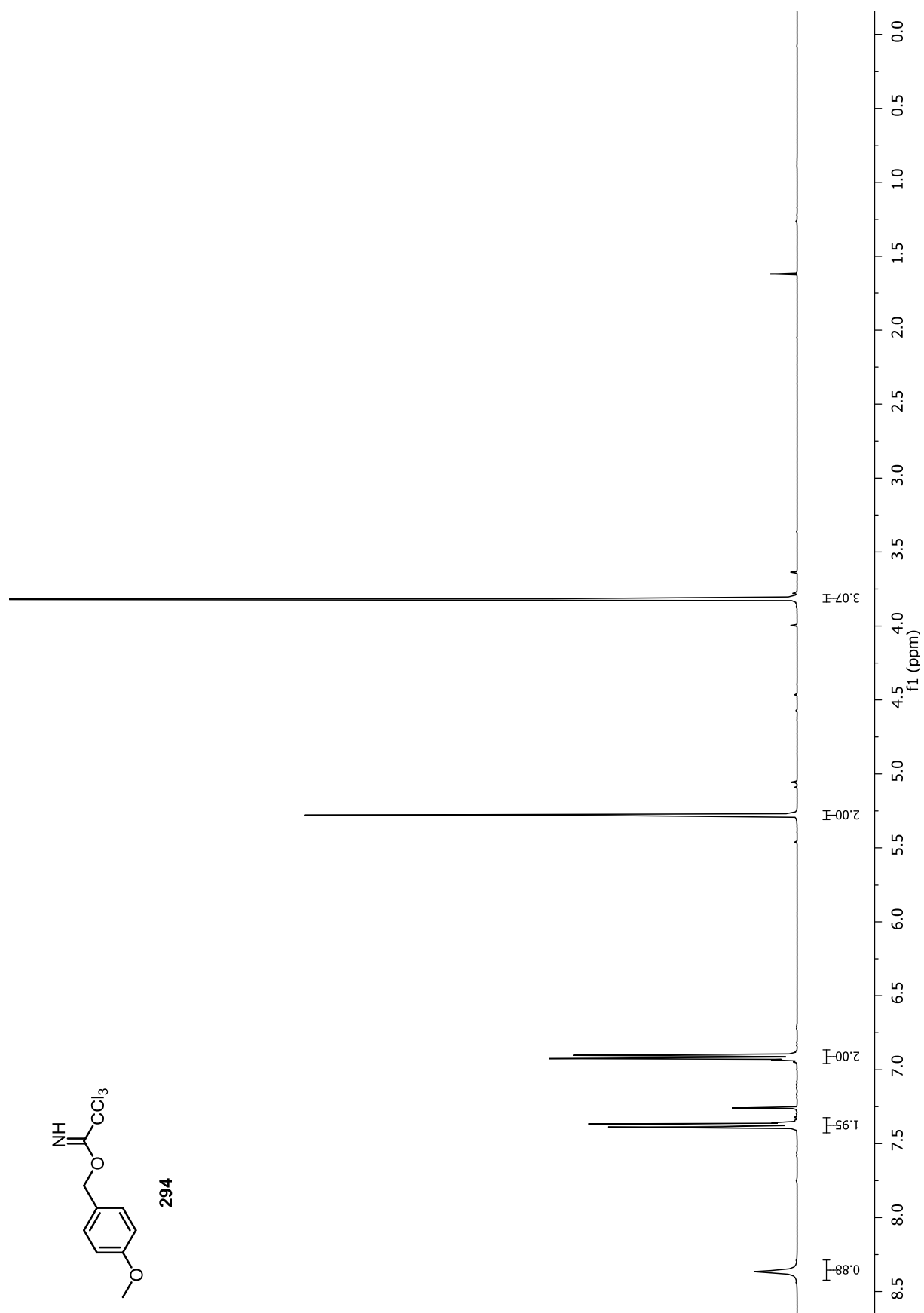


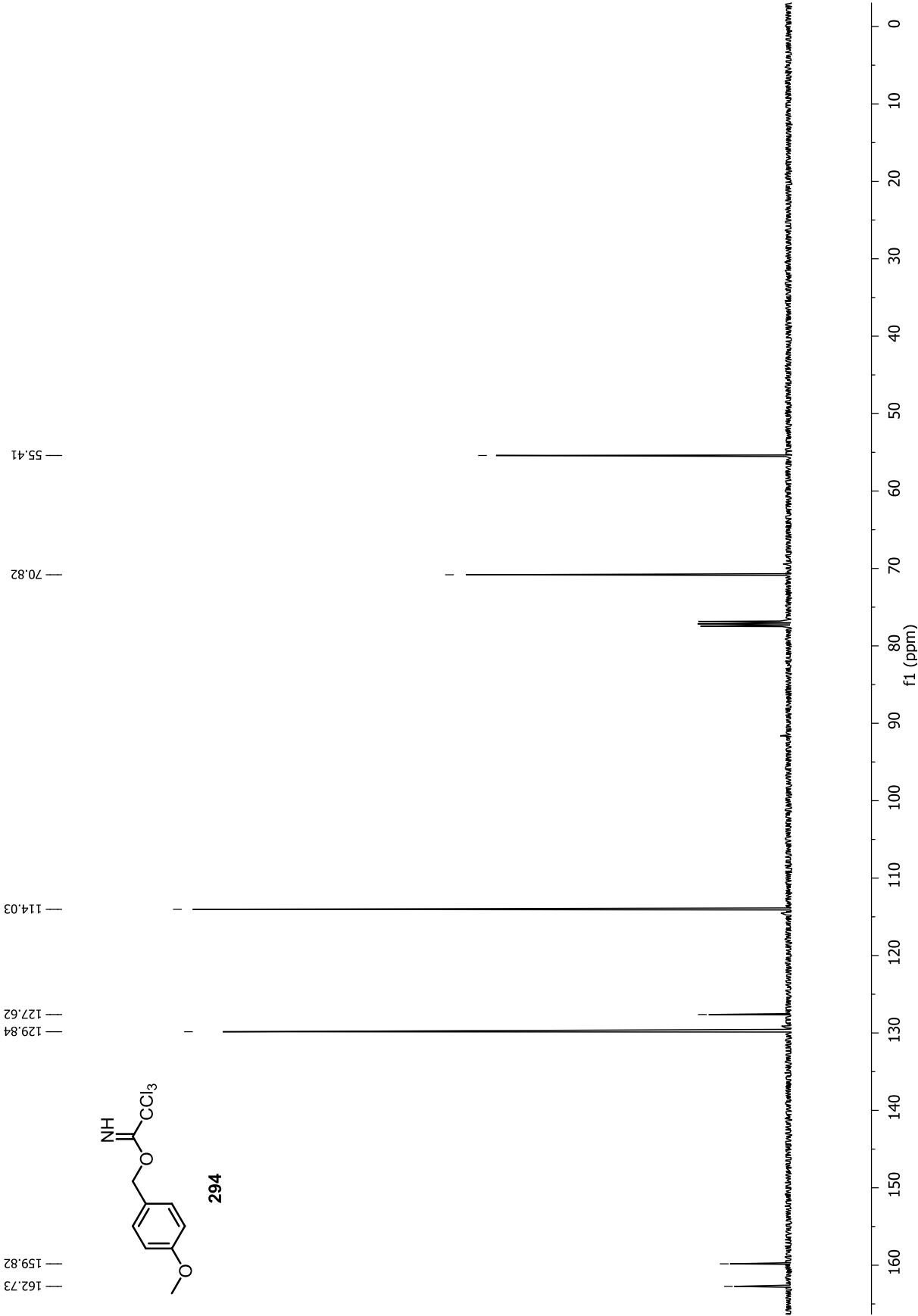


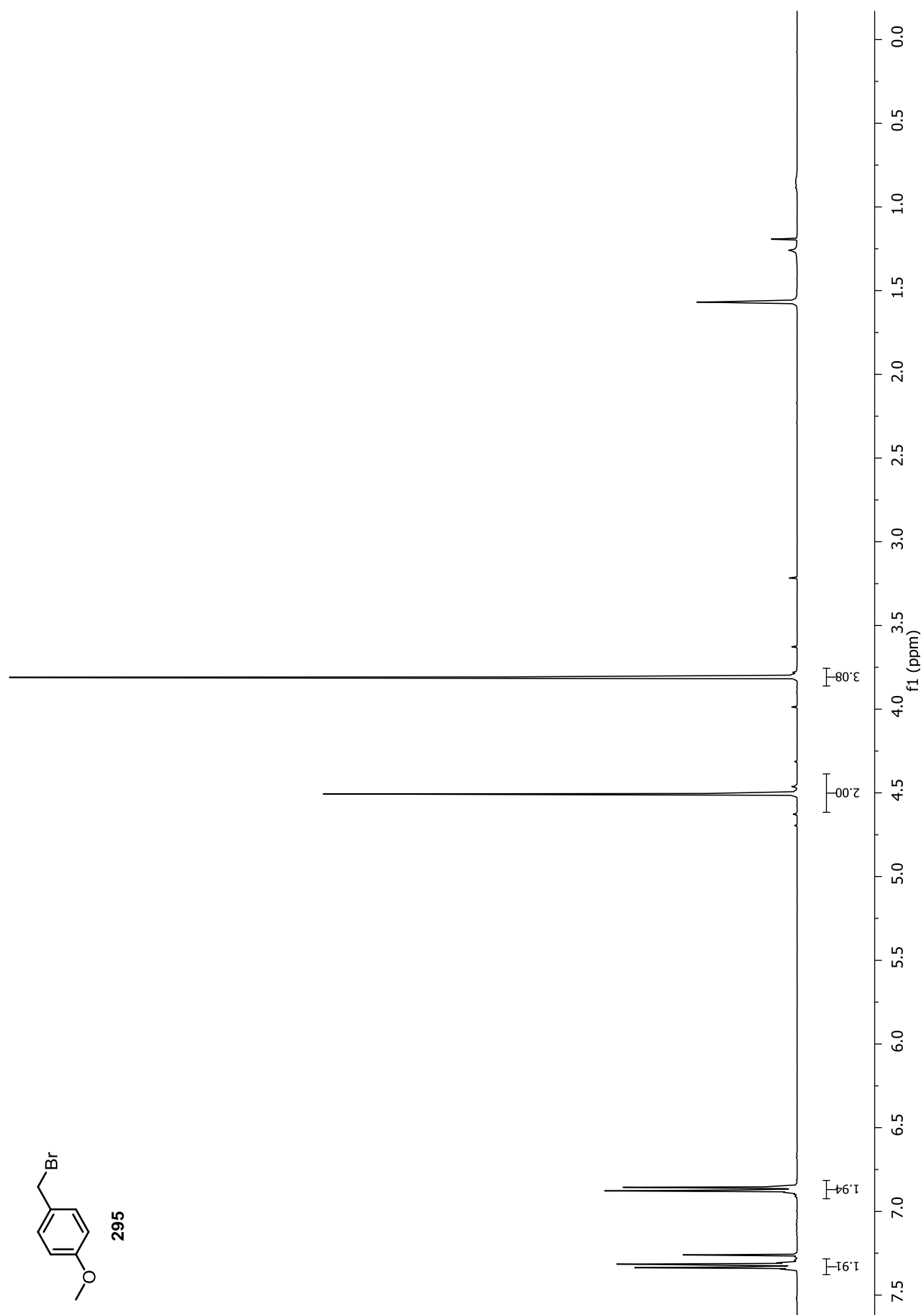


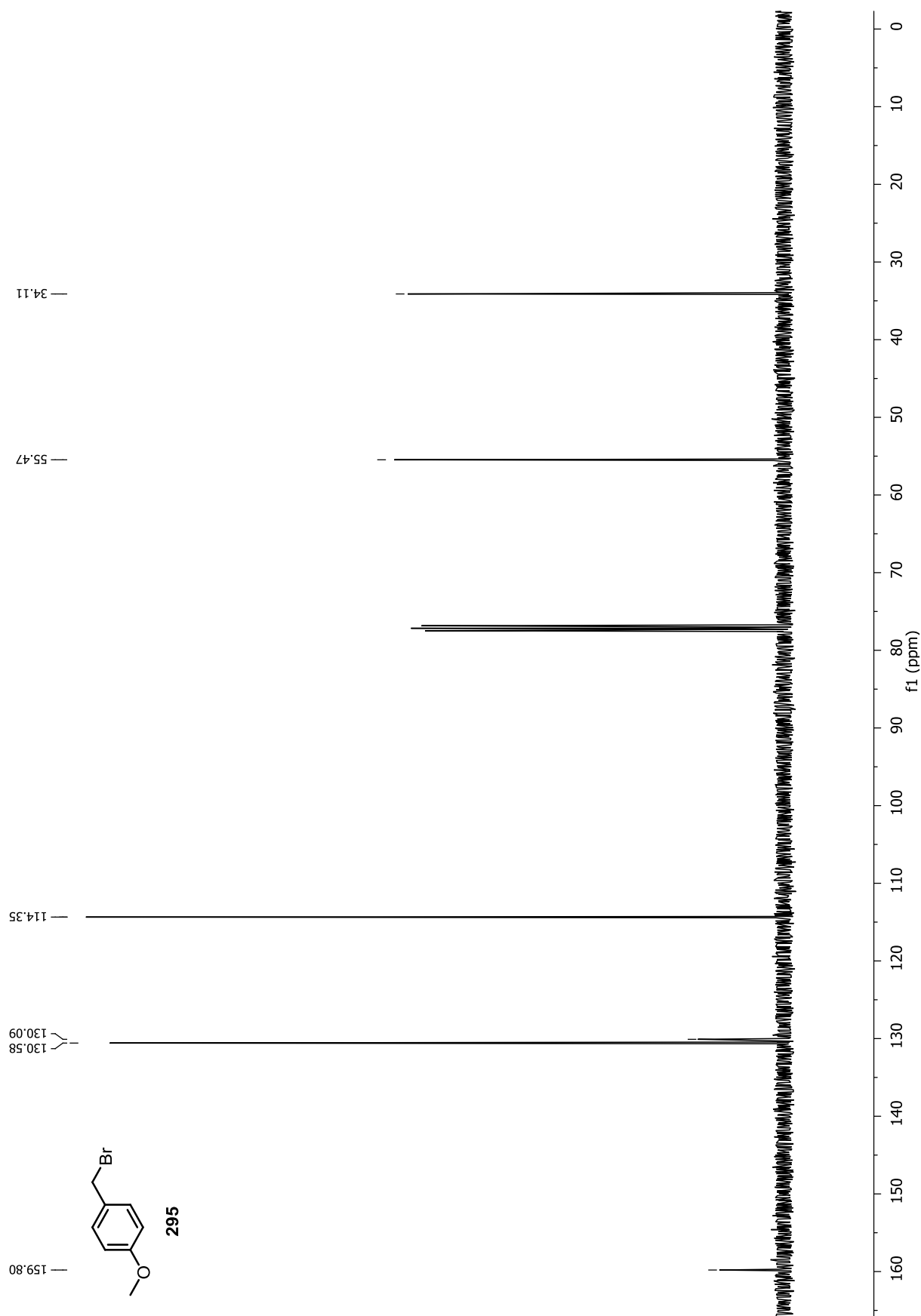


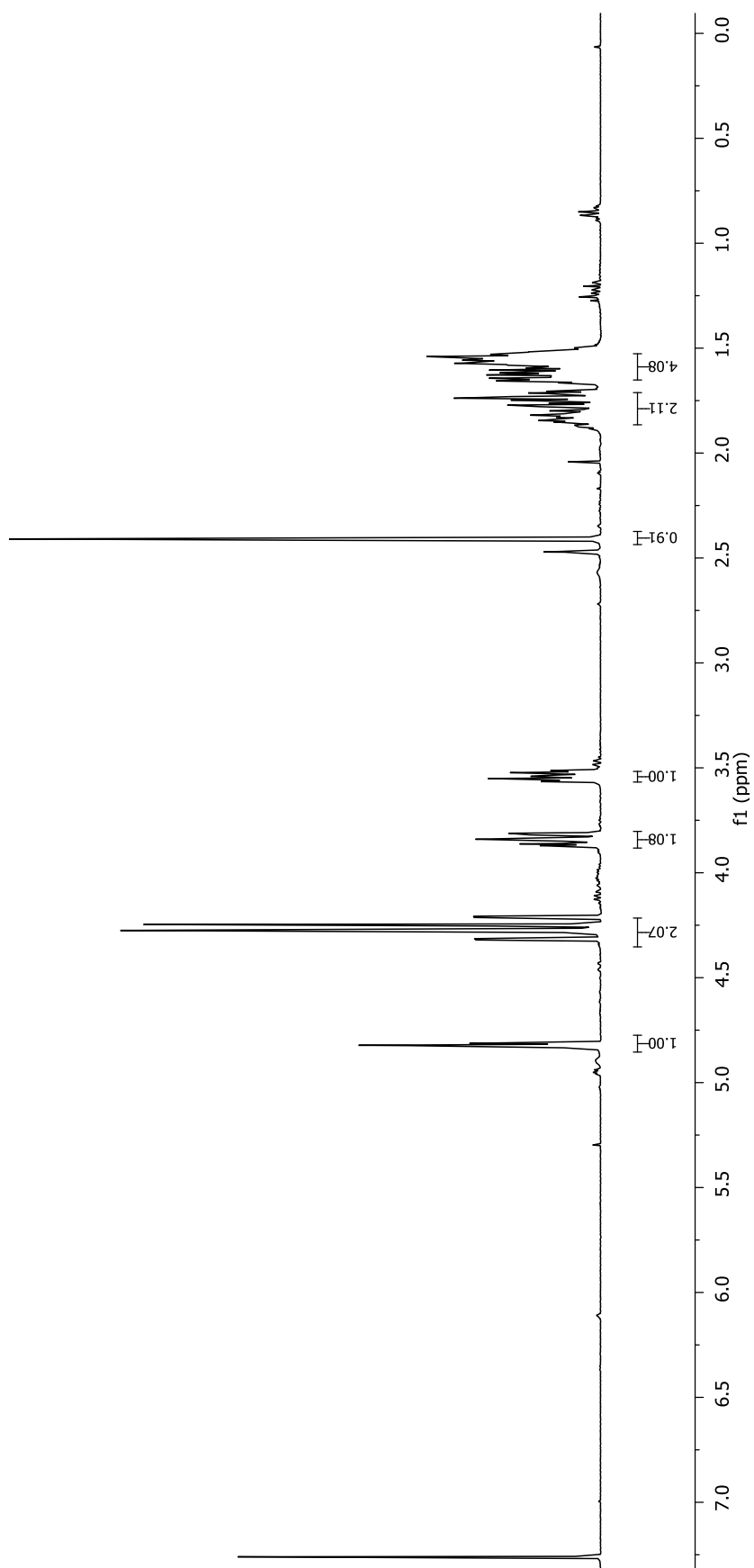
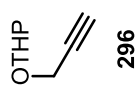
8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

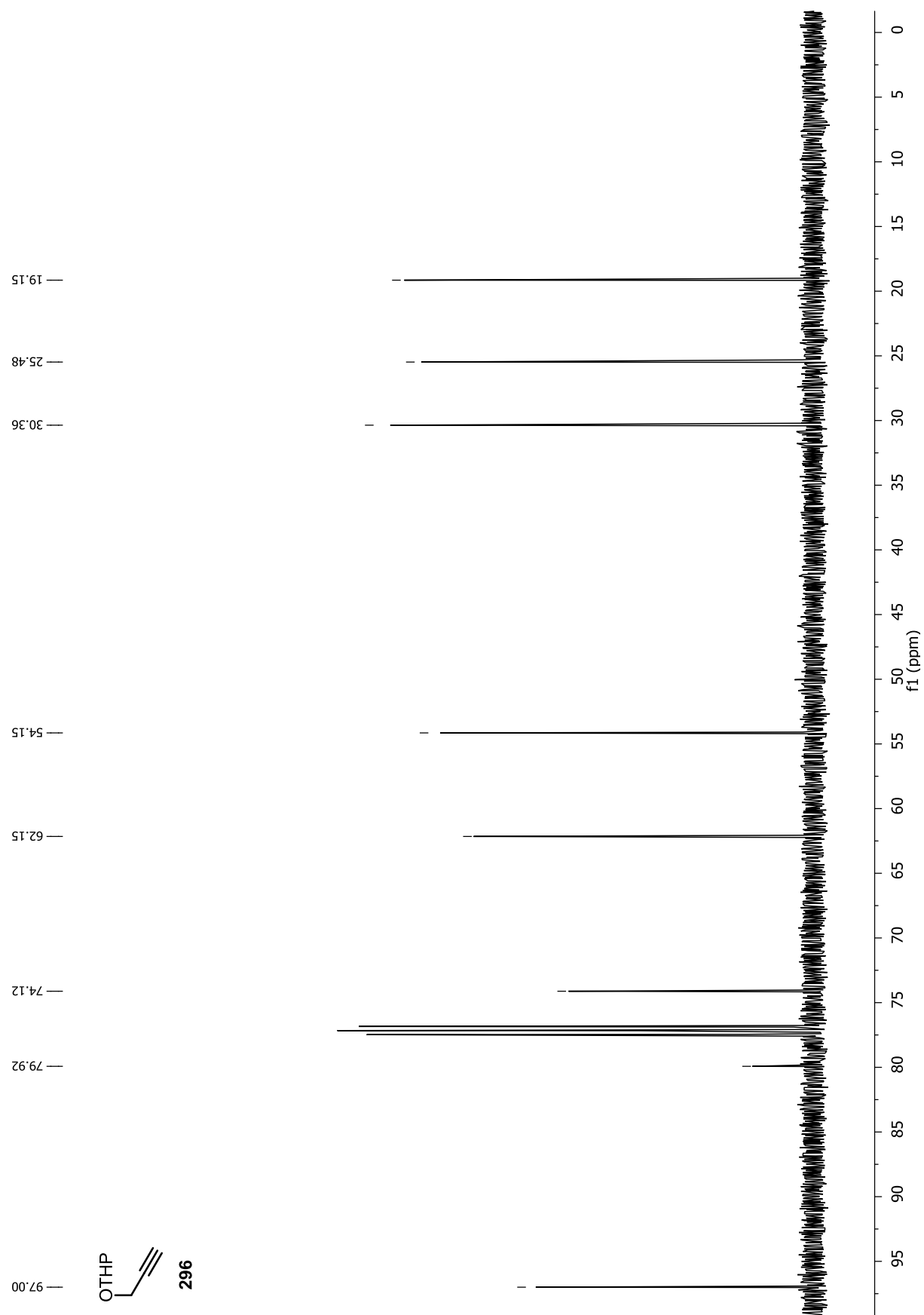


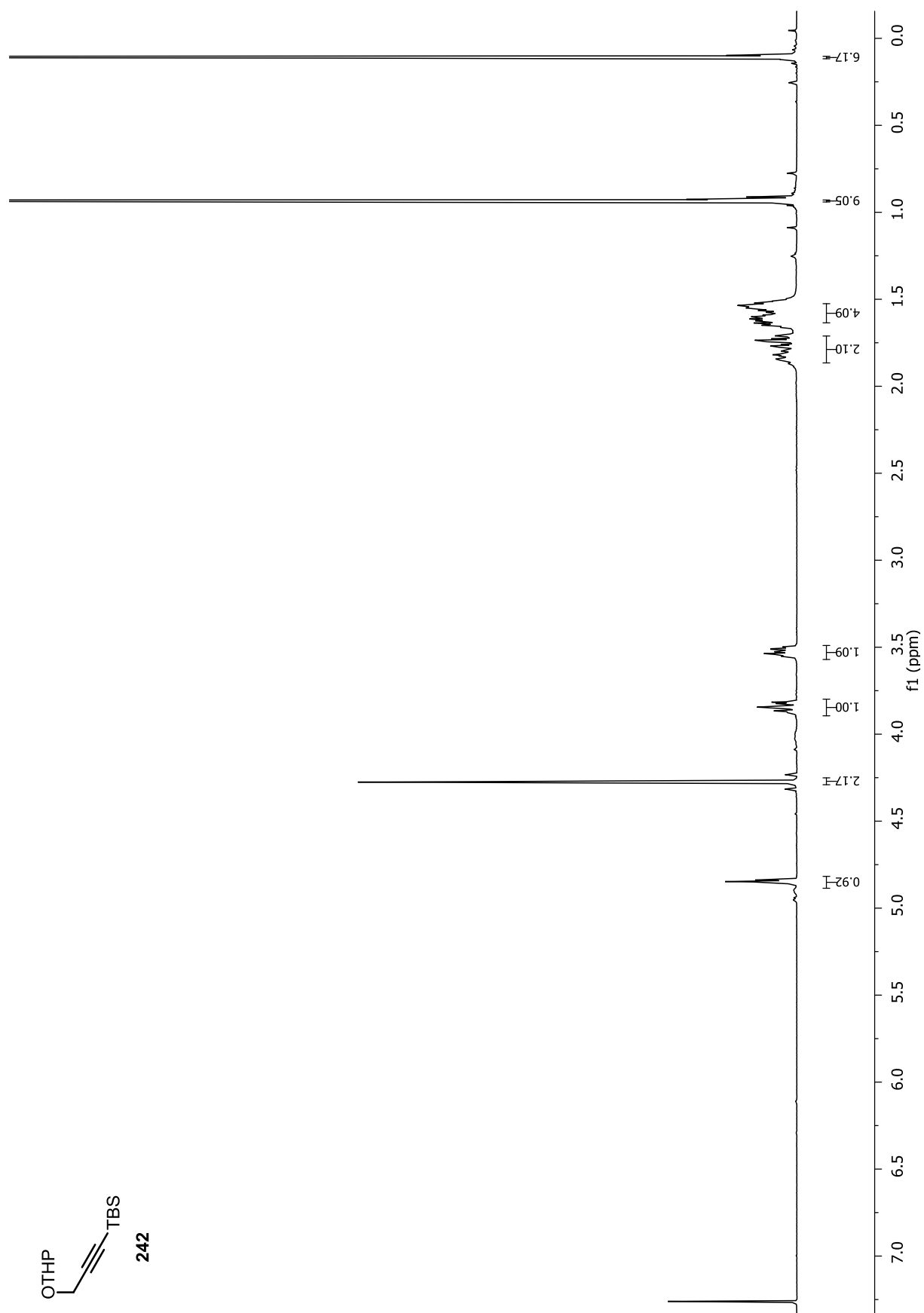


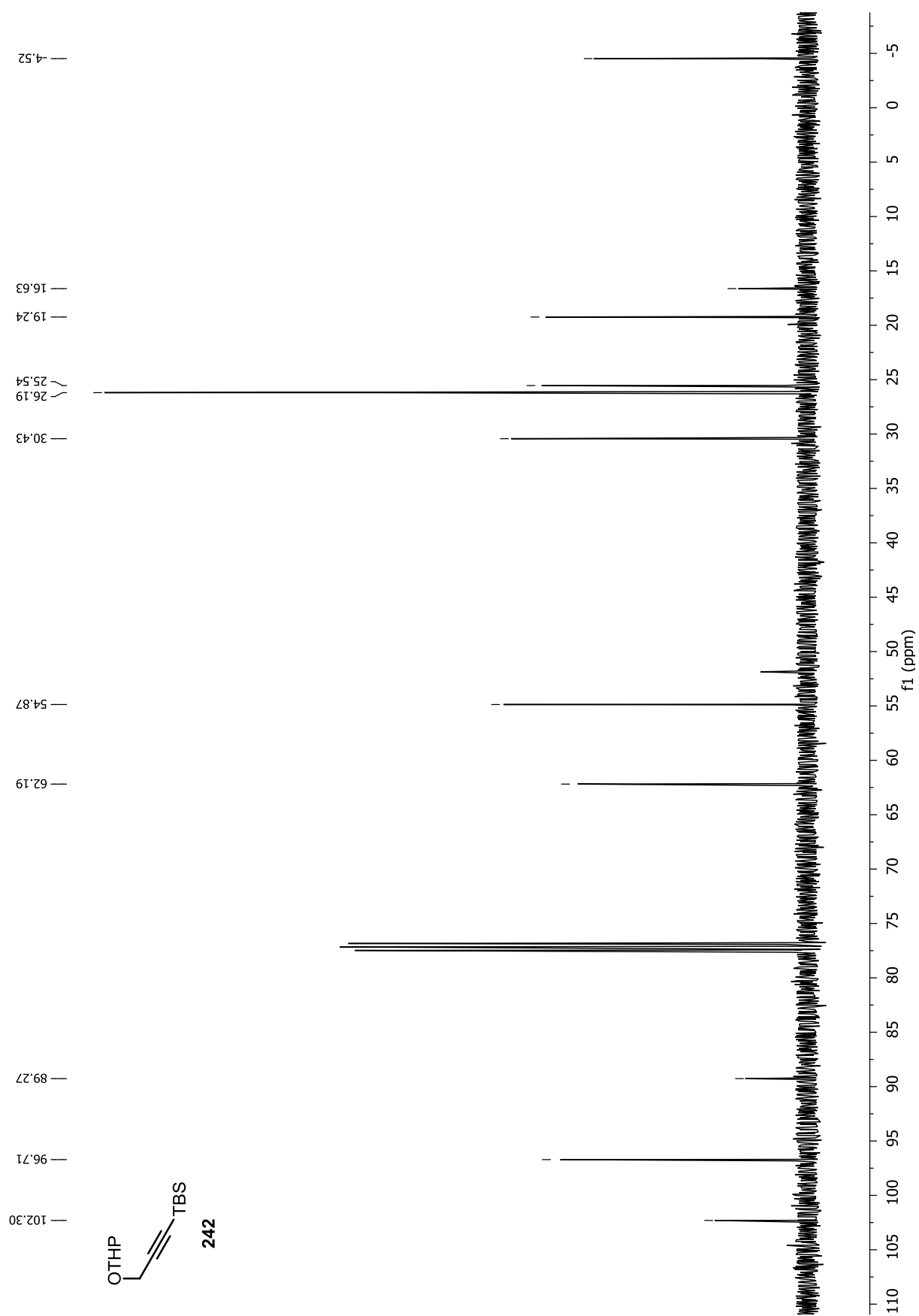


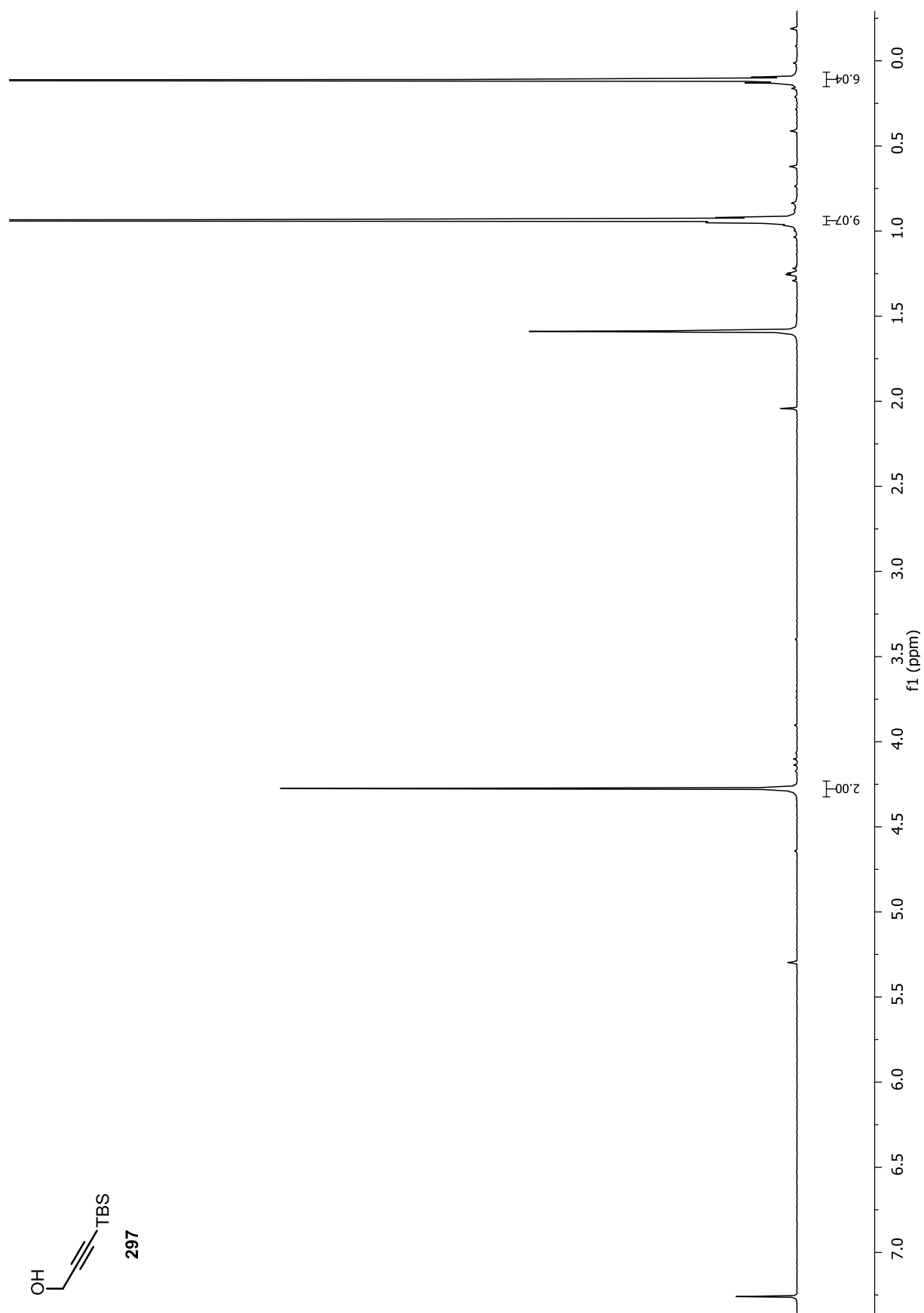


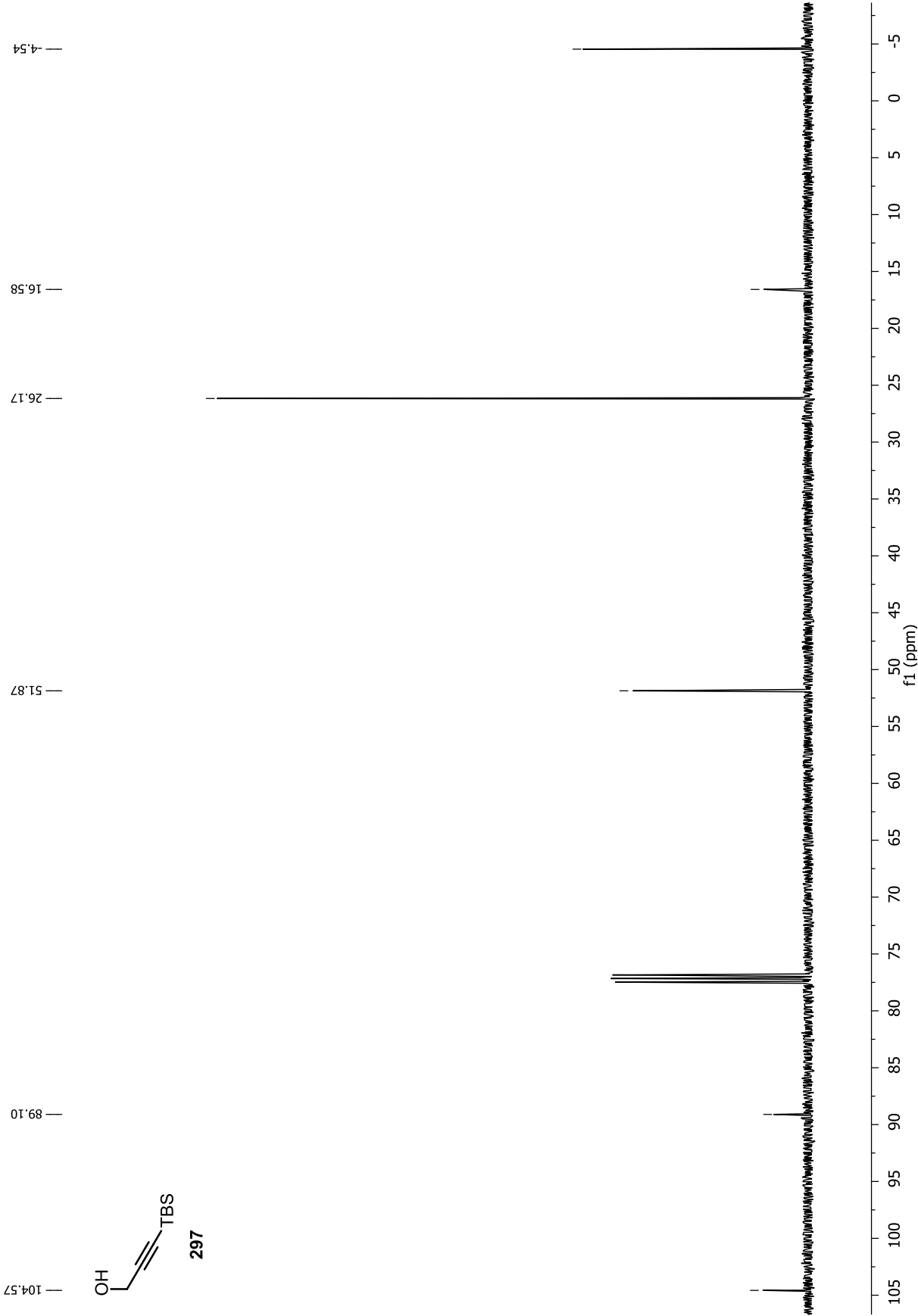


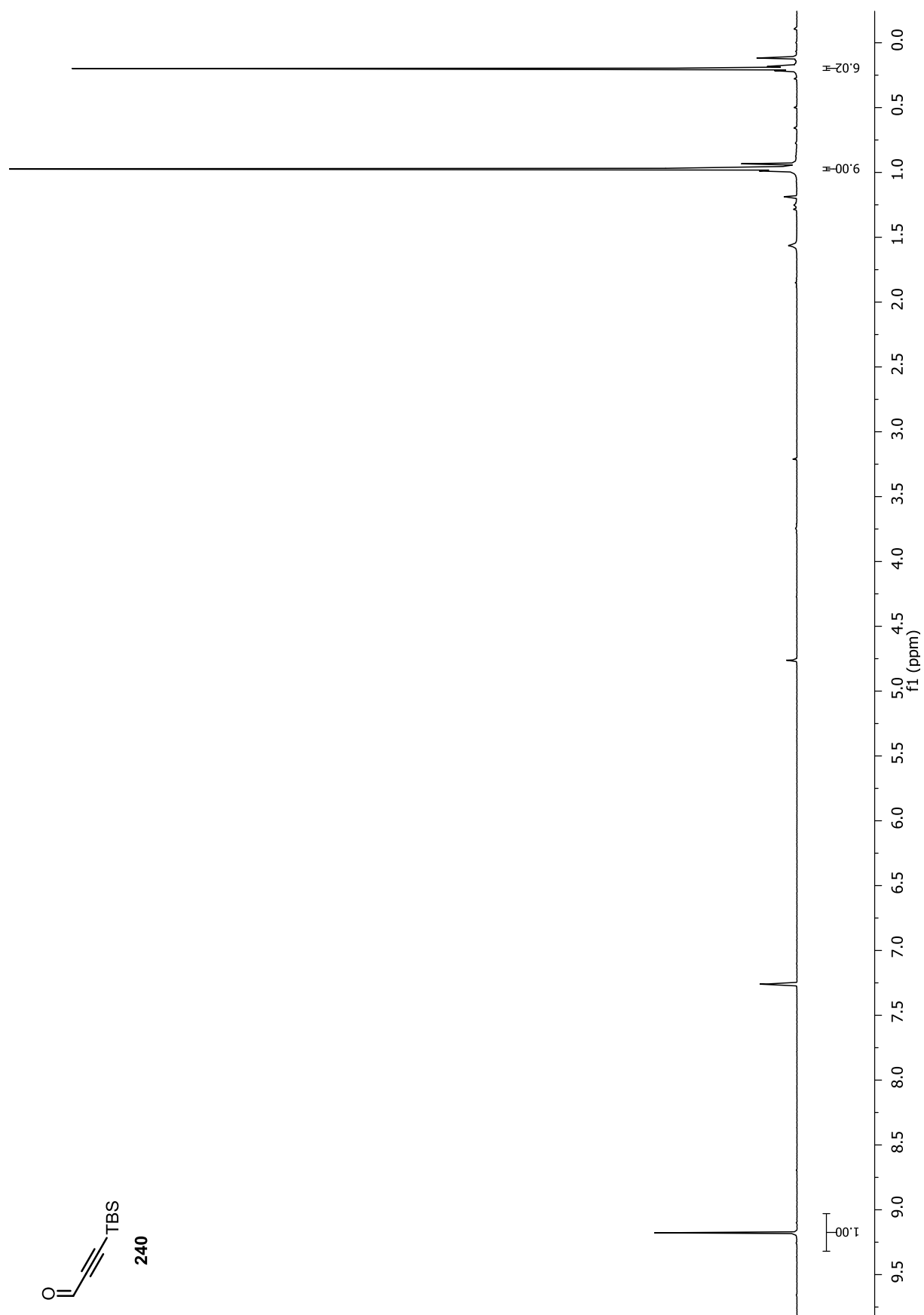




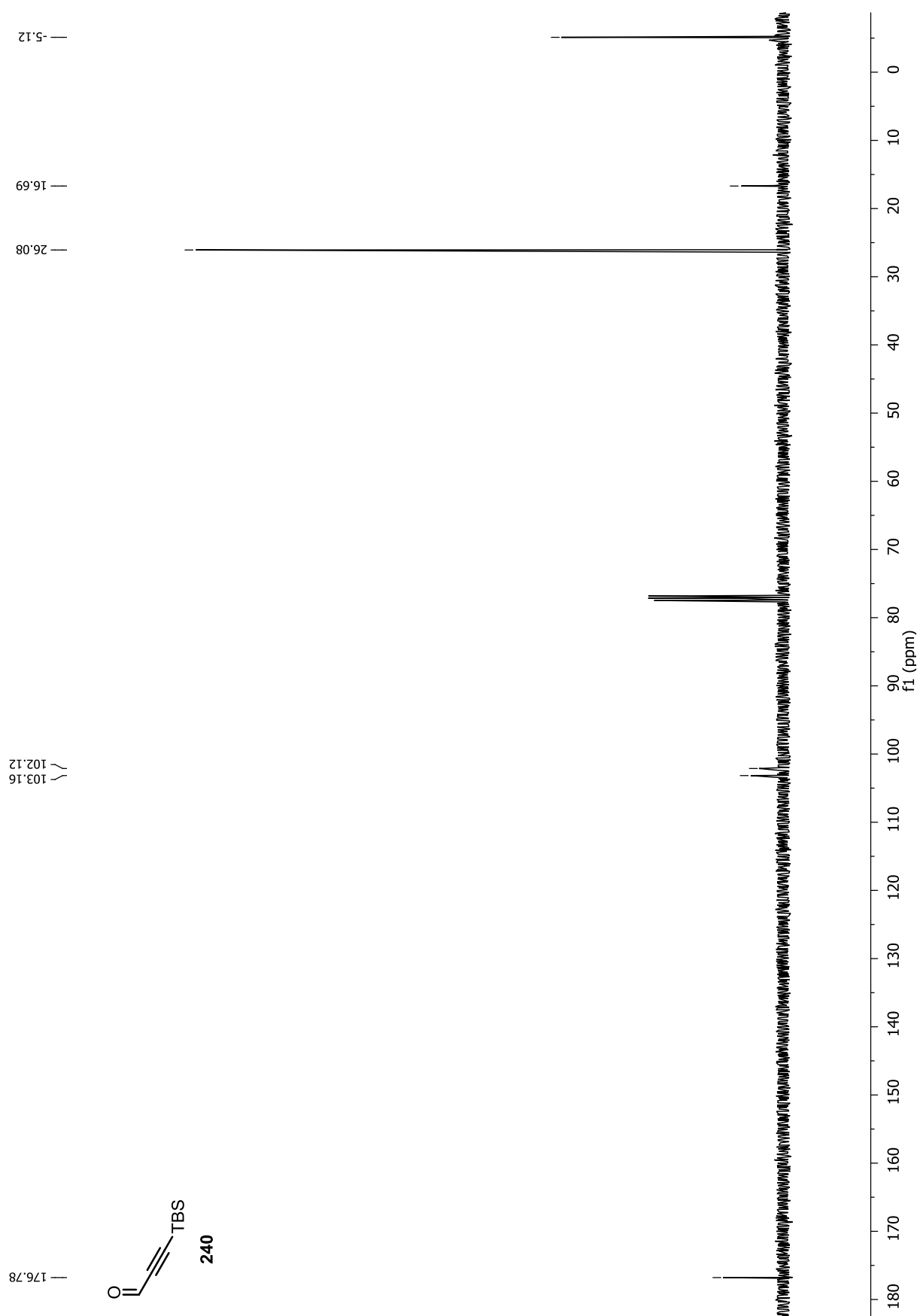


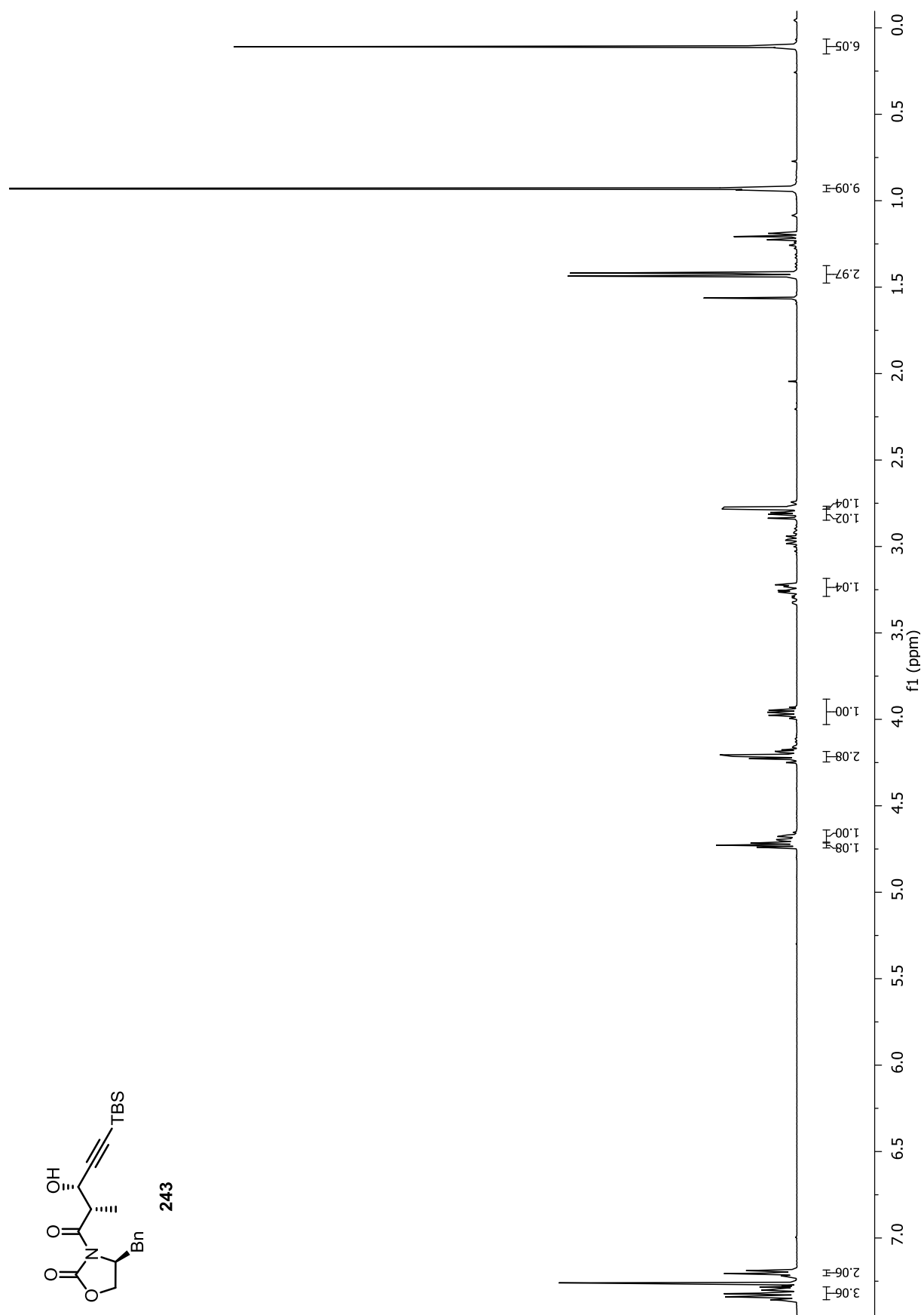


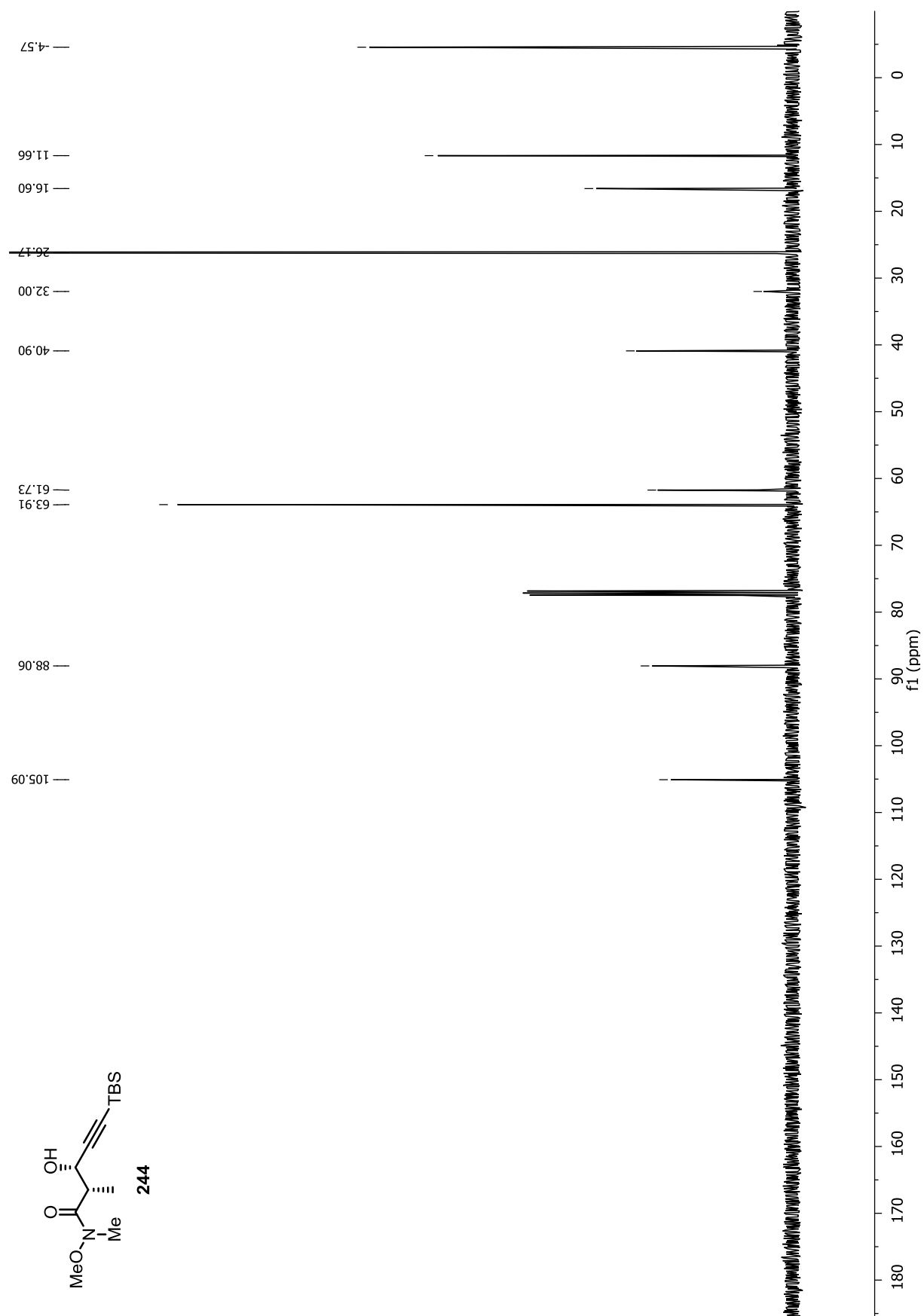


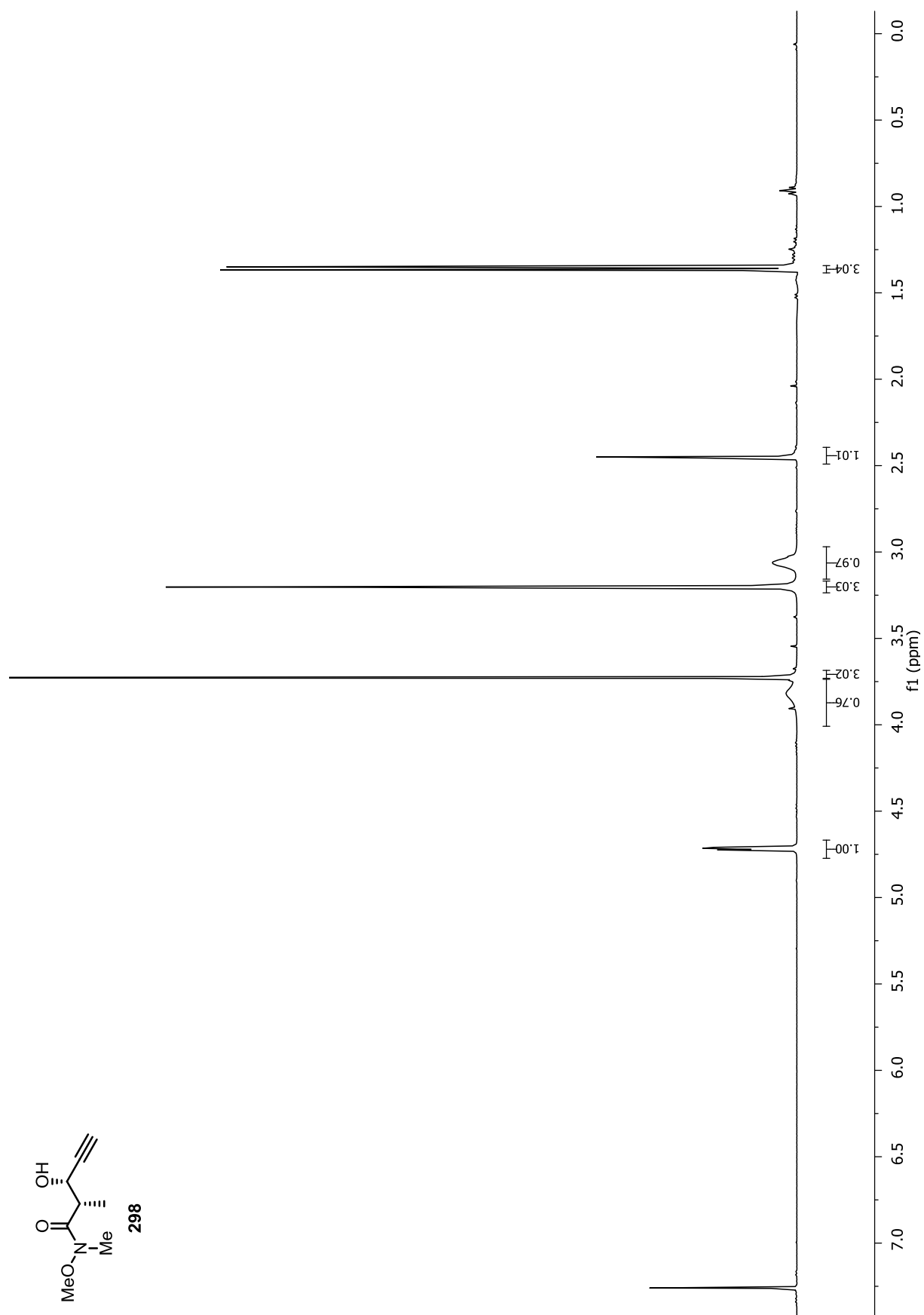


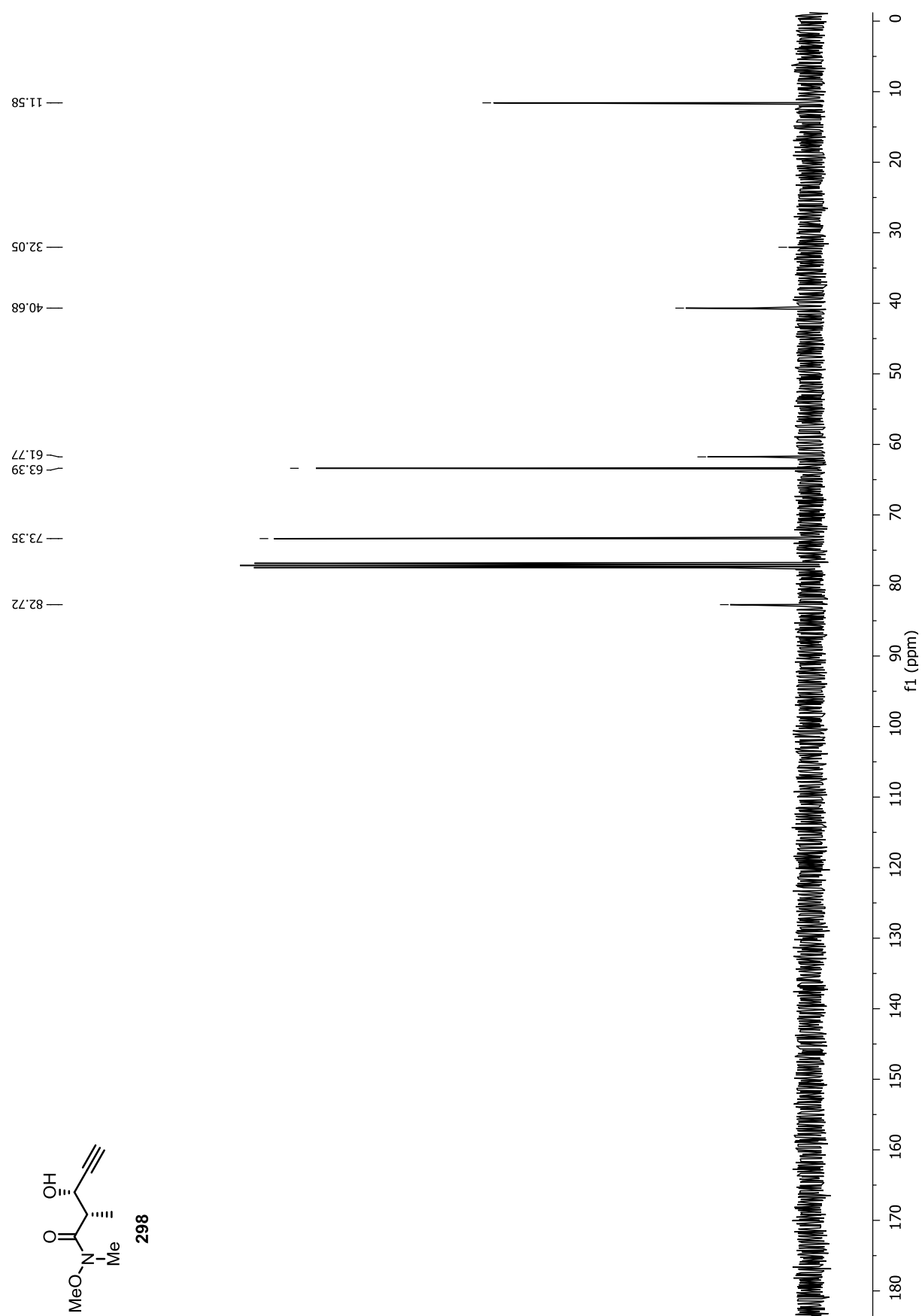
8. NMR-Spektrenanhang – 8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

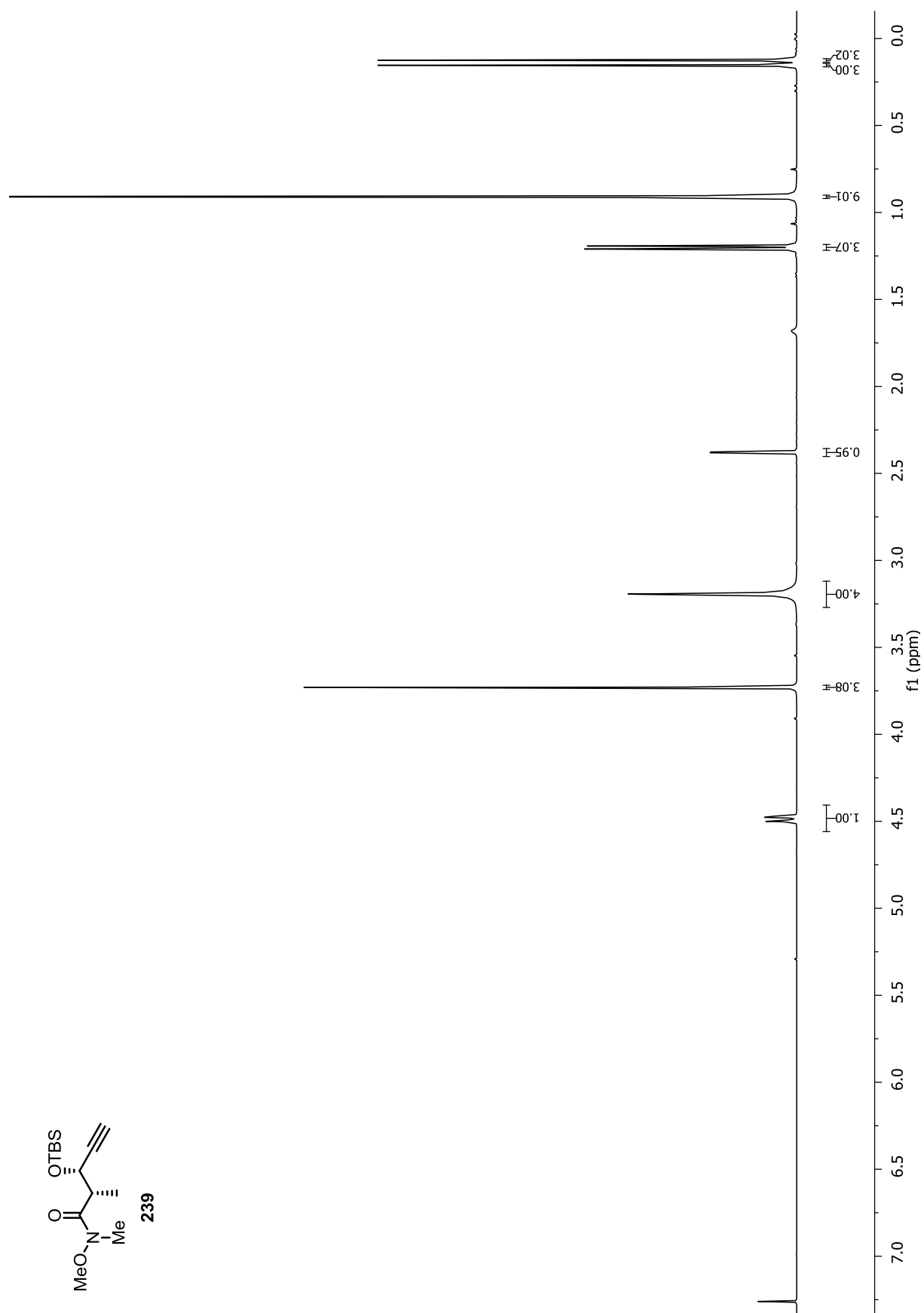


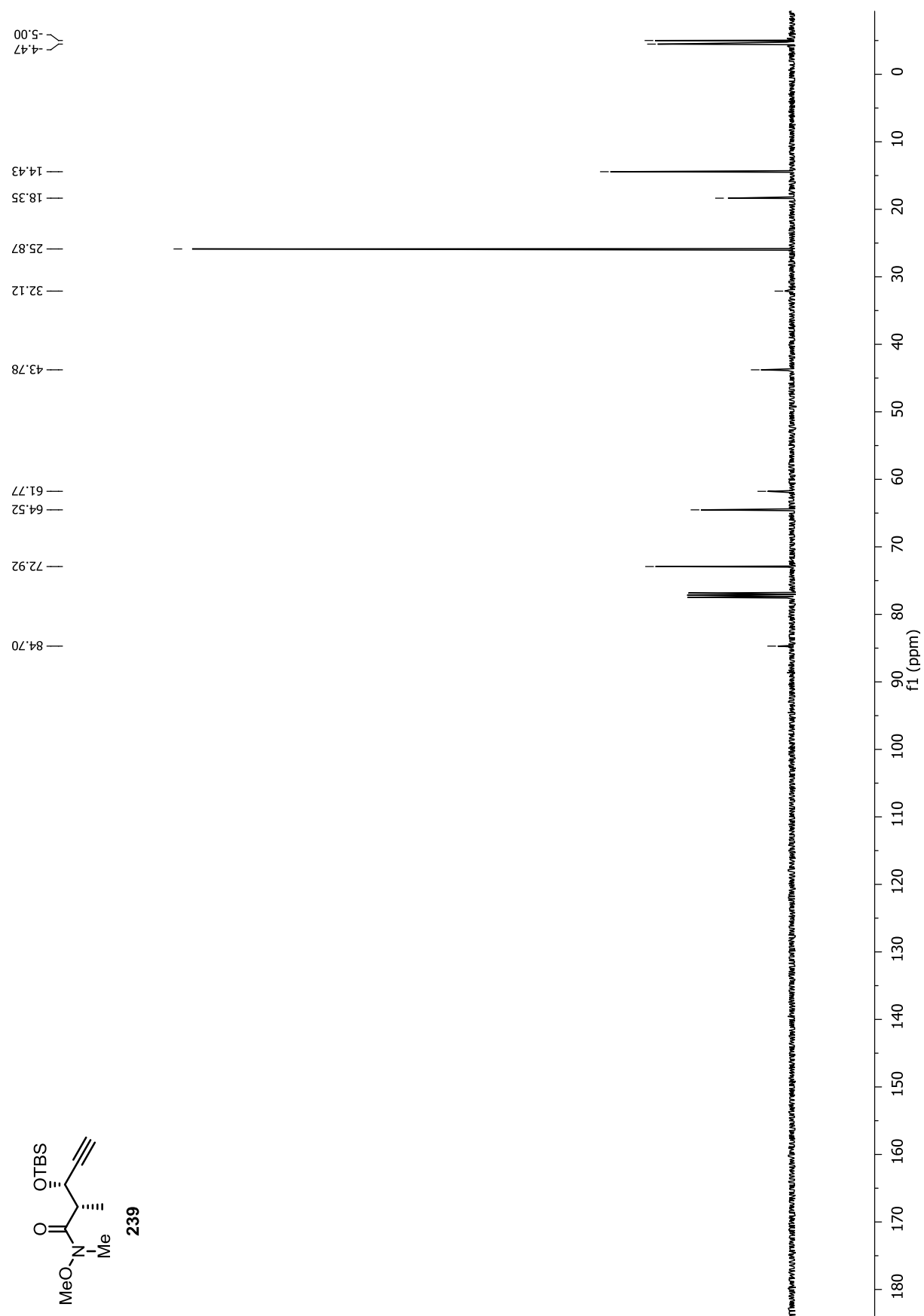


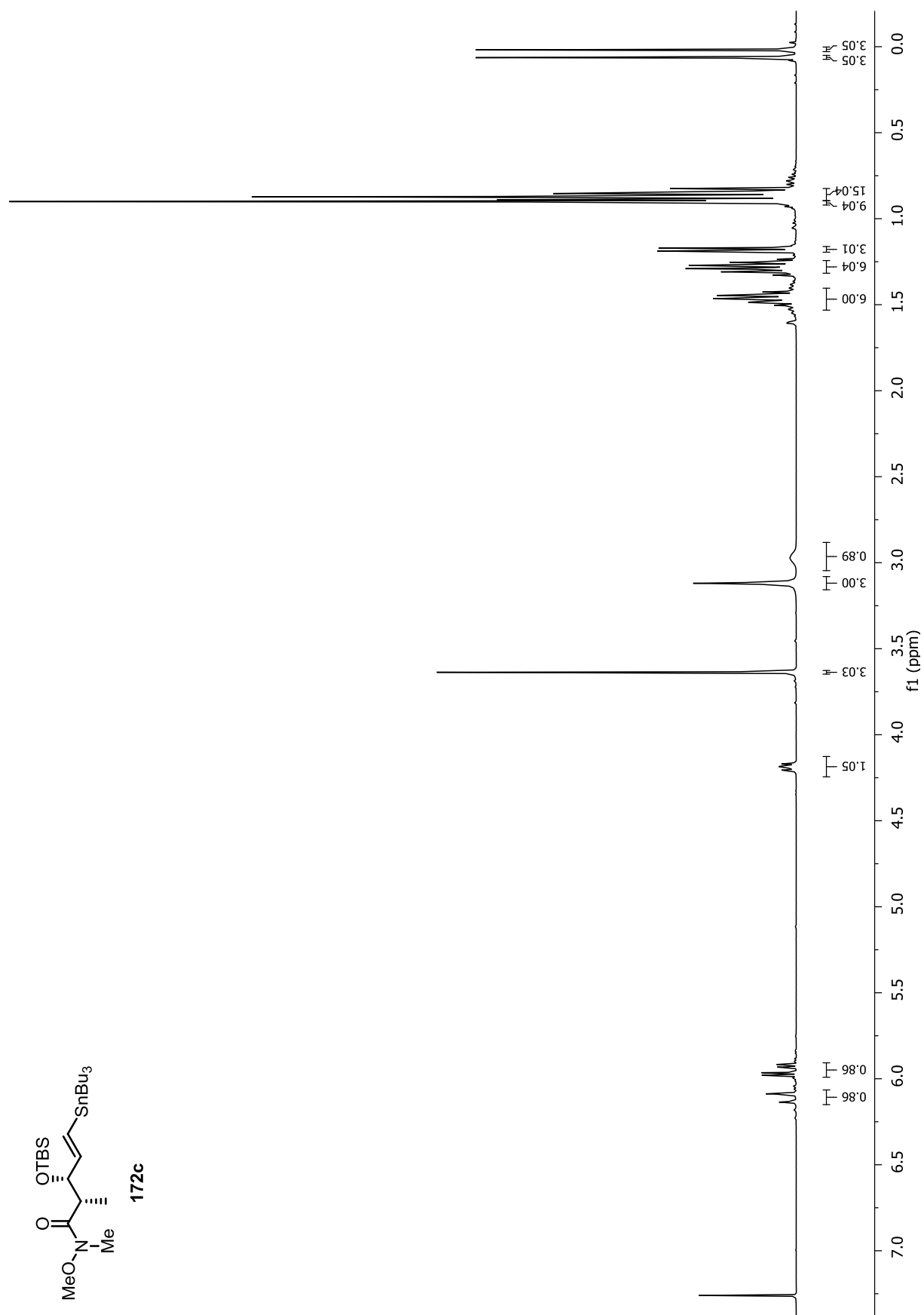


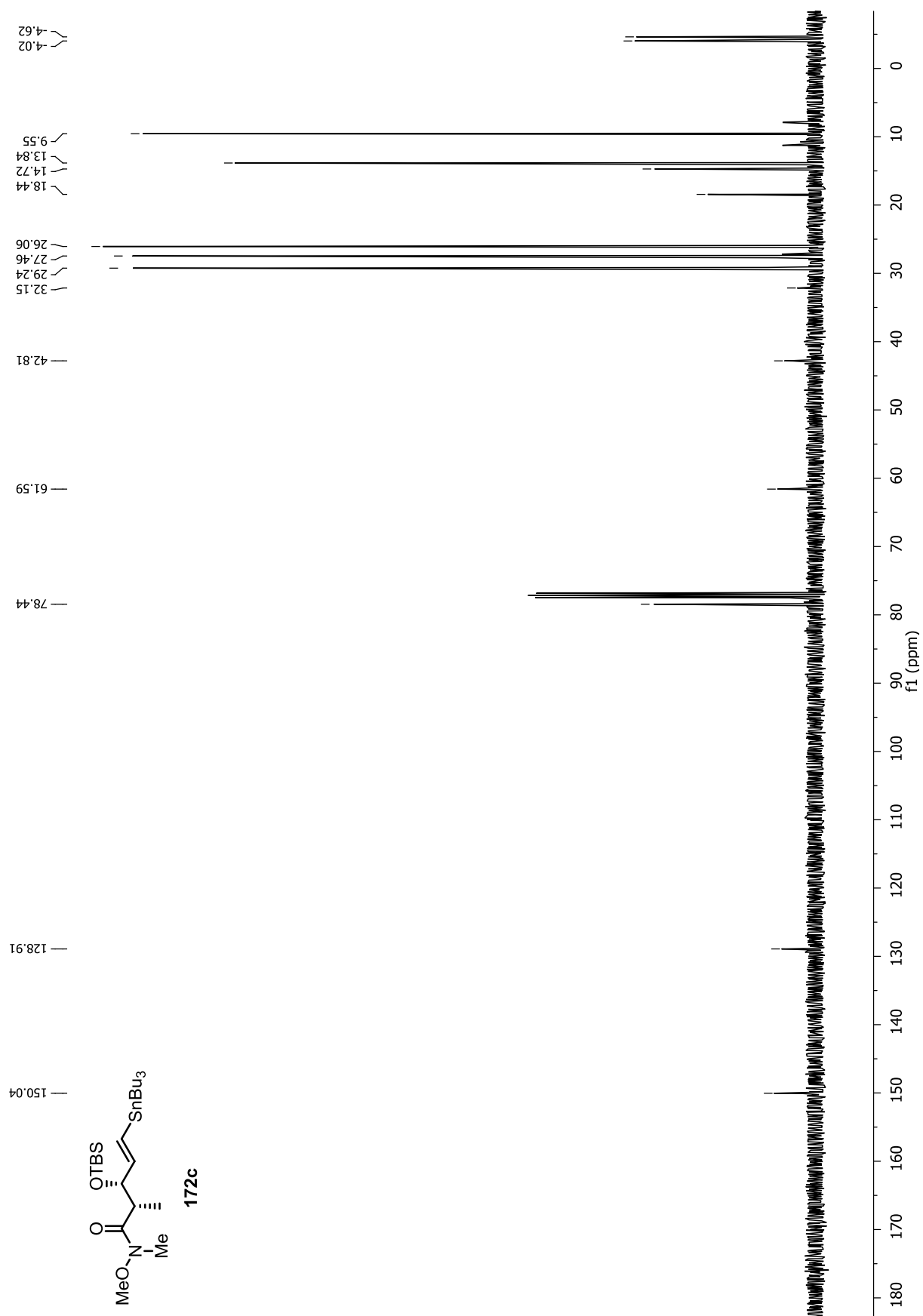


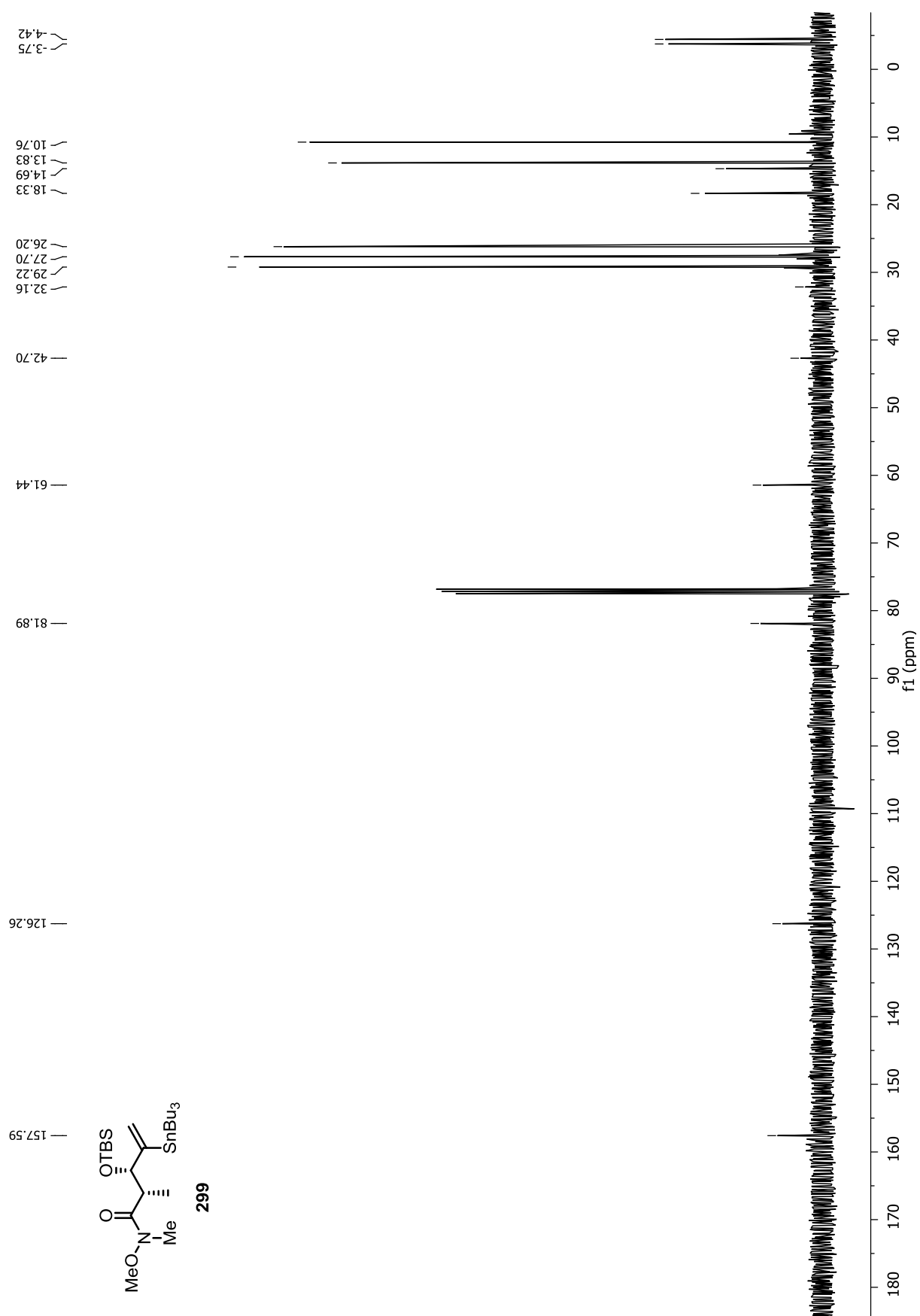




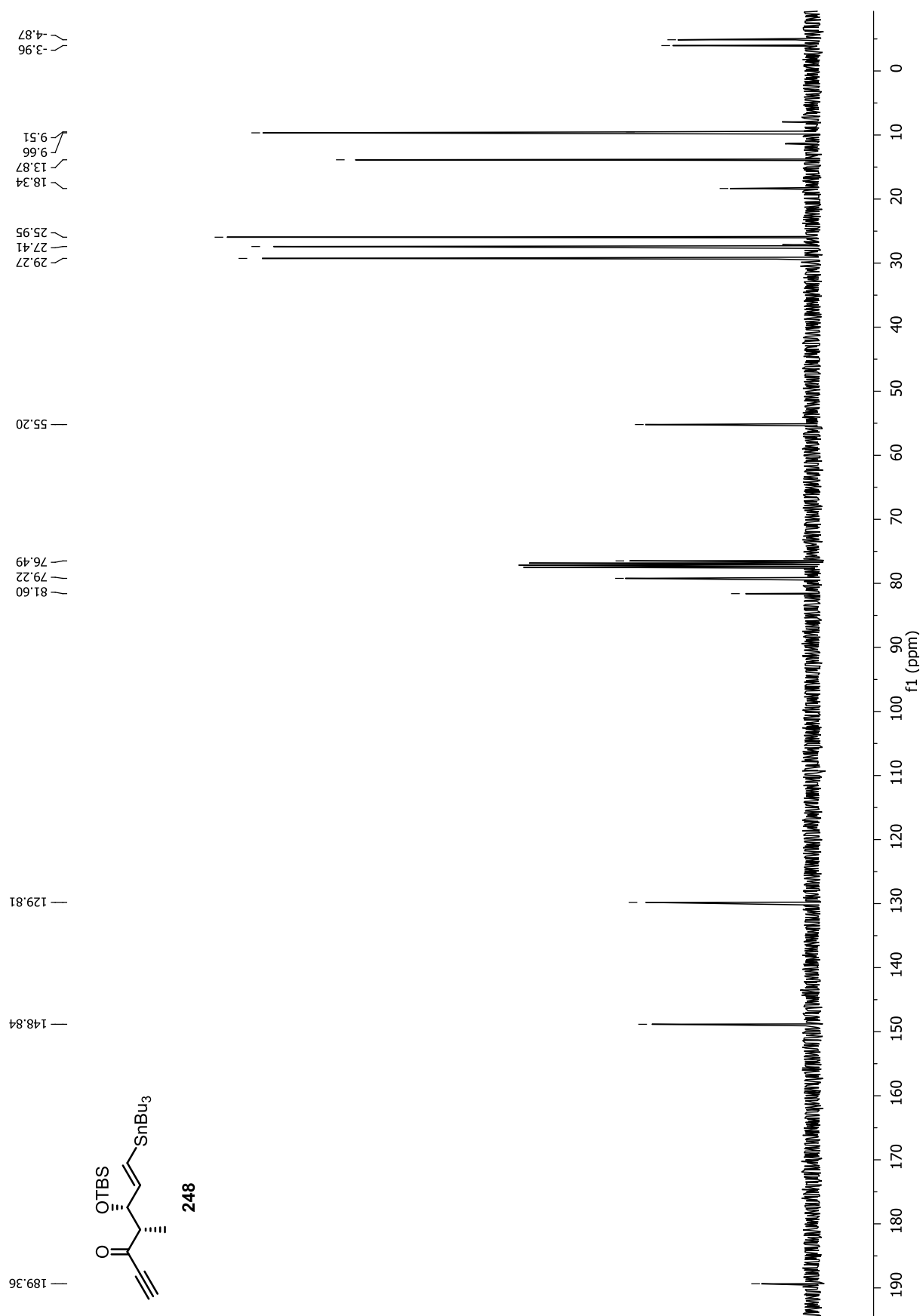


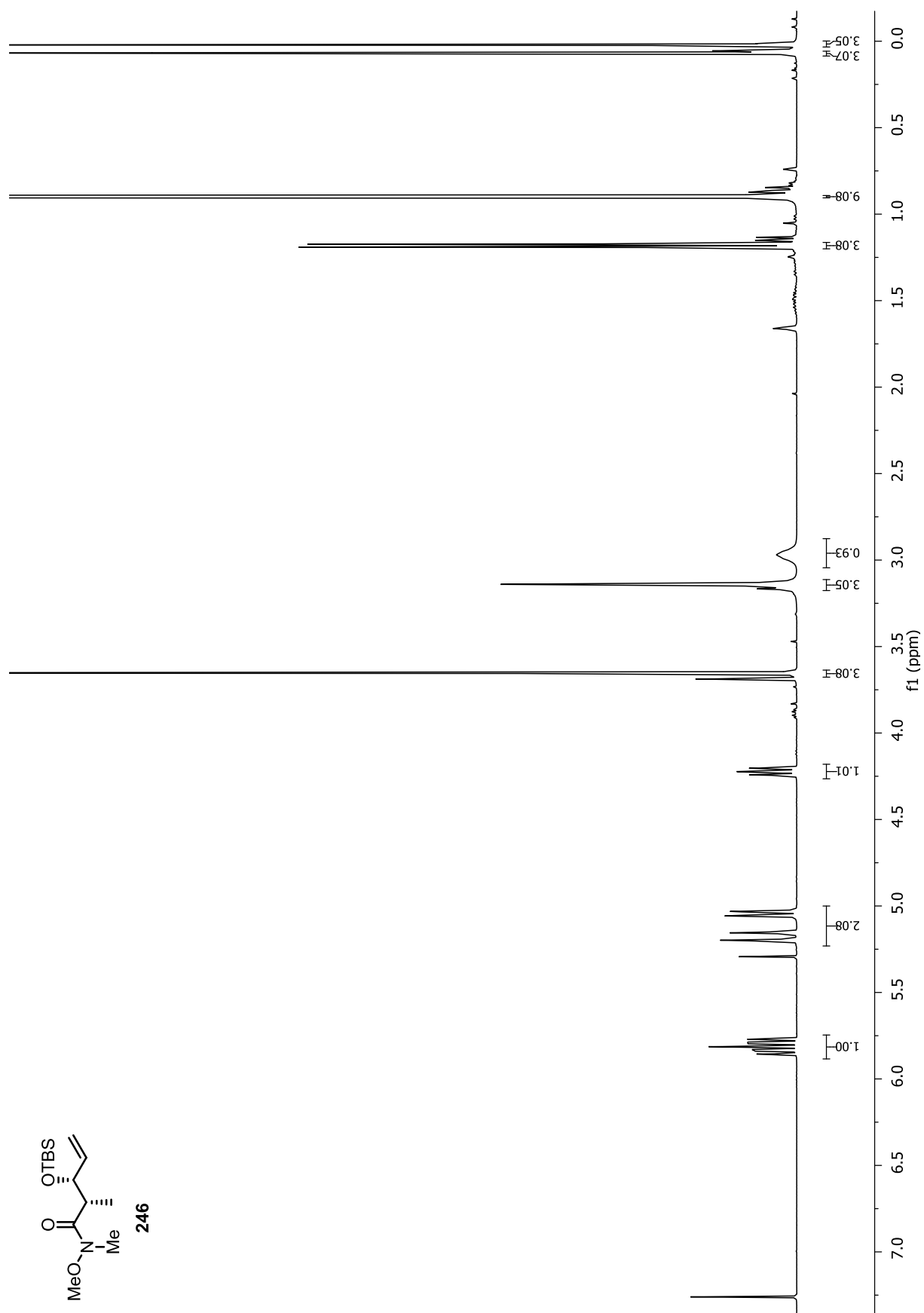




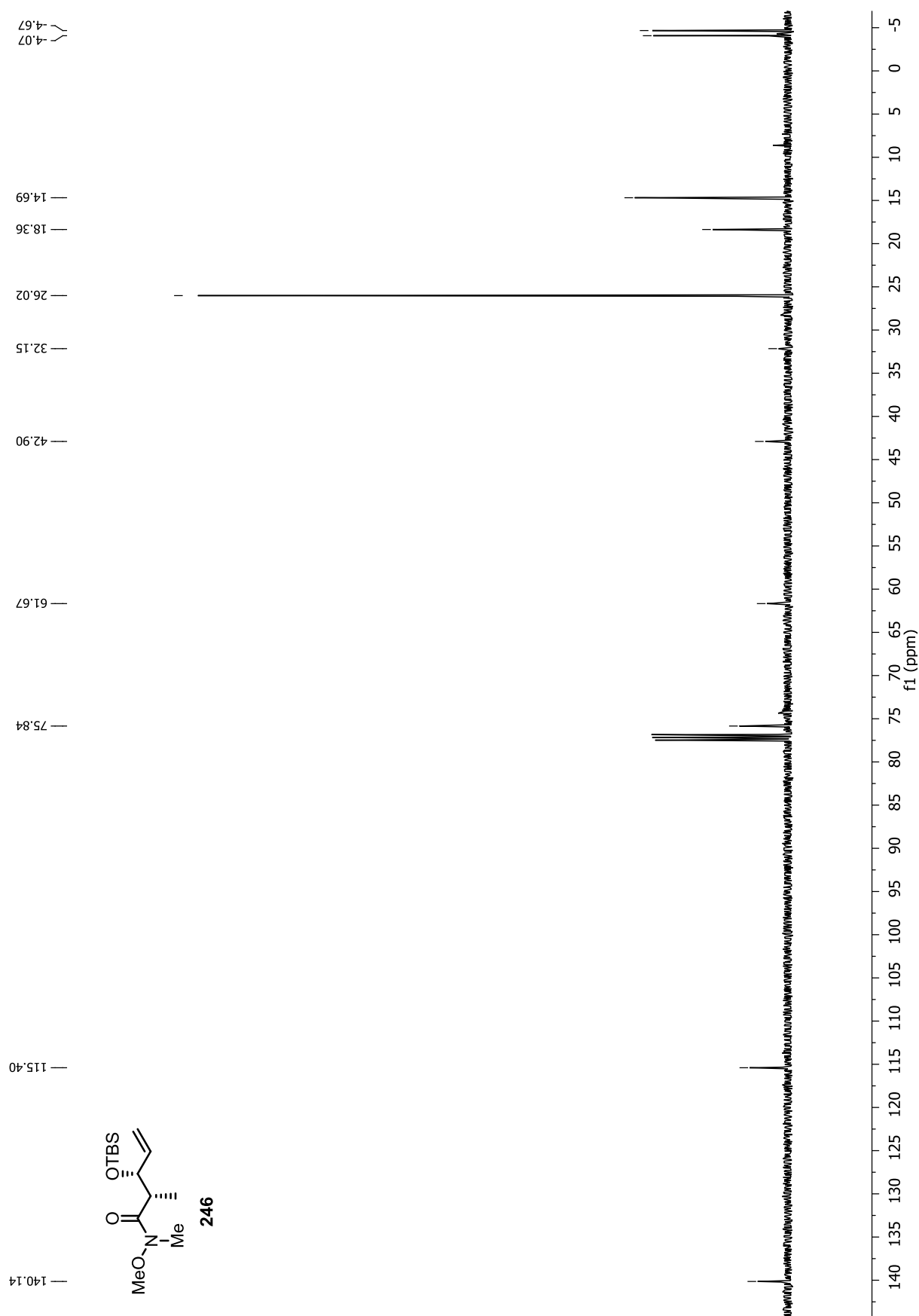


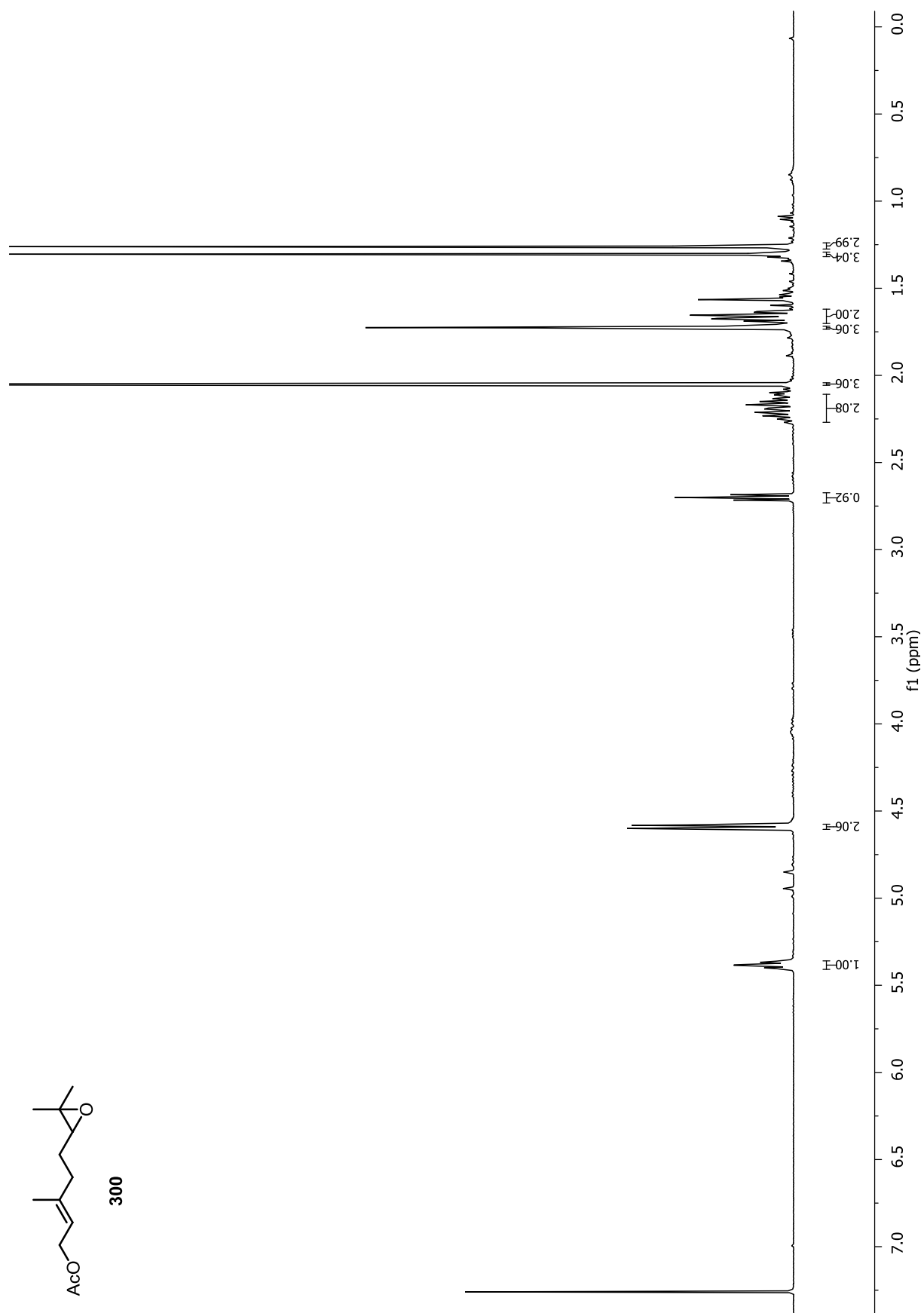
8. NMR-Spektrenanhang – 8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

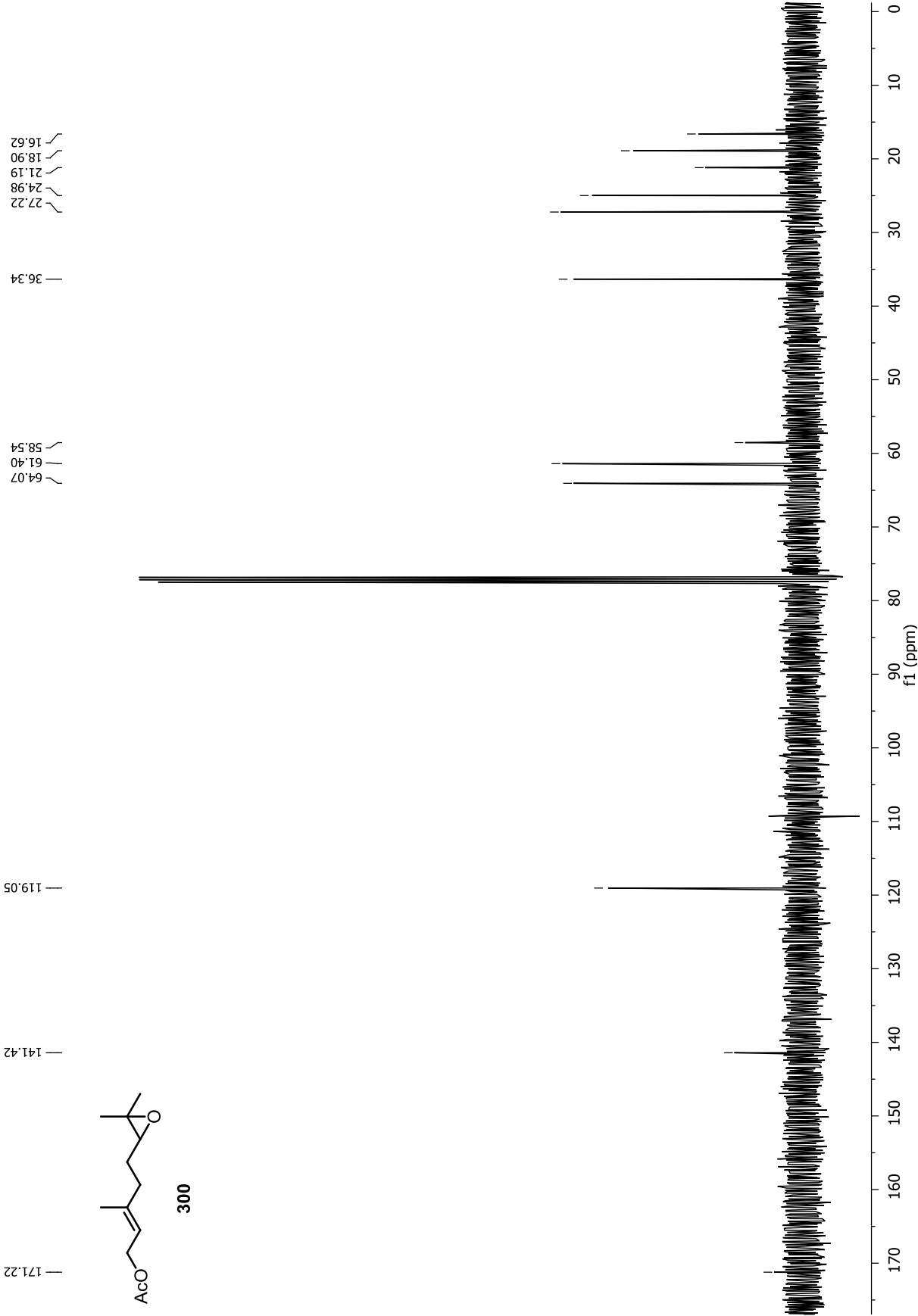


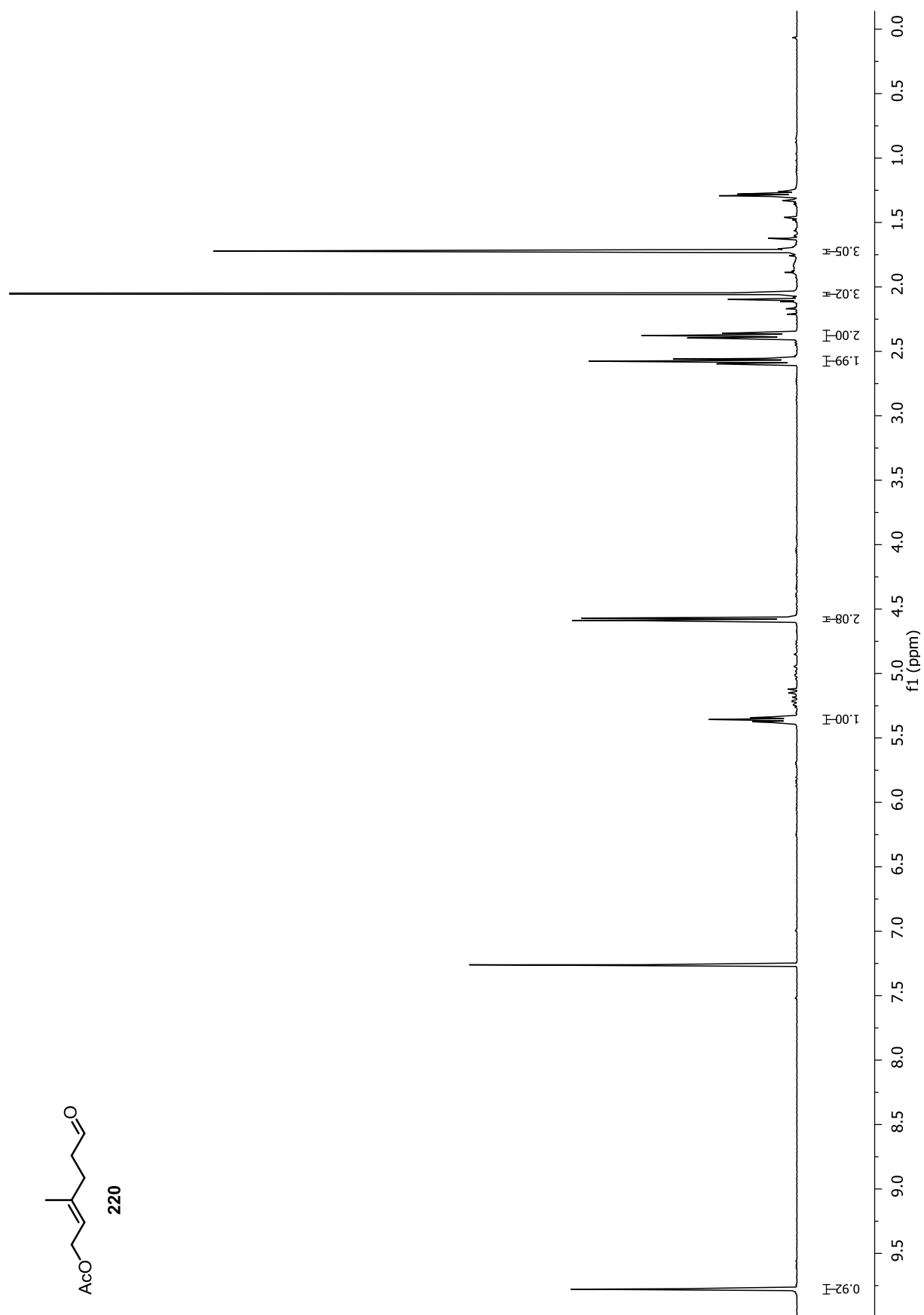


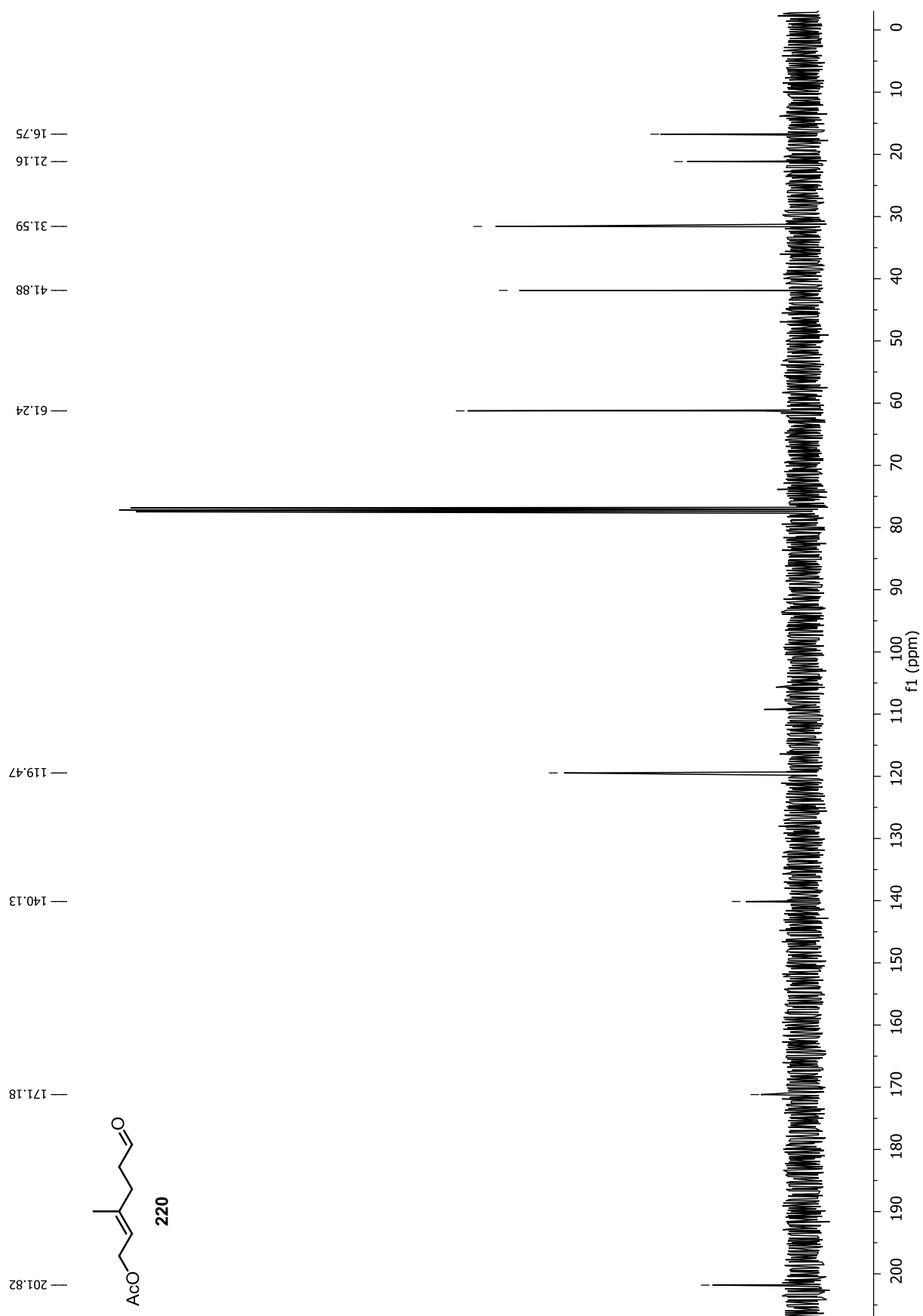
8. NMR-Spektrenanhang – 8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

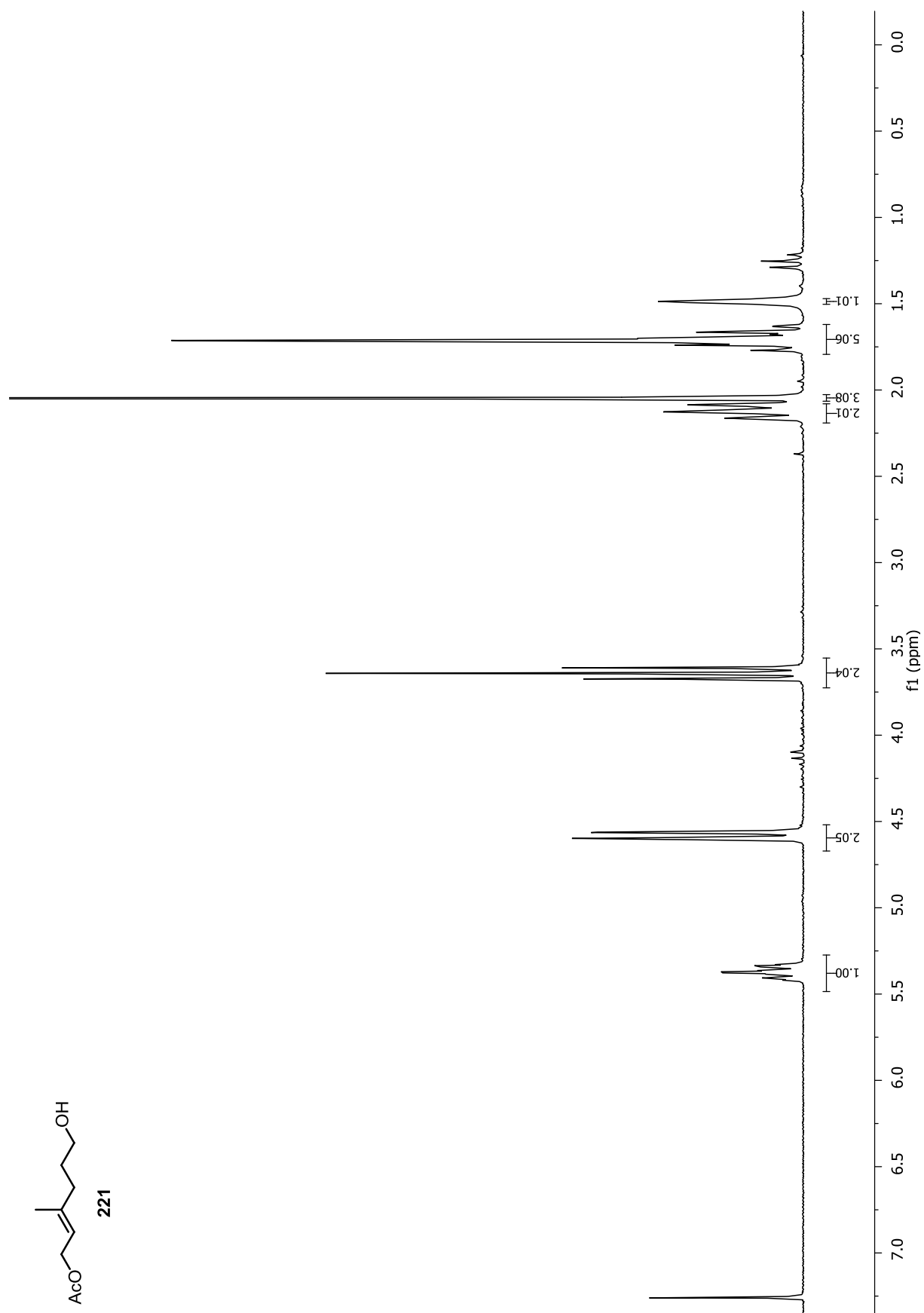


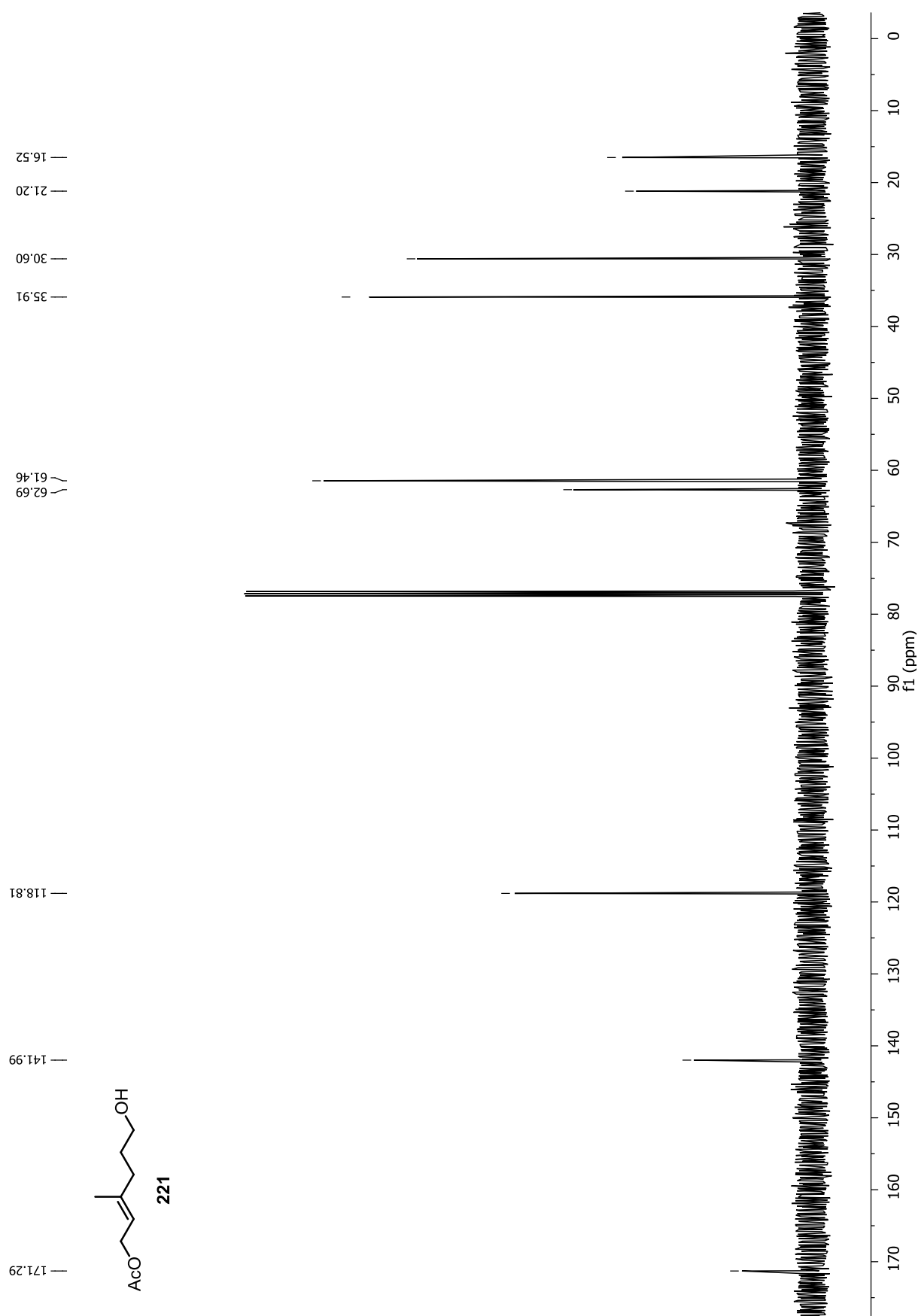


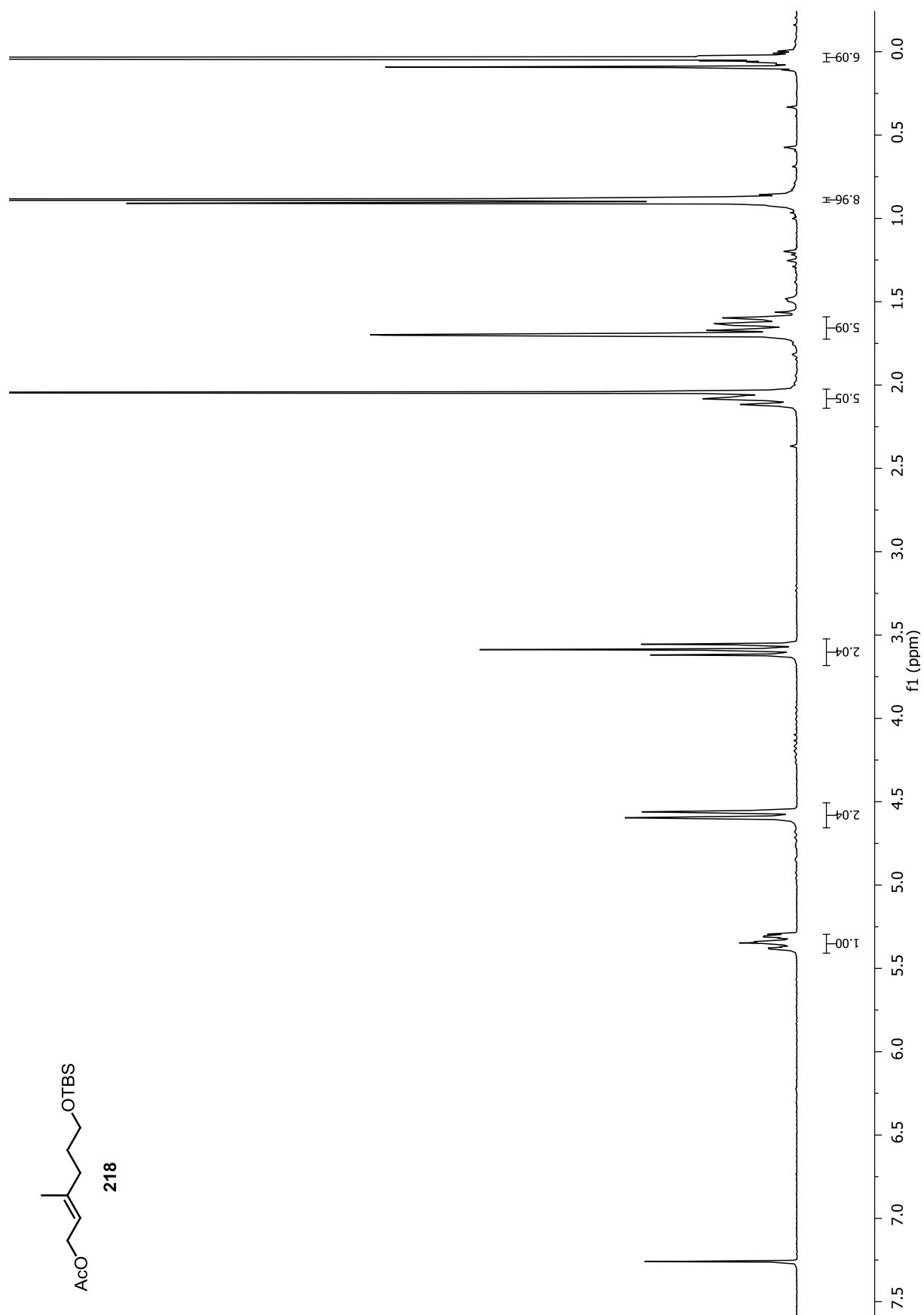


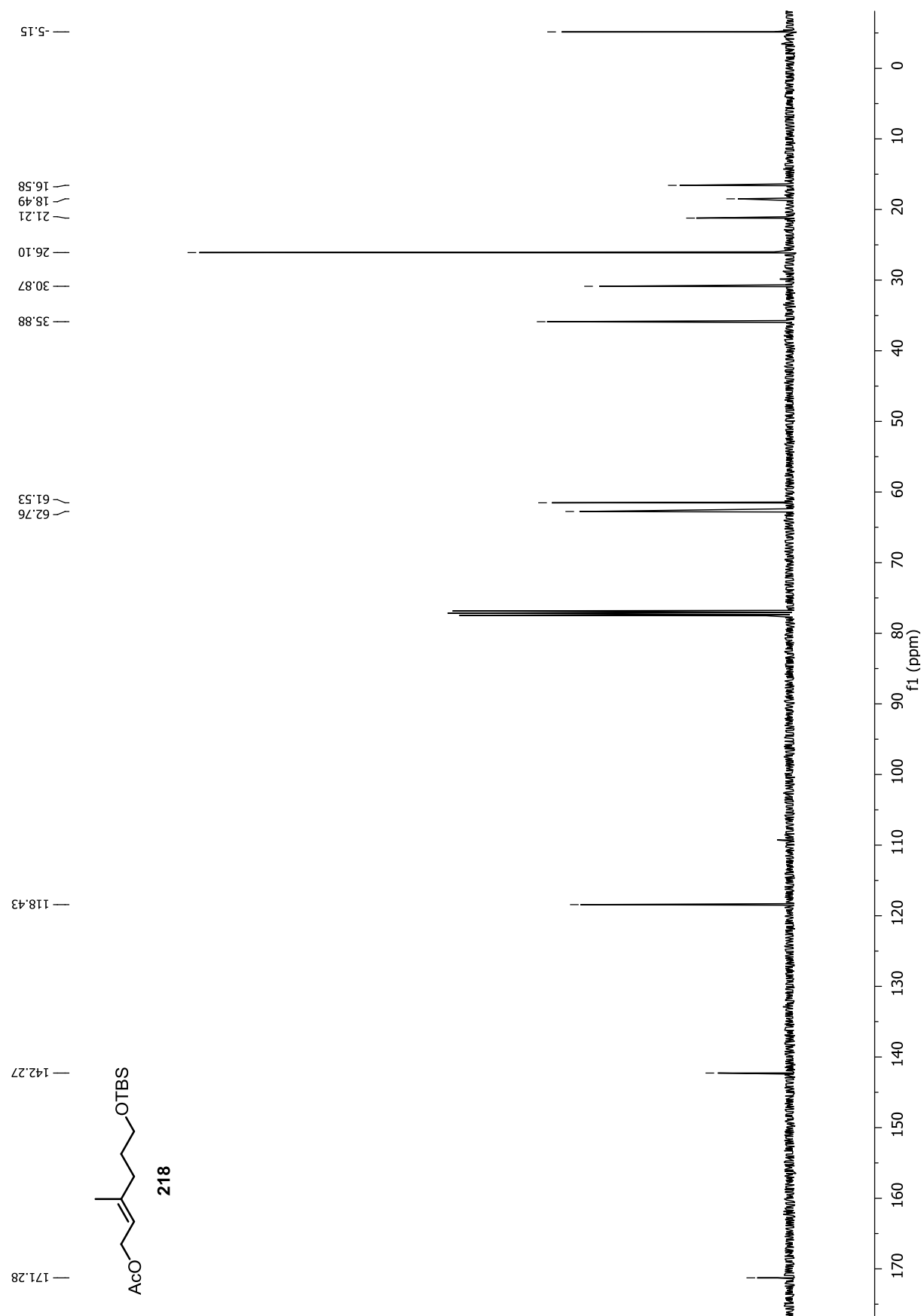


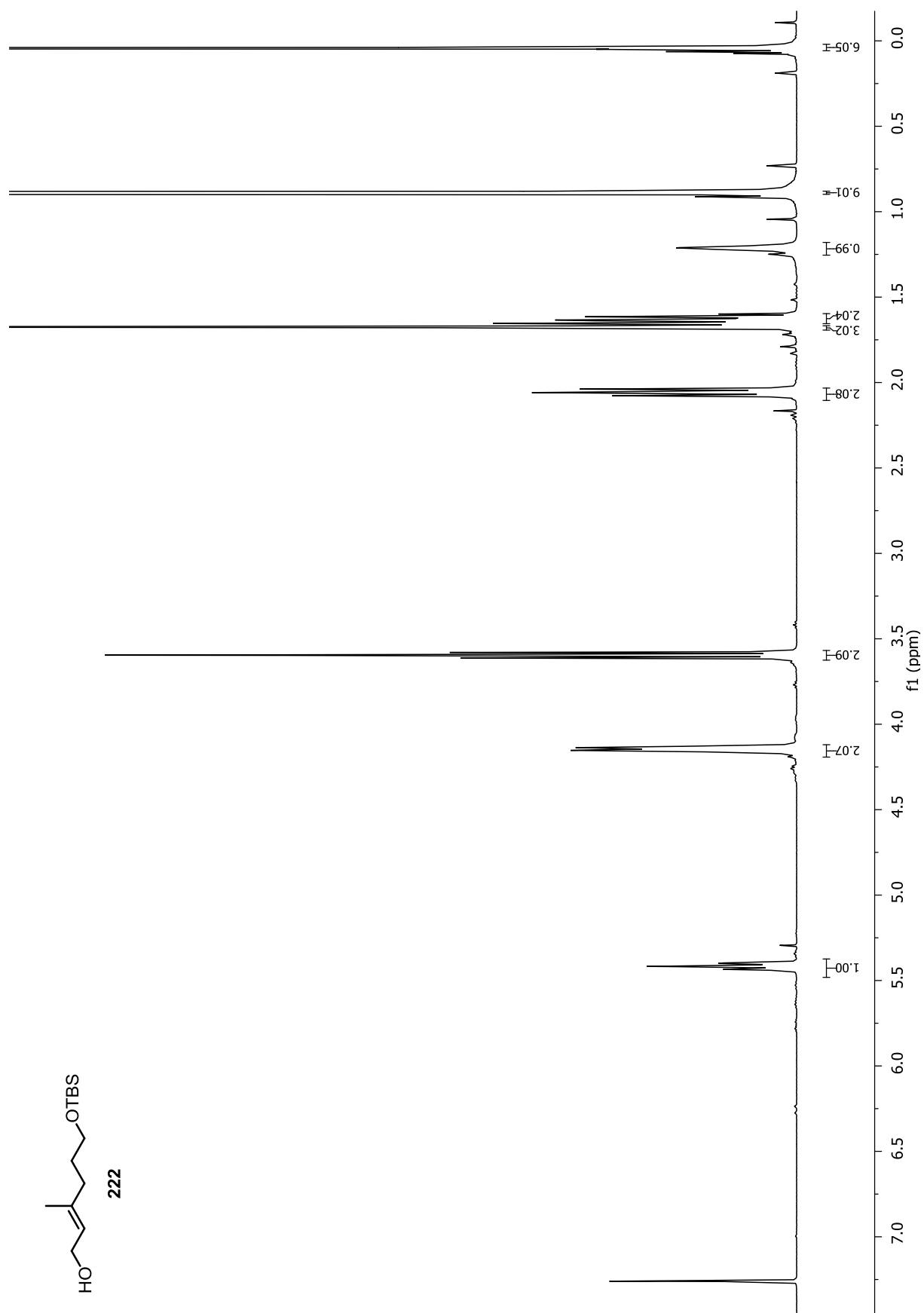


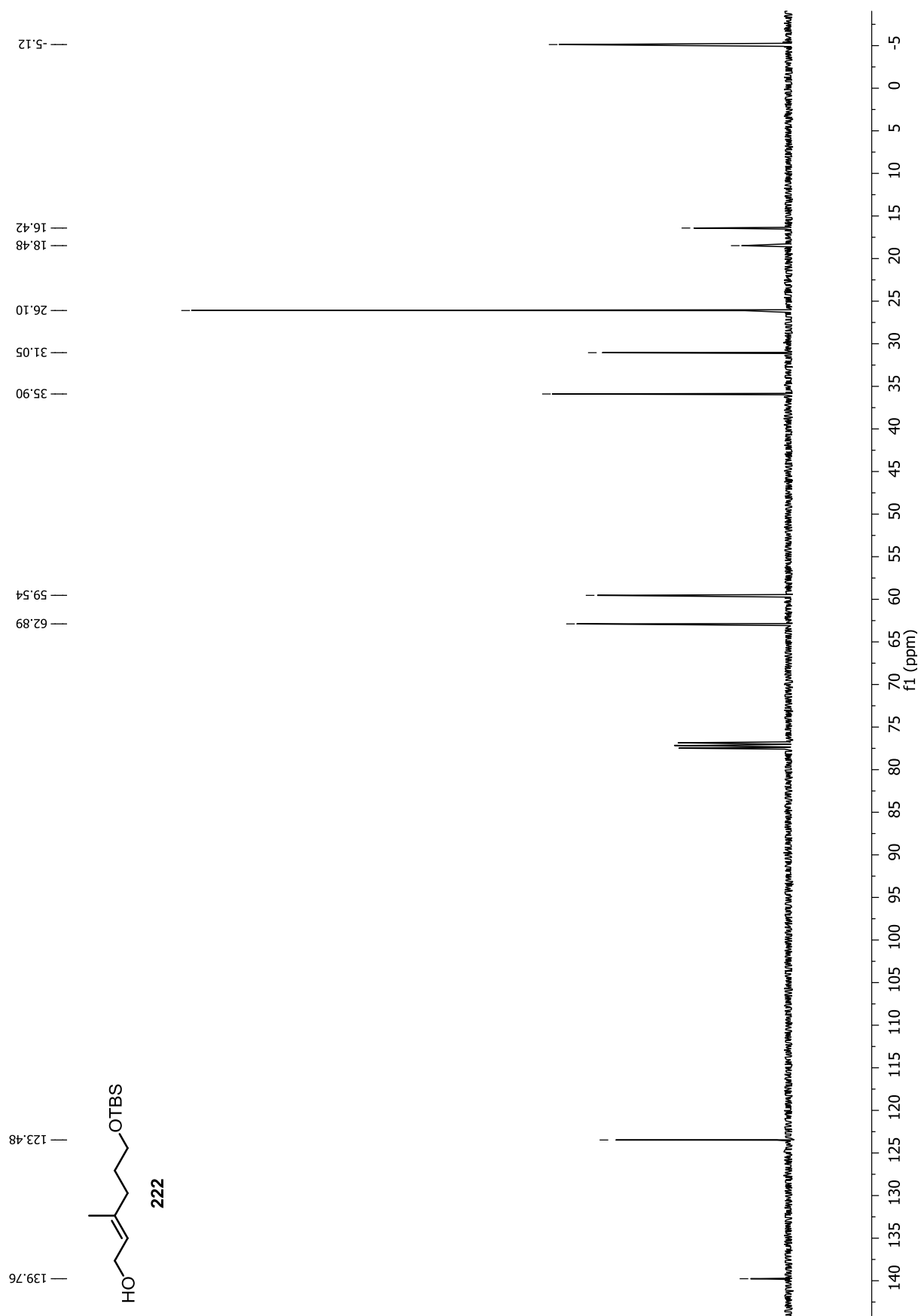


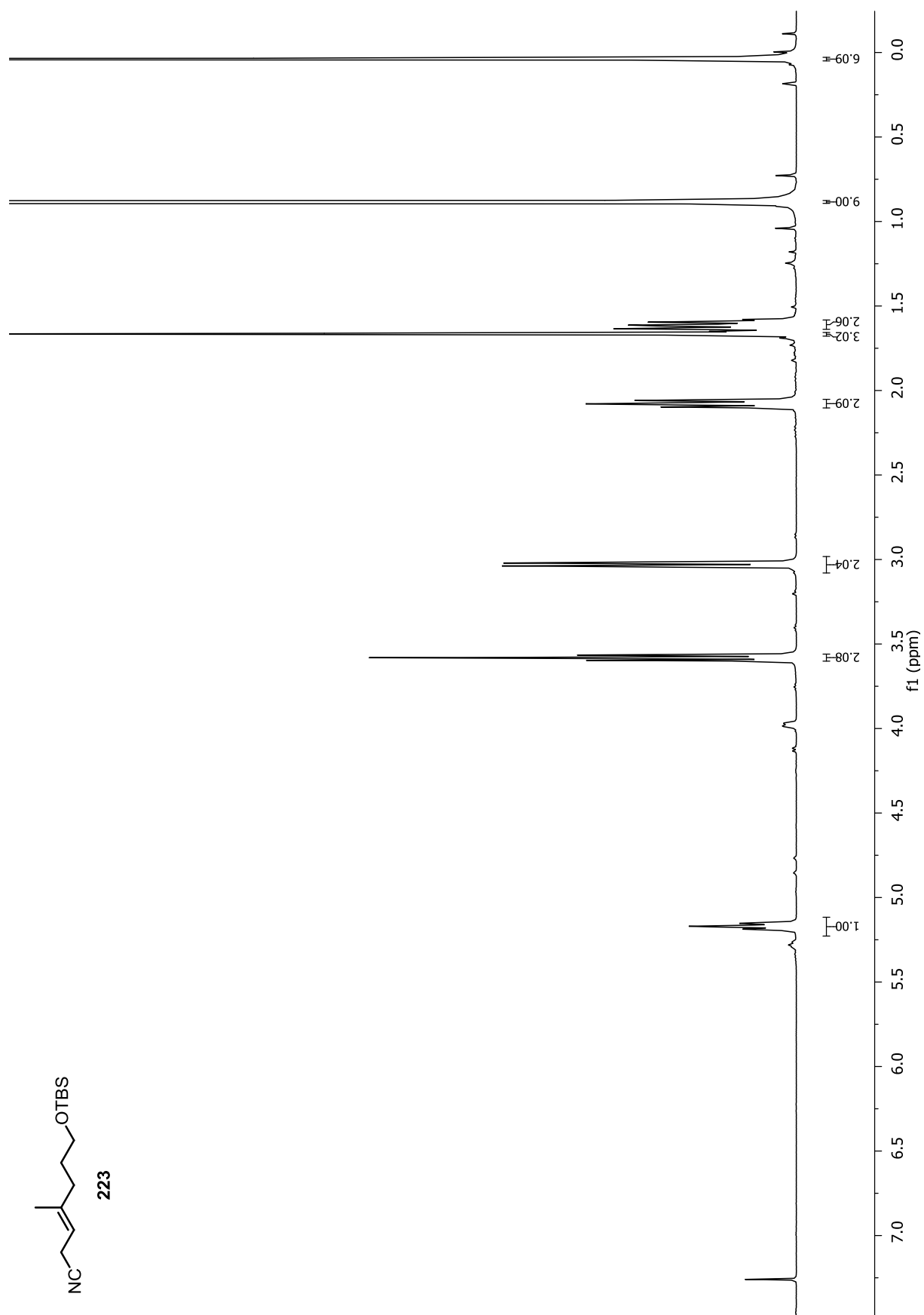


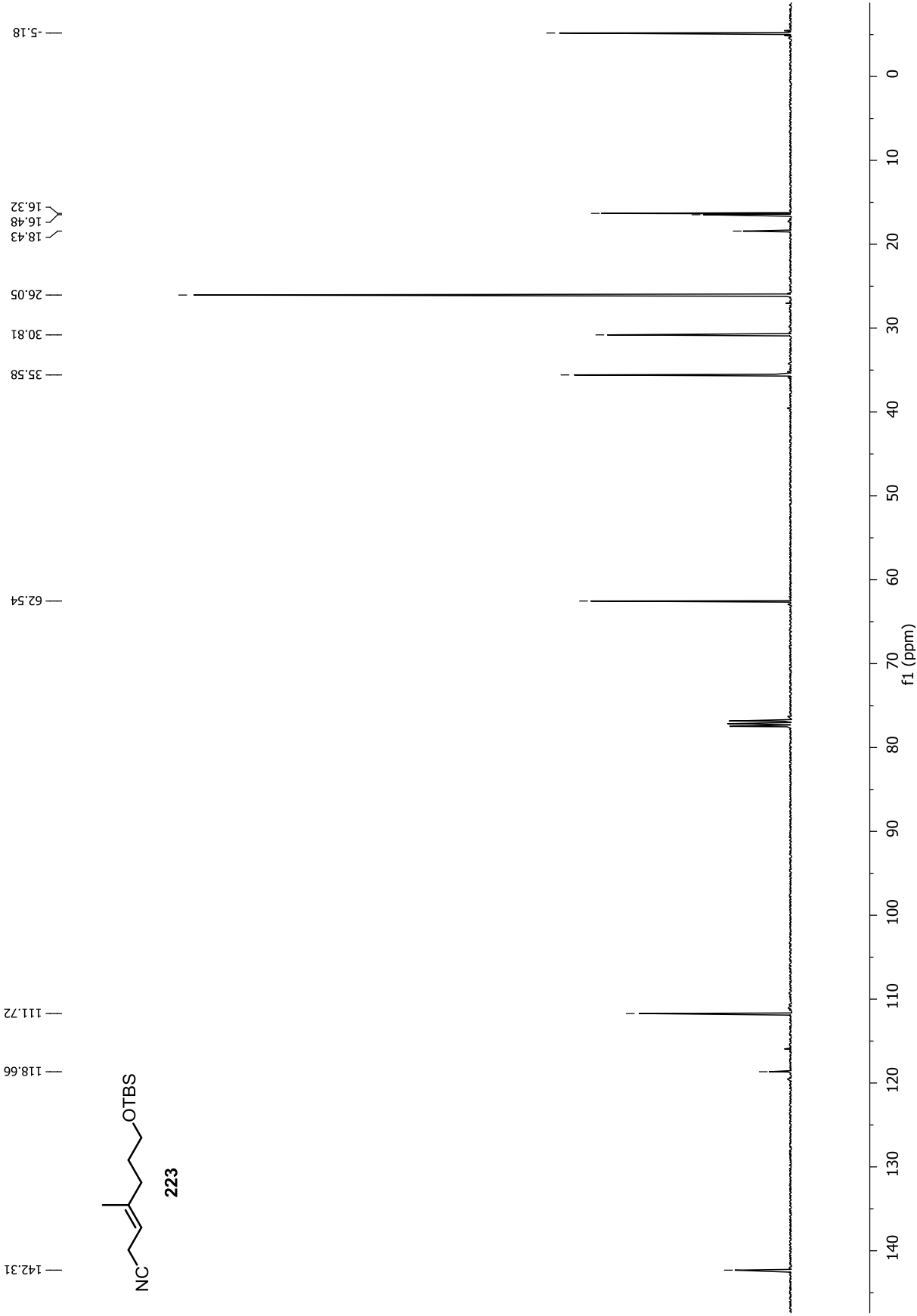


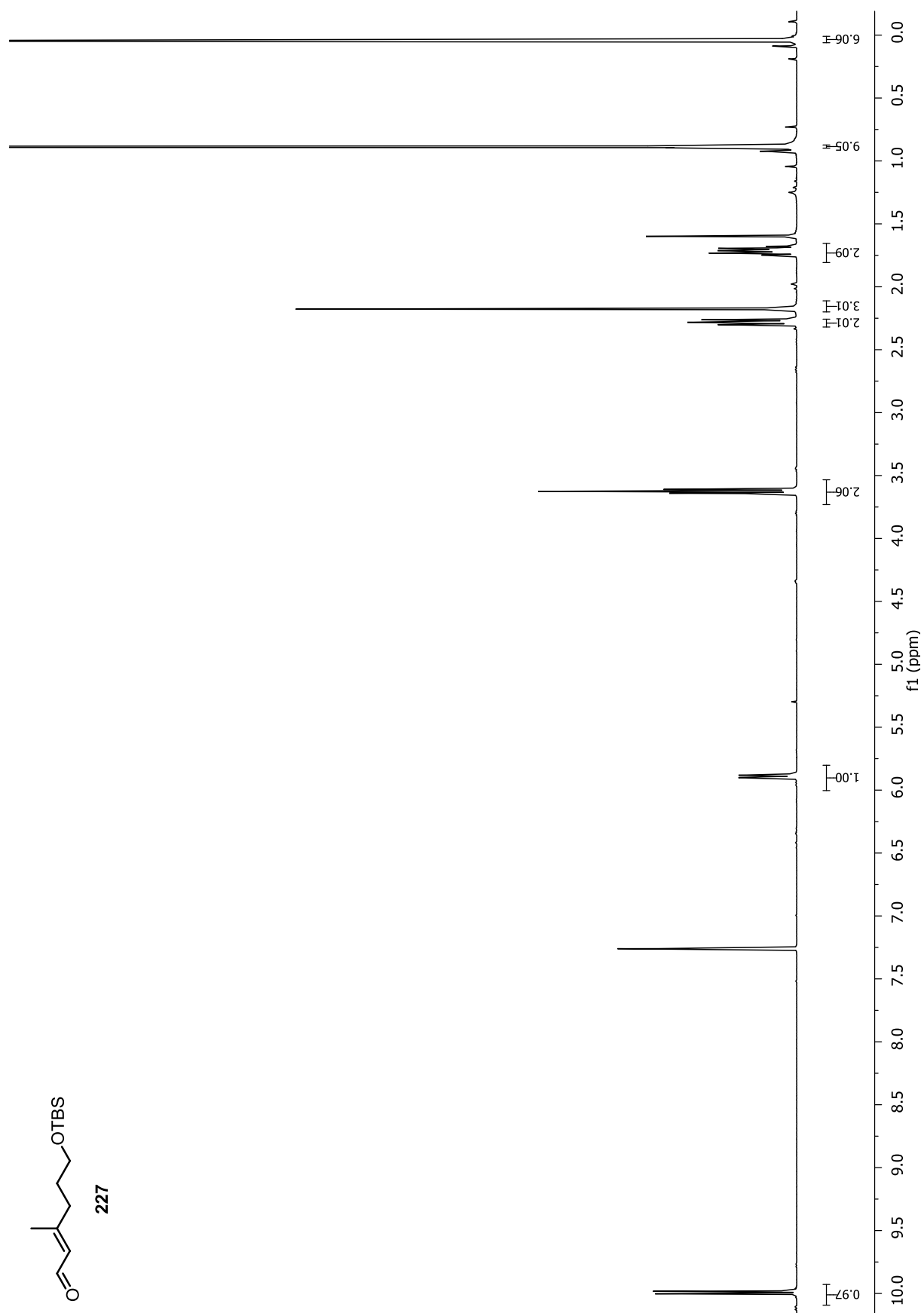
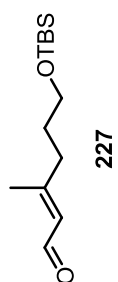


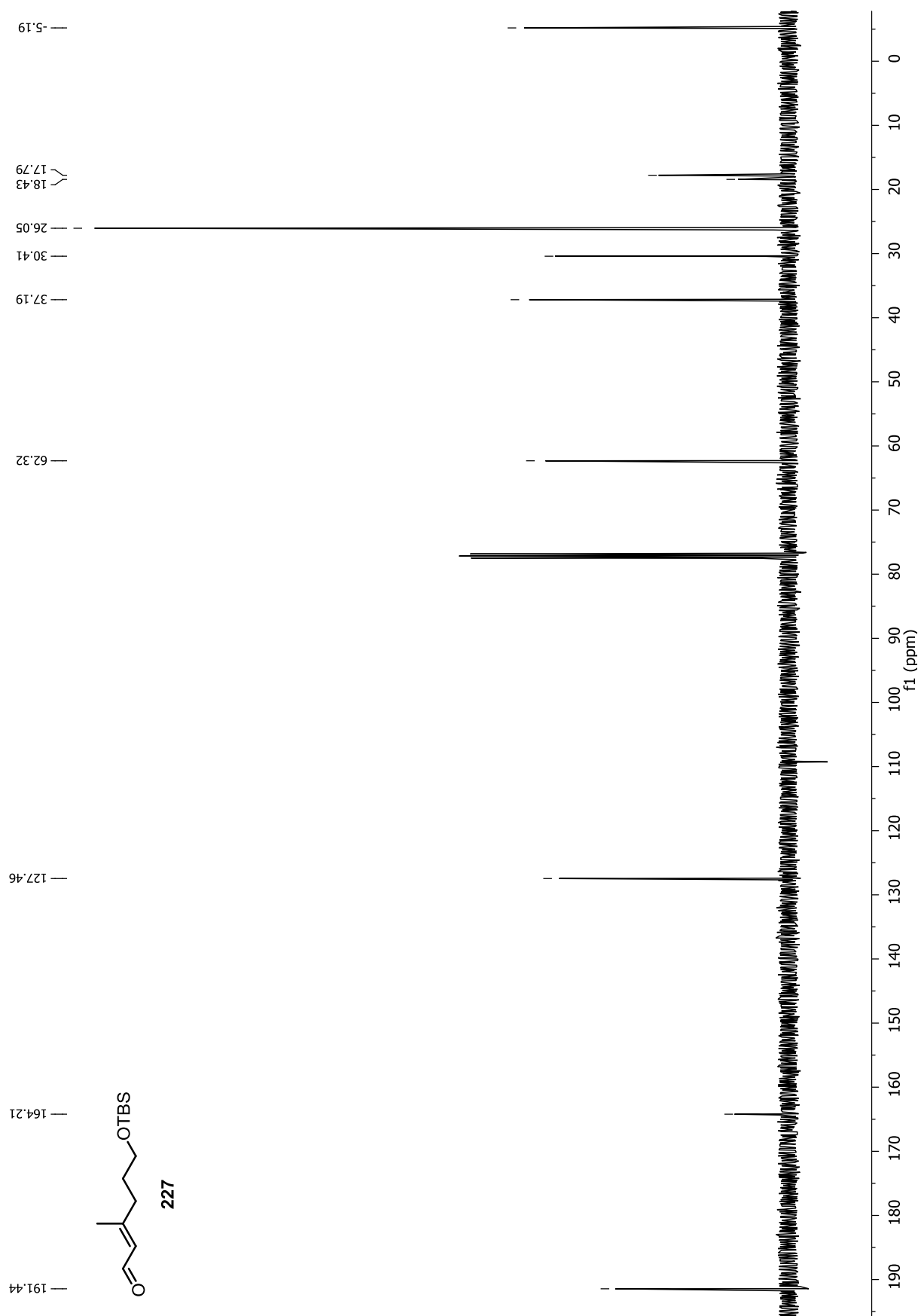


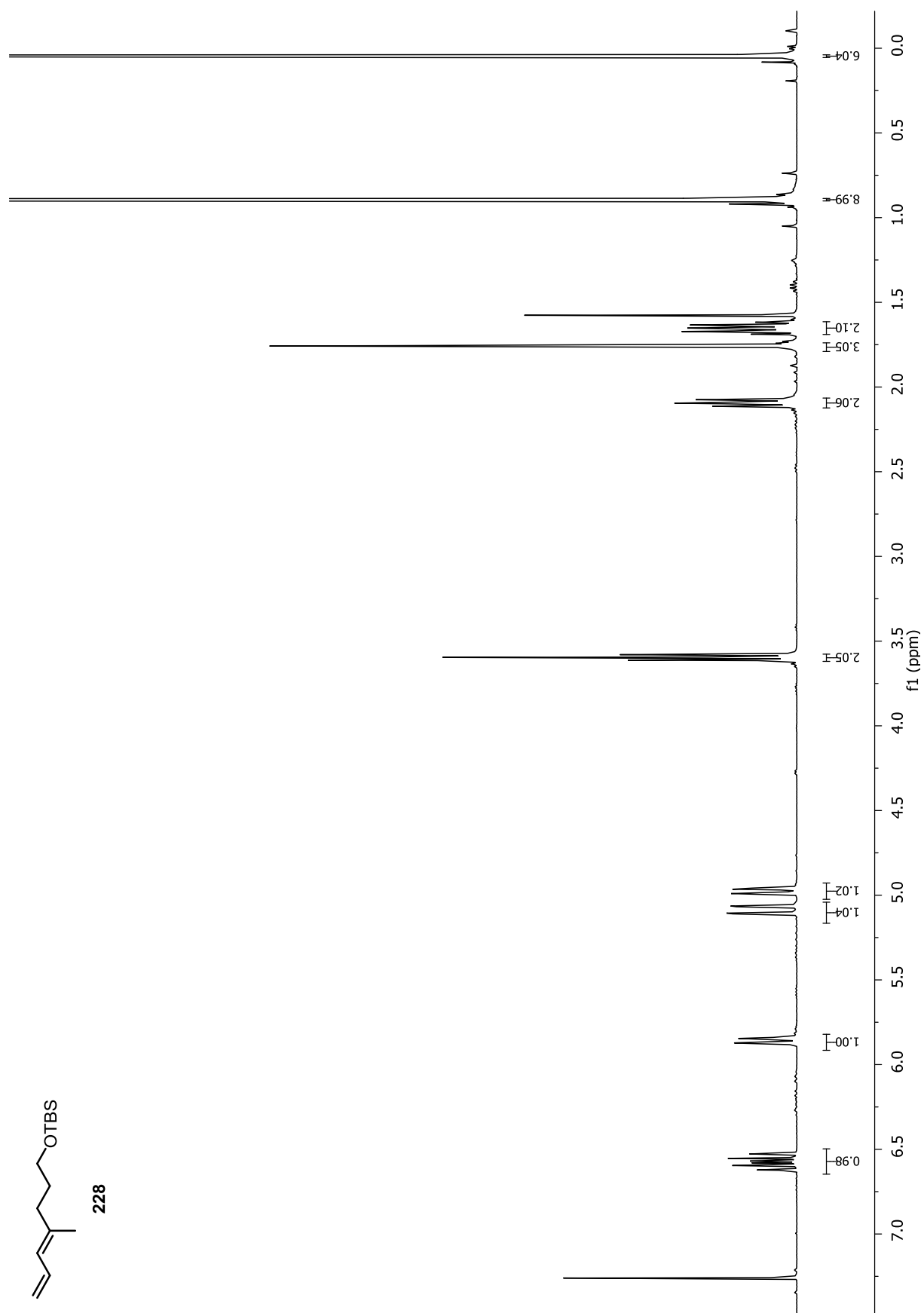


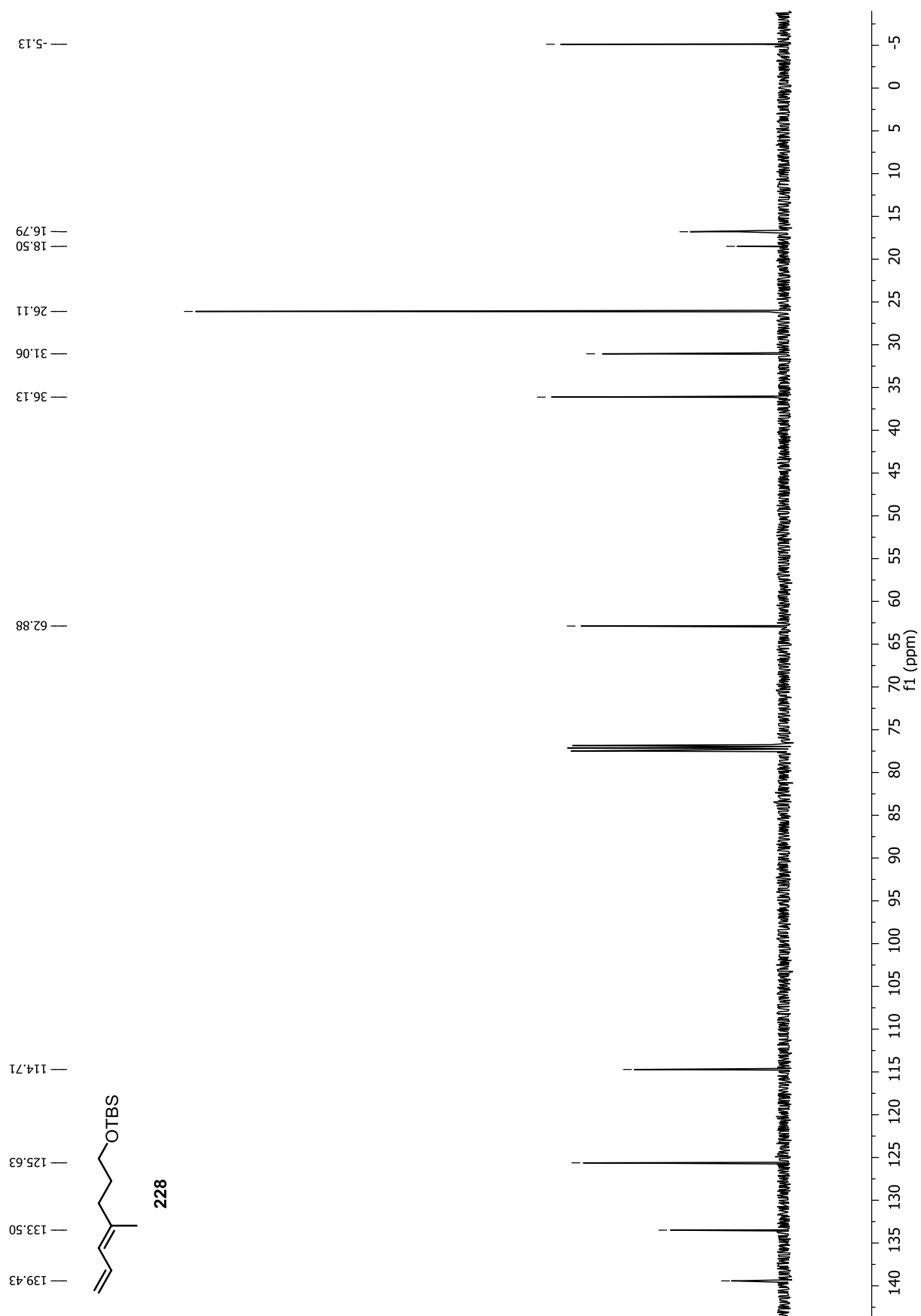


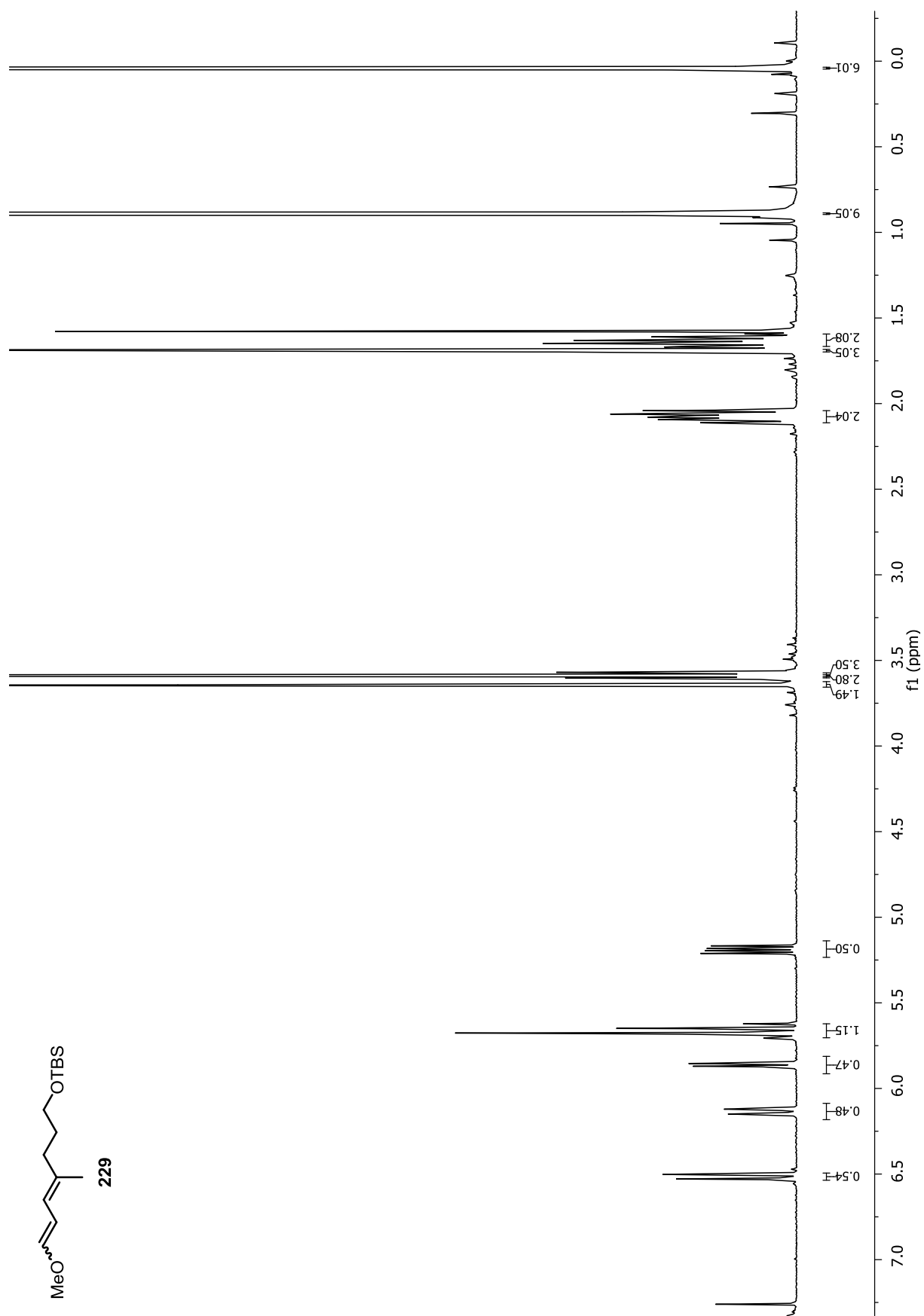


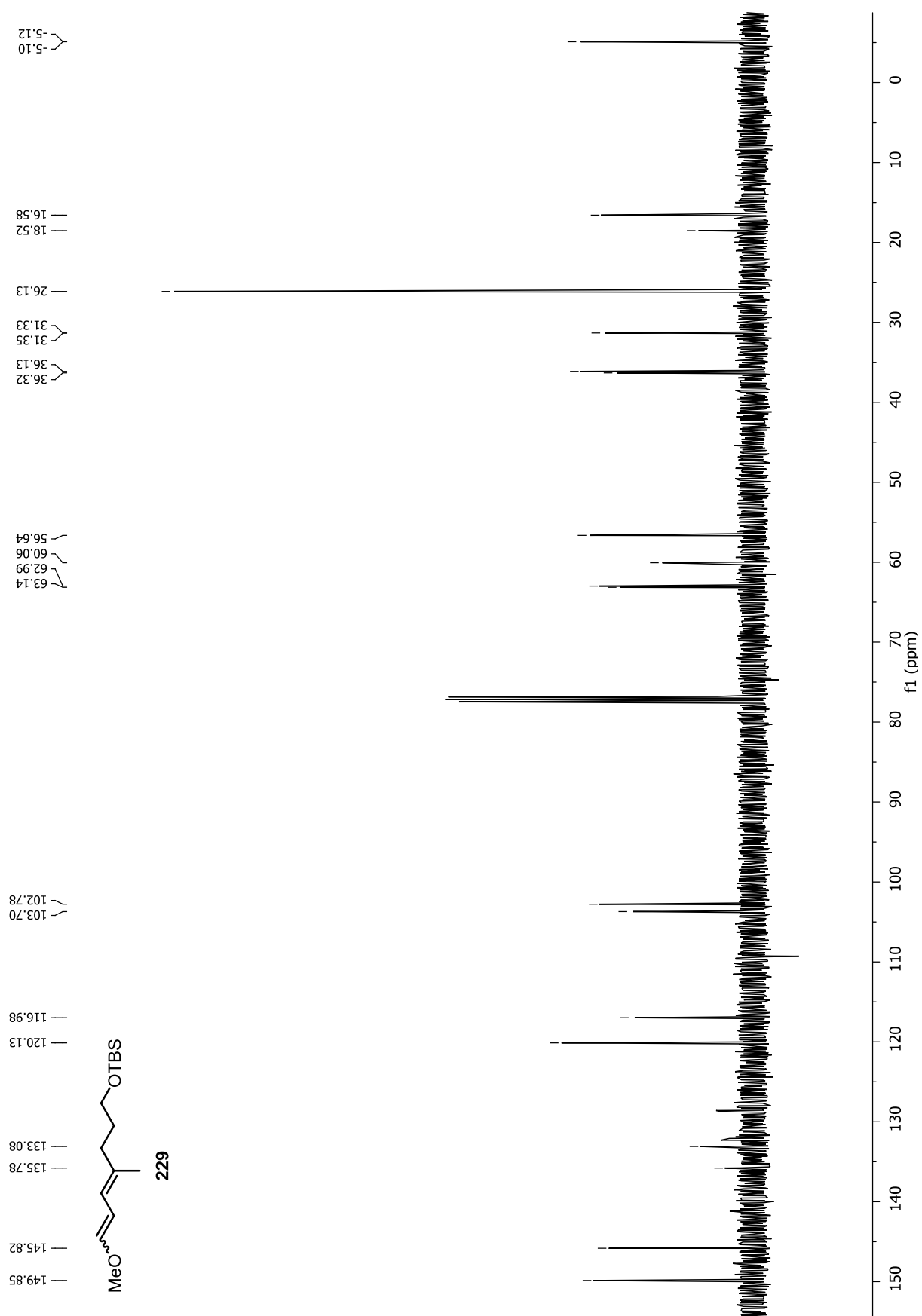


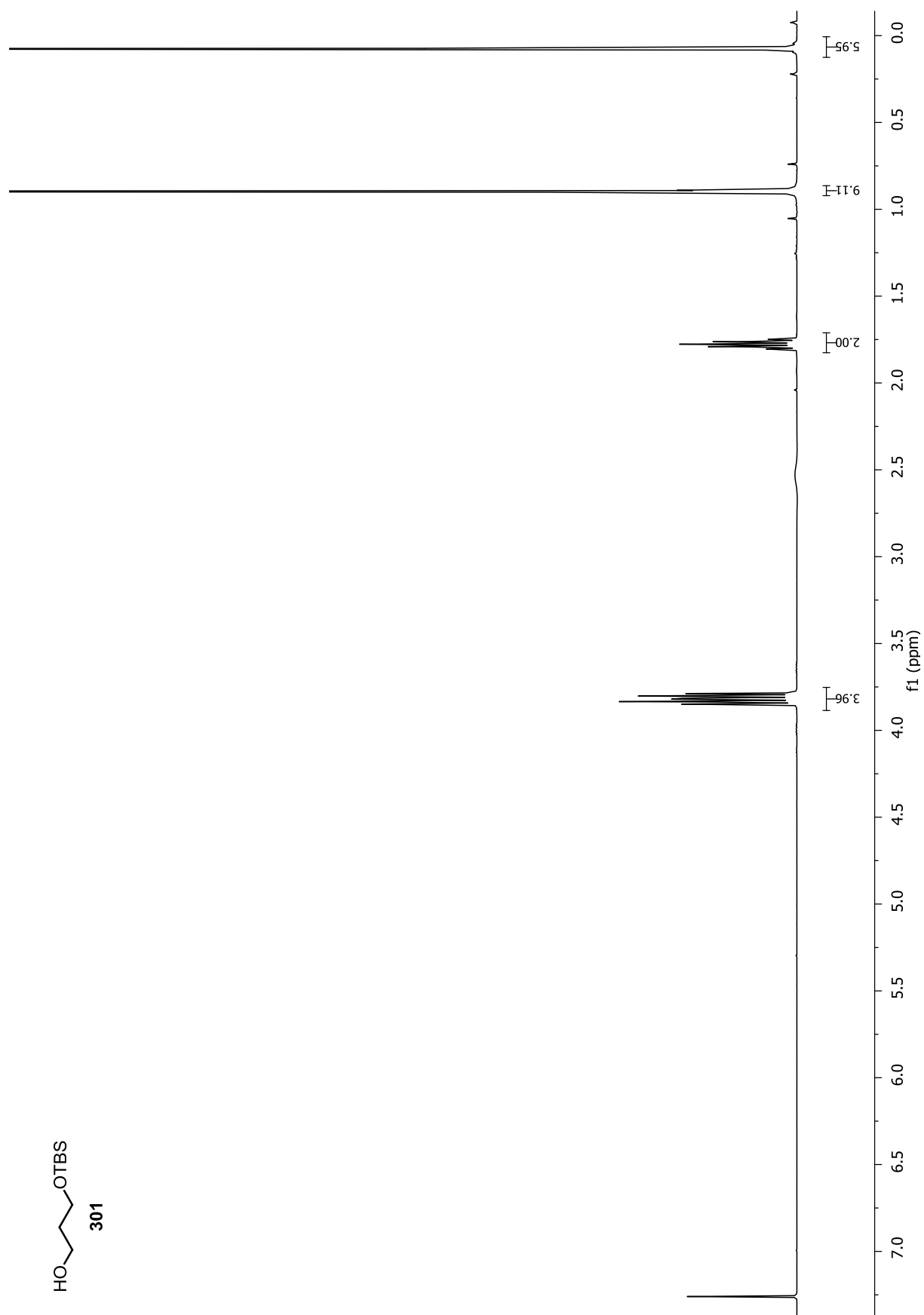


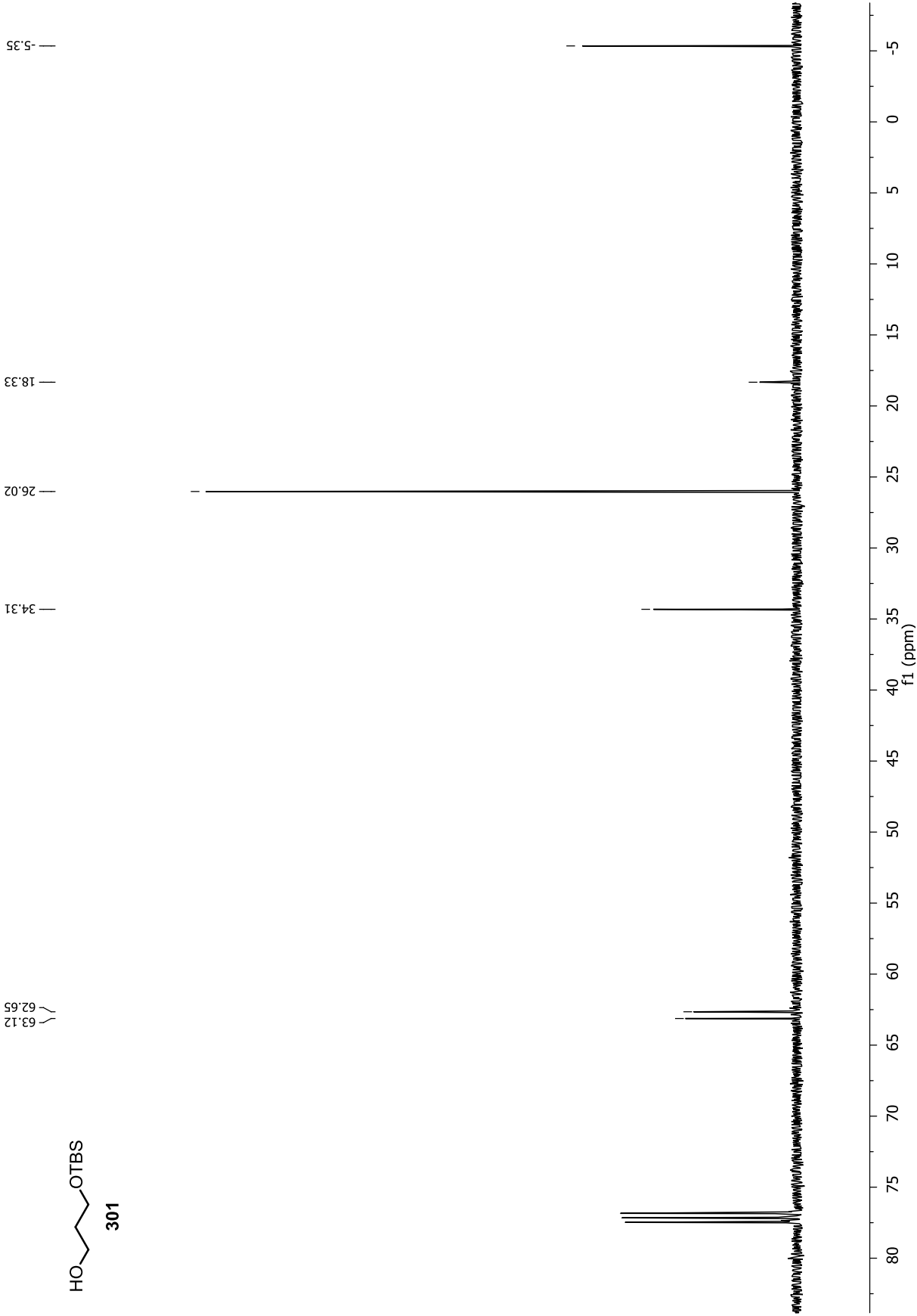


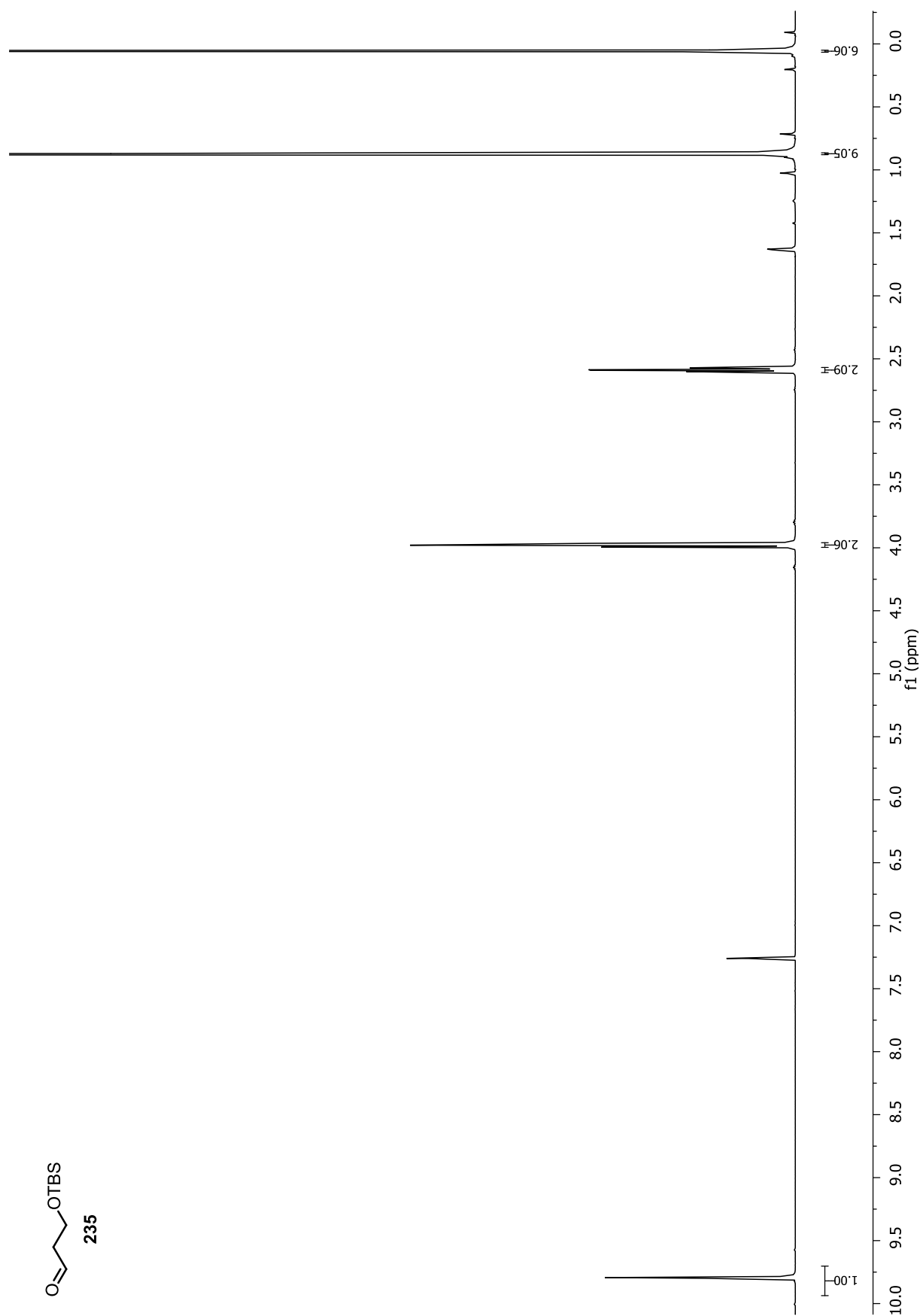
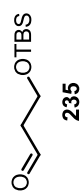




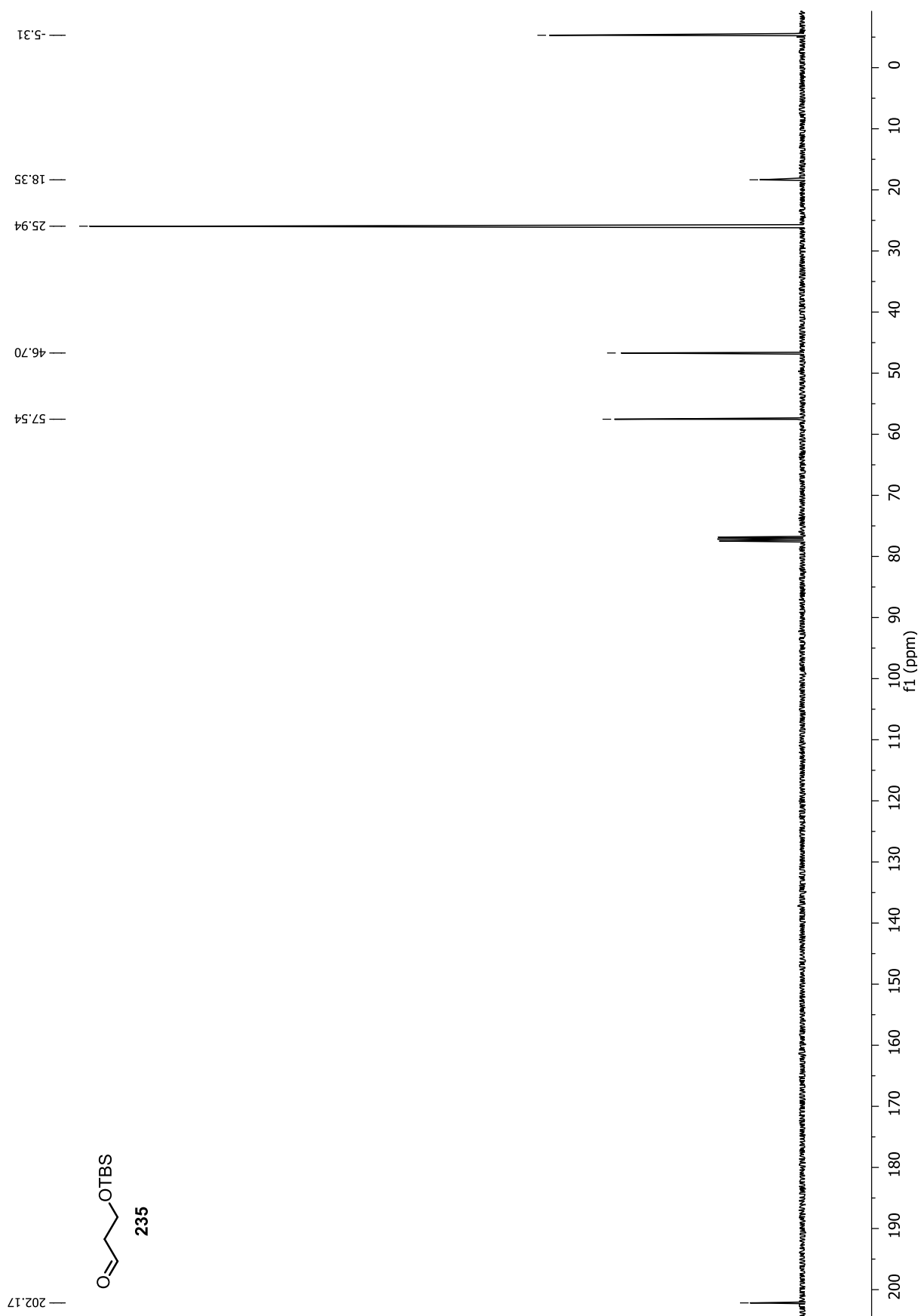


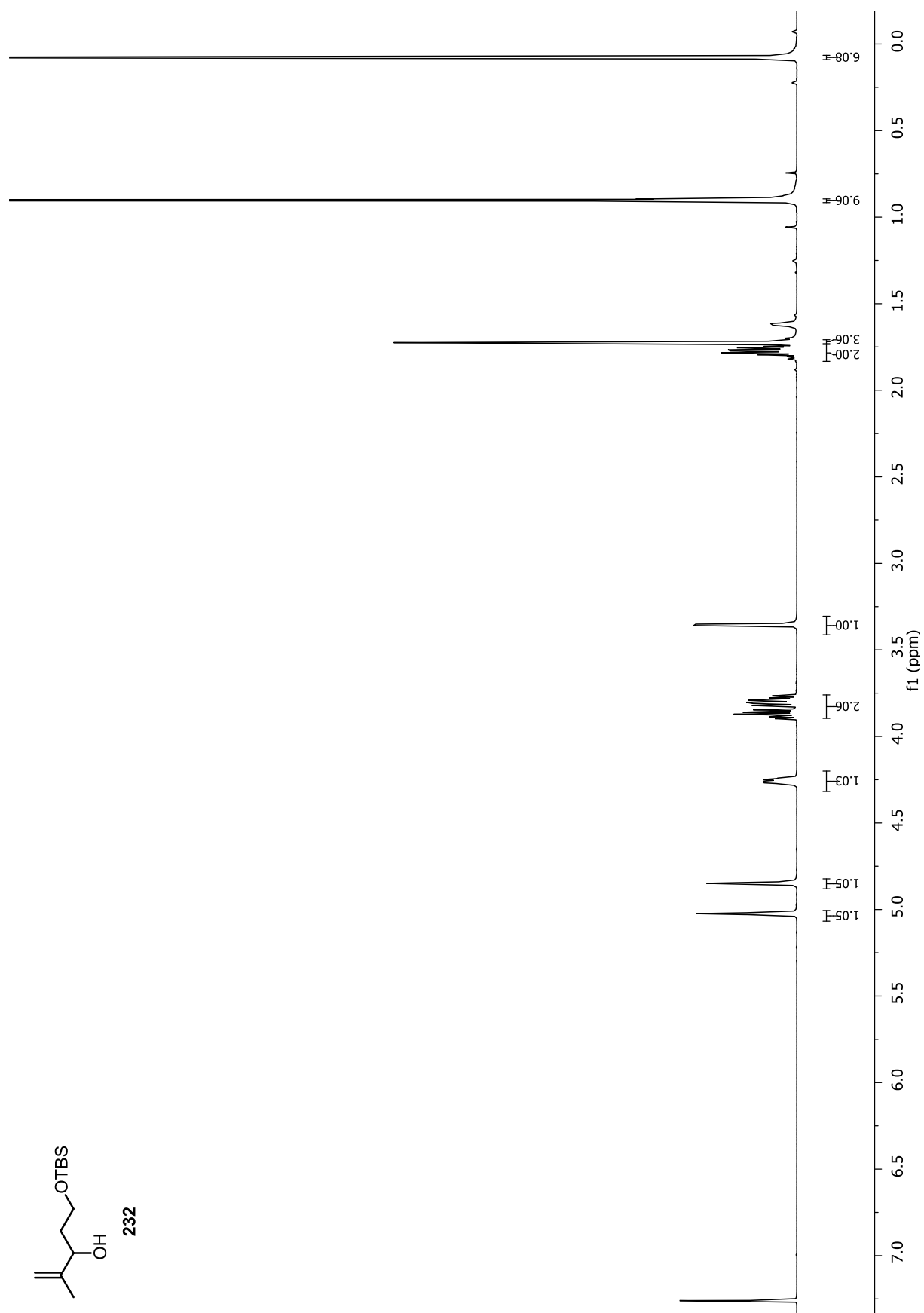
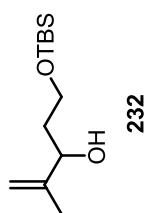


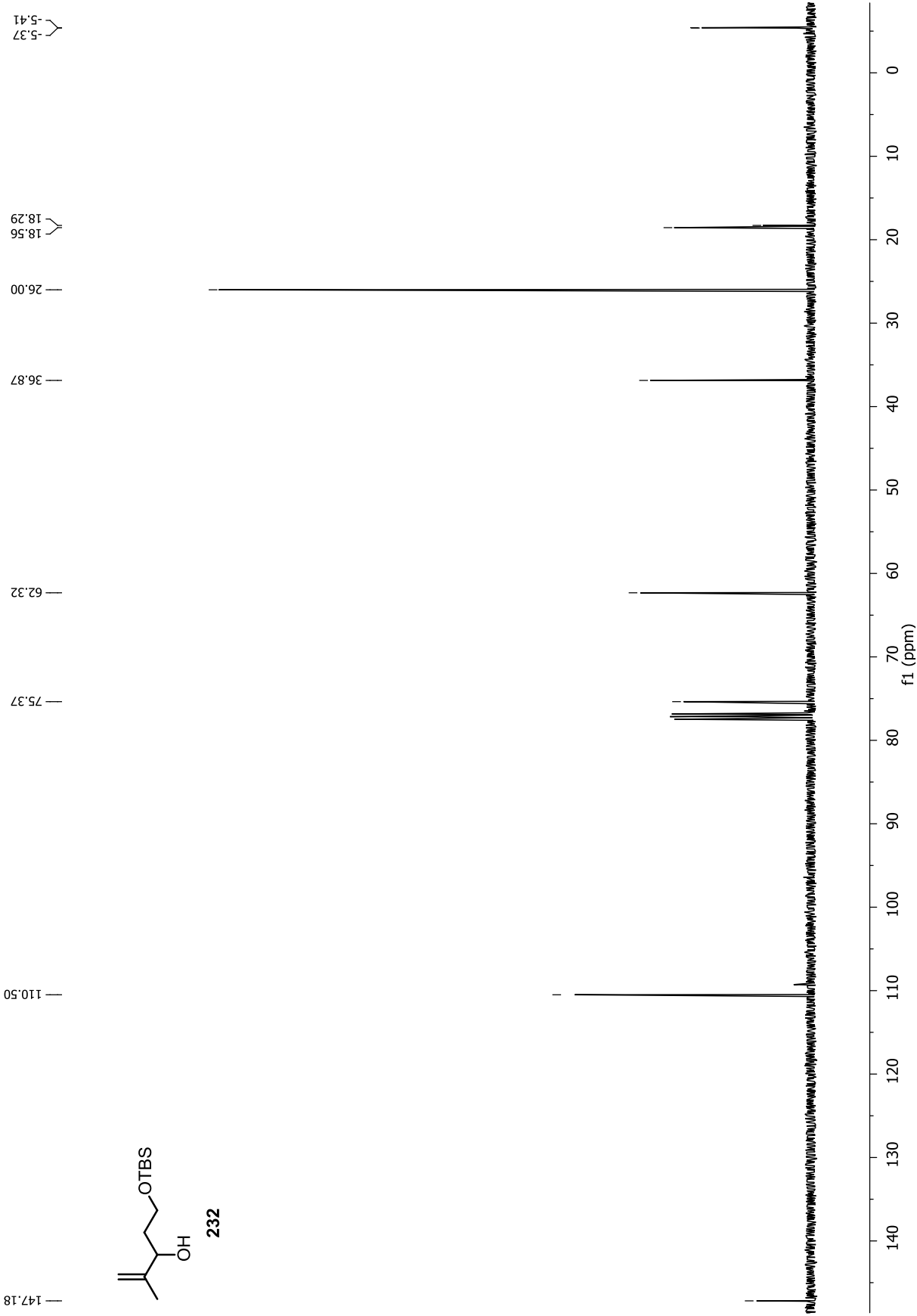


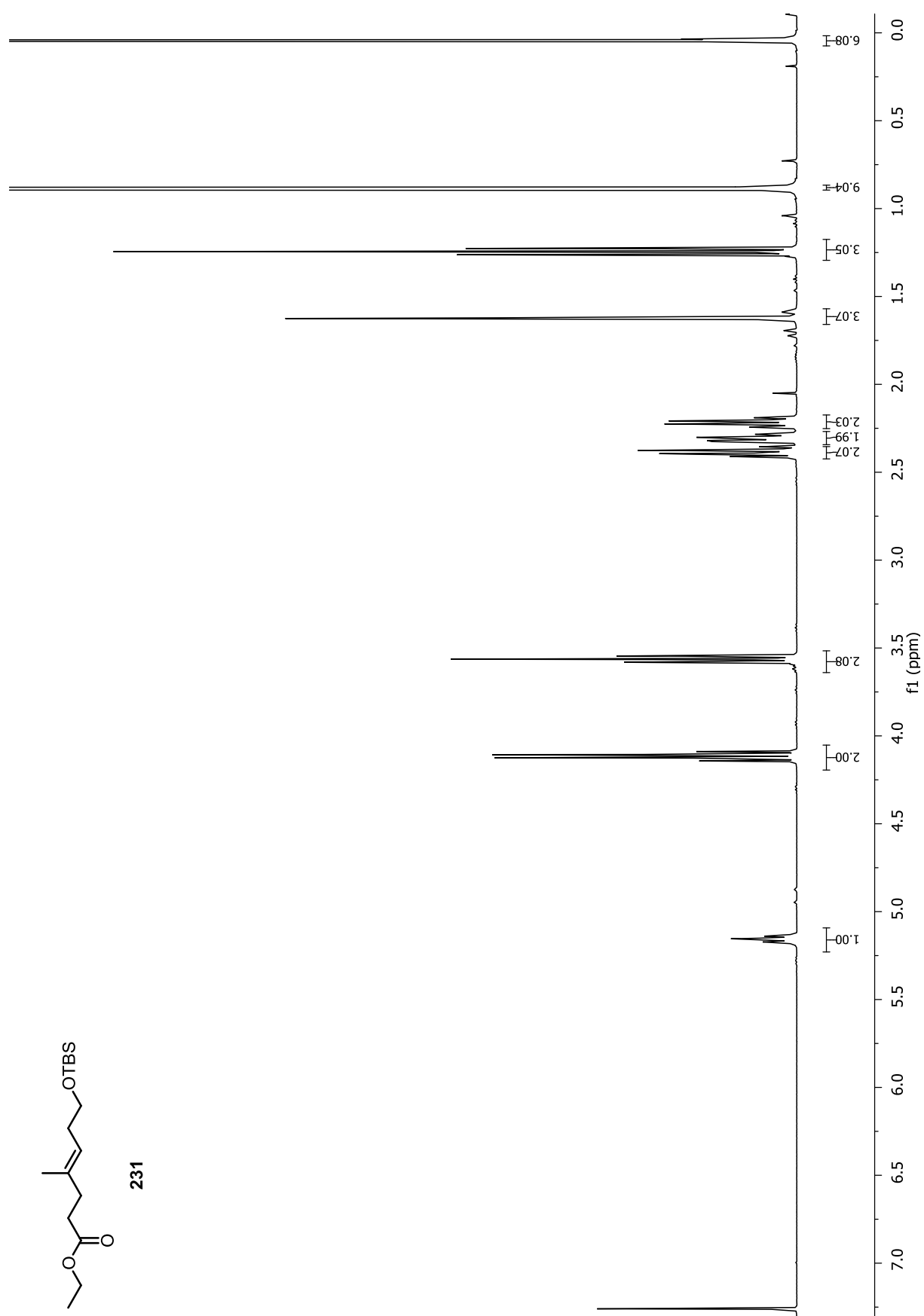


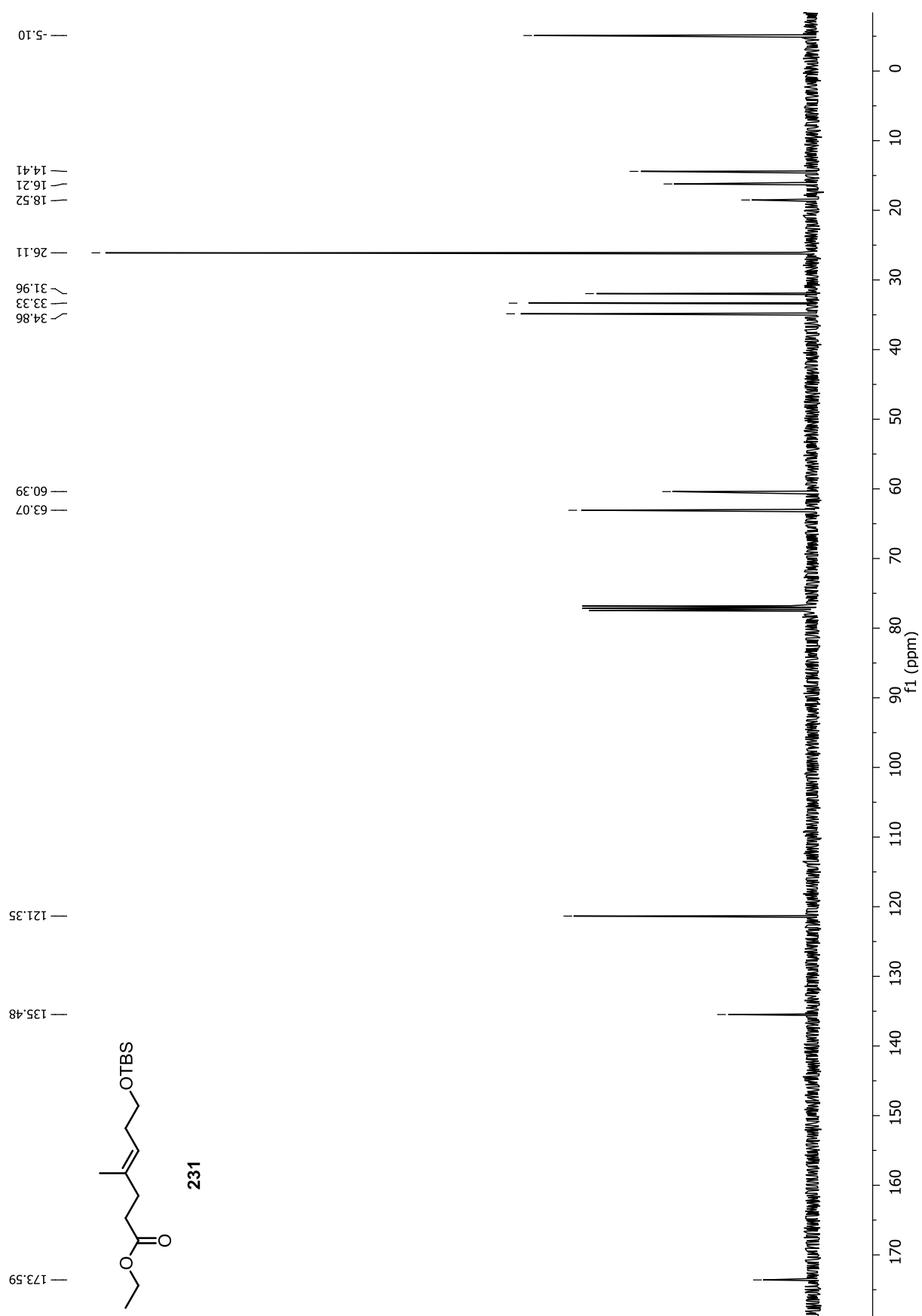
8. NMR-Spektrenanhang – 8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

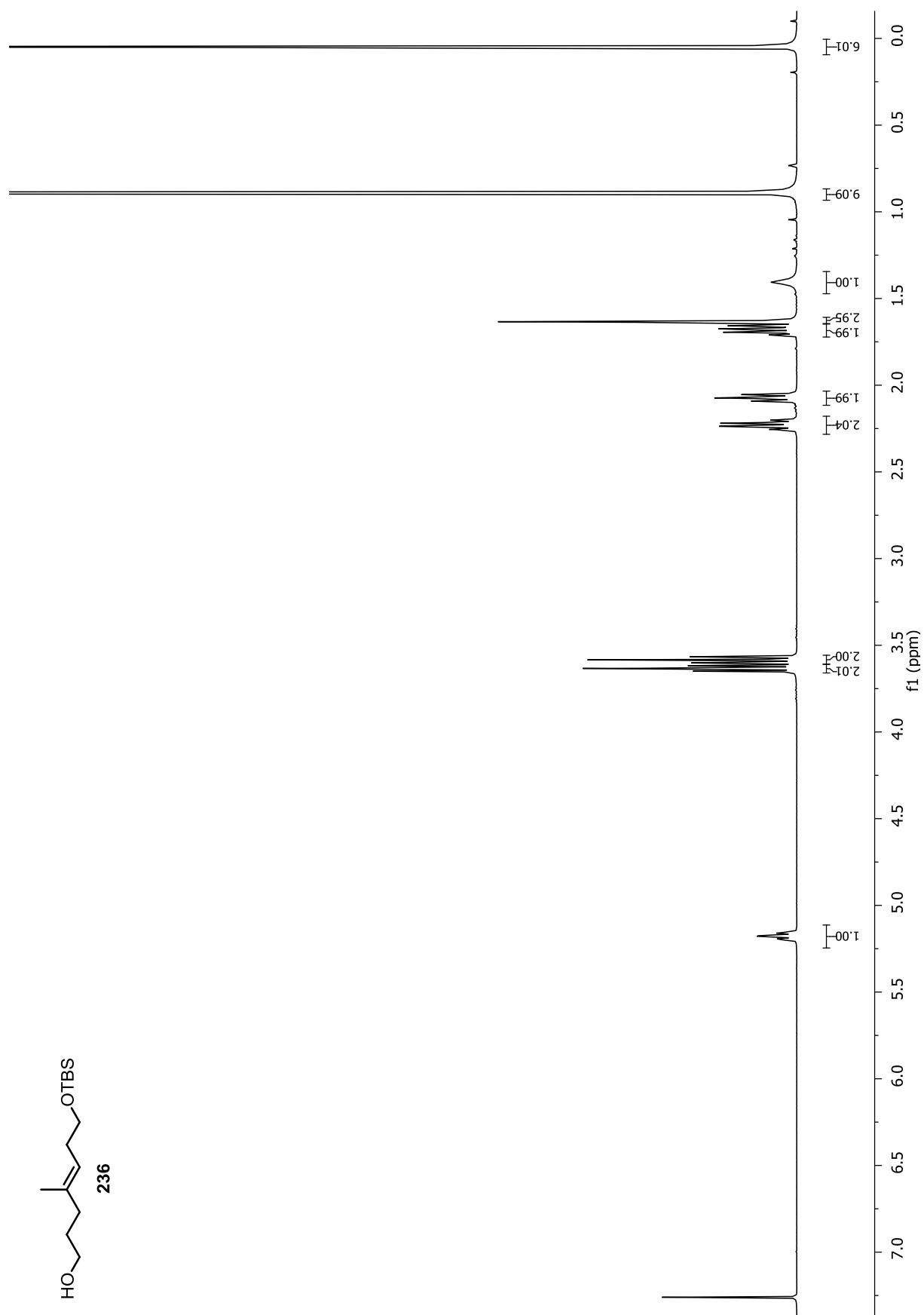


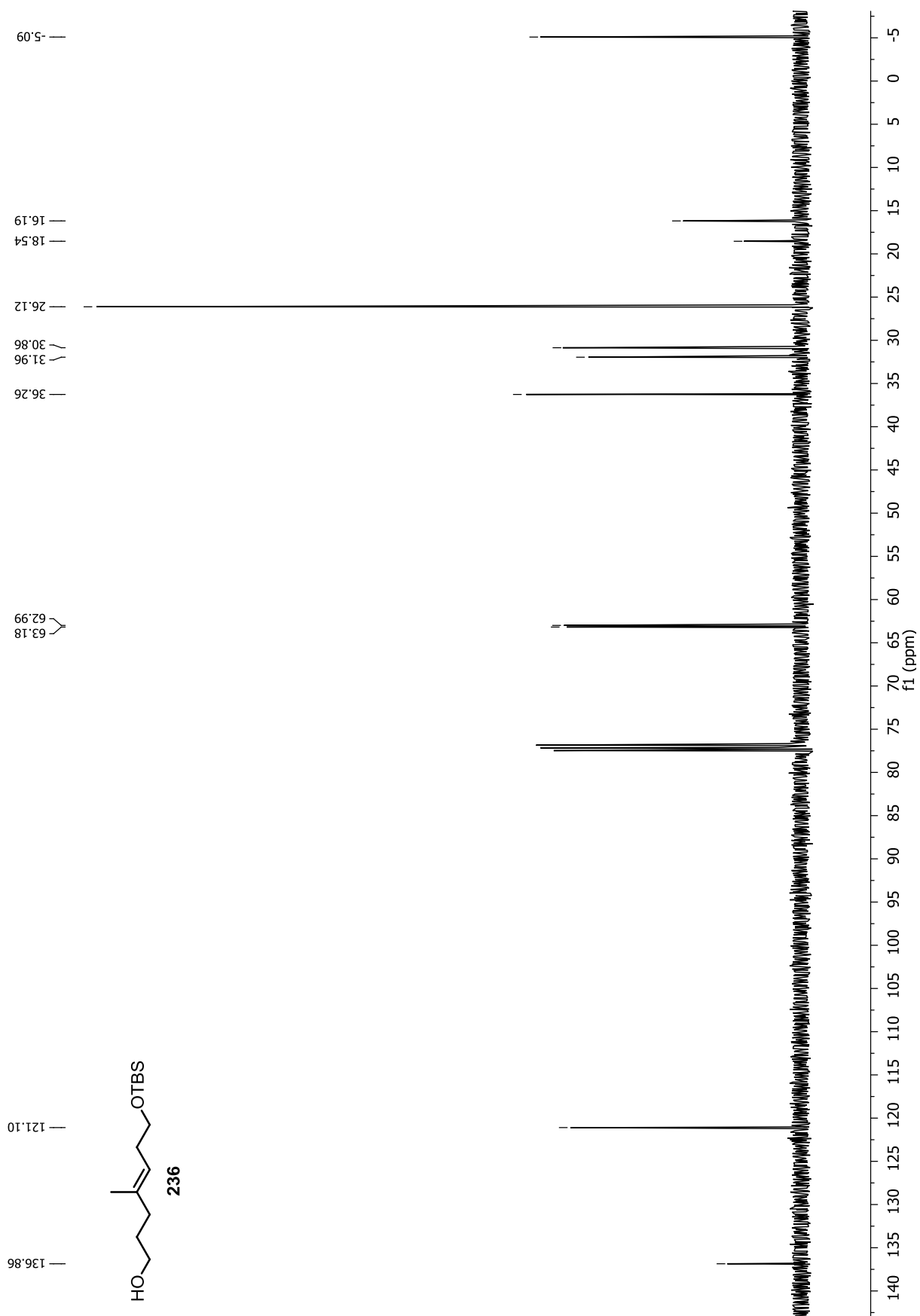


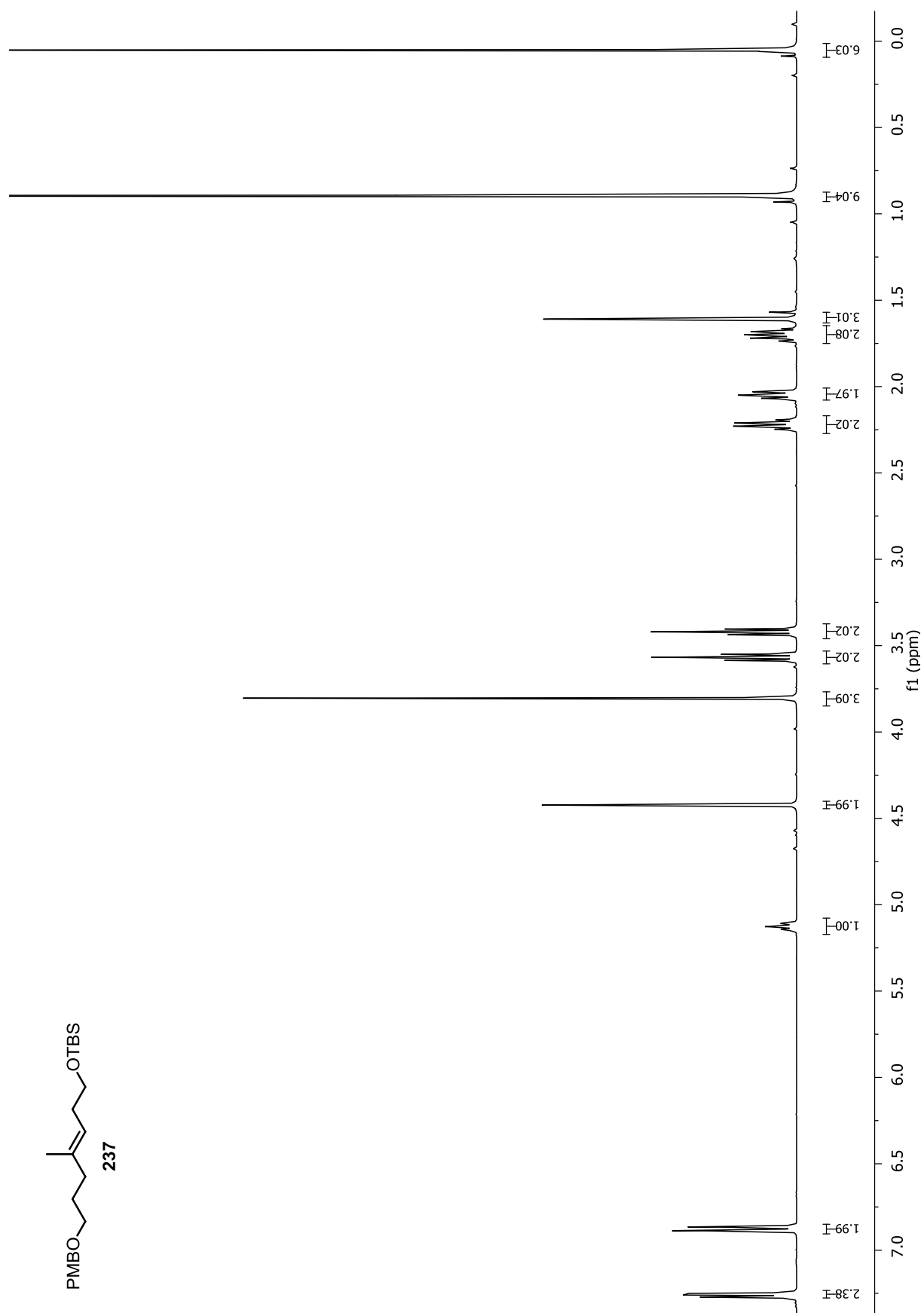
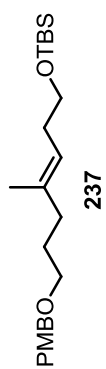


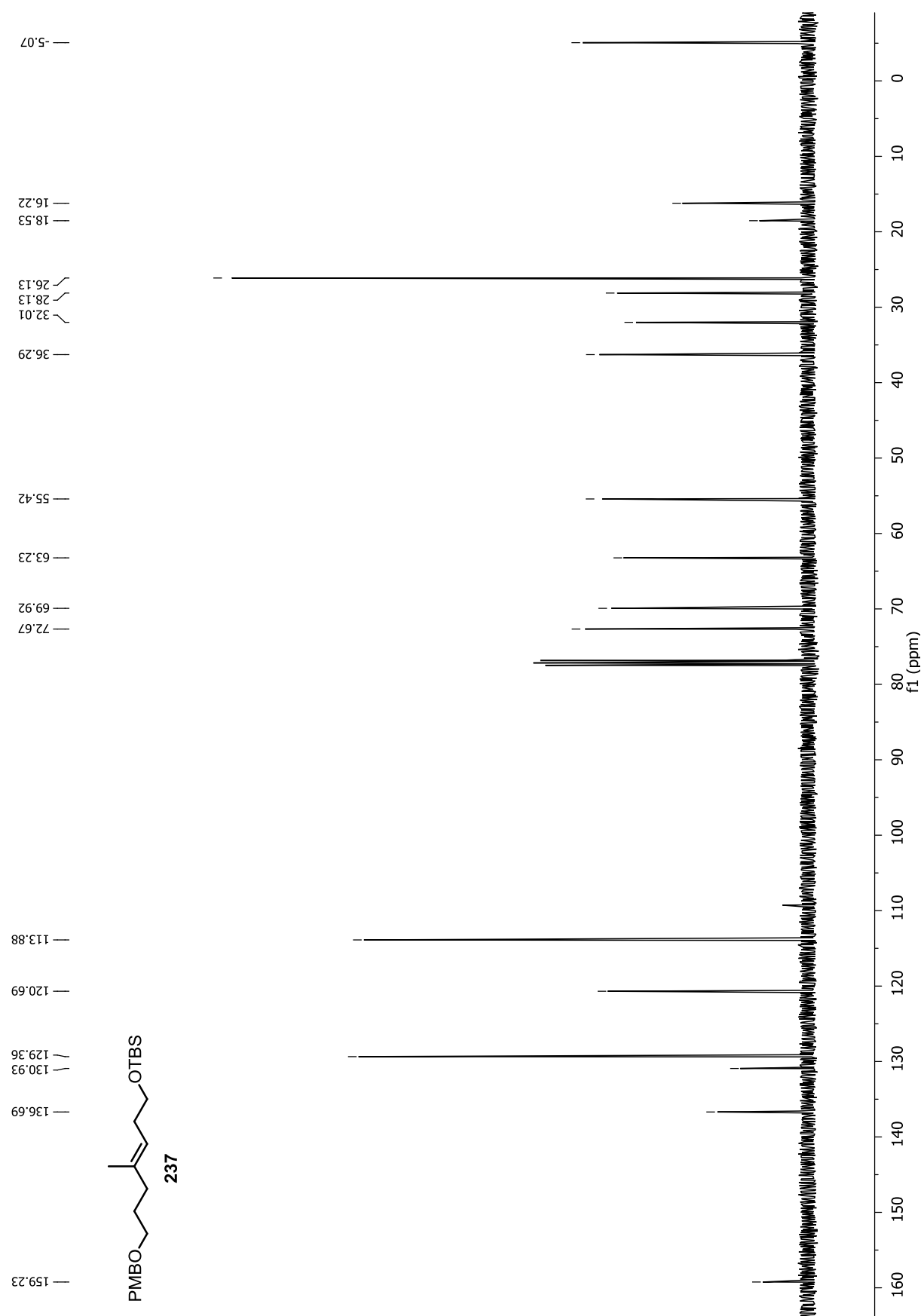


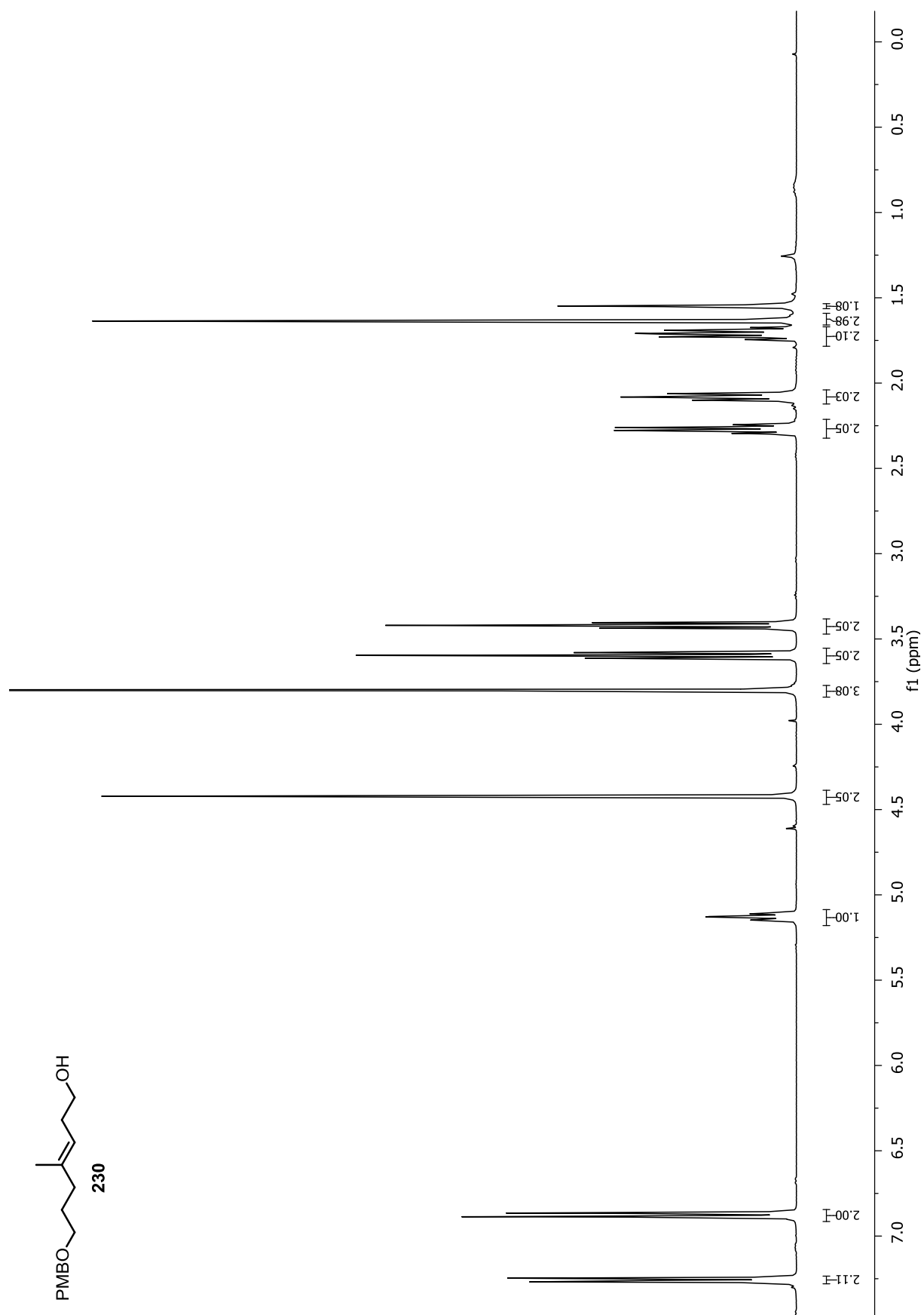


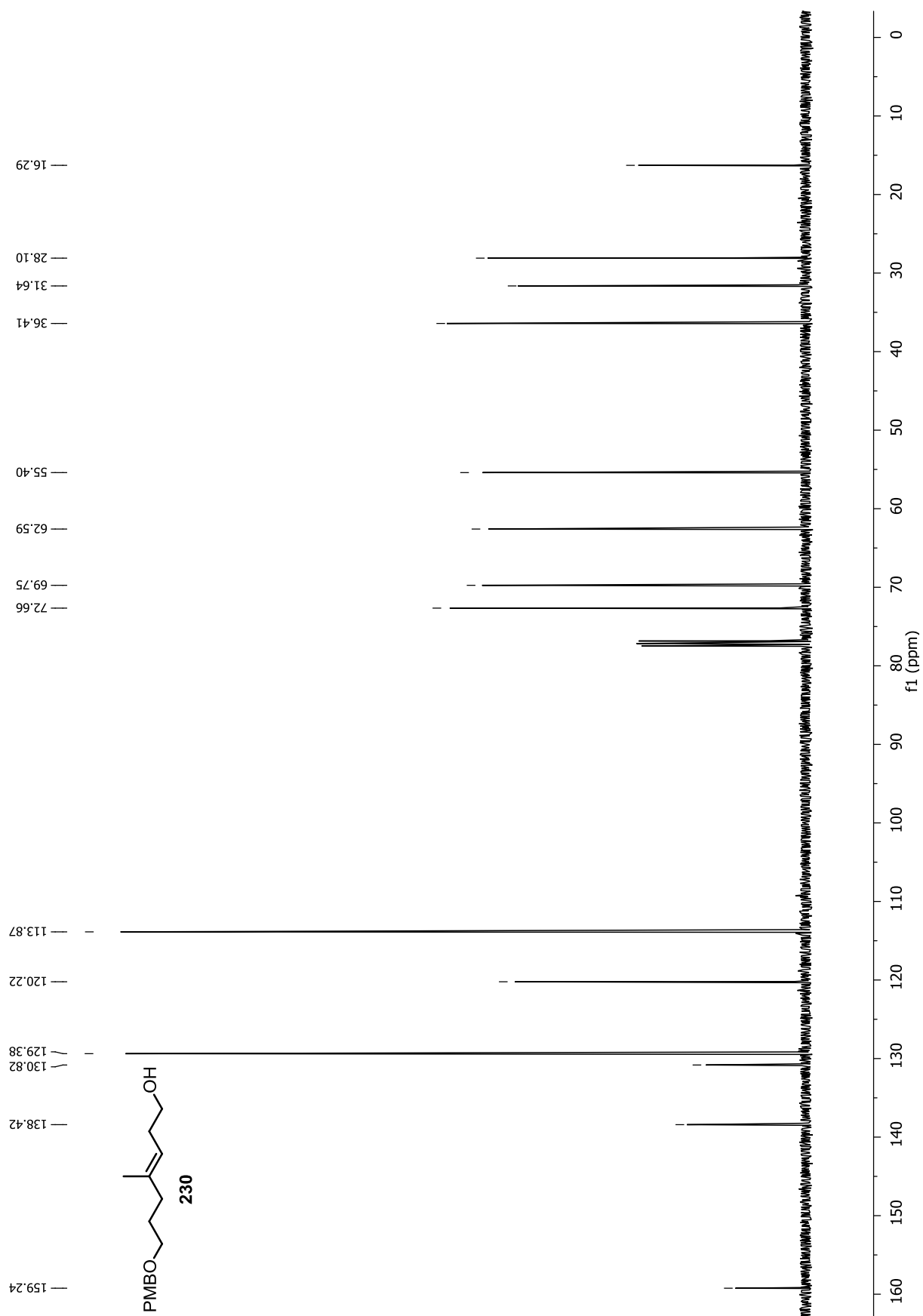


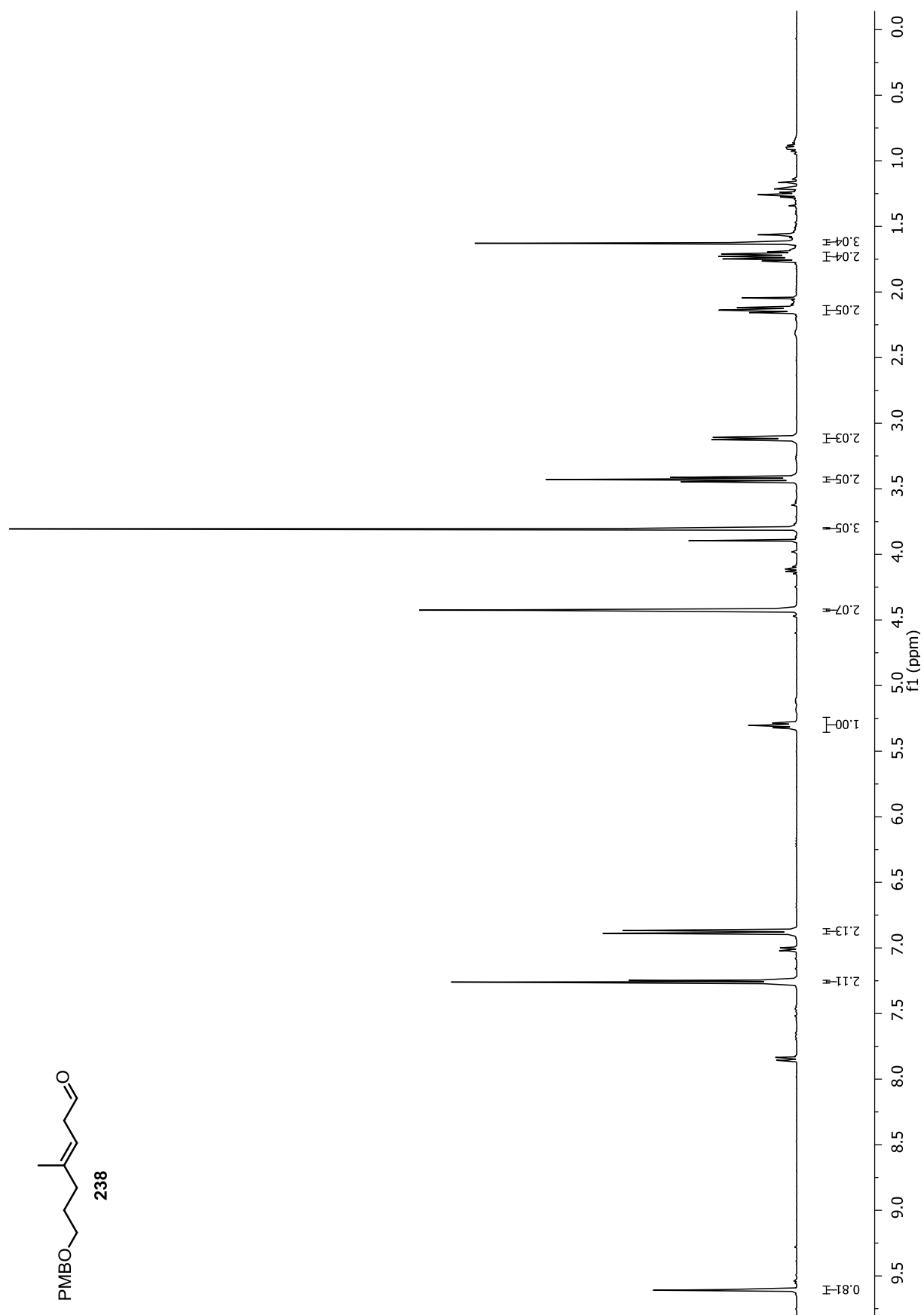


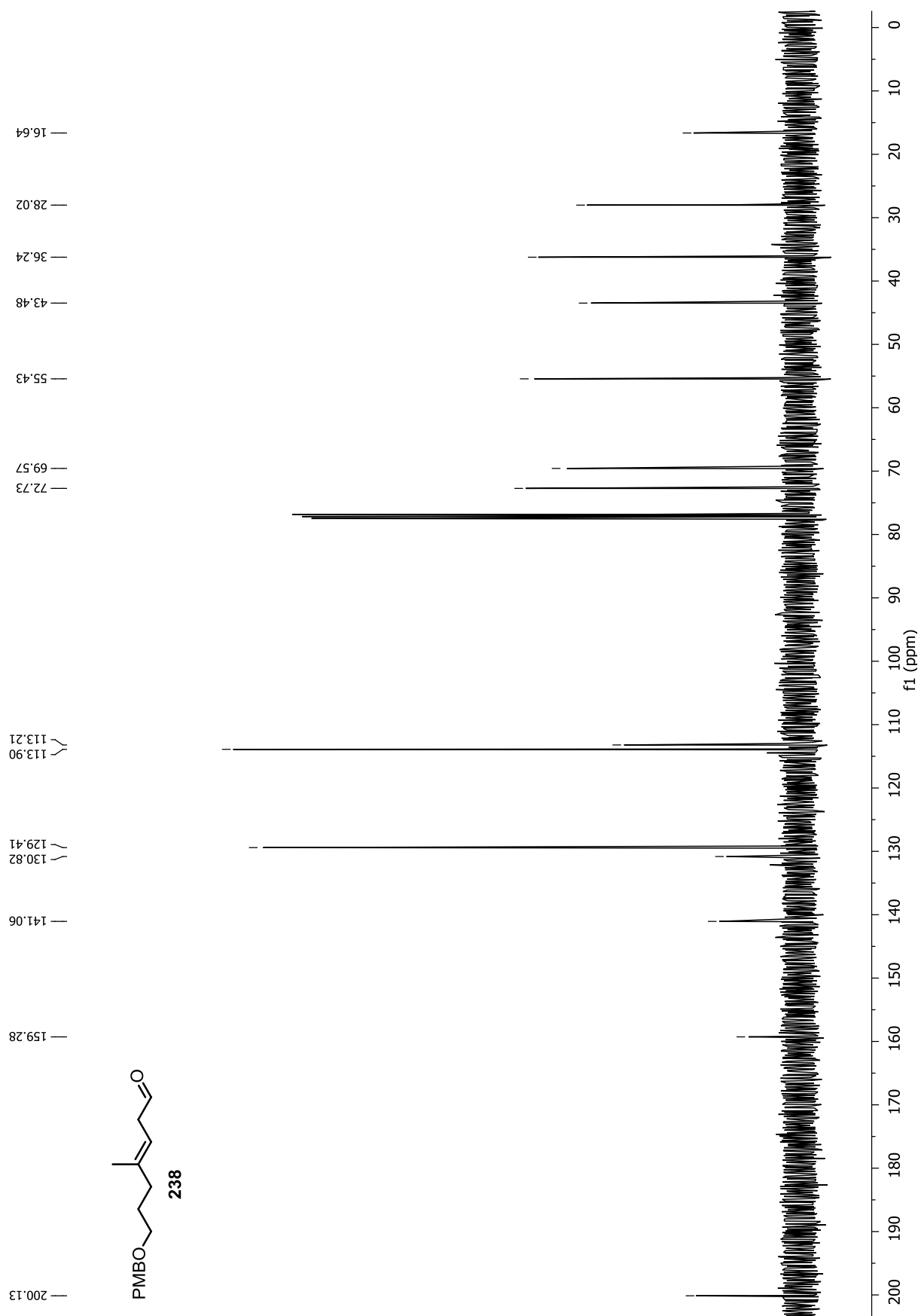


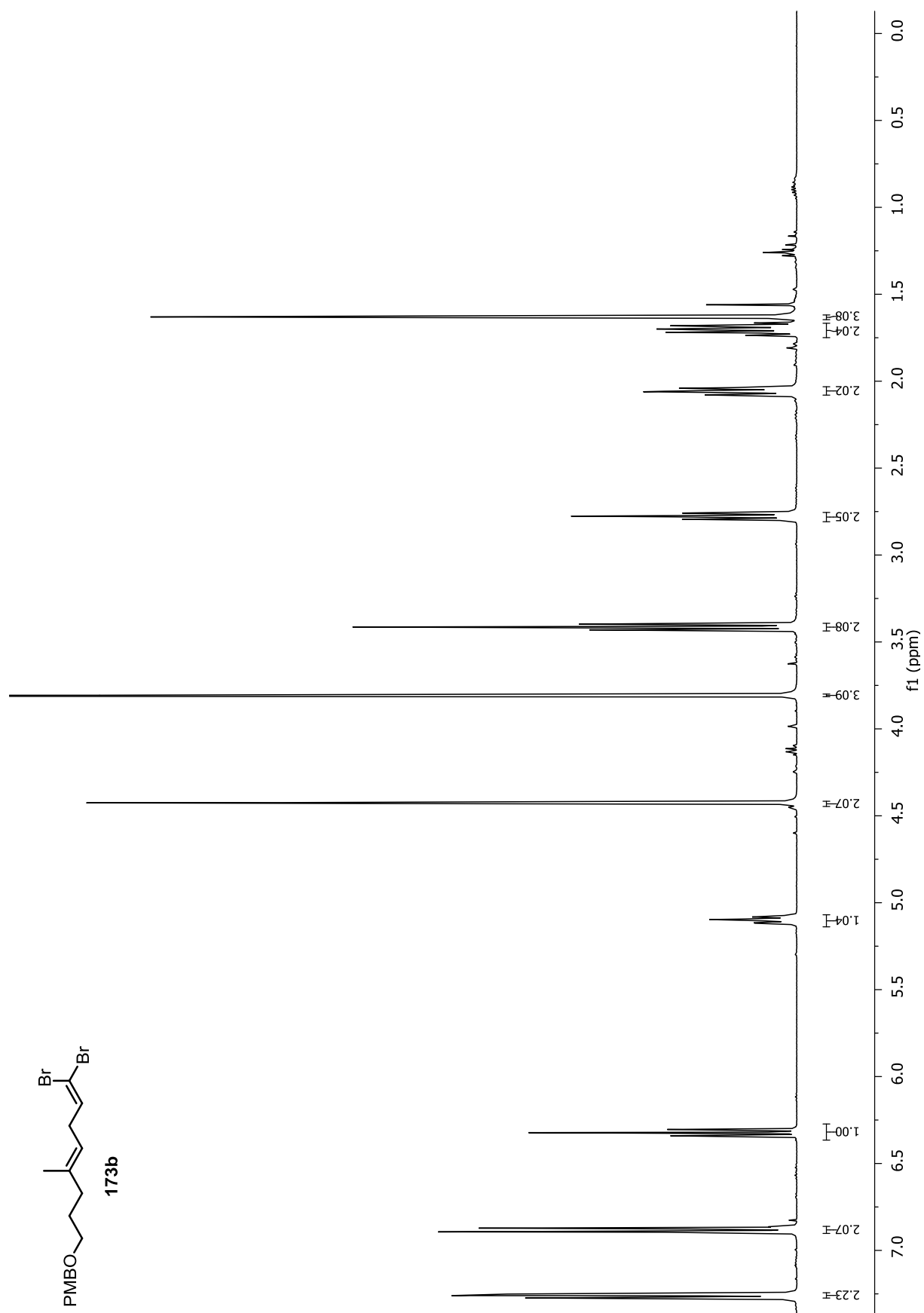


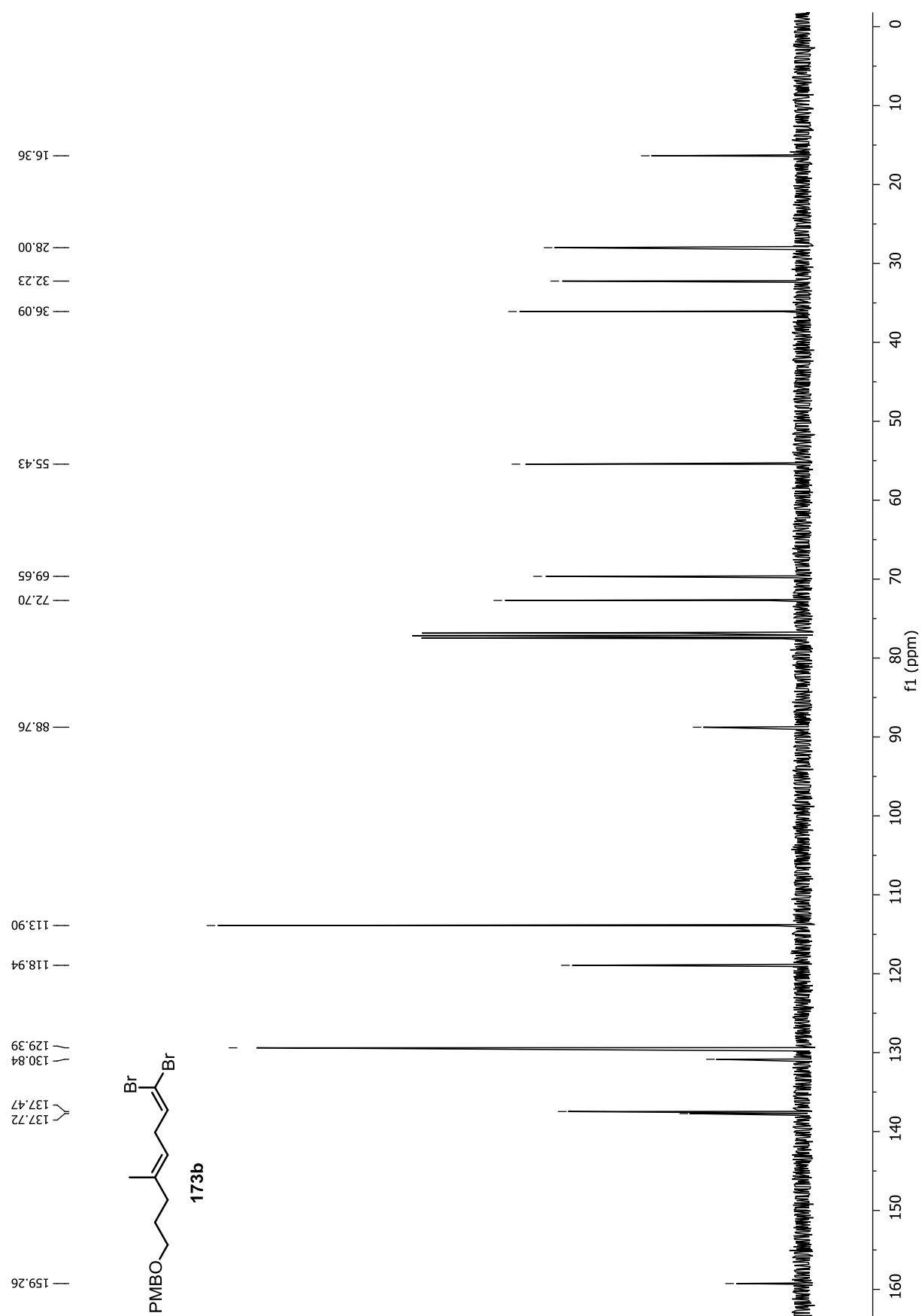


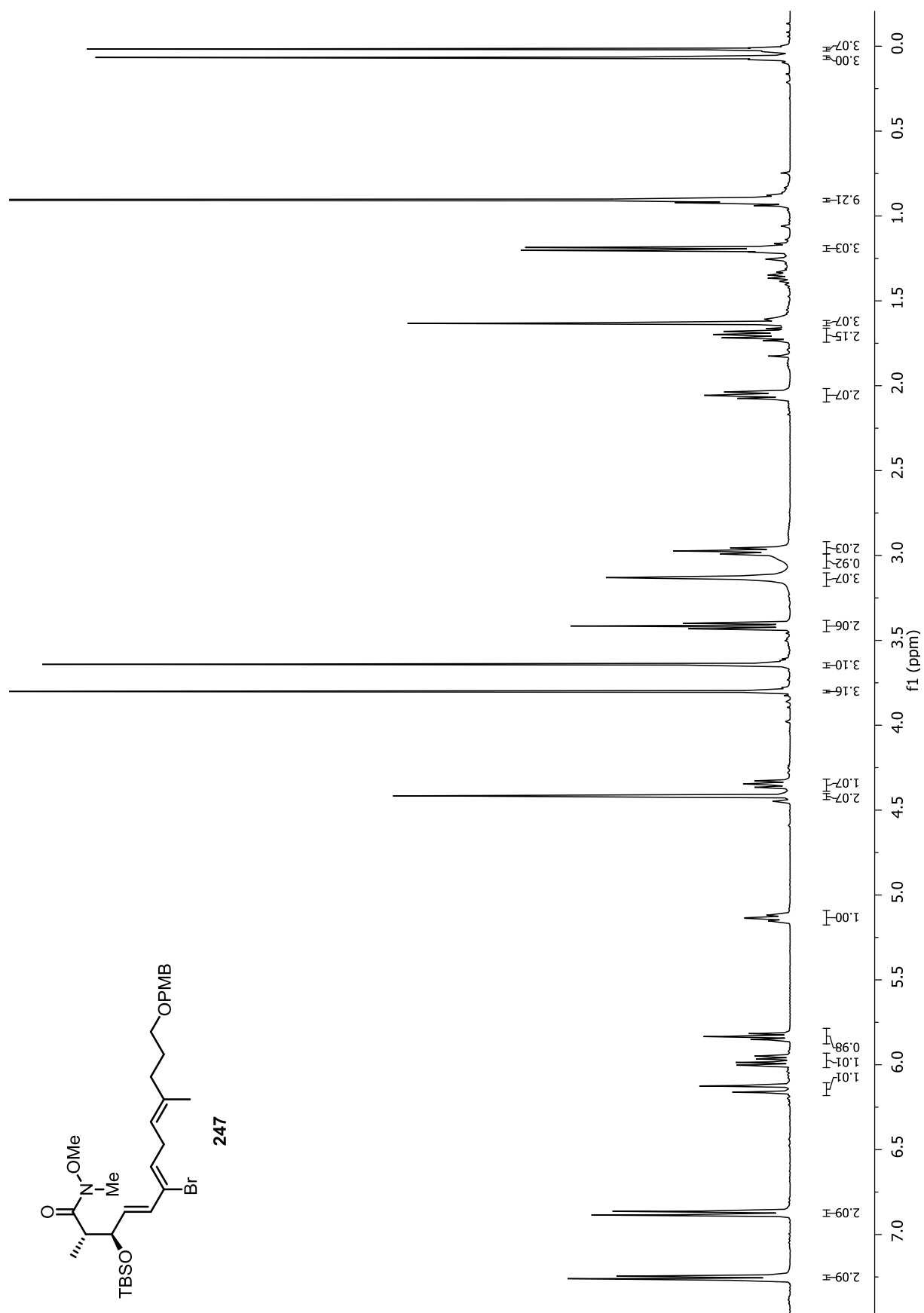


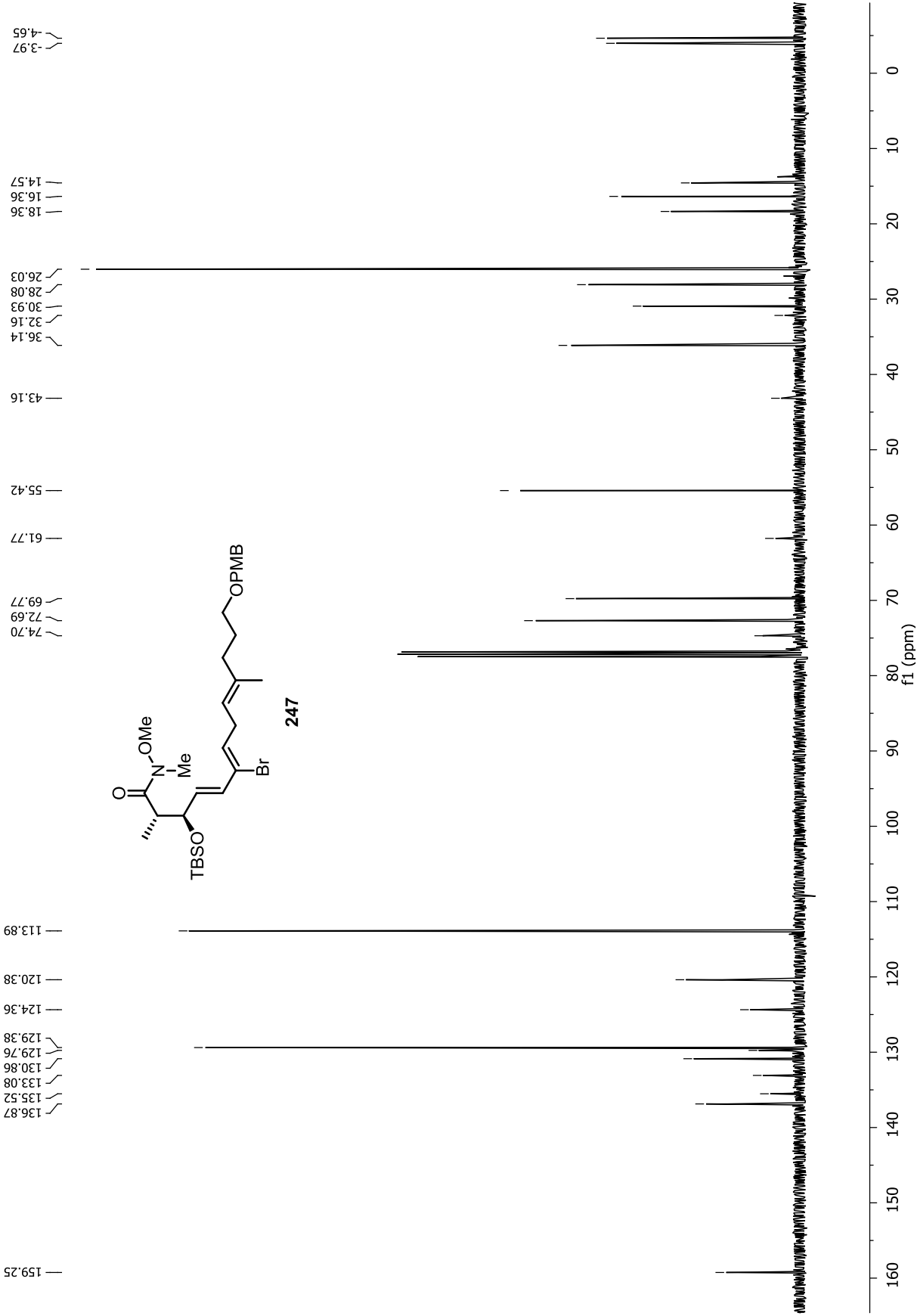


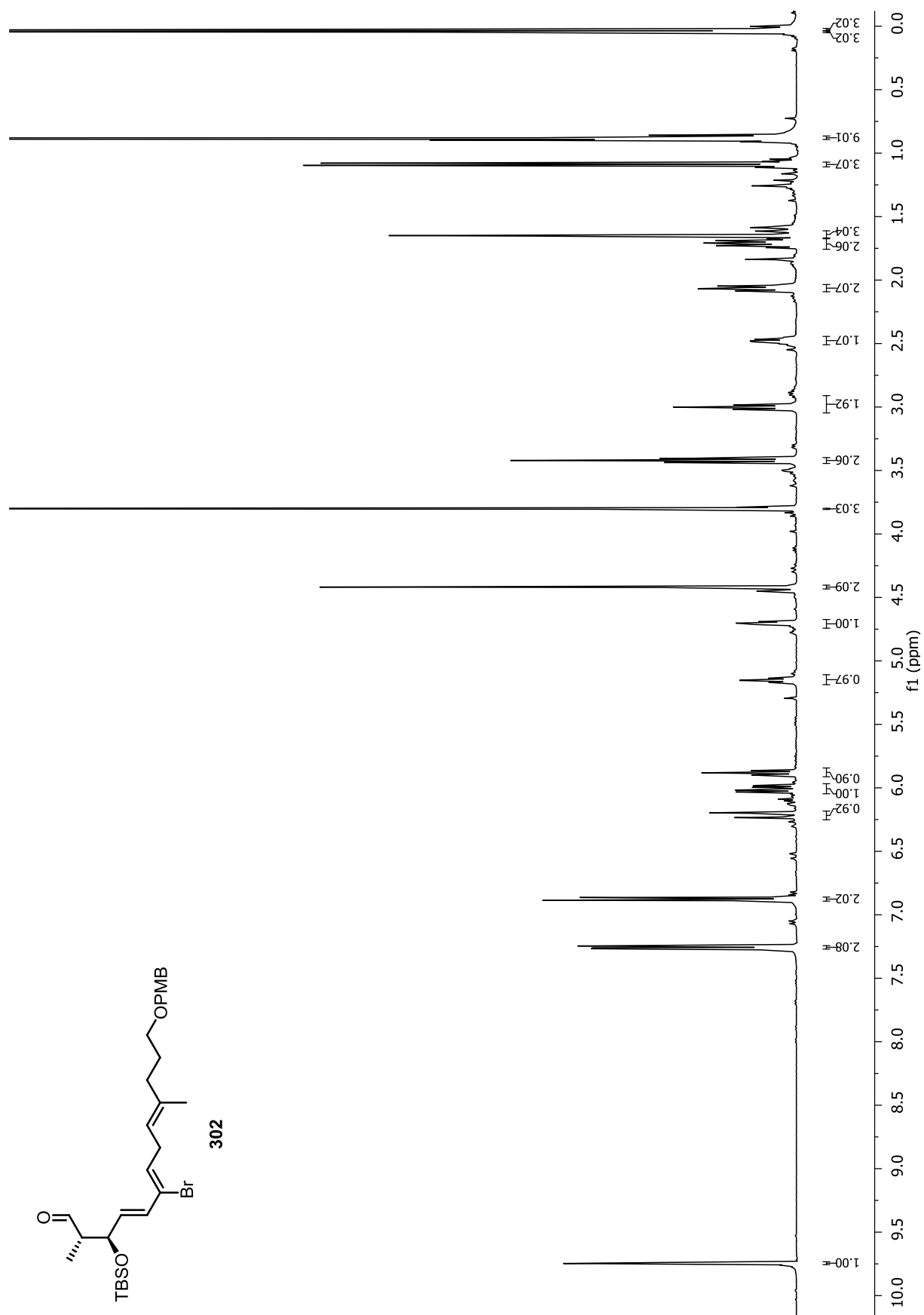


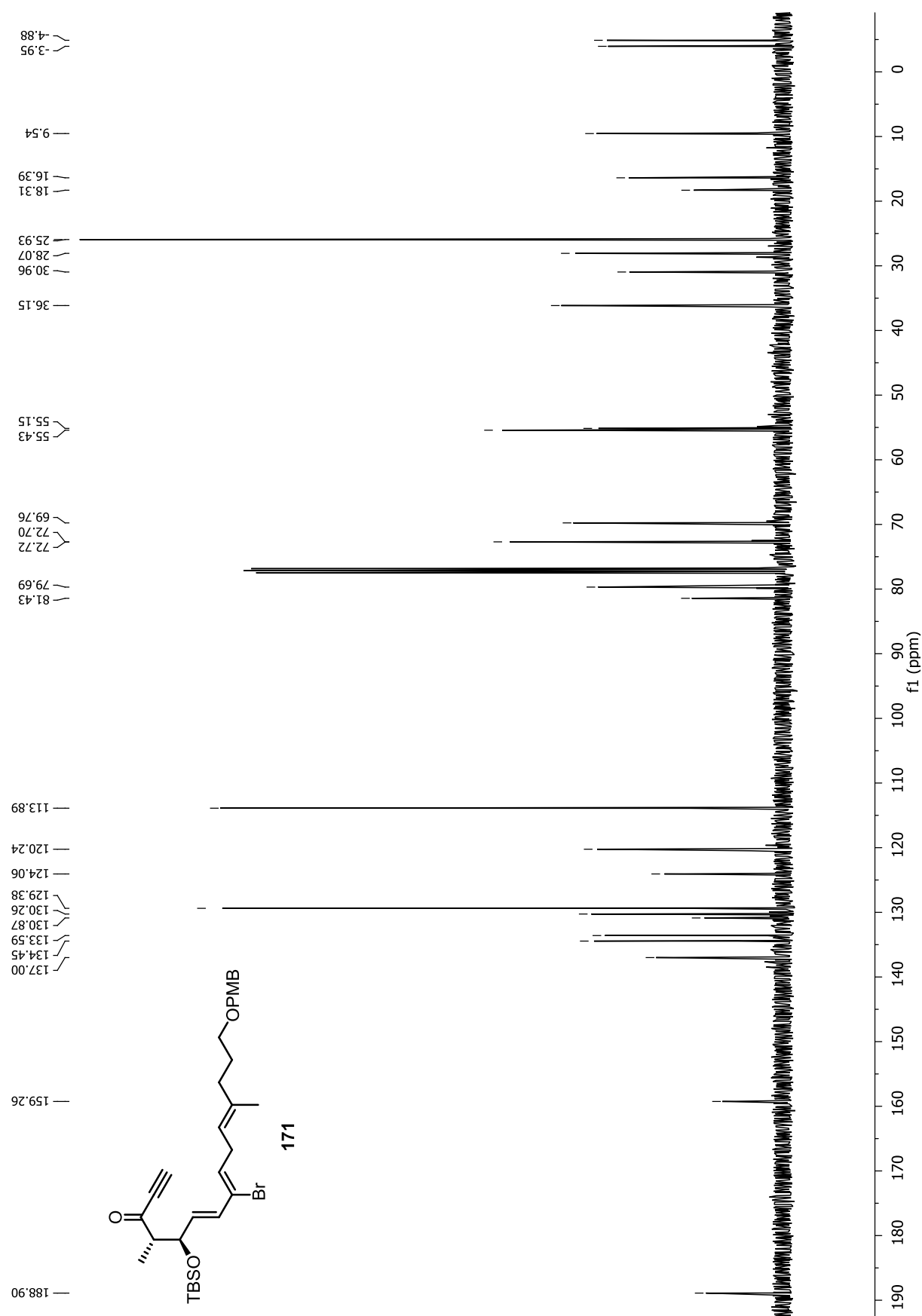


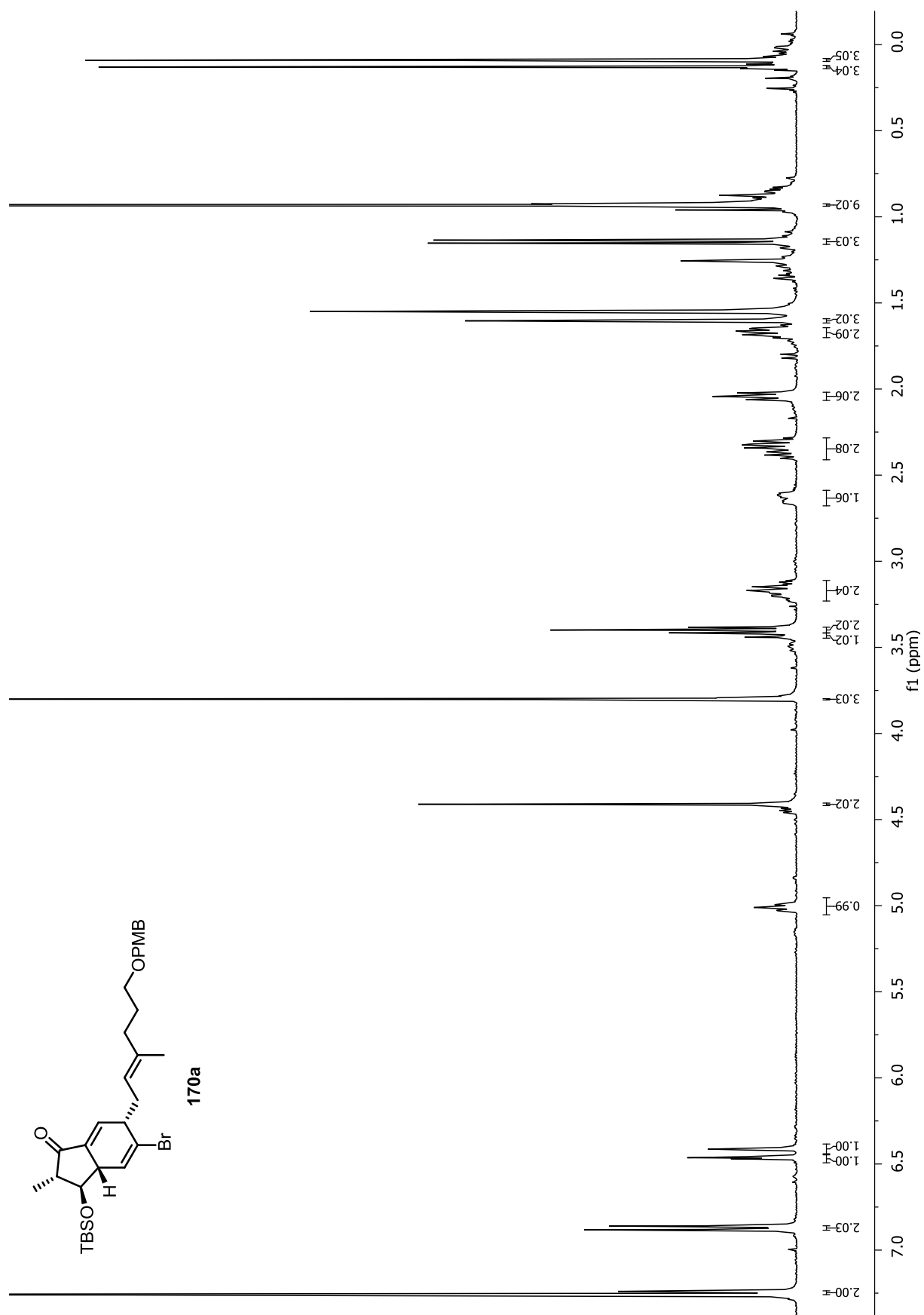




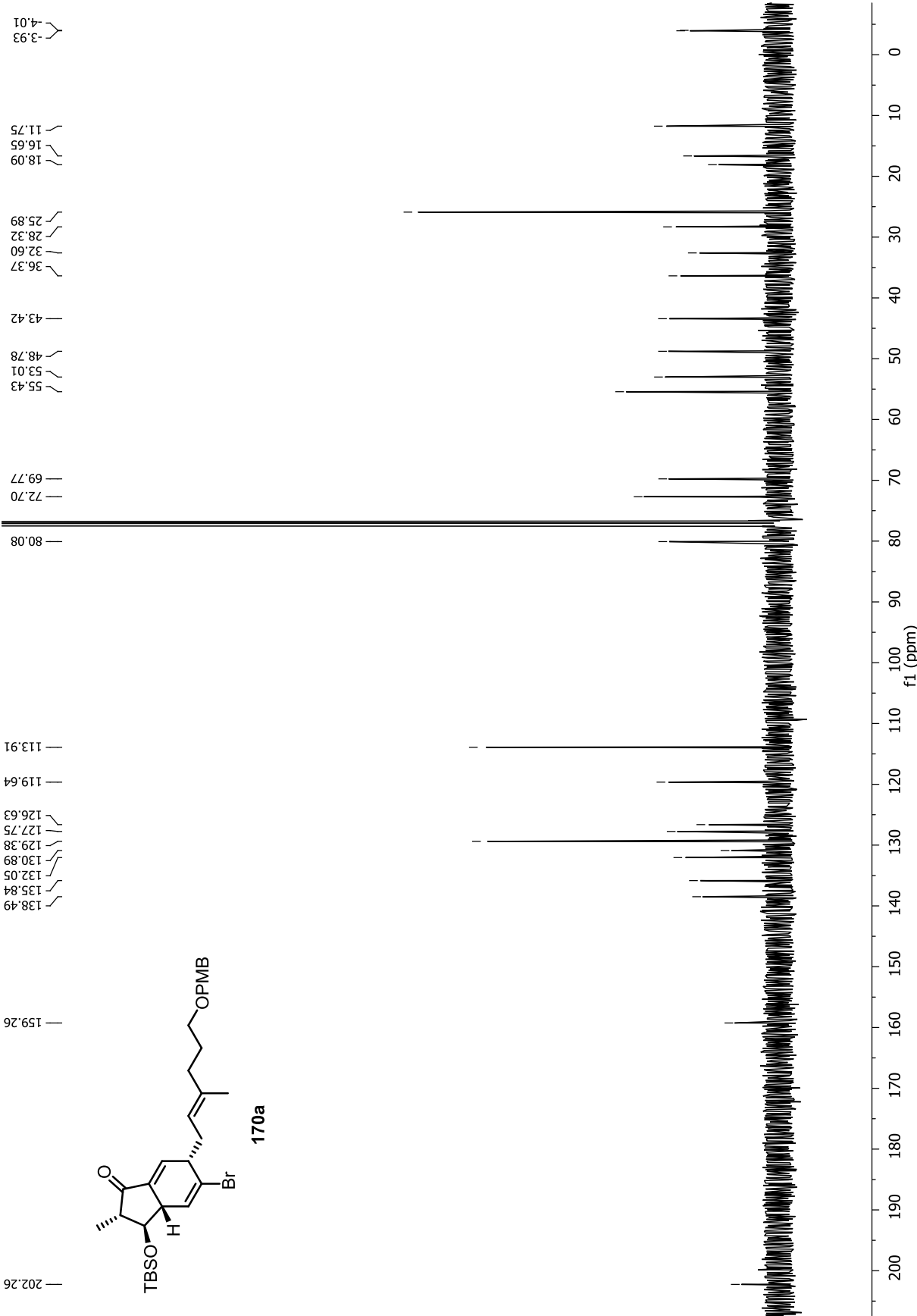


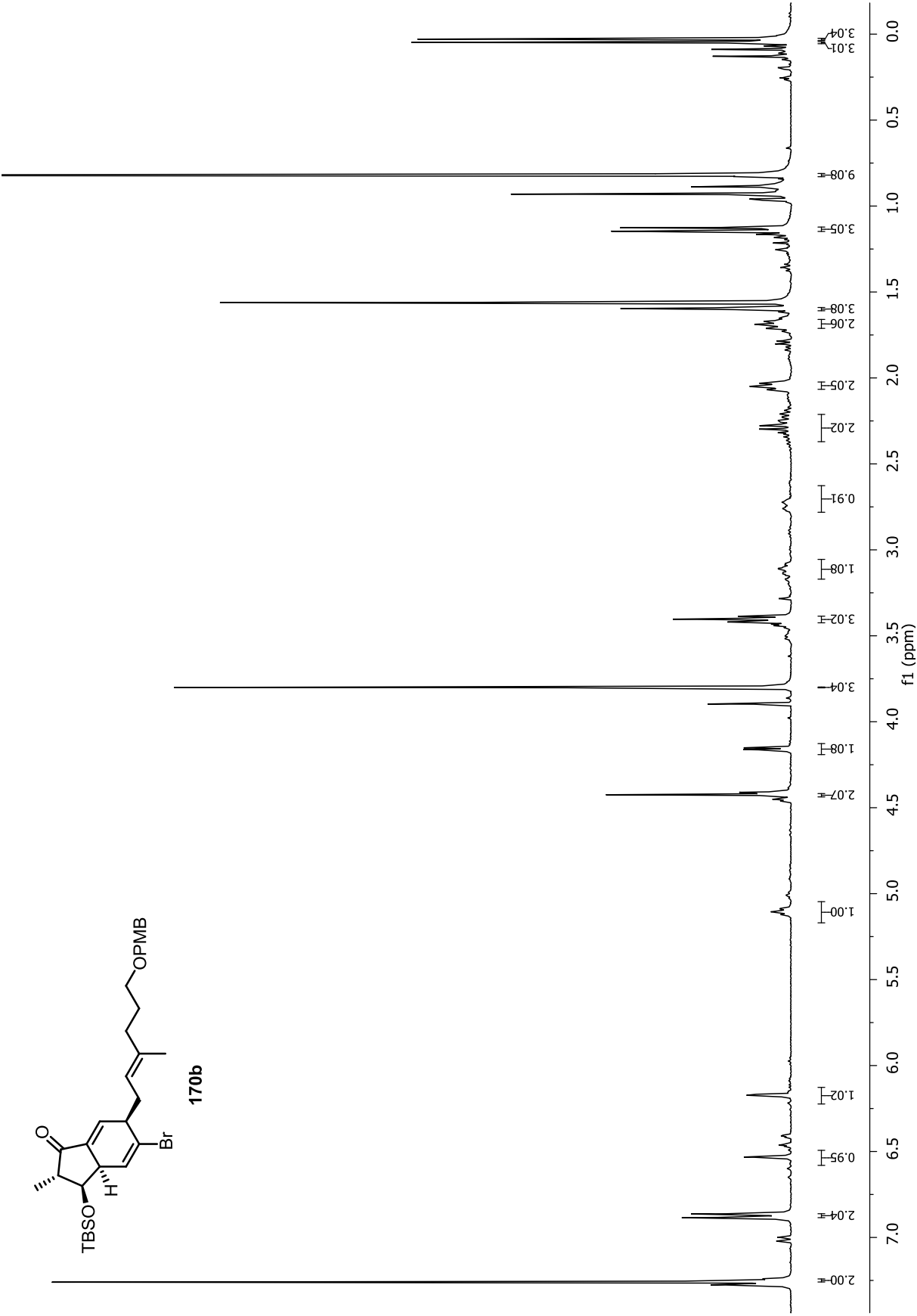


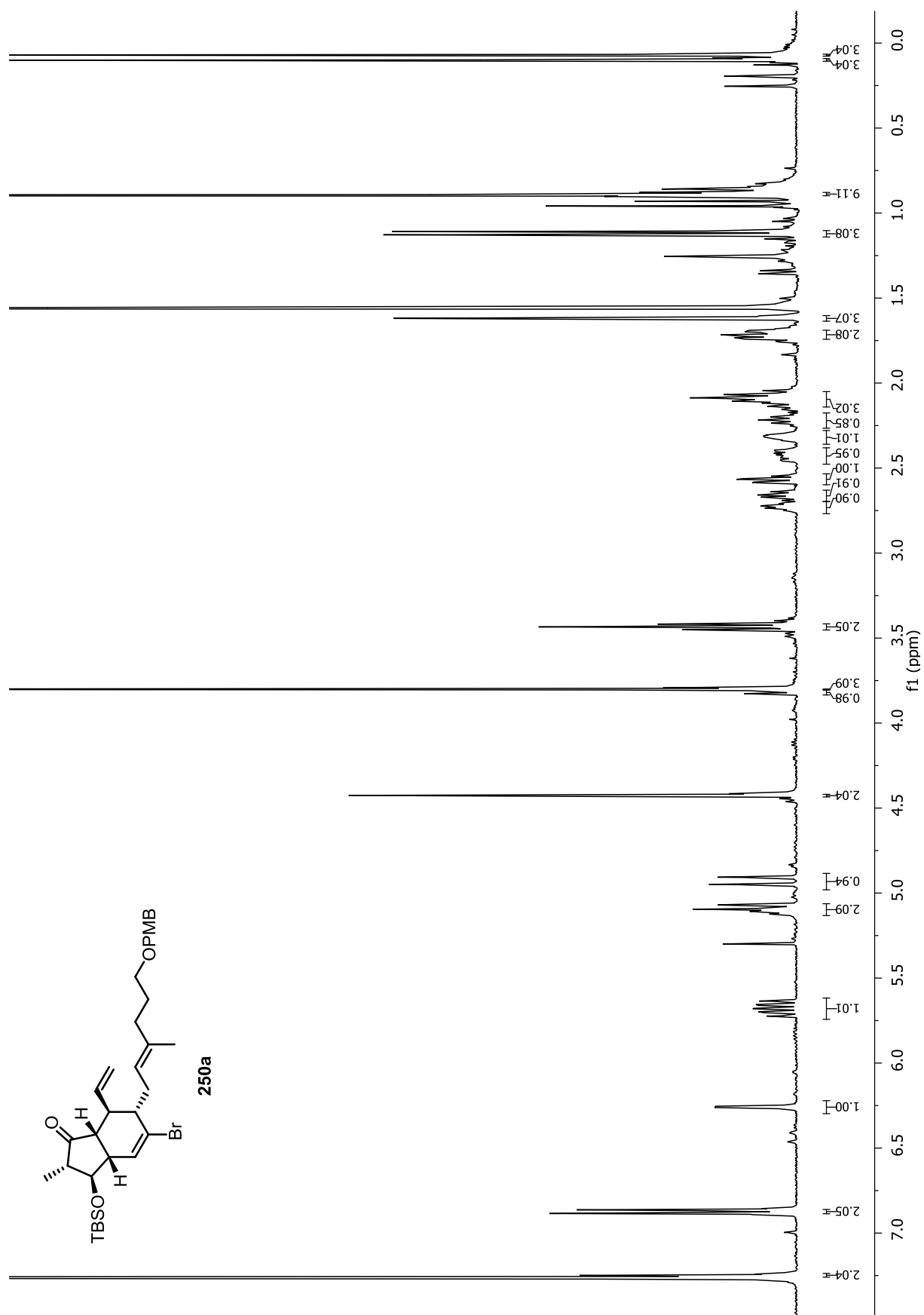


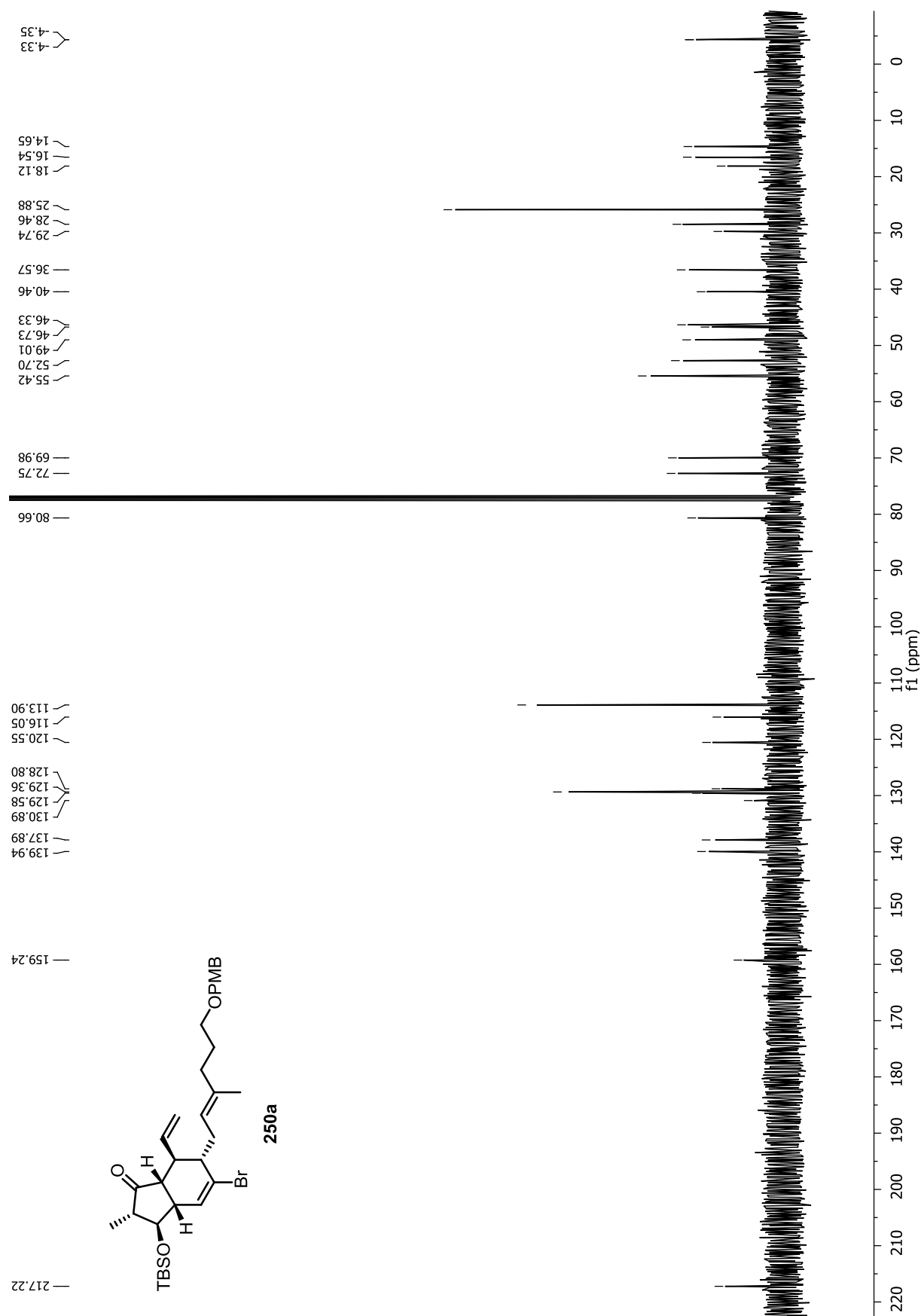


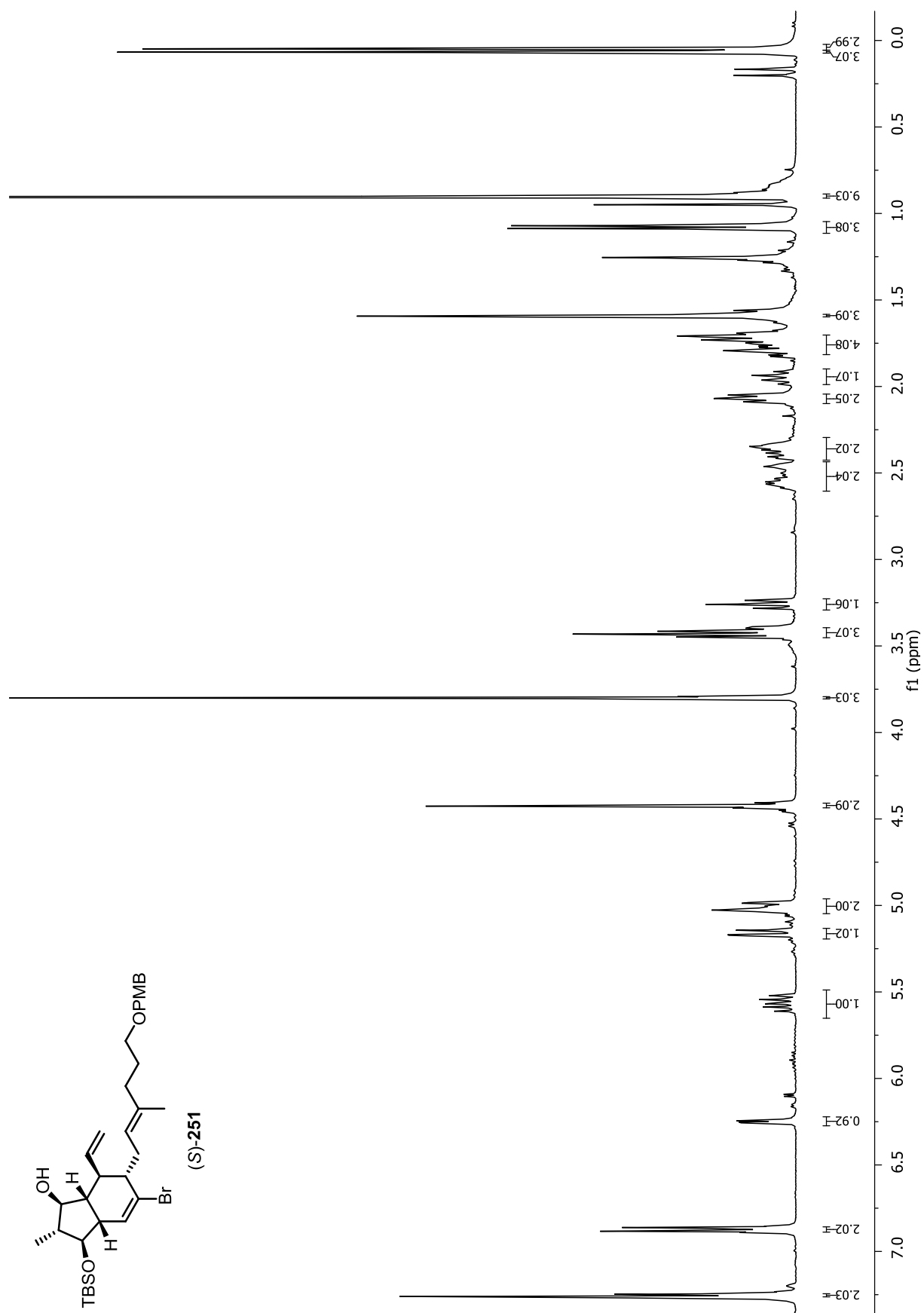
8. NMR-Spektrenanhang – 8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

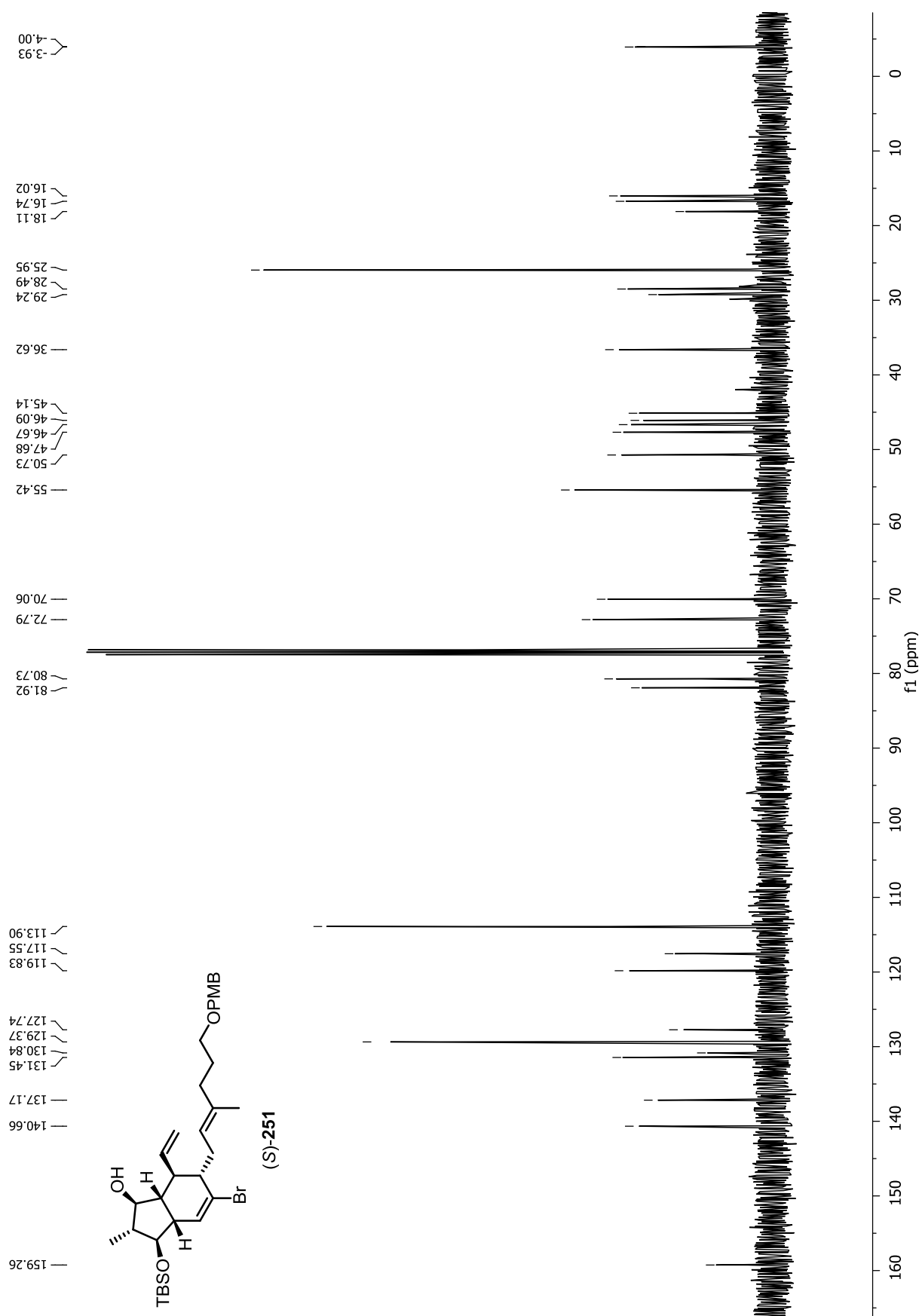


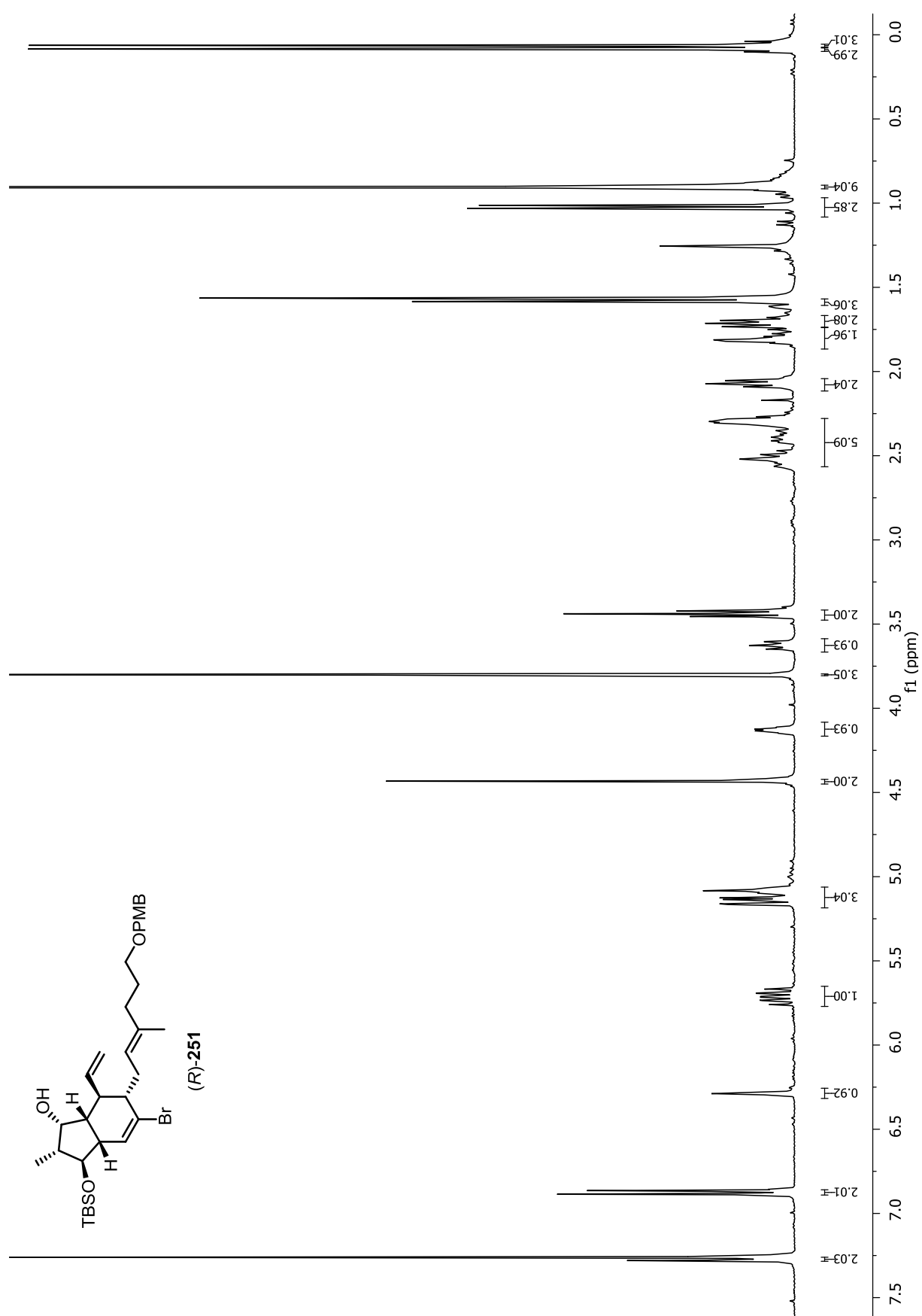


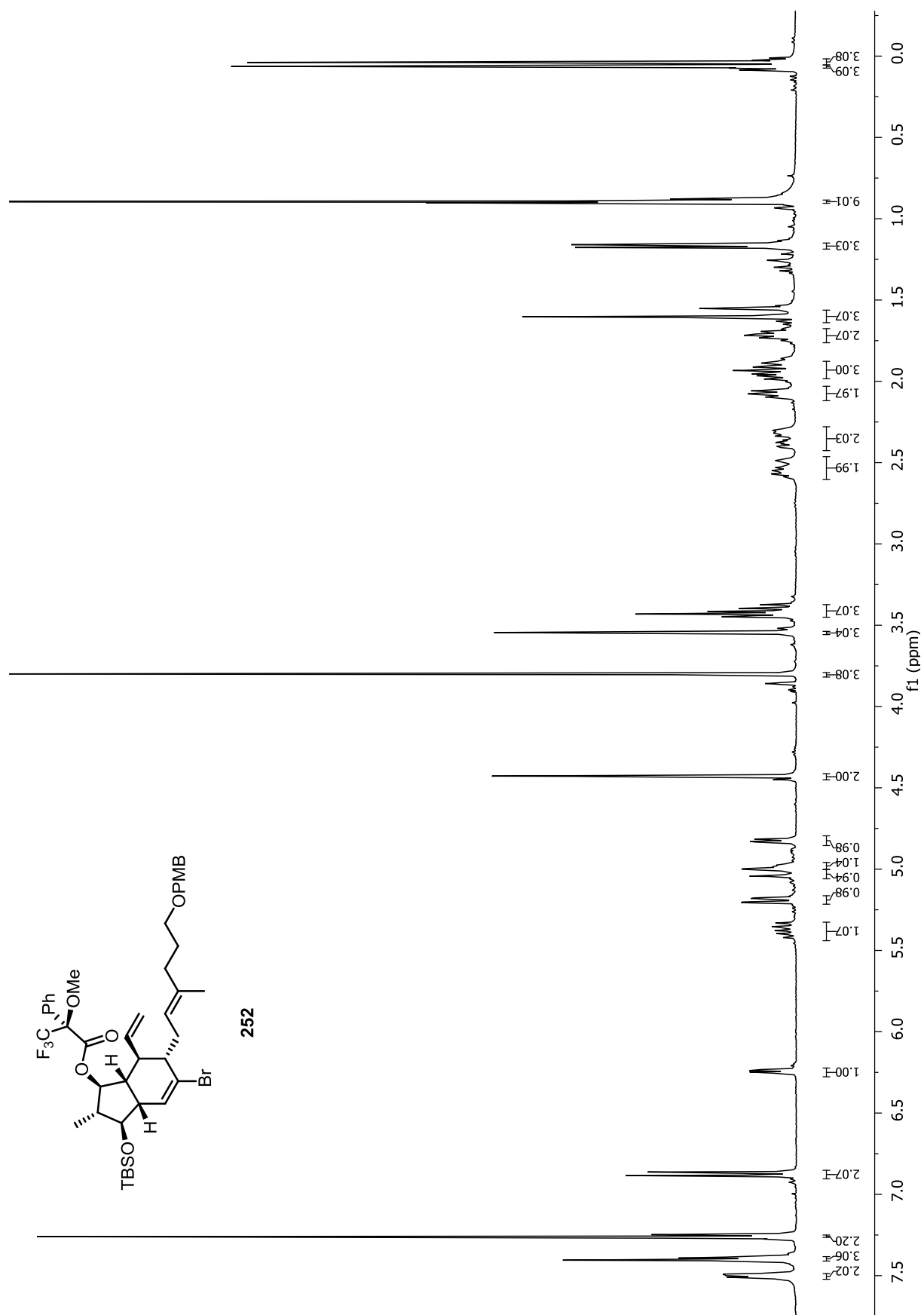


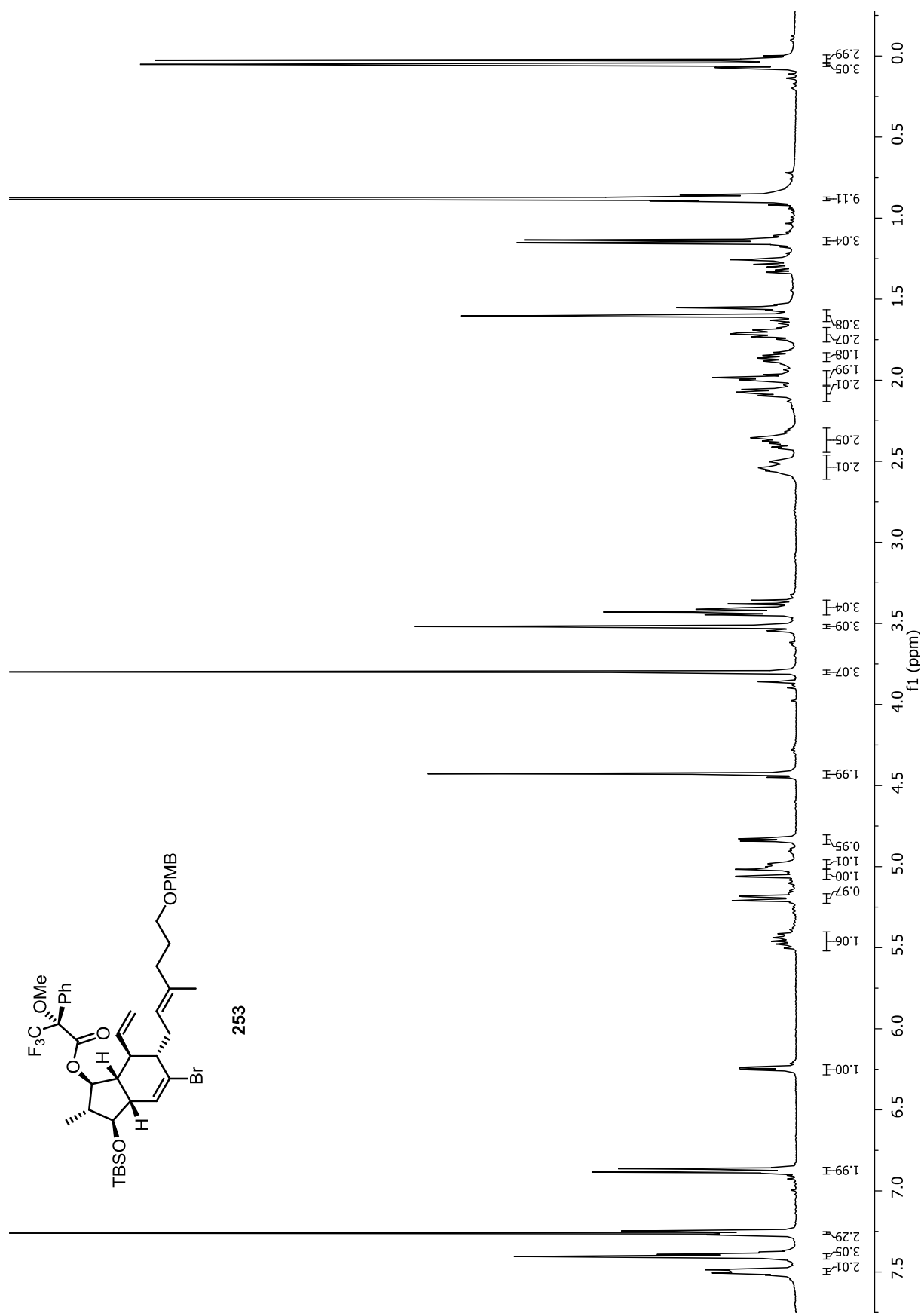


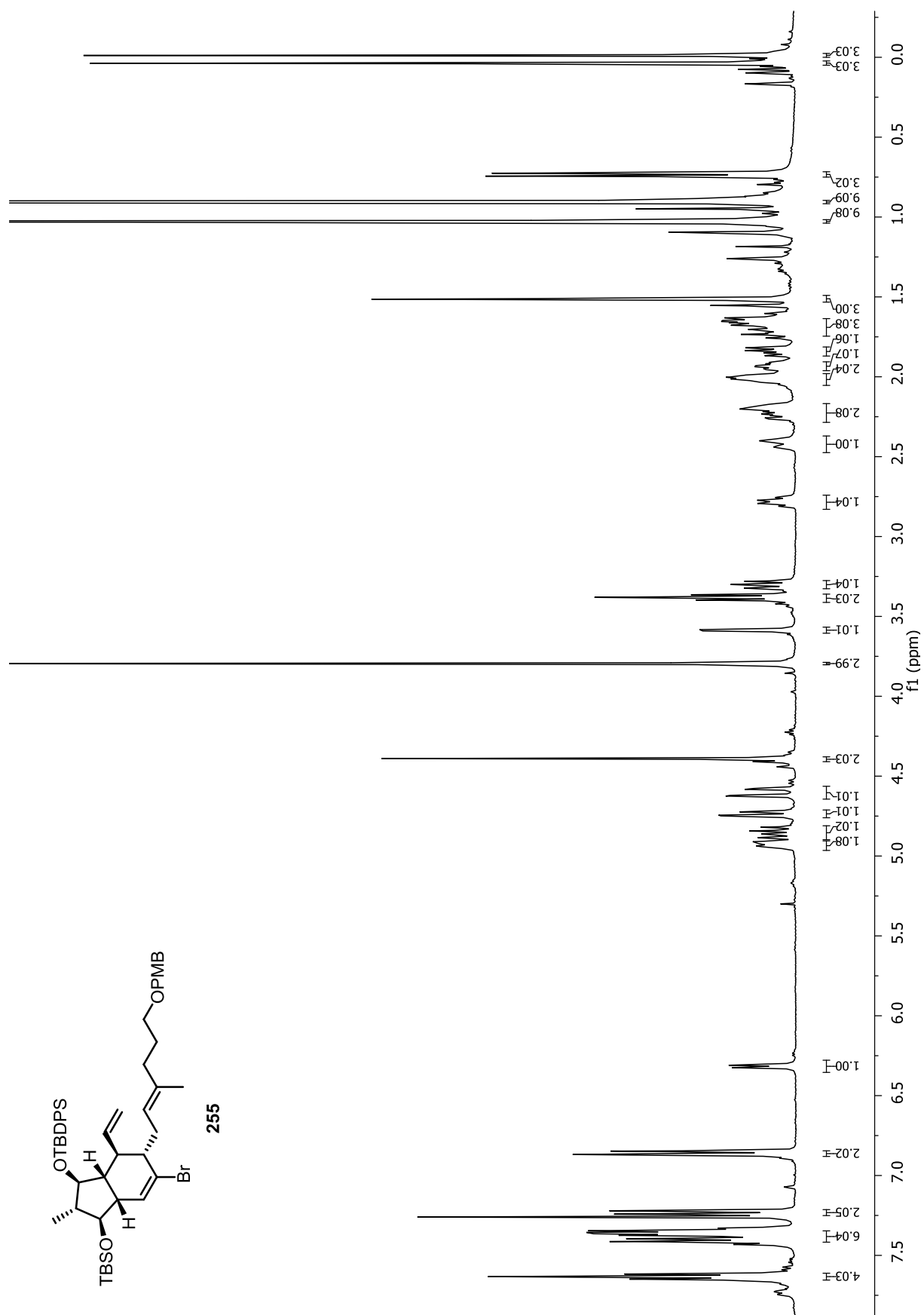




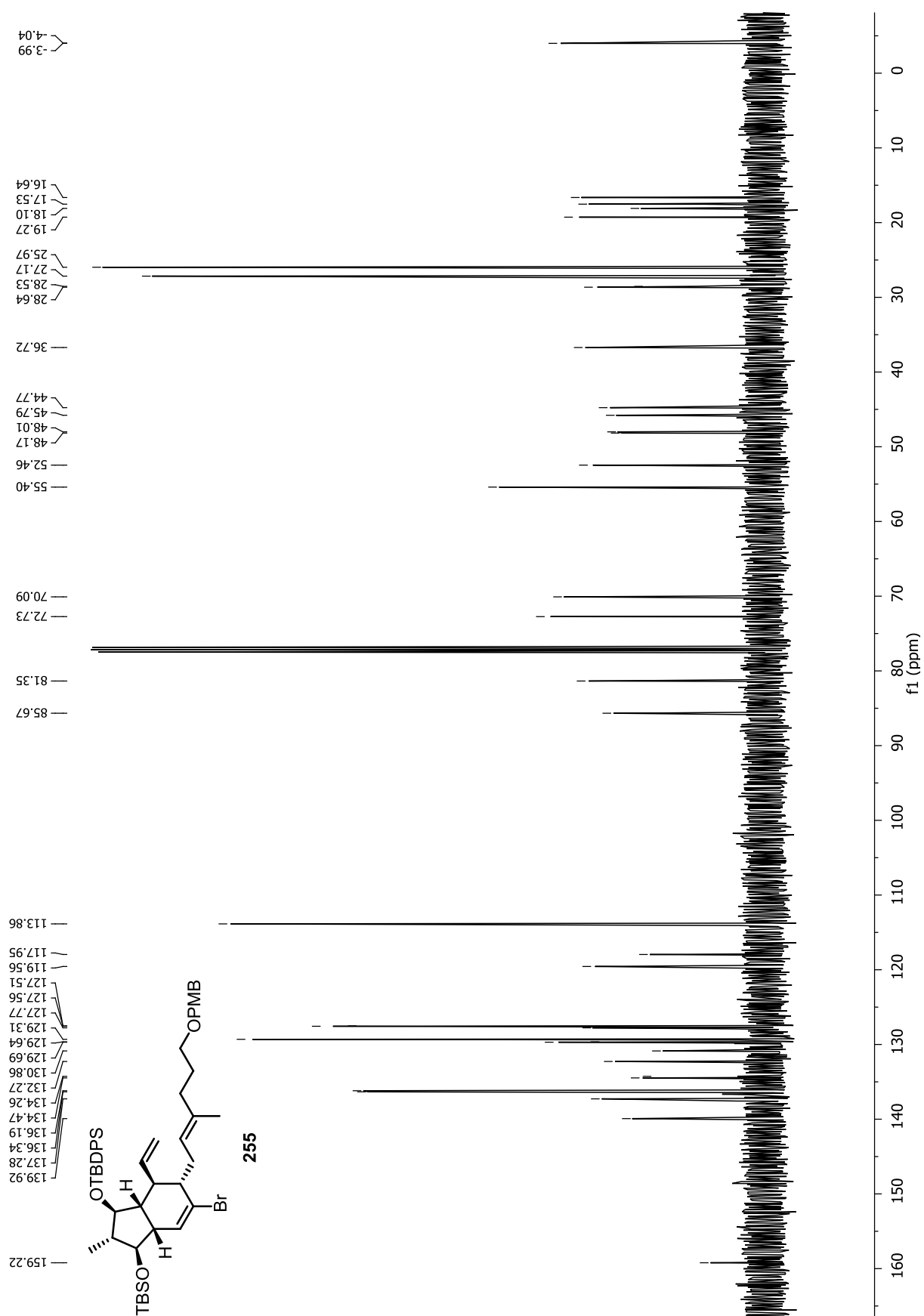


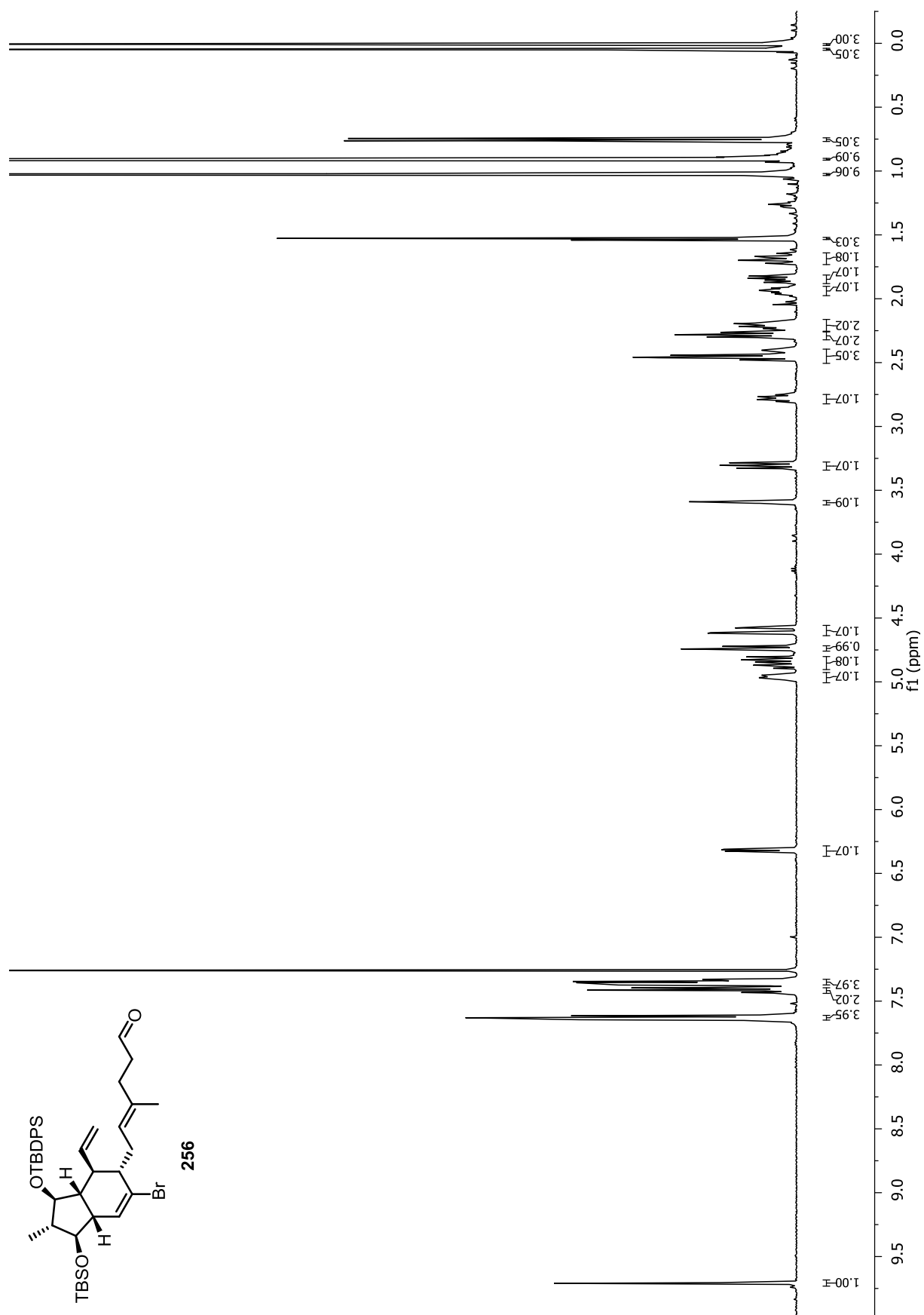




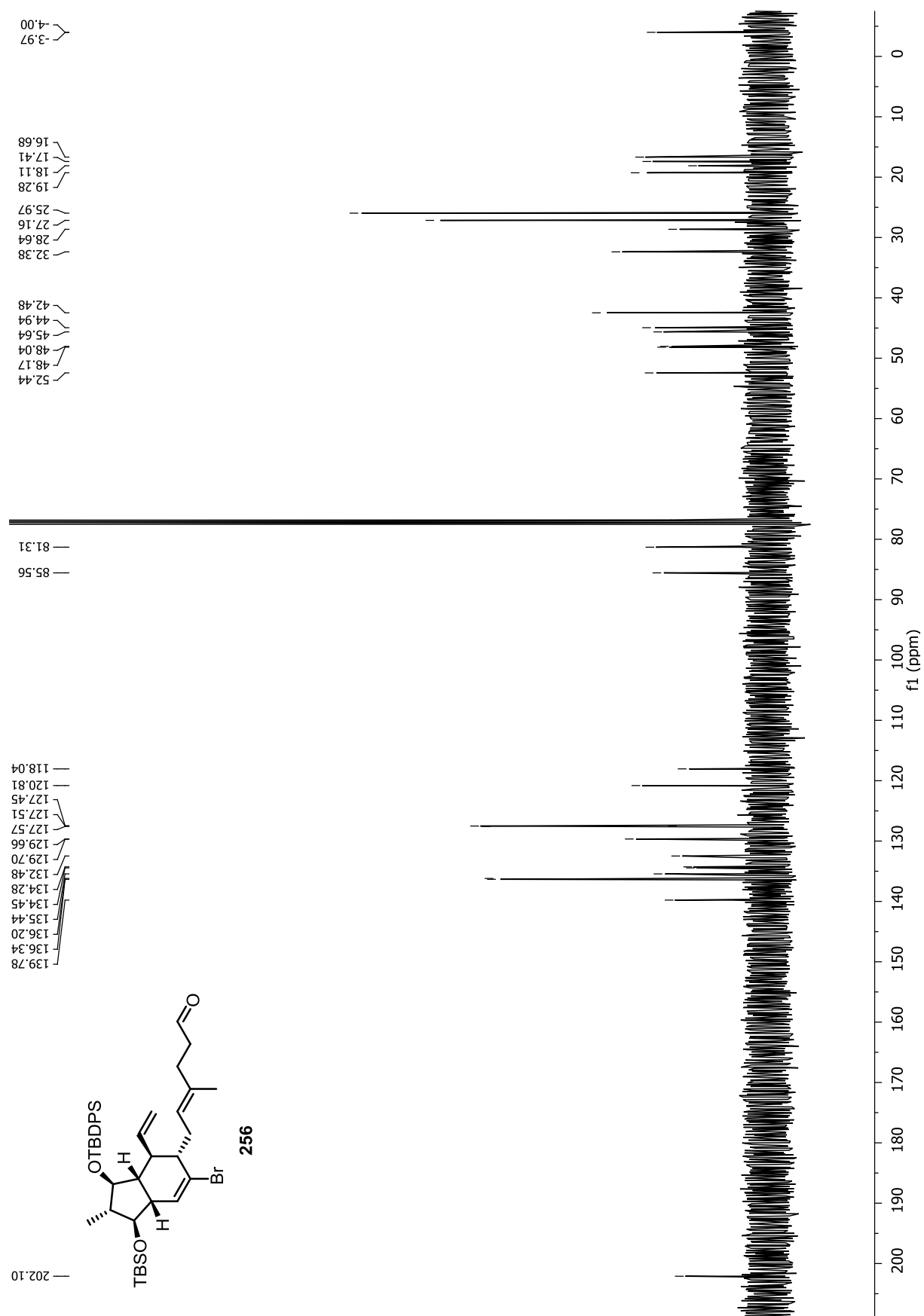


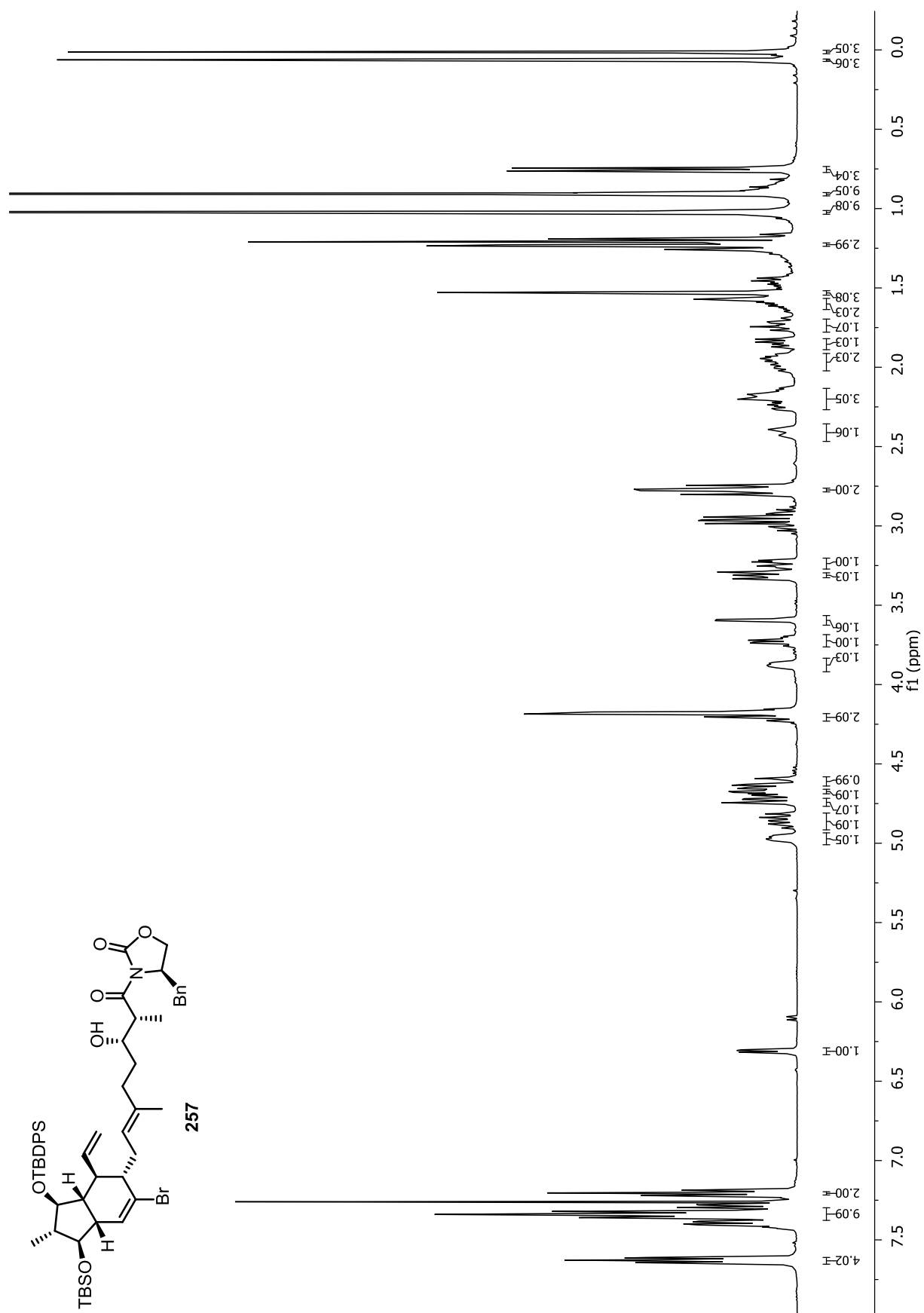
8. NMR-Spektrenanhang – 8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

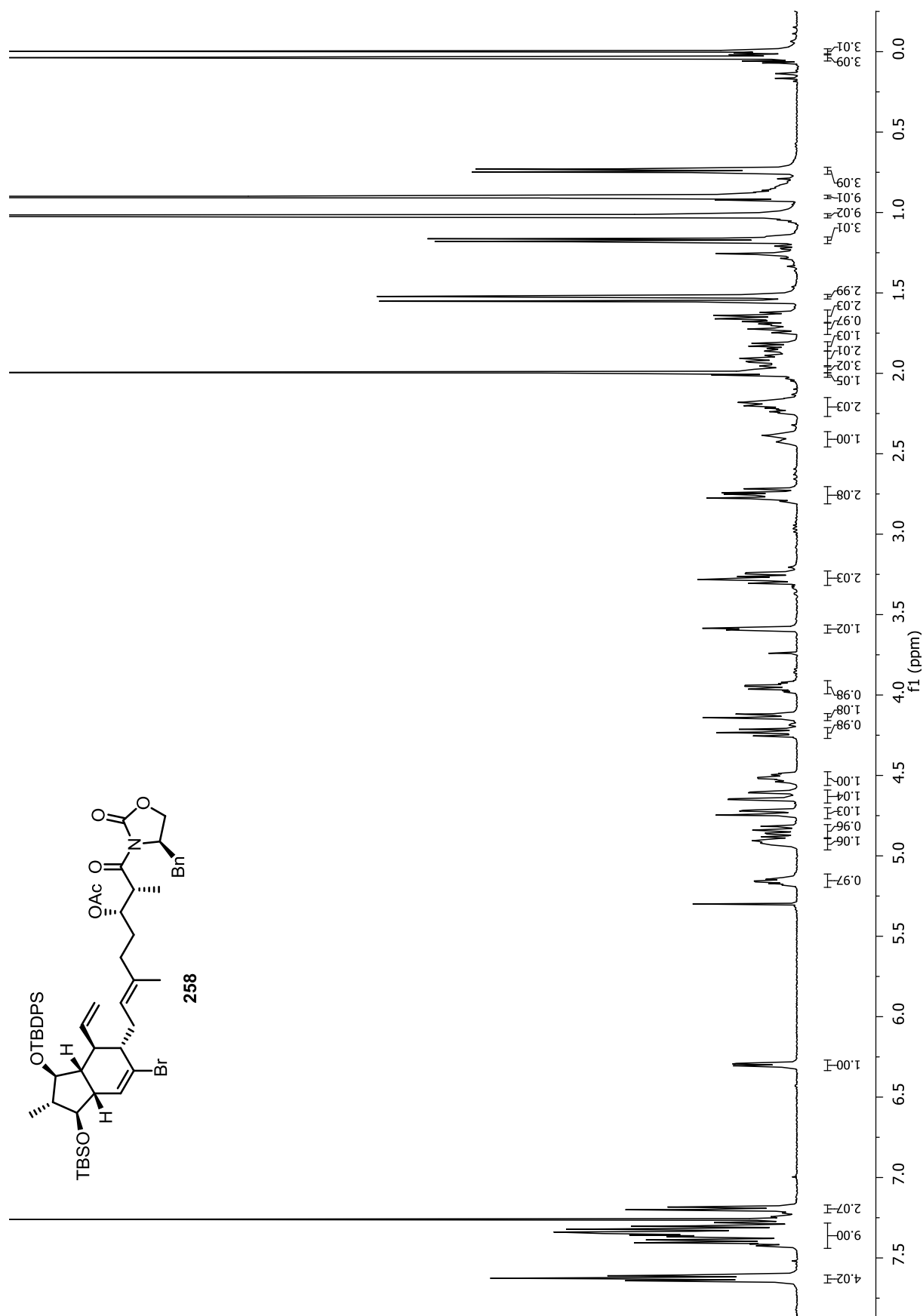


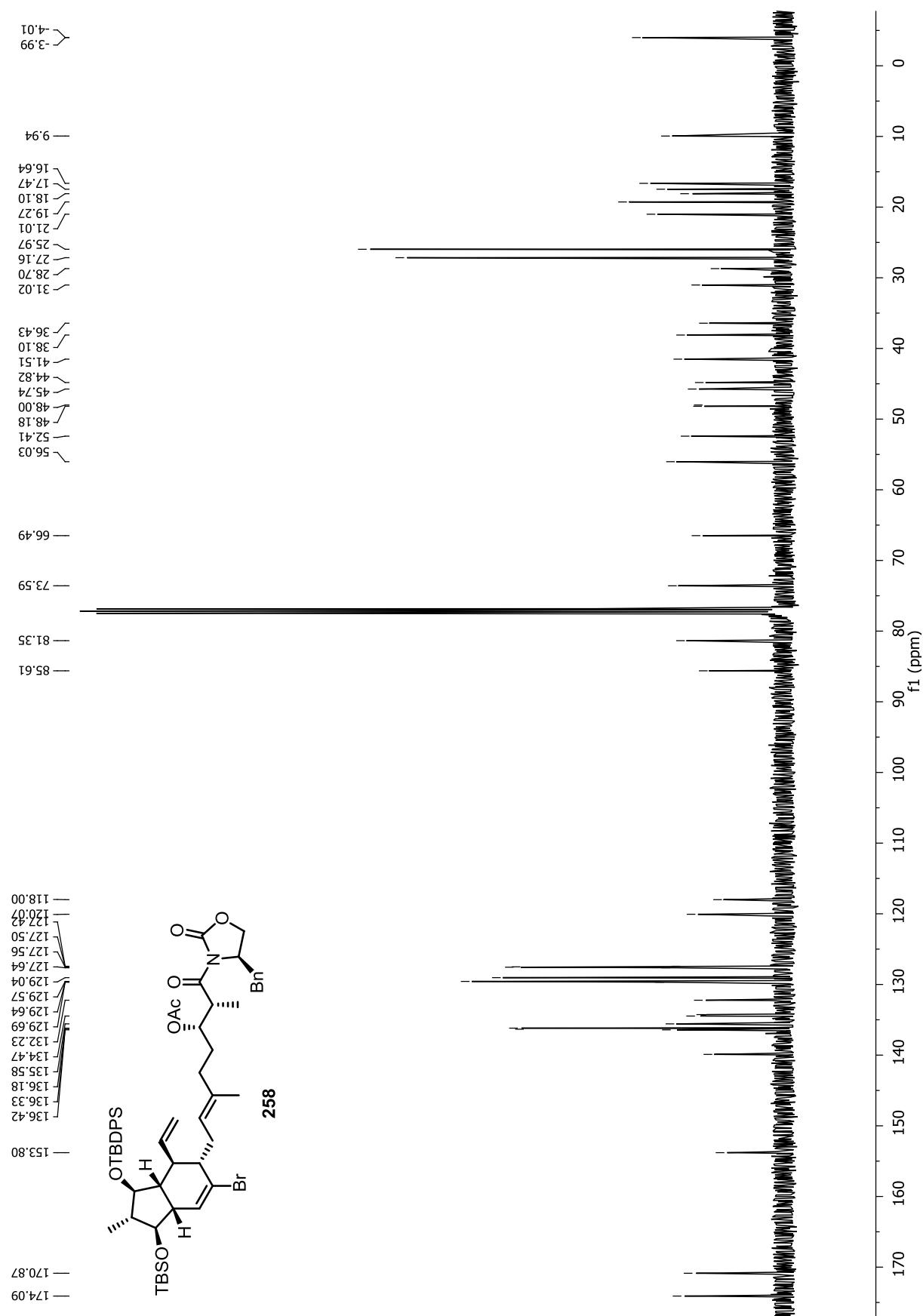


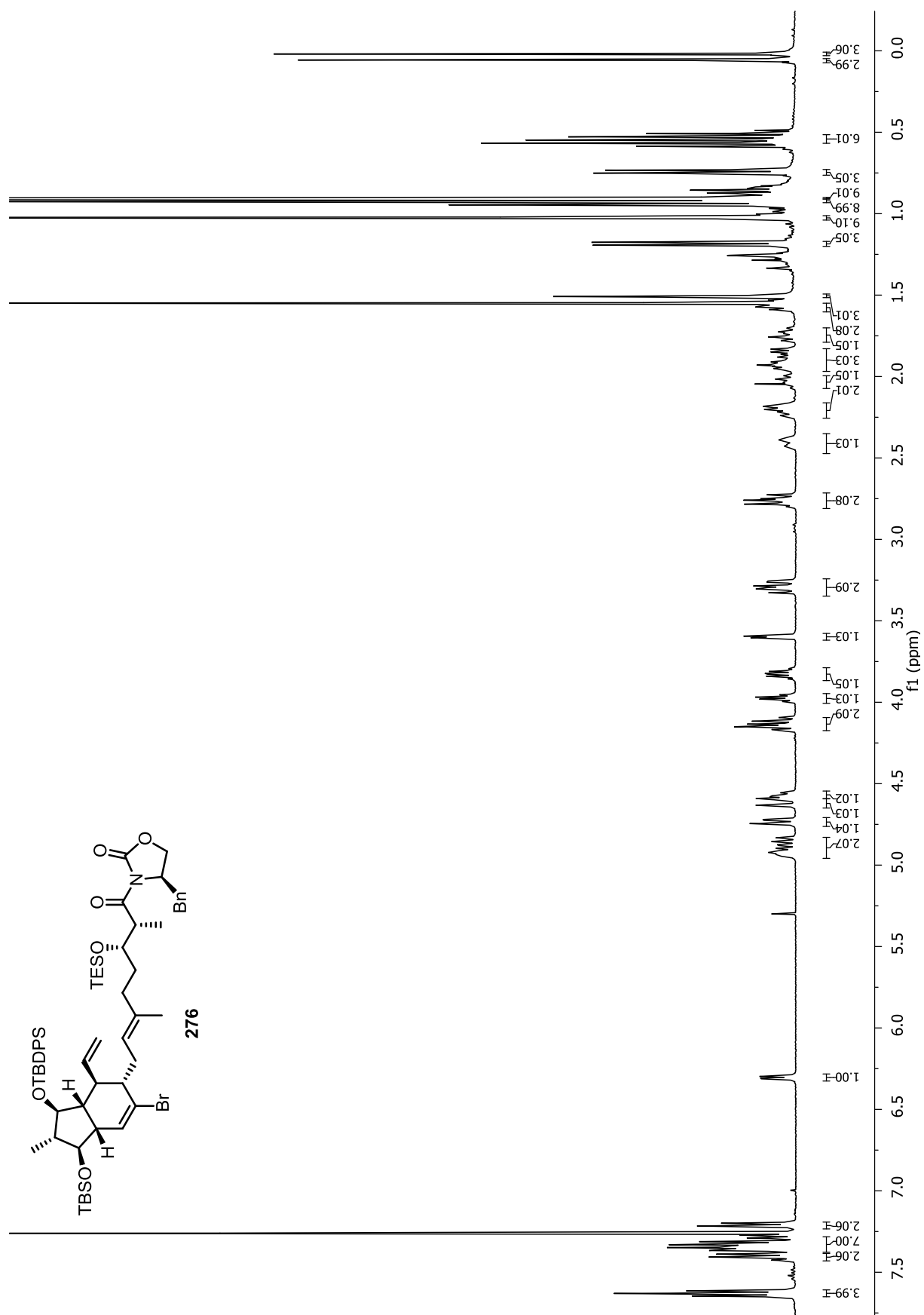
8. NMR-Spektrenanhang – 8.3 Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure

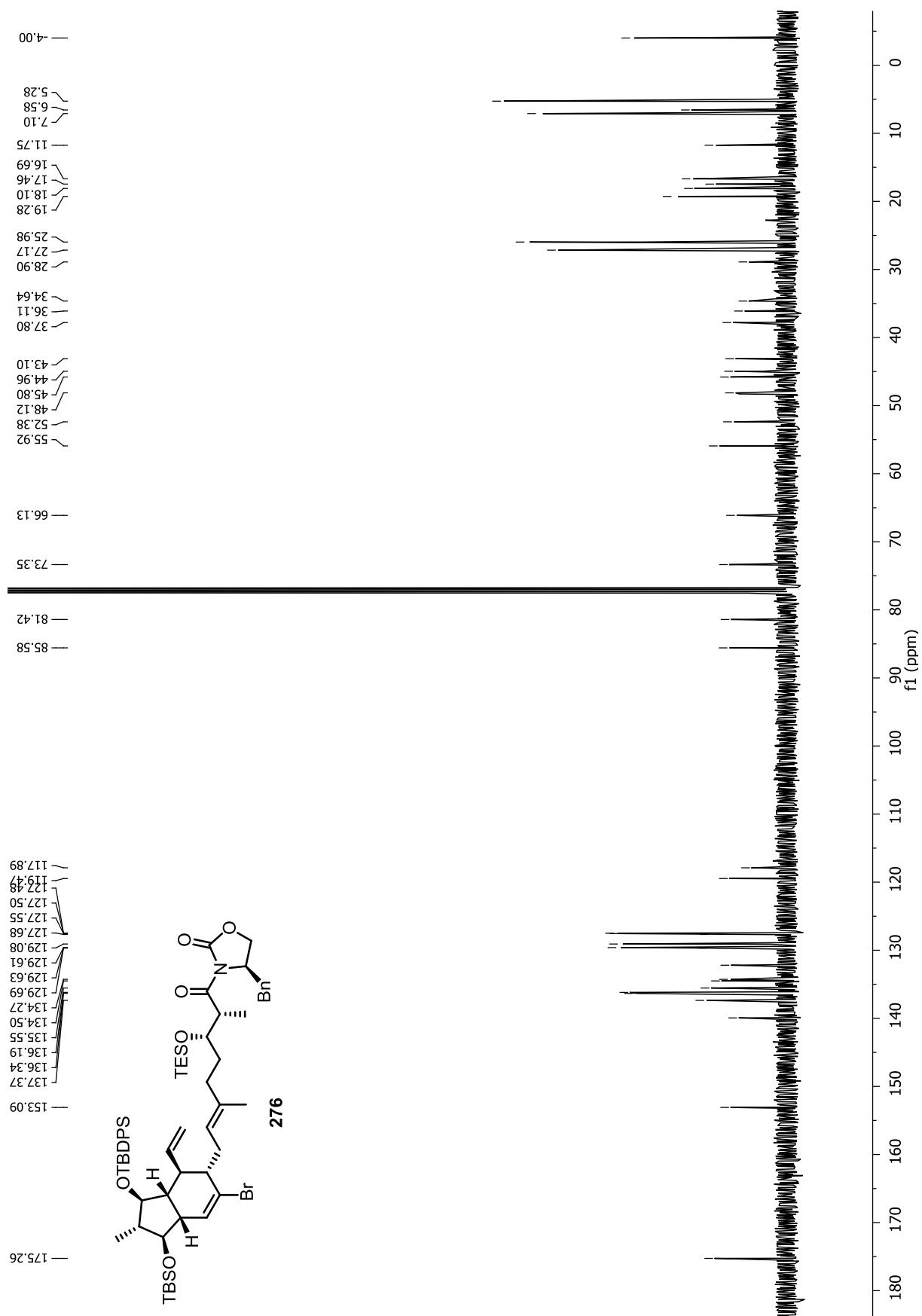


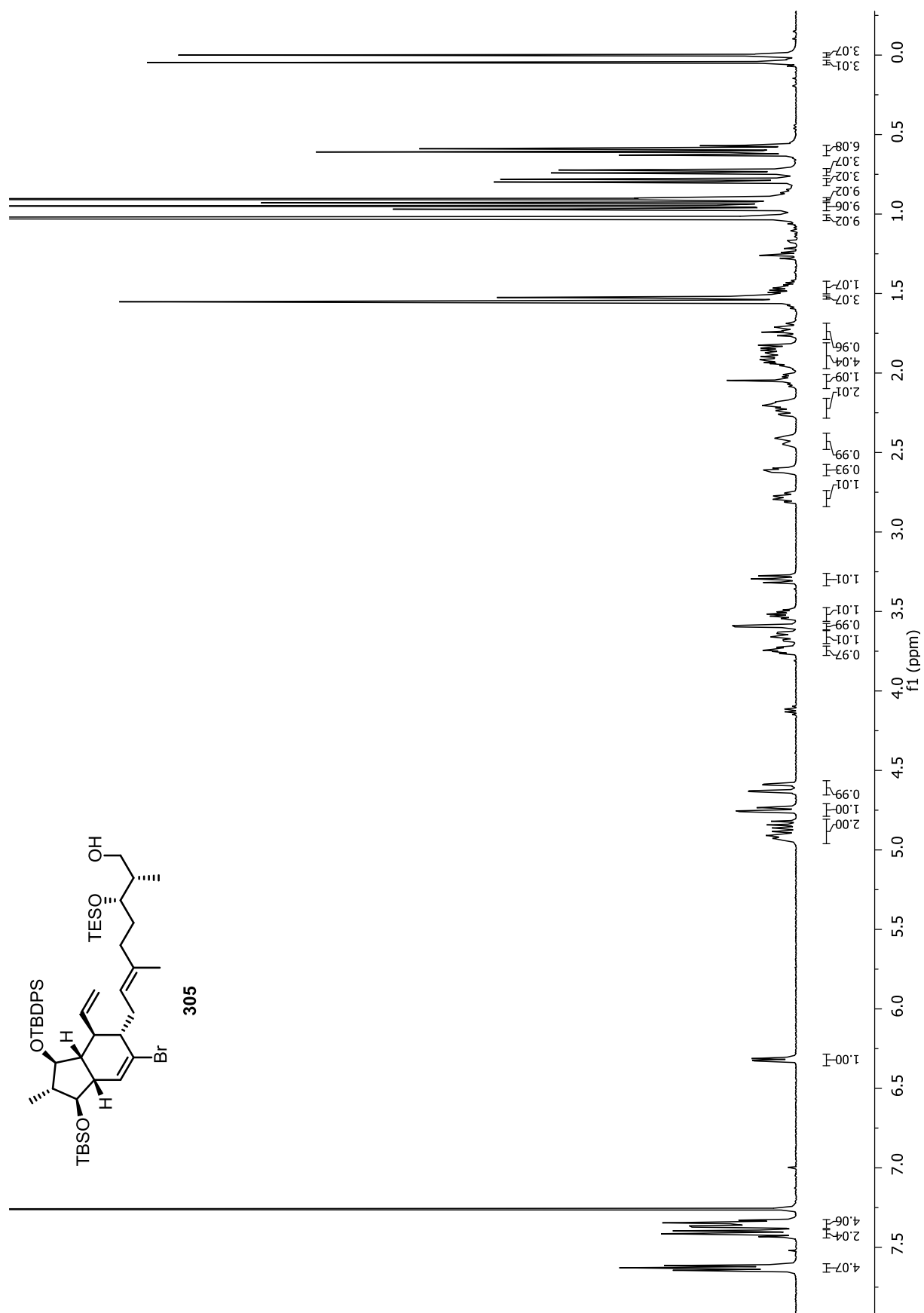


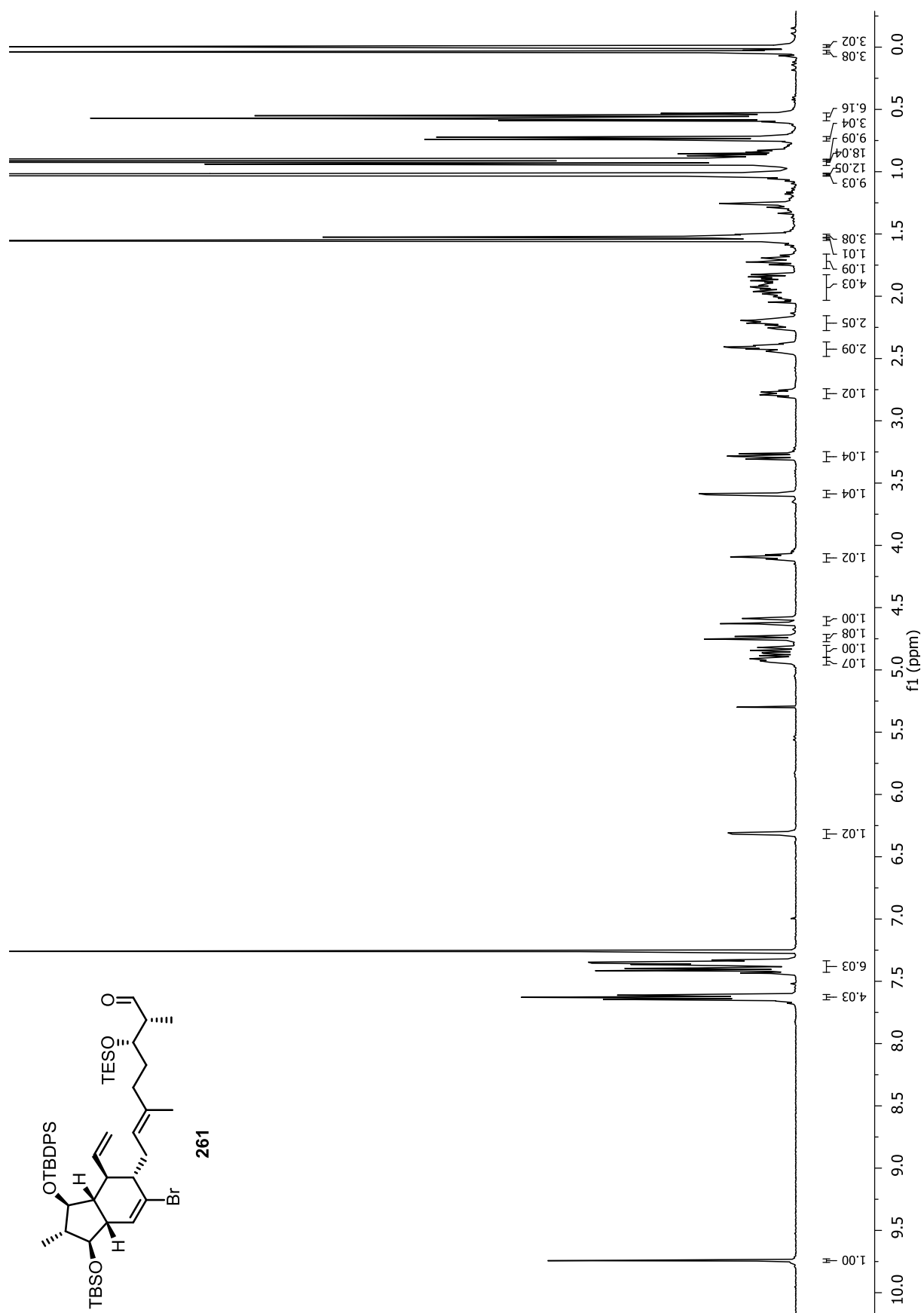


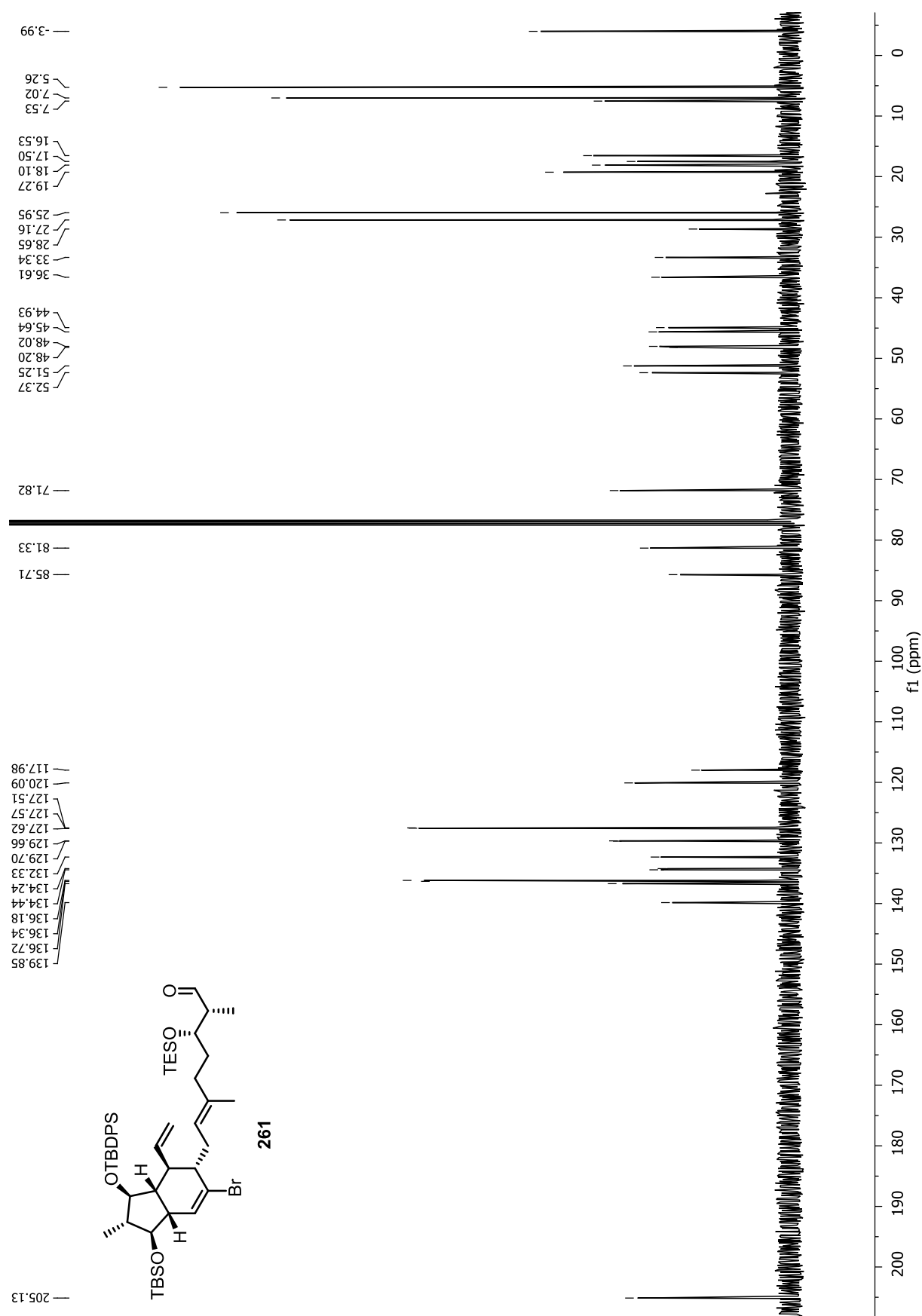


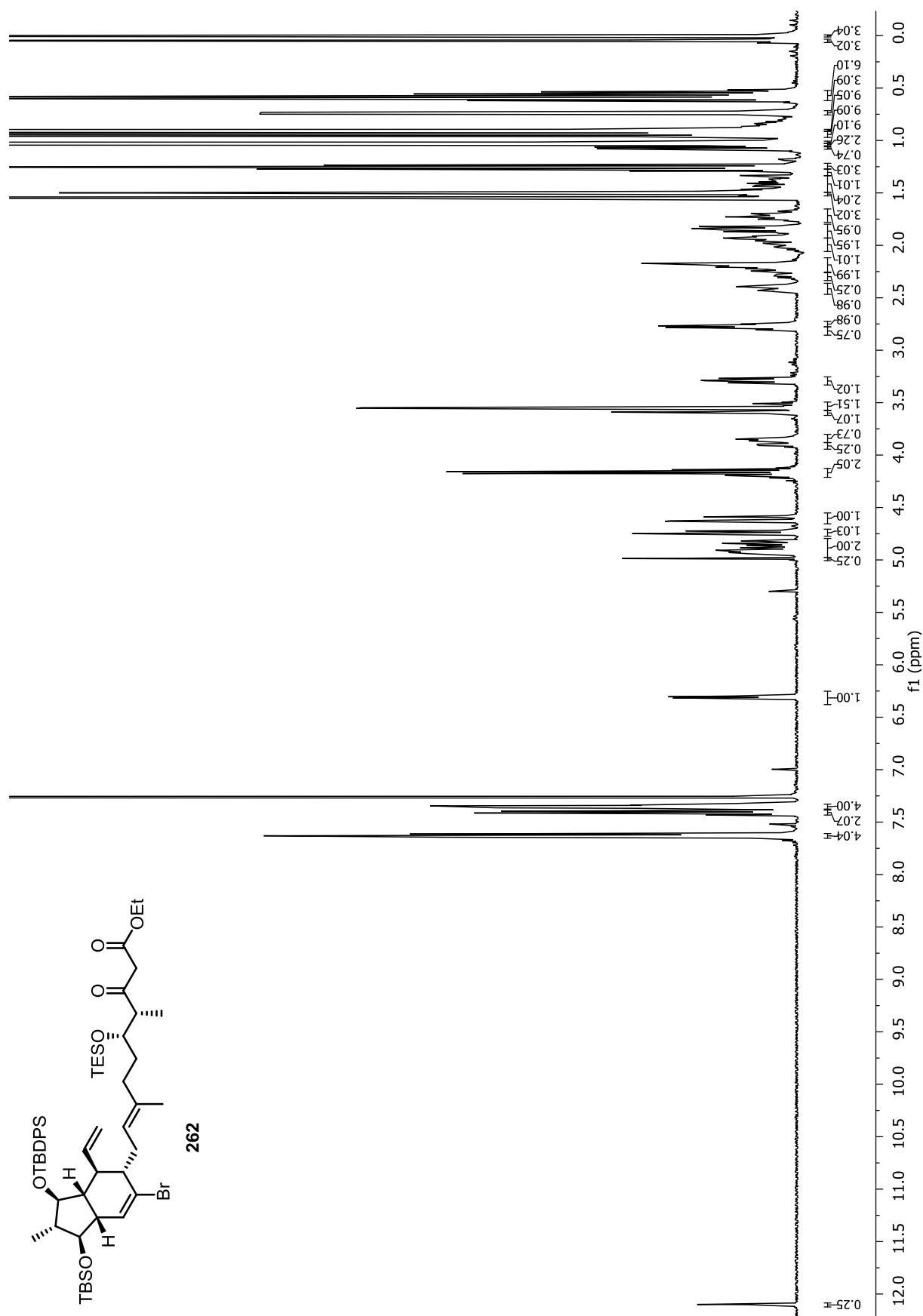


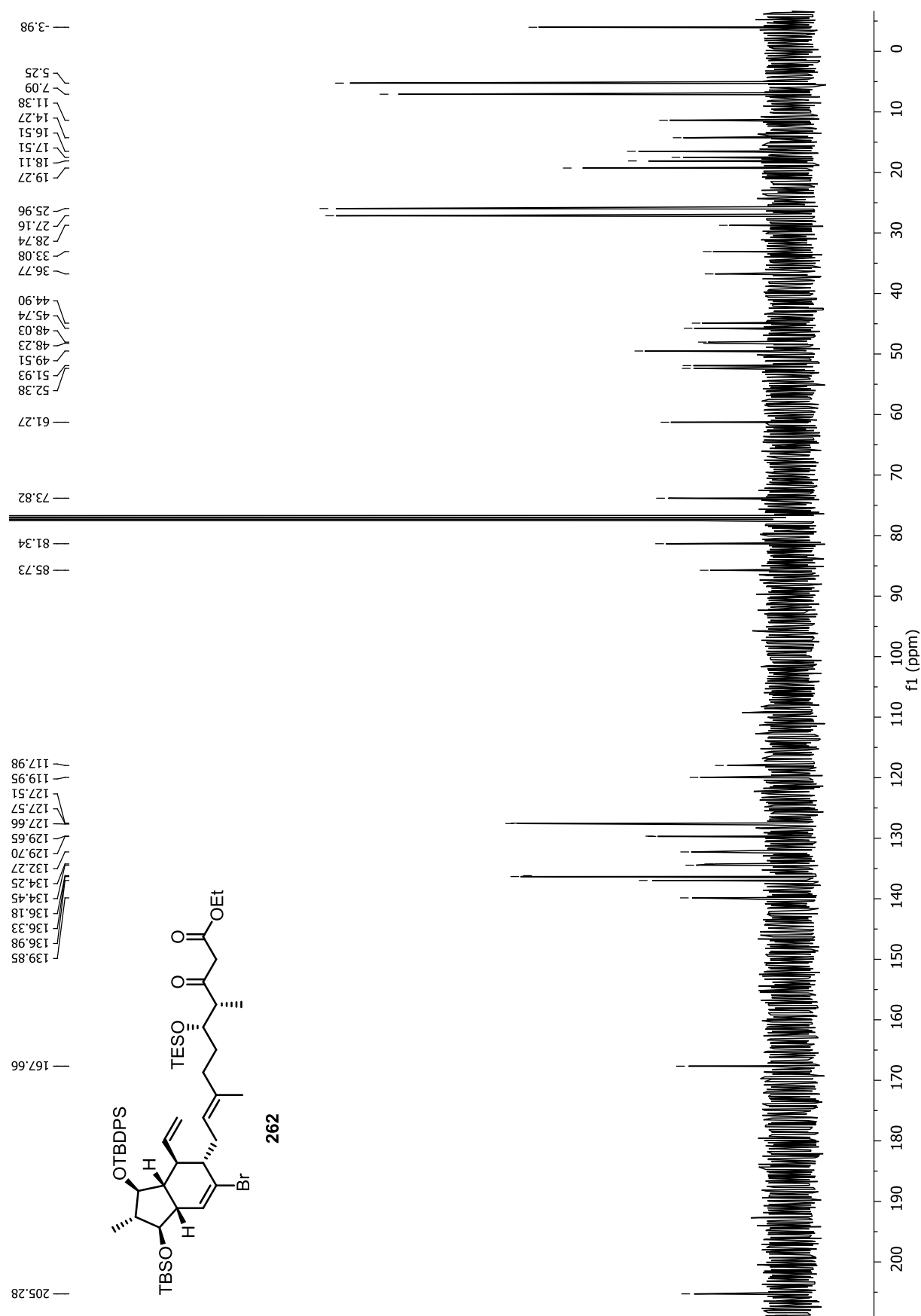








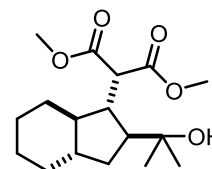
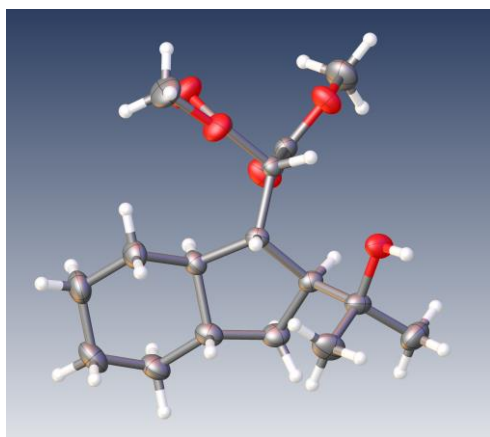




9. Anhang – Kristallstrukturanalysen

Die röntgenstrukturanalytischen Daten wurden mit dem Programm Olex2 bearbeitet.^[67] Dabei wurden die Strukturen durch das Strukturaufklärungsprogramm SIR2004 aufgeklärt und mit olex2.refine durch Gauss-Newton Minimierung bzw. mit dem XH-refinement Packet durch CGLS Minimierung verfeinert.^[108] Die angegebenen Berichte wurden durch Olex2 erstellt.

9.1 Kristallstrukturdaten der Verbindung 179



179

Abbildung 9.1: Röntgenstruktur von 179 und daraus ersichtliche relative Konfiguration des Fünfrings.^[67]

Table 9.1.a: Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₁₇ H ₂₈ O ₅
Formula weight	312.41
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit-cell dimensions (Å)	a = 7.6849, α = 90° b = 11.5310, β = 90° c = 19.1840, γ = 90°
Volume	1699.982(17) Å ³
Z	4
ρ _{calc}	1.2205 g/cm ³
μ	0.722 mm ⁻¹
F(000)	682.3
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54187)
2θ range for data collection	8.94° to 131.42°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 12, -18 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	16002
Independent reflections	2897 [R _{int} = 0.0577, R _{sigma} = 0.0295]

Data/restraints/parameters	2897/0/199
Goodness-of-fit on F^2	1.060
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0346$, $wR_2 = 0.0997$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0349$, $wR_2 = 0.1001$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.23/-0.19
Flack parameter	0.14(17)

Table 9.1.b: Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	7586.8(16)	8098.2(9)	7207.6(6)	38.1(3)
O2	12500.4(14)	6701.8(10)	6462.0(5)	35.4(3)
O3	9645.4(15)	5229.4(10)	8149.1(5)	36.3(3)
O4	6836.2(17)	5708.7(12)	8038.3(7)	47.4(3)
C5	8166(2)	4394.9(12)	6414.6(7)	26.8(3)
C6	8302(2)	5718.5(13)	7825.0(7)	28.3(3)
O7	6317.1(15)	6843.1(10)	6483.5(6)	41.2(3)
C8	8876.9(18)	6268.8(12)	7143.9(7)	23.5(3)
C9	7435.8(19)	7068.0(12)	6898.2(7)	26.4(3)
C10	7512(2)	3178.1(15)	5357.5(9)	39.7(4)
C11	9469.2(18)	5350.5(12)	6607.0(7)	23.1(3)
C12	10040.8(18)	5913.8(12)	5907.0(7)	25.2(3)
C13	12027.1(19)	6077.0(13)	5842.2(7)	29.9(3)
C14	7283(3)	2127.1(14)	5827(1)	44.7(4)
C15	9198(2)	5160.7(14)	5332.6(8)	33.1(4)
C16	12452(2)	6821.5(17)	5208.5(9)	44.1(4)
C17	6260(3)	8945.7(15)	7047(1)	46.7(4)
C18	8809(2)	4015.7(13)	5689.8(8)	31.9(3)
C19	8056(2)	3338.9(13)	6885.0(8)	36.5(4)
C20	6787(3)	2459.2(15)	6571.1(10)	46.0(4)
C21	13036(2)	4942.0(16)	5812.4(10)	41.6(4)
C22	9234(3)	4598.0(18)	8778.8(9)	48.7(5)

Table 9.1.c: Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O1	39.9(6)	25.7(5)	48.5(7)	6.2(5)	-6.5(5)	-7.5(4)
O2	26.8(6)	44.0(6)	35.6(6)	-6.2(5)	0.2(4)	-11.3(5)
O3	39.5(6)	44.8(6)	24.5(5)	-1.0(5)	-1.1(5)	9.1(5)
O4	38.2(7)	55.7(8)	48.3(7)	4.6(6)	16.6(5)	9.8(6)
C5	30.0(7)	22.9(7)	27.4(7)	-0.4(6)	-5.4(6)	-1.3(5)
C6	32.3(8)	27.7(7)	24.8(6)	-1.5(6)	1.2(6)	-3.4(5)
O7	31.7(6)	40.9(6)	51.1(7)	7.6(5)	-13.3(5)	-10.8(5)
C8	22.6(7)	25.1(6)	23.0(6)	-1.3(6)	-0.5(5)	-2.1(5)
C9	23.6(7)	27.1(7)	28.3(7)	-0.1(6)	4.4(6)	-1.3(6)
C10	48.3(10)	35.7(8)	35.2(8)	-2.8(8)	-6.5(7)	-10.2(6)
C11	23.5(7)	24.3(7)	21.5(6)	3.2(6)	-2.6(5)	-1.0(5)
C12	24.9(7)	28.7(7)	21.8(6)	2.9(6)	-0.1(5)	-0.2(6)
C13	27.5(8)	34.8(8)	27.5(7)	0.3(6)	1.5(6)	-7.2(6)
C14	51.3(11)	28.5(8)	54.3(10)	-3.5(8)	-11.3(8)	-10.5(7)
C15	36.8(8)	39.6(9)	23.0(7)	-0.7(7)	-3.7(6)	-3.1(6)
C16	40.1(9)	56.6(11)	35.8(8)	-8.6(9)	9.2(7)	1.5(7)
C17	49.4(11)	31.6(8)	59.2(11)	13.3(8)	2.4(8)	-1.5(8)
C18	34.7(8)	31.2(8)	29.7(7)	4.1(7)	-4.5(6)	-4.2(6)
C19	45.8(9)	29.2(7)	34.6(8)	-4.8(7)	-3.5(7)	4.1(6)
C20	56.9(11)	31.1(9)	50.0(9)	-13.7(8)	-2.5(9)	2.6(7)
C21	29.5(8)	45.4(9)	49.8(9)	8.7(7)	1.0(7)	-11.5(8)
C22	67.5(12)	52.1(10)	26.5(7)	-3.8(10)	-0.3(8)	12.7(8)

Table 9.1.d: Bond Lengths.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C9	1.3330(18)	C8	C11	1.5458(18)
O1	C17	1.446(2)	C10	C14	1.520(2)
O2	C13	1.4371(17)	C10	C18	1.527(2)
O3	C6	1.3303(19)	C11	C12	1.5550(18)
O3	C22	1.4455(19)	C12	C13	1.543(2)
O4	C6	1.199(2)	C12	C15	1.5452(19)
C5	C11	1.5339(19)	C13	C16	1.524(2)
C5	C18	1.5390(19)	C13	C21	1.522(2)
C5	C19	1.5181(19)	C14	C20	1.526(3)
C6	C8	1.518(2)	C15	C18	1.517(2)
O7	C9	1.1997(19)	C19	C20	1.531(2)
C8	C9	1.516(2)			

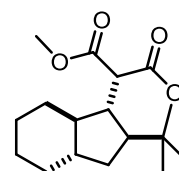
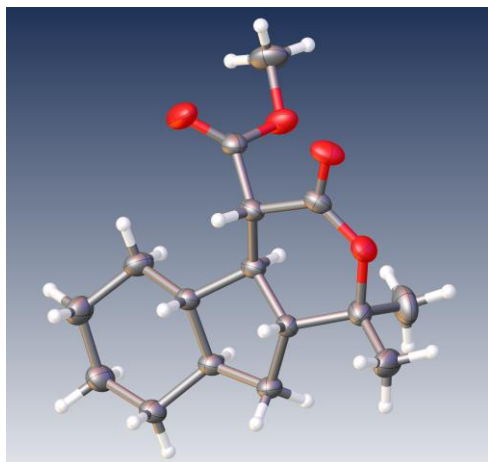
Table 9.1.e: Bond Angles.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C17	O1	C9	116.49(13)	C12	C11	C8	111.87(11)
C22	O3	C6	115.74(13)	C13	C12	C11	113.58(11)
C18	C5	C11	102.24(11)	C15	C12	C11	105.23(11)
C19	C5	C11	118.00(11)	C15	C12	C13	115.19(12)
C19	C5	C18	109.09(12)	C12	C13	O2	104.18(11)
O4	C6	O3	124.45(14)	C16	C13	O2	108.88(12)
C8	C6	O3	110.72(12)	C16	C13	C12	110.17(13)
C8	C6	O4	124.82(14)	C21	C13	O2	109.46(12)
C9	C8	C6	108.02(11)	C21	C13	C12	113.72(13)
C11	C8	C6	111.89(11)	C21	C13	C16	110.20(13)
C11	C8	C9	115.11(11)	C20	C14	C10	112.52(13)
O7	C9	O1	123.39(14)	C18	C15	C12	104.45(11)
C8	C9	O1	109.86(12)	C10	C18	C5	110.32(13)
C8	C9	O7	126.75(13)	C15	C18	C5	102.94(11)
C18	C10	C14	109.42(14)	C15	C18	C10	119.37(13)
C8	C11	C5	117.40(12)	C20	C19	C5	109.46(13)
C12	C11	C5	106.06(10)	C19	C20	C14	112.03(15)

Table 9.1.f: Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$).

Atom	x	y	z	U(eq)
H2	13631.02	6828	6472.02	61(7)
H5	7029(2)	4730.9(12)	6369.8(7)	32.1(4)
H8	9868.4(18)	6746.0(12)	7246.0(7)	28.2(4)
H10a	7935(2)	2934.0(15)	4904.3(9)	47.7(5)
H10b	6401(2)	3562.8(15)	5292.7(9)	47.7(5)
H11	10475.1(18)	4973.3(12)	6798.5(7)	27.7(4)
H12	9516.9(18)	6668.6(12)	5883.7(7)	30.2(4)
H14a	6385(3)	1630.4(14)	5634.2(10)	53.7(5)
H14b	8360(3)	1688.8(14)	5836.1(10)	53.7(5)
H15a	8138(2)	5516.8(14)	5161.0(8)	39.8(4)
H15b	9993(2)	5050.7(14)	4945.3(8)	39.8(4)
H16a	11912(2)	7567.7(17)	5258.1(9)	66.2(6)
H16b	13689(2)	6916.2(17)	5172.7(9)	66.2(6)
H16c	12021(2)	6449.6(17)	4795.3(9)	66.2(6)
H17a	6285(3)	9116.8(15)	6557.4(10)	70.1(7)
H17b	5139(3)	8640.7(15)	7169.8(10)	70.1(7)
H17c	6475(3)	9642.2(15)	7307.2(10)	70.1(7)
H18	9890(2)	3610.6(13)	5750.0(8)	38.2(4)
H19a	9198(2)	2989.6(13)	6932.5(8)	43.8(4)
H19b	7659(2)	3569.0(13)	7344.6(8)	43.8(4)
H20a	5624(3)	2786.4(15)	6571.7(10)	55.2(5)
H20b	6771(3)	1767.6(15)	6858.8(10)	55.2(5)
H21a	14259(2)	5104.5(16)	5777.9(10)	62.4(6)
H21b	12816(2)	4501.7(16)	6227.8(10)	62.4(6)
H21c	12672(2)	4504.1(16)	5412.7(10)	62.4(6)
H22a	8580(3)	5088.0(18)	9087.4(9)	73.0(7)
H22b	8555(3)	3925.6(18)	8663.7(9)	73.0(7)
H22c	10292(3)	4361.1(18)	9003.6(9)	73.0(7)

9.2 Kristallstrukturdaten der Verbindung 191



191

Abbildung 9.2: Röntgenstruktur von **191** und daraus ersichtliche relative Konfiguration des Fünfrings.^[67]

Table 9.2.a: Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₁₆ H ₂₄ O ₄
Formula weight	280.36
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
Unit-cell dimensions (Å)	a = 7.81044(6), α = 73.6425(3)° b = 10.21844(8), β = 82.9869(3)° c = 10.36710(8), γ = 71.0485(3)°
Volume	750.45(1) Å ³
Z	1
ρ _{calc}	1.2406 g/cm ³
μ	0.712 mm ⁻¹
F(000)	305.0
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54187)
2θ range for data collection	8.9° to 132.06°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 11, -11 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	8160
Independent reflections	2553 [R _{int} = 0.0556, R _{sigma} = 0.0848]
Data/restraints/parameters	2553/0/181
Goodness-of-fit on F ²	1.045
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0492, wR ₂ = 0.1309
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0731, wR ₂ = 0.1340
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.46/-0.48

Table 9.2.b: Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	3753.7(14)	4365.1(11)	8839.9(12)	40.5(3)
O2	7413.9(14)	828.5(12)	9292.7(10)	39.0(3)
O3	5125.7(16)	1360.8(11)	10685.5(10)	41.4(3)
O4	1347.7(15)	3676.4(15)	8763.7(15)	59.6(4)
C5	5764.5(18)	2301.8(14)	4715.0(13)	29.0(3)
C6	4234.9(17)	2499.5(14)	5784.4(13)	27.5(3)
C7	4323.3(18)	2126.3(14)	8389.5(13)	28.6(3)
C8	8298.3(18)	791.1(16)	7946.1(14)	34.8(4)
C9	5138.6(19)	2046.0(16)	3504.7(14)	34.0(4)
C10	6848.2(17)	1033.9(14)	6982.3(13)	27.4(3)
C11	2954.0(19)	3450.3(15)	8693.5(13)	31.8(3)
C12	2644(2)	3801.6(15)	5235.2(15)	36.5(4)
C13	5247.8(18)	2376.3(14)	7004.1(13)	27.4(3)
C14	9616(2)	-711(2)	8165.7(17)	48.1(4)
C15	2559(2)	5656.6(17)	9160(2)	50.3(5)
C16	7400.0(18)	1145.5(16)	5476.8(13)	32.5(4)
C17	1988(2)	3605.6(17)	3988.6(16)	42.0(4)
C18	5660(2)	1426.2(14)	9531.1(13)	31.2(3)
C19	9277(3)	1911(2)	7606.8(19)	55.5(5)
C20	3490(2)	3297.8(17)	2929.7(15)	40.2(4)

Table 9.2.c: Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for a. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O1	36.8(6)	32.8(5)	56.0(7)	-11.1(4)	9.1(5)	-21.9(5)
O2	36.8(6)	52.6(6)	28.6(5)	-9.2(5)	-5.2(4)	-15.3(4)
O3	55.6(7)	42.8(6)	26.0(5)	-12.0(5)	2.0(4)	-14.1(4)
O4	32.0(6)	76.1(9)	88.4(10)	-15.1(6)	11.2(6)	-56.0(8)
C5	30.5(7)	31.0(7)	26.3(7)	-8.4(5)	1.5(5)	-10.8(5)
C6	28.8(7)	28.2(7)	26.3(7)	-6.9(5)	0.1(5)	-10.5(5)
C7	31.1(7)	31.5(7)	27.6(7)	-11.9(5)	1.6(5)	-12.8(5)
C8	30.0(7)	49.0(9)	28.5(7)	-12.9(6)	-1.1(6)	-13.7(6)
C9	35.4(8)	39.5(8)	27.3(7)	-7.8(6)	-0.4(6)	-13.3(6)
C10	26.0(7)	32.4(7)	26.6(7)	-8.9(5)	-0.7(5)	-11.9(5)
C11	31.8(7)	37.8(8)	28.1(7)	-11.3(6)	4.9(5)	-14.0(6)
C12	34.5(8)	35.0(8)	34.0(8)	-1.1(6)	0.6(6)	-11.6(6)
C13	29.1(7)	29.0(7)	27.0(7)	-10.0(5)	1.9(5)	-11.5(5)
C14	34.4(8)	62.1(10)	40.8(9)	1.1(7)	-8.0(7)	-18.0(8)
C15	55.4(10)	33.9(8)	61.3(11)	-7.0(7)	9.6(8)	-24.4(8)
C16	27.2(7)	41.2(8)	29.2(7)	-6.2(6)	1.7(5)	-15.2(6)
C17	33.9(8)	45.7(8)	37.6(8)	0.2(6)	-7.2(6)	-9.2(7)
C18	41.2(8)	29.4(7)	27.5(7)	-13.5(6)	0.4(6)	-12.1(5)
C19	50.7(10)	79.8(13)	52.3(10)	-39.6(10)	-5.5(8)	-17.8(9)
C20	42.1(8)	45.7(8)	28.6(7)	-5.5(7)	-6.2(6)	-10.3(6)

Table 9.2.d: Bond Lengths.

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
O1	C11	1.3301(17)	C7	C11	1.5138(19)
O1	C15	1.4472(18)	C7	C13	1.5197(18)
O2	C8	1.4850(17)	C7	C18	1.5303(18)
O2	C18	1.3304(19)	C8	C10	1.5156(17)
O3	C18	1.2091(18)	C8	C14	1.517(2)
O4	C11	1.1966(18)	C8	C19	1.514(2)
C5	C6	1.5307(19)	C9	C20	1.5289(19)
C5	C9	1.5164(19)	C10	C13	1.5302(18)
C5	C16	1.5465(18)	C10	C16	1.5499(18)
C6	C12	1.5200(18)	C12	C17	1.532(2)
C6	C13	1.5266(17)	C17	C20	1.523(2)

Table 9.2.e: Bond Angles.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C15	O1	C11	115.79(12)	C20	C9	C5	109.51(12)
C18	O2	C8	125.57(10)	C13	C10	C8	112.65(11)
C9	C5	C6	110.86(11)	C16	C10	C8	118.32(11)
C16	C5	C6	105.02(10)	C16	C10	C13	105.53(10)
C16	C5	C9	118.28(12)	O4	C11	O1	123.54(14)
C12	C6	C5	110.69(11)	C7	C11	O1	111.54(11)
C13	C6	C5	102.04(10)	C7	C11	O4	124.89(13)
C13	C6	C12	122.03(11)	C17	C12	C6	108.66(12)
C13	C7	C11	114.66(11)	C7	C13	C6	119.04(11)
C18	C7	C11	108.40(11)	C10	C13	C6	100.67(10)
C18	C7	C13	113.15(11)	C10	C13	C7	107.49(10)
C10	C8	O2	107.98(10)	C10	C16	C5	104.30(11)
C14	C8	O2	103.85(11)	C20	C17	C12	113.13(13)
C14	C8	C10	111.33(12)	O3	C18	O2	118.27(12)
C19	C8	O2	105.91(13)	C7	C18	O2	121.44(12)
C19	C8	C10	115.30(12)	C7	C18	O3	120.24(13)
C19	C8	C14	111.60(14)	C17	C20	C9	112.60(12)

Table 9.2.f: Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$).

Atom	x	y	z	U(eq)
H5	6068.4(18)	3180.0(14)	4415.2(13)	34.8(4)
H6	3815.4(17)	1676.6(14)	5985.0(13)	33.1(4)
H7	3671.0(18)	1466.8(14)	8420.6(13)	34.3(4)
H9a	6099.1(19)	1958.6(16)	2831.5(14)	40.8(4)
H9b	4826.9(19)	1170.6(16)	3766.2(14)	40.8(4)
H10	6379.8(17)	234.7(14)	7291.9(13)	32.9(4)
H12a	1681(2)	3900.3(15)	5905.8(15)	43.8(4)
H12b	3011(2)	4651.7(15)	5000.5(15)	43.8(4)
H13	5679.8(18)	3188.6(14)	6847.0(13)	32.9(4)
H14a	10478(2)	-851(2)	8816.0(17)	57.7(5)
H14b	8964(2)	-1397(2)	8489.0(17)	57.7(5)
H14c	10242(2)	-835(2)	7331.3(17)	57.7(5)
H15a	1764(2)	6204.1(17)	8431(2)	60.4(5)
H15b	1855(2)	5406.5(17)	9964(2)	60.4(5)
H15c	3265(2)	6215.8(17)	9299(2)	60.4(5)
H16a	7607.3(18)	246.3(16)	5270.8(13)	39.1(4)
H16b	8478.0(18)	1430.4(16)	5247.4(13)	39.1(4)
H17a	1476(2)	2829.2(17)	4259.4(16)	50.3(5)
H17b	1048(2)	4458.2(17)	3596.1(16)	50.3(5)
H19a	8407(3)	2845(2)	7490.6(19)	66.6(6)
H19b	10054(3)	1740(2)	8324.9(19)	66.6(6)
H19c	9990(3)	1858(2)	6789.8(19)	66.6(6)
H20a	3860(2)	4139.1(17)	2544.9(15)	48.2(5)
H20b	3026(2)	3084.8(17)	2222.8(15)	48.2(5)

9.3 Kristallstrukturdaten der Verbindung (*Geraniol*)-200a

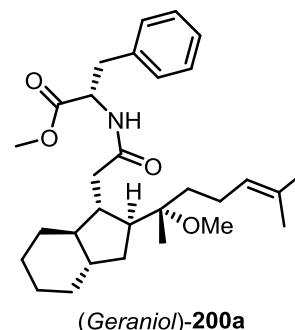
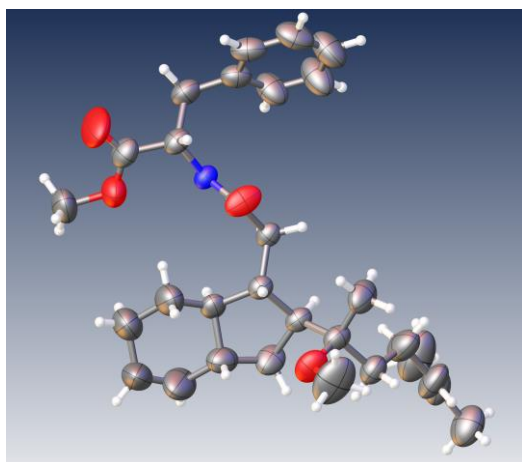


Abbildung 9.3: Röntgenstruktur von (*Geraniol*)-200a und daraus ersichtliche relative Konfiguration.^[67]

Table 9.3.a: Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₃₀ H ₄₅ NO ₄
Formula weight	483.69
Temperature	200.15 K
Crystal system	hexagonal
Space group	P6 ₅
Unit-cell dimensions (Å)	a = 13.4274(13), α = 90.00° b = 13.4274(13), β = 90.00° c = 28.597(3), γ = 120.00°
Volume	4465.2(8) Å ³
Z	6
ρ _{calc}	1.075 g/cm ³
μ	0.070 mm ⁻¹
F(000)	1572.0
Crystal size (mm ³)	1 × 0.4 × 0.39
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection	3.5° to 45.02°
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 14, -27 ≤ l ≤ 30
Reflections collected	40103
Independent reflections	3802 [R _{int} = 0.0446, R _{sigma} = 0.0262]
Data/restraints/parameters	3802/1/321
Goodness-of-fit on F ²	1.111
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0585, wR ₂ = 0.1575
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0685, wR ₂ = 0.1727
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.35/-0.29
Flack parameter	-1.4(18)

Table 9.3.b: Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	184(2)	9493(3)	-518.3(8)	76.8(8)
O2	3917(3)	9409(3)	-410.5(9)	80.4(8)
O3	267(3)	11960(2)	364.3(12)	83.2(9)
O4	-1164(4)	11954(3)	-14.2(19)	135.6(16)
N1	-373(2)	9797(2)	183.3(8)	44.4(6)
C1	3030(9)	6044(8)	1376(3)	159(3)
C2	3768(5)	6032(4)	995(2)	91.2(14)
C3	3704(5)	6281(5)	554(2)	103.0(17)
C4	2984(5)	6739(5)	342(2)	105.0(17)
C5	3715(4)	7799(4)	44.6(16)	73.0(11)
C6	3103(3)	8429(3)	-148.5(13)	61.5(9)
C7	2736(3)	8954(3)	248.4(11)	53.1(8)
C8	2116(3)	9614(3)	73.8(12)	49.5(8)
C9	808(3)	8909(3)	149.6(12)	50.1(8)
C10	177(3)	9432(3)	-91.9(11)	45.8(8)
C11	-1106(3)	10216(3)	0.3(12)	54.8(8)
C12	-2347(3)	9468(3)	180.9(15)	68.8(10)
C13	-2884(3)	8247(4)	6.6(13)	66(1)
C14	-2733(4)	7430(4)	241.2(17)	87.5(14)
C15	-3164(5)	6349(4)	70(2)	110.6(19)
C16	-3791(5)	6027(5)	-326(2)	106.4(17)
C17	-3511(3)	7905(4)	-401.1(15)	76.5(12)
C18	-3965(4)	6798(5)	-570.8(17)	92.5(15)
C19	2692(3)	10755(3)	334.2(13)	58.1(9)
C20	3951(4)	11013(4)	409.5(18)	85.0(13)
C21	4622(5)	12064(6)	732(3)	135(3)
C22	4613(5)	13053(6)	548(4)	152(3)
C23	3406(5)	12845(5)	440(3)	127(2)
C24	2728(4)	11800(4)	133(2)	99.5(15)
C25	3757(4)	9834(4)	546.9(15)	75.8(11)
C26	2068(5)	7606(4)	-440.8(18)	94.1(15)
C27	4574(6)	5629(6)	1146(2)	123(2)
C28	4255(8)	9229(7)	-847(2)	150(3)
C29	-671(4)	11464(3)	112.0(14)	68.9(10)
C30	765(5)	13184(4)	462(2)	108.5(18)

Table 9.3.c: Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	94.3(19)	135(2)	28.5(15)	3.6(13)	3.8(12)	78.0(19)
O2	94(2)	104(2)	61.1(17)	16.6(15)	26.2(15)	62.7(18)
O3	86(2)	60.3(16)	108(2)	-6.9(15)	-10.7(18)	40.6(15)
O4	155(4)	97(2)	194(5)	-5(3)	-50(3)	92(3)
N1	51.9(14)	54.8(15)	36.1(14)	1.8(11)	1.0(11)	33.8(13)
C1	237(9)	178(7)	128(5)	19(5)	41(6)	151(8)
C2	114(4)	76(3)	101(4)	-1(3)	6(3)	62(3)
C3	116(4)	107(4)	129(5)	18(3)	20(3)	87(3)
C4	95(3)	101(4)	143(5)	29(3)	18(3)	67(3)
C5	77(3)	75(2)	83(3)	1(2)	3(2)	50(2)
C6	62(2)	76(2)	59(2)	-7.0(18)	-2.3(17)	43.7(19)
C7	55.6(19)	66(2)	45.7(19)	4.6(15)	3.0(15)	36.8(17)
C8	51.4(18)	57.0(19)	43.9(18)	1.5(15)	1.1(14)	30.0(15)
C9	54.6(18)	56.8(19)	45.2(18)	7.2(15)	8.2(15)	32.5(16)
C10	45.4(17)	56.6(18)	31(2)	3.6(14)	1.2(13)	22.3(14)
C11	63(2)	69(2)	45.3(18)	3.4(16)	-0.2(15)	42.3(17)
C12	64(2)	85(3)	70(2)	4(2)	10(2)	47(2)
C13	48.0(19)	80(3)	65(3)	3(2)	4.9(16)	28.1(18)
C14	90(3)	72(3)	77(3)	0(2)	-25(2)	23(2)
C15	127(4)	73(3)	108(4)	1(3)	-46(4)	32(3)
C16	106(4)	72(3)	100(4)	-1(3)	-20(3)	14(3)
C17	54(2)	107(3)	65(3)	15(2)	2.7(19)	37(2)
C18	66(3)	104(4)	74(3)	-6(3)	-14(2)	17(3)
C19	53.6(19)	60(2)	62(2)	-1.2(16)	11.6(16)	30.2(16)
C20	64(2)	96(3)	96(3)	-24(3)	-14(2)	40(2)
C21	100(4)	123(5)	191(7)	-82(5)	-71(4)	61(4)
C22	69(3)	88(4)	289(10)	-52(5)	-20(4)	33(3)
C23	88(4)	78(3)	201(7)	-27(4)	-12(4)	32(3)
C24	81(3)	69(3)	144(5)	4(3)	5(3)	34(2)
C25	88(3)	96(3)	60(2)	-20(2)	-26(2)	58(2)
C26	110(3)	104(3)	92(3)	-41(3)	-33(3)	71(3)
C27	160(6)	131(5)	122(5)	2(4)	-19(4)	104(5)
C28	200(8)	194(7)	103(4)	37(4)	74(5)	134(7)
C29	82(3)	73(3)	67(3)	13(2)	6(2)	51(2)
C30	99(3)	57(3)	160(5)	-11(3)	13(3)	31(2)

Table 9.3.d: Bond Lengths.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C10	1.222(4)	C8	C19	1.522(5)
O2	C6	1.432(5)	C9	C10	1.511(5)
O2	C28	1.391(6)	C11	C12	1.542(5)
O3	C29	1.309(5)	C11	C29	1.508(5)
O3	C30	1.458(5)	C12	C13	1.508(6)
O4	C29	1.198(5)	C13	C14	1.385(7)
N1	C10	1.328(4)	C13	C17	1.375(6)
N1	C11	1.455(4)	C14	C15	1.357(7)
C1	C2	1.480(9)	C15	C16	1.346(8)
C2	C3	1.320(8)	C16	C18	1.364(8)
C2	C27	1.495(7)	C17	C18	1.382(7)
C3	C4	1.507(7)	C19	C20	1.562(6)
C4	C5	1.522(7)	C19	C24	1.495(6)
C5	C6	1.547(5)	C20	C21	1.544(7)
C6	C7	1.541(5)	C20	C25	1.521(7)
C6	C26	1.522(6)	C21	C22	1.435(11)
C7	C8	1.569(5)	C22	C23	1.532(9)
C7	C25	1.544(5)	C23	C24	1.513(8)
C8	C9	1.539(4)			

Table 9.3.e: Bond Angles.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C28	O2	C6	118.4(5)	N1	C11	C29	113.2(3)
C29	O3	C30	117.5(4)	C29	C11	C12	110.2(3)
C10	N1	C11	122.5(3)	C13	C12	C11	111.8(3)
C1	C2	C27	113.7(6)	C14	C13	C12	121.4(4)
C3	C2	C1	125.0(5)	C17	C13	C12	121.6(4)
C3	C2	C27	121.2(5)	C17	C13	C14	116.9(4)
C2	C3	C4	128.6(5)	C15	C14	C13	121.3(4)
C3	C4	C5	111.1(4)	C16	C15	C14	120.8(5)
C4	C5	C6	116.1(4)	C15	C16	C18	120.3(5)
O2	C6	C5	108.6(3)	C13	C17	C18	121.7(4)
O2	C6	C7	103.7(3)	C16	C18	C17	119.0(4)
O2	C6	C26	112.4(4)	C8	C19	C20	103.8(3)
C7	C6	C5	111.5(3)	C24	C19	C8	121.3(4)
C26	C6	C5	109.9(3)	C24	C19	C20	108.7(4)
C26	C6	C7	110.6(3)	C21	C20	C19	110.9(4)
C6	C7	C8	113.9(3)	C25	C20	C19	101.6(3)
C6	C7	C25	113.1(3)	C25	C20	C21	121.0(5)
C25	C7	C8	105.2(3)	C22	C21	C20	110.8(6)
C9	C8	C7	111.9(3)	C21	C22	C23	113.8(6)
C19	C8	C7	105.5(3)	C24	C23	C22	112.1(5)
C19	C8	C9	113.5(3)	C19	C24	C23	111.7(5)
C10	C9	C8	112.5(3)	C20	C25	C7	106.2(3)
O1	C10	N1	123.6(3)	O3	C29	C11	114.9(3)
O1	C10	C9	120.0(3)	O4	C29	O3	122.8(4)
N1	C10	C9	116.4(3)	O4	C29	C11	122.2(4)
N1	C11	C12	110.3(3)				

Table 9.3.f: Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	2258	5792	1255	239
H1B	3360	6826	1501	239
H1C	2984	5523	1626	239
H3	4173	6155	341	124
H4A	2611	6939	595	126
H4B	2371	6136	147	126
H5A	4020	7566	-223	88
H5B	4381	8351	234	88

H7	2195	8316	458	64
H8	2270	9771	-268	59
H9A	517	8119	29	60
H9B	643	8853	489	60
H11	-1124	10138	-348	66
H12A	-2342	9468	527	83
H12B	-2818	9806	76	83
H14	-2320	7630	528	105
H15	-3023	5813	231	133
H16	-4112	5259	-436	128
H17	-3634	8443	-570	92
H18	-4393	6578	-854	111
H19	2322	10618	649	70
H20	4341	11211	98	102
H21	4992	12058	1014	163
H22	5292	13771	497	182
H23A	2985	12739	737	152
H23B	3471	13530	281	152
H24A	1934	11656	97	119
H24B	3084	11953	-181	119
H25A	3573	9691	884	91
H25B	4453	9781	482	91
H26A	1796	8043	-622	141
H26B	1451	7065	-234	141
H26C	2289	7179	-654	141
H27A	4915	5484	869	185
H27B	4151	4917	1327	185
H27C	5185	6221	1340	185
H28A	4388	8576	-831	225
H28B	4965	9919	-943	225
H28C	3648	9064	-1076	225
H30A	1148	13627	180	163
H30B	1328	13405	715	163
H30C	155	13341	555	163

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse, für die interessanten Themen, die stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und die zahlreichen Freiheiten bei der Bearbeitung der Projekte. Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Korreferats. Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Peter Behrens danken, dass er sich als weiterer Prüfer zur Verfügung stellt.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Bettina Werner, Lisa Gerstmann, Andreas Böhm, Daniel Lücke und Dominik Göppert.

All meinen jetzigen und ehemaligen Laborkolleginnen und –kollegen danke ich für die stets freundschaftliche Arbeitsatmosphäre. Besonderer Dank gilt hier Magalie Géraldy, für unsere gemeinsamen „Techno-Partys“, Hai-Hua Lu, für seinen ansteckenden Arbeitseifer und vor allem Gerrit Symkenberg, für die fachlichen Diskussionen und den vielfältigen Spaß im Labor, aber auch außerhalb.

Ich möchte mich des Weiteren bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die ehemaligen eingeschlossen, des Arbeitskreises Kalesse für das gute Arbeitsklima bedanken. Für zahlreiche spaßige Aktivitäten, auch außerhalb des Instituts, gilt mein spezieller Dank meinen Freunden Lisa Gerstmann, Bettina Werner, Gerrit Symkenberg, Andreas Böhm, Andi Kipper, Magalie Géraldy, Marc Timo Gieseler, Dominik Göppert und Olaf Hartmann.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der NMR-Abteilung und der Massenspektrometrie Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Roswitha Reichel, Dr. Gerald Dräger und Anne Schulz danke ich für die vielen Messungen und ihre Hilfe bei der Auswertung von Messdaten. Bei Dr. Michael Wiebcke bedanke ich mich für das Anfertigen von Röntgenstrukturanalysen. Außerdem möchte ich besonders Mihail Astratov für sein Engagement und seine Hilfsbereitschaft danken.

Für die freundliche Atmosphäre möchte ich mich bei allen weiteren Arbeitsgruppen und Mitarbeitern des OCI und BMWZ bedanken, insbesondere bei Dobromira Lekova, Franziska Hemmerling und Mike Boysen für die netten Gespräche und lustigen Aktivitäten.

Für die organisatorische Unterstützung gilt mein Dank Monika Griese, Kristina Struckmeier und Christine Bartetzko.

Der größte Dank gebührt allerdings meinen Freunden und meiner Familie, besonders meiner Mutter Heike Tautz und meinem Bruder Matthias Tautz, die mir durch ihre andauernde und bedingungslose Unterstützung das Anfertigen dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.

Lebenslauf

Thomas Tautz

Master of Science (M. Sc.)

Geboren am 16. Juni 1985 in Nienburg/Weser

Familienstand: ledig

Ausbildung

seit 05/2012

Leibniz Universität Hannover

Promotionsstudium am Institut für Organische Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Kalesse

- Thema: „*Totalsynthese von Antalid und Studien zur Totalsynthese von Hexacyclinsäure*“

10/2009 - 03/2012

Leibniz Universität Hannover

Masterstudium im Studiengang „Wirk- und Naturstoffchemie“ zum *Master of Science* (M. Sc.)

- Masterarbeit: „*Enantioselektive-konjugierte Reduktion α,β -ungesättigter Aldehyde*“ (Prof. Dr. M. Kalesse), *sehr gut* (1,0)
- Gesamtnote: *mit Auszeichnung* (1,1)

09/2010 - 06/2011

Stanford University, USA

- Forschungsaufenthalt in der Gruppe von Prof. B. M. Trost
- ISAP-Stipendiat des DAAD

10/2006 - 10/2009

Leibniz Universität Hannover

Bachelorstudium im Studiengang „Chemie“ zum *Bachelor of Science* (B. Sc.)

- Bachelorarbeit: „*Modifizierung von Polymeren für biomedizinische Anwendungen*“ (Prof. Dr. A. Kirschning), *sehr gut* (1,0)
- Gesamtnote: *gut* (2,1)
- Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Anorganische Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. P. Behrens

- 07/2005 - 04/2006 **Niedersächsisches Landeskrankenhaus Wunstorf**
Zivildienst: Betreuung von arbeitstherapeutisch eingesetzten Patienten im Hol- und Bringendienst
- 09/1998 - 06/2005 **Gymnasium Stolzenau**
Abitur (Leistungskurse: Mathematik und Chemie)
-

Wissenschaftliche Präsentationen

- 06/2015 *„Synthetic Studies Towards Hexacyclinic Acid“*
Vortrag im Rahmen der Tagung *„Chemie und Biologie mikrobieller Naturstoffe“* der NTH in Warberg, Deutschland
- 05/2013 *„Studies Towards the Synthesis of Hexacyclinic Acid“*
Poster Präsentation im Rahmen der ESF-COST Konferenz *„Chemical Biology with Natural Products“* in Izmir, Türkei
-

Publikationen

- 2015 *„Paleo-soraphens: chemical total syntheses and biological studies“*
Hai-Hua Lu, Bettina Hinkelmann, Thomas Tautz, Jun Li, Florenz Sasse, Raimo Franke, Markus Kalesse, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8029-8036.
- 2012 *„Thionium Ion Initiated Medium-Sized Ring Formation: The Total Synthesis of Asteriscunolide D“*
Barry M. Trost, Aaron C. Burns, Mark J. Bartlett, Thomas Tautz, Andrew H. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (3), 1474-1477.
- 2012 *„Readily Accessible Chiral Diene Ligands for Rh-Catalyzed Enantioselective Conjugate Additions of Boronic Acids“*
Barry M. Trost, Aaron C. Burns, Thomas Tautz, *Org. Lett.* **2011**, *13* (17), 4566-4569.
-