

Studien zu den Totalsynthesen von Schiglauton A und Antalam A

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Bettina Karin Werner, MSc (Österreich)

geboren am 31.10.1988 in Meran, Italien

2016

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 09. September 2016

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2012 bis Juni 2016 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Kurzfassung

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit den durchgeführten Studien zur Totalsynthese von Schiglauton A. Dieser Naturstoff wurde 2011 von Ruan *et al.* aus den Stämmen der Pflanze *Schisandra glaucescens* Diels. isoliert. Er besitzt ein einzigartiges, trizyklisches Grundgerüst, welches in dieser Arbeit synthetisch dargestellt werden konnte. Eine erste retrosynthetische Strategie beinhaltete eine Fragmentierungsreaktion, welche den Zugang über ein Steroid ermöglichen sollte. Dieser Schlüsselschritt sollte vorab anhand eines Modellsystems getestet werden, wobei mittels einer Diels-Alder-Reaktion ein vereinfachtes Steroid hergestellt werden sollte. Dabei wurden verschiedene Diene und Dienophile synthetisiert und in Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt, allerdings konnte das gewünschte Steroid-Grundgerüst nicht erhalten werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte ein alternativer Zugang zum Grundgerüst, ausgehend von einem Wieland-Miescher-Keton Analogon, erarbeitet werden. Dazu wurden eine Ringerweiterung des B-Rings mit Ethyldiazoacetat und eine SmI_2 -vermittelte Pinakol-Kupplung zur Darstellung des überbrückten 9-Rings verwendet. Anhand dieses Vorgehens konnte das Grundgerüst von Schiglauton A, sowie vier der sieben Stereozentren aufgebaut werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit behandelt den Naturstoff Antalam A, welcher am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig aus dem Myxobakterium *Polyangium spumosum* isoliert wurde. Seine Struktur sollte im Rahmen dieser Arbeit aufgeklärt und durch Totalsynthese bestätigt werden. Allerdings war es anhand von NMR-Analyse nicht möglich, die Stereochemie zu bestimmen.

Die retrosynthetische Analyse ergab zwei Fragmente, welche beide erfolgreich synthetisiert wurden. Dabei war es möglich den polyketidischen Teil über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung aufzubauen, während der zweite Baustein über eine Crotylierung des Garner-Aldehyds dargestellt wurde. Darüber hinaus war es möglich, die beiden Moleküle mittels einer Suzuki-Kupplung zu verknüpfen.

Schlagerworte: Totalsynthese, Schiglauton A, Antalam A

Abstract

This doctoral thesis describes the studies towards a total synthesis of schiglautone A and synthetic efforts towards antalam A.

Schiglautone A is a triterpenoid natural product, which was isolated from the stems of *Schisandra glaucescens* Diels. by Ruan *et al.* in 2011. In the course of the work, synthesis of its unique tricyclic core structure was achieved.

The first retrosynthetic strategy was based on a fragmentation reaction, which should have enabled the access to the carbon skeleton from a steroid precursor. The feasibility of this key reaction should have been examined *via* a model system, which would have been generated by a Diels-Alder reaction. Although several dienes and dienophiles were synthesized and a variety of conditions applied, the Diels-Alder reaction did not provide product in acceptable yield. Due to these results, a stepwise construction of this tricyclic system from a Wieland-Miescher ketone analogue was accomplished. This approach consisted of a ring expansion reaction of the B-ring by the use of ethyl diazoacetate, and a SmI₂-mediated pinacol coupling, to provide the bridged 9-membered macrocycle.

Antalam A was isolated at the Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig from the myxobacterium *Polyangium spumosum* and no further studies on this natural product have been reported. In collaboration with J. Fohrer and E. Prusov the connectivity of the structure of antalam A was solved, but the configuration of its four stereocenters is still undetermined.

The retrosynthetic analysis of antalam A resulted in two fragments, which were successfully synthesized. The polyketide part was prepared *via* a [3,3]-sigmatropic rearrangement, the second fragment was obtained by crotylation of Garner's aldehyde. Additionally, it was possible to join the two parts by a Suzuki coupling.

keywords: total synthesis, schiglautone A, antalam A

Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei Prof. Dr. Markus Kalesse bedanken, in erster Linie für die vorbehaltlose Aufnahme in den Arbeitskreis, trotz meiner fehlenden Erfahrungen im Bereich der Totalsynthese. Ich weiß es sehr zu schätzen, dass ich mir diese herausfordernde Projekte aussuchen und eigenständig daran arbeiten durfte.

Mein Dank geht auch an Prof. Dr. Andreas Kirschning und Prof. Dr. Thomas Scheper für die Übernahme des Korreferats bzw. der Funktion als Drittprüfer.

Ich danke dem gesamten Institut für Organische Chemie für ein angenehmes Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und die schönen Feiern. Besonders möchte ich dabei die Mitarbeiter der NMR-Abteilung, Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt und Dagmar Körtje hervorheben, die mir immer geholfen haben und auf alle Sonderwünsche eingegangen sind. Roswitha Reichel, Dr. Gerald Dräger und Anne Schulz danke ich für das Messen der Massen und Kristallstrukturen. Auch dem Sekretariat gilt mein Dank, dabei vor allem Monika Griese für die ständige Hilfsbereitschaft. Zusätzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Dirk Trauner und seiner Arbeitsgruppe bedanken, für die nette Aufnahme und die Möglichkeit ihre Hochdruck-Apparatur zu benutzen.

Ein großer Dank geht an den Arbeitskreis Kalesse mit all seinen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern. Die letzten Jahre waren eine großartige Erfahrung, die ich missen möchte. Ich freue mich, viele Freunde gefunden zu haben und bei so vielen schönen Erlebnissen dabei gewesen zu sein. Ich danke Magalie für ihre Freundschaft und unsere Ausflüge und Urlaube. Meiner langjährigen Laborkollegin Lisa danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihr, Buku und Thomas für viele lustige Abende. Außerdem möchte ich mich bei Andreas, Dominik, Andi, Lucas, Niclas, Caro, Daniel, Vanessa, Sarah, Timo, Stefan und Dennis für ihre Hilfe und die gemeinsame Zeit bedanken.

Es gibt aber auch außerhalb der Universität viele Menschen, die mich sehr unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Allen voran danke ich meinen Eltern, die mich auffangen, mir Kraft geben und immer versuchen zu verstehen, was genau ich im Labor so mache. Auch meinen Großeltern, meinem Bruder Florian und Gertrud danke ich für die schönen Urlaube zu Hause. Meine Freundinnen Claudia, Margit, Verena und Helene bringen Freude in meine Leben, egal aus welcher Entfernung. Ihr seid nicht zu ersetzen. Außerdem möchte ich meinen Freunden Steffi, Lisa, Julia und Michi dafür danken, dass sich jeder Aufenthalt in Wien wie ein nach Hause kommen anfühlt.

Mein größter Dank gilt Christian, der mich immer unterstützt und motiviert hat. Dein Verständnis und deine Ruhe haben mich durch Krisen gelenkt und deine fachliche Hilfe mir neuen Antrieb gegeben.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Totalsynthese als Zugang zu Naturstoffen	1
1.2	Myxobakterien als Quelle für Naturstoffe	3
1.3	Terpenoide aus der Familie der Schisandraceae	4
2	Zielsetzung	6
2.1	Totalsynthese von Schiglauton A	6
2.2	Totalsynthese von Antalam A	6
3	Studien zur Totalsynthese von Schiglauton A	7
3.1	Isolierung und Strukturaufklärung von Schiglauton A	7
3.2	Vorschlag zur Biosynthese von Schiglauton A.....	8
3.3	Bisherige synthetische Arbeiten zu Schiglauton A.....	14
3.4	Retrosynthetische Analyse von Schiglauton A.....	16
3.5	Studien zur ersten retrosynthetischen Strategie	19
3.5.1	Synthese des A- und B-Rings	19
3.5.2	Synthese von Dienen für die Diels-Alder-Reaktion	22
3.5.3	Synthese von Dienophilen für die Diels-Alder-Reaktion	29
3.5.4	Studien zur Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Steroid-Grundgerüsts	30
3.5.5	Weitere Studien zum Aufbau des Steroid-Grundgerüsts mittels 1,4-Addition ...	41
3.6	Studien zur zweiten retrosynthetischen Strategie.....	43
3.6.1	Studien zur Ringerweiterung des B-Rings	43
3.6.2	Synthese des Bausteins 134 durch 1,4-Addition.....	47
3.6.3	Aufbau des 9-Rings und Synthese von Verbindung 143	52
3.7	Zusammenfassung und Ausblick	55
4	Studien zur Totalsynthese von Antalam A	60
4.1	Isolierung und Strukturaufklärung von Antalam A	60

4.2	Vorschlag zur Biosynthese von Antalam A.....	61
4.3	Retrosynthetische Analyse von Antalam A.....	63
4.4	Studien zur Synthese des Fragments 158	65
4.4.1	Studien zur HWE-Olefinierung	65
4.4.2	Erste Studien zur Synthese von Fragment 160 über eine Ireland-Claisen-Umlagerung.....	66
4.4.3	Synthese des polyketidischen Fragments 171	70
4.5	Synthese des Fragments 157.....	71
4.6	Zusammenfassung und Ausblick	73
5	Experimenteller Teil	76
5.1	Allgemeine Arbeitsmethoden	76
5.2	Studien zur Totalsynthese von Schiglauton A.....	78
5.2.1	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.5	78
5.2.2	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.6	124
5.3	Studien zur Totalsynthese von Antalam A.....	150
5.3.1	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.4	150
5.3.2	Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.5	181
6	Literaturverzeichnis.....	189
7	Anhang	194
7.1	NMR-Spektren zu Kapitel 3.5	194
7.2	NMR-Spektren zu Kapitel 3.6	280
7.3	Kristallstrukturanalyse von Keton 134	334
7.4	NMR-Spektren zu Kapitel 4.4	342
7.5	NMR-Spektren zu Kapitel 4.5	404

Abkürzungsverzeichnis

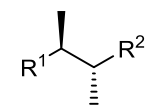
°C	Grad Celcius	DiPA	Diisopropylamin
α	Drehwert	DiPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
δ	Chemische Verschiebung	dm	Dezimeter
μg	Mikrogramm	DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
μL	Mikroliter	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
μm	Mikrometer	DMP	2,2-Dimethoxypropan
μmol	Mikromol	DMSO	Dimethylsulfoxid
μW	Mikrowelle	dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
4-DMAP	4-Dimethylaminopyridin	dppf	Diphenylphosphinoferrocen
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid
A	Adenylierungs-Domäne	EI	Elektronenstoßionisation (electron ionization)
Å	Ångström	ER	Enoylreduktase
Ac	Acetyl	ESI	Elektronenspray-Ionisierung
ACP	Acyl-Carrier-Protein	Et	Ethyl
AIBN	Azobis(<i>isobutyronitril</i>)	fl	flüssig
AMP	Adenosinmonophosphat	g	Gramm
Äq	Äquivalent	GC	Gaschromatographie
AT	Acyltransferase	h	Stunde
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	HBV	Hepatitis B Virus
Bu	Butyl	HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
C	Kondensations-Domäne	HMDS	Hexamethyldisilazan
c	Konzentration	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat	HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (highest occupied molecular orbital)
CoA	Coenzym A	HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectrometry)
Cp	Cyclopentadienyl	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
dba	Dibenzylidenaceton	Hz	Hertz
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	IPP	Isopentenylpyrophosphat
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon		
DEAD	Diethylazodicarboxylat		
DH	Dehydratase		
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid		

IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>	PCC	Pyridiniumchlorochromat
<i>J</i>	Kopplungskonstante	PCP	Peptidyl-Carrier-Protein
K	Kelvin	PDC	Pyridiniumdichromat
kbar	Kilobar	PE	Petroleumether
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät	Ph	Phenyl
KR	Ketoreduktase	pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
KS	Ketosynthese	Phe	Phenylalanin
LDA	Lithiumdiisopropylamid	PKS	Polyketidsynthese
M	molar	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladung-Verhältnis	PP	Pyrophosphat
mbar	Millibar	ppm	Millionstel (parts per million)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Me	Methyl	Pr	Propyl
mg	Milligramm	Pro	Prolin
MHz	Megahertz	<i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
min	Minuten	quant	quantitativ
mL	Milliliter	R	Rest
mm	Millimeter	reflux	unter Rückfluss erhitzt
mmol	Millimol	<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
mol	Mol	RT	Raumtemperatur
MS	Massenspektrometrie	Sdp	Siedepunkt
Ms	Mesylat	<i>t (tert)</i>	tertiär
MS	Molekularsieb	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>n</i>	normal	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid	TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoesäure-chlorid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	TE	Thioesterase
nm	Nanometer	Temp	Temperatur
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TFA	Trifluoressigsäure
NMR	magnetische Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)	THF	Tetrahydrofuran
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (nuclear Overhauser effect)	TMS	Trimethylsilyl
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase	TfO	Trifluormethansulfonat
Ox	Oxidation	UV	ultraviolett
		wt%	Massenprozent

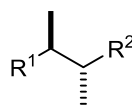
Allgemeine Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Atome eines Moleküls erfolgt nicht nach der IUPAC Nomenklatur, sondern orientiert sich an der Nummer der Position des entsprechenden Zentrums im Naturstoff.

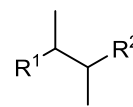
Zur Darstellung der absoluten Konfiguration in Abbildungen und Schemata werden Keile verwendet, die relative Konfiguration wird durch Balken beschrieben. Bei Stereozentren mit unbekannter Konfiguration werden die Substituenten mit einfachen Strichen dargestellt.



absolute
Konfiguration



relative
Konfiguration



unbekannte
Konfiguration

1 Einleitung

1.1 Totalsynthese als Zugang zu Naturstoffen

Ein herausforderndes Ziel in der organischen Chemie ist die Synthese von Naturstoffen. Dabei handelt es sich meist um Sekundärmetabolite, welche sowohl von Pflanzen, Tieren als auch Bakterien hergestellt werden können. Sie besitzen dabei keine essentielle metabolische Bedeutung für den Produzenten, sondern verschaffen ihm einen Vorteil, so z.B. in der Sicherung des Lebensraums vor Feinden.¹ Besonders Extrakte aus Pflanzen werden seit jeher in der traditionellen Medizin verwendet, wenn auch ohne Kenntnis der eigentlichen Wirkstoffe.

Einen Durchbruch stellen die Beobachtungen von A. Fleming zur Wirkweise von Penicillin, sowie dessen Isolation und Studien zur Anwendung als Medikament durch Chain und Florey dar. Dadurch wurden auch Mikroorganismen als Quelle für Naturstoffe entdeckt und im Folgenden eine Vielzahl an Bakterienkulturen angelegt, um nach weiteren Antibiotika zu suchen.²

Häufig sind die Konzentrationen der benötigten Verbindung in der natürlichen Quelle zu gering, um den Bedarf als Medikament zu decken. Daher bietet sich die Totalsynthese dieser Naturstoffe als alternativer Zugang an. Inzwischen besitzt auch die sogenannte Semi-Synthese, welche als Verknüpfung von Fermentation und organischer Synthese gesehen werden kann, einen großen Stellenwert. In den Jahren zwischen 2008 bis 2013 wurden 25 Medikamente mit einem direkten Bezug zu einem Naturstoff zugelassen. Fünf davon sind synthetische, zehn semi-synthetische Naturstoffe und weitere zehn sind von einem Naturstoff abgeleitete Strukturen.³ Besonders im Bereich der Tumorthapeutika und der Mittel gegen Bluthochdruck sind Naturstoffe weiterhin eine wichtige Quelle. Als Beispiele dafür sind in Abbildung 1 PicatoTM und Halaven[®] dargestellt, welche 2012 und 2010 als Medikamente gegen Krebs zugelassen wurden.^{4,5}

PicatoTM (**1**) wird zur Behandlung der aktinischen Keratose verwendet, einer Präkanzerose an der Oberhaut. Der Wirkstoff wurde zu Beginn semi-synthetisch hergestellt, da das dafür benötigte Startmaterial, das Diterpen Ingenol, aus der Kreuzblättrigen Wolfsmilch (*Euphorbia lathyris*), einer Pflanze die zur Produktion von Lampenöl kultiviert wird, gewonnen werden kann.⁶ In einer dreistufigen Synthese ist es anschließend möglich, durch

regiospezifische Veresterung des Ingenol 3-angelat (**1**) zu erhalten.⁷ Dennoch wurde durch die von Baran *et al.* entwickelte 14-stufige Totalsynthese von Ingenol ein attraktiverer Zugang gefunden.⁸ Die Synthese lässt sich auch in großen Mengen durchführen und liefert dadurch den Wirkstoff schneller und günstiger. Zurzeit wird das Verfahren noch optimiert und vor allem für die Darstellung von Derivaten und für die Aufklärung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung verwendet.⁹

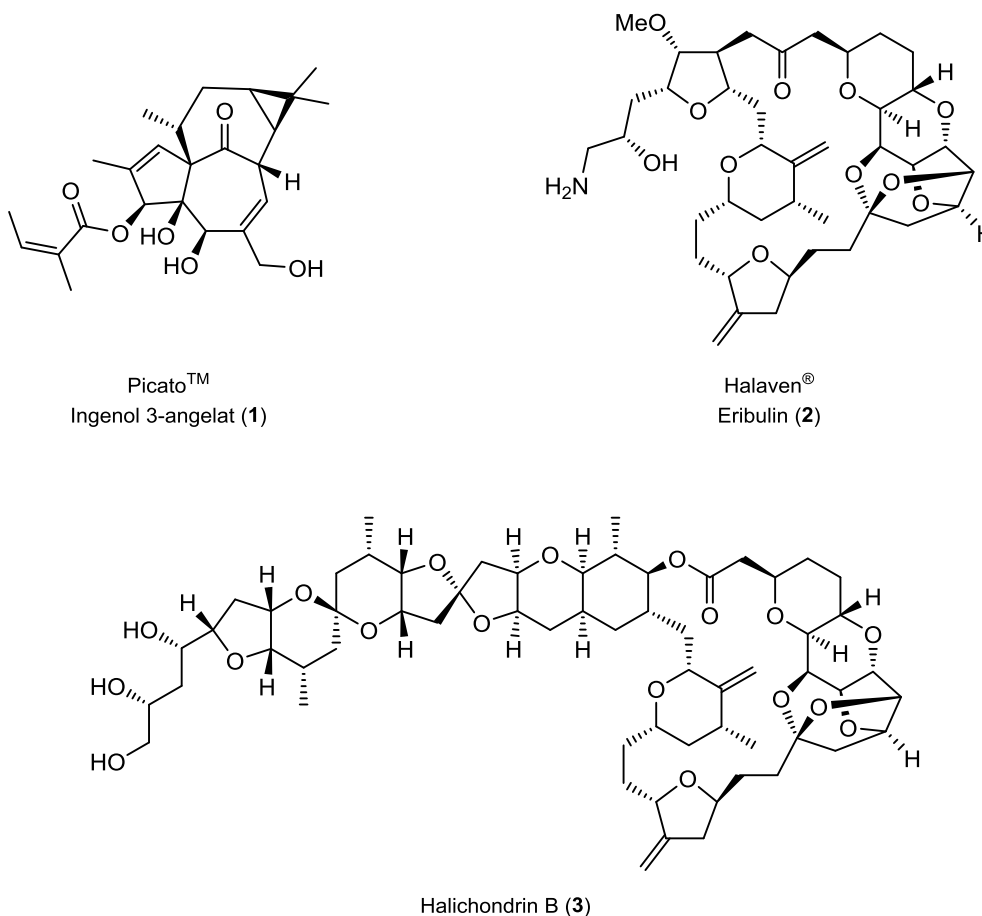


Abbildung 1: Strukturen der Wirkstoffe Ingenol 3-angelat (**1**), Eribulin (**2**) und Halichondrin B (**3**).

Die Entwicklung des Wirkstoffs Eribulin (**2**) verlief ähnlich zu Ingenol 3-angelat (**1**). Sein Vorläufer, der Naturstoff Halichondrin B (**3**) wurde 1986 aus dem japanischen Schwamm *Halichondria okadai* isoliert und zeigte vielversprechende zytotoxische Eigenschaften gegen verschiedene Krebsarten.¹⁰ Um weitere Studien durchführen zu können, wurden größere Mengen von Halichondrin B (**3**) benötigt, weshalb eine Methode zur Ansiedlung des Schwamms in Aquakulturen entwickelt wurde. Dabei konnten aus 1000 kg Tiermaterial 310 mg Wirkstoff erhalten werden.⁶ Als weiterer Zugang wurde von Kishi *et al.* eine

Totalsynthese etabliert, welche gleichzeitig auch die Möglichkeit zur Darstellung von Derivaten eröffnete.¹¹ Dabei wurden 200 Derivate synthetisiert, aus denen Eribulin (**2**) als vereinfachtes Molekül mit optimierten biologischen Eigenschaften und damit als bester Wirkstoffkandidat hervorging. Die Wirkweise dieser Verbindung besteht, genauso wie jene des Halichondrin B (**3**), in der Inhibierung der Mikrotubuli-Dynamik und es wird zurzeit bei metastasierendem Brustkrebs eingesetzt.¹² Obwohl Eribulin (**2**) 19 Stereozentren besitzt, war es dennoch möglich, eine für die Pharmaindustrie geeignete Synthese zu entwickeln, welche 17 Kristallisationen und nur einen chromatographischen Reinigungsschritt enthält.¹³ Anhand dieses Beispiels zeigt sich wiederum das Potential der Totalsynthese, welche es ermöglicht, Naturstoffe und deren Derivate unabhängig von den biologischen Ressourcen in größeren Mengen zugänglich zu machen.

Im akademischen Bereich stellt die Totalsynthese auch ein Instrument zur Strukturaufklärung einer Verbindung dar, wobei dabei häufig die Bestimmung der Stereochemie im Vordergrund steht, wie es auch bei einem Naturstoff in der vorliegenden Arbeit der Fall ist. Allgemein sollten im Rahmen dieser Arbeit die Totalsynthesen von zwei Verbindungen aus verschiedenen Naturstoffklassen bearbeitet werden, wobei es sich einerseits um ein Triterpenoid, welches aus einer Pflanze isoliert wurde und andererseits um ein Polyketid-Peptid Hybrid mikrobiellen Ursprungs handelt.

1.2 Myxobakterien als Quelle für Naturstoffe

Myxobakterien sind erst in den 1980er Jahren in das Blickfeld der Mikrobiologen gerückt und lieferten in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an neuen Naturstoffen. Es handelt sich dabei um eine Gruppe gram-negativer Bakterien, welche ubiquitär im Boden zu finden sind. Zusätzlich kommen sie aber auch in Baumrinden, verrottendem Pflanzenmaterial, dem Dung verschiedener Tiere oder in marinem Umfeld vor.¹⁴ Sie bewegen sich gleitend auf festem Untergrund, aber auch auf der Oberfläche von Wasser fort, wobei der Mechanismus dieses Vorgangs noch nicht geklärt ist.¹⁵

Eine weitere Besonderheit dieser Bakterien ist ihre Fähigkeit Fruchtkörper auszubilden und sich damit bei unzureichendem Nahrungsangebot oder schlechten äußeren Bedingungen zu schützen. Dabei aggregieren Tausende dieser Einzeller und formen den Fruchtkörper, wobei sie sich zu resistenten Myxosporen mit ruhendem Metabolismus umwandeln. In dieser Form können die Bakterien auch längere Zeit in unwirtlicher Umgebung überleben.¹⁶

Diese in Schwärmen auftretenden Myxobakterien besitzen ein ausgeprägtes interzelluläres Kommunikationssystem, welches die Zellen zusammenhält. Dabei verhalten sie sich recht stationär und müssen daher ihren Platz vor Konkurrenten schützen, was ihnen durch eine vielseitige Produktion an Antibiotika gelingt.¹⁷ Allgemein wurden bisher rund 7500 verschiedene Myxobakterien-Stämme identifiziert, welche eine Reihe von verschiedenen Naturstoffen, dabei vor allem Polyketide und nicht-ribosomale Polypeptide, produzieren. Unter den isolierten Verbindungen befinden sich aber auch Terpene, Phenylpropanoide und Alkaloide.¹⁴ Bekannte Beispiele für Naturstoffe aus Myxobakterien sind die Epothilone und Argyrine, von denen jeweils ein Vertreter in Abbildung 2 dargestellt ist. Epothilon A (**4**) ist ein Polyketid, welches durch Stabilisierung der Mikrotubuli eine zytostatische Wirkung zeigt.¹⁸ Als Beispiel für ein Polypeptid ist Argyrin F (**5**) angeführt, welches unter anderem eine Aktivität als Proteasom-Inhibitor aufweist.¹⁹

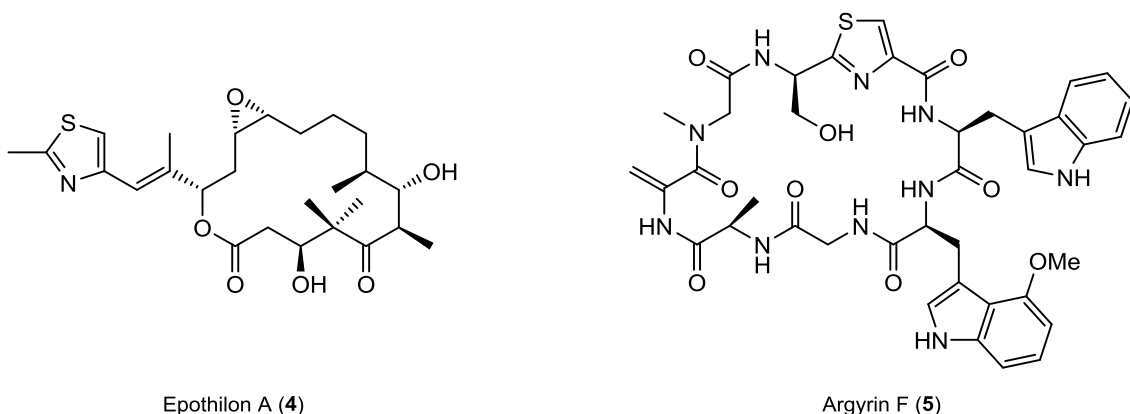


Abbildung 2: Strukturen von Epothilon A (**4**) und Argyrin F (**5**) als Beispiele für Naturstoffe aus Myxobakterien.

1.3 Terpene aus der Familie der Schisandraceae

Die Pflanzen der Schisandraceae lassen sich in zwei Gattungen unterteilen, die der *Schisandra* und der *Kadsura*, welche insgesamt um die 50 verschiedenen Spezies enthalten. Sie kommen vor allem im Osten und Südosten Asiens vor. Darüber hinaus wurde eine Art der *Schisandra* zudem auch in Nordamerika gefunden. Rund 29 Arten wachsen in China, wobei die meisten in der traditionellen chinesischen Medizin Verwendung finden. So werden z.B. die Früchte von *Schisandra chinensis* und *Schisandra sphenanthera* bei Schlafstörungen oder zur Steigerung der geistigen und körperlichen Arbeitskraft verschrieben und noch heute verwendet.²⁰

Die positive Wirkung der Pflanzenbestandteile kann den Lignanenzugeschrieben werden, welche in großer Vielzahl enthalten sind und verschiedenste biologische Aktivitäten aufweisen.^{21,22} Unabhängig davon wurde auch eine Vielzahl von Terpenoiden isoliert, welche interessante Effekte hinsichtlich anti-HIV, cholesterinsenkende, anti-HBV und anti-Tumor Aktivität besitzen.²⁰

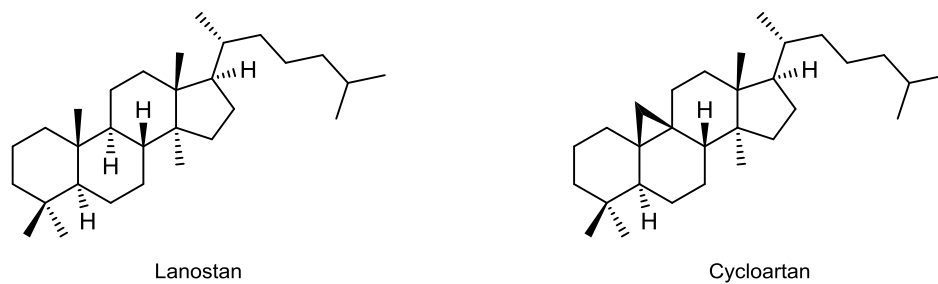


Abbildung 3: Grundgerüste der Terpenoide der Gruppen Lanostane und Cycoartane.

Insgesamt konnten bisher um die 200 Terpenoide mit 25 verschiedenen Grundgerüsten aus Schisandraceae Pflanzen charakterisiert werden.²⁰ Dabei handelt es sich meist um Triterpenoide, welche ein polyzyklisches und hoch-oxidiertes Grundgerüst aufweisen. Basierend auf ihren Kohlenstoff-Verknüpfungen, werden sie in drei Gruppen, den Lanonstanen, Cycloartanen und *Schisandra* Nortriterpenoiden eingeteilt.²³ Die *Schisandra* Nortripenoide können wiederum in sechs verschiedene Typen differenziert werden (Schisanartane, Schiartane, 18-nor Schiartane, 18(13→14)-abeo-Schiartane, Pre-Schisanartane und Wuweiziartane), welche alle biosynthetisch von Cycloartan abstammen.²⁴ Strukturbeispiele für die Typen Schisanartan (Micrandilacton A (**6**)²⁵) und Wuweiziartan (Schintrilacton A (**7**)²⁶) sind in Abbildung 4 gegeben.

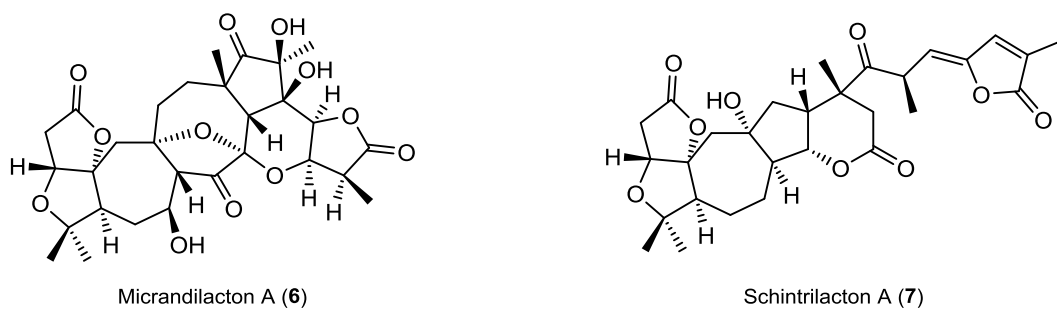


Abbildung 4: Strukturen von Micrandilacton A (**6**) und Schintrilacton A (**7**) als Beispiele für Schisandra Nortriterpenoide.

2 Zielsetzung

2.1 Totalsynthese von Schiglauton A

Der 2011 von Ruan *et al.* isolierte und charakterisierte Naturstoff Schiglauton A²⁷ sollte im Rahmen dieser Arbeit erstmals synthetisch dargestellt werden. Dabei sollte ausgehend von einem Steroid-Grundgerüst in einem Schritt das einzigartige trizyklische Grundgerüst mittels einer Fragmentierungsreaktion erhalten werden. Alternativ dazu sollte ein sukzessiver Aufbau der einzelnen Ringe zur Synthese von Schiglauton A herangezogen werden.

2.2 Totalsynthese von Antalam A

Als zweites Projekt sollte eine Totalsynthese von Antalam A entwickelt werden. Dazu sollte die Struktur des Naturstoffs über spektroskopische Analysen und *molecular modelling* in Zusammenarbeit mit J. Fohrer und E. Prusov bestimmt und durch die synthetische Darstellung bestätigt werden.

3 Studien zur Totalsynthese von Schiglauton A

3.1 Isolierung und Strukturaufklärung von Schiglauton A

Das Triterpenoid Schiglauton A (**8**) wurde 2011 von Ruan *et al.* aus den Stämmen von *Schisandra glaucescens* Diels. isoliert. Diese Weinpflanze ist vor allem in China im Westen der Hubei Provinz und im Südosten der Sichuan Provinz verbreitet und wird in der traditionellen chinesischen Volksmedizin zur Behandlung verschiedenster Krankheiten wie Rheuma, Arthritis oder bei Prellungen eingesetzt.²⁷

Die Struktur von Schiglauton A (**8**) konnte mittels NMR Analyse und Vergleich mit bekannten Triterpenoiden aufgeklärt und die Stereochemie durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse vervollständigt werden (Abbildung 5).

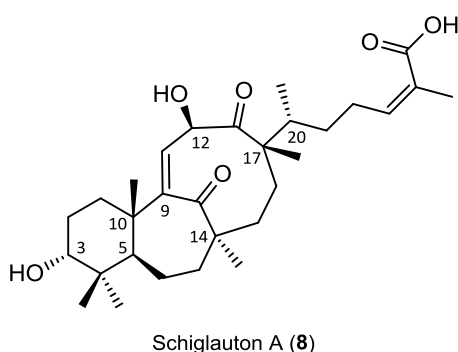


Abbildung 5: Struktur von Schiglauton A (**8**).

Schiglauton A (**8**) besitzt ein bisher unbekanntes trizyklisches Grundgerüst, welches aus einem Bicyclo[6.4.1]tridecan System mit anelliertem 6-Ring besteht. Damit weist es ein Grundgerüst auf, welches keiner der bisher bekannten Triterpenoid-Strukturtypen zugeordnet werden kann (vergleiche Abschnitt 1.3). Weitere strukturelle Besonderheiten sind das ungewöhnliche sp^2 -Zentrum am C9 Brückenkopf und eine *Z*-konfigurierte α,β -ungesättigte Carbonsäure in der Seitenkette. Besondere Aufmerksamkeit in synthetischer Hinsicht erfordert die Verknüpfung dieser Seitenkette an den 9-gliedrigen Makrozyklus. Sie befindet sich an C17, einem chiralen quaternären Kohlenstoff und enthält zusätzlich direkt daneben ein stereogenes Zentrum an C20. Insgesamt besitzt Schiglauton A (**8**) sieben Stereozentren, wovon sich drei an quaternären Kohlenstoffen befinden. Besonders ist dabei auch die axiale Orientierung des Alkohols an der C3 Position.

Zusätzlich wurden von Ruan *et al.* erste Untersuchungen zur biologischen Aktivität von Schiglauton A (**8**) unternommen. Dabei wurden Versuche zur zytotoxischen Wirkung auf drei Krebszelllinien (HeLa, Hep G2 und SGC-7901) durchgeführt. Nach Behandlung der Zellen mit 100 µg/mL Schiglauton A (**8**) konnte nach 32 h eine Verminderung der lebenden Zellen um 13 bis 25% beobachtet werden. Als Positivkontrolle wurde 5-Fluorouracil verwendet, welches unter denselben Bedingungen 37 bis 46% erreichte. Damit kann die Wirkung von Schiglauton A (**8**) auf diese Zelllinien als schwach zytotoxisch beschrieben werden.²⁷

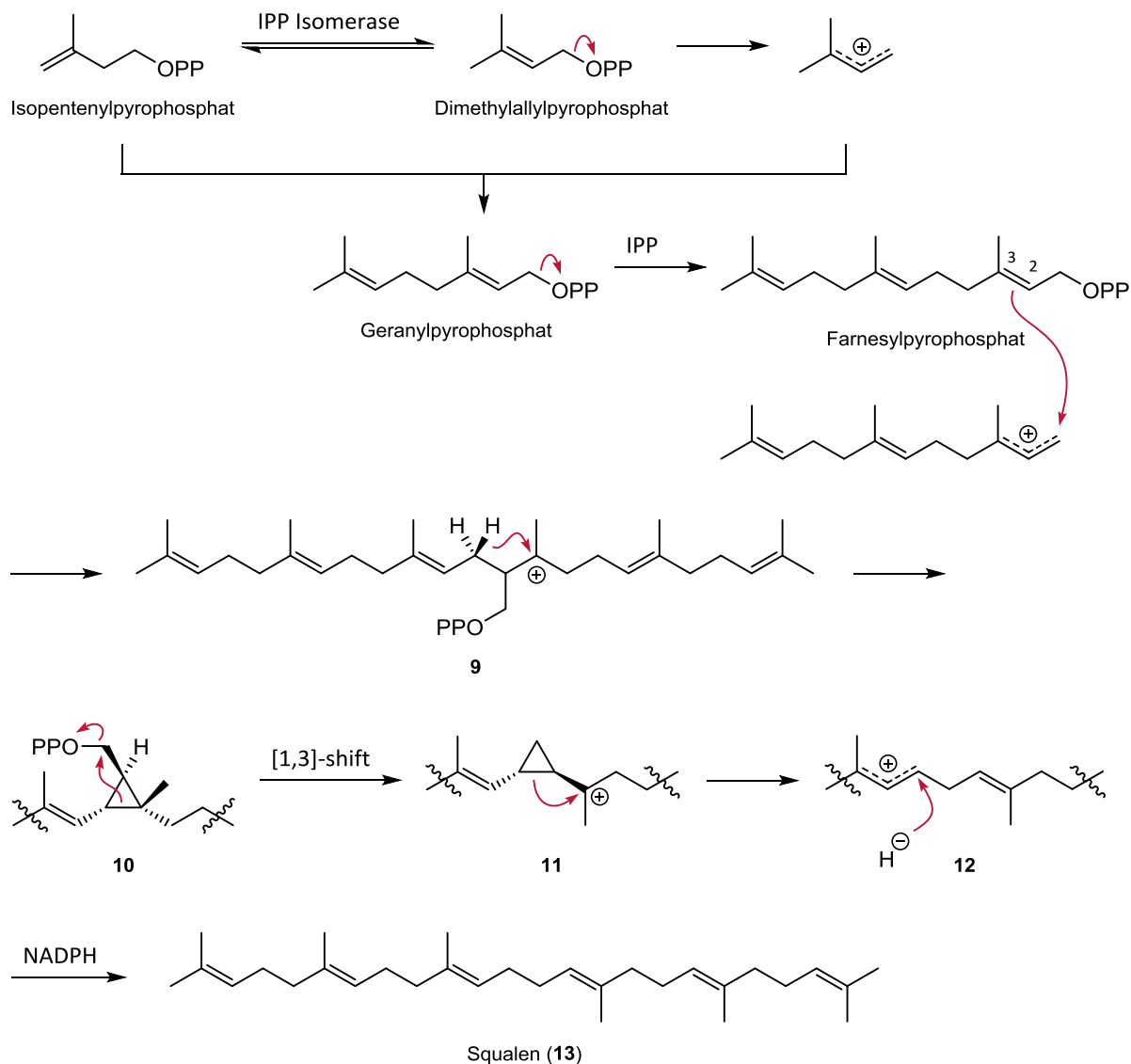
3.2 Vorschlag zur Biosynthese von Schiglauton A

Die biosynthetische Darstellung von Schiglauton A (**8**) ist bisher nicht bekannt und es wurden auch noch keine Studien zur Aufklärung dieser veröffentlicht. Ruan *et al.* schlagen in ihrer Publikation einen möglichen Biosyntheseweg vor, welcher im Folgenden beschrieben wird. In ihrer Hypothese wird die Transformation von Anwuweizic Acid (**19**) zu Schiglauton A (**8**) beschrieben, aufgrund der Tatsache, dass dieser Naturstoff **19** in hoher Konzentration aus dem biologischen Material gewonnen wurde.²⁷ Die strukturelle Verwandtschaft bestätigt diese Annahme zusätzlich.

Anwuweizic Acid (**19**) besitzt ein Gonan-Grundgerüst und weist große Ähnlichkeiten mit Lanosterol (**17**) auf, dessen Biosynthese bekannt und in Schema 1 und Schema 2 dargestellt ist. Ausgangspunkt in der Terpensynthese sind immer Isopentenylpyrophosphat (IPP) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP), welche durch die IPP Isomerase ineinander überführt werden können. Das Pyrophosphat am DMAPP stellt eine gute Abgangsgruppe in allylischer Position dar, was eine Stabilisierung des Carbokations durch Delokalisierung der Ladung ermöglicht. Dadurch wird ein stabiles Elektrophil erzeugt, welches vom nucleophilen IPP angegriffen wird. Nach Abstrahierung eines Protons wird eine Doppelbindung generiert und dabei Geranylpyrophosphat erhalten. Eine weitere Addition einer IPP-Einheit an Geranylpyrophosphat, welche über die Farnesylpyrophosphat Synthase katalysiert wird, ermöglicht die Bildung von Farnesylpyrophosphat.²⁸

Den linearen Vorläufer von Lanosterol (**17**) stellt Squalen (**13**) dar, welches allerdings nicht durch weitere Verlängerungen mit IPP gebildet wird, sondern durch Dimerisierung zweier Farnesylpyrophosphat-Einheiten erhalten wird.

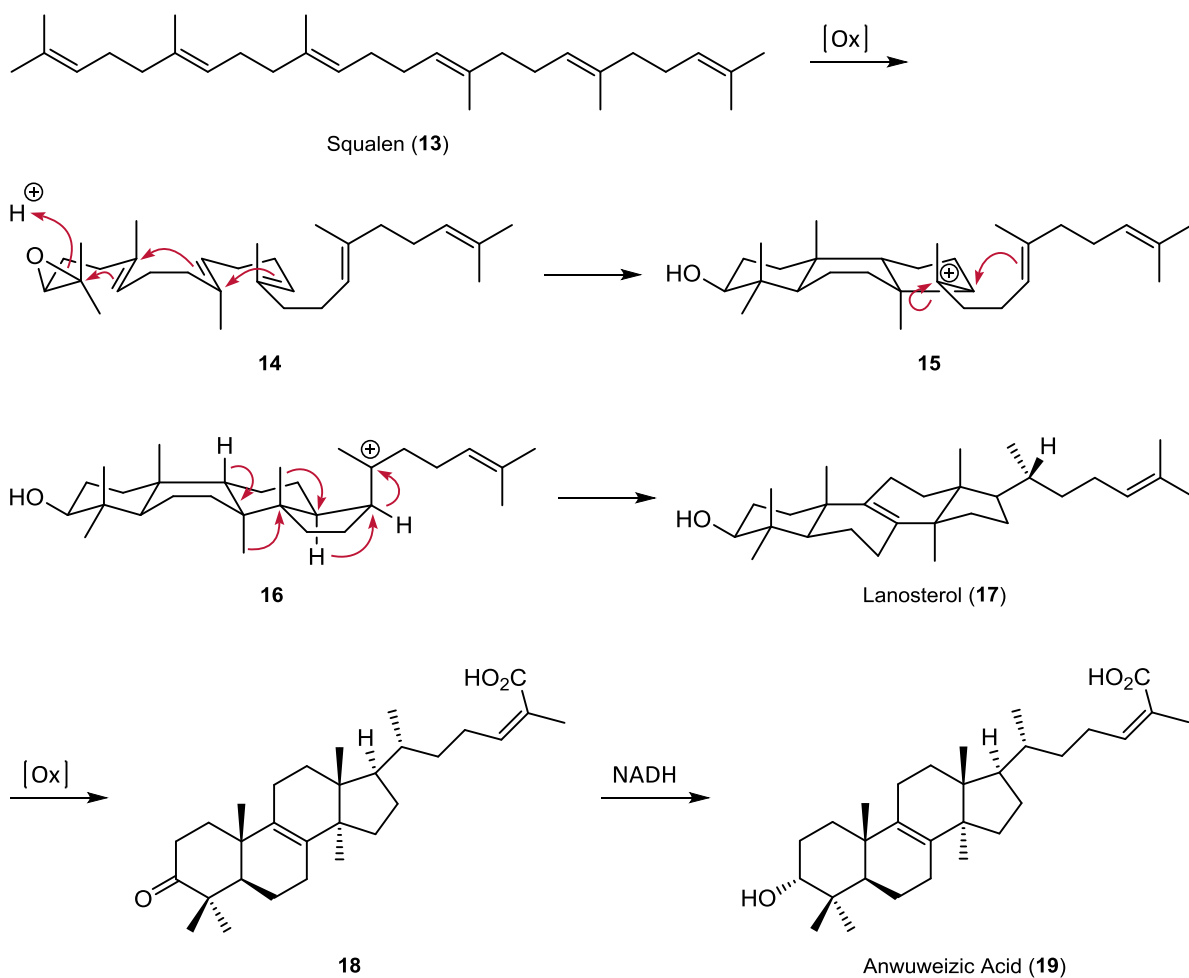
Studien zur Totalsynthese von Schiglaunon A



Schema 1: Biosynthetische Darstellung von Squalen (**13**) nach P. M. Dewick.²⁸

Die Squalen-Synthase verknüpft die beiden Moleküle über das entsprechende Allylkation und die 2,3-Doppelbindung. Das resultierende tertiäre Kation wird durch Verlust eines Protons unter Ausbildung eines Cyclopropan ausgeglichen. Eine nachfolgende Abspaltung der zweiten Pyrophosphat-Einheit resultiert in einem primären Carbeniumion, welches über eine Wagner-Meerwein-Umlagerung in ein tertiäres Carbokation überführt wird. Anschließend ermöglicht eine Fragmentierung des Cyclopropan die Bildung eines Allylkations, welches mittels NADPH reduziert wird. Dadurch wird Squalen (**13**) erhalten, welches ein lineares Triterpen darstellt.²⁸

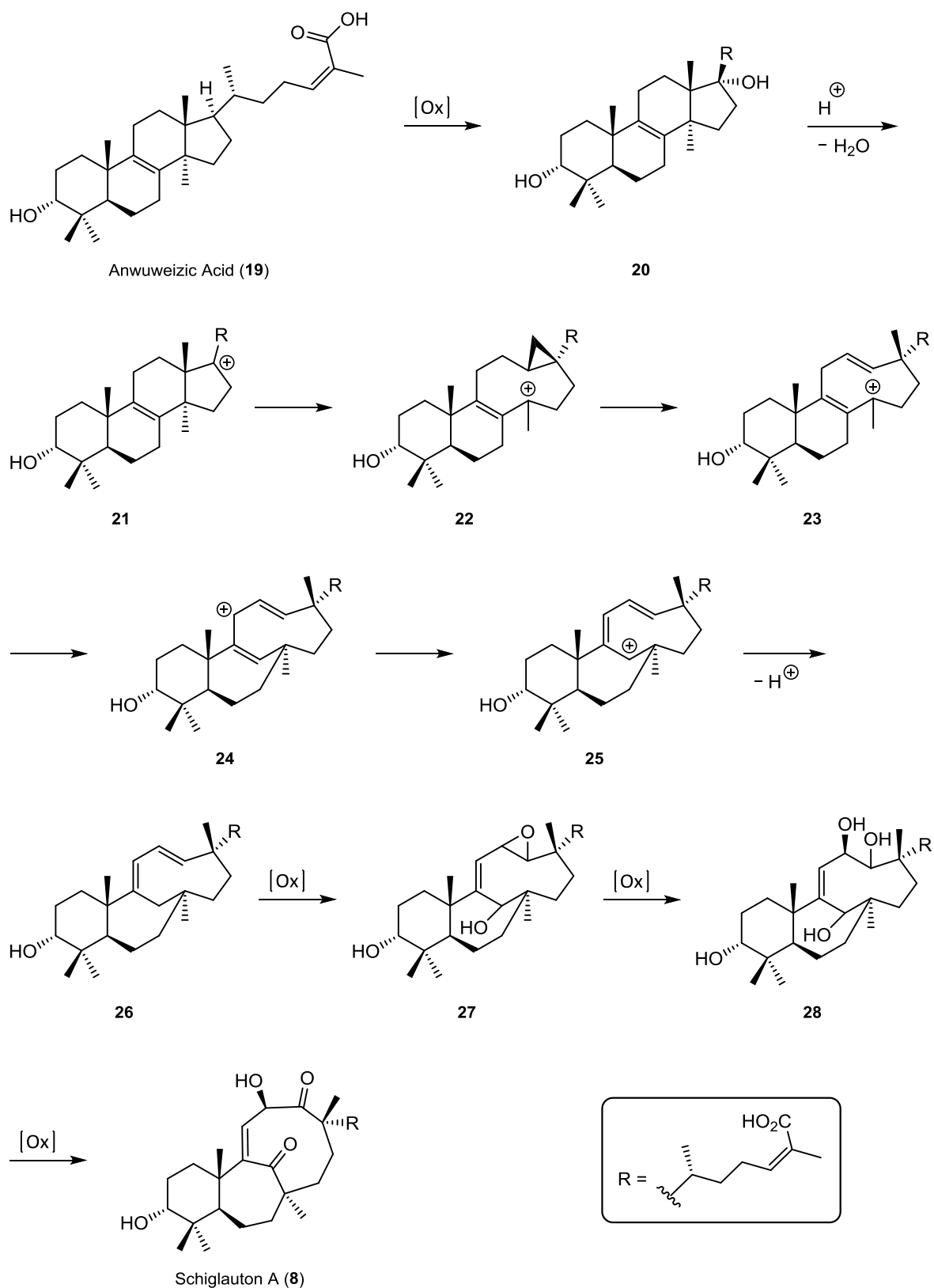
Studien zur Totalsynthese von Schiglauton A



Schema 2: Steroid Biosynthese von Lanosterol (17) nach P. M. Dewick²⁸ und mögliche Transformation zu Anwuweizic Acid (19).

Für die Zyklisierung zum Steroid wird Squalen (13) epoxidiert und anschließend an der Enzymoberfläche der Lanosterol-Synthase in einer Sessel-Boot-Sessel-Boot Konformation gefaltet. Dadurch kann über eine Abfolge von Zyklisierungen und Wagnern-Meerwein-Migrationen von Hydriden und Methylgruppen Lanosterol (17) gebildet werden. Die Zyklisierungen verlaufen dabei schrittweise über Carbokationen. Das erste Kation wird durch Protonierung des Epoxids und Öffnung des Rings gebildet, wobei in allen Fällen die Zyklisierung so verläuft, dass das tertiäre Kation entsteht. Der dabei entstandene 5-Ring wird durch einen nachfolgenden 1,2-Alkylshift in den 6-Ring überführt. Eine anschließende elektrophile Addition der Doppelbindung ergibt wiederum ein tertiäres Carbokation. In Folge kommt es zu einer Kaskade von mehreren 1,2-Shifts, wobei zuerst zwei Hydride wandern. Nach weiterer Umlagerung von zwei Methylgruppen wird schlussendlich ein Proton abstrahiert und die Doppelbindung ausgebildet.²⁸ Lanosterol (17) könnte durch nachfolgende, allylische Oxidation in die ungesättigte Säure überführt werden. Eine

anschließende Oxidations-Reduktions-Sequenz des sekundären Alkohols, welche bereits für andere Steroid-Biosynthesen postuliert wurde, liefert Anwuweizic Acid (**19**).²⁸



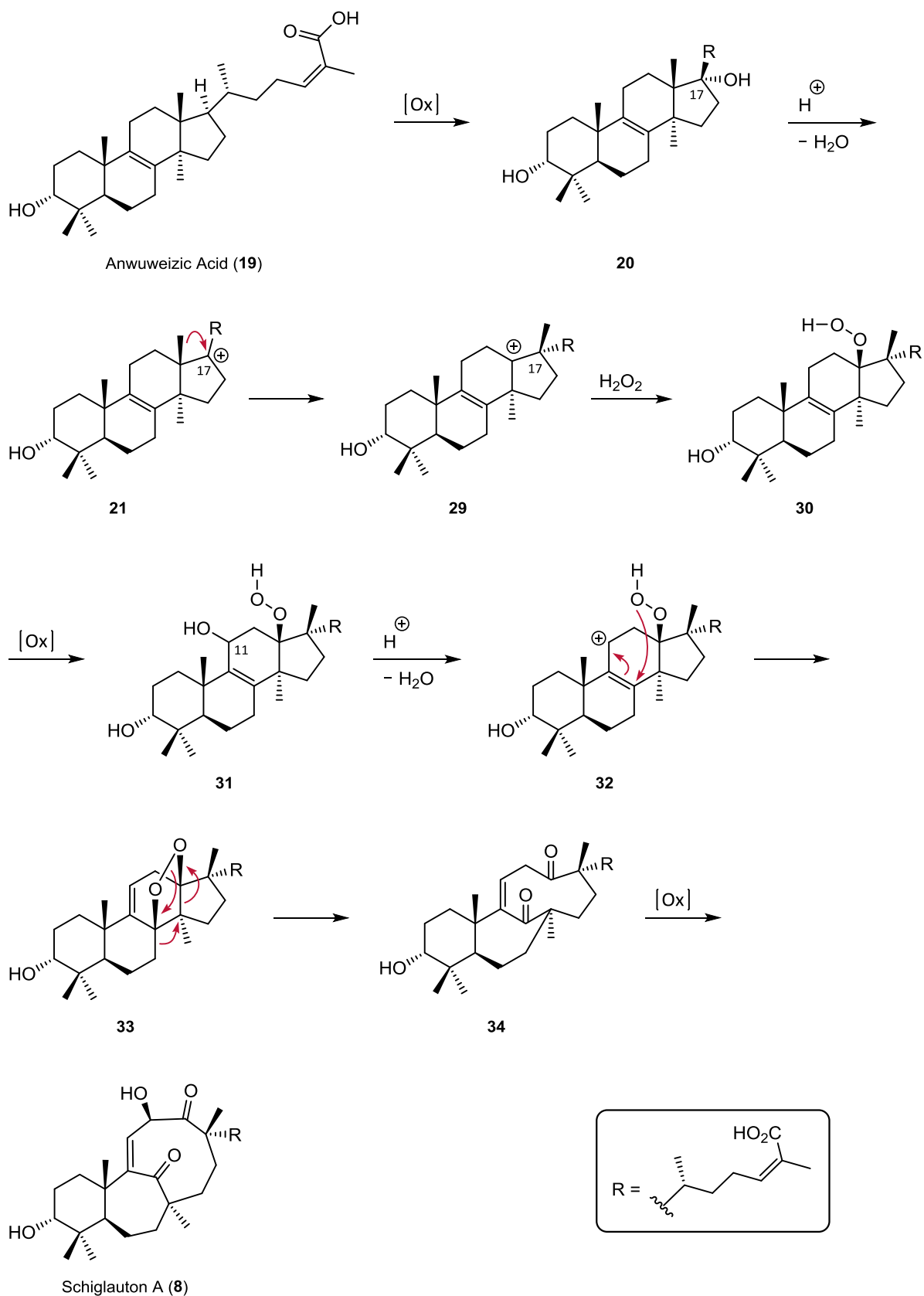
Schema 3: Vorschlag zur Biosynthese von Schiglauton A (**8**) nach Ruan et al..²⁷

Ein Vorschlag zu den weiteren Transformationen ausgehend von Anwuweizic Acid (**19**) zu Schiglauton A (**8**) wurde von Ruan *et al.* postuliert und ist in Schema 3 dargestellt. Dabei wird Anwuweizic Acid (**19**) in einem ersten Schritt oxidiert und durch Abspaltung von Wasser ein tertiäres Carbokation generiert. Durch nachfolgende Cyclopropan-Bildung und Bruch der Bindung zwischen den Ringen C und D, wird wiederum ein tertiäres Carbokation erhalten. Das Cyclopropan in Verbindung **22** wird anschließend durch Ausbildung einer Doppelbindung geöffnet. In der darauffolgenden Ringerweiterungs-Reaktion wird die Bindung am B-Ring gebrochen und es bildet sich ein doppelt allylisches Kation. Die Doppelbindung migriert anschließend in Konjugation und die Ladung wird ausgeglichen. Damit wird Verbindung **26** erhalten, welche im Folgenden mehrfach oxidiert wird. Dabei wird eine der beiden Doppelbindungen in ein Epoxid überführt und zusätzlich allylisch oxidiert, was in Verbindung **27** resultiert. Des Weiteren wird das Epoxid zu Diol **28** geöffnet und eine selektive Oxidation zum ungesättigten Keton bzw. zum α -Hydroxyketon liefert schlussendlich Schiglauton A (**8**).²⁷

Diese hypothetische Biosynthese wirft allerdings einige Fragen auf, wie z.B. die Transformation von Verbindung **21** nach Verbindung **22**, welche wahrscheinlich nicht in einem Schritt ablaufen wird. Genauso ist die Bildung von Verbindung **24** ausgehend von **23** mechanistisch nicht nachvollziehbar. Wagner-Meerwein-Umlagerungen von sp^2 -Zentren sind nicht bekannt, weshalb auch diese Ringerweiterung so nicht ablaufen kann. Zusätzlich kann auch das Carbokation in Intermediat **25** nicht mittels Abspaltung eines Protons auf die angegebene Weise in sein ungeladenes Analogon **26** überführt werden. Aufgrund der Unklarheiten wurde eine Alternative zum gezeigten Biosyntheseweg entworfen, welcher in Schema 4 dargestellt ist.

Der alternative Vorschlag zur Biosynthese von Schiglauton A (**8**) basiert auf den Annahmen von Sun *et al.*, die einen 1,2-Alkylshift und eine oxidative Spaltung der Bindung zwischen den Ringen C und D postulieren.²⁰ Wiederum wird von einer Oxidation am Kohlenstoff C17 mit anschließender Abspaltung von Wasser ausgegangen, welche in Intermediat **21** resultiert. Eine Wagner-Meerwein-Umlagerung der Methylgruppe generiert das quaternäre Zentrum an Position C17 in **29**. Die Addition eines Peroxids an das neu geformte Kation führt zu Verbindung **30**, welche in Folge allylisch oxidiert wird. Wiederum wird durch Protonierung Wasser freigesetzt und ein Allylkation am Kohlenstoff C11 generiert. Dieses kann durch den Sauerstoff angegriffen und das Endoperoxid **33** erhalten werden. Eine weitere Umlagerung

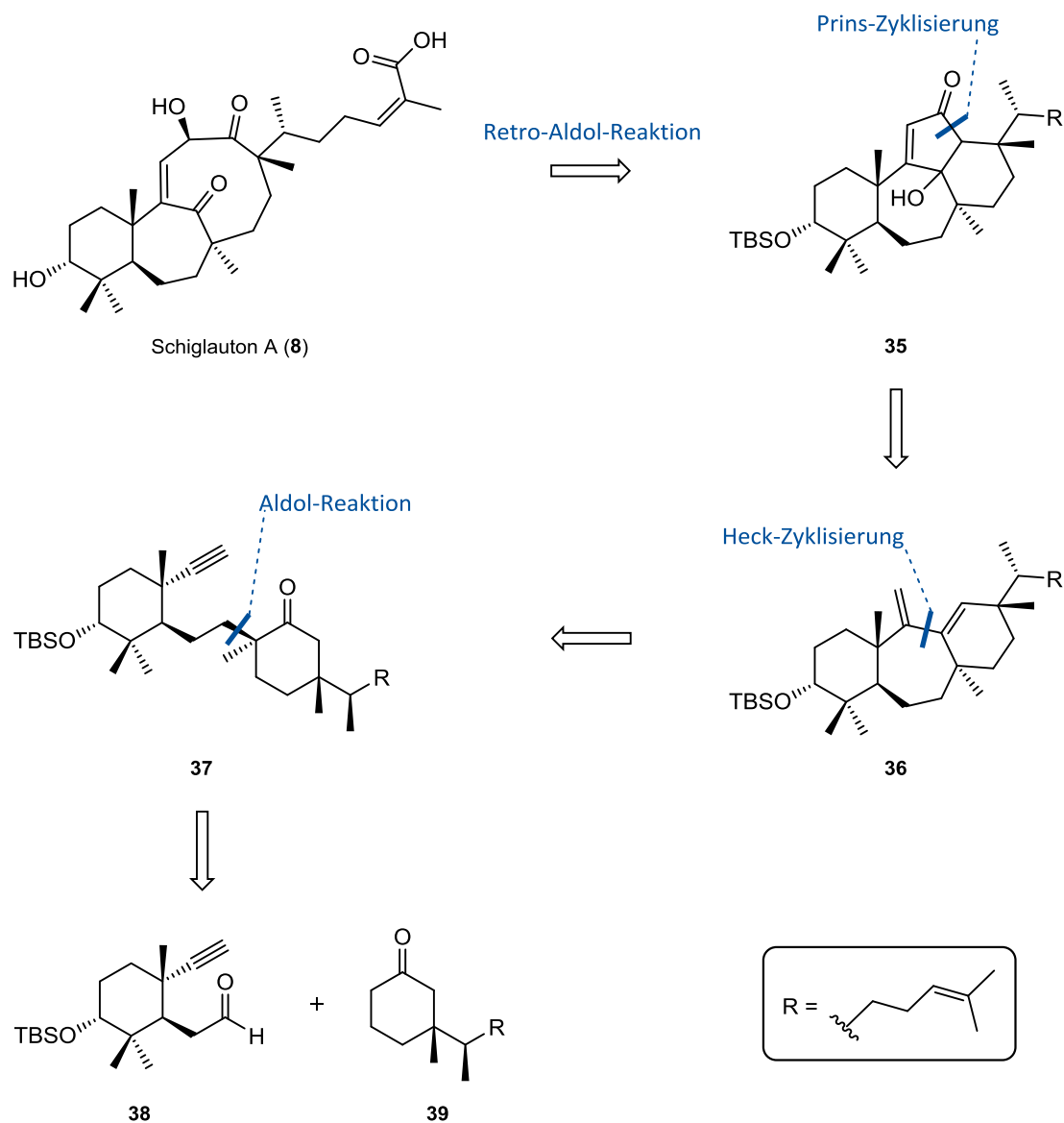
liefert Diketon **34**, welches bereits das trizyklische Grundgerüst von Schiglauton A (**8**) aufweist. Abschließend führt eine weitere allylische Oxidation zum Naturstoff.



Schema 4: Alternativer Biosynthese-Vorschlag von Schiglauton A (**8**) ausgehend von Anwuweizic Acid (**19**).

3.3 Bisherige synthetische Arbeiten zu Schiglauton A

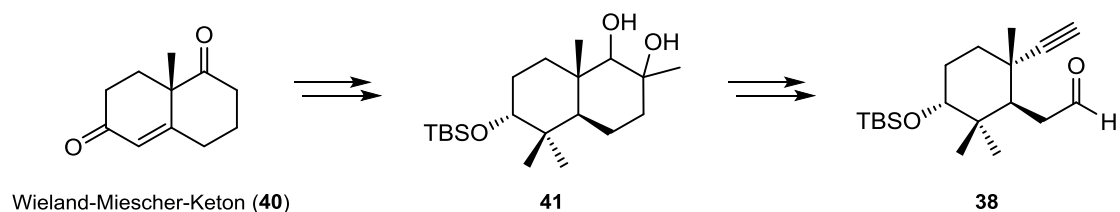
Eine Totalsynthese von Schiglauton A (**8**) ist nicht bekannt, allerdings wurden Arbeiten zum Aufbau des Moleküls von C. Le Chapelain in der Arbeitsgruppe von E. M. Carreira durchgeführt, welche an dieser Stelle beschrieben werden.²⁹



Schema 5: Retrosynthetische Analyse von Schiglauton A (**8**) nach C. Le Chapelain.²⁹

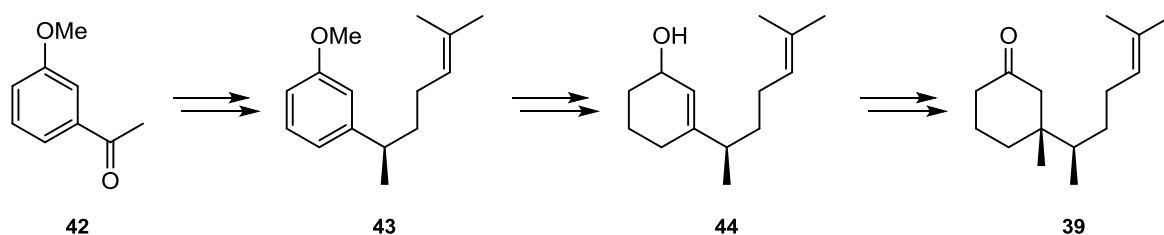
Die retrosynthetische Analyse von C. Le Chapelain ist in Schema 5 dargestellt. Dabei sollte der 9-gliedrige Makrozyklus über eine Retro-Aldol-Reaktion ausgehend von Verbindung **35** dargestellt werden. Im tetrazyklischen System **35** soll der 5-Ring über eine Prins-Zyklisierung aufgebaut werden, was zu Verbindung **36** führt. Der 7-gliedrige Ring sollte anhand einer

Heck-Zyklisierung zugänglich sein, welche durch die Ausbildung eines Enol-Triflats von Keton **37** ermöglicht wird. Dieses kann wiederum aus den beiden Fragmenten **38** und **39** mittels einer Aldol-Reaktion erhalten werden. Die Strategie dieser Synthese liegt demnach im frühzeitigen Aufbau der benötigten Stereozentren am Cyclohexan-Grundgerüst. Diese Vorgehensweise ermöglicht im Gegensatz zu größeren Ringen eine bessere Stereokontrolle. Somit sollte Verbindung **37** erhalten werden, woraufhin die Zyklen nacheinander aufgebaut werden können.²⁹



Schema 6: Synthese des Fragments **38**.

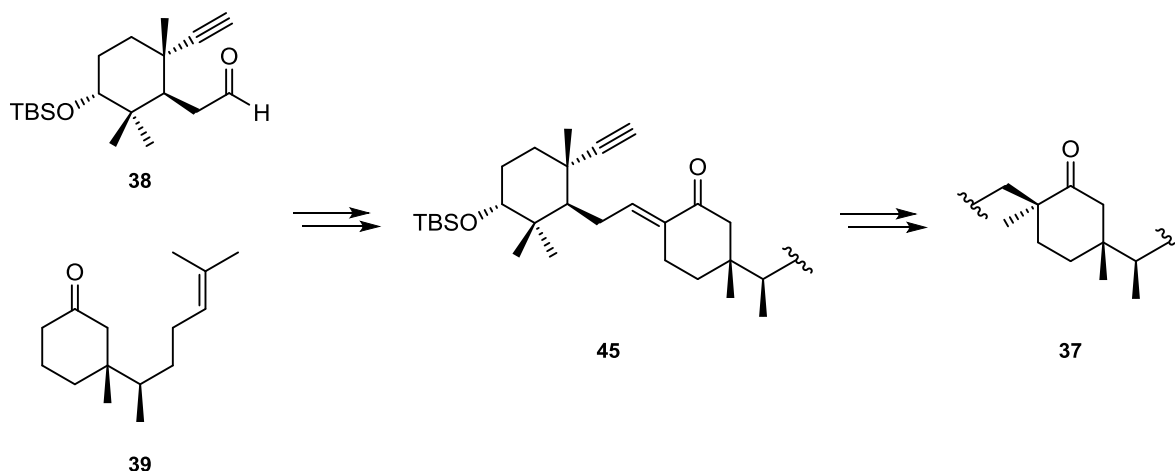
In synthetischer Richtung wurde Fragment **38** ausgehend vom literaturbekannten Wieland-Miescher-Keton (**40**) dargestellt (Schema 6). Nach Einführen der geminalen Dimethyl-Funktion und Reduktion zum axialen Alkohol wurde der zweite 6-Ring funktionalisiert, wobei Diol **41** erhalten wurde. Dieses wurde anschließend oxidativ gespalten und in fünf weiteren Schritten zu Aldehyd **38** umgesetzt.²⁹



Schema 7: Synthetische Darstellung des Fragments **39**.

Das zweite Fragment **39** wurde in zwölf Schritten ausgehend von Verbindung **42** erhalten (Schema 7). Dazu wurde das Keton in einer Noyori-Reduktion stereoselektiv reduziert, die chirale Information durch eine Lithierung-Borylierungs-Strategie transferiert und so die Seitenkette in **43** aufgebaut. Der Aromat wurde unter Birch-Bedingungen reduziert und anschließend in einer Luche-Reduktion zu Alkohol **44** reduziert. Dieser wurde in einer enzymatischen Racematspaltung umgesetzt, wodurch eine darauf folgende stereoselektive

Cyclopropanierung ermöglicht wurde. Reduktive Öffnung und anschließende Oxidation lieferten somit Keton **39**.²⁹



Schema 8: Verknüpfung der Fragmente **38** und **39** und Darstellung der Verbindung **37**.

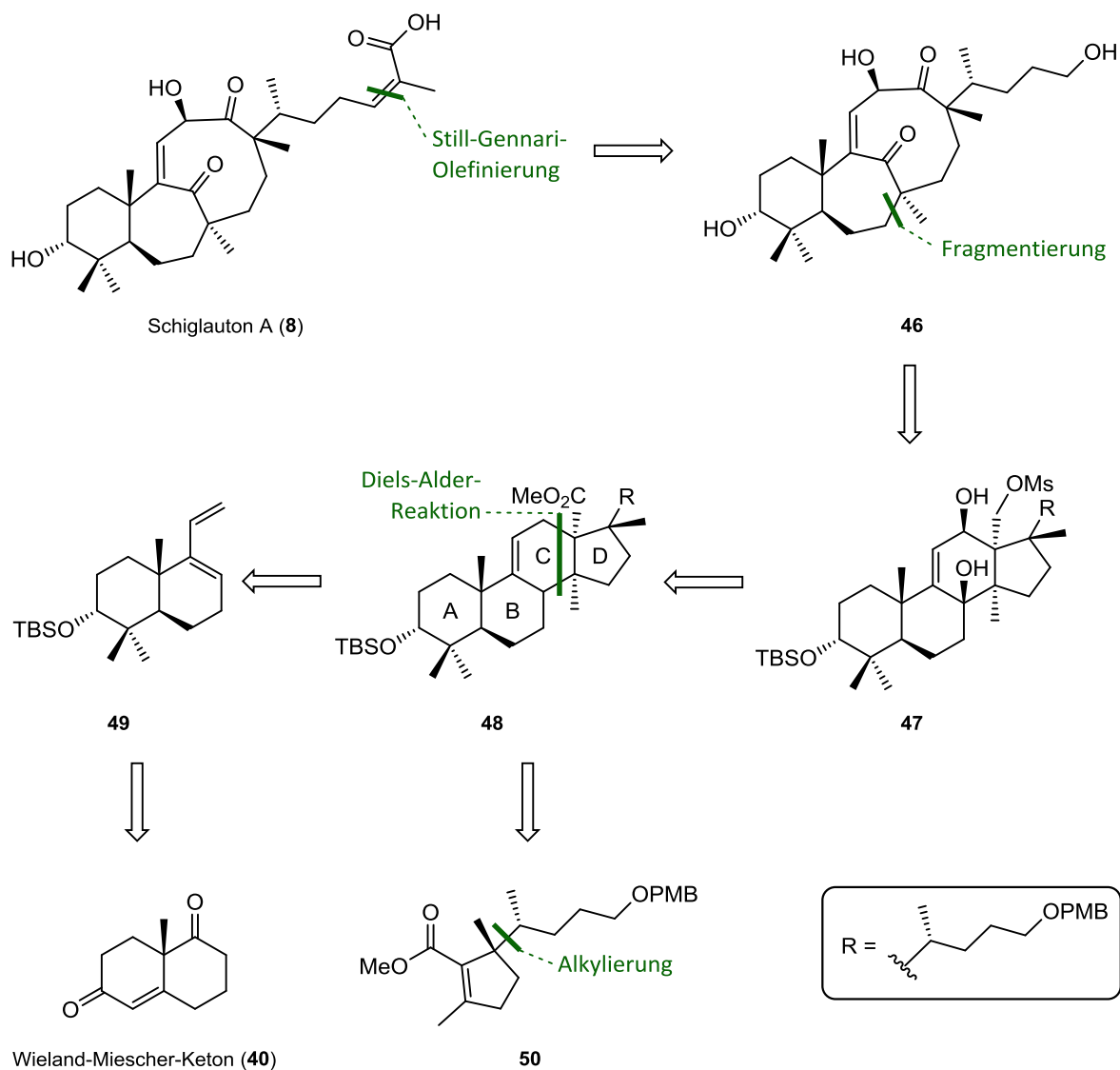
Im Folgenden konnten die beiden Fragmente über eine Aldol-Kondensation verknüpft werden. Enon **45** wurde in das gesättigte Keton überführt und sein TMS-Enolether Analogon cyclopropaniert. Das Cyclopropan konnte geöffnet und damit Verbindung **37** erhalten werden.²⁹

Die Synthese von Schiglauton A (**8**) konnte im Rahmen der Doktorarbeit von C. Le Chapelain nicht fertiggestellt werden, allerdings wurden beide Fragmente erhalten und der Vorläufer zur Heck-Zyklisierung **37** synthetisiert. Zu diesem Schlüsselschritt wurden auch im Rahmen der Arbeit Studien an einem vereinfachten Modellsystem erfolgreich durchgeführt. Sollte es dennoch nicht möglich sein, den 7-gliedrigen Ring auf diese Weise aufzubauen, wurden von der Autorin alternative Zyklisierungs-Strategien vorgeschlagen.²⁹

3.4 Retrosynthetische Analyse von Schiglauton A

Für eine Totalsynthese von Schiglauton A (**8**) wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei verschiedene Strategien erarbeitet (Schema 9 und Schema 11). Diese unterscheiden sich grundlegend in der Darstellung des trizyklischen Grundgerüsts, welches entweder über eine Fragmentierung oder in einer linearen Sequenz aufgebaut werden sollte. In beiden Fällen sollte dabei die Installation der Z-konfigurierten ungesättigten Säure im Abschluss der Synthese erfolgen.

Studien zur Totalsynthese von Schiglauton A

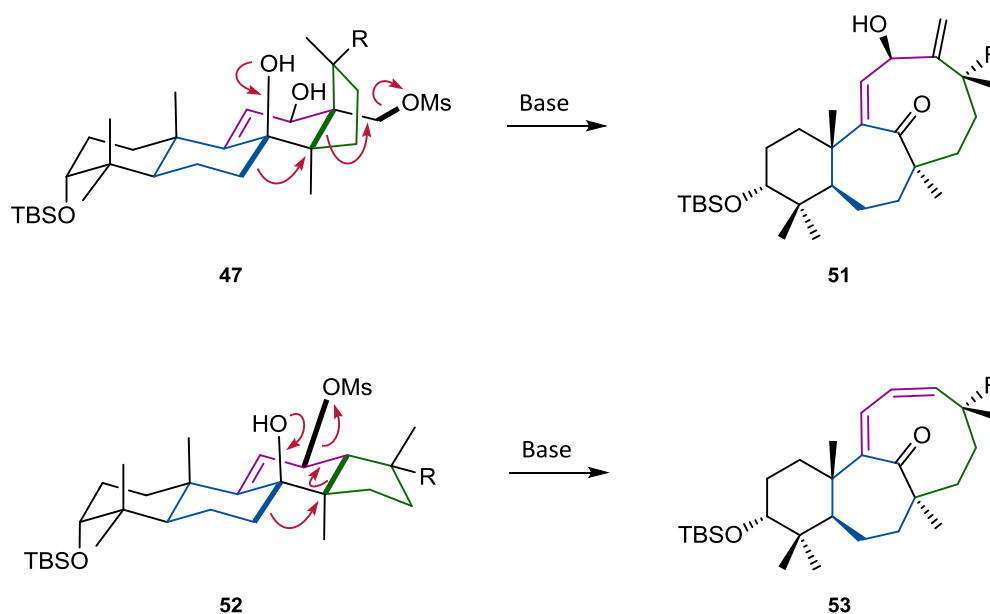


Schema 9: Erster retrosynthetischer Ansatz für Schiglauton A (8).

Ab Alkohol **46** unterscheiden sich die Routen, wobei in der ersten Variante an dieser Stelle als Schlüsselschritt eine Fragmentierungsreaktion erfolgt, welche im Folgenden erklärt wird (Schema 10). Als Startmaterial für diese Umlagerung sollte ein Steroid-Grundgerüst verwendet werden.

In Schema 10 sind die Mesylate **47** und **52** als mögliche Edukte für die Fragmentierung dargestellt. **52** weist, genauso wie Steroid **47** die beiden *syn*-ständigen Alkohole am C-Ring (violett) auf, wobei in diesem Fall der äquatoriale in eine Abgangsgruppe transformiert wurde. Bei Molekül **47** sitzt das Mesylat an der Methylengruppe zwischen den Ringen C und D. Bei der eigentlichen Reaktion kommt es zur Ausbildung des Ketons durch die freie Hydroxylgruppe, wobei die Bindung am B-Ring (blau) wandert und somit die entsprechend *anti*-ständige des D-Rings bricht. Dieser Bindungsbruch wiederum verdrängt das Mesylat

unter Ausbildung einer Doppelbindung zu Verbindung **51** oder **53**. Beide Produkte eignen sich für die Synthese von Schiglauton A (**8**), da **51** durch Ozonolyse und **53** durch Bishydroxylierung funktionalisiert werden können.



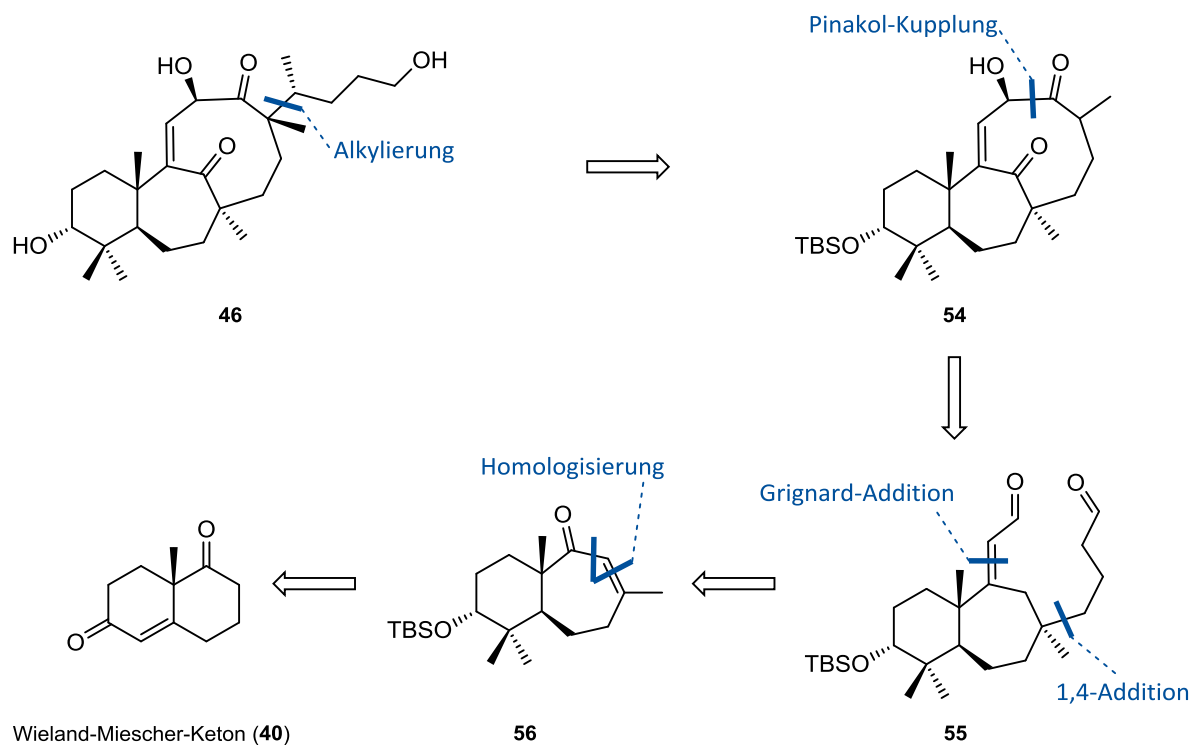
Schema 10: Mechanismus der angedachten Fragmentierungsreaktion als Schlüsselschritt der ersten retrosynthetischen Strategie.

Der Vorläufer dieser Fragmentierungsreaktion, Steroid **47** sollte durch eine Diels-Alder-Reaktion und eine darauffolgende, doppelte, allylische Oxidation aufgebaut werden. Dadurch wird das Molekül in die zwei Fragmente **49** und **50** geteilt. Im Dienophil **50** sollte die Seitenkette durch eine Palladium-katalysierte, asymmetrische Alkylierung erhalten werden.³⁰ Das Dien **49** wiederum sollte über den literaturbekannten Baustein des Wieland-Mischer-Ketons (**40**) zugänglich sein.³¹

Aufgrund der Tatsache, dass der Schlüsselschritt der Fragmentierungsreaktion erst relativ spät in der Synthese erfolgt, sollte er vorab über ein vereinfachtes Modellsystem untersucht werden. Dazu sollten Dien **49** und ein geeignetes Dienophil, welches die Seitenkette noch nicht enthält, für die Diels-Alder-Reaktion verwendet werden.

Die zweite retrosynthetische Analyse sieht eine ähnliche Palladium-katalysierte, asymmetrische Alkylierung zur Anbringung der Seitenkette vor (Schema 11). Ein Schlüsselschritt dieser Überlegungen ist eine Pinakol-Kupplung zum Aufbau des 9-gliedrigen Makrozyklus, ausgehend von Dialdehyd **55**. Dabei sollte der benötigte, ungesättigte Aldehyd über eine Vinyl-Grignard-Addition und darauf folgende, oxidative Umlagerung des

Allylkohols dargestellt werden. Der Aufbau der Alkylkette und der Methylgruppe am quaternären Kohlenstoff sollten mittels zweier sequenzieller 1,4-Additionen an Keton **56** erfolgen. Dieser Baustein kann wiederum durch eine Ringerweiterung mit anschließender Oxidation zum ungesättigten Keton aus Wieland-Mischer-Keton (**40**) erhalten werden.

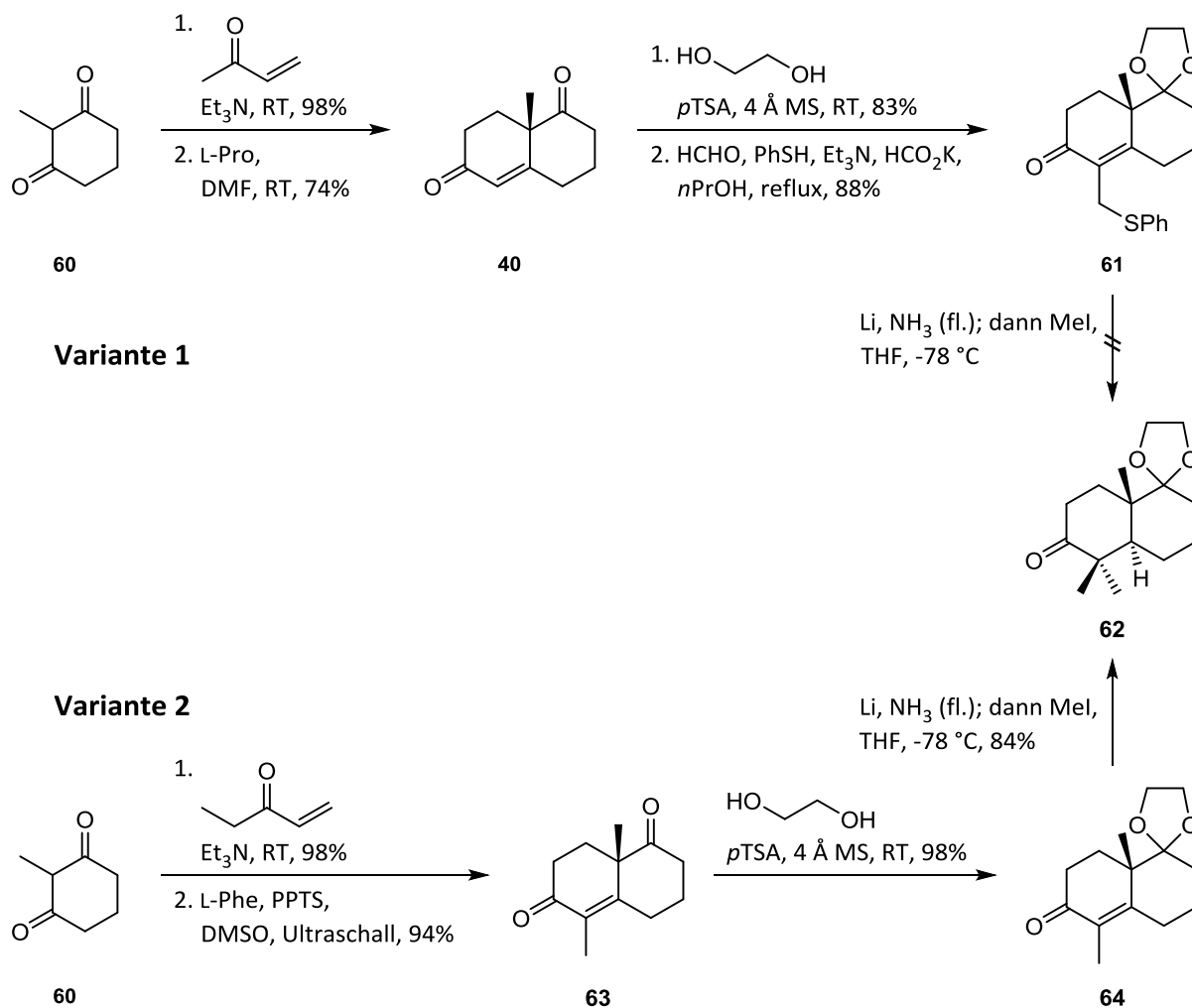


Schema 11: Zweite retrosynthetische Analyse zu Schiglauton A (**8**).

3.5 Studien zur ersten retrosynthetischen Strategie

3.5.1 Synthese des A- und B-Rings

Die beiden anellierten Sechsringe A und B des gewünschten Steroids sollten als erstes aufgebaut werden, weshalb das literaturbekannte Keton **62** synthetisiert wurde.³² Dabei gibt es zwei einfache Routen (Schema 12), welche sich nur durch eine zusätzliche Methylgruppe am A-Ring unterscheiden. In der ersten Variante, ausgehend vom Wieland-Miescher-Keton (**40**), wird Thioether **61** als Edukt für die reduktive Alkylierung verwendet. Diese Methode wurde von Smith *et al.* als die verlässlichere beschrieben, da sie generell bessere Ausbeuten als Variante 2 liefert.³³



Schema 12: Zwei mögliche Varianten zur Synthese des Ketons **62**.

Wie in Schema 12 gezeigt, wurde Wieland-Miescher-Keton (**40**) ausgehend von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**60**) und Vinylmethylketon synthetisiert. Der erste Schritt ist dabei eine Michael-Addition³⁴, gefolgt von einer organokatalysierten Robinson-Anellierung, der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion. Dafür wurde L-Prolin als chiraler Katalysator verwendet, wie es auch ursprünglich bei Wiechert *et al.* der Fall war.^{35,31}

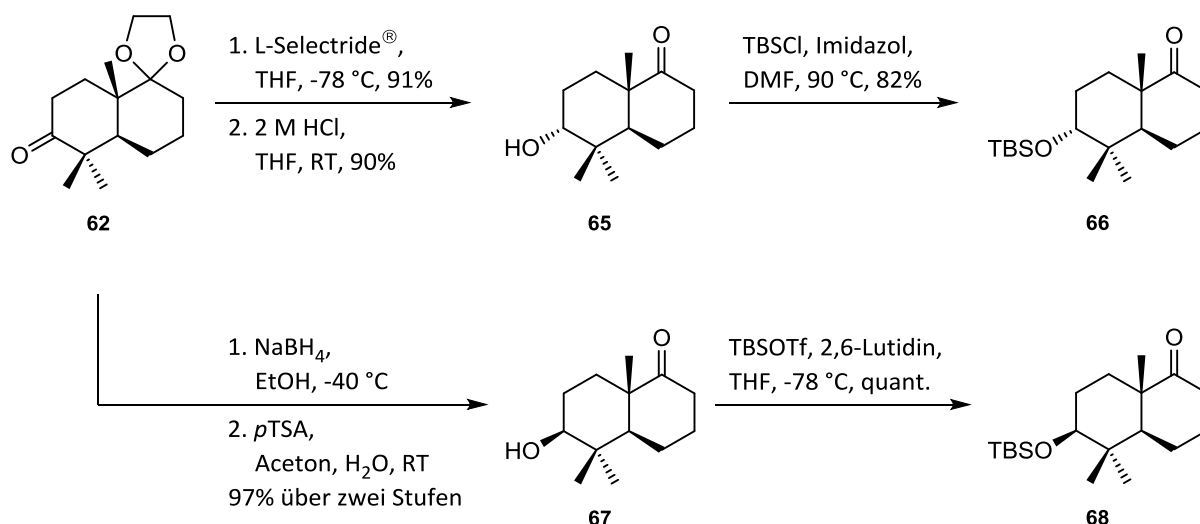
Anschließend wurde das gesättigte Keton am B-Ring selektiv als Acetal geschützt, wobei ein genaues Einhalten der Reaktionszeit erforderlich ist, da es ansonsten auch zur Reaktion mit dem weniger reaktiven Keton am A-Ring kommt.³⁶ Unter den angegebenen Bedingungen wurden 83% Produkt und jeweils 5% des Edukts sowie der doppelt-acetalisierten Verbindung erhalten. Im Folgenden wurde über eine Kirk-Petrow-Reaktion in α -Position zum Keton eine Thioether-Funktionalität eingeführt. Diese Verbindung **61** sollte unter Birch-Bedingungen reduziert und durch anschließende Zugabe von Methyljodid in Baustein **62** überführt

werden.³⁷ Tatsächlich konnte Produkt **62** unter den angegebenen Bedingungen nicht erhalten werden (Ansätze im 2 mmol Maßstab).

In der zweiten Route wurde Ethylvinylketon als Reaktionspartner für die Michael-Addition verwendet.³⁴ Durch den anschließenden organokatalytischem Schritt wird ein Methyl-Derivat des Wieland-Miescher-Ketons erhalten.³⁸ Diese Reaktion verlief L-Phenylalanin katalysiert und wurde im Ultraschallbad durchgeführt, wodurch sich die Reaktionszeit von fünf Tagen auf 24 Stunden verkürzte. Die anschließende Acetalisierung erfolgte aufgrund zusätzlicher sterischer Hinderung der Methylgruppe selektiv am B-Ring, wodurch nach vollständigem Umsatz kein doppelt geschütztes Produkt beobachtet wurde.³⁹ Ohne weitere Transformationen sollte Verbindung **64** unter Birch-Bedingungen reduziert und methyliert werden. Keton **62** konnte aber auch über diesen Weg in kleineren Ansätzen (2 mmol) nicht dargestellt werden. Tatsächlich wurde erst bei Verwendung von größeren Mengen (20 mmol Edukt) das Produkt erhalten.

In weiterer Folge wurde die zweite Variante zur Darstellung von Keton **62** verwendet, wobei nicht geprüft wurde, ob die reduktive Methylierung von Verbindung **61** in größeren Maßstäben das gewünschte Produkt liefert. Unabhängig davon wird Variante 2 aufgrund der einfacheren Handhabung und Aufreinigung der einzelnen Schritte, sowie der geringeren Anzahl der Reaktionsstufen bevorzugt. Dabei ist auch erwähnenswert, dass die Darstellung des Wieland-Miescher-Ketons (**40**) mit einer Reaktionszeit von fünf Tagen und einer Kristallisationsdauer von zehn Tagen sich als langwierig erwies, wohingegen sein Methyl-Analogon **63** als Feststoff in zwei Tagen erhältlich ist. Alternativ könnte das Wieland-Miescher-Keton (**40**) genauso über die Ultraschall-Methode dargestellt und so die Reaktionszeit verkürzt werden, es wird dabei aber laut Literatur nur ein Enantiomeren-überschuss von 9% erzielt.³⁸

Schiglauton A (**8**) besitzt an seinem A-Ring eine axiale Hydroxylgruppe, welche in der Synthese als nächstes dargestellt und geschützt werden sollte. Dafür wurde Keton **62** mit dem sterisch anspruchsvollen Reduktionsmittel L-Selectride® reduziert, wodurch der Hydrid-Angriff von der äquatorialen Seite erfolgt (Schema 13). Das Acetal konnte in guten Ausbeuten durch saure Hydrolyse zu Keton **65** gespalten werden.⁴⁰ Anschließend wurde der freie Alkohol als Silylether **66** geschützt.



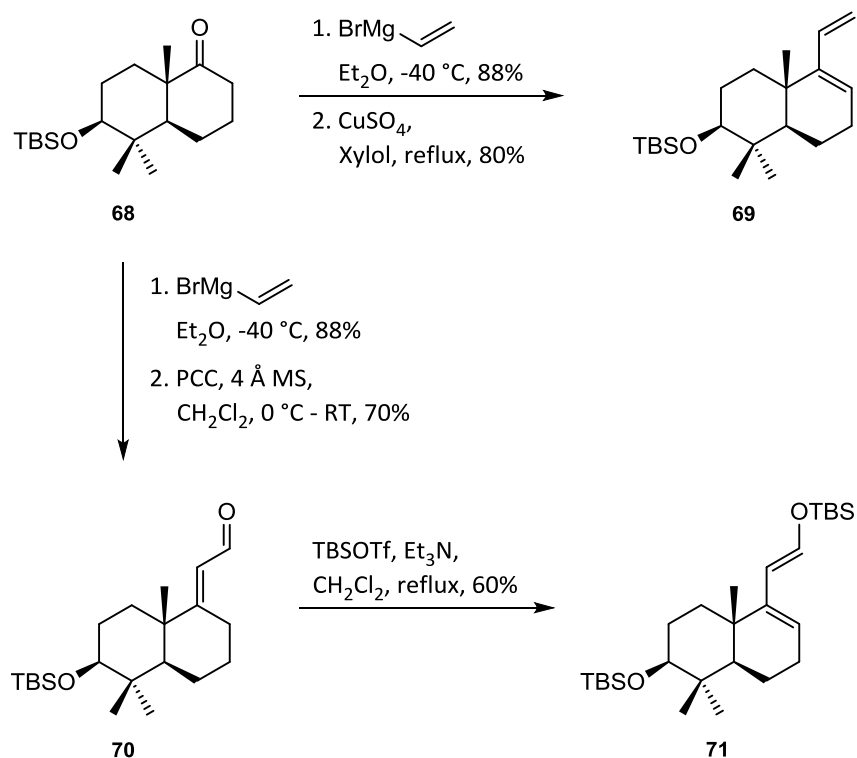
Schema 13: Einführung eines äquatorialen oder axialen Silylethers am A-Ring.

Wie bereits erwähnt (Kapitel 3.4) sollte die Fragmentierungsreaktion als Schlüsselschritt der Synthese anhand eines Modellsystems untersucht werden. Da der axiale Alkohol wahrscheinlich keine Funktion der Stereoinduktion in der Diels-Alder-Reaktion besitzt, wurde dieser im Modellsystem aufgrund der schlechteren Ausbeuten durch den äquatorialen Alkohol **68** ersetzt.⁴¹ Dabei kommt es bei einer Reduktion mit NaBH₄ zu einer elektronisch günstigeren axialen Addition des Hydrids, da es sich um ein kleines Nukleophil handelt und es so zu keiner sterischen Hinderung kommt. Das Rohprodukt aus dieser Reaktion konnte direkt mit Säure behandelt werden, wobei das Acetal zu Keton **67** hydrolisiert wurde.³⁹ Die TBS-Schützung zu **68** erfolgte in diesem Fall mit TBSOTf und 2,6-Lutidin in quantitativer Ausbeute.

3.5.2 Synthese von Dienen für die Diels-Alder-Reaktion

Keton **68** bietet als Ausgangspunkt der Synthese eines geeigneten Diens für die Diels-Alder-Reaktion verschiedene Möglichkeiten. Zuerst wurde das einfachste Dien **69**, welches keine weiteren funktionellen Gruppen besitzt, hergestellt (Schema 14).

Dazu wurde Vinyl-Grignard addiert und der entstandene tertiäre Alkohol eliminiert. Herkömmliche Methoden zur Eliminierung, wie Mesylierung mit anschließender basischer Behandlung, lieferten keine positiven Ergebnisse. Jedoch konnte durch Erhitzen in Anwesenheit von trockenem Kupfersulfat schließlich das gewünschte Produkt erhalten werden. Kupfersulfat wird als besonders reaktiv in Anwesenheit von tertiären Alkoholen beschrieben und stellt ein einfaches Verfahren zur Dehydratsierung dar.⁴²



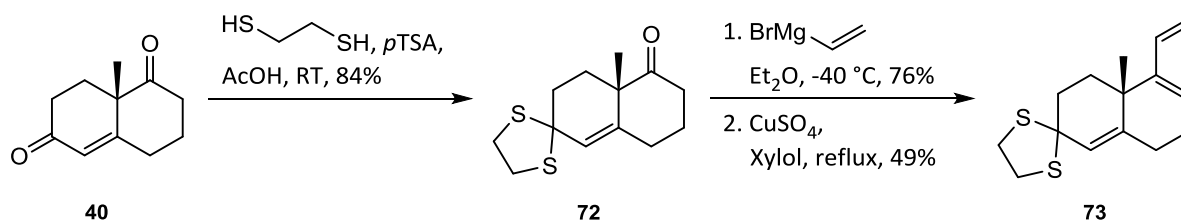
Schema 14: Synthese des unsubstituierten Diens **69** und des TBS-Enolethers **71**.

Um ein aktiviertes Dien als Alternative zu erhalten, sollte ein Silylether als funktionelle Gruppe eingebaut werden. Dieser erhöht als elektronenschiebender Rest das HOMO des Diens und macht es reaktiver. Dien **71** stellt dabei ein geeignetes Molekül dar, da sich die Sauerstoff-Funktionalität bereits an der richtigen Position befindet (vergleiche Schema 9) und somit nach der Diels-Alder-Reaktion keine doppelte allylische Oxidation mehr nötig wäre. Ein weiterer Vorteil besteht vor allem darin, dass so die beiden benötigten Hydroxy-Funktionalitäten nacheinander aufgebaut werden und dadurch unterschieden werden können.

Das Produkt der Grignard-Addition wurde mit PCC in Anwesenheit von Molekularsieb versetzt, was sowohl zu einer allylischen Umlagerung, als auch zur Oxidation des daraus erhaltenen, primären Alkohols führt. Der ungesättigte Aldehyd **70** wurde anschließend enolisiert und mit TBSOTf behandelt, sodass Dien **71** gebildet wurde.

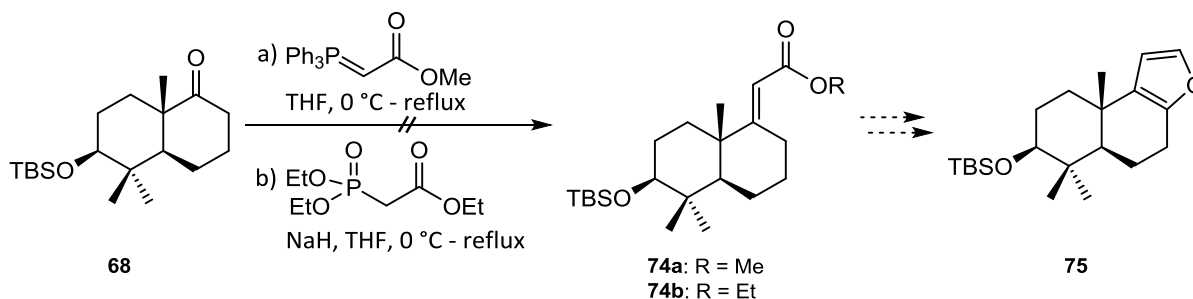
Ein drittes Dien sollte eine von den anderen abweichende Konformation aufweisen, weshalb Dien **73** ausgehen von Wieland-Miescher-Keton (**40**) synthetisiert wurde (Schema 15). Das selektive Schützen des ungesättigten Ketons als Dithian ist literaturbekannt⁴³ und wurde mit 1,2-Ethandithiol in Essigsäure in guten Ausbeuten durchgeführt. Anschließend wurde der Vinyl-Grignard an das gesättigte Keton **72** addiert. Auch in diesem Fall konnte mit

Kupfersulfat eliminiert werden, allerdings in schlechteren Ausbeuten. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die Umlagerungs-Oxidations-Sequenz mit PCC nicht stattfand, da dabei wahrscheinlich bevorzugt der Schwefel oxidiert wird.



Schema 15: Synthese des Dithians **73** als Dien für die Diels-Alder-Reaktion.

Eine weitere Möglichkeit für ein funktionalisiertes Dien, ausgehend von Keton **68**, stellt Furan **75** (Schema 16) dar. Dies wäre ein optimaler Vorläufer des gewünschten Steroids, da es bereits beide Sauerstoff-Funktionalitäten enthält und somit eine nachfolgende Einführung der Alkohole mittels allylischer Oxidation hinfällig wird. Darüber hinaus wäre mit Dien **75** auch *syn*-Stellung der erhaltenen Alkohole gesichert.



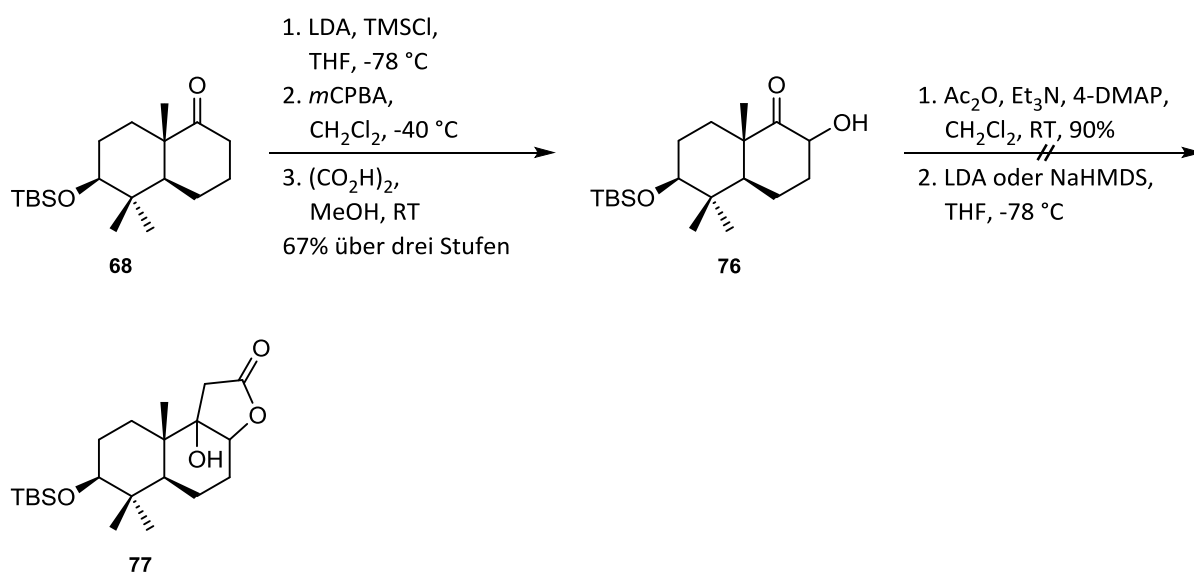
Schema 16: Versuche zur Olefinierung an Keton **68**.

Furan **75** sollte durch Reduktion des entsprechenden 5-gliedrigen Lactons **80** (Tabelle 1) zugänglich sein. Um dieses ungesättigte Lacton zu erhalten, sollte eine Olefinierungsreaktion mit anschließender allylischer Oxidation und intramolekularer Lactonisierung durchgeführt werden. Keton **68** reagierte aber weder in einer Wittig, noch in einer HWE-Reaktion zum gewünschten Produkt (Schema 16). Dies könnte an der schwer zugänglichen Lage des Ketons liegen. Daher wurde die Strategie geändert und ein intramolekularer Angriff an das Carbonyl geplant.

In der Synthese wurde als erster Schritt eine Hydroxy-Funktion in α -Stellung zum Keton eingeführt. Dafür wurde eine Rubottom-Oxidation verwendet, welche über den TMS-Enol-

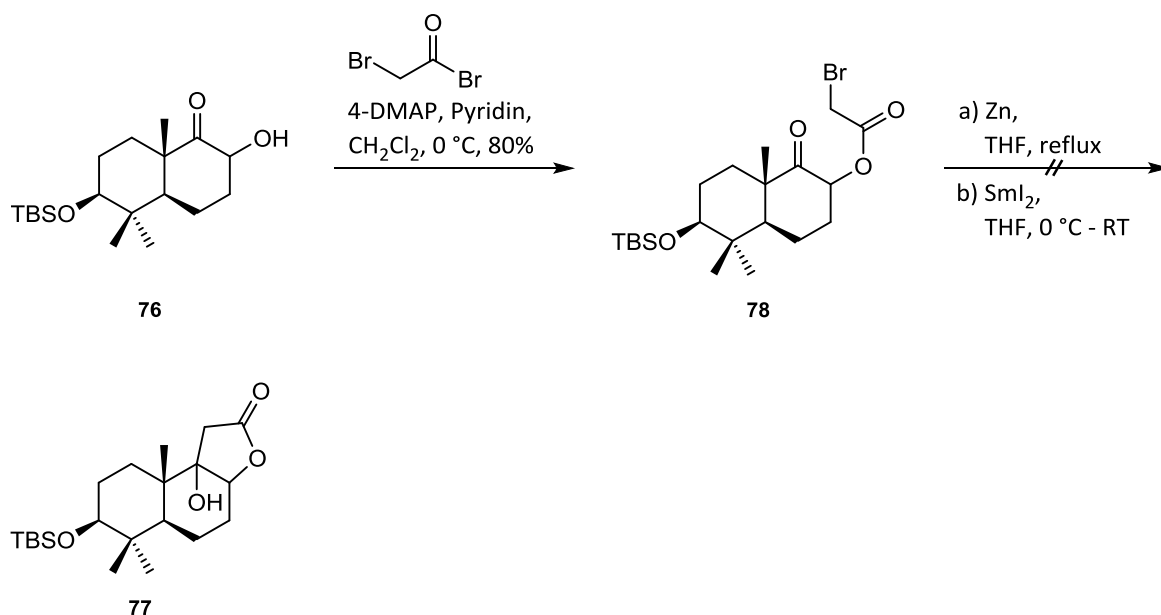
ether mit anschließender Epoxidierung mittels *m*CPBA verläuft (Schema 17). Der nach Öffnung des Epoxids entstandene α -Keto-TMS-ether wird sauer hydrolysiert und Alkohol **76** als Gemisch von Diastereomeren erhalten. Ausgehend davon war es möglich, den entstandenen Alkohol mit unterschiedlichen Carbonsäurederivaten zu verestern, wobei in allen Reaktionen guten Ausbeuten erzielt wurden.

Eine gängige Methode zur Herstellung eines Butenolids ist, ausgehend von einem α -Ketoacetat, eine Enolisierung des Esters mit LDA, was in einem nucleophilen Angriff am Keton resultiert. Anschließend wird der entstandene Alkohol eliminiert und eine Doppelbindung erhalten. Verbindung **76** wurde dazu mit Essigsäureanhydrid verestert und anschließend mit LDA oder NaHMDS versetzt. Dies führte allerdings auch bei tiefen Temperaturen nur zur sofortigen Zersetzung des Startmaterials.



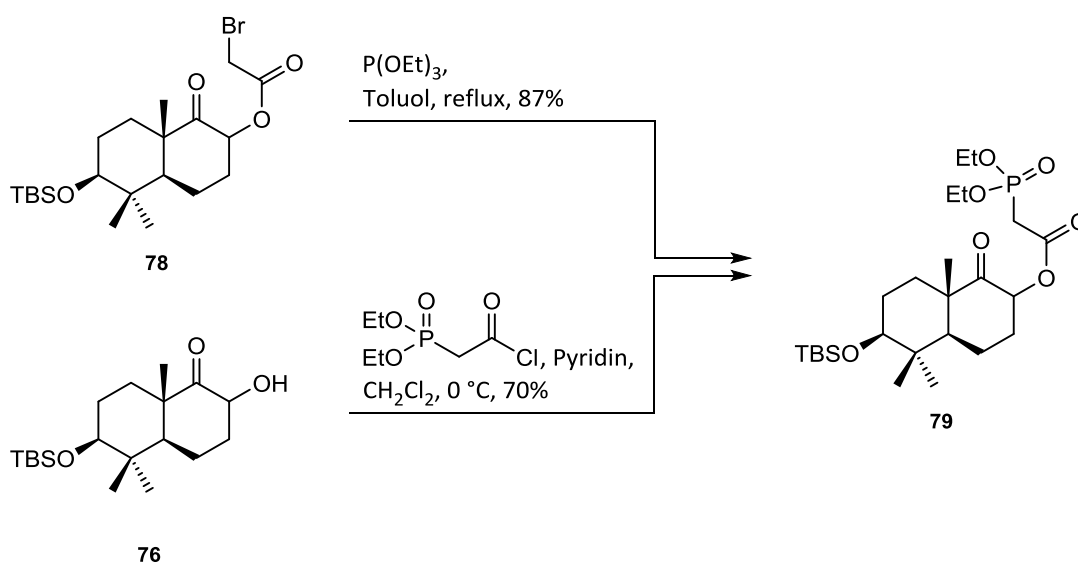
Schema 17: Darstellung des Alkohols **76** und Versuche zur intramolekularen Aldol-Reaktion.

Eine weitere Variante, wie in Schema 18 dargestellt, besteht in der Verwendung von α -Haloestern. Diese können in einer intramolekularen Reformatsky-Reaktion zum tertiären Alkohol umgesetzt werden, welcher nach Eliminierung das gewünschte Produkt ergibt. Dabei können verschiedene Metalle zur Ausbildung der reaktiven Organometall-Verbindung zum Einsatz kommen. In dieser Arbeit wurde zuerst Ester **78** aus dem entsprechenden Säurebromid hergestellt und im Folgenden die Umsetzung mit Zink und Sml₂ untersucht, allerdings ohne Erfolg.



Schema 18: Synthese des α -Bromo-Esters **78** und Versuche zur Reformatsky-Reaktion.

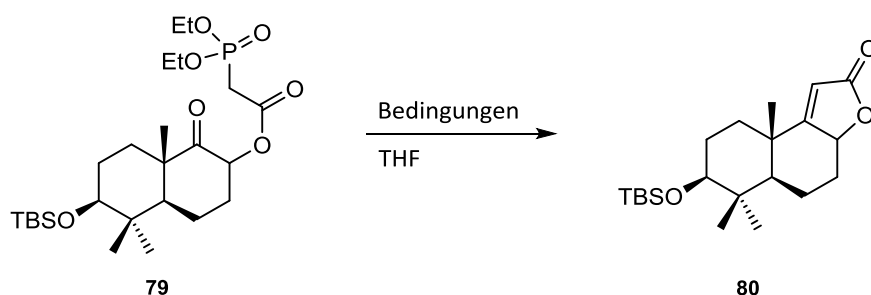
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde als weitere Möglichkeit eine intramolekulare Olefinierungs-Reaktion in Betracht gezogen. Dafür wird ein Phosphonat benötigt, welches, wie in Schema 19 gezeigt, entweder direkt im Veresterungs-Schritt mitgebracht oder aus dem α -Bromoester hergestellt werden konnte. Dies wurde im Falle von Ester **78** durch Erhitzen in Gegenwart von Triethylphosphit erreicht. Alkohol **76** hingegen konnte sowohl mit einer Phosphonoessigsäure, als auch mit dem entsprechenden Säurechlorid verestert werden.



Schema 19: Zwei Varianten zur Herstellung des Phosphonats **79**.

Die HWE-Reaktion selbst ergab das gewünschte, ungesättigte Lacton **80**. Verschiedenste Basen und Bedingungen lieferten dabei das Produkt in unterschiedlichen Ausbeuten. Eine Auswahl aus den durchgeführten Versuchen ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Dabei zeigten sich bei kleinen Ansatzgrößen (Einträge 1 bis 6), dass Basen wie DBU in Kombination mit LiBr, Kalium-*tert*-Butanolat und Kaliumcarbonat in Kombination mit Kronenethern die besten Ergebnisse liefern. Jedoch stellte sich heraus, dass bei Verwendung von Kalium-*tert*-Butanolat und Kaliumcarbonat in größeren Ansätzen die Ausbeute sinkt, was aus den Einträgen 7 bis 8 hervorgeht. Nur mit DBU und LiBr konnte das Ergebnis der kleinen Maßstäbe reproduziert werden. Weitere Versuche mit größeren Ansätzen führten dann auch unter Verwendung von DBU/LiBr zu einer geringeren Ausbeute (Eintrag 10). Dieses Ergebnis konnte auch in weiteren Reaktionen derselben Ansatzgröße nicht verbessert werden, sodass 50 bis 56% Lacton **80** erhalten wurden.

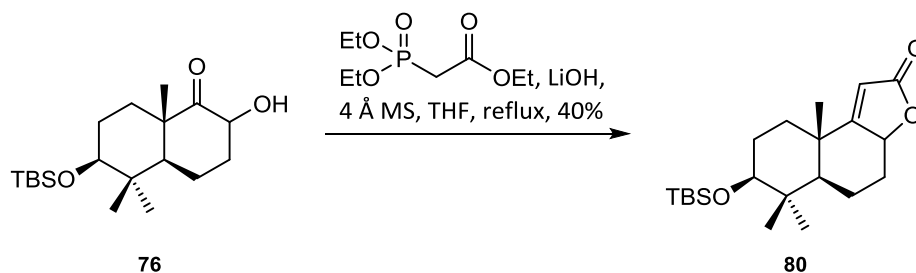
Tabelle 1: Bedingungen und Ergebnisse zur intramolekularen Olefinierung von Phosphonat **79**.



Eintrag	Base	Zusatz	Temp.	Ansatzgröße	Ausbeute
1	NaH	–	0 °C	0.15 mmol	45%
2	Et ₃ N	LiBr	0 °C - RT	0.03 mmol	72%
3	DBU	LiBr	0 °C	0.04 mmol	71%
4	KOtBu	–	0 °C - RT	0.04 mmol	79%
5 ^a	K ₂ CO ₃	18-Krone-6	0 °C - RT	0.04 mmol	75%
6	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O	–	0 °C - RT	0.04 mmol	21%
7	K ₂ CO ₃	18-Krone-6	0 °C - RT	0.58 mmol	57%
8	KOtBu	–	0 °C - RT	0.41 mmol	48%
9	DBU	LiBr	0 °C	0.39 mmol	70%
10	DBU	LiBr	0 °C	3.54 mmol	56%

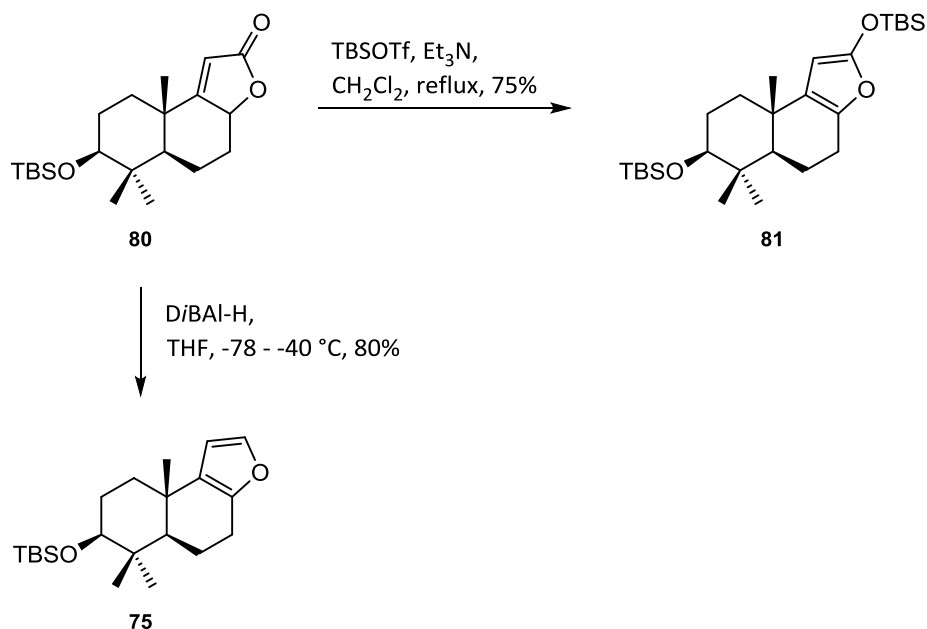
^aToluol als Lösungsmittel

Zusätzlich konnte eine Methode von Scettri *et al.* adaptiert werden, in der α -Hydroxyketone in Anwesenheit von Molekularsieb und Base in einem Schritt direkt zum β -Hydroxylacton umgesetzt werden.⁴⁴ Dabei muss die Base sowohl den Ester verseifen, als auch in α -Stellung zum Phosphor deprotonieren, um die Olefinierung zu ermöglichen.



Schema 20: Direkter Umsatz von Alkohol **76** zu Lacton **80**.

In Schema 20 sind die Bedingungen angegeben, welche den direkten Zugang ausgehend von Alkohol **76** ermöglichten. Die Ausbeute dieser Reaktion konnte allerdings in mehreren Optimierungsversuchen nicht über 40% gesteigert werden. Darüber hinaus wurde bei Ansätzen größer 1 mmol ein drastischer Ausbeute-Verlust festgestellt, sodass auf die schrittweise Synthese von Verbindung **80** zurückgegriffen wurde.

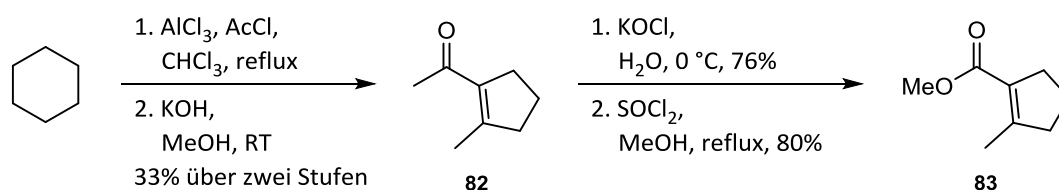


Schema 21: Synthese der Diene **81** und **75**.

Ausgehend von Lacton **80** konnten zwei verschiedene Diene erhalten werden (Schema 21). Dabei wurde einerseits Ketenacetal **81** über eine γ -Deprotonierung mithilfe von Et_3N und TBSOTf hergestellt, wohingegen eine D/BAL-H-Reduktion des Lactons zur Ausbildung von Furan **75** führte.

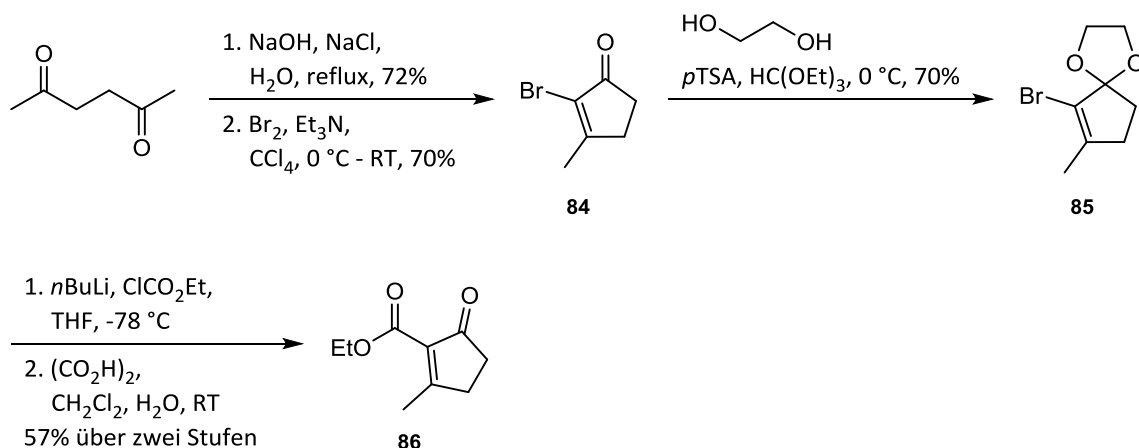
3.5.3 Synthese von Dienophilen für die Diels-Alder-Reaktion

Das Dienophil für die Diels-Alder-Reaktion sollte, wie bereits erwähnt, im Modellsystem noch nicht die Seitenkette beinhalten, sondern nur den Aufbau des C-Rings im Steroid-Gerüst zur Durchführung der Fragmentierungsreaktion ermöglichen. Das einfachste Dienophil stellt dabei Ester **83** dar (Schema 22). Er enthält neben der Carboxyl-Funktionalität nur die Methylgruppe und kann somit in drei Schritten dargestellt werden. Dazu wurde Cyclohexan nach einer Vorschrift von Harding *et al.* mit Aluminiumchlorid und Acetylchlorid behandelt, um Keton **82** zu erhalten. Anschließend wurde die Methylgruppe mittels KOCl durch Haloformabbau entfernt, wobei die entstandene freie Säure in einem nachfolgenden Schritt mit Methanol und Thionylchlorid verestert wurde.⁴⁵



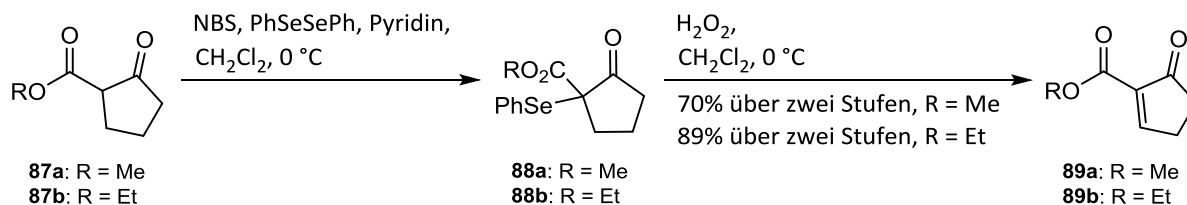
Schema 22: Synthese des ungesättigten Methylesters **83**.

Verbindung **86** wurde als zweites Dienophil ausgewählt, da es über eine zusätzliche Carbonylfunktion verfügt und sich somit sehr gut für eine Diels-Alder-Reaktion eignet. Die Synthese dieses Bausteins wurde in der Literatur beschrieben und konnte ausgehend von 2,5-Hexadion durchgeführt werden (Schema 23).⁴⁶ Aldol-Kondensation mit Natronlauge und anschließende Bromierung lieferten Keton **84**.⁴⁷ Im nächsten Schritt wurde die Carbonylfunktion mit Ethylenglykol als Acetal geschützt. Nun wurde mittels Halogen-Metall-Austausch unter Verwendung von *n*BuLi eine Vinylolithium-Spezies erzeugt, welche durch anschließende Zugabe von Chlorameisensäureethylester den entsprechenden Ester lieferte. Eine darauf folgende Hydrolyse des Acetals unter leicht sauren, wässrigen Bedingungen erzeugte Verbindung **86**.^{48,49}



Schema 23: Darstellung von Ester **86** als mögliches Dienophil.

Aufgrund der Tatsache, dass vierfach substituierte Doppelbindungen schwer zugänglich sind, wird die Reaktivität des Dienophils stark herabgesetzt. Daher sollte Verbindung **89** hergestellt werden, die wiederum über zwei elektronenziehende Reste verfügt, jedoch keinen vierten Doppelbindungs-Substituenten in Form einer Methylgruppe aufweist. Die einfache, literaturbekannte Reaktionsfolge zur Einführung der Doppelbindung am β -Keto-ester **87** (Schema 24) besteht aus der Einführung des Phenylselenids mit anschließender oxidativer Eliminierung.⁵⁰

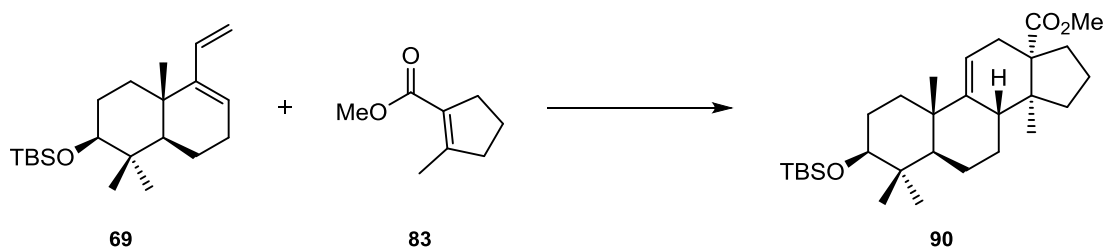


Schema 24: Zweistufige Synthese der Ester **89a** und **89b**.

3.5.4 Studien zur Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Steroid-Grundgerüsts

Der tetrazyklische Steroid-Grundkörper stellt den Vorläufer für den Schlüsselschritt der Fragmentierungsreaktion dar, wofür in ersten Versuchen ein Modellsystem entwickelt werden sollte. Die einfachste Variante der geplanten Diels-Alder-Reaktion ist in Schema 25 dargestellt. Aufgrund des Substitutionsmusters am Dien lässt sich die Regioselektivität der Reaktion schwer vorhersagen, allerdings wurde angenommen, dass der sterisch anspruchsvolle Methylester auf der Seite des unsubstituierten Olefins liegt. Des Weiteren ist die *syn*-Anordnung der 5-Ring-Substituenten des Dienophils durch die Doppelbindungs-

geometrie vorgegeben. Verbindung **90** entspricht dabei dem gewünschten *endo*-Produkt. Zusätzlich wurde davon ausgegangen, dass die axiale Methylgruppe in Dien **69** die Facialität des Angriffs steuert und sich das Dienophil aus sterischen Gründen von der unteren Seite nähert.



Schema 25: Beispiel für eine mögliche Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Steroid-Grundgerüsts.

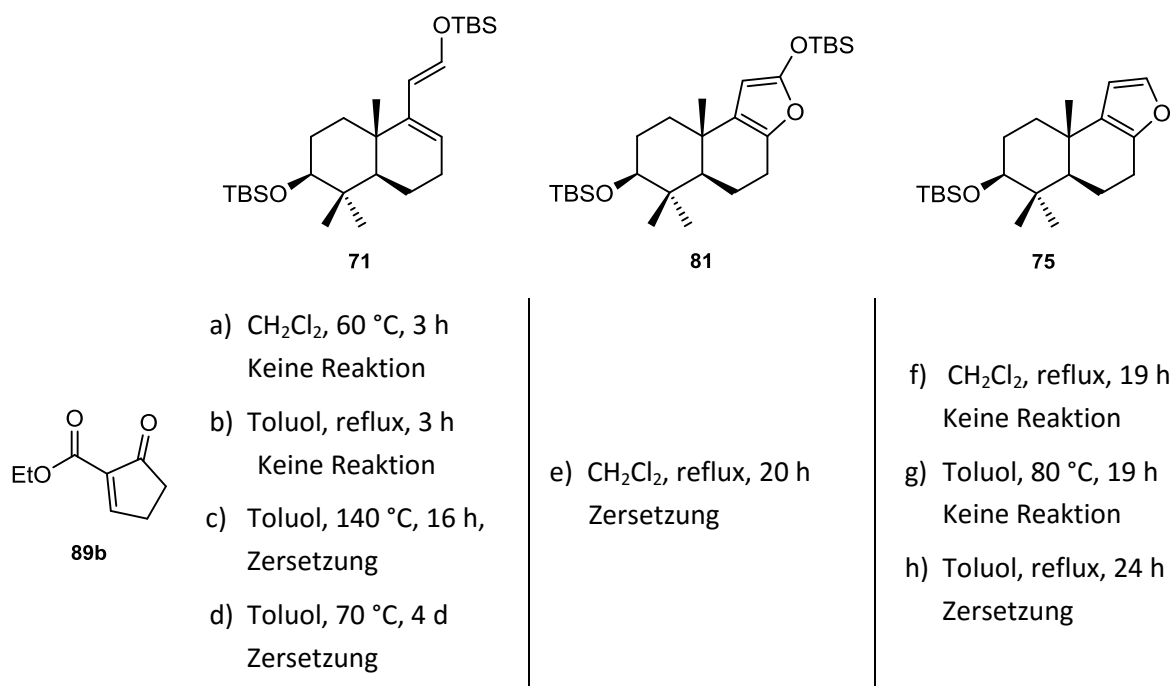
Diels-Alder-Zykloadditionen benötigen oft hohe Reaktions-Temperaturen. Zusätzlich wirkt sich ein erhöhter Druck meist vorteilhaft auf den Verlauf der Reaktion aus.

Tabelle 2: Bedingungen der Versuche zur thermischen Diels-Alder-Reaktion mit den Dienen **69**, **71** und **73**.

	 69	 71	 73
 83	a) Toluol, RT, 20 h Keine Reaktion	c) Toluol, reflux, 20 h Keine Reaktion	d) Toluol, 70 °C, 3 h Keine Reaktion e) Toluol, 150 °C, 20 h Keine Reaktion
	b) Toluol, reflux, 8 h Keine Reaktion		
 86	f) Toluol, 100 °C, 3 h Keine Reaktion	i) CH ₂ Cl ₂ , RT, 16 h Keine Reaktion	
	g) Toluol, 140 °C, 16 h Keine Reaktion	j) CH ₂ Cl ₂ , reflux, 6 h Keine Reaktion	
	h) Toluol, 170 °C, 6 h Keine Reaktion	k) CH ₂ Cl ₂ , 70 °C, 6 h Keine Reaktion	
		l) Toluol, 170 °C, 4 h Zersetzung	

Es wurden in ersten Versuchen Dien und Dienophil ohne Zusatz weiterer Reagenzien bei verschiedenen Temperaturen gerührt. Kam es dabei zu keinem Umsatz, wurden weitere Versuche in einem sealed tube durchgeführt. Eine Übersicht zu den Ergebnissen ist in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 2 behandelt die Versuche mit den Dienophilen **83** und **86**, wobei unter den verwendeten Bedingungen keine Produktbildung beobachtet werden konnte. Die Substrate erwiesen sich als sehr stabil und konnten auch nach Erhitzen auf 150 bis 170 °C im sealed tube reisoliert werden (Einträge e und h). Einzig Dien **71** zersetzte sich bei diesen Temperaturen, wie aus Eintrag l hervorgeht. Zusätzlich wurde im sealed tube auch mit dem häufig verwendeten Lösungsmittel CH₂Cl₂ bis auf 70 °C erhitzt, jedoch konnte kein Produkt isoliert werden (Eintrag k). Außerdem wurde bis zu 24 h erhitzt, da häufig Diels-Alder-Reaktionen beschrieben wurden, welche einige Tage für einen vollständigen Umsatz benötigen. Jedoch konnte selbst nach 24 h keine Produktbildung beobachtet werden.

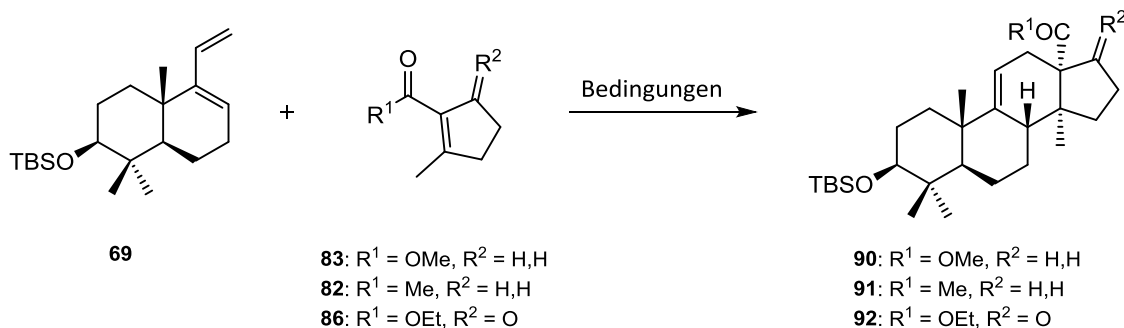
Tabelle 3: Bedingungen der Versuche zur thermischen Diels-Alder-Reaktion mit den Dienen **71**, **81** und **75**.



In Tabelle 3 sind die Versuche mit dem sterisch weniger anspruchsvollen und doppelt aktivierten Dienophil **89b** aufgeführt. Es konnte wiederum kein Produkt unter den verwendeten Bedingungen erhalten werden. Wie bereits in den vorangegangenen Versuchen zersetzte sich Dien **71** auch hier bei hohen Temperaturen, es konnte aber auch bei 70 °C und einer Reaktionszeit von vier Tagen nur Zersetzung beobachtet werden

(Eintrag d). Des Weiteren konnten die Verbindungen **81** und **75** nicht mit Ester **89b** zur Reaktion gebracht werden und zersetzten sich bei höheren Temperaturen.

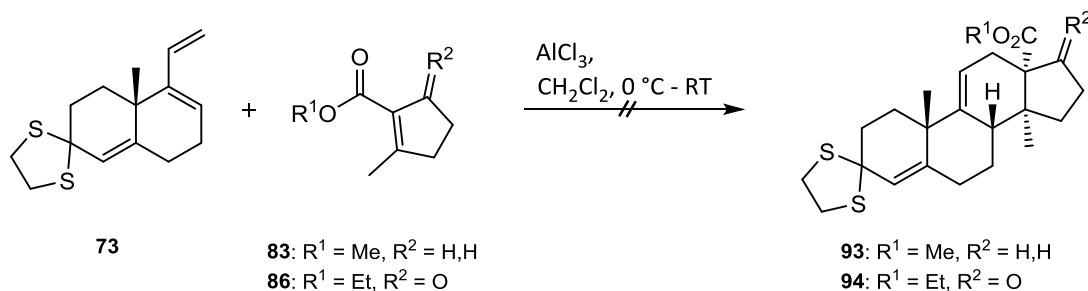
Tabelle 4: Studien zur Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktion mit Dien **69**.



Eintrag	Dienophil	Lewis-Säure	Lösungsmittel	Temp.	Ergebnis
1	83	Et ₂ AlCl	Toluol	0 °C - reflux	Keine Reaktion
2	83	AlCl ₃	Toluol	0 °C - reflux	Zersetzung
3	83	BF ₃ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	0 °C - RT	Keine Reaktion
4	83	BF ₃ ·OEt ₂	Toluol	RT - reflux	Zersetzung
5	82	Et ₂ AlCl	Toluol	0 °C - reflux	Keine Reaktion
6	82	AlCl ₃	Toluol	0 °C - reflux	Zersetzung
7	86	Et ₂ AlCl	CH ₂ Cl ₂	0 °C - reflux	Keine Reaktion

Aufgrund der fehlenden Produktbildung bei den thermischen Diels-Alder-Reaktionen, wurde versucht diese mittels Zugabe von Lewis-Säuren zu katalysieren. Viele Diels-Alder-Zykloadditionen werden durch saure Bedingungen katalysiert, wobei chirale Säuren auch enantioselektive Reaktionen ermöglichen. Des Weiteren wurden bessere Diastereoselektivitäten durch eine stärkere Bevorzugung des *endo*-Übergangszustandes beschrieben. Besonders Aluminium-basierte Reagenzien wie AlCl₃ oder Et₂AlCl werden dabei häufig verwendet.^{51,52}

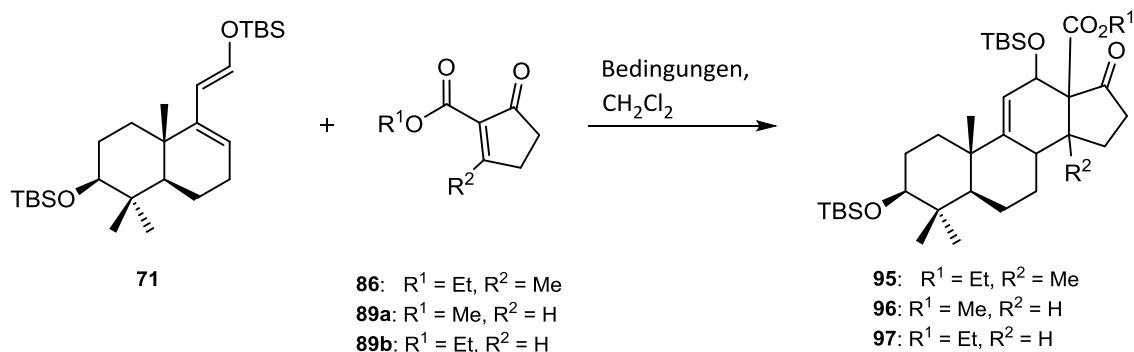
Erste Experimente wurden mit dem einfachsten Dien **69** durchgeführt und sind in Tabelle 4 dargestellt. Als Dienophil wurden dabei Methyl ester **83** (Einträge 1 bis 4) und sein Synthesevorläufer Keton **82** (Einträge 5 und 6) verwendet, wobei weder AlCl₃, Et₂AlCl noch BF₃·OEt₂ das gewünschte Produkt lieferten. Erwähnenswert ist dabei auch, dass hohe Temperaturen lediglich zur Zersetzung der Dienophile führten. Selbst das reaktivere Dienophil, Ethylester **86** führte unten den in Eintrag 7 beschriebenen Bedingungen zu keinem Umsatz.



Schema 26: Versuche zur Diels-Alder-Reaktion mit Dien **73** und $AlCl_3$ als Lewis-Säure.

In weiteren Versuchen wurde Dien **73** ebenso mit $AlCl_3$ behandelt (Schema 26). Wurde es dabei in Kombination mit Methyl ester **83** verwendet, konnte bei $0^\circ C$ keine Reaktion beobachtet werden und beim Aufwärmen auf Raumtemperatur zersetzte sich das Dienophil. Ethylester **86** war hingegen selbst bei diesen Reaktionsbedingungen stabil, setzte sich aber dennoch nicht mit **73** um.

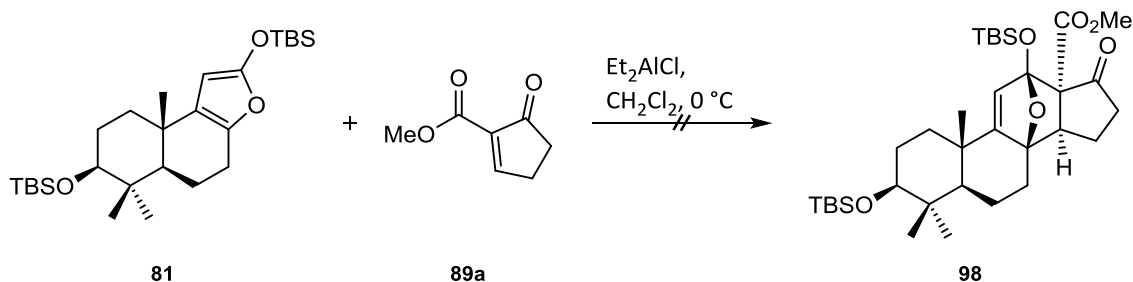
Dien **71** ging als einziges der vorliegenden Substrate eine Diels-Alder-Reaktion ein. Eine Auswahl der Bedingungen, die dafür getestet wurden, ist in Tabelle 5 dargestellt. Wurde Dienophil **86** verwendet, zersetzten sich die Edukte, bevor es zur Reaktion kam (Eintrag 1). Daher wurde Ethylester **89b** als Dienophil herangezogen, welcher lediglich eine dreifach substituierte Doppelbindung besitzt. Eintrag 2 zeigt, dass Aluminiumchlorid keinen geeigneten Katalysator darstellt, da es nur zur Hydrolyse des Silyl ethers führte. Der Einsatz von Et_2AlCl hingegen resultierte, wie in Eintrag 3 aufgeführt, im gewünschten Produkt **97**. Dabei entstanden allerdings auch viele Nebenprodukte, welche teilweise durch ihre ähnlichen Polaritäten nicht abgetrennt werden konnten. Aus diesem Grund ließ sich auch keine exakte Ausbeute bestimmen. Unter anderem entstand unter den meisten Bedingungen (Einträge 3 bis 6) auch Aldehyd **70** als Nebenprodukt. Dabei ist auch zu erwähnen, dass eine Variation der Reaktionstemperatur oder Menge der eingesetzten Lewis-Säure keine Verbesserung der Ausbeute brachte. Dies gilt auch für die Einträge 7 bis 10, bei denen Methyl ester **89a** als Dienophil verwendet wurde. Dabei zeigte sich, dass die für Ethylester **89b** optimierten Reaktionsbedingungen (Eintrag 3) in diesem Fall nur zur Zersetzung der Edukte (Eintrag 7) führten, weshalb Versuche bei tieferen Temperaturen (-50 bis $-10^\circ C$) durchgeführt wurden. Allerdings konnte auch mit dieser Versuchsanordnung durch Variation der Äquivalente kein besseres Ergebnis als 11% (Eintrag 9) erzielt werden. Daher wurden weitere Lewis-Säuren getestet, aber weder die Zugabe von Me_3Al , noch $SnCl_2$ oder $TiCl_4$ führte zum gewünschten Produkt **96** (Einträge 11 bis 13).

Tabelle 5: Studien zur Diels-Alder-Reaktion von Dien **71** mit den Dienophilen **86**, **89a** und **89b** mit verschiedenen Lewis-Säuren.


Eintrag	Dienophil	Lewis-Säure	Äquivalente	Temp.	Ergebnis
1	86	Et ₂ AlCl	0.5	0 °C	Zersetzung
2	89b	AlCl ₃	0.2	0 °C	Aldehyd 70
3	89b	Et ₂ AlCl	0.5	0 °C - RT	30% 97
4	89b	Et ₂ AlCl	0.2	0 °C - RT	Aldehyd 70
5	89b	Et ₂ AlCl	1.0	-20 °C	25% 97
6	89b	Et ₂ AlCl	0.2	-50 °C	17% 97
7	89a	Et ₂ AlCl	0.5	0 °C	Zersetzung
8	89a	Et ₂ AlCl	0.2	-50 - -10 °C	8% 96
9	89a	Et ₂ AlCl	0.5	-50 - -10 °C	11% 96
10	89a	Et ₂ AlCl	1.0	-50 - -10 °C	Zersetzung
11	89a	Me ₃ Al	0.5	0 °C - RT	Zersetzung
12	89a	SnCl ₂	0.5	0 °C	Aldehyd 70
13	89a	TiCl ₄	0.5	-30 °C	Zersetzung

Die beste Ausbeute, die im Rahmen dieser Arbeit erhalten werden konnte, liegt unter 30% und die Reaktionsbedingungen dazu sind in Eintrag 3, Tabelle 5 beschrieben. Dabei ist auch zu erwähnen, dass die Reaktion schwer zu reproduzieren war, sodass nicht nur Abweichungen in der erhaltenen Produktmenge erfolgten, sondern teilweise auch gar kein Produkt isoliert werden konnte.

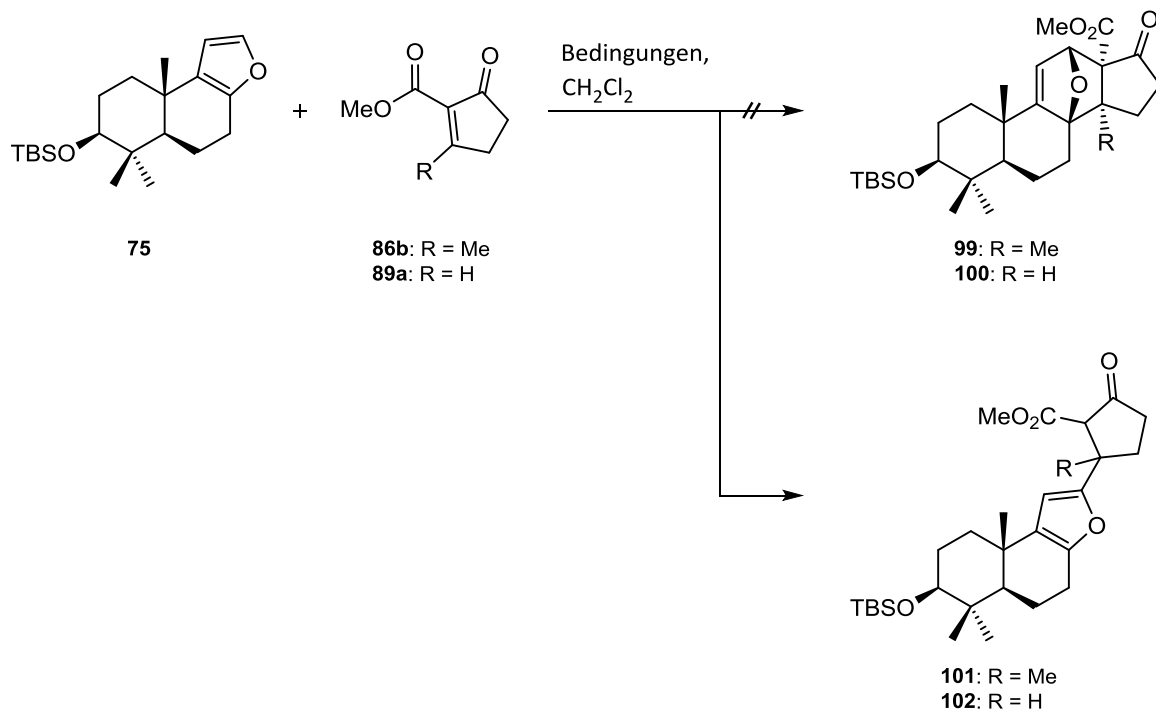
Dien **81** wurde ausschließlich mit Dienophil **89a** in einer Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktion eingesetzt (Schema 27). Da Verbindung **89a** keine Methylgruppe besitzt, sollte sie von den zur Verfügung stehenden Dienophilen am reaktivsten sein und daher am wahrscheinlichsten mit dem sterisch relativ anspruchsvollen Dien **81** reagieren. Allerdings zersetzte sich **81** in Anwesenheit von Et₂AlCl schon bei 0 °C.



Schema 27: Versuch zur Zyklisierung zwischen **81** und **89a**.

Furan **75** wurde ebenfalls in Versuchen zur Lewis-Säure-Katalyse eingesetzt. Dabei konnte schon in den ersten Experimenten mit Et_2AlCl eine Reaktion mit den Estern **86b** und **89a** beobachtet werden. Wie in Tabelle 6 angegeben, entstand dabei allerdings nicht die gewünschte Verbindung **99** oder **100**, sondern **101** bzw. **102**. Dieses Ergebnis lässt sich durch eine 1,4-Addition an das α,β -ungesättigte Carbonyl des Dienophils erklären. Weitere Versuche, Reaktionsbedingungen zu finden, welche eine Diels-Alder-Reaktion begünstigen, schlugen fehl.

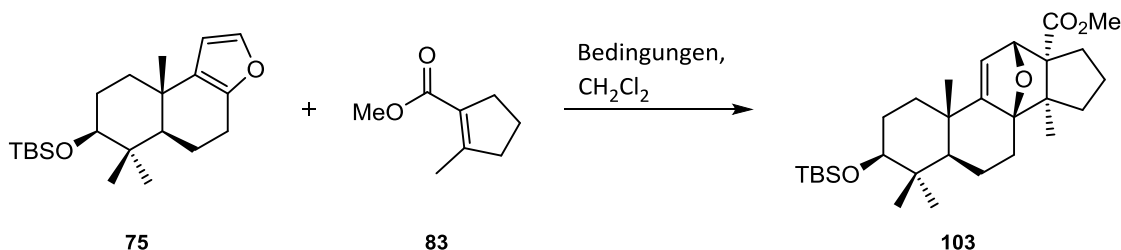
Tabelle 6: Versuche zur Diels-Alder-Reaktion mit Dien **75** und den Dienophilen **86b** und **89a**.



Eintrag	Dienophil	Lewis-Säure	Temp.	Ergebnis
1	86b	Et_2AlCl	-78 °C - RT	85% 101
2	89a	Et_2AlCl	-10 - 0 °C	45% 102

Nachdem die vorangegangenen Versuche mit Dien **75** zu den Nebenprodukten **101** und **102** geführt hatten, wurden auch zu Methylester **83** Studien durchgeführt. Dieser ist weniger aktiviert als seine Keto-Analoga und damit auch ein schlechterer Michael-Akzeptor. Es kam aber, unter den in Tabelle 7 aufgeführten Bedingungen, weder zur Diels-Alder-Reaktion noch zur 1,4-Addition. Wurde Et_2AlCl in der Reaktion verwendet, konnte bei tiefen Temperaturen bis $0\text{ }^\circ\text{C}$ kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 1). Beim Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kam es zur Zersetzung (Eintrag 2). Dies konnte auch beim Einsatz von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ festgestellt werden (Einträge 3 und 4), welches allerdings schon bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zur Zersetzung führte. Außerdem wurde in einem zusätzlichen Experiment mit Bortrichlorid ebenfalls kein Produkt erhalten (Eintrag 5).

Tabelle 7: Studien zur Zyklisierung zwischen Furan **75** und Methylester **83**.

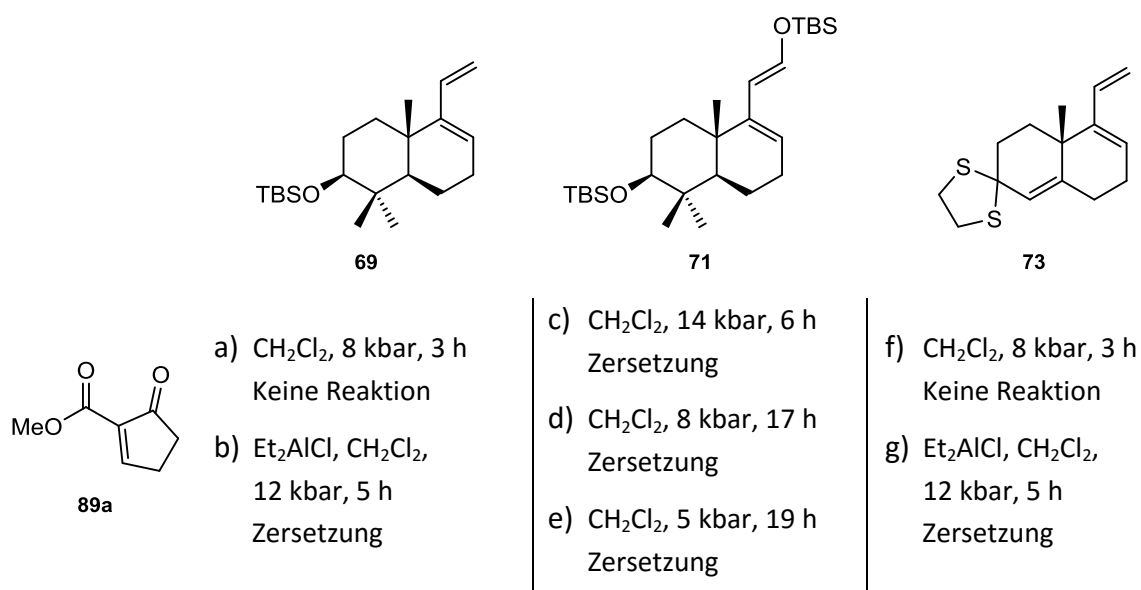


Eintrag	Lewis-Säure	Äquivalente	Temp.	Ergebnis
1	Et_2AlCl	0.2	$-78\text{ }^\circ\text{C} - 0\text{ }^\circ\text{C}$	75 und 83 reisoliert
2	Et_2AlCl	0.2	$0\text{ }^\circ\text{C} - \text{RT}$	Zersetzung
3	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	0.5	$0\text{ }^\circ\text{C}$	Zersetzung
4	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	0.2	$-78 - -0\text{ }^\circ\text{C}$	75 und 83 reisoliert
5	BCl_3	0.2	$-78 - -0\text{ }^\circ\text{C}$	Zersetzung

Thermische oder Lewis-Säure-Aktivierung führten unter keiner der verwendeten Bedingungen zur Diels-Alder-Reaktion bzw. annehmbaren Ausbeuten. Eine weitere Möglichkeit, Diels-Alder-Reaktionen zu induzieren bzw. ihre Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen ist die Durchführung unter hohen Drücken von 1 bis 20 kbar.⁵³ Daher wurden weitere Studien mit einer Hochdruckapparatur durchgeführt, welche in Tabelle 8 und Tabelle 9 zusammengefasst sind. Methylester **89a** wurde als reaktivstes Dienophil als erstes mit allen Dienen getestet. Dabei zeigte Verbindung **69** bei einem Druck von 8 kbar keinen Umsatz, wurde allerdings Et_2AlCl zugesetzt und der Druck auf 12 kbar erhöht, zersetzten sich die Startmaterialien (Einträge a und b, Tabelle 8). Dien **71** war unter keiner der angegebenen

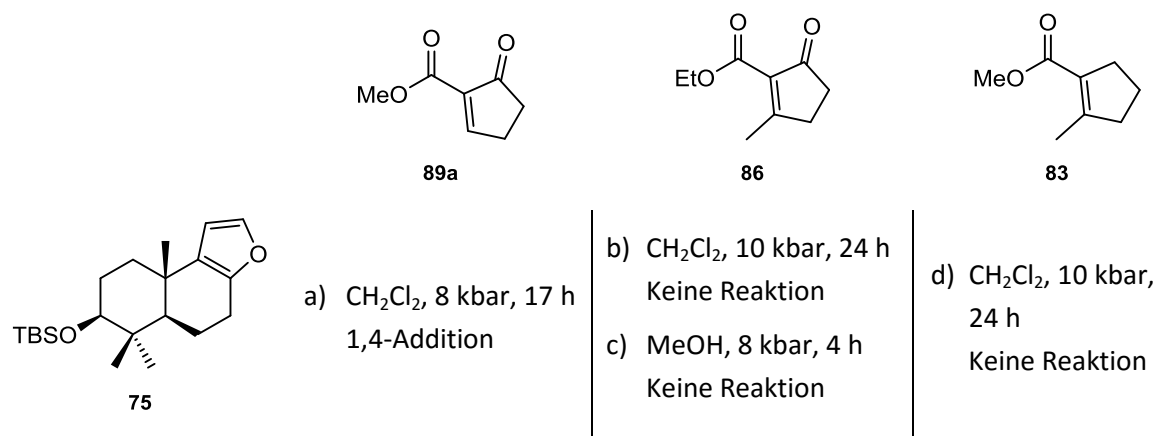
Bedingungen stabil. In den Einträgen c, d und e wurde der Druck variiert, aber bereits bei Verwendung von 5 kbar konnten anschließend weder Edukt noch Produkt isoliert werden. Dien **73** verhielt sich unter Hochdruck-Bedingungen ähnlich wie Verbindung **69**, da auch in diesem Fall bei einem Druck von 8 kbar keine Reaktion stattfand (Eintrag f). Darüber hinaus führte auch die Kombination mit Et₂AlCl als Lewis-Säure unter hohem Druck von 12 kbar zur Zersetzung des Startmaterials (Eintrag g).

Tabelle 8: Versuche zur Diels-Alder-Reaktion unter Hochdruck mit den Dienen **69**, **71** und **73**.



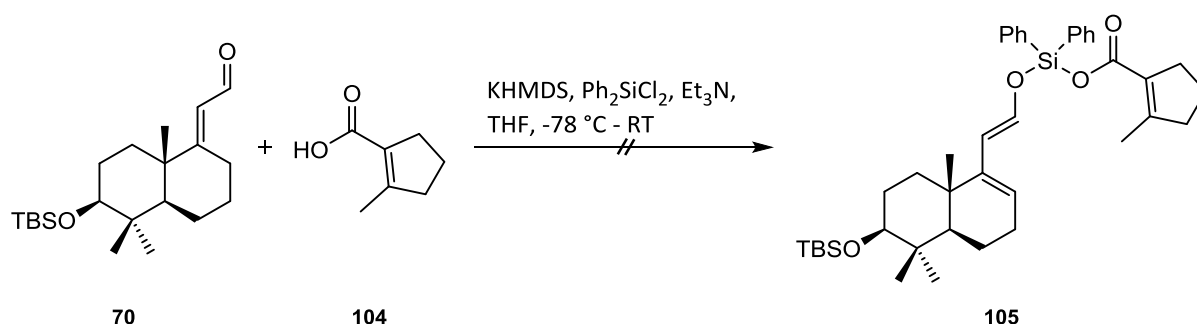
Besonders jene Reaktionen, bei denen Furan als Dien verwendet wird, laufen bevorzugt unter hohem Druck ab. Gewisse Diels-Alder-Reaktionen mit Furan reagieren ausschließlich unter Hochdruck-Bedingungen zum gewünschten Produkt.⁵⁴

Tabelle 9: Bedingungen zu den Hochdruckreaktionen mit Furan **75**.



In Folge wurden Versuche zur Diels-Alder-Zyklisierung von Furan **75** mit allen drei Dienophilen durchgeführt (Tabelle 9). Methylester **89a** fungierte auch hier als Michael-Akzeptor und nicht als Dienophil und führte zu Verbindung **102** (Eintrag a). Dahingegen konnte Ethylester **86** sowohl nach den Reaktionen in CH_2Cl_2 bei 10 kbar, als auch bei 8 kbar in Methanol reisoliert werden (Einträge b und c). Dasselbe gilt für den Versuch, Dien **75** mit Dienophil **83** bei einem Druck von 10 kbar umzusetzen (Eintrag d).

Des Weiteren wurde versucht, das Dien mithilfe einer Silylether-Brücke mit dem Dienophil zu verbinden und somit eine räumliche Nähe der beiden Reaktanden zu erzwingen. Dafür sollte Verbindung **105** hergestellt werden, welche anschließend in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion umgesetzt werden könnte. Es war allerdings nicht möglich, die freie Säure **104** mit dem ungesättigten Aldehyd **70** über eine Diphenylsilyl-Einheit zu verknüpfen (Schema 28).⁵⁵



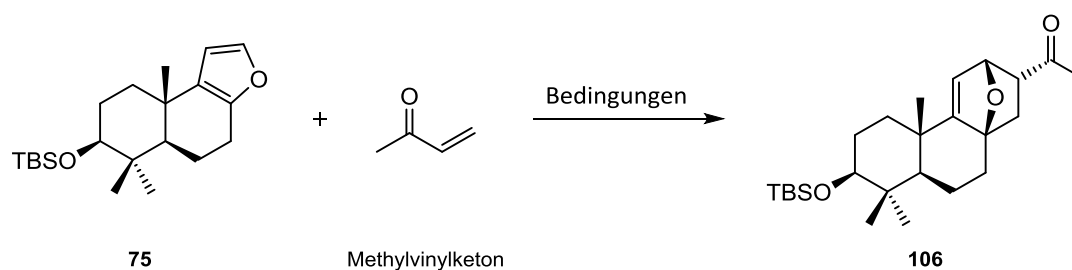
Schema 28: Versuch zur Verknüpfung von Aldehyd **70** mit Säure **104** für eine anschließende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion.

Nachdem es nicht möglich war mit zyklischen Dienophilen, ein Diels-Alder-Produkt in akzeptablen Ausbeuten zu erhalten, wurden weiterführende Versuche mit linearen Bausteinen wie Methylvinylketon in Kombination mit Dien **75** durchgeführt. Wie Tabelle 10 zeigt, wurden sowohl verschiedene Lewis-Säuren als auch thermische Bedingungen untersucht. Einfaches Erhitzen von Furan **75** in Methylvinylketon ohne weiteren Lösungsmittelzusatz, ergab bei 80 °C keine Reaktion. Wurde die Temperatur der Reaktionsmischung im sealed tube auf 130 °C erhöht, zersetzte sich **75** langsam, sodass nach 16 h nur noch Reste dieser Verbindung isoliert werden konnten (Eintrag 1). Zugabe von Et_2AlCl führte auch hier zur 1,4-Addition an das ungesättigte Keton (Eintrag 2). Schwächere Lewis-Säuren wie Magnesiumbromid oder Lithiumchlorid zeigten in weiteren Versuchen keinen Umsatz der Startmaterialien (Einträge 3 und 7). Die Einträge 4 und 5 sind Beispiele aus

den Reaktionen, welche mit anderen Lewis-Säuren wie Zinkbromid oder Eisen(III)-chlorid durchgeführt wurden. Dabei kam es in beiden Fällen zur Zersetzung des Diens.

Die Wahl eines Lösungsmittels, bei dem es zu hydrophoben Wechselwirkungen kommt, kann Diels-Alder-Reaktionen stark beschleunigen. Dabei zeigt besonders Wasser einen positiven Effekt, welcher durch die Zugabe von Lithiumchlorid weiter gesteigert werden kann.⁵⁶ Deshalb wurden zusätzliche Versuche in Wasser durchgeführt (Einträge 6 und 7), welche aber auch nach langem Erhitzen im sealed tube auf bis zu 140 °C und Zugabe von Lithiumchlorid nicht zum gewünschten Produkt führten.

Tabelle 10: Studien zur Diels-Alder-Reaktion von Furan **75** mit Methylvinylketon.

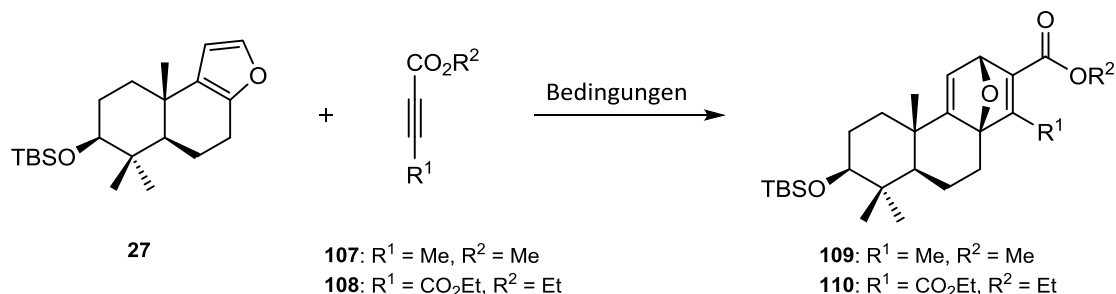


Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temp.	Zeit	Ergebnis
1	–	–	80 - 130 °C	16 h	Zersetzung
2	Et ₂ AlCl	CH ₂ Cl ₂	0 °C	1 h	1,4-Addition
3	MgBr ₂	CH ₂ Cl ₂	-78 °C - RT	50 h	Keine Reaktion
4	ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	0 °C	2 h	Zersetzung
5	FeCl ₃	CH ₂ Cl ₂	-78 °C - 0 °C	2 h	Zersetzung
6	–	H ₂ O	120 °C	48 h	Keine Reaktion
7	LiCl	H ₂ O	140 °C	22 h	Keine Reaktion

Anstatt eines Olefins als Dienophil wurde in weiteren Studien ein Alkin verwendet. Die Versuche, die Alkine **107** und **108** mit Furan **75** in einer Diels-Alder-Reaktion umzusetzen, sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Dabei konnte durch Zusatz von Et₂AlCl kein Umsatz zu dem jeweiligen Produkt beobachtet werden (Einträge 1 und 4). Ein Erhitzen des Reaktionsgemisches in Toluol zeigte keine Reaktion von Alkin **107**, wodurch beide Edukte isoliert werden konnten (Eintrag 2). Selbst weiteres Erhitzen auf 180 °C im sealed tube brachte keinen Erfolg (Eintrag 3). Bei den Reaktionen mit Alkin **108** führte ein Erwärmen der Reaktionslösung im Gegensatz dazu zur Zersetzung des Diens (Einträge 5 und 6). Dabei ist auch erwähnenswert, dass der Zerfall bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel viel

langsamer vorstättenging. Jedoch konnten keine Bedingungen gefunden werden, welche zur Produktbildung führten.

Tabelle 11: Bedingungen der Versuche zur Diels-Alder-Reaktion mit den Alkinen **107** und **108**.

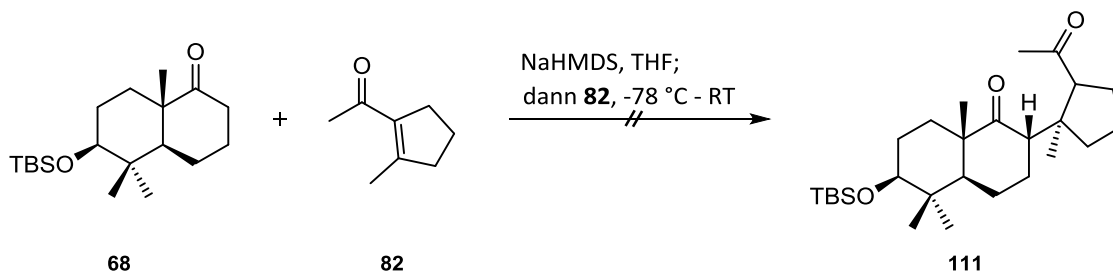


Eintrag	Alkin	Zusatz	Lösungsmittel	Temp.	Ergebnis
1	107	Et_2AlCl	CH_2Cl_2	0 °C - RT	Keine Reaktion
2	107	–	Toluol	70 - 110 °C	Keine Reaktion
3	107	–	Toluol	180 °C	Keine Reaktion
4	108	Et_2AlCl	CH_2Cl_2	0 °C - RT	Zersetzung
5	108	–	Toluol	70 °C	Zersetzung
6	108	–	THF	70 °C	Zersetzung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Diels-Alder-Reaktion mit den synthetisierten Dienen und Dienophilen zum Aufbau eines Steroid-Grundgerüsts im Rahmen dieser Arbeit nicht zufriedenstellend durchgeführt werden konnte. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde nach Alternativen zur Diels-Alder-Reaktion gesucht.

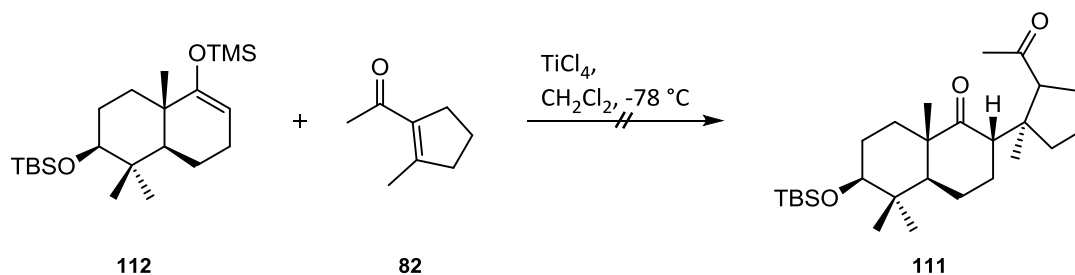
3.5.5 Weitere Studien zum Aufbau des Steroid-Grundgerüsts mittels 1,4-Addition

Eine alternative Strategie zur Herstellung des tetrazyklischen Kohlenstoff-Gerüsts eines Steroids basierte auf einem schrittweisen Aufbau des C-Rings. Dazu konnten teilweise die Substrate für die Diels-Alder-Reaktion herangezogen werden. In einem ersten Ansatz wurde versucht, Verbindung **68** mit **82** über eine 1,4-Addition zu verknüpfen (Schema 29). Ausgehend von Produkt **111** hätte anschließend wiederum deprotoniert und der 6-Ring in einer Aldol-Reaktion geschlossen werden können.



Schema 29: Versuch zur 1,4-Addition von **68** an **82**.

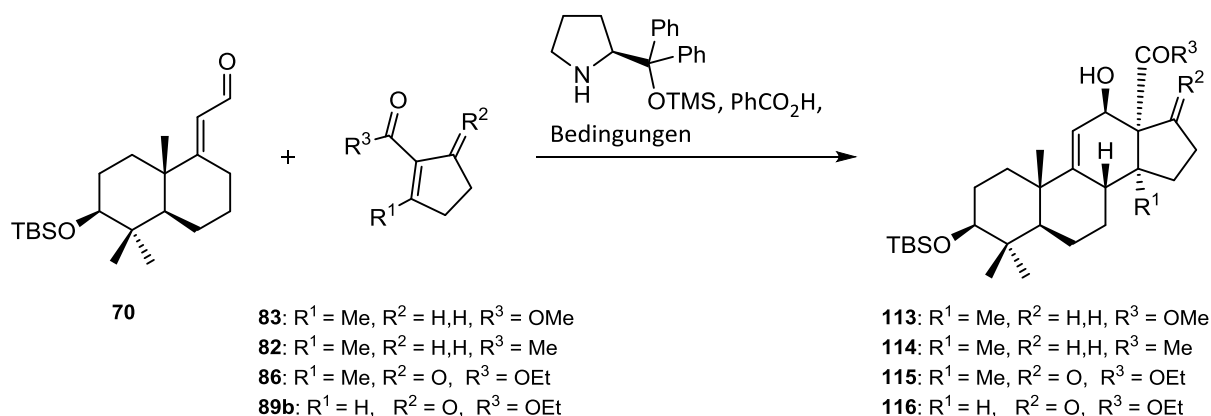
Keton **68** wurde dazu mit NaHMDS enolisiert und anschließend mit Michael-Akzeptor **82** versetzt. Die Deprotonierung von **68** mit NaHMDS wurde bereits in früheren Versuchen erfolgreich durchgeführt, die Reaktion mit dem ungesättigten Keton **82** fand aber nicht statt. Auch nach Erwärmen des Reaktionsgemischs auf Raumtemperatur, konnten beide Startmaterialien unverändert isoliert werden.



Schema 30: Versuch zur TiCl_4 -vermittelten 1,4-Addition.

Ein weiterer Versuch zur 1,4-Addition ging von TMS-Enolether **112** aus. Dabei sollte die Reaktion durch Lewis-Säure Aktivierung mit TiCl_4 begünstigt werden. Allerdings konnte auch mit den in Schema 30 verwendeten Bedingungen kein Produkt erhalten werden.

Der Aufbau eines Steroid-Grundgerüsts über eine 1,4-Addition ist auch ausgehend von ungesättigten Aldehyden möglich. Jørgensen *et al.* entwickelten eine Methode, welche einen asymmetrischen Zugang zu solchen Tetrazyklen ermöglicht.⁵⁷ Dabei wird mithilfe ihres chiralen, Prolin-basierten Katalysators der jeweilige ungesättigte Aldehyd zum entsprechenden Enamin umgesetzt, welches anschließend über eine Michael-Reaktion an Baustein **83** addiert. In diesem Fall kommt es auch direkt zum Ringschluss durch einen nachfolgenden nucleophilen Angriff des entstandenen Enolats an den Aldehyd.⁵⁸

Tabelle 12: Versuche zur Zyklisierung mit dem Jørgensen-Katalysator.

Eintrag	Michael Akzeptor	Lösungsmittel	Temp.	Ergebnis
1	83	CH ₃ CN	0 – 80 °C	Keine Reaktion
2	82	CH ₃ CN	0 °C	Keine Reaktion
3	86	CH ₃ CN	0 °C - RT	Keine Reaktion
4	86	CHCl ₃	RT	Keine Reaktion
5	89b	CH ₃ CN	0 °C - RT	Keine Reaktion

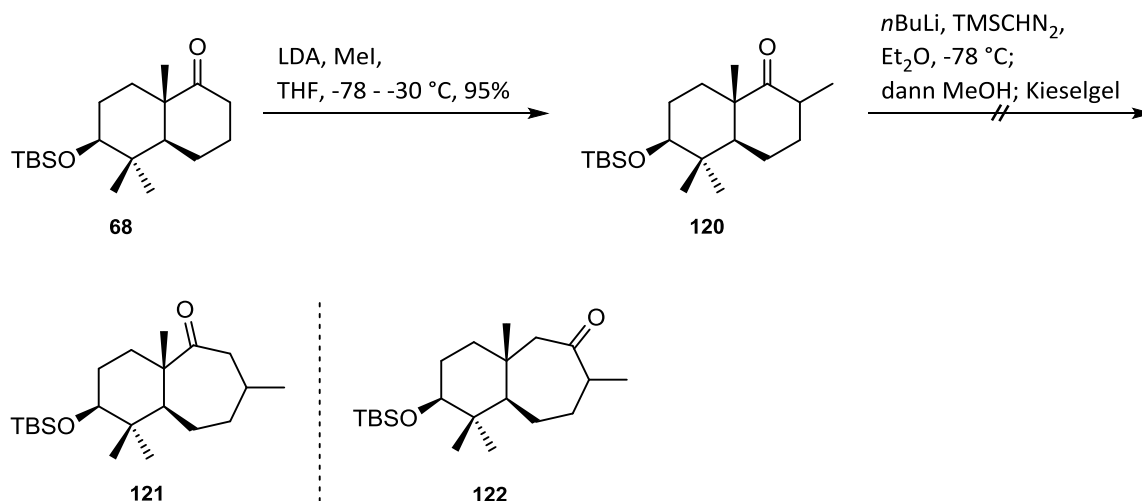
Versuche mit Aldehyd **70** unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen führte, wie in Tabelle 12 angegeben, nicht zum gewünschten Produkt. Es wurden dafür unter anderem der ungesättigte Ester **83** und das Enon **82** verwendet. Dabei wurden in beiden Fällen die Edukte reisoliert, selbst nach Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 80 °C (Einträge 1 und 2). Der doppelt ungesättigte Ester **86** setzte sich weder in CH₃CN noch in CHCl₃ mit **70** um (Einträge 3 und 4). Auch unter Verwendung von Ethylester **89b**, welcher keine Methylgruppe enthält, konnten nur die Startmaterialien isoliert werden (Eintrag 5).

Diese ernüchternden Ergebnisse führten zu dem Entschluss, diesen retrosynthetischen Ansatz nicht weiter zu verfolgen.

3.6 Studien zur zweiten retrosynthetischen Strategie

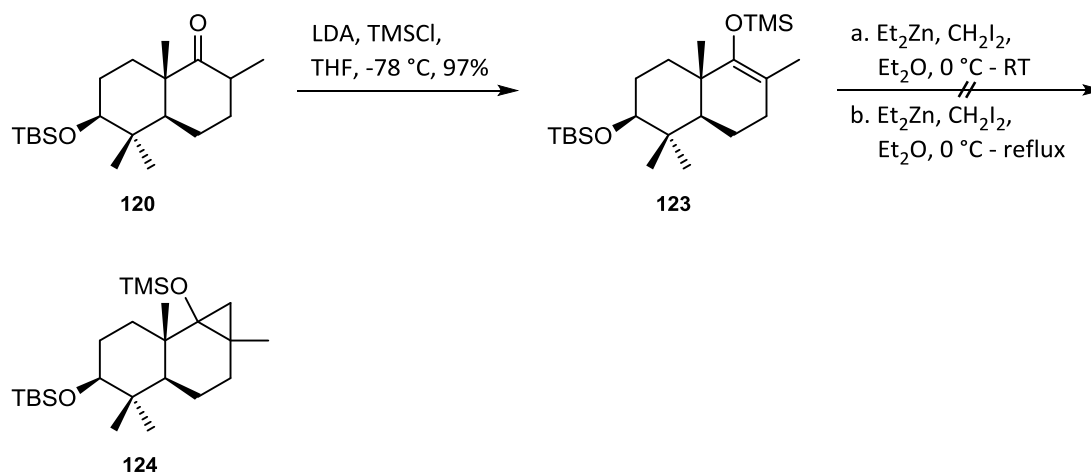
3.6.1 Studien zur Ringerweiterung des B-Rings

Die zweite retrosynthetische Strategie für Schiglauton A (**8**) entspricht einer linearen Synthese, in der die Ringe des Trizykus nacheinander aufgebaut werden. Als Ausgangspunkt dafür kann auf Keton **68** zurückgegriffen werden, welches bereits den sechsgliedrigen A-Ring besitzt. Der zweite Zyklus sollte nun durch eine Erweiterung des B-Rings gebildet werden.



Schema 31: α -Methylierung von Keton **68** und Versuch einer anschließenden Ringerweiterung mit TMSCHN₂.

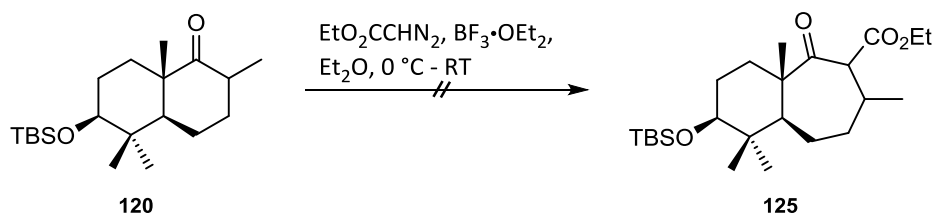
In einem ersten Schritt wurde der Vorläufer **120** durch α -Methylierung mit LDA und Methyljodid hergestellt, um die für Schiglauton A (**8**) benötigte Methylgruppe einzuführen. Dieser wurde anschließend mit TMS-Diazomethan und $n\text{BuLi}$ behandelt, wodurch je nach Regioselektivität 7-Ring **121** oder **123** erhalten werden sollten (Schema 31).⁵⁹ Unabhängig davon stellen beide Ketone einen geeigneten Baustein für die weitere Synthese dar. Tatsächlich konnte jedoch keines der beiden Produkte isoliert werden.



Schema 32: Versuchte Cyclopropanierung ausgehend von TMS-Enolether **123**.

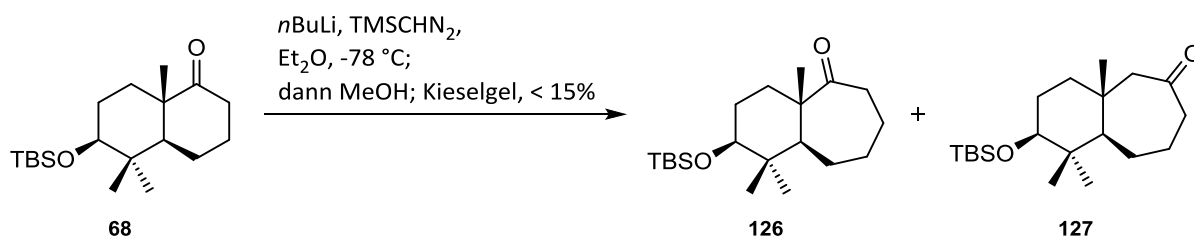
Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des 7-Rings ist eine Cyclopropanierung am 6-Ring mit anschließender Öffnung des gespannten 3-Ring-Systems. Dafür wird Enolether **123** als Vorläufer benötigt, welcher ausgehend von Keton **120** durch Versetzen mit LDA und TMSCl zugänglich war. Die anschließende Simmons-Smith-Cyclopropanierung mit Et₂Zn und CH₂I₂

verlief allerdings nicht erfolgreich. Selbst nach Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss konnte kein Umsatz beobachtet werden (Schema 32). Es konnte dabei lediglich Keton **120** reisoliert werden.



Schema 33: Geplante 7-Ring-Synthese mit Ethyldiazoacetat ausgehend von Keton **120**.

Zusätzlich wurden Versuche zur Ringerweiterung von Verbindung **120** mit Ethyldiazoacetat durchgeführt, wobei auch hier der gewünschte Ethylester **125** nicht erhalten werden konnte (Schema 33). Obwohl es noch weitere Methoden für diese Transformation gibt, wurde an dieser Stelle beschlossen, Verbindung **68** als Substrat für weitere Versuche zur Ringerweiterung zu verwenden, da Keton **120** durch die zusätzliche Methylgruppe sterisch gehindert zu sein scheint.

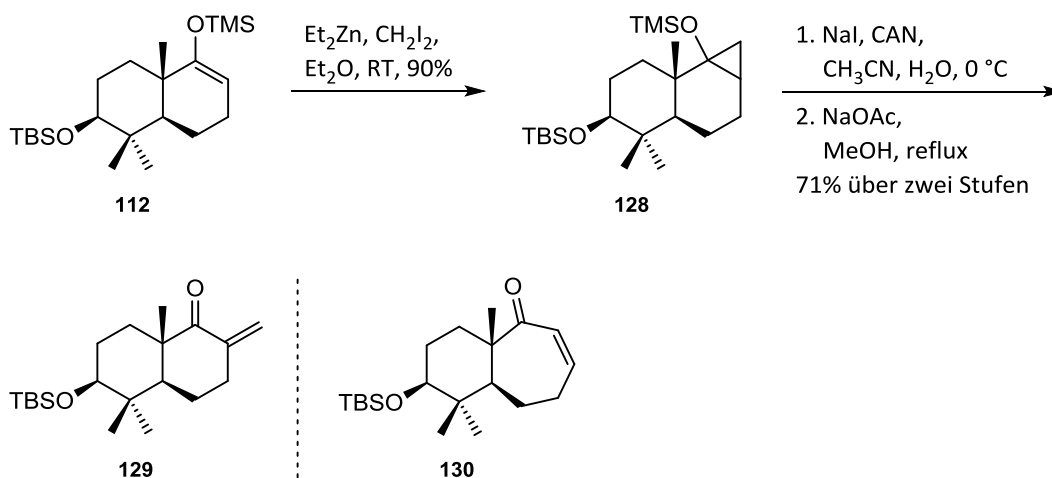


Schema 34: Ringerweiterung mit TMSCHN₂ ausgehend von Verbindung **68**.

Die direkte Ringerweiterung mit TMS-Diazomethan und *n*BuLi zu den möglichen Produkten **126** und **127** ist in Schema 34 dargestellt. Dabei wurden beide Verbindungen erhalten, wobei die Ausbeute auch durch mehrere Optimierungsversuche nicht über 15% gesteigert werden konnte.

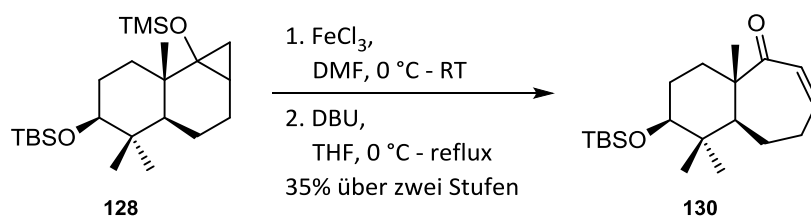
Für die Simmons-Smith-Reaktion wurde TMS-Enolether **112** verwendet, welcher in sehr guten Ausbeuten mit Et₂Zn und CH₂I₂ zu Cyclopropan **128** umgesetzt wurde. Die anschließende Ringöffnung wurde mit Natriumiodid und Cer(IV)-ammoniumnitrat, gefolgt von einer Aufarbeitung mit Natriumacetat in heißem Methanol durchgeführt. Das dabei entstandene ungesättigte Keton erwies sich aber nach genauerer Analyse nicht als die

gewünschte Verbindung **130**, sondern als Enon **129**, welches durch Brechen der falschen Cyclopropan-Bindung entsteht (Schema 35).



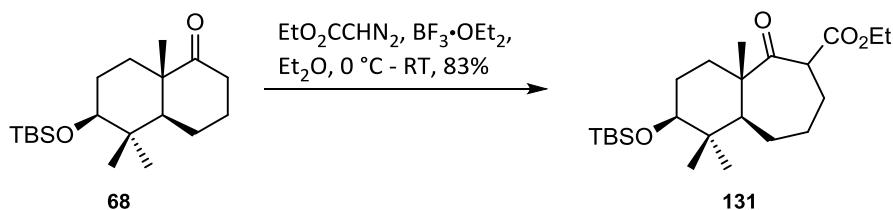
Schema 35: Cyclopropanierung und Ring\u00f6ffnung zu Enon **129**.

Die \u00d6ffnung eines Cyclopropan zum unges\u00e4ttigten Keton wird h\u00e4ufig mittels FeCl_3 und anschließender Eliminierung des entstandenen β -Chlorketons mit Base erreicht. Dabei verlief der erste Schritt problemlos, wohingegen die Behandlung mit Natriumacetat nur zur Zersetzung des Edukts f\u00fchrte. Wurde stattdessen DBU im zweiten Schritt verwendet, konnte das gew\u00fcnschte Produkt **130** erhalten werden. Allerdings wurde auch nach Optimierung der Reaktionsbedingungen nur eine moderate Ausbeute von 35% \u00fcber beide Stufen erreicht.



Schema 36: \u00d6ffnung des Cyclopropan **128** mit FeCl_3 .

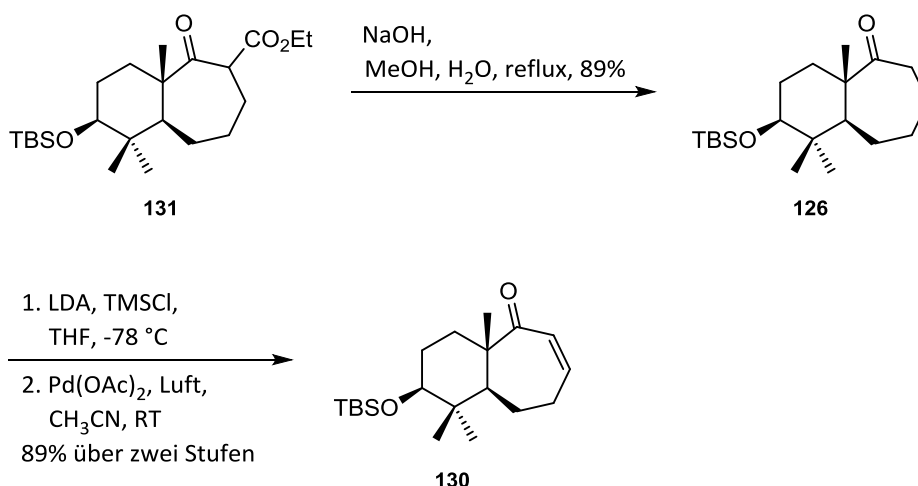
Eine weitere M\u00f6glichkeit f\u00fcr die Ringerweiterung ist in Schema 37 dargestellt. Dabei konnte Keton **68** in guten Ausbeuten mit Ethyldiazoacetat zu Ester **131** umgesetzt werden. Daher wurden in der weiteren Synthese diese Bedingungen verwendet, auch wenn dies, im Gegensatz zur Variante der Cyclopropanierung (Schema 36) eine h\u00f6here Anzahl der ben\u00f6tigten Stufen bedeutet.



Schema 37: Synthese des Ethylesters **131** durch Ringerweiterung.

3.6.2 Synthese des Bausteins **134** durch 1,4-Addition

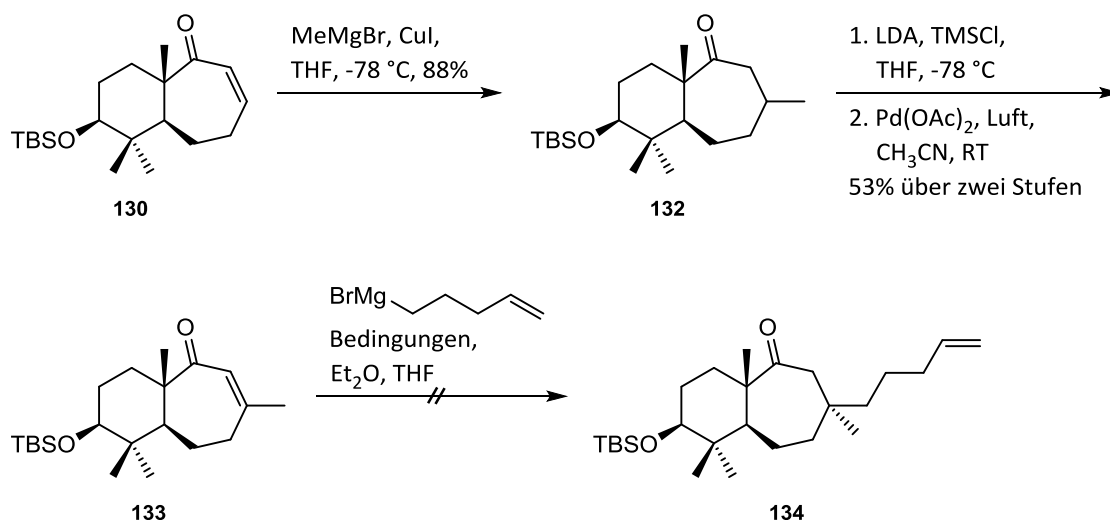
Ausgehend von Verbindung **131** konnte das ungesättigte Keton **130** über drei Stufen hergestellt werden. Dazu wurde der Ethylester mit Natronlauge decarboxyliert und das Keton der resultierenden Verbindung **126** in den TMS-Enolether überführt (Schema 38). Dieser stellte sich als geeignetes Edukt für eine Saegusa-Ito-Oxidation heraus, welche mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Luftsauerstoff in guten Ausbeuten verlief.



Schema 38: Synthese des ungesättigten Ketons **130**.

Mit Verbindung **130** wurde der benötigte Baustein für die beiden 1,4-Additionen hergestellt. Das Einführen der beiden Alkylreste erzeugt dabei ein neues Stereozentrum, dessen Konfiguration über die Reihenfolge der 1,4-Additionen steuerbar sein sollte.

Als erste Variante wurde ein Methyl-Cuprat an den Michaelakzeptor addiert (Schema 39). Leider konnte das dabei gebildete Enolat nicht *in situ* mit TMSCl abgefangen werden, sodass der Enolether in einem anschließenden Schritt erzeugt werden musste.



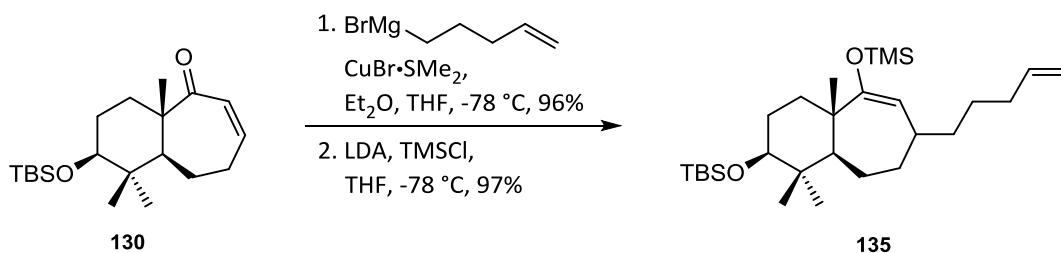
Schema 39: 1,4-Additionssequenz zur geplanten Synthese von Verbindung **134**.

Eine zweite Saegusa-Ito-Oxidation, unter denselben Bedingungen wie zuvor, lieferte das ungesättigte Keton **133** in moderaten Ausbeuten. Von einer Optimierung der Bedingungen wurde abgesehen, da die darauf folgende 1,4-Addition nicht das gewünschte Produkt lieferte (Tabelle 13) und damit diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt wurde.

Tabelle 13: Bedingungen der Versuche zur 1,4-Addition an Verbindung **133** (Zusatz zu Schema 39).

Eintrag	Cu(I) Reagenz	Zusatz	Temp.	Ergebnis
1	CuI	–	-78 °C	Keine Reaktion
2	CuI	–	-78 - 0 °C	Keine Reaktion
3	CuBr·SMe ₂	–	-78 °C	Keine Reaktion
4	CuBr·SMe ₂	LiCl	-78 °C	Keine Reaktion

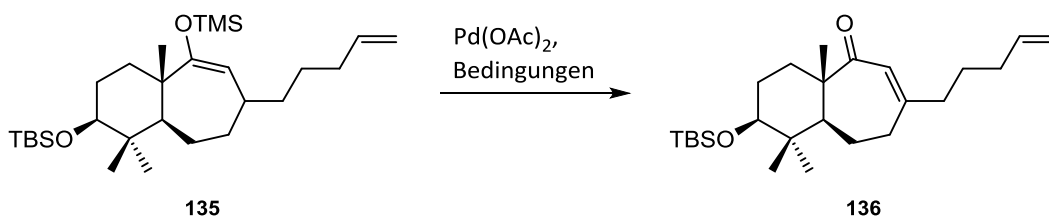
Tabelle 13 beschreibt einige der Bedingungen, welche für das Einführen des zweiten Restes an Verbindung **133** getestet wurden (Schema 39). Das verwendete Grignard-Reagenz wurde immer aus dem entsprechenden Bromid frisch hergestellt und direkt zur Kupfer(I)-Quelle gegeben, sodass das benötigte Cuprat gebildet wurde. Zur Überprüfung wurden vorab erfolgreich 1,4-Additionen an Cyclohexenon durchgeführt. Wurde hingegen Verbindung **133** als Substrat eingesetzt, zeigte sich unter den in Eintrag 1 verwendeten Bedingungen kein Umsatz. Langsames Erwärmen der Reaktionslösung führte zur Zersetzung des Cuprats (Eintrag 2), weshalb die folgenden Versuche bei -78 °C durchgeführt wurden. Als alternative Kupfer(I)-Spezies wurde CuBr·SMe₂ verwendet, was aber auch nicht zur Bildung des gewünschten Produkts führte (Einträge 3 und 4).



Schema 40: Synthese des Enolethers **135**.

Aufgrund der bis dahin unbekanntenen Selektivität des Cuprat-Angriffs wurden keine weiteren Versuche zur Einführung der Methylgruppe gemacht, sondern die umgekehrte Reihenfolge der 1,4-Additionen untersucht. Die Reaktion von Enon **130** und dem Cuprat aus CuBr·SMe₂ verlief bei -78 °C in sehr guten Ausbeuten (Schema 40). Jedoch konnten auch in diesem Fall keine Bedingungen gefunden werden, unter denen das Enolat direkt als Silylether abgefangen wird. Daher wurde dieser in einem nachfolgenden Schritt mit LDA und TMSCl erzeugt.

Tabelle 14: Versuche zur Oxidation des Enolethers **135** mit Pd(OAc)₂.



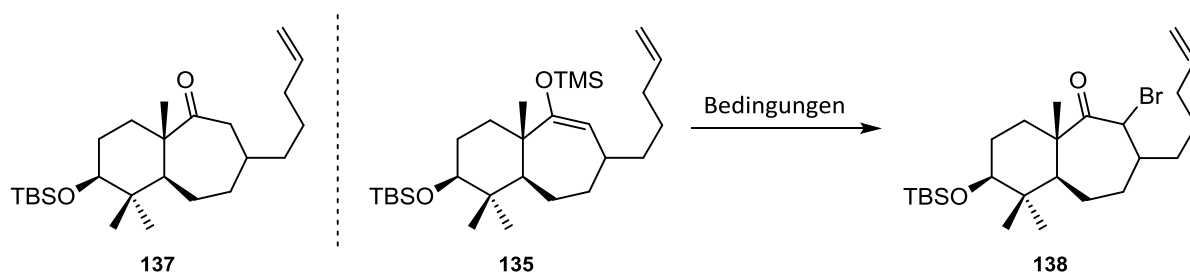
Eintrag	Äq. Pd(OAc) ₂	Lösungsmittel	Temp.	Ergebnis
1	2	CH ₃ CN	RT	Zersetzung
2	2	CH ₃ CN	0 °C - RT	29% 136
3	4	CH ₃ CN	0 °C - RT	6% 136
4	2	DMSO	0 °C - RT	35% 136

Die nächste Herausforderung stellte die Oxidation des Enolethers **135** zum α,β -ungesättigten Keton **136** dar. Dieser konnte nicht wie im vorangegangenen Fall über eine Saegusa-Ito-Reaktion in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Bei Eintrag 1 wurden die bisher verwendeten Bedingungen angewandt, welche in diesem Fall aber zur Zersetzung des Startmaterials führten. Daher wurde die Reaktionstemperatur auf 0 °C gesenkt, wobei für einen vollständigen Umsatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt werden musste (Eintrag 2). So konnte Enon **136** in

einer Ausbeute von 29% erhalten werden, welche auch durch Zusatz von mehr Äquivalenten $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ nicht verbessert werden konnte (Eintrag 3). Auch ein Wechsel des Lösungsmittels auf DMSO erhöhte die Produktmenge nur geringfügig (Eintrag 4).

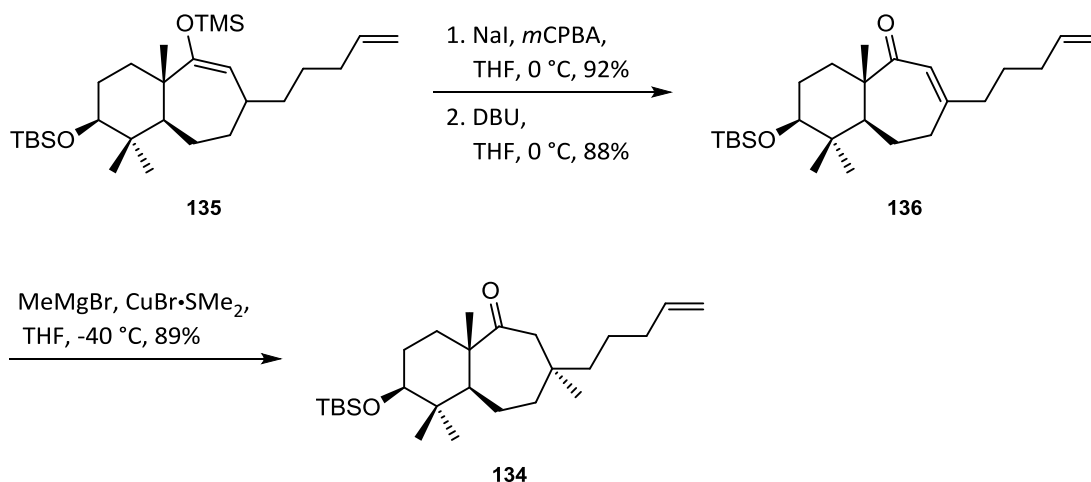
Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse der Saegusa-Ito-Oxidation wurden andere Methoden zur Herstellung des ungesättigten Ketons **136** herangezogen. Dabei sollte z.B. ein Phenylselenid in α -Stellung zum Carbonyl eingeführt werden, welches anschließend oxidativ eliminiert werden könnte. Allerdings konnte bereits die Einführung des Selenoethers nicht erreicht werden.

Tabelle 15: Bedingungen der Versuche zur Herstellung von Bromid **138**.



Eintrag	Edukt	Reagenzien	Lösungsmittel	Temp.	Ergebnis
1	137	<i>p</i> TSA, NBS	CH_2Cl_2	RT	Zersetzung
2	137	Br_2	CCl_4	0 °C	Brom-Addition an Olefin
3	137	LDA, NBS	THF	-78 °C - RT	Keine Reaktion
4	135	NaHCO_3 , NBS	CH_2Cl_2	0 °C - RT	Keine Reaktion
5	135	NaOAc , NBS	THF, H_2O	0 °C - RT	80% 138

Einen weiteren Ansatz zur Synthese von Enon **136** stellt die α -Halogenierung mit anschließender Eliminierung dar. Beispiele für die Bedingungen, welche zur Herstellung von Bromid **138** getestet wurden, sind in Tabelle 15 aufgeführt. Eine direkte Reaktion ausgehend von Keton **137** führte dabei nicht zum gewünschten Produkt. Dabei führte die Verwendung von *p*TSA und NBS bei Raumtemperatur zur Zersetzung des Substrats (Eintrag 1). Des Weiteren resultierte die Zugabe von elementarem Brom in einer Addition an die Doppelbindung (Eintrag 2). Die Enolisierung des Ketons mit LDA mit anschließender Zugabe von NBS führte ebenso nicht zum gewünschten Produkt **138** (Eintrag 3). Weitere Versuche gingen von Silylether **135** aus, welcher nach Behandlung mit NaHCO_3 und NBS unverändert isoliert werden konnte (Eintrag 4). Erst die Reaktionsbedingungen aus Eintrag 5 führten zum Produkt **138** in guten Ausbeuten.



Schema 41: Synthese des Ketons **134** durch 1,4-Addition.

Zeitgleich mit den in Tabelle 15 durchgeführten Reaktionen, wurden Versuche zur α -Iodierung unternommen. Diese konnte mit NaI und *m*CPBA in sehr guten Ausbeuten erreicht werden. Die anschließende Eliminierung verlief mit DBU als Base ebenso erfolgreich. Nachdem Enon **136** im Falle des Bromids mit nur 40% über beide Stufen erhalten werden konnte, wurde in der endgültigen Syntheseroute, wie in Schema 41 dargestellt, die Variante über das Iodid gewählt, welche 81% Ausbeute lieferte. Die zweite 1,4-Addition zu Keton **134** verlief mit Methylmagnesiumbromid in Gegenwart des Kupfer(I)-Bromid-DMS-Komplexes bei einer Reaktionstemperatur von -40 °C in guten Ausbeuten. Es wurde außerdem selektiv nur ein Diastereomer erhalten, von dem Kristalle gewonnen werden konnten.

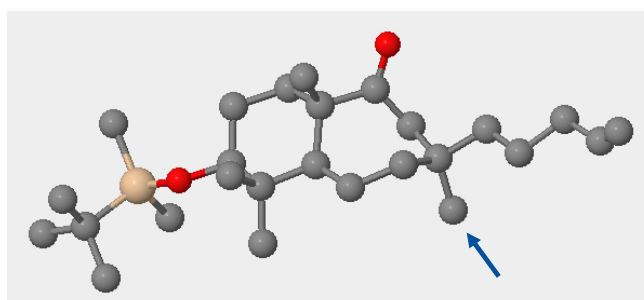


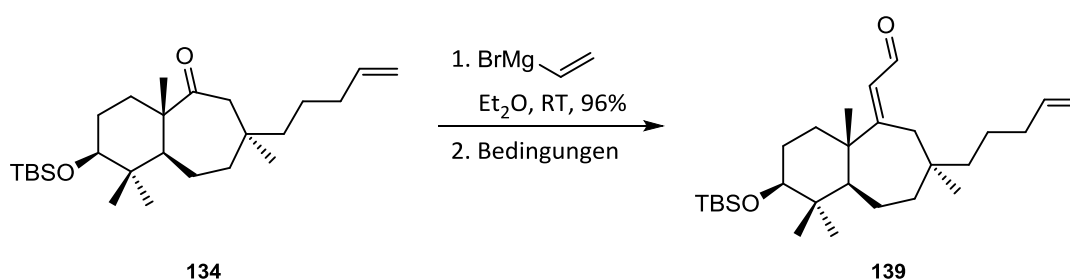
Abbildung 6: Kristallstruktur von Verbindung **134**.

Das Ergebnis der Röntgen-Kristallstrukturanalyse ist in Abbildung 6 dargestellt. Der blaue Pfeil markiert dabei die durch die 1,4-Addition eingeführte Methylgruppe. Diese zeigt nach unten, was einer *S*-Konfiguration und damit jener in Schiglauton A (**8**) entspricht.

3.6.3 Aufbau des 9-Rings und Synthese von Verbindung 143

Für den Aufbau des 9-Rings wurde in den nächsten Schritten das Keton in Verbindung **134** funktionalisiert. Dazu wurde Vinylmagnesiumbromid an die Ketofunktion addiert und der resultierende tertiäre Alkohol mithilfe von PCC zum ungesättigten Aldehyd **139** umgelagert und oxidiert. Nachdem die oxidative Umlagerung mit PCC und 4 Å Molekularsieb in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur nur 10% Ausbeute lieferte, wurden weitere Versuche zur Optimierung der Bedingungen durchgeführt (Tabelle 16). Es wurde dabei in erster Linie das Lösungsmittel variiert, wobei Erhitzen einer CH₂Cl₂-Reaktionslösung bereits eine Steigerung auf 24% Ausbeute bewirkte (Eintrag 2). Erhitzen unter Rückfluss in CH₃CN resultierte in 54%, eine weitere Erhöhung der Temperatur verbesserte das Ergebnis aber nicht (Einträge 3 und 4). Auch die Reaktion in THF ergab nur 25% des gewünschten Produkts (Eintrag 5). Die besten Bedingungen (Eintrag 3) wurden zusätzlich für eine Reaktion mit PDC verwendet, wodurch eine Ausbeute von 23% erhalten wurde (Eintrag 6).

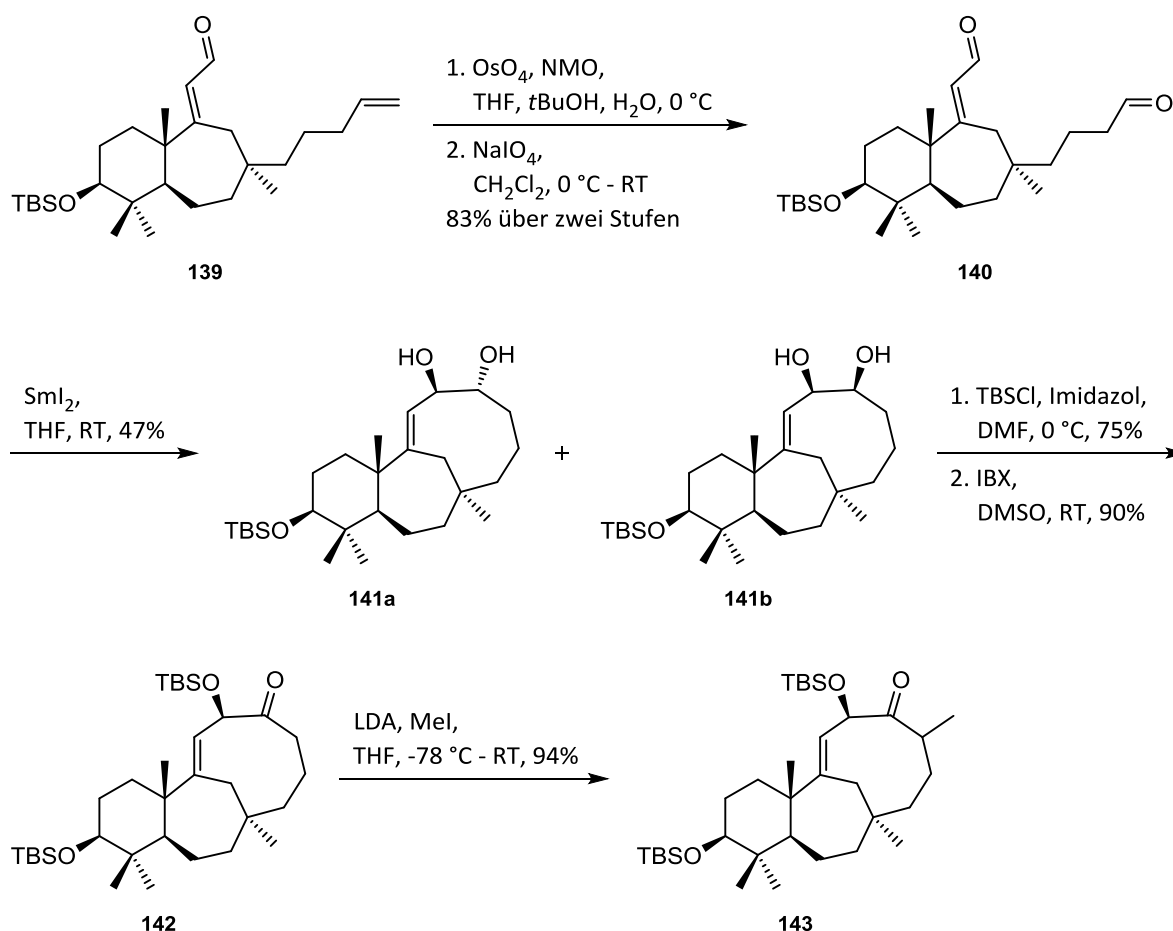
Tabelle 16: Bedingungen zur Synthese des ungesättigten Aldehyds **139**.



Eintrag	Reagenz	Zusatz	Lösungsmittel	Temp.	Ergebnis
1	PCC	MS 4 Å	CH ₂ Cl ₂	RT	10% 139
2	PCC	MS 4 Å	CH ₂ Cl ₂	reflux	24% 139
3	PCC	MS 4 Å	CH ₃ CN	reflux	54% 139
4	PCC	MS 4 Å	DMF	reflux	30% 139
5	PCC	MS 4 Å	THF	reflux	25% 139
6	PDC	MS 4 Å	CH ₃ CN	reflux	23% 139

Der 9-Ring sollte ausgehend von zwei Aldehyden über eine SmI₂-vermittelte Pinakol-Kupplung geschlossen werden. Dazu wurde die terminale Doppelbindung mit OsO₄ und NMO bishydroxyliert und anschließend eine Periodat-Spaltung durchgeführt (Schema 42). Dialdehyd **140** wurde daraufhin mit SmI₂ versetzt, was zur Bildung von zwei Produkten

fürhte. Dabei handelte es sich um die Diastereomere **141a** und **141b**, wobei die Stereochemie erst durch Erhalt der Verbindung **142** aufgeklärt wurde. Die Ausbeute von insgesamt 47% konnte durch Variation der Temperatur, Äquivalente an SmI_2 oder Geschwindigkeit der Zugabe nicht verbessert werden. Die nachfolgenden Schritte beinhalteten die selektive Schützung des Ally-Alkohols als TBS-Ether, gefolgt von der Oxidation des freien Alkohols mit IBX. Keton **142** wurde anschließend mit LDA deprotoniert und mit Methyljodid α -methyliert.



Schema 42: Synthese der trizyklischen Verbindung **143**.

Bei Verbindung **142** handelt es sich nur noch um ein Diastereomer, was für die Tatsache spricht, dass in der Ringschlussreaktion lediglich einer der beiden Alkohole in zwei verschiedenen Konfigurationen gebildet wurde. Es wurde versucht, die Konfiguration des unbekanntes Stereozentrums durch NOE-Messungen zu bestimmen. In Abbildung 7 sind die dafür relevanten Ergebnisse eingezeichnet. Dabei zeigt sich, dass jedes der beiden Protonen am Brückenkopf (C8) mit der benachbarten Methylgruppe (C30) ein NOE-Signal geben,

jedoch nur ein Proton ein Kreuzsignal mit dem Wasserstoff am unbekanntem Zentrum (C12) aufweist. Dies lässt den Schluss zu, dass die Methylgruppe und das Proton an C12 auf derselben Seite wie die Protonen am Brückenkopf des Moleküls stehen. Zusätzlich konnten NOE-Kontakte zwischen einem der beiden Protonen an C17 und dem Proton an C12, sowie jenem an C8 beobachtet werden. Dies stützt die Annahme, dass das Molekül eine, wie in Abbildung 7 dargestellte Konformation aufweist und dementsprechend der Alkohol an Position C12 *R*-konfiguriert ist.

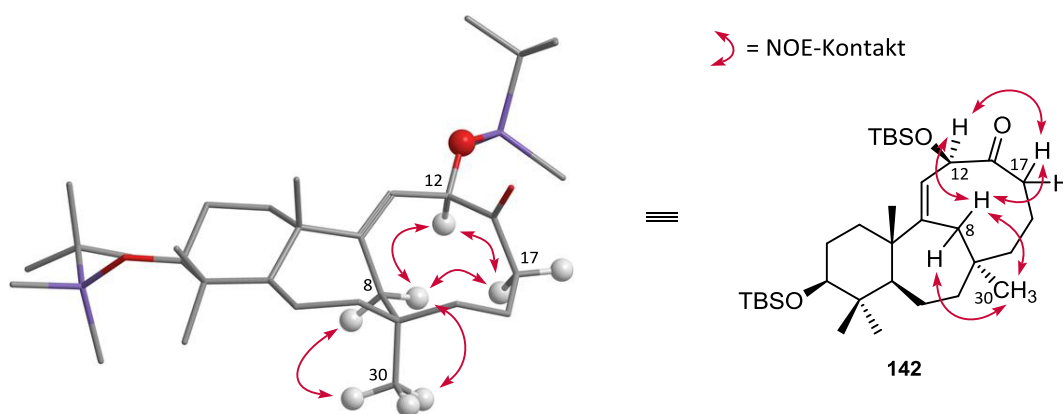
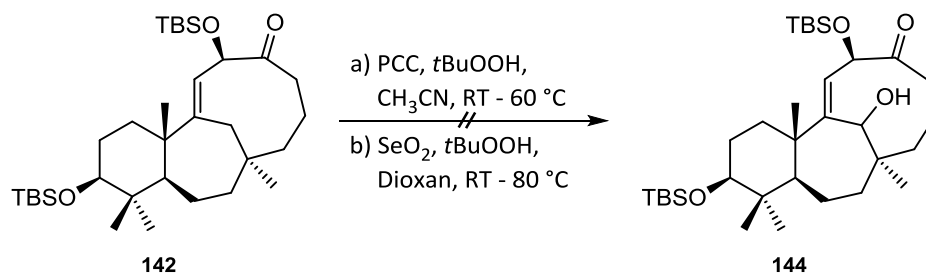


Abbildung 7: NOE-Experimente zur Aufklärung der Konfiguration von Verbindung **142**.

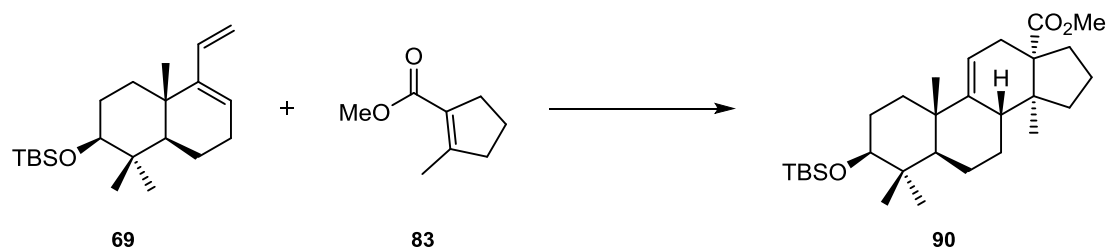
Als nächster Schritt in der Synthese sollte die Carbonyl-Gruppe am Brückenkopf eingeführt werden. Dazu wurde ein Versuch mit PCC und *t*BuOOH durchgeführt, was jedoch lediglich zur Entschützung des allylischen TBS-Ethers und dessen anschließender Oxidation führte (Schema 43). Auch die Oxidation mit SeO_2 und *t*BuOOH führte nicht zum gewünschten Produkt **144**. Aus zeitlichen Gründen konnten an dieser Stelle keine weiteren Oxidationsversuche unternommen werden.



Schema 43: Bedingungen der Versuche zur allylischen Oxidation.

3.7 Zusammenfassung und Ausblick

Für den ersten retrosynthetischen Ansatz sollte ein Modellsystem entwickelt werden, mit dem Versuche zum Schlüsselschritt der Fragmentierung gemacht werden könnten. Dafür wurde ein Steroidgerüst benötigt, welches über eine Diels-Alder-Reaktion aufgebaut und ähnlich zu Verbindung **90** sein sollte (Schema 12).



Schema 44: Geplante Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des Modellsystems für die Fragmentierungsreaktion.

Über das Wieland-Miescher-Keton (**40**) und sein Methyl-Analogon (**63**) konnten verschiedene, geeignete Diene synthetisiert werden. Diese und die hergestellten Dienophile sind in Abbildung 8 dargestellt.

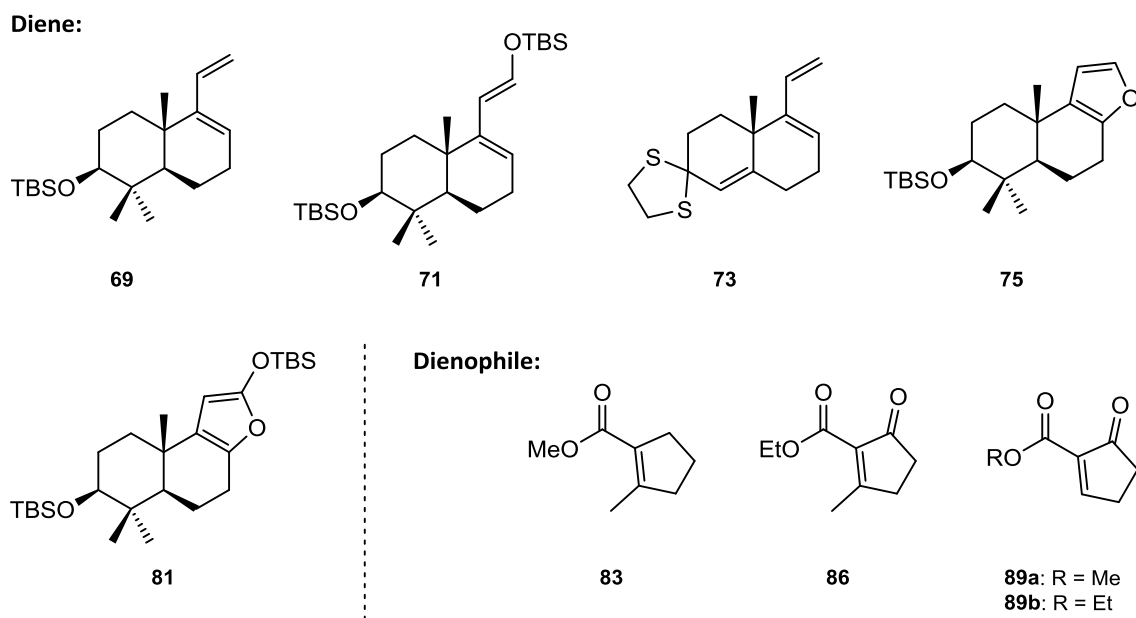
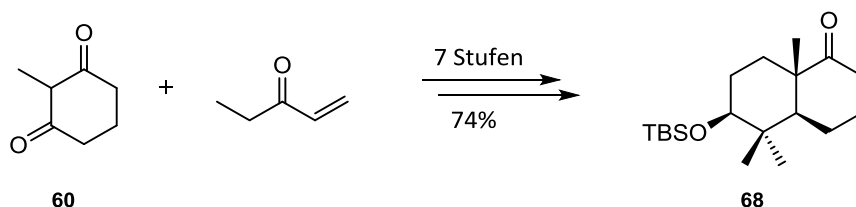


Abbildung 8: Überblick über die verschiedenen hergestellten Diene und Dienophile für die Diels-Alder-Reaktion.

Anschließend wurden Diels-Alder-Reaktionen in verschiedenen Kombinationen und unter verschiedensten Bedingungen durchgeführt. Zur zusätzlichen Aktivierung wurden Hitze,

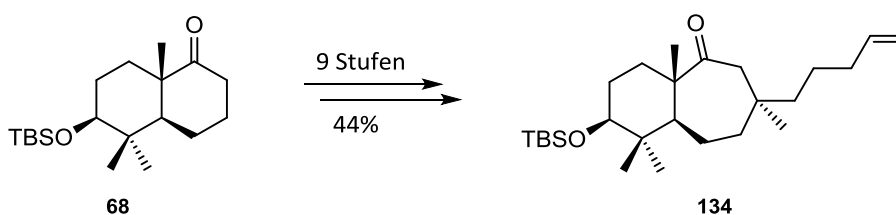
Lewis-Säure-Katalyse und Hochdruck als Strategien gewählt, was allerdings nicht zum Erfolg führte. Ein Diels-Alder-Produkt konnte nur bei der Reaktion von Dien **71** und Dienophil **89** mit Lewis-Säure-Zusatz beobachtet werden, diese verlief jedoch in schlechten Ausbeuten (Tabelle 5). Bei der Reaktion von Furan **75** mit den Estern **86** oder **89** wurde ein Produkt erhalten, welches sich als das 1,4-Additionsprodukt herausstellte (Tabelle 6). Alle weiteren Versuche und Alternativen zur Diels-Alder-Reaktion führten nicht zum Erfolg, weshalb diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt wurde.

Die zweite retrosynthetische Analyse basierte auf einer linearen Synthese von Schiglauton A (**8**), bei der die Zyklen nacheinander aufgebaut werden sollen.



Schema 45: Synthese von Keton **68**.

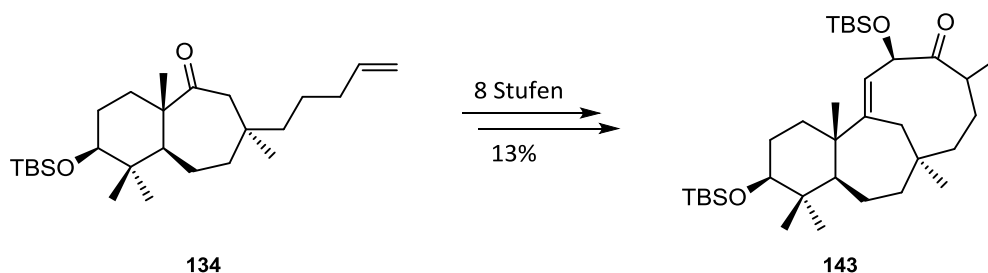
Dazu wurde ausgehend von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**60**) und Vinylethylketon in einer literaturbekannten Syntheseroute Silylether **68** in sieben Schritten und einer sehr guten Ausbeute von 74% hergestellt. Dabei handelt es sich um den leichter zugänglichen äquatorialen Silylether-Baustein.



Schema 46: Synthese des 6/7-Bizyklus **134**.

Verbindung **68** wurde in den nächsten Schritten mit Ethyldiazoacetat und anschließender Decarboxylierung homologisiert. Darauf folgten zwei 1,4-Additionen an das entsprechende Enon, wodurch Keton **134** erhalten werden konnte. Dabei wurde nur ein Diastereomer erhalten, was durch einen selektiven Angriff von unten erklärt werden kann (Abbildung 6). Aus diesem Grund wurde an dieser Stelle beschlossen, die Konfiguration des TBS-Ethers erst

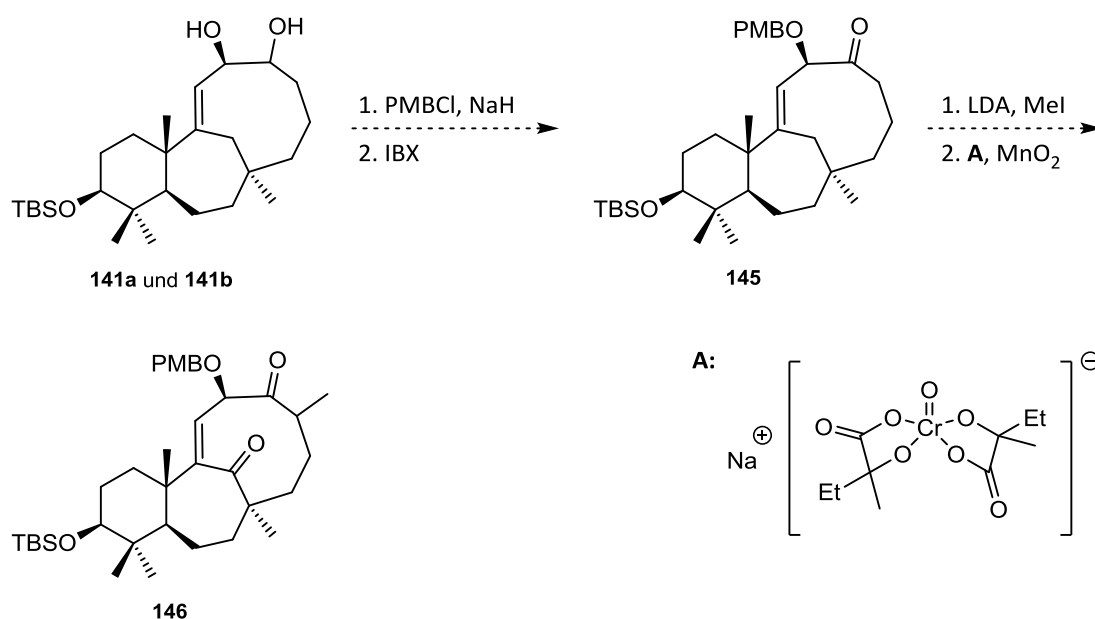
am Ende der Synthese zu ändern, da es sonst zu einer Hinderung des 1,4-Angriffs kommen könnte.



Schema 47: Synthese des 9-Rings ausgehend von Keton **134**.

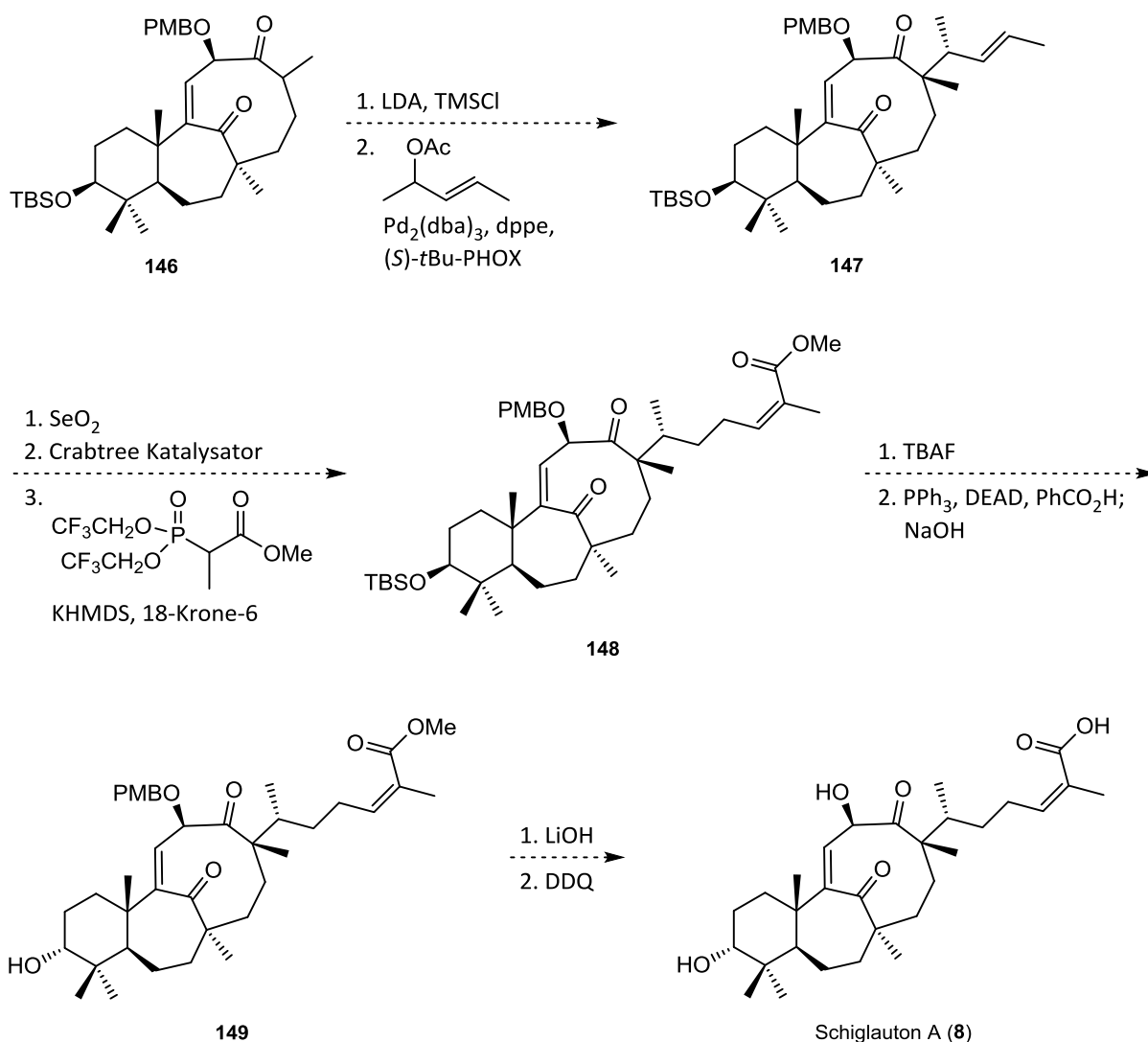
Der 9-Ring wurde schließlich durch eine SmI_2 -vermittelte Pinakol-Kupplung aufgebaut. Die beiden erhaltenen Diastereomere konnten in einer Schutzungs-Oxidations-Sequenz mit anschließender Methylierung in Verbindung **143** überführt werden. NOE-Experimente weisen dabei darauf hin, dass die Konfiguration in Abbildung 7 der dargestellten und gewünschten Stereochemie entspricht. Es wurden außerdem erste Versuche zur allylischen Oxidation am Brückenkopf durchgeführt, welche allerdings erfolglos blieben (Schema 43). Aus Zeitgründen musste die Synthese an dieser Stelle abgebrochen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das trizyklische Grundgerüst von Schiglauton A (**8**) mit Verbindung **143** erfolgreich dargestellt werden konnte. Dazu wurden 24 lineare Stufen benötigt und es konnte eine Gesamtausbeute von 4.2% erzielt werden.



Schema 48: Änderung der Schutzgruppe und alternative Bedingungen zur allylischen Oxidation.

In weiterführenden Studien sollte die Schutzgruppe am Allylalkohol variiert werden, wodurch eine Differenzierung zum sekundären Alkohol am A-Ring erreicht werden sollte. Anschließend kann wiederum der freie Alkohol zum Keton oxidiert und α -methyliert werden. Als nächster Schritt sollte die Carbonyl-Funktion am Brückenkopf eingeführt werden, wofür es verschiedenste Methoden gibt. Dazu könnten wiederum SeO_2 oder Chrom(VI)-Reagenzien verwendet werden. Baran *et al.* untersuchten in ihrer Synthese von (-)-Taxuyunnanin D verschiedenste Oxidations-Protokolle, wobei festgestellt wurde, dass sich Chrom(V)-Reagenzien als am besten zur Oxidation des vorliegenden Systems eignen.⁶⁰ Beispielhaft wurde deshalb in Schema 48 das von Baran *et al.* verwendete Reagenz angegeben.



Schema 49: Möglicher Syntheseweg zur Vollendung von Schiglauton A (**8**).

Zur Fertigstellung des Kohlenstoff-Gerüsts von Schiglauton A (**8**) muss zusätzlich noch die Seitenkette eingeführt werden. Ausgehend von Verbindung **146** sollte dazu eine von der

Arbeitsgruppe um B. Stoltz entwickelte, Palladium-katalysierte asymmetrische Alkylierung durchgeführt werden (Schema 49).^{61,30}

Für die Verlängerung der Seitenkette sollten im Folgenden durch Oxidation (z.B. mit SeO_2) der allylische Alkohol und anschließend der entsprechende, gesättigte Aldehyd hergestellt werden. Dies kann durch eine Isomerisierung der Doppelbindung erreicht werden, wozu der Crabtree-Katalysator geeignet wäre.⁶² Der resultierende Aldehyd soll in einer Still-Gennari-Olefinierung mit dem entsprechenden Phosphonat und Base selektiv zum ungesättigten Z-Methylester **148** umgesetzt werden. Damit müsste noch das Stereozentrum am sechsgliedrigen Ring eingestellt werden, was nach Hydrolyse des TBS-Ethers über eine Mitsunobu-Reaktion möglich wäre. Eine anschließende PMB-Entschützung mit DDQ und Verseifung des Methylesters zur freien Säure sollten schlussendlich den Zugang zu Schiglauton A (**8**) ermöglichen.

4 Studien zur Totalsynthese von Antalam A

4.1 Isolierung und Strukturaufklärung von Antalam A

Myxobakterien sind Gram-negative Bakterien, welche vorwiegend im Erdboden vorkommen und durch Ausbildung von Fruchtkörpern auch unter widrigen Lebensbedingungen überleben können.^{17,16} Sie sind eine interessante Quelle für Naturstoffe, welche oft neuartige Strukturen und verschiedenste biologische Aktivitäten aufweisen.¹⁴ Die beiden Sekundärmetabolite Antalam A (**155**) und Antalid (**156**) (Abbildung 9) wurden zusammen aus dem Stamm PI 4620 des Myxobakteriums *Polyangium spumosum* am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig isoliert. Bei beiden Molekülen handelt es sich um Makrozyklen, welche einen polyketidischen und einen peptidischen Teil aufweisen. Die Struktur von Antalid (**156**) wurde 2014 durch Müller und Mitarbeiter aufgeklärt und im Arbeitskreis Kalesse durch Totalsynthese bestätigt.⁶³ Zu Antalam A (**155**) hingegen wurden bisher keine Arbeiten publiziert.

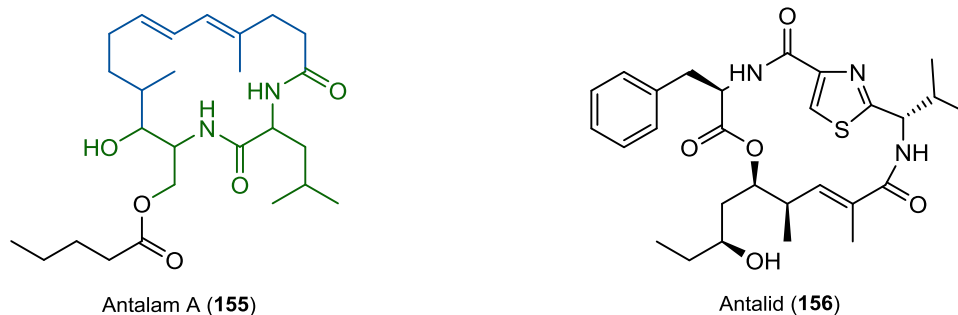


Abbildung 9: Strukturen von Antalam A (**155**) und Antalid (**156**).

Das Grundgerüst von Antalam A (**155**) konnte durch ein- und zweidimensionale NMR-Messungen entschlüsselt werden und ist in Abbildung 9 dargestellt. Die Konfiguration der Stereozentren wurde bisher nicht aufgeklärt. Das 16-gliedrige Makrolactam besteht aus einem Dipeptid (grün) und einem polyketidischen Teil (blau). Insgesamt besitzt Antalam A (**155**) vier Stereozentren, zwei davon aus Aminosäuren stammend.

Grundsätzlich bietet sich in Fällen wie dem des Antalam A (**155**) die Murata-Methode zur Bestimmung der relativen Konfiguration der Stereozentren an.

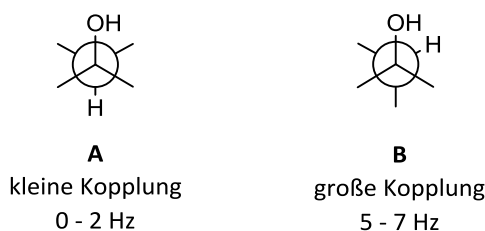


Abbildung 10: Geminale ^{13}C - ^1H Kopplungskonstanten für Alkohole in anti (**A**) oder gauche Stellung (**B**) nach Murata *et al.*.⁶⁴

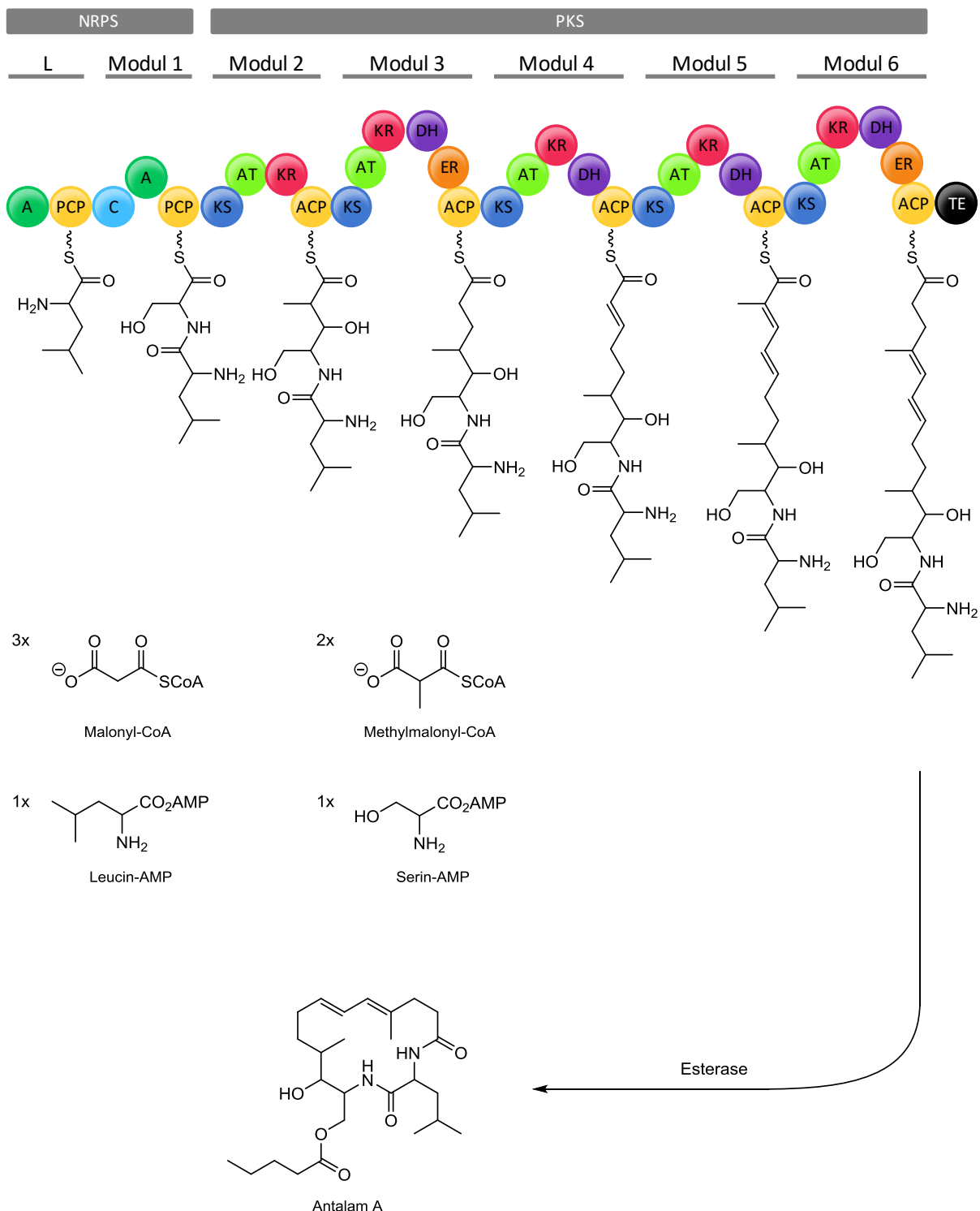
Diese NMR-basierte Methode bietet die Möglichkeit, über $^{2/3}J_{\text{C,H}}$ und $^3J_{\text{H,H}}$ Kopplungen die Anordnung vizinaler Zentren in azyklischen Systemen und nicht-gespannten Makrozyklen zu interpretieren. So besitzt zum Beispiel eine Alkohol-Funktionalität, welche gauche zu ihrem geminalen Proton steht, eine große $^2J_{\text{C,H}}$ Kopplung (5 - 7 Hz), während die anti-Situation in einem kleinen Wert (0 - 2 Hz) resultiert (Abbildung 10).^{64,65} Für Antalam A (**155**) konnte allerdings kein Datensatz ermittelt werden, der ein eindeutiges Ergebnis liefern würde, da die Werte teilweise zwischen einer großen und einer kleinen Kopplungskonstante liegen. Daher wurde zusätzlich für alle möglichen Diastereomere eine Monte-Carlo-Suche mit dem Programm MacroModel (Version 9.9) durchgeführt. Diese Ergebnisse konnten bisher jedoch nicht mit denen der Murata-Methode in Einklang gebracht werden.

4.2 Vorschlag zur Biosynthese von Antalam A

Viele der aus Myxobakterien isolierten Sekundärmetabolite werden von nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS), Polyketidsynthetasen (PKS) oder als Hybride der beiden produziert.⁶⁶ Zu Antalam A (**155**) wurden noch keine Experimente zur Aufklärung der Biosynthese durchgeführt. Es kann aber als Polyketid-Peptid-Hybrid beschrieben und ein möglicher Weg postuliert werden (Schema 50).

Die mögliche Biosynthese beginnt mit L-Leucin als Startbaustein, welches als gemischtes AMP-Anhydrid aktiviert wird. Diese AMP-Aminosäure wird auf das erste Modul geladen und ist schließlich als Thioester an das Enzym bzw. die PCP-Domäne (Peptidyl-Carrier-Protein) gebunden. Anschließend folgt ein typisches Kettenverlängerungs-Modul, welches aus einer Kondensations- (C), Adenylierungs- (A) und PCP-Domäne besteht. Dabei kommt es zum nucleophilen Angriff des Amins auf den benachbarten Aminoacyl-Thioester und so zur Ausbildung einer Amidbindung. Außerdem enthalten NRPS-Module häufig auch Epimerasen,

welche die Aminosäuren in ihre unnatürliche D-Form überführen. Ob solche auch im Falle des Antalams mitwirken, kann ohne Kenntnis der Stereochemie nicht bestimmt werden.⁶⁷



Schema 50: Hypothetische Biosynthese von Antalam A (155) ohne Berücksichtigung der Stereochemie.

Nachdem Serin eingebaut wurde, geht das Dipeptid auf die PKS über und wird durch drei Malonyl- und zwei Methylmalonyl-Bausteine verlängert. Die Bindung zum Enzym erfolgt

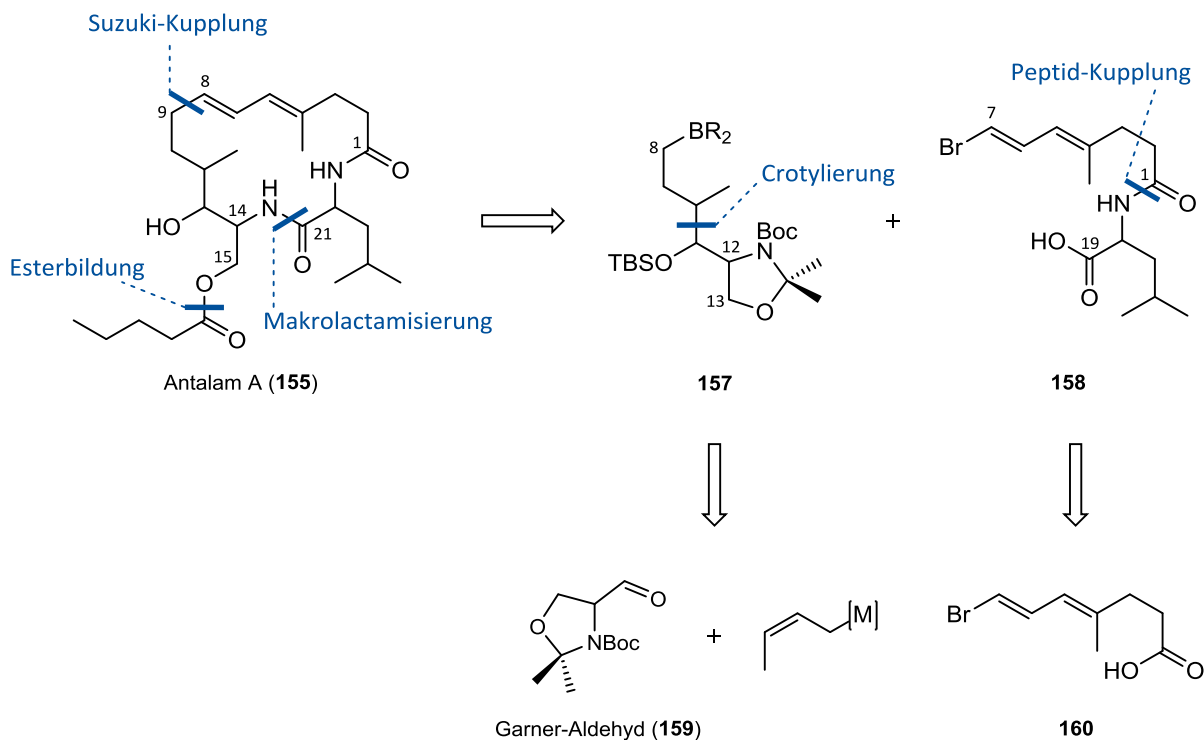
auch hier über einen Thioester zur ACP-Domäne (Acyl-Carrier-Protein), zusätzlich sind in jedem Modul β -Ketoacyl-Synthasen und Acyltransferasen (AT) enthalten. Aktiviertes Malonyl- oder Methylmalonyl-CoA wird auf das jeweilige Modul geladen und mittels einer Claisen-Kondensation ein β -Ketoester gebildet. Die typischen Enzyme zum Abbau der Ketofunktion sind die Ketoreduktase (KR), Dehydratase (DH) und die Enoylreduktase (ER), welche auch in dieser Reihenfolge auftreten.⁶⁸

Als letztes Enzym der PKS setzt eine Thioesterase das Molekül frei und zyklisiert es zum Makrolactam. Sollte in der PKS keine Thioesterase vorhanden sein, könnte alternativ auch eine Amidsynthase diese Funktion übernehmen. Zur Fertigstellung des Naturstoffs fehlt noch die Veresterung mit Valeriansäure, welche über eine Esterase eingeführt werden könnte. Dabei ist das Substrat eine kurzkettige Fettsäure, welche allerdings mit fünf Kohlenstoffen nicht einer natürlichen, unverzweigten Fettsäure entspricht. Diese sollte über eine C2-Verlängerung von PropionylCoA über den Acetat-Biosynthese-Weg zugänglich sein.

4.3 Retrosynthetische Analyse von Antalam A

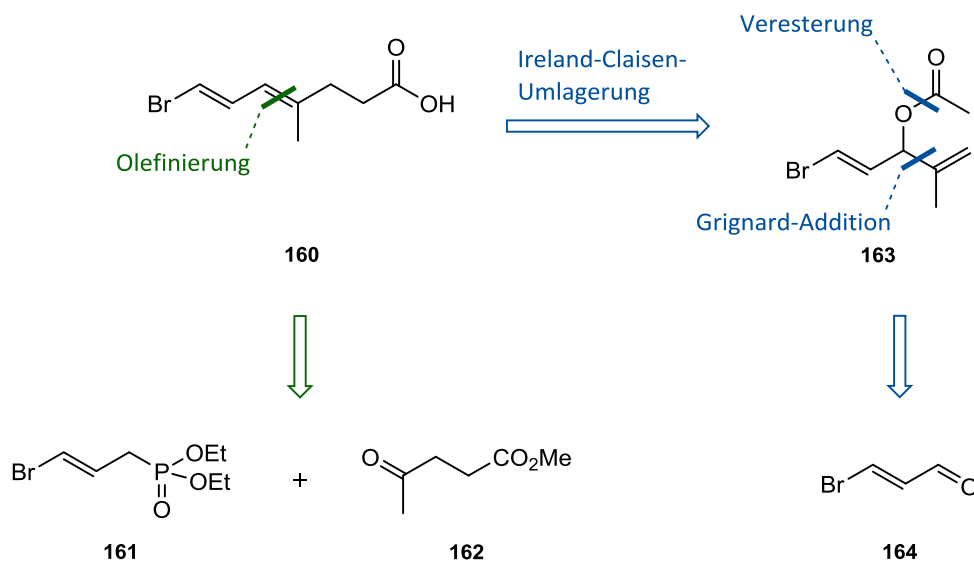
Bei Makrolactamen bietet sich die Amidbindung zur Öffnung des Ringes an, da für diesen Reaktionstyp sehr viele Protokolle etabliert sind.⁶⁹ Antalam A (**155**) besitzt zwei Amidbindungen und für beide wäre es möglich, sie als letzte in der Synthesesequenz aufzubauen. Dabei erscheint die Bindung zwischen C14 und C21 für den Ringschluss von Vorteil, da hierbei das gemischte Acetal **157** verwendet werden kann, welches erst am Ende der Synthese entschützt werden müsste (Schema 51). Darüber hinaus sollte die Einführung der Ester-Seitenkette als einer der letzten Schritte erfolgen.

Die Wahl des nächsten Schnittes, welcher den linearen Vorläufer in die Fragmente **157** und **158** teilt, beruht unter anderem auf der Tatsache, dass kein Stereozentrum des Naturstoffs bekannt ist. Diese sp^3 - sp^2 Kohlenstoff-Bindung sollte mithilfe einer Suzuki-Kupplung aufgebaut werden. Aufgrund dieser Vorgehensweise beinhaltet Fragment **157** drei der vier Stereozentren, die durch eine stereoselektive Crotylierung an (*R*)- oder (*S*)-Garner-Aldehyd (**159**) einfach zu variieren sein sollten. Fragment **158** hingegen besitzt nur eine Aminosäureinheit, welche als natürliches L-Leucin oder als unnatürliches D-Leucin gekauft werden kann und somit keinen synthetischen Mehraufwand darstellt. Da dieser Baustein keine weiteren Stereozentren enthält, kann seine Synthese unabhängig von der Konfiguration des Antalam A entwickelt werden.



Schema 51: Retrosynthetische Analyse des Antalam A (**155**).

Zum Aufbau dieses Diens **160** wurden zwei verschiedene Strategien entwickelt, welche in Schema 52 dargestellt sind.



Schema 52: Retrosynthetische Analyse des Fragments **160**.

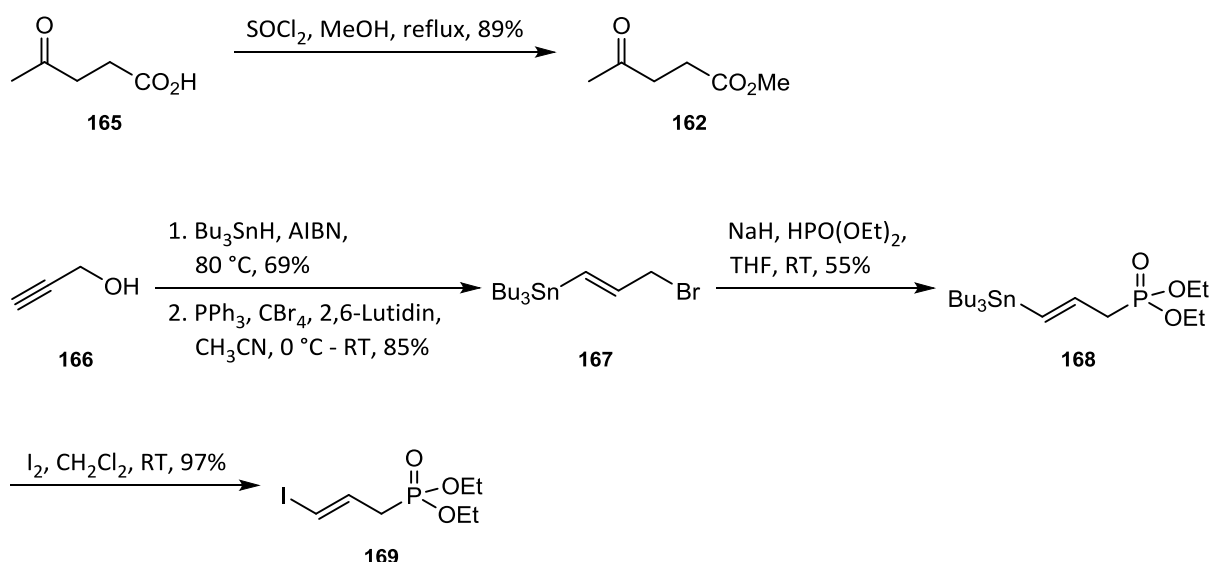
In der grün markierten Variante sollte die dreifach substituierte, Doppelbindung durch eine HWE-Olefinierung zwischen Phosphonat **161** und Methylester **162** gebildet werden. Der zweite retrosynthetische Ansatz für **160** (in blau dargestellt) enthält eine [3,3]-sigmatrope

Umlagerung, welche das konjugierte Dien-System und die Säure-Funktionalität liefert. Als Vorläufer hierfür dient Acetat **163**, welches aus dem freien Alkohol erhalten werden soll. Dieser soll wiederum durch eine Grignard-Addition an den ungesättigten Aldehyd **164** hergestellt werden.

4.4 Studien zur Synthese des Fragments 158

4.4.1 Studien zur HWE-Olefinierung

Ester **162** konnte als erster Baustein für das Fragment **158** über eine Veresterung mit Thionylchlorid und Methanol in sehr guten Ausbeuten aus Lävulinsäure (**165**) erhalten werden (Schema 53). Zusätzlich konnte das literaturbekannte Phosponat **169** ausgehend von Propargylalkohol (**166**) in vier Stufen dargestellt werden.⁷⁰ Dazu wurde erst die Dreifachbindung hydrostanniliert⁷¹ und anschließend der Alkohol über eine Appel-Reaktion in das entsprechende Bromid **167** überführt. Als nächstes wurde das Allylbromid mit Diethylphosphit in das Phosponat **168** überführt. Eine nachfolgende elektrophile Substitution des Vinylstannans mit Iod generiert den benötigten Baustein **169**.

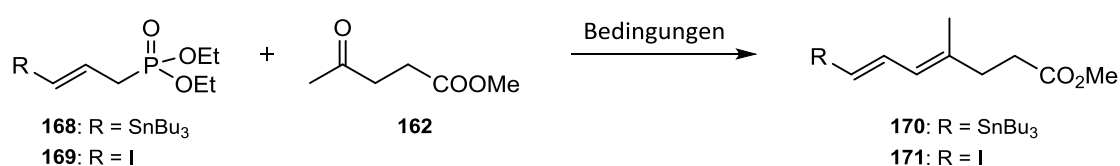


Schema 53: Synthese des Esters **162** und des Phosponats **169**.

Beide Phosponate **168** und **169** konnten nun in der nachfolgenden HWE-Olefinierung mit Keton **162** verwendet werden, allerdings wurde mit den in Tabelle 17 verwendeten Bedingungen kein Produkt erhalten. In der Literatur wurden beide Phosponate mit HMDS-

Basen behandelt und anschließend das entsprechende Carbonyl zugegeben.^{70,72,73} Diese Vorgehensweise wurde auch im vorliegenden Fall angewandt, wobei die Deprotonierung des jeweiligen Phosphonates durch die Färbung der Lösung beobachtet werden konnte. Dabei stellte sich heraus, dass Verbindung **169** meist bereits bei -78 °C zersetzt wurde, bevor es mit Keton **162** reagierte (Einträge 1, 5 und 6). Phosphonat **168** hingegen war mit KHMDS bei -78 °C stabil, es kam aber dennoch zu keiner Produktbildung (Eintrag 7). Ein Erwärmen des Reaktionsgemisches führte lediglich zur Zersetzung des Phosphonats **168**.

Tabelle 17: Studien zur HWE-Olefinierung zwischen Ester **162** und Phosphonat **168** oder **169**.



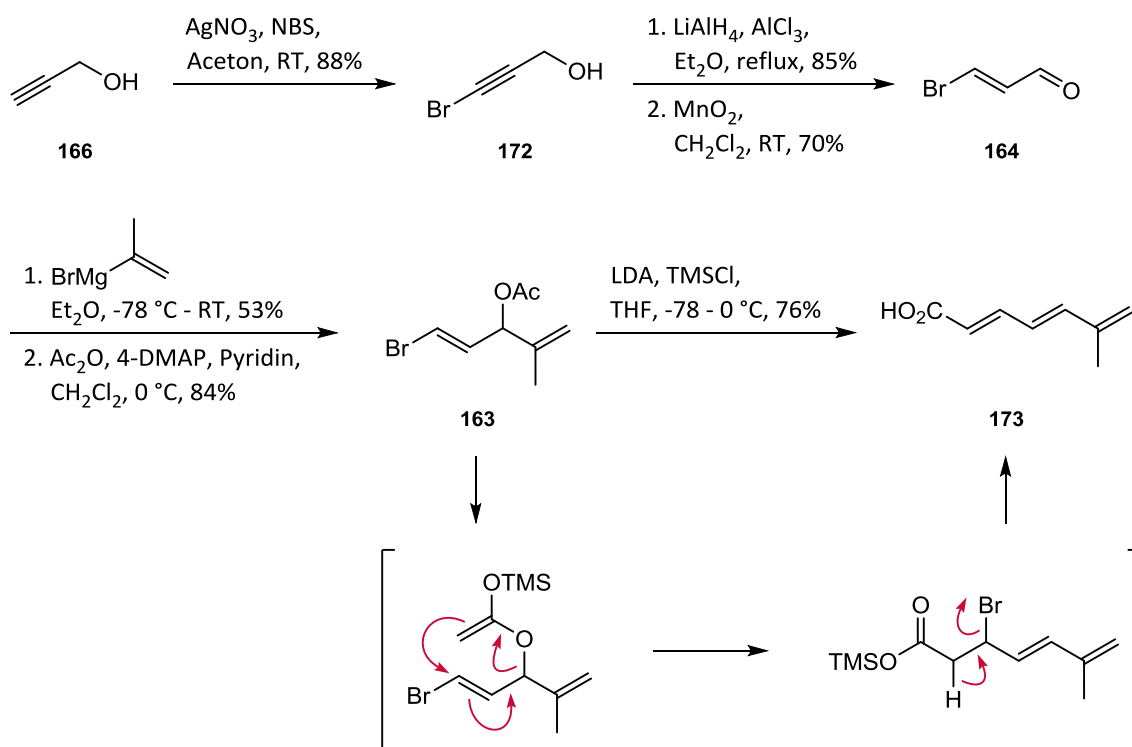
Eintrag	Phosphonat	Base	Additiv	Temp.	Ergebnis
1	169	NaHMDS	–	-78 °C	Zersetzung
2	169	NaH	–	0 °C	Zersetzung
3	169	KHMDS	–	-78 °C	169 und 162 reisoliert
4	169	KHMDS	–	-78 - 0°C	Zersetzung
5	169	KHMDS	18-Krone-6	-78 °C	Zersetzung
6	169	KOtBu	18-Krone-6	-78 °C	Zersetzung
7	168	KHMDS	18-Krone-6	-78 °C	168 reisoliert
8	168	KHMDS	18-Krone-6	-78 - 10°C	Zersetzung

Allgemeine Bedingungen: Phosphonat (2.0 equiv.) in THF, mit Base (1.8 equiv.) deprotoniert, dann **162** (1.0 equiv.) in THF zugegeben.

4.4.2 Erste Studien zur Synthese von Fragment **160** über eine Ireland-Claisen-Umlagerung

Die zweite retrosynthetische Strategie (Schema 52) beinhaltet eine Ireland-Claisen-Umlagerung, deren Vorläufer aus dem literaturbekannten Aldehyd **164** aufgebaut werden kann. Dazu wurde ausgehend von Propargylalkohol (**166**) endständig an der Dreifachbindung bromiert⁷⁴ und dieses anschließend mithilfe von *in situ* generiertem AlH₃ zum (*E*)-Vinylbromid reduziert (Schema 54). Oxidation des Allylalkohols mit Braunstein lieferte Aldehyd **164**⁷⁵, welcher sofort zum entsprechenden doppelten Allylalkohol mit Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt wurde. Eine anschließende Veresterung mit Essigsäure-

anhydrid ergibt Acetat **163**. Enolisierung des Esters mit LDA gefolgt von der Bildung des TMS-Enolethers resultierte in der Bildung des Triens **173**. Die Generierung dieses Produkts kann über die bevorzugte Umlagerung der Vinylbromid-Doppelbindung erklärt werden. Dies entspricht nicht der gewünschten Regioselektivität und damit auch nicht Dien **160** (Schema 52).

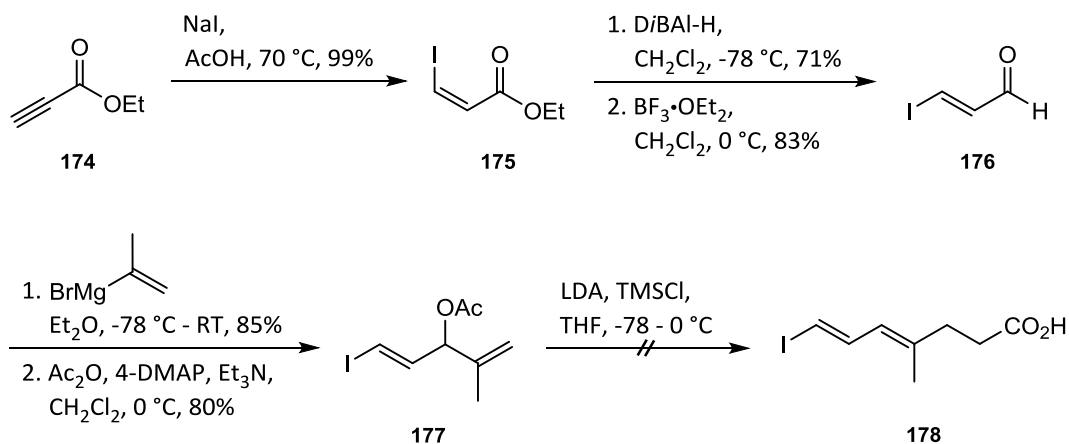


Schema 54: Synthese des Acetats **163** und Ireland-Claisen-Umlagerung.

Nachdem sich Vinylbromid **163** als ungeeigneter Vorläufer für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung herausgestellt hatte, sollte aufgrund der größeren sterischen Beanspruchung ein Vinyliodid oder –stannan verwendet werden. Trauner und Beaudry beschreiben in ihrer Synthese des (–)-SNF4435 C eine ähnliche Ireland-Claisen-Umlagerung, in der die Regioselektivität durch ein solches Vinyliodid gesteuert wird.⁷⁶

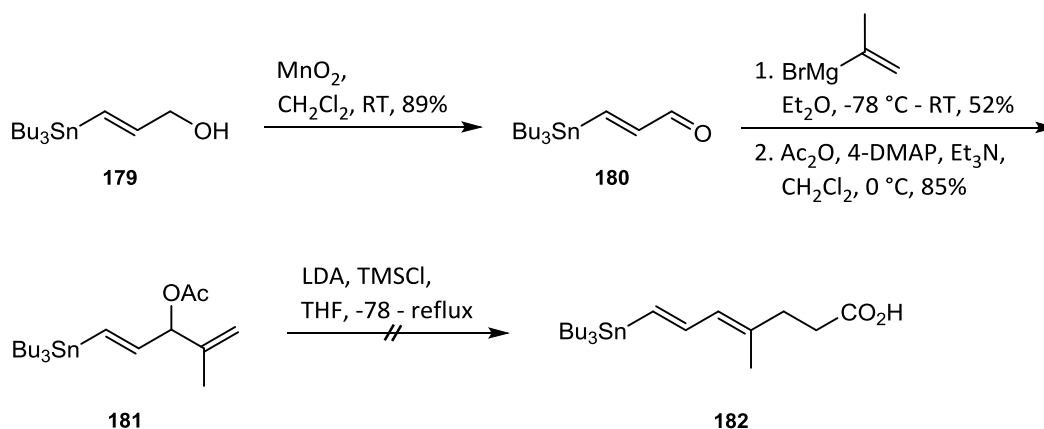
Für das Vinyliodid startet die Synthese mit Propiolsäureethylester, welcher mithilfe von NaI und Essigsäure zu β -(Z)-Iodacrylat umgesetzt⁷⁷ und anschließend DiBAL-H reduziert wurde (Schema 56). Der labile ungesättigte Aldehyd konnte in einer $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ vermittelten Isomerisierung zu Verbindung **176** überführt werden.⁷⁸ Anschließend wurde der α,β -ungesättigte Aldehyd mit Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt und der dabei entstandene Alkohol verestert, um Acetat **177** zu erhalten. Die nachfolgende Umlagerung

fand bei den angegebenen Bedingungen (Schema 55) nicht statt, das Edukt konnte reisoliert werden.



Schema 55: Herstellung des Vinyliodids **177**.

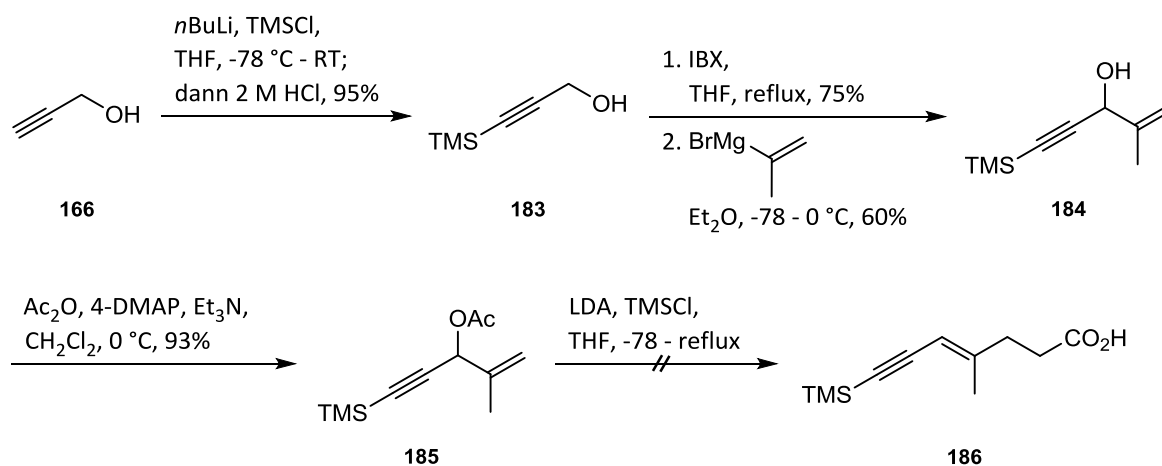
Als zweiter, sterisch anspruchsvoller Substituent wurde ein Tributylzinn gewählt, welches wie in Schema 53 beschrieben durch Hydrostannylierung des Propargylalkohols eingeführt wurde.⁷¹ Nach allylischer Oxidation mit Braunstein⁷⁹, Grignard-Addition von Isopropenylmagnesiumbromid und Acetat-Bildung durch Veresterung des freien Alkohols mit Essigsäureanhydrid wurde das neue Substrat **181** für die Ireland-Claisen-Umlagerung erhalten. Auch in diesem Fall wurde beim Erwärmen auf 0 °C oder Raumtemperatur keine Reaktion beobachtet. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur führte nur zur Zersetzung des Startmaterials (Schema 56).



Schema 56: Synthese des Vinylstannans **181**.

Sowohl für Vinyljodid **177** als auch Stannan **181** konnte kein Umlagerungsprodukt erhalten werden, was daran liegen könnte, dass die gewünschte Reaktivkonformation aufgrund von 1,3-Allyl-Spannungen zwischen der Methylgruppe und der Allylseitenkette nicht erreicht wird. Die von Trauner und Beaudry beschriebene Umlagerung, welche als Grundlage für die Wahl unseres Systems gewählt wurde, enthält ein Z-Vinyljodid, welches den Übergangszustand aufgrund der fehlenden 1-3-Wechselwirkung problemlos ermöglicht.⁷⁶

Um das Problem der Regioselektivität bzw. der sterischen Hinderung zu umgehen, sollte die zweite Doppelbindung ersetzt werden. Dafür wurde ein Alkin gewählt, welches nach der Umlagerung reduziert werden sollte.



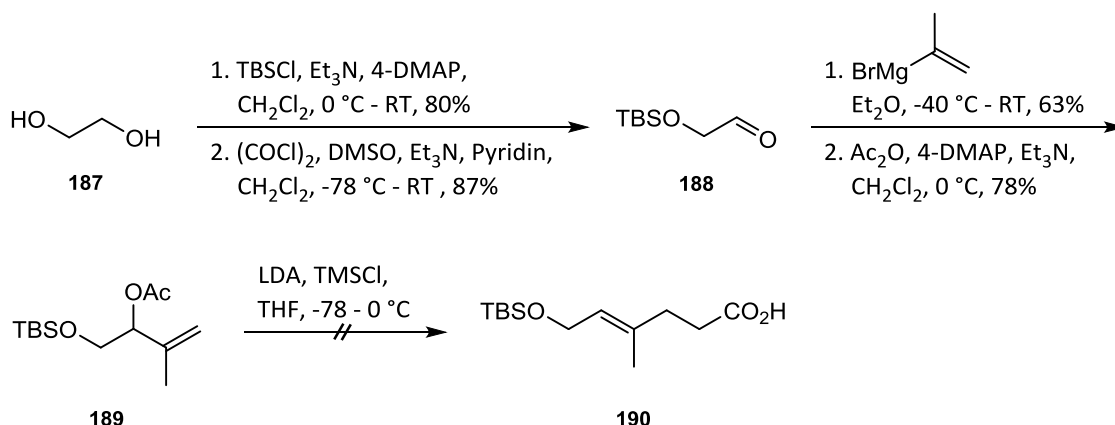
Schema 57: Synthese des TMS-Alkins **185**.

Wiederum wurde Propargylalkohol (**166**) als Startbaustein verwendet und in einem ersten Schritt in das TMS-Alkin **183** überführt, indem mit BuLi sowohl der Alkohol als auch das Alkin deprotoniert wurden. Nach Versetzen mit TMSCl konnte der primäre TMS-Ether selektiv mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert werden (Schema 57).⁸⁰ Eine IBX-Oxidation zum entsprechenden Aldehyd erfolgte in THF durch Erhitzen unter Rückfluss⁸¹ eine Grignard-Addition von Isopropenylmagnesiumbromid resultierte in Alkohol **184**. Dieser wurde mit Essigsäureanhydrid umgesetzt und anschließend das Acetat mit LDA und TMSCl in den TMS-Enolether überführt. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte zwar die Bildung des gewünschten Enolethers, jedoch lagerte dieser selbst bei Temperaturen bis zu 30 °C nicht um. Eine weitere Erhöhung der Temperatur führte zur Zersetzung des Enolethers. Zusätzlich wurde ein Versuch zur Umlagerung des freien Enolats durchgeführt, was lediglich zur Abspaltung des Acetatrestes und damit zu Alkohol **184** führte.

4.4.3 Synthese des polyketidischen Fragments 171

Der Vorläufer für eine Ireland-Claisen-Umlagerung musste stark verändert werden, nachdem alle in Abschnitt 0 beschriebenen Versuche nicht zum gewünschten Produkt führten. Dafür wurde Verbindung **189** als Baustein gewählt, da dieser keine zweite Doppelbindung enthält und somit das Problem der Regioselektivität entfällt. Der primäre Silylether sollte erst nach der Umlagerung entschützt und in den entsprechenden Aldehyd überführt werden, was eine Olefinierungsreaktion zum Aufbau des Diens ermöglicht.

Die Synthese beginnt mit der Mono-TBS-Schätzung von Ethylenglycol (**187**)⁸² und anschließender Oxidation des freien Alkohols unter Moffat-Swern-Bedingungen.⁸³ An Aldehyd **188** wurde Isopropenylmagnesiumbromid addiert⁸⁴ und schließlich der Alkohol zu Acetat **189** umgesetzt. Es wurde mit LDA und TMSCl der entsprechende Enoether gebildet und stufenweise auf 0 °C erwärmt, wobei nur Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden konnte.

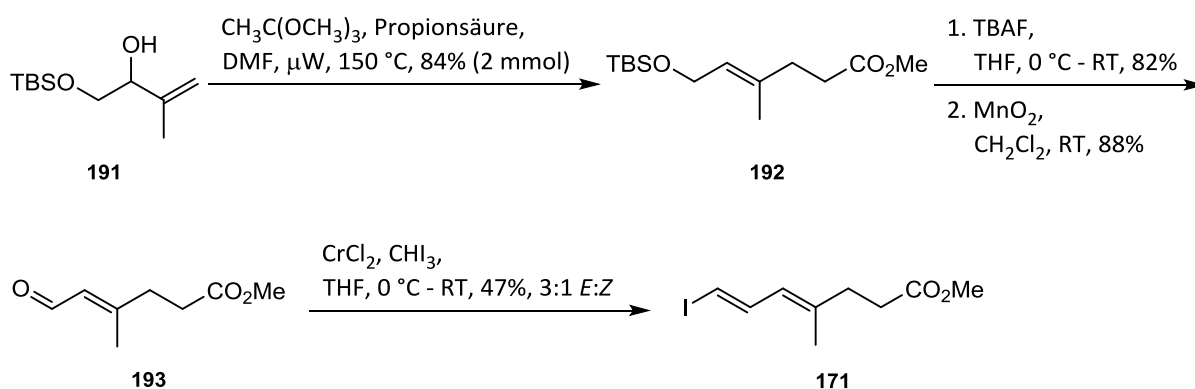


Schema 58: Synthese des Acetats **189**.

Als Alternative zur Ireland-Claisen-Umlagerung kann auch die Johnson-Claisen-Variante verwendet werden, welche mit Alkohol **191** als Substrat in der Literatur bereits beschrieben wurde.⁸⁵ Der Nachteil ist in diesem Fall, dass ein Ester erhalten wird, welcher anschließend verseift werden muss, um die Peptid-Kupplung (siehe Abschnitt 4.3) durchführen zu können. In der Ireland-Claisen-Umlagerung würde hingegen direkt die freie Säure erzeugt werden (Vergleiche gewünschtes Produkt **190**).

Die Johnson-Claisen-Umlagerung, ausgehend von Alkohol **191** wurde von Fischer *et al.* beschreiben, die diese Reaktion ohne Zusatz von Lösungsmittel durchführten und nach

Erhitzen unter Rückfluss 31% Ausbeute erhielten.⁸⁴ Canterbury und Micalizio konnten dieses Ergebnis verbessern (98%), indem in DMF unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt wurde.⁸⁵ Diese Bedingungen wurden übernommen und Methylester **192** konnte in 84% Ausbeute dargestellt werden (Schema 59). Anschließend wurde der primäre Alkohol mit TBAF entschützt und mit Braunstein oxidiert. Aldehyd **193** konnte in einem Schritt in einer Takai-Olefinierung mit Iodoform und Chrom(II)-Chlorid zum instabilen Vinyljodid **171** umgesetzt werden. Die Ausbeute von 47% konnte auch nach Optimierung der Reaktionsbedingungen nicht erhöht werden. Weiter gelang es auch nicht, die moderate *E:Z* Selektivität von 3:1 hingehend zum *E*-Isomer zu beeinflussen. Aufgrund dieser Tatsache scheint die Entwicklung eines alternativen Zugangs nötig, an der allerdings aus Zeitgründen nicht mehr gearbeitet werden konnte.



Schema 59: Johnson-Claisen-Umlagerung und Synthese des Vinyljodids **171**.

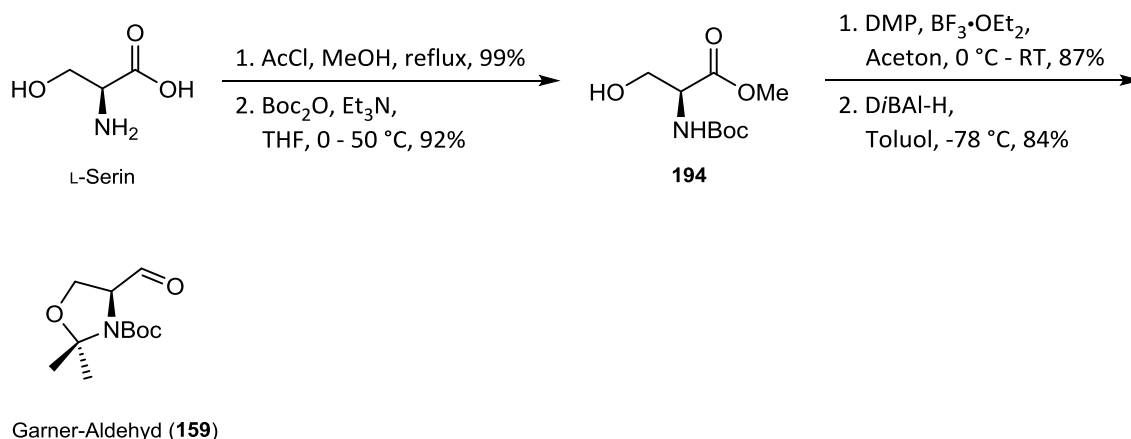
Um das Fragment **158** (bzw. sein Vinyljodid-Analog) fertigzustellen, müsste nun der Methylester verseift und Leucin eingeführt werden. Allerdings wurde aufgrund der geringen Stabilität des konjugierten Vinyljodids **171** beschlossen, die Suzuki-Kupplung mit dem Fragment **157** vorzuziehen, was im Folgenden in Kapitel 4.5 beschrieben wird.

4.5 Synthese des Fragments 157

Das zweite, für die Synthese von Antalam A (**155**) benötigte Fragment ist Boran **157** (siehe Schema 51, Abschnitt 4.3), welches für die Suzuki-Kupplung *in situ* erzeugt werden soll. Daher stellt Verbindung **196** die eigentliche Zielverbindung dar, welche in einem Schritt mittels Crotylierung zugänglich sein soll. Der dafür benötigte Vorläufer **159** ist der

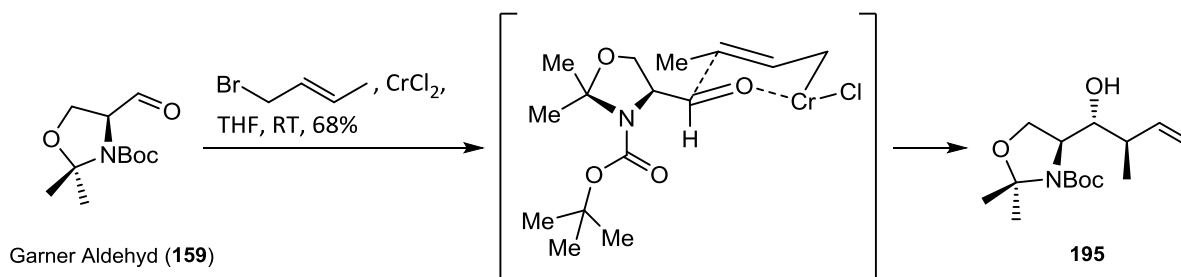
literaturbekannte Garner-Aldehyd, ein vielfach verwendeter Synthesebaustein, der in vier Schritten aus Serin dargestellt werden kann (Schema 60).⁸⁶

In synthetischer Richtung wurde vom natürlichen L-Serin ausgegangen, welches erst mit Acylchlorid und Methanol verestert und anschließend mit Boc-Anhydrid in das Carbamatgeschützte Amin überführt wurde. Verbindung **194** wurde mit 2,2-Dimethoxypropan zum gemischten Acetal umgesetzt und der Methylester direkt mit DiBAL-H zum entsprechenden Aldehyd **159** reduziert.⁸⁷



Schema 60: Synthese des Garner-Aldehyds (**159**).

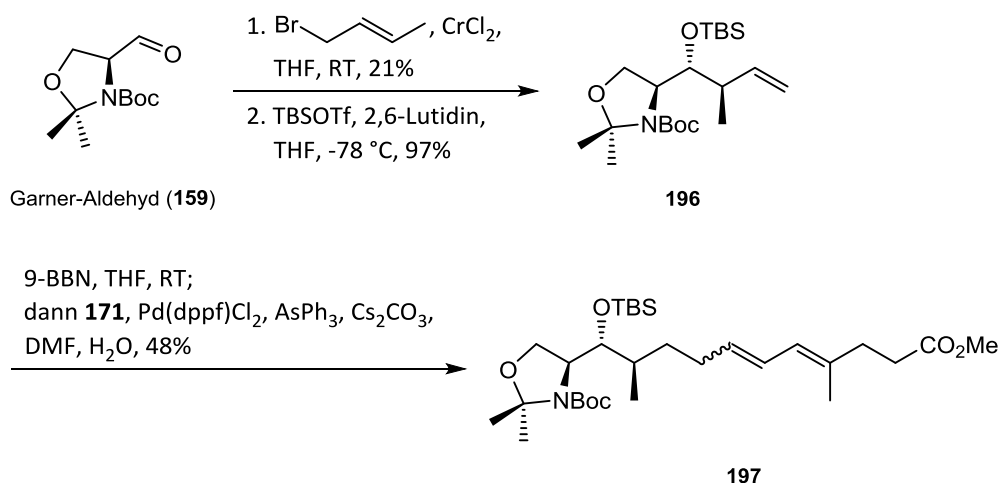
Es wurden bereits verschiedenste Crotylierungs-Reaktionen am Garner-Aldehyd von mehreren Arbeitsgruppen durchgeführt, wobei unterschiedliche Diastereomere erhalten wurden.^{88,89,90,91,92} Diese Variationsmöglichkeiten machen die Crotylierung zur Reaktion der Wahl, da somit die unbekanntenen Stereozentren relativ einfach adaptiert werden können.



Schema 61: Übergangszustand zur Crotylierung von Garner-Aldehyd (**159**) nach Ohta et al.⁹³

Ohta *et al.* zeigten, dass Garner-Aldehyd mit (*E*)-Crotylbromid und CrCl₂ in 68% zum *all-trans* Produkt umgesetzt wird.⁸⁹ Dabei wird, wie in Schema 61 dargestellt, der Aldehyd substratkontrolliert *re*-facial angegriffen, was in einer *anti*-Anordnung resultiert. Die

anti-Stellung der Methylgruppe ergibt sich durch die Verwendung des *trans*-Crotylbromids.⁹³ Diese Reaktion wurde als erste Variante gewählt, es konnte allerdings keine bessere Ausbeute als 21% für das Produkt **195** erzielt werden (Schema 62).



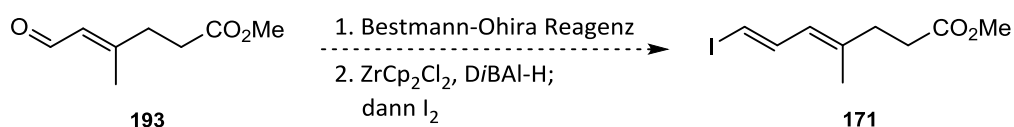
Schema 62: Synthese des Fragments **196** und Suzuki-Kupplung mit **171**.

In der weiteren Synthese wurde der freie Alkohol mit TBSOTf als Silylether geschützt und damit das Fragment **196** erhalten. Die Doppelbindung konnte mit 9-BBN in entgastem THF hydroboriert werden und anschließend mit Vinyljodid **171** in einer Palladium-katalysierten sp^2 - sp^3 -Kreuzkupplung zu Dien **197** umgesetzt werden. Dafür wurde Pd(dppf)Cl₂ in Kombination mit AsPh₃ und Cs₂CO₃ verwendet, sowie entgastes Wasser und DMF. Allerdings handelte es sich beim Produkt um eine 1:1 Mischung von *E*:*Z*-Isomeren, welche aufgrund der ähnlichen Polarität säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

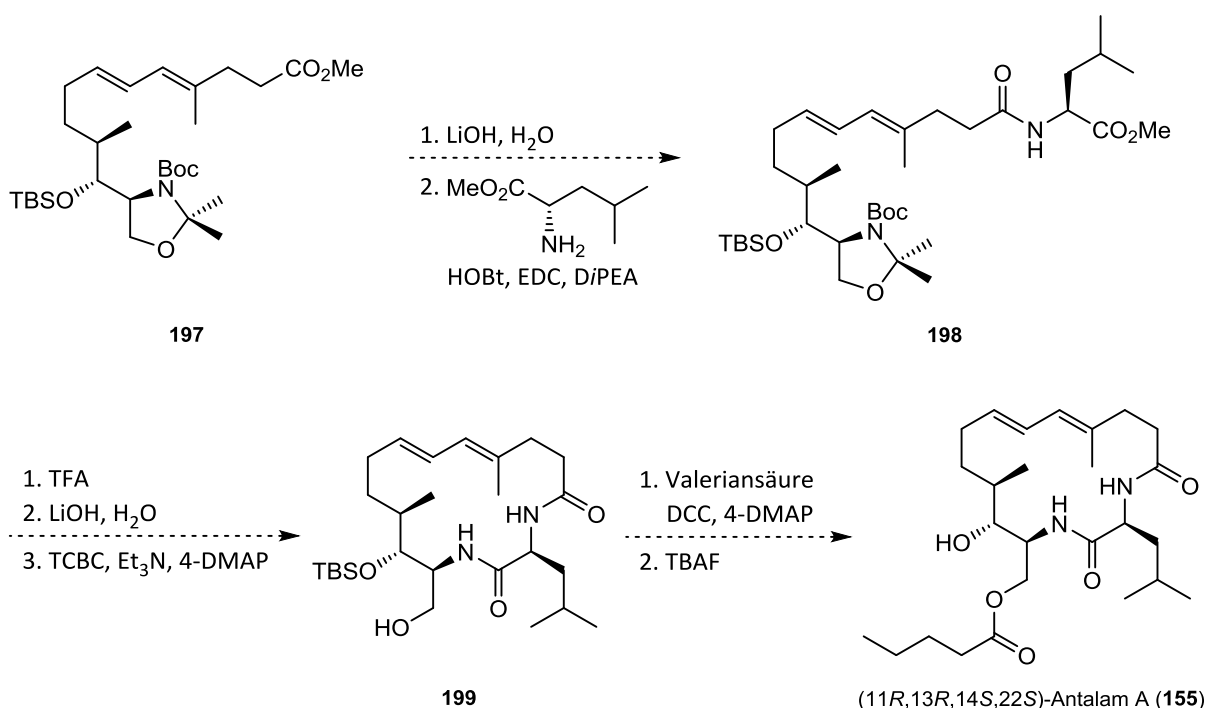
Antalam A (**155**) sollte in einer divergenten Synthese aus den Fragmenten **196** und **158** aufgebaut werden. Der polyketidische Teil des Fragmentes **158** (**171**) konnte fertiggestellt werden, wobei aufgrund der Instabilität dieses Vinyljodids beschlossen wurde, das fehlende Leucin erst nach der Kupplung mit dem Fragment **196** einzuführen. Insgesamt wurde **171** in sieben linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12% synthetisiert. Dabei offenbarte sich die Takai-Olefinierung als der limitierende Faktor, da sie sowohl in moderaten Ausbeuten (47%) als auch mit schlechten Selektivitäten (3:1 *E*:*Z*) ablief. Alternativ dazu kann eine längere synthetische Sequenz angewandt werden (Schema 63), in welcher Aldehyd **193**

zuerst mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz in ein Alkin überführt wird. Eine anschließende Hydrozirconierung mit dem Schwartz-Reagenz, gefolgt von einem Austausch des Zirconiums mit Iod liefert die gewünschte Doppelbindung. Diese Reaktion würde durch die stereokontrollierte *syn*-Addition des Schwartz-Reagenzes nur das gewünschte *E*-Vinyljodid liefern.



Schema 63: Mögliche Alternative zur Herstellung des Vinyljodids **171**.

Das Fragment **196** konnte in sechs linearen Schritten mit einer Gesamtausbeute von 14% dargestellt werden. Hierbei konnte die literaturbekannte Crotylierung nur mit sehr geringer Ausbeute durchgeführt werden. Die anschließende Suzuki-Kupplung der Fragmente **196** und **171** verlief in 48% Ausbeute, konnte jedoch aus zeitlichen Gründen nicht optimiert werden.



Schema 64: Theoretischer Syntheseweg zur Fertigstellung von (11*R*,13*R*,14*S*,22*S*)-Antalam A (**155**).

Die Synthese kann ausgehend von Ester **197** folgendermaßen weitergeführt werden (Schema 64): Verseifung zur freien Säure und Amidbildung mit L-Leucin-Methylester. Anschließend müssen das gemischte Acetal und die Boc-Schutzgruppe z.B. mit TFA

hydrolysiert werden, damit das freie Amin erhalten wird. Der Methylester wird verseift und z.B. mit dem Yamaguchi-Reagenz in den Aktivester überführt, welcher mit dem aktiveren Amin in Gegenwart des freien Alkohols über eine Makrolactamisierung zyklisieren sollte. Für diese Reaktion gibt es eine Vielzahl an Protokollen, wie z.B. die von Yamaguchi⁹⁴, Shiina⁹⁵ oder Mukaiyama⁹⁶ *et al.* entwickelten Bedingungen. Valeriansäure sollte anschließend als Ester über den einzigen freien Alkohol eingeführt werden und TBS-Entschützung mit z.B. TBAF liefert schlussendlich den Naturstoff.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Die Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) und in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden trockene Lösungsmittel eingesetzt, zum Entnehmen solcher Reagenzien die Spritzen zuvor mit Inertgas gespült. Zusätzlich wurde für alle Reaktionen, sofern nicht anders beschrieben, ein Magnetrührer verwendet. Die angegebenen Temperaturen wurden, ausgenommen Raumtemperatur, durch entsprechende Bäder eingestellt und von außen gemessen. Wurden keine expliziten Angaben gemacht, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt.

Absolute Lösungsmittel:

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Tetrahydrofuran wurde über Natrium und Benzophenon als Indikator unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Diethylether und Hexan wurden Großteils einem Lösungsmittel-Reinigungssystem MB SPS der Firma Braun entnommen. Die Filter- und Trocknungsmaterialien entsprechen dabei den von der Firma Braun angegebenen Spezifikationen. Alle weiteren absoluten Lösungsmittel wurden von den Anbietern *Sigma Aldrich*[®] oder *Acros Organics*[®] erworben und unter Inertgasatmosphäre gelagert.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten (Schichtdicke: 0.2 mm) Aluminiumplatten mit Fluoreszenzindikator (Typ: 60 F₂₅₄) der Firma *Macherey-Nagel*. Zur Visualisierung wurde UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder ein Tauchreagenz auf Basis von Kaliumpermanganat, Cer(IV)-Sulfat, Vanillin, Ninhydrin oder *para*-Anisaldehyd verwendet.

Säulenchromatographische Reinigungen nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie wurden mit Kieselgel 60M der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt, welches eine Korngröße von 40-63 μm Durchmesser besitzt. Petrolether und Essigester für die mobile Phase wurden zuvor destilliert, und als Gemisch eingesetzt, wobei die angegebenen Verhältnisse als Volumenanteile zu verstehen sind.

Analyse durch **NMR-Spektroskopie** erfolgte im Falle der ^1H -NMR-Spektren an den Spektrometern DPX-200, DPX-400 und DPX-500 der Firma Bruker. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und auf das Restprotonensignal des jeweiligen Lösungsmittels kalibriert. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hz angegeben und für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = breit.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DPX-400 und DPX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Zur Kalibrierung wurde das Signal des jeweiligen deuterierten Lösungsmittels verwendet und die chemischen Verschiebungen (δ) in ppm angegeben.

Hochaufgelöste **Massenspektren** (ESI-HRMS) wurden mit einem Micromass LCT-Gerät der Firma *Waters* mit Lock-Spray-Einheit aufgenommen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma *Waters* (Alliance 2695). GC-MS Analyse erfolgte durch ein Gerät der Firma *HP* (HP 6890, HP 5973 MSD) mittels Elektronenstoßionisation (EI).

Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter (Typ: 341) der Firma *Perkin-Elmer* bestimmt. Dabei wurde in einer Quarzglasküvette (Länge 1 dm) bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Drehwerte sind in Grad ($^\circ$) und die Konzentration (c) in g/100 mL angegeben.

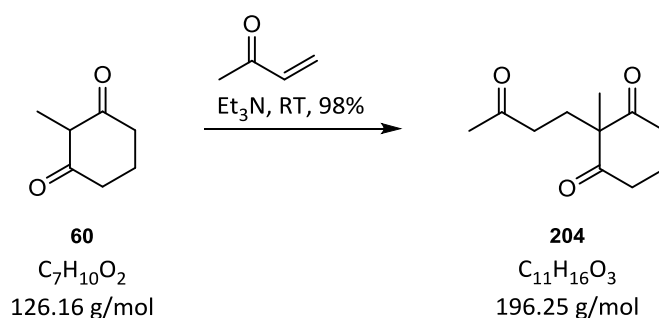
Die **Kristallstrukturanalyse** erfolgte mit dem Smart X2S Gerät und der Bruker SAINT Software von *Bruker*.

Die **Hochdruckexperimente** wurden in einer Hochdruck-Pressanlage der Firma *Hofer* durchgeführt. Diese setzt sich zusammen aus einem Hochdruck-Gefäß des Typs LV31/16, einer Hydraulikpresse (Typ: LVP35/500) und einem Kompressor U3.

5.2 Studien zur Totalsynthese von Schiglauton A

5.2.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.5

Triketon **204**³⁴



2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**60**) (15.0 g, 118.91 mmol, 1.00 Äq.) wird mit Methylvinylketon (11.6 mL, 9.6 g, 130.80 mmol, 1.10 Äq.) und anschließend mit Et_3N (0.2 mL, 120 mg, 1.19 mmol, 0.01 Äq.) versetzt. Die Suspension wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin direkt auf Kieselgel adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 3:2) wird Triketon **204** (23.0 g, 117.09 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

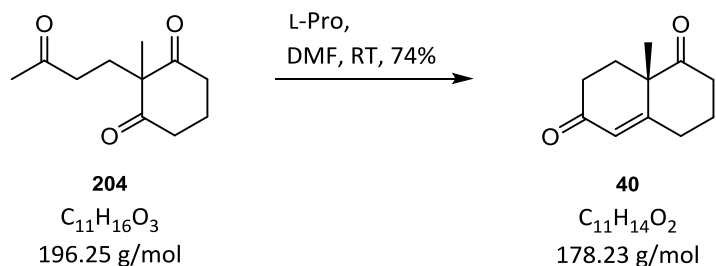
$R_f = 0.22$ (PE:EtOAc, 3:2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.81 - 2.52$ (m, 4H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 3H), 1.93 – 1.69 (m, 1H), 1.20 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.1, 207.6, 64.4, 38.4, 37.8, 30.1, 29.6, 20.2, 17.7$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 219.0997, gefunden: 219.0994.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁷

Wieland-Miescher-Keton (**40**)³¹

Fein gemahlene L-Prolin (0.6 g, 5.85 mmol, 0.05 Äq.) wird zu einer Lösung von Triketon **204** (23 g, 117.09 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (110 mL) gegeben und bei Raumtemperatur für 6 Tage gerührt. Es wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) versetzt und mit Et₂O (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 5:1 bis 3:2) und in PE umkristallisiert. Nach 10 Tagen bei -20 °C fällt Wieland-Miescher-Keton (**40**) (15.4 g, 86.52 mmol, 74%) als weiße Nadeln aus.

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

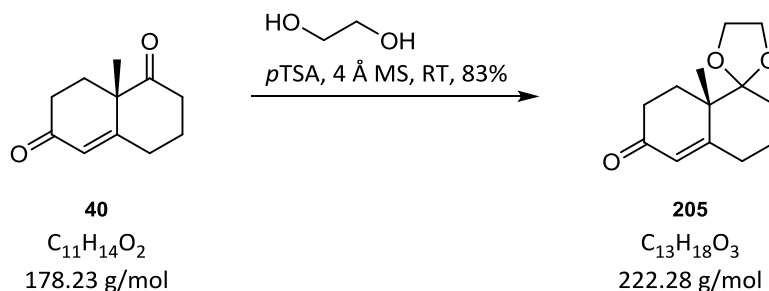
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.84$ (s, 1H), 2.98 – 2.57 (m, 2H), 2.57 – 2.31 (m, 4H), 2.27 – 2.02 (m, 3H), 1.71 (dd, $J = 13.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 211.1, 198.4, 165.9, 125.9, 50.7, 37.8, 33.7, 31.9, 29.8, 23.4, 23.0$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₁H₁₅O₂ [M+H]⁺ berechnet: 179.1072, gefunden: 179.1077;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +100.9 (c = 1.0, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁸

Acetal **205**³⁶

Eine Lösung von Wieland-Miescher Keton (**40**) (4.5 g, 25.24 mmol, 1.0 Äq.) in Ethylenglycol (125 mL) wird mit *p*TSA (4.4 g, 25.24 mmol, 1.0 Äq.) und 4 Å Molekularsieb (1.0 g) versetzt und 23 min bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbrechen der Reaktion wird sofort auf eine Mischung aus Eis und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (200 mL) gegossen. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 60 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 3:1) und anschließend umkristallisiert (PE:Et₂O, 20:1). Acetal **205** (4.6 g, 20.69 mmol, 83%) fällt als farblose Kristalle aus.

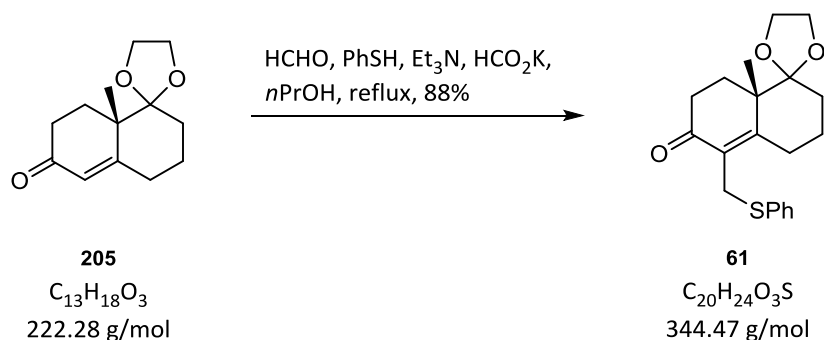
$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.77$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.93 (qdd, $J = 5.8, 4.7, 1.3$ Hz, 4H), 2.63 – 2.33 (m, 3H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 199.3, 167.8, 125.7, 112.4, 65.5, 65.1, 45.1, 34.0, 31.5, 30.1, 26.9, 21.8, 20.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 245.1154, gefunden: 245.1157.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁹

Thiophenol **61**^{100,101}

Eine Lösung von Acetal **205** (2.0 g, 8.77 mmol, 1.0 Äq.) in *n*PrOH (10 mL) wird mit Kaliumformiat (0.9 g, 10.52 mmol, 1.2 Äq.), Formaldehyd (37 wt% in H₂O, 1.06 mL, 14.04 mmol, 1.6 Äq.), Et₃N (1.6 mL, 1.2 g, 11.40 mmol, 1.3 Äq.) und Thiophenol (1.4 mL, 1.5 g, 13.16 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wird für 26 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf RT gekühlt und KOH (5%ig in H₂O, 30 mL) zugegeben. Die Lösung wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit KOH (5%ig in H₂O, 25 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 1:1) und umkristallisiert (Et₂O, PE), wobei Thiophenol **61** (2.7 g, 7.84 mmol, 88%) als gelbe Kristalle erhalten wird.

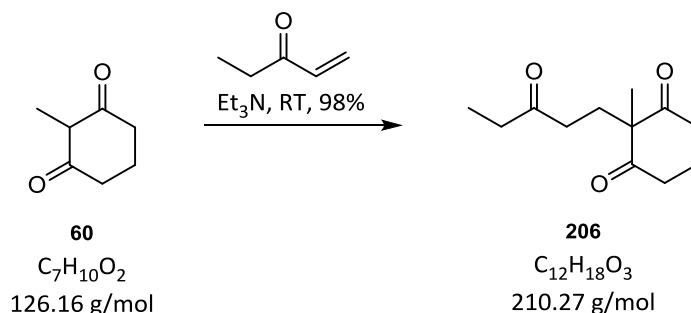
$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.51 - 7.31$ (m, 2H), $7.31 - 7.14$ (m, 3H), $4.10 - 3.83$ (m, 5H), 3.76 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), $2.80 - 2.58$ (m, 1H), $2.58 - 2.43$ (m, 1H), 2.37 (ddd, $J = 16.0, 14.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), $2.13 - 1.95$ (m, 1H), $1.91 - 1.77$ (m, 1H), $1.79 - 1.71$ (m, 1H), $1.70 - 1.61$ (m, 2H), $1.61 - 1.46$ (m, 1H), 1.32 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 197.0, 164.3, 136.4, 131.5, 130.4, 128.8, 126.7, 112.8, 65.5, 65.2, 45.9, 33.9, 29.8, 29.4, 27.1, 26.5, 21.7, 21.4$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₀H₂₄O₃SNa [M+Na]⁺ berechnet: 367.1344, gefunden: 367.1342.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁷

Triketon **206**³⁴

2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**60**) (4.6 g, 36.54 mmol, 1.00 Äq.) wird mit Ethylvinylketon (4 mL, 3.4 g, 40.18 mmol, 1.10 Äq.) und anschließend mit Et_3N (51 μL , 37 mg, 0.37 mmol, 0.01 Äq.) versetzt. Die Suspension wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin direkt auf Kieselgel adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 3:2) wird Triketon **206** (7.5 g, 35.76 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

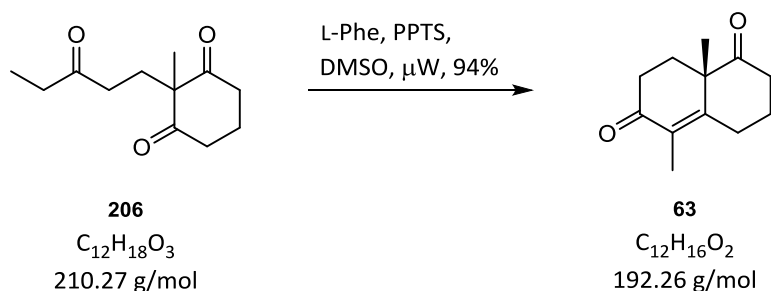
$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.75 - 2.64$ (m, 2H), $2.64 - 2.52$ (m, 2H), 2.34 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), $2.08 - 1.94$ (m, 3H), $1.94 - 1.77$ (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.2, 210.0, 64.4, 37.7, 37.0, 35.9, 29.8, 19.8, 17.6, 7.7$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 233.1154, gefunden: 233.1158.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰²

Enon **63**³⁸

Triketon **206** (10.8 g, 51.36 mmol, 1.0 Äq.) wird mit L-Phenylalanin (2.5 g, 15.13 mmol, 0.3 Äq.), PPTS (6.5 g, 25.68 mmol, 0.5 Äq.) und DMSO (3.7 mL, 4.0 g, 51.36 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Suspension wird 26 h im Ultraschallbad auf 50 °C erhitzt. Das entstandene viskose Öl wird mit EtOAc (60 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (40 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (60 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) wird Enon **63** (9.2 g, 48.01 mmol, 94%) als gelblicher Feststoff erhalten.

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

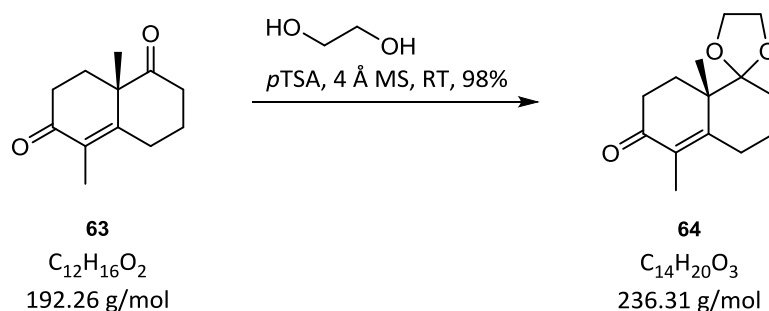
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.86$ (dt, $J = 15.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.56 – 2.34 (m, 4H), 2.20 – 2.00 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.41 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.2, 197.8, 158.3, 131.0, 50.8, 37.5, 33.5, 29.8, 27.4, 23.5, 21.7, 11.4$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 233.1154, gefunden: 233.1158;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +132.0 (c = 1.0, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰²

Acetal **64**³⁹

Eine Suspension von 4 Å Molekularsieb (2.0 g) in Ethylenglycol (165 mL) wird mit Enon **63** (5.4 g, 27.83 mmol, 1.0 Äq.), gefolgt von *p*TSA (5.8 g, 30.61 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Es wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf eine Mischung aus Eis und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (100 mL) gegossen. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 60 mL) werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (120 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) wird Acetal **64** (6.4 g, 27.21 mmol, 98%) als weißer Feststoff erhalten.

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

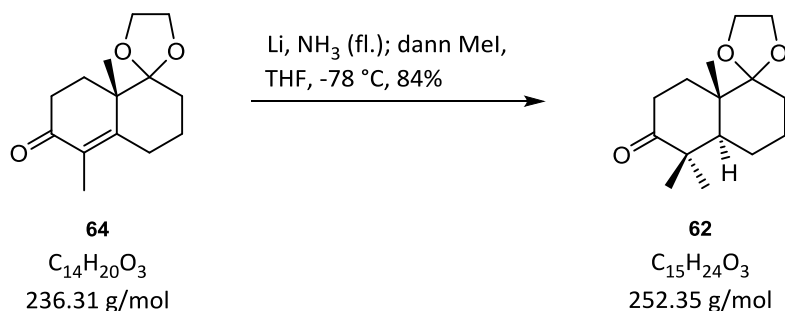
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.06 - 3.86$ (m, 4H), 2.86 – 2.67 (m, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.08 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.33 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 198.8, 160.3, 130.3, 112.9, 65.5, 65.2, 45.4, 33.8, 29.9, 26.6, 26.6, 21.6, 21.0, 11.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 259.1310, gefunden: 259.1313;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +112.9 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹

Keton **62**³⁷

Ammoniak (250 mL) wird bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ einkondensiert und mit Lithium (0.7 g, 105.79 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Sobald das Lithium gelöst ist, wird Acetal **64** (5.0 g, 21.16 mmol, 1.0 Äq.) in THF (120 mL) über 30 min zugetropft und 1 h bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, wobei ein KPG-Rührer verwendet wird. Anschließend wird MeI (13 mL, 30.1 g, 212.06 mmol, 10.0 Äq.) in THF (10 mL) schnell zugegeben, wobei sich die blaue Lösung entfärbt, und nochmals 1 h bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Trockeneisbad wird entfernt, um den Ammoniak zu verdampfen. Die daraus erhaltene Suspension wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (120 mL) versetzt und mit Et_2O (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (150 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 9:1 bis 3:1) wird Keton **62** (4.5 g, 18.00 mmol, 84%) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.52$ (PE:EtOAc, 3:1);

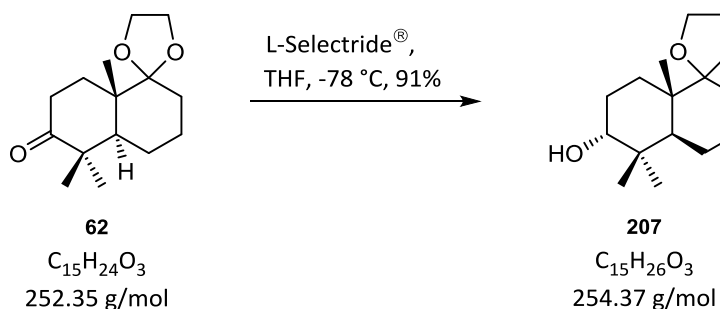
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.02 - 3.80$ (m, 4H), 2.60 (ddd, $J = 15.1, 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 15.1, 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 1.93 (td, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.41 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 216.8, 113.0, 65.3, 65.0, 49.3, 47.8, 42.9, 34.6, 30.4, 30.0, 25.6, 23.0, 21.9, 21.8, 16.2$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 275.1623, gefunden: 275.1624;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -33.2 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

Alkohol **207**⁴⁰

Eine Lösung von Keton **62** (100 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit L-Selectride[®] (1 M in THF, 1.2 mL, 1.20 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und für 4 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowie 2.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit NaOH (10%ig in H_2O , 0.6 mL) und H_2O_2 (30%ig in H_2O , 0.6 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit H_2O (4 mL) verdünnt, mit EtOAc (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) wird Alkohol **207** (92 mg, 0.36 mmol, 91%) als weißer Feststoff erhalten.

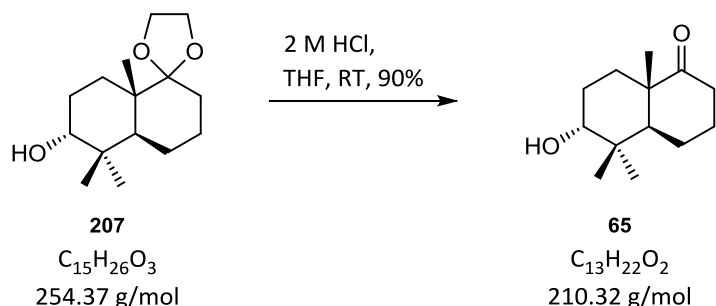
$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.01 - 3.86$ (m, 3H), $3.86 - 3.77$ (m, 1H), 3.37 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), $1.94 - 1.86$ (m, 2H), 1.79 (dd, $J = 12.6, 2.8$ Hz, 1H), $1.75 - 1.55$ (m, 4H), $1.55 - 1.38$ (m, 3H), $1.38 - 1.22$ (m, 1H), $1.20 - 1.09$ (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 113.3, 76.4, 65.4, 65.0, 43.2, 42.5, 37.7, 30.7, 28.5, 25.0, 23.3, 23.2, 22.3, 20.5, 16.5$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 277.1780, gefunden: 277.1781.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

Keton **65**⁴⁰

HCl (2 M in H₂O, 1 mL) wird zu einer Lösung von Alkohol **207** (90 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2.5 mL) gegeben und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (5 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (6 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) ergibt Keton **65** (67 mg, 0.32 mmol, 90%) als weißen Feststoff.

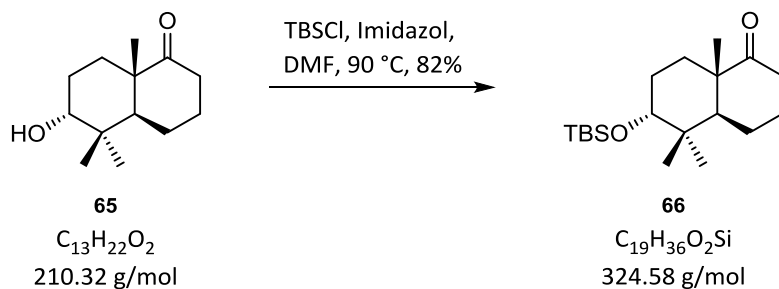
$R_f = 0.38$ (PE:EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.44$ (s, 1H), 2.72 – 2.50 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.74 – 1.52 (m, 5H), 1.47 – 1.32 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 215.4, 75.6, 48.8, 46.5, 38.5, 37.7, 28.3, 26.3, 25.9, 25.1, 22.6, 20.6, 18.6$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₃H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 233.1517, gefunden: 233.1517.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰

Silylether **66**⁴⁰

Eine Lösung von Alkohol **65** (67 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (3 mL) wird bei 0 °C mit Imidazol (109 mg, 1.60 mmol, 5.0 Äq.) gefolgt von TBSCl (217 mg, 1.44 mmol, 4.5 Äq.) gegeben. Es wird für 10 min bei 0 °C und für 3 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird diese mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (6 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 20:1) wird Silylether **66** (85 mg, 0.26 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten.

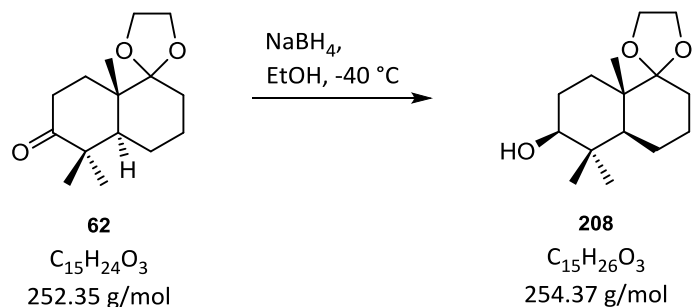
$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.45 - 3.32$ (m, 1H), $2.66 - 2.48$ (m, 1H), $2.27 - 2.16$ (m, 1H), $2.12 - 1.99$ (m, 2H), $1.90 - 1.77$ (m, 1H), $1.70 - 1.47$ (m, 5H), $1.35 - 1.23$ (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 12H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 215.9, 76.3, 48.9, 46.6, 39.3, 37.8, 29.4, 26.3, 26.2, 26.1, 25.4, 22.6, 20.5, 18.9, 18.3, -4.2, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₉H₃₆O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 347.2382, gefunden: 347.2381.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰

Alkohol **208**⁴¹

NaBH₄ (1.12 g, 29.70 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer Lösung von Keton **62** (1.50 g, 5.94 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (60 mL) bei -40 °C gegeben und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit H₂O (40 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit Et₂O (2 x 60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Produkt **208** (1.55 g) wird ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Für die Analyse kann das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 3:1) und Alkohol **208** (1.48 g, 5.82 mmol, 98%) als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.38$ (PE:EtOAc, 2:1);

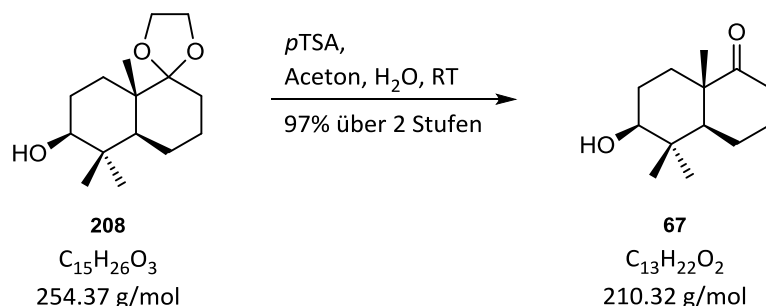
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.97 - 3.87$ (m, 3H), $3.87 - 3.75$ (m, 1H), $3.29 - 3.19$ (m, 1H), $1.78 - 1.24$ (m, 12H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.78 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 113.4, 78.8, 65.4, 64.9, 48.3, 43.2, 39.0, 30.5, 28.8, 28.1, 27.2, 23.3, 20.7, 16.7, 15.5$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₂₆O₃Na [M+Na]⁺ berechnet: 277.178, gefunden: 277.1782;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -18.4 (c = 1.0, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹

Keton **67**³⁹

Eine Lösung von Alkohol **208** (1.48 g, 5.82 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton und H₂O (1:1, 60 mL) wird mit *p*TSA (1.10 g, 5.82 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf eine Mischung aus Eis und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (60 mL) gegossen und mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) ergibt Keton **67** (1.18 g, 5.64 mmol, 97% über zwei Stufen) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.31$ (PE:EtOAc, 2:1);

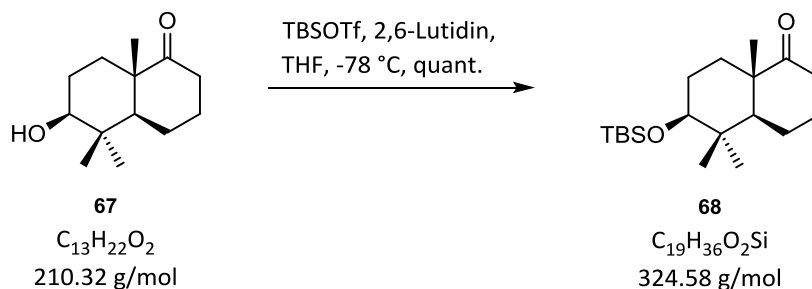
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.24 - 3.09$ (m, 1H), 2.55 (ddd, $J = 13.9, 13.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.85 – 1.41 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.88 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 215.4, 78.2, 52.7, 48.7, 39.8, 37.6, 31.3, 28.1, 27.0, 26.4, 20.9, 18.7, 15.9$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₃H₂₂O₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 233.1517, gefunden: 233.1521;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -38.4 (c = 1.0, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹

Silylether **68**

Eine Lösung von Alkohol **67** (2.5 g, 11.89 mmol, 1.0 Äq.) in THF (120 mL) wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 2,6-Lutidin (2.8 mL, 2.5 g, 23.77 mmol, 2.0 Äq.) gefolgt von TBSOTf (4.1 mL, 4.7 g, 17.83 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Es wird für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (80 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (80 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1). Bei dem erhaltenen weißen Feststoff handelt es sich um Silylether **68** (3.9 g, 11.89 mmol, quant.).

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc, 20:1);

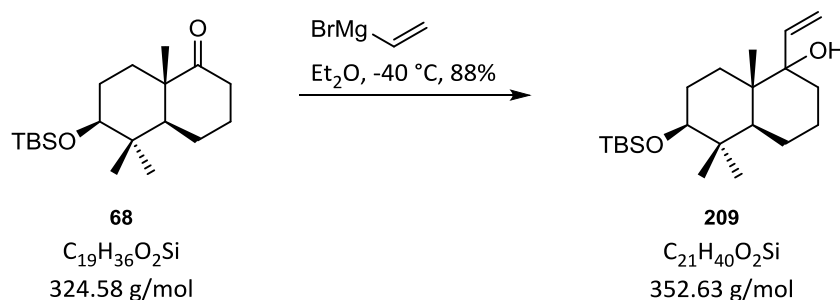
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.21 - 3.08$ (m, 1H), 2.55 (ddd, $J = 13.9, 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.43 (m, 7H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (dd, $J = 11.8, 3.3$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 215.7, 78.8, 52.8, 48.7, 40.5, 37.6, 31.2, 28.5, 27.4, 26.5, 26.0, 21.1, 18.8, 18.2, 16.4, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 347.2382, gefunden: 347.2384;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -15.1 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹

Allylkohol **209**

Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 60 mL, 69.46 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer Lösung von Silylether **68** (3.9 g, 11.89 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (300 mL) bei -40 °C über 40 min zugetropft und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Zum Abbrechen der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (180 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 20:1) wird Allylkohol **209** (3.7 g, 10.49 mmol, 88%) als weißer Feststoff in zwei stereoisomeren Formen in einem Verhältnis von 1.3:1 erhalten.

Erstes Diastereomer:

$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.02$ (dd, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 17.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 10.4, 5.1$ Hz, 1H), $1.96 - 1.78$ (m, 1H), $1.71 - 1.46$ (m, 7H), $1.41 - 1.22$ (m, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 142.9, 113.7, 79.3, 77.3, 45.2, 40.9, 39.6, 33.5, 30.3, 29.0, 27.7, 26.1, 22.1, 21.5, 18.3, 17.2, 16.2, -3.6, -4.8$ ppm;

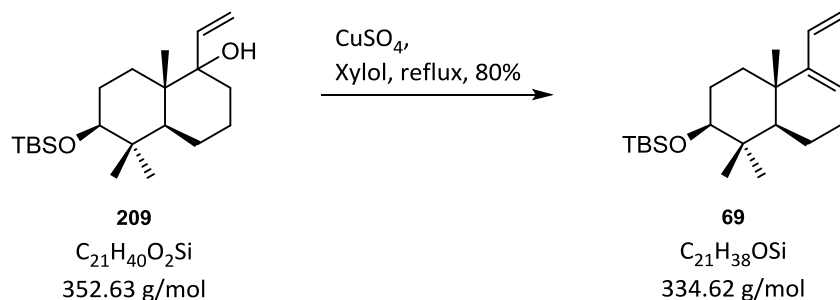
HRMS (ESI): C₂₁H₄₀O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 375.2695, gefunden: 375.2693.

Zweites Diastereomer:

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

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.51$ (dd, $J = 17.1, 11.0$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 10.9, 1.7$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 11.1, 4.7$ Hz, 1H), $1.88 - 1.67$ (m, 2H), $1.66 - 1.13$ (m, 10H), 1.08 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 142.1, 113.7, 79.6, 78.1, 47.9, 41.7, 39.7, 36.3, 30.9, 29.2, 27.8, 26.1, 23.3, 21.4, 18.3, 16.2, 14.6, -3.6, -4.8$ ppm;

Dien **69**

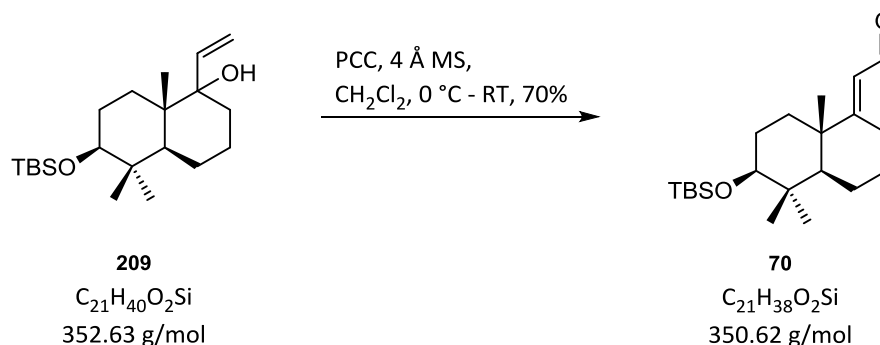
Eine Lösung von Allylalkohol **209** (166 mg, 0.47 mmol, 1.00 Äq.) in Xylol (5 mL) wird mit wasserfreiem CuSO_4 (56 mg, 0.35 mmol, 0.75 Äq.) versetzt und für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird mit H_2O (10 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 40:1) wird Dien **69** (126 mg, 0.38 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.90$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.28$ (dd, $J = 17.0, 10.7$ Hz, 1H), 5.69 – 5.53 (m, 1H), 5.21 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 10.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 11.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.26 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.43 (m, 5H), 1.24 – 1.17 (m, 1H), 1.12 (dd, $J = 12.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.1, 136.3, 121.6, 113.5, 79.4, 50.7, 39.6, 37.2, 35.4, 28.6, 28.2, 27.4, 26.1, 20.7, 18.6, 18.3, 16.0, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Aldehyd **70**

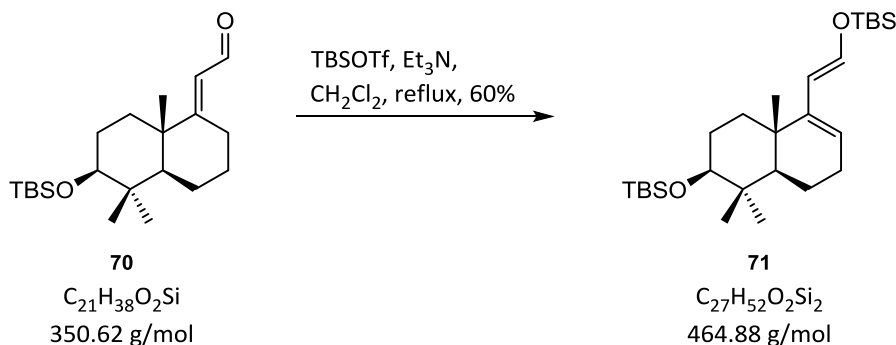
Gepulvertes 4 Å Molekularsieb (5 g) wird in einer Lösung von Allylalkohol **209** (0.88 g, 2.50 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (30 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. PCC (2.15 g, 9.98 mmol, 4.0 Äq.) wird in Portionen über 30 min zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C sowie 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird filtriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 20:1) wird Aldehyd **70** (0.61 g, 1.75 mmol, 70%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.05$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.80 – 1.50 (m, 6H), 1.43 – 1.30 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (dd, $J = 12.4, 2.9$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 192.2, 176.1, 121.3, 78.9, 53.1, 41.6, 40.6, 34.9, 28.6, 28.1, 28.0, 26.0, 25.7, 21.8, 20.4, 18.2, 16.1, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 373.2539, gefunden: 373.2535.

TBS-Enolether **71**

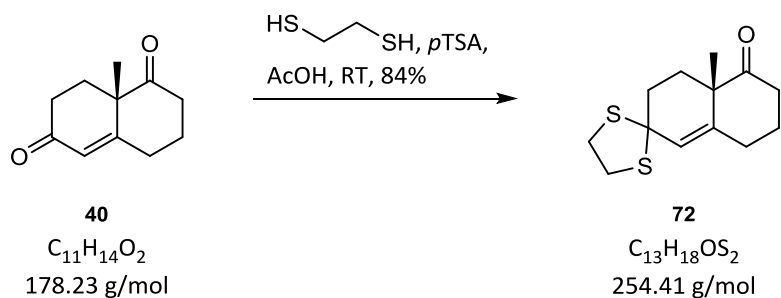
Eine Lösung von Aldehyd **70** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) wird bei 0 °C mit Et₃N (30 µL, 22 mg, 0.21 mmol, 1.5 Äq.) gefolgt von TBSOTf (36 µL, 42 mg, 0.16 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Es wird für 10 min gerührt und anschließend 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird diese mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 40:1) wird TBS-Enolether **71** (40 mg, 0.09 mmol, 60%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.91$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.38$ (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.57 (dd, $J = 11.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.25 – 1.94 (m, 2H), 1.75 – 1.37 (m, 4H), 1.33 – 1.06 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.15 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 144.5, 140.9, 119.6, 111.7, 79.5, 50.7, 39.6, 37.5, 35.6, 28.6, 28.3, 27.5, 26.1, 25.9, 20.6, 18.7, 18.6, 18.3, 16.1, -3.6, -4.8, -5.0, -5.0$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Dithian **72**⁴³

Wieland-Miescher Keton (**40**) (300 mg, 1.68 mmol, 1.0 Äq.) wird in Eisessig (0.7 mL) gelöst, *p*TSA (160 mg, 0.84 mmol, 0.5 Äq.) zugegeben und anschließend 1,2-Ethandithiol (156 μL , 174 mg, 1.85 mmol, 1.1 Äq.) in Eisessig (1.7 mL) zugetropft. Es wird für 5 h bei Raumtemperatur gerührt, H_2O (2 mL) zugegeben und weitere 15 min gerührt. Anschließend wird filtriert, mit EtOAc (3 mL) gewaschen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt, mit EtOAc (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 20:1 bis 6:1) wird Dithian **72** (359 mg, 1.41 mmol, 84%) als gelber Feststoff erhalten.

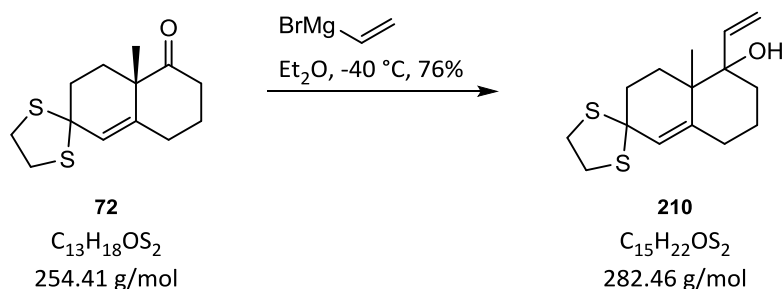
$R_f = 0.68$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.65$ (s, 1H), 3.49 – 3.25 (m, 3H), 3.28 – 3.14 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J = 15.1, 13.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.51 (tdd, $J = 13.8, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 4H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.45 (m, 1H), 1.28 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.1, 141.4, 128.2, 65.0, 49.6, 40.3, 39.8, 38.1, 37.8, 31.0, 30.9, 24.9, 24.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OS}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 277.0697, gefunden: 277.0699.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴³

Allylkohol **210**

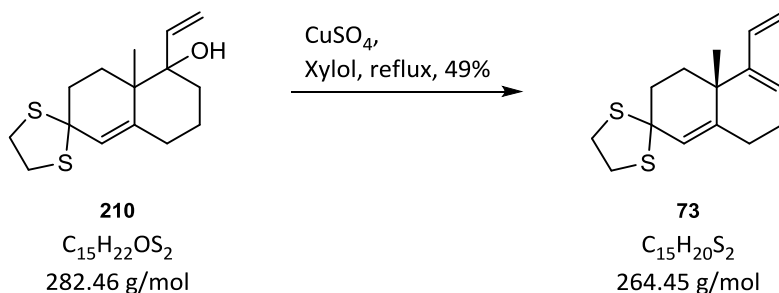
Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 6.8 mL, 6.80 mmol, 5.0 Äq.) wird zu einer Lösung von Dithian **72** (347 mg, 1.36 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (30 mL) bei -40 °C über 30 min zugetropft und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Zum Abbrechen der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (20 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 10:1) wird Allylkohol **210** (292 mg, 1.03 mmol, 76%) als weißer Feststoff in zwei stereoisomeren Formen in einem Verhältnis von 2:1 erhalten.

$R_f = 0.52$ und 0.64 (PE:EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.21$ (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.34 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), $3.48 - 3.28$ (m, 3H), $3.28 - 3.09$ (m, 1H), 2.28 (tdd, $J = 14.3, 5.8, 2.0$ Hz, 1H), $2.19 - 2.09$ (m, 2H), $2.09 - 1.84$ (m, 3H), $1.76 - 1.57$ (m, 1H), $1.57 - 1.35$ (m, 4H), 1.20 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 143.5, 142.6, 128.0, 112.7, 78.3, 65.4, 42.1, 40.0, 39.8, 37.9, 36.6, 31.1, 30.8, 22.6, 19.9$ ppm;

HRMS (ESI): C₁₅H₂₂OS₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 305.1010, gefunden: 305.1012.

Dien **73**

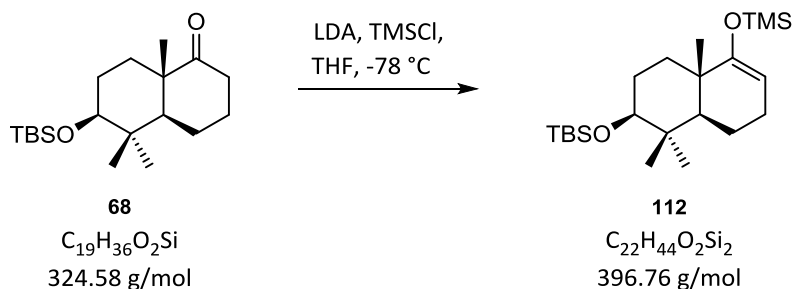
Eine Lösung von Allylkohol **210** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) in Xylol (2 mL) wird mit wasserfreiem CuSO_4 (21 mg, 0.13 mmol, 0.75 Äq.) versetzt und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird mit H_2O (5 mL) versetzt, mit EtOAc (3 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 20:1) wird Dien **73** (23 mg, 0.09 mmol, 49%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.59$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.25$ (ddd, $J = 17.1, 10.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.83 – 5.70 (m, 1H), 5.54 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.49 – 3.31 (m, 3H), 3.28 – 3.09 (m, 1H), 2.44 – 2.04 (m, 6H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.67 (td, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.3, 144.1, 135.7, 124.9, 122.3, 114.4, 65.5, 40.4, 39.7, 38.4, 37.0, 34.9, 29.2, 27.8, 25.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 265.1085, gefunden: 265.1088.

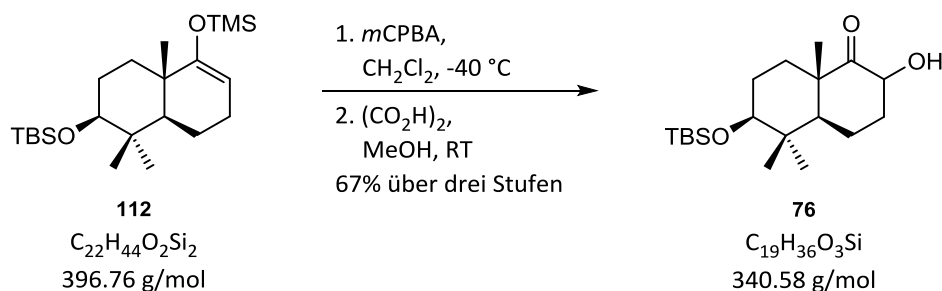
Enolether **112**

Eine Lösung von DiPA (540 μL , 390 mg, 3.85 mmol, 2.5 Äq.) in THF (12 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 1.23 mL, 3.08 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Keton **68** (500 mg, 1.54 mmol, 1.0 Äq.) in THF (3 mL) über 20 min zugetropft und 40 min gerührt. TMSCl (295 μL , 251 mg, 2.31 mmol, 1.5 Äq.) wird zugegeben, weitere 1.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (8 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Enolether **112** (617 mg, 1.56 mmol, quant.) wird ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f = 0.92$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.62 - 4.43$ (m, 1H), $3.30 - 3.15$ (m, 1H), $2.12 - 1.96$ (m, 2H), $1.85 - 1.74$ (m, 1H), $1.68 - 1.52$ (m, 3H), $1.44 - 1.34$ (m, 1H), $1.23 - 1.09$ (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H) ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Alkohol **76**

Eine Lösung von Enolether **112** (305 mg, 0.77 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (6 mL) wird mit NaHCO_3 (130 mg, 1.54 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wird *m*CPBA (<77%, 285 mg, 1.20 mmol, 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) über 20 min getropft und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird in MeOH (5 mL) aufgenommen, Oxalsäure (70 mg, 0.77 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und für 15 min bei RT gerührt. Es wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und mit Et_2O (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (6 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc, 3:1) ergibt Alkohol **76** (176 mg, 0.52 mmol, 67% über drei Stufen) als weißen Feststoff in zwei stereoisomeren Formen.

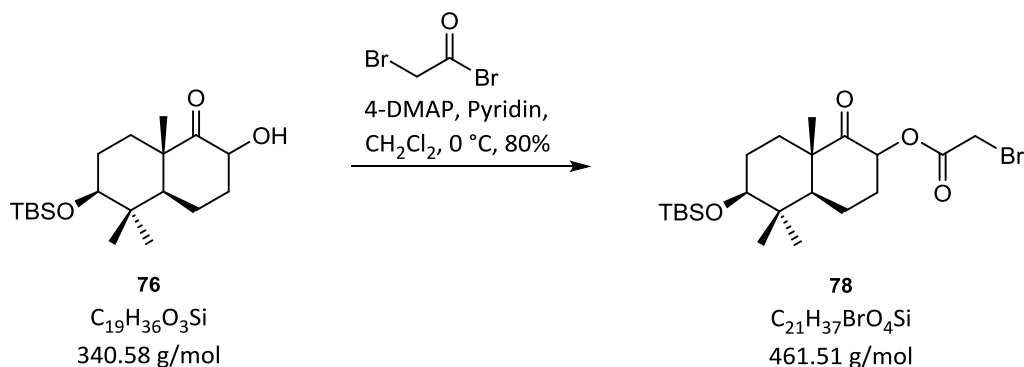
$R_f = 0.67$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.47 - 4.30$ (m, 1H), 3.59 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.57 – 2.19 (m, 1H), 2.11 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.50 (m, 4H), 1.42 – 1.23 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (dd, $J = 11.0, 4.2$ Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 0.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H) ppm;

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 219.0, 215.0, 79.1, 78.6, 71.6, 71.1, 53.6, 47.7, 46.5, 43.7, 40.6, 40.0, 36.4, 32.6, 31.0, 28.5, 28.1, 27.3, 27.0, 26.0, 26.0, 25.2, 19.9, 19.7, 18.6, 18.2, 17.0, 16.4, 15.7, -3.7, -3.7, -4.8, -4.8 ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 363.2331, gefunden: 363.2329.

Ester **78**

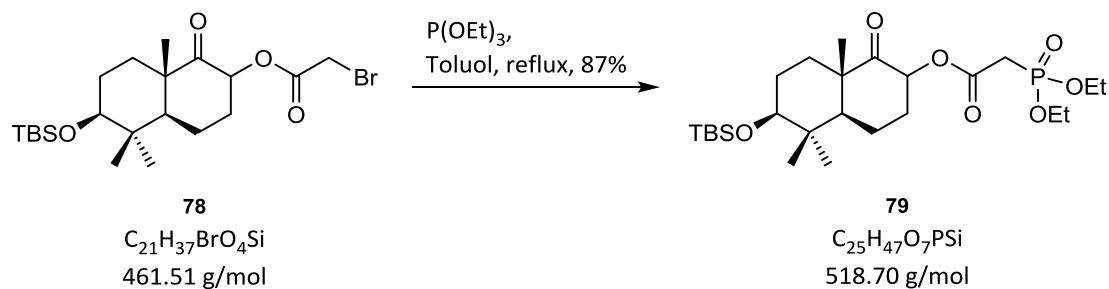
Eine Lösung von Alkohol **76** (20 mg, 58.7 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) wird bei 0 °C mit 4-DMAP (0.7 mg, 5.9 μmol , 0.1 Äq.) und Pyridin (7 μL , 7 mg, 88.1 μmol , 1.5 Äq.) versetzt und Bromessigsäurebromid (8 μL , 18 mg, 88.1 μmol , 1.5 Äq.) langsam zugetropft. Es wird für 2 h bei 0 °C gerührt, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) wird Ester **78** (22 mg, 47.7 μmol , 80%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.55 - 5.35$ (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 1.76 (m, 3H), 1.74 - 1.52 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (dd, $J = 11.9$, 3.5 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.2, 206.8, 166.6, 166.5, 78.8, 78.5, 75.4, 75.2, 52.9, 48.6, 48.0, 46.0, 40.6, 40.1, 32.4, 31.8, 30.8, 28.4, 28.2, 27.2, 27.0, 26.1, 26.0, 25.7, 25.7, 24.6, 19.9, 19.2, 18.2, 18.0, 17.1, 16.3, 15.9, -3.7, -3.7, -4.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{BrO}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 483.1542, gefunden: 483.1542.

Phosphonat **79**

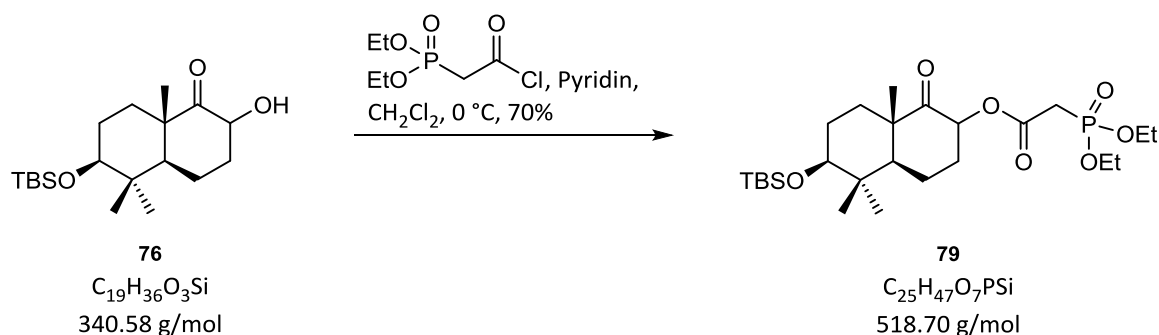
Eine Lösung von Ester **78** (13 mg, 28.2 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (0.5 mL) wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt und dabei portionsweise mit Triethylphosphit (72 μL , 70 mg, 422.5 μmol , 15.0 Äq.) versetzt, welches in stündlichen Abständen zugegeben wird. Nach Abkühlen der Lösung wird diese mit Et_2O (3 mL) verdünnt, mit H_2O (4 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (4 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) wird Phosphonat **79** (13 mg, 25.1 μmol , 87%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.34$ (PE:EtOAc, 1:2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.61 - 5.08$ (m, 1H), 4.26 – 4.07 (m, 4H), 3.25 – 2.92 (m, 3H), 2.42 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 1.72 (m, 3H), 1.73 – 1.46 (m, 4H), 1.32 (td, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (dd, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm;

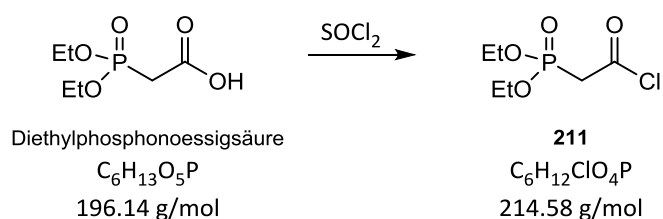
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.3, 206.9, 165.1, 165.0, 165.0, 164.9, 78.8, 78.5, 74.8, 74.6, 63.0, 62.9, 62.9, 62.9, 62.8, 62.8, 52.9, 48.5, 48.0, 46.2, 40.5, 40.1, 35.0, 34.7, 34.1, 33.6, 33.3, 32.3, 31.9, 30.8, 28.4, 28.2, 27.2, 26.9, 26.0, 26.0, 25.8, 25.1, 25.0, 19.9, 19.0, 18.2, 18.0, 17.0, 16.5, 16.5, 16.4, 16.4, 16.2, 15.8, -3.7, -3.8, -4.9$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{PSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 541.2726, gefunden: 541.2727.

Phosponat **79**

Eine Lösung von Alkohol **76** (75 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) wird bei 0 °C mit Pyridin (27 μ L, 26 mg, 0.33 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und Säurechlorid **211** (94 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) über 10 min zugetropft. Es wird für 1 h gerührt, mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 1:2) wird Phosponat **79** (80 mg, 0.15 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

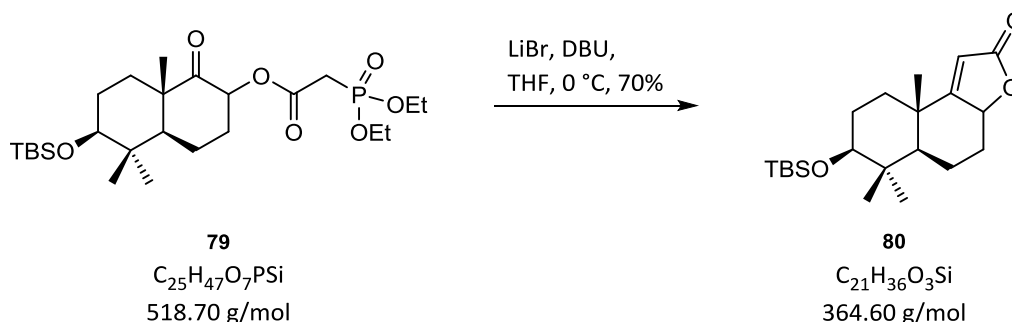
Herstellung des Säurechlorids **211**¹⁰⁴



$SOCl_2$ (540 μ L, 885 mg, 7.44 mmol, 8.0 Äq.) wird langsam bei Raumtemperatur zu Diethylphosphonoessigsäure (150 μ L, 183 mg, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) getropft und für 14 h gerührt. Anschließend wird überschüssiges $SOCl_2$ unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene grünliche Öl direkt eingesetzt.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.22 (dq, J = 8.4, 7.1 Hz, 4H), 3.50 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 1.37 (dt, J = 7.1, 0.5 Hz, 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁴

Lacton **80**

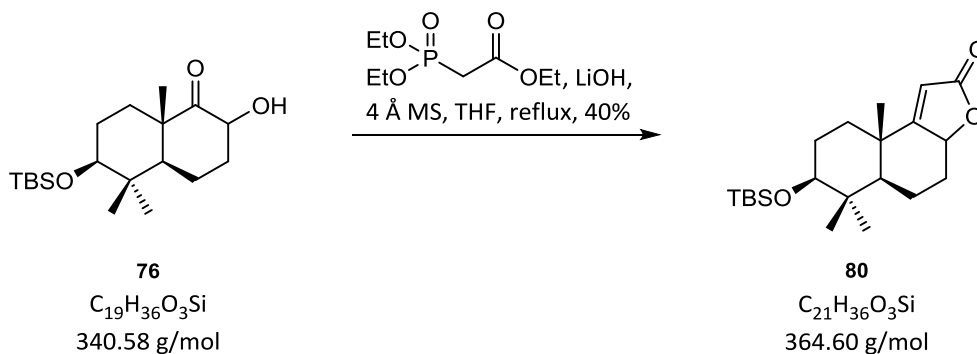
Phosphonat **79** (201 mg, 0.39 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) wird auf 0 °C gekühlt und LiBr (51 mg, 0.59 mmol, 1.5 Äq.) und DBU (69 µL, 71 mg, 0.47 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Es wird für 16 h bei 0 °C gerührt, mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (6 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 4 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 5:1) wird Lacton **80** (98 mg, 0.27 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE:EtOAc, 3:1);

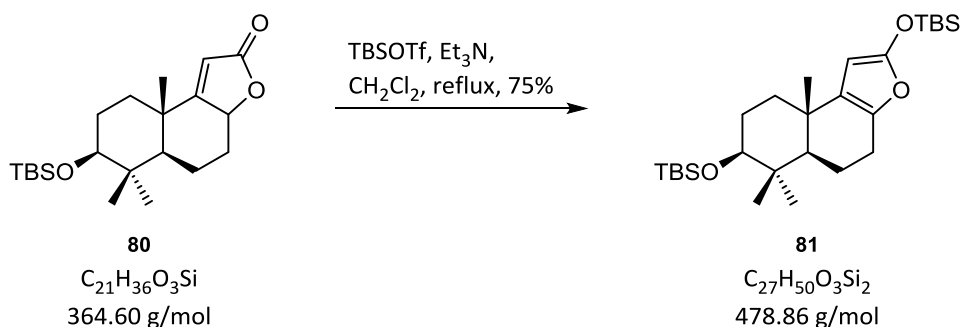
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.50 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.20 – 4.83 (m, 1H), 3.33 – 3.12 (m, 1H), 2.69 – 2.33 (m, 1H), 2.10 – 1.41 (m, 8H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 185.2, 181.9, 174.3, 173.8, 111.9, 107.9, 79.7, 79.5, 79.0, 78.7, 53.5, 45.1, 40.3, 39.6, 39.1, 38.7, 36.3, 34.8, 34.3, 28.8, 28.5, 27.9, 27.3, 26.0, 26.0, 24.6, 24.3, 19.7, 19.2, 18.2, 18.2, 16.7, 16.2, 15.7, -3.7, -4.8 ppm;

HRMS (ESI): C₂₁H₃₆O₃SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 387.2331, gefunden: 387.2328.

Lacton **80**

In einer Lösung von Alkohol **76** (20 mg, 58.7 μmol , 1.0 Äq.) in THF (1.0 mL) wird gepulvertes 4 Å Molekularsieb (100 mg) suspendiert und mit Phosphonoessigsäuretriethylester (11 μL , 14 mg, 70.5 μmol , 1.2 Äq.) und LiOH (2 mg, 70.5 μmol , 1.2 Äq.) versetzt. Es wird für 26 h unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 5:1) wird Lacton **80** (9 mg, 24.7 μmol , 40%) als farbloses Öl erhalten.

TBS-Ketenacetal **81**

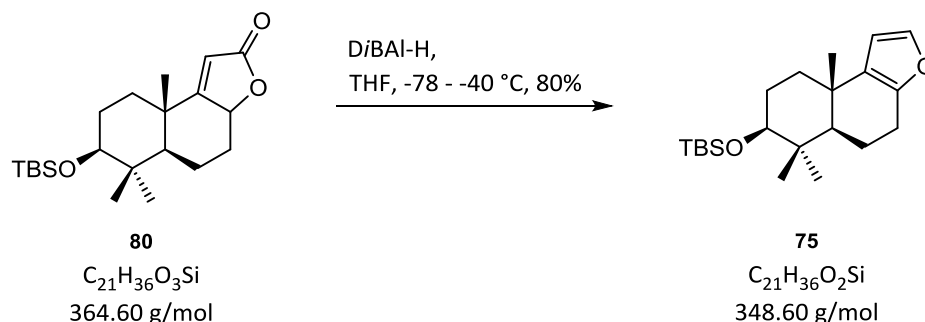
Eine Lösung von Lacton **80** (200 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird bei 0 °C mit Et_3N (152 μL , 111 mg, 1.10 mmol, 2 Äq.) und TBSOTf (189 μL , 217 mg, 0.82 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und für 10 min gerührt. Anschließend wird für 1 h unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur gekühlt. Die Lösung wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aufgrund seiner geringen Stabilität wird TBS-Ketenacetal **81** ohne weitere Reinigung rasch weiterverwendet.

$R_f = 0.76$ (PE:EtOAc, 100:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.86$ (s, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.62 – 2.37 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.49 (m, 3H), 1.46 – 1.33 (m, 1H), 1.30 – 1.16 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.22 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.2, 137.4, 130.5, 80.4, 79.5, 51.1, 39.3, 36.2, 34.1, 28.6, 28.2, 25.9, 25.5, 24.1, 23.0, 19.0, 18.1, 18.1, 15.7, -3.7, -4.9, -4.9, -4.9$ ppm;

HRMS (ESI): -TBS, $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 387.2331, gefunden: 387.2338.

Furan **75**

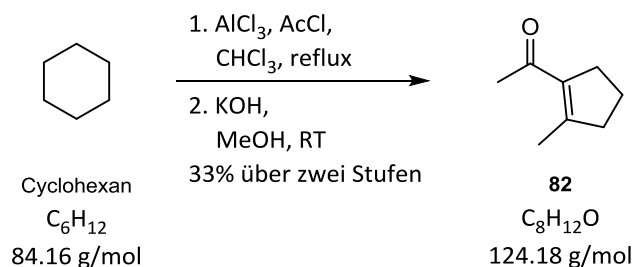
DiBAL-H (1M in CH_2Cl_2 , 5.8 mL, 5.76 mmol, 2 Äq.) wird zu einer Lösung von Lacton **80** (1.05 g, 2.89 mmol, 1 Äq.) in THF (30 mL) bei -78°C über 10 min zugetropft. Es wird für 1 h bei -78°C gerührt und anschließend über einen Zeitraum von 1 h auf -40°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird für weitere 2 h bei -40°C gerührt, mit Et_2O (20 mL) verdünnt und mit einer gesättigten wässrigen Na/K-Tartrat-Lösung (30 mL) zum Beenden der Reaktion versetzt. Es wird für 14 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bis eine Phasentrennung zu sehen ist und beide voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 3:1). Furan **75** (0.81 g, 2.33 mmol, 80%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.70$ (PE:EtOAc, 100:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.23 - 7.15$ (m, 1H), 6.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.3, 6.2$ Hz, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 1H), 2.02 – 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.56 (m, 3H), 1.50 – 1.32 (m, 1H), 1.22 (dd, $J = 12.1, 1.6$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.9, 140.8, 130.0, 107.1, 79.6, 51.5, 39.5, 36.4, 34.2, 28.9, 28.4, 26.1, 24.5, 23.5, 19.2, 18.3, 15.9, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Keton **82**^{45,105}

Eine Suspension von Aluminiumchlorid (6.2 g, 46.50 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (30 mL) wird mit Acetylchlorid (3.3 mL, 3.6 g, 46.50 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und Cyclohexan (5 mL, 3.9 g, 46.50 mmol, 1.0 Äq.) über 10 min zugetropft. Es wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und auf eine 1:1 Mischung aus HCl (6 M in H₂O) und Eis (40 mL) gegossen. Darauf wird mit CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird in MeOH (15 mL) gelöst, mit KOH (312 mg, 5.56 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et₂O (25 mL) aufgenommen und mit Natronlauge (10%ig in H₂O, 15 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Destillation (Sdp. 88-100 °C / 30 mbar) wird Keton **82** (1.9 g, 15.30 mmol, 33%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

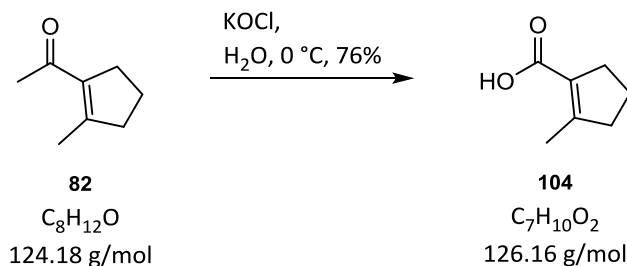
R_f = 0.75 (PE:EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.55 – 2.43 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 1.82 (dt, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 2H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 198.5, 154.2, 135.9, 41.2, 34.4, 30.4, 21.5, 16.9 ppm;

MS (EI): *m/z* 43 (32), 79 (45), 109 (100), 124 (45).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁵

Säure **104**^{45,105}

KOH (169 mg, 3.02 mmol, 1.5 Äq.) wird zu einer Lösung von K_2CO_3 (611 mg, 4.42 mmol, 2.2 Äq.) in H_2O (2 mL) gegeben und unter kräftigem Rühren eine Suspension von $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ (862 mg, 6.03 mmol, 3.0 Äq.) in H_2O (3.5 mL) zugetropft. Es wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, die Calciumsalze abfiltriert und mit H_2O (0.5 mL) gewaschen. Anschließend wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Keton **82** (260 μL , 250 mg, 2.01 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft und für 14 h bei derselben Temperatur gerührt. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wird NaHSO_3 (250 mg) zugegeben und mit Et_2O (3 x 4 mL) extrahiert, um nicht umgesetztes Startmaterial zu entfernen. Die wässrige Phase wird mit HCl (2 M in H_2O , 0.5 mL) angesäuert, mit CH_2Cl_2 (3 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (6 mL) gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und Säure **104** (192 mg, 1.52 mmol, 76%) als weißer Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

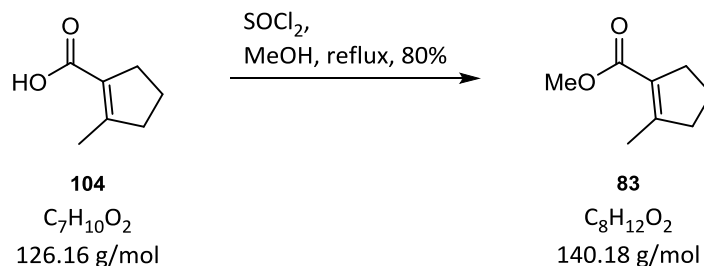
$R_f = 0.59$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.69 - 2.58$ (m, 2H), $2.57 - 2.46$ (m, 2H), 2.13 (s, 3H), $1.92 - 1.77$ (m, 2H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.8, 159.4, 126.9, 41.3, 33.4, 21.4, 16.7$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁵

Ester **83**

Thionylchlorid (121 μL , 198 mg, 1.66 mmol, 1.4 Äq.) wird zu einer Lösung von Säure **104** (150 mg, 1.19 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (584 μL , 461 mg, 14.23 mmol, 12.0 Äq.) bei 0 °C gegeben, für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird diese mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und mit Et_2O (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*Pentan: Et_2O , 4:1) wird Ester **83** (133 mg, 0.95 mmol, 80%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

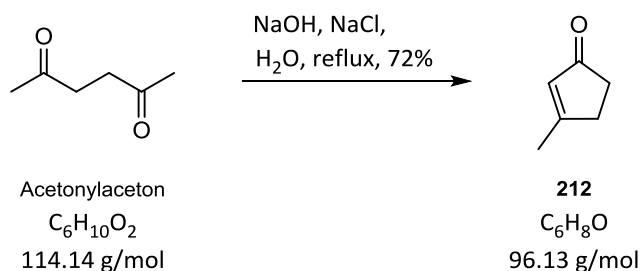
$R_f = 0.85$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.72$ (s, 3H), 2.78 – 2.53 (m, 2H), 2.54 – 2.38 (m, 2H), 2.10 (tt, $J = 2.0, 1.2$ Hz, 3H), 1.94 – 1.70 (m, 2H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.9, 156.2, 127.1, 51.0, 40.8, 33.7, 21.5, 16.4$ ppm;

MS (EI): m/z 53 (30), 81 (100), 109 (73), 140 (66).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁶

Enon **212**⁴⁶

Eine Lösung von NaOH (1.7 g, 42.50 mmol, 0.5 Äq.) in H₂O (90 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (180 mL) wird zum Sieden erhitzt, Acetylacetone (10 mL, 9.7 g, 85.00 mmol, 1.0 Äq.) in H₂O (14 mL) über 1 h zugetropft und für weitere 45 min unter Rückfluss erhitzt. Die heiße Lösung wird auf Eis gegossen, mit NaCl gesättigt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Destillation über eine Vigreux-Kolonnen (Sdp. 70 °C / 15 mbar) wird Enon **212** (5.9 g, 61.38 mmol, 72%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

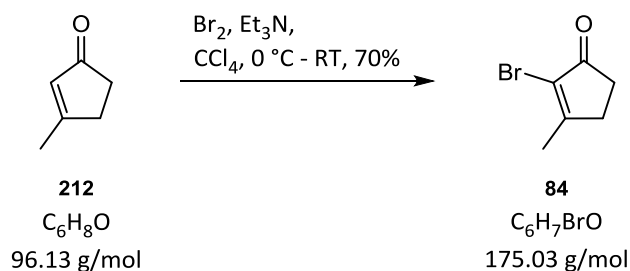
$R_f = 0.25$ (PE:EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.97 - 5.88$ (m, 1H), $2.72 - 2.50$ (m, 2H), $2.50 - 2.31$ (m, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.2, 178.9, 130.8, 35.9, 33.1, 19.5$ ppm;

MS (EI): m/z 50 (13), 53 (72), 67 (83), 81 (46), 96 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁶

Bromid **84**^{47,48}

Eine Lösung von Brom (4.6 mL, 14.3 g, 89.72 mmol, 1.1 Äq.) in Hexan (62 mL) wird über 1 h zu Keton **212** (8 mL, 7.8 g, 81.56 mmol, 1.0 Äq.) in CCl_4 (62 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Anschließend wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Et_3N (17 mL, 12.4 g, 122.34 mmol, 1.5 Äq.) in CCl_4 (62 mL) über 1 h zugetropft und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird filtriert, mit CH_2Cl_2 (20 mL) gewaschen und mit HCl (2 M in H_2O , 80 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (120 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*Pentan: Et_2O , 2:1 bis 1:1) wird Bromid **84** (10.0 g, 57.13 mmol, 70%) als gelber Feststoff erhalten.

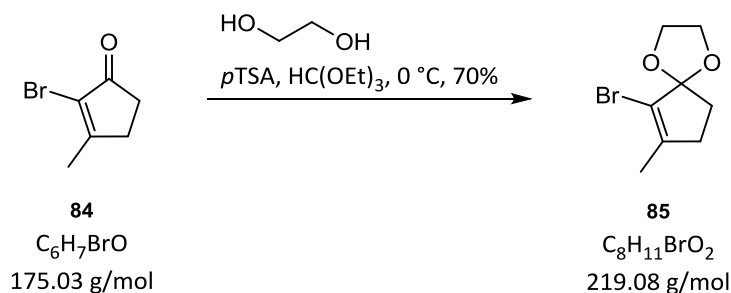
$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.71 - 2.61$ (m, 2H), $2.58 - 2.49$ (m, 2H), 2.17 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.5, 173.5, 123.3, 33.4, 32.4, 19.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 196.9578, gefunden: 196.9574.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁸

Acetal **85**

Bromid **84** (8.0 g, 45.71 mmol, 1.0 Äq.) wird bei 0 °C mit Ethylenglycol (18.1 mL, 19.9 g, 319.95 mmol, 7.0 Äq.), *p*TSA (174 mg, 0.91 mmol, 0.02 Äq.) und Triethylorthoformiat (22.6 mL, 20 g, 137.12 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Es wird für 24 h bei 0 °C, anschließend für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (100 mL) zugegeben. Die Lösung wird mit PE (3 x 60 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 5:1 bis 3:1) wird Acetal **85** (7.0 g, 31.95 mmol, 70%) als weißer Feststoff erhalten. Aufgrund seiner geringen Stabilität wird das Produkt möglichst schnell weiter umgesetzt.

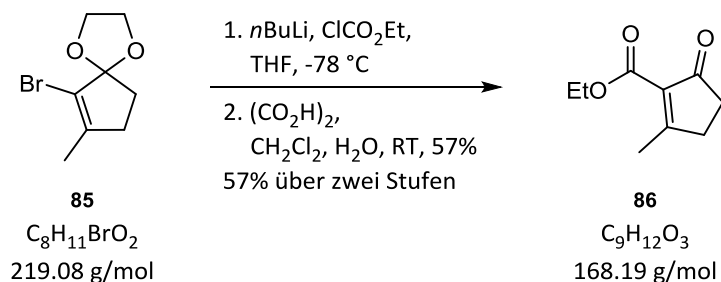
$R_f = 0.58$ (PE:EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.25 - 4.07$ (m, 2H), $4.06 - 3.89$ (m, 2H), $2.44 - 2.27$ (m, 2H), $2.25 - 2.04$ (m, 2H), 1.79 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 144.4, 119.1, 118.4, 65.8, 34.6, 33.0, 16.6$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁸

Ester **86**⁴⁹

Eine Lösung von Acetal **85** (290 mg, 1.32 mmol, 1.0 Äq.) in THF (3 mL) wird über 10 min zu $nBuLi$ (2.5 M in Hexan, 688 μL , 1.72 mmol, 1.3 Äq.) in THF (10 mL) bei $-78\text{ }^\circ C$ getropft und für 1 h gerührt. Anschließend wird Ethylchloroformiat (377 μL , 430 mg, 3.96 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben, 3 h bei $-78\text{ }^\circ C$ gerührt, das Trockeneisbad entfernt und weitere 10 min gerührt. Die Lösung wird mit wässriger Na_2HPO_4 -Lösung (20%ig in H_2O , 8 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (10 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (3.5 mL) und H_2O (3.5 mL) aufgenommen, Oxalsäure (380 mg, 4.22 mmol, 3.2 Äq.) zugegeben und für 20 h gerührt. Es wird mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (3 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger $NaCl$ -Lösung (8 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 2:1 bis 1:1) wird Ester **86** (126 mg, 0.75 mmol, 57%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

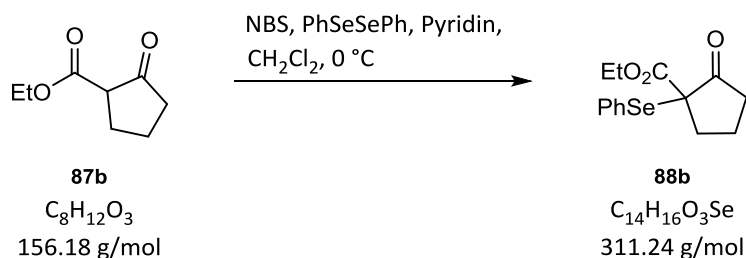
$R_f = 0.21$ (PE:EtOAc, 2:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 4.25$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 203.4, 184.2, 163.2, 132.7, 60.7, 35.0, 32.6, 19.3, 14.2$ ppm;

MS (EI): m/z 43 (8), 67 (61), 96 (100), 123 (93), 168 (11).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁹

Selenid **88b**^{50,107}

Einer Lösung von $(\text{PhSe})_2$ (242 mg, 0.76 mmol, 1.15 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) wird mit NBS (131 mg, 0.74 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und für 25 min gerührt. Anschließend wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Pyridin (82 μL , 80 mg, 1.01 mmol, 1.5 Äq.) und Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (**87b**) (100 μL , 105 mg, 0.67 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und für 1 h gerührt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, auf H_2O (5 mL) gegossen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 9:1) wird Selenid **88b** (305 mg) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc, 2:1);

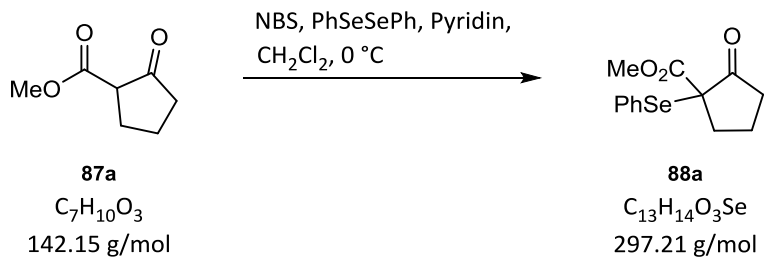
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.68 - 7.59$ (m, 2H), $7.45 - 7.37$ (m, 1H), $7.36 - 7.28$ (m, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), $2.59 - 2.48$ (m, 1H), $2.48 - 2.38$ (m, 1H), $2.37 - 2.25$ (m, 1H), $2.12 - 2.03$ (m, 1H), $2.03 - 1.88$ (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 207.7, 169.7, 137.7, 129.9, 129.2, 126.6, 62.3, 59.0, 37.1, 34.4, 19.3, 14.2$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 335.0162, gefunden: 335.0164.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁸

Experimenteller Teil



Selenid **88a** wird unter denselben Bedingungen wie **88b** hergestellt.

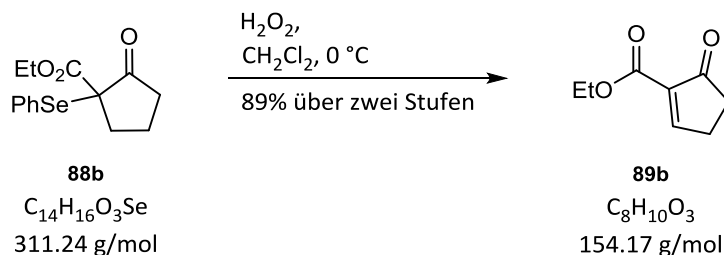
$R_f = 0.64$ (PE:EtOAc, 2:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.65 - 7.59$ (m, 2H), $7.44 - 7.37$ (m, 1H), $7.35 - 7.29$ (m, 2H), 3.73 (s, 3H), $2.61 - 2.38$ (m, 2H), $2.37 - 2.24$ (m, 1H), $2.12 - 1.87$ (m, 3H) ppm;

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 207.4, 170.1, 137.7, 130.0, 129.2, 126.5, 58.8, 53.1, 37.0, 34.3, 19.2$ ppm;

HRMS (ESI): $C_{13}H_{14}O_3SeNa$ $[M+Na]^+$ berechnet: 321.0006, gefunden: 321.0004.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁰

Ester **89b**^{50,107}

H_2O_2 (30% in H_2O , 227 μL , 2.00 mmol, 1.8 Äq.) wird über 25 min in kleinen Portionen zu einer Lösung von zuvor hergestelltem Selenid **88b** (305 mg, 1.13 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (6.6 mL) bei 0 °C getropft. Nach weiteren 15 min wird auf H_2O (10 mL) gegossen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (8 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 2:1) wird Ester **89b** (92 mg, 0.60 mmol, 89% über zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.21$ (PE:EtOAc, 2:1);

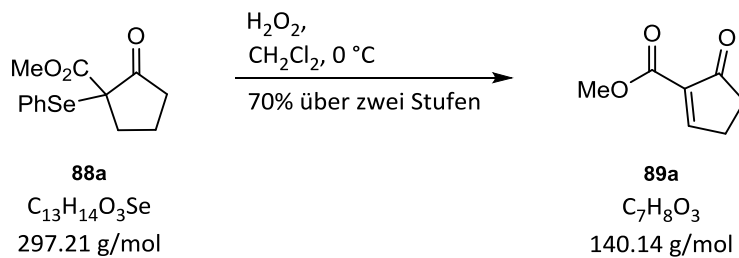
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.39$ (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.92 – 2.66 (m, 2H), 2.63 – 2.46 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 203.0, 171.9, 162.0, 137.6, 61.1, 35.8, 26.8, 14.3$ ppm;

MS (EI): m/z 53 (89), 82 (97), 109 (100), 154 (28).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁹

Experimenteller Teil



Ester **89a** wird unter denselben Bedingungen wie **89b** hergestellt. Die Ausbeute beträgt dabei 70% über zwei Stufen.

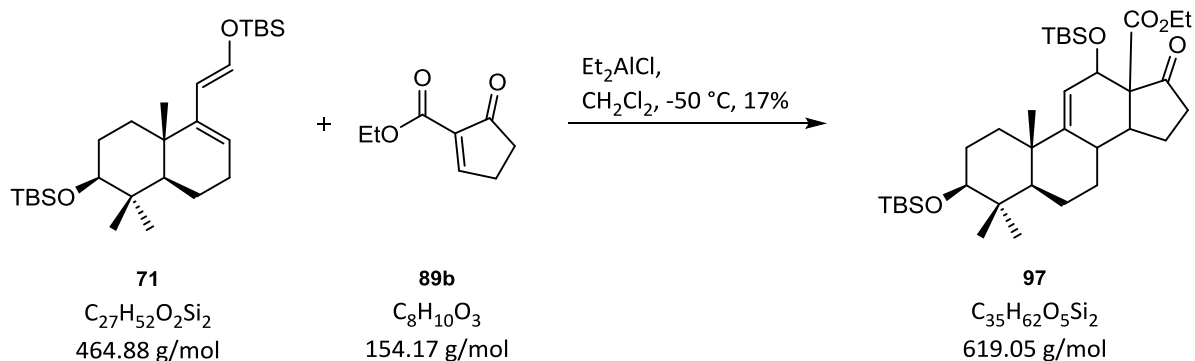
$R_f = 0.21$ (PE:EtOAc, 1:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.41$ (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.88 – 2.69 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 2H) ppm;

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 203.0, 172.7, 162.4, 137.3, 52.1, 35.8, 26.8$ ppm;

MS (EI): m/z 43 (7), 55 (100), 59 (15), 68 (51), 69 (25), 97 (7), 156 (7).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁰

Steroid **97**

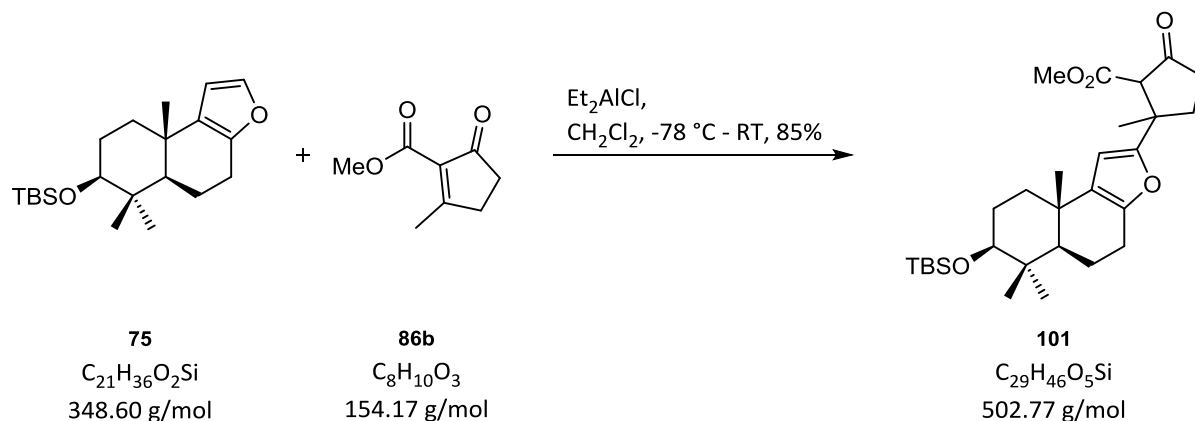
Ester **89b** (13 mg, 86.0 μmol , 2.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (1 mL) bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und mit Et_2AlCl (1M in Hexan, 10 μl , 8.6 μmol , 0.2 Äq.) versetzt. Anschließend wird Dien **71** (20 mg, 43.0 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und für 8 h bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt und mit einer gesättigten wässrigen Na/K-Tartrat-Lösung (4 mL) zum Beenden der Reaktion versetzt. Es wird für 14 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bis eine Phasentrennung zu sehen ist. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 100:1). Steroid **97** (5 mg, 7.3 μmol , 17%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.54 - 5.41$ (m, 1H), 4.99 – 4.83 (m, 1H), 4.30 – 4.07 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.86 – 2.69 (m, 1H), 2.45 – 1.42 (m, 14H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.12 – -0.00 (m, 12H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.5, 170.9, 150.7, 117.9, 79.2, 65.8, 63.5, 61.3, 44.0, 42.7, 39.8, 38.9, 38.2, 37.5, 30.6, 28.3, 27.9, 25.9, 25.8, 25.7, 24.6, 22.0, 20.9, 18.5, 18.1, 17.9, 15.5, 14.2, -3.9, -4.5, -4.9, -5.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 641.4034, gefunden: 641.4037.

Furan **101**

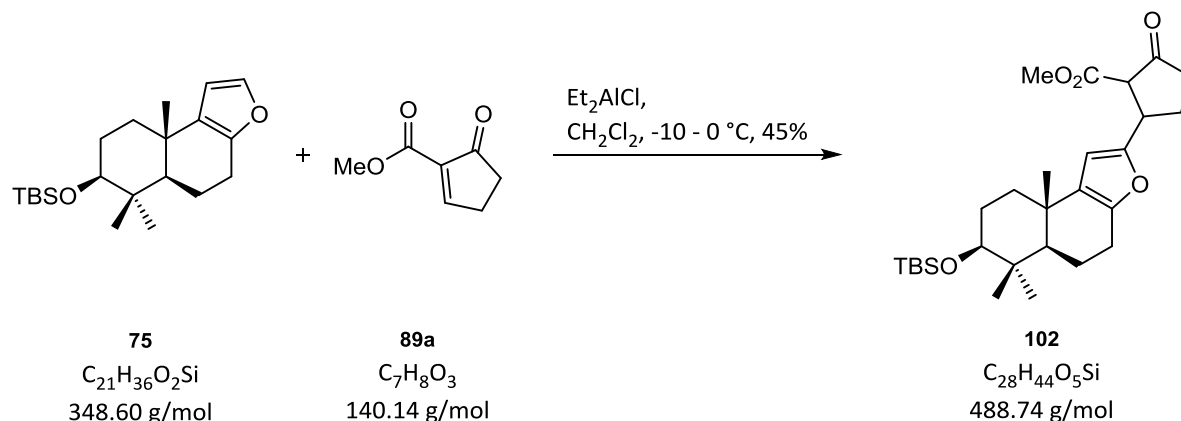
Furan **75** (57 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) und Ester **86b** (38 mg, 0.25 mmol, 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) werden auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Et_2AlCl (1 M in Hexan, 33 μl , 0.03 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben und das Trockeneisbad entfernt. Anschließend wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit CH_2Cl_2 (8 mL) verdünnt eine gesättigte wässrige Na/K-Tartrat-Lösung (6 mL) zum Beenden der Reaktion zugegeben. Es wird für 14 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bis eine Phasentrennung zu sehen ist und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (7 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 10:1) wird Furan **101** (70 mg, 0.14 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.83$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 3.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 2.78 – 2.27 (m, 5H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.54 (m, 5H), 1.55 – 1.46 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (dt, $J = 16.3, 10.7$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.2, 212.2, 168.9, 156.8, 148.2, 130.5, 130.4, 102.1, 102.1, 79.6, 79.6, 65.8, 63.6, 52.2, 52.2, 51.3, 44.8, 39.5, 36.6, 36.4, 36.3, 34.3, 34.2, 34.2, 28.8, 28.3, 26.1, 24.6, 23.4, 21.9, 19.1, 18.3, 15.9, 15.9, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 525.3012, gefunden: 525.3013.

Furan **102**

Furan **75** (57 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) und Ester **89a** (34 mg, 0.25 mmol, 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) werden auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Et_2AlCl (1 M in Hexan, 33 μl , 0.03 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben und über 30 min auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wird für 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, mit CH_2Cl_2 (8 mL) verdünnt eine gesättigte wässrige Na/K-Tartrat-Lösung (6 mL) zum Beenden der Reaktion zugegeben. Es wird für 14 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bis eine Phasentrennung zu sehen ist und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (7 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 10:1) wird Furan **102** (36 mg, 0.07 mmol, 45%) als farbloses Öl erhalten.

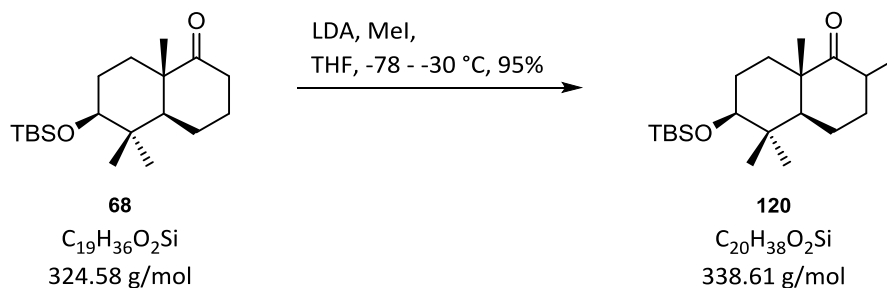
$R_f = 0.62$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.86$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.72 – 2.29 (m, 5H), 2.14 – 1.87 (m, 2H), 1.82 (dt, $J = 12.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.77 – 1.50 (m, 3H), 1.47 – 1.28 (m, 1H), 1.28 – 1.14 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.6, 169.0, 152.6, 152.6, 148.2, 130.6, 130.6, 103.0, 102.9, 79.6, 79.6, 60.3, 60.3, 52.8, 51.4, 51.3, 40.0, 39.4, 38.3, 36.3, 34.2, 34.2, 28.8, 28.3, 26.7, 26.1, 24.5, 24.5, 23.4, 23.4, 19.1, 19.1, 18.3, 15.9, 15.9, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 511.2856, gefunden: 511.2851.

5.2.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 3.6

Keton **120**

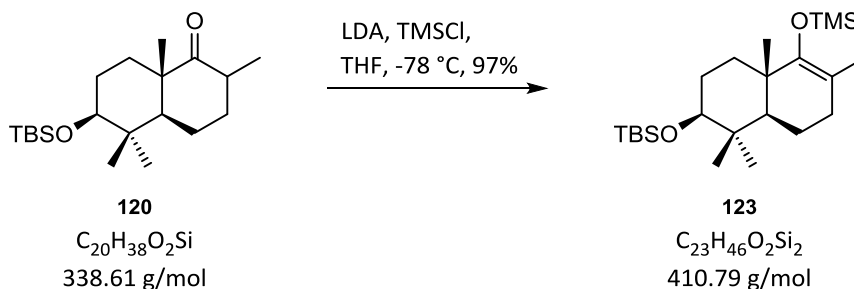
Eine Lösung von DiPA (260 μL , 187 mg, 1.85 mmol, 1.2 Äq.) in THF (18 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 678 μL , 1.69 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Keton **68** (500 mg, 1.54 mmol, 1.0 Äq.) in THF (4 mL) über 30 min zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird MeI (219 μL , 437 mg, 3.08 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben, auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 mL) versetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 8 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Keton **120** (494 mg, 1.46 mmol, 95%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.38$ und 0.41 (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.16$ (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H), $2.81 - 2.38$ (m, 1H), $2.00 - 1.81$ (m, 2H), $1.81 - 1.47$ (m, 5H), 1.28 (dd, $J = 13.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 220.2, 216.6, 79.3, 78.9, 53.6, 48.5, 47.2, 46.3, 40.5, 40.1, 40.0, 39.8, 35.9, 33.0, 31.4, 28.5, 28.1, 27.5, 27.5, 27.2, 26.1, 26.0, 21.4, 19.3, 19.0, 18.2, 17.9, 16.4, 16.2, 15.9, 15.1, -3.7, -3.7, -4.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 361.2539, gefunden: 361.2541.

Enolether **123**

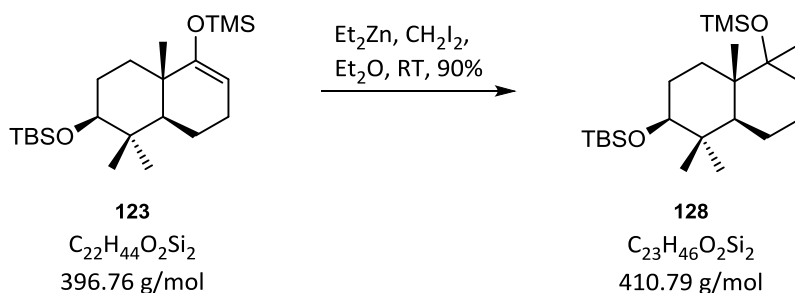
Eine Lösung von DiPA (368 μL , 265 mg, 2.62 mmol, 2.5 Äq.) in THF (9 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 836 μL , 2.09 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Keton **120** (354 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2 mL) über 30 min zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird TMSCl (267 μL , 227 mg, 2.09 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (8 mL) zugesetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (12 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Enolether **123** (420 mg, 1.02 mmol, 97%) ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

$R_f = 0.77$ (PE:EtOAc, 100:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.28 - 3.09$ (m, 1H), $2.02 - 1.93$ (m, 2H), 1.74 (dt, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 1H), $1.65 - 1.53$ (m, 3H), 1.50 (s, 3H), $1.46 - 1.34$ (m, 1H), $1.28 - 1.08$ (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.19 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 152.0, 108.5, 79.6, 51.4, 39.4, 38.9, 34.3, 31.6, 28.7, 28.3, 26.1, 19.7, 18.9, 18.3, 17.7, 16.2, 1.3, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Cyclopropan **128**

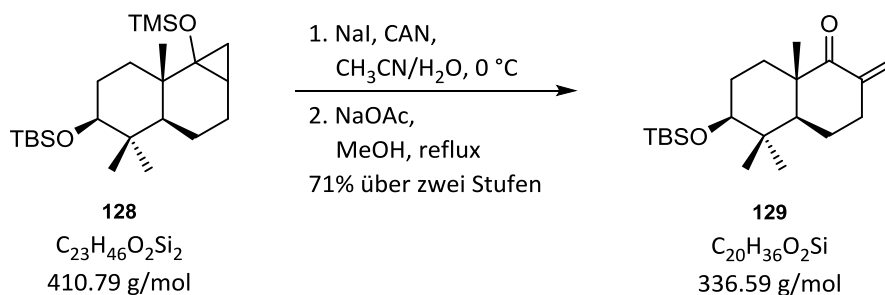
Et₂Zn (1 M in Hexan, 2.5 mL, 2.52 mmol, 5 Äq.) wird in Et₂O (7.5 mL) vorgelegt und unter Lichtausschluss CH₂I₂ (405 µL, 1.35 g, 5.04 mmol, 10 Äq.) über 10 min zugetropft. Die Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Enolether **123** (200 mg, 0.50 mmol, 1 Äq.) in Et₂O (2.5 mL) über 30 min zugegeben. Nachdem 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (6 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 4 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Cyclopropan **128** (186 mg, 0.45 mmol, 90%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.73 (PE:EtOAc, 100:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.22 – 2.02 (m, 1H), 1.80 (dt, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.48 – 1.18 (m, 5H), 1.12 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.75 – 0.69 (m, 1H), 0.59 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 0.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 0.08 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 79.8, 67.7, 45.9, 39.5, 37.3, 35.2, 29.4, 28.0, 26.1, 23.8, 19.44, 18.3, 18.0, 17.8, 17.1, 16.0, 1.7, -3.6, -4.8 ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Enon **129**

Eine Lösung von NaI (22 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) und CAN (160 mg, 0.29 mmol, 2 Äq.) in H₂O (0.5 mL) wird über 30 min zu einer Lösung von Cyclopropan **128** (60 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) in CH₃CN (2 mL) und H₂O (0.2 mL) bei 0 °C getropft. Es wird für 4 h bei 0 °C gerührt, mit Et₂O (4 mL) verdünnt und H₂O (3 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

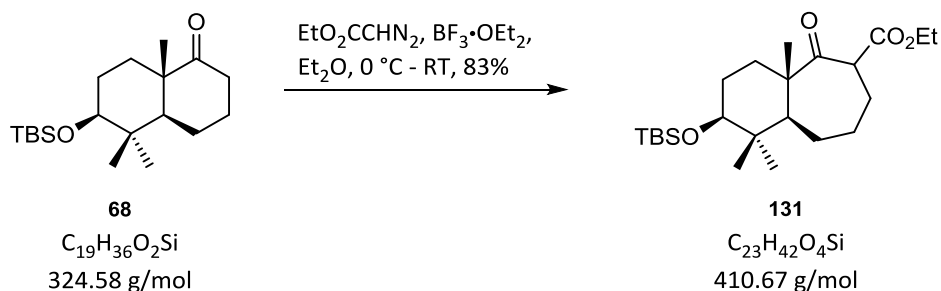
Das oben erhaltene Rohprodukt (65 mg) in Methanol (3 mL) wird mit Natriumacetat (72 mg, 0.88 mmol, 6 Äq.) versetzt und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Et₂O (5 mL) und H₂O (3 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Enon **129** (35 mg, 0.10 mmol, 71% über zwei Stufen) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.61$ (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 2H), 1.68 – 1.48 (m, 3H), 1.38 – 1.21 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 207.9, 145.1, 119.7, 78.9, 49.8, 47.8, 40.4, 32.7, 31.9, 28.5, 27.5, 26.0, 20.8, 18.7, 18.2, 16.5, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₀H₃₆O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 359.2382, gefunden: 359.2383.

Ester **131**

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.1 mL, 4.55 g, 32.07 mmol, 3 Äq.) wird zu einer Lösung von Keton **68** (3.47 g, 10.69 mmol, 1 Äq.) in Et_2O (90 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben und anschließend EtO_2CHN_2 (5.6 mL, 6.10 g, 53.45 mmol, 5 Äq.) in Et_2O (15 mL) über 1 h zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend das Eisbad entfernt und 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (60 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion beendet und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1). Ester **131** (3.63 g, 8.84 mmol, 83%) wird als gelblicher Feststoff erhalten.

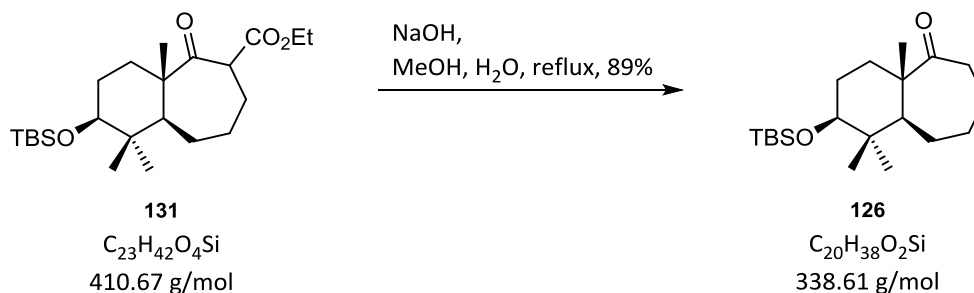
$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.19 - 4.11$ (m, 3H), 3.28 (dd, $J = 10.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.06 – 1.83 (m, 2H), 1.80 – 1.45 (m, 7H), 1.41 – 1.27 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.05 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.5, 171.2, 79.0, 61.1, 52.9, 51.6, 48.9, 40.0, 34.2, 28.5, 27.6, 27.6, 26.7, 26.0, 25.5, 18.2, 16.0, 16.0, 14.3, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 433.2750, gefunden: 433.2753;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +85.4 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Keton **126**

Ester **131** (3.6 g, 8.76 mmol, 1.0 Äq.) wird mit MeOH (10 mL) und NaOH (1.3 M in H₂O, 17 mL, 21.9 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 19 h unter Rückfluss erhitzt. Das MeOH wird unter vermindertem Druck entfernt und zur erhaltenen Suspension Et₂O (30 mL) und gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1). Keton **126** (2.63 g, 7.77 mmol, 89%) wird als weißer Feststoff erhalten.

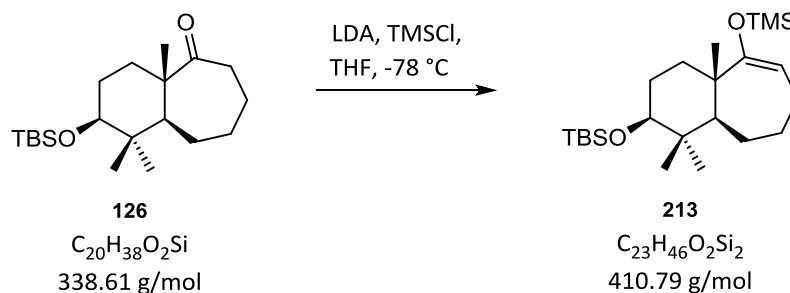
$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.25$ (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.96 (td, $J = 11.5, 5.2$ Hz, 1H), 2.32 (dt, $J = 11.9, 4.9$ Hz, 1H), $1.95 - 1.82$ (m, 1H), $1.82 - 1.30$ (m, 9H), $1.30 - 1.20$ (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 219.0, 79.2, 51.1, 49.7, 40.3, 39.4, 34.7, 28.9, 28.5, 27.7, 26.4, 26.0, 25.8, 18.2, 16.7, 16.0, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₀H₃₈O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 361.2539, gefunden: 361.2538;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +43.8 (c = 1.0, CHCl₃).

Enolether **213**

Eine Lösung von DiPA (4.0 mL, 2.86 g, 28.28 mmol, 2.5 Äq.) in THF (80 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 9.0 mL, 22.62 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Keton **126** (3.83 g, 11.31 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) über 40 min zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird TMSCl (2.2 mL, 1.84 g, 16.97 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 mL) versetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (110 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Enolether **213** (4.72 g) ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

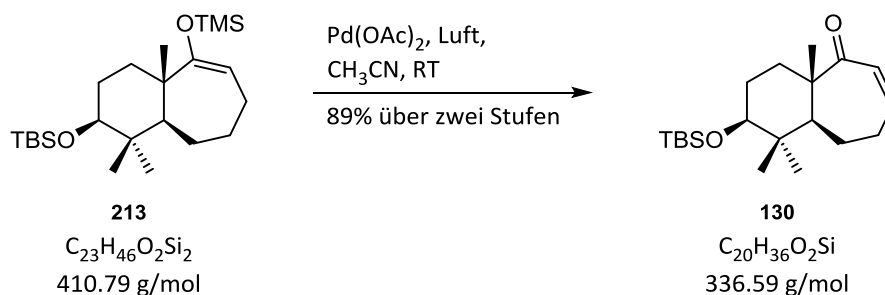
$R_f = 0.89$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.79$ (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.27 – 2.04 (m, 1H), 1.92 – 1.43 (m, 9H), 1.40 – 1.28 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.9, 106.2, 79.6, 47.1, 43.7, 40.6, 36.5, 29.0, 27.8, 27.6, 26.1, 24.9, 23.2, 19.0, 18.3, 16.3, 0.6, -3.7, -4.7$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +21.7 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Enon **130**

Enolether **213** (11.2 g, 27.26 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_3CN (450 mL) gelöst, Pd(OAc)_2 (8.6 g, 38.17 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben und für 5 h bei Raumtemperatur in einem offenen Kolben gerührt. Anschließend wird über Celite[®] filtriert und das Filtrat mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1) und Enon **130** (8.2 mg, 24.21 mmol, 89% über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.

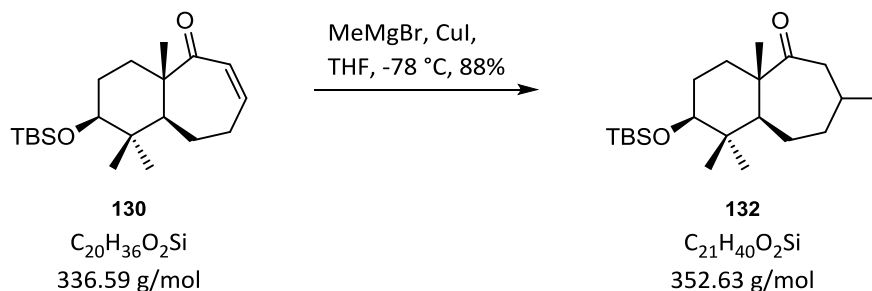
$R_f = 0.55$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.34 - 6.20$ (m, 1H), 5.90 (ddd, $J = 12.5, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.59 – 2.40 (m, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.04 (d, $J = 0.5$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.8, 143.3, 130.0, 79.1, 52.2, 48.8, 40.4, 35.5, 34.3, 28.3, 27.8, 26.0, 24.3, 18.9, 18.2, 16.5, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 359.2382, gefunden: 359.2379;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +87.5 (c = 1.0, CHCl_3).

Keton **132**

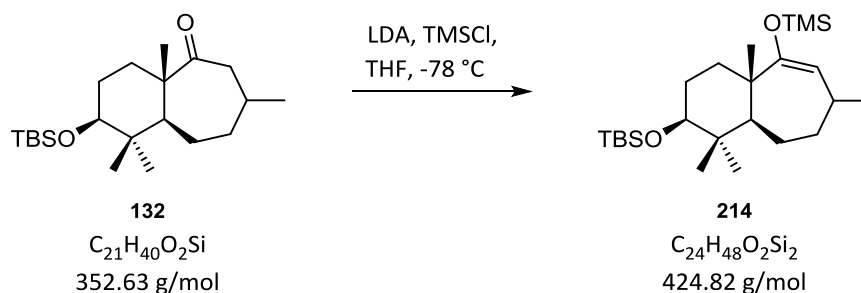
CuI (3 mg, 0.01 mmol, 0.1 Äq.) wird in THF (1 mL) suspendiert und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von MeMgBr (3 M in Et₂O, 58 µl, 0.17 mmol, 1.2 Äq.) wird Enon **130** (49 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in THF (0.5 mL) über 15 min zugetropft und für 3.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird mit Et₂O (3 mL) verdünnt und gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (3 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1). Keton **132** (45 mg, 0.13 mmol, 88%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.56$ (PE:EtOAc, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.25$ (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 1.87 – 1.51 (m, 6H), 1.45 – 1.27 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 218.1, 79.2, 51.5, 50.2, 47.7, 40.3, 38.8, 34.6, 34.1, 28.4, 27.7, 26.0, 25.3, 24.0, 18.2, 16.7, 16.1, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₁H₄₀O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 375.2695, gefunden: 375.2693.

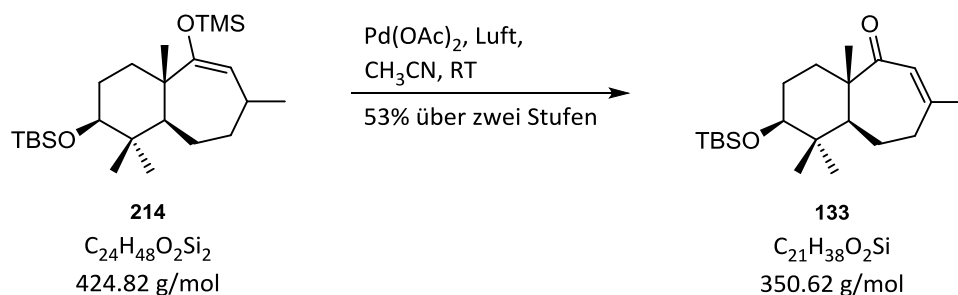
Enolether **214**

Eine Lösung von DiPA (57 μl , 41 mg, 0.40 mmol, 2.5 Äq.) in THF (1.5 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 129 μl , 0.32 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Keton **132** (57 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) in THF (0.7 mL) über 20 min zugetropft und 10 min gerührt. Anschließend wird TMSCl (31 μl , 26 mg, 0.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 mL) versetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Enolether **214** (70 mg) ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

$R_f = 0.86$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.61$ (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 10.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 3H), 1.62 – 1.40 (m, 4H), 1.32 – 1.17 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.17 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Enon **133**

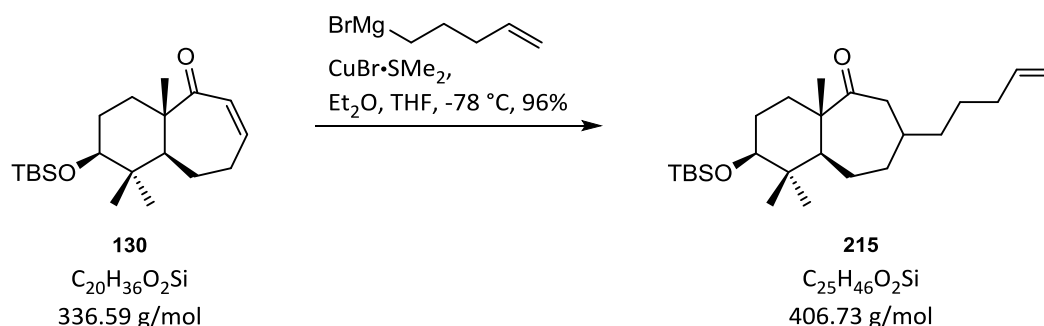
Enolether **214** (69 mg, 0.16 mmol, 1 Äq.) wird in CH_3CN (3 mL) gelöst, Pd(OAc)_2 (73 mg, 0.32 mmol, 2 Äq.) zugegeben und für 5 h bei Raumtemperatur in einem offenen Kolben gerührt. Anschließend wird über Celite® filtriert, mit CH_2Cl_2 gespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1) und Enon **133** (30 mg, 0.09 mmol, 53% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.44$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.82$ (s, 1H), 3.21 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 19.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.50 (m, 5H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.02 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.2, 153.4, 127.5, 79.1, 52.3, 49.0, 40.2, 38.9, 35.7, 28.3, 27.9, 26.6, 26.0, 24.0, 18.8, 18.2, 16.4, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 351.2719, gefunden: 351.2718.

Olefin **215**

Herstellung des Grignard-Reagenzes: Magnesium (2.25 g, 92.43 mmol, 3.0 Äq.) wird in Et₂O (130 mL) vorgelegt und 5-Brom-1-penten (8.4 mL, 10.56 g, 70.86 mmol, 2.3 Äq.) in Et₂O (50 mL) über 30 min zugetropft. Die trübe Suspension wird für 20 min unter Rückfluss erhitzt und anschließend 40 min bei Raumtemperatur gerührt.

CuBr·SMe₂ (7.60 g, 36.97 mmol, 1.2 Äq.) wird in THF (200 mL) suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Das Grignard-Reagenz (Herstellung siehe oben) wird über 20 min und anschließend Enon **130** (10.37 g, 30.81 mmol, 1.0 Äq.) in THF (80 mL) über 20 min zugetropft. Nachdem die Suspension für 1.5 h bei -78 °C gerührt wurde, wird gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (250 mL) zum Beenden der Reaktion zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 80 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (350 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1). Olefin **215** (12.04 g, 29.60 mmol, 96%) wird als farbloses Öl erhalten.

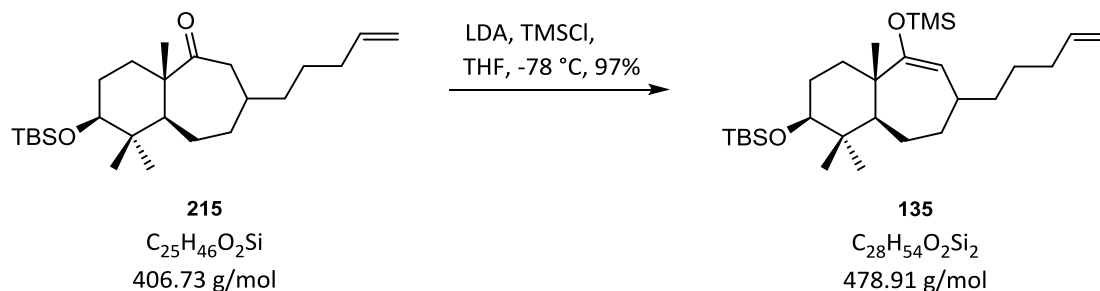
$R_f = 0.47$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.90 - 5.72$ (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 4H), 1.47 – 1.26 (m, 7H), 1.18 (s, 3H), 1.16 – 1.09 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 218.3, 138.8, 114.7, 79.2, 51.3, 50.0, 45.7, 40.3, 38.3, 37.3, 35.7, 34.5, 33.9, 28.4, 27.7, 26.4, 26.0, 24.9, 18.2, 16.6, 16.0, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₅H₄₆O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 429.3165, gefunden: 429.3164;

$[\alpha]_{589}^{20} : +37.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

Enolether **135**

Eine Lösung von DiPA (1.7 mL, 1.21 g, 11.95 mmol, 3.0 Äq.) in THF (20 mL) wird bei -78 °C langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 4.0 µl, 9.96 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und 30 min bei -78 °C sowie 30 min bei 0 °C gerührt. Es wird auf -78 °C gekühlt, Olefin **215** (1.62 g, 3.98 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) über 20 min zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird TMSCl (0.8 mL, 0.65 g, 5.97 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und für 1 h bei -78 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (15 mL) versetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 8 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Enolether **135** (1.86 g, 3.88 mmol, 97%) ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

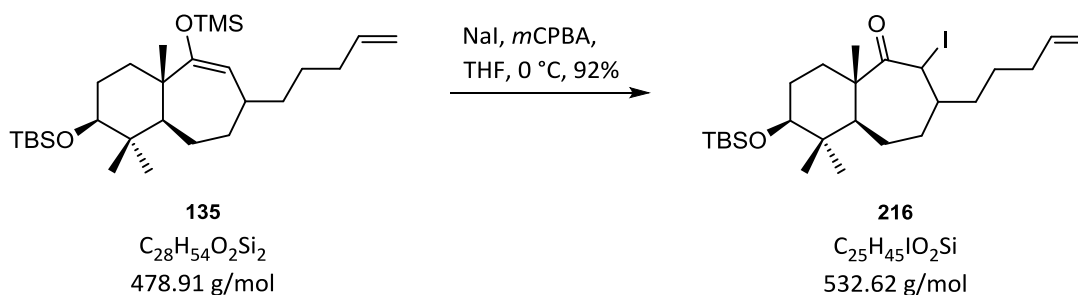
$R_f = 0.79$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.94 – 5.71 (m, 1H), 5.06 – 4.87 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.68 (m, 3H), 1.62 – 1.22 (m, 10H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.17 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 160.6, 139.2, 114.4, 112.7, 79.5, 51.1, 43.4, 41.4, 37.1, 36.5, 35.7, 35.2, 34.1, 28.9, 27.6, 26.9, 26.2, 26.1, 19.4, 18.3, 15.7, 0.7, -3.6, -4.8 ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +10.6 (c = 1.0, CHCl₃).

Iodid **216**

Eine Lösung von Enolether **135** (13.6 g, 28.46 mmol, 1.0 Äq.) in THF (280 mL) wird bei 0 °C mit NaI (6.4 g, 42.69 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und anschließend *m*CPBA (<77%, 10.5 g, 42.69 mmol, 1.5 Äq.) in THF (50 mL) über 40 min zugetropft. Die Suspension wird für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (250 mL) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (250 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Iodid **216** (13.9 g, 26.17 mmol, 92%) wird als farbloses Öl erhalten.

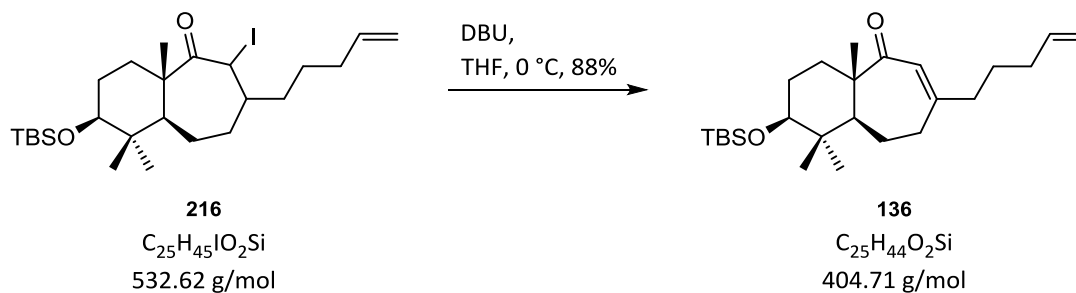
$R_f = 0.65$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.86 - 5.72$ (m, 1H), $5.07 - 4.93$ (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.28 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.74 - 1.46 (m, 4H), 1.44 - 1.23 (m, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.75 (s, 3H), 0.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.3, 138.4, 115.0, 78.7, 52.4, 46.7, 43.8, 41.0, 40.9, 39.1, 36.3, 35.0, 33.7, 28.7, 27.9, 26.1, 26.1, 26.0, 20.0, 18.2, 16.2, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{IO}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 555.2131, gefunden: 555.2130;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -43.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Enon **136**

Eine Lösung von DBU (166 μL , 159 mg, 1.03 mmol, 2 Äq.) in THF (1 mL) wird zu Iodid **216** (274 mg, 0.51 mmol, 1 Äq.) in THF (5 mL) bei 0 °C über 15 min zugetropft und die Lösung wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit Et₂O (5 mL) verdünnt und mit HCl (1 M in H₂O, 3 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (8 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (8 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Enon **136** (183 mg, 0.45 mmol, 88%) wird als farbloses Öl erhalten.

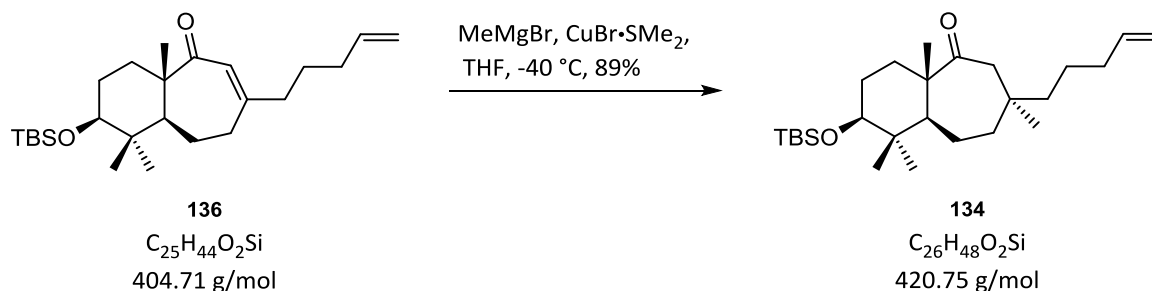
$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.88 - 5.71$ (m, 2H), 5.08 – 4.91 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 11.3$, 4.4 Hz, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 1H), 2.24 – 2.01 (m, 4H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.49 (m, 7H), 1.41 – 1.27 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.04 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.9$, 156.3, 138.3, 126.8, 115.2, 79.1, 51.9, 48.9, 40.3, 39.4, 36.6, 35.7, 33.5, 28.4, 27.9, 27.6, 26.0, 23.9, 18.6, 18.2, 16.5, -3.7, -4.8 ppm;

HRMS (ESI): C₂₅H₄₄O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 427.3008, gefunden: 427.3011;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +85.0 (c = 1.0, CHCl₃).

Keton **134**

CuBr·SMe₂ (126 mg, 0.61 mmol, 0.4 Äq.) wird in THF (10 mL) suspendiert und auf -40 °C gekühlt. Methylmagnesiumbromid (3 M in Et₂O, 816 µl, 2.45 mmol, 1.6 Äq.) wird über 5 min zugegeben und anschließend Enon **136** (620 mg, 1.53 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2 mL) über 10 min zugetropft. Nachdem die Suspension für 1.5 h bei -40 °C gerührt wurde, wird gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (8 mL) zum Beenden der Reaktion zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 6 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Keton **134** (573 mg, 1.36 mmol, 89%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

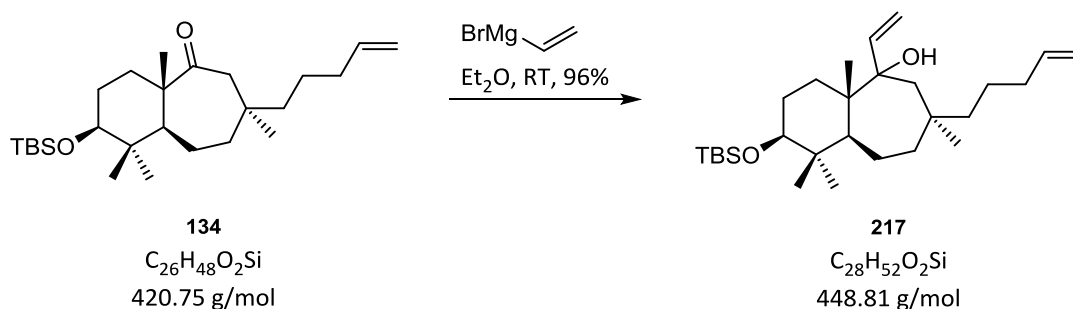
$R_f = 0.57$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.88 - 5.71$ (m, 1H), 5.06 – 4.89 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.18 (m, 13H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 217.6, 139.0, 114.6, 79.2, 50.4, 50.2, 49.0, 40.8, 40.2, 39.6, 36.2, 35.2, 34.5, 28.5, 27.7, 27.6, 26.0, 22.8, 21.6, 18.2, 16.5, 15.8, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₆H₄₈O₂SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 443.3321, gefunden: 443.3322;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +50.2 (c = 1.0, CHCl₃).

Alkohol **217**

Eine Lösung von Vinylmagnesiumbromid (0.7 M in THF, 22 mL, 15.10 mmol, 5 Äq.) in Et₂O (5 mL) wird über 15 min zu einer Lösung von Keton **134** (1.27 g, 3.02 mmol, 1 Äq.) in Et₂O (25 mL) zugetropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbrechen der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (15 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 8 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 40:1) wird Alkohol **217** (1.29 g, 2.88 mmol, 96%) als farbloser Feststoff erhalten.

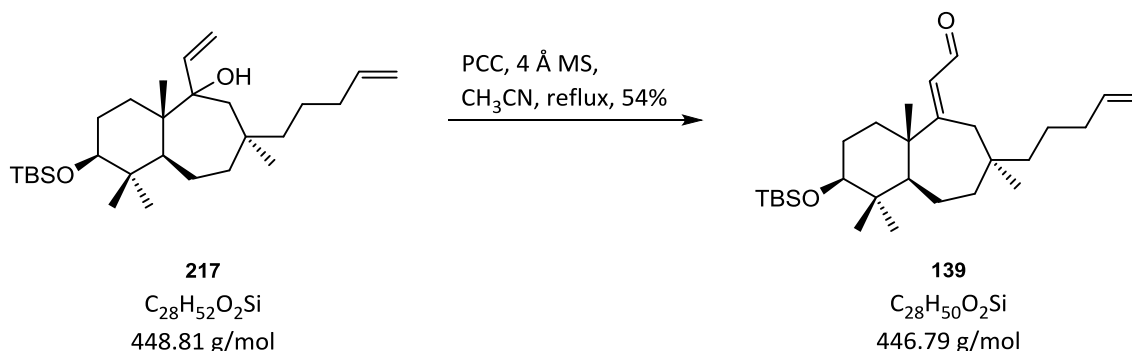
$R_f = 0.69$ (PE:EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.04$ (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.89 – 5.76 (m, 1H), 5.08 – 4.91 (m, 4H), 3.18 (dd, $J = 11.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.69 - 1.06 (m, 15H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.75 (s, 3H), 0.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 146.3, 139.3, 114.4, 109.6, 80.9, 79.0, 51.9, 46.3, 45.2, 43.4, 41.1, 41.1, 35.8, 34.9, 32.4, 31.2, 29.4, 28.1, 26.1, 23.4, 21.1, 18.3, 17.3, 16.2, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden;

$[\alpha]_{589}^{20} : -3.6$ (c = 1.0, CHCl₃).

Aldehyd **139**

Gepulvertes 4 Å Molekularsieb (200 mg) wird in einer Lösung von Allylalkohol **217** (120 mg, 0.27 mmol, 1 Äq.) in CH_3CN (2 mL) suspendiert und PCC (290 mg, 1.35 mmol, 5 Äq.) wird in drei Portionen zugegeben. Dabei wird die Lösung unter Rückfluss erhitzt und im stündlichen Abstand mit je einer Portion PCC versetzt. Nach 5 h wird auf Raumtemperatur abgekühlt, über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 40:1) wird Aldehyd **139** (64 mg, 0.14 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten.

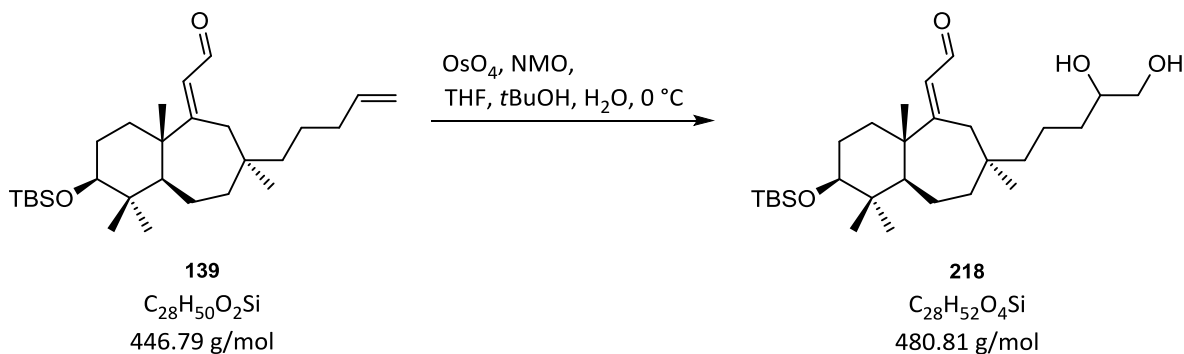
$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.89$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.84 – 5.70 (m, 1H), 5.03 – 4.89 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 3H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.44 – 1.25 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.19 – 1.09 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 192.6, 177.9, 138.7, 127.8, 114.9, 79.1, 47.2, 43.1, 41.0, 40.66, 40.3, 37.4, 36.7, 36.1, 34.4, 29.2, 28.5, 26.0, 25.5, 23.2, 21.3, 20.1, 18.2, 16.1, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 469.3478, gefunden: 469.3474;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +53.4 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Diol **218**

Aldehyd **139** (300 mg, 0.67 mmol, 1.0 Äq.) in THF (8.0 mL) wird mit *t*BuOH (5.0 mL) und H₂O (0.8 mL) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird mit OsO₄ (2.5 wt% in *t*BuOH, 876 µL, 0.07 mmol, 0.1 Äq.) und NMO (157 mg, 1.34 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und für 2 h bei 0 °C gerührt. Es wird gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung (6 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und Diol **218** (310 mg) als farbloses Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird.

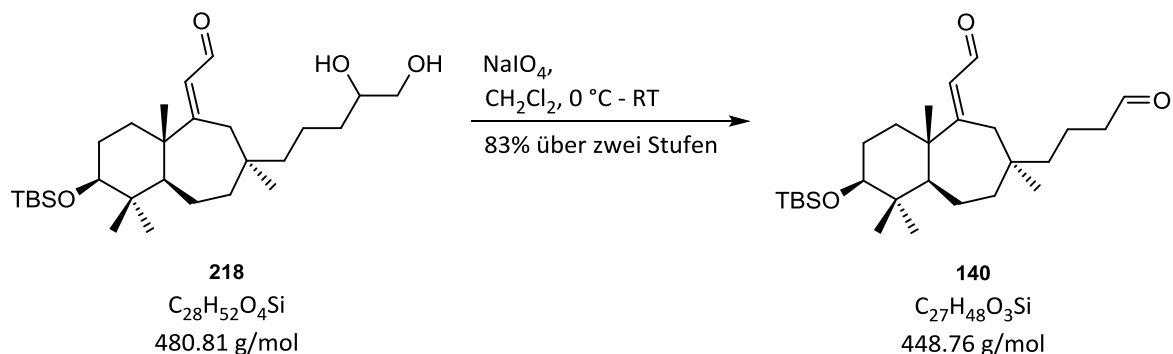
$R_f = 0.13$ (PE:EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.84$ (dd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), $3.71 - 3.55$ (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.1, 7.5$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 13.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.5, 8.3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), $1.79 - 1.57$ (m, 3H), $1.57 - 1.26$ (m, 9H), 1.20 (s, 3H), $1.17 - 1.03$ (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.02 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 193.3, 193.1, 178.8, 127.5, 127.4, 79.0, 72.3, 71.7, 67.1, 67.0, 46.9, 43.1, 40.6, 40.3, 40.2, 37.0, 36.8, 36.8, 36.2, 33.9, 33.5, 29.1, 28.5, 26.0, 25.3, 25.2, 21.2, 20.0, 20.0, 19.9, 19.4, 18.2, 16.0, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₂₈H₅₂O₄SiNa [M+Na]⁺ berechnet: 503.3533, gefunden: 503.3535;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +41.8 (c = 1.0, CHCl₃).

Aldehyd **140**

Diol **218** (310 mg, 0.64 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) wird auf 0 °C gekühlt und anschließend portionsweise mit NaIO_4 (1 mmol/2 g auf Kieselgel (Herstellung siehe unten), 1.9 g, 0.97 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wird für 30 min bei 0 °C und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) wird Aldehyd **140** (250 mg, 0.56 mmol, 83% über zwei Stufen) als farbloses Öl erhalten.

Herstellung von NaIO_4 auf Kieselgel:¹¹⁰ NaIO_4 (2.57 g, 12.0 mmol) wird in 70 °C heißem H_2O (5 mL) gelöst und Kieselgel (10 g) unter kräftigem Schwänken und Schütteln zugefügt, um das Reagenz gleichmäßig zu verteilen. So wird ein weißes Pulver erhalten.

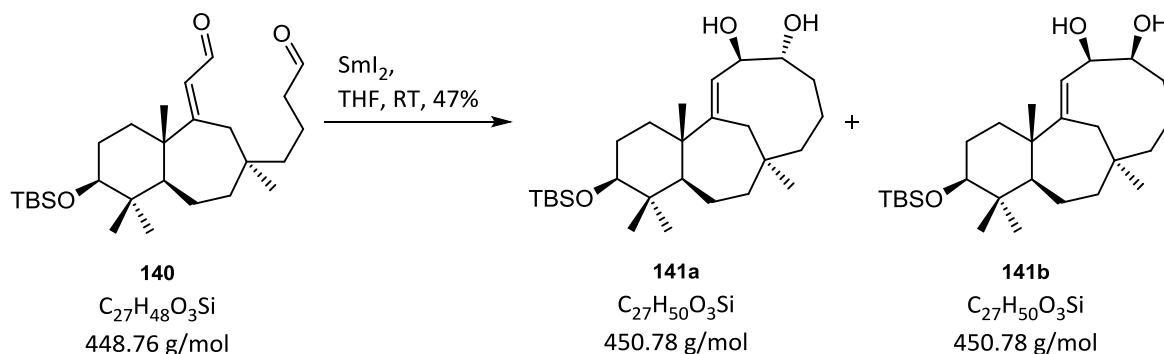
$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.91$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.77 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 3H), 1.80 – 1.49 (m, 7H), 1.42 – 1.24 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 – 1.09 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.0, 192.4, 177.6, 127.8, 79.0, 47.3, 44.4, 43.1, 40.9, 40.6, 40.3, 37.4, 36.8, 36.0, 29.1, 28.5, 26.0, 25.4, 21.3, 20.1, 18.2, 16.3, 16.0, -3.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 471.3270, gefunden: 471.3276;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +30.9 (c = 1.0, CHCl_3).

Diol **141a** und **141b**

SmI_2 (~0.1 M in THF, 17 mL, 1.73 mmol, 2 Äq.) wird schnell zu einer Lösung von Aldehyd **140** (389 mg, 0.87 mmol, 1 Äq.) in entgastem THF (10 mL) zugegeben und für 2 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (12 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 4:1) werden die Diole **141a** und **141b** in zwei stereoisomeren Formen (61 mg, 0.14 mmol, 14% und 140 mg, 0.31 mmol, 33%) als farblose Feststoffe erhalten.

Herstellung der SmI_2 -Lösung:^{111,112} 1,2-Diodethan (3.0 g, 10.64 mmol) wird in Et_2O (40 mL) gelöst, mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 x 16 mL) und mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff für 30 min am Hochvakuum getrocknet. Samarium (800 mg, 5.32 mmol, 1.0 Äq.) wird mit 1,2-Diodethan (760 mg, 2.70 mmol, 0.5 Äq.) versetzt, langsam gerührt und anschließend entgastes THF (28 mL) zugegeben. Die Suspension wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 30 min stehen gelassen, bis sich der Feststoff abgesetzt hat. Die blaue Lösung kann direkt verwendet werden.

Erstes Diastereomer:

$R_f = 0.18$ (PE:EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.42$ (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.50 - 1.87 (m, 5H), 1.87 - 1.27 (m, 12H), 1.24 (s, 3H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.3, 124.0, 79.5, 74.2, 69.9, 51.5, 46.2, 42.8, 42.2, 41.8, 40.9, 39.5, 37.1, 36.2, 30.1, 29.3, 29.1, 26.0, 22.3, 22.1, 18.3, 16.8, 14.1, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 473.3427, gefunden: 473.3427.

$[\alpha]_{589}^{20}$: +34.2 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Zweites Diastereomer:

$R_f = 0.24$ (PE:EtOAc, 2:1);

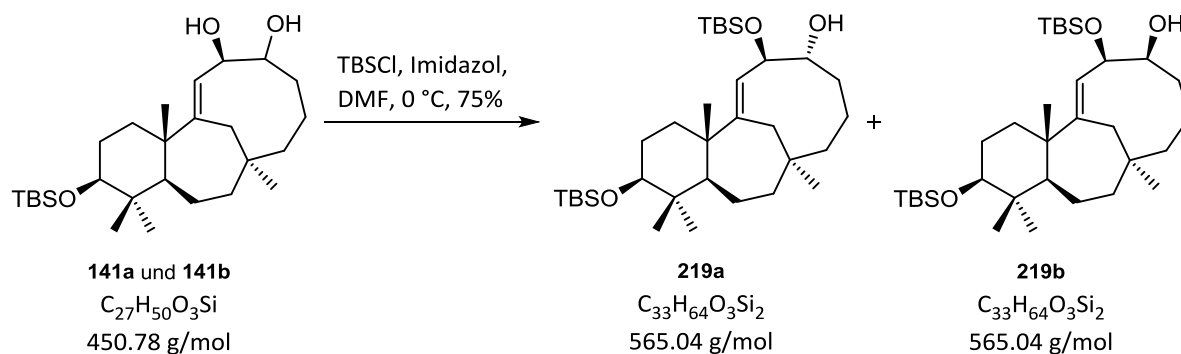
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.30$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.61 - 2.09 (m, 4H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.21 (m, 14H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 154.1, 125.8, 79.4, 76.6, 73.4, 51.3, 46.4, 42.6, 42.1, 41.4, 40.8, 39.5, 36.7, 36.5, 29.8, 29.3, 29.0, 26.0, 22.2, 21.8, 18.2, 16.8, 14.6, -3.6, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 473.3427, gefunden: 473.3430;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +38.0 ($c = 1.0$, CHCl_3).

Silylether **219a** und **219b**



Diol **141** (61 mg, 0.14 mmol, 1 Äq.) wird in DMF (14 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Imidazol (74 mg, 1.08 mmol, 8 Äq.) und TBSCl (102 mg, 0.68 mmol, 5 Äq.) versetzt und das Eisbad entfernt. Nach 1 h wird mit Et₂O (20 mL) verdünnt, H₂O (40 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Silylether **219a** und **219b** (57 mg, 0.10 mmol, 75%) werden als weiße Feststoffe erhalten.

Erstes Diastereomer:

$R_f = 0.57$ (PE:EtOAc, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.39$ (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.18 (dt, $J = 23.3, 14.2$ Hz, 3H), 1.75 - 1.26 (m, 13H), 1.23 (s, 3H), 1.16 - 1.01 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 - 0.84 (m, 21H), 0.80 (s, 3H), 0.10 - -0.02 (m, 12H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 151.8, 125.2, 79.5, 74.9, 71.3, 51.6, 46.3, 42.7, 41.8, 41.6, 40.9, 39.6, 36.1, 35.8, 30.3, 29.3, 29.1, 26.1, 26.0, 22.3, 22.1, 18.3, 18.3, 16.8, 13.9, -3.6, -4.0, -4.8, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): C₃₃H₆₄O₃Si₂Na [M+Na]⁺ berechnet: 587.4292, gefunden: 587.4289.

$[\alpha]_{589}^{20}$: +22.8 (c = 1.0, CHCl₃).

Zweites Diastereomer:

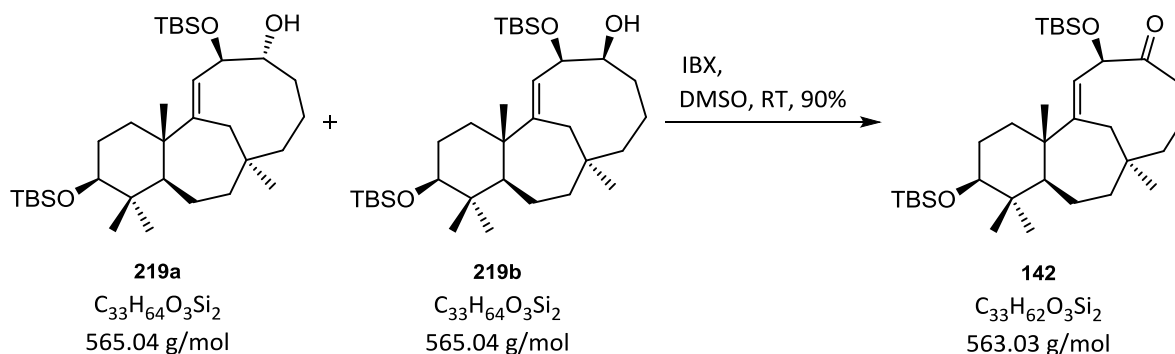
$R_f = 0.60$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.25$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.70 – 1.20 (m, 14H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 3.7$ Hz, 18H), 0.80 (s, 3H), 0.04 (t, $J = 9.7$ Hz, 12H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 152.1, 127.2, 79.4, 76.5, 75.0, 51.4, 46.5, 42.5, 41.7, 41.2, 40.9, 39.3, 36.7, 35.5, 29.8, 29.3, 29.1, 26.0, 26.0, 22.2, 21.9, 18.2, 18.2, 16.8, 15.0, -3.6, -3.6, -4.7, -4.8$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 587.4292, gefunden: 587.4293;

$[\alpha]_{589}^{20}$: +28.0 (c = 1.0, CHCl_3).

Keton **142**

Eine Lösung von Silylether **219** (112 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.) in THF (1 mL) und DMSO (3 mL) wird mit IBX (223 mg, 0.80 mmol, 4 Äq.) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit EtOAc (6 mL) verdünnt, gesättigte wässrige $NaHCO_3$ -Lösung (6 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 4 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Keton **142** (101 mg, 0.18 mmol, 90%) wird als weißer Feststoff erhalten.

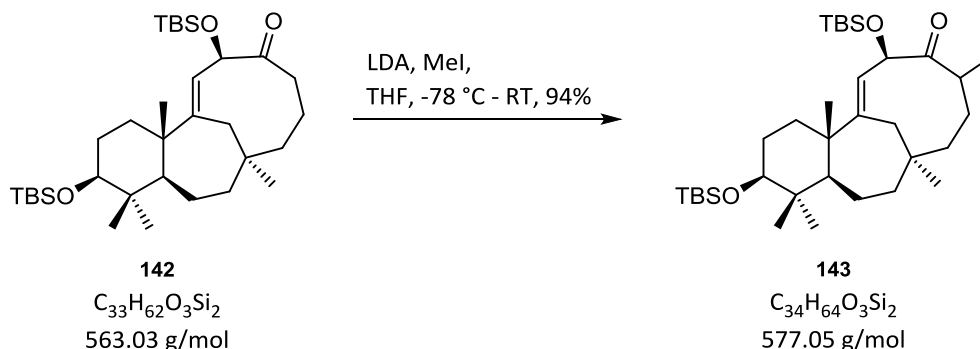
$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc, 20:1);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 5.30$ (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.23 (dd, $J = 38.3, 14.2$ Hz, 2H), 1.76 – 1.56 (m, 3H), 1.54 – 1.19 (m, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.13 – 1.01 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 18H), 0.78 (s, 3H), 0.04 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 12H) ppm;

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 209.7, 152.1, 126.5, 79.5, 73.9, 52.0, 48.0, 43.2, 42.1, 40.9, 40.7, 37.3, 37.0, 36.2, 29.3, 29.1, 28.5, 26.0, 26.0, 22.0, 21.4, 18.6, 18.3, 18.0, 17.0, -3.6, -4.4, -4.6, -4.78$ ppm;

HRMS (ESI): $C_{33}H_{62}O_3Si_2Na$ $[M+Na]^+$ berechnet: 585.4135, gefunden: 585.4138;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -109.9 ($c = 1.0, CHCl_3$).

Keton **143**

Eine Lösung von DiPA (86 μL , 62 mg, 0.61 mmol, 6 Äq.) in THF (1.5 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 213 μL , 0.53 mmol, 5 Äq.) versetzt und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sowie 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Keton **142** (60 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) in THF (1 mL) über 5 min zugetropft und anschließend MeI (27 μL , 61 mg, 0.43 mmol, 4 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird für 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 4 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (8 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1). Keton **143** (58 mg, 0.10 mmol, 94%) wird als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc, 20:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.34$ (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.57 – 2.44 (m, 1H), 2.28 – 2.02 (m, 2H), 1.70 – 1.19 (m, 13H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 18H), 0.78 (s, 3H), 0.05 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 0.03 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.6, 151.1, 127.3, 79.5, 72.1, 51.9, 47.7, 47.2, 43.1, 40.6, 40.6, 37.2, 36.0, 35.8, 29.3, 29.1, 28.7, 27.3, 26.0, 26.0, 21.9, 21.2, 20.2, 18.5, 18.2, 17.0, -3.6, -4.2, -4.6, -4.8$ ppm;

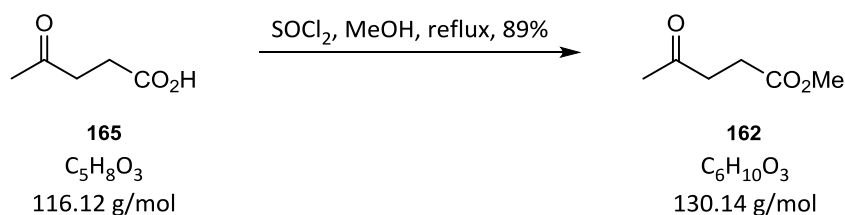
HRMS (ESI): $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 599.4292, gefunden: 599.4296;

$[\alpha]_{589}^{20}$: -80.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

5.3 Studien zur Totalsynthese von Antalam A

5.3.1 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.4

Ester **162**



Lävulinsäure (**165**) (200 μL , 226 mg, 1.95 mmol, 1.0 Äq.) wird in MeOH (2 mL) vorgelegt und langsam SOCl_2 (198 μL , 325 mg, 2.73 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Es wird für 4 h unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) und Et_2O (6 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (6 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und Ester **162** (225 mg, 1.73 mmol, 89%) als orange Flüssigkeit erhalten.

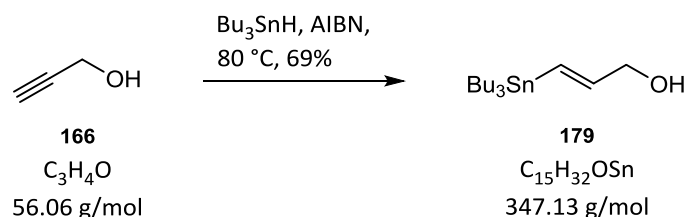
$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.67$ (s, 3H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 206.7, 173.3, 51.9, 38.1, 30.0, 27.9$ ppm;

MS (EI): m/z 55 (86), 59 (76), 71 (32), 88 (38), 99 (100), 115 (90), 130 (11).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹³

Alkohol **179**⁷¹

Propargylalkohol (**166**) (1 mL, 970 mg, 17.30 mmol, 1.00 Äq.) wird mit Bu_3SnH (6 mL, 6.55 g, 22.49 mmol, 1.30 Äq.) und AIBN (142 mg, 0.87 mmol, 0.05 Äq.) schrittweise über 40 min auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird direkt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE:Et₂O, 10:1). Alkohol **179** (4.14 g, 11.93 mmol, 69%) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

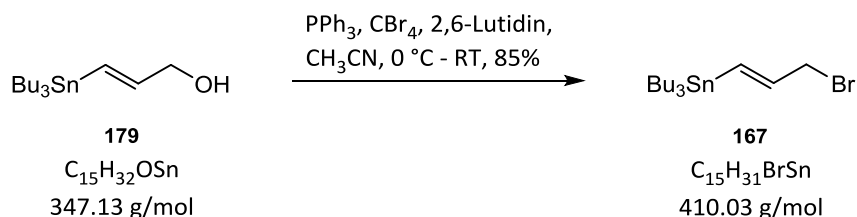
$R_f = 0.25$ (PE:EtOAc, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.30 - 6.08$ (m, 2H), $4.21 - 4.14$ (m, 2H), $1.60 - 1.42$ (m, 6H), 1.39 (s, 1H), $1.36 - 1.24$ (m, 6H), $0.99 - 0.80$ (m, 15H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 147.2, 128.5, 66.6, 29.2, 27.4, 13.9, 9.6$ ppm;

MS (EI): m/z 57 (14), 137 (18), 177 (51), 235 (69), 291 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁴

Bromid **167**⁷⁰

Alkohol **179** (300 mg, 0.86 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_3CN (8 mL) auf 0°C gekühlt und mit PPh_3 (453 mg, 1.73 mmol, 2.0 Äq.), 2,6-Lutidin (20 μL , 19 mg, 0.17 mmol, 0.2 Äq.) und CBr_4 (344 mg, 1.04 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 10 min gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) wird die Reaktion beendet, die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit PE (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O, 100:1) wird Bromid **167** (301 mg, 0.73 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

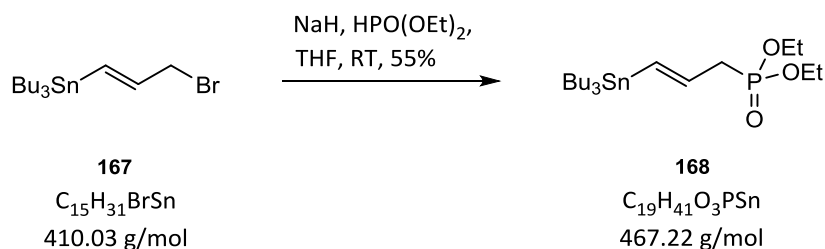
$R_f = 0.81$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.29$ (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 6.12 (dt, $J = 18.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 6.7, 0.9$ Hz, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 6H), 1.36 – 1.22 (m, 6H), 0.94 – 0.83 (m, 15H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.2, 135.3, 36.1, 29.2, 27.4, 13.9, 9.7$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁰

Phosphonat **168**⁷⁰

NaH (60% in Mineralöl, 45 mg, 1.12 mmol, 3 Äq.) in THF (3 mL) wird mit Diethylphosphit (145 μL , 155 mg, 1.12 mmol, 3 Äq.) versetzt und Bromid **167** (154 mg, 0.37 mmol, 1 Äq.) in THF (1 mL) zugetropft. Es wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0 °C gekühlt und durch Zugabe von H_2O (3 mL) die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 1:1) und Phosphonat **168** (96 mg, 0.21 mmol, 55%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

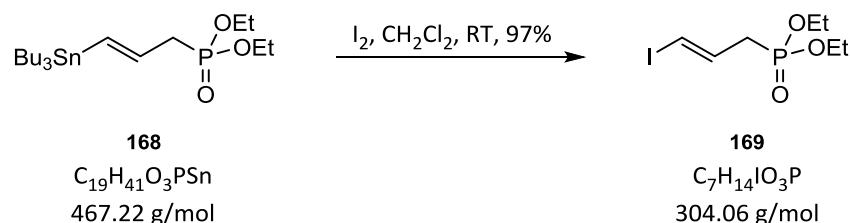
$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.15$ (ddt, $J = 18.8, 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.96 – 5.84 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 4H), 2.72 (ddd, $J = 21.6, 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 6H), 1.36 – 1.24 (m, 12H), 0.93 – 0.83 (m, 15H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 136.6, 136.5, 135.6, 135.4, 62.0, 61.9, 36.6, 35.3, 29.2, 27.4, 16.6, 16.6, 13.9, 9.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{PSn}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 469.1894, gefunden: 469.1889.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁰

Vinyljodid **169**⁷⁰

Phosphonat **168** (3.82 g, 8.18 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (65 mL) wird mit einer Iod-Lösung (0.3 M in CH_2Cl_2) titriert, bis kein Iod mehr verbraucht wird und die violette Farbe bestehen bleibt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc, 1:2) wird Vinyljodid **169** (2.42 g, 7.96 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

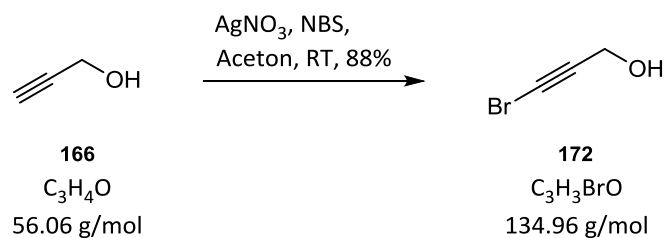
$R_f = 0.12$ (PE:EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.55 - 6.42$ (m, 1H), 6.27 (dd, $J = 14.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 4H), 2.60 (dd, $J = 21.2, 7.4$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 134.8, 134.7, 79.8, 79.6, 62.4, 62.3, 34.9, 33.5, 16.6, 16.6$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{IO}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet: 304.9803, gefunden: 304.9807.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁰

Bromid **172**⁷⁴

AgNO_3 (300 mg, 1.7 mmol, 0.10 Äq.) wird zu einer Lösung von NBS (3.3 g, 18.7 mmol, 1.08 Äq.) in Aceton (30 mL) gegeben und Propargylalkohol (**166**) (1 mL, 970 mg, 17.3 mmol, 1.00 Äq.) zugetropft. Es wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und auf Eiswasser (15 mL) gegossen. Daraufhin wird mit Et_2O (3 x 8 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (*n*Pentan: Et_2O , 6:1) wird Bromid **172** (2.1 g, 15.2 mmol, 88%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

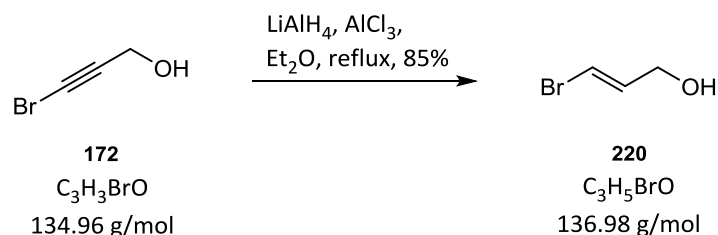
$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.30$ (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 78.3, 52.1, 46.1$ ppm;

MS (EI): m/z 55 (100), 79 (18), 106 (16), 133 (24).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁵

Vinylbromid **220**⁷⁵

LiAlH₄ (2.5 g, 66.6 mmol, 1.8 Äq.) wird in Et₂O (30 mL) bei -10 °C vorgelegt. AlCl₃ (6.4 g, 48.1 mmol, 1.3 Äq.) wird bei -10 °C in Et₂O (30 mL) gelöst und über 15 min zu der LiAlH₄ Suspension getropft. Anschließend wird Bromid **172** (5 g, 37.0 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (15 mL) über 10 min zugegeben, die Lösung langsam erwärmt und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird für weitere 16 h gerührt, auf -10 °C gekühlt und mit Et₂O (30 mL) und H₂O (3 mL), gefolgt von Natronlauge (5%ig in H₂O, 3 mL) die Reaktion beendet. Es wird über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Destillation (Sdp. 80 °C / 20 mbar) wird Vinylbromid **220** (4.3 g, 31.0 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

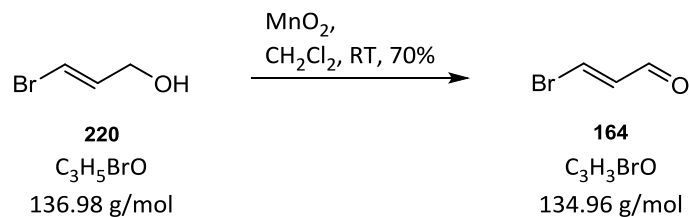
$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc, 2:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.39 - 6.35$ (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.52 (br s, 1H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 136.6, 108.0, 63.2$ ppm;

MS (EI): m/z 57 (100), 81 (12), 107 (7).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁵

Aldehyd **164**⁷⁵

Vinylbromid **220** (2.26 g, 16.5 mmol, 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (45 mL) wird mit MnO_2 (43.00 g, 495.0 mmol, 30 Äq.) versetzt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird über Celite® filtriert und die Lösung bei 800 mbar eingengt. Aufgrund der Flüchtigkeit und Instabilität des Aldehyds **164**, wurde er rasch, als farblose Lösung in CH_2Cl_2 (0.67 M, 17.2 mL, 11.6 mmol, 70%), in der nächsten Reaktion eingesetzt.

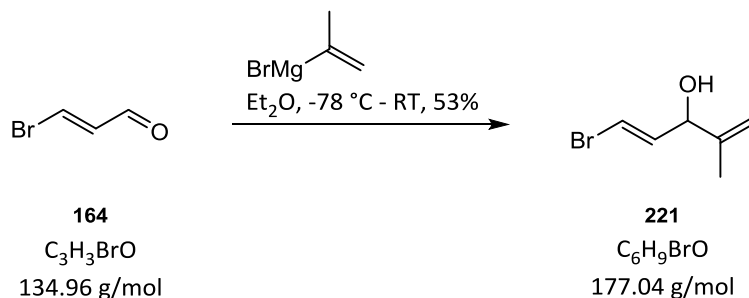
$R_f = 0.67$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.54$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.0, 139.4, 135.2$ ppm;

MS (EI): m/z 54 (23), 79 (19), 106 (45), 134 (100), 136 (97).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁵

Alkohol **221**

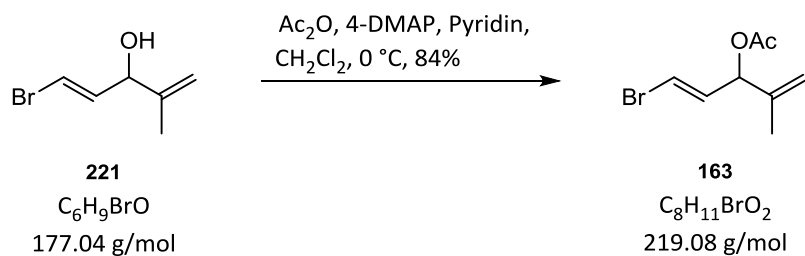
Isopropenylmagnesiumbromid (0.50 M in THF, 3.0 mL, 1.48 mmol, 2 Äq.) wird über 20 min zu einer Lösung von Aldehyd **164** (0.67 M in CH_2Cl_2 , 1.1 mL, 0.74 mmol, 1 Äq.) in Et_2O (6 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ getropft und in einem Zeitraum von 16 h langsam auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (8 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($n\text{Pentan}:\text{Et}_2\text{O}$, 3:1) ergibt Alkohol **221** (69 mg, 0.39 mmol, 53%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.52$ (PE:EtOAc, 4:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.41$ (dd, $J = 13.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.71 (br s, 1H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.1, 138.0, 112.2, 108.1, 76.3, 18.1$ ppm;

MS (EI): m/z 55 (23), 79 (21), 97 (100), 135 (27), 163 (32).

Ester **163**

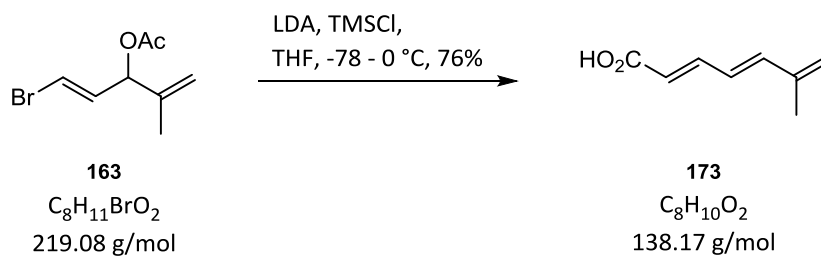
Eine Lösung von Alkohol **221** (50 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 mL) wird bei 0 °C mit 4-DMAP (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.), Pyridin (68 μl , 66 mg, 0.84 mmol, 3.00 Äq.) und Ac_2O (30 μl , 32 mg, 0.31 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und für 30 min bei derselben Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*Pentan:Et₂O, 20:1) ergibt Ester **163** (52 mg, 0.24 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit.

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

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.43$ (dd, $J = 13.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 13.7, 7.1$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.73 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.8, 141.3, 134.3, 113.8, 110.3, 76.5, 21.2, 18.6$ ppm;

MS (EI): m/z 51 (15), 77 (48), 79 (100), 97 (37), 158 (16), 178 (13).

Säure **173**

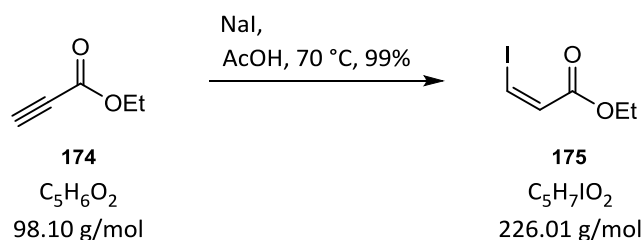
Eine Lösung von DiPA (40 μl , 29 mg, 0.29 mmol, 1.25 Äq.) in THF (1.5 mL) wird bei -78°C langsam mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 105 μl , 0.26 mmol, 1.15 Äq.) versetzt und 30 min bei -78°C sowie 30 min bei 0°C gerührt. Es wird auf -78°C gekühlt, Ester **163** (50 mg, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) in THF (1 mL) über 5 min zugetropft und anschließend TMSCl (58 μl , 49 mg, 0.46 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben. Es wird über einen Zeitraum von 6 h auf -30°C erwärmt, mit Et_2O (4 mL) verdünnt und zum Beenden der Reaktion mit Salzsäure (1 M in H_2O , 2 mL) versetzt. Die Phasen werden voneinander getrennt, die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*Pentan: Et_2O , 1:1) wird Säure **173** (24 mg, 0.17 mmol, 76%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.25$ (*n*Pentan: Et_2O , 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.48$ (dd, $J = 15.5, 11.6$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.1, 147.3, 145.4, 142.3, 125.4, 121.6, 116.6, 18.6$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Ester **175**⁷⁷

NaI (756 mg, 5.04 mmol, 1.02 Äq.) wird am Hochvakuum für 30 min getrocknet und anschließend in Eisessig (2.5 mL) gelöst. Propiolsäureethylester (**174**) (500 μL , 485 mg, 4.94 mmol, 1.00 Äq.) wird zugegeben, auf 70 °C erwärmt und für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird mit Et_2O (6 mL) und H_2O (4 mL) versetzt und mit K_2CO_3 gesättigt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (8 ml) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und so Ester **175** (1.1 g, 4.89 mmol, 99%) als farblose Nadeln erhalten.

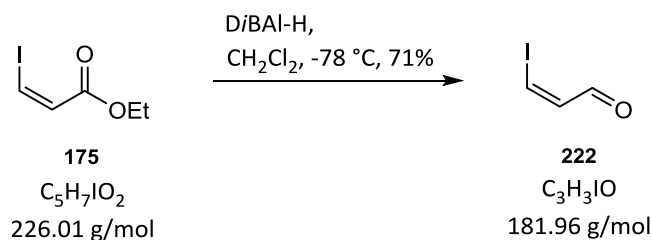
$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 164.7, 130.0, 94.8, 60.9, 14.3$ ppm;

MS (EI): m/z 45 (9), 54 (15), 99 (9), 127 (67), 153 (37), 181 (100), 198 (54), 226 (73).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁷

(Z)-Enal **222**⁷⁸

Ester **175** (200 mg, 0.88 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (2 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und DiBAL-H (1 M in CH_2Cl_2 , 1.1 mL, 1.06 mmol, 1.2 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) über 10 min zugetropft. Die Reaktion wird für 20 min gerührt, MeOH (0.1 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Et_2O (5 mL) verdünnt, gesättigte wässrige Na/K-Tartrat-Lösung (6 mL) zugegeben und so lange kräftig gerührt, bis sich die Phasen gut voneinander trennen. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (9 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene (Z)-Enal **222** (115 mg, 0.63 mmol, 71%) ist sehr instabil und sollte umgehend in der nächsten Reaktion verwendet werden, weshalb er als Lösung in Et_2O gehandhabt wurde.

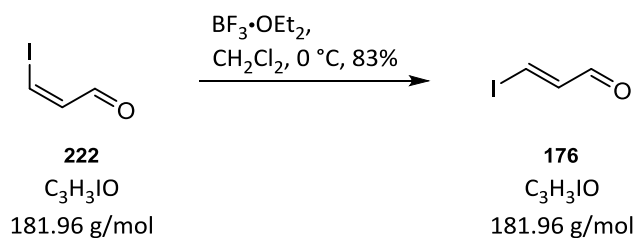
$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc, 9:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.68$ (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.2$, 6.6 Hz, 1H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 195.4$, 136.5, 102.6 ppm;

MS (EI): m/z 55 (24), 95 (21), 127 (100), 153 (21), 182 (73).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁷

(E)-Enal 176⁷⁸

(Z)-Enal **222** (127 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (4 mL) bei 0 °C vorgelegt und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μL , 148 mg, 1.05 mmol, 1.5 Äq.) über 10 min zugetropft. Die Lösung wird für 1.5 h gerührt und zum Beenden der Reaktion mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (3 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck teilweise entfernt und (E)-Enal **176** (105 mg, 0.58 mmol, 83%) möglichst rasch als Lösung in Et_2O umgesetzt.

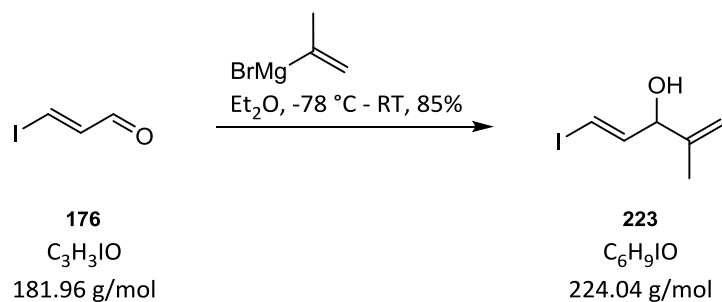
$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc, 9:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.52$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 1H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.7, 147.1, 108.3$ ppm;

MS (EI): m/z 54 (23), 127 (100), 153 (12), 182 (89).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁷

Alkohol **223**

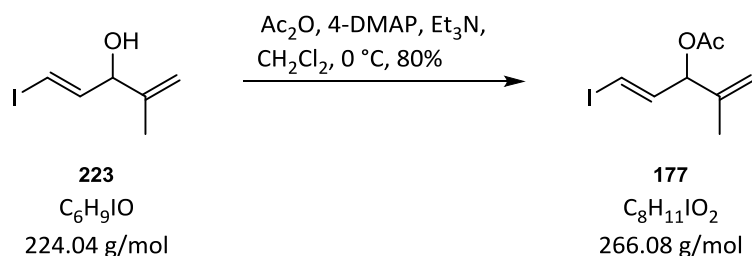
(*E*)-Enal **176** (472 mg, 2.60 mmol, 1 Äq.) in Et₂O (5 mL) wird über 20 min zu einer Lösung von Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 10.4 mL, 5.19 mmol, 2 Äq.) in Et₂O (30 mL) bei -78 °C getropft und in einem Zeitraum von 16 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (20 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 12 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O, 9:1) ergibt Alkohol **223** (495 mg, 2.21 mmol, 85%) als gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.29$ (PE:EtOAc, 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.56$ (dd, $J = 14.5, 5.9$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 14.5, 1.2$ Hz, 1H), $5.10 - 5.01$ (m, 1H), $4.97 - 4.90$ (m, 1H), $4.60 - 4.47$ (m, 1H), 1.73 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 146.1, 144.9, 112.3, 78.2, 78.2, 18.1$ ppm;

MS (EI): m/z 55 (37), 69 (53), 97 (100), 127 (59), 153 (8), 183 (34).

Ester **177**

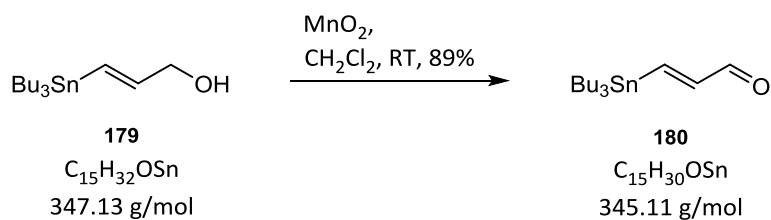
Eine Lösung von Alkohol **223** (110 mg, 0.49 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit 4-DMAP (3 mg, 0.02 mmol, 0.05 Äq.), Et_3N (68 μl , 50 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und Ac_2O (51 μl , 55 mg, 0.54 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und für 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (4 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (7 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*Pentan: Et_2O , 20:1) ergibt Ester **177** (105 mg, 0.39 mmol, 80%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.60$ (PE: EtOAc , 9:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.59 - 6.43$ (m, 2H), 5.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.99 – 4.95 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.73 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.7, 142.2, 141.1, 113.9, 80.5, 78.4, 21.2, 18.6$ ppm;

MS (EI): m/z 51 (15), 77 (40), 79 (100), 97 (46), 127 (34), 153 (8), 206 (30), 224 (28).

Aldehyd **180**⁷⁹

Alkohol **179** (500 mg, 1.44 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (15 mL) wird mit MnO₂ (2.5 g, 28.80 mmol, 20 Äq.) für 16 h bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **180** (444 mg, 1.29 mmol, 89%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

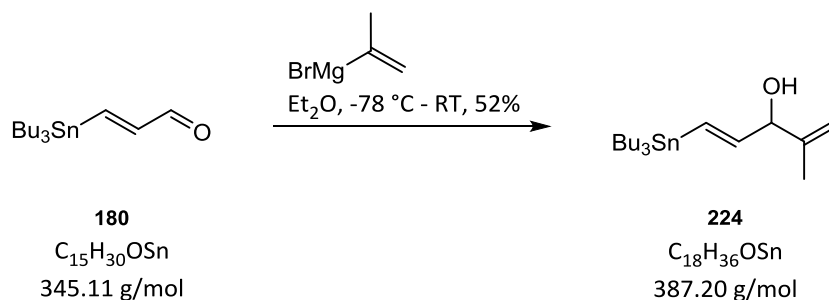
$R_f = 0.63$ (PE:EtOAc, 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.41$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 19.2, 7.6$ Hz, 1H), $1.58 - 1.46$ (m, 6H), $1.38 - 1.24$ (m, 6H), $1.05 - 0.98$ (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 10H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 193.9, 163.5, 147.8, 29.1, 27.4, 13.8, 10.0$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁷⁹

Alkohol **224**

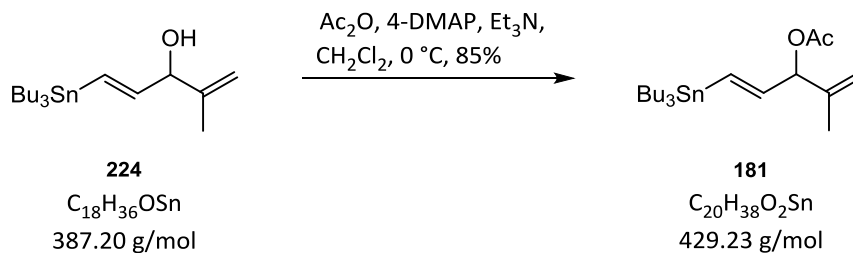
Aldehyd **180** (100 mg, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (1.5 mL) wird über 30 min zu einer Lösung von Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 1.72 mL, 0.86 mmol, 1.5 Äq.) in Et₂O (6 mL) bei -78 °C getropft und in einem Zeitraum von 16 h langsam auf 0 °C erwärmt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (8 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O, 9:1) ergibt Alkohol **224** (65 mg, 0.30 mmol, 52%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.58$ (PE:EtOAc, 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.23$ (dd, $J = 19.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 19.1, 5.4$ Hz, 1H), $5.05 - 5.02$ (m, 1H), $4.89 - 4.86$ (m, 1H), 4.52 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), $1.58 - 1.40$ (m, 6H), $1.36 - 1.24$ (m, 6H), $0.93 - 0.85$ (m, 15H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 148.5, 146.4, 129.2, 111.0, 79.3, 29.2, 27.4, 18.2, 13.9, 9.7$ ppm;

HRMS (ESI): nicht gefunden.

Ester **181**

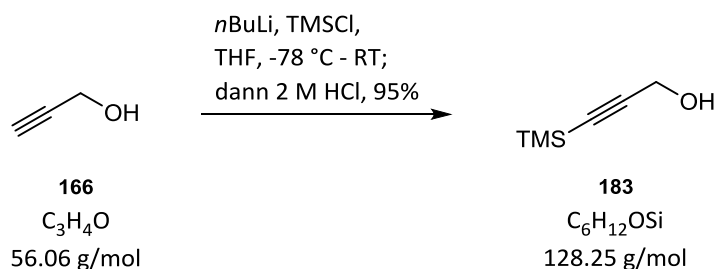
Eine Lösung von Alkohol **224** (170 mg, 0.44 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (8 mL) wird bei 0 °C mit 4-DMAP (3 mg, 0.02 mmol, 0.05 Äq.), Et_3N (60 μl , 44 mg, 0.44 mmol, 1.00 Äq.) und Ac_2O (46 μl , 49 mg, 0.48 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und für 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (8 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O, 40:1) ergibt Ester **181** (160 mg, 0.37 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit.

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

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.22$ (dd, $J = 19.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 19.1, 5.6$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 4.94 – 4.90 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.58 – 1.41 (m, 6H), 1.36 – 1.24 (m, 6H), 0.94 – 0.84 (m, 15H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.0, 143.9, 142.8, 131.7, 112.7, 80.1, 29.2, 27.4, 21.4, 18.6, 13.9, 9.7$ ppm;

MS (EI): m/z 57 (18), 81 (71), 95 (23), 137 (20), 177 (58), 233 (17), 257 (16), 293 (100), 373 (28).

Alkohol **183**⁸⁰

*n*BuLi (2.5 M in Hexan, 21.0 mL, 51.9 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer Lösung von Propargylalkohol (**166**) (1 mL, 970 mg, 17.3 mmol, 1.0 Äq.) in THF (40 mL) bei -78 °C über 10 min zugetropft und nach 20 min TMSCl (7.7 mL, 6.5 g, 60.6 mmol, 3.5 Äq.) über 5 min zugegeben. Nachdem für 5 min bei -78 °C gerührt wurde, wird das Trockeneisbad entfernt, auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird zunächst mit H₂O (5 mL) und dann mit HCl (2 M in H₂O, 10 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (*n*Pentan:Et₂O, 4:1) wird Alkohol **183** (2.1 g, 16.34 mmol, 95%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

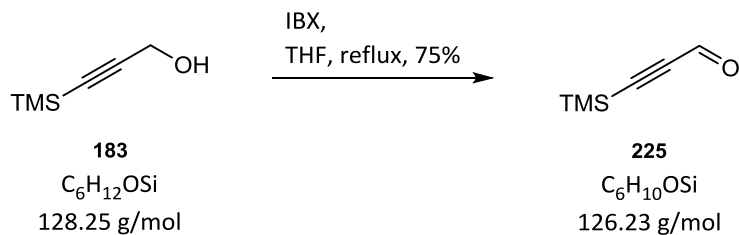
$R_f = 0.25$ (PE:EtOAc, 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.27$ (s, 2H), 1.59 (br s, 1H), 0.18 (s, 9H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 103.9, 90.9, 51.9, -0.1$ ppm;

MS (EI): m/z 45 (52), 55 (29), 61 (34), 75 (32), 85 (100), 113 (77).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁰

Aldehyd **225**⁸¹

Eine Lösung von Alkohol **183** (270 mg, 2.11 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2.5 mL) wird mit IBX (707 mg, 2.53 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **225** (200 mg, 1.58 mmol, 75%) wird als gelbe Flüssigkeit erhalten.

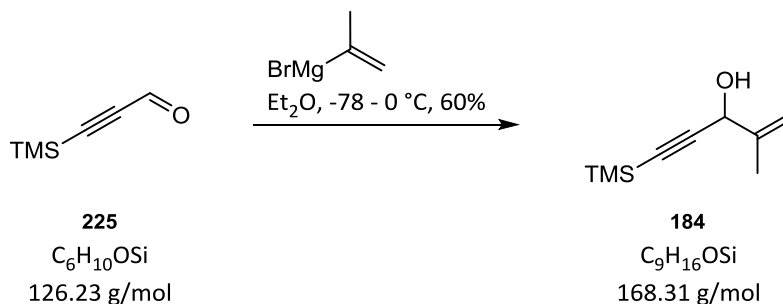
$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc, 9:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.17$ (s, 1H), 0.26 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.9, 103.2, 102.3, -0.8$ ppm;

MS (EI): m/z 53 (24), 67 (15), 83 (41), 97 (42), 111 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸¹

Alkohol **184**

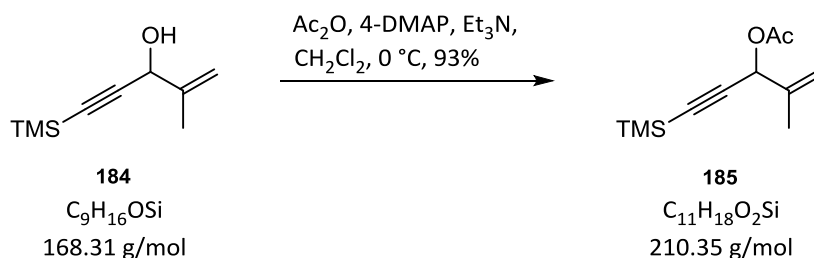
Aldehyd **225** (700 mg, 5.55 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (6 mL) wird über 15 min zu einer Lösung von Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 13.3 mL, 6.65 mmol, 1.2 Äq.) in Et_2O (50 mL) bei $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$ getropft und in einem Zeitraum von 16 h langsam auf $0 \text{ } ^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (35 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (75 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ($\text{PE}:\text{Et}_2\text{O}$, 20:1) ergibt Alkohol **184** (560 mg, 3.33 mmol, 60%) als gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.40$ ($\text{PE}:\text{EtOAc}$, 9:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.19$ (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 0.18 (s, 9H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.9, 112.7, 104.5, 90.9, 66.8, 18.3, -0.1$ ppm;

MS (EI): m/z 45 (54), 61 (62), 73 (89), 75 (81), 99 (100), 135 (15), 153 (74), 168 (43).

Ester **185**

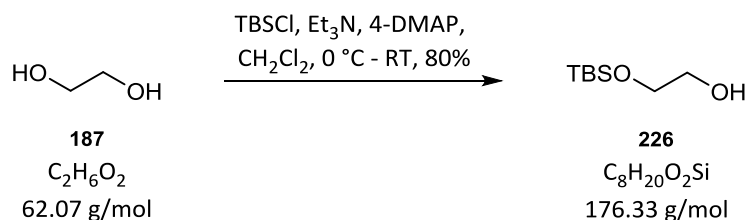
Eine Lösung von Alkohol **184** (222 mg, 1.32 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) wird bei 0 °C mit 4-DMAP (8 mg, 0.07 mmol, 0.05 Äq.), Et_3N (182 μl , 134 mg, 1.32 mmol, 1.00 Äq.) und Ac_2O (137 μl , 148 mg, 1.45 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und für 2 h bei derselben Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (8 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (12 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O, 9:1) ergibt Ester **185** (163 mg, 0.77 mmol, 93%) als gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc, 9:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.84$ (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 0.18 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 169.7$, 140.4, 115.1, 100.8, 91.8, 67.5, 21.2, 18.4, -0.1 ppm;

MS (EI): m/z 45 (18), 61 (41), 75 (100), 97 (41), 135 (42), 167 (32), 195 (9).

Silylether **226**⁸²

Ethylenglycol (**187**) (200 μL , 222 mg, 3.58 mmol, 1.00 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Die Lösung wird mit 4-DMAP (4 mg, 0.04 mmol, 0.01 Äq.) und Et_3N (744 μL , 543 mg, 5.37 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und TBSCl (647 mg, 4.30 mmol, 1.20 Äq.) in Portionen über 1 h zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (18 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 12 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 10:1). Silylether **226** (506 mg, 2.87 mmol, 80%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

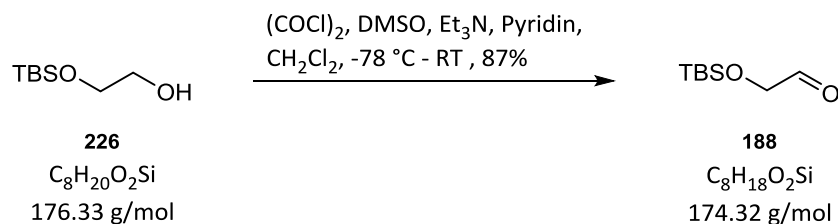
$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 4:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.73 - 3.69$ (m, 2H), $3.67 - 3.61$ (m, 2H), 2.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 64.2, 63.9, 26.0, 18.5, -5.2$ ppm;

MS (EI): m/z 45 (8), 75 (100), 119 (19).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸³

Aldehyd **188**⁸³

(COCl)₂ (790 µL, 1.2 g, 9.22 mmol, 1.1 Äq.) wird zu einer Lösung von DMSO (1.4 mL, 1.6 g, 20.11 mmol, 2.4 Äq.) in CH₂Cl₂ (22 mL) bei -78 °C über 5 min zugetropft und 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Silylether **226** (1.5 g, 8.38 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (1.4 mL, 1.3 g, 16.76 mmol, 2.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (9 mL) über 10 min zugetropft, weitere 30 min gerührt und mit Et₃N (5.8 mL, 4.2 g, 41.90 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Nachdem über 50 min auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wird mit HCl (6 M in H₂O) auf pH = 4 angesäuert, mit H₂O (10 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 18 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Pentan: Et₂O, 10:1). Aldehyd **188** (1.3 g, 7.23 mmol, 87%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

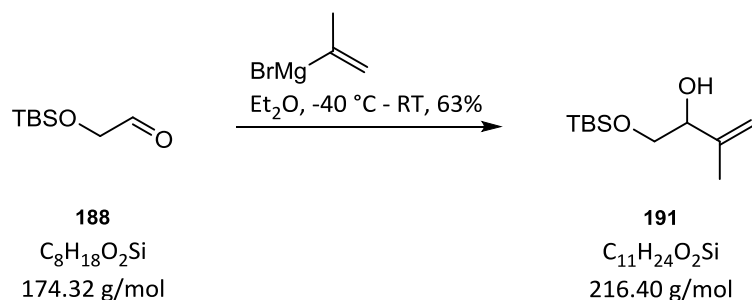
$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.70 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 202.5, 69.8, 25.9, 18.5, -5.3 ppm;

MS (EI): *m/z* 45 (11), 59 (46), 73 (27), 117 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸³

Alkohol **191**⁸⁴

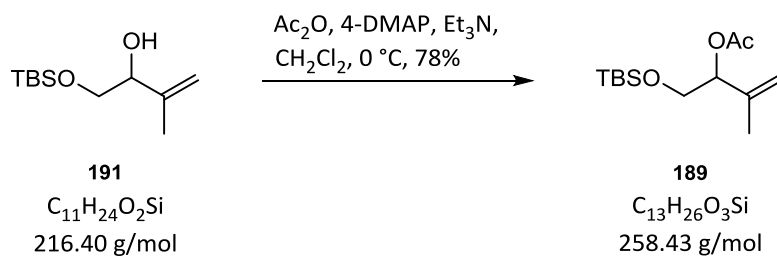
Aldehyd **188** (1.26 g, 7.23 mmol, 1.0 Äq.) in Et₂O (12 mL) wird über 10 min zu einer Lösung von Isopropenylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 17.4 mL, 8.68 mmol, 1.2 Äq.) in Et₂O (60 mL) bei -40 °C getropft und in einem Zeitraum von 16 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird die Reaktion mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O, 9:1) ergibt Alkohol **191** (1.02 g, 4.71 mmol, 63%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.42$ (PE:EtOAc, 9:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.06 - 5.02$ (m, 1H), $4.93 - 4.90$ (m, 1H), $4.14 - 4.08$ (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.9, 8.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 143.9, 112.0, 75.4, 66.4, 26.0, 19.0, 18.5, -5.2, -5.2$ ppm;

MS (EI): m/z 45 (8), 57 (17), 73 (35), 75 (100), 89 (15), 141 (13), 159 (40).

Ester **189**

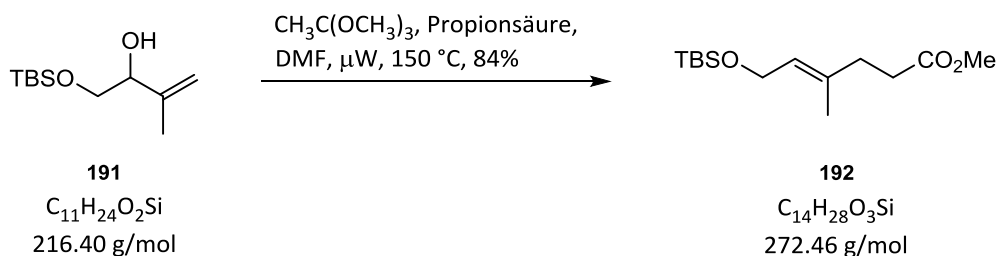
Eine Lösung von Alkohol **191** (323 mg, 1.49 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit 4-DMAP (9 mg, 0.07 mmol, 0.05 Äq.), Et_3N (206 μl , 150 mg, 1.49 mmol, 1.00 Äq.) und Ac_2O (155 μl , 167 mg, 1.64 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und für 2 h bei derselben Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (8 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (14 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et₂O, 20:1) ergibt Ester **189** (300 mg, 1.16 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.67$ (PE:EtOAc, 9:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.23 - 5.19$ (m, 1H), $4.99 - 4.96$ (m, 1H), $4.94 - 4.91$ (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.4, 141.4, 113.3, 77.8, 64.2, 25.9, 21.3, 19.4, 18.4, -5.2, -5.2$ ppm;

MS (EI): m/z 57 (16), 73 (24), 75 (42), 117 (100), 159 (8), 201 (7).

Ester **192**⁸⁵

Alkohol **191** (400 mg, 1.85 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4 mL) wird mit Orthoessigsäure-trimethylester (5.9 mL, 5.6 g, 46.25 mmol, 25.0 Äq.) und Propionsäure (221 μl , 219 mg, 2.96 mmol, 1.6 Äq.) versetzt und für 40 min in der Mikrowelle auf 150 °C erwärmt. Anschließend wird mit H₂O (20 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit PE (3 x 12 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:Et₂O, 20:1). Ester **192** (422 mg, 1.55 mmol, 84%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

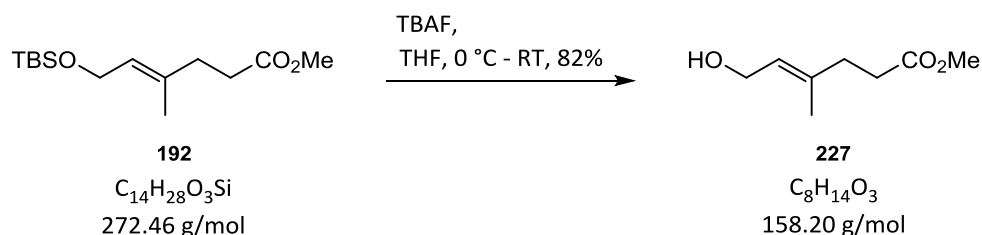
$R_f = 0.28$ (PE:EtOAc, 20:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.35 - 5.29$ (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 6.3, 0.8$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 173.9, 135.2, 125.3, 60.3, 51.7, 34.5, 32.7, 26.2, 18.6, 16.5, -4.9$ ppm;

MS (EI): m/z 58 (47), 75 (85), 80 (49), 87 (57), 123 (31), 183 (100), 215 (68).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁵

Alkohol **227**

Ester **192** (200 mg, 0.73 mmol, 1 Äq.) wird in THF (8 mL) bei 0 °C vorgelegt und mit TBAF (1 M in THF, 1.5 mL, 1.47 mmol, 2 Äq.) versetzt. Es wird für 1 h bei 0 °C und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (6 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige mit Et₂O (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (8 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Pentan:Et₂O, 2:1) und Alkohol **227** (95 mg, 0.60 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

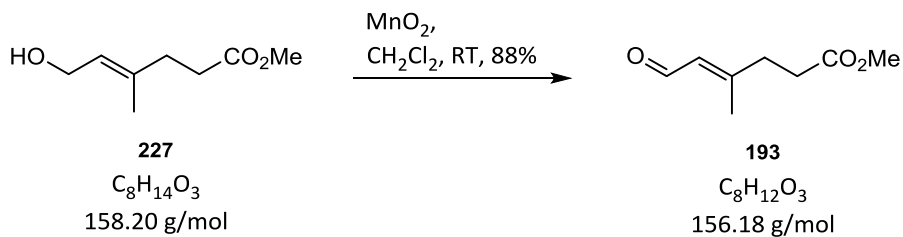
$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc, 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.45 - 5.39$ (m, 1H), 4.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 1.69 (s, 3H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 173.7, 137.9, 124.3, 59.4, 51.8, 34.5, 32.6, 16.4$ ppm;

MS (EI): m/z 55 (46), 71 (48), 81 (100), 98 (72), 109 (10), 140 (40).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁴

Aldehyd **193**

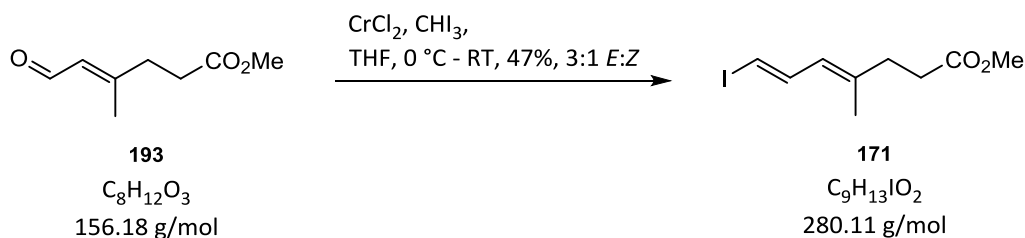
Alkohol **227** (68 mg, 0.43 mmol, 1 Äq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) wird mit MnO_2 (750 mg, 8.60 mmol, 20 Äq.) für 16 h bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **193** (59 mg, 0.38 mmol, 88%) wird als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.22$ (PE:EtOAc, 4:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.99$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.87 – 5.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 (s, 4H), 2.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.1, 172.7, 161.4, 127.3, 52.0, 35.1, 31.5, 17.8$ ppm;

MS (EI): m/z 67 (46), 91 (27), 135 (39), 177 (100), 220 (72).

Vinyljodid **171**

Iodoform (694 mg, 1.76 mmol, 3.0 Äq.) wird zu einer Suspension von CrCl_2 (469 mg, 3.80 mmol, 6.5 Äq.) in THF (5 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben, 5 min gerührt und anschließend mit Aldehyd **193** (100 mg, 0.59 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2 mL) versetzt. Nach 3 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird für 20 min bei Raumtemperatur gerührt und mit H_2O (4 mL) die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (8 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*Pentan: Et_2O , 9:1) und Vinyljodid **171** (77 mg, 0.27 mmol, 47%) in einem 3:1 Gemisch von *E:Z* Doppelbindungsisomeren als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

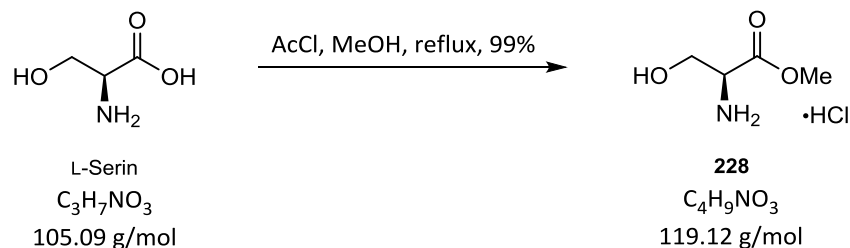
$R_f = 0.65$ (PE: EtOAc , 4:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.14 - 7.04$ (m, 1H), $5.90 - 5.84$ (m, 1H), 5.47 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), $2.16 - 2.06$ (m, 4H), 1.21 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.5, 142.0, 138.1, 125.8, 77.9, 51.1, 34.6, 32.3, 16.4$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 302.9858, gefunden: 302.9861.

5.3.2 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.5

Ester **228**⁸⁷

MeOH (65 mL) wird auf 0 °C gekühlt, AcCl (10.2 mL, 11.2 g, 142.73 mmol, 3 Äq.) über 15 min zugetropft und L-Serin (5.0 g, 47.58 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Es wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und so Ester **228** (7.36 g, 47.31 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.08$ (5% MeOH in CH_2Cl_2)

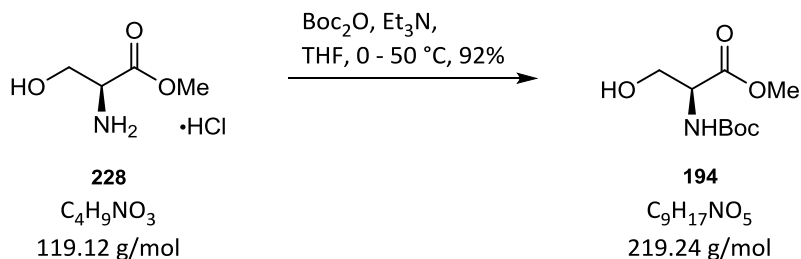
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) $\delta = 4.32$ (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, D_2O) $\delta = 168.9, 59.2, 54.7, 53.7$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 142.0480, gefunden: 142.0479.

$[\alpha]_{589}^{20}$: +5.0 ($c = 1.0$, MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁶

N-Boc-Serin **194**⁸⁷

Ester **228** (7.4 g, 47.56 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (150 mL) suspendiert und bei 0 °C Et₃N (14.5 mL, 10.6 g, 104.64 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Zu dieser Lösung wird über 30 min Boc₂O (10.4 g, 47.56 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) getropft, über 16 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt, 4 h bei dieser Temperatur und anschließend 2 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et₂O (80 mL) und H₂O (50 mL) aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit HCl (0.5 M, 80 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (80 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird *N*-Boc-Serin **194** (9.6 g, 43.79 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

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

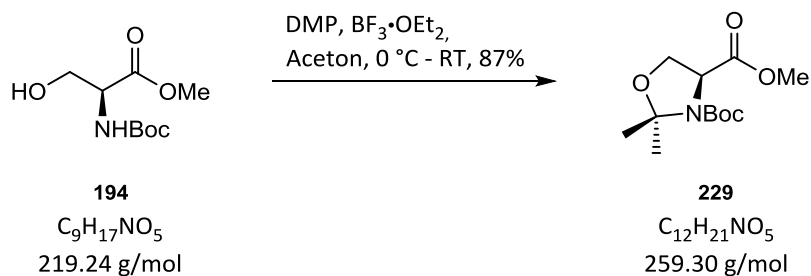
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.46$ (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm;

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.4, 155.9, 80.5, 63.7, 55.9, 52.8, 28.4$ ppm;

HRMS (ESI): C₉H₁₇NO₅Na [M+Na]⁺ berechnet: 242.1004, gefunden: 242.1001.

$[\alpha]_{589}^{20}$: -15.9 (c = 1.0, MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁶

Oxazolidin **229**⁸⁷

N-Boc-Serin **194** (9.6 g, 43.65 mmol, 1.0 Äq.) in DMP (50 mL) und Aceton (130 mL) wird auf 0 °C gekühlt und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 mL, 1.2 g, 8.74 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et_2O (75 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (60 mL) aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (80 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 3:1) und Oxazolidin **229** (9.8 g, 37.76 mmol, 87%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.66$ (PE:EtOAc, 4:1)

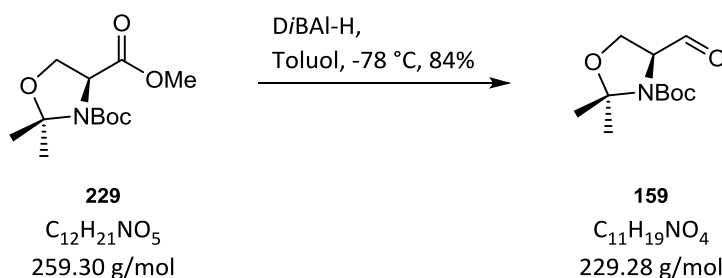
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.49$ (dd, $J = 6.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.14 (td, $J = 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 4.04 (td, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.69 – 1.38 (m, 15H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.9, 171.4, 152.3, 151.3, 95.2, 94.6, 81.1, 80.5, 66.4, 66.2, 59.4, 59.4, 52.6, 52.4, 28.5, 28.4, 26.2, 25.3, 25.1, 24.5$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 282.1317, gefunden: 282.1315.

$[\alpha]_{589}^{20}$: -55.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁶

Garner's-Aldehyd (**159**)⁸⁷

DIBAL-H (1 M in CH_2Cl_2 , 13.1 mL, 13.11 mmol, 1.7 Äq.) wird über 20 min zu einer Lösung von Oxazolidin **229** (2 g, 7.71 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (20 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ getropft. Es wird 2.5 h gerührt, MeOH (3 mL) zugegeben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird mit Et_2O (25 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger Na/K-Tartrat-Lösung (30 mL) so lange kräftig gerührt, bis eine Phasentrennung zu sehen ist. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 16 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (55 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert (Sdp. $82\text{--}84\text{ }^\circ\text{C} / 0.05 \text{ mbar}$). So wird Aldehyd **159** (1.5 g, 6.45 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.52$ (PE:EtOAc, 4:1)

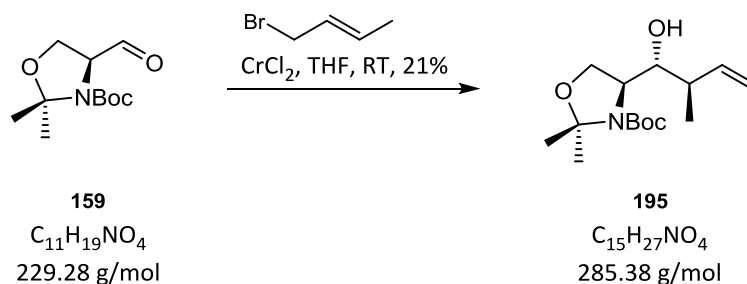
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.60$ (s, 0.5H), 9.55 (s, 0.5H), $4.37\text{--}4.31$ (m, 0.5H), $4.22\text{--}4.16$ (m, 0.5H), $4.14\text{--}4.02$ (m, 2H), $1.67\text{--}1.39$ (m, 15H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 199.6, 152.8, 151.5, 95.2, 94.5, 81.5, 81.2, 64.9, 64.9, 64.1, 63.6, 28.4, 26.9, 25.9, 24.8, 24.0$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 252.1212, gefunden: 252.1213.

$[\alpha]_{589}^{20}$: -89.6 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁷

Crotylalkohol **195**⁸⁹

Eine Lösung von (*E*)-Crotylbromid (589 mg, 4.36 mmol, 2 Äq.) und Aldehyd **159** (500 mg, 2.18 mmol, 1 Äq.) in THF (10 mL) wird über 30 min zu einer Suspension von CrCl_2 (1.6 g, 13.08 mmol, 6 Äq.) in THF (20 mL) getropft. Es wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, H_2O (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 12 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 40:1) und Crotylalkohol **195** (130 mg, 0.46 mmol, 21%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE:EtOAc, 4:1)

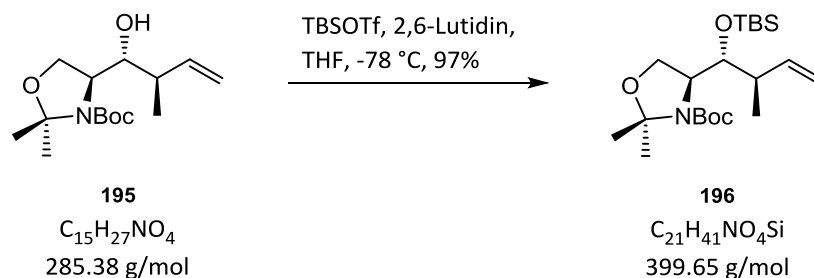
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , 333K) $\delta = 6.06 - 5.93$ (m, 1H), 4.99 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.8, 138.7, 116.1, 94.0, 81.5, 78.0, 64.8, 60.9, 42.2, 28.4, 27.3, 24.4, 18.1$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 308.1838, gefunden: 308.1838.

$[\alpha]_{589}^{20}$: -24.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹³

Silylether **196**

Eine Lösung von Alkohol **195** (126 mg, 0.44 mmol, 1.0 Äq.) in THF (5 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und mit 2,6-Lutidin (103 μL , 95 mg, 0.88 mmol, 2.0 Äq.) gefolgt von TBSOTf (152 μL , 175 mg, 0.66 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wird für 2.5 h gerührt, mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (8 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1). Bei dem erhaltenen farblosen Öl handelt es sich um Silylether **196** (171 mg, 0.43 mmol, 97%).

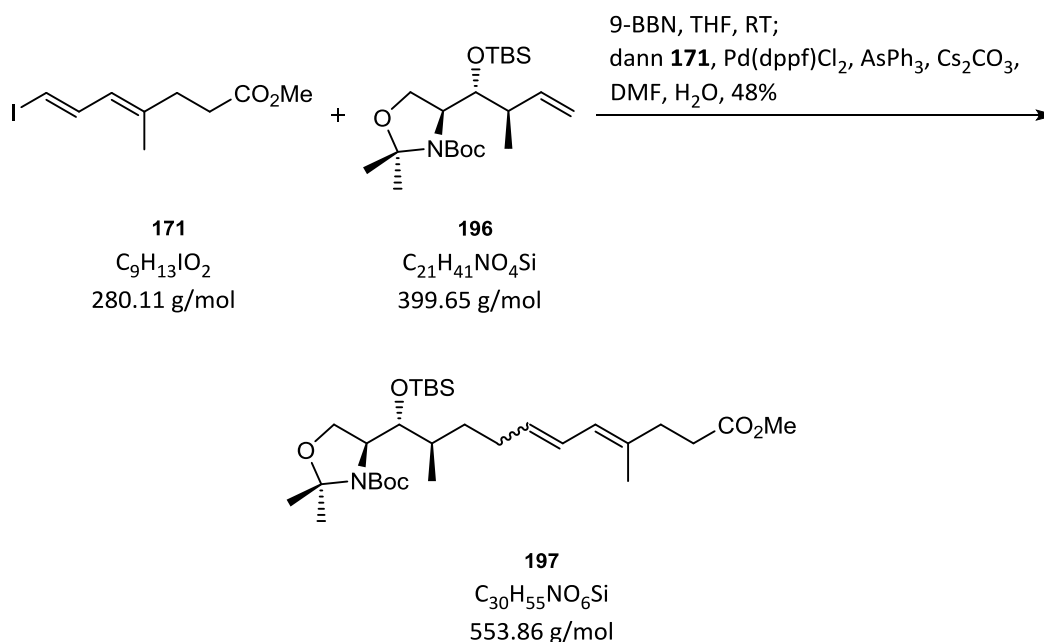
$R_f = 0.59$ (PE:EtOAc, 20:1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 6.41 - 6.10$ (m, 1H), 5.19 (t, $J = 18.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.44 – 3.81 (m, 2H), 4.13 (br s, 1H), 3.73 (q, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 74.2$ Hz, 3H), 1.58 – 1.32 (m, 12H), 1.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.31 – 0.01 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , 330K) $\delta = 152.8, 140.5, 125.9, 114.4, 95.6, 79.7, 75.2, 63.4, 38.4, 30.6, 28.6, 26.2, 20.9, 18.4, -3.9, -4.4$ ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 422.2703, gefunden: 422.2706.

$[\alpha]_{589}^{20}$: -35.0 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

Dien **197**

Silylether **196** (18 mg, 45.0 μ mol, 1.00 Äq.) in entgastem THF (1 mL) wird mit 9-BBN (0.5 M in THF, 108 μ L, 54.0 μ mol, 1.20 Äq.) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Vinyljodid **171** (20 mg, 67.6 μ mol, 1.50 Äq.) in entgastem DMF (1 mL) gefolgt von $AsPh_3$ (1 mg, 2.3 μ mol, 0.05 Äq.), Cs_2CO_3 (60 mg, 184.7 μ mol, 4.10 Äq.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2 mg, 2.3 μ mol, 0.05 Äq.) und entgastem H_2O (10 μ L) zugegeben. Es wird für 24 h gerührt, mit H_2O (5 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc, 20:1). Dien **197** (12 mg, 21.6 μ mol, 48%) wird als 1:1 Gemisch von *E:Z* Doppelbindungsisomeren erhalten.

$R_f = 0.37$ (PE:EtOAc, 9:1)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 330K) $\delta = 6.27 - 6.09$ (m, 1.5H), 5.85 - 5.77 (m, 0.5H), 5.65 - 5.54 (m, 0.5H), 5.43 - 5.33 (m, 0.5H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.53 - 2.32 (m, 4H), 2.28 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.62 (br s, 3H), 1.49 (d, $J = 0.7$ Hz, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.36 - 1.13 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm;

Experimenteller Teil

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 330K) δ = 173.8, 152.7, 133.9, 127.1, 126.4, 126.0, 125.9, 95.4, 80.1, 63.9, 51.6, 35.4, 35.0, 33.2, 33.1, 33.1, 31.3, 28.8, 27.9, 26.1, 23.3, 18.3, 16.5, -4.0, -4.4 ppm;

HRMS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet: 576.36.96, gefunden: 576.3699.

$[\alpha]_{589}^{20}$: -37.2 (c = 1.0, CHCl_3).

6 Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234.
- [2] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153.
- [3] M. S. Butler, A. A. B. Robertson, M. A. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1612–1661.
- [4] U.S. Food and Drug Administration, 2012 Novel New Drugs Summary (FDA, Washington, DC), **2013**; www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM337830.pdf.
- [5] U.S. Food and Drug Administration, CDER New Molecular Entity (NME) & New BLA Calendar Year Approvals, **2010**; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM242677.pdf>
- [6] D. J. Newman, *Pharmacol. Ther.* **2016**, *162*, 1–9.
- [7] X. Liang, G. Grue-Sørensen, A. Petersen, T. Högberg, *Synlett* **2012**, *23*, 2647–2652.
- [8] L. Jorgensen, S. J. McKerrall, C. A. Kuttruff, F. Ungeheuer, J. Felding, P. S. Baran, *Science* **2013**, *341*, 878–882.
- [9] Q. Michaudel, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 712–721.
- [10] Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*.
- [11] 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.
- [12] N. F. Dybdal-Hargreaves, A. L. Risinger, S. L. Mooberry, *Clin. Cancer Res.* **2015**, *21*, 2445–2452.
- [13] M. J. Yu, W. Zheng, B. M. Seletsky, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1158–1164.
- [14] K. J. Weissman, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1276.
- [15] W. Dawid, *FEMS Microbiol. Rev.* **2000**, *24*, 403–427.
- [16] M. Dworkin, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 70–102.
- [17] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [18] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325–2333.
- [19] L. Bülow, I. Nickeleit, A.-K. Girbig, T. Brodmann, A. Rentsch, U. Eggert, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Frank, T. Carlomagno et al., *ChemMedChem* **2010**, *5*, 832–836.
- [20] Y.-M. Shi, W.-L. Xiao, J.-X. Pu, H.-D. Sun, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 367–410.
- [21] Y.-H. Kuo, S.-Y. Li, M.-D. Wu, R.-L. Huang, L.-M. Yang Kuo, C.-F. Chen, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1047–1048.
- [22] M. Chen, N. Kilgore, K.-H. Lee, D.-F. Chen, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1697–1701.
- [23] W.-L. Xiao, R.-T. Li, S.-X. Huang, J.-X. Pu, H.-D. Sun, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 871–891.

- [24] M. Firoj Hossain, K. Matcha, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6473–6476.
- [25] R.-T. Li, Q.-S. Zhao, S.-H. Li, Q.-B. Han, H.-D. Sun, Y. Lu, L.-L. Zhang, Q.-T. Zheng, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1023–1026.
- [26] S.-X. Huang, J. Yang, H. Huang, L.-M. Li, W.-L. Xiao, R.-T. Li, H.-D. Sun, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4175–4178.
- [27] F.-Y. Meng, J.-X. Sun, X. Li, H.-Y. Yu, S.-M. Li, H.-L. Ruan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1502–1505.
- [28] P. M. Dewick, *Medicinal natural products. A biosynthetic approach*, Wiley, **2009**, 3. Auflage, S. 188-193 und 234-258.
- [29] C. Le Chapelain, *Towards the Enantioselective Total Synthesis of Schiglaucine A; Synthesis and Biological Evaluation of Chlorinated Analogs of Leukotoxin Diol*, **2015**, Doktorarbeit, ETH Zürich.
- [30] D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044–15045.
- [31] P. Buchschacher, A. Fürst, J. Gutzwiller, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 37–41.
- [32] P. Wieland, K. Miescher, *HCA* **1950**, *33*, 2215–2228.
- [33] R. E. Mewshaw, M. D. Taylor, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3449–3462.
- [34] P. Zhou, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2526–2530.
- [35] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493.
- [36] P. Ciceri, F. Demnitz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 389–390.
- [37] A. B. Smith, R. Mewshaw, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3685–3689.
- [38] H. Shigehisa, T. Mizutani, S.-Y. Tosaki, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5057–5065.
- [39] M. E. Jung, B. A. Duclos, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9321–9334.
- [40] K. Yasui, K. Kawada, K. Kagawa, K. Tokura, K. Kitadokoro, Y. Ikenishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1698–1707.
- [41] A. Pemp, K. Seifert, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2081–2084.
- [42] R. V. Hoffman, R. D. Bishop, P. M. Fitch, R. Hardenstein, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 917–919.
- [43] M. P. Bosch, F. Camps, J. Coll, A. Guerrero, T. Tatsuoka, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 773–784.
- [44] F. Bonadies, A. Cardilli, A. Lattanzi, S. Pesci, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2839–2840.
- [45] K. E. Harding, K. S. Clement, J. C. Gilbert, B. Wiechman, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2049–2050.
- [46] M. L. Karpinski, D. Nicholas, J. C. Gilbert, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 569–570.
- [47] A. B. Smith, S. J. Branca, M. A. Guaciaro, P. M. Wovkulich, *Org. Synth.* **1983**, *61*, 65–70.
- [48] A. Richter, C. Hedberg, H. Waldmann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6694–6702.
- [49] M. A. Guaciaro, P. M. Wovkulich, A. B. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4661–4664.
- [50] T. P. Lebold, G. M. Gallego, C. J. Marth, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2110–2113.

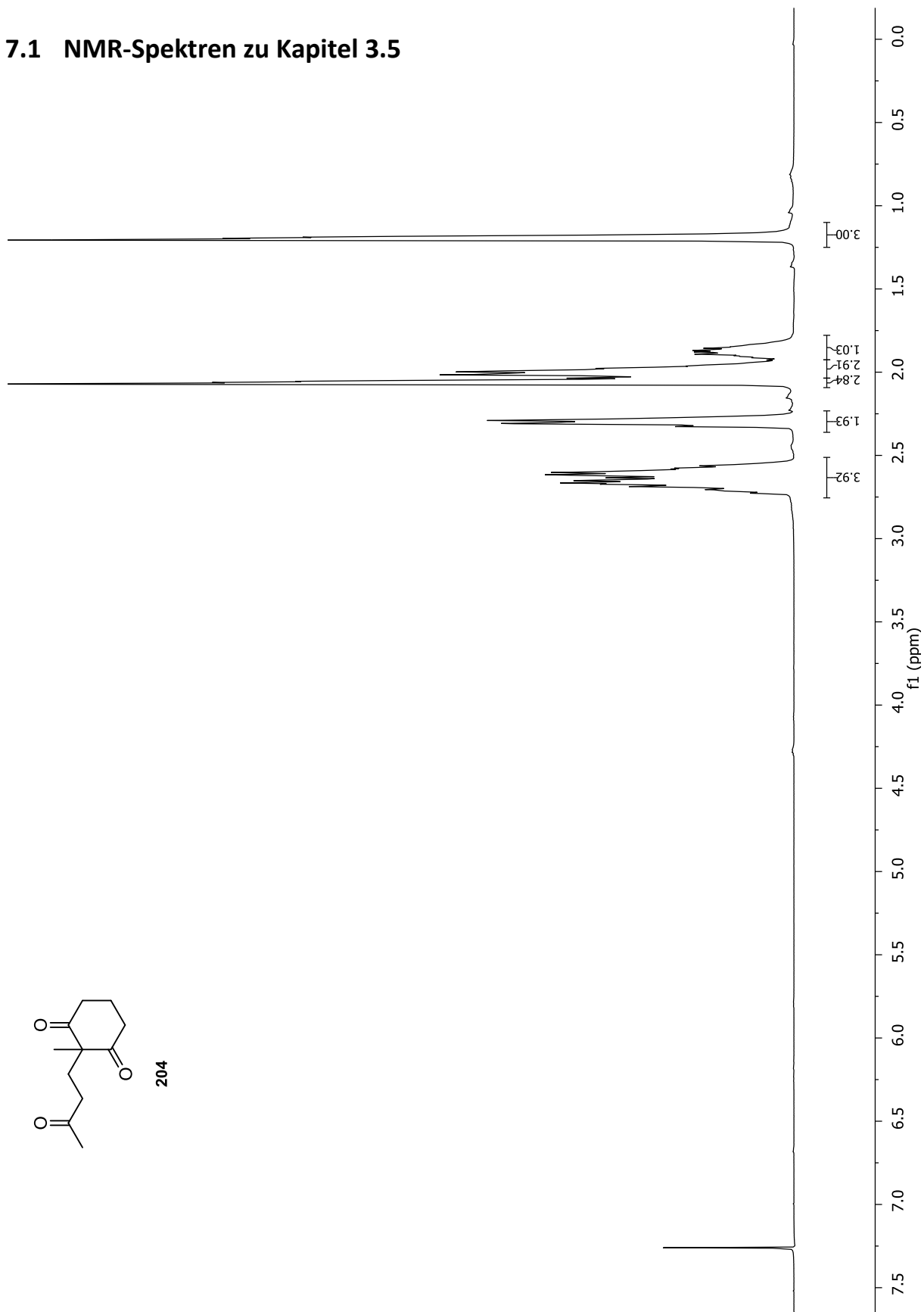
- [51] K. N. Houk, R. W. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094–4096.
- [52] P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436–4437.
- [53] F.-G. Klärner, F. Wurche, *J. prakt. Chem.* **2000**, *342*, 609–636.
- [54] W. G. Dauben, J. M. Gerdes, D. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2576–2578.
- [55] C. D. Dzierba, K. S. Zandi, T. Möllers, K. J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4711–4712.
- [56] D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816–7817.
- [57] K. S. Halskov, B. S. Donslund, S. Barfüsser, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4137–4141; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4221–4225
- [58] J. Stiller, P. H. Poulsen, D. C. Cruz, J. Dourado, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2052.
- [59] H. Liu, C. Sun, N.-K. Lee, R. F. Henry, D. Lee, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11889–11893.
- [60] N. C. Wilde, M. Isomura, A. Mendoza, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4909–4912.
- [61] Y. Liu, S.-J. Han, W.-B. Liu, B. M. Stoltz, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 740–751.
- [62] H. Li, C. Mazet, *Acc. Chem. Res.* **2016**.
- [63] T. Tautz, J. Hoffmann, T. Hoffmann, H. Steinmetz, P. Washausen, B. Kunze, V. Huch, A. Kitsche, H. Reichenbach, G. Hofle, R. Müller, M. Kalesse, *Organic Lett.* **2016**, *18*, 2560–2563.
- [64] N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866–876.
- [65] D. Menche, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 905.
- [66] K. J. Weissman, R. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2121–2136.
- [67] P. M. Dewick, *Medicinal natural products. A biosynthetic approach*, Wiley, **2009**, 3. Auflage, S. 438–453.
- [68] P. M. Dewick, *Medicinal natural products. A biosynthetic approach*, Wiley, **2009**, 3. Auflage, S. 66–90.
- [69] X. Yu, D. Sun, *Molecules* **2013**, *18*, 6230–6268.
- [70] A. B. Smith, Z. Wan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738–3753.
- [71] G. Bélanger, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7070–7074.
- [72] A. Dittoo, D. Brandt, V. Bellosta, J. Cossy, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5835–5848.
- [73] A. Kanai, Y. Takeda, K. Kuramochi, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 495–499.
- [74] J. Ando, M. Kinoshita, J. Cui, H. Yamakoshi, K. Dodo, K. Fujita, M. Murata, M. Sodeoka, *Proc Natl Acad Sci USA* **2015**, *112*, 4558–4563.
- [75] S. B. Kamptmann, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6584–6600.
- [76] C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4475–4477.
- [77] I. Paterson, T. Paquet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158–2161.

- [78] B. M. Trost, M. U. Frederiksen, J. P. N. Papillon, P. E. Harrington, S. Shin, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666–3667.
- [79] M. Altendorfer, A. Raja, F. Sasse, H. Irschik, D. Menche, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2116–2139.
- [80] N. F. Langille, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3761–3764.
- [81] I. Novokshonova, V. Novokshonov, A. Medvedeva, *Synthesis* **2008**, *2008*, 3797–3800.
- [82] S. R. Harutyunyan, Z. Zhao, T. d. Hartog, K. Bouwmeester, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, F. Govers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 8507–8512.
- [83] W. Lölsberg, S. Werle, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5996–5999.
- [84] D. F. Fischer, Z.-q. Xin, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7704–7707; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7848–7851.
- [85] D. P. Canterbury, G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2384–2387.
- [86] P. Garner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855–5858.
- [87] A. Mckillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, N. Lewis, *Synthesis* **1994**, *1994*, 31–33.
- [88] F. D'Aniello, M. Falorni, A. Mann, M. Taddei, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1217–1226.
- [89] Y. Aoyagi, H. Inaba, Y. Hiraiwa, A. Kuroda, A. Ohta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3975–3978.
- [90] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321–2336.
- [91] T. J. Hoffman, A. Kolleth, J. H. Rigby, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3348–3351.
- [92] J. Spengler, F. Albericio, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 44–47.
- [93] Y. Aoyagi, H. Inaba, Y. Hiraiwa, S. Yoshida, M. Tamura, A. Kuroda, A. Ogawa, A. Ohta, K. Takeya, *Heterocycles* **2005**, *65*, 2657.
- [94] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [95] I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.
- [96] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49–50.
- [97] B. Bradshaw, G. Etxebarría-Jardi, J. Bonjoch, S. F. Vióquez, G. Guillena, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2482–2490.
- [98] D. Almaşi, D. A. Alonso, A.-N. Balaguer, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123–1131.
- [99] G. Bauduin, Y. Pietrasanta, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4225–4231.
- [100] A. B. Smith, L. Kürti, A. H. Davulcu, Y. S. Cho, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 19–24.
- [101] T. Shimizu, S. Hiranuma, S. Hayashibe, H. Yoshioka, *Synlett* **1991**, *1991*, 833–835.
- [102] M. Scheck, M. A. Koch, H. Waldmann, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4792–4802.
- [103] H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308–2311.
- [104] A. Teichert, K. Jantos, K. Harms, A. Studer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3477–3480.

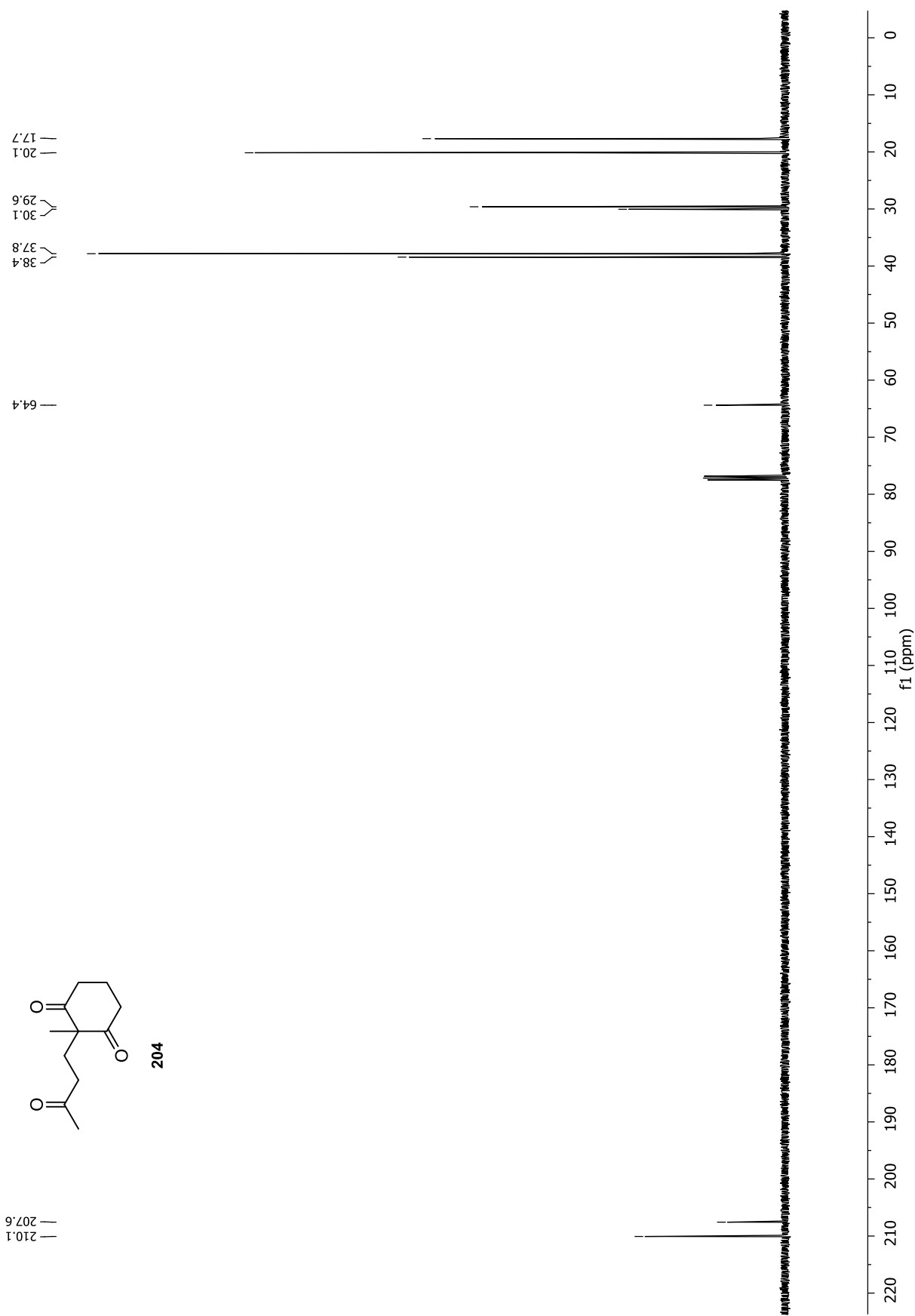
- [105] J.-C. Jung, Y.-J. Jung, O.-S. Prak, *Naturforschung* **2008**, *63b*, 293–297.
- [106] K. E. Harding, C.-Y. Tseng, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3974–3977.
- [107] J. Choi, H. Park, H. J. Yoo, S. Kim, E. J. Sorensen, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9918–9921.
- [108] M. Kamlar, J. Veselý, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 254–259.
- [109] C. Schotes, A. Mezzetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3072–3074; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3128–3130.
- [110] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.
- [111] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- [112] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Nat Protoc* **2012**, *7*, 970–977.
- [113] H. Cerfontain, P. C. M. van Noort, *Synthesis* **1980**, *1980*, 490–492.
- [114] M. E. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851–3854.
- [115] J. E. Kirkham, T. D. Courtney, V. Lee, J. E. Baldwin, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219–7232.
- [116] E. M. Saied, S. Diederich, C. Arenz, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2092–2094.

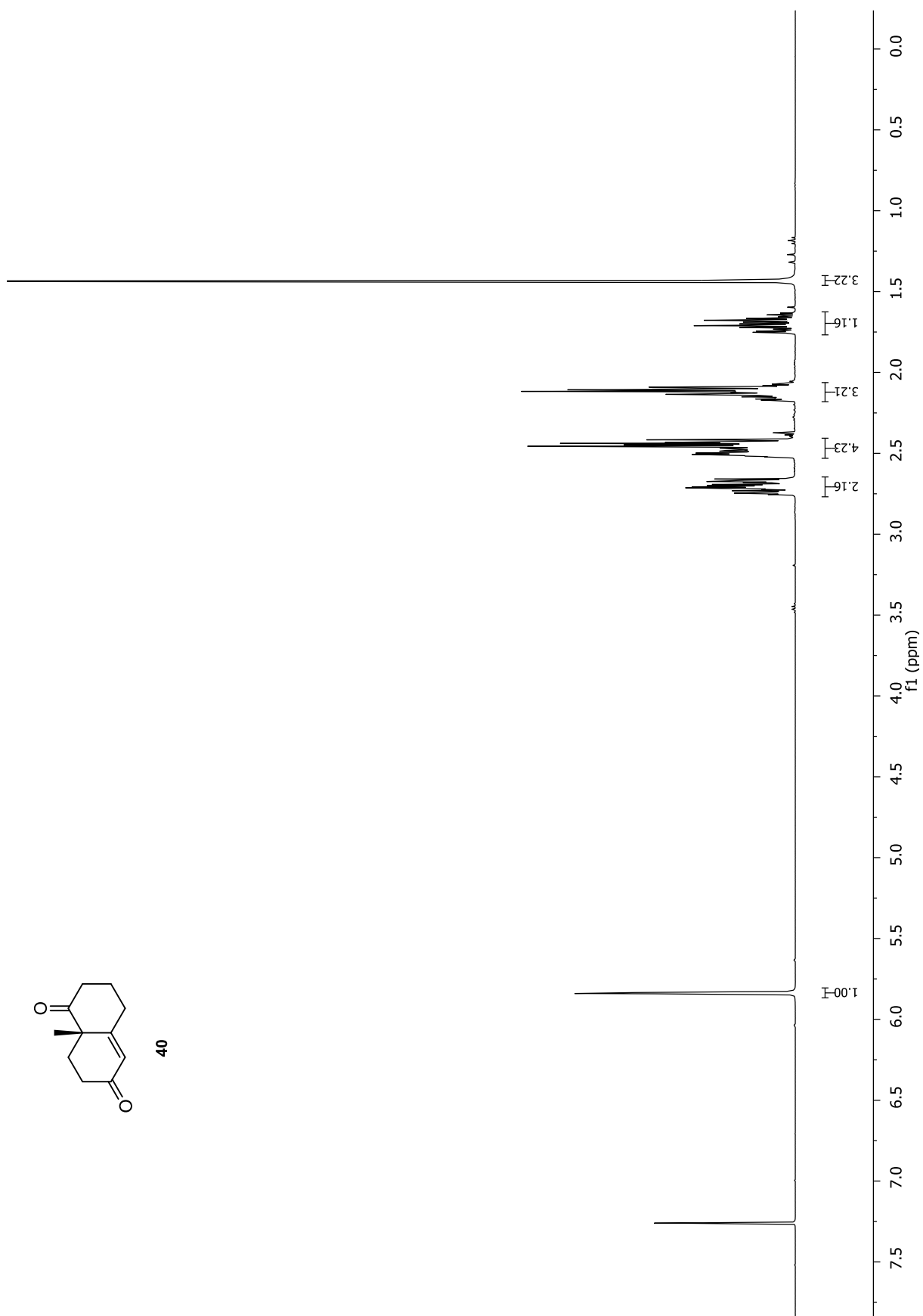
7 Anhang

7.1 NMR-Spektren zu Kapitel 3.5

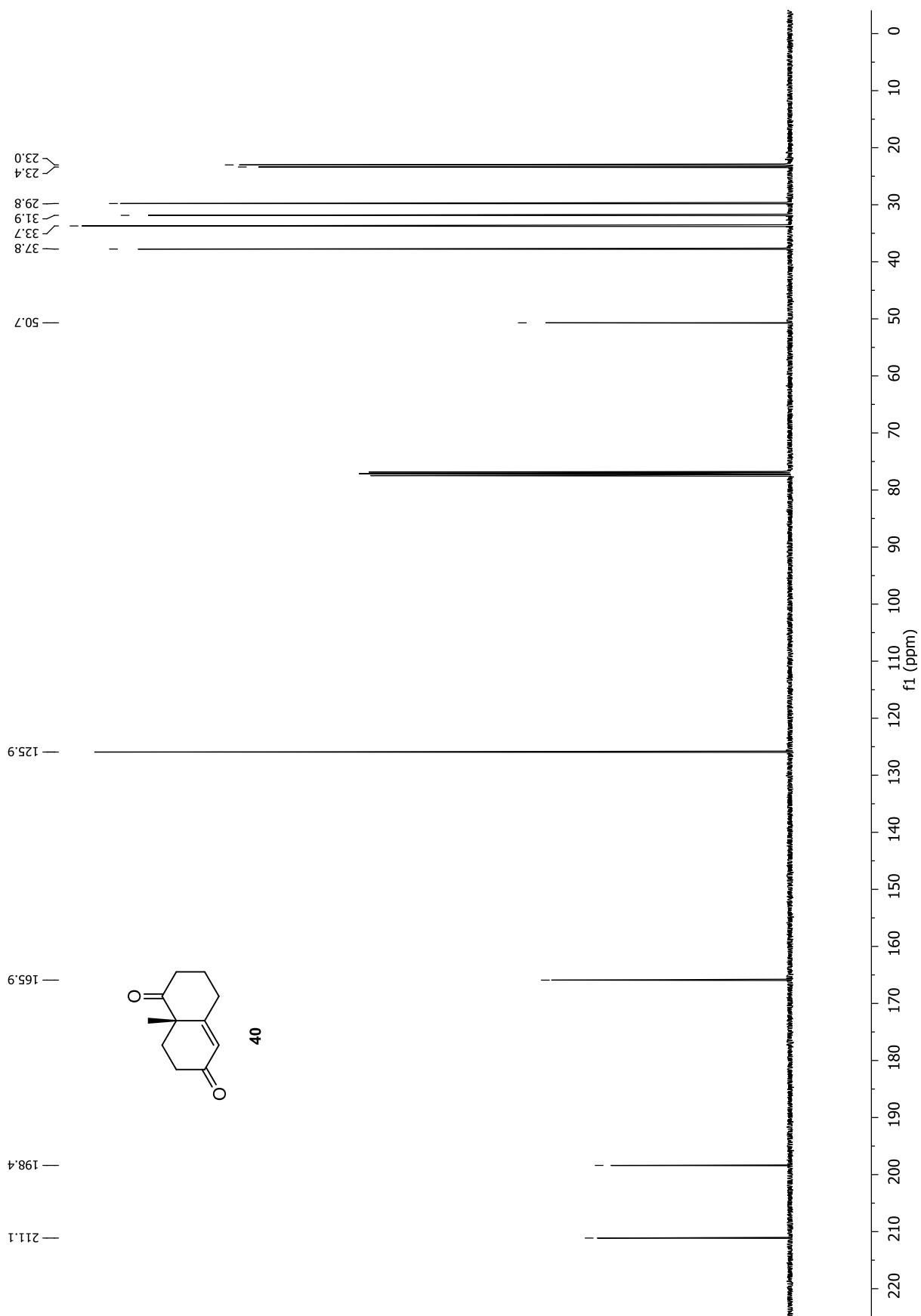


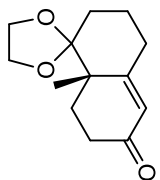
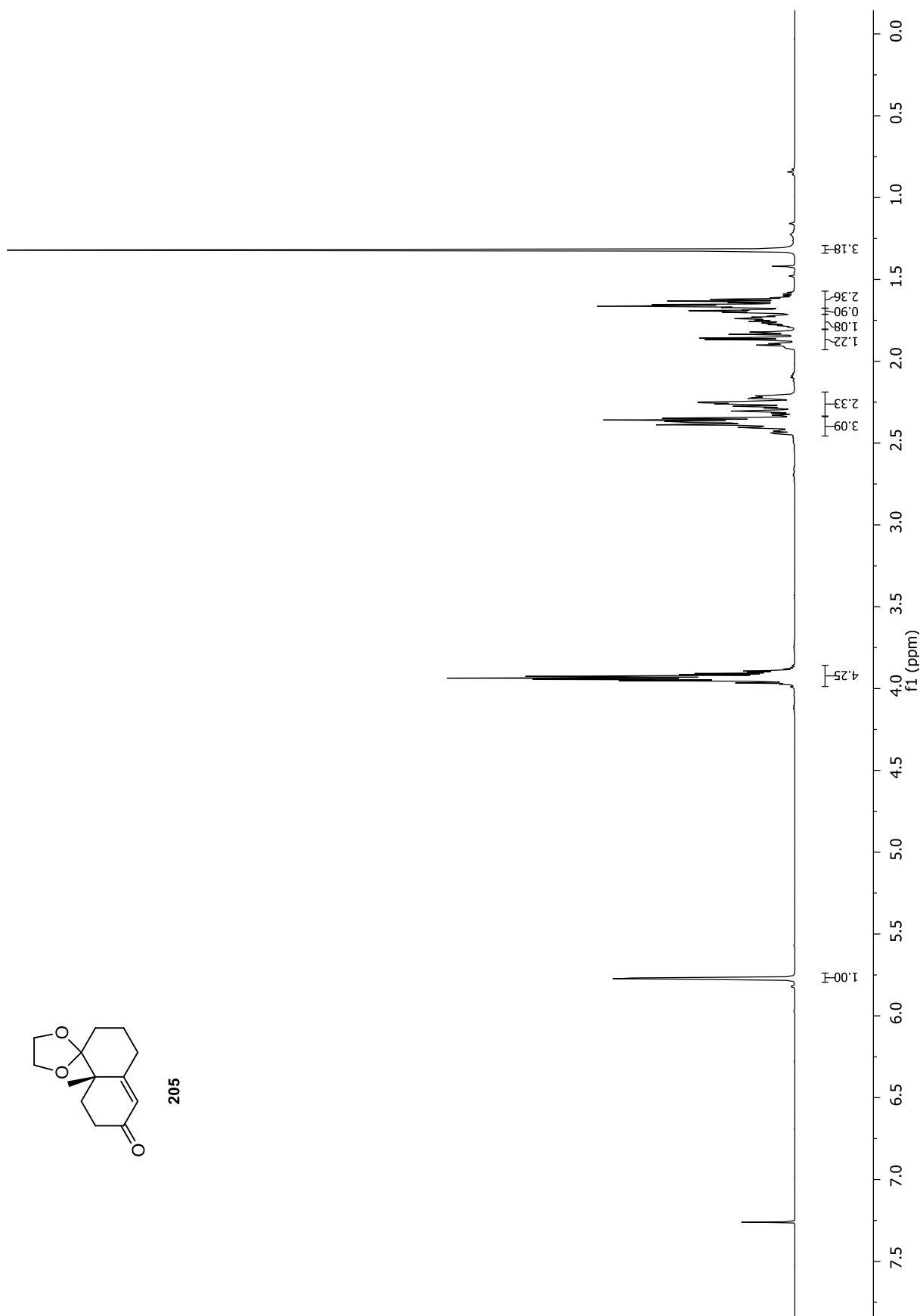
Anhang





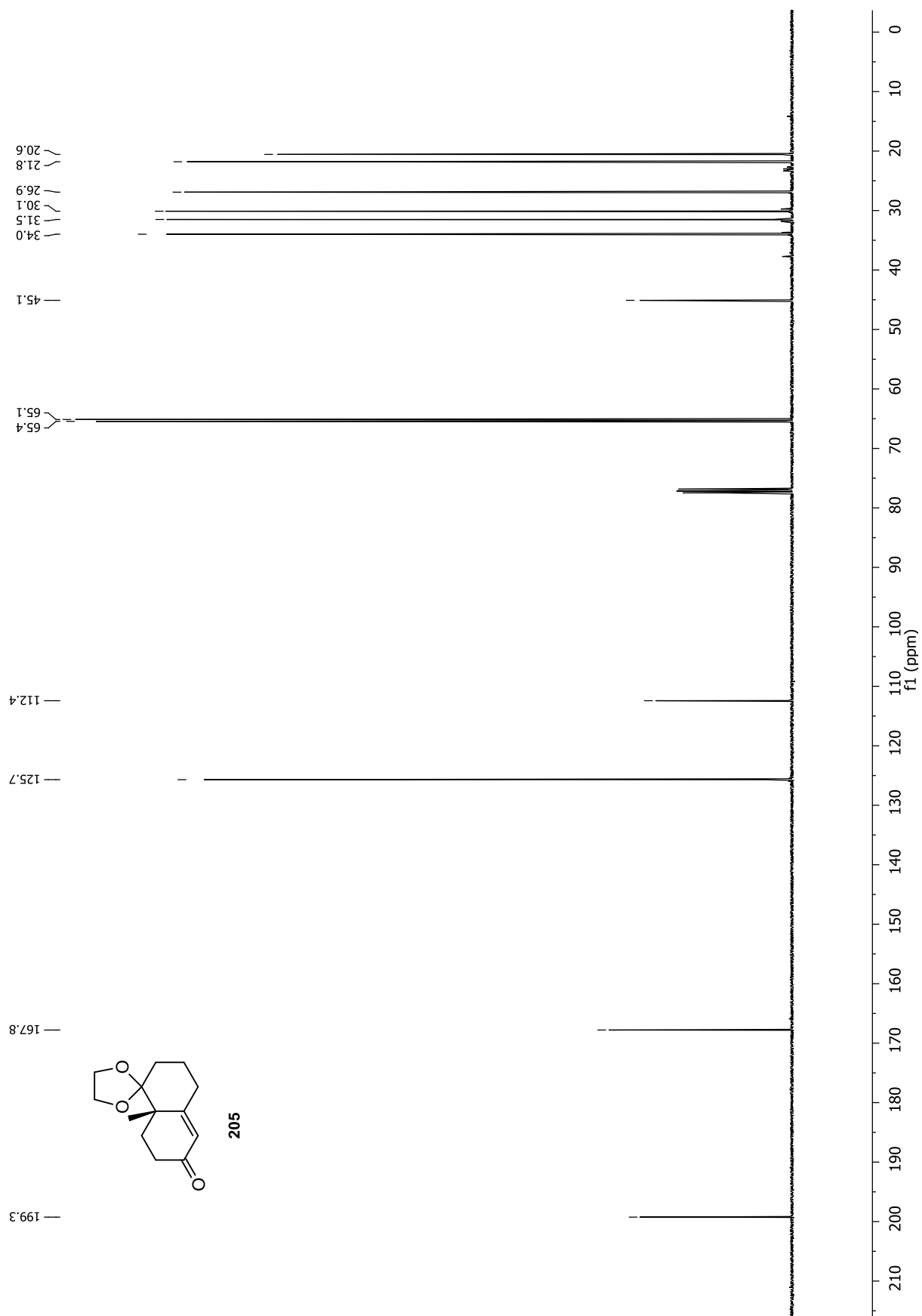
Anhang

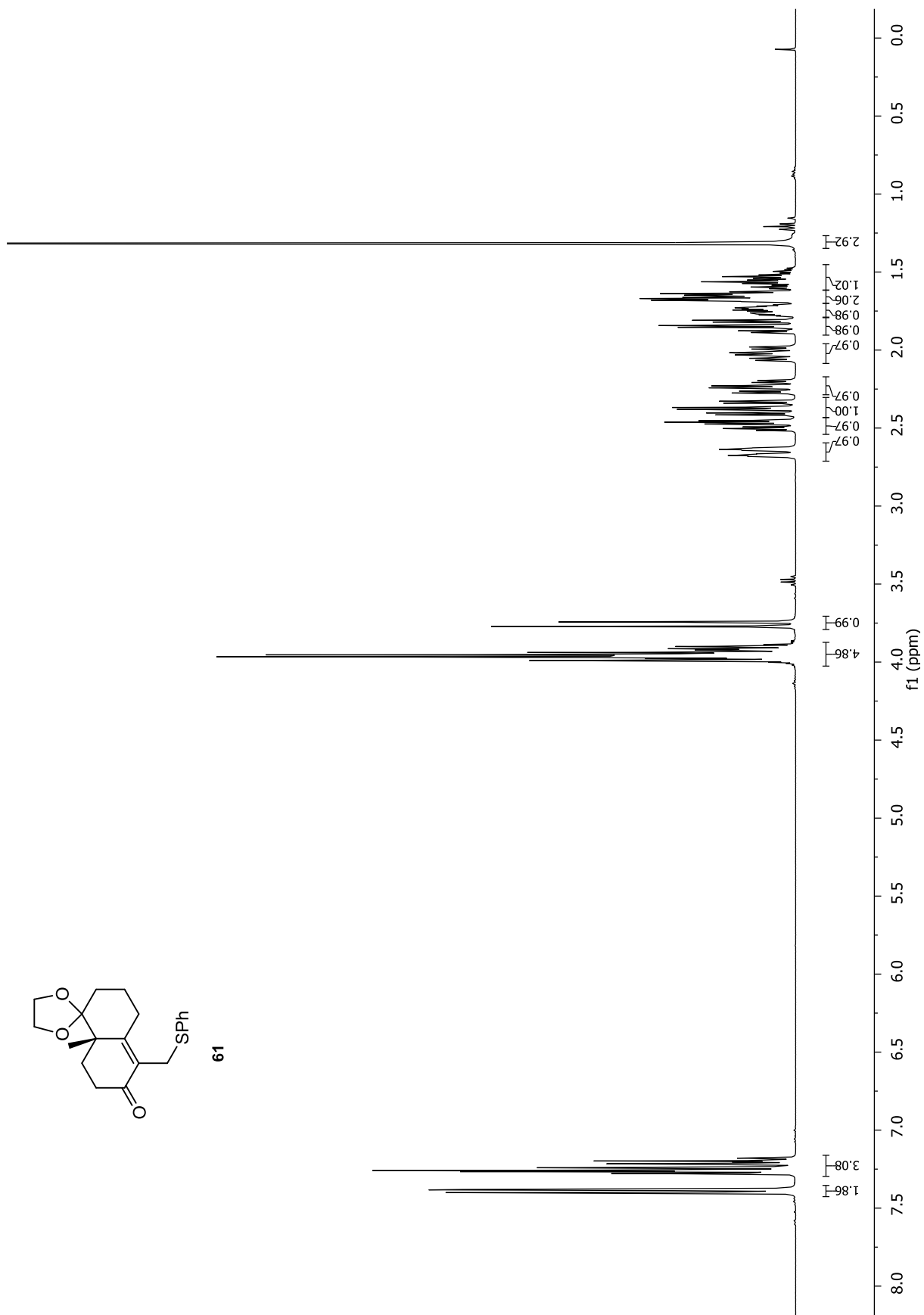




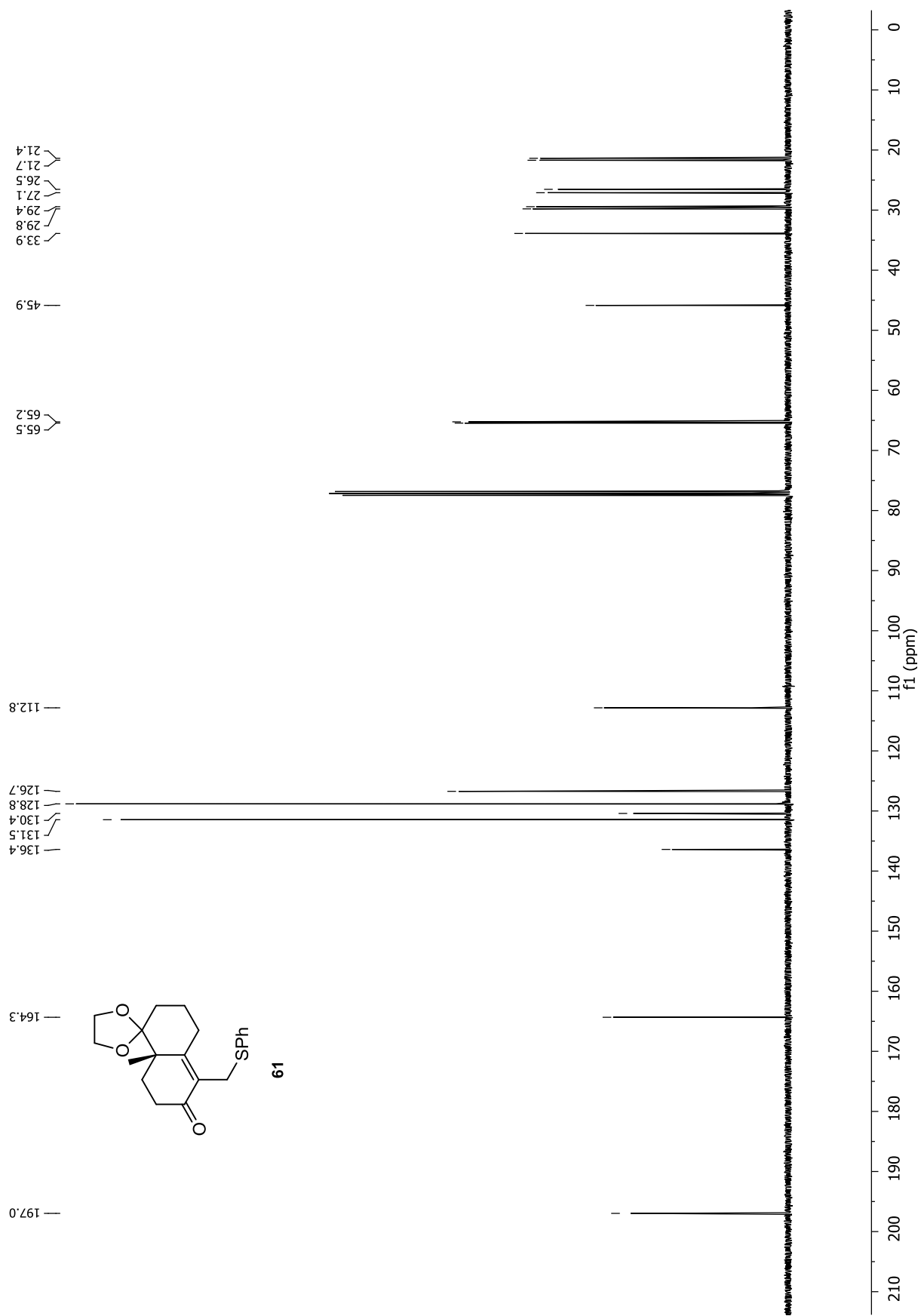
205

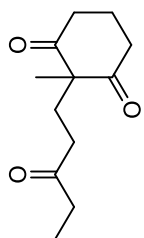
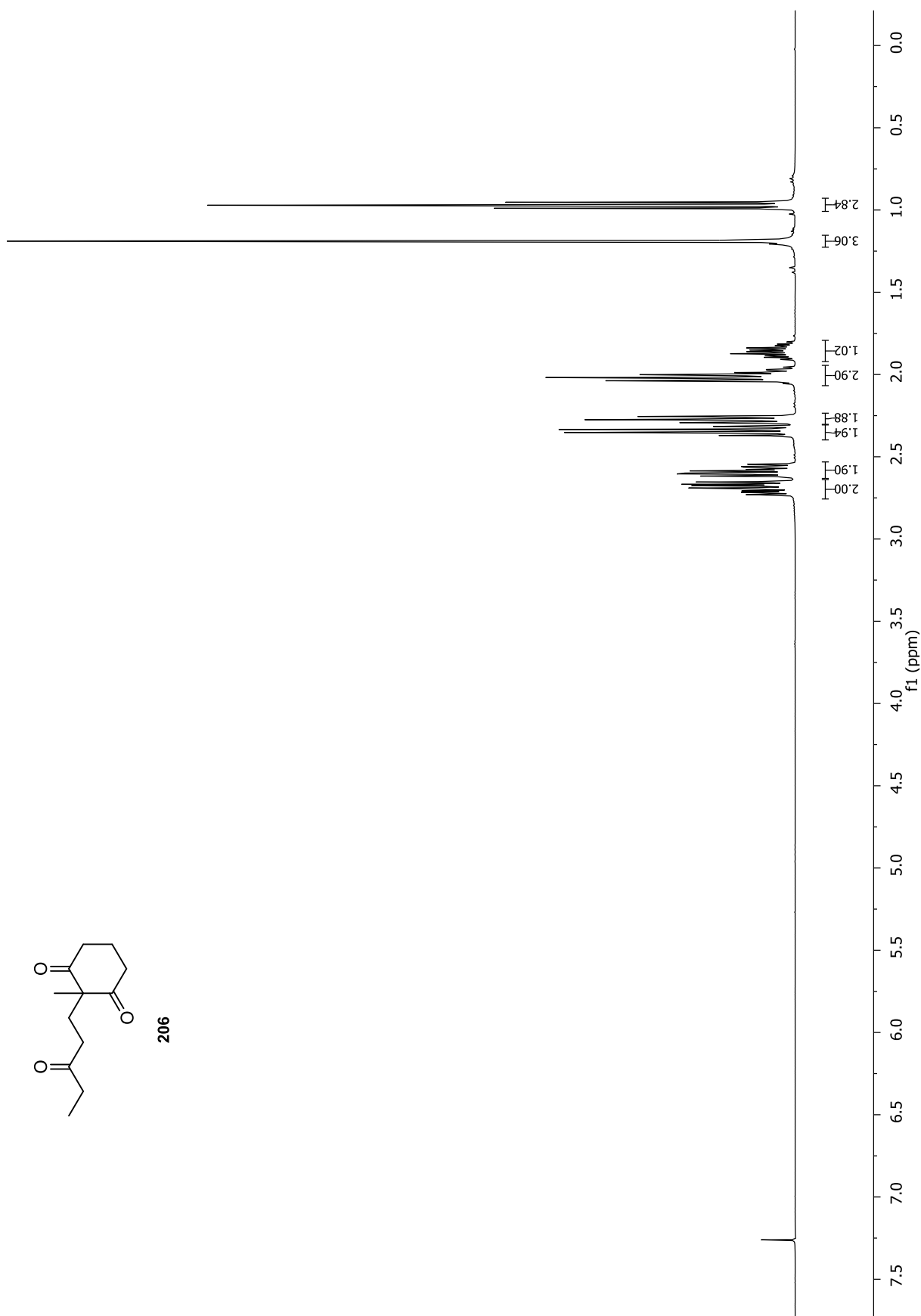
Anhang





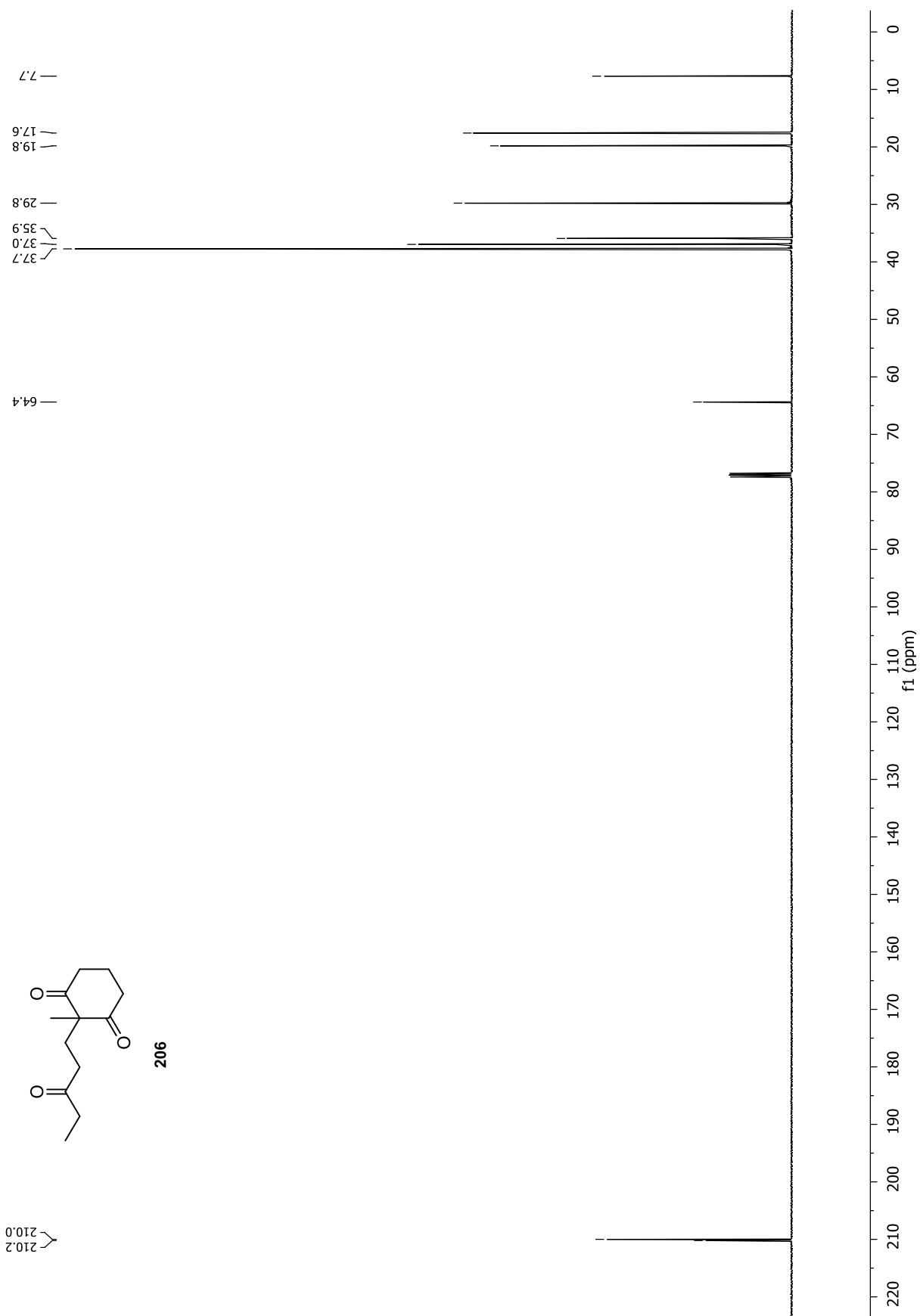
Anhang

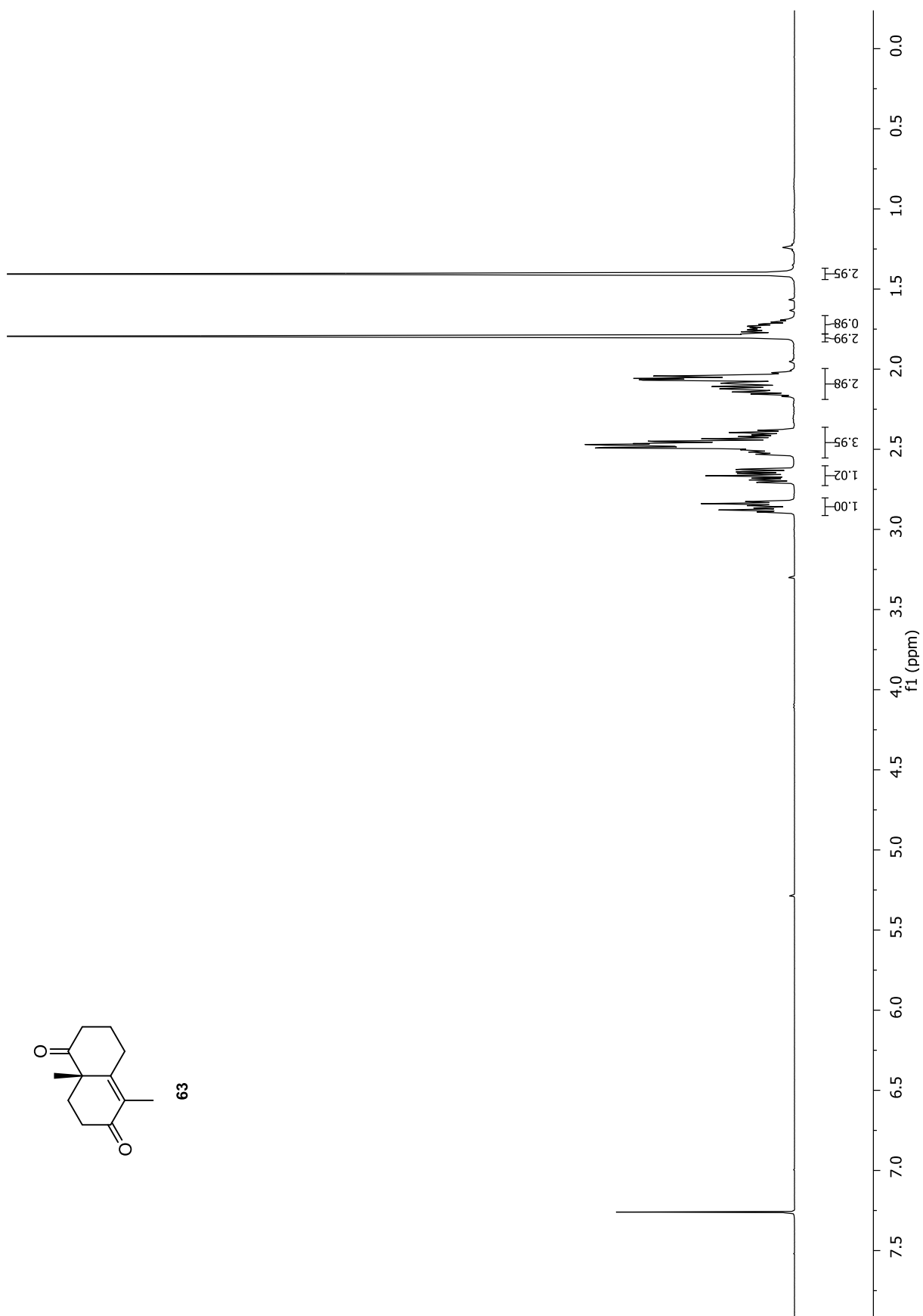




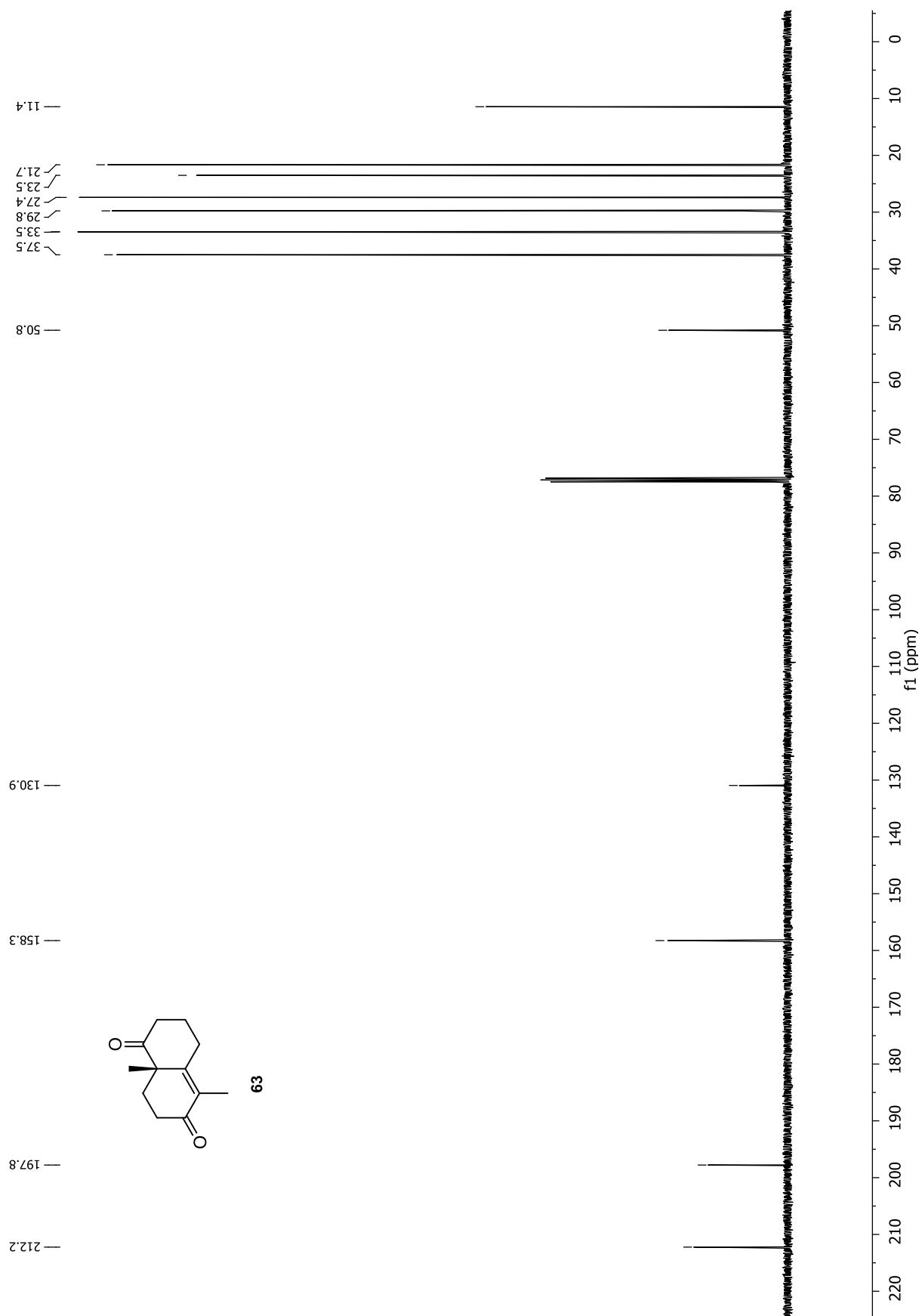
206

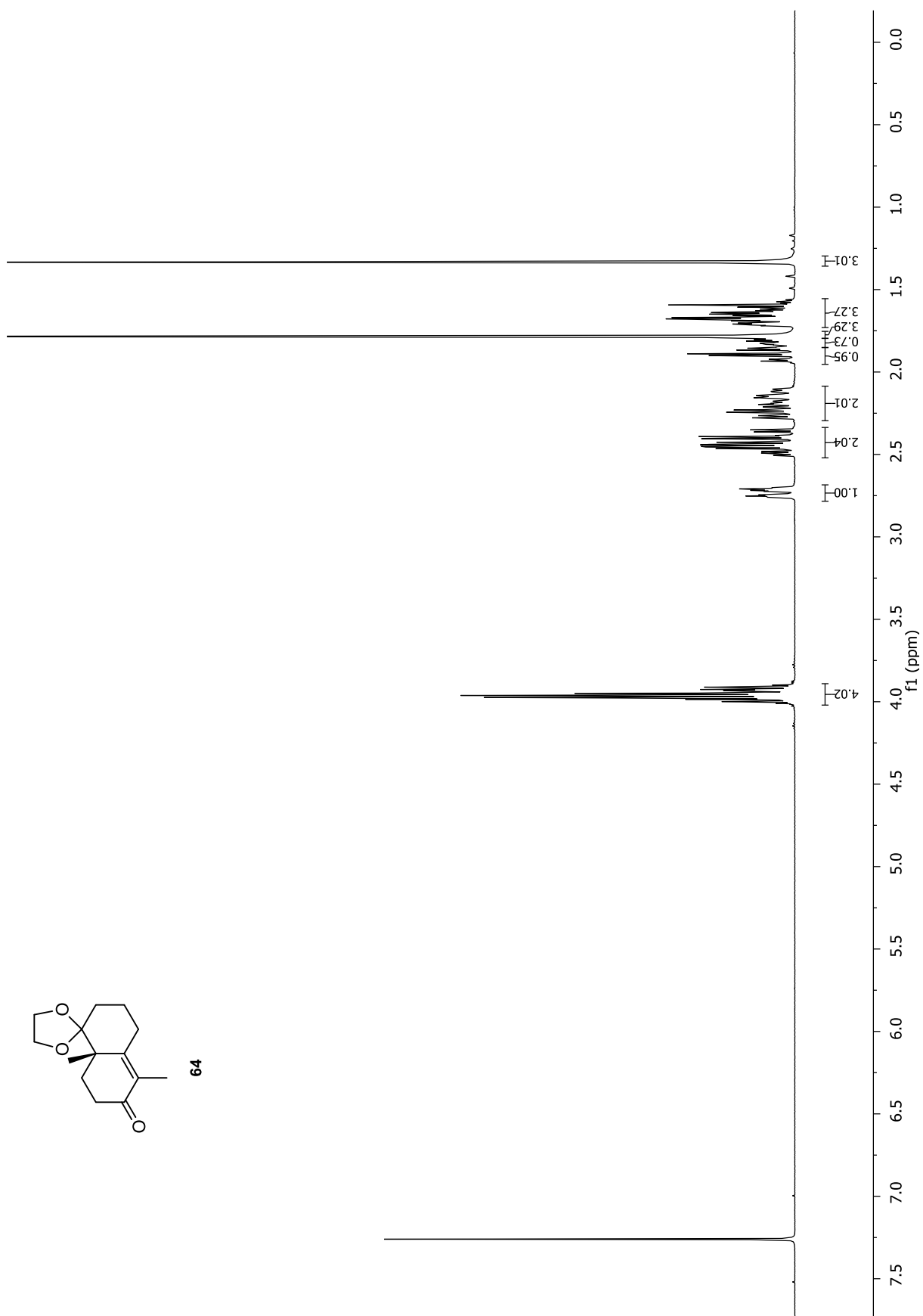
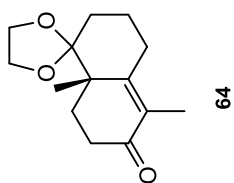
Anhang



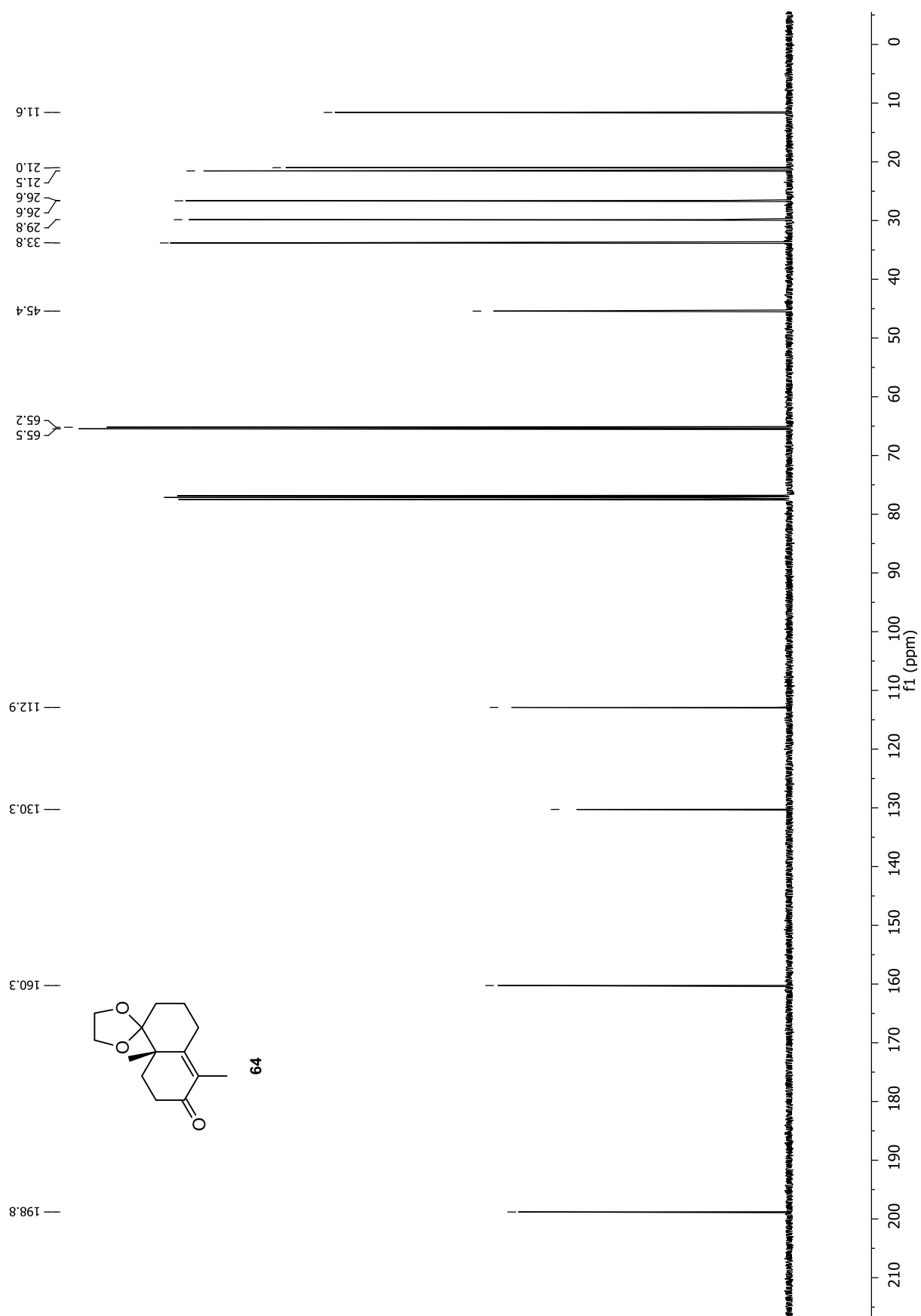


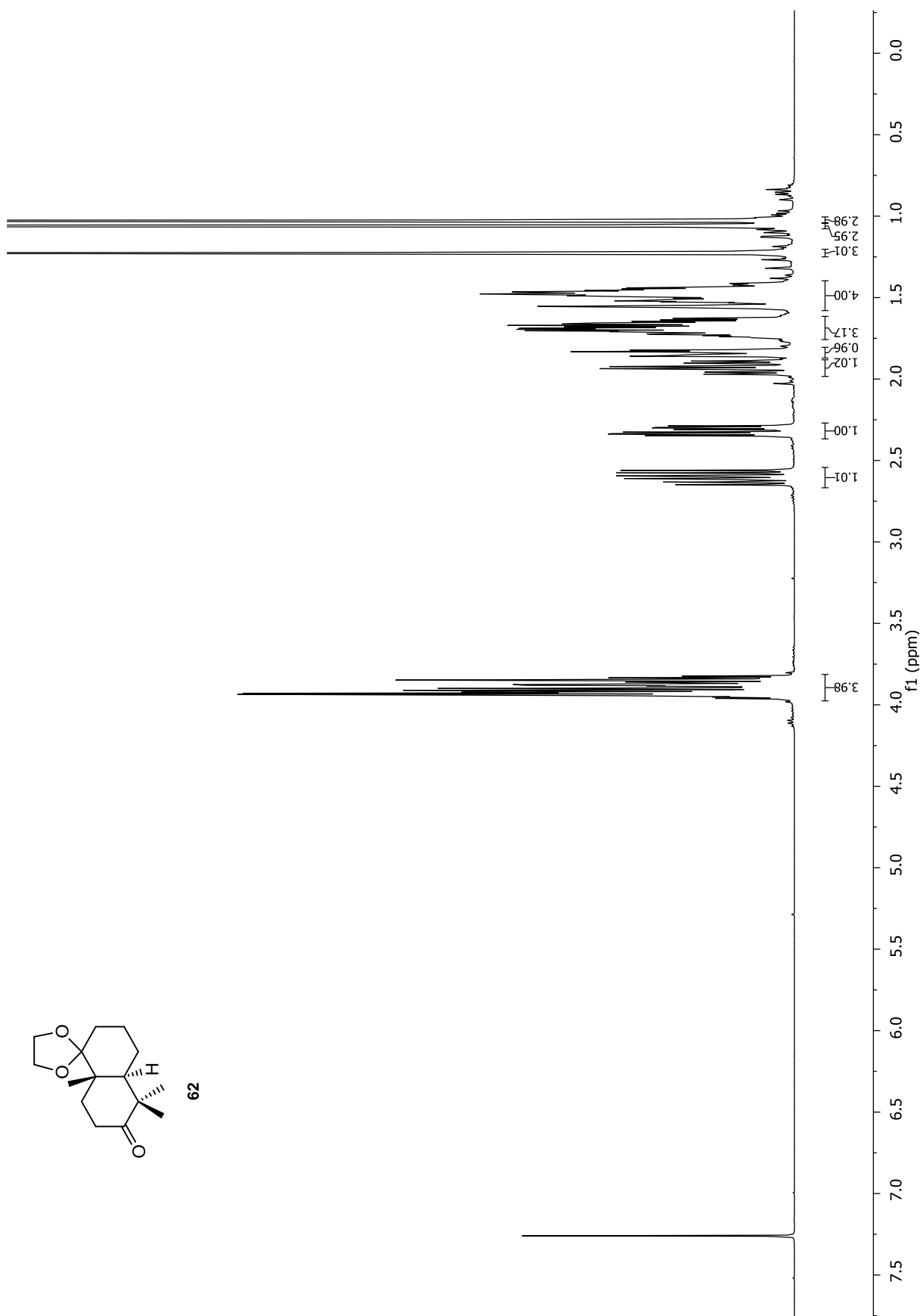
Anhang



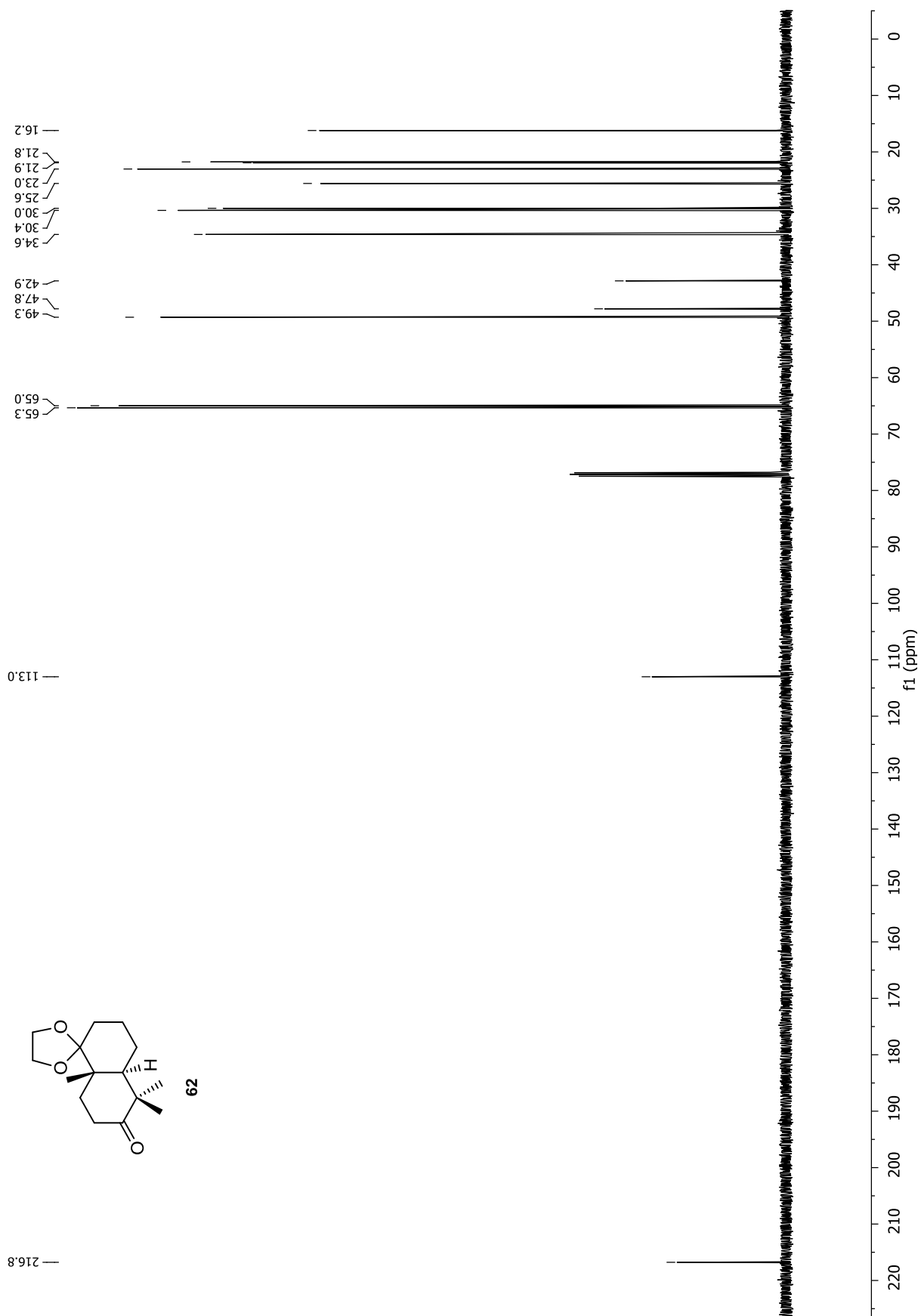


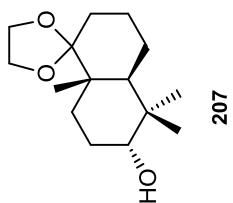
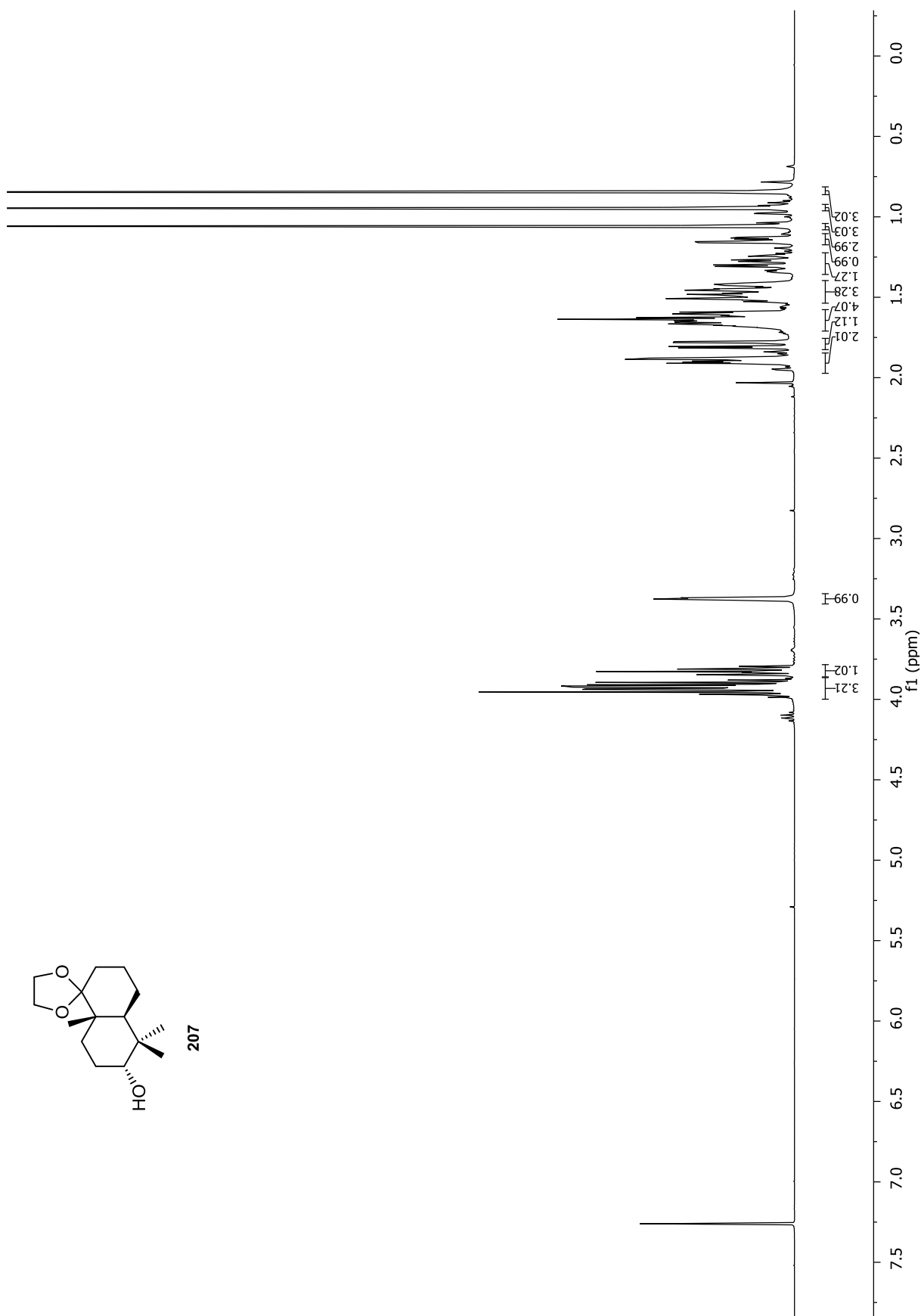
Anhang



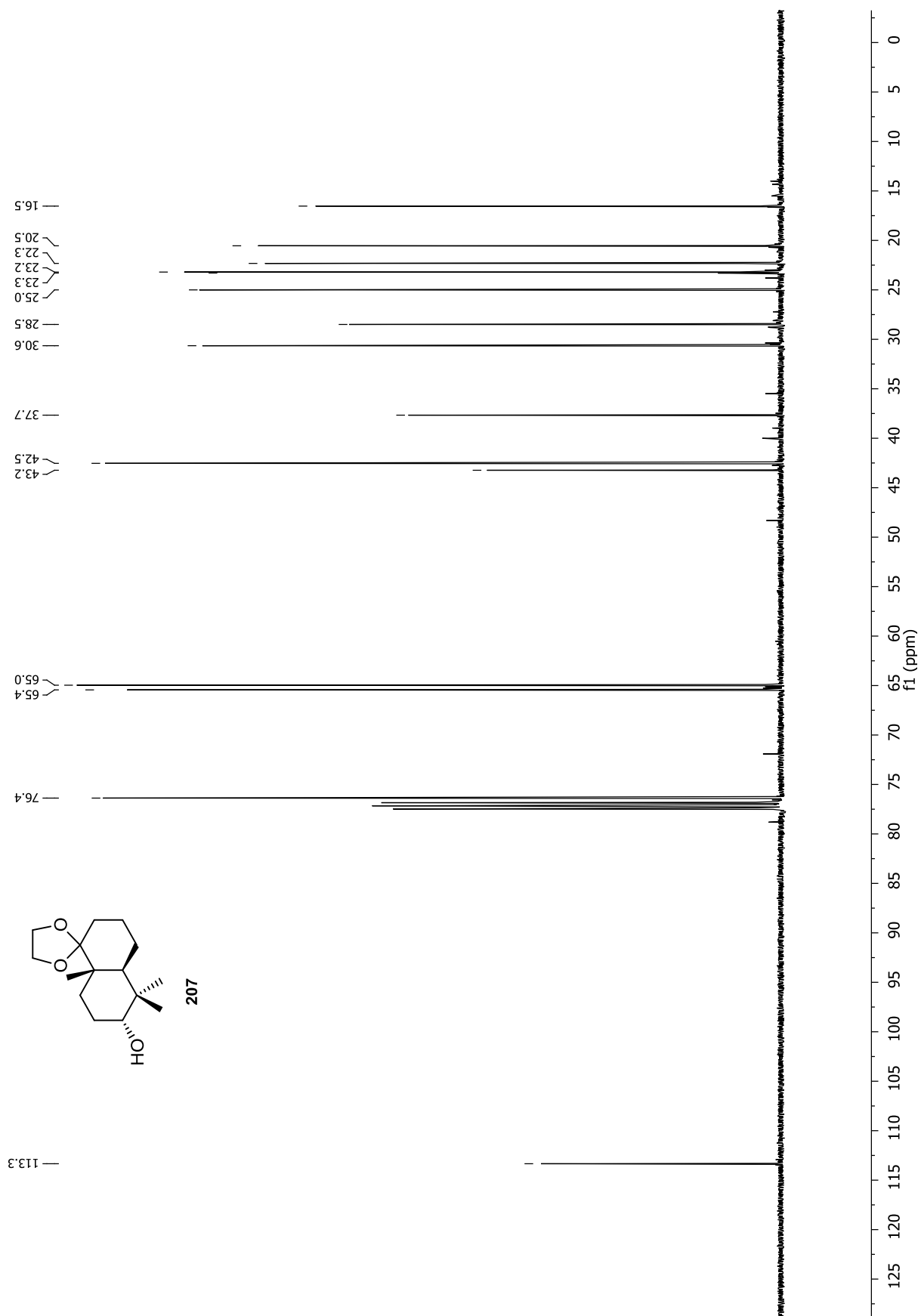


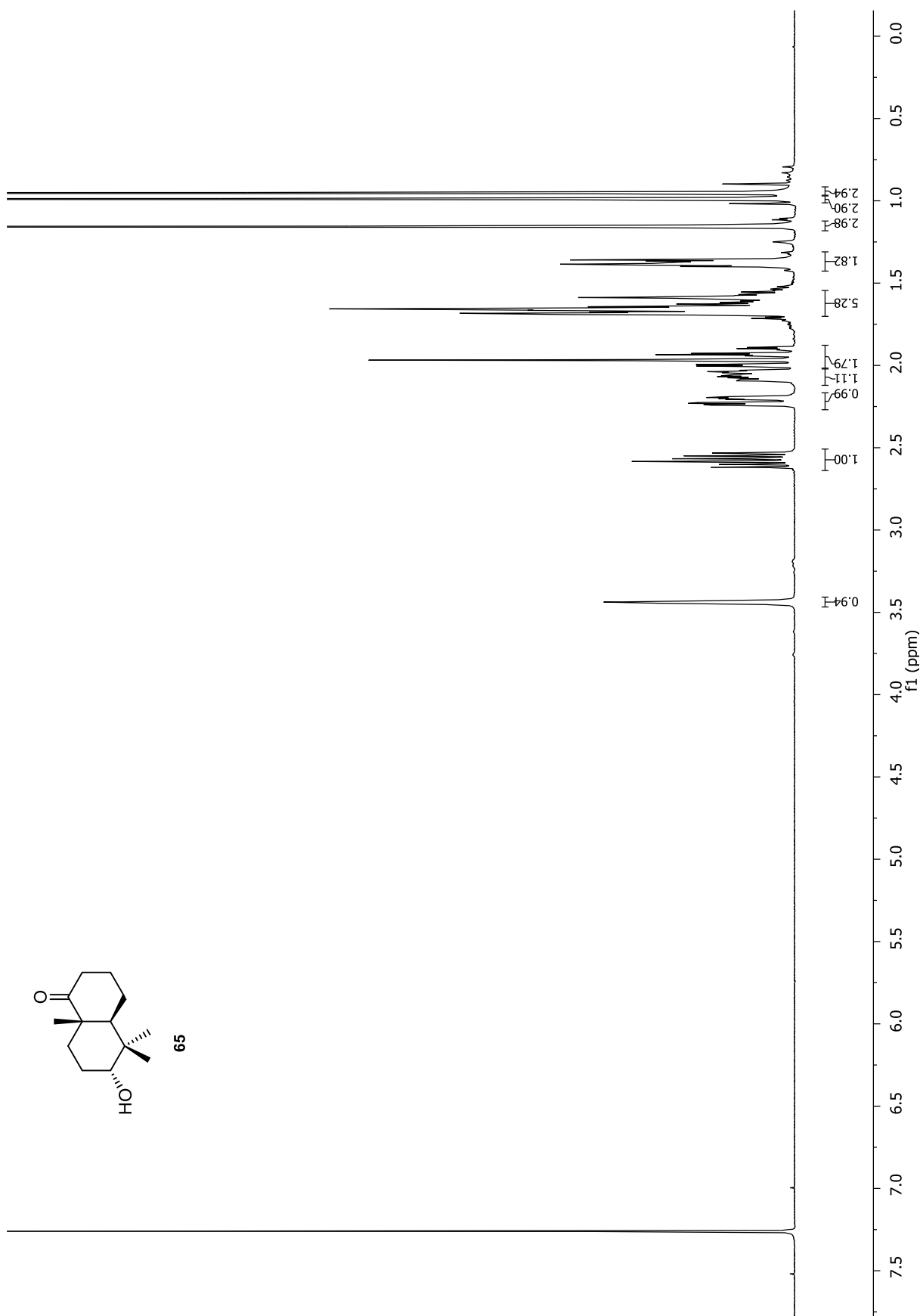
Anhang



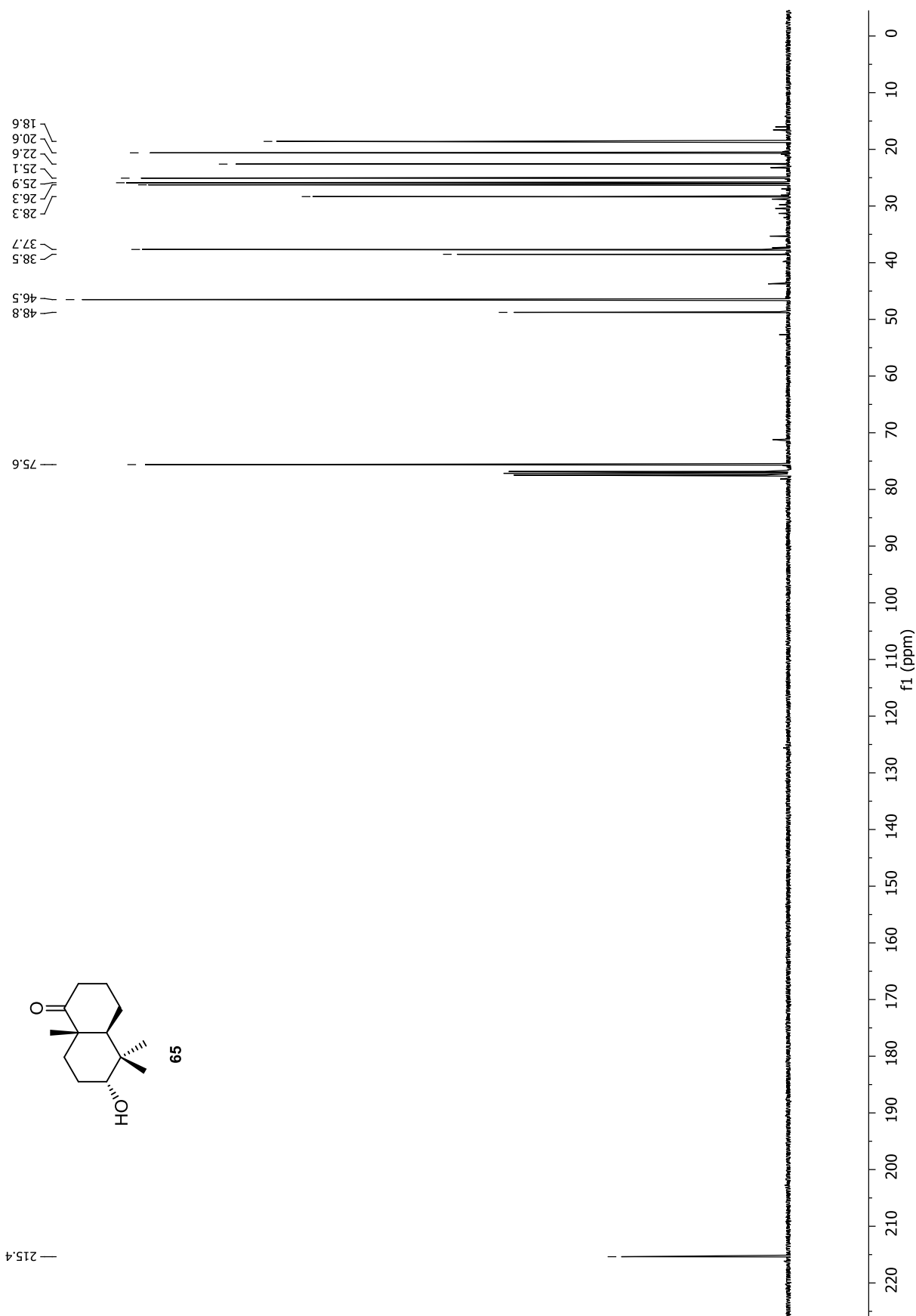


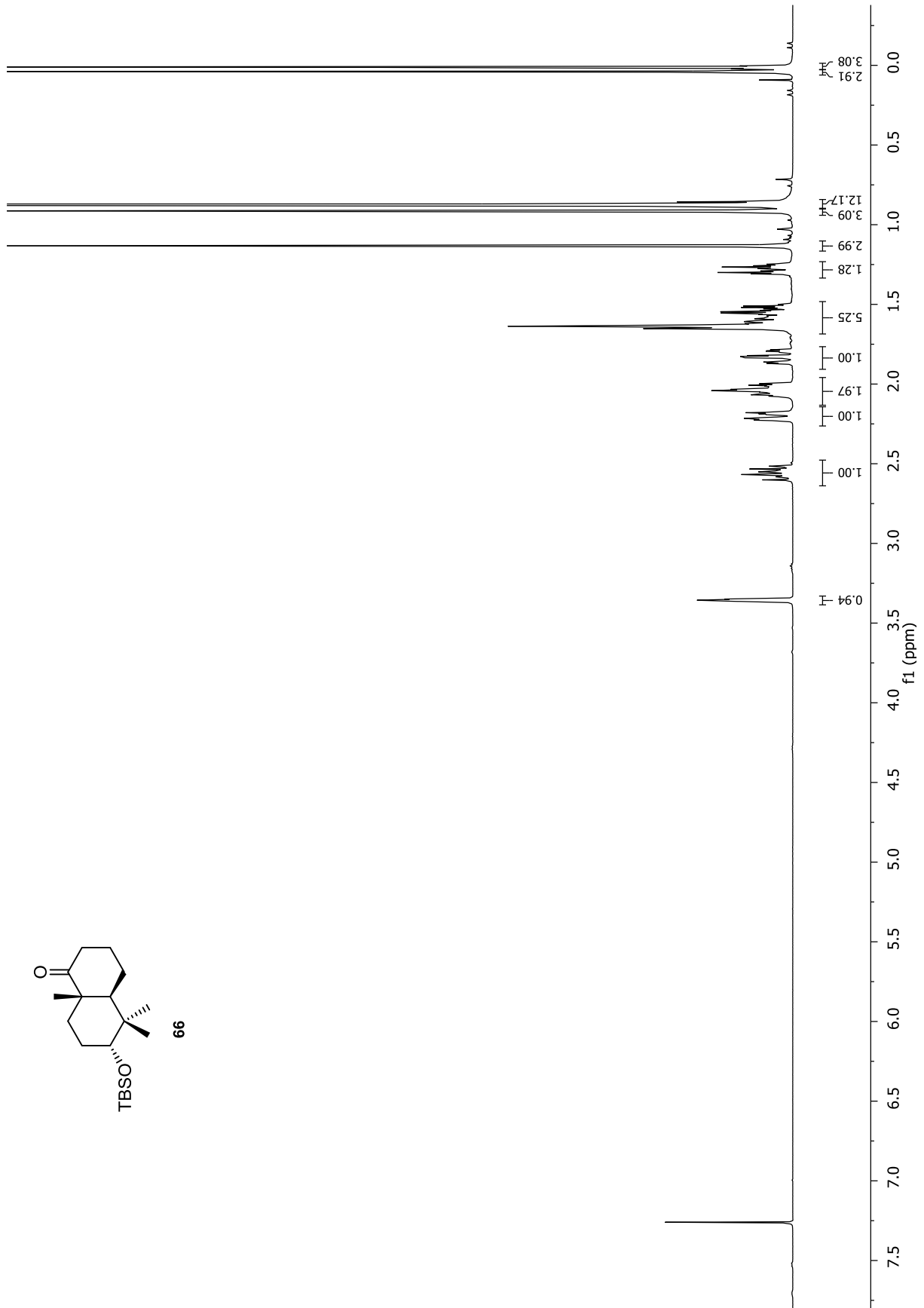
Anhang



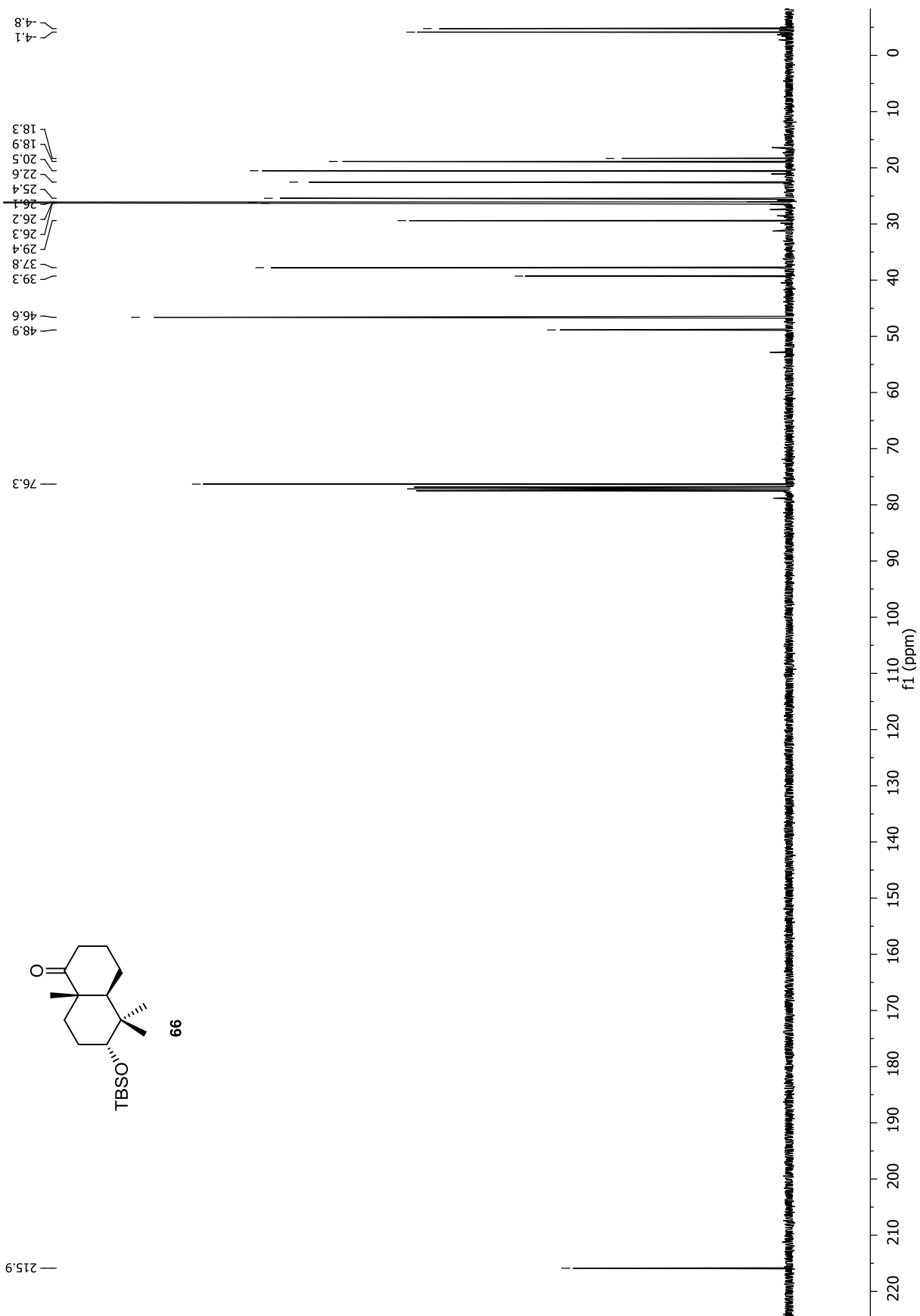


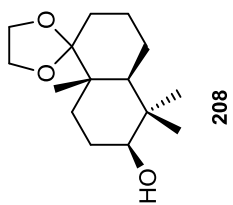
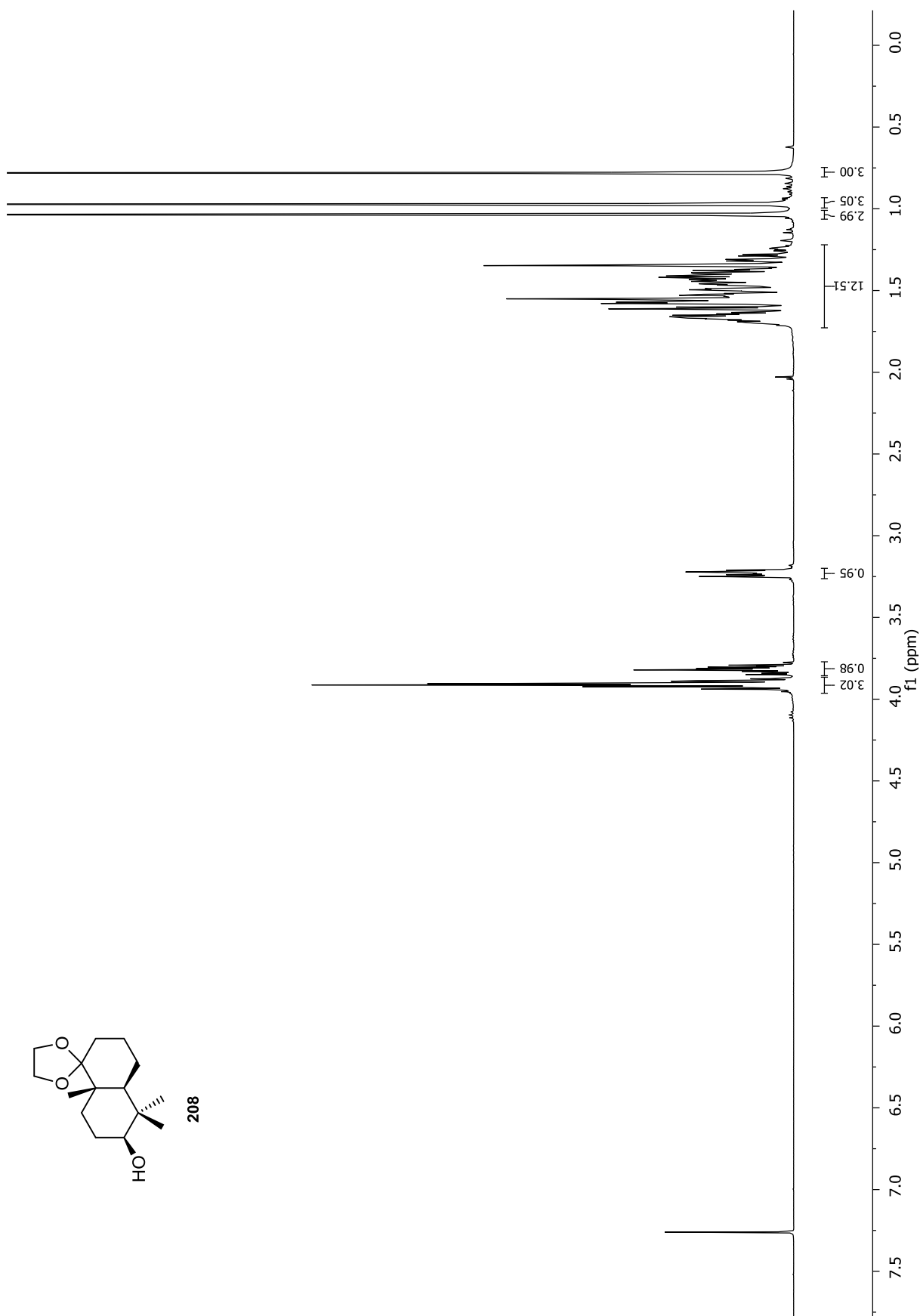
Anhang



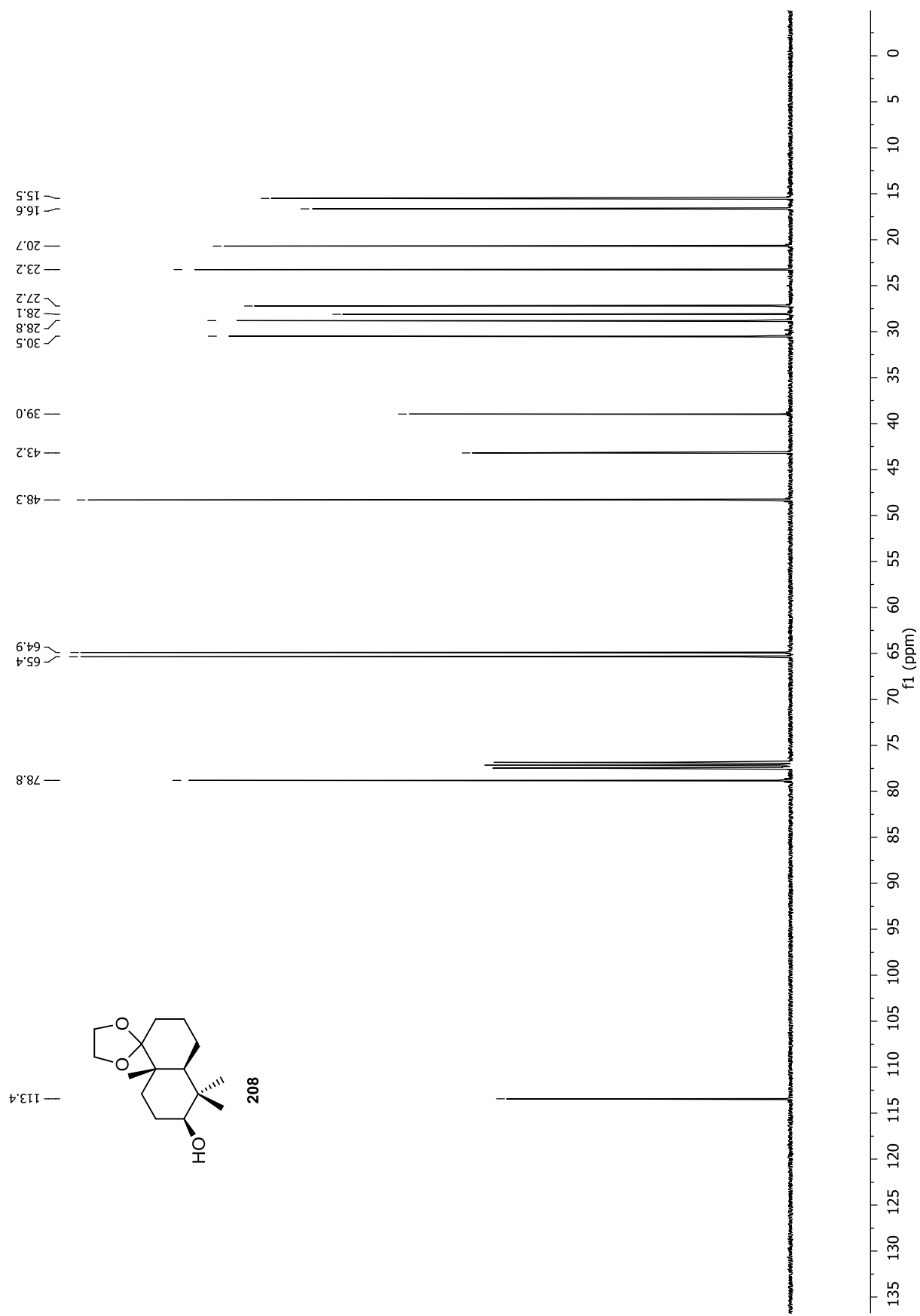


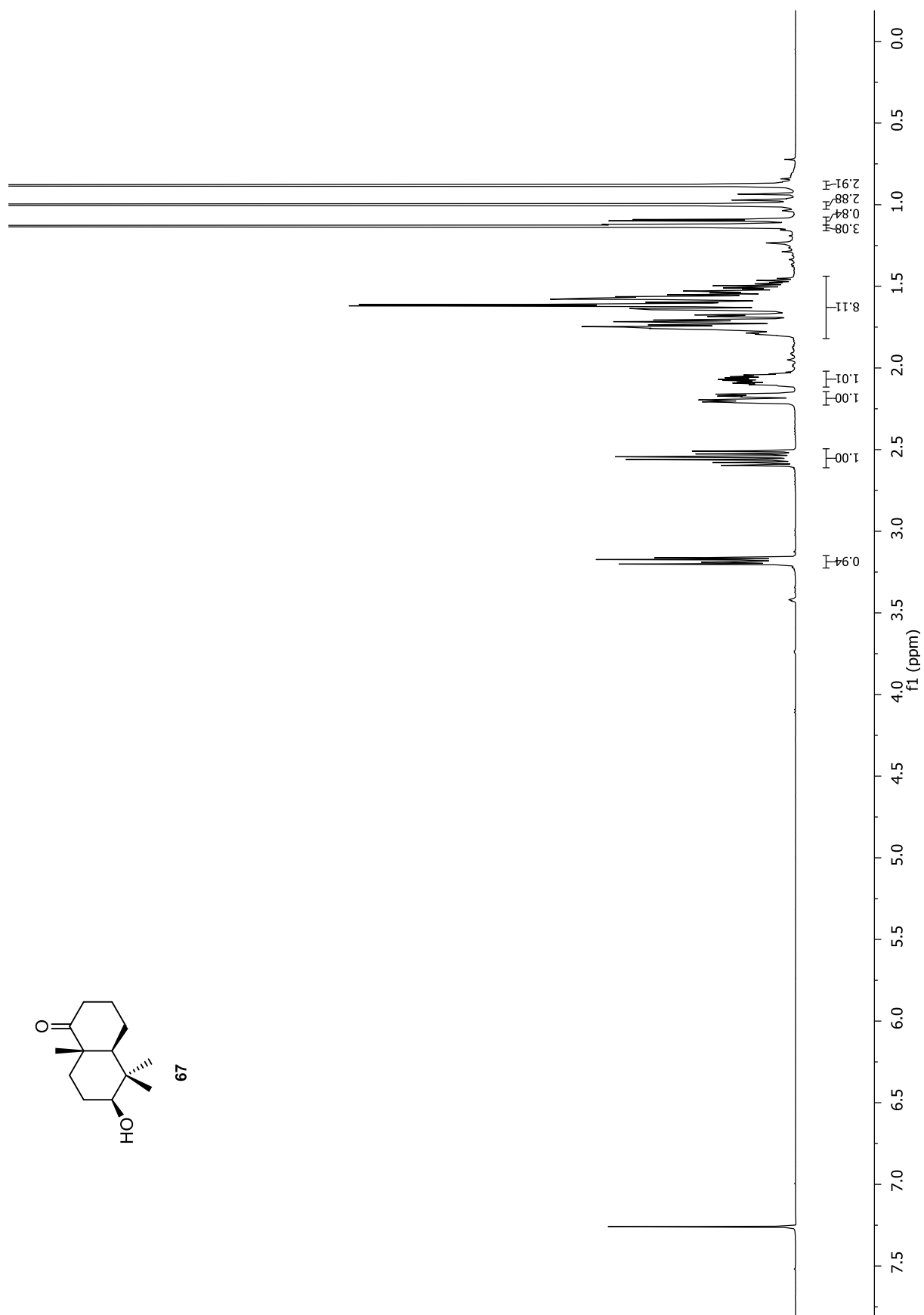
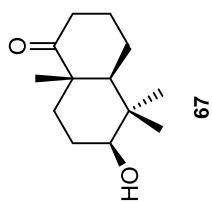
Anhang



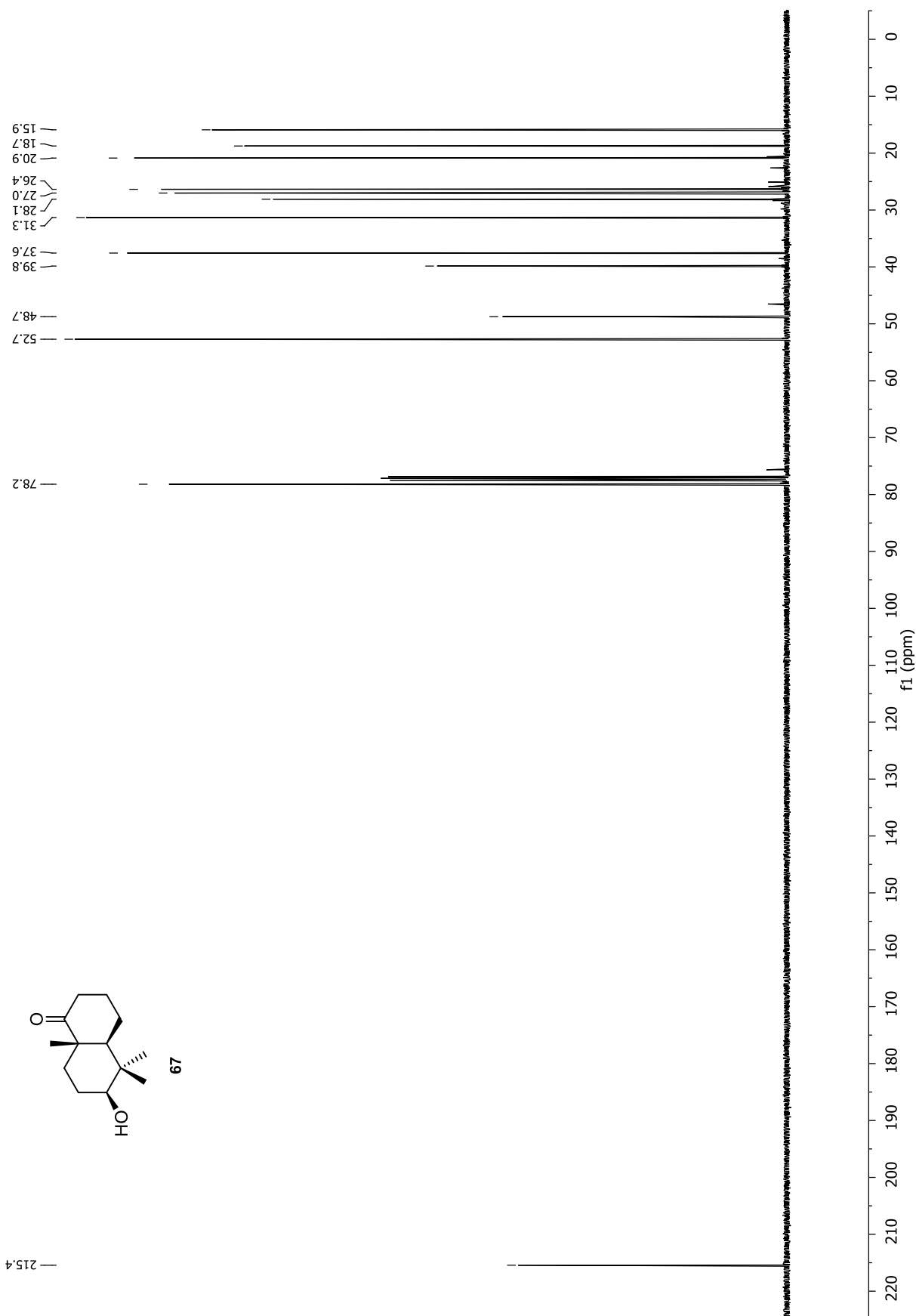


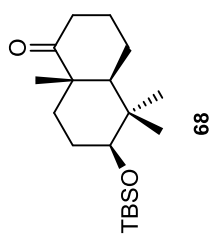
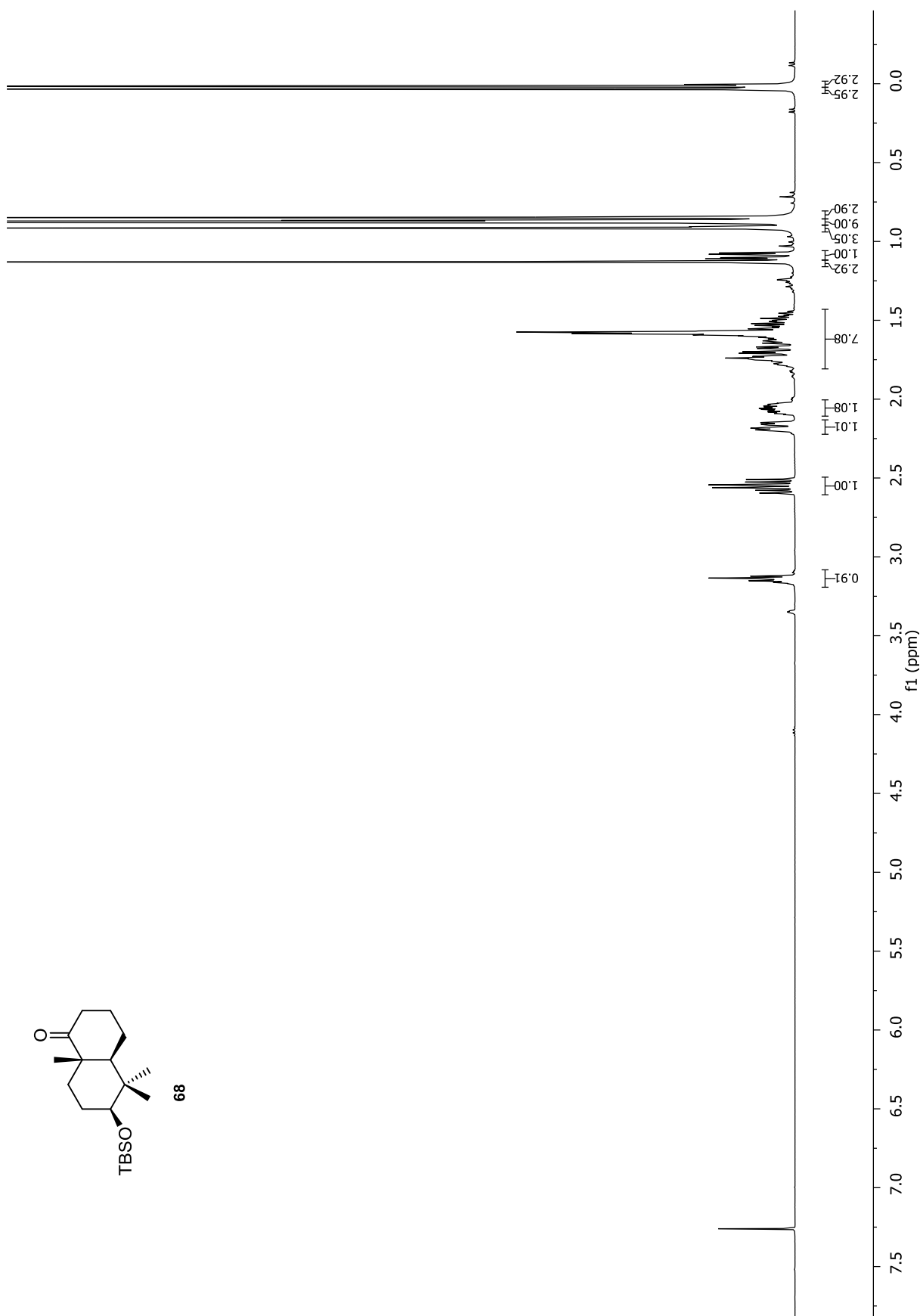
Anhang



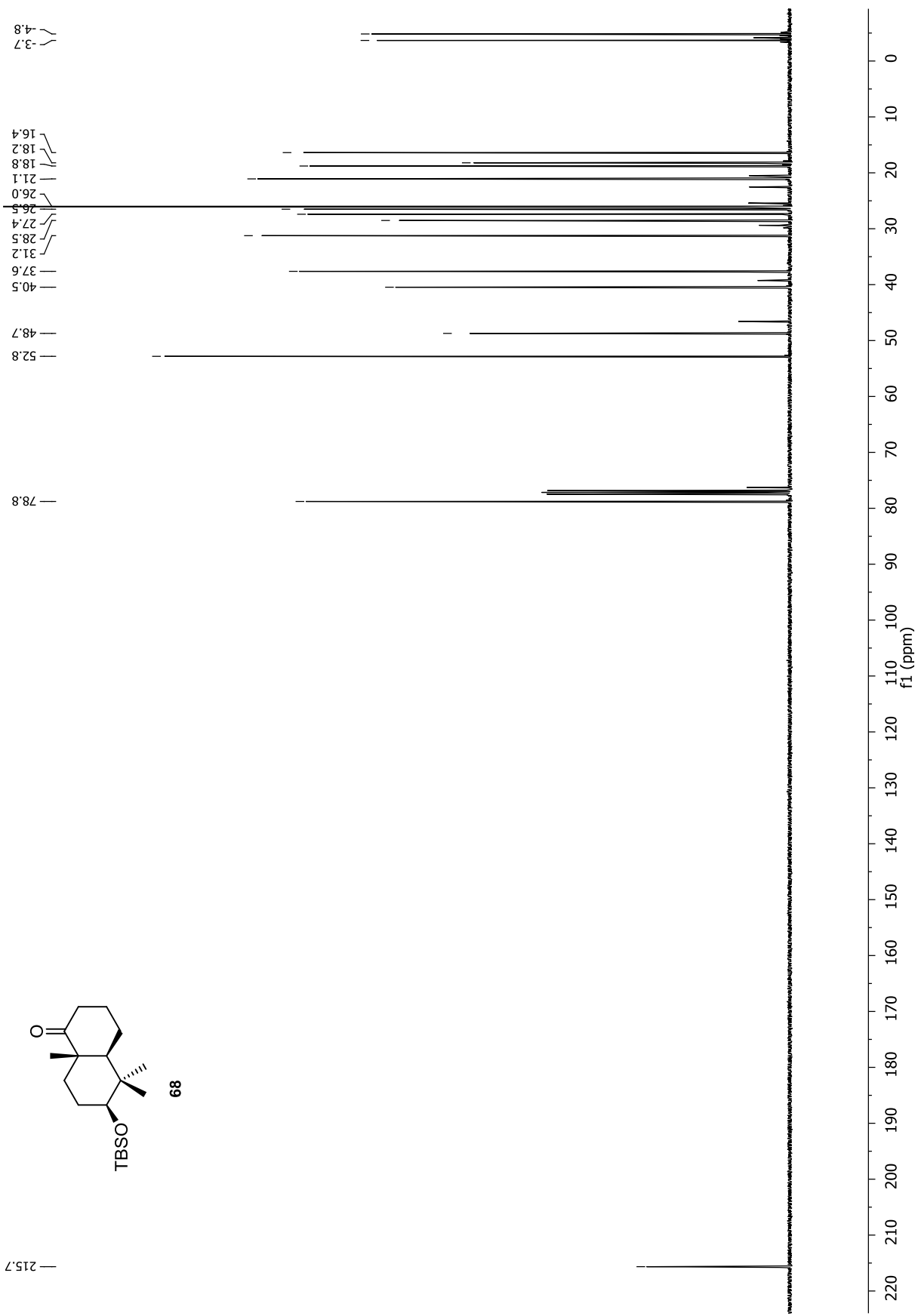


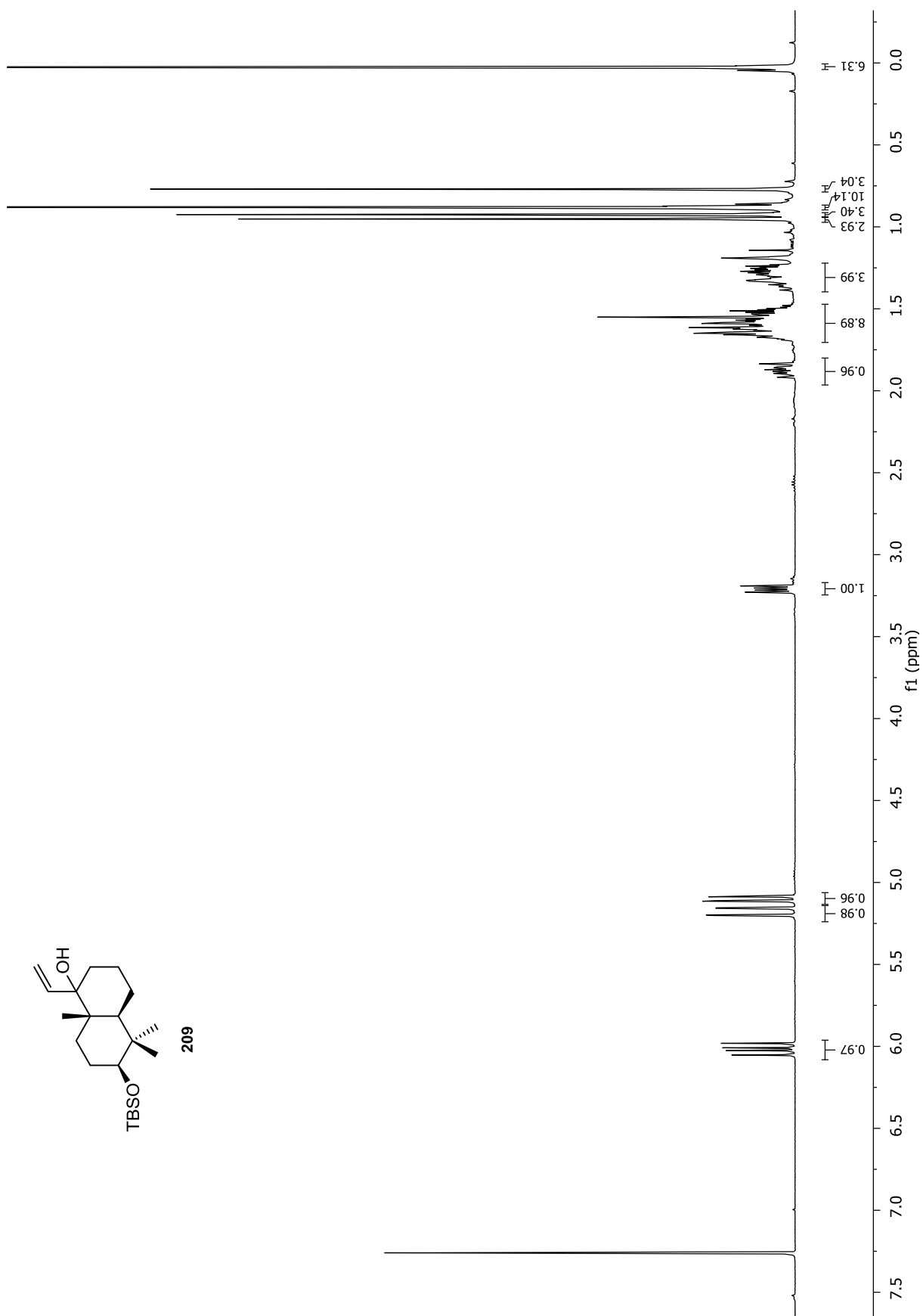
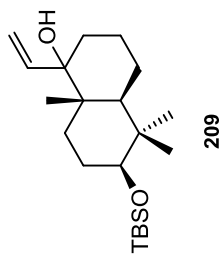
Anhang



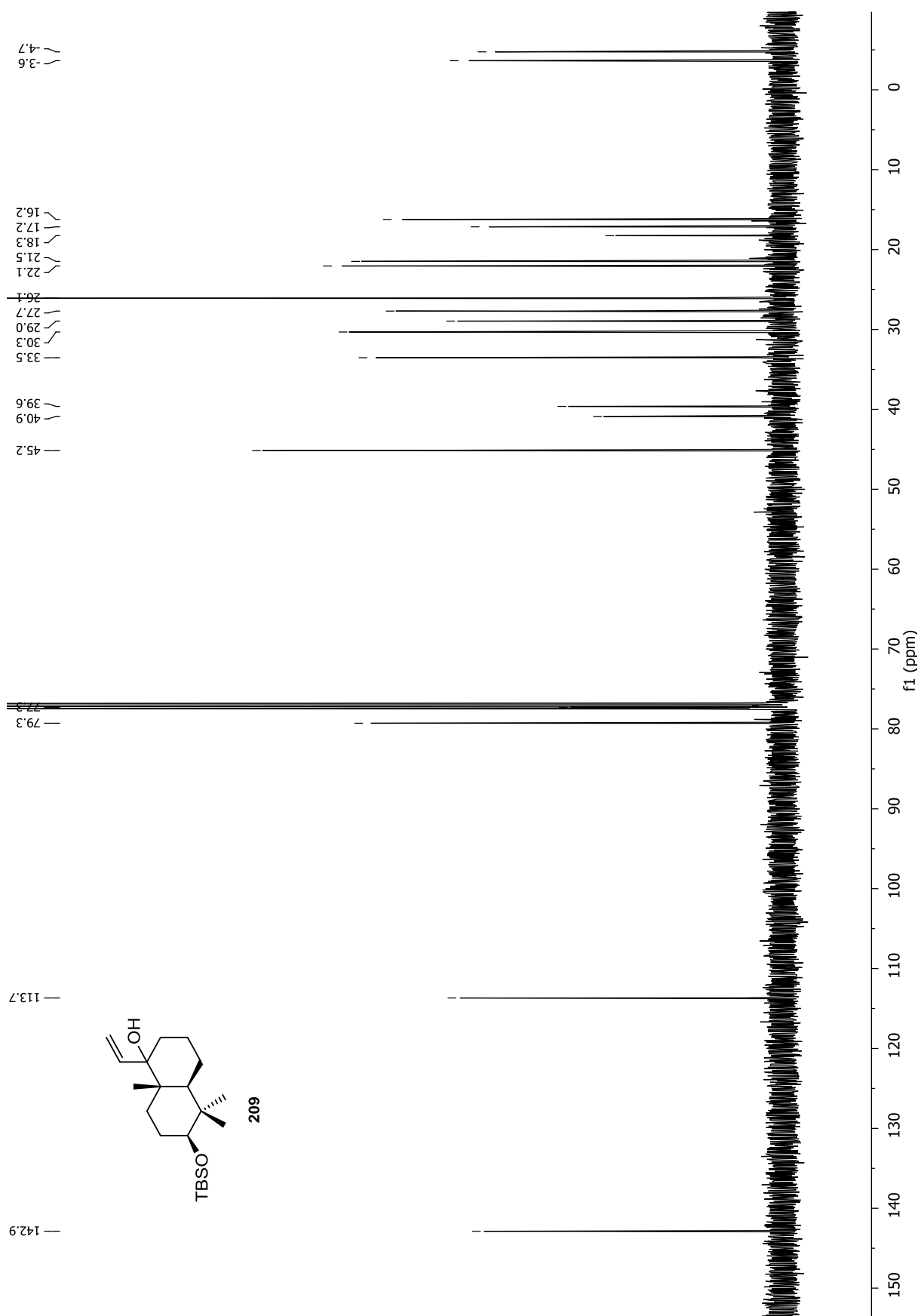


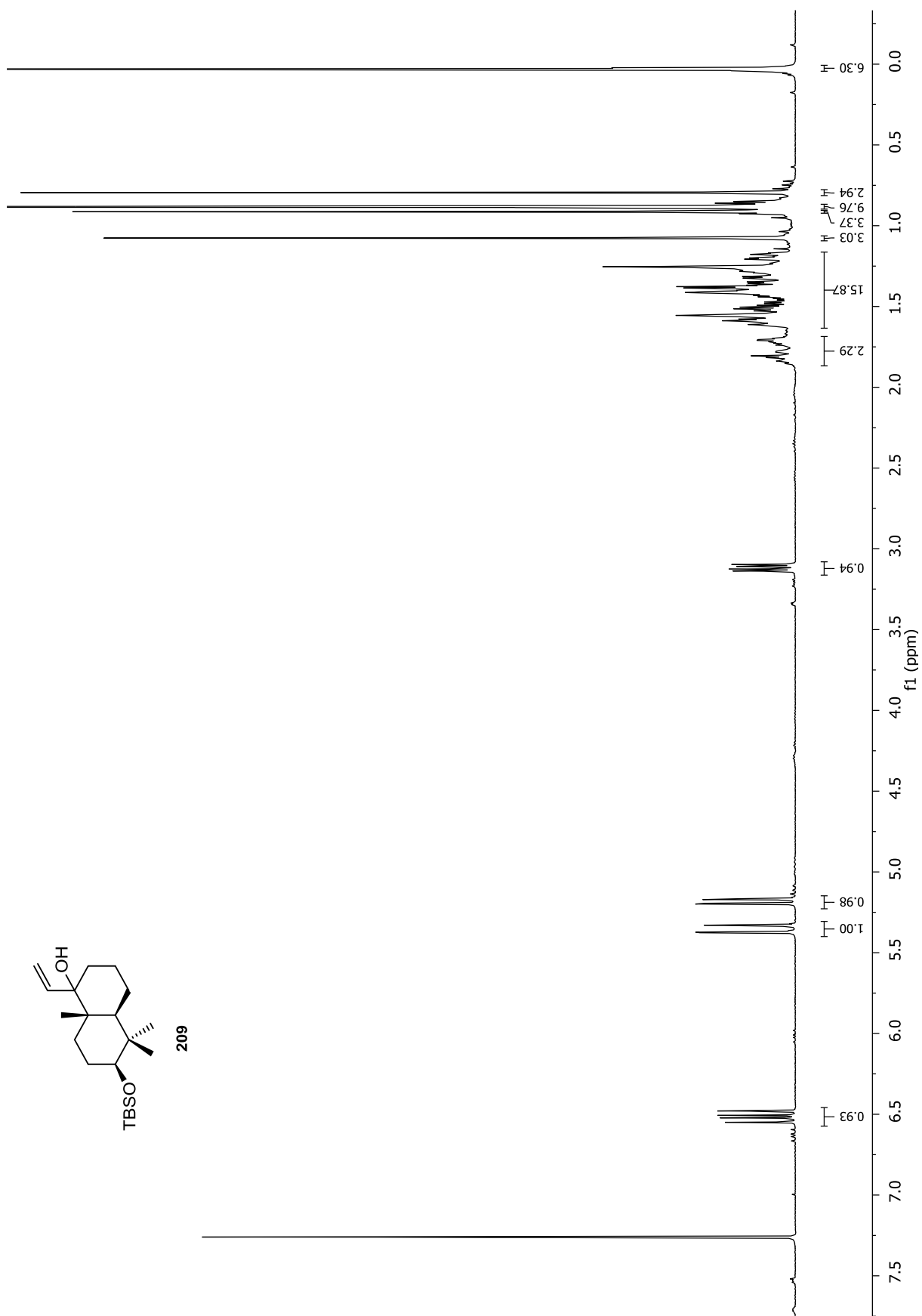
Anhang



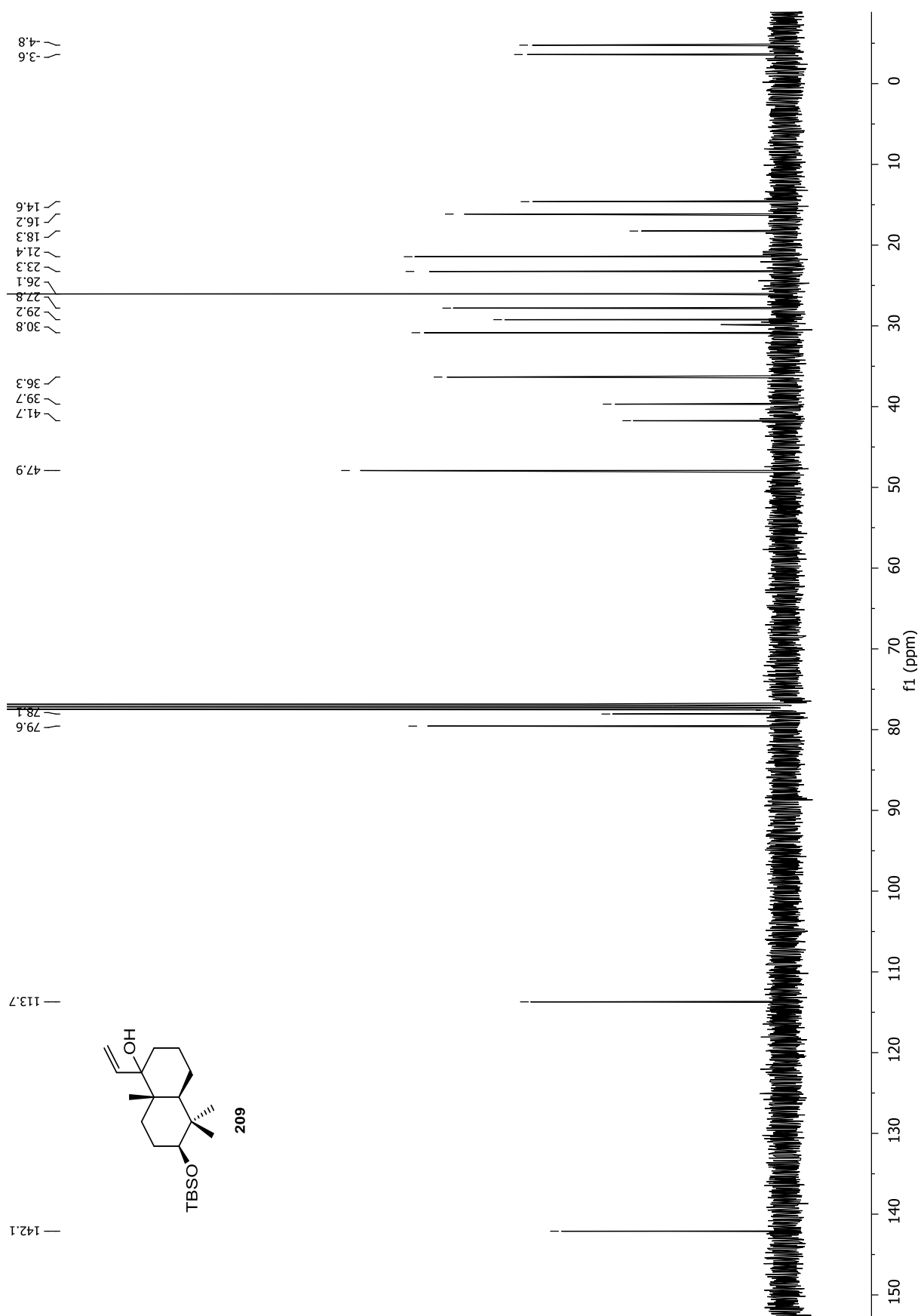


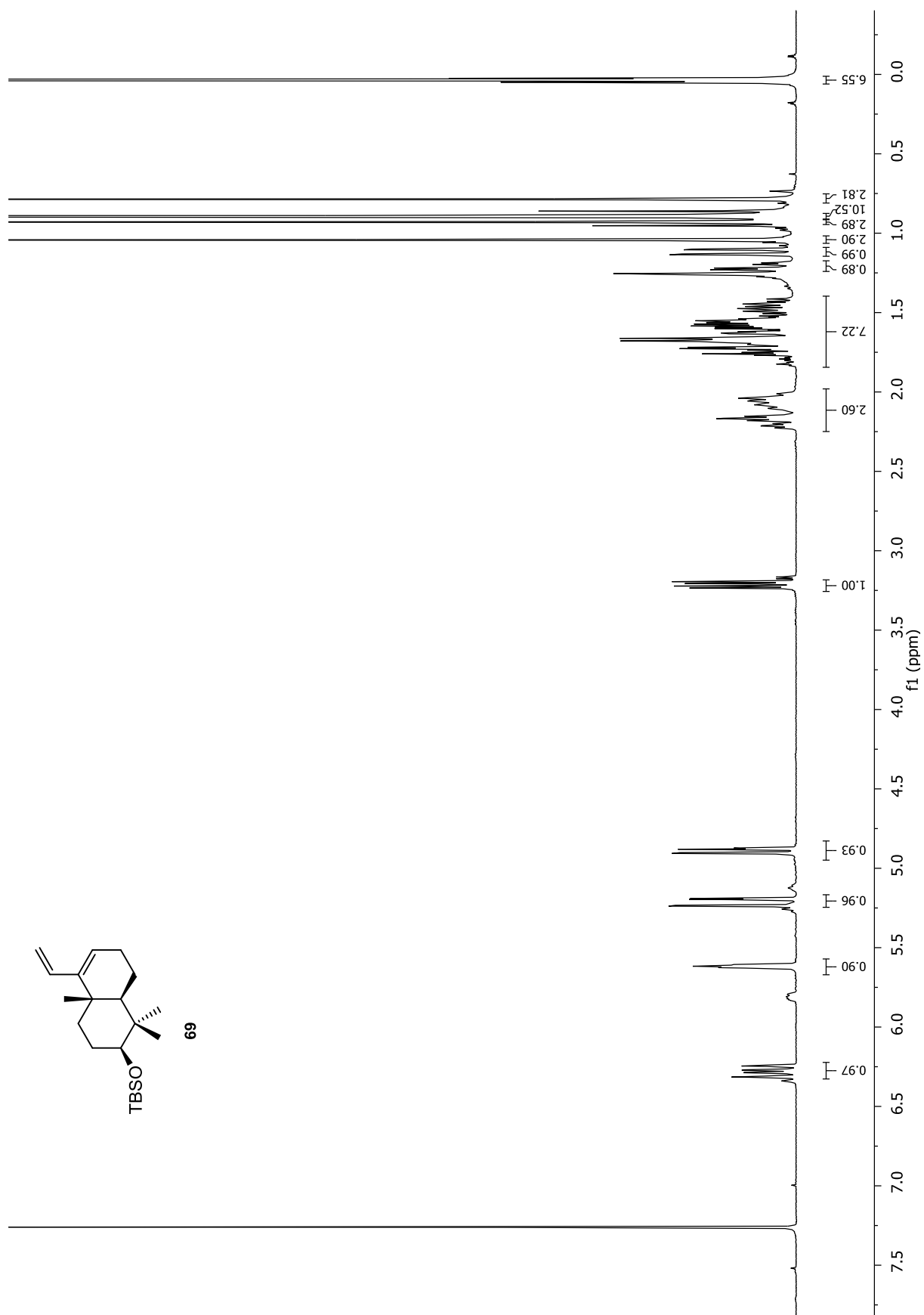
Anhang



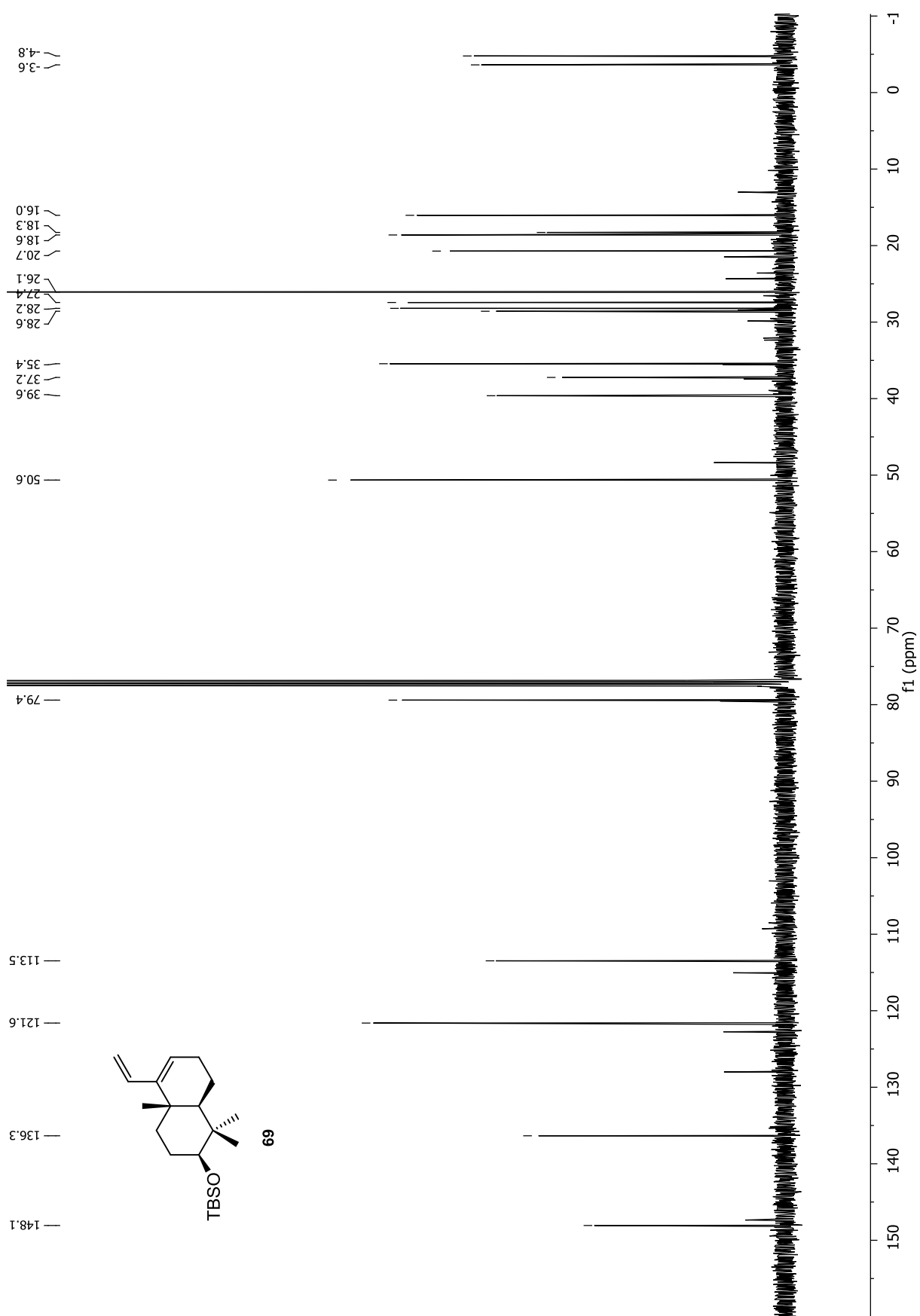


Anhang

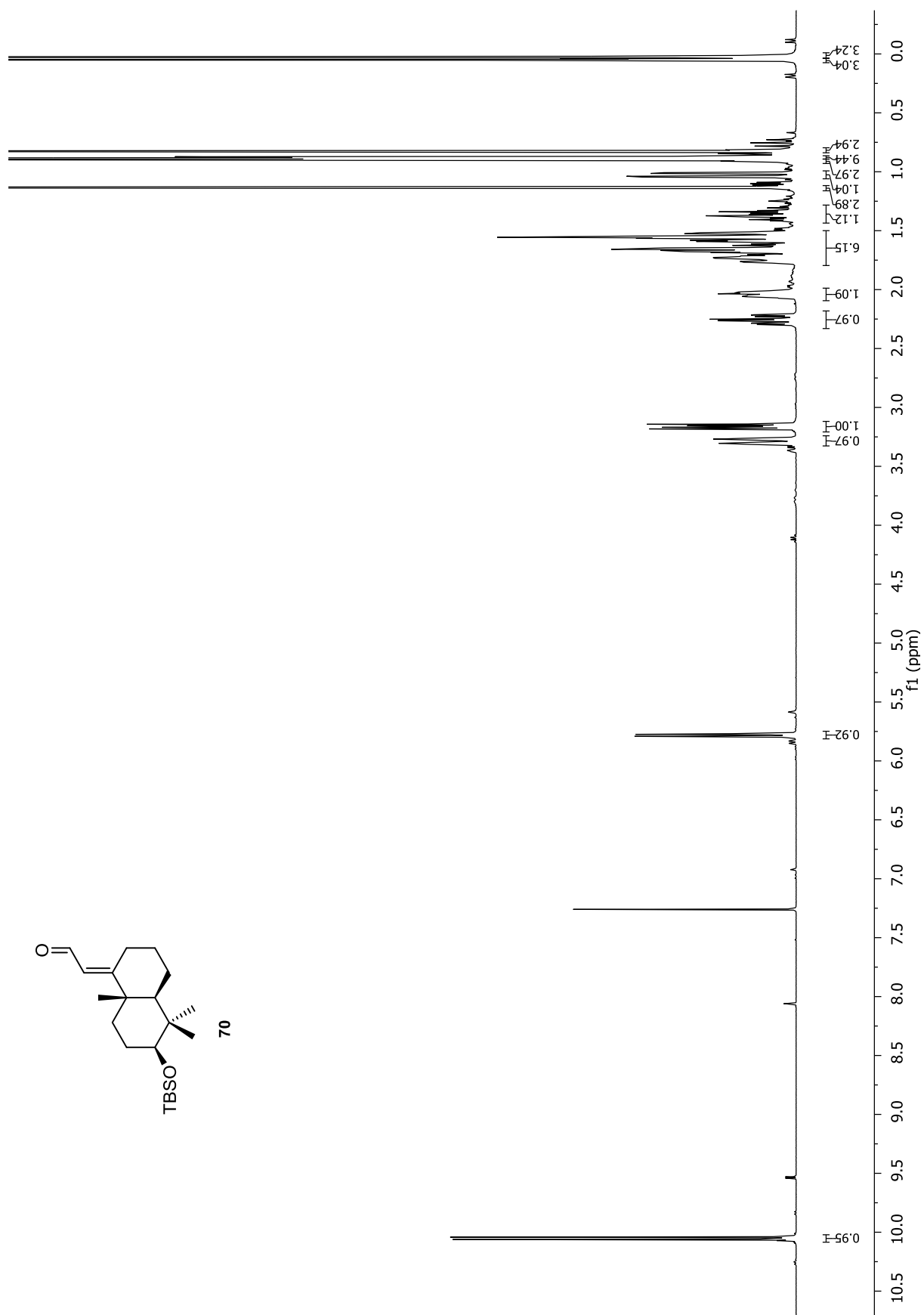




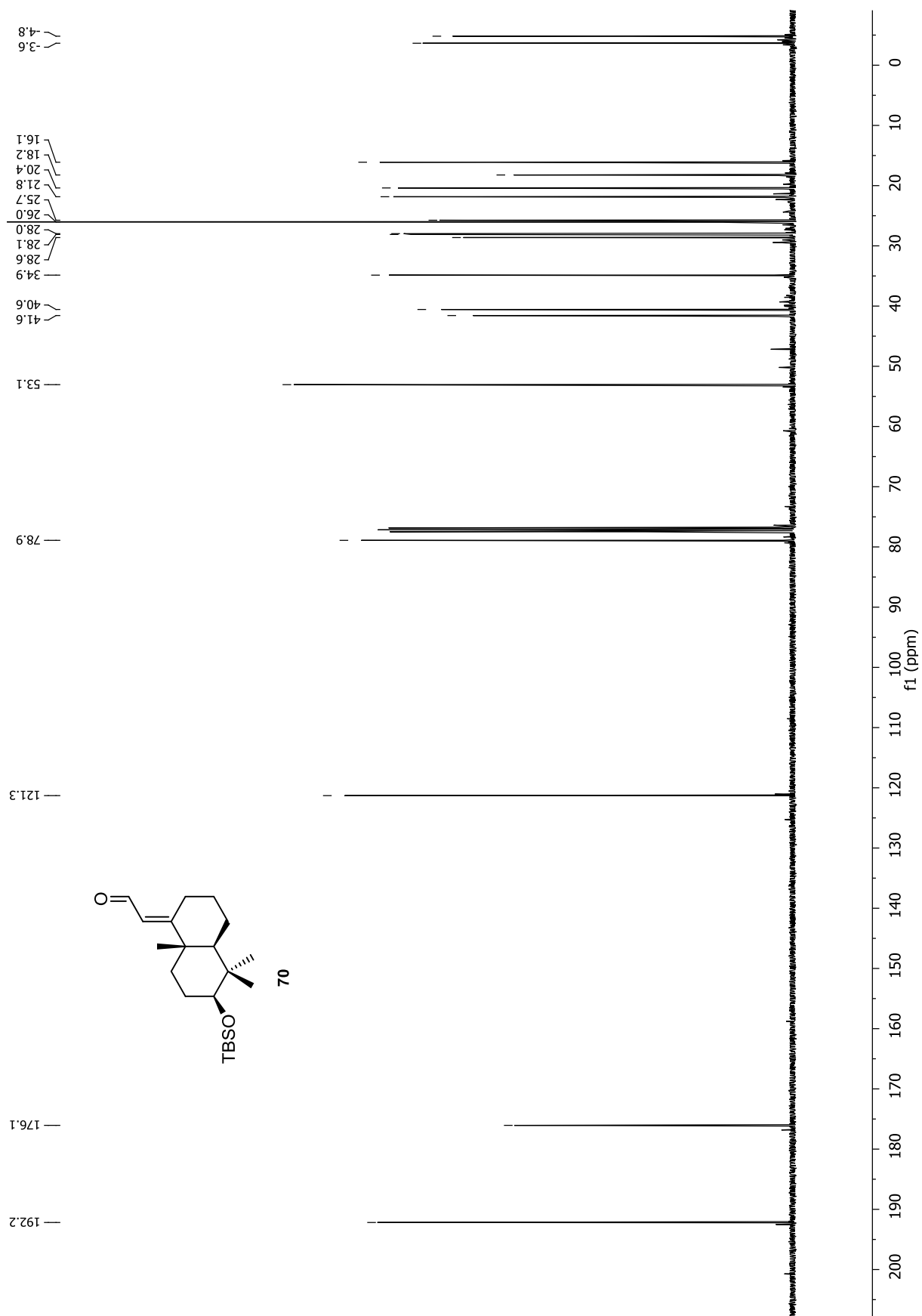
Anhang



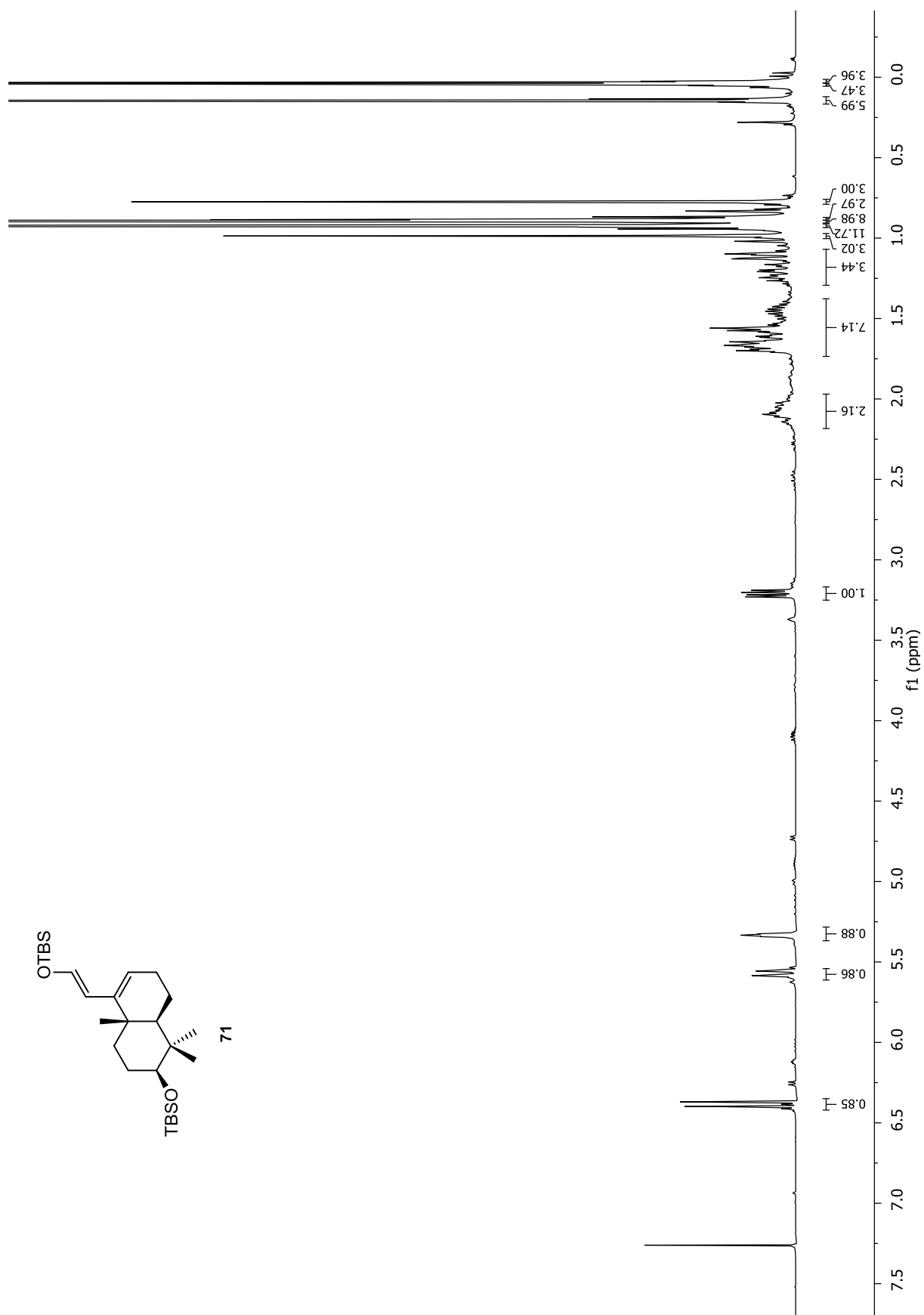
Anhang



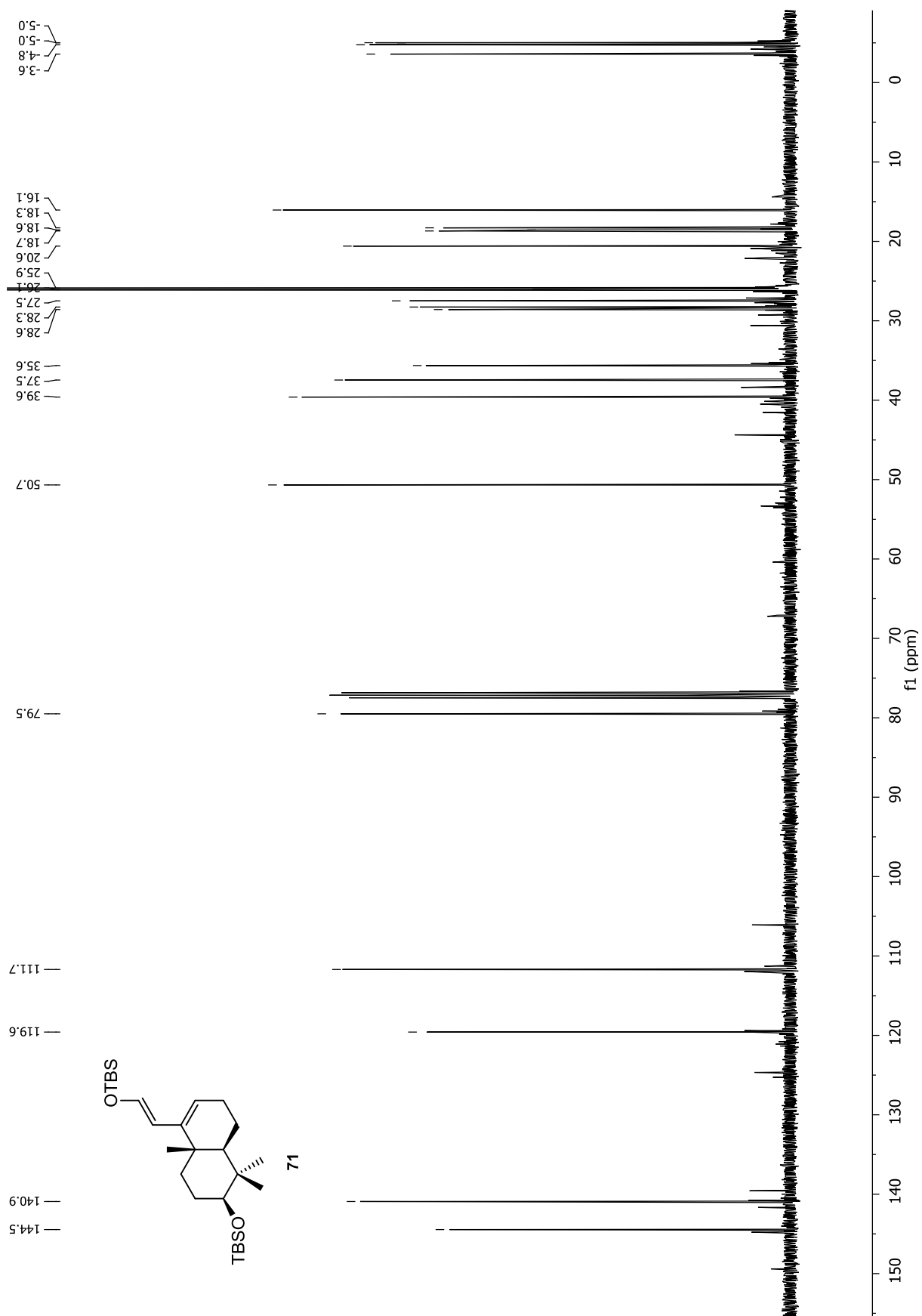
Anhang

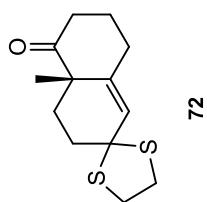
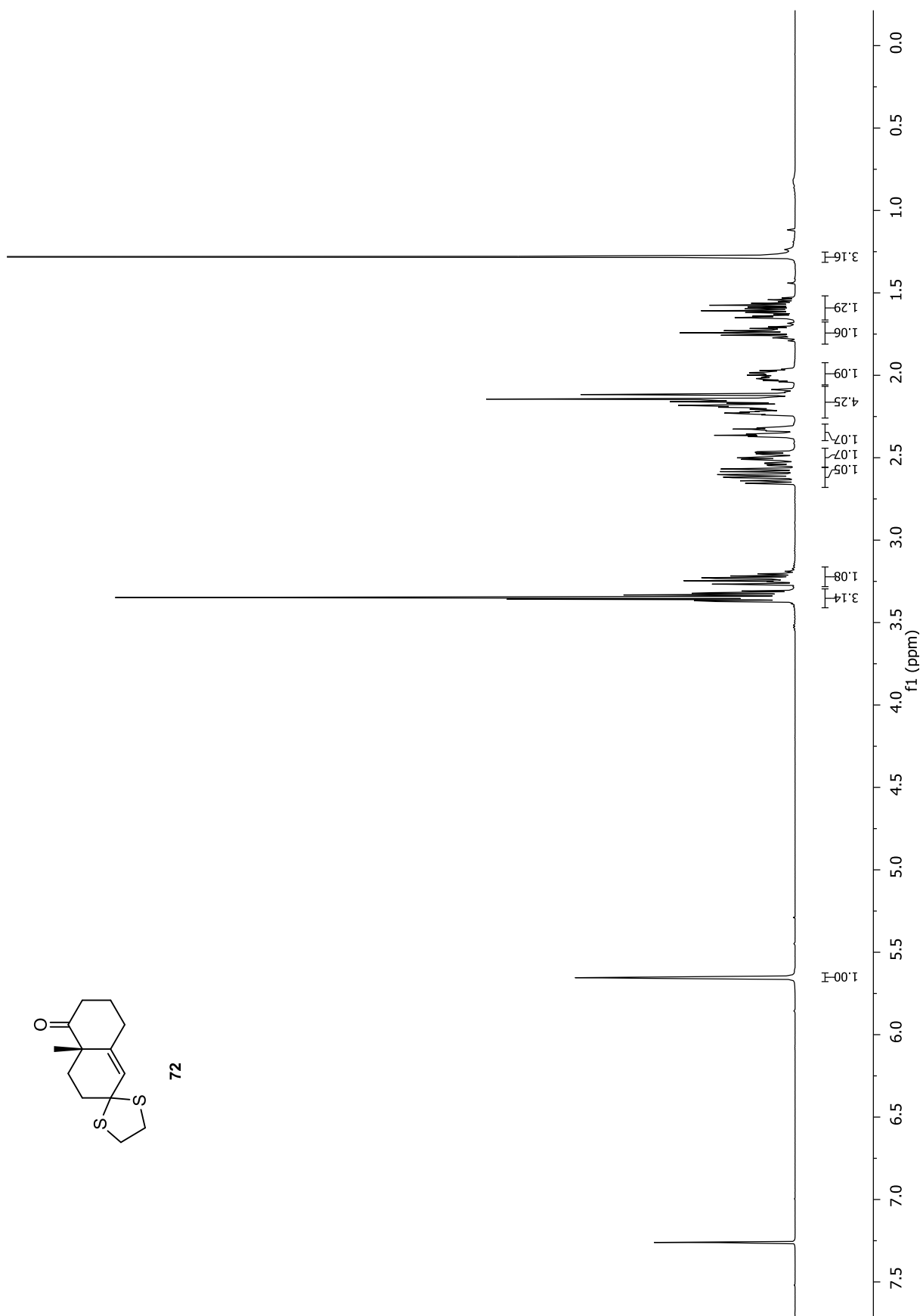


Anhang

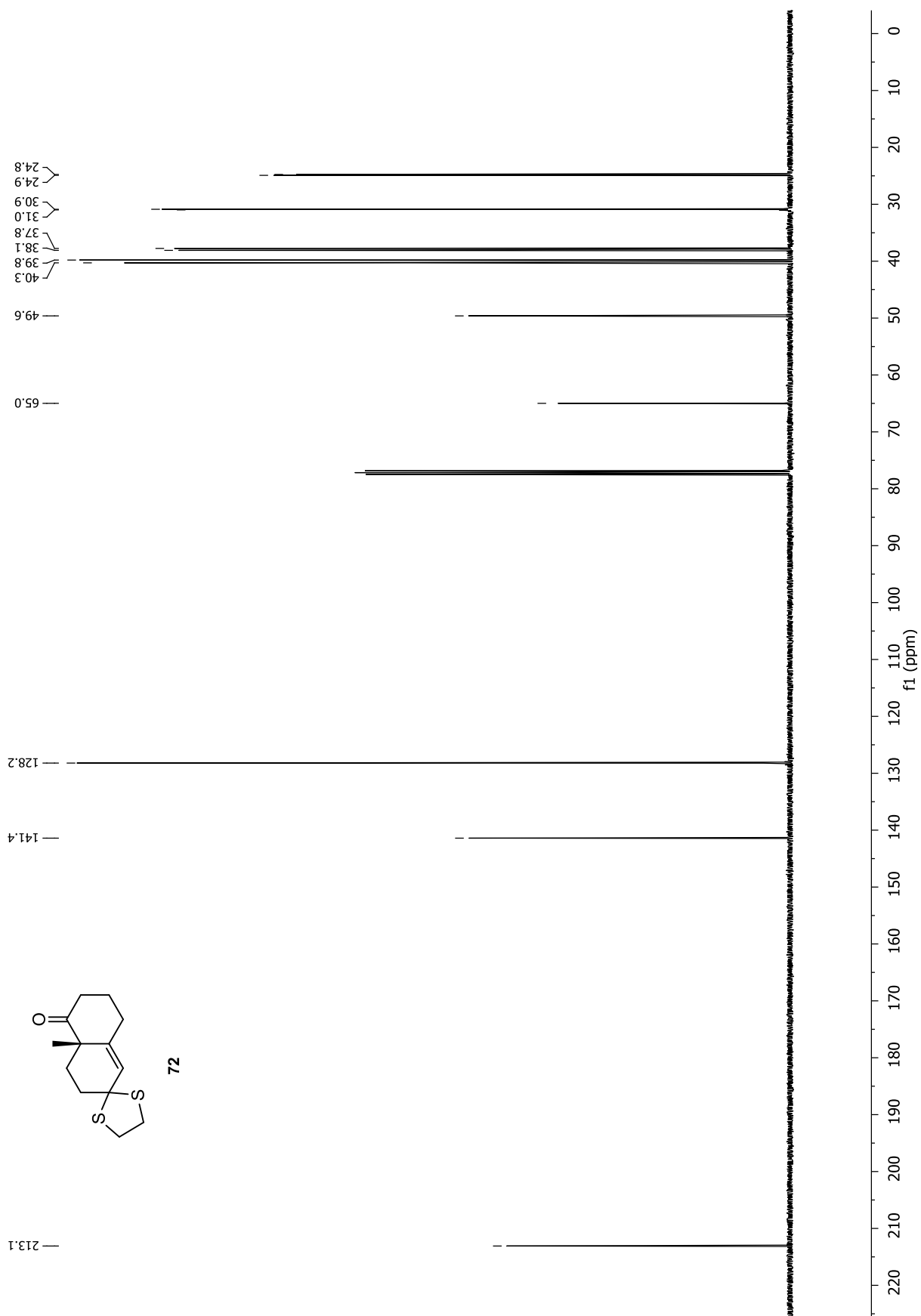


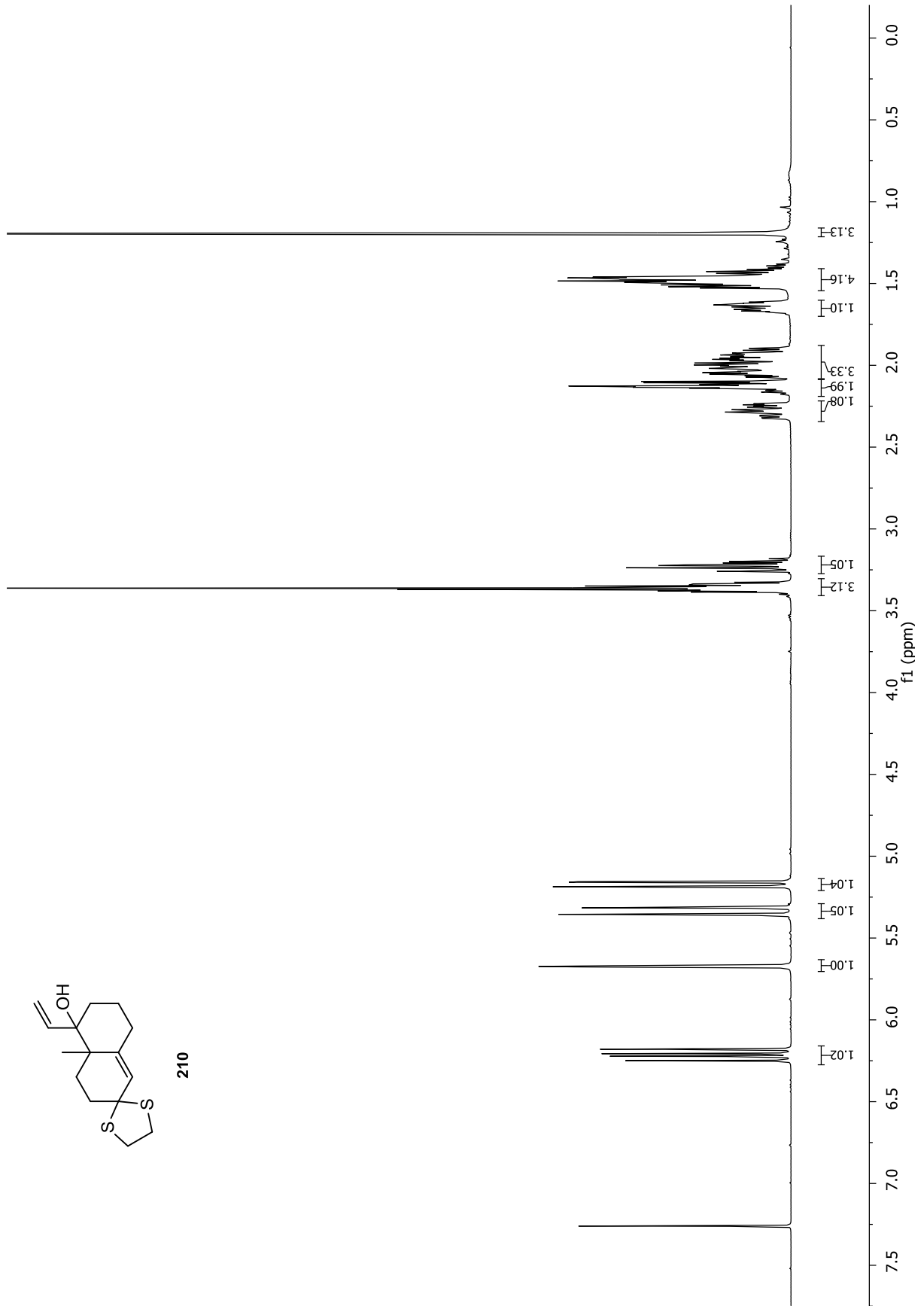
Anhang



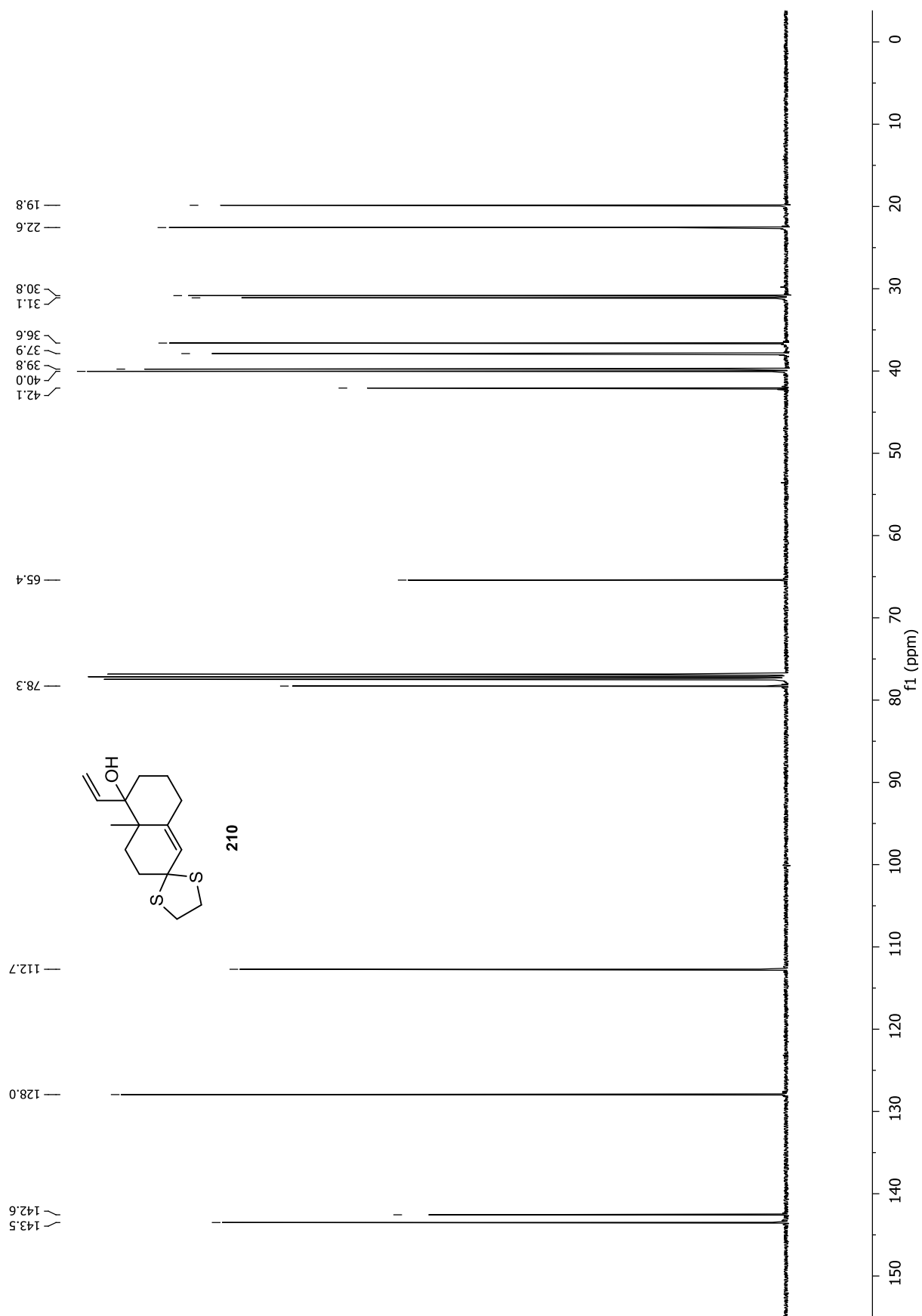


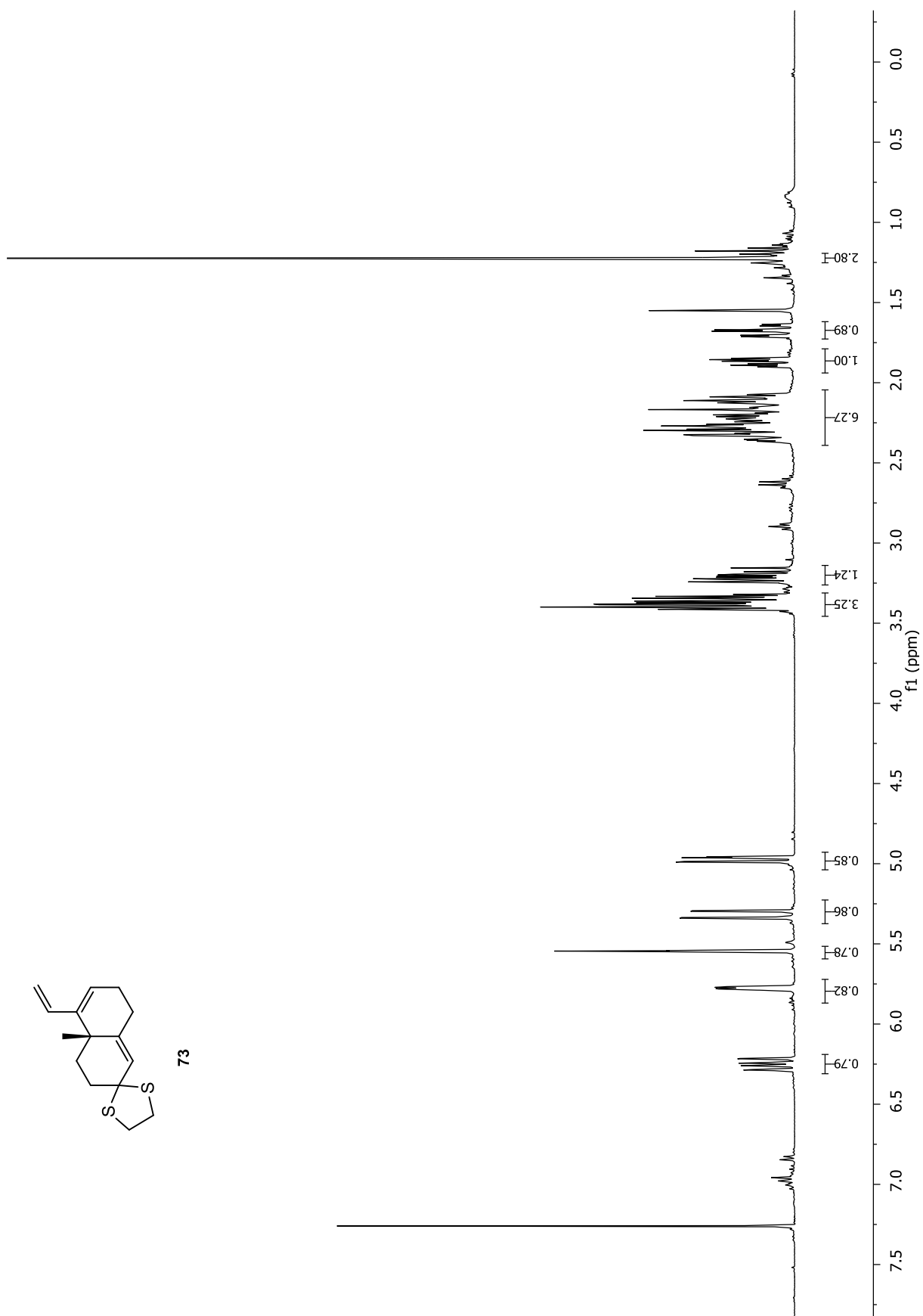
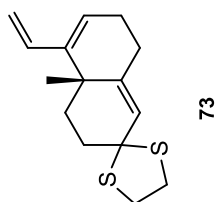
Anhang



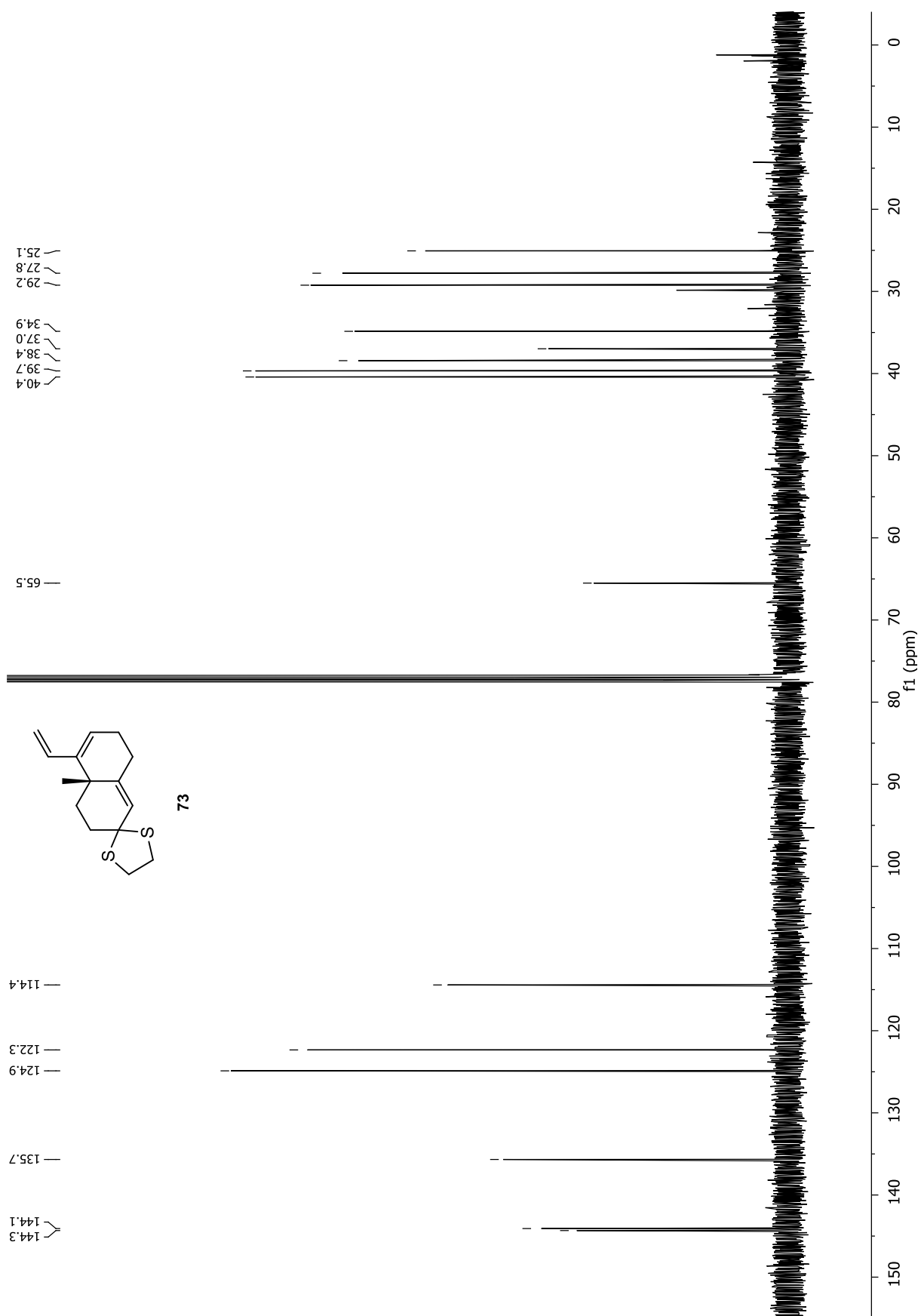


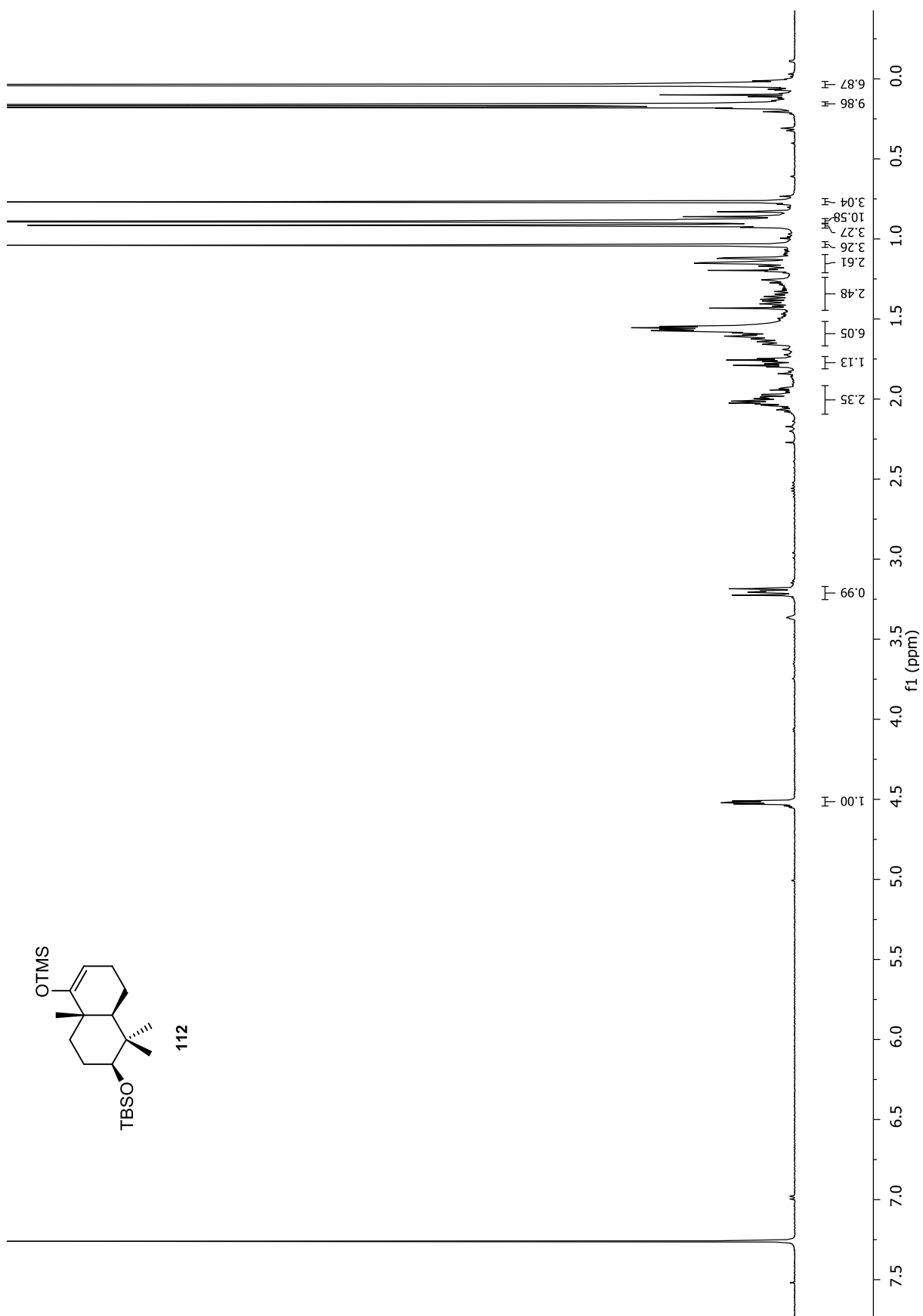
Anhang

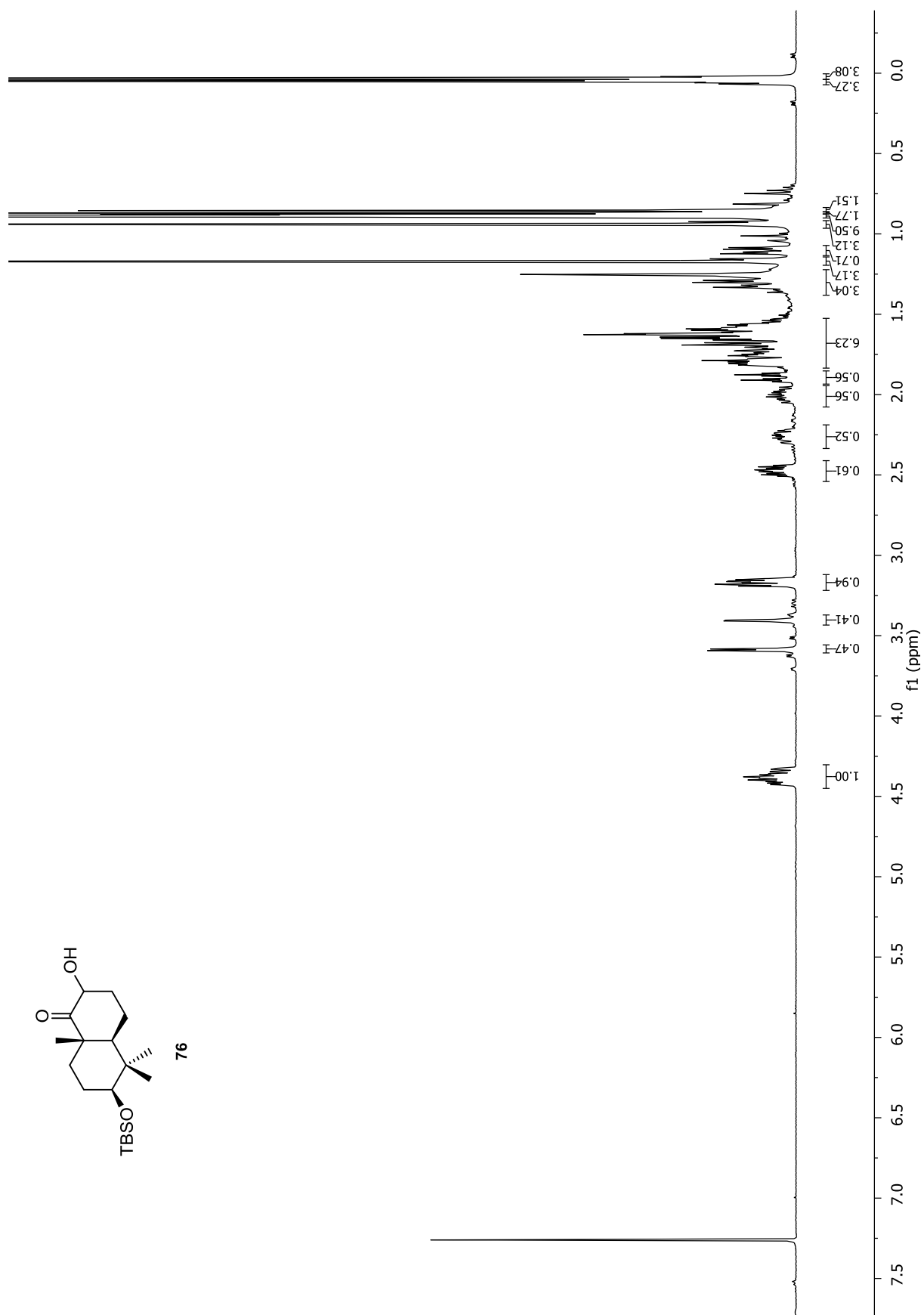
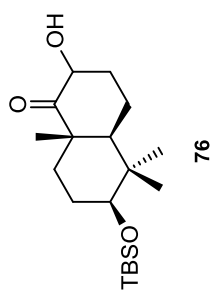




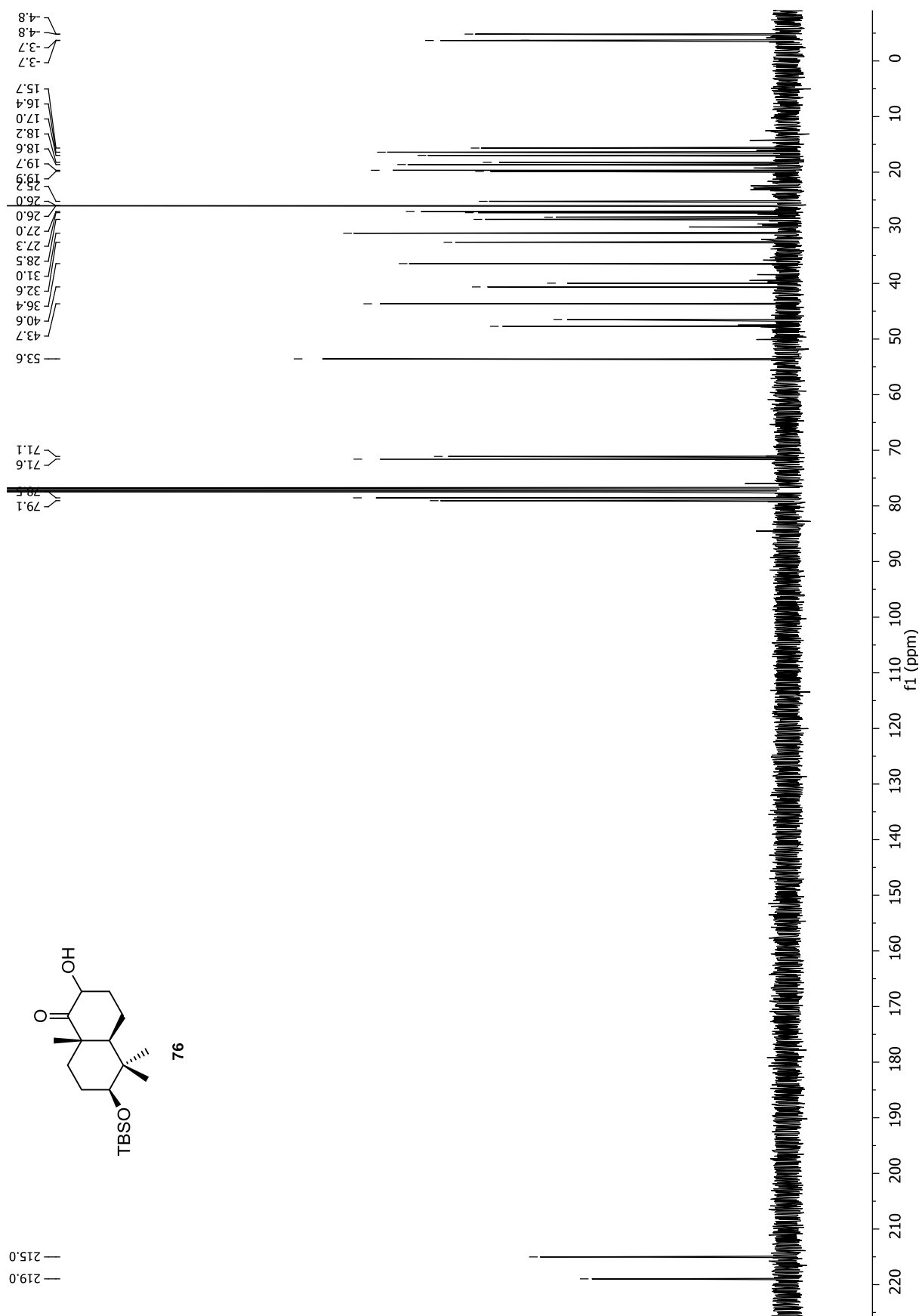
Anhang

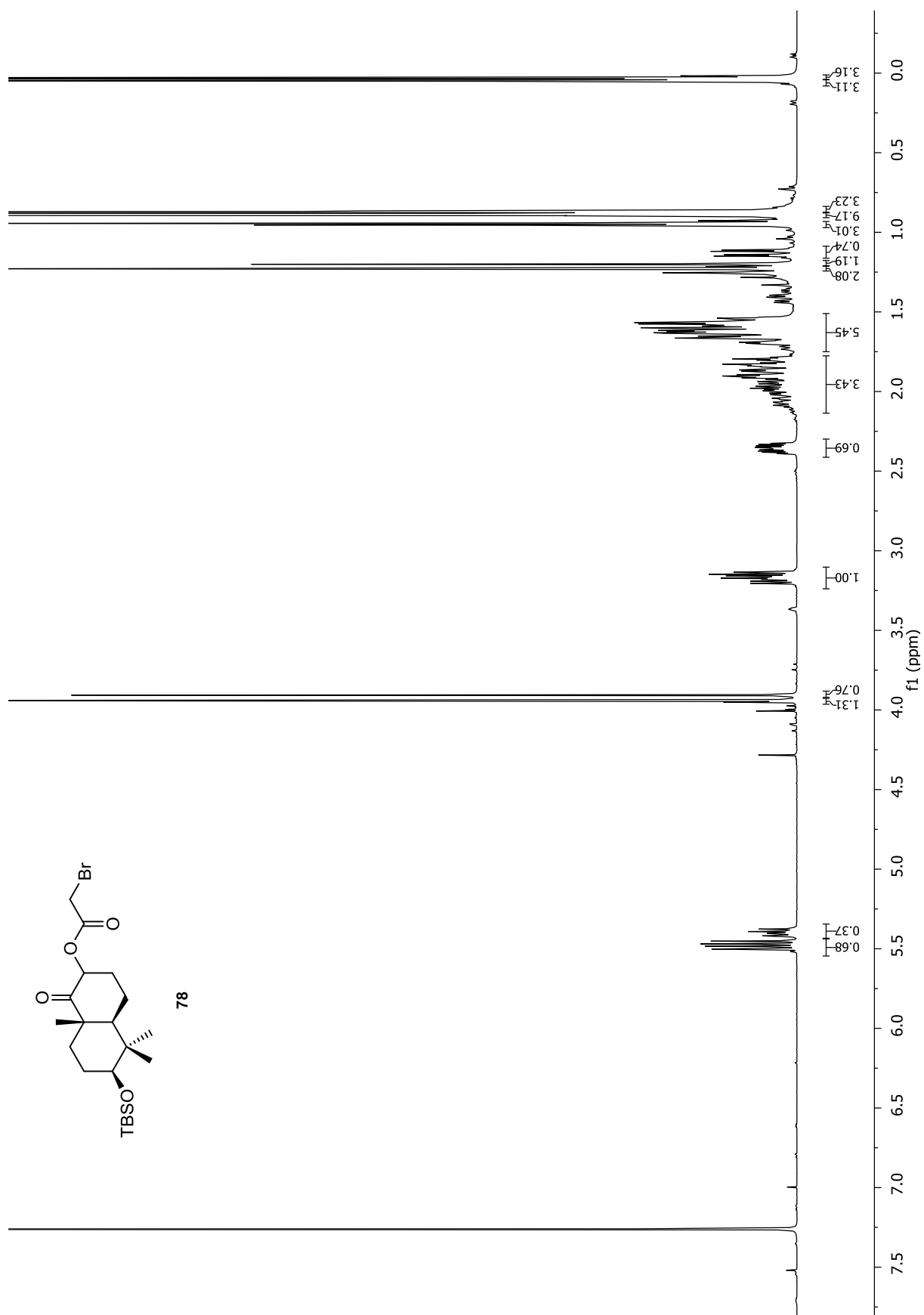




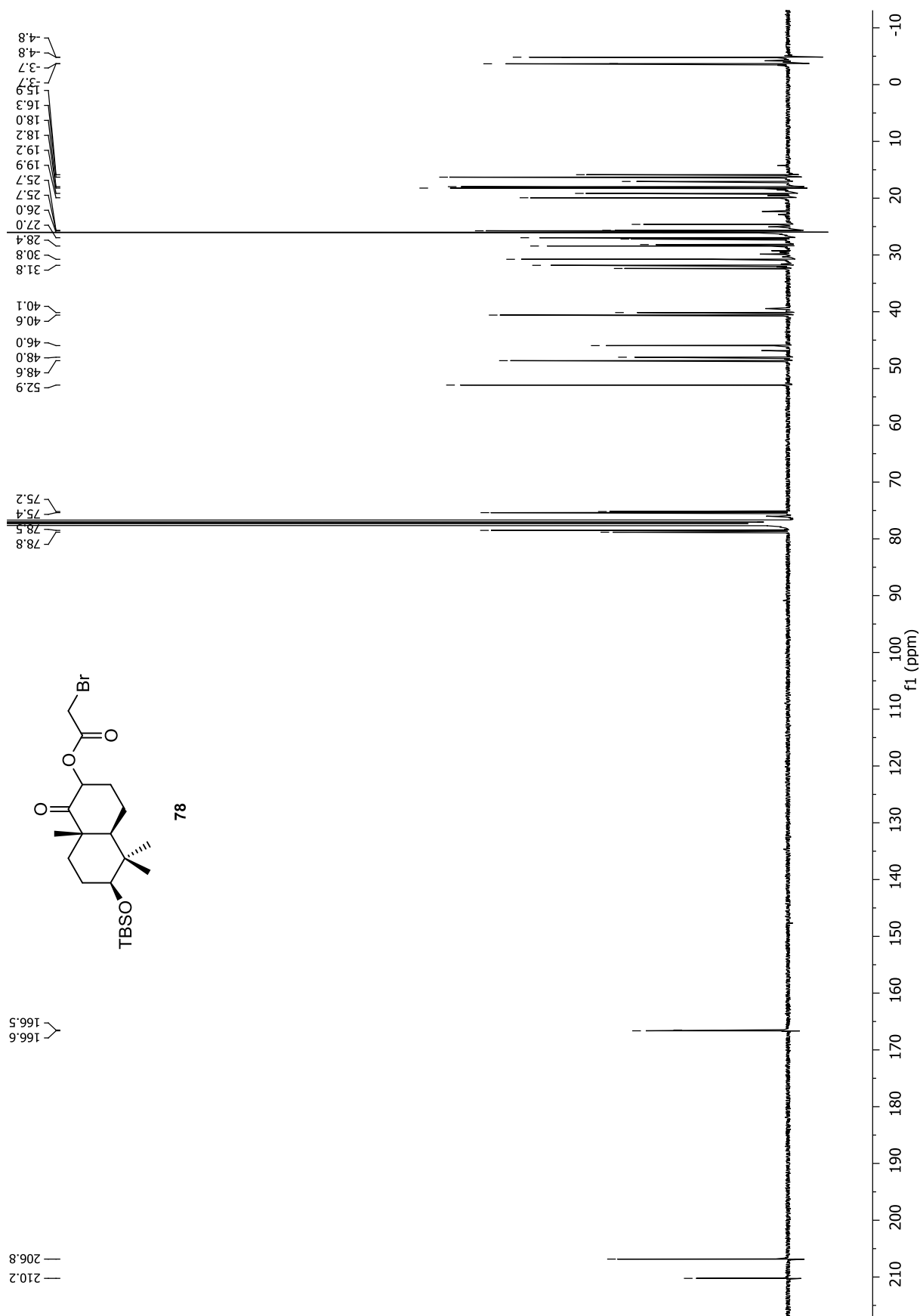


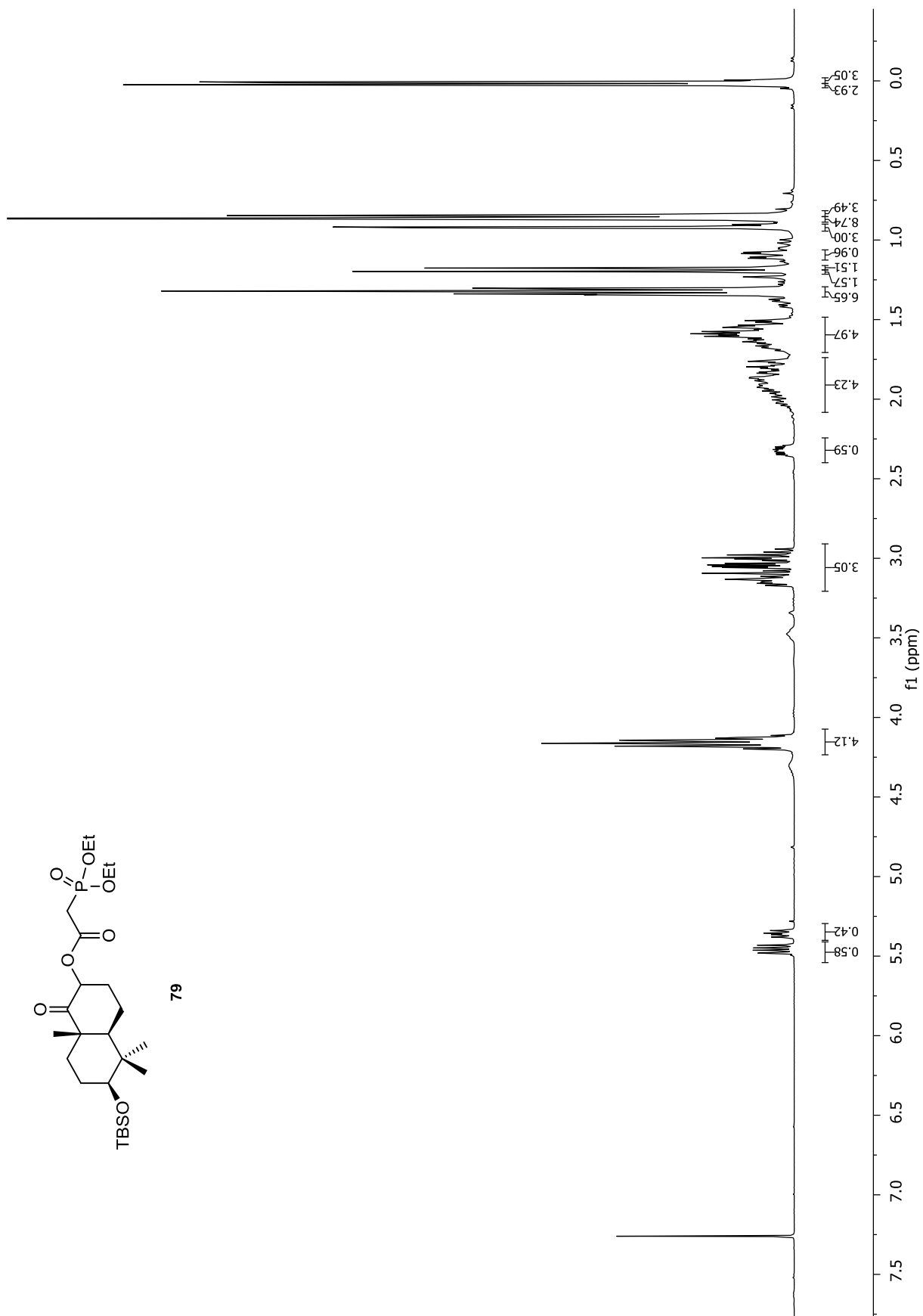
Anhang



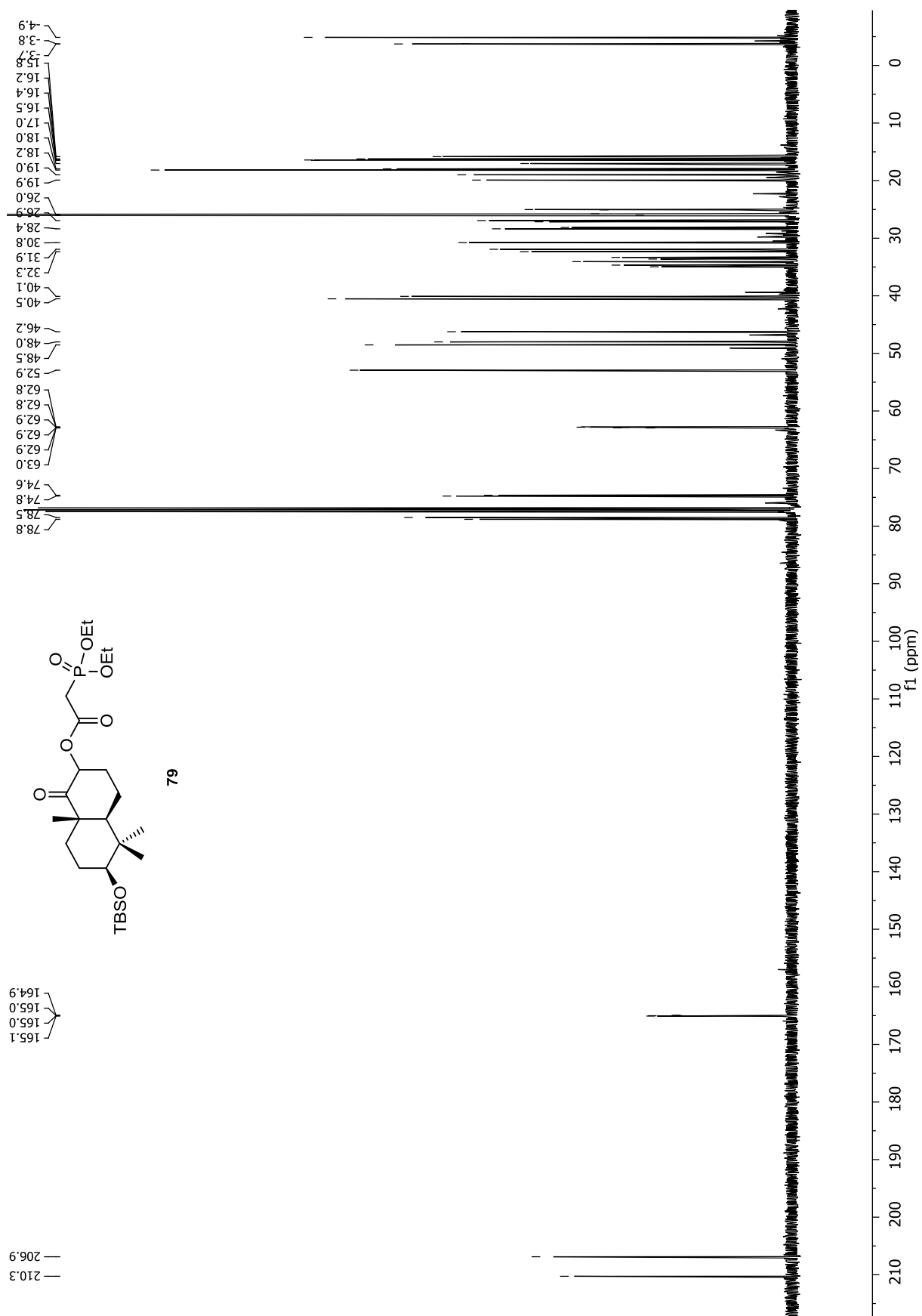


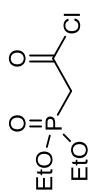
Anhang



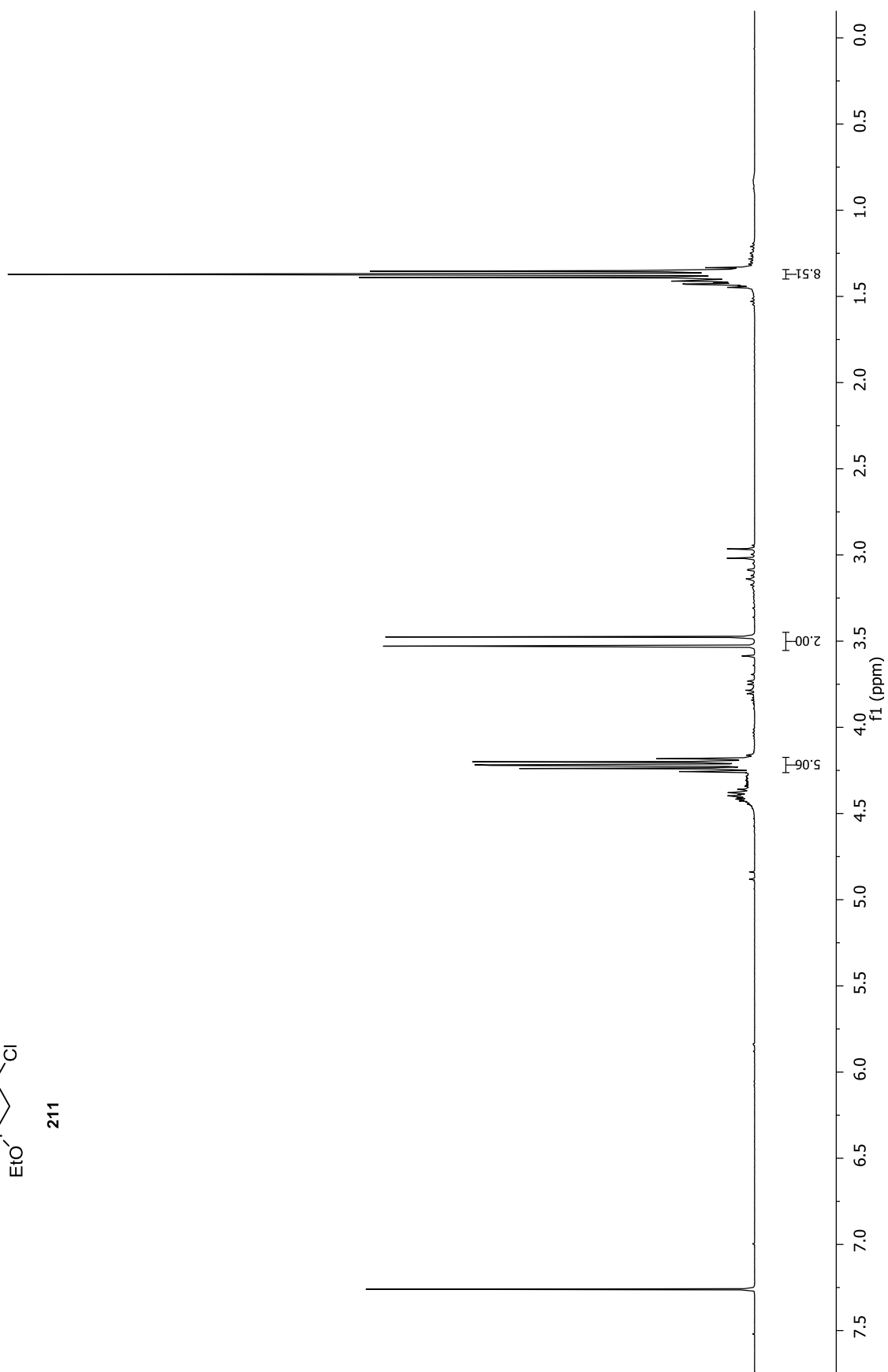


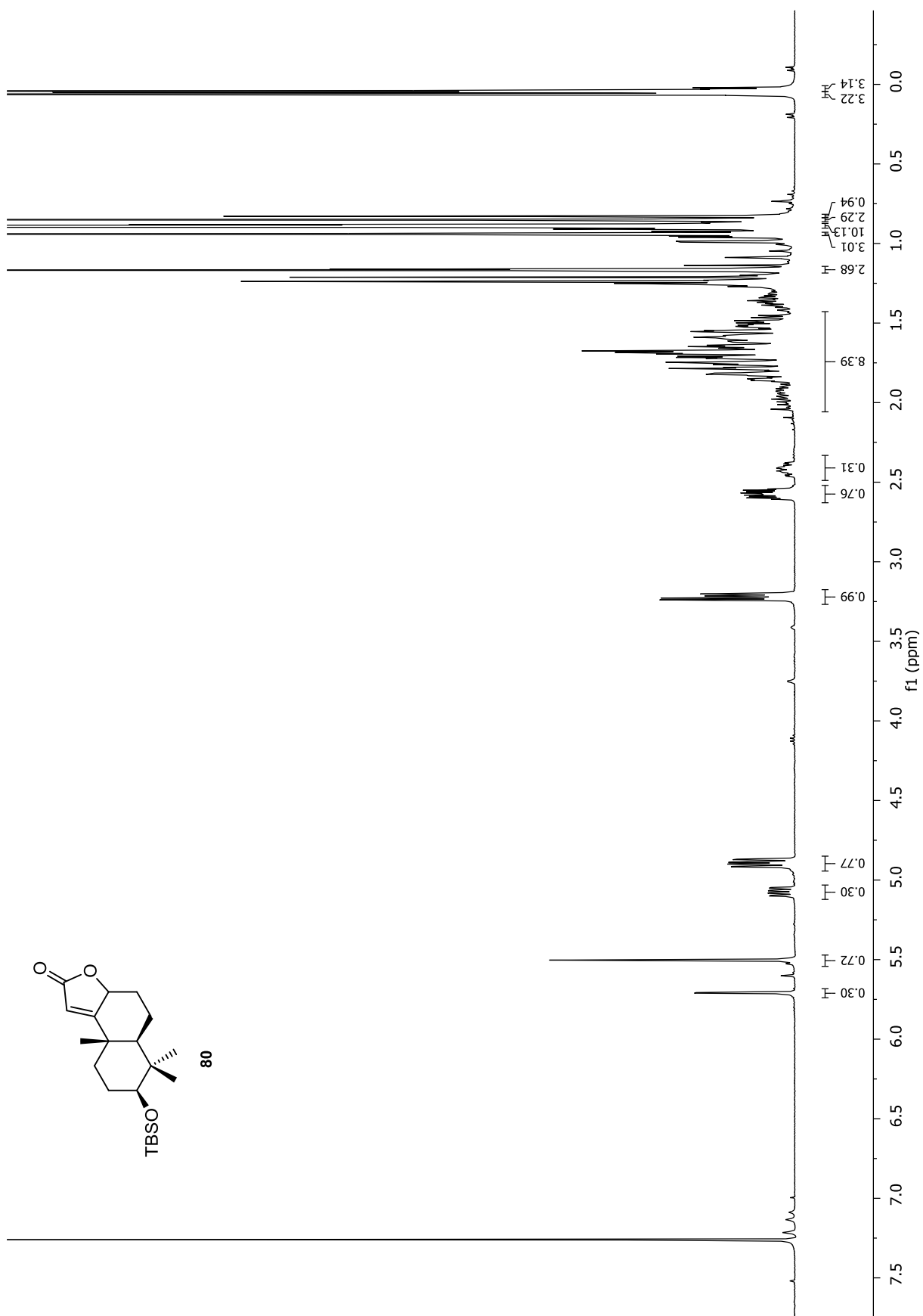
Anhang



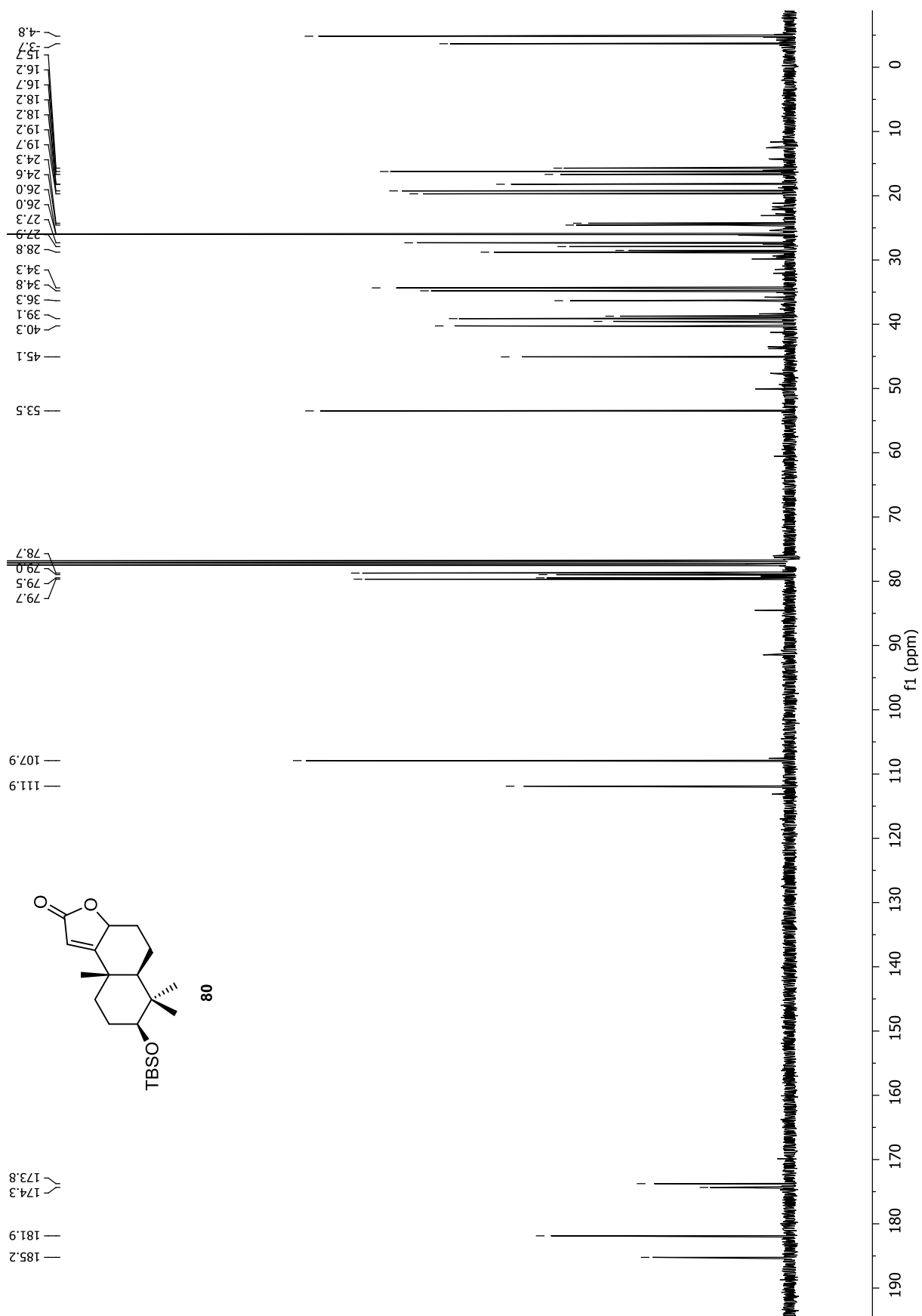


211

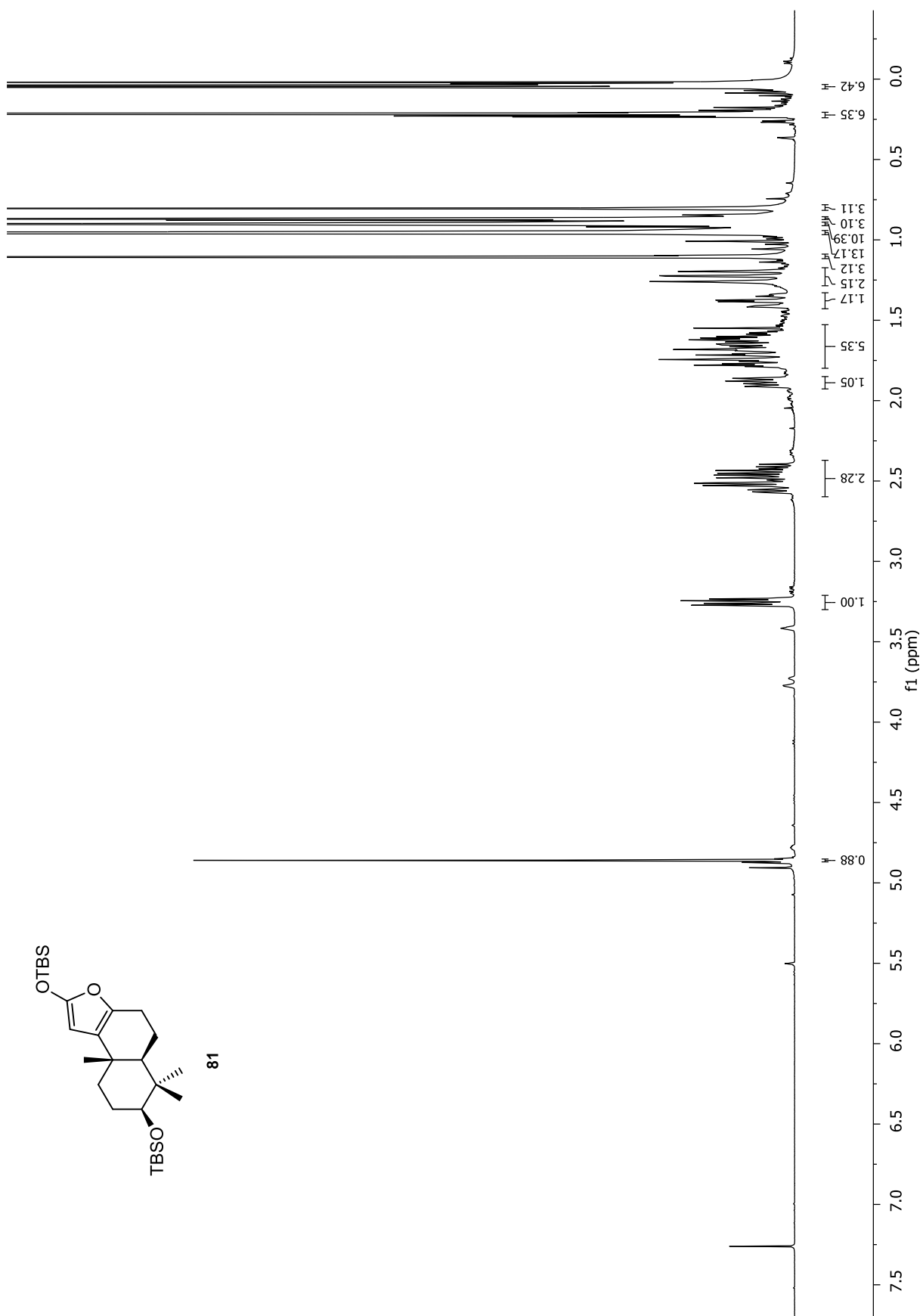




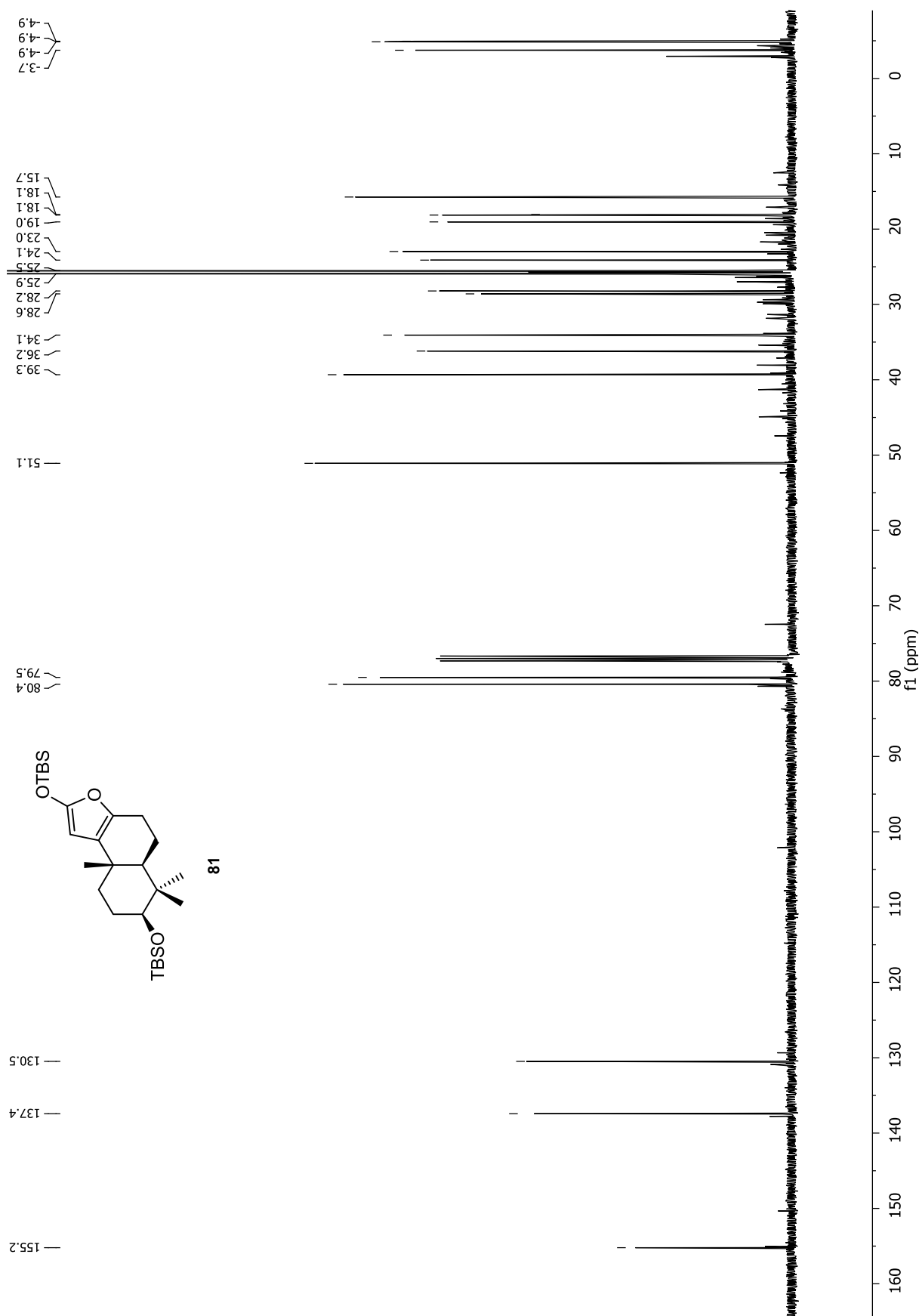
Anhang

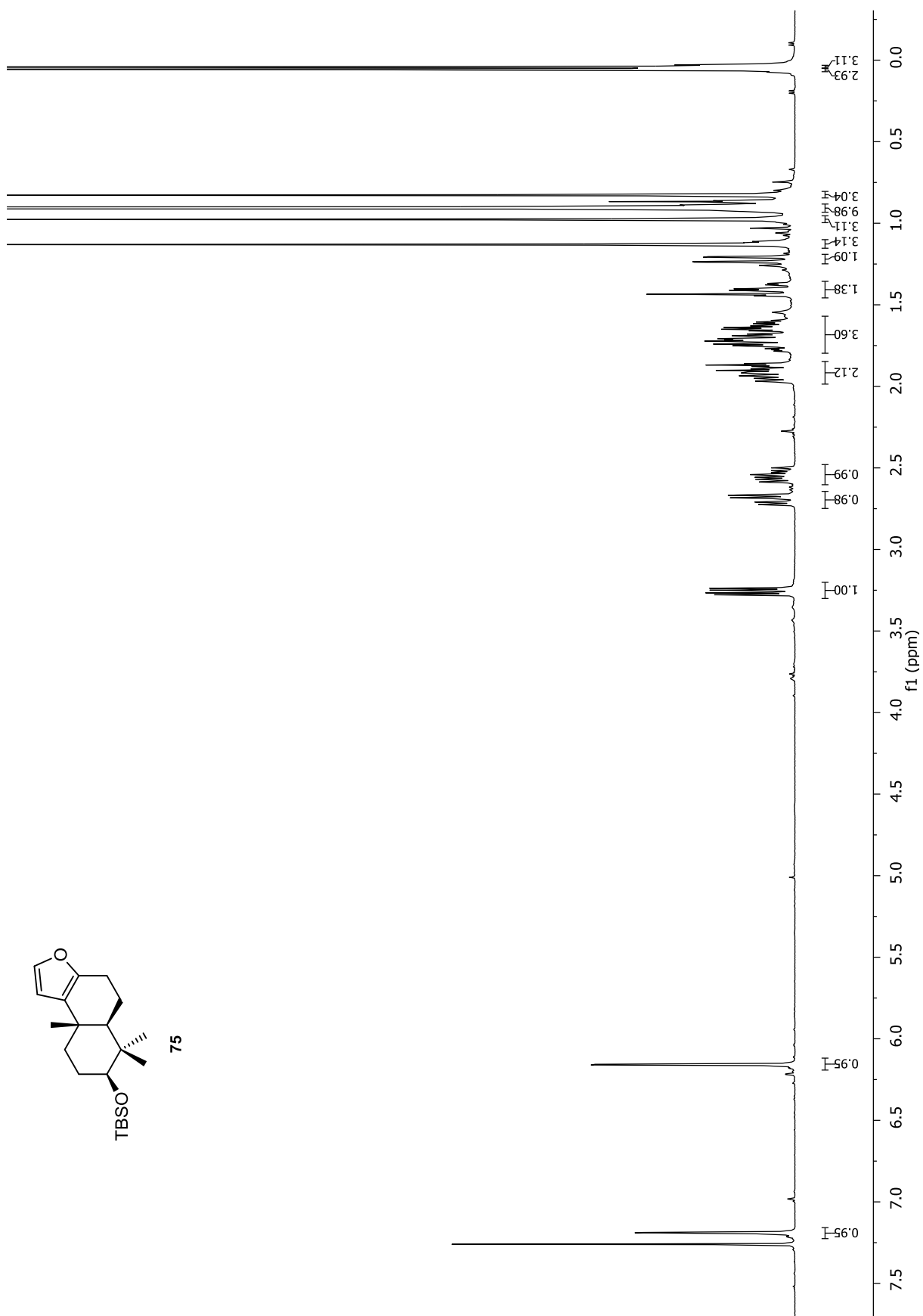


Anhang

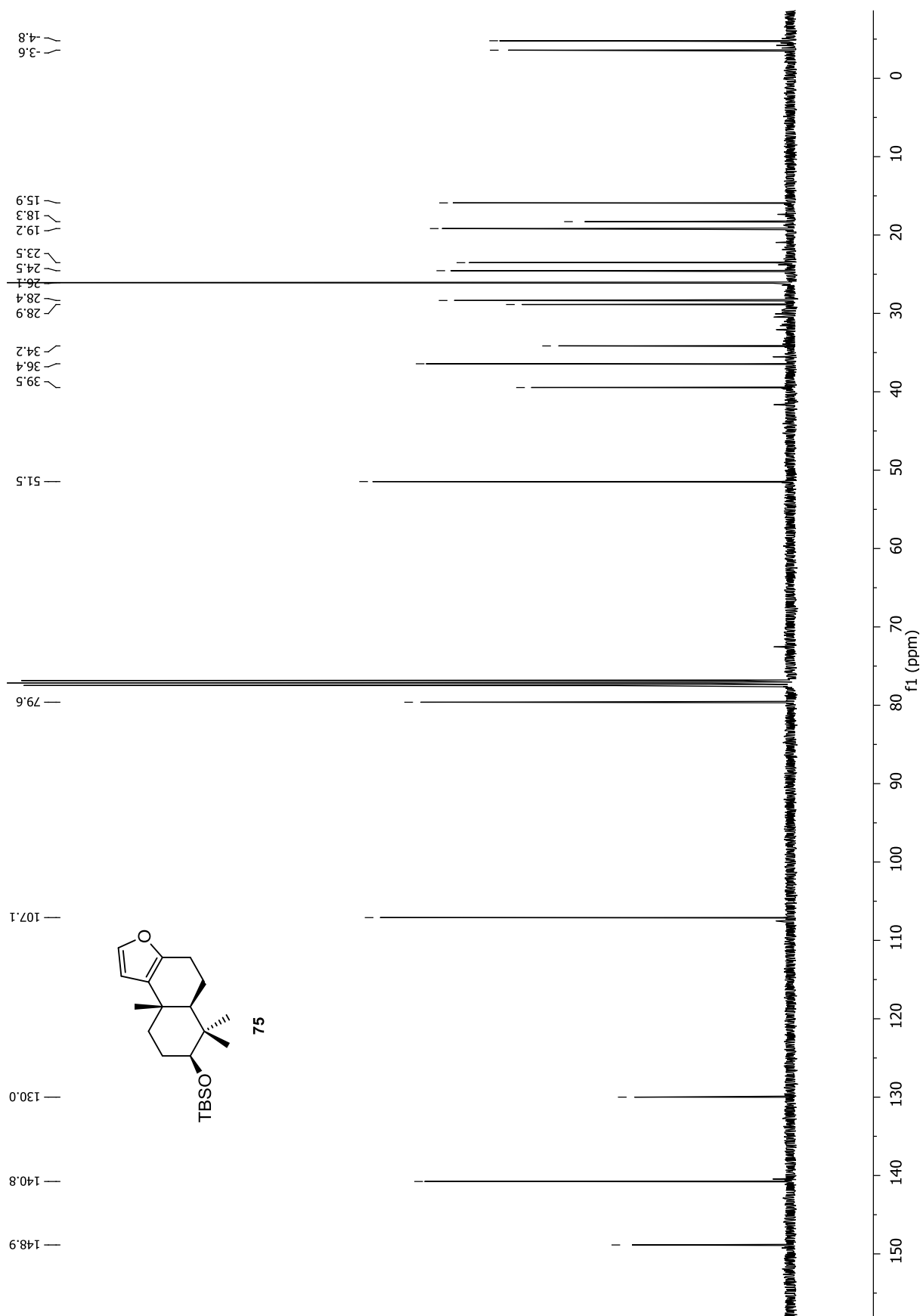


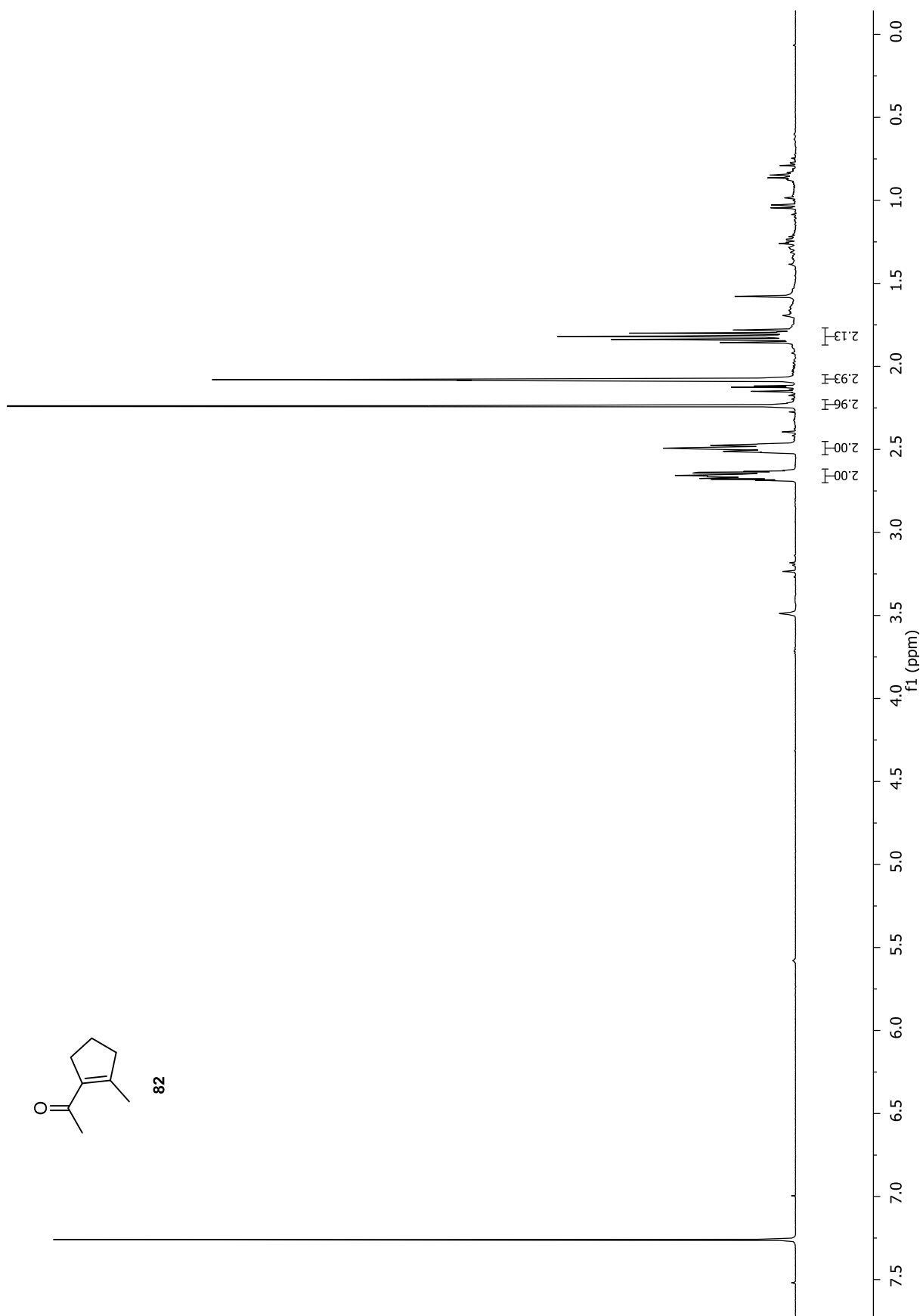
Anhang



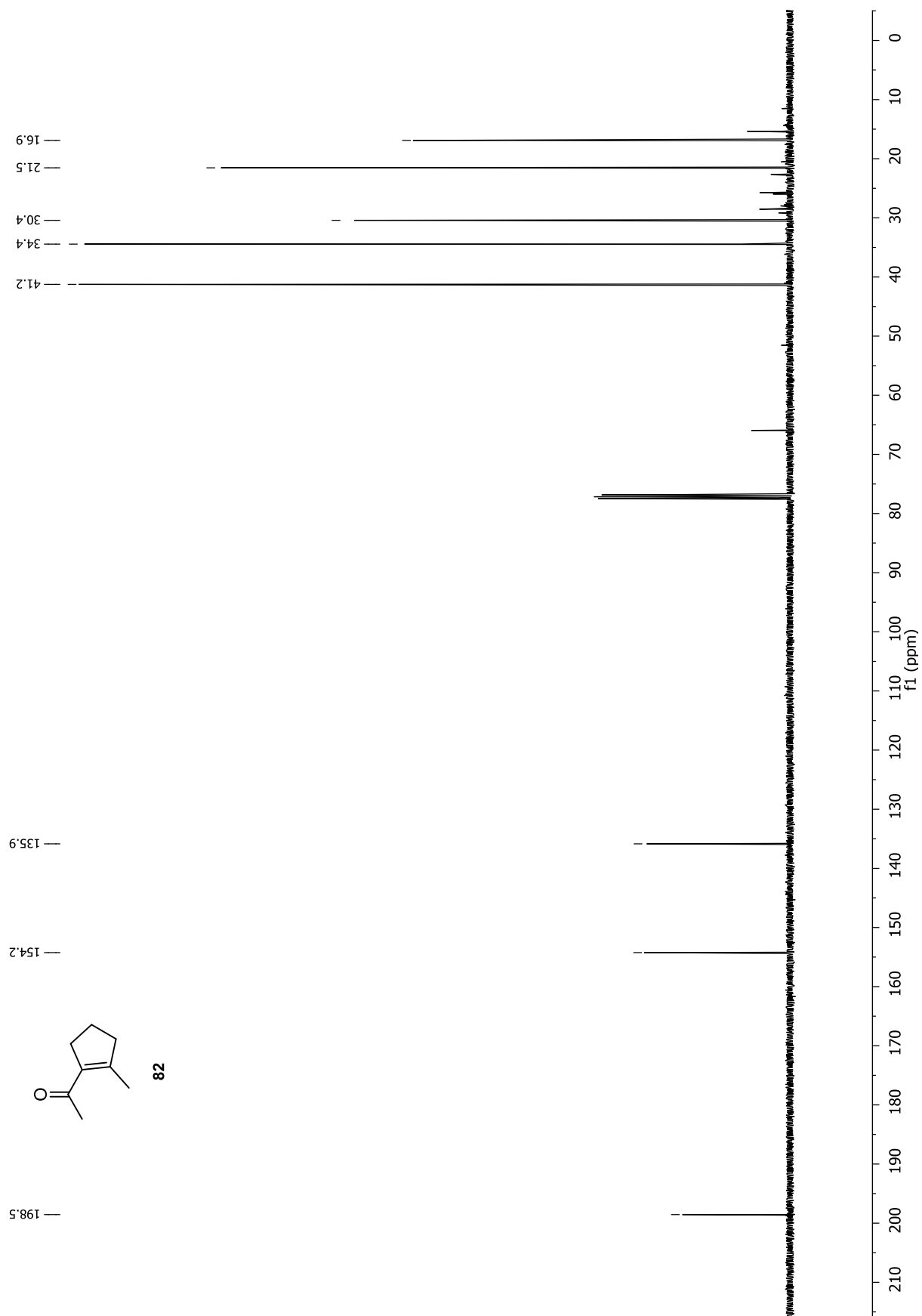


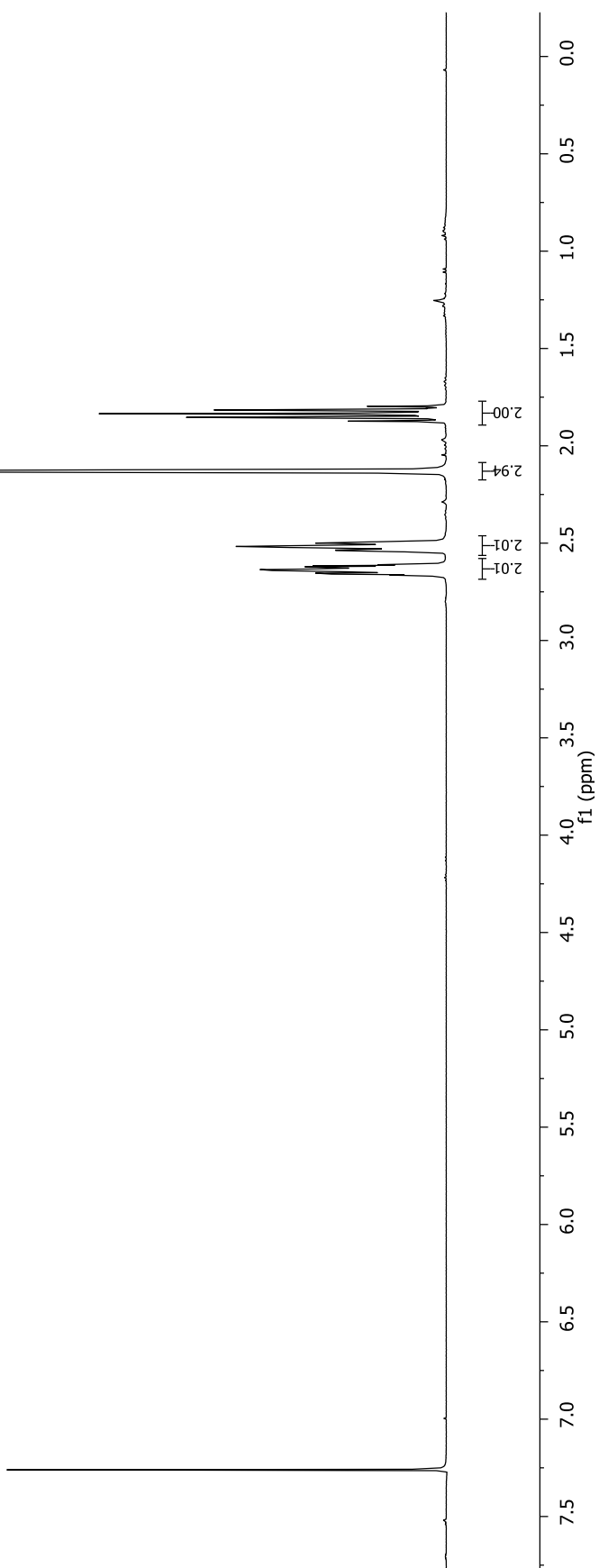
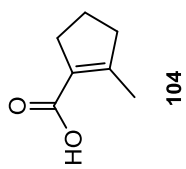
Anhang



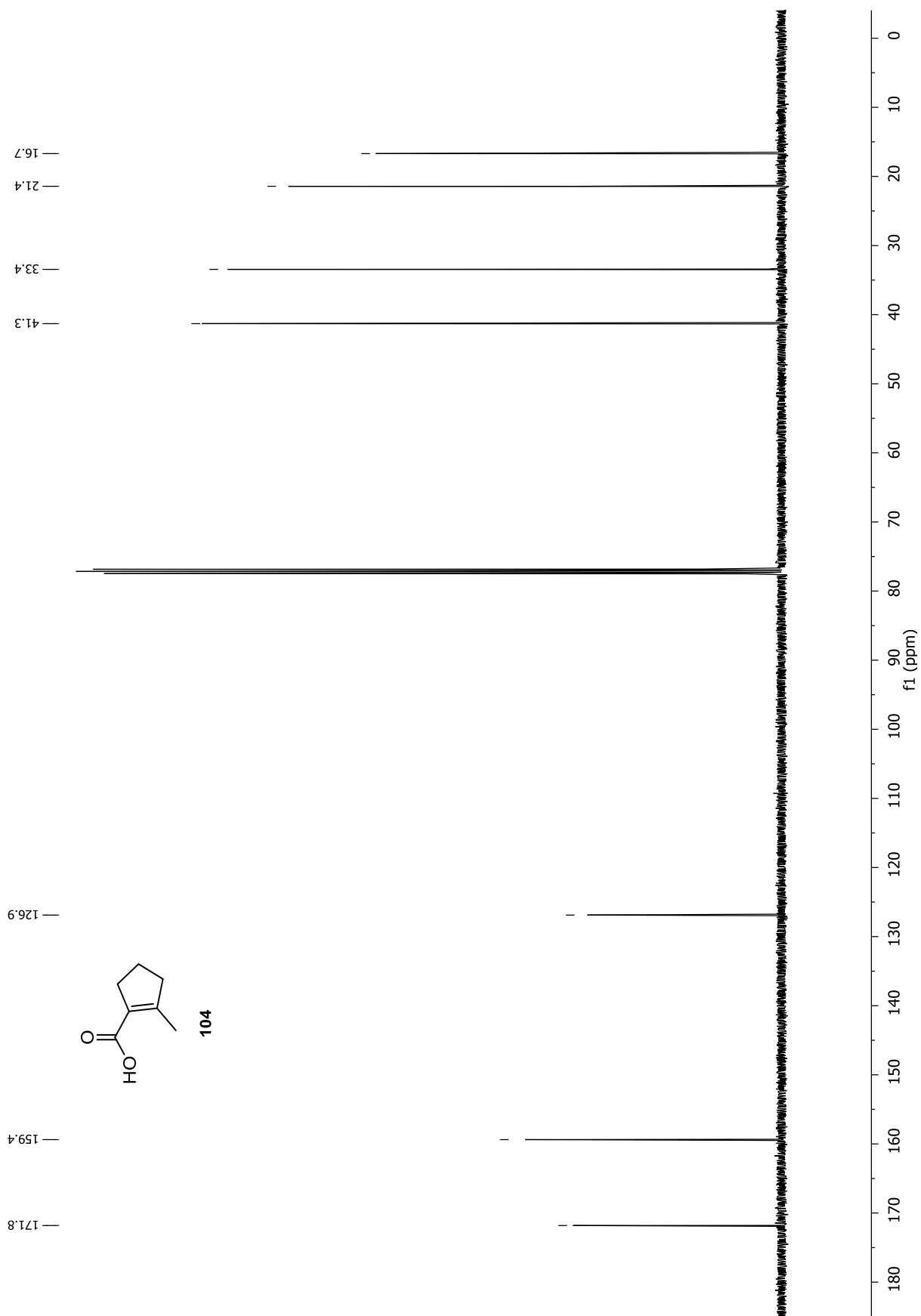


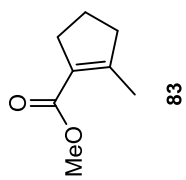
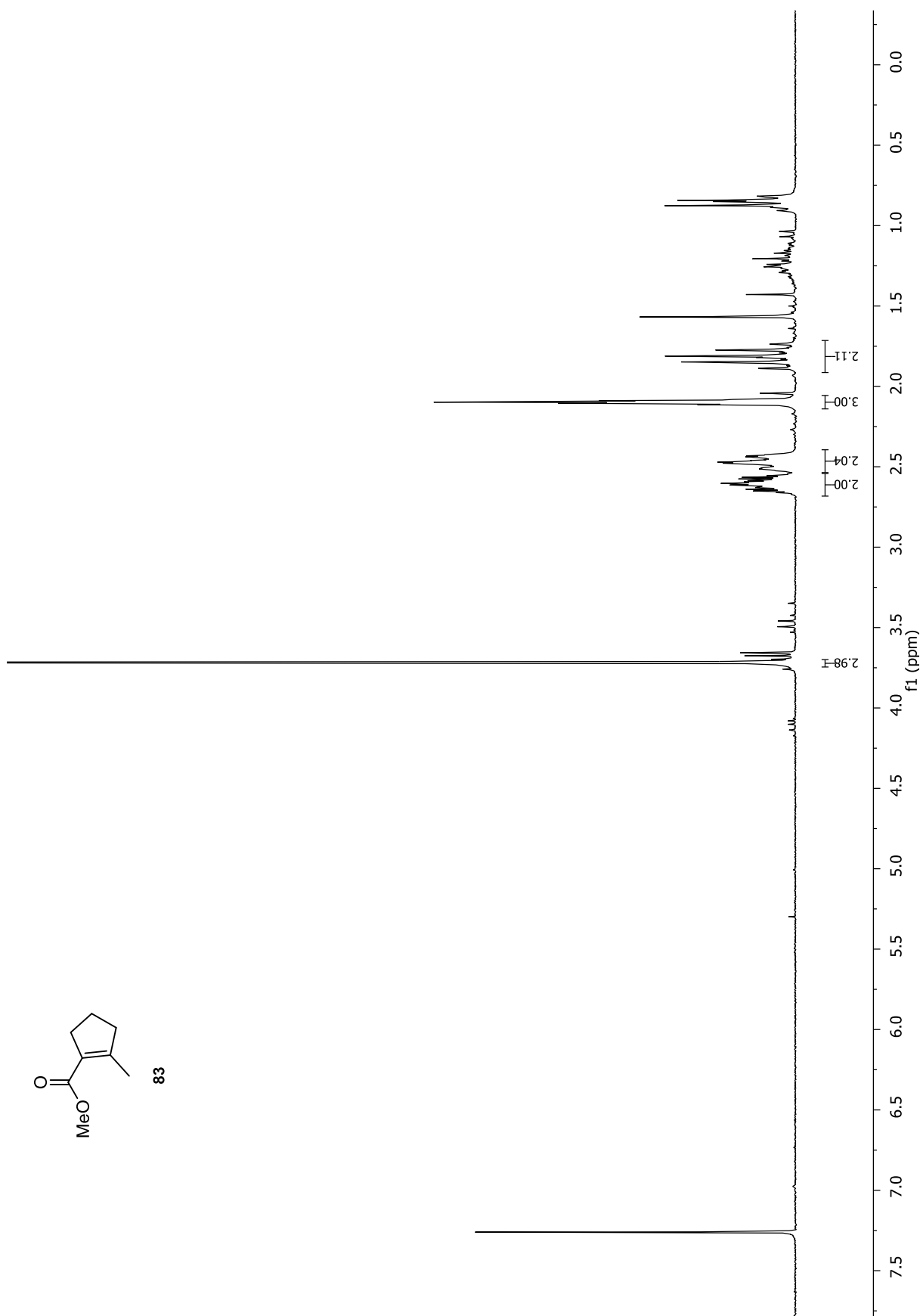
Anhang



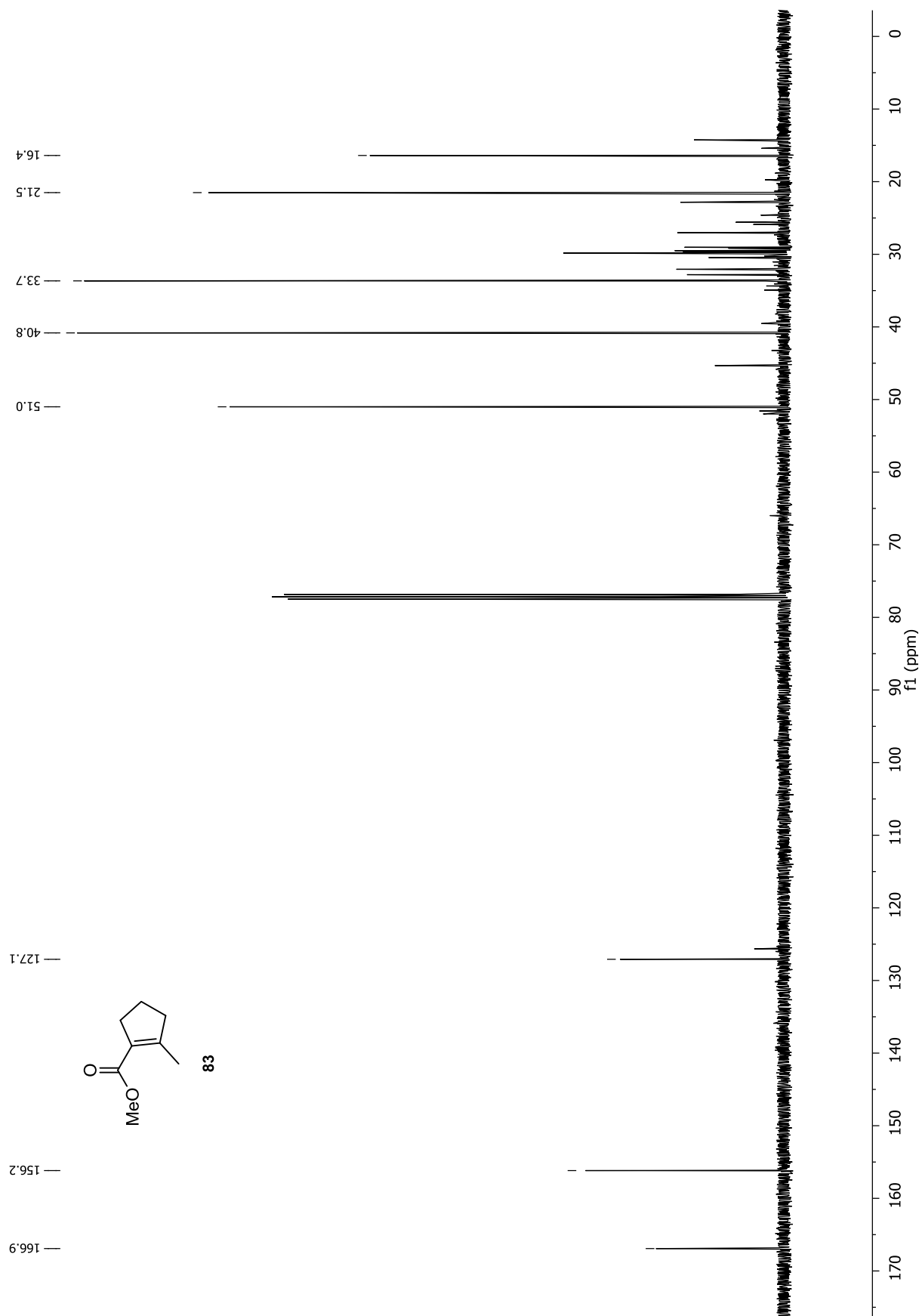


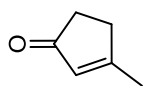
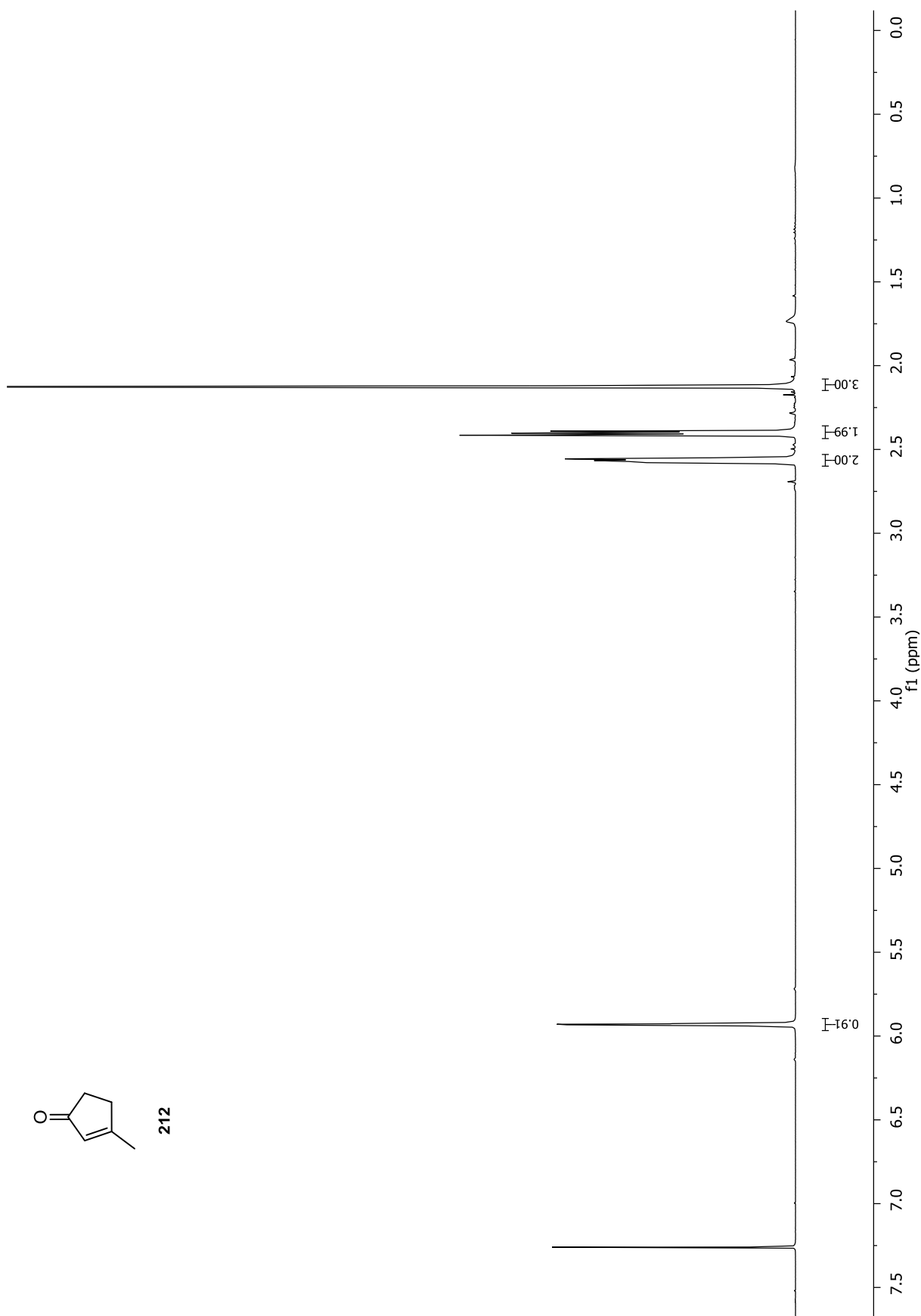
Anhang





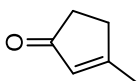
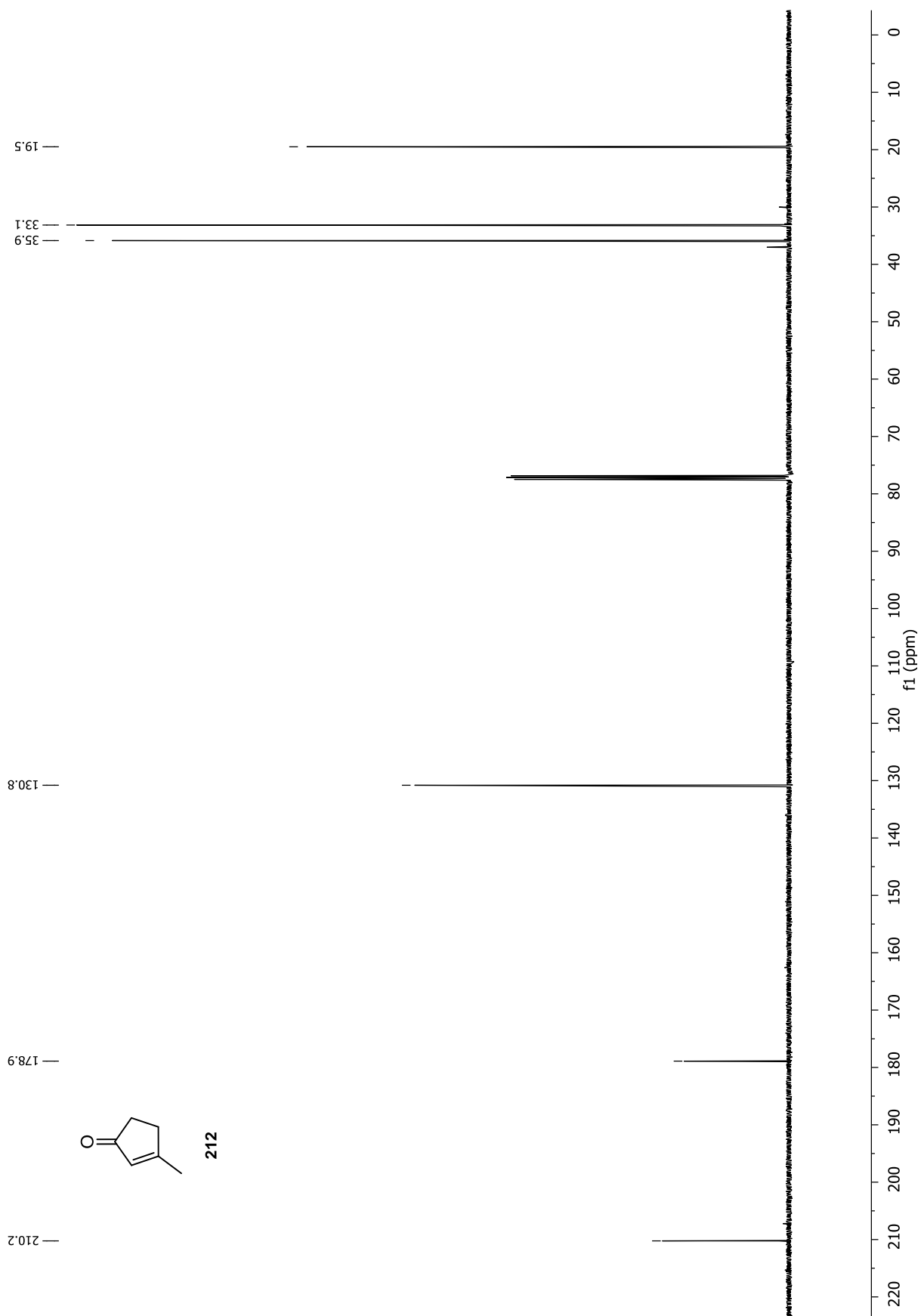
Anhang



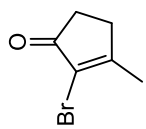


212

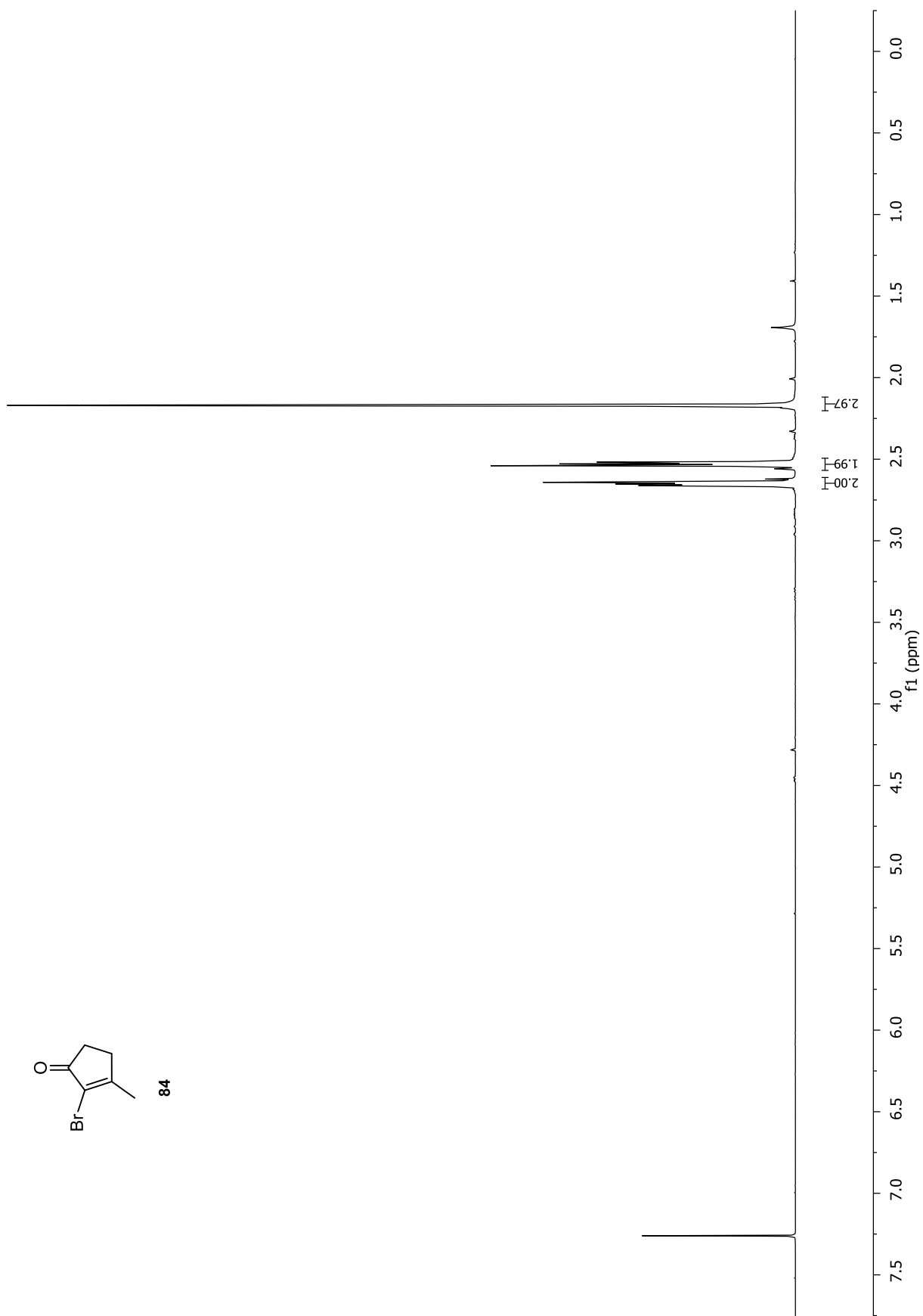
Anhang



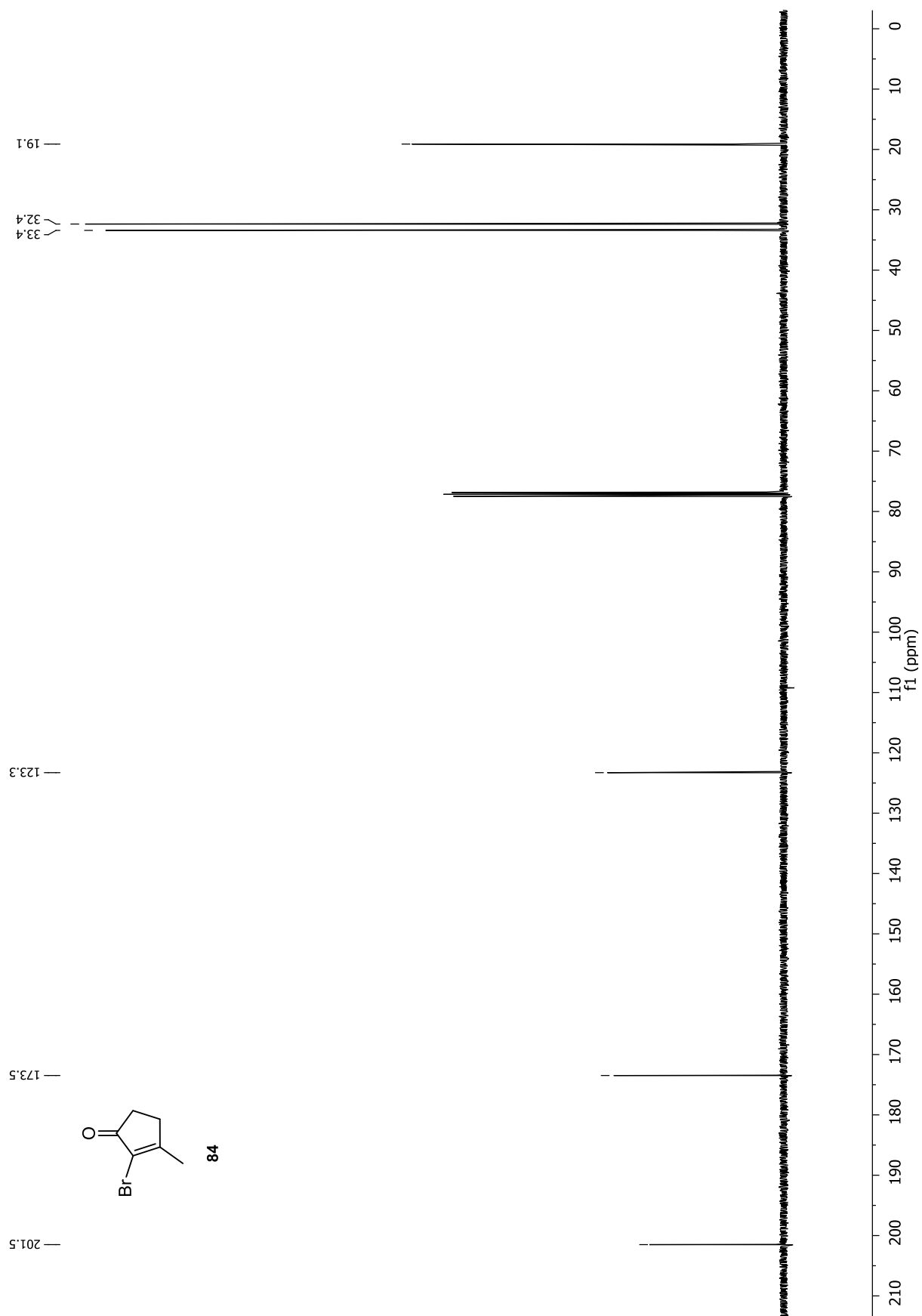
212

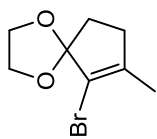


84

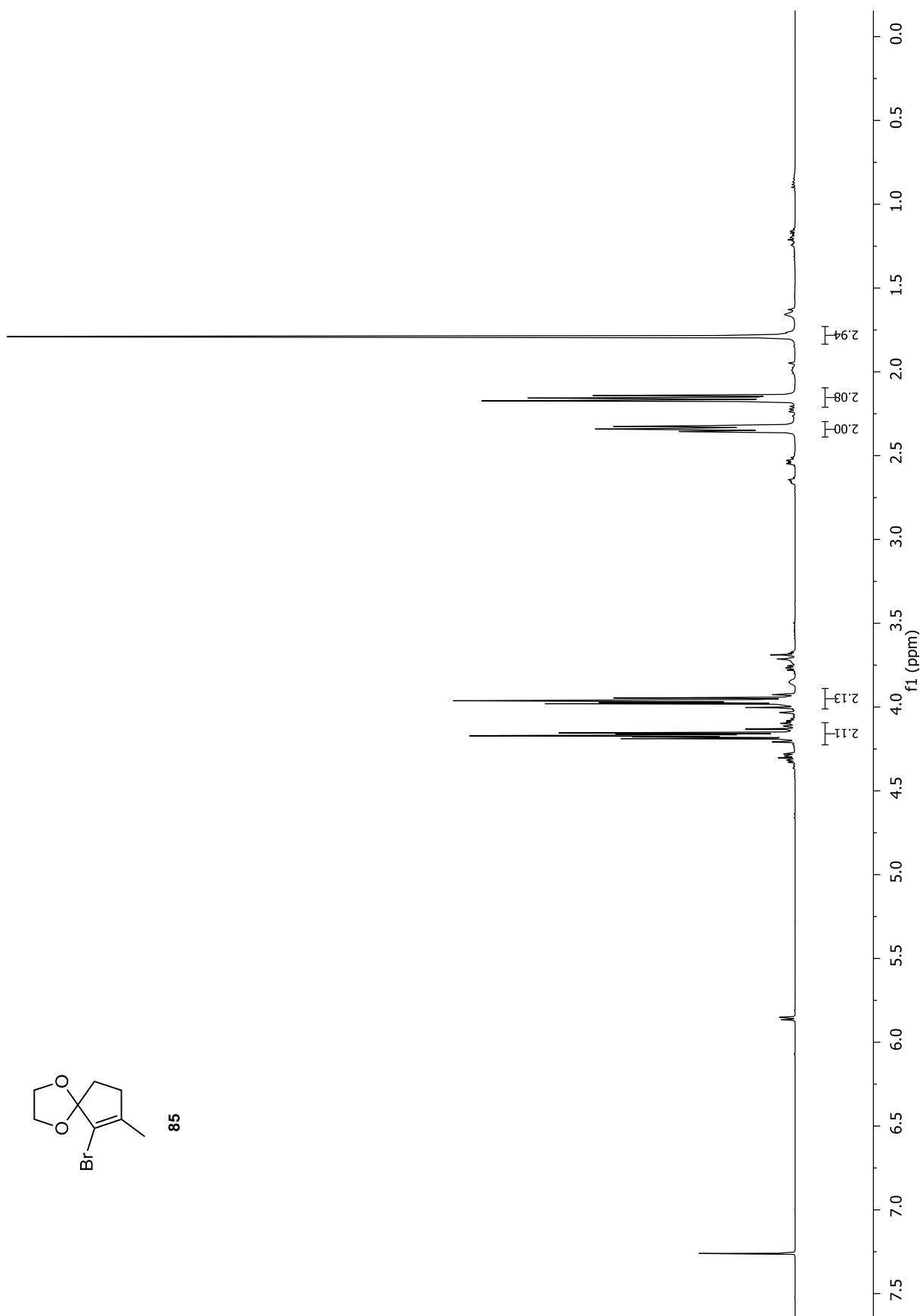


Anhang

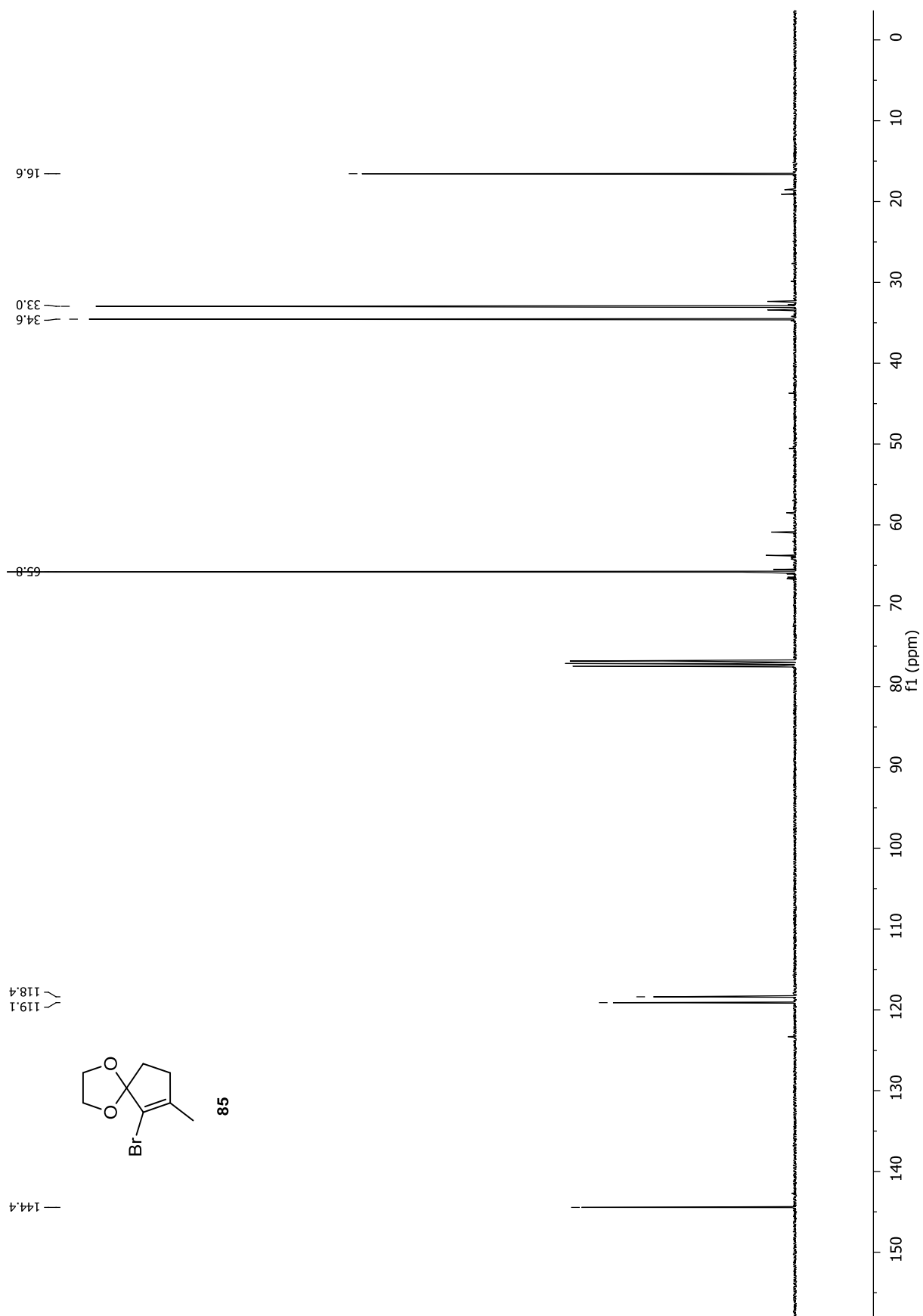


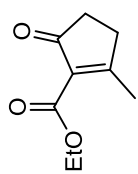


85

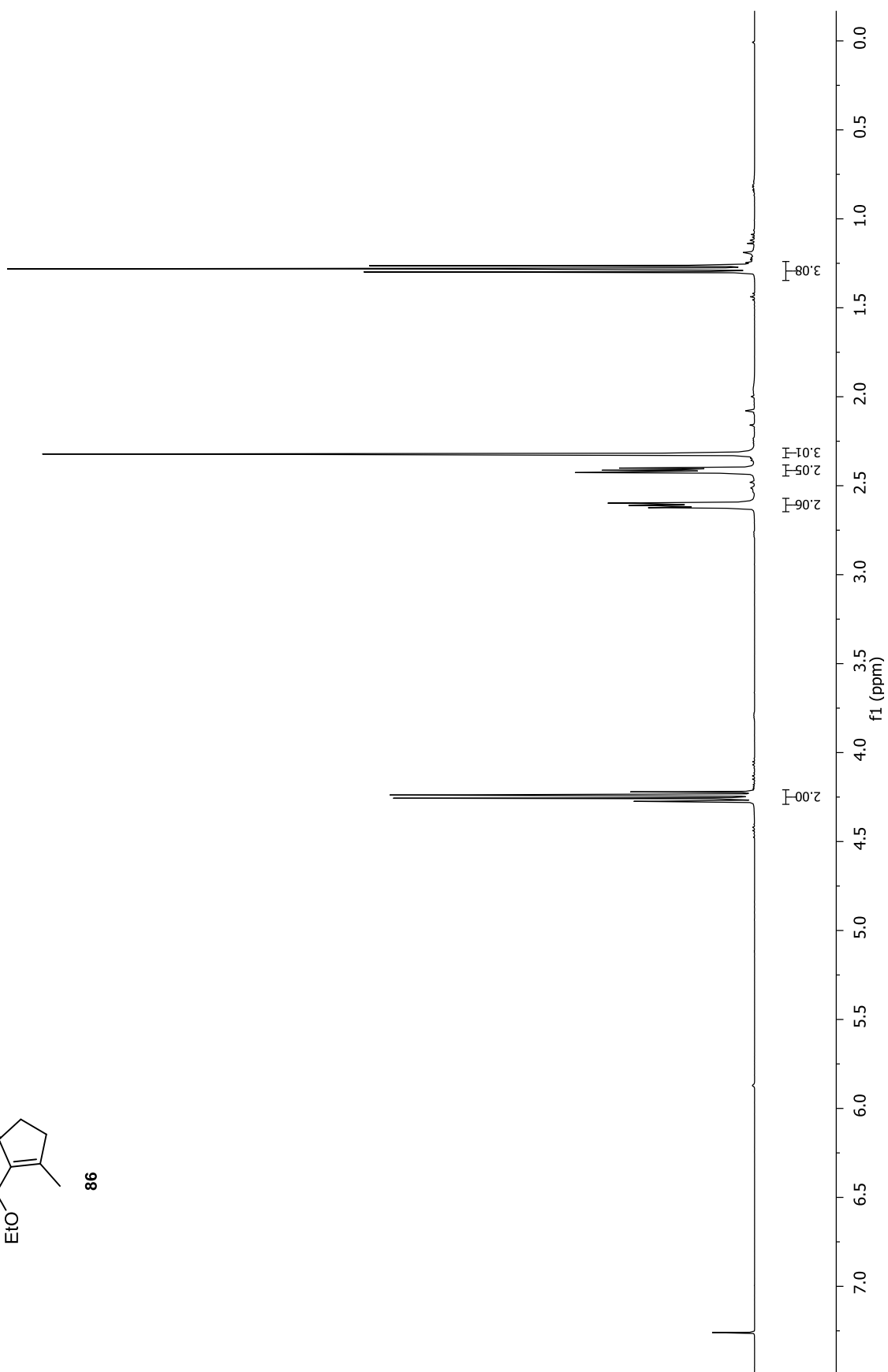


Anhang

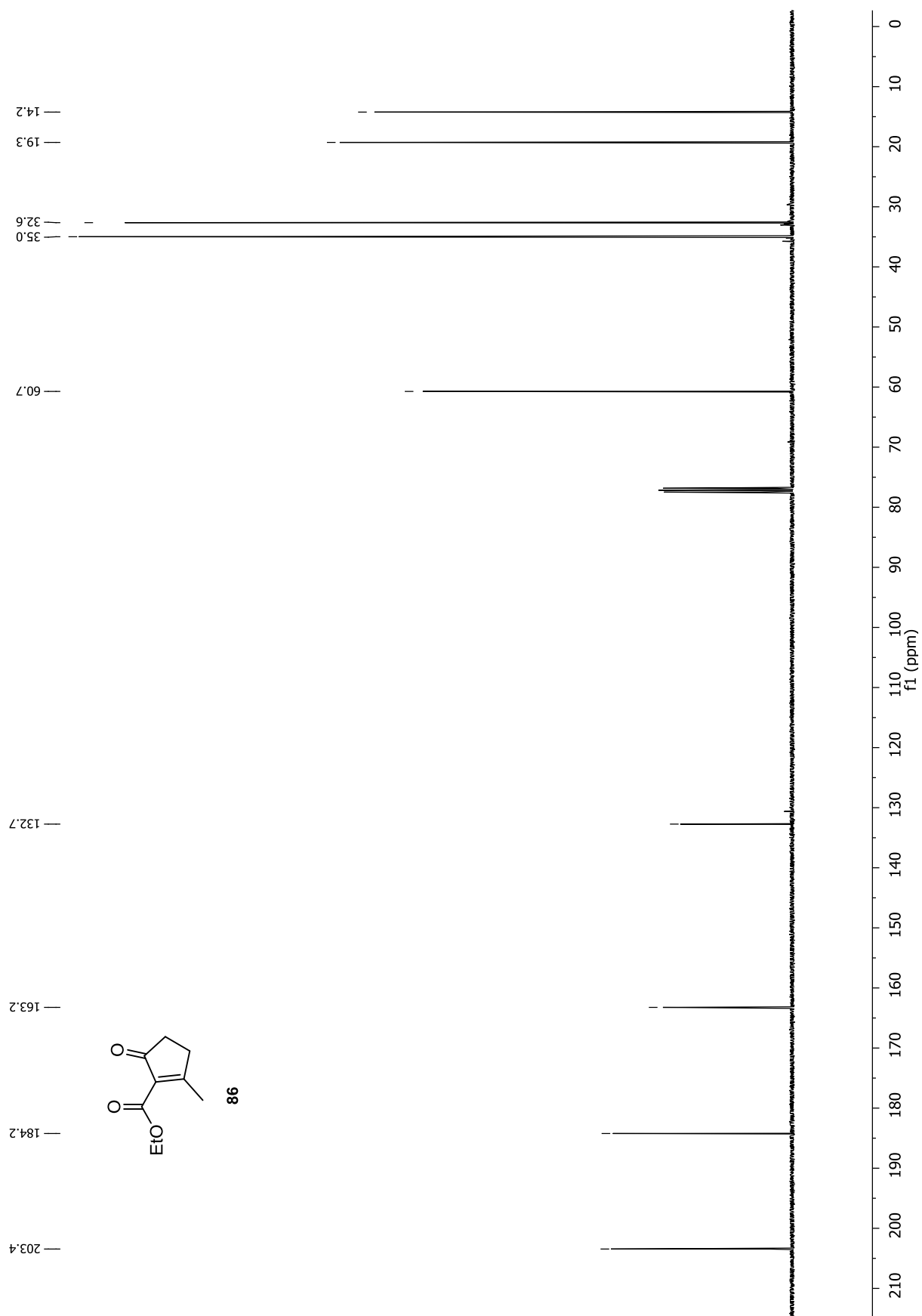


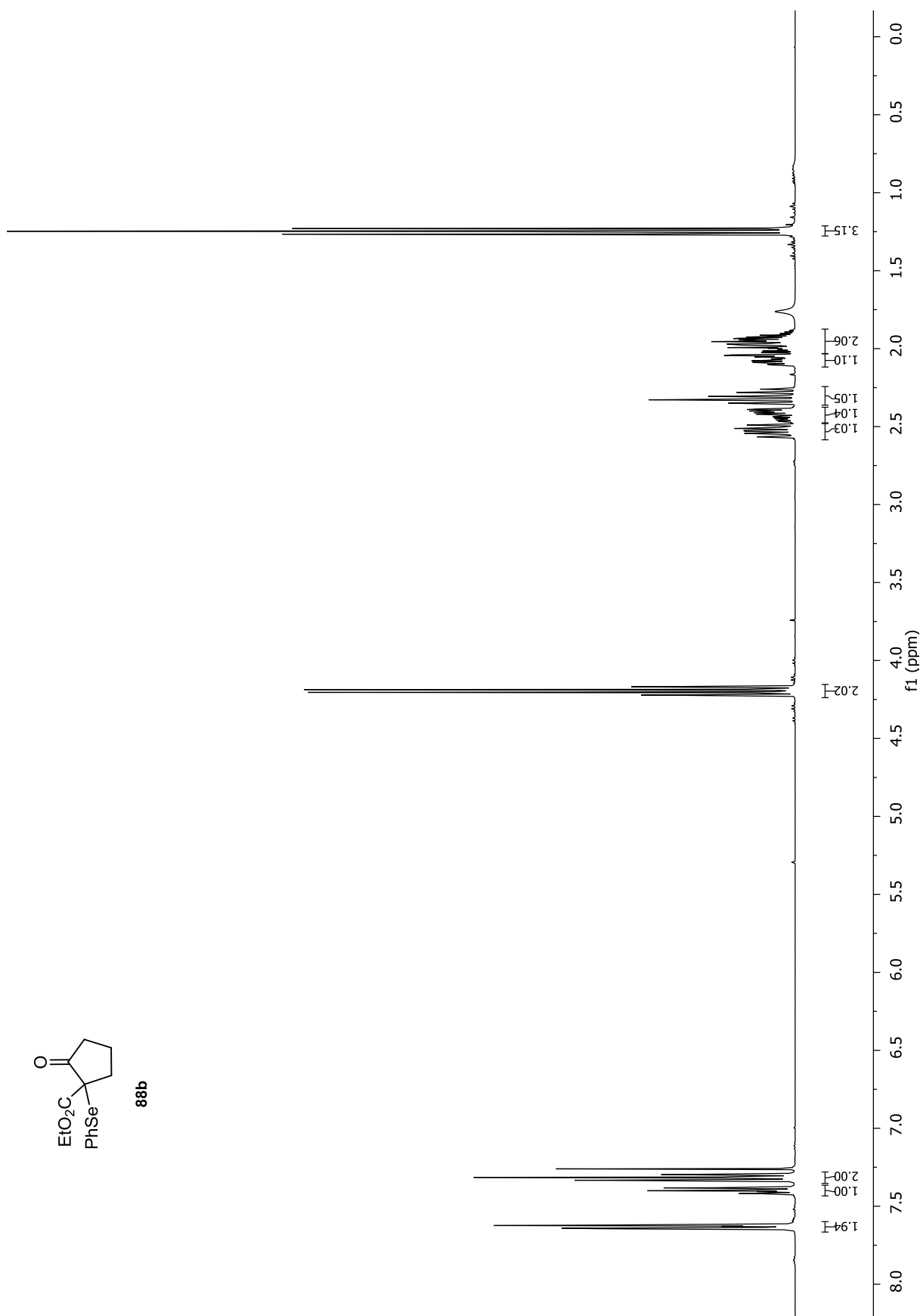
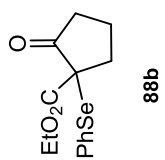


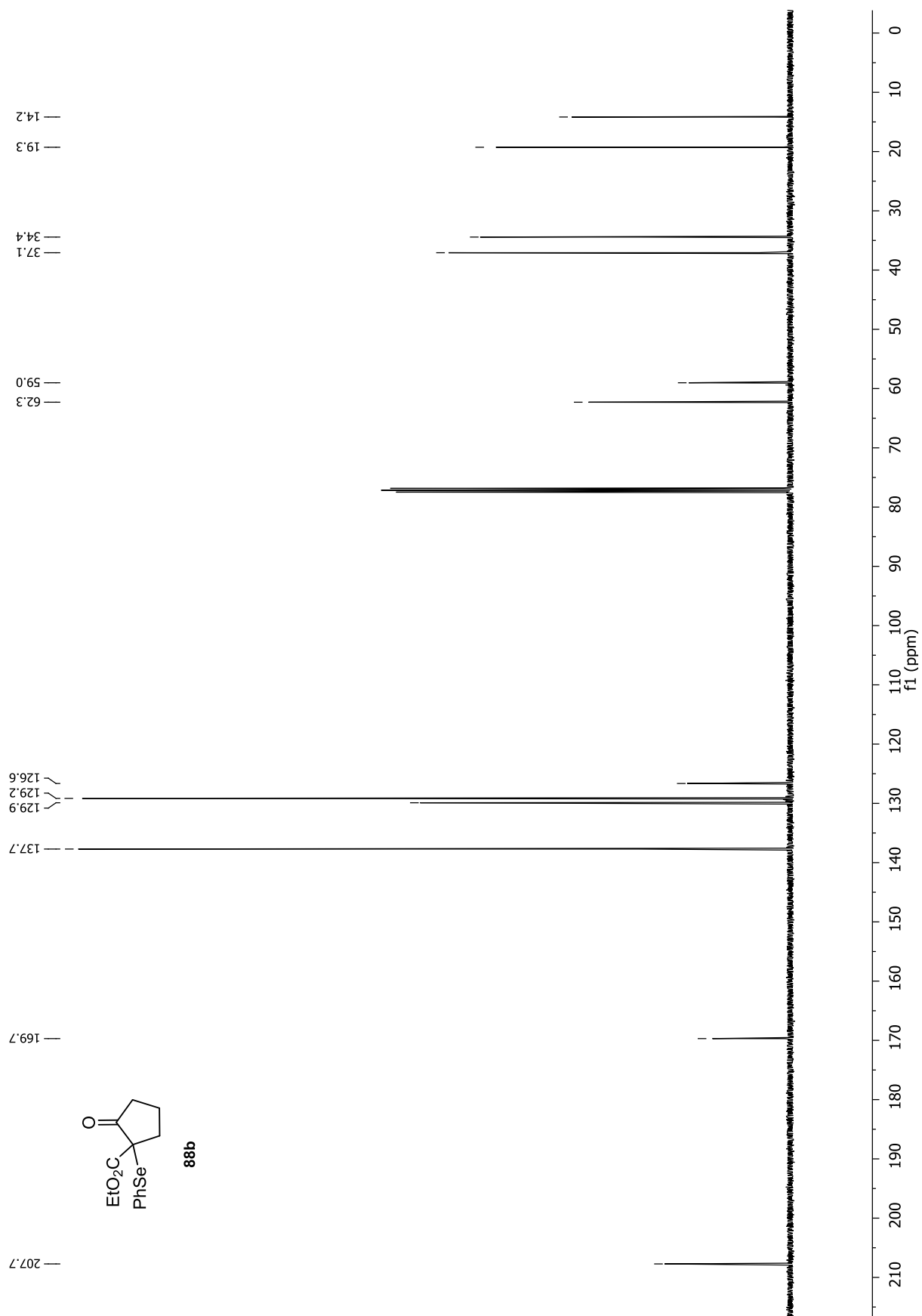
86

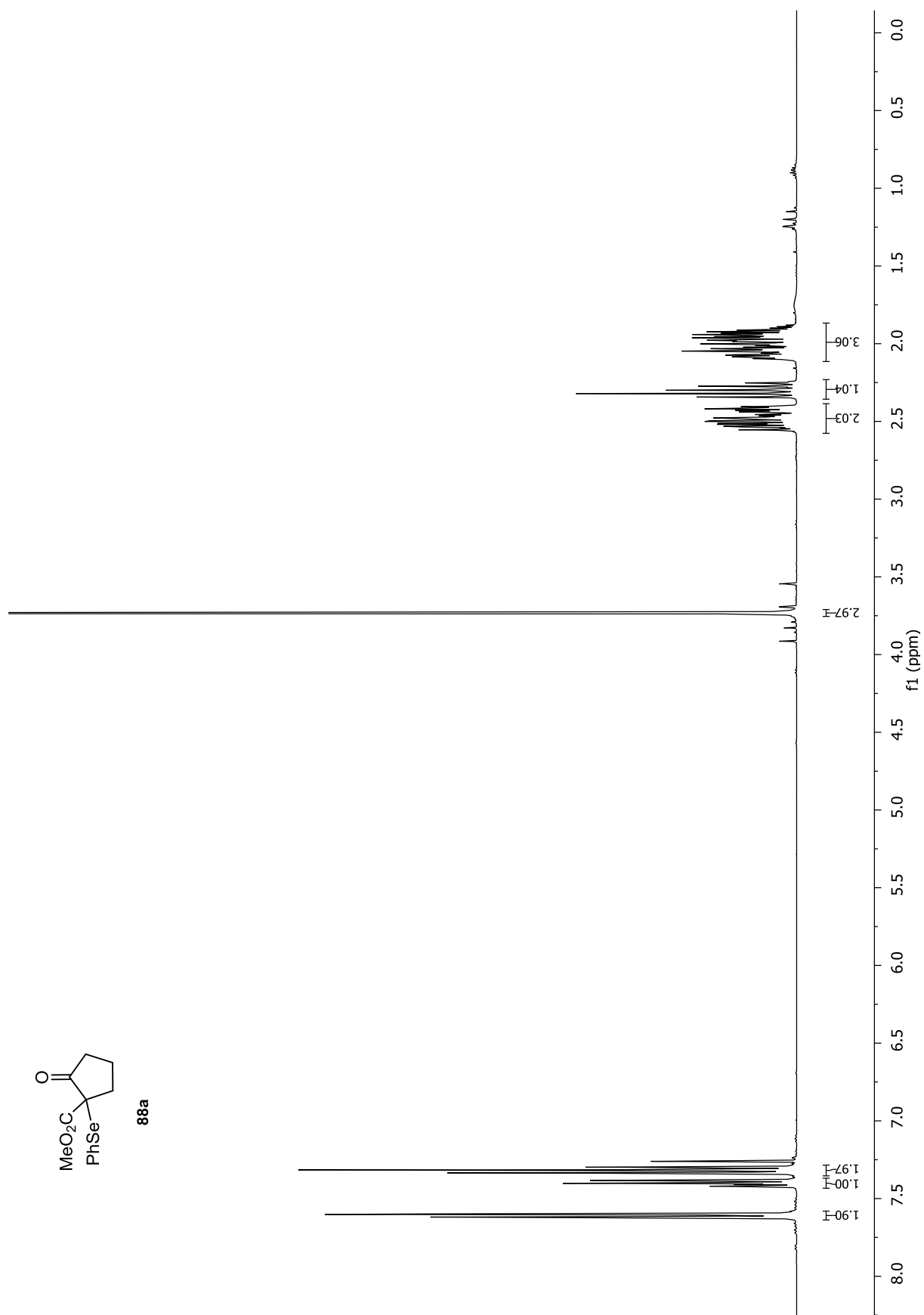


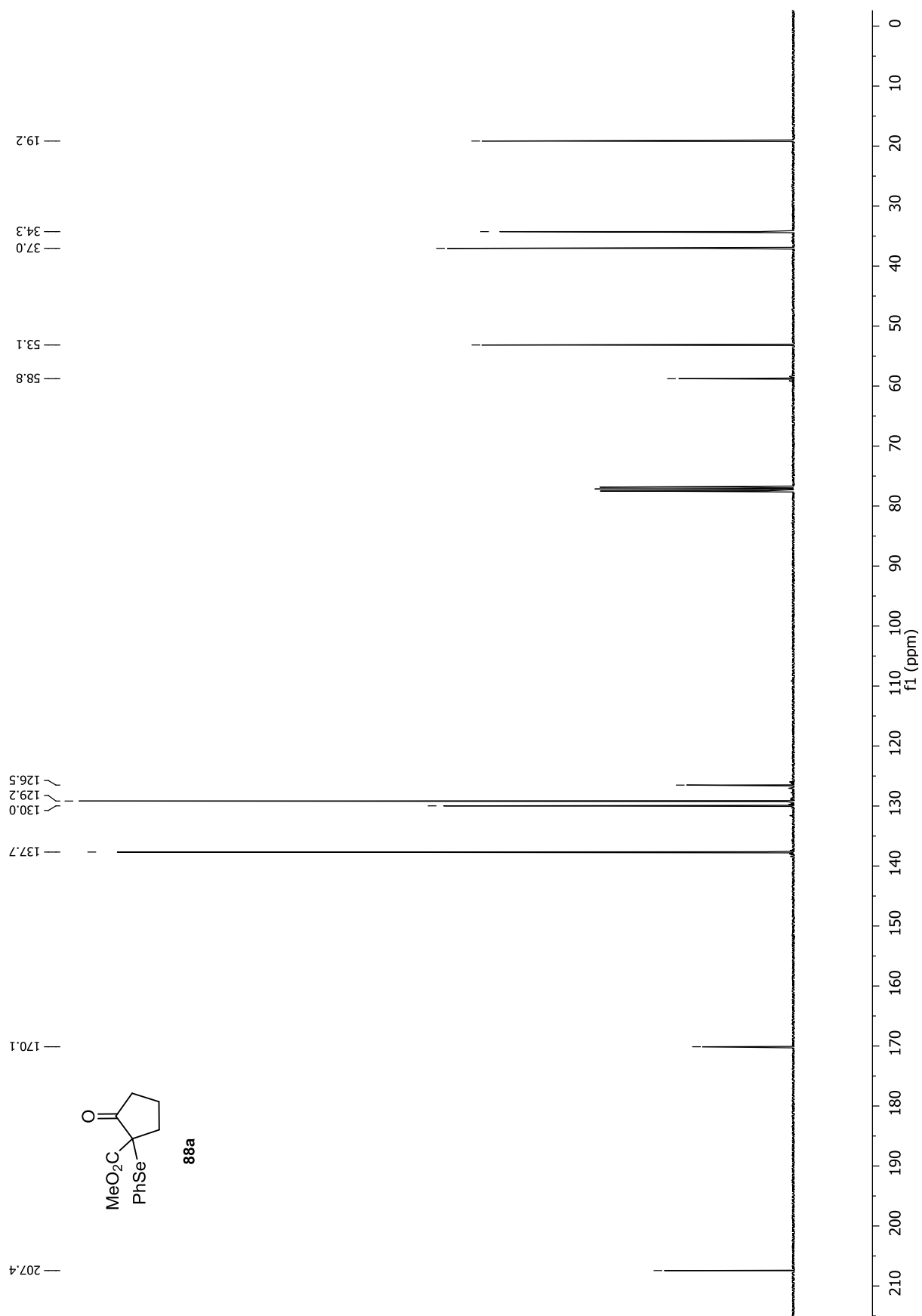
Anhang

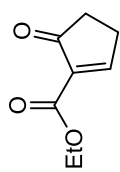
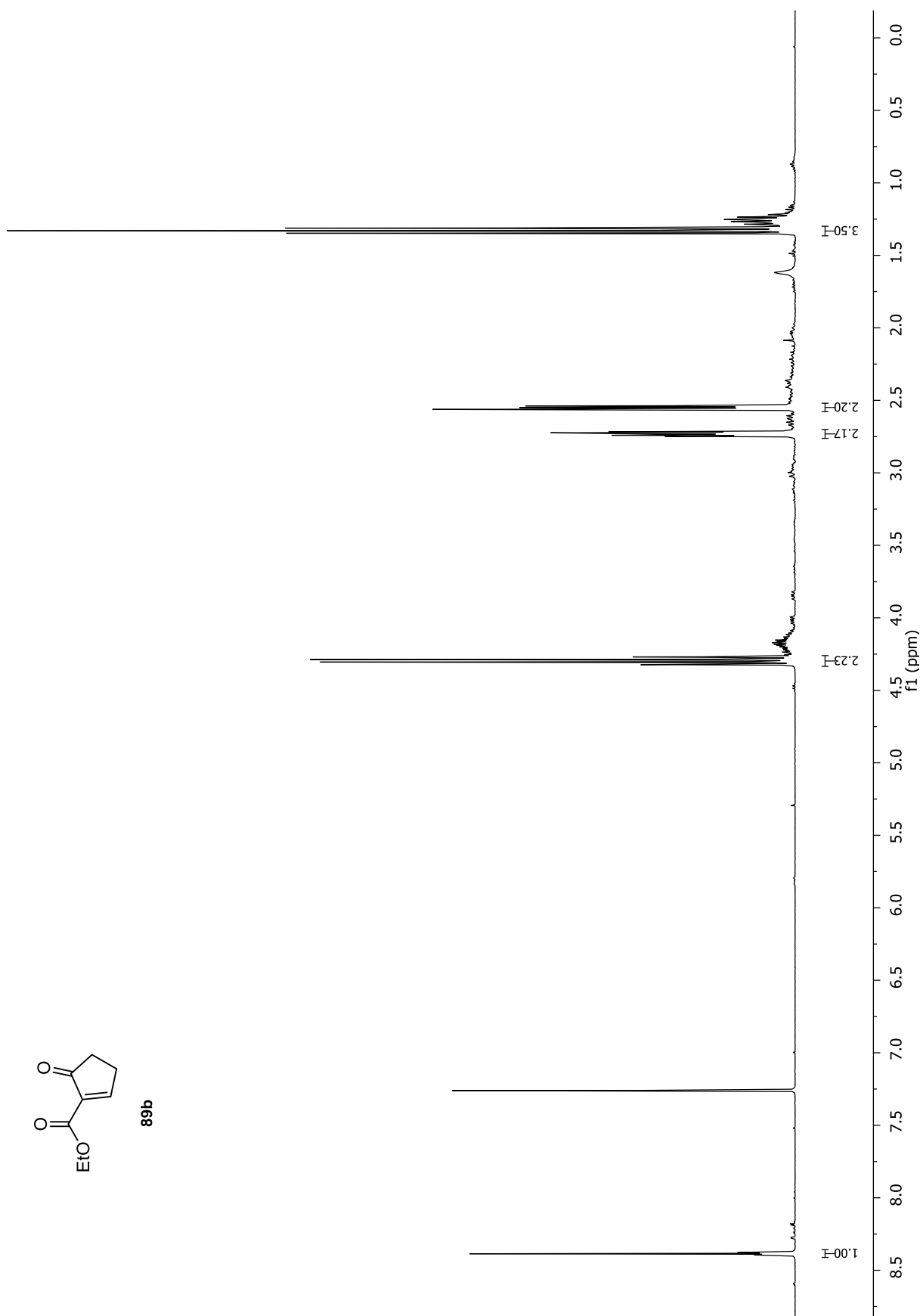






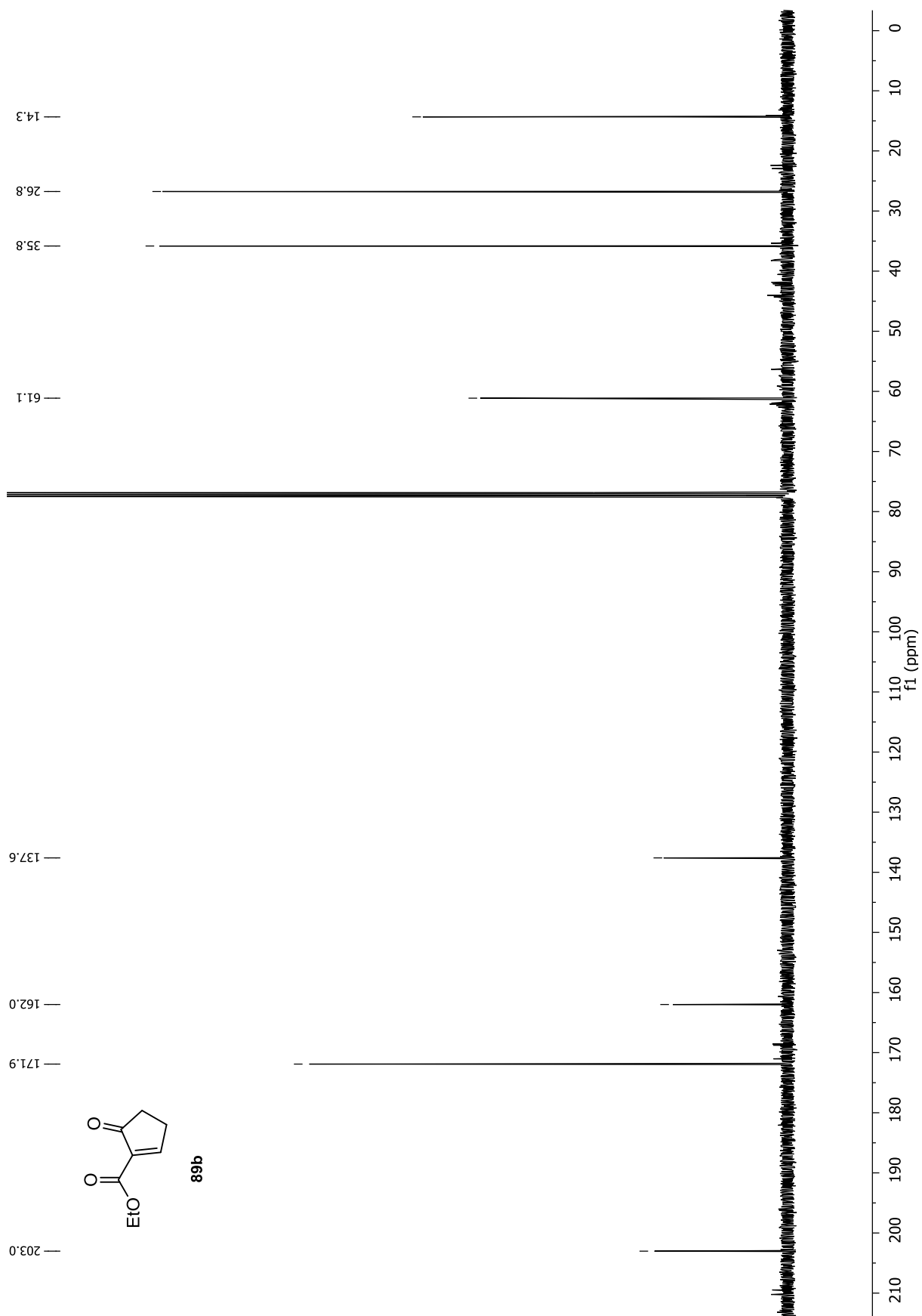


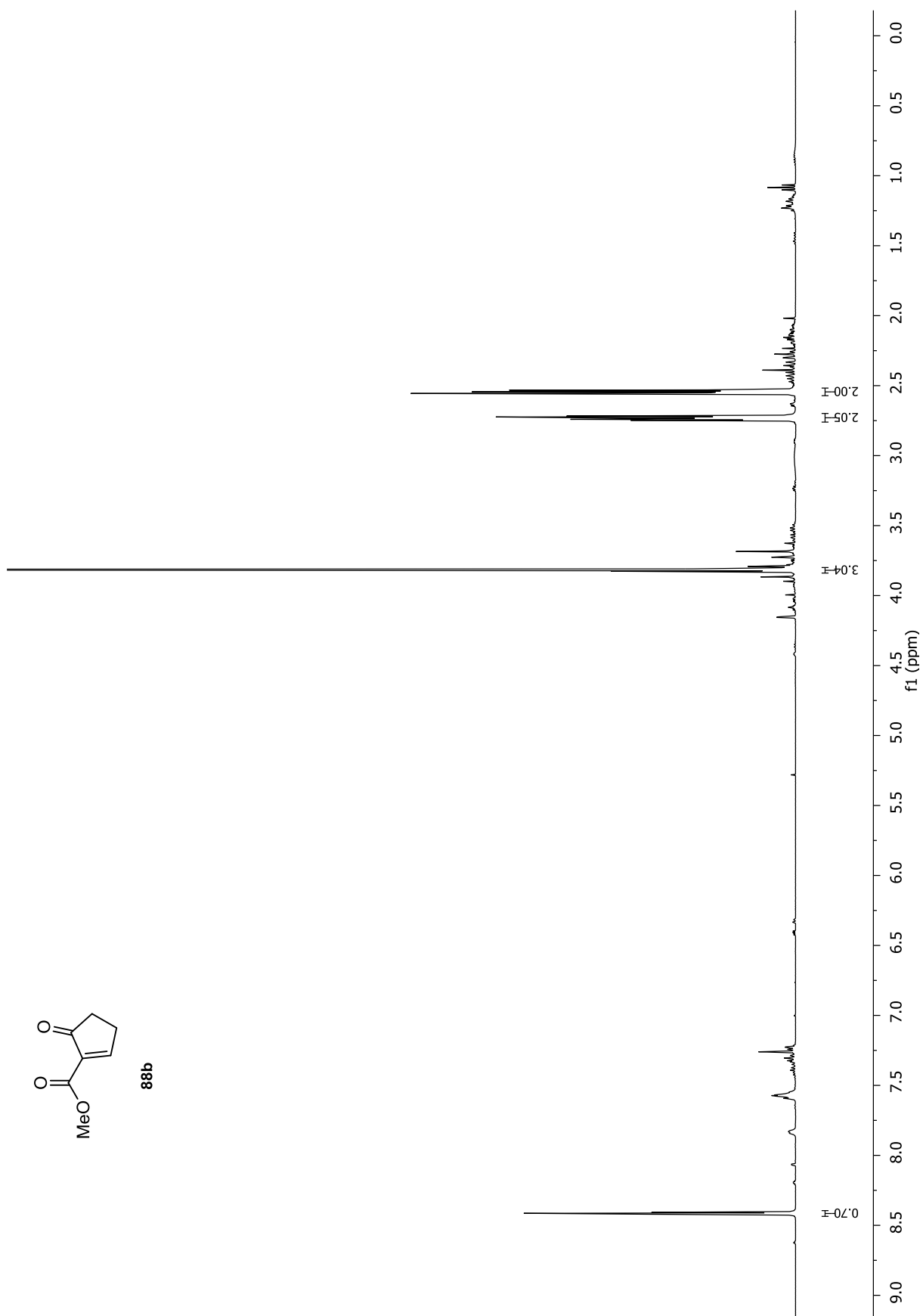


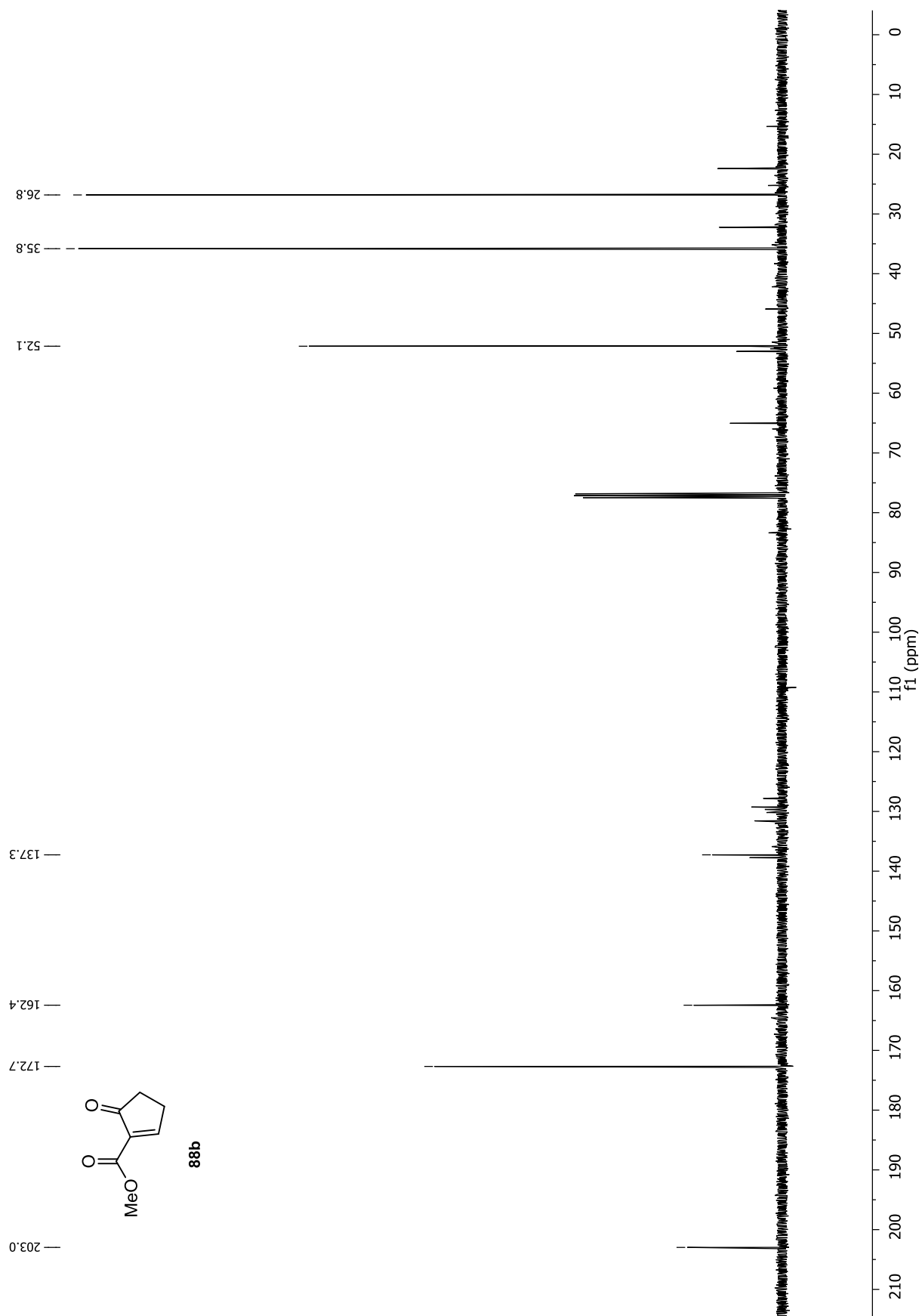


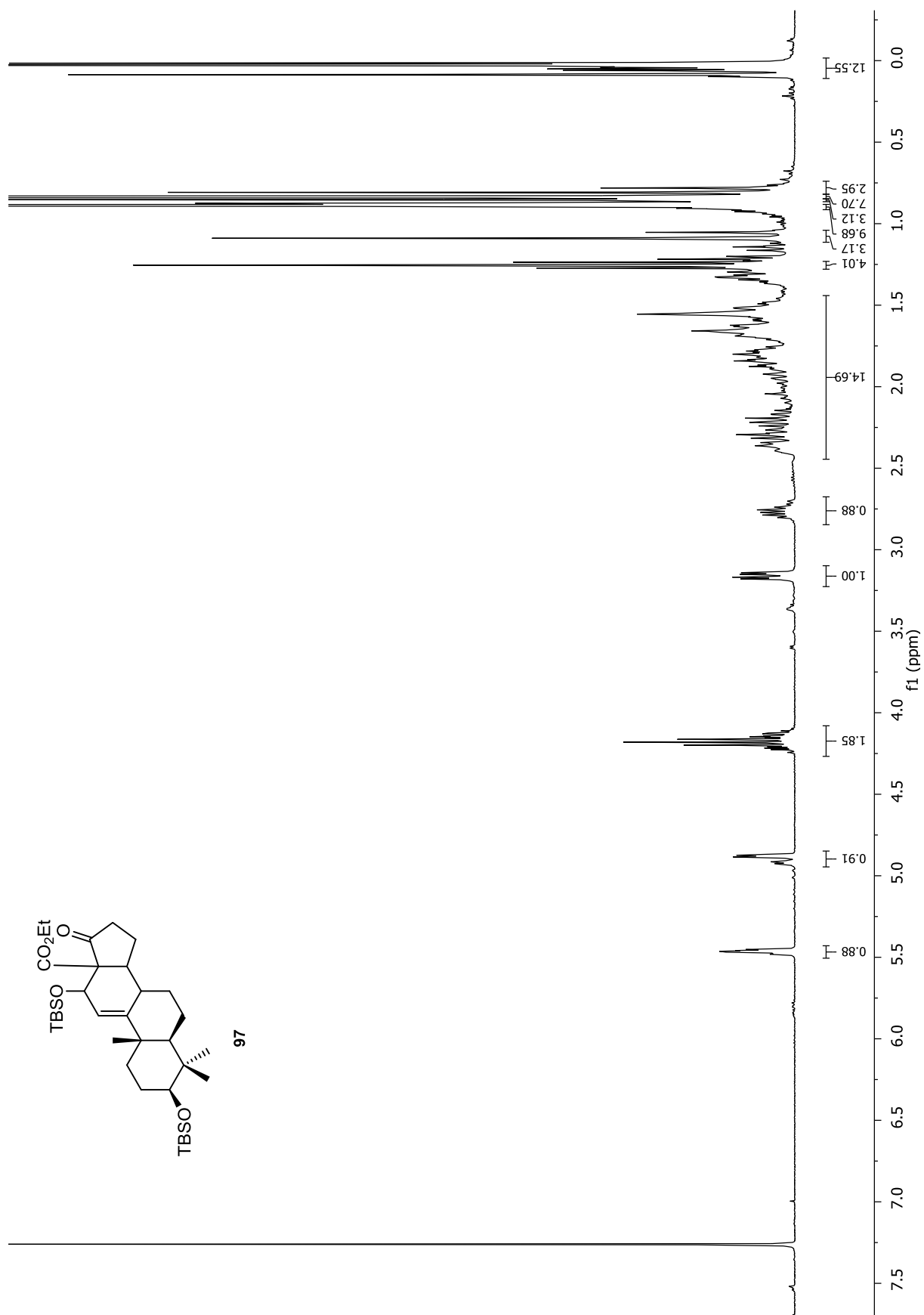
89b

Anhang

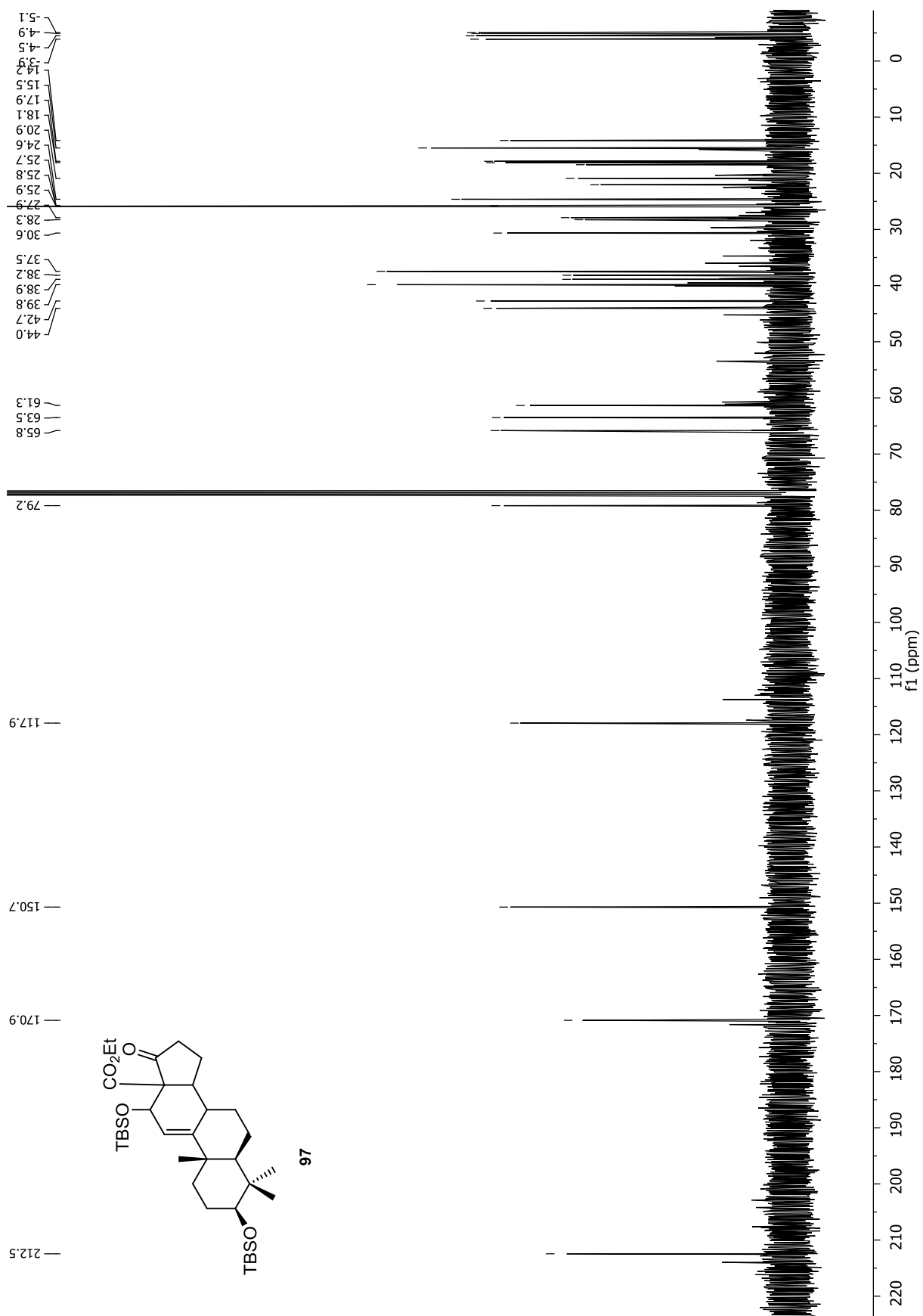


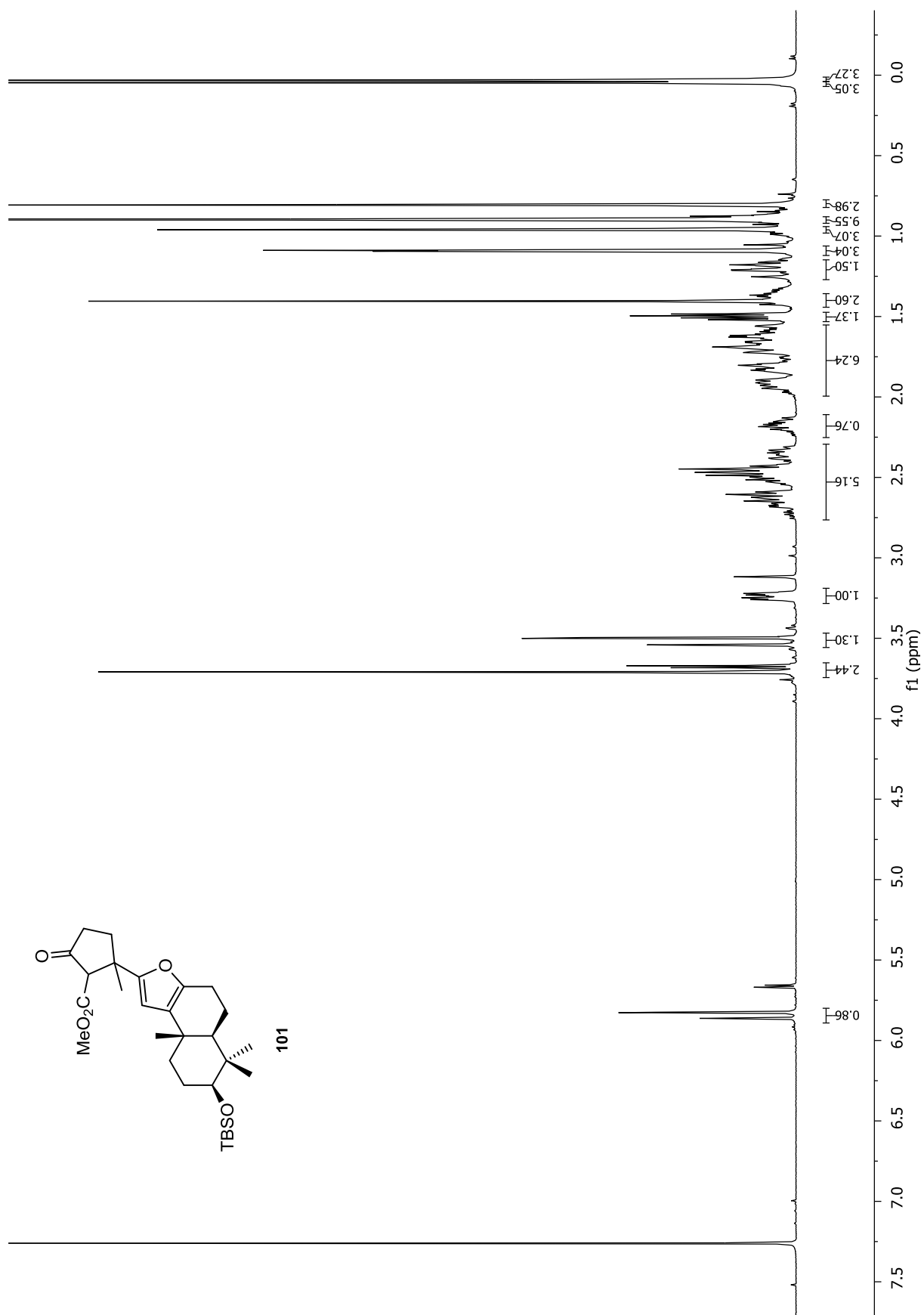




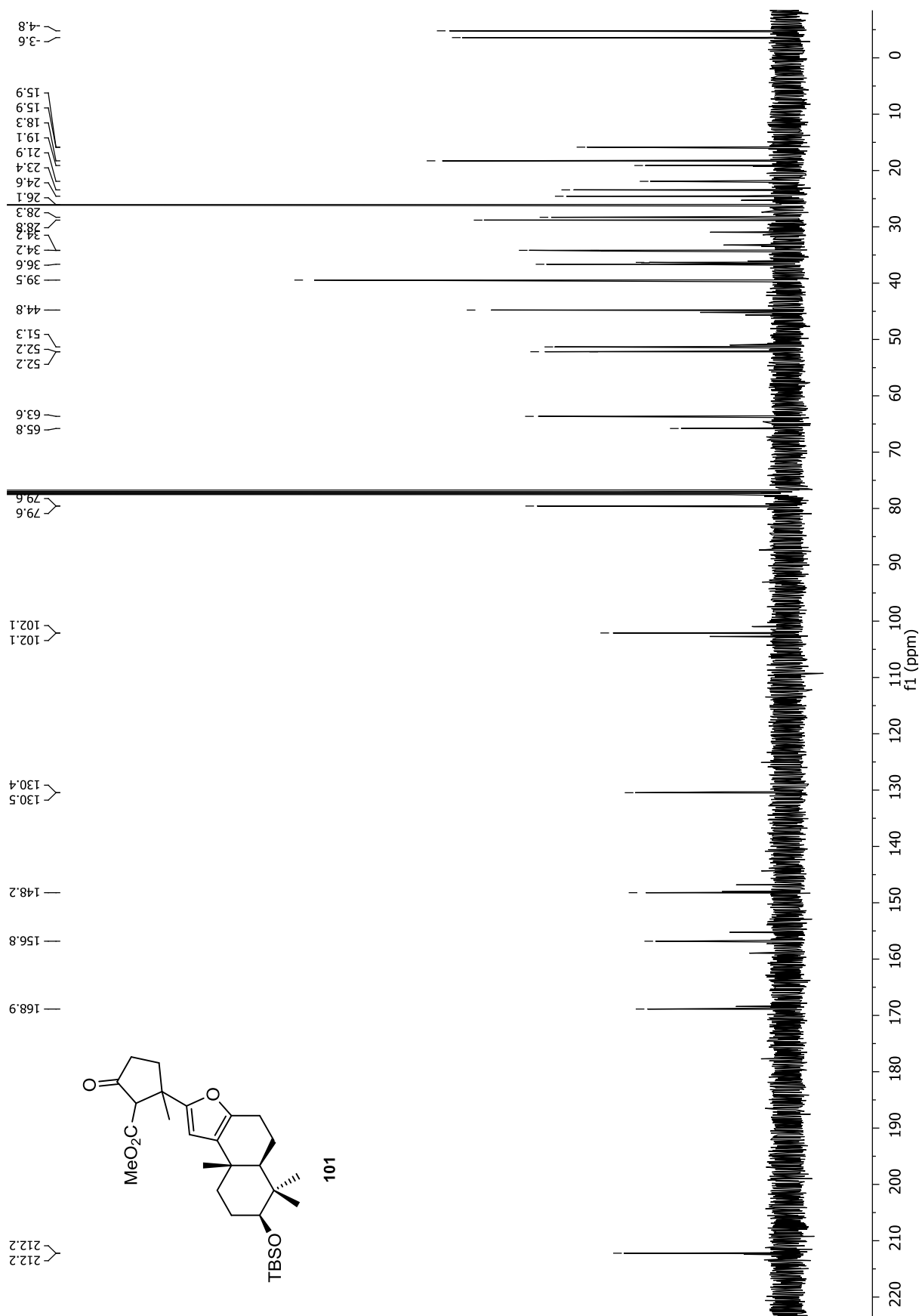


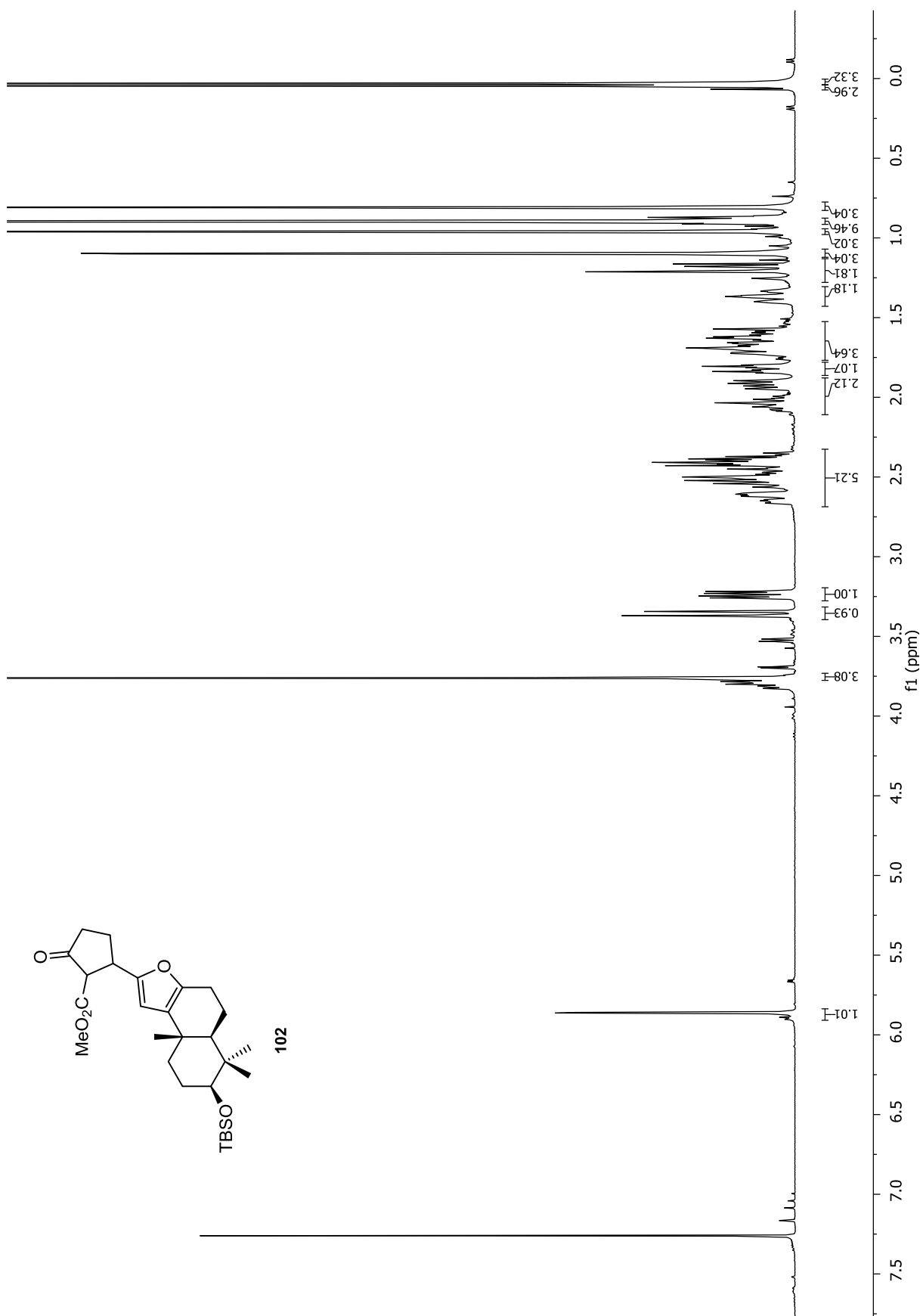
Anhang



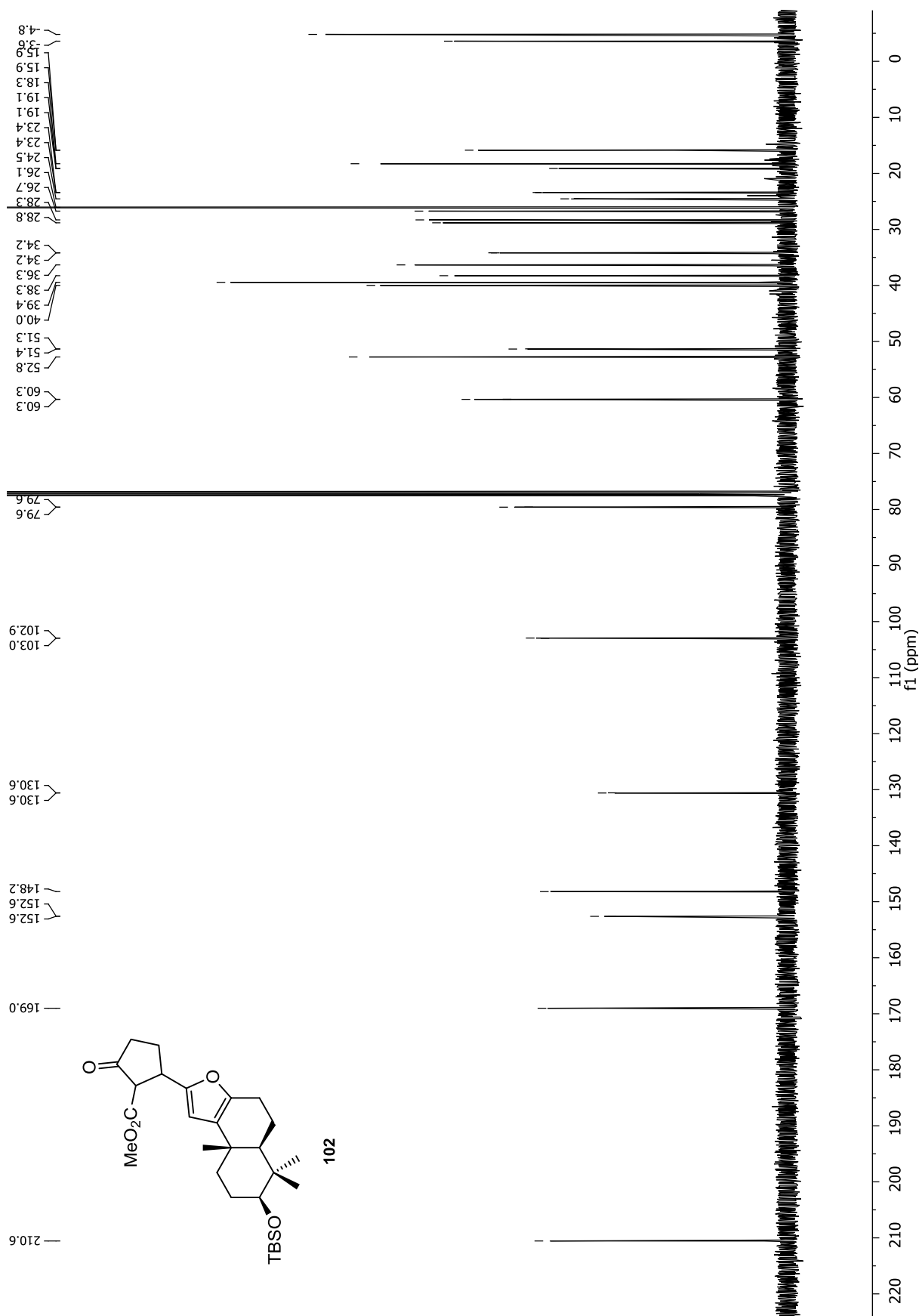


Anhang

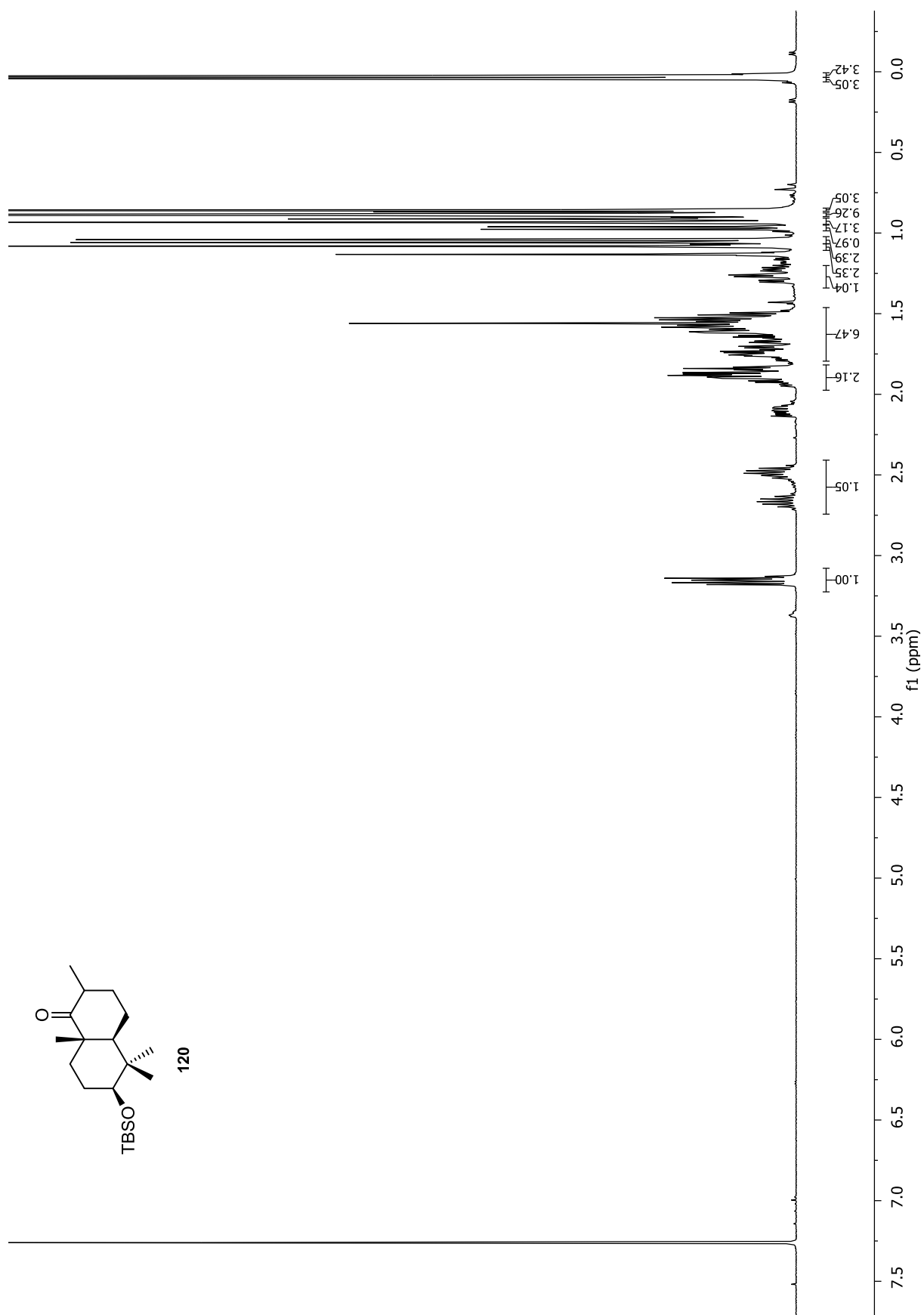




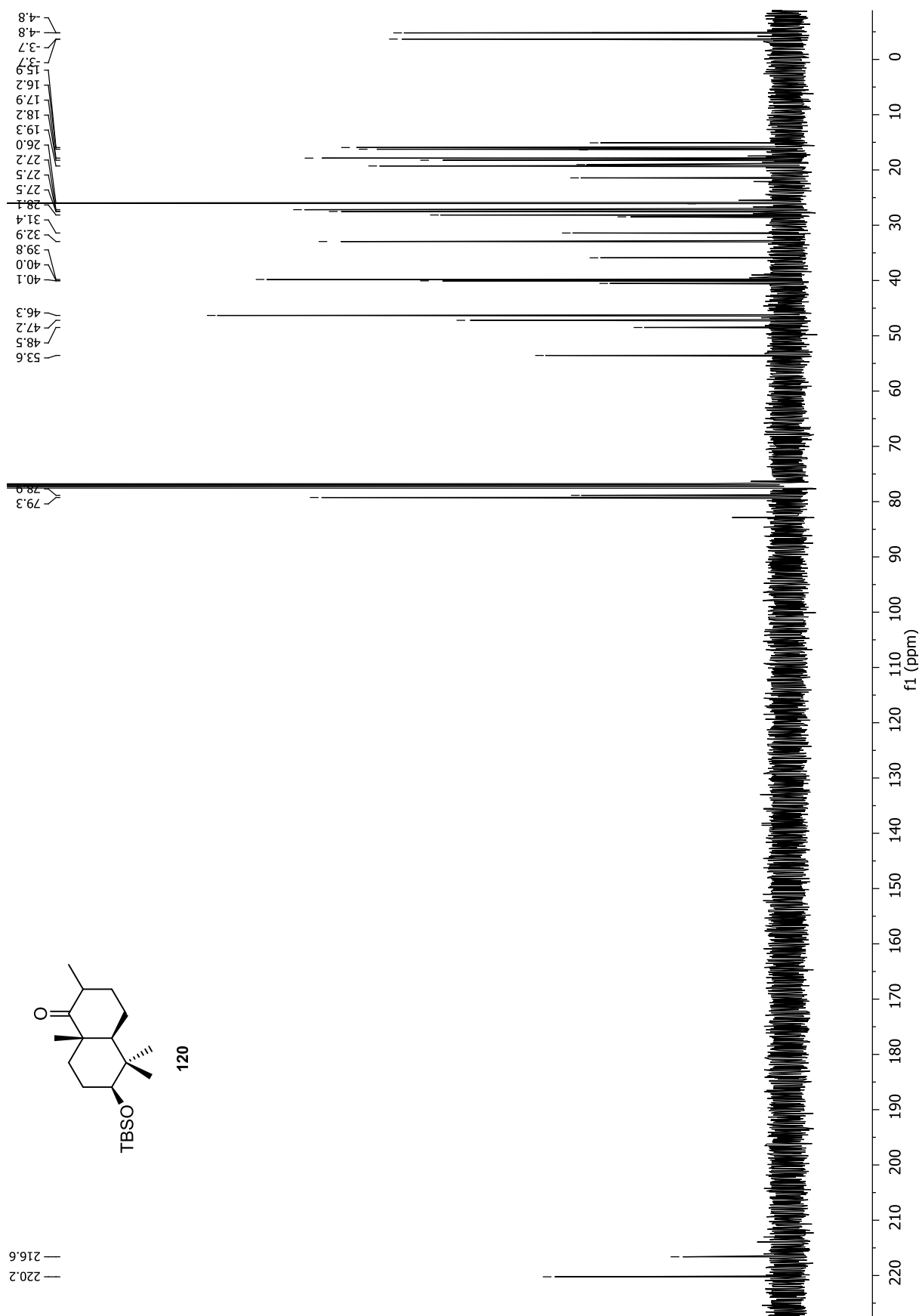
Anhang

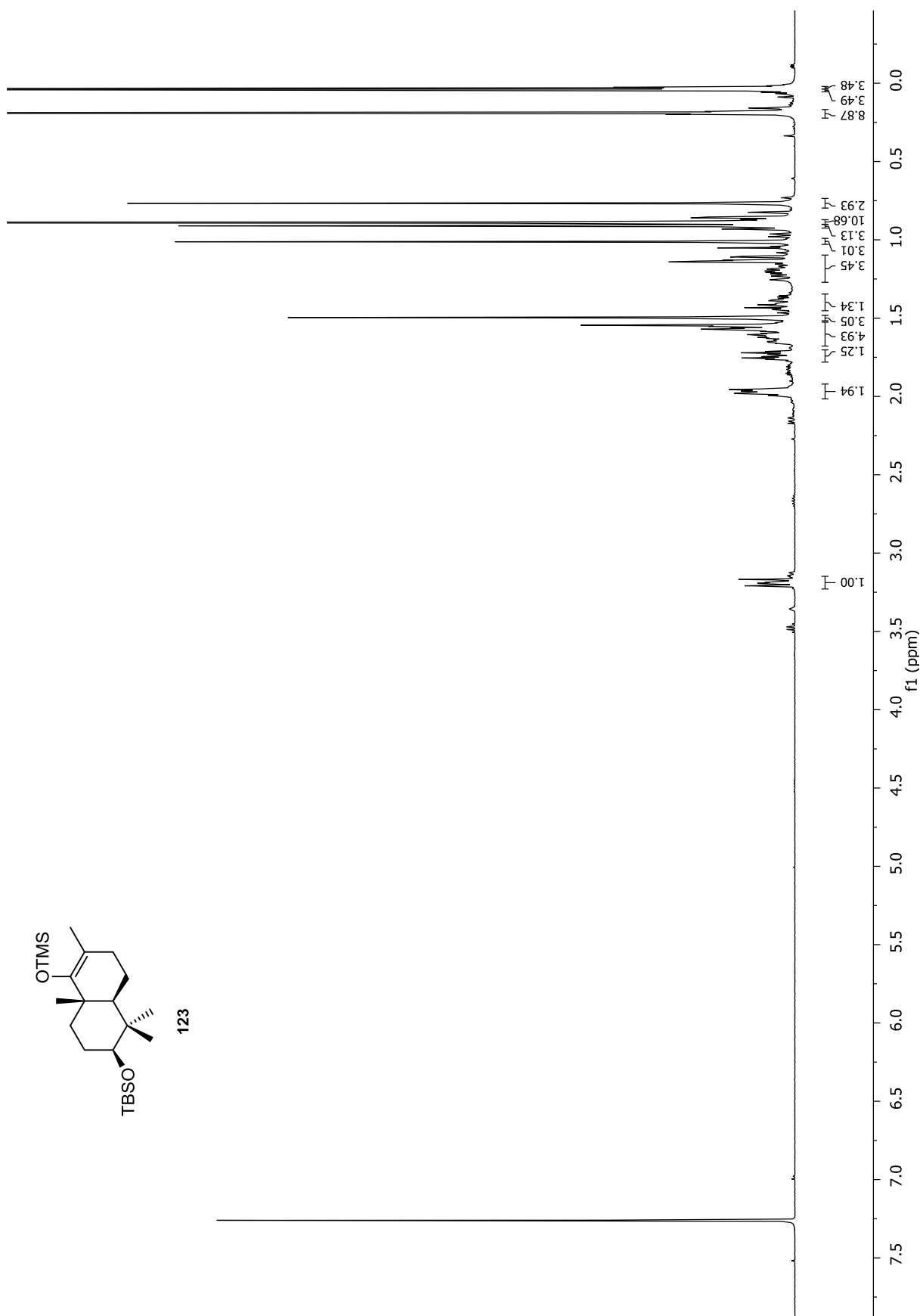


7.2 NMR-Spektren zu Kapitel 3.6

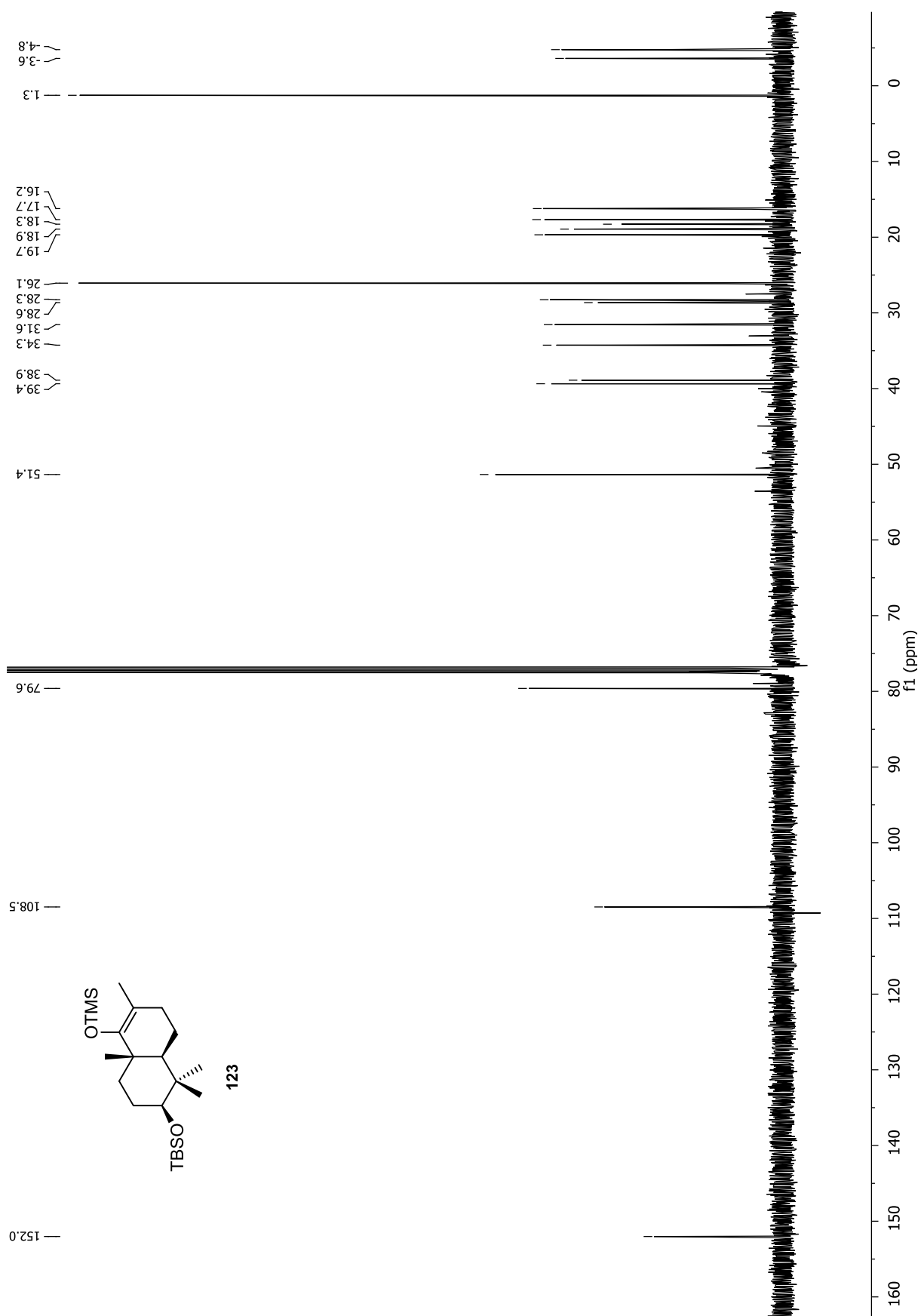


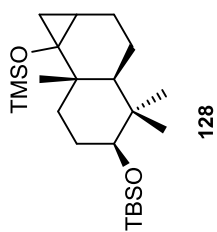
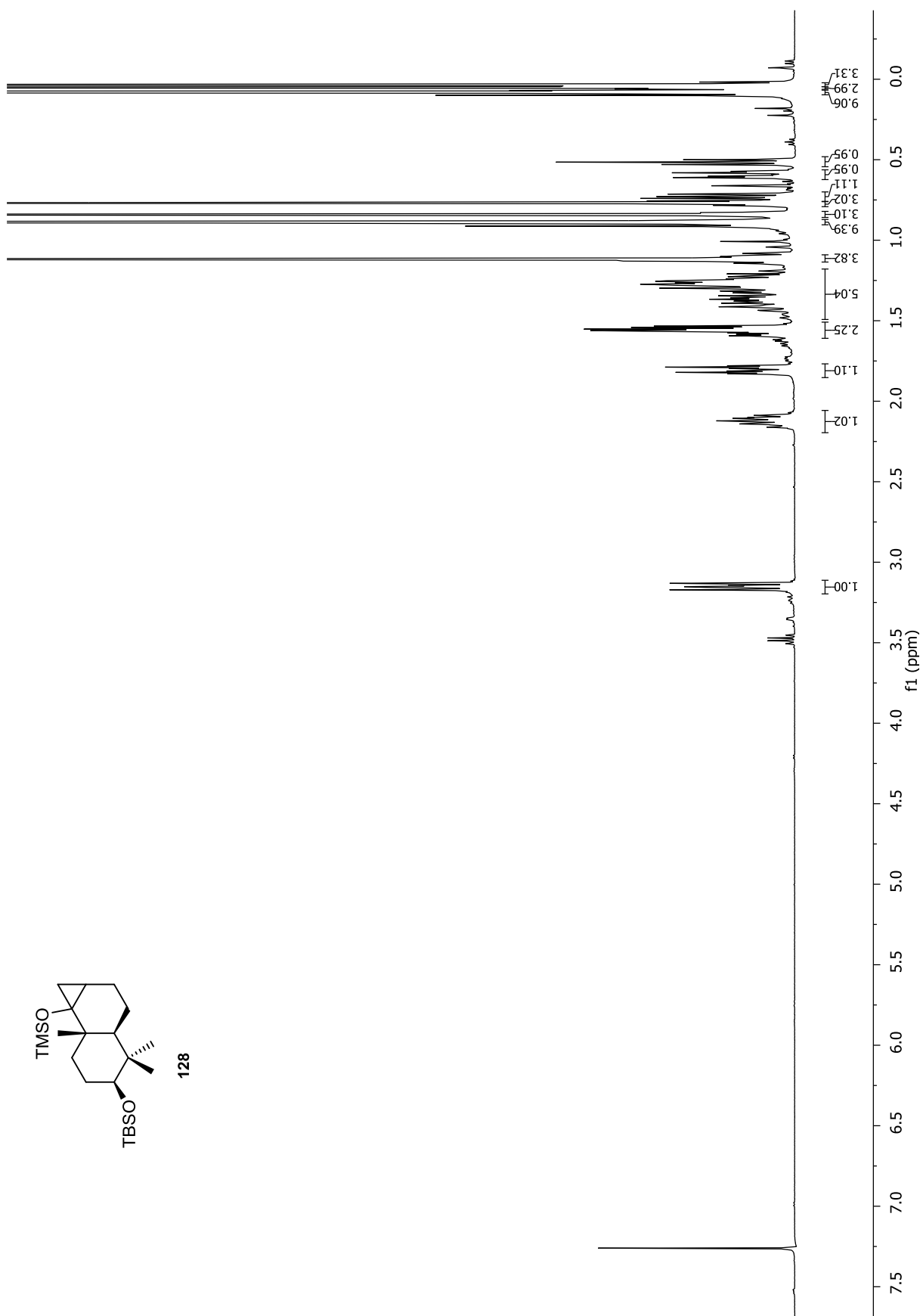
Anhang



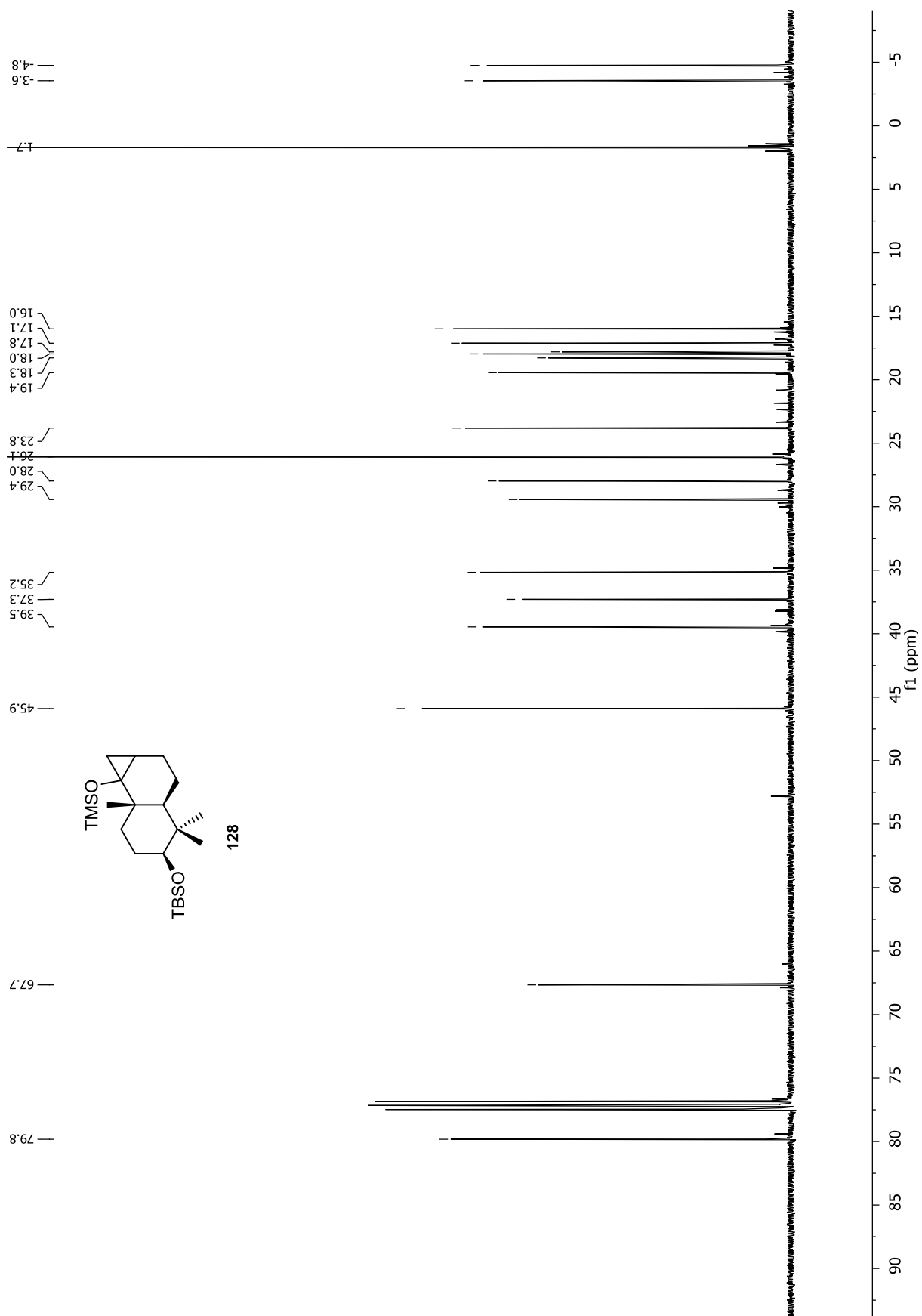


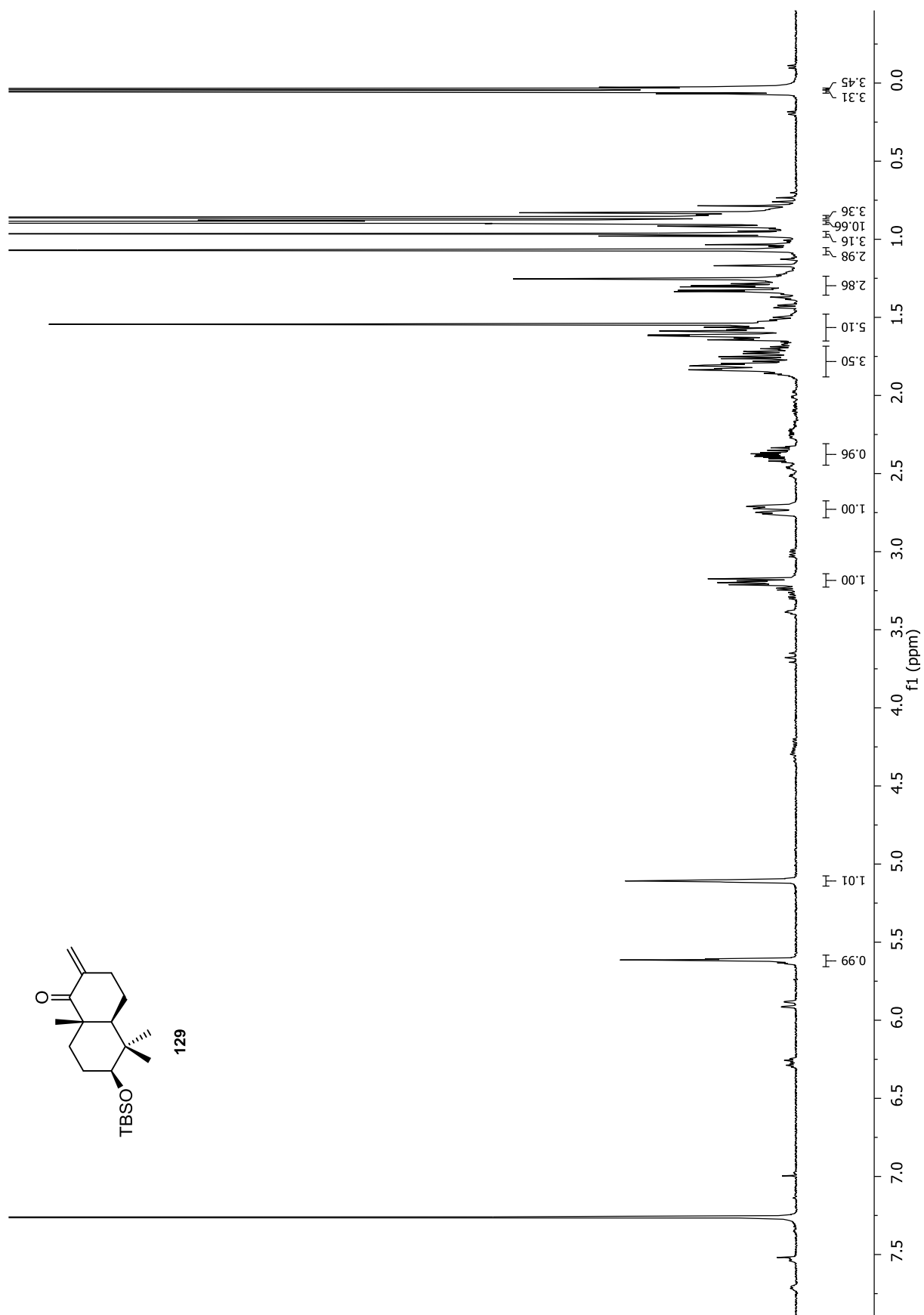
Anhang



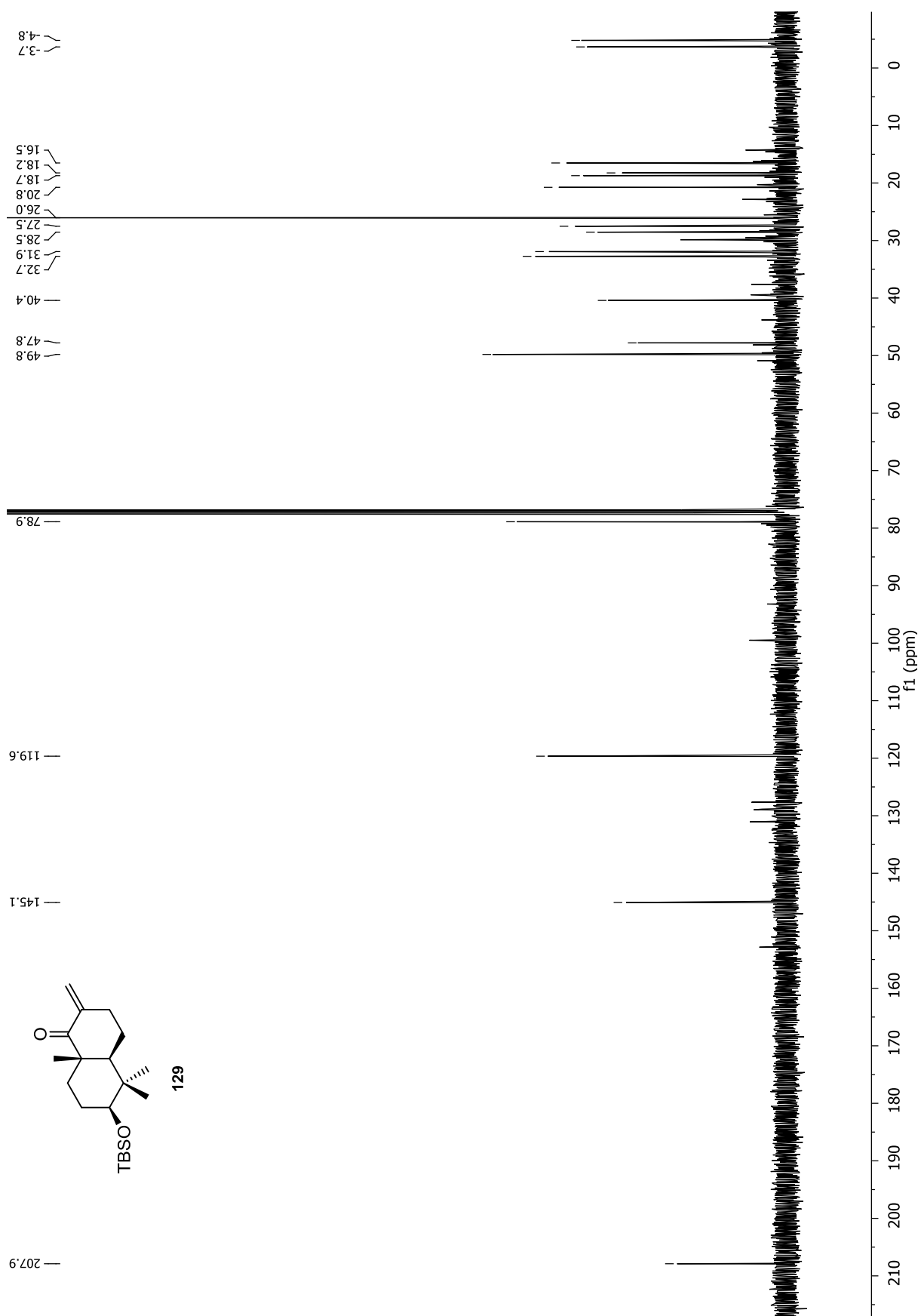


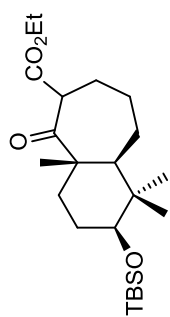
Anhang



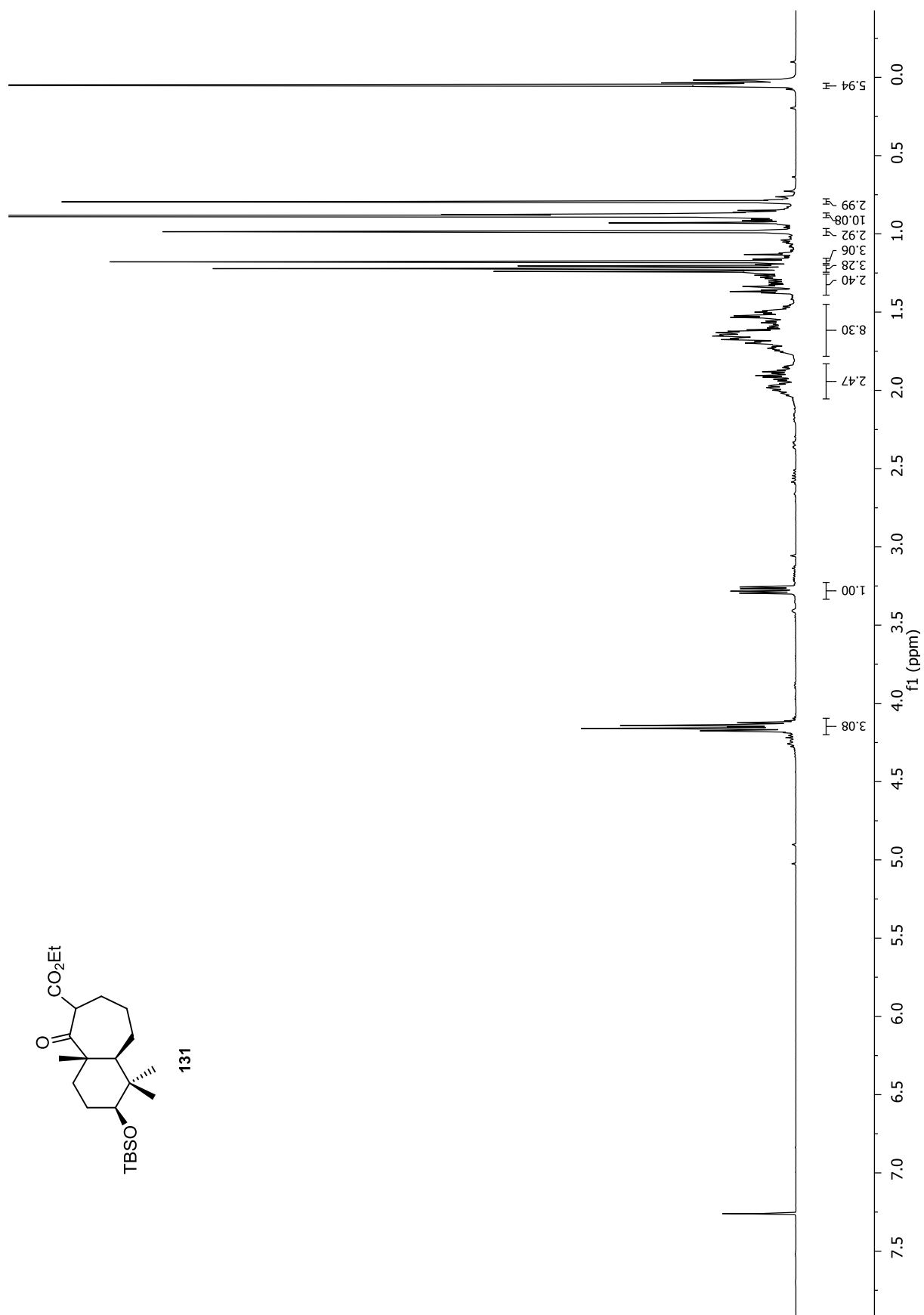


Anhang

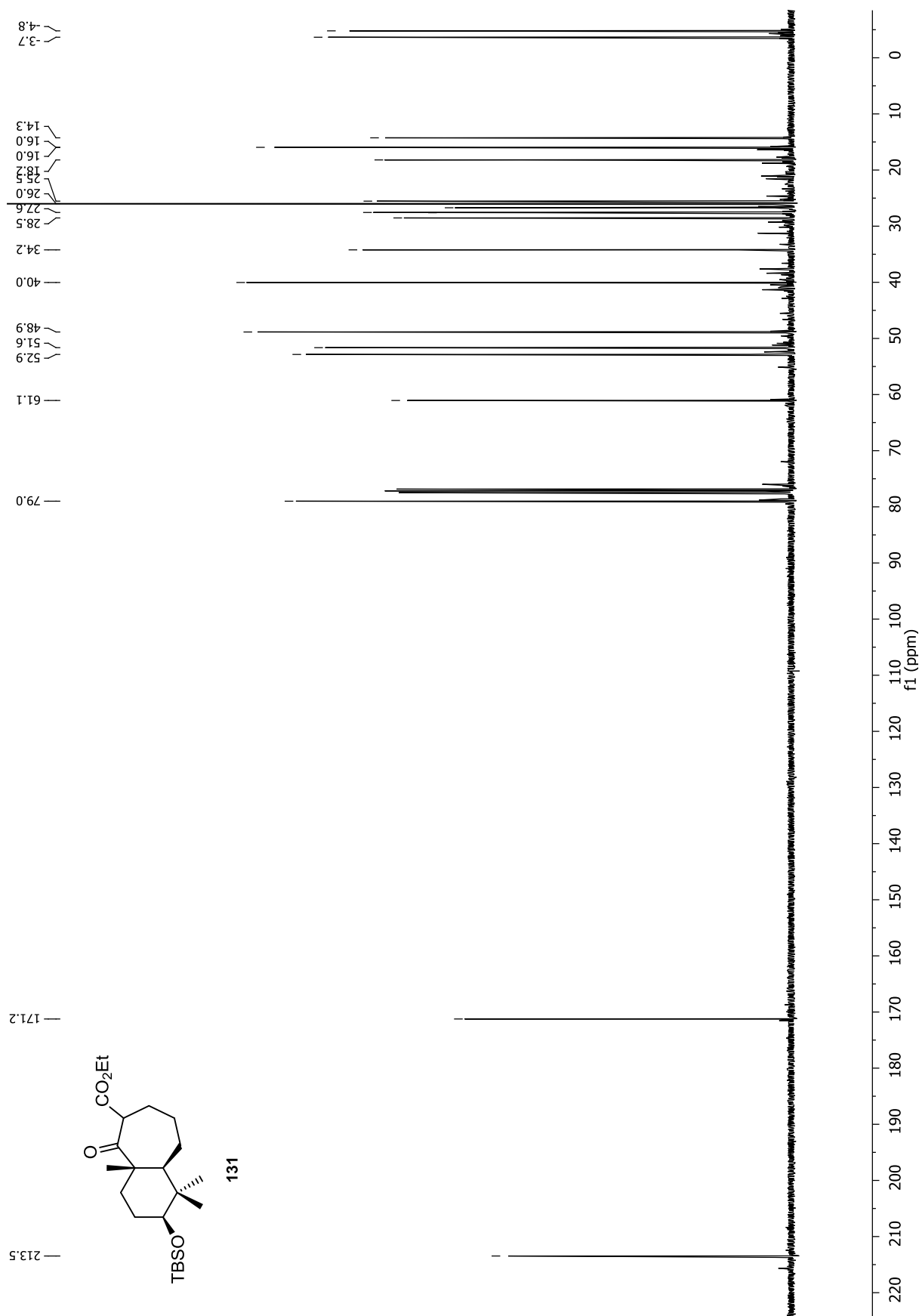


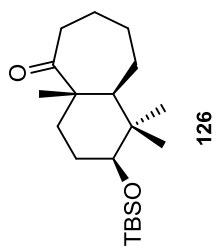
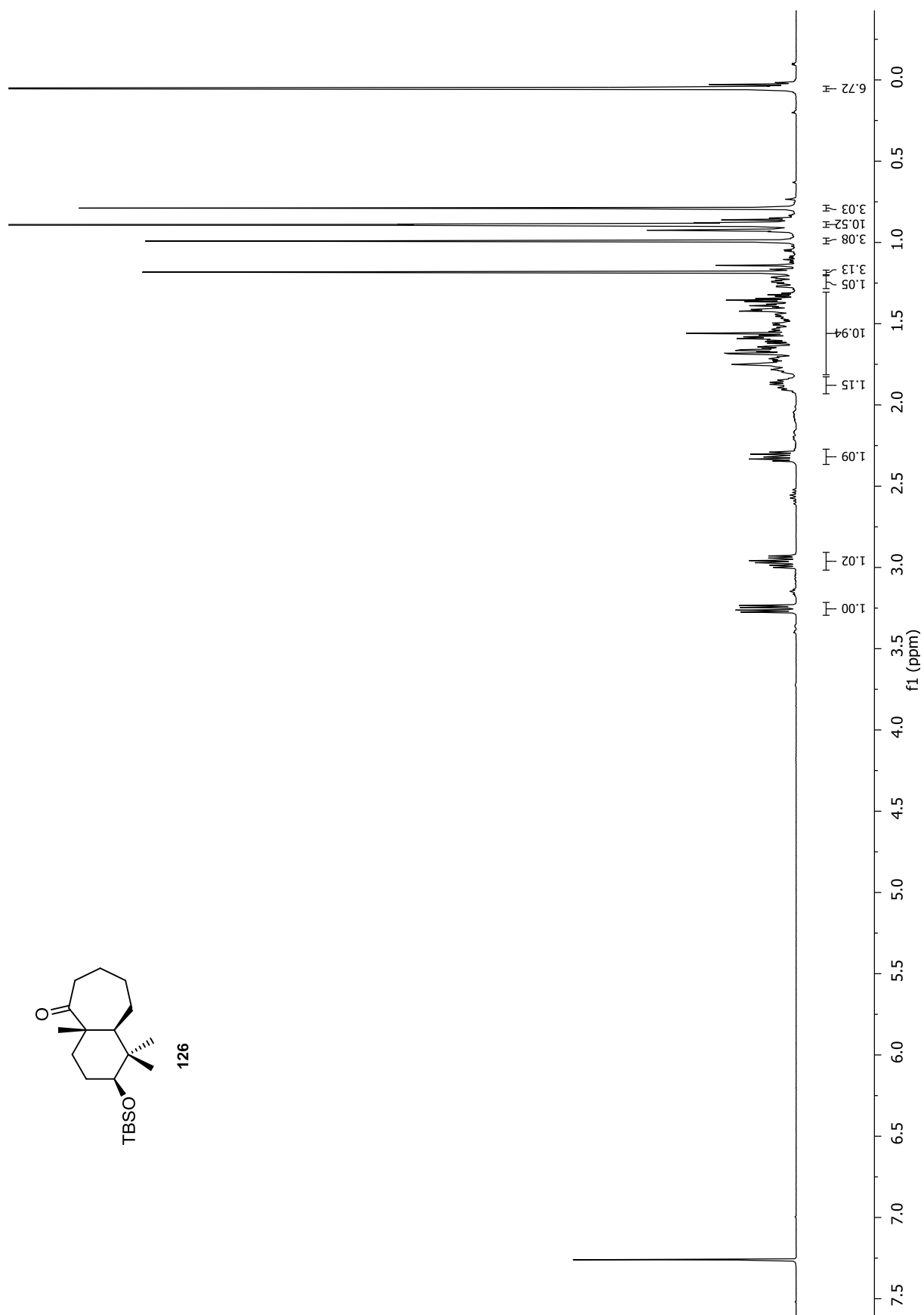


131

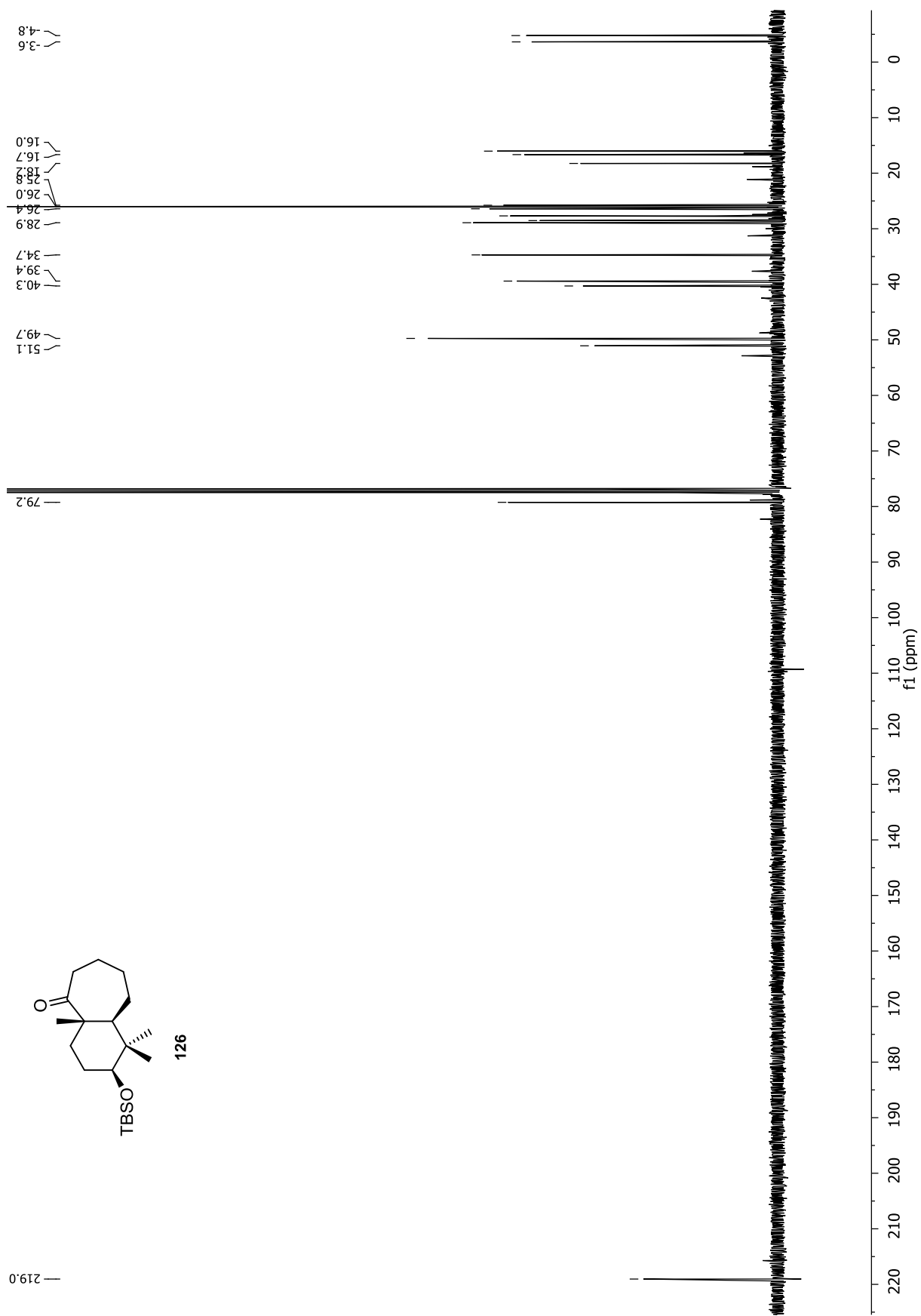


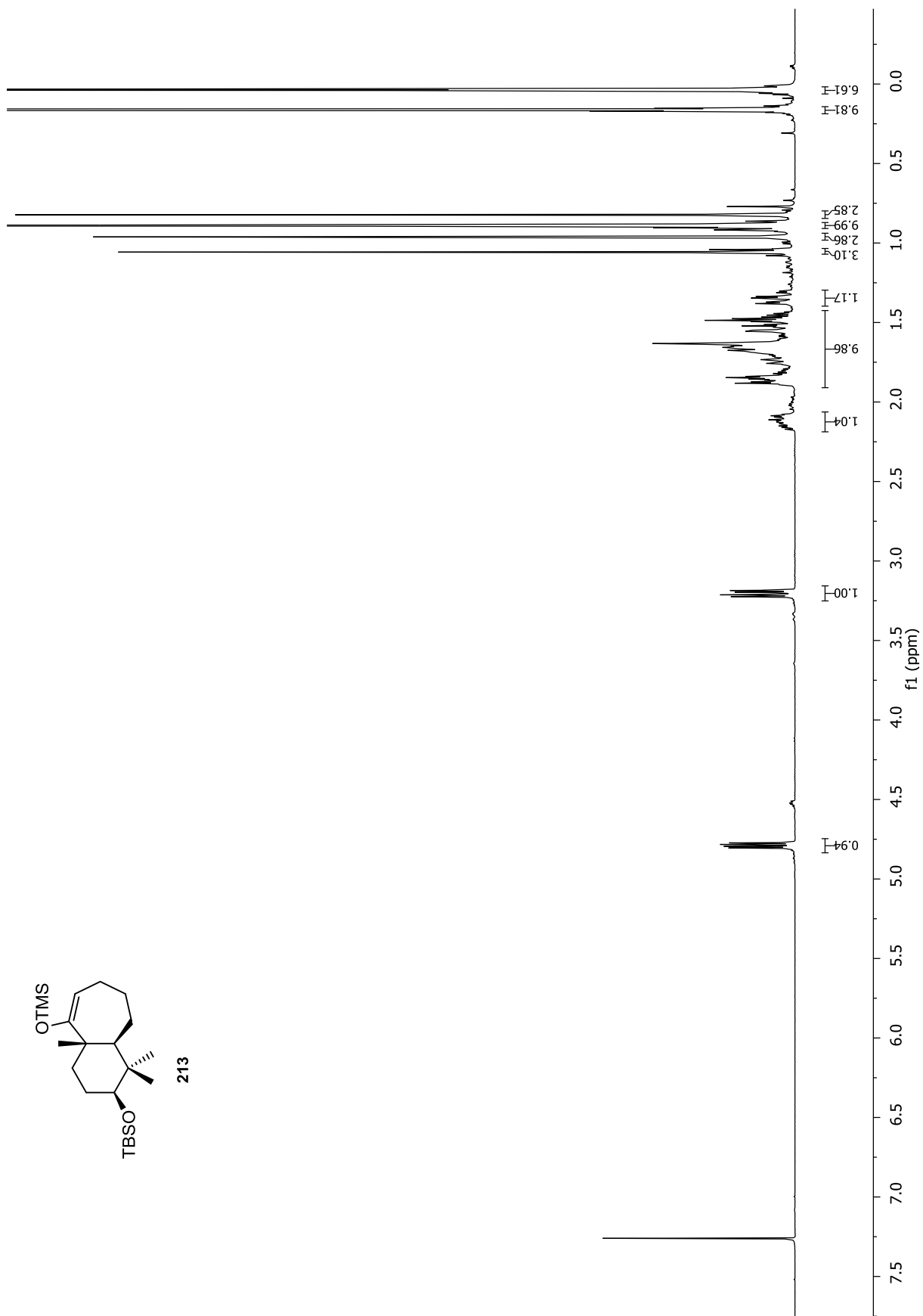
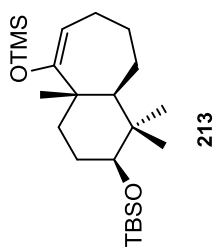
Anhang



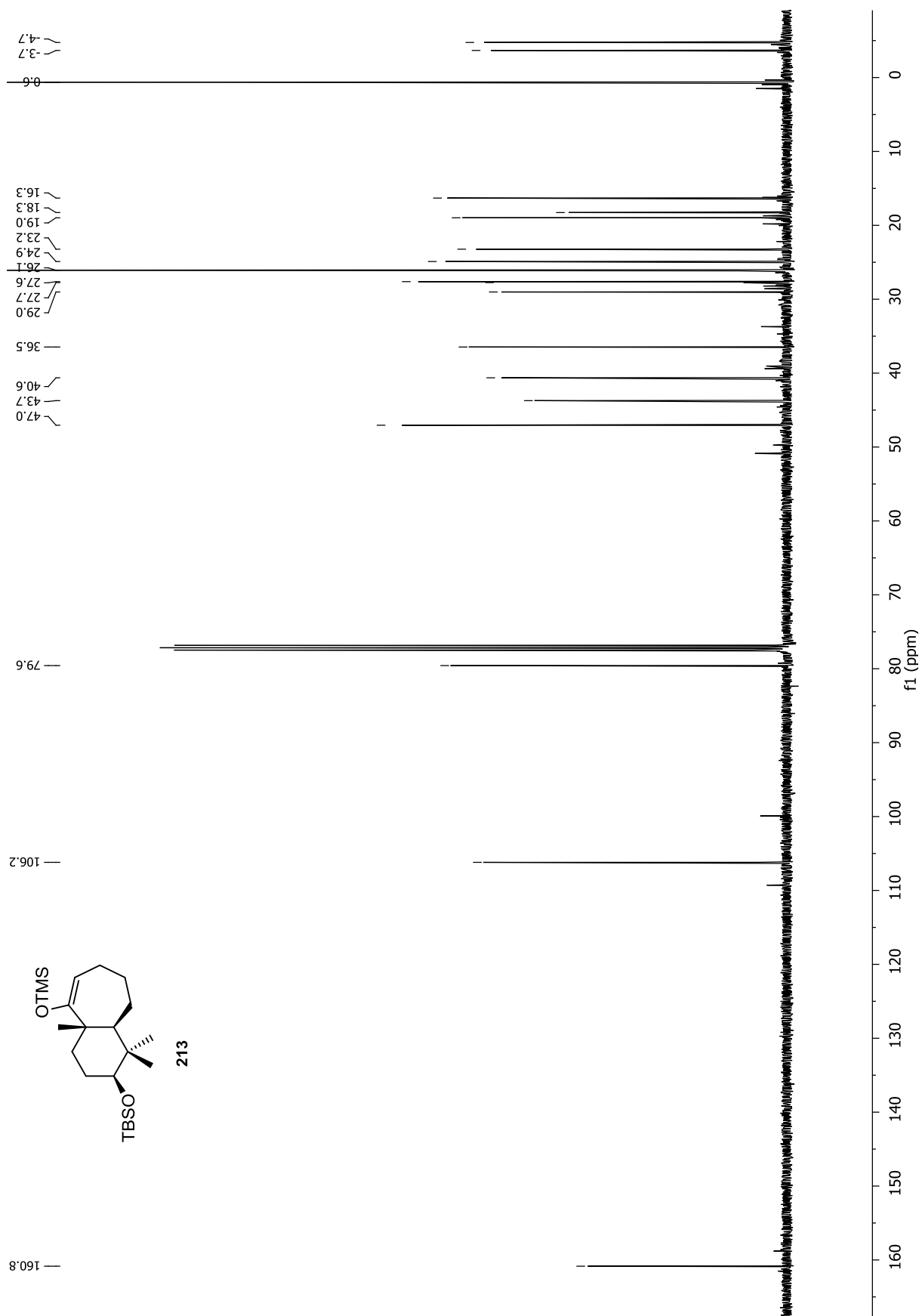


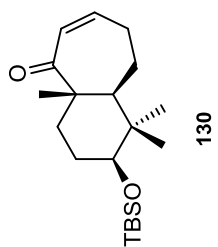
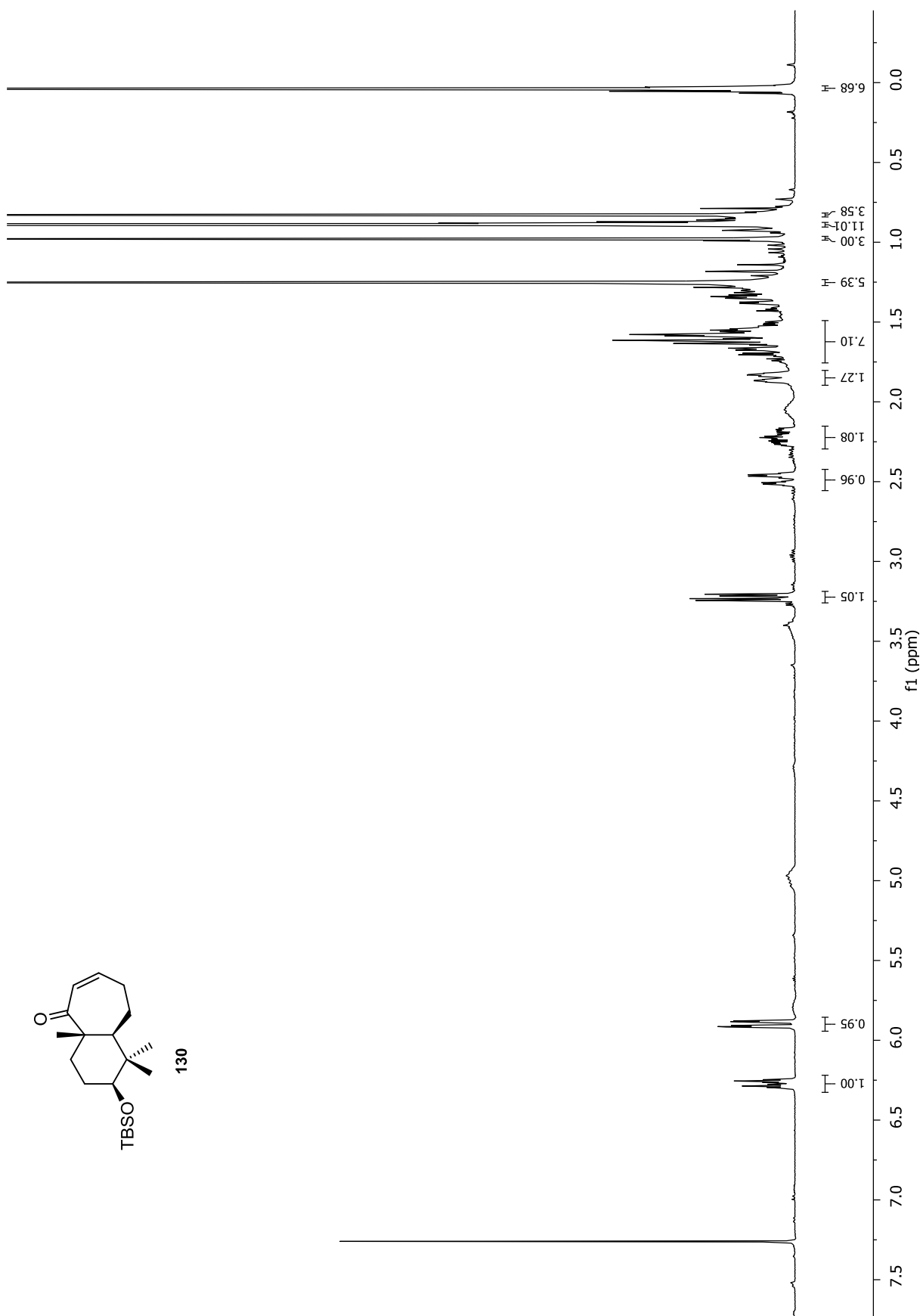
Anhang



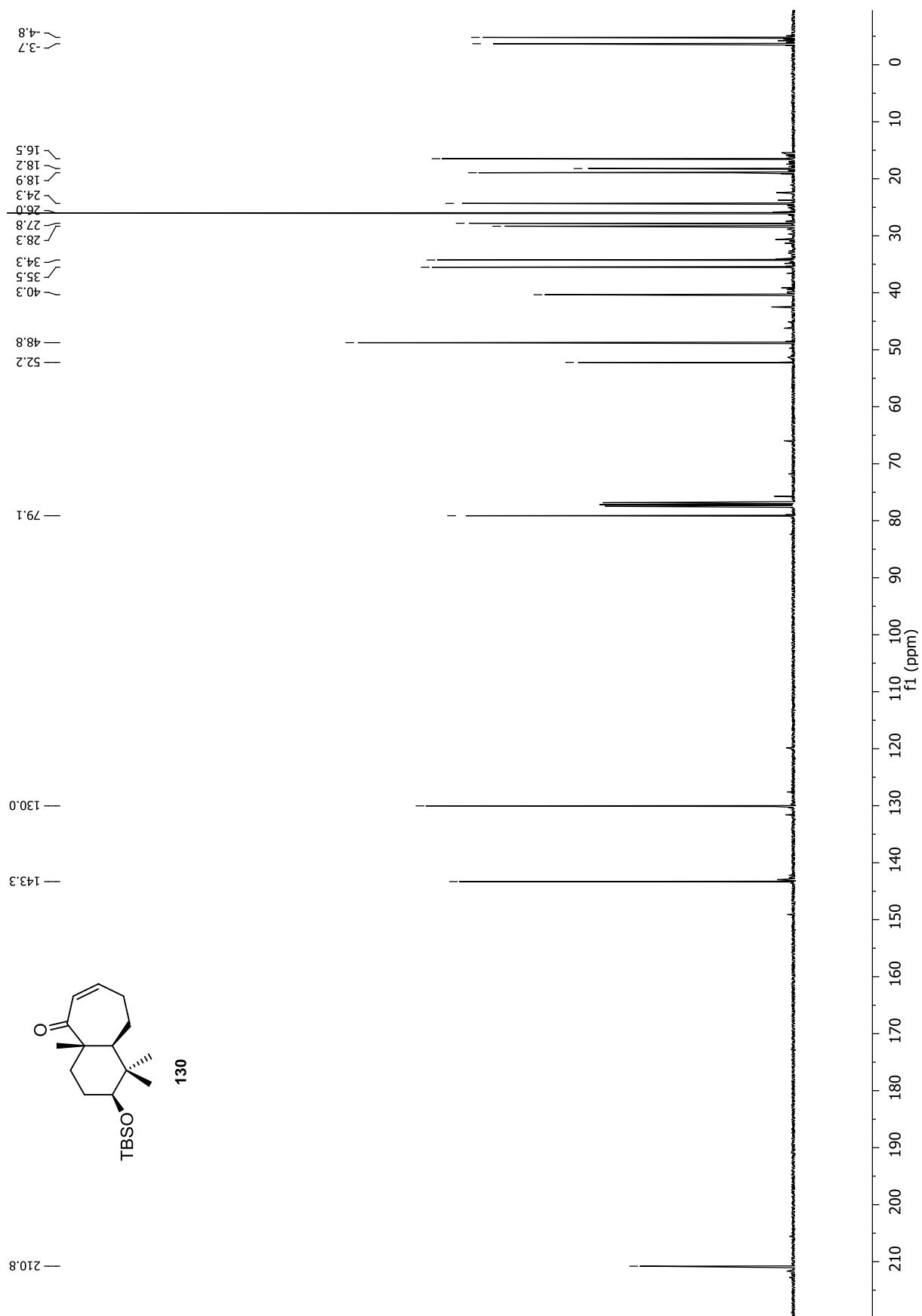


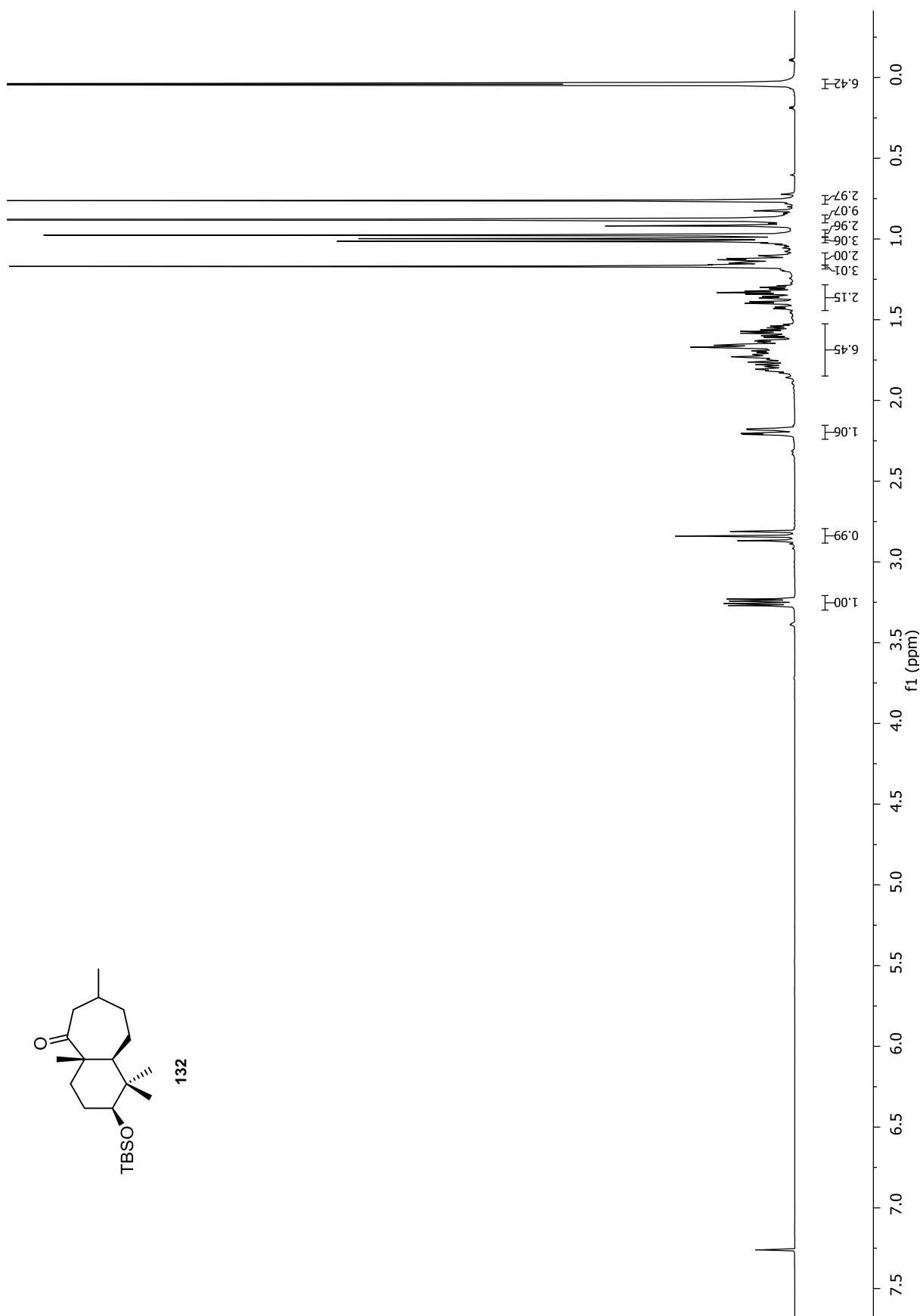
Anhang

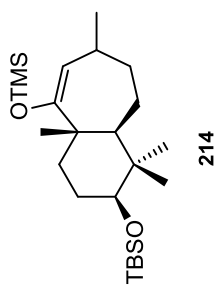
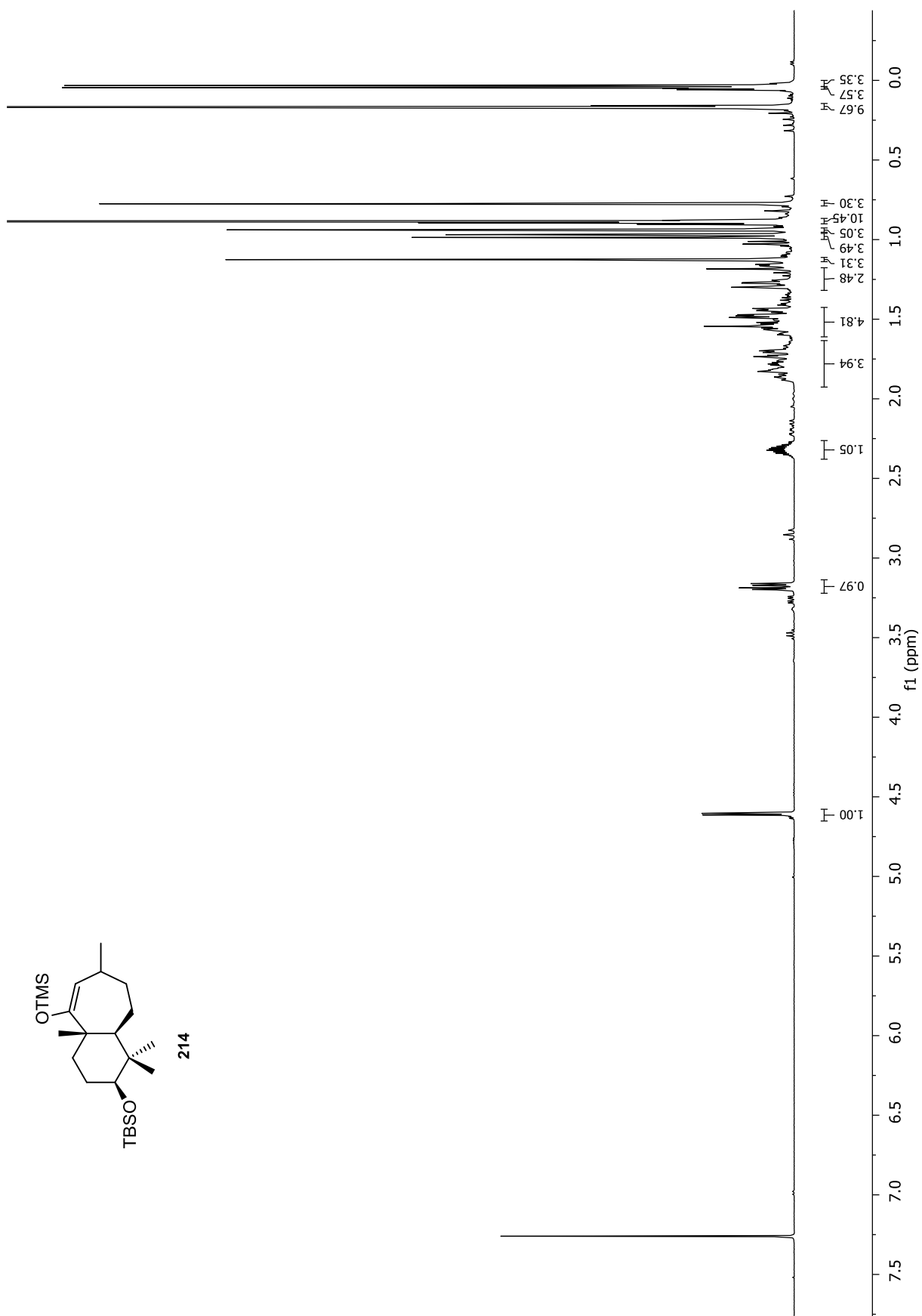


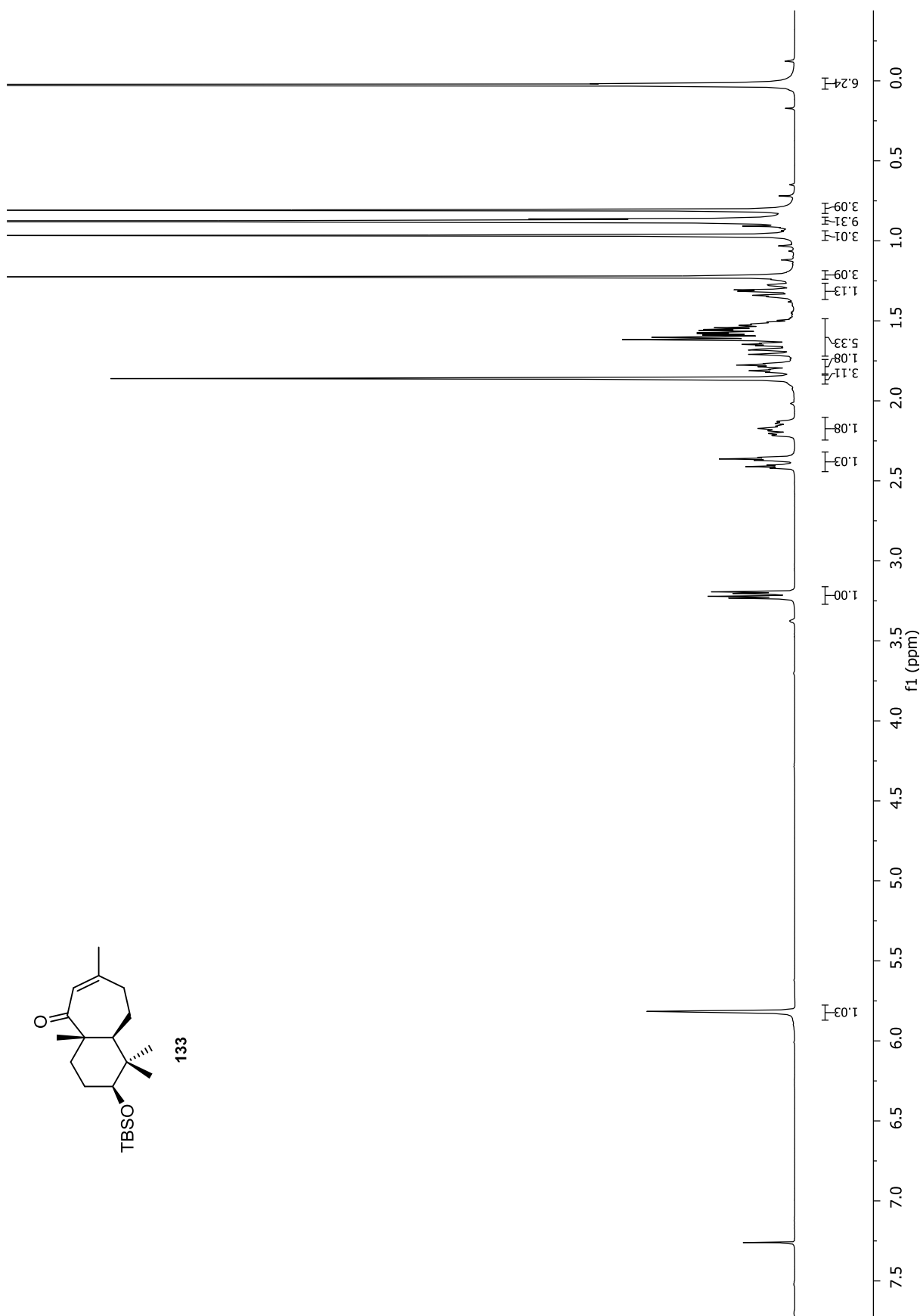


Anhang

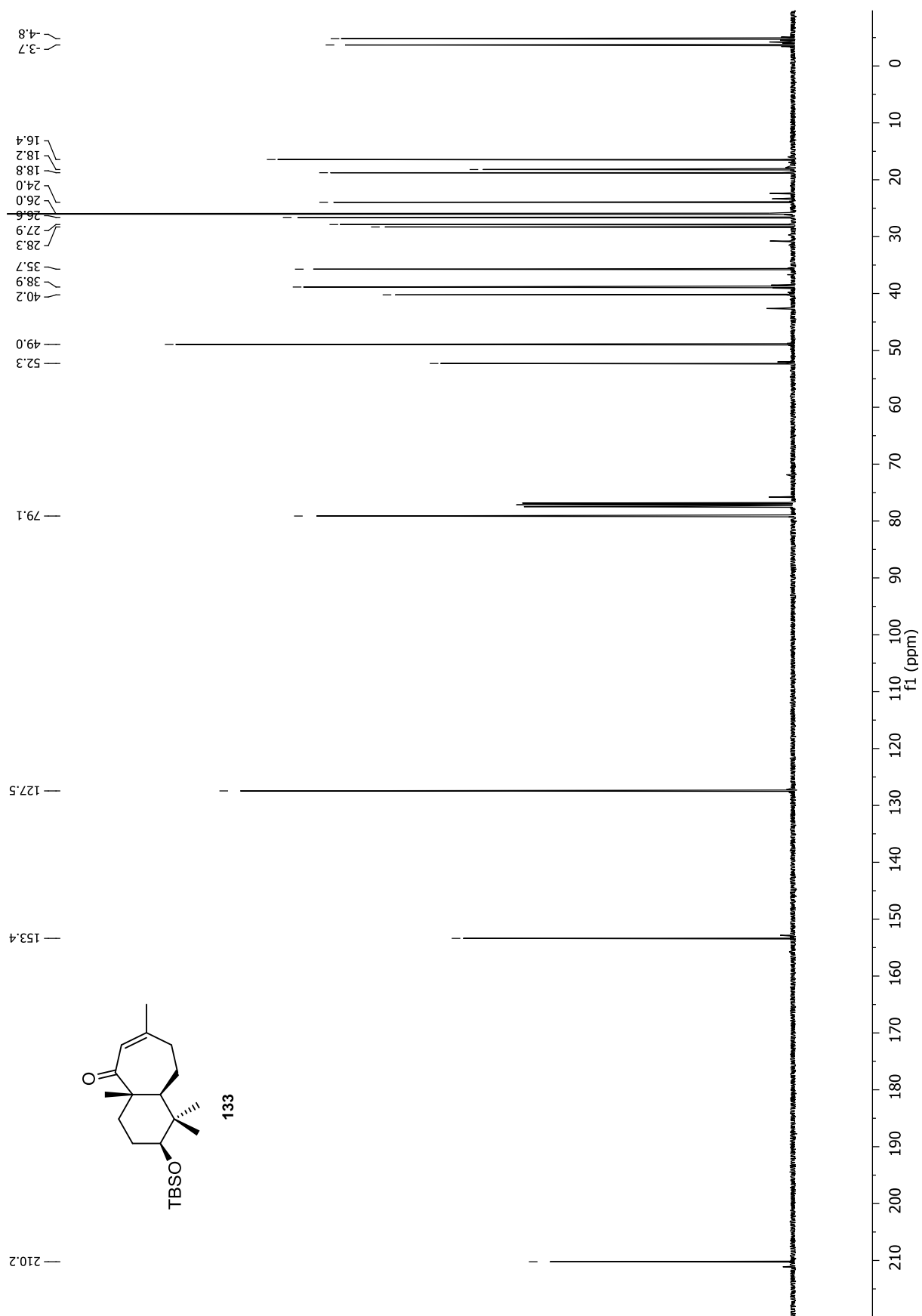


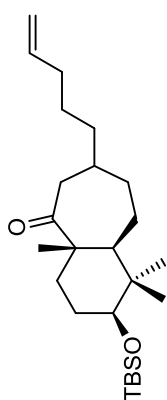




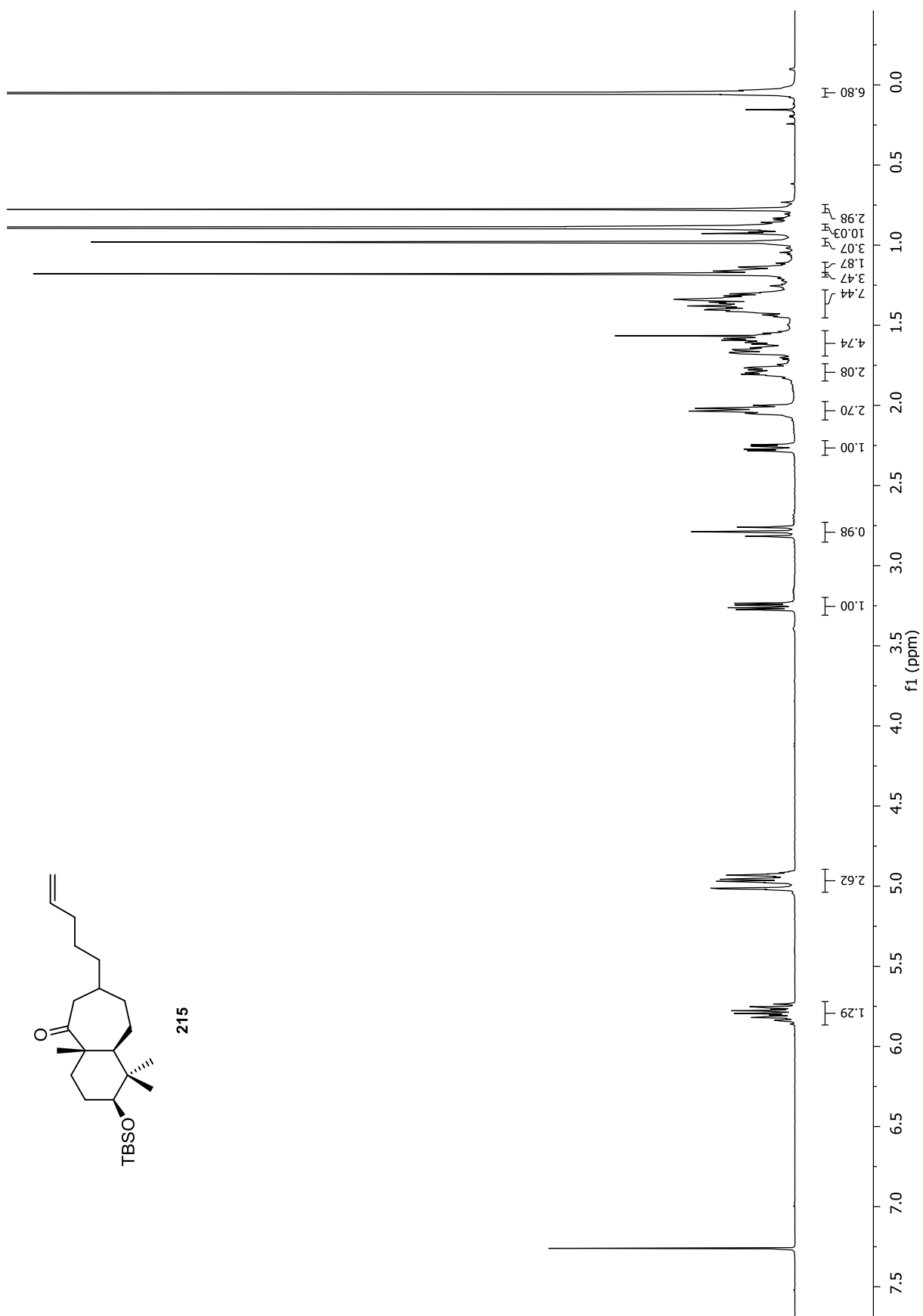


Anhang

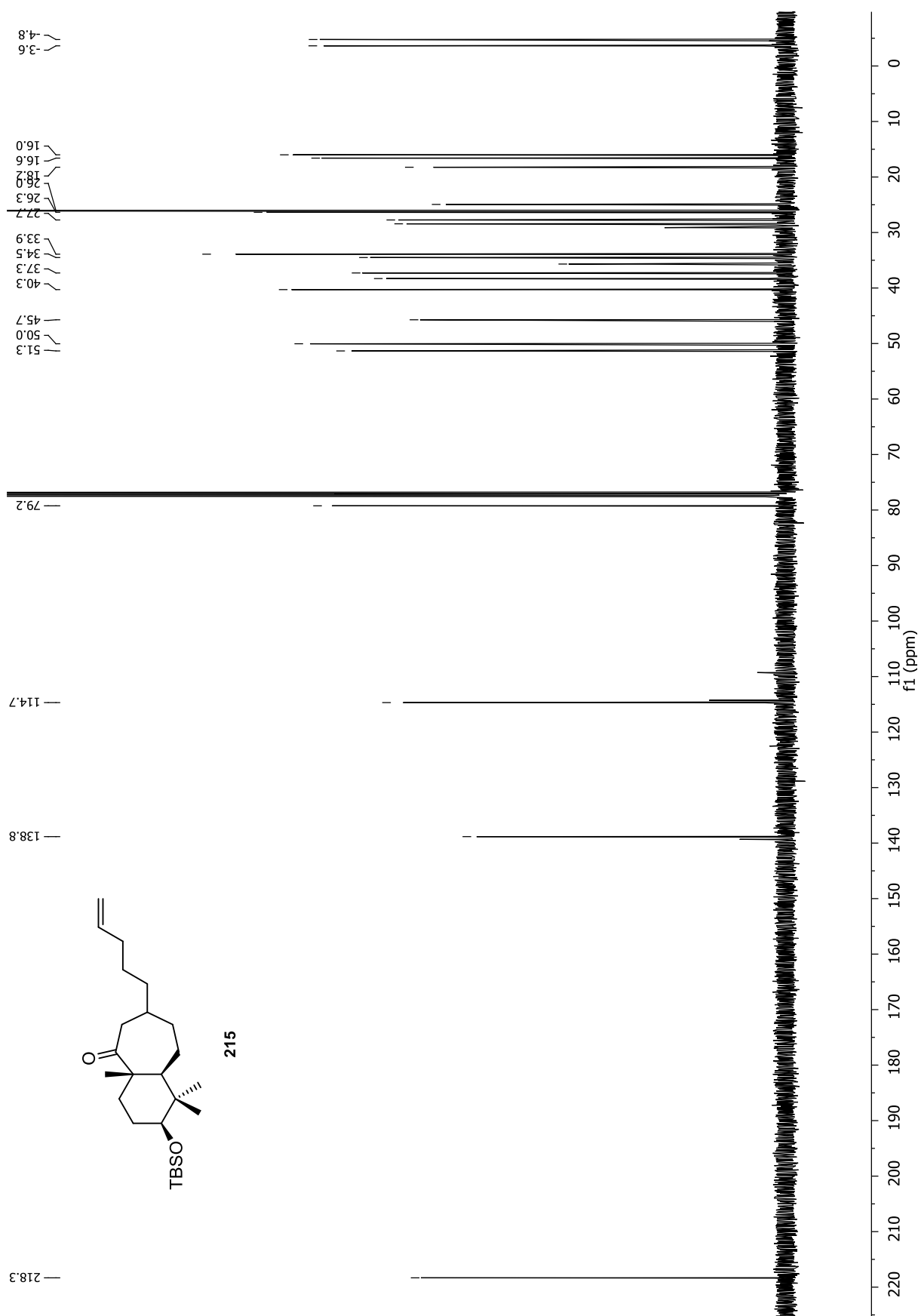


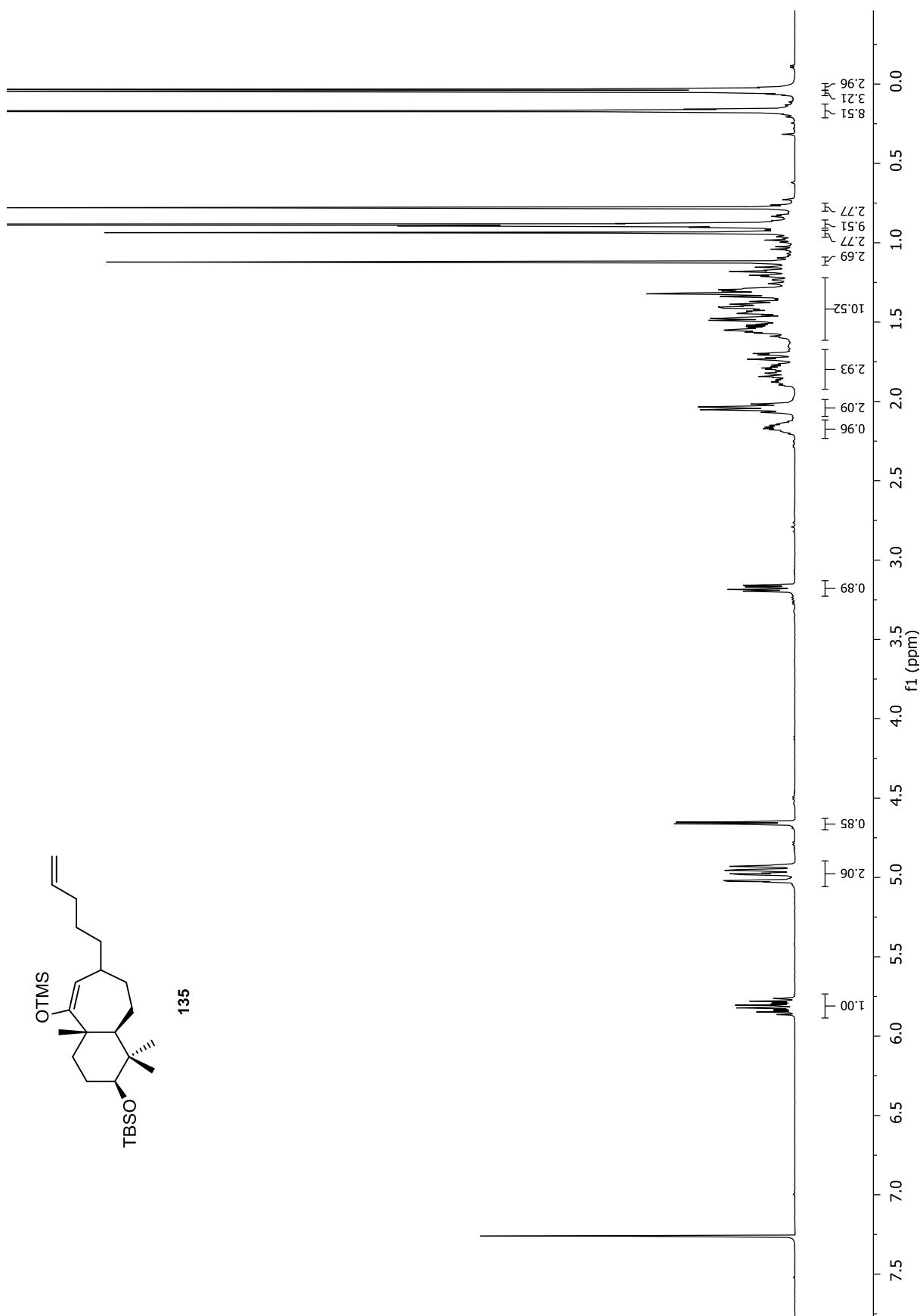


215

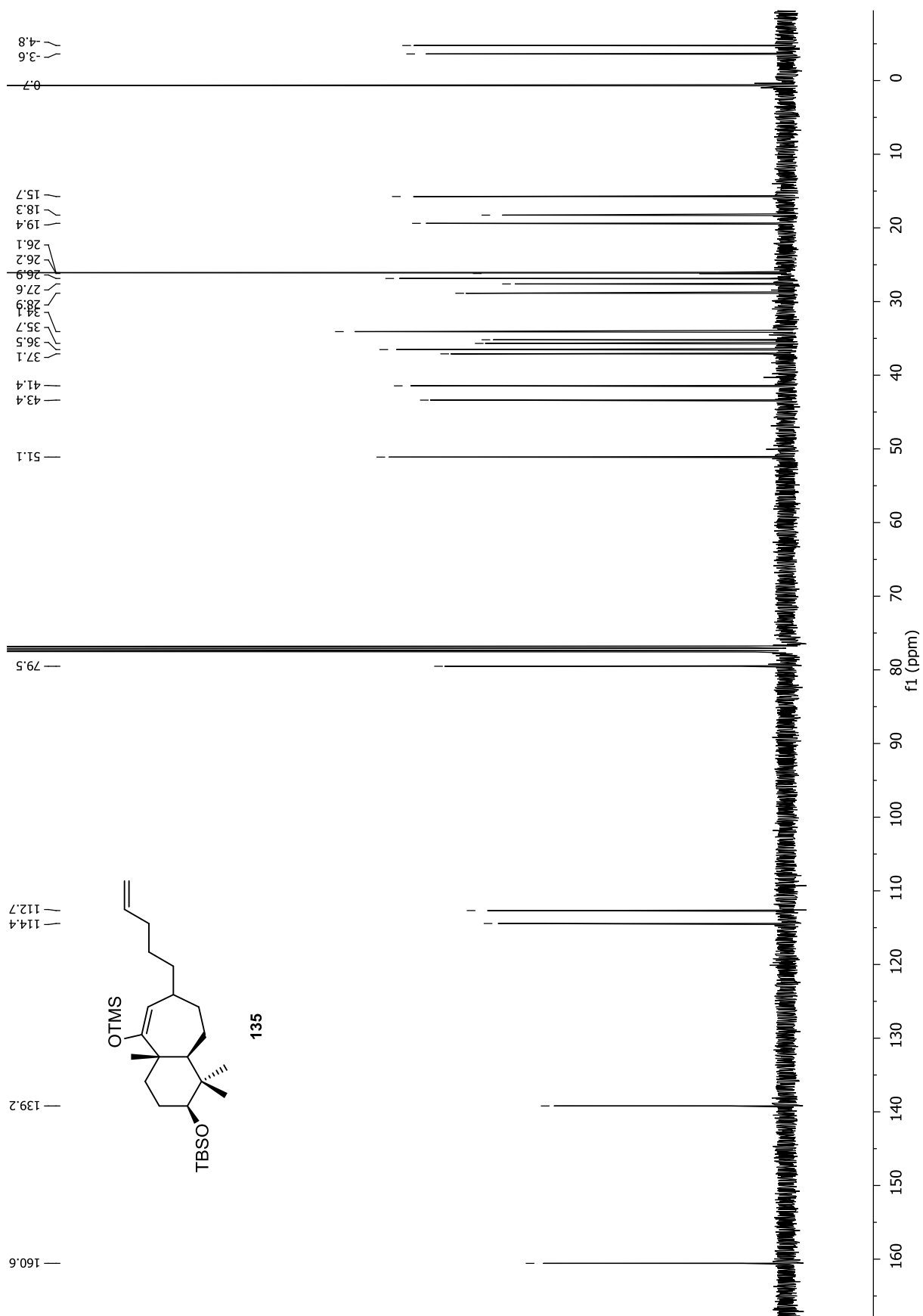


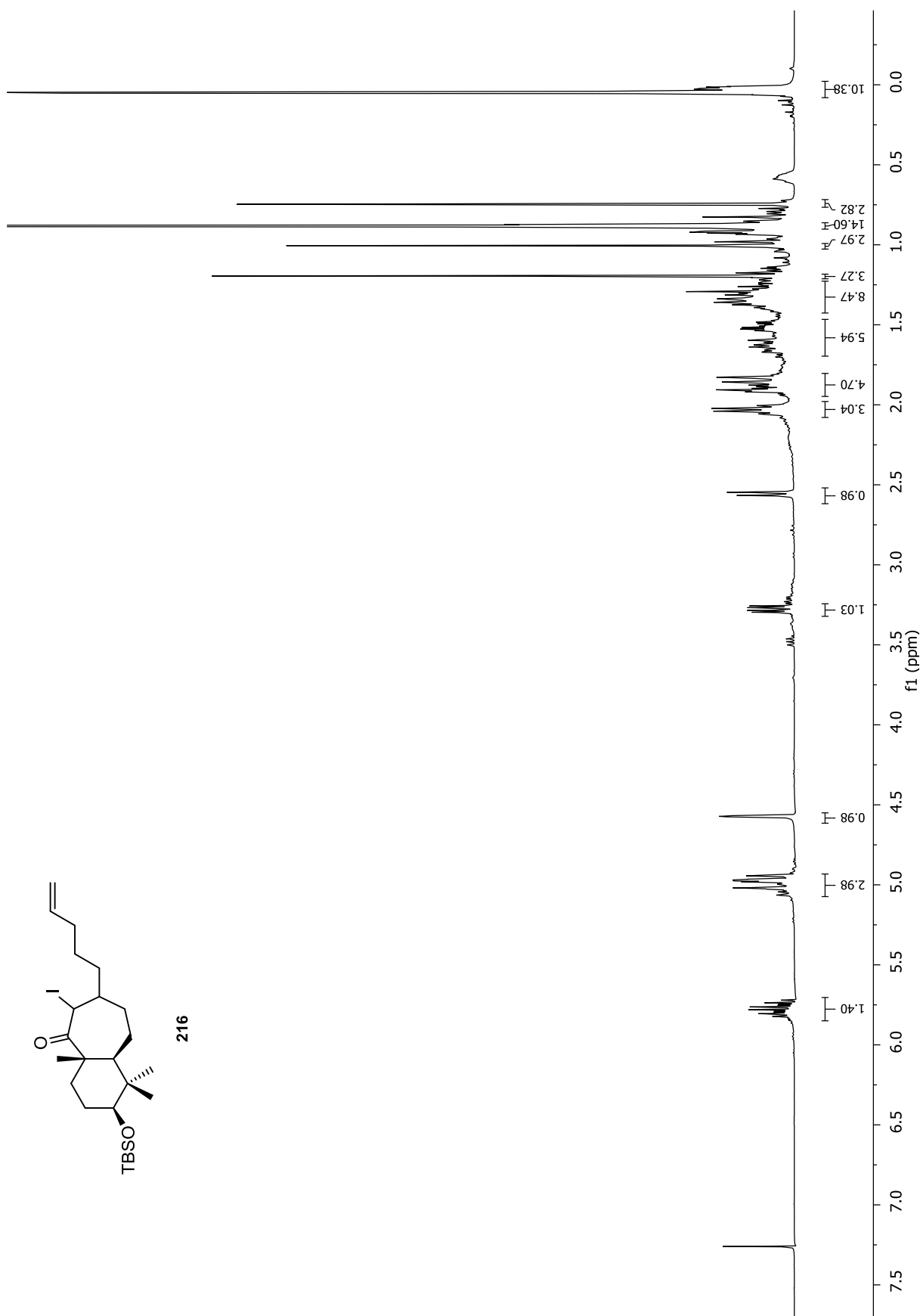
Anhang



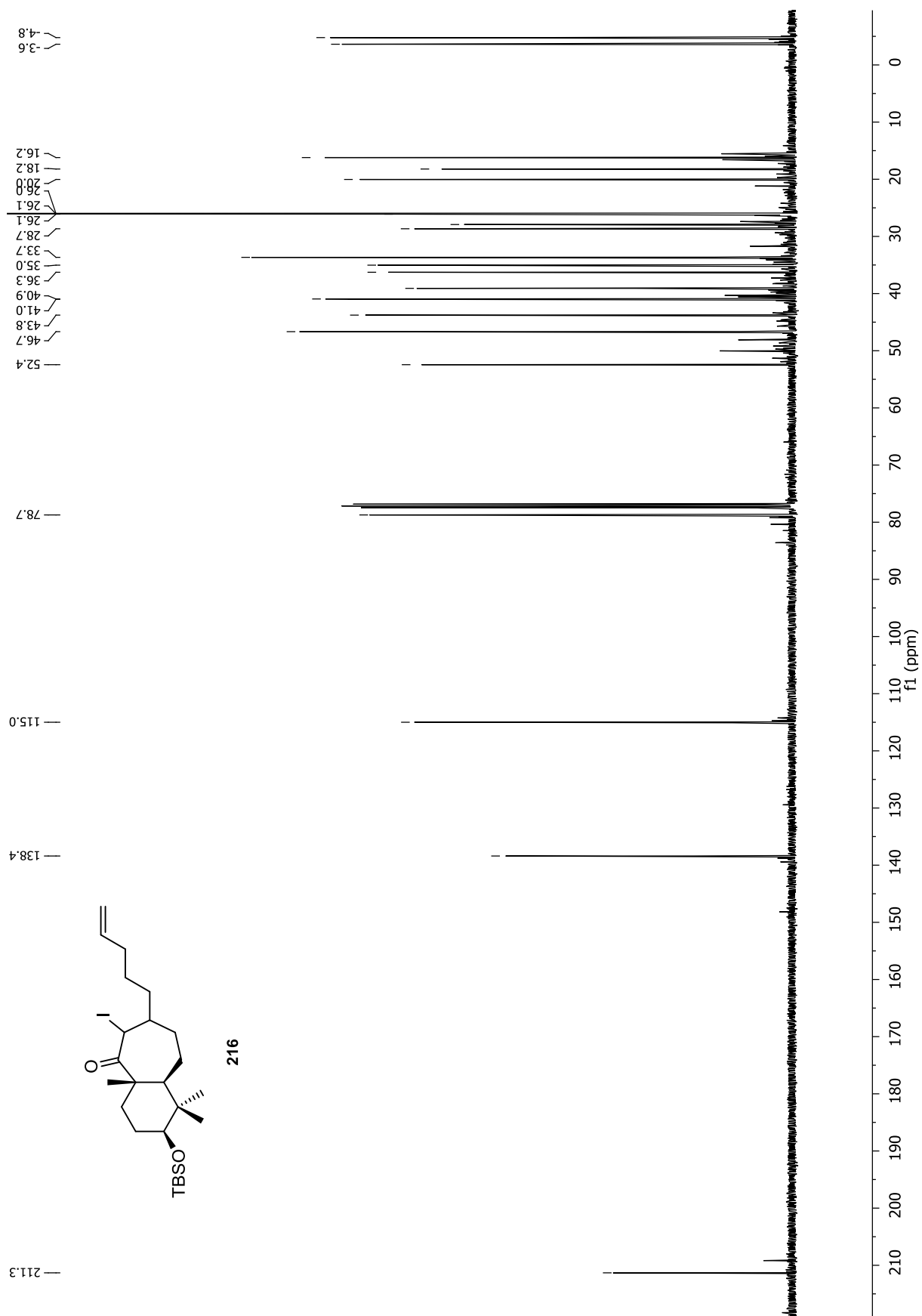


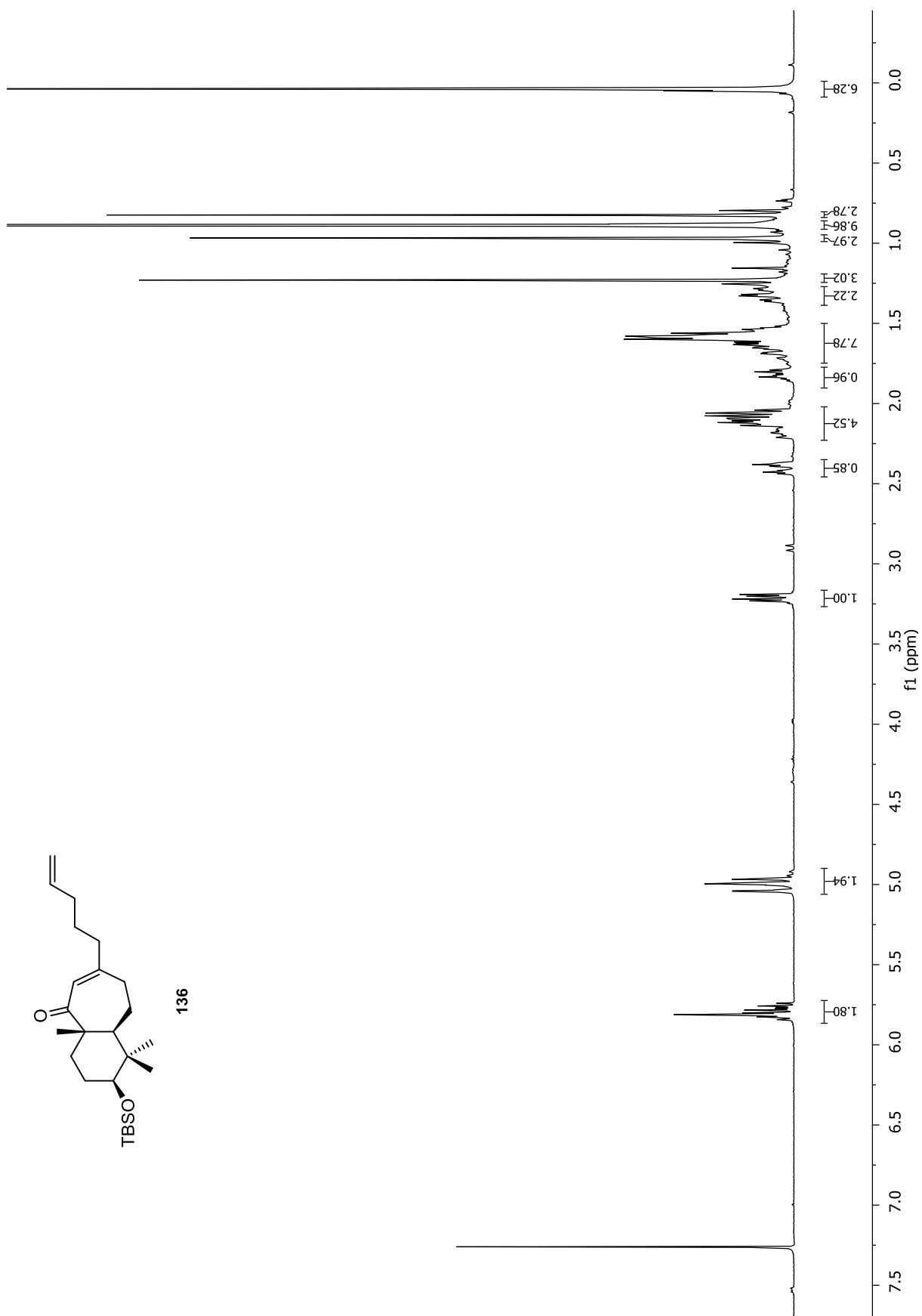
Anhang



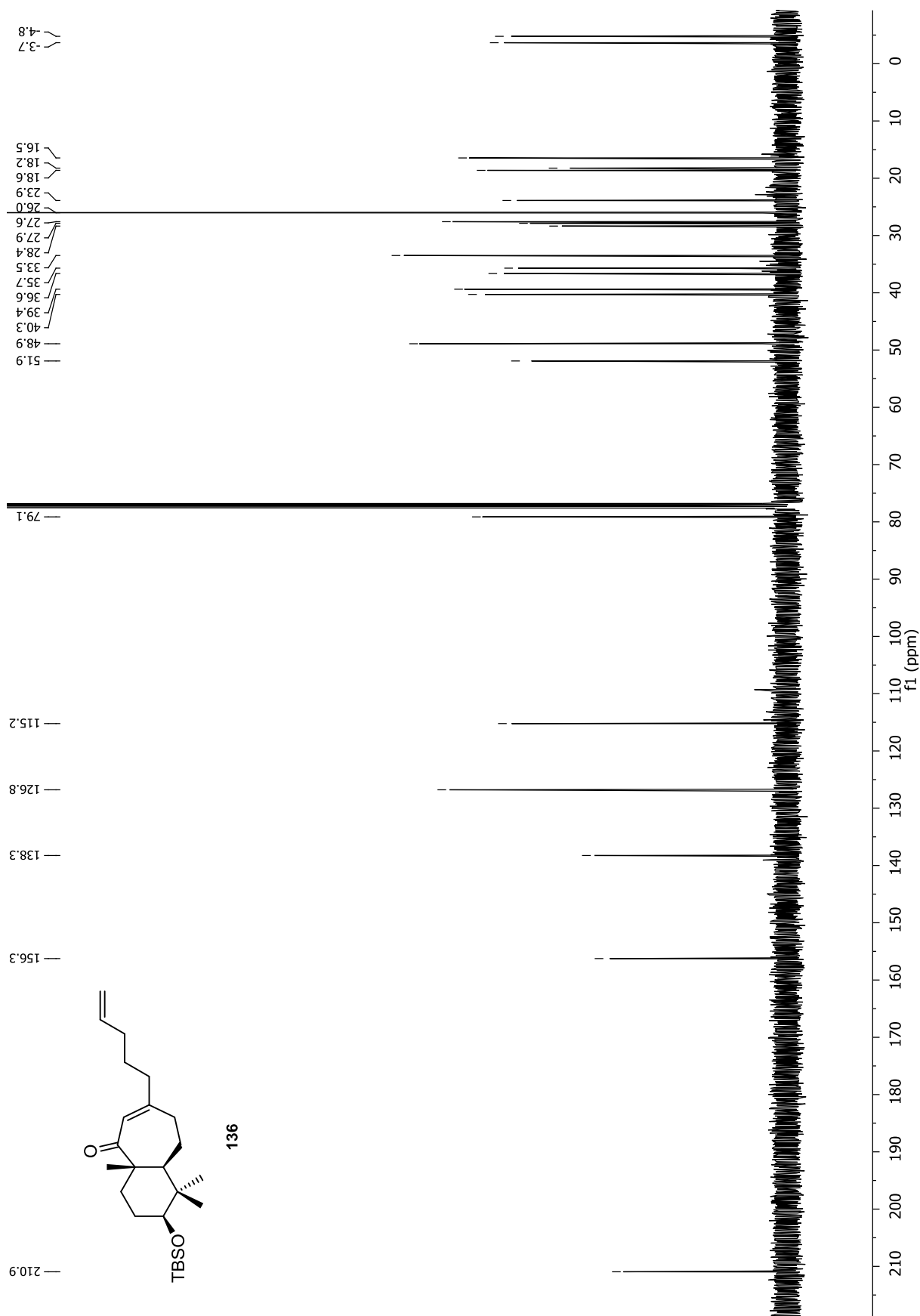


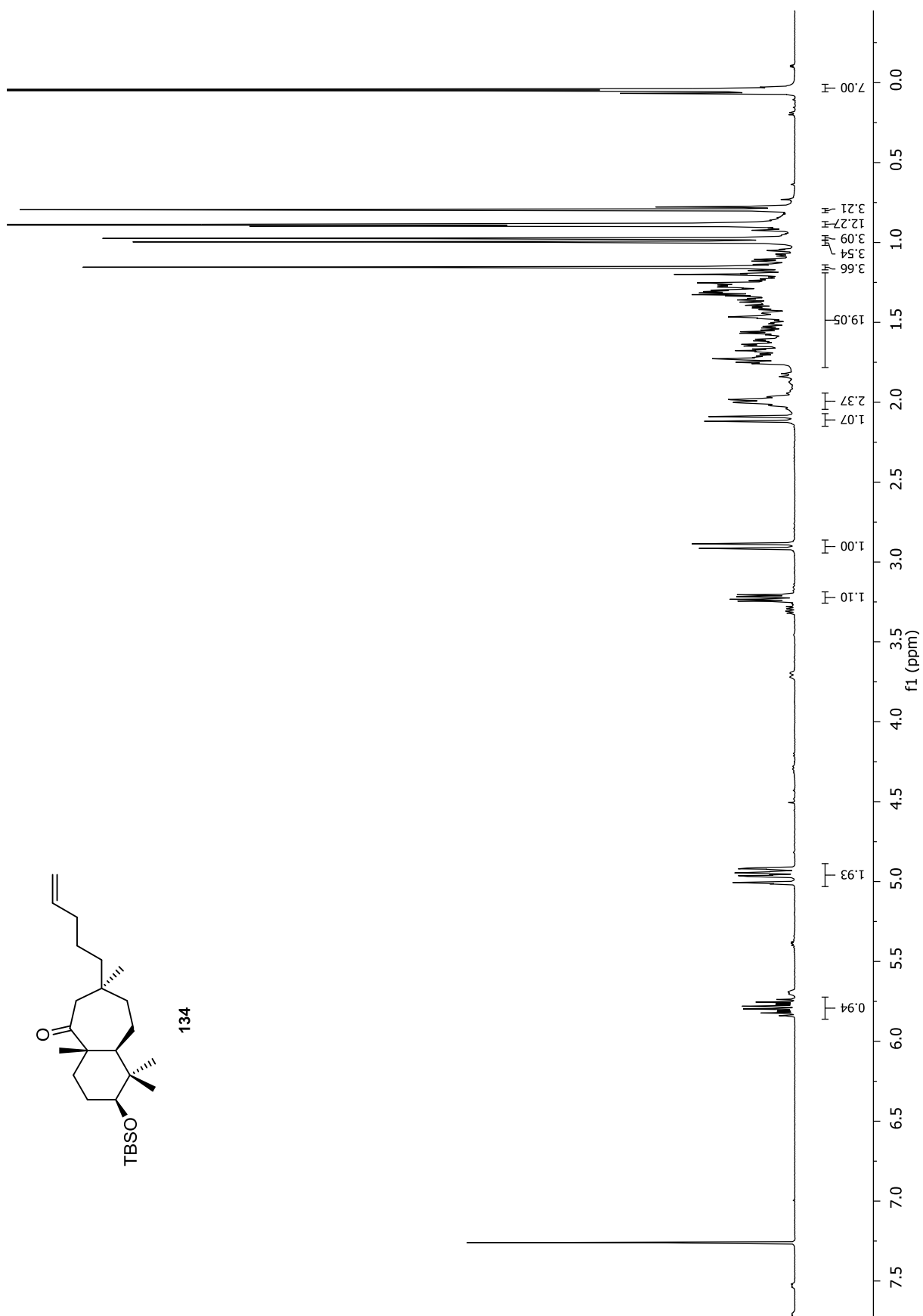
Anhang



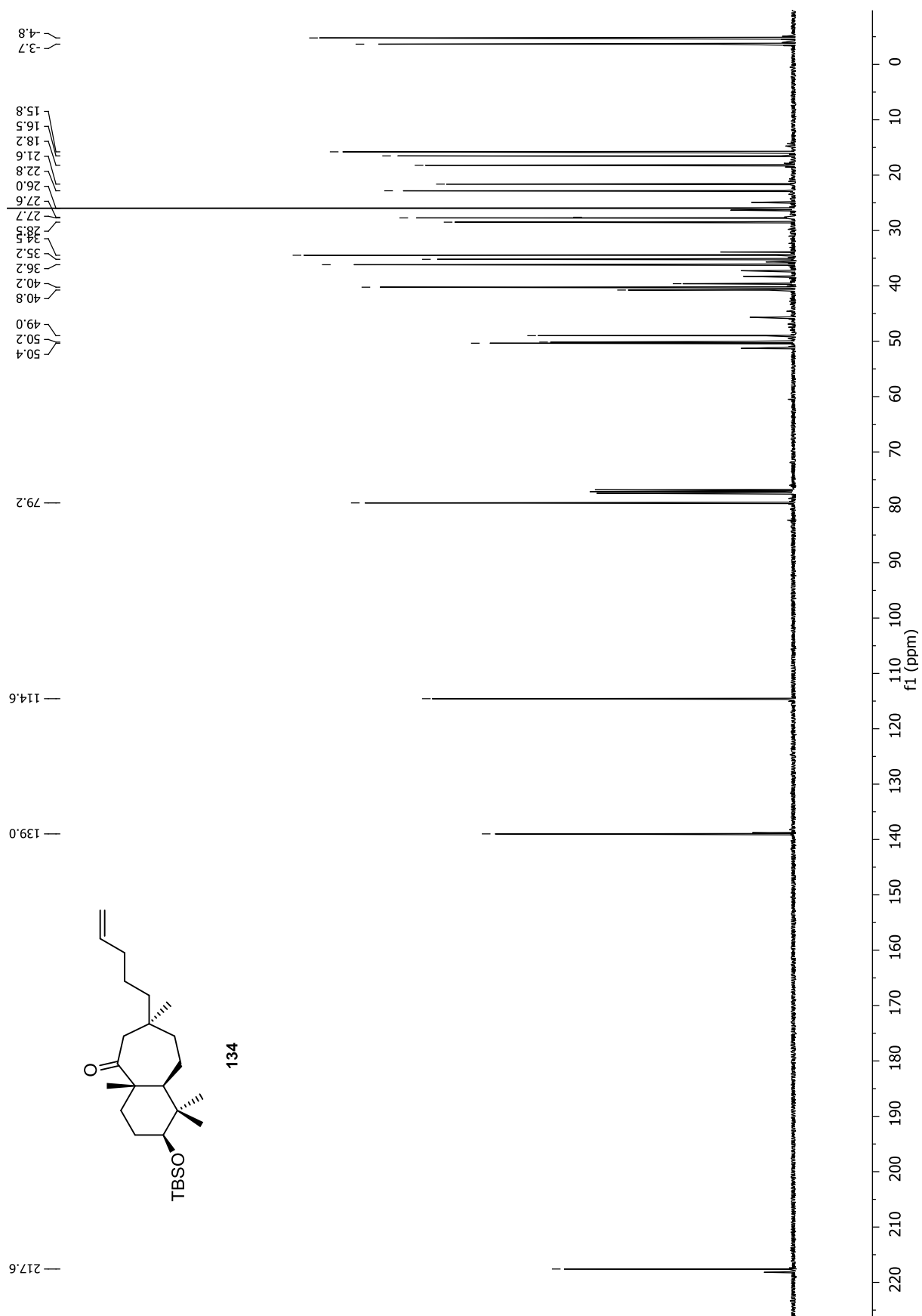


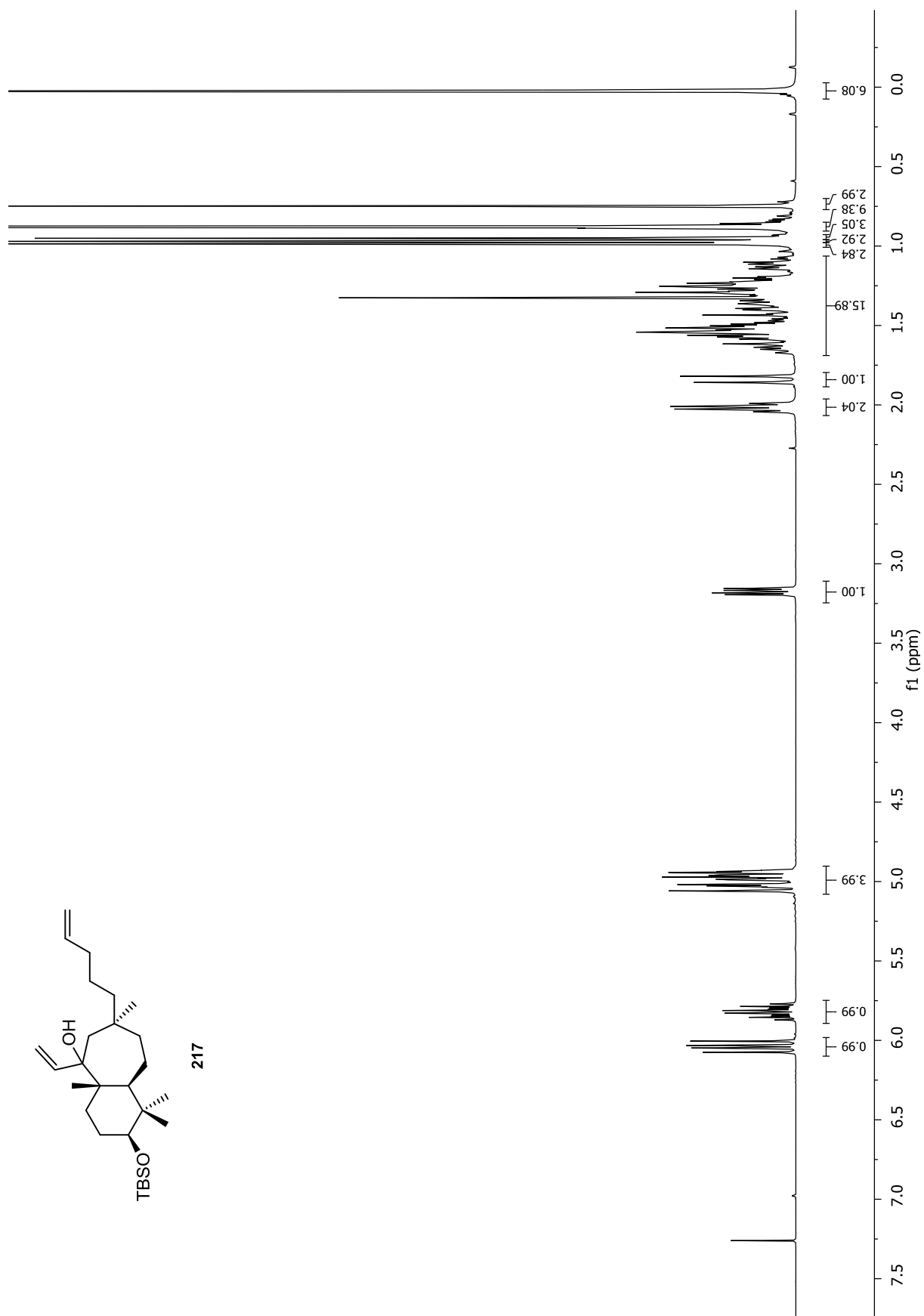
Anhang



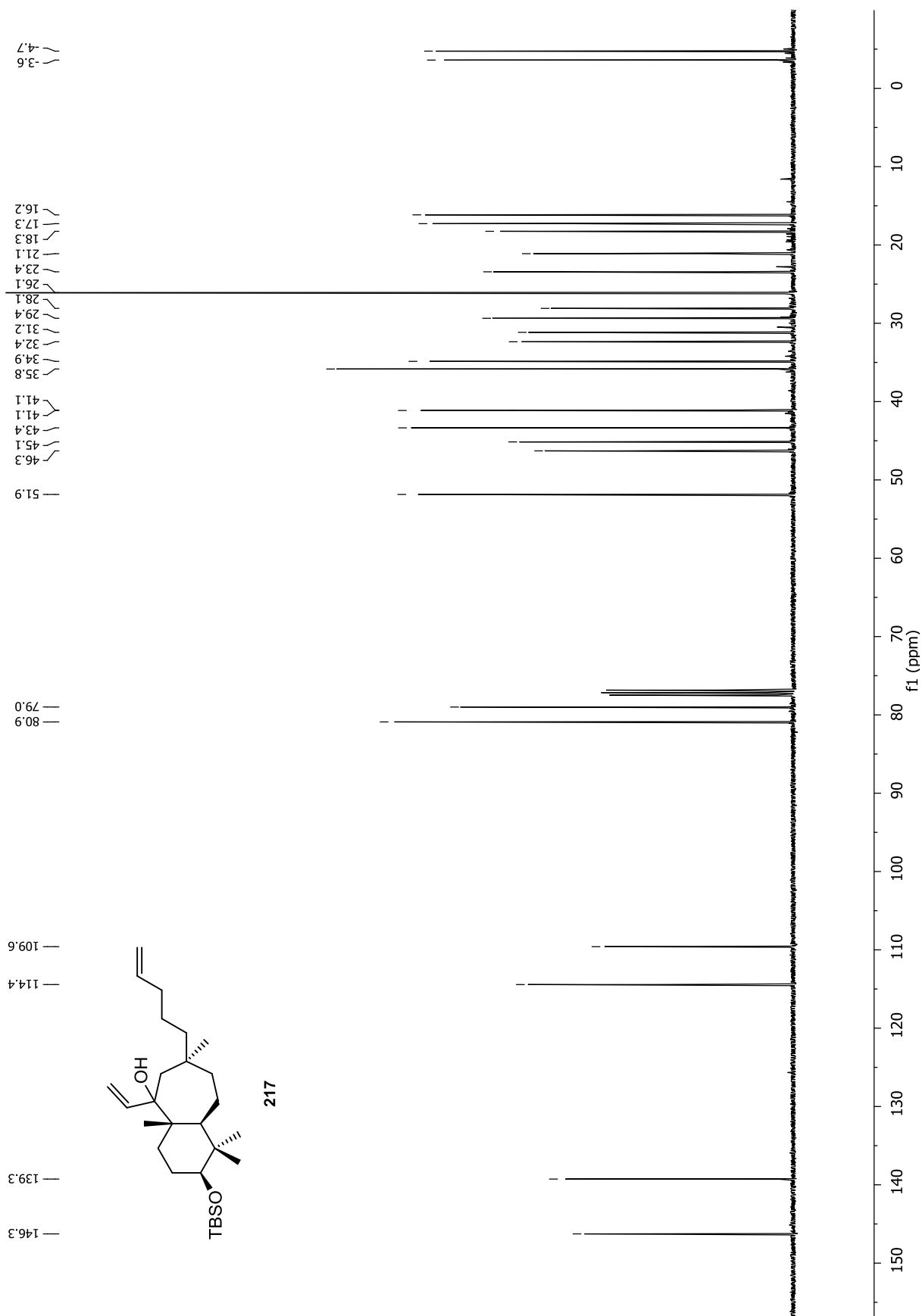


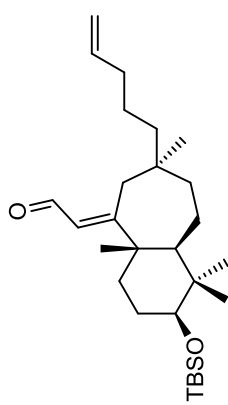
Anhang



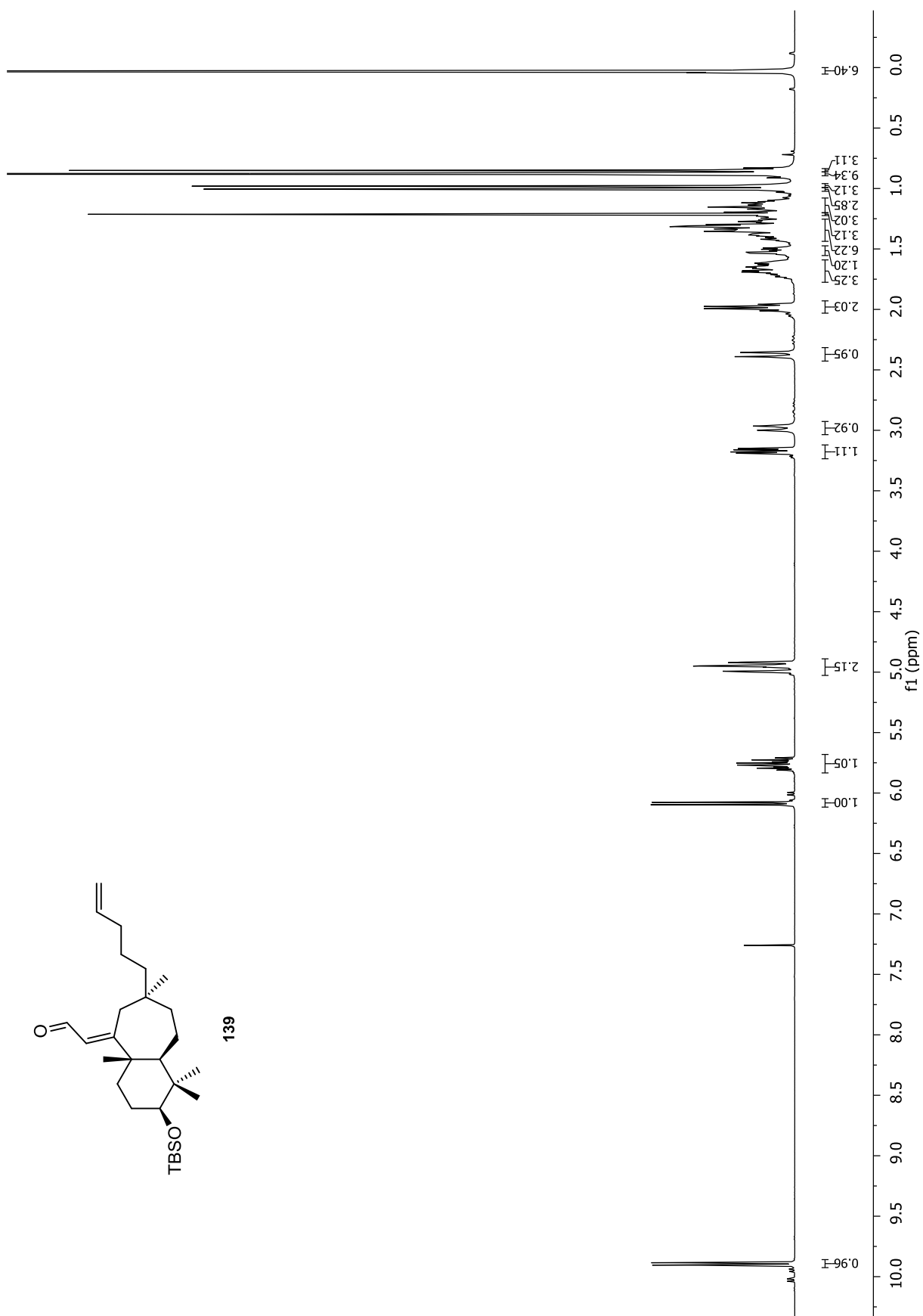


Anhang

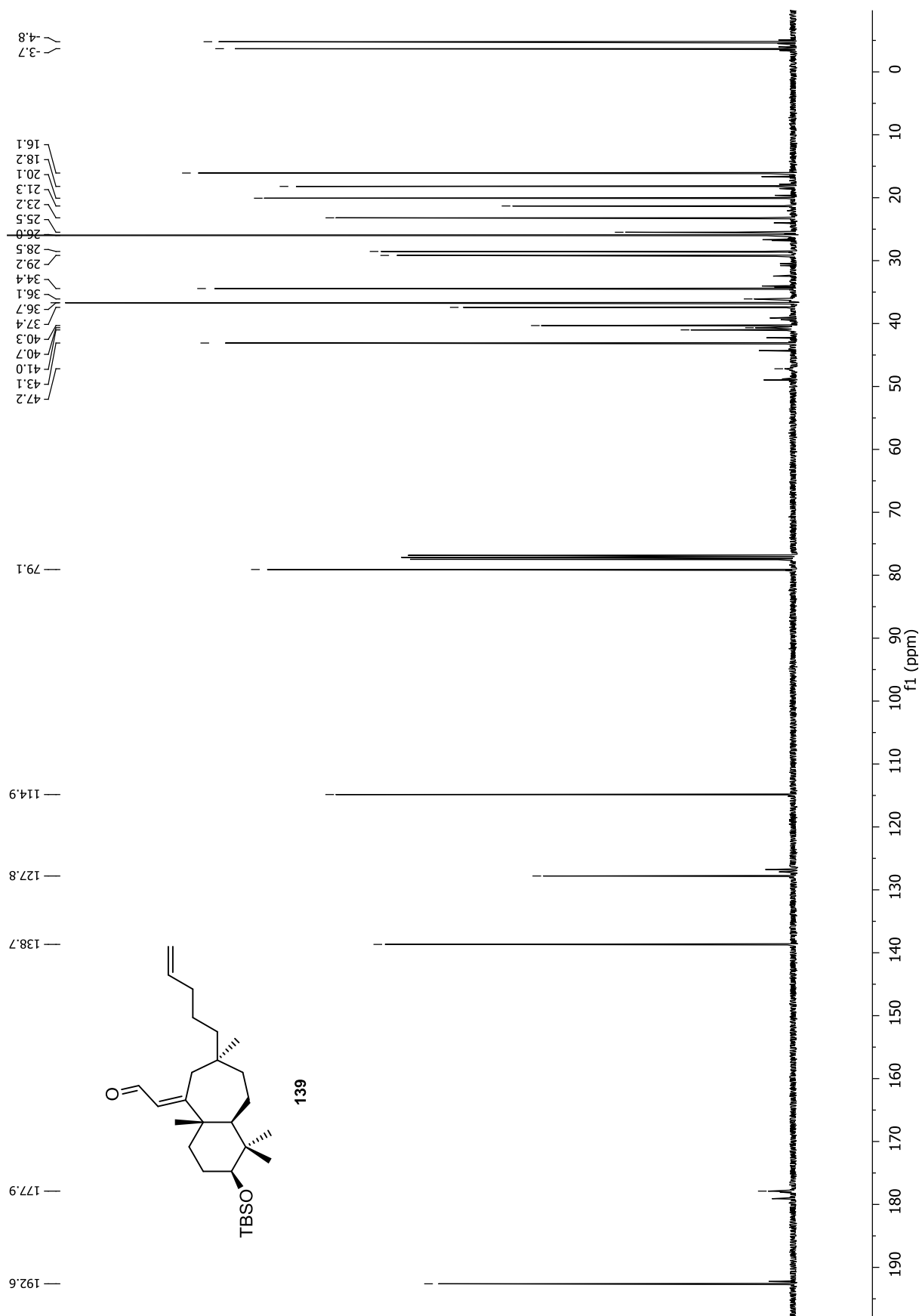


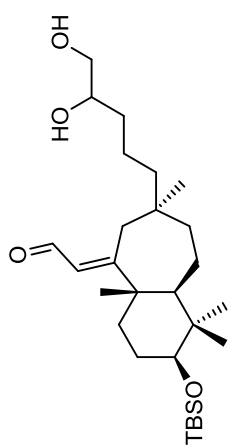


139

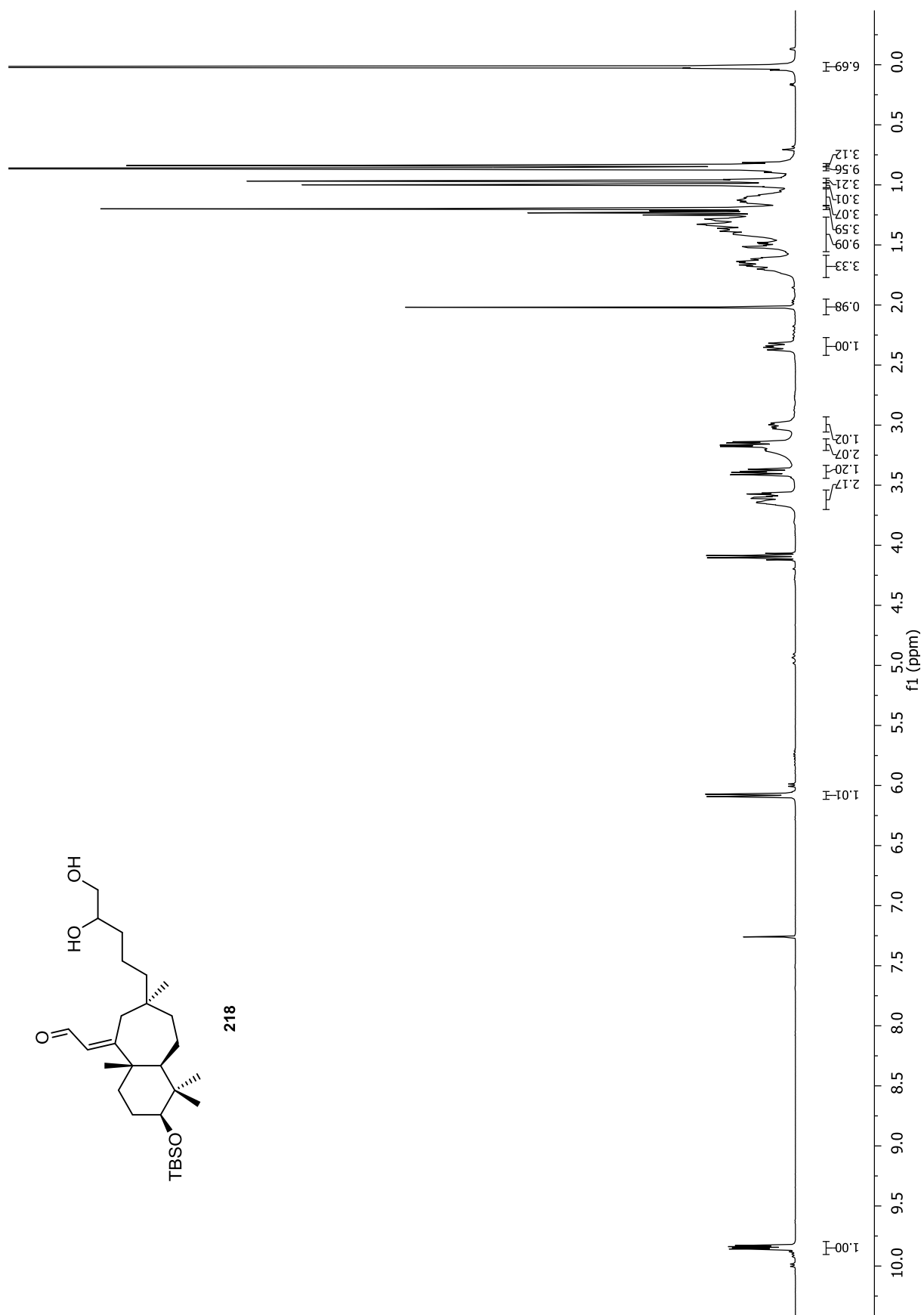


Anhang

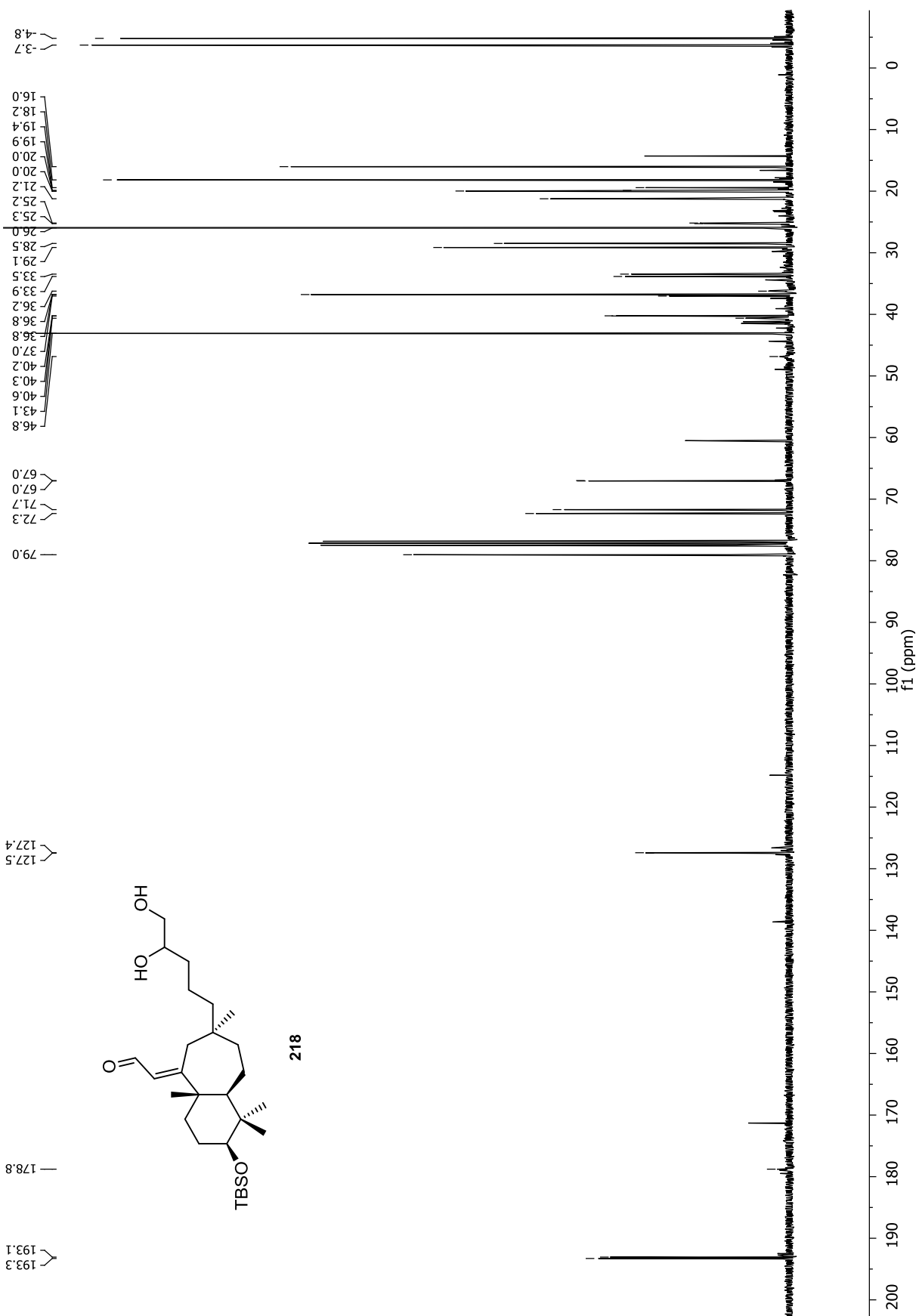




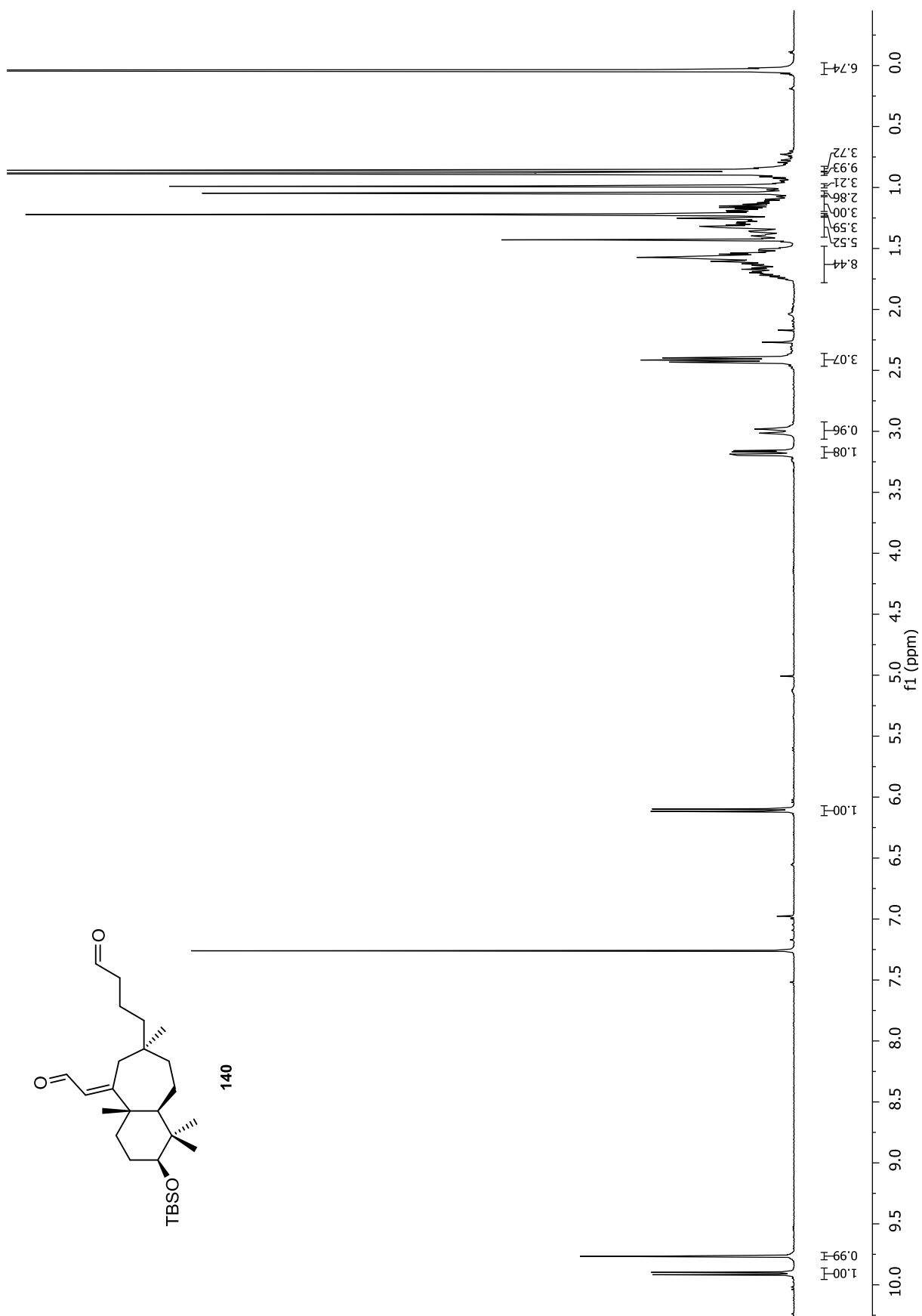
218



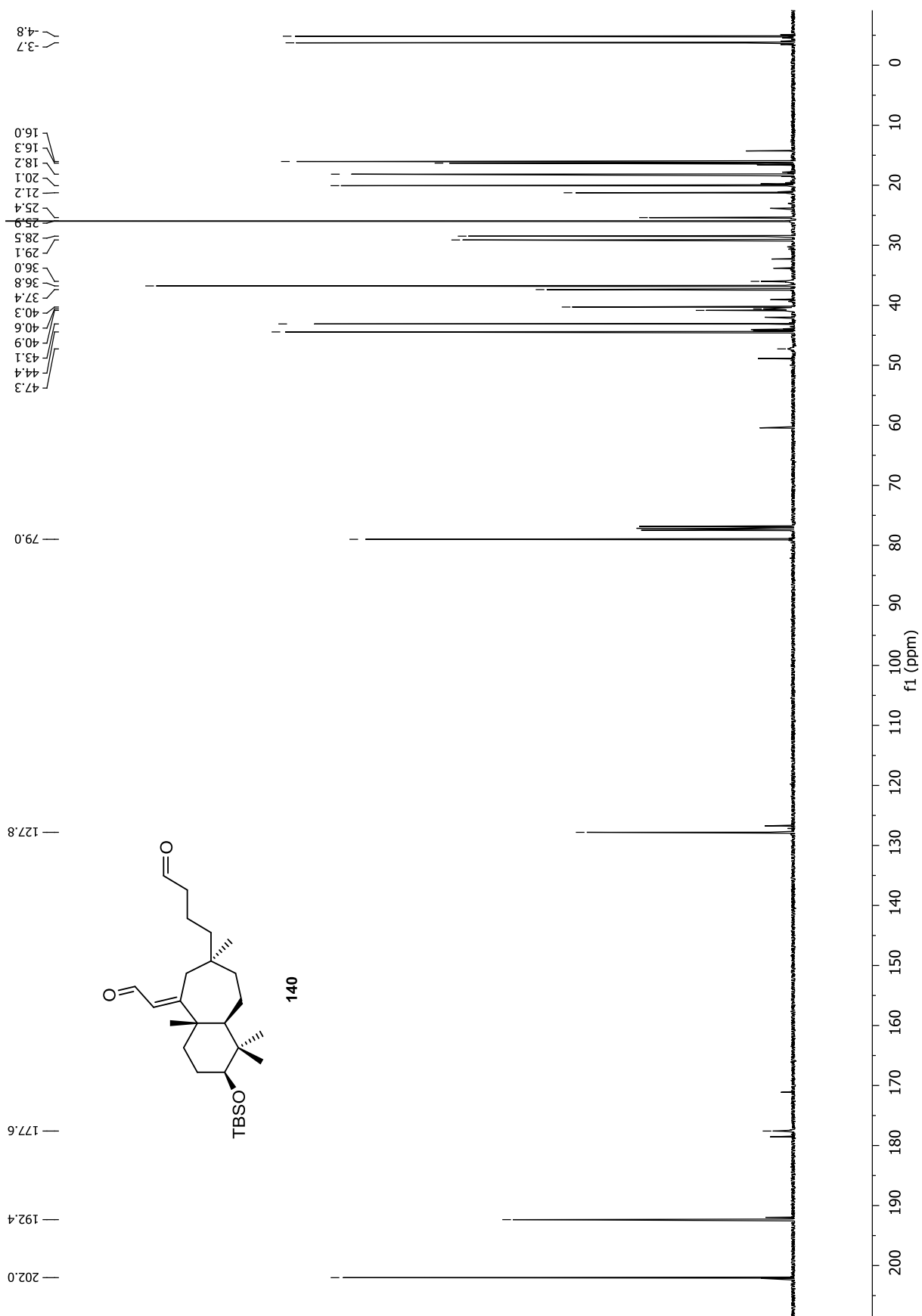
Anhang

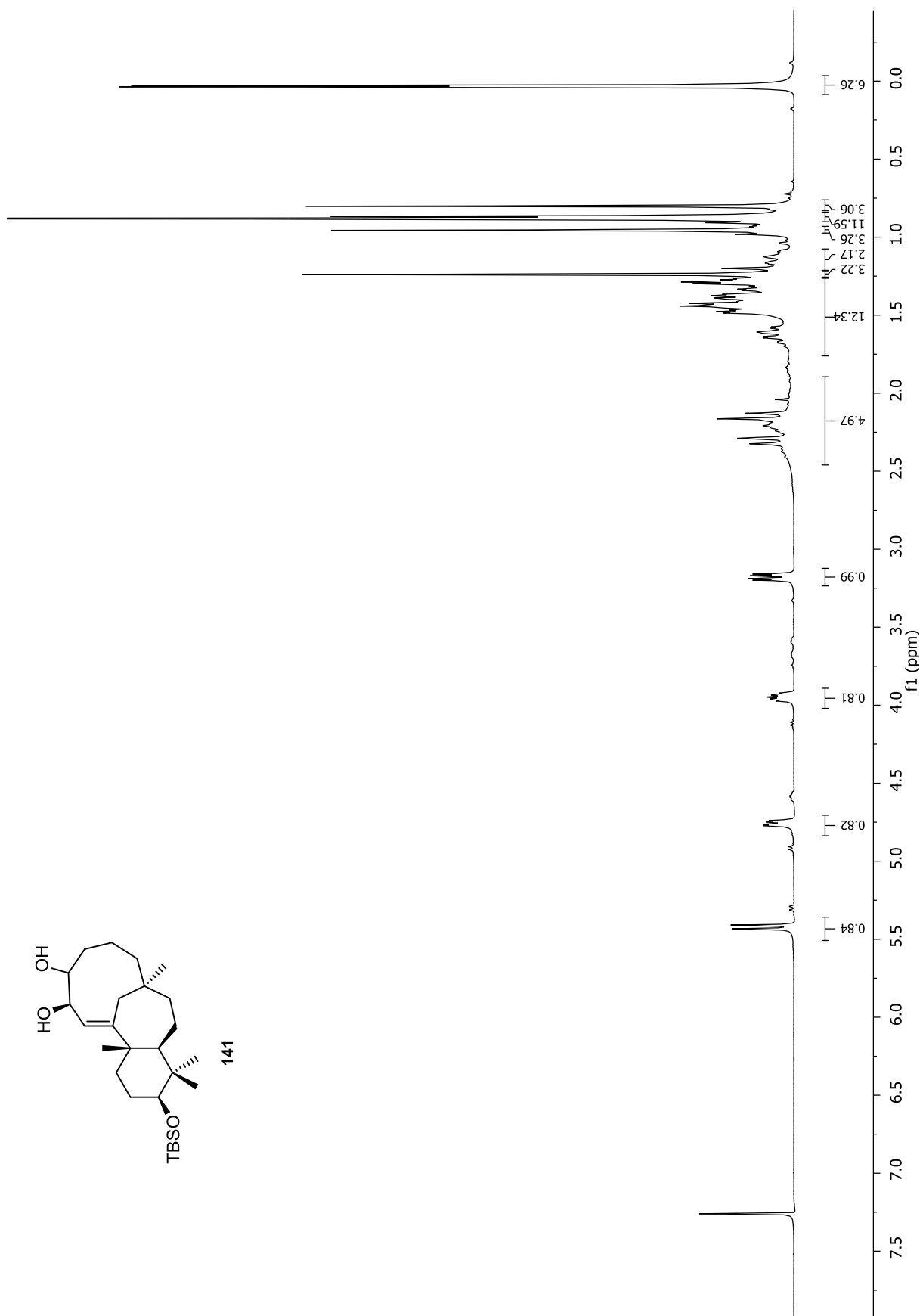


Anhang

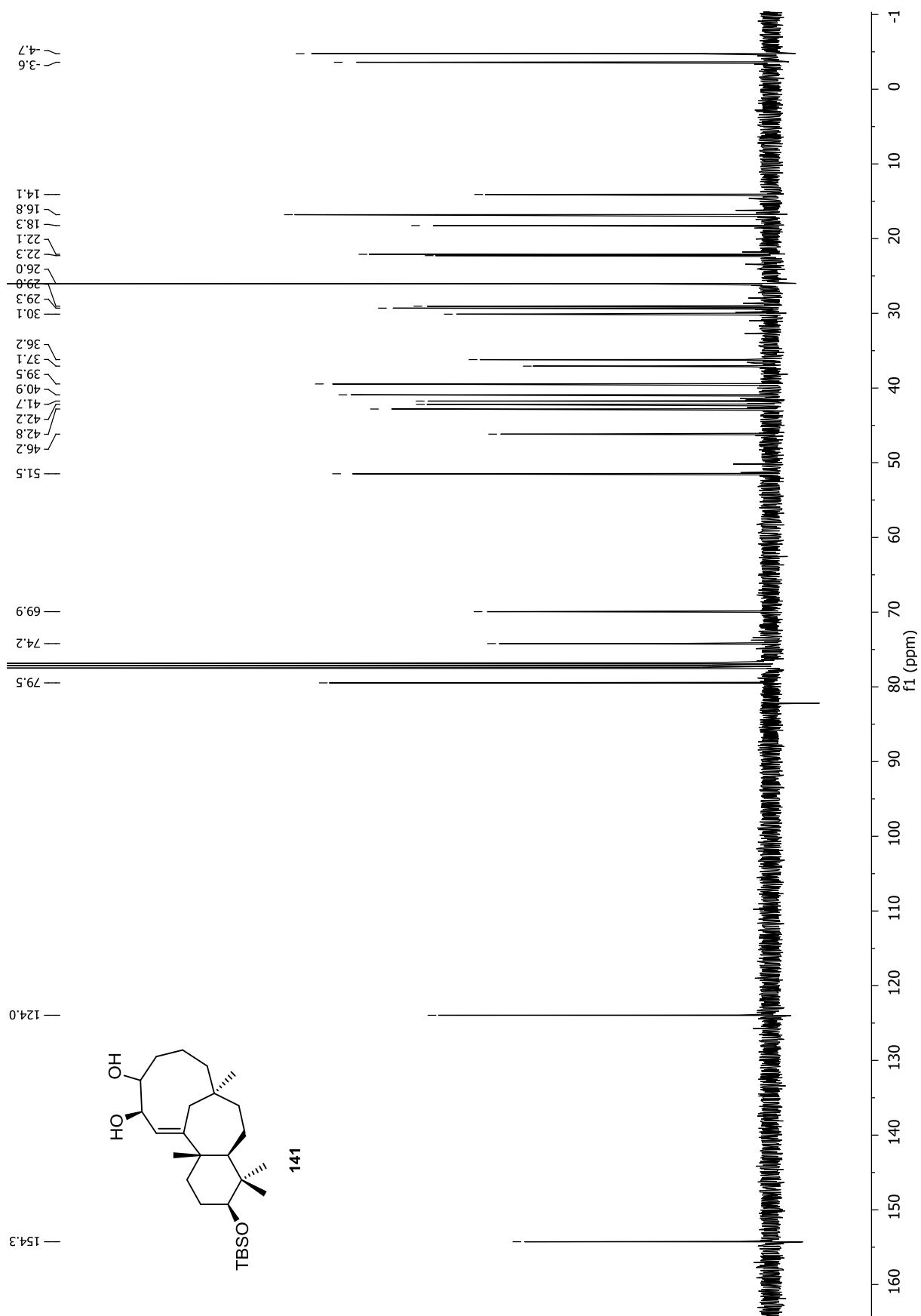


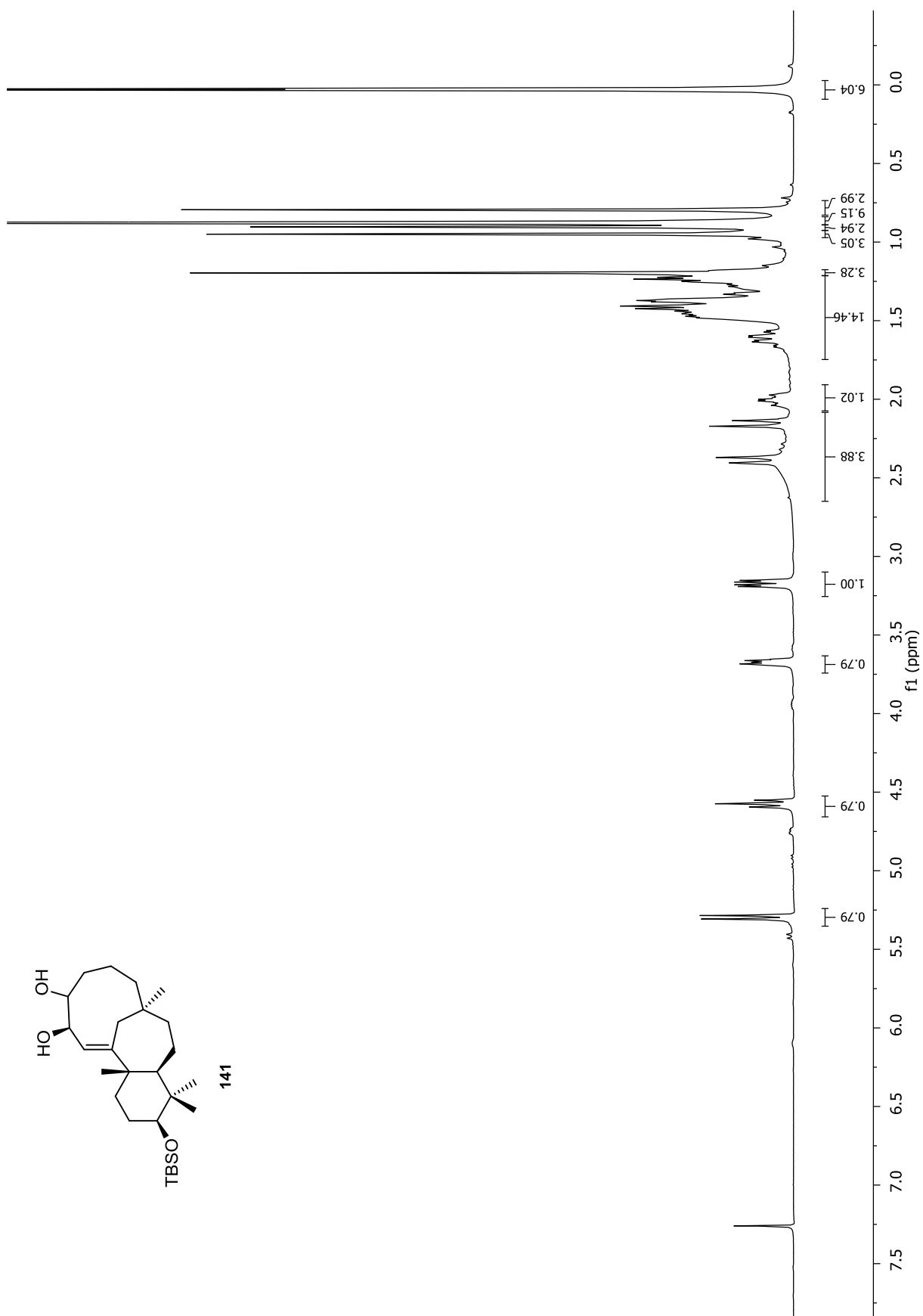
Anhang

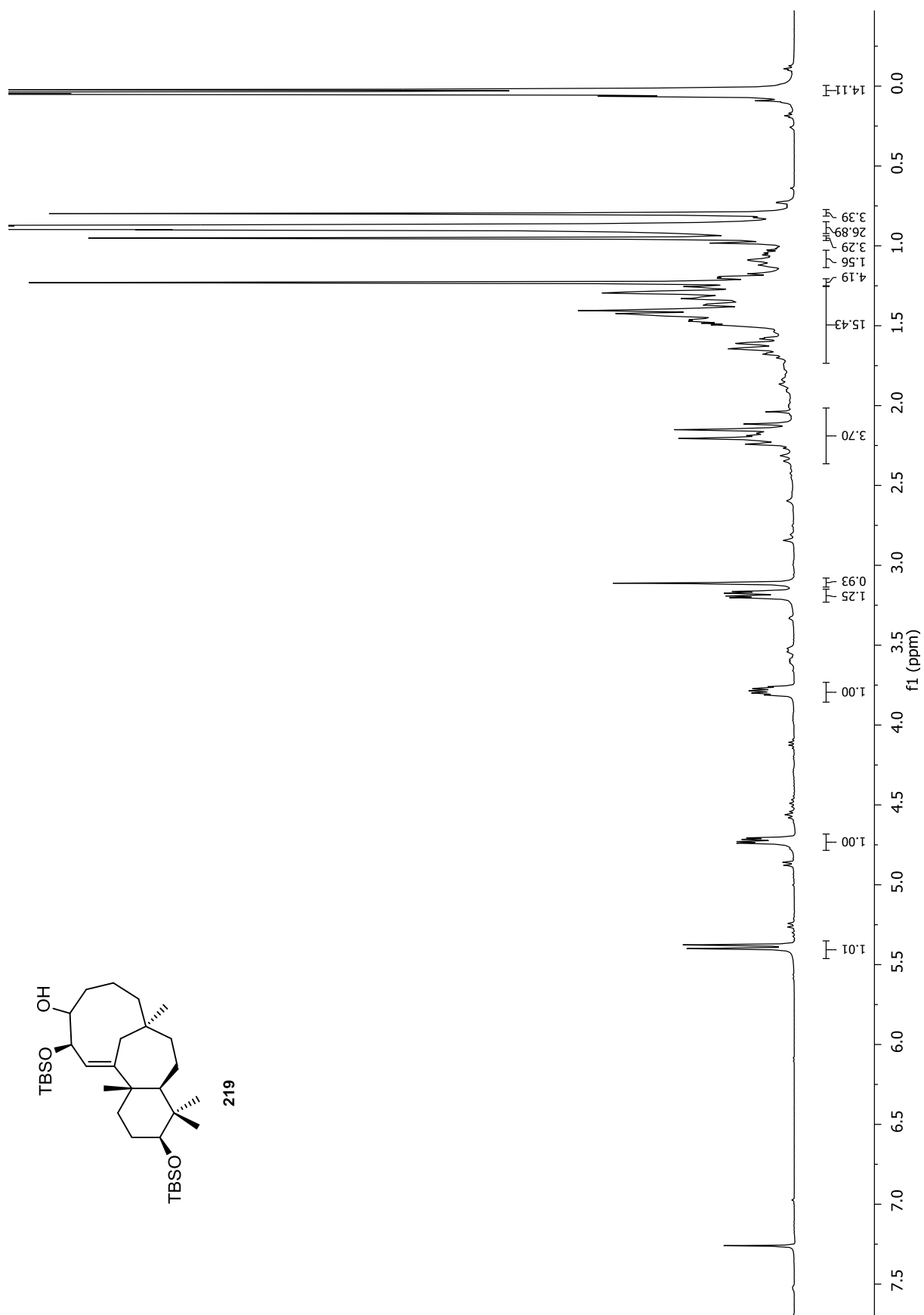




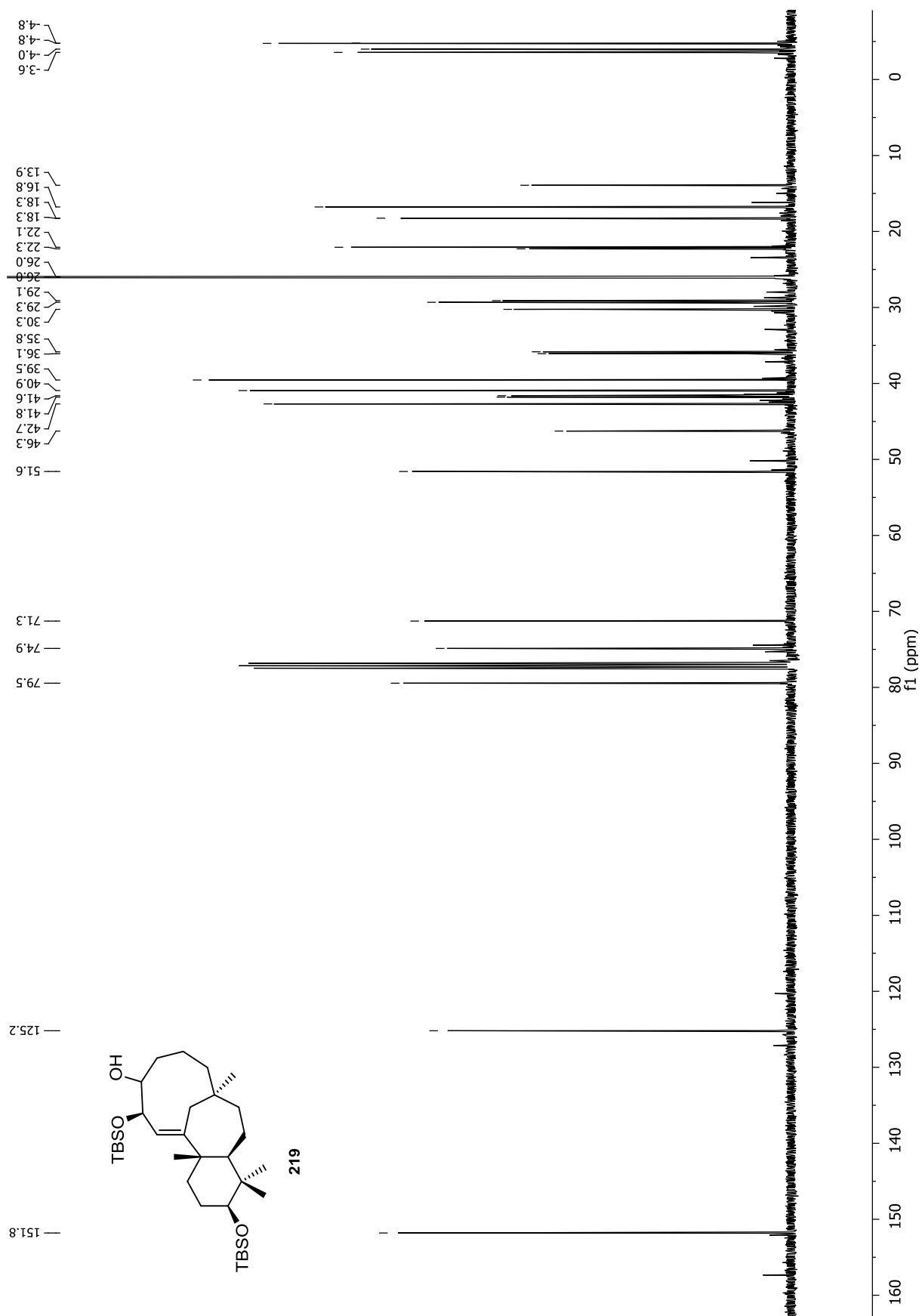
Anhang

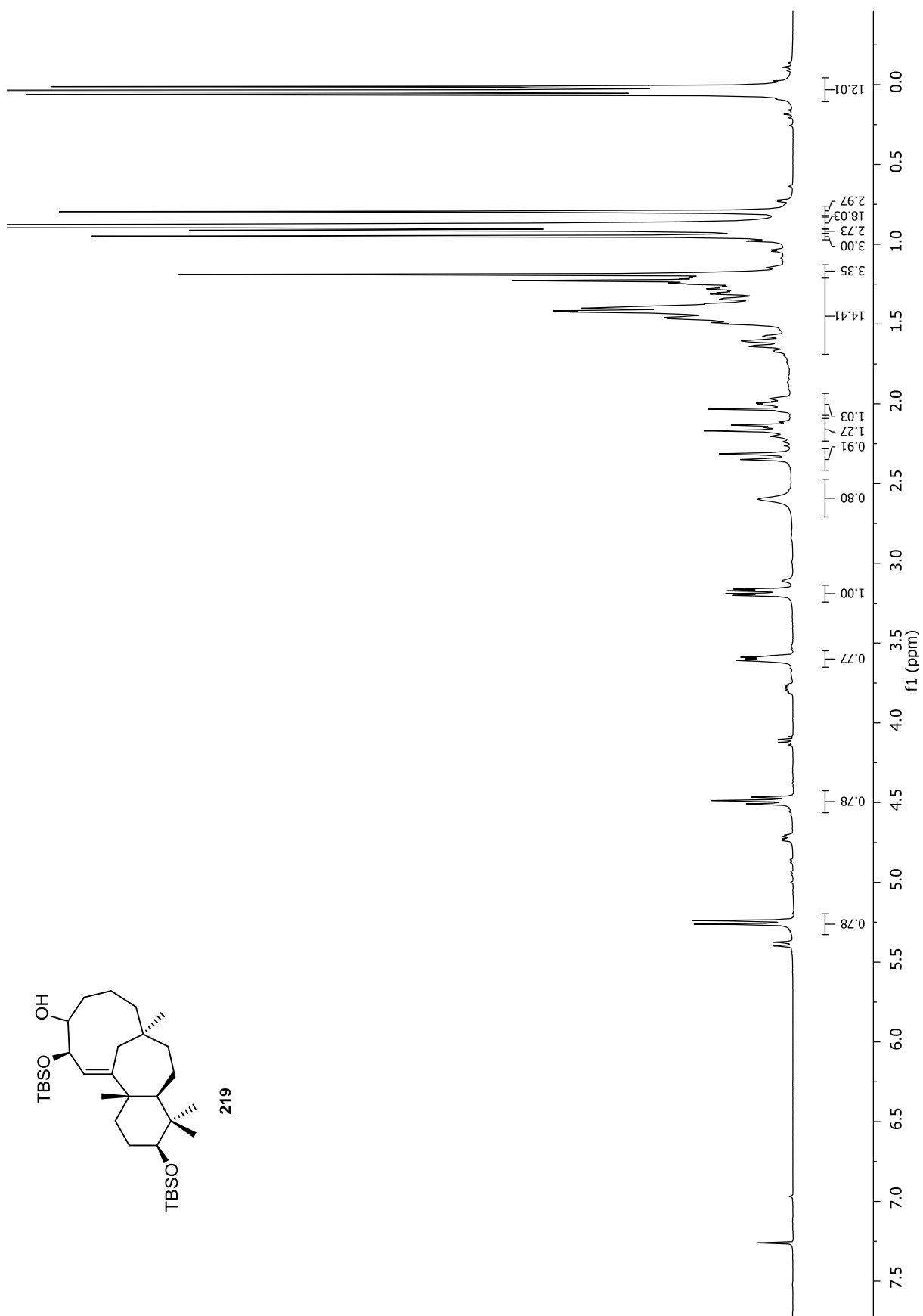




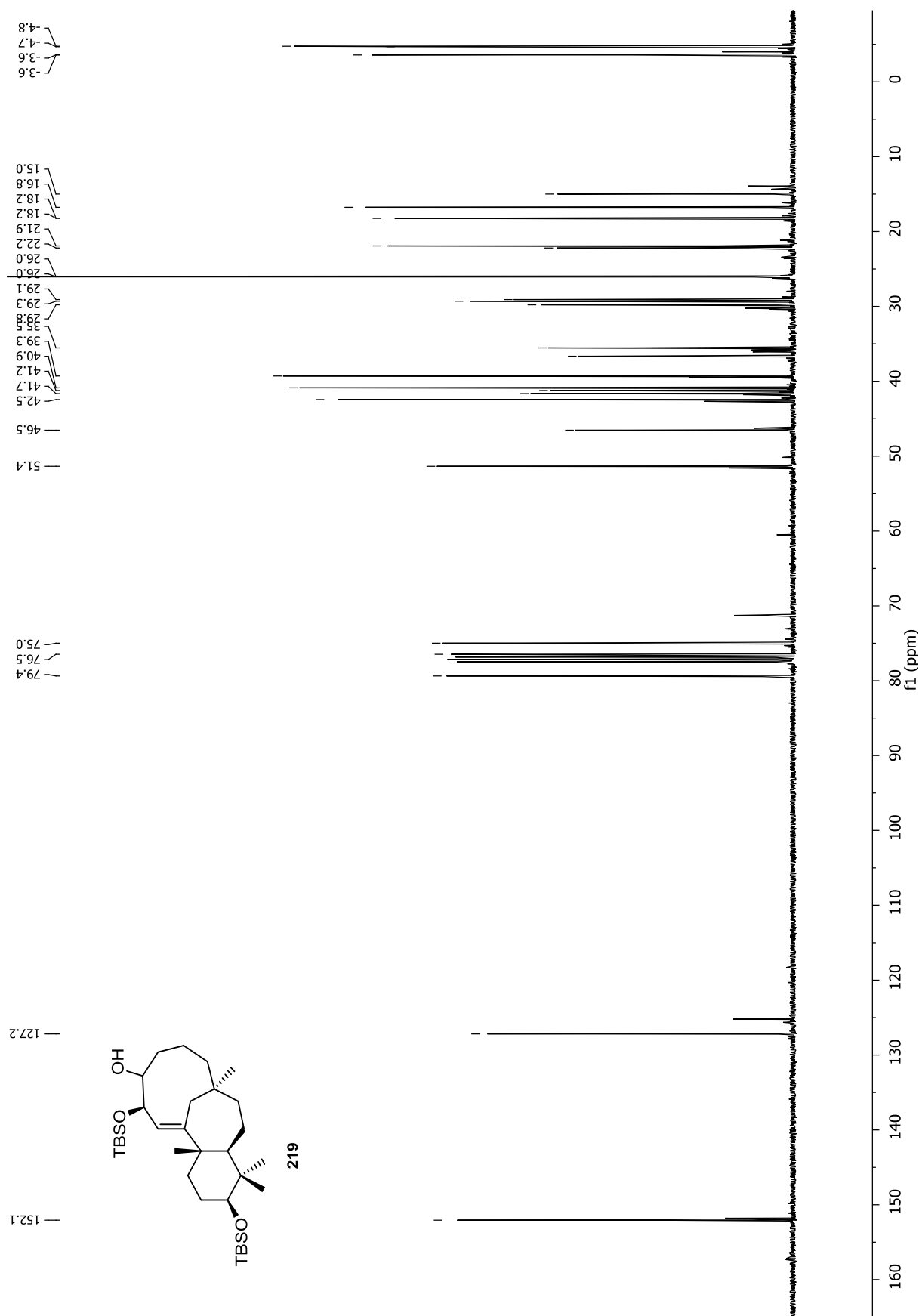


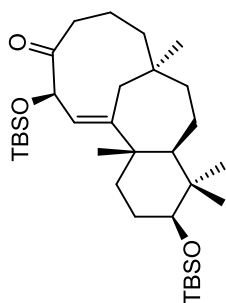
Anhang



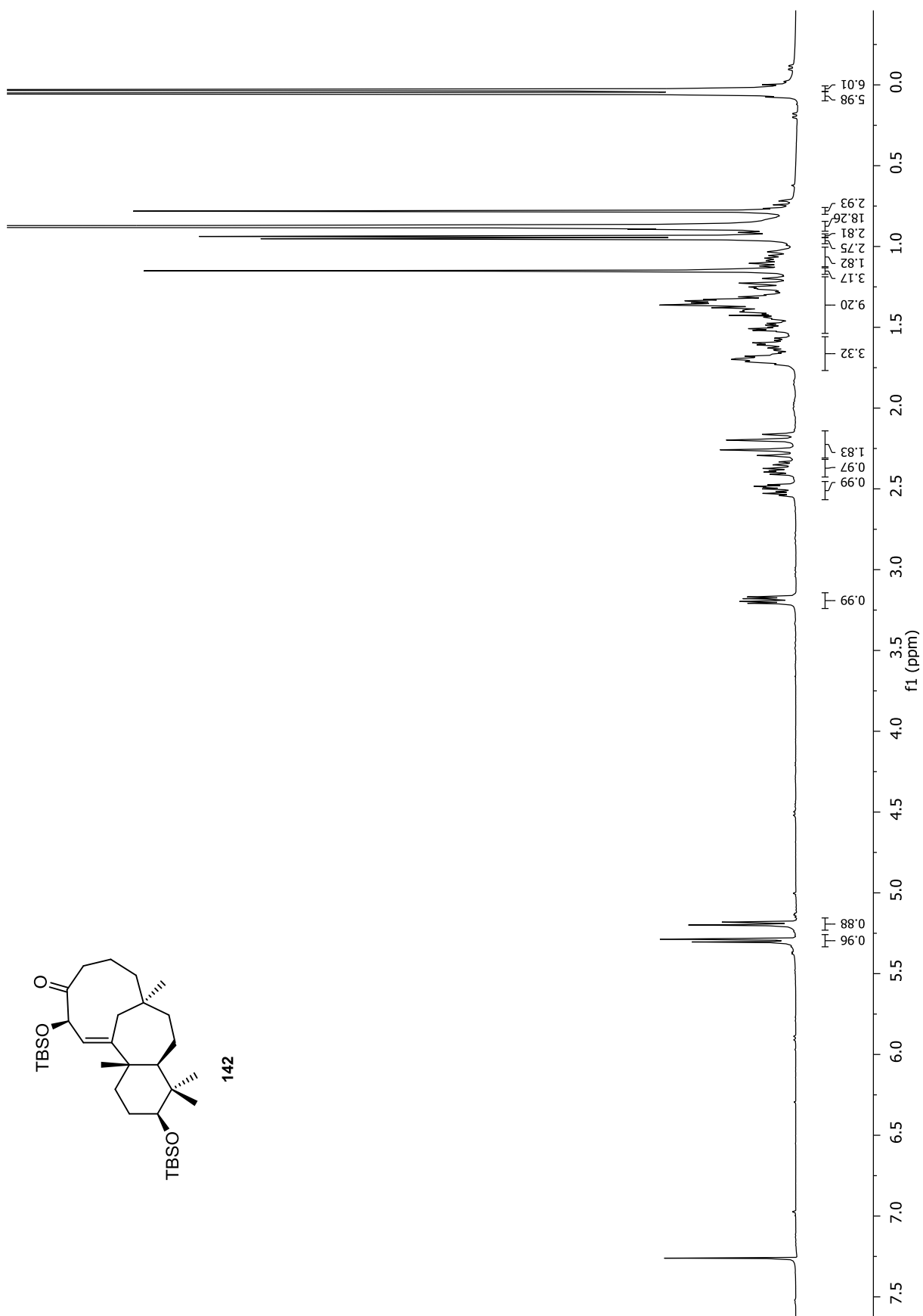


Anhang

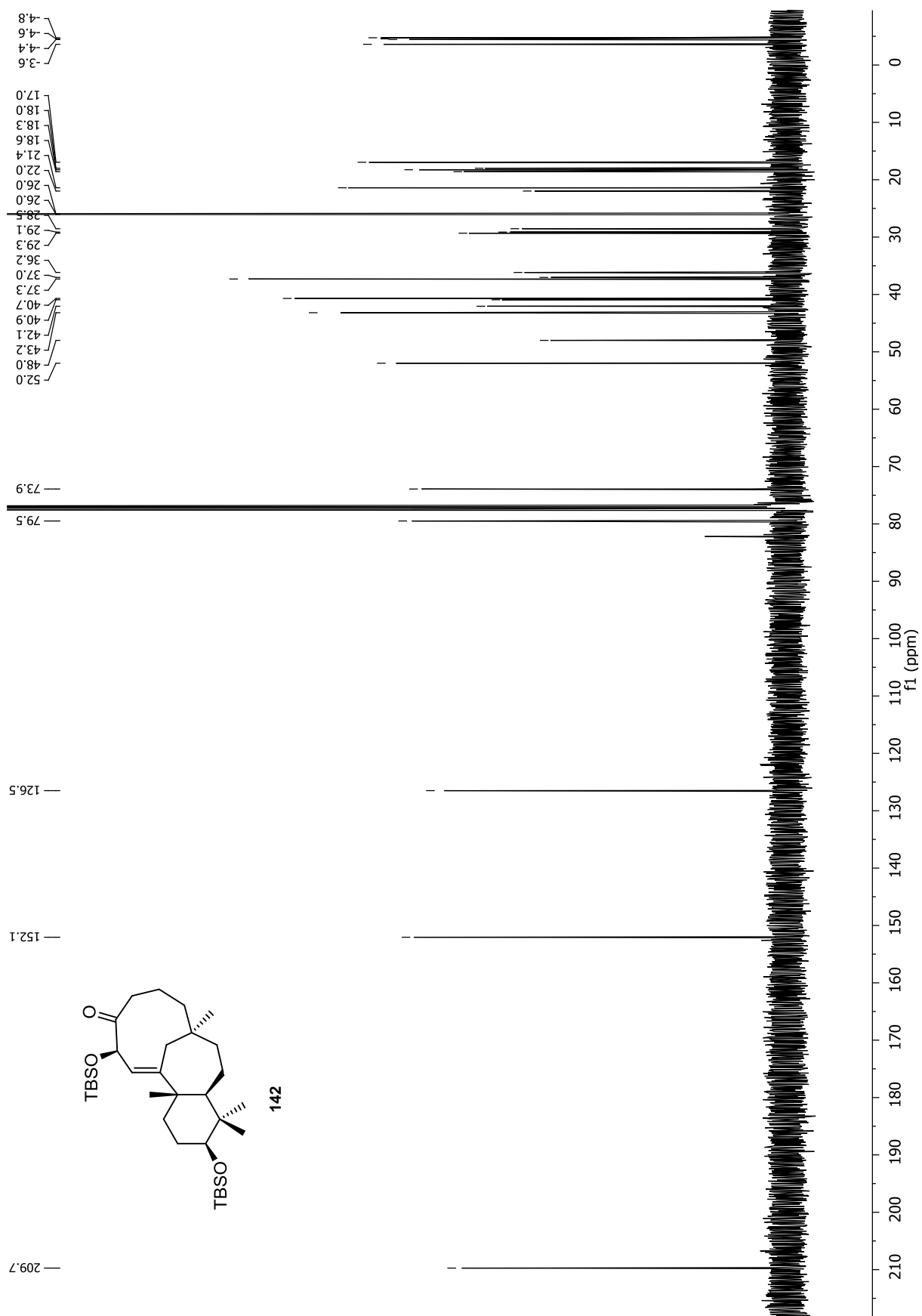


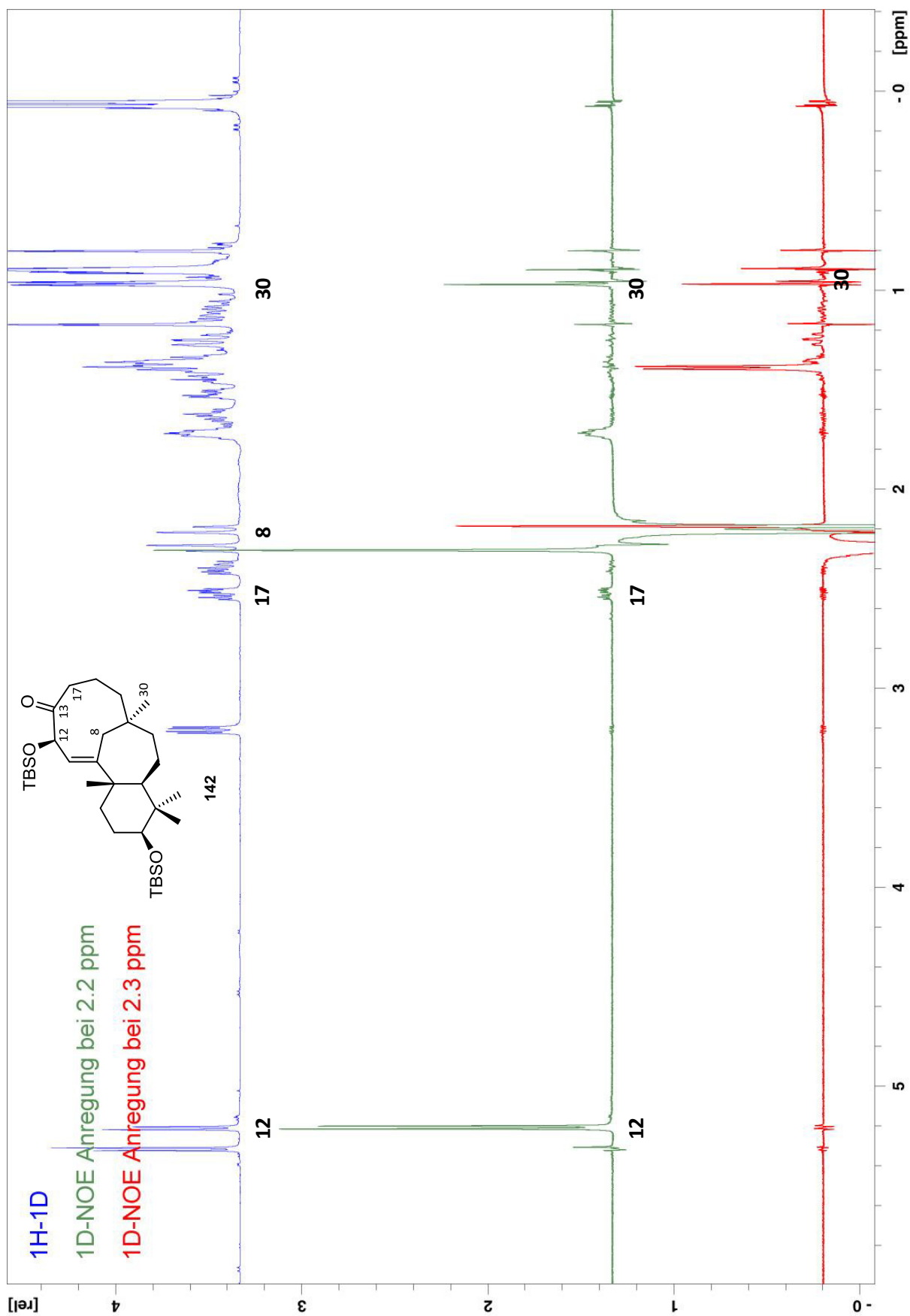


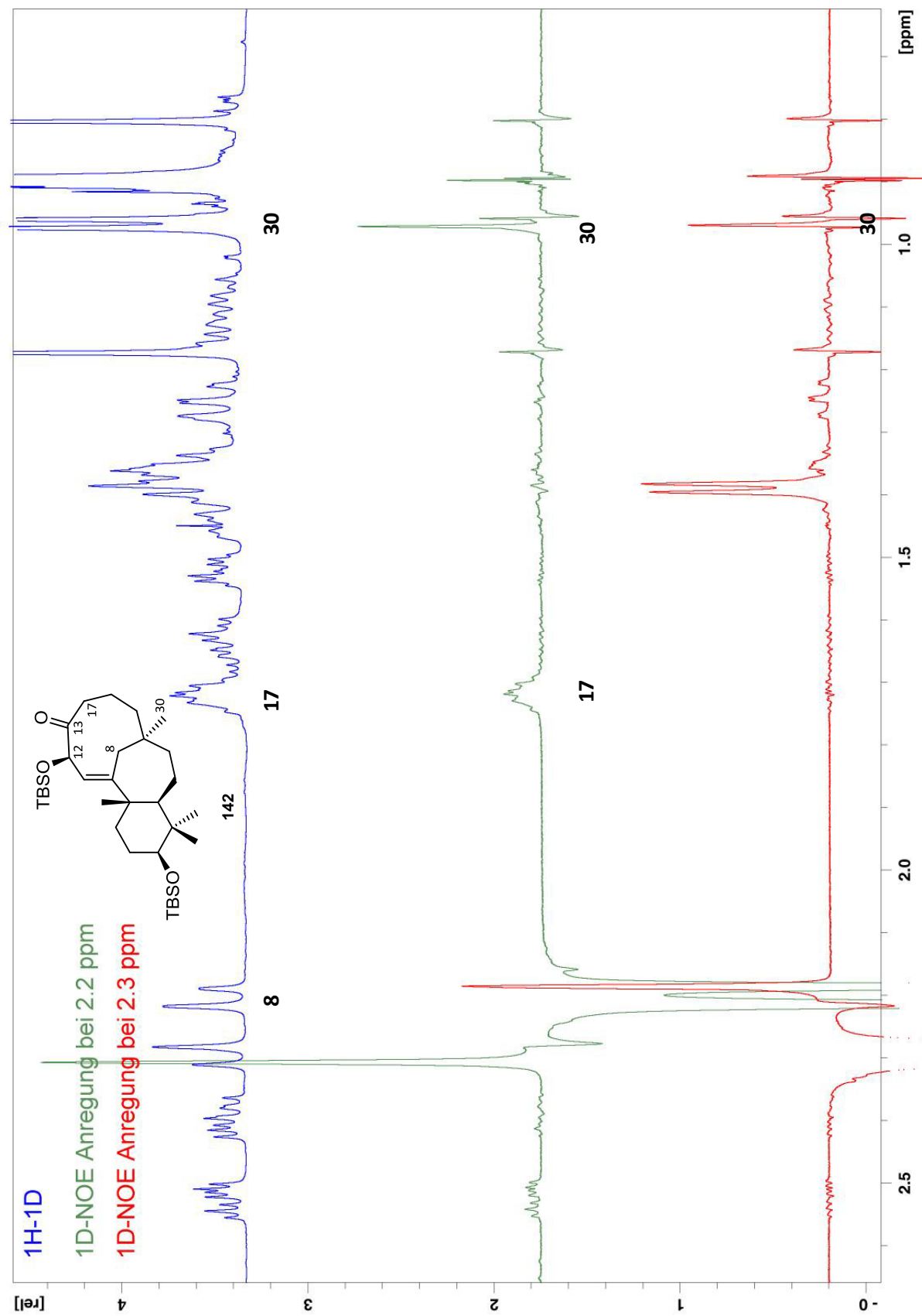
142

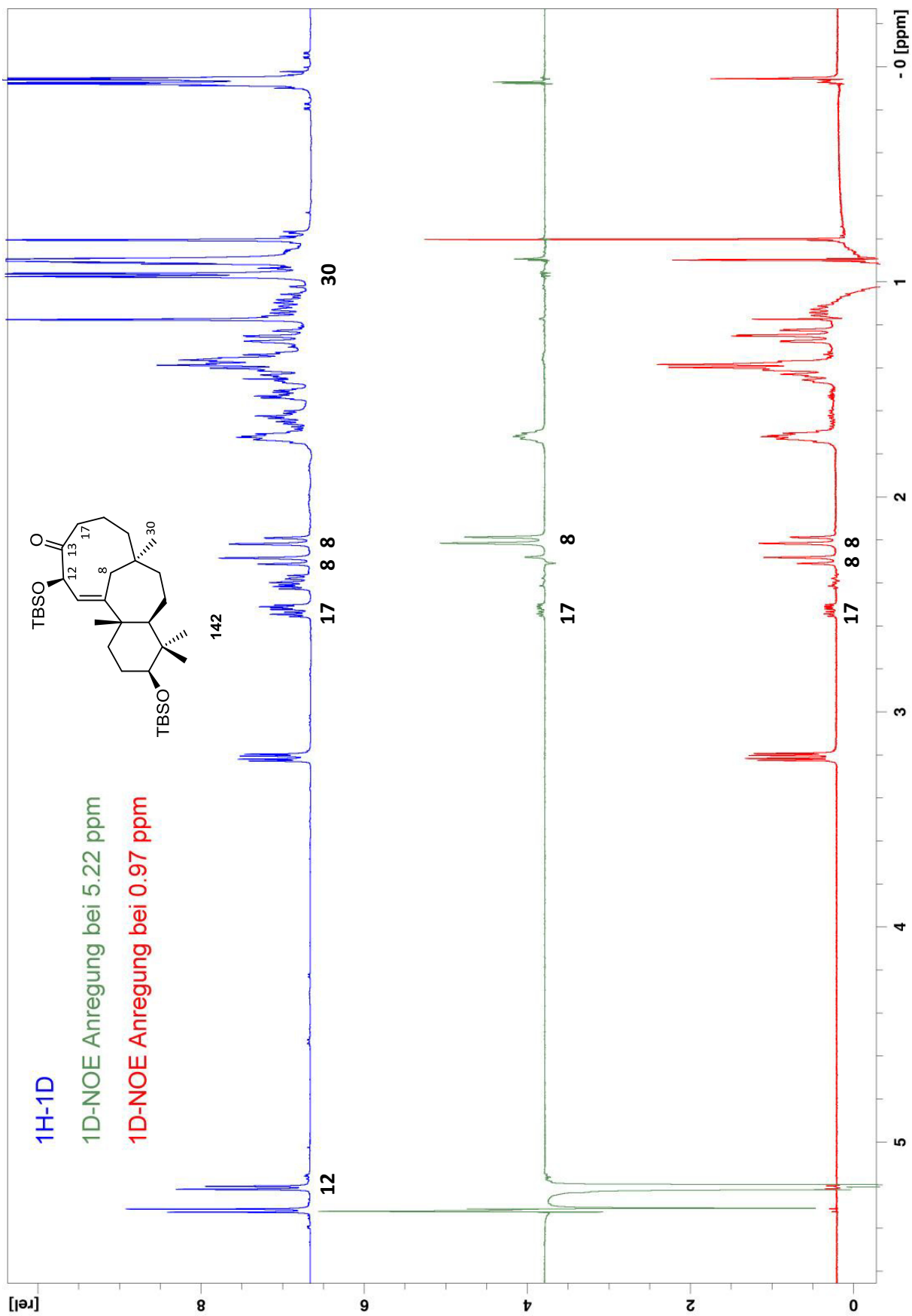


Anhang

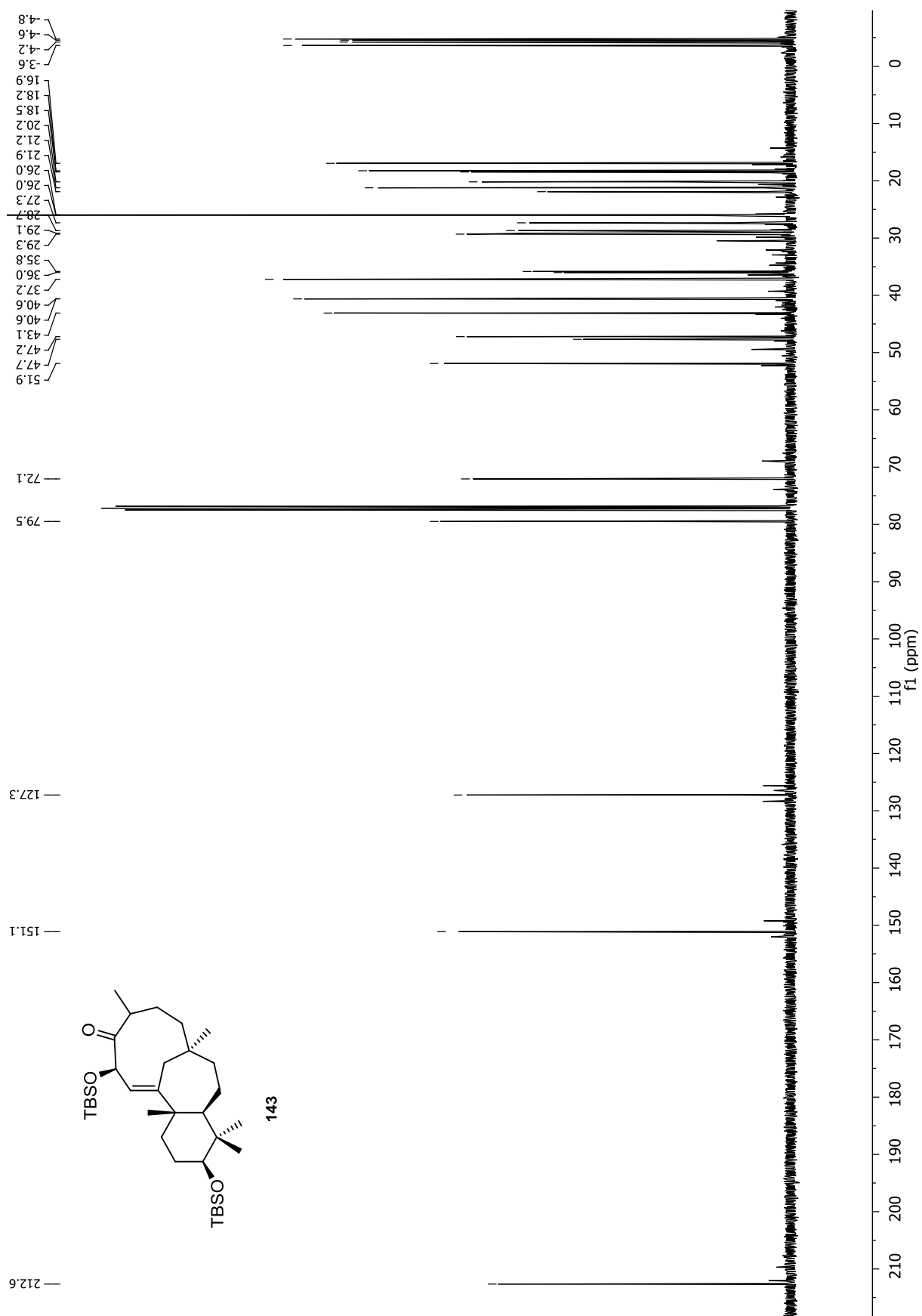








Anhang



7.3 Kristallstrukturanalyse von Keton 134

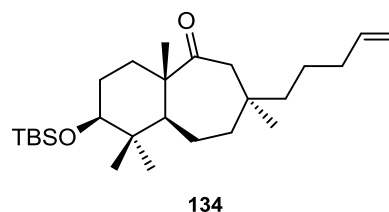
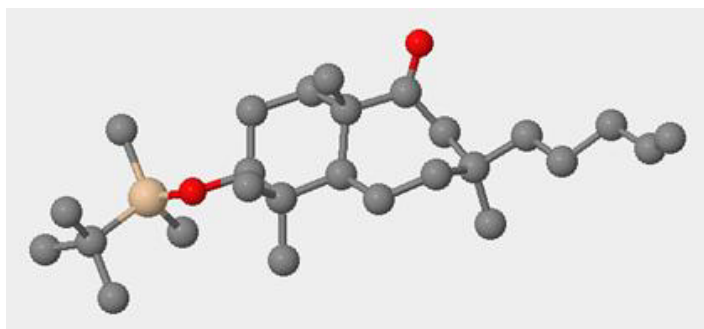


Abbildung 11: Röntgenstruktur von Keton 134.

Tabelle 18: Crystal data and structure refinement.

Chemical formula	$C_{2.36}H_{4.36}O_{0.18}Si_{0.09}$	
Formula weight	38.25 g/mol	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P 1 21/c 1	
Unit cell dimensions	$a = 27.621 \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7.7207 \text{ \AA}$	$\beta = 91.434(7)^\circ$
	$c = 12.441 \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2652.3 \AA^3	
Z	44	
Density (calculated)	1.054 g/cm^3	
Absorption coefficient	0.106 mm^{-1}	
F(000)	936	
Theta range for data collection	2.21 to 24.80°	
Index ranges	$-32 \leq h \leq 32, -9 \leq k \leq 8, -14 \leq l \leq 14$	
Reflections collected	37395	
Independent reflections	4466 [$R_{int} = 0.1630$]	
Data / restraints / parameters	4466 / 0 / 271	
Goodness-of-fit on F^2	0.925	
Final R indices [$ I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0558, wR_2 = 0.1503$	
Final R indices [all data]	$R_1 = 0.1031, wR_2 = 0.1770$	
Largest diff. peak and hole	0.238 and -0.262 e\AA^{-3}	
R.M.S. deviation from mean	0.039 e\AA^{-3}	

Tabelle 19: Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (\AA^2).

Atom	x/a	y/b	z/c	U(eq)
Si01	0.10684(3)	0.44047(10)	0.37716(6)	0.0417(3)
O002	0.15734(7)	0.4092(2)	0.44636(15)	0.0457(5)

Anhang

Atom	x/a	y/b	z/c	U(eq)
O003	0.31652(8)	0.9241(3)	0.68701(19)	0.0692(7)
C004	0.24330(10)	0.4187(3)	0.4892(2)	0.0357(6)
C005	0.28529(9)	0.5488(3)	0.51614(19)	0.0339(6)
C006	0.31256(11)	0.8310(3)	0.6079(2)	0.0450(7)
C007	0.19735(10)	0.5254(3)	0.4648(2)	0.0387(7)
C008	0.27491(10)	0.6830(3)	0.60508(19)	0.0402(7)
C009	0.38811(11)	0.7422(3)	0.5142(2)	0.0437(7)
C00A	0.08067(11)	0.2180(4)	0.3565(2)	0.0512(8)
C00B	0.33474(11)	0.4606(3)	0.5298(3)	0.0485(7)
C00C	0.34318(11)	0.8623(3)	0.5127(2)	0.0492(8)
C00D	0.42864(11)	0.8359(4)	0.5776(2)	0.0512(8)
C00E	0.22723(10)	0.7769(4)	0.5745(3)	0.0523(8)
C00F	0.37723(11)	0.5708(3)	0.5702(2)	0.0513(8)
C00G	0.18531(11)	0.6533(4)	0.5525(3)	0.0546(8)
C00H	0.25577(11)	0.3203(4)	0.3862(2)	0.0557(8)
C00I	0.23347(11)	0.2834(4)	0.5765(2)	0.0541(8)
C00J	0.47714(12)	0.7449(4)	0.5930(3)	0.0701(10)
C00K	0.40366(14)	0.7098(5)	0.3979(2)	0.0744(11)
C00L	0.51278(12)	0.8503(5)	0.6601(3)	0.0697(10)
C00M	0.27253(14)	0.6074(5)	0.7194(2)	0.0670(10)
C00N	0.06407(13)	0.5765(4)	0.4534(3)	0.0762(11)
C00O	0.03199(14)	0.2297(5)	0.2940(3)	0.0891(13)
C00P	0.11949(14)	0.5496(5)	0.2479(3)	0.0827(12)
C00Q	0.07208(18)	0.1333(5)	0.4649(3)	0.0967(14)
C00R	0.11506(15)	0.1076(5)	0.2914(4)	0.1019(15)
C00S	0.56127(18)	0.7746(6)	0.6725(5)	0.127(2)
C00T	0.5888(2)	0.7382(6)	0.7358(5)	0.133(2)

Tabelle 20: Bond lengths (Å).

Si01-O002	1.639(2)	Si01-C00P	1.856(3)
Si01-C00N	1.859(3)	Si01-C00A	1.879(3)
O002-C007	1.437(3)	O003-C006	1.221(3)
C004-C00I	1.536(4)	C004-C00H	1.537(3)
C004-C007	1.537(4)	C004-C005	1.564(3)

Anhang

C005-C00B	1.532(4)	C005-C008	1.548(3)
C005-H005	0.98	C006-C00C	1.492(4)
C006-C008	1.545(4)	C007-C00G	1.515(4)
C007-H007	0.98	C008-C00M	1.540(4)
C008-C00E	1.543(4)	C009-C00F	1.529(4)
C009-C00D	1.534(4)	C009-C00K	1.540(4)
C009-C00C	1.549(4)	C00A-C00Q	1.522(4)
C00A-C00R	1.524(5)	C00A-C00O	1.539(4)
C00B-C00F	1.525(4)	C00B-H00A	0.97
C00B-H00B	0.97	C00C-H00C	0.97
C00C-H00D	0.97	C00D-C00J	1.521(4)
C00D-H00E	0.97	C00D-H00F	0.97
C00E-C00G	1.520(4)	C00E-H00G	0.97
C00E-H00H	0.97	C00F-H00I	0.97
C00F-H00J	0.97	C00G-H00K	0.97
C00G-H00L	0.97	C00H-H00M	0.96
C00H-H00N	0.96	C00H-H00O	0.96
C00I-H00P	0.96	C00I-H00Q	0.96
C00I-H00R	0.96	C00J-C00L	1.512(4)
C00J-H00S	0.97	C00J-H00T	0.97
C00K-H00U	0.96	C00K-H00V	0.96
C00K-H00W	0.96	C00L-C00S	1.466(5)
C00L-H00\$	0.97	C00L-H00	0.97
C00M-H00\$	0.96	C00M-H00	0.96
C00M-H00S	0.96	C00N-H00\$	0.96
C00N-H00	0.96	C00N-H00S	0.96
C00O-H00\$	0.96	C00O-H00	0.96
C00O-H00S	0.96	C00P-H00\$	0.96
C00P-H00	0.96	C00P-H00S	0.96
C00Q-H00\$	0.96	C00Q-H00	0.96
C00Q-H00S	0.96	C00R-H00\$	0.96
C00R-H00	0.96	C00R-H00S	0.96
C00S-C00T	1.118(5)	C00S-H00\$	0.93
C00T-H00\$	0.93	C00T-H00	0.93

Tabelle 21: Bond angles (°).

O002-Si01-C00P	110.23(14)	O002-Si01-C00N	111.00(14)
C00P-Si01-C00N	108.77(19)	O002-Si01-C00A	104.87(12)
C00P-Si01-C00A	112.12(16)	C00N-Si01-C00A	109.83(15)
C007-O002-Si01	129.27(16)	C00I-C004-C00H	107.5(2)
C00I-C004-C007	110.2(2)	C00H-C004-C007	107.5(2)
C00I-C004-C005	115.4(2)	C00H-C004-C005	108.4(2)
C007-C004-C005	107.61(19)	C00B-C005-C008	113.5(2)
C00B-C005-C004	113.1(2)	C008-C005-C004	115.7(2)
C00B-C005-H005	104.3	C008-C005-H005	104.3
C004-C005-H005	104.3	O003-C006-C00C	120.2(3)
O003-C006-C008	120.0(3)	C00C-C006-C008	119.8(2)
O002-C007-C00G	109.9(2)	O002-C007-C004	109.0(2)
C00G-C007-C004	113.7(2)	O002-C007-H007	108.0
C00G-C007-H007	108.0	C004-C007-H007	108.0
C00M-C008-C00E	110.5(3)	C00M-C008-C006	107.7(2)
C00E-C008-C006	103.2(2)	C00M-C008-C005	114.8(2)
C00E-C008-C005	108.1(2)	C006-C008-C005	112.0(2)
C00F-C009-C00D	108.8(2)	C00F-C009-C00K	110.5(2)
C00D-C009-C00K	110.0(2)	C00F-C009-C00C	110.9(2)
C00D-C009-C00C	107.3(2)	C00K-C009-C00C	109.2(2)
C00Q-C00A-C00R	110.1(3)	C00Q-C00A-C00O	108.7(3)
C00R-C00A-C00O	108.2(3)	C00Q-C00A-Si01	109.8(2)
C00R-C00A-Si01	109.9(2)	C00O-C00A-Si01	110.1(2)
C00F-C00B-C005	117.7(2)	C00F-C00B-H00A	107.9
C005-C00B-H00A	107.9	C00F-C00B-H00B	107.9
C005-C00B-H00B	107.9	H00A-C00B-H00B	107.2
C006-C00C-C009	111.3(2)	C006-C00C-H00C	109.4
C009-C00C-H00C	109.4	C006-C00C-H00D	109.4
C009-C00C-H00D	109.4	H00C-C00C-H00D	108.0
C00J-C00D-C009	118.4(3)	C00J-C00D-H00E	107.7
C009-C00D-H00E	107.7	C00J-C00D-H00F	107.7
C009-C00D-H00F	107.7	H00E-C00D-H00F	107.1
C00G-C00E-C008	113.0(2)	C00G-C00E-H00G	109.0
C008-C00E-H00G	109.0	C00G-C00E-H00H	109.0

Anhang

C008-C00E-H00H	109.0	H00G-C00E-H00H	107.8
C00B-C00F-C009	119.4(2)	C00B-C00F-H00I	107.5
C009-C00F-H00I	107.5	C00B-C00F-H00J	107.5
C009-C00F-H00J	107.5	H00I-C00F-H00J	107.0
C007-C00G-C00E	111.0(2)	C007-C00G-H00K	109.4
C00E-C00G-H00K	109.4	C007-C00G-H00L	109.4
C00E-C00G-H00L	109.4	H00K-C00G-H00L	108.0
C004-C00H-H00M	109.5	C004-C00H-H00N	109.5
H00M-C00H-H00N	109.5	C004-C00H-H00O	109.5
H00M-C00H-H00O	109.5	H00N-C00H-H00O	109.5
C004-C00I-H00P	109.5	C004-C00I-H00Q	109.5
H00P-C00I-H00Q	109.5	C004-C00I-H00R	109.5
H00P-C00I-H00R	109.5	H00Q-C00I-H00R	109.5
C00L-C00J-C00D	112.4(3)	C00L-C00J-H00S	109.1
C00D-C00J-H00S	109.1	C00L-C00J-H00T	109.1
C00D-C00J-H00T	109.1	H00S-C00J-H00T	107.9
C009-C00K-H00U	109.5	C009-C00K-H00V	109.5
H00U-C00K-H00V	109.5	C009-C00K-H00W	109.5
H00U-C00K-H00W	109.5	H00V-C00K-H00W	109.5
C00S-C00L-C00J	115.1(3)	C00S-C00L-H00\$	108.5
C00J-C00L-H00\$	108.5	C00S-C00L-H00	108.5
C00J-C00L-H00	108.5	H00\$-C00L-H00	107.5
C008-C00M-H00\$	109.5	C008-C00M-H00	109.5
H00\$-C00M-H00	109.5	C008-C00M-H00S	109.5
H00\$-C00M-H00S	109.5	H00-C00M-H00S	109.5
Si01-C00N-H00\$	109.5	Si01-C00N-H00	109.5
H00\$-C00N-H00	109.5	Si01-C00N-H00S	109.5
H00\$-C00N-H00S	109.5	H00-C00N-H00S	109.5
C00A-C00O-H00\$	109.5	C00A-C00O-H00	109.5
H00\$-C00O-H00	109.5	C00A-C00O-H00S	109.5
H00\$-C00O-H00S	109.5	H00-C00O-H00S	109.5
Si01-C00P-H00\$	109.5	Si01-C00P-H00	109.5
H00\$-C00P-H00	109.5	Si01-C00P-H00S	109.5
H00\$-C00P-H00S	109.5	H00-C00P-H00S	109.5
C00A-C00Q-H00\$	109.5	C00A-C00Q-H00	109.5

Anhang

H00\$-C00Q-H00	109.5	C00A-C00Q-H00S	109.5
H00\$-C00Q-H00S	109.5	H00-C00Q-H00S	109.5
C00A-C00R-H00\$	109.5	C00A-C00R-H00	109.5
H00\$-C00R-H00	109.5	C00A-C00R-H00S	109.5
H00\$-C00R-H00S	109.5	H00-C00R-H00S	109.5
C00T-C00S-C00L	141.1(7)	C00T-C00S-H00\$	109.4
C00L-C00S-H00\$	109.4	C00S-C00T-H00\$	120.0
C00S-C00T-H00	120.0	H00\$-C00T-H00	120.0

Tabelle 22: Anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2).

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Si01	0.0366(5)	0.0402(4)	0.0483(5)	-0.0006(3)	0.0005(3)	-0.0055(3)
O002	0.0386(12)	0.0360(10)	0.0622(12)	-0.0042(9)	-0.0050(9)	-0.0065(8)
O003	0.0610(16)	0.0633(14)	0.0830(16)	-0.0408(12)	-0.0060(12)	-0.0054(11)
C004	0.0405(17)	0.0274(13)	0.0392(14)	-0.0028(11)	0.0012(12)	-0.0017(11)
C005	0.0372(16)	0.0308(13)	0.0336(13)	-0.0002(11)	-0.0010(11)	0.0003(11)
C006	0.0435(18)	0.0363(14)	0.0548(18)	-0.0078(14)	-0.0095(14)	0.0057(13)
C007	0.0355(16)	0.0336(14)	0.0468(15)	0.0004(12)	-0.0050(13)	-0.0064(12)
C008	0.0487(18)	0.0377(14)	0.0338(14)	-0.0078(11)	-0.0042(13)	-0.0034(13)
C009	0.0434(18)	0.0430(15)	0.0444(16)	-0.0009(13)	-0.0028(14)	-0.0078(13)
C00A	0.048(2)	0.0447(17)	0.0606(19)	-0.0098(14)	-0.0013(15)	-0.0137(14)
C00B	0.0442(18)	0.0336(14)	0.0676(19)	-0.0013(13)	-0.0026(15)	0.0016(13)
C00C	0.052(2)	0.0367(15)	0.0578(18)	0.0059(14)	-0.0144(15)	-0.0080(14)
C00D	0.051(2)	0.0483(17)	0.0542(18)	-0.0018(14)	-0.0005(15)	-0.0065(15)
C00E	0.0436(19)	0.0378(16)	0.076(2)	-0.0237(14)	0.0006(16)	0.0023(13)
C00F	0.0417(19)	0.0412(16)	0.070(2)	0.0029(14)	-0.0070(16)	0.0045(14)
C00G	0.0392(18)	0.0460(17)	0.079(2)	-0.0217(16)	0.0005(16)	0.0023(14)
C00H	0.049(2)	0.0516(18)	0.067(2)	-0.0268(15)	0.0064(16)	-0.0081(15)
C00I	0.057(2)	0.0360(16)	0.069(2)	0.0140(14)	-0.0049(16)	-0.0089(14)
C00J	0.044(2)	0.063(2)	0.102(3)	-0.013(2)	-0.0123(19)	-0.0039(16)
C00K	0.083(3)	0.083(3)	0.058(2)	-0.0142(18)	0.0050(19)	-0.015(2)
C00L	0.053(2)	0.065(2)	0.091(3)	-0.0026(19)	-0.0046(19)	-0.0069(18)
C00M	0.089(3)	0.080(2)	0.0327(16)	-0.0073(15)	0.0014(17)	-0.018(2)
C00N	0.047(2)	0.067(2)	0.115(3)	-0.022(2)	0.007(2)	0.0040(17)
C00O	0.069(3)	0.087(3)	0.110(3)	-0.019(2)	-0.021(2)	-0.027(2)

Anhang

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C00P	0.085(3)	0.091(3)	0.071(2)	0.027(2)	-0.009(2)	-0.032(2)
C00Q	0.134(4)	0.064(2)	0.092(3)	0.019(2)	-0.001(3)	-0.041(3)
C00R	0.091(4)	0.073(3)	0.142(4)	-0.054(3)	0.013(3)	-0.004(2)
C00S	0.077(3)	0.079(3)	0.222(6)	-0.044(4)	-0.067(4)	0.019(3)
C00T	0.141(5)	0.088(3)	0.165(5)	-0.057(3)	-0.091(4)	0.041(3)

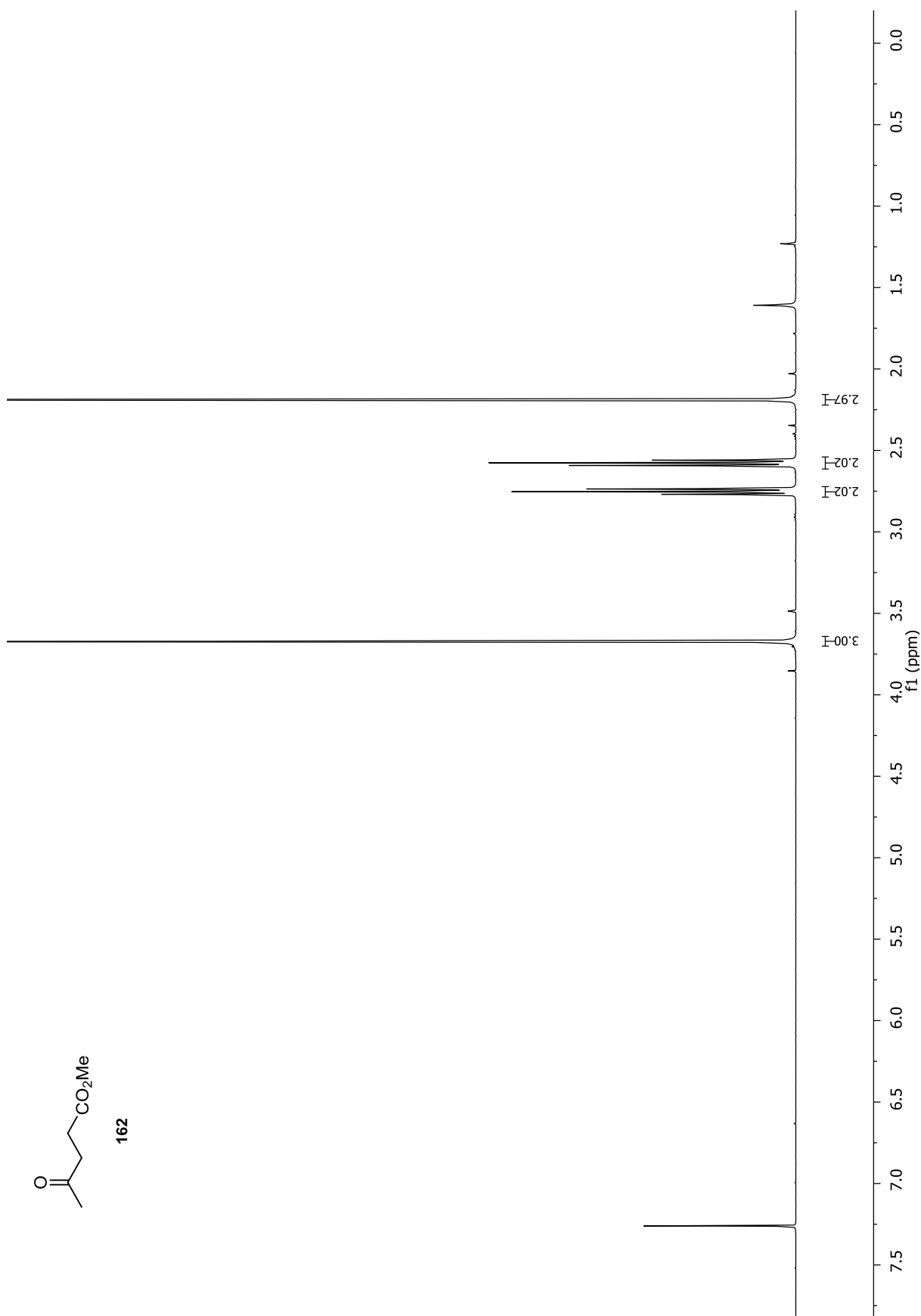
Tabelle 23: Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2).

	x/a	y/b	z/c	$U(\text{eq})$
H005	0.2881	0.6184	0.4507	0.041
H007	0.2023	0.5907	0.3984	0.046
H00A	0.3312	0.3645	0.5792	0.058
H00B	0.3432	0.4121	0.4608	0.058
H00C	0.3537	0.9822	0.5126	0.059
H00D	0.3241	0.8420	0.4474	0.059
H00E	0.4345	0.9455	0.5420	0.061
H00F	0.4166	0.8626	0.6483	0.061
H00G	0.2188	0.8544	0.6325	0.063
H00H	0.2322	0.8468	0.5109	0.063
H00I	0.4062	0.4999	0.5673	0.062
H00J	0.3721	0.5962	0.6454	0.062
H00K	0.1781	0.5908	0.6179	0.066
H00L	0.1567	0.7189	0.5309	0.066
H00M	0.2276	0.2592	0.3597	0.083
H00N	0.2813	0.2391	0.4018	0.083
H00O	0.2661	0.4010	0.3328	0.083
H00P	0.2121	0.1958	0.5478	0.081
H00Q	0.2187	0.3387	0.6365	0.081
H00R	0.2635	0.2310	0.5998	0.081
H00S	0.4721	0.6341	0.6277	0.084
H00T	0.4907	0.7228	0.5232	0.084
H00U	0.4098	0.8186	0.3635	0.112
H00V	0.3783	0.6499	0.3591	0.112
H00W	0.4326	0.6407	0.3985	0.112
H00\$	0.5158	0.9639	0.6276	0.084

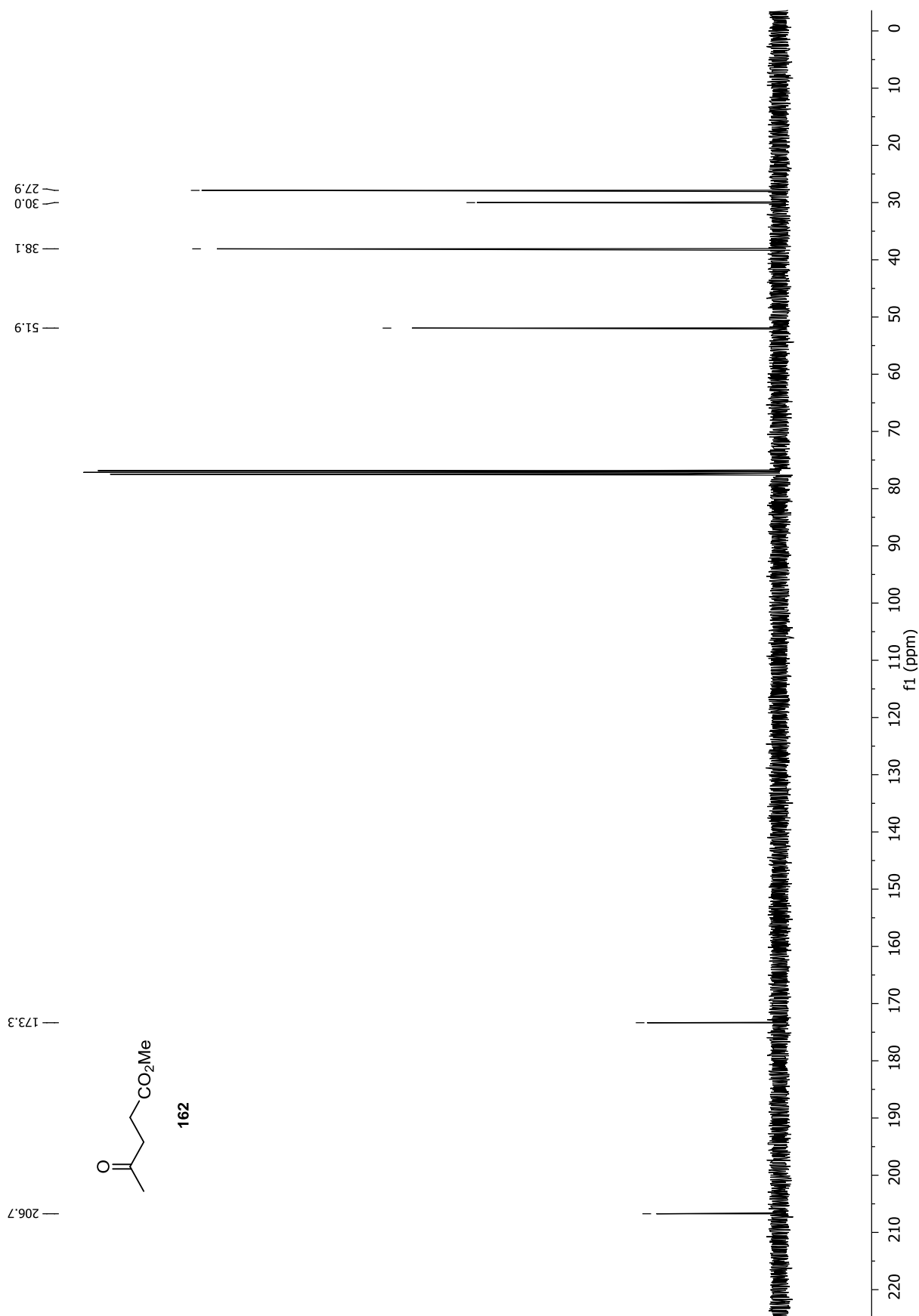
Anhang

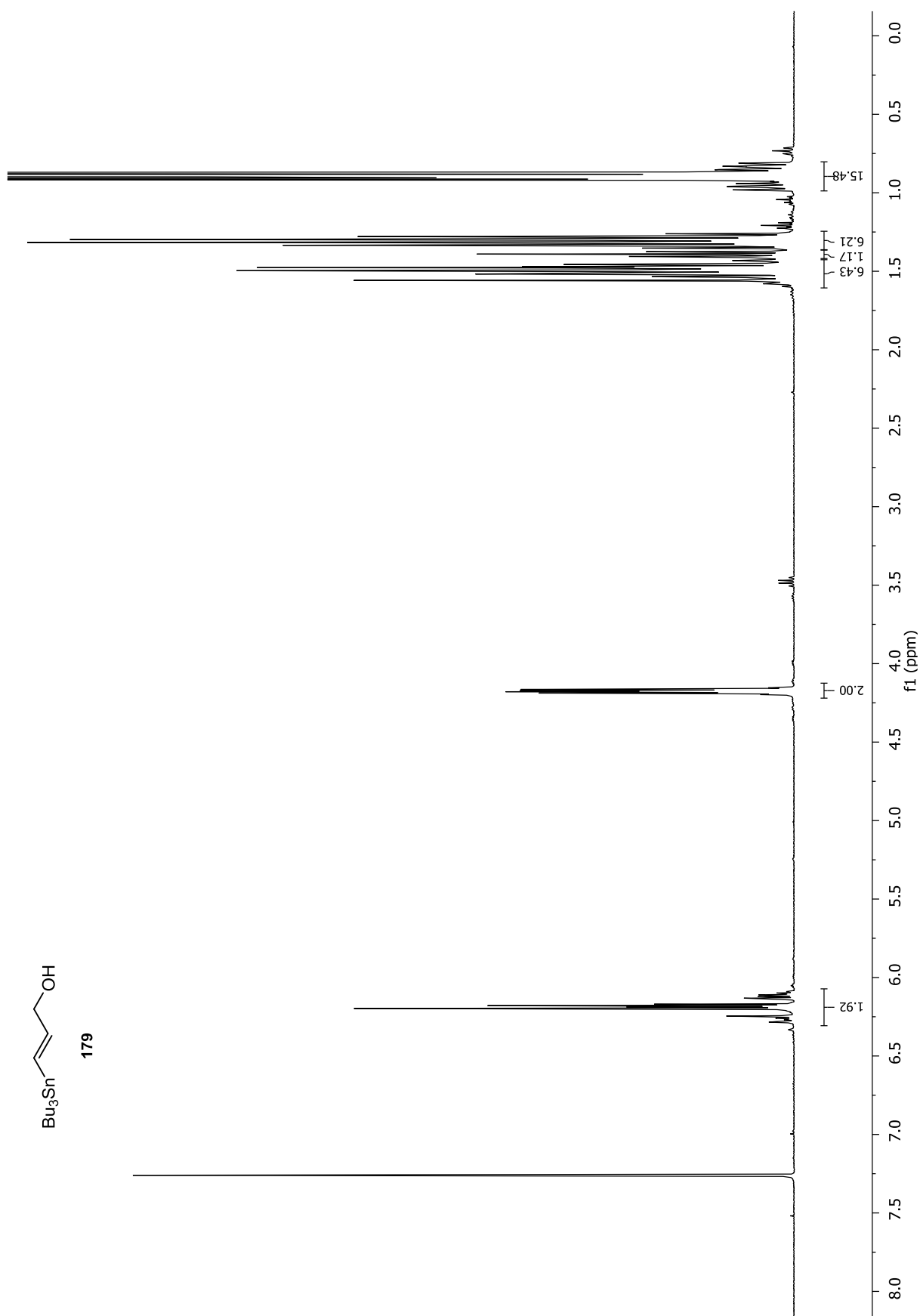
	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H00	0.4996	0.8664	0.7310	0.084
H00\$	0.2973	0.5211	0.7291	0.101
H00	0.2413	0.5556	0.7291	0.101
H00S	0.2775	0.6983	0.7711	0.101
H00\$	0.0611	0.5308	0.5247	0.114
H00	0.0329	0.5759	0.4175	0.114
H00S	0.0761	0.6931	0.4575	0.114
H00\$	0.0367	0.2865	0.2264	0.134
H00	0.0093	0.2947	0.3351	0.134
H00S	0.0195	0.1152	0.2813	0.134
H00\$	0.1318	0.6639	0.2619	0.124
H00	0.0901	0.5573	0.2051	0.124
H00S	0.1431	0.4839	0.2098	0.124
H00\$	0.0578	0.0212	0.4539	0.145
H00	0.0507	0.2043	0.5056	0.145
H00S	0.1024	0.1211	0.5036	0.145
H00\$	0.1452	0.0947	0.3306	0.153
H00	0.1207	0.1630	0.2238	0.153
H00S	0.1009	-0.0044	0.2789	0.153
H00\$	0.5730	0.7478	0.6051	0.153
H00\$	0.5825	0.7569	0.8080	0.159
H00	0.6181	0.6893	0.7164	0.159

7.4 NMR-Spektren zu Kapitel 4.4

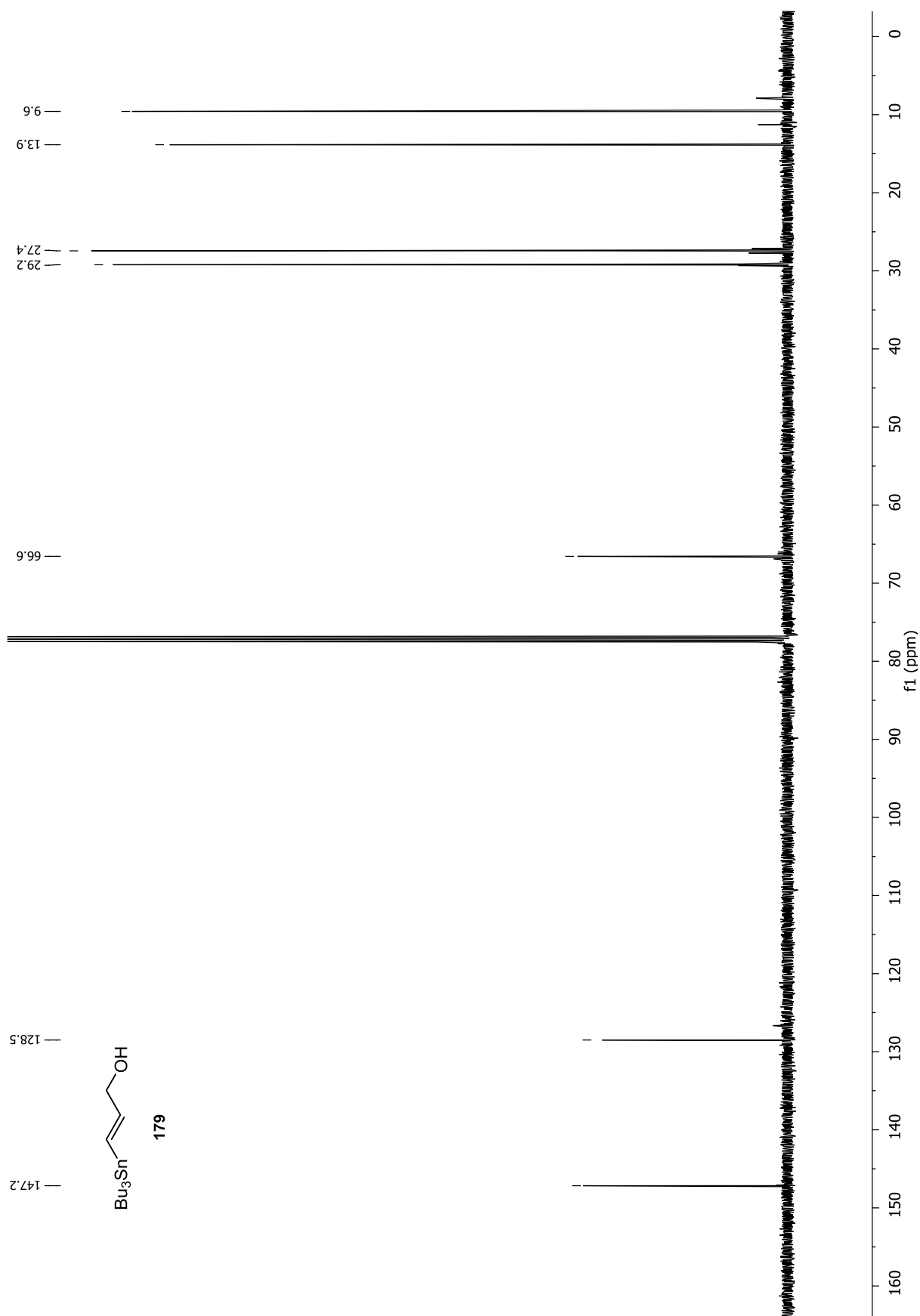


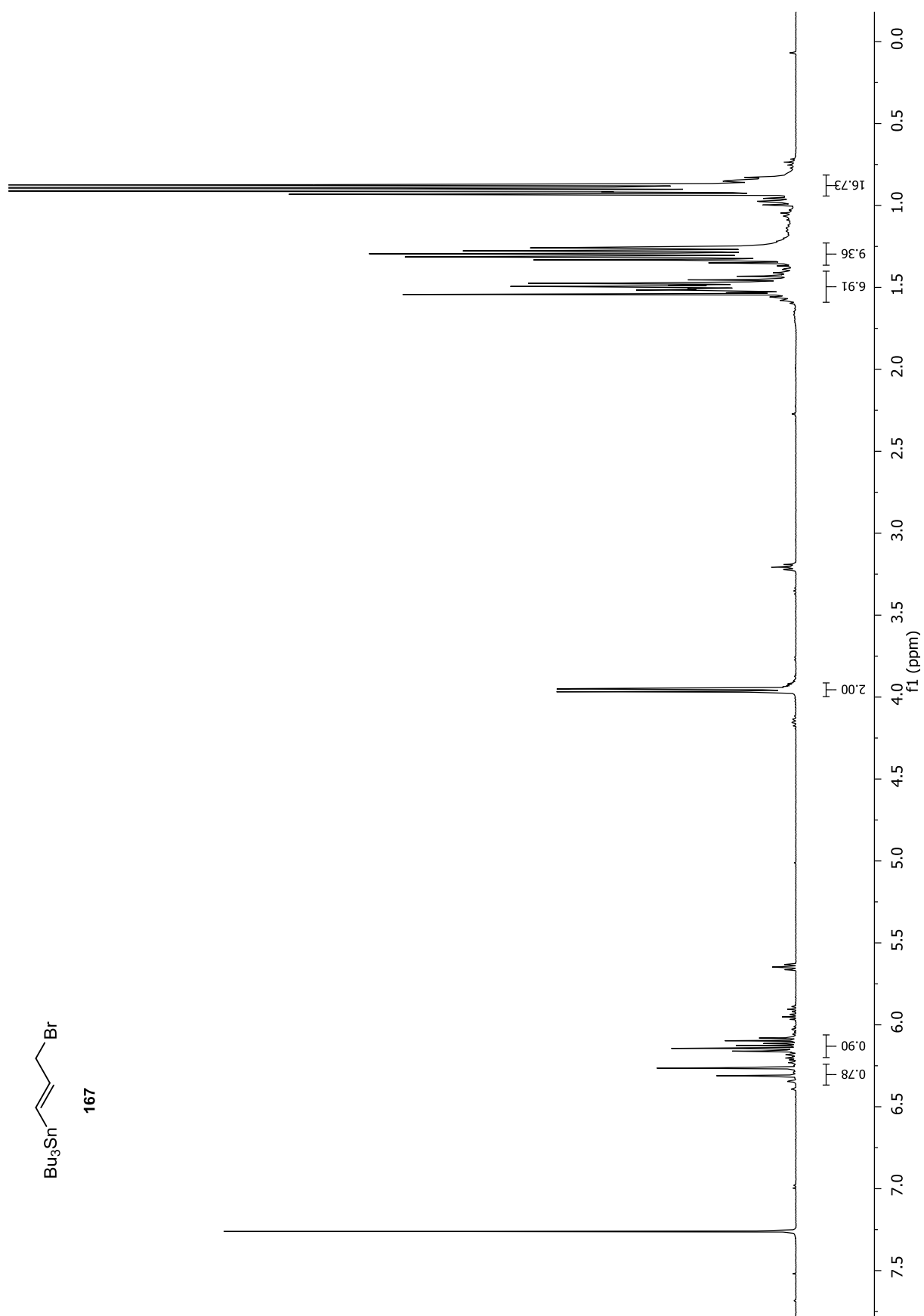
Anhang

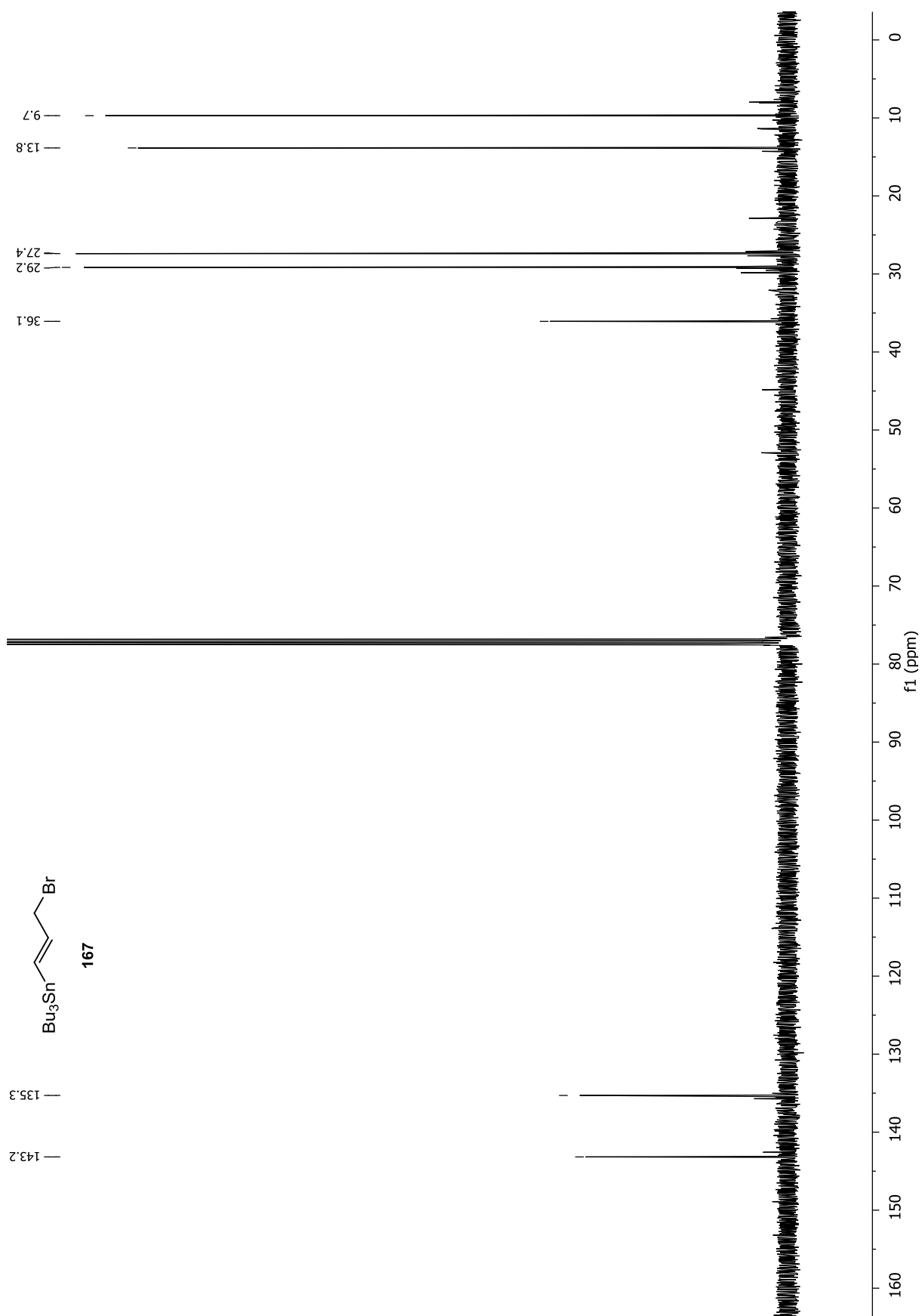


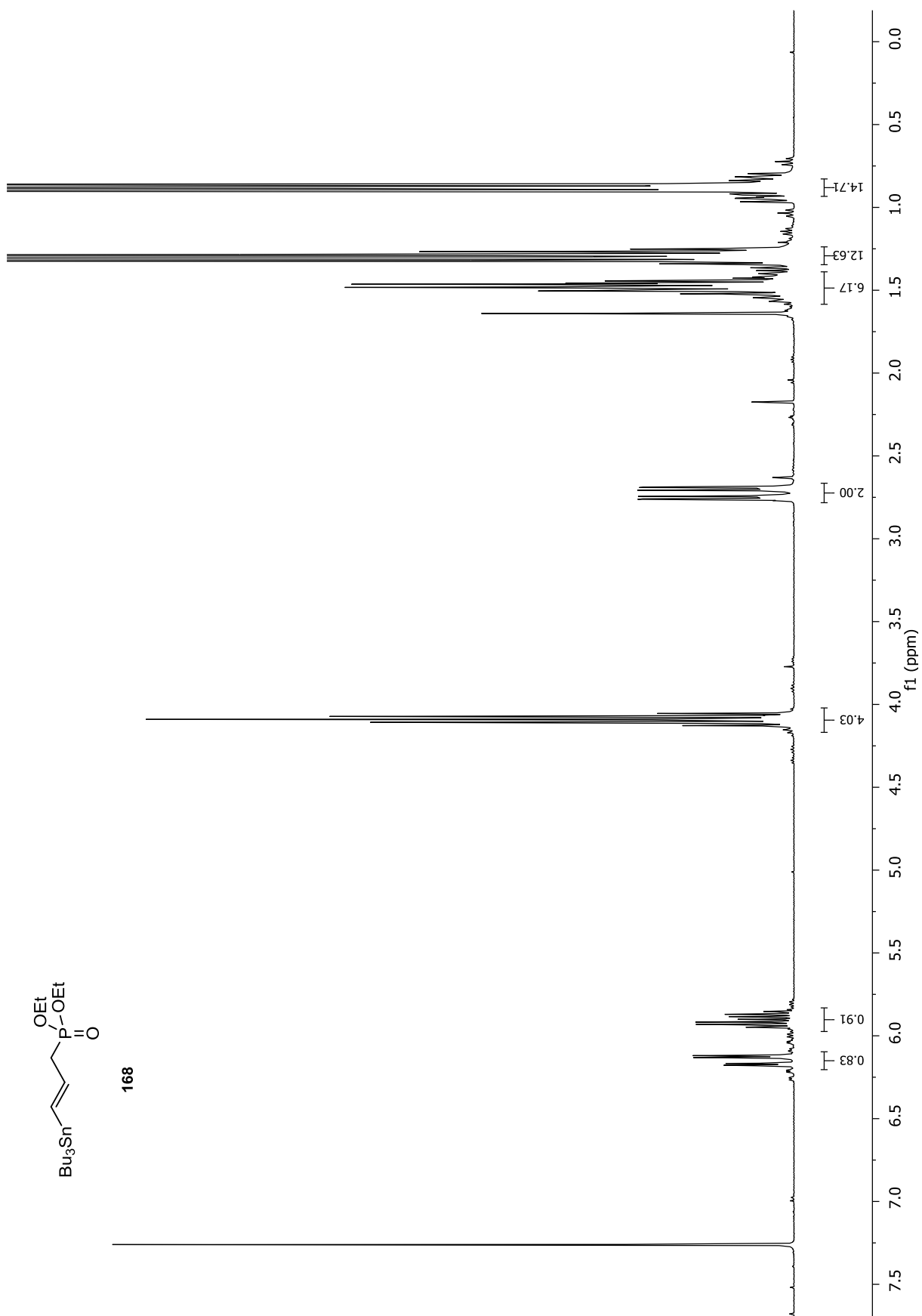


Anhang

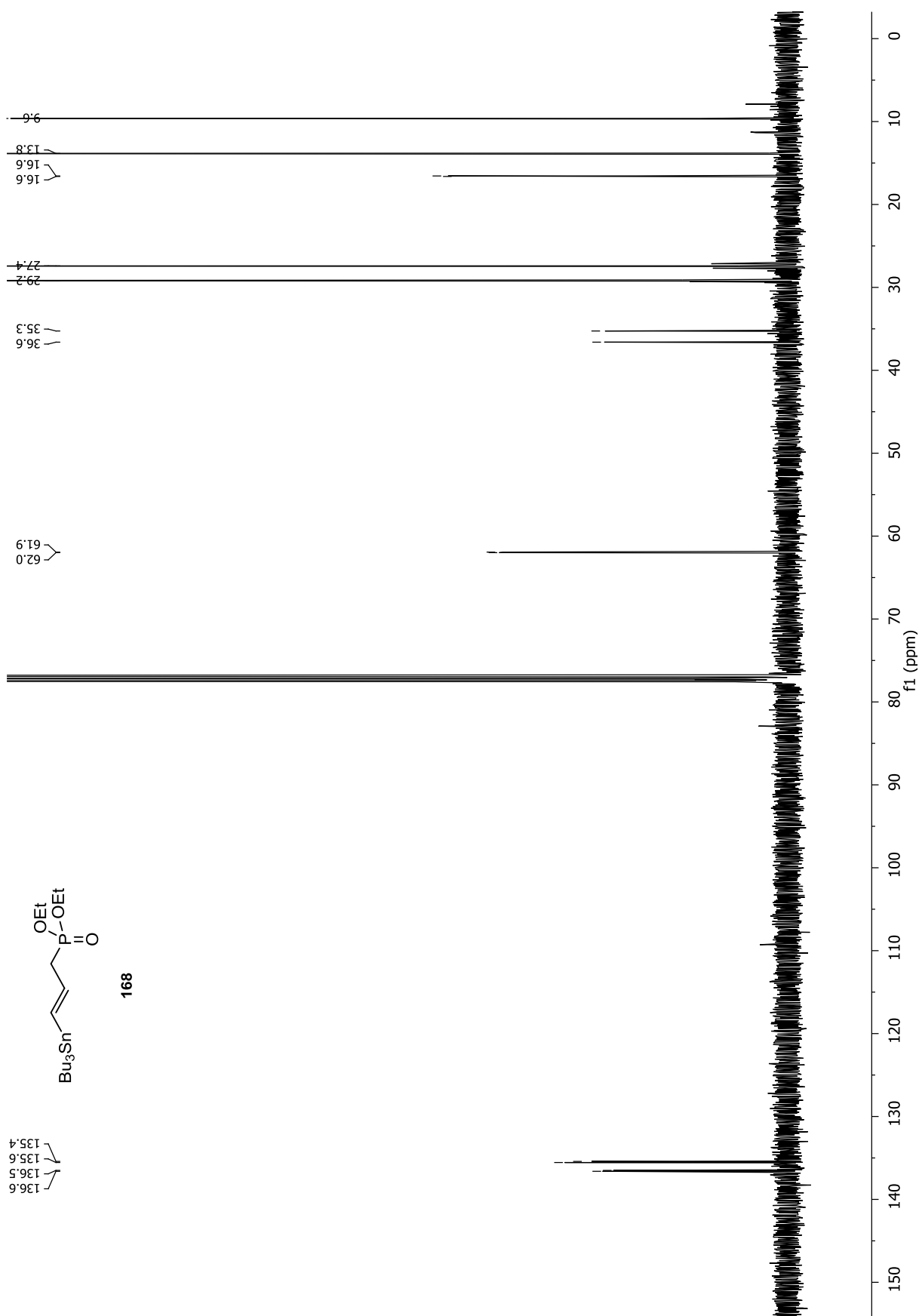


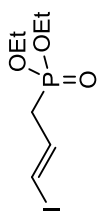




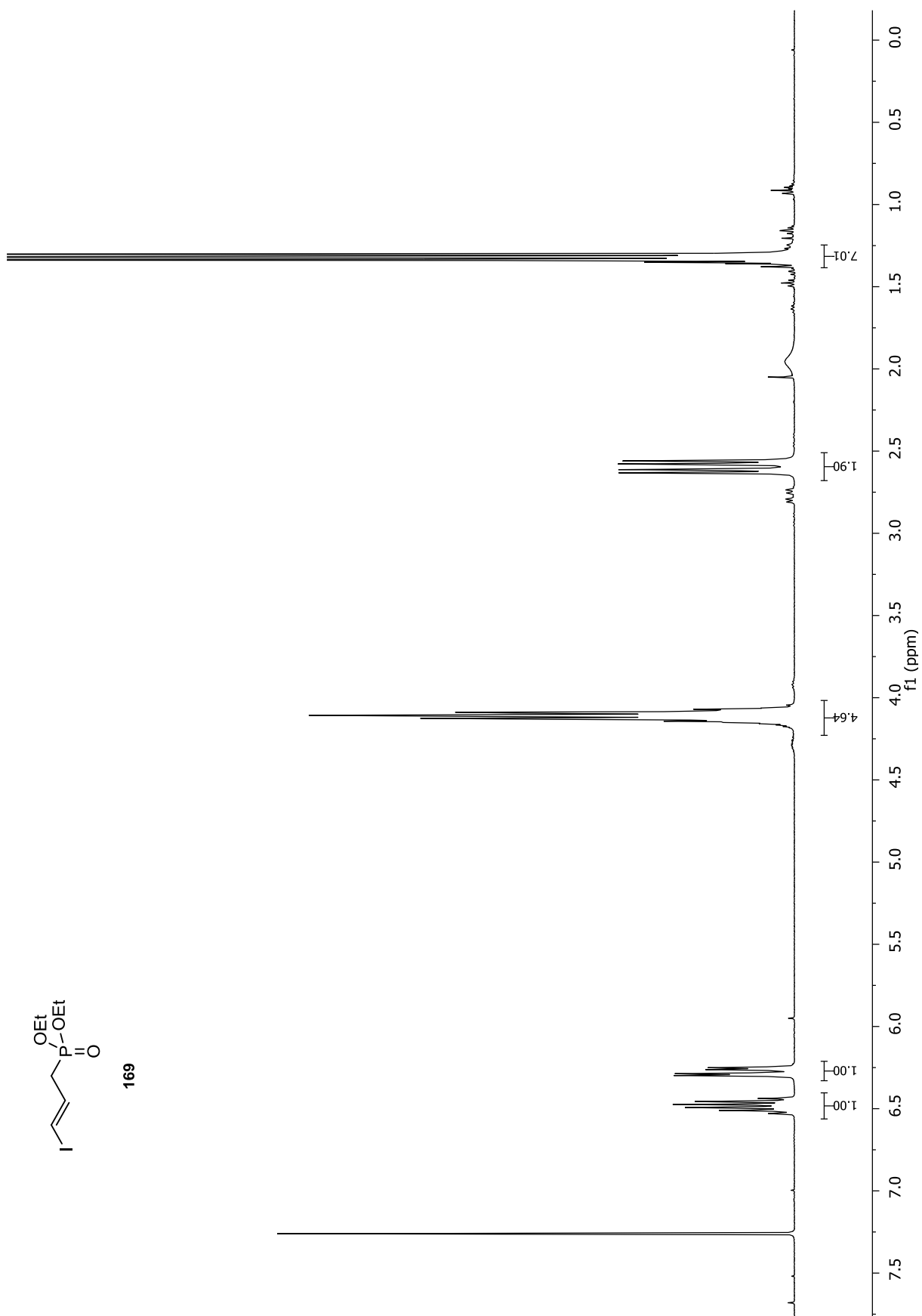


Anhang

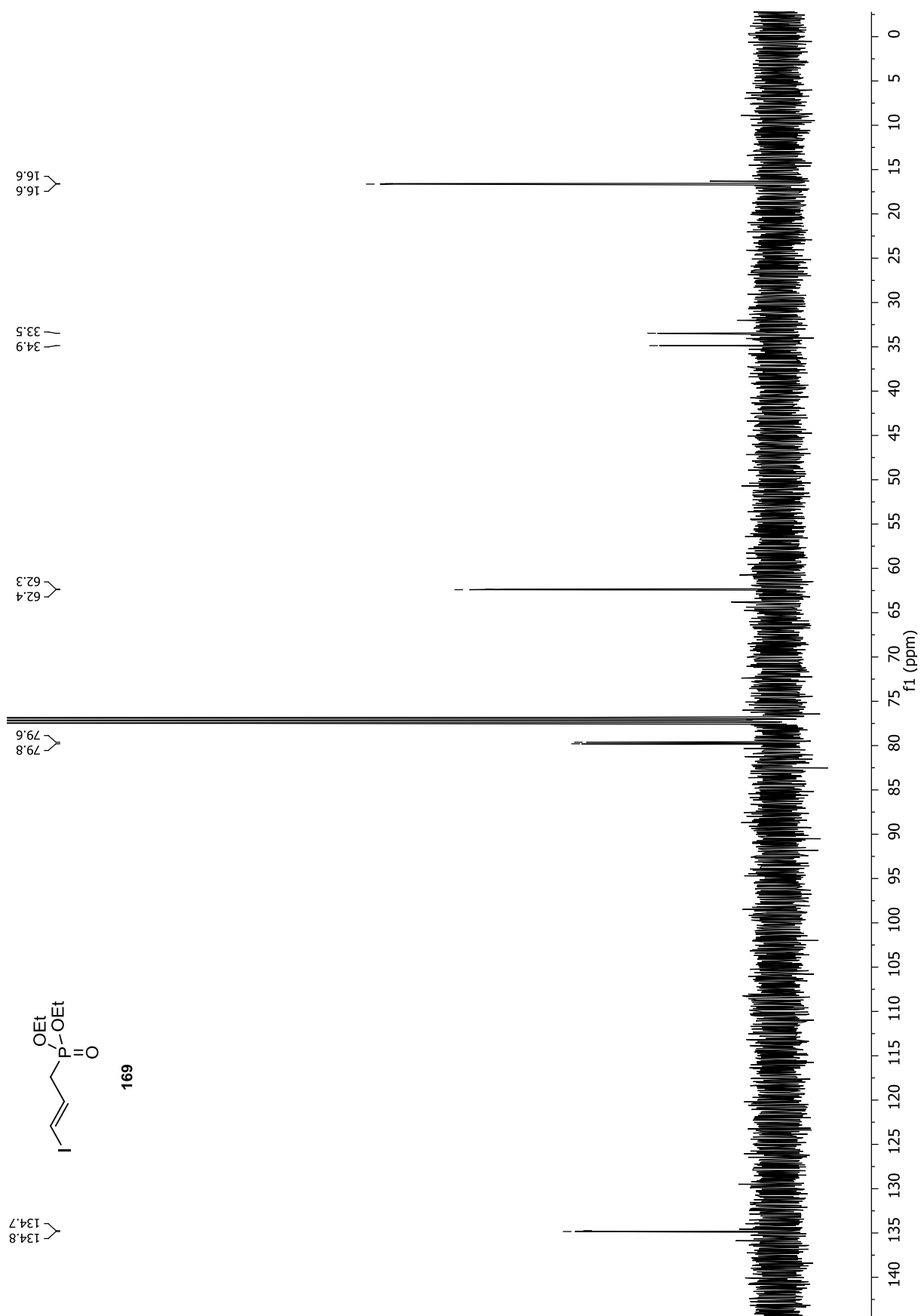


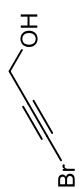


169

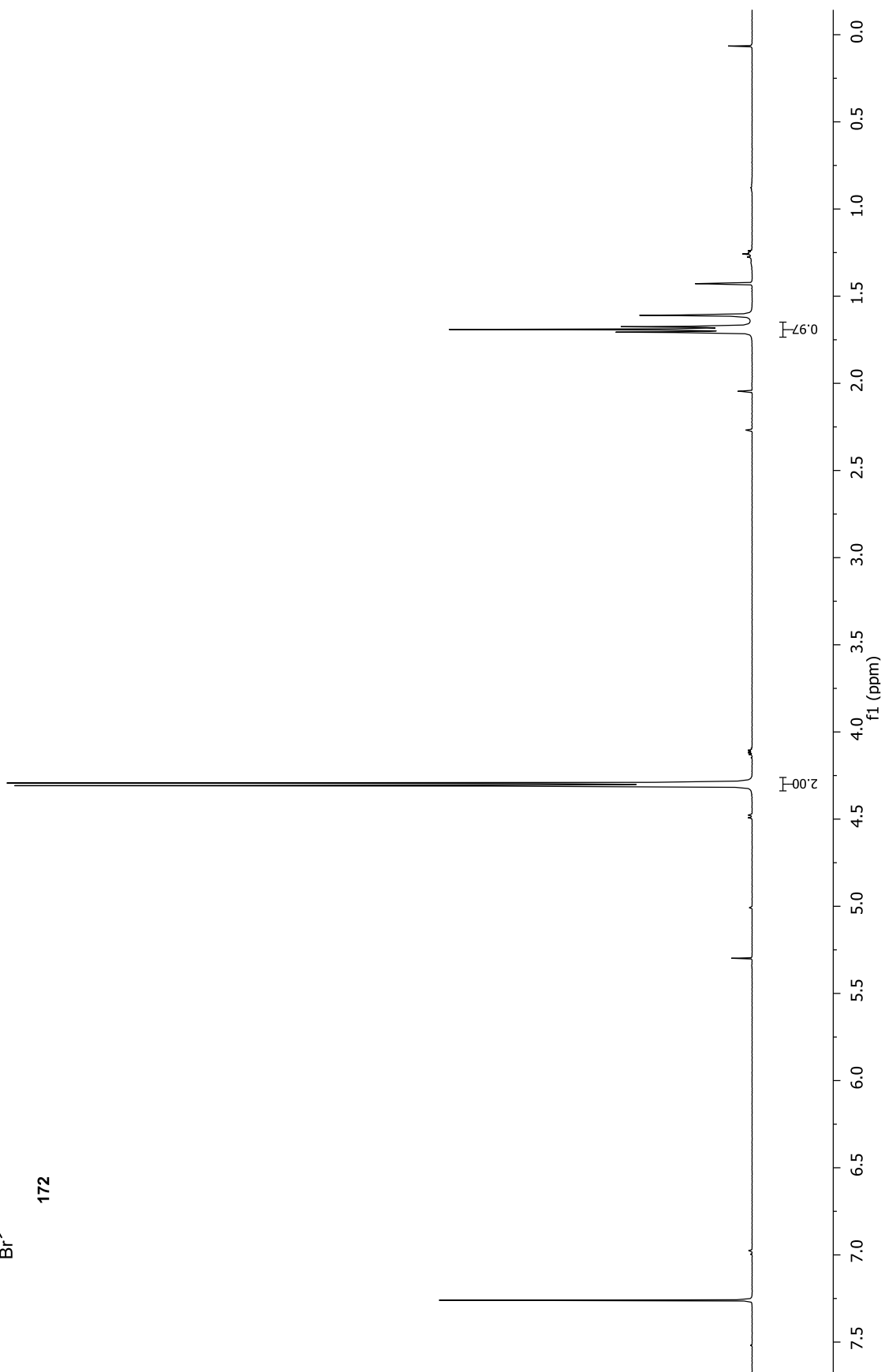


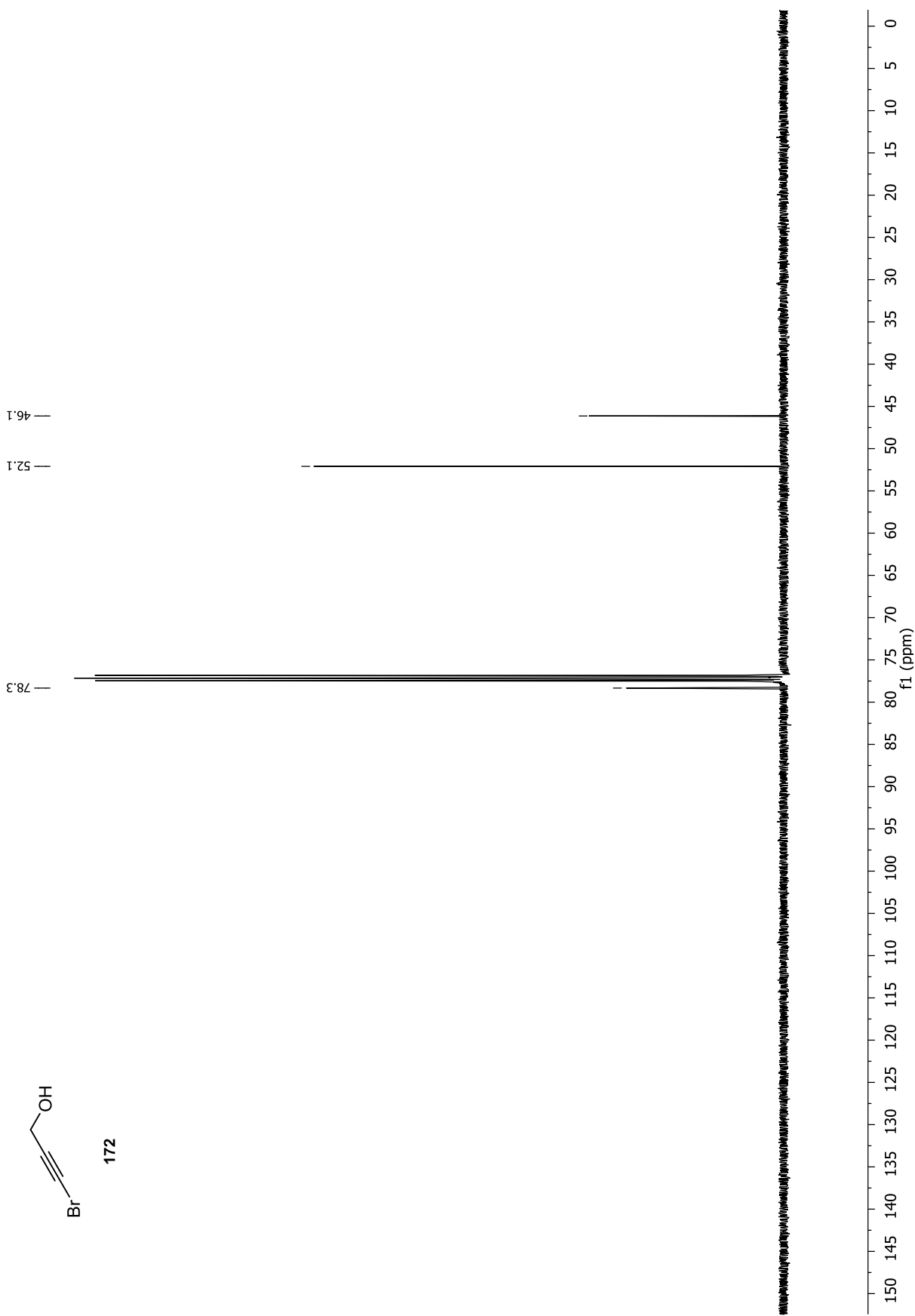
Anhang

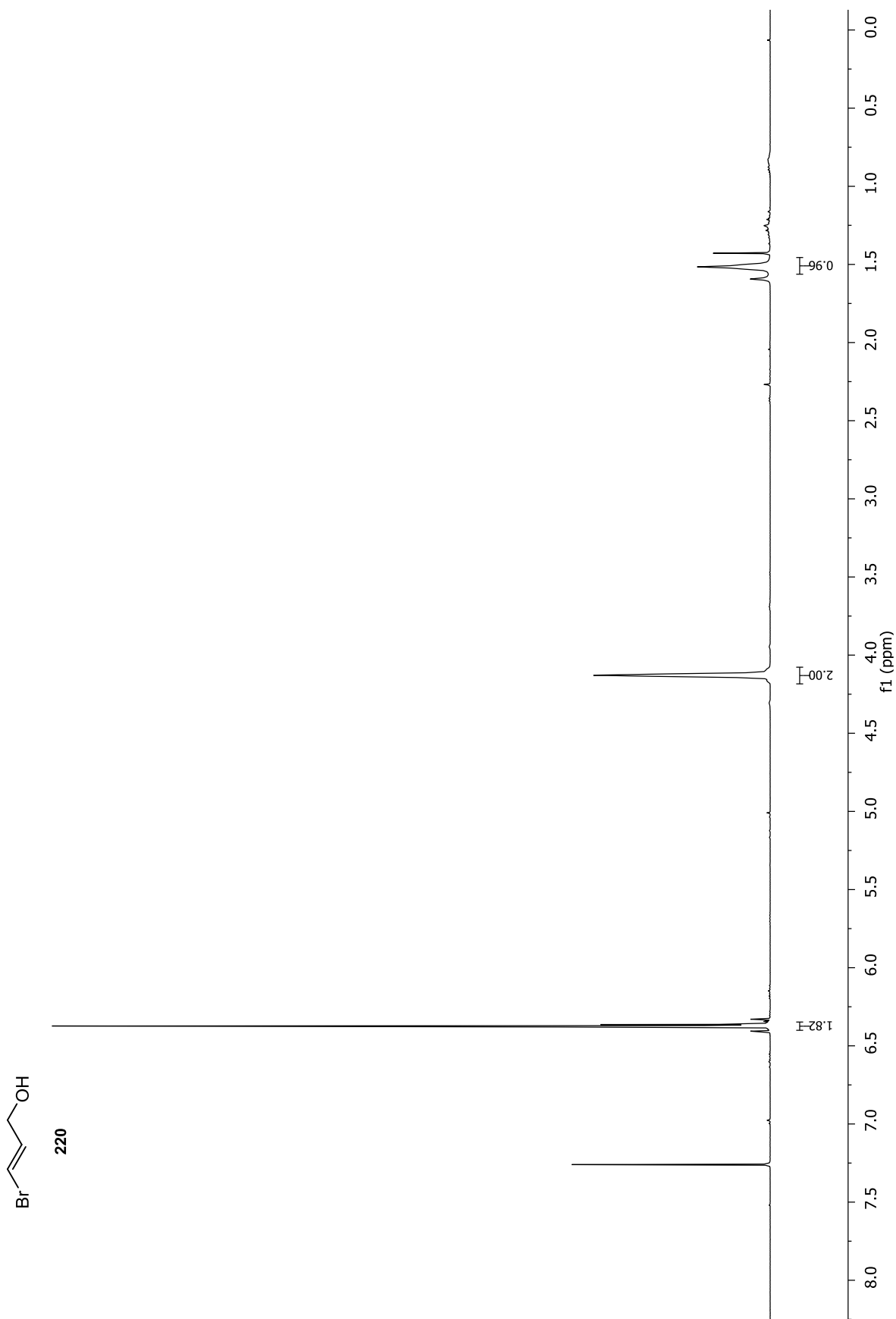


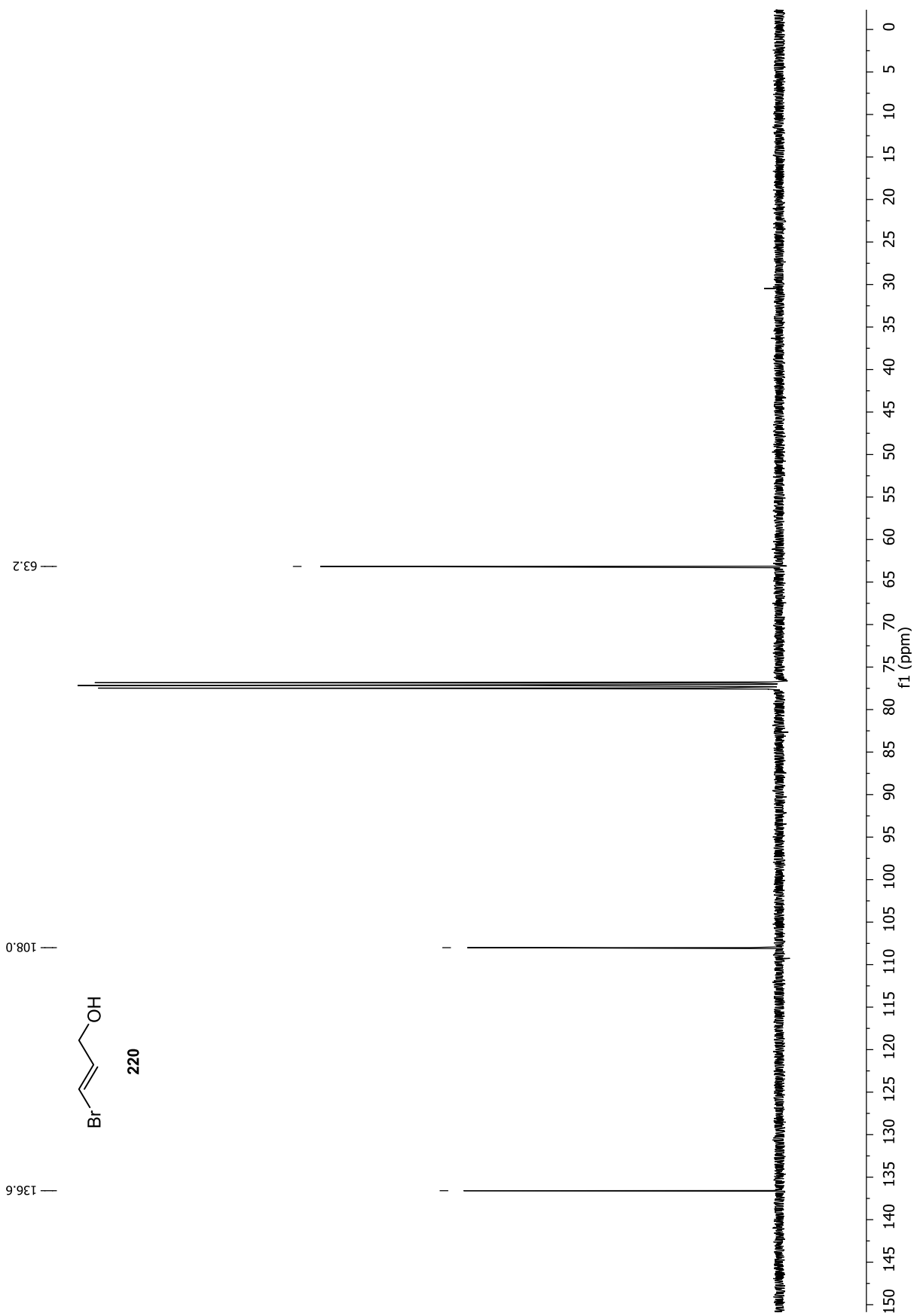


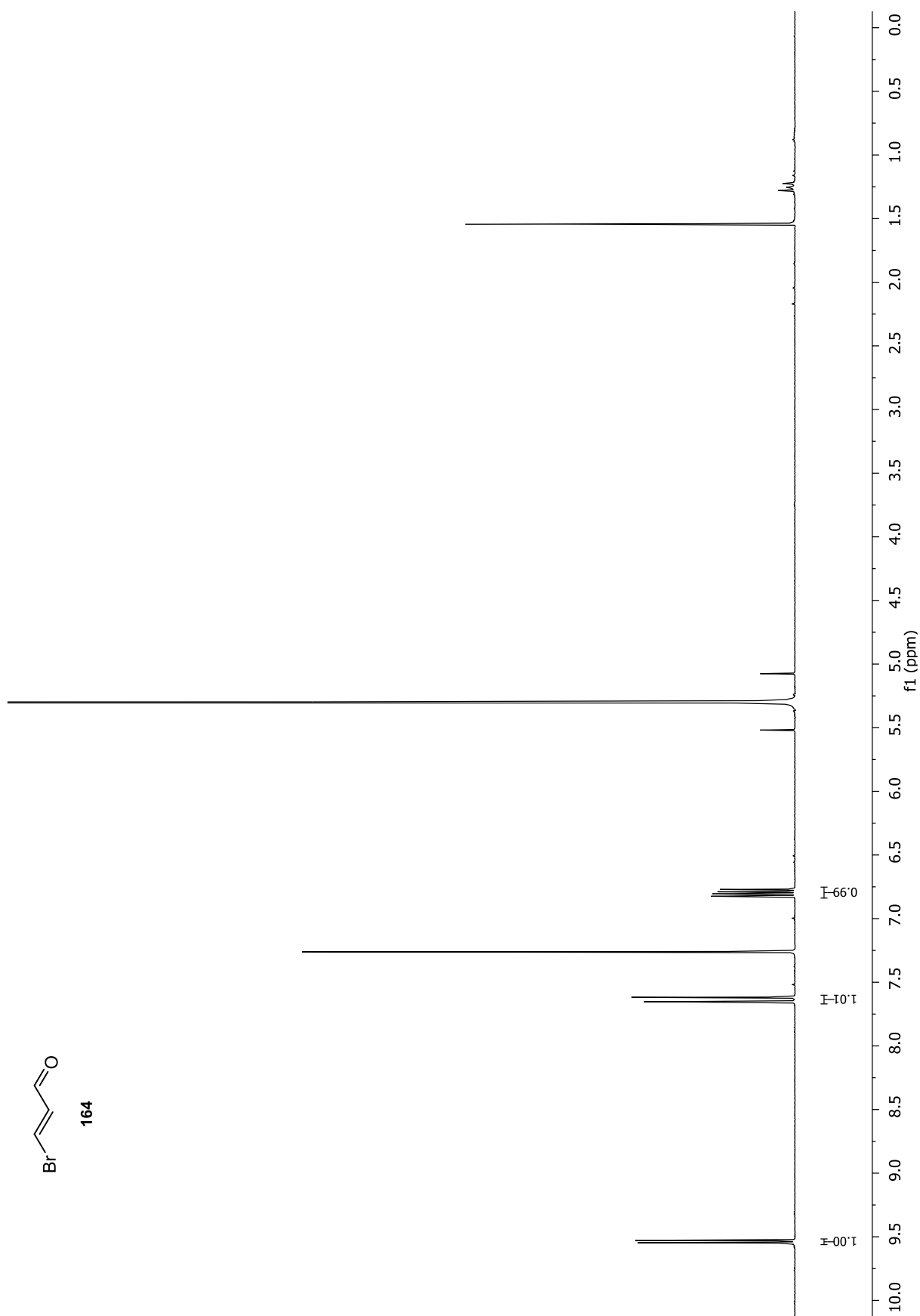
172

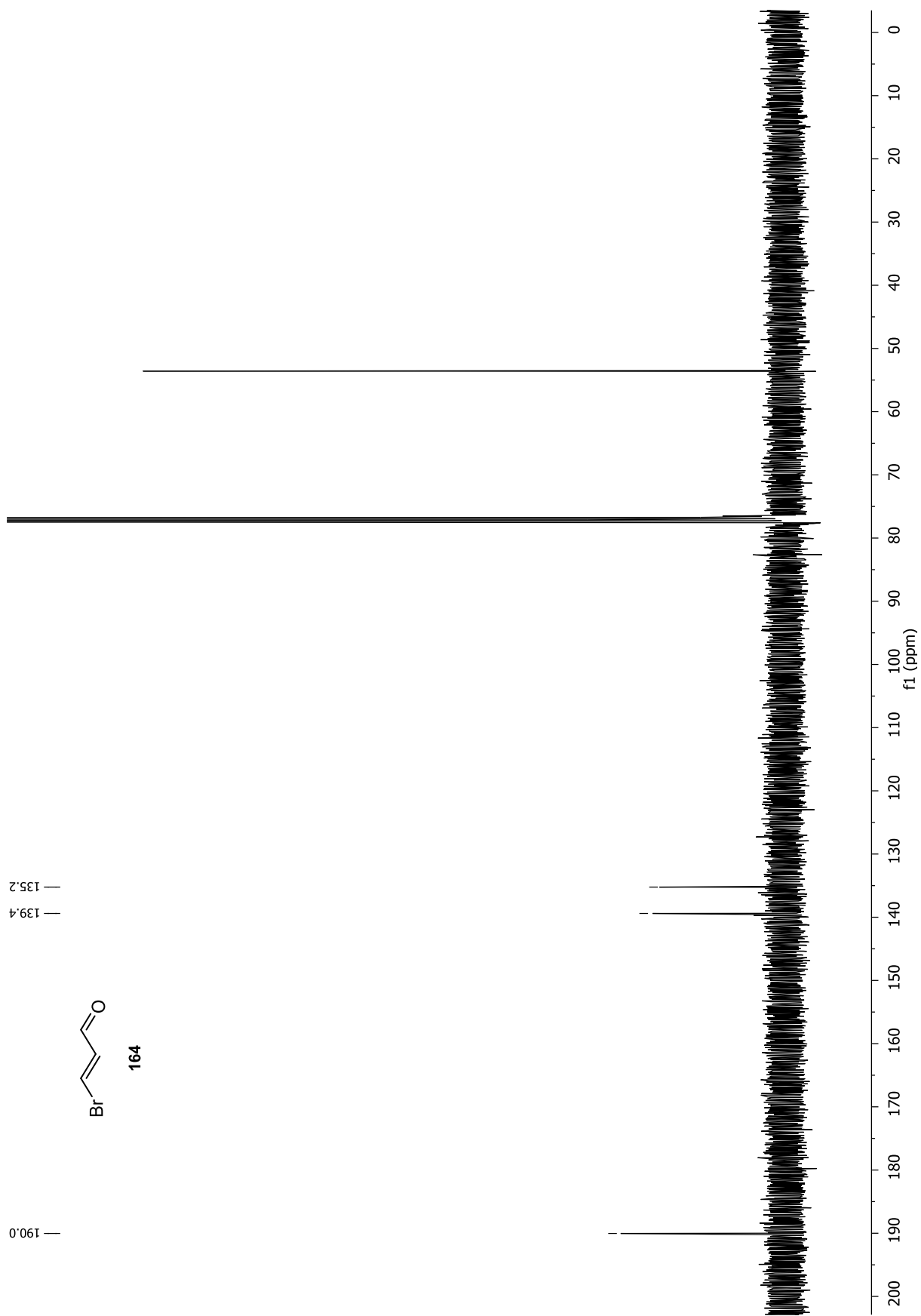


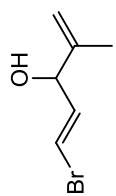




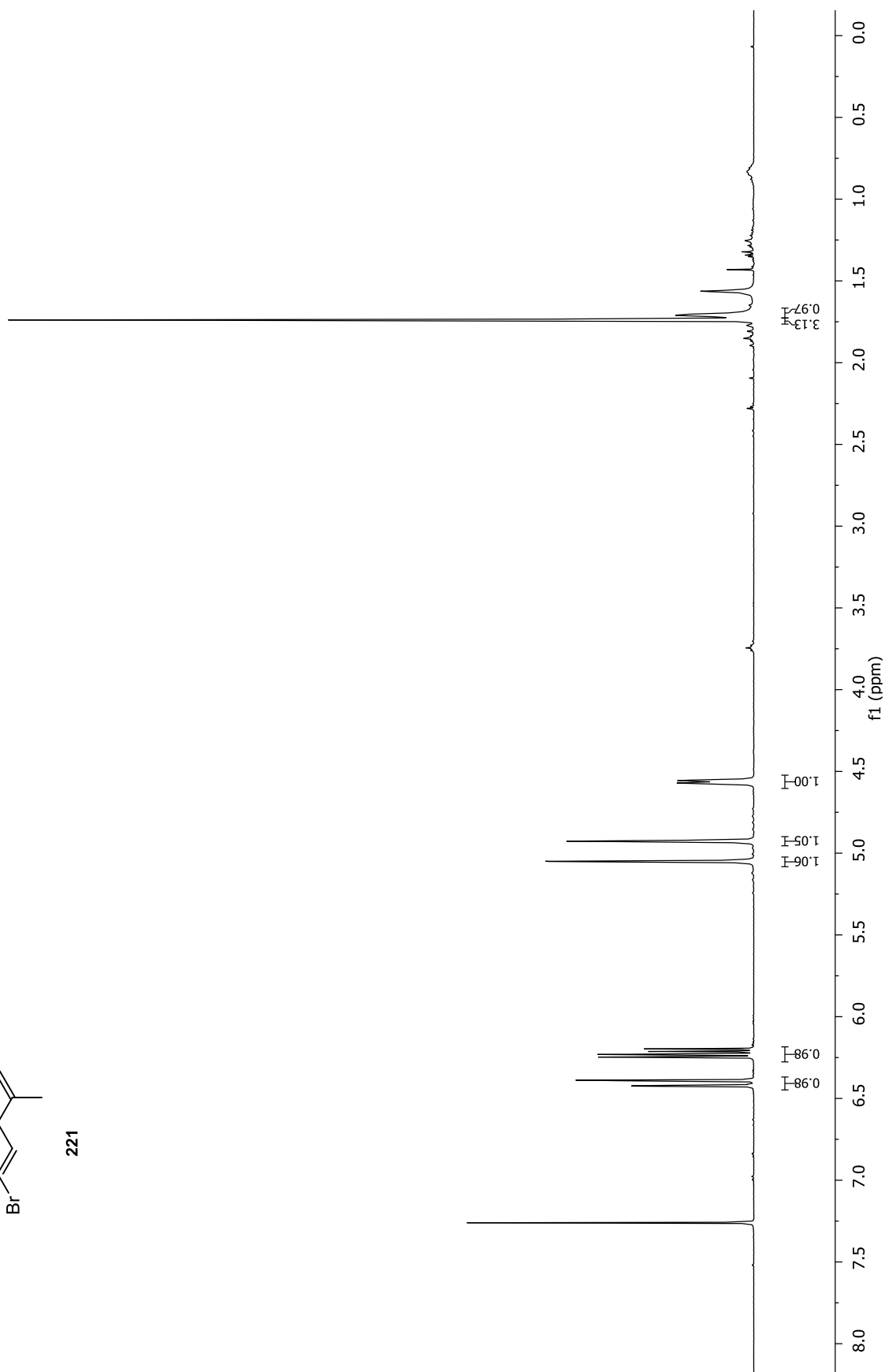


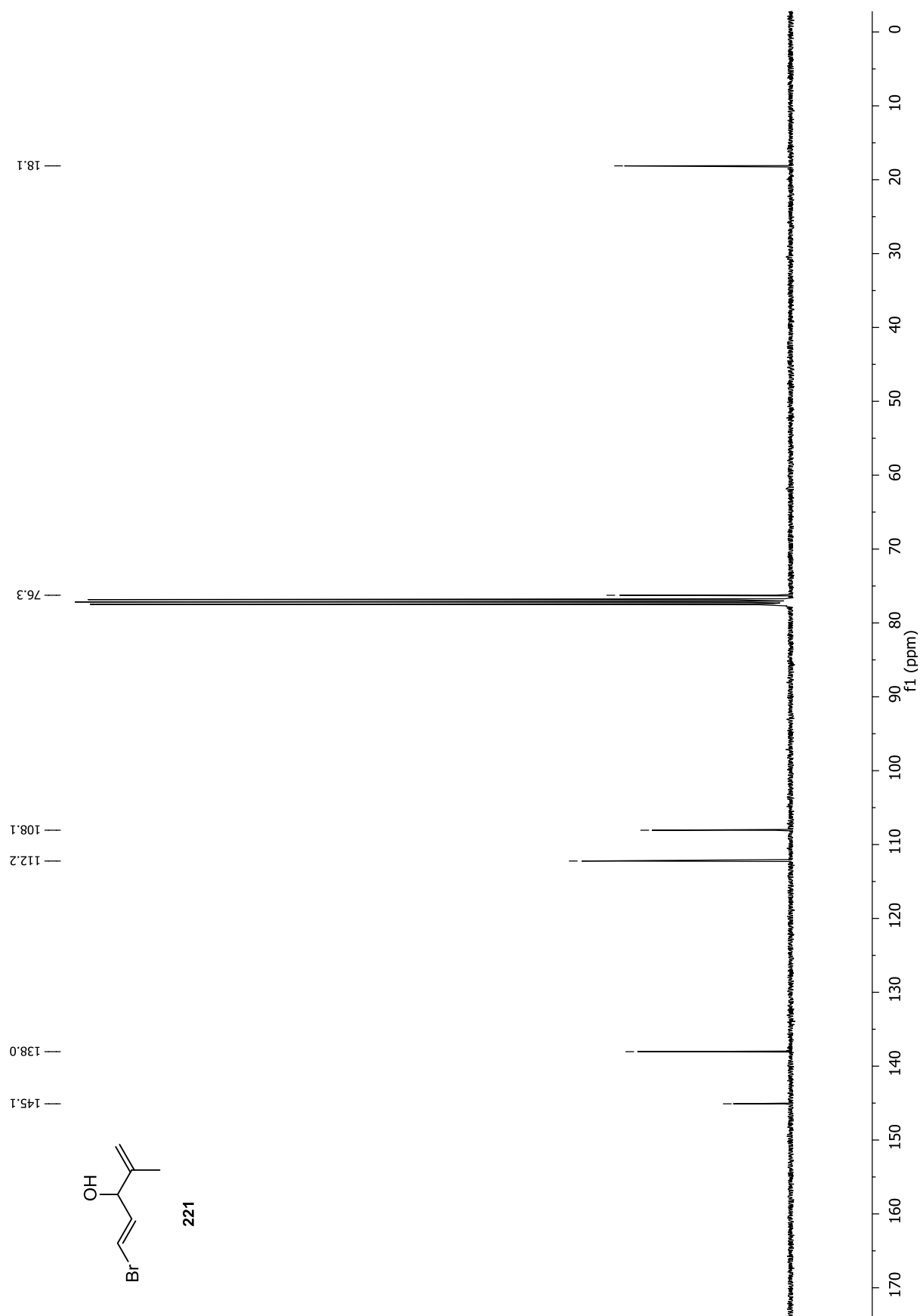


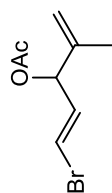




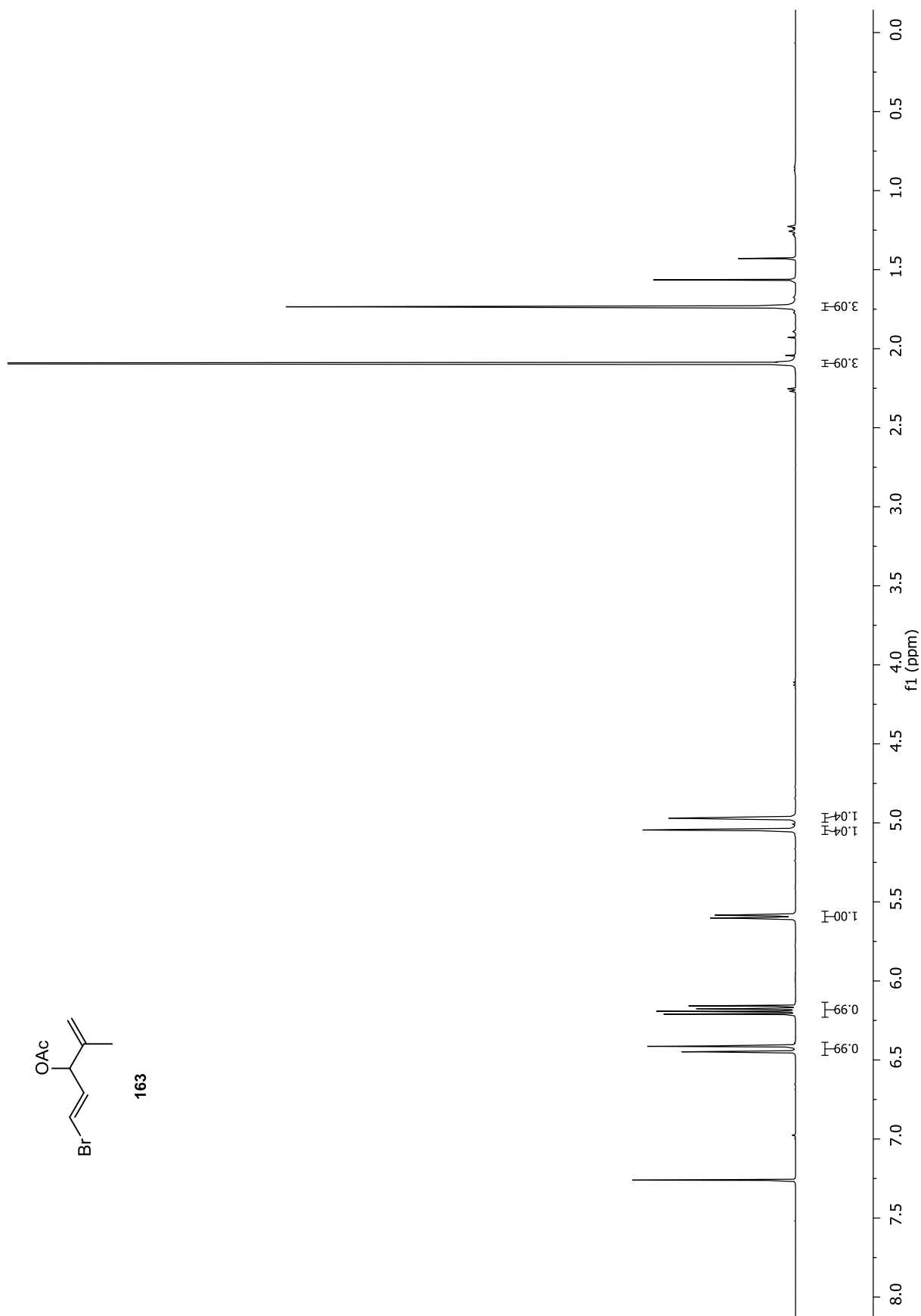
221



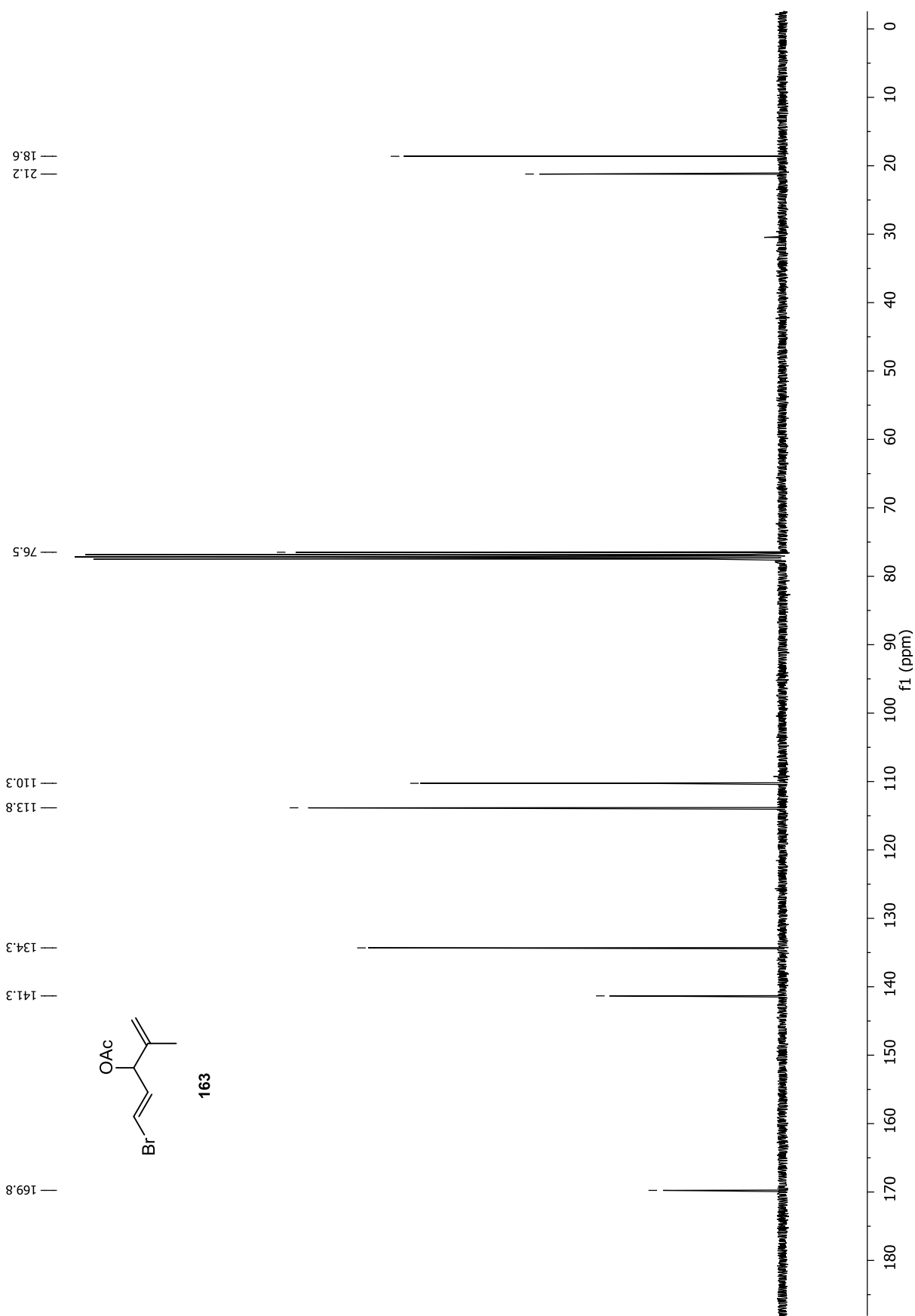


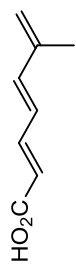


163

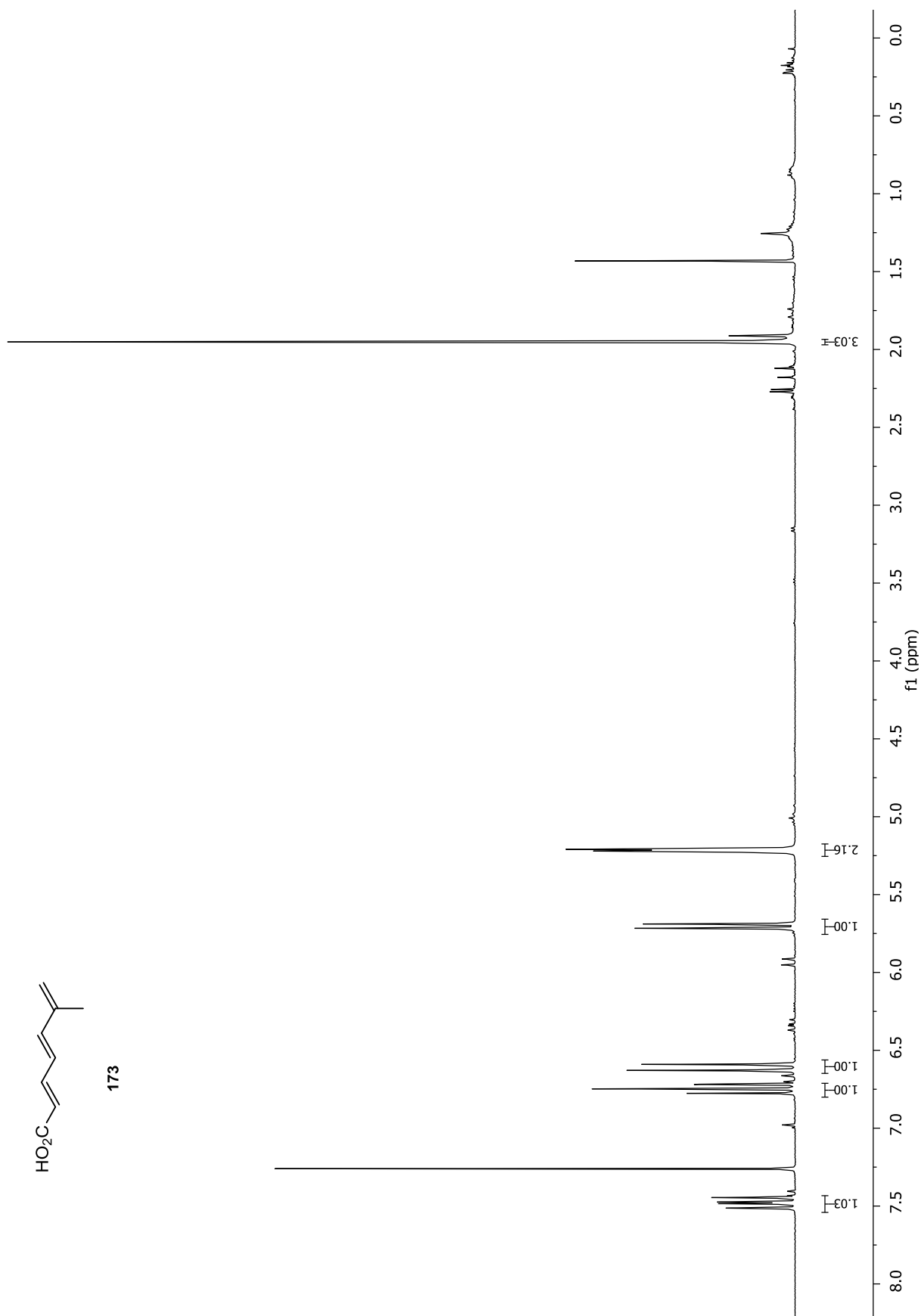


Anhang

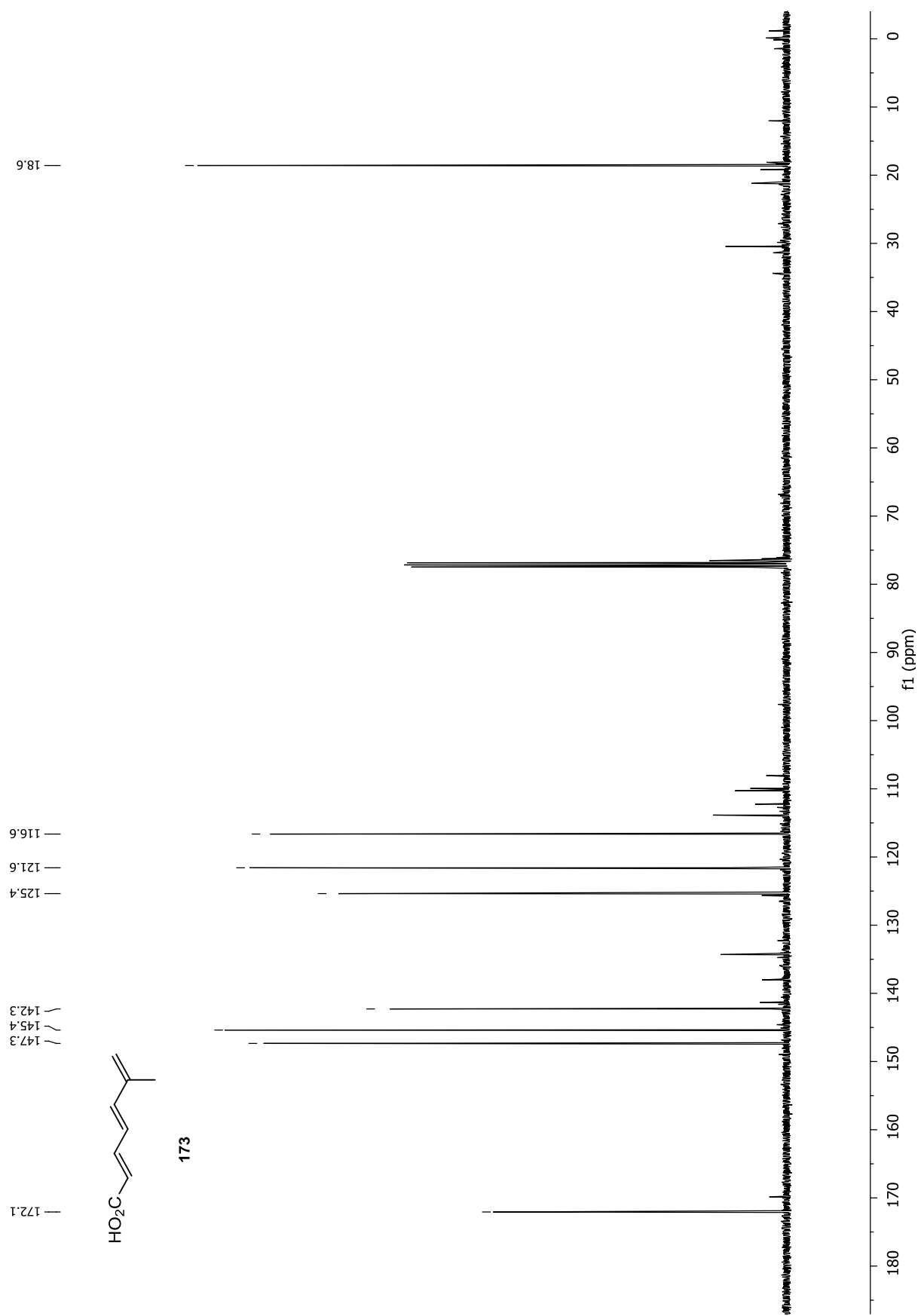


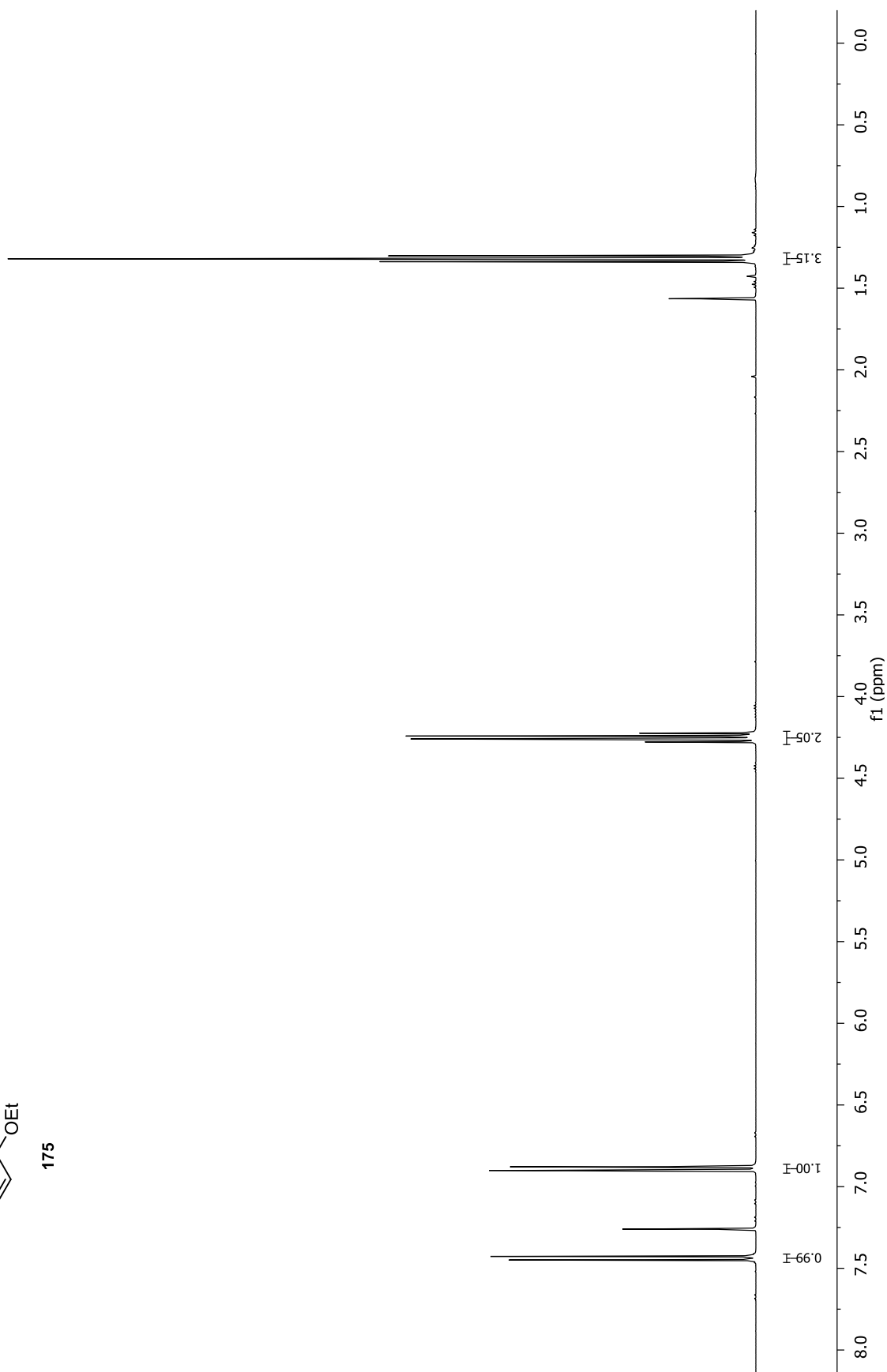
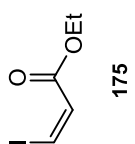


173

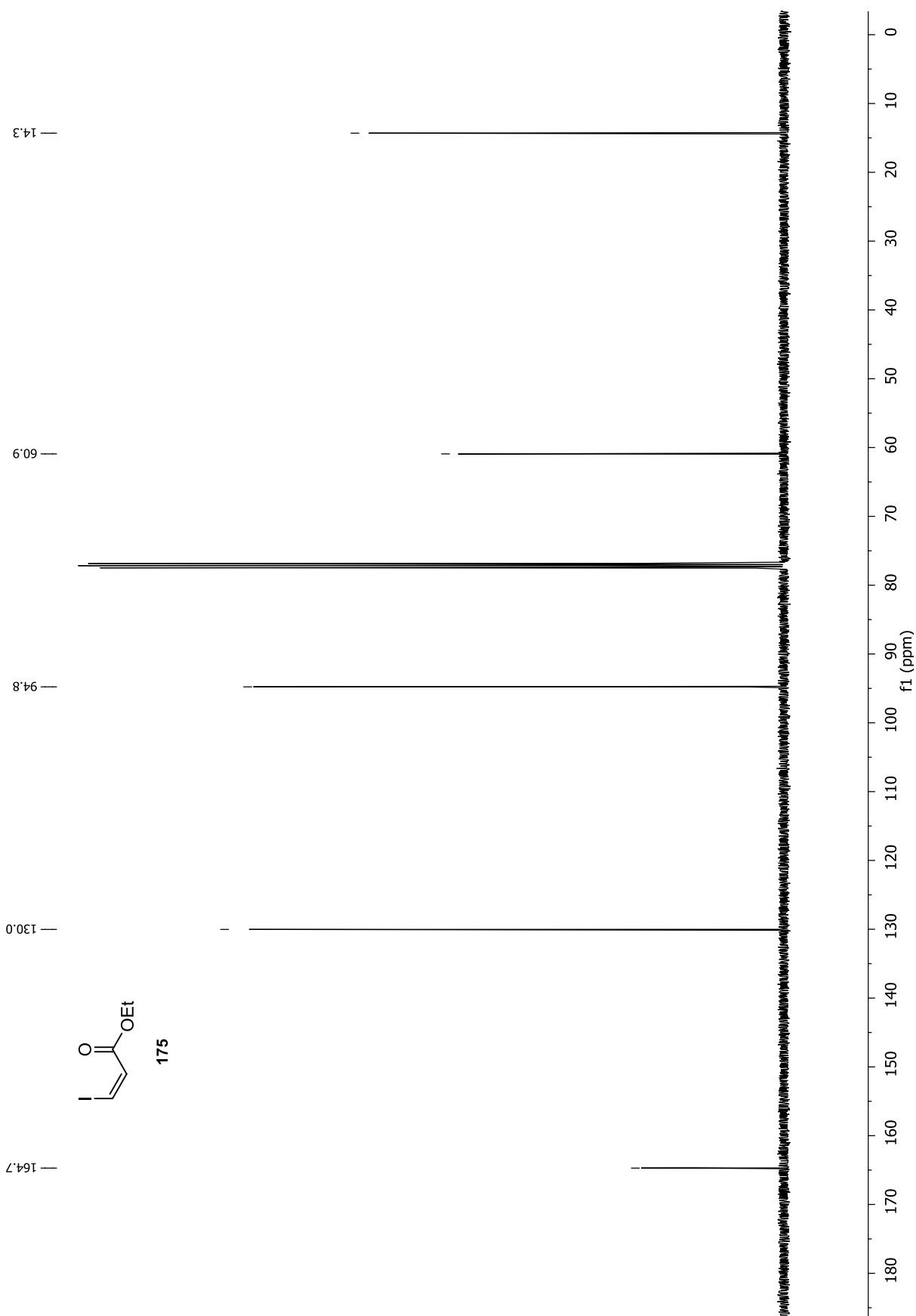


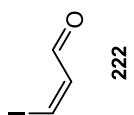
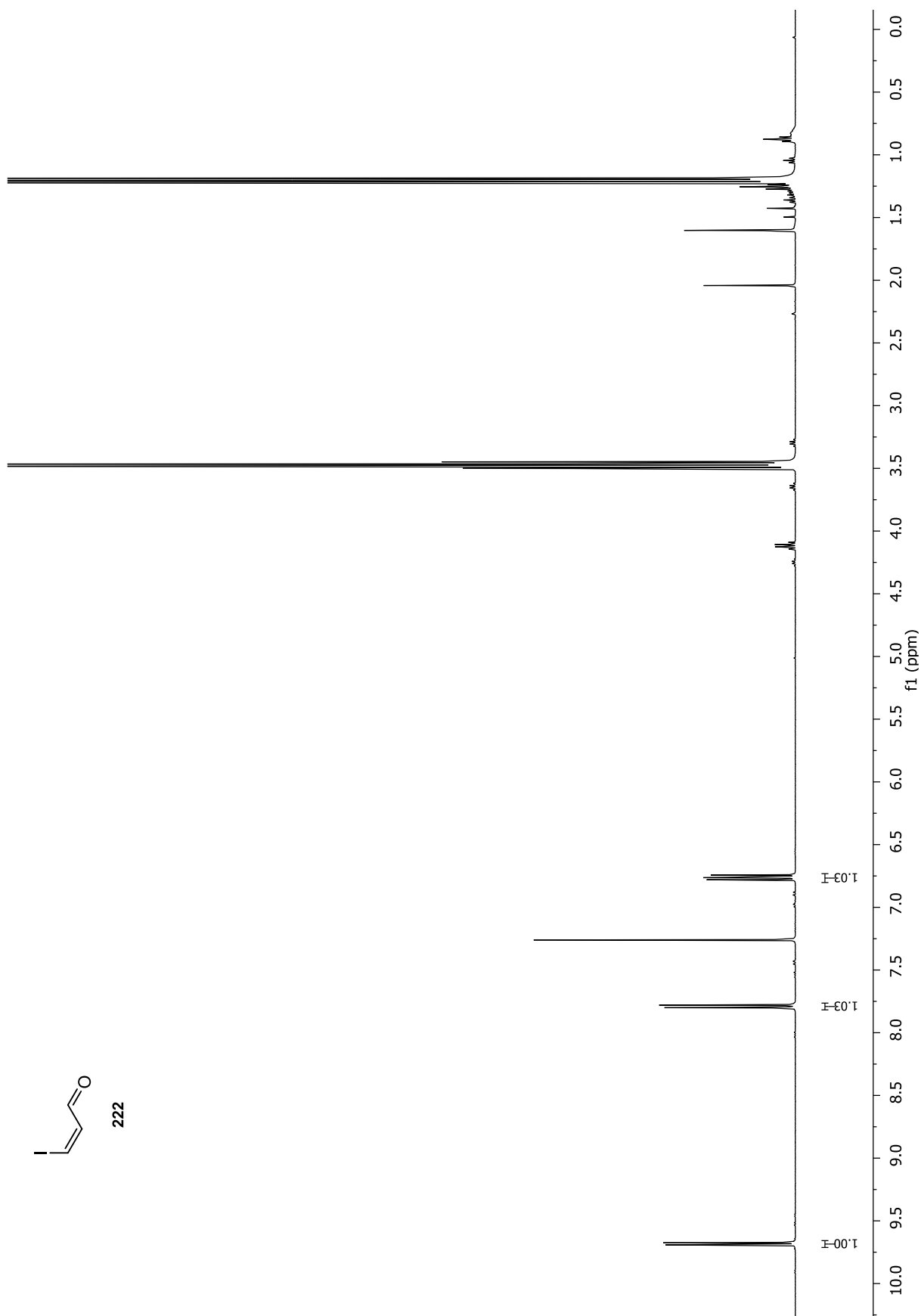
Anhang



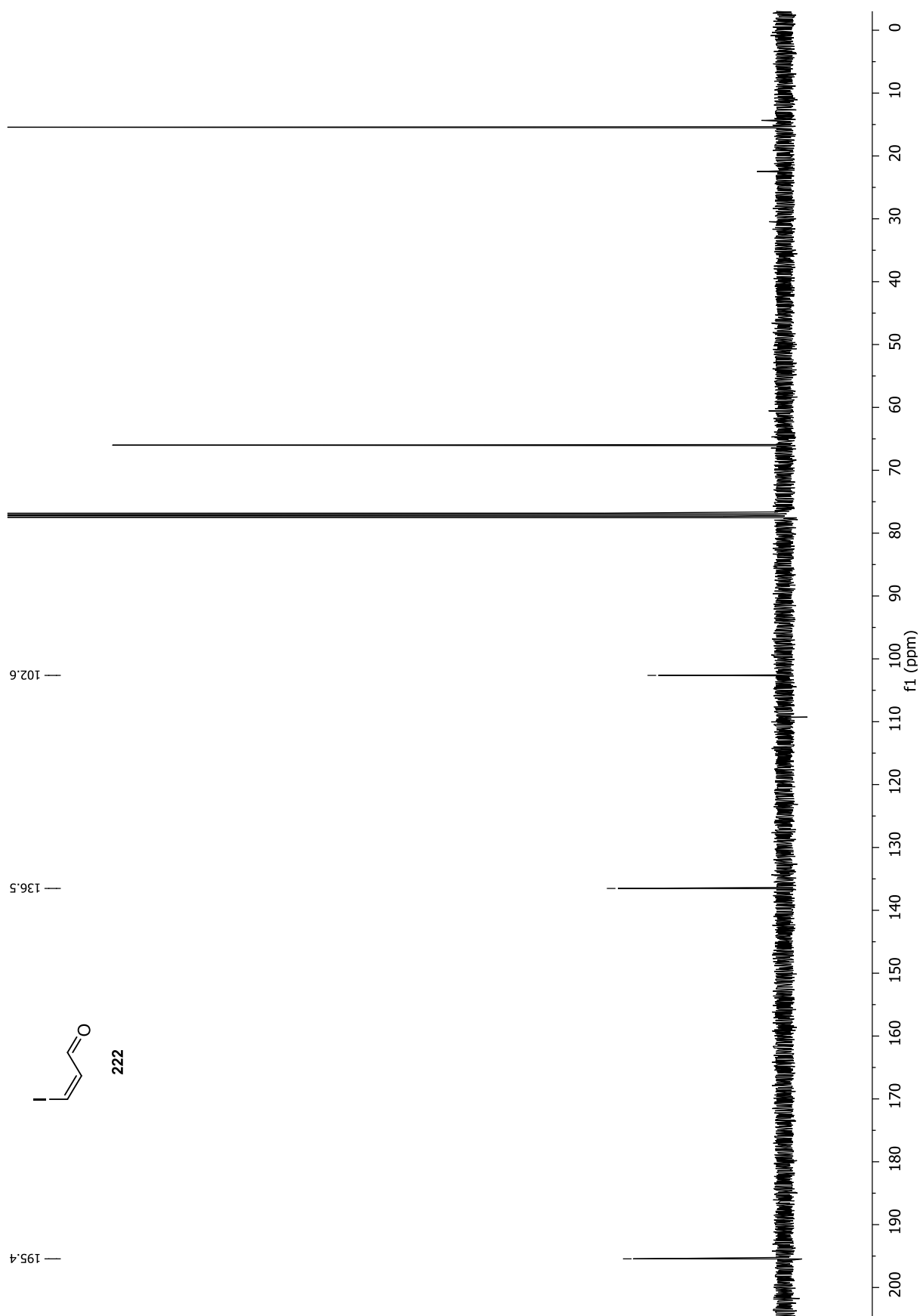


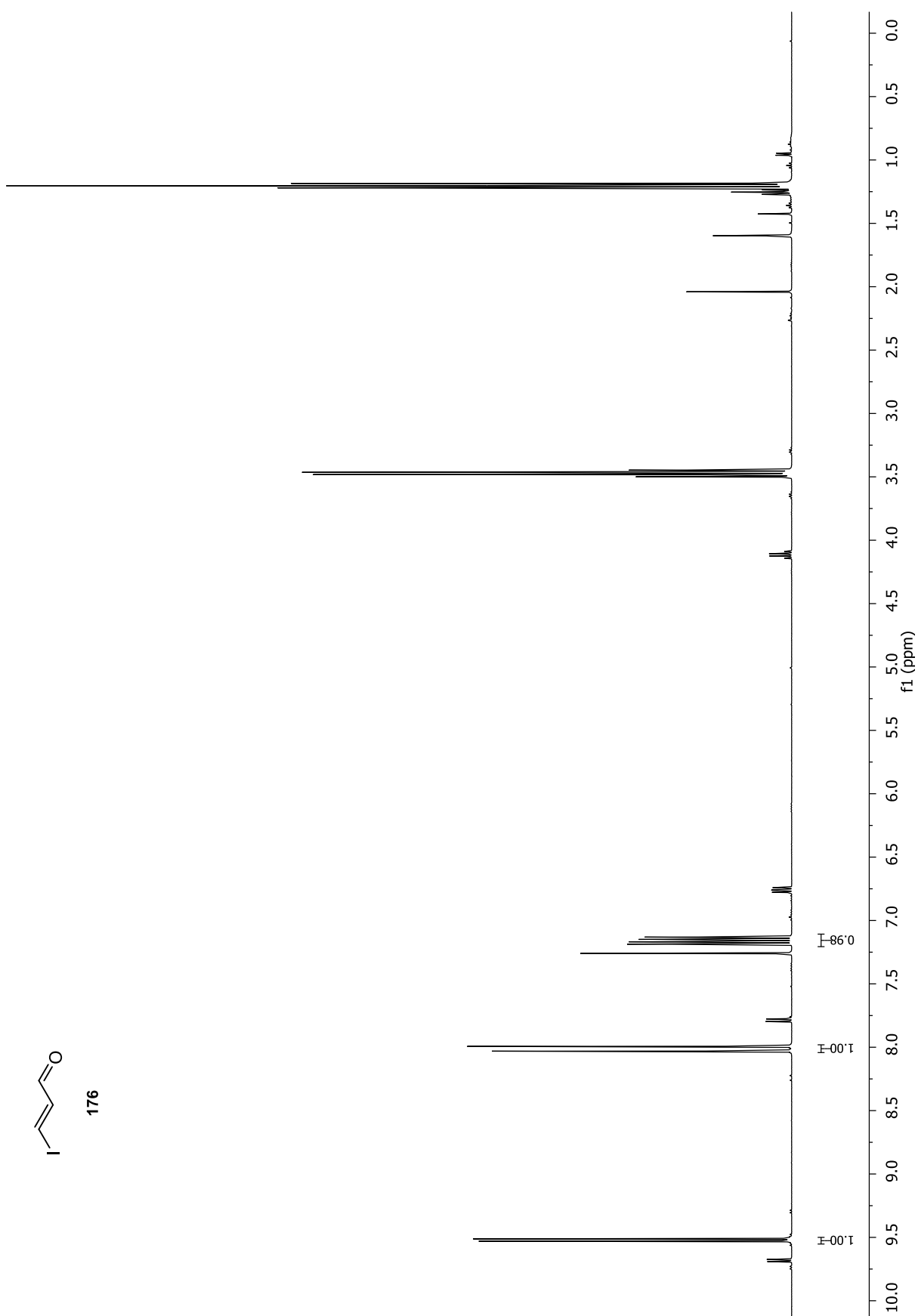
Anhang

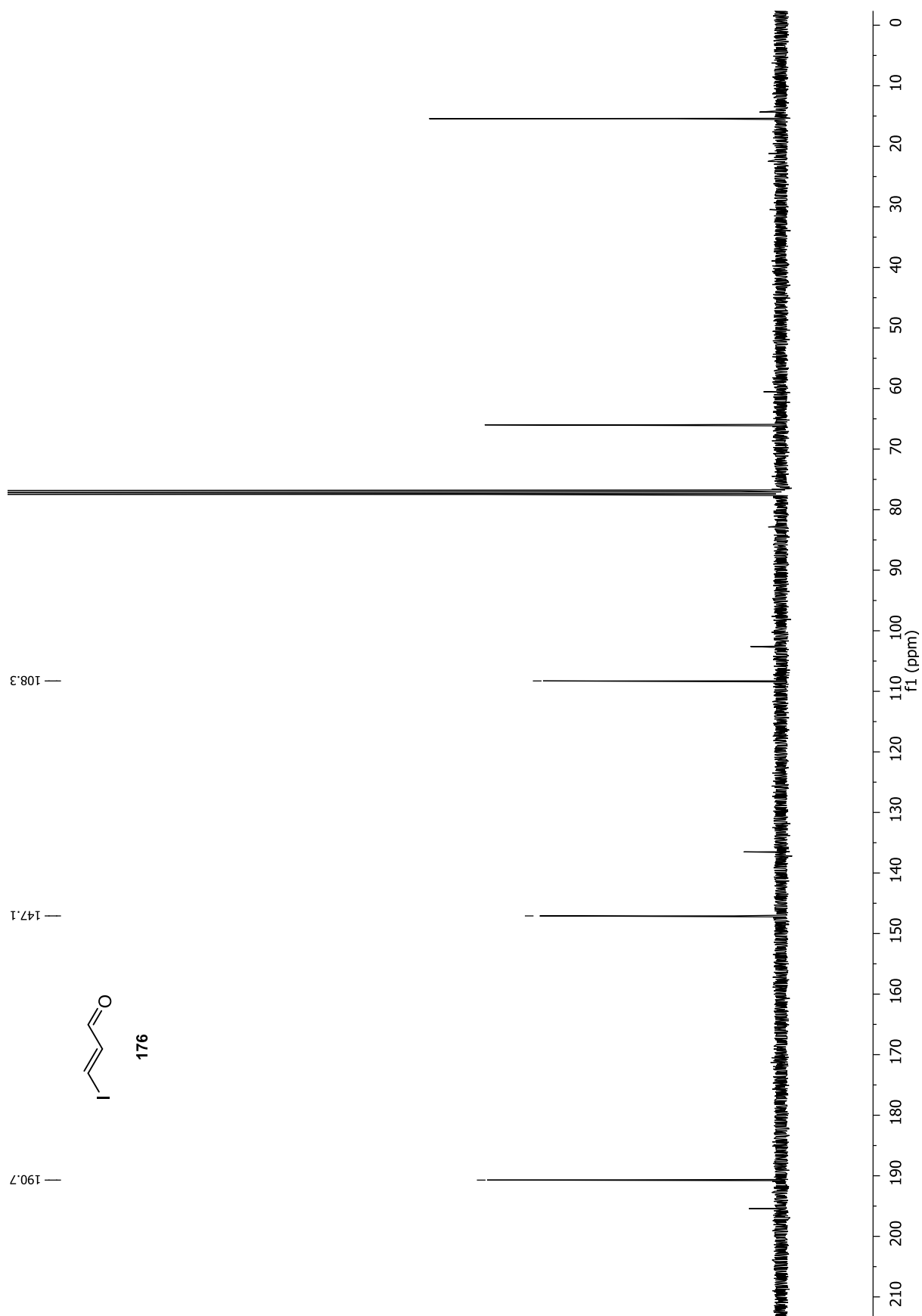


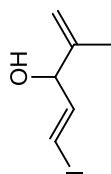


Anhang

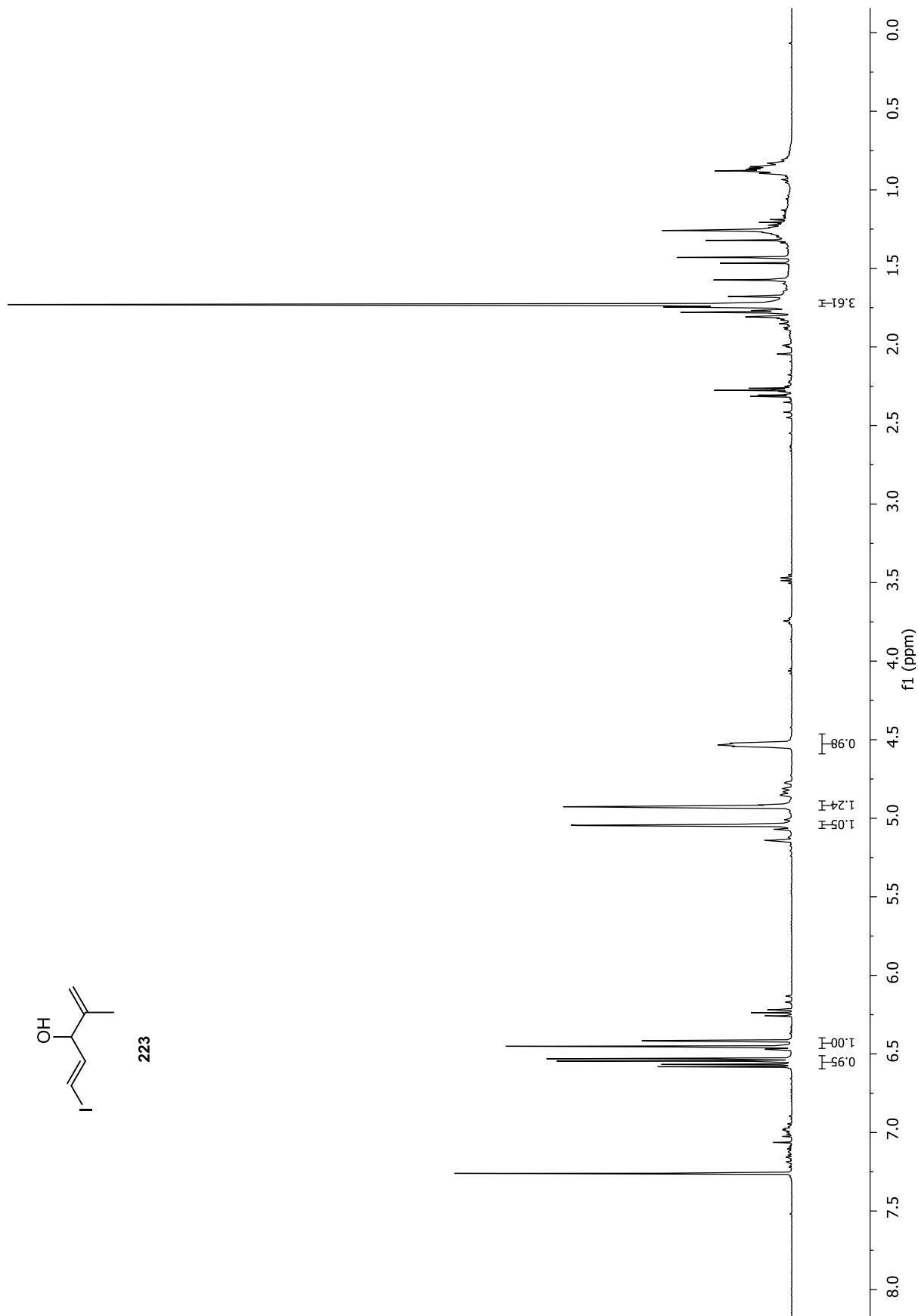




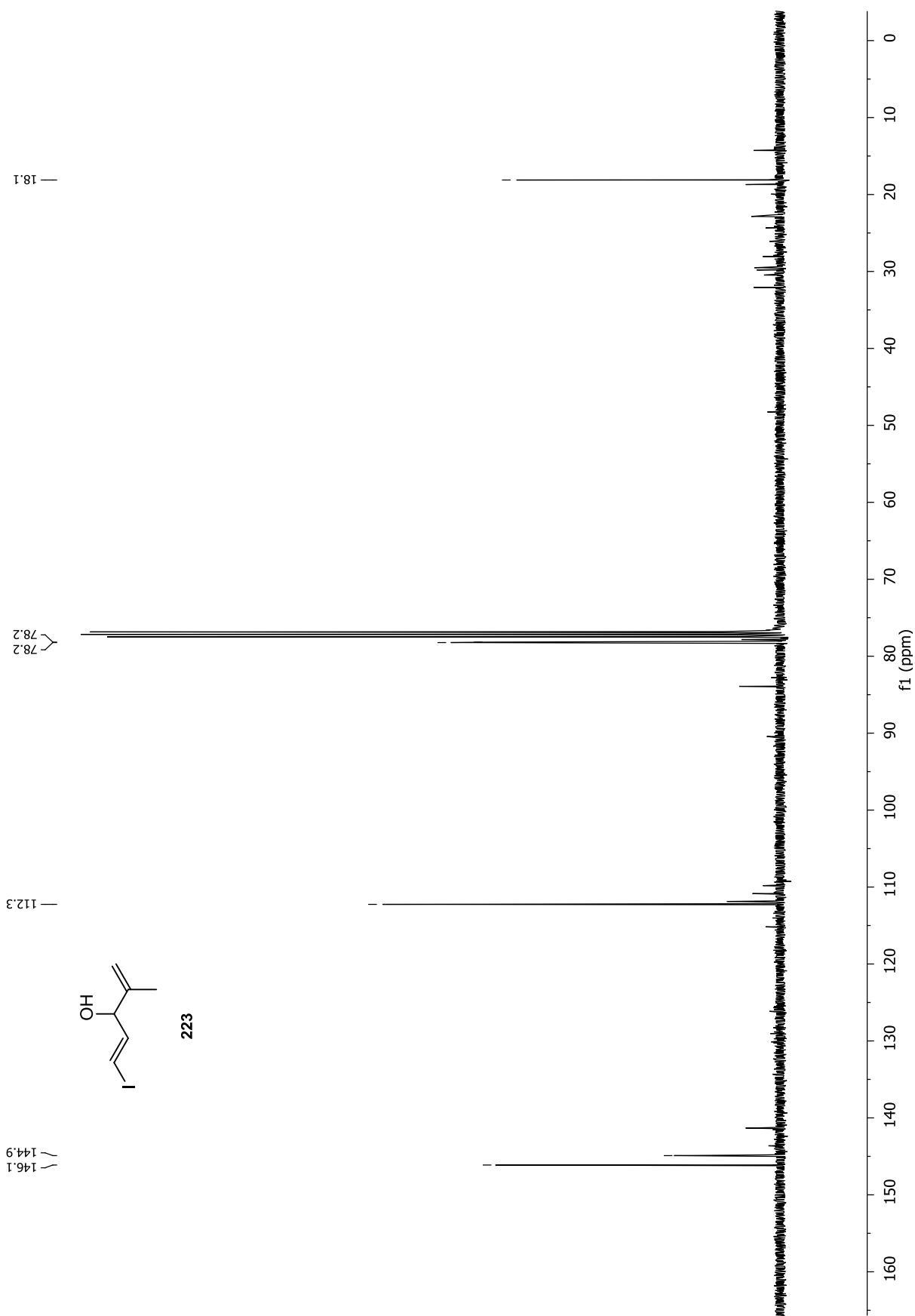


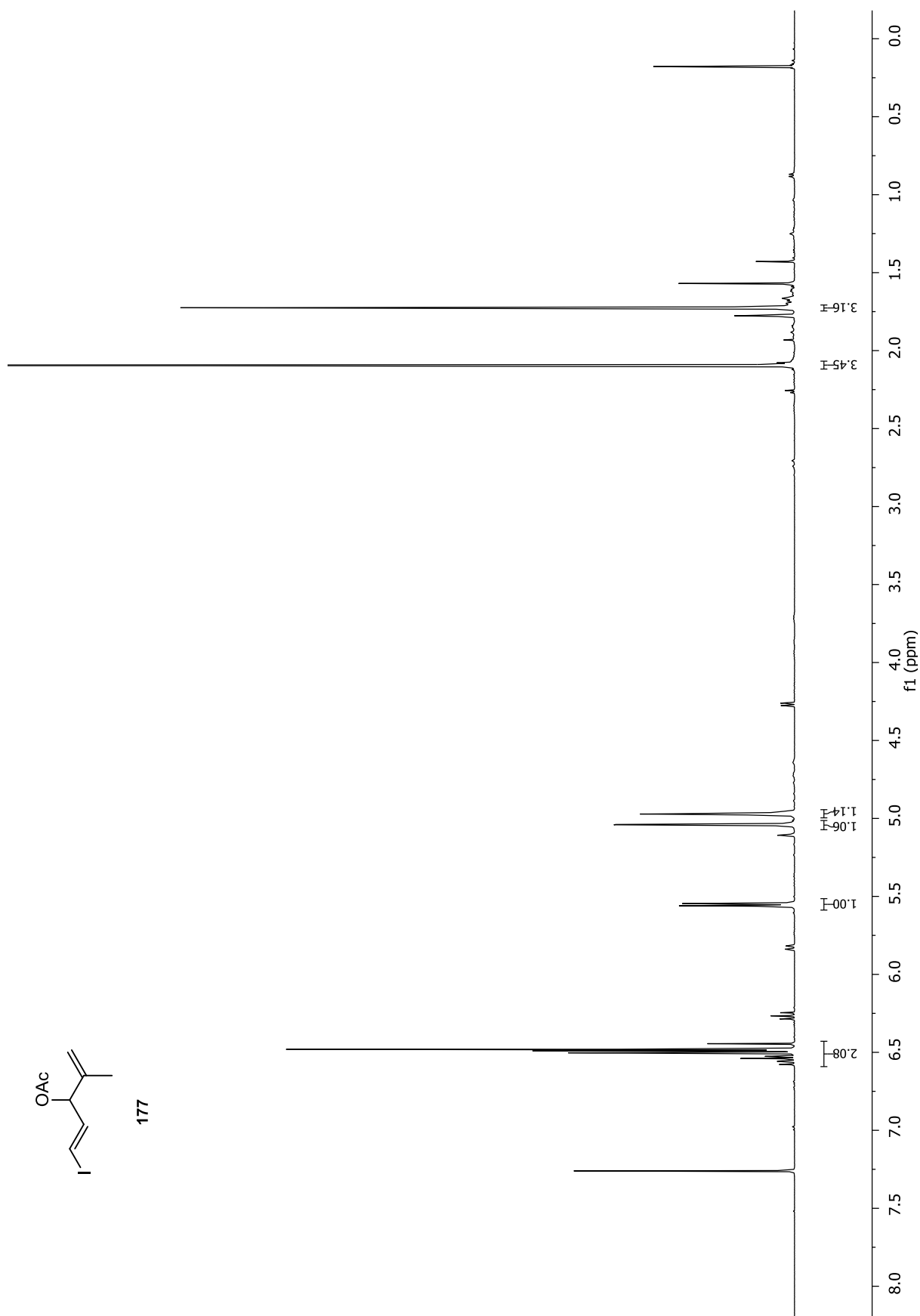


223

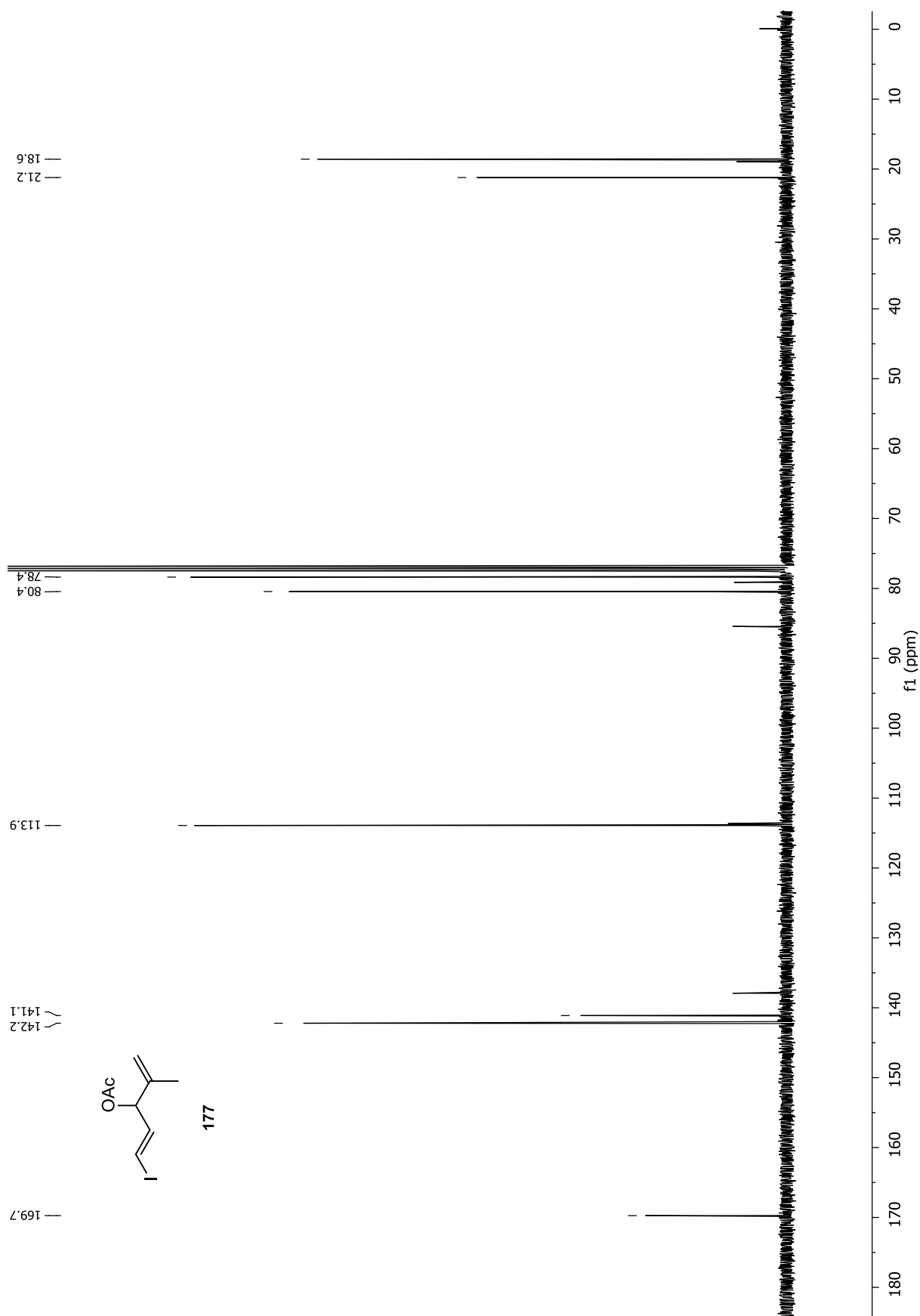


Anhang

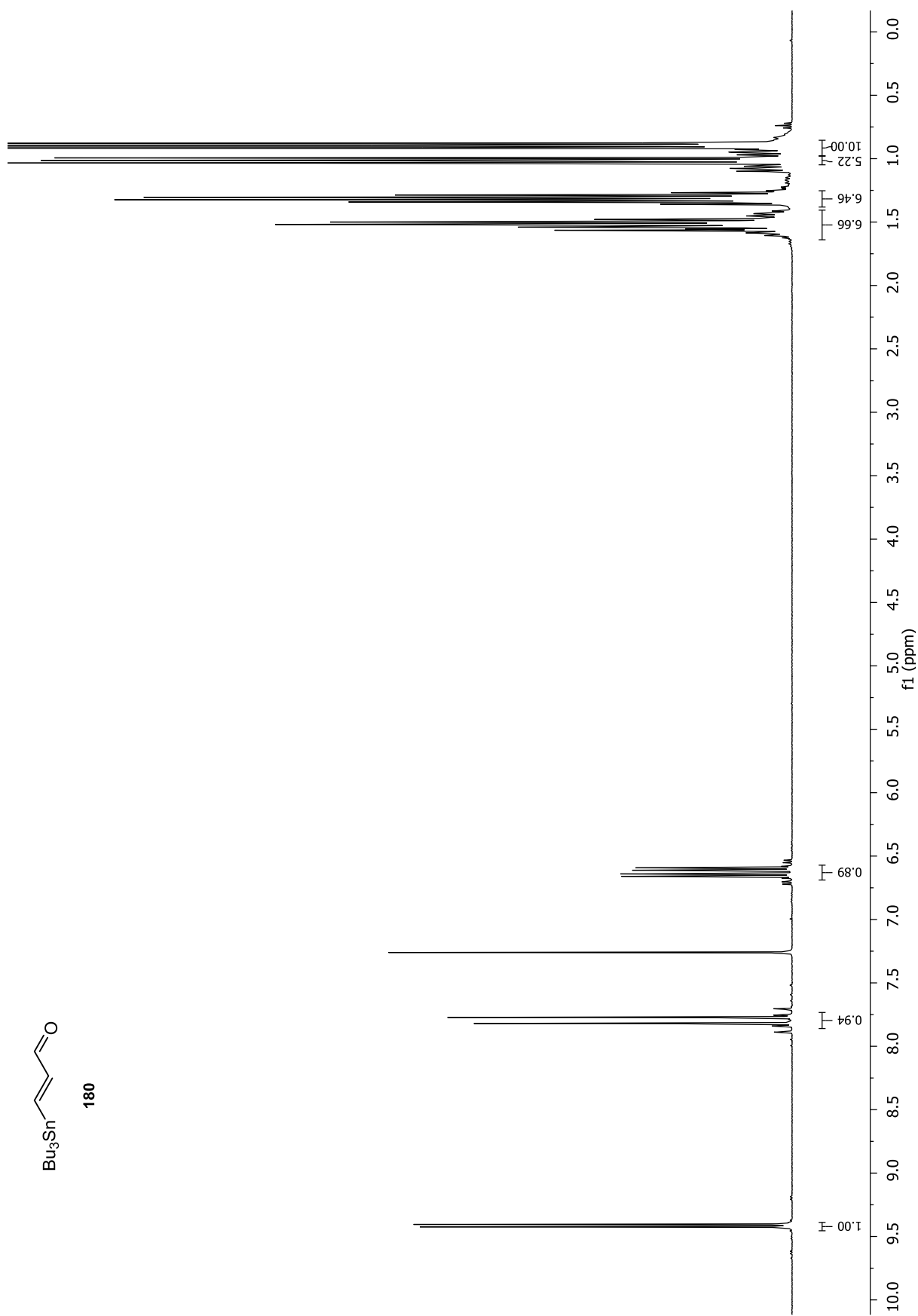




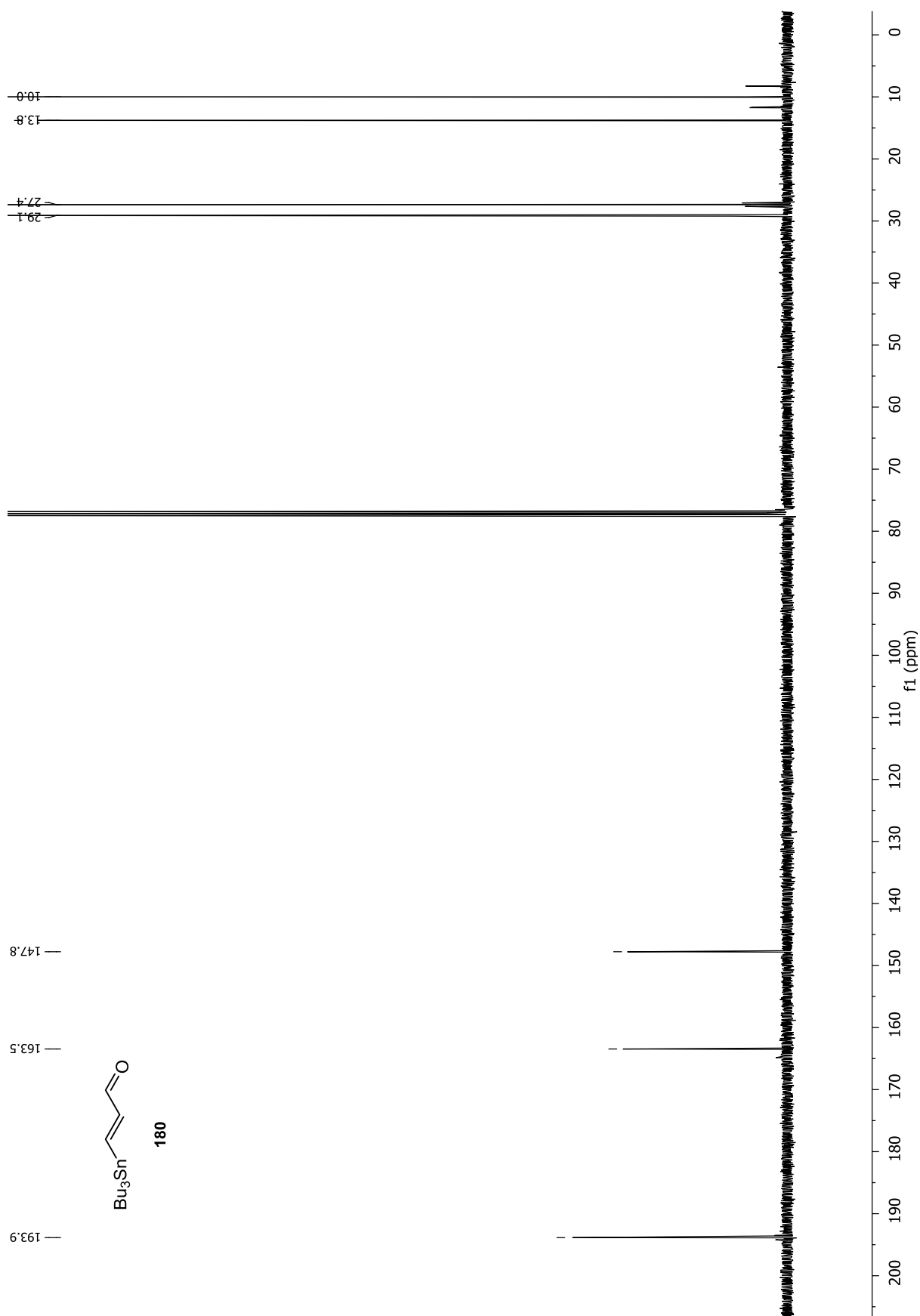
Anhang

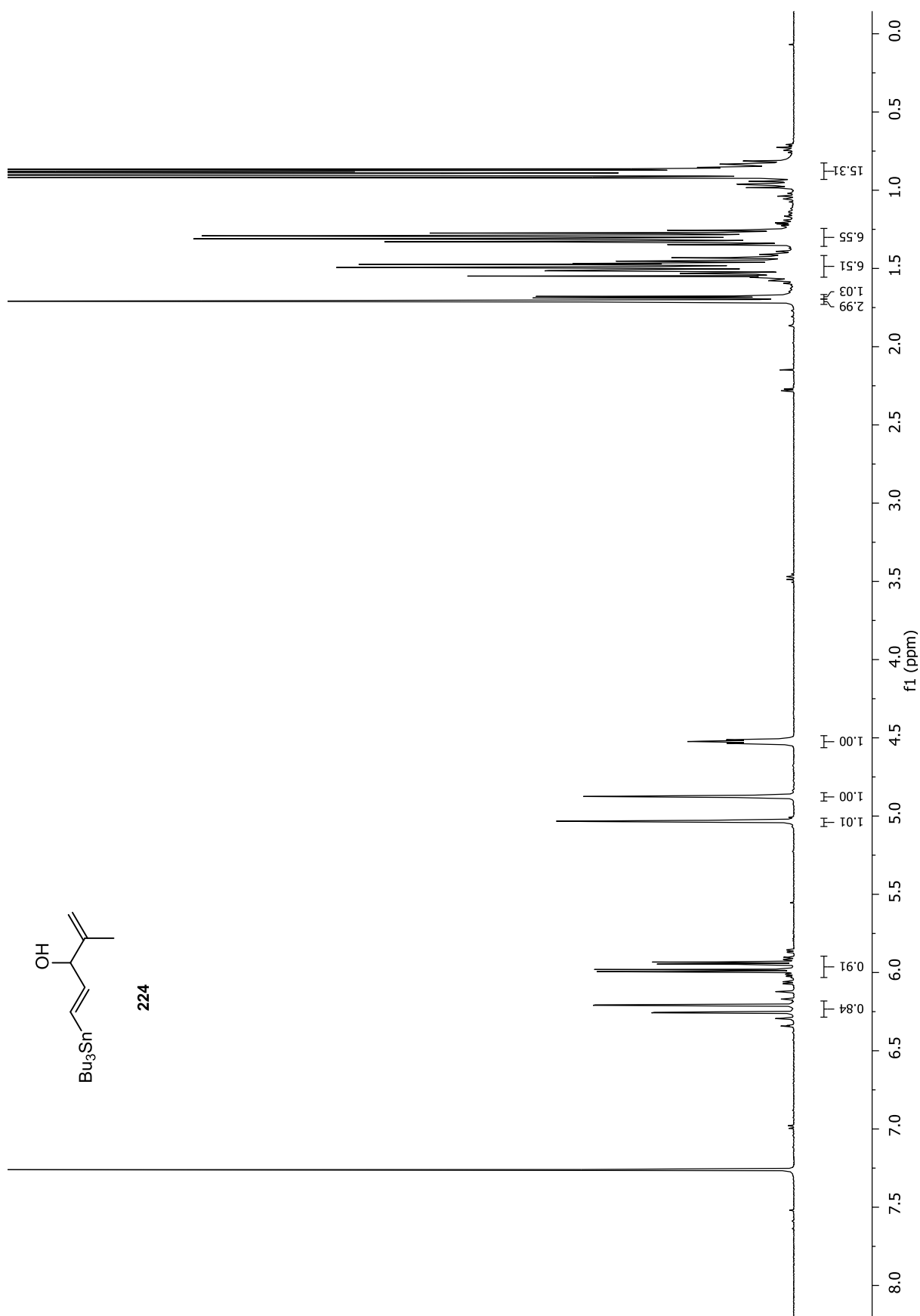


Anhang

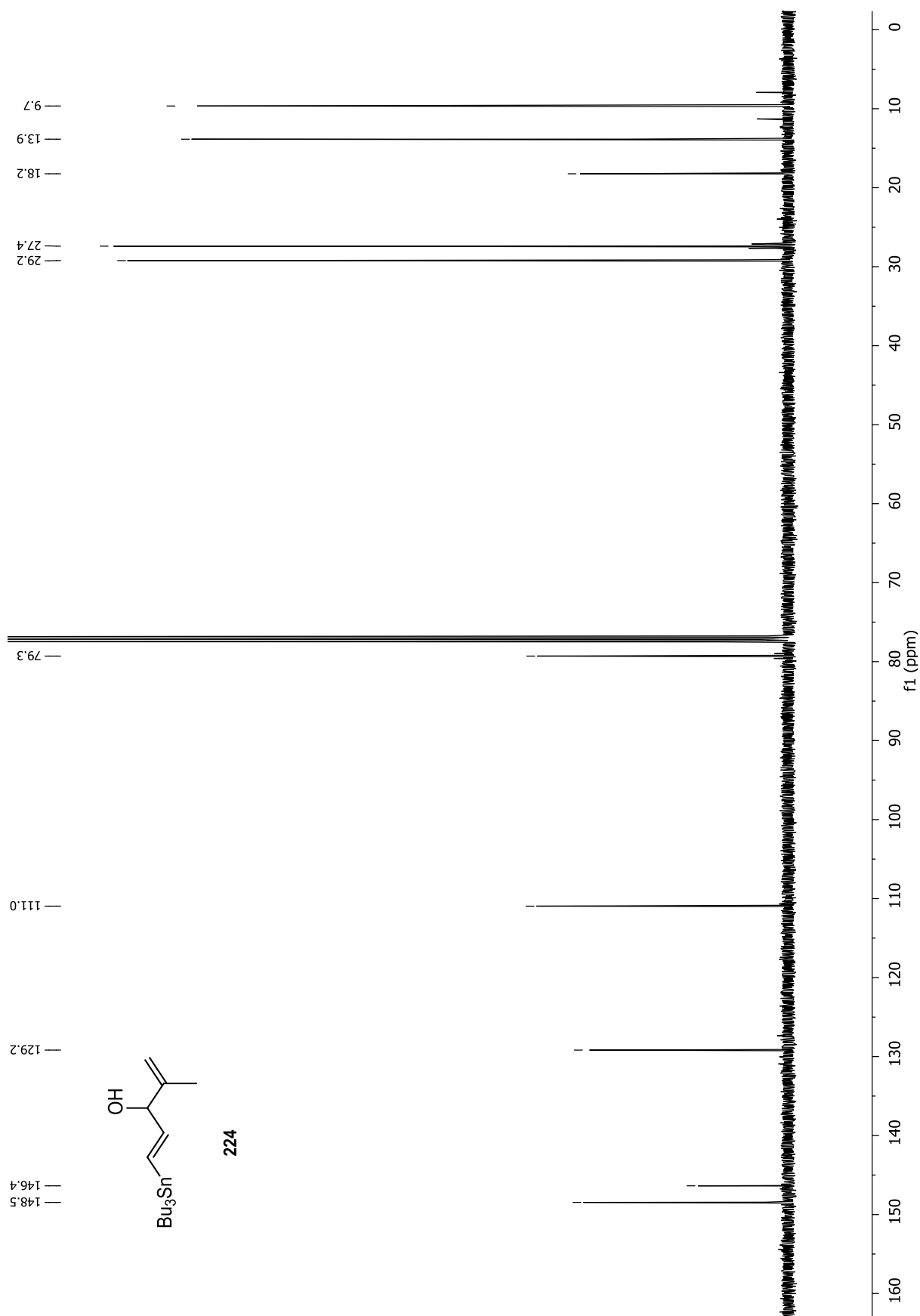


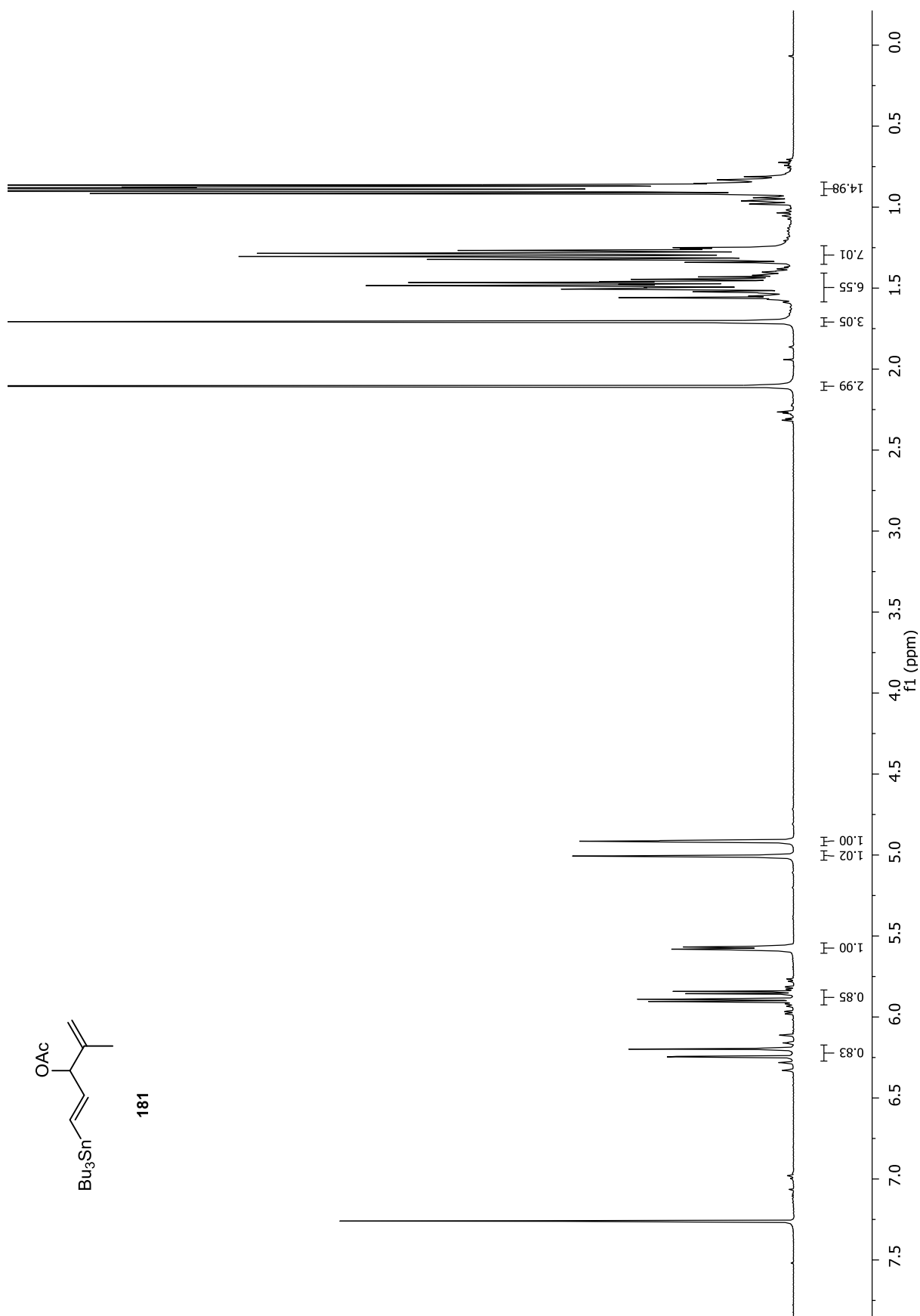
Anhang



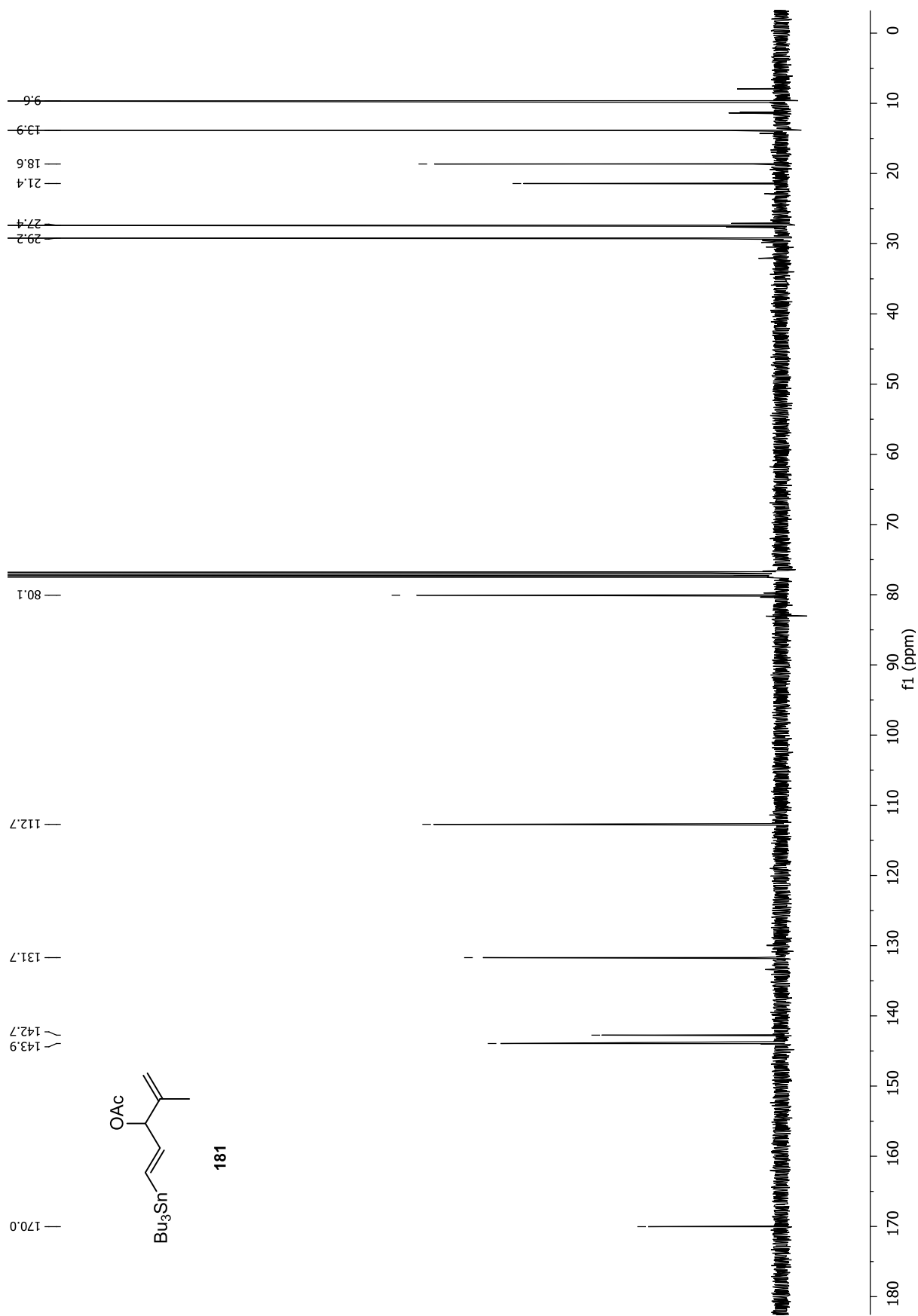


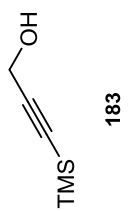
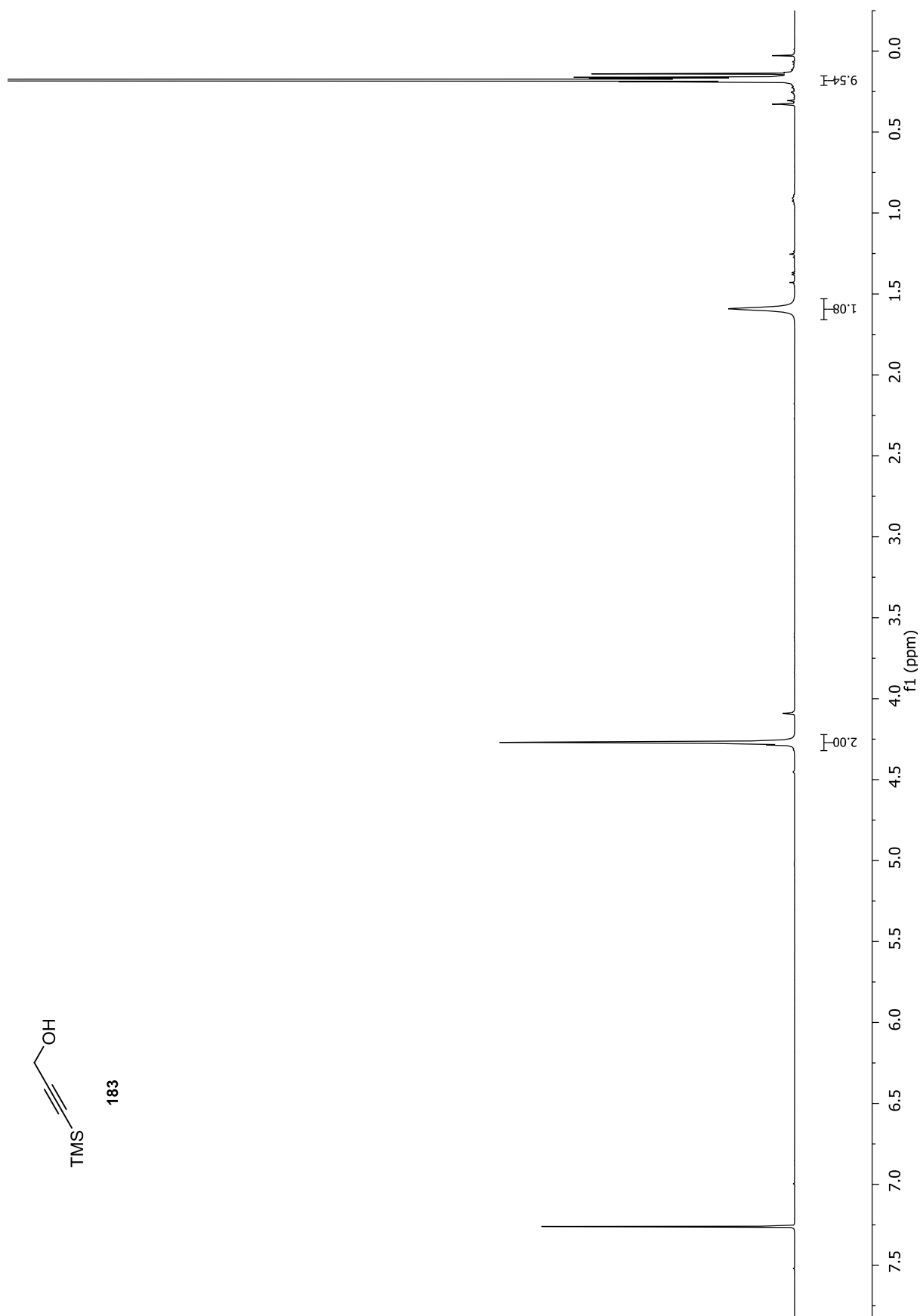
Anhang



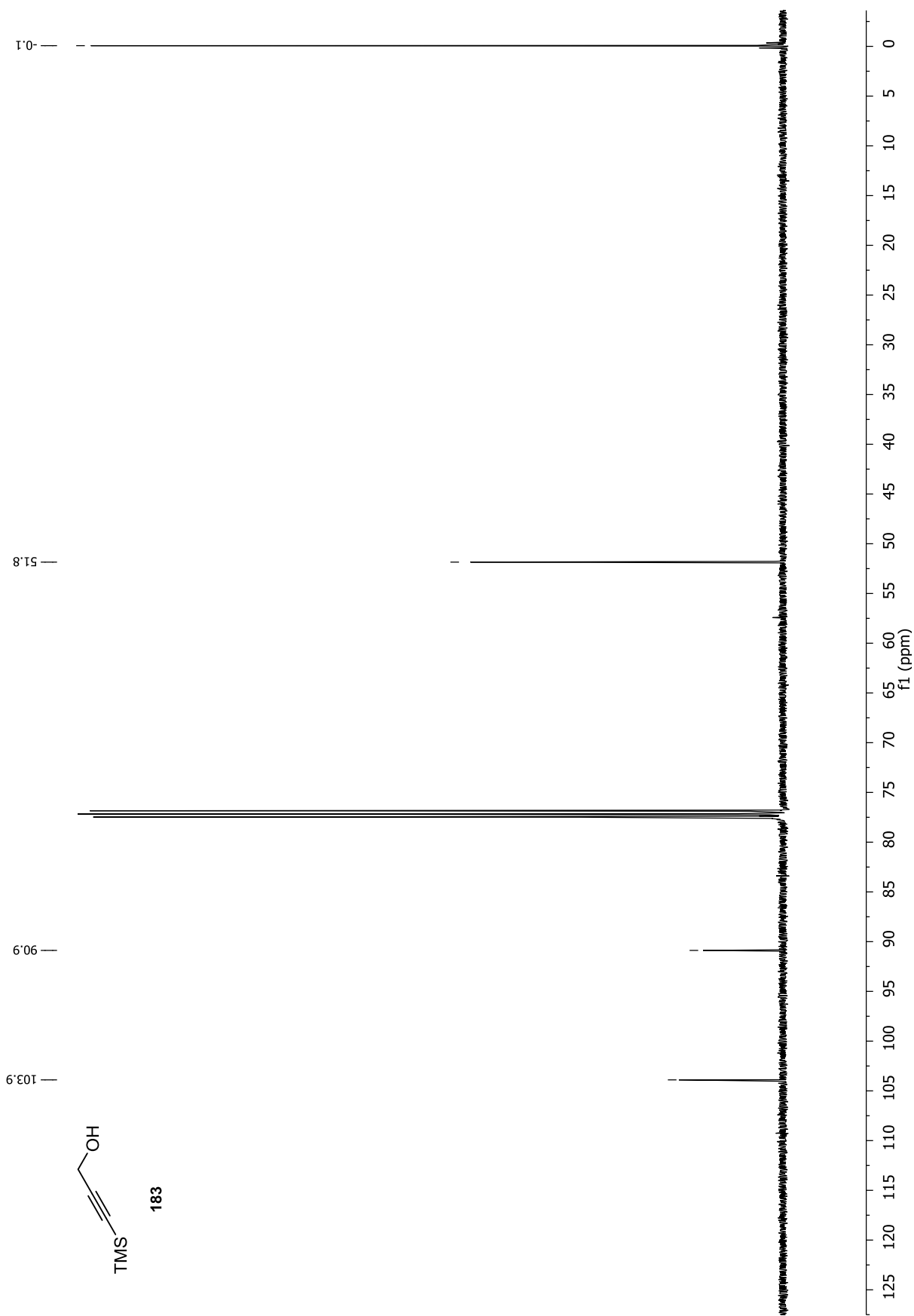


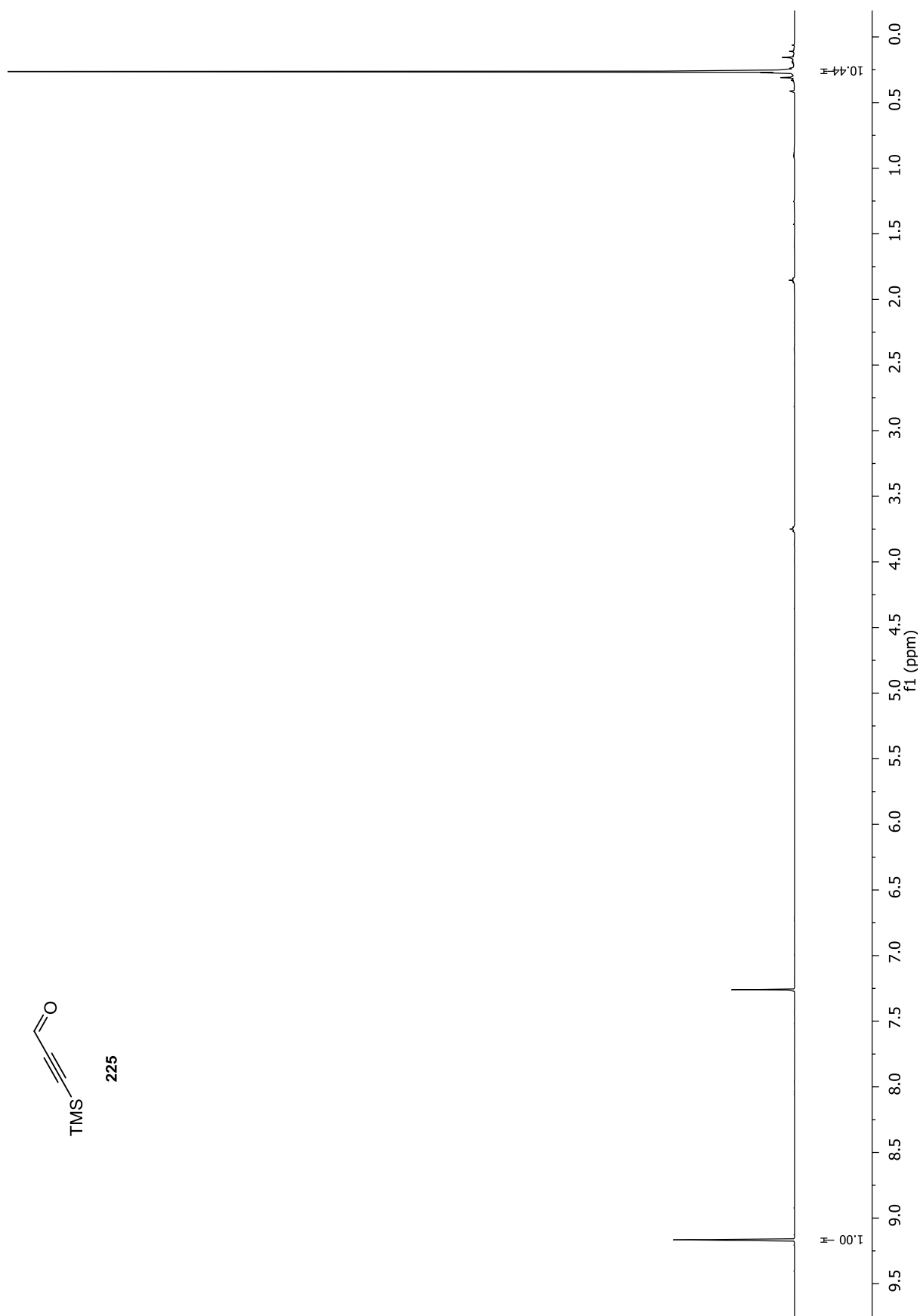
Anhang

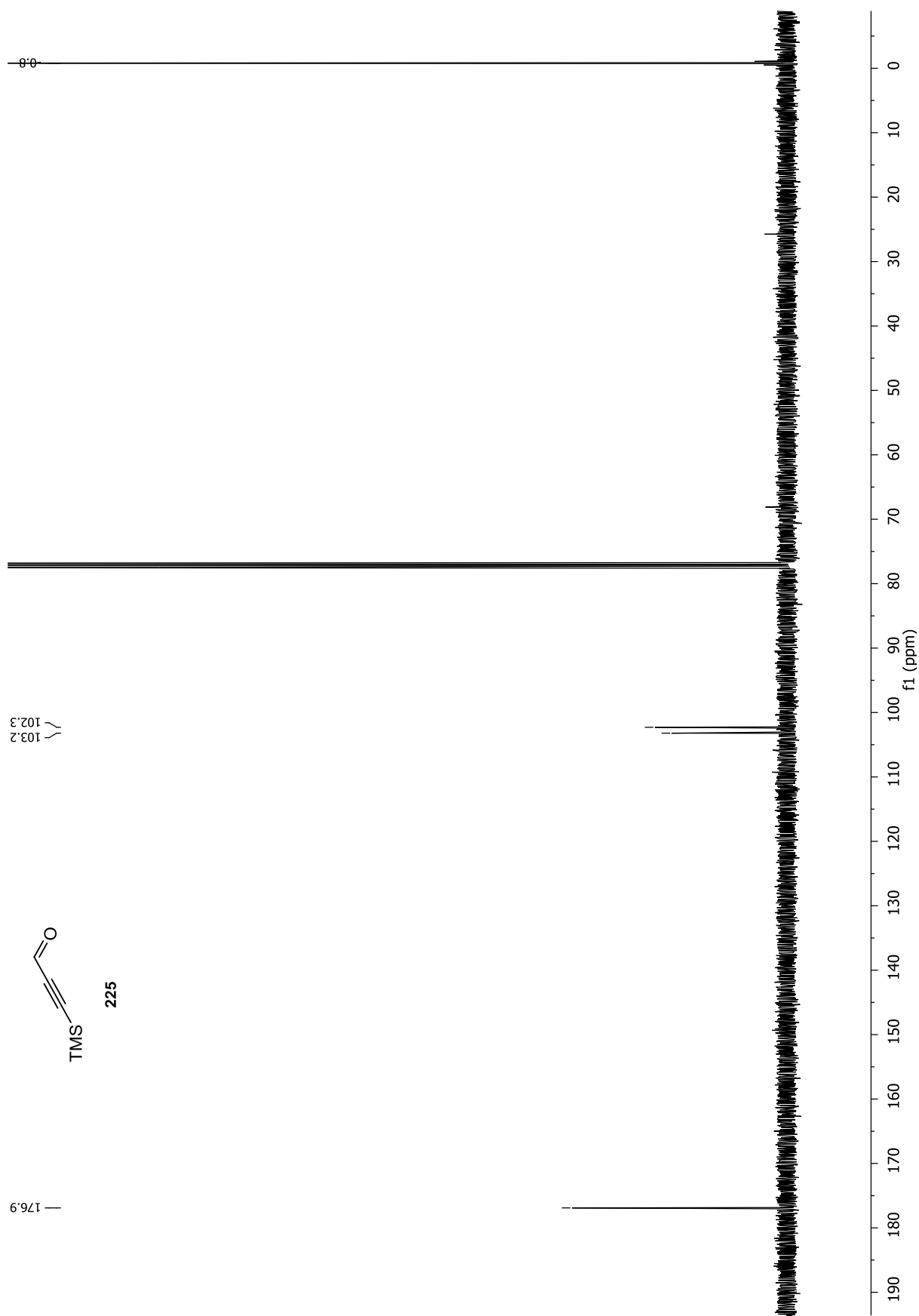


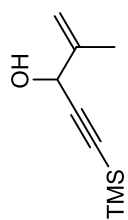


Anhang

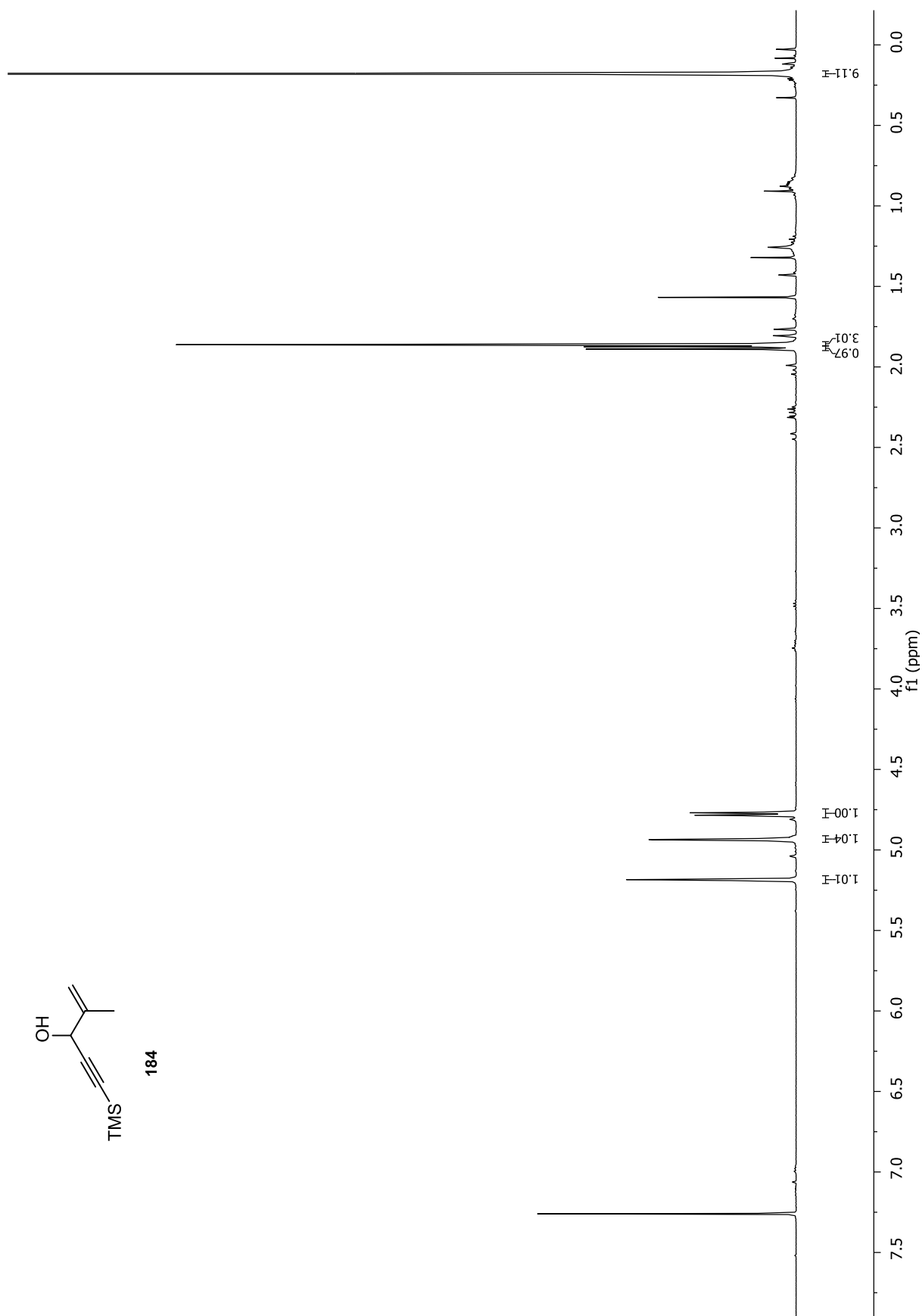




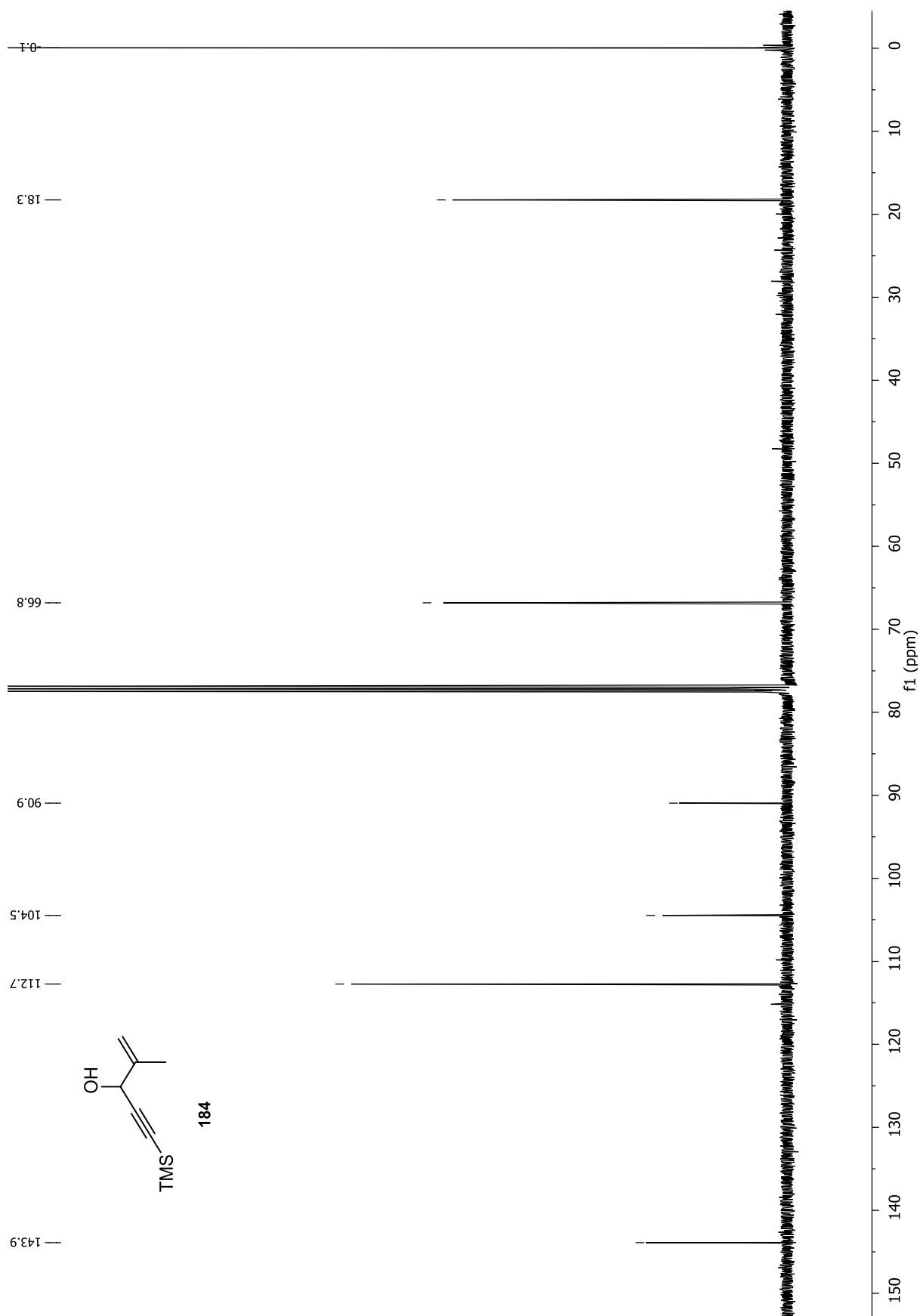


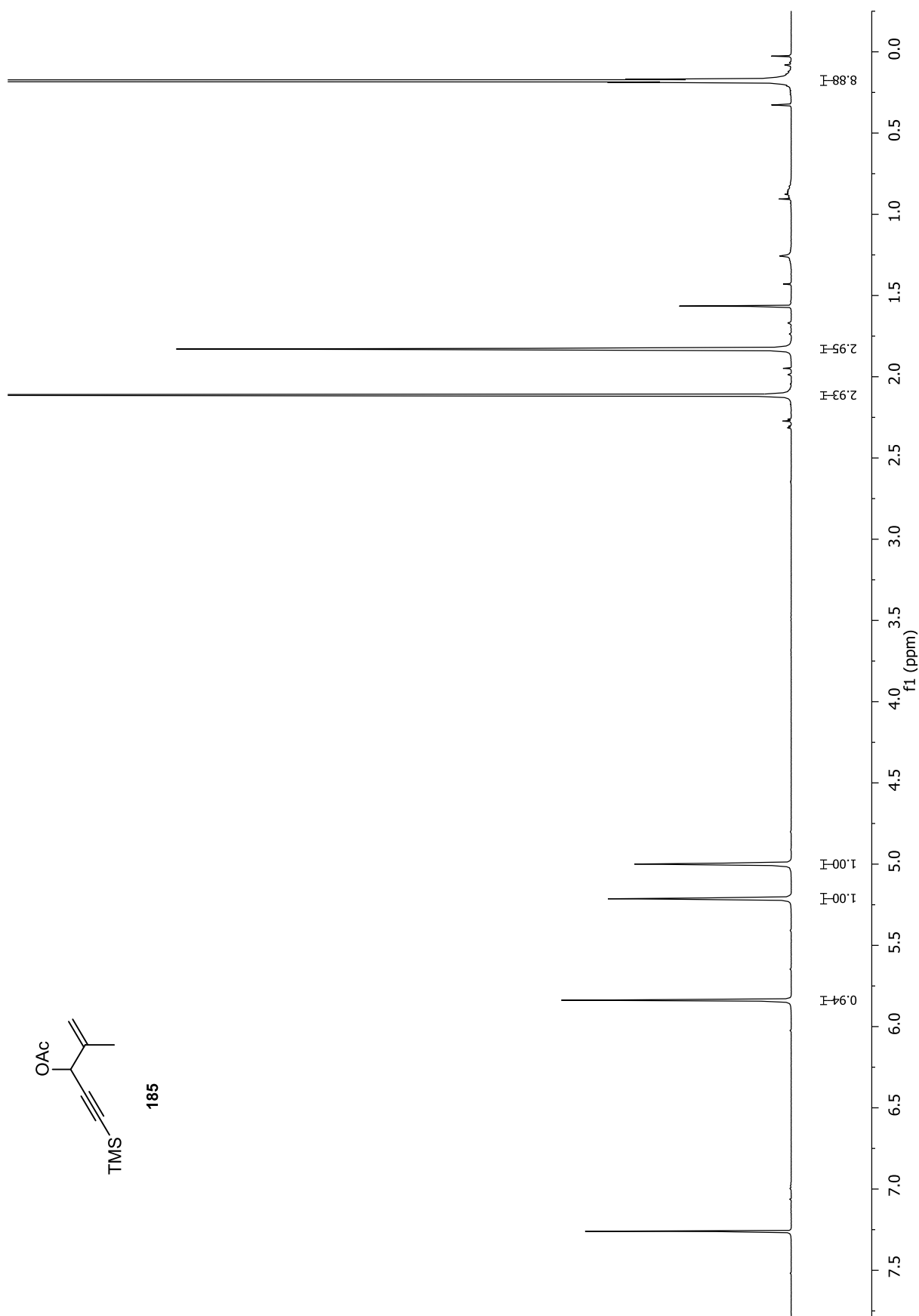


184

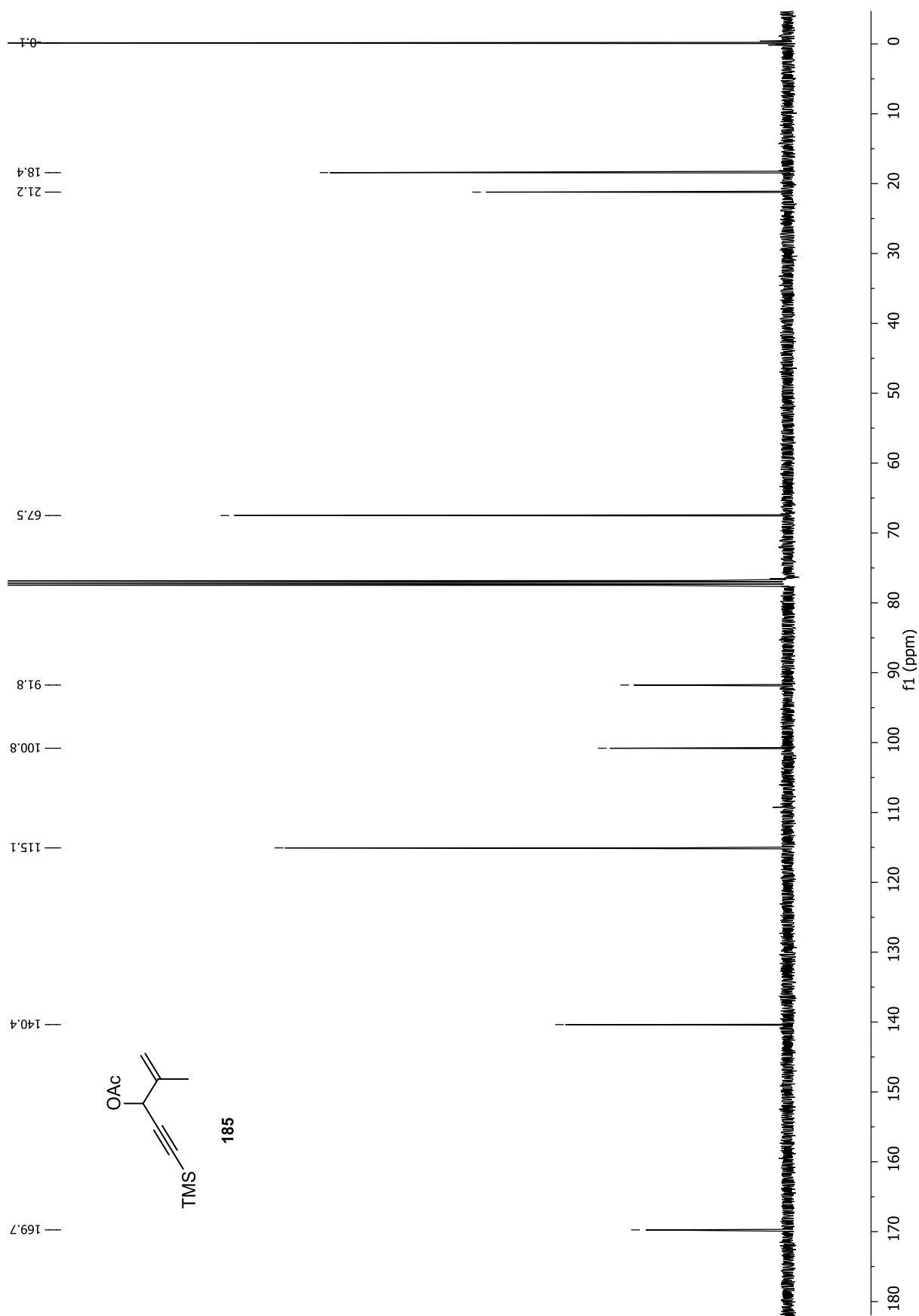


Anhang



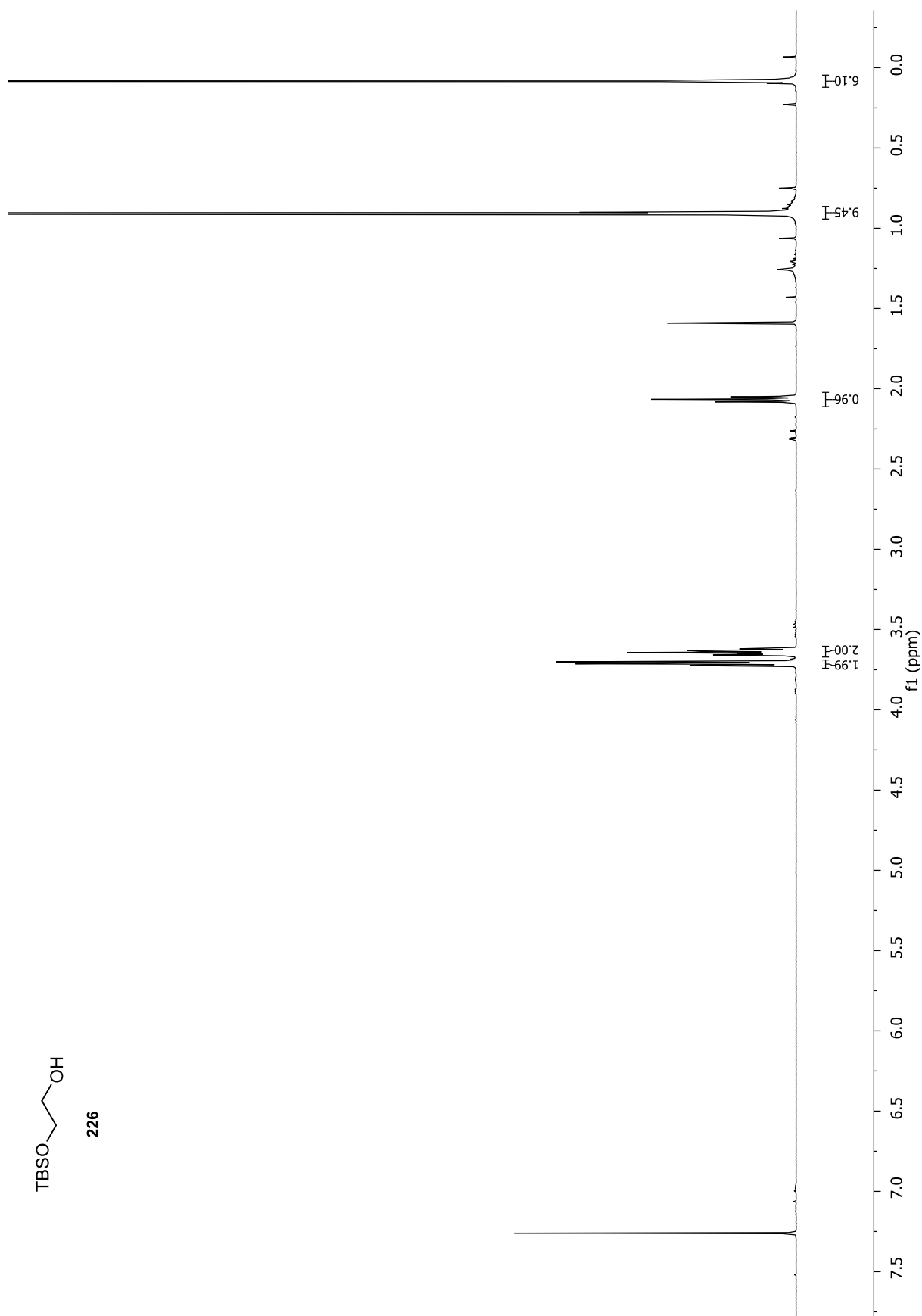


Anhang

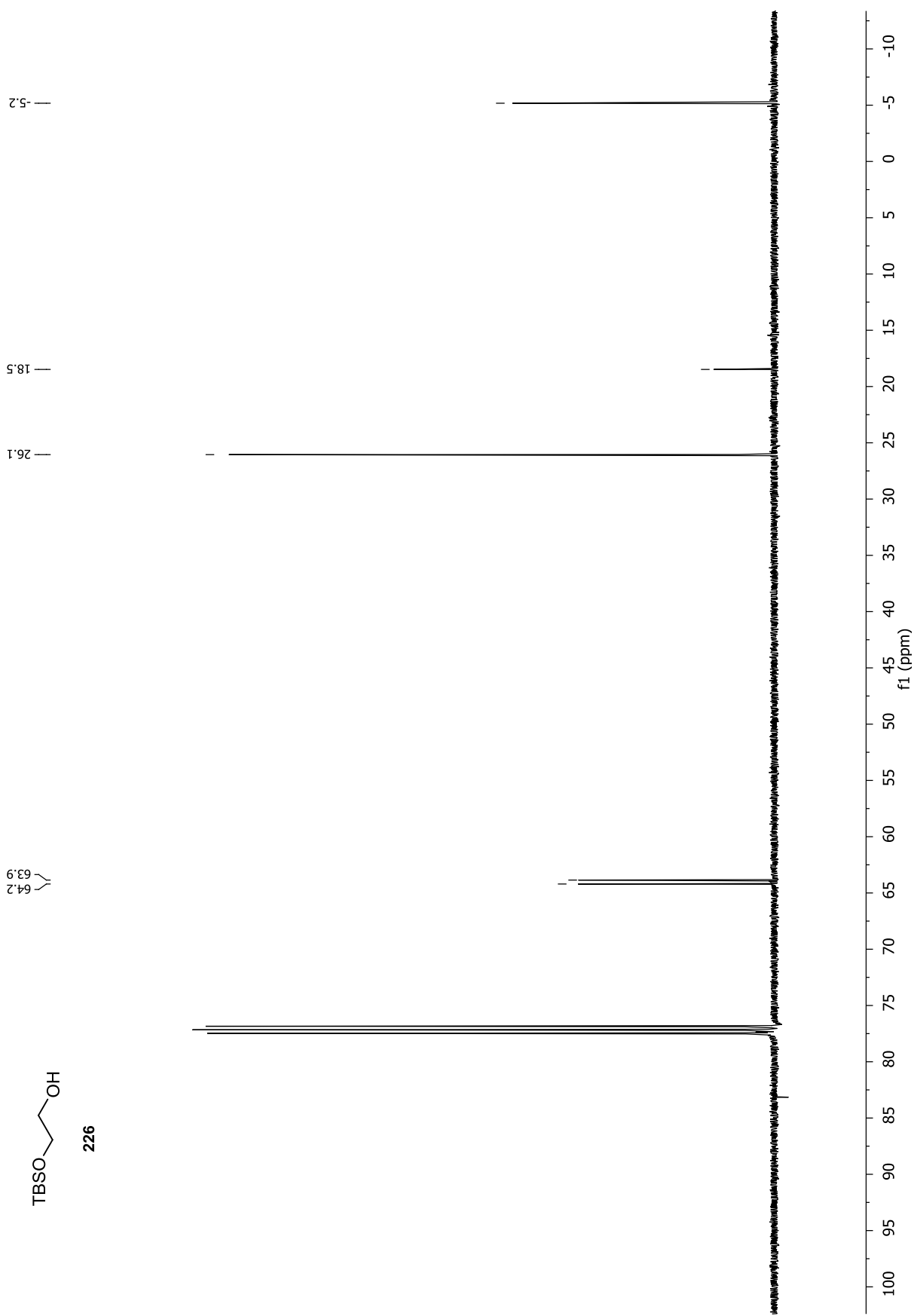


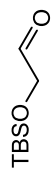


226

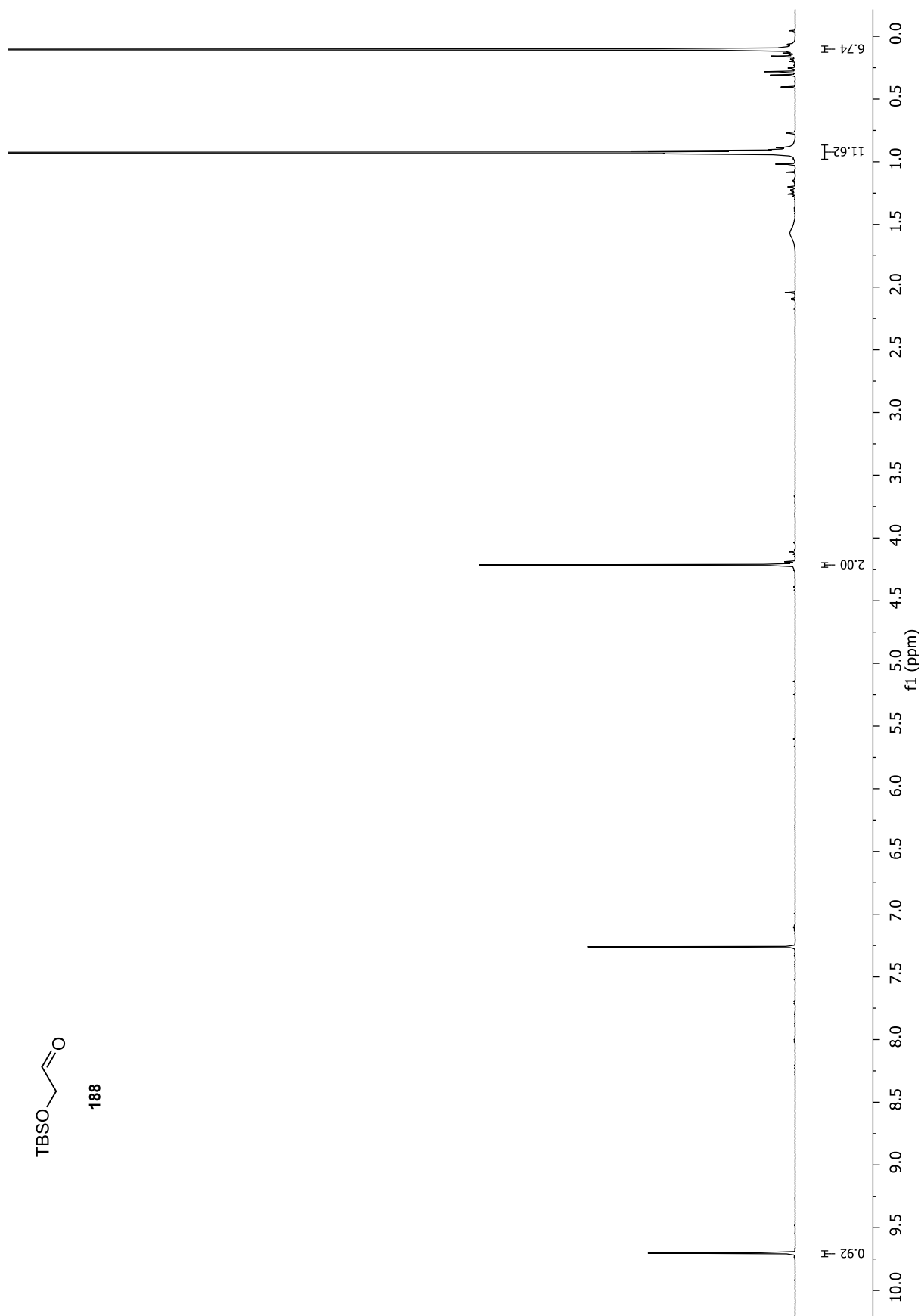


Anhang

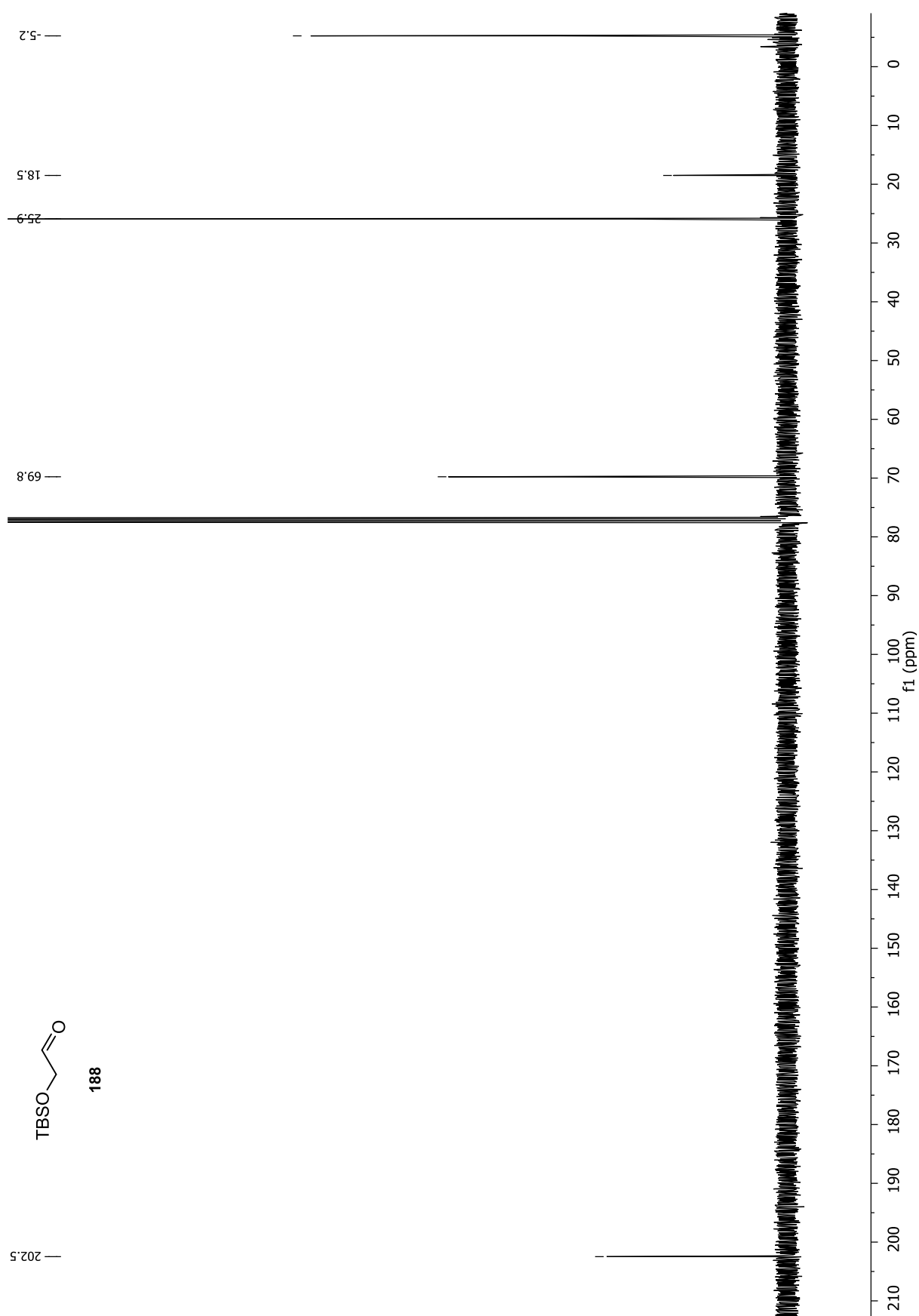


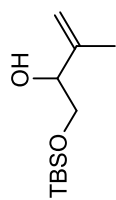


188

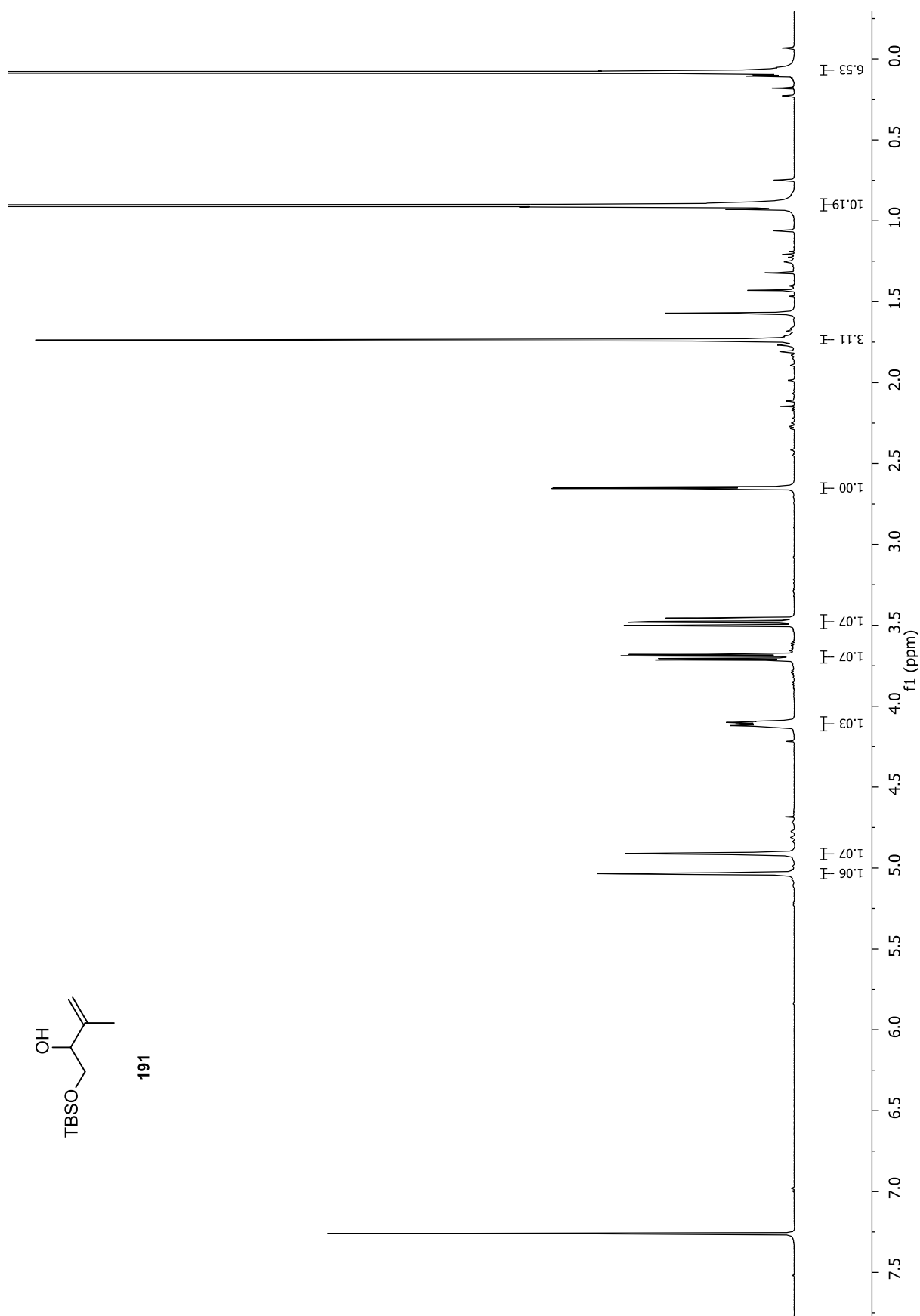


Anhang

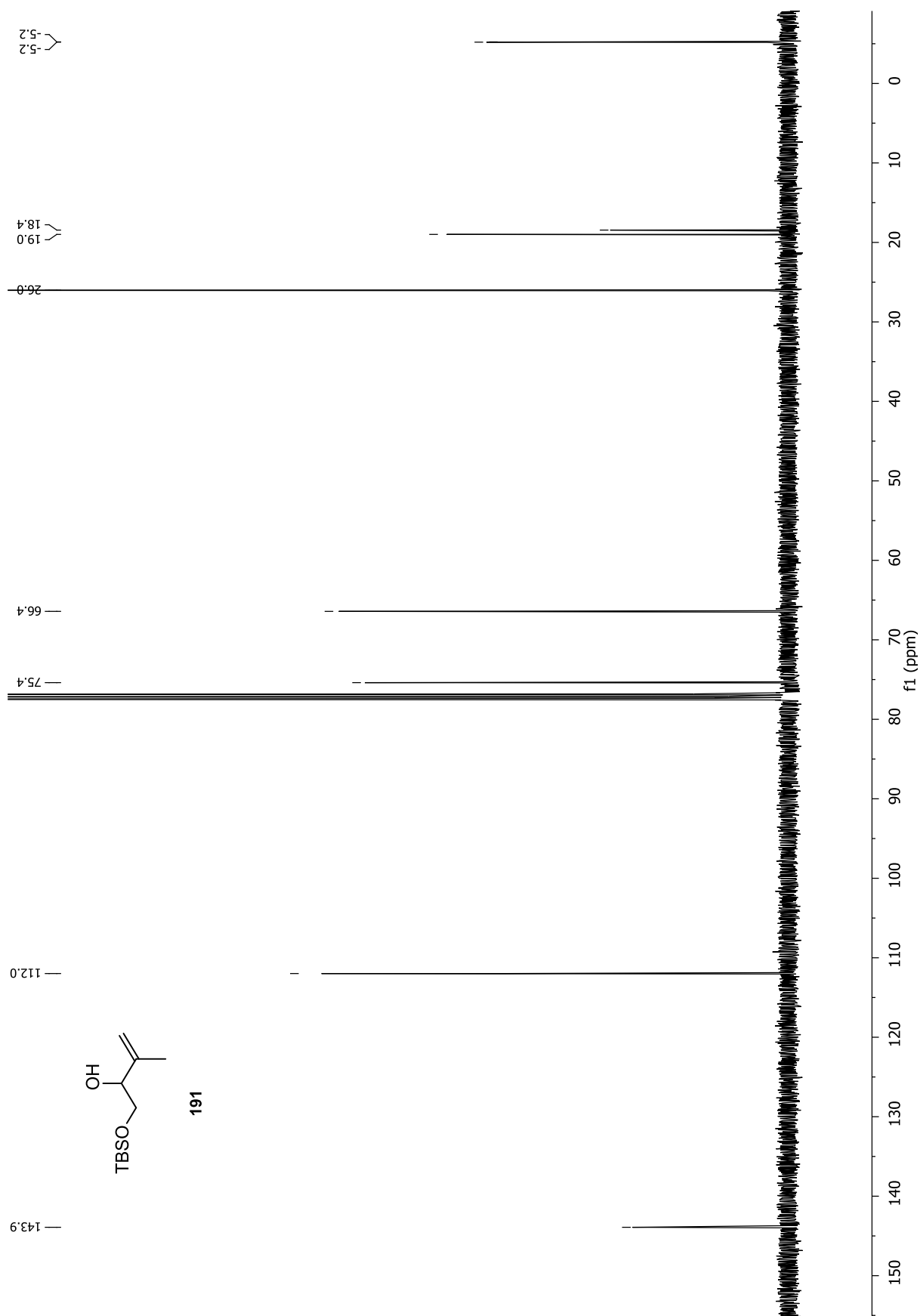


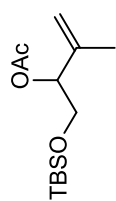


191

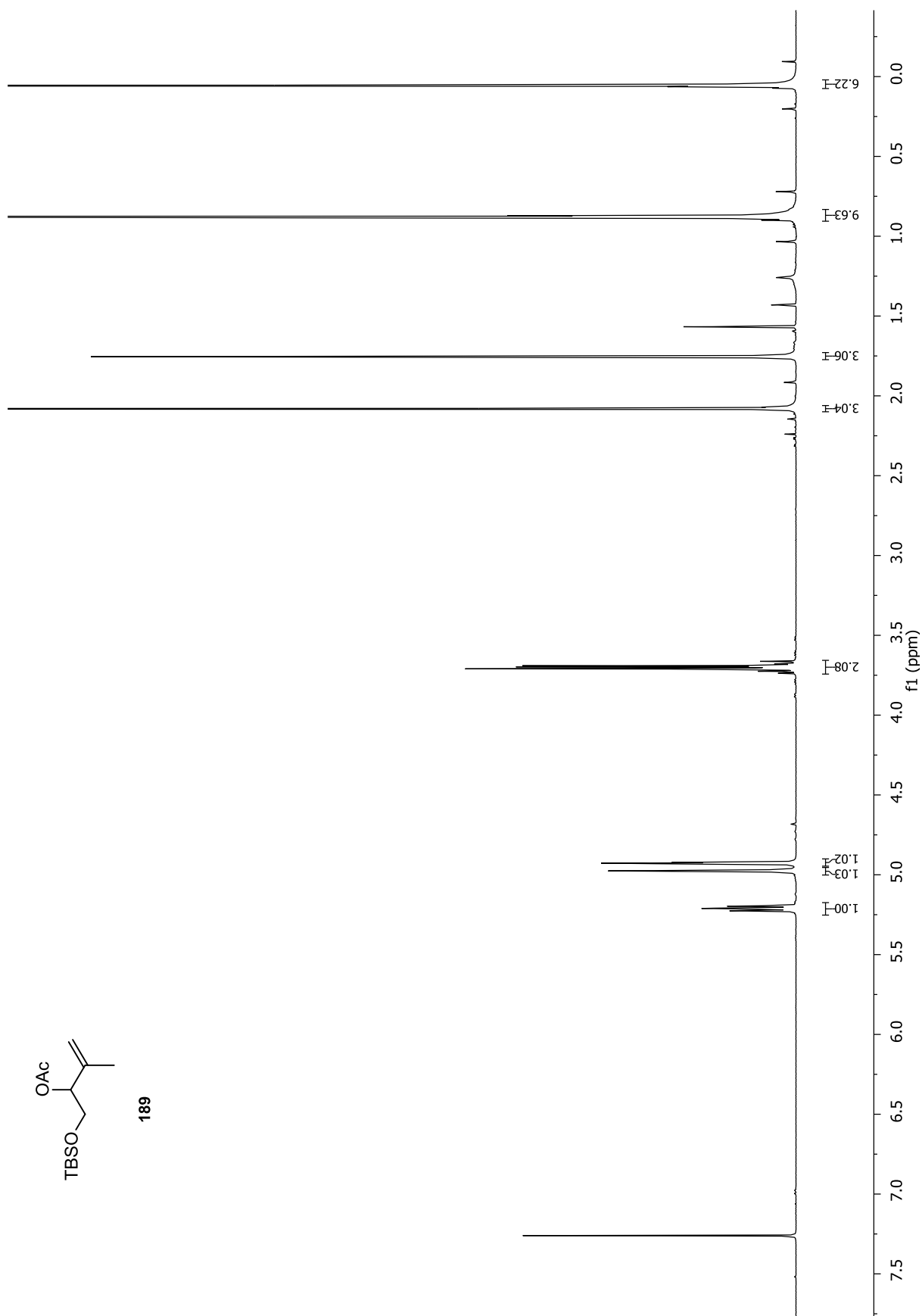


Anhang

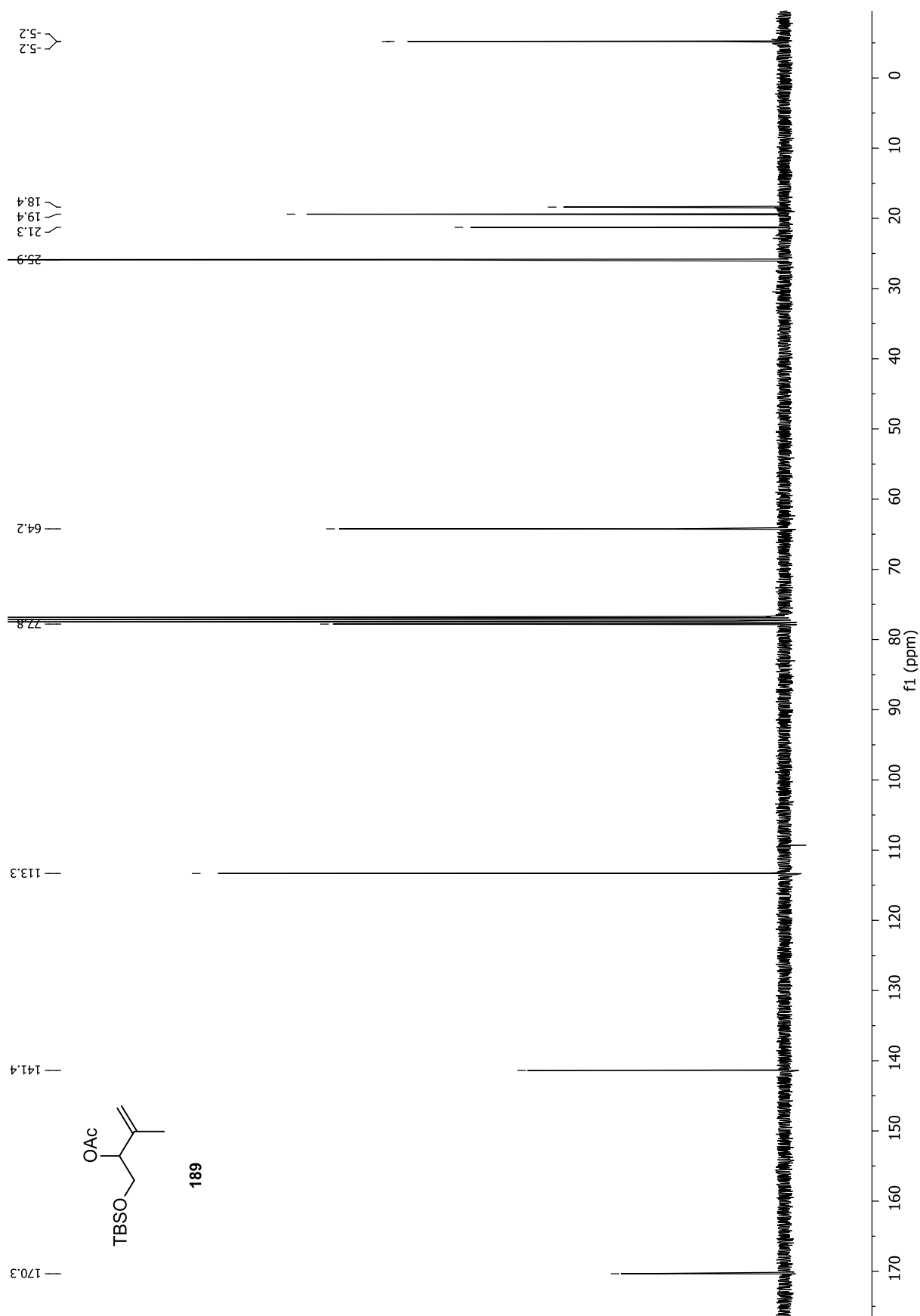


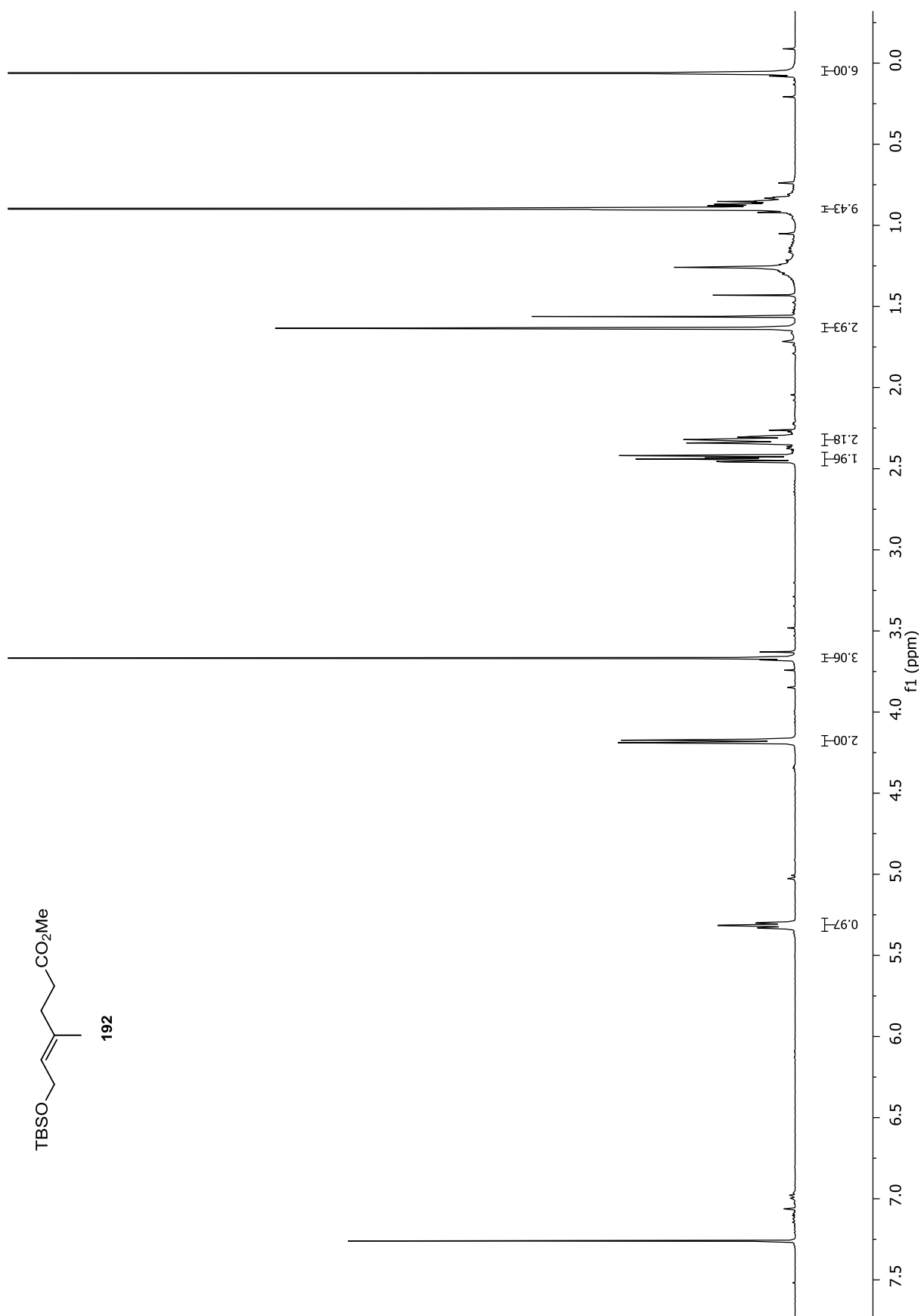


189

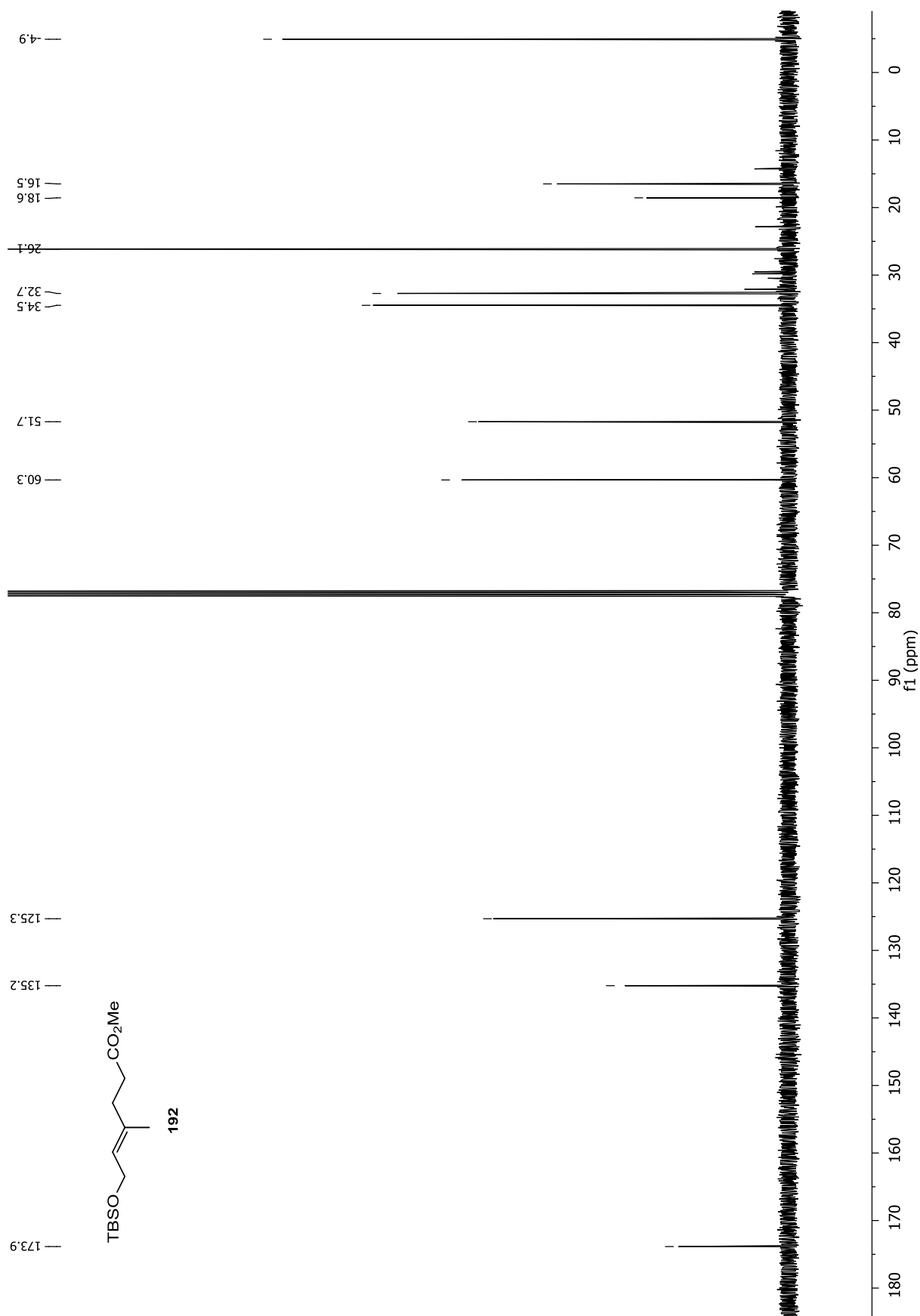


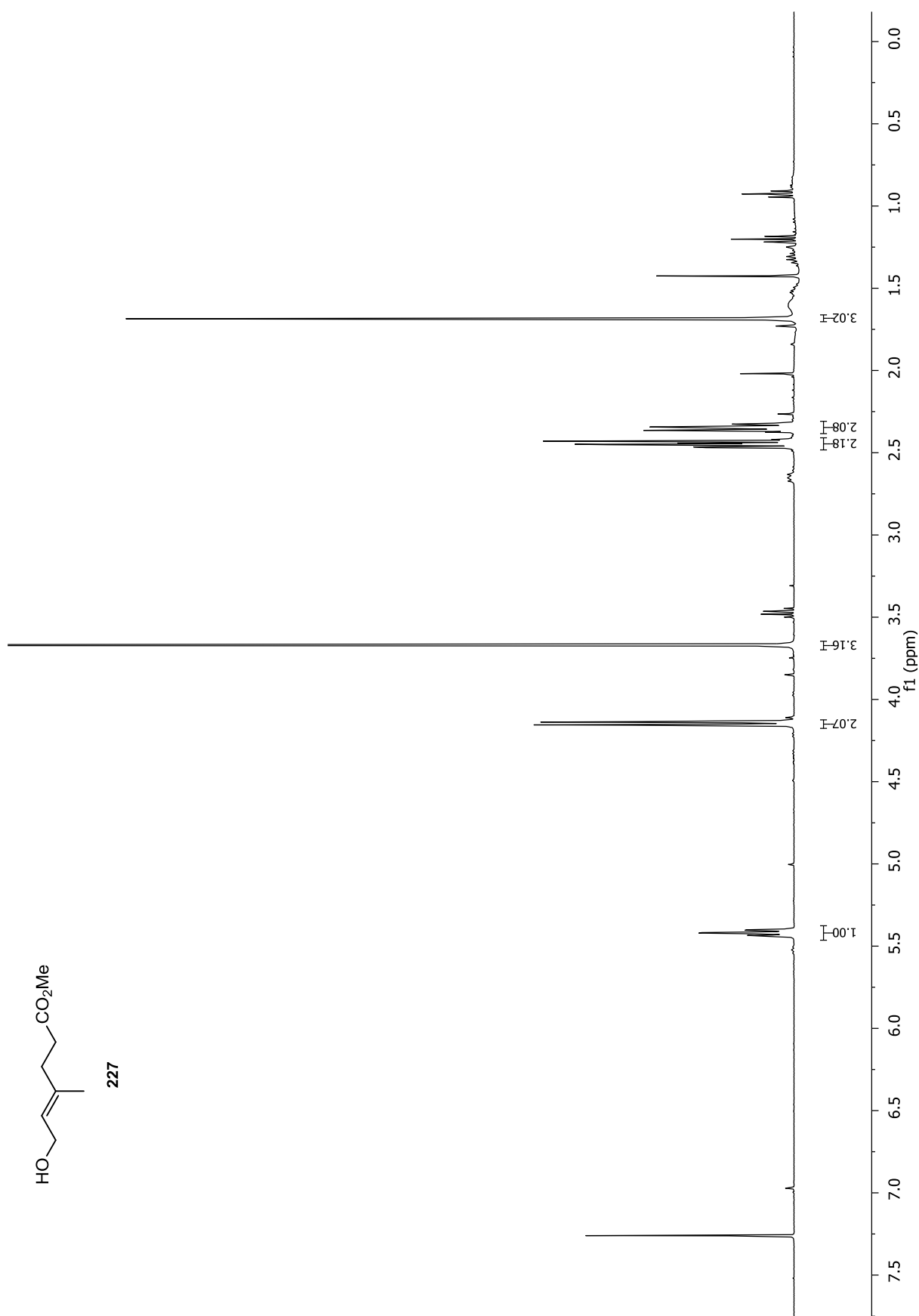
Anhang



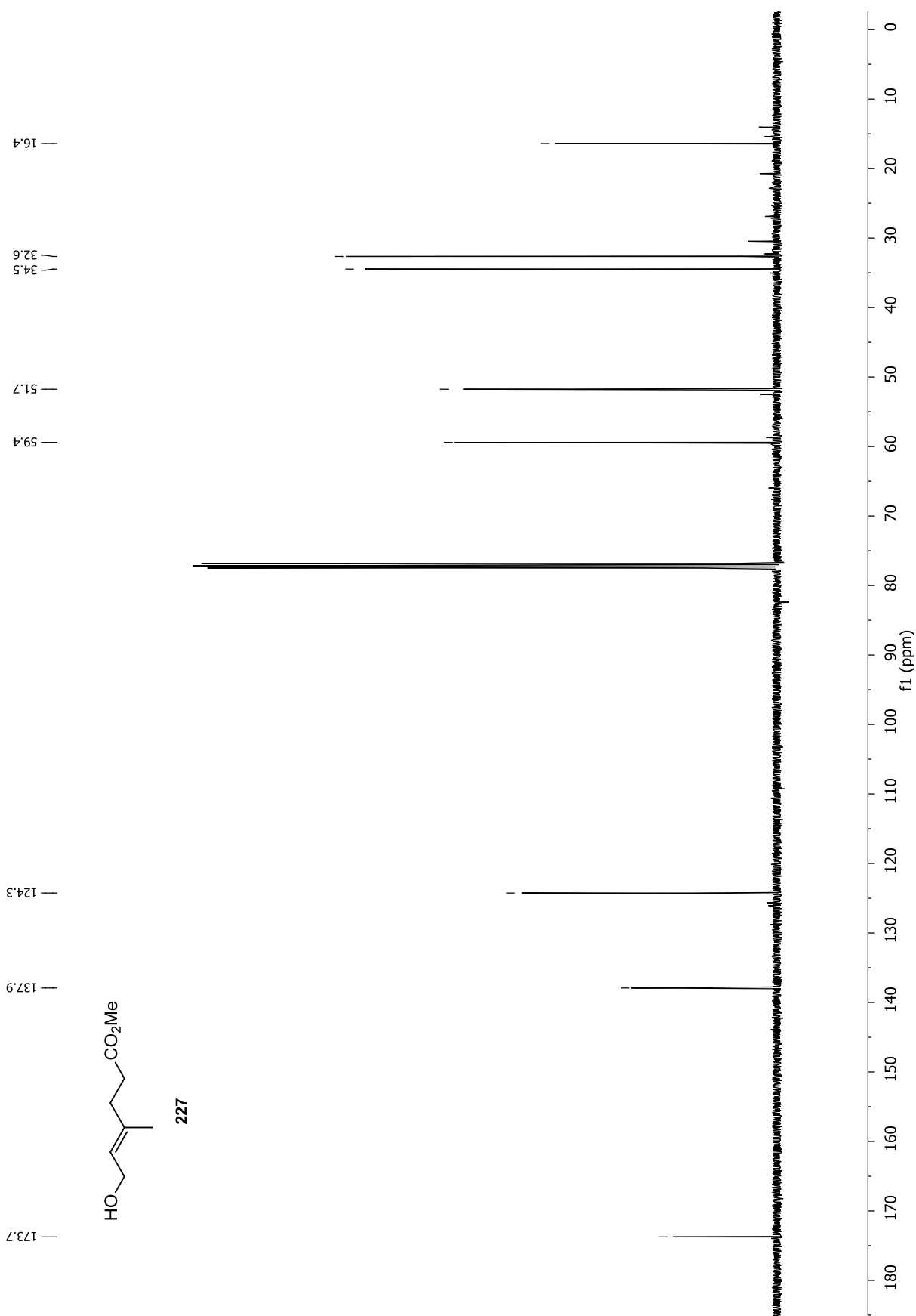


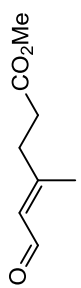
Anhang



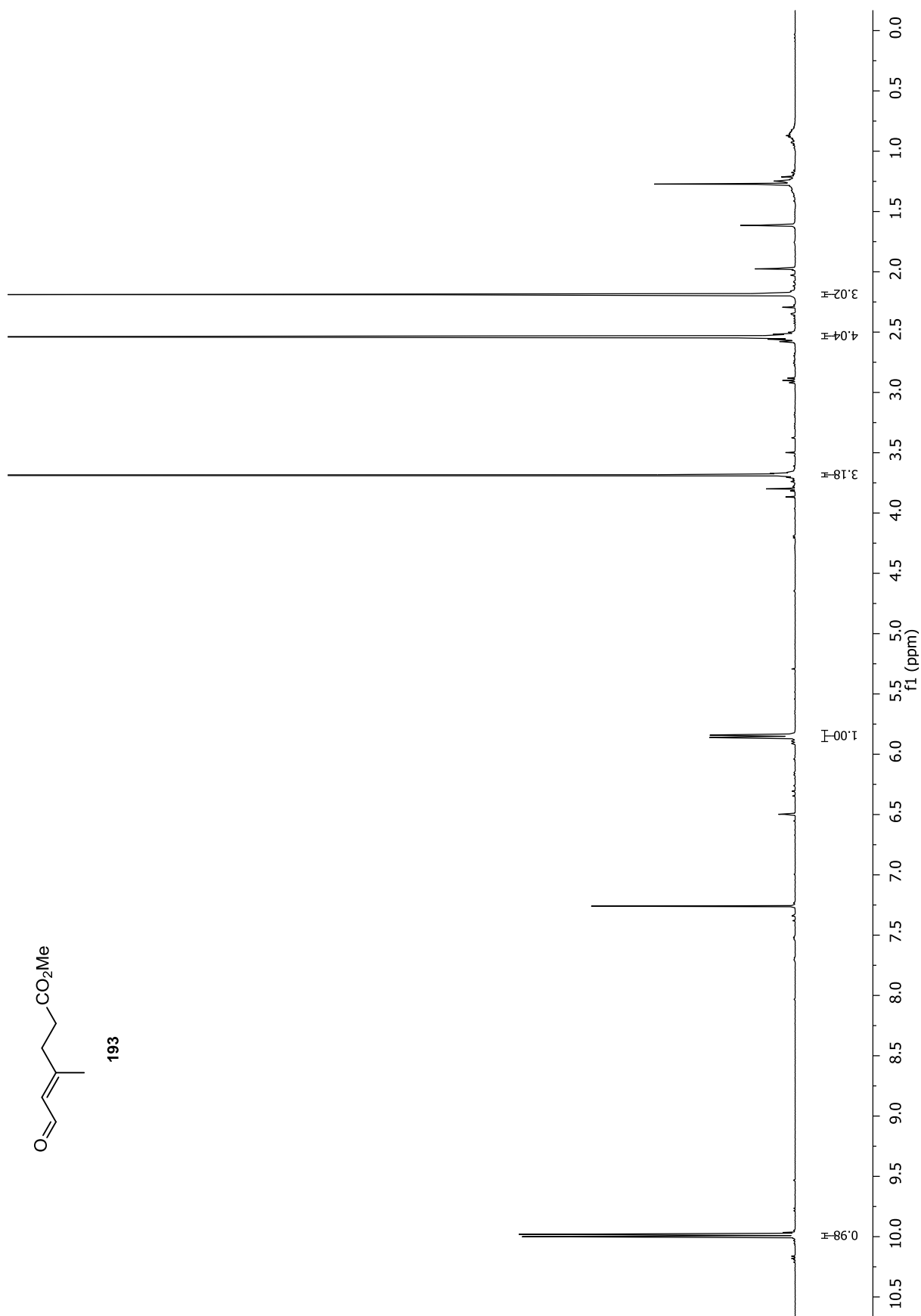


Anhang

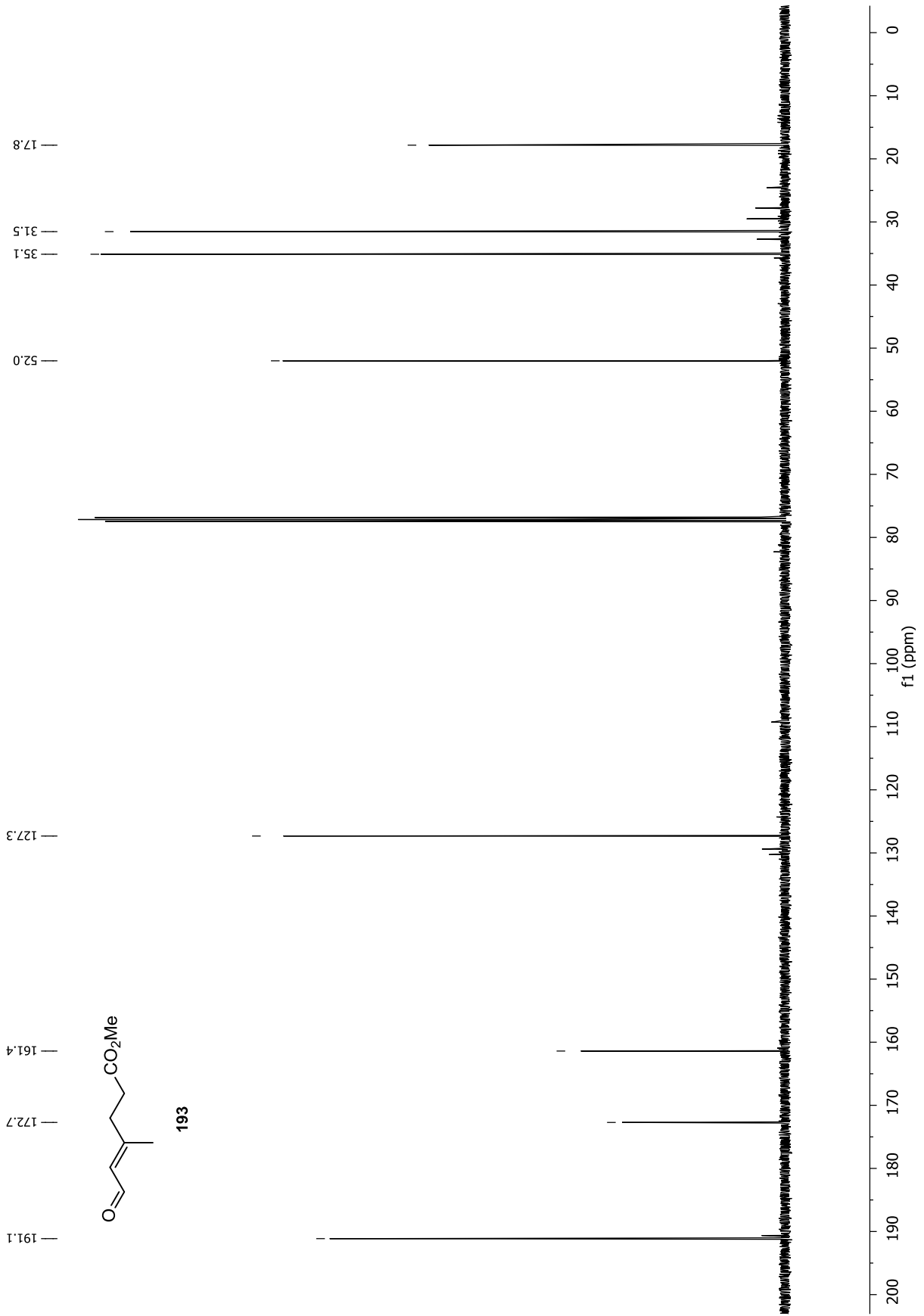


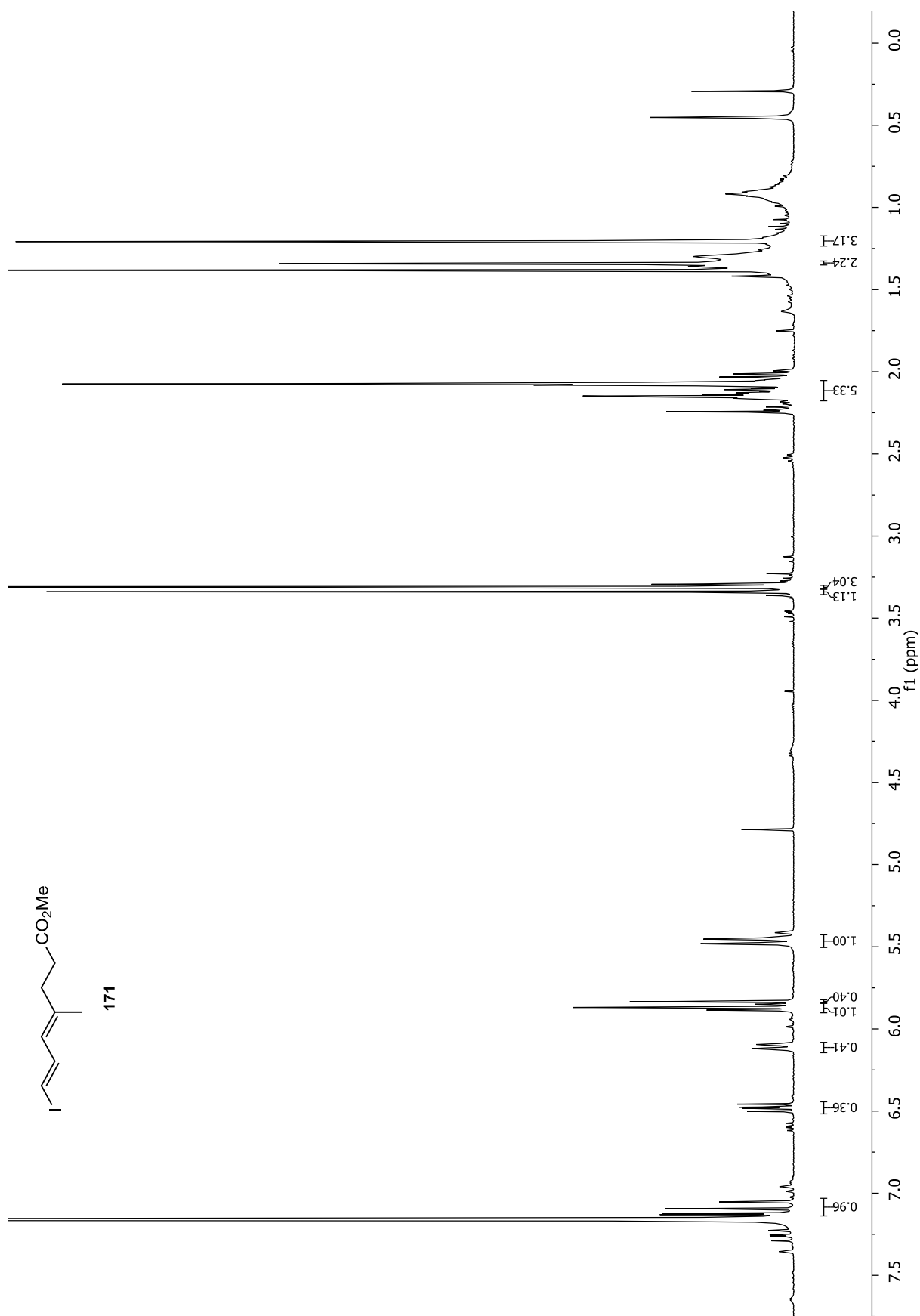


193

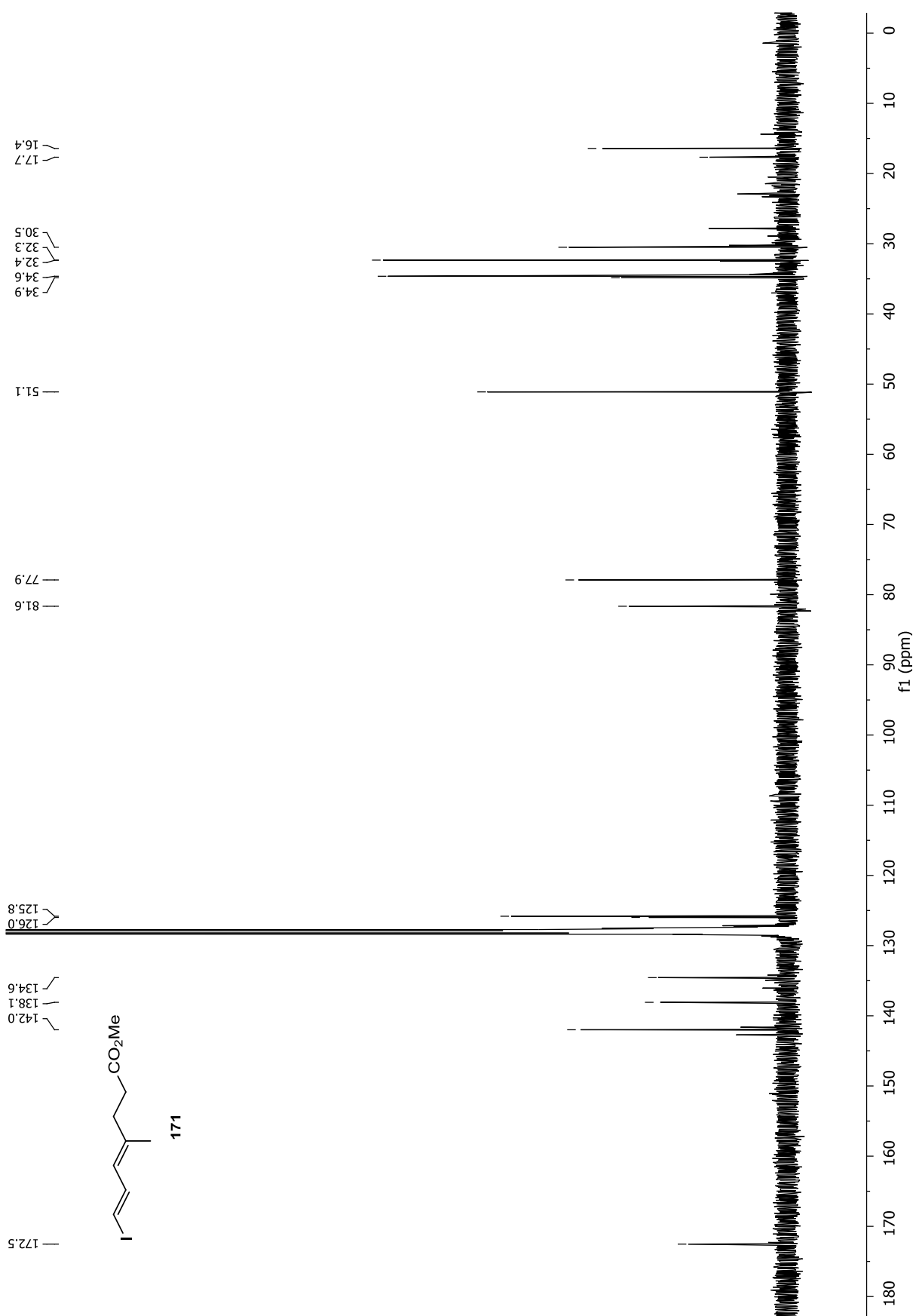


Anhang

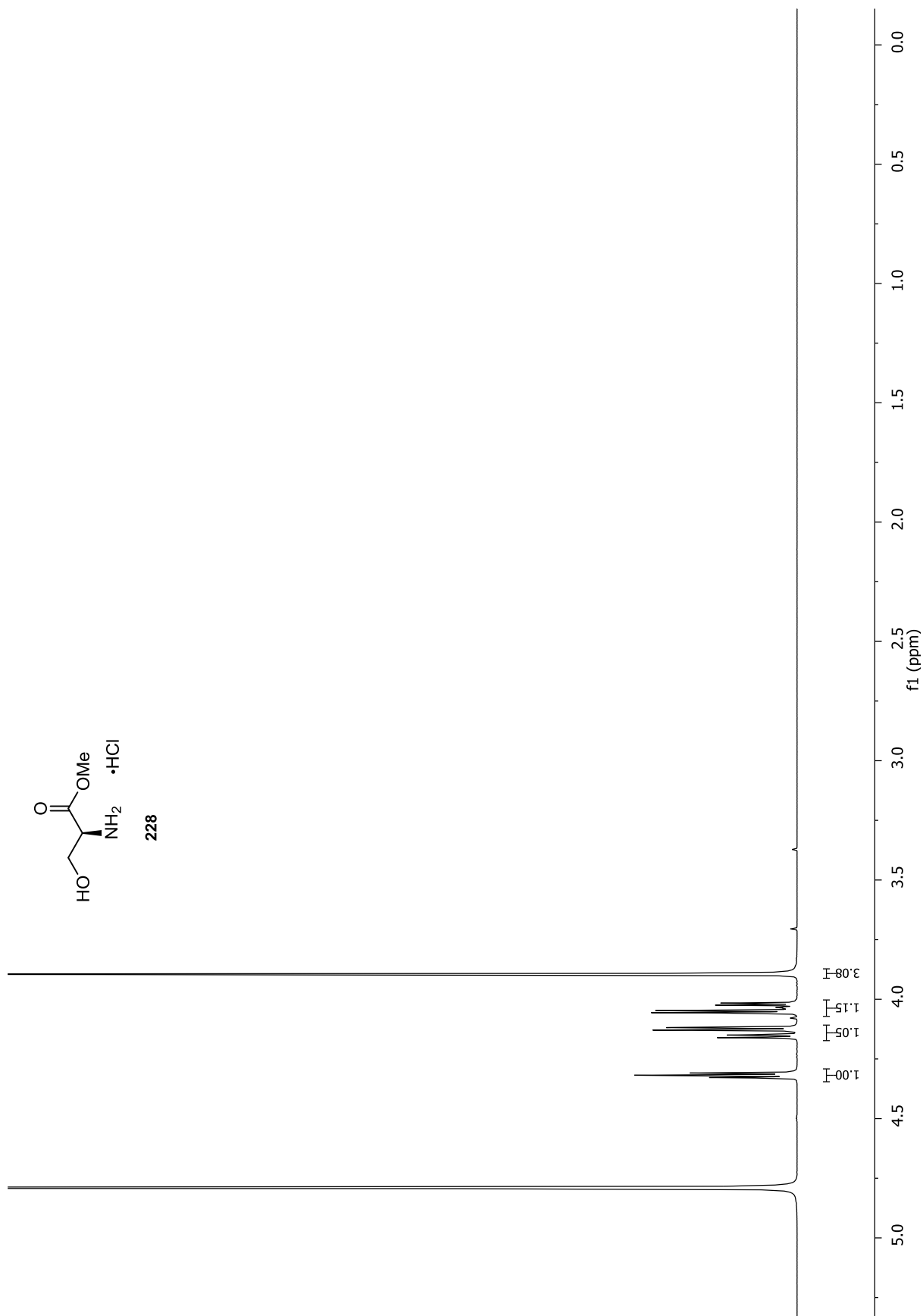




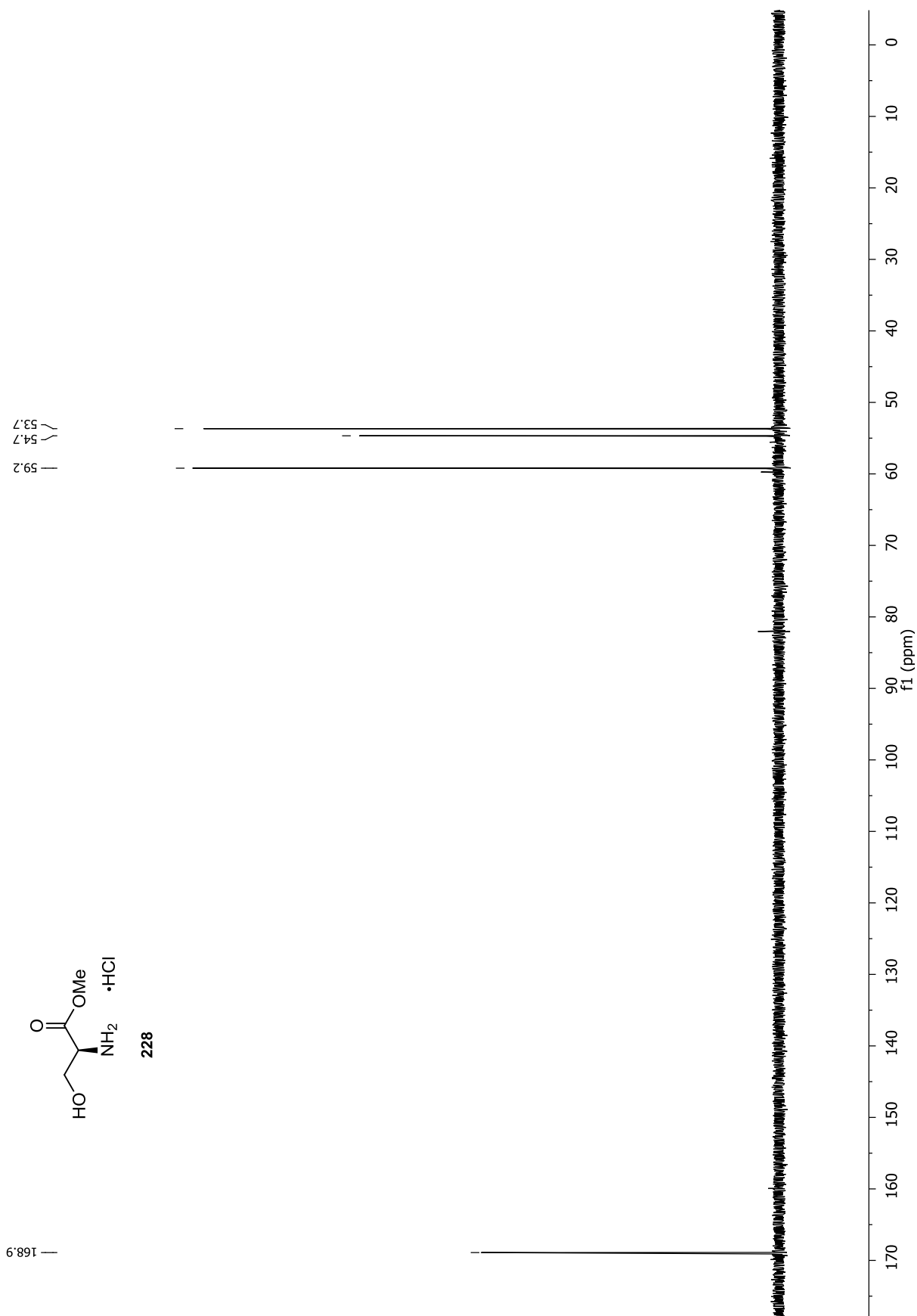
Anhang

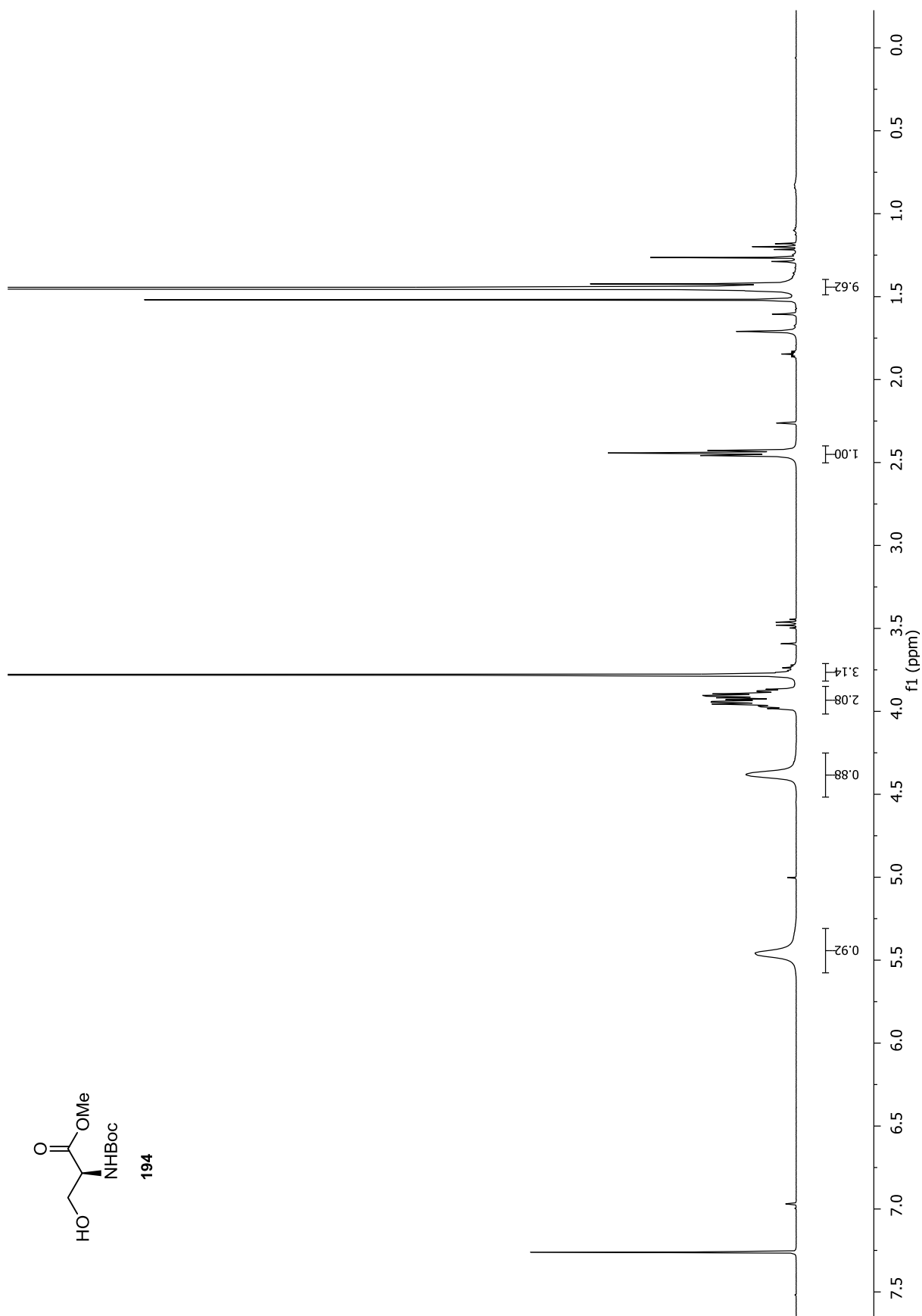


7.5 NMR-Spektren zu Kapitel 4.5

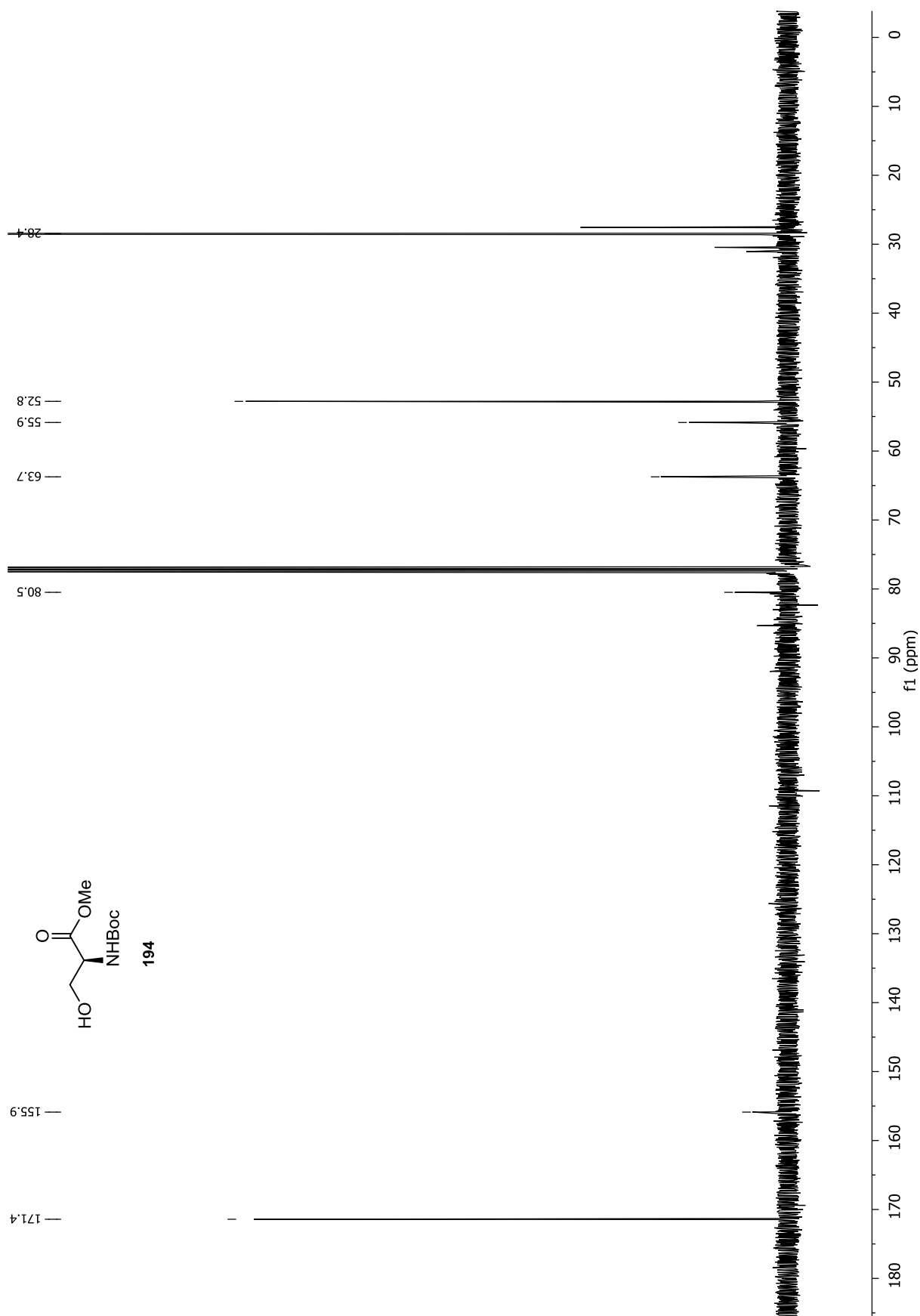


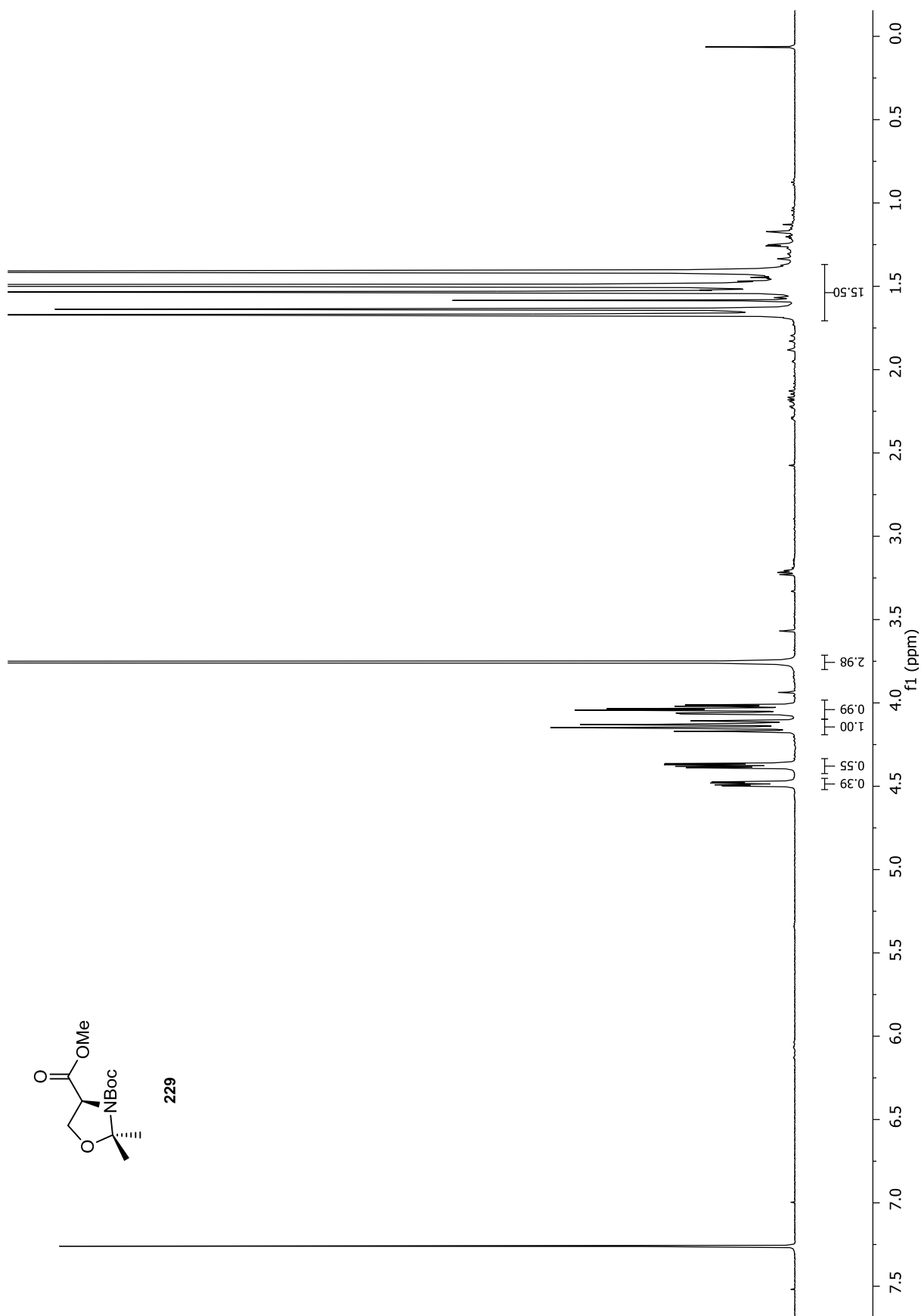
Anhang

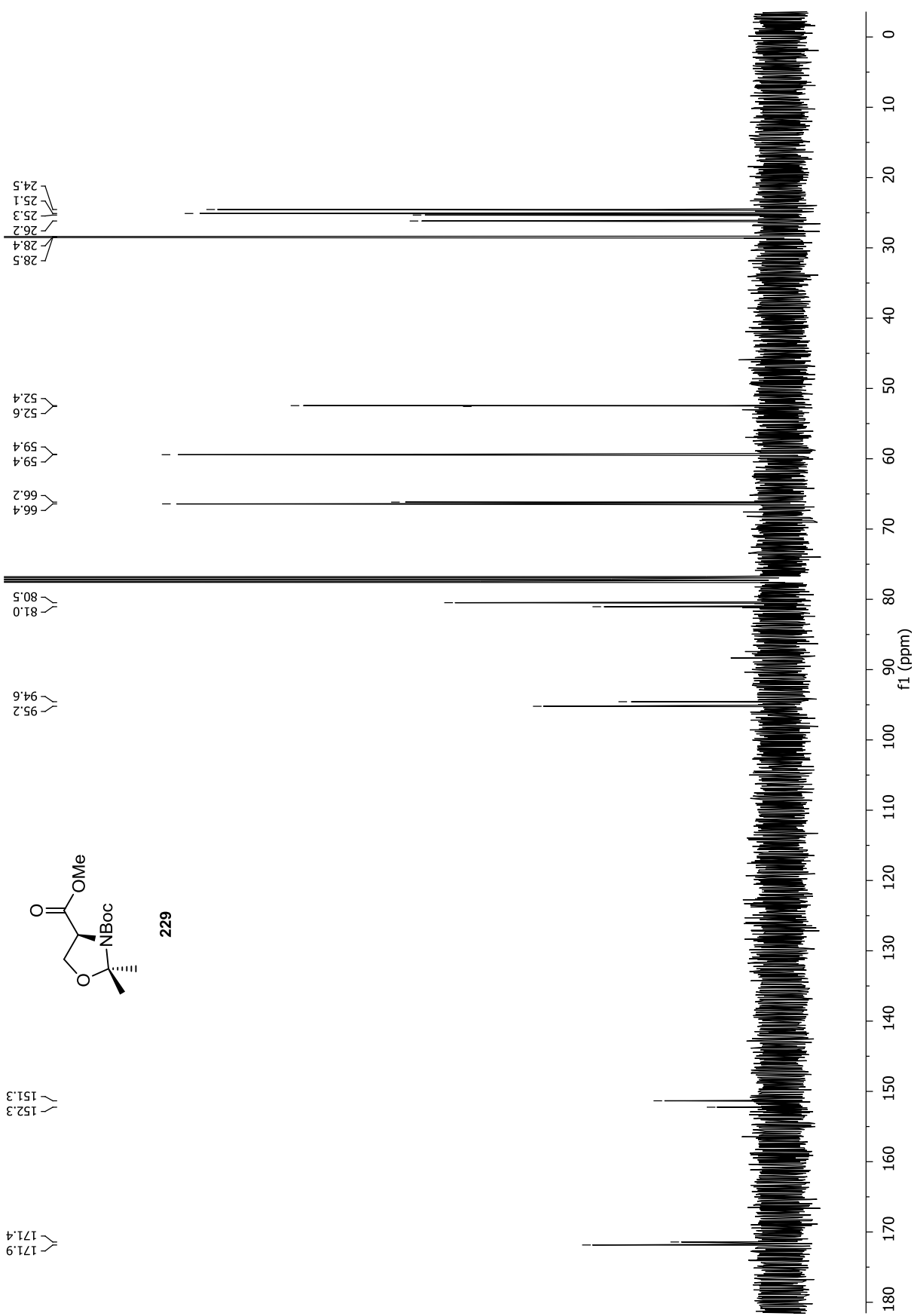


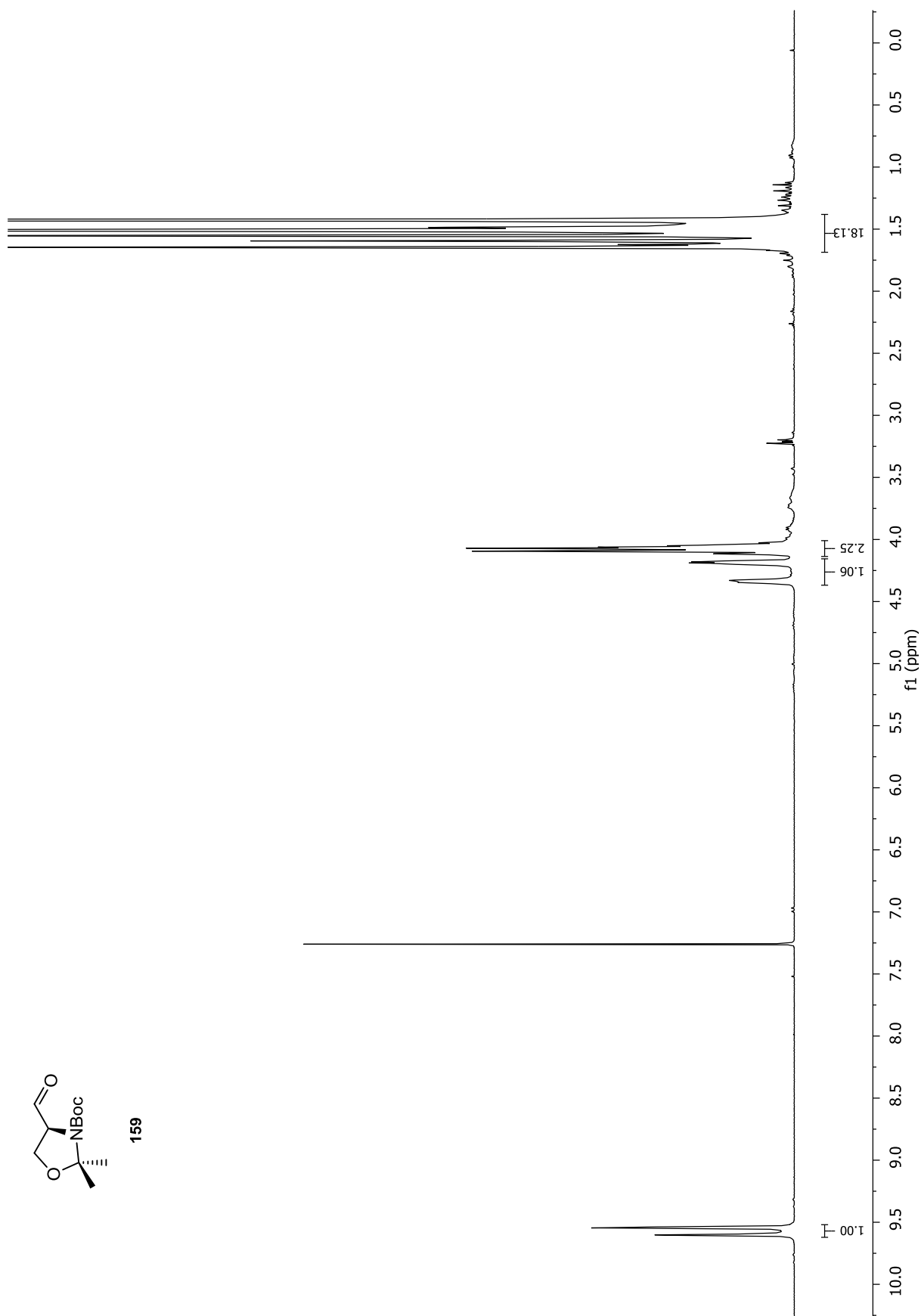


Anhang

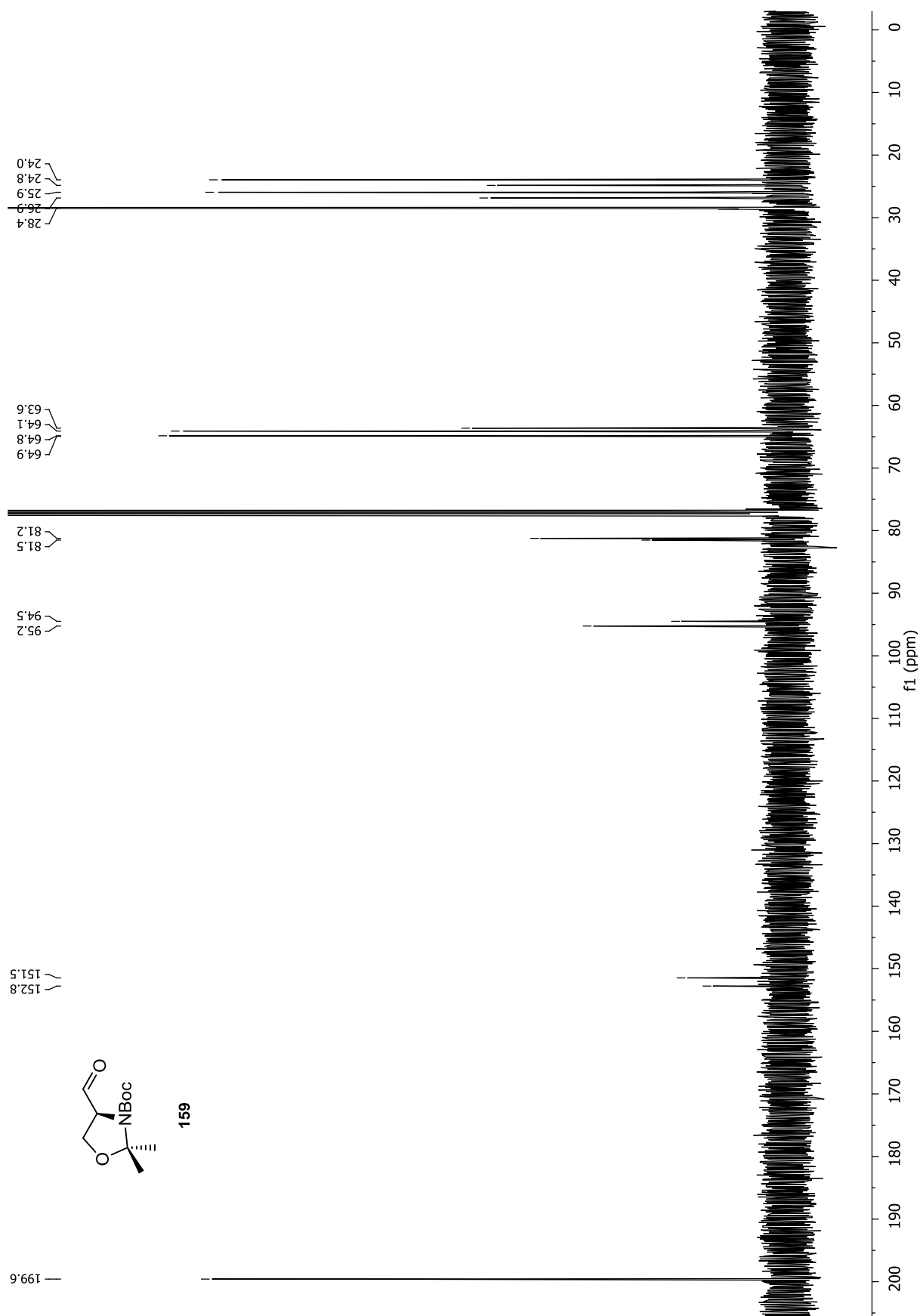


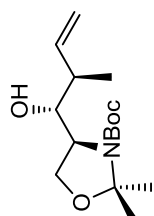




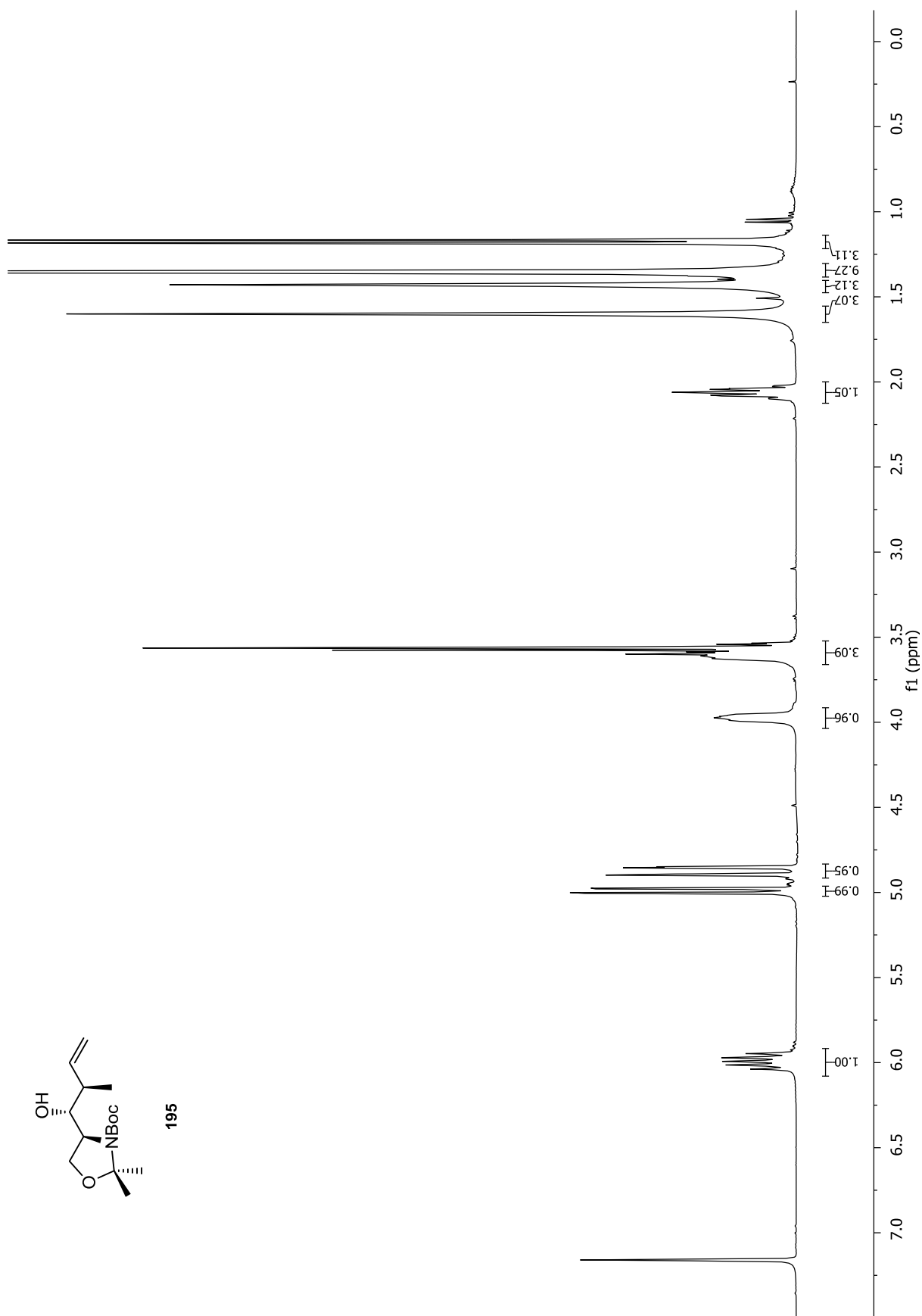


Anhang

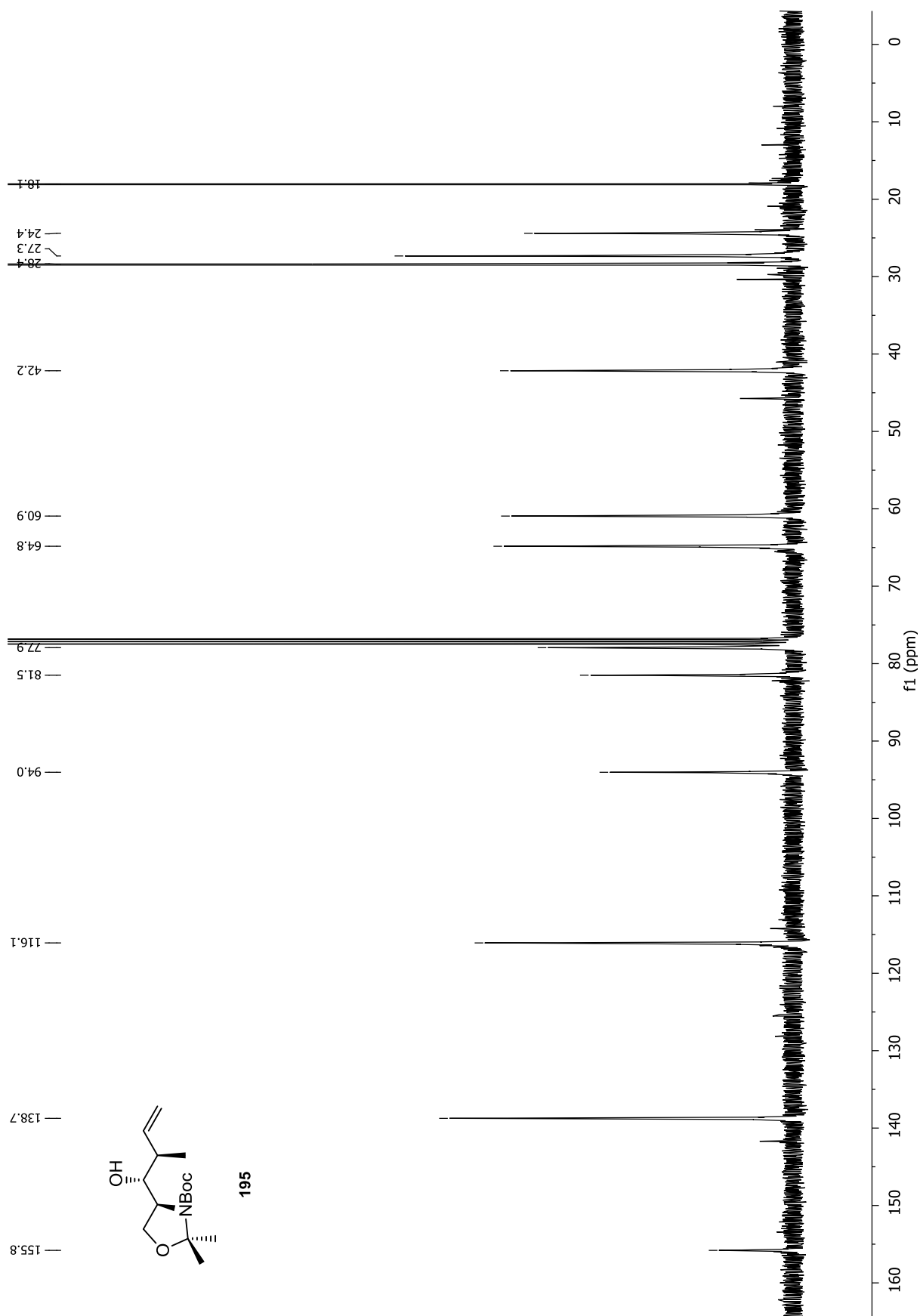


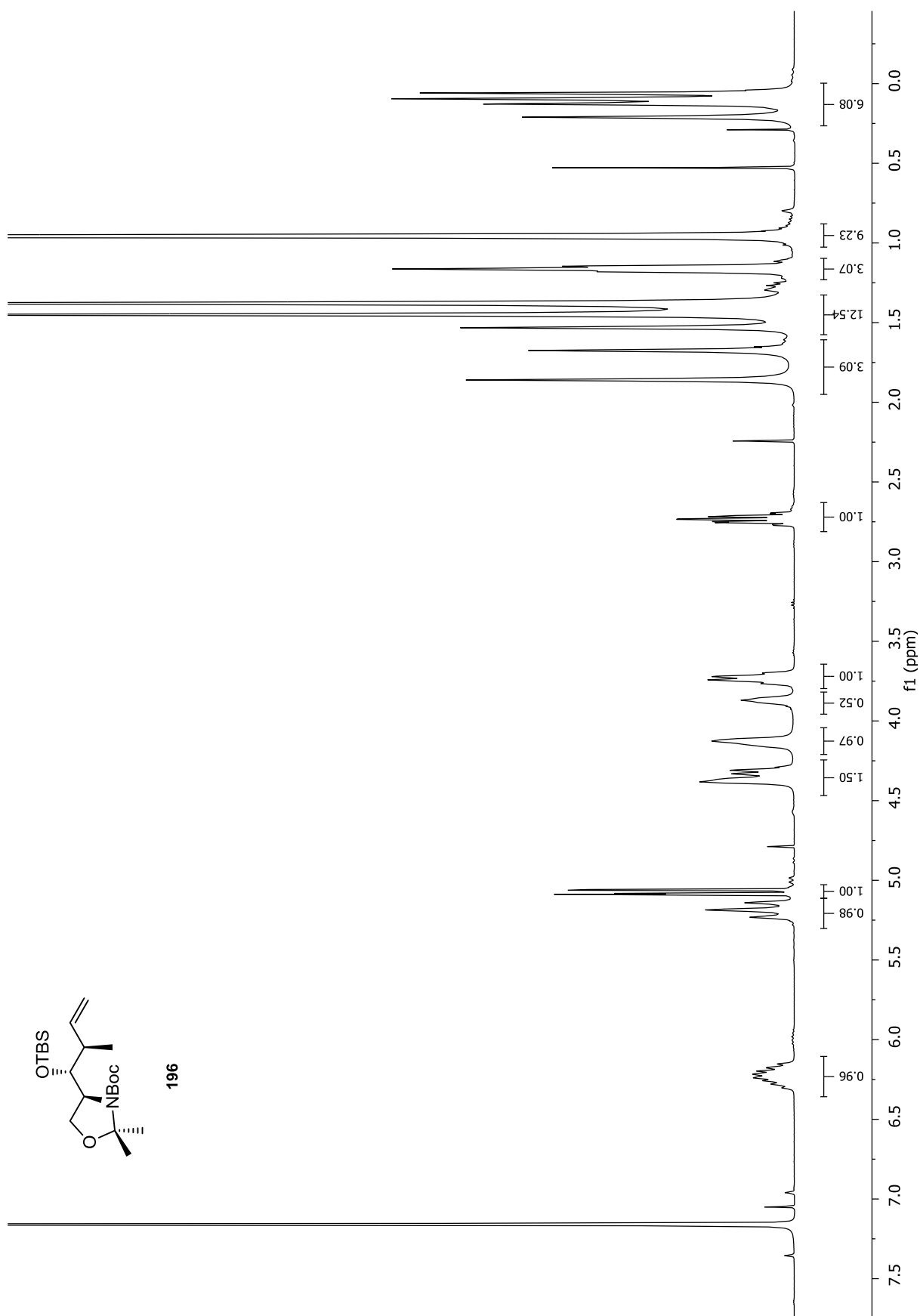


195

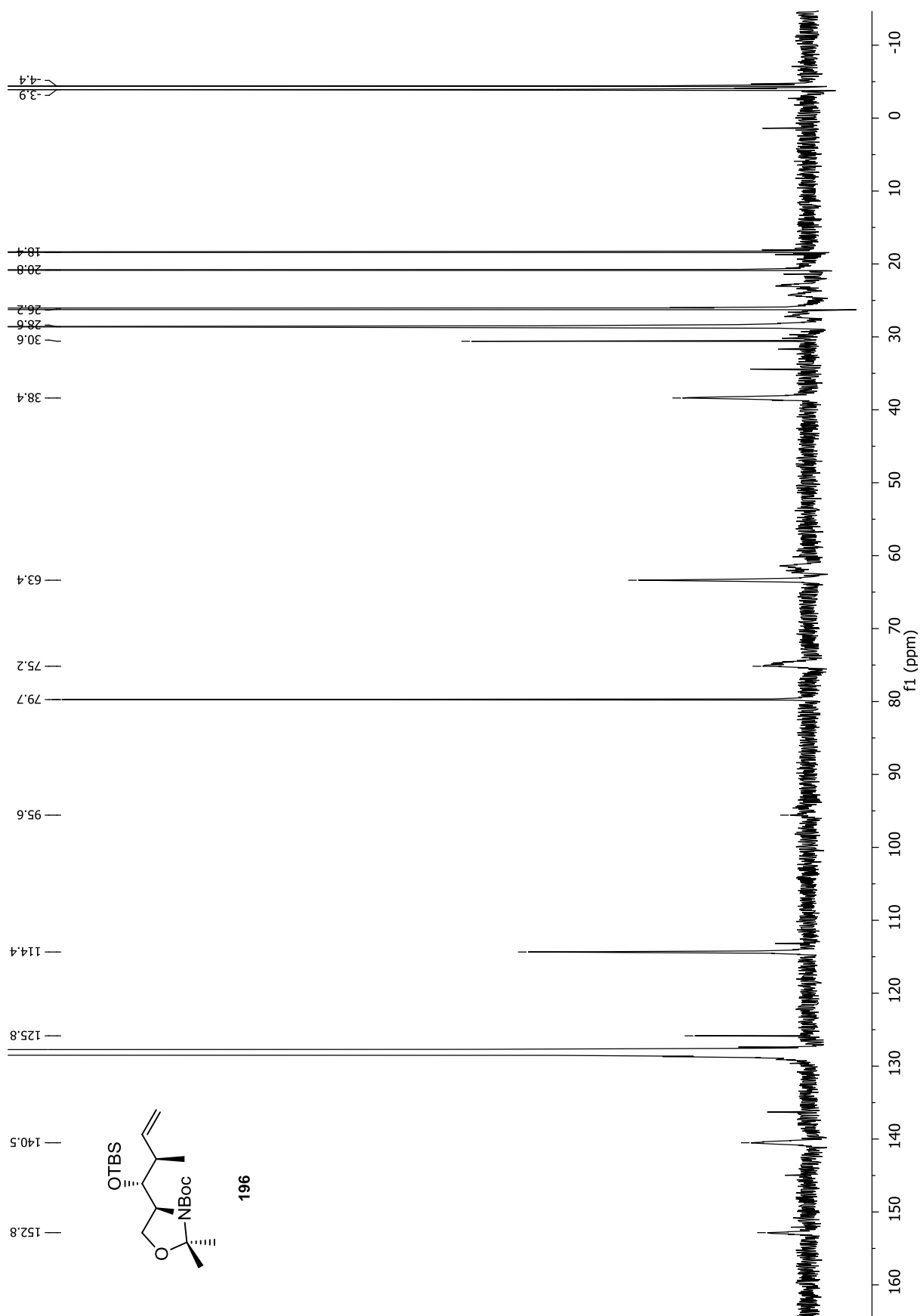


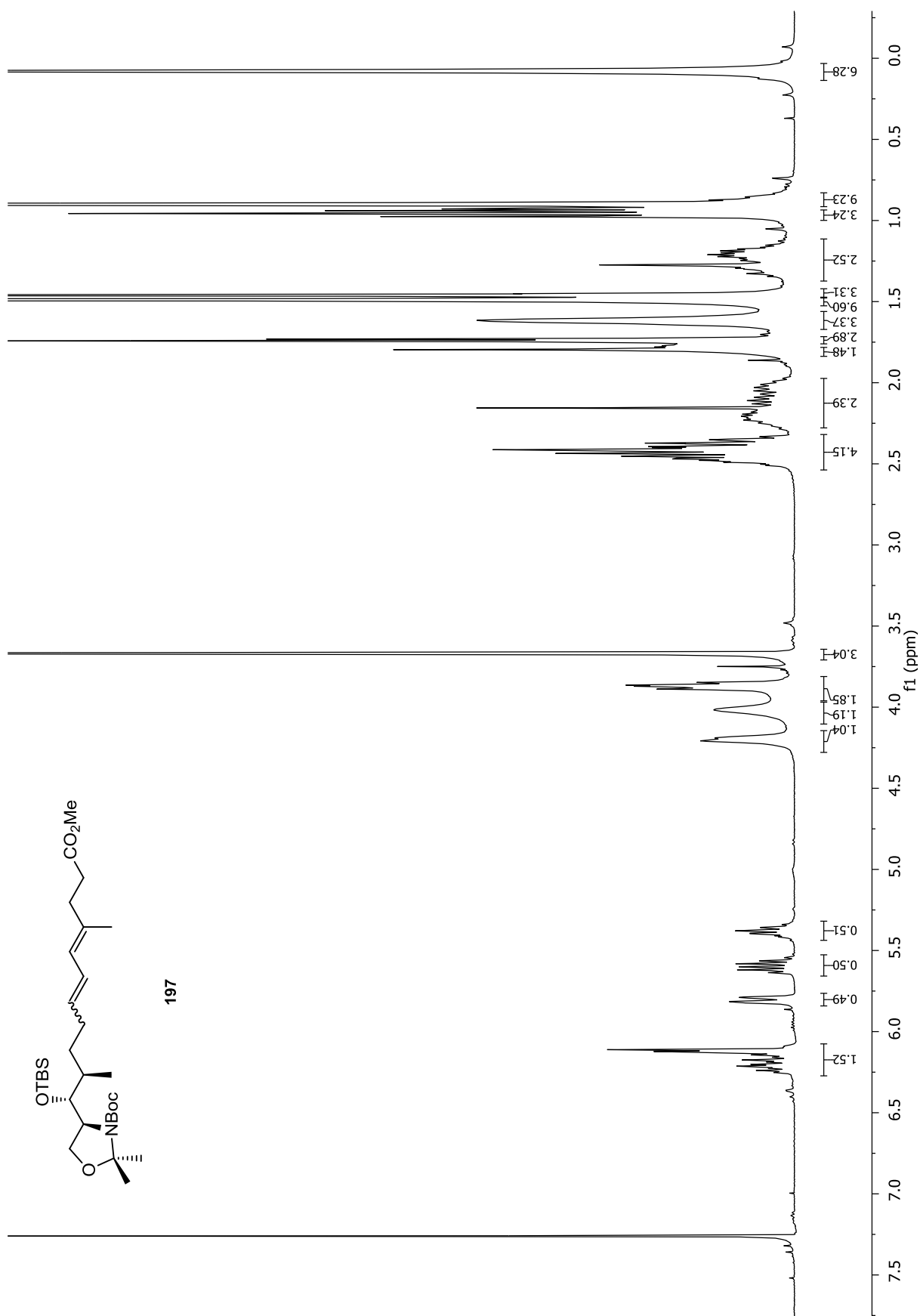
Anhang



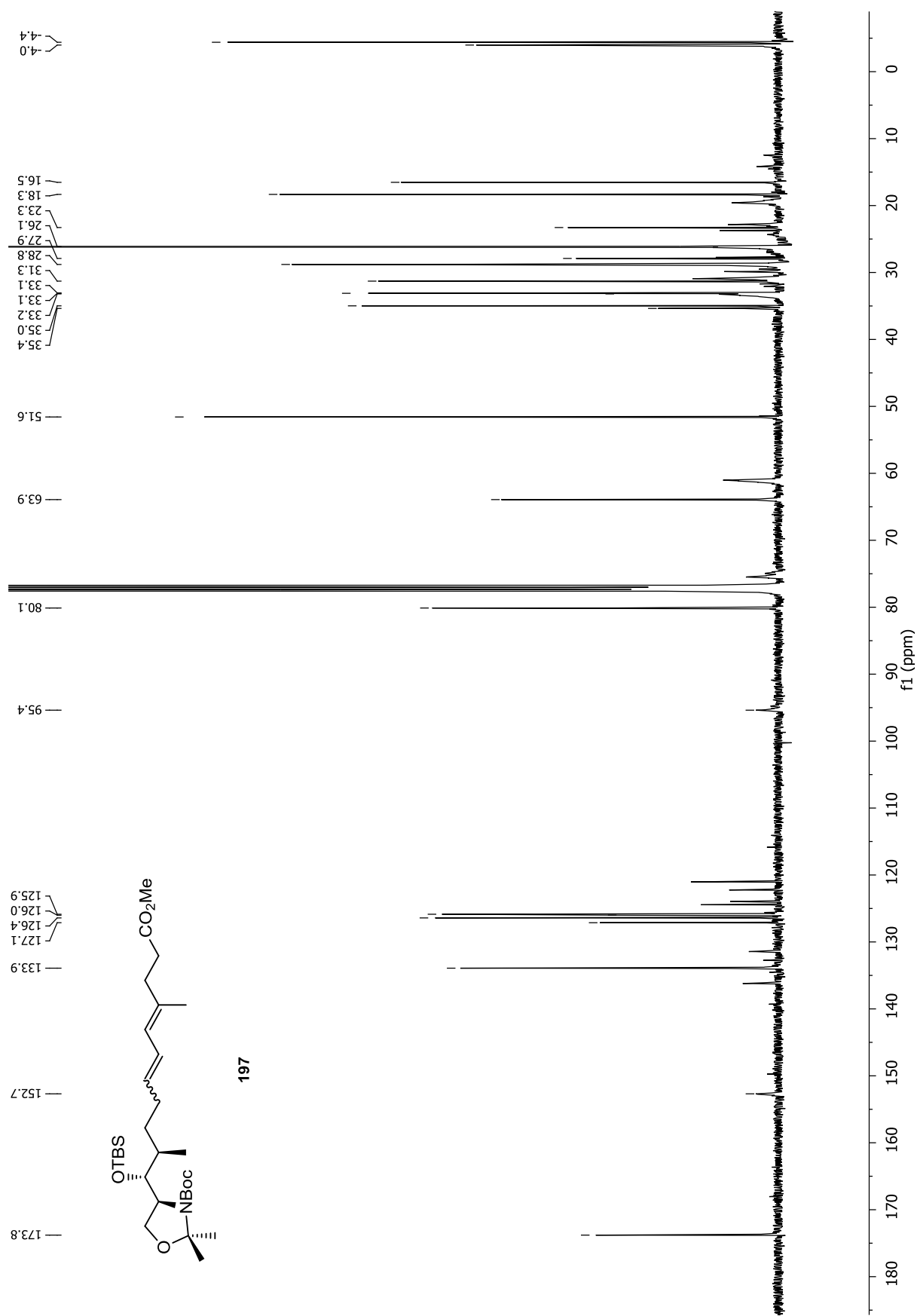


Anhang





Anhang



Lebenslauf

Bettina Karin Werner

Master of Science (MSc)

Geboren am 31.10.1988 in Meran (Italien)

Ausbildung

- | | |
|----------------|--|
| Seit Nov. 2012 | Promotionsstudentin an der Universität Hannover <ul style="list-style-type: none">▪ Durchführung im Arbeitskreis von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für organische Chemie▪ Titel: „Studien zu den Totalsynthesen von Schiglauton A und Antalam A.“ |
| 2010 - 2012 | Masterstudium der Chemie an der Universität Wien <ul style="list-style-type: none">▪ Masterarbeit unter der Anleitung von Dr. Margit Cichna-Markl im Institut für analytische Chemie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Lebensmittelchemie und Toxikologie, sowie der Medizinischen Universität Wien▪ Titel: „Analyse der Auswirkung lebensmittelrelevanter Substanzen auf die DNA-Methylierung mittels hochauflösender Schmelzkurvenanalyse“▪ Abschluss: „mit Auszeichnung bestanden“ |
| 2007 - 2010 | Bakkalaureatsstudium der Chemie an der Universität Wien <ul style="list-style-type: none">▪ Bachelorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Doris Marko, Institut für Lebensmittelchemie und Toxikologie▪ Thema „Untersuchungen zur Modulation der DNA-Methylierung in humanen Kolonkarzinomzellen“ |
| 2002 - 2007 | Realgymnasium Meran |
| 1999 - 2002 | Mittelschule Lana |
| 1994 - 1999 | Volksschule Tschermms |

Wissenschaftliche Präsentationen

- 2015 Poster Präsentation im Rahmen der ESF-COST Konferenz „Natural Products: From Genome Mining to Chemical Synthesis“ in Leiden, Niederlande
- 2016 Poster Präsentation im Rahmen des Leibniz Symposiums „Inspiration from Biology and Chemistry“ in Hannover, Deutschland

Publikationen

S. Paireder, B. Werner, J. Bailer, W. Werther, E. Schmid, B. Patzak, M. Cichna-Markl
„Comparison of protocols for DNA extraction from long-term preserved formalin fixed tissues.“, *Anal Biochem.* **2013**, *439*, 152–160.