

# Studien zur Totalsynthese der Cebulactame A1 und A2

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

Zur Erlangung des Grades  
Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
genehmigte Dissertation

von

*Egor Geist, M.Sc.*

2017

Referent: Professor Dr. Andreas Kirschning  
Korreferent: Professor Dr. Markus Kalesse  
Tag der Promotion: 24.11.2017

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2013 bis Juli 2017 unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

*Meiner Ehefrau Laura und  
meinen Eltern Olga und Wladimir in Dankbarkeit*

# Zusammenfassung

*Egor Geist*

## Studien zur Totalsynthese der Cebulactame A1 und A2

Schlagwörter: Totalsynthese, Marine Naturstoffe, Stille-Kreuzkupplung, Diels-Alder-Cycloaddition, Hochdruck-Synthese, Übergangsmetall-katalysierte Zyklisierung, Chroman-Synthese, Baeyer-Villiger-Oxidation

Die Cebulactame A1 und A2 wurden nach Fermentation aus dem Bakterium *Saccharopolyspora cebuensis* isoliert und gehören zu den marinen Naturstoffen. Sie bestehen aus einem dreizehngliedrigen Makrolacton, welches ein Chroman-Strukturmotiv enthält. Darüber hinaus führen sie jeweils fünf Chiralitätszentren und verfügen über eine Olefinfunktion, welche bei Cebulactam A1 *Z*-konfiguriert und bei Cebulactam A2 *E*-konfiguriert, ist.

In der vorliegenden Dissertation, wurde eine Fragmentsynthese auf dem Weg zur Totalsynthese der Cebulactame A1 und A2 entwickelt. Die stereoselektive Synthese der Fragmente, erfolgte unter Verwendung diastereoselektiver Aldolreaktionen und einer Evans-Saksena-Reduktion.

Zu den synthetisierten Verbindungen gehören ein  $\delta$ -Hydroxyalkin, welches in einem Folgeschritt mittels einer Wolfram-katalysierten Zyklisierung, zum Dihydropyran isomerisiert wurde. Neben der Wolfram-katalysierten Zyklisierung, welche auf terminale Alkine beschränkt ist, wurde eine Gold-katalysierte Zyklisierung an substituierten Alkinen, durchgeführt.

Das Chroman-Strukturmotiv wurde auf zwei Wegen über eine Diels-Alder-Cycloaddition aufgebaut. Hierfür wurde unter anderem ein Dien verwendet, welches über eine Stille-Kreuzkupplung ausgehend von einem Dihydropyran synthetisiert wurde.

In Ergänzung dazu, wurde die Diels-Alder-Cycloaddition mit einem Dihydropyran als Dienophil und Cumalinsäuremethylester als Dien durchgeführt. Diese Reaktion fand nur unter Verwendung einer hydraulischen Presse, bei Drücken von bis zu vierzehn Tausend Bar, statt. Dabei konnte, ausgehend von Dihydropyranen, nach Retro-Diels-Alder-Cycloaddition und Oxidation ein neuer, allgemeiner Zugang zu mehrfach substituierten Chromanen entwickelt werden.

Im Folgenden wurden die Chromane durch eine chemoselektive Iodierung, sowie eine Baeyer-Villiger-Oxidation zum Phenol modifiziert und damit die den Cebulactamen entsprechenden Funktionalitäten am Aromaten installiert.

## Abstract

*Egor Geist*

### Studies towards the total synthesis of Cebulactams A1 und A2

Keywords: total synthesis, marine natural products, Stille-crosscoupling, Diels-Alder-cycloaddition, synthesis under high-pressure conditions, transition metal-catalysed cyclisation, chromane synthesis, Baeyer-Villiger-oxidation

During their studies on the marine bacterium strain of the genus *Saccharopolyspora cebuensis*, Hentschel *et al.* identified two new natural products which were named Cebulactam A1 and A2. Cebulactams A1 and A2 are thirteen-membered macrolactams with a unique six-membered cyclic ether that connects the aromatic ring system to the highly functionalised polyketide carbon chain. The carbon chain bears five stereogenic centers and one double bond which is *Z*-configured in Cebulactam A1 and is *E*-configured in Cebulactam A2.

In the course of this thesis, different methods were applied for the synthesis of complex intermediates (eastern as well as western fragments) and their coupling. The stereoselective synthesis of the western fragment, bearing three of the five stereogenic centers, was accomplished through application of diastereoselective aldol reaction followed by an Evans-Saksena reduction.

The synthesis of the six-membered cyclic ether was achieved through tungsten-catalysed cyclisation of a  $\delta$ -hydroxyalkyne. In addition to the tungsten-catalysed approach, a gold-catalysed cyclisation was developed.

Two approaches were pursued regarding the construction of the aromatic ring: The first relies on a Diels-Alder-cycloaddition of an alkyne with a diene. The second approach involves a reverse electron demand Diels-Alder-cycloaddition of a dihydropyrane with a diene. Among other approaches, the Diels-Alder-cycloadditions were carried out under high-pressure conditions, utilizing a hydraulic press. In the case of reverse electron demand Diels-Alder-cycloaddition a new method towards the synthesis of functionalized chromanes was developed. The synthesized chromanes were used in different reactions such as the chemoselective iodination and a Baeyer-Villiger-oxidation thereby installing the correct functionalities at the aromatic ring of the Cebulactams.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis und Vorbemerkungen</b>	<b>1</b>
1.1	Abkürzungsverzeichnis . . . . .	1
1.2	Vorbemerkungen . . . . .	5
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1	Marine Naturstoffe . . . . .	9
2.2	Cebulactam . . . . .	10
2.2.1	Isolierung und Strukturaufklärung . . . . .	10
2.2.2	Biosynthese der Cebulactame . . . . .	11
2.2.3	Cebulactame und verwandte Naturstoffe . . . . .	13
2.3	Weitere Chroman führende Naturstoffe . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung und Zielsetzung</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>Vorarbeiten und retrosynthetische Analyse</b>	<b>17</b>
4.1	Vorarbeiten . . . . .	17
4.1.1	Totalsynthese des Cebulactams A1 . . . . .	21
4.2	Retrosynthetische Analyse . . . . .	22
<b>5</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>24</b>
5.1	Synthese des Westfragmentes . . . . .	24
5.1.1	Synthese des Dihydropyran-Schlüsselintermediates . . . . .	24
5.1.2	Chroman-Synthese über Diels-Alder-Cycloaddition . . . . .	32
5.1.3	Chroman-Synthese über Diels-Alder-Cycloaddition unter Hochdruck- bedingungen . . . . .	39
5.2	Derivatisierung des Chroman-Strukturmotivs . . . . .	43
5.2.1	Nitrierung des Chroman-Kerns . . . . .	43
5.2.2	Übergangsmetall-katalysierte Amidierung eines Testsubstrats und Iodie- rung des Chroman-Kerns . . . . .	45
5.2.3	Baeyer-Villiger Oxidation am Chroman . . . . .	49
5.3	Synthese des Ostfragmentes . . . . .	54
5.4	Fragmentkupplung . . . . .	58
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>71</b>
6.1	Zusammenfassung . . . . .	71
6.2	Ausblick . . . . .	75
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>76</b>
7.1	Generelle Aspekte . . . . .	76

7.2	Darstellung der Verbindungen . . . . .	78
7.2.1	Verbindungen des Westfragmentes . . . . .	78
7.2.2	Verbindungen des Ostfragments . . . . .	152
7.2.3	Testreaktionen . . . . .	166
<b>8</b>	<b>Weitere analytische Daten</b>	<b>167</b>
<b>9</b>	<b>Kristallographische Daten und Spektrenanhang</b>	<b>179</b>
9.1	Kristallographische Daten . . . . .	179
9.1.1	Kristallographische Daten Verbindung <b>95</b> . . . . .	179
9.1.2	Kristallographische Daten Verbindung <b>245</b> . . . . .	185
9.2	Spektrenanhang . . . . .	191



# 1 Abkürzungsverzeichnis und Vorbemerkungen

## 1.1 Abkürzungsverzeichnis

#	Eintrag mit der Nummer
%	Prozent
°C	Grad Celsius
Äq	Äquivalent
Ac	Acetyl
AHBA	3-Hydroxyaminobenzoesäure
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
cp	Cyclopentadienyl
CPBA	Peroxibenzoesäure
CSA	Camphersulfonsäure
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Tag/-e
DABCO	Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Di <i>is</i> obutylaluminiumhydrid
DIPEA	Di <i>is</i> opropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

DMP	Dess-Martin-Periodinan
DPPH	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
DTBBP	4,4-Di- <i>tert</i> -butylbiphenyl
ESI	Elektronenspray-Ionisation
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
Et	Ethyl
g	Gramm
h	Stunde/-n
$h\nu$	Bestrahlung mit Licht
Hal	Halogen-Atom
HMDS	Hexamethyldisilazan
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<i>J</i>	Skalare Kopplungskonstante
L	Ligand
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LC	Liquid Chromatography
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar (mol/L)
Me	Methyl
mg	Milligramm
min	Minute/-n
mL	Milliliter
mmol	Millimol

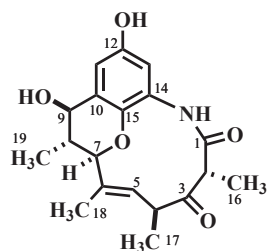
---

MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle (Reaktion unter Mikrowellenstrahlung)
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear Overhauser Effect
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OAc	Acetat
OTf	Trifluormethansulfonyl
PE	Petrolether
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
PKS	Polyketid-Synthase
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Py	Pyridin
R	organischer Rest
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
<i>s</i>	sekundär
<i>sec</i>	sekundär
<i>t</i>	tertiär
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär

TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	tri- <i>iso</i> -Propylsilyl
TMS	Triethylsilyl
tol	tolyl
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
VMAR	vinyloge Mukaiyama Aldolreaktion
W	Leistung in Watt

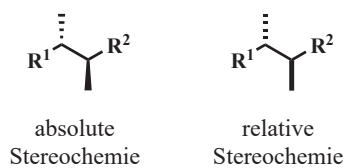
## 1.2 Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Moleküle in der nachfolgenden Synthese folgt nicht den IUPAC-Regeln und orientiert sich an der im Folgenden dargestellten Nummerierung am Cebulactam A1 (1).



Cebulactam A1 (1)

In Abbildungen und Schemata werden zur Darstellung der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren Keile verwendet. Die relative Konfiguration der Chiralitätszentren wird durch die Verwendung von Balken dargestellt.

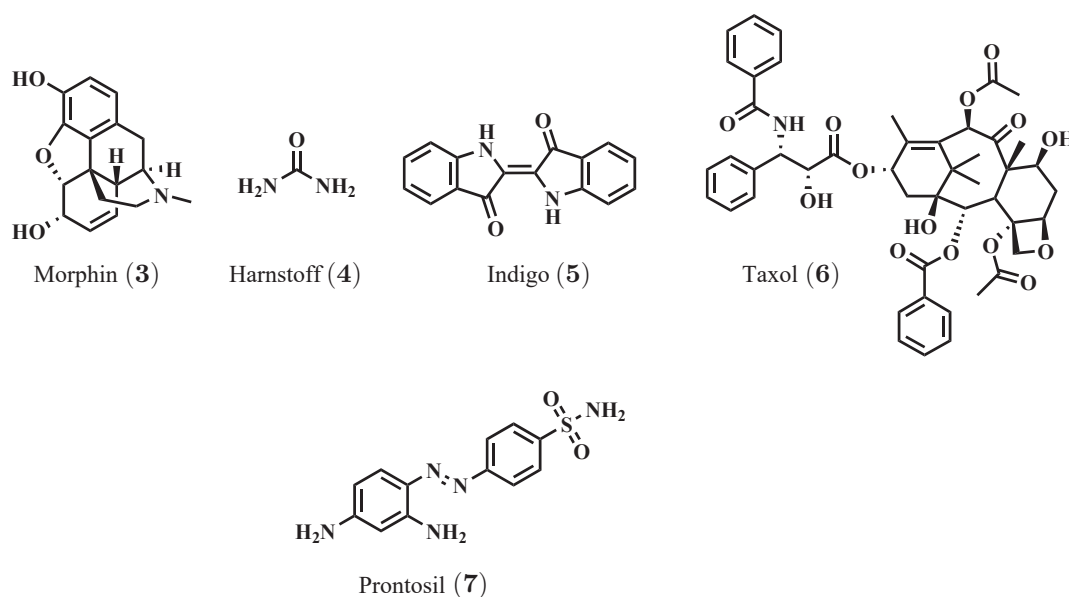


## 2 Einleitung

Mit Erfindung der Dampfmaschine und deren Weiterentwicklung durch James Watt am Ende des 18. Jahrhunderts wurde das industrielle Zeitalter eingeläutet. Wurden Güter und Waren zuvor manuell gefertigt, konnten nun maschinell industrielle Prozesse die Handarbeit ablösen. Die wachsende Nachfrage an Ressourcen und Vorprodukten wie zum Beispiel anorganischen und organischen Farbpigmenten, forderte die Gründungen neuer Wissenschafts- und Industriezweige. Kommerziell genutzte organische Verbindungen wie Opiate (z.B. Morphin (**3**)) oder Farbstoffe wurden zunächst aus Pflanzen, oder im Falle der Farbstoffe auch aus anderen Quellen wie Steinkohleteer, gewonnen. Mitte des 19. Jahrhunderts entstanden so die ersten chemischen Unternehmen wie Merck, Sandoz, BASF oder Bayer.

Mit der Harnstoff-Synthese 1828 gelang Wöhler die: "Künstliche Erzeugung eines organischen, und zwar sogenannten animalischen, Stoffes aus unorganischen Stoffen".<sup>1</sup> Heute wird dieses Ereignis als Gründung der organischen Chemie bewertet. Es sollte jedoch ein langer Weg von Wöhlers Synthese des Harnstoffs (**4**), bis zur Synthese eines komplexen Naturstoffs wie Taxol (**6**) werden.

Die Synthese eines vermeintlich einfachen Moleküls wie Indigo (**5**), gelang erst 1870 durch Adolf von Baeyer.<sup>2</sup> Es dauerte weitere zwanzig Jahre, bis BASF ein unter kommerziellen Aspekten nützlichere Syntheseverfahren für Indigo entwickeln sollte. Mit der Produktion von Indigo war bewiesen, dass die organische Synthese einen alternativen Zugang zur industriellen Produktion organischer Verbindungen aus Pflanzen oder anderen natürlichen Quellen bieten kann.



**Abbildung 1.** Struktur von Morphin (**3**), Harnstoff (**4**), Indigo (**5**), Taxol (**6**), Prontosil (**7**).

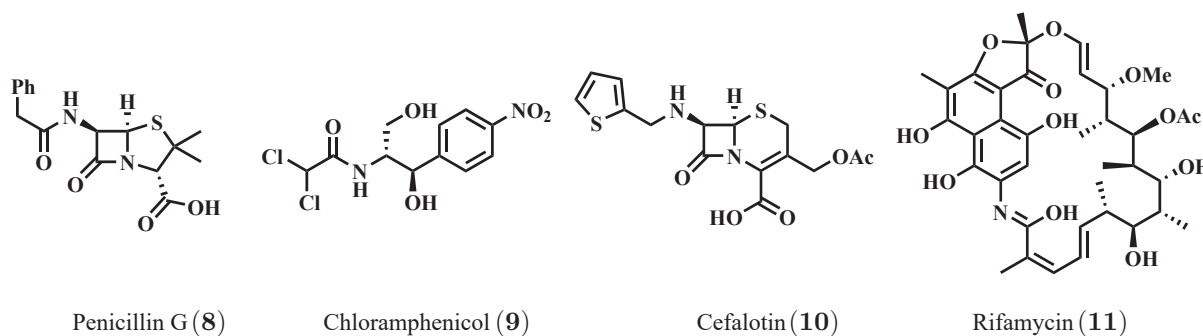
<sup>1</sup>F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253-256.

<sup>2</sup>A. Baeyer, A. Emmerling, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1870**, 3, 514-517.

Die Farbstoff-Industrie war zugleich ein Wegbereiter der modernen Medizinalchemie und Wirkstoffforschung. Die für die Azofarben-Forschung entwickelte Diazokupplung erlaubte es, eine Vielzahl an Verbindungen herzustellen und unter therapeutischen Aspekten zu testen. Etwas das im heutigen Sinne als Screening bezeichnet werden würde. So wurde von Bayer das Sulfonamid-Antibiotikum Prontosil (**7**) entdeckt und damit auch die Klasse der Sulfonamide als pharmazeutisch aktive Verbindungen.<sup>3</sup>

Neben der Verbindungsklasse der Sulfonamide begann am Anfang des 20. Jahrhunderts die Entdeckung und Erforschung der Phagentherapie zur Behandlung krankheitsverursachender bakterieller Infektionen.<sup>4</sup> Durch die (Wieder)-Entdeckung des Penicillins durch Sir Alexander Fleming<sup>5</sup> wurde die Phagentherapie westlich des späteren Eisernen Vorhangs abgelöst.

Mit der Kommerzialisierung des Penicillins begann das sogenannte "goldene Zeitalter" der Antibiotika.<sup>6</sup> Damit rückten ab Mitte des 20. Jahrhunderts neben rein synthetischen organischen Wirkstoffen (z.B. Sulfonamide) Naturstoffe und deren Derivate (Abbildung 2) stärker in den Vordergrund.



**Abbildung 2.** Ausgewählte Antibiotika.

Naturstoffe können tierischen (z.B. Epibatidin, Purpur), pflanzlichen und mikrobiellen Ursprungs sein. Im Folgenden zeigt die Geschichte der Entdeckung des Alkaloids Epibatidin (**12**) durch Daly *et al.*<sup>7</sup> exemplarisch, welche Schwierigkeiten mit der Entdeckung neuer Naturstoffe einhergehen.<sup>8</sup> Auf einer Expedition in Ecuador 1974, sammelten Daly und Myers Extrakte von der Haut eines Frosches der Gattung *Epipedobates tricolor*, der unter anderem auf einer bewaldeten Kakao-Plantage habitierte. Nach Studien der gesammelten Extrakte, stellten Daly *et al.* fest, dass diese Extrakte ein möglicherweise neues (fälschlicherweise) Opioid unbekannter Struktur beinhalten. Die enthaltene Menge im Extrakt war bis dato nicht ausreichend um die Struktur näher zu untersuchen, sodass eine

<sup>3</sup>Bernd Schäfer, *Naturstoffe der chemischen Industrie*, Elsevier Verlag München, 2007.

<sup>4</sup>a.) A. Sulakvelidze, Z. Alavidze, J. G. Morris, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 649–659; b.) S. Matsuzaki, J. Uchiyama, I. Takemura-Uchiyama, M. Daibata, *Nature* **2014**, *509*, S9–S9.

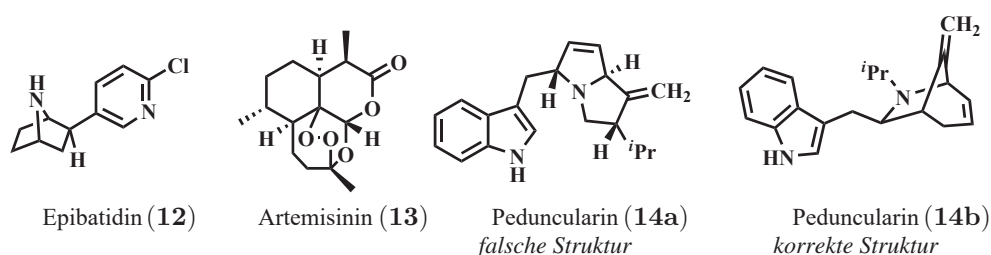
<sup>5</sup>A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 226–236.

<sup>6</sup>J. Davies, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2006**, *17*, 287–290.

<sup>7</sup>T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475–3478.

<sup>8</sup>J. W. Daly, H. Martin Garraffo, T. F. Spande, M. W. Decker, J. P. Sullivan, M. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 131–135.

weitere Expedition an den Entdeckungsort notwendig war. Am Entdeckungsort stellten Daly *et al.* fest, dass die Frösche die zuvor im Gebiet der Kakao-Plantage habitierten, verschwunden waren. Die Frösche (ebenfalls *Epipedobates tricolor*), die auf der benachbarten Bananen-Plantage zu finden waren, produzierten das Alkaloid nicht, was Daly auf die unterschiedlichen Ernährungssituationen zurückführte. Erst mehr als fünfzehn Jahre später war die Sensitivität der NMR-Spektrometer (500 MHz) ausreichend, um die 1974 erhaltenen Extrakte (im Mikrogramm Maßstab) näher zu untersuchen und die Struktur des Epibatidins (**12**) aufzuklären.<sup>8</sup> Nach der Strukturaufklärung konnte das Epibatidin (**12**) synthetisiert werden um es für weitere Studien verfügbar zu machen.<sup>9</sup>



**Abbildung 3.** Struktur des Epibatidins, Artemisinins und Peduncularins.

Das Beispiel Epibatidin (**12**) zeigt: Fällt die natürliche Quelle aus, kann ein neuentdeckter Naturstoff für weitere Studien nur mittels Totalsynthese zur Verfügung gestellt werden. Auf der anderen Seite gibt es Naturstoffe wie das Artemisinin (**13**), welches aus der kultivierten Pflanze *Artemisia annua* im industriellen Maßstab gewonnen und in der Malaria-Therapie eingesetzt wird.<sup>10</sup> Ernteauffälle, zum Beispiel durch Erkrankung der Pflanze oder Überschwemmungen im Anbaugebiet, können dazu führen, dass das Artemisinin nicht mehr in ausreichender Menge verfügbar ist. Ein synthetischer Zugang zu einem Naturstoff sichert damit dessen Verfügbarkeit.

Neben der Zurverfügungstellung eines Naturstoffs erfüllt die Totalsynthese auch weitere Aufgaben, wie zum Beispiel die Verifizierung der vorgeschlagenen Struktur eines Naturstoffs. Im Falle des Peduncularins wurde von Bick *et al.* die Struktur (**14a**) vorgeschlagen.<sup>11</sup> Später wurde von Hesse *et al.* gezeigt, dass die Verbindung (**14b**) die korrekte Struktur des Peduncularins zeigt (Abbildung 3).<sup>12</sup> Neben der Konstitutionsisomerie kann durch eine Totalsynthese auch die Stereochemie eines Naturstoffs endgültig aufgeklärt werden. Insgesamt ist das Ziel einer Totalsynthese die Strukturverifizierung und die synthetische zur Verfügungsstellung eines aus einer natürlichen Quelle erhaltenen Naturstoffs, um damit den Zugang für weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel die Untersuchung der Struktur-Aktivitätsbeziehung, zu ermöglichen.

<sup>9</sup>C. A. Broka, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3251–3254.

<sup>10</sup>D. Chaturvedi, A. Goswami, P. Pratim Saikia, N. C. Barua, P. G. Rao, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 435–454.

<sup>11</sup>I. R. C. Bick, J. B. Bremner, N.W. Preston, I. C. Calder, *J. Chem. Soc.* **1971**, *95*, 1155–1156.

<sup>12</sup>H.-P. Ros, R. Kyburz, N. W. Preston, R. T. Gallagher, I. R. C. Bick, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 481–487.



## 2.1 Marine Naturstoffe

Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen, zum Beispiel für die Arzneimittelforschung, wurde die Mehrzahl der heute bekannten Naturstoffe aus tierischen, pflanzlichen oder mikrobiellen terrestrischen Quellen isoliert. Schwieriger zugänglich sind Naturstoffe, die beispielsweise in marinen Mikroorganismen, Plankton, Schwämmen, Algen und anderen Organismen im marinen Raum zu finden sind. Obwohl in der Regel lediglich küstennahes Gewässer untersucht werden kann, wurden seit 1965, etwa 25700 marine Naturstoffe entdeckt. Allein im Jahr 2014 wurden 1378 neue marine Naturstoffe isoliert und charakterisiert.<sup>13</sup>

Viele der marinen Naturstoffe verfügen über ungewöhnliche Struktur motive und verhelfen dem produzierenden Organismus beispielsweise zu molekularen Abwehrmechanismen. Der Schwamm *Discodermia Calyx* lebt in Symbiose mit dem marinen Bakterium *Candidatus Entotheonella sp.* Das Bakterium produziert den 1986 isolierten, zytotoxischen Naturstoff Phosphocalyculin A (**15**), welcher eine Pyrophosphat-Gruppe führt und so über einen Phosphorylierungs/Dephosphorylierungs-Mechanismus verfügt. Es wird vermutet, dass der sessile Wirtsschwamm den Naturstoff somit als chemischen Kampfstoff verwendet.<sup>14</sup>

Neben zytotoxischen Substanzen, wie Phosphocalyculin A (**15**), lassen sich im marinen Raum weitere ungewöhnliche Naturstoffe mit bis dato unbekanntem Leitstrukturen finden. Das Cinanthrenol A (**16**) ist das erste Beispiel für ein Phenanthren führendes Steroid.<sup>15</sup>

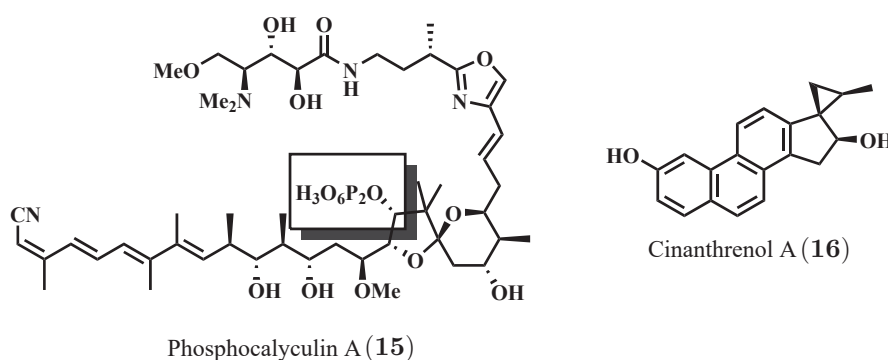


Abbildung 4. Beispiele für marine Naturstoffe.

<sup>13</sup>J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 382–431.

<sup>14</sup>T. Wakimoto, Y. Egami, Y. Nakashima, Y. Wakimoto, T. Mori, T. Awakawa, T. Ito, H. Kenmoku, Y. Asakawa, J. Piel, I. Abe, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 648–655.

<sup>15</sup>K. Machida, T. Abe, D. Arai, M. Okamoto, I. Shimizu, N. J. De Voogd, N. Fusetani, Y. Nakao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1539–1541.

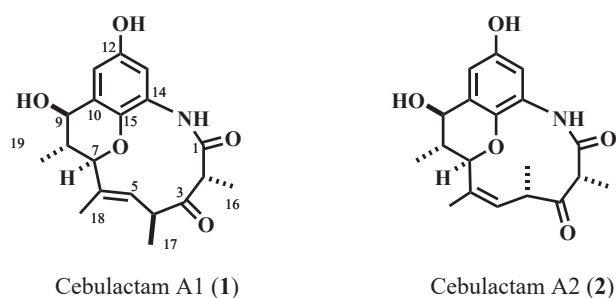
## 2.2 Cebulactam

### 2.2.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Im Jahr 2008 wurde von Hentschel *et al.* die Entdeckung eines neuen Bakterienstamms der Spezies *Saccharopolyspora cebuensis* kommuniziert. Das bis dato unbekannte Actinomycet wurde aus einem Schwamm der Spezies *Haliclona sp.* isoliert, welcher vor der philippinischen Insel Cebu gesammelt wurde.<sup>16</sup> Somit handelt es sich bei *Saccharopolyspora cebuensis* um ein marines Bakterium, welches in Symbiose mit einem Wirtsschwamm lebt.

*Saccharopolyspora cebuensis* ist ein Gram-positives Bakterium, welches unter aeroben Bedingungen in einem Medium mit 25 prozentigem Salzanteil, kultiviert werden kann.<sup>16</sup> Nach Kultivierung im Salzwassermedium und zwölf-tägiger Inkubation bei 30 °C wurden von Hentschel *et al.* die Cebulactame A1 (**1**) und A2 (**2**) in einer Menge von 5.1 Milligramm (**1**) beziehungsweise 4.1 Milligramm (**2**) aus etwa fünf Litern Medium erhalten.<sup>17</sup>

Die Strukturaufklärung der bis dahin unbekannten Cebulactame erfolgte mittels NMR-Spektroskopie und führte zu den Strukturen (**1**) und (**2**) (Abbildung 5).<sup>17</sup> Ein starkes Kreuz-Signal zwischen H-7 und C-15 im <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HMBC-Korrelationsspektrum im Zusammenspiel mit den chemischen Verschiebungen an C-7 und C-11, führten zur Aufklärung des Pyran-Ringes als einem Teil der Struktur. Die relative Konfiguration der Chiralitätszentren konnte mittels <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-NOESY-Experimenten bestimmt werden. Die absolute Konfiguration ist bis zum jetzigen Zeitpunkt unbekannt. Leider versäumten es die Autoren<sup>17</sup>, den spezifischen Drehwinkel für die Verbindungen (**1**) und (**2**) anzugeben. Damit muss für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren, eine erneute Inkubation des Stamms *Saccharopolyspora cebuensis*, mit nachfolgender Isolierung der Cebulactame, erfolgen.



**Abbildung 5.** Die Cebulactame A1 (**1**) und A2 (**2**).

Die Cebulactame A1 und A2 wurden auf antimikrobielle, antiparasitäre und zytotoxische Aktivität getestet und wiesen dabei keine biologische Aktivität auf.<sup>18</sup>

<sup>16</sup>S. M. Pimentel-Elardo, L. P. Tiro, L. Grozdanov, U. Hentschel, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2008**, *58*, 628–632.

<sup>17</sup>S. M. Pimentel-Elardo, T. Gulder, U. Hentschel, G. Bringmann, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6889–6892.

<sup>18</sup>S. Pimentel-Elardo, *Dissertation*, Würzburg **2008**.

## 2.2.2 Biosynthese der Cebulactame

Der Biosyntheseweg der Cebulactame A1 und A2 ist bisher nicht vollständig aufgeklärt worden. Im Rahmen der Dissertation von Pimentel-Elardo<sup>16</sup> wurde das Gencluster untersucht und der nachfolgende Biosyntheseweg vorgeschlagen (Abbildung 6). Der Aufbau des Grundgerüsts der Cebulactame erfolgt durch eine modular aufgebaute Polyketidsynthese des Typ I, welche durch Pimentel-Elardo<sup>16</sup> im Gencluster des Stammes *Saccharopolyspora cebuensis* detektiert wurde. Das PKS-Cluster wurde nicht komplett sequenziert, jedoch wurde durch Pimentel-Elardo<sup>16</sup> anhand von ASMPKS<sup>19</sup> eine Vorhersage zu der Polyketidsynthese gemacht. Diese besteht aus einem Lademodul und vier Elongationsmodulen. Die Biosynthese startet ausgehend von 3-Hydroxyaminobenzoesäure (AHBA **17**). Die einzelnen Intermediate werden durch das Acyl-Carrier-Protein (ACP), von einem Modul auf das nächste Modul übertragen. Jedes der Elongationsmodule ist in Domänen unterteilt und ist jeweils durch die Ketosynthase- (KS) und Acyltransferase-Domäne (AT) für die Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts um eine Propionat-Einheit verantwortlich. Die Domänen Ketoreduktase (KR) und Dehydratase (DH) führen zu einer Veränderung der funktionellen Gruppen am Kohlenstoffgerüst. Nachdem alle vier Elongationsmodule durchlaufen sind, wird das Intermediat vom Multienzymkomplex abgespalten und zum Laktam zyklisiert. Die Oxidation zum Hydrochinon und die Zyklisierung zum Pyran sind bezüglich des Biosyntheseweges nicht aufgeklärt, erfolgen jedoch vermutlich durch post-PKS-Transformationen.<sup>16</sup>

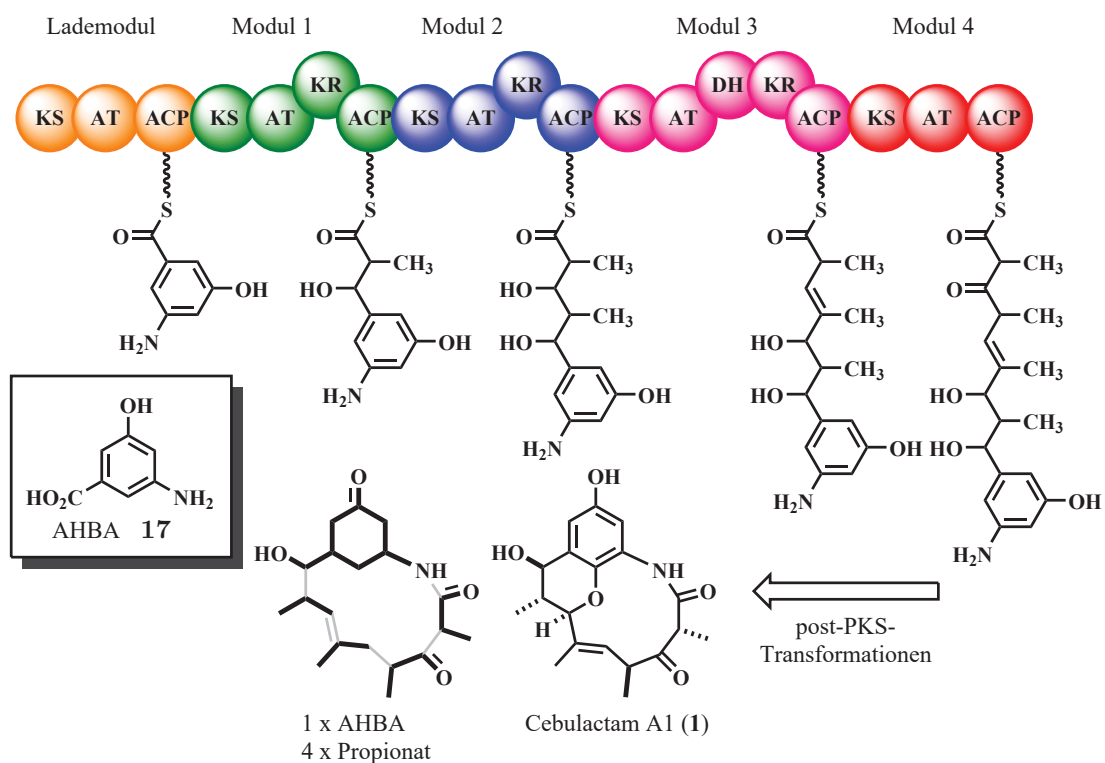
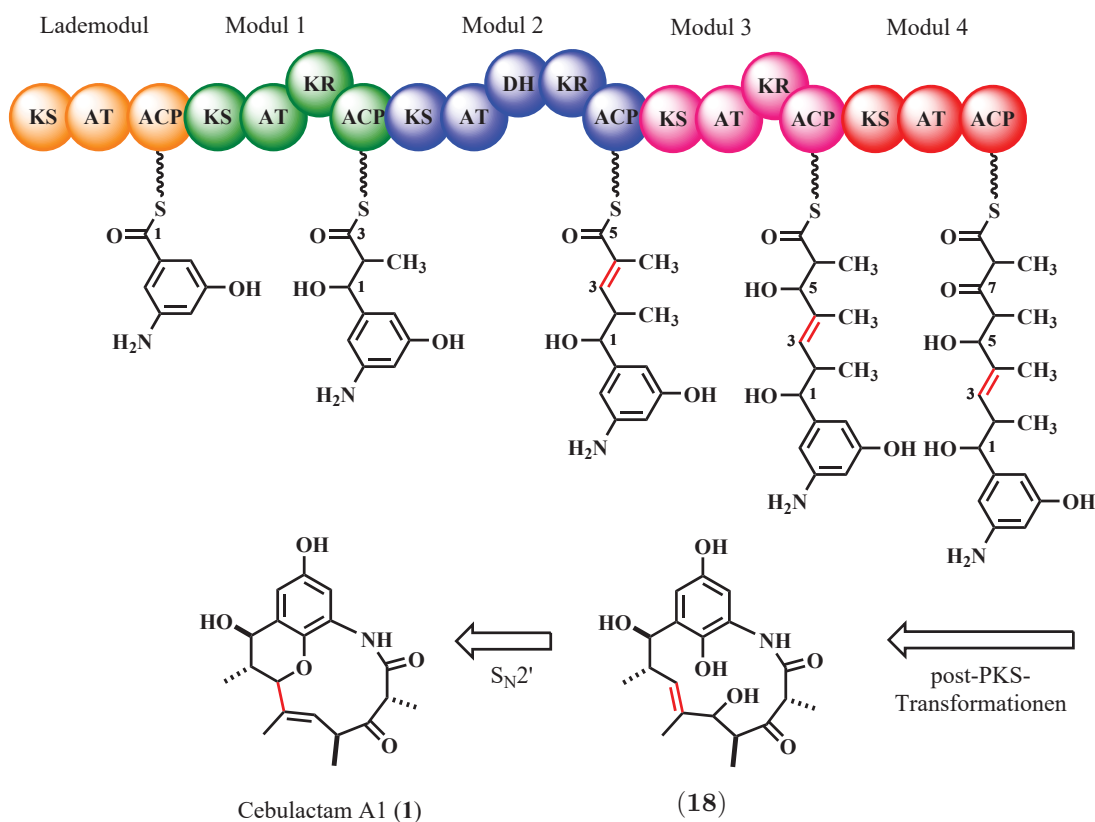


Abbildung 6. Biosyntheseweg zum Cebulactam A1 (1).

<sup>19</sup>H. Tae, E. B. Kong, K. Park, *BMC Bioinformatics*, **2007**, *8*, 327.

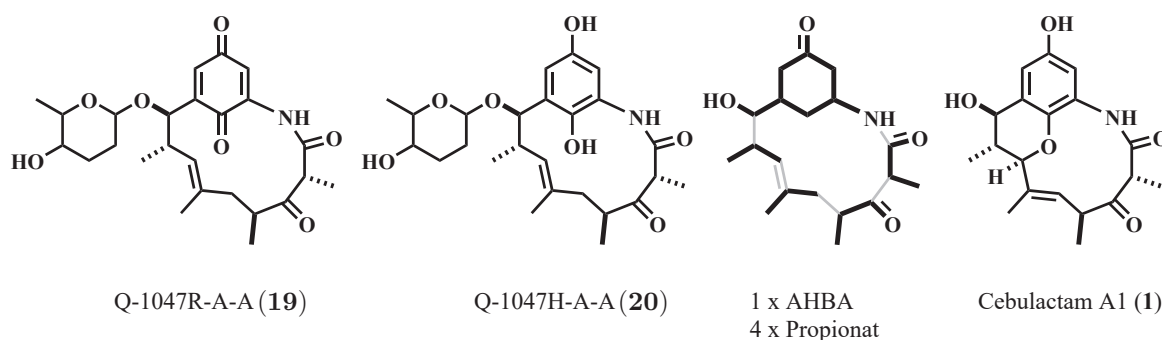
Wird der von Pimentel-Elardo vorgeschlagene Biosyntheseweg modifiziert, ergibt sich der in *Abbildung 7* gezeigte Biosyntheseweg. Dabei wird der Vorläufer (**18**) gebildet. Hierfür muss im Modul zwei eine Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 eingeführt werden. Nach post-PKS-Transformation wird der Vorläufer (**18**) erhalten, welcher nach einer  $S_N2'$ -Reaktion zum Cebulactam A1 (**1**) führen würde. Im nächsten Unterkapitel sind Naturstoffe gezeigt, die ebenfalls aus Actinomyceten isoliert wurden und mit den Cebulactamen strukturell verwandt sind. Diese Naturstoffe würden die Hypothese des Vorläufers (**18**) unterstützen, wenn deren Biosyntheseweg ähnlich wäre.



*Abbildung 7.* Alternativer Biosyntheseweg zum Cebulactam A1 (**1**).

### 2.2.3 Cebulactame und verwandte Naturstoffe

Wie im vorherigen Unterkapitel erwähnt, gibt es im Fall der Cebulactame mehrere strukturell verwandte Naturstoffe. Die Ansamakrolactame Q-1047R-A-A (**19**) und Q-1047H-A-A (**20**) wurden aus dem Actinomycet *Pseudonocardia sp. Q-1047*, einem Bodenbakterium, isoliert.<sup>20</sup> Das Kohlenstoff-Gerüst des Aglycon der Verbindungen (**19**) und (**20**) ist identisch mit dem Kohlenstoff-Gerüst der Cebulactame A1 und A2. Die Verbindungen (**19**) und (**20**) werden, ebenso wie bei den Cebulactamen, aus einer AHBA-Einheit und vier Propionat-Einheiten über einen PKS-Typ1-Biosyntheseweg zusammengesetzt.<sup>21</sup> Interessanterweise fehlt bei den Verbindungen (**19**) und (**20**) das Pyran-Strukturelement. Die Doppelbindung bei den Verbindungen (**19**) und (**20**) ist gegenüber den Cebulactamen um eine Position verschoben. Darüber hinaus wurde unter Verwendung von DPPH eine antioxidative Wirkung der Verbindungen (**19**) und (**20**), nachgewiesen. Die Cebulactame wurden darauf bisher nicht getestet. Bisher existiert eine Totalsynthese der genannten Verbindungen.<sup>22</sup>



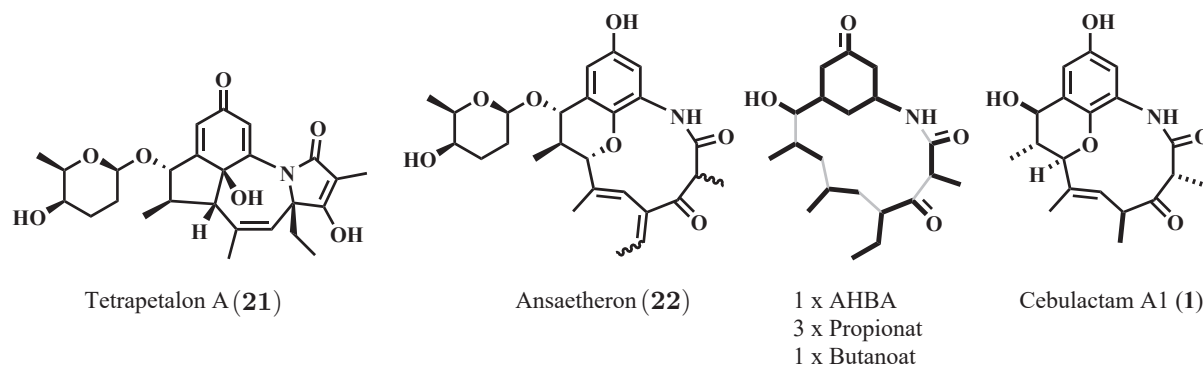
**Abbildung 8.** Q-1047R-A-A (**19**) und Q-1047H-A-A (**20**) aus *Pseudonocardia sp. Q-1047* im Vergleich mit Cebulactam A1 (**1**).

<sup>20</sup>H. Yazawa, H. Imai, K. Suzuki, S. Kadota, T. Saito, U.S. Patent 4,912,215, **1990**.

<sup>21</sup>Q. Kang, Y. Shen, L. Bai, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 243–263.

<sup>22</sup>S. Yang, Y. Xi, R. Zhu, L. Wang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 812–815.

Neben den Verbindungen (19) und (20) gibt es zwei weitere Naturstoffe, die eine strukturelle Verwandtschaft mit den Cebulactamen A1 und A2 aufweisen: Das Tetrapetalon (21) und das Ansaetheron (22) (Abbildung 9). Das Tetrapetalon (21) wurde von Komoda *et al.* aus dem Actinomycet *Streptomyces sp. USF-4727* isoliert.<sup>23</sup> Auf den ersten Blick ist keine strukturelle Ähnlichkeit des Tetrapetalons (21) mit den Cebulactamen A1 und A2 zu erkennen. Hierfür muss das Ansaetheron (22) herangezogen werden, welches von Komoda *et al.* als Intermediat der Biosynthese zum Tetrapetalon identifiziert wurde.<sup>24</sup> Ebenso wie die Cebulactame A1 und A2, verfügt das Ansaetheron (22) über einen Pyran-Ring. Vom biosynthetischen Blickwinkel verursacht lediglich der Austausch einer Propionat-Einheit gegen eine Butanoat-Einheit den Unterschied im Kohlenstoff-Gerüst zwischen den Cebulactamen A1 und A2, und dem Ansaetheron (22). Interessanterweise ist das Tetrapetalon (21) als Lipoxygenase-Inhibitor biologisch aktiv.<sup>23</sup> Das Ansaetheron (22) weist eine antioxidative Wirkung auf.<sup>24</sup> Deshalb empfiehlt es sich, die Cebulactame A1 und A2 ebenfalls auf eine antioxidative Wirkung zu überprüfen.



**Abbildung 9.** Tetrapetalon (21) und Ansaetheron (22) im Vergleich mit Cebulactam A1 (1).

<sup>23</sup>T. Komoda, Y. Sugiyama, A. Hirota, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1615–1620.

<sup>24</sup>T. Komoda, K. Akasaka, A. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, 72, 2392–2397.

## 2.3 Weitere Chroman führende Naturstoffe

In der Natur gibt es eine Vielzahl weiterer Naturstoffe, die über ein Chroman-Strukturmotiv verfügen. Dazu gehören zum Beispiel pflanzliche Naturstoffe aus den Gruppen der Cannabinoide<sup>25</sup>, Flavinoide<sup>26</sup> oder Rotenoide<sup>27</sup>. Neben den pflanzlichen Naturstoffen mit Chroman-Strukturmotiv gibt es auch von Pilzen oder Bakterien produzierte Chroman-tragende Naturstoffe wie zum Beispiel die Verbindungen (26)<sup>28</sup> und (27)<sup>29</sup> (Abbildung 10).

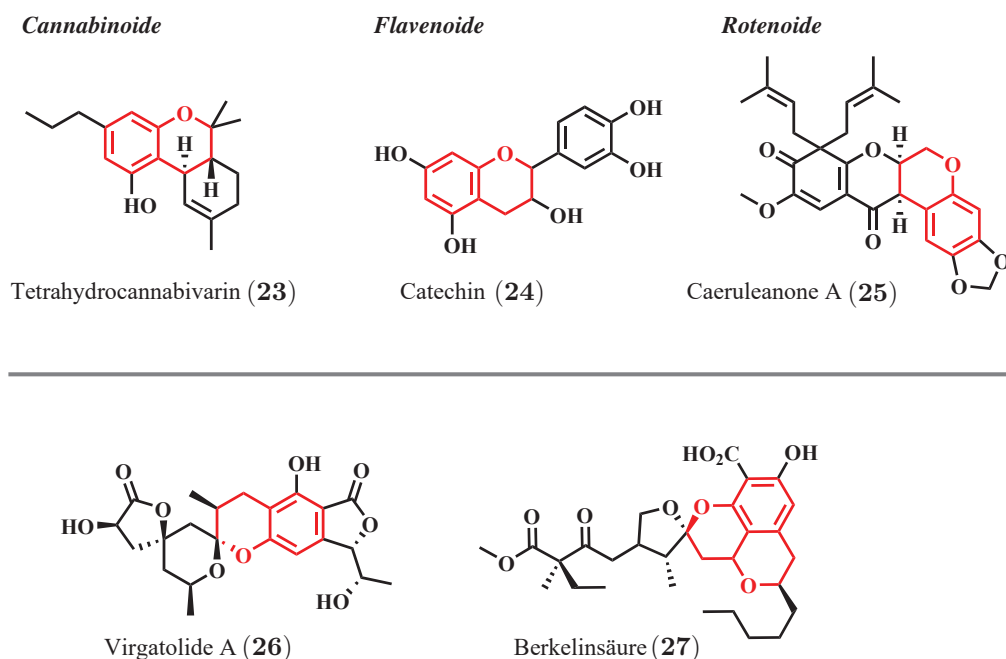


Abbildung 10. Naturstoffe mit Chroman-Strukturmotiv.

<sup>25</sup>vgl. a.) G. Appendino, S. Gibbons, A. Giana, A. Pagani, G. Grassi, M. Stavri, E. Smith, M. M. Rahman, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1427–1430; b.) M. M. Radwan, M. A. ElSohly, D. Slade, S. A. Ahmed, I. A. Khan, S. A. Ross, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 906–911.

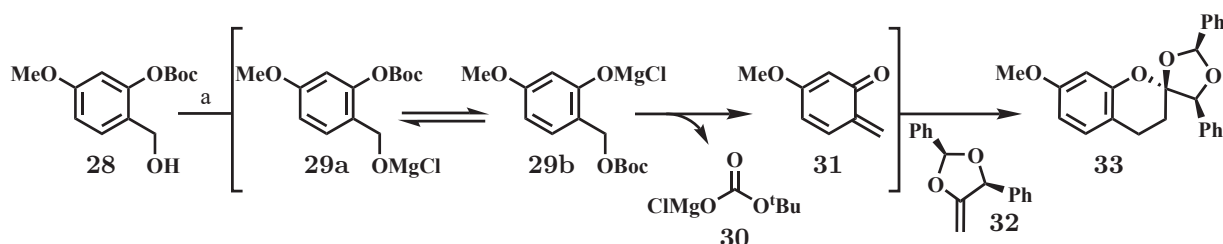
<sup>26</sup>vgl. Y.-C. Ho, H.-T. Yu, N.-W. Su, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 2674–2681.

<sup>27</sup>vgl. a.) P. B. Anzeveno, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2578–2580; b.) N. Fang, J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 2130–2136; c.) J. Takashima, N. Chiba, K. Yoneda, A. Ohsaki, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 611–613; d.) L. Bueno Pérez, L. Pan, U. Muñoz Acuña, J. Li, H.-B. Chai, J. C. Gallucci, T. N. Ninh, E. J. Carcache de Blanco, D. D. Soejarto, A. D. Kinghorn, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1462–1465.

<sup>28</sup>J. Li, L. Li, Y. Si, X. Jiang, L. Guo, Y. Che, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2670–2673.

<sup>29</sup>A. A. Stierle, D. B. Stierle, K. Kelly, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5357–5360.

Die Mehrzahl an Totalsynthesen der oben gezeigten Naturstoffe erfolgte ausgehend von einem aromatischen Vorläufer, welcher in mehreren linearen Stufen in den gewünschten Naturstoff überführt wurde.<sup>30</sup> Für die Synthese des Strukturelements der Chroman-Spiroketale, wie in Verbindung (**27**) anzutreffen ist, wurde von Pettus *et al.* eine alternative Strategie erarbeitet.<sup>31</sup> Dieser hatte exemplarisch gezeigt, dass der Aufbau des Chroman-Spiroketal-Strukturmotivs **33** auch über eine Diels-Alder-Cycloaddition eines *o*-Chinonmethids **31** mit einem Enolether **32** erfolgen kann (Schema 1).



**Schema 1.** Synthese von Chroman-Spiroketalen ausgehend von einem *o*-Chinonmethid **31**: a.) *t*BuMgCl, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 52%, *dr* >20:1.

### 3 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Obwohl die Naturstoffe Cebulactam A1 (**1**) und A2 (**2**), soweit bekannt und erforscht, über keine biologische Aktivität verfügen, ist die Synthese dieser, aufgrund des ungewöhnlichen Chroman-Strukturmotivs interessant.

Die Synthese soll dabei möglichst konvergent aufgebaut sein, um einerseits die Anzahl der linearen Syntheseschritte zu minimieren und andererseits die Totalsynthese weiterer strukturell verwandter Naturstoffe zu ermöglichen. Die absolute Stereochemie des isolierten Naturstoff ist nicht bekannt, daher soll diese durch Totalsynthese und Vergleich mit den natürlichen Cebulactamen aufgeklärt werden. Nach erfolgreich durchgeführter Synthese sollen die Cebulactame A1 und A2 auf ihre biologische Aktivität untersucht werden.

Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit ein synthetischer Zugang zu den Cebulactamen A1 (**1**) und A2 (**2**). Der erweiterte Fokus gilt dem Aufbau des aromatischen Chroman-Strukturmotivs der Cebulactame unter Verwendung einer Diels-Alder-Cycloaddition.

<sup>30</sup>zum Beispiel Virgatolide B: P. A. Hume, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5269–5281.

<sup>31</sup>J. C. Green, G. L. Burnett, T. R. R. Pettus, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1621–1631.



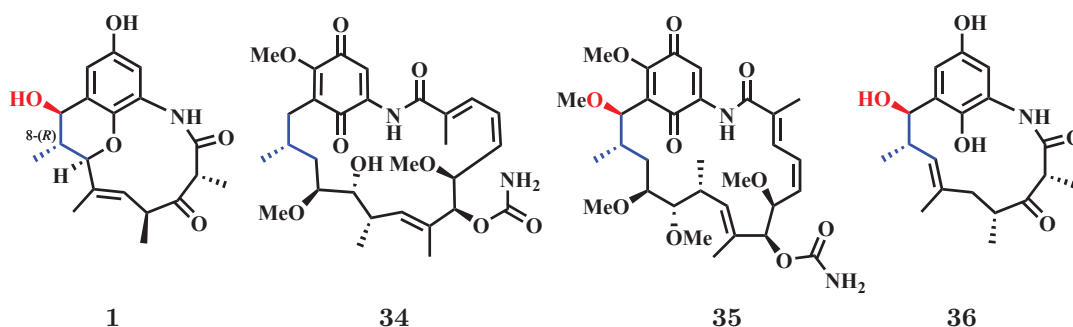
## 4 Vorarbeiten und retrosynthetische Analyse

Im Folgenden werden die Vorarbeiten und retrosynthetischen Überlegungen zur Synthese der Cebulactame vorgestellt. Teile der retrosynthetischen Analyse und die damit einhergehende Synthesepaltung, basieren auf der Arbeit von T. Baikstis.<sup>32</sup>

Darüber hinaus wurden im Rahmen der eigenen Masterarbeit Studien zur Totalsynthese der Cebulactame begonnen und in der vorliegenden Dissertation weitergeführt.<sup>33</sup> Die Ergebnisse von S. Schläger wurden in der genannten Masterarbeit verwendet, werden in dieser Arbeit jedoch nicht weiter hinzugezogen.<sup>34</sup>

### 4.1 Vorarbeiten

Wie im *Kapitel 2.2.1* dargelegt, ist die relative Konfiguration der Chiralitätszentren der Cebulactame A1 (**1**) und A2 (**2**) bestimmt, die absolute Konfiguration ist jedoch nicht bekannt. Bei der Festlegung der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren wurden die Naturstoffe Geldanamycin (**34**), Herbimycin (**35**) sowie Q-1047 (**36**) mit Cebulactam A1 (**1**) verglichen (Abbildung 11). Darauf bezogen wurde die absolute Konfiguration der Chiralitätszentren an den Cebulactamen durch T. Baikstis pragmatisch festgelegt: Die Methylgruppe an C-8 vom Cebulactam A1 (**1**) orientiert sich dabei nach unten und ist (*R*)-konfiguriert.



**Abbildung 11.** Vergleich von Naturstoffen isoliert aus Actinomyceten und Festlegung der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren am Cebulactam A1 (**1**).

Die genannten Naturstoffe gehören zu den Ansamycinen.<sup>21</sup> Sie wurden, ebenso wie die Cebulactame, aus Stämmen der Ordnung Actinomycetales isoliert und folgen, ausgehend von 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure, einem verwandten Polyketid-Biosyntheseweg.<sup>35</sup>

<sup>32</sup>T. Baikstis, *Masterarbeit*, Hannover, **2010**.

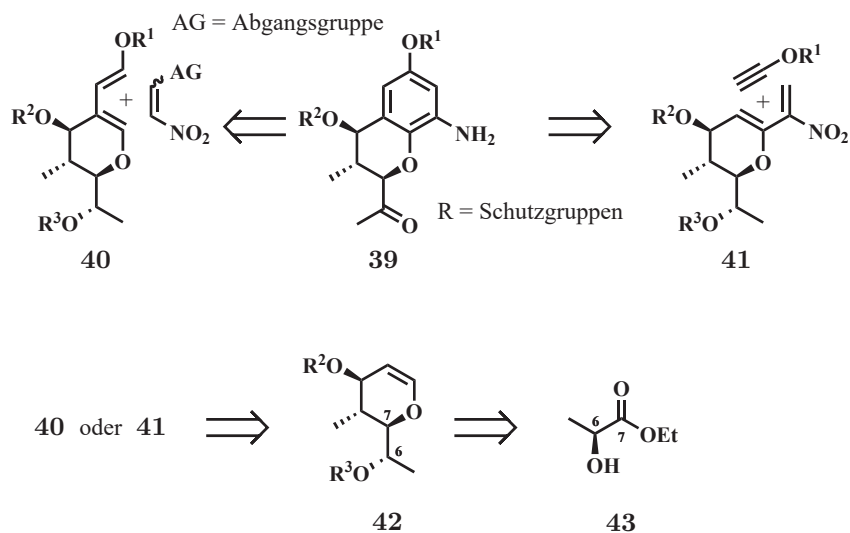
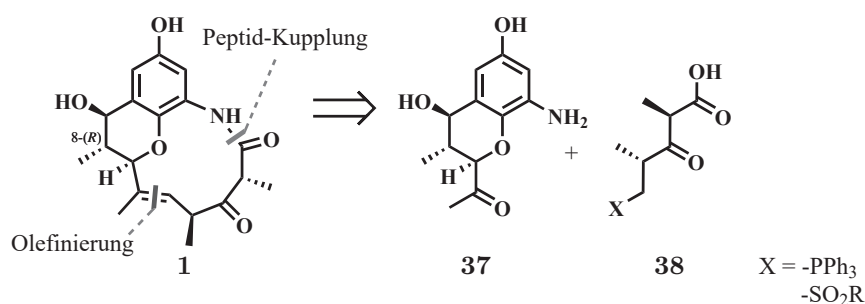
<sup>33</sup>E. Geist, *Masterarbeit*, Hannover, **2013**.

<sup>34</sup>S. Schläger, *Masterarbeit*, Hannover, **2012**.

<sup>35</sup>a.) K. Watanabe, M. a. Rude, C. T. Walsh, C. Khosla, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 9774–9778; b.) M. C. Wilson, S.-J. Nam, T. A. M. Gulder, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, B. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1971–1977.

Nach Festlegung der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren erfolgte die retrosynthetische Analyse und die Synthese eines Schlüsselintermediates (Schema 2). Das Cebulactam (**1**) wurde durch T. Baikstis in ein West- **37** und ein Ost-Fragment **38** zerlegt. Die Kupplung beider Fragmente sollte über eine Makrolaktamisierung und eine Olefinierung erfolgen.

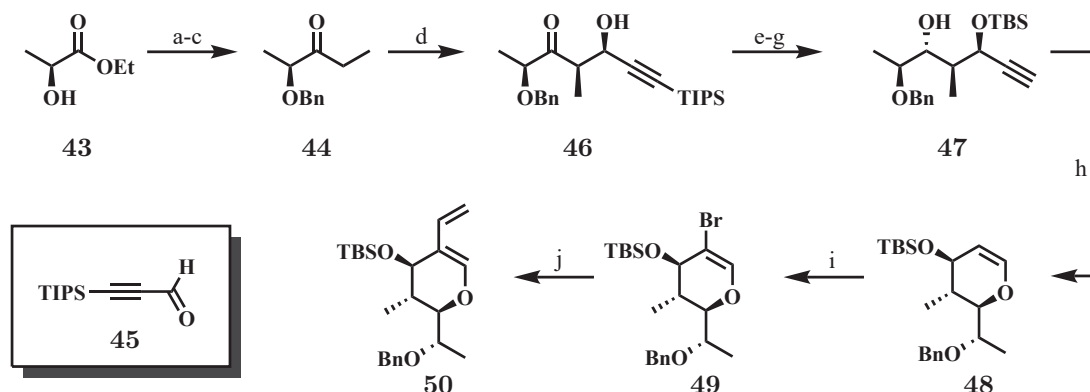
Der erweiterte Fokus der retrosynthetischen Analyse von T. Baikstis, war auf die Synthese des komplexeren West-Fragment **39** ausgerichtet. Das West-Fragment **39** sollte über eine Diels-Alder-Cycloaddition aufgebaut werden. Hierfür waren die Diene **40** oder **41** vorgesehen und sollten schließlich aus dem Schlüsselintermediat **42** erhalten werden. Aufgrund des zeitlich beschränkten Rahmens einer Master-Arbeit, hat sich T. Baikstis auf die Synthese des Diens **40** fokussiert.



*Schema 2.* Retrosynthetische Analyse des Cebulactam A1 (**1**) nach T. Baikstis.

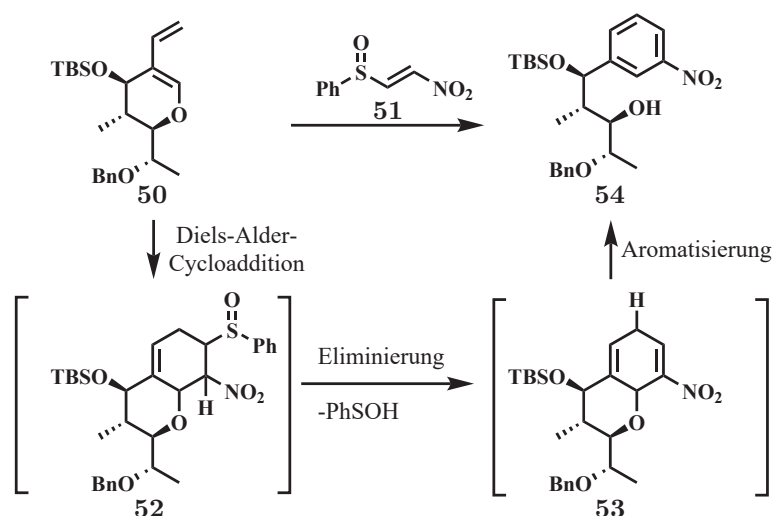
Die Synthese des Schlüsselintermediates **42** erfolgte in acht Schritten ausgehend von (*S*)-Milchsäureethylester als chiralen Startbaustein (Schema 3).

Ethylester **43** wurde in drei Stufen in das Keton **44** überführt und mit Aldehyd **45** in einer *syn-syn* selektiven Aldol-Reaktion umgesetzt. Das erhaltene Produkt **46** wurde *anti*-selektiv zum Diol reduziert und nach zwei weiteren Stufen Silylether **47** erhalten. Silylether **47** wurde unter katalytischen Bedingungen mit  $W(CO)_6$  zum Schlüsselintermediat **48** isomerisiert. Nach Überführung in das Bromid **49** und nachfolgender Stille-Kreuzkupplung wurde das Dien **50** erhalten (Schema 3).



**Schema 3.** Synthese des Diens **50** nach T. Baikstis: a.) Pyrrolidin, RT, quant.; b.) BnCl, NaOH, Aliquat 336, Toluol, RT, 75 %; c.) EtMgBr, THF, 0 °C, 91 %; d.)  $TiCl_4$ , DiPEA, **45**,  $CH_2Cl_2$ , -78 °C, 90 % (*dr* = 4:1); e.)  $Me_4N(OAc)_3BH$ , MeCN/AcOH, -40 → -20 °C, 75 %; f.) TBAF, THF, RT, 93 %; g.) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C, 90 %; h.)  $W(CO)_6$ ,  $Et_3N$ , THF, Rückfluss-Bedingungen,  $h\nu$ , 63 %; i.)  $Br_2$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , -78 °C → RT, 48 %; j.)  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Ph_3As$ ,  $CH_2CHSnBu_3$ , THF, Rückfluss-Bedingungen, 47 %.

Dien **50** wurde unter thermischen Bedingungen in einer Diels-Alder-Cycloaddition mit Dienophil **51** umgesetzt (Schema 4). Das gewünschte Produkt **52** konnte nicht isoliert werden, stattdessen wurde Alkylnitrobenzol **54** gebildet.



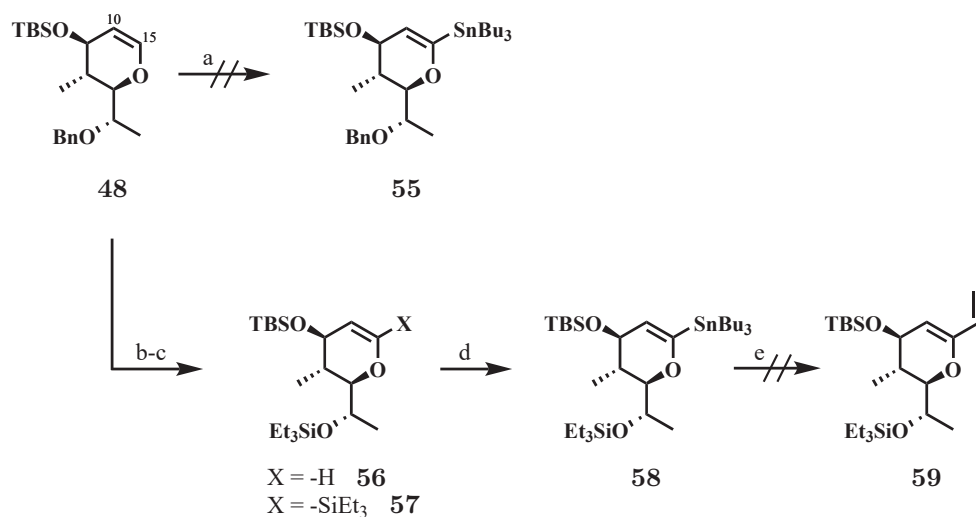
**Schema 4.** Postulierter Reaktionspfad der Diels-Alder-Cycloaddition zwischen Dien **50** und Sulfoxid **51**.

Hierzu postulierte T. Baikstis die Bildung des gewünschten Produktes **52** welches in einer Folgereaktion unter Eliminierung von Phenylsulfensäure zum Dihydrochroman **53** reagierte. Die Phenylsulfensäure katalysierte in Folge die Aromatisierung zum Produkt **54** (Schema 4).

Unter Berücksichtigung der fehlgeschlagenen Syntheseroute, wurde im Rahmen der eigenen Masterarbeit Dien **41** als Ziel-Molekül ausgewählt, das Schlüsselintermediat **42** blieb unverändert.

Der Unterschied in der Syntheseplanung, war die Reaktivität des Dihydropyrans **48** an C-10 und C-15. Während die Position an C-10 als Enoether mit Elektrophilen reagiert, muss die Position an C-15 deprotoniert und mit einem Elektrophil umgesetzt werden.

Lithiierung des Dihydropyrans **48** an C-15 mit Organolithium-Basen und anschließender Umsatz mit  $\text{SnBu}_3\text{Cl}$  unter nukleophiler Substitution, führte nicht zum gewünschten Produkt **55** (Schema 5). Nach Umschützung zum Dihydropyran **56** und anschließender Deprotonierung mit Schlosser-Base wurde Stannan **58** erhalten. Die Folgereaktionen unter Stille-Bedingungen lieferten jedoch nicht das gewünschte Dien **59** (Schema 5).



**Schema 5.** Synthese des Stannans **58** und fehlgeschlagene Stille-Kupplung: a.)  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{SnBu}_3\text{Cl}$ , gewünschtes Produkt **55** nicht erhalten; b.) Lithium, di-*tert*-Butylbiphenyl,  $-78^\circ\text{C}$ , 87%; c.)  $n\text{-BuLi}$ , TES-Cl, Hexan,  $0^\circ\text{C}$ , 78%, Verhältnis von **56** zu **57** = 1:1; d.) **56**,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{SnBu}_3\text{Cl}$ , 50%; e.) u.a.:  $\text{Pd}[\text{P}(^t\text{Bu})_3]_2$ , CuI, CsF,  $\text{CH}_2\text{CHI}$ , DMF,  $45^\circ\text{C}$ , keine Reaktion.

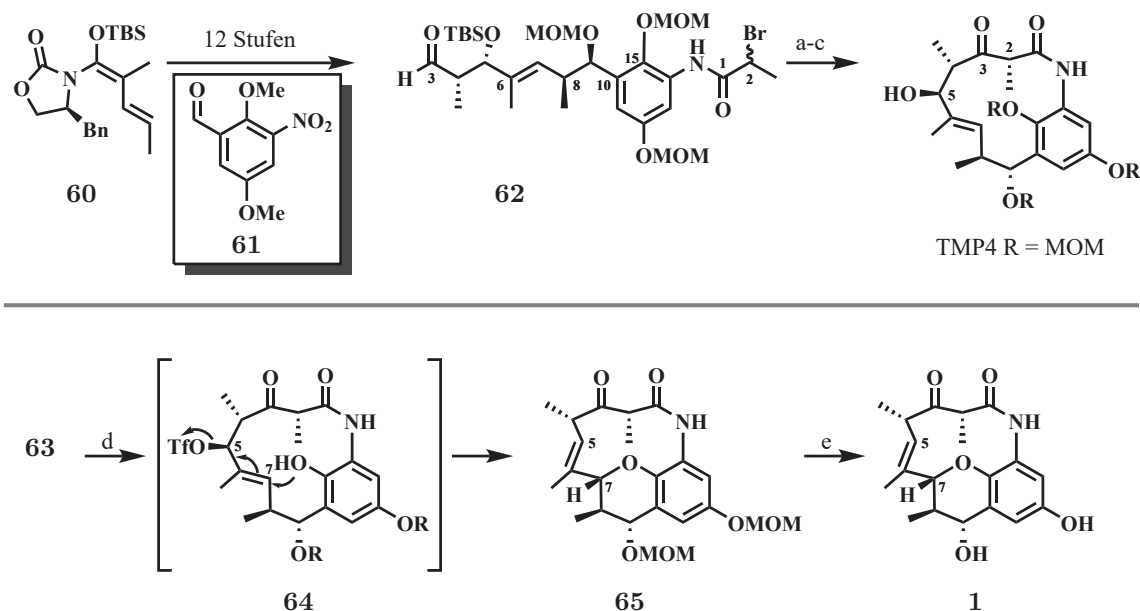
Damit konnte die Master-Arbeit vor allem dazu genutzt werden, die Schutzgruppen-Strategie im Zusammenspiel mit einer Lithiierung an C-15 zu erproben. Interessanterweise wurde bei der Schützung mit Triethylsilylchlorid nach Verwendung von *n*-Butyllithium als Base, auch die Silylierung an Position C-15 beobachtet, was eine vorherige Lithiierung an dieser Position voraussetzt (Schema 5).

Schließlich konnten für die Stille-Kupplung zum Dien **59** keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden. Die Diels-Alder-Cycloaddition konnte folglich erst im Rahmen der Dissertation untersucht werden.

#### 4.1.1 Totalsynthese des Cebulactams A1

Zuletzt soll an dieser Stelle verkürzt die erste Totalsynthese des Cebulactam A1 (**1**) durch die Gruppe um Yang *et al.* beschrieben werden (Schema 6).<sup>36</sup> Die Synthese startet mit TBS-Enolether **60** welcher in einer VMAR-Reaktion mit Benzaldehyd **61** umgesetzt wird. Nach elf weiteren Stufen erhält man das vollständige, offenkettige Polyketidgerüst **62**.

Die Intramolekulare Zyklisierung zum Cebulactam-Vorläufer **63** erfolgt über eine SmI<sub>2</sub>-initiierte 1,2-Addition von C-2 an C-3. In Folge dessen wird nach drei weiteren Stufen das Produkt **64** erhalten. Der Alkohol an C-5 wird in eine Fluchtgruppe überführt und nach allylischer Substitution an C-7-C-5 und Entschützung, Cebulactam A1 (**1**) erhalten. Ausgehend von TBS-Enolether **60**, wurde Cebulactam A1 (**1**) in 17 Stufen und einer Ausbeute von 2.3 % synthetisiert.



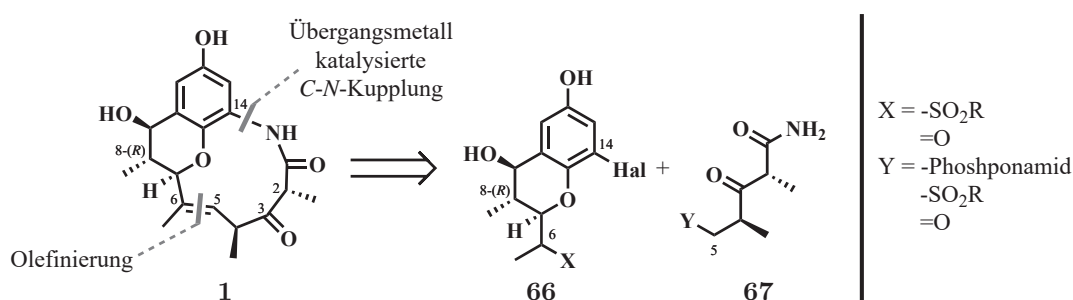
**Schema 6.** Totalsynthese des Cebulactams A1 (**1**) nach Yang *et al.*: a.) SmI<sub>2</sub>, THF, Rückfluss-Bedingungen, 84 %; b.) IBX, DMSO, RT, 68 %; c.) HF·Pyridin, THF, 71 %; d.) Tf<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 71 %; e.) *B*-Bromcatecholboran, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 66 %.

<sup>36</sup>S. Yang, Y. Xi, J.-H. Chen, Z. Yang, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 91–99.

## 4.2 Retrosynthetische Analyse

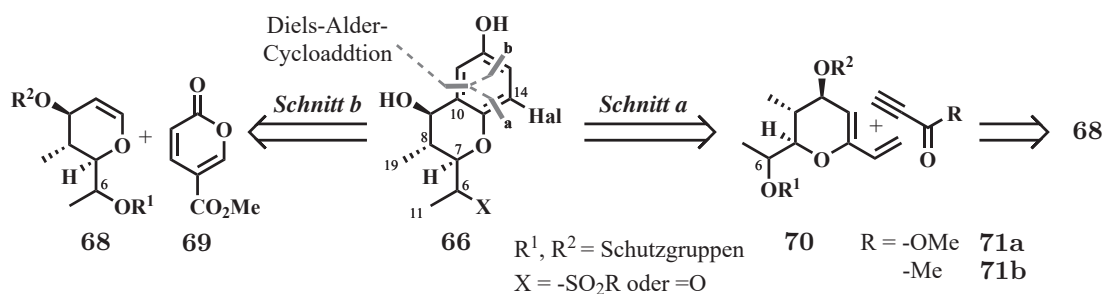
Unter Bezugnahme auf die Vorarbeiten wird im Folgenden die retrosynthetische Analyse und Synthesepanung der Cebulactame vorgestellt. Die Synthese soll dabei möglichst konvergent aufgebaut sein, um einerseits die Anzahl der linearen Syntheseschritte zu minimieren und andererseits die Totalsynthese weiterer strukturell verwandter Naturstoffe zu ermöglichen. Der erweiterte Fokus der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit gilt dem Aufbau des aromatischen Gerüsts der Cebulactame unter Verwendung einer Diels-Alder-Cycloaddition, die retrosynthetische Analyse wurde daran angepasst.

Cebulactam A1 (**1**) wird retrosynthetisch in ein aromatisches Westfragment **66** und eine polyketidische Seitenkette **67** (Ostfragment) geschnitten. Die Kupplung beider Fragmente soll über eine Olefinierungsreaktion zwischen C-5 und C-6 erfolgen. Der finale Schritt beinhaltet eine Übergangsmetall-katalysierte Kupplung zwischen C-14 und dem Stickstoff-Atom (Schema 7).



*Schema 7.* Retrosynthetische Analyse am Cebulactam A1 (**1**).

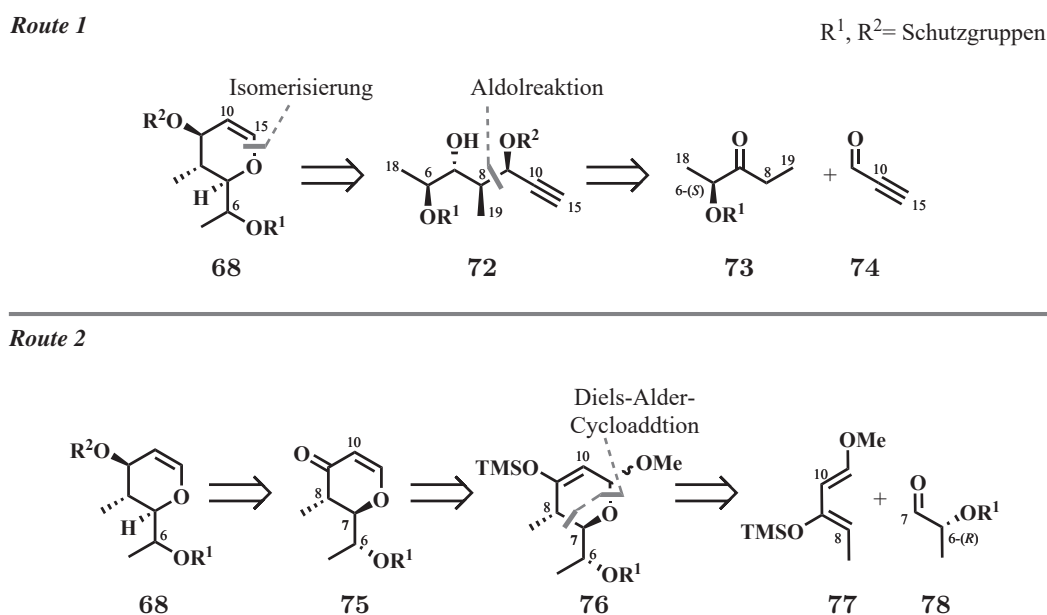
Der Aufbau des aromatischen Westfragmentes **66** soll durch eine Diels-Alder-Cycloaddition erfolgen (Schema 8). Hierzu werden zwei mögliche Schnitte vorgeschlagen: **Schnitt a** und **Schnitt b**. Beide Schnitte führen zum Schlüsselintermediat **68**. Die Strategie um **Schnitt a** erfordert zunächst den Aufbau des Diens **70** und knüpft an die Vorarbeiten der Masterarbeit an.<sup>33</sup> **Schnitt b** führt auf direktem Weg zum Chroman **66**, da die Reaktion zwischen Dihydropyran **68** und dem Methylcoumalat **69** das gesamte Kohlenstoffgerüst des Chromans **66** aufbaut.



*Schema 8.* Retrosynthetische Analyse des Westfragments **66**.

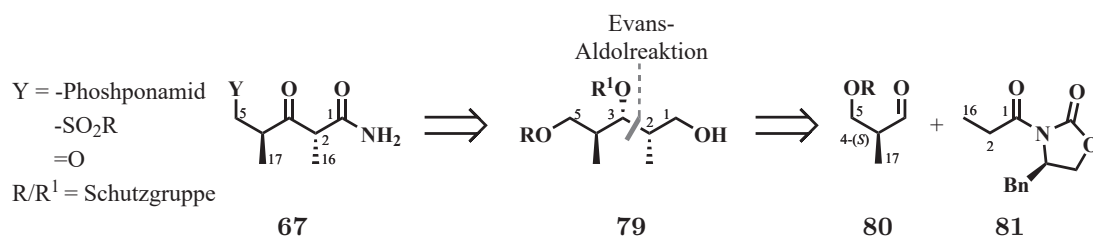
Der Aufbau des Dihydropyrans **68** kann retrosynthetisch über verschiedene Routen erfolgen (Schema 9). Route eins wurde von T. Baikstis<sup>32</sup> erarbeitet und führt zum Schlüsselintermediat **72** über Zyklusisomerisierung des Alkins **72**.

Die retrosynthetische Route zwei basiert auch auf einer Diels-Alder-Cycloaddition und nutzt das Danishefsky-Dien **77** als Startbaustein.<sup>37</sup> Die Startbausteine **73** (*Route 1*) und **78** (*Route 2*) sind von Milchsäure abgeleitet.



**Schema 9.** Retrosynthetische Analyse der Dihydropyran-Synthese.

Die retrosynthetische Analyse des Ostfragmentes **67** führt zum vereinfachten Intermediat **79**. Nach Retro-Evans-Aldolreaktion zwischen C-2 und C-3 erhält man den Aldehyd **80** und das Keton **81**. Aldehyd **80** leitet sich vom kommerziell erhältlichen (*S*)-Rocheester ab (Schema 10).



**Schema 10.** Retrosynthetische Analyse des Ostfragmentes **67**.

<sup>37</sup>Übersichtsartikel zum Thema Danishefsky-Diene: S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1380–1419.

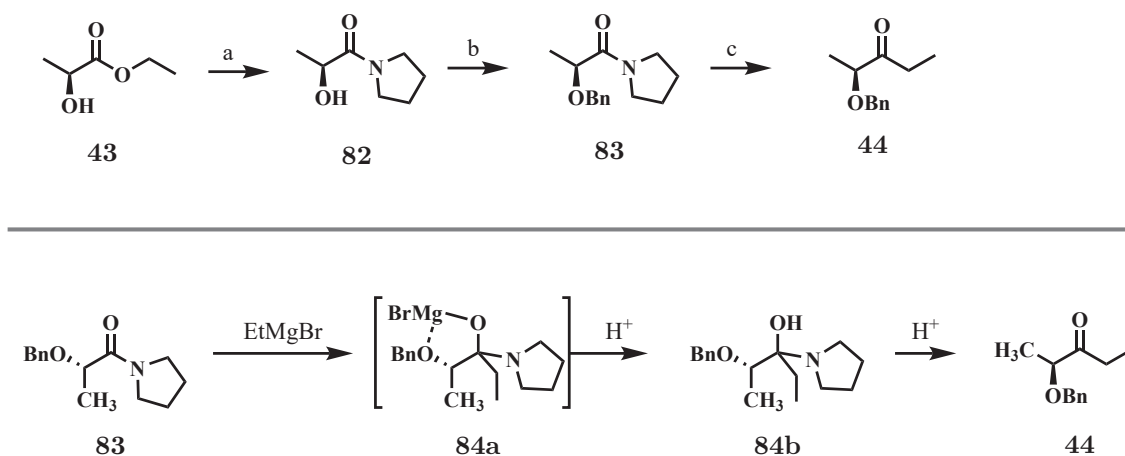
## 5 Diskussion der Ergebnisse

### 5.1 Synthese des Westfragmentes

#### 5.1.1 Synthese des Dihydropyran-Schlüsselintermediates

In Anlehnung an die retrosynthetische Analyse und die Vorarbeiten, soll an dieser Stelle die Synthese des Dihydropyran-Schlüsselintermediates **68** beschrieben und im Einzelnen diskutiert werden. Die Schlüsselreaktionen hierzu waren eine *syn-syn*-selektive Aldol-Addition, Evans-Saksena-Reduktion<sup>38</sup> und eine  $W(CO)_6$  katalysierte Zykloisomerisierung zum Dihydropyran. Erweitert dazu, wurde eine Au(I) katalysierte Isomerisierung zum Dihydropyran entwickelt, die in diesem Kapitel ebenfalls diskutiert werden soll.

Die Synthese begann mit der Derivatisierung von (*S*)-Milchsäureethylester **43**. Ester **43** wurde in zweistufiger Synthese mit Pyrrolidin zum Amid **82** umgesetzt und als Benzylether **83** geschützt (Schema 11).<sup>39</sup> Nach Addition von Ethylmagnesiumbromid und wässriger Aufarbeitung unter sauren Bedingungen wurde Keton **44** in guter Ausbeute erhalten.<sup>40</sup> Die Bildung eines tertiären Alkohols als Nebenprodukt wurde dabei unterdrückt, da die Pyrrolidyl-Seitenkette im Zusammenspiel mit dem Benzylether in dieser Reaktion die Funktion eines Weinrebamides erfüllen, aus dem das Keton **44** alternativ erhalten werden kann.<sup>41</sup>



**Schema 11.** Synthese des Ketons **44**: a.) Pyrrolidin, RT; b.) BnBr, Aliquat 336, NaOH, Toluol, RT, 60 % über zwei Stufen; c.) EtMgBr, THF, 0 °C, 89 %.

<sup>38</sup>a.) A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276; b.) S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis*, **2006**, 557–588.

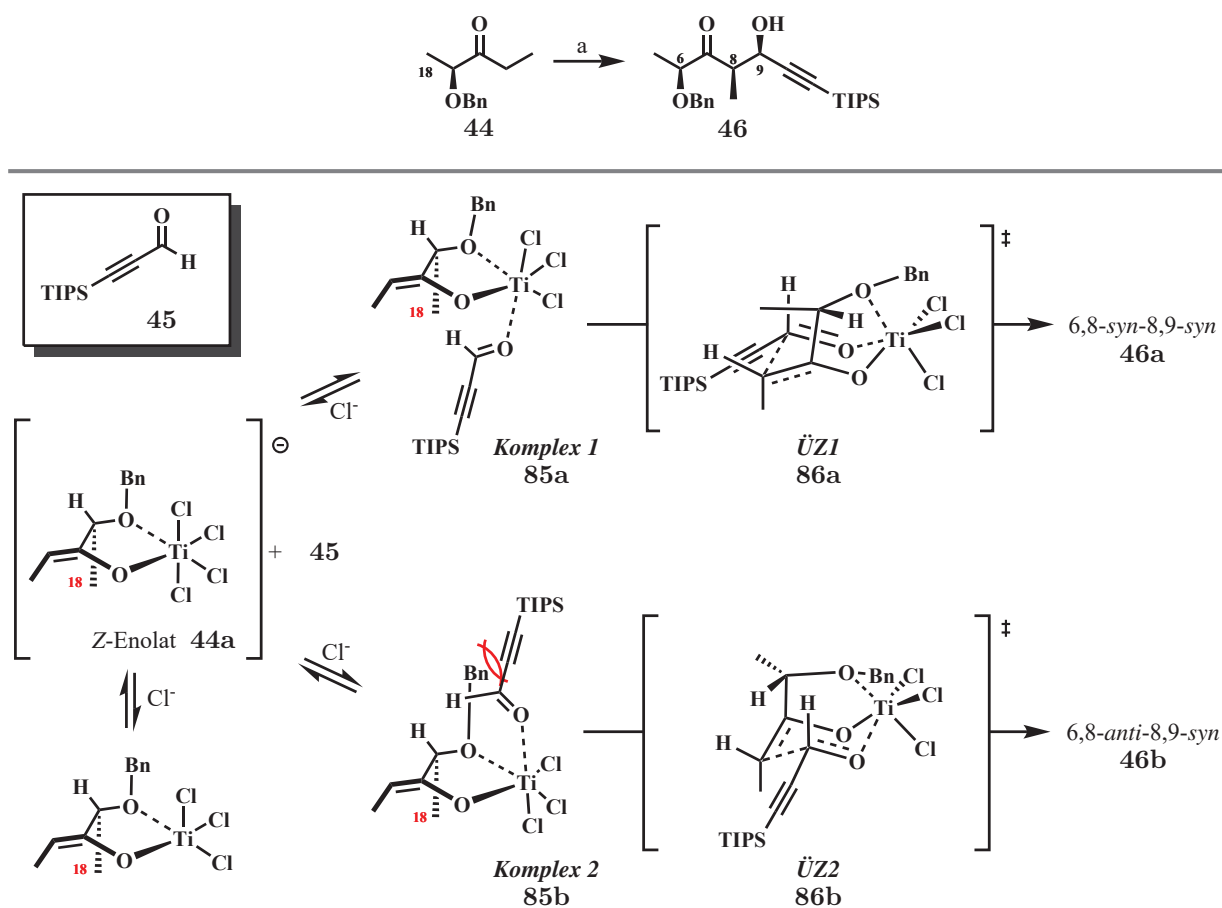
<sup>39</sup>.

<sup>40</sup>M. Ferreó, M. Galobardes, R. Martín, T. Montes, P. Romea, R. Rovira, F. Urpí, J. Vilarrasa *Synthesis*, **2000**, *2000*, 1608–1614.

<sup>41</sup>I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083–9086.



Das erhaltene Keton **44**, wurde nach einem Protokoll von Urpí *et al.* mit Aldehyd **45** umgesetzt und unter hoher Diastereoselektivität das 6,9-*syn*-8,9-*syn*  $\beta$ -Hydroxyketon **46** erhalten (Schema 12).<sup>42</sup> Entgegen der genannten Literatur war die Zugabe eines Additivs ( $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF, DME) zur Reaktion nicht notwendig. Die Aldolreaktion verläuft unter Substrat-Kontrolle und kommt analog zur Paterson-Aldolreaktion<sup>43</sup>, ohne chirales Auxiliar<sup>44</sup> aus. Eine Erklärung der *syn-syn*-Selektivität soll unter Bezugnahme auf die Arbeiten von Urpí *et al.*<sup>45</sup> im Folgenden diskutiert werden. Zur vereinfachten Darstellung sind zwei ausgewählte Übergangszustände gezeigt:  $\ddot{U}Z1$  **86a** und  $\ddot{U}Z2$  **86b** (Schema 12). Für die 8,9-*syn*-Selektivität muss zunächst die Bildung des *Z*-Enolates **44a** erfolgen. Darüber hinaus müssen folgende Annahmen gemacht werden: Der Benzylether an C-6 koordiniert an das Titan, die Methylgruppe C-18 ist *trans* zur Benzyl-Schutzgruppe ausgerichtet und die Koordination des Aldehyds erfolgt von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite.



**Schema 12.** Ausgewählte Übergangszustände der Aldol-Addition: a.)  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{DiPEA}$ , **45**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 97% *dr* > 10:1 (**46a**).

<sup>42</sup>V. Rodríguez-Cisterna, C. Villar, P. Romea, F. Urpí, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6631–6633.

<sup>43</sup>vgl. I. Paterson, R. D. Norcross, R. A. Ward, P. Romea, M. A. Lister, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287–11314.

<sup>44</sup>Zum Beispiel: Evans-Auxiliar, Nagao-Auxiliar oder Oppolzer-Sultame.

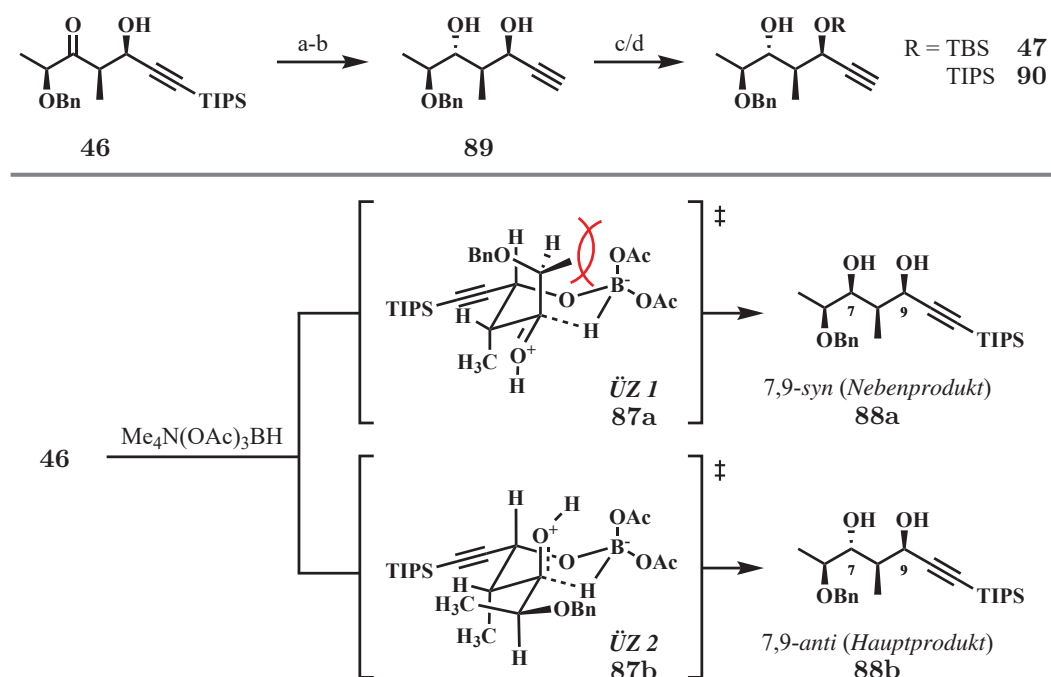
<sup>45</sup>a.) J. G. Solsona, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 519–522; b.) S. Figueras, R. Martín, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1637–1640.

Aldehyd **45** koordiniert an die freie Koordinationsstelle des Ti-Enolat-Komplexes **44a**. Die repulsiven Wechselwirkungen zwischen der Benzyl-Schutzgruppe und dem Silylalkinyl-Rest am Aldehyd **45**, führen zur Bevorzugung des *Komplexes 1* (**85a**) gegenüber dem *Komplex 2* (**85b**), sodass  $\ddot{U}Z1$  insgesamt bevorzugt ist und zum gewünschten 6,8-*syn*-8,9-*syn*-Produkt **46** führt (Schema 12).

Die oben beschriebene Aldolreaktion lief konstant unter guten Ausbeuten. Dabei war die Verwendung von frisch destillierter Hünig-Base für die Reproduzierbarkeit der Reaktion elementar. Im Bezug auf die Vorarbeiten von T. Baikstis (90 %, *dr* = 4:1) konnte die Aldol-Reaktion signifikant optimiert werden (97 %, *dr* > 10:1).<sup>46</sup>

Für die geplante Zykloisomerisierung zum Dihydropyran musste  $\beta$ -Hydroxyketon **46** zum 7,9-*anti*-Diol reduziert, die Silyl-Schutzgruppe an der Alkinyl-Seitenkette entschützt und der Alkohol an C-9 geschützt werden (Schema 13).

Die Evans-Saksena-Reduktion<sup>38</sup> mit  $\text{NMe}_4(\text{OAc})_3\text{BH}$  erfolgte nach einem Protokoll von Evans *et al.* *anti*-selektiv und in guter Ausbeute.<sup>47</sup> Mögliche Übergangszustände der Reduktion sind in *Schema 13* dargestellt. Bei axialer Ausrichtung des Alkyl-Restes an C-7, ergeben sich repulsive Wechselwirkungen, sodass  $\ddot{U}Z1$  (**87a**) thermodynamisch ungünstig gegenüber einer equatorialen Ausrichtung im  $\ddot{U}Z2$  (**87b**) ist. Die Bildung des 7,9-*anti*-Diols **88b** ist somit begünstigt.



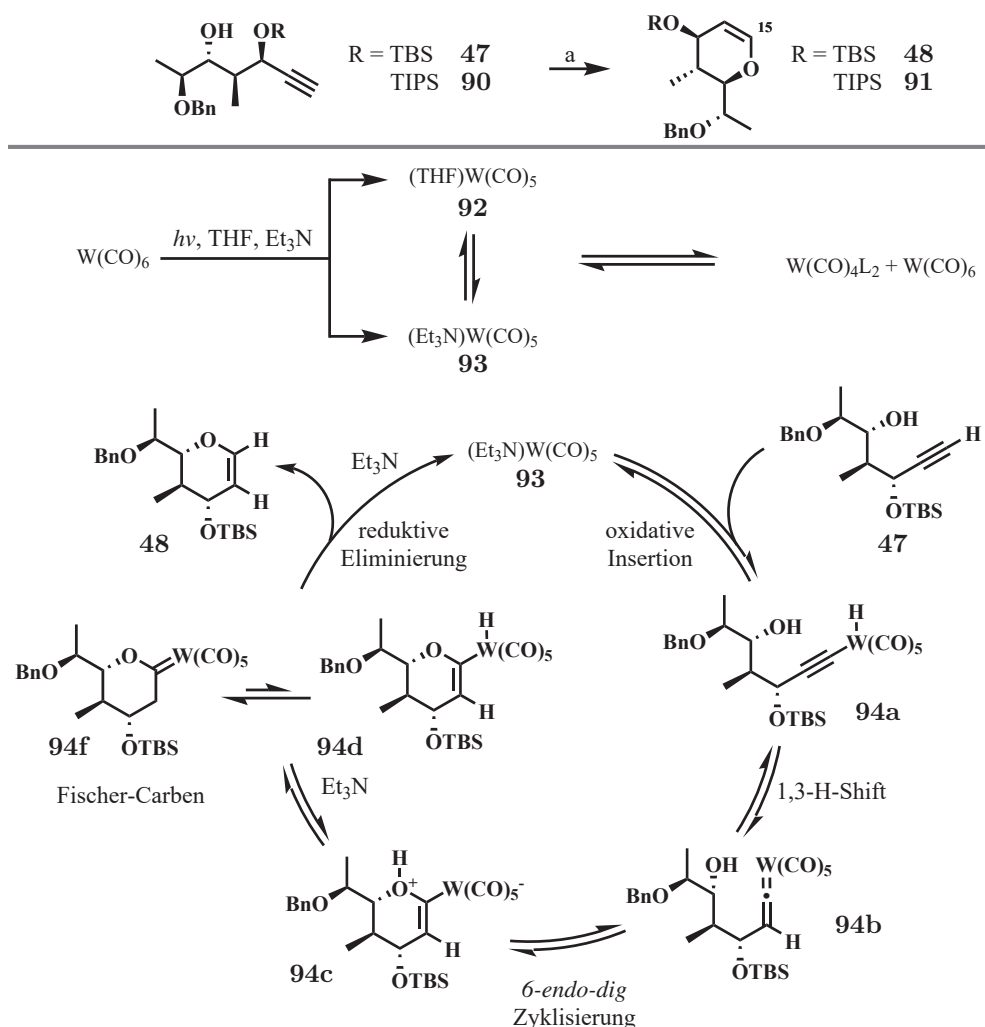
**Schema 13.** Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketon **46** zum Diol **89** und anschließende Schützung zum Silylether: a.)  $\text{NMe}_4(\text{OAc})_3\text{BH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$  (1:1),  $-30^\circ\text{C}$ , 78 % (**88b**); b.) TBAF, THF,  $50^\circ\text{C}$ , quant.; c.) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 88 % (**47**); d.) TIPS-Cl, Imidazol, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 88 % (**90**).

<sup>46</sup>Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgte mittels Integration des H-9 Protons im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

<sup>47</sup>D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.

Das Borhydrid-Reagenz ist kommerziell erhältlich, wurde aber nach in der Literatur beschriebener Weise in ausreichender Menge selbst hergestellt.<sup>48</sup> Ausbeute und Diastereoselektivität waren bei Verwendung des kommerziell erhaltenen und selbst hergestellten Hydrid-Reagenz identisch. Die Bestätigung der relativen Konfiguration der Chiralitätszentren erfolgte in den Vorarbeiten durch T. Baikstis unter Verwendung der Acetonid-Methode und NOE-Experimenten.<sup>49</sup> Diol **88** wurde für die weitere Synthese in zwei Stufen in die C-9-Silylether **47** oder **90** überführt (Schema 13).

Die erhaltenen Substrate **47** und **90** wurden in einer  $W(CO)_6$  katalysierten Reaktion zu den korrespondierenden Dihydropyranen isomerisiert (Schema 14).



**Schema 14.** Zyklusisomerisierung der Hydroxyalkyne **47** und **90** mit Wolframhexacarbonyl: a.)  $W(CO)_6$ ,  $Et_3N$ , THF,  $h\nu$ , Rückfluss-Bedingungen, **48** 82 % / **91** 79 %.

<sup>48</sup> Ausgehend von technischem  $NMe_4BH_4$  und Essigsäure konnten nach Vorschrift von Evans *et al.* etwa 100 Gramm  $NMe_4(OAc)_3BH$  präpariert werden.

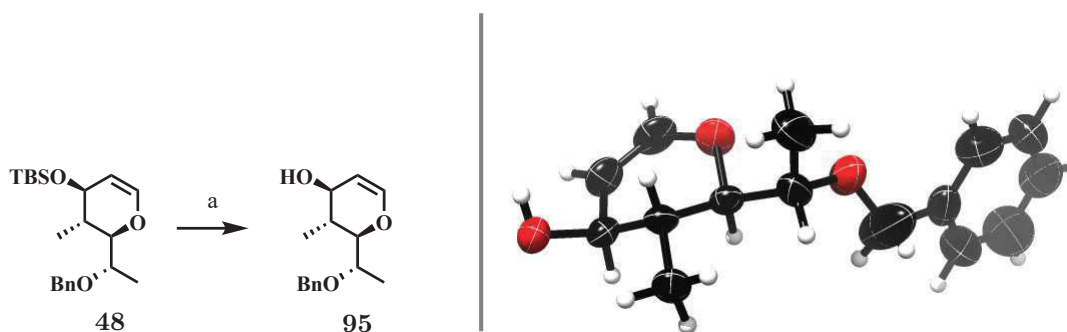
<sup>49</sup> a.) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945–948; b.) D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099–7100; c.) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511–3515.

Die Entwicklung dieser Isomerisierung geht auf McDonald *et al.* zurück.<sup>50</sup> Ein möglicher Mechanismus der Reaktion ist in *Schema 14* gezeigt. Zuerst muss, initiiert durch eine photolytische Anregung<sup>51</sup>, ein Ligandenaustausch erfolgen um den katalytisch aktiven Komplex **92/93** zu erhalten. Im Verlauf der Reaktion kann der aktive Komplex zum  $W(CO)_4L_2$  und  $W(CO)_6$  isomerisieren, was in der angegebenen Literatur fälschlicherweise als Disproportionierung bezeichnet wird.<sup>52</sup> Durch kontinuierliche UV-Bestrahlung der Reaktion, wird der stetige Ligandenaustausch am  $W(CO)_6$  gewährleistet.

Es erfolgt eine oxidative Insertion in die Alkin-C-H-Bindung, gefolgt von einer Isomerisierung zum Vinyliden-Komplex **94b**. Nach intramolekularem, nukleophilen Angriff, erfolgt die *6-endo-dig*-Zyklisierung zum Intermediat **94d**. Reduktive Eliminierung führt zum Dihydropyran **48** und zur Regenerierung des katalytisch aktiven Komplexes **93**.

Nachteil der oben beschriebenen Reaktion ist die mechanistisch gegebene Limitierung auf terminale Alkine als Substrate. Prinzipiell wäre aber denkbar auf der Stufe des Fischer-Carbens **94e** zu stoppen und das Carben **94e** in Folgereaktionen einzusetzen.<sup>53</sup>

Nach Entschützung des TBS-Silylethers am Dihydropyran **48** wurde Dihydropyran **95** in Form eines weißen Pulvers erhalten. Dieses konnte nach einigen Anläufen erfolgreich umkristallisiert werden, um so einen Einkristall für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Damit war, neben der Acetonid-Methode, die Bestätigung der angenommenen relativen Konfiguration der Chiralitätszentren gelungen (Schema 15). Die röntgenkristallographischen Daten sind im Spektrenanhang zu finden (Kapitel 9.1.1).



**Schema 15.** Röntgenstruktur Dihydropyran **95**: a.) TBAF, THF, RT, 96 %.

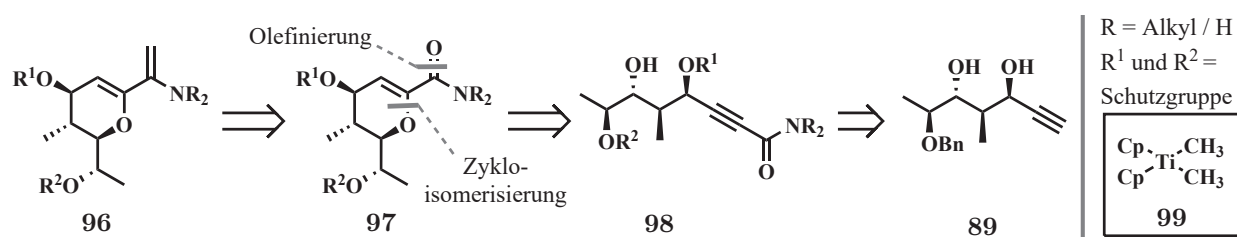
<sup>50</sup>a.) M. M. Gleason, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6432–6435; b.) F. E. McDonald, H. Y. Zhu, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11061–11068; c.) J. L. Bowman, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3680–3682; d.) F. E. McDonald, H. Y. H. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4246–4247; e.) M. H. Davidson, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601–1603.

<sup>51</sup>Die Bestrahlung erfolgte über eine Niederdruck-Hg-Dampflampe.

<sup>52</sup>F. E. McDonald, K. S. Reddy, Y. Díaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304–4309.

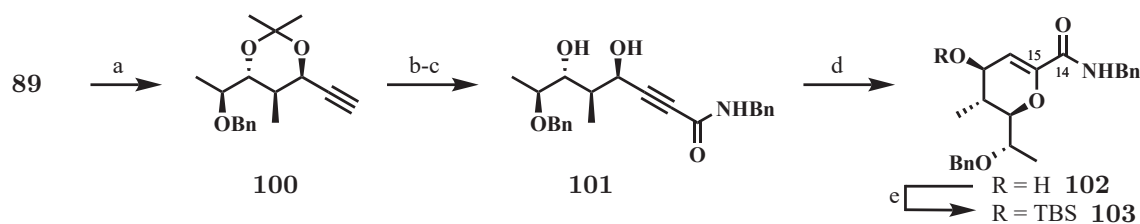
<sup>53</sup>a.) F. E. McDonald, J. L. Bowman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4675–4678; b.) J. Santamaría, E. Aguilar, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1561–1588.

Wie oben gezeigt, ist die Zyklisierung mit Wolfram auf terminale Alkine beschränkt. Alternativ hierzu wurde eine Methodik gesucht, um substituierte Alkine zum Dihydropyran zu isomerisieren. Eine Literaturrecherche ergab, dass Gold(I) geeignet sein könnte, um eine Isomerisierung eines 5-Hydroxyalkins zum Dihydropyran zu katalysieren.<sup>54</sup> Gleichzeitig wurde eine Möglichkeit gesucht, ein Stickstoff-substituiertes Dien aufzubauen, um den Einbau des Stickstoffs zu einem späteren Zeitpunkt zu umgehen. Laut Literatur ist die Reduktion (Olefinierung) eines Amids zum korrespondierenden terminalen Enamin mit Hilfe des Petasis-Reagens **99** durchführbar.<sup>55</sup> Unter Berücksichtigung der genannten Literatur wurde folgende Synthesepipeline aufgestellt (Schema 16).



**Schema 16.** Retrosynthetische Analyse bezüglich einer Isomerisierung eines substituierten Alkinamid **98**.

Ausgang dieser Syntheseroute bildete das bereits zuvor verwendete Alkindiol **89** (Schema 17). Das Alkindiol **89** wurde als Acetonid **100** geschützt und unter basischen Bedingungen mit Benzylisocyanat in das Alkinamid überführt. Nach Entschützung zum Diol **101**, konnte die Zyklisomerisierung nach einem Protokoll von Trost *et al.* unter Verwendung von Gold(I) durchgeführt, und das Dihydropyran **102** erhalten werden.<sup>56</sup> Dihydropyran **102** wurde anschließend als Silylether **103** geschützt.



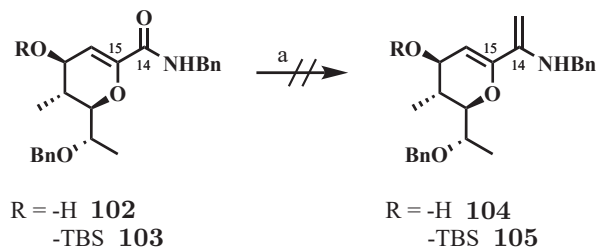
**Schema 17.** Isomerisierung eines substituierten 5-Hydroxyalkins zum Dihydropyran: a.) 2,2-Dimethoxypropan, CSA, RT, 98 %; b.) *n*-BuLi, Benzylisocyanat, THF, -78 °C, 93 %; c.) DOWEX<sup>®</sup>-50WX8, MeOH/Wasser, RT, 84 %; d.) AuPPh<sub>3</sub>Cl, AgSbF<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 50 %; e.) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 79 %.

<sup>54</sup>a.) A. S. K. Hashmi, S. Schäfer, M. Wölfle, C. Diez Gil, P. Fischer, A. Laguna, M. C. Blanco, M. C. Gimeno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6184–6187; b.) M. Schuler, F. Silva, C. Bobbio, A. Tessier, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927–7930; c.) S. Benson, M.-P. Collin, A. Arlt, B. Gabor, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739–8744; d.) A. Zhdanko, M. E. Maier, *Chemistry* **2013**, *19*, 3932–3942; e.) L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner, *Chemistry* **2013**, *19*, 4532–4537; f.) Y. Zhang, T. Luo, Z. Yang, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489–503.

<sup>55</sup>a.) N. A. Petasis, S.-P. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393–2396; b.) M. J. Cook, D. W. Fleming, T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 297–300.

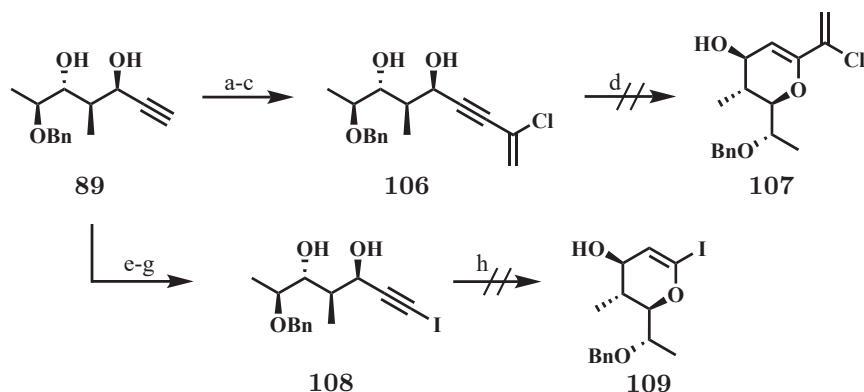
<sup>56</sup>B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485–488.

Versuche, das Amid **103** unter Verwendung des Petasis-Reagens **99** zu einem Enamin zu reduzieren, schlugen fehl (Schema 18). Die zu reduzierende Carbonylgruppe an C-14 ist aufgrund des  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Charakters und des Stickstoffatoms elektronenreich, und führt mit dem ebenfalls elektronenreichen Petasis-Reagens nicht zum gewünschten Produkt.<sup>57</sup>



**Schema 18.** Fehlgeschlagene Petasis-Reaktion: a.) **99**, Toluol, Rückfluss-Bedingungen, keine Reaktion (Zersetzung unter Mikrowellen-Bestrahlung).

Im Laufe der Arbeit wurden weitere Versuche unternommen terminal substituierte Alkine (**106/108**) mit Gold(I) zu isomerisieren (Schema 19). Diese waren jedoch nicht erfolgreich, sodass diese Strategie nicht weiter verfolgt wurde.



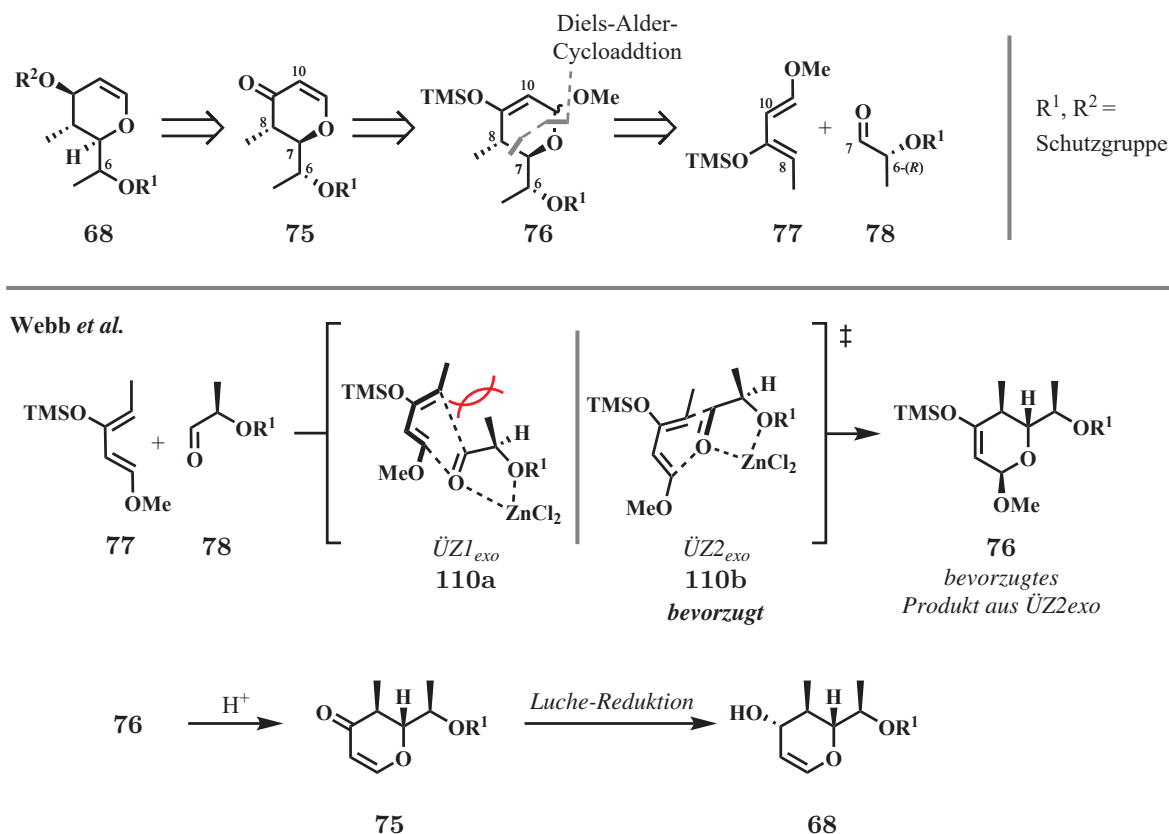
**Schema 19.** Fehlgeschlagene Zykloisomerisierung: a.) 2,2-Dimethoxy-propan, CSA, RT, 98 %; b.) Vinylchlorid, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, Toluol, 34 %; c.) PPTS, Isopropanol, RT, 87 %; d.) AuPPh<sub>3</sub>Cl, AgSbF<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, keine Reaktion; e.) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 88 %; f.) NIS, AgNO<sub>3</sub>, Aceton, RT, 66 %; g.) TBAF, THF, RT, 89 %, h.) AuPPh<sub>3</sub>Cl, AgSbF<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, keine Reaktion.

Die Zykloisomerisierung mit Gold(I) war, abhängig vom Substrat, erfolgreich. Es ist jedoch nicht gelungen die Carbonylfunktion in ein Olefin zu überführen. Die Isomerisierung mit W(CO)<sub>6</sub> führte zum gewünschten Produkt, hatte unter präparativen Aspekten dennoch einige Nachteile. Die Reaktion wurde nahe des Lösemittel Siedepunkts erhitzt, da anderenfalls die Ausbeute signifikant geringer ausfiel. Die Apparatur war jedoch während der Versuchsdurchführung gasdicht aufgebaut, da eine Anbringung eines Rückflusskühlers nicht möglich war. Das Reaktionsvolumen war zudem aufgrund des verwendeten Quarzglas-Kolbens auf

<sup>57</sup>Das Startmaterial wurde überwiegend reisoliert.

etwa 30 Milliliter beschränkt. Deshalb konnte die Isomerisierung zum Dihydropyran im Maßstab von maximal drei Gramm durchgeführt werden. Aus diesen Gründen wurde nach einer alternativen Syntheseroute zum Dihydropyran-Schlüsselintermediates **68** gesucht.

Bei der retrosynthetischen Analyse (Kapitel 4.2, Schema 9) wurde eine Möglichkeit diskutiert, das Dihydropyran-Schlüsselintermediat **68** über eine Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition aufzubauen (Schema 20).



**Schema 20.** Retrosynthetische Analyse und mögliche Übergangszustände der Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition: Ausschnitt *Schema 9, Route 2*.

Im gezeigten *Schema 20* reagiert Danishefsky-Dien **77** mit Aldehyd **78** über eine Retro-Diels-Alder-Cycloaddition zum Cycloaddukt **76**. Laut Literatur<sup>58</sup> soll das Cycloaddukt **76** unter sauren Bedingungen in das Dihydropyranon **75** überführt und zum gewünschten Dihydropyran **68** reduziert werden.

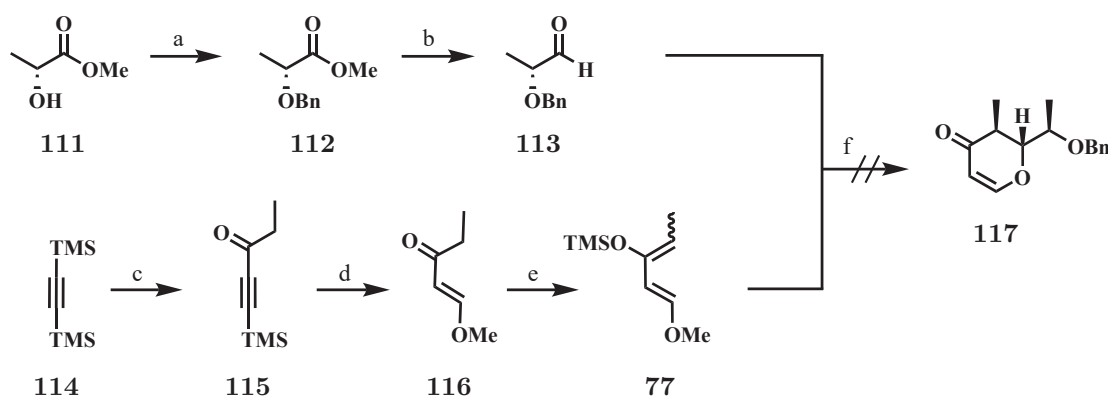
Die Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition sollte unter hoher Regio- und Diastereoselektivität verlaufen (*Schema 20*). Es wurde erwartet, dass die Reaktion einen *exo*-Übergangszustand durchläuft und der weniger sterisch gehinderte Übergangszustand **110b** angenommen wird. Die oben gezeigte Strategie wurde in der Literatur von *Webb et al.* beschrieben.<sup>58</sup>

<sup>58</sup>C. Lagisetti, M. V. Yermolina, L. K. Sharma, G. Palacios, B. J. Prigaro, T. R. Webb, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 643–648 .



Nach zweistufiger Synthese wurde Aldehyd **113** aus dem kommerziell erhältlichen (*R*)-Milchsäureester **111** erhalten (Schema 21).<sup>59</sup> Die Synthese des Danishefsky-Dien **77** startete mit der Acylierung von BTMS-Acetylen **114** mit Propionylchlorid.<sup>60</sup> Nach Umsetzung des Propionylacetylens **115** mit Methanol unter basischen Bedingungen, erhielt man Enolether **116**, der in einer letzten Stufe in das Danishefsky-Dien **77** überführt werden sollte. Die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen für die Überführung des Enolether **116** in das Danishefsky-Dien **77** führten nicht zum gewünschten Produkt. Stattdessen wurde Enolether **116** reisoliert.<sup>61</sup> Dabei ist davon auszugehen, dass das Danishefsky-Dien **116** zwar gebildet wurde, jedoch die beschriebene wässrige Aufarbeitung zur Zersetzung des Produktes führte. Die wässrige Aufarbeitung des Rohproduktes wurde weggelassen und das Danishefsky-Dien **77** nach Filtration und Destillation als *E/Z*-Mischung erhalten.<sup>62</sup>

Die von Webb *et al.* angegebenen Reaktionsbedingungen zur Durchführung der Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition, unter Verwendung von kommerziell erhältlichem MgBr<sub>2</sub>, führten nach mehreren Versuchen nicht zum gewünschten Produkt **117**. Auch nach Verwendung von ZnBr<sub>2</sub> oder frisch hergestelltem MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O konnte kein Produkt erhalten werden.



**Schema 21.** Fehlgeschlagene Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition: a.) Benzyltrichloracetimidat, TfOH, Cyclohexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1), RT, 87 %; b.) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 98 %; c.) AlCl<sub>3</sub>, Propionylchlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 °C, 91 %; d.) DABCO, MeOH, 59 %; e.) ZnCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, TMS-Cl, RT, 77 %; f.) unter anderem: MgBr<sub>2</sub>, Benzol/Et<sub>2</sub>O (4:1), AcOH, RT.

### 5.1.2 Chroman-Synthese über Diels-Alder-Cycloaddition

Der Synthese der Dihydropyran-Schlüsselintermediate (Kapitel 5.1.1) sollte die Synthese des Chromans **66** folgen. Hierzu wurden im *Kapitel 4.2* verschiedene retrosynthetische Ansätze vorgestellt. In *Schema 22* ist *Schnitt a* der retrosynthetischen Analyse als Ausschnitt gezeigt. *Schnitt a* folgt einer Retro-Diels-Alder-Cycloaddition des Dien **70** mit einem passenden Alkin. Oxidation führt dann zum entsprechenden Chroman. Vorläufer des Diens **70** bilden die funktionalisierten Dihydropyrane **118a** oder **118b**.

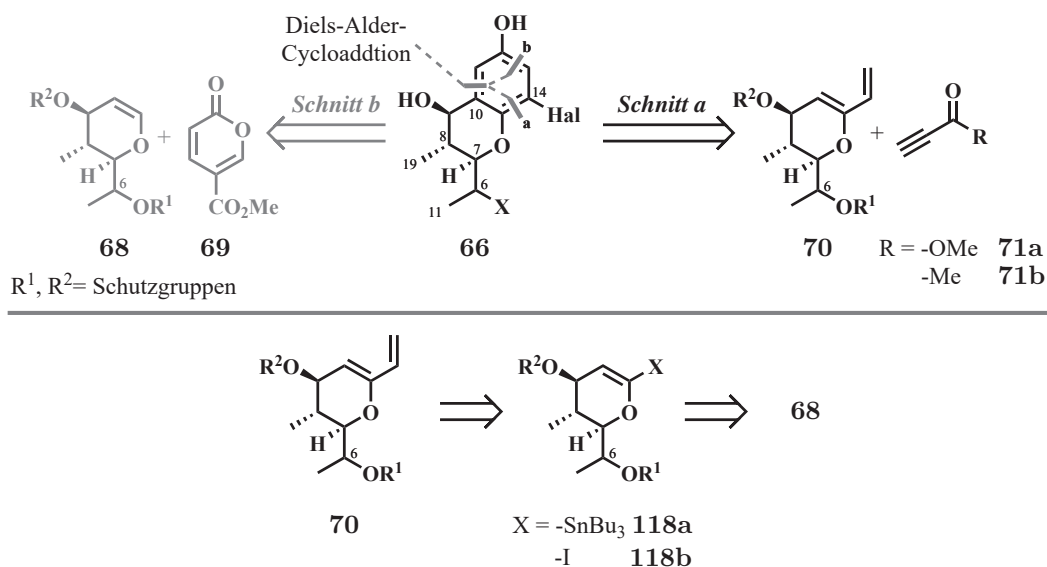
<sup>59</sup>S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355–6366.

<sup>60</sup>C. Heiss, R. S. Phillips, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *5*, 2821–2825.

<sup>61</sup>L.-H. Li, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637–1640.

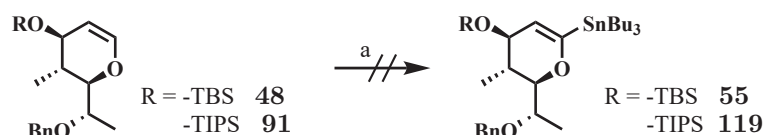
<sup>62</sup>Das *E/Z*-Verhältnis wurde über Integration im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums bestimmt und betrug 1 zu 4.





**Schema 22.** Retrosynthetische Analyse *Schema 8: Schnitt a.*

Unter Bezugnahme auf die strukturelle Verwandtschaft zwischen Dihydropyranen und Kohlenhydrat basierten Glycalen, wurde für die Funktionalisierung der synthetisierten Dihydropyranen die Arbeiten von Friesen *et al.* herangezogen. Darin wird die Synthese  $\alpha$ -funktionalisierter<sup>63</sup> Glycale und deren Verwendung als Kupplungspartner in einer Stille-Kupplung diskutiert.<sup>64</sup> Hierfür werden die Glycale in  $\alpha$ -Position unter Verwendung starker Basen (Butyllithium-Basen, Schlosser-Basen) deprotoniert und mit einem Elektrophil umgesetzt. Leider konnten die von Friesen *et al.* beschriebenen Bedingungen der Lithiierung nicht auf die Dihydropyranen **48** und **91** übertragen werden (*Schema 23*).



**Schema 23.** Fehlgeschlagene Synthese der Stannane **55** und **119** a.) *n*-BuLi, THF, -78 °C, SnBu<sub>3</sub>Cl, kein gewünschtes Produkt erhalten.

Als Grund hierfür, wurde vor Allem die Benzyl-Schutzgruppe, beziehungsweise die benzyli-schen Protonen der Schutzgruppe, vermutet. Lithiierung der Methylgruppen an der TBS-Schutzgruppe mit Butyllithium-Basen als mögliche Nebenreaktion, ist ebenfalls in der Literatur beschrieben.<sup>65</sup>

Die Synthese wurde darauf hin angepasst, um sowohl die TBS-Schutzgruppe als auch die Benzyl-Schutzgruppe als Störfaktoren bei der Lithiierung auszuschließen. Deshalb wurde von

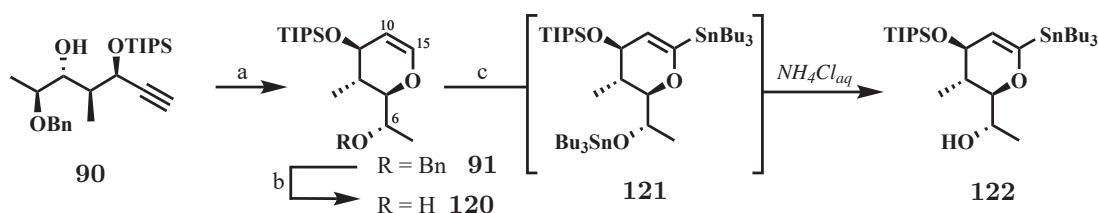
<sup>63</sup>In  $\alpha$ -Position zum Heterozyklus-Sauerstoff.

<sup>64</sup>R. W. Friesen, C. F. Sturino, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2572–2574.

<sup>65</sup>a.) R. W. Friesen, R. W. Loo, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4821–4823; b.) R. W. Friesen, L. A. Trimble, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1165–1168.

Beginn an, neben der TBS-Schutzgruppe, auch die TIPS-Schutzgruppe verwendet. Dihydropyran **91** wurde aus der Isomerisierung des korrespondierenden Alkins **90** mit Wolfram erhalten und zum Alkohol **120** entschützt (Schema 24).

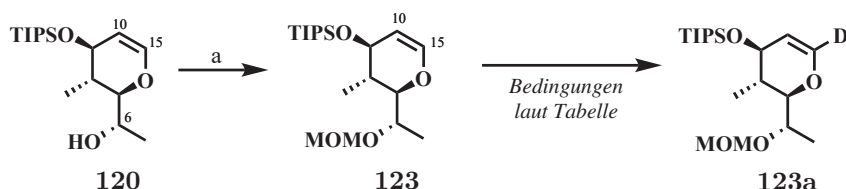
Zunächst wurde versucht die Funktionalisierung mit dem freien Alkohol **120** durchzuführen. In Anlehnung an die Vorarbeiten<sup>66</sup> wurde Substrat **120** im Überschuss an *n*-Butyllithium lithiiert und anschließend mit SnBu<sub>3</sub>Cl umgesetzt. Nach saurer Aufarbeitung wurde Stannan **122** erhalten (Schema 24).



**Schema 24.** Funktionalisierung des Dihydropyrans: a.) W(CO)<sub>6</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF, Rückfluss-Bedingungen, hν, 79%; b.) 4,4-Di-*tert*-butylbiphenyl, Lithium, THF, -78 °C, 85%; c.) *n*-BuLi, SnBu<sub>3</sub>Cl, THF, -78 °C, 30%.

Die Ausbeute der Stannylierung war gering, weshalb der freie Alkohol vor der Lithiierung als MOM-Ether **123** geschützt wurde (Tabelle 1). Am MOM-geschützten Dihydropyran **123** wurde ein Deuterierungs-Experiment<sup>67</sup> durchgeführt um die richtigen Reaktionsbedingungen für die Lithiierung zu ermitteln (Tabelle 1).<sup>68</sup> Die Bedingungen unter Eintrag zwei führen in THF zum besten Ergebnis.

**Tabelle 1:** Deuterierung von Dihydropyran **123**: a.) DiPEA, MOM-Cl, RT, 97%.



Eintrag	Base (2.2 Äq.)	TMEDA	Verhältnis H-10 zu H-15
1	<i>n</i> -BuLi	-	1 (H-10) : 1 (H-15)
2	<i>sec</i> -BuLi	-	1 (H-10) : 0.13 (H-15)
3	<i>tert</i> -BuLi	-	1 (H-10) : 0.69 (H-15)
4	<i>n</i> -BuLi	2.2 Äq.	1 (H-10) : 0.20 (H-15)
5	<i>sec</i> -BuLi	2.2 Äq.	1 (H-10) : 0.84 (H-15)
6	<i>tert</i> -BuLi	2.2 Äq.	1 (H-10) : 0.86 (H-15)

<sup>66</sup>Aus der Bildung des bis-silylierten Dihydropyrans **57** (Kapitel 4.1, Schema 5), lässt sich auf die Bildung eines bis-lithiierten Zwischenproduktes schließen.

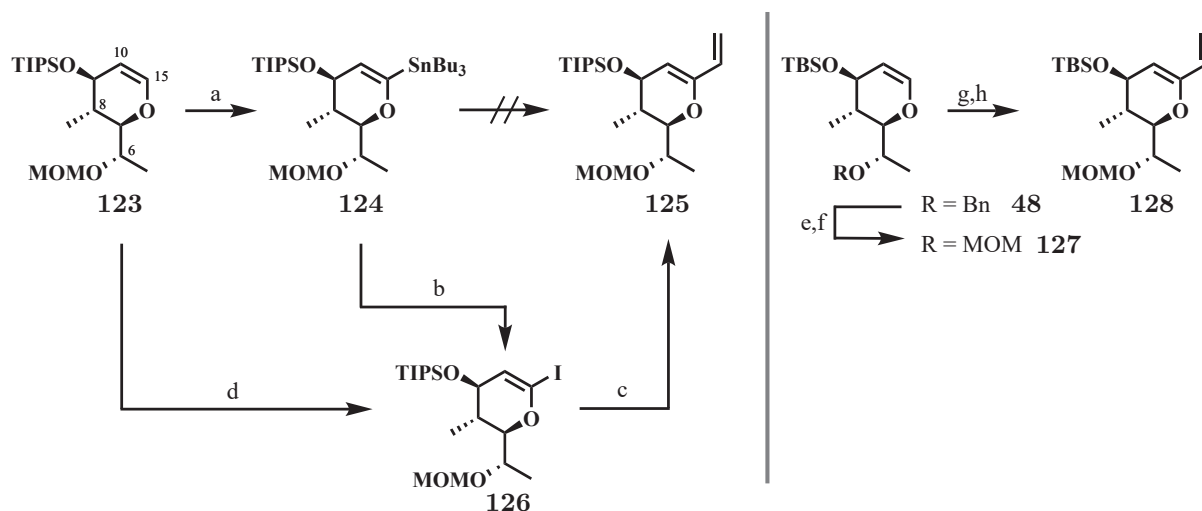
<sup>67</sup>Die Reaktion wurde nach Lithiierung jeweils durch Zugabe von MeOD-d<sub>4</sub> beendet.

<sup>68</sup>Das Verhältnis von H-10 zu H-15 wurde über Integration im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt.

Nachdem die Lithiierung und Funktionalisierung an C-15 gelungen war, sollte die Synthese zum Dien fortgesetzt werden.

Stannan **124** wurde in guter Ausbeute aus dem Dihydropyran **123** erhalten (Schema 25). Der Versuch Stannan **124**, mit Vinylhalogeniden unter Stille-Bedingungen zum Dien **125** umzusetzen<sup>69</sup>, scheiterte jedoch, da experimentell keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden wurden.

Stannan **124** wurde deshalb in das Iodid **126** überführt,<sup>70</sup> und Iodid **126** in einer Stille-Kupplung zum gewünschten Dien **125** umgesetzt (Schema 25). Der Weg über das Stannan **124** war nicht effektiv, daher wurde versucht, das Iodid **126** auf direktem Weg aus dem Dihydropyran **123** zu erhalten, welches, Reaktionsbedingungen von Denmark *et al.* folgend, sehr gut gelang.<sup>71</sup> Zuletzt wurde die Syntheseroute auf das TBS-geschützte Dihydropyran **127** übertragen und Dien **128** in sehr guter Ausbeute erhalten (Schema 25).



**Schema 25.** Diensynthese über Stille-Kreuzkupplung ausgehend von Dihydropyran **123** oder Dihydropyran **127**: a.) *t*-BuLi, SnBu<sub>3</sub>Cl, Hexan, -78 °C→RT, 83 %; b.) Iod, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **126** (nicht isoliert); c.) **126**, PEPPSI*i*Pr<sup>TM</sup>, CuI, CsF, CH<sub>2</sub>CHSnBu<sub>3</sub>, RT, 81 % über zwei Stufen ausgehend von **124**, 94 % ausgehend von **126**; d.) *sec*-BuLi, Diiodethan, THF, -78 °C→RT, 89 %; e.) 4,4-Di-*tert*-butylbiphenyl, Lithium, THF, -78 °C, 95 %; f.) DiPEA, MOM-Cl, RT, 97 %; g.) *sec*-BuLi, THF, Diiodethan, -78 °C→RT; h.) PEPPSI*i*Pr<sup>TM</sup>, CuI, CsF, CH<sub>2</sub>CHSnBu<sub>3</sub>, RT, 93 % über zwei Stufen.

Die erhaltenen Diene **125** und **128** sollten im Folgenden in einer Diels-Alder-Cycloaddition mit entsprechenden Dienophilen zum Dihydrochroman umgesetzt und nach Oxidation das Chroman erhalten werden.

<sup>69</sup>a.) D. MacLeod, D. Moorcroft, P. Quayle, M. R. Dorrity, J. F. Malone, G. M. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6077–6080; b.) D. A. Elsley, D. MacLeod, J. A. Miller, P. Quayle, G. M. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 409–412; c.) A. M. Echavarren, O. de Frutos, N. Tamayo, P. Noheda, P. Calle, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4524–4527.

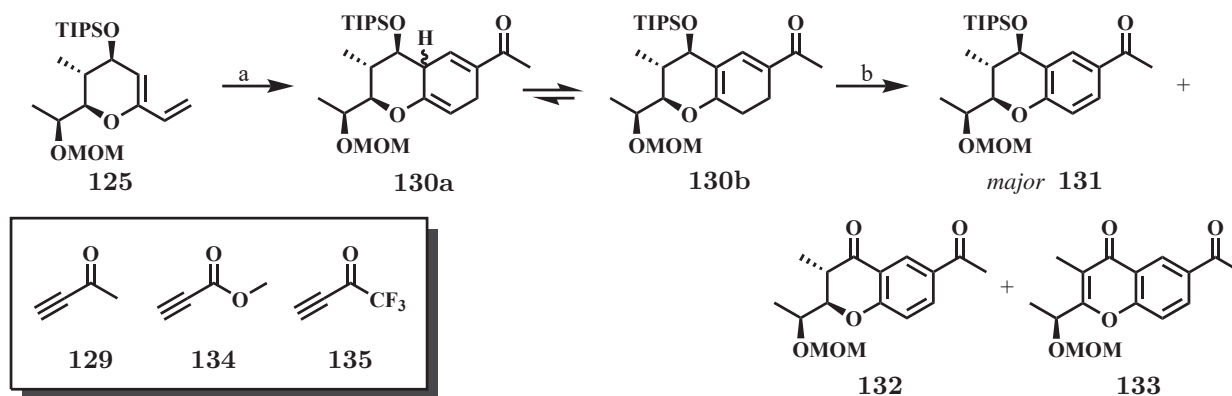
<sup>70</sup>J. S. Potuzak, D. S. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1797–1801.

<sup>71</sup>S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745–4759.

Die Diels-Alder-Cycloaddition wird im Allgemeinen in drei Typen unterteilt:

- Ein elektronenreiches Dien (das HOMO des Diens) reagiert mit einem elektronenarmen Dienophil (dem LUMO des Diens). Man bezeichnet diesen Typ als Diels-Alder-Cycloaddition mit *normalem* Elektronenbedarf.
- Ein elektronenarmes Dien (das LUMO des Diens) reagiert mit einem elektronenreichen Dienophil (dem HOMO des Diens). Man bezeichnet diesen Typ als Diels-Alder-Cycloaddition mit *inverser* Elektronenbedarf.
- Wenn keiner der Reaktionspartner über eine elektronenschiebende oder elektronenziehende funktionelle Gruppe verfügt, so handelt es sich um eine Diels-Alder-Cycloaddition mit *neutralem* Elektronenbedarf.

Die Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO sollte für die Diels-Alder-Cycloaddition gering sein.<sup>72</sup> Die synthetisierten Diene **125** und **128** tragen durch die Enoether-Gruppe einen elektronenschiebenden Substituenten und sollten daher mit elektronenarmen Dienophilen reagieren. Als erste Orientierung für die zugrundeliegende Vorgehensweise diente dabei die Arbeit von Wada *et al.*<sup>73</sup> Die in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen führten nach Umsetzung von **125** mit 3-Butyn-2-on **129** zur Bildung des Dihydrochromans, welches als Isomerengemisch aus **130a** und **130b**<sup>74</sup> erhalten wurde (Schema 26). Die Oxidation des Dihydrochroman-Gemisches **130** führte zum gewünschten Produkt **131**. Außerdem wurden in geringen Mengen die Nebenprodukte<sup>75</sup> **132** und **133** erhalten (Schema 26).



**Schema 26.** Diels-Alder-Cycloaddition unter thermischen Bedingungen: a.) 3-Butyn-2-on **129**, Hydrochinon, Benzol, 125 °C, 38 %; b.) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 80 % (**131**).

<sup>72</sup>K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361–369.

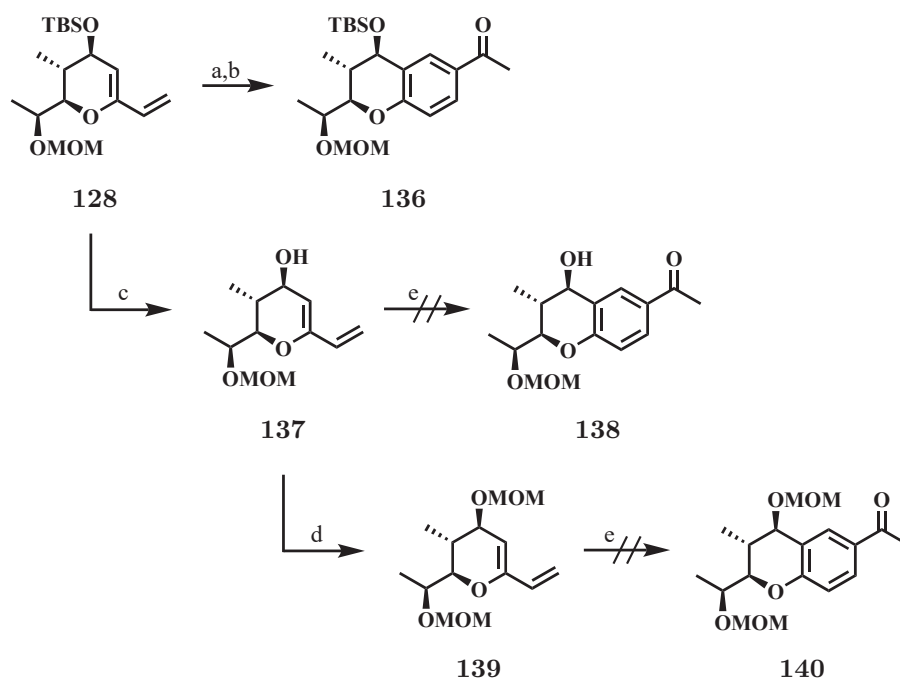
<sup>73</sup>E. Wada, S. Kanemasa, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1198–1204.

<sup>74</sup>Nach Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums betrug das Verhältnis **130a** zu **130b** = 3:2, die Zuordnung der Signale erfolgte mittels <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY.

<sup>75</sup>Die analytischen Daten isolierter Nebenprodukte finden sich im *Kapitel 8*.

Bedauerlicherweise war die Gesamtausbeute der Reaktion sehr gering, wenn auch das Startmaterial **125** bei der Mehrheit der durchgeführten Versuche reisoliert werden konnte. Die Verwendung anderer Dienophile wie Methylpropiolat<sup>76</sup> **134** oder Trifluorbutynon<sup>77</sup> **135** führten nicht zum gewünschten Produkt.

Die Diels-Alder-Cycloaddition mit dem Dien **128** führte zum gewünschten Produkt **136**, jedoch ebenfalls in geringer Ausbeute (Schema 27). Um sterische Gründe für die geringe Ausbeute auszuschließen, wurde Silylether **128** zum Allylalkohol **137** entschützt und in den MOM-Ether **139** überführt. Aus den Dienen **137** und **139** konnte jedoch kein gewünschtes Produkt (**138** oder **140**) erhalten werden (Schema 27).



**Schema 27.** Diels-Alder-Cycloaddition unter thermischen Bedingungen: a.) 3-Butyn-2-on, Hydrochinon, Benzol, 125 °C; b.) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 21 % über zwei Stufen; c.) TBAF, THF, RT, 72 %; d.) DiPEA, MOM-Cl, RT, 83 %; e.) 3-Butyn-2-on, Hydrochinon, Benzol, 125 °C, Zersetzung.

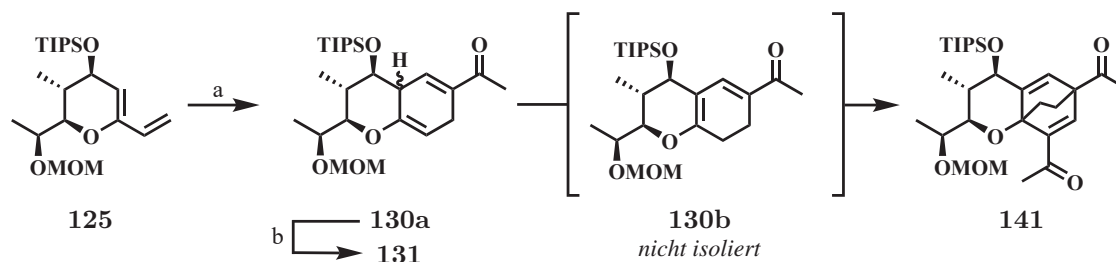
Unter thermischen Bedingungen führte die Diels-Alder-Cycloaddition im Fall der Diene **125** und **128** zu den gewünschten Produkten, die Ausbeuten dabei waren jedoch zu gering, um für die weitere Synthese präparativ ausreichende Mengen zu erhalten (Schema 26 und Schema 27).

<sup>76</sup>a.) E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, M. Hmamouchi, H. Bouanou, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3332–3339; b.) E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez, A. Fernández, R. Alvarez-Manzaneda, A. Haidour, J. M. Ramos, A. Akhaouzan, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 606–608.

<sup>77</sup>a.) A. B. Koldobskii, E. V. Solodova, I. A. Godovikov, V. N. Kalinin, *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 1568–1570; b.) N. P. Tsvetkov, A. B. Koldobskii, I. V. Korznikova, A. S. Peregudov, V. N. Kalinin, *Dokl. Chem.* **2006**, *408*, 87–89.

Alternativ sollte nun die Diels-Alder-Cycloaddition unter Lewis-sauren Bedingungen durchgeführt werden (Schema 28). Die eingesetzte Lewis-Säure sollte die Carbonyl-Gruppe am Alkin aktivieren und so die Energie des Dienophil-LUMO weiter herabsetzen.<sup>78</sup> Zu den eingesetzten Lewis-Säuren gehörten  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ScOTf}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Ti}(\text{OiPr})_3\text{Cl}$ ,  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  und  $\text{ZnCl}_2$ .<sup>79</sup> Als Dienophile wurden 3-Butyn-2-on **129** sowie Methylpropiolat **134** eingesetzt.

Die Propiolate konnten unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen nicht zur Reaktion mit dem Dien **125** oder **128** gebracht werden. Beim Butynon **129** war lediglich die Reaktion mit  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  erfolgreich. Die Ausbeute der Reaktion war sehr gering, außerdem wurde das unerwünschte Folgeprodukt **141** erhalten (Schema 28). Der Hinweis auf das Produkt **141** wurde nach LC-MS-Analyse des Rohextraktes der Reaktion erhalten. Hierbei konnte zunächst die Masse der Verbindung **141** detektiert werden. Nach säulenchromatographischer Trennung wurde Verbindung **141** als eine der Produktfraktionen erhalten und mittels NMR-Spektroskopie analysiert.



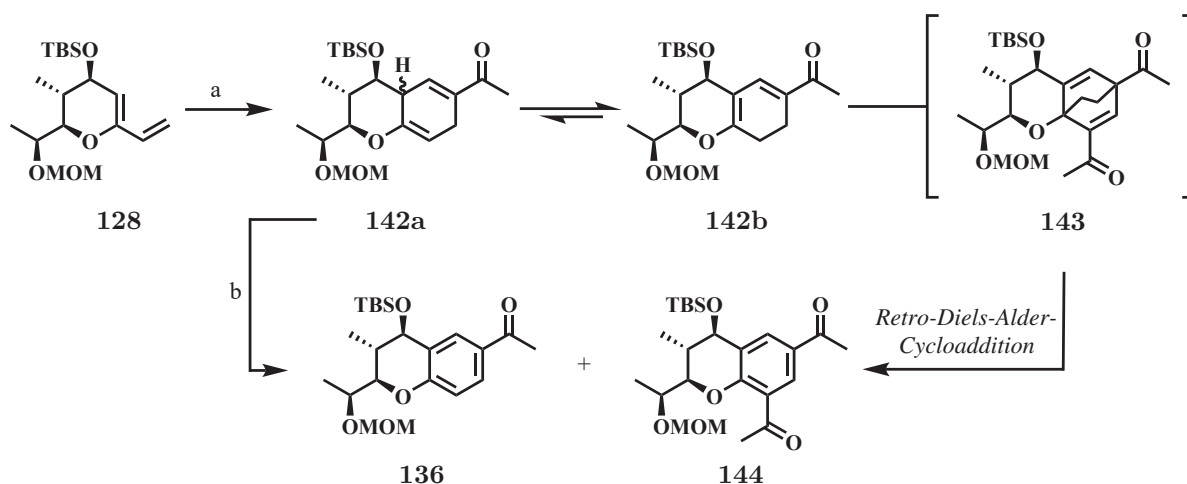
**Schema 28.** Diels-Alder-Cycloaddition unter Lewis-sauren Bedingungen: a.) 3-Butyn-2-on,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 13 % (**130a**) und 26 % (**141**); b.) **130**, DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 80 %.

<sup>78</sup>L. C. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289–332.

<sup>79</sup>vgl.: a.) X. Fang, B. P. Warner, J. G. Watkin, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2669–2676; b.) D. M. Gelman, C. M. Forsyth, P. Perlmutter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4958–4960; c.) A. Gromov, V. Enev, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2884–2886; d.) H.-J. Liu, W. M. Feng, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1777–1786; e.) S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Araki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755–3758.

### 5.1.3 Chroman-Synthese über Diels-Alder-Cycloaddition unter Hochdruckbedingungen

Die Reaktionsbedingungen wurden für die Diels-Alder-Cycloaddition unter thermischen-, beziehungsweise unter Lewis-sauren Bedingungen, nicht weiter optimiert. Deshalb wurde parallel an einer Diels-Alder-Cycloaddition Strategie unter Hochdruck-Bedingungen gearbeitet. Dazu wurde eine hydraulische Presse verwendet, die Drücke bis zu 14 Kilobar erreicht. Nach in der Literatur beschriebenen Bedingungen<sup>80</sup> wurde Dien **128** mit Butynon **129** umgesetzt und zum Chroman **136** oxidiert, dabei wurde auch das Diacetylchroman **144** als Nebenprodukt erhalten (Schema 29). Eine Erklärung für die Bildung des Diacetylchromans **144** ist in *Schema 29* dargestellt. Das Dien **128** reagiert zunächst zum gewünschten Dihydrochroman **142a**, welches zum Teil zum Dihydrochroman **142b** isomerisiert. Dihydrochroman **142b** reagiert dann in einer weiteren Diels-Alder-Cycloaddition zum Produkt **143**. Verbindung **143** kann dann unter Abspaltung von Ethylen über eine Retro-Diels-Alder-Cycloaddition zum Diacetylchroman **144** weiter reagieren.



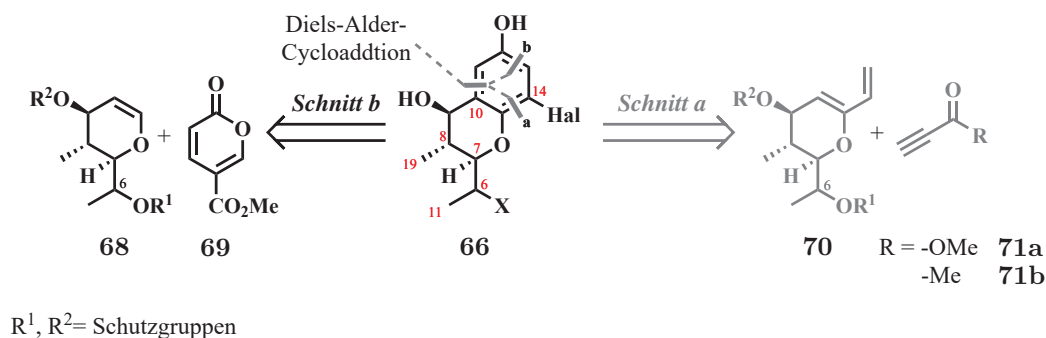
**Schema 29.** Diels-Alder-Cycloaddition unter Hochdruckbedingungen: a.) 3-Butyn-2-on, Benzol, 14 kBar 35 % (**142**); b.) **142**, DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 70 % (**136**), **144** etwa 5 % als Nebenprodukt.

Säulenchromatographische Reinigung (Flash-Chromatographie) der gezeigten Verbindungen war, durch die Anzahl der jeweils nach einer Diels-Alder-Cycloaddition gebildeten Diastereomere, Strukturisomere und Folgeprodukte, schwierig. Die Trennung war in allen Fällen schlecht und unvollständig. Die gezeigten Verbindungen, teilweise als Mischfraktionen, wurden soweit es möglich war über NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Von einer Isolierung jedes einzelnen Diastereomers (zum Beispiel **130a/142a**) und Isomers (zum Beispiel **130b/142b**) wurde abgesehen, da diese in der Folgereaktion zu den Aromaten **131** und **136** oxidiert wurden.

<sup>80</sup>T. Flessner, V. Ludwig, H. Siebenreicher, E. Winterfeldt, *Synthesis*, **2002**, 1373-1378.

Die Diene **125** oder **128** erwiesen sich als ungeeignet für die Synthese des Chroman-Strukturmotivs und folglich auch für die Synthese der Cebulactame. Dafür waren die erreichten Ausbeuten der durchgeführten Diels-Alder-Cycloadditionen zu gering. In Folge dessen wurde erneut die retrosynthetische Analyse herangezogen (Schema 30) und die Synthesepanung in Richtung des retrosynthetischen *Schnittes b* angepasst.



*Schema 30.* Retrosynthetische Analyse *Schema 8: Schnitt b*.

Das Chroman-Strukturmotiv sollte nun über eine Diels-Alder-Cycloaddition des Dihydropyrans **68** mit Methylcoumalat **69** synthetisiert werden. Nach Retro-Diels-Alder-Cycloaddition unter Freisetzung von Kohlendioxid, sollte das Dihydrochroman und nach Oxidation das Chroman erhalten werden (Schema 31).

Diese Diels-Alder-Cycloaddition findet unter inversem Elektronenbedarf statt, da das Dienophil **68** elektronenreich und das Dien **69** elektronenarm ist.

Die Verwendung von Methylcoumalat mit anschließender Freisetzung von Kohlendioxid wurde erstmals von Alder und Rickert beschrieben<sup>81</sup>. Eine Diels-Alder-Cycloaddition mit anschließender Retro-Diels-Alder-Cycloaddition ist daher als Alder-Rickert-Reaktion bekannt.<sup>82</sup> Die Diels-Alder-Cycloaddition von Enolethern, darunter auch Dihydropyranen und Dihydrofuranen, mit Methylcoumalat unter Rückfluss-Bedingungen wurde von Kraus *et al.* untersucht.<sup>83</sup> Im Ergebnis wurden zwar funktionalisierte Aromaten, jedoch keine Chromane oder Benzofurane erhalten, da die C-O-Bindung des Heterozyklus in Folgereaktionen stets gebrochen wurde.

<sup>81</sup>K. Alder, H. F. Rickert, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1937**, *70*, 1354–1363.

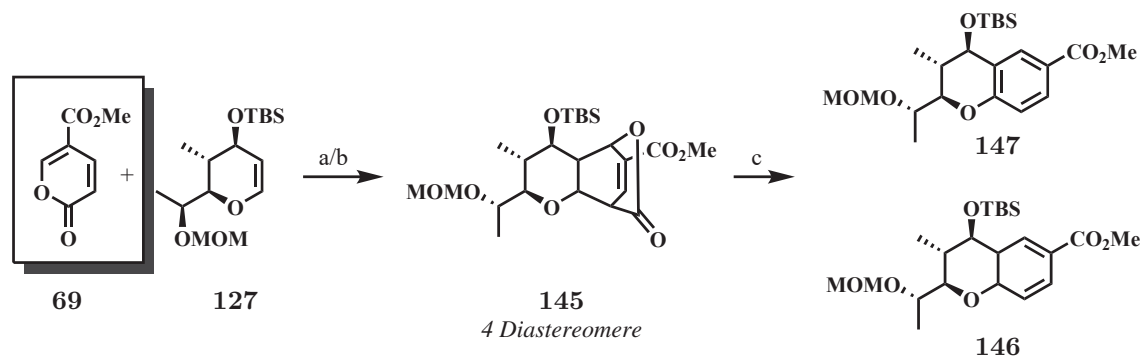
<sup>82</sup>J. W. Patterson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 560–563.

<sup>83</sup>J. J. Lee, G. Kraus, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2366–2368.



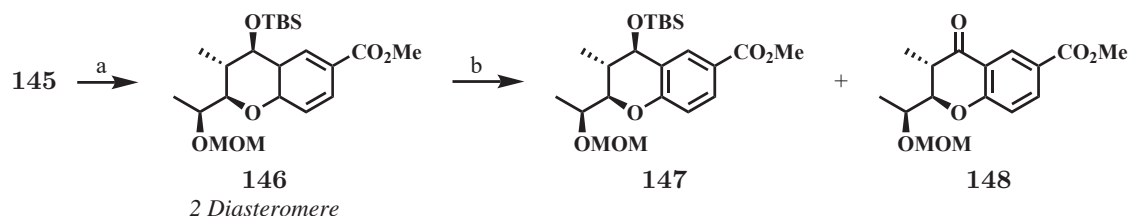
Die erste Durchführung der Reaktion mit Dihyropyran **127** unter Rückflussbedingungen führte zu keinem Produkt, stattdessen wurde das eingesetzte Startmaterial zurückgewonnen. Die Durchführung der Reaktion unter Hochdruckbedingungen führte zum gewünschten Produkt **145**, welches als Gemisch bestehend aus vier Diastereomeren erhalten wurde (Schema 31).<sup>84</sup>

Das Diels-Alder-Produkt **145** wurde nach in der Literatur<sup>85</sup> angegebenen Bedingungen umgesetzt und führte in geringer Ausbeute zum Dihydrochroman **146** und Chroman **147** (Schema 31).



**Schema 31.** Diels-Alder-Cycloaddition unter inversem Elektronenbedarf: a.) Mesitylen, Rückfluss-Bedingungen, keine Reaktion; b.)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 14 kBar, 86 %; c.) Literaturbedingungen<sup>85</sup>, Pd/C, Toluol, Rückfluss-Bedingungen, 5 % (**146**), 18 % (**147**).

Die Retro-Diels-Alder-Cycloaddition und Oxidation unter Verwendung von Pd/C in einem Schritt durchzuführen, war auf Grund der geringen Ausbeute nicht der richtige Weg. Nach einigen Versuchen wurden die passenden Reaktionsbedingungen für die Retro-Cycloaddition gefunden, und Dihydrochroman **146** in guter Ausbeute erhalten (Schema 32). Zuletzt musste die Oxidation zum Chroman **147** genauer untersucht werden, da anfänglich das Keton **148** als Nebenprodukt gebildet wurde. Auch hier wurden die Reaktionsbedingungen optimiert, sodass die Bildung des unerwünschten Ketons **148** signifikant reduziert wurde (Schema 32).



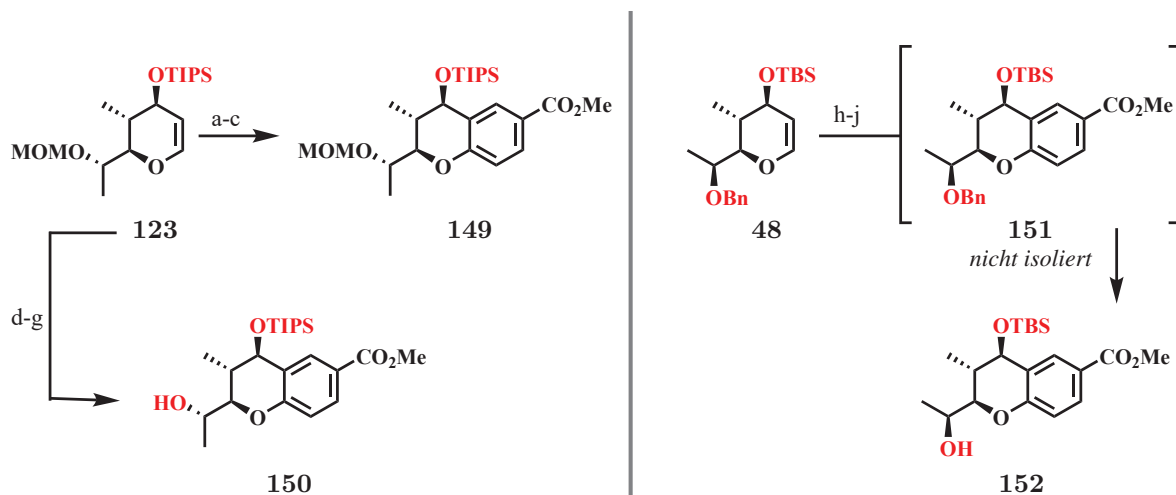
**Schema 32.** Diels-Alder-Cycloaddition unter inversem Elektronenbedarf: a.) Toluol, 160 °C, 83 %; b.) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 90 % (**147**).

<sup>84</sup>Die NMR-Spektren sind im Kapitel 8 zu finden.

<sup>85</sup>J. J. Lee, G. Kraus, *Green Chem.* **2014**, 16, 2111.

Abschließend wurde die Cycloaddition auch mit dem TIPS-geschützten Dihydropyran **123** erfolgreich durchgeführt und so die Chromane **149** und **150** erhalten (Schema 33).

Außerdem wurde untersucht, ob die Umschützung der Benzylether **48/91** zu den MOM-Ethern **123/127** noch notwendig war. Die Überführung des Dihydropyran **48** in das korrespondierende Chroman **151** verlief in schlechter Ausbeute, außerdem wurde als Folgeprodukt statt des Benzylether geschützten Chromans **151** das entschützte Produkt **152** erhalten (Schema 33).

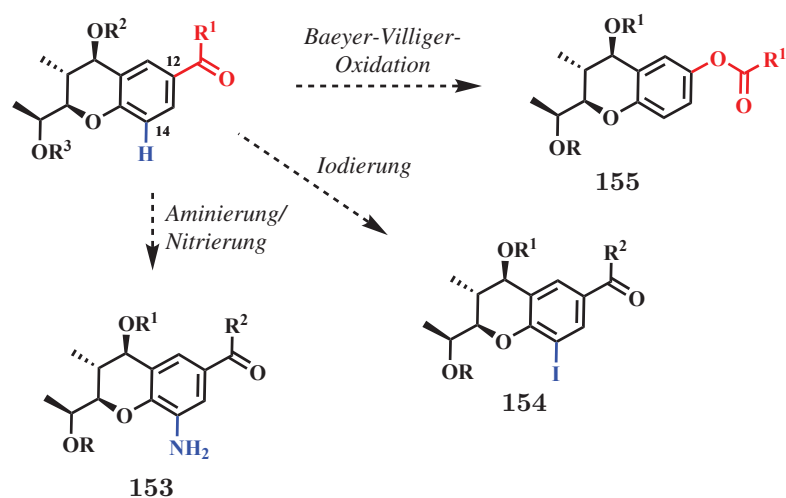
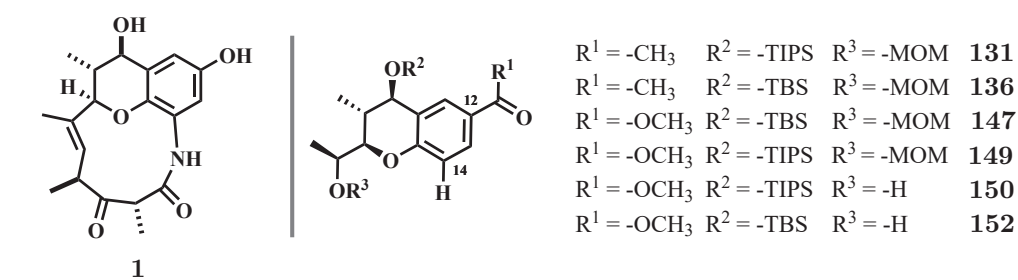


**Schema 33.** Diels-Alder-Cycloaddition unter inversem Elektronenbedarf: a.)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 14 kBar, 70 %; b.) Toluol, 160 °C, 81 %; c.) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 90 %; d.)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 14 kBar, 70 %; e.) HCl, MeOH, RT, 90 %; f.) MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 300 Watt (Mikrowelle), 150 °C, quant.; g.) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 80 %; h.)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 14 kBar, 35 %; i.) Toluol, 160 °C, 38 %; j.) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 17 % (nicht optimiert).

Die Synthese des Chroman-Strukturmotivs **66** war damit auf zwei Wegen gelungen. Der Hochdruck-Synthese ausgehend vom Dihydropyran wurde der Vorrang gegeben, da die Synthese effektiver war als die Synthese ausgehend vom Dien.

## 5.2 Derivatisierung des Chroman-Strukturmotivs

Mit der Synthese der Chromane **131** bis **152** stand eine Auswahl fortgeschrittener Intermediate zur Verfügung. Für die weitere Synthese war die Modifizierung am aromatischen Ring notwendig. Das Hydrochinon-Strukturmotiv des Cebulactams (**1**) sollte über eine Baeyer-Villiger-Oxidation an C-12 aufgebaut werden. Der Stickstoff an C-14 sollte entweder über eine Nitrierung, oder zu einem späteren Zeitpunkt über eine Übergangsmetall-katalysierte Buchwald-Hartwig Reaktion eingeführt werden. Hierfür sollte an C-14 ein Halogen-Substituent installiert werden (Schema 34).



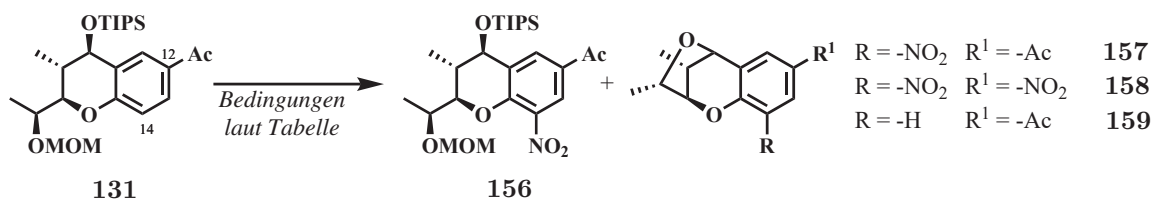
**Schema 34.** Übersicht über die geplante Derivatisierung der erhaltenen Chromane.

### 5.2.1 Nitrierung des Chroman-Kerns

Als erstes wurde die elektrophile Nitrierung an den Acetylchromanen **131** und **136** untersucht. Elektronisch stellen die Chromane **131** und **136** einen günstigen Fall für die regioselektive Nitrierung dar. Der Acetylrest ist ein Elektronenakzeptor und dirigiert das Elektrophil in die *meta*-Position, während die Ether-Funktion als Elektronendonator in die *ortho*-Position dirigiert. Dagegen wurde erwartet, dass die MOM-Schutzgruppe durch ihre Labilität unter sauren Bedingungen, abgespalten werden würde. Dies wurde als Nebenreaktion akzeptiert.

Zunächst wurde versucht, die Nitrierung unter milden Bedingungen durchzuführen (Tabelle 2). Hierzu wurde das Protokoll von Kawada *et al.* verwendet (Tabelle 2, *Eintrag 1*).<sup>86</sup> Das gewünschte Produkt **156** konnte hierbei nicht erhalten werden. Aus der Reaktion wurden stattdessen zwei Nebenprodukte erhalten, und zwar die Verbindungen **157** und **158**. Die Analyse des Rohproduktes erfolgte unter Verwendung der LC-MS-Spektrometrie. Dabei wurde festgestellt, dass die molaren Massen der im Rohextrakt enthaltenen Verbindungen wesentlich kleiner waren, als die molare Masse des erwarteten Produktes **156**. Es folgte eine Isolierung der Nebenprodukte und die weitere Untersuchung mittels NMR-Spektroskopie. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **157** (Seite 253) fehlen die Signale der TIPS- und der MOM-Schutzgruppe. Das Auftreten zweier Signale im aromatischen Bereich mit einer <sup>4</sup>J-Kopplung von 2.2 Hz lässt auf die *m*-Substitution bezüglich des Acetylrestes schließen. Verbindung **158** konnte lediglich als Mischfraktion mit Nebenprodukt **157** erhalten werden. Im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Mischfraktion **157/158** wurde die Abwesenheit des Acetylrestes festgestellt, wobei das Substitutionsmuster am Aromaten unverändert blieb. Bei der Bildung beider Verbindungen ist die MOM-Entschützung, gefolgt von einer nukleophilen Substitution des Silylethers, vorausgegangen. Zusätzlich muss Verbindung **158** durch eine *ipso*-Substitution an C-12 entstanden sein. Die *ipso*-Substitution des Acetylrestes wurde ebenfalls von Kawada *et al.* beobachtet. Ein anderes Nebenprodukt wurde erhalten, wenn die Nitrierung mit Tetramethylammoniumnitrat durchgeführt wird.<sup>87</sup> Hierbei konnte nach Auswertung der analytischen Daten Chroman **159** als Produkt identifiziert werden (Tabelle 2, *Eintrag 2*). Auch weitere Versuche (Tabelle 2, *Einträge 3 und 4*) lieferten das gewünschte Produkt **156** nicht.<sup>88</sup>

**Tabelle 2:** Nitrierung des Chromans **131**: Ausgewählte Bedingungen.



Eintrag	Reagenz	Additiv	Solvens	Temperatur	Produkt
1	LiNO <sub>3</sub>	Sc(OTf) <sub>3</sub> , Ac <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CN	RT	<b>157</b> und <b>158</b>
2	NMe <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	TFAA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	<b>159</b>
3	NaNO <sub>3</sub>	TMS-Cl, AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	<b>159</b>
4	NO <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	-	CH <sub>3</sub> CN	-25 °C	<b>159</b>

<sup>86</sup>A. Kawada, S. Takeda, K. Yamashita, H. Abe, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1060–1065.

<sup>87</sup>S. A. Shackelford, M. B. Anderson, L. C. Christie, T. Goetzen, M. C. Guzman, M. A. Hananel, W. D. Kornreich, H. Li, V. P. Pathak, A. K. Rabinovich, R. J. Rajapakse, L. K. Truesdale, S. M. Tsank, H. N. Vazir, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 267–275.

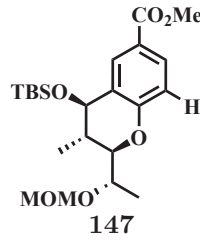
<sup>88</sup>a.) G. A. Olah, P. Ramaiah, G. Sandford, A. Orlinkov, G. K. Surya Prakash *Synthesis*, **1994**, 468–469; b.) C. Dwyer, C. Holzapfel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7843–7848.

### 5.2.2 Übergangsmetall-katalysierte Amidierung eines Testsubstrats und Iodierung des Chroman-Kerns

Die chemoselektive elektrophile Nitrierung der Chromane **131** und **136** war unter den oben genannten Bedingungen nicht erfolgreich. Unter den aciden Bedingungen der Nitrierung erwiesen sich die Silyl- sowie die MOM-Schutzgruppe als ungeeignet. Als Alternative bietet sich die Übergangsmetall-katalysierte Aminierung/Amidierung eines halogenierten Vorläufers an. Die Übergangsmetall-katalysierte Aminierung und Amidierung von Arylhalogeniden<sup>89</sup> ist, vor allem unter Verwendung der Metalle Palladium<sup>90</sup>, Kupfer<sup>91</sup> und Nickel<sup>92</sup>, in den letzten zwanzig Jahren etabliert worden. Wie für mehrheitlich alle Reaktionen in der präparativen Chemie, müssen auch für die Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen die passenden Reaktionsbedingungen gefunden und optimiert werden. Die Variablen Druck, Temperatur und Konzentration werden um die Wahl eines/r geeigneten Katalysators/Kokatalysators, Liganden, Base/Additivs und Lösemittels ergänzt.


Zunächst wurde daher der Versuch unternommen, die Reaktionsbedingungen für die Pd-katalysierte Aminierung mit Hilfe einer Testreaktion zu finden (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Reaktionsbedingungen für die Buchwald-Hartwig-Aminierung mit Ammoniak (in 1,4-Dioxan).



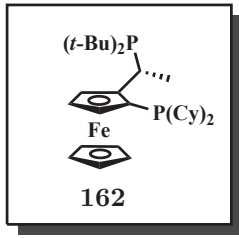
**147**

|



**160** → **161**

*Bedingungen laut Tabelle*



**162**

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Solvens	Temperatur	Produkt
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>162</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	1,4-Dioxan	100 °C	-
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>162</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	DME	80 °C	-
3	Pd[P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	<b>162</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	1,4-Dioxan	100 °C	-
4	Pd[P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	<b>162</b>	NaO <sup>t</sup> Bu	DME	80 °C	-

Als Testsubstrat wurde das kommerziell erhältliche Aryliodid **160** ausgesucht, da es über ein ähnliches Substitutionsmuster verfügt wie die zuvor synthetisierten Chromane **131** bis **152**. Für die Reaktion wurde ein Protokoll von Hartwig *et al.* verwendet.<sup>93</sup> Darin wird speziell die

<sup>89</sup>Aryliodide: M. H. Ali, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2560–2565; Arylbromide: A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348–1350; Arylchloride: Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371–1375.

<sup>90</sup>a.) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818; b.) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125–146; c.) P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.

<sup>91</sup>S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449.

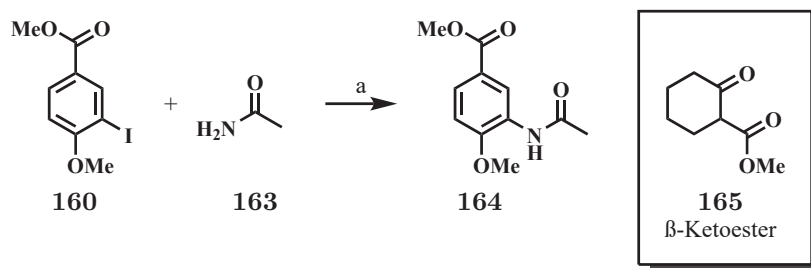
<sup>92</sup>R. A. Green, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3768–3772.

<sup>93</sup>G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049–11061.

Aminierung von substituierten Arylhalogeniden mit Ammoniak (als Lösung in 1,4-Dioxan) beschrieben. Als Ligand wurde der bis-Phosphan-Ligand Josiphos-SL-J009-1 (**162**) verwendet. Sowohl der Pd-Katalysator als auch das Lösemittel wurden gemäß der angegebenen Literatur<sup>93</sup> variiert. Nach mehreren Versuchen konnte aber kein Produkt erhalten werden (Tabelle 3).

Damit bliebe im Weiteren die Variation des Josiphos-Liganden<sup>94</sup> und der Base übrig. Allein zur Gruppe der kommerziell erhältlichen Josiphos-Liganden gibt es im Online-Katalog von Sigma-Aldrich 44 Einträge.<sup>95</sup> Da an dieser Stelle nicht klar war, welche Faktoren verändert werden müssen, um die Aminierung nach Buchwald-Hartwig zu verwirklichen, wurde beschlossen, an der Kupfer-katalysierten C-N-Kupplung weiter zu arbeiten.

Zu den Kupfer-katalysierten Heteroatom-Kohlenstoff-Kupplungen (C-N, C-O, C-S) zählen zum Beispiel die Goldberg- und die Ullmann-Kupplungen.<sup>96</sup> Kupfer-katalysierte C-N-Kupplungen werden mehrheitlich unter Rückfluss-Bedingungen, mit Kupfer(I)-Halogeniden, unter Verwendung von Alkali-Carbonaten, im aprotisch-polarem Solvens durchgeführt.<sup>97</sup> Als Liganden können Diamin-Liganden oder  $\beta$ -Keto-Carbonyl-Verbindungen verwendet werden. Auch hier wurde eine Testreaktion durchgeführt, die nach einem Protokoll von Bao *et al.*<sup>98</sup> im ersten Versuch zum Arylacetamid **164** führte (Schema 35).



**Schema 35.** Kupfer-katalysierte Amidierung des Testsubstrates **160**: a.) CuI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, **165**, DMSO, 70 °C, 70 %.

Deshalb wird angenommen, dass analog die Amidierung der Chroman-Aryliodide möglich sein sollte. Im Übrigen erweist sich die durchgeführte Reaktion als sehr interessant, da der Zugang zu Arylacetamid **164** bisher nur über das korrespondierende Anilin beschrieben ist.

<sup>94</sup>J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544 .

<sup>95</sup><https://tinyurl.com/y97233k3>, stand 29. August 2017, 16.23 Uhr.

<sup>96</sup>K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**, 2428–2439.

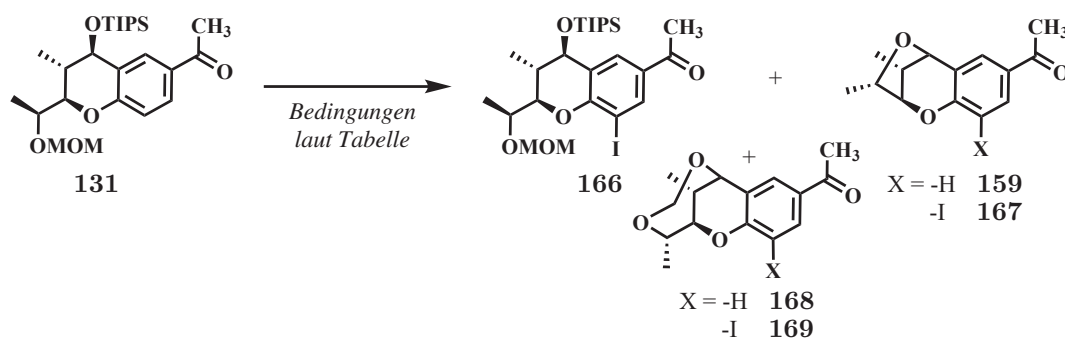
<sup>97</sup>Vgl. a.) B. De Lange, M. H. Lambers-Verstappen, L. Schmieder-Van De Vondervoort, N. Sereinig, R. De Rijk, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, *Synlett* **2006**, 3105–3109; b.) D. P. Phillips, A. R. Hudson, B. Nguyen, T. L. Lau, M. H. McNeill, J. E. Dalgard, J. H. Chen, R. J. Penuliar, T. A. Miller, L. Zhi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7137–7138; c.) A. Shafir, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742–8743; d.) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607–5622.

<sup>98</sup>X. Lv, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3863–3867.

Als nächster Schritt war die Iodierung der Chromane **131** bis **152** geplant. Hierfür gibt es zahlreiche Synthesevorschriften, bei denen mehrheitlich die Säure-katalysierte (AcOH<sup>99</sup>, HIO<sub>3</sub><sup>100</sup>) Iodierung (mit Iod oder NIS) von Aromaten beschrieben wird, die über keine Silyl- oder Ether-geschützten alkyliischen Seitenketten verfügen.<sup>101</sup> In *Tabelle 4* ist die Iodierung des Chromans **131** gezeigt.<sup>102</sup>

Aus der Reaktion mit hypervalentem Iod in Acetonitril wurden die Verbindungen **159**, **167**, **168** und **169** erhalten (*Tabelle 4*, *Eintrag 1*). Die Iodierung mit Iod unter Zugabe von CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag in Chloroform führte zum Aryliodid **167** (*Tabelle 4*, *Eintrag 2*). Hierbei ist nicht klar, ob zunächst das gewünschte Produkt **166** gebildet wird, welches durch die *in situ* erzeugte Trifluoressigsäure in das Aryliodid **167** überführt wird. Die Reaktion wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erneut durchgeführt und das gewünschte Aryliodid **166** in mäßiger Ausbeute erhalten (*Tabelle 4*, *Eintrag 3*).

**Tabelle 4:** Iodierung des Chromans **131**.



Eintrag	Reagenz	Solvens	Produkt
1	Iod (1 Äq.), PhI(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1.5 Äq.)	CH <sub>3</sub> CN	<b>159</b> (16 %) <b>167</b> (20 %) <b>168</b> (47 %) <b>169</b> (10 %)
2	Iod (2.5 Äq.), CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (2.5 Äq.)	CH <sub>3</sub> Cl	<b>167</b> (54 %)
3	Iod (1.0 Äq.), CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.0 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>166</b> (50 %) <b>159</b> (23 %)

<sup>99</sup>N. Yasobu, M. Kitajima, N. Kogure, Y. Shishido, T. Matsuzaki, M. Nagaoka, H. Takayama, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 348–352.

<sup>100</sup>A. Vibhute, S. Mokle, K. Karamunge, V. Gurav, Y. Vibhute, *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21*, 914–918.

<sup>101</sup>Vgl. a.) B. Schmidt, M. Riemer, M. Karras, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8680–8688; b.) E. L. Larghi, M. A. Operto, R. Torres, T. S. Kaufman, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 74–84.

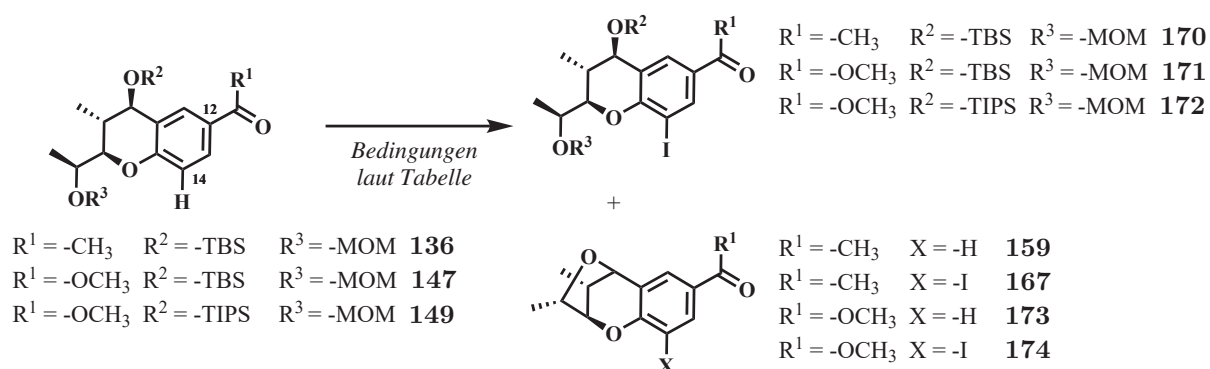
<sup>102</sup>a.) L. Chen, D. J. Wilson, N. P. Labello, H. N. Jayaram, K. W. Pankiewicz, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9340–9345; b.) E. Kloser, S. Böhmendorfer, L. Brecker, H. Kählig, T. Netscher, K. Mereiter, T. Rosenau, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2450–2457.



Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden die Chromane **136**, **147** und **149** ebenfalls iodiert (Tabelle 5). Die Iodierung des Chromans **136** verlief in schlechter Ausbeute und unter Bildung der Nebenprodukte **159** und **167** (Tabelle 5, *Eintrag 1*). Um die *in situ* generierte Trifluoressigsäure als Störfaktor auszuschließen, wurde die Iodierung der Chromane **147** und **149** unter Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  durchgeführt, um die Säure zu neutralisieren. Dabei wurde herausgefunden, dass bei Zugabe eines Überschusses an  $\text{NaHCO}_3$  ausschließlich die gewünschte Iodierung zu den Aryliodiden **171/172** und nicht zu den Aromaten **173/174** stattfindet (Tabelle 5, *Einträge 2 und 3*).

Um eine Aussage zu der Struktur der in den *Tabellen 4* und *5* gezeigten Verbindungen treffen zu können, wurden die Rohextrakte der durchgeführten Reaktionen zunächst einer LC-MS-Analyse unterzogen, um so die molaren Massen der einzelnen Produktpeaks zu erhalten. Anschließend konnten die einzelnen Produkte und Nebenprodukte voneinander getrennt und mittels NMR-Spektroskopie näher untersucht werden. Unter Bezugnahme auf die Erfahrungswerte aus dem *Kapitel 5.2.1* und den darin gezeigten Nebenprodukten, konnten die in den *Tabellen 4* und *5* dargestellten Verbindungen schnell identifiziert werden.

**Tabelle 5:** Iodierung der Chromane **131** bis **149**, Durchführung jeweils bei Raumtemperatur in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

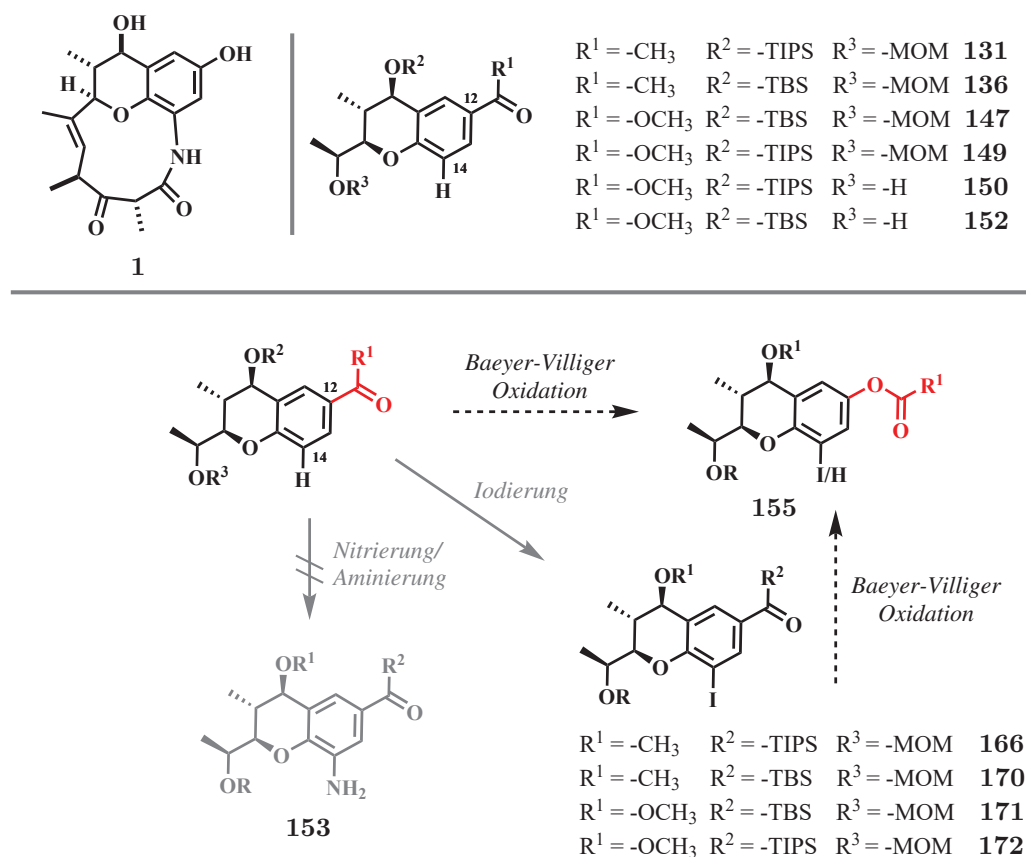


Chroman #	Reagenz	$\text{NaHCO}_3$	Produkt
<b>136</b>	$\text{I}_2$ (1.0 Äq.), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (1.0 Äq.)	-	<b>159</b> (25 %)
			<b>167</b> (15 %)
			<b>170</b> (21 %)
<b>147</b>	$\text{I}_2$ (2.0 Äq.), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (2.2 Äq.)	(5.2 Äq.)	<b>171</b> (87 %)
<b>149</b>	$\text{I}_2$ (2.0 Äq.), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (2.2 Äq.)	(5.2 Äq.)	<b>172</b> (96 %)



### 5.2.3 Baeyer-Villiger Oxidation am Chroman

Nach erfolgreicher Iodierung der Chromane, sollte die Baeyer-Villiger Oxidation zu den korrespondierenden Hydrochinonen **155** untersucht werden (Schema 36). Die Synthese der Methylester-substituierten Chromane (**147,149,171,172**) war effektiver als die Synthese der Acetyl-substituierten Chromane (**131,136,166,170**). Deshalb wurden im Verlauf der weiteren Arbeit nur noch die Methylester-substituierten Chromane eingesetzt.



**Schema 36.** Übersicht über die geplante Derivatisierung der erhaltenen Chromane.

Aus der Gruppe der Carbonylverbindungen lassen sich Aldehyde<sup>103</sup> und Ketone<sup>104</sup>, aber auch Acetale<sup>105</sup>, durch Baeyer-Villiger Oxidation in ihre korrespondierenden Ester überführen. Für die Baeyer-Villiger Oxidation von Estern zu den korrespondierenden Carbonaten wurde keine Literaturquelle gefunden. Als klassische Oxidationsmittel werden organische oder mineralische Persäuren<sup>106</sup>, deren Salze (z.B. Oxone<sup>107</sup>) oder Wasserstoffperoxid eingesetzt. Zu den modernen Varianten zählt zum Beispiel die Baeyer-Villiger Oxidation unter Verwen-

<sup>103</sup>M. Useglio, P. M. Castellano, M. a. Operto, R. Torres, T. S. Kaufman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5097–5101.

<sup>104</sup>T. Kitazume, J. Kataoka, *J. Fluor. Chem.* **1996**, *80*, 157–158.

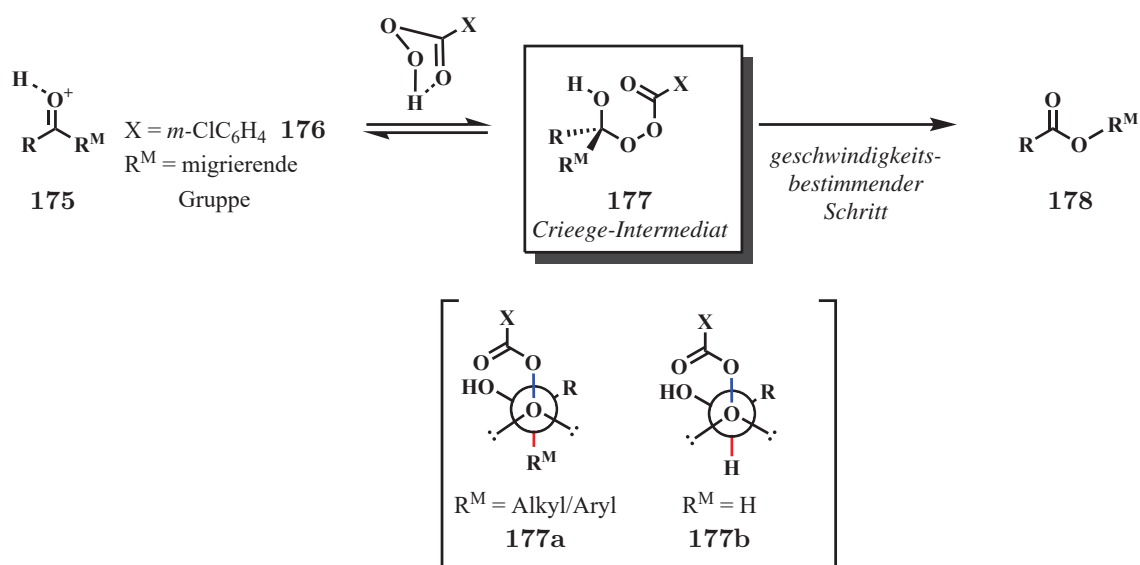
<sup>105</sup>T. Sugimura, Y. Fujiwara, A. Tai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6019–6022.

<sup>106</sup>S. S. C. Koch, A. R. Chamberlin, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 829–833.

<sup>107</sup>M. E. González-Núñez, R. Mello, A. Olmos, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10879–10882.

derung von Wasser und hypervalenten Bromanen<sup>108</sup>. Zusätzlich zum Oxidationsmittel können Säuren, Basen oder Übergangsmetalle als Katalysatoren eingesetzt werden.<sup>109</sup>

Der Mechanismus der Baeyer-Villiger Oxidation ist in *Schema 37* gezeigt. Die Reaktion läuft in mehreren Schritten ab. Nach Aktivierung der Carbonylgruppe **175** findet zunächst die Addition der Peroxo-Verbindung **176** unter Bildung des Criegee-Intermediates<sup>110</sup> **177** statt. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt folgt konzertiert die 1,2- $\sigma$ -trophe-Umlagerung der *migrierenden Gruppe*  $R^M$  unter Bildung des Produktes **178** und Bruch der Peroxidbindung. Die migrierende Gruppe  $R^M$  ist im Criegee-Intermediat (**177a** bis **177b**) antiperiplanar (rot) zu der zu brechenden O-O-Einfachbindung (blau) ausgerichtet. Damit wird die beste Überlappung des bindenden C- $R^M$ - $\sigma$ -Orbitals mit dem antibindenden O-O- $\sigma^*$ -Orbital der Abgangsgruppe erreicht. Es migriert bevorzugt der elektronenreichere Rest.<sup>109a</sup> Bei Aldehyden ist kompetitiv auch die Migration des Hydrids **177b** möglich, im Ergebnis erhält man dabei Säuren.



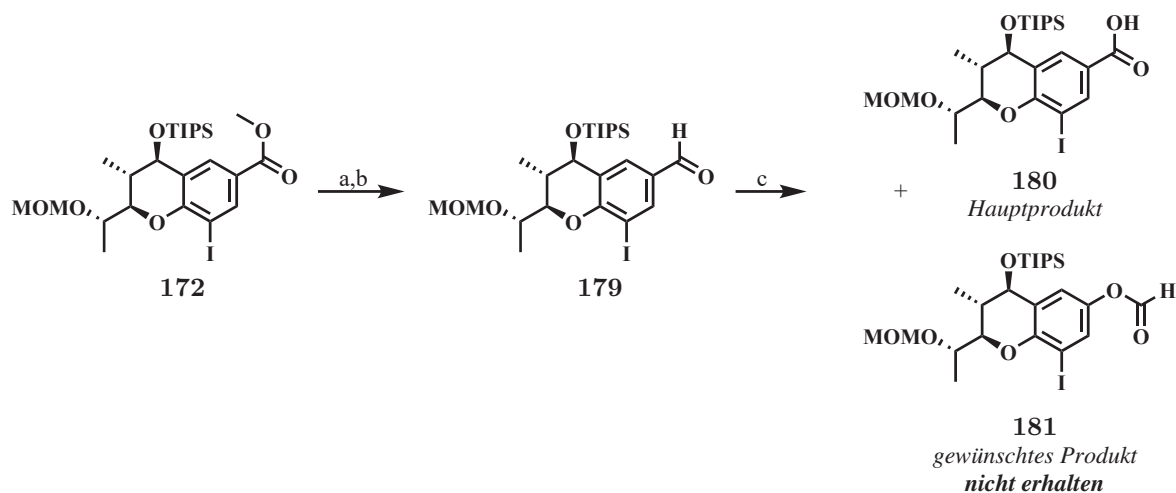
*Schema 37.* Mechanismus der Baeyer-Villiger Oxidation.

<sup>108</sup>M. Ochiai, A. Yoshimura, K. Miyamoto, S. Hayashi, W. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9236–9239.

<sup>109</sup>Übersichtsartikel: a.) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105–4124 ; b.) S. Levinger in *Stereoselective Synth.* *3*, Bd. *757*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2011**; Lewis-Säuren-katalysierte BV-Oxidation: H. Kotsuki, K. Arimura, T. Araki, T. Shinohara, *Synlett* **1999**, 462–464.

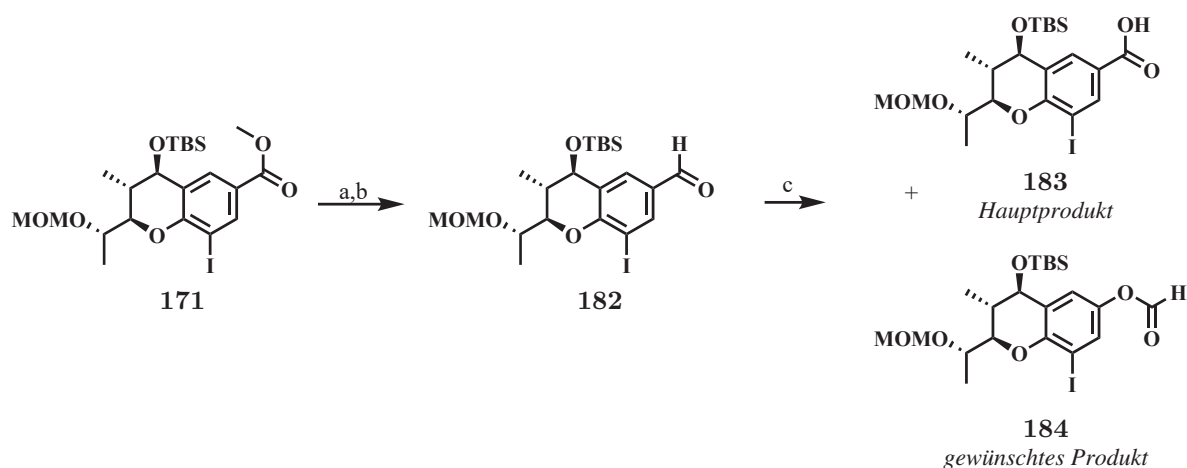
<sup>110</sup>R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 127–135.

Für die Bayer-Villiger Oxidation musste Methylester **172** in den korrespondierenden Aldehyd **179** überführt werden (Schema 38).<sup>111</sup> Nach anschließender Baeyer-Villiger Oxidation wurde jedoch ausschließlich die Säure **180** und nicht der gewünschte Ameisensäureester **181** erhalten.



**Schema 38.** Reduktion des Methylester **172** und Baeyer-Villiger Oxidation: a.) DIBAL-H, THF, -78 °C; b.) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 75 % über zwei Stufen; c.) mCPBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss-Bedingungen, 34 % (**180**).

Die Reaktion wurde mit dem TBS-geschützten Chroman **171** wiederholt (Schema 39). Dabei wurde nach Baeyer-Villiger Oxidation, neben der unerwünschten Säure **183**, in geringer Menge das erwünschte Produkt **184** erhalten.



**Schema 39.** Reduktion des TBS-geschützten Chromans **171** und Oxidation des Benzaldehyds **182** zu den Produkten **183** und **184**: a.) DIBAL-H, THF, -78 °C; b.) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 86 % über zwei Stufen; c.) mCPBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss-Bedingungen, 23 % (**183**) und 6 % (**184**).

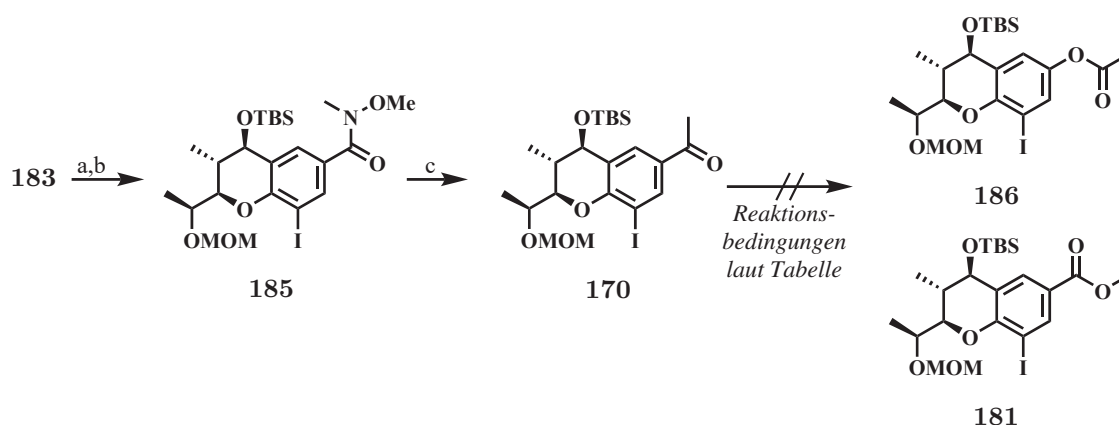
<sup>111</sup>E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, M. Hmamouchi, H. Bouanou, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3332–3339.

Es ist nicht klar, ob die Säure **183** das Produkt einer Hydrid-Umlagerung im Verlauf der Baeyer-Villiger Oxidation, oder das Produkt der Autoxidation<sup>112</sup> von Benzaldehyd **182** ist. Um herauszufinden, ob die Säure **183** ohne die Zugabe von *m*CPBS gebildet wird, wurde Benzaldehyd **182** für einen Tag der Raumluft ausgesetzt. Im Ergebnis konnte die Säure **183** und in geringer Menge sogar der Ameisensäureester **184** erhalten werden.

Um die Säure **183** nutzen zu können, wurde diese in das Weinreb-Amid **185** überführt und nach Grignard-Addition Keton **170** erhalten (Tabelle 6).

Im darauffolgenden Schritt konnten keine passenden Reaktionsbedingungen gefunden werden um das Keton **170** in den Essigsäureester **186** zu überführen (Tabelle 6). Das konkurrierende Produkt **181** wurde ebenfalls nicht isoliert. Unter den Bedingungen der Einträge Eins und Zwei wurde das Startmaterial reisoliert.

**Tabelle 6:** Baeyer-Villiger Oxidation des Ketons **170**: a.) Oxalylchlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; b.) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 72% über zwei Stufen; c.) MeMgBr, THF, 0 °C, 80%.



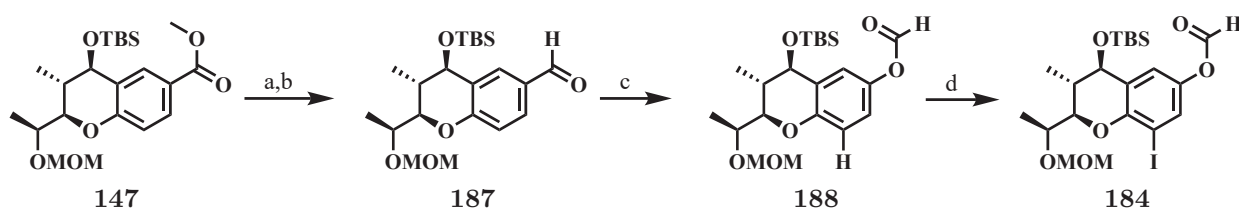
Eintrag	Reagenz (Äq.)	Solvens	Temperatur	Ergebnis
1	<i>m</i> CPBS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	keine Reaktion
2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH (10% in MeOH)	MeOH	40 °C	keine Reaktion
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	Zersetzung

Es ist nicht klar, weshalb die Baeyer-Villiger Oxidation mit den Verbindungen **179**, **182** und **170** nicht zum gewünschten Hydrochinon führte. In der Arbeit von Smismman *et al.*<sup>113</sup> wurde empirisch gezeigt, dass bei *o*-Substitution mit einer elektronenziehenden Gruppe (-NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H) bevorzugt die alkyliche Seitenkette migriert. Das Verhältnis der Migration der Aryl/Alkyl-Seitenkette ändert sich in der Reihenfolge *para*>*meta*>>*ortho*. Elektronenschiebende Gruppen (-OCH<sub>3</sub>) haben einen geringeren Effekt. Das Verhältnis der Migration der Aryl/Alkyl-Seitenkette ändert sich in der Reihenfolge *para*≈*ortho*>*meta*. Bezugnehmend

<sup>112</sup>M. Sankar, E. Nowicka, E. Carter, D. M. Murphy, D. W. Knight, D. Bethell, G. J. Hutchings, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–6.

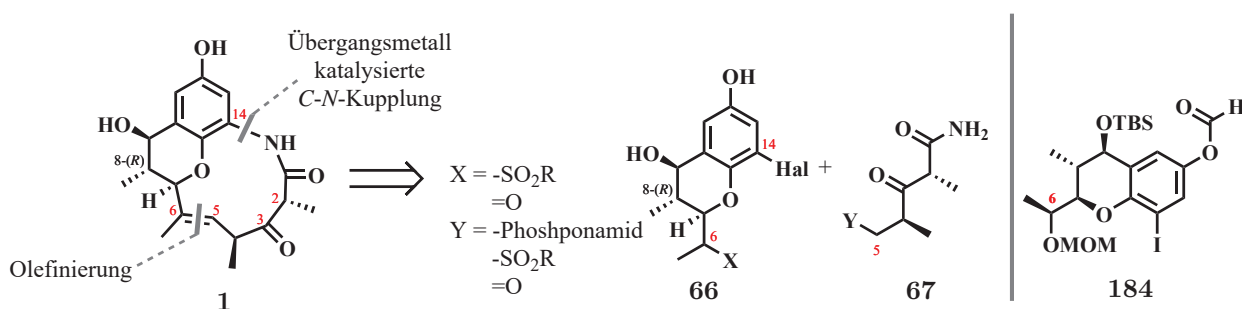
<sup>113</sup>E. E. Smismman, J. P. Li, Z. H. Israili, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4231–4236.

auf die Arbeit von Smissman ist nicht davon auszugehen, dass der Iod-Substituent in *meta*-Position einen elektronischen Effekt auf den Ausgang der Baeyer-Villiger Oxidation hat. Um sterische Gründe auszuschließen sollte die Baeyer-Villiger Oxidation am nicht iodierten Chroman **147** durchgeführt werden (Schema 40). Methylester **147** wurde zum Benzaldehyd **187** reduziert. Eine Autoxidation zur Benzoesäure wurde auch nach mehreren Tagen unter aeroben Bedingungen nicht beobachtet. Benzaldehyd **187** wurde unter Rückflussbedingungen mit *m*CPBS umgesetzt und der Ameisensäureester **188** als Produkt erhalten. Dieses konnte darauf regioselektiv in das iodierte Chroman **184** überführt werden. Die Gesamtausbeute über vier Stufen betrug 93 % (Schema 40).



**Schema 40.** Reduktion zum Benzaldehyd und Baeyer-Villiger-Oxidation: a.) DIBAL-H, THF, -78 °C; b.) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95 % über zwei Stufen; c.) *m*CPBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss-Bedingungen, quant.; d.) Iod, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 98 %.

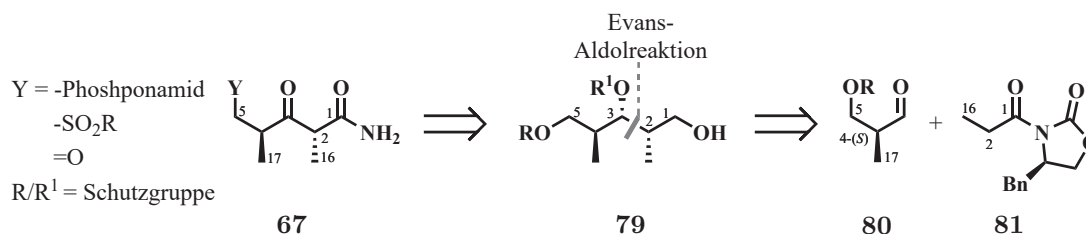
Insgesamt erfolgte die Synthese des Chroman **184** über 17 Stufen in einer Gesamtausbeute von 16 %. Damit war die Synthese des nach retrosynthetischer Analyse (Schema 41) erhaltenen Westfragmentes **66** im wesentlichen Teil abgeschlossen. Im Weiteren Verlauf sollte an der Synthese des Ostfragmentes **67** (Kapitel 5.3) und an der Fragmentkupplung gearbeitet werden (Kapitel 5.4).



**Schema 41.** Retrosynthetische Analyse bezüglich des Endspiels.

### 5.3 Synthese des Ostfragmentes

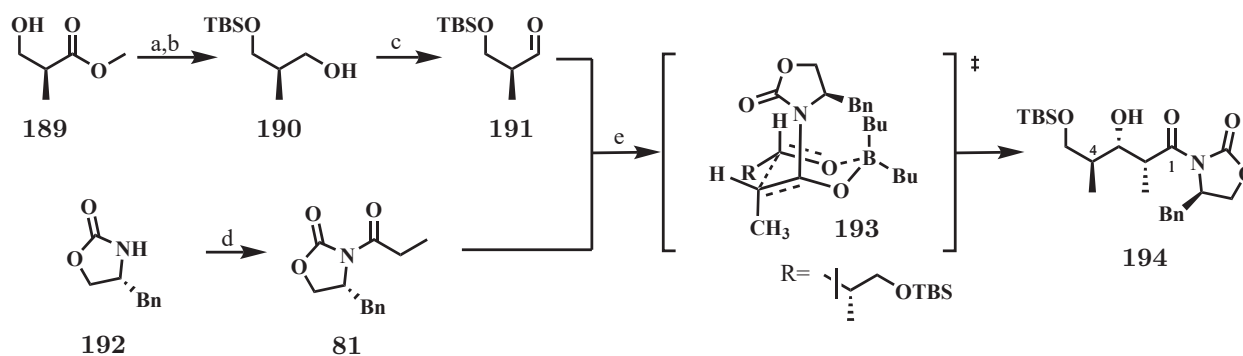
Der retrosynthetischer Analyse folgend, sollte das polyketidische Ostfragment **67** über eine Evans-Aldolreaktion zwischen Aldehyd **80** und Keton **81** aufgebaut werden (Schema 42).



**Schema 42.** Retrosynthetische Analyse des Ostfragmentes **67**.

Die Synthese des literaturbekannten Aldehyds **191**<sup>114</sup> erfolgte ausgehend vom Roche-Ester **189** als chiralen Startbaustein (Schema 43). Die Alkoholfunktion von Verbindung **189** wurde als Silylether geschützt und nach Reduktion der Esterfunktion der primäre Alkohol **190** erhalten. Nach Parikh-Doering Oxidation<sup>115</sup> des Alkohols **190** zum Aldehyd **191** wurde dieser mit Oxazolidinon **81** umgesetzt und das Aldolprodukt **194** synthetisiert.

Die säulenchromatographische Abtrennung des Oxazolidinons **81** vom Produkt **194** war unvollständig, weshalb die Ausbeute nicht bestimmt werden konnte.

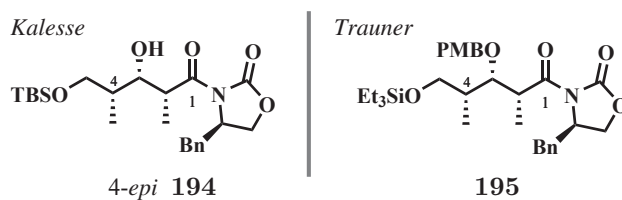


**Schema 43.** Synthese der Verbindung **194**: a.) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, quant; b.) BH<sub>3</sub>, THF, RT, 95%; c.) DMSO, Py·SO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, RT, 98%; d.) *n*-BuLi, Propionylchlorid, THF, -78 °C, 93%; e.) *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C.

<sup>114</sup>a.) J. Cossy, D. Bauer, V. Bellosta, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909–5922; b.) M. Scheck, H. Waldmann, *Can. J. Chem.* **2002**, *576*, 571–576.

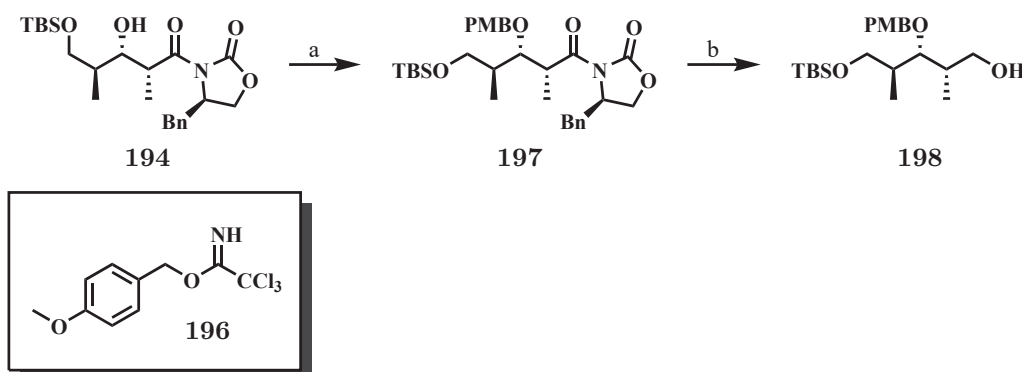
<sup>115</sup>a.) J. R. Parikh, W. V. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507; b.) T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857–870.

Die Synthese von Verbindung **194** ist an die Arbeiten von Kalesse *et al.*<sup>116</sup> und Trauner *et al.*<sup>117</sup> angelehnt, die jeweils das C-4-Epimer der Verbindung **194** synthetisierten (Abbildung 12).



**Abbildung 12.** C-4-Epimere der Verbindung **194**.

Im weiteren Verlauf sollte die Hydroxyfunktion des erhaltenen Aldolproduktes **194** geschützt und das Oxazolidinon-Auxiliar abgespalten werden (Schema 44). Als Schutzgruppe wurde *p*-Methoxybenzyl (PMB) gewählt, um im Endspiel die Möglichkeit der chemoselektiven entschützung gegenüber den Silylschutzgruppen zu garantieren. Die Verwendung von PMB-Trichloracetimidat **196** und katalytischen Mengen  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>117</sup> führte zum gewünschten PMB-Ether **197**. Nach Reduktion mit  $\text{LiBH}_4$  wurde der Alkohol **198** erhalten.

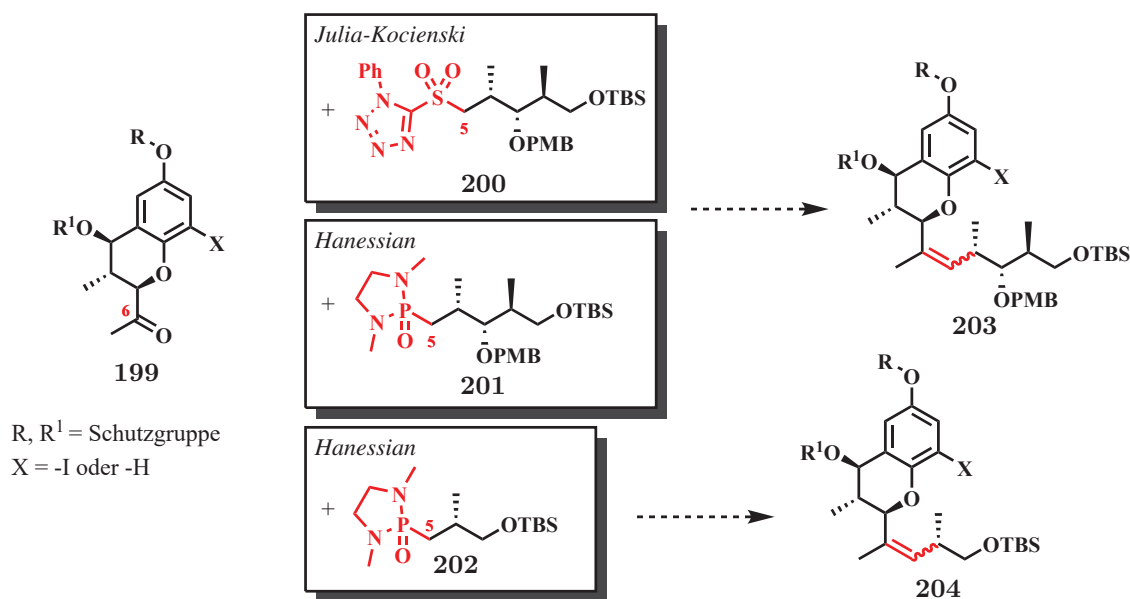


**Schema 44.** Synthese des Fragmentes **198**: a.) **196**,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , Toluol, RT, 71 % über zwei Stufen ausgehend von **81**; b.)  $\text{LiBH}_4$ , MeOH, THF, 0 °C, 75 %.

<sup>116</sup>M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 548–551.

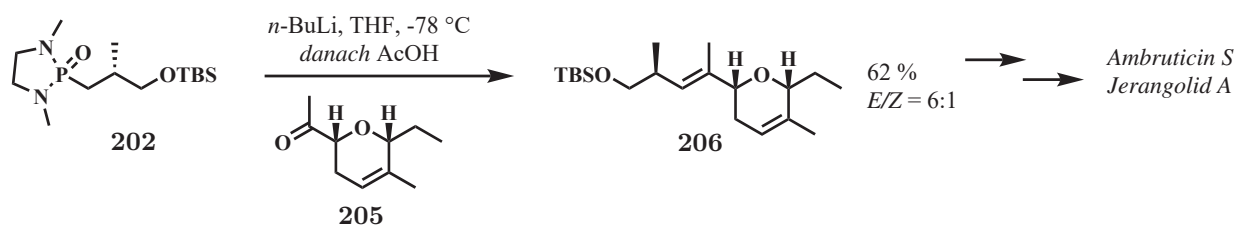
<sup>117</sup>B. Cheng, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13800–13803.

Die Kupplung der Fragmente im Endspiel der Totalsynthese sollte zunächst über eine Olefinierungsreaktion zwischen C-5 und C-6 erfolgen (Schema 45). Erwünscht ist es, sowohl das *E*- als auch das *Z*- Diastereomer zu erhalten, da sich die beiden Cebulactame A1 und A2 an dieser Stelle unterscheiden. Die Olefinierung des Ketons **199** könnte über Julia-Kocienski-Olefinierung erfolgen<sup>118</sup>, hierfür soll Sulfon **200** ausgehend vom Alkohol **198** synthetisiert werden. Darüber hinaus soll in Anlehnung an Hanessian *et al.* auch die Olefinierung unter Verwendung der Phosphonamide **201** und **202** untersucht werden.



**Schema 45.** Mögliche Olefinierungspartner im Endspiel der Synthese.

Die Olefinierung unter Verwendung des Phosphonamids **202** wurde von Hanessian *et al.* in der Synthese des Jerangolid A<sup>119</sup> und des Ambruticin S<sup>120</sup> gezeigt (Schema 46). Die Reaktion verlief *E*-selektiv und ist unter mechanistischen Aspekten vergleichbar mit der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.<sup>121</sup>



**Schema 46.** Olefinierung nach Hanessian *et al.*<sup>119,120</sup>

<sup>118</sup>a.) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28; b.) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585; c.) J. Pospíšil, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2348–2352.

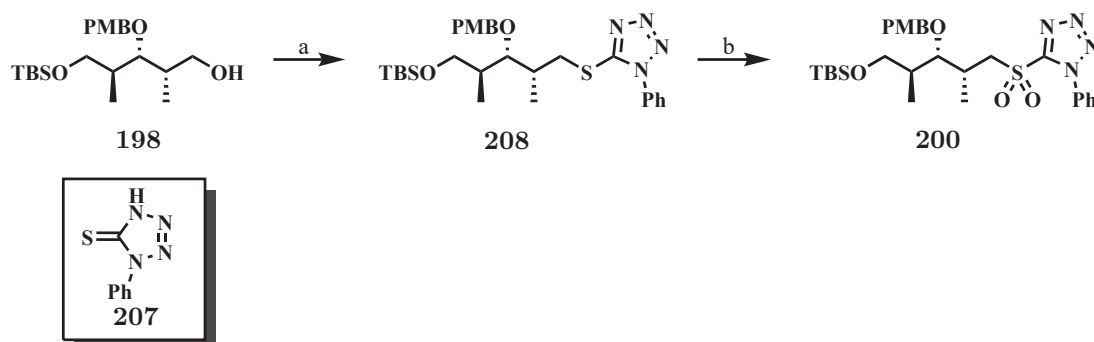
<sup>119</sup>S. Hanessian, T. Focken, R. Oza, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3172–3175.

<sup>120</sup>S. Hanessian, T. Focken, X. Mi, R. Oza, B. Chen, D. Ritson, R. Beaudagnies, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5601–5618.

<sup>121</sup>Übersichtsartikel zur Phosphonamid-Chemie: T. Focken, S. Hanessian, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1848–1877.

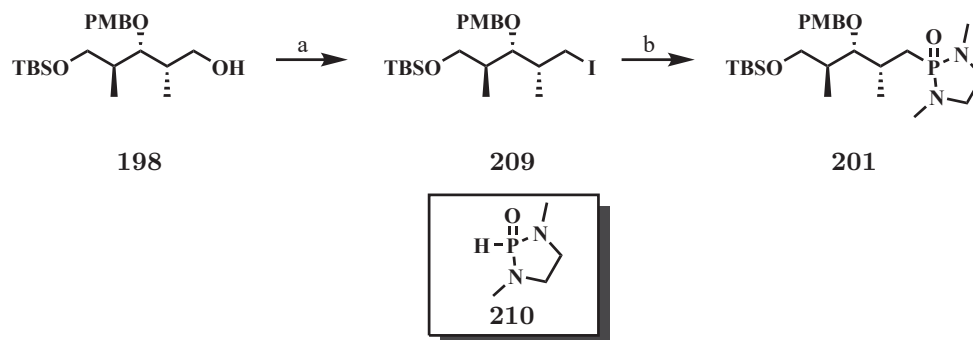


Die Synthese des Sulfons **200** erfolgte ausgehend vom Alkohol **198** (Schema 47). Nach Bildung des Thioethers **208** unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>122</sup> und Oxidation mit *m*CPBS wurde Sulfon **200** in einer Ausbeute von 91 % über zwei Stufen erhalten.



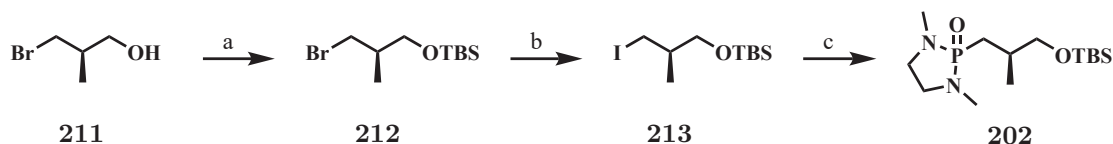
**Schema 47.** Synthese des Julia-Kocienski-Fragmentes **200**: a.) **207**, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, RT, quant.; b.) *m*CPBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 91 %.

Für die Synthese des Phosphonamids **201** wurde Alkohol **198** in das Iodid **209** überführt<sup>123</sup> und nach einem Protokoll von Hanessian *et al.*<sup>120</sup> in das Produkt **201** überführt. Die Gesamtausbeute über zwei nicht optimierte Stufen betrug 42 %.



**Schema 48.** Synthese des Phosphonamids **201**: a.) PPh<sub>3</sub>, Imidazol, Iod, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 75 %; b.) **210**, LiHMDS, THF, -78 °C, 55 %.

Die Synthese des Phosphonamids **202** erfolgte in drei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichen Alkohol **211**.<sup>120</sup>



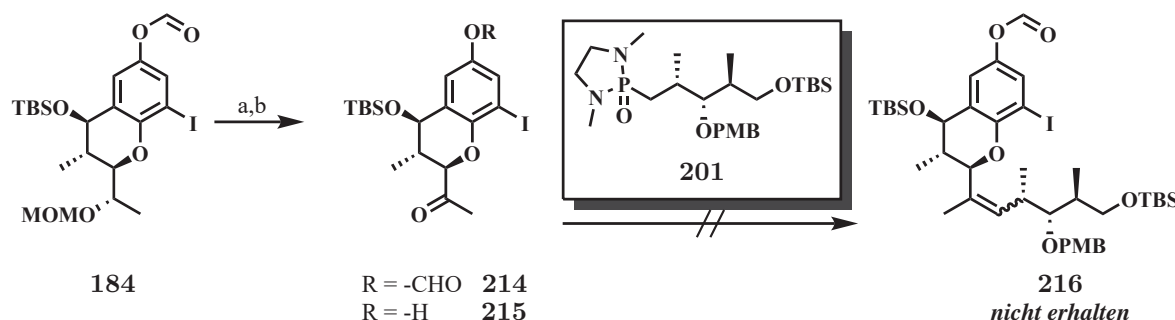
**Schema 49.** Synthese des Phosphonamids **202**: a.) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 90 %; b.) NaI, Aceton, Rückfluss-Bedingungen; c.) **210**, NaH, THF/DMF (1:1), 94 % über zwei Stufen.

<sup>122</sup>L. A. Paquette, S. K. Chang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3111–3114.

<sup>123</sup>J. Cao, P. Perlmutter, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4327–4329.

## 5.4 Fragmentkupplung

Unter Verwendung der zuvor synthetisierten Substrate **184** und **201** wurden die Arbeiten an der Fragmentkupplung begonnen (Schema 50). Zuerst wurde die MOM-Schutzgruppe an C-6 selektiv gegenüber der TBS-Schutzgruppe an C-9 entschützt. Die Verwendung von  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und Dimethylsulfid in Dichlormethan<sup>124</sup> führte dabei zum besten Ergebnis. Der Alkohol wurde mittels Dess-Martin-Oxidation<sup>125</sup> direkt in das Keton **214** überführt. Die Ameisensäureester-Funktion erwies sich unter den durchgeführten Bedingungen als stabil und wurde nicht zur Verbindung **215** hydrolysiert. Im weiteren Verlauf gelang es nicht, die Fragmente **214** und **201** unter Olefinierung zum Produkt **216** zu koppeln (Schema 50).



**Schema 50.** Fehlgeschlagene Fragmentkupplung: a.)  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; b.) Dess-Martin-Reagenz (DMP),  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 77% (**214**) über zwei Stufen.

Die Reaktionsbedingungen der in *Schema 50* dargestellten Fragmentkupplung wurden der Literatur<sup>119,120</sup> entnommen. Die Reaktionskontrolle fand mittels LC-MS-Analyse eines Aliquots der Reaktion statt. Wie in der Literatur angegeben, wurde die Reaktion bei  $-78^\circ\text{C}$  in THF durchgeführt. Zunächst wurde das Phosphonamid **201** mit *n*-BuLi deprotoniert und für eine Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde das Keton **214** zugegeben und die Lösung für eine weitere Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen gesättigten  $\text{NH}_4\text{-Cl}$ -Lösung beendet und mittels LC-MS-Analyse untersucht. Dabei konnten hauptsächlich die eingesetzten Substrate **214** und **201**, sowie das Hydrolyseprodukt **215**<sup>126</sup> detektiert werden.

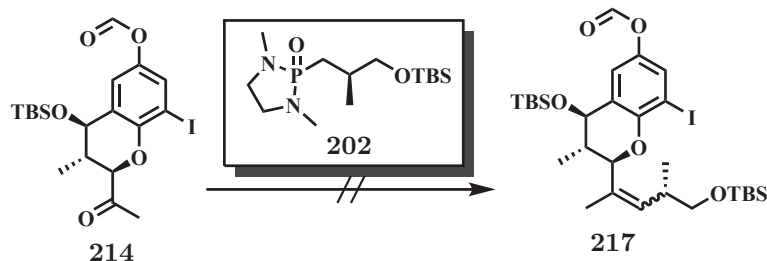
Die Wiederholung der Reaktion unter Erwärmung auf Raumtemperatur führte ebenfalls zur Reisolierung des Startmaterials. Bei Beendigung der Reaktion durch Zugabe von Eisessig, konnte unter Verwendung der LC-MS-Analyse weder das Startmaterial noch Produkt/Produktderivat (zum Beispiel ohne Ameisensäureester, -TBS usw.) detektiert werden.

<sup>124</sup>V. S. Enev, W. Felzmann, A. Gromov, S. Marchart, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9651–9668.

<sup>125</sup>a.) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; b.) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.

<sup>126</sup>Die analytischen Daten der Verbindung **215** sind im Kapitel 8 zu finden.

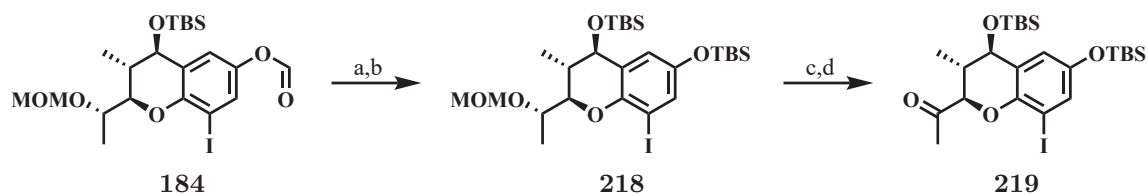
Nachdem für die Olefinierungsreaktion zwischen dem Keton **214** und dem Phosphonamid **201** keine passenden Reaktionsbedingungen gefunden werden konnten, wurde die Olefinierungsreaktion unter Verwendung des Phosphonamids **202** untersucht. Nach mehreren Durchführungen konnte auch mit Phosphonamid **202** kein Produkt **217** erhalten werden (Schema 51).



**Schema 51.** Fehlgeschlagene Fragmentkupplung zwischen Keton **214** und Phosphonamid **202**: a.) Phosphonamid **202**, *n*-BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , keine Reaktion.

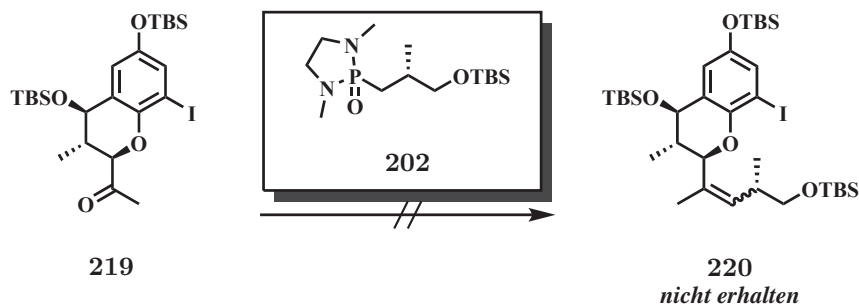
Somit war die Olefinierungsreaktion zwischen dem Keton **214** und den Phosphonamiden **201** sowie **202** vorerst fehlgeschlagen. Als einer der Gründe hierfür, wurde der sterische Anspruch am  $\alpha$ -chiralen Carbonylkohlenstoff von Verbindung **214** vermutet. Mit der Ameisensäureester-Funktion verfügte das Molekül **214** außerdem über eine weitere elektrophile Carbonylgruppe. Deshalb sollte der Ameisensäureester hydrolysiert und das Phenol als TBS-Ether geschützt werden (Schema 52).

Die Verseifung der Ameisensäureester-Funktion an Verbindung **184** erfolgte mit Kaliumcarbonat in Methanol. Nach Umsetzung des Rohproduktes mit TBSOTf unter basischen Bedingungen wurde das Produkt **218** in guter Ausbeute erhalten (Schema 52). Die darauffolgende Überführung des MOM-geschützten Alkohols **218** zum freien Alkohol mit anschließender Oxidation zum Keton **219** verlief unter sehr schlechten Ausbeuten. Die Entschützung unter Verwendung von  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und Dimethylsulfid in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , verlief in einer Ausbeute von lediglich 34 %. Nach anschließender DMP-Oxidation, konnte für die Entschützung und Oxidations-Kaskade zum Keton **219** lediglich eine Ausbeute von 11 % erreicht werden (Schema 52).



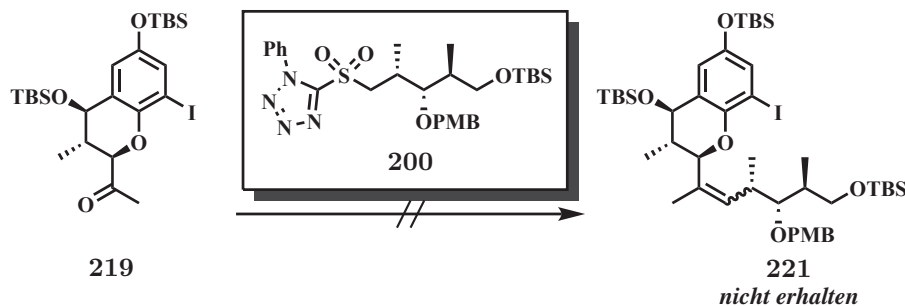
**Schema 52.** Synthese des Ketons **219**; a.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $0^{\circ}\text{C}$ ; b.) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , 74 %; c.)  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 34 %; d.) DMP,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 33 %.

Zunächst wurde versucht, das Substrat **219** mit Phosphonamid **202** zum Produkt **220** umzusetzen (Schema 53). Nach Deprotonierung des Phosphonamids **202** mit *n*-BuLi und anschließender Zugabe des Ketons **219**, konnten jedoch nur die Verbindungen **202** sowie **219** über LC-MS-Analyse detektiert werden.



**Schema 53.** Fehlgeschlagene Reaktion zum Produkt **220**: *n*-BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , danach **219** (in THF gelöst),  $-78^{\circ}\text{C}$ , keine Reaktion, Startmaterial **219** reisoliert.

Nach fehlgeschlagener Olefinierung unter Verwendung des Phosphonamids **202**, sollte das Keton **219** nun mit dem Sulfon **200** in einer Julia-Kocienski-Reaktion umgesetzt werden.<sup>118</sup> Leider konnte auch hierbei kein Produkt **221** erhalten, oder über LC-MS-Analyse detektiert werden.



**Schema 54.** Versuch der Olefinierung unter Verwendung des Sulfons **200**: KHMDS oder LiHDMS, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , keine Reaktion, Keton **219** reisoliert.

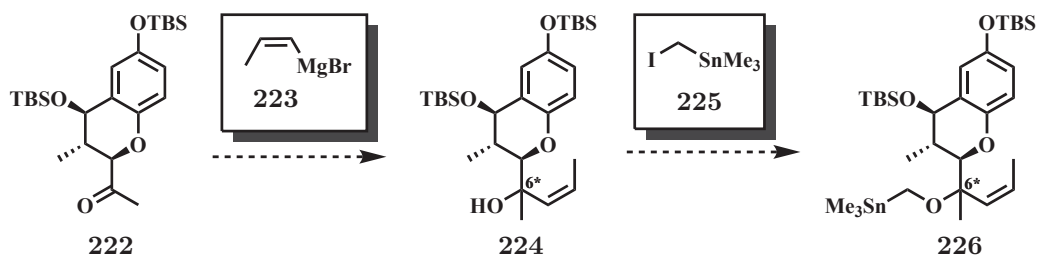
Damit scheiterte auch die Olefinierung unter Verwendung des Ketons **219**. Es wurde angenommen, dass eine elektrophile Addition an die in  $\alpha$ -Position sterisch abgeschirmte Carbonylgruppe unter Verwendung der ebenfalls sterisch abgeschirmten Phosphonamide **201** und **202** sowie des Sulfons **200**, nicht durchführbar sei. Deshalb wurde nach einem alternativen Syntheseweg gesucht, das Doppelbindungsmotiv des späteren Naturstoffs, aufzubauen. Hierbei wurde die 2,3-Wittig-Umlagerung<sup>127</sup> als eine mögliche Methode verfolgt.

Die 2,3-Wittig-Umlagerung wurde unter anderem in der Synthese von (+)-Acutiphycin<sup>128</sup> so-

<sup>127</sup>D. M. Hodgson, K. Tomooka, E. Gras *Topics Organomet. Chem.* **2003**, 5, 217-250.

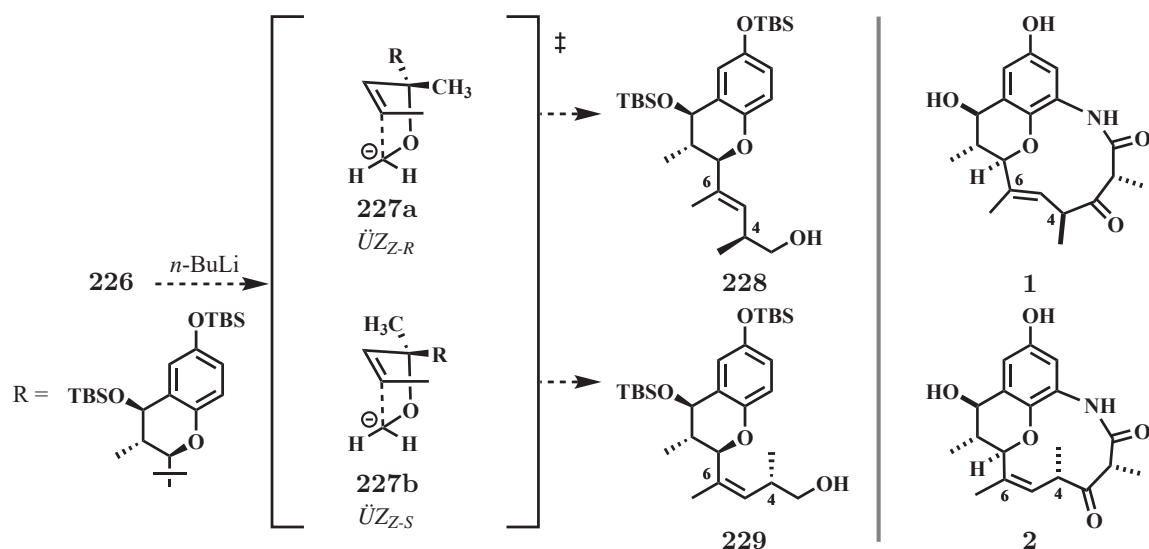
<sup>128</sup>A. B. Smith, S. S.-Y. Chen, F. C. Nelson, J. M. Reichert, B. A. Salvatore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12013-12014.

wie Ambruticin S<sup>129</sup>, zum Aufbau einer dreifach substituierten Doppelbindung, verwendet. Die Synthesepanung sah vor, Grignard-Reagenz **223**<sup>130</sup> an die Carbonylgruppe zu addieren, (Schema 55) um Allylalkohol **224** zu erhalten. Danach sollte der tertiäre Alkohol mit Iodmethylstannan **225**<sup>131</sup> zum Produkt **226** alkyliert werden (Schema 55).



**Schema 55.** Prinzip der 2,3-Wittig-Umlagerung zum Aufbau der dreifach substituierten Doppelbindung.

Die Diastereoselektivität der Grignard-Addition (Schema 55) wäre im gezeigten Fall irrelevant. Über die Konfiguration des tertiären Alkohols, wird die *E/Z*-Selektivität der 2,3-Wittig-Umlagerung kontrolliert (Schema 56). Da sowohl das *E*- als auch das *Z*-Diastereomer des Cebulactam (**1** und **2**) synthetisiert werden sollten, war eine geringe Diastereoselektivität während der 1,2-Addition sogar erwünscht. In *Schema 56* sind die möglichen Übergangszustände der Umlagerung gezeigt. Sowohl das C-6-(*R*)-Epimer **227a** als auch das C-6-(*S*)-Epimer **227b** der Verbindung führen zur gewünschten Konfiguration der Methyl-Gruppe an C-4.



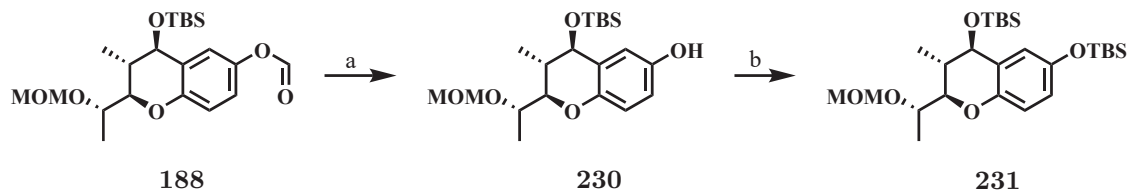
**Schema 56.** Übergangszustände und Stereokontrolle der 2,3-Wittig-Umlagerung.

<sup>129</sup>S. M. Berberich, R. J. Cherney, J. Colucci, C. Courillon, L. S. Geraci, T. A. Kirkland, M. A. Marx, M. F. Schneider, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6819–6832.

<sup>130</sup>G. Linstrumelle, M. Alami in *Encycl. Reagents Org. Synth. Bd. 1, 2*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**, S. 2–3.

<sup>131</sup>D. Seyferth, S. Brian Andrews, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 151–166.

Die Synthese des in *Schema 55* gezeigten Ketons **222** sollte ausgehend von Verbindung **188** erfolgen. Zunächst wurde der Ameisensäureester **188** unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Methanol hydrolysiert, und das Phenol **230** mit TBSOTf zum Silylether **231** geschützt (Schema 57).

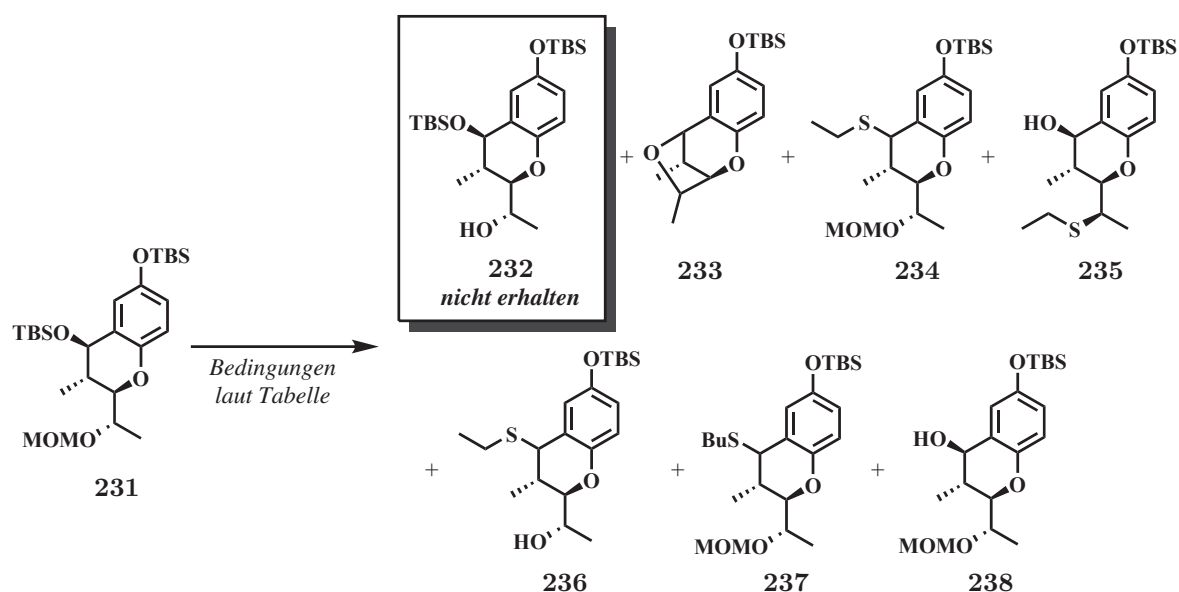


**Schema 57.** Synthese des TBS-geschützten Phenols **231**: a.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ ; b.) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 92% über zwei Stufen.

Für die geplante Grignard-Addition musste die MOM-Schutzgruppe entfernt und der sekundäre Alkohol zum Keton oxidiert werden. Die Reaktionskontrolle der Entschützung erfolgte über LC-MS-Analyse des aufgearbeiteten Rohproduktes. Hierfür wurde ein Aliquot der Reaktion mit einer gesättigten wässrigen  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mit MeOH verdünnt. Zuerst wurden die an den Substraten **184** (Schema 50) und **218** (Schema 52) erprobten Bedingungen gewählt. Die Entschützung unter Verwendung von  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und Dimethylsulfid führte unter den gewählten Bedingungen nicht zur gewünschten chemoselektiven Entschützung und Bildung des Produkts **232** (Tabelle 7, *Eintrag 1*). Statt des entschützten Alkohols **232** wurde per massenspektrometrischer Analyse nur Signale detektiert, die dem Nebenprodukt **233** zugeordnet werden können. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohextraktes bestätigte dieses Ergebnis. Deshalb wurden die Äquivalente der eingesetzten Reagenzien ( $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und Dimethylsulfid) reduziert, ohne dass jedoch Produkt **232** erhalten wurde (Tabelle 7, *Eintrag 2*). Die Verwendung von  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  unter Zugabe von Ethylmercaptan führte zu einer Mischung aus mehreren Produkten. Diese Produktmischung wurde, soweit es möglich war, säulenchromatographisch getrennt und die einzelnen Fraktionen mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht. Die spektroskopischen Daten wurden dabei den Produkten **233**, **234**, **235** und **236** zugeordnet (Tabelle 7, *Eintrag 3*). Bei Verwendung jeweils eines Äquivalentes  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und Butylmercaptans<sup>132</sup> konnte mittels LC-MS-Analyse lediglich eine Masse detektiert werden, welche dem Produkt **237** entspricht (Tabelle 7, *Eintrag 4*). Der Austausch von  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zum weicheren  $\text{ZnBr}_2$  führte, bezugnehmend auf die LC-MS-Analyse, ebenfalls zum Produkt **237** (Tabelle 7, *Eintrag 5*). Bei Entschützung unter Verwendung von *B*-Bromcatecholboran<sup>133</sup> wurde weder Produkt noch Startmaterial oder Nebenprodukte erhalten (Tabelle 7, *Eintrag 6*). Zuletzt wurde erfolglos versucht, die Entschützung mit katalytischen Mengen Salzsäure durchzuführen. Dabei wurde mittels LC-MS-Analyse jedoch lediglich ein Produktpeak detektiert, der dem Produkt **238** zugeordnet wurde (Tabelle 7, *Eintrag 7*).

<sup>132</sup>S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, J. H. Park, *Synlett*, **1991**, 183-184.

<sup>133</sup>R. K. Boeckman, J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1411-1414.

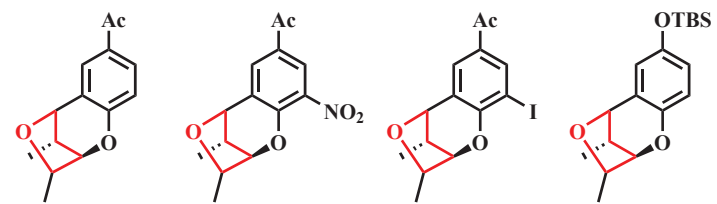
**Tabelle 7:** Durchgeführte Reaktionen zur Entschützung der MOM-Schutzgruppe am Substrat **231**.

Eintrag	Reagenz	Solvens	Temp.	Dauer	Produkt
1	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (30 Äq.) Me <sub>2</sub> S (300 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	2 h	<b>233</b>
2	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (5 Äq.) Me <sub>2</sub> S (50 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	2 d	<b>231/233</b>
3	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (5 Äq.) Me <sub>2</sub> S (50 Äq.) EtSH (10 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	12 h	<b>233/234/235/236</b>
4	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1 Äq.) BuSH (1 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	12 h	<b>237</b>
5	ZnBr <sub>2</sub> (1 Äq.) BuSH (1 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	5 min.	<b>237</b>
6	<i>B</i> -Brom-catecholboran	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	1 h	Zersetzung
7	HCl (kat.)	MeOH	RT	1 d	<b>231/238</b>

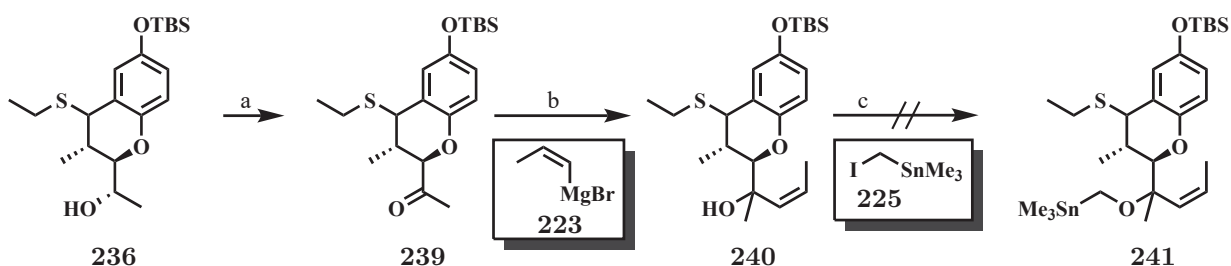
Nach Durchführung der Entschützung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **232** nicht erhalten werden (Tabelle 7). Bei den erhaltenen Nebenprodukten **233**, **234**, **236** und **237** (Tabelle 7, *Einträge 3, 4 und 5*) wurde jeweils die TBSO-Gruppe in benzylicher Position substituiert. Unter Bezugnahme auf die beobachteten Nebenprodukte, kann angenommen werden, dass die benzyliche Position am Chroman unter (Lewis)-sauren Bedingungen aktiviert wird und dies zu Nebenreaktion führt. Dabei ist vorstellbar, dass die Nebenreaktionen über ein kationisches *ortho*-Chinonmethid-Intermediat ablaufen.

Das Nebenprodukt **233** enthält ein Furan-Strukturmotiv, welches bereits aus anderen Nebenprodukten bekannt ist (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Nebenprodukte mit Furan-Strukturmotiv.

			
157	159	167	233
Furan-Nebenprodukt #		Tabelle	
157, 159		vergleiche Seite 44, Tabelle 2	
167		vergleiche Seite 47, Tabelle 4	
233		vergleiche Seite 63, Tabelle 7	

Bevor die Entschützung der MOM-Schutzgruppe weiter untersucht, oder nach alternativen Syntheserouten zum Keton **222** gesucht wurde, sollte Nebenprodukt **236** als Testsubstrat-Vorläufer für die 2,3-Wittig-Umlagerung eingesetzt werden (Schema 58). Hierfür wurde Verbindung **236** mit DMP zum Keton **239** oxidiert. Nachfolgende Addition des Grignard **223** an das Keton **239** lieferte etwa zwei Milligramm Allylkohol **240**. Die Deprotonierung des Allylkohols **240** mit Kaliumhydrid und anschließender Alkylierung mit Iodmethylstannan **225**, führte leider nicht zum gewünschten Produkt **241** (Schema 58).



**Schema 58.** Grignard-Addition an Testsubstrat **239**: a.) DMP, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 68%; b.) **223**, -78 °C, THF, 46%; c.) KH (35 %ig in Parafinöl), 18-Krone-6, THF, 0 °C, danach Zugabe von **225**.

Hierzu muss gesagt werden, dass die Handhabung der Kaliumhydrid-Suspension (35 %ig in Parafinöl) besonders in Bezug auf die einzusetzenden 1.2 Äquivalente sehr schwierig war und generell erwartet wurde, dass die Alkylierung im größeren Maßstab funktioniert.

Da die Grignard-Addition am Testsubstrat **239** erfolgreich durchgeführt wurde (Schema 58), sollte weiterhin an der Synthese des Ketons **222** (Schema 55) gearbeitet werden.

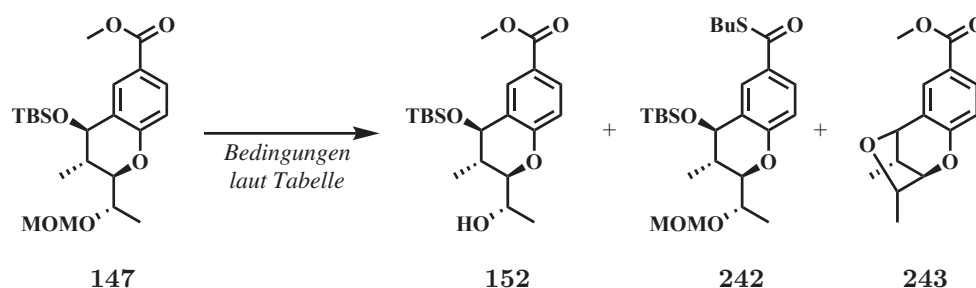


Die Syntheseroute zum Keton **222** sollte in diesem Fall, ausgehend vom Chroman **147**, beginnen.

Zunächst wurde die MOM-Schutzgruppe unter Verwendung von  $\text{ZnBr}_2$  durchgeführt (Tabelle 9, *Eintrag 1*). Dabei wurde neben dem gewünschten Produkt **152** auch der unerwünschte Thioester **242** erhalten.

Aus der Reaktion mit einem Äquivalent  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  konnte zunächst weder in  $\text{Et}_2\text{O}$  (Tabelle 9, *Eintrag 2*) noch in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösungsmittel (Tabelle 9, *Eintrag 3*) das gewünschte Produkt erhalten werden. Bei Erhöhung der  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  Äquivalente konnte nach LC-MS-Analyse eine Masse detektiert werden, die dem Produkt **243** entsprach (Tabelle 9, *Eintrag 4*). Schließlich führte der Zusatz von Butylmercaptan zum gewünschten Produkt in sehr guter Ausbeute (Tabelle 9, *Eintrag 5*).

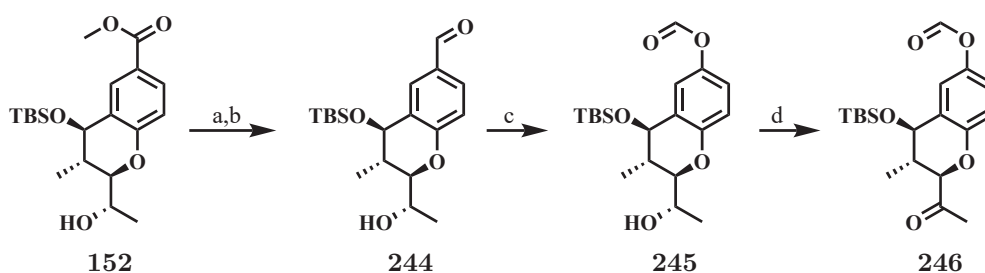
**Tabelle 9:** Entschützung der MOM-Schutzgruppe am Substrat **147**.



Eintrag	Reagenz	Solvens	Produkt
1	$\text{ZnBr}_2$ (1 Äq.) BuSH (1 Äq.)	$\text{Et}_2\text{O}$	<b>152</b> (58 %) / <b>242</b> (18 %)
2	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Äq.) $\text{Me}_2\text{S}$ (11 Äq.)	$\text{Et}_2\text{O}$	keine Reaktion
3	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 Äq.) $\text{Me}_2\text{S}$ (11 Äq.)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	keine Reaktion
4	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (11 Äq.) $\text{Me}_2\text{S}$ (110 Äq.)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	in Spuren <b>243</b>
5	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (14 Äq.) $\text{Me}_2\text{S}$ (60 Äq.) BuSH (40 Äq.)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	<b>152</b> (98 %)

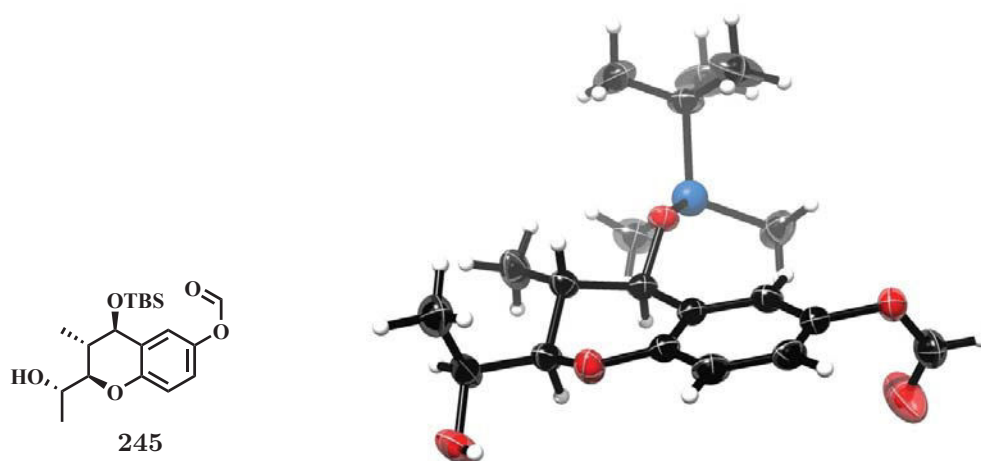
Im weiteren Verlauf wurde beschlossen, für die nachfolgende Synthese den freien Alkohol **152** zu verwenden.

Zunächst wurde Substrat **152** mit DIBAL-H reduziert und mit MnO<sub>2</sub> zum korrespondierenden Aldehyd **244** oxidiert (Schema 59). Darauffolgend wurde Aldehyd **244** mit *m*CPBS in einer Baeyer-Villiger-Oxidation zum Ameisensäureester **245** umgesetzt. Die freie Alkohol-Funktion schien keinen störenden Faktor darzustellen, da die Ausbeuten der genannten drei Stufen jeweils über 90 % lagen. Schließlich wurde der Alkohol **245** unter Verwendung von DMP in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zum Keton **246** oxidiert und das gewünschte Keton **246** somit erfolgreich synthetisiert (Schema 59).



**Schema 59.** Synthese des Ketons **246**: a.) DIBAL-H, THF, -78 °C; b.) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 92 % über zwei Stufen; c.) *m*CPBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss-Bedingungen, 93 %; d.) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 80 %.

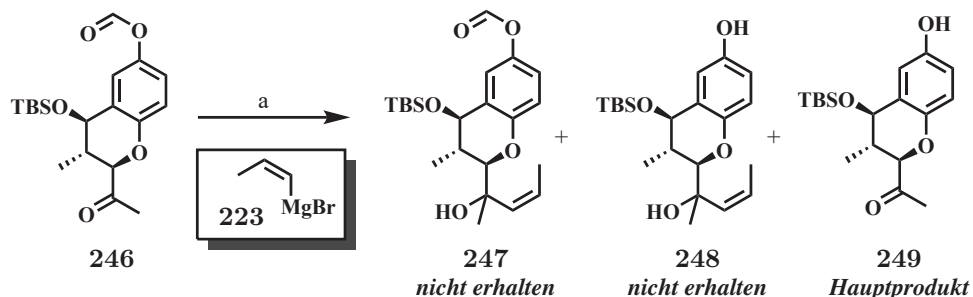
Das Produkt der Baeyer-Villiger-Oxidation **245**, fiel als kristalliner Feststoff an. Dieser konnte aus Pentan und Diethylether erfolgreich umkristallisiert werden, sodass für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle erhalten wurden. Die Kristallstruktur ist in *Abbildung 13* zu sehen.<sup>134</sup>



**Abbildung 13.** Röntgenstruktur des Chromans **245**.

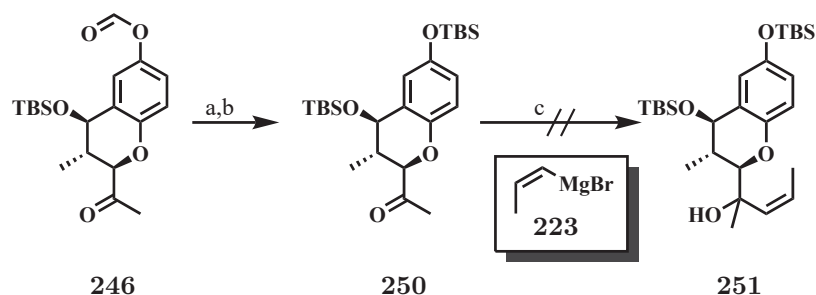
<sup>134</sup>Die röntgenkristallographischen Daten sind in Kapitel 9.1.2 zu finden.

Das in *Schema 59* erhaltene Keton **246** sollte nun mit dem Grignard-Reagenz **223** umgesetzt werden (*Schema 60*). Dabei wurde auch erwartet, dass der Ameisensäureester durch das nukleophile Reagenz **223** hydrolysiert wird. Deshalb wurde das Grignard-Reagenz **223** im fünffachen Überschuss eingesetzt. Aus der Reaktion konnte jedoch weder Allylalkohol **247** noch Allylalkohol **248** erhalten werden. Stattdessen wurde ausschließlich das Hydrolyseprodukt **249** erhalten (*Schema 60*).



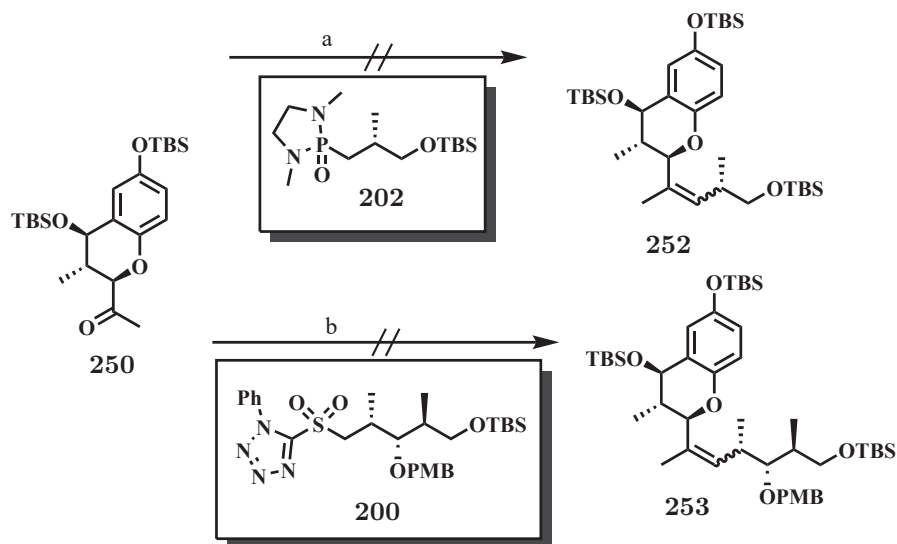
*Schema 60.* Grignard-Addition an Keton **246**: a.) **223** (5 Äquivalente), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 89%.

Die Ameisensäureester-Funktion am Keton **246** wurde darauf unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Methanol hydrolysiert und das erhaltene Phenol mit TBSOTf und 2,6-Lutidin zum TBS-geschützten Produkt **250** überführt (*Schema 61*). Die 1,2-Addition des Grignard-Reagenz **223** an das Keton **250** wurde hingegen auch nach mehreren Durchläufen der Reaktion, zum Beispiel bei unterschiedlichen Temperaturen, nicht beobachtet. Auch die Zugabe von  $\text{MgBr}_2$ , mit dem Ziel die Carbonylgruppe zu aktivieren, hatte keinen Effekt auf das Ergebnis. Das Keton konnte nach Aufarbeitung der Reaktion stets reisoliert werden. LC-MS-Analyse des Rohextraktes der Grignard-Addition lieferte keinerlei Hinweis auf die Bildung des gewünschten Allylalkohols **251** (*Schema 61*).



*Schema 61.* Fehlgeschlagenen Synthese des Allylalkohols **251**: a.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $0^{\circ}\text{C}$ , 89%; b.) TBSOTf, 2,6-Lutidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , 56%; c.) Beispiel der gewählten Bedingungen der Grignard-Addition: **223**,  $\text{MgBr}_2$ , THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , keine Reaktion.

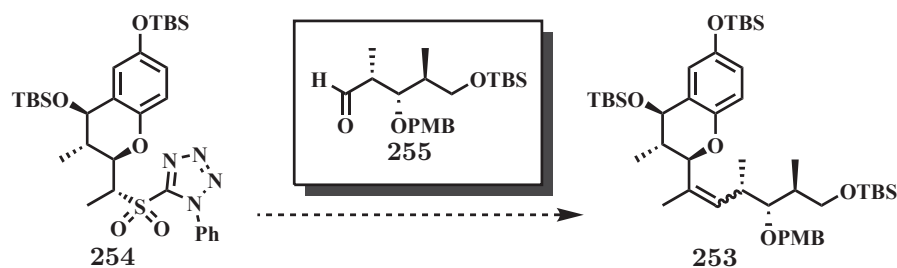
Zuletzt wurde versucht, mit den verbliebenen Mengen des Substrats **246**, die Olefinierung unter Verwendung des Sulfons **200** oder des Phosphonamids **202** durchzuführen (Schema 62). Weder im Falle des Phosphonamids **202** noch im Falle des Sulfons **200** konnte ein Produkt erhalten werden. Die LC-MS-Analyse der Rohprodukte lieferte keinen Hinweis auf die Bildung des gewünschten Produktes **252/253**. Das Startmaterial **250** wurde nach Aufarbeitung jeweils reisoliert.



**Schema 62.** Fragmentkupplung mit Keton **250**: a.) u. A. *n*-BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , danach AcOH, keine Reaktion; b.) LiHMDS oder KHMDS, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , keine Reaktion.

Unter Betrachtung der Röntgenstruktur des Ketonvorläufers **245** (Seite 66, Abbildung 13), kann behauptet werden, dass die Nachbargruppen den  $\alpha$ -chiralen Carbonylkohlenstoff sterisch und elektrostatisch, zum Beispiel durch ein Elektronenpaar des Ringsauerstoffatoms, abschirmen und die nukleophile Addition an die Ketogruppe somit erschwert wird. Der Ansatz einer Olefinierung, ausgehend vom Keton, war damit vorerst gescheitert.

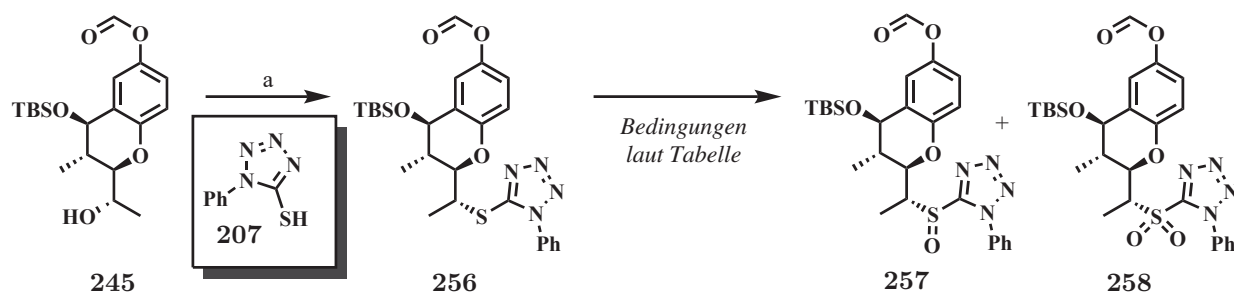
Alternativ zur Olefinierung des Ketons, sollte die Fragmentkupplung zwischen dem Sulfon **254** und dem Aldehyd **255** durchgeführt werden (Schema 63). Die Syntheseroute musste hierfür nicht wesentlich umgestellt werden.



**Schema 63.** Alternative Strategie zur Kupplung der Fragmente.

Ausgehend vom Alkohol **245** wurde das Thiotetrazol **207** unter Mitsunobu-Bedingungen zum Sulfid **256** umgesetzt (Tabelle 10).<sup>135</sup> Im Anschluss daran sollte die Oxidation zum Sulfon **258** folgen, dabei wurde der Reaktionsfortschritt mittels LC-MS-Analyse verfolgt. Die Oxidation unter Verwendung von *m*CPBS führte zunächst zum Sulfoxid **257** (Tabelle 10, *Eintrag 1*). Die Zugabe weiterer Äquivalente *m*CPBS führte jedoch auch nach verlängerter Reaktionsdauer nicht zum gewünschten Sulfon **258**. Die Oxidation unter Verwendung eines Überschusses an Wasserstoffperoxid führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **261**. Stattdessen wurde mittels LC-MS-Analyse lediglich die Bildung des Sulfoxids **257** beobachtet (Tabelle 10, *Eintrag 2*). Oxidation unter Verwendung von  $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  und Wasserstoffperoxid führte laut LC-MS-Analyse zunächst zur Hydrolyse des Ameisensäureesters. Nach Aufarbeitung der Reaktion konnte kein Produkt isoliert werden, sodass eine Zersetzung der Reaktion angenommen wurde (Tabelle 10, *Eintrag 3*).

**Tabelle 10:** Synthese des Sulfons **258**: a.) DIAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, 71 %.

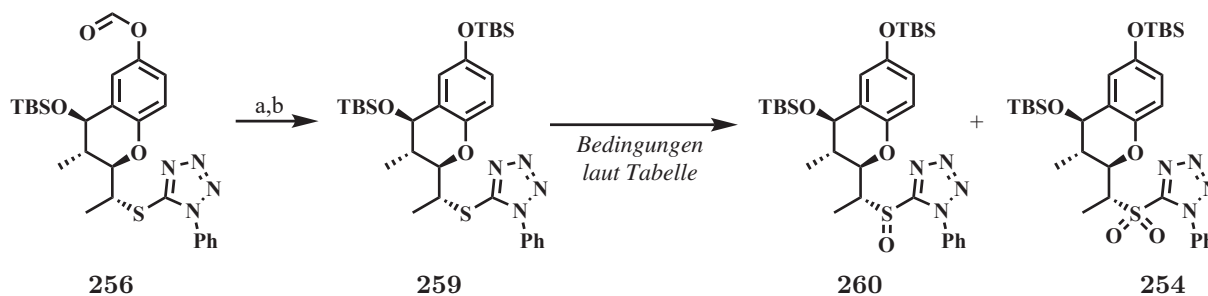


Eintrag	Reagenz	Solvens	Temperatur	Produkt
1	<i>m</i> CPBA	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40 °C	LC-MS-Analyse: <b>257</b>
2	$\text{H}_2\text{O}_2$	EtOH	RT	LC-MS-Analyse: <b>257</b>
3	$\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6/\text{H}_2\text{O}_2$	EtOH	RT	Zersetzung

<sup>135</sup>L. A. Paquette, S. K. Chang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3111–3114 .

Daraufhin wurde die Ameisensäureester-Funktion in Verbindung **256** mit Kaliumcarbonat in Ethanol hydrolysiert und das Phenol als TBS-Ether **259** geschützt (Tabelle 11). Die Oxidation unter Verwendung von *m*CPBS oder Molybdat/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> führte erneut nur zum Sulfoxid **260** (Tabelle 11, Einträge 1 und 2). Erst nach Oxidation unter Verwendung von frisch hergestelltem DMDO<sup>136</sup>, konnte das gewünschte Produkt **254** in mäßiger Ausbeute erhalten werde.

**Tabelle 11:** Synthese des Sulfons **254**: a.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0 °C; b.) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 61 % über zwei Stufen; c.) DMDO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 58 %.



Eintrag	Reagenz	Solvens	Temperatur	Produkt
1	<i>m</i> CPBS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	LC-MS-Analyse: <b>260</b>
2	Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> (NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	RT	LC-MS-Analyse: <b>260</b>
3	DMDO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	<b>254</b> (58 %)

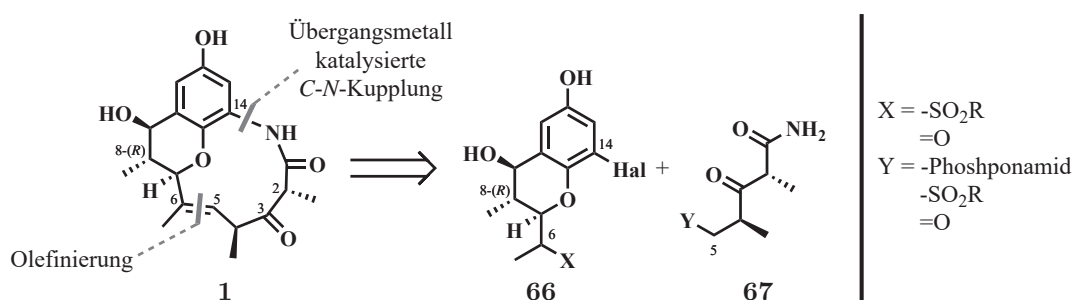
Aufgrund der fortgeschrittenen Dauer der Dissertation wurde die Arbeit mit der Synthese des Sulfons **254** beendet.

<sup>136</sup>D. Taber, P. W. Dematteo, R. A. Hassan, *Org. Synth.* **2013**, *90*, 350.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

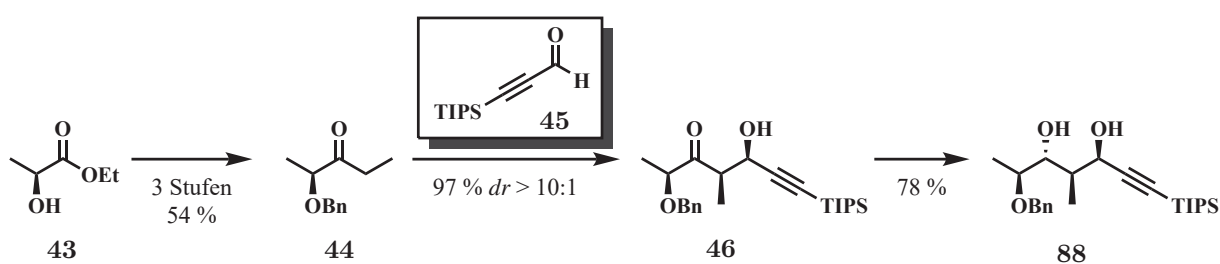
### 6.1 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Totalsynthese der Cebulactame A1 (**1**) und A2 (**2**) auf Basis der in Kapitel 4.2 vorgenommenen retrosynthetischen Überlegungen. Das Cebulactam A1 (**1**) wurde hierfür in ein West- **66** und Ostfragment **67** zerlegt. Dabei enthält das Westfragment **66** vier Chiralitätszentren, wovon drei Chiralitätszentren im späteren Naturstoff zu finden sind, sowie das Chroman-Strukturmotiv (Schema 64).



**Schema 64.** Retrosynthetische Analyse am Cebulactam A1 (**1**).

Der Aufbau der Chiralitätszentren am Westfragment **66** erfolgte ausgehend von *S*-Milchsäureethylester **43** als chiraler Startbaustein. Nach einem Protokoll von Urpí *et al.* wurde  $\beta$ -Hydroxyketon **46** in 97% Ausbeute bei einem Diastereomerenverhältnis von größer 10:1 erhalten. Anschließende Evans-Saksena-Reduktion führte zum Alkindiol **88**, sodass Verbindung **88** in einer Gesamtausbeute von 41 Prozent über fünf Stufen erhalten werden konnte (Schema 65).

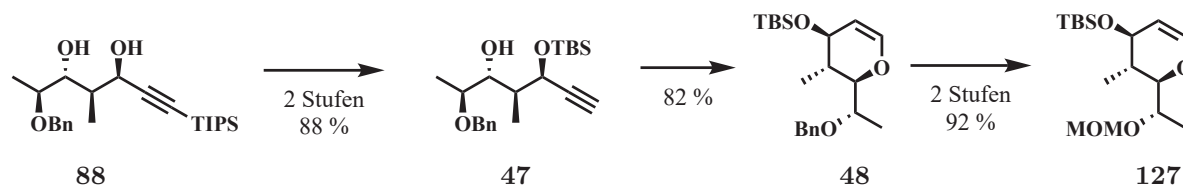


**Schema 65.** Synthese des Diols **88**.

Das erhaltene Alkindiol **88** wurde dann in den Silylether **47** überführt und anschließend unter Verwendung eines Wolfram-Komplexes gemäß einer Vorschrift von McDonald *et al.* über einen Vinylidenkomplex zum Dihydropyran **48** zyklisiert (Schema 66).

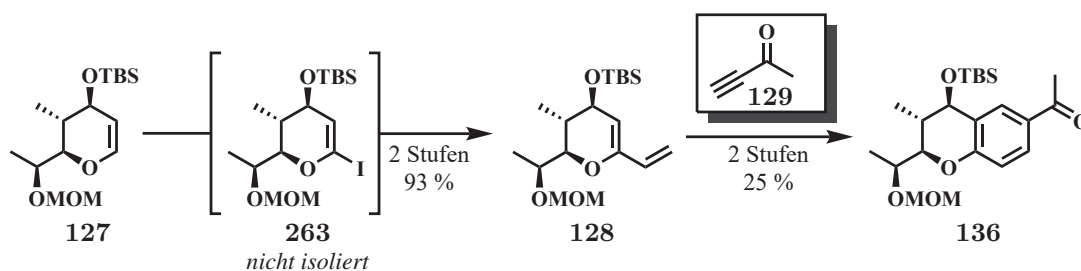
Der Aufbau des Chroman-Gerüsts am Westfragment **66** sollte über eine Diels-Alder-Cycloaddition erfolgen. Zuerst war hierfür ein Dien vorgesehen, welches nach einer Stille-Kreuzkupplung ausgehend vom Dihydropyran **48** erhalten werden sollte.

Für die Stille-Kreuzkupplung wurde entweder das Halogenid oder das Stannan des Dihydropyrans **48** benötigt. Hierfür sollte eine Lithiierung des Dihydropyrans **48** in  $\alpha$ -Position mit anschließendem Lithium-Metall oder Halogen-Lithium Austausch erfolgen. Zu erwarten war, dass die Benzyl-Schutzgruppe kompetitiv lithiiert werden konnte. Deshalb wurde die Benzyl-Schutzgruppe in zwei Schritten gegen eine MOM-Schutzgruppe ausgetauscht und so das MOM-geschützte Dihydropyran **127** erhalten (Schema 66).



**Schema 66.** Synthese des Dihydropyrans **127**.

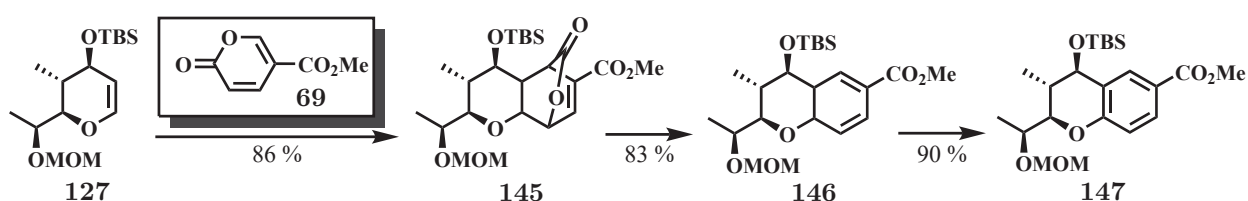
Aus dem MOM-geschützten Dihydropyran **127** wurde nach Lithiierung und Reaktion mit Diiodethan das Iodid **263** erhalten, welches in guter Ausbeute unter Stille-Bedingungen zum Dien **128** überführt wurde (Schema 67). Das Dien **128** wurde anschließend in einer Diels-Alder-Cycloaddition mit dem Butynon **129** umgesetzt und nach Oxidation das gewünschte Chroman **136** in geringer Ausbeute erhalten (Schema 67).



**Schema 67.** Synthese des Chromans **136**.

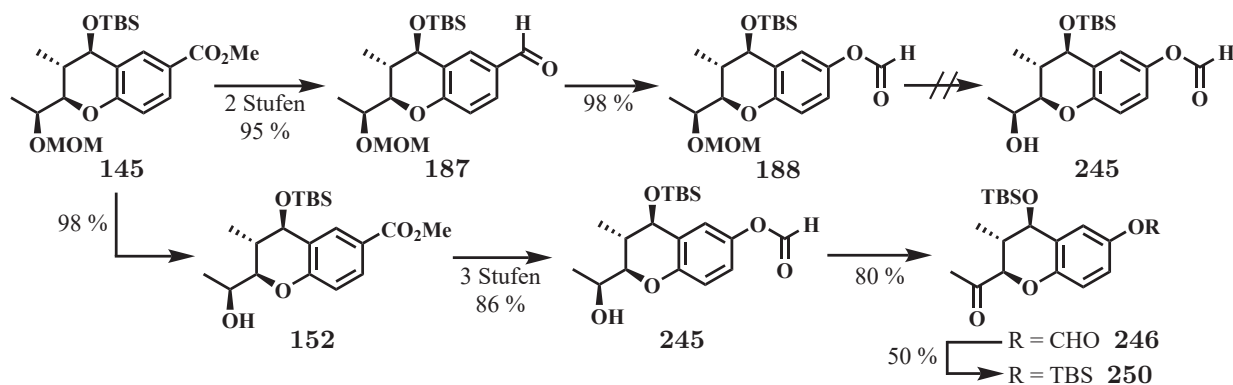


Die synthetische Route zum Chroman **136** offenbarte den Nachteil, dass die Ausbeute der Diels-Alder-Reaktion gering ausfiel und deshalb nicht ausreichend Material für die nachfolgenden synthetischen Stufen zur Verfügung stand. Parallel wurde deshalb an einem alternativen Zugang zum Chroman gearbeitet. In Anlehnung an die Alder-Rickert-Reaktion wurde der Chroman-Vorläufer **145** über eine Diels-Alder-Cycloaddition zwischen dem Dihydropyran **127** und Methylcoumalat **69** synthetisiert (Schema 68). Hierfür wurde eine hydraulische Presse verwendet, die einen äußeren Druck von 14000 Bar auf das Reaktionsgefäß ausübte. Verbindung **145** wurde anschließend für einen Tag in Toluol auf 160 °C erwärmt und nach Retro-Diels-Alder-Reaktion das Dihydrochroman **146** erhalten, welches anschließend zum Chroman **147** oxidiert wurde. Damit konnte das Chroman **147** in guter Ausbeute und für die weitere Synthese in ausreichender Menge synthetisiert werden (Schema 68).



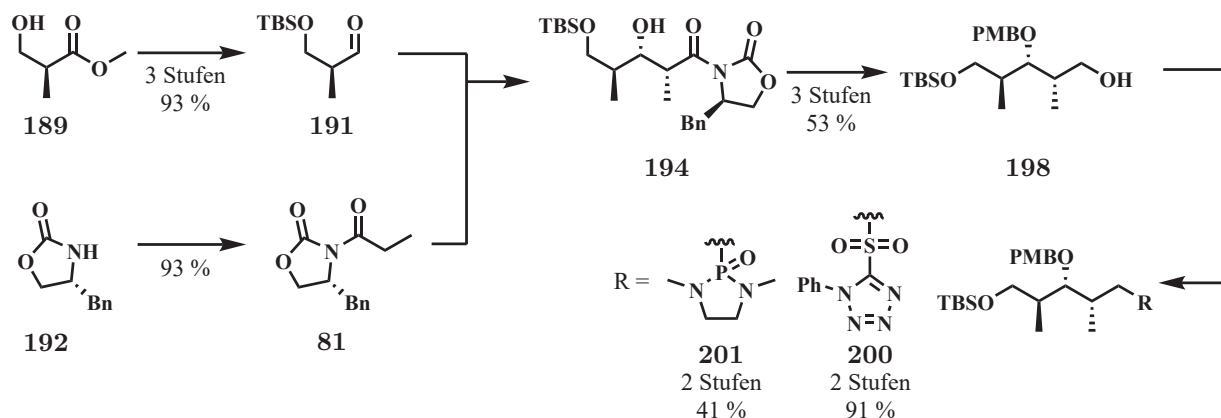
*Schema 68.* Synthese des Chromans **147**.

Die Cebulactame tragen ein Hydrochinon-Substitutionsmuster am Aromaten. Nach der in Schema 68 gezeigten Route ergibt sich jedoch ein Methylester funktionalisierter Aromat, welcher in das entsprechende Phenol über eine Baeyer-Villiger-Oxidation überführt werden sollte. Nach Reduktion zum Aldehyd **187** und Baeyer-Villiger-Oxidation unter Verwendung von *m*CPBA wurde der Ameisensäureester **188** erhalten (Schema 69). Die Entschützung des MOM-Ethers **188** zum Alkohol **245** misslang jedoch unter den durchgeführten Bedingungen. Deshalb wurde die Entschützung des MOM-Ethers **145** zum Alkohol **152** vorgezogen und anschließend die Baeyer-Villiger-Oxidation zum Ameisensäureester **245** durchgeführt (Schema 69). Nach zwei weiteren Syntheseschritten wurde das Westfragment **250** in 19 Stufen und einer Gesamtausbeute von sechs Prozent erhalten.



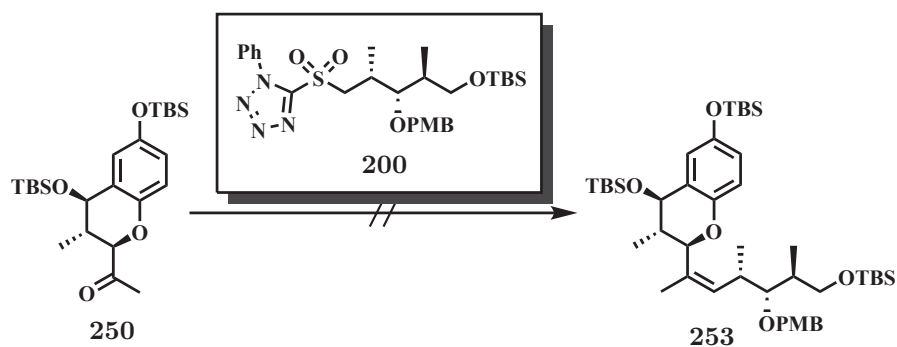
*Schema 69.* Synthese des Westfragmentes **250**.

Parallel zu der Arbeit am Westfragment **250** wurde die Synthese des Ostfragmentes **67** erarbeitet. Der Aufbau des Ostfragmentes **67** begann mit *S*-Rocheester **189**. Nach Evans-Aldol-Reaktion zwischen dem Aldehyd **191** und dem Oxalidinon **81** wurde Verbindung **194** erhalten. Verbindung **194** wurde als PMB-Ether geschützt und anschließend reaktiv in den Alkohol **198** überführt. Nach weiteren Stufen wurde aus dem Alkohol **198** die Verbindungen **200** und **201** erhalten (Schema 70).



*Schema 70.* Synthese der Ostfragmente **200** und **201**.

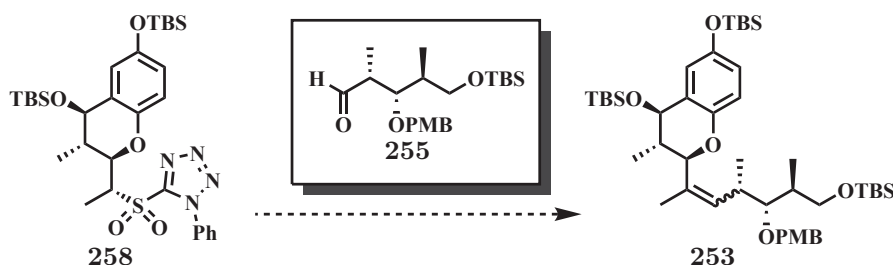
Nach der Synthese des West- **250** und Ostfragmentes **200/201** sollte die Kupplung der Fragmente zum Olefin **253** erfolgen. Die durchgeführten Reaktionen führten jedoch in keinem Fall zum gewünschten Kupplungsprodukt **253** (Schema 71). Die Olefinierung wurde ebenfalls an weiteren Derivaten des West- und Ostfragmentes durchgeführt, jedoch ohne Erfolg.



*Schema 71.* Fehlgeschlagene Fragmentkupplung zum Olefin **253**.

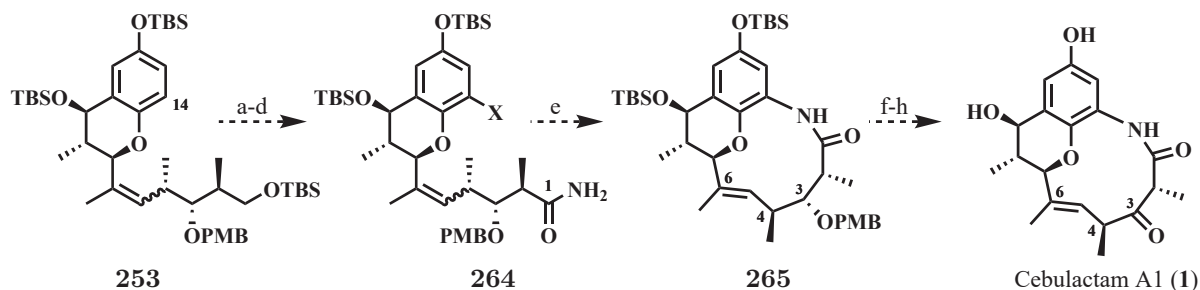
## 6.2 Ausblick

Die Kupplung des Keton-Westfragmentes **250** und seiner Derivate, mit einem Ostfragment **200** konnte noch nicht erreicht werden. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich der sterische Anspruch am Carbonyl-Kohlenstoffatom des Westfragmentes **250**. Es ist bekannt, dass die Olefinierung an Ketonen unter schlechteren Ausbeuten abläuft als an Aldehyden. Deshalb wurde im verbliebenen Zeitraum an der Synthese des Westfragmentes **258** gearbeitet, um dieses anschließend mit dem Aldehyd-Ostfragment **255** zum Olefin **253** zu koppeln. Die Synthese des Thiotetrazol-Produktes **258** gelang ausgehend vom Substrat **245**, sodass die Syntheseroute nicht umgestellt werden muss. Leider reichte die Zeit nicht, um die Olefinierung zwischen dem West- **258** und dem Ostfragment **255** zu untersuchen. Deshalb sollte diese Reaktion in nachfolgenden Arbeiten durchgeführt werden.



*Schema 72.* Ausblick Fragmentkupplung zum Olefin **253**.

Nach Synthese des Olefins **253** müsste für die Synthese der Cebulactame eine Laktamisierung erfolgen. Hierfür könnte das Substrat **253** zunächst am Aromaten halogeniert werden. Nach Entschützung zum Alkohol, Oxidation zur Säure und Überführung zum Amid **264**, könnte eine Kupfer-katalysierte Kupplung zum Macrolactam **265** folgen. Final muss der PMB-Ether entschützt werden und der Alkohol an C-3 zum Keton oxidiert werden. Nach Entschützung der TBS-Ether würden dann die Cebulactame A1 (**1**) und A2 (**2**) erhalten werden (Schema 73).



*Schema 73.* Ausblick finale Schritte zum Cebulactam A1 (**1**)/A2 (**2**): a.) Halogenierung an C-14; b.) Entschützung an C-1; c.) Oxidation an C-1 zur Säure; d.) Amidierung; e.) Kupfer-katalysierte C-N-Kupplung; f.) PMB-Entschützung; g.) Oxidation an C-3; f.) TBS-Entschützung.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Generelle Aspekte

Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Inertgasbedingungen durchgeführt, die Glasapparaturen wurden vor der Verwendung im Vakuum ausgeheizt und mit Inertgas geflutet. Trockene Lösungsmittel (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, DMF, Et<sub>2</sub>O) wurden dem *Solvent Purification System SPS* der Firma MBRAUN entnommen und bei sauerstoffempfindlichen Reaktionen vor der Verwendung entgast. Aminbasen wurden über KOH (Triethylamin, Diisopropylamin) oder CaH<sub>2</sub> (Diisopropylethylamin) refluxiert und vor Gebrauch destilliert. Sonstige trockene Lösungsmittel wurden von der Firma ACROS oder SIGMA-ALDRICH erworben. Alle Reagenzien deren Herstellung nicht beschrieben ist, wurden von den Firmen ABCR, ACROS, SIGMA-ALDRICH, ALFA AESAR, FLUOROCHEM oder TCI käuflich erworben.

**Säulenchromatographie:** Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$  der Firma MACHEREY-NAGEL durchgeführt. Qualitative Dünnschichtchromatographie erfolgte mittels Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien Alugram<sup>®</sup> Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>. Der Nachweis erfolgte unter einer UV-Lampe ( $\lambda = 254\text{ nm}$ ) oder mit Tauchreagenzien (Anisaldehyd-, Vanillin- oder Kaliumpermanganat-Tauchreagenz).

**Kernresonanzspektren:** Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten DPX-200, DPX-400, ASCEND-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma BRUKER bei Raumtemperatur erstellt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und wurden im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum auf den Restprotonengehalt des Lösungsmittels und im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum auf das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels bezogen. Die Spektren wurden computergestützt mit dem Programm TOPSPIN der Firma BRUKER ausgewertet. Die Kopplungskonstante  $J$  wurde in Hz, die chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm angegeben. Zur Beschreibung der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurden folgende Abkürzungen verwendet; s = Singulett, bs = breites singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartet, m = Multipllett. Für die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden für den Substitutionsgrad am Kohlenstoffatom folgende Abkürzungen verwendet; s = Singulett (entspricht quartärem C-Atom), d = Dublett (entspricht tertiärem C-Atom), t = Triplett (entspricht sekundärem C-Atom), q = Quartet (entspricht primärem C-Atom). Für die Zuordnung der Signale wurden <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-Korrelationsspektren (COSY) und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-Experimente (HMBC, HSQC) durchgeführt.

**Drehwerte:** Die optische Rotation  $[\alpha]$  wurde bei angegebener Temperatur an einem Polarimeter Typ 341 der Firma PERKIN-ELMER bei einer Wellenlänge  $\lambda = 589.3\text{ nm}$  (Natrium-D-Linie) bestimmt. Dazu wurde eine Quarzglasküvette mit dem Volumen von 1 mL und der Länge von 1 dm verwendet. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in  $[\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}]$ , die Kon-

zentration  $c$  ist in  $[\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}]$  angegeben.

**Schmelzpunkte:** Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät OptiMelt MPA100 der Firma STANFORD RESEARCH SYSTEM bestimmt und sind nicht korrigiert.

**Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS):** Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit einem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Alternativ wurde mit einem Micromass Q-TOF in Verbindung mit einer WATERS Aquity UPLC-Anlage im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI). Es werden jeweils die berechneten und die gemessenen Massen angegeben.

**Röntgenstrukturanalyse:** Röntgenstrukturanalyse wurde bei 204 K an einem BRUKER SMART X2S Einkristall-Diffraktometer ( $\text{Mo K}\alpha$ ) durchgeführt. Zur Visualisierung der Daten wurde UCSF CHIMERA verwendet.

**Versuche unter Hochdruckbedingungen:** Versuche unter Hochdruckbedingungen wurden an einer HOFER HP14 Druckerzeugeranlage durchgeführt. Als Reaktionsgefäß wurde ein verschließbarer Teflonzylinder verwendet (Abbildung 14).

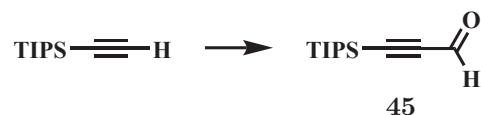


**Abbildung 14.** Teflonzylinder zur Durchführung von Reaktionen unter Hochdruckbedingungen.

## 7.2 Darstellung der Verbindungen

### 7.2.1 Verbindungen des Westfragmentes

#### (Triisopropylsilyl)propinal (**45**)



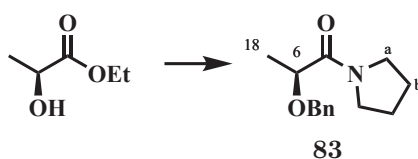
Triisopropylsilylacetylen (16 mL, 71.3 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in einem 500 mL 2-Hals-Kolben mit Dimrothkühler vorgelegt, in 150 mL abs. THF gelöst und im Eisbad gekühlt. *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 31.4 mL, 78.5 mmol) wurde unter intensivem Rühren zugetropft. Die nun gelbe Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 15 Minuten gerührt und wieder im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von trockenem DMF (6.1 mL, 78 mmol) wurde unter Rückfluss für eine Stunde gekocht. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur durch Zugabe von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2M) auf pH 5 eingestellt und anschließend mit NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. leicht alkalisch gemacht. Die Lösung wurde mit 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und überschüssiges DMF durch mehrmaliges Auswaschen mit Wasser (fünf Mal 50 mL) entfernt. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Aldehyd **45** (14.96 g, 71 mmol, quant.) fiel als rotes Öl an und wurde nicht weiter gereinigt.

$R_f = 0.18$  (PE);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}} = 9.21$  (1H, s, CHO), 1.08-1.13 (21H, m, TIPS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>137</sup>

<sup>137</sup>T. Baikstis, *Masterarbeit*, Hannover, 2010.

**(*S*)-2-(Benzyloxy)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (83)**

Pyrrolidin (30.6 mL, 372.5 mmol) wurde in einem 250 mL Kolben vorgelegt und im Eisbad gekühlt. (*S*)-Milchsäureethylester (38.7 mL, 338.6 mmol) wurde über einen Tropftrichter zugegeben. Nach zehn minütigem Rühren wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion für zwei Tage bei Raumtemperatur weiter gerührt. Anschließend wurde überschüssiges Pyrrolidin unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Benzylbromid (64.3 mL, 541.8 mmol) und Aliquat 336 (6.8 g, 16.9 mmol) in 100 mL Toluol gelöst und bei 0 °C zu einer Suspension von NaOH (47.3 g, 1.18 mol) in 100 mL Toluol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde in eine Et<sub>2</sub>O-Wasser Mischung gegeben (600 mL, 2:1), die Phasen getrennt und die organische Phase je ein Mal mit 200 mL HCl (1 M), gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und gesättigter wässriger NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 2:3) lieferte das Amid **83** (47.39 g, 203.4 mmol, 60 %) als gelben Feststoff.

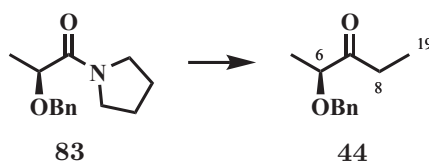
**R<sub>f</sub>** = 0.22 (PE/EtOAc = 2:3);

**Smp.** = 39.8-40.1 °C (Lit.<sup>32</sup> 40.3-41.2 °C);

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** = -60.5°, (*c* 10.0, CHCl<sub>3</sub>; Lit.<sup>32</sup> = -63.3°, *c* 20.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ<sub>H</sub> = 7.23-7.40 (5H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.20 (1H, q, *J* = 6.7 Hz, H-6), 3.39-3.53 (4H, m, H-a), 1.72-1.97 (4H, m, H-b), 1.42 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-18) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

**(S)-2-(Benzyloxy)pentan-3-on (44)**

In einem 1 L Schlenkkolben wurde Amid **83** (30 g, 129 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 300 mL abs. THF gelöst und auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Ethylmagnesiumbromid (3 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 42.9 mL, 129 mmol) wurde über eine Dauer von 45 Minuten zugetropft. Die Lösung wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und bei dieser Temperatur für eine Stunde gerührt. Nach Beenden der Reaktion durch Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. wurde die organische Phase drei Mal mit 100 mL Wasser gewaschen und die vereinigte wässrige Phase ein Mal mit 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) lieferte das Pentanon **44** (22.14 g, 115.31 mmol, 89 %) als farbloses Öl.

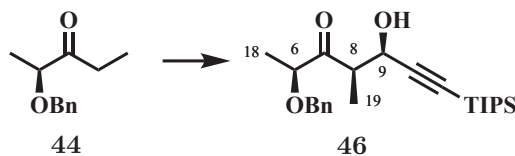
$R_f = 0.52$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -36.5^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ; Lit.<sup>32</sup> =  $-32.0^{\circ}$ ,  $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ );

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.25\text{-}7.43$  (5H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.46-4.59 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.95 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, H-6), 2.55-2.67 (2H, m, H-8), 1.35 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-18), 1.06 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>



**(2*S*,4*R*,5*R*)-2-(Benzyloxy)-5-hydroxy-4-methyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yn-3-on (46)**

Keton **44** (14.9 g, 77.6 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 400 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Nacheinander wurden tropfenweise TiCl<sub>4</sub> (9.32 mL, 85.3 mmol) und Diisopropylethylamin (14.96 mL, 85.3 mmol) unter Rühren zugegeben. Die rote Lösung wurde bei -78 °C für 3.5 Stunden gerührt. Aldehyd **45** (22.81 g, 110 mmol), gelöst in 25 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und gekühlt auf -78 °C, wurde der Enolat-Lösung über eine Transferkanüle zugegeben und die Lösung wurde für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet, mit Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde ein Mal mit 150 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 100 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1 → 5:1) lieferte das β-Hydroxyketon **46** (30.2 g, 75.2 mmol, 96.8 %, *dr* > 10:1) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$  (PE/EtOAc = 10:1);

$[\alpha]^{22}_D = -10.7^\circ$  (*c* 10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.29$ -7.39 (5H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.67 (1H, dd, *J* = 5.2, 4.3 Hz, H-9), 4.60 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.10 (1H, q, *J* = 6.9 Hz, H-6), 3.20 (1H, dq, *J* = 7.2, 4.3 Hz, H-8), 2.79 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, -OH), 1.39 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-18) 1.31 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H-19) 1.05-1.09 (21H, m, TIPS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(Benzyloxy)-4-methyl-1-(triisopropylsilyl)hept-1-yn-3,5-diol (**88**)



$\text{NMe}_4(\text{OAc})_3\text{BH}$  (14 g, 53.3 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in Acetonitril/Eisessig (120 mL, 1:1) gelöst, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss auf  $-30^\circ\text{C}$  gekühlt.  $\beta$ -Hydroxyketon **46** (17.17 g, 42.6 mmol), gelöst in abs. Acetonitril (25 mL), wurde unter intensivem Rühren (mechanisches Rührwerk) tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde für zwölf Stunden bei  $-30^\circ\text{C}$  und dann für weitere sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen K/Na-Tartrat-Lsg. beendet und für 60 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  10:1) lieferte das Diol **88** (13.43 g, 33.2 mmol, 78 %) als farbloses, viskoses Öl.

$R_f = 0.21$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -7.6^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ; Lit.<sup>32</sup> =  $-8.2^\circ$ ,  $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ );

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.28\text{-}7.38$  (5H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.54-4.60 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.46 (1H, dd,  $J = 9.4, 3.0$  Hz, H-9), 4.20-4.25 (1H, m, H-7), 4.13 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz,  $-\text{OH}$ ) 3.61 (1H, dq,  $J = 6.3, 2.9$  Hz, H-6), 2.73 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $-\text{OH}$ ) 1.92-2.01 (1H, m, H-8) 1.19 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18) 1.05-1.09 (21H, m, TIPS), 0.90 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

**(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(Benzyloxy)-4-methylhept-1-yn-3,5-diol (89)**

In einem 100 mL Einhalskolben wurde Diol **89** (3.12 g, 7.7 mmol) in 30 mL abs. THF gelöst und im Eisbad gekühlt. TBAF (1 M in THF, 8.5 mL) wurde tropfenweise unter Rühren zugegeben. Die Lösung wurde auf 50 °C erwärmt und für drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet, die wässrige Phase wurde drei Mal mit 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 5:1 → 2:1) gereinigt um Diol **89** (1.93 g, 7.7 mmol, quant.) als farbloses Öl zu erhalten.

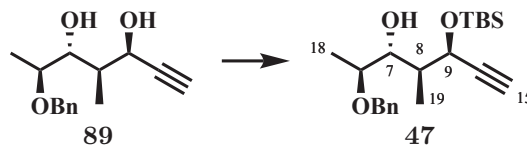
$R_f = 0.14$  (PE/EtOAc = 2:1);

$[\alpha]^{22}_D = -7.6^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl); Lit.<sup>32</sup> =  $-8.2^\circ$ ,  $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.29$ -7.41 (5H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.40-4.50 (1H, m, H-9), 4.21 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, -OH), 4.09-4.18 (1H, m, H-7), 3.62 (1H, dq,  $J = 6.3, 2.9$  Hz, H-6), 2.72 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz, -OH), 2.48 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-15), 1.96 (1H, ddq,  $J = 9.9, 7.0, 2.9$  Hz, H-8), 1.19 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 0.89 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(Benzyloxy)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methylhept-6-yn-3-ol (**47**)



In einem 50 mL Schlenkkolben wurde Diol **89** (1.93 g, 7.76 mmol) unter Inertgas-Atmosphäre in 15 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nacheinander wurden tropfenweise 2,6-Lutidin (1.36 mL, 11.6 mmol) und TBSOTf (1.69 mL, 7.37 mmol) unter Rühren zugegeben. Die Reaktion wurde für zwei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) wurde Silylether **47** (2.37 g, 6.55 mmol, 88 %) als farbloses, viskoses Öl erhalten.

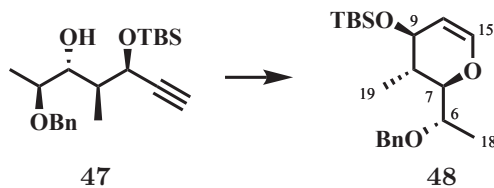
$R_f = 0.57$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{22}_D = +36.4^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl; Lit.<sup>32</sup> =  $+36.8^\circ$ ,  $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.28$ - $7.37$  (5H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.81-4.83 (1H, m, H-9), 4.60 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.51 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.72-3.86 (1H, m, H-7), 3.56 (1H, dq,  $J = 6.4, 3.6$  Hz, H-6), 2.71 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, -OH), 2.37 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-15), 1.70-1.87 (1H, m, H-8), 1.18 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 0.91 (9H, s, TBS) 0.96 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19), 0.16 (3H, s, TBS), 0.11 (3H, s, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

{[(2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*S*)-1-(Benzyloxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4yl]-oxy}(*tert*-butyl)dimethylsilan (**48**)

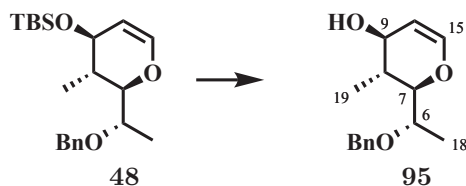


In einem 50 mL Quarzglaskolben wurde Silylether **47** (1.28 g, 3.53 mmol),  $W(CO)_6$  (0.31 g, 0.88 mmol) und  $Et_3N$  (7 mL, 52 mmol) unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL abs. THF gelöst. Die Lösung wurde durch 30 minütiges Einleiten von Stickstoff entgast. Nach dem Entgasen wurde die Reaktion unter Rühren auf 60 °C erhitzt und dabei gleichzeitig mit einer Hg-Dampflampe (Niederdruck) bestrahlt. Nach sechs Stunden wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, über Kieselgur filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 20:1) gereinigt und Dihydropyran **48** (1.05 g, 2.9 mmol, 82 %) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.26$  (PE/EtOAc = 20:1);

$^1H$ -NMR (200 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_H = 7.27$ -7.42 (5H, m,  $-CH_2Ph$ ), 6.39 (1H, dd,  $J = 6.2, 1.3$  Hz, H-15), 4.66 (1H, dd,  $J = 6.2, 2.3$  Hz, H-10), 4.52-4.63 (2H, m,  $-CH_2Ph$ ), 3.76-3.98 (3H, m, H-6, H-7, H-9), 1.68-1.94 (1H, m, H-8), 1.22 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 0.91 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.90 (9H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

**(2*R*,3*R*,4*S*)-2-[(*S*)-1-(Benzyloxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4ol (95)**

Dihydropyran **48** (280 mg, 0.77 mmol) wurde in THF (3 mL) gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von TBAF (1M in THF, 0.93 mL, 0.93 mmol) wurde die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe einer wässrigen gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 2:1) lieferte das Dihydropyran **95** (184 mg, 0.74 mmol, 96 %) als farblosen Feststoff. Nach Umkristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}$  und Pentan konnten farblose, prismatische Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

**Smp.** = 51.2 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (PE/EtOAc = 5:1);

**[α]<sup>24</sup><sub>D</sub>** = +22.1 ° (*c* 10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ );

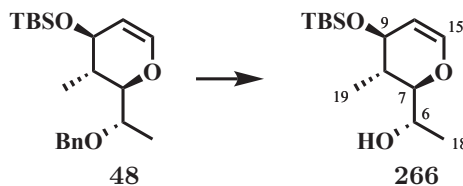
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$  = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}}$  = 7.27-7.37 (5H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.44 (1H, d,  $J$  = 6.2 Hz, H-15), 4.80 (1H, dd,  $J$  = 6.2, 2.7 Hz, H-10), 4.63 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (1H, d,  $J$  = 11.9 Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.88 (1H, dq,  $J$  = 6.4, 3.7 Hz, H-6), 3.76- 3.84 (2H, m, H-7, H-9), 2.39 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz,  $-\text{OH}$ ), 1.90-1.98 (1H, m, H-8), 1.23 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz, H-18), 1.01 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, H-19) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$  = 77.16 ppm)  $\delta_{\text{C}}$  = 144.6 (d, C-15), 138.2 (s,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.5 (2C, d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.9 (2C, d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.8 (d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 103.4 (d, C-10), 80.5 (d, C-7), 74.9 (d, C-6), 71.4 (t,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 67.1 (d, C-9), 36.2 (d, C-8), 16.2 (q, C-19), 14.8 (q, C-18) ppm;

**HRMS (ESI):** *m/z* ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 271.1310, gef. 271.1314.

*Röntgenkristallographische Daten auf Seite 179.*

(2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*S*)-1-(Hydroxy)ethyl]-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (**266**)



In einem 50 mL Schlenkcolben wurde 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl (3.13 g, 11.76 mmol) in entgastem abs. THF (15 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst. Nach Zugabe von Lithium (163 mg, 28.30 mmol) wurde der Reaktionskolben für eine Minute in ein Ultraschallbad getaucht, danach wurde die heterogene Reaktionslösung (das Lithium liegt weiterhin als Feststoff vor) unter Rühren im Eisbad abgekühlt. Die Reaktionslösung färbte sich in einen intensiven Grünton, was die Bildung des für die Entschützung notwendigen Radikal-Reagenz anzeigte. Die Lösung wurde für vier weitere Stunden im Eisbad gerührt. In einem 100 mL Schlenkcolben wurde Dihydropyran **48** (1.07 g, 2.94 mmol) in abs. THF (10 mL) gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Substrat-Lösung wurde das Radikal-Reagenz zugegeben und der Reaktionsvorschrift mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet sobald das Startmaterial vollständig umgesetzt wurde. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte Alkohol **266** (600 mg, 2.20 mmol, 95 %) als farbloses Öl.

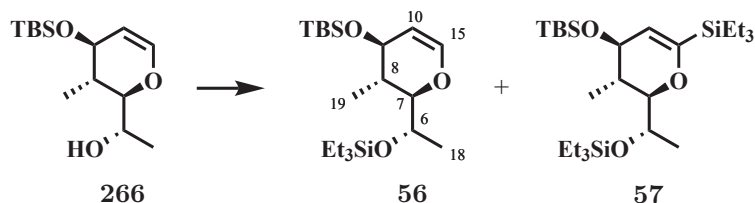
$R_f = 0.21$  (PE/EtOAc = 10:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +103.1^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ; Lit.<sup>32</sup> =  $+104.2^{\circ}$ ,  $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ );

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 6.32$  (1H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-15), 4.72 (1H, ddd,  $J = 6.2, 4.4, 1.2$  Hz, H-10), 3.88-4.03 (1H, m, H-6), 3.77-3.86 (1H, m, H-9), 3.65 (1H, ddd,  $J = 6.8, 4.2, 1.2$  Hz, H-7) 3.05 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, -OH), 2.08-2.22 (1H, m, H-8), 1.25 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 0.97 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-19), 0.91 (9H, s, TBS), 0.10-0.12 (6H, m, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

**(2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*S*)-1-(Triethylsilyloxy)ethyl]-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (56)**



Alkohol **266** (600 mg, 2.2 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 10 mL abs. THF gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von *n*-Buthyllithium (2.5 M in Hexan, 1.85 mL, 4.6 mmol) wurde die Lösung zehn Minuten gerührt und anschließend Triethylsilylchlorid (0.77 mL, 4.6 mmol) zugegeben. Nach zwei stündigem Rühren bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:1 → 1:1) lieferte das erwünschte Dihydropyran **56** (330 mg, 0.85 mmol, 38 %) wie auch das unerwünschte Dihydropyran **57** (440 mg, 0.88 mmol, 40 %) als farblose Öle.

Verbindung **56**;

$R_f = 0.10$  (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:1);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 6.41$  (1H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-15), 4.61 (1H, dd,  $J = 6.2, 1.8$  Hz, H-10), 4.08 (1H, dq,  $J = 6.5, 2.4$  Hz, H-6) 3.90-4.01 (1H, m, H-9), 3.65 (1H, dd,  $J = 10.7, 2.4$  Hz, H-7), 1.60-1.76 (1H, m, H-8), 1.18 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 0.95-1.00 (12H, m, H-19, TES), 0.92 (9H, s, TBS), 0.62 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz, TES), 0.10 (6H, m, TBS) ppm;

Verbindung **57**;

$R_f = 0.36$  (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:1);

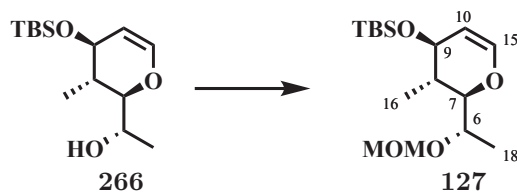
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 4.83$  (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-10), 4.06 (1H, dq,  $J = 6.5, 2.6$  Hz, H-6), 3.93 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, H-9), 3.49 (1H, dd,  $J = 10.3, 2.6$  Hz, H-7), 1.57-1.68 (1H, m, H-8), 1.14 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 0.92-0.98 (18H, m, H-19, TES), 0.91 (9H, s, TBS), 0.59 (12H, m, TES), 0.10 (6H, m, TBS);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 158.6$  (s, C-15), 115.3 (d, C-10), 83.1 (d, C-7), 71.1 (d, C-9), 68.3 (d, C-6), 37.7 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 17.5 (q, C-18), 14.4 (q, C-19), 7.5 (3C, q, TES), 7.0 (3C, q, TES), 5.2 (3C, t, TES), 2.6 (3C, t, TES), -3.8 (q, TBS), -4.2 (q, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von S. Schläger angegebenen Daten überein.<sup>34</sup>



*tert*-Butyl{[(*2R,3S,4S*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}dimethylsilan (**127**)



Dihydropyran **266** (2.77 g, 10 mmol) wurde in einem 100 mL Rundkolben unter Inertgas-Bedingungen vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von Diisopropylethylamin (12 mL) und (Chlormethyl)methylether (1.3 mL, 16 mmol) wurde die Reaktion für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und zwei Mal mit 50 mL einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 30:1) lieferte das Dihydropyran **127** (3.08 g, 9.7 mmol, 97 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.4$  (PE/EtOAc = 5:1);

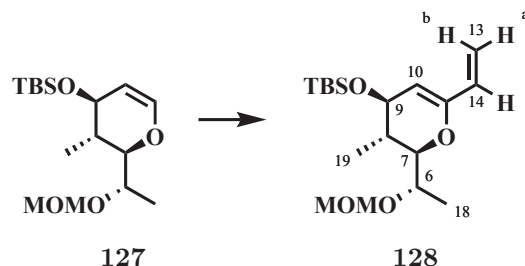
$[\alpha]^{20}_D = +55.0^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 6.40$  (1H, dd,  $J = 6.2, 1.1$  Hz, H-15), 4.68-4.73 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.65 (1H, dd,  $J = 6.2, 2.0$  Hz, H-10), 3.92-4.03 (2H, m, H-6, H-9), 3.83 (1H, dd,  $J = 10.3, 2.9$  Hz, H-7), 3.38 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.64-1.80 (1H, m, H-8), 1.21 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 0.97 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-19), 0.89-0.91 (9H, m, TBS), 0.09 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 144.1$  (d, C-15), 105.5 (d, C-10), 95.3 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.0 (d, C-6), 72.1 (d, C-9), 69.7 (d, C-7), 55.5 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.4 (d, C-8), 26.0 (3C, q, TBS), 18.3 (s, TBS), 14.1 (q, C-18), 13.4 (q, C-19), -3.9 (q, TBS), -4.5 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 339.1968, gef. 339.1970.

*tert*-Butyl{[(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-6-vinyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}dimethylsilan (**128**)



Pyran **127** (316 mg, 0.95 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 6 mL trockenem THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von *sec*-Butyllithium (1.3M in Hexan, 2.4 mL) wurde die Reaktionslösung für 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von Diiodethan (961 mg, 3.42 mmol, gelöst in 6 mL THF) wurde die Reaktion im Dunkeln für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von 10 mL einer wässrigen gesättigten  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. beendet. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde drei Mal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde zusammen mit  $\text{CuI}$  (38 mg, 0.2 mmol),  $\text{PEPPSI}i\text{Pr}^{\text{TM}}$  (67.9 mg, 0.1 mmol) und  $\text{CsF}$  (570 mg, 3.8 mmol) in einem Schlenkkolben evakuiert und im Inertgas-Gegenstrom gespült. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt. Danach wurde 5 mL trockenes, entgastes THF zugegeben und für fünf Minuten gerührt.  $\text{SnBu}_3\text{CHCH}_2$  (0.42 mL, 1.42 mmol) wurde zu der Suspension zugetropft. Die Suspension wurde für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Anschluss über Kieselgel filtriert und eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 50:1) lieferte Dien **128** (304 mg, 0.89 mmol, 93 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.5$  (PE/EtOAc = 10:1);

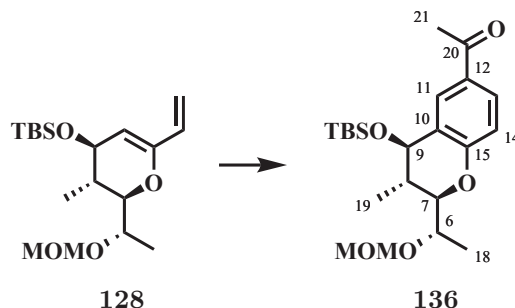
$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +57^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 6.01$  (1H, dd,  $J = 17.1, 10.4$  Hz, H-14), 5.89 (1H, dd,  $J = 17.1, 2.2$  Hz, H-13b), 5.04 (1H, dd,  $J = 10.4, 2.2$  Hz, H-13a), 4.82 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-10), 4.70 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.59 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.04 (1H, qd,  $J = 6.4, 4.0$  Hz, H-6), 3.93 (1H, dd,  $J = 6.9, 2.8$  Hz, H-9), 3.89 (1H, dd,  $J = 8.6, 4.0$  Hz, H-7), 3.22 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.91-2.03 (1H, m, H-8), 1.25 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 0.94-1.02 (9H, m, TBS), 0.86 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19), 0.09 (3H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 128.06$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 150.9$  (s, C-15), 132.5 (d, C-14), 114.7 (t, C-13), 106.2 (d, C-10), 95.9 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 81.3 (d, C-7), 73.3 (d, C-6), 70.6 (d, C-9), 55.1 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 37.2 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 15.6 (q, C-18), 14.7 (q, C-19), -3.98 (q, TBS), -4.42 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 365.2124, gef. 365.2133.

1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)-ethyl]-3-methylchroman-6-yl]ethan-1-on (**136**)



Dien **128** (210 mg, 0.61 mmol) und 3-Butyn-2-on (47  $\mu$ L, 0.61 mmol) werden in einem halboffenen Teflonzylinder in 3 mL Benzol vorgelegt. Der Zylinder wird mit einem Teflonstempel verschlossen und in einer hydraulischen Presse, für 15 Stunden bei 14 kBar Druck gehalten. Das Rohprodukt wird unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Trennung (PE/EtOAc = 50:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1) wurde das Diels-Alder-Produkt (84.6 mg, 0.21 mmol, 35 %) und das Dien **128** (107 mg, 51 %) erhalten. Das Diels-Alder-Produkt (116 mg, 0.28 mmol) (aus zwei Durchführungen) wurde in 3 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von DDQ (63.6 mg, 0.28 mmol in 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) konnte nach 30 minütigem Rühren bei Raumtemperatur kein Startmaterial mehr detektiert werden. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Produkt **136** (80 mg, 0.20 mmol, 70 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.22$  (PE/EtOAc = 5:1);

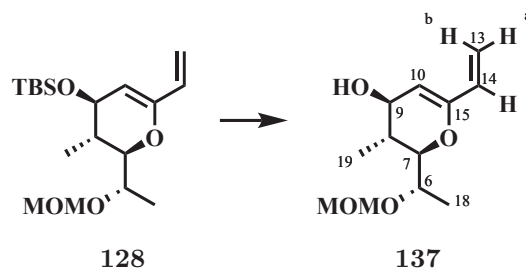
$[\alpha]^{26}_D = -37^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 7.16 ppm)  $\delta_H = 8.24$  (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-11), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, H-13), 6.86 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-14), 4.65 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.59 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.26 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-9), 4.03 (1H, dd,  $J = 9.1, 3.4$  Hz, H-7), 3.96 (1H, qd,  $J = 6.4, 3.4$  Hz, H-6), 3.22 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.21 (3H, s, H-21), 1.86-2.00 (1H, m, H-8), 1.19 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.04 (9H, s, TBS), 0.85 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.22 (3H, s, TBS), 0.05 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 195.0 (s, C-20), 158.4 (s, C-15), 130.8 (s, C-12), 129.9 (d, C-13), 128.9 (d, C-11), 126.4 (s, C-10), 116.6 (d, C-14), 95.8 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 82.4 (d, C-7), 73.7 (d, C-6), 71.5 (d, C-9), 55.2 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.2 (d, C-8), 26.2 (3C, q, TBS), 26.1 (q, C-21), 18.5 (s, TBS), 14.8 (q, C-18), 14.6 (q, C-19), -3.6 (q, TBS), -3.64 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 431.2230, gef. 431.2229.

(2*R*,3*R*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(Methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-6-vinyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-ol (**137**)



Dien **128** (86 mg, 0.25 mmol) wurde in 1.2 mL THF gelöst und im Eisbad gekühlt. TBAF (1M in THF, 0.27 mL) wurde zugegeben und die Lösung für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet und mit 5 mL Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte Dien **137** (41 mg, 0.18 mmol, 72 %) als farbloses Öl.

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

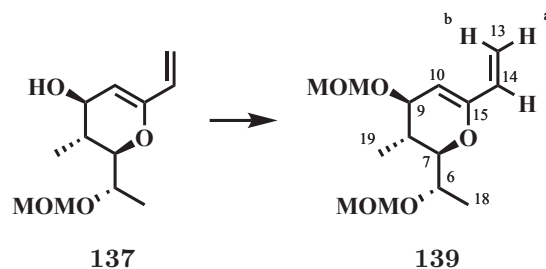
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = 3^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 6.04$  (1H, dd,  $J = 17.2, 10.8$  Hz, H-14), 5.61 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.7$  Hz, H-13b), 5.12 (1H, dd,  $J = 10.8, 1.7$  Hz, H-13a), 4.86 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz, H-10), 4.61-4.74 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.11 (1H, qd,  $J = 6.5, 4.0$  Hz, H-6), 3.85 (2H, m, H-7, H-9), 3.36 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.68 (1H, bs,  $-\text{OH}$ ), 1.90-2.06 (1H, m, H-8), 1.25 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.06 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 150.6$  (s, C-15), 132.2 (d, C-14), 114.9 (t, C-13), 104.1 (d, C-10), 95.8 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 80.8 (d, C-7), 73.9 (d, C-6), 67.8 (d, C-9), 55.7 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 35.6 (d, C-8), 16.6 (q, C-18), 16.1 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 251.1259, gef. 251.1258.

(2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Methoxymethoxy)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-6-vinyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (**139**)



Dien **137** (40 mg, 0.18 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in einem 10 mL Kolben vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 1 mL Diisopropylethylamin und (Chlor-methyl)methylether (18  $\mu$ L, 0.23 mmol) wurde die Reaktion bei Raumtemperatur für einen Tag gerührt. Die Suspension wurde mit 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und zwei Mal mit 5 mL einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Dien **139** (40 mg, 0.15 mmol, 83%) als gelbes Öl.

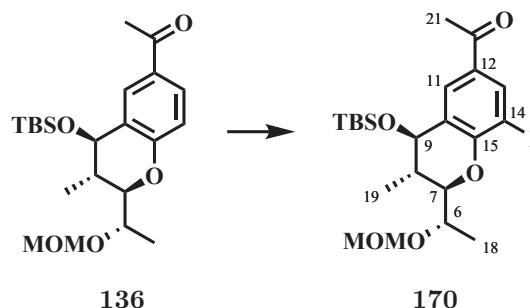
$R_f = 0.29$  (PE/EtOAc = 10:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +34.2^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 6.05$  (1H, dd,  $J = 17.2, 10.8$  Hz, H-14), 5.62 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, H-13b), 5.12 (1H, dd,  $J = 10.8, 1.6$  Hz, H-13a), 4.91 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz, H-10), 4.62-4.77 (4H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.02-4.09 (1H, m, H-6), 3.88 (1H, dd,  $J = 5.4, 3.5$  Hz, H-9), 3.77-3.83 (1H, m, H-7), 3.32-3.44 (6H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.91-2.24 (1H, m, H-8), 1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.03 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 295.1521, gef. 295.1518.

1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-2-[(*S*)-1-(methoxy-methoxy)ethyl]-3-methylchroman-6-yl]ethan-1-on (**170**)



Acetylchroman **136** (28 mg, 0.07 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von Ag(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>) (15.4 mg, 0.07 mmol) und Iod (17.7 mg, 0.07 mmol in 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde die Reaktion im Dunkeln bei Raumtemperatur für zwölf Stunden gerührt. Die gelbe Suspension wurde filtriert und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde mit 5 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Danach wurde die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 15:1) lieferte das Iodid **170** (8 mg, 15 μmol, 21 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.43$  (PE/EtOAc = 5:1);

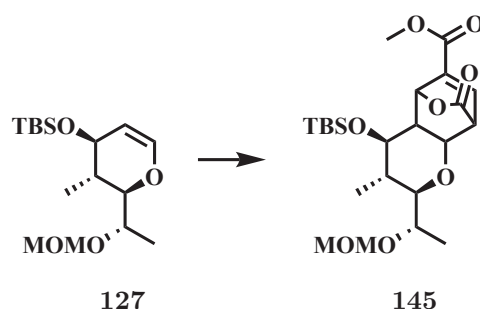
$[\alpha]^{23}_D = +7.1^\circ$  ( $c$  4.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.27$  (1H, d,  $J = 2.1$  Hz, H-13), 7.93 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz, H-11), 4.74-4.79 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.46 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-9), 4.24 (1H, dd,  $J = 9.1, 3.5$  Hz, H-7), 4.05 (1H, qd,  $J = 6.4, 3.5$  Hz, H-6), 3.42 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.52 (3H, s, H-21), 1.90-2.02 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.11 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.98-1.03 (9H, m, TBS), 0.23 (3H, s, TBS), 0.18 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 195.6$  (s, C-20), 156.6 (s, C-15), 138.9 (d, C-13), 131.4 (d, C-11), 128.4 (s, C-12), 126.8 (s, C-10), 95.9 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 84.8 (s, C-14), 84.0 (d, C-7), 73.9 (d, C-6), 70.9 (d, C-9), 55.7 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.1 (d, C-8), 26.5 (3C, q, TBS), 26.1 (q, C-21), 18.4 (s, TBS), 15.3 (q, C-18), 15.0 (q, C-19), -3.6 (q, TBS), -3.8 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>ISi [M+Na]<sup>+</sup>: 557.1196, gef. 557.1195.

Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)-ethyl]-3-methyl-9-oxo-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2*H*-5,8-(epoxymethano)chromen-6-carboxylat (**145**)



Pyran **127** (1.1 g, 3.48 mmol) und Methylcoumalat (820 mg, 5.32 mmol) wurden in einem Teflonzylinder in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt, der Zylinder wurde mit einem Teflonstempel verschlossen und in einer hydraulischen Presse für sieben Tage bei 14 kBar Druck gehalten. Nach entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 20:1 → 5:1 → 2:1). Die Reinigung lieferte vier Diastereomere des Produkts **145** (alle vier wurden von einander getrennt) (1.4 g, 2.98 mmol, 86 %, *dr* = 4 : 12 : 2 : 6) als gelbe kristalline Schäume, sowie das Startmaterial **127** (110 mg, 10 %).

Die Daten der NMR-Spektroskopie sind im Kapitel 8 zusammengefasst.

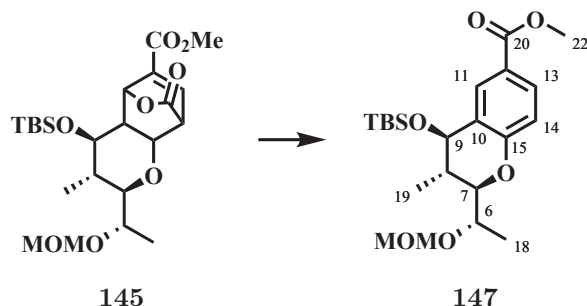
**R<sub>f</sub>** = 0.53 **145a** (PE/EtOAc = 2:1);

**R<sub>f</sub>** = 0.38 **145b** (PE/EtOAc = 2:1);

**R<sub>f</sub>** = 0.25 **145c** (PE/EtOAc = 2:1);

**R<sub>f</sub>** = 0.07 **145d** (PE/EtOAc = 2:1).

Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)-ethyl]-3-methylchroman-6-carboxylat (**147**)



In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde Methyl ester **145** (2 g, 4.25 mmol) für einen Tag unter Inertgas-Atmosphäre bei 160 °C in 10 mL Toluol erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 10:1). Die gesammelten Fraktionen bei  $R_f = 0.15$  und  $R_f = 0.26$  (PE/EtOAc = 5:1) lieferten das decarboxylierte Produkt (1.45 g, 3.4 mmol, 83 %) als gelbes, viskoses Öl. Das decarboxylierte Substrat (1.45 g, 3.4 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 40 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von DDQ (930 mg, 4.1 mmol in 20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wurde die Reaktion für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt und die Suspension anschließend über Kieselgur filtriert. Die Lösung wurde zwei Mal mit 50 mL einer gesättigten wässrigen  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und je ein Mal mit 50 mL NaOH-Lsg. (0.1 M) und einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg., gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Chroman **147** (1.3 g, 3.06 mmol, 90 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.36$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -32.6^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

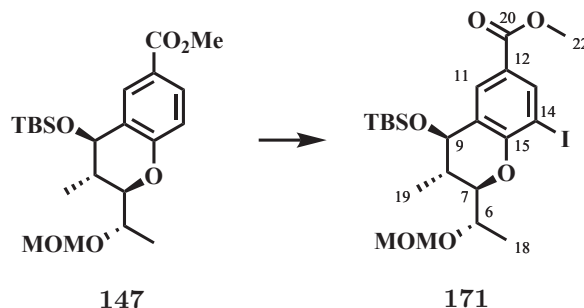
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.10$  (1H, dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, H-11), 7.84 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, H-13), 6.91 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-14), 4.65-4.82 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.48 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-9), 4.14 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.7$  Hz, H-7), 4.06 (1H, qd,  $J = 6.4, 2.7$  Hz, H-6), 3.86 (3H, s, H-22), 3.40 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.80-1.98 (1H, m, H-8), 1.24 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.09 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-19), 1.00 (9H, s, TBS), 0.25 (3H, s, TBS), 0.16 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 167.1$  (s, C-20), 158.1 (s, C-15), 130.5 (d, C-11), 129.6 (d, C-13), 126.3 (s, C-10), 122.3 (s, C-12), 116.5 (d, C-14), 95.5 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 82.4 (d, C-7), 73.1 (d, C-9), 71.3 (d, C-6), 55.6 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 51.9 (q, C-22), 37.0 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 14.5 (q, C-18), 13.8 (q, C-19), -3.5 (q, TBS), -3.7 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 447.2179, gef. 447.2176.



Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methylchroman-6-carboxylat (**171**)



In einem 25 mL Rundkolben wurde Chroman **147** (260 mg, 0.62 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (270 mg, 3.2 mmol), Ag(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>) (300 mg, 1.36 mmol) und Iod (312 mg, 1.24 mmol in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde die Reaktion im Dunkeln bei Raumtemperatur für zwölf Stunden gerührt. Die gelbe Suspension wurde filtriert und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde mit 15 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Iodid **171** (300 mg, 0.54 mmol, 87 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$  (PE/EtOAc = 5:1);

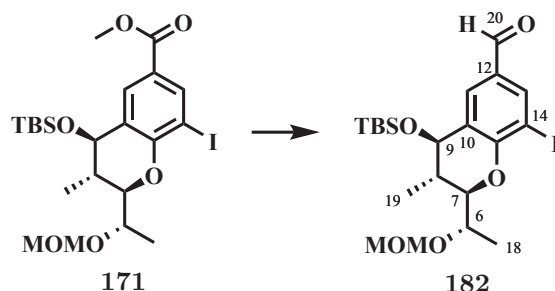
$[\alpha]_D^{23} = +13.3^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.32$  (1H, d,  $J = 1.9$  Hz, H-13), 8.04 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz, H-11), 4.65-4.83 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.45 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-9), 4.23 (1H, dd,  $J = 9.1, 3.5$  Hz, H-7), 4.05 (1H, qd,  $J = 6.5, 3.5$  Hz, H-6), 3.87 (3H, s, H-22), 3.42 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.89-2.02 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.99 (9H, s, TBS), 0.22 (3H, s, TBS), 0.17 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 165.8$  (s, C-20), 156.4 (s, C-15), 139.9 (d, C-13), 129.6 (d, C-11), 126.8 (s, C-12), 123.8 (s, C-10), 95.8 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 84.1 (s, C-14), 83.9 (d, C-7), 73.9 (d, C-6), 70.9 (d, C-9), 55.7 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 52.2 (q, C-22), 36.9 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 15.3 (q, C-18), 15.0 (q, C-19), -3.5 (q, TBS), -3.9 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>IO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 573.1145, gef. 573.1144.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)-ethyl]-3-methylchroman-6-carbaldehyd (**182**)



Methylester **171** (102 mg, 0.18 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 3 mL abs. THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in THF, 0.46 ml, 0.46 mmol) wurde die Reaktion unter Kühlung im Eisbad für 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.2 mL), Ethylacetat (0.4 mL) und 3 mL einer 10%igen K/Na-Tartrat-Lsg. beendet. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit  $\text{MnO}_2$  (330 mg, 3.79 mmol) versetzt. Sobald mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr zu beobachten war, wurde die Suspension über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) des Rohproduktes lieferte den Aldehyd **182** (75 mg, 0.14 mmol, 86 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.42$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +12.1^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

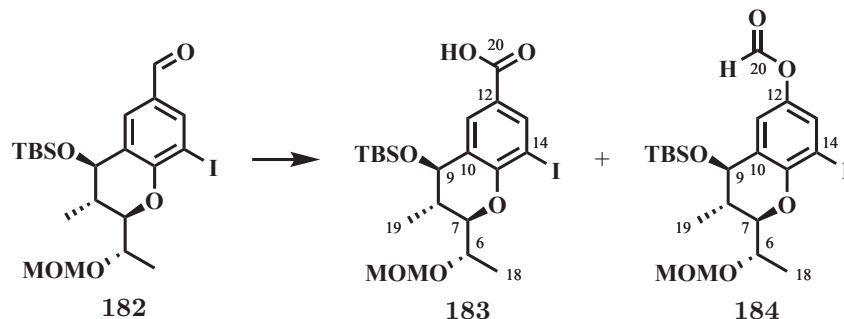
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 9.77$  (1H, s, H-20), 8.17 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-13), 7.83 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-11), 4.78 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.75 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.47 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-9), 4.26 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.5$  Hz, H-7), 4.06 (1H, dq,  $J = 6.4, 3.5$  Hz, H-6), 3.42 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.93-2.03 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.12 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.99 (9H, s, TBS), 0.23 (3H, s, TBS), 0.17 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 189.5$  (d, C-20), 157.1 (s, C-15), 140.1 (d, C-13), 131.1 (s, C-12), 129.7 (d, C-11), 127.7 (s, C-10), 95.9 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 85.2 (s, C-14), 84.2 (d, C-7), 73.9 (d, C-6), 70.8 (d, C-9), 55.7 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 36.9 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 15.3 (q, C-18), 15.0 (q, C-19), -3.5 (q, TBS), -3.7 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{IO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 543.1040, gef. 543.1038.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)-ethyl]-3-methylchroman-6-carbonsäure (**183**)

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)-ethyl]-3-methylchroman-6-yl-formiat (**184**)



In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde Aldehyd **182** (170 mg, 0.33 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mL vorgelegt und im Ölbad auf 40 °C erwärmt. *m*CPBS (77% ig, 150 mg, 0.66 mmol) wurde in drei Portionen im Abstand von zwei Stunden zugegeben und die Reaktion für zwölf Stunden bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit 5 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Eisbad gekühlt und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte das unerwünschte Produkt **183** (41 mg, 0.076 mmol, 23%) als Hauptfraktion und das erwünschte Produkt **184** (11 mg, 0.02 mmol, 6%) als Nebenfraktion.

Analytische Daten Verbindung **183**

$R_f = 0.13$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{24}_D = +10.4^\circ$  ( $c$  15.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.38$  (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-13), 8.08 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-11), 4.78 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.75 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.45 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-9), 4.25 (1H, dd,  $J = 9.1, 3.6$  Hz, H-7), 4.06 (1H, dq,  $J = 6.3, 3.6$  Hz, H-6), 3.42 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.92-2.02 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.10 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.99 (9H, s, TBS), 0.23 (3H, s, TBS), 0.17 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 170.4$  (s, C-20), 157.1 (s, C-15), 140.6 (d, C-13), 130.2 (d, C-11), 126.8 (s, C-10), 122.9 (s, C-12), 95.8 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 84.2 (s, C-14), 84.0 (d, C-7), 73.9 (d, C-6), 70.8 (d, C-9), 55.7 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 36.8 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 15.3 (q, C-18), 15.0 (q, C-19), -3.6 (q, TBS), -3.9 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 559.0989, gef. 559.0989.

Analytische Daten Verbindung **184**

$R_f = 0.34$  (PE/EtOAc = 5:1);

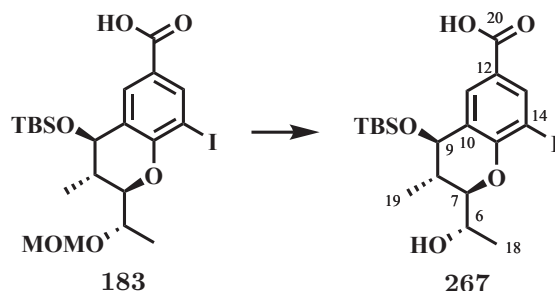
$[\alpha]^{24}_D = +18.8^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.41$  (1H, d,  $J = 2.7$  Hz, H-13), 7.10 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz, H-11), 4.77 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.74 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.42 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-9), 4.15 (1H, dd,  $J = 8.7, 3.9$  Hz, H-7), 4.00 (1H, dq,  $J = 6.4, 3.9$  Hz, H-6), 3.41 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.92-2.02 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.10 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19), 0.96 (9H, s, TBS) 0.15 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 159.3$  (d, C-20), 150.8 (s, C-15), 143.3 (s, C-12), 130.5 (d, C-13), 127.9 (s, C-10), 120.0 (d, C-11), 95.9 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 84.0 (d, C-7), 83.5 (s, C-14), 74.1 (d, C-6), 70.9 (d, C-9), 55.7 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 37.1 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 15.6 (q, C-18), 15.3 (q, C-19), -3.6 (q, TBS), -3.9 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{IO}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 559.0989, gef. 559.0991.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxyethyl]-8-iod-3-methylchroman-6-carbonsäure (**267**)



MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (570 mg, 2.22 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 1.6 mL Dimethylsulfid suspendiert und für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von MOM-Ether **183** (20 mg, 0.037 mmol) wurde die Suspension für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und für 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung lieferte Alkohol **267** (17 mg, 0.034 mmol, 93 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.3$  (PE/EtOAc = 2:1);

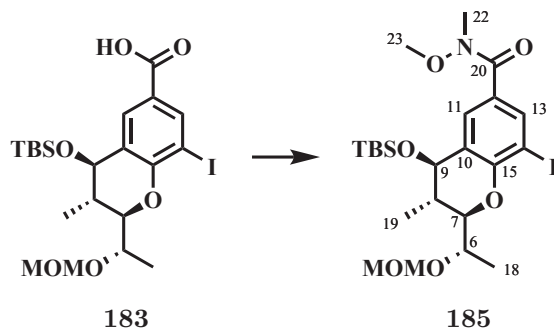
$[\alpha]^{24}_D = +13.1^\circ$  ( $c$  5.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.41$  (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-13), 8.05 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-11), 4.45 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, H-9), 4.13-4.15 (1H, m, H-7), 4.00-4.03 (1H, m, H-6), 2.19-2.25 (1H, m, H-8), 1.32 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.05 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19), 0.96 (9H, s, TBS), 0.26 (3H, s, TBS), 0.23 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 169.5$  (s, C-20), 156.3 (s, C-15), 140.9 (d, C-13), 132.2 (d, C-11), 124.9 (s, C-10), 123.1 (s, C-12), 85.0 (s, C-14), 84.8 (d, C-7), 70.1 (d, C-9), 67.4 (d, C-6), 35.4 (d, C-8), 26.0 (3C, q, TBS), 18.7 (q, C-18), 18.3 (s, TBS), 15.2 (q, C-19), -3.7 (q, TBS), -3.7 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>IO<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 515.0727, gef. 515.0724.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-*N*-methoxy-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-*N*-3-dimethylchroman-6-carboxylamid (**185**)**



Säure **183** (38.4 mg, 0.072 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Nach Zugabe von Oxalylchlorid (7.6 μL, 0.09 mmol) und DMF (1 μL) wurde die Reaktion bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde erneut in 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Zugabe von *N,O*-Dimethylhydroxylaminehydrochlorid (10 mg, 0.1 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0.1 mL) wurde die Reaktion zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss durch Zugabe von 2 mL einer wässrigen gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit je 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte das Weinrebamid **185** (30 mg, 0.052 mmol, 72 %) als farbloses Öl.

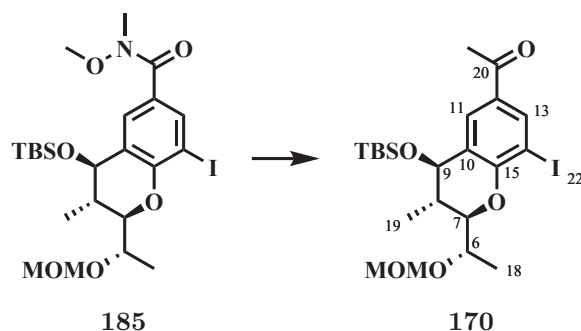
$R_f = 0.1$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{24}_D = +8.6^\circ$  (*c* 10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.06$  (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-13), 7.74 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-11), 4.76 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.73 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.43 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-9), 4.18 (1H, dd, *J* = 8.5, 3.9 Hz, H-7), 4.05 (1H, dq, *J* = 6.4, 3.9 Hz, H-6), 3.54 (3H, s, H-22), 3.40 (3H, s, H-23), 3.33 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.96-2.03 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H-18), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-19), 0.95 (9H, s, TBS), 0.18 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 167.9$  (s, C-20), 154.6 (s, C-15), 139.0 (d, C-13), 128.8 (d, C-11), 127.3 (s, C-12), 126. (s, C-10), 95.9 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 83.9 (s, C-14), 83.6 (d, C-7), 74.0 (d, C-6), 70.9 (d, C-9), 61.1 (q, C-23), 55.7 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.0 (d, C-8), 34.1 (q, C-22), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 15.7 (q, C-18), 15.3 (q, C-19), -3.6 (q, TBS), -3.8 (q, TBS) ppm;

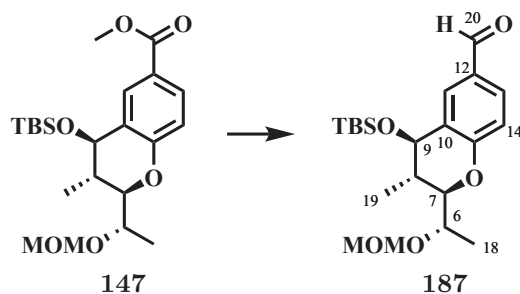
HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>INO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 602.1411, gef. 602.1414.

1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methylchroman-6-yl]ethan-1-on (**170**)

Weinrebamid **185** (20 mg, 0.035 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 2 mL THF gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von MeMgBr (3 M in THF, 0.045 mmol, 15  $\mu$ L) wurde die Reaktion zwei Stunden lang unter Kühlung im Eisbad gerührt und durch Zugabe von 1 mL einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit 3 mL EtOAc extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte das Produkt (15 mg, 0.028 mmol, 80%) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen Daten für Chroman **170** überein.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methylchroman-6-carbaldehyd (187)**



Methylester **147** (40 mg, 0.094 mmol) wurde unter Schutzgas-Bedingungen in 2 mL abs. THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von *Diisobutylaluminiumhydrid* (1 M in THF, 0.23 ml, 0.23 mmol) wurde die Reaktion unter Kühlung im Eisbad für 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.1 mL), Ethylacetat (2 mL) und 2 mL einer 10 %igen wässrigen K/Na-Tartrat-Lsg. beendet. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit  $\text{MnO}_2$  (154 mg, 1.8 mmol) versetzt. Sobald mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr zu beobachten war, wurde die Suspension über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) des Rohproduktes lieferte den Aldehyd **187** (35 mg, 0.089 mmol, 95 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.14$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]_D^{25} = -30.8^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

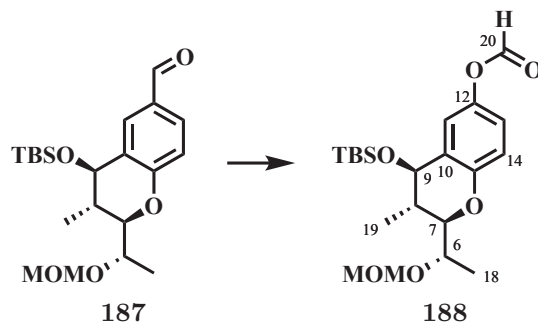
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 9.84$  (1H, s, H-20), 7.88 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-11), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-13), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-14), 4.74-4.77 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.51 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-9), 4.17 (1H, dd,  $J = 9.8, 2.9$  Hz, H-7), 4.06 (1H, dq,  $J = 6.4, 2.9$  Hz, H-6), 3.41 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.87-1.96 (1H, m, H-8), 1.25 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.10 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-19), 1.00 (9H, s, TBS), 0.25 (3H, s, TBS), 0.17 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 190.8$  (d, C-20), 159.5 (s, C-15), 130.4 (s, C-12), 130.2 (d, C-13), 129.8 (d, C-11), 127.1 (s, C-10), 117.3 (d, C-14), 95.5 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 82.7 (d, C-6), 73.0 (d, C-7), 71.1 (d, C-9), 55.6 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 37.0 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.5 (s, TBS), 14.5 (q, C-18), 13.9 (q, C-19), -3.5 (q, TBS), -3.6 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für :  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 417.2073, gef. 417.2076.



(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methylchroman-6-yl-formiat (**188**)



In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde Aldehyd **187** (28 mg, 0.07 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 mL vorgelegt und im Ölbad auf 40 °C erwärmt. *m*CPBS (77 %ig, 45 mg, 0.21 mmol) wurde in drei Portionen im Abstand von zwei Stunden zugegeben und die Reaktion zunächst für zwölf Stunden bei 40 °C gerührt. Wenn mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr zu beobachten war, wurde die Reaktion mit 5 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Anderenfalls wurde ein weiteres Äquivalent *m*CPBS zugegeben. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Eisbad gekühlt und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte den Ameisensäureester **188** (28.5 mg, 0.07 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$  (PE/EtOAc = 5:1);

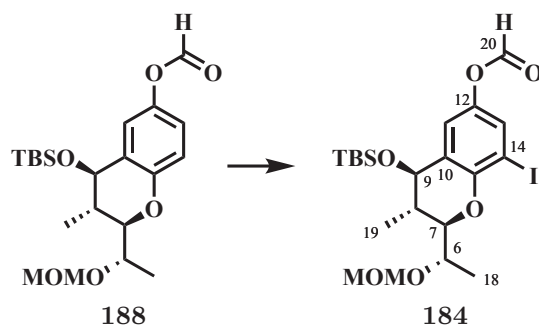
$[\alpha]^{23}_D = -22.3^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.27$  (1H, s, H-20), 7.08-7.09 (1H, m, H-11), 6.89-6.92 (2H, m, H-13, H-14), 4.74 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.47 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-9), 4.06 (1H, dd,  $J = 9.5, 3.0$  Hz, H-7), 4.02 (1H, dq,  $J = 6.4, 3.0$  Hz, H-6), 3.40 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.85-1.95 (1H, m, H-8), 1.24 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.08 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-19), 0.97 (9H, s, TBS), 0.19 (3H, s, TBS), 0.14 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 159.8$  (d, C-20), 152.0 (s, C-15), 143.2 (s, C-12), 127.7 (s, C-10), 121.2 (d, C-13), 119.4 (d, C-11), 117.4 (d, C-14), 95.5 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 82.0 (d, C-6), 73.3 (d, C-7), 71.3 (d, C-9), 55.6 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.2 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 14.7 (q, C-18), 14.0 (q, C-19), -3.5 (q, TBS), -3.7 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für : C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 433.2022, gef. 433.2022.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-2-[(*R*)-1-(methoxymethoxy)-ethyl]-3-methylchroman-6-yl-formiat (**184**)



In einem 25 mL Rundkolben wurde Chroman **188** (20 mg, 0.048 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (27 mg, 0.32 mmol), Ag(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>) (22 mg, 0.1 mmol) und Iod (in 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 mg, 0.079 mmol) wurde die Reaktion im Dunkeln bei Raumtemperatur für zwölf Stunden gerührt. Die gelbe Suspension wurde filtriert und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde mit 3 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Iodid **184** (25 mg, 0.047 mmol, 98 %) als farbloses Öl.

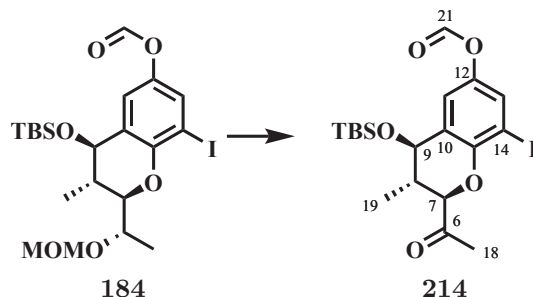
$R_f = 0.34$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{24}_D = +18.8^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.41$  (1H, d,  $J = 2.7$  Hz, H-13), 7.10 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz, H-11), 4.77 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.74 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.42 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-9), 4.15 (1H, dd,  $J = 8.7, 3.9$  Hz, H-7), 4.00 (1H, dq,  $J = 6.4, 3.9$  Hz, H-6), 3.41 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.92-2.02 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.10 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19), 0.96 (9H, s, TBS) 0.15 (3H, s, TBS), 0.15 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 159.3$  (d, C-20), 150.8 (s, C-15), 143.3 (s, C-12), 130.5 (d, C-13), 127.9 (s, C-10), 120.0 (d, C-11), 95.9 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 84.0 (d, C-7), 83.5 (s, C-14), 74.1 (d, C-6), 70.9 (d, C-9), 55.7 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.1 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 15.6 (q, C-18), 15.3 (q, C-19), -3.6 (q, TBS), -3.9 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>IO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 559.0989, gef. 559.0991.

**(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Acetyl-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-3-methylchroman-6-yl-format (214)**

MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub> (70 mg, 0.27 mmol) wurde in einem 5 mL Rundkolben in Dimethylsulfid (0.3 mL, 4 mmol) suspendiert und für fünf Minuten gerührt. Nach Zugabe von Chroman **184** (10 mg, 0.018 mmol, in 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde die Reaktion für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von 2 mL einer wässrigen gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde in 1 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (21 mg, 25 mmol) und DMP (25 mg, 0.06 mmol) wurde die Reaktion unter Kühlung im Eisbad für zwei Stunden gerührt und durch Zugabe von 2 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) wurde Keton **214** (6.8 mg, 0.014 mmol, 77 %) als farbloses Öl erhalten.

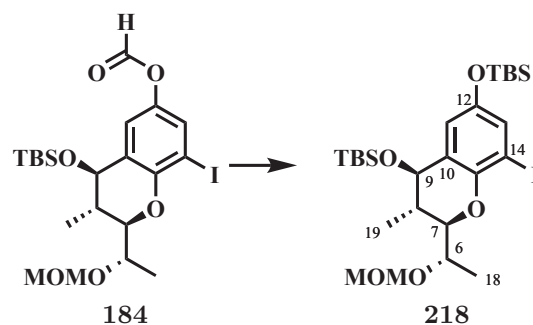
$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +3.2^{\circ}$  (*c* 6.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.24$  (1H, s, H-21), 7.55 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H-13), 6.96 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H-11), 4.50 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-9), 4.31 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-7) 2.65-2.71 (1H, m, H-8), 2.18 (3H, s, H-18), 0.98 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, H-19), 0.83 (9H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS) 0.07 (3H, s, TBS) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_{\text{C}} = 209.1$  (s, C-6), 159.0 (d, C-21), 148.9 (s, C-15), 143.5 (s, C-12), 132.0 (s, C-13), 123.5 (d, C-11), 123.2 (d, C-10), 84.4 (s, C-14), 84.2 (d, C-9), 69.4 (d, C-7), 37.2 (d, C-8), 27.3 (q, C-18), 25.8 (3C, q, TBS), 18.2 (s, TBS), 16.0 (q, C-19), -4.4 (q, TBS), -4.5 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):** *m/z* ber. für C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>SiI [M+Na<sup>+</sup>] : 513.0570, gef. 513.0568.

{[(2*R*,3*S*,4*R*)-8-Iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methylchroman-4,6-diy]bis(oxy)}bis(*tert*-butyldimethylsilan) (**218**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde Ameisensäureester **184** (22 mg, 0.043 mmol) in 3 mL MeOH gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von  $K_2CO_3$  (25 mg, 0.18 mmol) wurde die Reaktion für zehn Minuten gerührt und durch Zugabe von 1 mL HCl (1 M) beendet. Die Lösung wurde in 5 mL  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und mit 5 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL abs.  $CH_2Cl_2$  gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2,6-Lutidin (8  $\mu$ L, 0.07 mmol) und TBSOTf (13  $\mu$ L, 0.056 mmol) wurde die Lösung für eine Stunde unter Kühlung im Eisbad gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 mL Eiswasser beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 3 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Produkt **218** (23 mg, 0.037 mmol, 86 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$  (PE/EtOAc = 5:1);

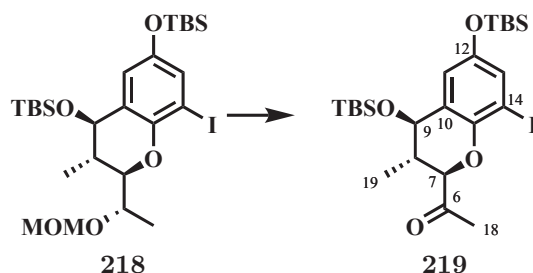
$[\alpha]^{25}_D = +11.9^\circ$  ( $c$  10.0,  $CH_2Cl_2$ );

$^1H$ -NMR (400 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_H = 7.12$  (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-11), 6.77 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-13), 4.76 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 4.72 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 4.37 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-9), 4.05 (1H, dd,  $J = 8.3, 4.3$  Hz, H-7), 3.96 (1H, dq,  $J = 6.3, 4.3$  Hz, H-6), 3.40 (3H, s,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 1.90-1.99 (1H, m, H-8), 1.30 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.08 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.97-0.98 (18H, m, TBS), 0.14-0.19 (12H, m, TBS) ppm;

$^{13}C$ -NMR (100 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_C = 149.6$  (s, C-12), 147.1 (s, C-15), 129.5 (s, C-10), 127.8 (d, C-13), 118.7 (d, C-11), 95.9 (t,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 84.0 (s, C-14), 83.2 (d, C-6), 74.3 (d, C-7), 71.1 (d, C-9), 55.6 (q,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 37.6 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 25.7 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 18.2 (s, TBS), 16.0 (q, C-18), 15.8 (q, C-19), -3.6 (q, TBS), -3.8 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), -4.4 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{26}H_{47}IO_5Si_2$   $[M+Na]^+$ : 645.1905, gef. 645.1906.

1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-4,6-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8-iod-3-methylchroman-2-yl]ethan-1-on (**219**)



MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (64 mg, 0.25 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 0.2 mL Dimethylsulfid suspendiert und für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von MOM-Ether **218** (22 mg, 0.036 mmol) wurde die Suspension für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und für 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 10:1) und als farbloses Öl erhalten (7 mg, 0.012 mmol, 34 %). Das Substrat der vorherigen Reaktion (3 mg, 0.005 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Das Dess-Martin-Reagenz (11 mg, 0.025 mmol) wurde in einer Portion zugegeben und die Suspension für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Produkt **219** in geringer Ausbeute (1 mg, ca. 33 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.60$  (PE/EtOAc = 5:1);

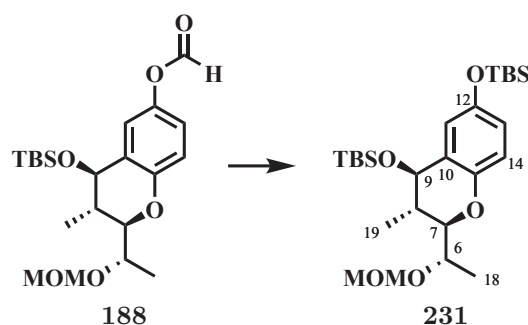
$[\alpha]^{25}_D = +9.4^\circ$  ( $c$  2.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.27$  (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-13), 6.62 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-11), 4.43 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, H-9), 4.24 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz, H-7), 2.58-2.65 (1H, m, H-8), 2.17 (3H, s, H-18), 0.95-0.99 (12H, m, H-19, TBS), 0.85 (9H, TBS), 0.16-0.20 (6H, m, TBS), 0.08-0.13 (6H, m, TBS) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 210.1$  (s, C-6), 149.9 (s, C-12), 145.2 (s, C-15), 131.2 (d, C-13), 123.2 (s, C-10), 121.7 (d, C-11), 84.3 (s, C-14), 83.8 (d, C-9), 69.7 (d, C-7), 37.5 (d, C-8), 27.3 (q, C-18), 25.8 (3C, q, TBS), 25.7 (3C, q, TBS), 18.3 (s, TBS), 18.1 (s, TBS), 16.0 (q, C-19), -4.3 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), -4.5 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>IO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 599.1486, gef. 599.1487.

{[(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(Methoxymethoxy)ethyl]-3-methylchroman-4,6-diyl]bis-(oxy)}bis(*tert*-butyldimethylsilan) (**231**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde Ameisensäureester **188** (37 mg, 0.096 mmol) in 3 mL MeOH gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von  $K_2CO_3$  (26 mg, 0.189 mmol) wurde die Reaktion für zehn Minuten gerührt und durch Zugabe von 1 mL HCl (1 M) beendet. Die Lösung wurde in 5 mL  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und mit 5 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde unter Inertgas-Bedingungen in 3 mL abs.  $CH_2Cl_2$  gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2,6-Lutidin (18  $\mu$ L, 0.160 mmol) und TBSOTf (28  $\mu$ L, 0.126 mmol) wurde die Lösung für eine Stunde unter Eisbad-Kühlung gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 mL Eiswasser beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Produkt **231** (44 mg, 0.088 mmol, 92 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.52$  (PE/EtOAc = 5:1);

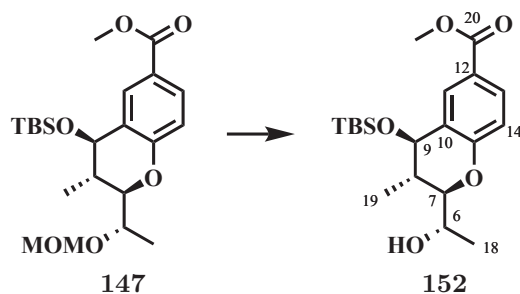
$[\alpha]^{24}_D = -22.7^\circ$  ( $c$  10.0,  $CH_2Cl_2$ );

$^1H$ -NMR (400 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_H = 6.79$  (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-11), 6.74 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-14), 6.61 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.9$  Hz, H-13), 4.73 (2H, s,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 4.43 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-9), 3.97-4.03 (2H, m, H-6, H-7), 3.39 (3H, s,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 1.84-1.94 (1H, m, H-8), 1.23 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19), 0.97-0.98 (18H, m, TBS), 0.14-0.19 (12H, m, TBS) ppm;

$^{13}C$ -NMR (100 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_C = 149.0$  (s, C-12), 148.3 (s, C-15), 127.3 (s, C-10), 120.2 (d, C-13), 118.1 (d, C-11), 116.9 (d, C-14), 95.5 (t,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 81.6 (d, C-6), 73.4 (d, C-7), 71.6 (d, C-9), 55.5 (q,  $-CH_2-O-CH_3$ ), 37.6 (d, C-8), 26.2 (3C, q, TBS), 25.8 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 18.2 (s, TBS), 15.0 (q, C-18), 14.2 (q, C-19), -3.4 (q, TBS), -3.6 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), -4.4 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{26}H_{48}O_5Si_2$   $[M+Na]^+$ : 519.2938, gef. 519.2935.

Methyl-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxyethyl]-3-methylchroman-6-carboxylat (**152**)



Zu einer Lösung von MOM-Ether **147** (288 mg, 0.68 mmol) in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden nacheinander Dimethylsulfid (3 mL, 41 mmol), Butanthiol (3 mL, 27 mmol) und MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.4 g, 9.3 mmol) zugegeben. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert und die Reaktion bei vollständigen Umsatz durch Zugabe von 30 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet. Nach dreißig minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte Alkohol **152** (257 mg, 0.67 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$  (PE/EtOAc = 5:1);

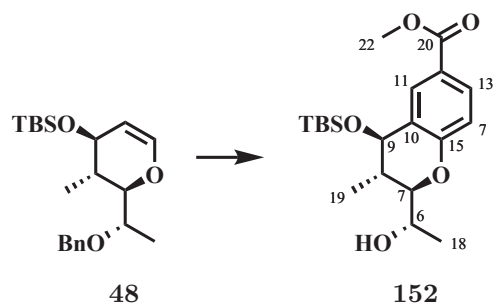
$[\alpha]^{24}_D = -5.6^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.01$  (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-11), 7.86 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, H-13), 6.86 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-14), 4.46 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, H-9), 3.95-4.04 (2H, m, H-6, H-7), 3.88 (3H, s, H-22), 2.25-2.33 (1H, m, H-8), 1.28 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-18), 1.02 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-19), 0.95 (9H, s, TBS), 0.25 (3H, s, TBS), 0.24 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 166.8$  (s, C-20), 157.1 (s, C-15), 132.3 (d, C-11), 131.0 (d, C-13), 123.4 (s, C-12), 122.4 (s, C-10), 116.9 (d, C-14), 83.3 (d, C-7), 69.8 (d, C-9), 67.2 (d, C-6), 52.0 (q, C-22), 34.9 (d, C-8), 26.0 (3c, q, TBS), 18.9 (q, C-18), 18.2 (s, TBS), 15.6 (q, C-19), -3.8 (q, TBS), -3.9 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 403.1917, gef. 403.1919.



Alternative Synthese des Aromaten **152**

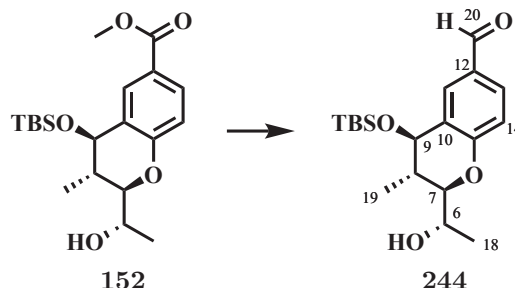
Pyran **48** (300 mg, 0.83 mmol) und Methylcoumalat (300 mg, 1.93 mmol) wurden in einem Teflonzylinder in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt, der Zylinder wurde mit einem Teflonstempel verschlossen und in einer hydraulischen Presse für sieben Tage bei 14 kBar Druck gehalten. Nach entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 20:1 → 5:1 → 2:1). Aus der Reaktion wurden vier Fraktionen Diels-Alder-Produkt in einer Ausbeute von 150 mg (0.29 mmol, 35 %) erhalten.

In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde das Produkt aus der vorherigen Reaktion (150 mg, 0.29 mmol) für einen Tag unter Inertgas-Atmosphäre bei 160 °C in 10 mL Toluol erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 10:1). Die gesammelten Fraktionen lieferten das decarboxylierte Produkt (51 mg, 0.108 mmol, 38 %) als gelbes, viskoses Öl. Das decarboxylierte Substrat (51 mg, 0.108 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 4 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von DDQ (25 mg, 0.108 mmol in 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wurde die Reaktion für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt und die Suspension anschließend über Kieselgur filtriert. Die Lösung wurde zwei Mal mit 5 mL einer gesättigten wässrigen  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und je ein Mal mit 5 mL NaOH-Lsg. (0.1 M) und einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg., gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Chroman **152** (7 mg, 0.018 mmol, 17 %) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen Daten für Chroman **152** überein.



(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxyethyl]-3-methylchroman-6-carbaldehyd (**244**)



Methylester **152** (24 mg, 0.068 mmol) wurde unter Schutzgas-Bedingungen in 2 mL abs. THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in THF, 0.3 ml, 0.3 mmol) wurde die Reaktion unter Kühlung im Eisbad für 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.4 mL), Ethylacetat (2.0 mL) und 3 mL einer 10 %igen wässrigen K/Na-Tartrat-Lsg. beendet. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit  $\text{MnO}_2$  (170 mg, 1.97 mmol) versetzt. Nach drei Stunden war mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr zu beobachten. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) des Rohproduktes lieferte den Aldehyd **244** (22 mg, 0.063 mmol, 92 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$  (PE/EtOAc = 2:1);

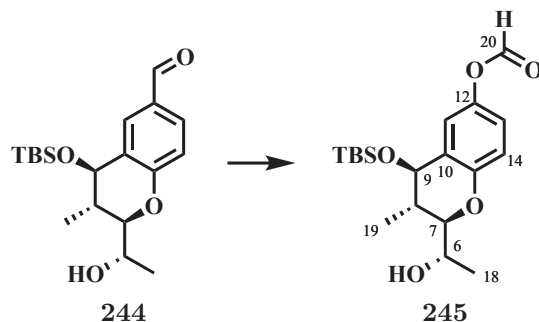
$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -0.8^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 9.85$  (1H, s, H-20), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-11), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, H-13), 6.98 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-14), 4.48 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, H-9), 3.99-4.04 (2H, m, H-6, H-7), 2.78 (1H, bs, -OH), 2.27-2.35 (1H, m, H-8), 1.29 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-18), 1.04 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-19), 0.95 (9H, s, TBS), 0.26 (3H, s, TBS), 0.24 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 190.6$  (d, C-20), 158.6 (s, C-15), 132.7 (d, C-11), 131.1 (d, C-13), 129.9 (s, C-10), 124.2 (s, C-12), 117.8 (d, C-14), 83.6 (d, C-6), 69.7 (d, C-9), 67.4 (d, C-7), 34.8 (d, C-8), 26.0 (3C, q, TBS), 19.0 (q, C-18), 18.3 (s, TBS), 15.7 (q, C-19), -3.7 (q, TBS), -3.8 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 373.1811, gef. 373.1814.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-[(*S*)-1-hydroxyethyl]-3-methylchroman-6-yl-formiat (**245**)



In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde Aldehyd **244** (140 mg, 0.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mL vorgelegt und im Ölbad auf 40 °C erwärmt. *m*CPBS (270 mg, 1.2 mmol) wurde in drei Portionen im Abstand von zwei Stunden zugegeben und die Reaktion für zwölf Stunden bei 40 °C gerührt. Sobald mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr zu beobachten war, wurde die Reaktion mit 10 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und bei Raumtemperatur für eine Stunden gerührt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Eisbad gekühlt und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte den Ameisensäureester **245** (137 mg, 0.37 mmol, 93 %) als farblosen Feststoff. Nach Umkristallisation aus Et<sub>2</sub>O und Pentan wurden farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

**Smp.** = 107-109 °C;

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (PE/EtOAc = 2:1);

[α]<sup>25</sup><sub>D</sub> = +2.8° (*c* 10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

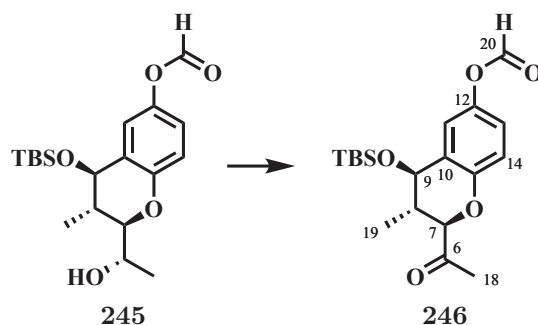
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ<sub>H</sub> = 8.28 (1H, s, H-20), 7.02 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H-11), 6.96 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, H-13), 6.85 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-14), 4.41 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-9), 3.97-4.04 (1H, m, H-6), 3.88-3.91 (1H, m, H-7), 2.68 (1H, bs, -OH), 2.22-2.30 (1H, m, H-8), 1.27 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-18), 1.03 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H-19), 0.93 (9H, s, TBS), 0.21 (3H, s, TBS), 0.21 (3H, s, TBS) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm) δ<sub>C</sub> = 159.7 (d, C-20), 151.0 (s, C-15), 143.2 (s, C-12), 124.8 (s, C-10), 122.1 (d, C-13), 121.8 (d, C-11), 117.9 (d, C-14), 83.0 (d, C-7), 70.0 (d, C-9), 67.0 (d, C-6), 35.1 (d, C-8), 26.0 (3C, q, TBS), 18.9 (q, C-18), 18.3 (s, TBS), 15.6 (q, C-19), -3.7 (q, TBS), -3.9 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):** *m/z* ber. für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 389.1760, gef. 389.1763.

*Röntgenkristallographische Daten auf Seite 185.*

**(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Acetyl-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-methylchroman-6-ylformiat (**246**)**



In einem 5 mL Rundkolben wurde Alkohol **245** (15 mg, 0.041) unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Das Dess-Martin-Reagenz (18 mg, 0.042 mmol) wurde in einer Portion zugegeben und die Suspension für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Produkt **246** (12 mg, 0.033 mmol, 80 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.69$  (PE/EtOAc = 2:1);

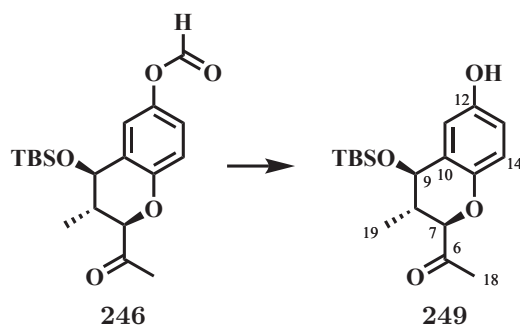
$[\alpha]_D^{24} = +0.6^\circ$  ( $c$  7.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.28$  (1H, s, H-20), 7.04 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, H-13), 6.97 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-14), 6.93 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-11), 4.36 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-9), 4.35 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, H-7), 2.64-2.71 (1H, m, H-8), 2.17 (3H, s, H-18), 0.98 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-19), 0.84 (9H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 209.9$  (s, C-6), 159.6 (d, C-20), 149.8 (s, C-15), 143.4 (s, C-12), 123.4 (s, C-10), 122.8 (d, C-13), 122.7 (d, C-11), 117.1 (d, C-14), 83.2 (d, C-9), 69.1 (d, C-7), 37.3 (d, C-8), 27.3 (q, C-18), 25.8 (3C, q, TBS), 18.2 (s, TBS), 16.1 (q, C-19), -4.4 (q, TBS), -4.5 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 387.1604, gef. 387.1606.

1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-6-hydroxy-3-methylchroman-2-yl]ethan-1-on (**249**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde Ameisensäureester **246** (7 mg, 0.02 mmol) in 1 mL MeOH gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von  $K_2CO_3$  (6 mg, 0.04 mmol) wurde die Reaktion für zehn Minuten gerührt und durch Zugabe von 0.5 mL HCl (1 M) beendet. Die Lösung wurde in 3 mL  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und mit 3 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 3 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Produkt **249** (6 mg, 0.017 mmol, 89 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.6$  (PE/EtOAc = 2:1);

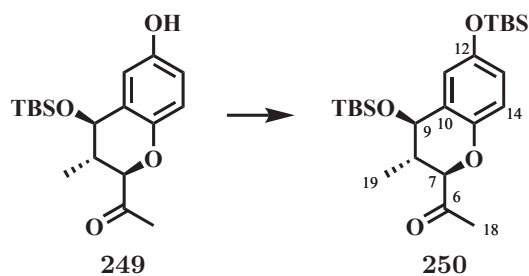
$[\alpha]^{24}_D = -3.0^\circ$  ( $c$  6.0,  $CH_2Cl_2$ );

$^1H$ -NMR (400 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_H = 6.83$  (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-14), 6.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, H-13), 6.62 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-11), 4.62 (1H, s, -OH), 4.30 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-9), 4.29 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-7), 2.59-2.66 (1H, m, H-8), 2.16 (3H, s, H-18), 0.97 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-19), 0.84 (9H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}C$ -NMR (100 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_C = 211.0$  (s, C-6), 149.4 (s, C-12), 145.7 (s, C-15), 123.1 (s, C-10), 117.4 (d, C-14), 117.3 (d, C-13), 116.7 (d, C-11), 82.9 (d, C-9), 69.3 (d, C-7), 37.6 (d, C-8), 27.4 (q, C-18), 25.9 (3C, q, TBS), 18.2 (s, TBS), 16.2 (q, C-19), -4.4 (q, TBS), -4.4 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{18}H_{28}O_4Si$   $[M+Na]^+$ : 359.1655, gef. 359.1656.

1-{(2*R*,3*S*,4*R*)-4,6-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methylchroman-2-yl}-ethan-1-on (**250**)



Phenol **249** (6 mg, 0.018 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2,6-Lutidin (4 μL, 0.034 mmol) und TBSOTf (5 μL, 0.022 mmol) wurde die Lösung für eine Stunde unter Eisbad-Kühlung gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 mL Eiswasser beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Produkt **250** (4.5 mg, 0.01 mmol, 56 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$  (PE/EtOAc = 10:1);

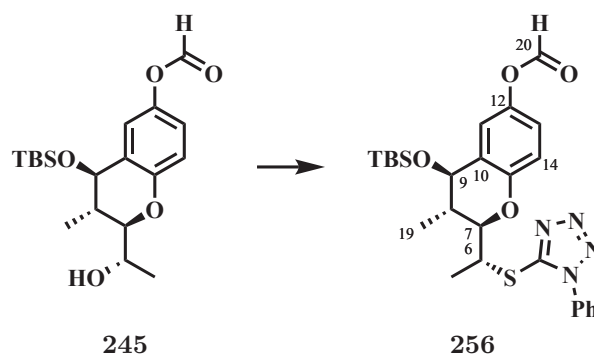
$[\alpha]^{24}_D = -1.8^\circ$  ( $c$  4.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 6.80$  (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-14), 6.75 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, H-13), 6.62 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz, H-11), 4.29 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-9), 4.27 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-7), 2.58-2.64 (1H, m, H-8), 2.16 (3H, s, H-18), 0.95-0.97 (12H, m, H-19, TBS), 0.84 (9H, s, TBS), 0.17 (6H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS), 0.09 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 211.0$  (s, C-6), 149.3 (s, C-12), 146.1 (s, C-15), 122.9 (s, C-10), 121.9 (d, C-13), 121.2 (d, C-11), 117.2 (d, C-14), 82.9 (d, C-9), 69.4 (d, C-7), 37.7 (d, C-8), 27.4 (q, C-18), 25.9 (3C, q, TBS), 25.8 (3C, q, TBS), 18.3 (s, TBS), 18.2 (s, TBS), 16.2 (q, C-19), -4.3 (q, TBS), -4.3 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), -4.5 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 473.2519, gef. 473.2518.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methyl-2-[(*R*)-1-[(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio]ethyl]chroman-6-yl-formiat (256)



Zu einer Lösung von Alkohol **245** (102 mg, 0.28 mmol) in 0.4 mL abs. THF wurden nacheinander Triphenylphosphan (80.3 mg, 0.31 mmol), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (89 mg, 0.50 mmol) sowie DIAD (60  $\mu$ L, 0.31 mmol) zugegeben und die Lösung für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 20:1) gereinigt. Das Produkt (105 mg, 0.20 mmol 71 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.27$  (PE/EtOAc = 5:1);

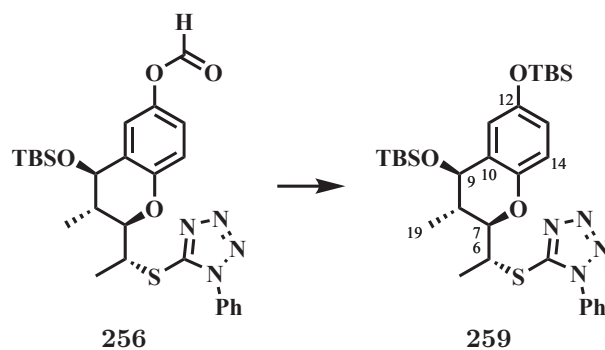
$[\alpha]^{24}_D = -7.5^\circ$  ( $c$  3.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.29$  (1H, s, H-20), 7.11 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-11), 6.94 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.8$  Hz, H-13), 6.79 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-14), 4.70 (1H, dq,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, H-6), 4.53 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, H-9), 4.12 (1H, dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, H-7), 2.16-2.25 (1H, m, H-8), 1.78 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-18), 1.15 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-19), 0.97 (9H, s, TBS), 0.21 (3H, s, TBS), 0.16 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 159.7$  (s, C-20), 154.1 (s, Tetrazol), 151.2 (s, C-15), 143.6 (s, C-12), 133.8 (s, -Ph), 132.7 (d, -Ph), 130.3 (2C, d, -Ph), 129.9 (s, C-10), 124.1 (2C, d, -Ph), 121.4 (d, C-13), 119.9 (d, C-11), 117.2 (d, C-14), 82.8 (d, C-7), 71.1 (d, C-9), 46.8 (d, C-6), 37.9 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 20.7 (q, C-18), 18.3 (s, TBS), 14.4 (q, C-19), -3.4 (q, TBS), -3.6 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup>: 527.2148, gef. 572.2150.

5-[[*(R)*-1-[(*2R,3S,4R*)-4,6-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methylchroman-2-yl]ethyl]thio]-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**259**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde Ameisensäureester **256** (80 mg, 0.152 mmol) in 3 mL MeOH gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von  $K_2CO_3$  (60 mg, 0.433 mmol) wurde die Reaktion für zehn Minuten gerührt und durch Zugabe von 1 mL HCl (1 M) beendet. Die Lösung wurde in 5 mL  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und mit 5 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL abs.  $CH_2Cl_2$  gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2,6-Lutidin (30  $\mu$ L, 0.26 mmol) und TBSOTf (40  $\mu$ L, 0.174 mmol) wurde die Lösung für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 4 mL Eiswasser beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 4 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Produkt **259** (56 mg, 0.092 mmol, 61 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.36$  (PE/EtOAc = 5:1);

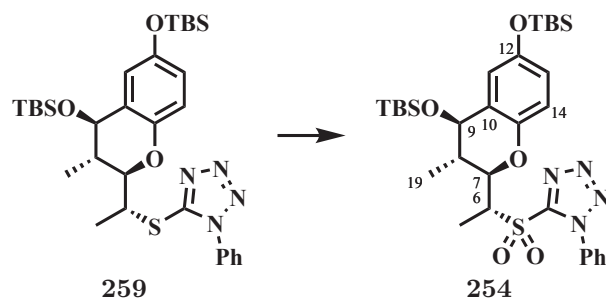
$[\alpha]^{24}_D = -21.4^\circ$  ( $c$  6.0,  $CH_2Cl_2$ );

$^1H$ -NMR (400 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_H = 7.47$ -7.59 (5H, m, -Ph), 6.77-6.79 (1H, m, H-11), 6.60-6.62 (2H, m, H-13, H-14), 4.64 (1H, dq,  $J = 6.8, 2.5$  Hz, H-6), 4.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-9), 4.02 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, H-7), 2.10-2.20 (1H, m, H-8), 1.74 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-18), 1.09 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-19), 0.93-0.98 (18H, m, TBS), 0.20 (3H, s, TBS), 0.12-0.16 (9H, m, TBS) ppm;

$^{13}C$ -NMR (100 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_C = 154.3$  (s, Tetrazol), 149.5 (s, C-12), 147.6 (s, C-15), 133.8 (s, -Ph), 130.2 (d, -Ph), 129.9 (2C, -Ph), 126.7 (s, C-10), 124.1 (2C, -Ph), 120.5 (d, C-13), 118.6 (d, C-11), 116.7 (d, C-14), 82.3 (d, C-7), 71.5 (d, C-9), 47.0 (d, C-6), 38.3 (d, C-8), 26.1 (3C, q, TBS), 25.8 (3C, q, TBS), 20.7 (q, C-18), 18.3 (s, TBS), 18.2 (s, TBS), 14.5 (q, C-19), -3.3 (q, TBS), -3.5 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), -4.5 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{31}H_{48}O_3N_4SSi_2$   $[M+Na]^+$ : 635.2883, gef. 635.2886.

5-[[*(R)*-1-[(*2R,3S,4R*)-4,6-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methylchroman-2-yl]ethyl]sulfonyl]-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**254**)



Thioether **259** (5 mg, 8.16  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 0.5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von  $\text{DMDO}^{138}$  (60 mM in Aceton, 30  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) wurde die Lösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 10:1). Das Produkt **254** (3 mg, 4.66  $\mu\text{mol}$ , 58 %) fiel als farbloses Öl an.

$R_f = 0.33$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +3.3^\circ$  ( $c$  2.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.46\text{--}7.60$  (3H, m, *-Ph*), 7.26–7.28 (2H, m, *-Ph*), 6.61–6.64 (2H, m, H-11, H-13), 5.74–5.76 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz, H-14), 4.50–4.55 (1H, m, H-7), 4.36 (1H, dq,  $J = 10.3, 7.0$  Hz, H-6), 4.27–4.29 (1H, m, H-9), 2.23–2.30 (1H, m, H-8), 1.52 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-18), 0.98–1.00 (9H, m, TBS), 0.95 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-19), 0.86–0.89 (9H, m, TBS), 0.19–0.22 (12H, m, TBS) ppm;

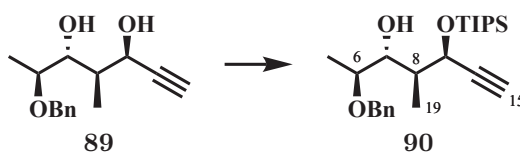
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 155.0$  (s, Tetrazol), 149.9 (s, C-12), 143.5 (s, C-15), 133.1 (s, *-Ph*), 131.3 (d, *-Ph*), 129.4 (2C, d, *-Ph*), 126.2 (2C, d, *-Ph*), 122.2 (d, C-13), 121.8 (s, C-10), 121.2 (d, C-11), 116.8 (d, C-14), 77.2 (d, C-7), 68.7 (d, C-9), 63.0 (d, C-6), 34.7 (d, C-8), 25.9 (3C, q, TBS), 25.6 (3C, q, TBS), 18.1 (s, TBS), 18.0 (s, TBS), 16.4 (q, C-19), 9.1 (q, C-18), -3.8 (q, TBS), -4.3 (q, TBS), -4.4 (q, TBS), -4.4 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{N}_4\text{SSi}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 667.2782, gef. 667.2781.

<sup>138</sup>Die Herstellung des DMDO erfolgte nach folgender Vorschrift: D. F. Taber, P. W. DeMatteo, R. A. Hassan, *Org. Synth.* **2013**, *90*, 350–357.



(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(Benzyloxy)-4-methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]hept-6-yn-3-ol (**90**)



In einem 50 mL Rundkolben wurde Alkindiol **89** (720 mg, 2.90 mmol) in 10 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Imidazol (236 mg, 3.48 mmol), DMAP (18 mg, 0.14 mmol) und TIPS-Cl (0.58 mL, 2.75 mmol) wurden einander folgend zugegeben. Die Reaktion wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde zwei Mal mit 10 mL 1 M HCl-Lsg. und zwei Mal mit 10 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte das geschützte Produkt **90** (980 mg, 2.42 mmol, 88 %) als farbloses Öl.

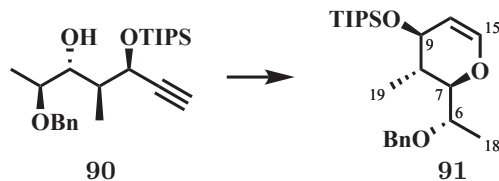
$R_f = 0.6$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{22}_D = +16.7^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl; Lit.<sup>33</sup> =  $+13.7^\circ$ ,  $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.14$ -7.41 (5H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.91-4.95 (1H, m, H-9), 4.60 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.94 (1H, ddd,  $J = 9.2, 3.2, 2.2$  Hz, H-7), 3.57 (1H, dq,  $J = 6.3, 3.2$  Hz, H-6), 2.90 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, -OH), 2.39 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-15), 1.68-1.86 (1H, m, H-8), 1.18 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.04-1.16 (21H, m, TIPS), 0.96 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Masterarbeit angegebenen Daten überein.<sup>33</sup>

[(2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*S*)-1-(Benzyloxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4yl]-oxy-triisopropylsilan (**91**)



In einem 50 mL Quarzglas Kolben wurde Silylether **90** (900 mg, 2.24 mmol),  $W(CO)_6$  (196 mg, 0.56 mmol) und  $Et_3N$  (4.6 mL, 33.4 mmol) unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL abs. THF gelöst. Die Lösung wurde durch 30 minütiges Einleiten von Stickstoff entgast. Nach dem Entgasen wurde die Reaktion unter Rühren auf 60 °C erhitzt und dabei gleichzeitig mit einer Hg-Dampflampe (Niederdruck) bestrahlt. Nach sechs Stunden wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, über Kieselgur filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 20:1) gereinigt und Dihydropyran **91** (710 mg, 1.76 mmol, 79%) als gelbes Öl erhalten.

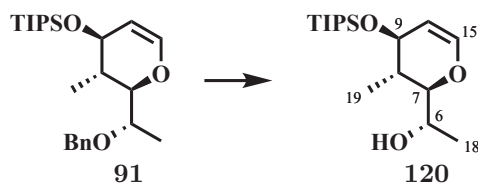
$R_f = 0.40$  (PE/EtOAc = 20:1);

$[\alpha]^{22}_D = +61.4^\circ$  ( $c$  10.0,  $CH_3Cl$ ; Lit.<sup>33</sup> =  $59.3^\circ$ ,  $c$  10.0,  $CH_3Cl$ );

$^1H$ -NMR (200 MHz;  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_H = 7.20$ - $7.40$  (5H, m,  $-CH_2Ph$ ), 6.38 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-15) 4.75 (1H, dd,  $J = 6.2, 2.7$  Hz, H-10), 4.61 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $-CH_2Ph$ ), 4.54 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $-CH_2Ph$ ), 4.05 (1H, ddd,  $J = 6.5, 2.7, 1.2$  Hz, H-9), 3.76-3.98 (2H, m, H-7, H-6), 1.83-2.05 (1H, m, H-8), 1.22 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.01-1.14 (21H, m, TIPS), 0.97 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Masterarbeit angegebenen Daten überein.<sup>33</sup>

(*S*)-1-[(2*R*,3*S*,4*S*)-3-Methyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]ethan-1-ol (**120**)



In einem 50 mL Schlenkkolben wurde 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl (1.68 g, 6.30 mmol) in entgastem abs. THF (7 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst. Nach Zugabe von Lithium (87 mg, 12.6 mmol) wurde der Reaktionskolben für eine Minute in ein Ultraschallbad getaucht, danach wurde die heterogene Reaktionslösung (das Lithium liegt weiterhin als Feststoff vor) unter Rühren im Eisbad abgekühlt. Die Reaktionslösung färbte sich in einen intensiven Grünton, was die Bildung des für die Entschützung notwendigen Radikal-Reagenz anzeigte. Die Lösung wurde für vier weitere Stunden im Eisbad gerührt. In einem 100 mL Schlenkkolben wurde Dihydropyran **91** (637 mg, 1.57 mmol) in abs. THF (5 mL) gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu der Substrat-Lösung wurde das Radikal-Reagenz zugegeben und der Reaktionsvorschrift mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet sobald das Startmaterial vollständig umgesetzt wurde. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte Alkohol **120** (421 mg, 1.34 mmol, 85 %) als farbloses Öl.

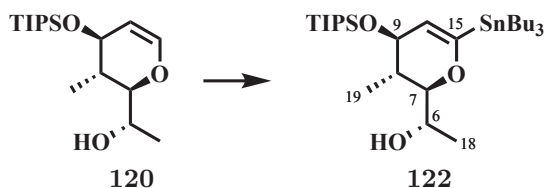
$R_f = 0.16$  (PE/EtOAc = 20:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +82.2^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ; Lit. =  $+84.4^{\circ}$ ,  $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ );

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 6.31$  (1H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-15), 4.80 (1H, ddd,  $J = 6.3, 4.9, 1.6$  Hz, H-10), 3.93-4.11 (1H, m, H-6), 3.82-3.90 (1H, m, H-9), 3.64 (1H, ddd,  $J = 7.7, 2.8, 1.3$  Hz, H-7) 3.25 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz, -OH), 2.22-2.40 (1H, m, H-8), 1.27 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-18), 1.04-1.13 (21H, m, TIPS), 0.99 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Masterarbeit angegebenen Daten überein.<sup>33</sup>

**(S)-1-[(2R,3S,4R)-3-Methyl-6-(tributylstannyl)-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl]ethan-1-ol (122)**



In einen 5 mL Schlenkkolben wurde Dihydropyran **120** (21 mg, 67.0  $\mu\text{mol}$ ) unter Inertgas-Bedingungen in 0.5 mL THF vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Zu der Lösung wurden *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 80  $\mu\text{L}$ ) tropfenweise zugegeben. Nach zehn minütigem Rühren wurde SnBu<sub>3</sub>Cl (54  $\mu\text{l}$ , 200  $\mu\text{mol}$ ) zugeben und für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 50:1) lieferte das Vinylstannan **122** (12.1 mg, 20.1  $\mu\text{mol}$ , 30 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.33$  (PE/EtOAc = 20:1);

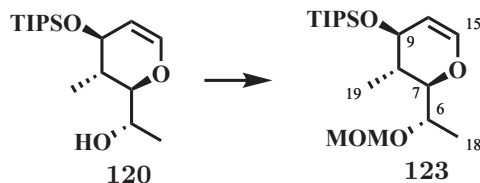
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +54.3^\circ$  (*c* 10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}} = 4.87$  (1H, ddd,  $J_{\text{H-Sn}} = 28$  Hz,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, H-10), 3.89-4.07 (1H, m, H-6), 3.74 (1H, ddd,  $J = 4.7, 2.4, 1.2$  Hz, H-9), 3.56 (1H, ddd,  $J = 7.9, 2.9, 1.2$  Hz, H-7), 3.27 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, -OH), 2.16-2.37 (1H, m, H-8), 0.82-1.72 (54H, m, TIPS, H-18, H-19, -SnBu<sub>3</sub>) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_{\text{C}} = 163.2$  (s, C-15), 113.2 (d, C-10), 83.3 (d, C-7), 66.3 (d, C-9), 65.7 (d, C-6), 34.6 (d, C-8), 29.2 (-SnBu<sub>3</sub>), 28.0 (-SnBu<sub>3</sub>), 27.4 (-SnBu<sub>3</sub>), 27.0 (-SnBu<sub>3</sub>), 20.2 (q, C-18), 18.3 (3C, q, TIPS), 18.2 (3C, q, TIPS), 17.7 (-SnBu<sub>3</sub>), 16.3 (q, C-19), 13.8 (-SnBu<sub>3</sub>), 13.8 (-SnBu<sub>3</sub>), 12.5 (3C, d, TIPS), 9.7 (-SnBu<sub>3</sub>) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>29</sub>H<sub>60</sub>O<sub>3</sub>SiSn [M+Na]<sup>+</sup>: 627.3231, gef. 627.3235.

**Triisopropyl[(2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxysilan (268)**



In einem 25 mL Rundkolben wurde Dihydropyran **120** (2.9 g, 9.22 mmol) in 12 mL abs. DiPEA vorgelegt und im Eisbad gekühlt. (Chlormethyl)mehtylether (1.4 mL, 18.4 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur zwölf Stunden gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert und bei Bedarf ein weiteres Äquivalent (Chlormethyl)mehtylether zugegeben. Sobald das Startmaterial vollständig umgesetzt war, wurde die Reaktion mit 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die organische Phase wurde zwei Mal mit je 25 mL einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg., mit 25 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und 25 mL einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 30:1) lieferte das Dihydropyran **123** (3.22 g, 8.97 mmol, 97%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$  (PE/EtOAc = 20:1);

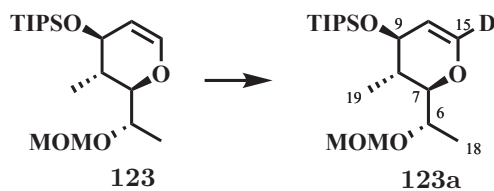
$[\alpha]^{24}_D = +41.8^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 6.38$  (1H, dd,  $J = 6.2, 1.0$  Hz, H-15), 4.73 (1H, dd,  $J = 6.2, 2.2$  Hz, H-10), 4.68-4.72 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.09 (1H, ddd,  $J = 7.5, 2.2, 1.0$  Hz, H-9), 4.01 (1H, dq,  $J = 6.4, 3.4$  Hz, H-6), 3.80 (1H, dd,  $J = 9.5, 3.4$  Hz, H-7), 3.38 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.73-1.85 (1H, m, H-8), 1.22 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.05-1.11 (21H, m, TIPS), 1.02 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 143.9$  (d, C-15), 105.4 (d, C-10), 95.5 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.0 (d, C-7), 72.3 (d, C-6), 69.6 (d, C-9), 55.5 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.7 (d, C-8), 18.4 (q, 3C, TIPS), 18.3 (3C, q, TIPS), 14.6 (q, C-19), 14.0 (q, C-18), 12.9 (3C, d, TIPS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 381.2437, gef. 381.2441.

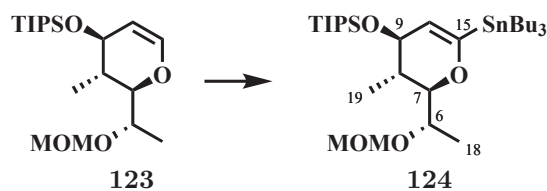
Triisopropyl{[(2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}silan (**123a**)



### Allgemeine Durchführung zur Deuterierung des Dihydropyrans **123**.

In einem 5 mL Schlenkkolben wurde Dihydropyran **123** (10 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ) unter Inertgas-Bedingungen in 0.3 mL abs. THF vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Je nach Durchführung (siehe Tabelle 1, Seite 34) wurden tropfenweise 2.2 Äquivalente TMEDA und darauf folgend 2.2 Äquivalente Butyllithium zugegeben. Die Reaktion wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt für 45 Minuten gerührt und erneut auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. MeOD (5  $\mu\text{L}$ ) wurde zugegeben, nach zehnminütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt und das Rohprodukt **123a** säulenchromatographisch (EtOAc) gereinigt. Der Deuterierungsgrad wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse bestimmt, indem die Protonen **H-10** und **H-15** zueinander integriert wurden (Tabelle 1, Seite 34).

**Triisopropyl{[(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-6-(tributylstannyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}silan (**124**)**



In einem 10 mL Schlenkkolben wurde Dihydropyran **123** (210 mg, 0.59 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 3 mL abs. Hexan vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. *t*-BuLi (1.9 M in Pentan, 0.62 mL) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt. SnBu<sub>3</sub>Cl (0.42 mL, 1.52 mmol) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugegeben und die Lösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 100:1 → 50:1) lieferte das Vinylstannan **124** (315 mg, 0.47 mmol, 83 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.42$  (PE/EtOAc = 20:1);

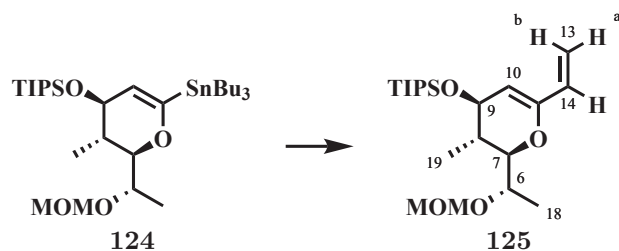
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +13.1^{\circ}$  (*c* 10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}} = 4.79$  (1H, dd,  $J_{\text{H-Sn}} = 28\text{ Hz}$ ,  $J = 2.7\text{ Hz}$ , H-10), 4.75 (1H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.64 (1H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.04 (1H, dq,  $J = 6.6, 4.6\text{ Hz}$ , H-6), 3.96 (1H, dd,  $J = 6.3, 2.7\text{ Hz}$ , H-9), 3.66 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.6\text{ Hz}$ , H-7), 3.37 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 1.84-1.92 (1H, m, H-8), 1.23-1.70 (18H, m, -SnBu<sub>3</sub>), 1.20 (3H, d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , H-18), 1.06-1.11 (21H, m, TIPS), 0.99 (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , H-19), 0.85-0.96 (9H, m, -SnBu<sub>3</sub>) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_{\text{C}} = 162.5$  (s, C-15), 115.9 (d, C-10), 95.9 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 80.9 (d, C-7), 73.2 (d, C-6), 69.5 (d, C-9), 55.4 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.2 (d, C-8), 29.1 (-SnBu<sub>3</sub>), 28.0 (-SnBu<sub>3</sub>), 27.4 (-SnBu<sub>3</sub>), 27.0 (-SnBu<sub>3</sub>), 18.4 (3C, q, TIPS), 18.4 (3C, q, TIPS), 17.7 (-SnBu<sub>3</sub>), 15.9 (q, C-18), 15.5 (q, C-19), 13.9 (-SnBu<sub>3</sub>), 13.8 (-SnBu<sub>3</sub>), 12.9 (3C, d, TIPS), 9.7 (-SnBu<sub>3</sub>) ppm;

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>31</sub>H<sub>64</sub>O<sub>4</sub>SiSn [M+Na]<sup>+</sup>: 671.3494, gef. 671.3491.

**Triisopropyl{[(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-6-vinyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}silan (**125**)**



In einem 10 mL Schlenkkolben wurde Vinylstannan **124** (355 mg, 0.55 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und im Eisbad gekühlt. In einem separaten Kolben wurde Iod (153 mg, 0.6 mmol) in 1.8 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und der Vinylstannan-Lösung zugegeben. Nach zehn minütigem Rühren wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingengt und in 3 mL abs. 1,4-Dioxan aufgenommen. Zu der Lösung wurden nacheinander PEPPSI<sup>TM</sup>-*i*Pr (37 mg, 55 μmol), CuI (21 mg, 110 μmol) und CsF (333 mg, 2.2 mmol) zugegeben. Nach fünf minütigem Rühren wurde tri-*n*-Butylvinylzinn (0.24 mL, 0.82 mmol) zugetropft und die Reaktion für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 50:1) gereinigt und Dien **125** (170 mg, 0.42 mmol, 81 %) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.14$  (PE/EtOAc = 50:1);

$[\alpha]^{27}_D = +56.6^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

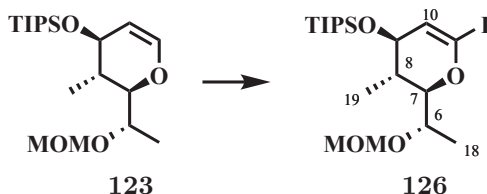
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 7.16 ppm)  $\delta_H = 6.03$  (1H, dd,  $J = 17.1, 10.5$  Hz, H-14), 5.90 (1H, d,  $J = 17.1, 2.1$  Hz, H-13b), 5.05 (1H, dd,  $J = 10.5, 2.1$  Hz, H-13a), 4.94 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz, H-10), 4.77 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.61 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.17 (1H, dq,  $J = 6.4, 5.0$  Hz, H-6), 4.10 (1H, dd,  $J = 5.5, 3.3$  Hz, H-9), 3.91 (1H, dd,  $J = 7.1, 5.0$  Hz, H-7), 3.22 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.08-2.19 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.06-1.17 (21H, m, TIPS), 0.96 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 128.06 ppm)  $\delta_C = 150.6$  (s, C-15), 132.6 (d, C-14), 114.9 (t, C-13), 105.8 (d, C-10), 96.3 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.4 (d, C-7), 73.3 (d, C-6), 70.3 (d, C-9), 55.1 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.3 (d, C-8), 18.5 (3C, q, TIPS), 18.4 (3C, q, TIPS), 16.5 (q, C-18), 15.6 (q, C-19), 13.0 (3C, d, TIPS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 407.2594, gef. 407.2593.



{[(2*R*,3*S*,4*R*)-6-Iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}triisopropylsilan (**126**)



Dihydropyran **123** (200 mg, 0.56 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 4 mL abs. THF vorgelegt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von *sec*-Butyllithium (1.4 M in Hexan, 1.38 mL, 1.94 mmol) bei  $-78^{\circ}\text{C}$ , wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt und erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Diiodethan (578.6 mg, 2.04 mmol, in 1.3 mL THF) wurde zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten wässrigen  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. beendet und die wässrige Phase drei Mal mit 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 50:1) lieferte das Ioddihydropyran **126** (241 mg, 0.50 mmol, 89%) als gelbes Öl.

$R_f = 0.14$  (PE/EtOAc = 50:1);

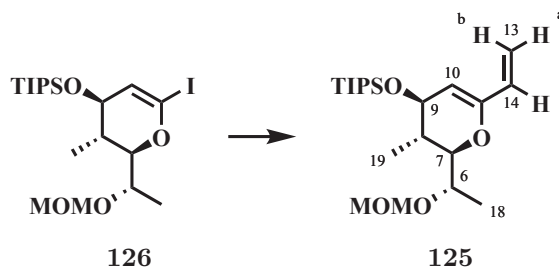
$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +8.5^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 5.33$  (1H, d,  $J = 3.2$  Hz, H-10), 4.73 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.67 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.00-4.10 (1H, m, H-6), 3.98 (1H, dd,  $J = 5.7, 3.2$  Hz, H-9), 3.96 (1H, dd,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, H-7), 3.38 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.96-2.07 (1H, m, H-8), 1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.04-1.13 (21H, m, TIPS), 1.02 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 115.9$  (d, C-10), 106.5 (s, C-15), 96.1 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 85.8 (d, C-7), 72.3 (d, C-6), 71.0 (d, C-9), 55.6 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 36.9 (d, C-8), 18.3 (3C, q, TIPS), 18.3 (3C, q, TIPS), 16.0 (q, C-18), 15.4 (q, C-19), 12.7 (3C, d, TIPS) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{IO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 507.1404, gef. 507.1403.

**Triisopropyl{[(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-6-vinyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl]oxy}silan (**125**)**



In einem 25 mL Schlenk Kolben wurden Vinyliodid **126** (695 mg, 1.43 mmol), CuI (60 mg, 0.32 mmol), PEPPSI<sup>TM</sup>-*i*Pr (100 mg, 0.15 mmol) und CsF (860 mg, 5.65 mmol) vorgelegt, evakuiert und erneut mit Inertgas gespült. Nach Zugabe von 8 mL abs. THF wurde im Eisbad gekühlt und für fünf Minuten gerührt, anschließend wurde tri-*n*-Butylvinylzinn (0.9 mL, 3.06 mmol) zugeben. Die Reaktion wurde einen Tag unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel filtriert und das Kieselgel mehrmals mit Hexan gespült. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedunstet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 50:1) gereinigt. Das Dien **125** (518 mg, 1.34 mmol, 94%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.14$  (PE/EtOAc = 50:1);

$[\alpha]^{27}_D = +56.6^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

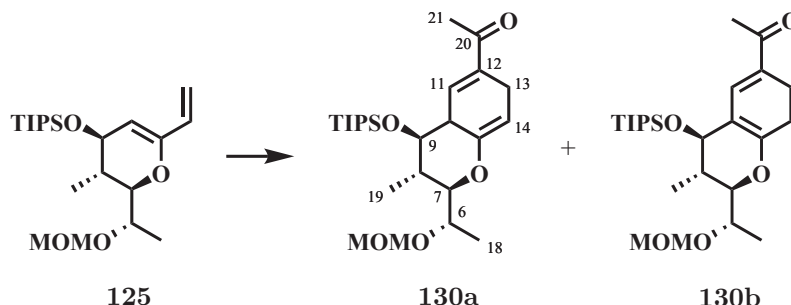
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 7.16 ppm)  $\delta_H = 6.03$  (1H, dd,  $J = 17.1, 10.5$  Hz, H-14), 5.90 (1H, d,  $J = 17.1, 2.1$  Hz, H-13b), 5.05 (1H, dd,  $J = 10.5, 2.1$  Hz, H-13a), 4.94 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz, H-10), 4.77 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.61 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.17 (1H, dq,  $J = 6.4, 5.0$  Hz, H-6), 4.10 (1H, dd,  $J = 5.5, 3.3$  Hz, H-9), 3.91 (1H, dd,  $J = 7.1, 5.0$  Hz, H-7), 3.22 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.08-2.19 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.06-1.17 (21H, m, TIPS), 0.96 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 128.06 ppm)  $\delta_C = 150.6$  (s, C-15), 132.6 (d, C-14), 114.9 (t, C-13), 105.8 (d, C-10), 96.3 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 81.4 (d, C-7), 73.3 (d, C-6), 70.3 (d, C-9), 55.1 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 37.3 (d, C-8), 18.5 (3C, q, TIPS), 18.4 (3C, q, TIPS), 16.5 (q, C-18), 15.6 (q, C-19), 13.0 (3C, d, TIPS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 407.2594, gef. 407.2593.

1-{2-[1-(Methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-3,4,4a,7-tetrahydro-2*H*-chromen-6-yl}ethan-1-on (130a)

1-{2-[1-(Methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-chromen-6-yl}ethan-1-on (130b)

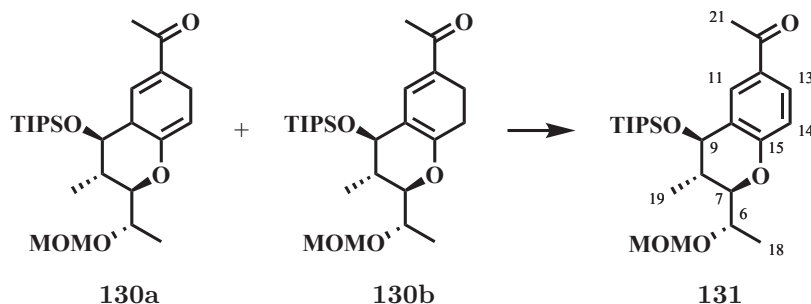


In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde Dien **125** (100 mg, 0.26 mmol) mit Hydrochinon (2 mg, 18  $\mu$ mol) und 3-Butyn-2-on (47  $\mu$ L, 0.6 mmol) in 1 mL Benzol vorgelegt. Das Gefäß wurde verschlossen und die Reaktionslösung für drei Tage bei 125 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt säulenchromatographisch gereinigt und das Produkt **130** als gelbes Öl (44 mg, 98.8  $\mu$ mol, 38 %) sowie Startmaterial **125** (40 mg, 0.104 mmol, 40 %) erhalten. Das Produkt liegt als Isomerengemisch vor.

**Isomer 130a:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 6.95\text{-}6.98$  (1H, m, H-11), 5.35-5.38 (1H, m, H-14), 4.66-4.76 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.87-3.95 (1H, m, H-6), 3.36-3.40 (1H, m, H-7), 3.42-3.48 (1H, m, H-9), 3.39 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.85-3.05 (3H, m, H-10, H-13), 2.32 (3H, s, H-21), 1.61-1.72 (1H, m, H-8), 1.25 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.09-1.17 (21H, m, TIPS), 1.0 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-19) ppm;

**Isomer 130b:**  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.08\text{-}7.09$  (1H, m, H-11), 4.66-4.74 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.08-4.12 (2H, m, H-6, H-9), 3.85-3.95 (1H, m, H-7), 3.38 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.43-2.66 (2H, m, H-13), 2.30-2.36 (2H, m, H-14), 2.28 (3H, s, H-21), 2.07-2.17 (1H, m, H-8), 1.26 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.09-1.17 (21H, m, TIPS), 1.02 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm.

1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(Methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]chroman-6-yl]ethan-1-on (**131**)



Das Isomerengemisch **130a/130b** (116 mg, 0.26 mmol) wurde in 3 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. DDQ (59 mg, 0.26 mmol, in 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 6 mL einer 10 prozentigen wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und als vereinigte organische Phase mit 5 mL einer 0.1 M wässrigen NaOH-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Chroman **131** (92 mg, 0.21 mmol, 80 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.33$  (PE/EtOAc = 5:1);

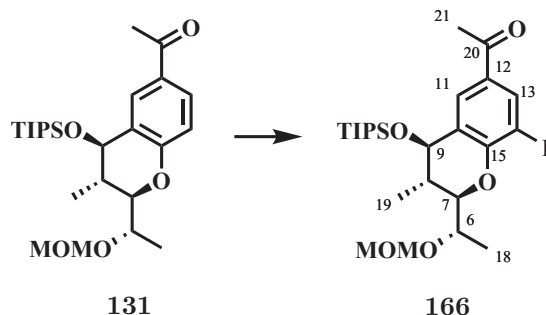
$[\alpha]^{27}_D = -56.7^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.01$  (1H, d,  $J = 2.1$  Hz, H-11), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, H-13), 6.93 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-14), 4.73-4.76 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.71 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-9), 4.06-4.14 (2H, m, H-6, H-7), 3.40 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.53 (3H, s, H-21), 2.03-2.11 (1H, m, H-8), 1.21-1.32 (6H, m, H-18, TIPS), 1.13-1.17 (18H, m, TIPS), 1.12 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 196.6$  (s, C-20), 158.0 (s, C-15), 130.0 (s, C-12), 129.4 (2C, d, C-11, C-13), 125.7 (s, C-10), 117.7 (d, C-14), 95.6 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 82.4 (d, C-7), 73.3 (d, C-6), 71.8 (d, C-9), 55.5 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 36.9 (d, C-8), 26.3 (q, C-21), 18.3 (3C, q, TIPS), 18.2 (3C, q, TIPS), 15.1 (q, C-18), 14.6 (q, C-19), 13.6 (3C, d, TIPS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 473.2699, gef. 473.2705.

1-[(2*R*,3*S*,4*R*)-8-Iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-4-[(*triisopropylsilyl*)oxy]chroman-6-yl]ethan-1-on (**166**)



In einem 5 mL Rundkolben wurde Chroman **131** (64.8 mg, 0.14 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 1.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von Ag(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>) (21.8 mg, 0.14 mmol) und Iod (36.5 mg, 0.14 mmol in 1.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde die Reaktion im Dunkeln bei Raumtemperatur für zwölf Stunden gerührt. Die gelbe Suspension wurde filtriert und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde mit 5 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 15:1) lieferte das Iodid **166** (40 mg, 0.07 mmol, 50 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$  (PE/EtOAc = 5:1);

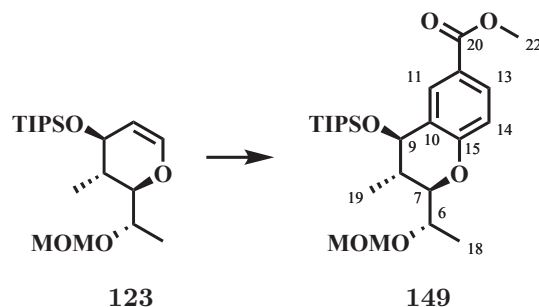
$[\alpha]^{23}_D = -9.1^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.28$  (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, H-13), 7.95 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, H-11), 4.77 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.74 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.66 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-9), 4.07-4.20 (2H, m, H-6, H-7), 3.41 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.52 (3H, s, H-21), 2.13-2.24 (1H m, H-8), 1.34 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.30-1.19 (3H, m, TIPS), 1.08-1.16 (21H, m, H-19, TIPS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 195.5$  (s, C-20), 156.4 (s, C-15), 139.2 (d, C-13), 131.4 (s, C-12), 129.6 (d, C-11), 126.2 (s, C-10), 96.1 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 85.1 (d, C-6), 84.0 (s, C-14), 74.2 (d, C-9), 71.6 (d, C-7), 55.7 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 36.8 (d, C-8), 26.4 (q, C-21), 18.3 (6C, q, TIPS), 17.8 (q, C-18), 15.9 (q, C-19), 13.6 (3C, d, TIPS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>ISi [M+Na]<sup>+</sup>: 599.1666, gef. 599.1666.

Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-4-[(*triisopropylsilyl*)oxy]chroman-6-carboxylat (**149**)



Pyran **123** (930 mg, 2.6 mmol) und Methylcoumalat (1.0 g, 6.4 mmol) wurden in einem Teflonzylinder in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt, der Zylinder wurde mit einem Teflonstempel verschlossen und in einer hydraulischen Presse für sieben Tage bei 14 kBar Druck gehalten. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 20:1 → 5:1 → 2:1). Aus der Reaktion wurden vier Fraktionen Cycloadditionsprodukt **269** (900 mg, 1.75 mmol, 70 %) als gelbe kristalline Schäume, sowie Startmaterial **268** (167 mg, 18 %), erhalten.

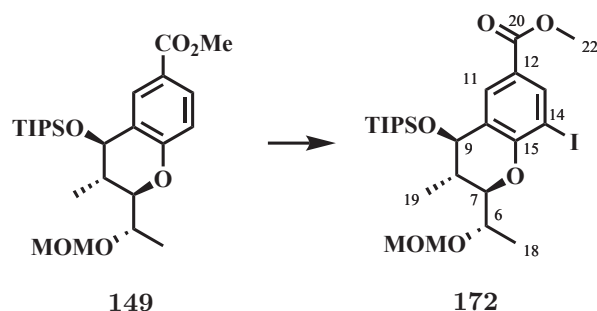
In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde das Diels-Alder-Cycloadditionsprodukt (620 mg, 1.21 mmol) in 10 mL Toluol gelöst und unter Inertgas-Atmosphäre für einen Tag bei 160 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 10:1). Die gesammelten Fraktionen bei  $R_f = 0.21$  und  $R_f = 0.33$  (PE/EtOAc = 5:1) lieferten das decarboxylierte Produkt (460 mg, 0.98 mmol, 81 %) als gelbes, viskoses Öl. Dieses Produkt (88 mg, 0.19 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von DDQ (53 mg, 0.23 mmol, in 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde die Reaktion für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt und die Suspension anschließend über Kieselgur filtriert. Die Lösung wurde ein Mal mit 3 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. und je ein Mal mit 3 mL NaOH-Lsg. (0.1 M) und einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte das Chroman **149** (80 mg, 0.17 mmol, 90 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$  (PE/EtOAc = 5:1);  
 $[\alpha]^{23}_D = -18.2^\circ$  ( $c$  4.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.11$  (1H, d,  $J = 2.1$  Hz, H-11), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, H-13), 6.90 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-14), 4.72-4.77 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.69 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-9), 4.04-4.14 (2H, m, H-6, H-7), 3.87 (3H, s, H-22), 3.40 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.01-2.13 (1H, m, H-8), 1.22-1.27 (6H, m, TIPS, H-18), 1.09-1.16 (21H, m, TIPS, H-19) ppm;

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 167.0$  (s, C-20), 157.9 (s, C-15), 130.7 (d, C-11), 130.6 (d, C-13), 125.8 (s, C-10), 122.3 (s, C-12), 116.6 (d, C-14), 95.7 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 82.4 (d, C-7), 73.4 (d, C-9), 71.9 (d, C-6), 55.6 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 51.9 (q, C-22), 37.0 (d, C-8), 18.4 (3C, q, TIPS), 18.4 (3C, q, TIPS), 15.2 (q, C-18), 14.8 (q, C-19), 13.6 (3C, d, TIPS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 489.2648, gef. 489.2646.

Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-8-iodo-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methylchroman-6-carboxylat (**172**)



In einem 25 mL Rundkolben wurde Chroman **149** (215 mg, 0.46 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (193 mg, 2.3 mmol), Ag(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>) (203 mg, 0.92 mmol) und Iod (232 mg, 0.92 mmol in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde die Reaktion unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Die gelbe Suspension wurde filtriert und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde mit 15 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Iodid **172** (262 mg, 0.44 mmol, 96 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.44$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]_D^{23} = -4.8^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

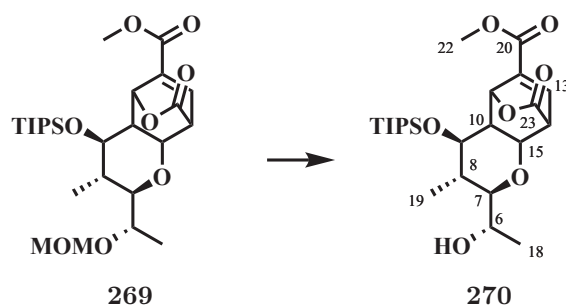
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.36$  (1H, d,  $J = 1.9$  Hz, H-13), 8.07 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz, H-11), 4.74-4.80 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.67 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-9), 4.10-4.20 (2H, m, H-6, H-7), 3.90 (3H, s, H-22), 3.44 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.17-2.26 (1H, m, H-8), 1.37 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.22-1.32 (3H, m, TIPS), 1.10-1.17 (21H, m, H-19, TIPS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 165.6$  (s, C-20), 156.1 (s, C-15), 139.9 (d, C-13), 130.8 (d, C-11), 126.0 (s, C-12), 123.8 (s, C-10), 95.9 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 84.3 (s, C-14), 83.8 (d, C-7), 74.0 (d, C-6), 71.4 (d, C-9), 55.6 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 52.1 (q, C-22), 36.9 (d, C-8), 18.2 (3C, q, TIPS), 18.2 (3C, q, TIPS), 16.3 (q, C-18), 15.7 (q, C-19), 13.3 (3C, d, TIPS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>IO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 615.1615, gef. 615.1611.



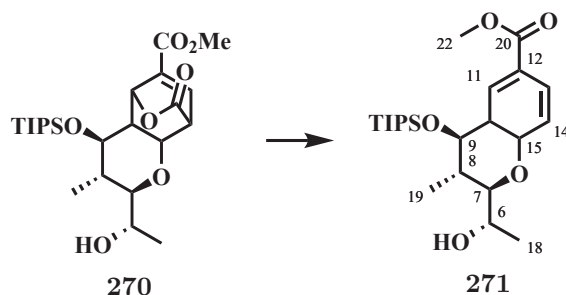
Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-hydroxyethyl]-3-methyl-9-oxo-4-[(triisopropylsilyl)-oxy]-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2*H*-5,8-(epoxymethan)chromen-6-carboxylat (**270**)



Substrat **269** (190 mg, 0.37 mmol) wurde in 4 mL Methanol gelöst. Nach Zugabe von einem Tropfen konz. HCl wurde die Reaktion für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit 10 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit je 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt **270** (155 mg, 0.33 mmol, 90 %) war laut Analyse des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ausreichend rein und wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ<sub>H</sub> = 7.19 (1H, dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, H-13), 6.04 (1H, bs, H-11), 4.16 (1H, dd, *J* = 6.9, 4.5 Hz, H-15), 4.00-4.07 (2H, m, H-7, H-14), 3.82-3.89 (1H, m, H-6), 3.79 (3H, s, H-22), 3.23 (1H, dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, H-9), 1.92-2.01 (1H, m, H-10), 1.66-1.79 (1H, m, H-8), 1.07-1.15 (24H, m, TIPS, H-18), 0.93 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-19) ppm.

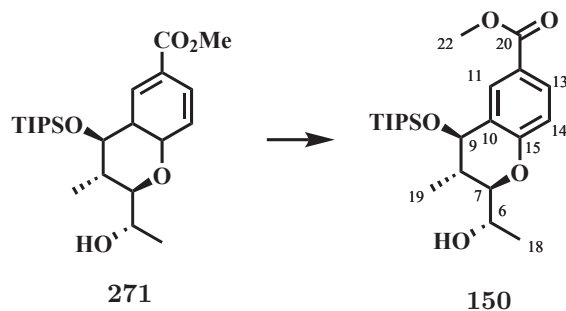
Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-hydroxyethyl]-3-methyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-3,4,4a,8a-tetrahydro-2*H*-chromen-6-carboxylat (**271**)



Substrat **270** (155 mg, 0.33 mmol) wurde in 8 mL MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) vorgelegt und unter Rühren in der Mikrowelle bei 300 Watt für 90 Minuten auf 150 °C erwärmt. Die Lösung wurde in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und die wässrige Phase drei Mal mit je 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt **271** (141.6 mg, 0.33 mmol, quant.) war laut Analyse des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ausreichend rein und wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ<sub>H</sub> = 7.32 (1H, bs, H-11), 6.74 (1H, dd, *J* = 9.6, 1.2 Hz, H-13), 6.06 (1H, dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, H-14), 3.85-3.91 (2H, m, H-9, H-15), 3.77-3.85 (4H, m, H-6, H-22), 3.09 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, H-7), 2.58-2.63 (1H, s, H-10), 2.24 (1H, bs, -OH), 1.32-1.45 (1H, m, H-8), 1.12-1.05 (21H, m, TIPS), 1.02 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-18), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-19) ppm.

Methyl(2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(*S*)-1-hydroxyethyl]-3-methyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]-chroman-6-carboxylat (**150**)

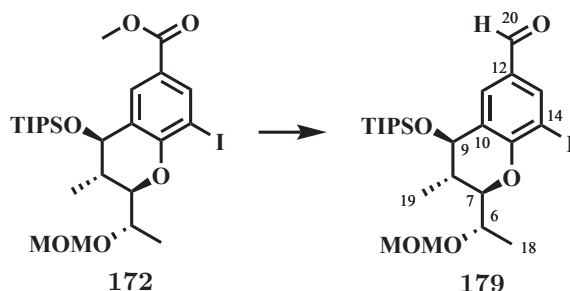


Dihydrochroman **271** (25 mg, 58  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 mL trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und im Eisbad gekühlt. DDQ (14 mg, 58  $\mu\text{mol}$ , in 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wurde zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur für zwölf Stunden gerührt. Die Reaktion wurde in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und mit 5 mL einer gesättigten, wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit je 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte das Produkt **150** (19.5 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 80 %) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.02$  (1H, d,  $J = 2.1$  Hz, H-11), 7.88 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, H-13), 6.87 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-14), 4.60 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-9), 3.96-4.05 (1H, m, H-6), 3.89-3.94 (1H, m, H-7), 3.88 (3H, s, H-22), 2.97 (1H, bs, -OH), 2.49-2.58 (1H, m, H-8), 1.31 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.20-1.29 (3H, m, TIPS), 1.07-1.16 (18H, m, TIPS), 1.00 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-19) ppm;

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 166.8$  (s, C-20), 156.9 (s, C-15), 133.7 (d, C-11), 131.3 (d, C-13), 122.3 (s, C-12), 122.3 (s, C-10), 117.3 (d, C-14), 83.6 (d, C-7), 69.7 (d, C-9), 67.1 (d, C-6), 52.0 (q, C-22), 34.3 (d, C-8), 20.0 (q, C-18), 18.3 (3C, q, TIPS), 18.2 (3C, q, TIPS), 16.3 (q, C-19), 13.1 (3C, d, TIPS) ppm.

(2*R*,3*S*,4*R*)-8-Iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-4-[(*triisopropylsilyl*)oxy]chroman-6-carbaldehyd (**179**)



Methylester **172** (57 mg, 0.096 mmol) wurde unter Schutzgas-Bedingungen in 2 mL abs. THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol) wurde die Reaktion unter Kühlung im Eisbad für 30 Minuten gerührt. Die Lösung wurde erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.4 mL), Ethylacetat (0.6 mL) und 3 mL einer 10%igen wässrigen K/Na-Tartrat-Lsg. beendet. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit  $\text{MnO}_2$  (150 mg, 1.72 mmol) versetzt. Sobald mittels Dünnschichtchromatographie kein Startmaterial mehr zu beobachten war, wurde die Suspension über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 20:1) des Rohproduktes lieferte den Aldehyd **179** (39.7 mg, 0.072 mmol, 75 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.4$  (PE/EtOAc = 5:1);

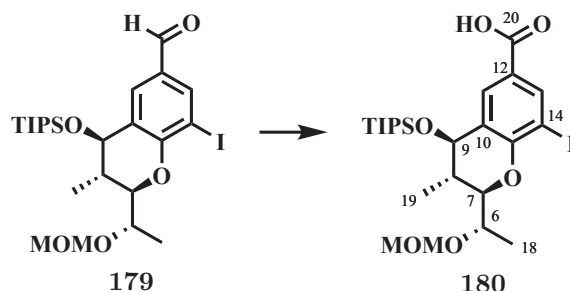
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -6.5^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 9.77$  (1H, s, H-20), 8.17 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-13), 7.86 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-11), 4.76 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.73 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.67 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-9), 4.09-4.19 (2H, m, H-6, H-7), 3.41 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.18-2.23 (1H, m, H-8), 1.34 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.10-1.27 (24H, m, H-19, TIPS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 189.4$  (d, C-20), 157.5 (s, C-15), 140.3 (d, C-13), 131.1 (s, C-12), 130.9 (d, C-11), 126.9 (s, C-10), 96.1 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 85.5 (s, C-14), 84.2 (d, C-7), 74.1 (d, C-6), 71.5 (d, C-9), 55.7 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 36.7 (d, C-8), 18.4 (3C, q, TIPS), 18.3 (3C, q, TIPS), 16.3 (q, C-18), 15.8 (q, C-19), 13.5 (3C, d, TIPS) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{IO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 585.1509, gef. 585.1511.

(2*R*,3*S*,4*R*)-8-Iod-2-[(*S*)-1-(methoxymethoxy)ethyl]-3-methyl-4-[(*triisopropylsilyl*)oxy]chroman-6-carbonsäure (**180**)



In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde Aldehyd **179** (30 mg, 0.05 mmol) in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und im Ölbad auf 40 °C erwärmt. *m*CPBS (77 %ig, 30 mg, 0.13 mmol) wurde in drei Portionen im Abstand von zwei Stunden zugegeben und das Reaktionsgemisch für zwölf Stunden bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit 5 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Eisbad gekühlt und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte das unerwünschte Nebenprodukt **180** (10 mg, 0.02 mmol, 34 %) als farbloses Öl, sowie Edukt **179** (16 mg, 0.03 mmol, 53 %).

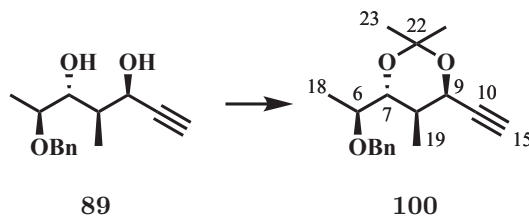
$R_f = 0.14$  (PE/EtOAc = 5:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 8.41$  (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-13), 8.11 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-11), 4.77 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.74 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.66 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-9), 4.10-4.19 (2H, m, H-6, H-7), 3.42 (3H, s, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 2.19-2.24 (1H, m, H-8), 1.35 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.21-1.31 (3H, m, TIPS), 1.10-1.14 (21H, m, H-19, TIPS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 170.2$  (s, C-20), 156.9 (s, C-15), 140.7 (d, C-13), 131.5 (d, C-11), 126.2 (s, C-10), 122.9 (s, C-12), 96.1 (t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 84.6 (s, C-14), 84.0 (d, C-7), 74.2 (d, C-6), 71.5 (d, C-9), 55.7 (q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 36.7 (d, C-8), 18.4 (3C, q, TIPS), 18.3 (3C, q, TIPS), 16.4 (q, C-18), 15.8 (q, C-19), 13.5 (3C, d, TIPS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>IO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 601.1458, gef. 601.1460.

(4*R*,5*R*,6*R*)-4-[(*S*)-1-(Benzyloxy)ethyl]-6-ethynyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan (**100**)



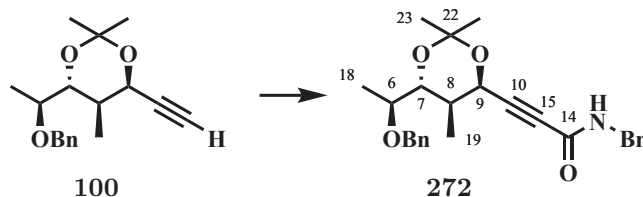
In einem 50 mL Rundkolben wurde Alkindiol **89** (690 mg, 2.78 mmol) in 15 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Nach Zugabe von Camphersulfonsäure (6.45 mg, 0.28 mmol) wurde für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet und drei Mal mit 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Acetonid **100** (792 mg, 2.75 mmol, 98 %) als gelbes Öl.

$R_f = 0.17$  (PE/EtOAc = 20:1);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.27$ -7.38 (5H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.65 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.66 (1H, dd,  $J = 5.0, 2.4$  Hz, H-9), 4.55 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.50-3.62 (2H, m, H-6, H-7), 2.51 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-15), 1.87-2.07 (1H, m, H-8), 1.48 (3H, s, H-23), 1.39 (3H, s, H-23), 1.22 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-18), 1.07 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von T. Baikstis angegebenen Daten überein.<sup>32</sup>

*N*-Benzyl-3-[(4*R*,5*R*,6*R*)-6-[(*S*)-1-(benzyloxy)ethyl]-2,2,5-trimethyl-1,3dioxan-4-yl]propiolamid (**272**)



In einem 100 mL Schlenkkolben wurde Acetonid **100** (668 mg, 2.31 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 25 mL abs. THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 1 mL) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion für 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von Isocyanat **273** (420 mg, 3.01 mmol, in 5 ml THF) wurde für weitere 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 10:1→2:1) lieferte das Amid **272** (907 mg, 2.15 mmol, 93 %) als gelbes Öl.

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

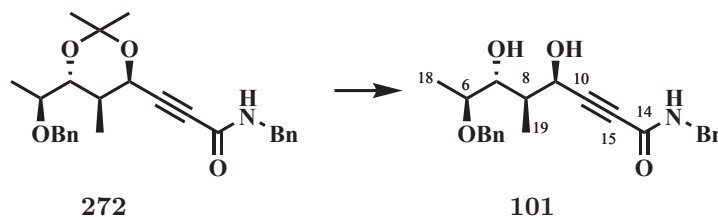
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -15.5^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.25\text{--}7.41$  (10H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.05–6.18 (1H, m,  $-\text{NH}$ ), 4.74 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, H-9), 4.63 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.53 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.41–4.54 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.48–3.59 (2H, m, H-6, H-7), 1.98–2.10 (1H, m, H-8), 1.44 (3H, s, H-23), 1.37 (3H, s, H-23), 1.21 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz, H-18), 1.09 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 152.5$  (s, C-14), 138.6 (s,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 137.2 (s,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 129.0 (2C, d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.5 (2C, d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.1 (2C, d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.0 (d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.8 (2C, d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.7 (d,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 101.3 (s, C-22), 83.3 (s, C-15), 81.5 (s, C-10), 76.3 (d, C-6), 75.9 (d, C-7), 71.3 (t,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.0 (d, C-9), 44.1 (t,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 36.3 (d, C-8), 26.7 (q, C-23), 23.3 (q, C-23), 15.6 (q, C-18), 14.3 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 444.2151, gef. 444.2150.

(4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-*N*-Benzyl-7-(benzyloxy)-4,6-dihydroxy-5-methyloct-2-ynamid (**101**)



Zu einer Lösung von Amid **272** (907 mg, 2.15 mmol) in 22 mL MeOH/Wasser (20:1) wurde DOWEX<sup>®</sup>50WX8 (1 g) zugegeben und die Reaktion für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 5:1→1:1) lieferte das Amid **101** (688 mg, 1.81 mmol, 84 %) als farblosen, kristallinen Schaum.

$R_f = 0.25$  (PE/EtOAc = 1:1);

$[\alpha]^{22}_D = -7.9^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

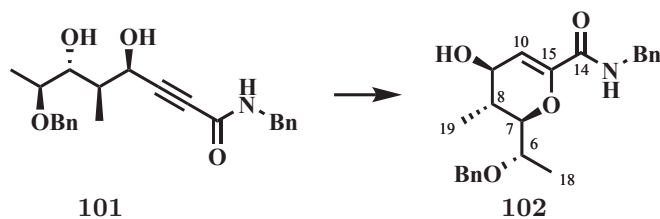
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 7.16 ppm)  $\delta_H = 6.98$ -7.25 (10H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 6.01-6.09 (1H, m, -NH), 4.88 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, -OH), 4.73 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.8$  Hz, H-9), 4.26 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.21 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.17 (2H, dd,  $J = 6.1, 1.5$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.09-4.14 (1H, m, H-7), 3.31 (1H, dq,  $J = 6.3, 3.2$  Hz, H-6), 3.25 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, -OH), 1.82-1.91 (1H, m, H-8), 1.01 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 0.74 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-19) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 128.1 ppm)  $\delta_C = 153.3$  (s, C-14), 138.9 (s, -CH<sub>2</sub>Ph), 138.3 (s, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.8 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.7 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.2 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.0 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.8 (d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.6 (d, -CH<sub>2</sub>Ph) 86.4 (s, C-15), 80.5 (s, C-10), 75.7 (d, C-6), 74.9 (d, C-7), 70.6 (t, -CH<sub>2</sub>Ph), 66.0 (d, C-9), 43.8 (t, -CH<sub>2</sub>Ph), 40.2 (d, C-8), 12.8 (q, C-18), 12.1 (q, C-19) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 404.1838, gef. 404.1836.



(2*R*,3*R*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-[(*S*)-1-(benzyloxy)ethyl]-4-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxamid (**102**)



In einem 5 mL Schlenkkolben wurde im Dunkeln unter Inertgas-Bedingungen AuPPh<sub>3</sub>Cl (130 mg, 0.26 mmol) und AgSbF<sub>6</sub> (71 mg, 0.26 mmol) in 1 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert und für 15 Minuten gerührt. In einem weiteren 10 mL Schlenkkolben wurde Amid **101** (400 mg, 1.31 mmol) in 4 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und die Gold(I)-Lösung tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Lösung aus NaHCO<sub>3</sub> und Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 2:1) lieferte das Dihydropyran **102** (200 mg, 0.66 mmol, 50 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$  (PE/EtOAc = 2:1);

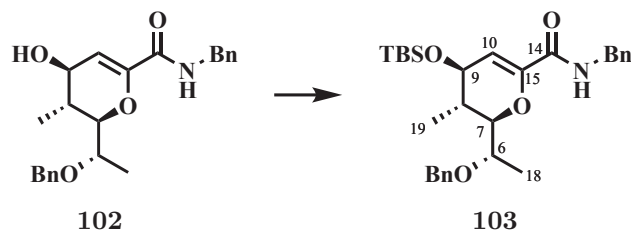
$[\alpha]^{22}_D = -48.8^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 7.16 ppm)  $\delta_H = 7.69$  (1H, s, -OH), 6.95-7.29 (10H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 5.09 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-10), 4.81-4.89 (1H, m, -NH), 4.72 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, H-9), 4.36 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.27 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.11-4.22 (2H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 3.69 (1H, dd,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, H-7), 3.46 (1H, dq,  $J = 6.3, 4.7$  Hz, H-6), 2.39-2.56 (1H, m, H-8), 1.11 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.03 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-19) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 128.1 ppm)  $\delta_C = 176.5$  (s, C-14), 168.9 (s, C-15), 139.2 (s, -CH<sub>2</sub>Ph), 139.1 (s, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.7 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.6 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.0 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.9 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.8 (d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.4 (d, -CH<sub>2</sub>Ph), 93.2 (d, C-10), 90.1 (d, C-7), 78.7 (d, C-9), 76.0 (d, C-6), 71.3 (t, -CH<sub>2</sub>Ph), 43.5 (t, -CH<sub>2</sub>Ph), 42.8 (d, C-8), 15.9 (q, C-18), 15.6 (q, C-19) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 404.1838, gef. 404.1841.

(2*R*,3*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-[(*S*)-1-(benzyloxy)ethyl]-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxamid (**103**)



In einem 5 mL Schlenkkolben wurde Amid **102** (200 mg, 0.53 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 1 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 2,6-Lutidin (133 μL, 1.15 mmol) und TBSOTf (181 μL, 0.79 mmol) wurde die Reaktion bei Raumtemperatur für zwei Tage gerührt und anschließend, unter Kühlung im Eisbad, durch Zugabe einer wässrigen gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte Amid **103** (208 mg, 0.42 mmol, 79 %) als farbloses Öl.

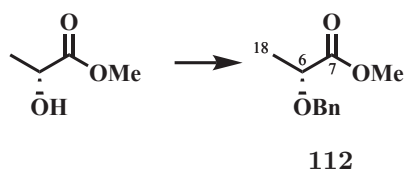
$R_f = 0.57$  (PE/EtOAc = 2:1);

$[\alpha]^{22}_D = -30.0^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>3</sub>Cl);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H = 7.16 ppm)  $\delta_H = 6.97$ -7.42 (10H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 5.65 (1H, s, H-10), 5.15 (1H, s, H-9), 4.62 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz, -NH), 4.55 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.44 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.33 (1H, dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.19 (1H, dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.10 (1H, dq,  $J = 9.0, 6.0$  Hz, H-6), 3.81 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-7), 2.65-2.73 (1H, m, H-8), 1.37 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-18), 1.02 (9H, s, TBS), 0.81 (3H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-19), 0.41 (3H, s, TBS), 0.39 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 128.1 ppm)  $\delta_C = 172.8$  (s, C-14), 165.6 (s, C-15), 140.0 (s, -CH<sub>2</sub>Ph), 139.4 (s, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.6 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.6 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.0 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.7 (d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.7 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.2 (d, -CH<sub>2</sub>Ph), 95.1 (d, C-9), 92.3 (d, C-7), 77.0 (d, C-6), 76.4 (d, C-10), 70.9 (t, -CH<sub>2</sub>Ph), 43.2 (t, -CH<sub>2</sub>Ph), 42.6 (d, C-8), 26.3 (3C, q, TBS), 18.5 (s, TBS), 17.6 (q, C-18), 17.0 (q, C-19), -4.1 (q, TBS), -4.9 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 518.2703, gef. 518.2702.

Methyl-(*R*)-2-(benzyloxy)propanoat (**112**)

In einem 100 mL Rundkolben wurden unter Kühlung im Eisbad, nacheinander *R*-Milchsäuremethylester (3.4 g, 33 mmol), Benzyltrichloracetimidat (9.9 g, 39 mmol) und TfOH (390 mg, 2.6 mmol) in 50 mL Cyclohexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) gelöst für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 mL einer gesättigten wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) wurde das Produkt **112** (5.7 g, 28 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

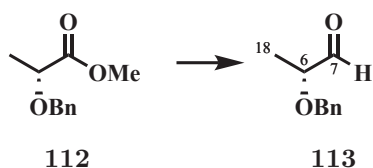
$R_f = 0.27$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{25}_D = +70.7^\circ$  ( $c$  10.0, CHCl<sub>3</sub>; Lit. =  $+78.5^\circ$ ,  $c$  3.65, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.20$ -7.49 (5H, m, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.76 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz, H-6), 3.82 (3H, s, -OMe), 1.48 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-18) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>139</sup>

<sup>139</sup>S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355–6366.

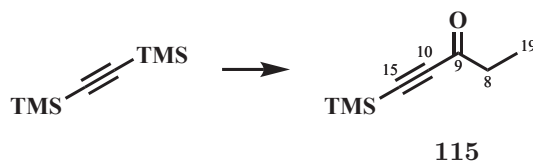
**(R)-2-(Benzyloxy)propanal (113)**

Milchsäureester **112** (5.17 g, 26.6 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 50 mL Toluol gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von DIBALH (1M in Hexan, 50 mL) wurde die Reaktion für 90 Minuten gerührt und durch Zugabe von je 10 mL MeOH und EtOAc beendet. Die Reaktion wurde in 250 mL Hexan aufgenommen und zwei Mal mit 250 mL HCl (1M) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt (4.27 g, 26.1 mmol, 98%) wurde nicht weiter gereinigt und fiel als gelbes Öl an.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.0^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CHCl}_3$ ; Lit. =  $+34.9^\circ$ ,  $c$  8.7,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 9.72$  (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-7), 7.12-7.48 (5H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.54-4.80 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.96 (1H, dq,  $J = 6.9, 1.8$  Hz, H-6), 1.38 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-18) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den von S.M. Bauer in der Literatur angegebenen Daten überein.

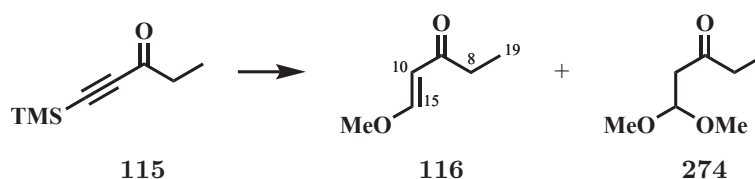
1-(Trimethylsilyl)pent-1-yn-3-on (**115**)

In einem Zweihalskolben wurde Bis(trimethylsilyl)acetylen (50 g, 294 mmol) in 660 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von Propionylchlorid (23 mL, 264 mmol) wurde zu der Lösung portionsweise  $\text{AlCl}_3$  (43 g, 324 mmol) zugegeben und darauf geachtet, dass die Temperatur im Kolben  $10^\circ\text{C}$  nicht überschreitet. Nach Zugabe des  $\text{AlCl}_3$  wurde das Eisbad entfernt und die Lösung für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Überführen in 700 mL einer eiskalten 10 %igen  $\text{HCl}$ -Lösung beendet. Nach zehnmütigem Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Produkt **115** (41 g, 290 mmol, 91 %) fiel als braunes Öl an und wurde ohne weitere Aufarbeitung in der Folgereaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 2.58$  (2H, q,  $J = 7.3$  Hz, H-8), 1.14 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-19), 0.24 (9H, s, TMS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>140</sup>

<sup>140</sup>S. E. Denmark, S. M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12432–12440.

**(E)-1-Methoxypent-1-en-3-on (116)**

In einem 500 mL Rundkolben wurde Alkin **275** (41 g, 266 mmol) bei Raumtemperatur in 215 mL MeOH gelöst. Nach portionsweiser Zugabe von DABCO (60 g, 532 mmol) wurde die Reaktion für 20 Minuten gerührt und das Lösemittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 200 mL EtOAc aufgenommen und mit einer wässrigen gesättigten NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt **116** wurde unter Vakuum-Destillation über eine 15 cm Vigreux-Kolonne gereinigt und fiel als gelbes Öl an (17.8 g, 156 mmol, 59%). Laut  $^1\text{H-NMR}$ - und GCMS-Analyse enthielt das Produkt eine 10 %ige Verunreinigung mit Dimethoxyacetal **274** die nach erneuter Vakuum-Destillation über eine 15 cm Vigreux-Kolonne nicht abgetrennt werden konnte.

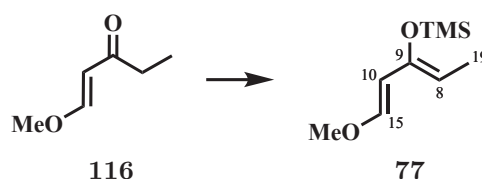
**Sdp.** = 95.0 °C bei 36 mBar (Lit. 92-93 °C bei 30 mmHg);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.60$  (1H, d,  $J = 12.8$  Hz, H-15), 5.59 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz, H-10), 3.69 (3H, s, -OMe), 2.47 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz, H-8), 1.10 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 200.4$  (s, C-9), 162.4 (d, C-15), 105.3 (d, C-10), 57.5 (q, -OMe), 34.4 (t, C-8), 8.6 (q, C-19) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>141</sup>

<sup>141</sup>T. Harayama, H. Cho, Y. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1978**, *26*, 1201–1214; L.-H. Li, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637–1640.

**{[(1*E*,3*Z*)-1-Methoxypenta-1,3-dien-3-yl]oxy}trimethylsilan (**77**)**

In einem 250 mL Zweihalskolben wurde  $\text{ZnCl}_2$  (5.68 g, 31.8 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 50 mL  $\text{Et}_3\text{N}$  suspendiert und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Keton **116** (15.86 g, 139 mmol in 50 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ ) wurde die Reaktion für zehn Minuten gerührt und dann  $\text{TMSCl}$  (30 g, 278 mmol) zugegeben. Nach fünfstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension über Kieselgur und dann über trockenes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  filtriert, um nach Vakuum-Destillation (Vigreux-Kolonnen 15 cm) das Danishefsky-Dien **77** (20 g, 108 mmol, 77 %,  $E/Z = 1:4$ <sup>142</sup>) als farbloses Öl zu erhalten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Destillats enthielt die selben Verunreinigungen wie die in der Literatur angegebenen Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.<sup>143</sup>

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 6.64$  (1H, d,  $J = 12.5$  Hz, H-15), 5.35 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz, H-10), 4.62-4.69 (1H, m, H-8), 3.59 (3H, s, -OMe), 1.53-1.63 (3H, m, H-19), 0.13-0.32 (9H, m, TMS) ppm.

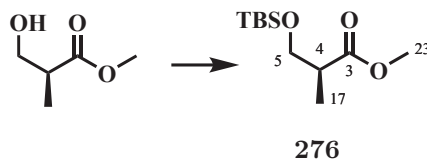
Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.

<sup>142</sup>Laut Integration der Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

<sup>143</sup>M. E. Green, *Doctoral Dissertation*, University of Pittsburgh, **2008**.

### 7.2.2 Verbindungen des Ostfragments

#### Methyl-(*S*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methylpropanoat (276)



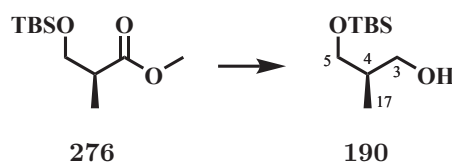
In einem 250 mL Rundkolben wurden TBSCl (18.99 g, 126 mmol) und Imidazol (8.57 g, 126 mmol) in 85 mL DMF gelöst. *R*-Roche-Ester (10 g, 84.7 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit 200 mL H<sub>2</sub>O:Et<sub>2</sub>O (1:1) versetzt und die Phasen im Anschluss getrennt. Die wässrige Phase wurde fünf Mal mit je 50 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden drei Mal mit 100 mL Wasser und ein Mal mit 100 mL einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 20:1) lieferte das Produkt (19.65 g, 84.7 mmol, quant.) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm) δ<sub>H</sub> = 3.77 (1H, dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, H-5), 3.67 (3H, s, H-23), 3.64 (1H, dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, H-5), 2.59-2.69 (1H, m, H-4), 1.13 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H-17), 0.86 (9H, s, TBS), 0.01-0.04 (6H, m, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>144</sup>

<sup>144</sup>M. G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5568–5574.



**(R)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methylpropan-1-ol (190)**

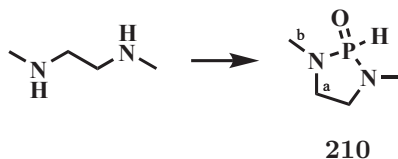
In einem 1 L Zweihals-Kolben wurde der silylierte Rocheester **276** (19.65 g, 84.7 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 400 mL trockenem THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von BH<sub>3</sub> (1M in THF, 112 mL) über einen Zeitraum von 30 Minuten, wurde die Lösung für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde erneut im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von 5 mL Triethylamin in 20 mL MeOH beendet. Nach 30 minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 200 mL Et<sub>2</sub>O gelöst. Die Lösung wurde mit 200 mL Wasser gewaschen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (16.4 g, 80.5 mmol, 95 %) war ausgehend vom <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von ausreichender Reinheit für die weitere Verwendung und wurde daher nicht weiter gereinigt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +9.3^\circ$  ( $c$  10.0, CHCl<sub>3</sub>; Lit. =  $+9.44^\circ$   $c$  1.97, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}} = 3.69\text{--}3.83$  (1H, m, H-5), 3.49–3.68 (3H, m, H-3, H-5), 2.60 (1H, bs, -OH), 1.85–2.04 (1H, m, H-4), 0.91 – 0.88 (9H, m, TBS), 0.83 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-17), 0.05–0.08 (6H, m, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>145</sup>

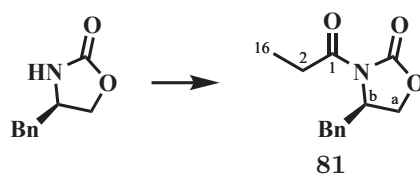
<sup>145</sup>T. K. Jones, R. A. Reamer, R. Desmond, S. G. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998–3017.

1,3-Dimethyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid (**210**)

In einem 250 mL Rundkolben wurden Dimethylethylendiamin (2.69 mL, 25 mmol) und Triethylamin (13.9 mL, 100 mmol) in 60 mL Benzol/THF (1:1) gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von Phosphortrichlorid (2.18 mL, 25 mmol) wurde die Suspension für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der erneut im Eisbad gekühlten Suspension, wurde Wasser (0.45 mL, 25 mmol) zugegeben und die Suspension danach für zwölf Stunden bei Raumtemperatur weiter geführt. Das Rohprodukt wurde über  $\text{MgSO}_4$  filtriert und die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde erneut in 10 mL Benzol:THF aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Nach Entfernung des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde Phosphonamid **210** (1.5 g, 11.2 mmol, 44 %) als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 3.23\text{-}3.31$  (2H, m, H-a),  $3.08\text{-}3.18$  (2H, m, H-a),  $2.71$  (3H, s, H-b),  $2.69$  (3H, s, H-b) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>120</sup>

**(R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (81)**

(R)-4-Benzylloxazolidin-2-on (8.89 g, 50 mmol) wurde unter Inertgas-Bedingungen in 50 mL THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zuerst wurde *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 22 mL, 55 mmol) über eine Dauer von 20 Minuten zugegeben, dann Propionylchlorid (5.1 mL, 55 mmol) und die Lösung für drei Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von 50 mL einer gesättigten wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde in 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und zwei Mal mit 100 mL einer gesättigten wässrigen  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 4:1) wurde das Produkt **81** (10.8 g, 46.4 mmol, 93 %) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.1$  (PE/EtOAc = 5:1);

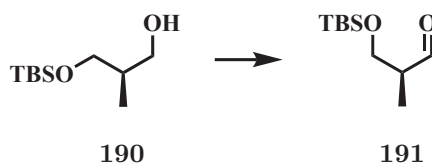
Smp. =  $44^{\circ}\text{C}$ ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -64.0^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Lit. =  $-65.1^{\circ}$   $c$  10.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.23\text{--}7.38$  (5H, m,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.67–4.73 (1H, m, H-b), 4.18–4.25 (2H, m, H-a), 3.33 (1H, dd,  $J = 13.4, 3.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.90–3.07 (2H, m, H-2), 2.80 (1H, dd,  $J = 13.4, 9.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.23 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-16) ppm.

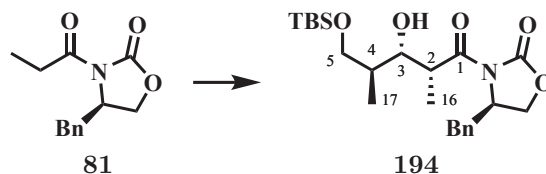
Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>146</sup>

<sup>146</sup>A. D. Fotiadou, A. L. Zografos, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592–4595.

**(S)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methylpropanal (191)**

Alkohol **190** (8.2 g, 40.2 mmol) wurde in 100 mL DMSO gelöst und auf 10 °C gekühlt. Nach Zugabe von Triethylamin (13.1 mL, 94.6 mmol) und Py-SO<sub>3</sub> (13.1 g, 82.0 mmol) wurde die Reaktion drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in 150 mL Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die organische Phase wurde zwei Mal mit 100 mL Wasser und ein Mal mit 100 mL einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. gewaschen, nach Phasentrennung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Der Aldehyd **191** (8.0g, 39.6 mmol, 98 %) wurde sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

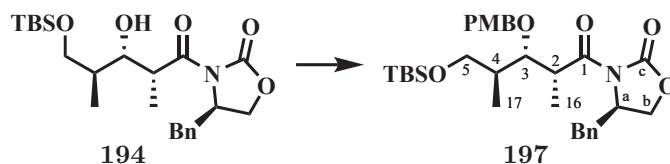
(*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*,4*S*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoyl]oxazolidin-2-on (**194**)



In einem 500 mL Schlenkkolben wurde Verbindung **81** (11.7 g, 47.2 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 125 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von *n*Bu<sub>2</sub>BOTf (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 51.1 mL, 51.1 mmol) und Triethylamin (9.30 mL, 66.9 mmol) wurde die Lösung für zehn Minuten bei -78 °C und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Nach erneuter Kühlung auf -78 °C wurde der frisch hergestellte Aldehyd **191** (8.0 g, 39.6 mmol, in 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tropfenweise zugegeben, die Lösung zunächst für 20 Minuten bei -78 °C und dann bei 0 °C gerührt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion durch Zugabe von 40 mL pH=7-Puffer (Phosphatpuffer), MeOH (112 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig, 120 mL) beendet und bei 0 °C für eine Stunde gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit je 150 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 150 mL einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc = 5:1) lieferte das Produkt **194** in Mischung mit dem Startmaterial **81** als weißen Feststoff (19 g).

$R_f = 0.10$  (PE/EtOAc = 5:1).

(*R*)-4-Benzyl-3-[(2*R*,3*S*,4*S*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentanoyl]oxazolidin-2-on (**197**)



Substrat **194** (6.13 g, verunreinigt mit Verbindung **81**) wurde in 100 mL Toluol gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat (4.66 g, 16.5 mmol) und Sc(OTf)<sub>3</sub> (40 mg, 0.12 mmol) wurde die Reaktion für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck auf ein Zehntel des ursprünglichen Volumens eingengt, über Kieselgur filtriert, und zur säulenchromatographischen Reinigung (PE/EtOAc = 10:1) auf Kieselgel aufgetragen. Das Produkt **197** (6.0 g, 10.8 mmol, 71 %<sup>147</sup>) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.19$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]^{22}_D = -28.1^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

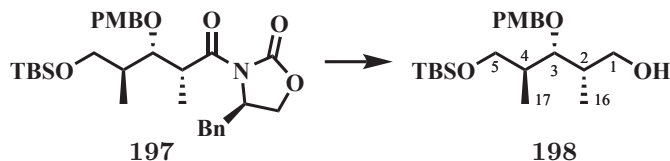
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.19$ -7.41 (7H, m, PMB, -CH<sub>2</sub>Ph), 6.86-6.96 (2H, m, PMB), 4.43-4.54 (3H, m, H-b, PMB), 4.07-4.19 (1H, m, H-a), 3.96-4.05 (1H, m, H-2), 3.78-3.86 (4H, m, H-3, PMB), 3.62-3.73 (2H, m, H-5), 3.33 (1H, dd,  $J = 13.4, 3.1$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 2.78 (1H, dd,  $J = 13.4, 9.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph), 1.79-1.92 (1H, m, H-4), 1.30 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-16), 1.04 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-17), 0.92 (9H, s, TBS), 0.07 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 175.8$  (s, C-1), 159.2 (s, PMB), 152.9 (s, C-c), 135.4 (d, -CH<sub>2</sub>Ph), 130.8 (s, PMB), 130.4 (d, -CH<sub>2</sub>Ph), 129.6 (2C, d, PMB), 129.4 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 128.9 (2C, d, -CH<sub>2</sub>Ph), 127.3 (s, -CH<sub>2</sub>Ph), 113.7 (2C, d, PMB), 80.8 (d, C-3), 74.2 (t, PMB), 66.0 (d, C-a), 64.7 (t, C-5), 55.7 (t, C-b), 55.3 (q, PMB), 40.7 (d, C-2), 39.6 (d, C-4), 37.7 (t, -CH<sub>2</sub>Ph), 26.0 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 14.6 (q, C-16), 11.4 (q, C-17), -5.3 (q, TBS), -5.4 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 578.2911, gef. 578.2910.

<sup>147</sup>Bezogen auf das Keton **81** und darauf, dass ein Drittel des Produktes **194** aus der vorherigen Stufe eingesetzt wurde.

(2*S*,3*R*,4*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentan-1-ol (**198**)



Oxazolidinon **197** (1.07 g, 1.92 mmol) wurde in 10 mL abs. THF gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von MeOH (0.2 mL) und LiBH<sub>4</sub> (4 M in THF, 1.0 mL, 4.0 mmol) wurde die Reaktion bei 0 °C für drei Stunden gerührt und anschließend durch Zugabe von 10 mL einer 10 %igen wässrigen K/Na-Tartrat-Lsg. beendet. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Trennung (PE/EtOAc = 10:1) lieferte Alkohol **198** (550 mg, 1.44 mmol, 75 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.15$  (PE/EtOAc = 5:1);

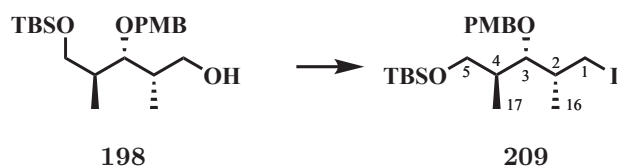
$[\alpha]^{24}_D = -3.4^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.27$ -7.32 (2H, m, PMB), 6.87-6.95 (2H, m, PMB), 4.60 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 4.51 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 3.82 (3H, s, PMB), 3.76 (1H, dd,  $J = 9.7, 5.0$  Hz, H-1), 3.67 (1H, dd,  $J = 9.7, 4.0$  Hz, H-1), 3.55-3.63 (3H, m, H-3, H-5), 1.87-1.97 (2H, m, H-2, H-4), 0.90-0.96 (15H, m, H-16, H-17, TBS), 0.08 (6H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 159.3$  (s, PMB), 131.3 (s, PMB), 129.5 (2C, d, PMB), 113.9 (2C, d, PMB), 80.7 (d, C-3), 74.0 (t, PMB), 66.7 (t, C-5), 66.1 (t, C-1), 55.4 (q, PMB), 38.4 (d, C-2), 37.4 (d, C-4), 26.1 (3C, q, TBS), 18.5 (s, TBS), 14.6 (q, C-16), 10.7 (q, C-17), -5.2 (q, TBS), -5.3 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 405.2437, gef. 405.2439.

*tert*-Butyl{[(2*S*,3*S*,4*R*)-5-iod-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentyl]-oxy}dimethylsilan (**209**)



In einem 50 mL Rundkolben wurden unter Lichtausschluss  $\text{PPh}_3$  (204 mg, 0.78 mmol), Imidazol (88 mg, 1.3 mmol) und Iod (196 mg, 0.78 mmol) in 4 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und unter Kühlung im Eisbad für 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe des Alkohols **198** (100 mg, 0.26 mmol, in 3 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ ) wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden gerührt. Nach Verdünnung mit 20 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten wässrigen Lösung aus  $\text{NaHCO}_3$  und  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1:1) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit 10 mL Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 20:1) lieferte das Produkt **209** (96 mg, 0.19, 75%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.6$  (PE/ $\text{EtOAc}$  = 5:1);

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +24.3^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.22\text{-}7.28$  (2H, m, PMB), 6.85-6.90 (2H, m, PMB), 4.62 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 4.54 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 3.80 (3H, s, PMB), 3.73 (1H, dd,  $J = 9.8, 5.0$  Hz, H-5), 3.63 (1H, dd,  $J = 9.8, 3.5$  Hz, H-5), 3.56 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, H-3), 3.27 (1H, dd,  $J = 9.8, 7.5$  Hz, H-1), 3.21 (1H, dd,  $J = 9.8, 6.6$  Hz, H-1), 1.92-2.01 (1H, m, H-2), 1.77-1.86 (1H, m, H-4), 1.01 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-16), 0.92 (9H, s, TBS), 0.90 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-17), 0.04-0.07 (6H, m, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 159.2$  (s, PMB), 131.4 (s, PMB), 129.2 (2C, d, PMB), 113.9 (2C, d, PMB), 82.1 (d, C-3), 75.0 (t, PMB), 64.8 (t, C-5), 55.4 (q, PMB), 39.1 (d, C-4), 39.0 (d, C-2), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 14.7 (t, C-1), 14.6 (q, C-16), 14.3 (q, C-17), -5.2 (q, TBS), -5.3 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{IO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 515.1454, gef. 515.1455.



**2-{(2*R*,3*S*,4*S*)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentyl}-1,3-dimethyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid (201)**



In einem 10 mL Schlenkkolben wurden Iodid **209** (83 mg, 0.17 mmol) und Phosphonamid **210** (134 mg, 1.0 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 3 mL THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von LiHMDS (1 M in THF, 0.5 mL, 0.5 mmol) wurde die Reaktion für 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dreistündigem Rühren wurde die Lösung auf Kieselgel (EtOAc) aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc  $\rightarrow$  EtOAc/EtOH = 10:1). Das Produkt **201** (47 mg, 0.09 mmol, 55 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.23$  (PE/EtOAc = 10:1);

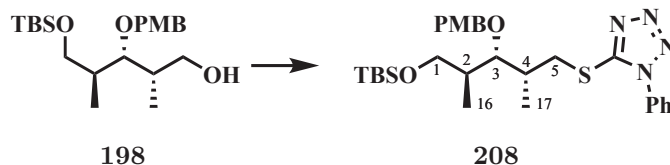
$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -19.0^{\circ}$  ( $c$  25.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.24\text{-}7.26$  (2H, m, PMB), 6.85-6.87 (2H, m, PMB), 4.60 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz, PMB), 4.52 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz, PMB), 3.74-3.82 (4H, m, H-1, PMB), 3.62 (1H, dd,  $J = 9.7, 3.7$  Hz, H-1), 3.53 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, H-3), 3.16-3.23 (2H, m, H-a), 3.03-3.11 (2H, m, H-a), 2.63-2.66 (6H, m, H-b), 1.91-2.04 (2H, m, H-4, H-5), 1.73-1.86 (2H, m, H-2, H-5), 0.99 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-17), 0.86-0.94 (12H, m, H-16, TBS), 0.00-0.07 (6H, m, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 159.2$  (s, PMB), 131.4 (s, PMB), 129.2 (2C, d, PMB), 113.9 (2C, d, PMB), 84.0 (d, C-3), 74.7 (t, PMB), 65.0 (t, C-1), 55.4 (q, PMB), 48.5 (t, C-a) 48.3 (t, C-a), 38.8 (d, C-2), 32.5 (t, C-5), 32.3 (q, C-b), 32.2 (q, C-b), 30.7 (d, C-4), 26.1 (3C, q, TBS), 18.5 (s, TBS), 15.0 (q, C-16), 14.8 (q, C-17), -5.2 (q, TBS), -5.3 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{PSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 521.2940, gef. 521.2943.

5-[[*(2R,3S,4S)*-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentyl]thio]-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**208**)



In einem 25 mL Rundkolben wurde Alkohol **198** (100 mg, 0.26 mmol) in 5 mL THF gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von PPh<sub>3</sub> (102 mg, 0.4 mmol), 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (93 mg, 0.52 mmol) und DIAD (0.1 mL, 0.47 mmol) wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und für zwölf Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit 20 mL einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit je 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O = 40:1 → 20:1 → 10:1 → 5:1) lieferte den Thioether **208** (140 mg, 0.26 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0:32$  (PE/Et<sub>2</sub>O = 5:1);

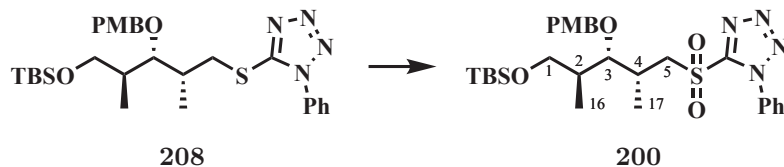
$[\alpha]^{24}_D = +42.3^\circ$  ( $c$  10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.51$ -7.61 (5H, m, Ph), 7.21-7.28 (2H, m, PMB), 6.82-6.88 (2H, m, PMB), 4.61 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 4.46 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 3.75-3.81 (4H, m, H-1, PMB), 3.62 (1H, dd,  $J = 9.7, 3.4$  Hz, H-1), 3.56 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz, H-3), 3.44 (1H, dd,  $J = 13.0, 7.8$  Hz, H-5), 3.36 (1H, dd,  $J = 13.0, 7.4$  Hz, H-5), 2.16-2.24 (1H, m, H-4), 1.79-1.88 (1H, m, H-2), 1.04 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-17), 0.84-0.92 (12H, m, H-16, TBS), 0.05 (3H, s, TBS), 0.04 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 159.3$  (s, PMB), 154.7 (s, Tetrazol), 133.9 (s, Ph), 131.2 (s, PMB), 130.2 (d, Ph), 129.9 (2C, d, Ph), 129.4 (2C, d, PMB), 124.0 (2C, d, Ph), 114.0 (2C, d, PMB), 81.2 (d, C-3), 74.5 (t, PMB), 64.8 (t, C-1), 55.4 (q, PMB), 38.8 (d, C-2), 38.7 (t, C-5), 35.2 (d, C-4), 26.1 (3C, q, TBS), 18.5 (s, TBS), 14.6 (q, C-16), 13.1 (q, C-17), -5.2 (q, TBS), -5.3 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi [M+Na]<sup>+</sup>: 565.2645, gef. 565.2642.

5-[[*(2R,3S,4S)*-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylpentyl]sulfonyl]-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**200**)



Thioether **208** (140 mg, 0.26 mmol) wurde in 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit *m*CPBS (288 mg, 1.3 mmol, in drei Portionen) versetzt. Die Reaktion wurde für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10 mL einer gesättigten wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei mal mit je 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Produkt **200** (136 mg, 0.23 mmol, 91 %) wurde nicht weiter gereinigt.

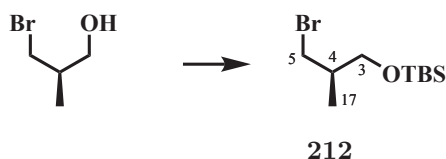
$R_f = 0.17$  (PE/EtOAc = 10:1);

$[\alpha]^{24}_D = +49.8^\circ$  ( $c$  32.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_H = 7.58$ -7.73 (5H, m, Ph), 7.23-7.31 (2H, m, PMB), 6.88-6.91 (2H, m, PMB), 4.67 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 4.48 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, PMB), 3.83 (3H, s, PMB), 3.56-3.82 (5H, m, H-1, H-3, H-5), 2.57-2.65 (1H, m, H-4), 1.79-1.91 (1H, m, H-2), 1.15 (3H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-17), 0.92-0.96 (12H, m, H-16, TBS), 0.08 (3H, s, TBS), 0.08 (3H, s, TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 77.16 ppm)  $\delta_C = 159.5$  (s, PMB), 154.1 (s, Tetrazol), 133.2 (s, Ph), 131.6 (s, PMB), 130.1 (d, Ph), 129.8 (2C, d, Ph), 129.6 (2C, d, PMB), 125.3 (2C, d, Ph), 114.1 (2C, d, PMB), 82.0 (d, C-3), 74.3 (t, PMB), 64.6 (t, C-1), 60.5 (t, C-5), 55.4 (q, PMB), 38.6 (d, C-2), 30.5 (d, C-4), 26.1 (3C, q, TBS), 18.5 (s, TBS), 14.7 (q, C-16), 13.6 (q, C-17), -5.2 (q, TBS), -5.3 (q, TBS) ppm;

HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>5</sub>SSi [M+Na]<sup>+</sup>: 597.2543, gef. 597.2542.

**(R)-(3-Bromo-2-methylpropoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (212)**

Zu einer Lösung von Alkohol (5 g, 33 mmol) in 140 mL DMF wurde Imidazol (5.6 g, 83 mmol) und TBS-Cl (6.15 g, 41 mmol) zugegeben und die Reaktion für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 mL einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. wurde die Reaktion mit 100 mL Pentan verdünnt und in 300 mL Wasser aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit je 50 mL Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt (7.92 g, 30 mmol, 90 %) fiel als farbloses Öl an und wurde nicht weiter gereinigt.

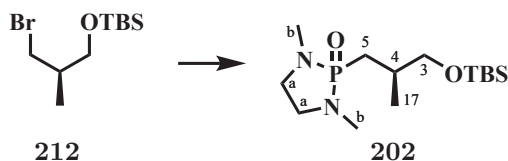
$R_f = 0.6$  (PE/EtOAc = 20:1);

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -10.9^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 3.40\text{--}3.63$  (4H, m, H-3, H-5), 1.92–2.06 (1H, m, H-4), 0.99 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-17), 0.89 (9H, s, TBS), 0.50–0.65 (6H, m, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>148</sup>

<sup>148</sup>J. U. Wallace, S. H. Chen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, *45*, 4494–4499.

**(R)-2-(3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methylpropyl)-1,3-dimethyl-1,3,2-diazaphospholidin-2-oxid (202)**

In einem dicht verschließbaren Reaktionsgefäß wurde Bromid **212** (2.59 g, 9.73 mmol) in 25 mL Aceton gelöst. Nach Zugabe von NaI (4.35 g, 29 mmol) wurde die Lösung für zwölf Stunden bei 65 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 mL Et<sub>2</sub>O/Hexan (1:1) verdünnt und in 50 mL Wasser gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase zwei Mal mit je 50 mL einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Iodid (3.11 g) fiel als gelbes Öl an und wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Das Iodid (1.53 g, 4.86 mmol) wurde mit Phosphonamid **210** (1.5 g, 11.2 mmol) unter Inertgas-Bedingungen in 50 mL THF/DMF (1:1) gelöst und im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von NaH (60 %ige Suspension in Parafin, 388 mg, 9.72 mmol) wurde die Suspension für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend durch tropfenweise Zugabe von 50 mL einer gesättigten wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit je 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen ein Mal mit 50 mL einer gesättigten wässrigen NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt (1.46 g, 4.56 mmol, 94 %) fiel als gelbes Öl an und war ausgehend von <sup>1</sup>H-NMR-Daten von ausreichender Reinheit.

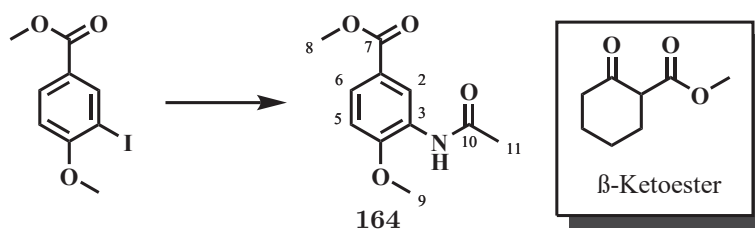
$[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -3.0^{\circ}$  (*c* 10.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Lit.:  $-6.3^{\circ}$  *c* 3.6, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm)  $\delta_{\text{H}} = 3.46$  (1H, dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, H-3), 3.36 (1H, dd, *J* = 9.7, 6.6 Hz, H-3), 3.17-3.26 (2H, m, H-a), 3.07-3.13 (2H, m, H-a), 2.66-2.70 (6H, m, H-b), 2.10-2.19 (1H, m, H-5), 1.75-1.84 (1H, m, H-5), 1.48-1.53 (1H, m, H-4), 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-17), 0.90-0.92 (9H, m, TBS), 0.05-0.06 (6H, m, TBS) ppm.

Die erhaltenen Werte stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>149</sup>

<sup>149</sup>S. Hanessian, T. Focken, X. Mi, R. Oza, B. Chen, D. Ritson, R. Beaudegnies, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5601–5618.

## 7.2.3 Testreaktionen

Methyl-3-acetamid-4-methoxybenzoat (**164**)

In einem 5 mL Rundkolben, wurden CuI (2.4 mg, 12.8  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (43.7 mg, 134.4  $\mu\text{mol}$ ) und  $\beta$ -Ketoester (4.4 mg, 25.6  $\mu\text{mol}$ ) vorgelegt. Der Kolben wurde evakuiert und mit Inertgas gespült, diese Prozedur wurde drei Mal wiederholt. Die Feststoffe wurden in 0.5 mL trockenem, entgastem DMSO suspendiert und die Suspension auf 70 °C erwärmt. Essigsäureamid (4.6 mg, 76.8  $\mu\text{mol}$ ) und Benzoesäuremethylester (18.6 mg, 64  $\mu\text{mol}$ ), gelöst in 0.5 mL abs. entgastem DMSO, wurden tropfenweise zugegeben und die Reaktion für einen Tag bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Suspension über Kieselgur filtriert und der Filterkuchen mit 5 mL Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wurde drei Mal mit je 3 mL Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Filtration, unter vermindertem Druck eingengt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte das Acetamid **164** (10 mg, 44.8  $\mu\text{mol}$ , 70 %) als weißes Pulver.

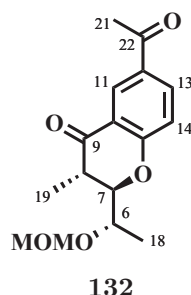
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.98$  (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, H-2), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, H-6), 7.70 (1H, bs,  $-\text{NH}-$ ), 6.90 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-5), 3.94 (3H, s, H-9), 3.88 (3H, s, H-11), 2.20 (3H, s, H-8) ppm;

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 168.3$  (s, C-7), 167.0 (s, C-10), 151.3 (s, C-4), 127.5 (s, C-3), 126.3 (d, C-6), 123.3 (s, C-1), 121.1 (d, C-2), 109.5 (d, C-5), 56.1 (q, C-9), 52.1 (q, C-11), 25.0 (q, C-8) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 246.0742, gef. 246.0741.

## 8 Weitere analytische Daten

### Chromanon (132)



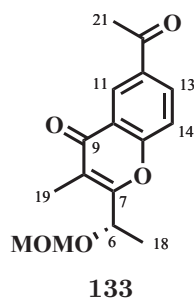
Gelbes Öl

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

$[\alpha]^{25}_D = -90.5^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.43$  (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-11), 8.12 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, H-13), 7.08 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-14), 4.68 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.60 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.32 (1H, dd,  $J = 8.4, 3.5$  Hz, H-7), 4.01 (1H, dq,  $J = 6.5, 3.5$  Hz, H-6), 3.30 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.79-2.89 (1H, m, H-8), 2.58 (3H, s, H-21), 1.32 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.30 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 196.4$  (s, C-9), 193.7 (s, C-22), 163.9 (s, C-15), 135.3 (d, C-13), 130.9 (s, C-12), 128.7 (d, C-11), 119.3 (s, C-10), 118.6 (d, C-14), 95.3 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 85.1 (d, C-6), 72.5 (d, C-7), 55.8 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 41.6 (d, C-8), 26.5 (q, C-21), 15.1 (q, C-18), 12.2 (q, C-19) ppm.

$\alpha$ - $\beta$ -ungesättigtes Chromanon (133)

Gelbes Öl

$R_f = 0.17$  (PE/EtOAc = 2:1);

$[\alpha]^{25}_D = -84.9^\circ$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

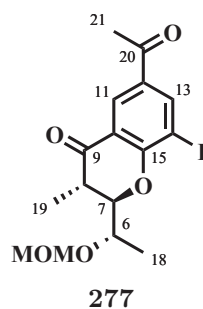
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.75$  (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-11), 8.28 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, H-13), 7.54 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-14), 5.02 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, H-6), 4.67 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.63 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.35 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.69 (3H, s, H-21), 2.15 (3H, s, H-19), 1.59 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-18) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 196.7$  (s, C-20), 178.2 (s, C-9), 162.5 (s, C-15), 158.6 (s, C-7), 133.7 (s, C-12), 132.6 (d, C-11), 127.6 (d, C-13), 122.0 (s, C-10), 118.9 (d, C-14), 118.2 (s, C-8), 95.1 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 69.1 (d, C-6), 55.8 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 26.8 (q, C-21), 18.7 (q, C-18), 9.2 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 291.1232, gef. 291.1231.



## Iodiertes Chromanon (277)



Gelbes Öl

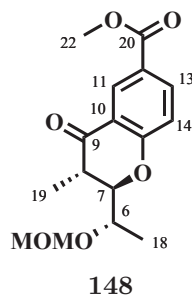
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -3.3^{\circ}$  ( $c$  6.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.59$  (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-13), 8.40 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-11), 4.66 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.56 (1H, dd,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.41 (1H, dd,  $J = 6.4, 4.8$  Hz, H-7), 4.03 (1H, dq,  $J = 6.4, 4.8$  Hz, H-6), 3.29 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.92-3.00 (1H, m, H-8), 2.58 (3H, s, H-21), 1.31-1.38 (6H, m, H-18, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 195.2$  (s, C-9), 193.4 (s, C-20), 162.0 (s, C-15), 144.6 (d, C-13), 132.1 (d, C-11), 128.5 (s, C-12), 119.5 (s, C-10), 95.3 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 86.4 (d, C-7), 86.3 (s, C-14), 72.8 (d, C-6), 55.9 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 40.9 (d, C-8), 26.5 (q, C-21), 16.3 (q, C-18), 13.5 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{IO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 441.0175, gef. 441.0174.

## Chromanon (148)



Gelbes Öl

$R_f = 0.15$  (PE/EtOAc = 5:1);

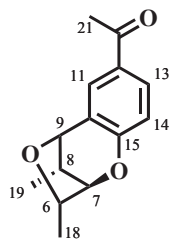
$[\alpha]^{22}_D = -46.1^\circ$  ( $c$  5.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.56$  (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-11), 8.13 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, H-13), 7.07 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-14), 4.69 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.61 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.32 (1H, dd,  $J = 8.6, 3.8$  Hz, H-7), 4.02 (1H, dq,  $J = 6.5, 3.8$  Hz, H-6), 3.90 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.31 (3H, s, H-22), 2.83 (1H, dq,  $J = 8.6, 7.1$  Hz, H-8), 1.33 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.30 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 193.6$  (s, C-9), 166.2 (s, C-20), 163.7 (s, C-15), 136.7 (d, C-13), 129.7 (d, C-11), 123.6 (d, C-14), 119.7 (s, C-12), 118.2 (s, C-10), 95.3 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 85.0 (d, C-7), 72.5 (d, C-6), 55.7 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 52.3 (q, C-22), 41.7 (d, C-8), 15.0 (q, C-18), 12.0 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 331.1158, gef. 331.1154.

## Trizyklisches Nebenprodukt (159)



159

Farbloses Öl.

$R_f = 0.42$  (PE/EtOAc = 2:1);

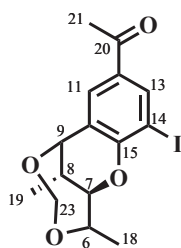
$[\alpha]^{24}_D = -12.7^\circ$  ( $c$  3.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.86$  (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, H-13), 7.70 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-11), 6.83 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-14), 4.66 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz, H-9), 4.39 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, H-6), 4.30 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-7), 2.53 (3H, s, H-21), 2.42-2.50 (1H, m, H-8), 1.22 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-18), 1.00 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 196.6$  (s, C-20), 157.6 (s, C-15), 131.0 (d, C-13), 130.4 (s, C-12), 129.6 (d, C-11), 123.8 (s, C-10), 115.7 (d, C-14), 84.4 (d, C-7), 82.0 (d, C-6), 78.3 (d, C-9), 32.8 (d, C-8), 26.3 (q, C-21), 19.7 (q, C-18), 8.9 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 255.0997, gef. 255.0996.

## Acetal (169)



169

Farbloses Öl.

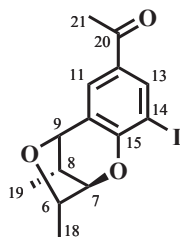
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -0.7^{\circ}$  ( $c$  10.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.39$  (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-13), 7.90 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-11), 4.87 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-23), 4.57 (1H, bs, H-9), 4.26-4.38 (2H, m, H-7, H-23), 3.87 (1H, dq,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, H-6), 2.85-2.94 (1H, m, H-8), 2.55 (3H, s, H-21), 1.39 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-18), 1.04 (3H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 195.4$  (s, C-20), 156.2 (s, C-15), 140.5 (d, C-13), 133.0 (d, C-11), 132.4 (s, C-12), 118.7 (s, C-10), 91.5 (t, C-23), 87.4 (d, C-7), 85.9 (s, C-14), 82.4 (d, C-6), 73.8 (d, C-9), 34.5 (d, C-8), 26.4 (q, C-21), 21.4 (q, C-18), 17.11 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{IO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 411.0069, gef. 411.0069.

## Iodiertes Trizyklisches Nebenprodukt (167)



167

Farbloses Öl.

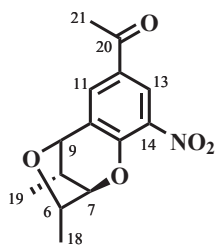
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -2.2^{\circ}$  ( $c$  4.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.29$  (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-13), 7.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-11), 4.63 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz, H-9), 4.48 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-7), 4.41 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, H-6), 2.46-2.55 (4H, m, H-21, H-8), 1.23 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-18), 0.98 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 195.4$  (s, C-20), 156.7 (s, C-15), 140.5 (d, C-11), 132.0 (d, C-13), 129.5 (s, C-12), 124.3 (s, C-10), 85.7 (d, C-7), 83.2 (s, C-14), 82.4 (d, C-6), 78.4 (d, C-9), 32.9 (d, C-8), 26.4 (q, C-21), 19.8 (q, C-18), 8.9 (q, C-19) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{IO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 380.9964, gef. 380.9965.

## Nitro-Chroman (157)



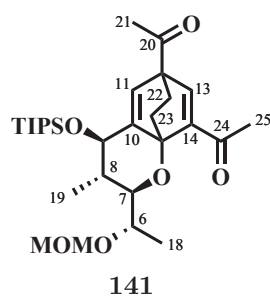
157

Gelber Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.49$  (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-13), 7.92 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-11), 4.76 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, H-9), 4.60 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz, H-7), 4.48 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz, H-6), 2.54-2.66 (4H, m, H-8, H-21), 1.26 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-18), 1.05 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 194.8$  (s, C-20), 151.9 (s, C-15), 133.0 (2C, d, C-11, s, C-14), 129.6 (s, C-10), 127.8 (s, C-12), 127.2 (d, C-13), 86.0 (d, C-7), 82.7 (d, C-6), 78.0 (d, C-9), 32.6 (d, C-8), 26.4 (q, C-21), 19.7 (q, C-18), 8.9 (q, C-19) ppm.

## Hetero-Diels-Alder-Folgeprodukt (141)



Gelbes Öl.

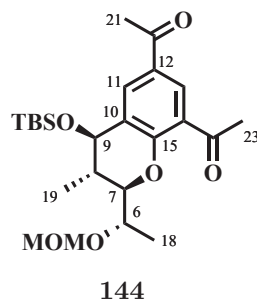
$R_f = 0.1$  (PE/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.35\text{--}7.37$  (1H, m, H-13), 7.05 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz, H-11), 4.57 (2H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.52 (1H, dd,  $J = 9.9, 5.2$  Hz, H-9), 3.87 (1H, dd,  $J = 10.1, 3.6$  Hz, H-7), 3.82 (1H, dq,  $J = 6.5, 3.6$  Hz, H-6), 3.33 (1H, dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, H-23), 3.28 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.66 (1H, ddd,  $J = 10.8, 8.0, 1.0$  Hz, H-22), 2.32–2.38 (4H, m, H-25, H-23), 2.27 (3H, s, H-21), 1.47–1.57 (1H, m, H-8), 1.39–1.47 (1H, m, H-22), 1.08 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.02–1.07 (24H, m, TIPS, H-19) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 197.1$  (s, C-20), 194.4 (s, C-24), 151.2 (s, C-10), 149.5 (d, C-11), 143.9 (d, C-13), 142.3 (s, C-14), 94.8 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 82.6 (s, C-15), 79.6 (d, C-7), 72.3 (d, C-9), 72.2 (d, C-6), 55.3 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 47.1 (t, C-23), 47.0 (s, C-12), 38.0 (d, C-8), 26.0 (q, C-21), 25.5 (q, C-25), 24.1 (t, C-22), 18.3 (q, C-18), 18.2 (q, C-19), 13.2 (3C, d, TIPS), 13.0 (3C, q, TIPS), 12.9 (3C, q, TIPS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 543.3118, gef. 543.3119.

## Hochdruck-Diels-Alder-Nebenprodukt (144)



Farbloses Öl.

$R_f = 0.2$  (PE/EtOAc = 5:1);

$[\alpha]_{D}^{23} = -11.7^\circ$  ( $c$  8.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

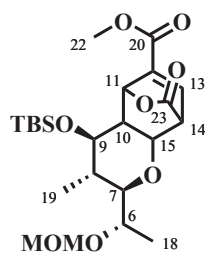
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 8.27$  (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-11), 8.18 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-13), 4.69-4.77 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.52 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, H-9), 4.25 (1H, dd,  $J = 10.0, 2.7$  Hz, H-7), 4.08 (1H, qd,  $J = 6.5, 2.7$  Hz, H-6), 3.39 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 2.70 (3H, s, H-21), 2.56 (3H, s, H-23), 1.88-2.01 (1H, m, H-8), 1.26 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.12 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-19), 1.00 (9H, s, TBS), 0.26 (3H, s, TBS), 0.17 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 198.9$  (s, C-20), 196.4 (s, C-22), 157.9 (s, C-15), 131.5 (d, C-13), 130.9 (d, C-11), 129.6 (s, C-14), 128.2 (s, C-12), 126.9 (s, C-10), 95.5 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 83.3 (d, C-7), 72.9 (d, C-6), 71.4 (d, C-9), 55.6 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 36.7 (d, C-8), 32.5 (q, C-21), 26.5 (q, C-23), 26.1 (3C, q, TBS), 18.4 (s, TBS), 14.3 (q, C-18), 14.1 (q, C-19), -3.5 (q, TBS), -3.6 (q, TBS) ppm;

**HRMS (ESI):**  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 473.2335, gef. 473.2339.



## Diels-Alder-Produkt 145



145

Diastereoisomere aus der Diels-Alder-Cycloaddition des Pyrans **127** mit Methylcoumalat.

**145a**

Gelber, kristalliner Schaum.

$R_f = 0.53$  (PE/EtOAc = 2:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.37$  (1H, dd,  $J = 6.5, 2.3$  Hz, H-13), 5.74-5.79 (1H, m, H-11), 4.70 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.60 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.47 (1H, dd,  $J = 7.4, 4.0$  Hz, H-15), 4.01 (1H, dd,  $J = 6.3, 4.0$  Hz, H-14), 3.78-3.86 (4H, m, H-6, H-22), 3.36 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.31 (1H, dd,  $J = 9.4, 5.0$  Hz, H-7), 3.07 (1H, dd,  $J = 10.5, 8.9$  Hz, H-9), 2.40 (1H, ddd,  $J = 8.9, 7.4, 2.9$  Hz, H-10), 1.63-1.75 (1H, m, H-8), 1.21 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-18), 1.04 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-19), 0.94 (9H, s, TBS), 0.26 (3H, s, TBS), 0.10 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 170.1$  (s, C-23), 163.2 (s, C-20), 142.1 (d, C-13), 133.9 (s, C-12), 95.1 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 82.7 (d, C-7), 74.6 (d, C-11), 74.6 (d, C-6), 72.7 (s, C-9), 68.3 (s, C-15), 55.8 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 52.4 (q, C-22), 50.4 (s, C-10), 49.0 (d, C-14), 37.9 (d, C-8), 26.4 (3C, q, TBS), 18.7 (s, TBS), 17.4 (q, C-18), 16.2 (q, C-19), -3.5 (q, TBS), -3.7 (q, TBS) ppm.

**145b**

Gelber, kristalliner Schaum.

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.19$  (1H, dd,  $J = 6.6, 2.2$  Hz, H-13), 5.68-5.79 (1H, m, H-11), 4.70 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.58 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.12 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.8$  Hz, H-15), 3.76-3.87 (5H, m, H-6, H-14, H-22), 3.69 (1H, dd,  $J = 10.6, 9.4$  Hz, H-7), 3.45 (dd,  $J = 8.5, 6.7$  Hz, H-9), 3.35 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 1.73-1.78 (1H, m, H-10), 1.64-1.73 (1H, m, H-8), 1.22 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-18), 1.11 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 0.96 (9H, s, TBS), 0.24 (3H, s, TBS), 0.12 (3H, s, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.16$  ppm)  $\delta_{\text{C}} = 170.1$  (s, C-23), 162.3 (s, C-22), 138.8 (s, C-12), 137.1 (d, C-13), 95.3 (t,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 83.2 (d, C-9), 75.3 (d, C-6), 73.6 (d, C-11), 70.7 (d, C-7), 67.8 (s, C-15), 55.8 (q,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 52.4 (q, C-22), 48.9 (s, C-10), 46.7 (s, C-14), 39.0 (d, C-8), 26.1 (3C, s, TBS), 18.4 (q, C-18), 18.4 (s, TBS), 17.6 (q, C-19), -3.2 (q, TBS), -4.2 (q, TBS) ppm.

**145c**

Gelber, kristalliner Schaum.

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.38$  (1H, dd,  $J = 6.3, 1.9$  Hz, H-13), 5.88-5.93 (1H, m, H-11), 4.66 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.62 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.50-4.58 (1H, m, H-15), 4.26 (1H, dd,  $J = 6.3, 4.7$  Hz, H-14), 3.81 (3H, s, H-22), 3.78 (1H, dq,  $J = 6.7, 2.0$  Hz, H-6), 3.69 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.0$  Hz, H-7), 3.35 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.18 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.0$  Hz, H-9), 2.51-2.58 (1H, m, H-10), 1.20-1.35 (1H, m, H-8), 0.96-1.04 (12H, m, H-18, TBS), 0.77 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-19), 0.17 (3H, s, TBS), 0.11 (3H, s, TBS) ppm.

**145d**

Gelber, kristalliner Schaum.

$R_f = 0.07$  (PE/EtOAc = 2:1);

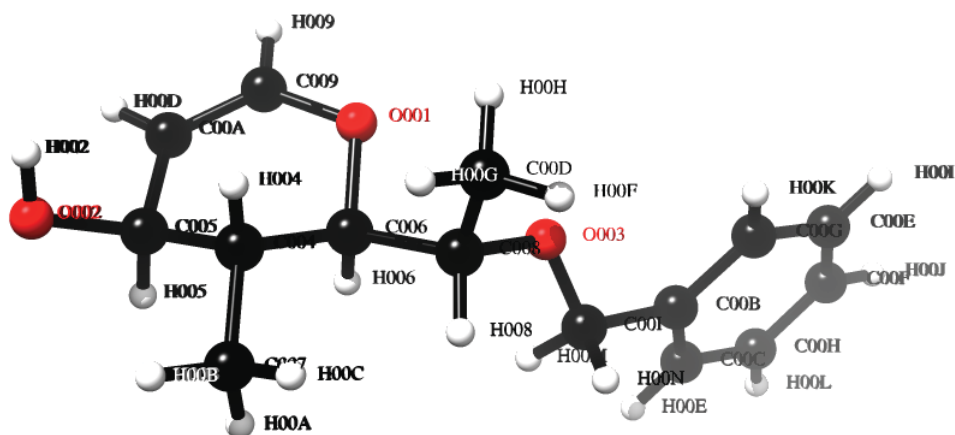
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm)  $\delta_{\text{H}} = 7.16$  (1H, dd,  $J = 6.5, 2.4$  Hz, H-13), 6.05 (1H, bs, H-11), 4.70 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.65 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 4.21 (1H, dd,  $J = 7.4, 4.4$  Hz, H-15), 4.12 (1H, dd,  $J = 6.5, 4.4$  Hz, H-14), 3.85 (1H, qd,  $J = 6.5, 2.3$  Hz, H-6), 3.79 (3H, s, H-22), 3.74 (1H, dd,  $J = 10.4, 7.4$  Hz, H-9), 3.37 (3H, s,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ), 3.29 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.3$  Hz, H-7), 1.82-1.91 (1H, m, H-10), 1.60-1.73 (1H, m, H-8), 1.13 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-18), 1.00 (9H, s, TBS), 0.87 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-19), 0.11 (3H, s, TBS), 0.06 (3H, s, TBS) ppm.

## 9 Kristallographische Daten und Spektrenanhang

### 9.1 Kristallographische Daten

#### 9.1.1 Kristallographische Daten Verbindung 95

Einkristalle der Verbindung wurden durch langsame Diffusion von Pentan in eine Diethyletherlösung von Verbindung 95 erhalten.



**Tabelle 12:** Crystal data

Chemical formula	$C_{15}H_{20}O_3$
Formula weight	271.13 Da
Temperature	204 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	$P 2_1 2_1 2_1$
Unit cell dimensions	
a	5.4756(5) Å
b	5.8825(6) Å
c	43.662(4) Å
$\alpha$	90°
$\beta$	90°
$\gamma$	90°
Volume	1406.4(2) Å <sup>3</sup>
Z	1
Density (calculated)	1.173 g·cm <sup>-3</sup>
Absorption coefficient	0.080 mm <sup>-1</sup>
F(000)	536
Theta range for data collection	2.80 to 25.07°
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -6 ≤ k ≤ 7, -52 ≤ l ≤ 51
Reflections collected	25768
Independent reflections	2486 [R(int) = 0.0457]
Coverage of independent reflections	99.3 %
Absorption correction	multiscan
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.104
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1805
Final R indices all data	R1 = 0.0676, wR2 = 0.1839
R.M.S. deviation from mean	0.049 eÅ <sup>-3</sup>

**Tabelle 13:** Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
O001	0.9981(5)	0.3590(5)	0.41459(6)	0.0675(8)
O002	0.2267(5)	0.6850(6)	0.49299(6)	0.0690(8)
O003	0.2055(6)	0.4035(6)	0.35734(7)	0.0854(11)
C004	0.2422(5)	0.6653(5)	0.43681(7)	0.0398(7)
C005	0.2623(6)	0.5369(6)	0.46725(7)	0.0473(8)
C006	0.2212(6)	0.4889(5)	0.41116(7)	0.0451(7)
C007	0.4577(7)	0.8279(7)	0.43254(8)	0.0571(9)
C008	0.2170(7)	0.5867(7)	0.37871(8)	0.0578(9)
C009	0.9573(8)	0.2843(6)	0.44382(10)	0.0662(11)
C00A	0.0757(7)	0.3536(7)	0.46837(9)	0.0602(10)
C00B	0.3827(9)	0.1674(10)	0.31862(10)	0.0760(14)
C00C	0.5558(11)	0.0074(13)	0.31482(13)	0.0998(18)
C00D	0.0110(9)	0.7499(10)	0.37210(10)	0.0811(14)
C00E	0.1782(11)	0.0118(12)	0.27546(11)	0.0931(17)
C00F	0.3496(12)	0.8558(12)	0.27249(14)	0.0997(18)
C00G	0.1890(10)	0.1743(10)	0.29827(13)	0.0893(15)
C00H	0.5420(15)	0.8513(14)	0.29184(17)	0.121(2)
C00I	0.4120(13)	0.3400(18)	0.3442(2)	0.156(4)

*Tabelle 14:* Bond lengths ( $\text{\AA}$ )

O001-C009	1.368(5)	O001-C006	1.448(4)
O002-C005	1.435(4)	O002-H002	0.82
O003-C00I	1.321(7)	O003-C008	1.427(5)
C004-C007	1.531(4)	C004-C005	1.531(4)
C004-C006	1.532(4)	C004-H004	0.98
C005-C00A	1.486(5)	C005-H005	0.98
C006-C008	1.529(5)	C006-H006	0.98
C007-H00A	0.96	C007-H00B	0.96
C007-H00C	0.96	C008-C00D	1.509(6)
C008-H008	0.98	C009-C00A	1.317(6)
C009-H009	0.93	C00A-H00D	0.93
C00B-C00C	1.347(8)	C00B-C00G	1.384(7)
C00B-C00I	1.518(7)	C00C-C00H	1.362(9)
C00C-H00E	0.93	C00D-H00F	0.96
C00D-H00G	0.96	C00D-H00H	0.96
C00E-C00F	1.319(8)	C00E-C00H	1.381(9)
C00E-H00I	0.93	C00F-C00G	1.350(8)
C00F-H00J	0.93	C00G-H00K	0.93
C00H-H00L	0.93	C00I-H00M	0.97
C00I-H00N	0.97		

Tabelle 15: Bond angles (°)

C009-O001-C006	113.8(3)	C005-O002-H002	109.5	C00H-C00C-H00E	119.3	C008-C00D-H00F	109.5
C00I-O003-C008	117.3(4)	C007-C004-C006	113.1(3)	C008-C00D-H00G	109.5	H00F-C00D-H00G	109.5
C007-C004-C005	111.0(3)	C006-C004-C005	107.8(2)	C008-C00D-H00H	109.5	H00F-C00D-H00H	109.5
C007-C004-H004	108.3	C006-C004-H004	108.3	H00G-C00D-H00H	109.5	C00F-C00E-C00G	121.4(5)
C005-C004-H004	108.3	O002-C005-C00A	108.8(3)	C00F-C00E-H00I	119.3	C00G-C00E-H00I	119.3
O002-C005-C004	111.8(3)	C00A-C005-C004	109.7(3)	C00E-C00F-C00H	120.5(6)	C00E-C00F-H00J	119.8
O002-C005-H005	108.9	C00A-C005-H005	108.9	C00H-C00F-H00J	119.8	C00E-C00G-C00B	118.4(5)
C004-C005-H005	108.9	O001-C006-C008	106.3(3)	C00E-C00G-H00K	120.8	C00B-C00G-H00K	120.8
O001-C006-C004	110.2(3)	C008-C006-C004	115.1(3)	C00F-C00H-C00C	119.4(6)	C00F-C00H-H00L	120.3
O001-C006-H006	108.4	C008-C006-H006	108.4	C00C-C00H-H00L	120.3	O003-C00I-C00B	114.7(5)
C004-C006-H006	108.4	C004-C007-H00A	109.5	O003-C00I-H00M	108.6	C00B-C00I-H00M	108.6
C004-C007-H00B	109.5	H00A-C007-H00B	109.5	O003-C00I-H00N	108.6	C00B-C00I-H00N	108.6
C004-C007-H00C	109.5	H00A-C007-H00C	109.5	H00M-C00I-H00N	107.6		
H00B-C007-H00C	109.5	O003-C008-C00D	108.8(3)	C00A-C009-H009	117.3	O001-C009-H009	117.3
O003-C008-C006	108.8(3)	C00D-C008-C006	115.3(3)	C009-C00A-C005	122.4(3)	C009-C00A-H00D	118.8
O003-C008-H008	107.9	C00D-C008-H008	107.9	C005-C00A-H00D	118.8	C00C-C00B-C00G	118.7(5)
C006-C008-H008	107.9	C00A-C009-O001	125.4(3)	C00C-C00B-C00I	118.9(6)	C00G-C00B-C00I	122.3(6)
C00B-C00C-C00H	121.5(6)	C00B-C00C-H00E	119.3				

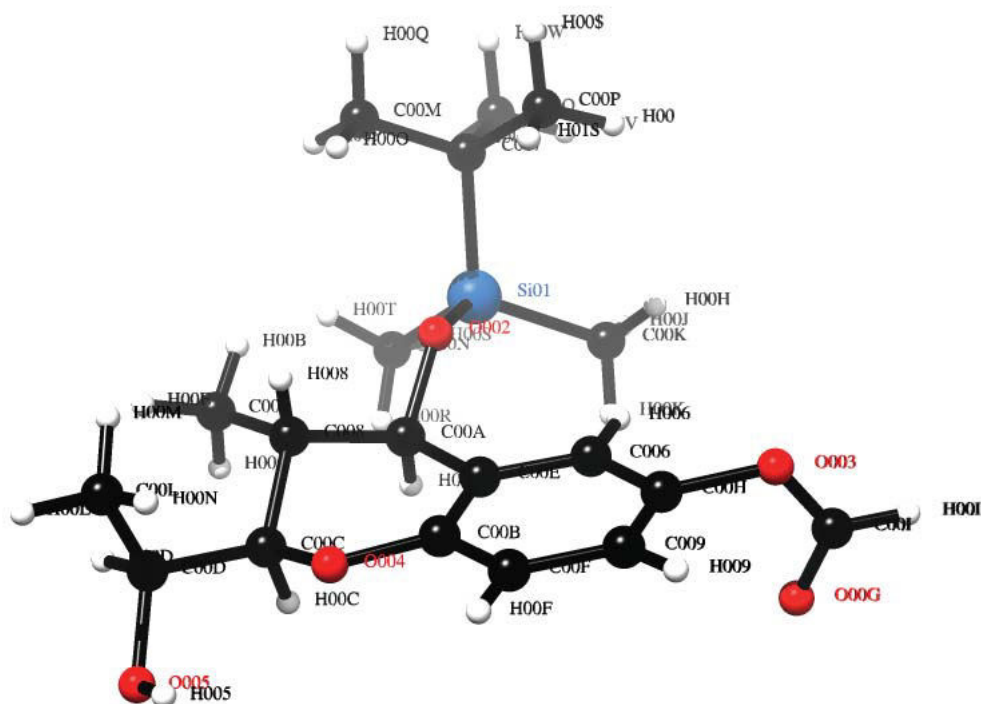
**Tabelle 16:** Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H002	0.0825	0.7219	0.4940	0.104
H004	0.0915	0.7552	0.4371	0.048
H005	0.4249	0.4683	0.4687	0.057
H006	0.3599	0.3842	0.4128	0.054
H00A	0.6062	0.7420	0.4309	0.086
H00B	0.4679	0.9282	0.4498	0.086
H00C	0.4343	0.9154	0.4142	0.086
H008	0.3712	0.6675	0.3754	0.069
H009	-0.1640	0.1756	0.4466	0.079
H00D	0.0413	0.2853	0.4871	0.072
H00E	0.6879	0.0032	0.3282	0.12
H00F	0.0280	0.8084	0.3517	0.122
H00G	0.0162	0.8732	0.3865	0.122
H00H	-0.1423	0.6718	0.3739	0.122
H00I	0.0472	0.0124	0.2619	0.112
H00J	0.3379	-0.2519	0.2570	0.12
H00K	0.0690	0.2855	0.2999	0.107
H00L	0.6639	-0.2573	0.2895	0.145
H00M	0.5181	0.2759	0.3598	0.188
H00N	0.4923	0.4738	0.3360	0.188



### 9.1.2 Kristallographische Daten Verbindung 245

Einkristalle der Verbindung wurden durch langsame Diffusion von Pentan in eine Diethyletherlösung von Verbindung **245** erhalten.



**Tabelle 17:** Crystal data

Chemical formula	$C_{19}H_{30}O_5Si$
Formula weight	366.52 Da
Temperature	199(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	$P 1 2_1 1$
Unit cell dimensions	
a	10.366(2) Å
b	6.3639(11) Å
c	15.593(3) Å
$\alpha$	90°
$\beta$	94.728(6)°
$\gamma$	90°
Volume	1025.1(3) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.187 g·cm <sup>-3</sup>
Absorption coefficient	0.138 mm <sup>-1</sup>
F(000)	396
Theta range for data collection	2.28 to 26.96°
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -7 ≤ k ≤ 7, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	19781
Independent reflections	4376 [R(int) = 0.1228]
Coverage of independent reflections	99.0 %
Absorption correction	multiscan
Max. and min. transmission	0.9850 and 0.8880
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.123
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0695, wR2 = 0.1443
Final R indices all data	R1 = 0.0781, wR2 = 0.1484
Absolute structure parameter	0.11(14)
Largest diff. peak and hole	0.456 and -0.381
Flack parameter	0.3(2)

**Table 18:** Atomic coordinates ( $\cdot 10^4$ ) and equivalent isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ )

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
Si01	2974(1)	2701(2)	8099(1)	34(1)
O002	3870(2)	4737(4)	7854(2)	33(1)
O003	1406(3)	8530(5)	5367(2)	45(1)
O004	6566(2)	7767(6)	6485(2)	42(1)
O005	9134(3)	6591(7)	6485(2)	65(1)
C006	3082(3)	6726(7)	6245(2)	36(1)
C007	2323(4)	3493(7)	9151(3)	44(1)
C008	6124(3)	5440(7)	7668(2)	34(1)
C009	3604(4)	9707(7)	5381(2)	41(1)
C00A	4796(3)	4862(6)	7229(2)	32(1)
C00B	5270(3)	7889(7)	6244(2)	32(1)
C00C	7010(3)	5934(8)	6954(2)	38(1)
C00D	8431(4)	6375(8)	7233(3)	46(1)
C00E	4373(3)	6502(6)	6557(2)	31(1)
C00F	4888(4)	9489(7)	5677(2)	41(1)
O00G	1500(4)	5838(10)	4467(4)	112(2)
C00H	2722(3)	8268(7)	5657(2)	37(1)
C00I	927(4)	7202(10)	4765(3)	61(2)
C00J	6663(4)	3705(9)	8263(3)	57(1)
C00K	1643(5)	2243(10)	7242(3)	61(2)
C00L	8623(4)	8255(10)	7812(3)	65(2)
C00M	3415(6)	3978(14)	9809(3)	85(2)
C00N	3964(5)	266(8)	8217(4)	62(1)
C00O	1500(7)	1706(13)	9468(4)	97(3)
C00P	1469(7)	5426(13)	9009(5)	91(2)

*Tabelle 19:* Bond lengths ( $\text{\AA}$ )

---

Si01-O002	1.657(3)	C007-C00P	1.521(8)
Si01-C00N	1.860(5)	C007-C00O	1.528(7)
Si01-C00K	1.863(4)	C008-C00J	1.519(6)
Si01-C007	1.892(4)	C008-C00A	1.531(5)
O002-C00A	1.426(4)	C008-C00C	1.533(5)
O003-C00I	1.329(6)	C009-C00F	1.379(5)
O003-C00H	1.411(4)	C009-C00H	1.388(6)
O004-C00B	1.367(4)	C00A-C00E	1.519(5)
O004-C00C	1.433(6)	C00B-C00F	1.385(6)
O005-C00D	1.432(5)	C00B-C00E	1.398(5)
C006-C00H	1.373(6)	C00C-C00D	1.527(5)
C006-C00E	1.394(5)	C00D-C00L	1.501(8)
C007-C00M	1.496(7)	O00G-C00I	1.170(7)

---

**Tabelle 20:** Bond angles (°)

---

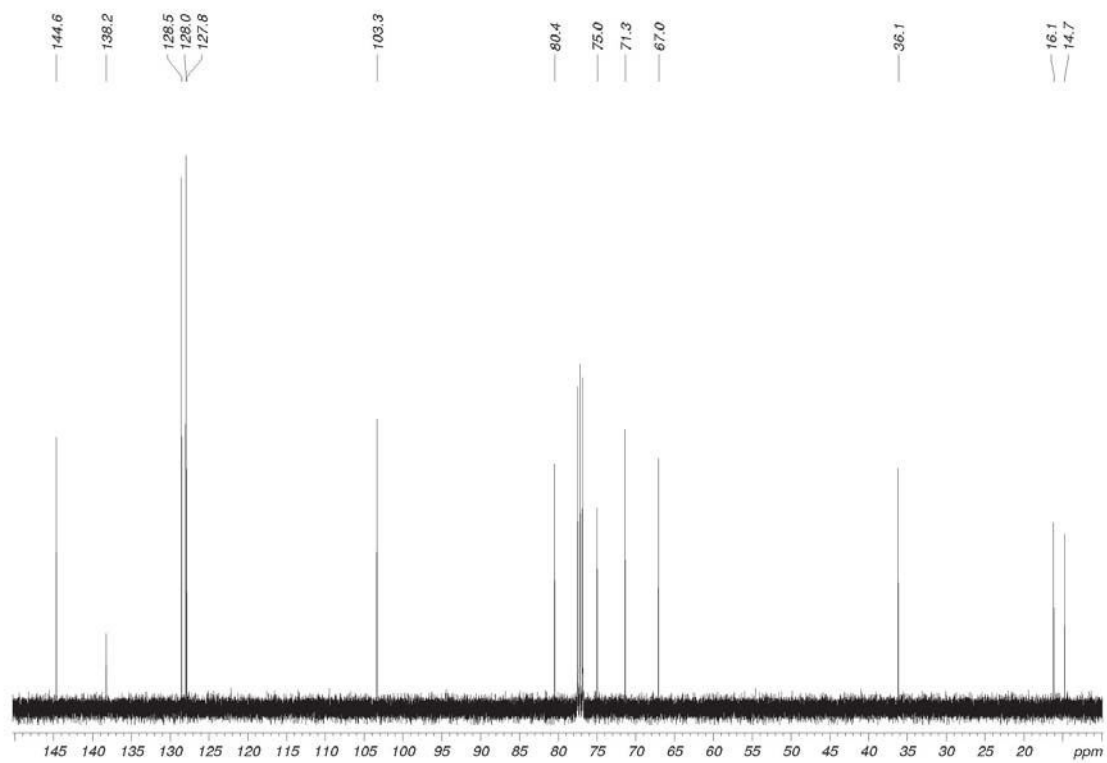
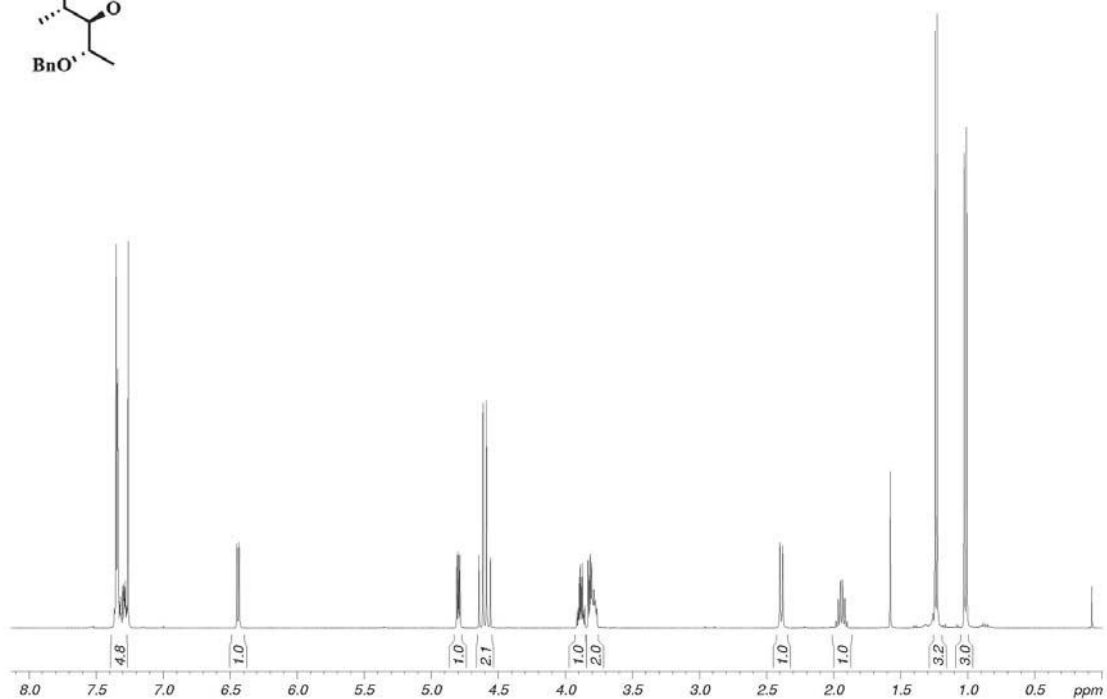
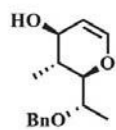
O002-Si01-C00N	111.02(19)	O002-C00A-C00E	109.8(3)
O002-Si01-C00K	110.63(19)	O002-C00A-C008	109.9(3)
C00N-Si01-C00K	108.1(3)	C00E-C00A-C008	109.9(3)
O002-Si01-C007	103.78(17)	O004-C00B-C00F	116.1(3)
C00N-Si01-C007	111.7(2)	O004-C00B-C00E	122.3(3)
C00K-Si01-C007	111.6(2)	C00F-C00B-C00E	121.6(3)
C00A-O002-Si01	128.6(2)	O004-C00C-C00D	104.9(3)
C00I-O003-C00H	116.5(3)	O004-C00C-C008	110.5(3)
C00B-O004-C00C	117.0(3)	C00D-C00C-C008	116.8(3)
C00H-C006-C00E	120.4(4)	O005-C00D-C00L	111.2(4)
C00M-C007-C00P	109.3(5)	O005-C00D-C00C	109.2(3)
C00M-C007-C00O	110.1(5)	C00L-C00D-C00C	113.3(4)
C00P-C007-C00O	108.4(5)	C006-C00E-C00B	117.5(3)
C00M-C007-Si01	110.3(3)	C006-C00E-C00A	121.7(3)
C00P-C007-Si01	109.5(3)	C00B-C00E-C00A	120.8(3)
C00O-C007-Si01	109.3(4)	C009-C00F-C00B	120.3(4)
C00J-C008-C00A	111.7(3)	C006-C00H-C009	121.9(3)
C00J-C008-C00C	112.4(3)	C006-C00H-O003	120.1(3)
C00A-C008-C00C	107.2(3)	C009-C00H-O003	117.8(3)
C00F-C009-C00H	118.2(4)	O00G-C00I-O003	125.5(4)

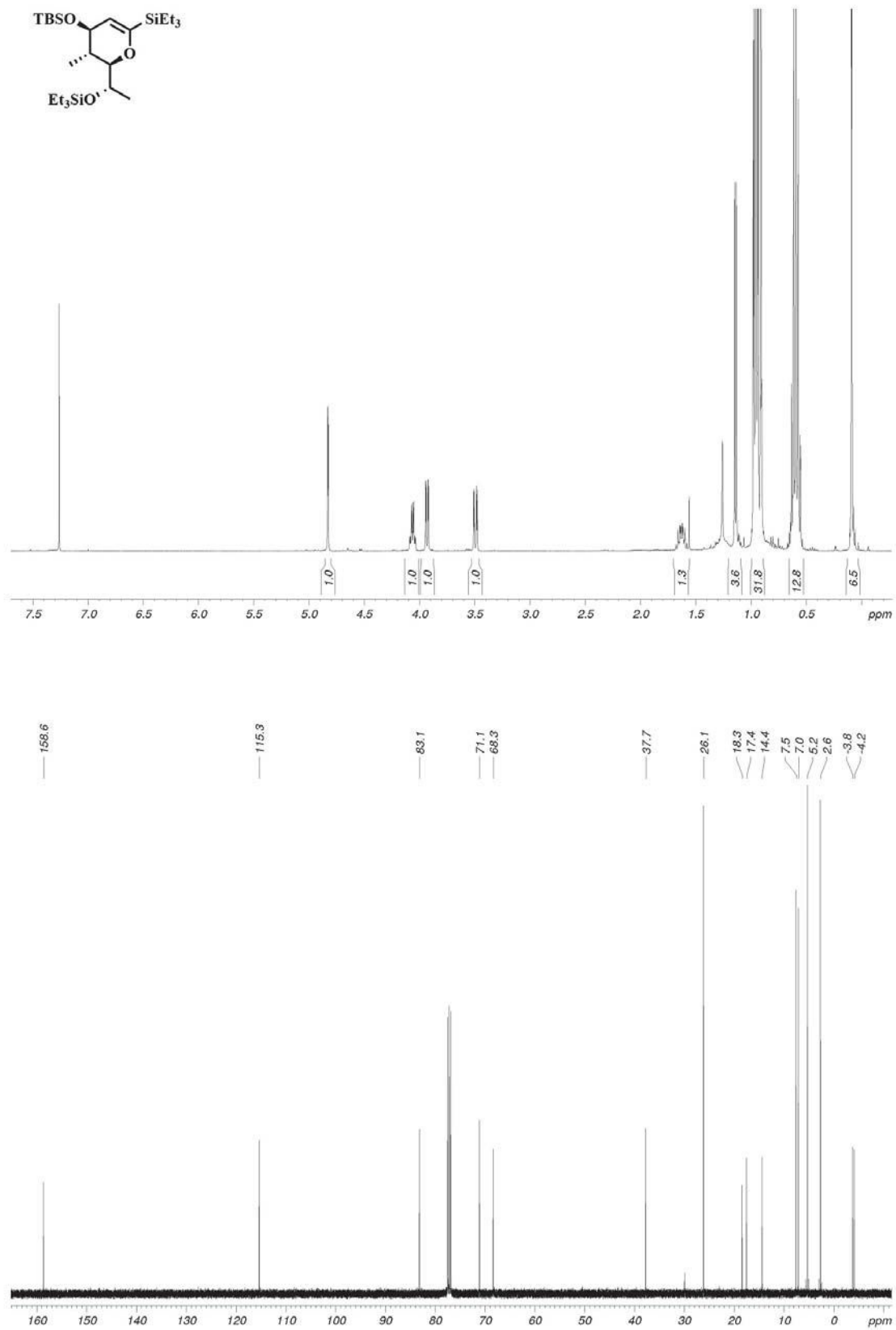
---

**Tabelle 21:** Hydrogen atomic coordinates ( $\cdot 10^4$ ) and isotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ )

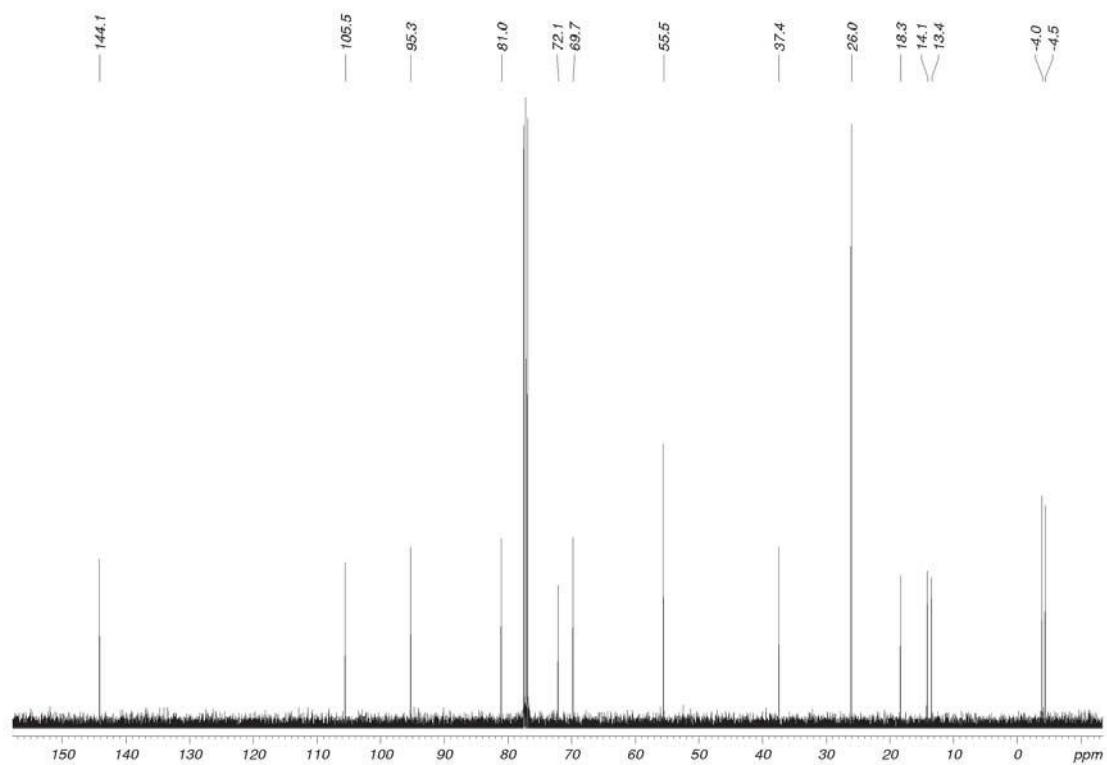
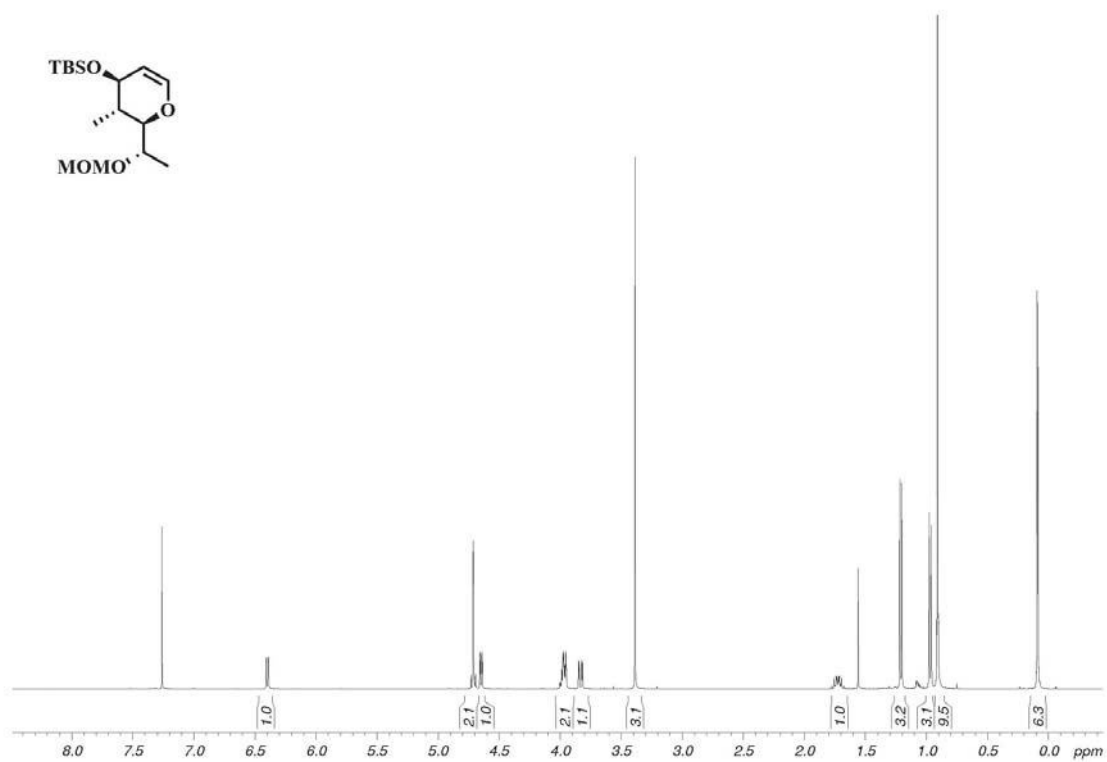
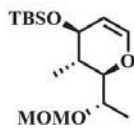
	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H005	8963	7760	6252	98
H006	2446	5805	6440	43
H008	6030	6742	8017	41
H009	3331	10813	4999	49
H00A	4857	3465	6942	39
H00C	6973	4720	6545	45
H00D	8785	5123	7561	55
H00F	5513	10440	5490	49
H00I	45	7375	4559	74
H00B	6032	3359	8676	85
H00E	7470	4182	8574	85
H00G	6834	2455	7923	85
H00H	1036	3426	7227	92
H00J	1186	943	7364	92
H00K	2007	2121	6684	92
H00L	9549	8443	7977	98
H00M	8163	8039	8329	98
H00N	8283	9510	7507	98
H00O	3962	5077	9589	128
H00P	3933	2708	9931	128
H00Q	3067	4468	10339	128
H00R	4495	138	7728	93
H00S	3391	-957	8232	93
H00T	4528	332	8752	93
H00U	2021	421	9526	146
H00V	752	1471	9053	146
H00W	1201	2080	10028	146
H00\$	1194	5909	9562	136
H00	705	5069	8624	136
H00S	1957	6544	8749	136

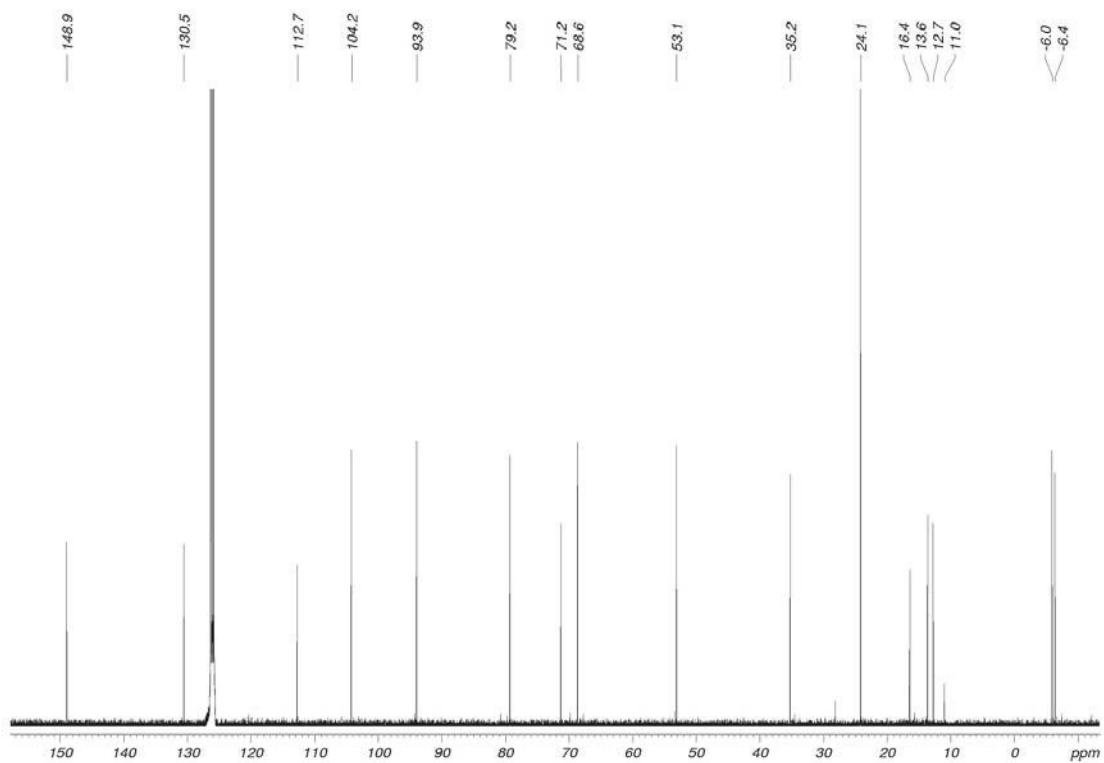
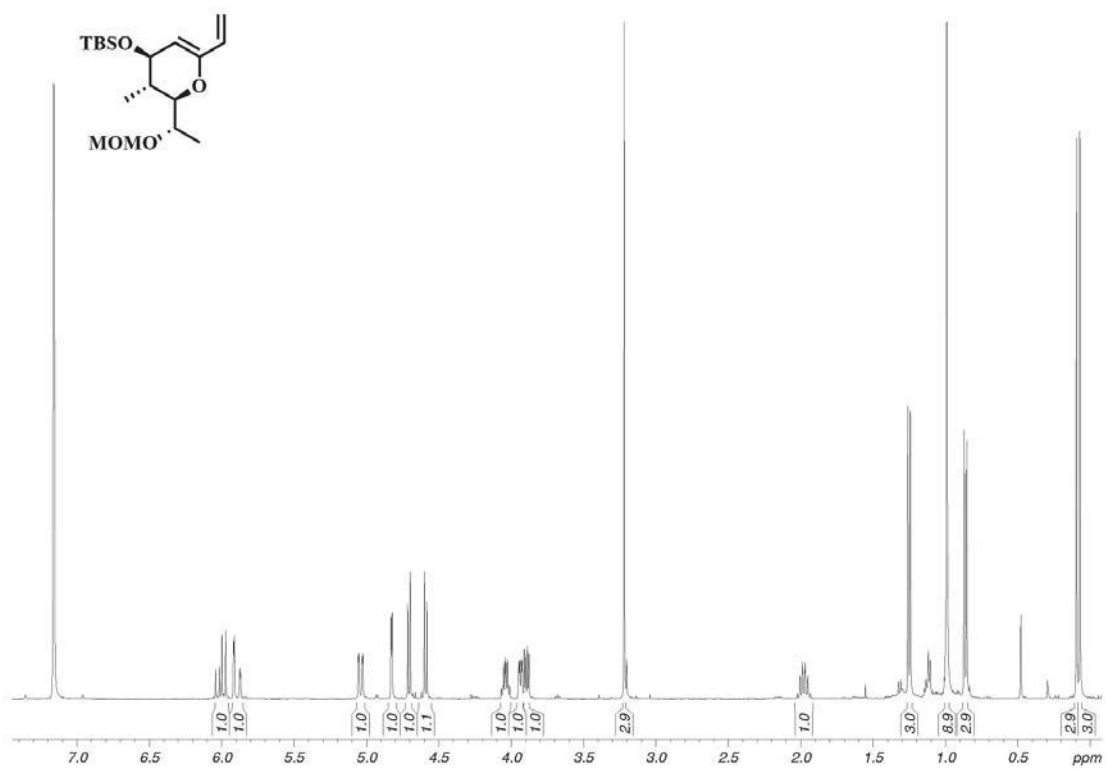
## 9.2 Spektrenanhang

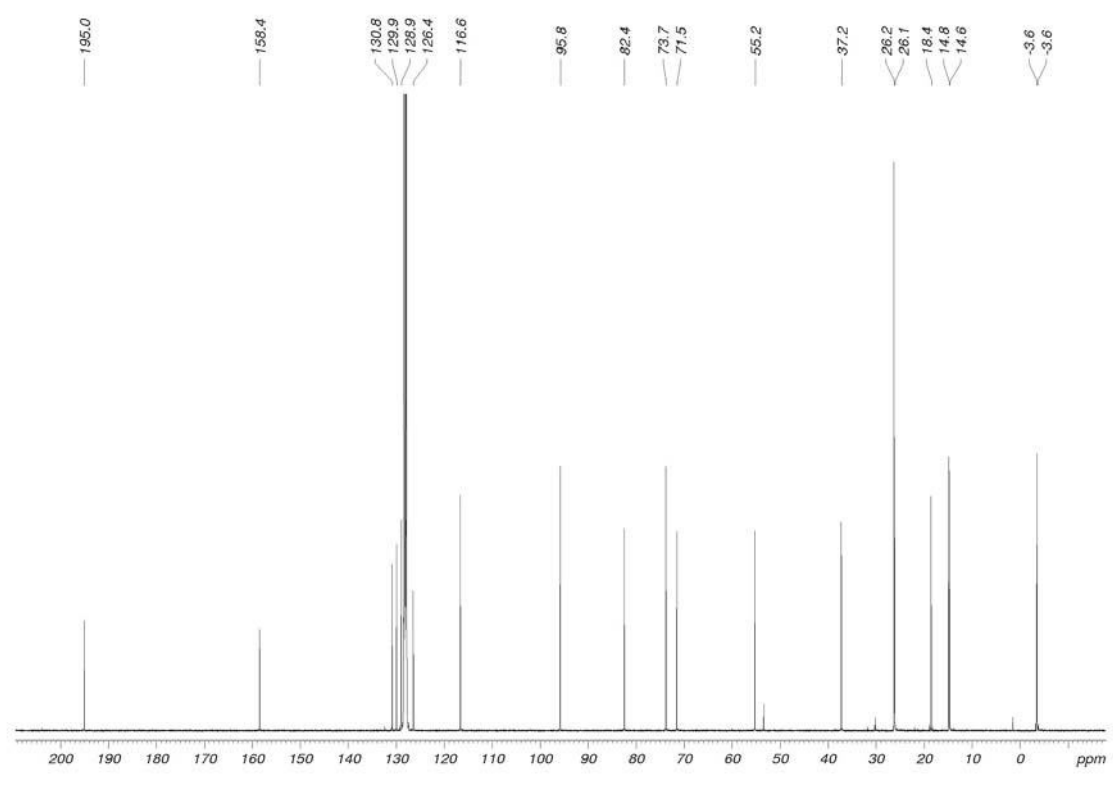
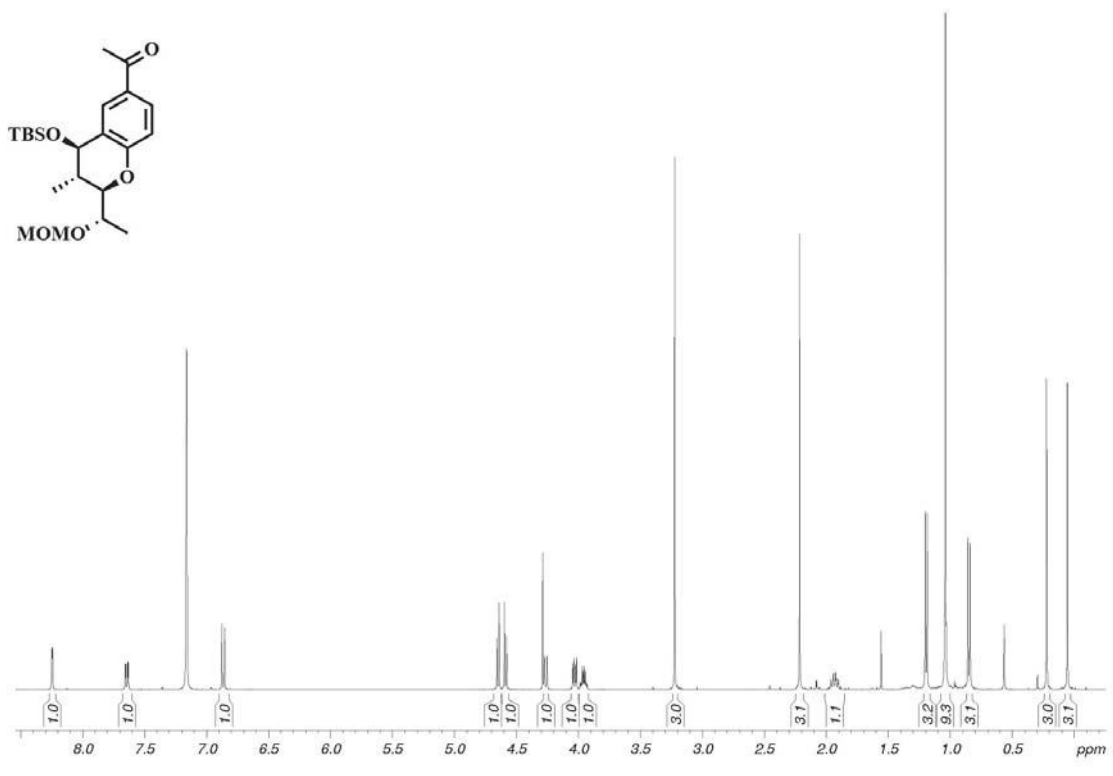
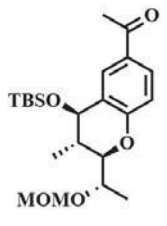




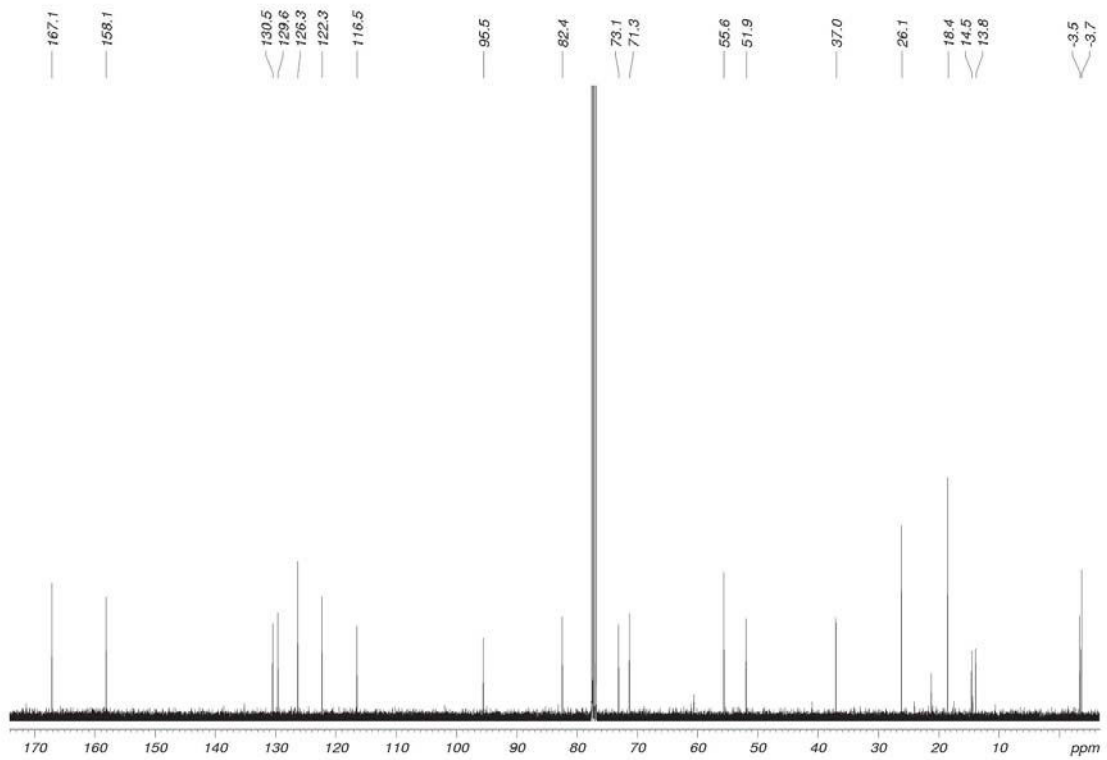
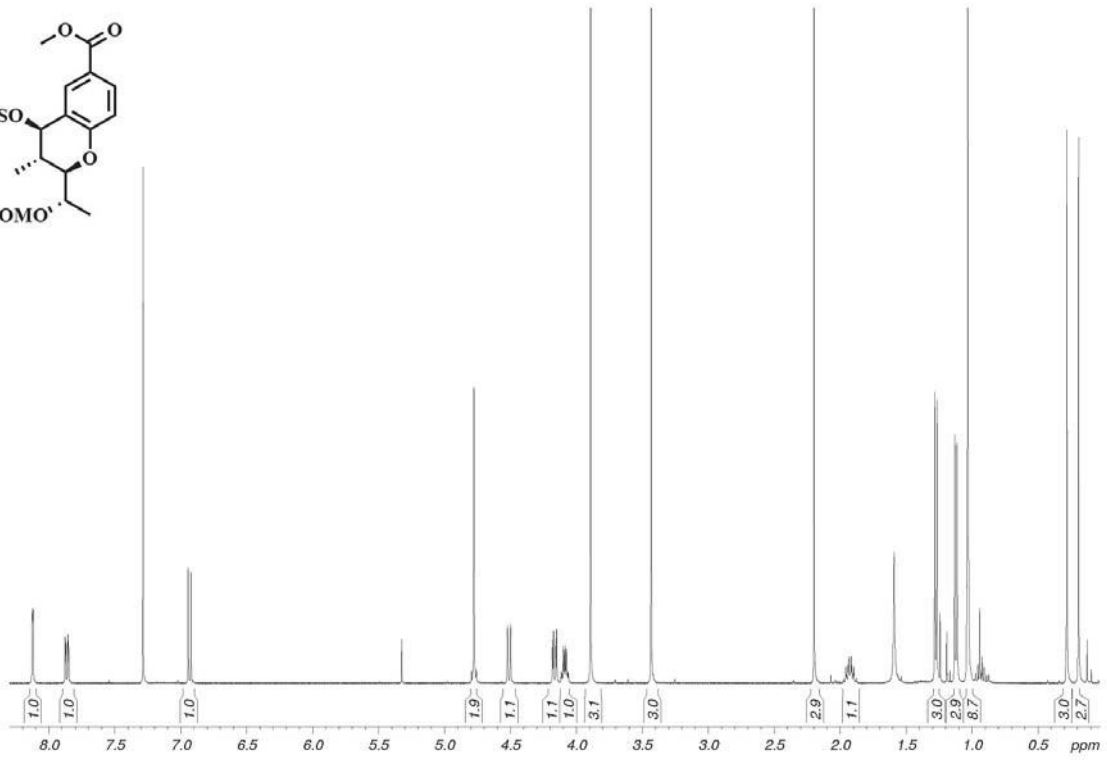
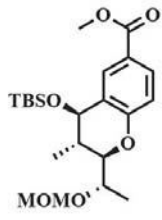




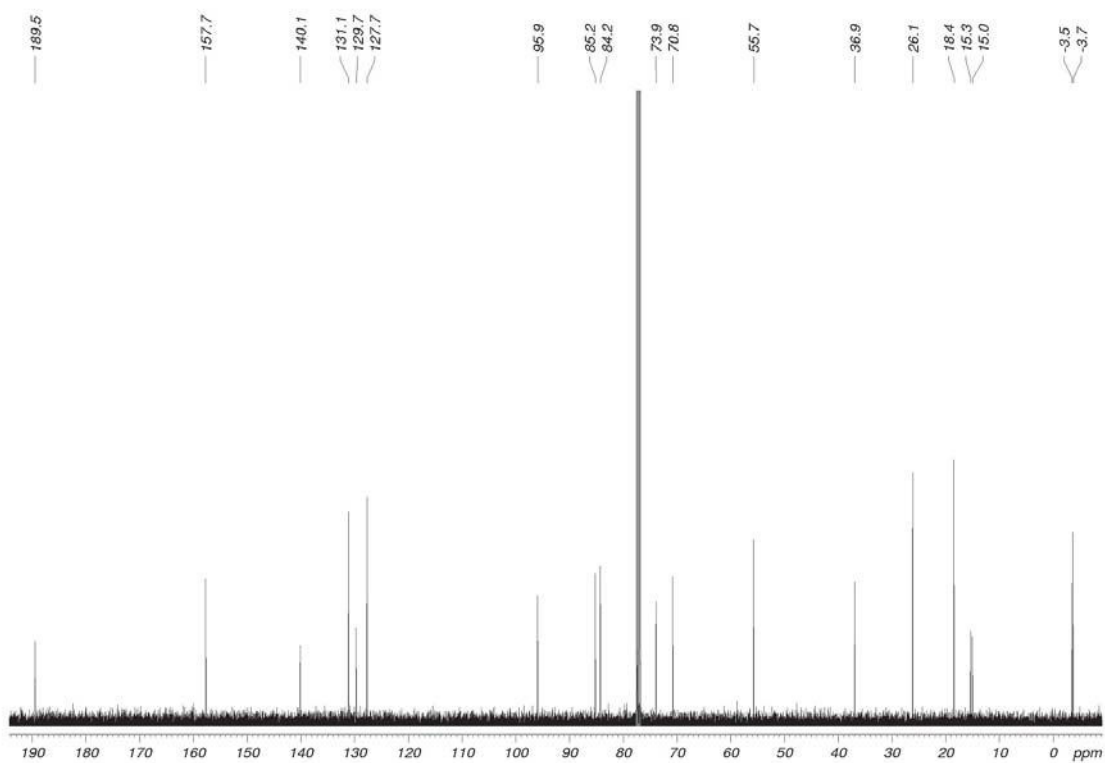
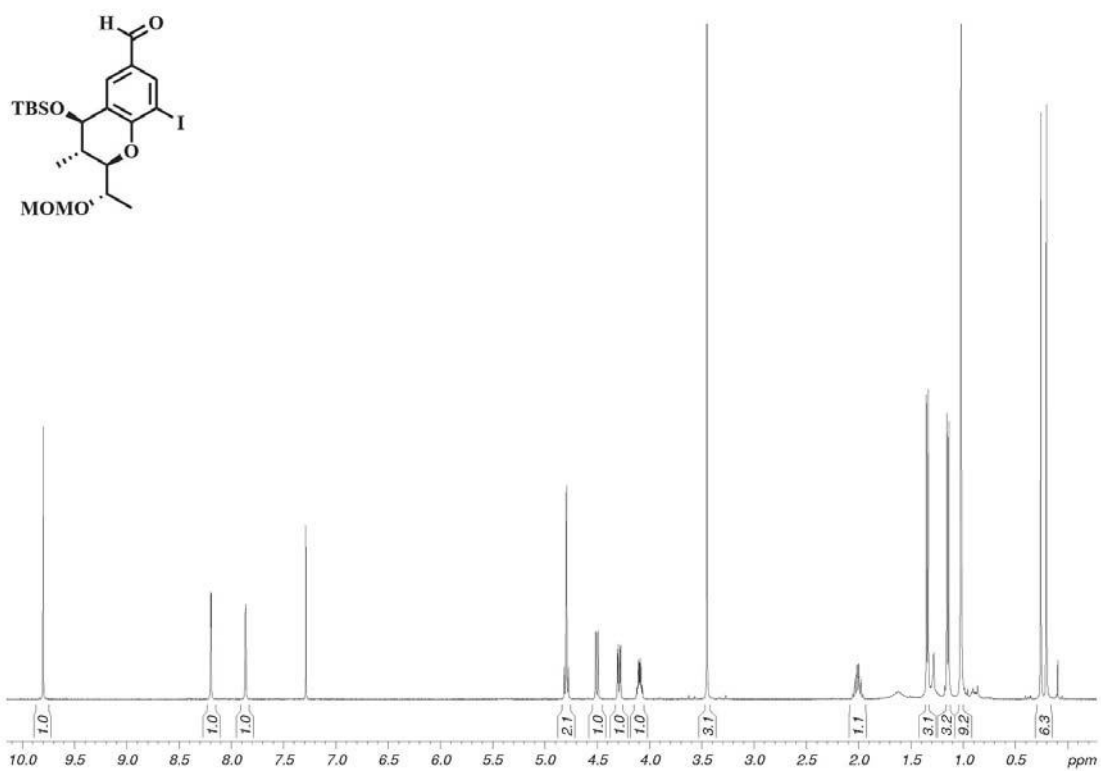


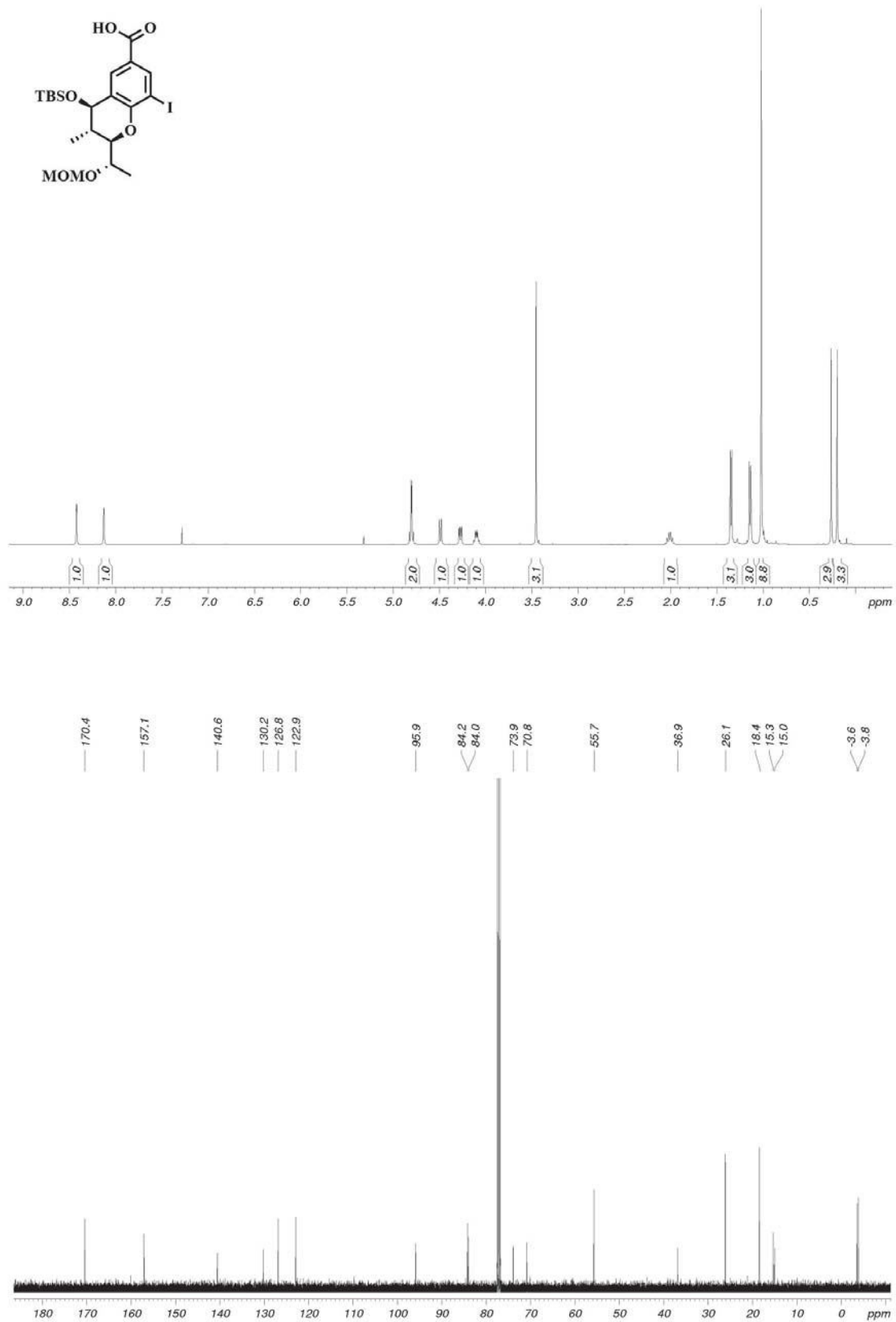




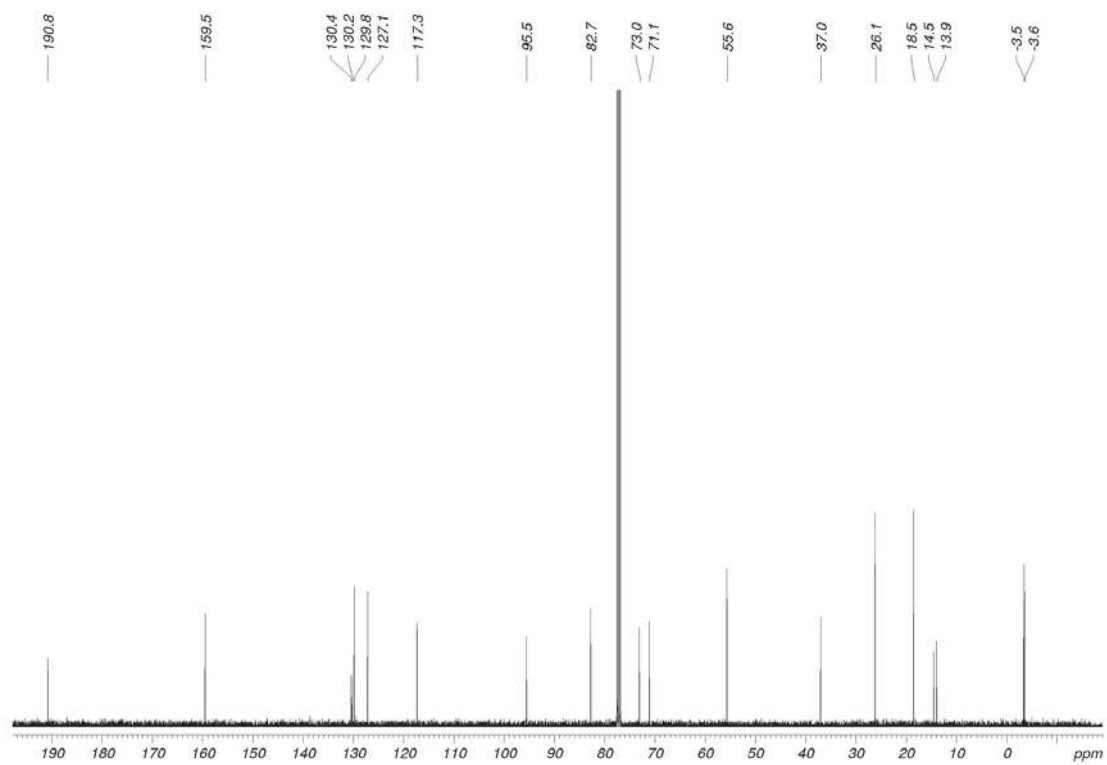
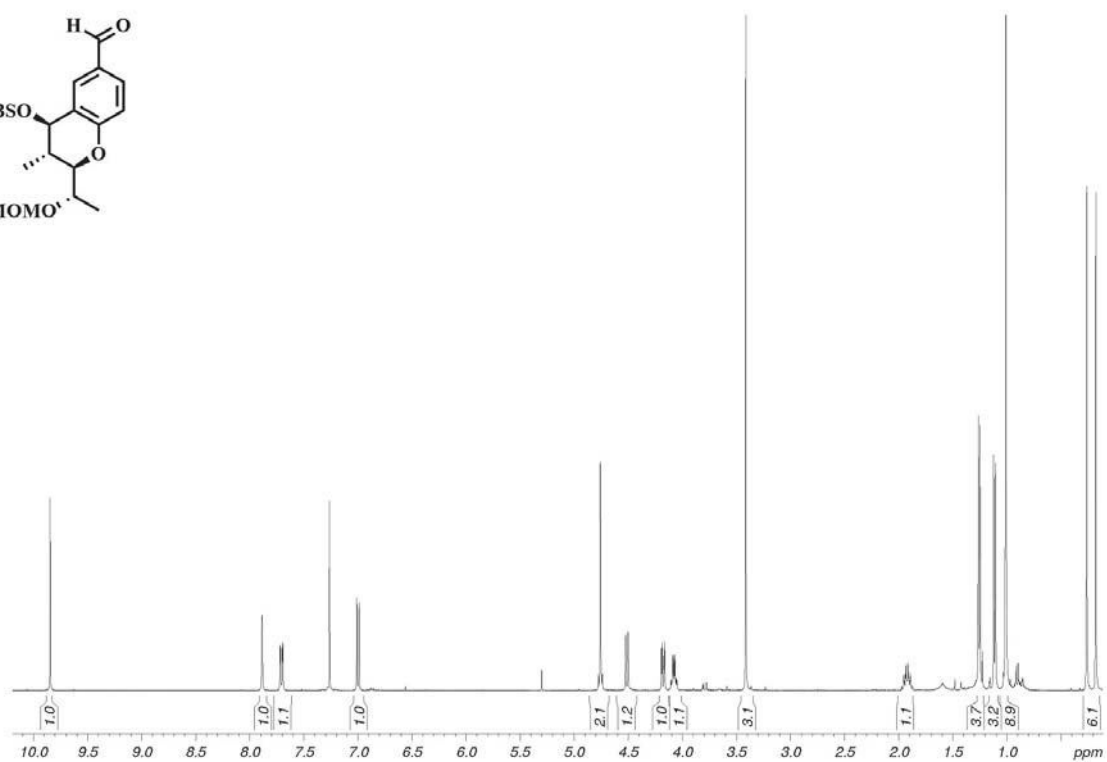
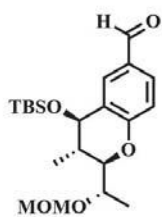


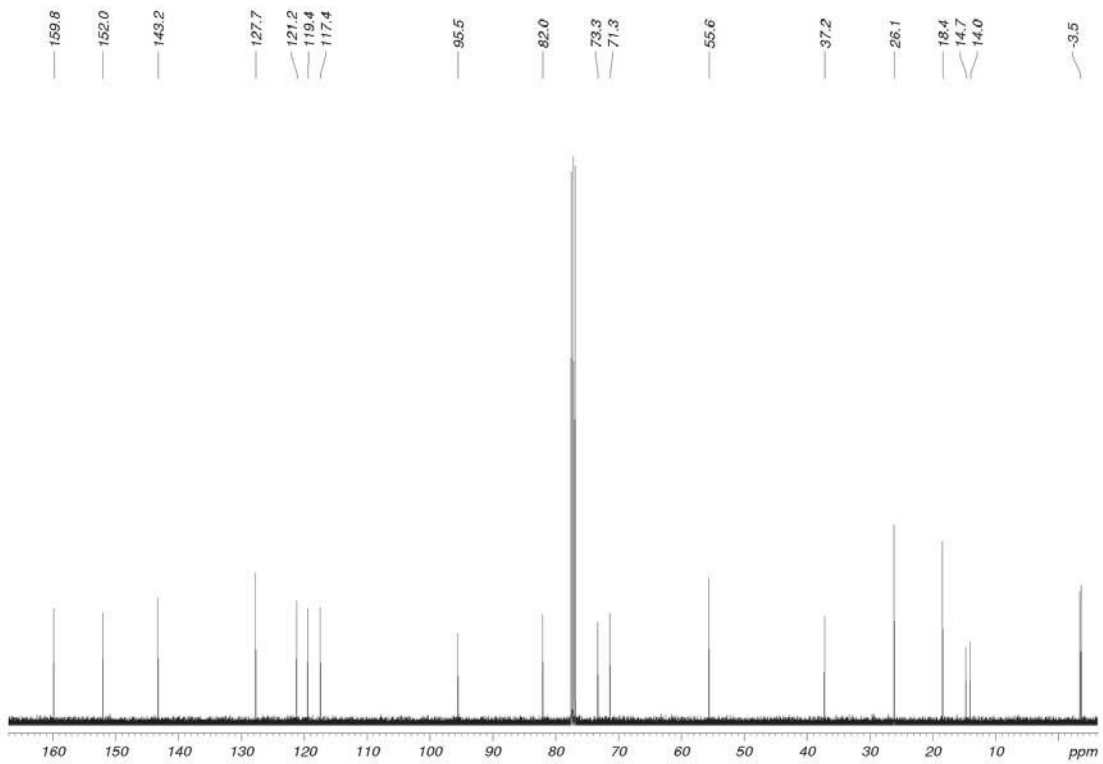
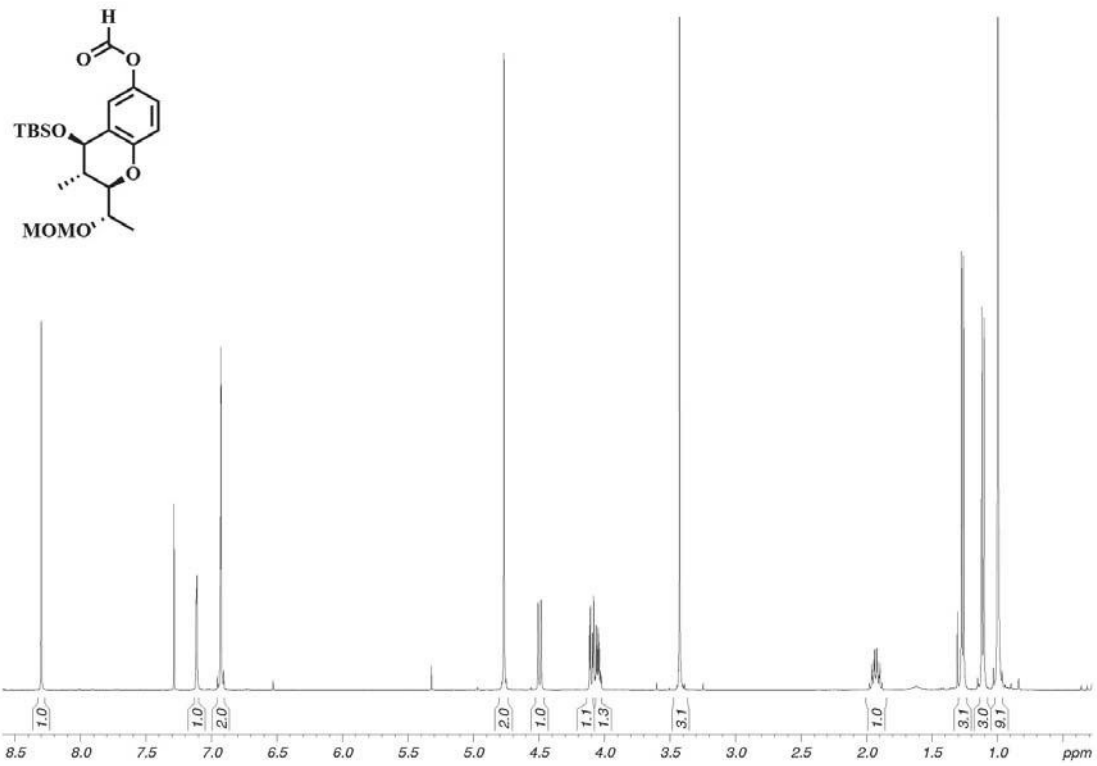


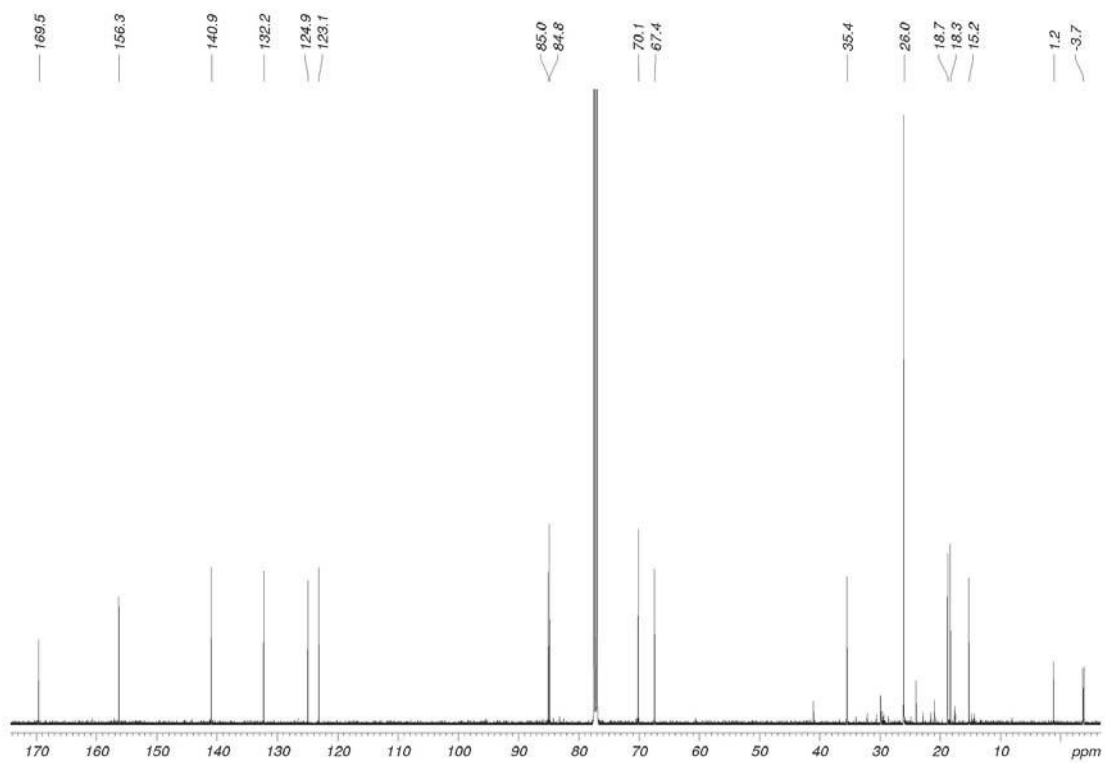
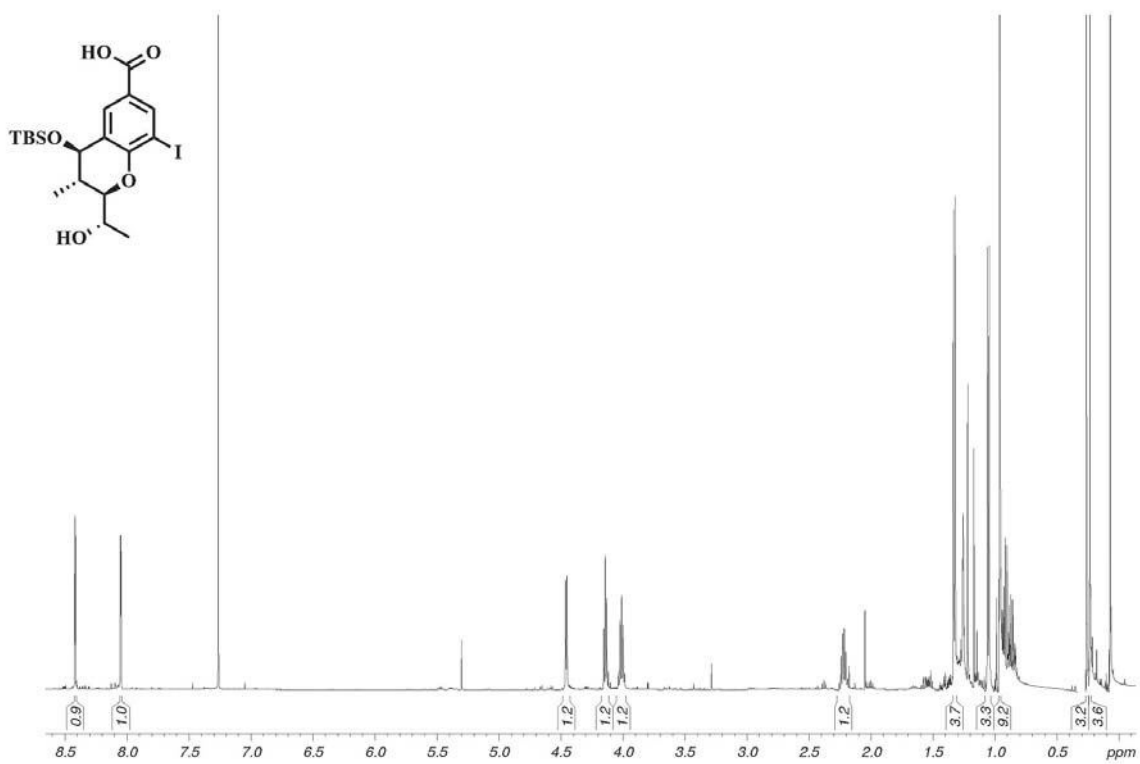


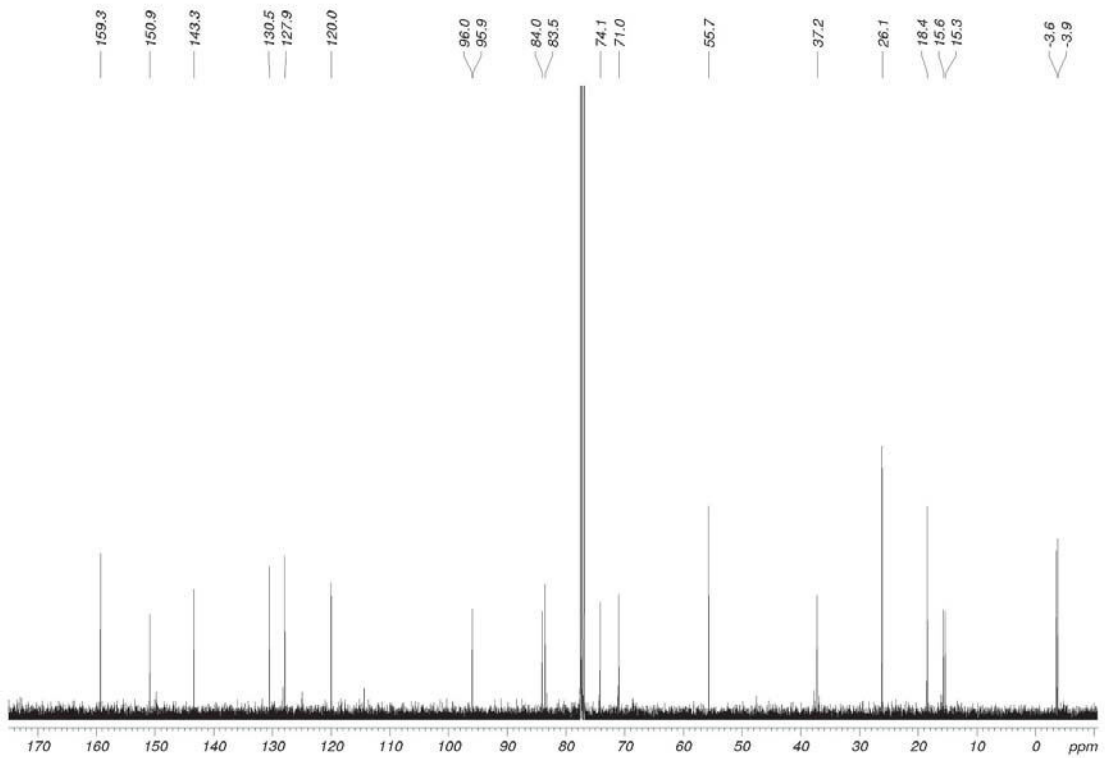
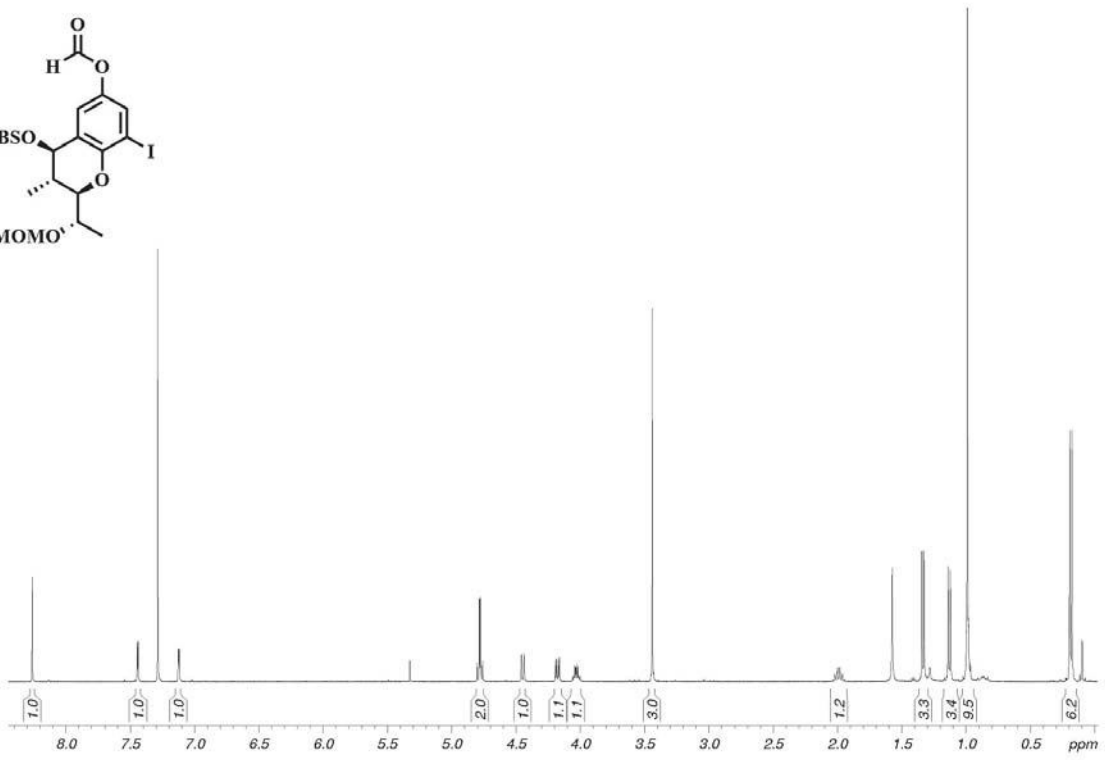
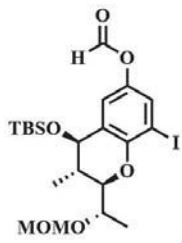


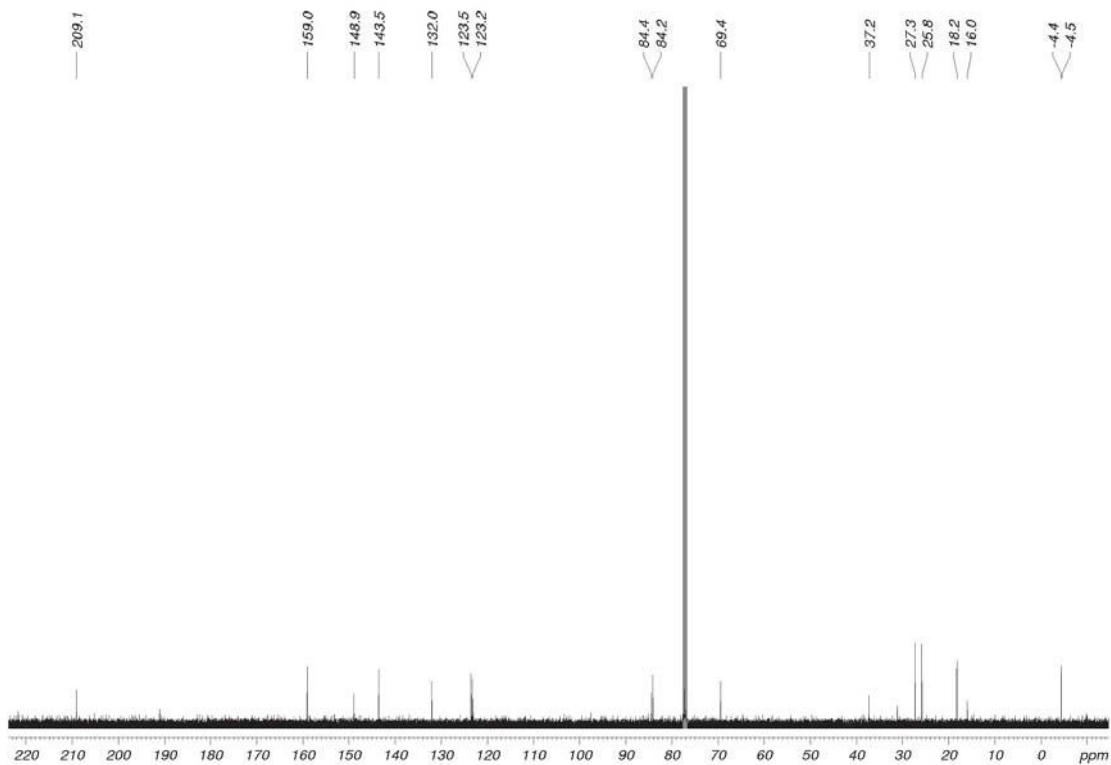
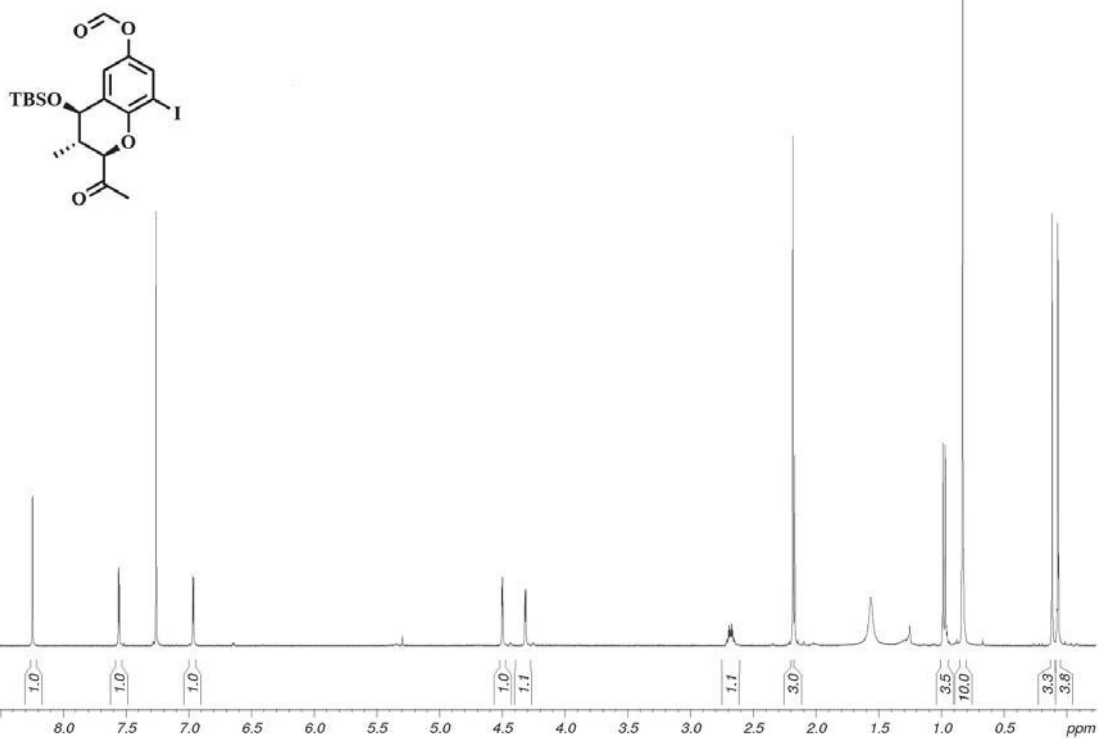


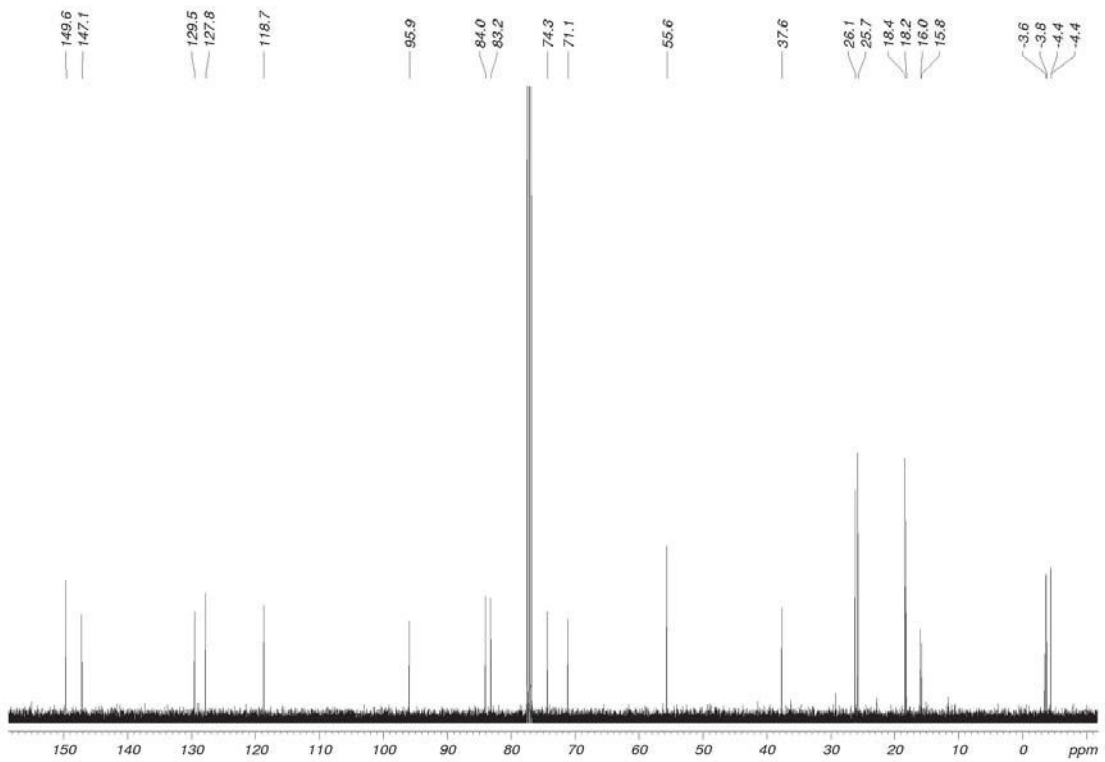
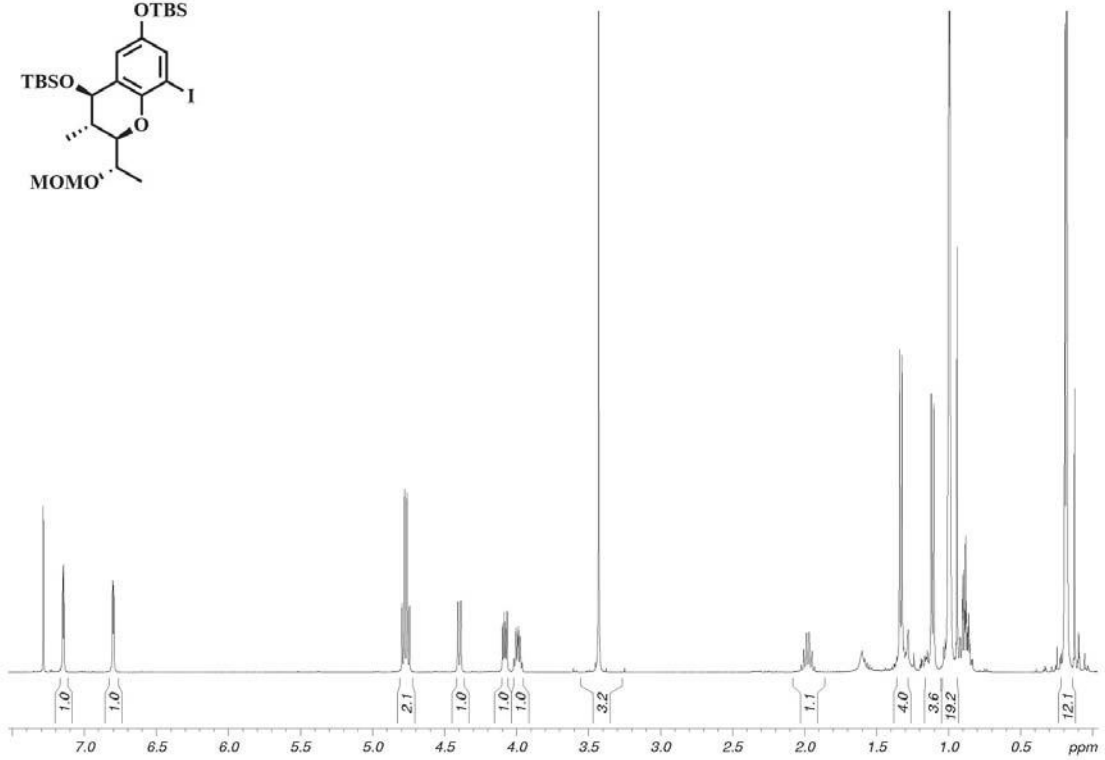
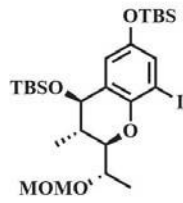


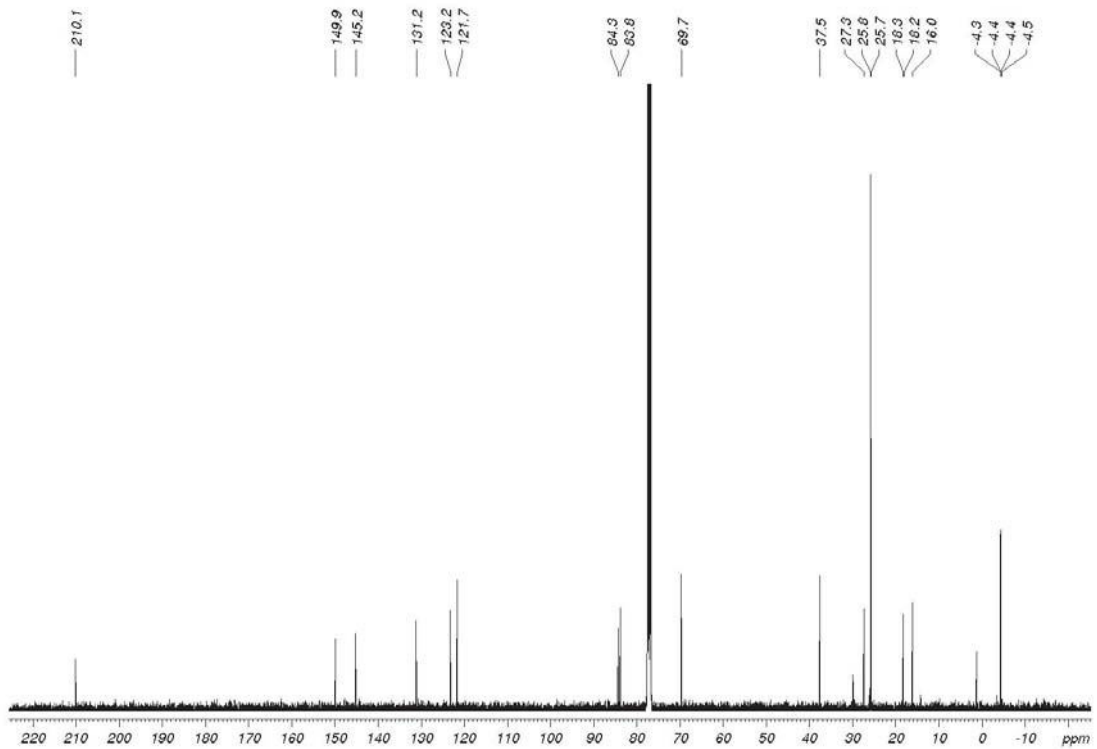
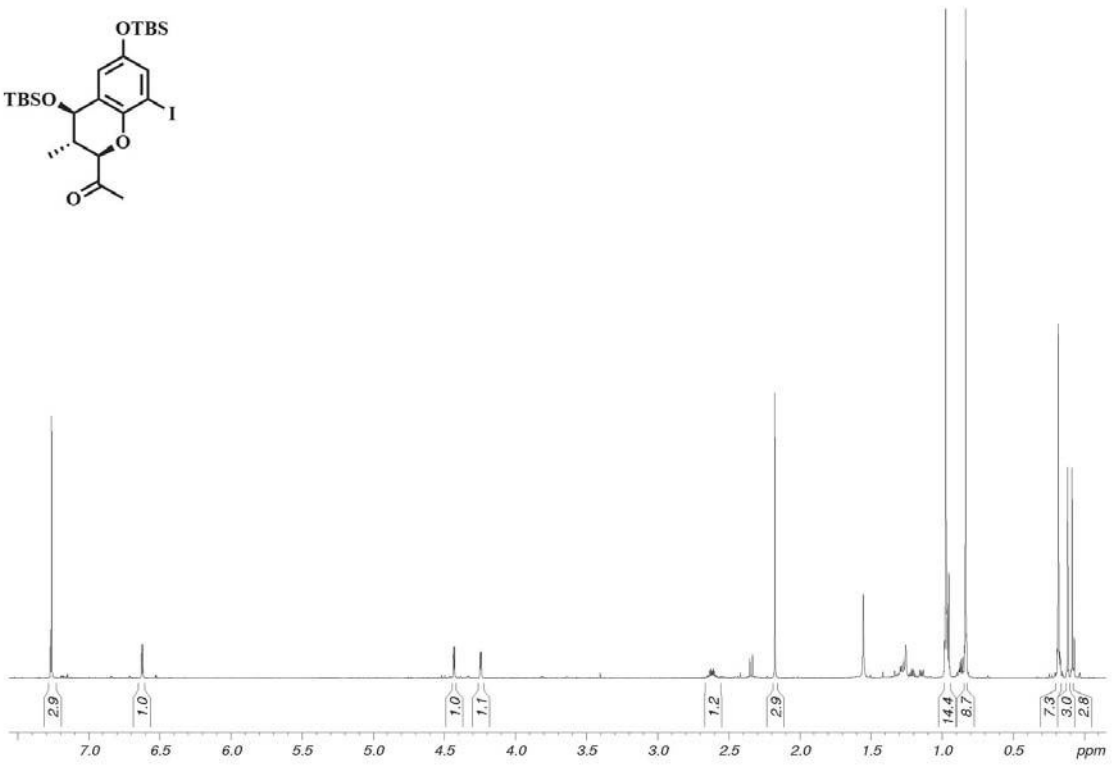
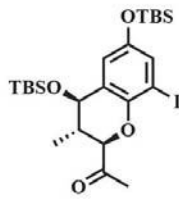


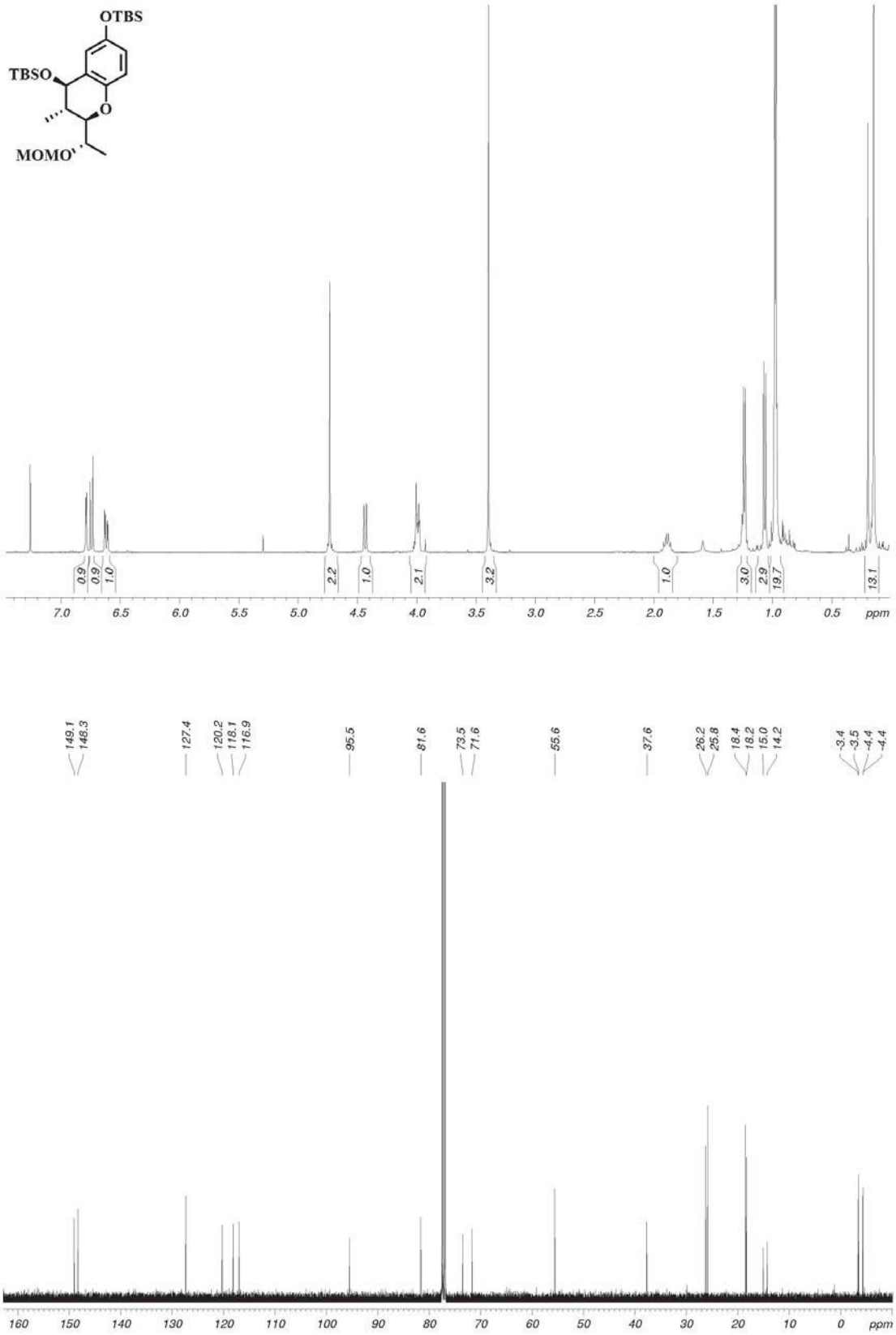




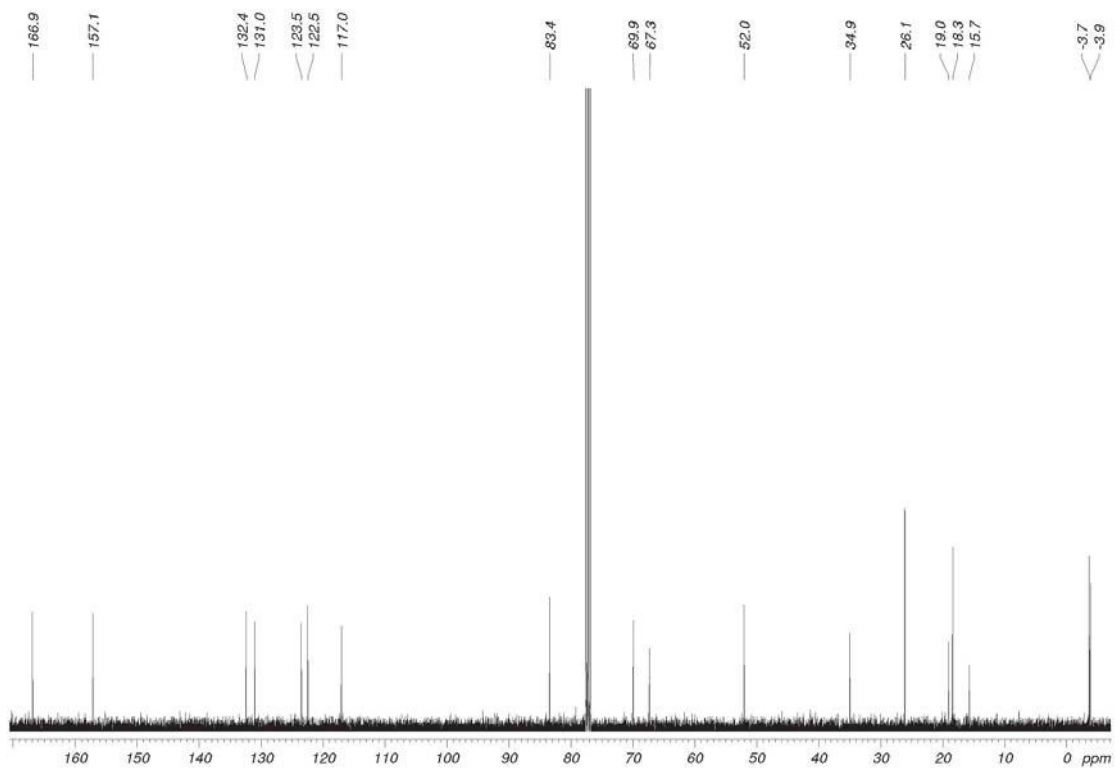
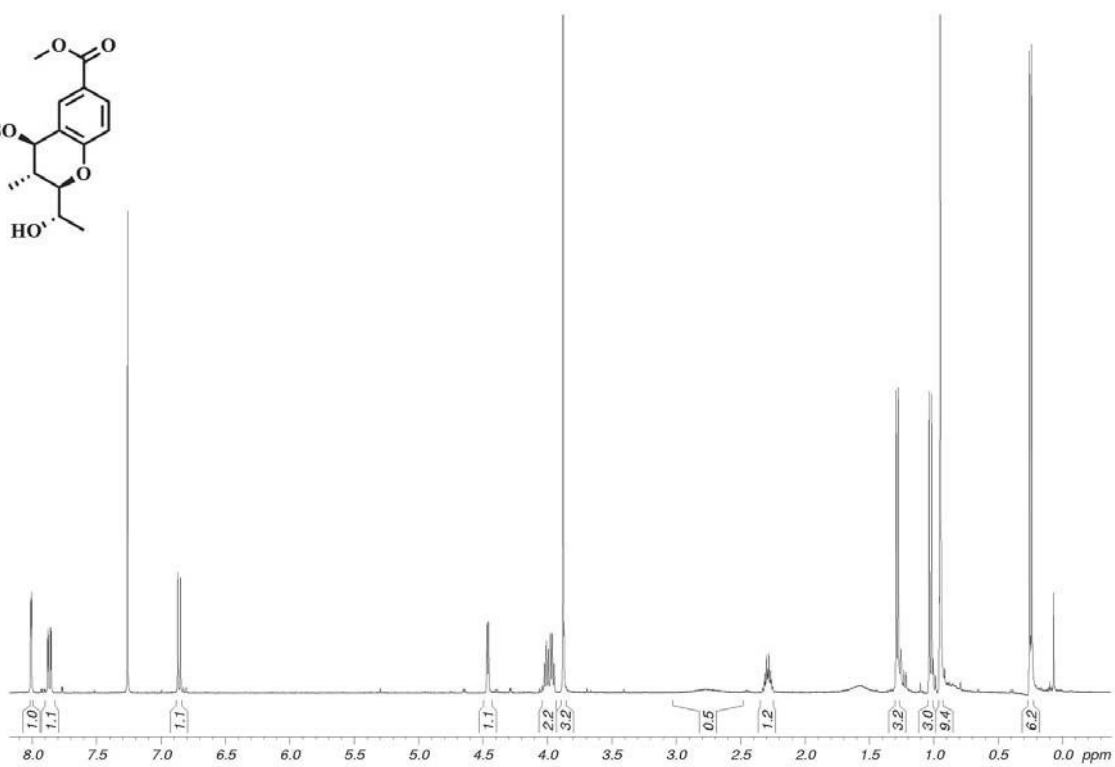
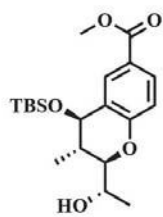


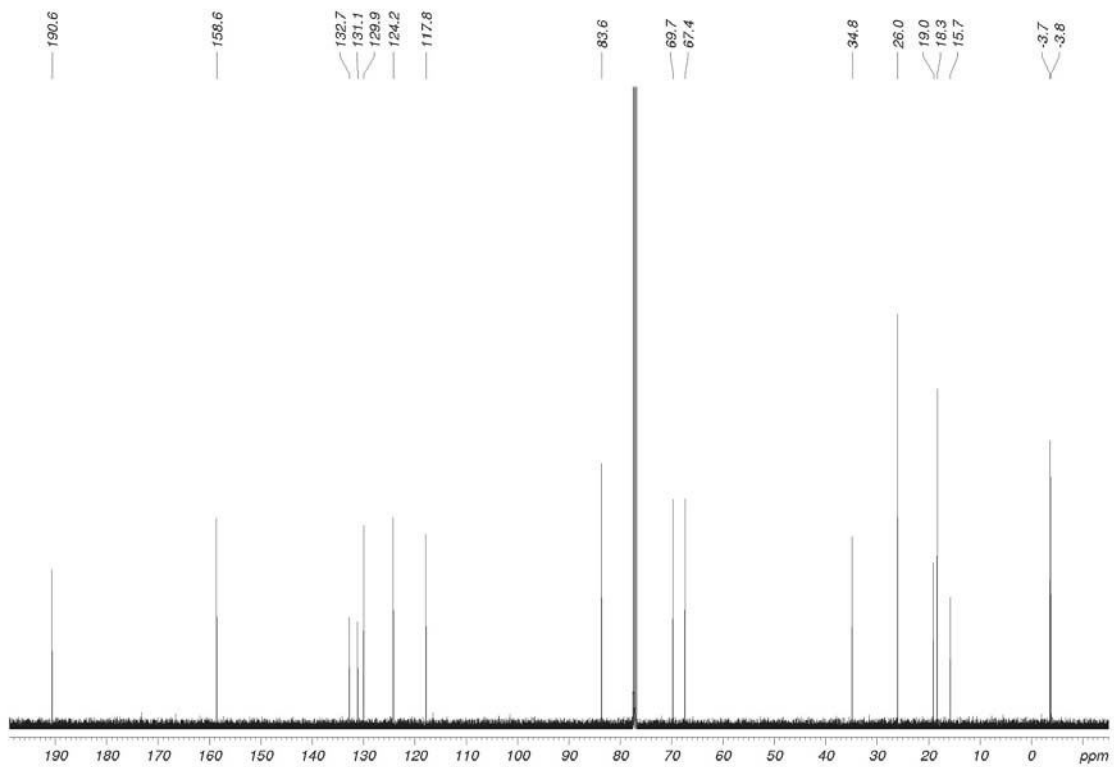
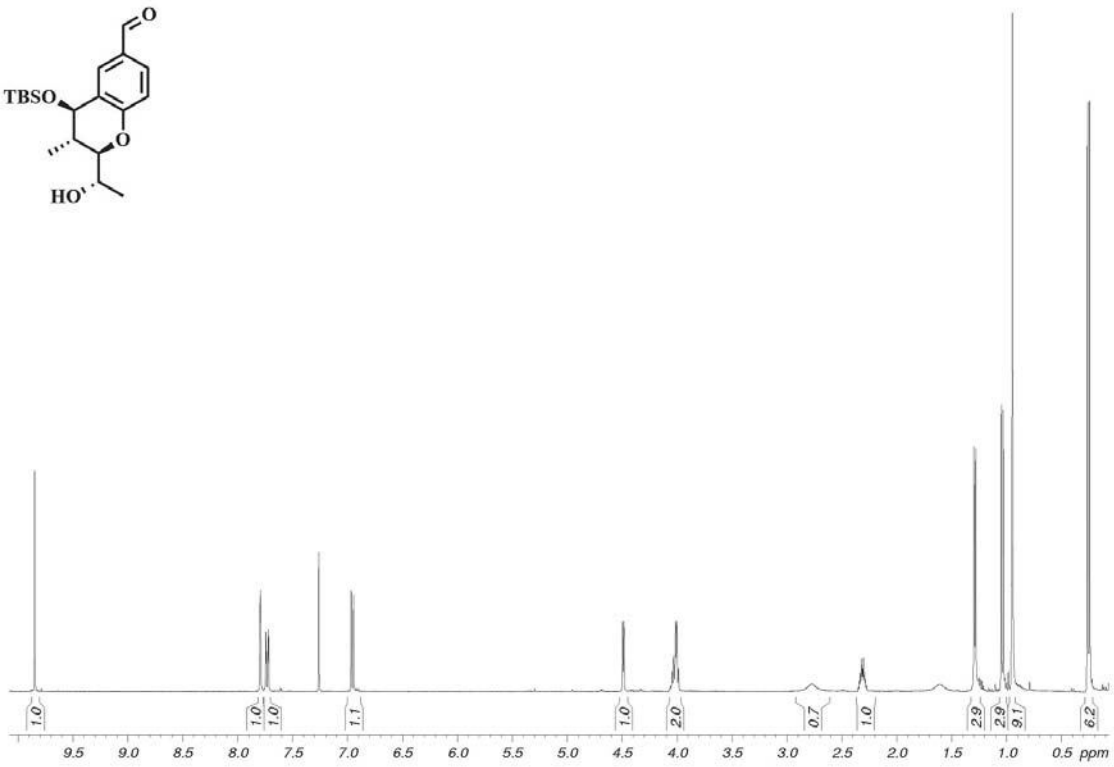
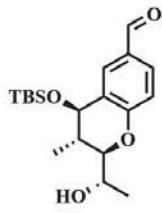


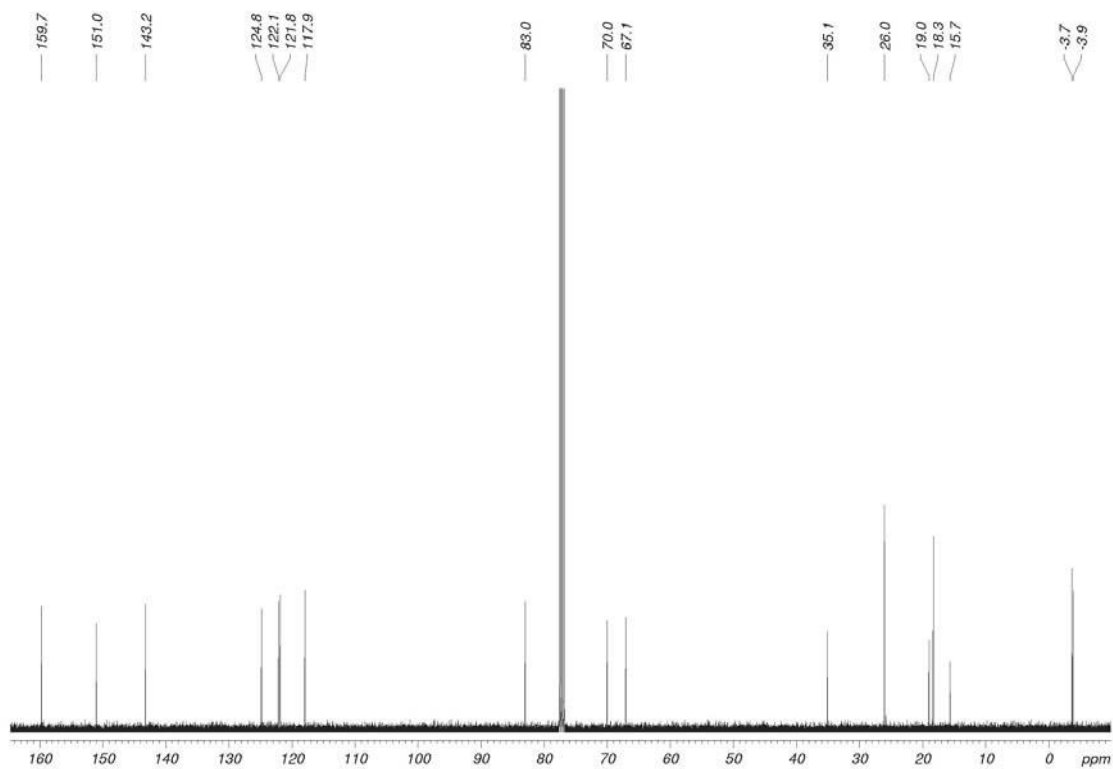
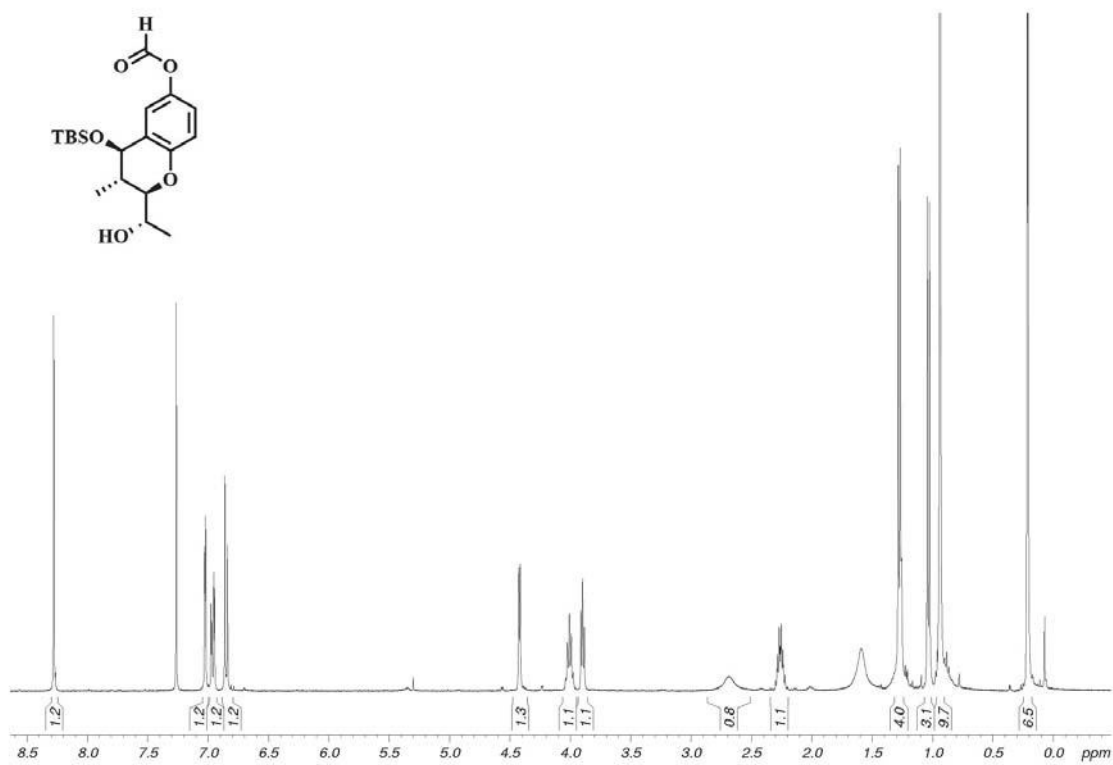
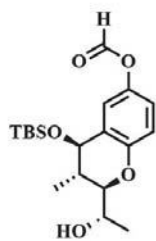


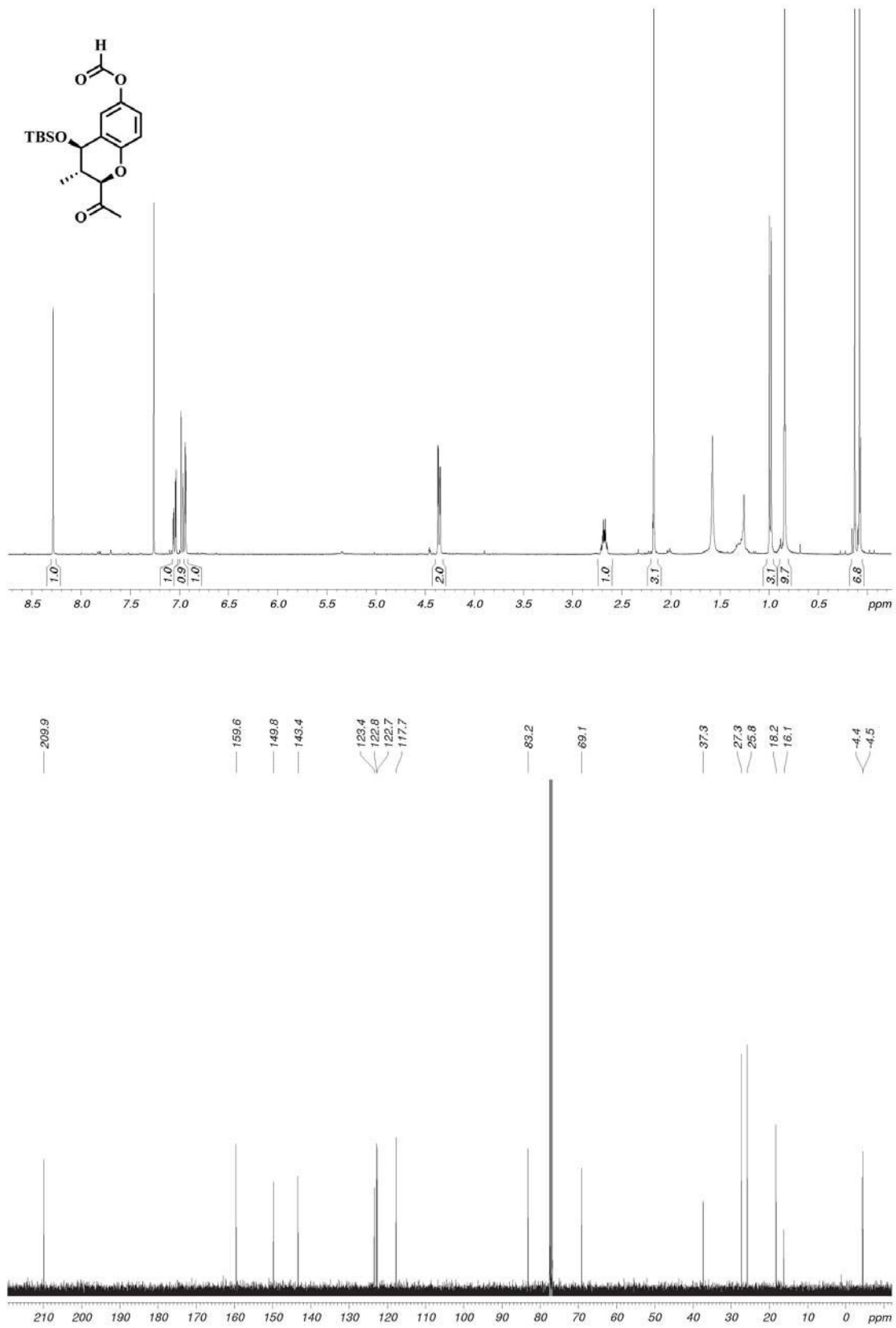


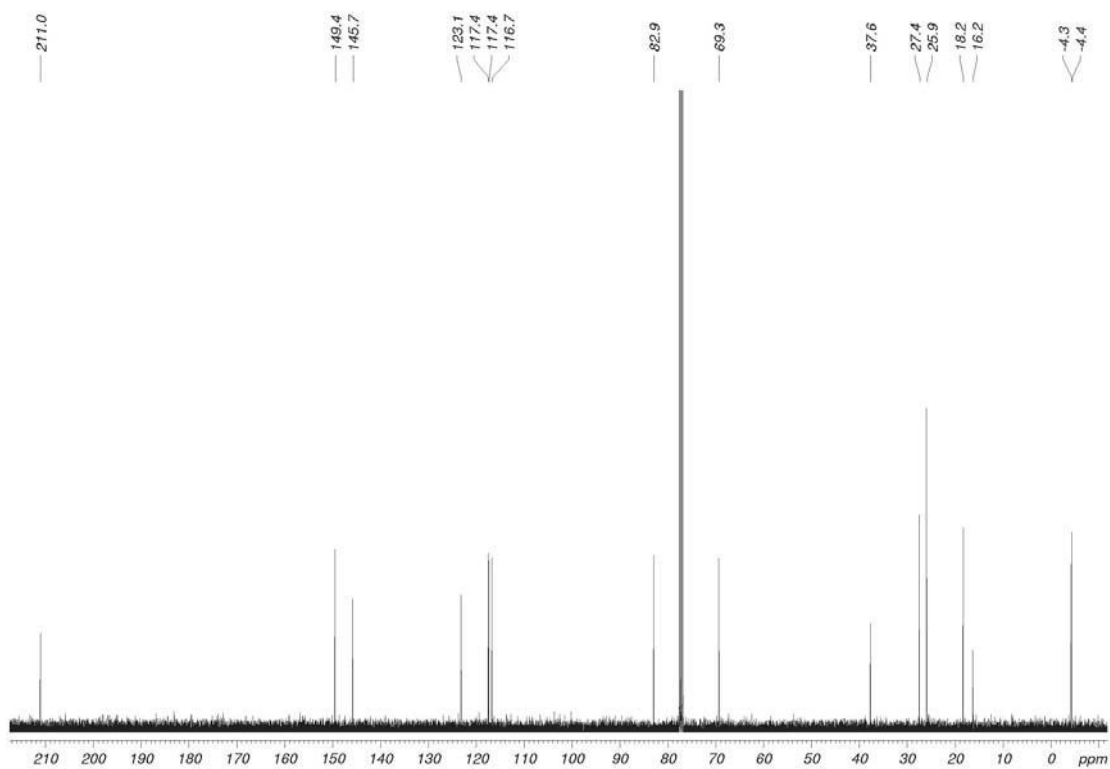
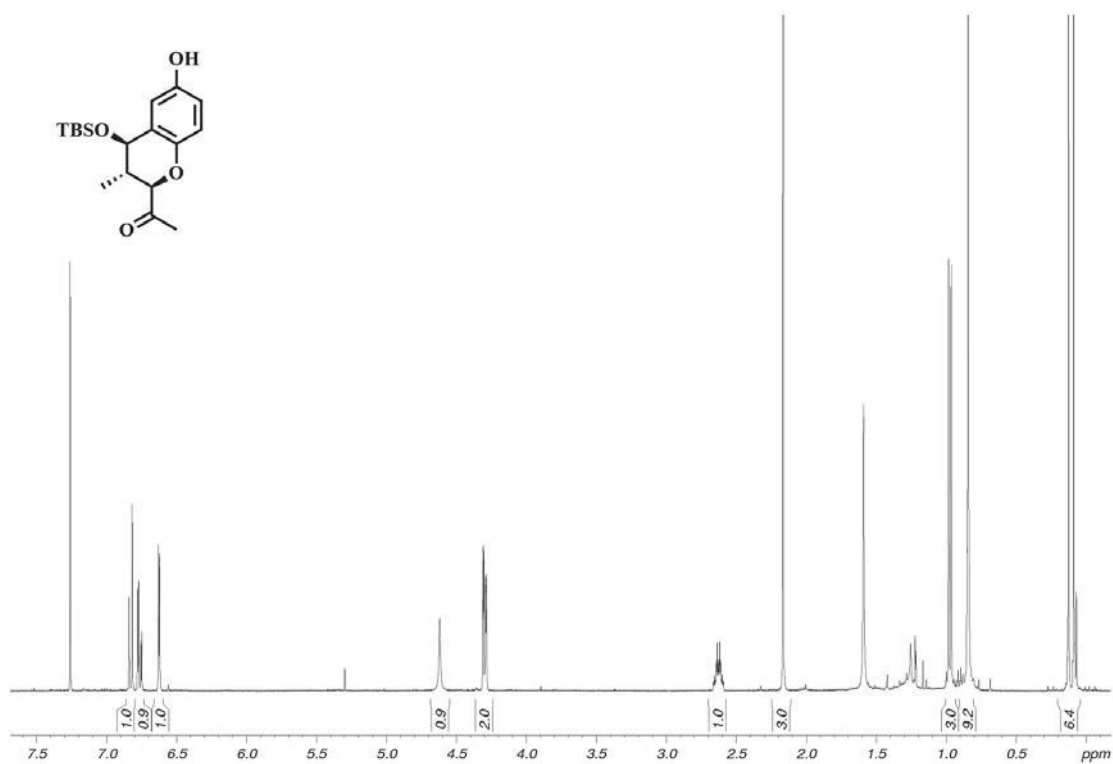


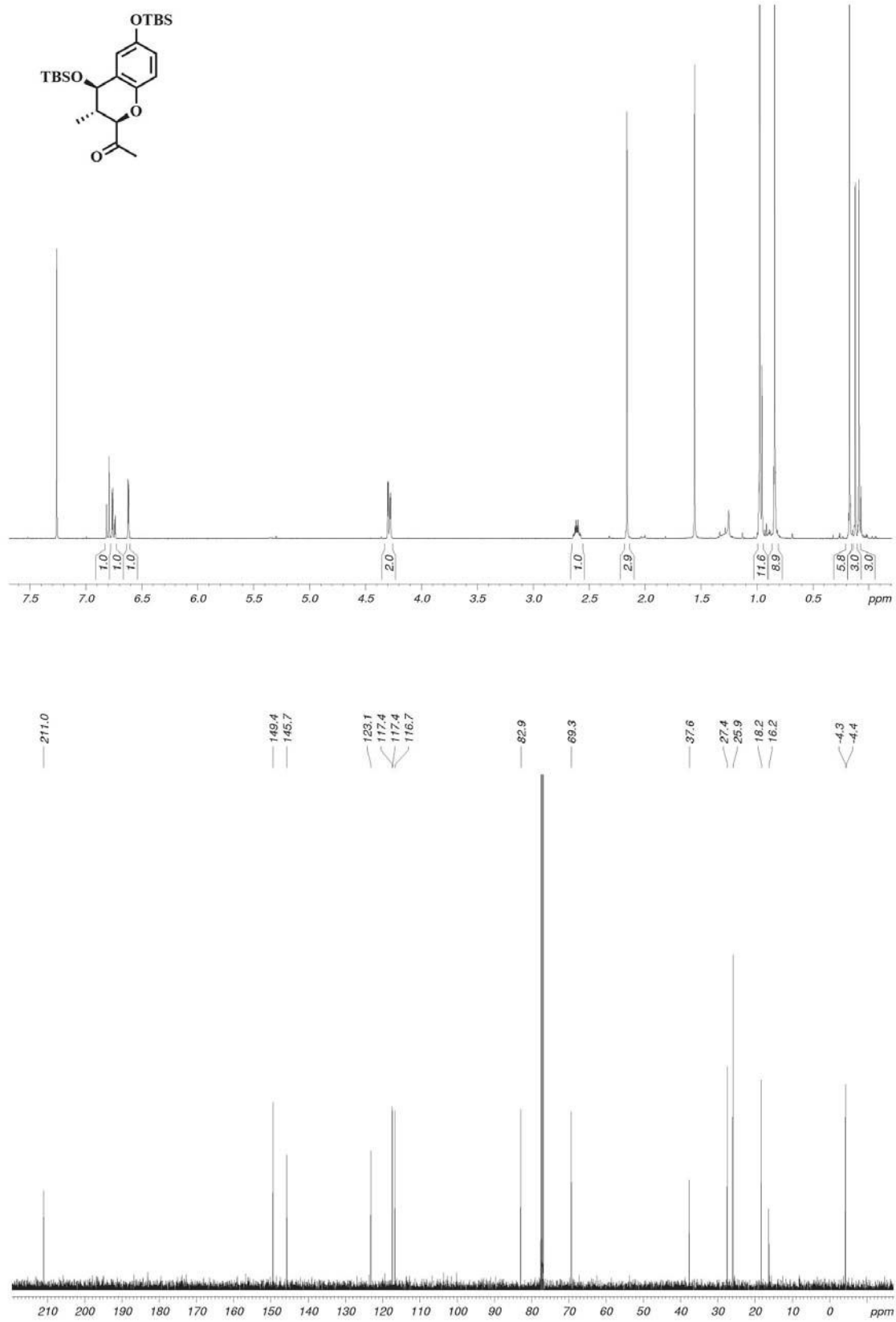


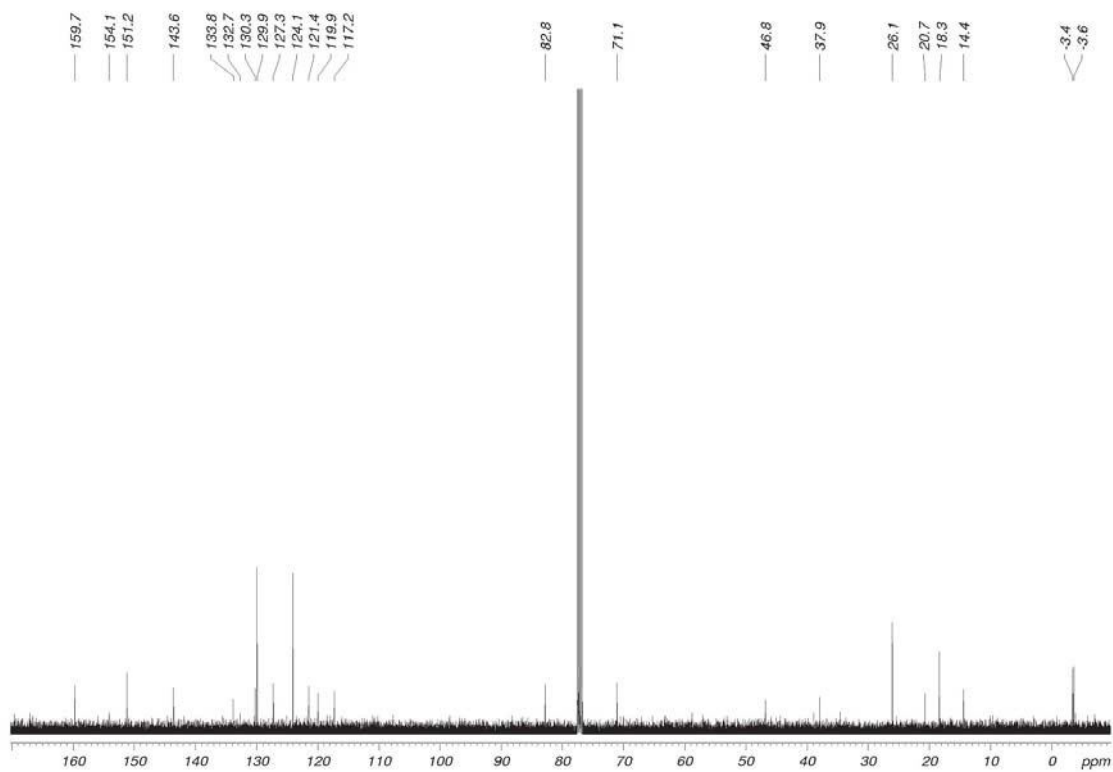
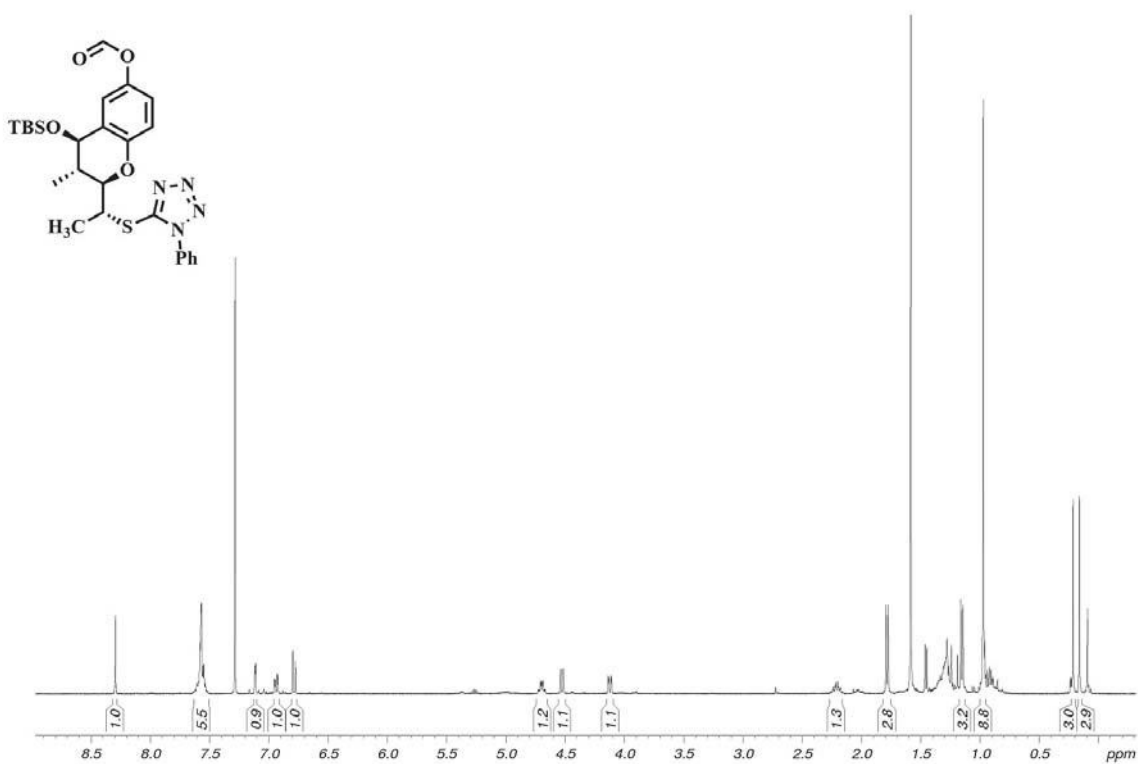


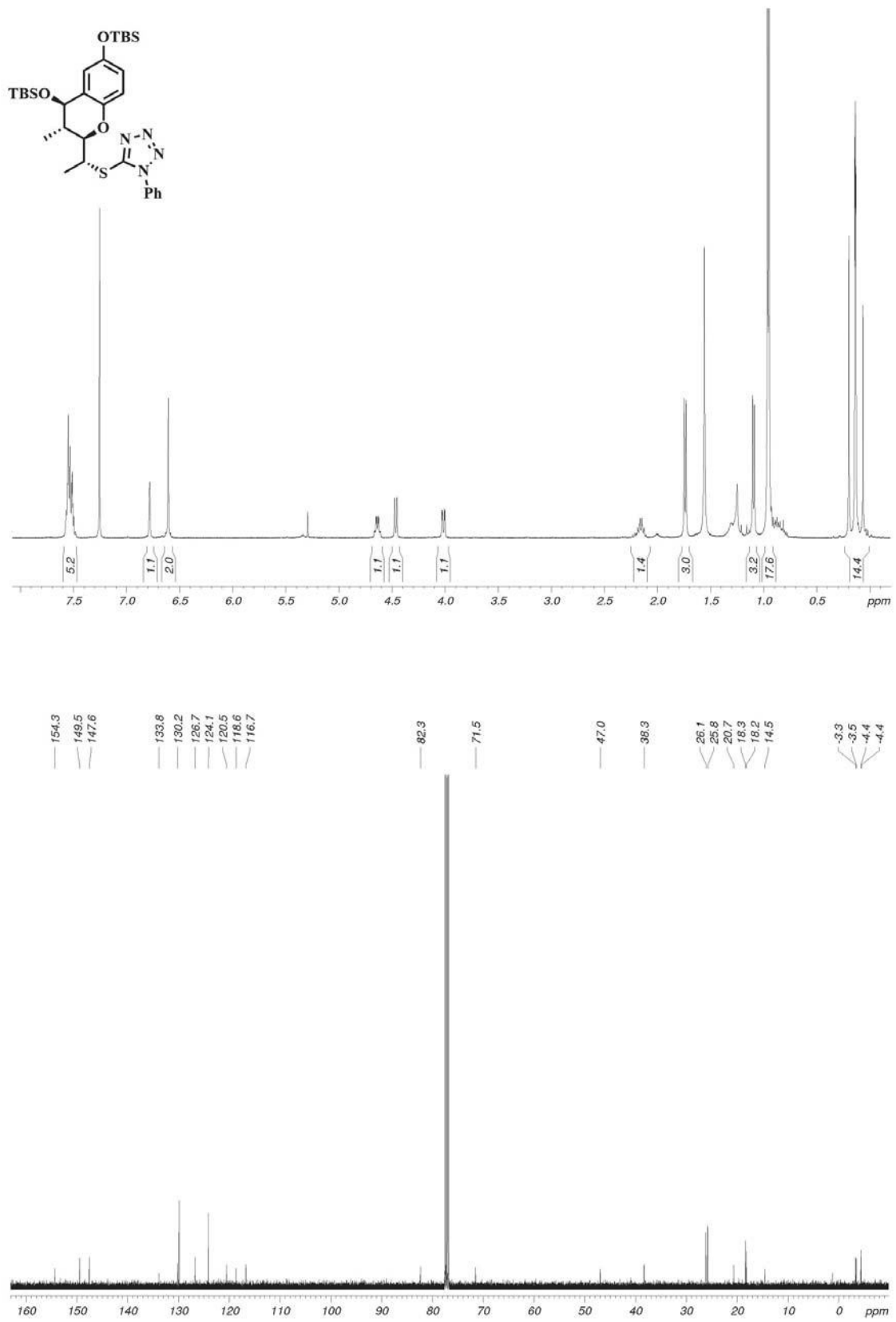




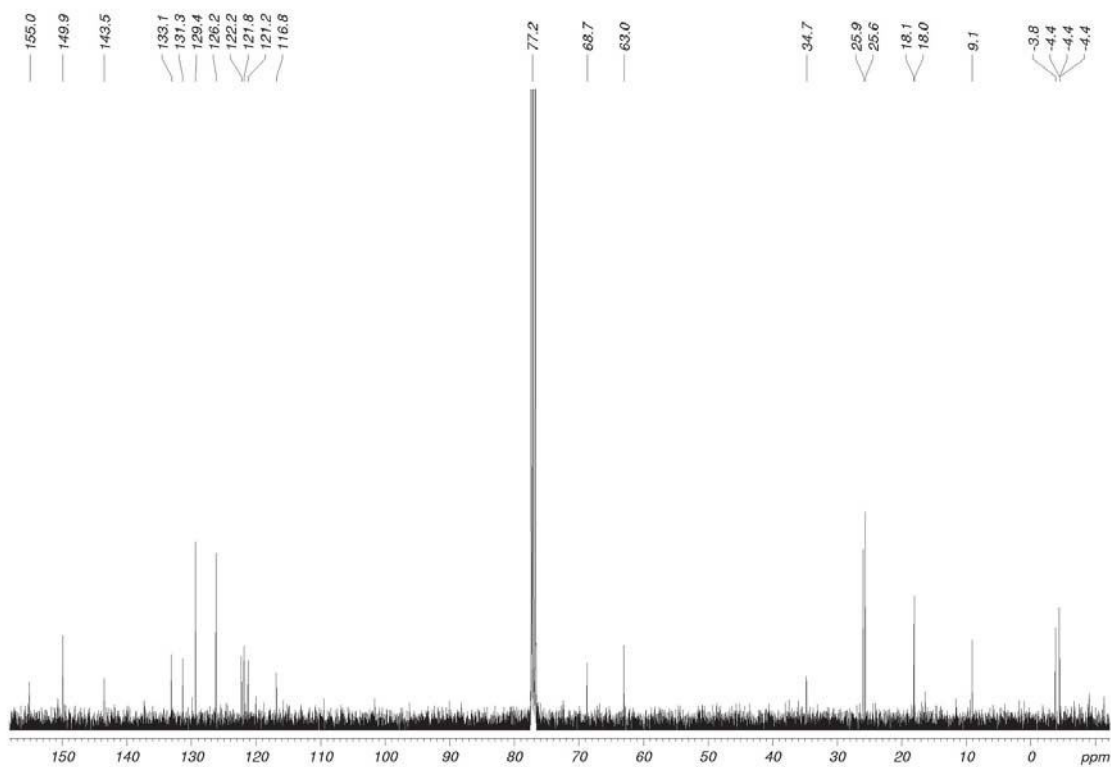
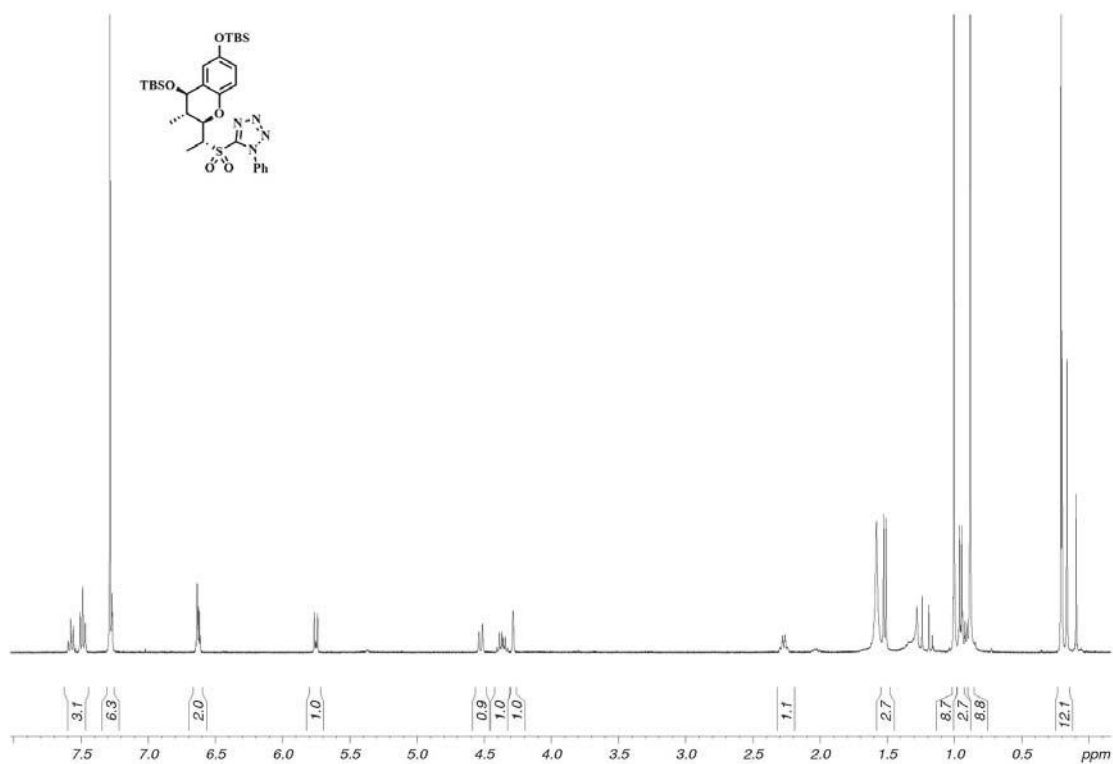


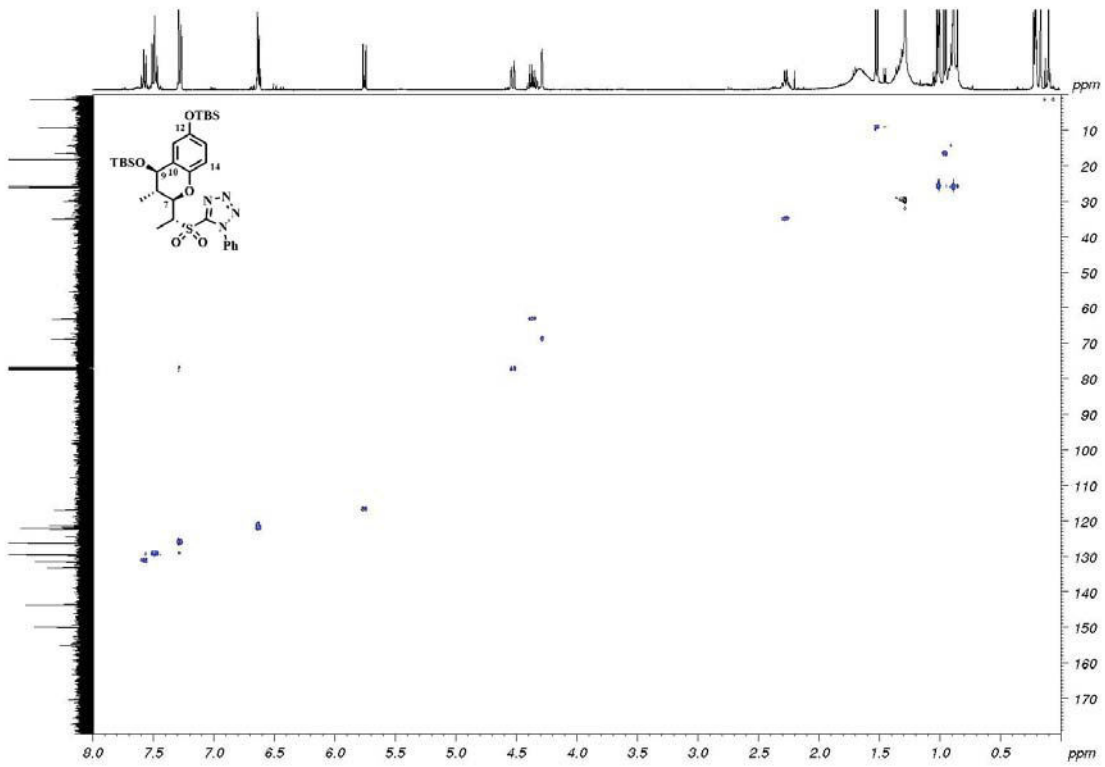
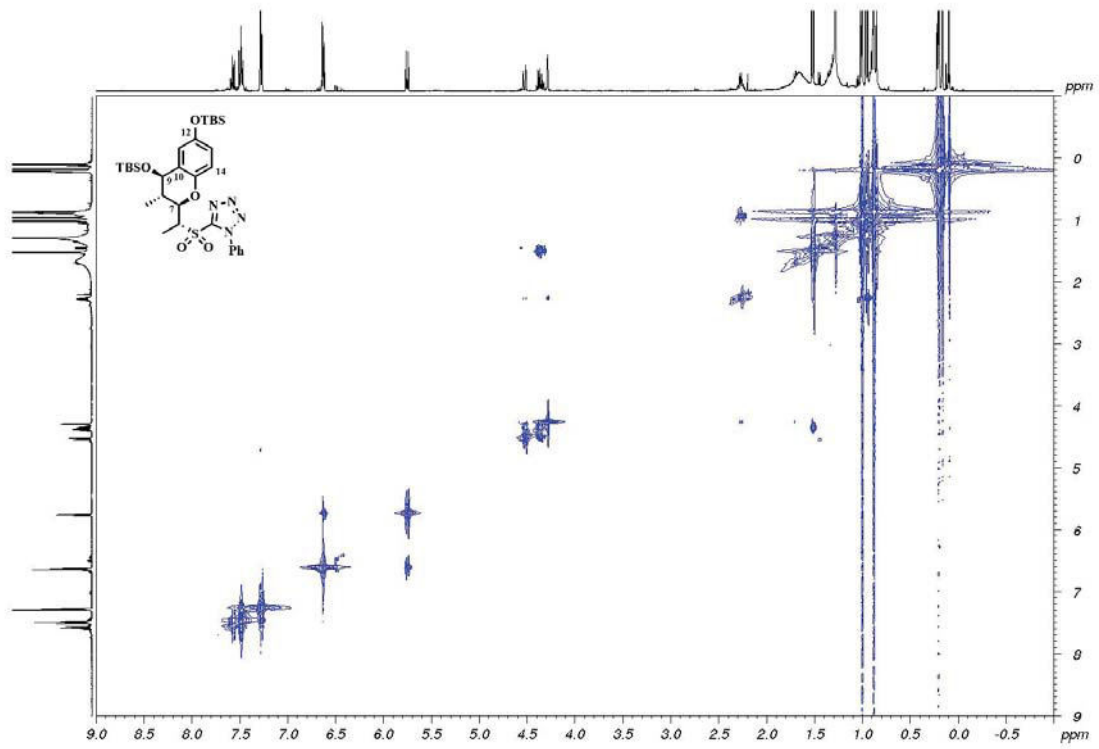


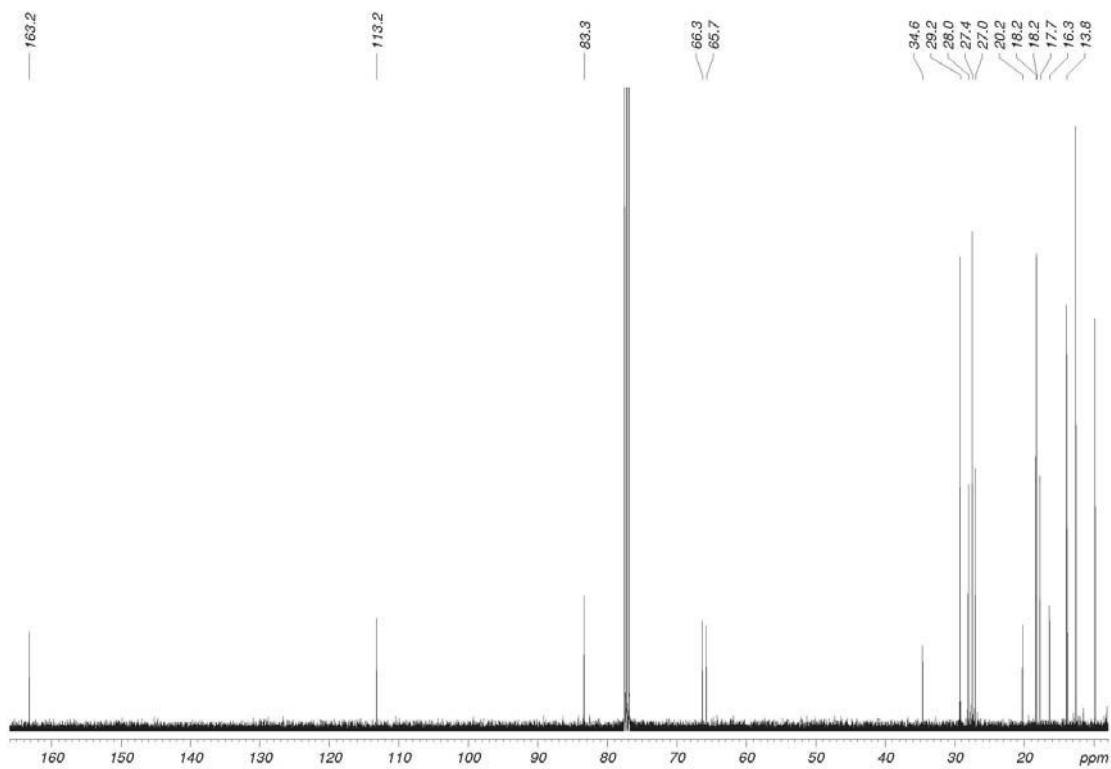
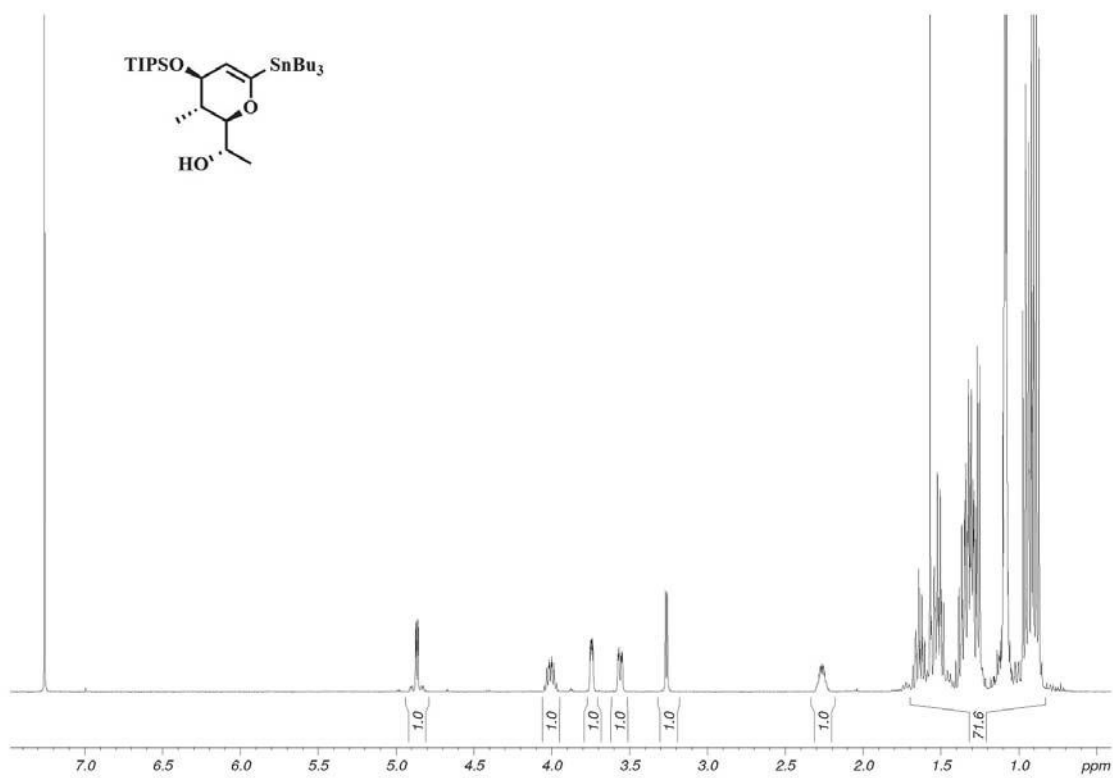


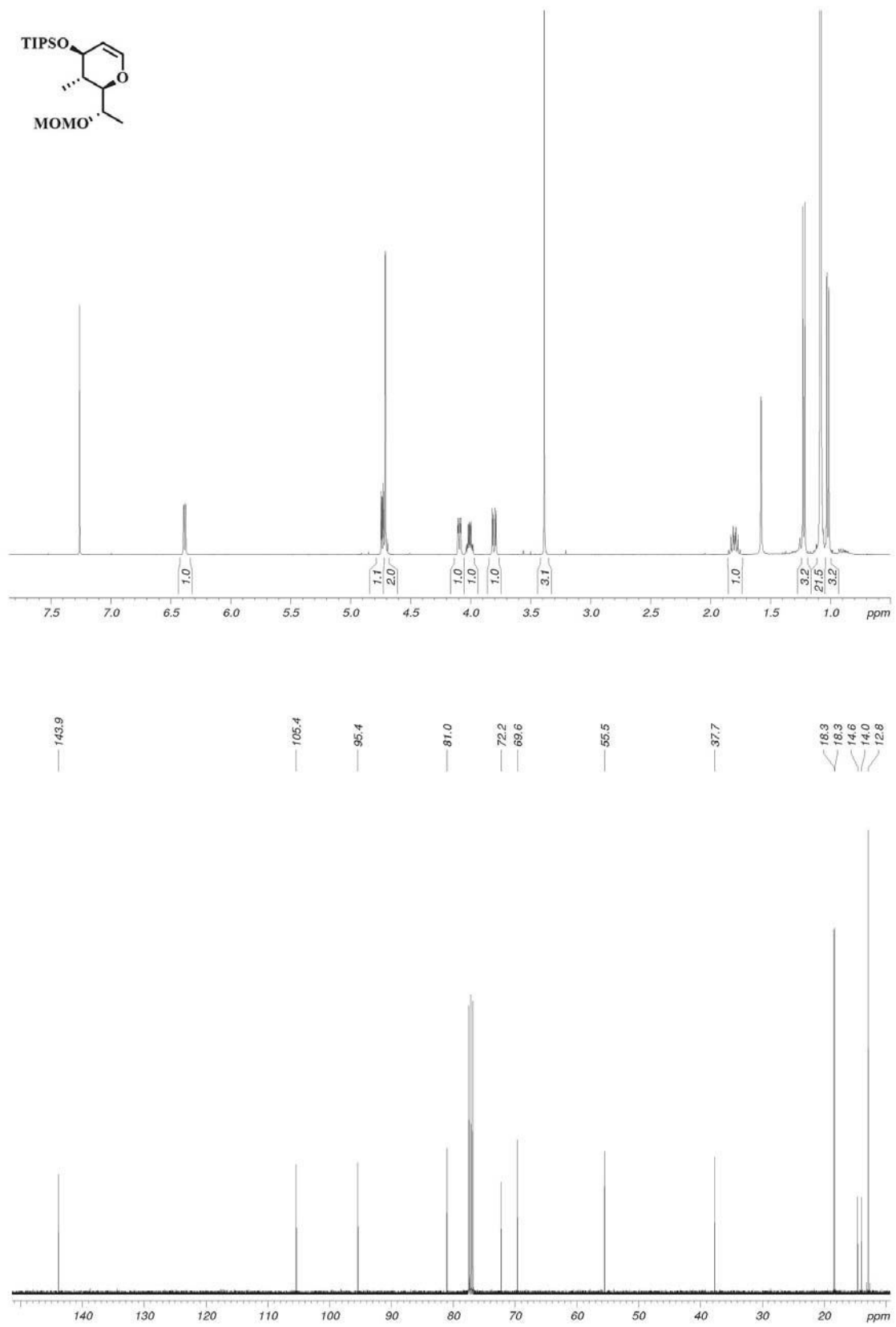


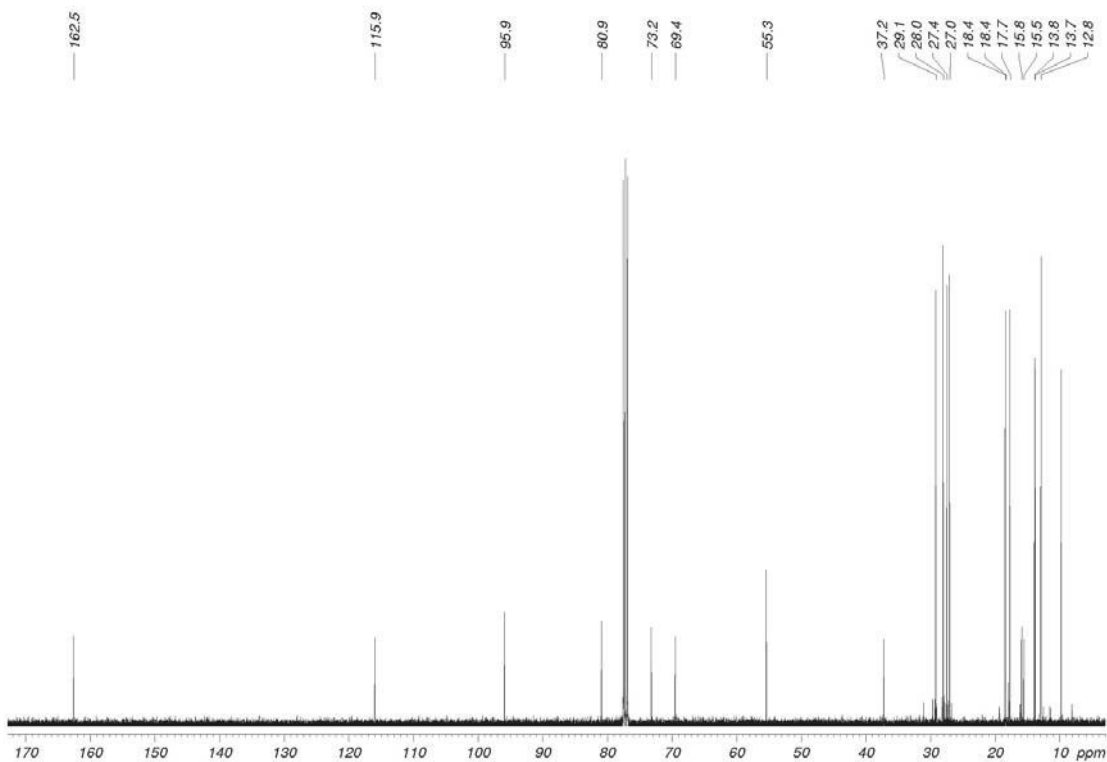
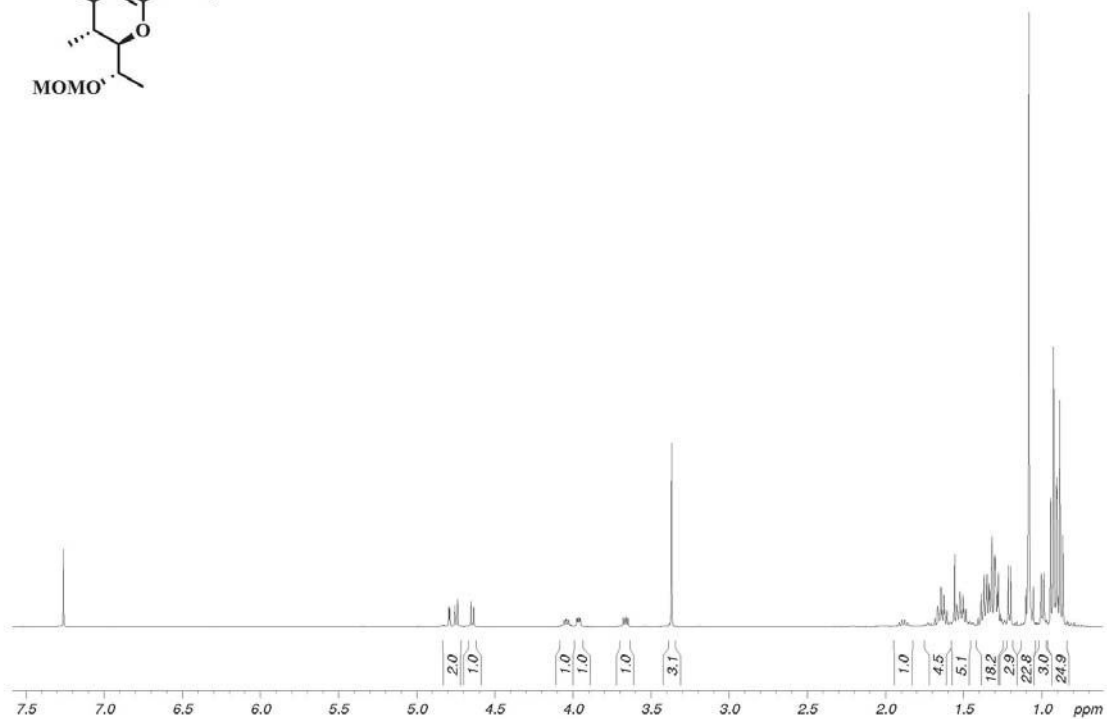
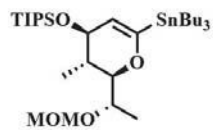


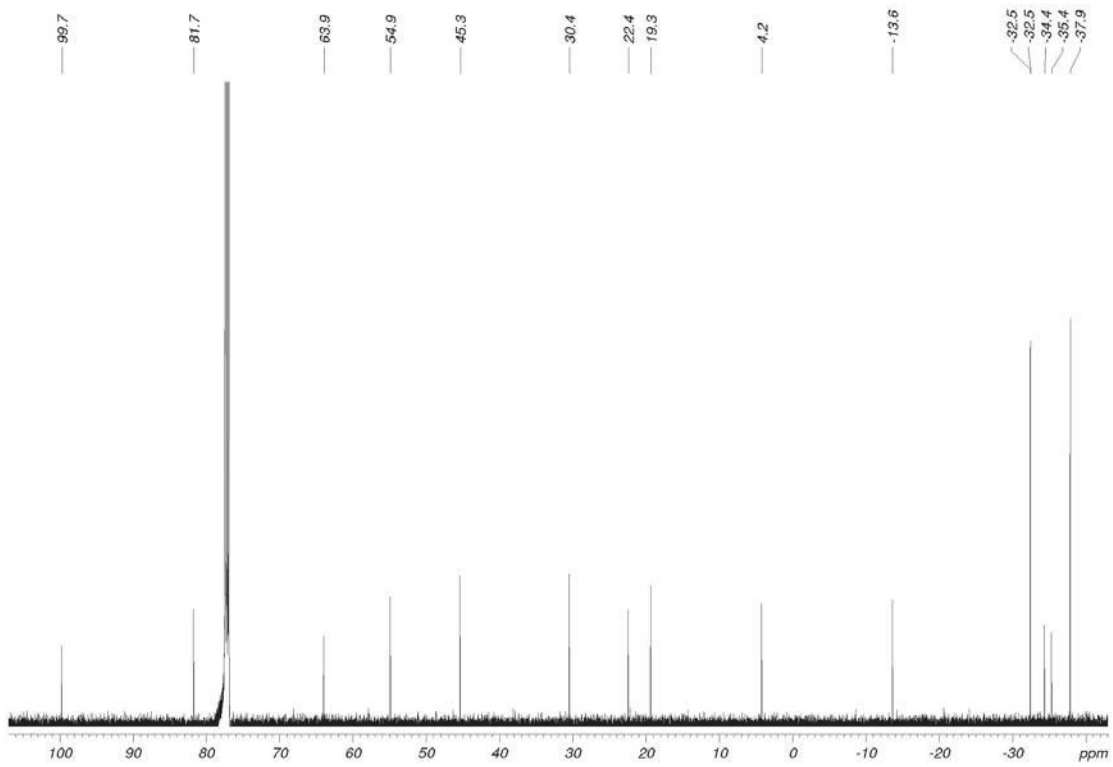
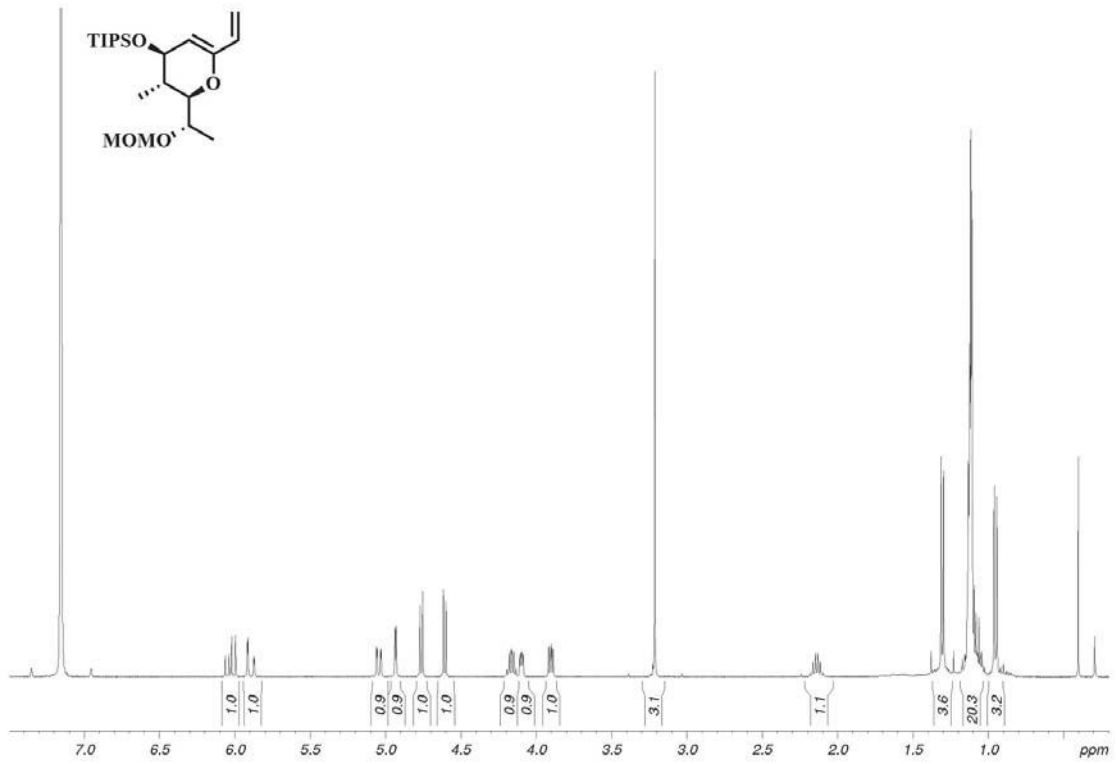


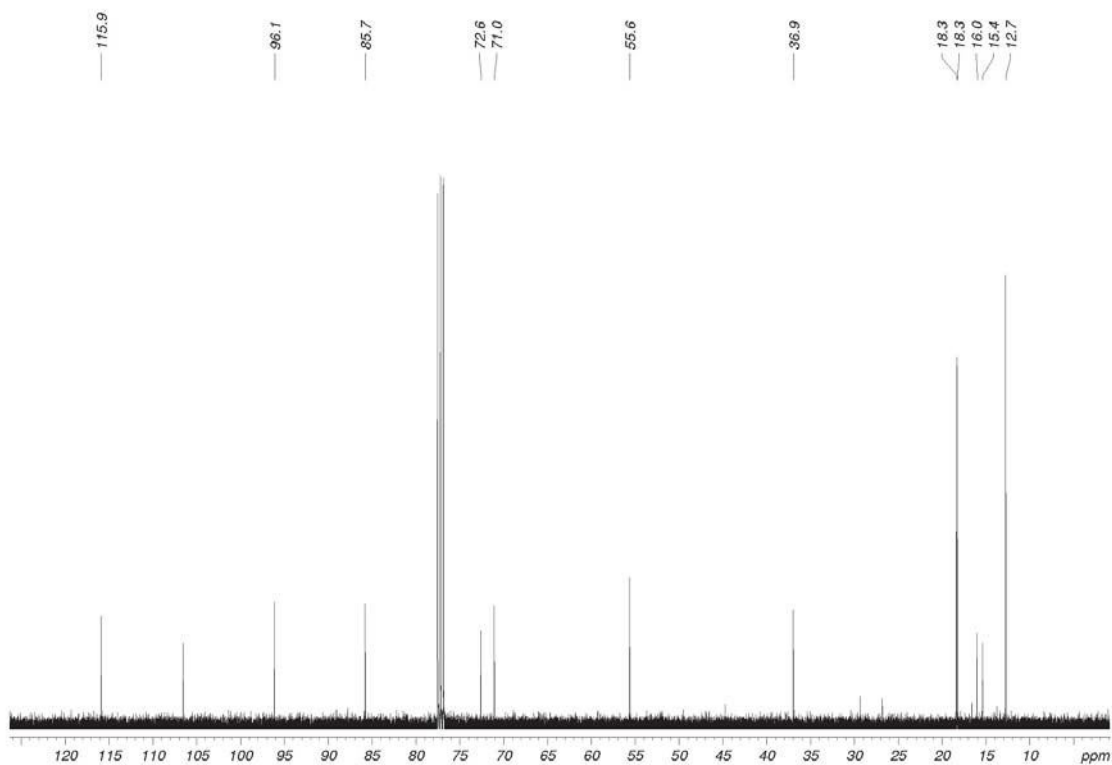
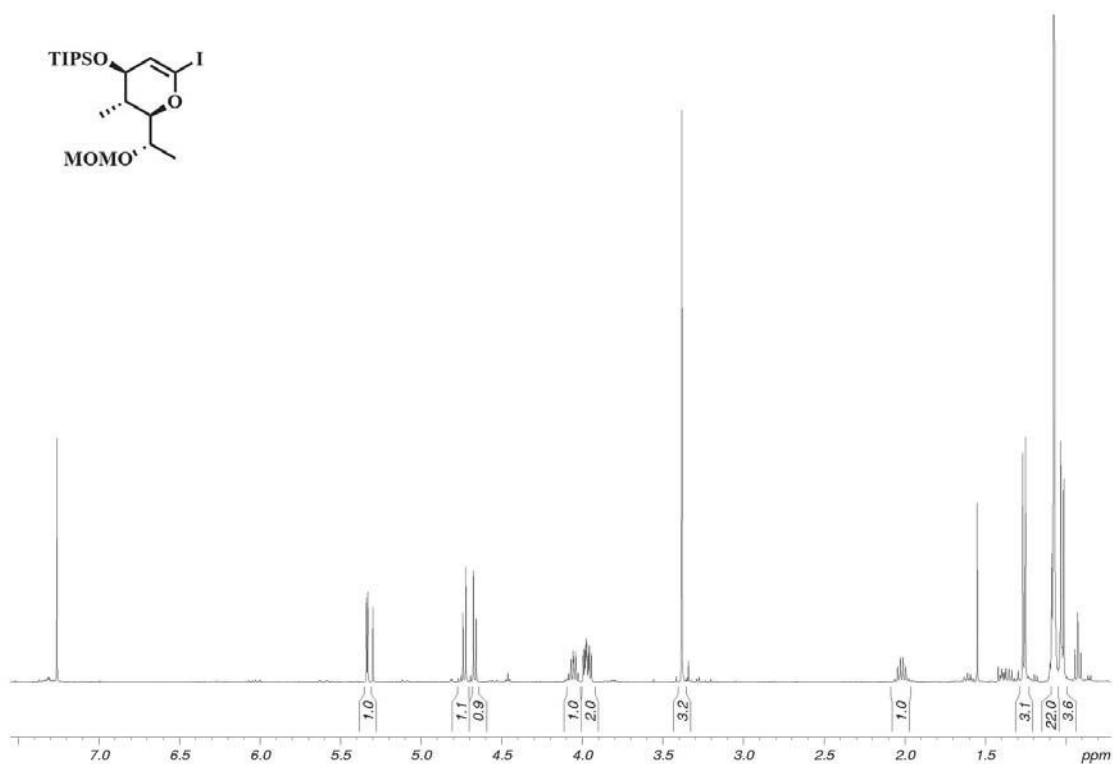
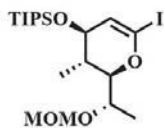


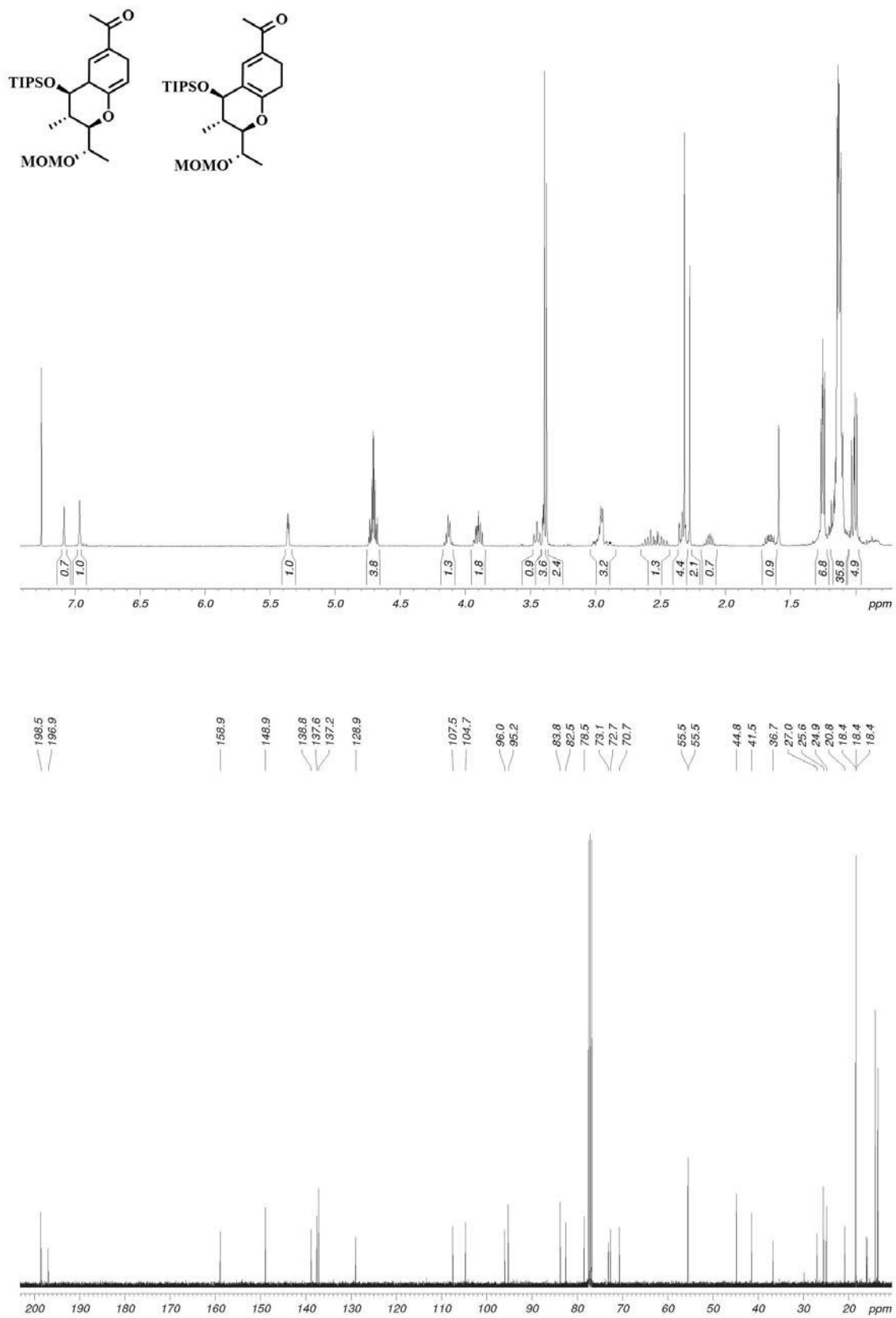




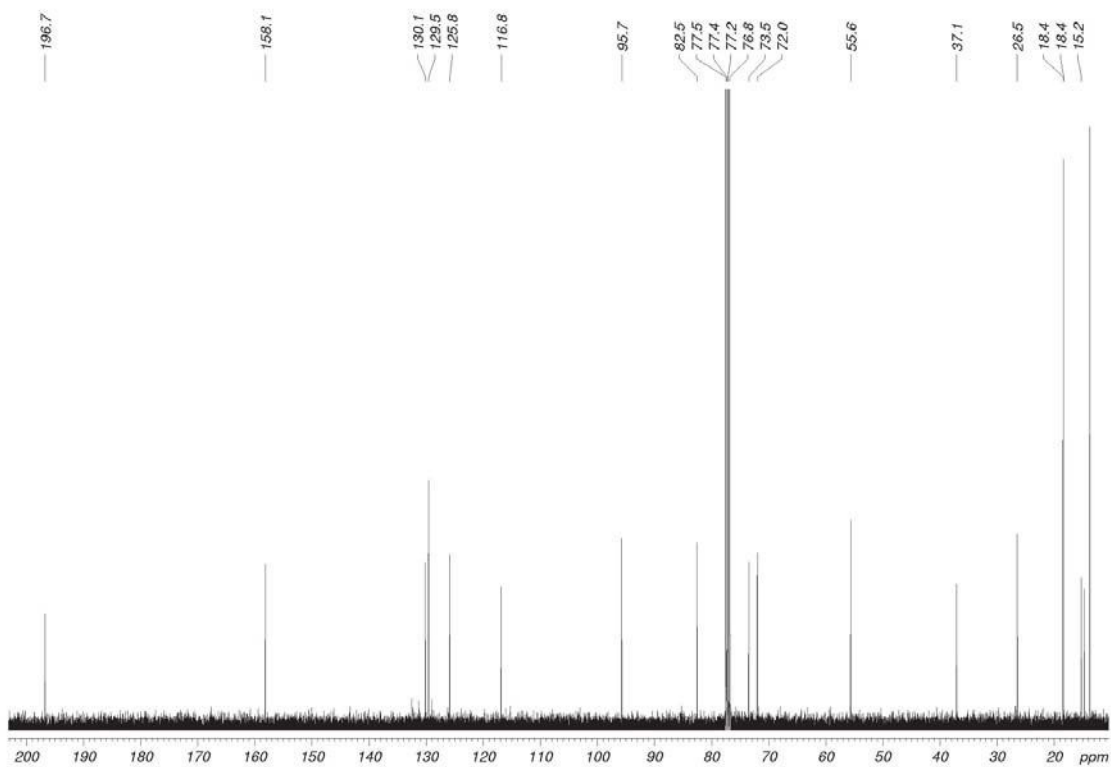
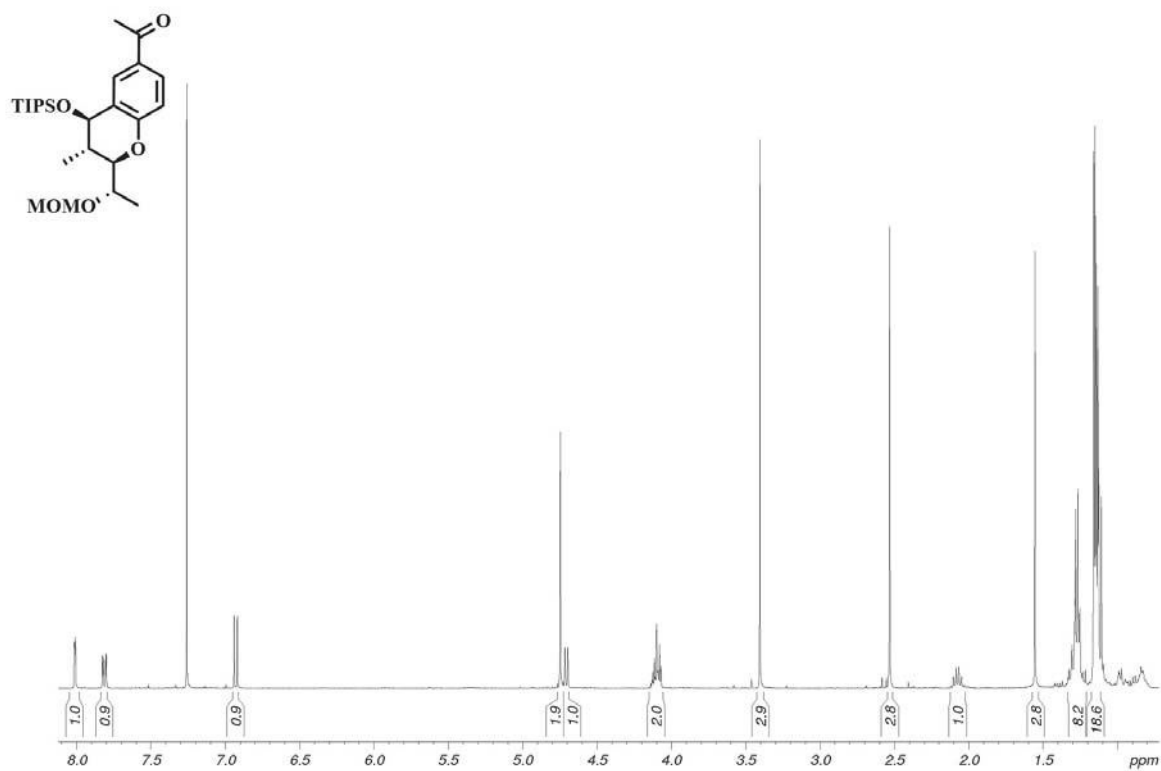


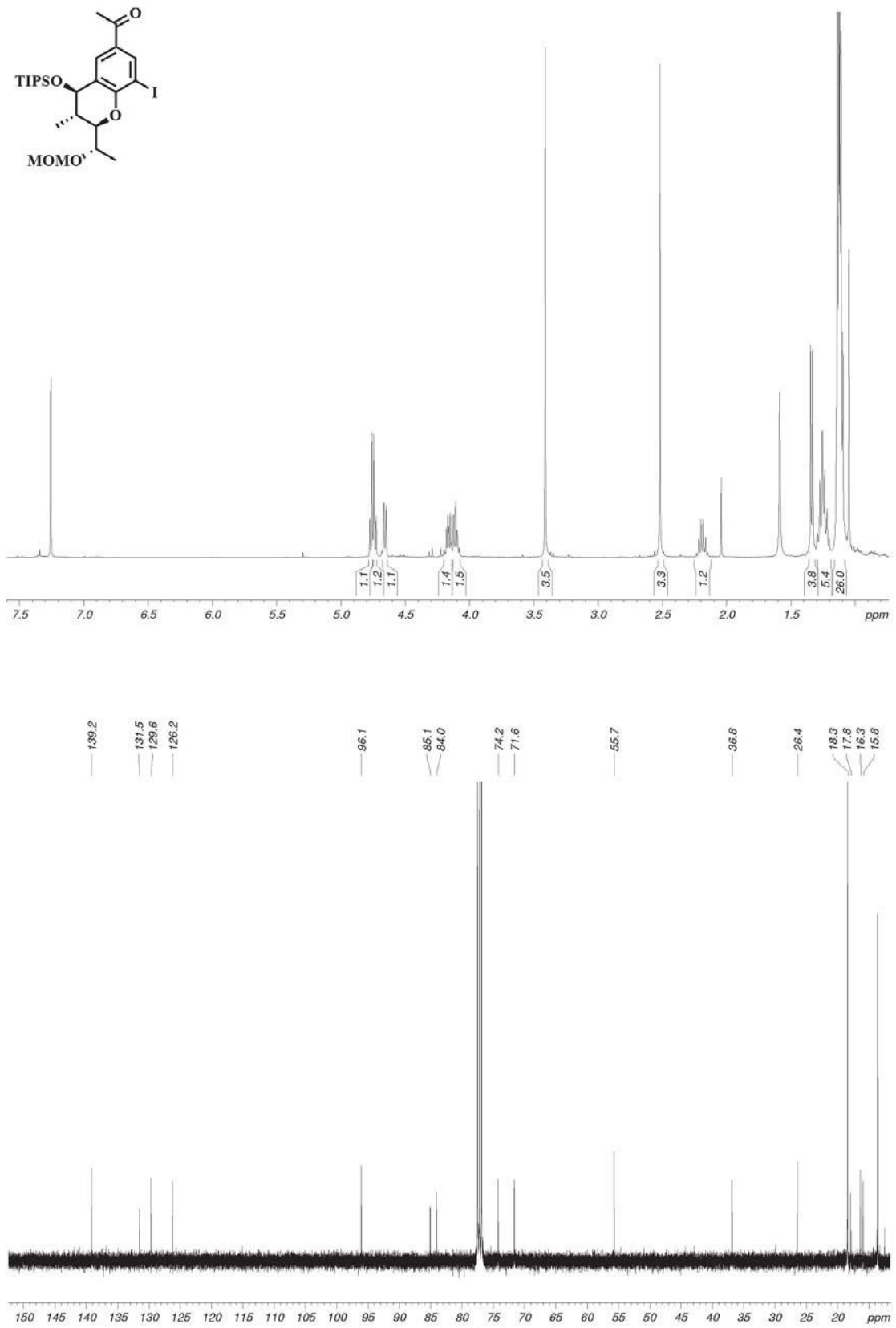


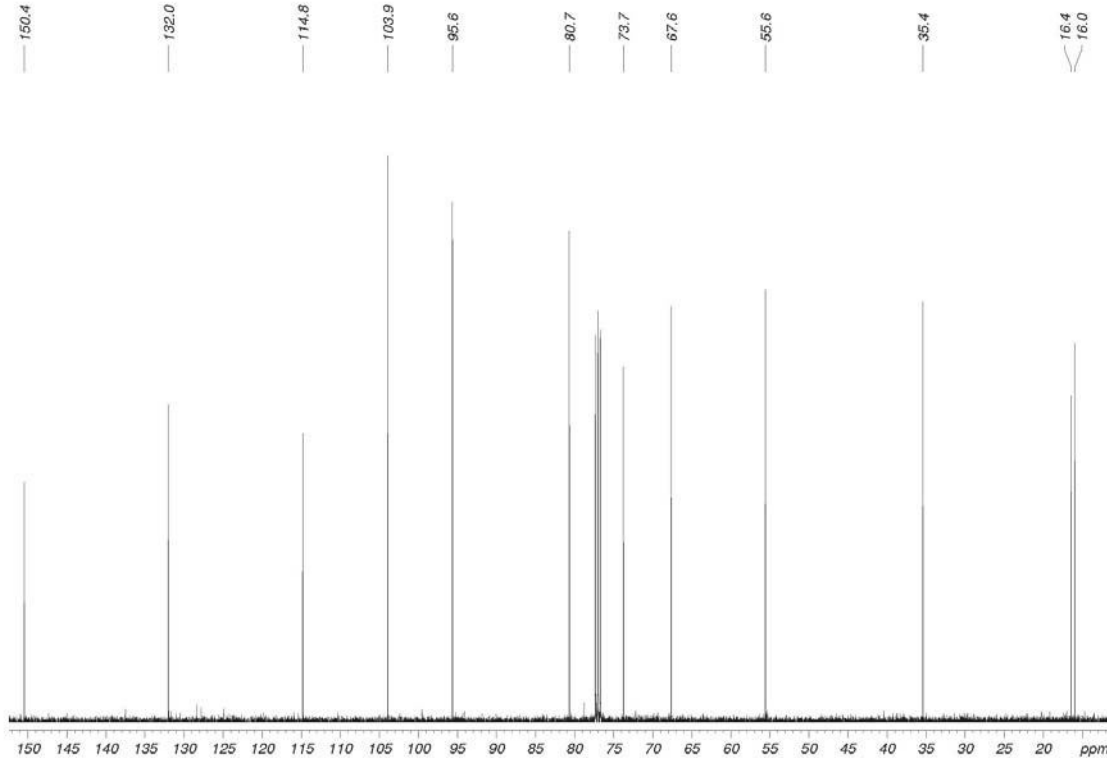
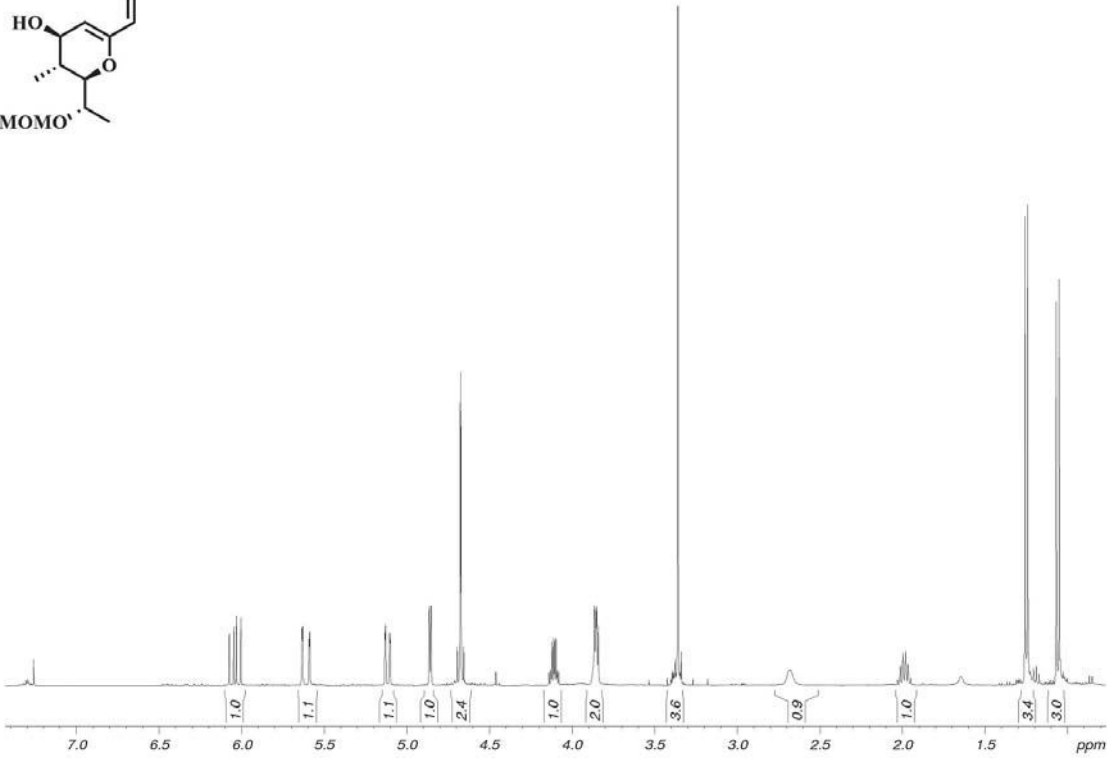
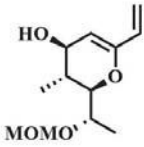


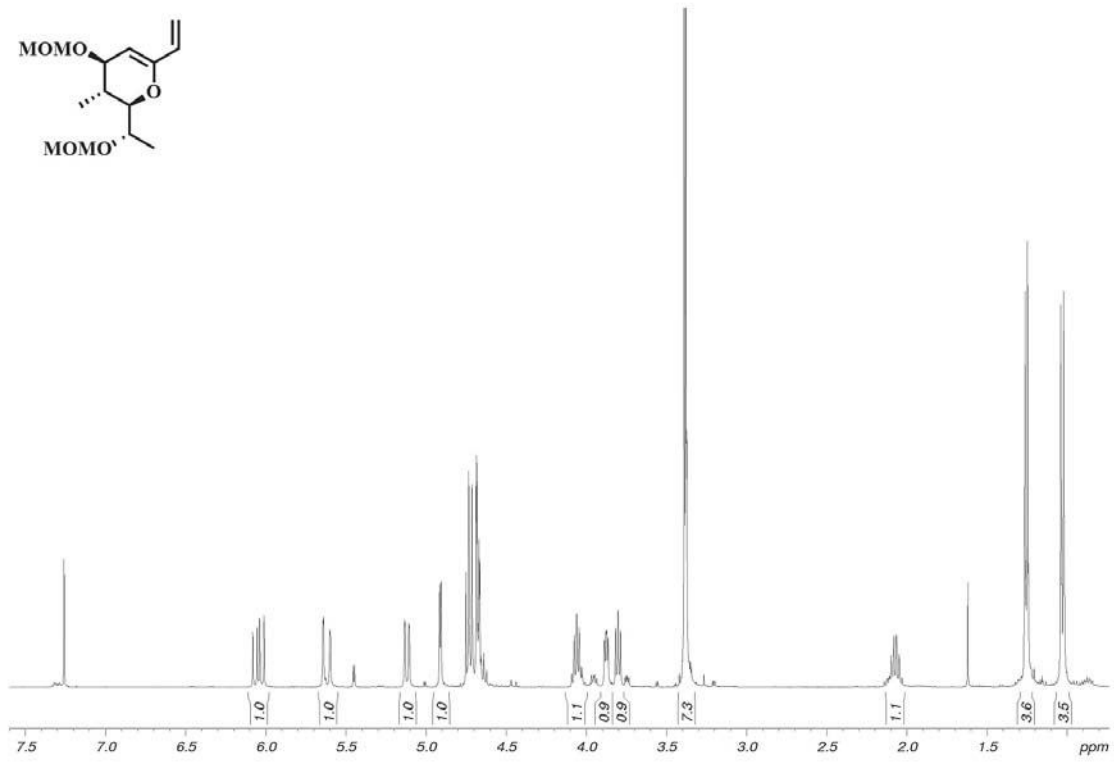


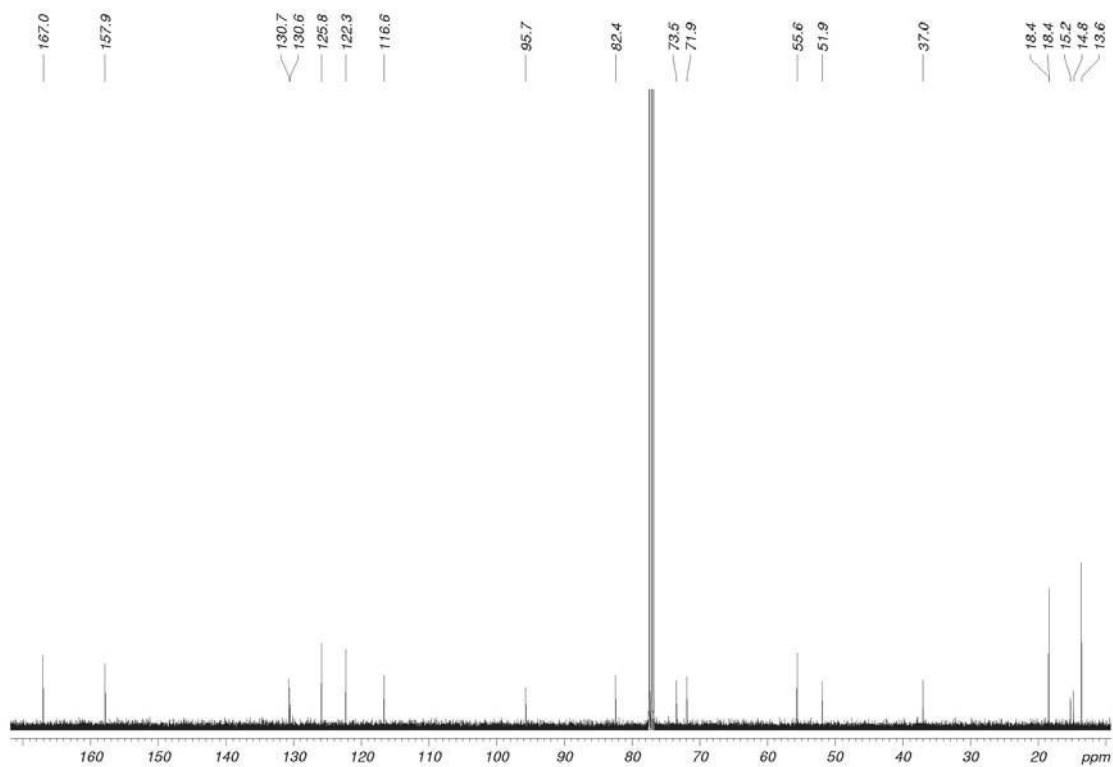
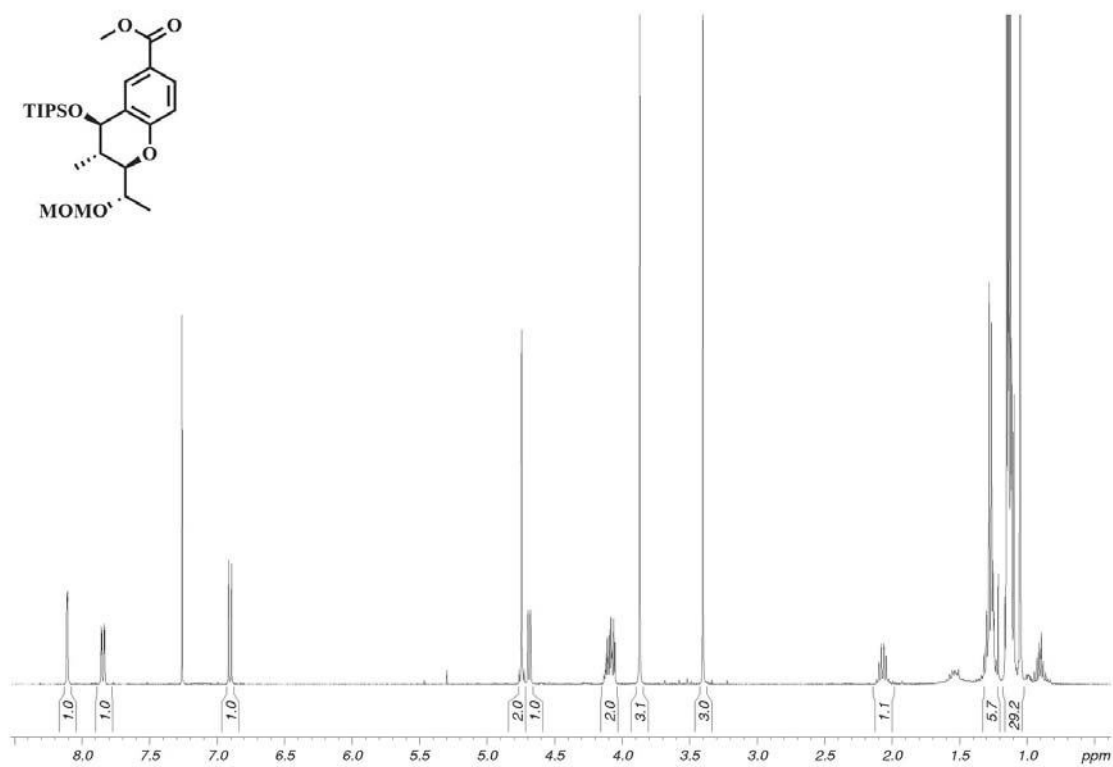
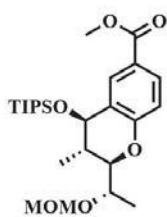


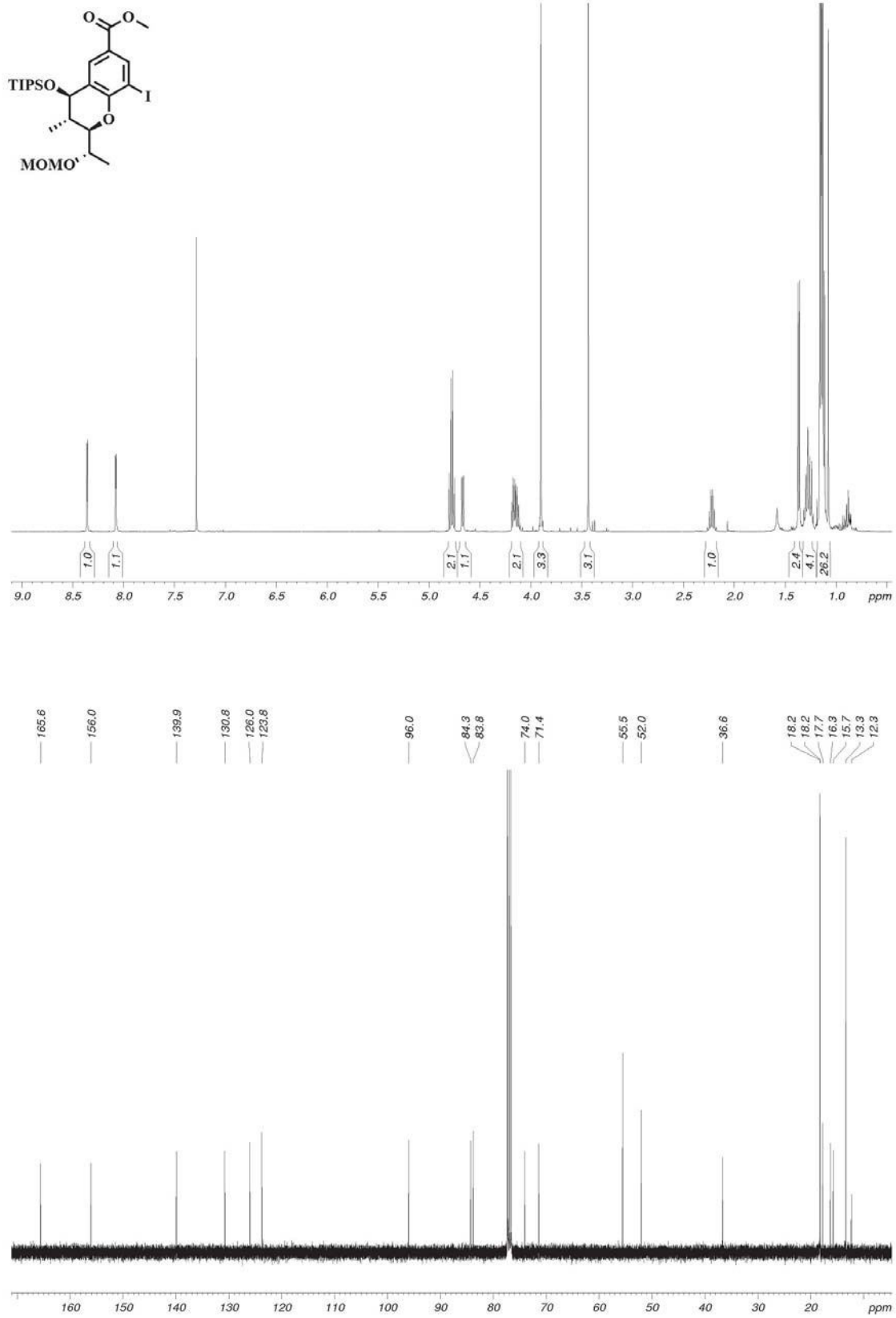


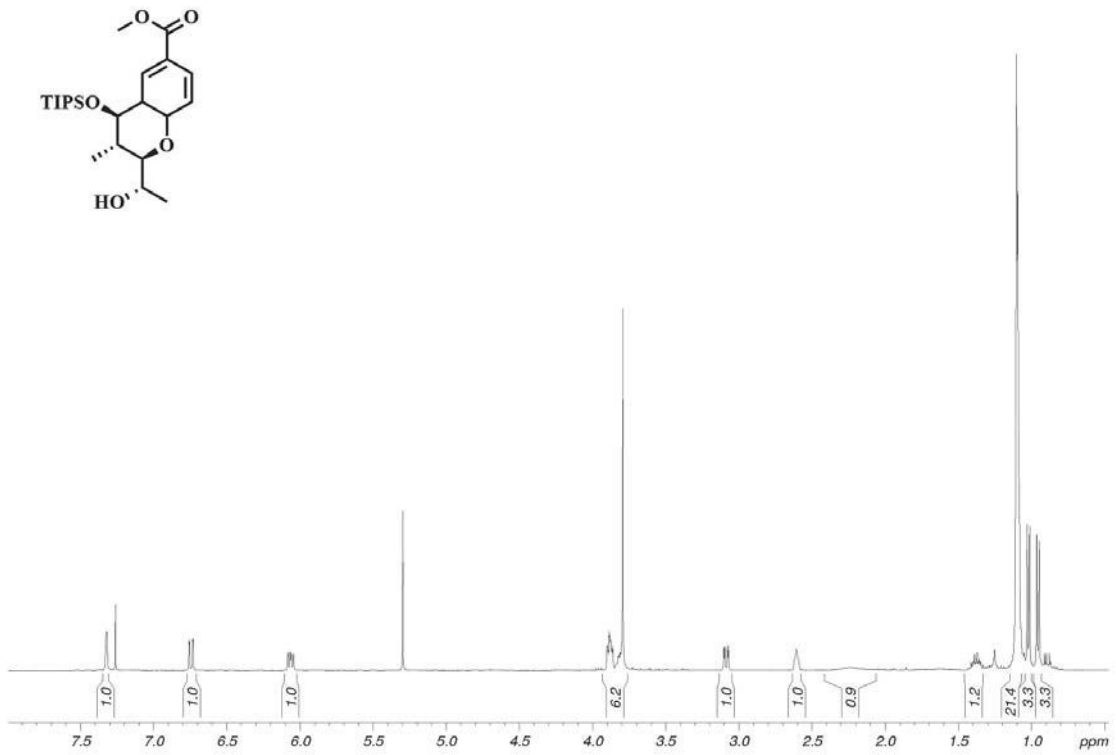
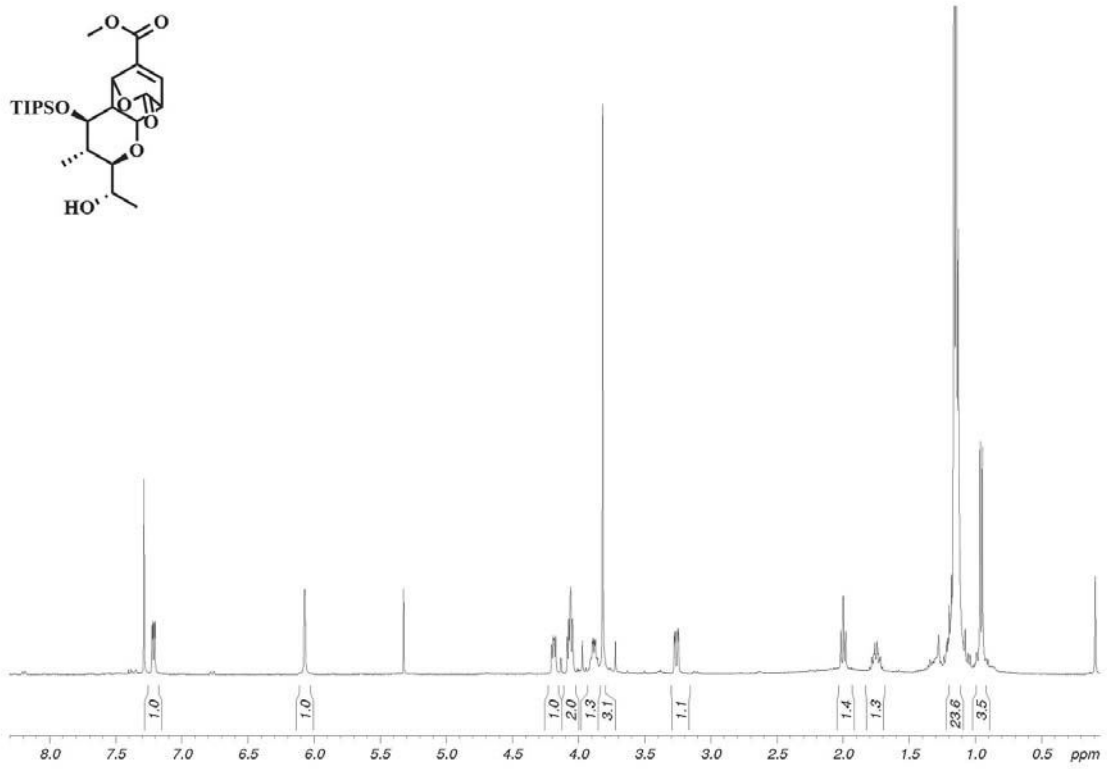


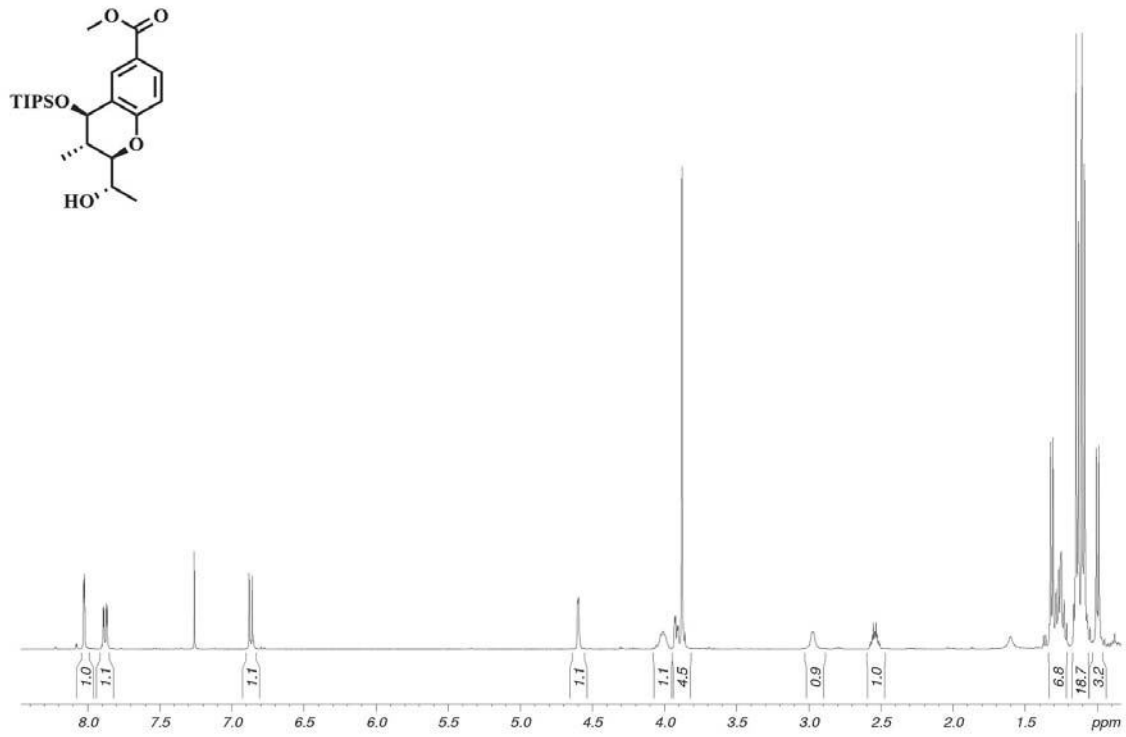




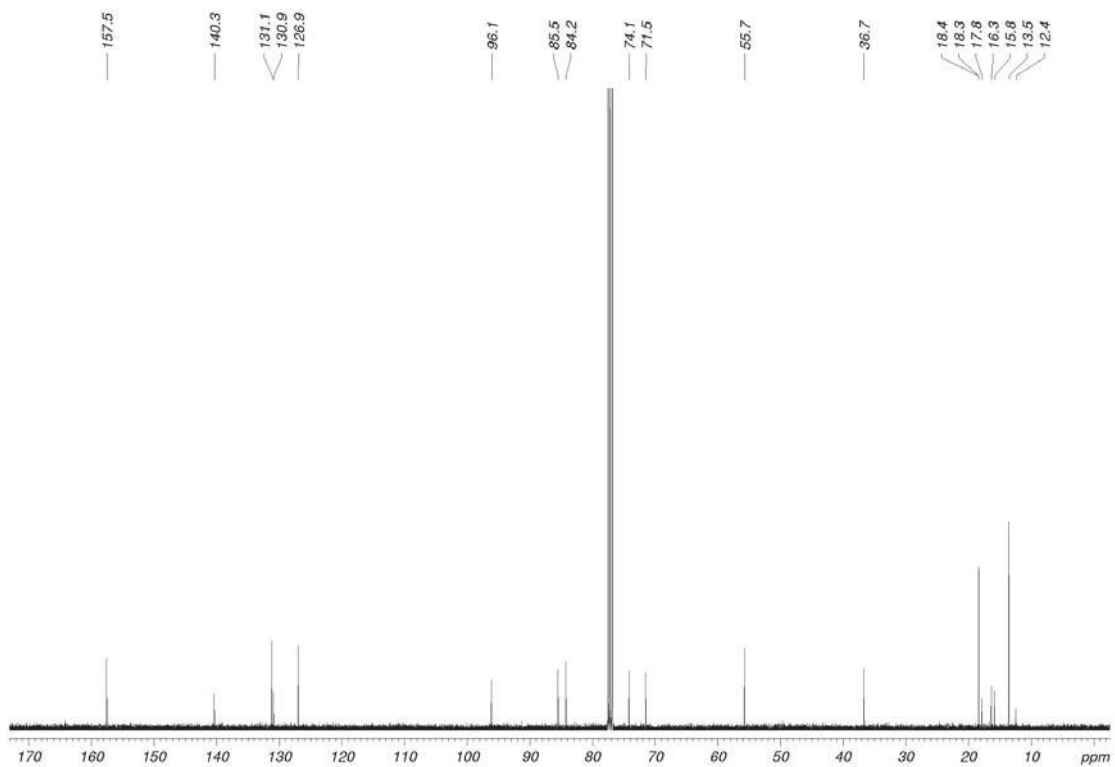
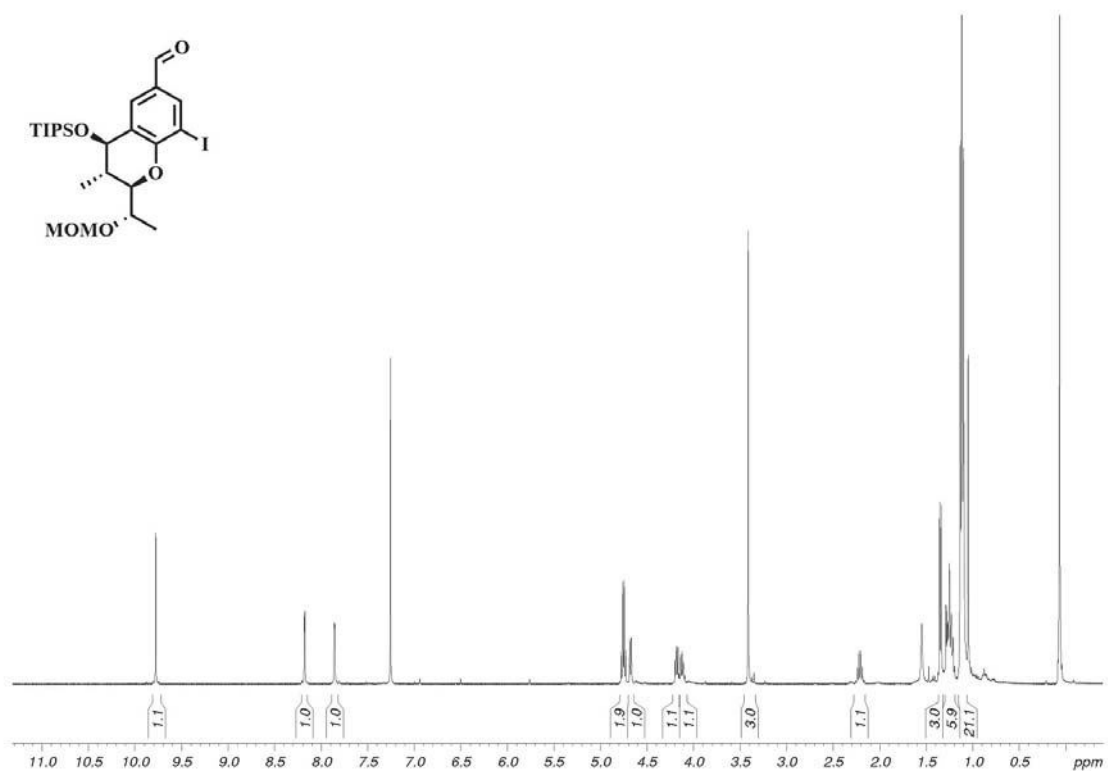


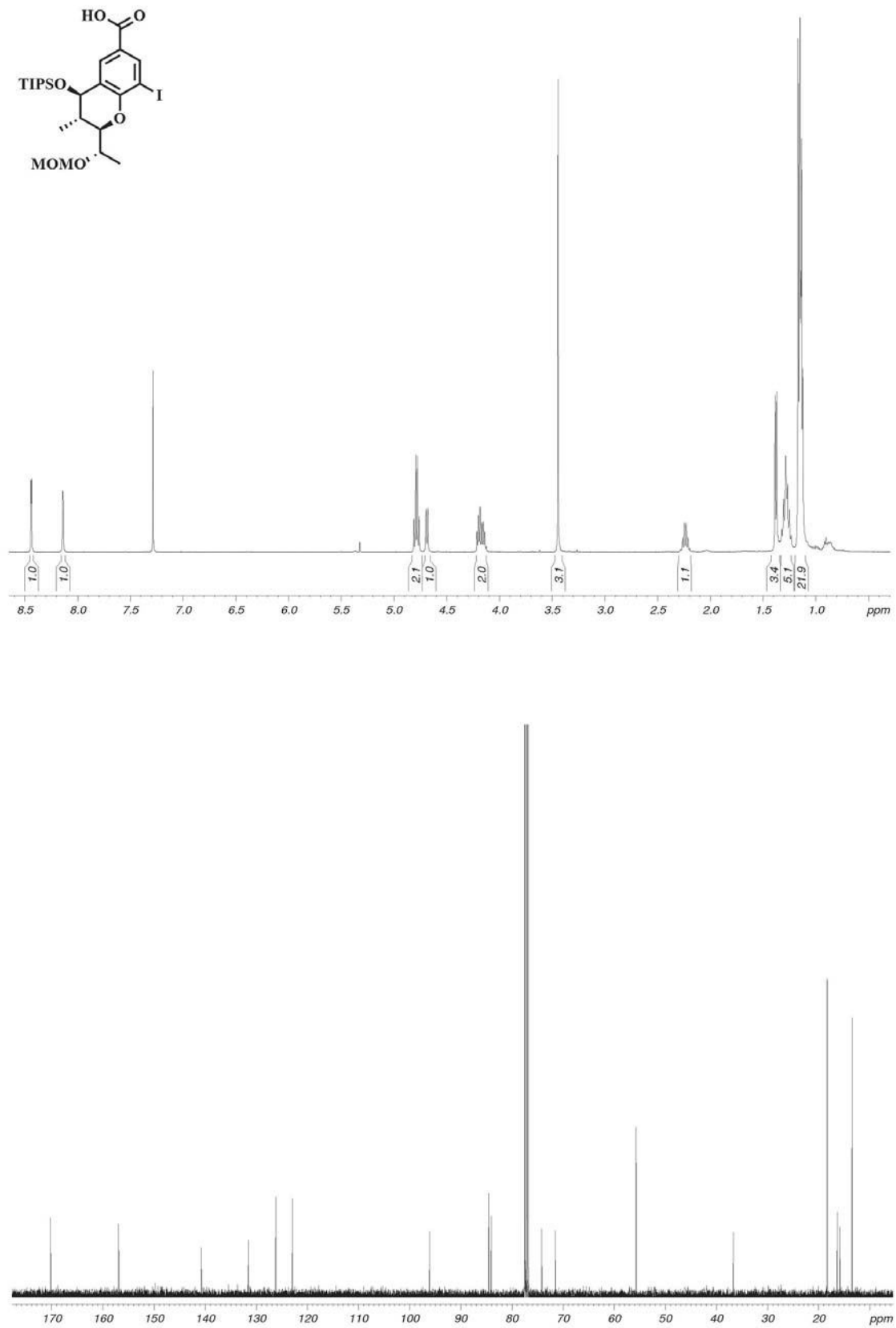


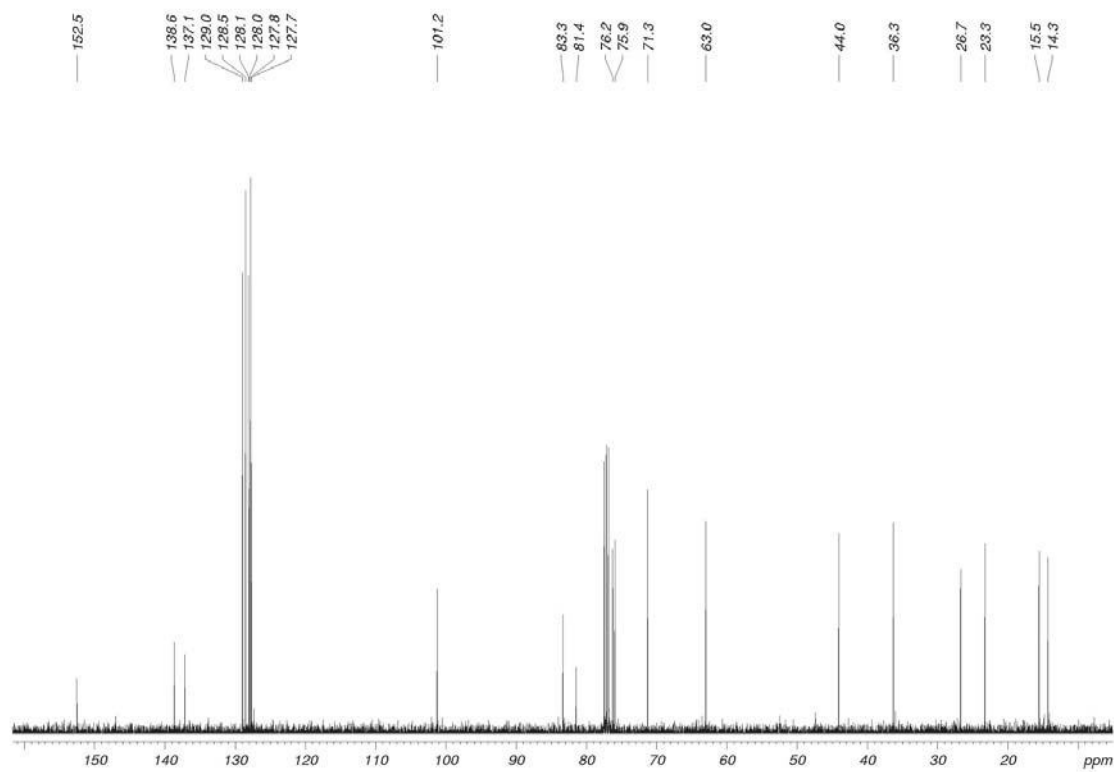
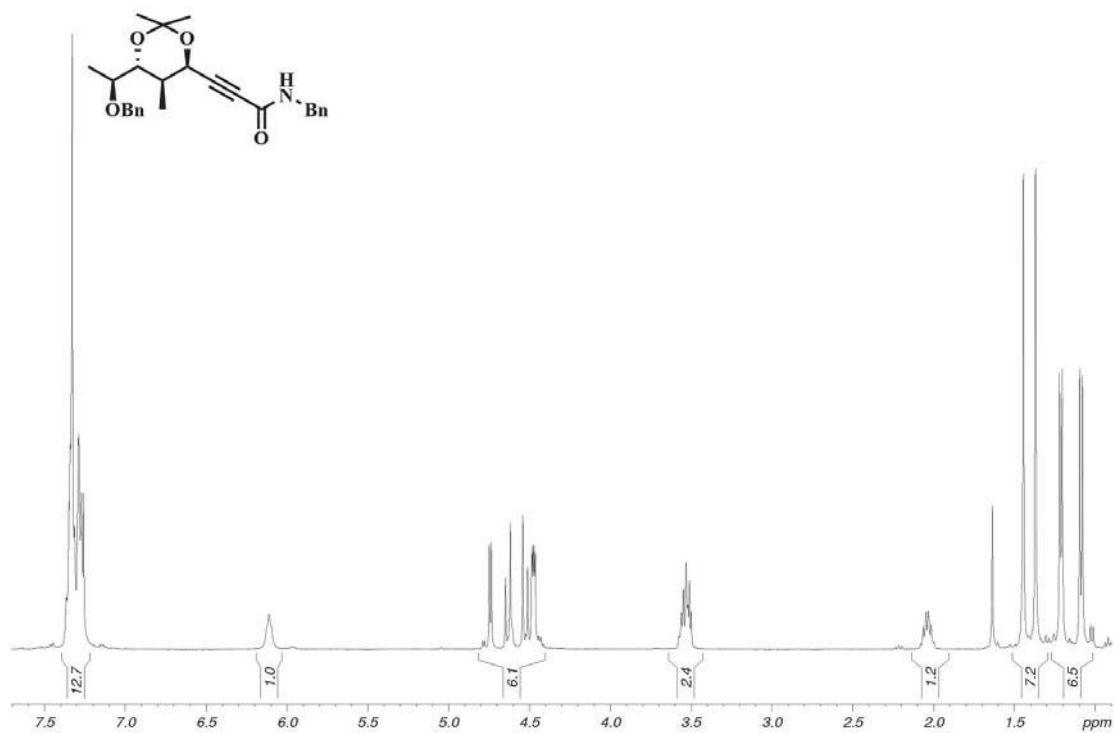


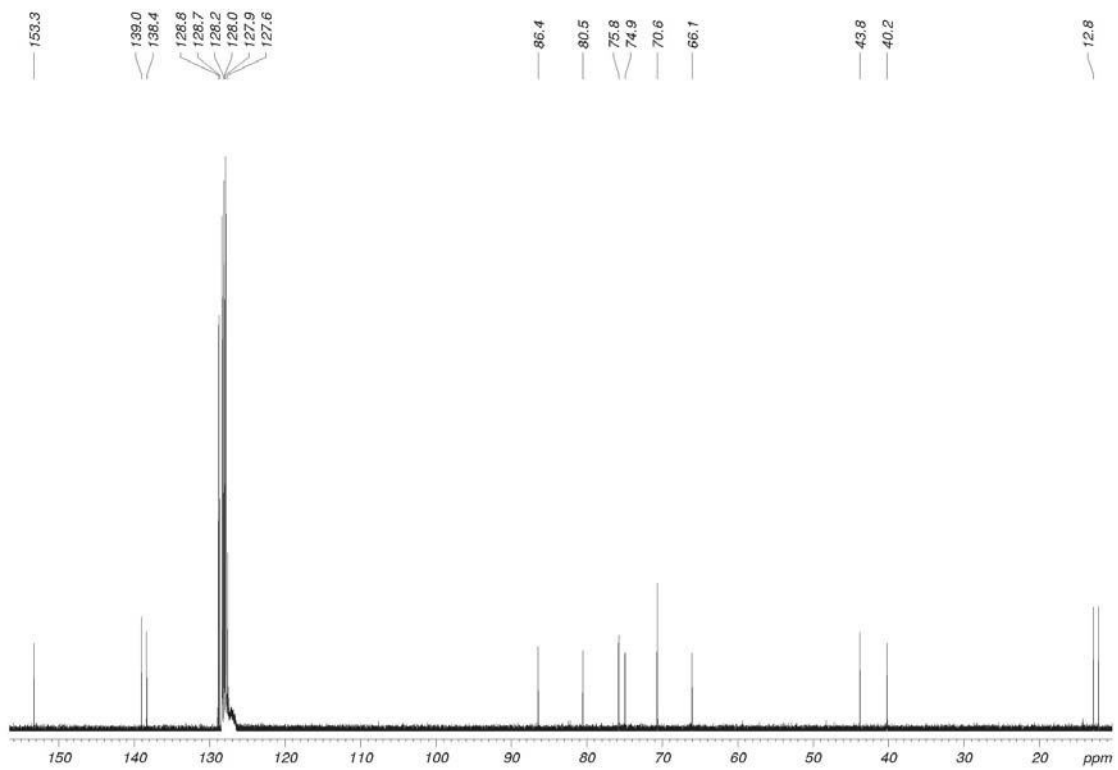
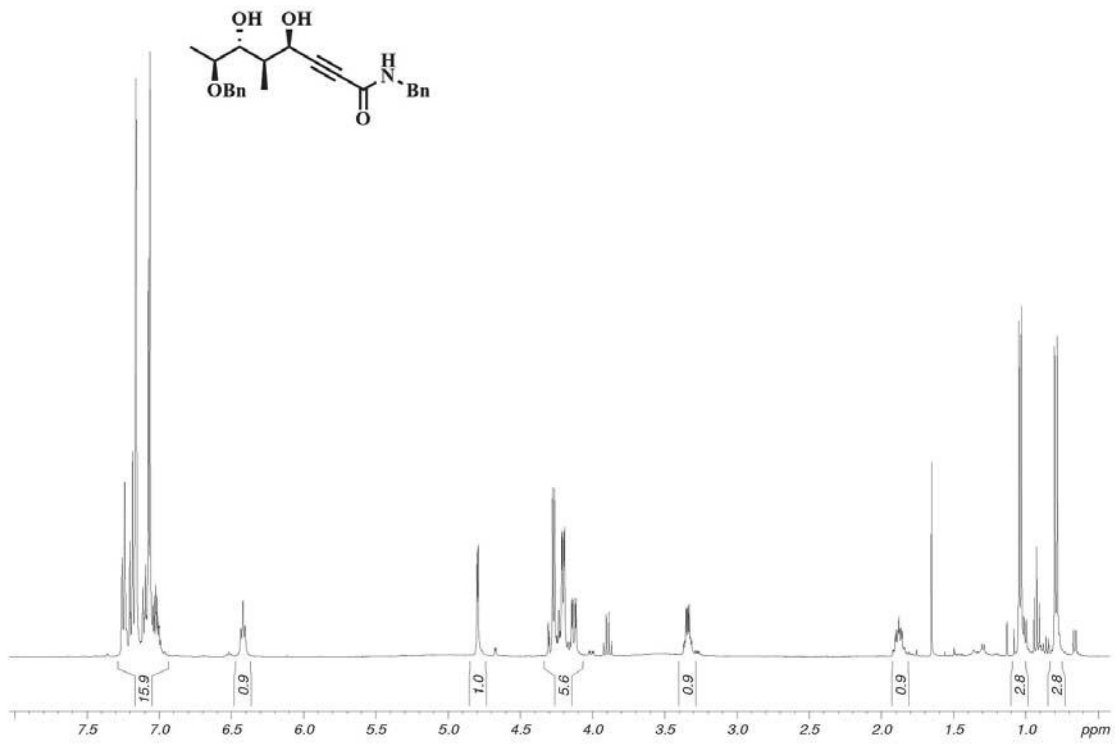


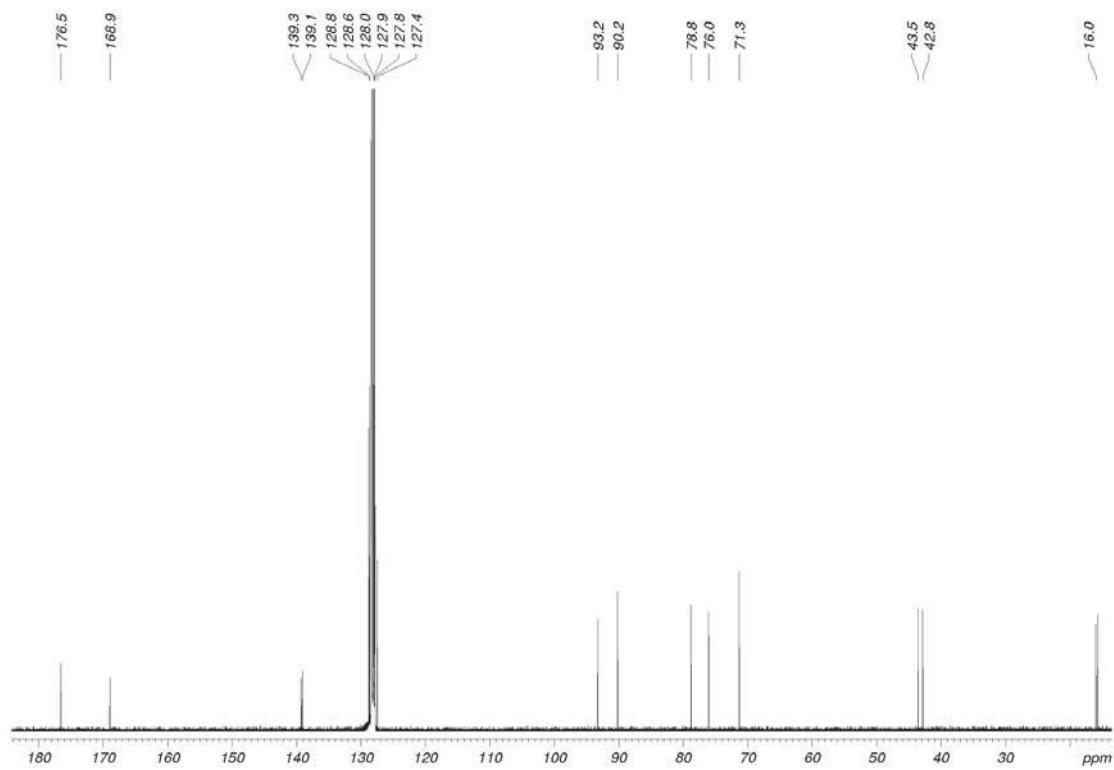
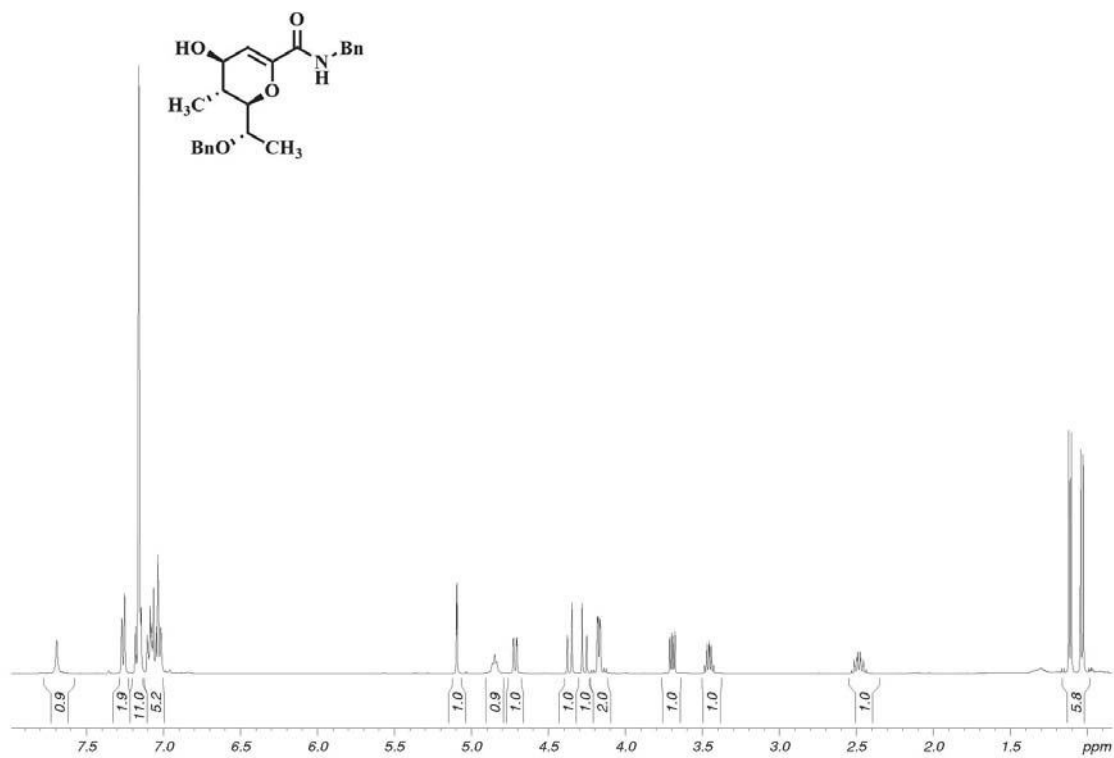


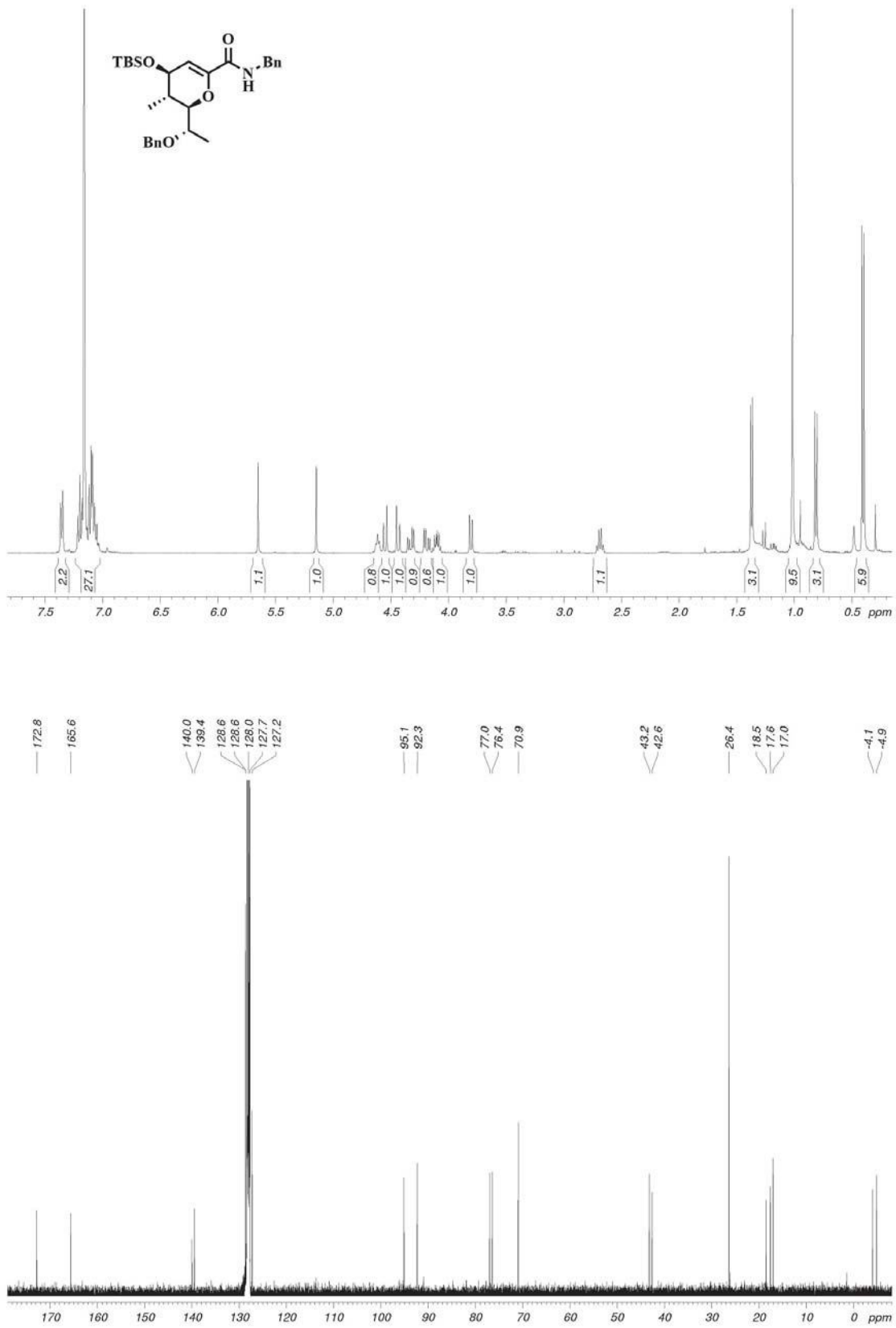


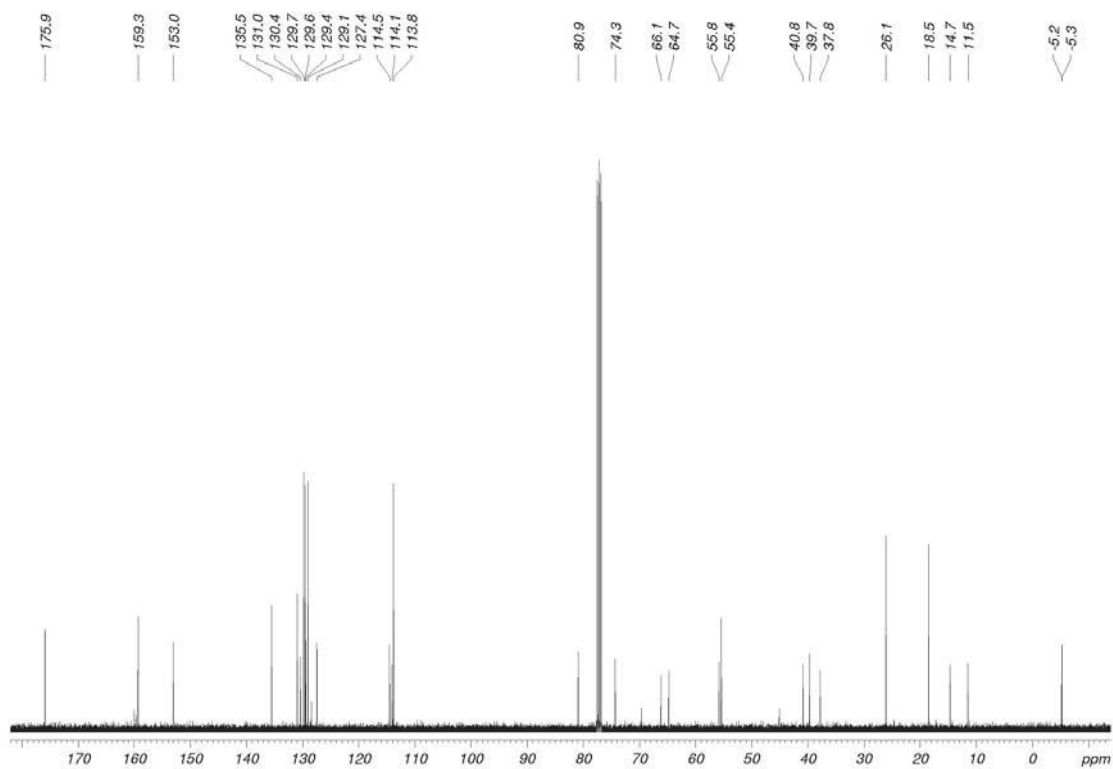
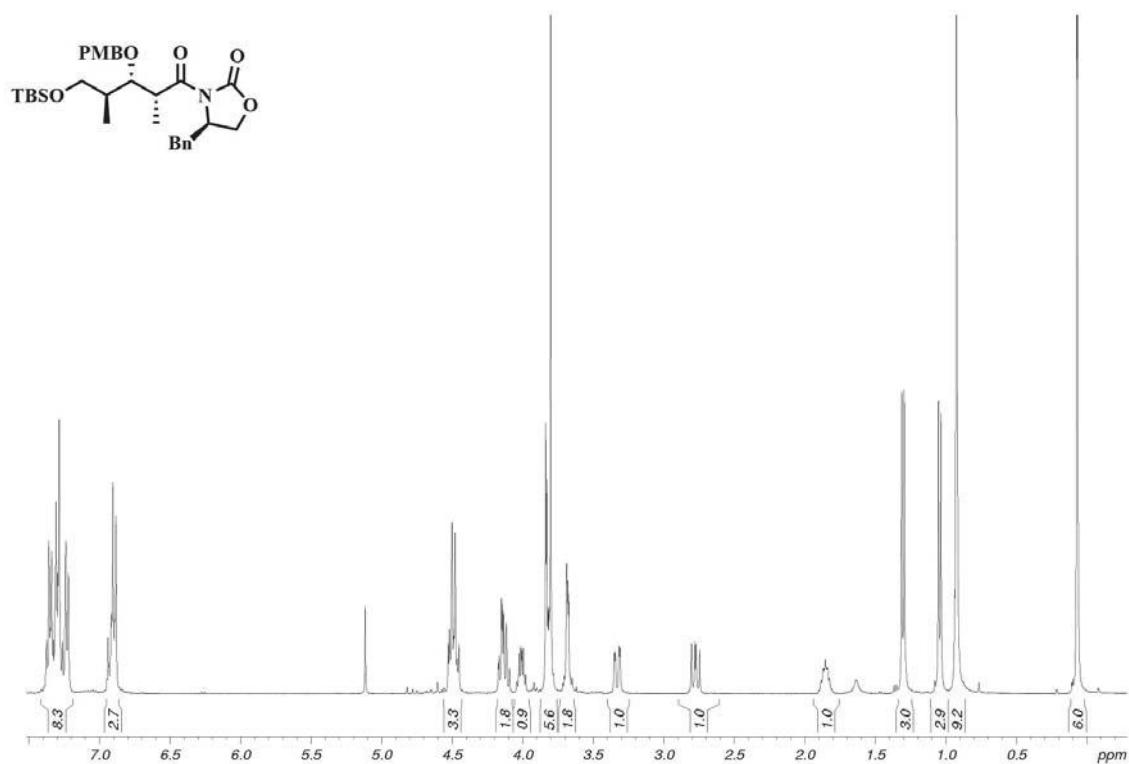






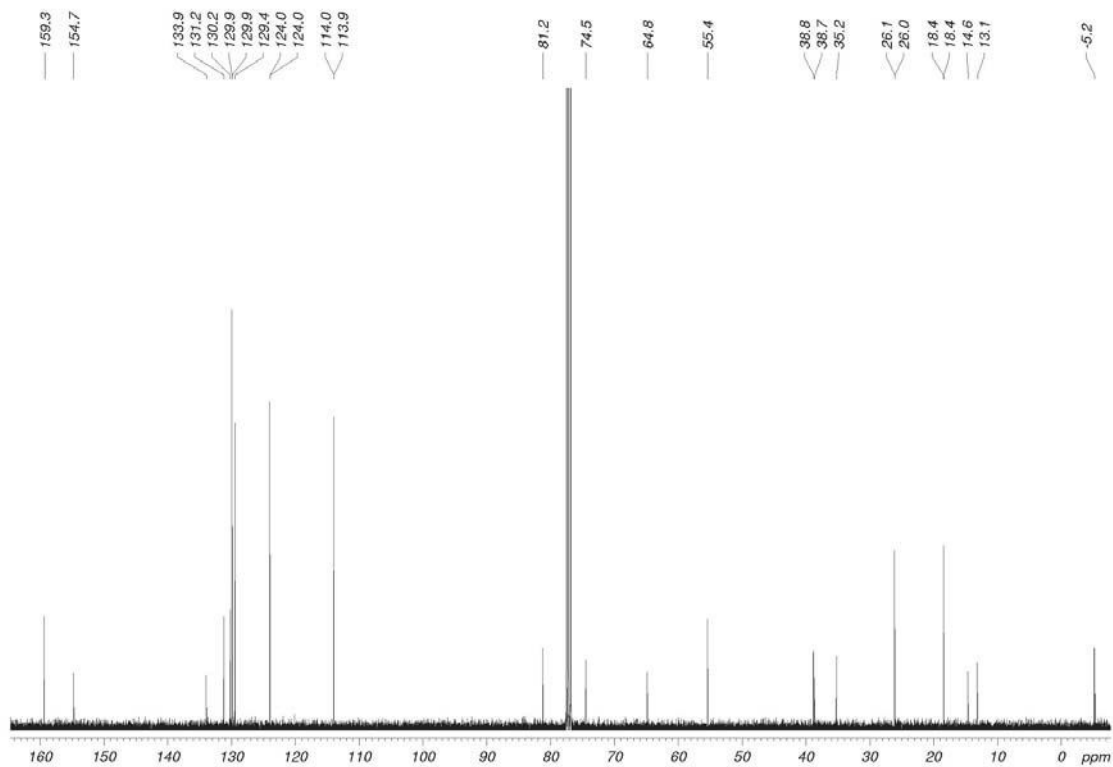
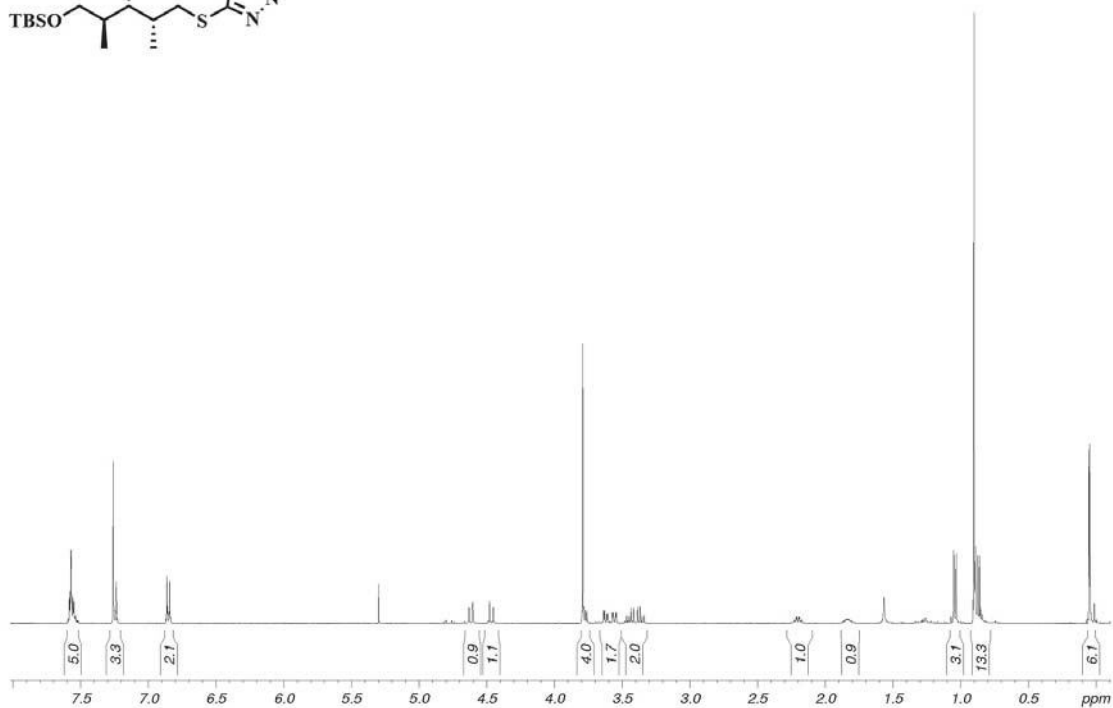
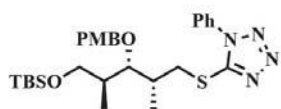


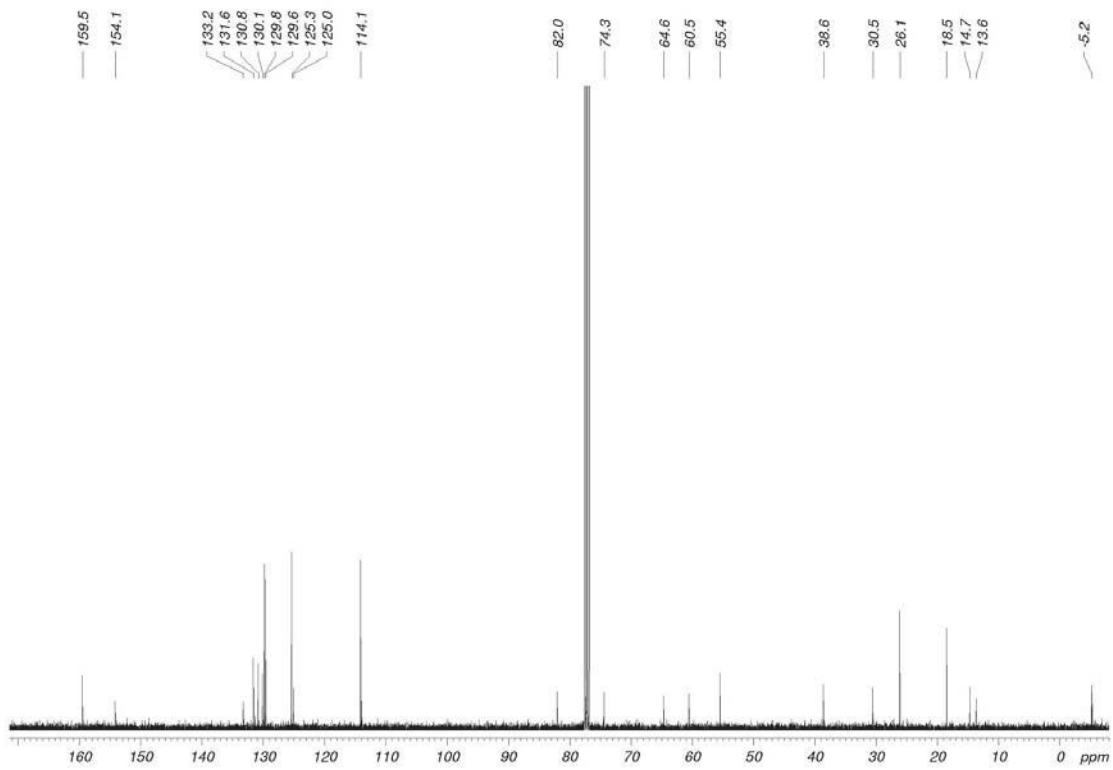
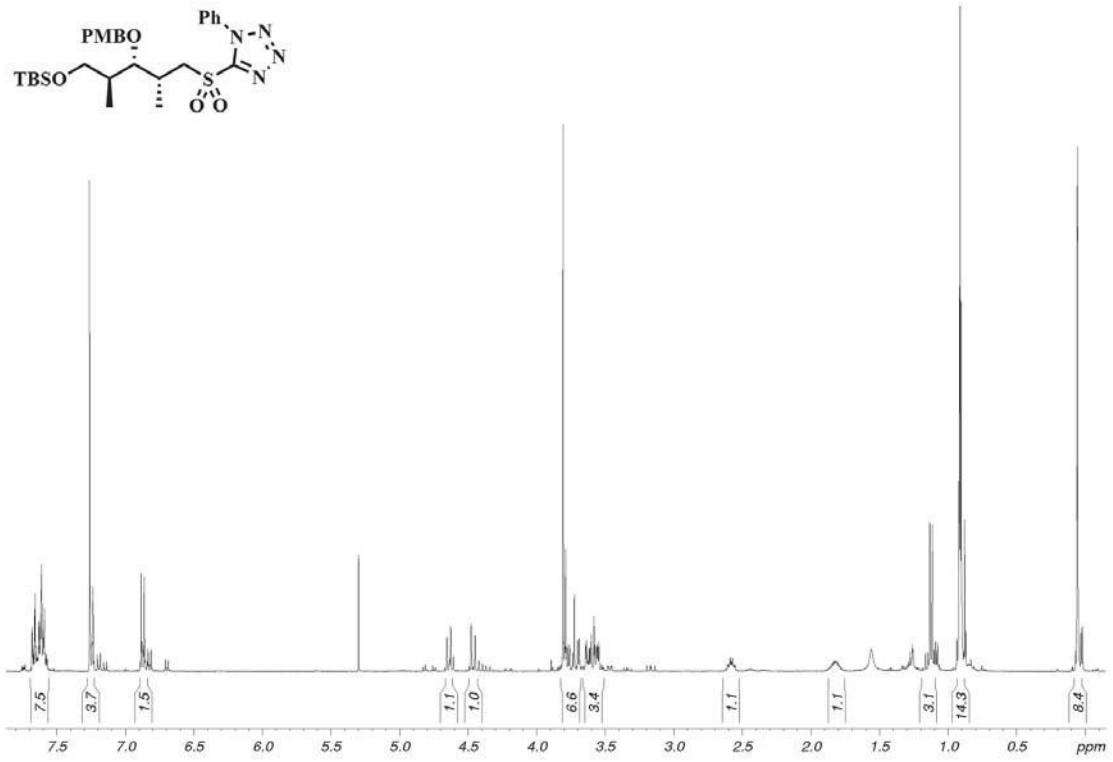




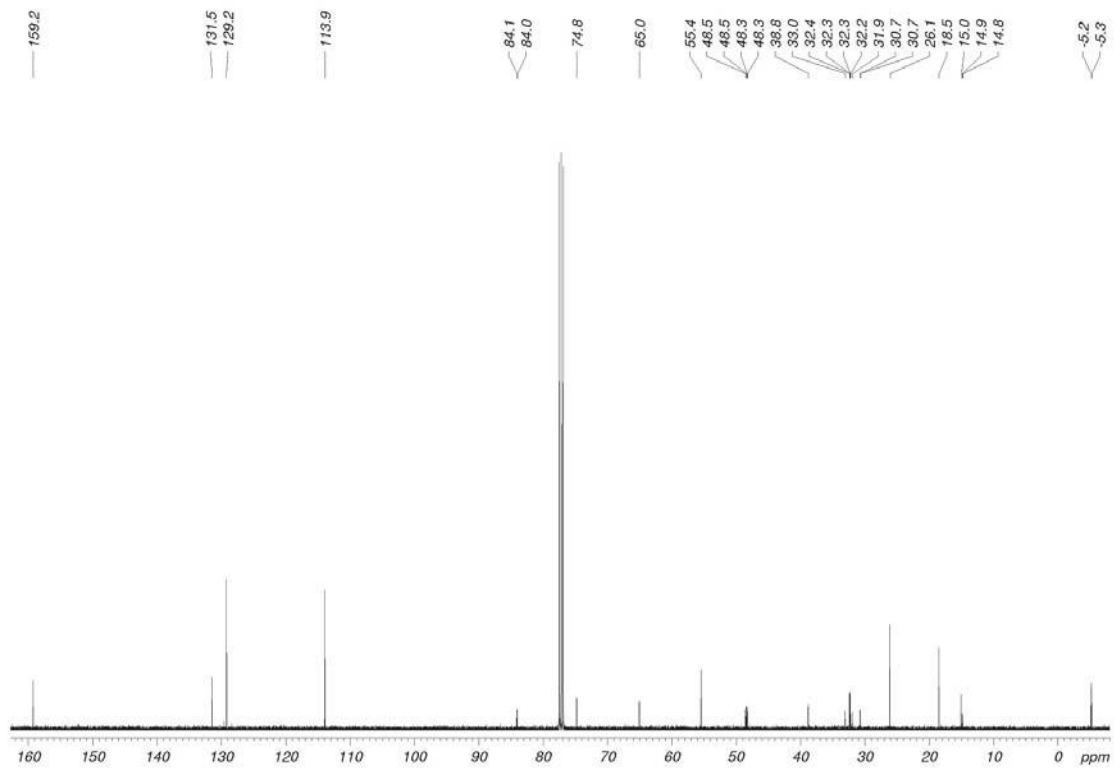
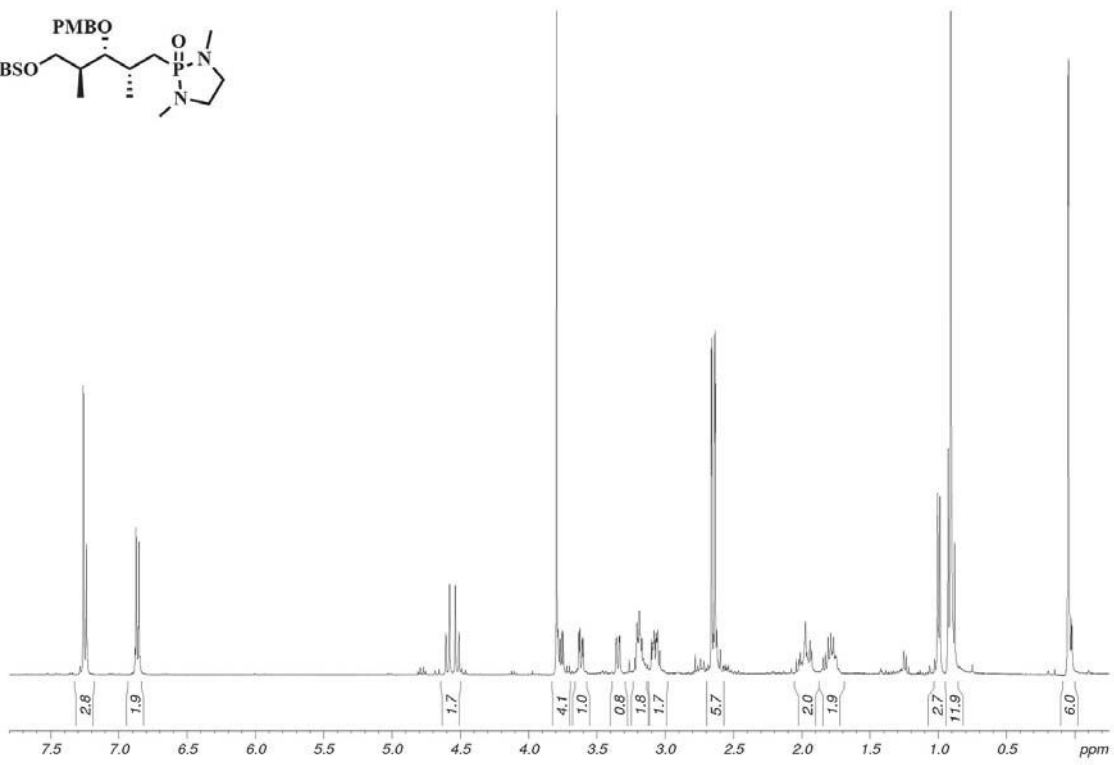
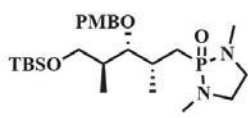


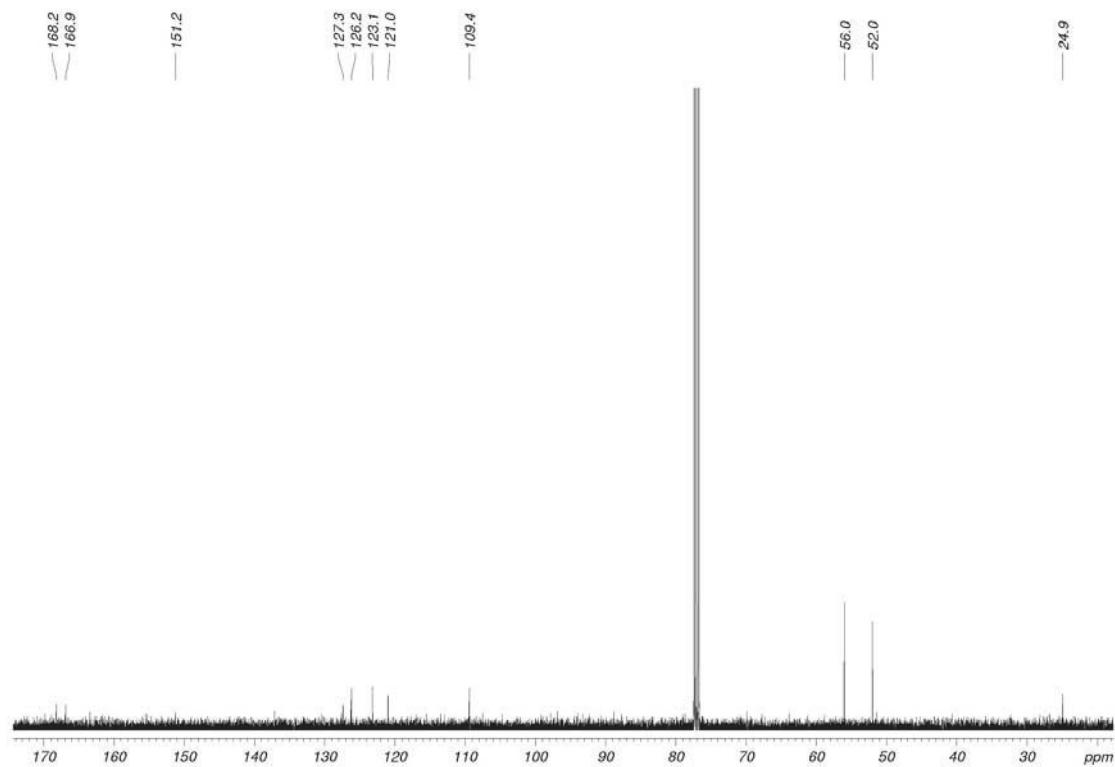
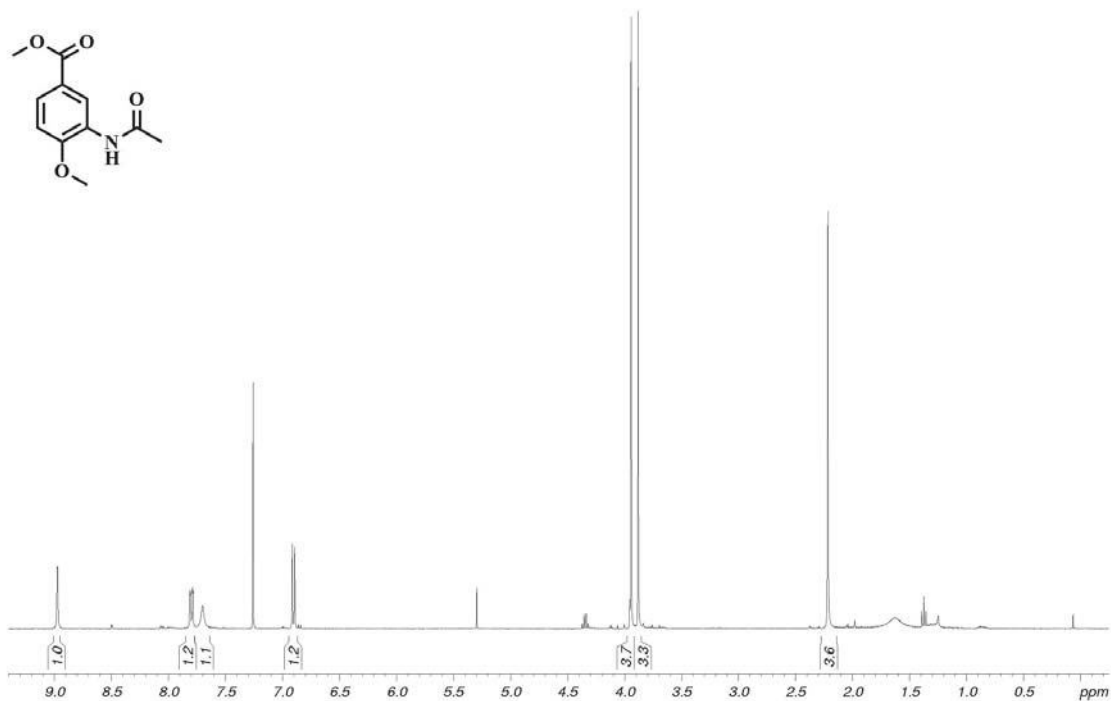


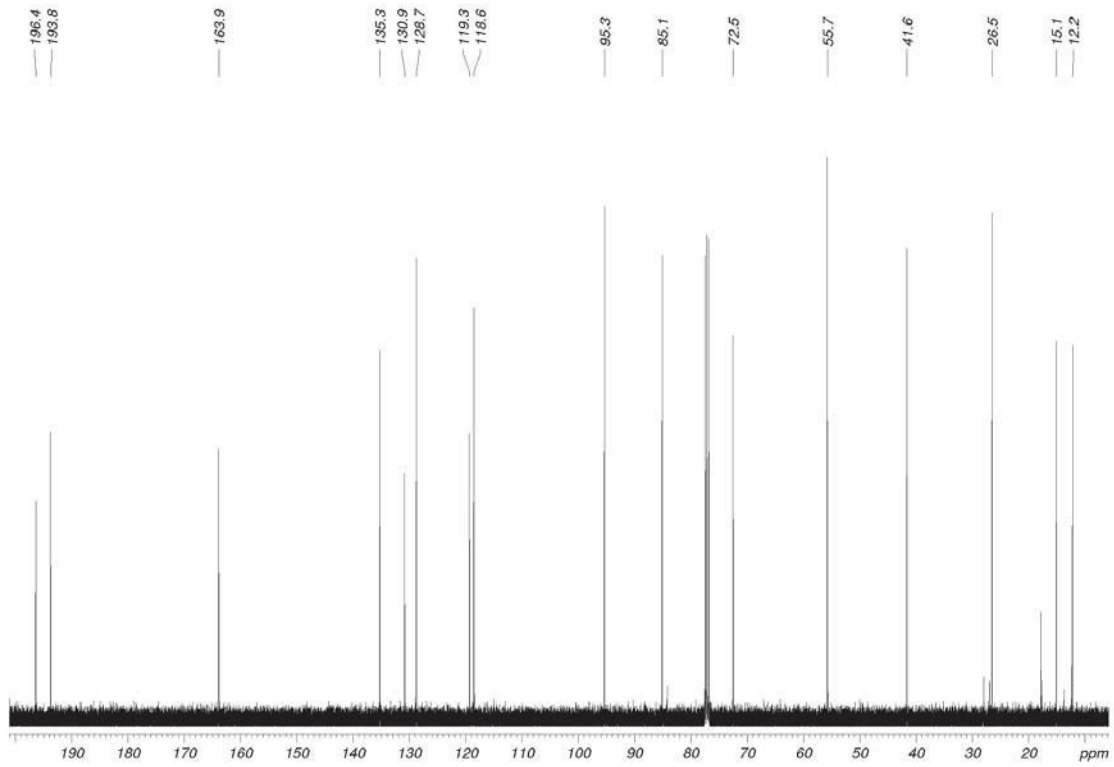
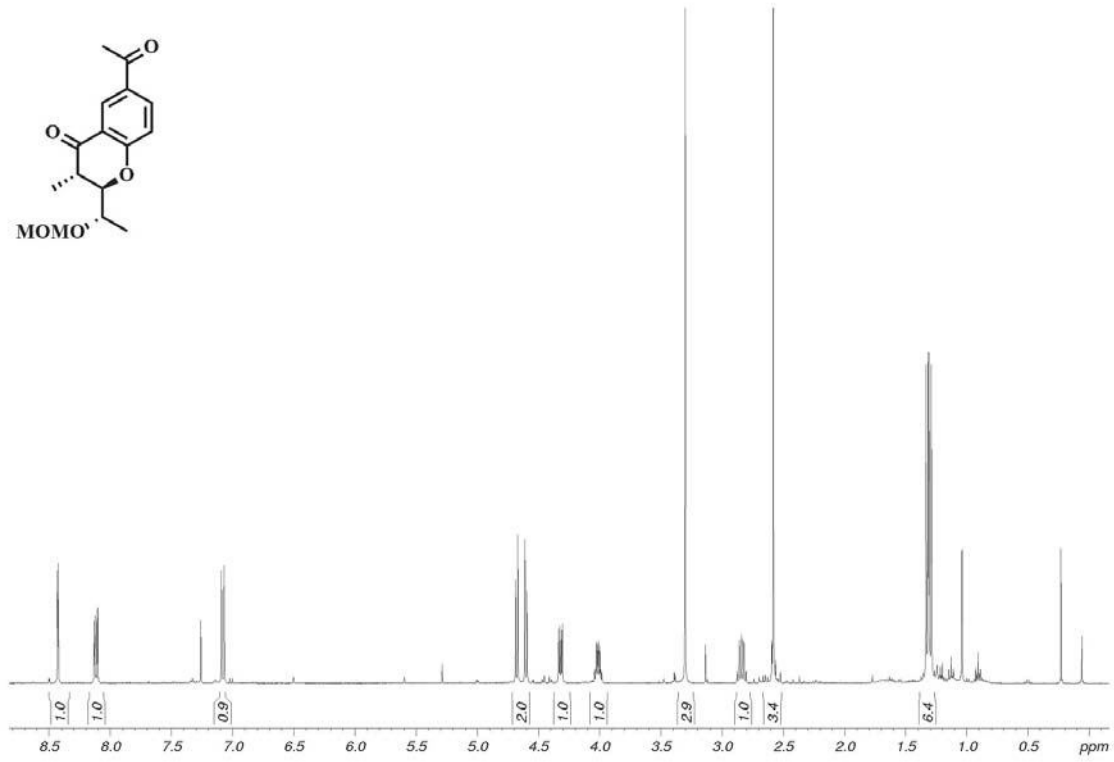
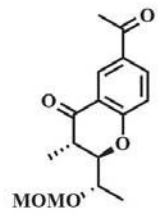


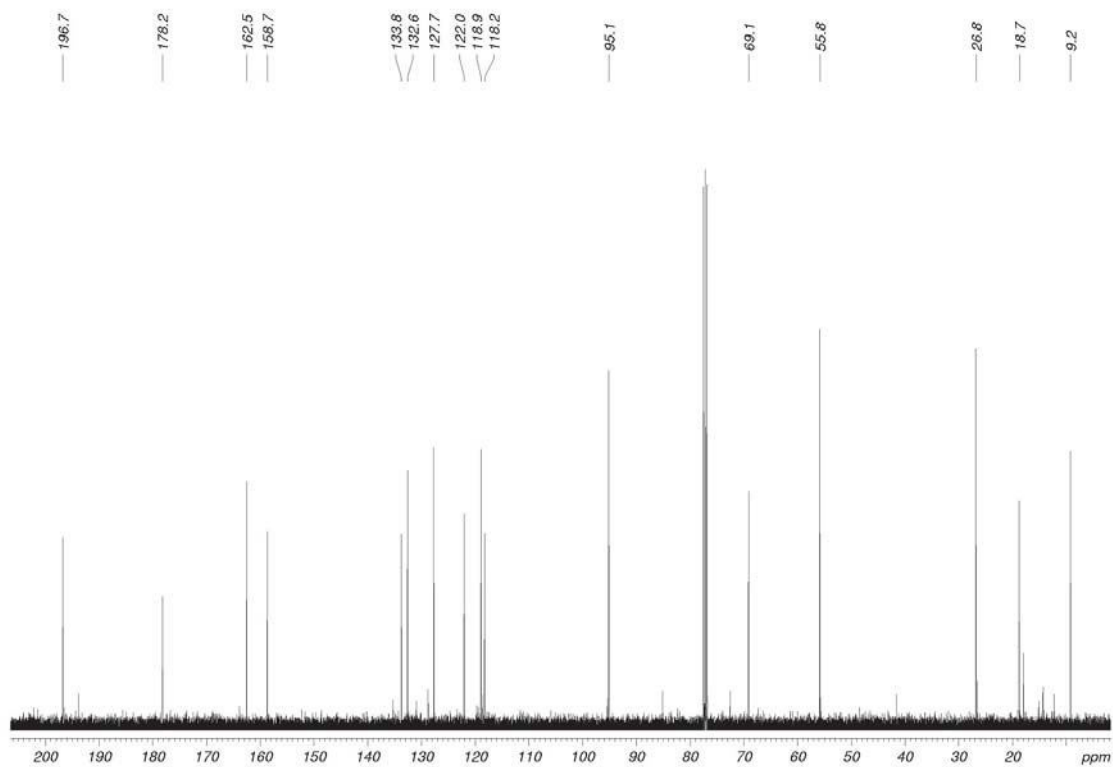
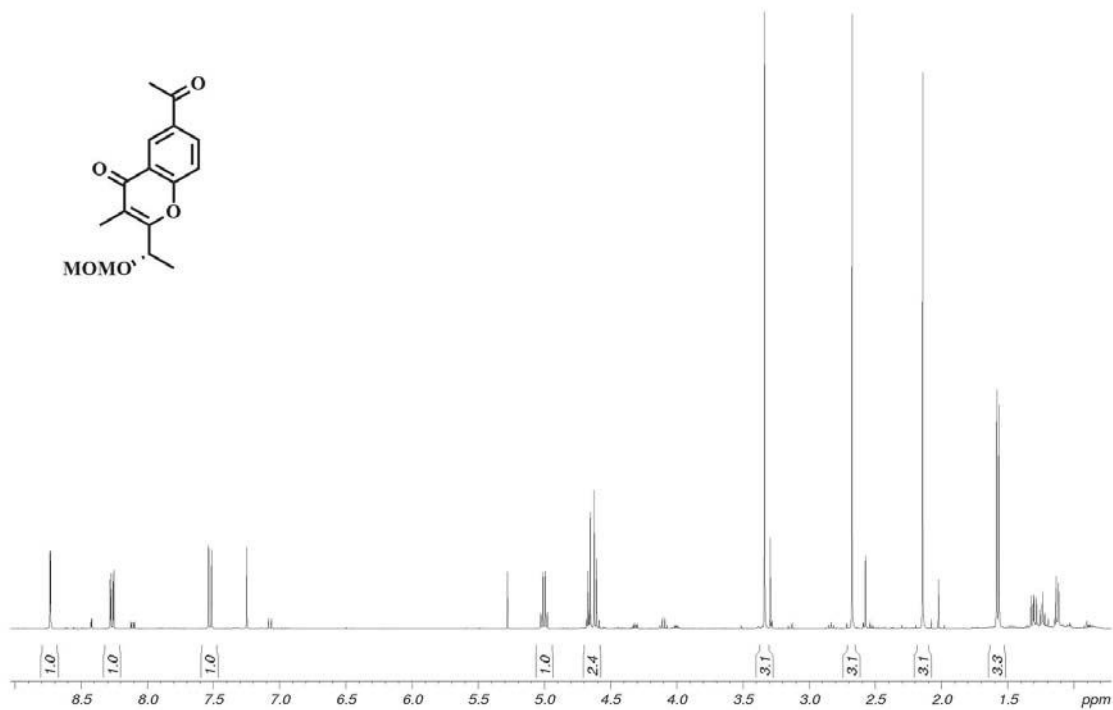
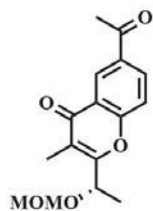


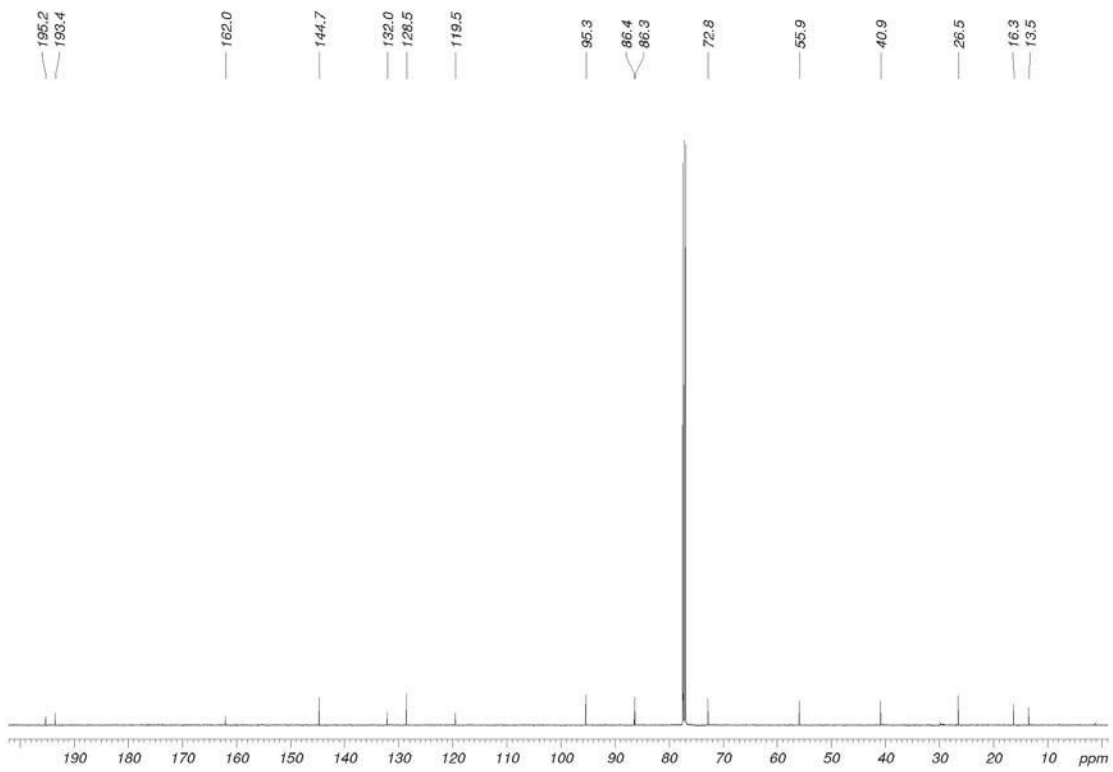
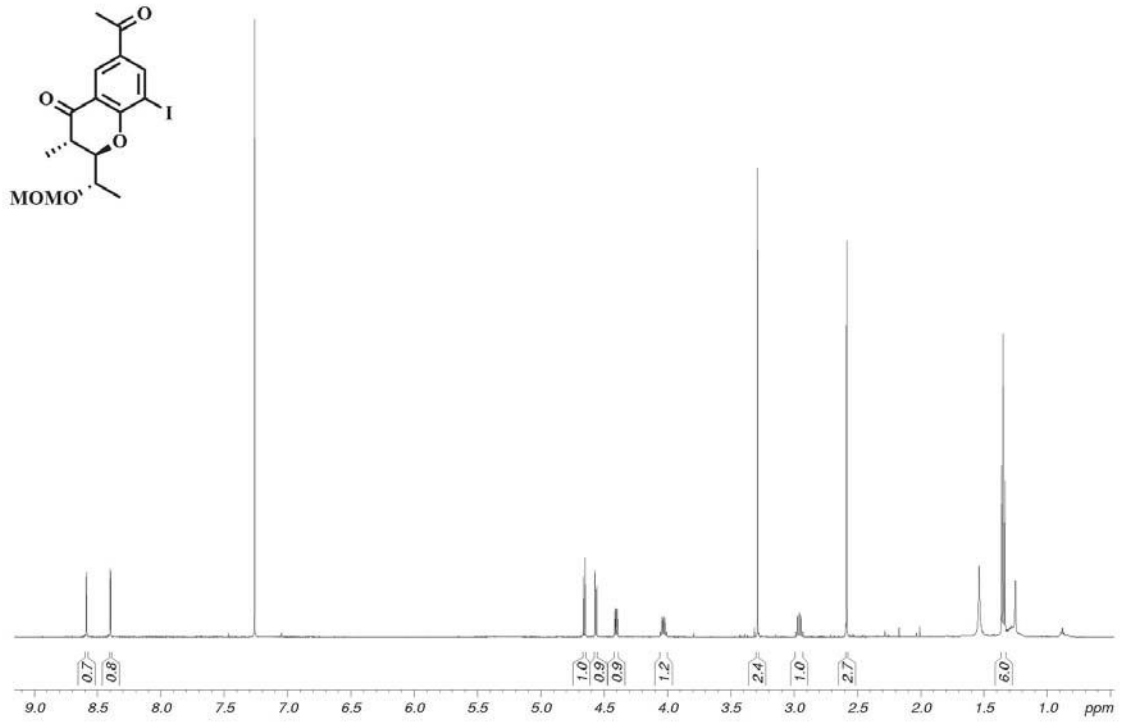




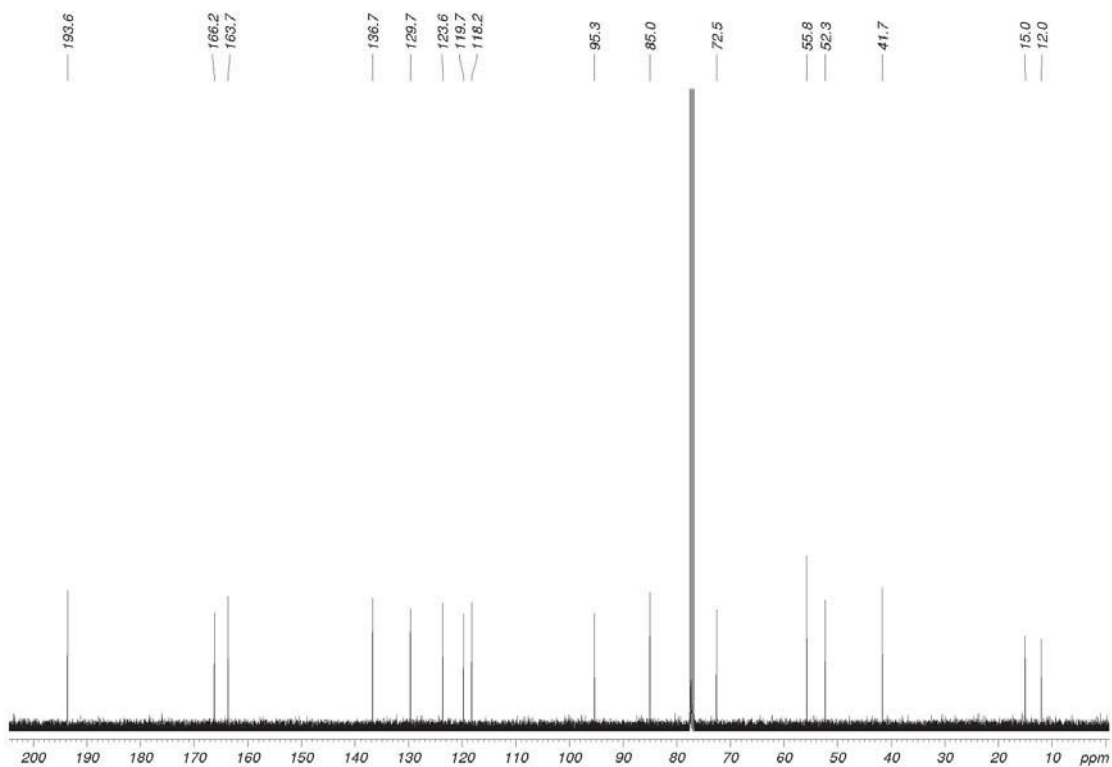
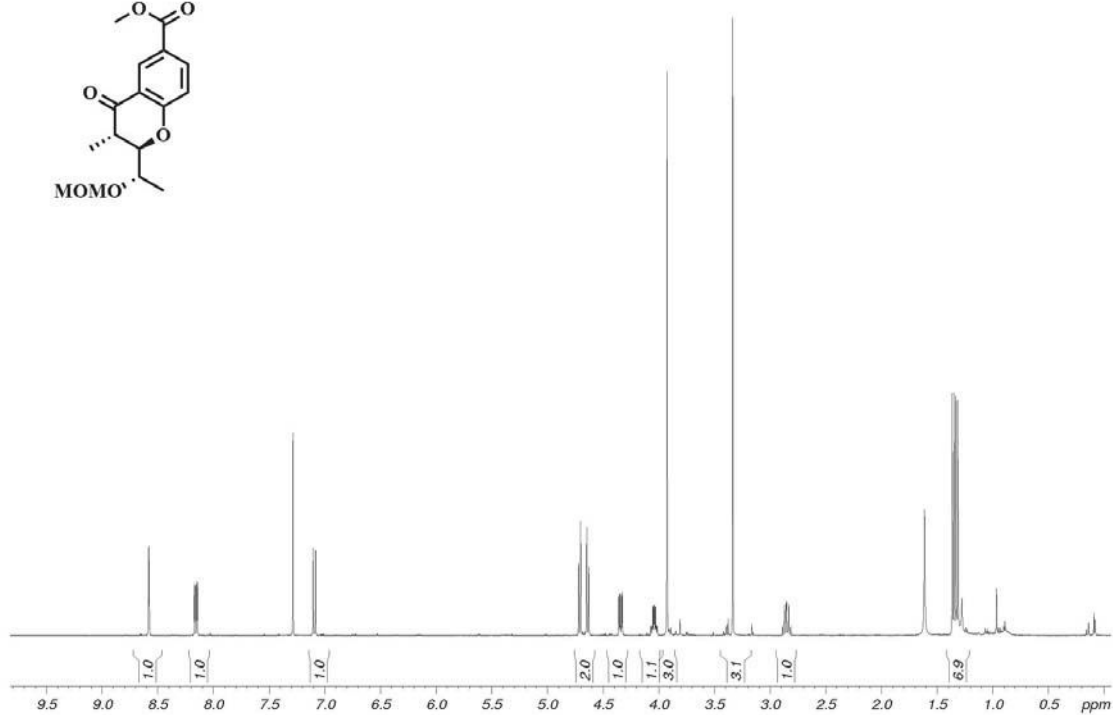
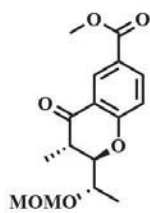


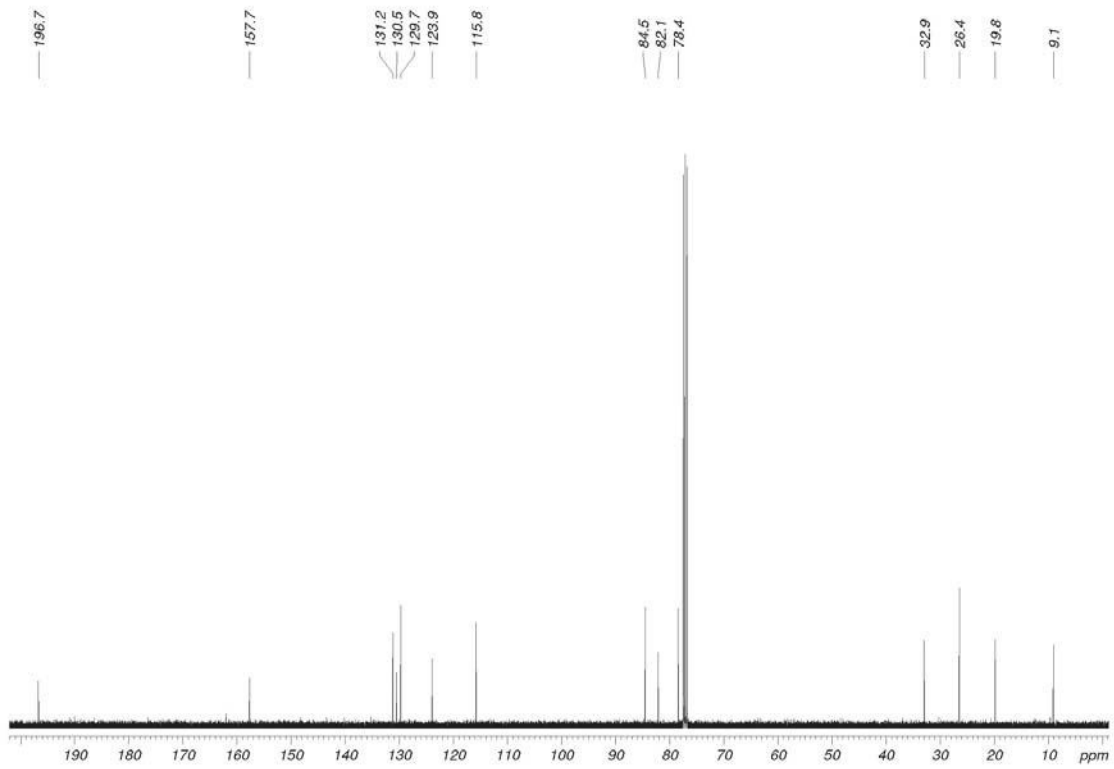
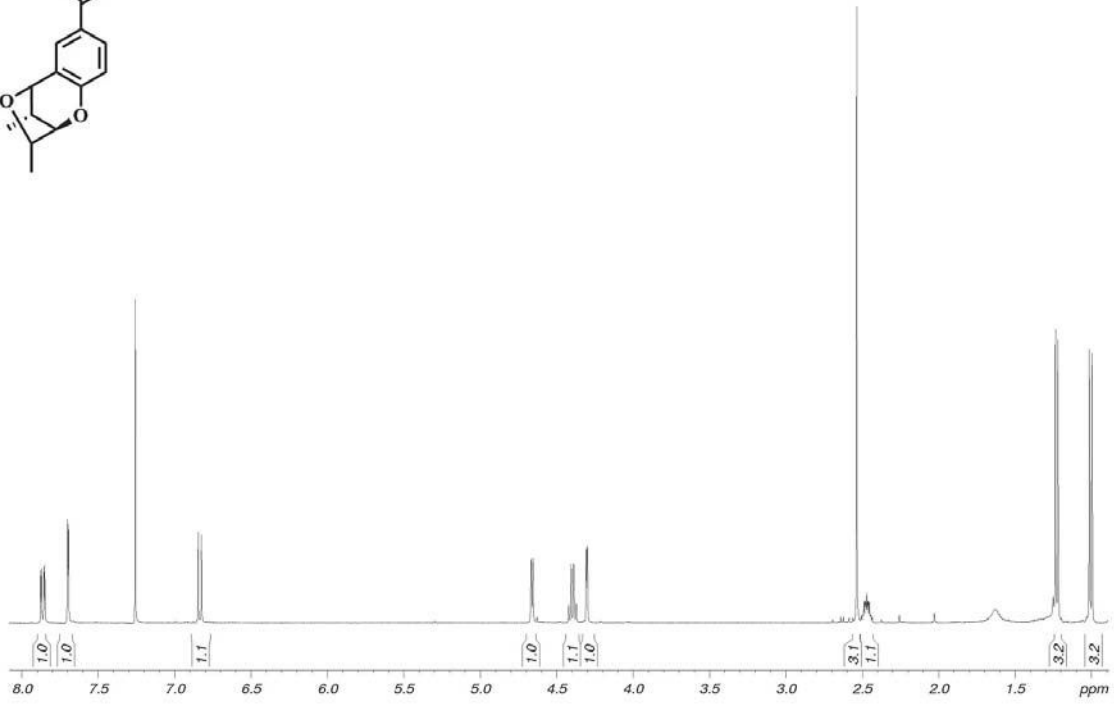
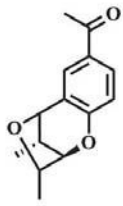


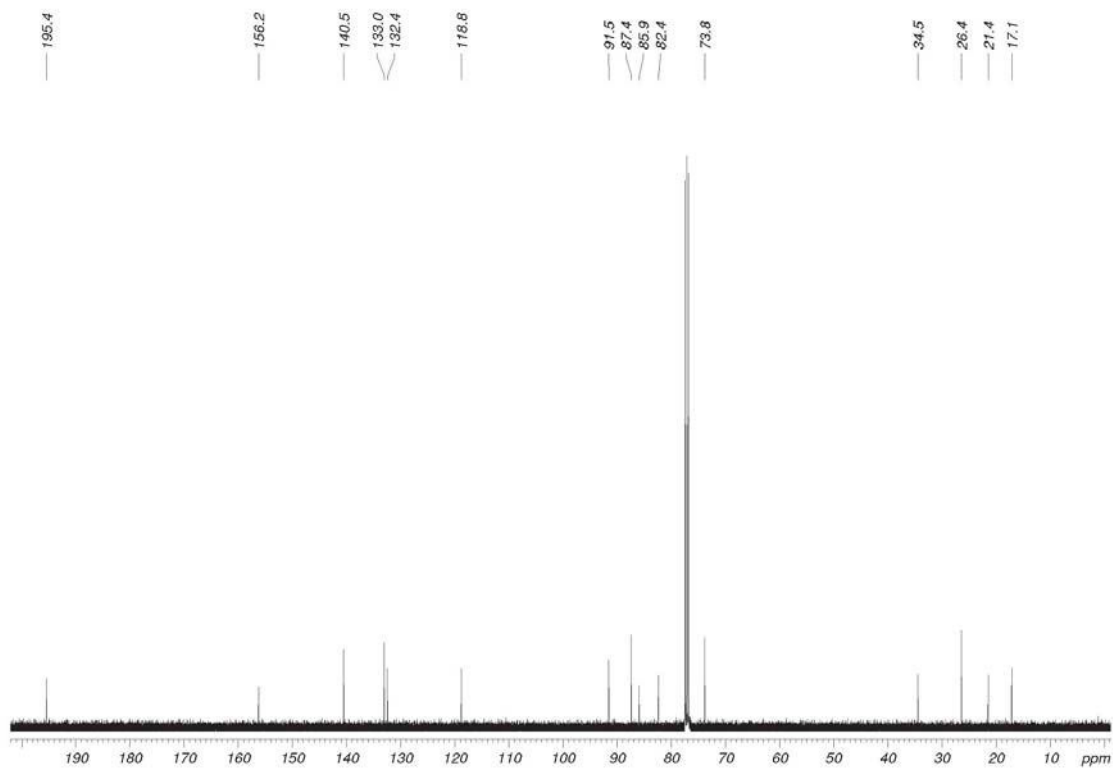
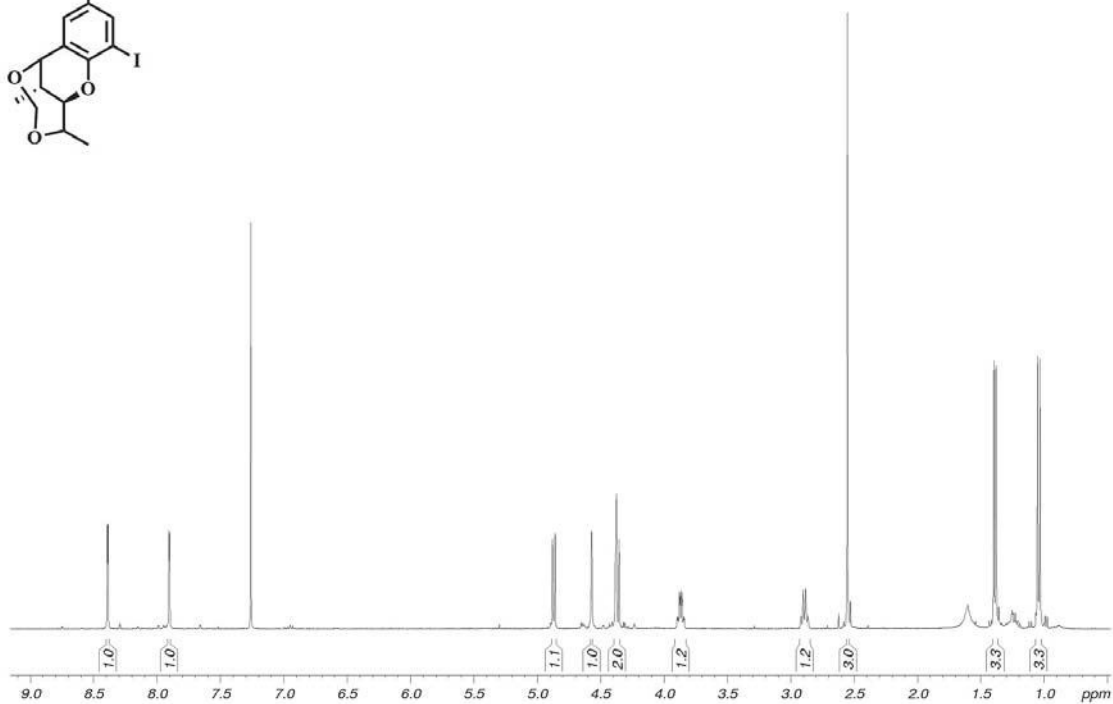
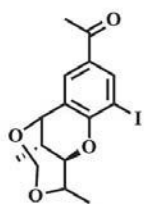


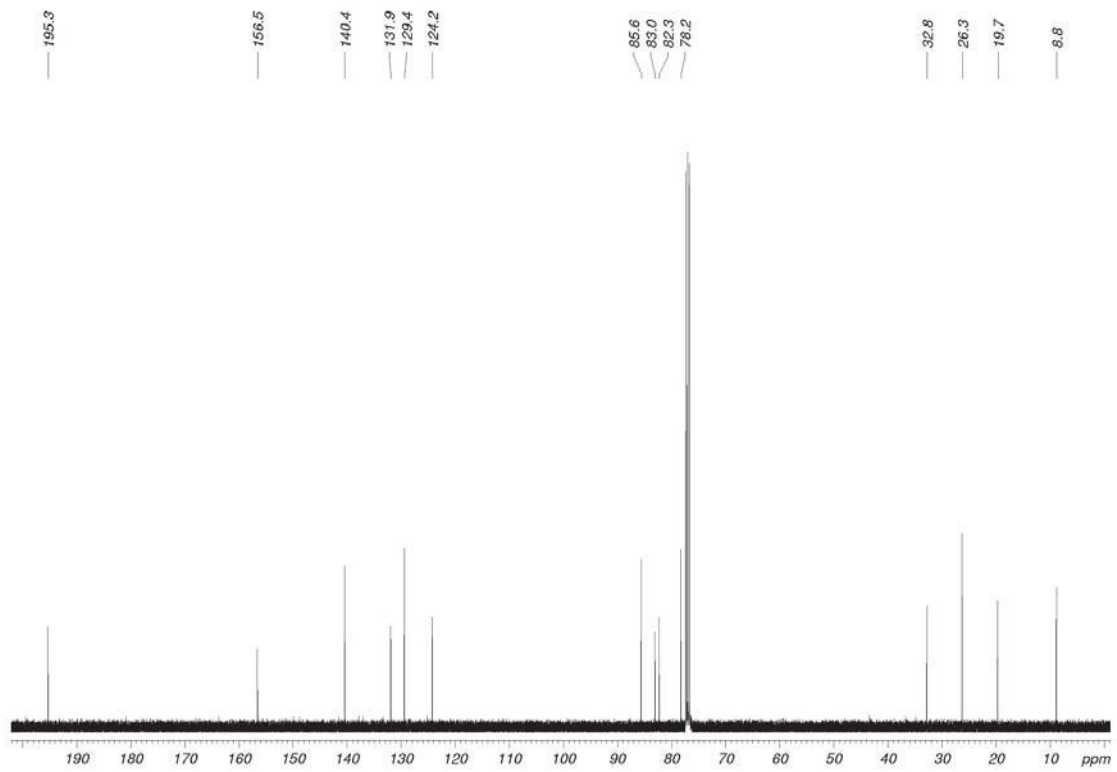
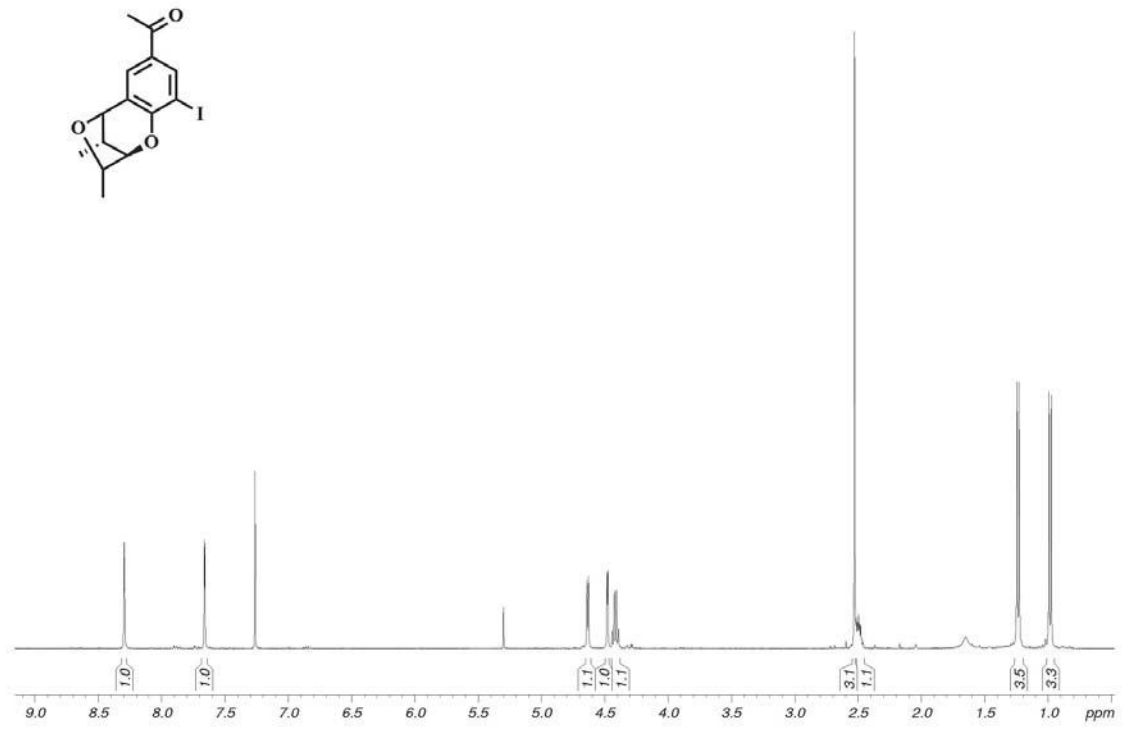


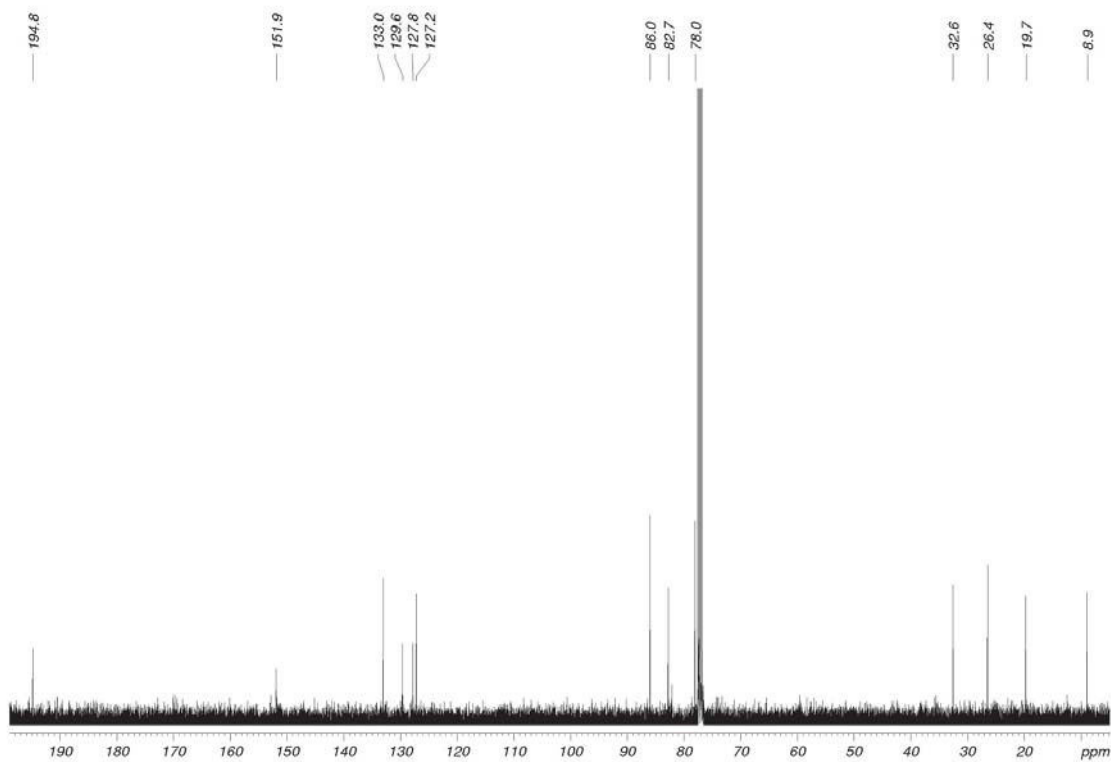
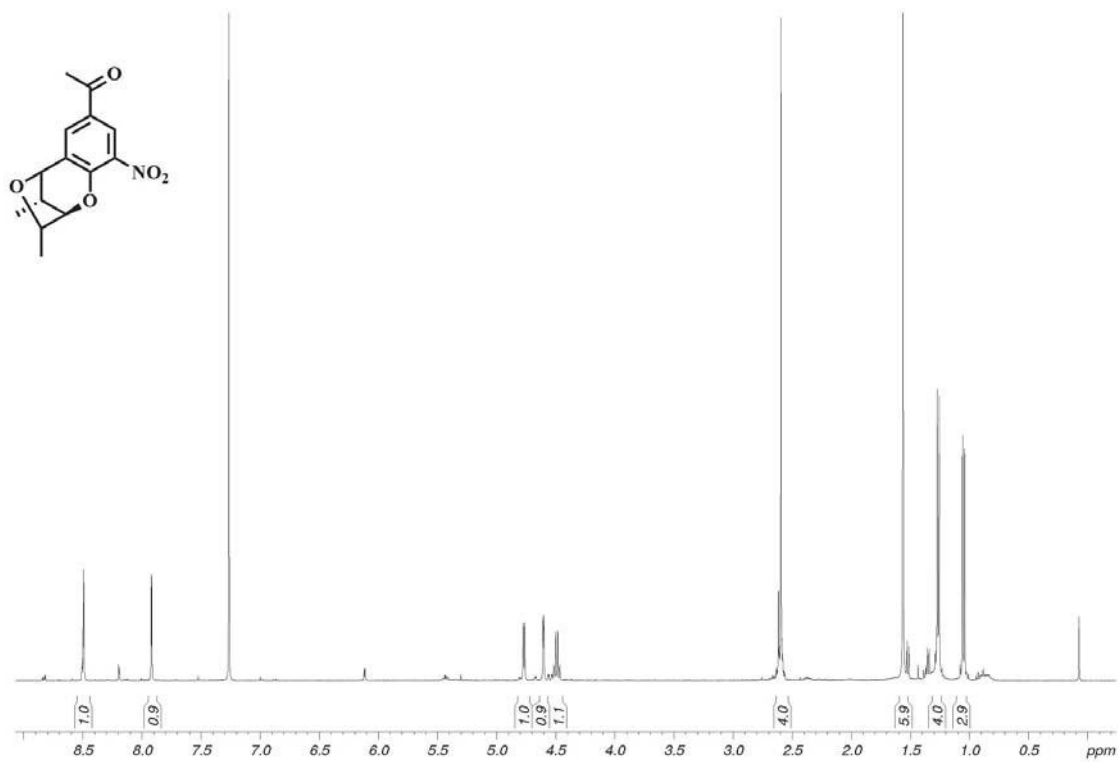


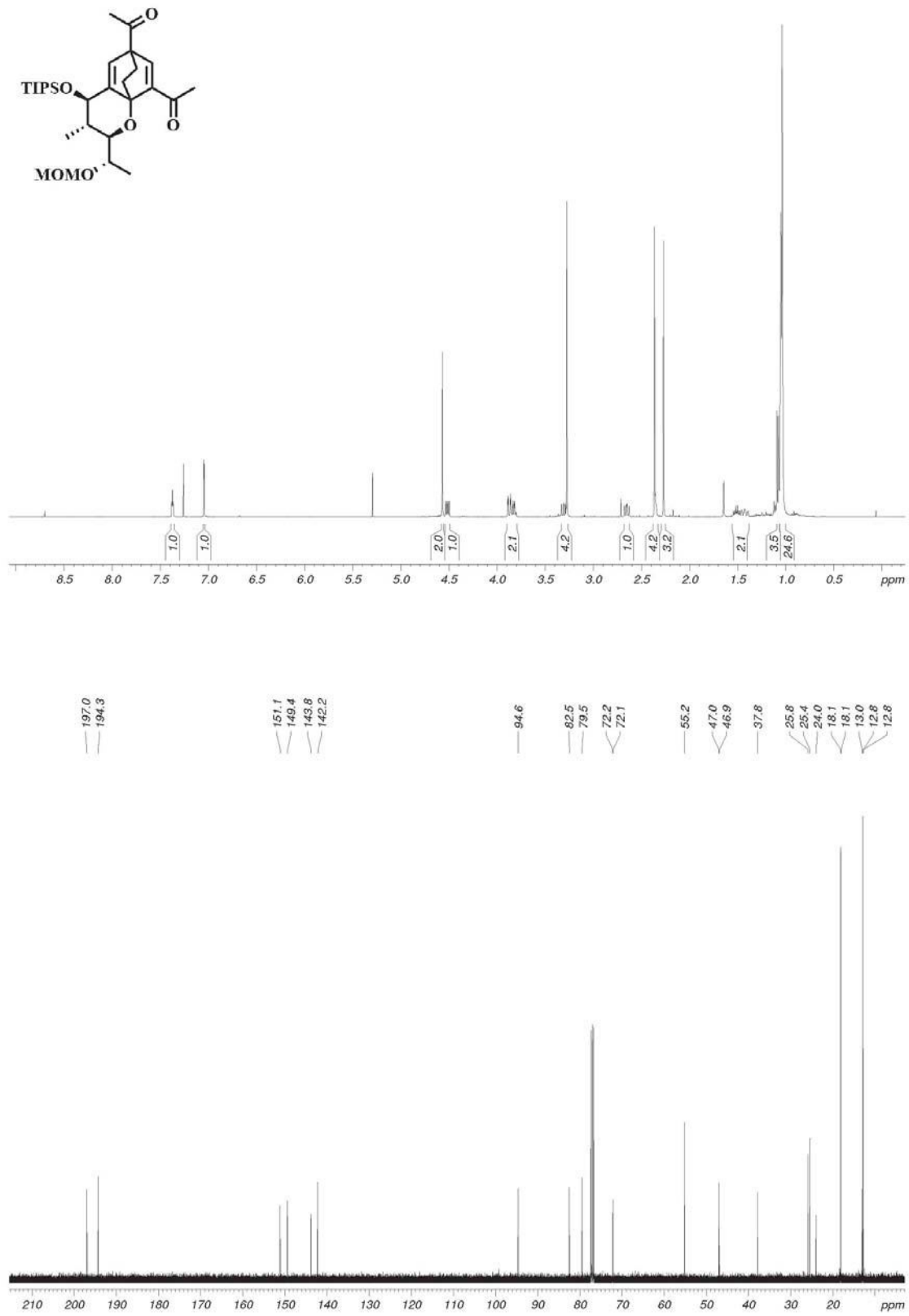


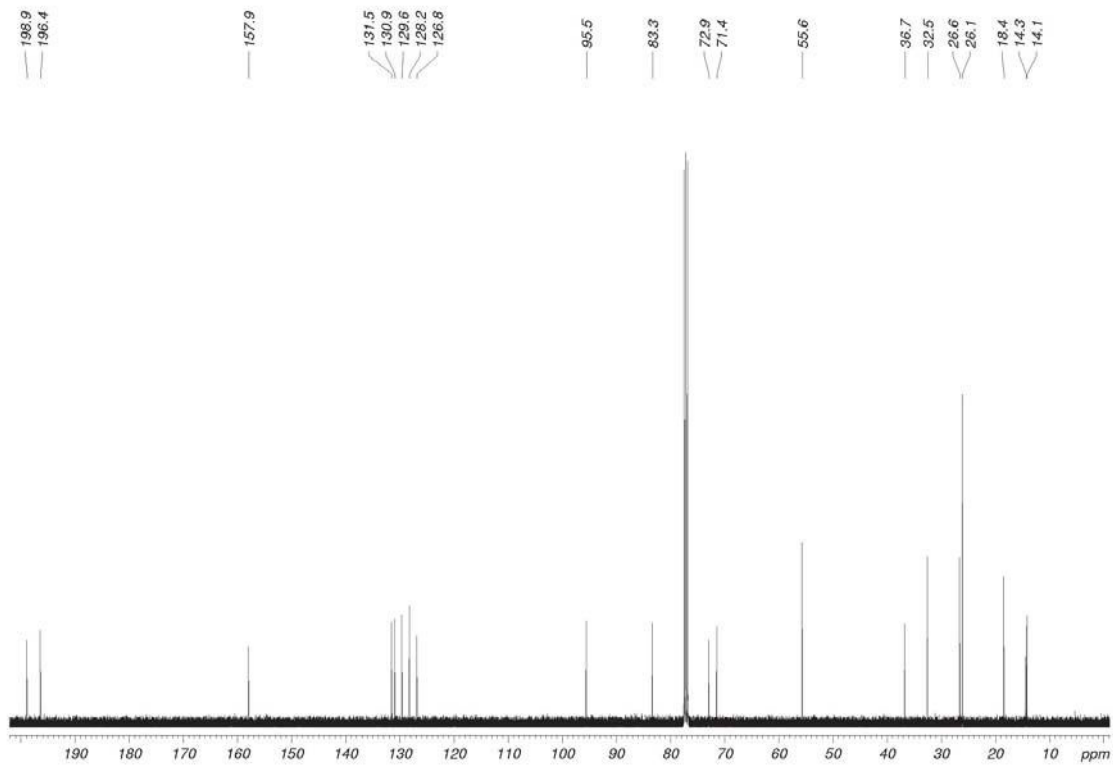
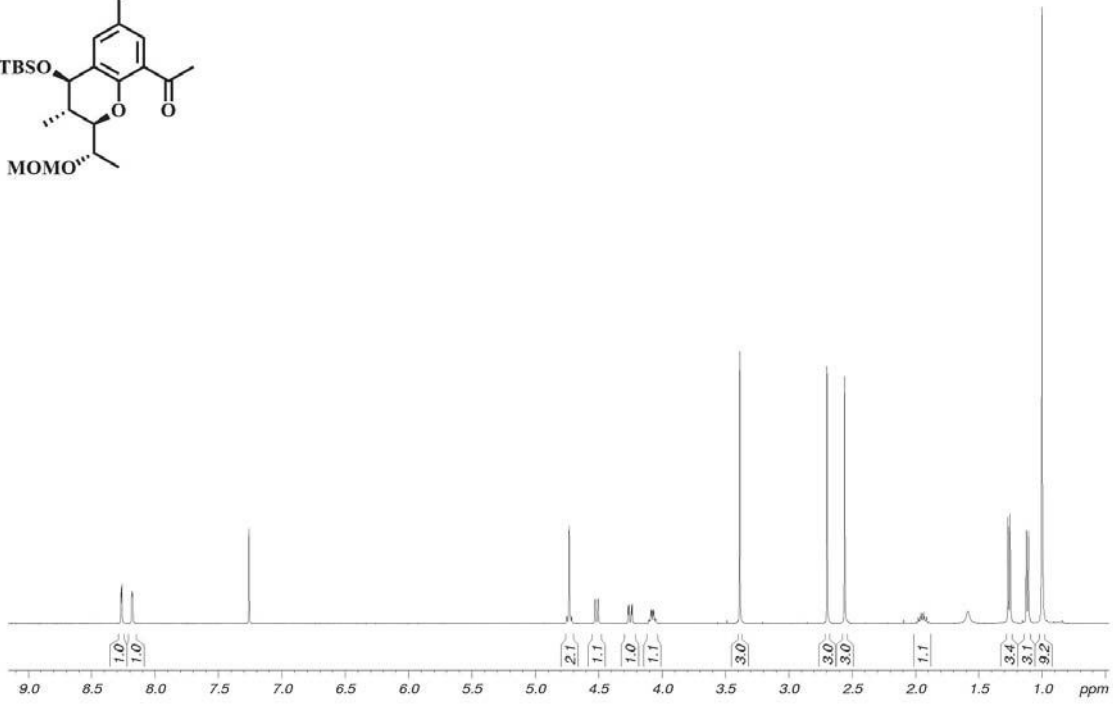
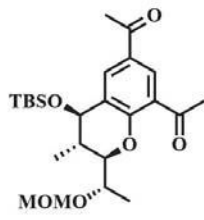


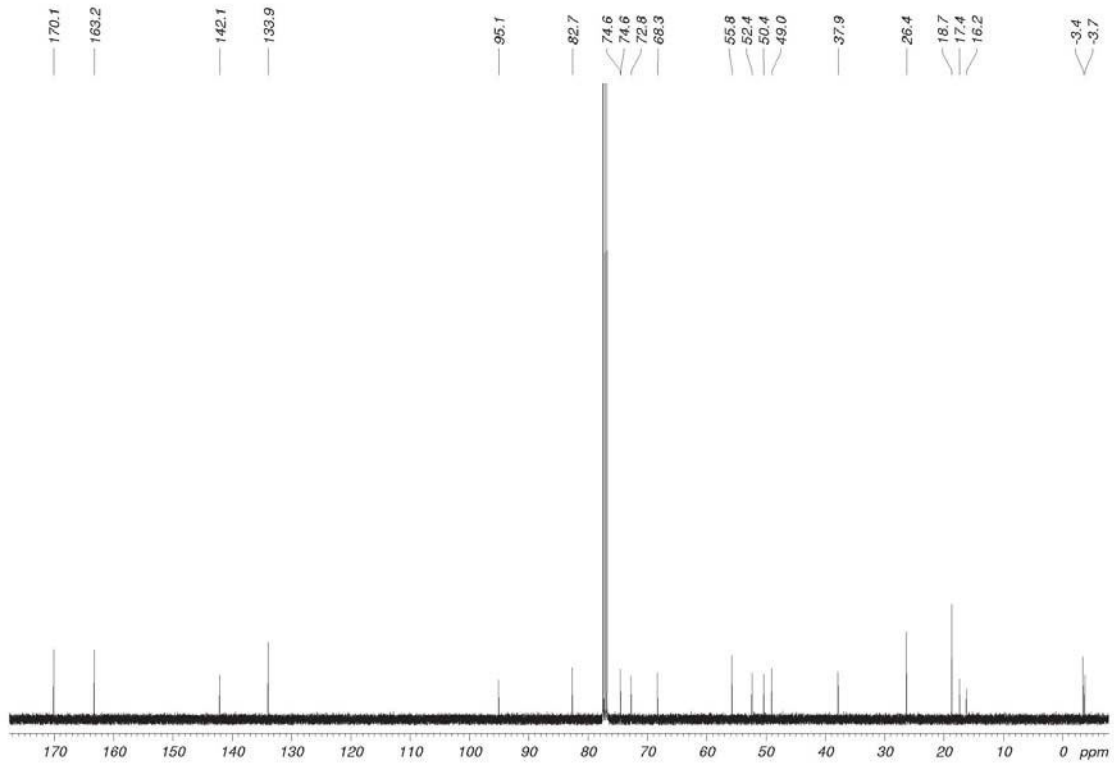
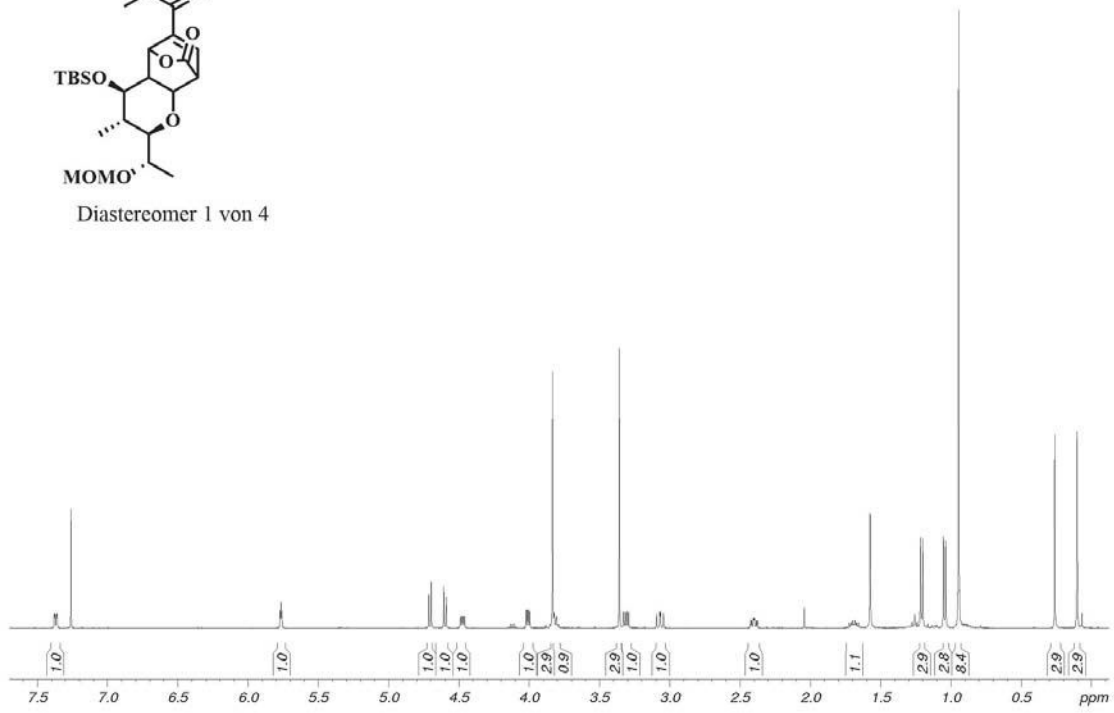
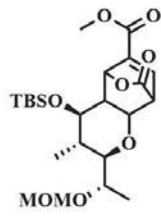




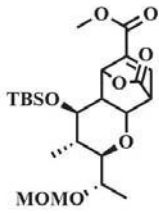




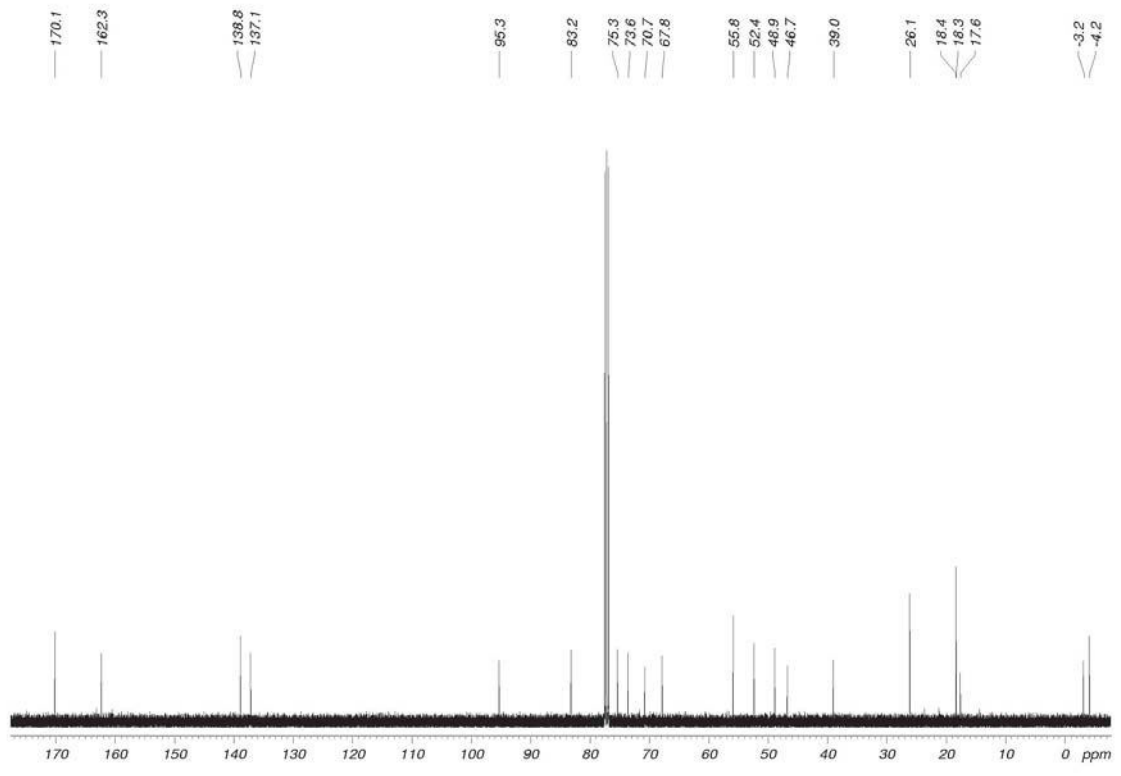
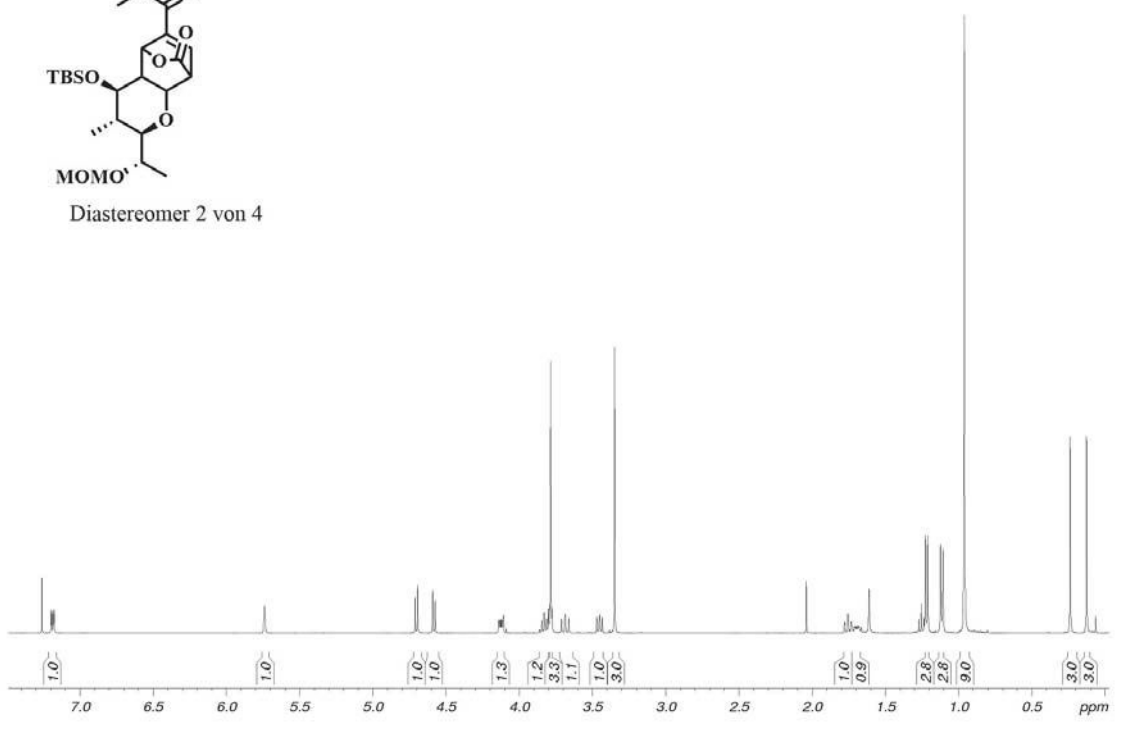


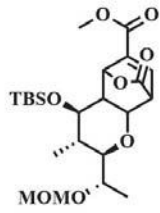




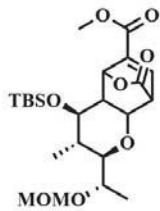
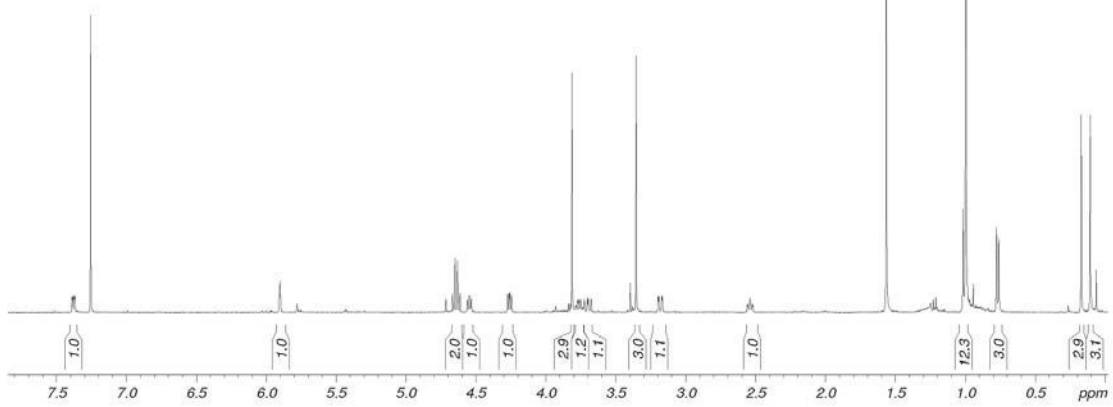


Diastereomer 2 von 4

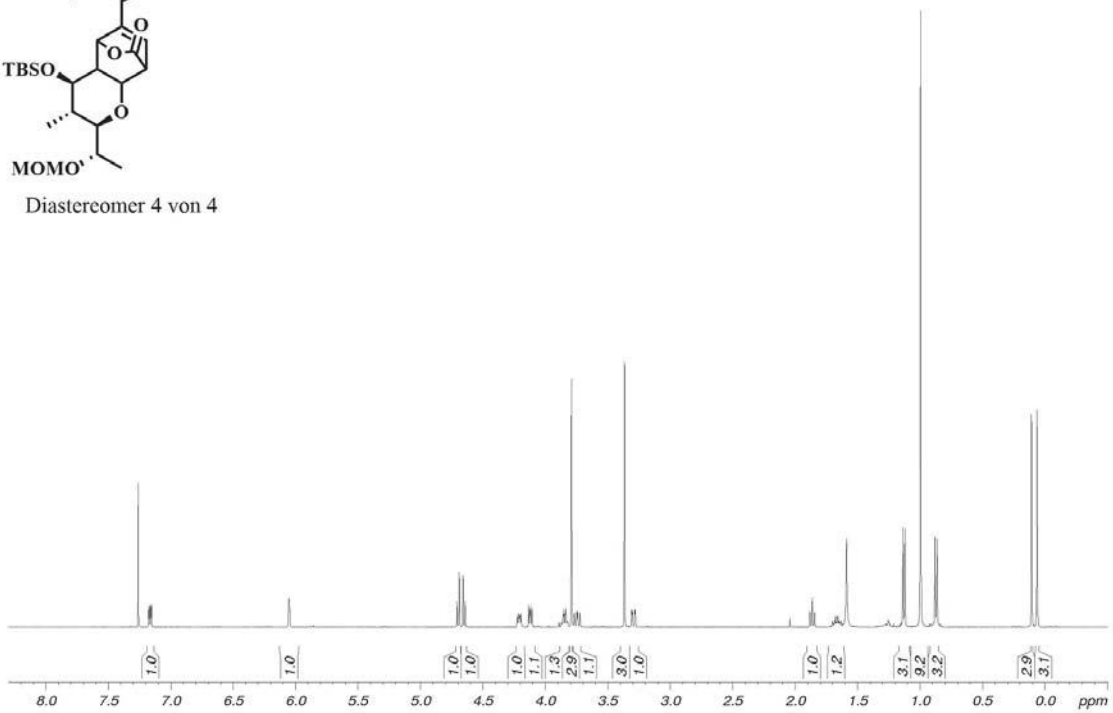




Diastereomer 3 von 4



Diastereomer 4 von 4



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning. Ich bedanke mich für das interessante Promotionsthema und die Freiheiten bei der Bearbeitung des Themas. Mein weiterer Dank gilt insbesondere auch der herzlichen Betreuung während der gesamten Zeit.

Herrn Prof. Dr. Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats und für die aufschlussreichen und fachlichen Diskussionen während der Institutsseminare.

Ich danke Dr. Gerald Dräger für die stete Hilfsbereitschaft, der sowohl bei theoretischen aber auch bei allen praktischen Fragen immer zur Verfügung stand.

Bei Dr. Jörg Fohrer bedanke mich ich für seine Hilfe bei Fragen zur NMR-Spektroskopie. Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des Massenspektrometriezentrums und der NMR für ihre zügige Analytik und stete Hilfsbereitschaft.

Ich danke Frau Bartetzko, Frau Griese und Frau Roloff für den reibungslosen Ablauf in der Schaltzentrale, ihre stetige Geduld, ihren Humor und ihre Unterstützung.

Mein großer dank gilt Jonas, Janina, Nazar und Michael für ihre Geduld und Sorgfalt beim Korrekturlesen des Manuskripts und die hilfreichen Tipps beim schreiben.

Ich danke meinen Laborkollegen Lena, Jürgen, Nazar, Helge und im besonderen Jonas für die einzigartige Atmosphäre im Labor, die theoretische und moralische Unterstützung und die reibungslose Zusammenarbeit während der gesamten Zeit.

Ergänzend dazu danke ich besonders Franziska, Janina, Jana, Gesche, Maik, Helge, Christian, Friederike und Peijun für die angenehme Zeit während der Pausen. Natürlich gilt der Dank für die gute Zusammenarbeit dem gesamten Arbeitskreis Kirschning und den anderen Arbeitskreisen des OCI und des BMWZ. Weiterer Dank ohne konkreten Anlass gebührt Franziska, Janina, Gesche, Jana, Nazar, Michael und Jonas.

Für die unvergessliche Zeit im Gym und darüber hinaus gebührt mein besonderer Dank Steffen und David, light weight baby. Ich danke allen Mitgliedern der Mannschaft Orgänix, insbesondere Timo für die Organisation, für die tollen Stunden auf dem Fußballplatz.

Ich danke der Stiftung Glückauferhaus und Dr. Wolfgang Leppich für ihre Unterstützung in schwierigen Zeiten während des Studiums.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern Olga und Wladimir und meiner Ehefrau Laura, für die Ermutigung, Unterstützung und das Verständnis während der gesamten Studiums- und Promotionszeit.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

---

Name	Egor Geist
Geburtsdatum/-ort	05.06.1985 in Angren, Uzbekistan
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	verheiratet

## Akademischer Werdegang

---

Juni 2013 - September 2017	<b>Promotionsstudium</b> an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. Andreas Kirschning, Thema: „ <i>Studien zur Totalsynthese der Cebulactame A1 und A2</i> “.
April 2013	M.Sc. Chemie, Technische Universität Clausthal (Note: <i>sehr gut</i> ).
Oktober 2012 - April 2013	Masterarbeit an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover im Arbeitskreis von Prof. Dr. Andreas Kirschning, Thema: „ <i>Untersuchungen zur Totalsynthese der Cebulactame A1 und A2</i> “.
April 2011 - April 2013	Studium M.Sc. Chemie an der Technischen Universität Clausthal.
April 2007 - April 2011	Studium B.Sc. Chemie an der Technischen Universität Clausthal, (Note: <i>gut</i> ).
Oktober 2006 - April 2007	Studium B.Sc. Chemie an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover.
Juni 2006	Abitur, Albert-Einstein-Schule, Laatzen, Deutschland.

## Konferenzen/Poster Präsentationen

---

1. Poster Präsentation, XIV BOSS, Belgien, Leuven la neuve **2014**.
2. Poster Präsentation, Tetrahedron, Deutschland, Berlin **2015**.
3. Poster Präsentation, Irseer Naturstofftage, Deutschland, Irsee **2017**.

## Publikationen

---

1. A. S. Lindner, E. Geist, M. Gjikaj, A. Schmidt, *J. Het. Chem.* **2013**, *2*, 423-431
2. E. Geist, A. Kirschning, T. Schmidt, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 441-448.