

# **Studien zur Totalsynthese von Yaminteritrem A**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

genehmigte Dissertation

von

Timo Hoffmann, M. Sc.

**[2020]**

Prüfer: Prof. Dr. Markus Kalesse  
Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning  
Tag der Promotion: 25.02.2020

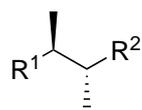
## Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2016 bis Oktober 2019 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover verfasst.

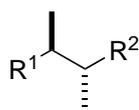
Innerhalb von Tabellen und Schemata gilt folgende Konvention: Die römische Zahlschrift gibt die Reihenfolge der Synthesestufen ohne Zwischenaufarbeitung an, wohingegen die arabische Zahlschrift kennzeichnet, dass nach jedem Schritt eine Aufarbeitung stattgefunden hat.

Die in der Arbeit verwendete Nummerierung der Atome wurde willkürlich gewählt und folgt nicht der IUPAC-Nomenklatur.

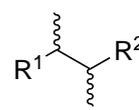
Die absolute Stereochemie ist durch Keile dargestellt, die relative erfolgt durch Balken und die geschwungenen Linien wurden bei unbekannter Stereochemie oder bei Diastereomeren gewählt (Abbildung 1).



absolute  
Konfiguration



relative  
Konfiguration



unbekannte/diastereounselektive  
Konfiguration

**Abbildung 1.** Konvention der stereochemischen Darstellung.

## Kurzfassung

Timo Hoffmann

### Studien zur Totalsynthese von Yaminterritrem A

Schlagworte: Naturstoffsynthese, Totalsynthese, Meroterpenoid, Yaminterritrem A

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit den Studien zur ersten Totalsynthese von Yaminterritrem A. Bei dem komplexen Naturstoff handelt es sich um ein Meroterpenoid, das 2015 aus dem Schimmelpilz *Aspergillus terreus* isoliert wurde. Die Biosynthese wurde nicht aufgeklärt und im Rahmen erster Tests keine biologische Aktivität verzeichnet. Strukturell betrachtet zeichnet sich Yaminterritrem A durch einen überbrückten Bicyclus mit drei Chiralitätszentren aus. Der Naturstoff lässt sich in vier anspruchsvolle synthetische Aufgaben unterteilen: 1. Die Synthese des Siebenringes, 2. der Anbringung der Etherbrücke, 3. die C-C-Knüpfung zum Pyron-Substituenten und 4. die Installation der Keto-Seitenkette.

Das Hauptaugenmerk lag in der Synthese des Siebenringes, der in drei unterschiedlichen Ansätzen aufgebaut werden sollte. Im ersten Ansatz konnte das siebengliedrige Grundgerüst erfolgreich durch eine stereoselektive *semi*-Pinacol-Umlagerung synthetisiert werden, woraufhin die Bildung der Etherbrücke in einem unerwünschten Lactol endete. Im zweiten Ansatz wurde der Siebenring bereits nach zwei Stufen ausgehend von Nerolidol durch eine [3,3]-sigmatrope-Umlagerung erhalten. Ebenfalls konnte die Keto-Seitenkette installiert werden. In einer nachfolgenden C-H-Funktionalisierung zur Synthese der Etherbrücke wurde eine unerwünschte allylische Oxidation als Nebenreaktion beobachtet. Im letzten Ansatz konnte an einem Testsystem eine Sequenz aus Bishydroxymethylierung und Oxa-Michael-Reaktion etabliert werden, die anschließend durch eine erfolgreiche Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung den überbrückten Siebenring als Bicyclus lieferte. Das Testsystem wurde insofern abgeändert, als dass der Pyron-Substituent zunächst durch eine [3,3]-sigmatrope-Umlagerung im Molekül eingeführt wurde. Die zuvor etablierte Sequenz konnte nicht auf das tatsächliche Substrat angewendet werden.

## Abstract

Timo Hoffmann

### Studies Towards the Total Synthesis of Yaminterritrem A

Keywords: natural product synthesis, total synthesis, meroterpenoid, yaminterritrem A

The thesis describes studies towards the first total synthesis of yaminterritrem A. The complex natural product was isolated from *Aspergillus terreus*. The fungal metabolite belongs to the class of meroterpenoids, which contain polyketide-terpenoid structures. The biosynthetic pathway of the natural product was not clarified and no biological activity was detected. Structurally, yaminterritrem A contains a bicycle with all three stereocenters. The seven-membered ring is substituted by a keto and pyrone moiety. From a synthetic point of view, the natural product can be divided in four main synthetic tasks: 1. The synthesis of the seven-membered ring, 2. the attachment of the ether-bridge, 3. C-C connection to the pyrone substituent and 4. the installation of the keto side chain.

The main focus was the synthesis of the seven-membered ring, which should be constructed in the different approaches. In the first approach, the seven-membered framework was achieved after stereoselective *semi*-Pinacol rearrangement. Afterwards, installation of the ether bridge yielded in undesired lactol formation. In the second approach, the seven-membered ring was synthesized after two steps by [3,3]-sigmatropic rearrangement of nerolidol. Furthermore, the keto side chain was also successfully installed. In a subsequent C-H functionalization for the synthesis of the ether bridge, undesired allylic oxidation was observed as a side reaction. In the last approach, a sequence of bis-hydroxymethylation and Oxa-Michael reaction could be established on a test system. In addition, Tiffeneau-Demjanow ring enlargement yielded the seven-membered bicycle. Moreover, the test system was modified by previous [3,3]-sigmatropic rearrangement for connection of the C-C molecule pyrone bond. Unfortunately, the previously established sequence could not be applied to the desired substrate.

## Danksagung

Ich möchte mich zuerst bei Professor Kalesse für die Möglichkeit der Promotion in der Arbeitsgruppe bedanken. Durch regelmäßigen Austausch, anregende Gespräche und die Freiheit der eigenen Entwicklung habe ich während der Promotion viel gelernt. Für die Übernahme des Korreferats geht der Dank an Professor Kirschning, der zusammen mit Professor Kalesse den Grundstein meines organischen Wissens gelegt hat. Danke auch an Professor Caro für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Für das Korrekturlesen möchte ich mich bei Sarah, Dennis, Christoph und Marius bedanken.

Vielen Dank an die komplette Arbeitsgruppe Kalesse, den aktuellen und bereits geschiedenen Kolleginnen und Kollegen: Alex, Alina, Andi, Andreas, Bettina, Caro, Christoph, Dominik, Erik, Lucas, Marius, Martin aka „Der Spanier“, Niclas, Stefan, Ulrike, Vanessa und Yannick. Danke an Erik für die tatkräftige Unterstützung aller chemischen Probleme und für die Möglichkeit mal wieder Squash gespielt zu haben. Danke an Daniel Lücke für die tolle Arbeitsatmosphäre im Labor 233, ein immer offenes Ohr, die musikalischen Inspirationen und einen erfolgreichen fußballerischen Weg beim Chemie Pokal. Danke an Dennis für Rat und Tat bei chemischen Problemen und deine Expertise in Sachen italienischem Rotwein, an der ich viel Gefallen gefunden habe. Danke an Daniel Lohrbi für die durchweg stumpfsinnigen Bilder, Videos und Sprüche, die meinen Arbeitsalltag immer wieder ein Stück sonniger gestaltet haben.

Danke an alle Mitspieler der Chemie-Pokale 2014-2019 für drei Turnier-Siege in fünf Jahren: Möge die Statistik so weitergehen und 2020 ein wundervolles Turnier organisiert werden.

Danke an alle Arbeitsgruppen im OCI und BMWZ für das nette Arbeitsklima, tolle Boßeltouren und feucht-fröhliche Doktorfeiern.

Danke an das Sekretariat: Durch Personen wie Frau Griese, Frau Bartetzko und Frau Roloff bekommt die Organisation rund um die Promotion einen besonderen und sehr menschlichen Charme, da alle drei stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Frau Griese: Die Socken, die Seifen und die Taschen werden mich auch lange Zeit nach der Promotion noch an Sie erinnern. Frau Roloff, Ihnen wünsche ich viel Kraft auf Ihrem weiteren Weg, denken Sie stets so positiv!

Ebenfalls großer Dank geht an die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der Massen- und NMR-Abteilung. Danke an Jörg, der mit seinem Know-How in Sachen NMR, auch trotz vielem Stress, bei Problemen helfen konnte. Danke an Dagmar und Sabine für den unermüdlichen Einsatz vor allem an den NMR-Geräten im Open Access. Danke an Gerald für die Hilfe bei allen Fragen und der Messung der Kristallstruktur. Danke an Rosi für wertvolle Tipps fürs Leben und den unbändigen Willen jede Masse finden zu wollen. Danke an Anne, die ihre Kinder nie mit zu einer Veranstaltung des Institutes mitgebracht hat, aber mit der immer ein unterhaltsamer Austausch während der Vormittags-Chemikalienausgabe-Stunden stattgefunden hat. Danke auch an Rainer für die Stellvertretung von Mihail. Ein riesiger Dank gilt zwei Beschäftigten, ohne die die OC deutlich weniger produktiv wäre und die oftmals unter dem Radar laufen *in puncto* Lob und Anerkennung: Danke an Monika für den permanenten Überblick an allen NMR-Geräten, die flexible Gestaltung von Auftrags-NMR und dadurch einen reibungslosen Ablauf, auch und gerade dann, wenn ein Gerät mal wieder Probleme hat. Außerdem Danke an Mihail, der so viel im Institut bewegt und metaphorisch gleich mehrere Zahnräder im Schweizer Uhrwerk darstellt. Gerade an Urlaubs- oder Krankheitstagen fällt auf, was fehlt, wenn ihr nicht da seid.

Danke an Daniel Könnig, Egor Geist, Jun Li und Sebastian Krüger für einen vielseitigen Einblick in den Alltag der OC während meiner Praktika bei euch. Ihr konntet mir alle ein Stück zu meinem eigenen Sein mitgeben. Danke an Joachim, Dominick und Anton, die während ihrer Bachelorarbeit stets mit Leib und Seele nicht nur ihren akademischen Weg, sondern auch meine Arbeit voran getrieben haben. Gleiches gilt natürlich auch für Yannick, nur mit dem Vermerk, dass es sein Forschungspraktikum war.

Danke an alle Kommilitonen: 2011 hat alles mal mit fast 300 Menschen begonnen, am Ende ist nur ein Bruchteil geblieben. Mecki, Dominik, Masl, Malte, Helge, Christian sind dort als „harter Kern“ zu nennen. Mittwochmittags werde ich an euch denken.

Vielen Dank an meine Freunde und Familie. Die Promotion wäre nicht so verlaufen, wenn ich keinen Ausgleich und 24/7 organische Chemie um mich herum gehabt hätte. Außerdem wäre ein Studium ohne die Unterstützung meiner Eltern in der Art nicht möglich gewesen.

Die Summe aller Danksagungen potenziert mit  $\pi$  gebührt meiner Frau Sarah. Fünf gemeinsame Jahre Studium, drei Jahre Promotion. Dein Rückhalt hat mir stets den Antrieb und die Motivation gegeben.

*„Wenn du dir die Butter vom Brot nehmen lässt,  
dann hast du irgendwann nicht mal mehr das Brot.“*

Bernd Stromberg

# Inhaltsverzeichnis

|   |            |
|---|------------|
| <b>Vorwort</b>  | <b>I</b>   |
| <b>Kurzfassung</b>                                    | <b>II</b>  |
| <b>Abstract</b>                                       | <b>III</b> |
| <b>Danksagung</b>                                     | <b>IV</b>  |
| <b>1. Einleitung</b>                                  | <b>1</b>   |
| 1.1. Totalsynthese als Wirkstoffdarstellung . . . . . | 1          |
| 1.2. Meroterpenoide . . . . .                         | 3          |
| 1.3. <i>Aspergillus terreus</i> . . . . .             | 7          |
| 1.4. Yaminteritremer A-C . . . . .                    | 9          |
| 1.5. Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung . . . . .     | 12         |
| <b>2. Zielsetzung</b>                                 | <b>15</b>  |
| <b>3. Synthetische Vorarbeiten</b>                    | <b>16</b>  |
| <b>4. Synthetischer Teil</b>                          | <b>18</b>  |
| 4.1. <i>semi</i> -Pinacol Ansatz . . . . .            | 18         |
| 4.1.1. Retrosynthetische Analyse . . . . .            | 18         |
| 4.1.2. Ergebnisse und Diskussion . . . . .            | 19         |
| 4.2. Nerolidol-Zyklisierungsansatz . . . . .          | 33         |
| 4.2.1. Retrosynthetische Analyse . . . . .            | 33         |
| 4.2.2. Ergebnisse und Diskussion . . . . .            | 34         |
| 4.3. Ringerweiterungsansatz . . . . .                 | 57         |
| 4.3.1. Retrosynthetische Analyse . . . . .            | 57         |
| 4.3.2. Ergebnisse und Diskussion . . . . .            | 58         |
| <b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>                | <b>90</b>  |
| <b>6. Experimenteller Teil</b>                        | <b>93</b>  |
| 6.1. Allgemeine Hinweise . . . . .                    | 93         |
| 6.2. Versuchsdurchführungen . . . . .                 | 96         |
| 6.2.1. <i>semi</i> -Pinacol Ansatz . . . . .          | 96         |

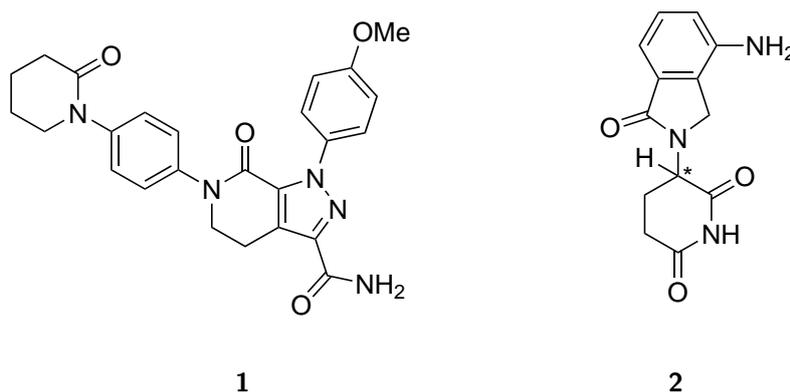
---

|  |            |
|--|------------|
| 6.2.2. Nerolidol-Zyklisierungsansatz . . . . . | 107        |
| 6.2.3. Ringerweiterungsansatz . . . . .        | 126        |
| 6.2.4. Reagenzien . . . . .                    | 158        |
| <b>7. Anhang</b>                               | <b>161</b> |
| <b>A. Literatur</b>                            | <b>161</b> |
| <b>B. Abkürzungsverzeichnis</b>                | <b>167</b> |
| <b>C. Tabellenverzeichnis</b>                  | <b>171</b> |
| <b>D. Schemenverzeichnis</b>                   | <b>173</b> |
| <b>E. Abbildungsverzeichnis</b>                | <b>175</b> |
| <b>F. Spektren</b>                             | <b>176</b> |
| <b>G. Kristallstrukturanalyse</b>              | <b>268</b> |
| <b>H. Lebenslauf</b>                           | <b>276</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1. Totalsynthese als Wirkstoffdarstellung

Medikamente sind in der heutigen Zeit nicht mehr wegzudenken, so gibt es doch Arzneimittel aus dem Bereich der Onkologie bis hin zur Homöopathie. Der Einfluss der Totalsynthese als Gebiet der Organischen Chemie hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verändert. Deren Anfänge gehen auf die „künstliche Bildung des Harnstoffs“<sup>[1]</sup> von Wöhler im Jahr 1828 zurück, wobei damals noch keine Intention der Wirkstoffdarstellung vorhanden war. Im 20. Jahrhundert hatte vor allem der technologische Fortschritt Anteil daran, dass sich die Totalsynthese für die Herstellung von Wirkstoffen eignete.<sup>[2]</sup> Zu Beginn des Jahrhunderts diente die Synthese eines Naturstoffs als Beweis für seine Struktur, da physikalische Messungen nach heutigem Stand zur Strukturaufklärung fehlten. Mithilfe der Technik und der Methode der Retrosynthese<sup>[3]</sup> sind die Möglichkeiten der Totalsynthese enorm gewachsen. Doch der Fortschritt lässt auch andere Gebiete zur Wirkstoffdarstellung wachsen, denn ein Blick auf die umsatzstärksten Medikamente aus dem Jahr 2018 verrät, dass auf den ersten zehn Plätzen mit Apixaban (**1**) und Lenalidomid (**2**) nur zwei totalsynthetische Medikamente zu finden sind (Abbildung 2). Deren Umsätze lagen bei 6.4 und 9.7 Milliarden Dollar.<sup>[4]</sup> Bei den anderen Arzneimitteln handelt es sich größtenteils um Antikörper, wobei auch ein Protein sowie ein konjugierter Impfstoff vertreten sind. Apixaban (**1**) hemmt die Thrombokinase und somit die Blutgerinnung. Hauptsächlich wird das Mittel nach Endoprothesen-Operationen verabreicht. Die Entwicklung erfolgte in Kooperation von Pfizer und Bristol-Myers Squibb.<sup>[5]</sup> Lenalidomid (**2**) wird als



**Abbildung 2.** Strukturen von Apixaban (**1**) und Lenalidomid (**2**).

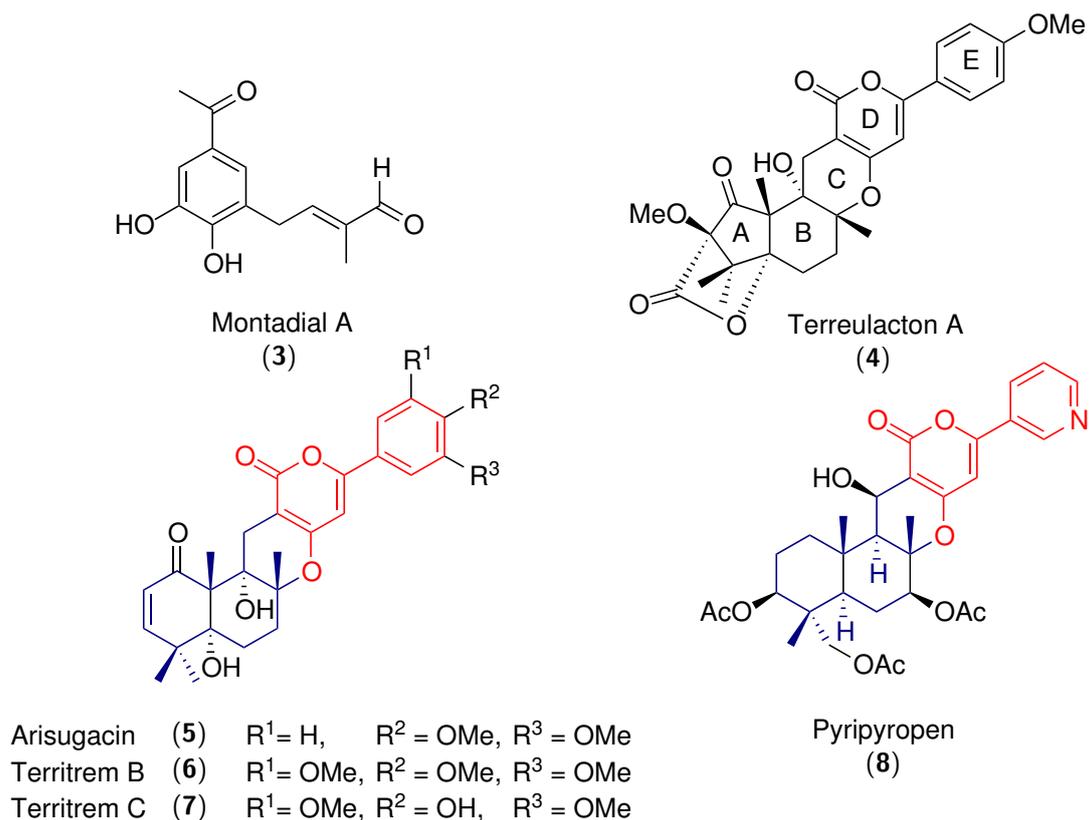
Blutkrebsmedikament eingesetzt und von Celgene hergestellt. Strukturell besteht eine starke Ähnlichkeit zu Thalidomid, wobei der Wirkstoff als Racemat eingesetzt werden kann. Beide Arzneimittel können innerhalb von wenigen Stufen totalsynthetisch hergestellt werden.

## 1.2. Meroterpenoide

Die Klassifikation von Naturstoffen kann unterschiedlich definiert werden. Eine Einteilung nach biologischer Funktion bedeutet zum Beispiel, dass zwischen primären und sekundären Metaboliten unterschieden wird. Bei der Klassifikation nach chemischer Struktur hingegen wird der strukturelle Aufbau des Moleküls betrachtet, woraufhin sich Klassen wie Kohlenhydrate, Terpene, Alkaloide und Polyketide gebildet haben. In den einzelnen Definitionen und Klassen finden sich jedoch auch viele Gemeinsamkeiten, die eine Kombination ermöglichen und bei der Klasse der Meroterpenoide zur Geltung kommt. Der Begriff wurde 1968 von Cornforth eingeführt und kann auf das Präfix Mero- (griechisch *meros*) zurückgeführt werden, dessen Bedeutung „ein Teil“ ist.<sup>[6]</sup> Die Biosynthese der Meroterpenoide basiert auf einem polyketidischen und einem terpenoiden Teil. Produziert werden Naturstoffe dieser Klasse größtenteils von Pilzen und marinen Organismen. Die Kombination aus Polyketiden und Terpenen führt zu einer noch größeren Diversität, als die einzelnen Klasse ohnehin schon aufweisen. Verantwortlich dafür sind zwei Enzym-Familien, die Terpenzyklasen und die Polyketidsynthasen (PKS). Als Startbausteine für die Biosynthese dienen einfache Vorläufer wie biochemisch aktivierte C-5-Isopreneinheiten oder C-2-Acetateinheiten.<sup>[7-9]</sup>

Die strukturelle Vielfalt wird anhand des Vergleiches der Naturstoffe aus Abbildung 3 deutlich. In Montadial A (**3**) ist die Terpenoid-Prenyleinheit mit einem polyketidischen Phenolderivat verknüpft. Wohingegen die Dichte an Funktionalitäten im Terreulacton A (**4**) um ein Vielfaches höher ist. Charakteristisch für diesen Naturstoff ist das annelierte A,B,C,D-Ringsystem, gekoppelt mit dem E-Ring. Dass es grundsätzlich strukturelle Gemeinsamkeiten der Meroterpenoide gibt, zeigt die Gegenüberstellung von Arisugacin (**5**), Territrem B (**6**) und Territrem C (**7**), die das gleiche Ringmuster aufweisen und sich durch die Substituenten am Aromaten unterscheiden. Bei den drei komplexeren Naturstoffen aus Abbildung 3 ist der biosynthetische Ursprung weitaus schwieriger zu erkennen, als es beim Montadial A (**3**) der Fall war. Für die unteren Moleküle ist der polyketidische Teil in rot und der terpenoide Teil in blau dargestellt. Die schwarz abgebildeten Sauerstoff-Funktionalitäten sind im Laufe der Biosynthese durch Oxidationen eingeführt worden.<sup>[7,9]</sup>

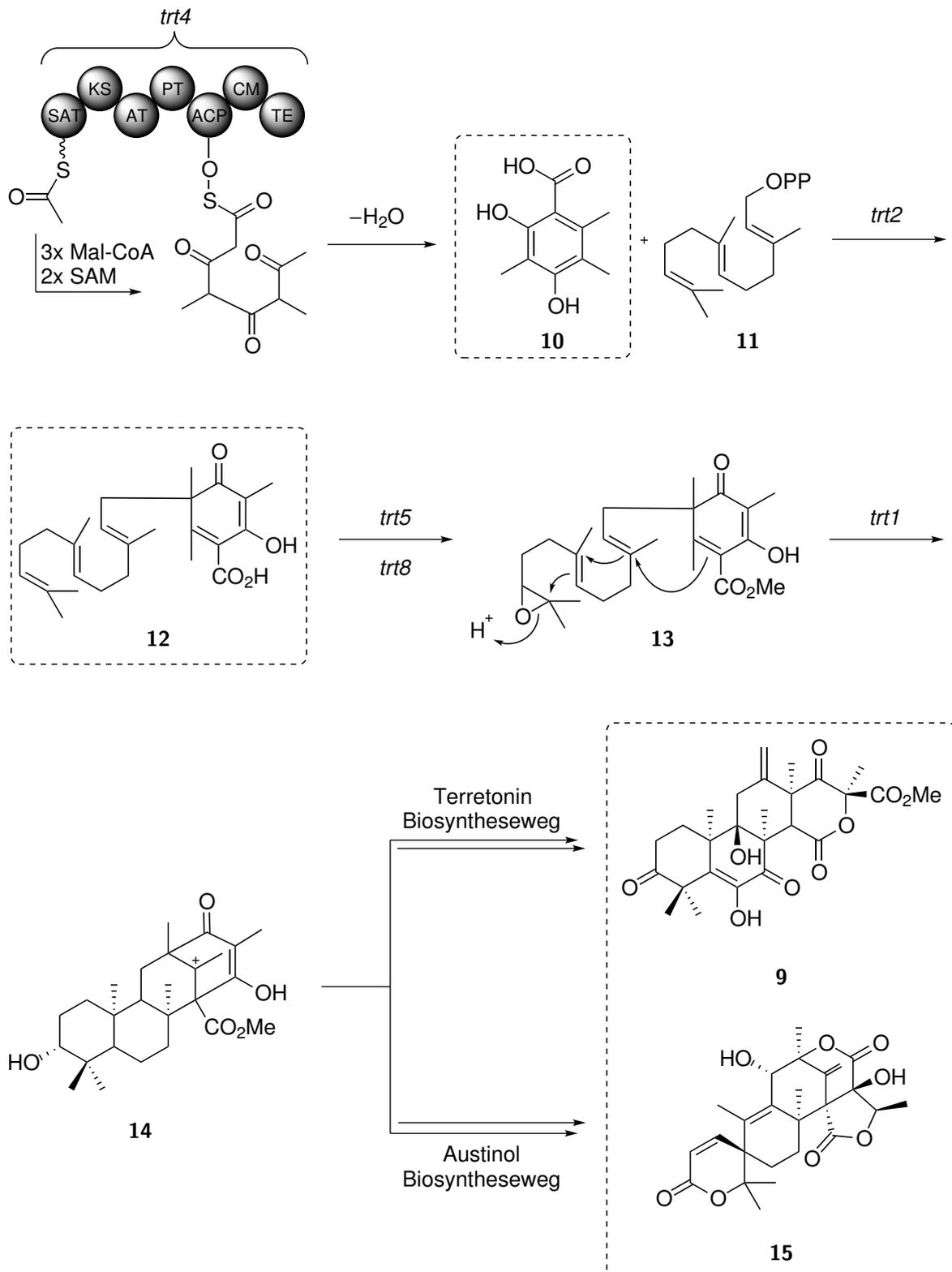
Ein interessanter Aspekt der Meroterpenoide ist der genaue Ablauf des Zusammenspiels aus Terpenzyklase, PKS und weiteren *post*-Transformationen. Die Isolation vieler Meroterpenoide geht in die 1980er und 1990er Jahre zurück, wohingegen das Verständnis der Gene und Enzyme bis vor einigen Jahren vollkommen unbekannt war. In den letzten Jahrzehnten trägt



**Abbildung 3.** Repräsentative aus Pilzen isolierte Meroterpenoide. In rot ist der polyketidische und in blau der terpenoide Ursprung dargestellt.

der enorme Fortschritt im Bereich der Bioinformatik und Molekularbiologie dazu bei, dass immer mehr Biosynthesewege aufgeklärt und die beteiligten Enzyme charakterisiert werden können. Dies zeigt vor allem der Blick auf Polyketide bakteriellen Ursprungs. Im Falle von *Sorangium cellulosum* wurden um die Jahrtausendwende große Fortschritte in der Aufklärung von Gensequenzen gemacht.<sup>[10,11]</sup> Die Entwicklung eröffnet weiterhin auch die Möglichkeit durch Manipulation der Gene Derivatisierungen, die synthetisch schwer zugänglich sind, voran zu bringen und damit neue oder verbesserte biologische Aktivitäten zu generieren.

Ein Beispiel für die Entwicklung der Gensequenzanalyse ist der Naturstoff Terretonin (9), bei dem es sich um ein Meroterpenoid handelt, das als Sekundärmetabolit vom Pilz *Aspergillus terreus* produziert wird und als Mycotoxin fungiert (Schema 1).



**Schema 1.** Postulierte Biosynthesen von Terretinin (9) und Austinol (15). Die eingerahmten Verbindungen wurden isoliert.<sup>[12]</sup>

Bereits in den 1980er Jahren wurde durch Pionierarbeit von der Gruppe um Simpson und Vederas durch Labeling-Experimente festgestellt, dass die Biosynthese aus einem polyketidischen und terpenoiden Teil zusammengesetzt ist.<sup>[13-15]</sup> Erst 2012 konnten weitere Fortschritte erzielt werden, indem Gencluster charakterisiert und die Enzyme identifiziert wurden.<sup>[12,16]</sup>

Die postulierte Terretonin (**9**)-Biosynthese von Wang *et al.* in Schema 1 stützt sich auf isolierte Intermediate (eingerahmte Verbindungen) und auf die Charakterisierung des Genclusters.<sup>[12]</sup> Insgesamt wurde ein Cluster aus zehn Genen identifiziert, die für die Biosynthese verantwortlich sind. Zu Beginn wird der polyketidische Teil durch die nichtreduzierende-PKS synthetisiert. Hierfür wird die Startdomäne ACP Transacylase (SAT) mit der Startereinheit Acetyl-CoA beladen, unter Verwendung von Malonyl-CoA drei Mal in einer Claisen-artigen Reaktion verlängert und durch SAM zweifach methyliert.<sup>[17]</sup> Die TE-Domäne setzt das Intermediat vom Multienzym-Komplex frei und unter Kondensation entsteht der Aromat **10**. Die Prenyltransferase *trt2* katalysiert den Zusammenschluss von **10** mit der Sesquiterpen-Einheit **11**, um den linearen Vorläufer **12** zu erhalten. Durch die Methyltransferase *trt5* und die Epoxidase *trt8* entsteht das aktive Intermediat **13**, das im nächsten Schritt durch die Terpenzyklase *trt1* in einer Kaskadenreaktion zum Grundgerüst **14** umgewandelt wird. Interessanterweise wurde beobachtet, dass es sich hierbei um ein Intermediat einer weiteren Biosynthese handelt, da dadurch ebenfalls der Naturstoff Austinol (**15**) synthetisiert werden kann. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass die Biosynthesen von Terretonin (**9**) und Austinol (**15**) evolutionär verwandt sind.<sup>[12,16,18]</sup> Weiterhin zeigt der Vergleich der beiden Naturstoffe erneut die Diversität der Meroterpenoide, die trotz eines gemeinsamen Vorläufers durch selektive Biotransformationen in unterschiedlichen Grundgerüsten enden.<sup>[9]</sup>

### 1.3. *Aspergillus terreus*

*Aspergillus terreus* ist ein Schimmelpilz der Gattung *Aspergillus*, dem Gießkannenschimmel (Abbildung 4). Durch das saprotrophe Verhalten ist er hauptsächlich im Boden angesiedelt.<sup>[19]</sup> Die Aktivität der Metabolite kann sowohl positive Eigenschaften in Form von biologischer Aktivität aufweisen, als auch negative Effekte wie Infektionen oder Allergien auslösen.

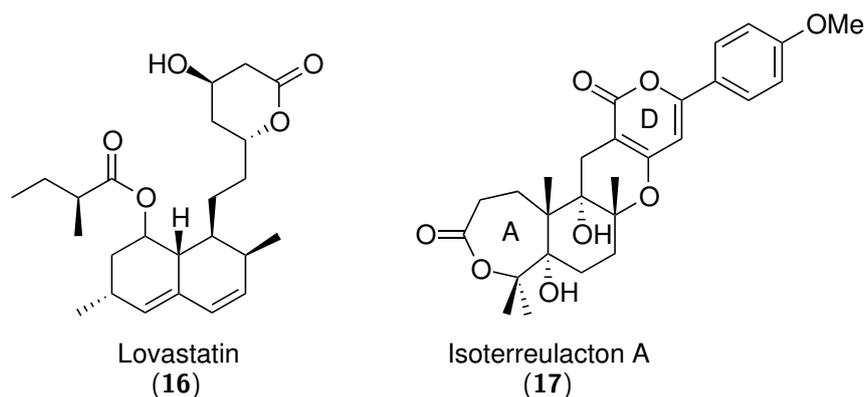


**Abbildung 4.** Mikroskopaufnahme einer *Aspergillus terreus* Kolonie auf einer Rose Bengal Agarplatte.<sup>[20]</sup>

Ein bekannter Metabolit der Art *terreus* ist Lovastatin (**16**), das 1987 in den USA von der FDA als Medikament zur Lipidsenkung zugelassen wurde (Abbildung 5).<sup>[21]</sup> Die Wirkung der Statine beruht auf der Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase, die als Enzym in der Cholesterol Biosynthese eine Rolle spielt.<sup>[22]</sup>

Weitere Sekundärmetabolite von *Aspergillus terreus* werden in der Behandlung von Demenzkrankheiten eingesetzt. Alzheimer Patienten weisen niedrigere Konzentrationen des Neurotransmitters ACh auf, sodass eine Inhibierung des Enzyms AChE das Defizit ausgleichen kann. Durch die reversible Blockade des aktiven Zentrums der Esterase wird die hydrolytische Spaltung von Acetylcholin in Acetat und Cholin minimiert.<sup>[23]</sup> Beispiele für AChE-Inhibitoren sind die bereits in Abbildung 3 vorgestellten Terreulacton (**4**), Arisugacin (**5**), Territrem B (**6**) sowie Isoterreulacton A (**17**) aus Abbildung 5.<sup>[24]</sup> Strukturell betrachtet zeigt Isoterreulacton A (**17**) eine Besonderheit im Ringsystem, da der A-Ring aus einem  $\epsilon$ -Caprolacton besteht.

Ein Vergleich der gezeigten Inhibitoren macht deutlich, dass mehrere Faktoren für die Güte eines Wirkstoffes in Betracht gezogen werden müssen. Zum einen wird die Wirkstärke durch



**Abbildung 5.** Strukturen von Lovastatin (**16**) und Isoterreulacton A (**17**).

den  $IC_{50}$ -Wert repräsentiert, zum anderen muss die Selektivität gegenüber dem Target beurteilt werden, um Nebenwirkungen zu minimieren.

**Tabelle 1:** Inhibitorische Effekte ausgewählter Meroterpenoide gegenüber AChE und BuChE.

|    |                                 | $IC_{50}$ -Wert / nM |          |
|----|---------------------------------|----------------------|----------|
|    |                                 | AChE                 | BuChE    |
| a) | Isoterreulacton A ( <b>17</b> ) | 2500                 | >500 000 |
| b) | Terreulacton A ( <b>4</b> )     | 230                  | >200 000 |
| c) | Arisugacin ( <b>5</b> )         | 1.0                  | >18 000  |
| d) | Territrem B ( <b>6</b> )        | 7.6                  | >20 000  |

In Tabelle 1 ist die Wirkstärke ausgewählter Meroterpenoide gegenüber AChE und BuChE, der Pseudocholinesterase, aufgeführt. Isoterreulacton A (**17**) inhibiert AChE circa zehnmal schwächer als Terreulacton A (**4**). Demzufolge stellt der A-Ring als Strukturmotiv einen wichtigen Faktor für die Aktivität dar.<sup>[24,25]</sup> Arisugacin (**5**) und Territrem B (**6**) zeigen mit einstelligen  $IC_{50}$ -Werten eine starke Inhibierung. Beim Vergleich der Wirkstärke gegenüber BuChE hingegen zeigt sich, dass c und d weniger selektiv als a und b sind.<sup>[25,26]</sup> Dementsprechend weist keiner der gezeigten Meroterpenoide eine optimale Kombination aus starker und selektiver Inhibierung des Targets auf. Das Derivatisieren der Strukturen ist ein Indikator, welche Strukturmerkmale verantwortlich für die Aktivität sind. Zum Beispiel wurde das Pyron (D-Ring) von Territrem B (**6**) (aus Abbildung 3) zur Säure geöffnet, wodurch keine Aktivität mehr zu verzeichnen war.<sup>[9,27]</sup>

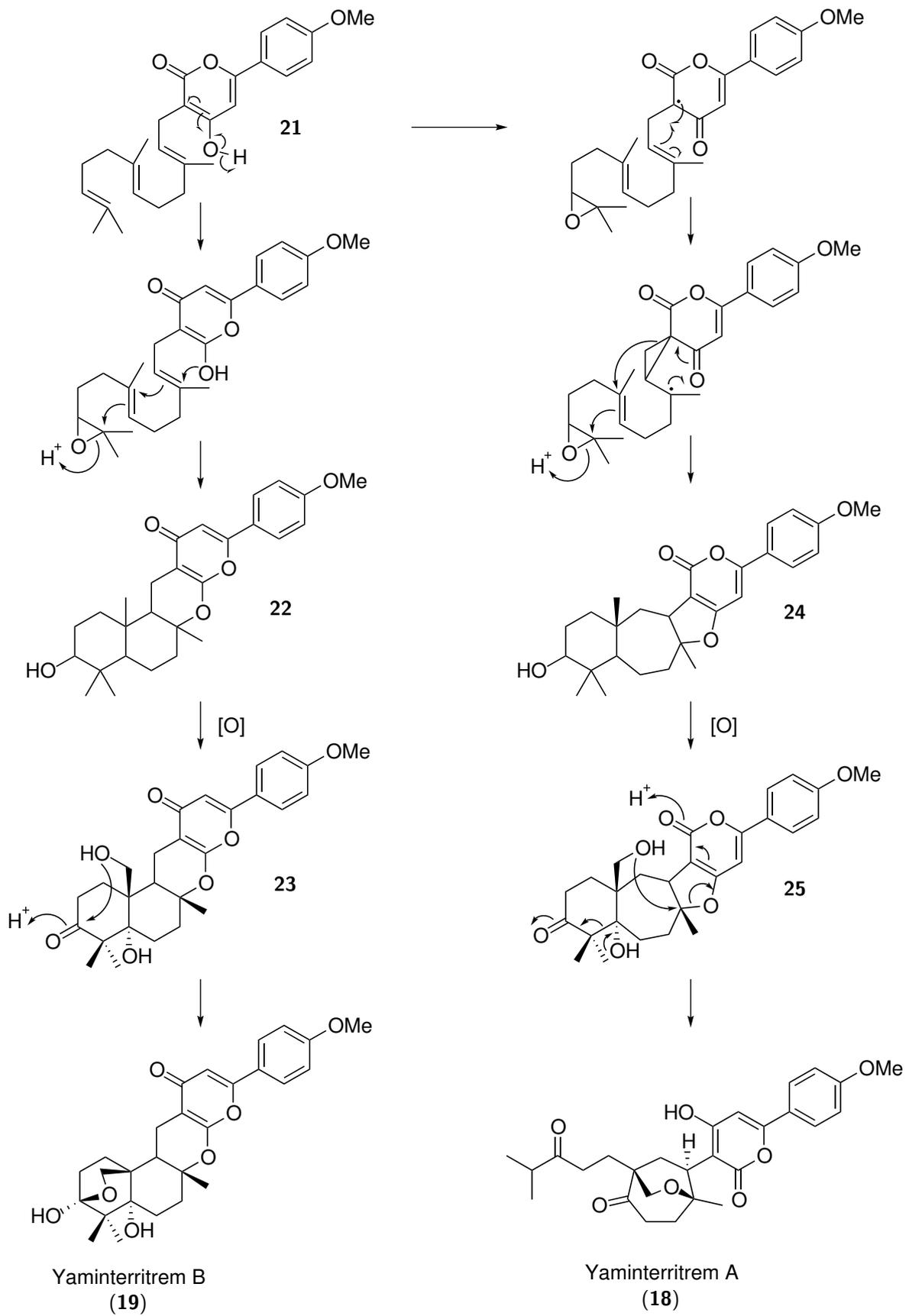


Die Struktur von Yaminteritrem B (**19**) beinhaltet ein typisches Strukturmotiv des *Aspergillus*, da es das A,B,C,D-Ringsystem mit dem verknüpften E-Ring aufweist. Im Gegensatz zum  $\alpha$ -Pyron von Yaminteritrem A (**18**) liegt ein  $\gamma$ -Pyron vor. Weiterhin ist auffällig, dass sich ebenfalls eine Etherbrücke über den Ring erstreckt. Der einzige Unterschied zwischen Yaminteritrem B (**19**) und C (**20**) ist die zusätzliche Methylgruppe am Lactol, sodass ein Acetal entsteht.

Yaminteritrem B (**19**) zeigte in biologischen Assays einen entzündungshemmenden Effekt durch Inhibierung der Cyclooxygenase-2-Expression mit einem  $EC_{50}$  Wert von  $18.3 \mu\text{M}$ . Für Yaminteritrem A (**18**) und C (**20**) konnten bisher keine biologischen Aktivitäten festgestellt werden.<sup>[28,29]</sup>

Im Rahmen der Isolation der beiden Naturstoffe postulierte die Gruppe um Liaw eine Biosynthese. Gezeigt werden die postulierten Transformationen nach der Verknüpfung des polyketidischen und terpenoiden Teils zum linearen Vorläufer **21** (Schema 2).<sup>[29]</sup> Der linke Weg stellt die Biosynthese von Yaminteritrem B (**19**) dar, in dem nach Epoxidierung des endständigen Olefins eine Kaskadenreaktion zum Grundgerüst **22** auftreten soll, die ähnlich zu der Terretonin-Kaskade aus Schema 1 verläuft. Nach mehrfacher Oxidation zu Intermediat **23** soll die Lactolisierung zu Yaminteritrem B (**19**) erfolgen. Für die Biosynthese von Yaminteritrem A (**18**) wird ausgehend vom selben Vorläufer **21** ein radikalischer Mechanismus vorgeschlagen, der anschließend ebenfalls in einer Kaskadenreaktion ein cyclisches Grundgerüst erzeugt, das das typische A,B,C,D-Ringsystem mit variierten Ringgrößen enthält. Intermediat **24** besteht in den mittleren Ringen aus einem 7- und 5-Ring. Mehrfachoxidation liefert Intermediat **25**, das in einer Retro-Aldolreaktion und Zyklisierung den zentralen Zykloheptanring aufbaut und dadurch Yaminteritrem A (**18**) entsteht.<sup>[9]</sup>

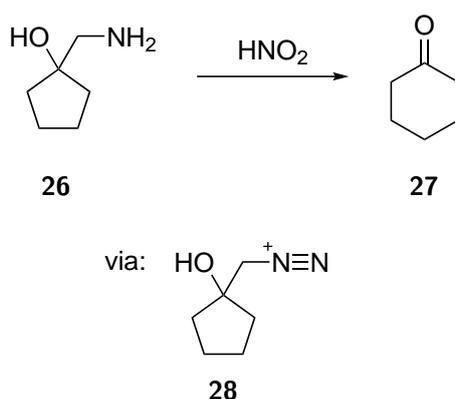
Die Biosynthese von Yaminteritrem C (**20**) ist ebenso nicht aufgeklärt. Aufgrund der strukturellen Gemeinsamkeit zu Yaminteritrem B (**19**) liegt nahe, dass Yaminteritrem B (**19**) den Vorläufer darstellt und das Lactol anschließend methyliert wird.



**Schema 2.** Postulierter Biosyntheseweg von Yaminterritrem A (**18**) und B (**19**) nach Liaw *et al.*<sup>[29]</sup>

## 1.5. Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung

Bei der Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung handelt es sich um eine Reaktion bei der meist zyklische Ketone um eine Methylene-Gruppe erweitert werden. Ursprünglich hat die Reaktion an 1-Aminomethyl-zykloalkoholen stattgefunden, die durch Umsetzung mit salpetriger Säure zum Keton erweitert wurden (Schema 3).<sup>[30]</sup>

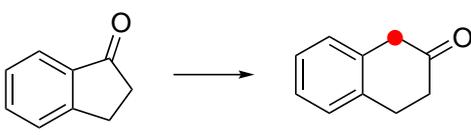
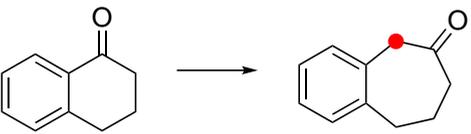
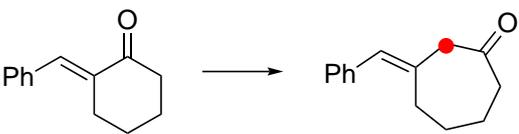
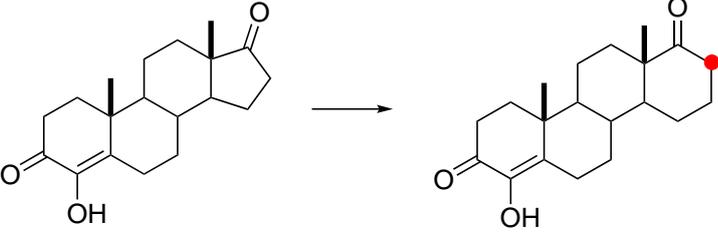
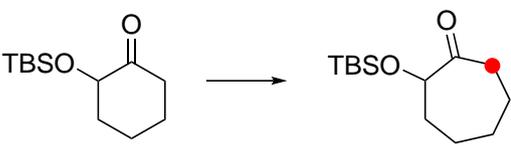
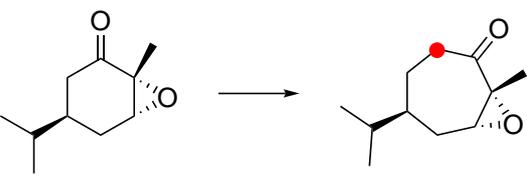


**Schema 3.** Übersicht über die Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung.

Jahrzehnte später wird die damals *in situ* gebildete Diazoverbindung **28** durch die direkte Verwendung von Diazomethan oder dem leichter handhabbaren TMS-Diazomethan hergestellt.<sup>[31]</sup> Im Falle des symmetrischen Ketons **27** ergibt die Ringerweiterung nur ein Produkt, wohingegen bei asymmetrischen Intermediaten die Frage der Regioisomerie aufkommt, da mechanistisch betrachtet zwei Bindungen migrieren können. Hierbei spielen sowohl konformative als auch stereoelektronische Effekte eine Rolle. Die zu wandernde Bindung muss dabei *anti*-periplanar zu der  $\sigma^*$ -Bindung der Abgangsgruppe stehen. Weiterhin wird aus stereoelektronischer Sicht in Lehrveranstaltungen vermittelt, dass der höher substituierte Rest aufgrund der höheren Stabilität wandert.

Die Gruppe um Lee entwickelte eine Methode zur Ringerweiterung von zyklischen Ketonen unter Verwendung des *in situ* hergestellten lithiierten Diazomethans und Kieselgels zur Induktion der Homologisierung.<sup>[32]</sup> Beispielhaft sind sechs Substrate dargestellt, deren Wanderungstendenz nicht einheitlich auf das Substitutionsmuster zurückgeführt werden kann (Tabelle 2).

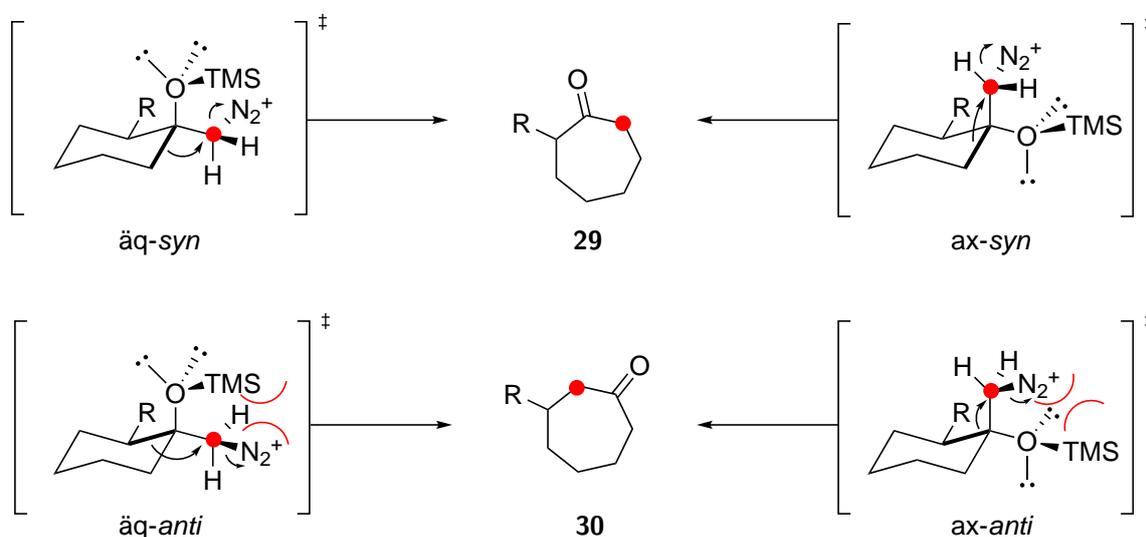
**Tabelle 2:** Ringerweiterung an unsymmetrischen, zyklischen Ketonen.

| # | Reaktion <sup>a</sup>   | Ausbeute / % |
|---|---|--------------|
| 1 |    | 72           |
| 2 |    | 78           |
| 3 |    | 79           |
| 4 |  | 73           |
| 5 |  | 85           |
| 6 |  | 43           |

<sup>a</sup> i. *n*BuLi, TMSCHN<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 30 min, -78 °C, dann Keton in THF, 30 min, -78 °C; ii. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Kieselgel, Et<sub>2</sub>O, 10 min, RT.

Einträge 1-3 und 4-6 können dabei jeweils in zwei Gruppen eingeordnet werden; denn bei den ersten Reaktionen findet die Wanderung des höher substituierten Restes statt, der in allen Fällen  $sp^2$ -hybridisiert ist. Aus stereoelektronischer Sicht ist die beobachtete Erweiterung insofern zu erklären, als dass eine Stabilisierung in benzylicher bzw. allylischer Position entsteht. In den Einträgen 4-6 findet die Homologisierung am weniger substituierten Kohlenstoffatom statt, sodass stereoelektronische Effekte schwächer zu gewichten sind. Die Hauptbegründung liegt in den *syn*-Pentan-Wechselwirkungen, die in den vier Übergangszuständen erkennbar sind (Schema 4). Zunächst kann der nukleophile Angriff des lithiierten TMS-Diazomethans äquatorial oder axial erfolgen, außerdem kann sich die Diazo-Gruppe aufgrund der freien Drehbarkeit um die C-C-Achse *syn* oder *anti* zum Substituenten R anordnen. Produkt **29** geht folglich aus den Übergangszuständen äq-*syn* und ax-*syn* hervor, wohingegen Siebenring **30** das Produkt der unten gezeigten Übergangszustände darstellt. Durch die Brook-Umlagerung befindet sich die TMS-Gruppe am tertiären Alkohol und erzeugt dadurch in den unten gezeigten Übergangszuständen die erwähnte *syn*-Pentan-Wechselwirkung mit der Diazo-Gruppe.<sup>[33]</sup>

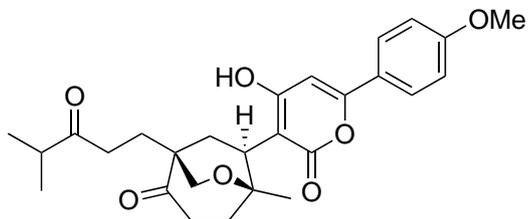
Im Gesamtzusammenhang ist zu erwähnen, dass eine exakte Vorhersage der Wanderung nahezu unmöglich ist, weil die dargestellten Effekte in ihrer Quantität schwer zu beurteilen sind. Als Folge dessen werden nicht selten Produktgemische aus beiden Regioisomeren beobachtet.<sup>[34,35]</sup>



**Schema 4.** Konformationsanalyse der Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung.

## 2. Zielsetzung

Die Zielsetzung bestand in der Totalsynthese des 2015 isolierten Naturstoffs Yaminterritrem A (**18**).

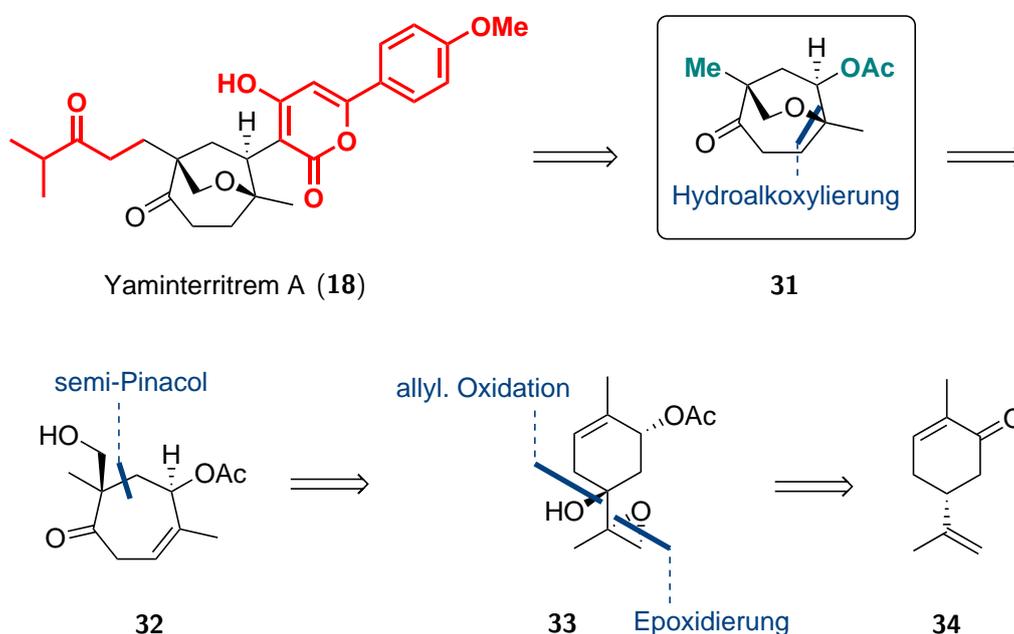


Yaminterritrem A (**18**)

**Abbildung 7.** Struktur von Zielmolekül Yaminterritrem A (**18**).

### 3. Synthetische Vorarbeiten

In der Arbeitsgruppe Kalesse wurden während meiner Masterarbeit bereits Studien zur Total-synthese von Yaminterritrem A (**18**) durchgeführt.<sup>[9]</sup> Diese bestanden darin, den Naturstoff auf das Testsystem **31** zu vereinfachen, bei dem der Isopropylketon- und der Pyron-Substituent durch eine Methylgruppe bzw. ein Acetat ersetzt wurden (Schema 5). Die Etherbrücke sollte durch eine Hydroalkoxylierung aus dem primären Alkohol **32** geschlossen werden. Das Zylohepten-Derivat **32** stellte selbst das Schlüsselintermediat dar, da es durch eine *semi*-Pinacol-Umlagerung von Epoxid **33** gebildet werden sollte. Die Retrosynthese ist schließlich durch allylische Oxidation und Epoxidierung auf das kommerziell erhältliche (*R*)-Carvon (**34**) zurückzuführen.

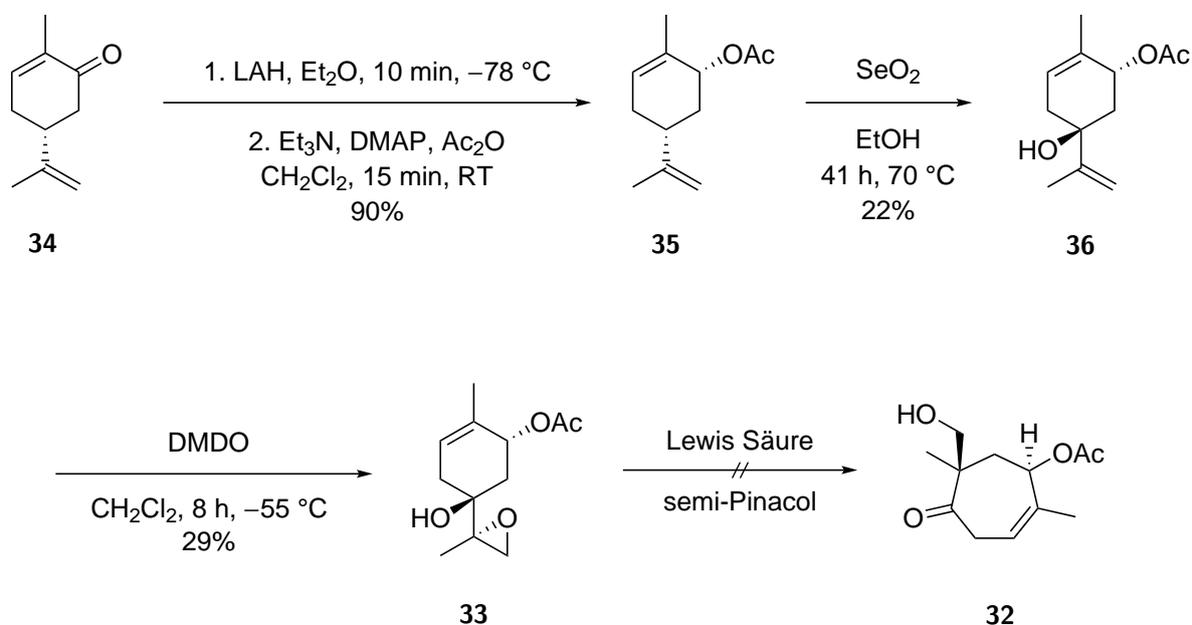


**Schema 5.** Retrosynthetischer Ansatz der Vorarbeiten.

Die Synthese startete mir der *syn*-Reduktion des (*R*)-Carvons (**34**) und anschließender Acylierung zum Allylacetat **35** in sehr guter Ausbeute (Schema 6). Nachfolgend wurde der tertiäre Alkohol durch eine Riley-Oxidation eingeführt, bei der erste Probleme auftraten. Der tertiäre Alkohol **36** wurde zwar in 22% als Hauptprodukt erhalten, jedoch traten auch mehrere Nebenprodukte und die Reisolation des Startmaterials auf, sodass die Ausbeute an Produkt nicht erhöht werden konnte. Es wurde beobachtet, dass auch das Diastereomer des tertiären Alkohols gebildet wurde. Weiterhin fand an gleicher Doppelbindung die allylische Oxidation

zum primären Alkohol bzw. zum Aldehyd statt. Die Epoxidierung der terminalen Doppelbindung verlief ebenfalls problematisch. Das gewünschte Epoxid **33** wurde mit DMDO als Diastereomerenmischung isoliert. Dabei lieferte die substratkontrollierte Epoxidierung ein 1.0 zu 1.1 Verhältnis zu Ungunsten des gewünschten Epoxids. Bei diastereoselektiven Epoxidierungen wurden gleiche Verhältnisse bei schlechteren Ausbeuten beobachtet. Außerdem bildete sich auch das interne Epoxid, das mit 20% Ausbeute isoliert wurde. Nichtsdestotrotz wurde die nachfolgende *semi*-Pinacol-Umlagerung mit verschiedenen Lewis-Säuren getestet, wobei keine Produktbildung erkennbar war.

Die Hauptprobleme der Synthese umfassten den sterisch zu geringen Einfluss des Acetats von Carvon-Derivat **35** in der Riley-Oxidation, die Anwesenheit der internen Doppelbindung als Konkurrenzreaktion während der Epoxidierung in Alken **36** und die fehlende Produktbildung im Schlüsselschritt, der *semi*-Pinacol-Umlagerung.

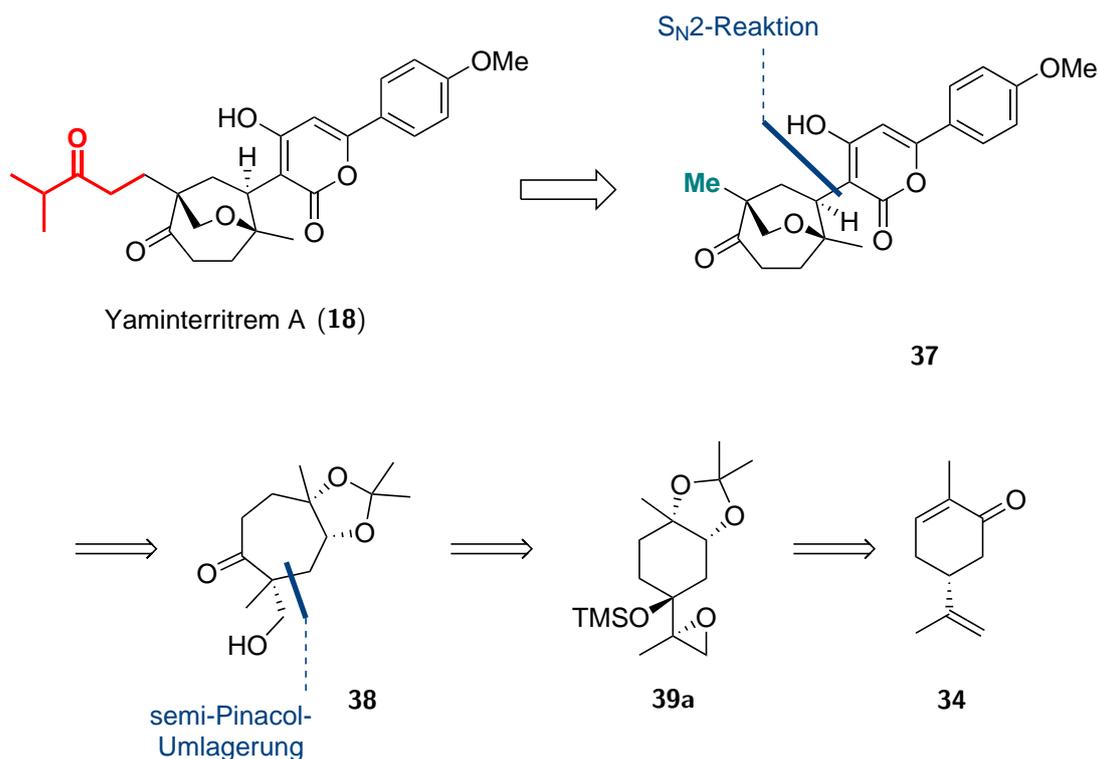


**Schema 6.** Vorwärtssynthese der Vorarbeiten.

## 4. Synthetischer Teil

### 4.1. *semi*-Pinacol Ansatz

#### 4.1.1. Retrosynthetische Analyse

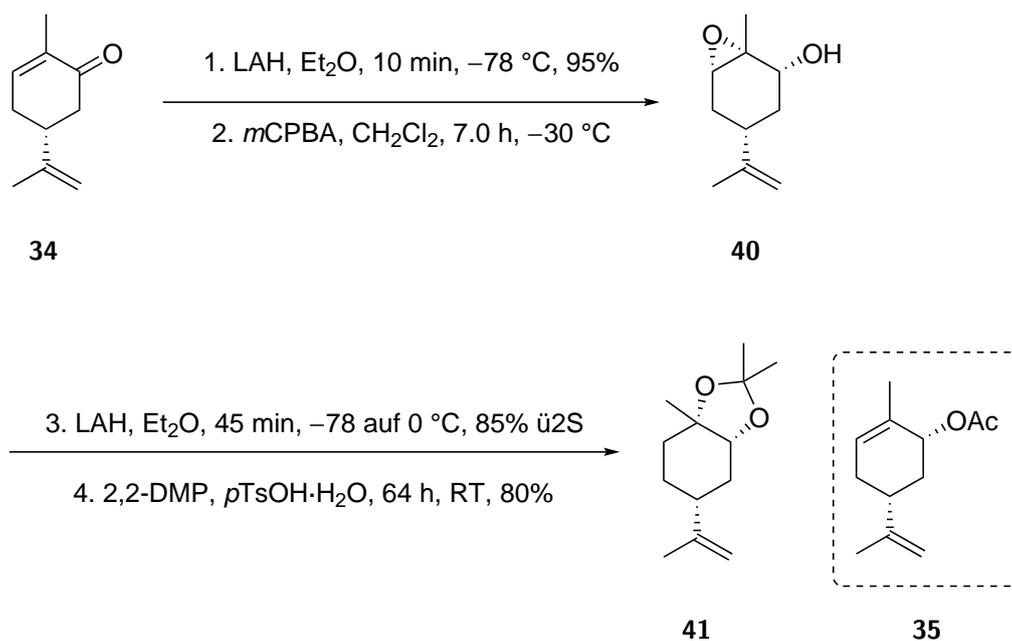


**Schema 7.** Retrosynthetische Analyse des *semi* Pinacol Ansatzes.

Die Retrosynthese des *semi*-Pinacol Ansatzes ist stark an die Retrosynthese aus Abschnitt 3 angelehnt (Schema 7). Auch hierbei sollte der Naturstoff zunächst um den Isopropylketon-Substituenten zum Testsystem **37** vereinfacht werden, sodass ein schneller Zugang zum Schlüsselschritt erhalten wird. Testsystem **37** sollte in einer  $S_N2$ -Reaktion aus dem Keton **38** hervorgehen. Der Siebenring **38** sollte durch den Schlüsselschritt, der *semi*-Pinacol-Umlagerung, aus Epoxid **39a** gebildet werden. Zurückgeführt werden sollte die Retrosynthese auf (*R*)-Carvon (**34**), dessen Grundgerüst aufgrund der Vorarbeiten durch diverse Oxidationen den *semi*-Pinacol Vorläufer **39a** darstellt.

## 4.1.2. Ergebnisse und Diskussion

Das kommerziell erhältliche (*R*)-Carvon (**34**) wurde zunächst in zwei Stufen zum Allylepoxid **40** umgesetzt (Schema 8). Die *syn*-Reduktion verläuft dabei durch den kinetisch bevorzugten, axialen Angriff des sterisch unanspruchsvollen Hydrides des LAH diastereoselektiv und lieferte den Allylkohol in 95% Ausbeute.<sup>[36]</sup> Bei der anschließenden Epoxidierung mit *m*CPBA koordiniert das Reagenz an den allylischen Alkohol, sodass das Epoxid an der selben Seite des Sechsrings gebildet wird und Allylepoxid **40** entsteht.<sup>[37]</sup>

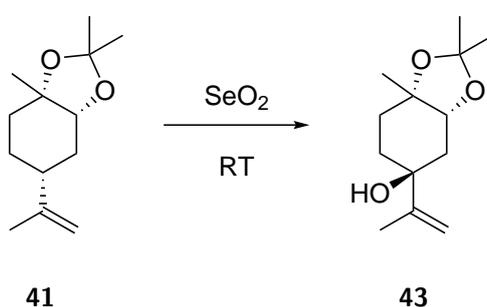


**Schema 8.** Zugang zu Acetonid **41** ausgehend von (*R*)-Carvon (**34**).

Das Rohmaterial des Allylepoxids **40** wurde mit LAH an der sterisch weniger gehinderten Seite geöffnet und 1,2-Diol **42** nach zwei Stufen in 85% Ausbeute erhalten (Schema 8).<sup>[38]</sup> Die Schützung des Diols **42** erfolgte durch 2,2-DMP unter Säurekatalyse, sodass Acetonid **41** in 80% Ausbeute isoliert wurde. Der Zugang zu Acetonid **41** ausgehend vom (*R*)-Carvon (**34**) ist dabei sehr schnell und effizient, da bei guten Ausbeuten innerhalb der vier Stufen nur abschließend eine Säulenchromatographie notwendig ist. Außerdem stellt Acetonid **41** für die nachfolgende Riley-Oxidation im Vergleich zum Allylacetat **35** ein optimiertes Substrat dar, da der sterische Einfluss der Acetonid-Gruppe größer als der des Acetates ist. Dementsprechend sollte eine höhere Diastereoselektivität erhalten werden (vgl. Schema 8).

Anschließend wurde unter Verwendung von  $\text{SeO}_2$ , Variation der Äquivalente und des Lösungsmittels in der allylischen Oxidation reproduzierbar das gewünschte Diastereomer **43** erhalten, sodass sich die vorherigen Überlegungen bestätigten (Tabelle 3). Aufgrund der Beobachtungen während der Vorarbeiten, in denen mit weniger als zwei Äquivalenten  $\text{SeO}_2$  kein vollständiger Umsatz erreicht wurde, wurde die Reaktion mit 2.50 Äquivalenten getestet. Im Gegensatz zu den Vorarbeiten stellte sich jedoch heraus, dass in THF und Dioxan nach 16 h eine vollständige Zersetzung beobachtet werden konnte (Einträge 1-2). Auch die Erhöhung der Temperatur auf  $50\text{ }^\circ\text{C}$  lieferte bereits nach 30 min das gleiche Ergebnis (Einträge 3-4), sodass weitere Ansätze bei Raumtemperatur durchgeführt wurden.

**Tabelle 3:** Riley-Oxidation an Acetonid **41**.



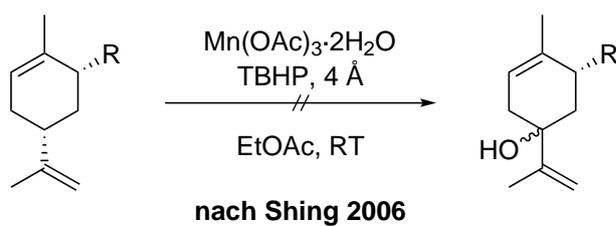
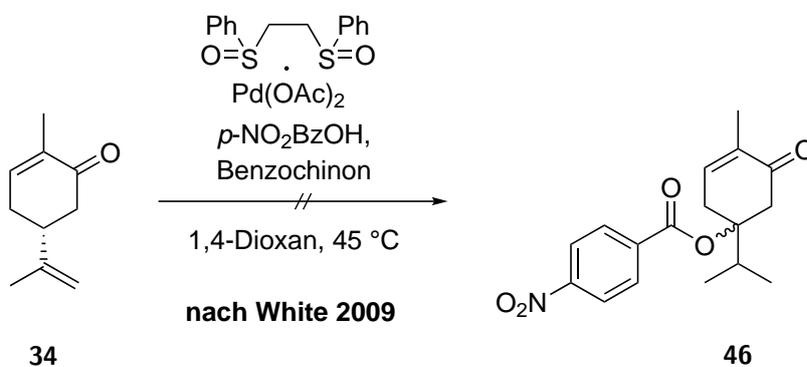
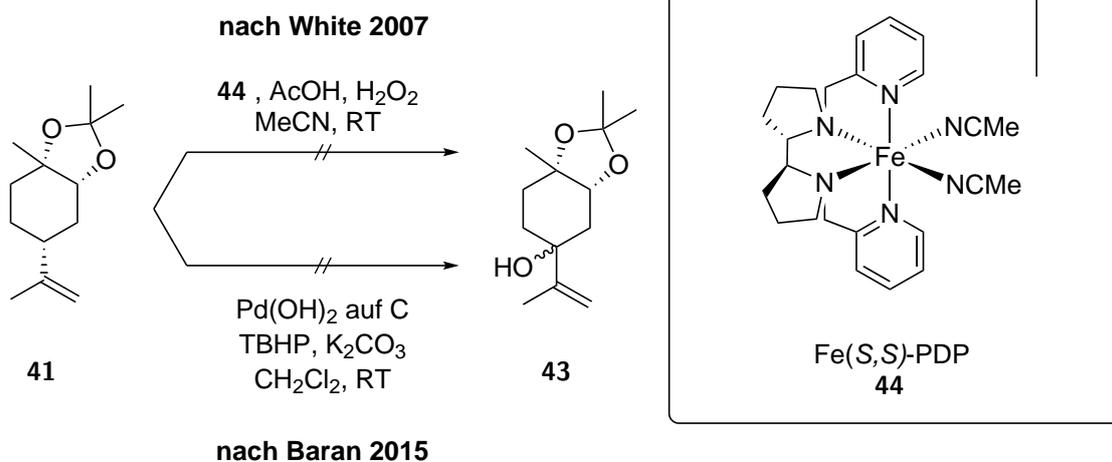
| #  | $\text{SeO}_2$ (Äq.) | LM     | $t$    | $T / ^\circ\text{C}$ | Ergebnis                          |
|----|----------------------|--------|--------|----------------------|-----------------------------------|
| 1  | 2.50                 | THF    | 16 h   | RT                   | Zersetzung                        |
| 2  | 2.50                 | Dioxan | 16 h   | RT                   | Zersetzung                        |
| 3  | 2.50                 | THF    | 30 min | 50                   | Zersetzung                        |
| 4  | 2.50                 | Dioxan | 30 min | 50                   | Zersetzung                        |
| 5  | 2.50                 | Dioxan | 15 min | RT                   | <b>43</b> detektiert <sup>a</sup> |
| 6  | 2.50                 | EtOH   | 15 min | RT                   | <b>43</b> detektiert <sup>a</sup> |
| 7  | 2.50                 | THF    | 45 min | RT                   | <b>43</b> detektiert <sup>a</sup> |
| 8  | 2.50                 | Benzol | 30 min | RT                   | Zersetzung                        |
| 9  | 2.00                 | Dioxan | 45 min | RT                   | 20%                               |
| 10 | 2.00                 | EtOH   | 8 h    | RT                   | 13%                               |
| 11 | 2.00                 | THF    | 45 min | RT                   | <5%                               |
| 12 | 1.50                 | Dioxan | 30 min | RT                   | 17%                               |
| 13 | 1.00                 | Dioxan | 30 min | RT                   | 35%                               |
| 14 | 1.00                 | Dioxan | 40 min | RT                   | 36%                               |
| 15 | 0.75                 | Dioxan | 40 min | RT                   | 36%                               |

<sup>a</sup> Die Detektion hat während der Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie und Vergleich zu vorhandenem Material von **43** stattgefunden.

Ein zusätzliches Screening der Lösungsmittel Dioxan, Ethanol, THF und Benzol ergab wichtige Hinweise auf eine geeignete Reaktionsführung (Einträge 5-8). Während der Reaktionskontrolle zeigte sich, dass in Dioxan und Ethanol nach 15 min ein vollständiger Umsatz erreicht wurde. In THF hingegen stellte sich dies erst nach 45 min ein. In allen drei Ansätzen konnte die Bildung des Produktes beobachtet werden. Im Falle von Benzol war nach 30 min kein Startmaterial mehr erkennbar, aber es kam ausschließlich zur Zersetzung. Als Konsequenz aus der geringen Produktbildung wurden die Äquivalente an  $\text{SeO}_2$  zunächst auf 2.00 reduziert (Einträge 9-11). In Dioxan wurden nach 45 min 20% des tertiären Alkohols **43** als einziges Diastereomer isoliert. In Ethanol war der Umsatz nach 8 h nicht vollständig und es konnten nur 13% Produkt erhalten werden. Nachfolgend wurden die Äquivalente an  $\text{Se}_2$  in Dioxan gescreent (Einträge 12-15), weil in THF nur wenig Produktbildung zu beobachten war. Hierbei zeigte sich, dass mit Reduzierung der Äquivalente von 1.50 über 1.00 zu 0.75 die Ausbeute von 17 auf 36% verbessert wurde und damit in den Einträgen 13-15 die in diesem Rahmen optimierten Ergebnisse liegen. Aus ökologischer Sicht wurde das Upscaling mit 0.75 Äquivalenten durchgeführt.

Zwar konnte bei der Einführung des tertiären Alkohols im Vergleich zu den Vorarbeiten die Selektivität und Ausbeute gesteigert werden, jedoch liegt die Produktausbeute bei durchschnittlichen 36%. Aus diesem Grund wurden an unterschiedlichen Substraten C-H-Funktionalisierungsmethoden und weitere allylische Oxidationen getestet.

Bei der von Christina White 2007 entwickelten Methode findet mithilfe des Eisenkatalysators  $\text{Fe}(S,S)$ -PDP **44**, Essigsäure und Wasserstoffperoxid selektiv eine C-H-Oxidation statt (Schema 9).<sup>[39]</sup> Mit diesem System konnte eine Literaturreaktion reproduziert werden, am Acetonid **41** hat jedoch keine gewünschte Oxidation stattgefunden. Am gleichen Substrat **41** wurde die allylische Oxidation in Anwesenheit von Palladium(II)-hydroxid auf Aktivkohle mit TBHP als Oxidationsmittel, 2015 veröffentlicht von Phil Baran, erfolglos getestet.<sup>[40]</sup> Eine late-stage C-H-Oxidationsmethode wurde von Christina White 2009 beschrieben, in der die allylische Position mit einem Palladium(II)-sulfoxid aktiviert und mit *para*-Nitrobenzoesäure abgefangen wird.<sup>[41]</sup> Bei der radikalischen Oxidation mit Mangan(III)-acetat von Tony Shing 2006 wird ebenfalls TBHP als Oxidationsmittel verwendet.<sup>[42]</sup> Mit dieser Methode wurden (*R*)-Carvon (**34**), Allylalkohol **45** und Allylacetat **35** ohne Produktbildung umgesetzt. Damit führte keine der getesteten Protokolle zu einer Oxidation zum tertiären Alkohol, sodass weiterhin die Riley-Oxidation angewendet wurde.

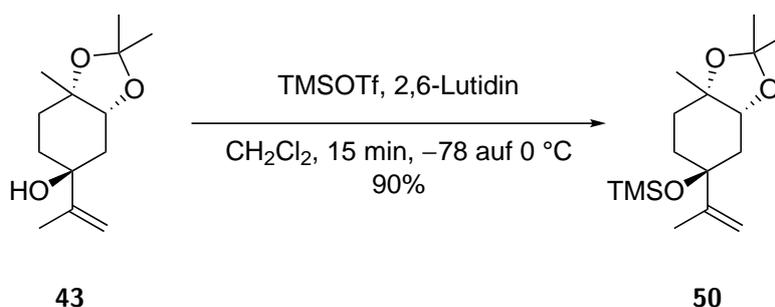


R = OH    45  
= OAc    35  
= O       34

R = OH    47  
= OAc    48  
= O       49

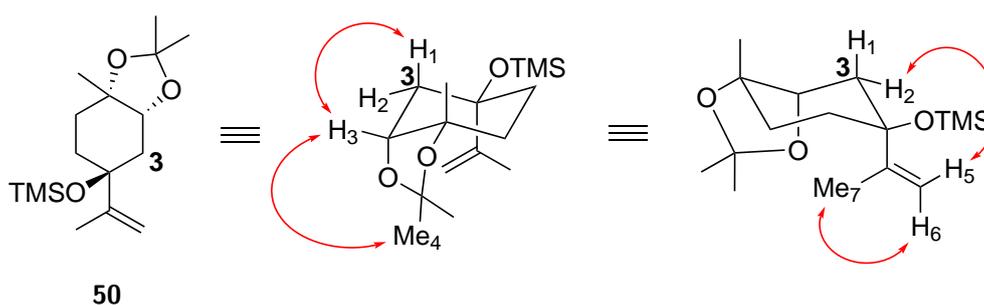
**Schema 9.** Allylische Oxidationen bzw. C-H-Funktionalisierungen an unterschiedlichen Substraten.

In den Vorarbeiten wurde die *semi*-Pinacol-Umlagerung erfolglos am freien tertiären Alkohol **36** durchgeführt. In der Literatur wird jedoch auch beschrieben, dass eine TMS-Schätzung des Alkohols eine erfolgreiche Umlagerung ermöglicht.<sup>[43,44]</sup> Vor der *semi*-Pinacol-Umlagerung ist ebenfalls die Epoxidierung des tertiären Allylalkohols notwendig. Die Resultate haben gezeigt, dass es sinnvoller ist, zuerst die TMS-Schätzung und anschließend die Epoxidierung zu vollziehen. Der tertiäre Alkohol **43** wurde daraufhin in sehr guten Ausbeuten mit TMSOTf zum TMS-Ether **50** geschützt (Schema 10).



**Schema 10.** TMS-Schätzung des tertiären Alkohols **43**.

Am TMS-geschützten tertiären Alkohol **50** sollte außerdem durch NOE-Experimente die relative Stereochemie des aus der Riley-Oxidation entstandenen Alkohols bestätigt werden (Abbildung 8). Eine direkte Korrelation zwischen den Substituenten an den Chiralitätszentren wurde nicht beobachtet, stattdessen konnten die beiden Protonen an C-3 differenziert werden. Demnach befindet sich H-1 oberhalb und H-2 unterhalb der Ringebene. Die Korrelation zwischen H-2 und H-5 zeigt, dass in Verbindung **50** der eingeführte Alkohol *anti* zum Acetal steht.



**Abbildung 8.** Darstellung der relevanten NOE-Korrelationen zur Strukturaufklärung von Alkohol **50**.

Der TMS-Ether **50** sollte in der nächsten Stufe epoxidiert werden. Dazu wurden zunächst achirale Epoxidierungsmittel getestet, um eine etwaige Substratkontrolle festzustellen (Tabelle 4). Als Oxidationsmittel wurden Vanadylacetylacetonat mit *tert*-Butylhydroperoxid, *m*CPBA und DMDO verwendet. Bei allen Versuchen sind dabei Diastereomergemische der beiden Epoxide **39** und **51** entstanden, wobei die gewünschten Epoxide **39a** und **51b** in allen Fällen als Unterschussdiastereomer isoliert wurden. Bei den Einträgen 1-3 handelt es sich um den TMS-geschützten Alkohol **50**. In Anwesenheit von VO(acac)<sub>2</sub> mit *t*BuOOH konnte kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 1). Die Verwendung von *m*CPBA und DMDO lieferte ähnliche Ergebnisse, denn bei guten Ausbeuten wurden die Epoxide **39b** und **39a** nahezu im Verhältnis 1:1 gewonnen (Einträge 2-3). Ein wichtiger praktischer Aspekt

**Tabelle 4:** Epoxidierungen der Allylalkohole **50** und **52**.

|              |                        |              |                          |              |                          |
|--------------|------------------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|
| R = H<br>TMS | <b>52</b><br><b>50</b> | R = H<br>TMS | <b>51a</b><br><b>39b</b> | R = H<br>TMS | <b>51b</b><br><b>39a</b> |
|--------------|------------------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|

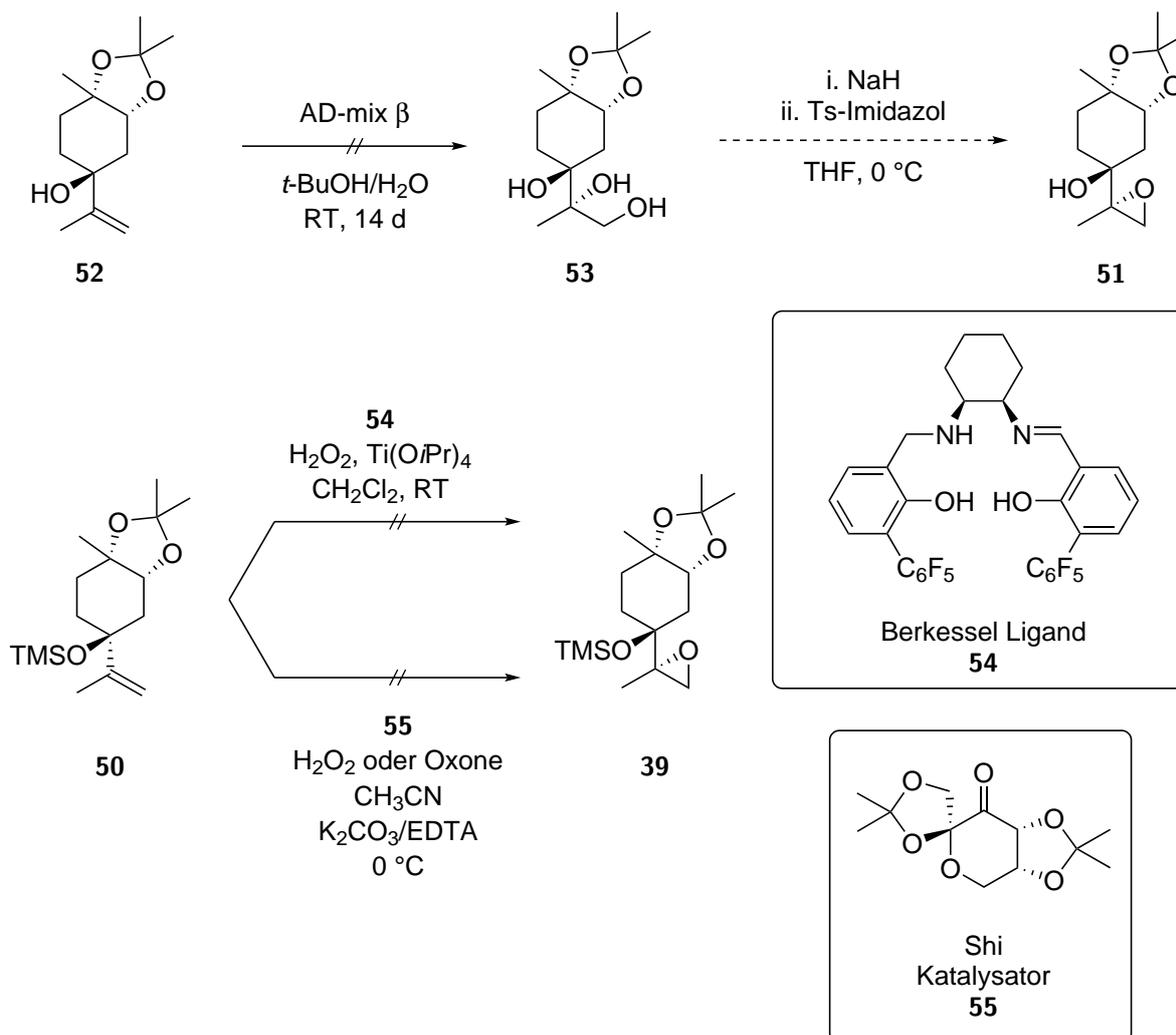
| # | R = | Reagenz (Äq.)                             | t / h | Ausbeute    | Verhältnis  |   |           |
|---|-----|---|-------|-------------|-------------|---|-----------|
|   |     |   |       |             | unerwünscht | : | gewünscht |
| 1 | TMS | VO(acac) <sub>2</sub> (0.04) <sup>a</sup> | 26    | kein Umsatz | -           | : | -         |
| 2 | TMS | <i>m</i> CPBA (2.00)                      | 1.5   | 78%         | 1.3         | : | 1.0       |
| 3 | TMS | DMDO (1.50)                               | 1.0   | 80%         | 1.2         | : | 1.0       |
| 4 | H   | VO(acac) <sub>2</sub> (0.04) <sup>a</sup> | 1.5   | 70%         | 1.0         | : | 1.0       |
| 5 | H   | <i>m</i> CPBA (2.00)                      | 2.5   | 74%         | 1.1         | : | 1.0       |

<sup>a</sup> Als primäres Oxidationsmittel wurde *t*BuOOH (5.5 M in Decan, 1.5 Äq.) verwendet.

war die erfolgreiche säulenchromatographische Trennung, sodass die Verbindungen einzeln in die Folgestufen eingesetzt werden konnten. Auf die Bestimmung der Konfiguration der Epoxide wird im Laufe der *semi*-Pinacol-Umlagerung näher eingegangen, da dies anhand der derzeitigen Strukturen noch nicht möglich war. Um zu prüfen, ob der freie Alkohol **52** durch eventuelle Koordination an das Oxidationsmittel eine bessere Substratkontrolle und somit eine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses mit sich bringt, wurden ebenfalls Oxidationen

getestet (Einträge 4-5). In erster Näherung sind die Ergebnisse am freien Alkohol **52** in Ausbeute und Selektivität mit denen am TMS-geschützten Alkohol **50** gleichzusetzen. Hinzu kommt, dass die erhaltenen Epoxide **51a** und **51b** säulenchromatographisch nicht trennbar waren, sodass insgesamt die Reihenfolge so gewählt wurde, dass erst die TMS-Schätzung und dann die Epoxidierung erfolgte.

Aufgrund der fehlenden Substratkontrolle während der Epoxidierung wurden asymmetrische Methoden herangezogen, um einen Diastereomerenüberschuss zu generieren (Schema 11).



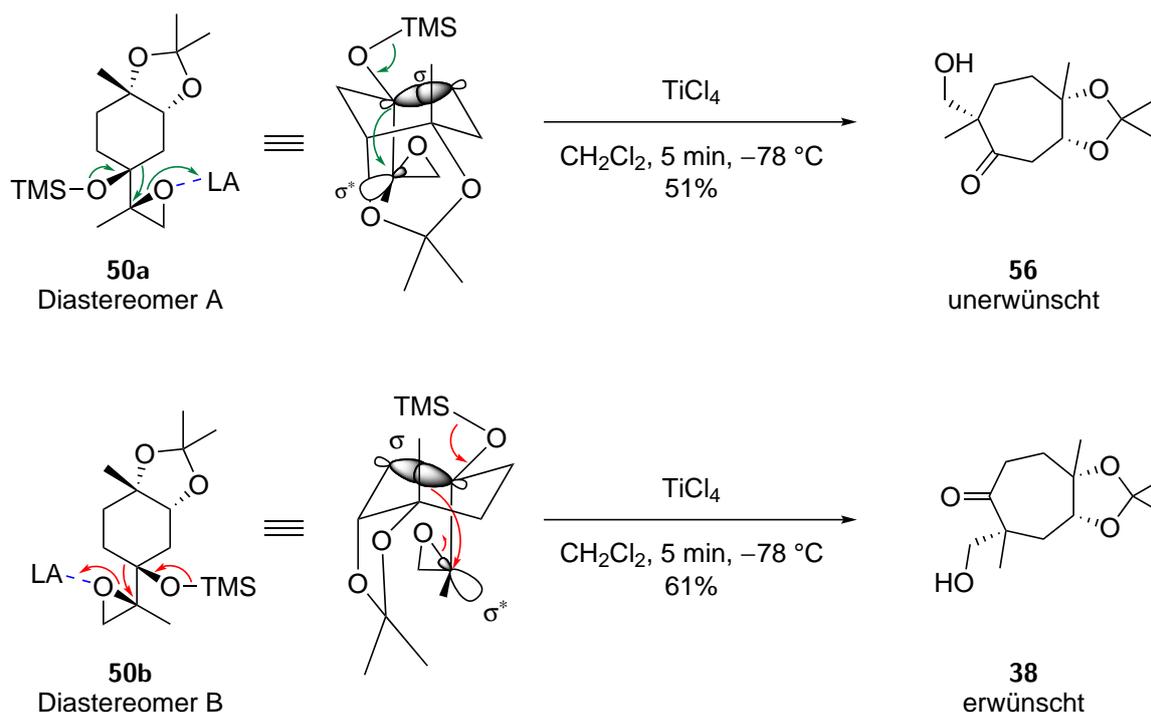
**Schema 11.** Asymmetrische Epoxidierung der Allylalkohole **50** und **52**.

Der tertiäre Alkohol **52** sollte zunächst durch SAD mit AD-mix  $\beta$  zum 1,2,3-Triol **53** umgesetzt werden,<sup>[45,46]</sup> das schließlich durch Tosylierung des primären Alkohols und S<sub>N</sub>2-Reaktion Epoxid **39** ergeben sollte. Dieser Ansatz scheiterte jedoch bereits an der SAD, weil trotz hohen Mengen der Katalysatormischung und 14 d Reaktionszeit nur ein geringer Umsatz zu verzeichnen war.

Zwei weitere Alternativen waren die Epoxidierungen nach Shi<sup>[47,48]</sup> und Berkessel<sup>[49,50]</sup> bei denen jeweils *in situ* durch Verwendung eines chiralen Katalysators und eines primären Oxidationsmittels, wie H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder Oxone, ein chirales Epoxidierungsreagenz gebildet wird. Vor allem bei Benutzung der Berkessel-Methode zeigte sich, dass terminale Olefine mit guten Selektivitäten oxidiert werden können. In den Vorarbeiten konnten am freien tertiären Alkohol keine Umsätze beobachtet werden, sodass im Rahmen der Doktorarbeit das TMS-geschützte Substrat **50** gewählt wurde. Dankenswerterweise wurde der Salalen Ligand **54** von der Berkessel-Gruppe zur Verfügung gestellt, doch der sich *in situ* bildene Titan Salalen Katalysator erzeugte auch an diesem Olefin keinen Umsatz zum Epoxid **39**. Bei der Shi Epoxidierung wird durch den Einsatz von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ein leicht basischer pH-Wert eingestellt, bei dem das aus Katalysator **55** und dem primären Oxidationsmittel *in situ* gebildete chirale Dioxiran sein Umsatzoptimum hat.<sup>[47]</sup> Zusätzlich wird EDTA-Lösung beigelegt, um den negativen Einfluss von Metallionen zu minimieren. Der TMS-geschützte tertiäre Alkohol **50** wurde auch unter diesen Bedingungen getestet. Ähnlich zur Berkessel-Methode wurde mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kein Umsatz detektiert, wohingegen bei der Verwendung von Oxone eine Zersetzung stattfand. Durch fehlende Produktbildung konnte Epoxid **39** damit nicht in besseren Selektivitäten erhalten werden.

Die anschließende *semi*-Pinacol-Umlagerung wurde mit beiden diastereomeren Epoxiden **50a** und **50b** vorgenommen. Dabei wurde wie schon in den Vorarbeiten TiCl<sub>4</sub> als Lewis-Säure verwendet (Schema 12).<sup>[44]</sup> Unter diesen Bedingungen wurde jeweils bei beiden Edukten bereits nach 5 min selektiv ein Produkt gebildet, das in 51 und 61% Ausbeute isoliert wurde. Bei der Strukturaufklärung wurden die beiden *semi*-Pinacol Produkte **38** und **56** über 2D-NMR-Analytik als Regioisomere identifiziert.

Die Stereochemie wurde im Falle des Ketons **38** anhand von NOE-Kontakten aufgeklärt (Abbildung 9). Oberhalb der Ringebene besteht eine Korrelation zwischen Me<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> und zurück zu Me<sub>1</sub>. Das *semi*-Pinacol Produkt **38** entspricht damit aus regiochemischer Sicht und der Konfiguration am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom dem Naturstoff Yaminteritrem A (**18**). Die



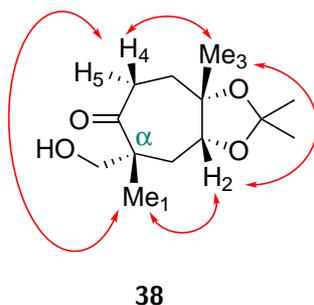
**Schema 12.** *semi*-Pinacol-Umlagerung der beiden Epoxide **50a** und **50b**.

Schlussfolgerungen der NOE-Korrelationen wurden zusätzlich durch eine Kristallstrukturanalyse eines Folgeproduktes von **38** bestätigt (Abbildung 10, auf das weiter unten noch genauer eingegangen wird).

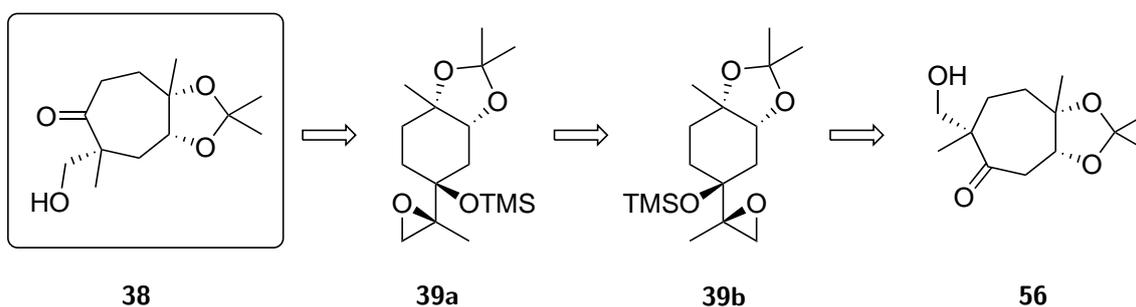
Neben  $\text{TiCl}_4$  wurden auch weitere Lewis-Säuren für die *semi*-Pinacol-Umlagerung getestet. Unter Verwendung von  $\text{AlMe}_3$ <sup>[51,52]</sup> sowie TMSOTf und Lutidin<sup>[53,54]</sup> wurde keine Produktbildung beobachtet. Dagegen wurde mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>[55]</sup> *semi*-Pinacol Produkt **56** in 60% Ausbeute unter Berücksichtigung von deutlich längeren Reaktionszeiten erhalten.

Durch die erfolgreiche Strukturaufklärung war lediglich das Keton **38** für die weitere Synthese von Relevanz. Der Vollständigkeit halber wurde auch die Struktur des Regioisomers **56** aufgeklärt. Die NOE-Messungen lieferten jedoch keine klaren Korrelationen, um die Stereochemie zu verifizieren. Aus diesem Grund wurde auf die Spezifität der *semi*-Pinacol-Umlagerung zurückgegriffen, woraus ein logischer Strukturaufklärungsstrang beschrieben ist (Schema 13).

Ausgangspunkt ist das durch NOE- und Kristallstrukturanalyse sicher bestimmte Keton **38**. Da die *semi*-Pinacol-Umlagerung aufgrund der *anti*-periplanaren Anordnung der  $\sigma$ - und



**Abbildung 9.** Darstellung der relevanten NOE-Korrelationen zur Strukturaufklärung von Keton **38**.



**Schema 13.** Gedankliche Schlussfolgerung der Stereochemie von **39a**, **39b** und **56** ausgehend von Keton **38**.

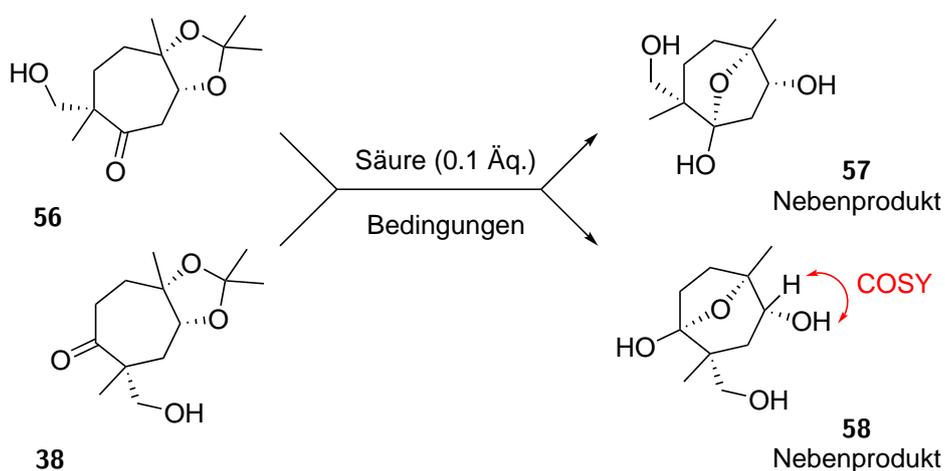
$\sigma^*$ -Orbitale aus einem Enantiomer nur ein spezifisches Produkt liefern kann, wurde die Stereochemie des Epoxids **39a** am Modell rekonstruiert. Epoxid **39b** muss die umgekehrte Stereochemie aufweisen, weil die beiden Epoxide **39b** und **39a** als Diastereomere aus der Epoxidierung hervorgegangen sind. In Vorwärtsrichtung bildet dieses Epoxid die Grundlage für die Aufklärung des Regioisomers der *semi*-Pinacol-Umlagerung **56**, sodass alle in Schema 13 gezeigten Strukturen von Keton **38** abgeleitet werden konnten.

Mit dem Wissen der aufgeklärten Strukturen wurden die Folgereaktionen mit beiden Regioisomeren **38** und **56** durchgeführt. In der anschließenden Reaktion sollte primär das Acetonid entschützt und im Idealfall unter sauren Bedingungen ein tertiäres Kation gebildet werden, das vom primären Alkohol abgefangen werden sollte.

Acetonid **56** wurde mit Salzsäure (4 M) und Phosphorsäure versetzt, wobei im ersten Fall eine Zersetzung des Materials und im zweiten Fall kein Umsatz erhalten wurde (Tabelle 5,

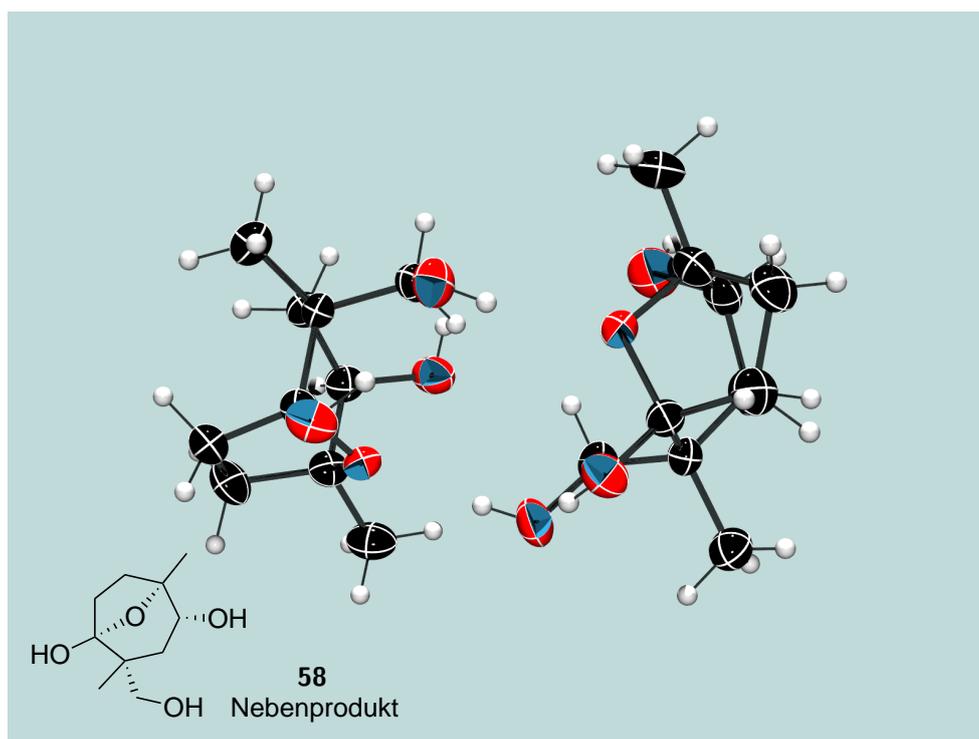
Einträge 1-2). Ebenfalls war mit Acetonid **38** unter Verwendung von CSA kein Umsatz erkennbar (Eintrag 3). Eine deutliche Produktbildung ergab sich mit einer katalytischen Menge des Ionenaustauschharzes DOWEX (Eintrag 4). Bei der Strukturaufklärung des gebildeten Produktes stellte sich jedoch heraus, dass zwar eine Acetonid-Entschützung vollzogen wurde, aber der freie tertiäre Alkohol unter Bildung eines 5-Ring-Lactols reagierte. Somit wurde für beide Regioisomere **38** und **56** die Nebenprodukte **57** und **58** isoliert. Die Hypothese, dass der sekundäre Alkohol das Lactol bildet, wurde durch  $^1\text{H},^1\text{H}$ -Kopplung im COSY-Spektrum in deuteriertem Benzol widerlegt. Die  $^3\text{J}$ -Kopplung zwischen dem sekundäre Alkoholproton und dem dazugehörigen  $\alpha$ -Proton zeigt eindeutig, dass es sich um einen freien Alkohol handelt (siehe Tabelle 5, rot). Zusätzlich konnte im Laufe der Arbeit ein Kristall der Verbindung **58** gewonnen, werden, der mithilfe einer Kristallstrukturanalyse die bereits getätigten Vermutungen sowohl der relativen als auch absoluten Stereochemie bestätigt (Abbildung 10).

**Tabelle 5:** Acetonidentschützung der Ketone **38** und **56**.



| #              | Diast.    | Säure                                | LM                              | $T / ^\circ\text{C}$ | $t$  | Ergebnis        |
|----------------|-----------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------|------|-----------------|
| 1              | <b>56</b> | HCl (4 M)                            | Et <sub>2</sub> O               | RT                   | 2 h  | Zersetzung      |
| 2 <sup>a</sup> | <b>56</b> | H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (85%) | Dioxan                          | RT                   | 2 h  | kein Umsatz     |
| 3              | <b>38</b> | CSA                                  | THF:H <sub>2</sub> O 1:1        | 40 °C                | 5 h  | kein Umsatz     |
| 4              | <b>38</b> | DOWEX50WX8                           | Dioxan:H <sub>2</sub> O 1:1     | 40 °C                | 41 h | <b>58</b> : 67% |
| 5 <sup>a</sup> | <b>56</b> | TfOH                                 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | RT                   | 23 h | <b>57</b> : 63% |
| 6 <sup>a</sup> | <b>56</b> | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (96%) | Dioxan                          | RT                   | 3 d  | <b>57</b> : 61% |

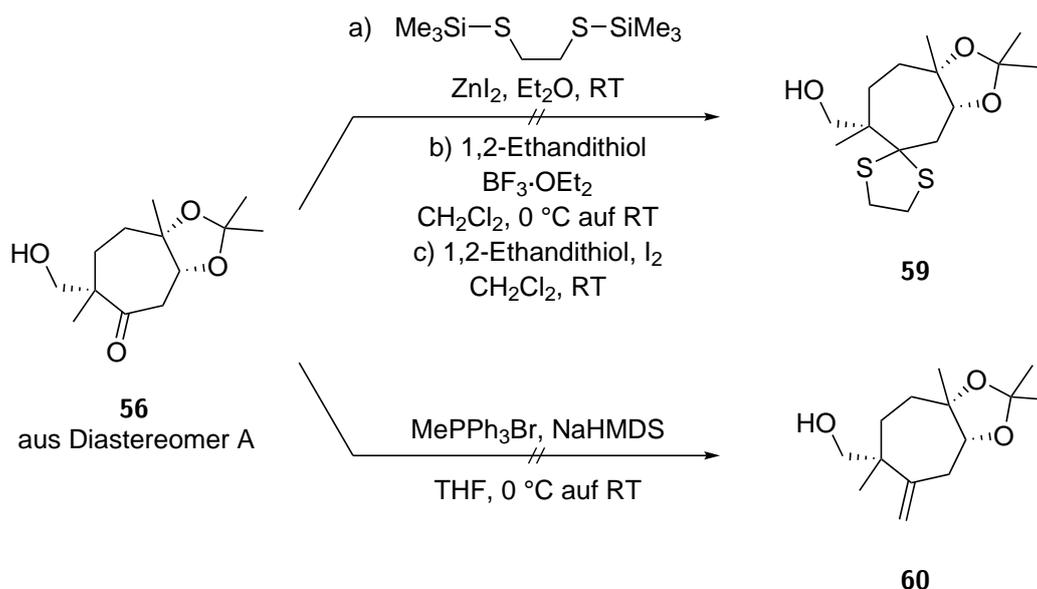
<sup>a</sup> Zu der Reaktion wurde Wasser (1.00 Äq.) zugegeben.



**Abbildung 10.** Röntgenstruktur zweier Moleküle von Lactol **58**.

Wie bereits erwähnt, fand die Nebenproduktbildung auch beim falschen Regioisomer **56** statt. Am resultierenden Nebenprodukt **57** sollte exemplarisch festgestellt werden, ob durch die Verwendung von starken Säuren wie Trifluormethansulfonsäure oder Schwefelsäure im Keto/Lactol-Gleichgewicht der tertiäre Alkohol der Ketoform zum Kation eliminiert und damit der gewünschte Ether gebildet wird. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass auch unter Verwendung dieser Säuren lediglich Lactol **57** isoliert wurde (Einträge 5-6).

Weiterhin sollte geprüft werden, inwieweit die erforderliche Etherbrücke in Abwesenheit des Ketons im Molekül angebracht werden kann, da die Anwesenheit der Ketofunktion der beiden *semi*-Pinacol Produkte **38** und **56** bei den getesteten Acetonid-Entschützungen stets zur Lactolbildung geführt hat. Die Ketonfunktion sollte durch ein Dithiolan oder eine *exo*-Methylengruppe zunächst maskiert und anschließend eine Acetonid-Entschützung durchgeführt werden (Schema 14). Es stellte sich jedoch heraus, dass die in neopentylicher Position befindliche Ketofunktion keine Reaktivität zeigt, da unter den Bedingungen aus Schema 14 kein Umsatz zu erkennen war. Zur Bildung des Dithiolans **59** wurden Bis-(TMS)-ethandithiol (Reaktion a) und 1,2-Ethandithiol (Reaktionen b und c) als Reagenzien und  $\text{ZnI}_2$  (Reaktion a),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Reaktion b) und  $\text{I}_2$  (Reaktion c) als Lewis-Säuren verwendet.



**Schema 14.** Dithiolan- und Wittig-Produkt-Bildung von Keton **56**.

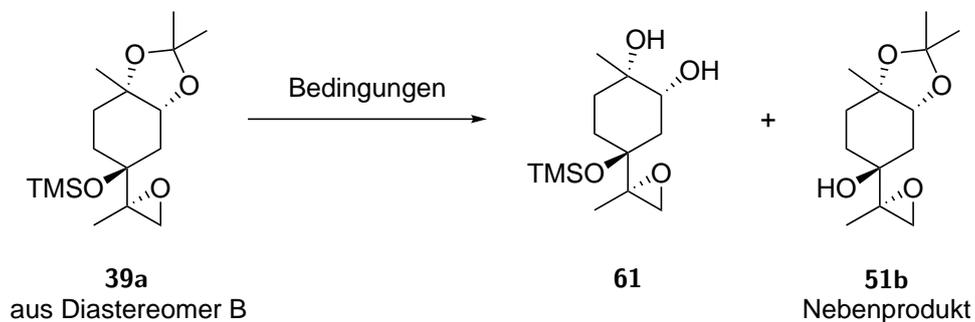
Bei der Wittig Reaktion wurde Keton **56** mit dem von NaHMDS (4.50 Äq.) deprotonierten Methylwittigsalz (5.00 Äq.) versetzt und dabei ebenfalls keine Reaktion beobachtet. Auch der Versuch den primären Alkohol *in situ* mit TMSCl und NaH zu schützen und anschließend mit dem deprotonierten Wittigsalz umzusetzen blieb erfolglos.

Die bisherigen Ergebnisse der vorangegangenen Acetal-Entschützungen haben gezeigt, dass die Spaltung des Acetals erfolgreich verlaufen sein muss. Dadurch besteht die Möglichkeit die unerwünschte Lactolbildung zu vermeiden, indem eine Entschätzung unter neutralen Bedingungen stattfindet.<sup>[56]</sup> Die neutralen Entschätzungsversuche wurden mit dem unerwünschten Epoxid **39a** als Testsubstrat durchgeführt (Tabelle 6). Nach literaturbekannten Vorschriften wurde Acetonid **39a** mit Eisen(III)-chlorid<sup>[57]</sup> und Iod<sup>[58]</sup> versetzt, wobei keine Reaktion festzustellen war (Einträge 1-2). Die Entschätzung mit Iod wurde neben Aceton als Lösungsmittel auch in Methanol durchgeführt, jedoch wurde hierbei nur eine Entschätzung des Silylethers zu Verbindung **51b** erhalten (Eintrag 3). Das gleiche Resultat wurde mit DDQ<sup>[59]</sup> nach deutlich kürzerer Reaktionszeit beobachtet, sodass während der getesteten Bedingungen keine Acetonid-Entschätzung stattgefunden hat (Eintrag 4).

Aufgrund der unerwartet hohen Stabilität des Lactols **58** konnte das unerwünschte Nebenprodukt für eine weitere Synthese nicht verwendet werden. Auch die Alternativen, um eine

Lactolbildung zu vermeiden scheiterten im Laufe der Arbeit, sodass der *semi*-Pinacol Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

**Tabelle 6:** Neutrale Acetonid-Entschützung zu Diol **61**.

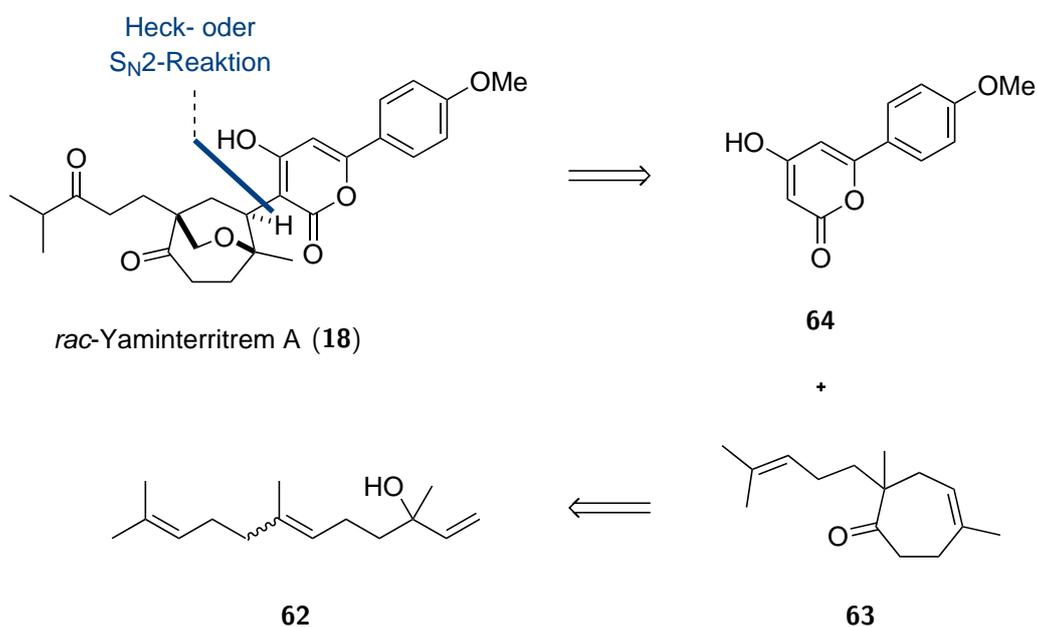


| # | Reagenz (Äq.)            | LM                              | $T / ^\circ\text{C}$ | $t / \text{h}$ | Ergebnis    |
|---|--------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------|-------------|
| 1 | FeCl <sub>3</sub> (0.30) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | RT                   | 22             | kein Umsatz |
| 2 | I <sub>2</sub> (0.10)    | Aceton                          | RT                   | 24             | kein Umsatz |
| 3 | I <sub>2</sub> (0.05)    | MeOH                            | RT                   | 21             | <b>51b</b>  |
| 4 | DDQ (0.10)               | MeCN:H <sub>2</sub> O 9:1       | RT                   | 1.0            | <b>51b</b>  |

## 4.2. Nerolidol-Zyklisierungsansatz

### 4.2.1. Retrosynthetische Analyse

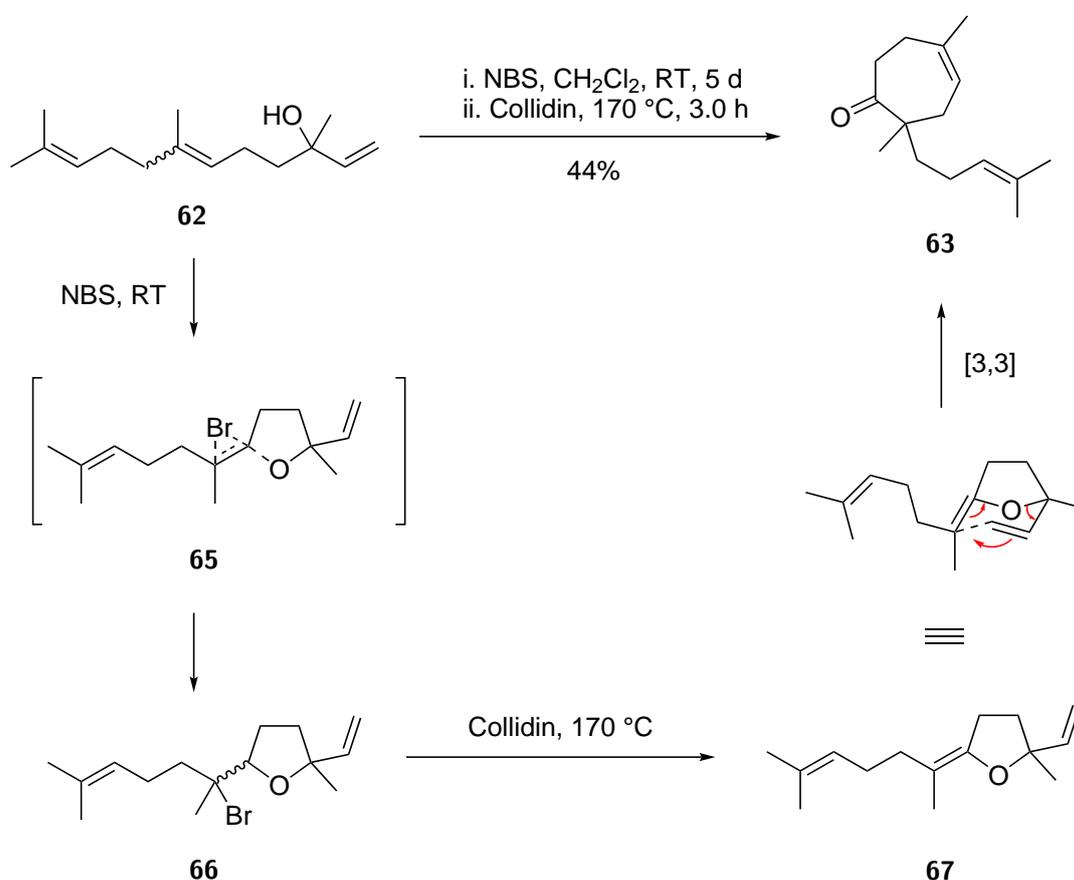
Die Retrosynthese des racemischen Yaminterritrem A (**18**) kann auf die Vorläufer **62** und **63** zurückgeführt werden. Der Naturstoff sollte durch Heck- oder  $S_N2$ -Reaktion aus Keton **63** und Pyron **64** hervorgehen, wobei der Siebenring **63** in einer Sequenz aus Tetrahydrofuranbildung, Eliminierung und [3,3]-sigmatroper Umlagerung aus (*E*)/(*Z*)-Nerolidol (**62**) gebildet werden sollte.



**Schema 15.** Retrosynthetische Analyse des Nerolidol-Zyklisierungsansatzes.

## 4.2.2. Ergebnisse und Diskussion

Das Schlüsselintermediat **63** des Nerolidol-Zyklisierungsansatzes kann durch eine literaturbekannte zweistufige Sequenz von Demole *et al.*<sup>[60]</sup> erhalten werden (Schema 16). Das azyklische Sesquiterpen **62** wird dabei mit NBS versetzt, wodurch sich zunächst Bromonium-Ion **65** bildet, das zum zyklischen Ether **66** weiterreagiert. Anschließend wird das Bromid des Ethers **66** mit Collidin zu Alken **67** eliminiert und Siebenring **63** in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung erhalten. Der strukturelle Vergleich zwischen dem Zyklisierungsprodukt **63** und Yaminterritrem A (**18**) zeigt, dass bereits alle Kohlenstoffe des terpenoiden Teils konstitutionell vorhanden sind und damit das Grundgerüst des siebengliedrigen Ringes in einer Sequenz aus zwei Stufen zugänglich sind.

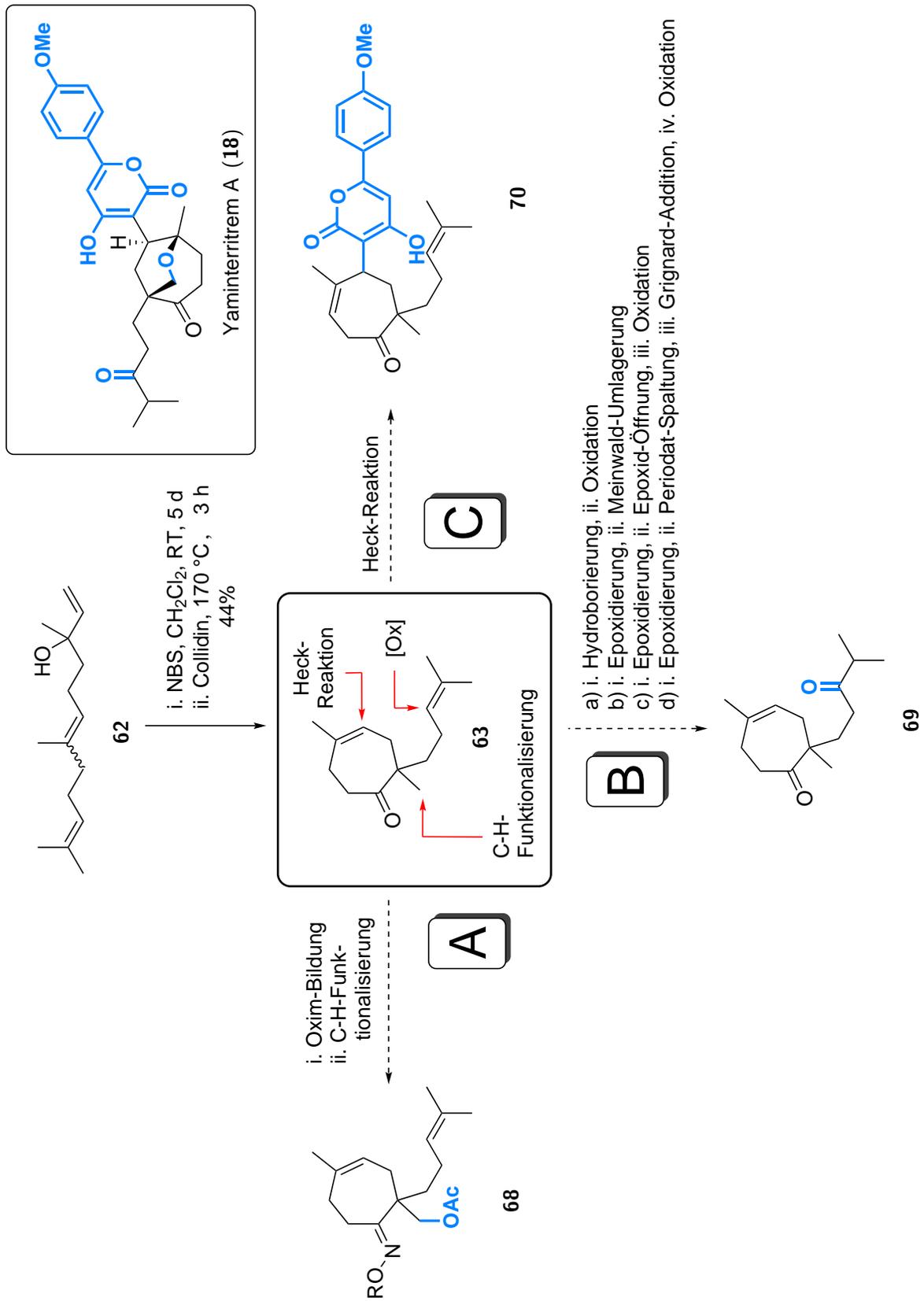


**Schema 16.** Mechanismus der Nerolidol-Zyklisierung zu Siebenring **63**.

Ausgehend von Schlüsselintermediat **63** gab es, strategisch betrachtet, drei parallele Ankerpunkte, um die Synthese weiterzuführen (Schema 17). In dem folgenden Abschnitt werden

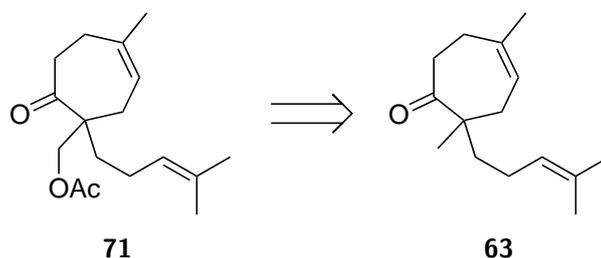
die drei Routen (**A**, **B** und **C**) nacheinander behandelt. Während der synthetischen Arbeiten wurden diese jedoch parallel durchgeführt, sodass gewonnene Erkenntnisse über die Reaktivität der verschiedenen Intermediate in die Versuchsplanungen aller drei Ansätze eingeflossen sind.

Die Routen zielen auf die Einführung bestimmter funktioneller Gruppen ab, die das Grundgerüst **63** nicht enthält (Schema 17). Für die Fertigstellung des Naturstoffes müssten alle Ansätze erfolgreich durchgeführt werden. Ankerpunkt **A** bildet die Synthese der Etherbrücke. Dazu sollte die zum Keton  $\alpha$ -ständige Methylgruppe durch C-H-Funktionalisierung oxidiert und der primäre Alkohol *via* Hydroalkoxylierung die Etherbrücke bilden. In Ansatz **B** sollte das Alken in der Seitenkette nach *anti*-Markovnikow zum Keton oxidiert werden. Hierfür gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten, die nachfolgend aufgezeigt werden sollen. Hydroborierung und Oxidation sollte Keton **63** liefern (a). Eine weitere Möglichkeit stellt die selektive Epoxidierung der Doppelbindung dar, gefolgt von einer Meinwald-Umlagerung zu Keton **63** (b) oder die Öffnung des Epoxids zum sekundären Alkohol und anschließender Oxidation zu Keton **63** (c). Auf der Stufe des Epoxids sollte auch eine Periodat-Spaltung mit angeschlossener Grignard-Addition eines Isopropylrestes und Oxidation zum gleichen Produkt führen (d). In Route **C** sollte eine erste Abschätzung über die Reaktivität der internen Doppelbindung und über die Praktikabilität der Heck-Reaktion zur Installation des Pyron-Restes erfolgen.



**Schema 17.** Strategische Überlegungen ausgehend von Schlüsselintermediat **63**.

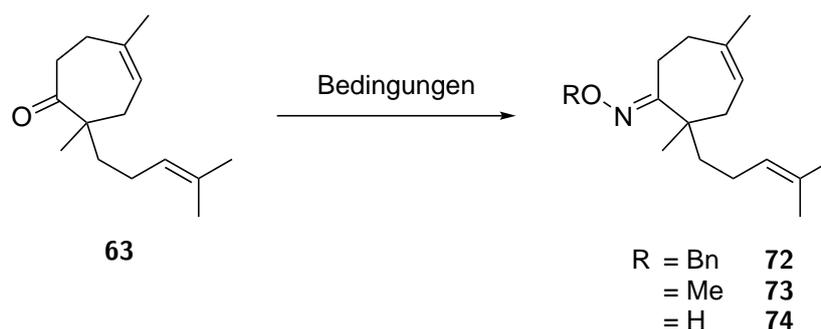
In dem folgenden Abschnitt wird zunächst Route **A** behandelt, die die Funktionalisierung der  $\alpha$ -Methylgruppe zum Ziel hat (Abbildung 11). Hierzu wurden vor allem die Arbeiten von Sanford<sup>[61,62]</sup> und Johnson<sup>[63]</sup> herangezogen. Mechanistisch betrachtet findet durch



**Abbildung 11.** Überblick der Route **A**: Darstellung von Acetat **71** ausgehend von Keton **63**.

einen 1,3-Funktionsgruppenabstand eine durch das Oxim dirigierte Funktionalisierung einer unaktivierten  $sp^3$ -C-H Bindung statt. Das freie Elektronenpaar des Oxim-Stickstoffs koordiniert den Palladium(II)-Katalysator, woraufhin unter Verwendung von PIDA in Essigsäure und Essigsäureanhydrid eine Oxidation zum Acetat stattfindet. In der Literatur werden dazu unterschiedliche Oxime verwendet, sodass im ersten Schritt Benzylloxim **72**, Methyloxim **73** und das freie Oxim **74** gebildet werden sollten (Tabelle 7).

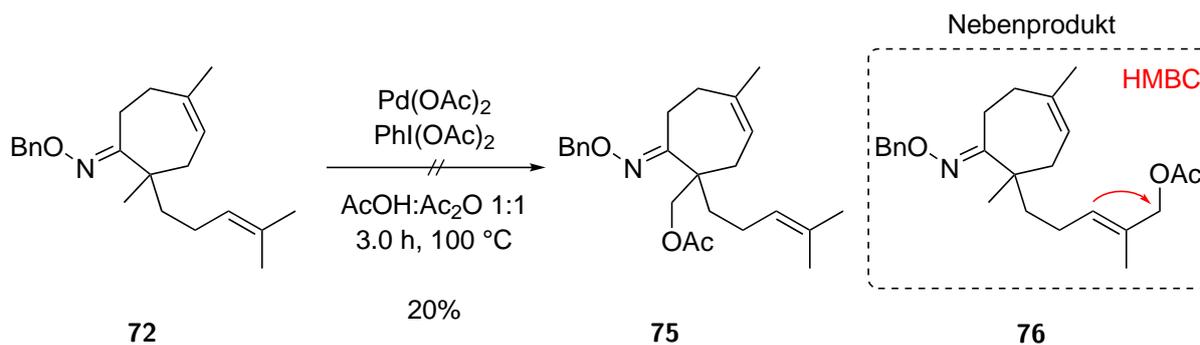
Die Herstellung der Oxime verlief größtenteils problemlos und in guten Ausbeuten (Tabelle 7). Vorteil des methylierten Oxims ist die Abtrennung der Reagenzien durch wässriges Waschen der organischen Phase. Durch den unpolaren Benzylrest gelingt diese Methode beim benzylierten Oxim **72** nicht, sodass eine säulenchromatographische Reinigung notwendig ist. Nach der Vorschrift von Johnson wurde Produkt **72** in 79% Ausbeute erhalten (Eintrag 1),<sup>[63]</sup> wobei die Menge der Reagenzien bei gleichbleibendem Resultat halbiert werden konnte (Eintrag 2). Die gleichen Beobachtungen wurden beim Methyloxim **73** gemacht, sodass die Äquivalente der Reagenzien ebenfalls halbiert und zusätzlich Temperatur und Reaktionszeit bei quantitativer Ausbeute verringert werden konnte (Einträge 3-4). Die Bildung des freien Oxims **74** verlief in 87% Ausbeute, wobei aufgrund der höheren Reaktivität des Hydroxylamin-Hydrochlorids nur ein geringer Überschuss des Reagenzes benötigt wurde (Eintrag 5).

**Tabelle 7:** Oximbildung ausgehend von Keton **63**.

| # | R  | Reagenzien  | Lösungsmittel             | T / °C | t / h | Ergebnis        |
|---|----|---|---------------------------|--------|-------|-----------------|
| 1 | Bn | BnONH <sub>3</sub> Cl (20.0 Äq.),<br>NaOAc (15.0 Äq.)                   | MeOH:H <sub>2</sub> O 5:1 | 70     | 72    | <b>72</b> : 79% |
| 2 | Bn | BnONH <sub>3</sub> Cl (10.0 Äq.),<br>NaOAc (7.5 Äq.)                    | MeOH:H <sub>2</sub> O 5:1 | 70     | 72    | <b>72</b> : 81% |
| 3 | Me | MeONH <sub>3</sub> Cl (10.0 Äq.),<br>NaOAc (7.5 Äq.)                    | MeOH:H <sub>2</sub> O 5:1 | 70     | 72    | <b>73</b> : 84% |
| 4 | Me | MeONH <sub>3</sub> Cl (5.0 Äq.),<br>NaOAc (4.0 Äq.)                     | MeOH:H <sub>2</sub> O 5:1 | 65     | 19    | <b>73</b> : 99% |
| 5 | H  | HONH <sub>3</sub> Cl (1.7 Äq.),<br>NaOAc · 3 H <sub>2</sub> O (2.0 Äq.) | EtOH                      | 70     | 72    | <b>74</b> : 87% |

Mit den erhaltenen Oximen **72**, **73** und **74** sollte die Oxidation der unaktivierten Methylgruppe zu Acetat **75** erfolgen (Schema 18). Dazu wurden die Oxime **72**, **73** und **74** nach Vorschrift von Johnson<sup>[63]</sup> mit PIDA und Palladium(II)-acetat in Essigsäure und Essigsäureanhydrid bei 100 °C zur Reaktion gebracht.

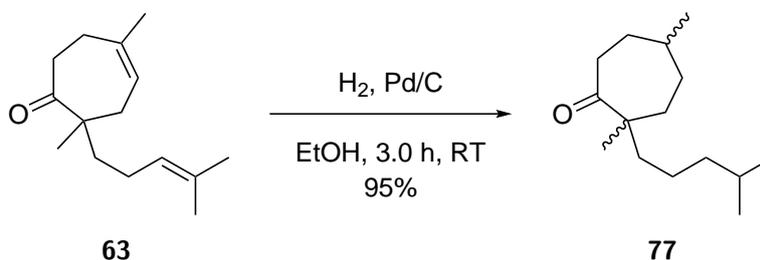
Unter den oxidativen Bedingungen aus Schema 18 wurde im Falle des freien Oxims **74** lediglich die O-Acylierung der Oximfunktion festgestellt. Die beiden substituierten Oxime **72** und **73** bildeten anstelle des gewünschten C-H-Aktivierungs-Produktes **75** das allylische Oxidationsprodukt **76** in 20% Ausbeute für das benzylierte Oxim **72** und in 11% Ausbeute für das methylierte Oxim **73**. Die Strukturaufklärung erfolgte durch C-H-Korrelationen im HMBC-Spektrum, in dem die Anwesenheit der  $\alpha$ -Acetat-Protonen neben dem externen, olefinischen Kohlenstoffatom erkennbar war. Für den weiteren Syntheseverlauf sollte die externe Doppelbindung funktionalisiert werden, sodass keine allylische Oxidation mehr als Nebenreaktion auftreten kann. Weiterhin wurde eine literaturbekannte C-H-Funktionalisierung



**Schema 18.** C-H-Funktionalisierung an Oxim **72**.

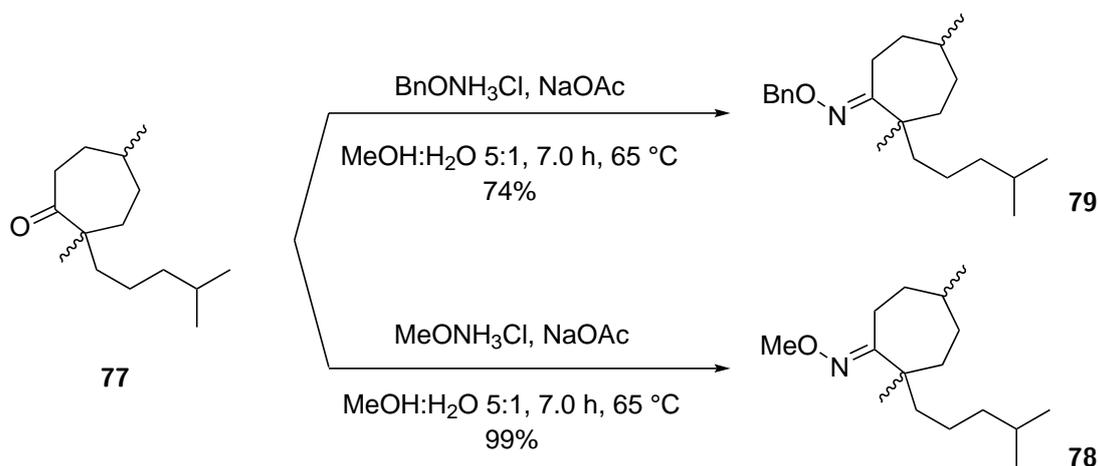
von Sanford<sup>[61]</sup> reproduziert, um auszuschließen, dass einzelne Reagenzien oder allgemeine Anwenderfehler zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Für die Beantwortung der Frage, ob die gewünschte C-H-Aktivierung der Methylgruppe am siebengliedrigen Grundgerüst möglich ist, wurde Testsystem **77** als Diastereomergemisch durch vollständige Hydrierung der Doppelbindungen in 95% Ausbeute hergestellt (Schema 19). Die Oximbildungen zu den benzylierten- und methylierten-Oximen **78** und **79** verlief anschließend analog zu der bereits gezeigten Oximdarstellung für das ungesättigte System (Schema 20, vgl. Tabelle 7).

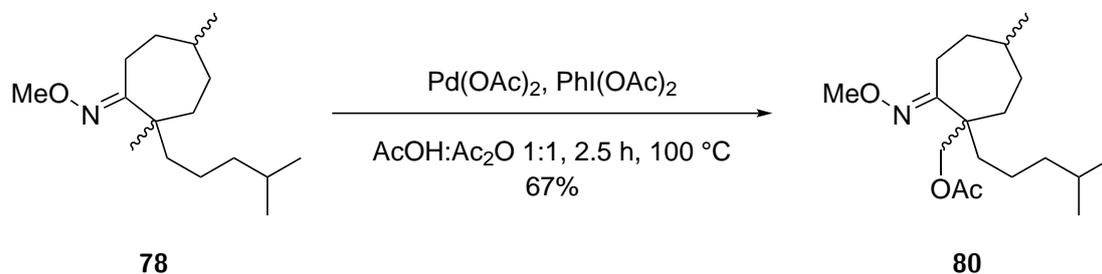


**Schema 19.** Hydrierung von Keton **63**.

Die erhaltenen gesättigten Oxime **78** und **79** wurden unter den gleichen Oxidationsbedingungen wie in Schema 18 eingesetzt und bei beiden eine erfolgreiche C-H-Aktivierung festgestellt (Schema 21). Das bessere Ergebnis wurde an Oxim **78** beobachtet, da das gewünschte Acetat **80** in 67% Ausbeute isoliert wurde. Die Resultate lieferten damit den Beweis, dass das siebengliedrige Grundgerüst grundsätzlich an der unaktivierten Methylgruppe oxidierbar ist. Es stand jedoch ebenso fest, dass das erhaltene Produkt **80** für den weiterführenden Syntheseweg unbrauchbar sein würde, da keine Möglichkeiten der weiteren Funktionalisierungen bestehen.



**Schema 20.** Oximierung des vollständig gesättigten Ketons **77**

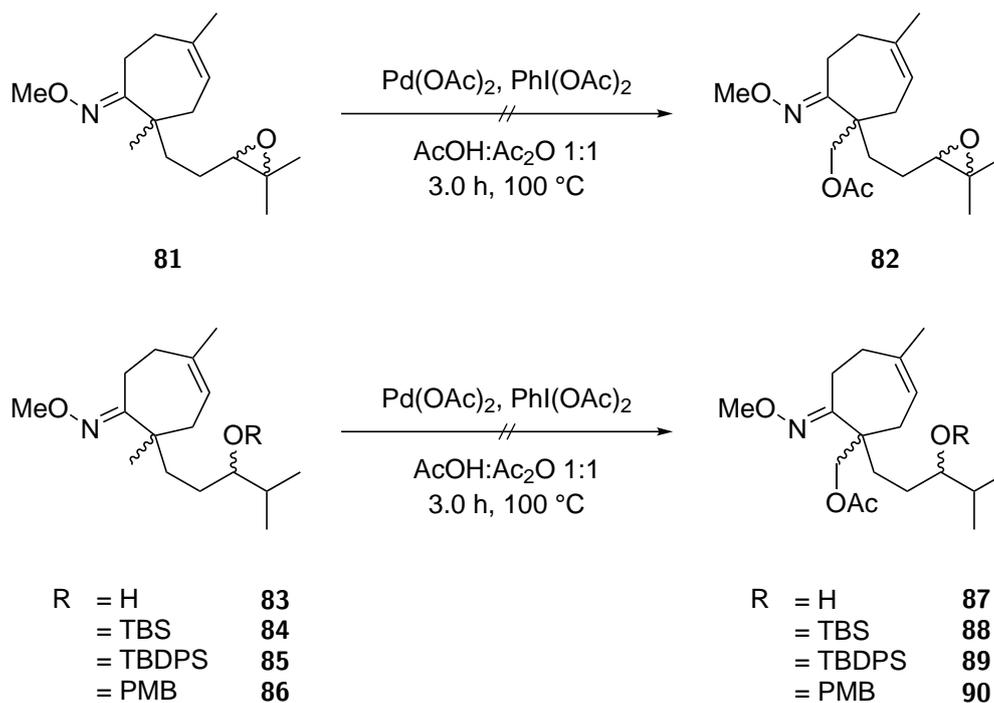


**Schema 21.** C-H-Funktionalisierung am Testsubstrat **78**.

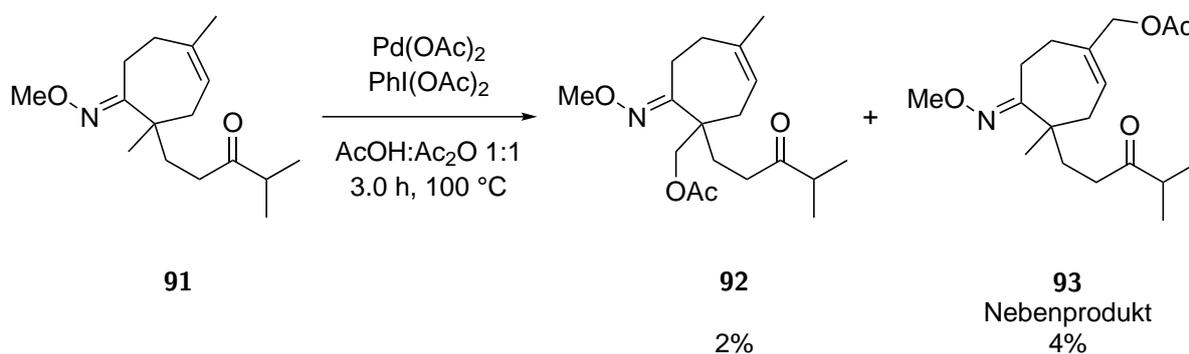
Dementsprechend sollte geprüft werden, welche funktionellen Gruppen unter den eingesetzten Bedingungen weiterhin zum gewünschten Resultat führen.

In Schema 22 sind weitere C-H-Funktionalisierungen an den Substraten **81**, **83**, **84**, **85** und **86** aufgeführt, deren Synthese im Anschluss an diese Route in Abschnitt **B** thematisiert wird. Bei der Reaktion mit Epoxid **81** unter den bekannten Bedingungen hat sich das Substrat zersetzt. Die Oxidation zum Acetat wurde weiterhin mit dem freien sekundären Alkohol **83** durchgeführt, hierbei wurde jedoch wie auch in den mit TBS, TBDPS und PMB geschützten Fällen **84**, **85** und **86** keine Produktbildung beobachtet.

Nach Fortschritten an einem der anderen beiden Ankerpunkte konnte die Seitenkette bereits dem Strukturmotiv des Naturstoffs angepasst und das Keton **91** installiert werden (Schema 23).



**Schema 22.** C-H-Funktionalisierung an weiteren Substraten.



**Schema 23.** C-H-Funktionalisierung an Keton **91**.

Dementsprechend wurde das Substrat ebenfalls unter den bereits positiv verlaufenden Bedingungen getestet, bei dem ein Produktgemisch isoliert wurde, das säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte. Die Konstitution der erhaltenen Verbindungen **92** und **93** wurde durch NMR-Analysen vollständig aufgeklärt. Die Anwesenheit der internen Doppelbindung führt wie bereits zuvor am externen Olefin zu einer unerwünschten allylischen Oxidation zu

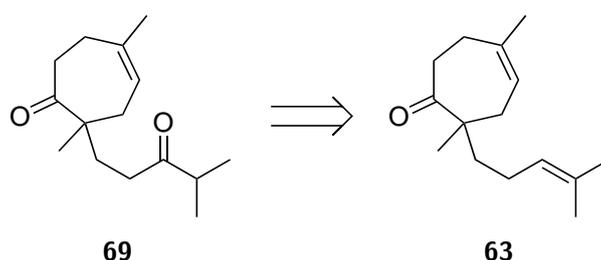
Acetat **93** als Hauptprodukt. Das gewünschte Produkt **92** wurde mit lediglich 2% Ausbeute als Nebenprodukt isoliert.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse gezeigt, dass ein derart funktionalisiertes Oxim nicht für eine C-H-Oxidation in dieser Totalsynthese geeignet ist. Erfreulicherweise konnte trotzdem gezeigt werden, dass das vollständig hydrierte Oxim in guten Ausbeuten zum gewünschten C-H-Aktivierungsprodukt führt.

---

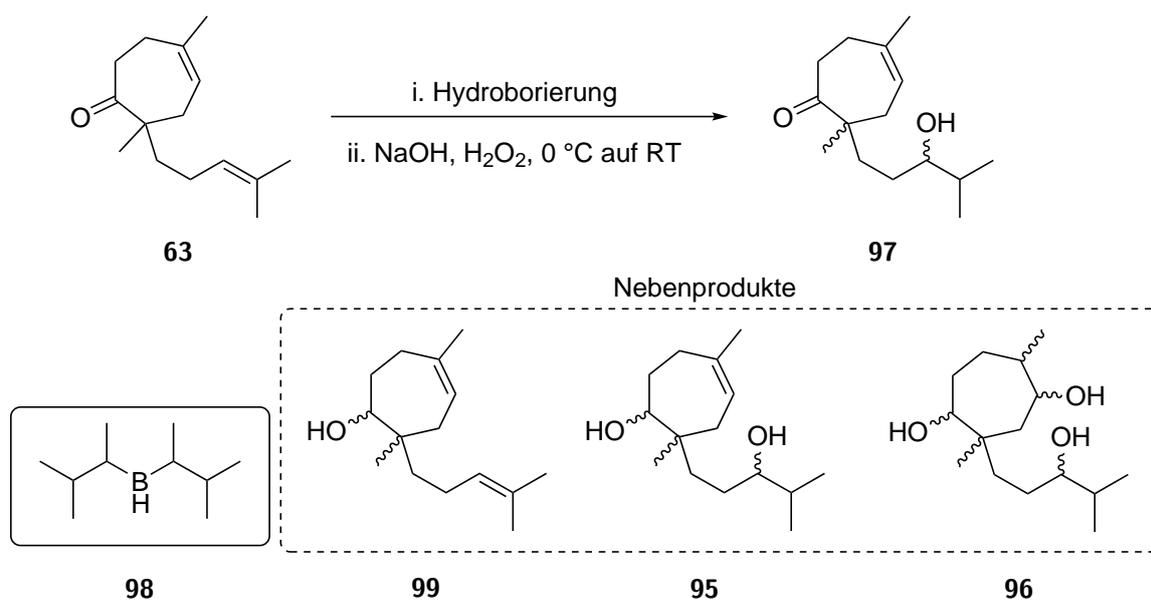
---

Im folgenden Abschnitt wird Route **B**, die Funktionalisierung der externen Doppelbindung zu Keton **94**, thematisiert (Abbildung 12). Wie im vorherigen Abschnitt gesehen, ist dies auch notwendig, weil diese Doppelbindung Nebenreaktionen während der C-H-Oxidation gezeigt hat. Die strategische Herangehensweise dazu wurde bereits am Beginn von Unterabschnitt 4.2 erläutert. Nacheinander wird auf die Sequenzen a)-d) eingegangen, wobei chronologisch auch die Anzahl der theoretischen Stufen von zwei über drei bis zu vier Stufen steigt. Grundsätzlich birgt das siebengliedrige Grundgerüst **63** für die Routen **B** und **C** die Problematik, dass die beiden Olefine unterschieden werden müssen, obwohl es sich um zwei trisubstituierte Doppelbindungen handelt, die elektronisch gesehen ähnlich sein sollten. Die Differenzierung sollte sich vor allem aus der unterschiedlichen Position im Grundgerüst **63** ergeben, da das zyklische Alken sterisch abgeschirmt als das externe Alken ist.



**Abbildung 12.** Überblick der Route **B**: Darstellung von Keton **69** ausgehend von Olefin **63**.

Für eine grundsätzliche Einschätzung bezüglich der Reaktivität der Olefine wurde mit dem Versuch einer Hydroborierung begonnen (Tabelle 8). Die Reaktion von 0.33 Äquivalenten  $\text{BH}_3$ , also theoretisch 1.00 Äquivalent bezogen auf B-H-Additionen, zeigte auch nach langer Reaktionszeit keinen Umsatz (Eintrag 1). Dementsprechend wurden die Äquivalente auf 0.50, 1.00 und 2.00 erhöht, woraufhin eine Umsetzung des Startmaterials stattfand (Einträge 2-4). In den Einträgen 2-3 wurde in geringen Ausbeuten die gewünschte Hydroborierung beobachtet, jedoch fand aufgrund des Überschusses an Reagenz auch eine Reduktion zum Diol **95** statt, sodass eine Differenzierung der sekundären Alkohole zu weiteren Problemen führte. Aufgrund der Zersetzung bei einer schnellen Zugabe von 2.00 Äquivalenten aus Eintrag 4, wurde das Reagenz mithilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 15 min zugegeben und direkt im Anschluss bei vollem Umsatz die Reaktion beendet. Der Überschuss an Hydroborierungsmittel führte mit 64% Ausbeute zu Triol **96**, woraus sich ableiten lässt, dass der Reaktivitätsunterschied zwischen Reduktion des Ketons und Hydroborierung der beiden Doppelbindungen nicht groß zu sein scheint.

**Tabelle 8:** Hydroborierung des Schlüsselintermediates **63**.

| #  | Reagenz (Äq.)                               | <i>t</i> (Hydroborierung) | <i>T</i> / °C | Ergebnis <sup>a</sup> |
|----|---|---------------------------|---------------|-----------------------|
| 1  | BH <sub>3</sub> ·THF (0.33)                 | 24 h                      | 0 auf RT      | kein Umsatz           |
| 2  | BH <sub>3</sub> ·THF (0.50)                 | 1.5 h                     | 0             | <b>95</b> : 18%       |
| 3  | BH <sub>3</sub> ·THF (1.00)                 | 1.5 h                     | 0             | <b>95</b> : 16%       |
| 4  | BH <sub>3</sub> ·THF (2.00)                 | 35 min                    | 0             | Zersetzung            |
| 5  | BH <sub>3</sub> ·THF (2.00) <sup>b</sup>    | 0 min                     | 0             | <b>96</b> : 64%       |
| 6  | BH <sub>3</sub> ·DMS (0.35)                 | 3.0 h                     | 0 auf RT      | kein Umsatz           |
| 7  | Cl <sub>2</sub> BH·DMS (2.00)               | 3.0 h                     | 0 auf RT      | <b>99</b> : 50%       |
| 8  | 9-BBN (1.50)                                | 24 h                      | 0             | kein Umsatz           |
| 9  | Disiamylboran <b>98</b> (1.50) <sup>c</sup> | 4.0 h                     | 0             | kein Umsatz           |
| 10 | Disiamylboran <b>98</b> (3.00) <sup>c</sup> | 4.0 h                     | 0             | kein Umsatz           |

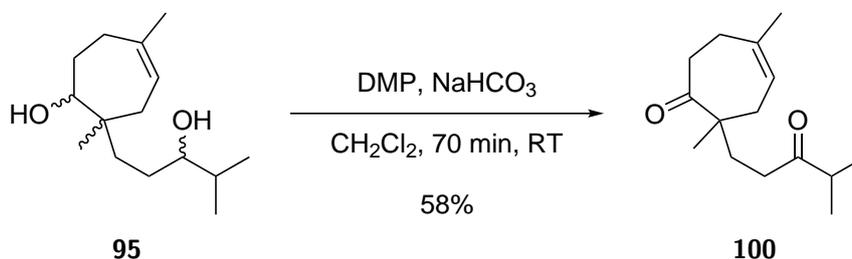
<sup>a</sup> Alle Reaktionen wurden nach *t* (Hydroborierung) mit NaOH (3 M) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%ig) versetzt und 20-24 h gerührt, sodass sich das Ergebnis auf das Resultat nach der oxidativen Aufarbeitung bezieht. <sup>b</sup> Die Zugabe erfolgte innerhalb von 15 min durch eine Spritzenpumpe und die Reaktion wurde anschließend direkt beendet,

<sup>c</sup> Disiamylboran **98** wurde *in situ* durch Zugabe von 2-Methyl-2-buten zu BH<sub>3</sub>·THF bei 0 °C hergestellt.

Bei der Verwendung des DMS-Adduktes von BH<sub>3</sub> wurde ebenfalls kein Umsatz beobachtet (Eintrag 6). Weiterhin wurde versucht mit einem reaktiveren Boran-Komplex, dem Cl<sub>2</sub>BH,

selektiv die reaktivste Stelle zu adressieren (Eintrag 7). Als Produkt wurde hierbei nur der sekundäre Alkohol **99** in 50% Ausbeute isoliert. Um zu sehen, ob sich die beiden Olefine sterisch differenzieren lassen, wurden größere Organoborane getestet, die zudem weniger stark zur Reduktion von Ketonen neigen. Die Verwendung von 9-BBN und Disiamylboran **98** führte zu keinem Umsatz (Einträge 8-10), sodass im weiteren keine Hydroborierungen getestet wurden.

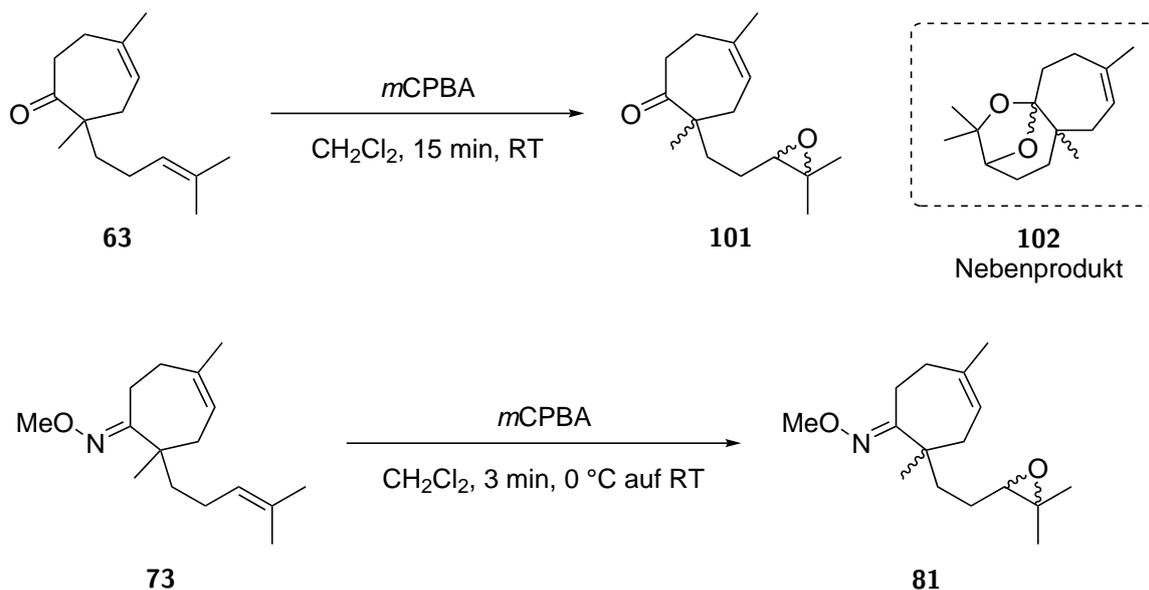
Da die gebildeten Nebenprodukte aus Tabelle 8 stets als Diastereomergemische erhalten wurden, wurde eine vollständige Strukturaufklärung und damit auch die Bestätigung der korrekten Regiochemie der Hydroborierung erschwert. Aus diesem Grund wurde Diol **95** mit DMP zum Diketon **100** oxidiert, anhand dessen die korrekte Regiochemie bestätigt werden konnte (Schema 24).



**Schema 24.** Oxidation von Diol **95**.

Weiterhin wurde auf die Zugänge b)-d) zurückgegriffen, weil die Hydroborierungen nur zu einem geringen Teil als Erfolg gewertet werden konnten. Zu Beginn sollte die externe Doppelbindung selektiv epoxidiert werden. Die Problematik der Differenzierung der Olefine bleibt bestehen, jedoch haben die Ergebnisse im vorherigen Abschnitt die Tendenz gezeigt, dass das externe Alken eine höhere Reaktivität aufweist. Bei der Verwendung von *m*CPBA wurden diese Überlegungen bestätigt, da ohne große Probleme das gewünschte Epoxid **101** gebildet wurde (Schema 25). Schwierigkeiten bereitete die Bildung eines Nebenproduktes, das je nach Aufarbeitung, Reinigung und Lagerung beobachtet werden konnte. Es zeigte sich, dass Epoxid **101** bereits im leicht sauren Milieu zur Nebenproduktbildung von Acetal **102** neigt. Mechanistisch betrachtet, aktiviert die Säure das Epoxid, sodass ein nukleophiler Angriff des Ketons einhergeht. Das resultierende Oxonium-Ion wird anschließend von dem gebildeten tertiären Alkohol abgefangen, woraufhin das stabile Acetal **102** entsteht. Aufgrund dieser Beobachtung wurde Epoxid **101** stets als Rohmaterial in den Folgereaktionen eingesetzt.

Um eine größere Vielfalt an Epoxiden zu generieren, wurde auch das im vorherigen Ansatz synthetisierte Methyloxim **73** mit *m*CPBA zu Epoxid **81** umgesetzt.

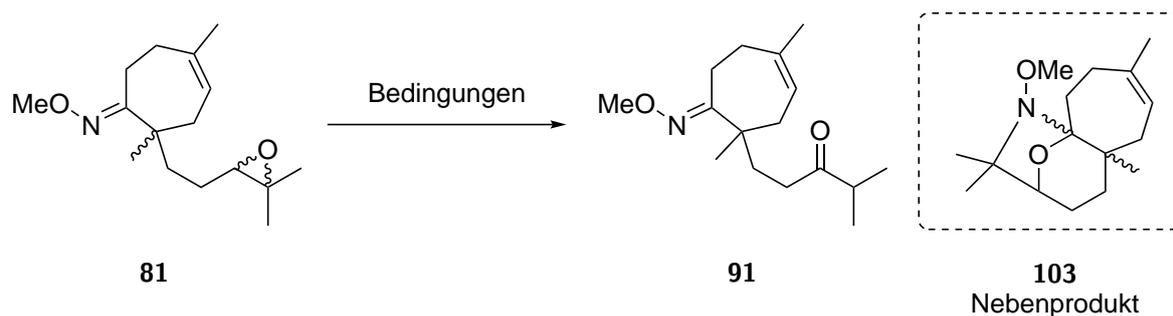


**Schema 25.** Epoxidierungen von Keton **63** und Methyloxim **73** mit *m*CPBA.

Der alternative Zugang b) sah vor, dass das erhaltene Epoxid in einer Meinwald-Umlagerung direkt zum gewünschten Keton umgesetzt wird. Da die Umsetzung von Epoxid **101** jedoch bei erfolgreicher Reaktion das Diketon **100** erzeugen würde, könnte dies zu zusätzlichen Problemen in der Differenzierung führen. Aus diesem Grund wurden die nachfolgenden Umlagerungen lediglich an Epoxid **81** durchgeführt (Tabelle 9).

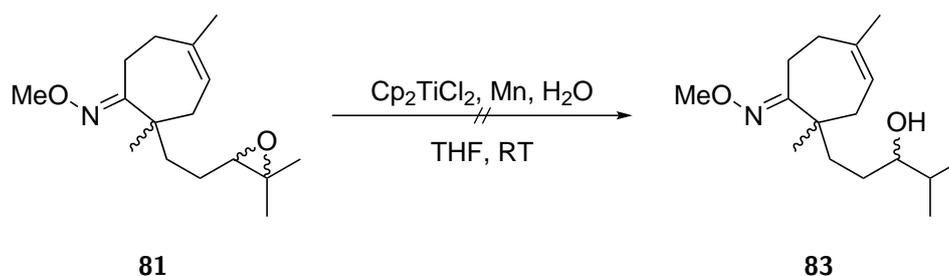
Die Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  führte bei 0 °C bereits nach 30 min zu einem vollständigen Umsatz (Tabelle 9, Eintrag 1).<sup>[64,65]</sup> In 31% Ausbeute wurde jedoch Halbaminol **103** isoliert, das in Analogie zu Acetal **102** gebildet wird. In weiteren Experimenten führte der katalytische Einsatz von  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,<sup>[66]</sup> TCNE<sup>[67]</sup> und  $\text{InCl}_3$ <sup>[68]</sup> zu keiner Meinwald-Umlagerung (Einträge 2-4). Das Kupfersalz sowie TCNE lieferten dabei an Epoxid **81** keinen Umsatz; unter  $\text{InCl}_3$  wurde die Zersetzung des Startmaterials festgestellt. Da die Ergebnisse keine Anzeichen auf eine erfolgreiche Reaktion versprachen, wurden keine weiteren Umlagerungsversuche unternommen.

In Ansatz c) sollte das zuvor erhaltene Epoxid in zwei weiteren Stufen, der selektiven Epoxid-Öffnung und der Oxidation, in das Keton überführt werden. Für eine bessere Differenzierung

**Tabelle 9:** Meinwald-Umlagerung an Epoxid **81**.

| # | Reagenz (Äq.)  | LM                              | <i>t</i> / h | <i>T</i> / °C | Ergebnis         |
|---|--|---------------------------------|--------------|---------------|------------------|
| 1 | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.00)                   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0.5          | 0             | <b>103</b> : 31% |
| 2 | Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (0.25) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 20           | RT            | kein Umsatz      |
| 3 | TCNE (0.20)  | MeCN                            | 9.0          | 85            | kein Umsatz      |
| 4 | InCl <sub>3</sub> (0.60)                                   | THF                             | 22           | RT            | Zersetzung       |

der späteren funktionellen Gruppen wurde für diesen Ansatz erneut das Methyloxim-Epoxid **81** verwendet und nicht Epoxid **101**. In einer vielversprechenden Veröffentlichung von Cuerva wird effektiv Wasser als Wasserstoff-Quelle für die Öffnung des Epoxids verwendet.<sup>[69]</sup> Unter Verwendung von Titan(III) und Mn(0) soll ein freies Radikal entstehen, das anschließend Titan(III)-Wasser-Komplex abgefangen wird. Diese Methode wurde auch an komplexeren Molekülen erfolgreich angewendet. Im Falle von Epoxid **81** konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Schema 26).

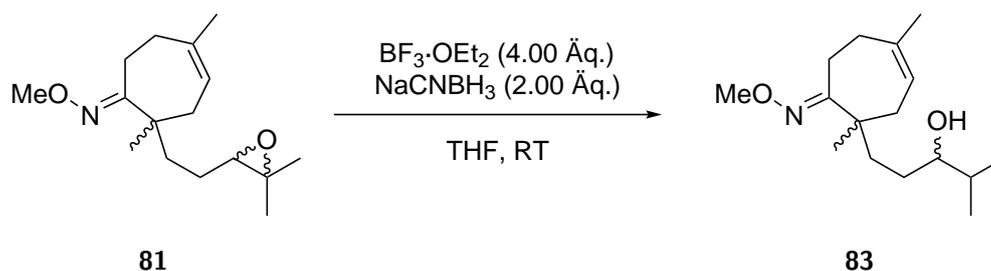
**Schema 26.** Titan(III) vermittelte Epoxidöffnung an Methyloxim-Epoxid **81**.

Eine weitere Möglichkeit der Epoxidöffnung wurde durch Hutchins publiziert, der NaCNBH<sub>3</sub> in Kombination mit BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> verwendet.<sup>[70]</sup> Bei der nukleophilen Öffnung des Epoxids findet der Angriff in der Regel von der sterisch ungehinderten Seite statt. Daraus würde bei

Substrat **81** ein tertiärer Alkohol resultieren. Außerdem sind derartige Epoxide unter neutralen oder basischen Bedingungen inert gegen  $\text{NaCNBH}_3$ .<sup>[71]</sup> Unter zusätzlicher Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Lewis-Säure ist die gewünschte Öffnung zum sekundären Alkohol jedoch möglich, denn es findet eine Komplexierung und Aktivierung des Epoxids statt. Aufgrund des sauren Milieus wird im Laufe der Reaktion intermediär das stabilere Kation gebildet, sodass die Regiochemie umgekehrt wird und das gewünschte Produkt entstehen kann. Außerdem hat die Methode bereits erfolgreich Anwendung in der Synthese eines Vitamin D-Vorläufers von Wicha gefunden.<sup>[72]</sup>

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Epoxidöffnung auf Basis der Literaturvorschriften aufgeführt. In der Durchführung wird  $\text{NaCNBH}_3$  mit Epoxid **81** in THF vorgelegt und anschließend  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  zugegeben. Während der Optimierungen wurden dementsprechend größtenteils die Parameter der Lewis-Säure-Zugabe variiert. Neben der Konzentration  $c$  des Etherats, das ggf. mit THF verdünnt wurde, ist auch der Volumenstrom  $Q$  aufgeführt worden, um eine Kennzahl zu verwenden, die unabhängiger von der jeweiligen Ansatzgröße sein soll. Dadurch soll eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Ansätze gewährleistet sein. Eine Konzentration  $c$  von  $7.9 \text{ M}$  entspricht dabei dem unverdünnten  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Auffällig war bei der Reaktionskontrolle, dass ein Umsatz der Reaktion lediglich während der Zugabe detektiert wurde, sodass die Zugabedauer mit der Reaktionszeit gleichzusetzen ist.

Im kleinen Maßstab wurde die Menge der verdünnten  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  Lösung innerhalb von 1 min zugegeben und damit Alkohol **83** in 34% Ausbeute isoliert (Eintrag 1). Die Zugabezeit wurde anschließend mit ansonsten gleichbleibenden Parametern auf 15 min erhöht, was den Volumenstrom von 6.6 zu 0.9 änderte (Eintrag 2). Die Ausbeute sank dadurch auf 22%. In den Einträgen 3 und 4 wurde die Etherat-Lösung bis auf  $0.4 \text{ M}$  verdünnt und innerhalb von 15 und 30 min zugegeben, sodass der Volumenstrom erneut über 0.6 bis auf 0.3 sank. Die Ausbeute konnte wiederum auf 35 bzw. 60% erhöht werden, sodass davon ausgegangen wurde, dass sowohl eine Verdünnung der Lewis-Säure, als auch eine längere Zugabedauer das Ergebnis positiv beeinflussen würden. Im 200 mg-Maßstab wurde die Zugabe innerhalb von 30 und 45 min durchgeführt (Einträge 5-6) und festgestellt, dass die Ausbeute von 51 auf 34% gesunken war. Eine weitere Erhöhung des Maßstabes auf 500 mg brachte bei gleicher Zugabedauer einen höheren Volumenstrom mit sich (Eintrag 7), wodurch die Ausbeute nur minimal gesunken war. Um der Fragestellung nachzugehen, ob eine Verdünnung des  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  grundsätzlich einen Einfluss auf die Reaktion hat, wurde die reine Flüssigkeit über 75 min zugegeben (Eintrag 8). Das Ergebnis war mit 35% durchschnittlich, jedoch wurde dabei kein

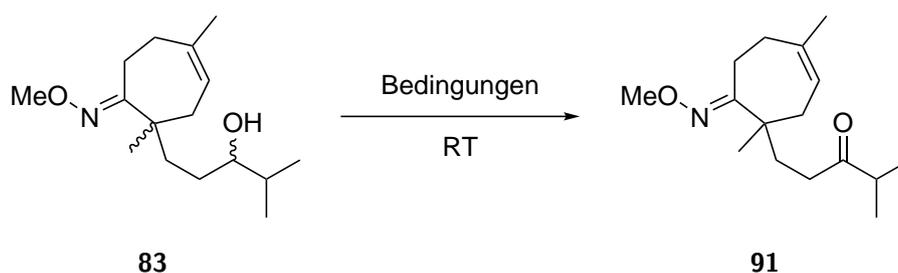
**Tabelle 10:** Epoxidöffnung an Methyloxim-Epoxid **81** durch NaCNBH<sub>3</sub>.

| #  | Maßstab /<br>mg | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (in THF) |              |                               | Ausbeute |
|----|-----------------|--|--------------|-------------------------------|----------|
|    |                 | c / (mmol/mL)                              | Q / (mmol/h) | t (Zugabe) <sup>a</sup> / min |          |
| 1  | 30              | 1.1  | 6.6          | 1                             | 34%      |
| 2  | 30              | 1.1  | 0.9          | 15                            | 22%      |
| 3  | 20              | 0.4  | 0.6          | 15                            | 35%      |
| 4  | 20              | 0.4  | 0.3          | 30                            | 60%      |
| 5  | 200             | 0.5  | 3.0          | 30                            | 51%      |
| 6  | 200             | 0.5  | 2.0          | 45                            | 34%      |
| 7  | 500             | 0.5  | 7.5          | 30                            | 29%      |
| 8  | 500             | 7.9  | 3.0          | 75                            | 35%      |
| 9  | 500             | 7.9  | 7.5          | 30                            | 27%      |
| 10 | 500             | 0.4  | 6.5          | 30                            | 33%      |
| 11 | 1000            | 7.9  | 11.3         | 30                            | 31%      |

<sup>a</sup> Die Zugabe erfolgte, bis auf Eintrag 1, mit einer Spritzenpumpe.

vollständiger Umsatz erreicht. Im direkten Vergleich wurde der Reinstoff ebenfalls über 30 min zugegeben und dabei 27% des Produktes isoliert (Eintrag 9). In Bezug auf die Konzentration wurde in Eintrag 10 das Resultat aus Eintrag 7 nochmals bestätigt, da eine stark verdünnte Lösung ebenfalls im gleichen Ausbeutebereich liegt. Das Ergebnis des 1-g-Maßstabes reiht sich dabei in den Durchschnittswert der Ausbeute mit ein (Eintrag 11). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Reaktion nicht von der Konzentration der Etherat-Lösung abhängig ist (vgl. Einträge 3 und 8). Außerdem scheint es auch keinen Zusammenhang des Parameters Volumenstrom zu geben (vgl. Einträge 3, 6 und 11). Bei der Zugabedauer kann ebenfalls keine Tendenz erkennbar gemacht werden (vgl. Einträge 1,3 und 8).

Nach Erhalt von Alkohol **83** sollte dieser zum Keton oxidiert werden. Damit wäre zum einen die Regiochemie der Epoxidöffnung bestätigt und zum anderen die Seitenkette des Naturstoffs vollständig synthetisiert. Es stellte sich heraus, dass die Oxidation keine triviale Transformation

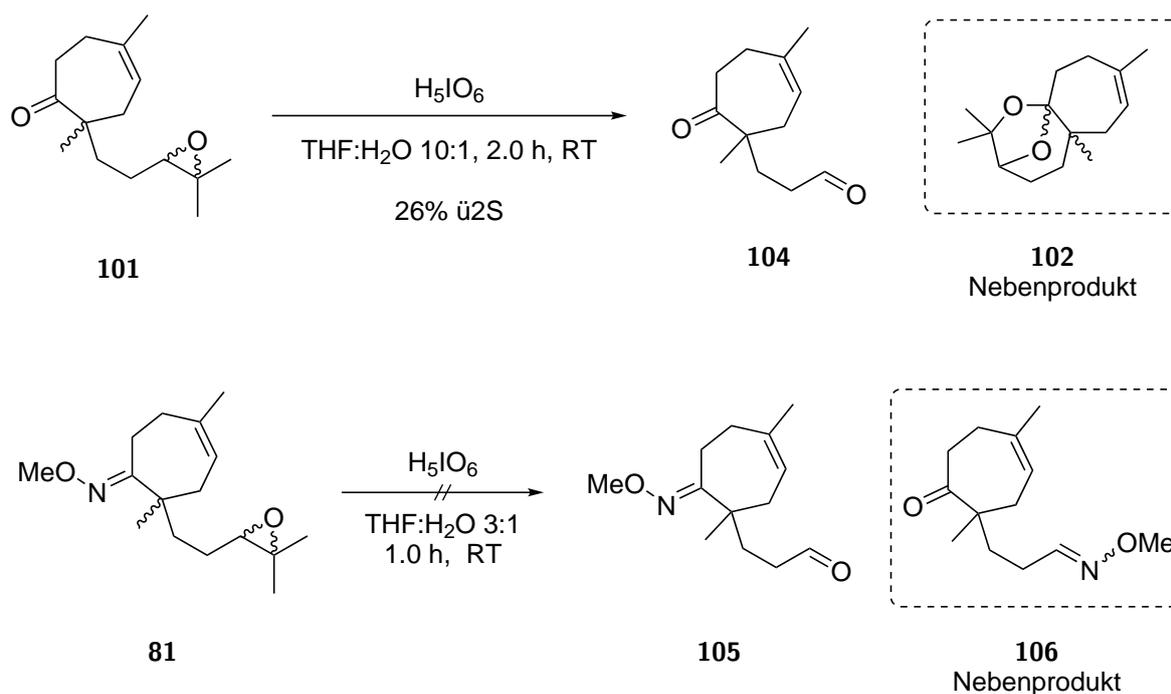
**Tabelle 11:** Oxidationen des sekundären Alkohols **83**.

| # | Oxidation     | Reagenzien/LM   | Ergebnis |
|---|---------------|---|----------|
| 1 | Parikh-Döring | SO <sub>3</sub> -Py (3.40 Äq.), Et <sub>3</sub> N (6.90 Äq.) in DMSO  | Zers.    |
| 2 | Hoover-Stahl  | Cu(MeCN) <sub>4</sub> OTf, Bipyridin, TEMPO (je 0.05 Äq.), DMAP (0.10 Äq.), O <sub>2</sub> (Ballon) in MeCN | <5%      |
| 3 | Ley-Griffith  | TPAP (0.05 Äq.), NMO (3.00 Äq.), MS 4 Å in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                                  | <5%      |
| 4 | IBX           | IBX (2.50 Äq.) in DMSO  | 6%       |
| 5 | DMP           | DMP (2.00 Äq.), NaHCO <sub>3</sub> (5.00 Äq.) in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                            | 50%      |

ist, da nur unter Verwendung von DMP<sup>[73]</sup> eine annehmbare Ausbeute von 50% des Ketons **91** erhalten wurde (Tabelle 11, Eintrag 5). Die Parikh-Döring-Oxidation<sup>[74]</sup> führte zur Zersetzung des Materials, woraufhin keine Swern-Reaktion getestet wurde (Eintrag 1). Bei der verhältnismäßig neuartigen Hoover-Stahl-Oxidation<sup>[75]</sup> wurde Keton **91** lediglich in geringen Ausbeuten erhalten (Eintrag 2). Im Falle der Ley-Griffith-<sup>[76,77]</sup> und IBX-<sup>[78]</sup>Oxidationen konnten ebenso nur schlechte Ausbeuten erzielt werden (Einträge 3-4), sodass die DMP-Oxidation die besten Ergebnisse lieferte. Durch den Erhalt von Keton **91** wurde das Ziel der Anfertigung der Seitenkette von Route **B** erfolgreich erfüllt. Im folgenden werden noch die Ergebnisse in Bezug auf Strategie d) und auf die Funktionalisierung der externen Doppelbindung für Route **A** vorgestellt, da diese parallel zu den bereits beschriebenen Ansätzen erfolgten.

In Strategie d) sollte das erhaltene Epoxid in der Seitenkette zum Aldehyd gespalten werden, dieser im ursprünglichen Plan vom Isopropyl-Grignard abgefangen und zum Keton oxidiert werden. Um für die Routen **A** und **C** Material zur Verfügung zu stellen, dass kein externes Olefin bzw. eine reaktive funktionelle Gruppe (wie zum Beispiel Aldehyd, Keton, Epoxid, Alkohol) enthält, sollte der nach der Spaltung erhaltene Aldehyd als Acetal geschützt werden.

Für die Generierung des Aldehyds wurden die beiden bereits synthetisierten Epoxide **81** und **101** verwendet (Schema 27).<sup>[79]</sup> Vor allem bei Keton **101** ist die Instabilität gegenüber Säuren



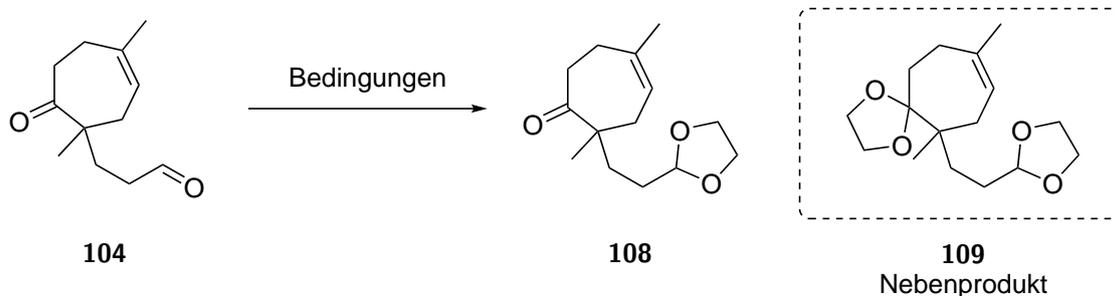
**Schema 27.** Periodatspaltung der Epoxide **81** und **101**.

und die damit einhergehende Nebenreaktion zu Acetal **102** zu berücksichtigen, weswegen diese Verbindung als Rohmaterial aus der Vorstufe eingesetzt wurde. Unter Verwendung von Periodsäure wurde Aldehyd **104** in 26% über zwei Stufen isoliert und konnte säulenchromatographisch von Acetal **102** getrennt werden. Eine vollständige Unterdrückung der Nebenreaktion konnte nicht erreicht werden. Die Spaltung wurde ebenfalls mit Natriumperiodat getestet, wobei keine Produktbildung beobachtet wurde. Als Edukt wurde, wie in den vorherigen Abschnitten auch, das bis dato weniger für Nebenreaktionen anfällige Epoxid **107** verwendet. Die Periodat-Spaltung scheint zunächst von statten zu gehen, es schließt sich jedoch eine Oximwanderung an, die den Austausch der beiden vorhandenen funktionellen Gruppen bewirkt und damit zum primären Oxim **106** als Nebenprodukt führt. Auch Methyloxim-Epoxid **81** wurde mit Natriumperiodat versetzt und ebenfalls kein Umsatz festgestellt. Aldehyd **104** konnte damit unter Berücksichtigung der Nebenreaktion in moderaten Ausbeuten hergestellt werden.

Um die Seitenkette des Siebenringes chemisch betrachtet möglichst unreaktiv zu gestalten, aber trotzdem die Möglichkeit der Freisetzung eines Ketons zu haben, sollte Aldehyd **104** in Acetal **108** überführt werden. Die Differenzierung sollte sich einerseits aus der höheren

Elektrophilie des Aldehyds, andererseits aus der neopentylischen Position des Ketons ergeben. Bei der Umsetzung von Verbindung **104** wurden die getroffenen Überlegungen jedoch nur zum Teil bestätigt (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Acetalisierung von Aldehyd **104**.



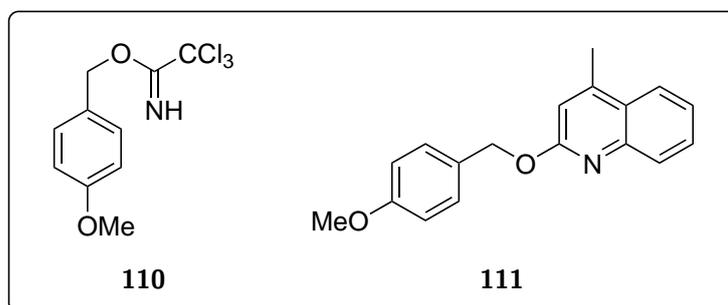
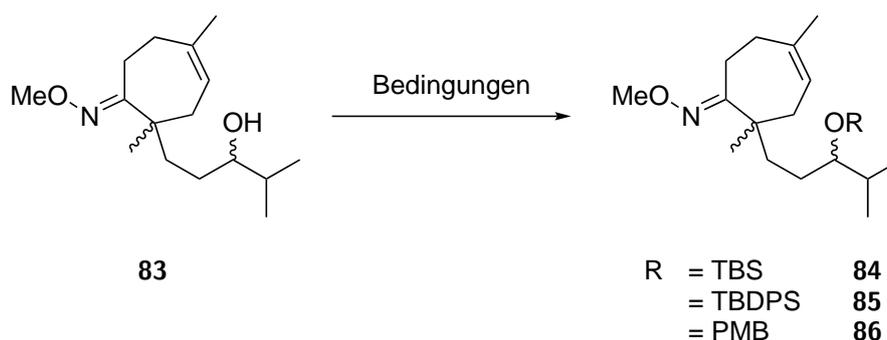
| #              | Reagenzien (Äq.)  | LM                              | $T / ^\circ\text{C}$    | $t / \text{h}$ | <b>108</b> / % | <b>109</b> / % |
|----------------|---|---------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 1              | Ethan-1,2-diol (5.00),<br><i>p</i> TsOH·H <sub>2</sub> O (0.10) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | RT                      | 72             | kein Umsatz    |                |
| 2 <sup>b</sup> | Ethan-1,2-diol (90.0),<br>TMSCl (4.00)                          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | RT                      | 2.0            | 14             | 45             |
| 3 <sup>c</sup> | Ethan-1,2-diol (90.0),<br>TMSCl (4.00)                          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | RT                      | 2.0            | 23             | 64             |
| 4              | 1,2-Bis(TMS)ethan (1.05),<br>TMSOTf (0.01)                      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | −78 auf RT <sup>a</sup> | 23             | Zersetzung     |                |

<sup>a</sup> Nach 5 h bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde kein Umsatz festgestellt, sodass das Kältebad entfernt wurde. <sup>b</sup> Der Ansatz wurde mit 30 mg Edukt durchgeführt. <sup>c</sup> Der Ansatz wurde mit 200 mg durchgeführt.

Der Einsatz von Ethylenglykol und einer katalytischen Menge von *p*TsOH·H<sub>2</sub>O lieferte nach 3 d keinen Umsatz (Eintrag 1), sodass auf stärkere Aktivierungsreagenzien zurückgegriffen wurde. Ein Überschuss an TMSCl als Lewis-Säure und Ethylenglykol sorgte bereits nach 2 h für vollständigen Umsatz. Dies führte in 14% Ausbeute zum gewünschten Acetal **108** und in 45% Ausbeute zum Hauptprodukt, dem unerwünschten Bisacetal **109** (Eintrag 2). Das Produktgemisch aus **108** und **109** konnte während der Reaktion nicht differenziert werden, weil kein signifikanter Unterschied des  $R_f$ -Wertes sichtbar war. Da es sich hierbei außerdem um einen 30 mg Ansatz handelte, wurde die Reaktion im 200 mg Maßstab wiederholt, um einen eventuellen Einfluss auf die Selektivität zu prüfen (Eintrag 3). Als Resultat konnte die

Ausbeute auf 87% erhöht werden, das Verhältnis verbesserte sich jedoch nur geringfügig. Eine Acetalbildung bei tieferen Temperaturen unter Verwendung von TMSOTf als Lewis-Säure soll theoretisch bessere Selektivitäten ermöglichen.<sup>[80]</sup> Anstelle von Ethylenglykol wird das Bis-TMS-Äquivalent verwendet und die Aktivierung erfolgt durch eine katalytische Menge TMSOTf (Eintrag 4). Nach 5 h Reaktionszeit bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurde keine Reaktion beobachtet, sodass das Kältebad entfernt wurde. Nach weiteren 18 h konnte lediglich die Zersetzung des Startmaterials festgestellt werden. Aufgrund der anhäufenden Probleme während Epoxidierung, Periodat-Spaltung und Acetalbildung und der erfolgreichen Herstellung des Ketons **91** wurden keine weiteren Ansätze mehr zur Synthese von Acetal **108** unternommen.

**Tabelle 13:** Schützung des sekundären Alkohols **83**.



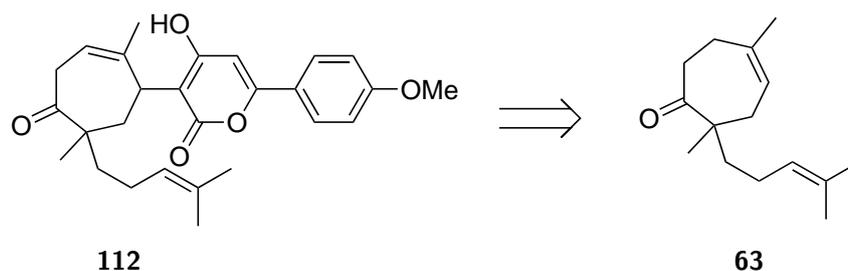
| # | R     | Reagenzien (Äq.)                     | LM                       | $T / ^{\circ}\text{C}$ | $t / \text{h}$ | Ergebnis        |
|---|-------|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|-----------------|
| 1 | TBS   | TBSOTf (1.30), Lutidin (2.60)        | THF                      | $-78$                  | 0.2            | <b>84</b> : 54% |
| 2 | TBDPS | TBDPSCI (1.30), Imi (2.60)           | DMF                      | RT                     | 21             | kein Ums.       |
| 3 | TBDPS | TBDPSCI (1.30), Imi (2.60)           | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | RT                     | 20             | <b>85</b> : 37% |
| 4 | PMB   | TCAI <b>110</b> (1.50), CSA (0.10)   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | RT                     | 27             | <b>86</b> : 27% |
| 5 | PMB   | Dudley <b>111</b> (1.50), CSA (0.10) | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | RT                     | 120            | <b>86</b> : 14% |

Im Laufe der Arbeiten an Route **B** wurde der sekundäre Alkohol **83** geschützt, um damit Substrate für die C-H-Funktionalisierung aus Route **A** zu synthetisieren (Tabelle 13). Als Schutzgruppen wurden TBS, TBDPS und PMB ausgewählt. Das TBS-Produkt **84** wurde unter Zuhilfenahme des Triflats und 2,6-Lutidin in 54% Ausbeute erhalten (Eintrag 1). Beim sterisch größeren TBDPS Substituenten wurde zunächst in DMF keine Reaktion beobachtet (Eintrag 2), unter den gleichen Bedingungen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde TBDPS-Ether **85** in 37% Ausbeute erhalten (Eintrag 3). Für die PMB-Installation wurden zunächst die Reagenzien PMB-Trichloracetimidat<sup>[81]</sup> und das Dudley Reagenz<sup>[82]</sup> hergestellt. Unter Säurekatalyse wurde der PMB-Ether **86** in 27 und 14% erhalten, wobei die Reaktion des Acetimidates **110** im Gegensatz zur Verwendung des Dudley Reagenzes **111** deutlich schneller und mit einem vollständigen Umsatz ablief.

---

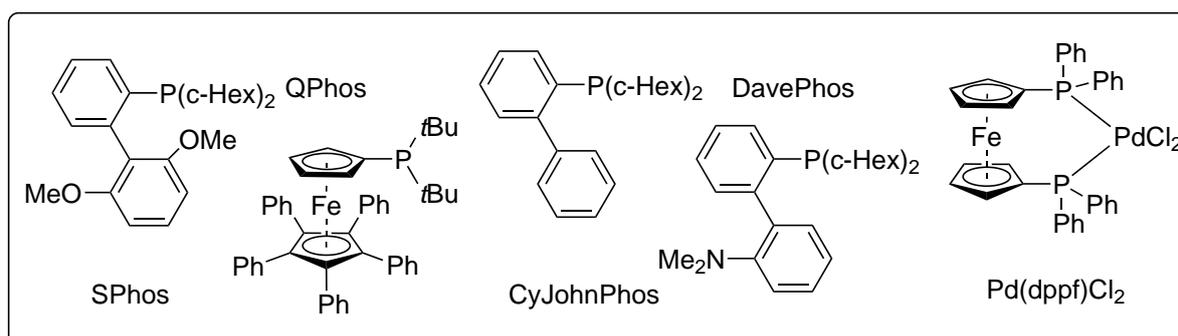
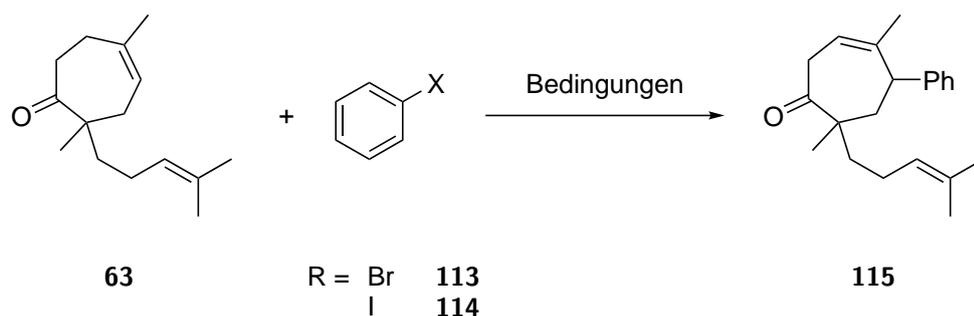
---

Route **C** beschäftigte sich mit der Einführung des Pyron-Substituenten durch die Heck-Reaktion (Abbildung 13). In der Literatur gibt es Beispiele für eine Palladium-vermittelte Einführung eines Pyron-Derivates in Form einer Tsuji-Trost-Reaktion.<sup>[83]</sup> Das Konzept sollte aufgegriffen werden und an Schlüsselintermediat **63** zunächst mit einfachen Arylhalogeniden die Reaktivität gegenüber Heck-Bedingungen getestet werden. Die Tatsache, dass die vorherigen Ergebnisse gezeigt haben, dass die externe Doppelbindung reaktiver ist, sollte zunächst vernachlässigt werden, sodass zwei Äquivalente des Arylhalogenids für eine Heck-Reaktion an beiden Olefinen verwendet wurden (Tabelle 14).



**Abbildung 13.** Überblick der Route **C**: Darstellung von Heck-Produkt **112** ausgehend von Olefin **63**.

Zunächst wurden einige Bedingungen mit Brombenzol (**113**) getestet (Einträge 1-3), intensiver wurde die Heck-Reaktion mit Iodbenzol (**114**) untersucht (Einträge 4-13). Grundsätzlich orientieren sich die Ansätze an erfolgreichen Literaturreaktionen, bei denen oftmals ein Screening von unterschiedlichen Liganden durchgeführt wurde. Das Ergebnis aller Heck-Reaktionen war, dass während der Reaktionskontrolle kein Umsatz festgestellt werden konnte. So wurden nach Garg *et al.*<sup>[84]</sup> Pd(0) und Et<sub>3</sub>N als Base (Eintrag 1), ebenso wie nach Feng *et al.*<sup>[85]</sup> Palladium(II)-acetat mit PPh<sub>3</sub> als Ligand und Et<sub>3</sub>N als Base und Lösungsmittel verwendet (Eintrag 2). Unter Jeffery-Bedingungen<sup>[86]</sup> wurde das gleiche Resultat erhalten (Eintrag 3). Ansätze 2-3 wurden anschließend mit Iodbenzol (**114**) ohne Erfolg erneut durchgeführt (Einträge 4-5). In den Einträgen 6-8 wurden unter Verwendung von Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> und P(*t*Bu)<sub>3</sub> die Lösungsmittel PhMe, DMF und DMAc variiert. Anschließend wurden die Liganden SPhos,<sup>[87]</sup> QPhos,<sup>[88]</sup> CyJohnPhos<sup>[89]</sup> und DavePhos<sup>[89]</sup> getestet. Wie bereits erwähnt, führten alle Ansätze zu keinem Umsatz, genauso wie die Benutzung des Katalysator/Ligand-Komplexes Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.<sup>[90]</sup> In Bezug auf eine mögliche Heck-Reaktion lässt sich sagen, dass die Installation des Pyrons unmöglich erscheint, da beim Siebenring **63** bereits bei den einfachsten Arylhalogeniden keine Produktbildung zu erkennen war.

**Tabelle 14:** Heck-Reaktion an Keton **63**.

a) Heck-Reaktionen mit Brombenzol (**113**), X = Br, 2.00 Äq.

| # | Pd-Quelle (Äq.)                           | Zusatz (Äq.)               | Base (Äq.)                            | LM                | T / °C | Erg. |
|---|---|----------------------------|---------------------------------------|-------------------|--------|------|
| 1 | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.20) | -                          | Et <sub>3</sub> N (3.00)              | MeCN              | 70     | -    |
| 2 | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)               | PPh <sub>3</sub> (0.10)    | Et <sub>3</sub> N (LM)                | Et <sub>3</sub> N | 70     | -    |
| 3 | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)               | Bu <sub>4</sub> NCl (1.00) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.50) | DMF               | RT     | -    |

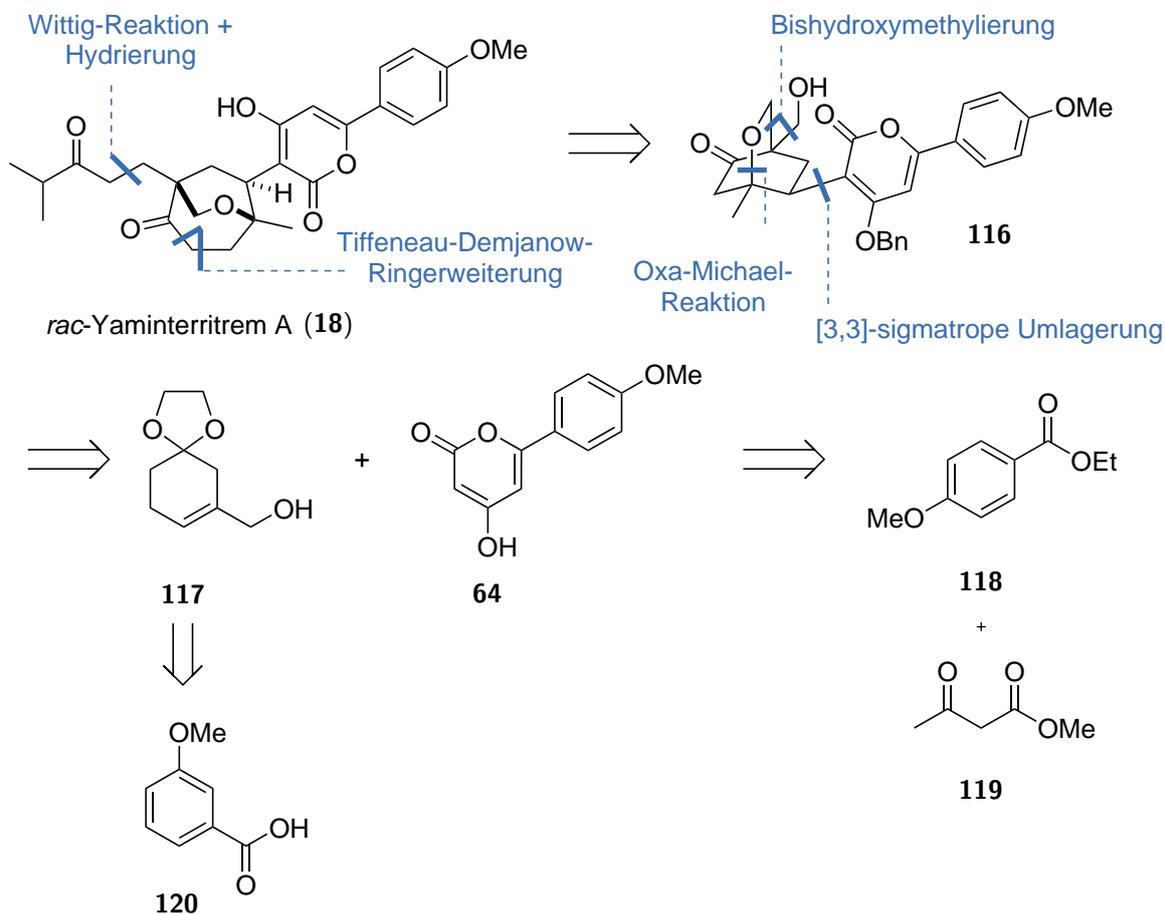
b) Heck-Reaktionen mit Iodbenzol (**114**), X = I, 2.00 Äq.

| #  | Pd-Quelle (Äq.)                         | Zusatz (Äq.)                        | Base (Äq.)                            | LM                | T / °C | Erg. |
|----|---|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|--------|------|
| 4  | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)             | PPh <sub>3</sub> (0.10)             | Et <sub>3</sub> N (LM)                | Et <sub>3</sub> N | 70     | -    |
| 5  | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)             | Bu <sub>4</sub> NCl (1.00)          | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.50) | DMF               | RT     | -    |
| 6  | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10) | P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> (0.20) | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | PhMe              | 110    | -    |
| 7  | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10) | P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> (0.20) | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | DMF               | 150    | -    |
| 8  | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10) | P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> (0.20) | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | DMAc              | 150    | -    |
| 9  | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10) | SPhos (0.20)                        | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | DMF               | 150    | -    |
| 10 | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10) | QPhos (0.20)                        | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | DMF               | 150    | -    |
| 11 | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10) | CyJohnPhos (0.20)                   | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | DMF               | 150    | -    |
| 12 | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10) | DavePhos (0.20)                     | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | DMF               | 150    | -    |
| 13 | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.10)          | -                                   | Et <sub>3</sub> N (4.00)              | DMF               | 150    | -    |

Alle Reaktionen wurden bei der angegebenen Temperatur mindestens 18 h gerührt. Dabei konnte bei keinem der Ansätze ein Umsatz festgestellt werden.

### 4.3. Ringerweiterungsansatz

#### 4.3.1. Retrosynthetische Analyse

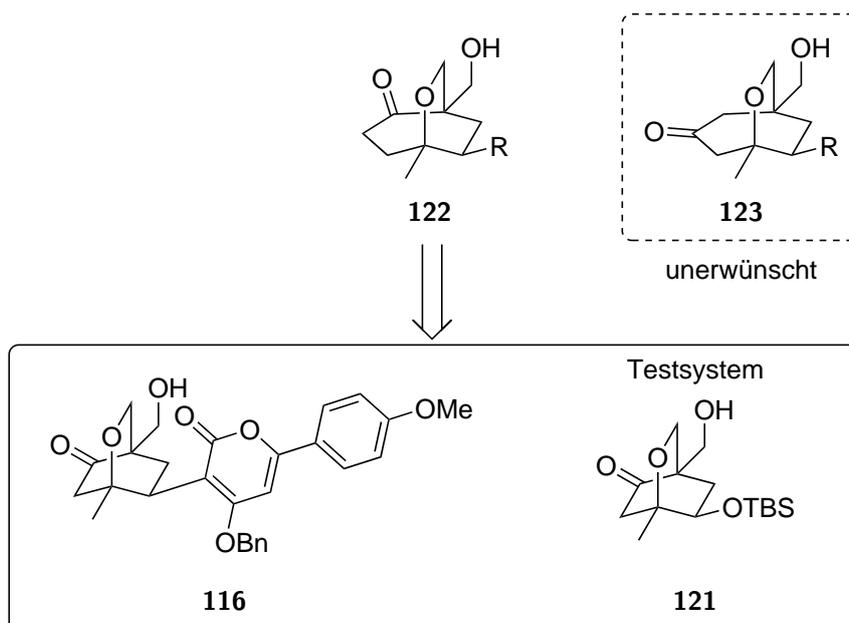


**Schema 28.** Retrosynthesetische Analyse des Ringerweiterungsansatzes beginnend bei 3-Methoxybenzoesäure (**120**).

Beim Ringerweiterungsansatz sollte der zentrale Siebenring des racemischen Yaminterritrem A (**18**) in einer Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung vom Keton **116** ausgehen. Der Keto-Substituent sollte durch eine Wittig-Reaktion mit anschließender Hydrierung eingeführt werden. Bicyklus **116** sollte durch Bishydroxymethylierung und Oxa-Michael-Reaktion synthetisiert werden und der polyketidische Teil mithilfe einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung installiert werden. Dabei sollten Allylalkohol **117** und Pyron **64** die Vorläufer bilden. Weiterhin sollte Allylalkohol **117** auf 3-Methoxybenzoesäure (**120**) zurückgeführt werden und Pyron **64** aus dem aromatischen Ethylester **118** und Methylacetoacetat (**119**) hervorgehen.

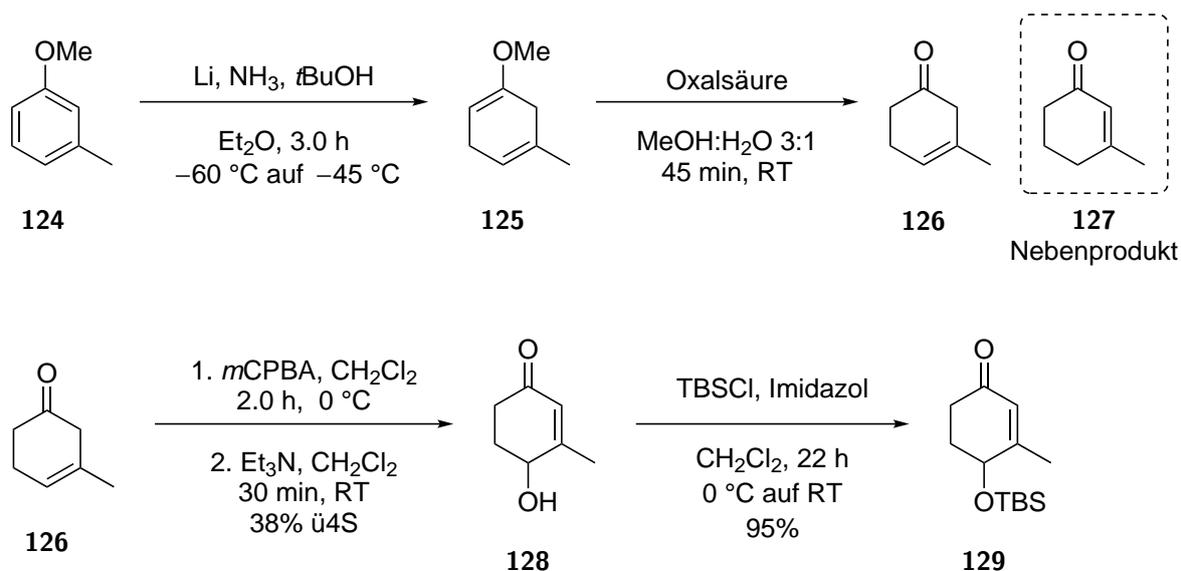
### 4.3.2. Ergebnisse und Diskussion

Die Studien des Ringerweiterungsansatzes wurden von Joachim Werner 2017 in seiner Bachelorarbeit begonnen.<sup>[91]</sup> Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob eine Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung an Testsystem **121** möglich ist und diese auch zum gewünschten Regioisomer **122** führt (Schema 29). Bei erfolgreicher Durchführung am Testsystem sollten die gleichen Parameter auf Substrat **116** angewendet werden.



**Schema 29.** Testsystem für den Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterungsansatz.

Ausgangspunkt der Arbeiten war 3-Methylanisol (**124**), das in der ersten Stufe in einer Birch-Reduktion selektiv zum Methylenolether **125** reduziert wurde (Schema 30). Anschließend wurde Enolether **125** durch eine katalytische Menge an Oxalsäure zu Keton **126** hydrolysiert, wobei auch das zum konjugierten Enon isomerisierte Nebenprodukt **127** aufgetreten ist. Es stellte sich heraus, dass längere Reaktionszeiten (>45 min) und vor allem auch höhere Katalysatormengen an Oxalsäure (>3 mol%) die Isomerisierung deutlich begünstigen. Die Installation des  $\gamma$ -ständigen sekundären Alkohols erfolgte durch eine Sequenz aus *m*CPBA Epoxidierung und nachfolgender baseninduzierter E1cB-artiger Öffnung, sodass Alkohol **128** ausgehend von Anisol **124** in 38% Ausbeute über vier literaturbekannten Stufen dargestellt wurde.<sup>[92,93]</sup> Die Sequenz ermöglicht einen schnellen und effizienten Zugang, da die Intermediate keine weitere Reinigung benötigen und abschließend nur eine säulenchromatographische Reinigung

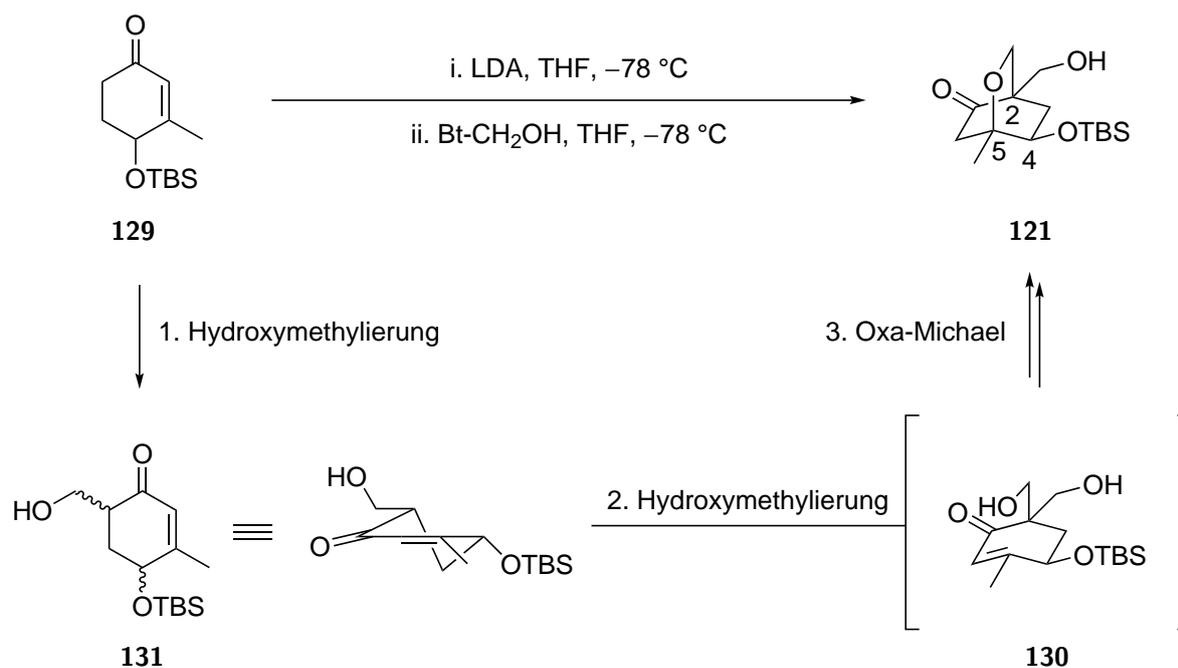


**Schema 30.** Fünfstufige Synthesesequenz von 3-Methylanisol (**124**) zum TBS-geschützten Alkohol **129**.

notwendig ist. Außerdem sind die Stufen auch im Multigramm-Maßstab weiterhin praktikabel zu handhaben. Im Weiteren wurde Alkohol **128** in 95% Ausbeute zum TBS-Enolether **129** umgesetzt (Schema 30).

In der Synthese sollten die nächsten drei Transformationen an Keton **129** aus zweifacher Hydroxymethylierung und Oxa-Michael-Reaktion bestehen (Schema 31). Dazu sollte eine One-Pot Synthese etabliert werden, die die drei chemischen Stufen inkludiert und dadurch die drei Chiralitätszentren an C-2, C-4 und C-5 selektiv aufbaut. Die stereochemische Induktion wird über die diastereoselektive Lenkung des äquatorial angeordneten TBS-Ethers an C-4 postuliert. Der axiale der beiden diastereotopen Alkohole von **130** kann im folgenden die Oxa-Michael-Reaktion zu Produkt **121** ausführen. Daraus resultiert die *syn*-ständige Anordnung der Etherbrücke zum TBS-Ether. Eine Oxa-Michael-Reaktion von Monoaldol-Produkt **131** wird aufgrund der äquatorialen Stellung nicht erwartet.

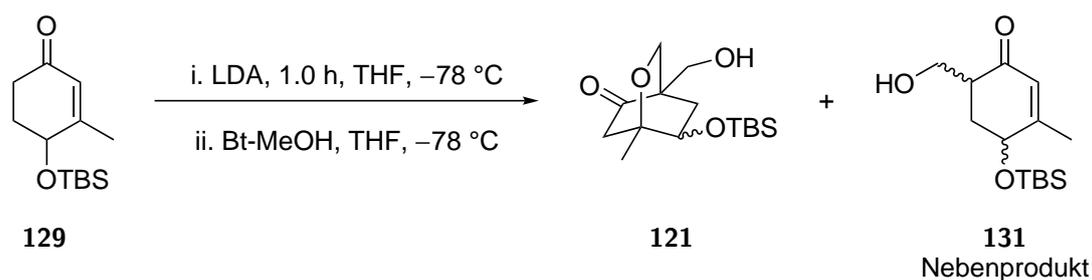
Bei der Anwendung von Hydroxymethylierungen sind als gängige Formaldehyd-Quellen wässrige Formalin Lösungen und Paraformaldehyd bekannt. Da alle drei Transformationen aus Schema 31 im basischen Milieu stattfinden, würde das Wasser der Formalin Lösung das gebildete Enolat sofort neutralisieren, sodass hiervon abgesehen wurde. Paraformaldehyd hingegen ist aufgrund der Polymerisation bei tieferen Temperaturen reaktionsträge, kann aber bei



**Schema 31.** Übersicht: Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion an Keton **129**.

120-160 °C in Formaldehyd zersetzt werden.<sup>[94]</sup> Im Gegensatz dazu ermöglicht die Entwicklung von Organo-Formaldehyd-Quellen einen breiteren Einsatz in der Synthesechemie. Im basischen Milieu setzen zum Beispiel 1*H*-Benzotriazol-1-methanol<sup>[95]</sup> und *N*-Hydroxymethylphthalimid<sup>[96]</sup> den Formaldehyd frei, sodass Reaktionen auch mit starken organischen Basen bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden können.<sup>[97]</sup>

Im Rahmen der Bachelorarbeit von Joachim Werner<sup>[91]</sup> wurden die Basen LiTMP, LDA, KO*t*Bu, LiHMDS, NaHMDS und KHMDS getestet, wobei die besten Ergebnisse unter Verwendung von LDA beobachtet wurden. Eine Produktbildung wurde generell nur mit Benzotriazol-methanol, nicht aber mit Hydroxymethylphthalimid, beobachtet. Die Ergebnisse unter Verwendung von LDA als Base sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Kernproblem der Arbeiten war jedoch, dass die Ausbeuten bis maximal 11% sehr moderat ausfielen (Eintrag 2). Zusätzlich wurden, neben dem gewünschten Tandem-Bisaldol/Oxa-Michael-Produkt **121**, auch die beiden Diastereomere des Mono-Aldol-Produktes **131** isoliert und alle drei Verbindungen konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden. Demnach reagiert das Bisaldol-Produkt **130** unter diesen Bedingungen sofort zum Oxa-Michael-Produkt **121** ab und wurde dadurch nicht isoliert.

**Tabelle 15:** Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion mit LDA.

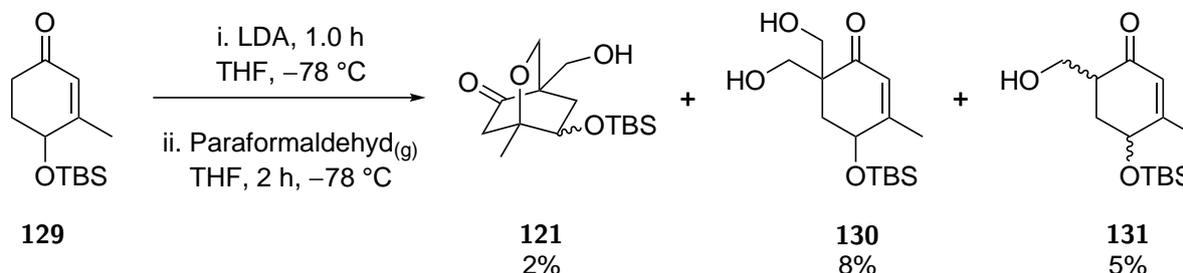
| #              | LDA (Äq.) | Bt-CH <sub>2</sub> OH (Äq.) | t / h | <b>121</b> / % | <b>131</b> / % |
|----------------|-----------|-----------------------------|-------|----------------|----------------|
| 1 <sup>a</sup> | 2.50      | 1.50                        | 1.5   | 11             | 18             |
| 2 <sup>a</sup> | 2.50      | 1.50                        | 3.5   | 10             | 24             |
| 3 <sup>a</sup> | 3.00      | 2.00                        | 0.8   | 4              | 11             |
| 4              | 3.00      | 3.00                        | 2.5   | 3              | 15             |
| 5              | 3.00      | 3.00                        | 23    | -              | -              |
| 6              | 4.00      | 3.00                        | 2.0   | 2              | 5              |
| 7              | 4.00      | 10.0                        | 3.0   | 6              | 12             |

<sup>a</sup> Die Reaktion wurde von Joachim Werner im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.<sup>[91]</sup>

Die Ergebnisse der Bachelorarbeit haben gezeigt, dass alle drei Transformationen in einer Reaktion möglich sind, denn Oxa-Michael-Produkt **121** wurde in 11% Ausbeute isoliert (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionszeit von 80 min auf 3.5 h lieferte annähernd die gleichen Ergebnisse (Eintrag 2). Da für eine maximale Ausbeute mindestens zwei Äquivalente Bt-CH<sub>2</sub>OH benötigt werden, wurden diese auf 2.00 erhöht, ebenso wie die Äquivalente von LDA auf 3.00, allerdings wurde nach 45 min deutlich weniger Material isoliert (Eintrag 3).

Auf Basis der gesammelten Resultate der Bachelorarbeit sollten in der vorliegenden Arbeit die Äquivalente und Reaktionszeit erhöht werden, um einen vollständigen Umsatz und eine bessere Ausbeute zu erreichen (Tabelle 15). Mit jeweils 3.00 Äquivalenten an LDA und Benzotriazol-methanol wurden nur noch Spuren des Produkts **121** und auch weniger des Mono-Aldol-Produktes **131** isoliert (Eintrag 4). Auch eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 23 h hatte einen negativen Einfluss, da das Material sich vollständig zersetzte (Eintrag 5). Eine weitere Erhöhung der LDA- und Bt-CH<sub>2</sub>OH Mengen lieferte zwar die zuvor beobachteten Produkte **121** und **131**, aber wiederum in schlechter Ausbeute (Einträge 6-7). Damit konnte die Tandem Reaktion unter Verwendung von LDA und Benzotriazol-methanol nicht optimiert werden, sodass zusätzlich Paraformaldehyd bei 160 °C zersetzt wurde und der Formaldehyd-Strom in

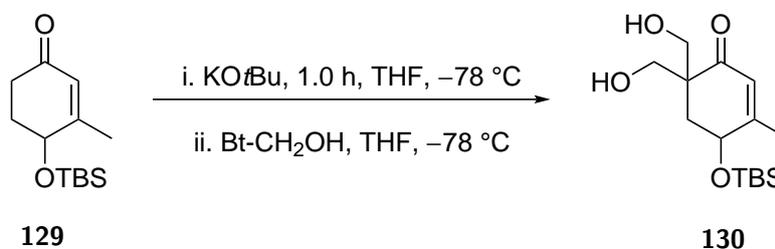
die Reaktionslösung mit dem durch LDA gebildeten Enolat geleitet wurde (Schema 32).<sup>[98]</sup> Dabei wurde ein Produktgemisch aus Mono-Aldol **131**, Bisaldol **130** und Oxa-Michael Produkt **121** in jeweils schlechten Ausbeuten erhalten. Nachfolgend sollte in Anlehnung an die Referenzliteratur<sup>[97]</sup> KOtBu als Base getestet werden.



**Schema 32.** Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion in Formaldehyd-Strom.

Durch den Austausch der Base von LDA zu KOtBu, bei sonst gleichen Bedingungen, wurden deutlich unterschiedliche Ergebnisse erzielt (Tabelle 16). Bei der Reaktionstemperatur von  $-78\text{ °C}$  wurde Oxa-Michael-Produkt **121** nicht isoliert, stattdessen Bisaldol-Produkt **130**. Rückschlüsse aus dieser Erkenntnis sind, dass die zweifache Hydroxymethylierung unter Verwendung von KOtBu leichter von statten geht, dieses Produkt bei  $-78\text{ °C}$  jedoch keine Oxa-Michael-Reaktion eingeht.

**Tabelle 16:** Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion mit KOtBu.

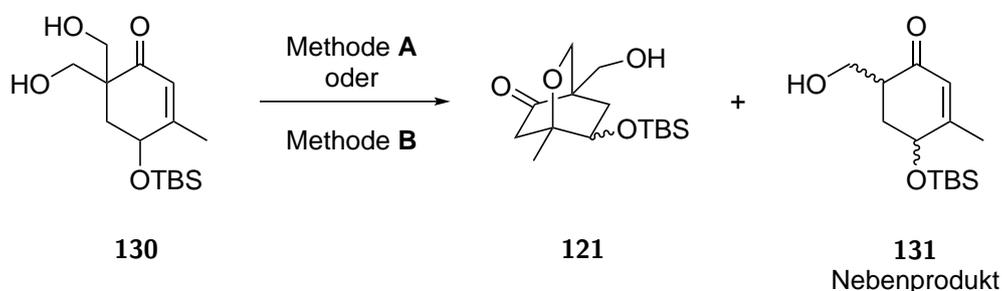


| # | KOtBu (Äq.) | Bt-CH <sub>2</sub> OH (Äq.) | Maßstab / mg | t / h | Ausbeute / % |
|---|-------------|-----------------------------|--------------|-------|--------------|
| 1 | 3.00        | 2.00                        | 500          | 3.5   | 40           |
| 2 | 3.00        | 2.00                        | 800          | 3.5   | 31, brsm 59  |
| 3 | 4.00        | 2.00                        | 800          | 2.0   | 33, brsm 48  |
| 4 | 4.00        | 3.00                        | 500          | 2.5   | 23           |

Im 500 mg-Maßstab wurden 40% des Bisaldol-Produktes **130** isoliert (Eintrag 1). Bei einer Erhöhung des Maßstabes konnten nur noch 31% gewonnen werden, wobei auch Startmaterial **129** reisoliert wurde (59% brsm, Eintrag 2). In den Einträgen 3 und 4 wurden die Äquivalente von KOtBu bzw. KOtBu und Formaldehyd-Quelle erhöht, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Im Vergleich zu den vorherigen Ergebnisse verschlechterte sich die Ausbeute. Ebenfalls führte der Überschuss an Base zu keiner Induktion der Oxa-Michael-Reaktion.

Es sollte nun geprüft werden, ob eine KOtBu-induzierte Oxa-Michael-Reaktion möglich ist und diese zuvor lediglich aufgrund der tiefen Temperatur während der Hydroxymethylierung nicht stattgefunden hat (Tabelle 17). Dazu wurde Bisaldol-Produkt **130** nach zwei Methoden mit KOtBu versetzt. In Methode **A** wurde die Base in einer Portion zum Diol gegeben, in **B** wurde die Base vorgelegt und Substrat **130**, gelöst in THF, zugetropft. In Eintrag 1 wurde das gewünschte Oxa-Michael-Produkt **121** mit einem Äquivalent KOtBu nach 10 min in 11% Ausbeute nach Methode **A** erhalten. Zusätzlich wurden Startmaterial **130** und das Retro-Aldol-Produkt **131** isoliert. Nachfolgend wurde nach Methode **B** vorgegangen und die Zugabetemperatur auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  reduziert (Eintrag 2). Dies hatte zur Folge, dass weniger Produkt **121** und mehr Edukt **130** erhalten wurden. Weiterhin hatte sich der prozentuale Anteil der Retro-Aldol-Reaktion nicht verändert. Auf diese unerwünschte Nebenreaktion hatte die Erhöhung der KOtBu-Äquivalente auf 2.0 einen positiven Einfluss, weil nur noch

**Tabelle 17:** Oxa-Michael-Reaktion an Bisaldol Produkt **130** mit KOtBu.

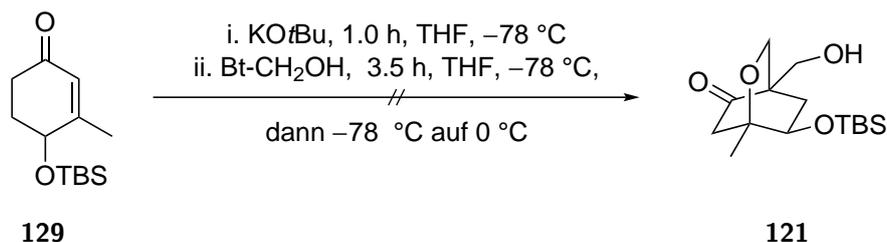


| # | Methode  | KOtBu (Äq.) | $T / ^{\circ}\text{C}$ | $t / \text{min}$ | <b>130</b> / % | <b>121</b> / % | <b>131</b> / % |
|---|----------|-------------|------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | <b>A</b> | 1.0         | 0                      | 15               | 7              | 11             | 3              |
| 2 | <b>B</b> | 1.0         | $-20$ auf 0            | 15               | 22             | 8              | 3              |
| 3 | <b>B</b> | 2.0         | 0                      | 10               | 41             | 13             | 1              |
| 4 | <b>B</b> | 2.5         | 0                      | 35               | Zersetzung     |                |                |
| 5 | <b>A</b> | 2.7         | 0                      | 35               | 41             | 23             | 0              |

Methode **A**: Bisaldol **130**, dann KOtBu, THF; Methode **B**: KOtBu, dann Bisaldol **130** gelöst in THF, THF.

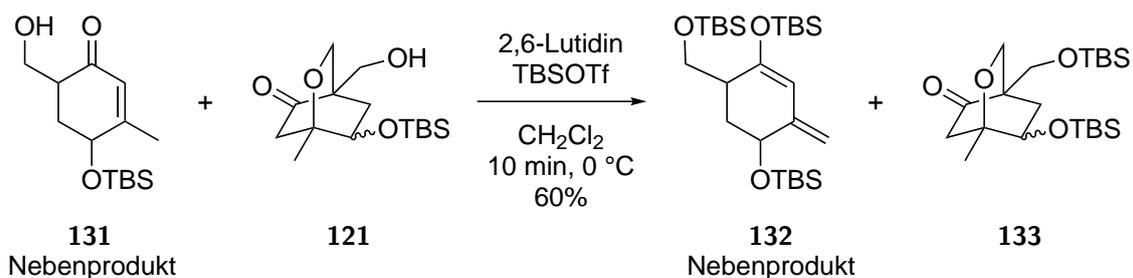
1% des Nebenproduktes **131** isoliert wurde (Eintrag 3). Aus diesem Grund wurden in den Einträgen 4 und 5 die beiden Methoden bei sonst gleichen Parametern verglichen. Es stellte sich heraus, dass die Basen-Zugabe zum Substrat in einer Portion die erfolgreichere Methode ist (Eintrag 5), weil im umgekehrten Fall die Zersetzung des Startmaterials stattfand (Eintrag 4). Unter Verwendung der optimierten Parameter konnte die Retro-Aldol-Reaktion vermieden und das gewünschte Oxa-Michael-Produkt **121** in 39% Ausbeute bezogen auf das reisolierte Startmaterial erhalten werden.

Die Ergebnisse der vorherigen beiden Abschnitte haben gezeigt, dass  $\text{KO}t\text{Bu}$  als Base sowohl für eine zweifache Hydroxymethylierung als auch für die Induktion der Oxa-Michael-Reaktion geeignet ist. Dementsprechend wurde Keton **129** zunächst mit den etablierten Bedingungen der Hydroxymethylierung umgesetzt und anschließend die Reaktionslösung auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt, um zu prüfen, ob lediglich die Temperatur die gewünschte Oxa-Michael-Reaktion beeinflusst (Schema 33). Infolge der Erwärmung konnte unter diesen Reaktionsbedingungen keine Bildung des Oxa-Michael-Produktes **121** festgestellt werden, sodass andere Faktoren, wie zum Beispiel das abreagierte Benzotriazol-methanol einen Miteinfluss haben könnte.



**Schema 33.** Weitere Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion mit  $\text{KO}t\text{Bu}$ .

In der nächsten Stufe sollte das Oxa-Michael-Produkt **121** für die anschließende Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung als Silylether geschützt werden. Dafür standen zwei unterschiedliche Ansätze zur Verfügung: 1. Das Produktgemisch aus Oxa-Michael-Produkt **121** und Monoaldol-Produkt **131** aus der Sequenz mit LDA und 2. das reine Oxa-Michael-Produkt **121** aus dem zweistufigen Prozess mit  $\text{KO}t\text{Bu}$ . Das Produktgemisch konnte dahingehend getrennt werden, als das mit Lutidin und  $\text{TBSOTf}$  Monoaldol-Produkt **131** in den TBS-Enolether **132** überführt werden konnte, der sich leicht vom gewünschten Produkt **133** abtrennen ließ (Schema 34). Mithilfe der Reaktionsbedingungen konnten somit beide Ansätze erfolgreich zum Ringerweiterungs-Vorläufer **133** umgesetzt werden.

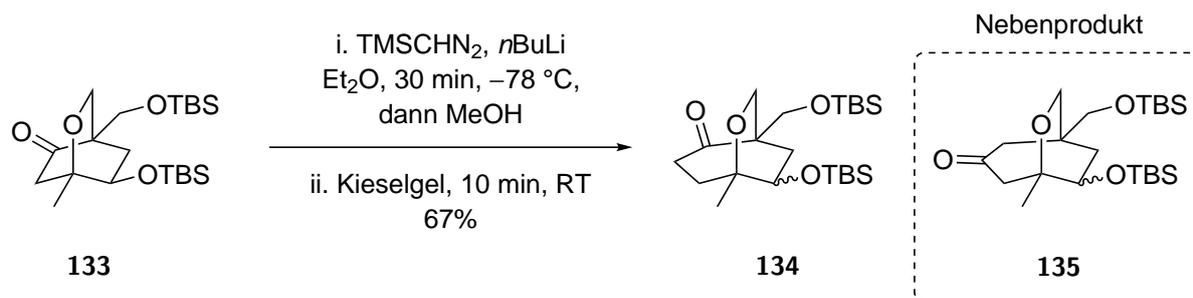


**Schema 34.** TBS-Schützung des Gemisches aus **121** und **131**.

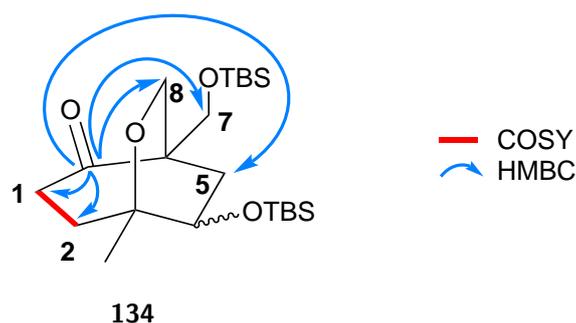
Der Schlüsselschritt zur Fertigstellung des zentralen, überbrückten Siebenringes bildet die Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung.<sup>[30]</sup> Die gewünschte Wanderung des weniger substituierten Restes zu Regioisomer **134** findet Unterstützung durch gleiche Beobachtungen in der Literatur.<sup>[32]</sup>

Die Tiffeneau-Demjanow-Reaktion wurde nach der Addition von lithiiertem TMS-Diazomethan durch Zugabe von Kieselgel induziert (Schema 35). Als einziges Regioisomer wurde Keton **134** in 67% Ausbeute als gewünschtes Produkt erhalten. Die Strukturaufklärung erfolgte über die Korrelationen aus COSY- und HMBC-Spektren (Abbildung 14). Eine wichtige H-H-Korrelation tritt zwischen den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Protonen (an C-1 und C-2) des Ketons auf, die in dem falschen Regioisomer **135** als  $^4J$ -Kopplung nicht sichtbar sein sollte. Weiterhin sind charakteristische C-H-Kopplungen von der Ketofunktion aus zu den Protonen an C-1, C-2, C-5, C-7 und C-8 sichtbar. Die relative Stereochemie zwischen Etherbrücke und TBS-Ether konnte nicht aufgeklärt werden, da die NOE-Spektren kein eindeutig Ergebnis lieferten. Dabei ist anzumerken, dass die erhaltene relative Stereochemie des Testsystems nur schwer auf das tatsächliche System anzuwenden ist, weil der Unterschied zwischen TBS-Ether und Pyron-Substituent zu groß ist.

Die Resultate aus der Bachelorarbeit von Joachim Werner und die weiterführenden Ergebnisse aus dieser Arbeit haben gezeigt, dass sowohl Siebenring als auch Etherbrücke erfolgreich in Testsubstrat **134** installiert werden können. Aufgrund der Tatsache, dass die Installation des Pyron-Substituenten an Verbindung **134** nahezu unmöglich ist, wurde entschieden das Wissen aus den bisherigen Arbeiten mitzunehmen und den Pyron-Rest bereits vor der Ringerweiterung zu installieren. In vier Stufen sollte ein Allylacetat synthetisiert werden, das als Vorläufer für eine sigmatrope Umlagerung zur C-C-Knüpfung des Pyron-Substituenten dienen sollte. Außerdem sollte das Allylacetat als Substrat für Tsuji-Trost Reaktionen verwendet werden, um



**Schema 35.** Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung an Keton **133**.

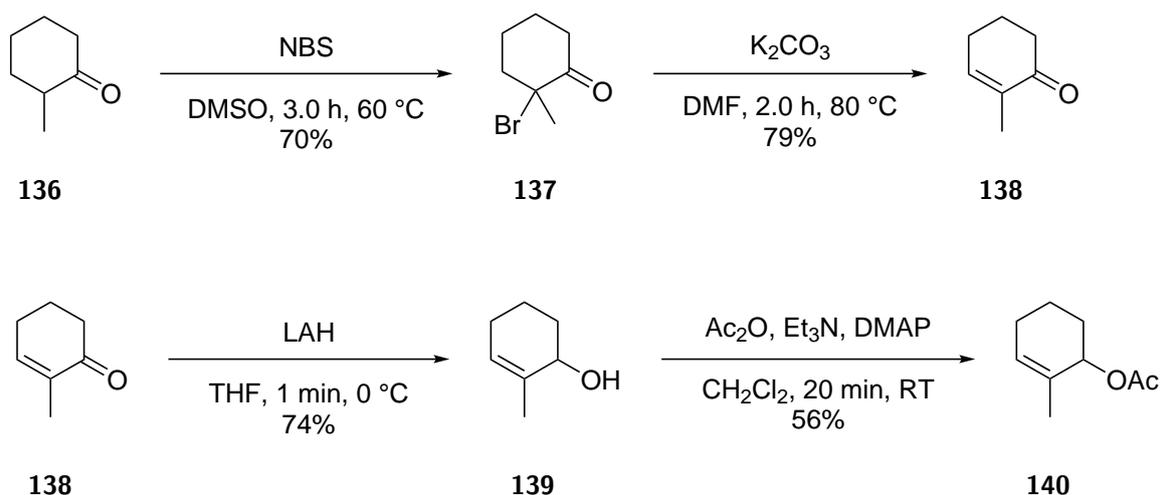


**Abbildung 14.** Strukturaufklärung von Siebenring **134** mittels COSY und HMBC.

einen Pyron-Vorläufer anzubringen, der schließlich am Substrat zum Pyron zyklisiert werden sollte.

Die Synthese begann mit der  $\alpha$ -Bromierung von Keton **136**, sodass Bromid **137** in 70% Ausbeute erhalten wurde (Schema 36). Anschließende Eliminierung zu Enon **138** verlief in 79% Ausbeute unter Verwendung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base. Nach LAH Reduktion wurde der bereits angesprochene Allylalkohol **139** in 74% isoliert. Weiterhin wurde der Alkohol mit Ac<sub>2</sub>O in 56% Ausbeute acyliert und damit der Vorläufer für zwei weitere Routen erhalten.

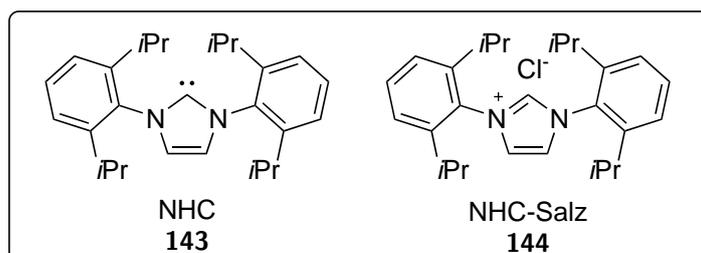
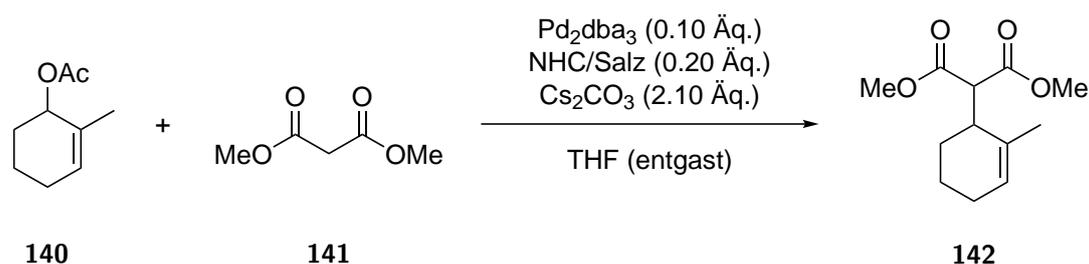
Zunächst sollte die synthetisch anspruchsvolle C-C-Bindung in einer Tsuji-Trost Reaktion<sup>[99,100]</sup> geknüpft werden (Tabelle 18). Aus den Vorarbeiten der Masterarbeit<sup>[9]</sup> war bereits ersichtlich, dass die Kombination aus Allylacetat, Nukleophil und Katalysatorsystem schwierig sein kann, da die Reaktion in den Vorarbeiten an nur wenigen ähnlichen Substraten in Tsuji-Trost-Reaktionen erfolgreich verlaufen ist. Aus diesem Grund wurde zunächst Dimethylmalonat (**141**) als einfaches Nukleophil verwendet.<sup>[101]</sup> In Bezug auf den Katalysator gibt es in der Literatur missverständliche Informationen, denn in einer Methode wird beschrieben, dass der aktive



**Schema 36.** Darstellung von Allylacetat **140** ausgehend von Keton **136**.

Katalysator durch das Salz des *N*-heterozyklischen Carbens **144**, *n*Buli und Palladium(II) *in situ* hergestellt wird. Das reine, kommerziell ebenfalls erhältliche Carben **143** wird dagegen nicht erwähnt. In einer weiteren Methode soll die Reaktion jedoch auch mit dem Palladium(0), dem Salz **144** und lediglich  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  als Base erfolgreich ablaufen, sodass in den durchgeführten Arbeiten parallel beide Liganden verwendet wurden (Tabelle 18). Als Temperatur wurde zunächst  $50^\circ\text{C}$  gewählt, woraufhin bei beiden Liganden kein Umsatz zu erkennen war (Einträge 1-2). Eine Erhöhung der Temperatur bewirkte die Zersetzung des Materials und es schied sich ein schwarzer, spiegelnder Film von Palladium am Kolbenrand ab (Einträge 3-4). Da zunächst unklar war, ob die Misserfolge auf die Qualität und dem eventuellen Wasseranteil des Carbonats zurückzuführen sind, wurden die beiden Versuche mit  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  aus der Glovebox wiederholt, wobei keine Veränderung des Resultates zu erkennen war (Einträge 5-6).

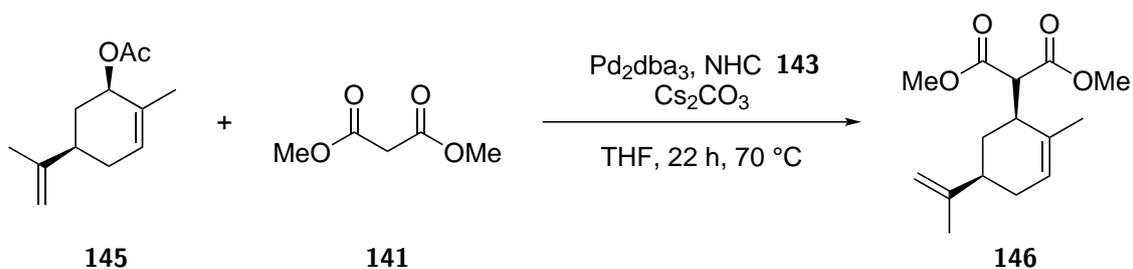
Um die einzelnen Komponenten auf ihre Reaktivität zu prüfen, sollte eine literaturbekannte Reaktion von Mori *et al.*<sup>[101]</sup> reproduziert werden, in der das Allylacetat des Carvons **145** mit dem besagten Malonat **141** und  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  verwendet wurde (Schema 37). Als Ligand wurde in zwei Ansätzen beide Möglichkeiten, *N*-heterocyclisches Carben **143** und NHC-Salz **144**, benutzt. Erstaunlicherweise kam es lediglich unter Verwendung des reinen Carbens **143** zur Produktbildung, das Salz **144** lieferte keinen Umsatz. Damit gibt es zwar Restzweifel, ob die publizierte Methode mit Ligand **144** zu einer erfolgreichen Tsuji-Trost Reaktion führt, jedoch zeigte Ligand **143**, dass es grundsätzlich möglich ist. Damit liegt der Verdacht nahe, dass

**Tabelle 18:** Tsuji-Trost Reaktion an Allylacetat **140**.

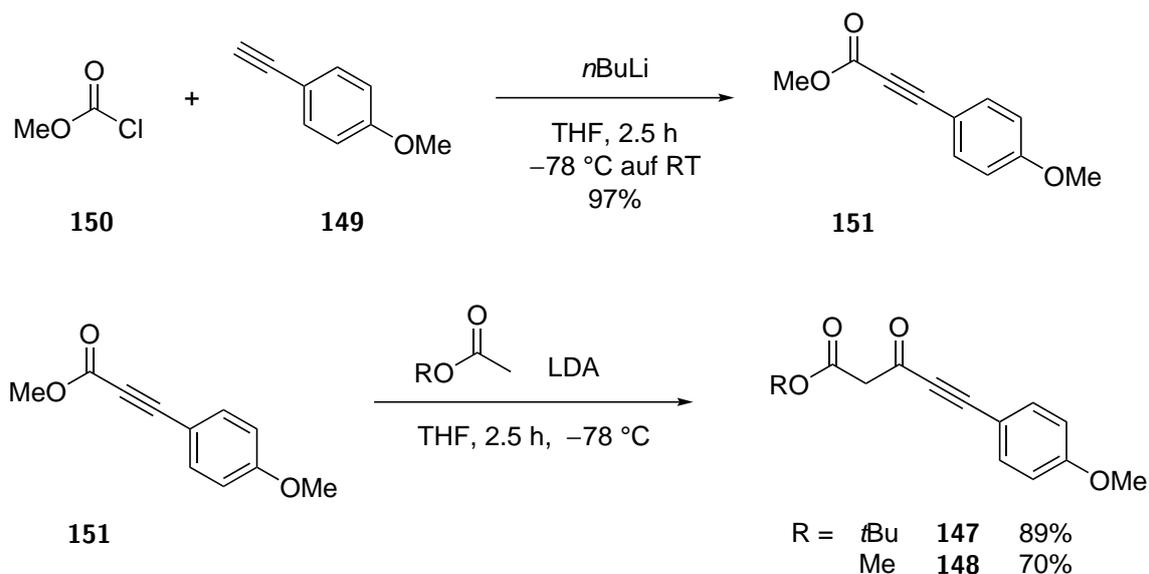
| # | Ligand     | $T / ^\circ\text{C}$ | $t / \text{h}$ | Anmerkung                             | Ergebnis    |
|---|------------|----------------------|----------------|---------------------------------------|-------------|
| 1 | <b>144</b> | 50                   | 18             | -                                     | kein Umsatz |
| 2 | <b>143</b> | 50                   | 18             | -                                     | kein Umsatz |
| 3 | <b>144</b> | 80                   | 22             | -                                     | Zersetzung  |
| 4 | <b>143</b> | 80                   | 22             | -                                     | Zersetzung  |
| 5 | <b>144</b> | 80                   | 22             | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ aus Glovebox | Zersetzung  |
| 6 | <b>143</b> | 80                   | 22             | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ aus Glovebox | Zersetzung  |

das verwendete Katalysatorsystem entweder an Allylacetat **140** keinen  $\pi$ -Allylkomplex bildet, oder wenn dieser gebildet wird, der nukleophile Angriff des Malonats **141** nicht abläuft.

Da in der Tsuji-Trost Reaktion Malonat **141** lediglich als Testsubstrat fungieren sollte, wurden parallel zu den bereits vorgestellten Ergebnissen auch die beiden tatsächlichen Substrate **147** und **148** hergestellt (Schema 38). Hierfür wurde zunächst das terminale Alkin **149** deprotoniert und mit Chloroformiat **150** versetzt.<sup>[102]</sup> Der gebildete Ester **151** wurde in einer Claisen-Kondensation mit dem Anion des Essigsäuremethyl- bzw. *t*Bu-Ester zusammen gegeben und die beiden  $\beta$ -Ketoester **147** und **148** in guten Ausbeuten erhalten. Die im vorherigen Absatz gezeigte Tsuji-Trost Reaktion wurde in zwei Ansätzen bei sonst gleichen Bedingungen mit dem erfolgreichen Liganden **143** und den beiden erhaltenen Nukleophilen getestet, wobei keine Produktbildung festgestellt werden konnte.



**Schema 37.** Reproduzierte Tsuji-Trost-Reaktion an Carvon-Derivat **145** mit NHC **143**.

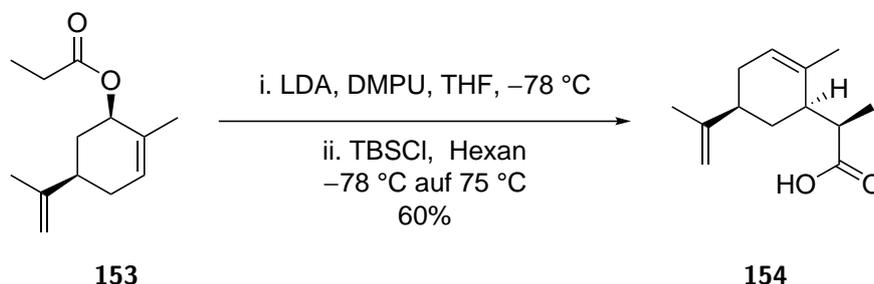


**Schema 38.** Darstellung der beiden  $\beta$ -Ketoester **147** und **148**.

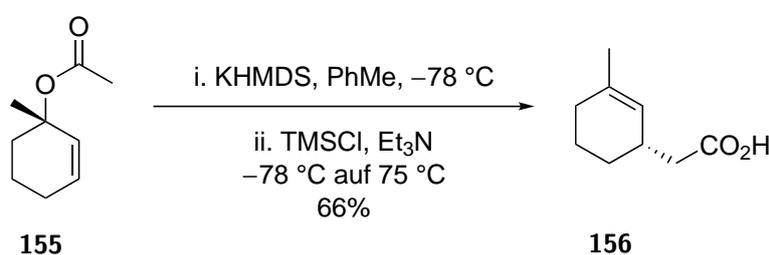
Eine weitere Alternative zur Bildung der C-C-Pyron-Grundgerüst Bindung ist die sigmatrope Umlagerung (Schema 39). Inspiriert von den in der Literatur publizierten Reaktionen von Ireland<sup>[103]</sup> und von Zezschwitz<sup>[104]</sup> sollte Allylacetat **140** unter Bildung des Silylenolethers zur Säure **152** reagieren. Ein wichtiger Vorteil dieser Reaktion ist die substratkontrollierte, diastereoselektive Einstellung des Stereozentrums. An diesem Punkt soll nach erfolgreicher racemischer Produktbildung eine chirale Verbindung eingesetzt werden, sodass das Zentrum am Pyron-Substituenten kontrolliert werden kann. In einer Testreihe wurde Allylacetat **140** jeweils nach den beiden Protokollen von Ireland und von Zezschwitz deprotoniert und mit dem jeweiligen Silylchlorid abgefangen. Dabei stellte sich heraus, dass die sigmatrope Umlagerung mit TBSCl erfolgreich verlaufen war (30% Ausbeute). Zusätzlich wurde im Folgenden LiHMDS

als Base getestet, woraufhin die Ausbeute auf 49% gestiegen ist. Somit konnte die [3,3]-sigmatrope Umlagerung als Teilerfolg betrachtet werden.

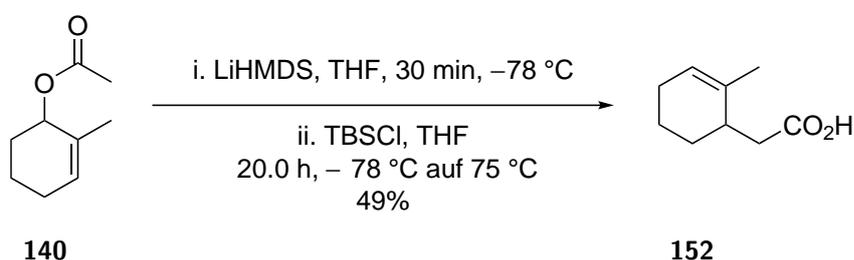
A) Ireland 1991



B) von Zezschwitz 2013



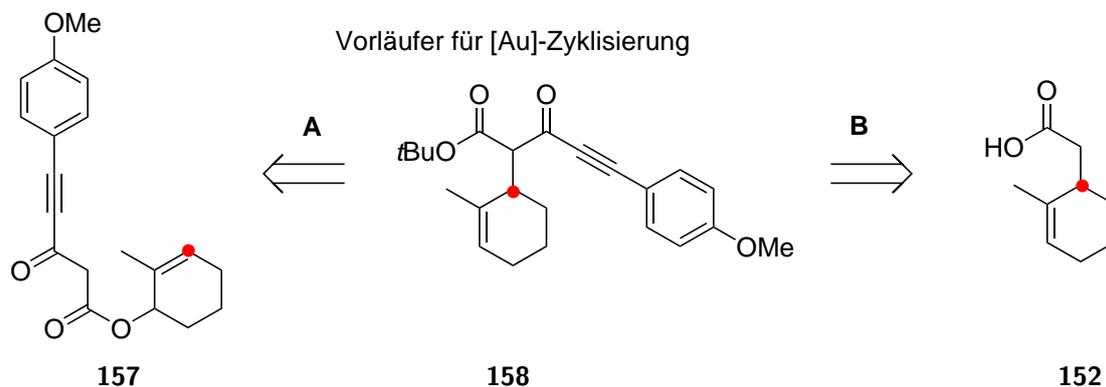
C) Eigene Arbeiten



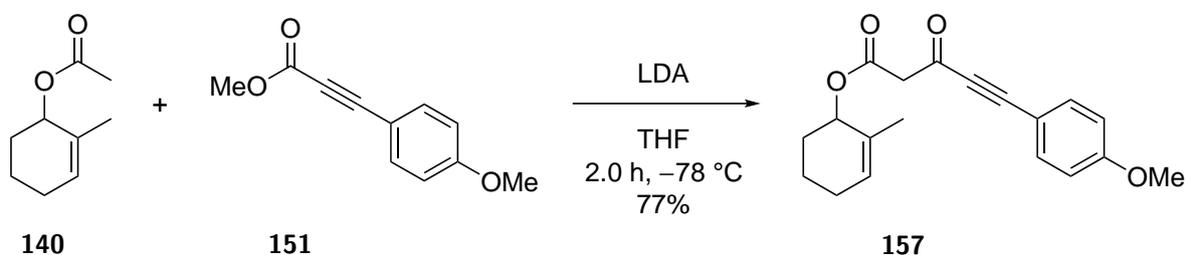
**Schema 39.** Literaturreaktionen im Vergleich zur eigenen sigmatropen Umlagerung von Allylacetat **140**.

Ziel war es zunächst  $\beta$ -Ketoester **94** am Sechsring zu installieren, der unter Gold-Katalyse zum Pyron zyklisiert (Schema 40).<sup>[105]</sup> Um dies zu erreichen gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder ausgehend von Allylacetat **140** den Ketoester am Sechsring aufzubauen und anschließend die [3,3]-sigmatrope Umlagerung durchzuführen (Möglichkeit **A**) oder ausgehend von der erhaltenen Säure **152** den Ketoester nach der [3,3]-Umlagerung aufzubauen (Möglichkeit **B**). Aufgrund der geringeren Stufenanzahl wurde die erste Option vorgezogen. Ein Vorteil dieser Route war die Verfügbarkeit beider Edukte, denn es konnten Allylacetat **140** und

Ester **151** verwendet werden (Schema 41). In einer Claisen Reaktion wurde in 77% Ausbeute Ketoester **157** erhalten.



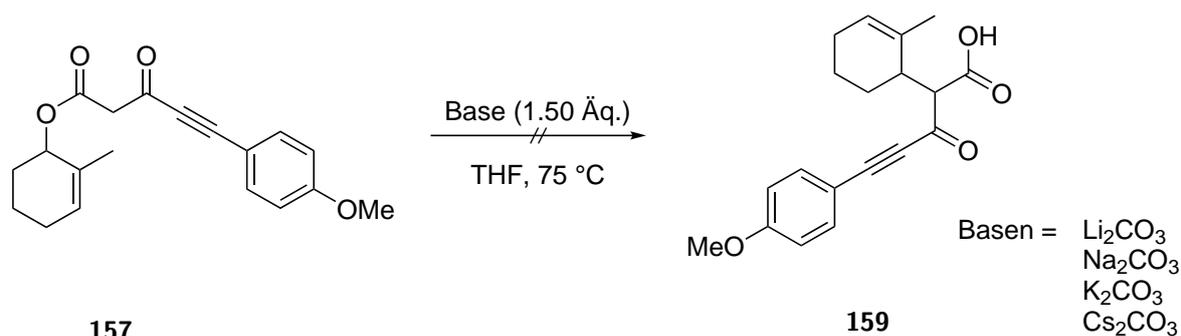
**Schema 40.** Überblick über Möglichkeiten **A** und **B** zu Gold-Zyklisierungsvorläufer **158**.



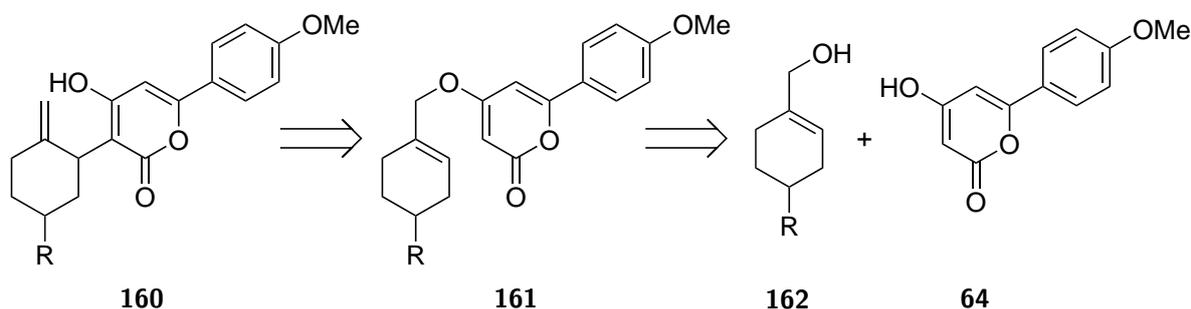
**Schema 41.** Claisen Reaktion von Allylacetat **140** und Ester **151**.

Verbindung **157** sollte in einer sigmatropen Umlagerung die anspruchsvolle C-C-Bindung knüpfen, um anschließend die Säure in einen *tert*-Butylester zu überführen, der in der angesprochenen Gold-Zyklisierung den vollständigen Pyron-Substituenten ergeben würde (Schema 42). Dadurch, dass die Acidität des  $\beta$ -Ketoesters **157** gegenüber dem zuvor eingesetzten Allylacetat **140** deutlich höher ist, wurde die Umlagerung in einem ersten Versuch nur in THF bei 75 °C getestet, wobei kein Umsatz festgestellt werden konnte. Weiterhin wurden die Carbonate der 1. Hauptgruppe mit Li, Na, K und Cs als Gegenion der Base verwendet. Hierbei war es zu einer Nebenreaktion gekommen, sodass  $\beta$ -Ketosäure **159** nicht beobachtet werden konnte.

Aufgrund der Tatsache, dass der Pyron-Substituent nicht am Substrat gebildet werden konnte, wurde die Reihenfolge verändert, sodass der vollständige Pyron-Substituent zunächst durch eine Mitsunobu-Reaktion an den Sechsring geknüpft und anschließend in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung die C-C-Bindung entstehen sollte (Schema 43).



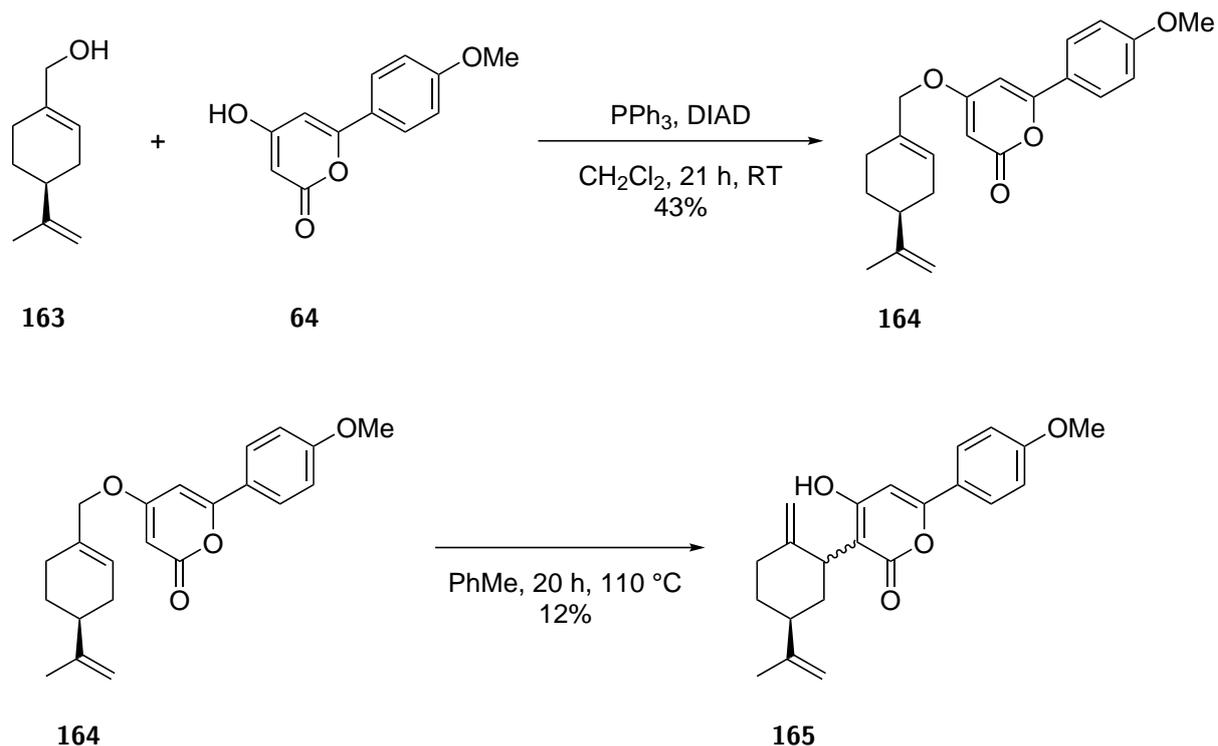
**Schema 42.** Sigmatrope Umlagerung an Ketoester **157**.



**Schema 43.** Überblick über C-C-Knüpfung des Pyrons **64** an Substrat **162**.

Um eine schnelle Auskunft über diese Idee zu erhalten, wurde der kommerziell erhältliche Perillaalkohol (**163**) als Testsubstrat verwendet, der dem Strukturmotiv von **162** entspricht (Schema 44). Die vinyloge Veresterung zwischen Pyron **64** und Perillaalkohol (**163**) wurde unter Mitsunobu<sup>[106]</sup>-Bedingungen in 43% Ausbeute erfolgreich zu Produkt **164** durchgeführt.<sup>[107]</sup> Die nachfolgende sigmatrope Umlagerung wurde thermisch in THF, PhMe und Xylol bei 75, 110 und 140 °C getestet, wobei nur in PhMe Produktbildung zu beobachten war.

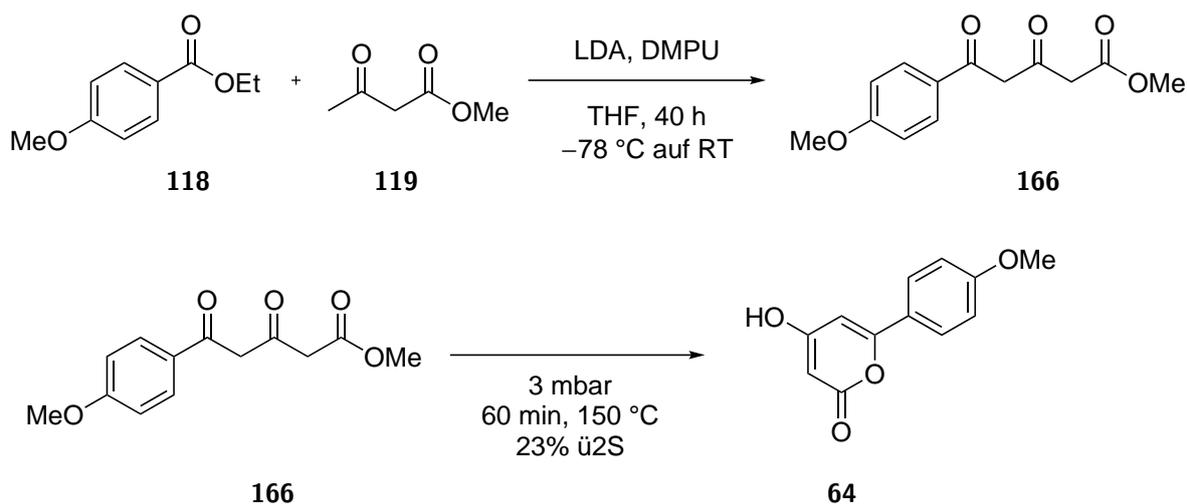
Das für die Mitsunobu-Reaktion notwendige Pyron **64** wurde in einer literaturbekannten zweistufigen Sequenz von Hsung *et al.*<sup>[108]</sup> dargestellt (Schema 45). Hierfür wurde Ketoester **119** zweifach mit LDA deprotoniert und anschließend mit Aromat **118** in einer Claisen Reaktion umgesetzt. Die Verwendung von DMPU oder TMEDA lieferten dabei vergleichbare Ergebnisse. Verbindung **166** wurde ohne Lösungsmittel an der Vakuumpumpe bei 3 mbar für 60 min auf 150 °C erhitzt. Pyron **64** wurde aus dem schlecht handelbaren Rohmaterial in 23% Ausbeute über zwei Stufen gewonnen. Auffällig war dabei die schlechte Löslichkeit in den gängigen Lösungsmitteln, die später erneut thematisiert wird.



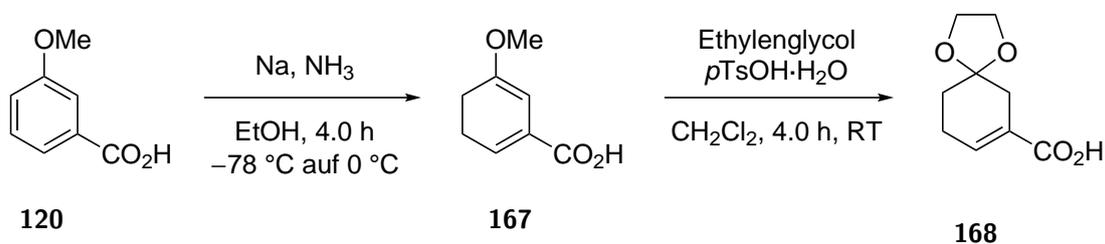
**Schema 44.** Mitsunobu-Reaktion an Testsubstrat **163** und sigmatrope Umlagerung zu **165**.

Nach erfolgreicher C-C-Knüpfung des Pyrons an den Sechsring sollte die Synthese des notwendigen Allylalkohols durchgeführt werden, der zuvor vom Perillaalkohol (**163**) als Testsubstrat ersetzt worden war (Schema 46). Dafür wurde der Aromat **120** in einer Birch-Reduktion von zum Methylether **167**, bei dem sich herausstellte, dass die Verbindung sehr hygroskopisch ist und bereits nach wenigen Stunden an Luft zum korrespondierenden Keton hydrolysiert. Für den Fortlauf dieser Synthese brachte die Erkenntnis jedoch keinen Nachteil, da sowohl das Keton als auch Methylether **167** mit Ethylenglycol in Acetal **168** überführt werden konnte.

Während der ersten Testreaktionen im kleinen Maßstab erfolgte die Reduktion von Säure **168** mit LAH, wobei Allylalkohol **117** als einziges Produkt in sehr guten Ausbeuten erhalten wurde (Tabelle 19). Im Verlauf der Arbeiten wurde in einem größeren Maßstab jedoch festgestellt, dass neben der 1,2-Reduktion auch in Teilen die Doppelbindung zum Nebenprodukt **169** reduziert wurde (Eintrag 1). Aus diesem Grund wurden Alternativen getestet, die über das Anhydrid oder den Ester der jeweiligen Säure reduziert wurden. Die Verwendung von Boran als Reduktionsmittel führte zu wenig Bildung des gewünschten Produktes **117** und vergleichsweise



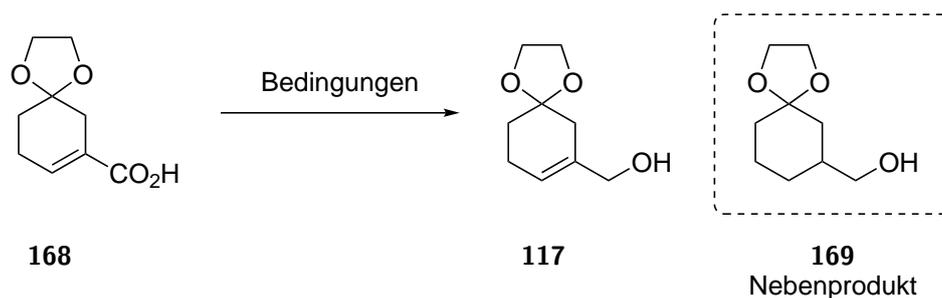
**Schema 45.** Darstellung von Pyron **64** ausgehend von Aromat **118** und Ketoester **119**.



**Schema 46.** Darstellung von Säure **168** ausgehend von Aromat **120**.

hohem Anteil an 1,4-reduziertem Nebenprodukt **169** (Eintrag 2). Bei Bildung des Anhydrids mittels Chloroformiat und anschließender  $\text{NaBH}_4$  Reduktion wurden 66% des Allylalkohols **117** und weiterhin ein geringer Anteil des 1,4-reduzierten Nebenproduktes isoliert (Eintrag 3). Aus diesem Grund wurde das Reduktionsmittel DIBAL verwendet, woraufhin sich abzeichnete, dass die Reduktion des *in situ* gebildeten Methylesters kein 1,4-reduziertes Nebenprodukt hervorruft (Einträge 4-6). Damit stand lediglich die Wahl der Veresterungsmethode aus. Sowohl die Methylierung mit  $\text{MeI}$ , als auch die Bildung über das Säurechlorid mit  $\text{SOCl}_2$  und  $\text{MeOH}$  lieferte Allylalkohol **117** in guten Ausbeuten (Einträge 4-5). Als bestes Methylierungsreagenz stellte sich TMS-Diazomethan heraus, sodass **117** in 84% Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 6).

Nach erfolgreicher Optimierung der 1,2-Reduktion zu Allylalkohol **117** sollte dieser mit Pyron **64** zur Reaktion gebracht werden. Während der zuvor getätigten Arbeiten am Peril-

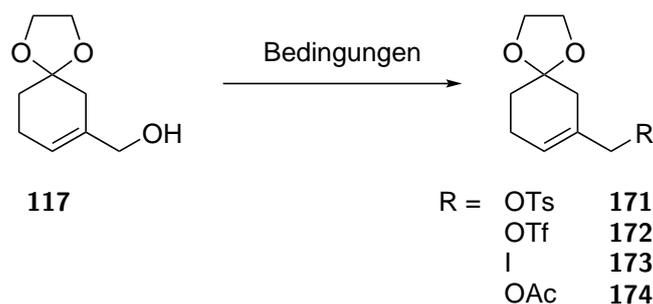
**Tabelle 19:** Reduktion von Säure **168** zu Allylkohol **117**.

| # | Bedingungen (Äq.)  | <b>117</b> / % | <b>169</b> / % |
|---|--|----------------|----------------|
| 1 | LAH (0.80), THF, 2.0 h, 0 °C   | 68             | 22             |
| 2 | BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (1.50), 3.5 h, 0 °C  | 21             | 10             |
| 3 | i. ClCO <sub>2</sub> Me (1.20), Et <sub>3</sub> N (1.20), THF, 20 min, 0 °C<br>ii. NaBH <sub>4</sub> (4.00), MeOH, THF, 3.0 h, 0 °C            | 66             | <10            |
| 4 | 1. MeI (2.00), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.50), Aceton, 2.0 h, 60 °C<br>2. DIBAL (3.00), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1.5 h, -78 °C | 48             | 0              |
| 5 | 1. SOCl <sub>2</sub> (1.40), MeOH, 1.0 h, 70 °C<br>2. DIBAL (2.60), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1.5 h, -78 °C                            | 61             | 0              |
| 6 | 1. TMSCHN <sub>2</sub> (1.08), PhH:MeOH 7:2, 5 min, RT<br>2. DIBAL (2.20), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 3.0 h, -78 °C                     | 84             | 0              |

Alkohol (**163**) zeigte sich, dass die Mitsunobu-Reaktion zwar zum Produkt **170** führt, die Ausbeuten aber moderat sind, weswegen nach Alternativen gesucht wurde, die nachfolgend vorgestellt werden sollen.

Allylkohol **117** wurde modifiziert, sodass mit Pyron **64** eine klassische S<sub>N</sub>2 und eine Tsuji-Trost Reaktion getestet werden sollte (Tabelle 20). Bei der Tosylierung wurde kein Umsatz zu **171** detektiert (Eintrag 1). Triflat **172** konnte nicht isoliert werden, da sich die Lösung bereits bei Zugabe des Anhydrids schwarz färbte und anschließend nur die Zersetzung des Materials festgestellt werden konnte (Eintrag 2). Die Appel Reaktion führte in 47% Ausbeute zu Iodid **173** (Eintrag 3) und die Acylierung des Alkohols ergab in sehr guter Ausbeute Acetat **174** (Eintrag 4).

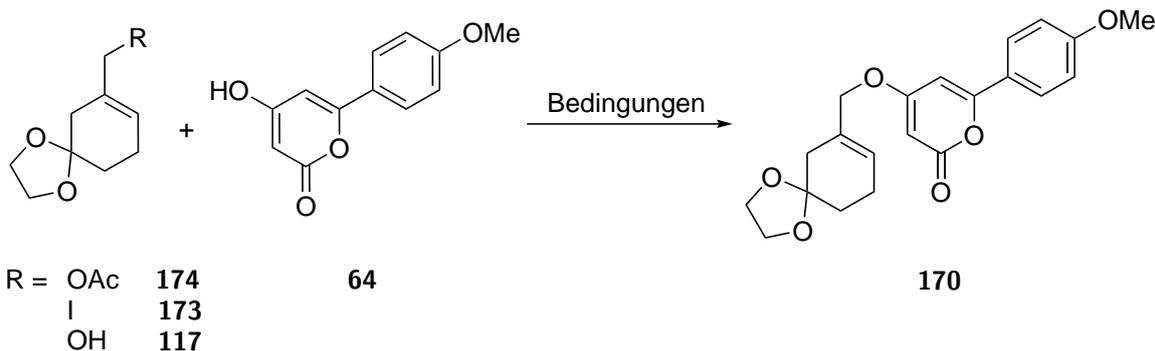
Dementsprechend sollte Allylacetat **174** mit Pyron **64** zu Produkt **170** umgesetzt werden (Tabelle 21, Einträge 1-2). Zunächst wurde die bereits vorgestellte Methode unter Verwendung des NHC **143** verwendet, jedoch erneut kein Umsatz festgestellt (Eintrag 1). Zusätzlich

**Tabelle 20:** Modifikation des allylischen Alkohols **117**.

| # | Bedingungen (Äq.)   | Ergebnis         |
|---|---|------------------|
| 1 | TsCl (1.20), Et <sub>3</sub> N (1.20), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 h, 0 °C auf RT                            | kein Umsatz      |
| 2 | Tf <sub>2</sub> O (1.20), Pyridin (1.20), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 3.0 h, 0 °C auf RT                        | Zersetzung       |
| 3 | I <sub>2</sub> (1.20), Imidazol (1.30), PPh <sub>3</sub> (1.30), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 3.5 h, 0 °C auf RT | <b>173</b> : 47% |
| 4 | Ac <sub>2</sub> O (1.50), Et <sub>3</sub> N (2.00), DMAP (0.02), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1.0 h, RT          | <b>174</b> : 87% |

wurde PPh<sub>3</sub> anstelle des NHC **143** als Ligand verwendet und ebenfalls kein Umsatz detektiert (Eintrag 2).<sup>[109]</sup> Durch ausbleibende Produktbildung während der Tsuji-Trost-Reaktionen wurde von weiteren derartigen Versuchen abgesehen. Eine klassische Variante für die gewünschte C-O-Knüpfung ist eine S<sub>N</sub>2-Reaktion (Einträge 3-4). Allyliodid **173** sollte dabei als Abgangsgruppe fungieren und das, durch K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> deprotonierte, Pyron **64** das Nukleophil bilden. Die Reaktion wurde jeweils bei 70 °C sowohl in DMF als auch Aceton durchgeführt. Während in DMF nach 24 h kein Umsatz erkennbar war, wurde in Aceton nach 3 bzw. 5 h bereits eine Zersetzung festgestellt.

Eine weitere Alternative bringt die Verwendung des wasserentziehenden Reagenzes P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, da formal bei der Reaktion ein Molekül Wasser entfernt werden muss (Einträge 5-7). Anders als bei den Einträgen zuvor, wird die entgegengesetzte Reaktivität der beiden Edukte verwendet. Allylacetat **174** fungiert als Nukleophil und Pyron **64** soll durch Transformation als Elektrophil eingesetzt werden. Dies wurde genutzt, um aus der vinylogenen Säure des Pyrons **64** ein vinyloges Säurebromid herzustellen.<sup>[110]</sup> Bei höheren Temperaturen und mit TBAB als Bromid-Quelle verlief die Umsetzung zum intermediären Säurebromid sehr gut (Eintrag 5). Das Zwischenprodukt wurde durch NMR-Spektren bestätigt, da bei der anschließenden Umsetzung mit dem deprotonierten Allylalkohol **117** nach 48 h lediglich das Bromid als Zwischenprodukt isoliert werden konnte. In zwei weiteren Versuchen wurde P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> erst mit Pyron **64** vorgelegt und anschließend Allylalkohol **117** zugegeben (Eintrag 6) und weiterhin die drei Substrate

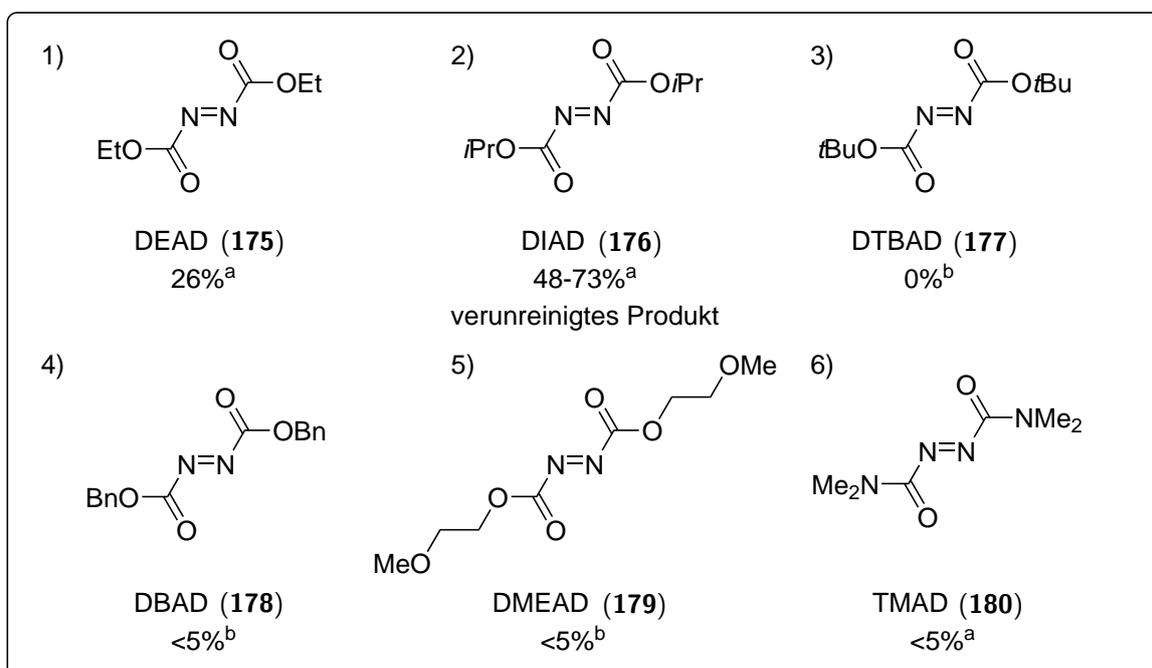
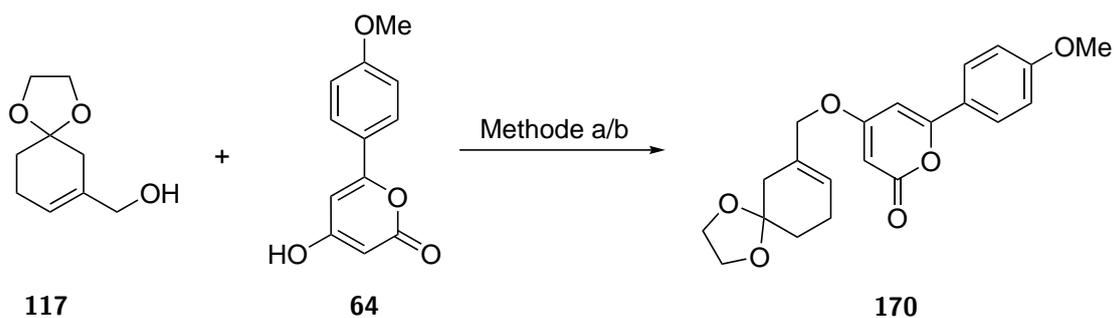
**Tabelle 21:** Versuchte Darstellung von Produkt **170**.

| # | Rest   | Bedingungen (Äq.) | Ergebnis                 |
|---|--|-------------------|--------------------------|
| 1 | R = OAc <b>174</b> (1.00), <b>64</b> (1.00), Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10), NHC <b>143</b> (0.20), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.10), THF, 20 h, RT   |                   | kein Umsatz              |
| 2 | R = OAc <b>174</b> (1.00), <b>64</b> (1.00), Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (0.10), PPh <sub>3</sub> (0.40), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.00), THF, 24 h, RT |                   | kein Umsatz              |
| 3 | R = I <b>173</b> (1.00), <b>64</b> (1.00), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF, 24 h, 70 °C   |                   | kein Umsatz              |
| 4 | R = I <b>173</b> (1.00), <b>64</b> (1.00), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Aceton, 5.0 h, 70 °C   |                   | Zersetzung               |
| 5 | R = OH    1. <b>64</b> (1.00), TBAB (1.16), P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (2.40), PhMe, 1 h, 95 °C<br>2. <b>117</b> (1.20), NaH (1.20), THF, 48 h, RT                |                   | kein Umsatz <sup>a</sup> |
| 6 | R = OH    i. <b>64</b> (1.00), P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (1.20), PhMe, 20 min, 95 °C<br>ii. <b>117</b> (1.20), PhMe, 2.5 h, 95 °C                                |                   | Zersetzung               |
| 7 | R = OH <b>117</b> (1.20), <b>64</b> (1.00), P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (1.20), PhMe, 3.0 h, 95 °C   |                   | Zersetzung               |

<sup>a</sup> Die erfolgreiche Bildung des Bromids als Zwischenprodukt wurde durch NMR-Analyse bestätigt.

zeitgleich zusammen gegeben und auf 95 °C erhitzt (Eintrag 7). In beiden Fällen fand die Zersetzung des Materials statt.

Die Mitsunobu-Reaktion führte beim Testsystem zuverlässig zur Produktbildung, wobei die Ausbeuten moderat waren. Auch im Falle von Allylalkohol **117** konnte **170** zeitnahe charakterisiert werden, jedoch traten andere Probleme auf (Schema 47). Bei der Verwendung der meistgenutzten Azodicarbonsäure, DEAD (**175**),<sup>[111]</sup> wurde das Produkt **170** in 26% isoliert (Reaktion 1). DIAD (**176**) ist aufgrund der ähnlichen Reaktivität eine häufig verwendete Alternative zu DEAD.<sup>[107]</sup> Die Ausbeute stieg dabei sogar auf 48-73%, wobei sich durch die säulenchromatographische Reinigung das abreagierte DIAD nicht vollständig abtrennen ließ (Reaktion 2).



Methode a: Pyron **64** (1.00 Äq.), Allylalkohol **117** (1.30), Azodicarbonsäure (1.30), PPh<sub>3</sub> (1.30), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20-24 h, 0 °C auf RT; Methode b: Pyron **64** (1.00 Äq.), Allylalkohol **117** (1.10), Azodicarbonsäure (1.50), PPh<sub>3</sub> (1.50), THF, 20-24 h, 0 °C auf RT.

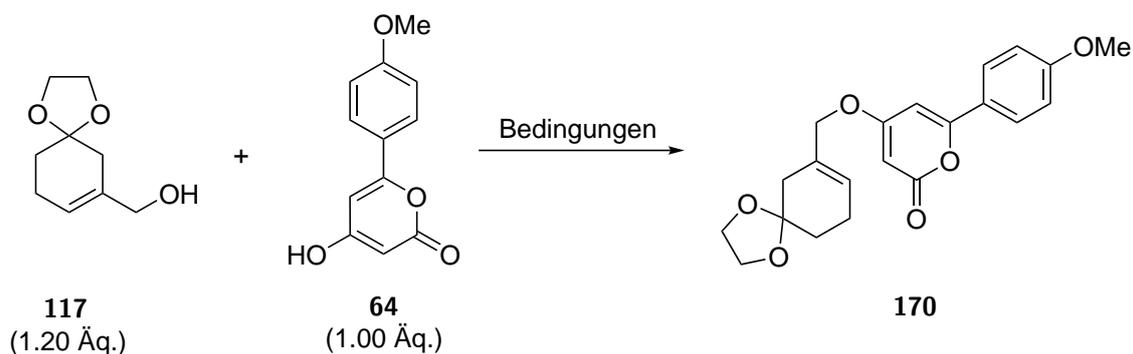
**Schema 47.** Mitsunobu-Reaktion an Allylalkohol **117**.

Es stellte sich zusätzlich heraus, dass diese Verunreinigung zu einer drastischen Verschlechterung der Ausbeute in der Folgestufe führt, sodass nach Alternativen gesucht wurde. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden regelmäßig neue Azodicarbonsäuren entwickelt, die durch Einführung von funktionellen Gruppen neue Eigenschaften aufweisen oder sich die Retentionszeit gegenüber DEAD oder DIAD verändern, wodurch die Reinigung vereinfacht wird.<sup>[112]</sup> Aufgrund dessen wurden die kommerziell erhältlichen Alternativen eingesetzt, die alle mit einer

vergleichbaren Reaktivität beschrieben werden (Reaktionen 3-6). Zusätzliche Eigenschaften weisen DTBAD (**177**)<sup>[113]</sup> und DMEAD (**179**)<sup>[114]</sup> auf, die sich entweder während der sauren Aufarbeitung in gasförmige Nebenprodukte zersetzen oder durch die Methoxygruppe in der wässrigen Phase ausgewaschen werden können (Reaktionen 3 und 5). Bei der Betrachtung der Ergebnisse war nicht die Verunreinigung der Dicarbonsäuren das Problem, sondern die unzureichende Produktbildung, die nicht über 5% hinaus ging.

Da die besten Ergebnisse mit DIAD (**176**) erzielt wurden, sollte an dieser Azodicarbonsäure festgehalten werden und das Problem der Verunreinigung von DIAD-H<sub>2</sub> gelöst werden. Aufgrund der schlechten Atomökonomie der Mitsunobu-Reaktion wurde bereits an einer katalytischen Methode geforscht, die den Einsatz von DIAD minimiert. Außerdem sollte das störende DIAD-H<sub>2</sub> durch Reoxidation oder Derivatisierung im Anschluss an die erfolgreiche Reaktion als Verunreinigungsquelle abgetrennt werden (Tabelle 22). Diese Strategien zielen darauf ab DIAD-H<sub>2</sub> in DIAD oder ein DIAD-H<sub>2</sub>-Derivat zu transformieren, sodass der Retentionsfaktor verändert wird. Die Verwendung der hypervalenten Iodverbindung PIDA ermöglicht einen katalytischen Einsatz unter *in situ* Reoxidation des DIAD-H<sub>2</sub> zu DIAD (Eintrag 1).<sup>[115]</sup> Die Reaktionskontrolle offenbarte, dass die Reoxidation durch PIDA erfolgreich verlaufen war, jedoch Produkt **170** nur in schlechter Ausbeute gebildet wurde. Die Reaktion wurde anschließend unter Standardbedingungen wiederholt und das Rohmaterial aus **170** und DIAD-H<sub>2</sub> mit PIDA versetzt (Eintrag 2). Dabei konnten 30% des gewünschten Produktes **170** isoliert werden, die weiterhin mit DIAD-H<sub>2</sub> verunreinigt waren. Anschließend wurde eine weitere Methode getestet, bei der die Reoxidation unter sehr milden, katalytischen Bedingungen stattfindet (Eintrag 3).<sup>[116]</sup> In der Literatur wird DEAD dabei in keiner Mitsunobu-Reaktion, sondern zur Oxidation von Tetrahydrochinolin, verwendet, sodass lediglich der Reoxidationsschritt von DEAD-H<sub>2</sub> zu DEAD adaptiert wurde. Nach erfolgreicher Mitsunobu-Reaktion ohne Modifikationen wurden CuI, DMAP und Sauerstoff in die Reaktionslösung gegeben (Eintrag 3). Eine Reoxidation wurde nicht beobachtet, sodass **170** weiterhin mit DIAD-H<sub>2</sub> verunreinigt war. Die gleiche Strategie wurde in Eintrag 4 verfolgt, wobei NBS und Pyridin als Oxidationssystem genutzt wurden (Eintrag 4).<sup>[117]</sup> Im direkten Vergleich zur Kupfer-Variante wurde eine partielle Reoxidation von DIAD-H<sub>2</sub> zu DIAD festgestellt und das Mitsunobu Produkt **170** konnte in 28% Ausbeute isoliert werden. Die unvollständige Reoxidation hatte zur Folge, dass weiterhin eine Verunreinigung von DIAD-H<sub>2</sub> beobachtet wurde.

Alternativ zur Reoxidation zur Diazoverbindung kann auch ein Stickstoffatom mit einem Elektrophil abgefangen werden. Die Verwendung von *para*-Nitrobenzoesäurechlorid mit Et<sub>3</sub>N

**Tabelle 22:** Reoxidation und Derivatisierung des bei der Mitsunobu-Reaktion entstehenden DIAD-H<sub>2</sub>.

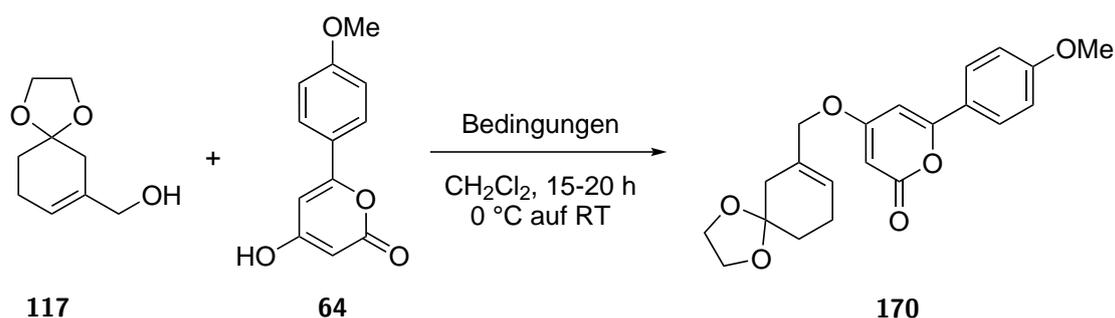
| # | Bedingungen (Äq.)  | Ergebnis         |
|---|--|------------------|
| 1 | DIAD (0.50), PIDA (2.00), PPh <sub>3</sub> (2.00), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4.0 h, RT   | <5%              |
| 2 | 1. DIAD (1.30), PPh <sub>3</sub> (1.30), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4.0 h, RT<br>2. PIDA (0.80), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1 h, RT  | 30% <sup>a</sup> |
| 3 | i. DIAD (1.30), PPh <sub>3</sub> (2.00), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4.0 h, RT<br>ii. CuI (0.10), DMAP (0.20), O <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 2.0 h, RT                                      | 36% <sup>a</sup> |
| 4 | i. DIAD (1.30), PPh <sub>3</sub> (2.00), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4.0 h, RT<br>ii. NBS (1.00), Pyridin (1.00), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 2.0 h, RT  | 28% <sup>a</sup> |
| 5 | i. DIAD (1.30), PPh <sub>3</sub> (1.30), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5.0 h, RT<br>ii. <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -BzCl (1.90), Et <sub>3</sub> N (1.90), DMAP (0.25), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1.0 h, RT | <5%              |

<sup>a</sup> Durch unvollständige Reoxidation ist Produkt **170** durch DIAD-H<sub>2</sub> verunreinigt.

bzw. NaH als Base wurde zunächst ohne Substrate an reinem DEAD-H<sub>2</sub> getestet, wobei bereits nach 1.0 h mit Et<sub>3</sub>N vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Die erfolgreiche Derivatisierung wurde im Anschluss an einer Standard Mitsunobu-Reaktion angewendet. Einerseits erfolgte die Derivatisierung vollständig, andererseits kam es nahezu zur kompletten Zersetzung des gebildeten Produktes **170** (Eintrag 5).

Nachdem alle Lösungsansätze zur Vermeidung der Verunreinigung gescheitert waren, wurden verschiedene Kombinationen gängiger Laufmittel getestet, wobei sich herausstellte, dass der Zusatz von 1% Et<sub>3</sub>N zu einem Gemisch aus PE und EtOAc für einen deutlichen Unterschied der Retentionszeit führt und Produkt **170** von DIAD-H<sub>2</sub> abgetrennt werden konnte.

Nachdem das Produkt **170** ohne weitere Verunreinigungen in der Mitsunobu-Reaktion erhalten werden konnte, sollten die Bedingungen dafür optimiert werden (Tabelle 23). Bei allen

**Tabelle 23:** Optimierung der Mitsunobu-Reaktion zu Produkt **170**.

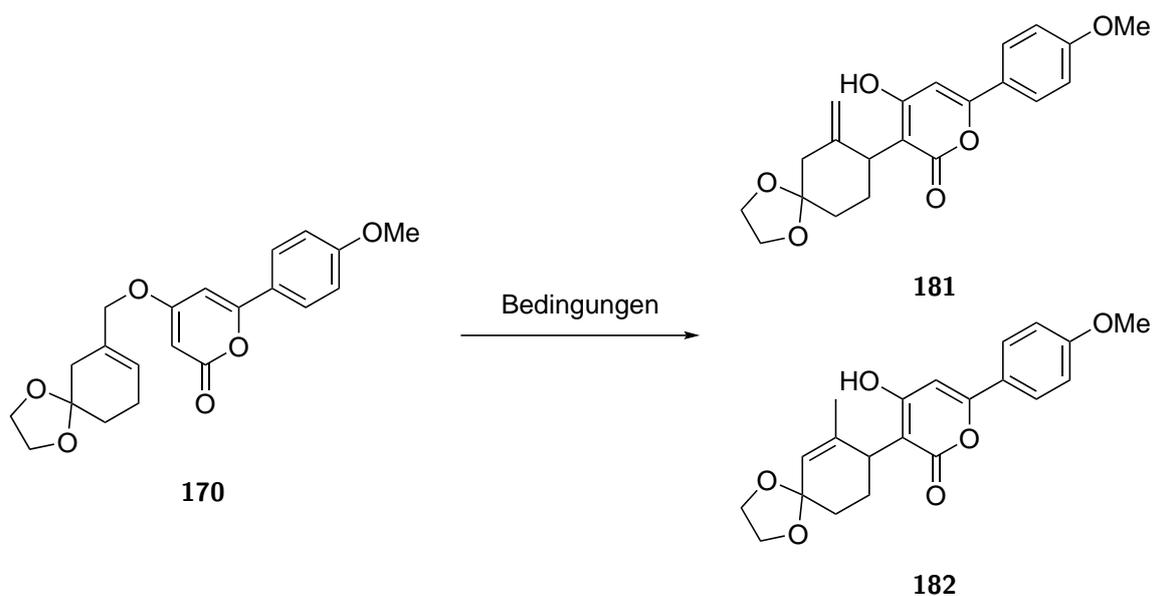
| #  | Maßstab / mg | <b>64</b> (Äq.) | <b>117</b> (Äq.) | DIAD (Äq.) | $\text{PPh}_3$ (Äq.) | <b>170</b> / % |
|----|--------------|-----------------|------------------|------------|----------------------|----------------|
| 1  | 50           | 1.00            | 1.00             | 1.00       | 1.00                 | 45             |
| 2  | 50           | 1.00            | 1.00             | 1.10       | 1.10                 | 46             |
| 3  | 50           | 1.00            | 1.10             | 1.10       | 1.10                 | 52             |
| 4  | 50           | 1.00            | 1.20             | 1.30       | 1.30                 | 62             |
| 5  | 50           | 1.00            | 1.00             | 2.20       | 2.20                 | 42             |
| 6  | 100          | 1.10            | 1.00             | 1.30       | 1.30                 | 40             |
| 7  | 100          | 1.00            | 1.20             | 1.30       | 1.30                 | 53             |
| 8  | 200          | 1.00            | 1.20             | 1.30       | 1.30                 | 73             |
| 9  | 210          | 1.00            | 1.20             | 1.30       | 1.30                 | 55             |
| 10 | 500          | 1.00            | 1.20             | 1.20       | 1.20                 | 48             |
| 11 | 730          | 1.00            | 1.10             | 1.10       | 1.10                 | 39             |
| 12 | 1300         | 1.00            | 1.10             | 1.10       | 1.10                 | 30             |
| 13 | 1300         | 1.00            | 1.20             | 1.30       | 1.30                 | 38             |

Reaktionen wurden Allylalkohol **117**, Pyron **64**, DIAD und  $\text{PPh}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verwendet. Im kleineren Maßstab wurden die Mengen an Überschuss in Bezug auf Pyron **64** verglichen (Einträge 1-5). Dabei zeigten sich keine drastischen Veränderungen im Resultat, wobei die Mitsunobu-Reaktion in Eintrag 4 mit 63% die beste Ausbeute lieferte. Eine zu hohe Menge an DIAD und  $\text{PPh}_3$  ( $>2.00$  Äq.) schien jedoch tendenziell zu einer Verschlechterung des Ergebnisses zu führen (Eintrag 5), sodass im weiteren Verlauf mit weniger als zwei Äquivalenten gearbeitet wurde. Bei der Fragestellung, ob ein Überschuss einer der beiden Reaktanden von Nöten ist, zeigte sich, dass mehr Alkohol **117** zu einer höheren Ausbeute führt (Einträge 6-7). Das beste Ergebnis wurde im 200 mg Maßstab unter Verwendung der Überschussanteile, die auch zuvor gute Resultate bewirkten, mit 73% Ausbeute notiert (Eintrag 8). Ein Ansatz unter nahezu gleichen Bedingungen erbrachte jedoch 20% weniger von Produkt **170** (Eintrag 9). Die Schwankungen der Ausbeute bestätigten sich im größeren Maßstab, bei dem zum Teil der

Überschuss wieder reduziert wurde, wobei dies nicht ausschlaggebend gewesen sein konnte, da auch die etablierte Bedingung aus Eintrag 8 nicht über 40% Ausbeute hinausgekommen ist (Einträge 10-13). Die Tatsache, dass die Ausbeute bei Ansätzen von 500 mg oder größer unter 50% gesunken ist, lässt auf einen zusätzlichen Faktor schließen, der erst bei größerem Mengen zum Vorschein kommt. Da die Reaktion erst durch Zugabe von DIAD einsetzt, das als letztes zugegeben wird, fiel der Verdacht auf die Zugabezeit der Flüssigkeit. Kleinere Mengen wurden mit einer Spritze innerhalb von wenigen Minuten zugetropft, während bei den beiden größten Ansätzen eine Spritzenpumpe mit einer Zugabezeit von 15 min gewählt wurde. Um auszuschließen, dass die Konzentration an DIAD zu hoch ist und dadurch zu einer Verschlechterung der Ausbeute führt, wurde in einem 1.1 g Ansatz DIAD innerhalb von 4 h bei 0 °C zugetropft. Nach weiteren 15 h bei Raumtemperatur konnten lediglich 22% Produkt isoliert werden, sodass eine zu hohe Konzentration kein Kriterium sein konnte. Da trotz der sinkenden Ausbeuten jeweils noch ausreichend Material isoliert wurde, fanden keine weiteren Optimierungen an der Mitsunobu-Reaktion statt.

Die nachfolgende sigmatrope Umlagerung sollte unter thermischen Einflüssen getestet werden, da im Falle des Perillaalkohols (**163**) als Testsystem bereits das Umlagerungsprodukt identifiziert wurde. Dadurch, dass die Temperatur einen entscheidenden Faktor spielen würde, wurde die Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt (Tabelle 24). Insgesamt wurden während der Arbeiten drei Verbindungen isoliert. Produkt **181** bildet das erwartete Ergebnisse der Umlagerungsreaktion, wohingegen bei **182** nach dieser zusätzlich die Isomerisierung der Doppelbindung erfolgt. Beide Produkte sind für den weiteren Syntheseverlauf nützlich, da das Alken in einer der Folgestufen in den Sechsring isomerisiert werden muss.

Für das Temperaturprofil wurde PhMe als Lösungsmittel verwendet, wohingegen lediglich bei 170 °C Mesitylen eingesetzt wurde. Auffällig war, dass der Umsatz bei den Ansätzen bis 120 °C unvollständig war (Einträge 1-4 und 14) und lediglich durch lange Reaktionszeiten bei 100% lag (Einträge 5, 12-13). Bei Temperaturen von 80 und 90 °C wurde ausschließlich Edukt **170** reisoliert (Einträge 1-2). Das erwartete Umlagerungsprodukt **181** wurde bei 110 °C in 57% erhalten und zusätzlich 36% des Startmaterials reisoliert. Um einen höheren Umsatz zu erreichen, wurden weitere Lösungsmittel verwendet. Die polaren Verbindungen MeCN, THF, DMF und DMSO führten zur Zersetzung des Materials (Einträge 9-11 und 17), wohingegen bei keinem Lösungsmittel oder einem Äquivalent Wasser<sup>[118]</sup> nach einer langen Reaktionszeit von 7 d das isomerisierte Produkt **182** in etwa 30% isoliert wurde (Einträge 12-13).

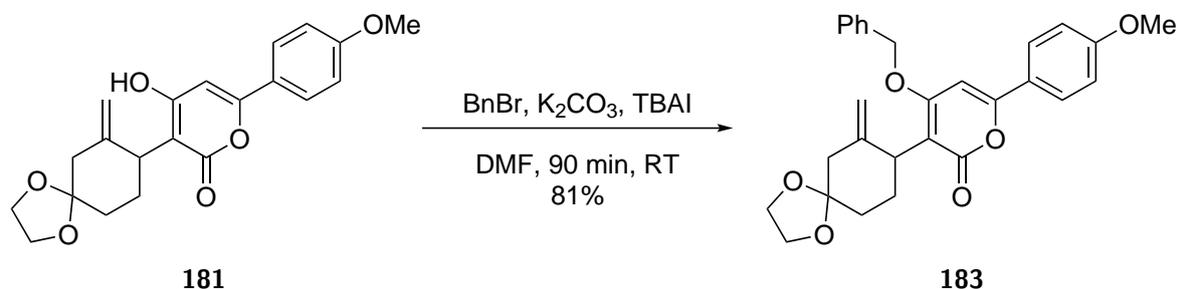
**Tabelle 24:** [3,3]-sigmatrope Umlagerung an Mitsunobu Produkt **170**.

| #  | $T / ^\circ\text{C}$ | Maßstab / mg | LM                          | $t / \text{h}$ | <b>170</b> / % | <b>181</b> / % | <b>182</b> / % |
|----|----------------------|--------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1  | 80                   | 20           | PhMe                        | 96             | 56             | -              | -              |
| 2  | 90                   | 20           | PhMe                        | 144            | 41             | -              | -              |
| 3  | 100                  | 20           | PhMe                        | 24             | 10             | 24             | -              |
| 4  | 110                  | 20           | PhMe                        | 23             | 36             | 57             | -              |
| 5  | 110                  | 20           | PhMe                        | 158            | -              | 20             | 21             |
| 6  | 110                  | 230          | PhMe                        | 25             | - <sup>a</sup> | 50             | -              |
| 7  | 110                  | 475          | PhMe                        | 18             | - <sup>a</sup> | 63             | -              |
| 8  | 110                  | 655          | PhMe                        | 26             | - <sup>a</sup> | 42             | -              |
| 9  | 110                  | 20           | MeCN                        | 20             | Zersetzung     |                |                |
| 10 | 110                  | 20           | THF                         | 20             | Zersetzung     |                |                |
| 11 | 110                  | 20           | DMF                         | 2              | Zersetzung     |                |                |
| 12 | 110                  | 20           | -                           | 158            | -              | -              | 29             |
| 13 | 110                  | 20           | H <sub>2</sub> O (1.00 Äq.) | 158            | -              | -              | 34             |
| 14 | 120                  | 20           | PhMe                        | 26             | 20             | 32             | -              |
| 15 | 150                  | 40           | PhMe                        | 20             | -              | -              | 38             |
| 16 | 150                  | 30           | PhMe                        | 42             | -              | -              | 32             |
| 17 | 150                  | 20           | DMSO                        | 2              | Zersetzung     |                |                |
| 18 | 170                  | 20           | Mesitylen                   | 20             | -              | -              | 32             |

<sup>a</sup> Aufgrund der Umkristallisation von Produkt **181** wurde die Ausbeute von Edukt **170** nicht bestimmt, sondern das Filtrat mehrerer Ansätze gemeinsam in einer weiteren sigmatropen Umlagerung eingesetzt.

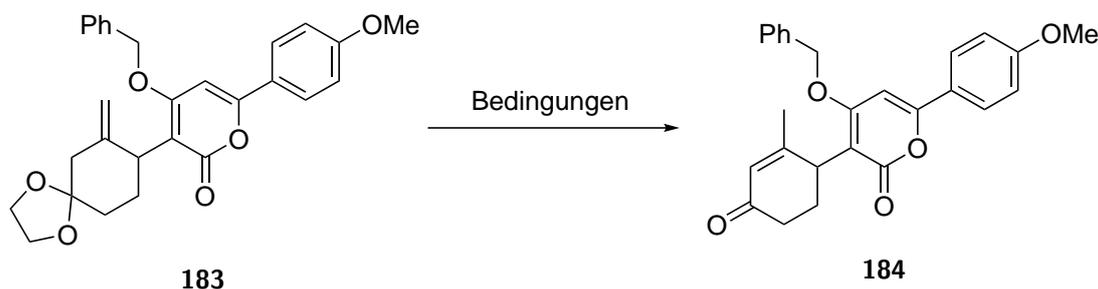
Ähnliche Ergebnisse wurde erhalten, nachdem die Umlagerung bei 150 °C 20 h bzw. 42 h in PhMe und bei 170 °C 20 h in Mesitylen stattgefunden hatte (Einträge 14-15 und 18). Aufgrund der höchsten Ausbeuten wurde das Upscaling in PhMe bei 110 °C durchgeführt (Einträge 6-8). In der Praxis brachte die größere Menge einen Vorteil, weil Produkt **181** aufgrund seiner Eigenschaft als Feststoff durch Umkristallisation gewonnen werden konnte. Aus diesem Grund wurde das Edukt auch nicht explizit isoliert, sondern das Filtrat mehrere Ansätze gesammelt und gemeinsam in einer neuen Umlagerung eingesetzt, sodass die Ausbeute höher als angegeben ist. Interessanterweise wurde die Reaktion auch mit dem von DIAD-H<sub>2</sub> verunreinigten Mitsunobu Produkt durchgeführt und dabei eine Senkung der Ausbeute auf etwa 20% beobachtet.

Für die anschließenden beiden Reaktionen unter sauren und basischen Bedingungen sollte die vinyloge Säure geschützt werden. Die Wahl der Schutzgruppe fiel auf einen Benzylsubstituenten, weil dieser unter den anschließenden Bedingungen sowohl säuren- als auch basenbeständig ist und am Ende der Synthese leicht hydrogenolytisch gespalten werden kann. Die Anbringung des Aromaten an das Umlagerungsprodukt **181** verlief zunächst ohne Verwendung von TBAI mit 26% (Schema 48). Der katalytische Einsatz der Iodid-Quelle steigerte die Ausbeute an **183** zunächst auf 67% bis mit dem umkristallisierten Edukt **181** sogar 81% isoliert werden konnten. Die Qualität des benzylierten Pyrons **183** ist bereits am Aussehen zu erkennen, da die Verbindung einen charakteristischen farblosen Schaum bildet.



**Schema 48.** Benzylierung des Umlagerungsproduktes **181**.

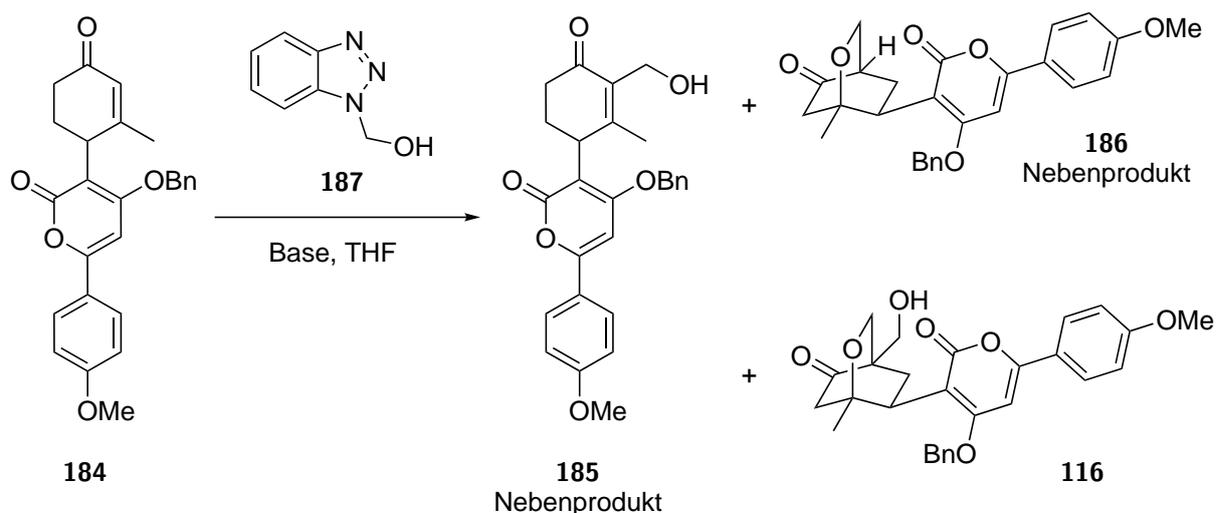
In der anschließenden Transformation sollte das Acetal von **183** gespalten werden und die externe Doppelbindung anschließend zum Enon **184** isomerisieren (Tabelle 25). Unter zunächst schwach sauren, wässrigen Bedingungen wurde unter Verwendung einer katalytischen Menge PPTS und des Säurespenders DOWEX Acetal **183** umgesetzt, jedoch fand bei leicht erhöhter Temperatur kein Umsatz statt (Einträge 1-2). Eine Erhöhung der Äquivalente des PPTS auf 1.50 lieferte das gewünschte Enon **184** (Eintrag 3). Neben den 33% des Produktes wurden

**Tabelle 25:** Säurekatalysierte Sequenz aus Acetal-Entschützung und Isomerisierung der Doppelbindung zum Enon **184**.

| # | Säure (Äq.)                           | Maßstab / mg | t / h | T / °C | <b>183</b> / % | <b>184</b> / % |
|---|---------------------------------------|--------------|-------|--------|----------------|----------------|
| 1 | DOWEX50WX2                            | 20           | 22    | 40     | kein Umsatz    |                |
| 2 | PPTS (0.10)                           | 20           | 48    | 40     | kein Umsatz    |                |
| 3 | PPTS (1.50)                           | 10           | 48    | 40     | 17             | 33             |
| 4 | PPTS (5.00)                           | 20           | 22    | 40     | 13             | 54             |
| 5 | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0.75) | 10           | 5     | RT     | kein Umsatz    |                |
| 6 | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2.00) | 10           | 22    | RT     | 30             | 39             |
| 7 | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5.00) | 20           | 22    | RT     | -              | 73             |
| 8 | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5.00) | 300          | 17    | RT     | -              | 84             |

ebenfalls 17% Edukt zurückgewonnen, woraufhin die Menge auf 5.00 Äquivalente erhöht wurde (Eintrag 4). Innerhalb kürzer Zeit wurde mit 54% mehr Produkt **184** isoliert, nichtsdestotrotz fand kein vollständiger Umsatz statt. Alternativ dazu wurde konzentrierte Schwefelsäure verwendet, bei der ein ähnlicher Verlauf wie beim PPTS erkennbar war, denn 0.75 Äquivalente führten zunächst zu keinem Umsatz (Eintrag 5). Eine Steigerung der Äquivalente von 2.00 zu 5.00 führte erstmals zu einem vollständigen Umsatz und damit einhergehend auch zur Verbesserung der Ausbeute auf 73% des Enons **184** (Einträge 6-7). Die Anwendung auf einen größeren Maßstab äußerte sich positiv, da die Ausbeute weiter auf 84% gesteigert werden konnte (Eintrag 8).

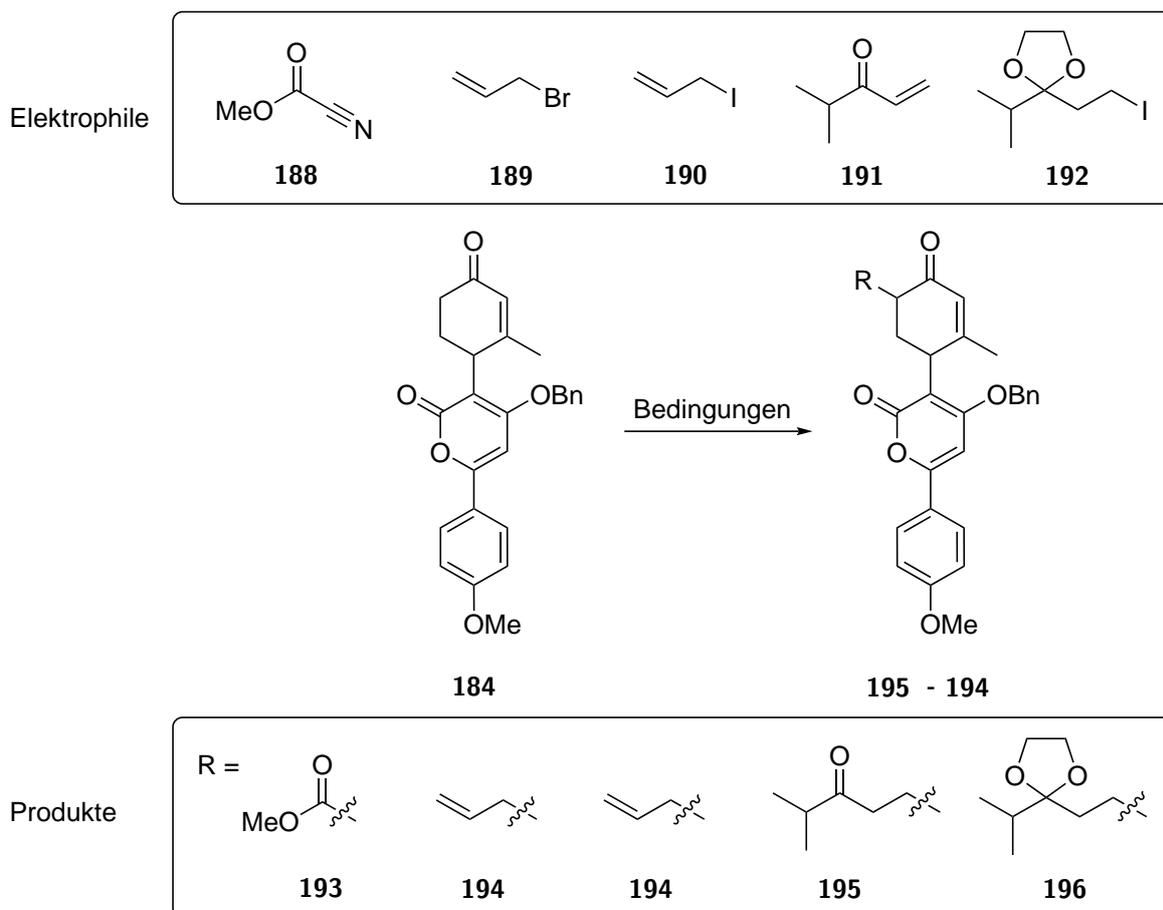
Wie bereits in diesem Kapitel am Testsystem erläutert, sollte aus Enon **184** in einer Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion Bizyklus **116** gebildet werden (Tabelle 26). Dazu wurden zunächst die gleichen Bedingungen wie beim Testsystem unter Verwendung von Benzotriazol-methanol als Formaldehyd-Quelle gewählt, wobei erkennbar war, dass bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nach wenigen Stunden kein Umsatz eintrat, woraufhin die Temperatur schrittweise erhöht wurde (Einträge 1-2). In beiden Fällen wurde trotz der Erwärmung mit 48% und 27%

**Tabelle 26:** Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion an Enon **184**.

| # | Base (Äq.)   | <b>187</b> (Äq.) | $T / ^\circ\text{C}$                        | $t / \text{h}$ | <b>184</b> | <b>185</b> | <b>186</b> / % |
|---|--------------|------------------|---|----------------|------------|------------|----------------|
| 1 | LDA (3.10)   | 2.05             | $-78^\circ\text{C}$ auf $-45^\circ\text{C}$ | 5.0            | 48         | -          | 22             |
| 2 | KOtBu (3.00) | 2.00             | $-78^\circ\text{C}$ auf $-20^\circ\text{C}$ | 5.5            | 27         | <5         | -              |

ein großer Anteil an Edukt **184** reisoliert. Das gewünschte Produkt **116** konnte nicht isoliert werden, stattdessen bildete sich bei LDA als Base das Produkt der einfachen Hydroxymethylierung gefolgt von der Oxa-Michael-Reaktion **186** (Eintrag 1). Dies hat zur Folge, dass das Nebenprodukt nicht weiter funktionalisiert werden kann, weil die Deprotonierung aufgrund der Bredtschen Regel am Brückenkopf im Sechsring unmöglich ist.<sup>[119]</sup> Bei der Verwendung von KOtBu wurde ein geringer Teil als  $\alpha'$ -hydroxymethyliertes Produkt **185** identifiziert, das aus vorheriger  $\gamma$ -Deprotonierung und anschließender Reaktion mit Benzotriazol-methanol an der unerwünschten Seite des Ketons zum Nebenprodukt geführt haben muss und durch das thermodynamisch stabilere Enolat erklärt werden kann.

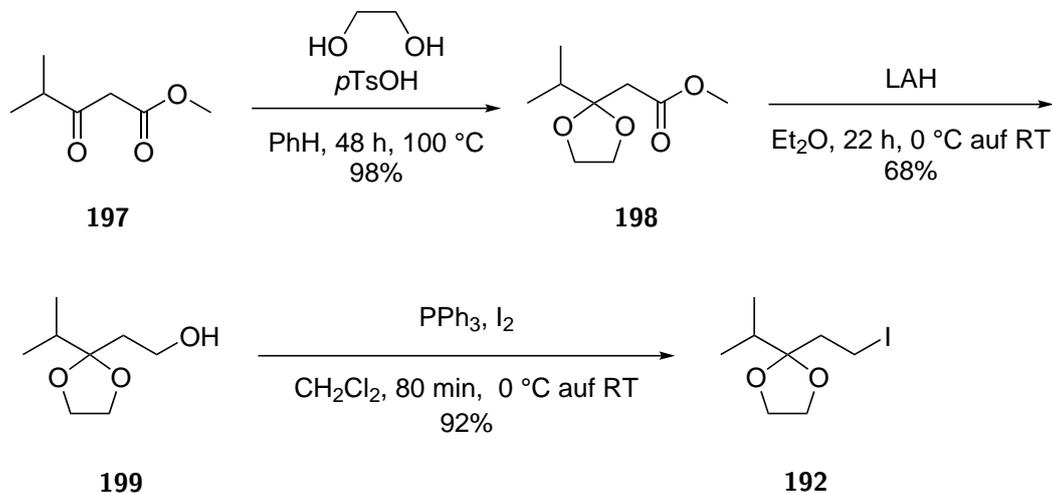
Die dreistufige Sequenz zum Oxa-Michael-Produkt **116** konnte damit nicht als One-Pot-Synthese etabliert werden. Dementsprechend sollte die  $\alpha$ -Position von Keton **184** zunächst durch eine Alkylierung funktionalisiert werden, die dem Keto-Substituenten von Yaminterritrem A (**18**) entsprechen sollte (Tabelle 27). Im Anschluss sollte eine Hydroxymethylierung erfolgen, woraufhin der eingeführte primäre Alkohol die gewünschte Oxa-Michael-Reaktion eingehen sollte.

**Tabelle 27:** Alkylierung von Enon **184**.

| #  | Reagenz (Äq.) | Elektrophil (Äq.)             | LM   | T / °C      | t / h | Ergebnis <sup>a</sup> |
|----|---------------|-------------------------------|------|-------------|-------|-----------------------|
| 1  | LDA (1.05)    | <b>188</b> (1.05)             | THF  | -78 auf RT  | 3     | kein Umsatz           |
| 2  | LDA (1.20)    | <b>189<sup>b</sup></b> (1.50) | THF  | -78 auf RT  | 24    | kein Umsatz           |
| 3  | NaHMDS (1.20) | <b>189<sup>b</sup></b> (1.50) | THF  | -78 auf RT  | 20    | kein Umsatz           |
| 4  | LiHMDS (1.20) | <b>189<sup>b</sup></b> (1.50) | THF  | -78 auf RT  | 20    | kein Umsatz           |
| 5  | KHMDS (1.20)  | <b>189<sup>b</sup></b> (1.50) | THF  | -78 auf RT  | 20    | kein Umsatz           |
| 6  | KOtBu (1.20)  | <b>189<sup>b</sup></b> (1.50) | THF  | -78 auf -20 | 5     | kein Umsatz           |
| 7  | LDA (1.20)    | <b>190</b> (2.00)             | THF  | -78 auf RT  | 22    | kein Umsatz           |
| 8  | AcOH (kat.)   | <b>191</b> (1.30)             | PhMe | 110         | 19    | kein Umsatz           |
| 9  | KHMDS (1.20)  | <b>191</b> (1.30)             | THF  | -78         | 5     | kein Umsatz           |
| 10 | LDA (1.05)    | <b>192</b> (1.05)             | THF  | -78 auf RT  | 2     | kein Umsatz           |
| 11 | LDA (1.20)    | <b>192</b> (1.50)             | THF  | -78 auf RT  | 22    | kein Umsatz           |

<sup>a</sup> Bei allen Reaktionen konnte während der Reaktionskontrollen kein neuer Spot detektiert werden und Startmaterial **184** wurde anschließend reisoliert. <sup>b</sup> Allylbromid (**189**) wurde vor der Verwendung mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, destilliert und anschließend unter Lichtausschluss im Kühlschrank gelagert.

Für die Alkylierung wurden die Basen LDA, NaHMDS, LiHMDS, KHMDS und KO $t$ Bu verwendet (Tabelle 27). Als Elektrophile wurden das Acylierungsreagenz **188** von Manders<sup>[120]</sup> (Eintrag 1) und die Standard-Allylierungsreagenzien Allylbromid (**189**) (Einträge 2-6) und Allyliodid (**190**) (Eintrag 7) gewählt. Weiterhin wurden mit Enon **191** (Einträge 8-9) und Iodid **192** (Einträge 10-11) zwei Elektrophile verwendet, die, bezogen auf die Kohlenstoffatome, in den Produkten **195** und **196** konstitutionell die fertige Seitenkette des Naturstoffs bilden. Auf die Synthese der beiden Elektrophile wird im nächsten Absatz eingegangen. Bei Enon **191** sollte eine 1,4-Addition zu Produkt **195** führen. Insgesamt kann das Ergebnis aller Experimente zusammengefasst werden, weil jeweils kein Umsatz zu beobachten war und Enon **184** reisoliert wurde. Eine konkrete Begründung für diese Beobachtung ist schwierig. Auf der einen Seite hat die Nebenproduktbildung zu **186** während der Hydroxymethylierung (vgl. Tabelle 26) gezeigt, dass eine LDA-Deprotonierung mit anschließender Addition an ein Elektrophil möglich ist. Daraus lässt sich schließen, dass die Ursache in der Elektrophilie der Reagenzien liegt. Auf der anderen Seite wurden Standard-Acylierungs- und Alkylierungsreagenzien verwendet, die in der Regel erfolgreich addiert werden können. In Eintrag 8 wurde eine säurekatalysierte 1,4-Addition getestet. Bei hohen Temperaturen sollte unter Essigsäure-Katalyse Isopropylenon **191** aktiviert und die Enolform von **184** gebildet werden. Nach 19 h wurde auch unter diesen Bedingungen das Startmaterial **184** reisoliert. Es konnten vor allem aufgrund fehlender Zeit keine weiteren Studien zur  $\alpha$ -Funktionalisierung von Enon **184** durchgeführt werden.

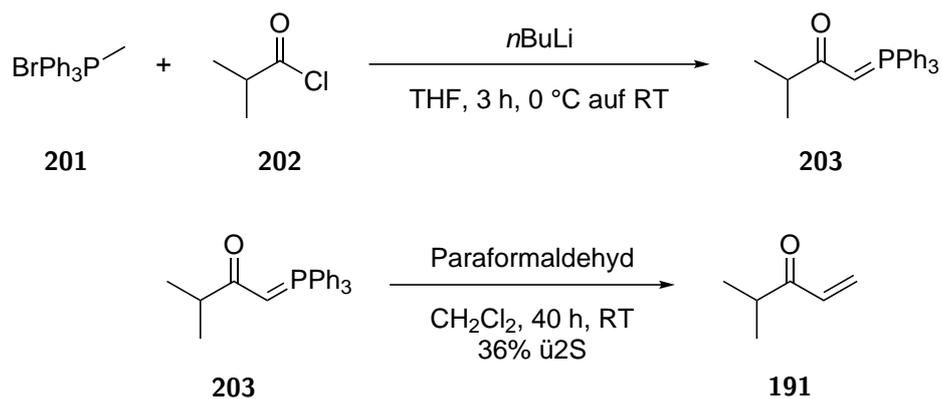


**Schema 49.** Dreistufige Synthese zu Iodid **192**.

Abschließend wird die Synthese der Elektrophile **191** und **192** beschrieben: Ausgehend von  $\beta$ -Ketoester **197** wurde Acetal **198** in 98% Ausbeute an einer Dean-Stark-Apparatur<sup>[121]</sup>

erhalten (Schema 49).<sup>[122]</sup> Anschließend wurde Ester **198** mit LAH zu Alkohol **200** reduziert, woraufhin dieser in einer Appel-Reaktion zum gewünschten Iodid **192** umgesetzt wurde.

Im Falle der Darstellung von Enon **191** wurde eine zweistufige Sequenz herangezogen, die mit der Addition von Methylwittig **201** an Säurechlorid **202** beginnt und nach erneuter Deprotonierung durch *n*BuLi Wittig-Reagenz **203** bildet (Schema 50).<sup>[123]</sup> Isopropylenon **191** wurde in 36% über zwei Stufen durch eine Wittig-Reaktion mit Paraformaldehyd erhalten.



**Schema 50.** Zweistufige Synthese zu Enon **191**.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

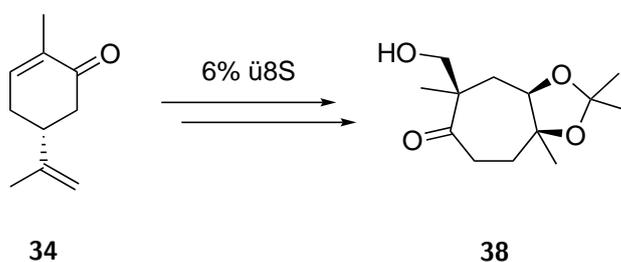
Die Zusammenfassung der drei Ansätze ist in Schema 51 dargestellt. Während der Arbeiten sind vier Schlüssel-Struktur motive deutlich geworden, die für eine erfolgreiche Totalsynthese von Yaminteritrem A (**18**) von Bedeutung sind. Dabei handelt es sich um den Aufbau des Siebenringes (**7**), die Installation des Pyron-Substituenten (**P**), die Synthese des Keto-Substituenten (**K**) und als viertes zentrales Fragment die Anbringung der Etherbrücke (**E**).

Im *semi*-Pinacol Ansatz konnte ausgehend von (*R*)-Carvon (**34**) der Siebenring **38** mit 6% Ausbeute über 8 Stufen erhalten werden. Beim Nerolidol-Zyklisierungsansatz wurde Keton **91** über 6 Stufen in 13% Ausbeute isoliert und damit sowohl der Siebenring als auch der Keto-Substituent erfolgreich installiert. Im dritten Ansatz wurde Bicyklus **134** als Testsystem mit 1% Ausbeute über 9 Stufen ausgehend von Aromat **124** synthetisiert. Neben dem 7-Ring konnte somit auch die Etherbrücke in einer Oxa-Michael-Reaktion erhalten werden. Die Folgeroute, von Säure **120** startend, konnte bis Enon **184** fortgeführt werden, das in 28% Ausbeute über 8 Stufen isoliert wurde und die erfolgreiche Anbringung des Pyron-Substituenten vorweisen kann.

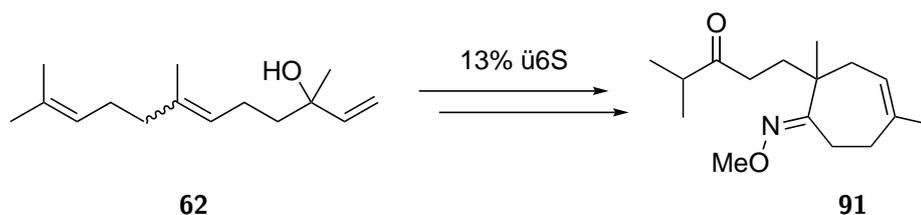
Jedes der vier Schlüssel-Struktur motive wurde damit in den einzelnen Ansätzen erfolgreich aufgebaut, jedoch war die Kombination und dadurch auch die Fertigstellung von Yaminteritrem A (**18**) nicht möglich.

Für einen erfolgreichen Verlauf der Totalsynthese bei Beibehaltung der Retrosynthese ist Enon **184** das vielversprechendste Intermediat (Schema 52). Sollte die Sequenz aus Bishydroxymethylierung und Oxa-Michael-Reaktion erfolgreich durchgeführt werden, sollte Bicyklus **116** entstehen. Weiterhin müsste der primäre Alkohol zum Aldehyd oxidiert werden, woraufhin eine Wittig-Reaktion mit Ylen **204** folgen müsste. Abschließend müsste unter hydrogenolytischen Bedingungen die resultierende Doppelbindung und die Benzylgruppe entfernt werden, sodass innerhalb von fünf Stufen ausgehend von Enon **184** Yaminteritrem A (**18**) synthetisiert werden könnte.

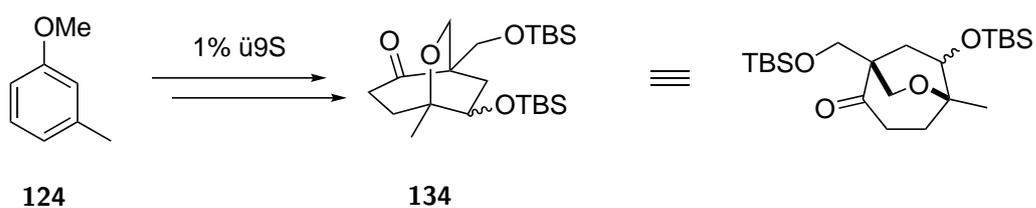
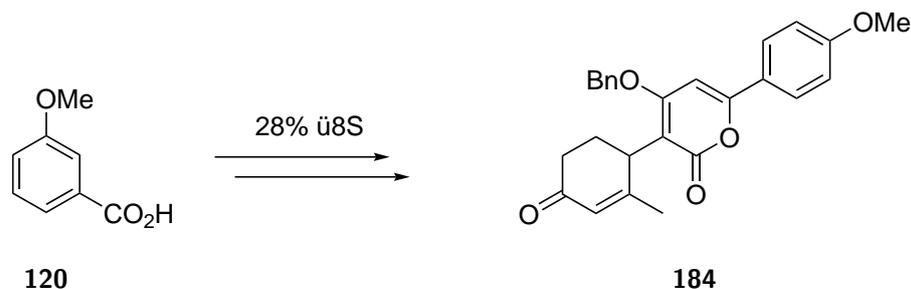
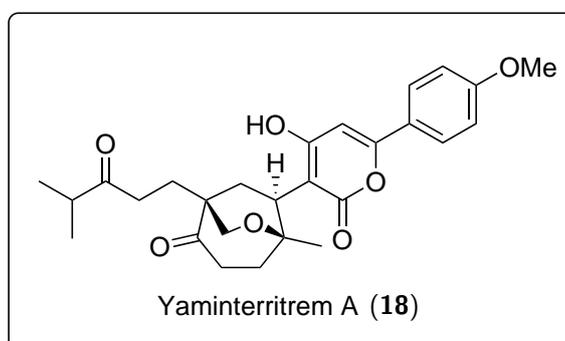
## 1. semi-Pinacol Ansatz

7  
P  
K  
E

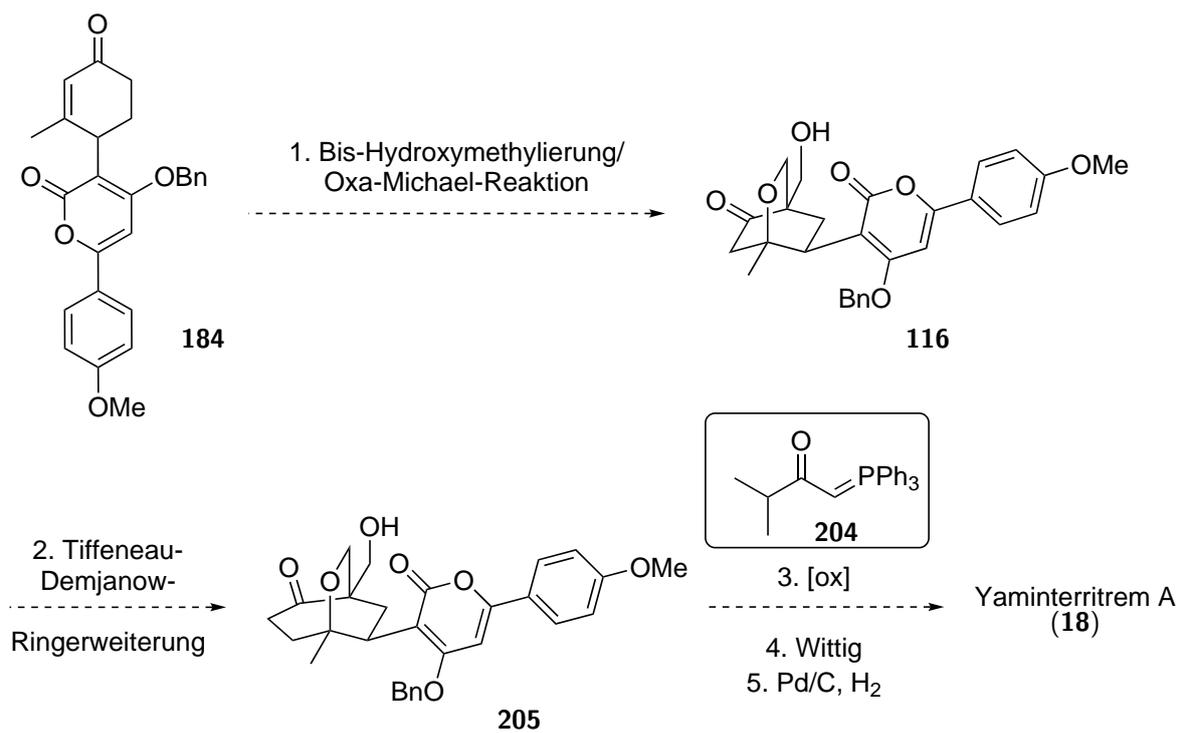
## 2. Nerolidol-Zyklisierungsansatz

7  
P  
K  
E

## 3. Ringerweiterungsansatz

7  
P  
K  
E7  
P  
K  
E

**Schema 51.** Zusammenfassung der drei Ansätze. 7-Ring  $\hat{=}$  7, Pyron-Substituent  $\hat{=}$  P, Keto-Substituent  $\hat{=}$  K, Etherbrücke  $\hat{=}$  E.



**Schema 52.** Mögliche Route zur Fertigstellung von Yaminteritrem A (**18**).

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1. Allgemeine Hinweise

Die verwendeten Chemikalien wurden bei den Firmen Abcr, Acros, Alfa Aesar, Carbolution, Fluka, Roth, Sigma-Aldrich, TCI und Thermofisher erworben und falls nicht explizit erwähnt, ohne weitere Reinigung verwendet. Et<sub>3</sub>N wurde unter Stickstoff Atmosphäre über CaH<sub>2</sub> getrocknet und destilliert. Alle Reaktionen wurden mithilfe eines Magnetrührers gerührt. Die für die Reaktionen angegebenen Temperaturen beziehen sich mit Ausnahme von Raumtemperatur auf die Badtemperaturen. Im Anschluss an die Trocknung des Lösungsmittels über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Salz in allen Fällen über Watte filtriert.

#### Trockene Lösungsmittel

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde unter Stickstoff Atmosphäre über CaH<sub>2</sub> getrocknet und destilliert. THF wurde unter Argon Atmosphäre mit Benzophenon als Indikator über Natrium getrocknet und destilliert. Alle weiteren trockenen Lösungsmittel wurden über Molsieb von der Firma Acros verwendet. Die Lösungsmittel mit dem Zusatz „SPS“ wurden aus einer Trocknungsanlage (SPS 5) der Firma M.Braun entnommen.

#### Mengenangaben

Alle Volumen-Mengenangaben, die in µL angegeben sind, wurden mithilfe einer Eppendorf Pipette dosiert. Alle Volumen-Mengenangaben in mL wurden mithilfe von Spritzen zugegeben, wenn nicht anders angegeben.

## Säulenchromatographische Reinigung

Säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit Kieselgel der Firma Macherey-Nagel (Korngröße 0.040-0.063 mm, Porendurchmesser 60 Å) unter leichtem Überdruck. Die verwendeten Eluentensysteme sind der jeweiligen Versuchsdurchführung zu entnehmen.

## Dünnschichtchromatographie

Der Reaktionsverlauf aller Reaktionen, mit Ausnahme der Birch Reduktionen, wurde durch Dünnschichtchromatographien mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien Alugram Xtra G/UV254 und Fluoreszenz-Indikator der Firma Macherey-Nagel verfolgt. Detektion erfolgte mittels UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und der Färbereagenzien Anisaldehyd, Cer(IV), Kaliumpermanganat und Vanillin.

## Anorganische, wässrige Lösungen

Wenn nicht explizit angegeben, handelt es sich bei den Lösungen der anorganischen Salze um gesättigte, wässrige Lösungen. Der Trivialname Brine steht für eine gesättigte, wässrige NaCl Lösung.

## NMR

Die NMR-spektroskopischen Analysemessungen wurden an den Geräten Ascend 400 MHz mit Avance-III HD Console, Ascend 400 MHz mit Avance-III console und Ultrashield 400 MHz mit Avance-I Console vorgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in parts per million angegeben und wurden mittels des Restprotonensignals des Lösungsmittel kalibriert ( $\text{CHCl}_3$ :  $^1\text{H}$  NMR = 7.26 ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR = 77.06 ppm; DMSO:  $^1\text{H}$  NMR = 2.50 ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR = 39.52 ppm).<sup>[124]</sup> Die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren sind mit folgenden Abkürzungen versehen: s (Singulett), d (Dublett), dd (doppeltes Dublett), ddd (doppeltes Doppeldublett), sept (Septett), t (Triplett), q (Quartett), dt (Dublett vom Triplett) und m (Multiplett).

## HRMS

Die Messungen wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters mit Lock-Spray Einheit gemessen. Dabei erfolgte die Injektion im Loop Modus in einer HPLC Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Als Alternative konnte ein Micromass Q-TOF Premier Massenspektrometer, das mit einer Aquity Ultrapformance LC Anlage der Firma Waters verbunden war, verwendet werden. Die Ionisierung ist der jeweiligen Versuchsdurchführung zu entnehmen.

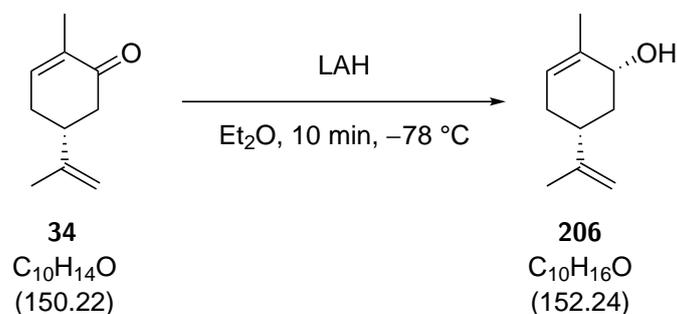
## Drehwert

Der spezifische Drehwert  $\alpha$  wurde mit den beiden Polarimetern Perkin Elmer 341 und P3000 der Firma A. Krüss Optronic GmbH bei angegebener Temperatur bestimmt. Das verwendete Chloroform wurde von der Firma Acros bezogen. Die Messung erfolgte bei einer Wellenlänge  $\lambda = 589.3 \text{ nm}$  und entspricht der Natrium-D-Linie. Die Angabe des Drehwertes erfolgt in  $[\text{°} \cdot \text{mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{dm})^{-1}]$ . Die jeweilige Konzentration ist in  $[\text{g} \cdot (\text{100 mL})^{-1}]$  angegeben.

## 6.2. Versuchsdurchführungen

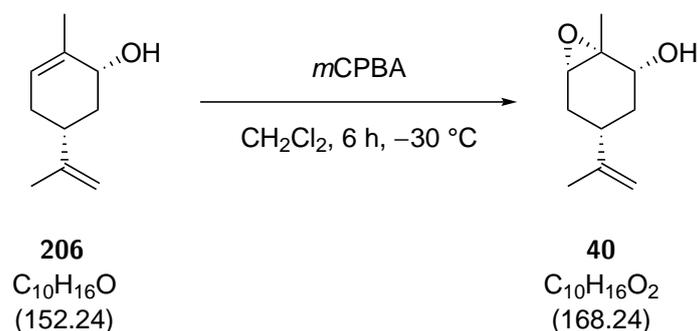
### 6.2.1. *semi*-Pinacol Ansatz

#### Alkohol 206



(*R*)-Carvon (**34**) (15.0 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Et<sub>2</sub>O (210 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und LAH (2.4 M in Et<sub>2</sub>O, 29.2 mL, 0.07 mol, 0.7 Äq.) über 10 min bei –78 °C zugetropft. Die Reaktion wurde direkt nach der Zugabe bei –78 °C mit 10%-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Lösung (60 mL) beendet und Rochelle-Salz Lösung (75 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde mit Brine (3 × 150 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um Alkohol **206** (14.8 g, 97.2 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit zu erhalten, die ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

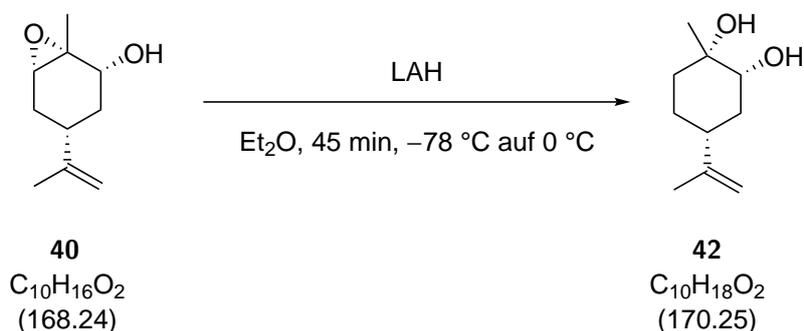
$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.58, KMnO<sub>4</sub>.

**Epoxid 40**

Allylalkohol **206** (5.40 g, 35.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $CH_2Cl_2$  gelöst und auf  $-30\text{ °C}$  abgekühlt. *m*CPBA (77%ig, 9.54 g, 42.6 mmol, 1.20 Äq.) wurde in drei Portionen im Abstand von 15 min zugegeben und die Suspension 6 h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser (100 mL) beendet und zur Neutralisation  $NaHCO_3$  Lösung (50 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit  $CH_2Cl_2$  (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit Brine (50 mL) gewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Epoxid **40** wurde quantitativ (6.41 g) als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f$  (PE:EtOAc 1:2) = 0.55, Cer;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_{10}H_{16}O_2$   $[M+Na]^+$ : berechnet 191.1048, gefunden 191.1049.

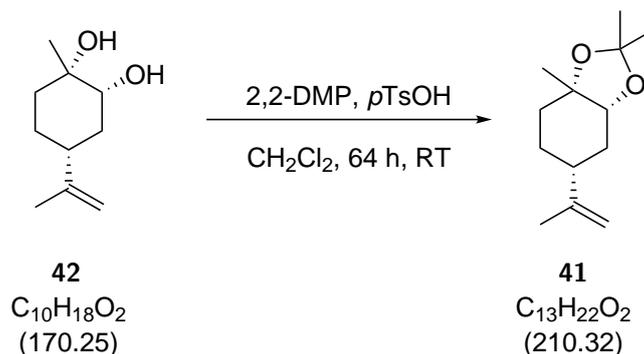
**syn-Diol 42**

Epoxid **40** (6.41 g, 38.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $Et_2O$  (95.1 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt. LAH (2.4 M in THF, 11.1 mL, 26.6 mmol, 0.70 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Lösung dann auf  $0\text{ °C}$  erwärmt. Nach weiteren 45 min wurde die Reaktion bei  $0\text{ °C}$  durch Zugabe von NaF (6.71 g, 160 mmol, 6.00 Äq.) und Wasser (2.7 mL)<sup>1</sup> beendet. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde der Niederschlag über Celite ( $CH_2Cl_2$ ) filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Vakuum mit Benzol (3 x 2 mL) coevaporiert. *syn*-Diol **42** wurde als farbloser Feststoff erhalten und das Rohmaterial (5.52 g) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

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

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_{10}H_{18}O_2$   $[M+Na]^+$ : berechnet 193.1204, gefunden 193.1203.

<sup>1</sup> Die Reaktion zwischen LAH, NaF und Wasser ist stark exotherm. Das Wasser sollte unbedingt tropfenweise zugegeben werden.

Acetonid **41**

Diol **42** (5.50 g, 32.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 2,2-Dimethoxypropan (1:1, 66 mL) gelöst und bei Raumtemperatur  $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (615 mg, 3.32 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben. Nach 64 h wurde die Reaktionslösung mit  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Acetonid **41** (5.41 g, 25.7 mmol, 80%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 4:1) als farbloses Öl erhalten.

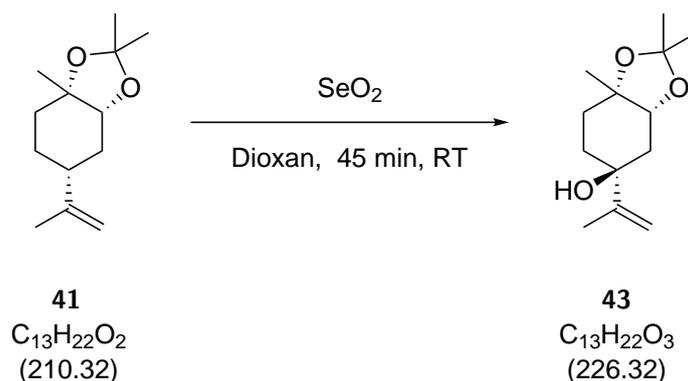
$R_f$  (PE:EtOAc 1:1) = 0.71, Cer;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +4$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.75 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.95 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 149.4, 109.3, 107.8, 79.8, 79.6, 39.2, 34.4, 32.1, 29.1, 27.9, 27.6, 25.1, 20.9;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ : berechnet 195.1385, gefunden 195.1380.

**tert-Alkohol 43**

Acetonid **41** (3.35 g, 15.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Dioxan (199 mL) gelöst und bei Raumtemperatur  $\text{SeO}_2$  (1.33 g, 12.0 mmol, 0.75 Äq.) zugegeben. Nach 45 min Reaktionszeit wurde der Feststoff über Celite ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. *tert*-Alkohol **43** (1.29 g, 5.70 mmol, 36%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 6:1 zu 4:1) als gelbes Öl erhalten.

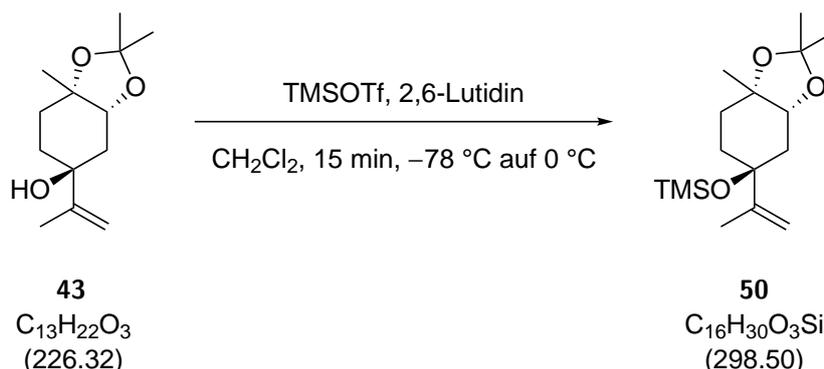
$R_f$  (PE:EtOAc 1:1) = 0.58, Cer;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.2$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.07 (s, 1H), 4.86 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.04 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.26 (ddd,  $J = 0.8, 5.4, 15.1$  Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.84 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 1.83-1.68 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 1H), 1.37 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 150.5, 110.4, 107.6, 79.2, 78.9, 73.8, 37.3, 32.3, 31.8, 28.5, 27.5, 26.4, 19.2;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 249.1467, gefunden 249.1468.

**TMS-geschützter *tert*-Alkohol 50**

*tert*-Alkohol **43** (730 mg, 3.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Nacheinander wurden 2,6-Lutidin (0.89 mL, 9.03 mmol, 2.80 Äq.) und tropfenweise TMSOTf (0.82 mL, 4.52 mmol, 1.40 Äq.) zugegeben und die Reaktion nach 15 min durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (20 mL) beendet. Nach Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) wurde die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc 8:1) ergab den TMS-geschützten *tert*-Alkohol **50** (864 mg, 2.89 mmol, 90%) als gelbes Öl.

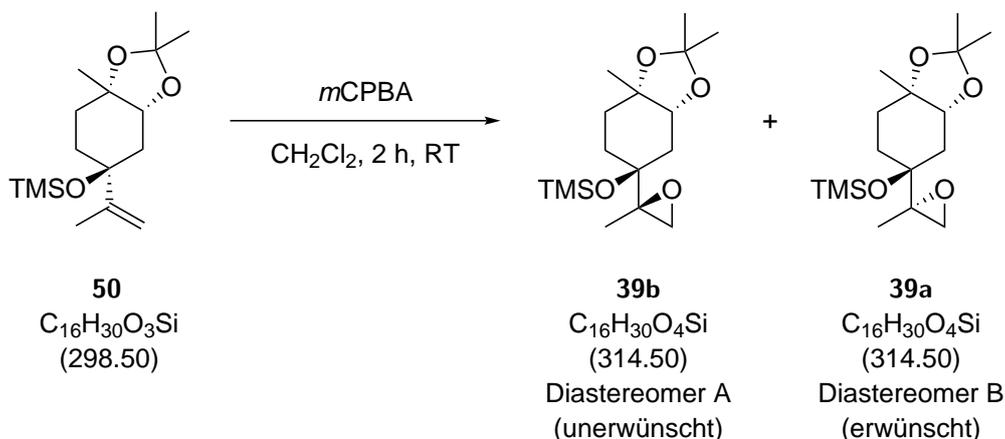
$R_f$  (PE:EtOAc 2:1) = 0.80, Cer;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.05 (s, 1H), 4.89 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 3.99 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.26 (ddd,  $J = 1.0, 5.2, 14.9$  Hz, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.08 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 148.8, 111.6, 107.7, 79.5, 79.2, 76.3, 38.4, 32.7, 32.6, 28.7, 27.8, 26.1, 19.4, 2.2;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 321.1866, gefunden 321.1871.

**Epoxid 39b und Epoxid 39a**

TMS *tert*-Alkohol **50** (1.00 g, 3.35 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) gelöst und bei Raumtemperatur *m*CPBA (77%ig, 1.13 g, 5.03 mmol, 1.50 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Farbe der Lösung ändert sich sofort von gelb zu farblos. Die Reaktion wurde nach 2 h durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (10 mL) und Brine (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  12:1:1) wurden die beiden Diastereomere Epoxid **39b** (462 mg, 1.47 mmol, 44%) und **39a** (355 mg, 1.13 mmol, 34%) im Verhältnis 1.3:1.0 mit einer Gesamtausbeute von 78% als farblose Öle erhalten.

Epoxid **39b** (unerwünschtes Diastereomer)

$R_f$  (PE:EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7:1:1) = 0.45, Cer;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3$  (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.96 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.02 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.46 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.04 (dd,  $J = 4.8, 15.4$  Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 9H), 0.14 (s, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 107.3, 79.4, 78.3, 61.0, 51.6, 33.4, 31.7, 30.4, 28.0, 27.5, 26.8, 17.9, 2.4;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 337.1810, gefunden 337.1811.

Epoxid **39a** (erwünschtes Diastereomer)

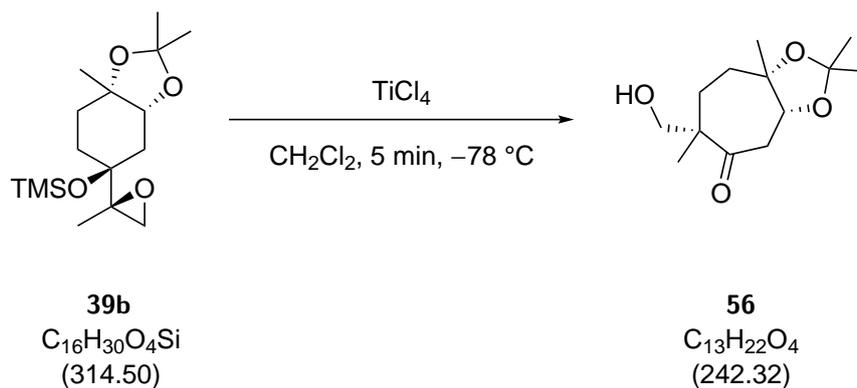
$R_f$  (PE:EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7:1:1) = 0.40, Cer;

$[\alpha]_D^{20} = +3.6$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.02 (q,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 1.98 (dd,  $J = 6.6, 14.7$  Hz, 1H), 1.87 (ddd,  $J = 1.6, 5.7, 14.7$  Hz, 1H), 1.81-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37-1.35 (m, 6H), 0.14 (s, 9H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 107.8, 79.5, 78.5, 76.3, 61.3, 51.6, 37.0, 31.8, 28.9, 28.1, 27.9, 27.8, 18.2, 2.3;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 337.1810, gefunden 337.1811.

**semi-Pinacol Produkt A 56 (unerwünscht)**

Epoxid **39b** (195 mg, 0.62 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.1 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$   $\text{TiCl}_4$  (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.68 mL, 0.68 mmol, 1.10 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung wurde die Reaktion durch Zugabe von Rochelle-Salz Lösung (3 mL) und Brine (3 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) extrahiert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EtOAc 1:1) gereinigt. Das *semi*-Pinacol Produkt A **56** (79 mg, 0.32 mmol, 51%) wurde als farbloses Öl erhalten.

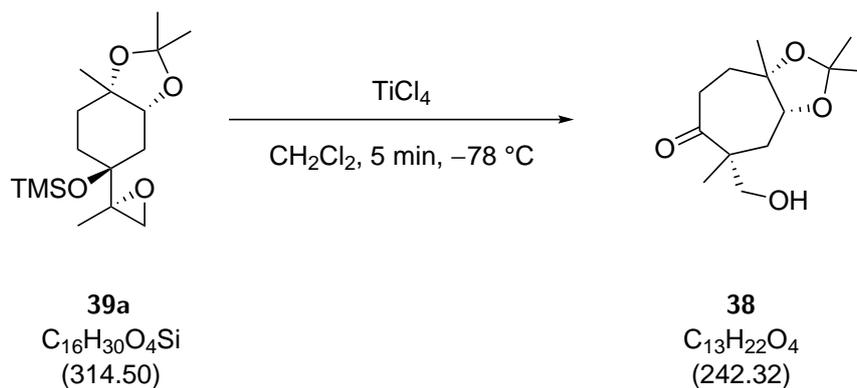
$R_f$  (PE:EtOAc 1:1) = 0.40, Cer;

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +30.3$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.10 (dd,  $J = 1.3, 7.4$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 11.4, 15.5$  Hz, 2H), 2.94 (dd,  $J = 1.5, 12.8$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 7.4, 12.7$  Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.44 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H), 1.13 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 107.7, 82.5, 78.5, 69.3, 52.2, 39.9, 33.7, 28.2, 27.4, 27.3, 26.0, 20.1;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 265.1416, gefunden 265.1419.

**semi-Pinacol Produkt B 38 (erwünscht)**

Epoxid **39a** (100 mg, 0.32 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$   $\text{TiCl}_4$  (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.35 mL, 0.35 mmol, 1.10 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung wurde die Reaktion durch Zugabe von Rochelle-Salz Lösung (3 mL) und Brine (3 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) extrahiert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EtOAc 1:1) gereinigt. Das *semi*-Pinacol Produkt **B 38** (43 mg, 0.18 mmol, 56%) wurde als farbloses Öl erhalten.

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

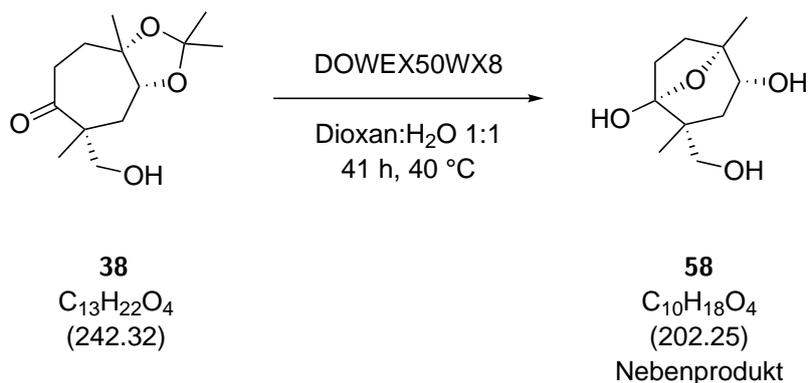
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -41$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.14 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.9, 46.0$  Hz, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.18-1.76 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.38-1.35 (m, 6H), 1.23 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 214.2, 108.1, 81.9, 80.8, 70.6, 49.9, 37.7, 34.1, 31.9, 27.2, 26.4, 26.0, 22.7;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 265.1416, gefunden 265.1416.

## Lactol B 58



Das *semi*-Pinacol Produkt B **38** (12 mg, 49.5  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Dioxan und Wasser (1:1, 1.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur eine Spatelspitze DOWEX50WX8 zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 41 h wurde das DOWEX über Celite und  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  filtriert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Nebenprodukt Lactol B **58** (6.7 mg, 33.1  $\mu\text{mol}$ , 67%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 10:1) als farblose Kristalle isoliert.

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 9:1) = 0.35, Cer;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -18.7$  ( $c$  0.73,  $\text{CHCl}_3$ );

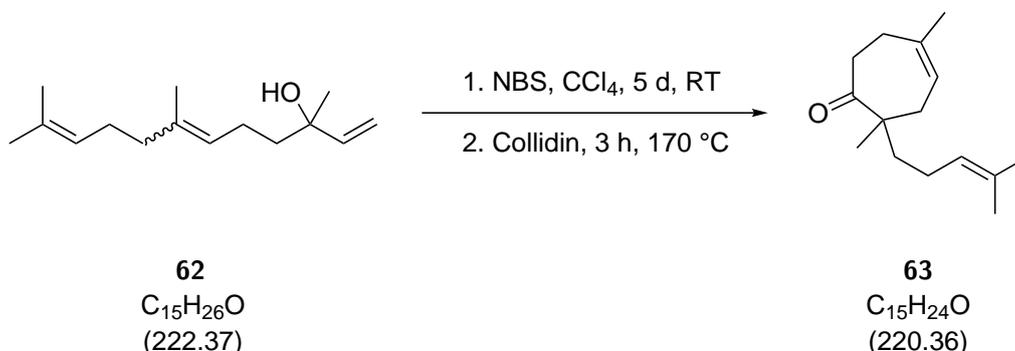
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.29 (s, 1H), 5.04 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 5.2, 10.3$  Hz, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 108.7, 82.1, 69.8, 66.7, 39.8, 37.8, 33.2, 32.0, 22.7, 20.6;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 225.1103, gefunden 225.1106.

## 6.2.2. Nerolidol-Zyklisierungsansatz

## Siebenring 63



(*E/Z*)-Nerolidol (**62**) (10.8 g, 47.2 mmol, 1.00 Äq.) wurde in  $\text{CCl}_4$ <sup>1</sup> (104 mL) gelöst und bei Raumtemperatur NBS<sup>2</sup> (9.24 g, 51.9 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben. Nach 5 d wurde durch Zugabe von PE (125 mL) das Succinimid ausgefällt und über Celite filtriert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Zum Filtrat wurde 2,4,6-Collidin (25.0 mL, 189 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben und die leichter flüchtigen Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (13 mbar, 40 °C). Der Rückstand wurde für 3 h bei 170 °C erhitzt und dann für die Zugabe von HCl Lösung (10%ig, 25 mL) auf 0 °C gekühlt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 50 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (3 x 50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die anschließende fraktionierte Destillation (2 mbar, Ölbad 120 °C zu 190 °C) lieferte den Siebenring **63** (4.61 g, 20.9 mmol, 44%) als farbloses Öl.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.65,  $\text{KMnO}_4$ ;

**Siedetemperatur** (2 mbar): 92-95 °C;

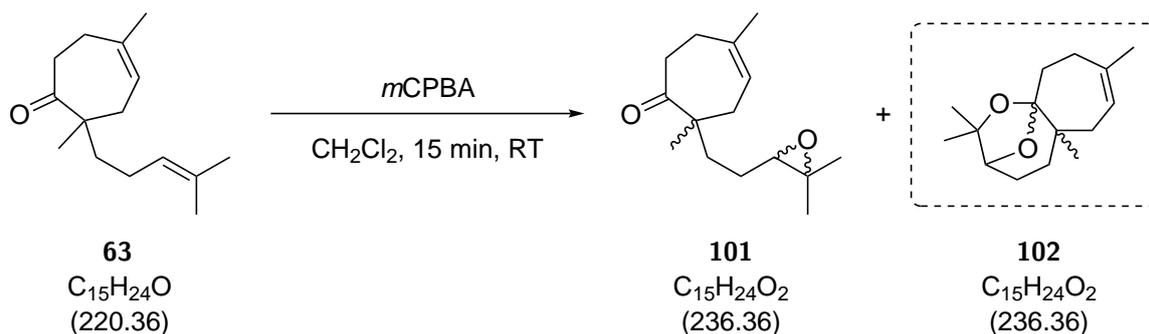
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.50-5.44 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.03 (dd,  $J = 7.2, 15.3$  Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.07 (s, 3H);

<sup>1</sup>  $\text{CCl}_4$  kann hierbei aus toxischen Gründen auch durch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  substituiert werden. Dabei wurde eine Ausbeute von 39% erzielt.

<sup>2</sup> NBS wurde zuvor umkristallisiert, indem 50 g davon in siedendem Wasser (500 mL) für 1 min gekocht, anschließend filtriert, das Filtrat für 2 h im Eisbad gekühlt und die farblosen NBS-Kristalle über einer Fritte filtriert wurden. NBS kann unter Lichtausschluss mehrere Monate im Kühlschrank gelagert werden.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 217.0, 137.0, 131.9, 124.3, 121.6, 53.9, 39.0, 37.9, 35.1, 32.0, 25.8, 25.4, 23.0, 22.2, 17.7;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 243.1725, gefunden 243.1723.

**Epoxid 101**

Siebenring **63** (300 mg, 1.36 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.8 mL) gelöst und bei Raumtemperatur *m*CPBA (70-75%ig, 336 mg, 1.36 mmol, 1.00 Äq.) in einer Portion zugegeben. Nach 15 min<sup>1</sup> wurde die Reaktion durch Zugabe einer Mischung aus  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und  $\text{NaHCO}_3$  (1:1, 10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Epoxid **101** wurde als Rohprodukt (316 mg) und farbloses Öl ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc 9:1) führte aufgrund des sauren Milieus reproduzierbar zum diastereomeren Nebenprodukt Acetal **102**.

**Epoxid 101**

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.32, Cer, Vanillin;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 259.1674, gefunden 259.1674.

**Nebenprodukt: Diastereomere des Acetals 102**

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

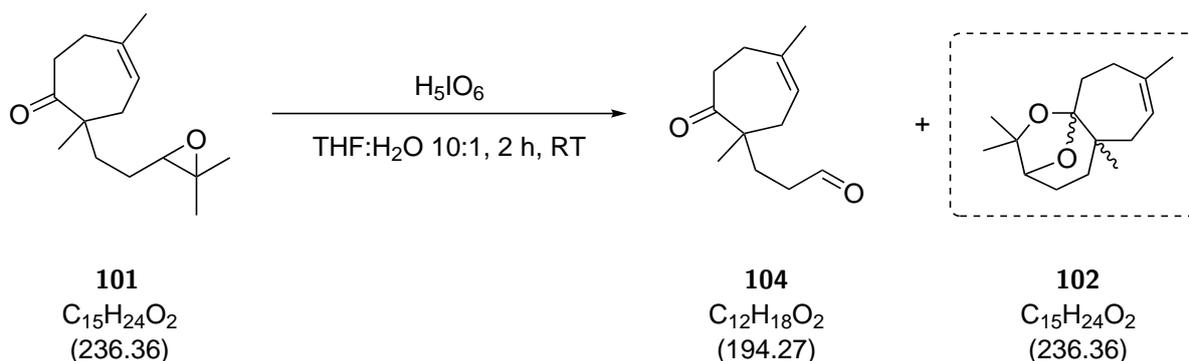
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.42-5.34 (m, 1H), 3.92 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.83 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H<sub>b</sub>), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.21 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H<sub>a</sub>), 2.18 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H<sub>b</sub>), 2.06-1.76 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 3H),

<sup>1</sup> Bei längeren Reaktionszeiten und höheren Äquivalenten an *m*CPBA wurde auch die Epoxidierung der internen Doppelbindung beobachtet.

1.38-1.34 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 3H), 1.21-1.06 (m, 1H), 0.95 (s, 3H<sub>a</sub>), 0.82 (s, 3H<sub>b</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 139.9, 138.6, 123.4, 122.9, 112.8, 112.6, 81.0, 81.0, 80.4, 80.2, 41.0, 40.7, 36.6, 354.0, 34.9, 33.4, 33.3, 33.2, 30.0, 29.2, 28.1, 28.1, 25.9, 25.4, 23.8, 23.5, 22.8, 21.1, 21.1, 20.6;

**HRMS** (ESI): m/z für C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 259.1674, gefunden 259.1682.

**Aldehyd 104**

Epoxid **101** (537 mg, 2.27 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF und Wasser (10:1, 23 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Periodsäure (1.55 g, 6.82 mmol, 3.00 Äq.) in einer Portion zugegeben. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung (20 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **104** (115 mg, 0.59 mmol, 26% üS) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 4:1) als farbloses Öl erhalten. Als Nebenprodukt wurde ebenfalls Acetal **102** isoliert.

**Aldehyd 104**

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

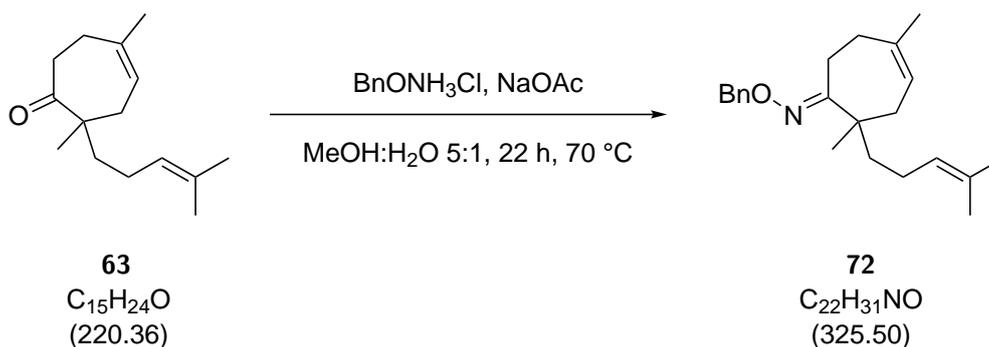
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.74 (s, 1H), 5.45 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.89-1.81 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.12 (m, 1H), 1.06 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 216.1, 202.0, 137.4, 121.1, 53.0, 39.5, 37.7, 35.4, 32.0, 30.3, 25.4, 22.4;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}/\text{H}]^+$ : nicht gefunden.

Nebenprodukt: Diastereomere des Acetals **102**

Charakterisierung auf Seite 109.

**Benzyloxim 72**

Keton **63** (243 mg, 1.10 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus MeOH und Wasser (5:1, 11.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur *O*-Benzyloxyamin Hydrochlorid (1.76 g, 11.0 mmol, 10.0 Äq.) und Natriumacetat (678 mg, 8.27 mmol, 7.50 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktion wurde für 22 h auf 70 °C erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (15 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Benzyloxim **72** (270 g, 0.83 mmol, 75%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 19:1) als farbloses Öl erhalten.

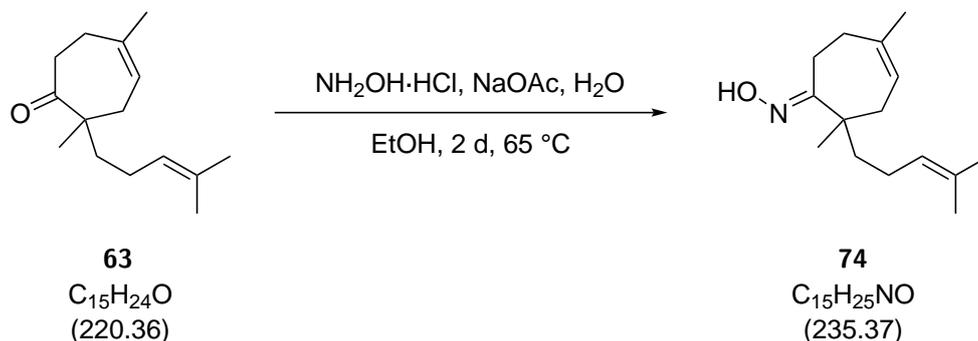
$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.75,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.36-7.24 (m, 5H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.68-1.66 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.12 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.1, 139.0, 137.4, 131.3, 128.3, 128.1, 127.5, 124.9, 120.6, 75.4, 46.8, 40.6, 37.0, 32.3, 25.8, 25.6, 23.6, 23.2, 22.5, 17.7;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet 326.2484, gefunden 326.2491.

## Oxim 74



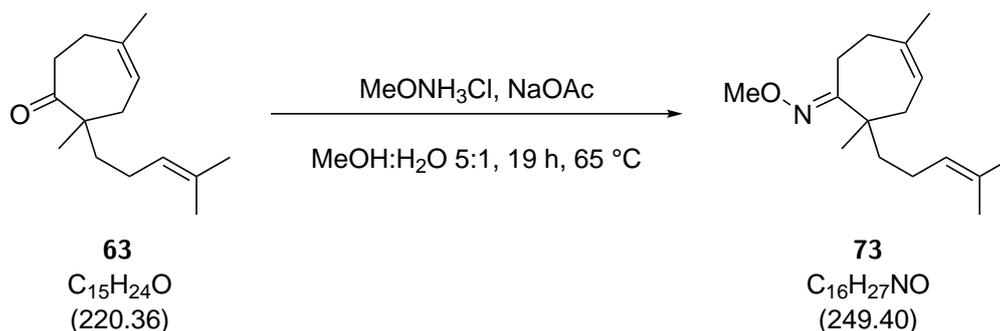
Keton **63** (200 mg, 0.91 mmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOH (1.6 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Hydroxylamin Hydrochlorid (107 mg, 1.54 mmol, 1.70 Äq.), Natriumacetat (149 mg, 1.82 mmol, 2.00 Äq.) und Wasser (0.1 mL, 5.45 mmol, 6.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 d auf 65 °C erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch Oxim **74** (186 mg, 0.79 mmol, 87%) als farbloses Öl isoliert wurde.

$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.64,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.40-5.32 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.10 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.6, 137.7, 131.6, 124.6, 120.4, 46.6, 40.6, 37.1, 31.9, 25.8, 25.6, 23.5, 23.1, 21.8, 17.7;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{Na}/\text{H}]^+$ : nicht gefunden.

**Methyloxim 73**

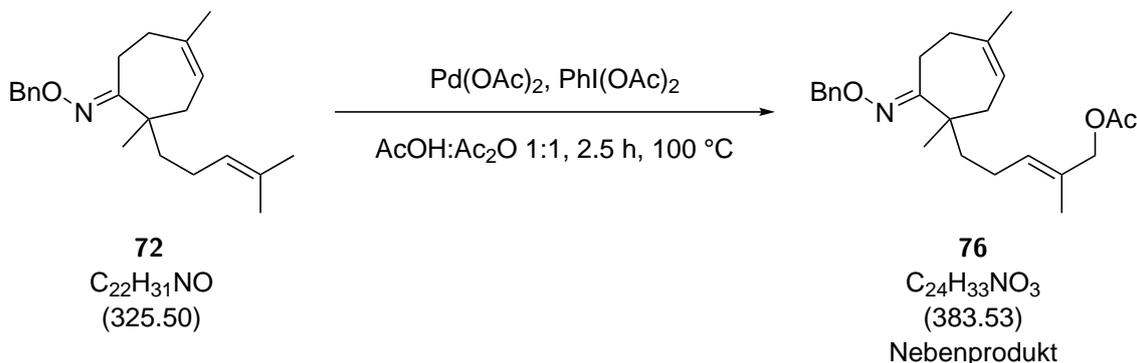
Keton **63** (210 mg, 0.95 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus MeOH und Wasser (5:1, 9.5 mL) gelöst und bei Raumtemperatur *O*-Methylhydroxylamin Hydrochlorid (398 mg, 4.76 mmol, 5.00 Äq.) und Natriumacetat (313 mg, 3.81 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 19 h auf 65 °C erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch *O*-Methyloxim **73** (238 mg, 0.95 mmol, quant.) als farbloses Öl isoliert wurde.

$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.85,  $\text{KMnO}_4$ ,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.38-5.31 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.12 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.1, 137.4, 131.4, 124.9, 120.7, 61.3, 46.5, 40.6, 36.9, 32.5, 25.8, 25.6, 23.7, 23.2, 22.3, 17.7;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet 250.2171, gefunden 250.2170.

**Nebenprodukt: Acetyliertes *O*-Benzyloxim **76****

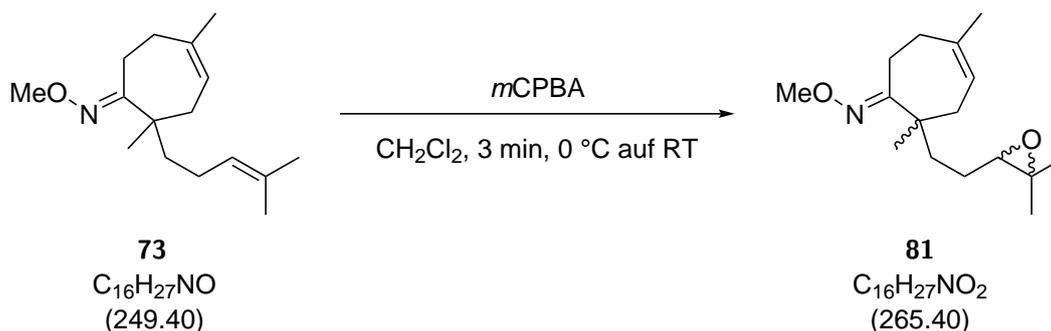
*O*-Benzyloxim **72** (50 mg, 0.15 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus AcOH und Ac<sub>2</sub>O (1:1, 1.5 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei Raumtemperatur Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.4 mg, 15.4 μmol, 0.10 Äq.) und PIDA (148 mg, 0.46 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Die gelbe Lösung wurde für 2.5 h auf 100 °C erwärmt, wobei sie sich dunkelbraun färbte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Pd(OAc)<sub>2</sub> über Watte filtriert, das Filtrat mit Wasser (2 × 5 mL), NaHCO<sub>3</sub> Lösung (2 × 5 mL) und Brine (5 mL) gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das an der falschen Position acylierte *O*-Benzyloxim **76** (11.3 mg, 29.5 μmol, 20%) wurde als farbloses Öl isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.60, KMnO<sub>4</sub>;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.37-7.29 (m, 5H), 5.42-5.36 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.11 (s, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.2, 165.8, 138.9, 137.5, 130.2, 129.9, 128.3, 128.1, 127.6, 120.4, 75.4, 70.5, 46.7, 39.9, 37.0, 32.3, 25.6, 23.6, 23.0, 22.4, 21.2, 14.0;

HRMS (ESI): m/z für C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 406.2358, gefunden 406.2361.

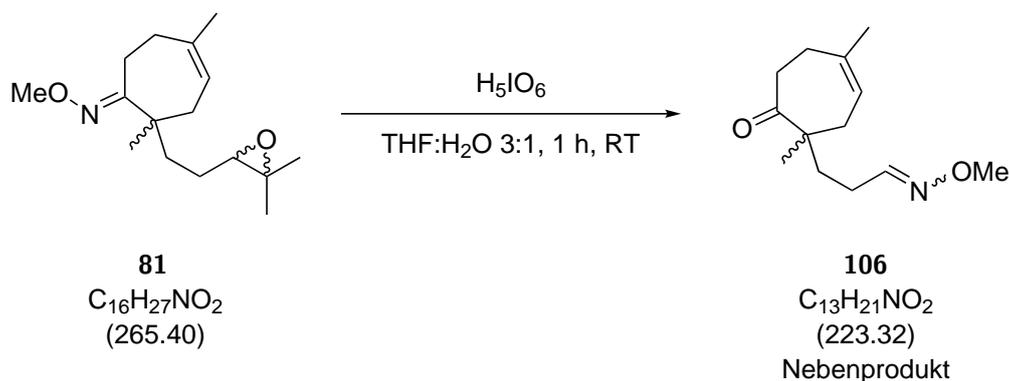
**Epoxid 81**

O-Methyloxim **73** (2.00 g, 8.02 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) gelöst, bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  *mCPBA*<sup>1</sup> (70-75%ig, 2.37 g, 9.62 mmol, 1.20 Äq.) in einer Portion zugegeben und das Eisbad entfernt. Die Reaktion wurde nach 3 min durch Zugabe eines Gemisches aus  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (1:1, 50 mL) beendet. Zusätzlich wurde Wasser (100 mL) zugegeben und die trübe Lösung bei Raumtemperatur bis zur völligen Klärung gerührt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch Epoxid **81** als Diastereomerenmisch und Rohmaterial (2.13 g) gewonnen und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.60,  $\text{KMnO}_4$ ;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 288.1939, gefunden 288.1939.

<sup>1</sup> Mit *mCPBA* von Acros konnten bessere Ergebnisse erzielt werden als mit *mCPBA* (77%ig) von Sigma Aldrich.

**Nebenprodukt: primäres O-Methyloxim 106**

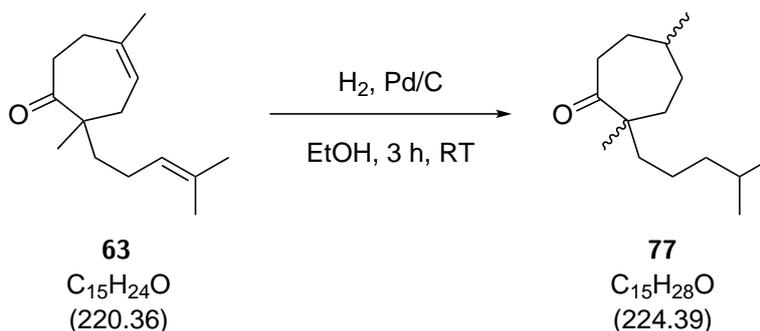
Epoxid **81** (18 mg, 67.8  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA q.}$ ) wurde in einem Gemisch aus THF und Wasser (3:1, 3 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Periodsäure (30.9 mg, 0.14 mmol, 2.00  $\text{\AA q.}$ ) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 1 h durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Als Nebenprodukt wurde das primäre O-Methyloxim **106** (4.7 mg, 21.1  $\mu\text{mol}$ , 31%) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 9:1) als farbloses Öl mit einem *E/Z*-Verhältnis von 1.4:1.0 isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.45,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.31 (t,  $J = 6$  Hz,  $1\text{H}_a$ ), 6.58 (t,  $J = 5.3$  Hz,  $1\text{H}_b$ ), 5.49-5.42 (m, 1H), 3.85 (s,  $3\text{H}_b$ ), 3.800 (s,  $3\text{H}_a$ ), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 216.5, 216.3, 151.3, 150.6, 137.2, 137.2, 121.3, 61.8, 61.4, 53.5, 53.4, 37.9, 37.8, 35.2, 34.9, 34.6, 34.5, 32.1, 32.0, 25.4, 25.1, 22.5, 22.3, 21.0;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}/\text{H}]^+$ : nicht gefunden.

**Gesättigter Siebenring 77**

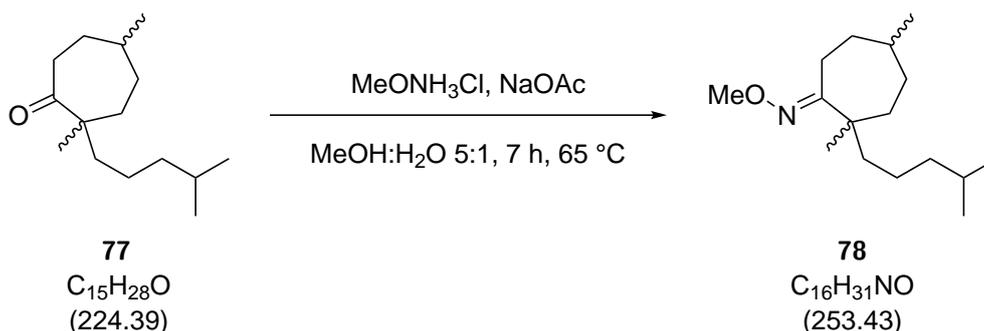
Keton **63** (200 mg, 0.91 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem EtOH (9.1 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Pd/C (10%ig, 9.7 mg) zugegeben. Der Rundkolben wurde mit  $\text{H}_2$  gespült und anschließend mit einem  $\text{H}_2$  Ballon bestückt. Nach 3 h wurde der Feststoff über Celite filtriert (EtOAc) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch der gesättigte Siebenring **77** (193 mg, 0.86 mmol, 95%) als farbloses Öl und als Diastereomergemisch isoliert wurde.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.65,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.84-2.76 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H<sub>a</sub>), 2.49-2.42 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.03 (s, 3H<sub>a</sub>), 1.02 (s, 3H<sub>b</sub>), 0.91-0.89 (m, 3H), 0.85-0.82 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 218.5, 218.3, 51.6, 50.6, 41.5, 39.8, 39.6, 39.5, 38.7, 37.8, 37.5, 36.8, 35.2, 35.1, 33.9, 33.7, 33.1, 32.6, 28.0, 27.9, 23.8, 23.2, 22.8, 22.8, 22.7, 22.3, 22.0, 21.7, 20.9;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 247.2038, gefunden 247.2041.

**Gesättigtes *O*-Methyloxim **78****

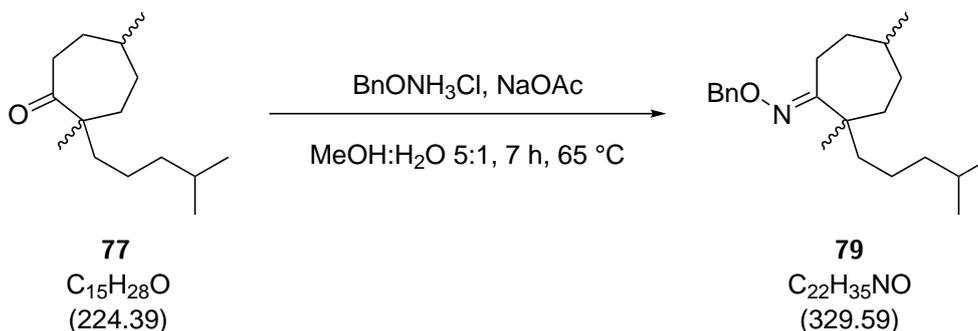
Der gesättigte Siebenring **77** (60 mg, 0.27 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus MeOH und Wasser (5:1, 1.3 mL) gelöst und bei Raumtemperatur *O*-Methylhydroxylamin Hydrochlorid (112 mg, 1.34 mmol, 5.00 Äq.) und Natriumacetat (88 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 7 h auf 65 °C erhitzt und bei Raumtemperatur mit Wasser (25 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch das gesättigte *O*-Methyloxim **78** (68 mg, 0.27 mmol, 99%) als farbloses Öl und als Diastereomergemisch isoliert wurde.

$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.83,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.82-3.80 (m, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.86-0.84 (m, 3H), 0.84-0.83 (m, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 167.2, 166.7, 61.3, 61.2, 43.7, 43.2, 42.1, 40.3, 40.0, 39.7, 38.4, 37.8, 36.0, 35.4, 35.0, 34.1, 32.4, 31.9, 28.0, 28.0, 25.5, 24.3, 23.4, 23.1, 22.9, 22.8, 22.8, 22.8, 22.3, 22.2, 22.1, 22.0;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet 254.2484, gefunden 254.2486.

Gesättigtes *O*-Benzyloxim **79**

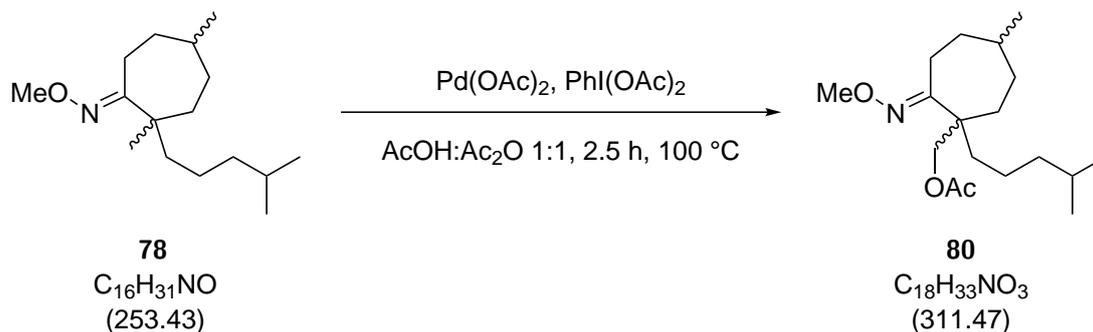
Der gesättigte Siebenring **77** (60 mg, 0.27 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus MeOH und Wasser (5:1, 1.3 mL) gelöst und bei Raumtemperatur *O*-Benzyloxyamin Hydrochlorid (427 mg, 2.67 mmol, 10.0 Äq.) und Natriumacetat (165 mg, 2.01 mmol, 7.50 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 7 h auf 65 °C erhitzt und bei Raumtemperatur mit Wasser (20 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 15 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gesättigte *O*-Benzyloxim **79** (66 mg, 0.20 mmol, 74%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 19:1) als farbloses Öl und als Diastereomerenmischung isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.83,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.38-7.28 (m, 6H), 5.12-5.03 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.59-2.51 (m,  $1\text{H}_a$ ), 2.27-2.20 (m,  $1\text{H}_b$ ), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.60-1.10 (m, 11H), 0.88-0.80 (m, 12H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 167.5, 167.0, 139.1, 139.0, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 127.5, 77.4, 75.4, 44.0, 43.4, 42.0, 40.5, 40.0, 39.7, 38.8, 37.8, 36.2, 35.0, 34.8, 33.7, 32.3, 31.8, 28.3, 28.0, 25.4, 24.5, 23.4, 23.2, 22.9, 22.8, 22.7, 22.3, 22.2, 22.1, 22.0;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet 254.2484, gefunden 254.2486.

**Acetyliertes *O*-Methyloxim **80****

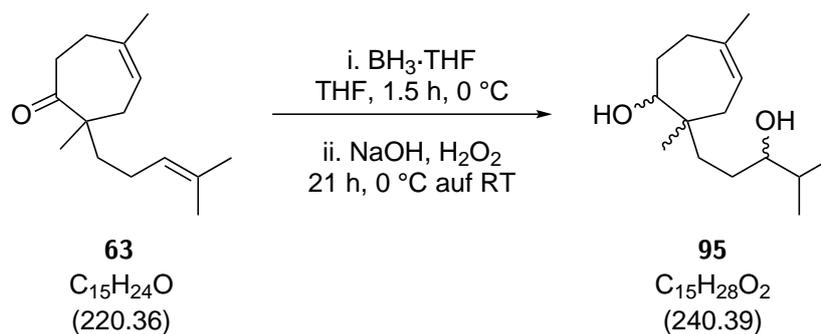
Das gesättigte *O*-Methyloxim **78** (30 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus AcOH und Ac<sub>2</sub>O (1:1, 1.2 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei Raumtemperatur Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7 mg, 12 μmol, 0.10 Äq.) und PIDA (57.2 mg, 0.18 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben. Die gelbe Lösung wurde für 2.5 h auf 100 °C erwärmt, wobei sie sich dunkelbraun färbte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> Lösung (10 mL) beendet und weitere 20 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 8 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel (200 mg) aufrotiert und das acetylierte *O*-Methyloxim **80** (25 mg, 80 μmol, 67%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 19:1) als farbloses Öl und als Diastereomerengemisch isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.60, KMnO<sub>4</sub>;

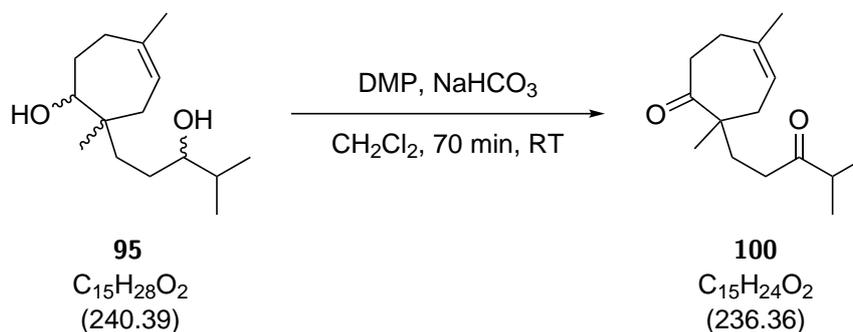
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.40 (dd,  $J = 1.4, 11.7$  Hz, 1H<sub>a</sub>), 4.19 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H<sub>b</sub>), 4.07 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H<sub>a</sub>), 3.90 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.80-3.79 (m, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H<sub>a</sub>), 2.58-2.50 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.22-2.14 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.07-2.03 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H<sub>a</sub>), 1.78-1.42 (m, 7H), 1.30-1.01 (m, 7H), 0.91-0.80 (m, 9H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.3, 171.3, 163.3, 163.0, 67.5, 64.8, 61.6, 61.5, 46.7, 46.6, 39.8, 39.4, 37.9, 36.7, 35.1, 35.0, 34.0, 33.9, 33.9, 32.1, 31.3, 30.5, 27.9, 27.8, 24.2, 23.5, 23.3, 22.8, 22.8, 22.7, 22.6, 22.0, 21.6, 21.5, 21.2, 21.1;

HRMS (ESI):  $m/z$  für C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 334.2358, gefunden 334.2356.

Sekundärer Alkohol **95**

Keton **63** (50 mg, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (1.1 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei 0 °C  $BH_3 \cdot THF$  (1 M in THF, 0.23 mL, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach 1.5 h wurde bei 0 °C unter starkem Rühren ein Gemisch aus NaOH (3 M) und  $H_2O_2$  (30%ig) (1:1, 3 mL) zugetropft und anschließend das Eisbad entfernt. Nach weiteren 21 h wurde die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der sekundäre Alkohol **95** (9 mg, 38  $\mu$ mol, 16%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 2:1) als farbloses Öl und als Diastereomergemisch isoliert. Aufgrund der Komplexität des Gemisches wurde das Vorhandensein der Verbindung mithilfe der nächsten Stufe bestätigt.

**Diketon 100**

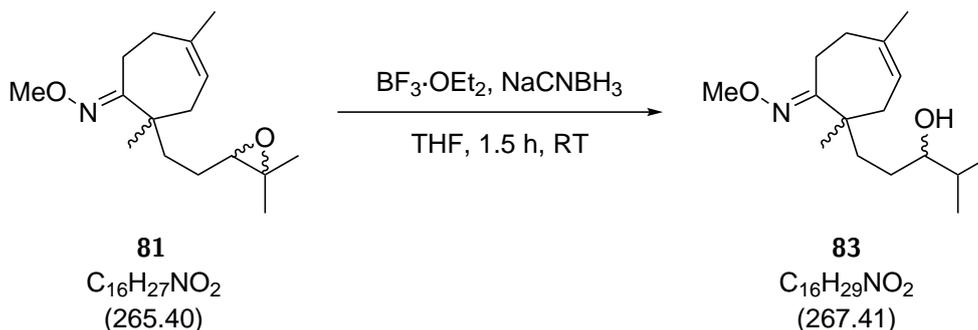
Das Diastereomergemisch des sekundäre Alkohols **95** (9 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) gelöst und bei Raumtemperatur  $\text{NaHCO}_3$  (31.5 mg, 0.37 mmol, 10.0 Äq.) und DMP (47.6 mg, 0.11 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 70 min durch Zugabe eines Gemisches von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und  $\text{NaHCO}_3$  (1:1, 4 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 6 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Diketon **100** (5.5 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 58%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 4:1) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.76,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.48-5.42 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 5H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ , 3H), 1.05 (d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.04 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 216.4, 214.5, 137.2, 121.3, 53.3, 41.1, 37.6, 35.9, 35.5, 32.3, 32.1, 25.4, 21.8, 18.5, 18.4;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 288.1939, gefunden 288.1940.

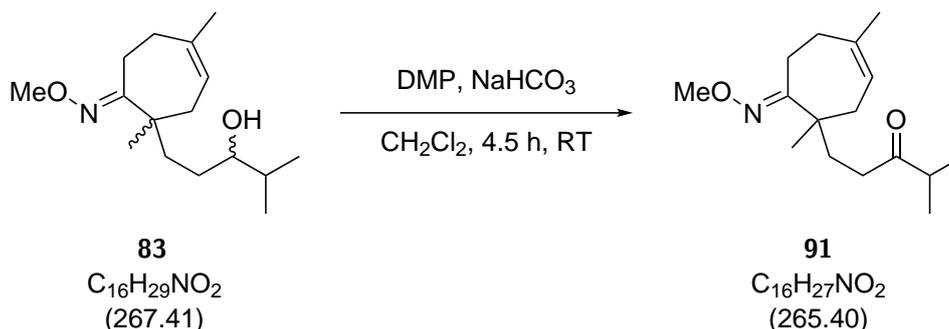
**Sekundärer Alkohol 83**

Epoxid **81** (500 mg, 1.88 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (18.8 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei Raumtemperatur  $\text{NaCNBH}_3$  (474 mg, 7.54 mmol, 4.00 Äq.) in einer Portion zugegeben. Anschließend wurde bei Raumtemperatur  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}_2\text{Et}$  (0.48 mL, 3.77 mmol, 2.00 Äq.) über 75 min mit einer Spritzenpumpe zugegeben. Nach weiteren 80 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (25 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Diastereomergemisch des sekundären Alkohols **83** (174 mg, 0.65 mmol, 35%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 4:1) als farbloses Öl isoliert. Aufgrund der Komplexität des Gemisches wurde das Vorhandensein der Verbindung mithilfe der nächsten Stufe bestätigt.

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

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet 268.2277, gefunden 268.2276.

## Keton 91



Das Diastereomerenmischung des sekundäre Alkohols **83** (310 mg, 1.16 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.7 mL) gelöst und bei Raumtemperatur  $\text{NaHCO}_3$  (487 mg, 5.80 mmol, 5.00 Äq.) und DMP (983 mg, 2.32 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben, wobei sich die Lösung von farblos nach gelb verfärbte. Die Reaktion wurde nach 4.5 h durch Zugabe eines Gemisches von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und  $\text{NaHCO}_3$  (1:1, 14 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Keton **91** (153 mg, 0.58 mmol, 50%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 9:1) als farbloses Öl erhalten.

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

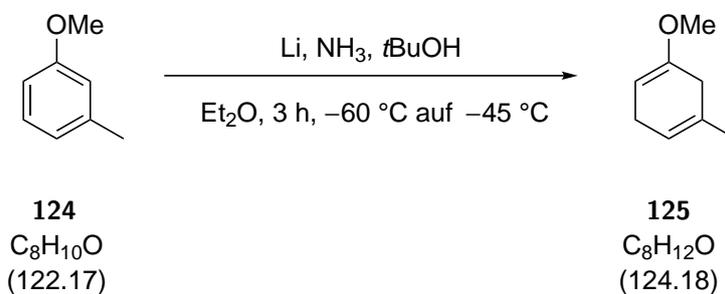
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.36-5.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.60 (quin,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 3H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 9H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 215.1, 164.9, 137.6, 120.3, 61.3, 46.1, 41.1, 37.6, 35.8, 33.7, 32.4, 25.6, 23.5, 22.2, 18.6, 18.4;

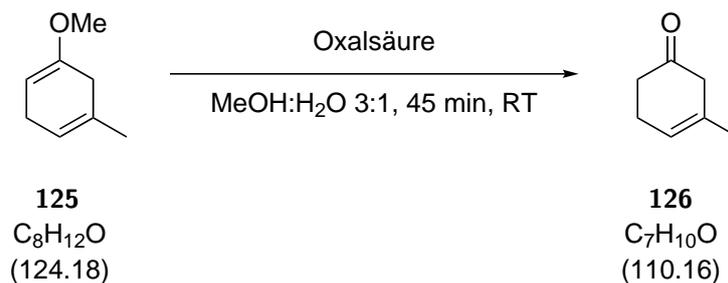
**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_{16}H_{27}NO_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet 266.2120, gefunden 266.2120.

### 6.2.3. Ringerweiterungsansatz

#### Methylether **125**



Ammoniak (378 mL) wurde in einen Dreihalskolben mit KPG-Rührer bei  $-78\text{ °C}$  eingekühlt. 3-Methylanisol (**124**) (15.5 mL, 123 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem Et<sub>2</sub>O (123 mL), wurde in einer Portion zugegeben und anschließend bei  $-60\text{ °C}$  tBuOH (94 mL) in einer Portion und Lithium (4.30 g, 614 mmol, 5.00 Äq.) in 8 Stücken nacheinander zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h bei  $-60\text{ °C}$  gerührt, danach auf  $-45\text{ °C}$  erwärmt, durch vorsichtige Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl (50 g) beendet und das Kühlbad entfernt. Bei Raumtemperatur wurde n-Pentan (500 mL) zugegeben, die organische Phase mit Wasser (2 × 150 mL) und Brine (150 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch Methylether **125** als farblose Flüssigkeit isoliert wurde und das Rohmaterial (12.5 g) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

**Keton 126**

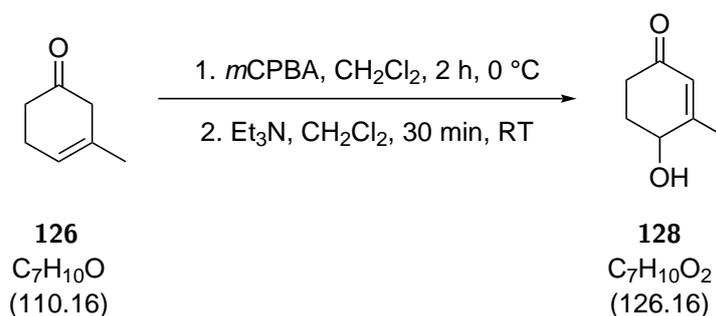
Methylether **125** (12.9 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Methanol und Wasser (3:1, 200 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Oxalsäure (0.27 g, 3.00 mmol, 0.03 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktion wurde nach 45 min durch Zugabe von Brine (50 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch Keton **126** als gelbe Flüssigkeit isoliert wurde. Das Rohmaterial (7.50 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Je nach Charge wurde als Nebenprodukt die Isomerisierung zum konjugierten Enon beobachtet.<sup>1</sup>

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.51,  $\text{KMnO}_4$ ;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 133.0632, gefunden 133.0629.

<sup>1</sup> Längere Reaktionszeiten und höhere Katalysatormengen der Oxalsäure führen verstärkt zur Isomerisierung des Produktes.

## Sekundärer Alkohol 128



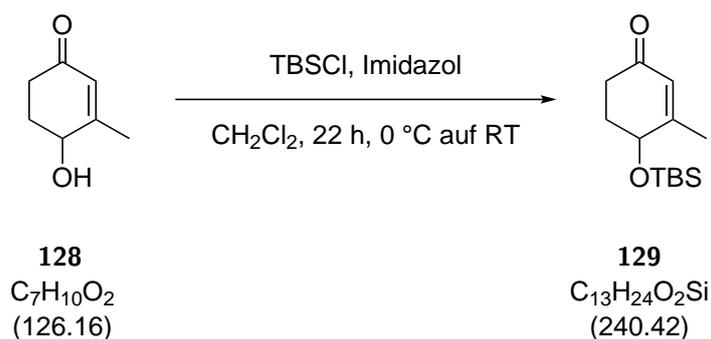
Alken **126** (7.50 g, 68.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (155 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  *m*CPBA (24.5 g, 102 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 2 h durch Zugabe eines Gemisches von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und  $\text{NaHCO}_3$  (1:2, 75 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um das Epoxid zu erhalten. Der Rückstand wurde erneut in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (155 mL) aufgenommen und bei Raumtemperatur  $\text{Et}_3\text{N}$  (11.3 mL, 81.7 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wurde nach 30 min bei Raumtemperatur durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit Brine (2 × 100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch der sekundäre Alkohol **128** (5.86 g, 46.5 mmol, 68%) als gelbe Flüssigkeit erhalten wurde.

$R_f$  (PE:EtOAc 0.07) = 0.07,  $\text{KMnO}_4$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.88-5.85 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 198.7, 162.8, 127.3, 69.0, 35.0, 32.2, 20.7;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 149.0578, gefunden 149.0578.

**TBS-Alkohol 129**

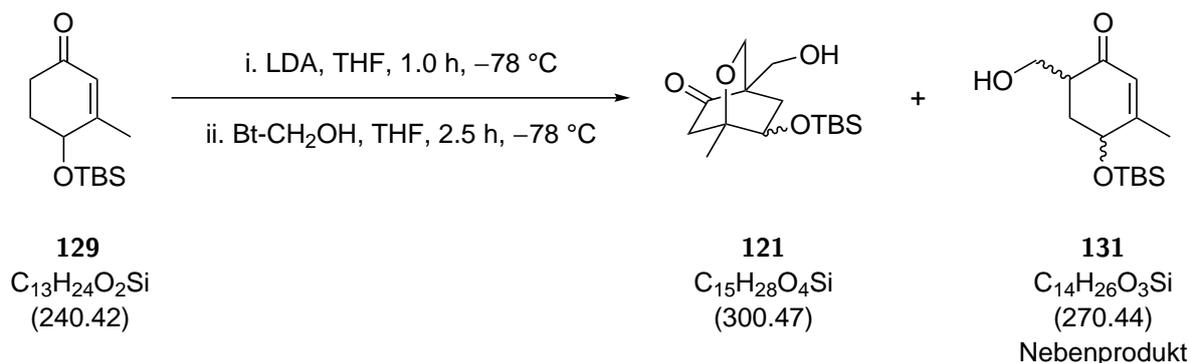
Der sekundäre Alkohol **128** (2.85 g, 22.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $CH_2Cl_2$  (75 mL) gelöst und bei 0 °C zuerst Imidazol (3.08 g, 45.2 mmol, 2.00 Äq.) und dann TBSCl (5.11 g, 33.9 mmol, 1.50 Äq.), gelöst in trockenem  $CH_2Cl_2$  (11 mL), zugegeben. Nachdem das Eisbad entfernt wurde, wurde die Reaktion für 22 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von Wasser (60 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 60 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. TBS-Alkohol **129** (5.20 g, 21.6 mmol, 95%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 9:1) als orange Flüssigkeit isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.76,  $KMnO_4$ ;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.83-5.81 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.14-0.12 (m, 6H);

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 198.9, 164.4, 126.8, 69.8, 35.3, 32.7, 25.9, 21.2, 18.2, -4.2, -4.8;

HRMS (ESI): m/z für  $C_{13}H_{24}O_2Si$   $[M+Na]^+$ : berechnet 263.1446, gefunden 263.1443.

Oxa-Michael-Produkt **121**

DIPA (0.18 mL, 1.25 mmol, 3.00 Äq.) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in trockenem THF (2.5 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und *n*BuLi (2.5 M in THF, 0.50 mL, 1.25 mmol, 3.00 Äq.) zügig zugetropft. Die Lösung wurde für 45 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und TBS-Alkohol **129** (100 mg, 0.42 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (0.5 mL), zugetropft. Nach weiteren 60 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde Bt-CH<sub>2</sub>OH (186 mg, 1.25 mmol, 3.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (3.7 mL), über 4 min zugetropft. Die Reaktion wurde bei selbiger Temperatur durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 4:1) wurden drei Verbindungen zusammen als gelbe Flüssigkeit isoliert. Dabei handelt es sich um das gewünschte Oxa-Michael-Produkt **121** (7.6 mg, 25.2  $\mu\text{mol}$ , 6%) und als Nebenprodukt ein Diastereomergemisch des Mono-Aldolproduktes **131** (13.7 mg, 50.6  $\mu\text{mol}$ , 12%). Das Nebenprodukt wurde in der nachfolgenden Stufe vom Produkt getrennt.

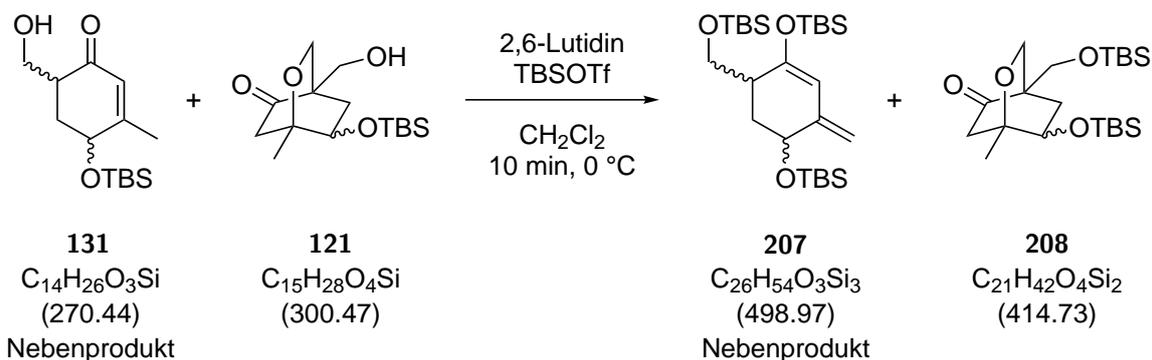
$R_f$  (PE:EtOAc 2:1) = 0.45, Cer;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.86-5.84 (m, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.23 (t,  $J = 3.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.01 (dd,  $J = 2.4, 9.2\text{ Hz}$ , 1H<sub>P</sub>), 3.93-3.89 (m, 1H<sub>P</sub>), 3.81-3.67 (m, 4H, 2H<sub>P</sub>+2H), 3.65 (d,  $J = 11.9\text{ Hz}$ , 1H<sub>P</sub>), 3.47 (d,  $J = 11.9\text{ Hz}$ , 1H<sub>P</sub>), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.74 (d,  $J = 18.7\text{ Hz}$ , 1H<sub>P</sub>), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.33 (dd,  $J = 1.2, 18.7\text{ Hz}$ , 1H<sub>P</sub>), 2.23-2.15 (m, 1H<sub>P</sub>), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 6H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H<sub>P</sub>), 1.23 (s, 3H<sub>P</sub>), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 9H<sub>P</sub>), 0.14 (s, 6H), 0.13 (s, 6H), 0.07-0.05 (m, 6H<sub>P</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 214.6 (C<sub>P</sub>), 202.8, 201.8, 166.6, 160.7, 126.7, 126.6, 76.2 (C<sub>P</sub>), 70.4, 70.2 (C<sub>P</sub>), 68.2 (P), 67.7, 63.7, 63.5, 62.9 (C<sub>P</sub>), 49.3 (C<sub>P</sub>), 46.9,

44.9 ( $C_P$ ), 42.4, 37.7 ( $C_P$ ), 36.2, 34.1, 25.8 ( $C_P$ ), 37, 25.8, 25.8, 23.0 ( $C_P$ ), 22.0, 20.8, 18.2, 18.2, 17.9, -4.1, -4.1 ( $C_P$ ), -4.4, -4.7, -4.8, -4.9 ( $C_P$ );

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_{15}H_{28}O_4Si$   $[M+Na]^+$ : berechnet 323.1654, gefunden 323.1659.

**TBS-geschütztes Oxa-Michael-Produkt 208**

Das Gemisch aus dem diastereomeren Nebenprodukt **131** und dem gewünschten Oxa-Michael-Produkt **121** (25.2 mg, 0.09 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei 0 °C zuerst 2,6-Lutidin (63 µL, 0.54 mmol, 6.00 Äq.) und danach TBSOTf (83 µL, 0.36 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 10 min bei 0 °C durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl Lösung (5 mL) beendet, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit KHSO<sub>4</sub> Lösung (1 M, 5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der dabei entstandene TBS-Enolether **207** wurde als Nebenprodukt nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 49:1 zu 9:1) vollständig von dem gewünschten TBS-geschützten Oxa-Michael-Produkt **208** (22.4 mg, 0.05 mmol, 60%), der als farbloses Öl isoliert wurde, getrennt.

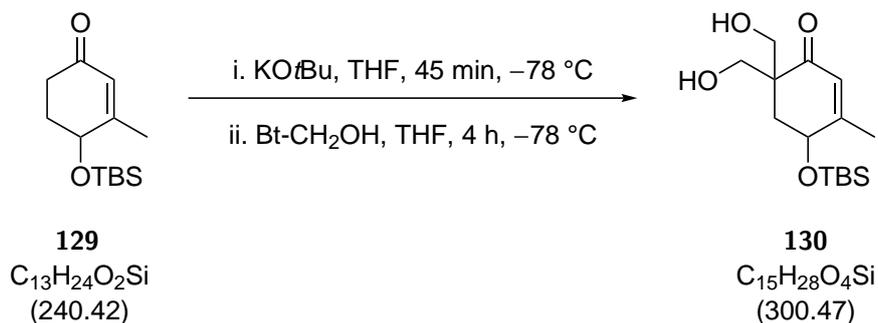
**TBS-geschütztes Oxa-Michael-Produkt 208**

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.7, 25.9 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 8.9, 14.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 1.1, 18.8 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H) 0.88-0.85 (m, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.04-0.02 (m, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 212.1, 76.1, 70.3, 68.1, 61.7, 49.1, 44.7, 37.5, 26.0, 25.8, 23.1, 18.4, 17.9, -4.1, -4.9, -5.5;

HRMS (ESI): *m/z* für C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 437.2519, gefunden 437.2520.

**Bisaldol-Produkt 130**

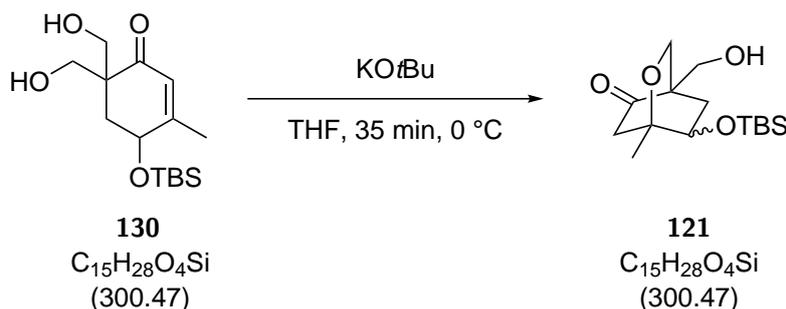
KOtBu (1.12 g, 9.98 mmol, 3.00 Äq.) wurden in trockenem THF (19.9 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  Keton **129** (0.80 g, 3.33 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (4.0 mL), zugetropft, woraufhin sich die Lösung leuchtend grün färbte. Nach 45 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde Bt-CH<sub>2</sub>OH, gelöst in trockenem THF (29.8 mL), über 30 min mit einer Spritzenpumpe zugegeben. Die Lösung wechselte die Farbe zunächst nach gelb, dann orange und nach unter einer Stunde wurde das Gemisch cremefarben-trüb. Insgesamt wurde die Lösung nach der Zugabe 4 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und im Anschluss bei selbiger Temperatur durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl (40 mL) beendet. Nach Erreichen von Raumtemperatur wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaOH (3 M, 2 x 20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Bisaldol-Produkt **130** (314 mg, 1.04 mmol, 31%, brsm 59%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 1:1) als farbloser Feststoff isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 1:1) = 0.42, Cer;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.86 (s, 1H), 4.48 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.79-3.64 (m, 4H), 3.47 (dd,  $J = 4.5, 8.8$  Hz, 1H), 2.64 (q,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 2.18 (dd,  $J = 5.1, 13.8$  Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (dd,  $J = 6.8, 13.8$  Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 203.5, 163.2, 127.2, 67.6, 67.1, 65.0, 50.9, 36.8, 25.8, 21.4, 18.1, -4.2, -4.8;

HRMS (ESI):  $m/z$  für C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 323.1655, gefunden 323.1656.

**Oxa-Michael-Produkt 121**

Bisaldol-Produkt **130** (306 mg, 1.02 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (10.2 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei 0 °C KOtBu (309 mg, 2.75 mmol, 2.70 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktion wurde nach 35 min durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) beendet und die wässrige Phase mit MTBE (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 2:1) wurde Oxa-Michael-Produkt **121** (70.0 mg, 0.23 mmol, 23%, 39% brsm) als gelbe Flüssigkeit isoliert.

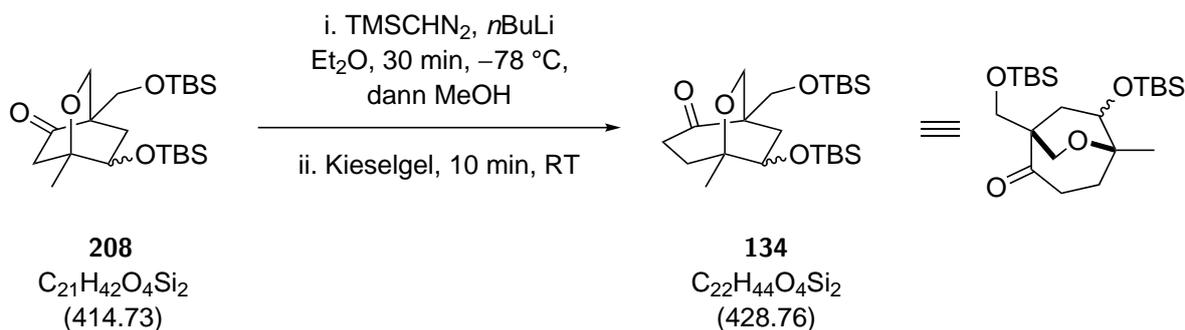
$R_f$  (PE:EtOAc 2:1) = 0.45, Cer;

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.04 (dd,  $J$  = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.75 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 6.1, 11.9 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J$  = 7.4, 11.9 Hz, 1H), 2.77 (d,  $J$  = 19.1 Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.21 (dd,  $J$  = 8.9, 14.0 Hz, 1H), 1.67 (dt,  $J$  = 2.9, 14.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10-0.08 (m, 6H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 214.6, 76.2, 70.3, 68.2, 62.9, 49.4, 44.9, 37.7, 25.8, 23.0, 17.9, -4.1, -4.9;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 323.1654, gefunden 323.1659.

## Tiffeneau-Demjanow Produkt 134



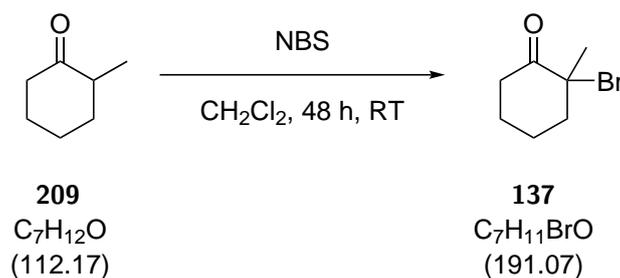
*n*BuLi (2.5 M in THF, 72  $\mu$ L, 0.18 mmol, 2.50  $\text{\AA}$ q.) wurde in trockenem Et<sub>2</sub>O (0.7 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei -78 °C TMSCHN<sub>2</sub> (0.6 M in Hexan, 0.31 mL, 0.19 mmol, 2.60  $\text{\AA}$ q.) zugegeben. Nach 30 min bei -78 °C wurde das TBS-geschützte Oxa-Michael-Produkt **208** (30.0 mg, 72  $\mu$ mol, 1.00  $\text{\AA}$ q.), gelöst in THF (0.4 mL) und auf -78 °C gekühlt, zu dem *in situ* gebildeten LiTMSCN<sub>2</sub> gegeben. Die Reaktion wurde nach weiteren 30 min bei -78 °C durch Zugabe von MeOH (9  $\mu$ L, 0.22 mmol, 3.00  $\text{\AA}$ q.) beendet und das Kältebad entfernt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Et<sub>2</sub>O (3.0 mL) verdünnt und mit Wasser (5 mL) und Brine (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (200 mg) und Kieselgel (500 mg) versetzt und gerührt. Nach 10 min bei Raumtemperatur wurden die Feststoffe über Celite filtriert (Et<sub>2</sub>O) und das Tiffeneau-Demjanow Produkt **134** (19.9 mg, 47  $\mu$ mol, 67%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 49:1 zu 35:1 zu 20:1) als farbloses Öl isoliert.

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

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.96-3.90 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.92-0.87 (m, 18H), 0.11-0.03 (m, 12H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 213.8, 76.3, 71.5, 65.7, 64.0, 52.0, 38.8, 34.7, 30.1, 28.6, 26.0, 25.8, 18.3, 17.9, -4.0, -4.9, -5.4, -5.4;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 451.2676, gefunden 451.2683

$\alpha$ -Bromoketon **137**

NBS<sup>1</sup> (833 mg, 4.68 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22.3 mL) gelöst, bei Raumtemperatur Keton **209** (500 mg, 4.46 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 48 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von PE (25 mL) beendet, wobei das Succinimid als Feststoff ausgefallen ist, der über Celite (PE) filtriert wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und  $\alpha$ -Bromoketon **137** (560 mg, 2.93 mmol, 66%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 15:1) als gelbes Öl isoliert.

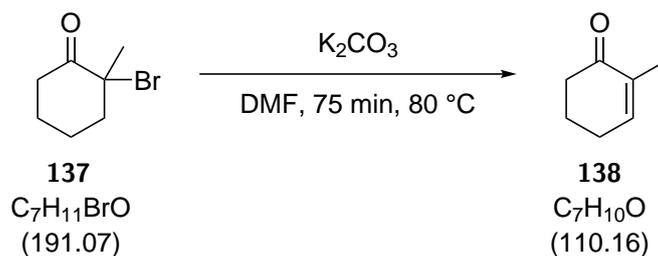
$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.53,  $\text{KMnO}_4$ /Cer/Vanillin;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.21 (dt,  $J = 6.3, 14.5$  Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 1H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 204.9, 65.9, 43.7, 36.8, 28.2, 27.0, 22.4;

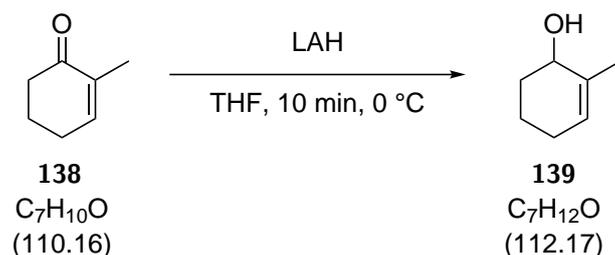
HRMS (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}$   $[\text{M}+\text{Na}/\text{H}]^+$ : nicht gefunden.

<sup>1</sup> NBS wurde zuvor umkristallisiert, indem 50 g davon in siedendem Wasser (500 mL) für 1 min gekocht, anschließend filtriert, das Filtrat für 2 h im Eisbad gekühlt und die farblosen NBS-Kristalle über einer Fritte filtriert wurden. NBS kann unter Lichtausschluss mehrere Monate im Kühlschrank gelagert werden.

**Enon 138**

$\alpha$ -Bromoketon **137** (550 mg, 2.88 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem DMF (5.8 mL) gelöst, bei Raumtemperatur gemörseretes  $K_2CO_3$  (1.19 g, 8.64 mmol, 3.00 Äq.) in einer Portion zugegeben und für 75 min auf  $80\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet, die wässrige Phase mit MTBE (4 x 10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit Brine (2 x 5 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Enon **138** wurde als gelbes Öl erhalten und das Rohmaterial (252 mg) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

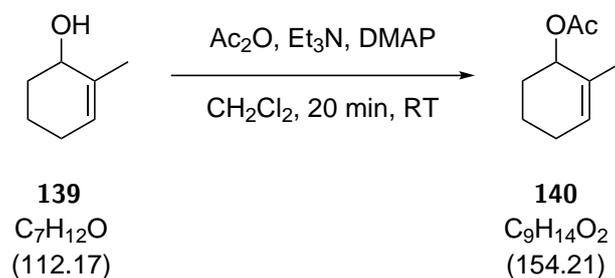
$R_f$  (PE:EtOAc 9:1) = 0.30,  $KMnO_4$ .

**Allylkohol 139**

LAH (2.4 M in THF, 0.34 mL, 0.82 mmol, 0.50 Äq.) wurde in trockenem THF (8.2 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei 0 °C Enon **138** (180 g, 1.63 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (1.6 mL), zugegeben. Die Reaktion wurde nach 10 min bei 0 °C durch Zugabe von NaF (412 mg, 9.80 mmol, 6.00 Äq.) und Wasser<sup>1</sup> (80 µL) beendet. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde der Niederschlag über Celite (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Vakuum mit Benzol (3x) coevaporiert. Allylkohol **139** wurde als farbloser Feststoff erhalten und das Rohmaterial (136 mg) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.30, KMnO<sub>4</sub>.

<sup>1</sup> Die Reaktion zwischen LAH, NaF und Wasser ist stark exotherm. Das Wasser sollte unbedingt tropfenweise zugegeben werden.

**Allylacetat 140**

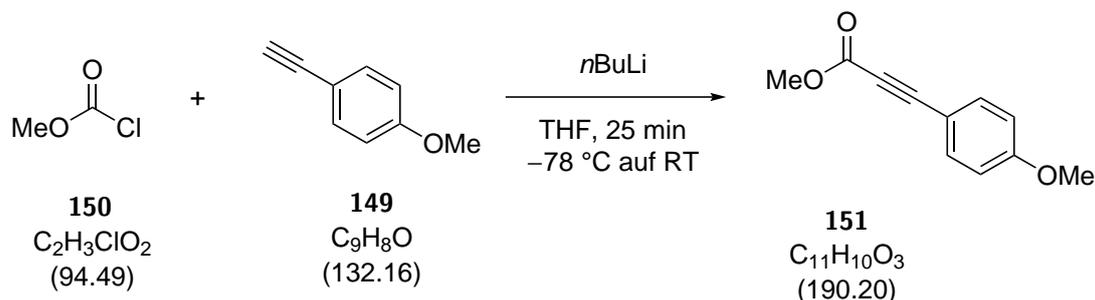
Allylalkohol **139** (120 mg, 1.07 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $CH_2Cl_2$  (2.1 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei Raumtemperatur destilliertes  $Ac_2O$  (0.15 mL, 1.60 mmol, 1.50 Äq.) und  $Et_3N$  (0.30 mL, 2.14 mmol, 2.00 Äq.) zugetropft. Weiterhin wurde DMAP (2.6 mg, 21.4  $\mu$ mol, 0.02 Äq.) zugegeben, die Reaktion für 20 min bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von  $NH_4Cl$  Lösung (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylacetat **140** (92.1 mg, 0.60 mmol, 56%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 9:1) als hellgelbe Flüssigkeit isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.85,  $KMnO_4$ ;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.72-5.65 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 3H);

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.1, 131.8, 128.0, 70.8, 29.0, 25.3, 21.4, 20.6, 18.5;

HRMS (ESI):  $m/z$  für  $C_9H_{14}O_2$   $[M+Na/H]^+$ : nicht gefunden.

**Methylester 151**

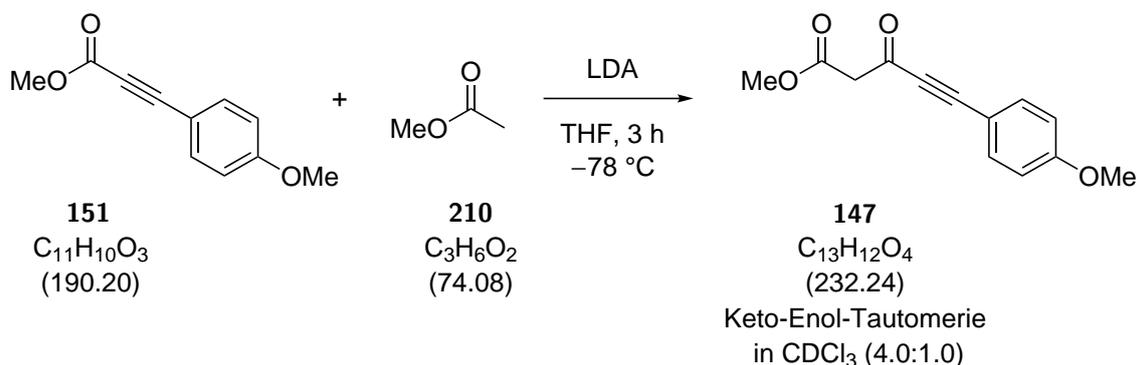
Alkin **149** (4.87 mL, 37.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (SPS, 75 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$   $n\text{BuLi}$  (2.5 M in THF, 15.0 mL, 37.6 mmol, 1.00 Äq.) über 10 min zugetropft. Nach weiteren 30 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde Methylchloroformat (**150**) (2.90 mL, 37.6 mmol, 1.00 Äq.) innerhalb von 4 min zugegeben und das Kältebad entfernt, wobei sich die Lösung von gelb zu orange verfärbte. Die Reaktion wurde nach zusätzlichen 25 min bei Raumtemperatur durch Zugabe von Eis (100 mL) beendet, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Methylester **151** (6.23 g, 32.8 mmol, 87%) wurde als hellgelber, nadeliger Feststoff isoliert.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.65,  $\text{KMnO}_4$ /Vanillin (rot);

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.56-7.50 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 161.7, 154.8, 135.1, 114.4, 111.4, 87.5, 79.9, 55.5, 52.8;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : berechnet 191.0708, gefunden 191.0708.

$\beta$ -Ketomethylester **147**

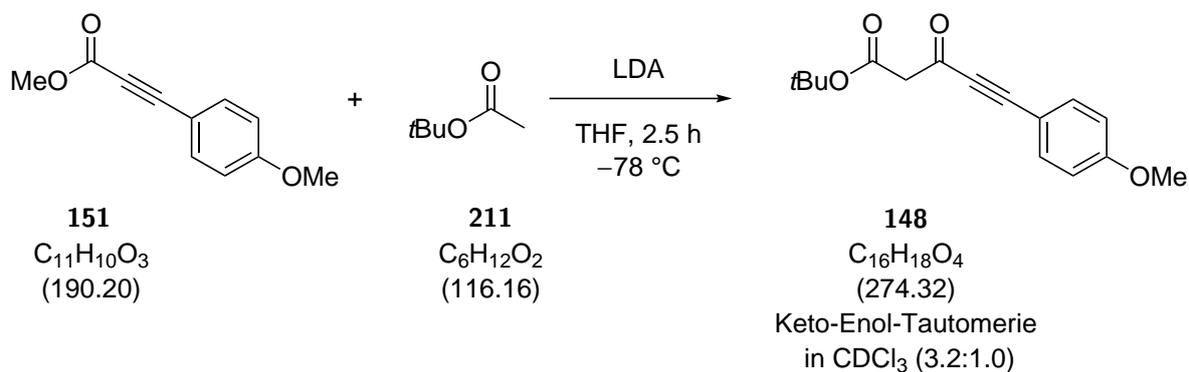
DIPA (0.39 mL, 2.76 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem THF (13.1 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt, die Lösung auf  $-78^\circ C$  gekühlt, *n*-BuLi (2.5 M in THF, 1.10 mL, 2.76 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft und 1 h bei  $-78^\circ C$  gerührt. Anschließend wurde Essigsäuremethylester (**210**) (0.39 mL, 3.15 mmol, 1.20 Äq.) zugegeben. Nach 30 min bei  $-78^\circ C$  wurde Methylester **151** (500 mg, 2.63 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (2.6 mL), zugetropft, die Reaktion 3 h bei  $-78^\circ C$  gerührt und durch Zugabe von  $NH_4Cl$  Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3  $\times$  10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.  $\beta$ -Ketomethylester **147** (189 mg, 0.81 mmol, 31%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 5:1) als brauner Feststoff isoliert. In  $CDCl_3$  wurde eine Keto-Enol-Tautomerie (4.0:1.0) beobachtet.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.45,  $KMnO_4$ ;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.89 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.85-3.81 (m, 3H), 3.79-3.75 (m, 3H), 3.68 (s, 2H);

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 178.5, 166.8, 162.1, 161.6, 154.7, 135.4, 135.0, 134.0, 114.5, 114.3, 111.3, 111.1, 96.1, 94.6, 87.4, 87.4, 79.8, 55.5, 55.4, 52.7, 52.6, 51.1;

HRMS (ESI):  $m/z$  für  $C_{13}H_{12}O_4$   $[M+Na]^+$ : berechnet 255.0633, gefunden 255.0635.

**$\beta$ -Keto-*tert*-butylester 148**

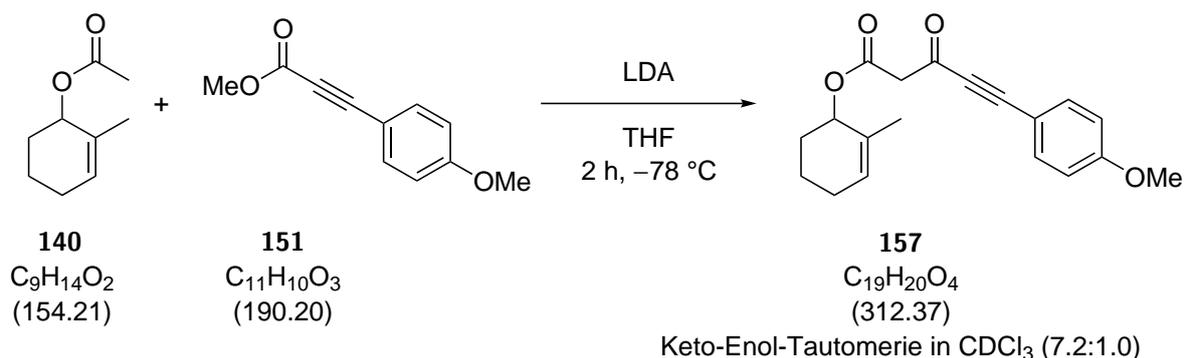
DIPA (0.16 mL, 1.10 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem THF (5.3 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt, die Lösung auf  $-78^\circ C$  gekühlt, *n*-BuLi (2.5 M in THF, 0.44 mL, 1.10 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft und 45 min bei  $-78^\circ C$  gerührt. Anschließend wurde Essigsäure-*tert*-butylester (**211**) (0.15 mL, 1.10 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben. Nach 30 min bei  $-78^\circ C$  wurde Methyl ester **151** (200 mg, 1.05 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (1.1 mL), zugetropft, die Reaktion 2.5 h bei  $-78^\circ C$  gerührt und durch Zugabe von  $NH_4Cl$  Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.  $\beta$ -Keto-*tert*-butylester **148** (256 mg, 0.93 mmol, 89%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 5:1) als orange Flüssigkeit isoliert. In  $CDCl_3$  wurde eine Keto-Enol-Tautomerie (3.2:1.0) beobachtet.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.65,  $KMnO_4$ /Vanillin (lila);

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.11 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 1.52-1.47 (m, 9H);

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 179.4, 172.3, 165.6, 162.1, 160.9, 155.3, 135.5, 134.0, 114.6, 114.3, 113.1, 111.5, 98.3, 94.0, 93.6, 87.6, 82.8, 82.4, 81.8, 55.6, 55.5, 52.9, 28.4, 28.1, 21.2;

HRMS (ESI):  $m/z$  für  $C_{11}H_{10}O_3$   $[M+Na]^+$ : berechnet 297.1103, gefunden 297.1102.

$\beta$ -Ketoester **157**

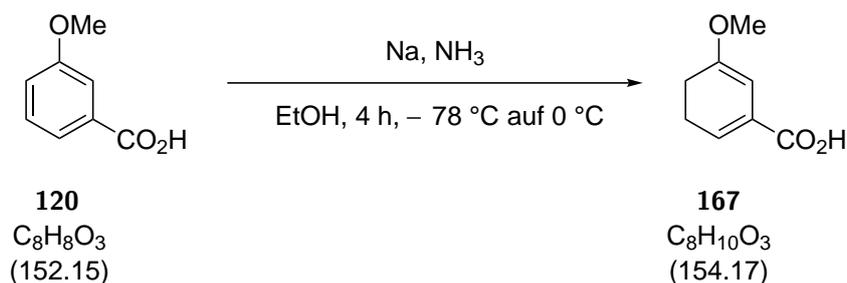
DIPA (0.19 mL, 1.36 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem THF (6.5 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt, die Lösung auf  $-78^\circ C$  gekühlt, *n*-BuLi (2.5 M in THF, 0.54 mL, 1.36 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft und 45 min bei  $-78^\circ C$  gerührt. Anschließend wurde Allylacetat **140** (200 mg, 1.30 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (1.3 mL) zugegeben. Nach 30 min bei  $-78^\circ C$  wurde Methyl ester **151** (247 mg, 1.30 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (1.3 mL), zugetropft, wobei eine leuchtend gelbe Lösung entstand. Die Reaktion wurde 2 h bei  $-78^\circ C$  gerührt und durch Zugabe von  $NH_4Cl$  Lösung (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 x 6 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.  $\beta$ -Ketoester **157** (314 mg, 1.01 mmol, 77%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 6:1) als farbloses Öl isoliert. In  $CDCl_3$  wurde eine Keto-Enol-Tautomerie (7.2:1.0) beobachtet.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.65,  $KMnO_4$ /Vanillin (blau);

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.02 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 3H), 1.64-1.50 (m, 2H);

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 178.8, 172.3, 166.3, 162.1, 161.7, 155.8, 154.9, 135.5, 135.1, 134.1, 131.5, 131.3, 128.6, 128.5, 114.6, 114.4, 114.3, 112.9, 111.4, 111.3, 97.0, 94.3, 87.6, 79.9, 72.4, 71.2, 60.5, 55.6, 52.8, 51.9, 29.1, 28.9, 25.3, 25.2, 21.2, 20.7, 18.4, 18.3;

HRMS (ESI):  $m/z$  für  $C_{19}H_{20}O_4$   $[M+Na]^+$ : berechnet 335.1259, gefunden 335.1260.

**Birch Produkt 167**

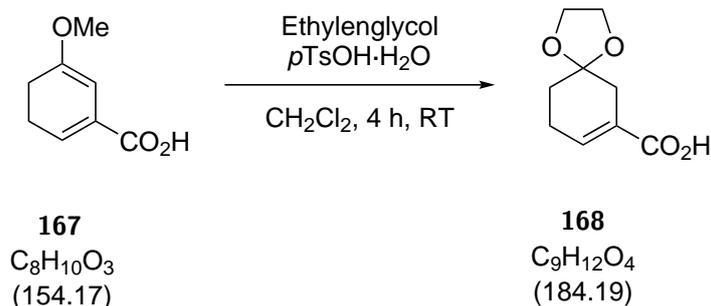
Ammoniak (401 mL) wurde in einen Dreihalskolben mit KPG-Rührer bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  eingekühlt. Zuerst wurde 3-Methoxybenzoesäure (**120**) (25 g, 164 mmol, 1.00 Äq.) in EtOH (vergällt, 90 mL), dann bei  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  Natrium (15.1 g, 657 mmol, 4.00 Äq.) innerhalb von  $45\text{ min}^1$  in kleinen Stücken zugegeben und das Kältebad entfernt. Nach weiteren 4 h Reaktionszeit wurde weiterhin eine Temperatur von unter  $0\text{ }^\circ\text{C}$  beobachtet und die Reaktion dann durch Zugabe von Eiswasser (600 mL) beendet. Bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  wurde die Lösung mit Salzsäure (3 M, ca. 270 mL) auf pH 4 gebracht, das ausfallende Birch Produkt **167** abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohmaterial<sup>2</sup> (28.0 g) wurde also beiger Feststoff gewonnen, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

$R_f$  (PE:EtOAc 2:1) = 0.50,  $\text{KMnO}_4$ ;

**Schmelztemperatur:** 104-106  $^\circ\text{C}$ .

<sup>1</sup> Bis zu 60% der Menge an Natrium wurde eine farblose Lösung beobachtet, anschließend war die charakteristische Blaufärbung zu erkennen, die jedoch vor der Zugabe des letzten Natriumstückes wieder verschwand.

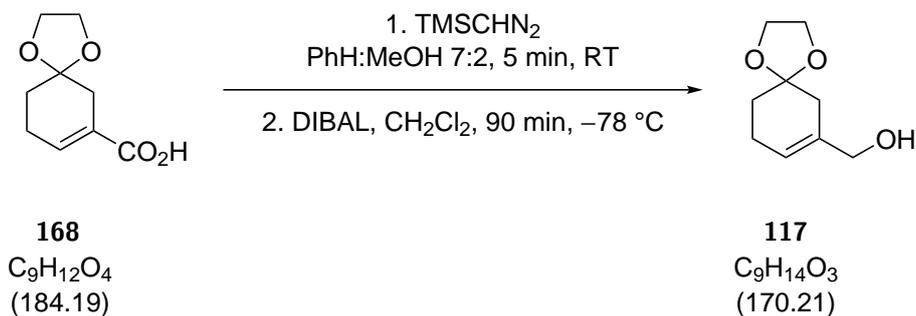
<sup>2</sup> Das Birch Produkt **167** ist sehr hygroskopisch, sodass der Methylether bereits nach wenigen Stunden an Luft zum Keton hydrolysiert.

**Acetal 168**

Methylether **167** (21.4 g, 139 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $CH_2Cl_2$  (SPS, 139 mL) gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander Ethylenglycol (78.0 mL, 1.39 mol, 10.0 Äq.) und  $pTsOH \cdot H_2O$  (1.32 g, 6.94 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 4 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (900 mL) beendet, die wässrige Phase mit MTBE (2 x 500 mL, 2 x 250 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit Brine (3 x 300 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Acetal **168** wurde als gelbes Öl gewonnen und das Rohmaterial (12.6 g) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f$  (PE:EtOAc 2:1) = 0.28,  $KMnO_4$ ;

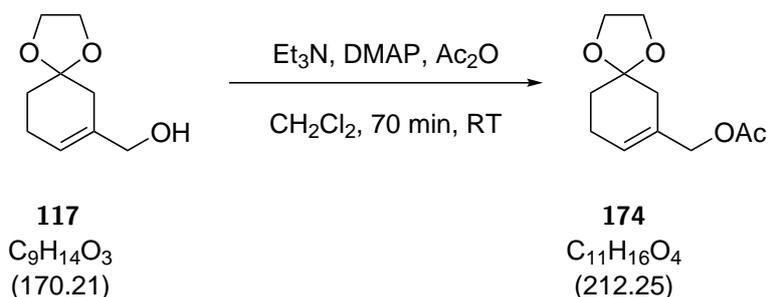
**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_9H_{12}O_4$   $[M+Na]^+$ : berechnet 207.0633, gefunden 207.0630.

**Allylkohol 117**

Carbonsäure **168** (1.50 g, 8.14 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus trockenem Benzol und trockenem Methanol (7:2, 34.9 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei Raumtemperatur TMSCHN<sub>2</sub> (2 M in Et<sub>2</sub>O, 4.40 mL, 8.80 mmol, 1.08 Äq.) über 30 min mit einer Spritzenpumpe zugetropft. Nach weiteren 5 min wurden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (gelbes Öl) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27.1 mL) aufgenommen. Bei -78 °C wurde DIBAL (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 17.9 mL, 17.9 mmol, 2.20 Äq.) ebenfalls über 30 min mit einer Spritzenpumpe zugegeben. Nach zusätzlichen 2.5 h bei -78 °C wurde die Reaktionslösung in ein Gemisch aus Rochelle Salz Lösung (100 mL) und MTBE (50 mL) gegeben und für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Allylkohol **117** wurde als gelbes Öl erhalten und das Rohmaterial (1.17 g) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 30:1) = 0.74, KMnO<sub>4</sub>/Vanillin (braun-rot);

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 193.0841, gefunden 193.0841.

**Allylacetat 174**

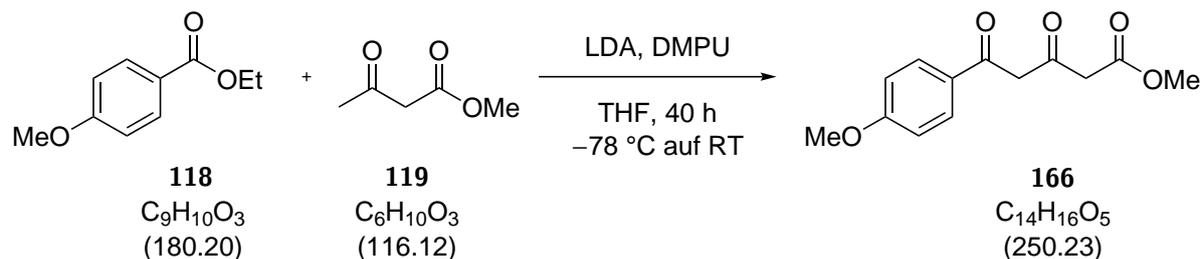
Allylalkohol **117** (100 mg, 0.59 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $CH_2Cl_2$  (1.2 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und bei Raumtemperatur destilliertes  $Ac_2O$  (0.08 mL, 0.88 mmol, 1.50 Äq.),  $Et_3N$  (0.16 mL, 1.18 mmol, 2.00 Äq.) und DMAP (1.4 mg, 11.8  $\mu$ mol, 0.02 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 70 min bei Raumtemperatur durch Zugabe von Salzsäure (1 M, 3 mL) beendet, die organische Phase mit  $NaHCO_3$  Lösung (2  $\times$  5 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch Allylacetat **174** (109 mg, 0.51 mmol, 87%) als farbloses Öl isoliert wurde.

$R_f$  ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 15:1) = 0.75,  $KMnO_4$ ;

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.83-5.75 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.07-3.90 (m, 7H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.76 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H);

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.1, 131.0, 125.7, 108.1, 68.3, 64.6, 36.7, 30.7, 24.3, 21.10;

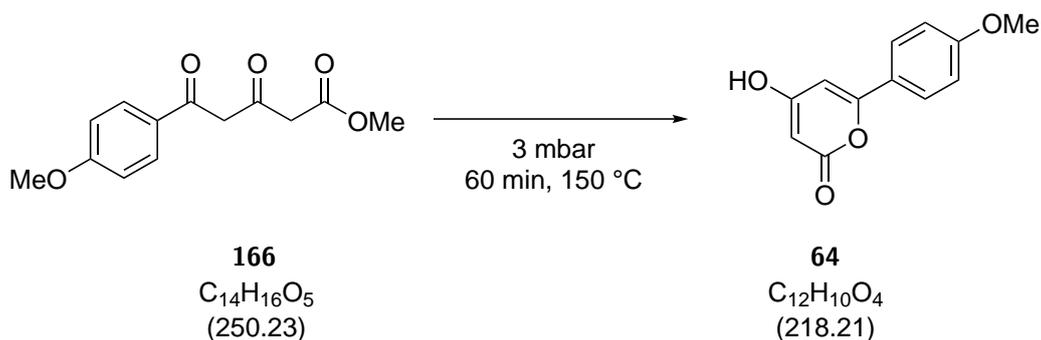
HRMS (ESI):  $m/z$  für  $C_{11}H_{16}O_4$   $[M+Na]^+$ : berechnet 235.0946, gefunden 235.0945.

**Diketoester 166**

DIPA (51.9 mL, 370 mmol, 2.22 Äq.) wurde in trockenem THF (SPS, 555 mL) vorgelegt, die Lösung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, über 40 min *n*-BuLi (2.5 M in THF, 147 mL, 366 mmol, 2.20 Äq.) mithilfe eines Tropftrichters zugetropft und die gelbe Lösung 80 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt.  $\beta$ -Ketoester **119** (19.7 mL, 183 mmol, 1.10 Äq.) wurde in trockenem THF (SPS, 208 mL) gelöst und zu der *in situ* hergestellten LDA Lösung über einen Tropftrichter über 45 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugegeben. Anschließend wurde DMPU<sup>1</sup> (20.1 mL, 166 mmol, 1.00 Äq.) in einer Portion zugefügt und die Reaktionslösung 2 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Weiterhin wurde zu der leuchtend gelben Lösung Ethylester **118** (27.0 g, 166 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (SPS, 50 mL), über 45 min mithilfe eines Tropftrichters zugegeben. Das Kältebad wurde nach Zugabe entfernt und die Reaktion für weitere 40 h gerührt, woraufhin die Lösung eine orange Farbe angenommen hat. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (100 mL) beendet, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 75 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 4:1 zu 3:1 zu 2:1) wurde ein Gemisch aus verschiedenen Keto-Enol-Tautomeren des  $\beta, \delta$ -Diketoesters **166** erhalten, die als Rohmaterial (32.5 g) ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe verwendet wurden.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.40, Vanillin (erst gelb, dann rot).

<sup>1</sup> Mit TMEDA wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

**Pyron 64**

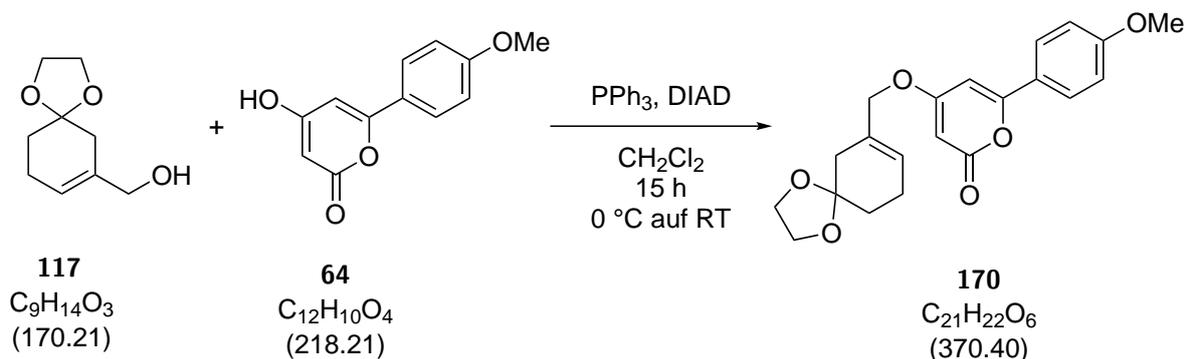
Ein Teil des hergestellten Keto-Enol-Tautomerengemisches **166** (5.78 g, 23.1 mmol) wurde bei 3 mbar und 150 °C für 60 min gerührt. Anschließend wurden die Verunreinigungen in siedendem Benzol gelöst und Pyron **64** (1.45 g, 6.64 mmol, 29%) als hellbrauner Feststoff durch Filtration gewonnen.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.79 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.82 (s, 3H);

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.4, 163.6, 161.9, 160.7, 127.7, 123.9, 114.9, 97.2, 89.1, 55.9;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_{12}H_{10}O_4$   $[M+Na]^+$ : berechnet 241.0579, gefunden 241.0576.

## Mitsunobu Produkt 170



Allylkohol **117** (1.26 g, 7.42 mmol, 1.20 Äq.) wurde in trockenem  $CH_2Cl_2$  (25.0 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei Raumtemperatur nacheinander Pyron **64** (1.35 g, 6.19 mmol, 1.00 Äq.) und  $PPh_3$  (2.11 g, 8.04 mmol, 1.30 Äq.) in einer Portion zugegeben. Zu der Suspension wurde bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Spritzenpumpe über 15 min DIAD (1.58 mL, 8.04 mmol, 1.30 Äq.) zugetropft, wodurch sich eine klare orange Lösung ergab, und das Eisbad entfernt wurde. Nach 15 h bei Raumtemperatur wurden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Mitsunobu Produkt **170** (828 mg, 2.24 mmol, 38%, 15% über 5 Stufen)<sup>1</sup> wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 1:1 + 1% v/v  $Et_3N$ )<sup>2</sup> als gelbes Öl isoliert.

$R_f$  ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 15:1) = 0.75, Vanillin (orange);

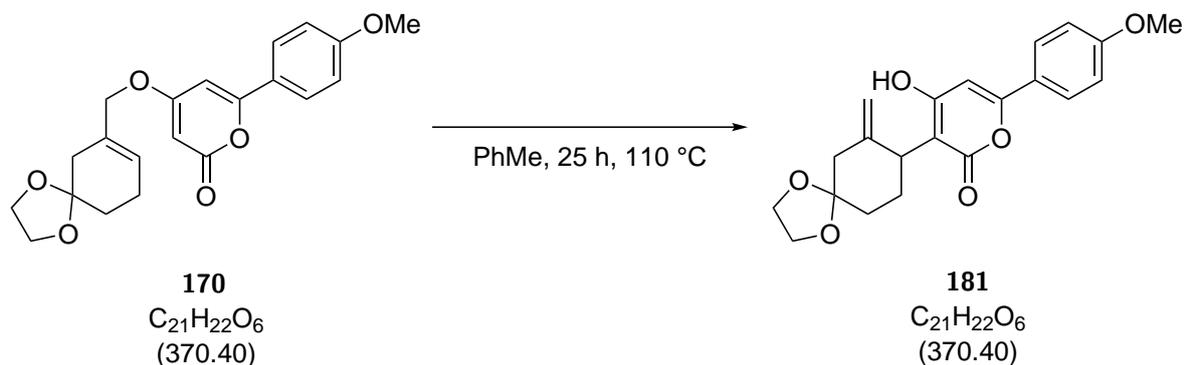
<sup>1</sup>**H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.79-7.73 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.33 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 1.81-1.44 (m, 4H);

<sup>13</sup>**C-NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.7, 164.6, 162.0, 160.4, 129.9, 127.5, 127.1, 123.8, 114.4, 107.9, 96.7, 88.5, 72.9, 64.6, 55.6, 36.5, 30.6, 24.3;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_{21}H_{22}O_6$   $[M+Na]^+$ : berechnet 393.1314, gefunden 393.1315.

<sup>1</sup> Bei kleineren Ansätzen (<110 mg wurden reproduzierbar Ausbeuten von 50-60% erreicht.)

<sup>2</sup> Bei der Verwendung von PE:EtOAc oder  $CH_2Cl_2$ :MeOH als Eluentensystem wurden Verunreinigungen von DIAD- $H_2$  festgestellt.

**[3,3]- $\sigma$  Produkt 181**

Mitsunobu Produkt **170** (463 mg, 1.25 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Sealed Tube in trockenem Toluol (12.5 mL) gelöst und für 25 h bei 110 °C unter Argon-Atmosphäre erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Umlagerungsprodukt **181** (233 mg, 0.63 mmol, 50%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 50:1 zu 30:1) als beiger Feststoff isoliert.

$R_f$  ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 15:1) = 0.53,  $KMnO_4$ /Vanillin (lila);

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.80-7.73 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.06-3.93 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.59-2.46 (m, 2H), 2.03-1.76 (m, 4H);

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 165.4, 165.1, 161.9, 159.3, 143.1, 127.3, 123.8, 114.4, 112.5, 108.6, 104.3, 97.2, 65.0, 64.4, 55.6, 44.1, 36.7, 34.1, 27.7;

HRMS (ESI):  $m/z$  für  $C_{21}H_{22}O_6$   $[M+Na]^+$ : berechnet 393.1314, gefunden 393.1313.

**Benzyliertes Pyron 183**

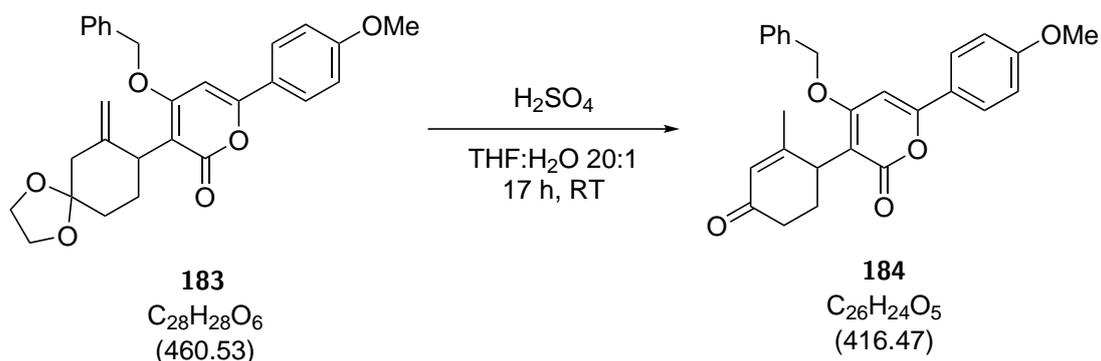
Das Pyron-Derivat **181** (325 mg, 0.88 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem DMF (8.8 mL) gelöst und nacheinander bei Raumtemperatur BnBr (0.16 mL, 1.32 mmol, 1.50 Äq.), gemörseretes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (182 mg, 1.32 mmol, 1.50 Äq.) und TBAI (97.2 g, 0.26 mmol, 0.30 Äq.) zugegeben. Nach 90 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet, die wässrige Phase mit MTBE (3 x 12 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit Brine (2 x 10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Benzyliertes Pyron **183** (327 mg, 0.71 mmol, 81%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 50:1) als farbloser Schaum isoliert.

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 30:1) = 0.59,  $\text{KMnO}_4$ /Cer/Vanillin (blau);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.77-7.71 (m, 2H), 7.48-7.31 (m, 5H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.26-5.24 (m, 2H), 4.76 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 3H), 1.92-1.65 (m, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.6, 164.3, 161.9, 159.9, 143.5, 135.6, 128.8, 128.3, 127.4, 126.9, 124.0, 114.4, 109.3, 108.7, 106.2, 92.2, 70.7, 64.6, 64.5, 55.6, 44.9, 40.0, 35.3, 26.4;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 483.1784, gefunden 483.1785.

**Enon 184**

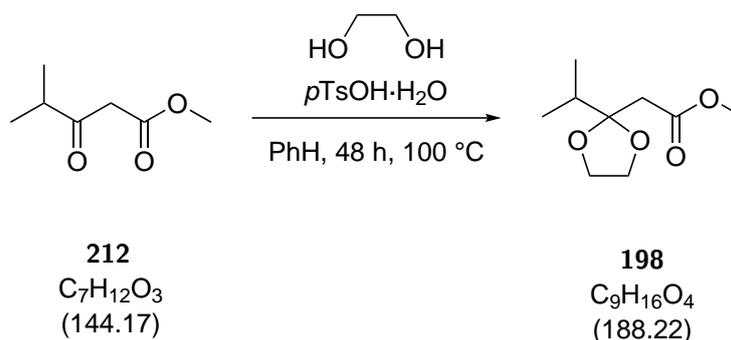
Acetal **183** (308 mg, 0.67 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einem Gemisch aus THF und Wasser (20:1, 6.7 mL) gelöst und bei Raumtemperatur langsam  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.18 mL, 3.34 mmol, 5.00 Äq.) zutropft. Die Reaktion wurde nach 17 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (4 mL) beendet und nach der Gasentwicklung mit MTBE (2 x 6 mL) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wodurch das Enon **184** (235 mg, 0.56 mmol, 84%) als hellgelber Feststoff isoliert wurde.

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 30:1) = 0.55, Cer;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.77-7.74 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.55-2.38 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.82 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 199.3, 166.6, 164.1, 162.3, 160.8, 134.9, 129.2, 129.0, 128.7, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 123.7, 114.6, 105.8, 91.7, 71.4, 55.6, 37.7, 27.2, 22.7;

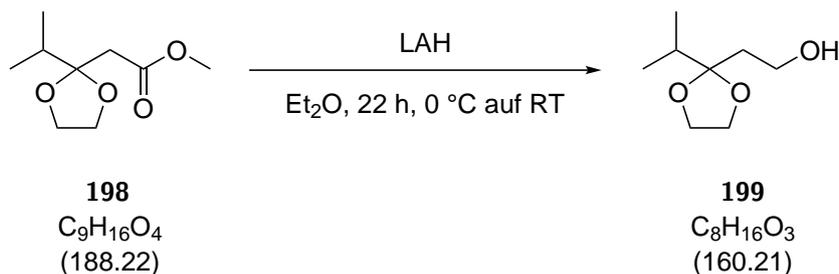
**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : berechnet 439.1521, gefunden 439.1527.

**Acetal 198**

In einer Dean-Stark-Apparatur wurde  $\beta$ -Ketoester **212** (0.99 mL, 6.94 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Benzol (35.0 mL) vorgelegt, bei Raumtemperatur mit Ethylenglycol (1.16 mL, 20.8 mmol, 3.00 Äq.) und  $pTsOH \cdot H_2O$  (13.0 mg, 69.4  $\mu$ mol, 0.01 Äq.) versetzt und für 48 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde die Apparatur auf Raumtemperatur abgekühlt und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MTBE (30 mL) aufgenommen und mit  $NaHCO_3$  Lösung (20 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit MTBE (20 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Acetal **198** wurde als farbloses Öl erhalten und das Rohmaterial (1.28 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

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

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $C_9H_{16}O_4$   $[M+Na]^+$ : berechnet 211.0946, gefunden 211.0949.

**Alkohol 199**

LAH (2.4 M in THF, 2.10 mL, 5.05 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Et<sub>2</sub>O (25.0 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und innerhalb von 5 min bei 0 °C Ester **198** (950 mg, 5.05 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem Et<sub>2</sub>O (7.0 mL), zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktion anschließend nach 22 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von NaF (1.27 g, 30.3 mmol, 6.00 Äq.) und Wasser<sup>1</sup> (5.0 mL) beendet. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde der Niederschlag über Celite (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Vakuum mit Benzol (3 x 2 mL) coevaporiert. Alkohol **199** wurde als farbloses Öl erhalten und das Rohmaterial (547 mg) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

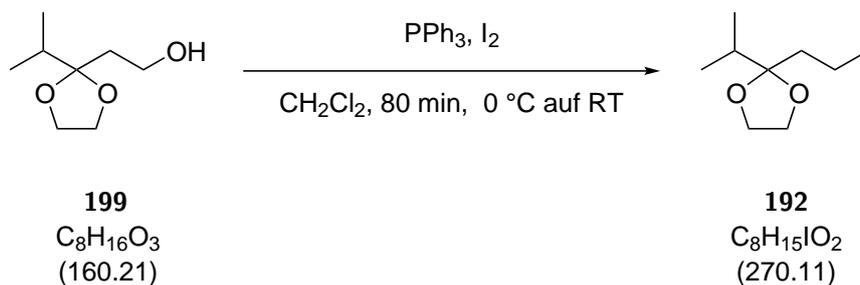
$R_f$  (PE:EtOAc 2:1) = 0.37, Cer;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.07-3.94 (m, 4H), 3.78-3.72 (m, 2H), 2.81 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 0.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 114.7, 65.1, 58.7, 34.5, 34.4, 17.2;

HRMS (ESI):  $m/z$  für C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: berechnet 183.0997, gefunden 183.0998.

<sup>1</sup> Die Reaktion zwischen LAH, NaF und Wasser ist stark exotherm. Das Wasser sollte unbedingt tropfenweise zugegeben werden.

**Iodid 192**

Alkohol **199** (30.0 mg, 0.19 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) gelöst und bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$   $\text{PPh}_3$  (54.0 mg, 0.21 mmol, 1.10 Äq.) und  $\text{Iod}^1$  (47.5 mg, 0.19 mmol, 1.000 Äq.) in einer Portion zugegeben und das Eisbad entfernt. Die Reaktion wurde nach 80 min bei Raumtemperatur durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung (3 mL) beendet, die wässrige Phase mit MTBE (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Iodid **192** (47.0 mg, 0.17 mmol, 92%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 4:1) als farblose Flüssigkeit isoliert.

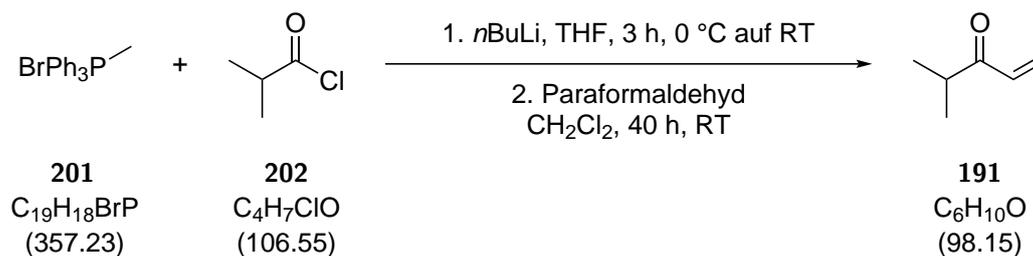
$R_f$  (PE:EtOAc 2:1) = 0.85,  $\text{KMnO}_4/\text{Cer}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.95 (s, 4H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.87 (sep,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 0.92 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 114.0, 65.7, 39.7, 34.8, 17.2, -1.5;

**HRMS** (ESI):  $m/z$  für  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}/\text{H}]^+$ : nicht gefunden.

<sup>1</sup> Bei größeren Ansätzen sollte das Iod portionsweise zugegeben werden.

**Enon 191**

Methylwittig **201** (10.1 g, 28.2 mmol, 2.00 Äq.) wurden trockenem THF (51.0 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei 0 °C zu der farblosen Suspension über 8 min *n*BuLi (2.5 M in THF, 12.4 mL, 31.0 mmol, 2.20 Äq.) zugetropft. Nach 40 min bei 0 °C wurde Säurechlorid **202** (1.47 mL, 14.1 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem THF (12.0 mL), innerhalb von 5 min zugegeben, woraufhin sich ein Feststoff bildete, der nach Entfernen des Kältebades wieder in Lösung gegangen ist. Die Reaktion wurde nach 3 h bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet, die wässrige Phase mit MTBE (10 mL) und EtOAc (5 × 10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (147 mL) aufgenommen und an Luft-Atmosphäre bei Raumtemperatur Paraformaldehyd (8.46 g, 282 mmol, 20.0 Äq.) zugegeben. Das überschüssige Paraformaldehyd wurde nach 40 h bei Raumtemperatur abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (bis 500 mbar) entfernt. Enon **191** (491 mg, 5.00 mmol, 36%, als 15%ige Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und EtOAc) wurde nach Kugelrohrdestillation (75 °C, 700 mbar bis 70 mbar) erhalten.

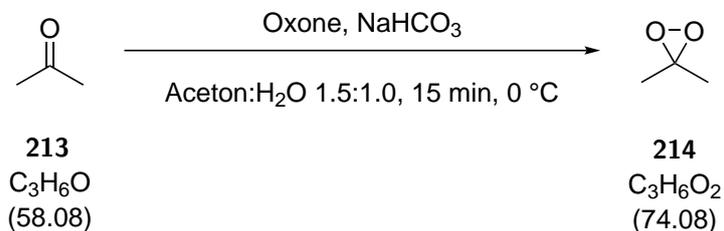
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.43 (dd, *J* = 10.5, 17.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 1.3, 17.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 1.4, 10.4 Hz, 1H), 2.87 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 204.3, 134.9, 128.0, 38.3, 18.4;

**HRMS** (EI): *m/z* für C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O M<sup>+</sup>: berechnet 98.0732, gefunden 98.0732.

## 6.2.4. Reagenzien

## DMDO (214)



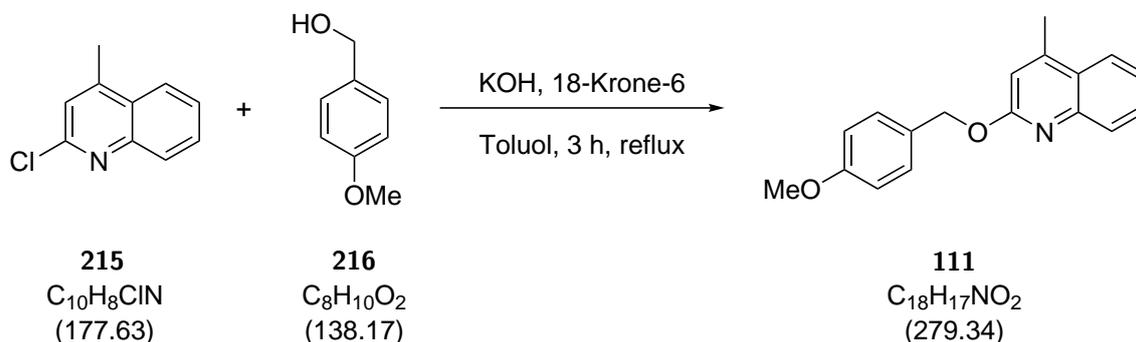
In einem 1 L-Rundkolben wurden destilliertes Wasser (20 mL), trockenes Aceton (30 mL) und  $\text{NaHCO}_3$  (24.0 g, 286 mmol, 3.52 Äq.) vorgelegt und für 20 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde bei  $0^\circ\text{C}$  Oxone (25.0 g, 81.3 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und für 15 min bei  $0^\circ\text{C}$  stark gerührt. DMDO (**214**) wurde anschließend Rotationsverdampfer im gekühlten Tropfenfänger<sup>1</sup> unter vermindertem Druck (206 mbar, 15 min bei Raumtemperatur, dann innerhalb von 10 min Wasserbad auf  $40^\circ\text{C}$  erwärmen) isoliert. Die Lösung ( $\sim 13$  mL) wurde in einen Messzylinder gegeben, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und mit trockenem Aceton (10 mL) gewaschen. DMDO (**214**) wurde nach Titration<sup>2</sup> als farblose Lösung ( $87 \mu\text{M}$  in Aceton) erhalten und bei  $-18^\circ\text{C}$  gelagert.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Der Tropfenfänger wurde mit einem Aceton/Trockeneis-Mischung auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt.

<sup>2</sup> Zur Bestimmung der Konzentration wurde DMDO (2 mL) zu einer Lösung aus  $\text{NaI}$  (10 mL einer Stammlösung aus 10 g  $\text{NaI}$  und 50 mL Wasser) Wasser (20 mL) und Essigsäure (1 mL) gegeben. Die Iod-farbene Lösung wurde schließlich mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung (17.4 mL, 0.02 M) bis zur Farblosigkeit gegenditiert.

$$c_{\text{DMDO}} = \frac{c_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}}{2 \cdot V_{\text{DMDO}}}$$

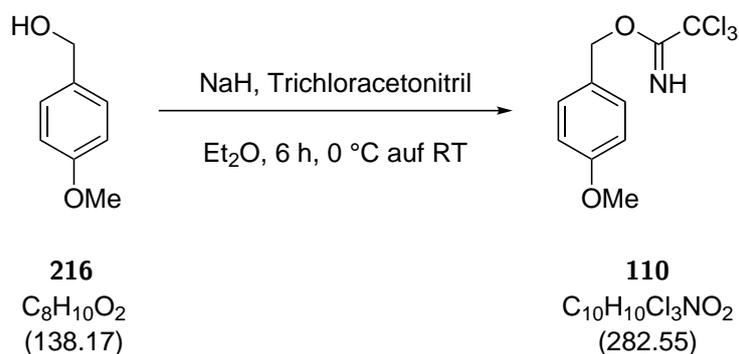
<sup>3</sup> Die DMDO-Lösung wies auch nach 6 Monaten noch eine Konzentration von  $80 \mu\text{M}$  auf.

**Dudley Reagenz 111**

In einer Dean-Stark-Apparatur wurden 2-Chlorepidin (**215**) (500 mg, 2.81 mmol, 1.00 Äq.), *para*-Methoxybenzylalkohol (**216**) (0.42 mL, 3.38 mmol, 1.20 Äq.), KOH (0.65 g, 11.5 mmol, 4.10 Äq.) und 18-Krone-6 (74.4 mg, 0.28 mmol, 0.10 Äq.) in trockenem Toluol (5.5 mL) gelöst. Die Reaktion wurde für 3 h bei 115 °C erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur durch Zugabe von Wasser (15 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinte organische Phase mit Wasser (10 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dudley Reagenz **111** (721 mg, 2.58 mmol, 92%) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EtOAc 9:1) als farbloses Öl isoliert.

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

Die Spektren stimmen mit der Analytik aus der Literatur überein.<sup>[82]</sup>

**PMB-Trichloracetimidat (110)**

NaH (60%ig in Mineralöl, 0.48 g, 12.0 mmol, 0.10 Äq.) wurde in trockenem Et<sub>2</sub>O (100 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei 0 °C über 10 min *para*-Methoxybenzylalkohol (**216**) (15.0 mL, 120 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in trockenem Et<sub>2</sub>O (80 mL), zugegeben. Nach weiteren 45 min bei 0 °C wurde bei selbiger Temperatur Trichloracetonitril (13.3 mL, 132 mmol, 1.10 Äq.) zutropft und das Eisbad entfernt. Nach 6 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit einem Gemisch aus MeOH und PE (1:1, 180 mL) versetzt, der Feststoff über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. PMB-Trichloracetimidat (**110**) wurde als farbloses Öl erhalten und das Rohmaterial (34.0 g) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f$  (PE:EtOAc 4:1) = 0.65, Cer.

Die Spektren stimmen mit der Analytik aus der Literatur überein.<sup>[81]</sup>

## 7. Anhang

### A. Literatur

- [1] F. Wöhler, *Ann. der Phys. und Chemie* **1828**, 87, 253–256.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chemie* **2000**, 112, 46–126.
- [3] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [4] M. Brooks, <https://www.medscape.com/viewarticle/910600> **2019**, abgerufen am 06.11.2019.
- [5] Drugs.com, <https://www.drugs.com/monograph/apixaban.html> **2019**, abgerufen am 06.11.2019.
- [6] J. W. Cornforth, *Chem. Br.* **1968**, 4, 102.
- [7] T. Itoh, K. Tokunaga, Y. Matsuda, I. Fujii, I. Abe, Y. Ebizuka, T. Kushiro, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 858–864.
- [8] R. Geris, T. J. Simpson, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1063–1094.
- [9] T. Hoffmann, „Studien zur Totalsynthese von Yaminterritrem A“, Masterarbeit, **2016**.
- [10] S. Pradella, A. Hans, C. Spröer, H. Reichenbach, K. Gerth, S. Beyer, *Arch. Microbiol.* **2002**, 178, 484–492.
- [11] B. Julien, S. Shah, R. Ziermann, R. Goldman, L. Katz, C. Khosla, *Gene* **2000**, 249, 153–160.
- [12] C.-J. Guo, B. P. Knox, Y.-M. Chiang, H.-C. Lo, J. F. Sanchez, K.-H. Lee, B. R. Oakley, K. S. Bruno, C. C. C. Wang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5684–5687.
- [13] T. J. Simpson, D. J. Stenzel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1042–1043.
- [14] C. R. McIntyre, T. J. Simpson, D. J. Stenzel, A. J. Bartlett, E. Q'Brien, J. S. E. Holker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 781.
- [15] C. McIntyre, F. E. Scott, T. J. Simpson, L. A. Trimble, J. C. Vederas, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2307–2321.
- [16] T. Itoh, K. Tokunaga, E. K. Radhakrishnan, I. Fujii, I. Abe, Y. Ebizuka, T. Kushiro, *ChemBioChem* **2012**, 13, 1132–1135.

- [17] A. Kirschning, *Skript Biog. von Naturstoffen* **2014**.
- [18] T. Liu, Y.-M. Chiang, A. D. Somoza, B. R. Oakley, C. C. C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13314–13316.
- [19] C. Thom, M. B. Church, *Aspergillus fumigatus, A. nidulans, A. terreus N. Sp. and Their Allies*, **1918**, S. 84–104.
- [20] J. Scott, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspergillus\\_terreus.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aspergillus_terreus.jpg), **2013**.
- [21] FDA, *Fachinformation zu Mevacor* **2015**.
- [22] M. Manzoni, M. Rollini, S. Bergomi, V. Cavazzoni, *Biotechnol. Tech.* **1998**, *12*, 529–532.
- [23] H. Sugimoto, Y. Iimura, Y. Yamanishi, K. Yamatsu, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821–4829.
- [24] I.-D. Yoo, K.-M. Cho, C.-K. Lee, W.-G. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 353–356.
- [25] S. Omura, F. Kuno, K. Otaguro, T. Sunazuka, K. Shiomi, R. Masuma, Y. Iwai, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1995**, *48*, 745–746.
- [26] W.-G. Kim, K.-M. Cho, C.-K. Lee, I.-D. Yoo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3197–3198.
- [27] F.-C. Peng, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 857–862.
- [28] S. Chen, J. Wang, Z. Wang, X. Lin, B. Zhao, K. Kaliaperumal, X. Liao, Z. Tu, J. Li, S. Xu, Y. Liu, *Fitoterapia* **2017**, *117*, 71–78.
- [29] C.-C. Liaw, Y.-L. Yang, C.-K. Lin, J.-C. Lee, W.-Y. Liao, C.-N. Shen, J.-H. Sheu, S.-H. Wu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2330–2333.
- [30] M. Tiffeneau, P. Weill, B. Tchoubar, *Comptes Rendus.* **1937**, *205*, 54–56.
- [31] J. Podlech, *J. f. Prakt. Chemie/Chemiker-Zeitung* **1998**, *340*, 679–682.
- [32] H. Liu, C. Sun, N. K. Lee, R. F. Henry, D. Lee, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 11889–11893.
- [33] A. G. Brook, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1886–1889.
- [34] G. R. Krow, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3–38.
- [35] D. Fattori, S. Henry, P. Vogel, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1649–1664.
- [36] L. Garver, P. Van Eikeren, J. E. Byrd, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2773–2774.
- [37] Y. Chen, T. Ju, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 86–89.

- [38] T. S. Kaufman, R. P. Srivastava, R. D. Sindelar, S. M. Scesney, H. C. Marsh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 501–506.
- [39] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787.
- [40] Y. Y. See, A. T. Herrmann, Y. Aihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776–13779.
- [41] E. M. Stang, M. Christina White, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 547–551.
- [42] T. K. Shing, Y. Y. Yeung, P. L. Su, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149–3151.
- [43] Z.-L. Song, C.-A. Fan, Y.-Q. Tu, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7523–7556.
- [44] K. Maruoka, M. Hasegawa, H. Yamamoto, K. Suzuki, M. Shimazaki, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3827–3829.
- [45] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [46] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [47] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2328–2329.
- [48] L. Shu, Y. Shi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5213–5218.
- [49] A. Berkessel, T. Günther, Q. Wang, J. Neudörfl, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 8467–8471.
- [50] Q. Wang, J. Neudörfl, A. Berkessel, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 247–254.
- [51] O. L. Epstein, J. K. Cha, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 121–123.
- [52] K. Tanino, K. Onuki, K. Asano, M. Miyashita, T. Nakamura, Y. Takahashi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1498–1500.
- [53] M. E. Jung, C. P. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9719–9723.
- [54] M. E. Jung, R. Salehi-Rad, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 8766–8769.
- [55] M. Shimazaki, H. Hara, K. Suzuki, G.-i. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5891–5894.
- [56] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, **1994**.
- [57] K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, C. S. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404–407.
- [58] J. Yadav, M. Satyanarayana, S. Raghavendra, E. Balanarsaiah, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8745–8748.

- [59] K. Tanemura, T. Suzuki, T. Horaguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 979.
- [60] E. Demole, P. Enggist, M. C. Borer, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1845–1864.
- [61] L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543.
- [62] S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 532–535.
- [63] R. J. Sharpe, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9740–9766.
- [64] X. Liu, J. Liu, J. Zhao, S. Li, C. C. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2742–2745.
- [65] J. M. Fraile, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5993–5999.
- [66] M. W. Robinson, K. S. Pillinger, A. E. Graham, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5919–5921.
- [67] Y. Masaki, T. Miura, M. Ochiai, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 17–20.
- [68] B. C. Ranu, U. Jana, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8212–8216.
- [69] J. M. Cuerva, A. G. Campaña, J. Justicia, A. Rosales, J. L. Oller-López, R. Robles, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, J. E. Oltra, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522–5526.
- [70] R. O. Hutchins, I. M. Taffer, W. Burgoyne, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5214–5215.
- [71] R. O. Hutchins, D. Kandasamy, C. A. Maryanoff, D. Masilamani, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 82–91.
- [72] P. Chochrek, J. Wicha, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2551–2553.
- [73] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [74] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [75] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- [76] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625.
- [77] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, *1994*, 639–666.
- [78] K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chemie* **2003**, *115*, 4211–4216.
- [79] I. Marcos, B. Martínez, M. Sexmero, D. Diez, P. Basabe, J. Urones, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3865–3873.
- [80] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357–1358.
- [81] P. G. M. Wuts in *Encycl. Reagents Org. Synth.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.

- [82] E. O. Nwoye, G. B. Dudley, *Chem. Commun.* **2007**, 1436.
- [83] M. Moreno-Manas, J. Ribas, A. Virgili, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5328–5335.
- [84] L. Zu, B. W. Boal, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8877–8879.
- [85] L.-W. Feng, H. Ren, H. Xiong, P. Wang, L. Wang, Y. Tang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 3055–3058.
- [86] T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670.
- [87] K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358–3366.
- [88] T. Hama, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4976–4985.
- [89] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416.
- [90] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158–163.
- [91] J. Werner, „Studien zur Totalsynthese von Yaminteritrem A“, Bachelorarbeit, **2017**.
- [92] M. Polla, T. Frejd, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5883–5894.
- [93] E. Piers, R. M. Oballa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8439–8447.
- [94] J. Yates, *J. Catal.* **1973**, *30*, 260–275.
- [95] A. R. Katritzky, K. Manju, S. K. Singh, N. K. Meher, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2555–2581.
- [96] A. Cul, A. Pesquet, A. Daïch, A. Chihab-Eddine, Š. Marchalín, *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 499–505.
- [97] G. Deguest, L. Bischoff, C. Fruit, F. Marsais, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165–1167.
- [98] T. K. Shing, X. Y. Zhu, Y. Y. Yeung, *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9*, 5489–5500.
- [99] J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 197–206.
- [100] B. M. Trost, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2357–2370.
- [101] Y. Sato, T. Yoshino, M. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 31–33.
- [102] S. N. Karad, W.-K. Chung, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13004–13007.
- [103] R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650–657.
- [104] A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 16366–16373.
- [105] W. Chaładaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929–6933.

- [106] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [107] M. J. Burns, T. O. Ronson, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1159–1165.
- [108] C. J. Douglas, H. M. Sklenicka, H. C. Shen, D. S. Mathias, S. J. Degen, G. M. Golding, C. D. Morgan, R. A. Shih, K. L. Mueller, L. M. Scurer, E. W. Johnson, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13683–13696.
- [109] B. P. Dhanya, G. Gopalan, T. R. Reshmitha, J. Saranya, P. Sharathna, I. G. Shibi, P. Nisha, K. V. Radhakrishnan, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 6960–6964.
- [110] M.-T. Nolan, L. M. Pardo, A. M. Prendergast, G. P. McGlacken, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10904–10913.
- [111] T. Curtius, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, *16*, 2230–2231.
- [112] S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739–752.
- [113] M. Kiankarimi, R. Lowe, J. R. McCarthy, J. P. Whitten, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4497–4500.
- [114] K. Hagiya, N. Muramoto, T. Misaki, T. Sugimura, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6109–6114.
- [115] T. Y. S. But, P. H. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9636–9637.
- [116] D. Jung, M. H. Kim, J. Kim, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6300–6303.
- [117] L. A. Carpino, P. J. Crowley, *Org. Synth.* **1964**, *44*, 18.
- [118] J.-H. Jeon, M. Kim, J.-G. Jun, *Synthesis* **2011**, *2011*, 370–376.
- [119] J. Bredt, *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1924**, *437*, 1–13.
- [120] L. N. Mander, S. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425–5428.
- [121] E. W. Dean, D. D. Stark, *J. Ind. Eng. Chem.* **1920**, *12*, 486–490.
- [122] I. E. Markó, F. T. Schevenels, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1319–1325.
- [123] T. Hampel, R. Brückner, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4842–4845.
- [124] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

## B. Abkürzungsverzeichnis

|             |  |
|-------------|--|
| Ac          | Acetat   |
| acac        | acetylacetat   |
| ACh         | Acetylcholin   |
| AChE        | Acetylcholinesterase                                       |
| ACP         | <i>Acyl Carrier Protein</i>                                |
| AD          | Asymmetrische Dihydroxylierung                             |
| äq          | äquatorial   |
| AT          | Acyltransferase  |
| ax          | axial  |
| 9-BBN       | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan                                  |
| Bn          | Benzyl   |
| brsm        | <i>based on recovered starting material</i>                |
| Bt          | Benzotriazol   |
| <i>t</i> Bu | <i>tert</i> -Butyl   |
| Bu          | Butyl  |
| BuChE       | Butyrylcholinesterase                                      |
| Bz          | Benzoyl  |
| c-Hex       | Zyklohexyl   |
| CoA         | Coenzym A  |
| COSY        | Korrelationsspektroskopie- <i>correlation spectroscopy</i> |
| Cp          | Cyclopentadien   |
| CSA         | Campfersulfonsäure   |
| dba         | Dibenzylidenaceton   |
| DBAD        | Dibenzylazodicarboxylat                                    |
| DDQ         | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon                    |
| DEAD        | Diethylazodicarboxylat                                     |
| DIAD        | Diisopropylazodicarboxylat                                 |
| DIBAL       | Diisobutylaluminiumhydrid                                  |
| DIPA        | Diisopropylamin  |
| DMAc        | Dimethylacetamid   |
| DMAP        | 4-(Dimethylamino)-pyridin                                  |
| DMDO        | Dimethyldioxiran   |
| DMEAD       | Di-2-methoxyethylazodicarboxylat                           |

|               |   |
|---------------|---|
| DMF           | Dimethylformamid  |
| 2,2-DMP       | 2,2-Dimethoxypropan   |
| DMP           | Dess-Martin-Periodinan  |
| DMPU          | Dimethylpropylenharnstoff   |
| DMS           | Dimethylsulfid  |
| DMSO          | Dimethylsulfoxid  |
| dppf          | Diphenylphosphinoferrocen   |
| DTBAD         | Ditertbutylazodicarboxylat  |
| EC            | Mittlere effektive Konzentration  |
| EDTA          | Ethylendiamintetraessigsäure  |
| EI            | Elektronenstoß-Ionisation   |
| Erg.          | Ergebnis  |
| ESI           | Elektronenspray-Ionisation  |
| Et            | Ethyl   |
| FDA           | Behörde für Lebens- und Arzneimittel - <i>Food and Drug Administration</i>                        |
| HMBC          | zweidimensionaler Kernspinresonanzspektroskopie<br><i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> |
| HMDS          | Bis(trimethylsilyl)amid   |
| HMG           | <i>High-Mobility Group</i>  |
| HRMS          | Hochauflösende Massenspektrometrie - <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>                     |
| IBX           | 2-Iodoxybenzoesäure   |
| IC            | Mittlere inhibitorische Konzentration   |
| Imi           | Imidazol  |
| IR            | Infrarot  |
| KPG           | Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät  |
| KS            | Ketosynthase  |
| LAH           | Lithiumaluminiumhydrid  |
| LDA           | Lithiumdiisopropylamid  |
| LM            | Lösungsmittel   |
| Mal           | Malonyl   |
| <i>m</i> CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure  |
| Me            | Methyl  |
| MS            | Molekularsieb   |
| MTBE          | Methyltertbutylether  |
| NBS           | <i>N</i> -Bromsuccinimid  |

|             |   |
|-------------|---|
| NHC         | <i>N</i> -Heterozyklisches Carben   |
| NMO         | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid   |
| NMR         | Kernspinresonanzspektroskopie - <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>                                     |
| NOE         | Kern-Overhauser-Effekt - <i>Nuclear Overhauser Effect</i>   |
| Ox          | Oxidation   |
| PDP         | 2-((( <i>S</i> )-2-[( <i>S</i> )-1-(pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-yl]pyrrolidin-1-yl)methyl)pyridin |
| PE          | Petrolether   |
| Ph          | Phenyl  |
| PIDA        | (Diacetoxiyodo)benzol   |
| PKS         | Polyketidsynthase   |
| PMB         | <i>para</i> -Methoxybenzoesäure   |
| PP          | Diphosphat  |
| PPTS        | Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat  |
| <i>i</i> Pr | <i>iso</i> -Propyl  |
| PT          | Prenyltransferase   |
| Py          | Pyridin   |
| <i>rac</i>  | racemisch   |
| ROESY       | <i>Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>   |
| RT          | Raumtemperatur  |
| SAD         | Sharpless-Asymmetrische Dihydroxylierung  |
| SAM         | <i>S</i> -Adenosylmethionin   |
| SAT         | Startereinheit Acyltransferase - <i>Starter Unit Acyl Transferase</i>                                 |
| SPS         | Solvent Purification System   |
| TBAB        | Tetrabutylammoniumbromid  |
| TBAI        | Tetrabutylammoniumiodid   |
| TBDPS       | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl   |
| TBHP        | <i>tert</i> -Butylhydroperoxid  |
| TBS         | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl   |
| TCAI        | 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat   |
| TCNE        | Tetracyanoethylen   |
| TE          | Thioesterase  |
| TEMPO       | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl  |
| Tf          | Trifluoromethansulfonat   |
| THF         | Tetrahydrofuran   |
| TMAD        | Tetramethylazodicarboxamid  |

---

|               |                                |
|---------------|--------------------------------|
| TMEDA         | Tetramethylethyldiamin         |
| TMP           | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin   |
| TMS           | Trimethylsilyl                 |
| TPAP          | Tetrapropylammoniumperruthenat |
| Ts            | Tosyl                          |
| <i>p</i> TsOH | <i>p</i> -Toluolsulfonsäure    |
| Ums.          | Umsatz                         |
| üXS           | über X Stufen                  |

## C. Tabellenverzeichnis

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 1.  | Inhibitorische Effekte ausgewählter Meroterpenoide gegenüber AChE und BuChE.                                 | 8   |
| 2.  | Ringerweiterung an unsymmetrischen, zyklischen Ketonen.  | 13  |
| 3.  | Riley-Oxidation an Acetonid <b>41</b> .  | 20  |
| 4.  | Epoxidierungen der Allylalkohole <b>50</b> und <b>52</b> .   | 24  |
| 5.  | Acetonidentschätzung der Ketone <b>38</b> und <b>56</b> .  | 29  |
| 6.  | Neutrale Acetonid-Entschätzung zu Diol <b>61</b> .   | 32  |
| 7.  | Oximbildung ausgehend von Keton <b>63</b> .  | 38  |
| 8.  | Hydroborierung des Schlüsselintermediates <b>63</b> .  | 44  |
| 9.  | Meinwald-Umlagerung an Epoxid <b>81</b> .  | 47  |
| 10. | Epoxidöffnung an Methyloxim-Epoxid <b>81</b> durch NaCNBH <sub>3</sub> .                                     | 49  |
| 11. | Oxidationen des sekundären Alkohols <b>83</b> .  | 50  |
| 12. | Acetalisierung von Aldehyd <b>104</b> .  | 52  |
| 13. | Schätzung des sekundären Alkohols <b>83</b> .  | 53  |
| 14. | Heck-Reaktion an Keton <b>63</b> .   | 56  |
| 15. | Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion mit LDA.  | 61  |
| 16. | Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion mit KO <sup>t</sup> Bu.                                   | 62  |
| 17. | Oxa-Michael-Reaktion an Bisaldol Produkt <b>130</b> mit KO <sup>t</sup> Bu.                                  | 63  |
| 18. | Tsuji-Trost Reaktion an Allylacetat <b>140</b> .   | 68  |
| 19. | Reduktion von Säure <b>168</b> zu Allylalkohol <b>117</b> .  | 75  |
| 20. | Modifikation des allylischen Alkohols <b>117</b> .   | 76  |
| 21. | Versuchte Darstellung von Produkt <b>170</b> .   | 77  |
| 22. | Reoxidation und Derivatisierung des bei der Mitsunobu-Reaktion entstehenden DIAD-H <sub>2</sub> .            | 80  |
| 23. | Optimierung der Mitsunobu-Reaktion zu Produkt <b>170</b> .   | 81  |
| 24. | [3,3]-sigmatrope Umlagerung an Mitsunobu Produkt <b>170</b> .  | 83  |
| 25. | Säurekatalysierte Sequenz aus Acetal-Entschätzung und Isomerisierung der Doppelbindung zum Enon <b>184</b> . | 85  |
| 26. | Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion an Enon <b>184</b> .                                      | 86  |
| 27. | Alkylierung von Enon <b>184</b> .  | 87  |
| 29. | Kristalldaten für Lactol <b>58</b> .   | 269 |
| 30. | Strukturverfeinerung für Lactol <b>58</b> .  | 269 |

---

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 31. | Atomkoordinaten und äquivalente isotrope atomare Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für Lactol <b>58</b> . . . . . | 270 |
| 32. | Bindungslängen ( $\text{\AA}$ ) für Lactol <b>58</b> . . . . .  | 271 |
| 33. | Bindungswinkel ( $^\circ$ ) für Lactol <b>58</b> . . . . .  | 272 |
| 34. | Anisotrope atomare Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für Lactol <b>58</b> . . . . .                               | 274 |
| 35. | Wasserstoffatom-Koordinaten und isotrope atomare Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für Lactol <b>58</b> . . . . . | 275 |

## D. Schemenverzeichnis

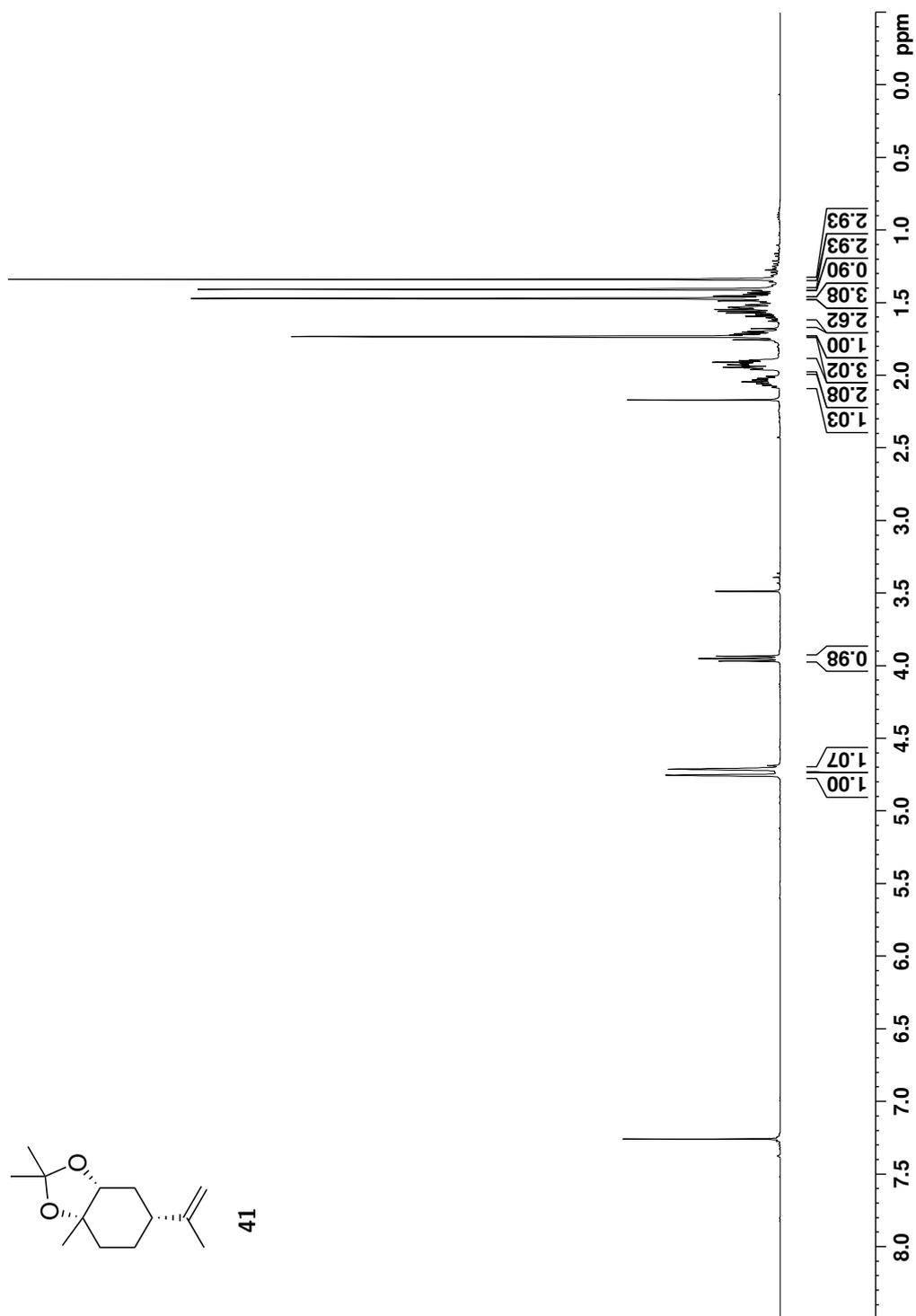
|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.  | Postulierte Biosynthesen von Terretonin ( <b>9</b> ) und Austinol ( <b>15</b> ). Die eingerahmten Verbindungen wurden isoliert. <sup>[12]</sup> . . . . . | 5  |
| 2.  | Postulierter Biosyntheseweg von Yaminterritrem A ( <b>18</b> ) und B ( <b>19</b> ) nach Liaw <i>et al.</i> <sup>[29]</sup> . . . . .                      | 11 |
| 3.  | Übersicht über die Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung. . . . .  | 12 |
| 4.  | Konformationsanalyse der Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung. . . . .  | 14 |
| 5.  | Retrosynthetischer Ansatz der Vorarbeiten. . . . .  | 16 |
| 6.  | Vorwärtssynthese der Vorarbeiten. . . . .   | 17 |
| 7.  | Retrosynthetische Analyse des <i>semi</i> Pinacol Ansatzes. . . . .   | 18 |
| 8.  | Zugang zu Acetonid <b>41</b> ausgehend von ( <i>R</i> )-Carvon ( <b>34</b> ). . . . .   | 19 |
| 9.  | Allylische Oxidationen bzw. C-H-Funktionalisierungen an unterschiedlichen Substraten. . . . .   | 22 |
| 10. | TMS-Schätzung des tertiären Alkohols <b>43</b> . . . . .  | 23 |
| 11. | Asymmetrische Epoxidierung der Allylalkohole <b>50</b> und <b>52</b> . . . . .  | 25 |
| 12. | <i>semi</i> -Pinacol-Umlagerung der beiden Epoxide <b>50a</b> und <b>50b</b> . . . . .  | 27 |
| 13. | Gedankliche Schlussfolgerung der Stereochemie von <b>39a</b> , <b>39b</b> und <b>56</b> ausgehend von Keton <b>38</b> . . . . .                           | 28 |
| 14. | Dithiolan- und Wittig-Produkt-Bildung von Keton <b>56</b> . . . . .   | 31 |
| 15. | Retrosynthetische Analyse des Nerolidol-Zyklisierungsansatzes. . . . .  | 33 |
| 16. | Mechanismus der Nerolidol-Zyklisierung zu Siebenring <b>63</b> . . . . .  | 34 |
| 17. | Strategische Überlegungen ausgehend von Schlüsselintermediat <b>63</b> . . . . .  | 36 |
| 18. | C-H-Funktionalisierung an Oxim <b>72</b> . . . . .  | 39 |
| 19. | Hydrierung von Keton <b>63</b> . . . . .  | 39 |
| 20. | Oximbildung des vollständig gesättigten Ketons <b>77</b> . . . . .  | 40 |
| 21. | C-H-Funktionalisierung am Testsubstrat <b>78</b> . . . . .  | 40 |
| 22. | C-H-Funktionalisierung an weiteren Substraten. . . . .  | 41 |
| 23. | C-H-Funktionalisierung an Keton <b>91</b> . . . . .   | 41 |
| 24. | Oxidation von Diol <b>95</b> . . . . .  | 45 |
| 25. | Epoxidierungen von Keton <b>63</b> und Methyloxim <b>73</b> mit <i>m</i> CPBA. . . . .  | 46 |
| 26. | Titan(III) vermittelte Epoxidöffnung an Methyloxim-Epoxid <b>81</b> . . . . .   | 47 |
| 27. | Periodatspaltung der Epoxide <b>81</b> und <b>101</b> . . . . .   | 51 |
| 28. | Retrosynthetische Analyse des Ringerweiterungsansatzes beginnend bei 3-Methoxybenzoesäure ( <b>120</b> ). . . . .   | 57 |

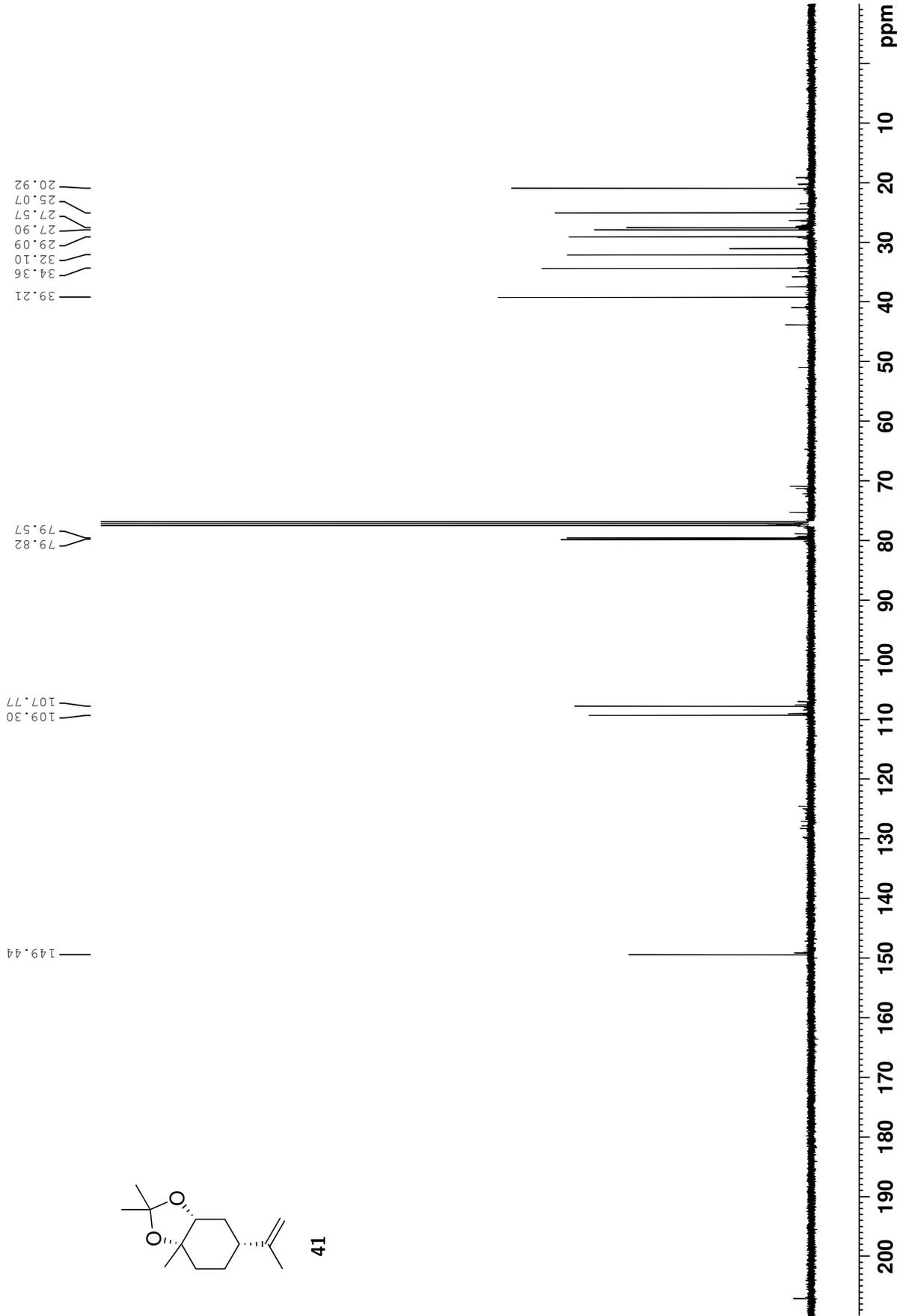
|     |   |    |
|-----|---|----|
| 29. | Testsystem für den Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterungsansatz. . . . .   | 58 |
| 30. | Fünfstufige Synthesesequenz von 3-Methylanisol ( <b>124</b> ) zum TBS-geschützten Alkohol <b>129</b> . . . . .  | 59 |
| 31. | Übersicht: Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion an Keton <b>129</b> . . . . .   | 60 |
| 32. | Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion in Formaldehyd-Strom.  | 62 |
| 33. | Weitere Tandem Bishydroxymethylierung/Oxa-Michael-Reaktion mit KO <sup>t</sup> Bu.  | 64 |
| 34. | TBS-Schätzung des Gemisches aus <b>121</b> und <b>131</b> . . . . .   | 65 |
| 35. | Tiffeneau-Demjanow-Ringerweiterung an Keton <b>133</b> . . . . .  | 66 |
| 36. | Darstellung von Allylacetat <b>140</b> ausgehend von Keton <b>136</b> . . . . .   | 67 |
| 37. | Reproduzierte Tsuji-Trost-Reaktion an Carvon-Derivat <b>145</b> mit NHC <b>143</b> . . . . .  | 69 |
| 38. | Darstellung der beiden $\beta$ -Ketoester <b>147</b> und <b>148</b> . . . . .   | 69 |
| 39. | Literaturreaktionen im Vergleich zur eigenen sigmatropen Umlagerung von Allylacetat <b>140</b> . . . . .  | 70 |
| 40. | Überblick über Möglichkeiten <b>A</b> und <b>B</b> zu Gold-Zyklisierungsvorläufer <b>158</b> . . . . .  | 71 |
| 41. | Claisen Reaktion von Allylacetat <b>140</b> und Ester <b>151</b> . . . . .  | 71 |
| 42. | Sigmatrope Umlagerung an Ketoester <b>157</b> . . . . .   | 72 |
| 43. | Überblick über C-C-Knüpfung des Pyrons <b>64</b> an Substrat <b>162</b> . . . . .   | 72 |
| 44. | Mitsunobu-Reaktion an Testsubstrat <b>163</b> und sigmatrope Umlagerung zu <b>165</b> .   | 73 |
| 45. | Darstellung von Pyron <b>64</b> ausgehend von Aromat <b>118</b> und Ketoester <b>119</b> . . . . .  | 74 |
| 46. | Darstellung von Säure <b>168</b> ausgehend von Aromat <b>120</b> . . . . .  | 74 |
| 47. | Mitsunobu-Reaktion an Allylalkohol <b>117</b> . . . . .   | 78 |
| 48. | Benzylierung des Umlagerungsproduktes <b>181</b> . . . . .  | 84 |
| 49. | Dreistufige Synthese zu Iodid <b>192</b> . . . . .  | 88 |
| 50. | Zweistufige Synthese zu Enon <b>191</b> . . . . .   | 89 |
| 51. | Zusammenfassung der drei Ansätze. 7-Ring $\hat{=}$ <b>7</b> , Pyron-Substituent $\hat{=}$ <b>P</b> , Keto-Substituent $\hat{=}$ <b>K</b> , Etherbrücke $\hat{=}$ <b>E</b> . . . . . | 91 |
| 52. | Mögliche Route zur Fertigstellung von Yaminteritrem A ( <b>18</b> ). . . . .  | 92 |

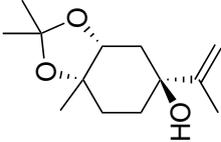
## E. Abbildungsverzeichnis

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 1.  | Konvention der stereochemischen Darstellung. . . . .   | I   |
| 2.  | Strukturen von Apixaban ( <b>1</b> ) und Lenalidomid ( <b>2</b> ). . . . .   | 1   |
| 3.  | Repräsentative aus Pilzen isolierte Meroterpenoide. In rot ist der polyketidische und in blau der terpenoide Ursprung dargestellt. . . . . | 4   |
| 4.  | Mikroskopaufnahme einer <i>Aspergillus terreus</i> Kolonie auf einer Rose Bengal Agarplatte. <sup>[20]</sup> . . . . .                     | 7   |
| 5.  | Strukturen von Lovastatin ( <b>16</b> ) und Isoterreulacton A ( <b>17</b> ). . . . .   | 8   |
| 6.  | Strukturen von Yaminterritrem A ( <b>18</b> ), B ( <b>19</b> ) und C ( <b>20</b> ). . . . .  | 9   |
| 7.  | Struktur von Zielmolekül Yaminterritrem A ( <b>18</b> ). . . . .   | 15  |
| 8.  | Darstellung der relevanten NOE-Korrelationen zur Strukturaufklärung von Alkohol <b>50</b> . . . . .  | 23  |
| 9.  | Darstellung der relevanten NOE-Korrelationen zur Strukturaufklärung von Keton <b>38</b> . . . . .  | 28  |
| 10. | Röntgenstruktur zweier Moleküle von Lactol <b>58</b> . . . . .   | 30  |
| 11. | Überblick der Route <b>A</b> : Darstellung von Acetat <b>71</b> ausgehend von Keton <b>63</b> . . . . .                                    | 37  |
| 12. | Überblick der Route <b>B</b> : Darstellung von Keton <b>69</b> ausgehend von Olefin <b>63</b> . . . . .                                    | 43  |
| 13. | Überblick der Route <b>C</b> : Darstellung von Heck-Produkt <b>112</b> ausgehend von Olefin <b>63</b> . . . . .                            | 55  |
| 14. | Strukturaufklärung von Siebenring <b>134</b> mittels COSY und HMBC. . . . .  | 66  |
| 15. | Röntgenstruktur zweier Moleküle von Lactol <b>58</b> . . . . .   | 268 |

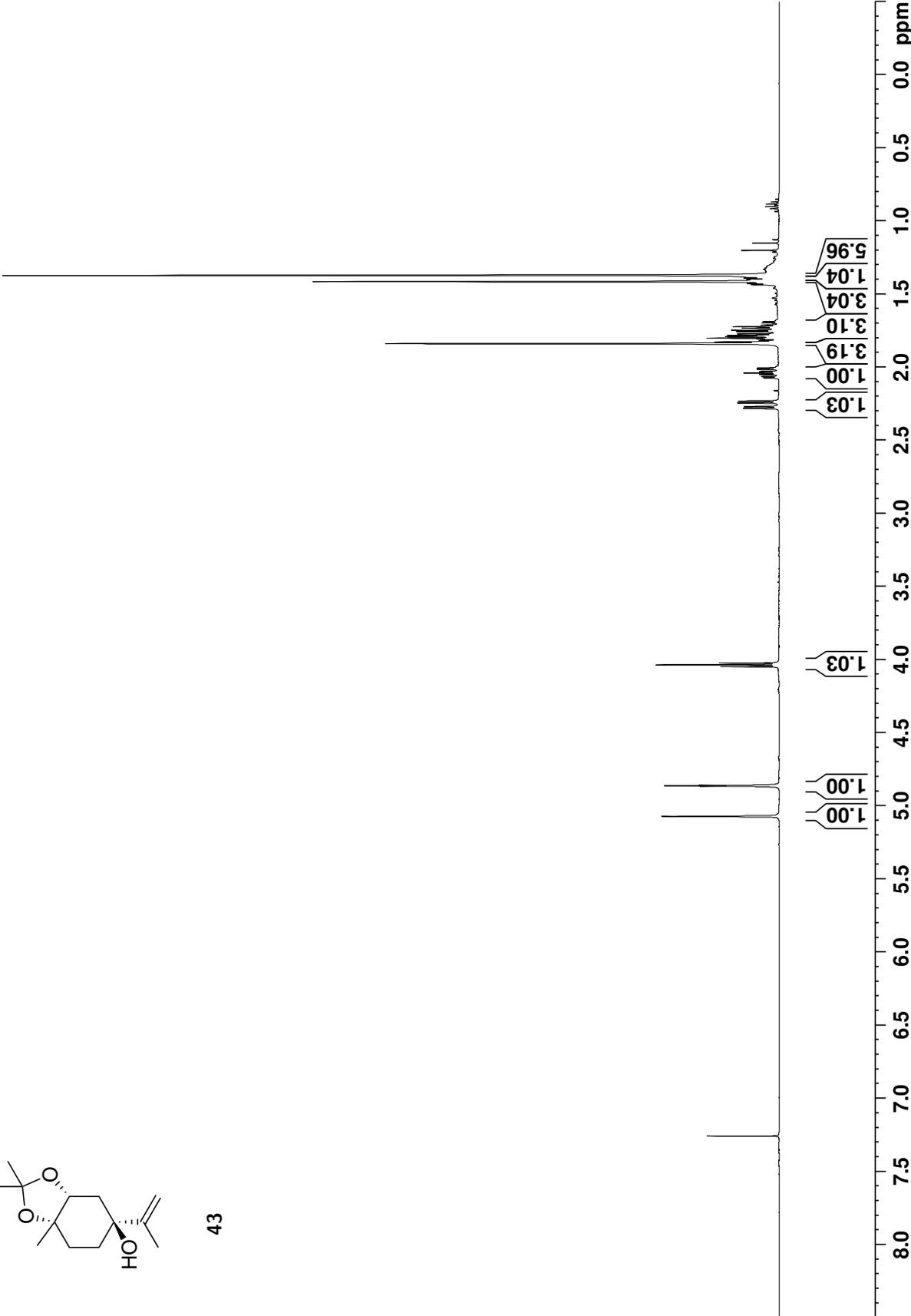
## F. Spektren

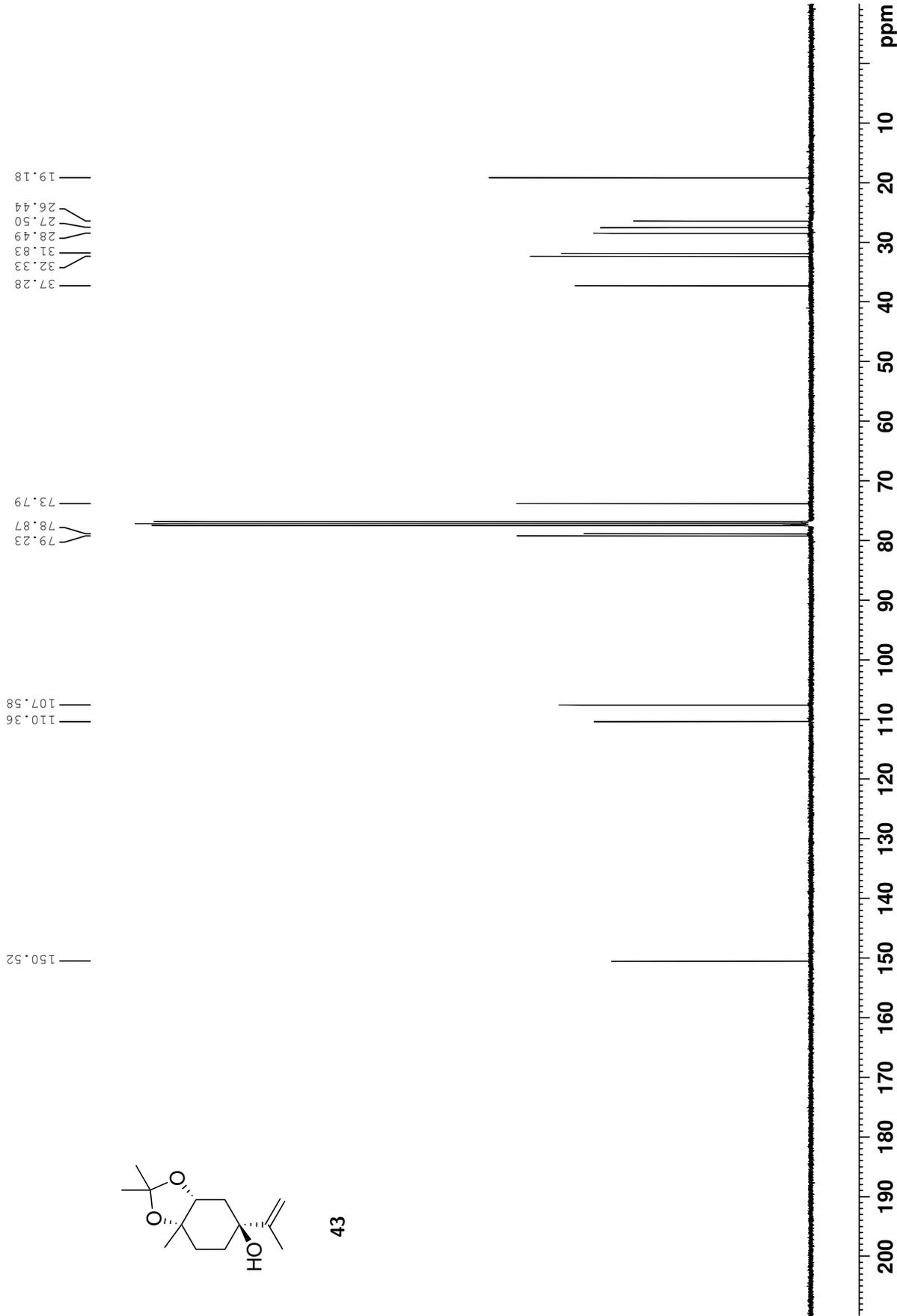




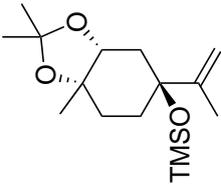


43

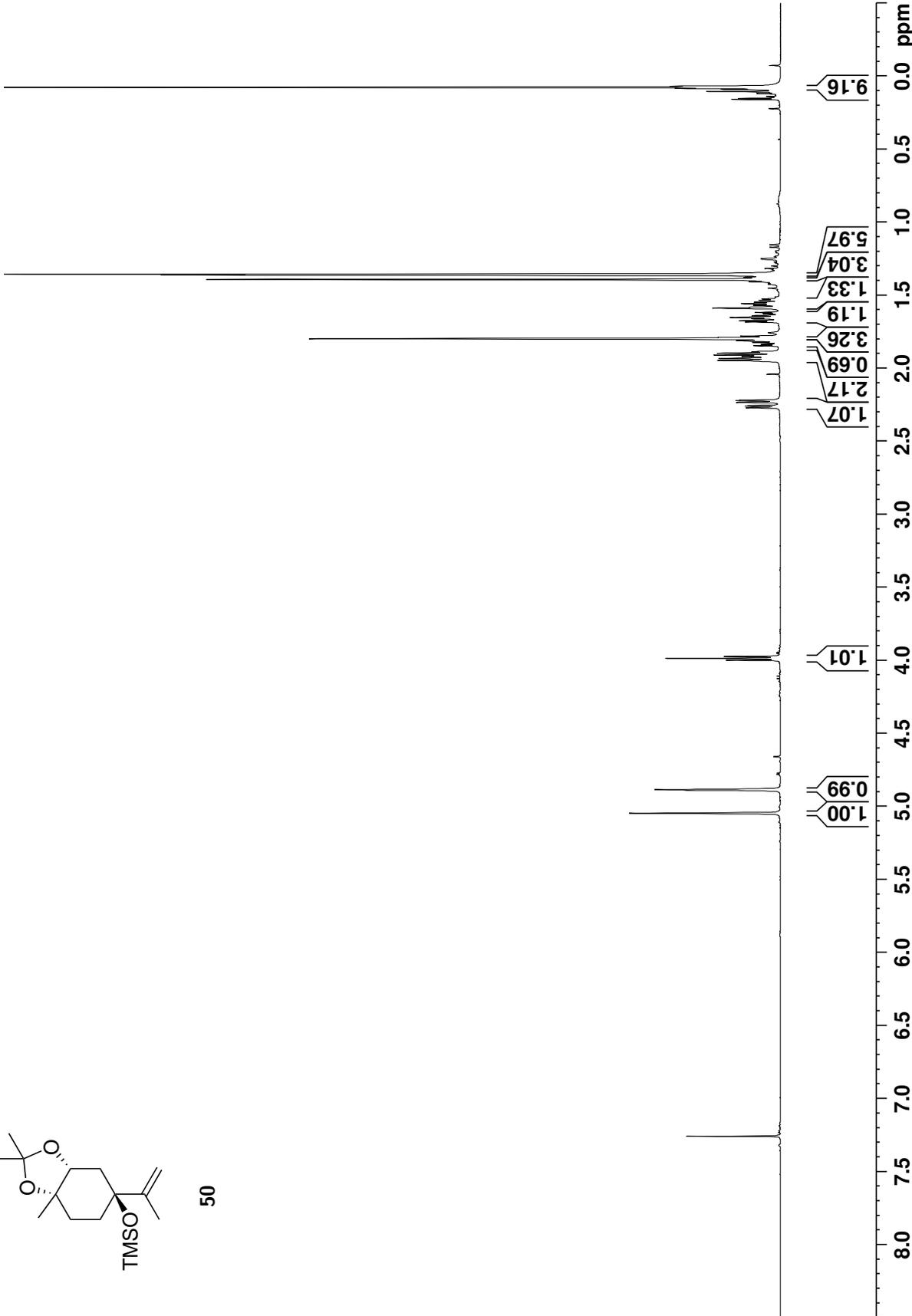


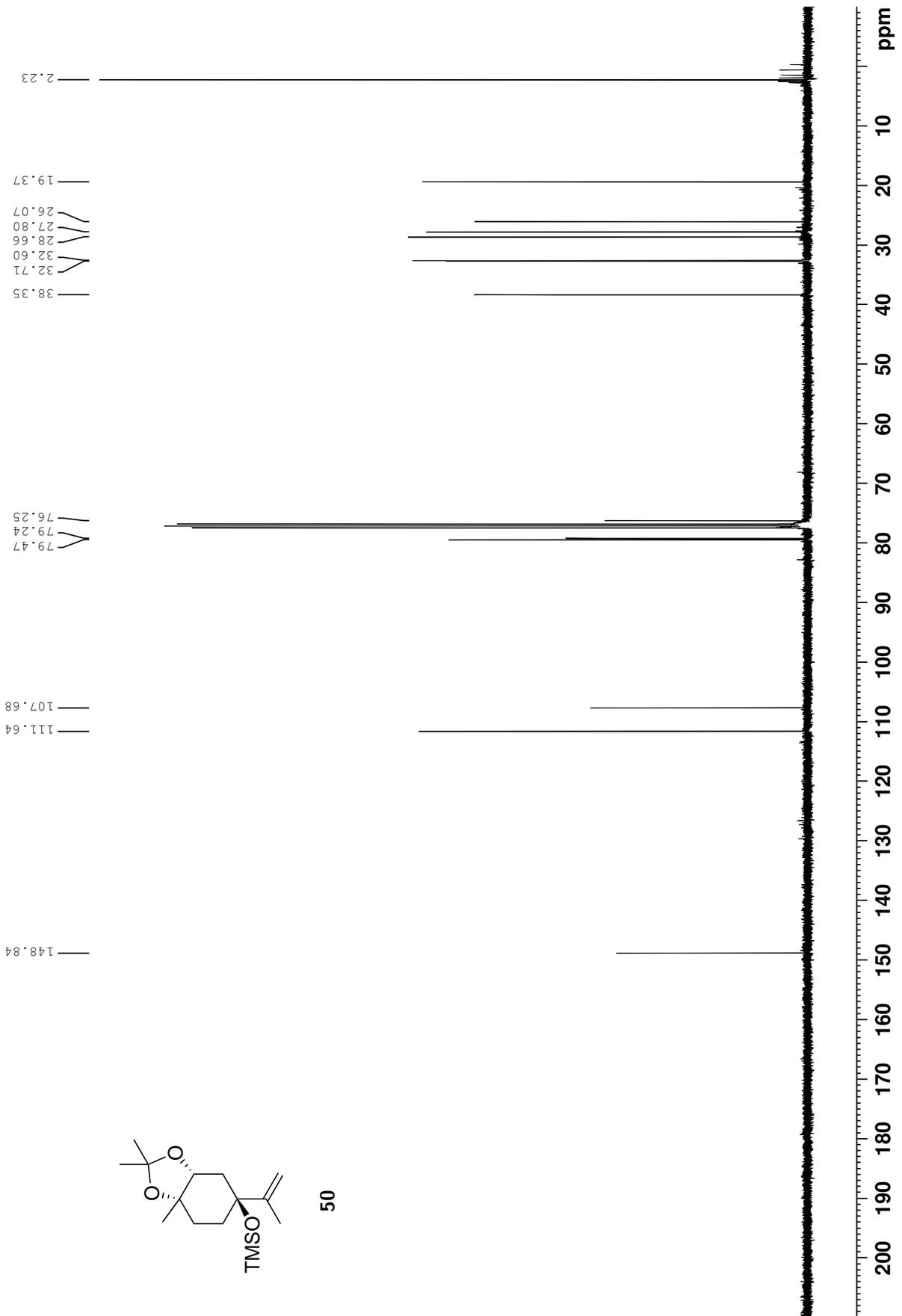


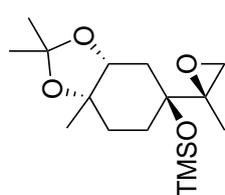
43



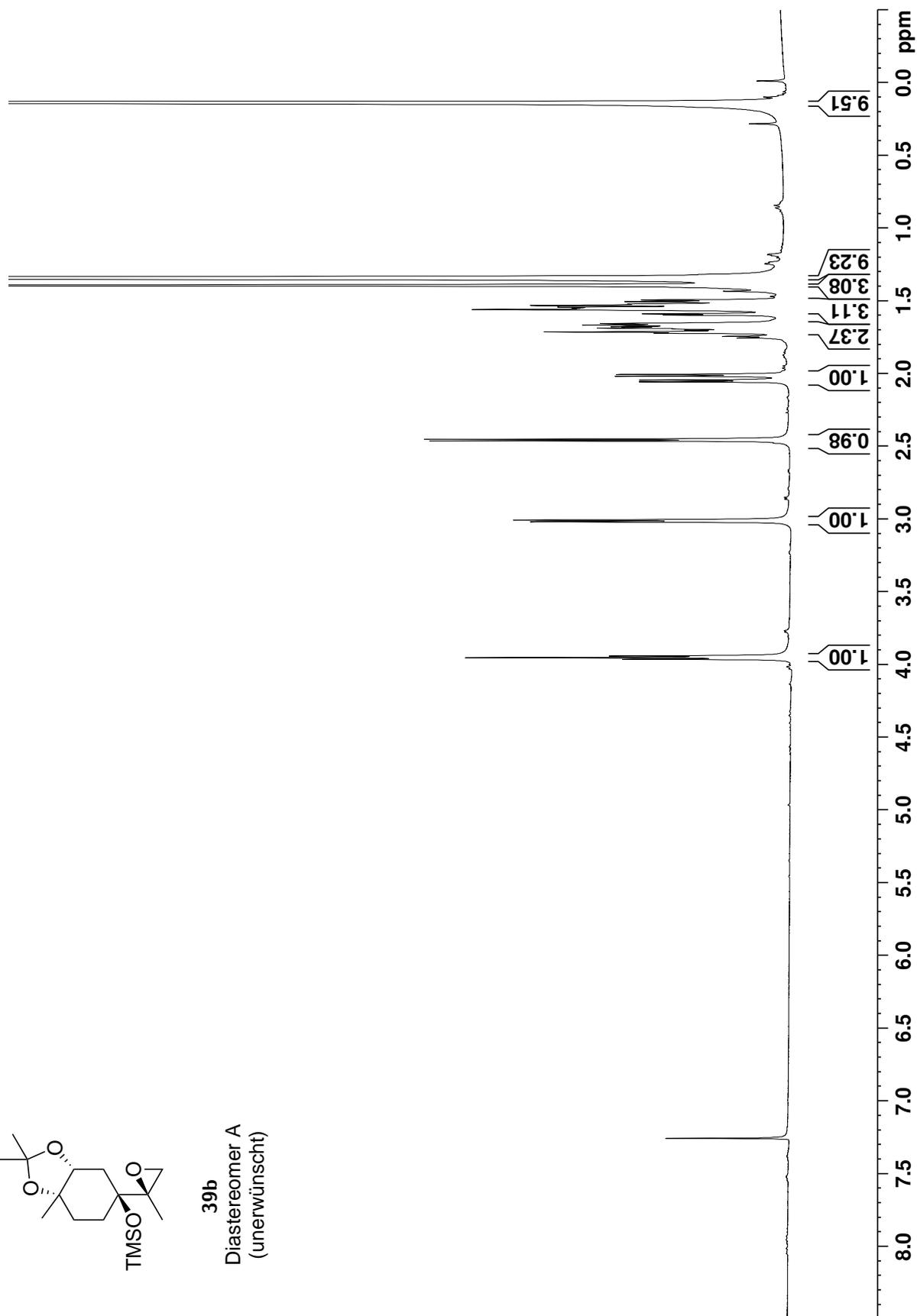
50

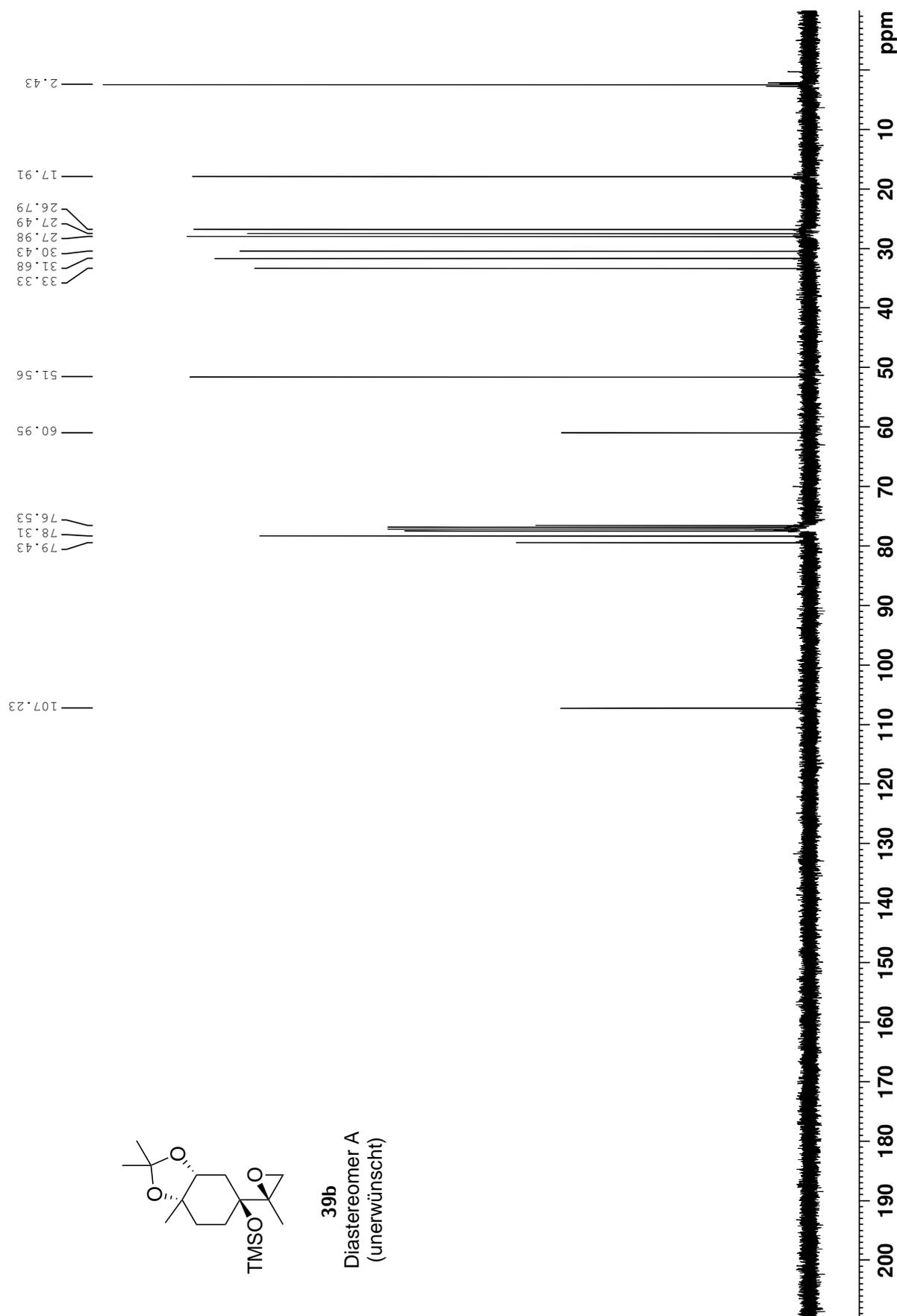




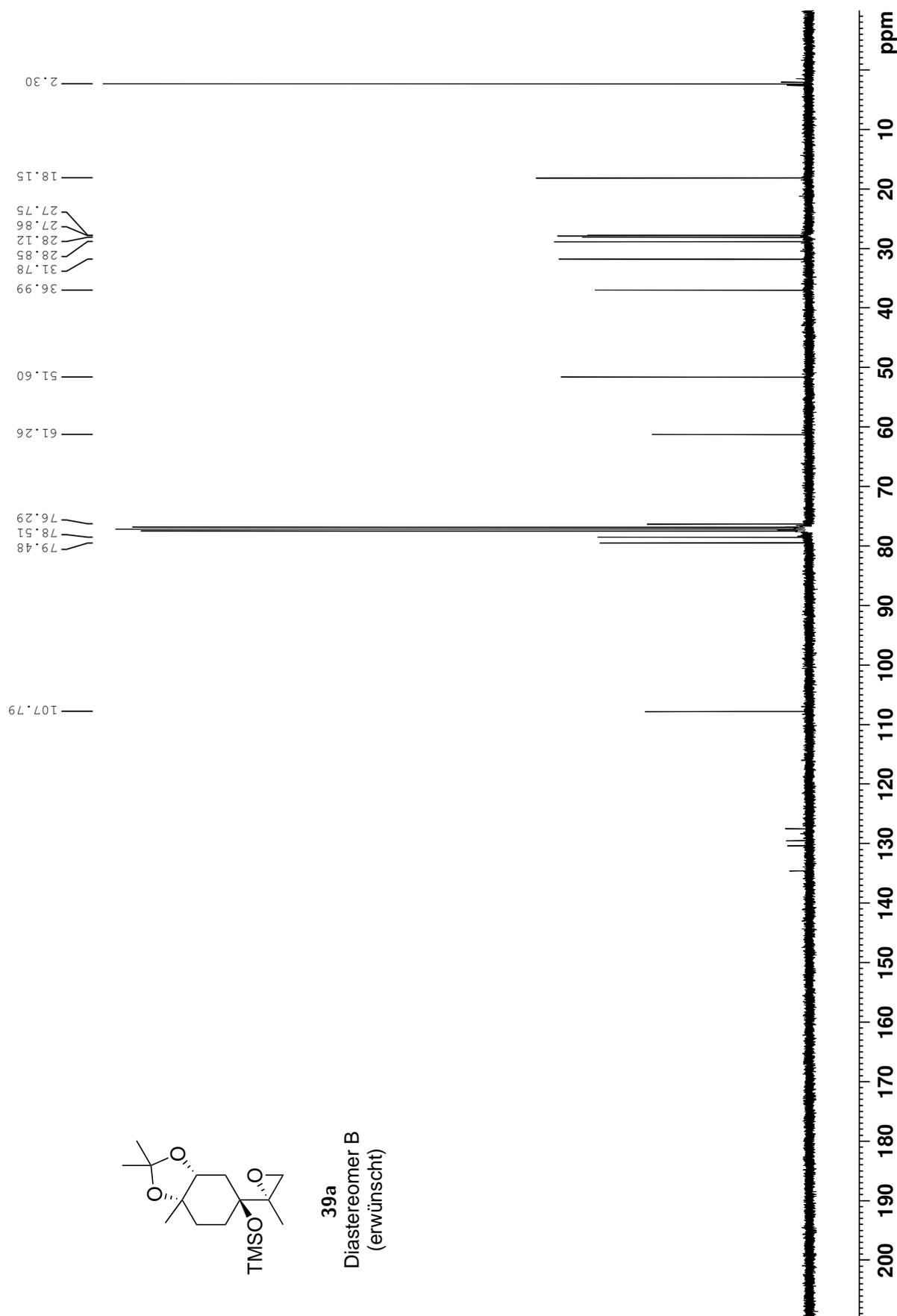


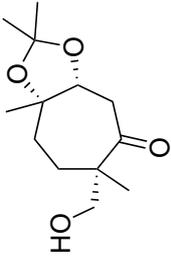
**39b**  
Diastereomer A  
(unerwünscht)



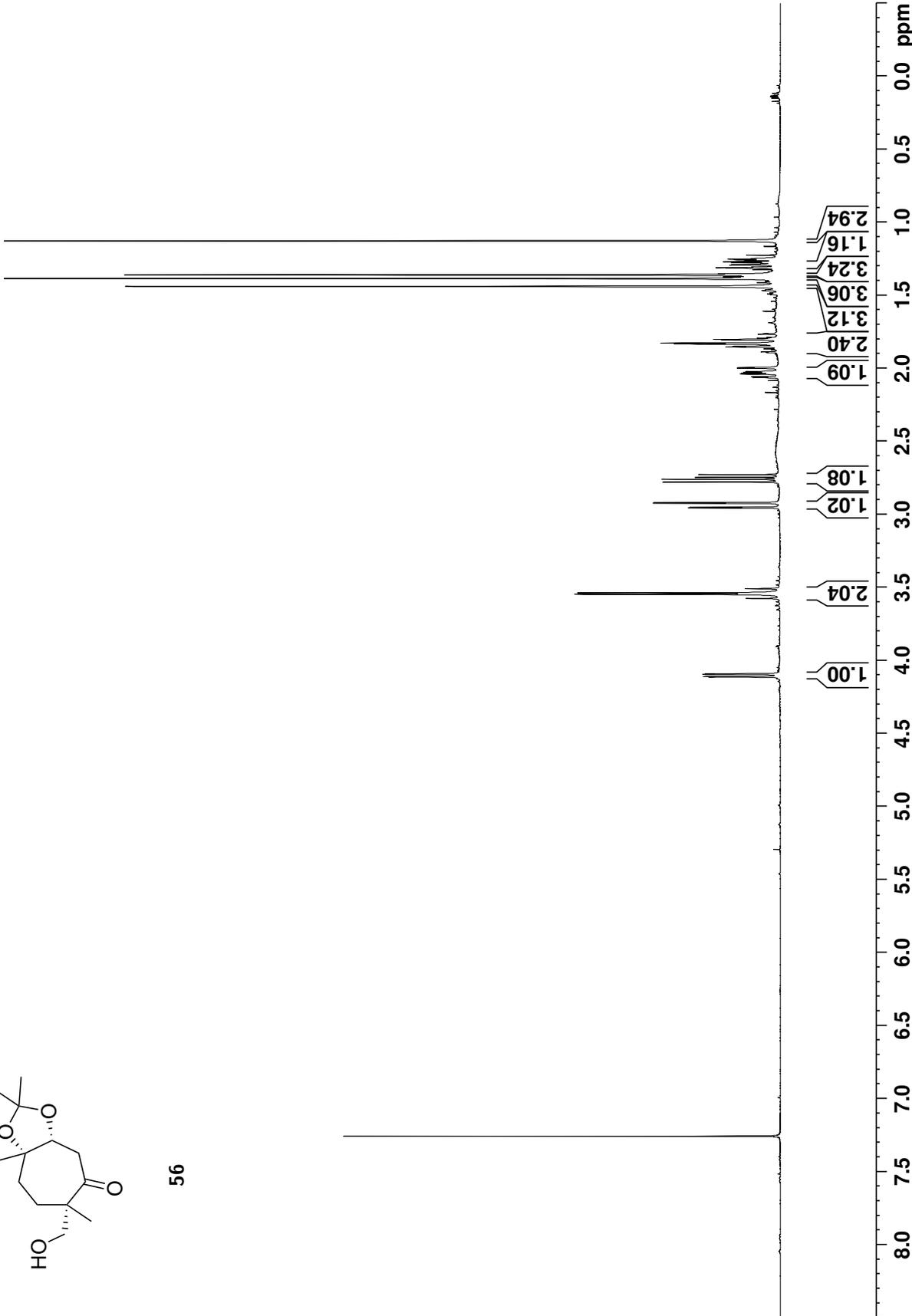


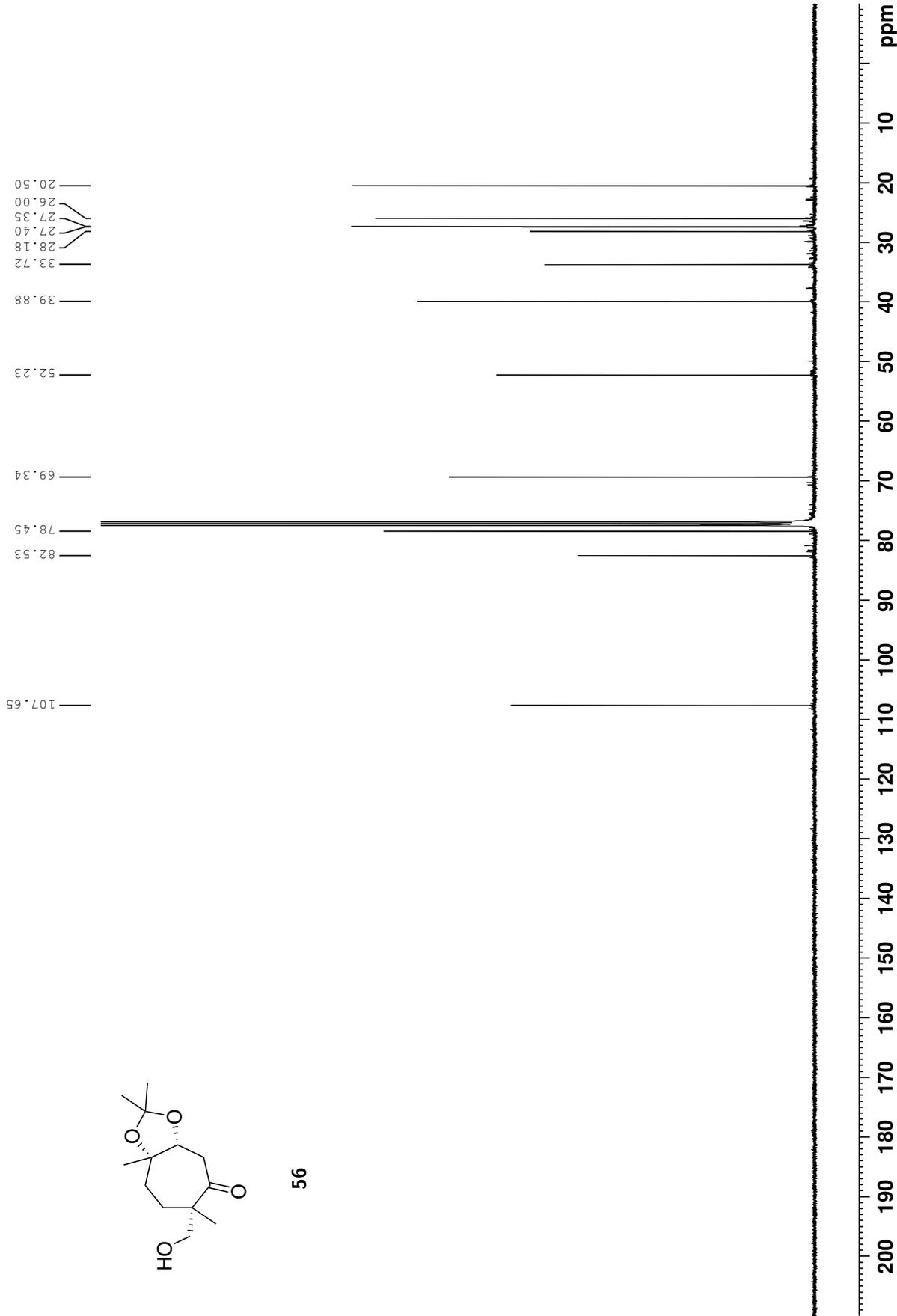


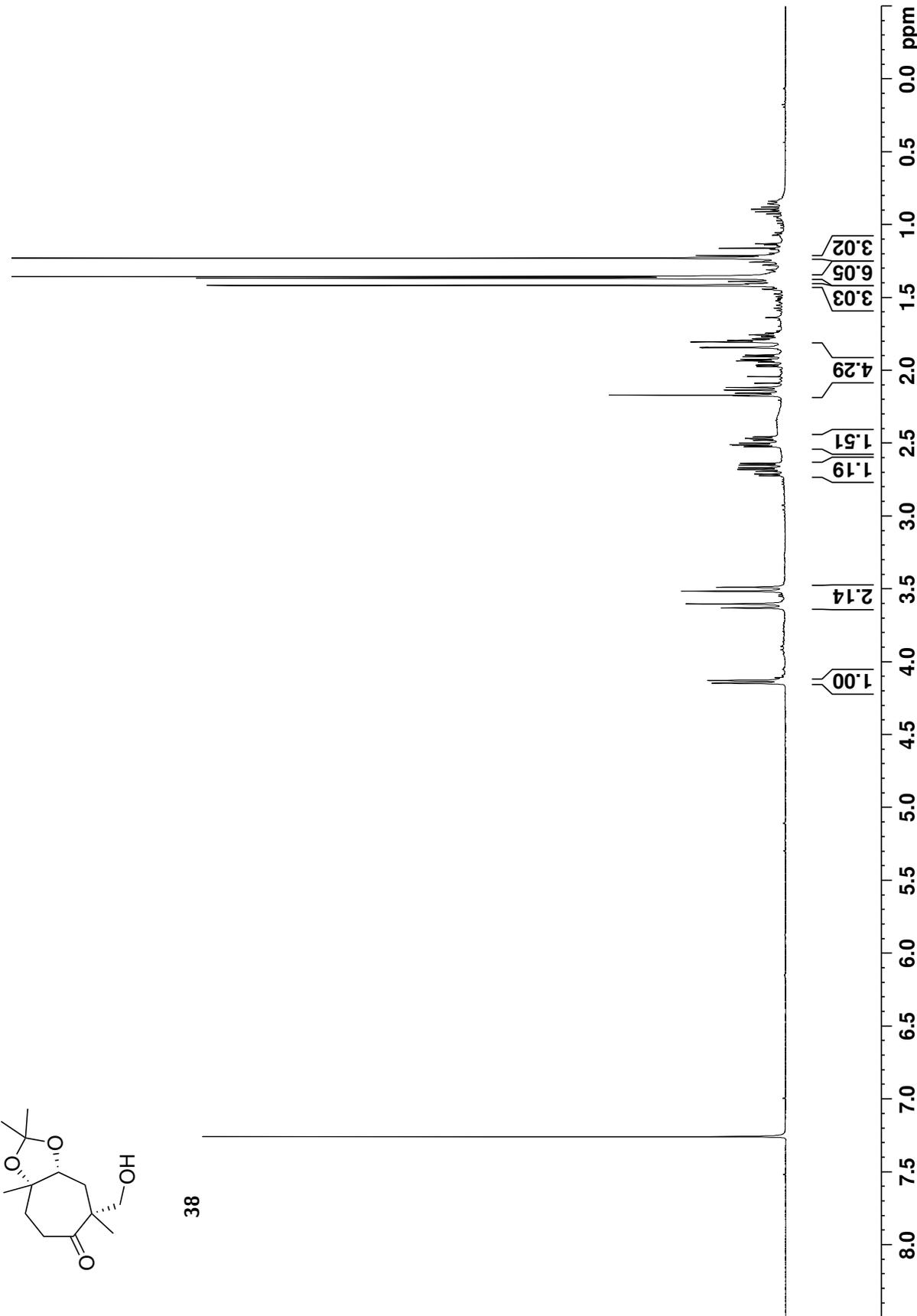


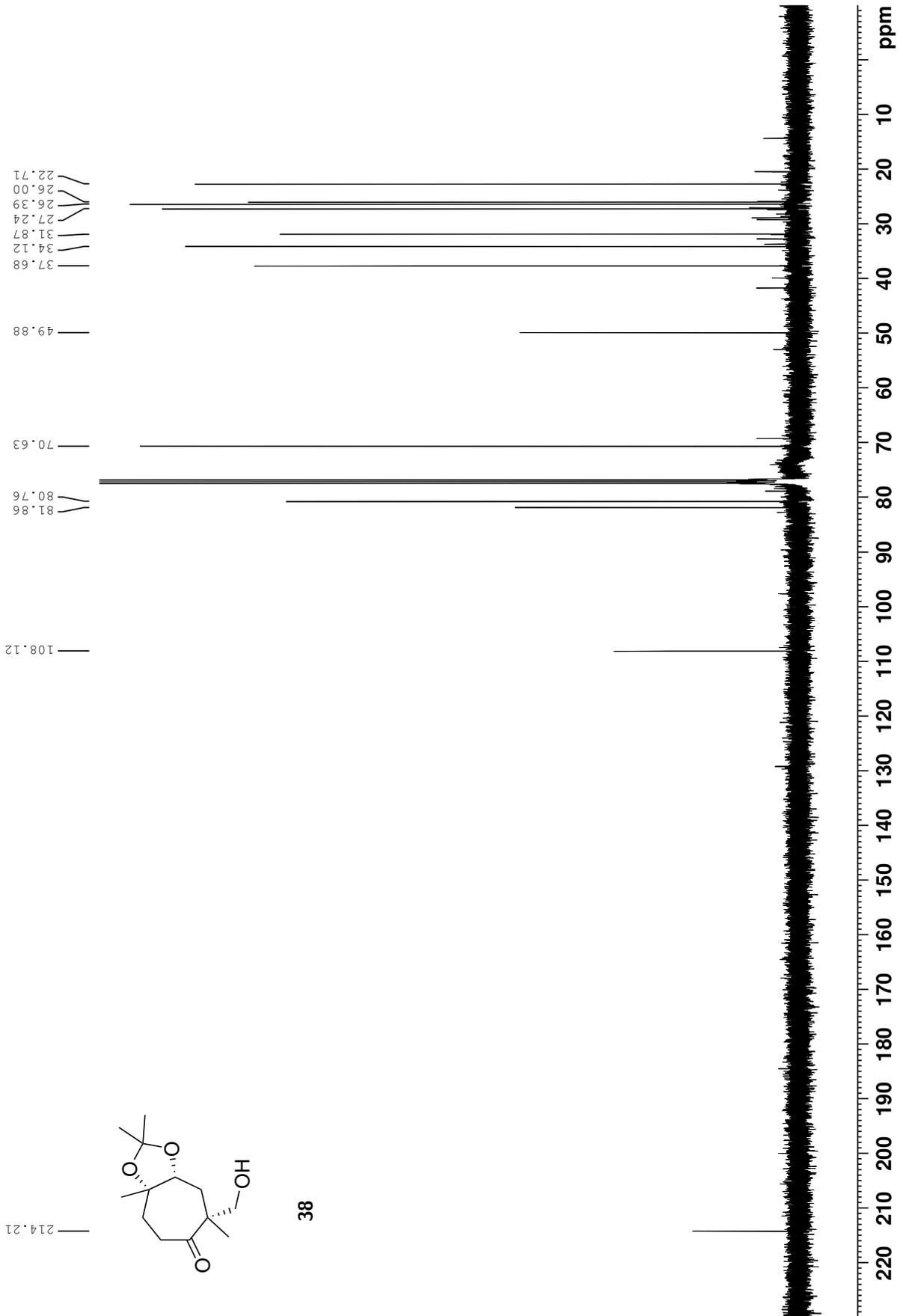


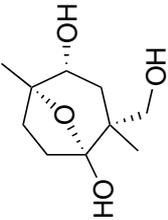
56



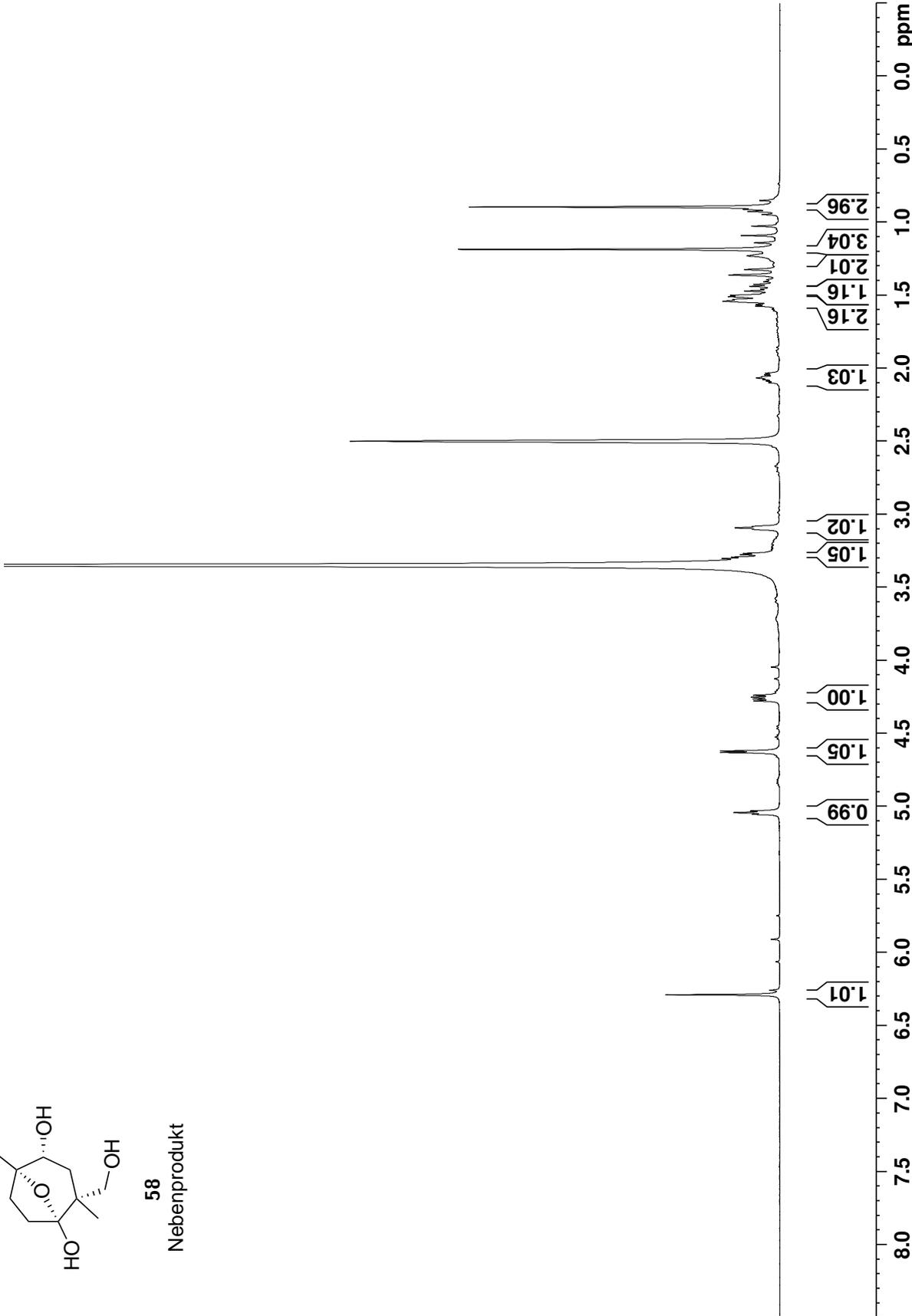


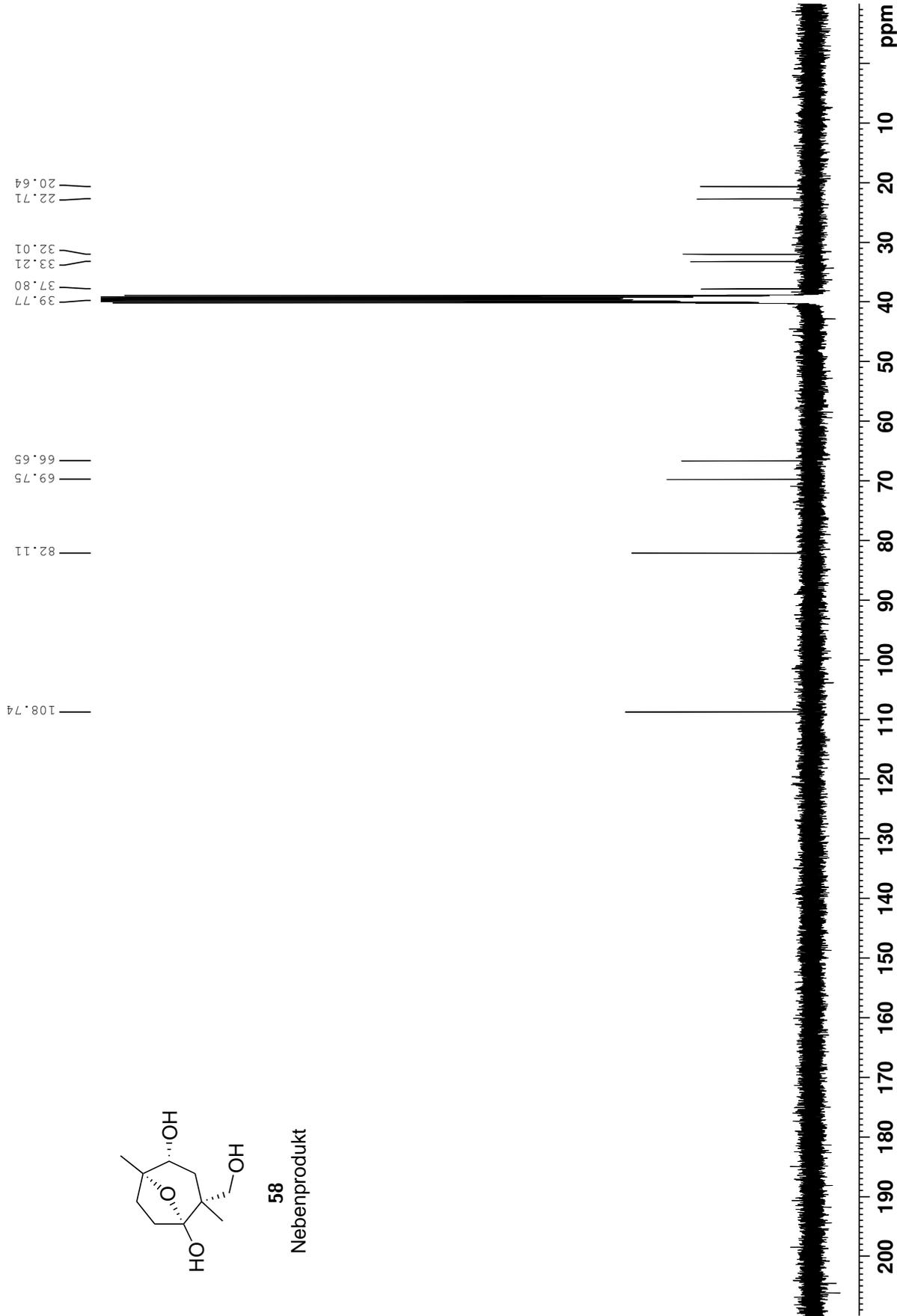


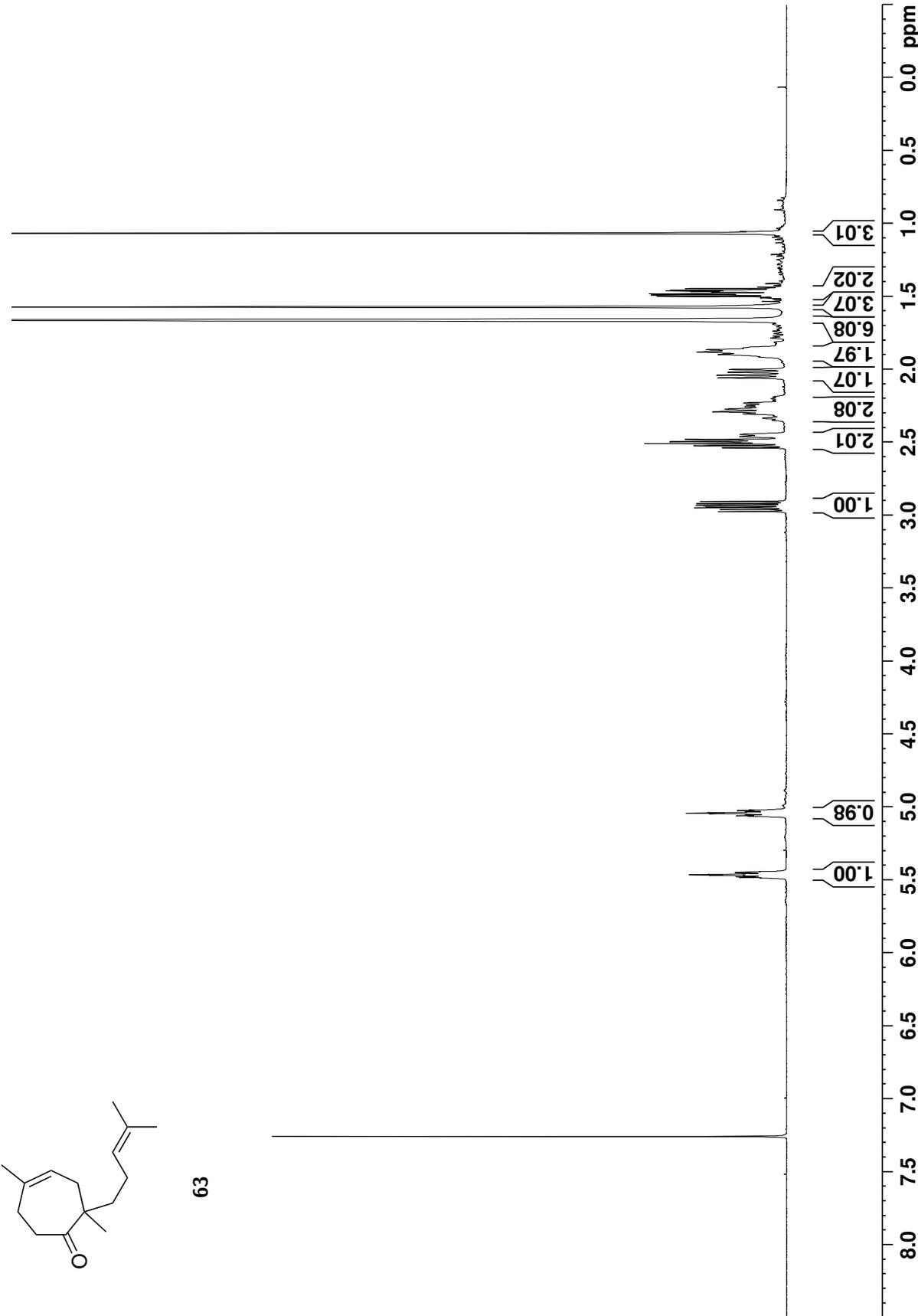


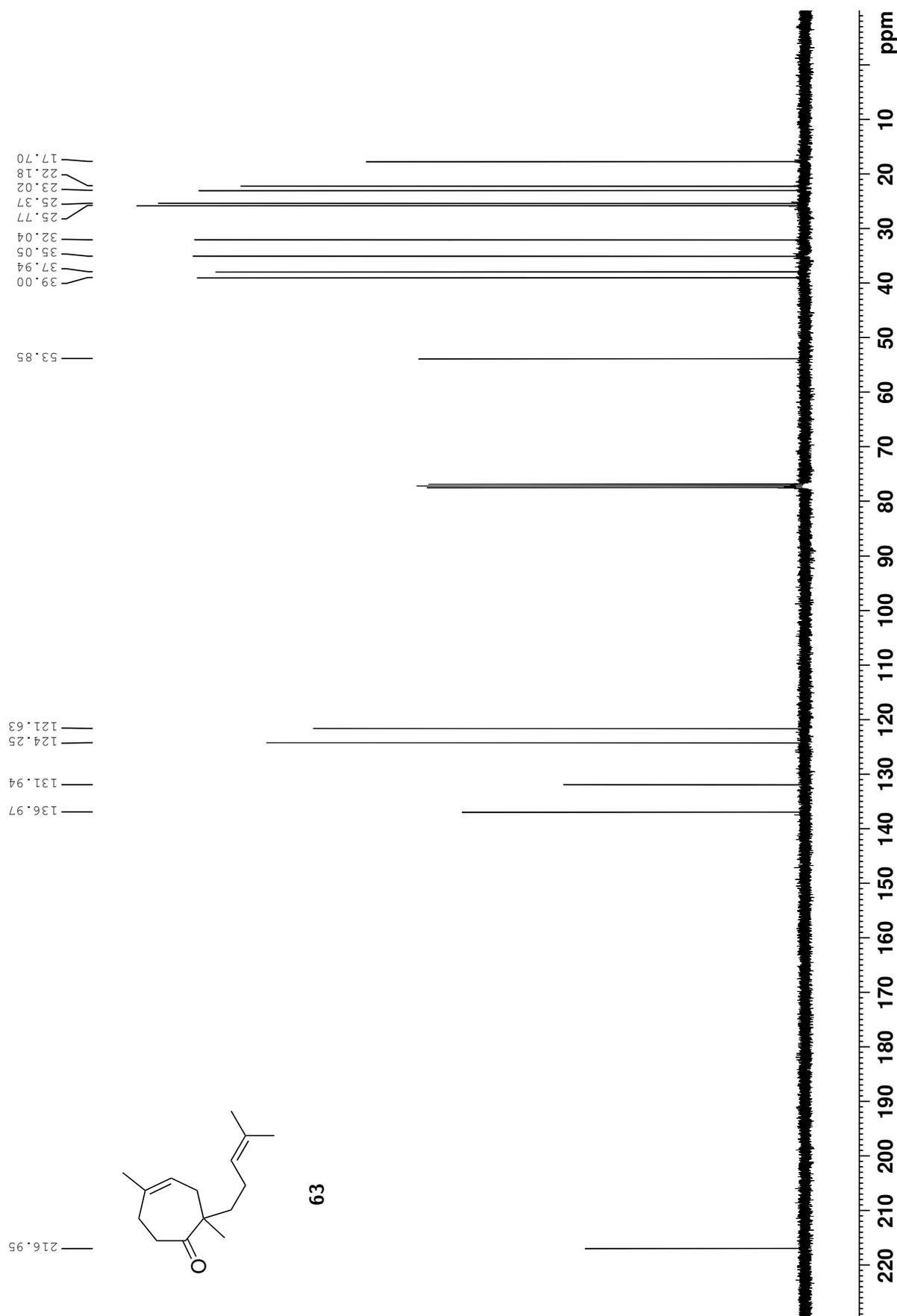


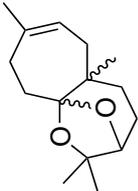
58  
Nebenprodukt



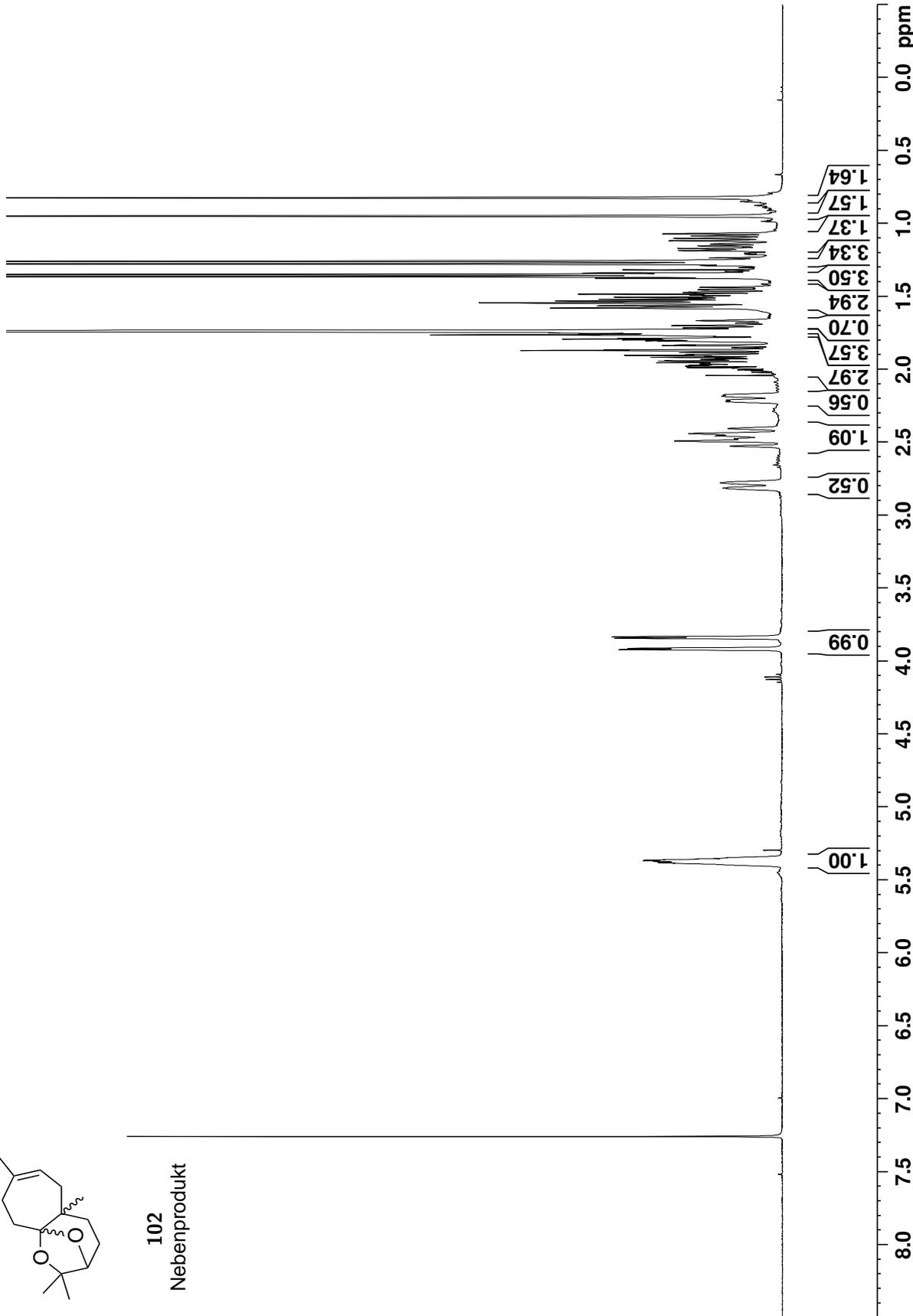


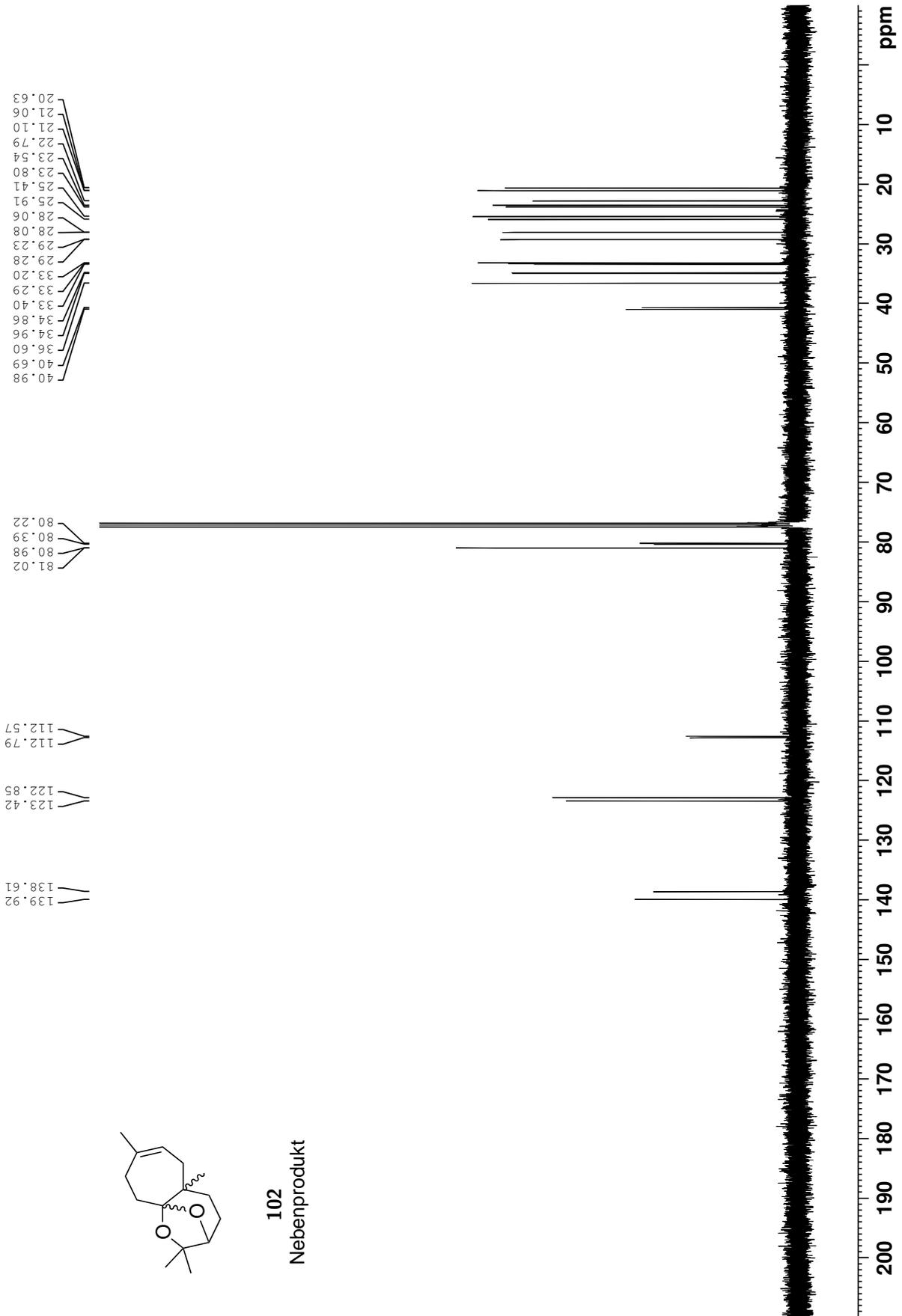


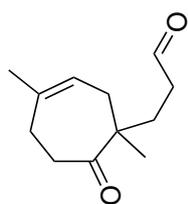




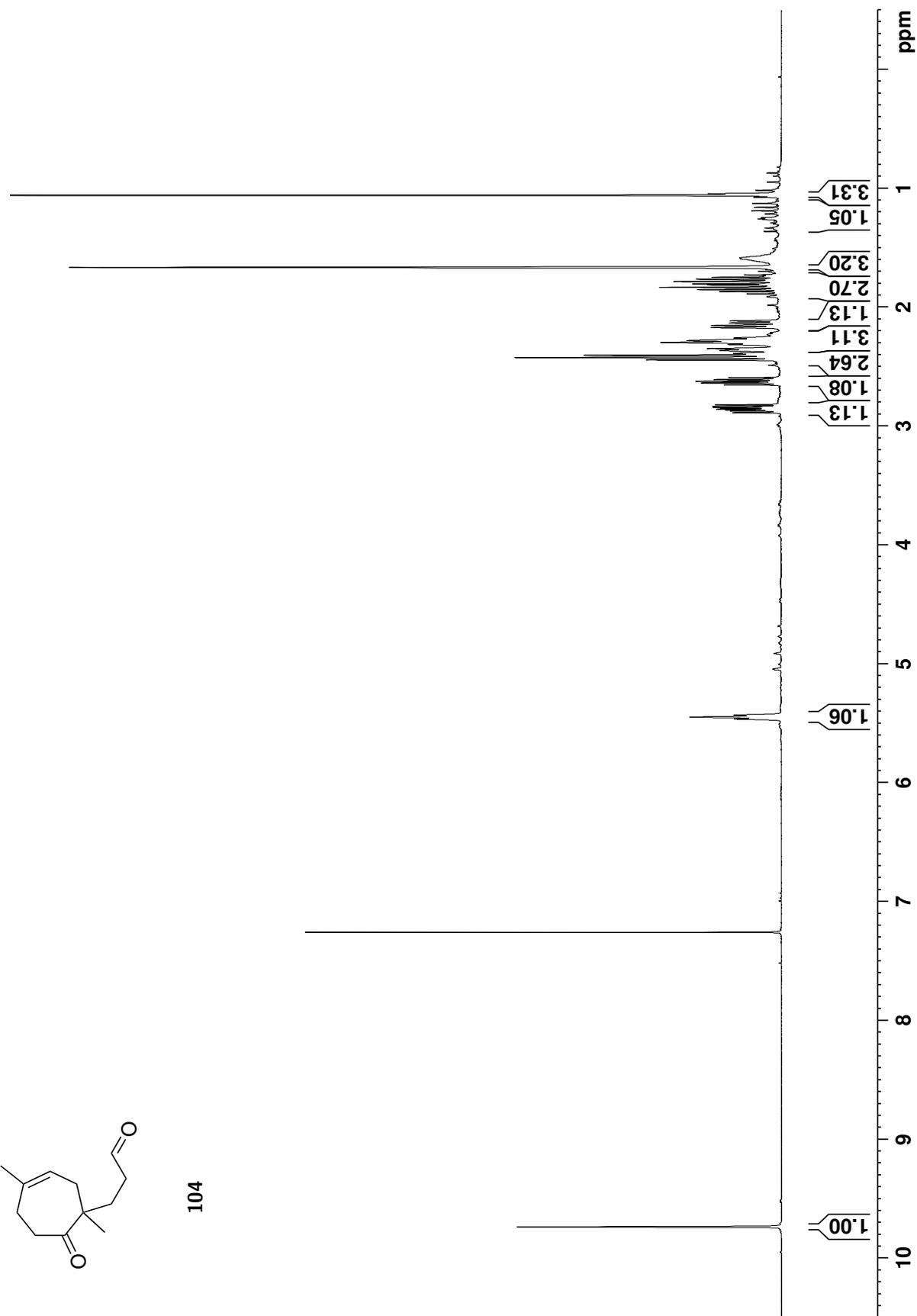
102  
Nebenprodukt

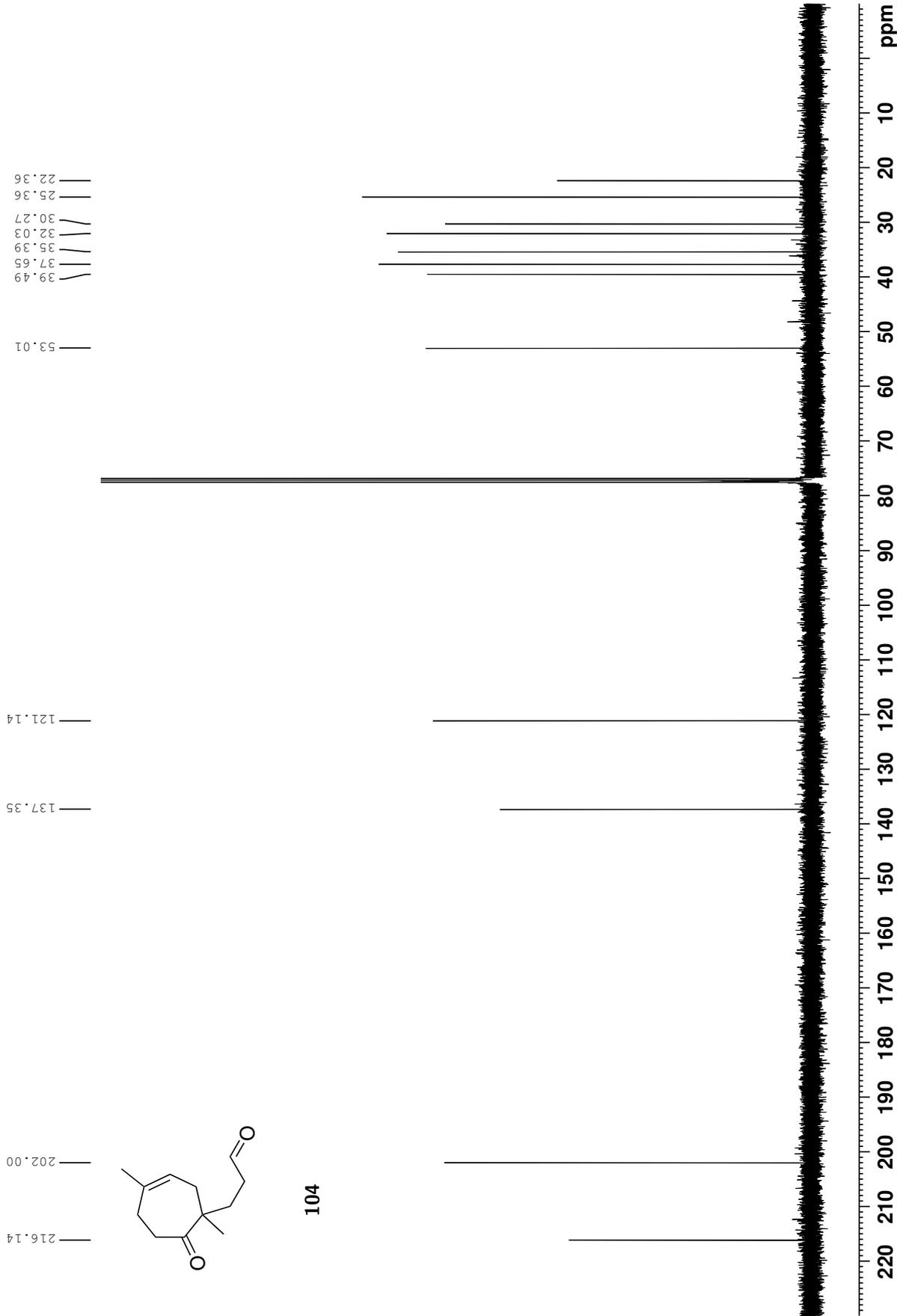


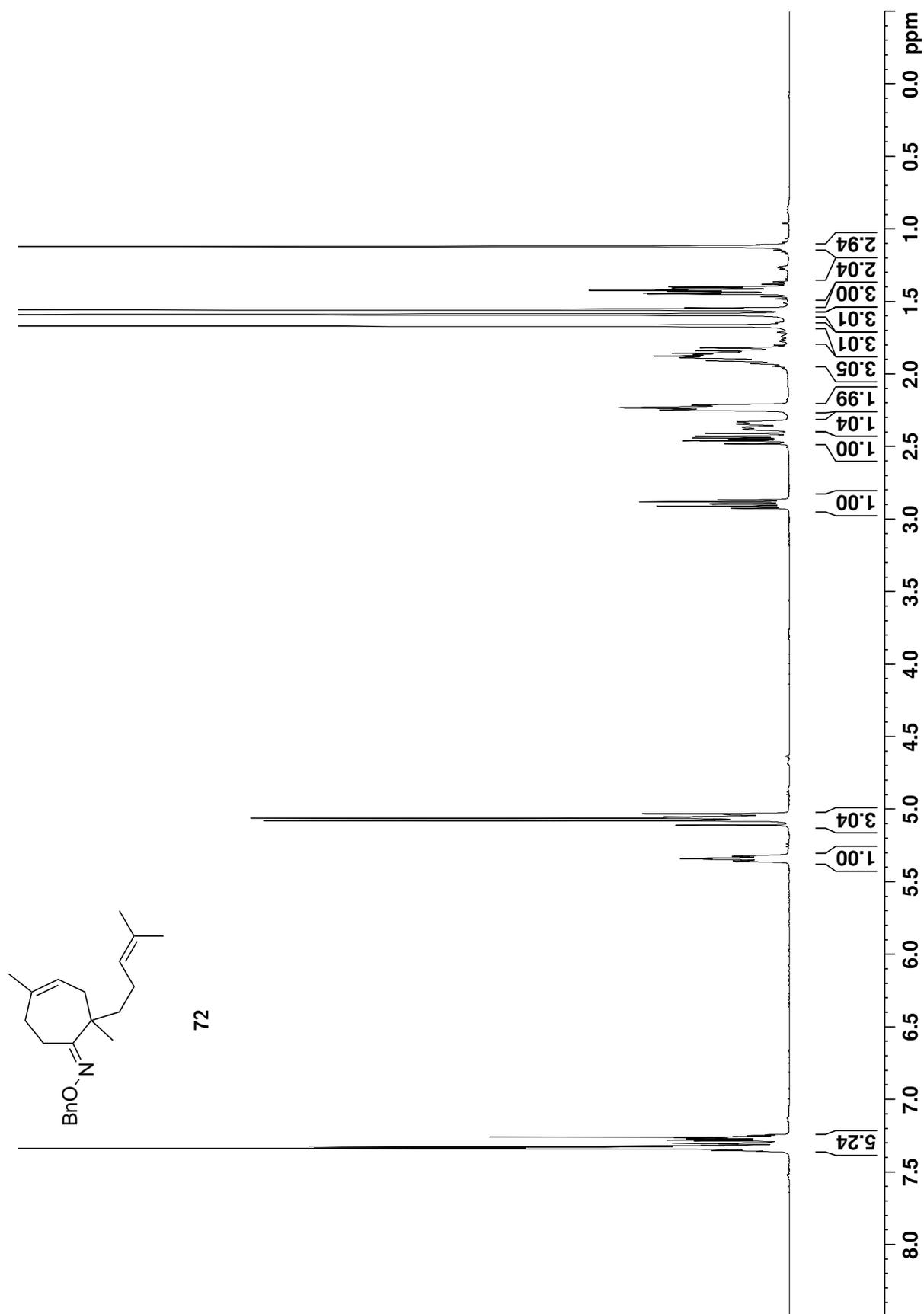


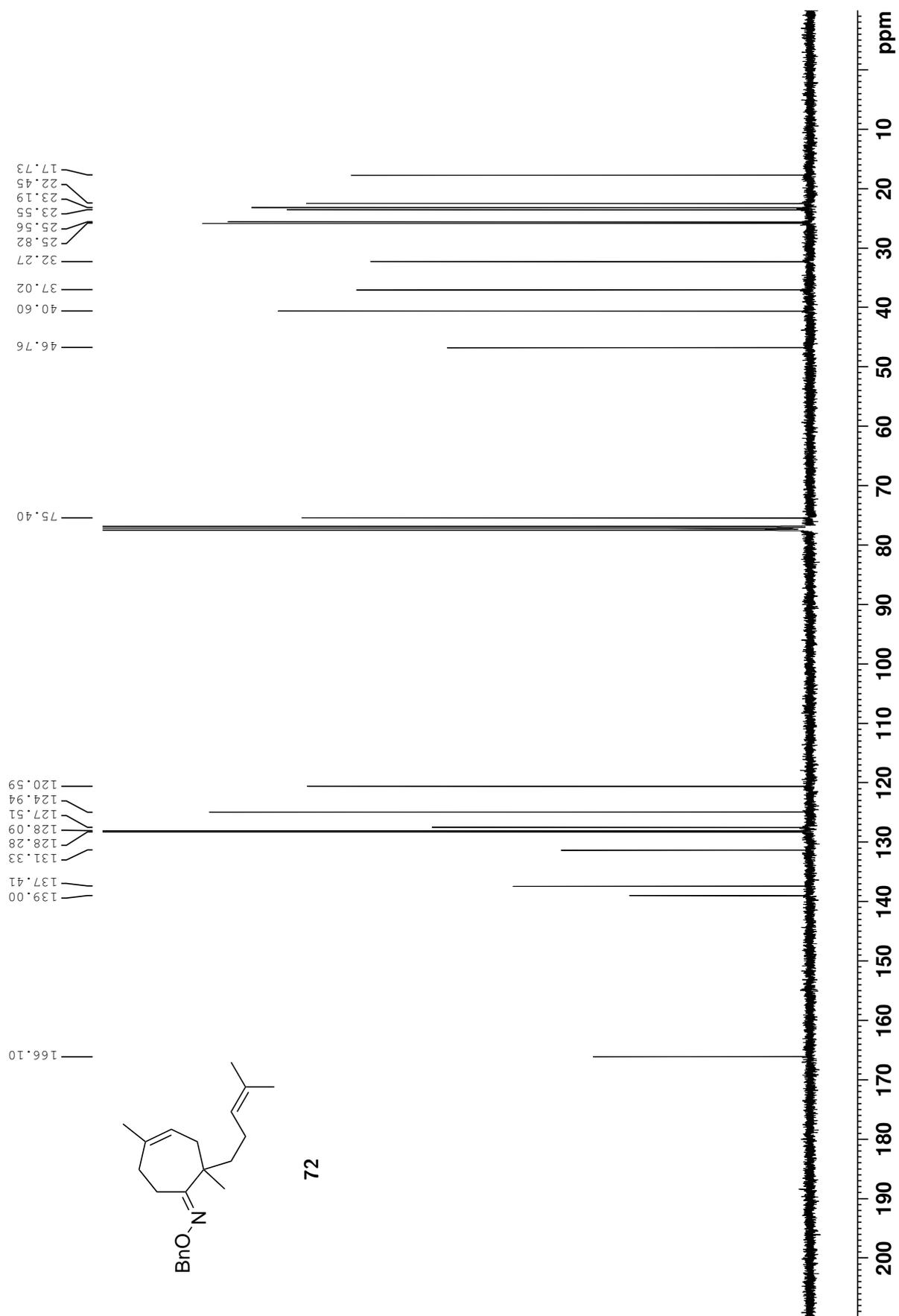


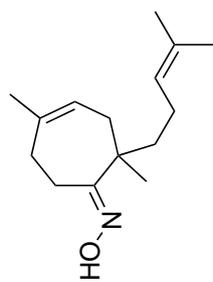
104



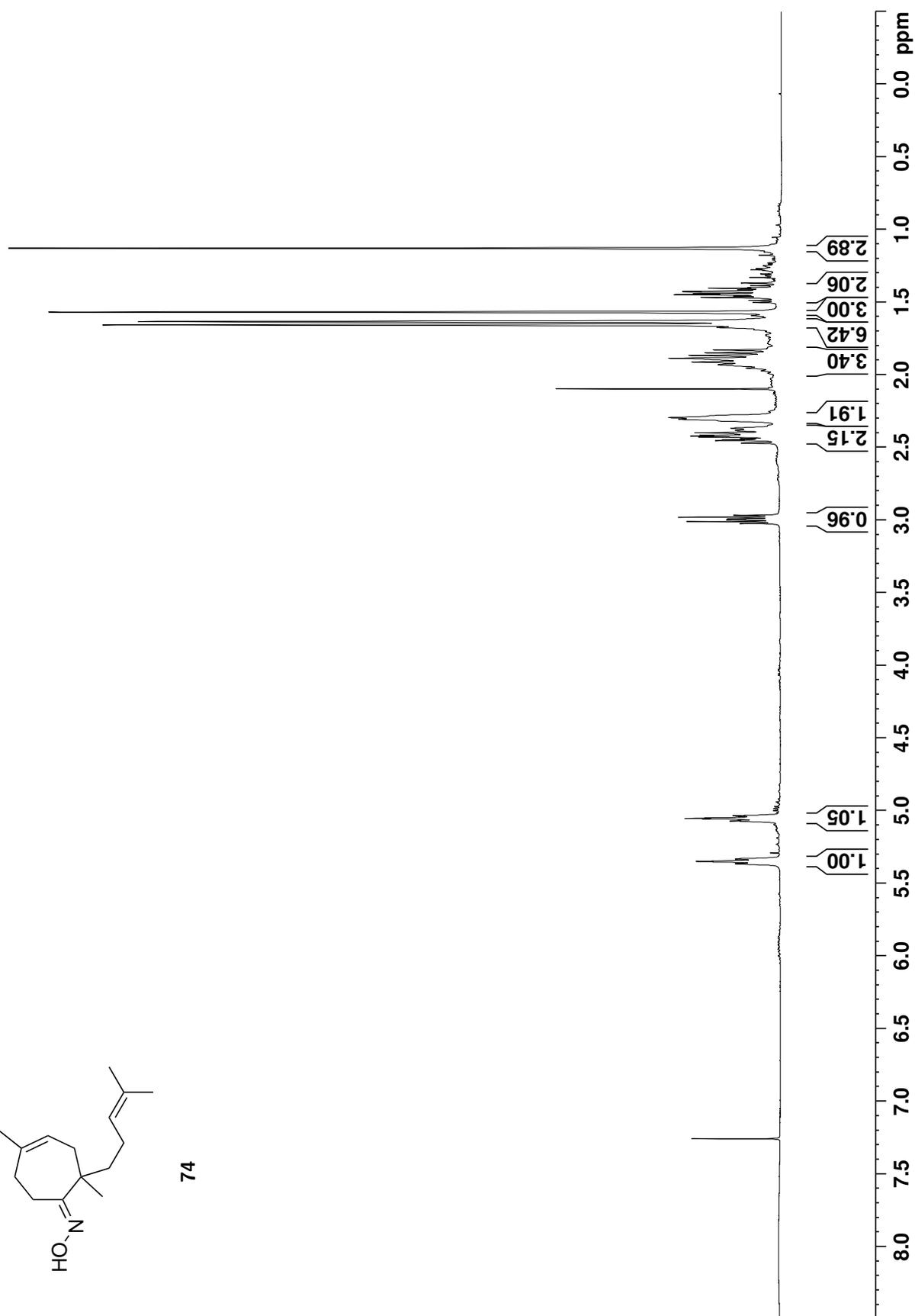


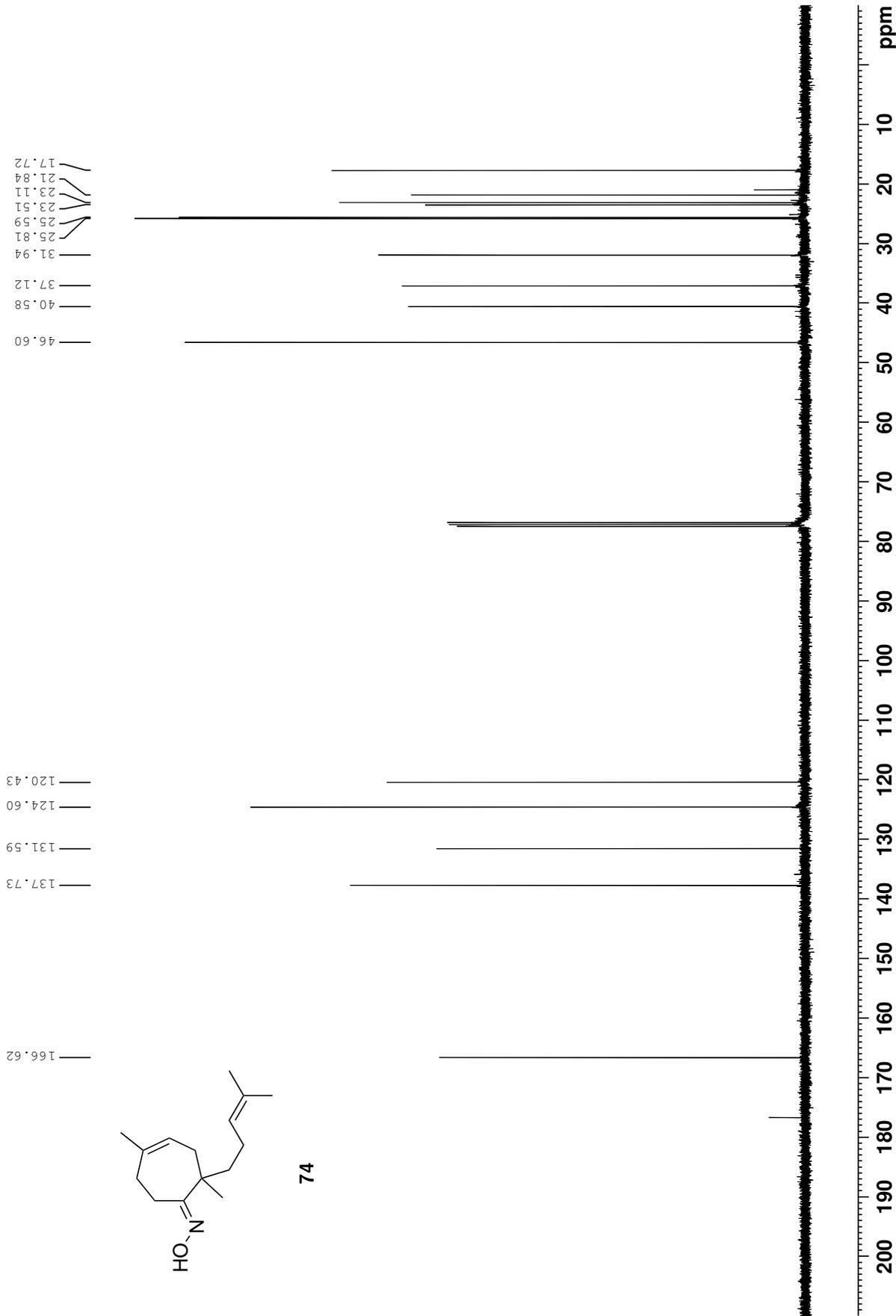


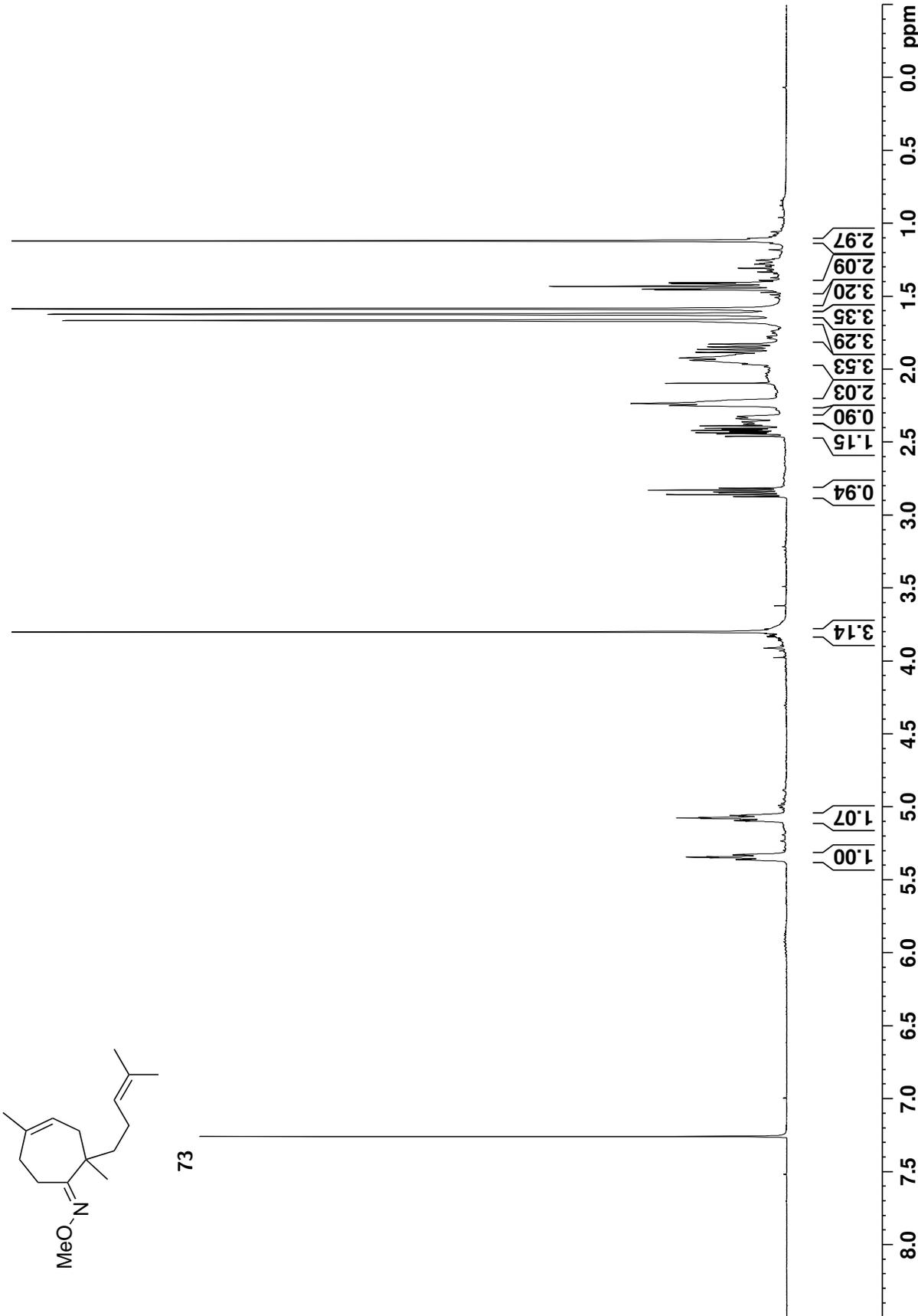


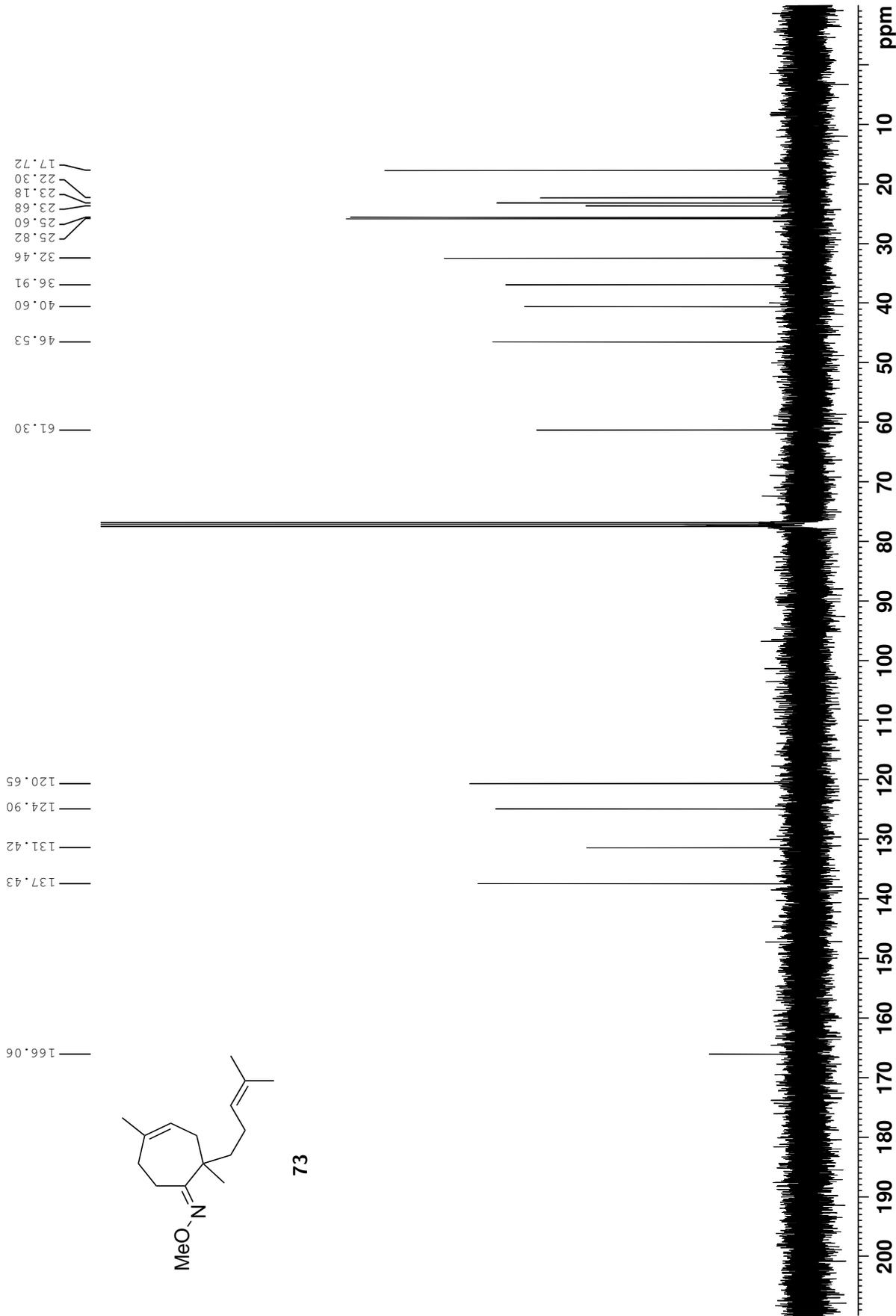


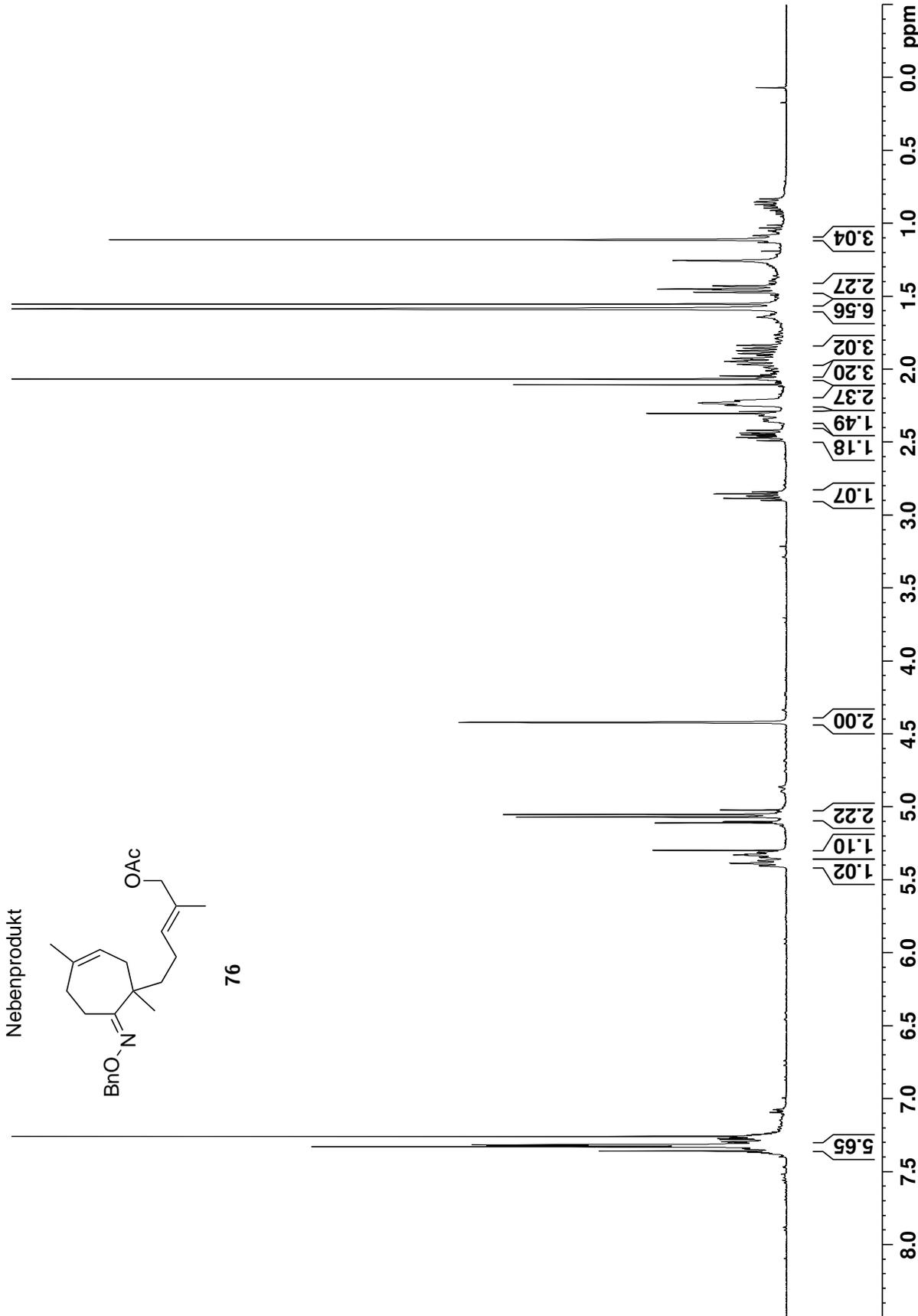
74

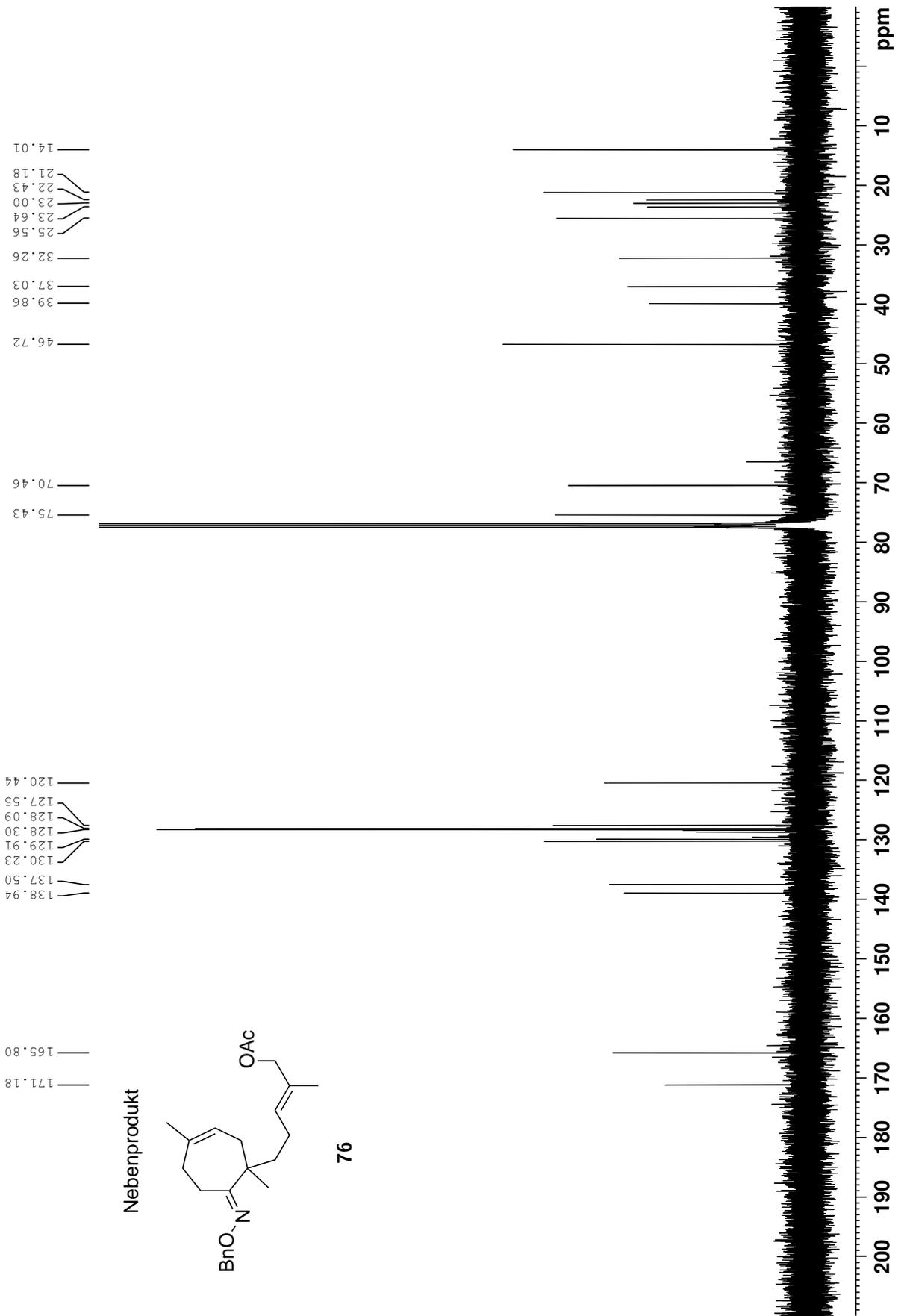


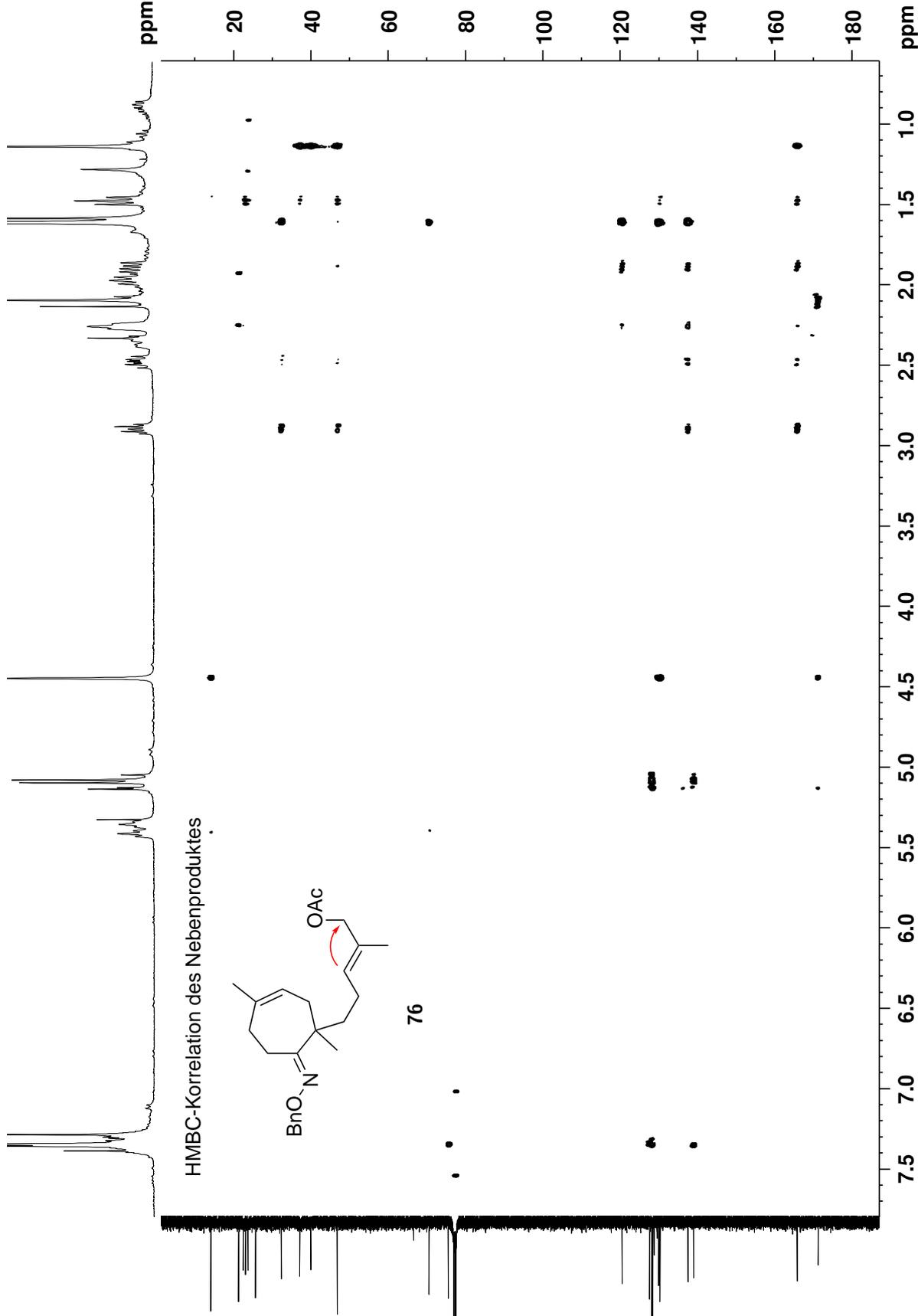


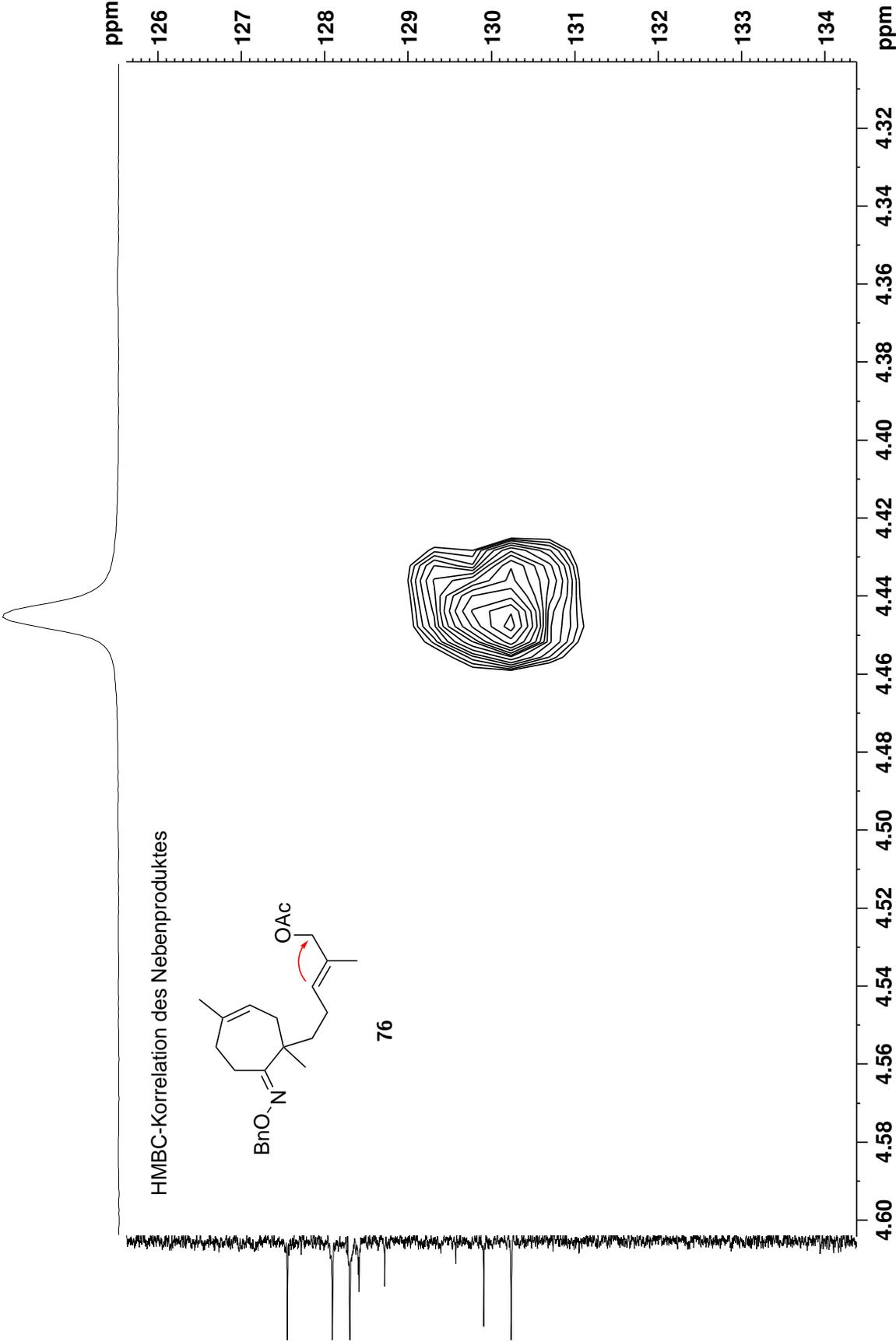


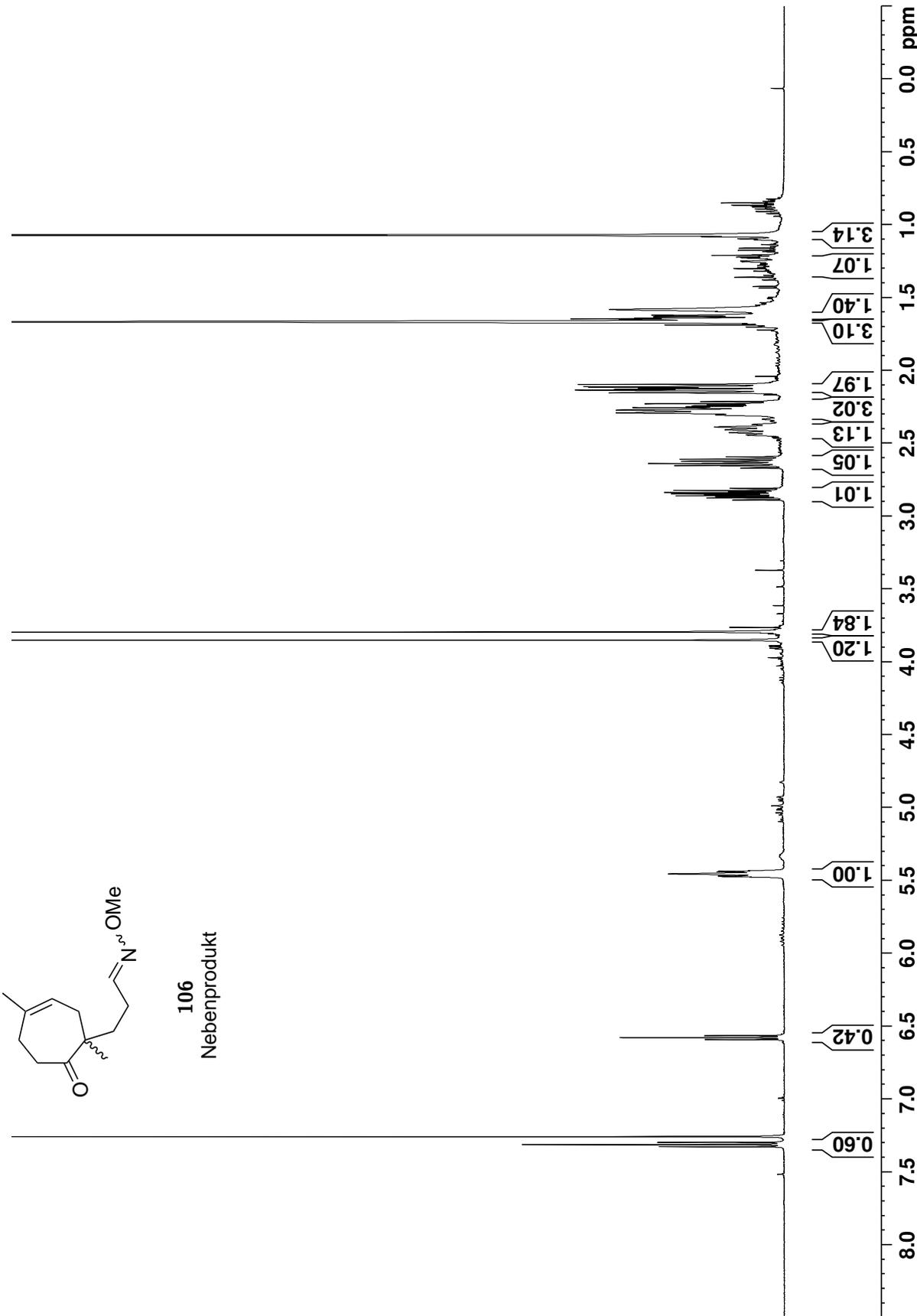


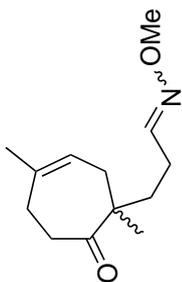
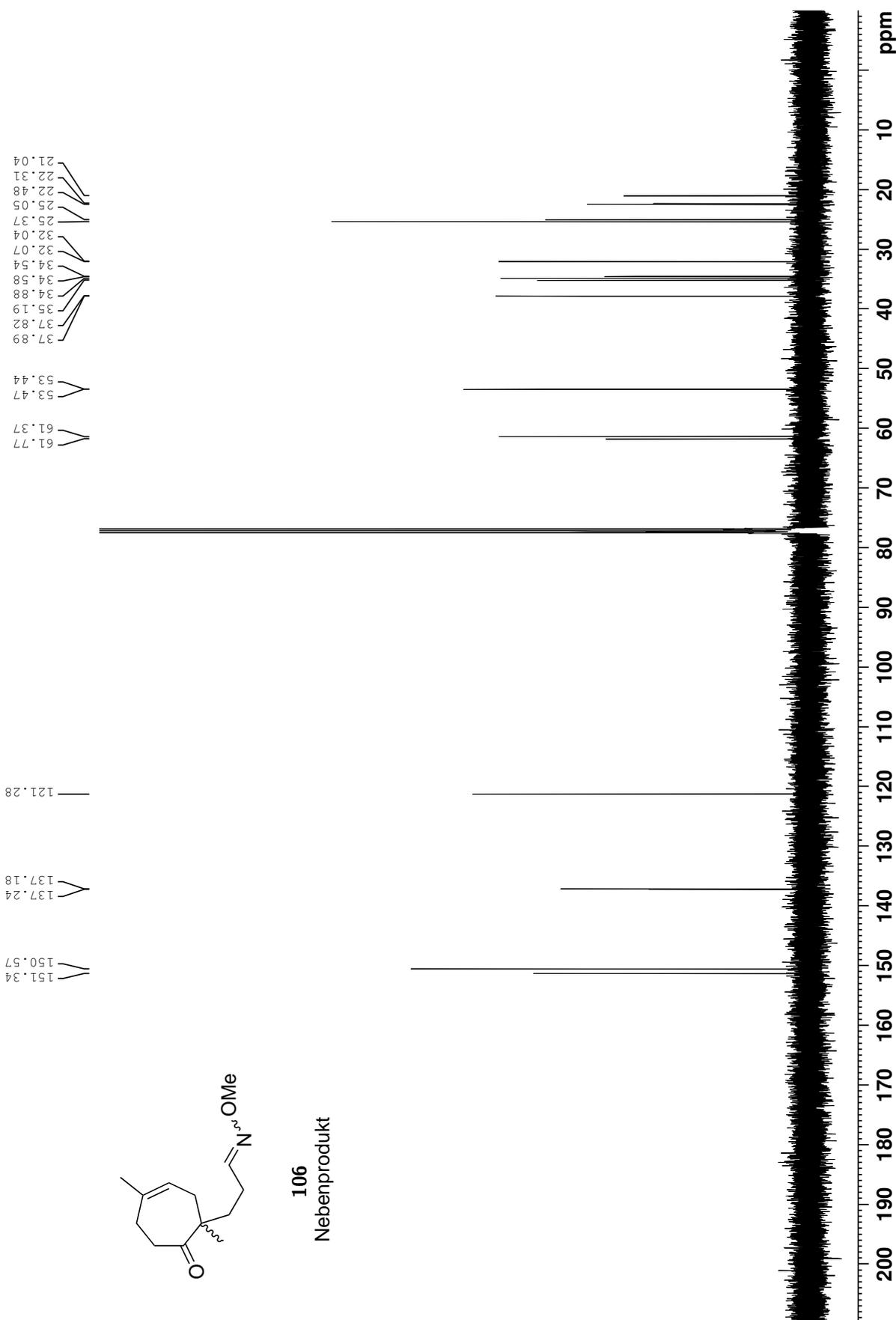




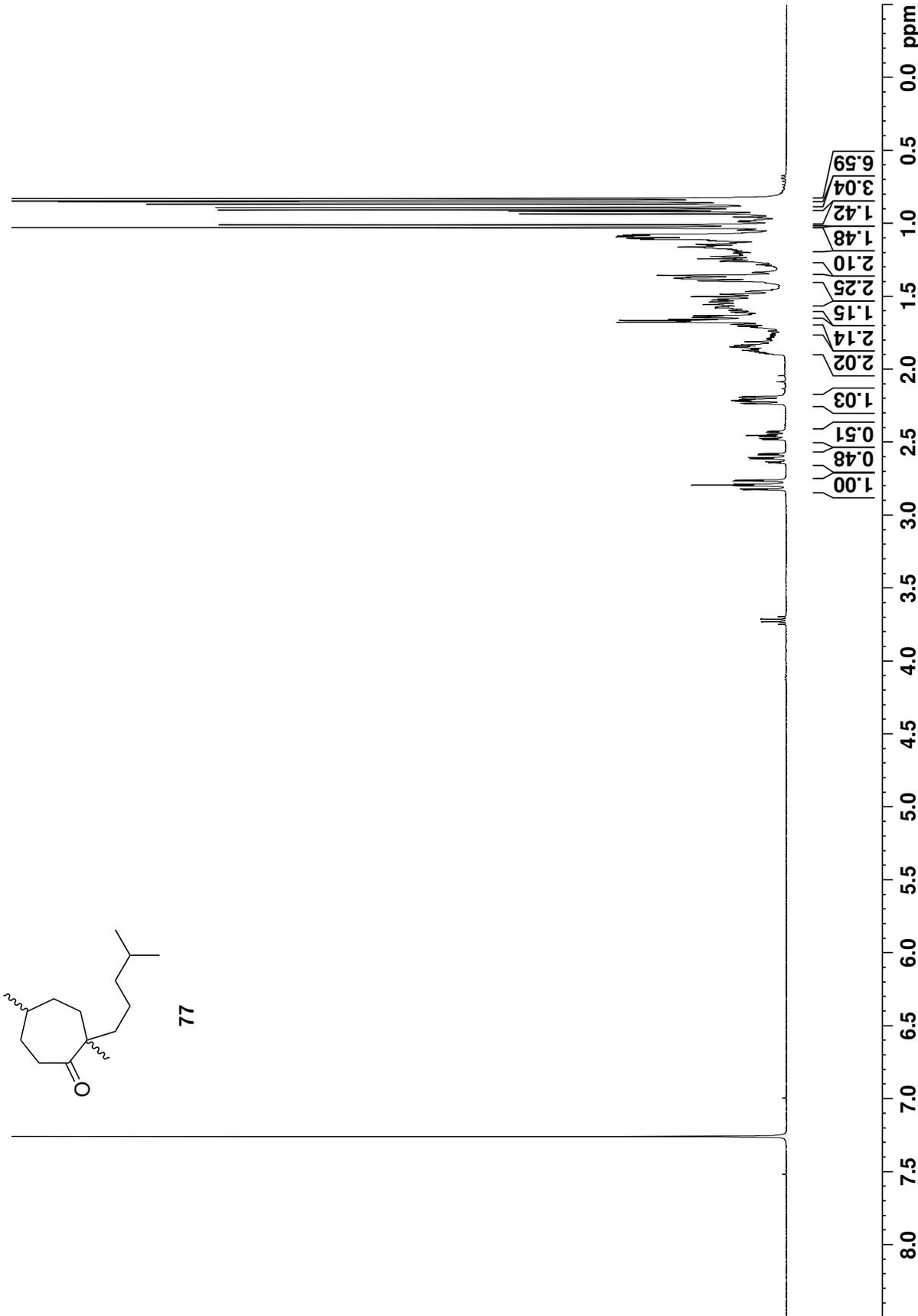


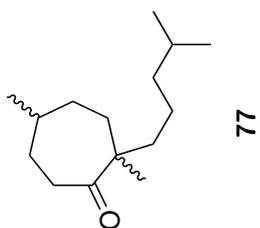
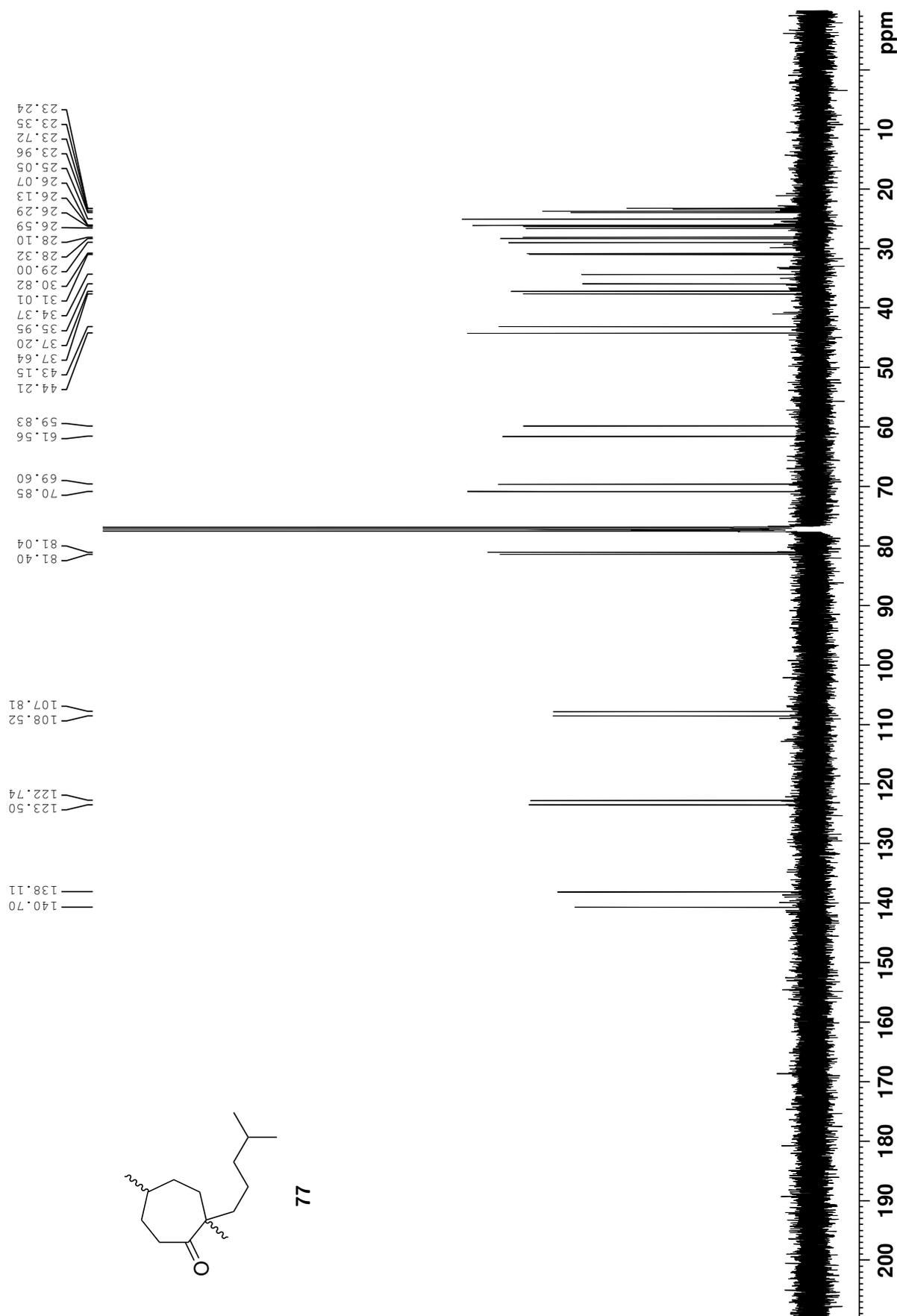


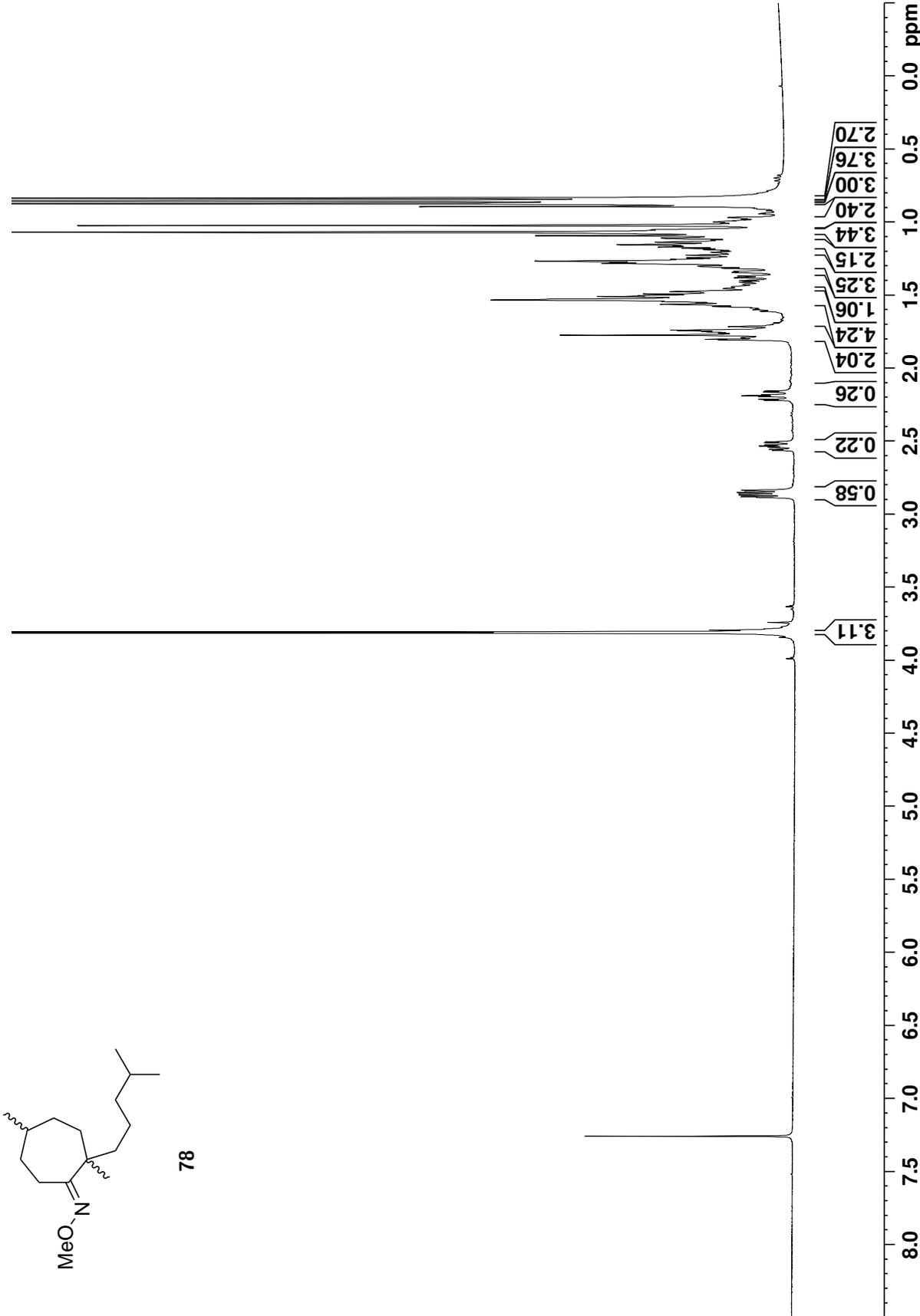




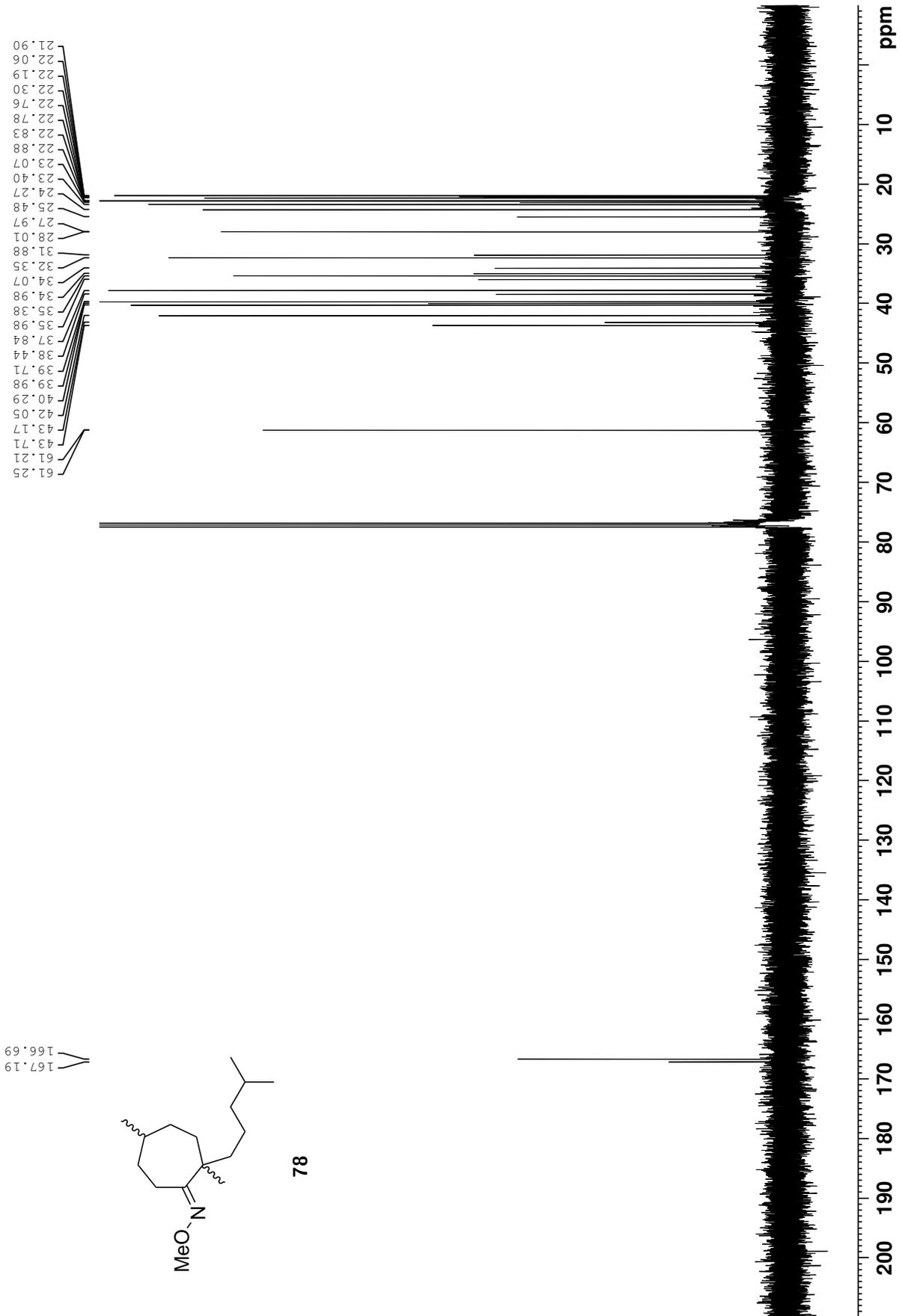
106  
Nebenprodukt

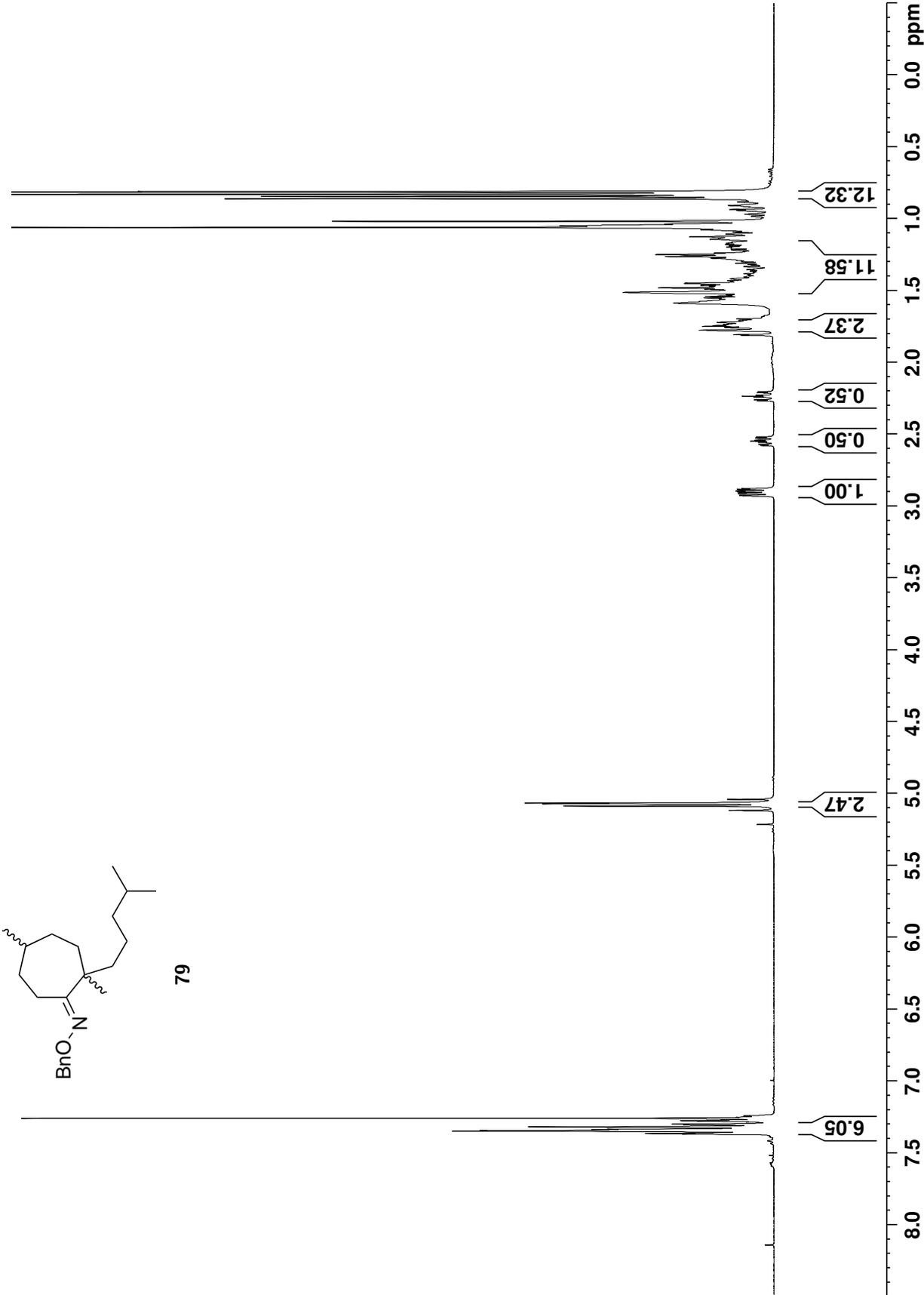


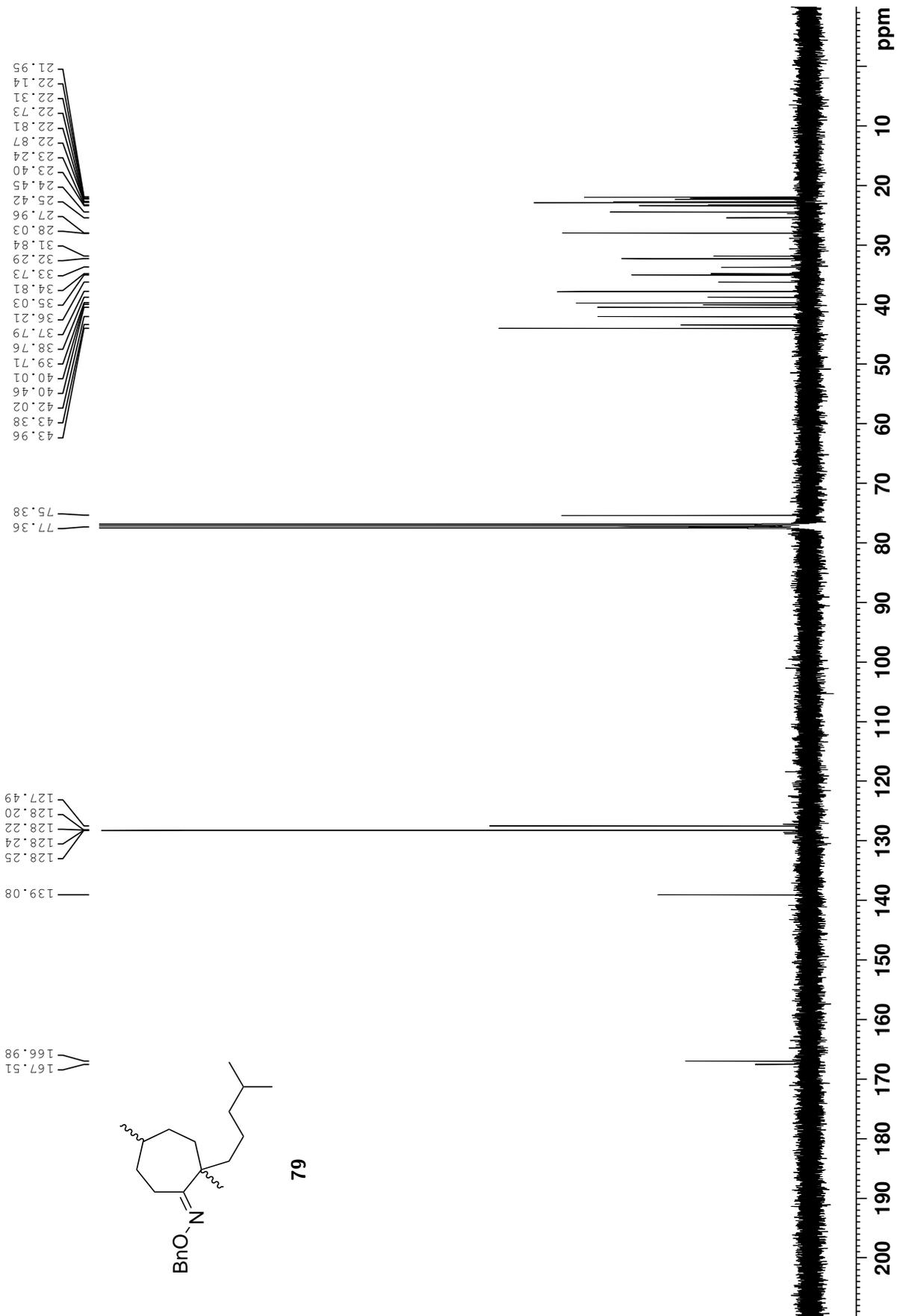


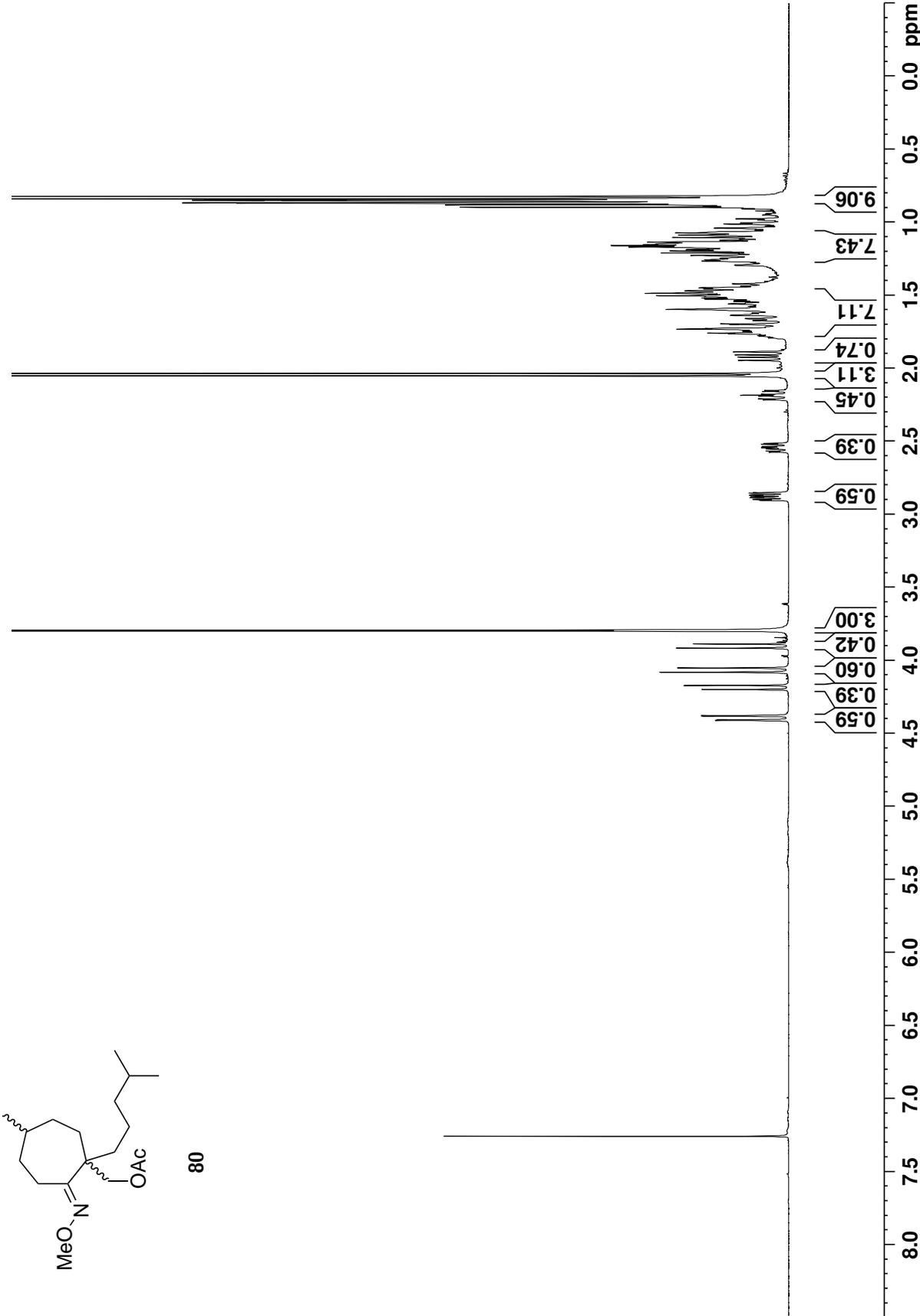


78

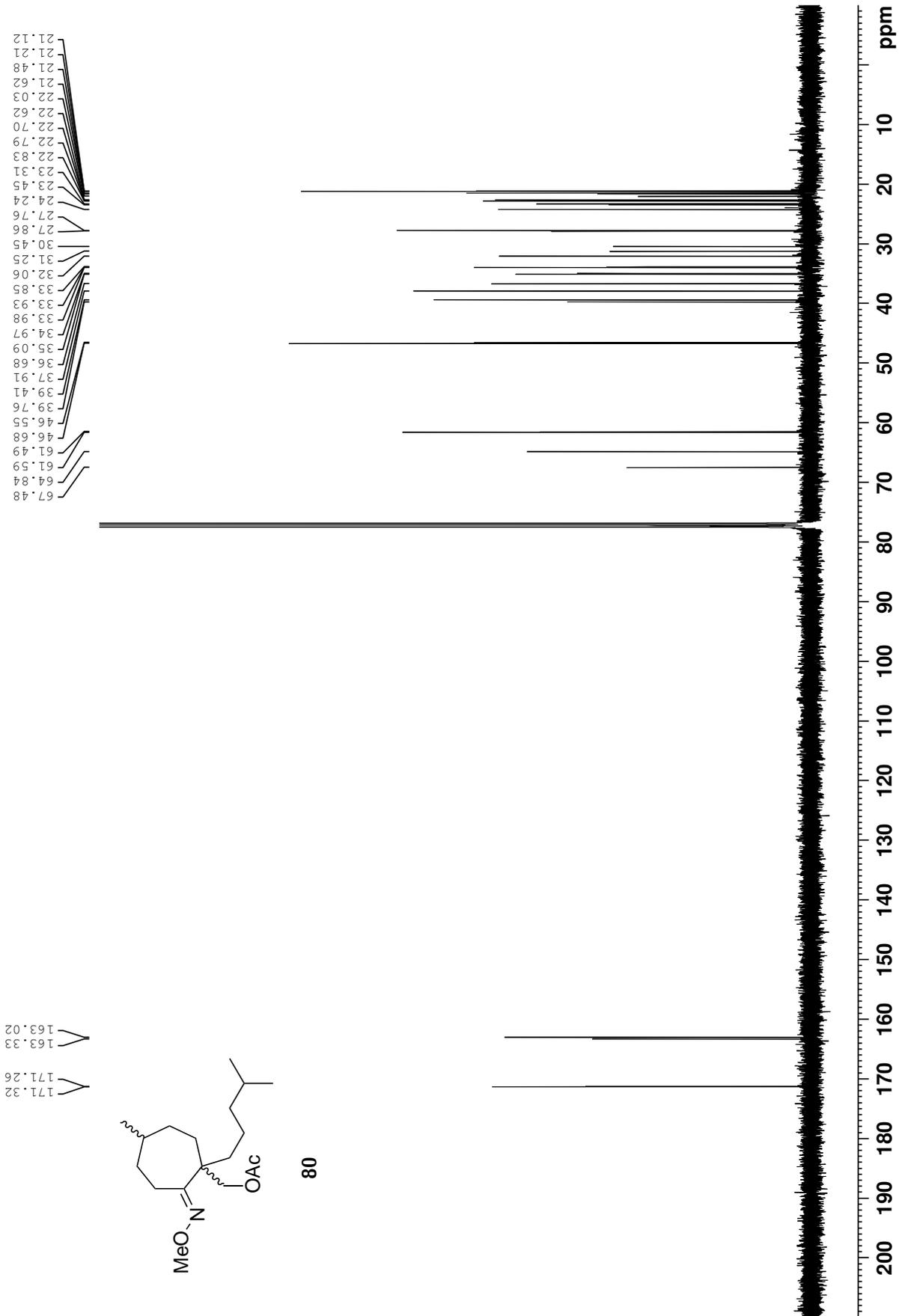


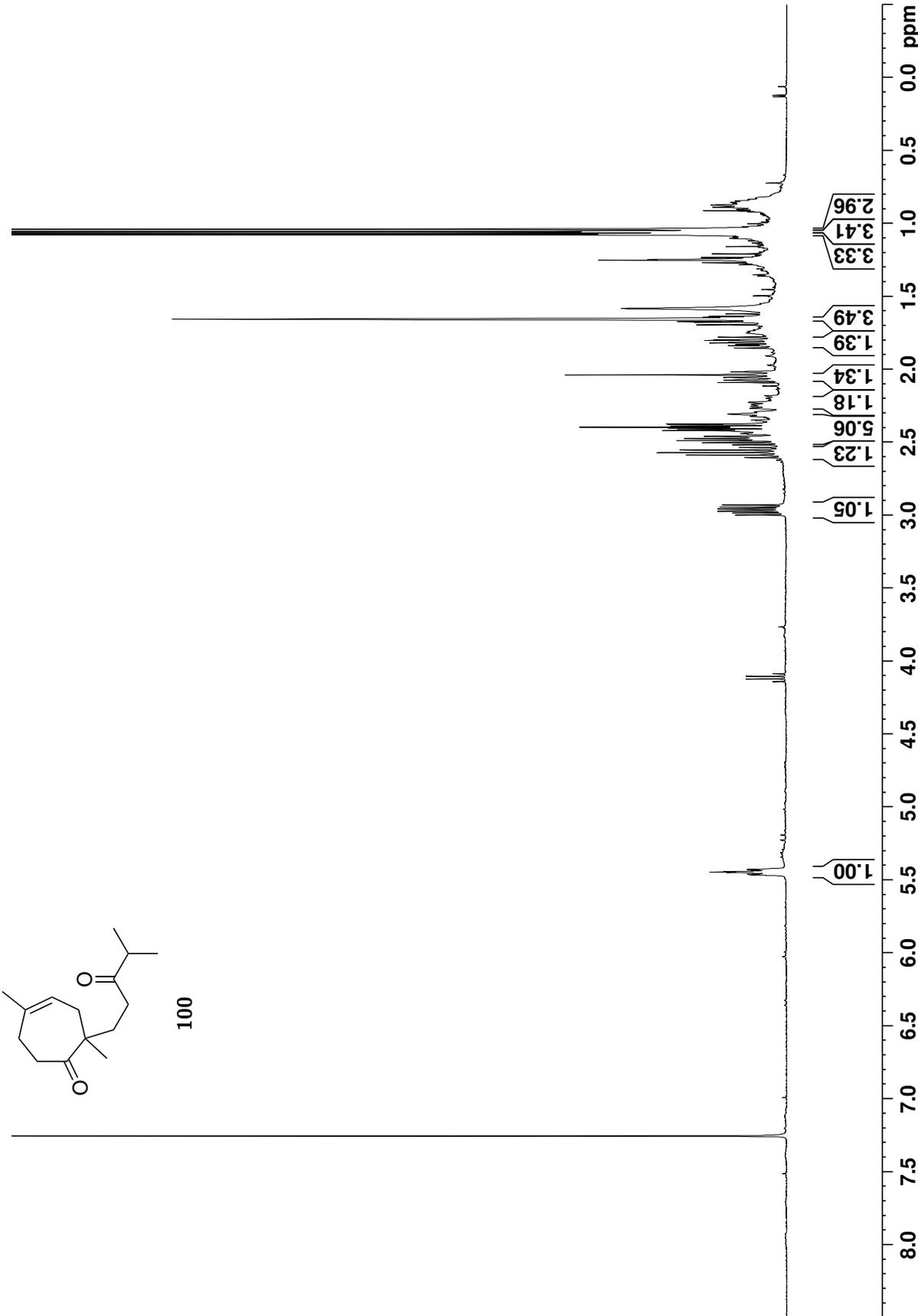


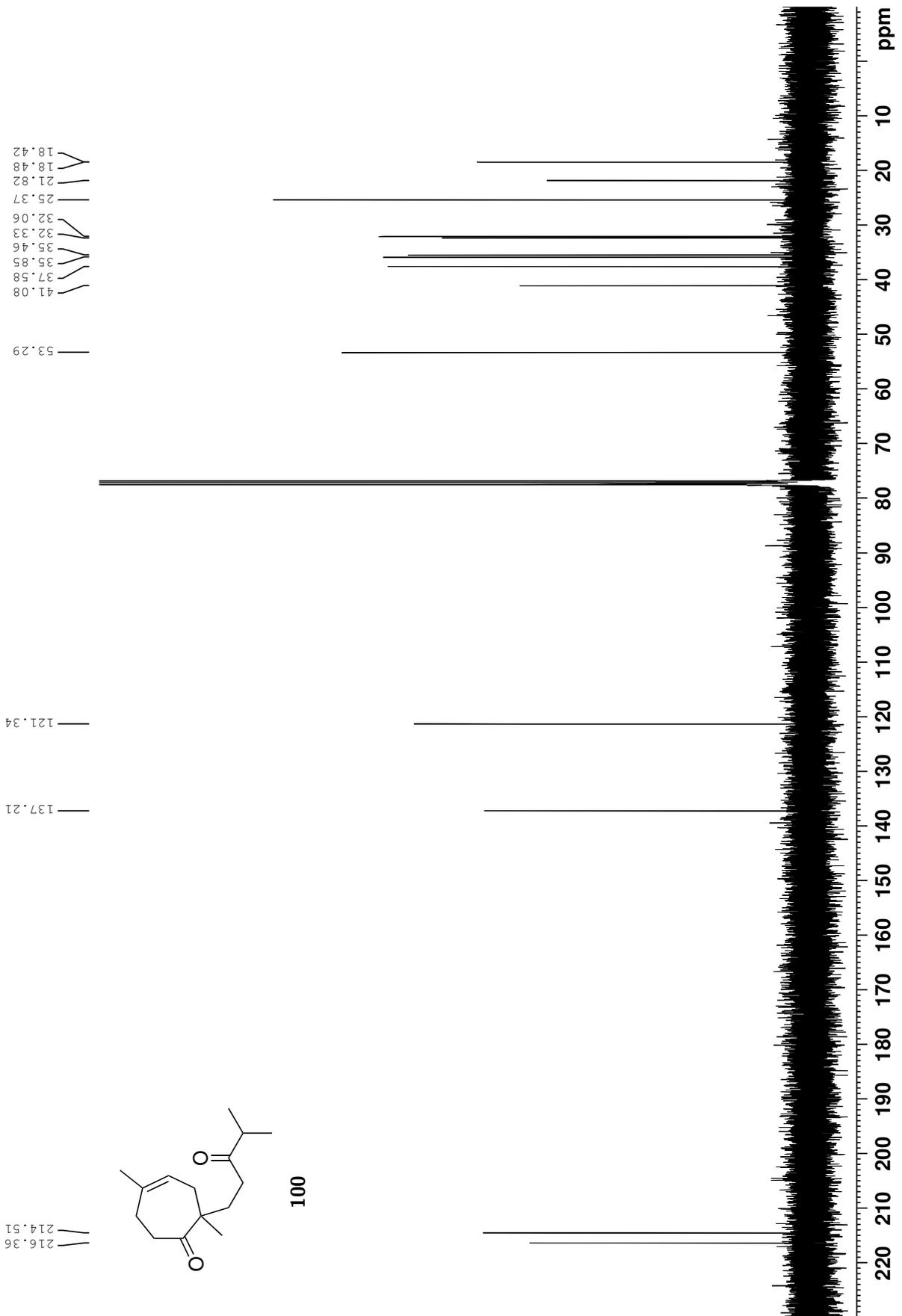


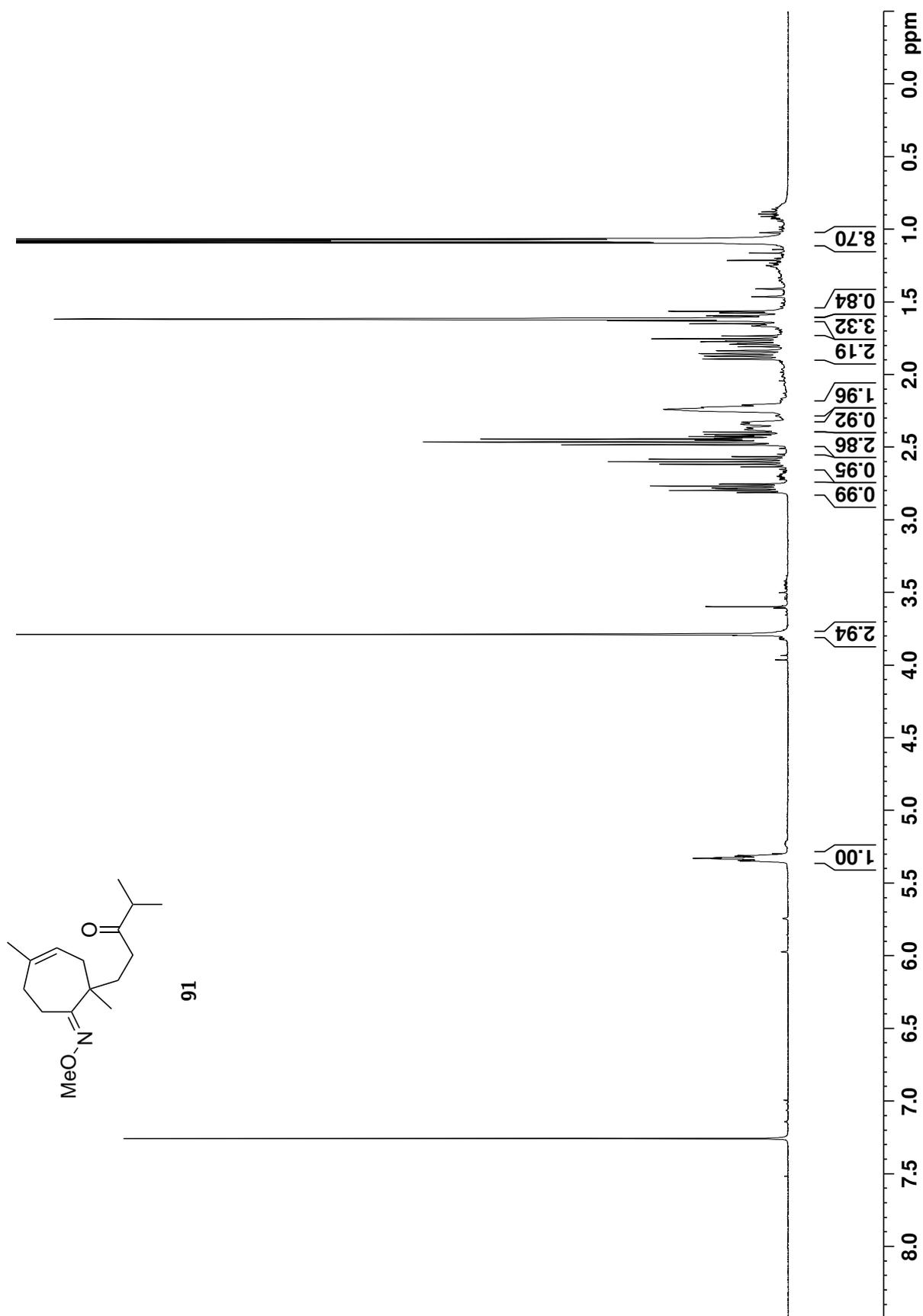


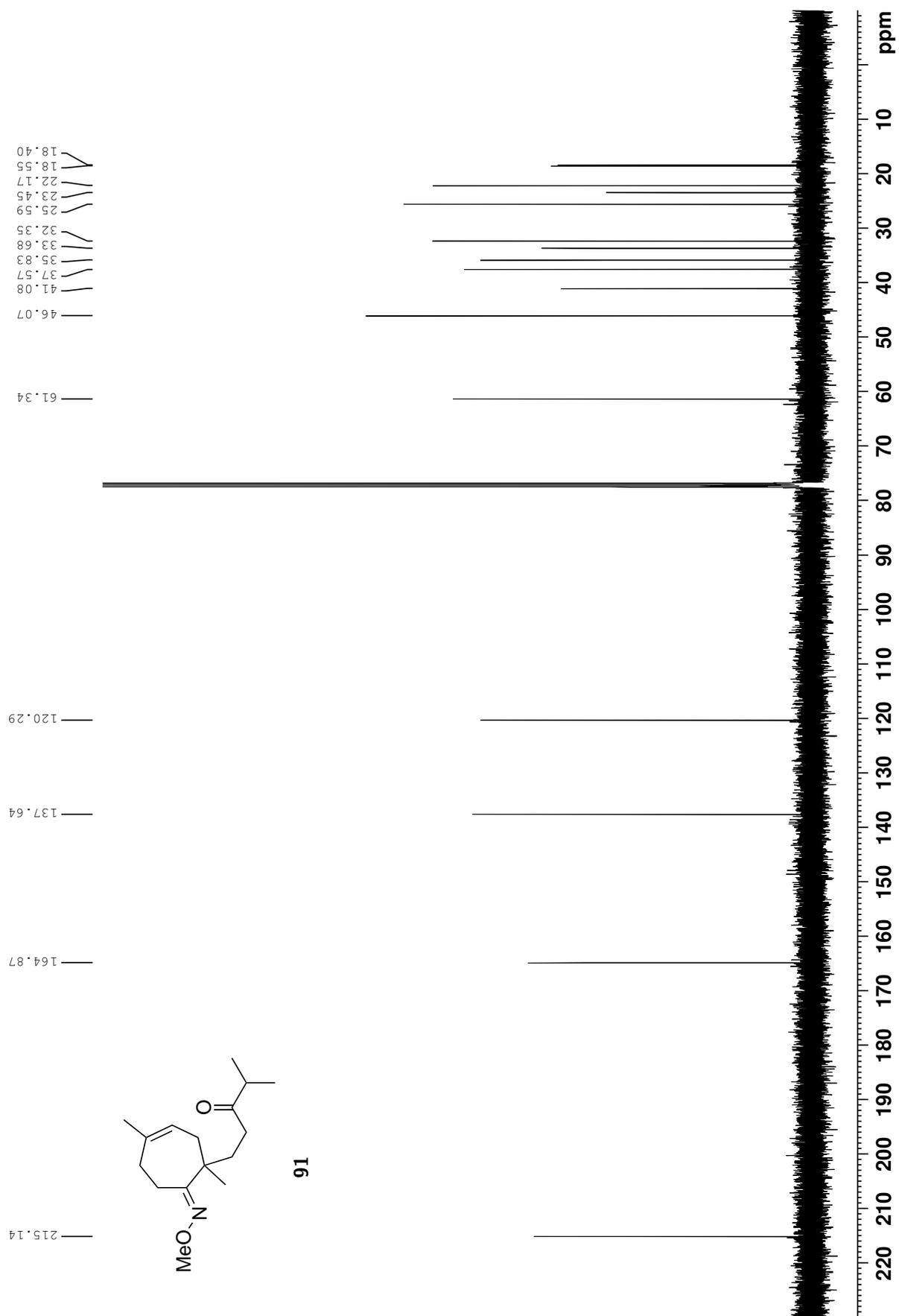
80

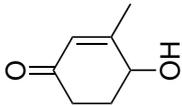




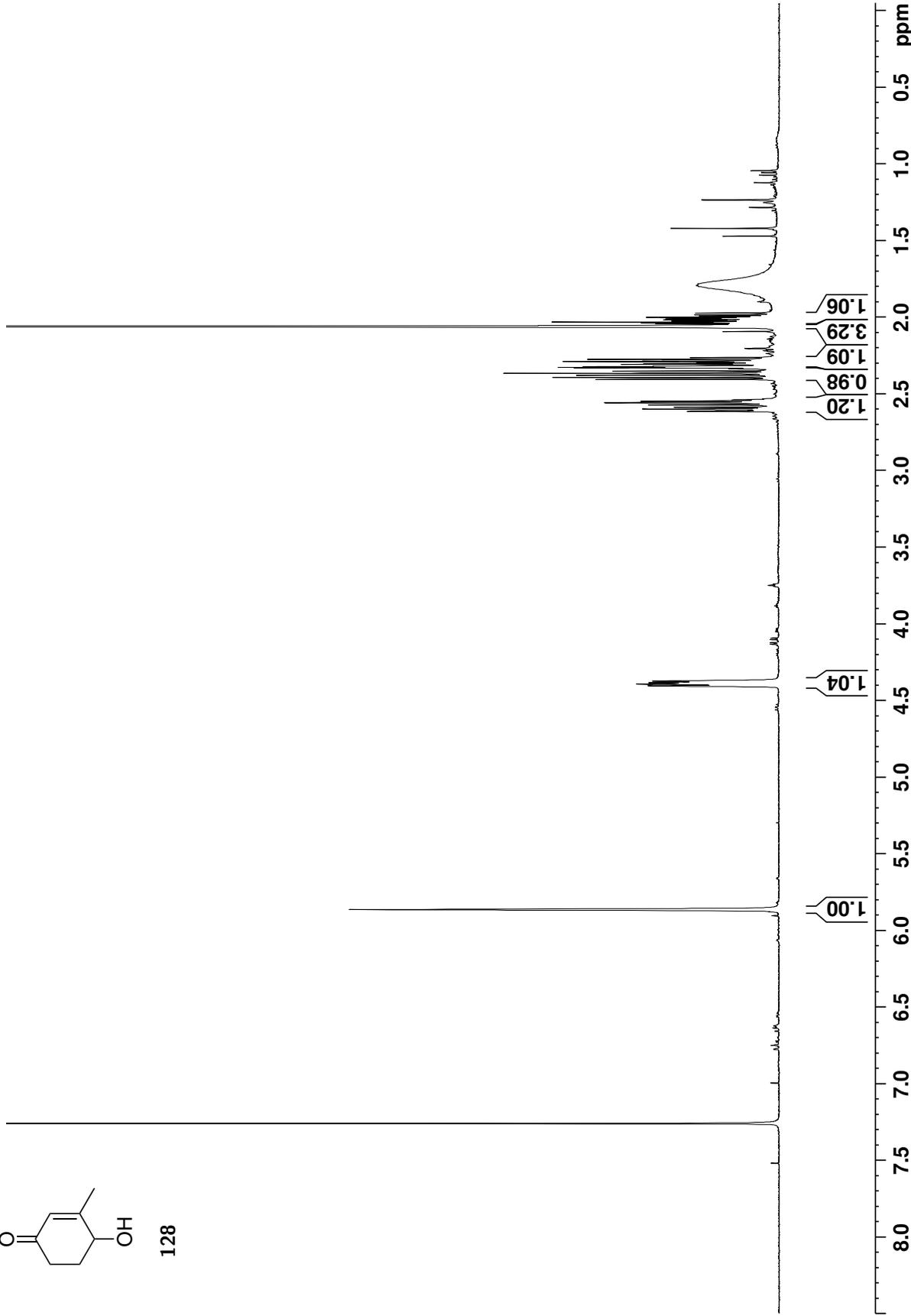


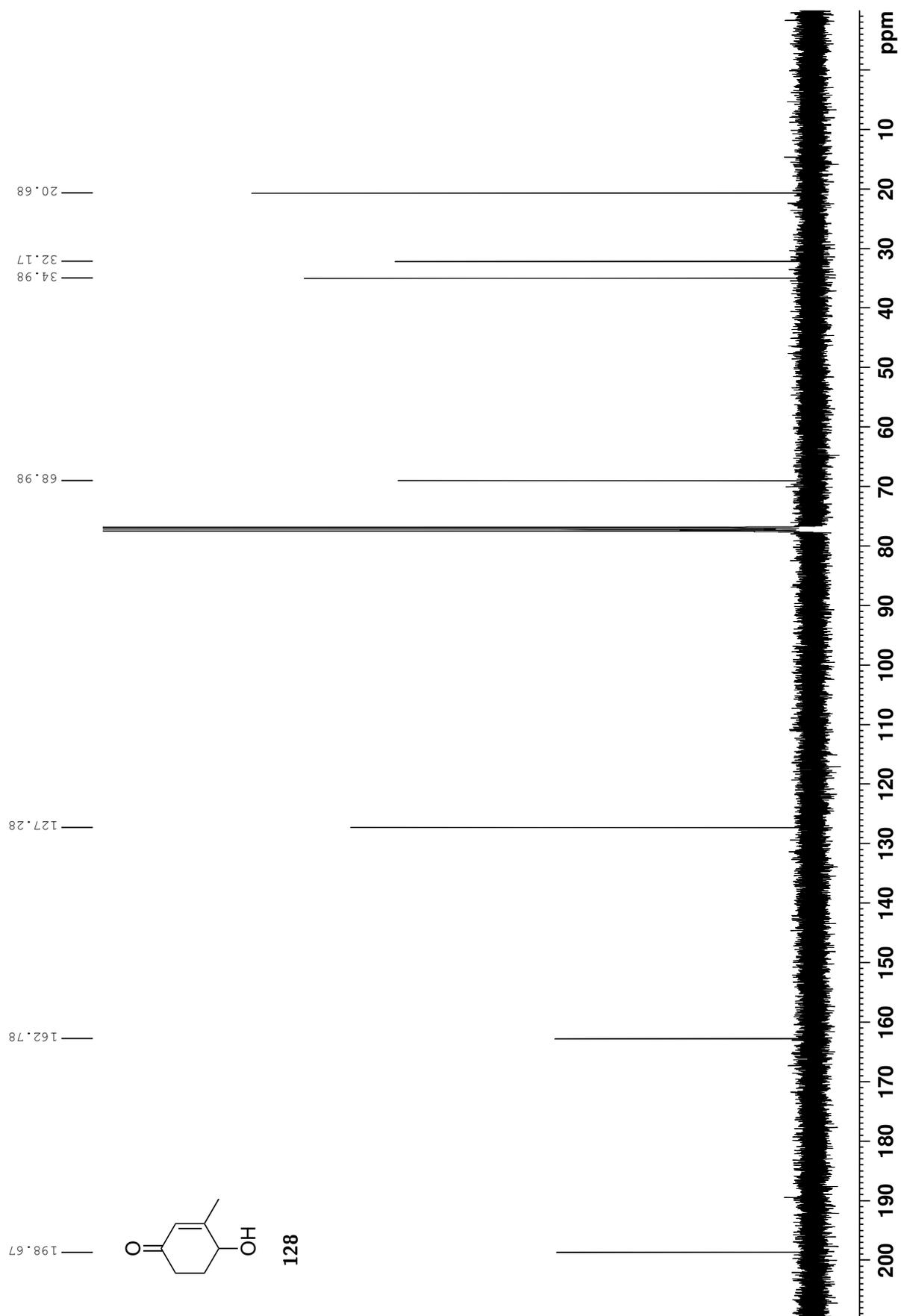


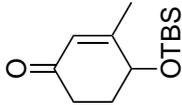




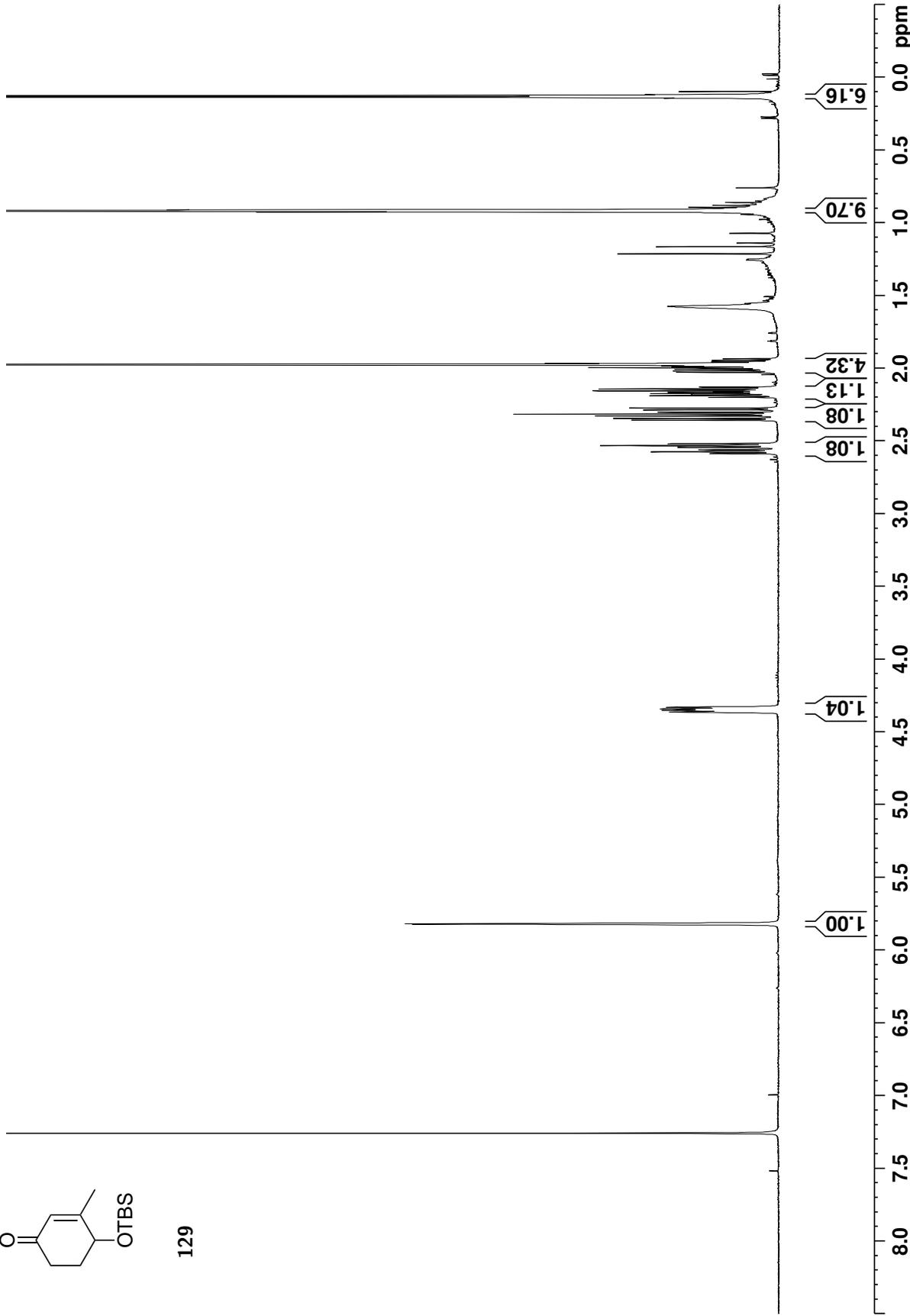
128

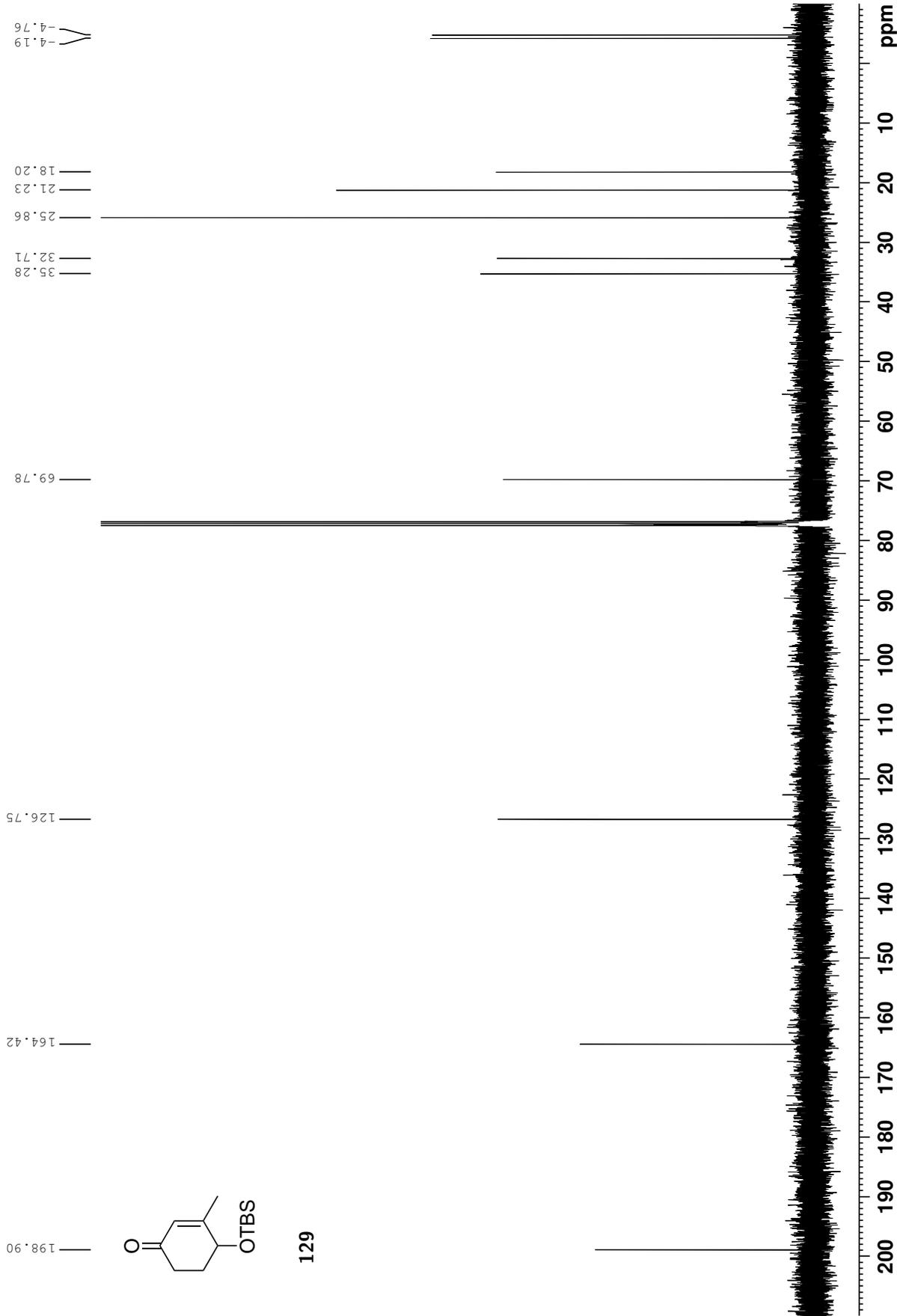


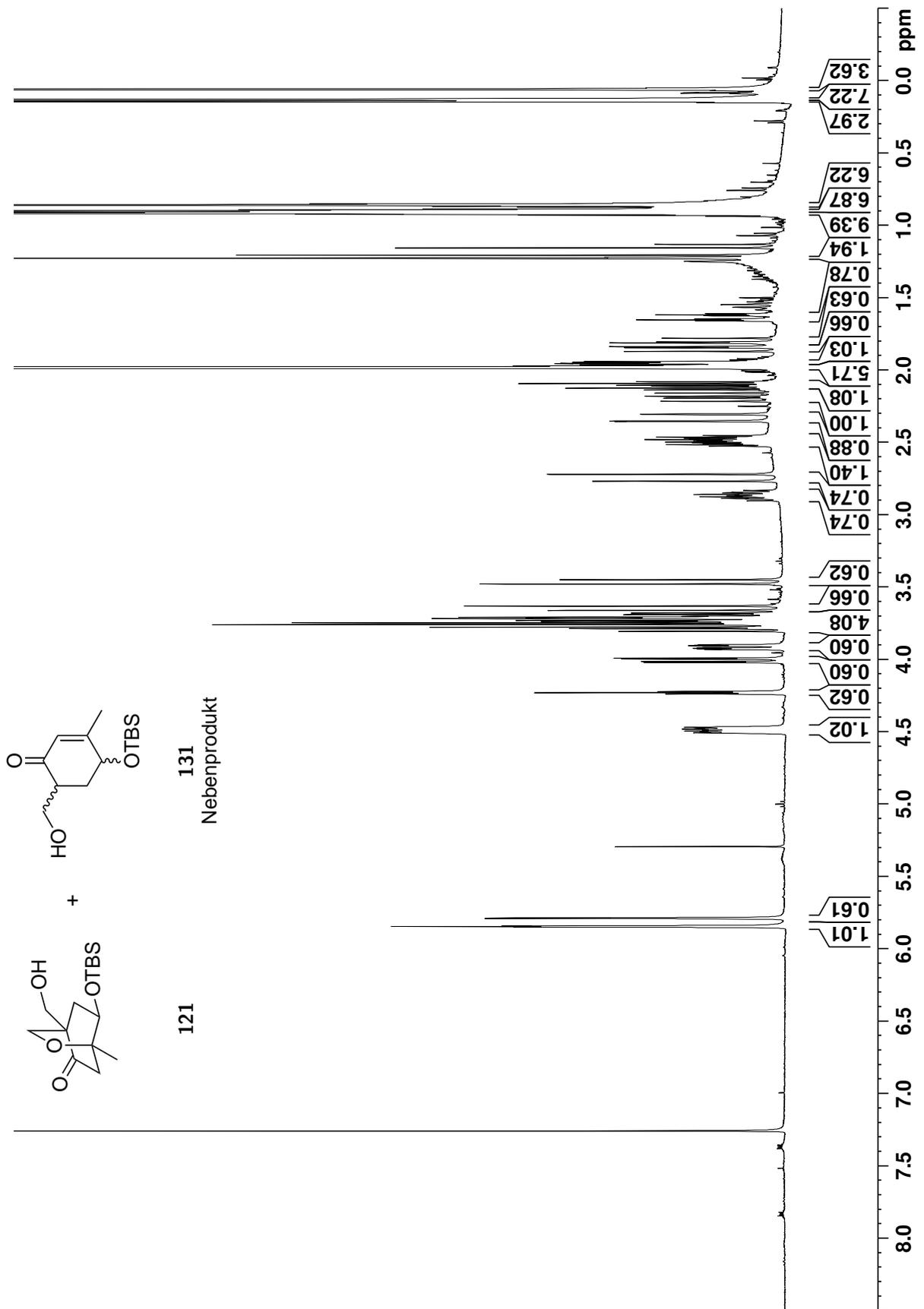


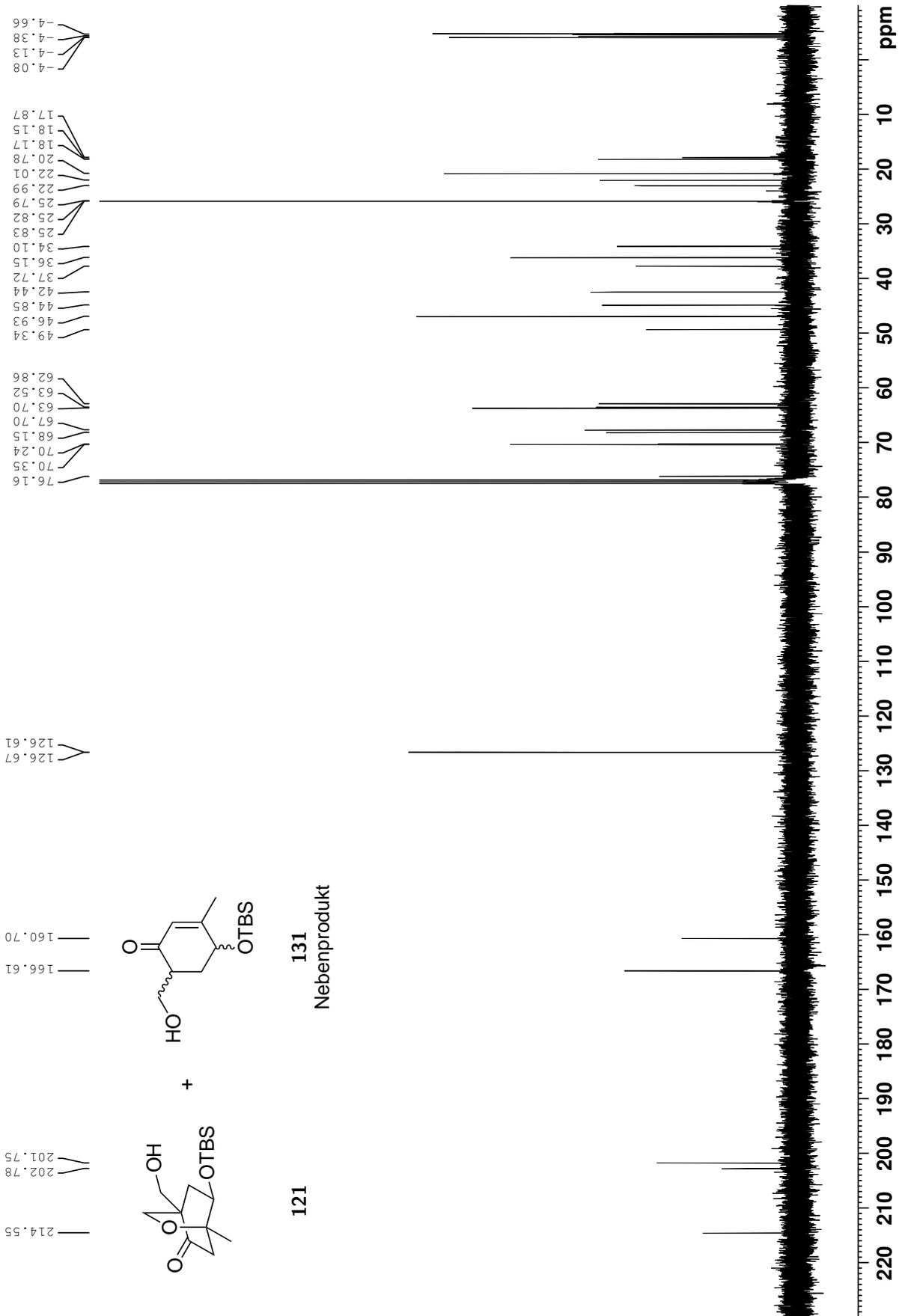


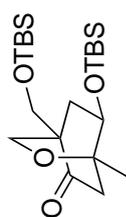
129



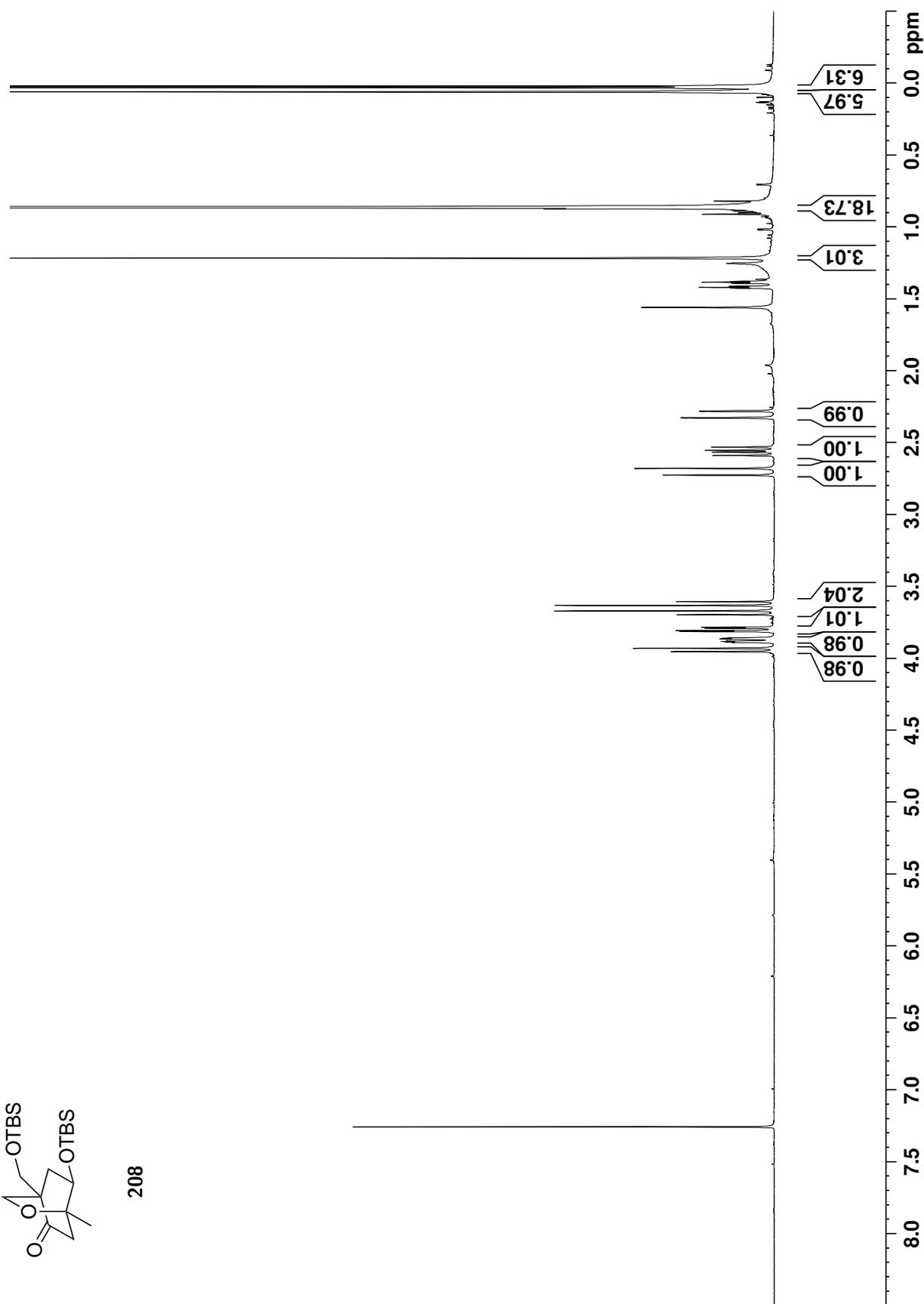


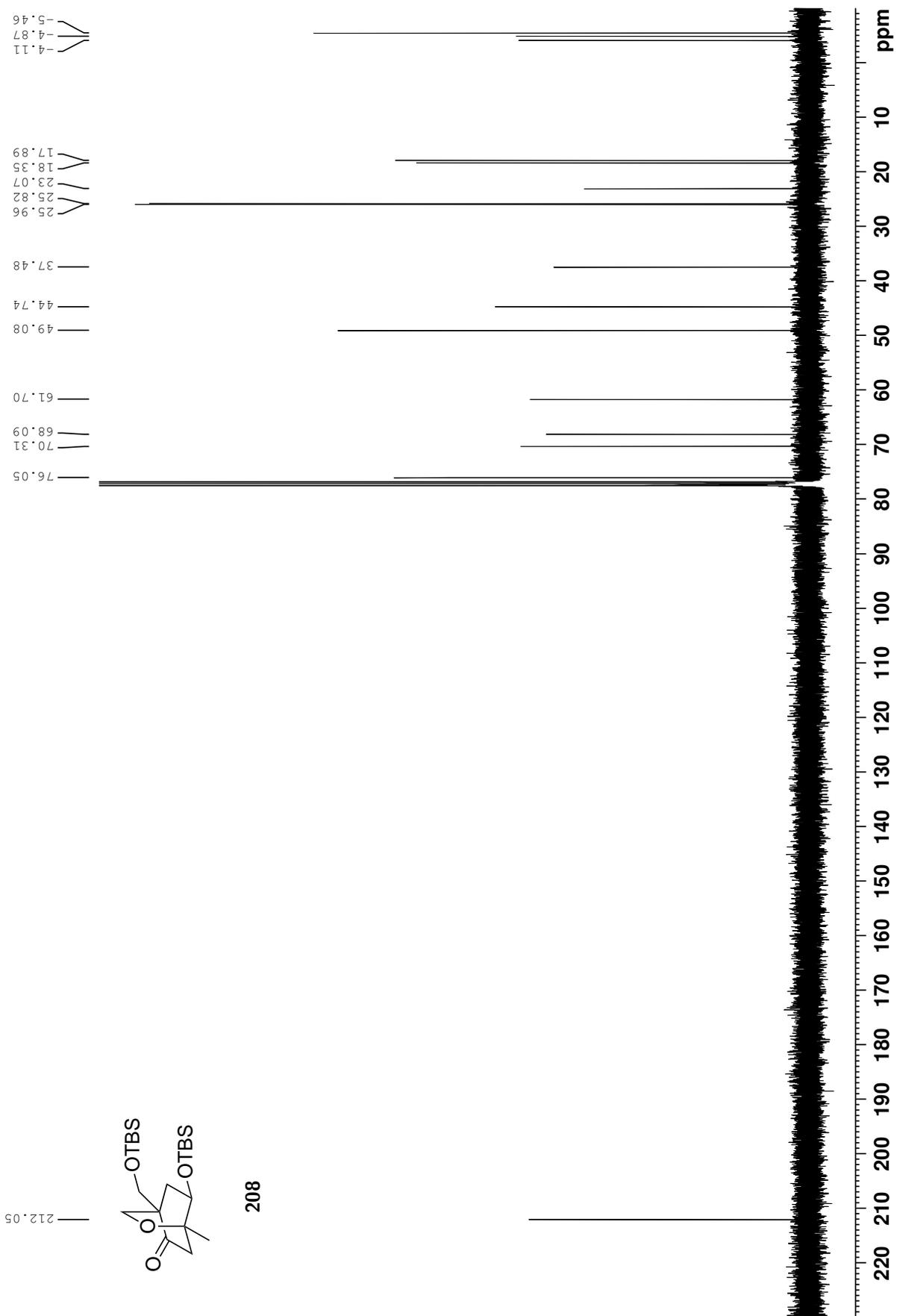




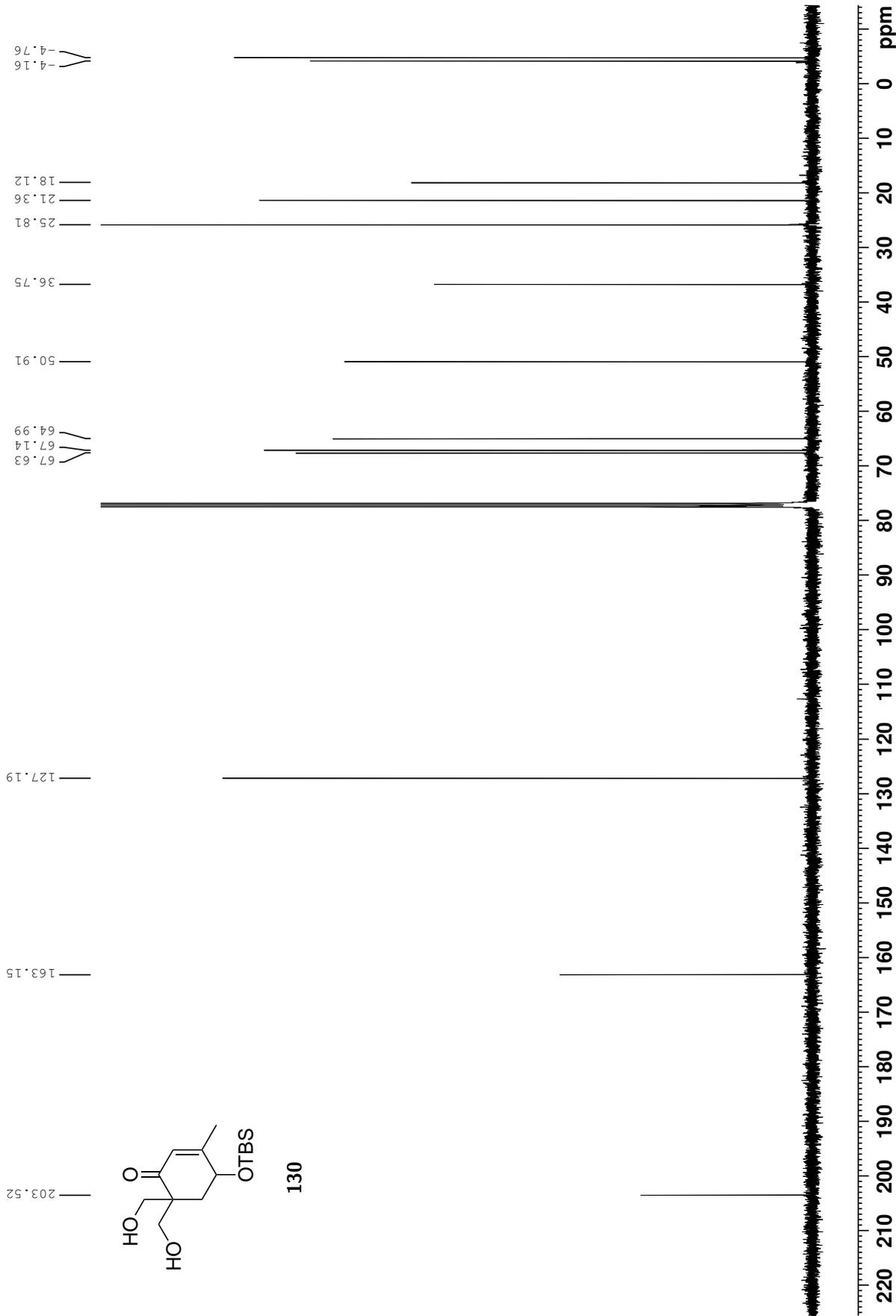


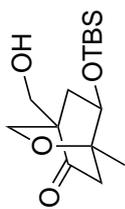
208



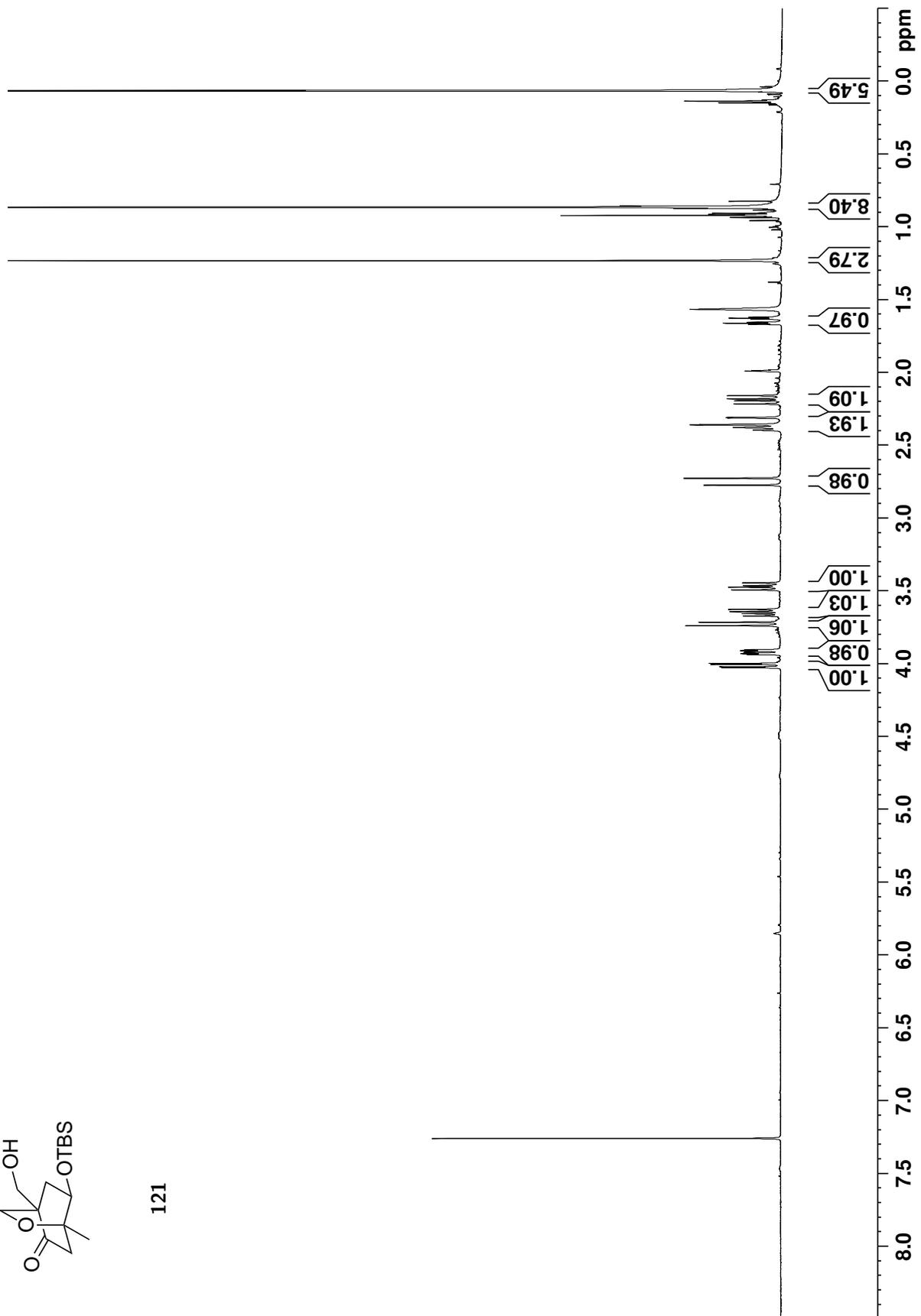


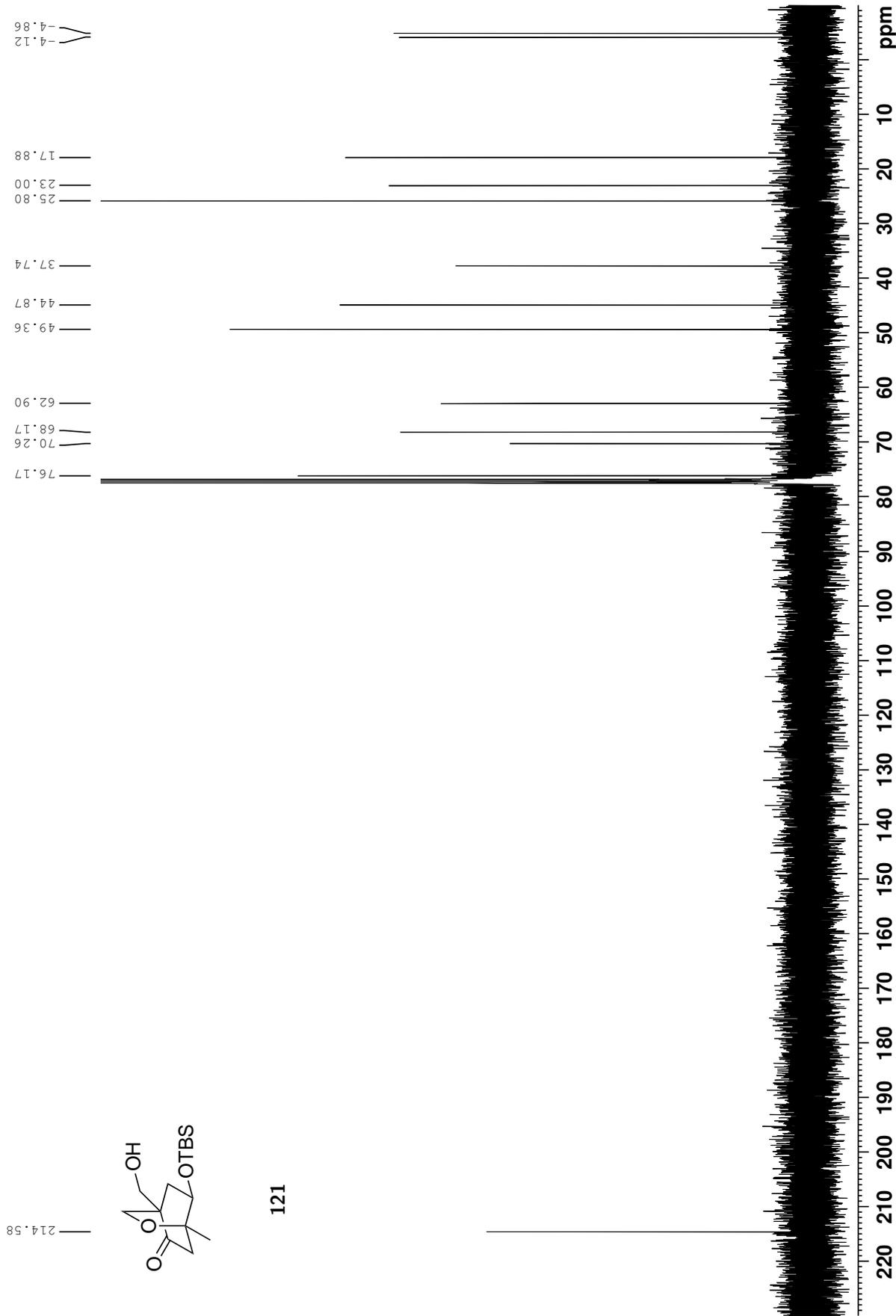


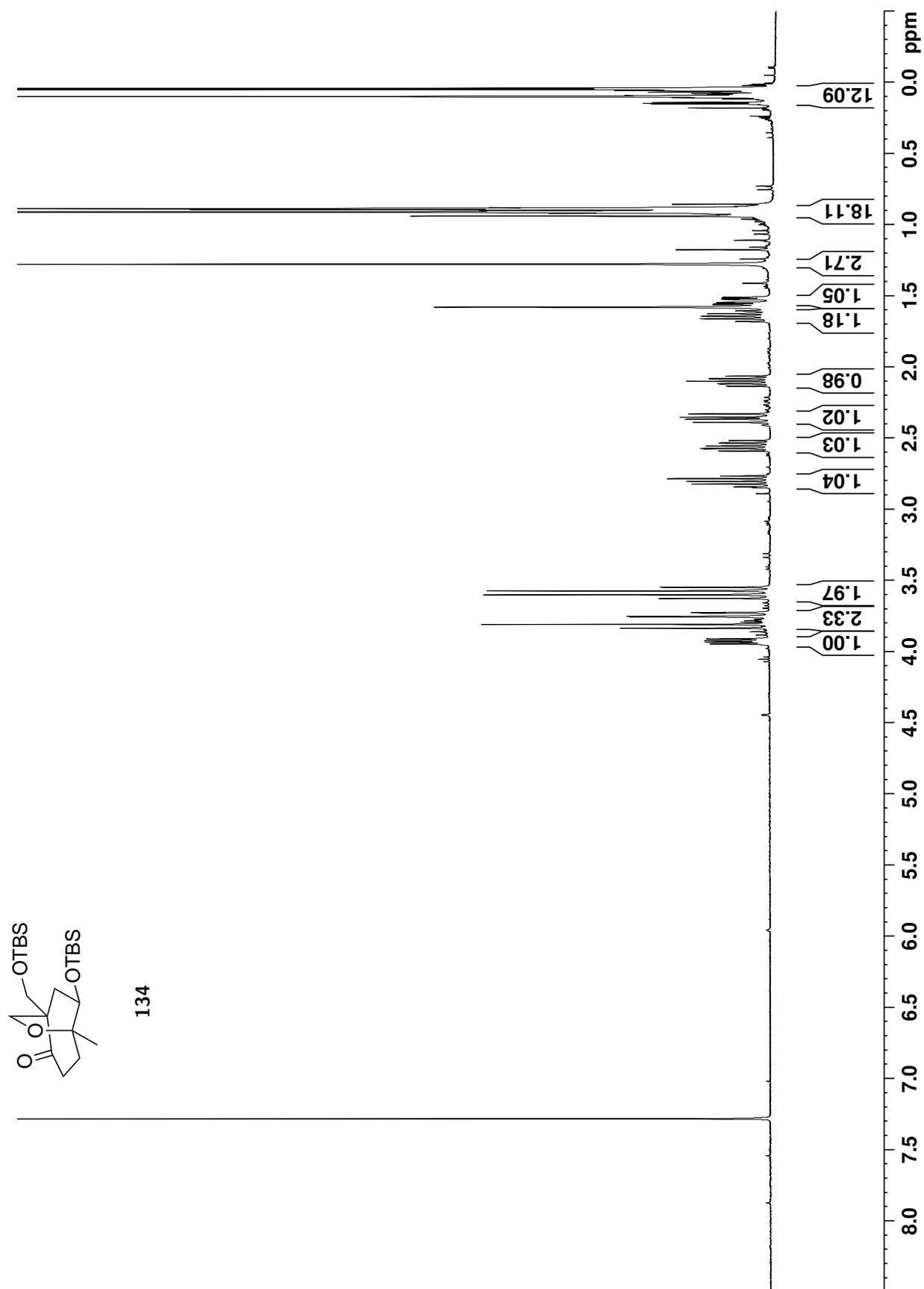




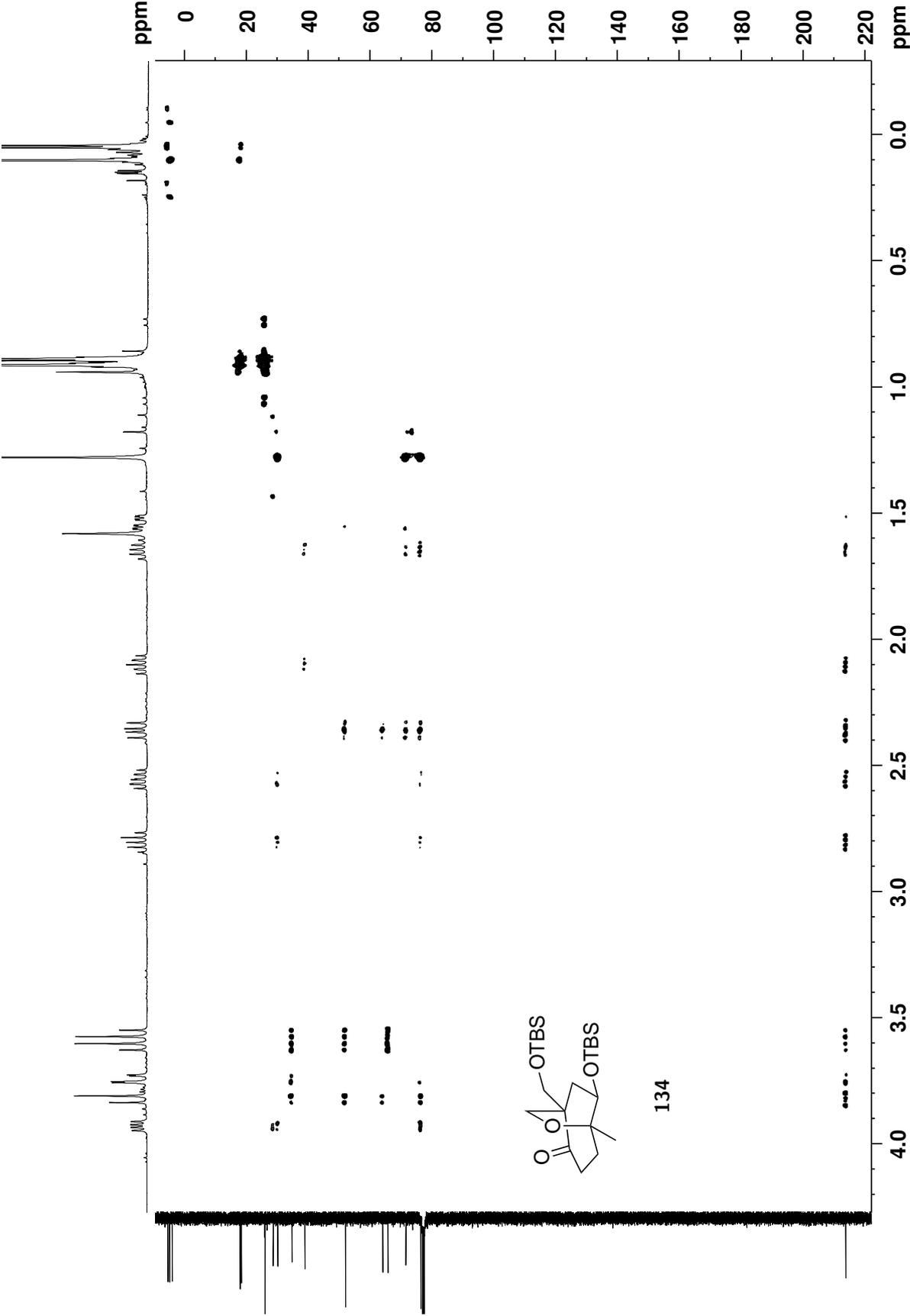
121

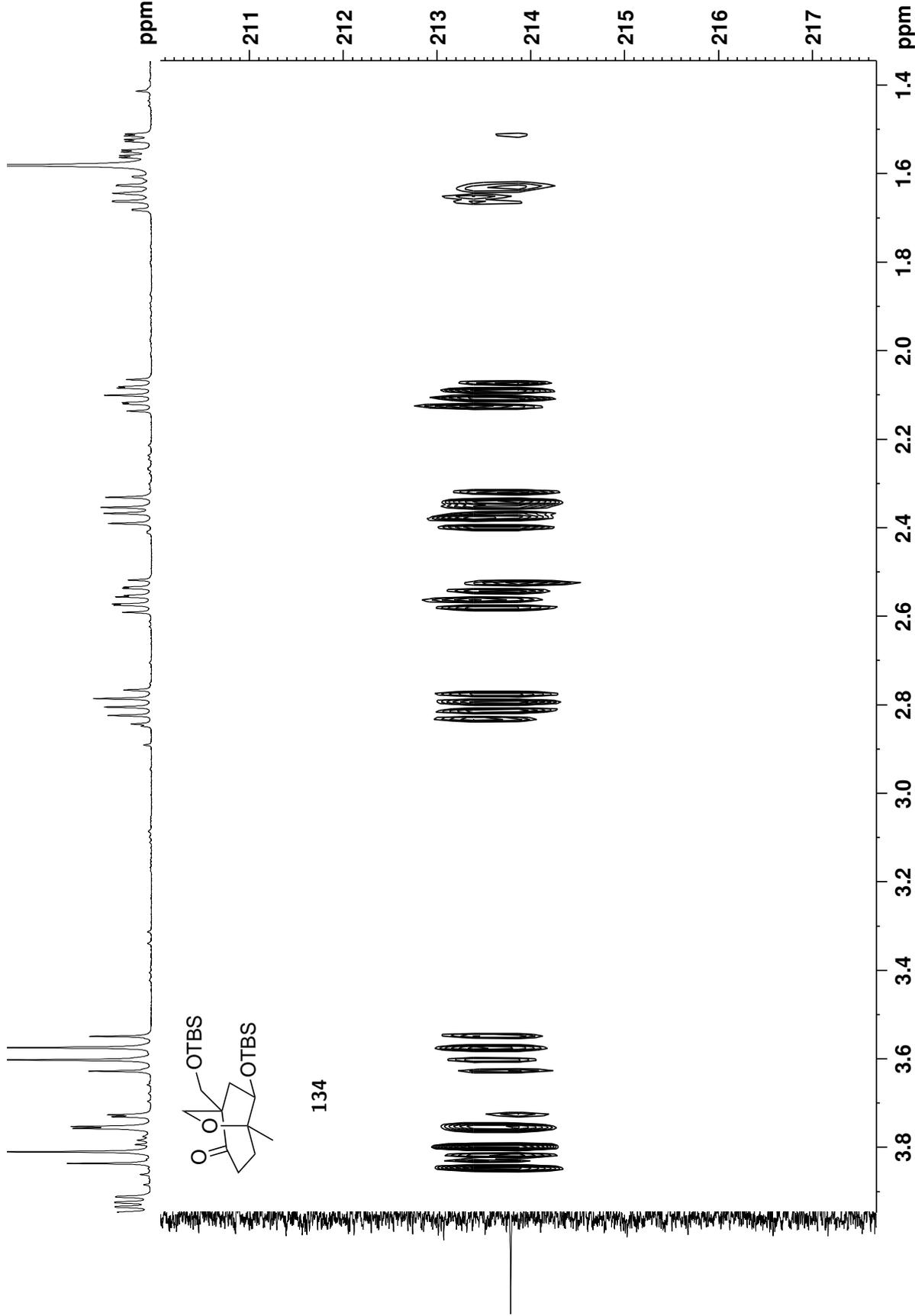


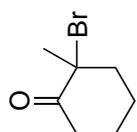




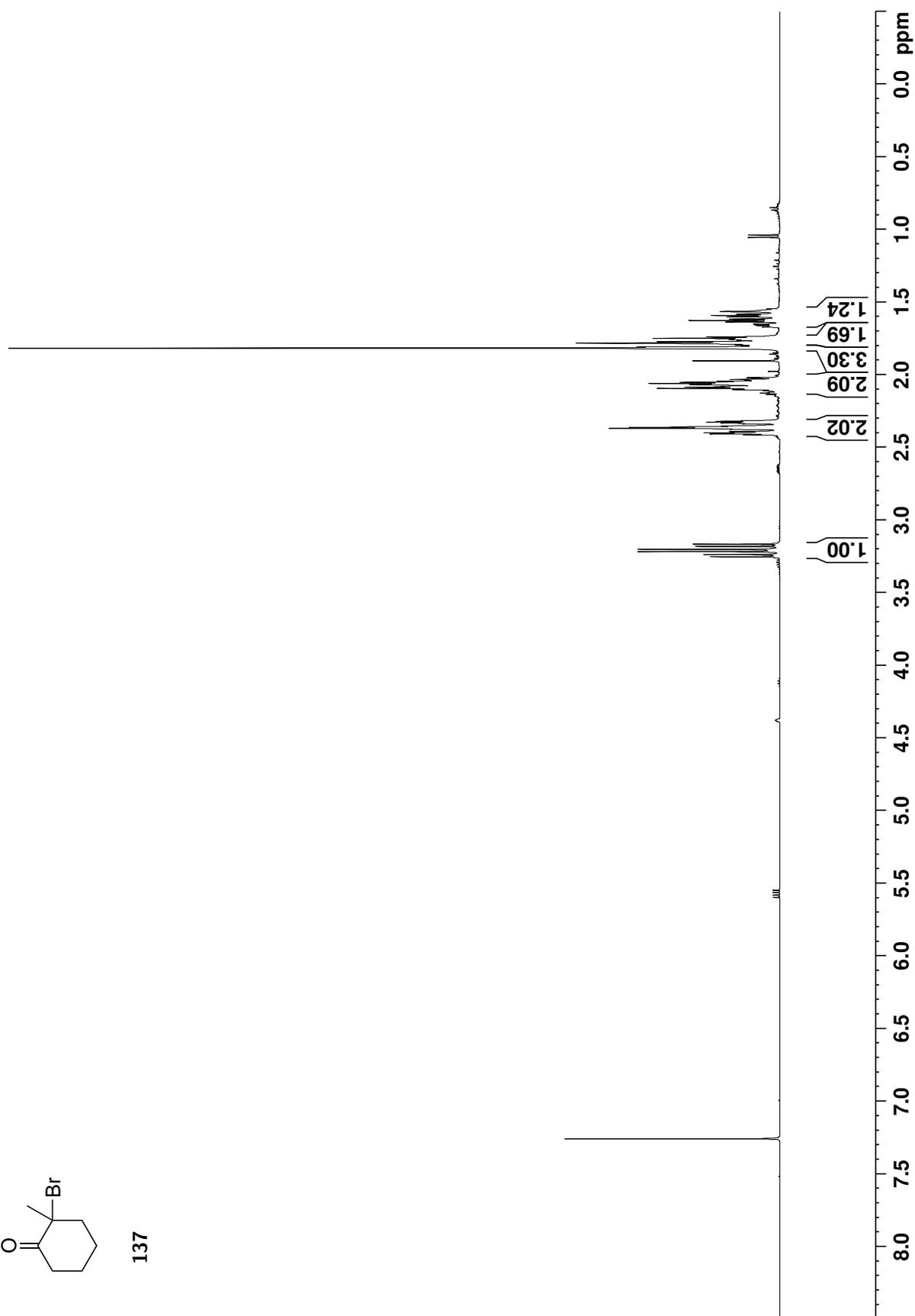


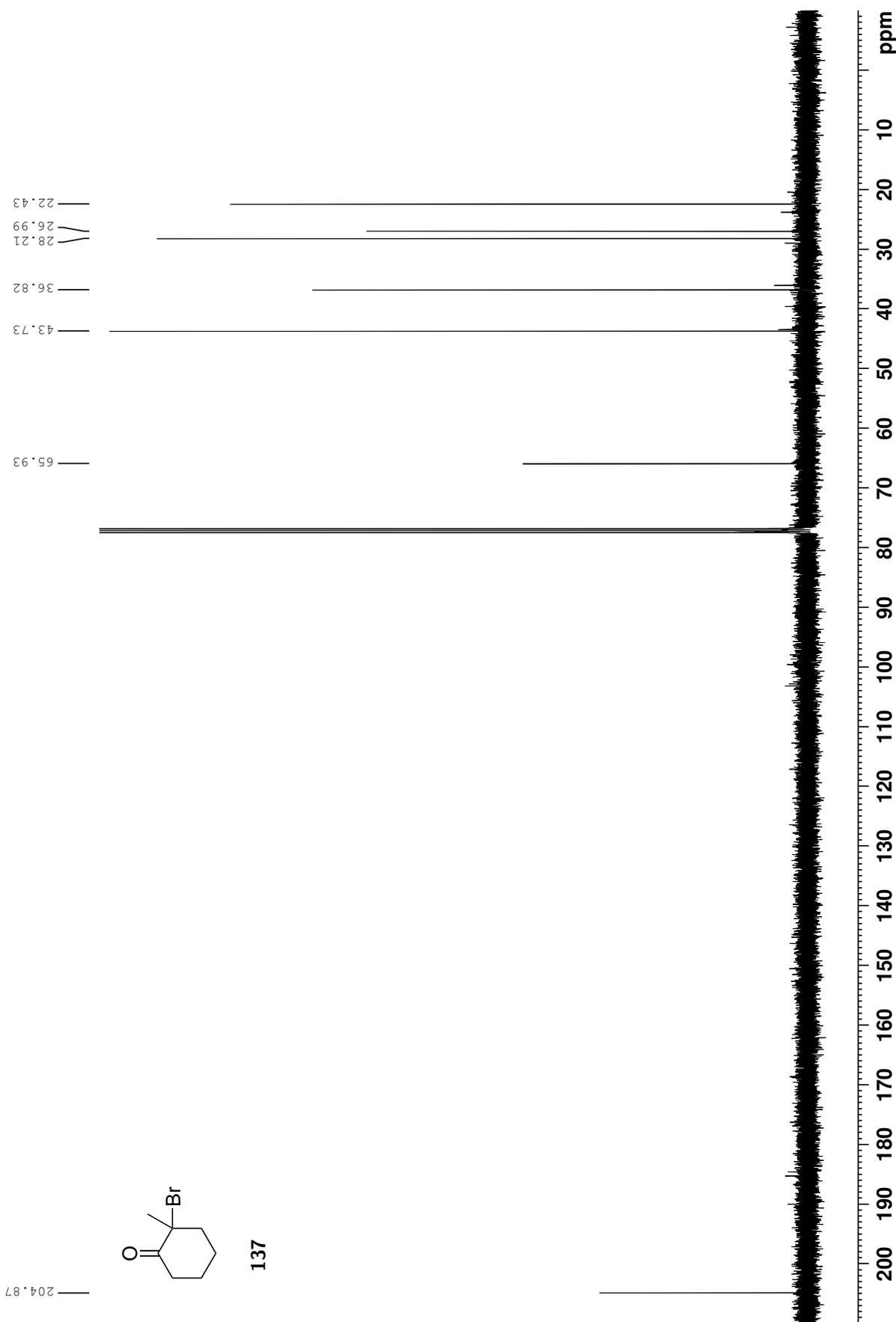


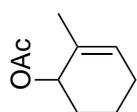




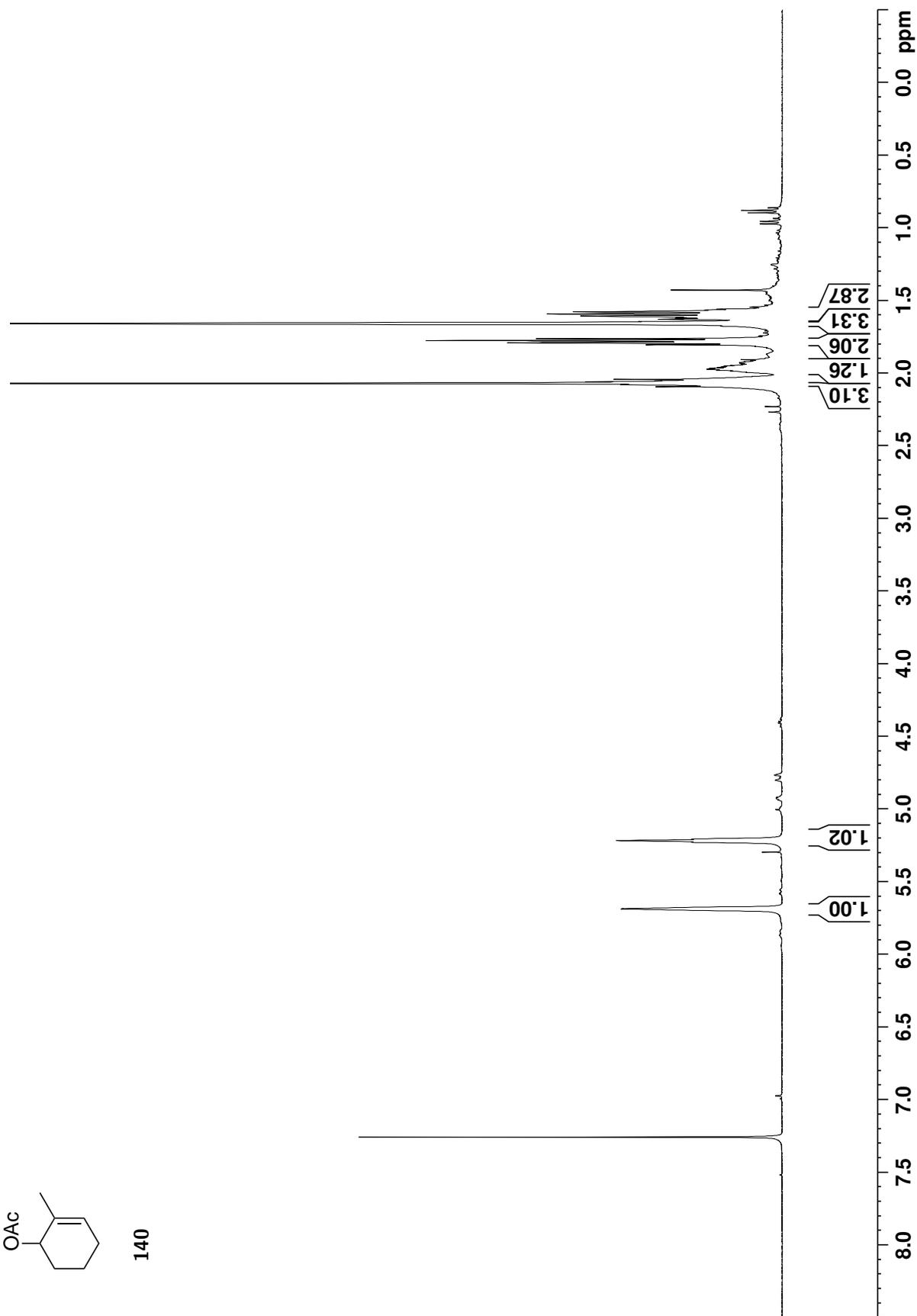
137

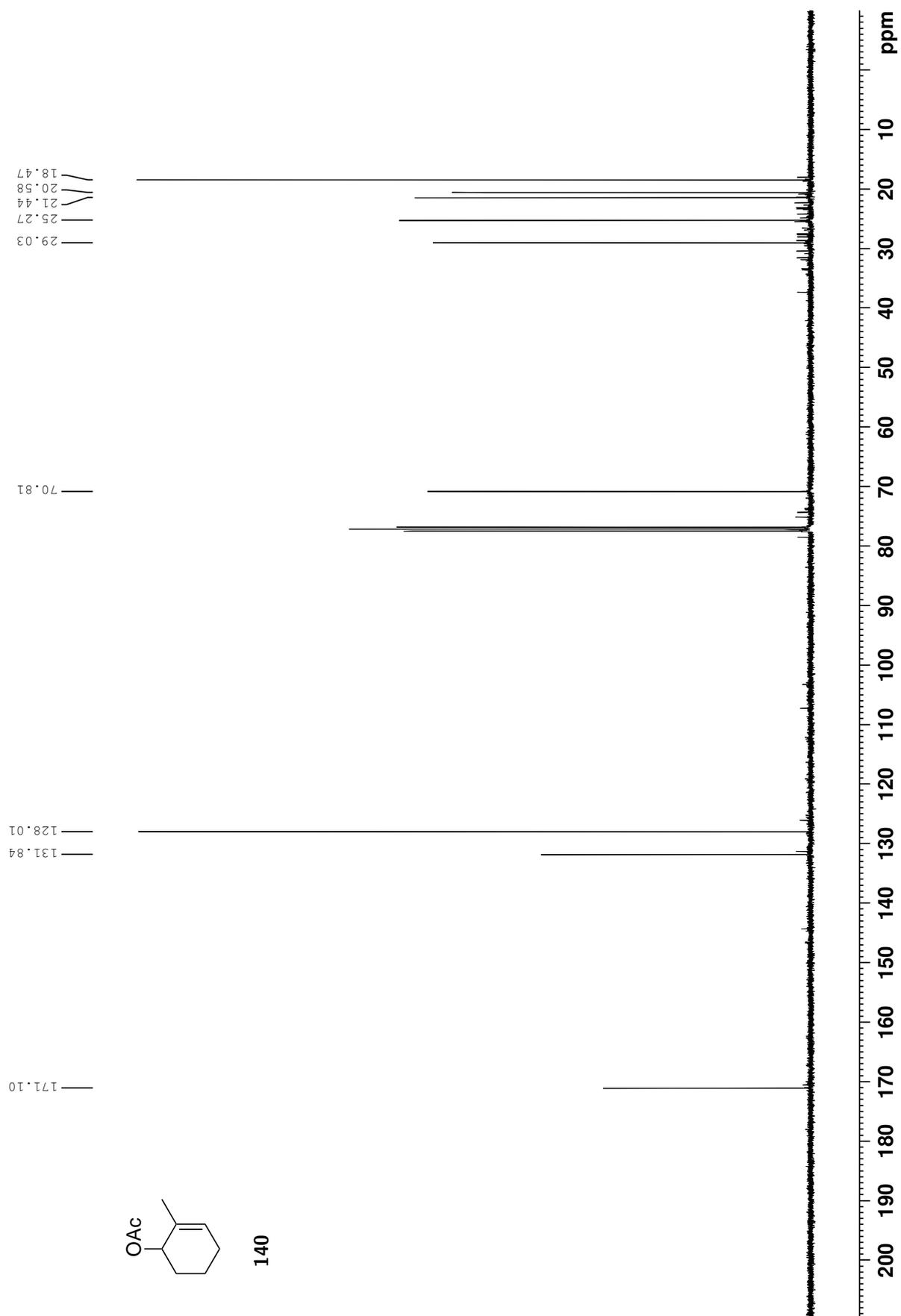


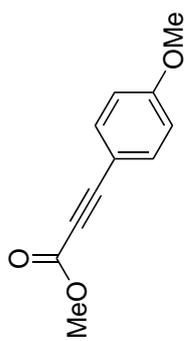




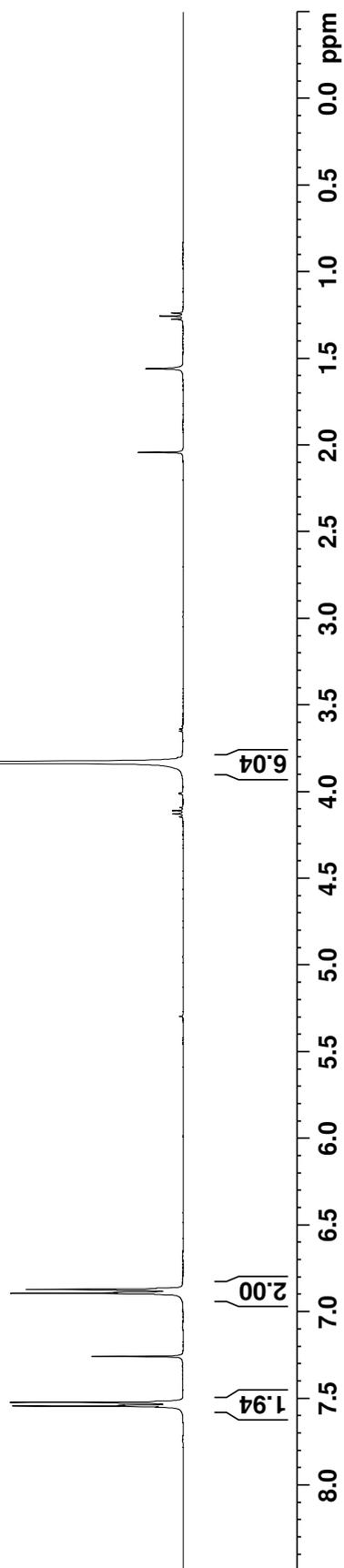
140

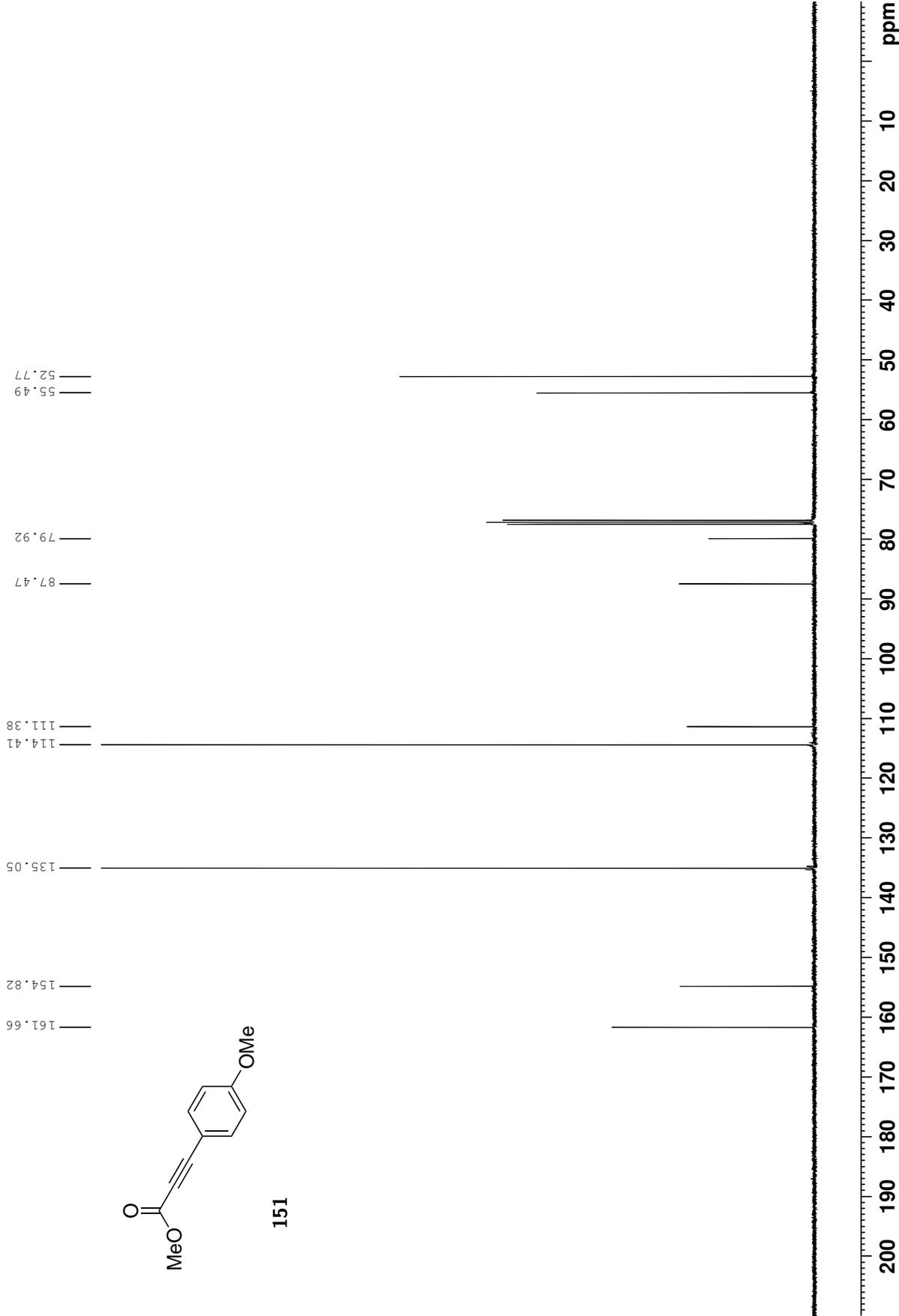


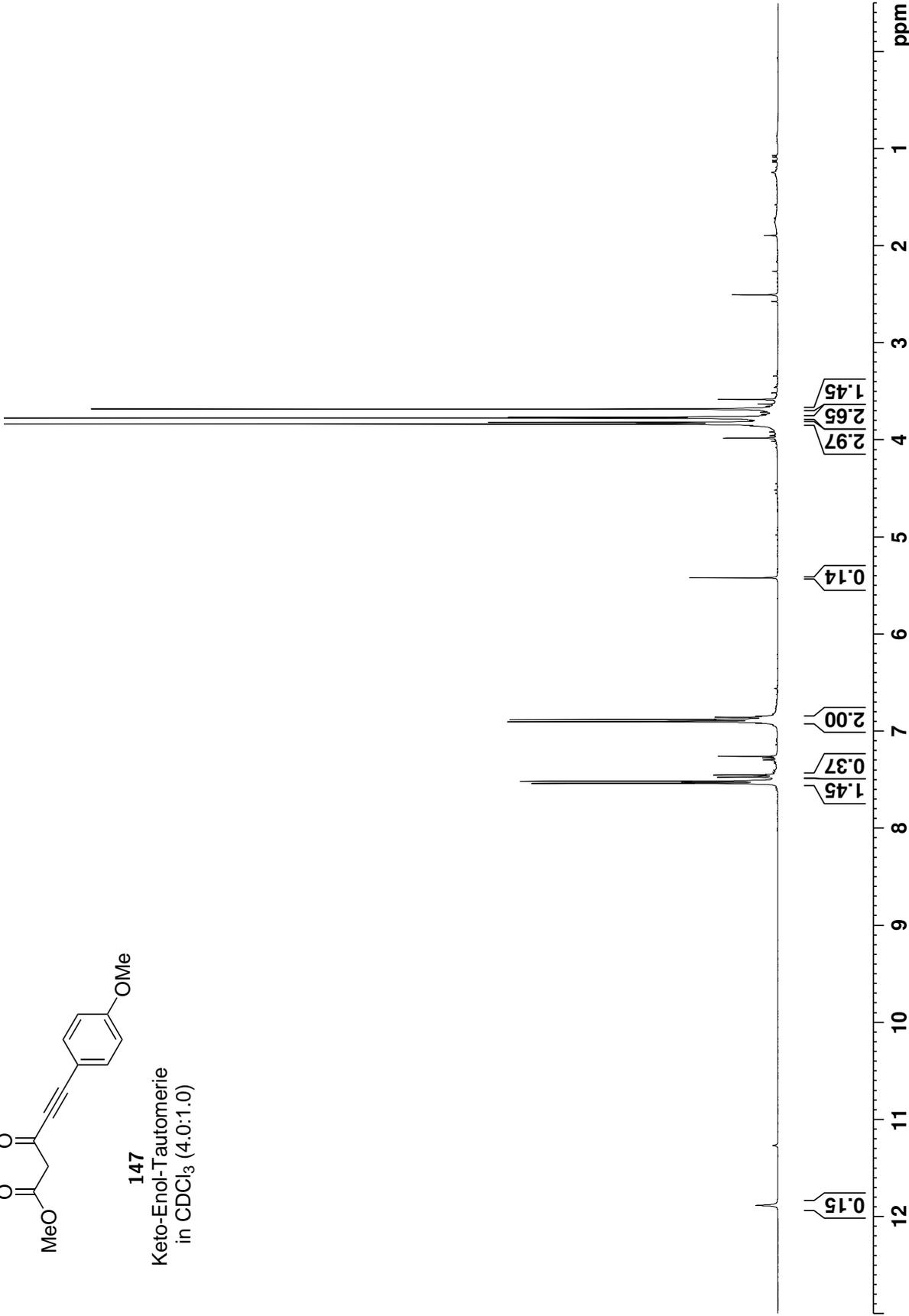
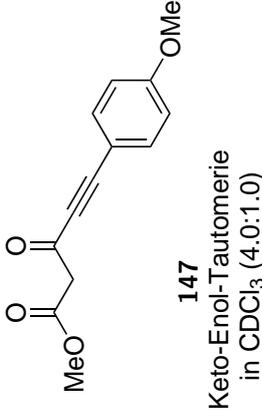


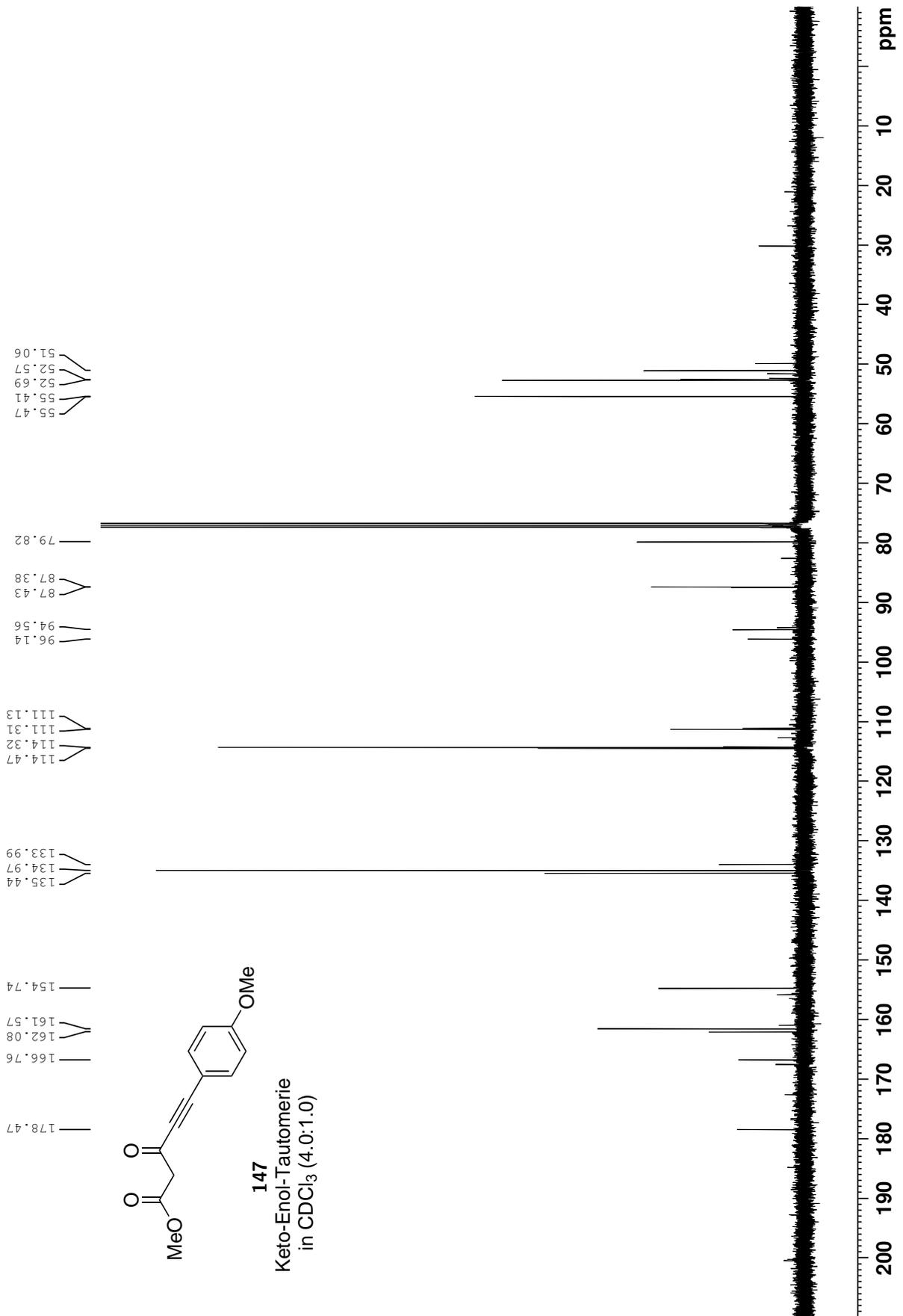


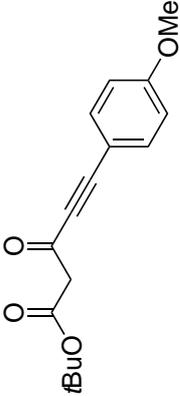
151



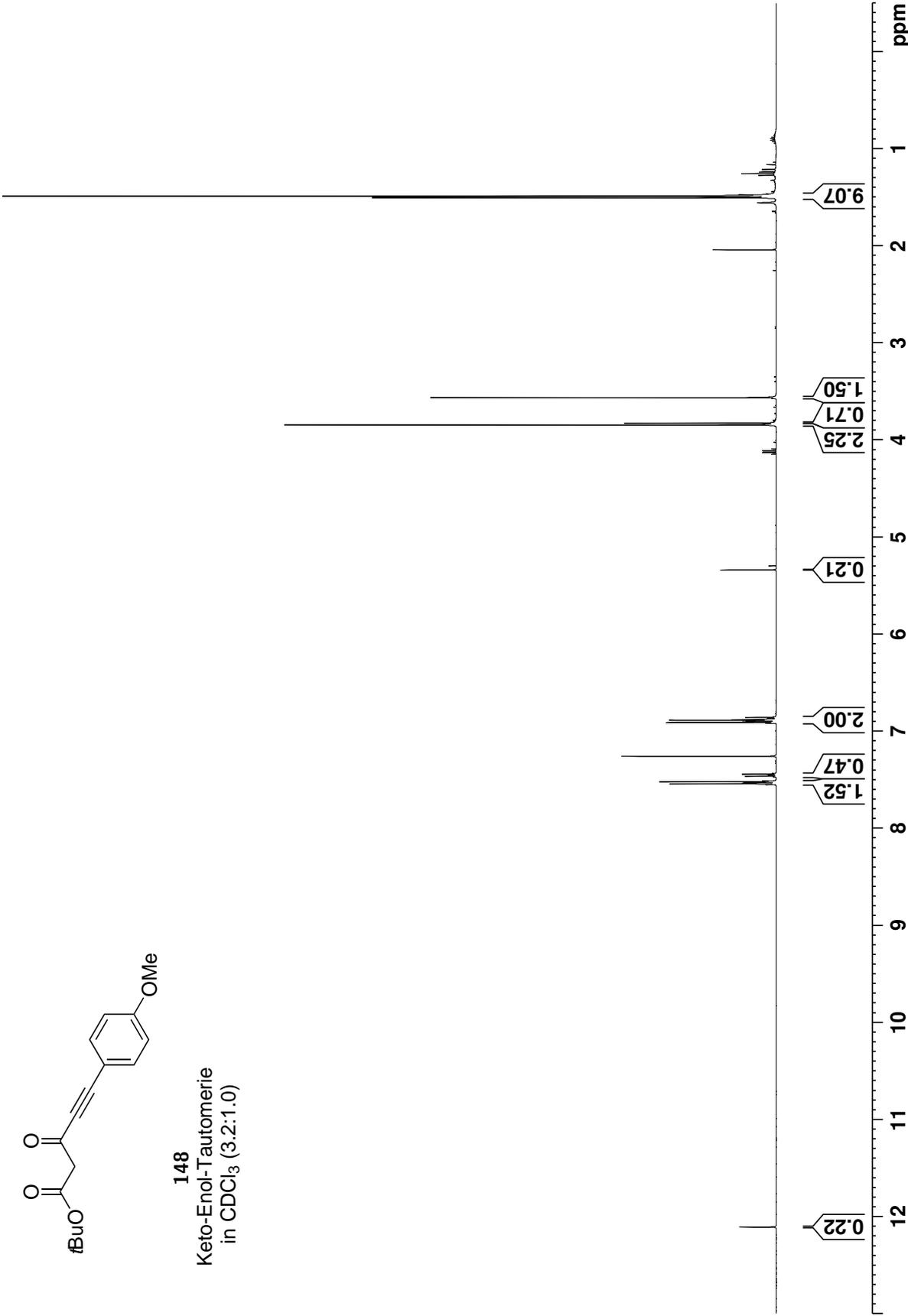


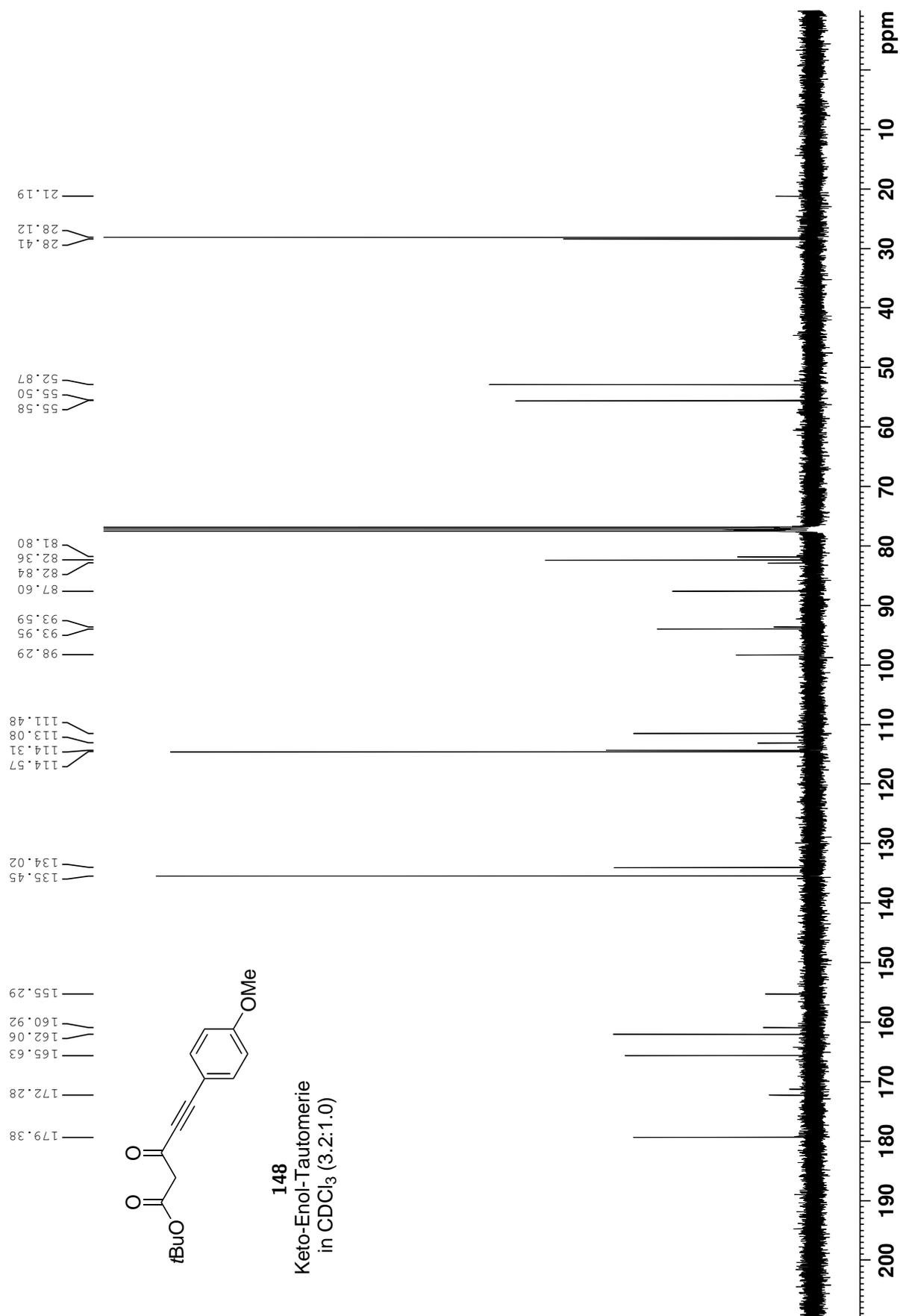


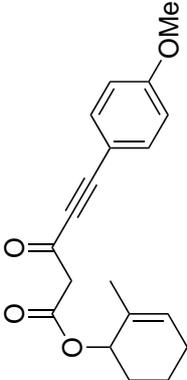




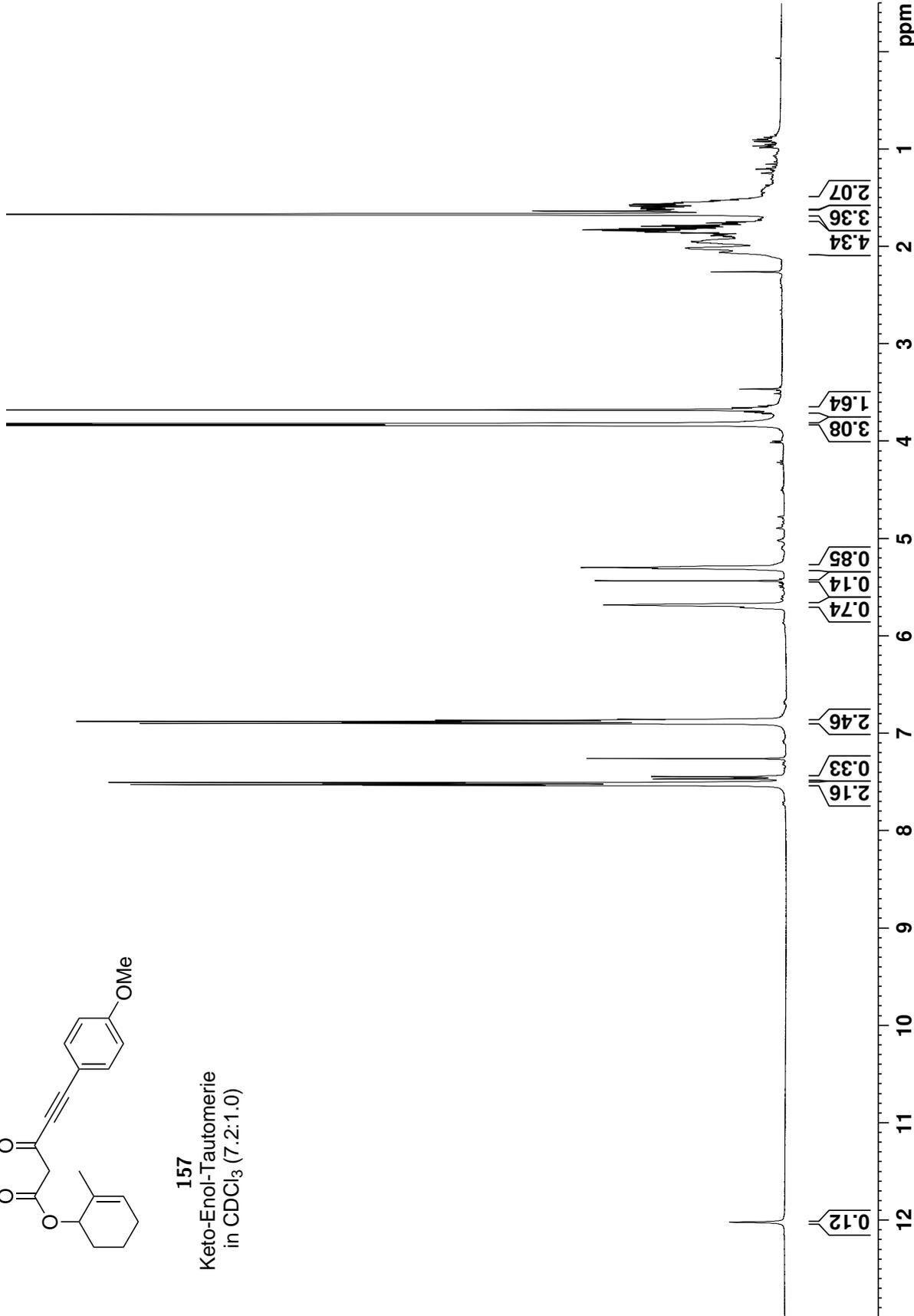
148  
Keto-Enol-Tautomerie  
in CDCl<sub>3</sub> (3.2:1.0)

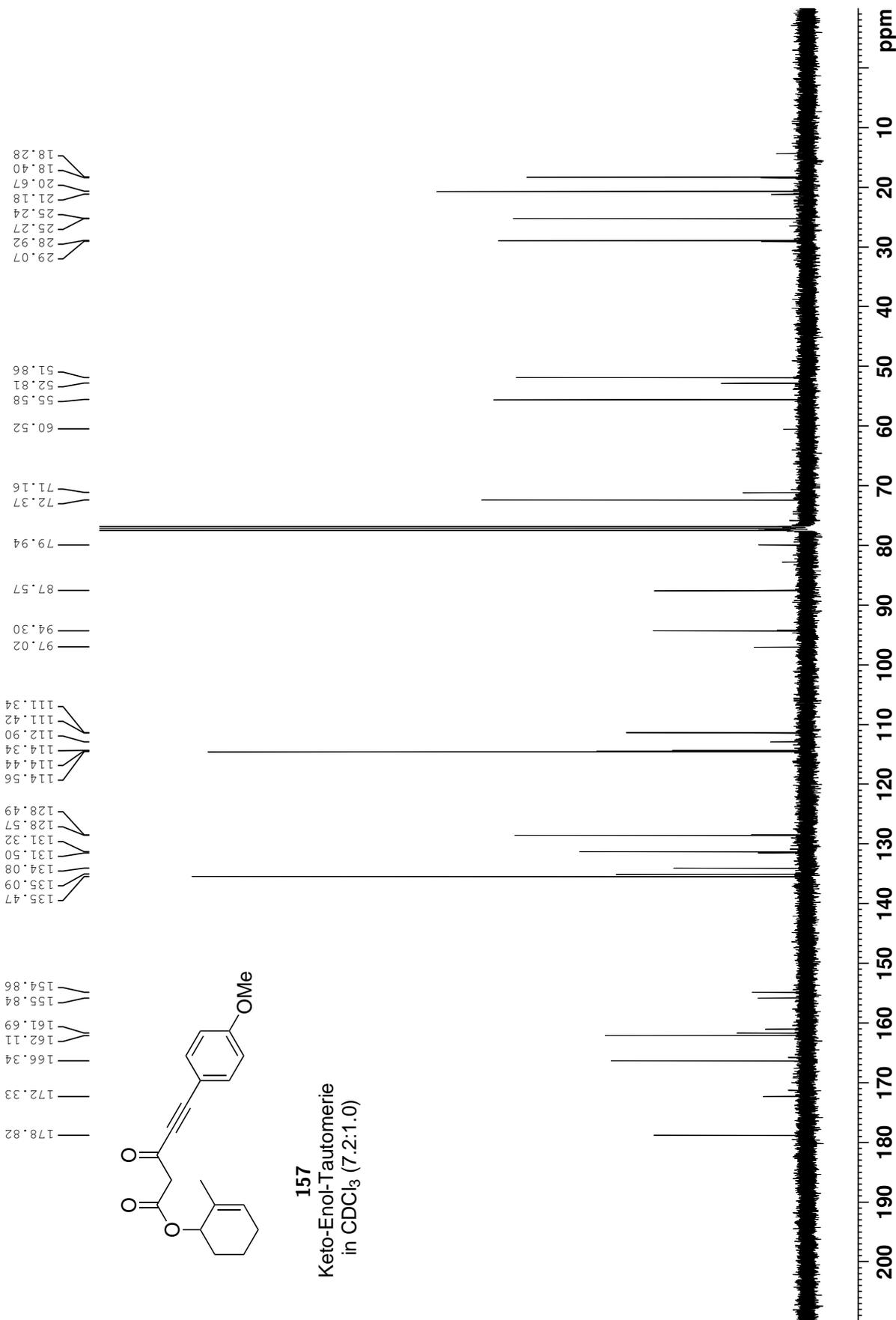


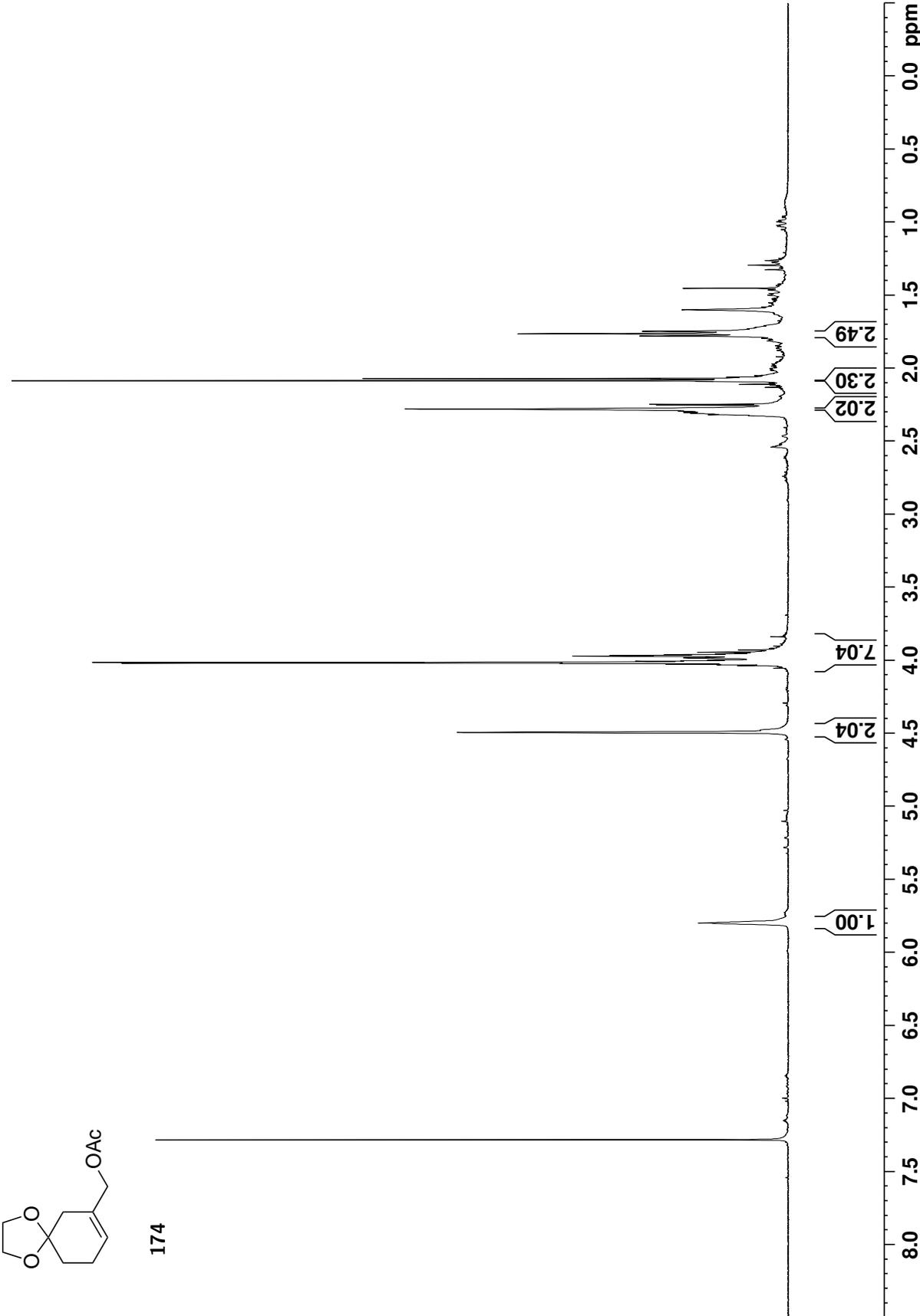


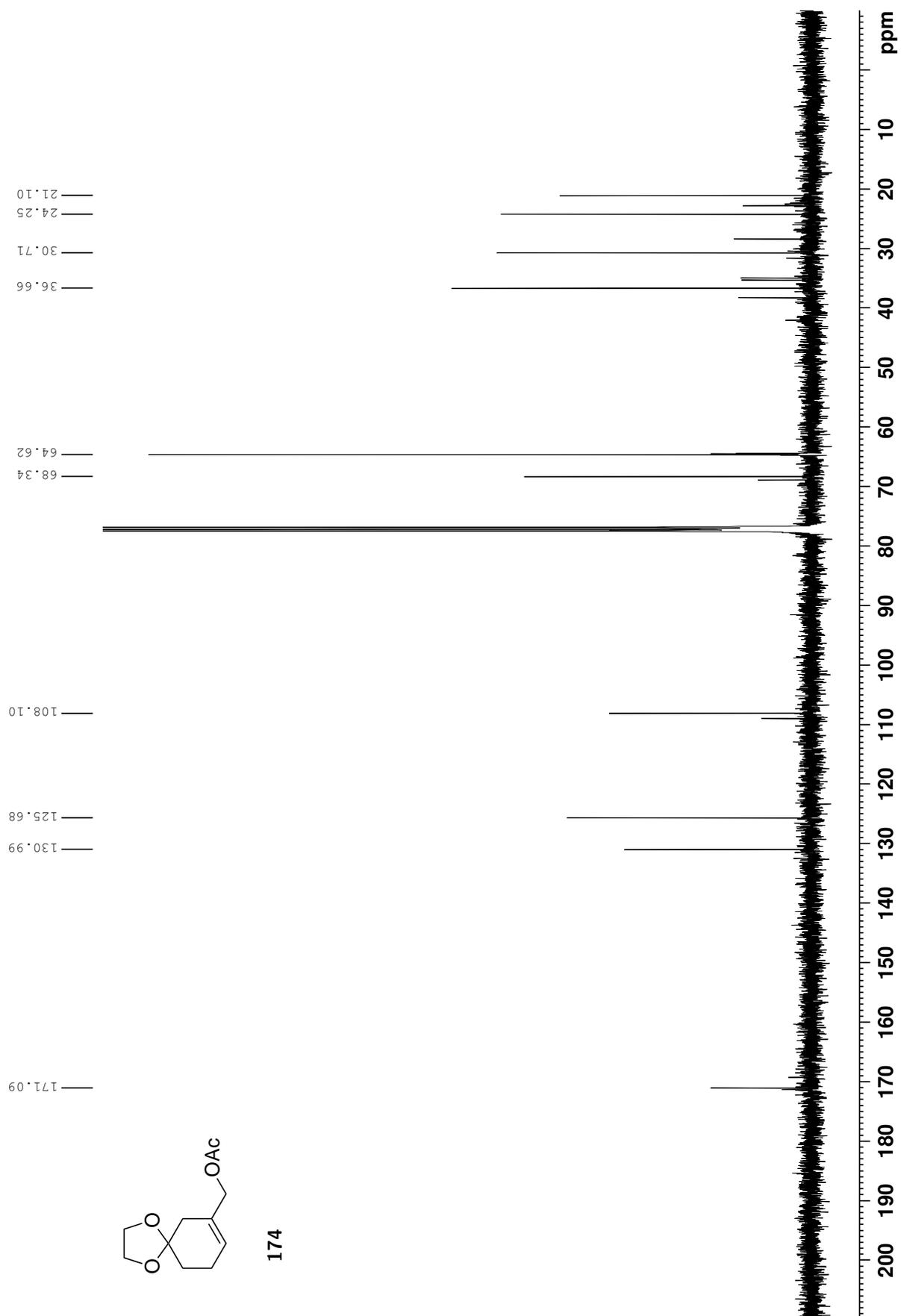


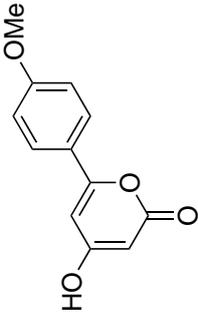
157  
Keto-Enol-Tautomerie  
in CDCl<sub>3</sub> (7.2:1.0)



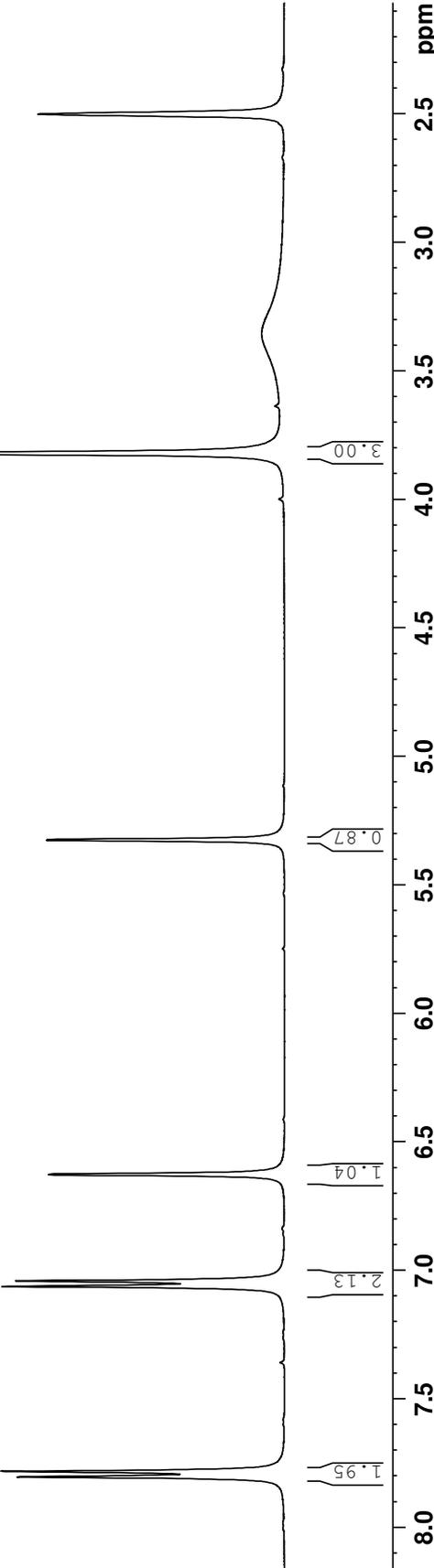


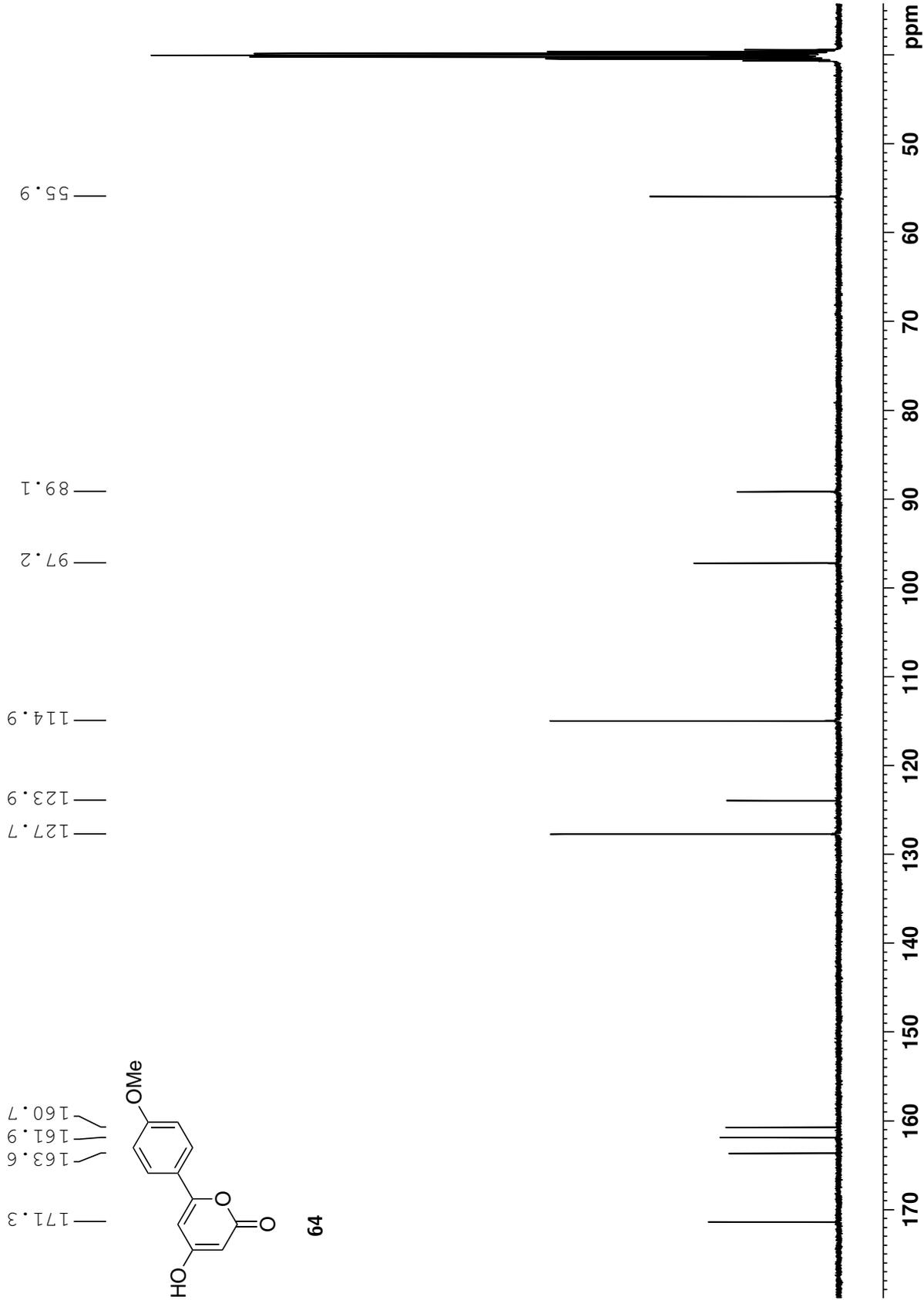


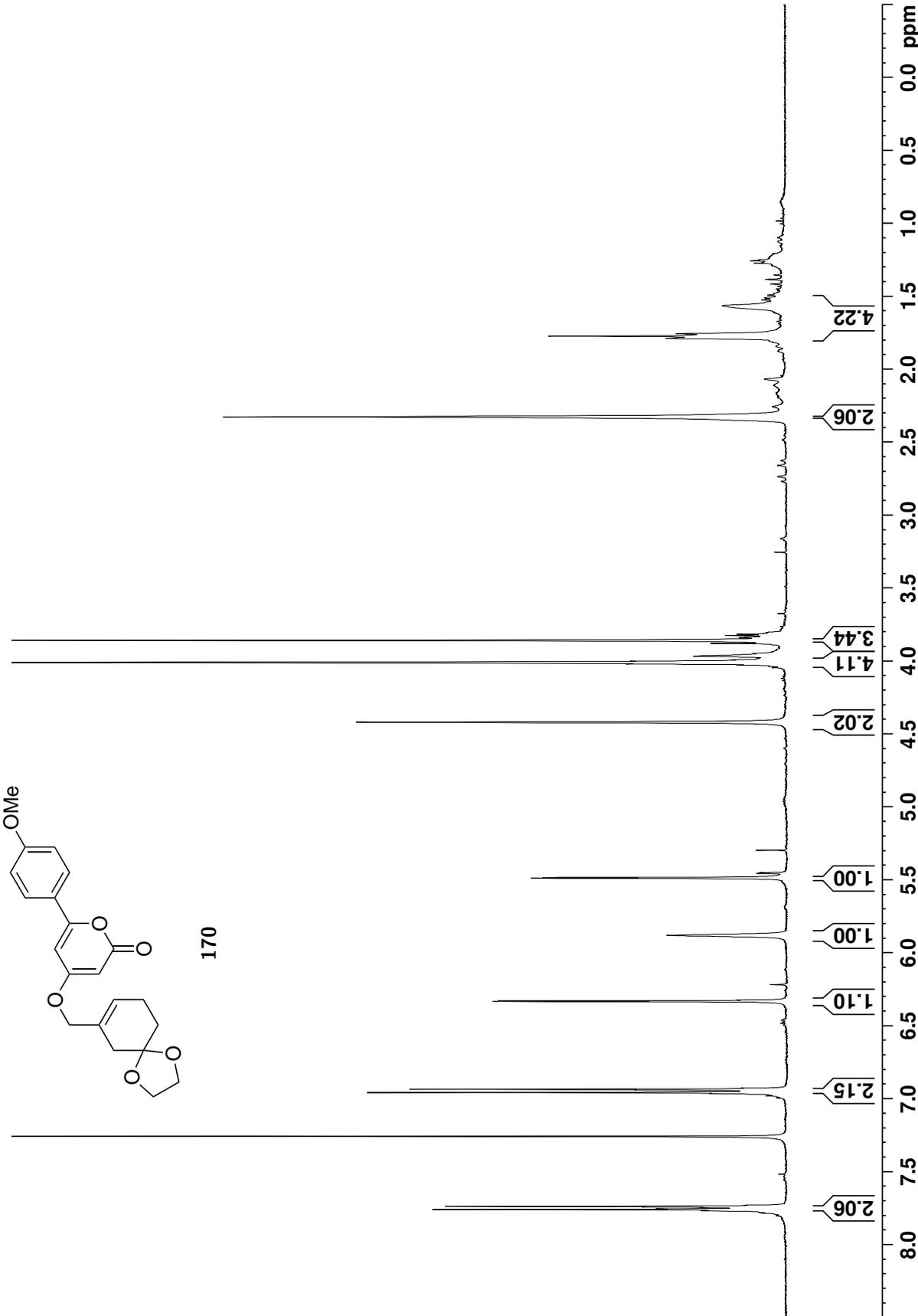


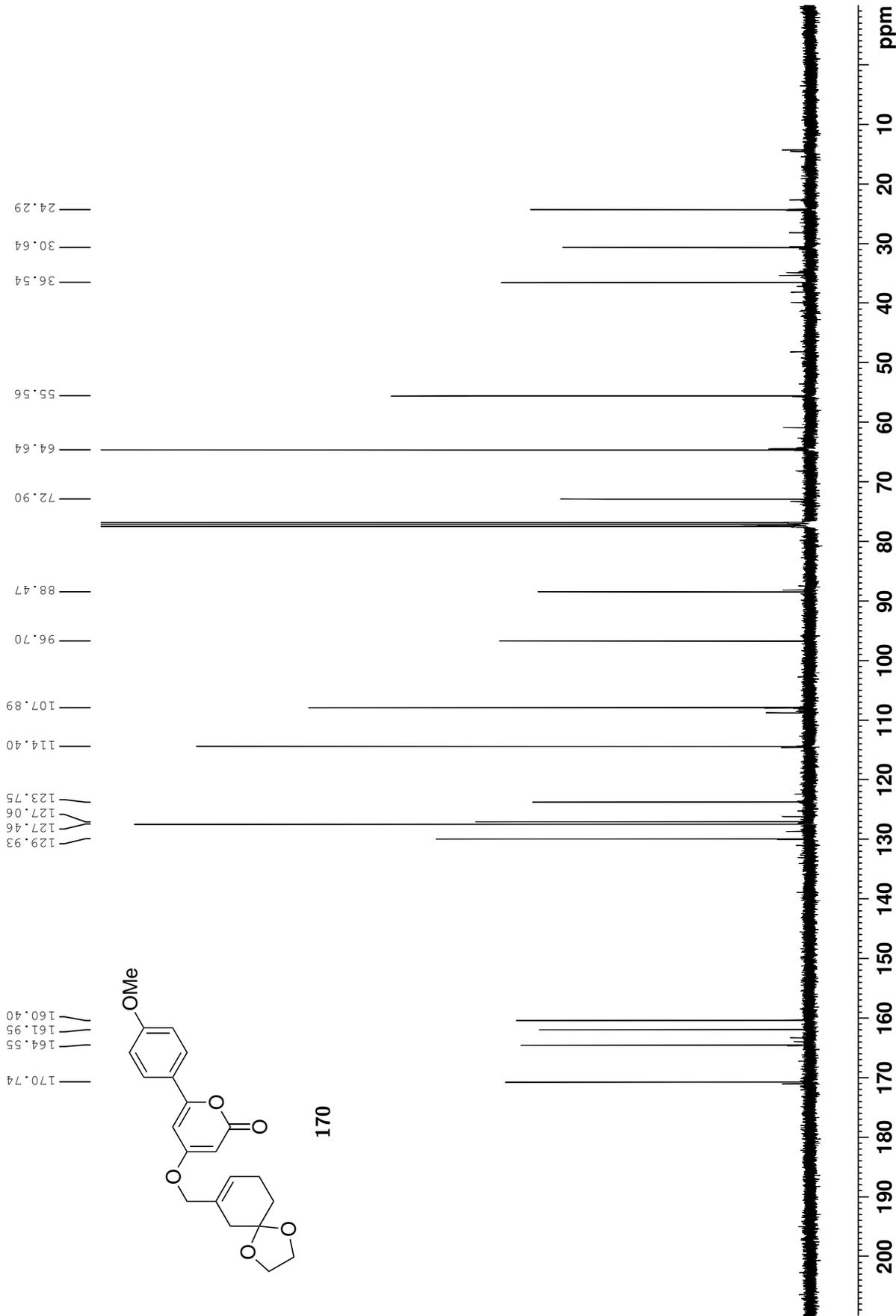


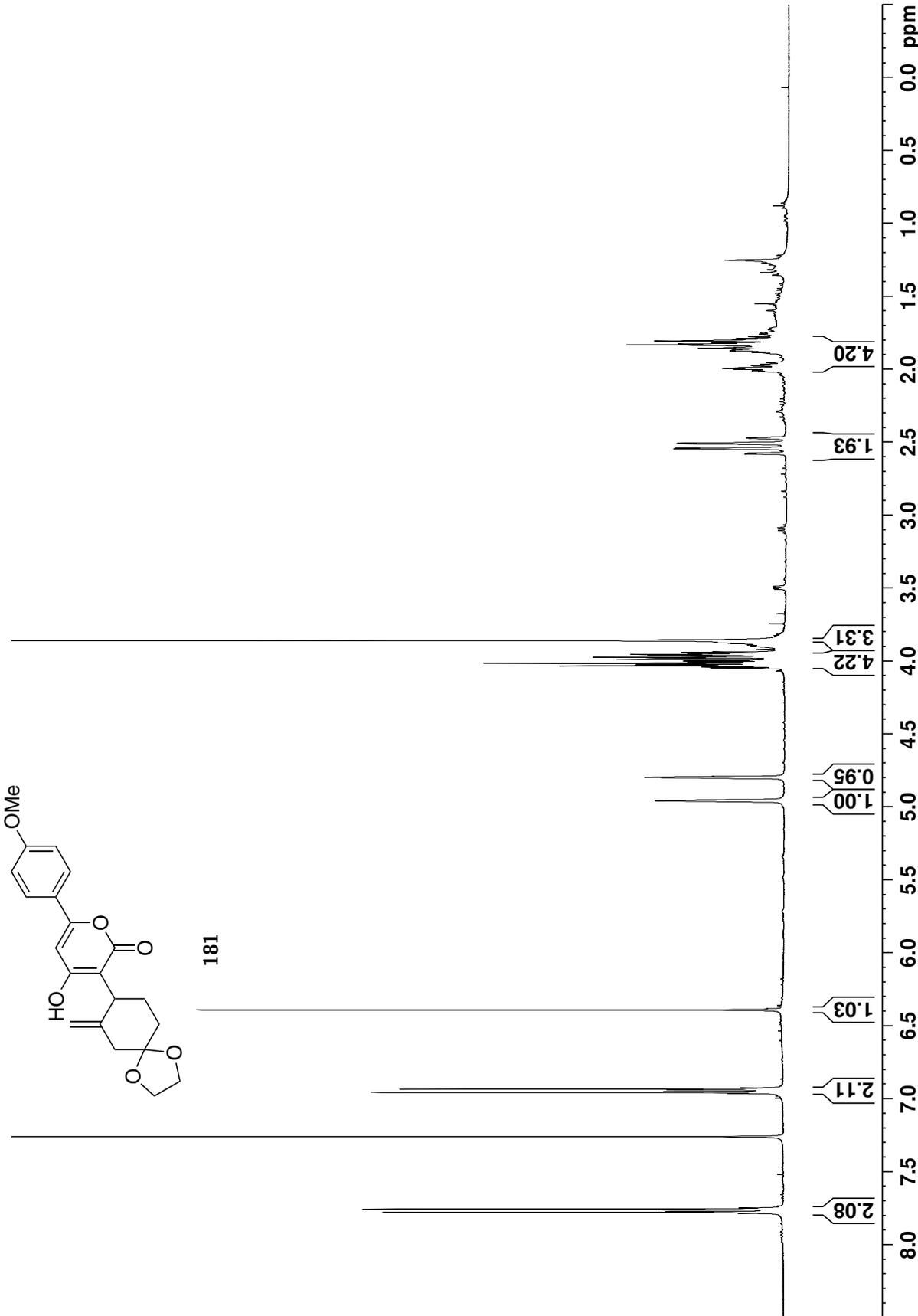
64

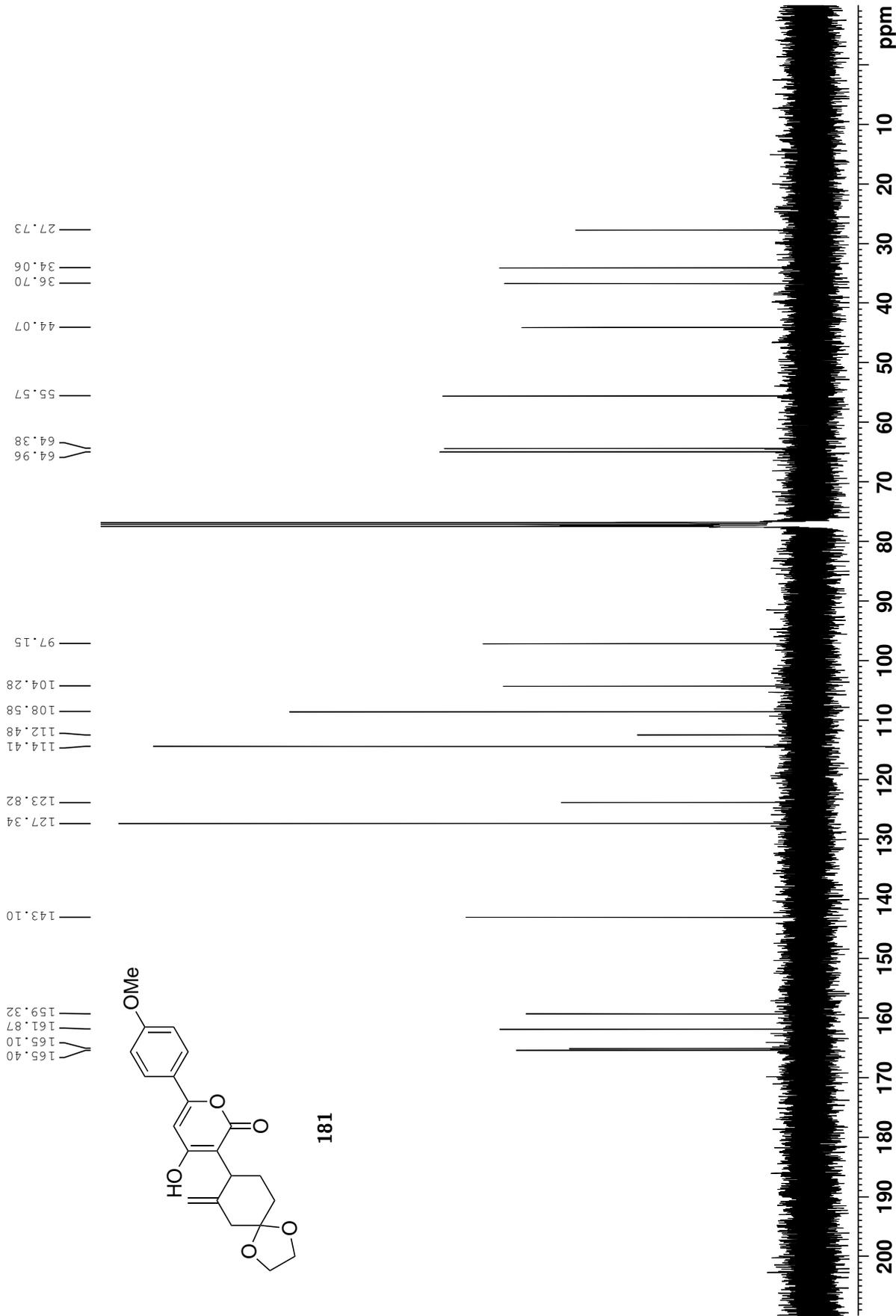


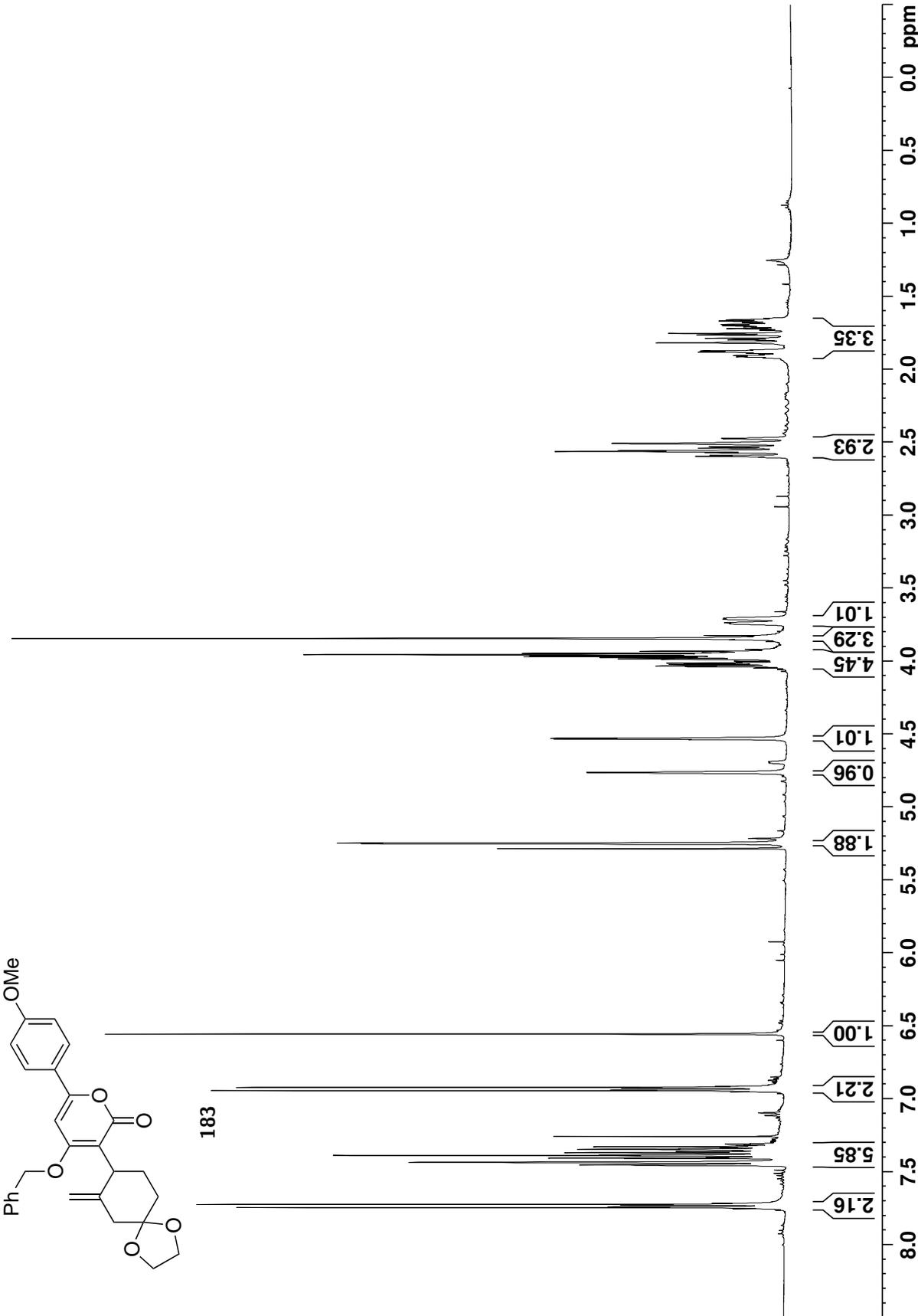


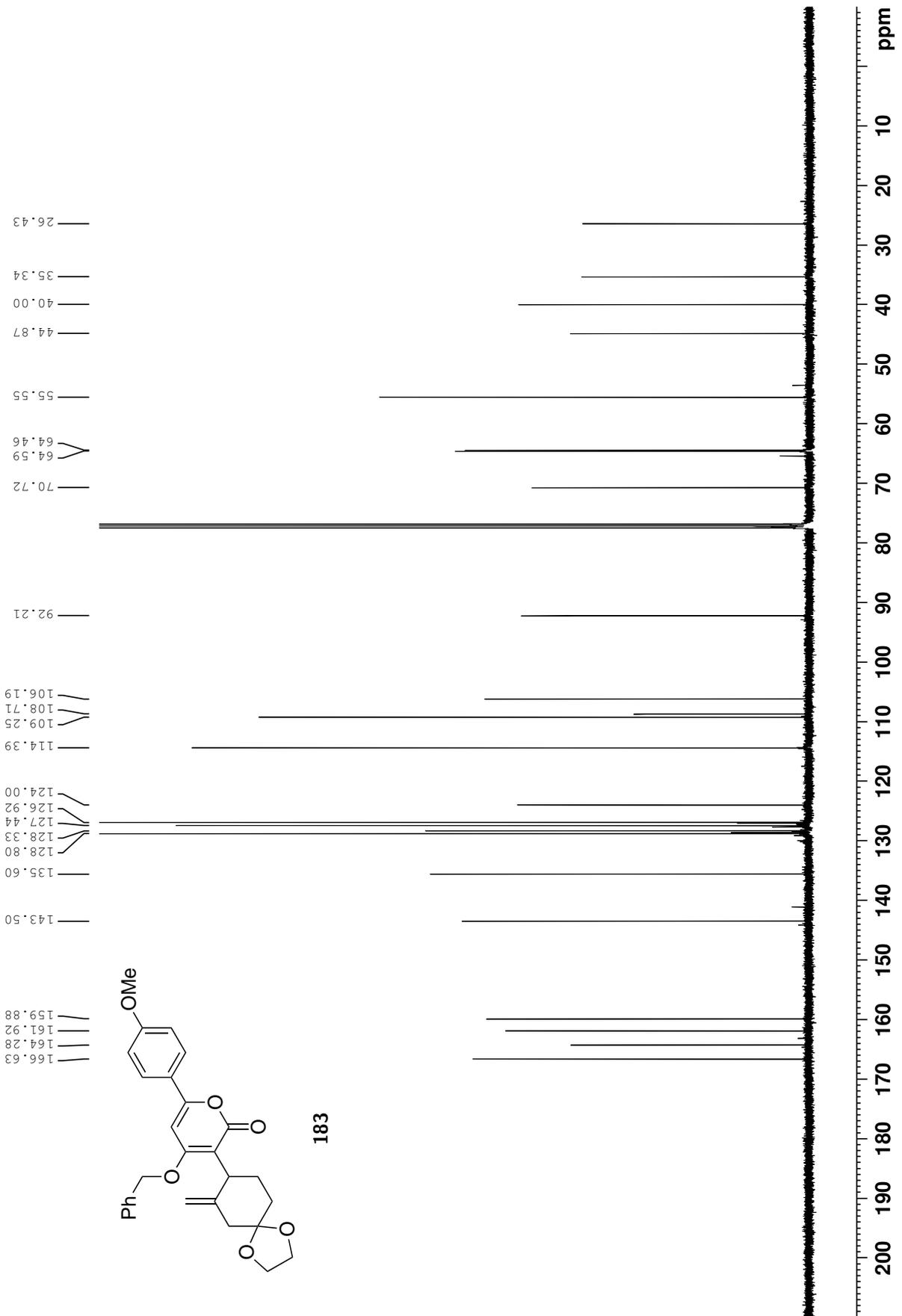


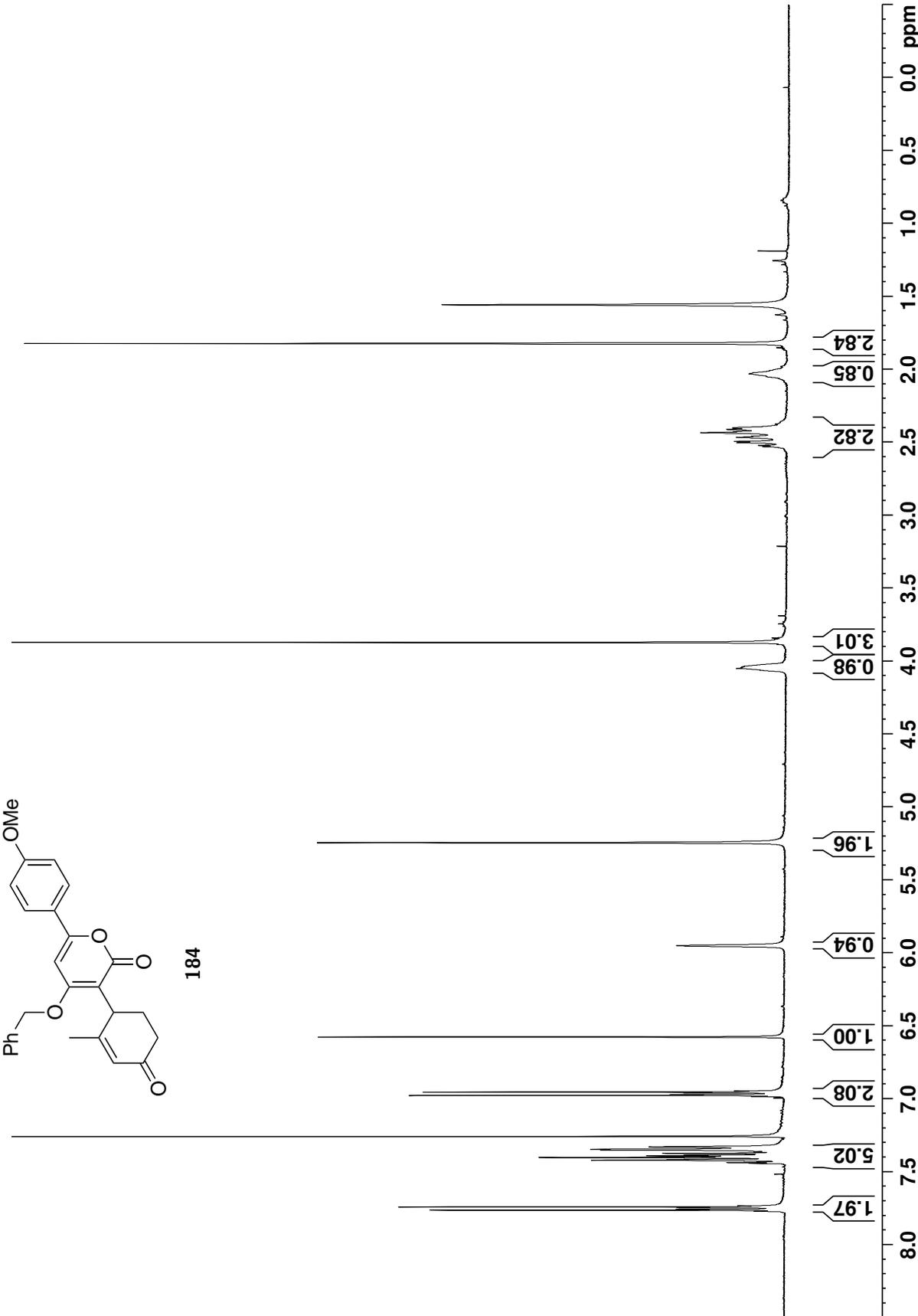


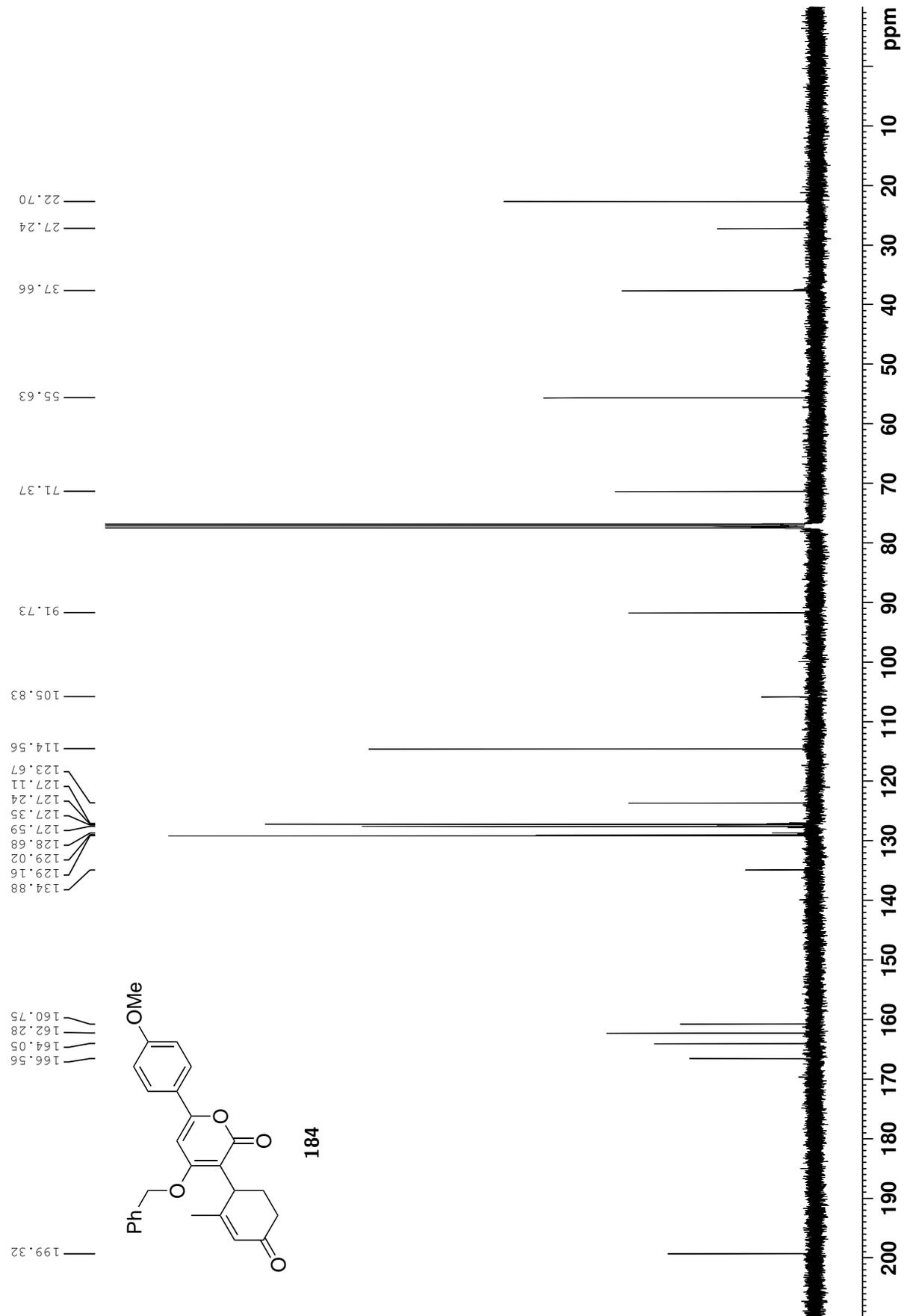


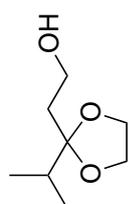




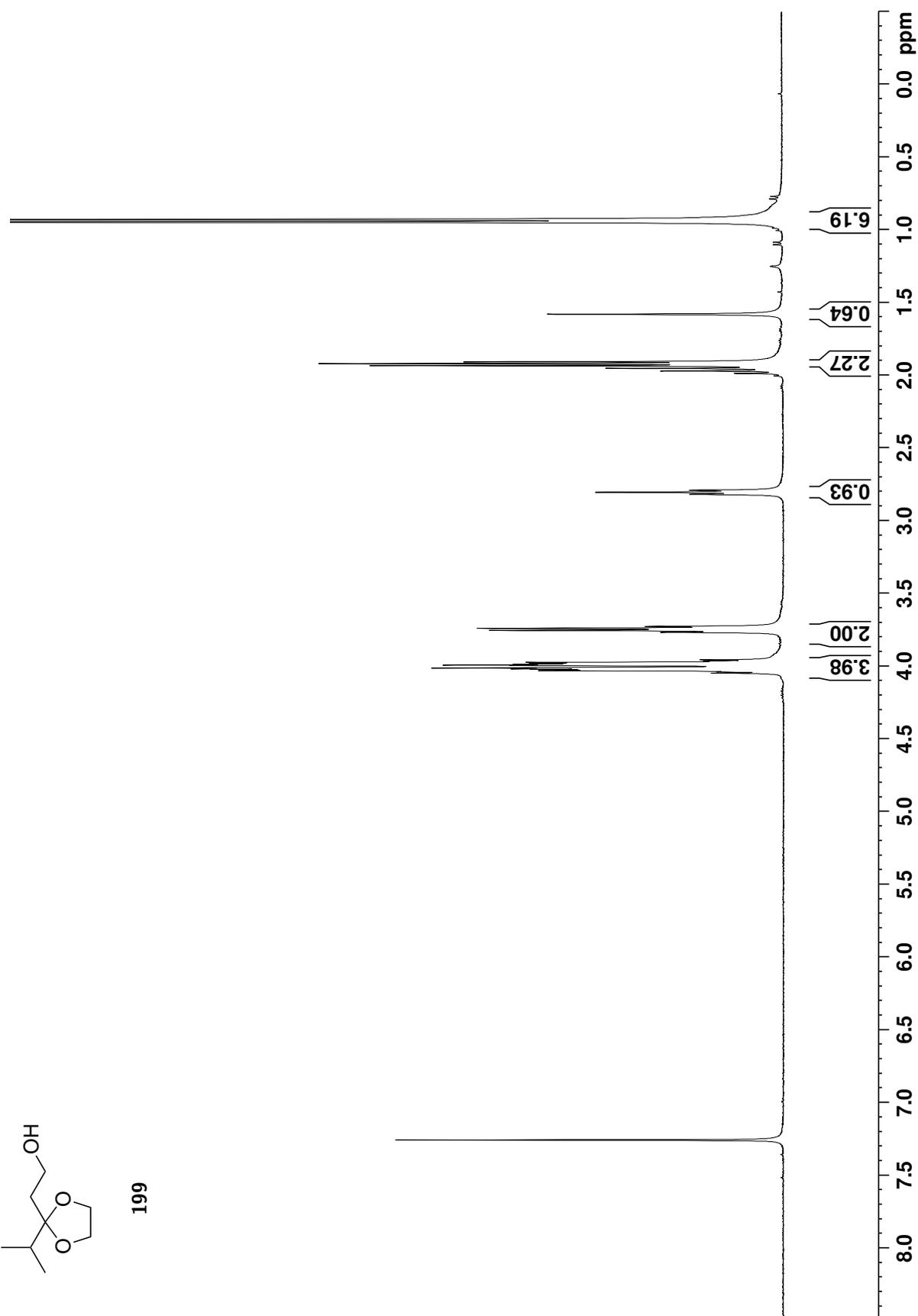


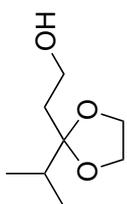
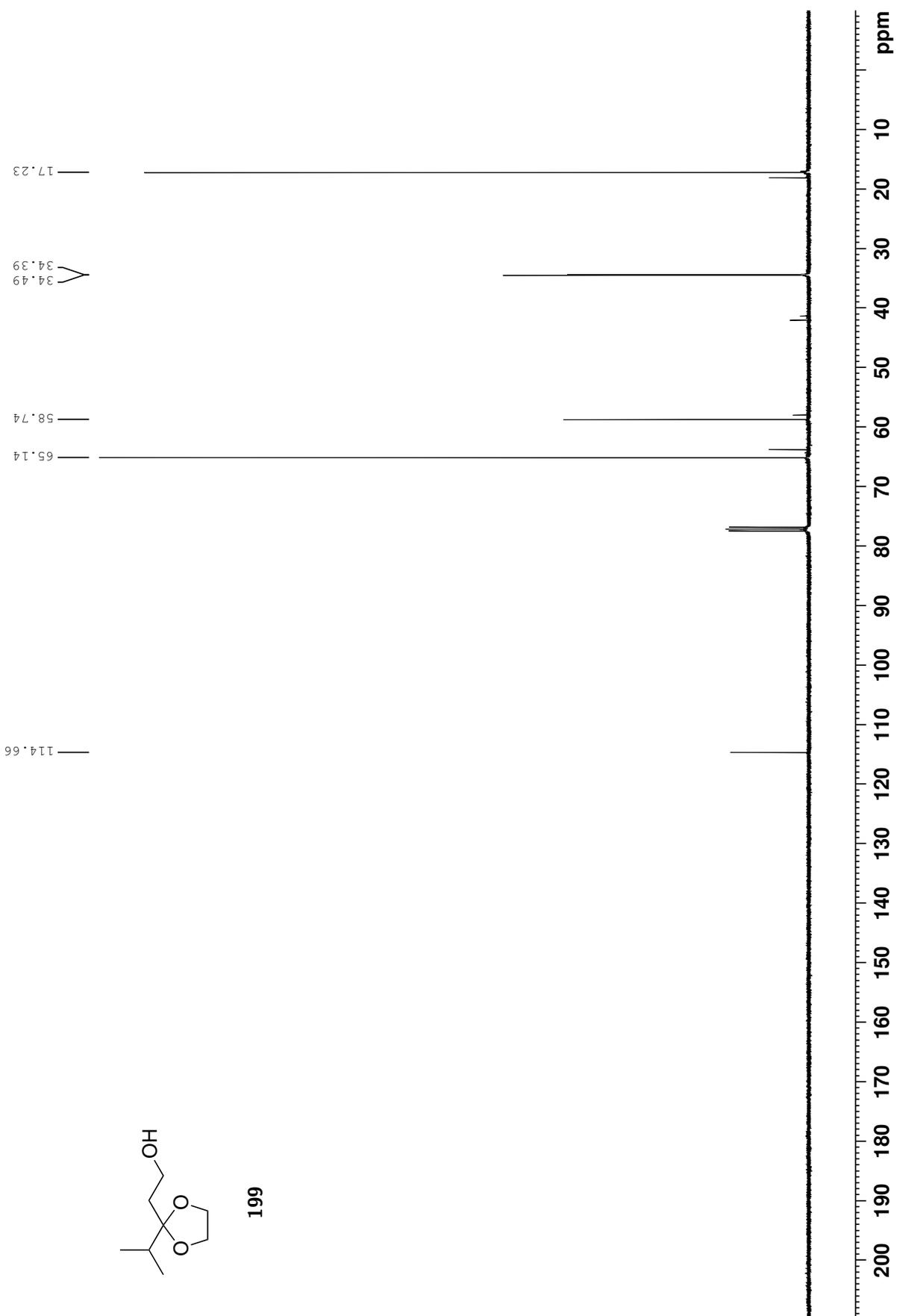




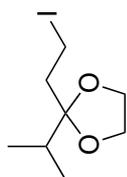


199

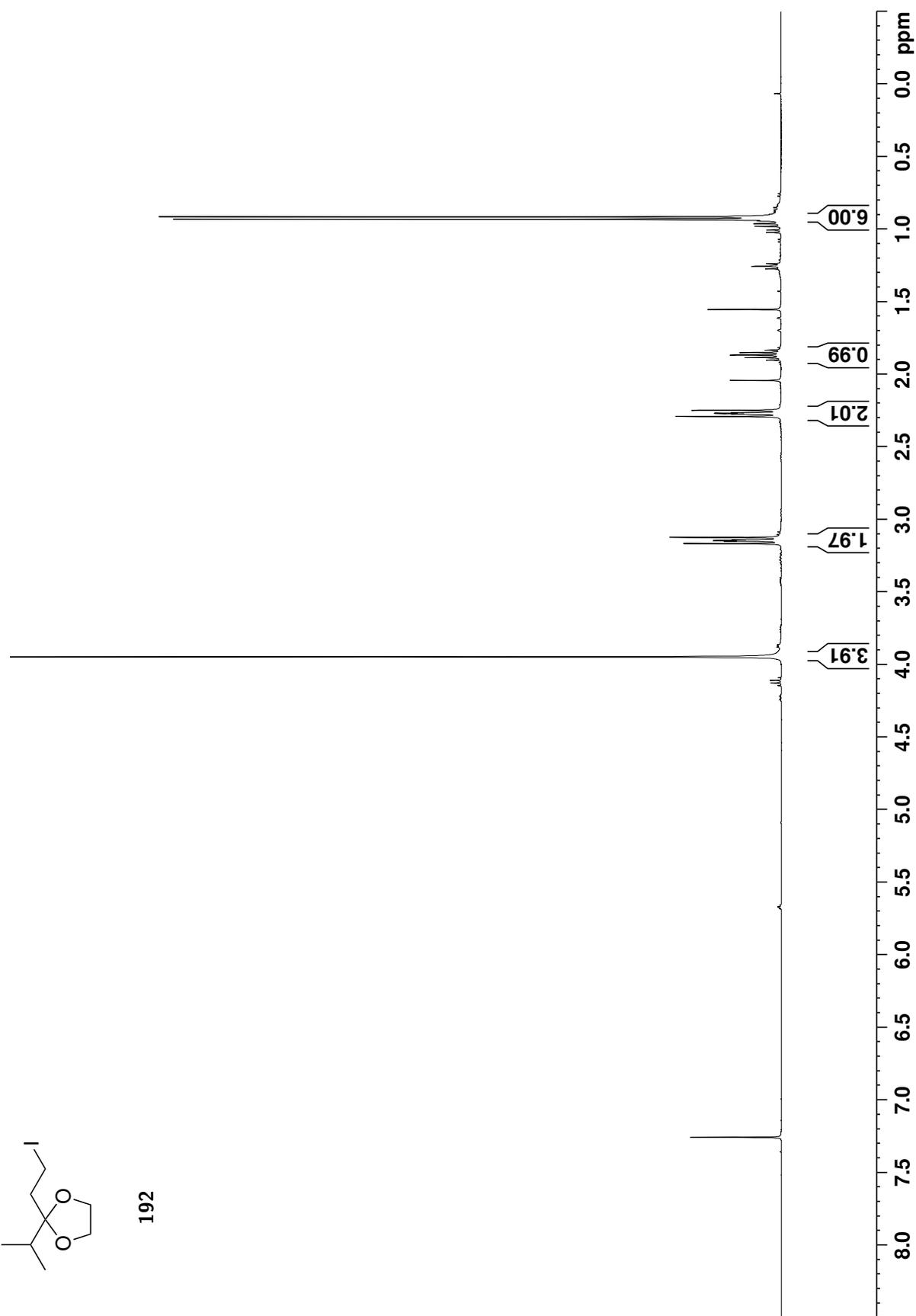


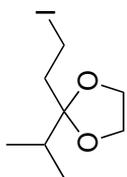
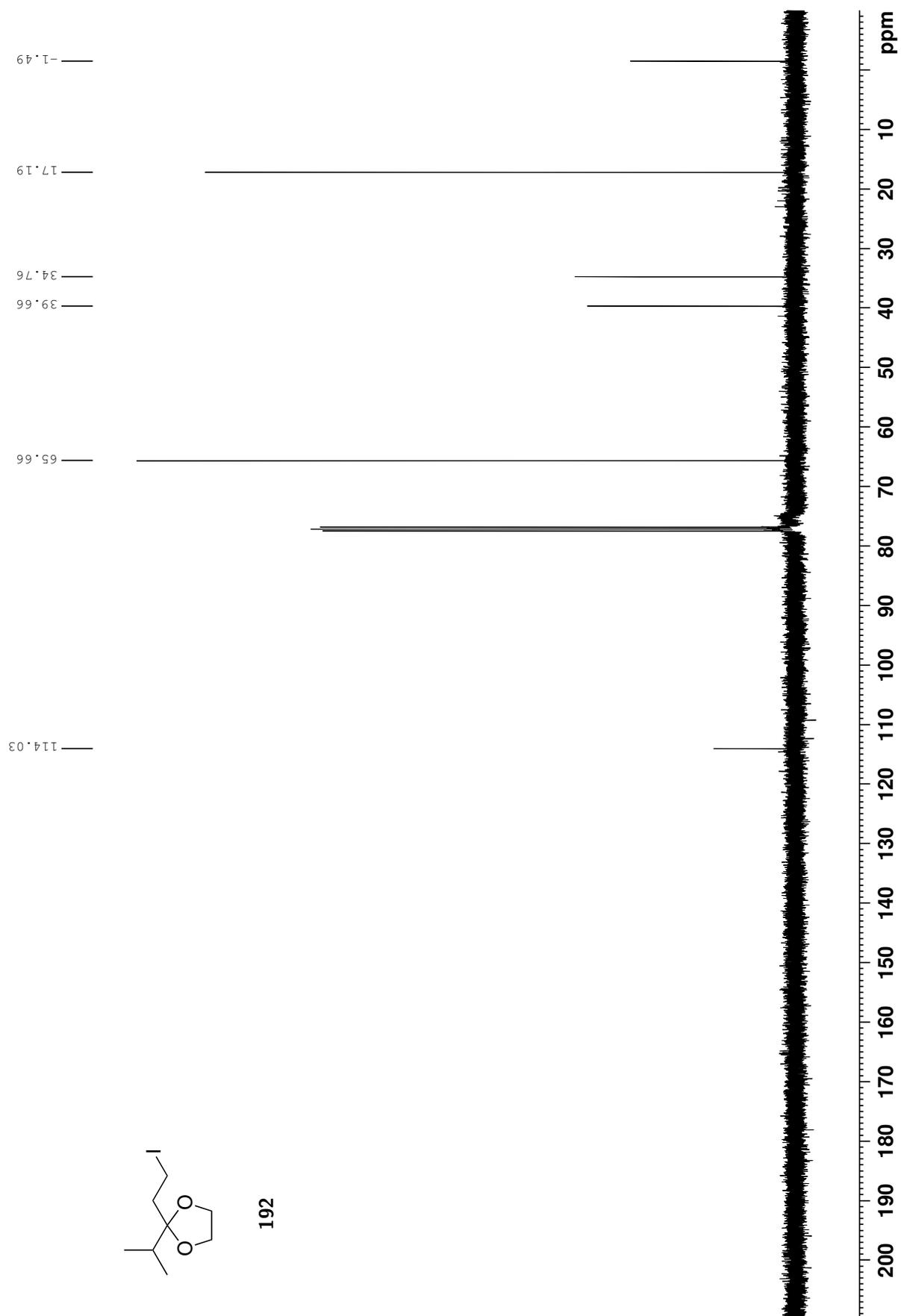


199

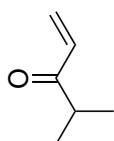


192

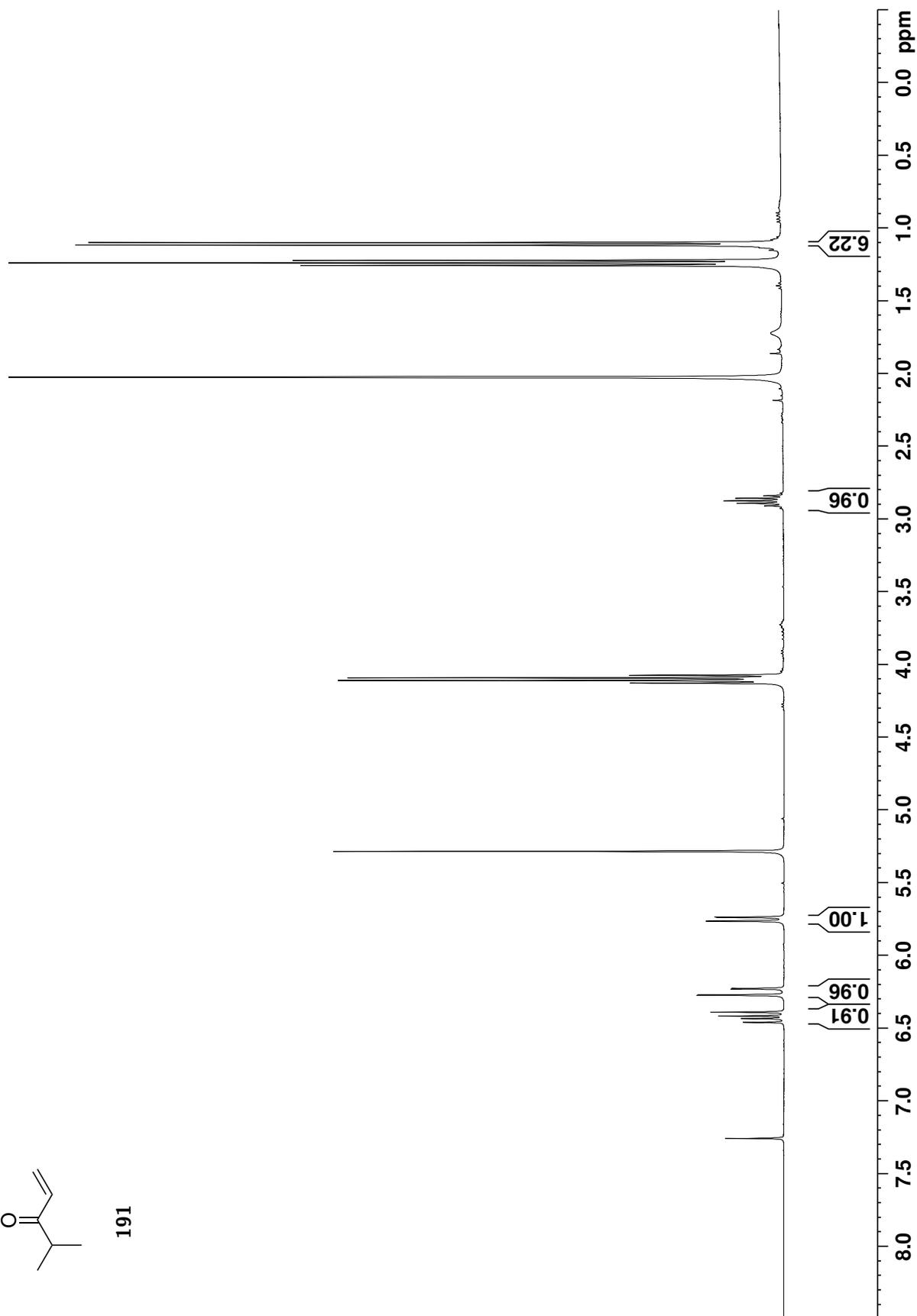


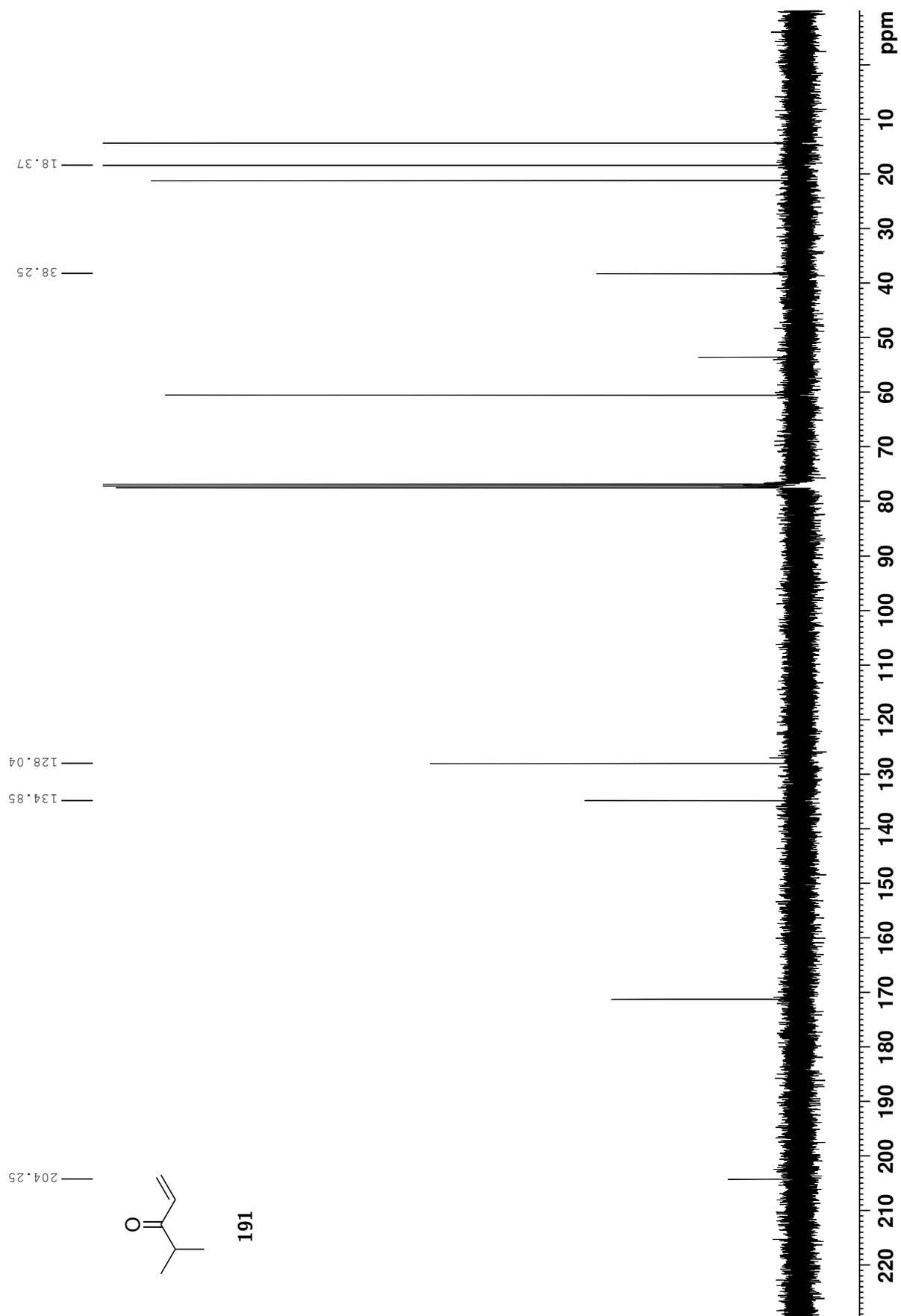


192

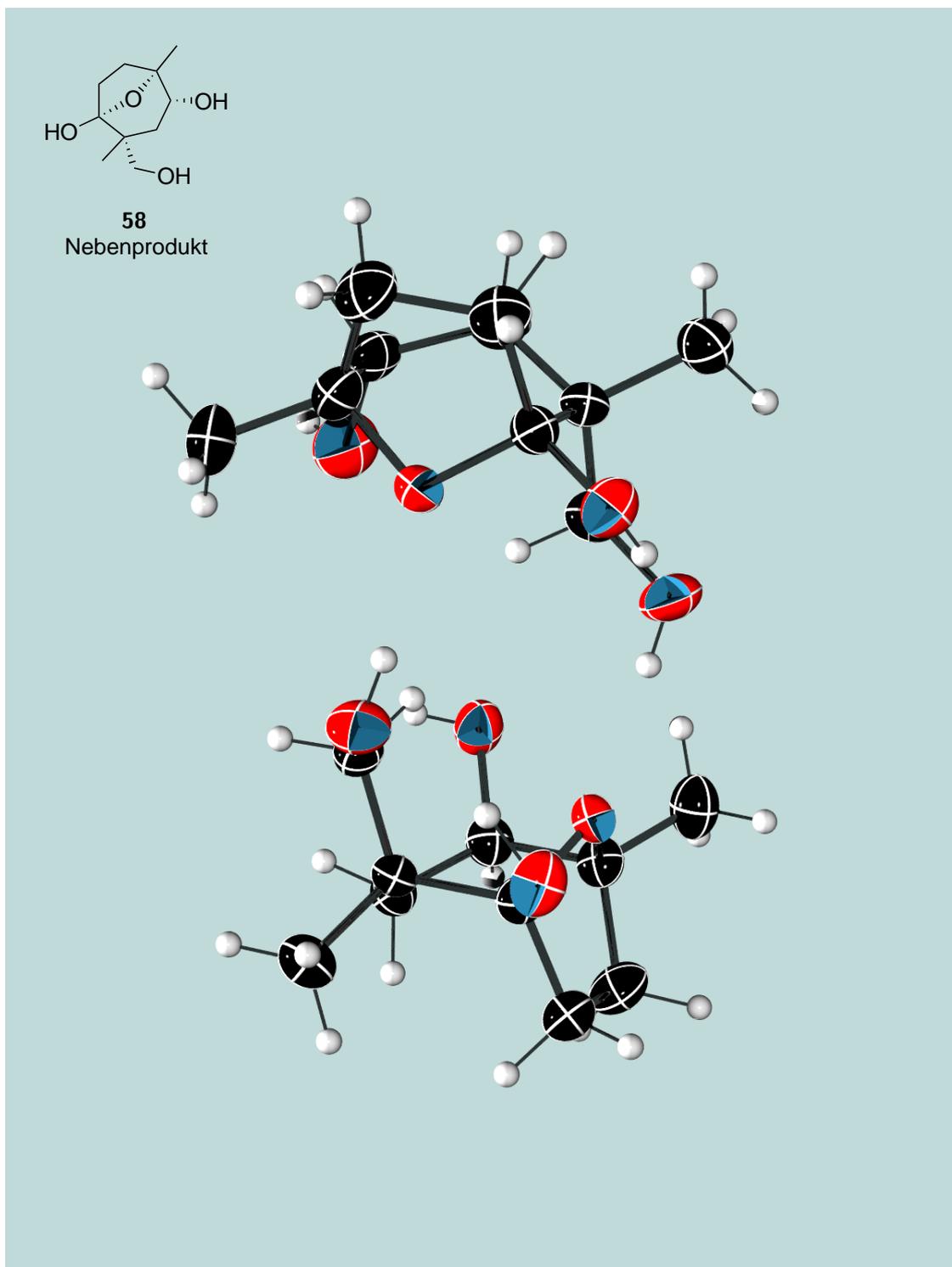


191





## G. Kristallstrukturanalyse



**Abbildung 15.** Röntgenstruktur zweier Moleküle von Lactol **58**.

**Tabelle 29:** Kristalldaten für Lactol **58**.

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Chemical formula</b>       | C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>                                   |
| <b>Formula weight</b>         | 202.25 g/mol   |
| <b>Temperature</b>            | 199(2) K   |
| <b>Wavelength</b>             | 0.71073 Å  |
| <b>Crystal size</b>           | 0.200 × 0.290 × 0.920 mm   |
| <b>Crystal habit</b>          | orthorhombic   |
| <b>Space group</b>            | P2 <sub>1</sub> P2 <sub>1</sub> P2 <sub>1</sub>                                  |
| <b>Unit cell dimensions</b>   | a = 11.265(3) Å, α = 90°<br>b = 13.229(3) Å, β = 90°<br>c = 13.710(4) Å, γ = 90° |
| <b>Volume</b>                 | 2043.1(10) Å <sup>3</sup>  |
| <b>Z</b>                      | 60   |
| <b>Density (calculated)</b>   | 1.315 g/cm <sup>3</sup>  |
| <b>Absorption coefficient</b> | 0.100 mm <sup>-1</sup>   |
| <b>F(000)</b>                 | 880  |

**Tabelle 30:** Strukturverfeinerung für Lactol **58**.

|  |   |
|--|---|
| <b>Theta range for data collection</b>     | 2.38 to 25.16°  |
| <b>Index ranges</b>                        | -13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16  |
| <b>Reflections collected</b>               | 23746   |
| <b>Independent reflections</b>             | 3646 [R(int) = 0.1161]  |
| <b>Coverage of independent reflections</b> | 99.3%   |
| <b>Absorption correction</b>               | multi-scan  |
| <b>Max. and min. transmission</b>          | 0.9800 and 0.9130   |
| <b>Structure solution technique</b>        | direct methods  |
| <b>Structure solution program</b>          | SHELXT 2014/4 (Sheldrick, 2014)   |
| <b>Refinement method</b>                   | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>   |
| <b>Refinement program</b>                  | SHELXL-2018/3 (Sheldrick, 2018)   |
| <b>Function minimized</b>                  | Σw(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> - F <sub>c</sub> <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>   |
| <b>Data / restraints / parameters</b>      | 3646 / 0 / 275  |
| <b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>    | 1.000   |
| <b>Final R indices</b>                     | 2622 data; I > 2σ(I); R1 = 0.0492,<br>wR2 = 0.0959  |
| <b>Weighting scheme</b>                    | all data; R1 = 0.0784, wR2 = 0.1059<br>w = 1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0.0355P) <sup>2</sup> ]<br>where P = (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> + 2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3 |
| <b>Absolute structure parameter</b>        | -0.6(10)  |
| <b>Largest diff. peak and hole</b>         | 0.140 and -0.215 eÅ <sup>-3</sup>   |
| <b>R.M.S. deviation from mean</b>          | 0.039 eÅ <sup>-3</sup>  |

**Tabelle 31:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope atomare Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für Lactol **58**.

|      | x/a       | y/b         | z/c         | U(eq)      |
|------|-----------|-------------|-------------|------------|
| O001 | 0.3539(2) | 0.43360(16) | 0.41040(18) | 0.0316(6)  |
| O002 | 0.5522(2) | 0.37241(17) | 0.11353(19) | 0.0343(6)  |
| O003 | 0.3194(3) | 0.3568(2)   | 0.17041(19) | 0.0446(8)  |
| O004 | 0.5773(3) | 0.54167(18) | 0.1488(2)   | 0.0407(7)  |
| O005 | 0.2387(3) | 0.50002(19) | 0.2883(2)   | 0.0433(7)  |
| O006 | 0.4420(2) | 0.2360(2)   | 0.4549(2)   | 0.0470(8)  |
| O007 | 0.5747(3) | 0.4873(2)   | 0.3337(2)   | 0.0480(8)  |
| O008 | 0.6309(3) | 0.18733(19) | 0.2048(2)   | 0.0612(10) |
| C009 | 0.2237(3) | 0.3190(3)   | 0.3245(3)   | 0.0299(9)  |
| C00A | 0.2390(3) | 0.4279(2)   | 0.3633(3)   | 0.0320(9)  |
| C00B | 0.6388(3) | 0.4519(2)   | 0.1309(3)   | 0.0310(9)  |
| C00C | 0.7157(3) | 0.4177(3)   | 0.2175(3)   | 0.0316(9)  |
| C00D | 0.3378(3) | 0.3851(3)   | 0.5039(3)   | 0.0336(9)  |
| C00E | 0.2294(3) | 0.2480(3)   | 0.4140(3)   | 0.0340(9)  |
| C00F | 0.3221(4) | 0.2909(3)   | 0.2540(3)   | 0.0361(10) |
| C00G | 0.6176(4) | 0.2941(3)   | 0.0626(3)   | 0.0417(11) |
| C00H | 0.7035(4) | 0.4589(3)   | 0.0332(3)   | 0.0438(11) |
| C00I | 0.1540(4) | 0.4580(3)   | 0.4447(3)   | 0.0420(10) |
| C00J | 0.7788(4) | 0.3195(3)   | 0.1870(3)   | 0.0405(10) |
| C00K | 0.1023(4) | 0.3064(3)   | 0.2745(3)   | 0.0456(11) |
| C00L | 0.3285(3) | 0.2712(3)   | 0.4858(3)   | 0.0373(10) |
| C00M | 0.6387(4) | 0.3975(3)   | 0.3074(3)   | 0.0389(10) |
| C00N | 0.8094(4) | 0.4965(3)   | 0.2442(3)   | 0.0449(11) |
| C00O | 0.6993(4) | 0.2430(3)   | 0.1358(3)   | 0.0437(11) |
| C00P | 0.6885(4) | 0.3551(3)   | 0.9866(3)   | 0.0504(12) |
| C00Q | 0.2180(4) | 0.4269(3)   | 0.5389(3)   | 0.0480(11) |
| C00R | 0.4403(4) | 0.4137(3)   | 0.5686(3)   | 0.0496(12) |
| C00S | 0.5286(4) | 0.2220(3)   | 0.0188(4)   | 0.0628(14) |

**Tabelle 32:** Bindungslängen (Å) für Lactol **58**.

|           |          |           |          |
|-----------|----------|-----------|----------|
| O001-C00D | 1.444(4) | O001-C00A | 1.448(5) |
| O002-C00G | 1.451(4) | O002-C00B | 1.455(4) |
| O003-C00F | 1.441(4) | O003-H003 | 0.81(5)  |
| O004-C00B | 1.396(4) | O004-H4   | 0.84(6)  |
| O005-C00A | 1.403(4) | O005-H5   | 0.96(5)  |
| O006-C00L | 1.425(5) | O006-H006 | 0.82(4)  |
| O007-C00M | 1.437(4) | O007-H7   | 0.84(5)  |
| O008-C00O | 1.426(5) | O008-H008 | 0.77(5)  |
| C009-C00F | 1.517(5) | C009-C00K | 1.539(5) |
| C009-C00A | 1.545(5) | C009-C00E | 1.546(5) |
| C00A-C00I | 1.523(5) | C00B-C00H | 1.528(5) |
| C00B-C00C | 1.538(5) | C00C-C00N | 1.528(5) |
| C00C-C00M | 1.530(5) | C00C-C00J | 1.539(5) |
| C00D-C00R | 1.505(5) | C00D-C00L | 1.531(5) |
| C00D-C00Q | 1.536(6) | C00E-C00L | 1.519(5) |
| C00E-H00A | 0.99     | C00E-H00B | 0.99     |
| C00F-H00C | 0.99     | C00F-H00D | 0.99     |
| C00G-C00S | 1.508(6) | C00G-C00O | 1.521(6) |
| C00G-C00P | 1.541(5) | C00H-C00P | 1.524(5) |
| C00H-H00E | 0.99     | C00H-H00F | 0.99     |
| C00I-C00Q | 1.535(6) | C00I-H00G | 0.99     |
| C00I-H00H | 0.99     | C00J-C00O | 1.523(6) |
| C00J-H00I | 0.99     | C00J-H00J | 0.99     |
| C00K-H00K | 0.98     | C00K-H00L | 0.98     |
| C00K-H00M | 0.98     | C00L-H00N | 1.0      |
| C00M-H00O | 0.99     | C00M-H00P | 0.99     |
| C00N-H00Q | 0.98     | C00N-H00R | 0.98     |
| C00N-H00S | 0.98     | C00O-H00T | 1.0      |
| C00P-H00U | 0.99     | C00P-H00V | 0.99     |
| C00Q-H00W | 0.99     | C00Q-H00X | 0.99     |
| C00R-H00Y | 0.98     | C00R-H00Z | 0.98     |
| C00R-H010 | 0.98     | C00S-H011 | 0.98     |
| C00S-H012 | 0.98     | C00S-H013 | 0.98     |

**Tabelle 33:** Bindungswinkel (°) für Lactol **58**.

|                |          |                |          |
|----------------|----------|----------------|----------|
| C00D-O001-C00A | 105.1(3) | C00G-O002-C00B | 104.7(3) |
| C00F-O003-H003 | 109.5    | C00B-O004-H4   | 108.(4)  |
| C00A-O005-H5   | 101.(3)  | C00L-O006-H006 | 109.5    |
| C00M-O007-H7   | 109.(3)  | C00O-O008-H008 | 109.5    |
| C00F-C009-C00K | 109.8(3) | C00F-C009-C00A | 111.5(3) |
| C00K-C009-C00A | 110.7(3) | C00F-C009-C00E | 109.0(3) |
| C00K-C009-C00E | 109.0(3) | C00A-C009-C00E | 106.8(3) |
| O005-C00A-O001 | 107.1(3) | O005-C00A-C00I | 110.9(3) |
| O001-C00A-C00I | 102.8(3) | O005-C00A-C009 | 112.5(3) |
| O001-C00A-C009 | 107.6(3) | C00I-C00A-C009 | 115.2(3) |
| O004-C00B-O002 | 108.1(3) | O004-C00B-C00H | 109.8(3) |
| O002-C00B-C00H | 102.7(3) | O004-C00B-C00C | 113.2(3) |
| O002-C00B-C00C | 107.0(3) | C00H-C00B-C00C | 115.2(3) |
| C00N-C00C-C00M | 108.5(3) | C00N-C00C-C00B | 112.0(3) |
| C00M-C00C-C00B | 110.7(3) | C00N-C00C-C00J | 108.8(3) |
| C00M-C00C-C00J | 109.4(3) | C00B-C00C-C00J | 107.4(3) |
| O001-C00D-C00R | 108.4(3) | O001-C00D-C00L | 107.6(3) |
| C00R-C00D-C00L | 113.3(3) | O001-C00D-C00Q | 103.2(3) |
| C00R-C00D-C00Q | 113.5(3) | C00L-C00D-C00Q | 110.2(3) |
| C00L-C00E-C009 | 115.0(3) | C00L-C00E-H00A | 108.5    |
| C009-C00E-H00A | 108.5    | C00L-C00E-H00B | 108.5    |
| C009-C00E-H00B | 108.5    | H00A-C00E-H00B | 107.5    |
| O003-C00F-C009 | 110.1(3) | O003-C00F-H00C | 109.6    |
| C009-C00F-H00C | 109.6    | O003-C00F-H00D | 109.6    |
| C009-C00F-H00D | 109.6    | H00C-C00F-H00D | 108.2    |
| O002-C00G-C00S | 107.8(3) | O002-C00G-C00O | 107.9(3) |
| C00S-C00G-C00O | 112.6(3) | O002-C00G-C00P | 102.4(3) |
| C00S-C00G-C00P | 114.0(4) | C00O-C00G-C00P | 111.4(4) |
| C00P-C00H-C00B | 105.1(3) | C00P-C00H-H00E | 110.7    |
| C00B-C00H-H00E | 110.7    | C00P-C00H-H00F | 110.7    |
| C00B-C00H-H00F | 110.7    | H00E-C00H-H00F | 108.8    |
| C00A-C00I-C00Q | 104.6(3) | C00A-C00I-H00G | 110.8    |
| C00Q-C00I-H00G | 110.8    | C00A-C00I-H00H | 110.8    |
| C00Q-C00I-H00H | 110.8    | H00G-C00I-H00H | 108.9    |
| C00O-C00J-C00C | 114.5(3) | C00O-C00J-H00I | 108.6    |
| C00C-C00J-H00I | 108.6    | C00O-C00J-H00J | 108.6    |
| C00C-C00J-H00J | 108.6    | H00I-C00J-H00J | 107.6    |
| C009-C00K-H00K | 109.5    | C009-C00K-H00L | 109.5    |
| H00K-C00K-H00L | 109.5    | C009-C00K-H00M | 109.5    |
| H00K-C00K-H00M | 109.5    | H00L-C00K-H00M | 109.5    |
| O006-C00L-C00E | 113.6(3) | O006-C00L-C00D | 108.0(3) |
| C00E-C00L-C00D | 110.7(3) | O006-C00L-H00N | 108.1    |

Fortsetzung auf der nächsten Seite.

Fortsetzung der vorherigen Seite.

|                |          |                |          |
|----------------|----------|----------------|----------|
| C00E-C00L-H00N | 108.1    | C00D-C00L-H00N | 108.1    |
| O007-C00M-C00C | 110.0(3) | O007-C00M-H00O | 109.7    |
| C00C-C00M-H00O | 109.7    | O007-C00M-H00P | 109.7    |
| C00C-C00M-H00P | 109.7    | H00O-C00M-H00P | 108.2    |
| C00C-C00N-H00Q | 109.5    | C00C-C00N-H00R | 109.5    |
| H00Q-C00N-H00R | 109.5    | C00C-C00N-H00S | 109.5    |
| H00Q-C00N-H00S | 109.5    | H00R-C00N-H00S | 109.5    |
| O008-C00O-C00G | 109.9(4) | O008-C00O-C00J | 110.8(3) |
| C00G-C00O-C00J | 111.4(3) | O008-C00O-H00T | 108.2    |
| C00G-C00O-H00T | 108.2    | C00J-C00O-H00T | 108.2    |
| C00H-C00P-C00G | 104.3(3) | C00H-C00P-H00U | 110.9    |
| C00G-C00P-H00U | 110.9    | C00H-C00P-H00V | 110.9    |
| C00G-C00P-H00V | 110.9    | H00U-C00P-H00V | 108.9    |
| C00I-C00Q-C00D | 104.2(3) | C00I-C00Q-H00W | 110.9    |
| C00D-C00Q-H00W | 110.9    | C00I-C00Q-H00X | 110.9    |
| C00D-C00Q-H00X | 110.9    | H00W-C00Q-H00X | 108.9    |
| C00D-C00R-H00Y | 109.5    | C00D-C00R-H00Z | 109.5    |
| H00Y-C00R-H00Z | 109.5    | C00D-C00R-H010 | 109.5    |
| H00Y-C00R-H010 | 109.5    | H00Z-C00R-H010 | 109.5    |
| C00G-C00S-H011 | 109.5    | C00G-C00S-H012 | 109.5    |
| H011-C00S-H012 | 109.5    | C00G-C00S-H013 | 109.5    |
| H011-C00S-H013 | 109.5    | H012-C00S-H013 | 109.5    |

**Tabelle 34:** Anisotrope atomare Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für Lactol **58**.

|      | $U_{11}$   | $U_{22}$   | $U_{33}$   | $U_{23}$    | $U_{13}$    | $U_{12}$    |
|------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| O001 | 0.0321(16) | 0.0295(12) | 0.0331(15) | 0.0001(12)  | -0.0016(12) | -0.0042(12) |
| O002 | 0.0290(15) | 0.0339(12) | 0.0399(16) | -0.0024(13) | 0.0015(12)  | -0.0030(12) |
| O003 | 0.0454(19) | 0.0533(16) | 0.0351(16) | 0.0075(15)  | 0.0081(14)  | -0.0017(14) |
| O004 | 0.0489(19) | 0.0302(13) | 0.0431(19) | 0.0030(14)  | -0.0006(16) | 0.0078(13)  |
| O005 | 0.059(2)   | 0.0332(14) | 0.0379(17) | 0.0054(14)  | -0.0046(16) | 0.0038(14)  |
| O006 | 0.0443(18) | 0.0399(15) | 0.0569(19) | -0.0093(16) | -0.0097(16) | 0.0077(13)  |
| O007 | 0.046(2)   | 0.0519(17) | 0.0460(19) | -0.0042(15) | 0.0162(16)  | 0.0063(16)  |
| O008 | 0.078(3)   | 0.0316(14) | 0.075(2)   | 0.0093(17)  | 0.014(2)    | 0.0018(16)  |
| C009 | 0.026(2)   | 0.0319(18) | 0.032(2)   | -0.0012(17) | 0.0016(18)  | -0.0019(16) |
| C00A | 0.033(2)   | 0.0298(19) | 0.033(2)   | 0.0027(18)  | 0.0003(19)  | 0.0015(17)  |
| C00B | 0.033(2)   | 0.0277(18) | 0.033(2)   | 0.0020(17)  | 0.002(2)    | -0.0018(17) |
| C00C | 0.028(2)   | 0.0330(19) | 0.033(2)   | 0.0011(18)  | 0.0008(19)  | 0.0012(17)  |
| C00D | 0.041(3)   | 0.0374(19) | 0.022(2)   | 0.0025(18)  | -0.0019(19) | -0.0021(19) |
| C00E | 0.035(2)   | 0.0299(18) | 0.038(2)   | 0.0014(18)  | 0.0040(19)  | -0.0045(17) |
| C00F | 0.040(3)   | 0.032(2)   | 0.036(2)   | -0.0010(19) | 0.005(2)    | -0.0007(18) |
| C00G | 0.044(3)   | 0.037(2)   | 0.044(3)   | -0.008(2)   | 0.005(2)    | 0.0033(19)  |
| C00H | 0.052(3)   | 0.048(2)   | 0.031(2)   | 0.004(2)    | 0.005(2)    | -0.004(2)   |
| C00I | 0.040(3)   | 0.040(2)   | 0.046(3)   | -0.008(2)   | 0.004(2)    | 0.0037(19)  |
| C00J | 0.036(2)   | 0.044(2)   | 0.042(2)   | 0.002(2)    | -0.002(2)   | 0.006(2)    |
| C00K | 0.035(2)   | 0.051(2)   | 0.051(3)   | -0.001(2)   | -0.003(2)   | -0.003(2)   |
| C00L | 0.041(3)   | 0.035(2)   | 0.035(2)   | 0.0024(19)  | 0.000(2)    | -0.003(2)   |
| C00M | 0.039(3)   | 0.045(2)   | 0.034(2)   | 0.009(2)    | 0.000(2)    | 0.002(2)    |
| C00N | 0.039(3)   | 0.050(2)   | 0.045(3)   | -0.002(2)   | -0.003(2)   | -0.003(2)   |
| C00O | 0.047(3)   | 0.0306(19) | 0.054(3)   | -0.001(2)   | 0.013(2)    | 0.007(2)    |
| C00P | 0.060(3)   | 0.057(3)   | 0.034(2)   | -0.005(2)   | 0.007(2)    | -0.002(2)   |
| C00Q | 0.054(3)   | 0.055(2)   | 0.035(2)   | -0.007(2)   | 0.010(2)    | 0.007(2)    |
| C00R | 0.060(3)   | 0.046(2)   | 0.043(3)   | -0.005(2)   | -0.013(2)   | -0.001(2)   |
| C00S | 0.067(4)   | 0.053(3)   | 0.068(3)   | -0.026(3)   | -0.001(3)   | -0.009(3)   |

**Tabelle 35:** Wasserstoffatom-Koordinaten und isotrope atomare Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für Lactol **58**.

|      | x/a       | y/b      | z/c      | U(eq)     |
|------|-----------|----------|----------|-----------|
| H003 | 0.387(4)  | 0.370(3) | 0.154(2) | 0.067     |
| H4   | 0.562(5)  | 0.544(5) | 0.209(4) | 0.11(2)   |
| H5   | 0.280(4)  | 0.464(3) | 0.238(3) | 0.069(16) |
| H006 | 0.4349(8) | 0.180(3) | 0.430(3) | 0.071     |
| H7   | 0.509(5)  | 0.471(3) | 0.359(4) | 0.076(18) |
| H008 | 0.652(4)  | 0.132(4) | 0.205(3) | 0.092     |
| H00A | 0.1527    | 0.2517   | 0.4490   | 0.041     |
| H00B | 0.2392    | 0.1777   | 0.3906   | 0.041     |
| H00C | 0.3999    | 0.2966   | 0.2871   | 0.043     |
| H00D | 0.3119    | 0.2199   | 0.2326   | 0.043     |
| H00E | 0.6679    | 0.5121   | -0.0084  | 0.053     |
| H00F | 0.7886    | 0.4746   | 0.0431   | 0.053     |
| H00G | 0.0774    | 0.4219   | 0.4382   | 0.05      |
| H00H | 0.1389    | 0.5317   | 0.4437   | 0.05      |
| H00I | 0.8455    | 0.3368   | 0.1430   | 0.049     |
| H00J | 0.8129    | 0.2874   | 0.2459   | 0.049     |
| H00K | 0.0967    | 0.3532   | 0.2193   | 0.068     |
| H00L | 0.0390    | 0.3211   | 0.3214   | 0.068     |
| H00M | 0.0940    | 0.2368   | 0.2510   | 0.068     |
| H00N | 0.3089    | 0.2376   | 0.5492   | 0.045     |
| H00O | 0.5820    | 0.3422   | 0.2932   | 0.047     |
| H00P | 0.6896    | 0.3760   | 0.3625   | 0.047     |
| H00Q | 0.8530    | 0.5165   | 0.1855   | 0.067     |
| H00R | 0.8649    | 0.4675   | 0.2917   | 0.067     |
| H00S | 0.7706    | 0.5558   | 0.2727   | 0.067     |
| H00T | 0.7511    | 0.1944   | 0.0996   | 0.052     |
| H00U | 0.7666    | 0.3234   | -0.0260  | 0.06      |
| H00V | 0.6443    | 0.3601   | -0.0756  | 0.06      |
| H00W | 0.1724    | 0.3745   | 0.5743   | 0.058     |
| H00X | 0.2295    | 0.4858   | 0.5824   | 0.058     |
| H00Y | 0.5147    | 0.3907   | 0.5389   | 0.074     |
| H00Z | 0.4306    | 0.3817   | 0.6326   | 0.074     |
| H010 | 0.4424    | 0.4873   | 0.5765   | 0.074     |
| H011 | 0.4743    | 0.2594   | -0.0239  | 0.094     |
| H012 | 0.4833    | 0.1895   | 0.0711   | 0.094     |
| H013 | 0.5704    | 0.1704   | -0.0193  | 0.094     |

---

## H. Lebenslauf

---

### **Timo Hoffmann**

Master of Science (M. Sc.)

geboren am 01.10.1991 in Nordhorn

---

## Akademischer Werdegang

- 11/2016 – 02/2020 **Promotionsstudium**  
*Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover*  
Titel: „Studien zur Totalsynthese von Yaminteritrem A.“  
Arbeitsgruppe Prof. Dr. Markus Kalesse.
- 10/2014 – 09/2016 **M.Sc. Wirk- und Naturstoffchemie** Note: 1.2 *mit Auszeichnung*  
*Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover*  
Masterarbeit: „Studien zur Totalsynthese von Yaminteritrem A.“  
Note: 1.0, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Markus Kalesse.
- 10/2011 – 09/2014 **B.Sc. Chemie** Note: 2.0  
*Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover*  
Bachelorarbeit: „Synthese geeigneter Vorläufer für die Untersuchung von Enzymen der Jerangolid A Biosynthese.“  
Note: 1.0, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Frank Hahn
- 08/2004 – 07/2011 **Abitur** Note: 2.1  
Gymnasium Nordhorn