

Studien zur Totalsynthese von Darwinolid

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Marius Saxarra, M. Sc.

2023

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

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Philipp Heretsch

Tag der Promotion: 14.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Anfertigungszeitraum	i
Kurzfassung	ii
Abstract	iii
Eidesstattliche Versicherung	iv
Danksagung	v
Abkürzungen	viii
Allgemeine Anmerkungen	1
1 Einleitung	1
1.1 Totalsynthese - aussterbende Kunst oder relevante Forschung?	1
1.2 Biosynthese von Terpenen	3
1.2.1 Biosynthese von Spongian-abgeleiteten Terpenen	3
1.2.2 Struktur, biologische Eigenschaften und Biosynthese von Darwinolid	5
1.3 Synthetische Vorarbeiten	7
1.4 Pericyclische Reaktionen	9
1.4.1 Pericyclische Reaktionen - ein wichtiges Werkzeug zum Aufbau komplexer Strukturen	9
1.4.2 Die En-Reaktion zum Aufbau quarternärer Zentren	11
1.5 Divinylcyclopropan-Umlagerung	13
1.5.1 Übergangszustand und Stereochemie	13
1.5.2 Anwendungen in der Totalsynthese	15
1.5.3 Nebenreaktionen und Anwendungen der Diazoester	18
2 Aufgabenstellung	20
3 Ergebnisse und Diskussion	21
3.1 Retrosynthese I	21
3.1.1 Retrosynthetische Analyse I	21
3.1.2 Synthese der Fragmente	22
3.1.3 Fragmentkupplung und erste Versuche zur DVCP-Umlagerung	24

3.2	Retrosynthese II	27
3.2.1	Retrosynthetische Analyse II	27
3.2.2	Neue Strategie zur Synthese des Westfragments	28
3.2.3	Neue Route zur Synthese des Ostfragments	35
3.2.4	Versuche zur Fragmentkupplung	35
3.2.5	Kupplung der Fragmente durch Nukleophile Addition	39
3.2.6	Synthese des 7-Rings und Oxidation des Cyclohexens	43
3.3	Retrosynthese III	51
3.3.1	Retrosynthetische Analyse III	51
3.3.2	Synthese des hydroxylierten Ostfragments	52
3.3.3	Synthese von Cycloheptadien 115	54
3.3.4	Oxidation der nordöstlichen Hemisphäre	59
4	Zusammenfassung und Ausblick	64
5	Experimenteller Teil	68
5.1	Allgemeines	68
5.2	Dargestellte Substanzen	70
6	Literatur	125
7	Spektrenanhang	132
	Lebenslauf	203
	Liste der Publikationen	204

Diese Arbeit wurde im Zeitraum von November 2018 bis Dezember 2022 am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse angefertigt.

Kurzfassung

Schlagwörter: Naturstoffsynthese, Darwinolid, Divinylcyclopropan-Umlagerung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung einer Synthesestrategie für das Diterpenoid Darwinolid.

Darwinolid wurde 2016 von BAKER *et al.* isoliert und zeigt vielversprechende biologische Aktivitäten auf. Hierzu zählt einerseits die Inhibierung von Biofilmen, andererseits zeigt sich ein selektiver Wirkmechanismus gegenüber einer Makrophagenzelle, während Säugetierzellen im selben Experiment nicht inhibiert wurden. Diese Eigenschaften machen das Darwinolid zu einer potentiellen Leitstruktur für die Entwicklung von Biofilm-Antibiotika. Zu Beginn der Arbeit wurde die Synthese des Cyclohexyl-Westfragments etabliert, wobei hier drei unterschiedliche Strategien untersucht wurden. Letztendlich erfolgte die Installation des quaternären Zentrums über eine aza-en-Reaktion. Nach erfolgreicher nukleophiler Addition an das Ostfragment wurde ein Vorläufer für die zentrale Diazoverbindung gefunden, aus der das Cycloheptadien in einer Divinylcyclopropan-Umlagerung synthetisiert werden sollte. Dieser Prozess zeigte sich als schwierige Transformation, da die Diazoverbindung unterschiedliche Nebenreaktionen einging, die am Ende erfolgreich unterdrückt werden konnten und das Cycloheptadien in 59% Ausbeute lieferten. Leider konnte dies im Folgenden nicht in den Naturstoff überführt werden, da die Methylgruppe an C-16 nicht oxidiert werden konnte, sodass die Strategie verändert werden musste.

Um Zugang zu einem C-16 oxidierten Cycloheptadien zu erhalten, wurde die Oxidationsstufe dieses Kohlenstoffatoms bereits in der Synthese des Ostfragments eingestellt. Mit diesem neuen Substrat konnten alle weiteren Transformationen bis zur Diazoverbindung erfolgreich wiederholt werden. Einzig bei der Konstruktion des 7-Rings zeigte sich mit der DIELS-ALDER-Cycloaddition eine neue Nebenreaktion, die nach intensivem Screening weitestgehend unterdrückt werden konnte.

Die letzten durchgeführten Transformationen während dieser Arbeit waren die Oxidation der nordöstlichen Hemisphäre des Moleküls. Es zeigte sich, dass sich die SUAREZ-Oxidation hierfür am Besten eignete. Die weiterführende Funktionalisierung des Produktes stellte sich als schwierig heraus, letztendlich war jedoch eine Bromierung des SUAREZ-Produktes möglich. Mit diesem Intermediat in Händen konnte ein geeigneter Vorläufer synthetisiert werden, der in zwei weiteren Stufen in Darwinolid überführt werden könnte.

Abstract

Keywords: natural product synthesis, Darwinolide, Divinyl cyclopropane rearrangement

This thesis is aimed at the total synthesis of the diterpenoid Darwinolide.

Darwinolide was isolated 2016 by BAKER *et al.* and shows interesting biological activities. On the one hand the diterpenoid is able to inhibit biofilms. On the other hand it seems that it has quite a selective mode of action since it inhibits a macrophage cell line while lacking mammalian cells in the same experiment. This makes Darwinolide a potential lead structure for further drug development.

The synthesis of the cyclohexyl-western fragment was established at the beginning of this work. The installation of the quaternary center was done *via* aza-en reaction. After addition to the eastern fragment, a suitable precursor for the diazo compound was found from which the cycloheptadiene should be derived in a divinyl cyclopropane rearrangement. This process turned out to be very difficult as the diazoester undergoes various side reactions which could be suppressed in the end and delivered cycloheptadiene in 59% yield. Unfortunately, the C-16 methyl group could not be oxidized and a change in strategy was necessary.

To establish a C-16 oxidized cycloheptadiene the oxidation state of the corresponding carbon atom should be adjusted during the fragment synthesis itself. Starting from the new substrate all transformations could be repeated up to the synthesis of the diazoester accordingly to the former strategy. Only during the construction of the seven-membered ring a new side reaction - the DIELS-ALDER cycloaddition - turned out to be problematic. After intensive screening the reaction could be mostly suppressed.

The last transformations conducted during this work have been the oxidations towards the north-eastern hemisphere. SUÁREZ-Oxidation proved to be the best transformation in this case. Only the further oxidation of this product turned out to be tricky. In the end bromination was the - until now - only successful reaction that the SUÁREZ-product underwent. Having this intermediate in hands, it seems a very good precursor to finish the total synthesis of Darwinolide in additional two steps.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, Marius Saxarra, an Eides statt die vorliegende Arbeit nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst zu haben. Alle Stellen dieser Arbeit, die sinngemäß oder wörtlich aus anderen Quellen übernommen wurden, sind als solche gekennzeichnet. Diese Arbeit wurde selbstständig verfasst und in keiner oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse bedanken. Ich bin Ihnen sehr dankbar dafür, dass ich meine Promotion in Ihrem Arbeitskreis in der Totalsynthese durchführen durfte. Während dieser Zeit habe ich unglaublich viel gelernt und mich weiterentwickelt. Sie haben mich in meiner Zeit am Institut immer meine eigenen Ideen verfolgen lassen, sodass am Ende sogar ein eigenes Projekt dabei herausgekommen ist. Dafür und die ständige Unterstützung bin ich sehr dankbar.

Herrn Prof. Dr. Philipp Heretsch gilt mein nächster Dank für die Übernahme des Koreferats, sowie die vielen hilfreichen Tipps gegen Ende meiner Laborarbeit. Nachdem die beiden Gruppen vereint wurden, was es eine wirklich schöne Arbeitsatmosphäre.

Herrn Prof. Dr. Franz Renz gilt mein Dank für die Übernahme des Drittprüfers.

Ich möchte mich bei Alina, Kjeld, Björn, Sinan und Frederike für das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt dem ganzen Arbeitskreis Kalesse und mittlerweile auch Heretsch. Es war während meiner gesamten Doktorandenzeit eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre, die sowohl produktiv als auch entspannt war. Besonders bedanken möchte ich mich bei Christoph nicht nur für die wahnsinnig eintönige Musik laut Spotify-Rückblick, sondern auch für die Aufnahme in das Labor, die super Zusammenarbeit, die Hilfe bei NMR Problemen, das Auswerten von meiner Vollanalytik, wenn ich nicht mehr weiter wusste, das super Nebenprojekt ... usw. Natürlich gilt mein Dank auch dem gesamten Labor 237, was mit der Zeit durch Anna erweitert und damit komplettiert wurde. Deine extrem offene und nette Art hat das Labor komplett gemacht. Auch die zukünftige Zeit zu viert mit Niklas wird bestimmt klasse werden. Weiterhin möchte ich mich bei den Leuten, die mich chemisch und während meiner Ausbildung am meisten geprägt haben, bedanken. Dies sind Dennis, Daniel Lü und Lucas (old but golden generation). Ich habe durch euch wirklich viel gelernt, ob durch permanente Belagerung am Abzug, ausführliche Diskussionen in Seminaren oder einfach weil ich Hilfe brauchte, da ich mit meinem Projekt nicht weiter gekommen bin. Ein weiterer Danke gilt Alina, Daniel Lo und Christoph, die mich zum

Klettern gebracht haben. Genauso bedanke ich mich bei Alina und Dennis, die mich zu dem ein oder anderen Wein nach dem Sport gebracht haben. Die Abende werden mir noch lange in Erinnerung bleiben. Nach der Fusion mit AK Heretsch habe ich Sinan kennengelernt, den ich auch für das Bouldern begeistern konnte und eine sehr gute Zeit abends hatte. Ich danke auch dir, Martin, für die beidseitig impulsive Zusammenarbeit während der ganzen Praktika. Ich bin zwar froh, dass ich die Arbeit nicht mehr machen muss, aber es war auf jeden Fall eine sehr amüsante Zeit.

Ein großer Dank gilt an allen Studenten, die ich betreut habe (Kjeld, Kevin, Elvira, Haoxua, JPM, Anton, Noura, Katharina und nochmal KG). Ich bin froh, dass ihr meine Launen ertragen habt und die Synthese des Antroalbicin A soweit voran gebracht habt. Es freut mich sehr, dass sogar vier von euch den Weg in unsere Arbeitsgruppe geschafft haben.

Neben der Uni möchte ich mich auch bei allen Leuten bedanken, mit denen ich meine Wochenenden, freien Tage oder Abende unter der Woche verbracht habe. Ein besonderer Dank gilt natürlich der DoKo-Runde (Malte, Fabi und Catha), sowie Manu für die letzten 9 Jahre Studium und Promotion. Ich hoffe, dass wir auch in Zukunft weiter in Kontakt bleiben werden.

Ein großer Dank gilt der gesamten Analytik- und Bestell-Abteilung sowie dem Sekretariat des OCI. Mit den unzähligen Messungen, Tipps, Tricks und Hilfestellungen ist dieser Arbeit erst möglich geworden. Hierzu zählen: Monika Drachen-Griese, Christine Bartetzko, Ines, Linda, Gerald, Jörg, Linn, Monika, Dagmar, Sabine, Anne, Mihail und Kevin. Weiterhin bedanke ich mich bei allen anderen Gruppen des OCI und BMWZ für die nette Zusammenarbeit.

Als letztes möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Ich bin wirklich froh, dass ihr mich ohne Zweifel meine gesamte Ausbildung unterstützt habt und mich mein Ding machen lassen habt. Natürlich war die finanzielle Unterstützung auch von Vorteil für mich... Ein weiterer großer Dank gilt Frederike. Ich bin wirklich glücklich, dass ich dich angesprochen habe, da ich die Zeit einfach unglaublich mit dir genieße. Danke für deine Unterstützung. Der letzte Dank gilt an Nala, die mich seit fünf Jahren begleitet. Trotz deines unermüdlichen

Quatsch-machen, Rumquängeln und Zicken heiterst du mich einfach permanent auf. Ich hoffe, dass du weiterhin so eine bitchy princess bleibst und noch ein langes Leben hast.

Abkürzungen

Ac	Acetyl-
acac	acetylacetonato-
aq	<i>aqueous</i>
abs.	absolut
b	breit
Bn	Benzyl-
brsm	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl-
Cu(TBS) ₂	Kupfer(II)-bis(<i>tert</i> -butylacetoacetat)
Cy	Cyclohexyl-
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
1,2-DCE	1,2-Dichlorethan
<i>Di</i> BAl-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DMA	1,1-Dimethylacetamid
DMAP	<i>para</i> -Dimethylaminopyridin
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
3,5-DMP	3,5-Dimethylpyrazol
DMP	DESS-MARTIN Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOSP	Tetrakis((<i>S</i>)- <i>N</i> -(dodecylbenzolsulfonyl)prolinat)
DVCP	Divinylcyclopropan-
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	<i>electron impact</i>
ESI	<i>electrospray ionization</i>
esp	Tetramethyl-1,3-benzoldipropionsäure
Et	Ethyl-
Fur	Furyl-
GC	Gaschromatographie
<i>gem</i>	<i>geminal</i>
ges.	gesättigt
GGPP	Geraniyl-geraniylpyrophosphat
GPP	Geraniylpyrophosphat

HMPA	Hexanmethylphosphorsäuretriamid
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
IC ₅₀	<i>inhibitory concentration 50 %</i>
Imid	Imidazol
IUPC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IPP	Isopentylpydrophosphat
LDA	Lithium-di- <i>iso</i> -propylamid
max	maximal
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
MIC	<i>minimal inhibitory concentration</i>
MoOPh	Oxidiperoxymolybdän-pyridin-hexamethylphosphorsäuretriamid
MS	Molekularsieb
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
n. b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
neat	ohne Lösemittel
NfF	Nonafluorobutansulfonylfluorid
NMM	4-Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
oct	Octanoat-
<i>p</i>	<i>para</i>
P	Phosphat
<i>p</i> ABSA	<i>para</i> -Acetamidobenzolsulfonylazid
PDC	Pyridiniumdichromat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
pin	pinacolato-
Ph	Phenyl
Phox	Phosphinooxazolin
PIDA	Phenyliod-(III)-diacetat
PTAD	Tetrakis[(<i>S</i>)-(+)-(1-Adamantyl)-(N-Phthalimido)acetato]-
Pyr	Pyridin
q	Quartett
Ra-Ni	RANEY-Nickel
rev	reversed
RT	Raumtemperatur

Ru(<i>S</i>)-pheox)	Tetrakis(Acetonitrile)[2-[(4 <i>S</i>)-4,5-Dihydro-4-Phenyl-2-oxazolyl- <i>N</i>]Phenyl]ruthenium(II) Hexafluorophosphate
s	Singulett
S-Phos	Dicyclohexyl(2',6'-Dimethoxy[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan
t	Triplett
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TC	Thiophen-2-carboxylat
TCPTAD	Tetrachloro (1-Adamantyl)-(<i>N</i> -phtalimido)aceto-
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TPP	Tetraphenylporphyrin-
TPS	Triphenylsilyl-
Ts	Tosyl-
TSS	-toluolsulfonsäure
Tf	Triflyl-
UV	Ultraviolett
üXS	über X Stufen
ÜZ	Übergangszustand

1 Einleitung

1.1 Totalsynthese - aussterbende Kunst oder relevante Forschung?

„*The unique challenge which chemical synthesis provides for the creative imagination and the skilled hand ensures that it will endure as long as men write books, paint pictures, and fashion things which are beautiful, or practical, or both.*“ -ROBERT B. WOODWARD

Die Totalsynthese ist eine der zentralen Disziplinen in der organischen Chemie. Viele Leute zeigen eine gewisse Anerkennung für die Lösung komplexer Probleme, das kreative Denken und das geschickte Arrangieren von Kaskaden-Reaktionen an hoch komplexen Molekülen. So bringt das Feld der Totalsynthese der Substanzen einen hohen Grad eben dieser Fähigkeiten mit sich, die oftmals in der Industrie zur Konstruktion von hoch potenten Wirkstoffen gefordert sind. Und dennoch kommt immer wieder die Fragestellung auf:

Ist die Totalsynthese in der heutigen Zeit wirklich noch von Nutzen?

Argumente von Kritikern der Totalsynthese beinhalten oftmals, dass das Zielmolekül nicht wirklich von Nutzen sei, die Reaktionen keine neuen Erkenntnisse bringen würden oder dass diese Art der Forschung einfach zu langsam sei, um neue Sachverhalte aufzuklären.^[1,2,3,4]

Hierzu wurden mehrere Beiträge von D. LOWE verfasst: „*Here’s a molecule that no one much cares about, made in a way that you’d figure would probably work, using reactions everyone already knows*“^[3]; „*We have so many synthetic techniques now, compared to the Woodward days, that most molecules can be banged out one way or another if you’re willing to throw enough post-docs at them. Discovering new reactions just slows things down.*“^[2]

Weiterführende Meinungen drängen sogar auf das vollständige Ersetzen der Synthese durch automatisierte Methoden oder Algorithmen-basierte Ansätze.^[5,6,7] All diese Alternativen zur klassischen Totalsynthese sind sehr wichtig, dennoch konnte sie diese bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht ersetzt werden. Weiterhin wird die Notwendigkeit der Totalsynthese zum Beispiel in der Antibiotikaentwicklung deutlich, wo biologisch aktive Naturstoffe als Leitstrukturen dienen und oftmals nur auf totalsynthetischem Wege in ausreichenden Mengen zugänglich sind.^[8]

Ist die Totalsynthese also nur noch deswegen und durch die facettenreiche Ausbildung von Studenten relevant oder gibt es noch andere Gründe, weshalb in diesem Feld weiterhin geforscht werden sollte?

Mit der Entwicklung und Verbesserung der spektroskopischen Methoden werden Fehler bei der Strukturaufklärung von neuen Substanzen immer seltener, bleiben aber dennoch

möglich. Die Totalsynthese bietet ein sehr mächtiges Werkzeug, um solche Fälle eindeutig zu klären. Auch für die Anwendung bereits bekannter sowie für die Entwicklung neuer Methoden bietet die Synthese von komplexer Moleküle einen perfekten Schauplatz.^[8]

Weiterhin stellt sich die Frage, warum neue Methoden zur Synthese von z. B. enantiomerenangereicherten Building-Blocks beforscht werden sollten. Die Motivation hierfür ist die Totalsynthese. Und dennoch soll diese veraltete Forschung sein? Dieses Paradoxon lässt sich schwierig erklären, ohne dass im Umkehrschluss die Entwicklung vieler neuer Methoden nutzlos schiene - was nicht der Fall ist.^[9] Als letzter wichtiger Punkt bei der Methodenentwicklung ist anzumerken, dass in der Totalsynthese oftmals neue Reaktivitäten entdeckt werden, die vorher nicht bekannt waren.^[10,11] Deren Einsatz wäre ohne die Verwendung vieler Transformationen an komplexen Substraten fast unmöglich gewesen, da die Anwendung von Methoden nicht an unterschiedlich substituierten Aromaten oder sehr simplen Substraten stattfindet, sondern an multifunktionalen Molekülen.

Die erste Totalsynthese von Penicillin V (**1**, Abbildung 1.1) durch SHEEHAN *et al.*^[12] nach der Isolation durch FLEMING *et al.*^[13] war einer der großen synthetischen Meilensteine. Bis heute werden Penicilline für die Bekämpfung verschiedenster bakterieller Infekte verwendet.^[14] Mit Artemisinin (**2**) und Erythromycin (**3**) sind hier nur zwei weitere wichtige Vertreter der Naturstoff-basierten Antibiotika aufgeführt. Erythromycin (**3**) wird dabei gegen verschiedenste bakterielle Infektionen eingesetzt, während Artemisinin (**2**) bei der Behandlung von Malaria Anwendung findet.^[15,16,17]

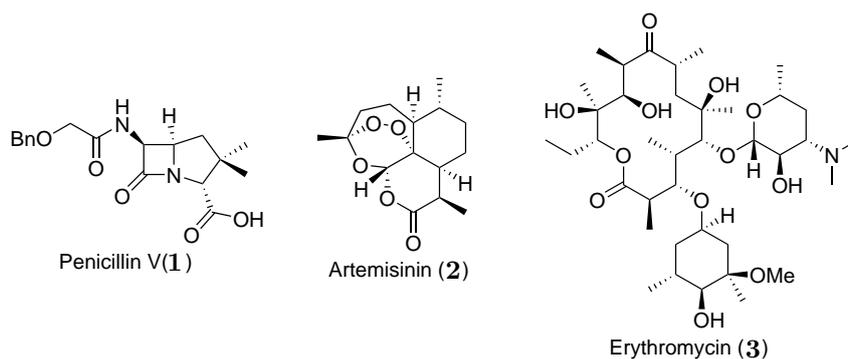


Abbildung 1.1: Beispiele für totalsynthetisch zugängliche Naturstoffe, die eine pharmazeutische Bedeutung haben.^[12,15,16,17]

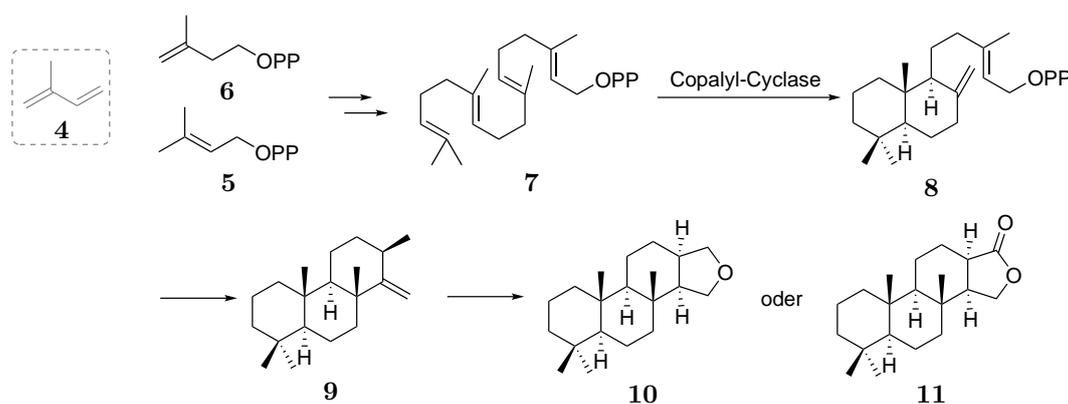
Es gibt also sehr viele Kritiker der Totalsynthese, dennoch ist sie in den nächsten Jahrzehnten aus der organische-chemischen Forschung nicht wegzudenken, da jederzeit neue, komplexe und herausfordernde Naturstoffe isoliert werden. Zur Strukturverifizierung, Leit-

struktursuche oder -optimierung wird es noch lange genügend Bedarf an synthetischen Chemikern geben. So gehören synthetische Publikationen immer noch zu den meist gelesenen in den jeweiligen Journalen.^[18,19] Es lässt sich also nur auf weitere spannende Forschung in diesem Teilgebiet der organischen Chemie hoffen, die in der Zukunft noch weitere Früchte nach bereits zwei Nobelpreisen tragen wird. Und um es wie zu Anfang dieses Kapitels in ROBERT B. WOODWARDS Worten zu formulieren: *The structure known, but not yet accessible by synthesis, is to the chemist what the unclimbed mountain, the uncharted sea, the untilled field, the unreached planet, are to other men.*

1.2 Biosynthese von Terpenen

1.2.1 Biosynthese von Spongian-abgeleiteten Terpenen

Terpene und Terpenoide leiten sich von Isopreneinheiten (**4**) ab (Schema 1.1). Diese verwendet die Natur in ihren aktivierten Formen (DMAPP (**5**) und IPP (**6**))¹, um mehrere Isopreneinheiten iterativ miteinander zu GGPP (**7**) zu verknüpfen. Abhängig von der jeweiligen Cyclase ist von GGPP (**7**) eine Vielfalt von cyclisierten Grundgerüsten denkbar. Im Falle der Copalyl-Cyclase wird GGPP (**7**) zu Bicyclus **8** und anschließend Tricyclus **9** cyclisiert.^[21] Nachfolgende Oxidation liefert Spongian (**10**) oder Spongian-16-on (**11**), welche Vorläufer für eine große Vielfalt an Terpen-Unterklassen darstellen.^[22]



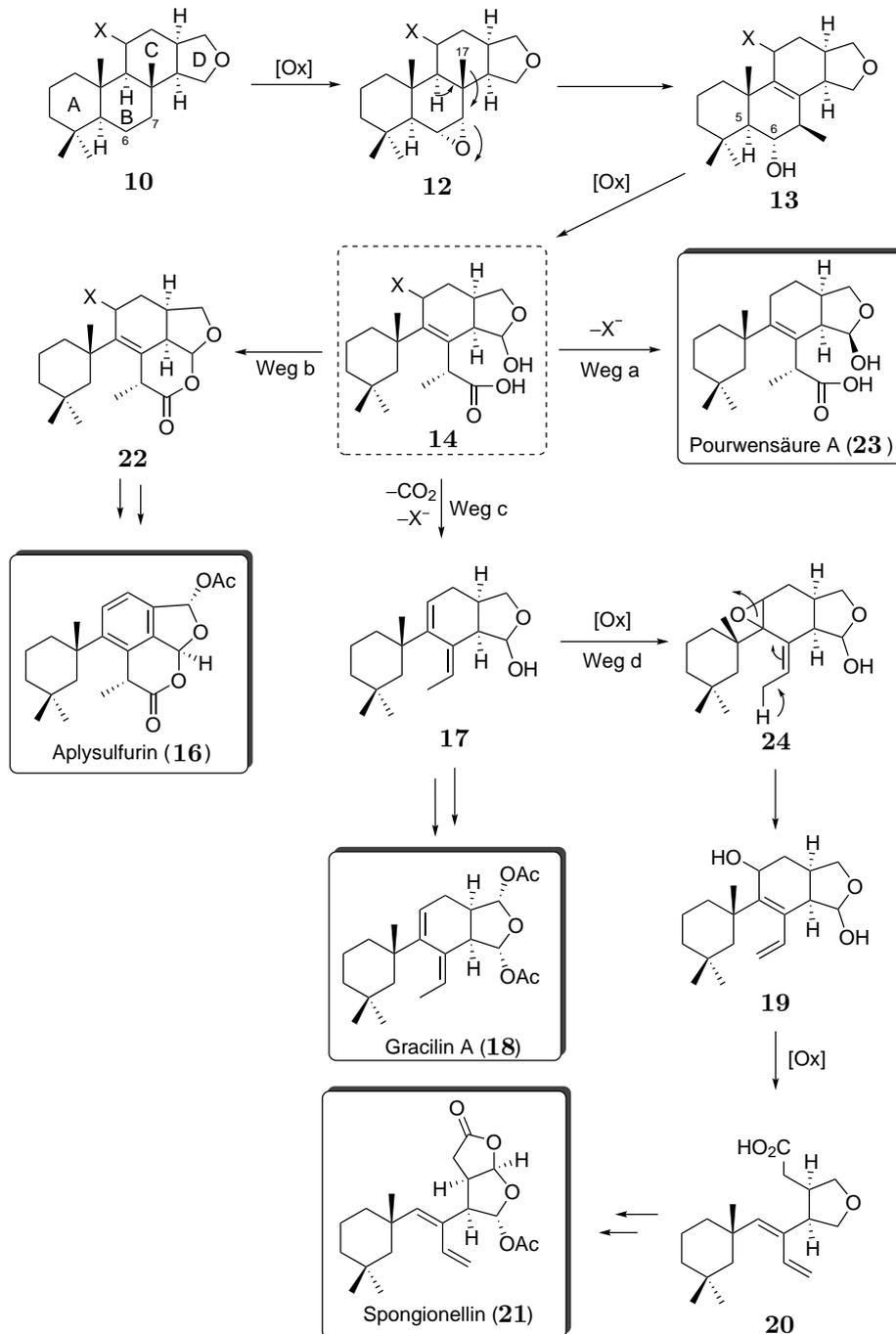
Schema 1.1: Biosynthese von Spongian (**10**) und Spongian-16-on (**11**).

Ausgehend von Spongian (**10**) wird zunächst C-6 und C-7 zu Epoxid **12** oxidiert (Schema 1.2). Die folgende WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung der Methylgruppe C-17 liefert Homoallylalkohol **13**. Im nächsten Schritt der Biosynthese wird die C-5 C-6 Bindung oxida-

¹ Die Synthese von DMAPP und IPP wird an dieser Stelle nicht erläutert, da dies bereits ausreichend an anderer Stelle zusammengefasst wurde.^[20]

tiv gespalten, was Carbonsäure **14** liefert, die für die nachfolgend beschriebenen Terpenoide das Schlüsselintermediat darstellt. Abhängig davon, ob weitere Cyclisierungen oder Oxidationen stattfinden, liefert dieses Intermediat eine große Vielfalt an Naturstoffen.^[22]

Der Verlust der X-Gruppe liefert die Klasse der Pourwensäuren (Weg b, exemplarisch mit Pourwensäure A (**15**) dargestellt). Im Falle der Aplysulfurine (Weg a) erfolgt zuerst eine Lactonisierung mit nachfolgender Aromatisierung des ehemaligen C-Rings (exemplarisch Aplysulfurin A (**16**)). Carbonsäure **14** kann unter Verlust von CO₂ und X⁻ auch Dien **17** liefern (Weg c). Dies kann im nächsten Schritt zum Acetal oxidiert werden, wodurch Gracilin A (**18**) erhalten wird. Statt dessen kann auch die nördliche Doppelbindung von Diens **17** epoxidiert werden (Weg d), was nach Eliminierung in einer formalen allylischen Oxidation und Isomerisierung der Doppelbindung Allylalkohol **19** endet. Oxidative Spaltung des C-Rings von **19** zu Carbonsäure **20** und Oxidation des Hemiacetals gefolgt von einer Lactonisierung liefern Spongionellin (**21**).^[22]



Schema 1.2: Biosynthese von Aplysulfurin (**16**), Pourwensäure (**15**), Gracilin A (**18**) und Spongionellin (**21**) ausgehend von Spongian (**10**).^[22]

1.2.2 Struktur, biologische Eigenschaften und Biosynthese von Darwinolid

Auch das 2016 isolierte Diterpenoid Darwinolid (**25**, Abbildung 1.2) lässt sich biosynthetisch auf Spongian (**10**) zurückführen. Die Struktur des vor der Isolation unbekanntes Terpenoid-Grundgerüsts besteht dabei aus einem zentralen Siebenring mit der vom Spongian (**10**) abgeleiteten chiralen Acetal-Einheit sowie dem westlichen Cyclohexan. Insgesamt besitzt

das Darwinolid (**25**) sechs stereogene Zentren. Der Sechsring beinhaltet beide quarternären Zentren, von denen eines chiral (gelb) und eines die *gem*-Dimethylgruppe (grün) ist. Drei weitere Stereozentren sind Teil des Siebenrings (rot) und die letzten beiden Teil der chiralen Bisacetaleinheit (orange). Weiterhin weist das Darwinolid (**25**) eine tetrasubstituierte Doppelbindung im Siebenring auf. All diese Strukturmerkmale machen das Darwinolid (**25**) synthetisch zu einem sehr interessanten Ziel.

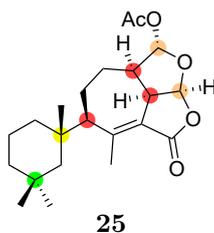
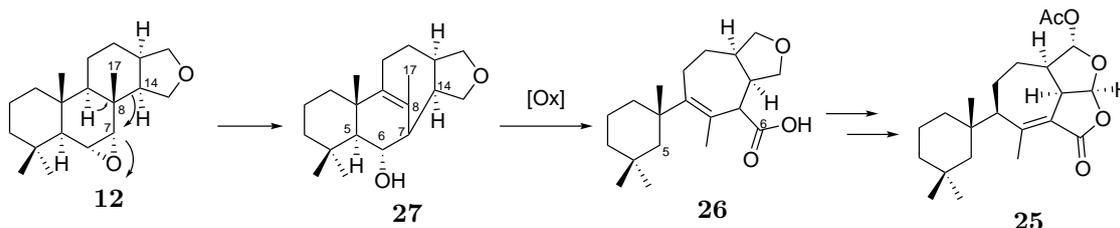


Abbildung 1.2: Struktur von Darwinolid.^[23]

Neben der Strukturaufklärung führten BAKER *et al.* auch Tests zur biologischen Aktivität gegenüber verschiedenen bakteriellen Stämmen durch. Dabei zeigt sich, dass das Diterpen **25** eine MIC von $132.9 \mu\text{M}$ (cytotoxisch) für MRSA-Stämme aufweist. Zusätzlich wurde aus demselben Stamm ein Biofilm gezüchtet, bei dem Darwinolid (**25**) einen IC_{50} -Wert von $33.2 \mu\text{M}$ erzielen konnte. Zusätzlich wurde eine Cytotoxizität gegen die Makrophagen-Zelllinie J774 nachgewiesen, wobei im selben Experiment Säugetierzellen vorhanden waren, bei denen keine Cytotoxizität nachgewiesen werden konnte ($\text{IC}_{50}=73.4 \mu\text{M}$). Diese Eigenschaften machen Darwinolid (**25**) nicht nur zu einer Leitstruktur, die Aktivität gegen Biofilme aufweist, sondern gleichzeitig zu einem sehr selektiven Inhibitor.^[23]

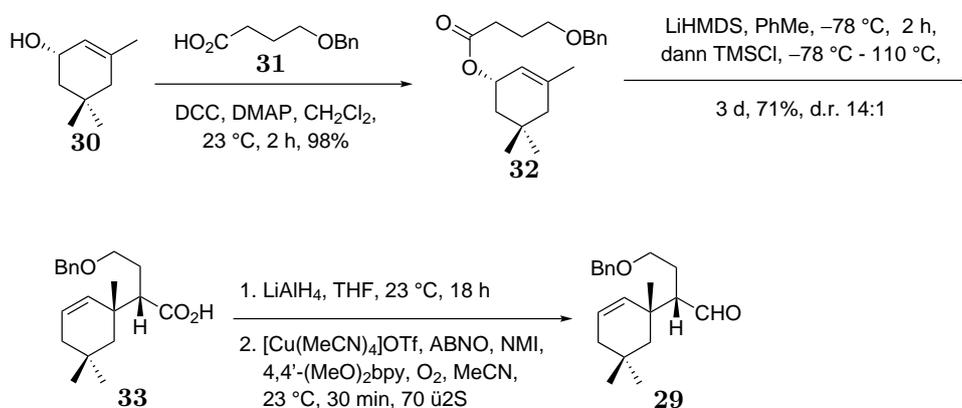
Die Biosynthese von Darwinolid (**25**) ist im Gegensatz zu vielen anderen Terpenoiden nicht eindeutig aufgeklärt. Die im Folgenden beschriebenen Schritte basieren auf der postulierten Biosynthese von SALM *et al.* Im Vergleich zu den bereits vorgestellten Biosynthesen (Schema 1.2) findet an Epoxid **12** keine WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung der C-17 Methylgruppe statt, sondern die C-8 C-14-Bindung wandert, um so den Sechsring um ein Kohlenstoffatom zu erweitern (Schema 1.3). Analog zu den anderen Biosynthesen wird im Folgenden die C-5 C-6-Bindung oxidativ gespalten und Carbonsäure **26** erhalten. Weitere Oxidation der östlichen Tetrahydrofuran-Einheit sowie Lactonisierung liefern schließlich Darwinolid (**25**).^[23]



Schema 1.3: Postulierte Biosynthese von Darwinolid (**28**) von SALM *et al.*^[23]

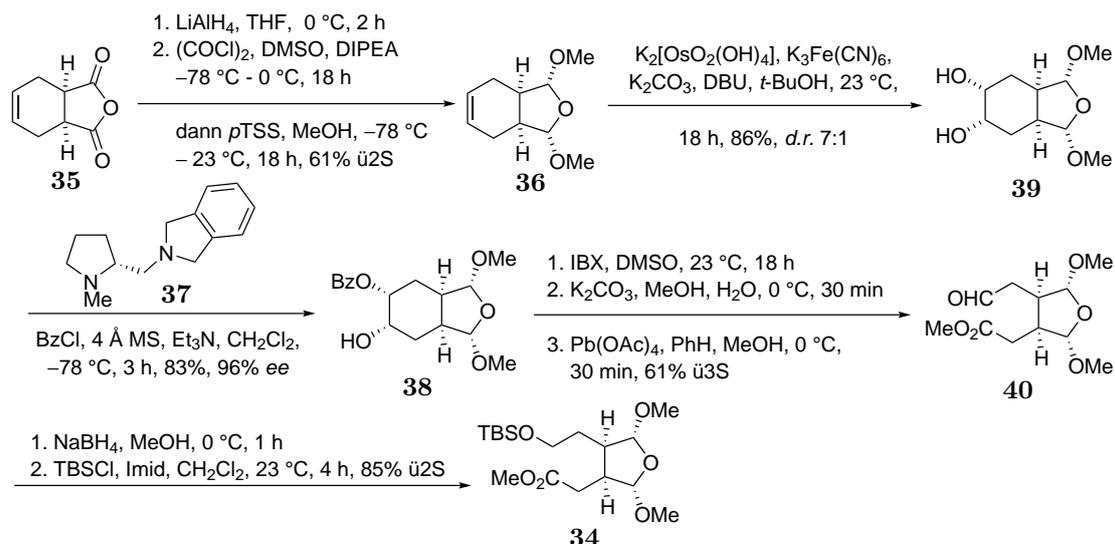
1.3 Synthetische Vorarbeiten

Im Jahr 2019 konnte die erste erfolgreiche Totalsynthese von Darwinolid (**25**) von CHRISTMANN *et al.* durchgeführt werden (Schema 1.4-Schema 1.7). Die Synthese des Westfragments **29** (Schema 1.4) startet mit Allylkohol **30**, der enantioselektiv aus einer enzymatischen Racematspaltung erhalten wurde (85% *ee*). Anschließende Veresterung mit **31** sowie IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des erhaltenen Esters **32** liefert Carbonsäure **33**. Um das Fragment für die Aldol-Fragmentkupplung vorzubereiten, wird die Oxidationsstufe der Carbonsäure über eine Sequenz aus Reduktion und Oxidation zu Aldehyd **29** eingestellt.^[24]



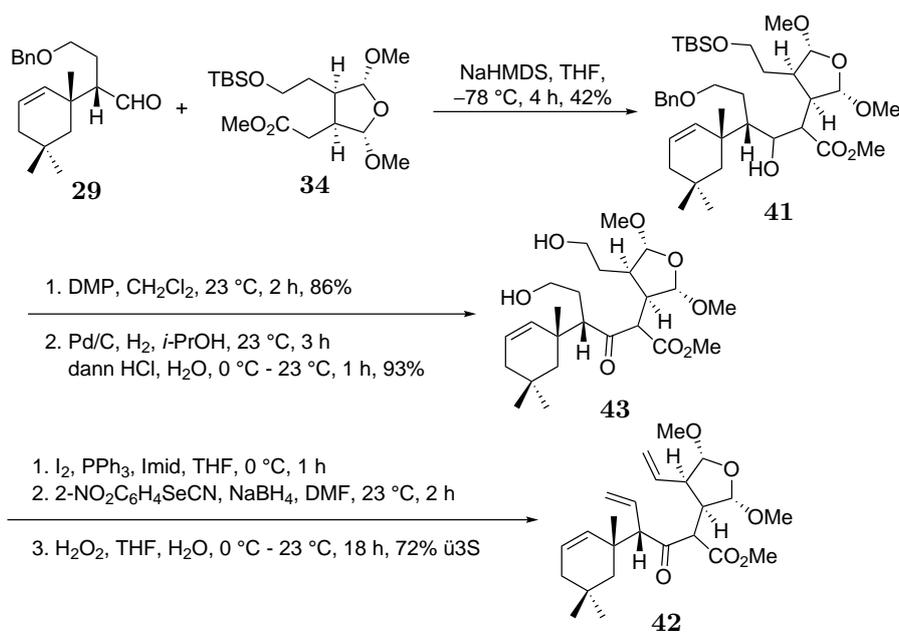
Schema 1.4: Synthese des Westfragments von Darwinolid (**25**) von CHRISTMANN *et al.*^[24]

Das Ostfragment **34** startet von *meso*-Verbindung **35**. Reduktion und Oxidation des Anhydrids liefert Bisacetal **36**, welches im Anschluss dihydroxyliert wird (Schema 1.5). Desymmetrisierung mittels Organokatalysator **37** liefert Monobenzoat-geschützten Alkohol **38** in exzellenten Enantioselektivitäten von 96%. Im Folgenden werden die Oxidationsstufen der beiden westlichen Alkohole angepasst, sodass der nördliche anschließend als TBS-Ether und der südliche als Methyl ester vorliegt. Dies erfolgte über eine fünfstufige Sequenz von **38** nach **34** und lieferte Ester **34** in guten Ausbeuten.



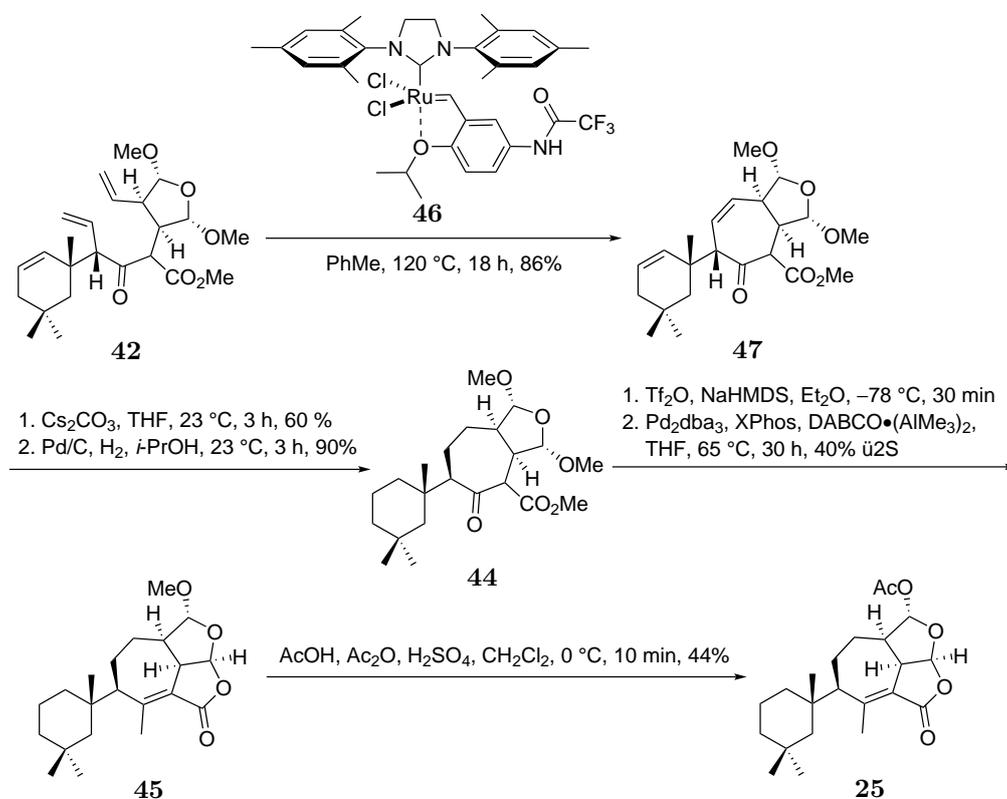
Schema 1.5: Synthese des Ostfragments von Darwinolid (**25**) von CHRISTMANN *et al.*^[24]

Die beiden Fragmente werden über eine Aldol-Reaktion gekuppelt, welche in moderaten Ausbeuten β -Hydroxyester **41** lieferte (Schema 1.6). Die darauffolgende Sequenz besteht aus Oxidation des sekundären Alkohols sowie Benzyl- und TBS-Etherspaltung. Um den zentralen Siebenring über eine Olefinmetathese zu synthetisieren, werden beide primären Alkohole unter GRIECO-Bedingungen eliminiert, um das gewünschte Bisolefin **42** zu erhalten.



Schema 1.6: Kupplung der Fragmente und Folgechemie zur Synthese von Darwinolid (**25**) von CHRISTMANN *et al.*^[24]

Die letzte C–C-Bindung im Gerüst des Darwinolids (**25**) wird über eine Olefinmetathese geknüpft (Schema 1.7). Im Anschluss wird das neopentyliche Stereozentrum zum gewünschten Diastereomer equilibriert sowie die beiden Doppelbindungen zu **44** hydriert. Zur Installation des MICHAEL-Akzeptors mit Methylgruppe wird das entsprechende Enoltriflat von **44** in einer Kreuzkupplung umgesetzt, um Enon **45** zu erhalten. Der letzte Schritt in der Synthese des Diterpenoids **25** ist die Umacetalisierung zur Einführung des Acetats. Damit konnte die erste erfolgreiche Synthese von Darwinolid (**25**) mit 1.4 % Ausbeute über 21 Stufen in der längsten linearen Sequenz abgeschlossen werden.



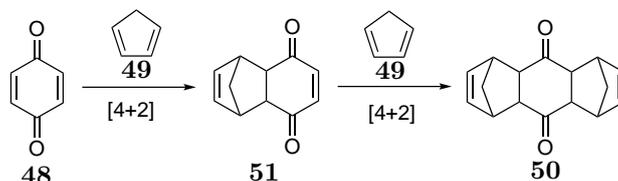
Schema 1.7: Endgame der Synthese von Darwinolid (**25**) von CHRISTMANN *et al.*^[24]

1.4 Pericyclische Reaktionen

1.4.1 Pericyclische Reaktionen - ein wichtiges Werkzeug zum Aufbau komplexer Strukturen

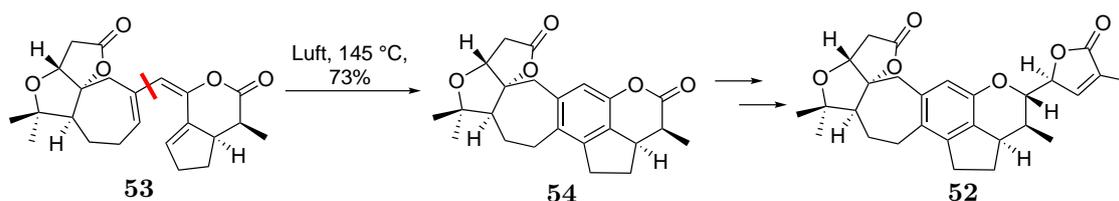
Pericyclische Reaktionen sind seit fast einem Jahrhundert bekannt. Auf Grund ihrer Stereospezifität oder -selektivität werden sie oftmals in der Synthese komplexer Moleküle verwendet. Eine der meist verwendeten Reaktionen ist die bereits 1928 entdeckte DIELS-

ALDER-Reaktion (Schema 1.8). DIELS und ALDER setzten dabei Chinon (**48**) mit zwei Äquivalenten Cyclopentadien (**49**) zu Diketon **50** in zwei [4+2]-Cycloadditionen um.^[25]



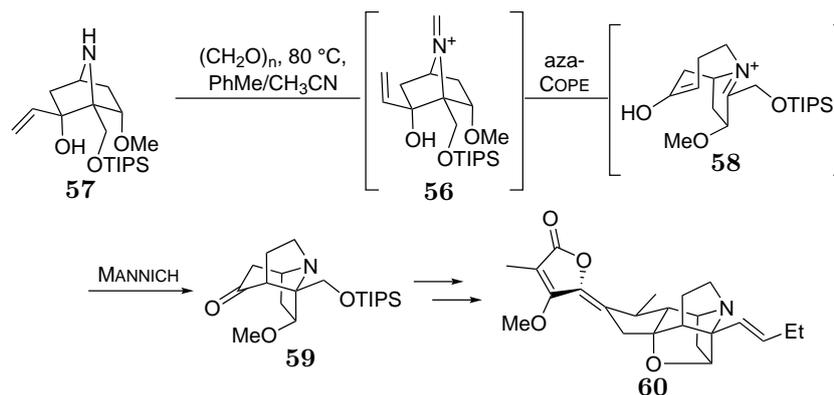
Schema 1.8: Die Entdeckung der DIELS-ALDER-Reaktion im Jahre 1928.^[25]

Neben den Cycloadditionen, zu denen auch die DIELS-ALDER-Reaktion zählt, bilden die electrocyclischen Reaktionen eine weitere wichtige Unterklasse der pericyclischen Reaktionen. LI *et al.* konnten in der Synthese von Rubriflordilacton A (**52**) (Schema 1.9) zeigen, dass über eine 6π -Electrocyclisierung erfolgreich der zentrale Aromate des Naturstoffs aufgebaut werden kann. Hierbei wird das Cyclohexadien, welches intermediär nach der Electrocyclisierung gebildet wird, an Luft weiter zum Aromaten oxidiert.^[26]



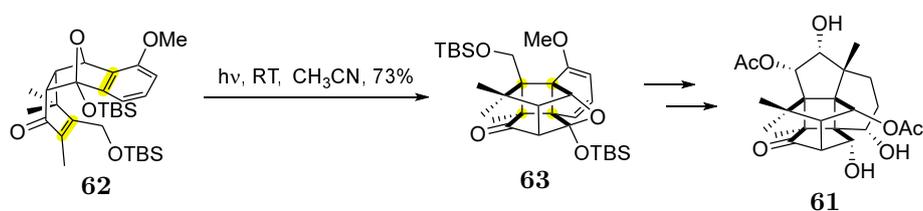
Schema 1.9: 6π -Electrocyclisierung in der Synthese von Rubriflordilacton A (**52**) von LI *et al.*^[26]

Eine weitere Klasse der häufig verwendeten pericyclischen Reaktionen sind die sigmatropen Umlagerungen, wie z. B. die COPE-Umlagerung. Bei diesen werden jeweils eine Bindung gebrochen und eine neu gebildet, wobei sie oftmals in Kaskaden-Reaktionen eingesetzt werden. Dies wurde von BRÜGGEMANN *et al.* in der Synthese von Isodidehydrostemofolin (**55**) demonstriert (Schema 1.10). Der zentrale überbrückte Bicyclus wird über eine aza-COPE/MANNICH-Kaskade ausgehend von Iminium-Ion **56** aufgebaut.^[27]



Schema 1.10: Aza-COPE/MANNICH-Kaskade in der Totalsynthese von Isodidehydrostemofolin (**60**) von BRUEGGEMANN *et al.*^[27]

Wie schon am letzten Beispiel gezeigt, können über pericyclische Reaktionen sehr gut vollständig substituierte Kohlenstoffatome wie tertiäres Amin **59** aufgebaut werden. Eine sehr eindrucksvolle Demonstration für den Aufbau vier quarternärer Zentren (*all-carbon*) in einem Schritt ist die Synthese des Canataxpropellans (**61**) von GAICH *et al.* (Schema 1.11). Hier werden über eine photochemische [2+2]-Cycloaddition in einem Schritt alle vier quarternären Zentren des Cyclobutans aufgebaut. Besonders hervorzuheben ist das Maß an Komplexität, das durch sorgfältige Auswahl der Startmaterialien durch eine pericyclische Reaktion in einem Schritt aufgebaut werden kann.

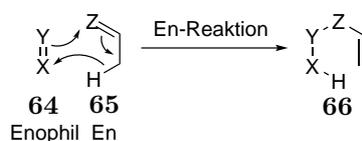


Schema 1.11: [2+2]-Cycloaddition zur Synthese des Canataxpropellans (**61**) von GAICH *et al.*^[28]

1.4.2 Die En-Reaktion zum Aufbau quarternärer Zentren

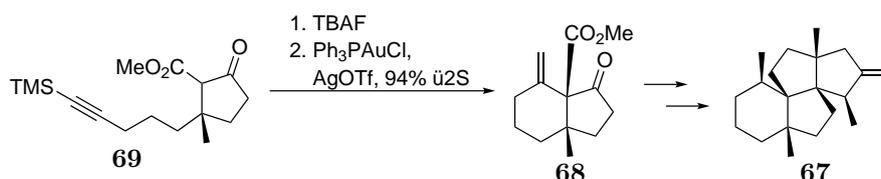
Zu den pericyclischen Reaktionen gehört auch die En-Reaktion (Schema 1.12), welche zuerst 1943 von ALDER *et al.* entdeckt wurde^[29]. Im Gegensatz zu den Cycloadditionen werden bei der En-Reaktion nicht nur Bindungen gebildet, sondern auch gebrochen - ähnlich wie bei sigmatropen Umlagerungen. Es reagiert dabei ein Alken (En), welches in allylischer Position ein H-Atom besitzt, mit einem Enophil. Sowohl En als auch Enophil können dabei Kohlenstoff-basiert als auch mit Heteroatomen substituiert sein. Die En-Reaktion benötigt

relativ hohe Aktivierungsenergien, sodass oftmals hohe Temperaturen oder die Zugabe einer LEWIS-Säure notwendig sind.^[30]



Schema 1.12: Allgemeines Schema einer En-Reaktion.^[29,30]

Ein aktuelles Beispiel für die Verwendung einer En-Reaktion kommt von SNYDER *et al.* in der Totalsynthese von Waihoensen (**67**) (Schema 1.13). Hierbei wird das zweite quaternäre Zentrum von Bicyclus **68** über eine CONIA-En-Reaktion konstruiert, welche die Enolform von **69** als En-Komponente benutzt. Hervorzuheben ist hierbei vor allem der Nutzen von wenigen funktionellen Gruppen zum Aufbau komplexer Struktur motive. Dies lässt sich besonders effizient bei der Synthese von gesättigten und wenig oxidierten Terpenenoiden wie Waihoensen (**67**) nutzen.

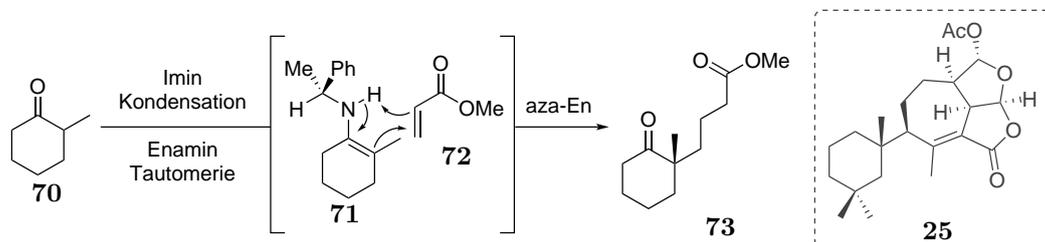


Schema 1.13: Nutzung der CONIA-En-Reaktion in der Synthese von Waihoensen (**67**) von SNYDER *et al.*^[31]

Eine weitere Variante der En-Reaktion ist, ähnlich zur CONIA-En-Reaktion, die aza-En-Reaktion (Schema 1.14). Beim Darwinolids (**25**) soll diese zur Installation des quaternären Zentrums des Cyclohexyl-Fragments genutzt werden. Im Gegensatz zu der beschriebenen diastereoselektiven CONIA-En-Reaktion (Schema 1.13) soll die aza-En-Reaktion enantioselektiv sein.^[32] Hierzu wird Phenylethylamin als chirales Auxiliar mit dem entsprechenden Keton **70** zu Enamin **71** kondensiert, welches die gezeigte Vorzugskonformation annimmt. Zurückzuführen ist dies auf die Minimierung der *syn*-Pentan-Wechselwirkungen, wodurch das H-Atom des Amins *syn* zum Cyclohexyl-Ring steht. Die Facialität für den Angriff des MICHAEL-Akzeptors **72** wird durch den sterischen Anspruch des großen Phenyl-Rests von Enamin **71** bestimmt, der die vordere Hemisphäre blockiert.

Zur Aufklärung des Mechanismus wurden mehrere Studien durchgeführt, da auch ein ionischer Mechanismus über eine aza-MICHAEL-Addition des Enamins an das Acrylat **72** denkbar ist. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich um einen konzertierten Me-

chanismus handelt.^[33,34,35] Weiterhin wurden diese Befunde experimentell bestätigt, da beim Einführen eines Substituenten in die β -Position sehr gute Diastereoselektivitäten beobachtet werden konnten.^[36]



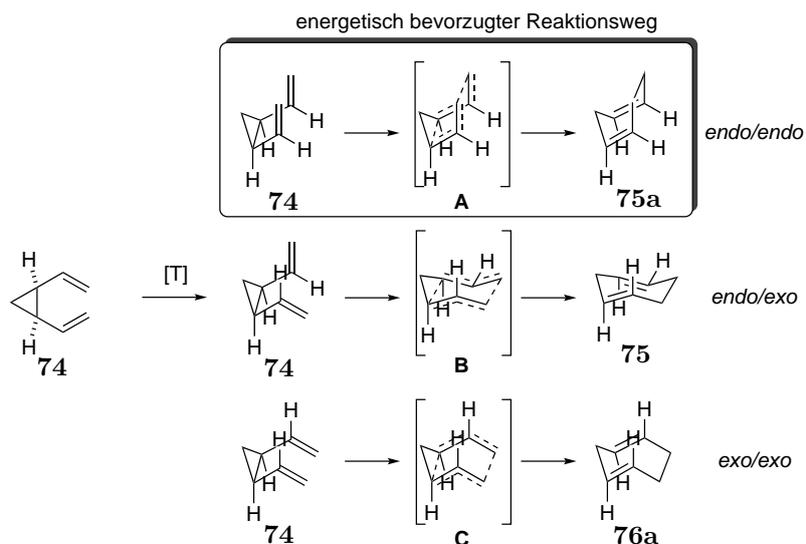
Schema 1.14: Enantioselektiver Aufbau von quarternären Zentren in der α -Position von Cyclohexanonen über die aza-En-Reaktion.

1.5 Divinylcyclopropan-Umlagerung

1.5.1 Übergangszustand und Stereochemie

Siebenringe sind synthetisch durch Substitutionsreaktionen oftmals schwierig zugängliche Ringgrößen.^[37] Daher wurden spezifisch für ihre Synthese Methoden entwickelt, von denen eine die Divinylcyclopropan-Umlagerung darstellt. Entdeckt wurde diese bereits im Jahre 1960,^[38,39] wobei die erstmalige Isolierung des intermediär gebildeten DVCP im Jahre 1973 gelang.^[40]

Ein weiteres Problem bei der Synthese von Siebenringen ist die Stereoinduktion. Im Vergleich zum Sechsring, bei dem die Kontrolle von stereogenen Zentren meist über thermodynamische oder kinetische Reaktionsführung abläuft, ist dies bei größeren Ringen oftmals nicht möglich, da diese keine eindeutige Vorzugskonformation aufweisen und somit die unterschiedlichen Konformationen verschiedene Facialitäten für einen Angriff bevorzugen.^[41] Im Falle der DVCP-Umlagerung kann dieses Problem in den meisten Fällen gelöst werden. Durch Einstellen der Doppelbindungsgeometrie sowie einer enantioselectiven Cyclopropanierung ist es möglich, die neu gebildeten Stereozentren am Siebenring zu kontrollieren. Die möglichen Übergangszustände für die Umlagerung sind in Schema 1.15 dargestellt.^[42]



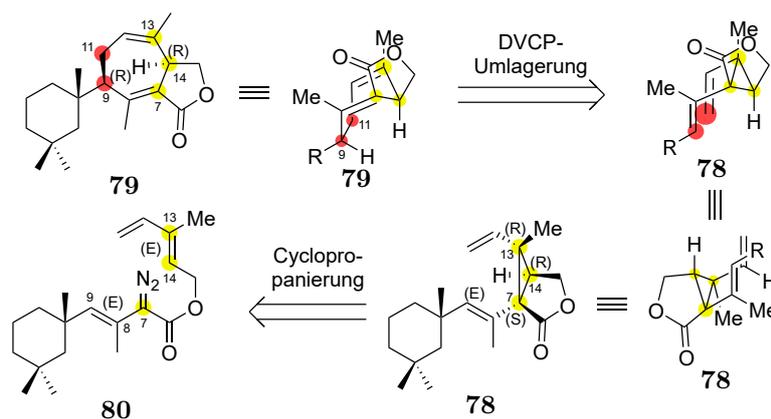
Schema 1.15: Mögliche Übergangszustände der DVCP-Umlagerung.^[42,43]

Die initiale Stereokonfiguration am Siebenring wird über die Enantioselektivität der Cyclopropanierung festgelegt (im Falle von Schema 1.15 ist ein racemisches Substrat gezeigt). Der nachfolgende Prozess der [3,3]-sigmatropen Umlagerung ist diastereoselektiv. Im Gegensatz zu vielen anderen Übergangszuständen verläuft diese Reaktion nicht über einen Sessel, sondern über ein Boot.^[44] Die beiden Vinyl-Reste können sich jeweils *exo* oder *endo* anordnen. Hieraus entstehen die drei gezeigten ÜZ **A-C** (Schema 1.15). Einerseits ist *endo/endo*-Anordnung im Vergleich zu den anderen beiden energetisch günstiger, andererseits würde die *exo/endo* und *exo/exo*-Anordnung zu einer bzw. zwei *E*-Doppelbindungen im Siebenring führen, was geometrisch nicht möglich ist. Über die *endo/endo*-Anordnung können somit zuverlässig die neu gebildeten Stereozentren in Abhängigkeit zur initialen Cyclopropanierung vorhergesagt werden.^[43]

Ein weiteres Problem bei COPE-Umlagerungen ist die Einstellung des Gleichgewichtes auf der Seite des Produkts, da Edukt und Produkt oftmals eine ähnliche freie GIBBS-Energie aufweisen. Im Falle der DVCP-Umlagerung wird dieses Problem durch Öffnung des Cyclopropanes gelöst. Durch Verlust der Ringspannung ist das Produkt in den meisten Fällen thermodynamisch begünstigt und es erfolgt die Einstellung des Gleichgewichtes auf der Seite des Produkts.^[43]

Auch im Falle des Darwinolids (**25**) bestimmt die initiale Cyclopropanierung zu DVCP**78** die Stereochemie an C-14, die auch nach der Umlagerung noch vorhanden sein soll (Schema 1.16). Um die richtige Stereokonfiguration an C-9 nach der Umlagerung zu erhalten, muss die Doppelbindung an C-8 C-9 *E*-konfiguriert sein. Da weiterhin für die Umla-

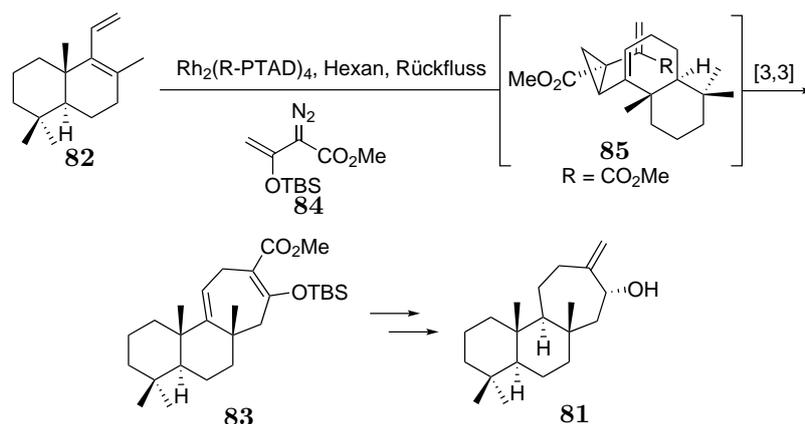
gerung die beiden Vinyl-Reste am Cyclopropan **78** *syn*-ständig sein müssen, muss die Doppelbindung an C-13 C-14 *E*-konfiguriert sein.^[43] Unter Annahme der entsprechenden *endo/endo*-Konformation, sollte Cycloheptadien **79** das Resultat der Umlagerung sein. Es werden also in einem Schritt zwei stereogene Zentren aufgebaut, welche drei Kohlenstoffatome voneinander entfernt sind. Weiterhin wird in diesem Schritt ein neopentylisches Stereozentrum an C-9 aufgebaut, was sich auf Grund der Zugänglichkeit der neopentylicischen Position oftmals als schwierig gestalten kann.



Schema 1.16: Vorhersage der Stereokonfiguration über die *endo/endo*-Konformation der DVCP-Umlagerung für die geplante Totalsynthese von Darwinolid (**25**).^[43]

1.5.2 Anwendungen in der Totalsynthese

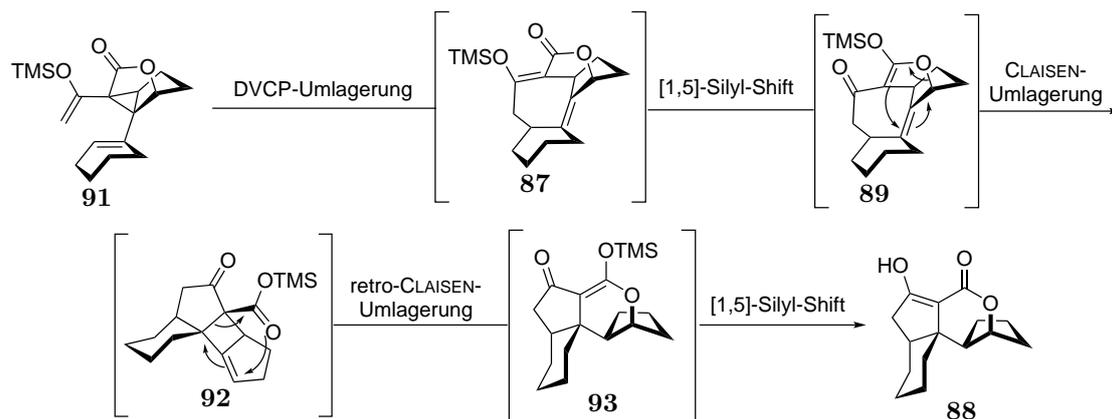
Auf Grund der Komplexizität, die mit der DVCP-Umlagerung in einem Schritt aufgebaut werden kann, gibt es sehr viele Anwendungen in der Totalsynthese. Ein sehr elegantes Beispiel zur Installation eines quarternären Zentrums stellt die Synthese von Barkeol (**81**), die von SARPONG *et al.* beschrieben wurde, dar. Hierbei wird im Schlüsselschritt der Synthese von **82** zu **83** nicht nur zum Siebenring cyclisiert, sondern auch die weiteren Kohlenstoffatome mit dem Sechsring annelliert (Schema 1.17). Weiterhin ist hervorzuheben, dass die DVCP-Umlagerung mit Enolether **84** durchgeführt wird, um so in der entsprechenden Position nicht mit einer Doppelbindung zu enden, sondern direkt den Enolether bzw. das Keton zu generieren. Dies ermöglicht die einfachere Weiterfunktionalisierung der Position zum Alkohol im finalen Naturstoff **81**.^[45]



Schema 1.17: Die DVCP-Umlagerung in der Totalsynthese von Barkeol (**81**) von SARPONG *et al.*^[45]

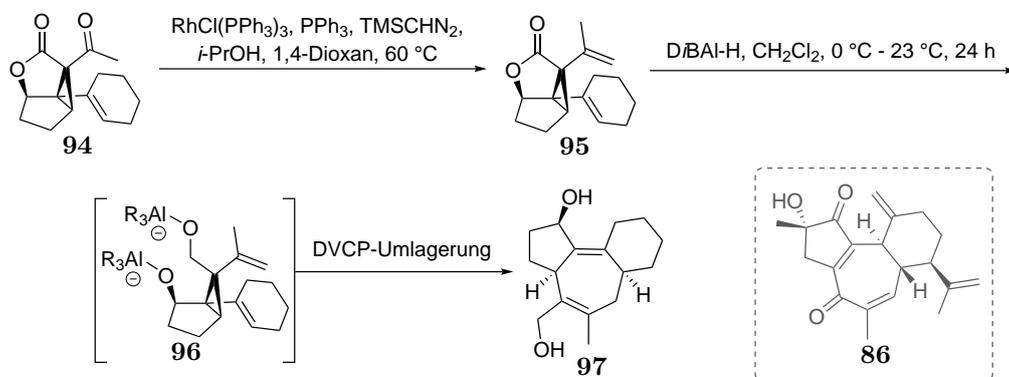
Ein weiteres Beispiel für die erfolgreiche Anwendung der DVCP-Umlagerung in einer Totalsynthese kommt von STOLTZ *et al.* aus dem Jahre 2019 (Schema 1.18). Zunächst wurde ein Testsubstrat zur Synthese von Curcuson C (**86**) verwendet. STOLTZ *et al.* konnten die anvisierte DVCP-Umlagerung erfolgreich durchführen, jedoch war Produkt **87** nicht stabil und stattdessen wurde Lacton **88** isoliert. Erklärt werden konnten diese Resultate in Kooperation mit HOUK *et al.*

Nach der [3,3]-sigmatropen Umlagerung erfolgt ausgehend von **87** zuerst einen 1,5-Silyl-Shift, wodurch Ketenacetal **89** gebildet wird. Im nächsten Schritt findet eine CLAISEN-Umlagerung statt, um die Ringspannung des *anti*-BREDT-Olefins **89** zu verringern.^[46] Unter Öffnung des Cyclobutans über eine retro-CLAISEN-Umlagerung wird Ketenacetal **90** generiert, welches im letzten Schritt der Kaskade einen 1,5-Silyl-Shift durchläuft, um so Produkt **88** zu erhalten. Die Triebkraft für diese Folgereaktivität von Cycloheptadien **87** ist die hohe Ringspannung, die in der folgenden vierstufigen Kaskade verringert wird und so Lacton **88** generiert.



Schema 1.18: Nebenreaktionen nach der DVCP-Umlagerung in der Totalsynthese von Curcusion C (**86**) von STOLTZ *et al.*^[47]

STOLZ *et al.* mussten im nächsten synthetischen Ansatz die Ringspannung des DVCP-Umlagerungsproduktes verringern, um so die Folgreaktionen zu unterdrücken (Schema 1.19). Hierfür wurde zuerst Keton **94** in Olefin **95** überführt. Hierbei ist anzumerken, dass viele DVCPs schon bei RT zum entsprechenden Cycloheptadien umlagern und oftmals schwer zu isolieren sind.^[38] In diesem Fall ist das DVCP **95** jedoch zu rigide, um die benötigte Vorzugskonformation für die Umlagerung einzunehmen, sodass das DVCP **95** bei RT stabil ist. Erst durch Reduktion des Lactons hat das System genug konformative Freiheit, um die *endo/endo*-Konformation anzunehmen, sodass die Umlagerung stattfinden kann. Dieses Testsubstrat konnte erfolgreich zeigen, wie für ein komplexes System kontrolliert durch die Ringspannung unterschiedliche Reaktionswege eingeschlagen werden können, um so eine Strategie für die Totalsynthese von Curcusion C (**86**) zu entwickeln. Für weitere Naturstoffsynthesen mit Anwendungen der DVCP-Umlagerung existiert eine Übersicht von GAICH *et al.*^[48]

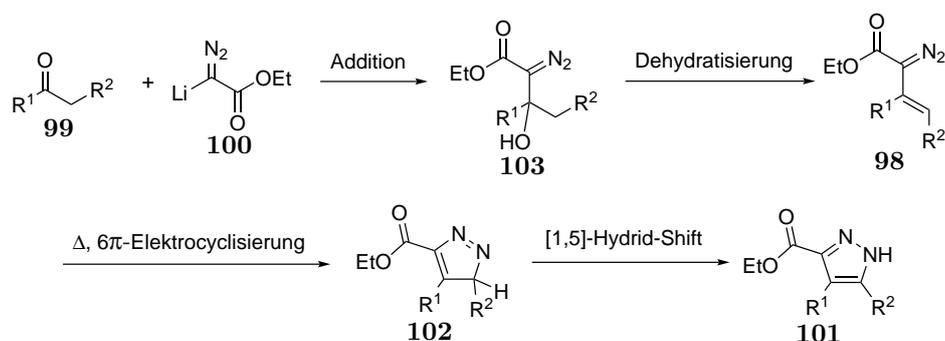


Schema 1.19: Erfolgreiche DVCP-Umlagerung von STOLZ *et al.* als Testsubstrat für die Totalsynthese von Curcusion C (**86**).^[47]

1.5.3 Nebenreaktionen und Anwendungen der Diazoester

α -Diazoester dienen, wie oben bereits beschrieben, oftmals als Vorläufer für die entsprechenden Cyclopropane und deren Folgechemie. Diese Verbindungsklasse kann jedoch auch eine Reihe von anderen Reaktionen eingehen. Klassisch werden Diazoester unter Verwendung von Übergangsmetallen in ihre Metallcarbenoide überführt, welche dann Cyclopropanierungsreaktionen eingehen können. Eine häufig beobachtete Nebenreaktion ist die C-H-Insertion, wobei die Selektivitäten zwischen dieser und der Cyclopropanierung oftmals durch die Verwendung verschiedener Katalysatoren sowie den Abstand der Doppel- bzw. C-H-Bindung zum Metallcarbenoid beeinflusst werden kann.

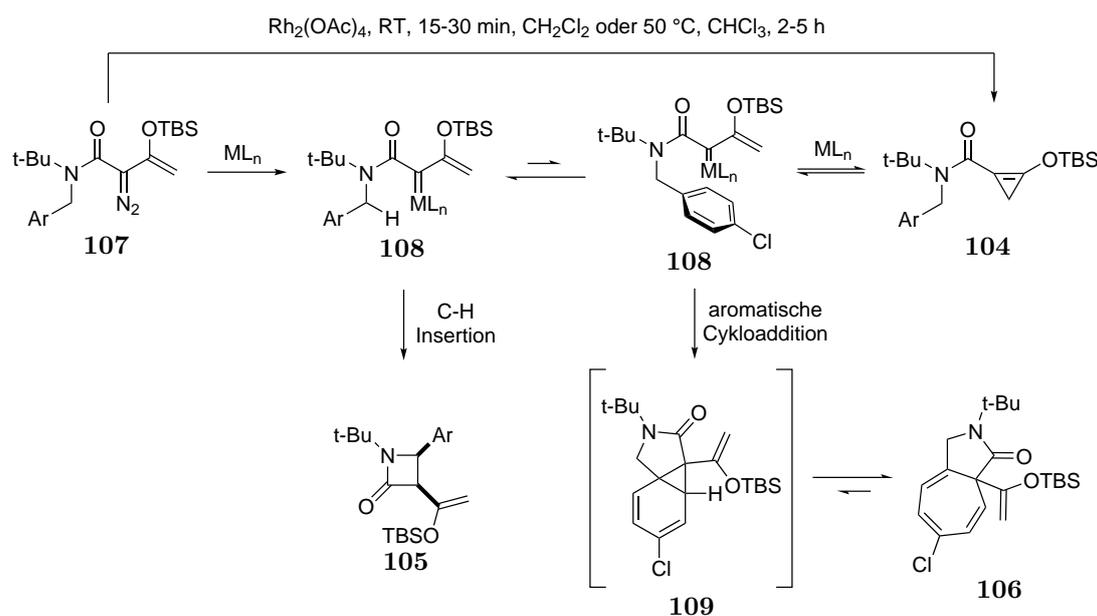
Eine weitere Nebenreaktivität von Diazoestern ist in Schema 1.20 dargestellt. Der Diazoester **98** wurde von PADWA *et al.* über eine Sequenz aus nukleophiler Addition und Eliminierung aus **99** und **100** hergestellt. Wenn diese Verbindung Licht oder höheren Temperaturen ($T > 50\text{ }^\circ\text{C}$) ausgesetzt ist, konnten PADWA *et al.* 1-*H*-Pyrazol **101** isolieren. Der postulierte Mechanismus verläuft über eine 6π -Cyclisierung von **98** zu Heterocyclus **102**. Der *anti*-Aromat **102** aromatisiert im nächsten Schritt über einen 1,5-Hydrid-Shift zu Heterocyclus **101**.^[49] Diese Prozess konnte auch bei Versuchen zur Cyclopropanierung von Styrolen mit α -Vinyldiazoestern beobachtet werden, wenn der Katalystor (in dem Falle Rh- oder Cu-basiert) nicht reaktiv genug für die Insertion in die C-N Bindung war.^[50]



Schema 1.20: Synthese von 1-*H*-Pyrazolen von PADWA *et al.*^[49]

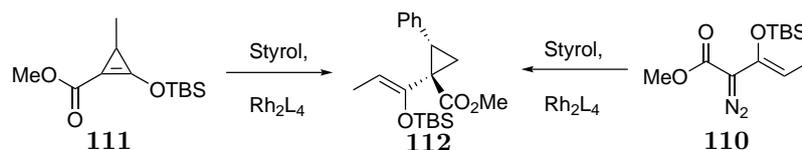
Nach erfolgreicher Insertion des Metalls in die C-N-Bindung ist neben der gewünschten Reaktivität (Cyclopropanierung) auch noch die Bildung von Cyclopropenen wie **104** möglich. Dies kann über die Nutzung von dirhodium-Katalysatoren als auch thermisch stattfinden (Schema 1.21). DOYLE *et al.* konnten viele dieser Intermediate herstellen und charakterisieren, da es sich um stabile Syntheseintermediate handelt.^[51] Im weiteren Verlauf wurden Cyclopropene wie **104** erneut mit Dirhodium-Katalysatoren umgesetzt, um C-H Insertionen

oder Cycloadditionen durchzuführen. Interessanter Weise gelang dieses sehr gut und in ähnlichen Selektivitäten zur entsprechenden Diazoverbindung. Das Cyclopropen **104** kann somit als „*resting state*“ für die entsprechende Diazoverbindung angesehen werden. Je nachdem, welcher der anschließenden Prozesse (C-H Insertion oder aromatische Cycloaddition, Schema 1.21) scheller war, konnte entweder β -Lactam **105** oder Cycloheptatrien **106** isoliert werden. Letzteres wird über eine Kaskade aus Cyclopropanierung und 6π -elektrocyclischer Öffnung des Cyclopropans gebildet.^[51,52]



Schema 1.21: Cyclopropene als „*resting state*“ für Vinyldiazoester und deren Folgechemie.^[51,52]

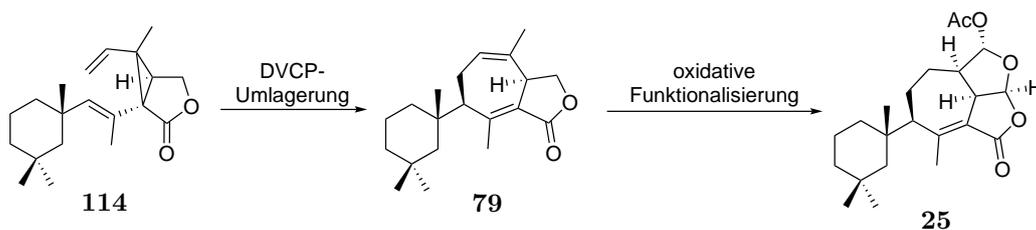
Neben den Beispielen von DOYLE *et al.* (Schema 1.21) wurden auch noch weitere Beispiele zu der Nutzung von Cyclopropenen wie **104** publiziert (Schema 1.22). Hierzu wurden sowohl Enoldiazoester **110** als Cyclopropen **111** synthetisiert. Im nächsten Schritt wurde die intermolekulare Cyclopropanierung mit Styrol getestet. Hierbei konnte beobachtet werden, dass keine signifikanten Selektivitätsunterschiede bei der Verwendung von **110** und **111** auftreten.



Schema 1.22: Cyclopropanierung mit Cyclopropen **111** zu Cyclopropan **113**.^[51]

2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist eine erfolgreiche Synthese des 2016 von BAKER *et al.* isolierten Diterpenoids Darwinolid (**25**).^[23] Ein weiterer Fokus soll darauf liegen, Schlüsselintermediat **79** über eine DVCP-Umlagerung zu synthetisieren, um so einen Zugang zum zentralen Strukturmotiv des Darwinolids zu legen. Ausgehend von hier soll die Synthese des gegen Biofilme aktiven Diterpenoids über oxidative Funktionalisierung der nordöstlichen Hemisphäre abgeschlossen werden.



Schema 2.1: Zielstruktur **25** dieser Arbeit mit synthetischem Schlüsselintermediat **79**.

3 Ergebnisse und Diskussion

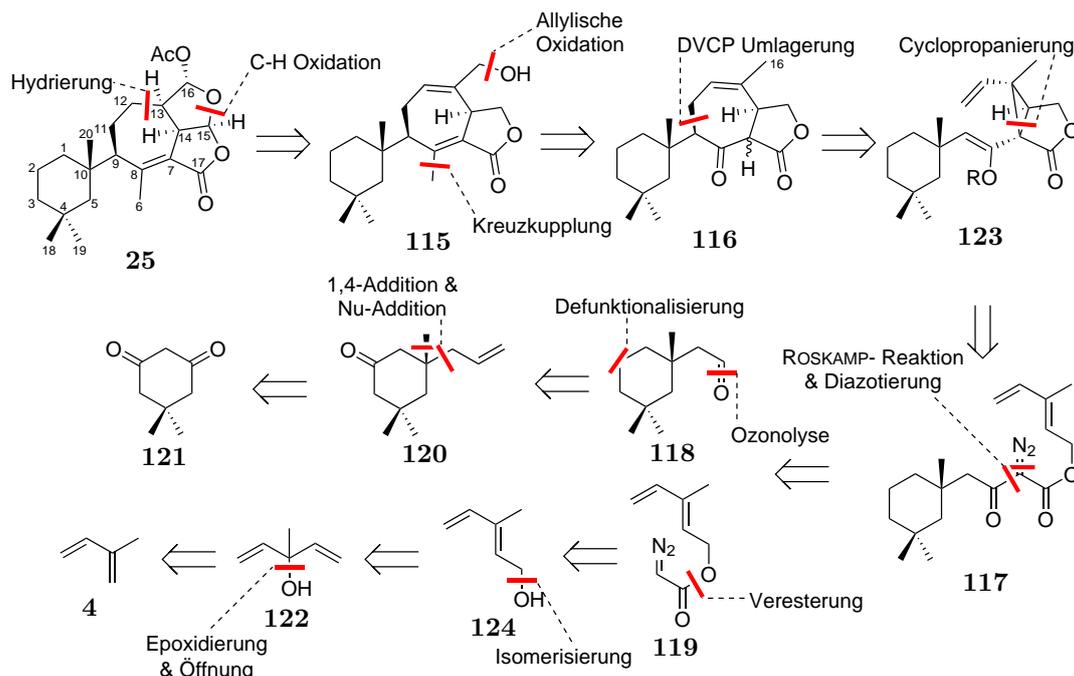
3.1 Retrosynthese I

3.1.1 Retrosynthetische Analyse I

Der erste retrosynthetische Schnitt (Schema 3.1) ist die Bildung des Acetals in der nordöstlichen Hemisphäre über eine C-H Oxidation an C-15, sowie die Hydrierung der trisubstituierten Doppelbindung des Siebenrings. Cycloheptadien **115** soll über allylische Oxidation der Methylgruppe an C-16 sowie Einführung der Methylgruppe und des MICHAEL-Akzeptors durch Kreuzkupplung in Analogie zu der Synthese von CHRISTMANN *et al.*^[24] erhalten werden. Der zentrale Siebenring von **116** soll über Cyclopropanierung der trisubstituierten Doppelbindung von Diazoester **117** sowie anschließende DVCP-Umlagerung aufgebaut werden. Diazoester **117** lässt sich über Diazotierung und ROSKAMP-Reaktion auf Westfragment **118** und Ostfragment **119** zurückführen.

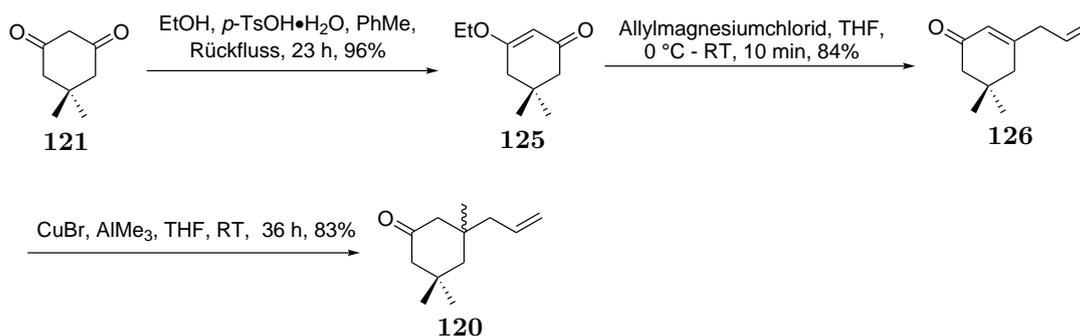
Aldehyd **118** soll durch Ozonolyse von Keton **120** und Defunktionalisierung des aliphatischen Ketons etabliert werden. Das quarternäre Zentrum von Keton **120** soll über eine 1,4-Addition aufgebaut werden. Weitere nukleophile Addition führt auf 5,5-Dimethyl-1,3-diketon (**121**) als Startbaustein für die Synthese des Westfragments zurück.

Das Ostfragment **119** kann über Veresterung und Isomerisierung aus tertiärem Alkohol **122** aufgebaut werden in Analogie zu bereits durchgeführten Studien während der Masterarbeit.^[20] Startbaustein für dieses Fragment ist Isopren (**4**) welches über Epoxidierung und Öffnung in den tertären Alkohol **122** überführt werden soll.

Schema 3.1: 1. Retrosynthetische Analyse I für Darwinolid (**25**).

3.1.2 Synthese der Fragmente

Die Synthese von Enolether **125** ist literaturbekannt^[53] und konnte erfolgreich mit 96 % Ausbeute durchgeführt werden. Ausgehend von **125** wurde Allylmagnesiumchlorid addiert, was nach saurer Aufarbeitung Enon **126** in 84 % Ausbeute lieferte. Anschließende 1,4-Addition lieferte Keton **120** in 83 % Ausbeute.²

Schema 3.2: Synthese von *rac*-Keton **120**.

In Analogie zur Masterarbeit wurden enantioselektive 1,4-Additionen mit Phosphoramidligand **127** durchgeführt (Tabelle 3.1).^[54,20] Hierzu wurden die Bedingungen von FERINGA *et al.* unter Nutzung von rev. Josiphos (**128**, Tabelle 3.1, Eintrag A) getestet.^[55] Statt der

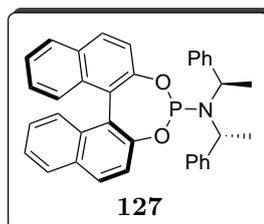
² Anfänglich wurde die 1,4-Addition der Methylgruppe racemisch durchgeführt, um Substrat zum Testen der anschließenden Reaktionen zur Verfügung zu haben.

1,4-Addition konnte in diesem Fall nur die 1,2-Addition an Enon **126** festgestellt werden. Weiterhin wurden die etablierten Bedingungen aus der Masterarbeit verwendet und sowohl Temperatur- als auch Lösemittelprofile optimiert (Tabelle 3.1, Eintrag B - D), allerdings konnte als bestes Ergebnis lediglich eine Ausbeute von 63 % und ein *e.r.* von 3:1 erzielt werden. Zurückzuführen sind diese geringe Enantiomerenüberschüsse wahrscheinlich auf die 1,3-diaxiale Wechselwirkung im 6-Ring mit der *gem*-Dimethylgruppe an C-4. Auf Grund der geringen Enantiomerenüberschüsse wurde diese Route nicht weiter verfolgt und zu einem späteren Zeitpunkt eine andere Methode gesucht, um bessere Enantiomereüberschüsse für das quaternäre Zentrum zu erzielen. Dennoch wurde mit dem racemischen Material die weitere Syntheseroute etabliert, um mögliche Probleme im Verlauf zu identifizieren.

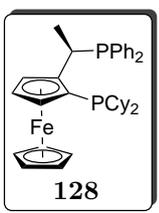
Tabelle 3.1: Enantioselektive Ansätze zur Synthese von Keton **120**.^[54]



126 → **120**



127

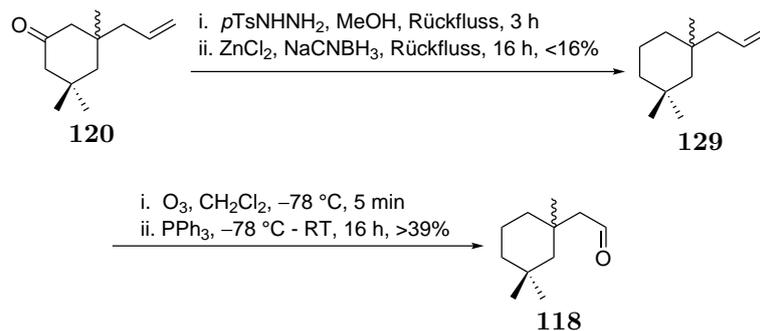


128

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	MeMgBr, CuBr·Me ₂ S, rev. (<i>R,S</i>)-(–)-Josiphos (128), –78 °C - –40 °C, 2 d	1,2-Addition
B	CuTC, Phosphoramid Ligand 127 , Me ₃ Al, THF, RT, 24 h	63 %, <i>e.r.</i> 3:1
C	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O, Phosphoramid Ligand 127 , Me ₃ Al, THF, 0 °C - RT, 24 h	64 %, <i>e.r.</i> 7:3
D	CuBr, Phosphoramid Ligand 127 , Me ₃ Al, THF, 0 °C - RT, 24 h	30 %, <i>e.r.</i> 3:2

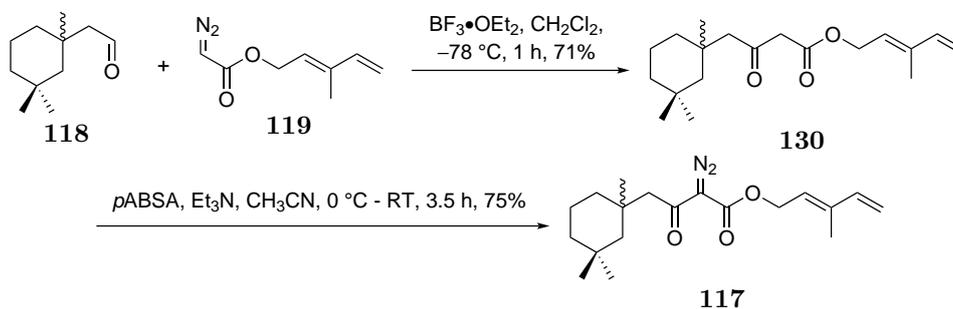
Der nächste Schritt in der Synthese des Westfragments war die Defunktionalisierung der Carbonylgruppe von Keton **120**. Hierzu wurden sowohl WOLFF-KISCHNER-^[56,57] als auch KABALKA-Bedingungen^[58] getestet (Schema 3.3), wobei die zuletzt genannten erfolgreich waren. Trotz der geringen Ausbeuten (<16 %) der KABALKA-Reduktion, konnte Aldehyd **118** erfolgreich durch ozonolytische Spaltung der Doppelbindung hergestellt werden.³

³ Die Ausbeute von >39 % bezieht sich darauf, dass sämtliche Verunreinigungen aus der vorherigen Reaktion abgetrennt werden konnten.

Schema 3.3: Synthese von Aldehyd **118**.

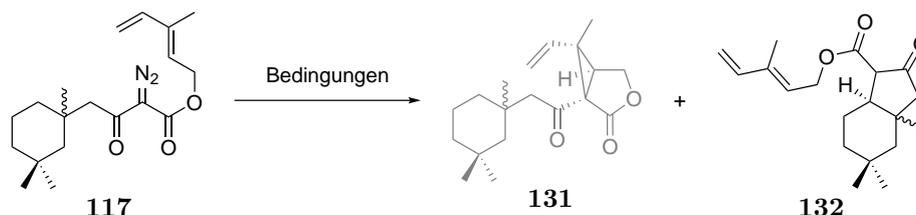
3.1.3 Fragmentkupplung und erste Versuche zur DVCP-Umlagerung

Die Fragmentkupplung konnte erfolgreich unter ROSKAMP-Bedingungen^[59] mit einer Ausbeute von 71 % durchgeführt werden (Schema 3.4). Zusätzlich wurden für diese Transformation Aldol-Bedingungen (Deprotonierung des Diazoesters **119** mit LiHMDS) getestet, jedoch konnte die Produktbildung nur in Spuren festgestellt werden, sodass dieser Ansatz verworfen wurde. Anschließende Diazotierung lieferte in 75 % Ausbeute Diazoester **118** in charakteristisch gelber Farbe.

Schema 3.4: Synthese von Diazoester **117**.

Anfangs wurden die Versuche zur Cyclopropanierung mit Dirhodium-Katalysatoren durchgeführt (Tabelle 3.2, Einträge A - E). Hierbei zeigte sich schnell, dass nicht die Cyclopropanierung die schnellste Reaktion nach der Bildung des Metallcarbenoids ist, sondern die CH-Insertion am Cyclohexan. Es wurde im Anschluss versucht, diese Reaktion durch Verwendung anderer Katalysatoren auf Ru- und Cu-Basis zu unterdrücken. Im Falle von Ru-Katalysatoren (Tabelle 3.2, Einträge F und G) konnte ein neues Produkt isoliert werden. Dieses konnte jedoch nicht eindeutig charakterisiert werden, entsprach aber auch nicht dem erwarteten Cyclopropan **131** oder dem DVCP-Umlagerungsprodukt. Im Falle von deutlich weniger reaktiven Cu-Katalysatoren konnte bei niedrigeren Temperaturen

keine Reaktion und bei höheren Temperaturen lediglich Zersetzung beobachtet werden (Tabelle 3.2, Einträge H-K). Im Falle von Co-Katalysatoren (Tabelle 3.2, Einträge L und M) wurde entweder keine Reaktion oder dasselbe Produkt wie im Falle von Ru-Katalyse isoliert. An dieser Stelle wurde diese Strategie beendet, da Diazoester **117** nicht erfolgreich zu Cyclopropan **131** umgesetzt werden konnte.

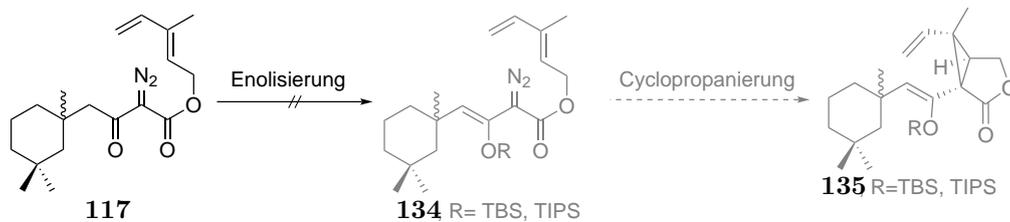
Tabelle 3.2: Versuche zur Synthese von Cyclopropan **131**.

Eintrag	Katalysator	Temperatur	Lösemittel	Ergebnis
A	Rh ₂ (<i>S</i> -DOSP) ₄	0 °C	Pentan	CH-Insertion, 132 (55 %)
B	Rh ₂ (<i>S</i> -DOSP) ₄	0 °C	PhH	CH-Insertion, 132 ^a
C	Rh ₂ (<i>S</i> -PTAD) ₄	0 °C	CH ₂ Cl ₂	CH-Insertion, 132
D	Rh ₂ (oct) ₄	0 °C	PhMe	CH-Insertion, 132
E	Rh ₂ (esp) ₂	0 °C	PhMe	CH-Insertion, 132
F	Ru((<i>S</i>)-Pheox)	60 °C	PhMe	undefiniertes Produkt
G	RuCl ₂ (CO) ₃	60 °C	PhMe	undefiniertes Produkt
H	Cu(acac) ₂	110 °C	PhMe	Zersetzung
I	Cu(OTf)·PhH	55 °C	PhMe	CH-Insertion, 132
J	CuPF ₆ (CH ₃ CN) ₄	90 °C	PhMe	Zersetzung
K	Cu(TBS) ₂	90 °C	PhMe	Zersetzung
L	Co(acac) ₂	40 °C	CH ₂ Cl ₂	keine Reaktion
M	Co(TPP)	80 °C	CH ₂ Cl ₂	undefiniertes Produkt

^a Für den Fall, dass das C-H-Insertionsprodukt beobachtet wurde, wurden im Folgenden keine Ausbeuten mehr bestimmt.

Um der CH-Insertion vorzubeugen, sollte zunächst die Doppelbindung in der neopenylytischen Position installiert werden, die später für die DVCP-Umlagerung notwendig ist. Im Anschluss würde cyclopropaniert werden, um **133** zu erhalten (Schema 3.5). Es wurde versucht, das Keton von Diazoester **117** zu enolisieren (Schema 3.5). Hierzu wurde Diazoester **117** jeweils mit einer Base (Et₃N oder LiHMDS) und Silylchlorid oder -triflat

(TBS oder TIPS) umgesetzt. Leider konnte keine Reaktion oder bei höheren Temperaturen lediglich Zersetzung festgestellt werden. Dies kann auf den hohen sterischen Anspruch der neopentylischen Position zurückzuführen sein. Weiterhin ist fraglich, ob der gebildete Diazosilylenolether **134** überhaupt stabil und daher ein geeignetes Intermediat für die Synthese ist. Aus diesen Gründen wurde Retrosynthese I nicht weiter fortgesetzt.



Schema 3.5: Versuche zur Enolisierung von Diazoester **117** und anschließend geplante Cyclopropanierung.

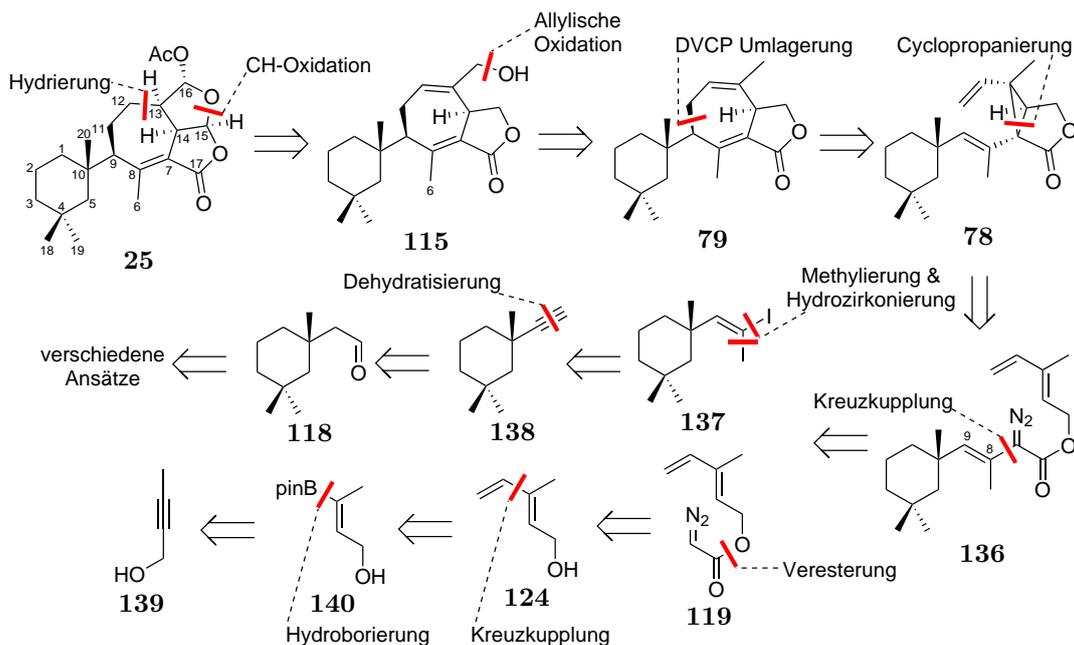
3.2 Retrosynthese II

3.2.1 Retrosynthetische Analyse II

Die zweite Retrosynthese (Schema 3.6) bringt im Vergleich mit der ersten (Schema 3.1) nur geringe Änderungen für die Synthese des Siebenrings. Der signifikante Unterschied ist, dass die Doppelbindung an C-8 und C-9 von Diazoester **136** bereits vor der Cyclopropanierung installiert werden soll. Dies soll die zuvor beschriebenen Probleme beheben, da so auf Grund der *E*-Geometrie der Doppelbindung keine C-H Insertion des Metallcarbenoids am 6-Ring stattfinden sollte. So ist vom Darwinolid (**25**) ausgehend die einzige Änderung, dass die Methylgruppe (C-6) am MICHAEL-Akzeptor nicht mehr nachträglich eingeführt werden muss, sondern schon ab der Fragmentkupplung alle Kohlenstoffatome des Naturstoffs (bis auf das Acetat als Seitenkette an C-16) vorhanden sind.

Diazoester **136** soll über eine Kreuzkupplung aus den beiden Fragmenten **137** und **119** synthetisiert werden. Vinyljodid **137** soll über eine Hydrozirkonierung und Methylierung aus Alkin **138** hergestellt werden. Dieses wiederum soll auf den bereits bekannten Aldehyd über Dehydratation zurückgeführt werden. Für Aldehyd **118** soll eine neue Synthesestrategie entwickelt werden. Da mehrere Varianten getestet wurden, sind diese an entsprechenden Stellen genauer beschrieben.

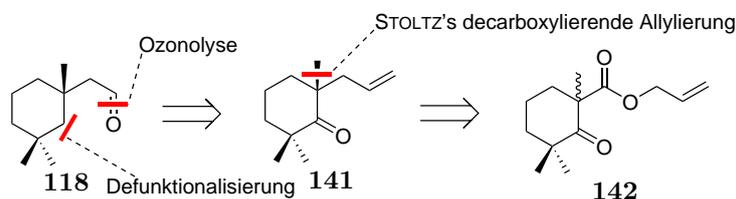
Die Synthese des Ostfragments sollte auf Grund der geringen Ausbeuten und moderaten *E/Z*-Selektivität für die Doppelbindung ebenfalls umgestellt werden. Analog zum ersten retrosynthetischen Ansatz sollte Diazoester **119** wieder auf Dien **124** zurückgeführt werden. Im Gegensatz zur ersten Retrosynthese soll dieses über eine Sequenz aus Hydroborierung und SUZUKI-Kreuzkupplung aus But-2-in-1-ol (**139**) hergestellt werden. Dies soll einerseits die längste lineare Sequenz verkürzen und des weiteren durch die Hydroborierung eine bessere *E/Z*-Selektivität liefern.

Schema 3.6: 2. Retrosynthetische Analyse II für Darwinolid (**25**).

3.2.2 Neue Strategie zur Synthese des Westfragments

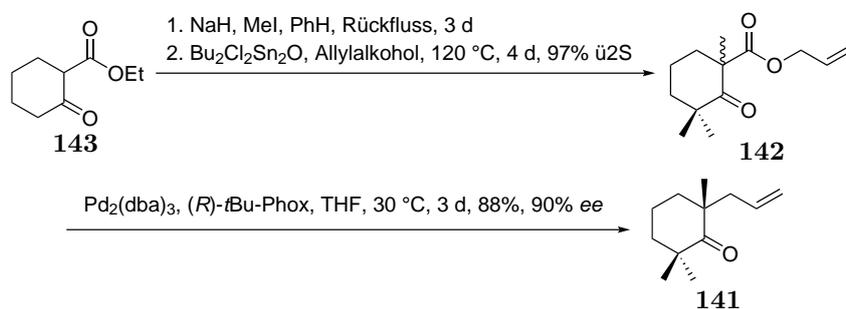
1. Strategie - Decarboxylierende Allylierung I

Die erste Strategie für die enantioselektive Synthese von Aldehyd **118** basierte auf den Arbeiten von STOLTZ *et al.*^[60] Hierzu sollte das literaturbekannte Keton **141** synthetisiert werden, welches mit 90 % *ee* bekannt ist (Schema 3.7). Um die Synthese des Westfragments zu beenden, müsste die Carbonylgruppe von Keton **141** defunktionalisiert und anschließend die Doppelbindung oxidativ gespalten werden, was bereits im vorherigen Ansatz (Schema 3.3) erfolgreich durchgeführt wurde.

Schema 3.7: 1. Strategie zur enantioselektiven Synthese von Aldehyd **118**.^[60]

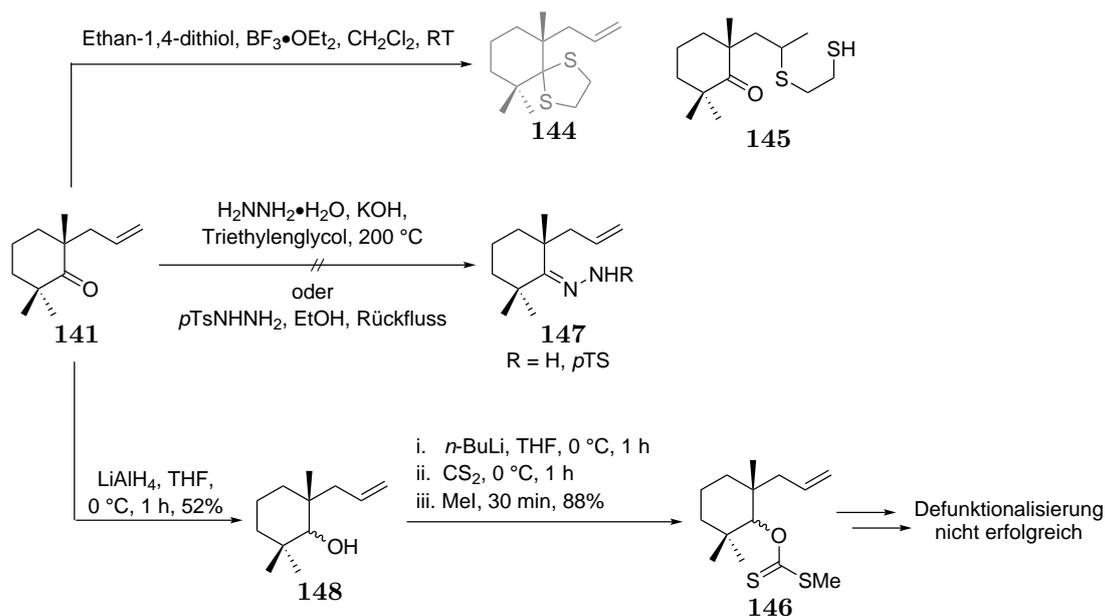
Die Synthese von Keton **141** konnte erfolgreich in Analogie zu den Arbeiten von STOLTZ *et al.* durchgeführt werden (Schema 3.8). Hierzu wurde zuerst β -Ketoester **143** erschöpfend methyliert. Anschließende Stannoxan-vermittelte Umesterung lieferte Allylester **142** in 97 % über 2 Stufen. Die decarboxylierende Allylierung konnte ebenfalls erfolgreich durchgeführt

werden. Es stellte sich heraus, dass die Reaktion bei $T > 29\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt werden musste, da an kalten Tagen ($RT = 23\text{ }^\circ\text{C}$) keine Reaktion stattfand.



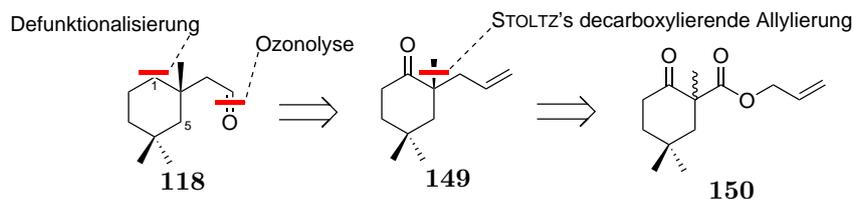
Schema 3.8: Synthese von Keton **141**.^[60]

Nach der erfolgreichen Installation des quarternären Zentrums war der nächste Schritt der Synthese die Defunktionalisierung des Ketons (Schema 3.9). Hierfür wurde versucht, Keton **141** in Dithian **144** zu überführen, jedoch konnte lediglich die Addition von Ethan-1,4-dithiol an die Doppelbindung des Allylrests festgestellt werden (Verbindung **145**). Die WOLFF-KISCHNER-Reduktion resultierte in einer Zersetzung des Startmaterials, während Hydrazonbildung mit *p*TsNHNH₂ keine Reaktion zeigte. Dies ist wahrscheinlich auf den sehr hohen sterischen Anspruch des doppelt neopentylischen Ketons zurückzuführen. Einzig die Reduktion mit LiAlH_4 lieferte in 52% Alkohol **146** in einer Mischung von Diastereomeren. Im Folgenden wurde dieser in 88% Ausbeute in Xanthogenat **146** überführt. Unter BARTON-MCCOMBIE-Bedingungen^[61] konnte der Alkohol nicht defunktionalisiert werden, sondern es wurde die vollständige Zersetzung beobachtet. Auf Grund der gescheiterten Defunktionalisierung von Keton **141** wurde im Folgenden versucht, einen analogen Ansatz zum Aufbau des quarternären Zentrums zu verfolgen, jedoch das Substrat so zu wählen, dass die Defunktionalisierung des Ketons einfacher ist als die von Keton **141**.

Schema 3.9: Versuche zur Defunktionalisierung von Keton **141**.

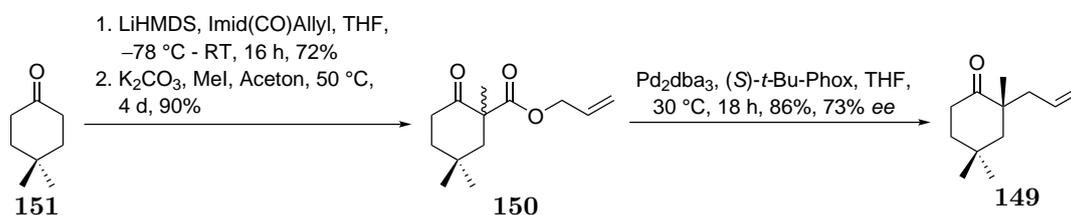
Zweite Strategie - Alternative decarboxylierende Allylierung

Da die Installation des quaternären Zentrum über die decarboxylierende Allylierung von STOLTZ *et al.* zu guten Enantiomerenüberschüssen geführt hat, wurde diese Reaktion beibehalten. Das Substrat wurde jedoch so verändert, dass die Carbonylgruppe nicht mehr an C-5, sondern an C-1 ist, wodurch diese sterisch leichter zugänglich sein sollte (Schema 3.10). Hierzu wurde Aldehyd **118** auf Keton **149** zurückgeführt, welches wiederum aus β -Ketoester **150** in einer decarboxylierenden Allylierung hervorgehen sollte.

Schema 3.10: Zweite Strategie zur enantioselektiven Synthese von Aldehyd **118**.^[60]

Ausgehend von 4,4-Dimethylcyclohexanon (**151**) konnte β -Ketoester **150** in einer zwei-stufigen Sequenz aus β -Ketoester-Synthese und Methylierung der höher substituierten α -Position hergestellt werden (Schema 3.11). Im Folgenden wurde **150** enantioselektiv decarboxyliert, um Keton **149** zu erhalten. Im Gegensatz zu der ersten Strategie konnten hier nur Enantiomerenüberschüsse von 73 % erzielt werden. Auf Grund geringen Enantiose-

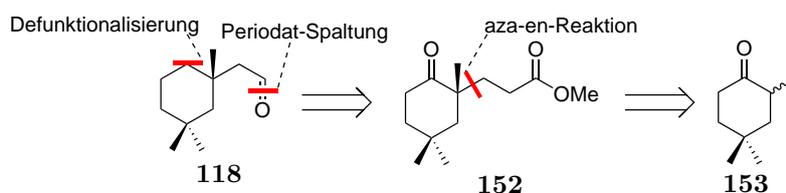
lektivitäten wurde auch diese Route verworfen und eine neue Strategie für die Installation des quarternären Zentrums entwickelt.



Schema 3.11: Synthese von Keton **149**.^[60]

Dritte Strategie - Aza-En-Reaktion

Nach den beiden gescheiterten Ansätzen zur Synthese des Cyclohexan-Fragments **118** sollte das quarternäre Zentrum über eine literaturbekannte cyaza-En-Reaktion aufgebaut werden (Schema 3.12).^[62] Ausgehend von Aldehyd **118** soll hierfür zuerst die Seitenkette über eine Periodat-vermittelte Oxidation um ein Kohlenstoffatom verkürzt werden. Die Defunktionalisierung von Keton **152** soll analog zur zweiten Strategie durchgeführt werden. Der Unterschied besteht in der Verwendung eines Esters in der Seitenkette statt einer Doppelbindung. Die aza-En-Reaktion zur Installation des quarternären Zentrums soll mit dem thermodynamischen Enamin von Keton **153** durchgeführt werden.

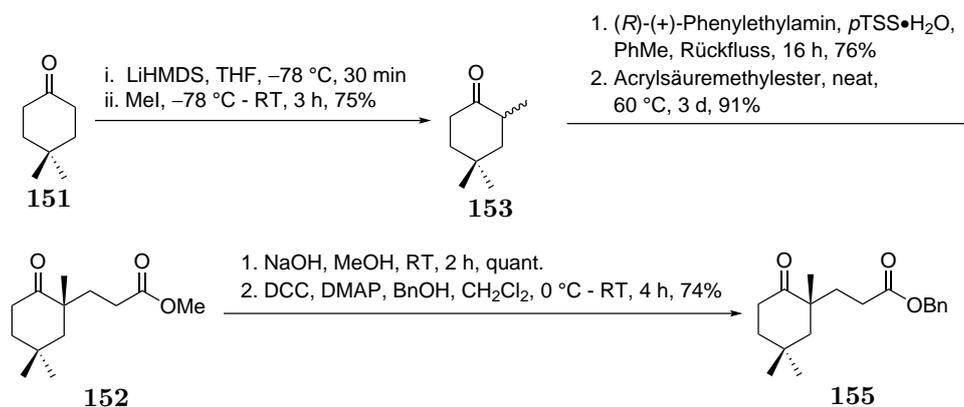


Schema 3.12: 3. Strategie zur enantioselektiven Synthese von Aldehyd **118**.

In der Vorwärtsrichtung wurde zuerst Keton **151** methyliert (Schema 3.13). Folgende Kondensation mit (*R*)-(+)-Phenylethylamin (**154**) lieferte das thermodynamische Enamin, welches nach destillativer Reinigung in 76 % Ausbeute erhalten werden konnte. Die Umsetzung mit Acrylsäuremethylester lieferte Ketoester **153** in 91 % Ausbeute. Die Reaktion von Keton **153** zu Ketoester **152** ist literaturbekannt.^[62] HORINOUCI *et al.* konnten dabei die Sequenz als einstufige Synthese unter Hochdruck-Bedingungen etablieren. Sämtliche Versuche, diese Resultate zu reproduzieren, scheiterten und das Produkt konnte maximal in 20 % Ausbeute erhalten werden, statt der beschriebenen 60 %. So wurde auf die zweistufige

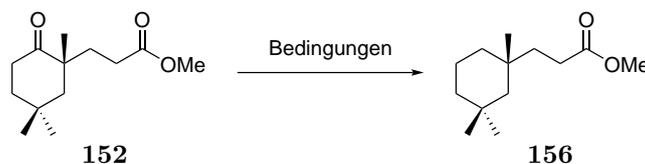
Sequenz aus Imin-Kondensation/Enamin-Tautomerie und aza-En-Reaktion zurückgegriffen, die für eine große Reihe von Substraten bereits beschrieben ist.^[63]

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Überführung von Methyl-ester **152** in den entsprechenden Benzylester **155**. Die Enantiomere konnten über eine chirale HPLC getrennt werden. Keton **152** wurde mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 96 % erhalten. Für die Synthese des racemischen Materials wurde für die aza-en-Reaktion BnNH_2 statt (*R*)-(+)-Phenylethylamin (**154**) (analog zu Schema 3.13) benutzt.



Schema 3.13: Synthese von Keton **152** und Benzylester **155** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **152**.^[62]

Die Defunktionalisierung mit einer Ester-Gruppe in der Seitenkette stellte sich als deutlich einfacher im Vergleich zu einer Doppelbindung (wie in den beiden vorherigen Retrosynthesen) heraus. Dithianbildung mit Keton |cmpdMS1219 gefolgt von Reduktion mit Ra-Ni lieferte Ester **156** in 36 % Ausbeute über 2 Stufen (Tabelle 3.3, Eintrag A). CLEMMENSEN Reduktion^[64] (Tabelle 3.3, Eintrag B) zeigte hingegen keine Reaktion mit dem Substrat. Die besten Ausbeuten lieferte eine *one-pot*-KABALKA-Reduktion^[65] mit 67 % Ausbeute (Tabelle 3.3, Eintrag C).

Tabelle 3.3: Optimierung der Defunktionalisierung von Ketoester **152**.^[65]

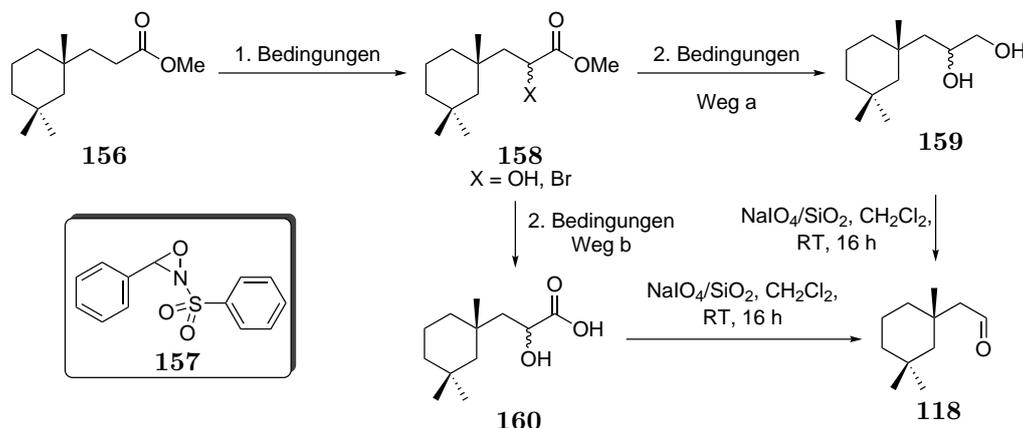
Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
A	1. Ethan-1,4-dithiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 1 h, RT 2. Ra-Ni, EtOH, Rückfluss, 2 h	36 % ü2S
B	Zn, TMSCl, CH_2Cl_2 , MeOH, 16 h	keine Reaktion
C	i. <i>p</i> -TsNHNH ₂ , <i>p</i> TsOH, DMF, 110 °C, 2 h ii. NaCNBH ₃ , Tetramethylsulfolan, 110 °C, 2 h	68 %

Für den oxidativen Abbau von Ester **156** wurde zuerst die α -Position mit DAVIS-Oxazridin (**157**) oxidiert (Tabelle 3.4).^[66] Andere Oxidationsmittel wie MoOPh oder elementarer Sauerstoff lieferten zwar das gewünschte Oxidationsprodukt **158** ($\text{X} = \text{OH}$), aber nur in Ausbeuten $< 29\%$. Im Folgenden wurde der α -Hydroxyester **158** ($\text{X} = \text{OH}$) zu Diol **159** reduziert (Tabelle 3.4, Eintrag A, Weg a) und im Anschluss mit $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$ zu Aldehyd **118** gespalten.

Da Hydroxyester **158** ($\text{X} = \text{OH}$) sich nicht direkt zu Aldehyd **118** spalten ließ, wurde versucht, Hydroxyester **158** zu verseifen und oxidativ zu spalten (Tabelle 3.4, Eintrag B, Weg b). Im 50 mg Ansatz konnten hier Ausbeuten bis zu 75 % erzielt werden, beim *Scaleup* stellte sich heraus, dass die Ausbeuten für die α -Oxidation drastisch sinken, sodass nach der dreistufigen Sequenz lediglich 25 % Aldehyd **118** isoliert werden konnte.

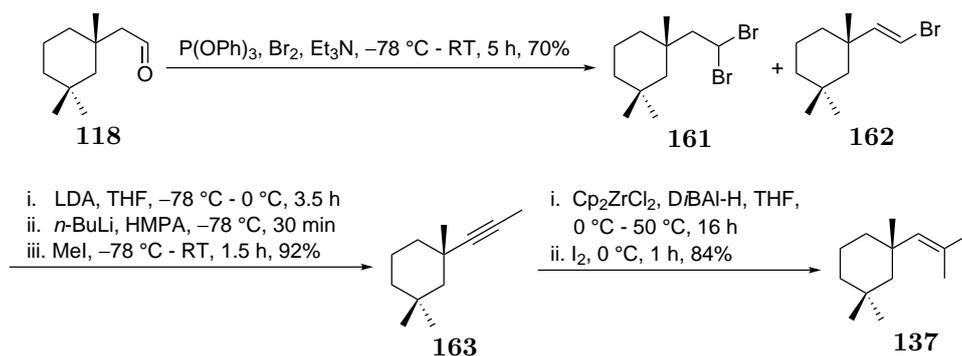
Als Alternative wurde eine Bromierung der α -Position (Tabelle 3.4, Eintrag C, Weg b) durchgeführt. NBS stellte sich hierbei im Vergleich zu Brom als Bromierungsreagenz der Wahl heraus, da vollständiger Umsatz und eine deutlich sauberere Reaktion beobachtet werden konnte. Im nächsten Schritt musste neben der Verseifung des Esters **158** ($\text{X} = \text{Br}$) auch die Substitution des Bromids stattfinden. Ag-induzierte Substitutionen führten nicht zum Produkt (lediglich Verseifung, aber keine Substitution), jedoch konnte unter wässrig-basischen Bedingungen die Reaktion erfolgreich durchgeführt werden, um Hydroxysäure **160** zu erhalten. Nach Periodat-Spaltung⁴ konnte Aldehyd **118** in exzellenten 89 % Ausbeute über 3 Stufen isoliert werden.

⁴ Andere Oxidationsmittel wie $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ oder HIO_4 lieferten kein Produkt.

Tabelle 3.4: Optimierung des oxidativen Abbaus von Ester **156** zu Aldehyd **118**.^[67,68]

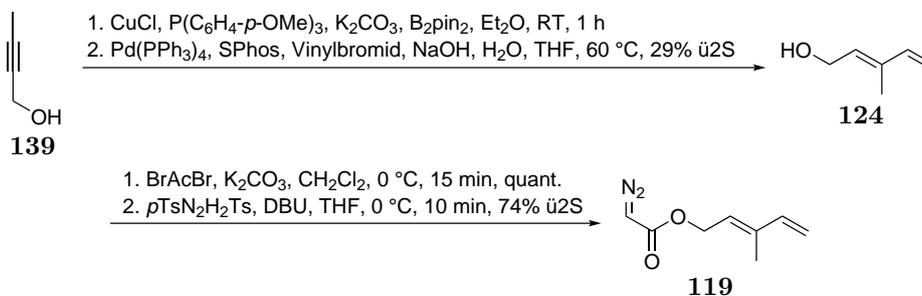
Eintrag	Bedingungen	Ausbeute ü3S
A	1. KHMDS, THF, -78°C , 30 min, dann 157 (X = OH), 4 h 2. (Weg a) LiAlH_4 , THF, 0°C - RT, 1 h	35 %
B	1. KHMDS, THF, -78°C , 30 min, dann 157 (X = OH), 4 h 2. (Weg b) LiOH , H_2O , RT, 3 h	25 % - 75 %
C	1. LDA, THF, -78°C , 30 min, dann NBS (X = Br), -78°C - RT, 3 h 2. (Weg b) NaOH , H_2O , 1,4-Dioxan, 80°C , 3 h	89 %

Ausgehend von Aldehyd **118** konnte Westfragment **137** in einer dreistufigen Sequenz synthetisiert werden (Schema 3.14). Hierfür wurde Aldehyd **118** bromiert, was in einer Mischung aus *gem*-Dibromid **161** und Vinylbromid **162** resultierte. Diese Mischung wurde mit einem Überschuss LDA zum Alkin eliminiert, welches *in situ* deprotoniert und zu Alkin **163** methyliert wurde. Dies erleichterte die Handhabung von Alkin **163**, da das nicht methylierte Alkin sehr flüchtig war und so die Ausbeuten deutlich stärker schwankten. Alternativ zur Sequenz aus Bromierung/Eliminierung ist es auch möglich, das entsprechende Alkin durch direkte Eliminierung aus Aldehyd **118** mit NfF und Phosphazene-Base (P_1 oder P_2) zu erhalten.^[69,70] Im Falle von Aldehyd **118** konnte jedoch nie eine vollständige Eliminierung festgestellt werden, weshalb auf die zweistufige Sequenz (Bromierung/Eliminierung) zurückgegriffen wurde. Die letzte Transformation zur Fertigstellung des Westfragments **137** war die Hydrozirkonierung, gefolgt von der Iodierung. Alternativ hierzu wurden noch Hydromagnesierung und Hydroaluminierung getestet, die beide sehr geringen Umsatz zeigten.

Schema 3.14: Synthese von Vinyliodid **137**.

3.2.3 Neue Route zur Synthese des Ostfragments

Im Vergleich zu den Studien aus der Masterarbeit^[20] sollte Dien **124** über eine Sequenz aus Hydroborierung und SUZUKI-Kreuzkupplung synthetisiert werden. Hierzu wurde But-2-in-1-ol (**139**) in einer Cu-katalysierten Hydroborierung umgesetzt. Die gewünschte *cis*-Stellung von Methylgruppe und Formyl-Rest an der Doppelbindung konnte dabei mit sehr guten Selektivitäten (*d.r.* > 19:1) etabliert werden. Anschließende SUZUKI-Kreuzkupplung^[71] lieferte Dien **124** als einziges Diastereomer in 29 % Ausbeute über 2 Stufen. Die Synthese von Diazoester **119** ist analog zu Masterarbeit bekannt und konnte erfolgreich reproduziert werden.^[20]

Schema 3.15: Synthese von Diazoester **119**.

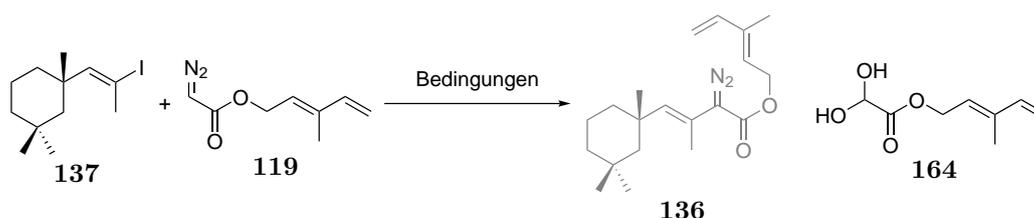
3.2.4 Versuche zur Fragmentkupplung

Kreuzkupplungen

Der erste Ansatz zur Kupplung der beiden Fragmente war eine Pd-vermittelte Kreuzkupplung zwischen Vinyliodid **137** und Diazoester **119** (Tabelle 3.5). Da diese Reaktionen sehr empfindlich gegenüber H_2O und O_2 sind, wurden alle Reagenzien entgast und unter Schutzgas-Atmosphäre getrocknet. Trotz dieser Vorkehrungen konnte die Oxidation des

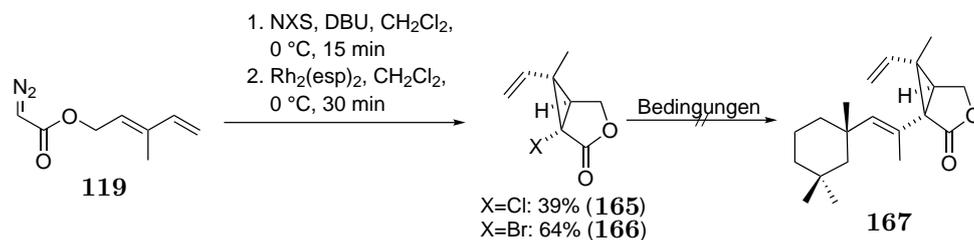
intermediär gebildeten Carbenoids zu 1,2-Dicarbonyl **164** beobachtet werden (Tabelle 3.5, Einträge A und B). Bei höheren Temperaturen (Tabelle 3.5, Eintrag C) wurde lediglich Zersetzung der Startmaterialien festgestellt. Ein weiterer Versuch, die Kreuzkupplungen mit Diazoester **119** durchzuführen, war die *in situ* α -Stannylierung mit folgender STILLE-Kreuzkupplung (Tabelle 3.5, Eintrag D). Leider konnte auch bei dieser Reaktion nur Zersetzung von Diazoester **119** festgestellt werden.

Tabelle 3.5: Versuche zur Kreuzkupplung von Vinyliodid **137** mit Diazoester **119**.^[72,73,74]



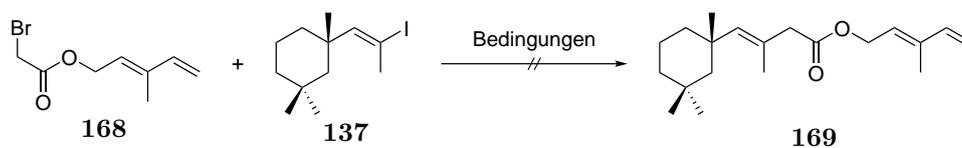
Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	NMM, Pd(PPh ₃) ₄ , DMF, RT - 35 °C, 16 h	164
B	Et ₃ N, Ag ₂ CO ₃ , PPh ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , Aceton, 35 °C, 16 h	164
C	Et ₃ N, Ag ₂ CO ₃ , PPh ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , PhMe, 35 °C - 60 °C, 16 h	Zersetzung
D	i. Me ₃ SnNMe ₂ , THF, RT, 1 h ii. Pd(PPh ₂)Cl ₂ , P(Fur) ₃ , THF, 60 °C	Zersetzung

Da sich die Diazogruppe in Kreuzkupplungen als labile Gruppe herausstellte, wurde im Folgenden dieses Problem umgangen, indem zuerst cyclopropaniert werden sollte (Tabelle 3.6). Hierzu wurde Diazoester **119** in der α -Position halogeniert und im Anschluss cyclopropaniert, um die Cyclopropane **165** und **166** zu erhalten. Im nächsten Schritt wurde das Zinkorganyl gebildet (dieses wurde über Quench-Experimente mit H₂O nachgewiesen). Anschließend wurden diese Metallorganyle in Pd-vermittelten Kreuzkupplungen eingesetzt (Tabelle 3.6, Einträge A und B), jedoch konnte keine Produktbildung festgestellt werden. Neben Pd wurden auch Ni- und Co-basierte Kreuzkupplungen getestet (Tabelle 3.6, Einträge C und D), jedoch waren diese ebenfalls erfolglos.

Tabelle 3.6: Synthese der Cyclopropane **165** und **166** und anschließende Versuche zur Kreuzkupplung.^[75,76,77]

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	Vinyliodid 137 , Pd ₂ dba ₃ , P(<i>o</i> -Tol), THF, 60 °C, 16 h	Zersetzung
B	Vinyliodid 137 , Pd ₂ dba ₃ , QPhos, THF, 60 °C, 16 h	Zersetzung
C	i. Zn, I ₂ , DMA, 75 °C, 3 h ii. NiCl ₂ ·H ₂ O, THF, 0 °C - RT, 16 h	keine Reaktion
D	i. Zn, I ₂ , DMA, 75 °C, 3 h ii. CoCl ₂ , LiI, Isopren, THF, 60 °C	keine Reaktion

Da die Cyclopropane **165** und **166** zu labil für Kreuzkupplungen zu sein schienen, wurde das Ostfragment zu Bromoester **168** vereinfacht, welcher erst nach der Kreuzkupplung diazotiert werden sollte. Es stellte sich heraus, dass unter diversen Bedingungen das Zink-Organyl aus **168** nicht gebildet wurde, einzig die in Tabelle 3.7 gezeigten Bedingungen führten zur Bildung von diesem und konnten durch Quench-Experimente mit H₂O verifiziert werden. Leider konnte auch bei diesem Ansatz keine erfolgreiche NEGISHI-Kreuzkupplung durchgeführt werden. Als Nebenprodukt konnte in Spuren die Dimerisierung des Zinkorganyls detektiert werden. Wenn Nukleophil und Elektrophil für die Kreuzkupplung getauscht wurden (Zinkorganyl von Vinyliodid **137**) wurde nur die Verseifung von Bromoester **168** festgestellt.

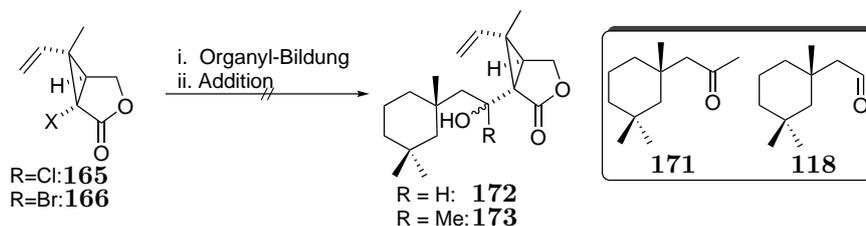
Tabelle 3.7: Versuche zu Kreuzkupplungen mit Bromoester **168**.

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	i. Zn, I ₂ , DMA, 75 °C, 3 h ii. Pd(PPh ₃) ₄ , DMPU, THF, 60 °C	Keine Reaktion
B	i. Zn, I ₂ , DMA, 75 °C, 3 h ii. Fe(acac) ₃ , NMP, THF, 0 °C - 60 °C	Keine Reaktion

Nukleophile Additionen

Neben Kreuzkupplungen wurde die Kupplung der beiden Fragmente über nukleophile Addition getestet. Hierzu wurde ausgehend von Chlorocyclopropan **165** das Samarium-Organyl hergestellt^[78] und im Anschluss mit Keton **170**⁵ oder Aldehyd **118** (Tabelle 3.8, Einträge A und B) umgesetzt. In beiden Fällen wurde jedoch nur die Zersetzung der Startmaterialien festgestellt. Weiterhin wurde versucht, das Zinkorganyl von Bromocyclopropan **166** nukleophil auf Keton **171** und das Modellsubstrat Benzaldehyd (Tabelle 3.8, Einträge C und D) zu addieren, jedoch fand keine Reaktion statt. Neben Samarium- und Zink-Organylen wurde noch versucht, das Lithium- oder Natrium-Organyl von Bromocyclopropan **166** herzustellen. Dies gelang nicht, da die gewählten Bedingungen Cyclopropan **166** in allen Fällen zersetzten.

⁵ Keton **171** war noch aus der Masterarbeit vorhanden und musste daher nicht neu hergestellt werden.^[20]

Tabelle 3.8: Versuche zu nukleophilen Addition von Cyclopropan **165** und **166** an Keton **171** und Aldehyd **118**.^[78]

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	i. Cyclopropan 165 , SmI ₂ , ^a HMPA, THF, RT, 15 min ii. Keton 171 , THF, 0 °C - RT, 2 h	Zersetzung
B	i. Cyclopropan 165 , SmI ₂ , HMPA, THF, RT, 15 min ii. Aldehyd 118 , THF, -78 °C, 1 h	Zersetzung
C	i. Cyclopropan 166 , Zn, I ₂ , DMA, 75 °C, 3 h ii. Keton 171 , THF, RT - 60 °C	keine Reaktion
D	i. Cyclopropan 166 , Zn, I ₂ , DMA, 75 °C, 3 h ii. PhCHO, THF, RT - 60 °C	keine Reaktion

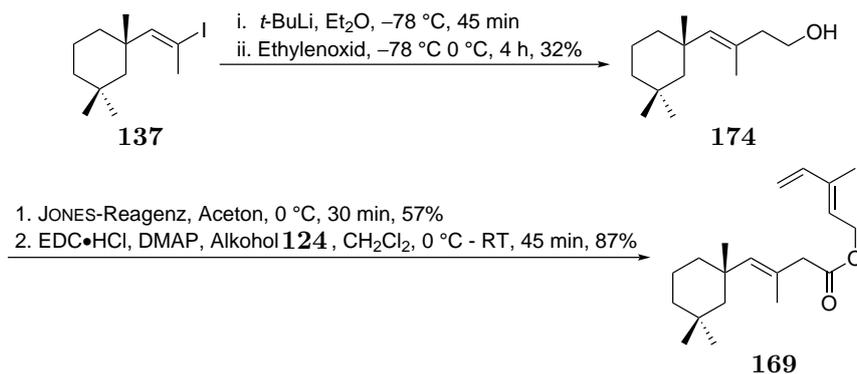
^a SmI₂ wurde nach dem Protokoll von PROCTER *et al.* hergestellt.^[79]

3.2.5 Kupplung der Fragmente durch Nukleophile Addition

CH₂-Verlängerung mit Ethylenoxid

Da Fragmentkupplungsansätze, die auf Kreuzkupplungen basierten, nicht erfolgreich waren, wurde die Strategie geändert. Vinyljodid **137** sollte lithiiert werden und mit einem elektrophilen Westfragment reagieren. Diese Transformation konnte erfolgreich mit Ethylenoxid durchgeführt werden (Schema 3.16). Der primäre Alkohol **174** wurde in einer JONES-Oxidation⁶ zur Säure oxidiert und konnte anschließend unter STEGLICH-Bedingungen verestert werden. Die erfolgreiche Synthese von Ester **169** war das erste Mal, dass West- und Ostfragment erfolgreich miteinander verbunden werden konnten und gleichzeitig der Vorläufer für den Diazotransfer.

⁶ Das JONES-Reagenz wurde von Yannick Linne zur Verfügung gestellt.

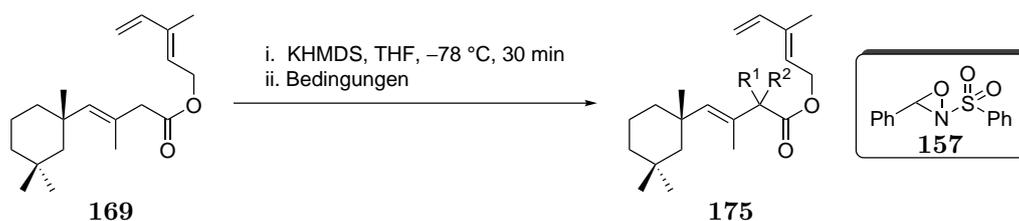
Schema 3.16: Synthese von Ester **169**.

Versuche zur Funktionalisierung der α -Position

Die Einführung der Diazogruppe in α -Position von Ester **169** gestaltete sich schwieriger als anfangs angenommen. So reagierte dieser nicht unter Diazotransferbedingungen (*p*ABSA, DBU oder LDA als Base). Im Folgenden stellte sich raus, dass die α -Position von Ester **169** eine geringe Acidität aufwies und lediglich mit KHMDS vollständig deprotoniert werden konnte.⁷ Für die nachfolgenden Funktionalisierungen wurde daher immer KHMDS als Base verwendet, wobei das Temperaturprofil auf $T < 0\text{ }^\circ\text{C}$ eingeschränkt war, auf Grund der potenziellen Gefahr der Ketenbildung von Ester **169**.

Direkter Diazotransfer mit *p*ABSA oder *p*TsN₃ zeigte keine Reaktion (Tabelle 3.9, Eintrag A). Im Falle von Bromierungen (Tabelle 3.9, Einträge B und C) erwies sich das Dien von Ester **169** als problematisch, da es auch ein sehr gutes Nukleophil für Bromonium-Quellen ist. Einzig mit CBr₄ konnten eindeutige Produkte isoliert werden, die sich als mehrfach bromiert herausstellten. Die einzig produktive Reaktion war die α -Oxidation (Tabelle 3.9, Einträge D und E), wobei sich elementarer Sauerstoff als das beste Oxidationsmittel herausstellte. So konnte α -Hydroxyester **175** in einer Ausbeute von 36 % über 3 Zyklen isoliert werden.

⁷ Es wurden LDA, KHMDS und NaHMDS zur Deprotonierung verwendet und nach Quench-Experimenten mit D₂O der Anteil an deprotoniertem Ester **169** mittels ¹H-NMR bestimmt.

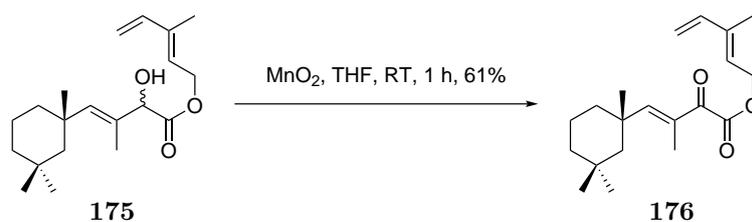
Tabelle 3.9: Versuche zur Funktionalisierung der α -Position von Ester **169**.

Eintrag	R ¹	R ²	Bedingungen	Resultat
A	N ₂	=R ¹	<i>p</i> ABSA o. <i>p</i> TsN ₃ , -78 °C - 0 °C, 16 h	keine Reaktion
B	H	Br	NBS, -78 °C - 0 °C, 3 h	komplexe Mischung
C	H	Br	CBr ₄ , -78 °C - 0 °C, 3 h	mehrfach bromierte Produkte ^a
D	H	OH	DAVIS-Oxaziridin (157), -78 °C - RT	Spuren von 175
E	H	OH	O ₂ , -78 °C, 2 min, dann P(OEt) ₃ , -78 °C - 0 °C, 30 min	36 % ^b über 3 Zyklen

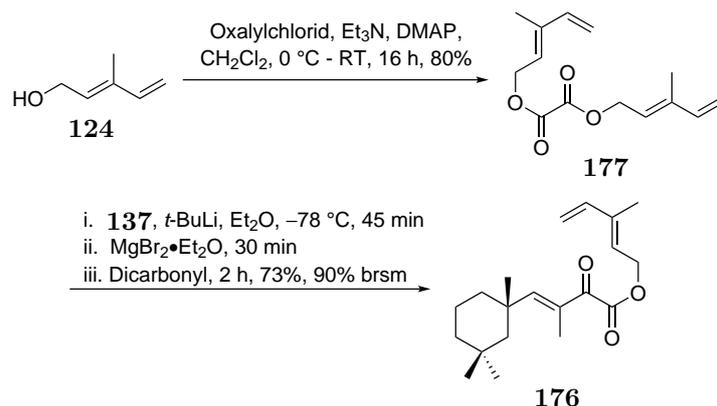
^a Es konnte zusätzlich zu den mehrfach bromierten Produkten Edukt reisoliert werden.

^b Da die Reaktion bei zu langen Reaktionszeiten starke Zersetzung zeigte, wurde trotz unvollständigem Umsatz frühzeitig abgebrochen, Edukt und Produkt getrennt und zuerst genanntes wieder in die Reaktion eingesetzt.

Im Folgenden wurde α -Hydroxyester **175** mit Braunstein zu Dicarboxyl **176** oxidiert, was der Vorläufer für Diazoverbindung **136** sein sollte.

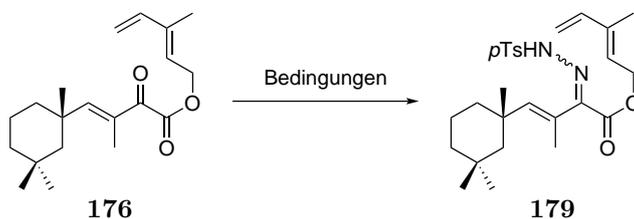
Schema 3.17: Synthese von Dicarboxyl **176**.

Alternativ zu der fünfstufigen Sequenz von Vinylidid **137** zu Dicarboxyl **176** sollte eine kürzere Route etabliert werden. Hierzu wurde Diester **177** ausgehend von Alkohol **124** dargestellt. Im Anschluss wurde das Magnesium-Organyl von Vinylidid **137** *in situ* hergestellt und mit Diester **177** in 72 % Ausbeute umgesetzt. Es konnte dabei in äquivalenten Mengen zum gebildeten Produkt **176** der Alkohol **124** reisoliert werden, welcher wieder zu Diester **177** umgesetzt wurde.

Schema 3.18: Verkürzter Zugang zu Dicarboxyl **176**.

Hydrazon-Synthese

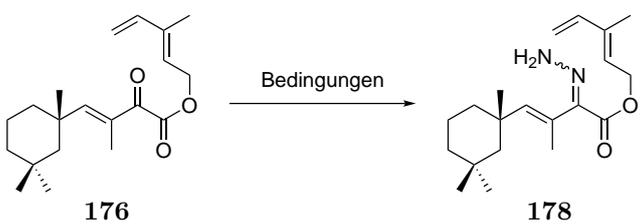
Ausgehend von Dicarboxyl **176** sollten nun verschiedene Hydrazone synthetisiert werden, die als Vorläufer für Diazoverbindung **136** dienen sollten. Dies stellte sich als schwierige Transformation heraus, da unter den gewählten Reaktionsbedingungen oftmals das Dien von Dicarboxyl **178** ungewollte Nebenreaktionen einging. Besonders bei hohen Temperaturen (exemplarisch hierfür Tabelle 3.10, Eintrag A) kam es zu Zersetzung oder der Entstehung mehrerer undefinierter Produkte. Tosylhydrazon **179** konnte jedoch erfolgreich unter sauren Bedingungen bei 0 °C synthetisiert werden (Tabelle 3.10, Eintrag B und C). Die Ausbeuten für diese Transformation waren jedoch sehr gering, da es auch hier zu Nebenreaktionen kam, auf Grund derer ein leicht veränderter Vorläufer für Diazoverbindung **136** gesucht werden sollte.

Tabelle 3.10: Synthese von *p*-Ts-Hydrazon **179**.

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	<i>p</i> -TsNHNH ₂ , PhMe, 100 °C, 2 h	undefiniertes Produkt
B	<i>p</i> -TsNHNH ₂ , BF ₃ ·OEt ₂ , 0 °C - RT, 3.5 h	25 %
C	<i>p</i> -TsNHNH ₂ , AcOH, MeOH, 0 °C - RT, 16 h	20 %

Der gewählte Vorläufer war das unsubstituierte Hydrazon **178**, welches durch Oxidation in Diazoverbindung **136** überführt werden sollte. Es wurden anfangs Bedingungen unter erhöhten Temperaturen getestet (Tabelle 3.11, Eintrag A), jedoch konnte nach mehreren Versuchen kein Produkt reproduzierbar isoliert werden. Die für *p*Ts-Hydrazon **179** erfolgreichen Bedingungen (Tabelle 3.10, Eintrag A) zersetzten in diesem Falle das Edukt (Tabelle 3.11, Eintrag B). Einzig die von MOODY *et al.* beschriebenen Bedingungen lieferten Hydrazon **178** in guter Ausbeute.^[80]

Tabelle 3.11: Synthese von Hydrazon **178**.^[80]



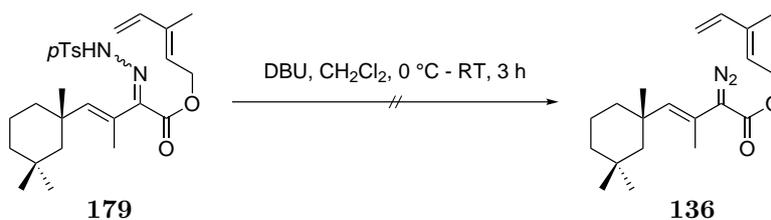
Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	H ₄ N ₂ ·H ₂ O, EtOH, 80 °C, 1 h	Spuren ^a
B	H ₄ N ₂ ·H ₂ O, AcOH, MeOH, 0 °C - RT, 16 h	Zersetzung
C	H ₄ N ₂ ·H ₂ O, PhCO ₂ H, THF, RT, 48 h	60 %

^a Nach anfänglicher Isolation des Produktes waren die Bedingungen bei mehrfacher Durchführung nicht reproduzierbar.

3.2.6 Synthese des 7-Rings und Oxidation des Cyclohexens

Synthese der Diazoverbindung

Ausgehend von *p*Ts-Hydrazon **179** sollte getestet werden, ob Diazoester **136** synthetisiert werden konnte. Hierzu wurde *p*Ts-Hydrazon **179** mit Base behandelt, was jedoch in mehreren Versuchen nur zur Zersetzung des Startmaterials führte (Schema 3.19).

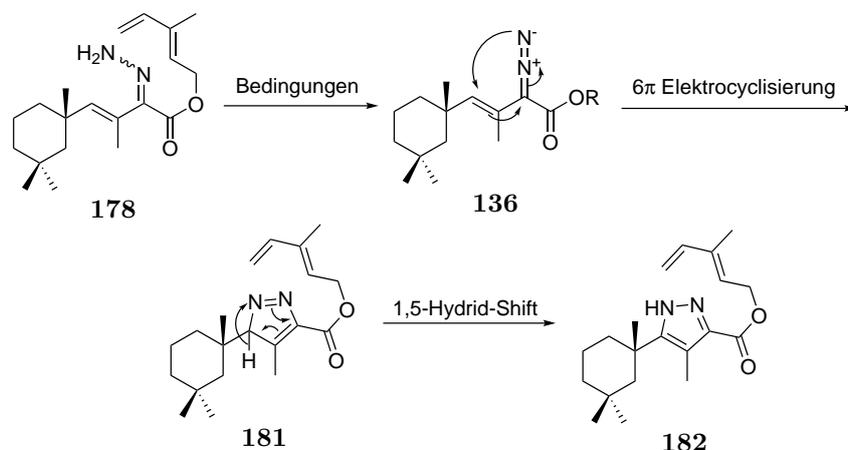


Schema 3.19: Versuche zur Synthese von Diazoester **136** ausgehend von *p*Ts-Hydrazon **179**.

Daher wurde im nächsten Schritt versucht Hydrazon **178** zu oxidieren. Hierzu wurden zunächst Metall-basierte Oxidationen (Tabelle 3.12, Einträge A - D) getestet. Nur im Falle von Braunstein und $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (Tabelle 3.12, Einträge A und D) konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine Verbindung nachgewiesen werden, die Diazoverbindung **136** entsprechen könnte. Weiterhin hatte diese Verbindung eine für Diazoverbindungen charakteristisch gelbe Farbe. Innerhalb von kurzer Zeit im NMR-Röhrchen verschwand die Farbe und die resultierende Substanz konnte als Pyrazol **180** identifiziert werden.

Mechanistisch kann diese Beobachtung auf eine 6π -Elektrocyclisierung von Diazoester **136** zurückgeführt werden. Der entstehende *anti*-Aromat **181** aromatisiert schnell über 1,5-Hydrid-Shift, um so Pyrazol **180** zu bilden. Dieser Prozess ist für Vinyldiazoverbindungen literaturbekannt und wird häufig für die Synthese von 3,4,5-substituierten Pyrazolen genutzt.^[49,81] Die Temperaturen, die für diese Art von Transformation notwendig sind, liegen oftmals über 60°C , sodass es verwunderlich ist, dass Diazoester **136** schon bei RT die Elektrocyclisierung eingeht.

Daraufhin wurden Oxidationen getestet, die bei Temperaturen unter 0°C durchgeführt werden können (Tabelle 3.12, Einträge E und F). TsNIK lieferte eine neue, bisher nicht beobachtete Verbindung, die nicht charakterisiert werden konnte, während PIDA die gewünschte Diazoverbindung **136** lieferte. So lange die Probe unter 0°C und fern von Licht gehalten wurde, konnte die 6π -Cyclisierung mit anschließendem 1,5-Hydrid-Shift so weit verlangsamt werden, dass mit Diazoester **136** Folgereaktionen im Zeitraum von wenigen Stunden gemacht werden konnten.

Tabelle 3.12: Oxidation von Hydrzon **178** und anschließender Cyclisierung zu Pyrazol **180**.^[49,81,80]

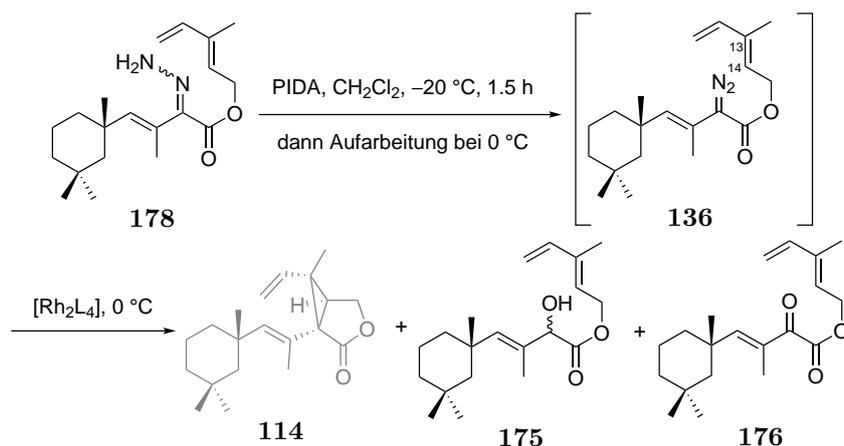
Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	MnO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 h	Pyrazol 180
B	HgO, Na ₂ SO ₄ , Et ₂ O, RT, 16 h	keine Reaktion
C	AgO, PhH, RT, 16 h	Zersetzung
D	Pb(OAc) ₄ , PhH, RT, 1 h	Pyrazol 180
E	TsNIK, KOH, H ₂ O, THF, 0 °C - RT, 3 h	unidentifizierte Verbindung
F	PIDA, CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 1.5 h	136 im NMR nachweisbar ^a

^a Beim Erwärmen der NMR-Probe auf RT konnte innerhalb weniger Stunden nur noch Pyrazol **180** nachgewiesen werden und die charakteristisch gelbe Farbe von Diazoverbindung **136** verschwand.

Die Divinylcyclopropan-Umlagerung

Der nächste Schritt der Synthese - mit dem Wissen über die Labilität von Diazoester **136** - war die Cyclopropanierung zu Cyclopropan **183** (Schema 3.20). Wie alle Stufen zuvor stellte sich auch diese als schwierig heraus. Wurde Diazoester **136** mit Dirhodium-Katalystoren⁸ umgesetzt, konnte Cyclopropan **183** nie isoliert werden. Stattdessen wurde die OH-Insertion des Carbenoids mit restlichem H₂O beobachtet, was zu α -Hydroxyester **175** führte. Zusätzlich wurde auch noch Dicarbonyl **176** isoliert, was möglicherweise auf restlichen Sauerstoff in der Reaktion schließen lässt.

⁸ Es wurden verschiedene Katalysatoren sowie Lösemittel getestet, der Übersichtlichkeit halber sind hier keine genauen Bedingungen aufgeführt, da alle Kombinationen dasselbe Ergebnis hatten.



Schema 3.20: Erste Versuche zur Cyclopropanierung von Diazoester **136**.

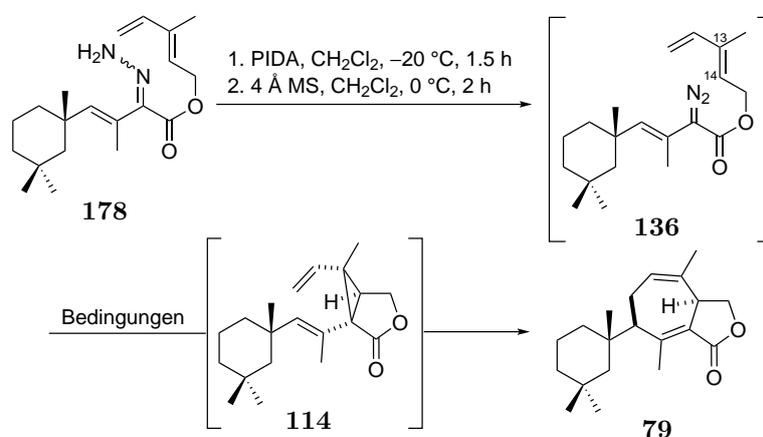
Da die OH-Insertion die schnellere Reaktion im Vergleich zur Cyclopropanierung der trisubstituierten Doppelbindung (C-13 und C-14) war, musste sämtliches H₂O aus der Reaktion entfernt werden. Problematisch war hierbei, dass die Reinigung von Diazoester **136** bei 0 °C durchgeführt werden musste und so restliche Feuchtigkeit aus der Luft im Kolben einkondensiert wurde, die dann zu der beschriebenen Nebenreaktion führte. Daher wurde nach Entfernen des Lösemittels im nächsten Schritt Diazoester **136** mit Molsieb bei 0 °C getrocknet, um so restliche Feuchtigkeit zu entfernen. Es stellte sich heraus, dass Molsieb-Kugeln das Trockenmittel der Wahl war. Wurde nun Diazoester **136** unter Cyclopropanierungsbedingungen bei 0 °C umgesetzt, konnte keine OH-Insertion sowie Oxidation zu Dicarboxyl **176** beobachtet werden. Allerdings konnte bei diesen Temperaturen auch keine Cyclopropanierung beobachtet werden. Erst wenn die Lösung von Diazoester **136** zu einer Lösung des Dirhodium-Katalysators unter Rückfluss in CH₂Cl₂ gegeben wurde, konnte je nach Katalysator innerhalb von wenigen Stunden vollständiger Umsatz festgestellt werden. Das intermediär gebildete Cyclopropan **114** konnte in keinem der Ansätze isoliert werden, da direkt die DVCP-Umlagerung statt fand und Cycloheptadien **79** isoliert wurde (Tabelle 3.13).

Im nächsten Schritt wurde die DVCP-Umlagerung weiter optimiert (Tabelle 3.13, Einträge A-E)⁹. Es zeigte sich hierbei, dass Rh₂(OAc)₄ die besten Ausbeuten lieferte (59% im Scaleup). Weiterhin wurden beide Enantiomere des Rh₂(DOSP)₄ getestet, wobei kein signifikanter Einfluss auf die Diastereoselektivität (2.8:1 zu 1.3:1) festgestellt werden konnte. Die inhärente Selektivität des Systems (1.7:1, Tabelle 3.13, Eintrag D) hat also den größeren

⁹ Die Diastereomere **A** und **B** konnten nicht getrennt werden. Es wurde nicht bestimmt, welches Diastereomer im Überschuss vorlag.

Einfluss auf die Selektivität der Reaktion im Vergleich zur externen Stereoinduktion. Neben Rh-basierten Katalysatoren wurden noch Ru-^[82], Cu-^[83] und Co-basierte^[84] Katalysatoren sowie die Licht-induzierte Zersetzung der Diazoverbindung **136** getestet. In allen Fällen konnte jedoch nur Zersetzung oder Reaktion zu Pyrazol **184** festgestellt werden. Dies wiederum steht im Einklang mit der höheren Reaktivität der Dirhodium-Katalysatoren,^[83,85,50] die die Cyclopropanierung schon bei geringeren Temperaturen ermöglichen und es somit nicht zur Cyclisierung von Diazoester **136** zu Pyrazol **182** kommt.

Tabelle 3.13: Optimierung der Synthese von Cycloheptadien **79** via DVCP-Umlagerung.^[86,50,83,85,87]



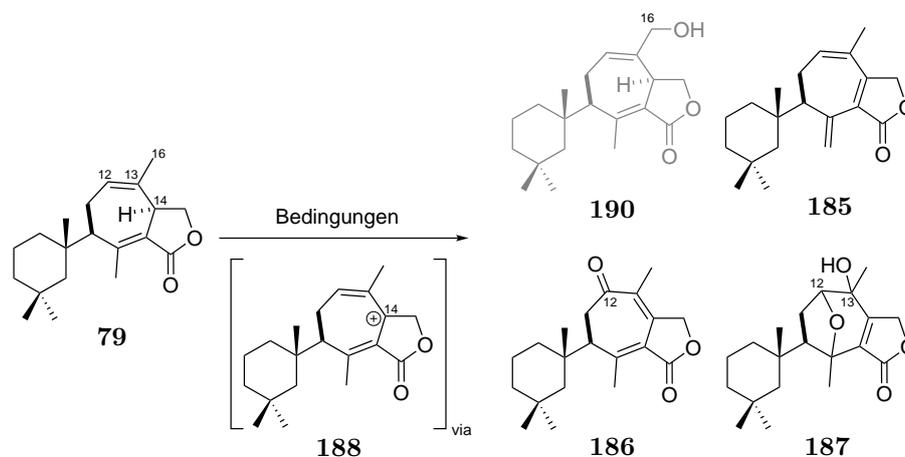
Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	d.r. ^a (A : B)
A	Rh ₂ (<i>S</i> -DOSP) ₄ , CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, 16 h	25 %	2.8:1
B	Rh ₂ (<i>R</i> -DOSP) ₄ , CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, 16 h	24 %	1.3:1
C	Rh ₂ (<i>R</i> -PTAD) ₄ , CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, 16 h	28 %	1:1
D	Rh ₂ (OAc) ₄ , CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, 16 h	59 % ^b	1.7:1
E	Rh ₂ (esp) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, 16 h	Spuren	-
F	Rh ₂ (<i>S</i> -Pheox), PhMe, 60 °C, 16 h	Pyrazol 182	-
G	Cu(tbs) ₂ , PhMe, 60 °C, 16 h	Pyrazol 182	-
H	<i>hν</i> , CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 h	Zersetzung	-
I	Co(TPP), CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss, 16 h	unidentifiziertes Produkt	-

^a Der Diastereomerenüberschuss wurde durch Integration im ¹H-NMR bestimmt. Es wurde nicht bestimmt, welches Diastereomer im Überschuss vorliegt.

^b Im Testansatz mit 20 mg wurde eine Ausbeute von 40 % erzielt. Im Folgenden zeigte sich, dass die Reaktion deutlich sauberer verlief, wenn sie im größeren Maßstab durchgeführt wurde. Um eine Vergleichbarkeit mit den anderen getesteten Bedingungen zu gewährleisten, wurden sämtliche Ansätze im gleichen Scale durchgeführt.

Funktionalisierung von Cycloheptadien **79**

Nach dem Aufbau des Kohlenstoffgrundgerüsts war der nächste Schritt die Oxidation der nordöstlichen Hemisphäre. Hierzu sollte eine allylische Oxidation an C-16 durchgeführt werden (Tabelle 3.14). Die für Methylgruppen klassischen Bedingungen sind SeO₂-basierte Protokolle.^[88] Leider konnte unter verschiedenen Bedingungen (Tabelle 3.14, Einträge A - D) nur Zersetzung oder unter Verwendung von MnO₂ als Cooxidanz Bildung von Trien **185** beobachtet werden. Weitere Versuche mit anderen Metallen zu oxidieren (Pd, Pt und Rh, Tabelle 3.14, Einträge E - G), zersetzten die Startmaterialien. Einzig Cr-basierte Oxidationen führten zu einer Mischung an definierten Produkten (Tabelle 3.14, Einträge H - J). Beobachtet werden konnte hierbei die Bildung von Trien **185**, Dienon **186** und Oxabizyklus **187**. Gebildet werden diese Produkte wahrscheinlich über eine initiale Oxidation an C-14. Das doppelt allylische Kation **188** kann über unterschiedliche mesomere Grenzformeln zu den oben genannten Produkten oxidiert werden. Hervorzuheben ist an dieser Stelle Oxabyzyklus **187**, bei dem C-12 oxidiert wurde. Der entstandene Alkohol untergeht im Anschluss oxa-MICHAEL-Addition, welches nach weiterer Oxidation an C-13 zu Oxabizyklus **187** führt.

Tabelle 3.14: Versuche zur allylischen Oxidation von Cycloheptadien **189**.

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	SeO ₂ , 1,4-Dioxan o. EtOH, 100 °C, 3 h	Zersetzung
B	SeO ₂ , <i>t</i> -BuOOH, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C - RT, 5 h	mehrere undefinierte Produkte
C	SeO ₂ ^a , Additiv ^b , 1,4-Dioxan, 80 °C, 3 h	Zersetzung
D	SeO ₂ , MnO ₂ , 1,4-Dioxan, 100 °C, 3 h	185 (25 %)
E	Pd/C, <i>t</i> -BuOOH, CH ₂ Cl ₂ , RT, 16 h	Zersetzung
F	Pt(OH) ₂ /C, <i>t</i> -BuOOH, CH ₂ Cl ₂ , RT, 16 h	Zersetzung
G	Rh ₂ (esp) ₂ , <i>t</i> -BuOOH, H ₂ O, 40 °C, 3 h	Zersetzung
H	PCC, Silica, CH ₂ Cl ₂ , RT, 2.5 h	185 (22 %), 186 (2 %), 187 (34 %)
I	PDC, Silica, CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 h	186 (6 %), 187 (45 %)
J	CrO ₃ , 3,5-DMP, CH ₂ Cl ₂ , -10 °C, 2 h	185 , 186 , 187 ^c

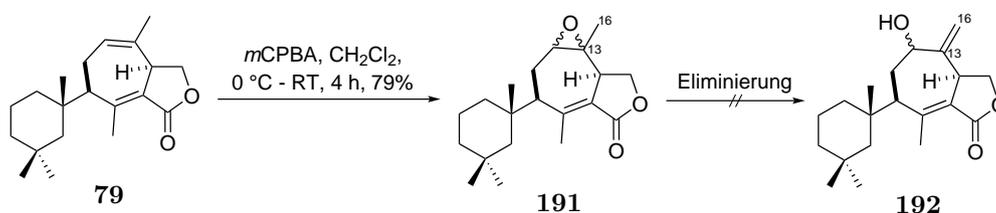
^a SeO₂ wurde frisch sublimiert

^b Als Additive wurden Quarzsand, KH₂PO₄, Pyr. und Salicylsäure getestet.

^c Die Ausbeuten für die drei Produkte wurden nicht bestimmt.

Nach der gescheiterten allylischen Oxidation war der nächste Ansatz die Funktionalisierung von C-16 über die benachbarte Doppelbindung. Hierfür wurde diese mit *m*CPBA (Schema 3.21) epoxidiert. Es konnten dabei beide Diastereomere von Epoxid **191** isoliert und säulenchromatographisch getrennt werden. Der nächste Schritt war die Öffnung des Epoxids über eine Eliminierung zu Allylalkohol **192**. Dabei konnte sowohl mit LDA als auch Al(*i*OPr)₃ Umsatz beobachtet, allerdings nie das gewünschte Produkt erhalten werden. Bei allen isolierten Produkten konnte die im ¹H-NMR-Spektrum charakteristische Methylgruppe (C-6) am MICHAEL-Akzeptor nur noch im aliphatischen Bereich gefunden werden, was dafür spricht, dass der vielleicht intermediär gebildete Alkohol der *oxa*-MICHAEL-Addition

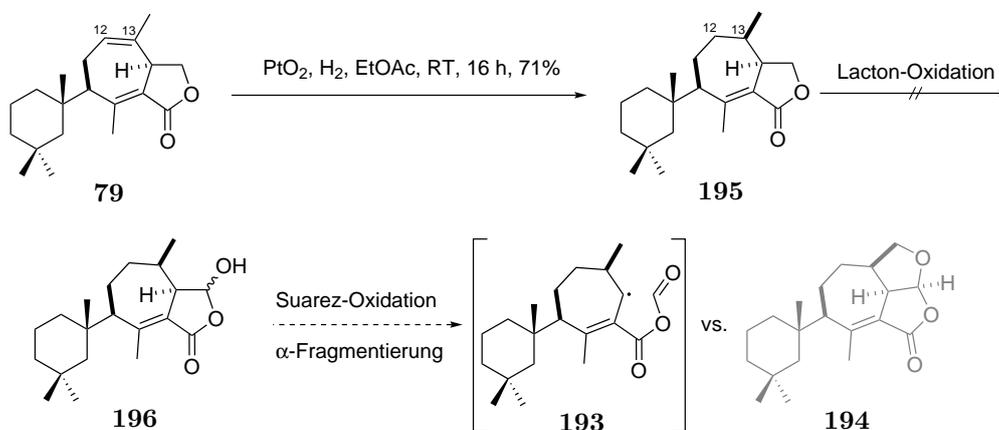
unterliegt (analog zu Tabelle 3.14, Verbindung **187**). Auf Grund dieser Tatsache wurde eine Funktionalisierung der Doppelbindung verworfen, da wahrscheinlich die meisten funktionellen Gruppen mit nukleophilem Charakter, an dieser Position die MICHAEL-Addition machen würden.



Schema 3.21: Versuche zur Synthese von Allylalkohol **192**.

Neben der gescheiterten Funktionalisierung der Doppelbindung ist es auch möglich, Cycloheptadien **79** am Lacton zu oxidieren. Hierzu wurde zuerst die trisubstituierte Doppelbindung (C-12 und C-13) von Cycloheptadien **79** hydriert, um Nebenreaktionen in der folgenden Oxidation zu vermeiden (Schema 3.22). Für die Oxidation des Lactons wurden einerseits K_2RuO_4 sowie eine Kombination aus Verseifung des Lactons mit NaOH gefolgt von einer DMP-Oxidation getestet. In beiden Fällen konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden.

Nachfolgend wurde dieser Ansatz verworfen, da sich an die Oxidation des Lactons eine SUÁREZ-Oxidation von Halbacetal **193** anschließen würde (Schema 3.22).^[89,90] SUÁREZ *et al.* stellten fest, dass nicht der 1,5-[HAT] die schnellste Reaktion für Lactole ist, sondern die α -Fragmentierung, die zu Radikal **193** führen würde. Ausgehend von diesem sind viele Folgereaktionen denkbar, die in der Synthesesequenz von **194** nicht von Nutzen wären.



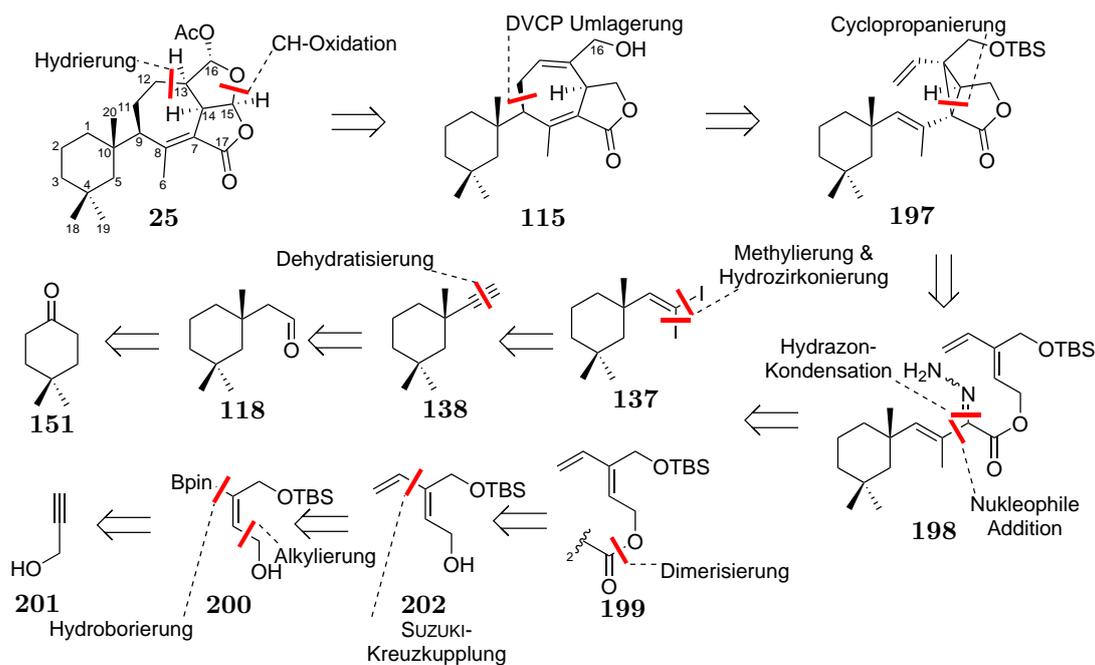
Schema 3.22: Synthese von Cyclohepten **195** und versuchte Oxidation zu Halbacetal **196**.

Auf Grund der gescheiterten Funktionalisierungen von Cycloheptadien **79** wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt. Im Folgenden sollte Cycloheptadien **79** bereits vor der Umlagerung die benötigte Oxidationsstufe an C-16 aufweisen, sodass nicht mehr nachträglich oxidiert werden muss.

3.3 Retrosynthese III

3.3.1 Retrosynthetische Analyse III

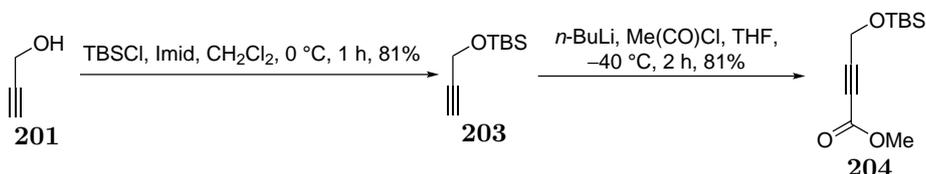
Im Vergleich zu Retrosynthese II (Schema 3.6) soll bei diesem Ansatz der Alkohol an C-16 bereits im Ostfragment mitgebracht werden. Cycloheptadien **115** soll analog über eine DVCP-Umlagerung von **197** aus Hydrazon **198** aufgebaut werden. Die Fragmente sollen über eine nukleophile Addition von Vinyljodid **137** (analoge zu Retrosynthese II) an Diester **199** erfolgen. Vor Dimerisierung mit Oxalylchlorid soll auch bei dieser Strategie die Vinyl-Gruppe über eine SUZUKI-Kreuzkupplung aus Vinylboronsäureester **200** eingeführt werden. Die Synthese des Vinylboronsäureesters **200** soll über eine Sequenz aus Hydroborierung und Alkylierung als wichtigste Diskonnektivitäten erfolgen, was auf Propargylalkohol (**201**) zurückführt.



Schema 3.23: Retrosynthetische Analyse III für Darwinolid (**25**).

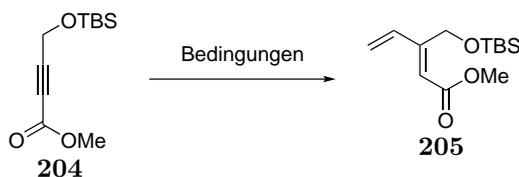
3.3.2 Synthese des hydroxylierten Ostfragments

Die Synthese des neuen Ostfragments **199** beginnt mit einer literaturbekannten Sequenz von Propargylalkohol (**201**).^[91] Dieser wird zuerst TBS-geschützt und anschließend mit Methylchloroformat C-alkyliert.



Schema 3.24: Synthese von Inon **204**.^[91]

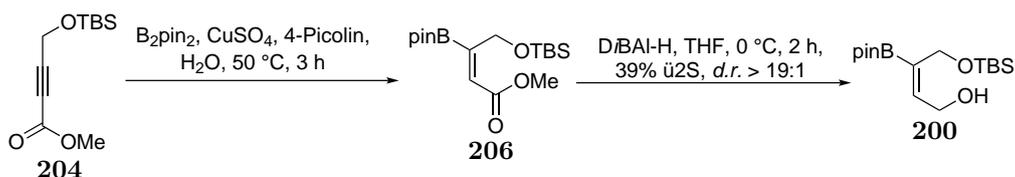
Neben der in der Retrosynthese angedachten Route (Hydroborierung/Alkylierung, Schema 3.23) zur Einführung der Vinyl-Gruppe sollte auch die direkte 1,4-Addition eines Vinyl-Nukleophils an Inon **204** getestet werden (Tabelle 3.15). Alle getesteten Bedingungen zeigten dabei eine Mischung von mehreren Produkten, weshalb die Ausbeuten stets unter 50 % lagen. Zusätzlich zeigte sich, dass im Vergleich zu Literatur^[92] (Verwendung von THP statt TBS) nicht nur das gewünschte Doppelbindungsisomer (*Z*) gebildet wurde, sondern es in allen Fällen ein *E/Z*-Gemisch gab. Diese konnten durch die Art der Aufarbeitung (MeOH oder NH₄Cl-Lösung, Tabelle 3.15, Einträge A und B) beeinflusst werden, jedoch wurde nie ein ausreichendes Ergebnis erzielt. Verwendung von TMSCl als Additiv (Tabelle 3.15, Einträge C und D) zeigte mit *Z:E* 2:1 analoge Resultate zur Aufarbeitung mit MeOH oder bei sequentieller Zugabe (Tabelle 3.15, Eintrag D) einzig die Bildung des ungewünschten *E*-Isomers.

Tabelle 3.15: Versuche zur 1,4-Addition an Inon **204**.

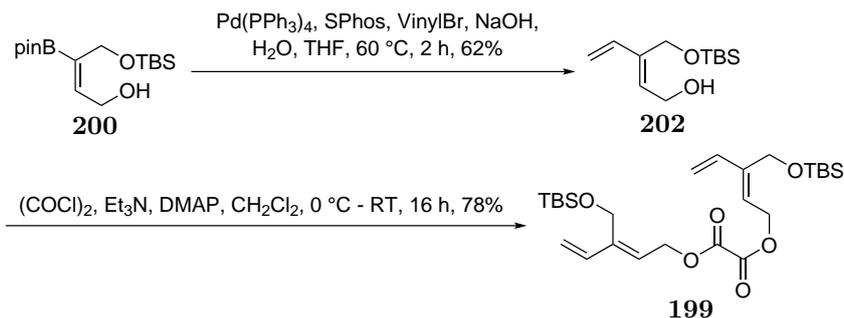
Eintrag	Bedingungen	Ausbeute	Z:E
A	VinylLi ^a , CuI, THF, -78 °C, 1 h, dann MeOH	46 %	1:2
B	VinylMgBr, CuI, THF -78 °C, 1 h, dann NH ₄ Cl-Lösung	n. b.	1:1
C	VinylLi, CuI, TMSCl, -78 °C, 1 h, dann TBAF	31 %	2:1
D	VinylLi, CuI, THF, -78 °C, 1 h, dann TMSCl, 1 h, dann TBAF	n. b.	hauptsächlich E

^a VinylLi wurde aus (Vinyl)₄Sn und *n*-BuLi bei -78 °C hergestellt.

Statt Vinyl-Nukleophile zu addieren wurde im Folgenden Bpin in einer 1,4-Addition an Inon **204** addiert. Nach Reduktion von Ester **206** mit *D*iBAL-H konnte Alkohol **200** in 39 % Ausbeute über 2 Stufen als einziges Diastereomer isoliert werden. Neben der Reduktion von Ester **206** wurde auch die Kreuzkupplung mit einem Vinyl-Rest getestet. Es konnten jedoch nur Spuren des gewünschten Produkts isoliert werden, weshalb zuerst der Ester reduziert und im Folgenden die Kreuzkupplung durchgeführt werden sollte.

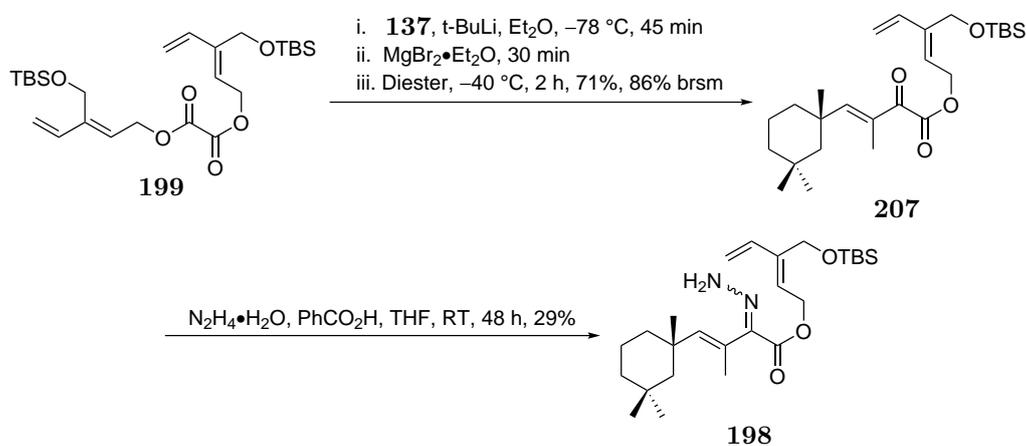
Schema 3.25: Synthese von Vinylboronsäureester **200**.^[93]

Um die Synthese des Ostfragments **199** zu beenden, wurde Vinylboronsäureester **200** in einer SUZUKI-Kreuzkupplung mit Vinylbromid umgesetzt. Anschließende Dimerisierung mit Oxalylchlorid lieferte Diester **199** in 78 % Ausbeute.

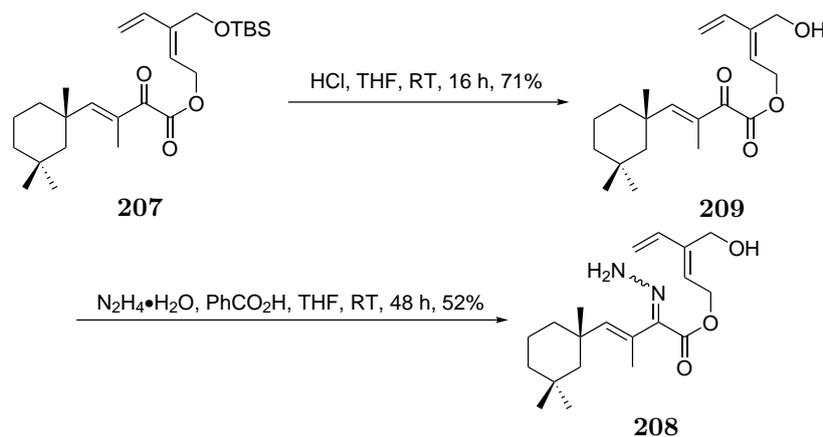
Schema 3.26: Synthese von Diester **199**.

3.3.3 Synthese von Cycloheptadien **115**

Analog zu der zweiten Retrosynthese wurden die beide Fragmente **137** und **199** über nukleophile Addition verbunden, was Dicarboxyl **207** in 71 % Ausbeute lieferte (Schema 3.27). Im Vergleich zur zweiten Retrosynthese musste das Temperaturprofil für diese Reaktion von -78°C auf -40°C angepasst werden, um gute Ausbeuten zu erhalten. Anschließende Kondensation zu Hydrazon **198** lieferte den neuen Vorläufer für die DVCP-Umlagerung.

Schema 3.27: Synthese von Hydrazon **198**.

Parallel wurde TBS-entschütztes Hydrazon **208** hergestellt (Schema 3.28), um den Einfluss der Schutzgruppe des primären Alkohols auf die Umlagerung zu testen. Hierfür wurde Dicarboxyl **207** TBS-entschützt. Anschließende Hydrazon-Kondensation lieferte Hydrazon **208** als zweiten Vorläufer für die DVCP-Umlagerung.

Schema 3.28: Synthese von Hydrzon **208**.

Mit den Ergebnissen der ersten Versuche zur DVCP-Umlagerung konnte dieses Mal die Bildung von Pyrazol **210** erfolgreich unterdrückt werden, indem unter Lichtausschluss bei 0 °C gearbeitet wurde. Zunächst wurden die bereits erfolgreichen Bedingungen (Tabelle 3.16, Eintrag A) auf das neue System übertragen. Es wurde neben Cycloheptadien **211** auch Cyclopropan **212** isoliert. Mechanistisch lässt sich dies über die Bildung von Cyclopropan **213** aus Diazoester **214** erklären. Dieses stellt ein sehr gutes Dienophil für eine intramolekulare DIELS-ALDER-Cycloaddition dar, woraus Cyclopropan **212** entsteht.

Die Bildung von Cyclopropanen wie **213** wird in der Literatur oftmals als reversibler Prozess und damit im Gleichgewicht stehend mit dem entsprechenden Carben beschrieben.^[51,94,52,95] Oftmals können diese Intermediate unter Freisetzung des Carbens für Reaktionen wie Cyclopropanierungen oder CH-Insertionen benutzt werden. In diesem Fall schloss sich an die Cyclopropanbildung eine [4+2] Cycloaddition an, sodass der gesamte Prozess irreversibel wird und das Cyclopropan nicht mehr für die Cyclopropanierung zur Verfügung steht.

Neben Rh(OAc)₄ (Tabelle 3.16, Eintrag A) wurden weitere Dirhodium-Katalysatoren getestet (Rh₂(oct)₄, Rh₂(S-DOSP)₄, Rh₂(S-PTAD)₄, Rh₂(cap)₄ und Rh₂(esp), nicht in Tabelle 3.16 vermerkt), die jedoch nicht oder nur in Spuren an Cycloheptadien **211** führten. Einzig Rh₂(S-TCPTAD)₄ stellte sich als geeigneter Katalysator für die Transformation heraus, sodass die Reaktion mit diesem Katalysator optimiert wurde.

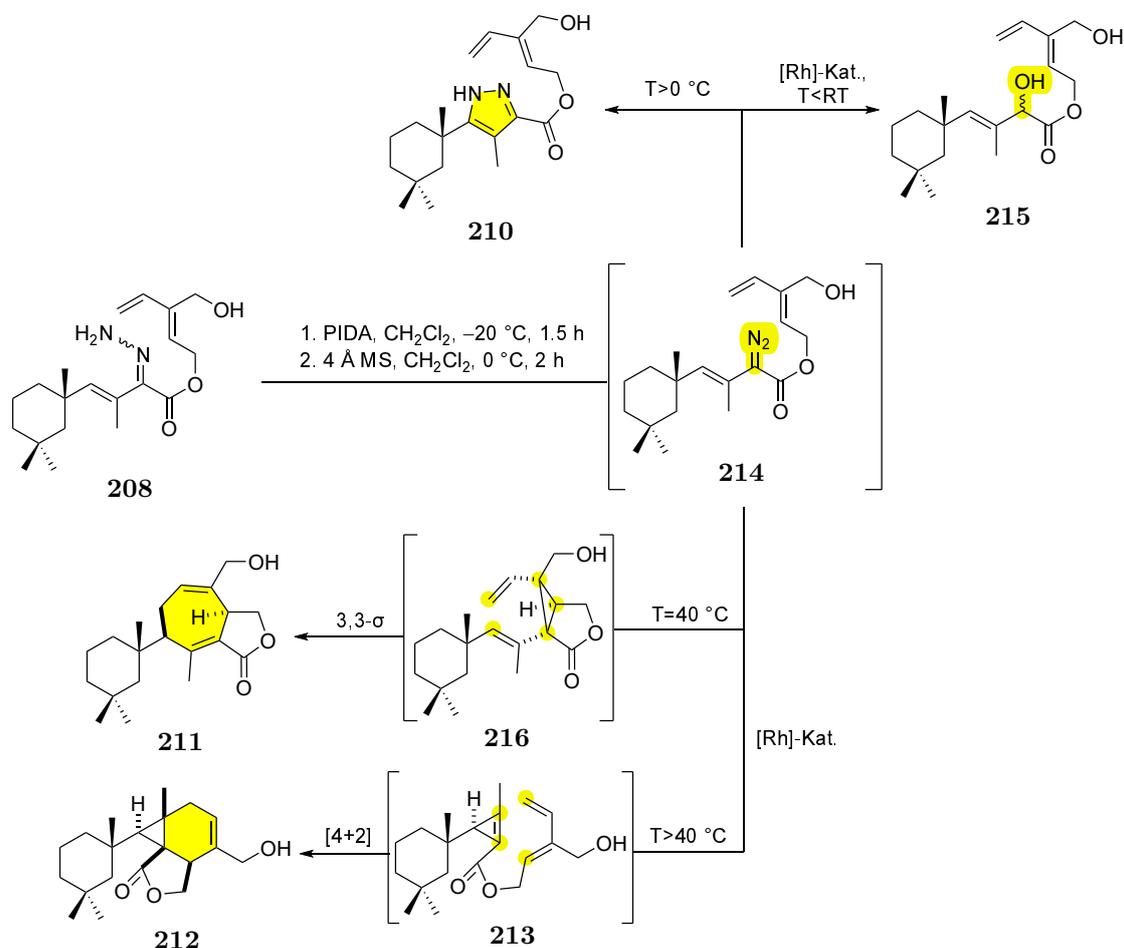
Im nächsten wurde versucht, die Bildung von DIELS-ALDER-Produkt **212** zu unterdrücken. Hierzu wurden Temperaturen von 0 °C - 60 °C (Tabelle 3.16, Einträge B-E) untersucht. Es stellte sich heraus, dass bei T < 40 °C die OH-Insertion ein kompetitiver Prozess war. Je niedriger die Temperaturen werden, desto höher werden die Anteile an OH-Insertionsprodukt **215** (Tabelle 3.16, Eintrag B exemplarisch). Daher wurde im Anschluss

versucht, die Cyclopropanierung bei Temperaturen $>40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchzuführen. Hierbei wurde die Cyclopropen/DIELS-ALDER-Kaskade der domonierende Prozess (Tabelle 3.16, Eintrag E). Das Temperaturoptimum zur Bildung von **211** lag bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, da hier die OH-Insertion unterdrückt und die Bildung von Cyclopropan **212** minimiert werden konnte.

Um den Anteil an **212** weiter zu minimieren, wurden die Katalysator-Beladungen erhöht (Tabelle 3.16, Eintrag F, 25 mol%). Diese Strategie war sehr erfolgreich, so konnten bei 50 mol% (nicht in Tabelle 3.16 vermerkt) sogar Verhältnisse von $>19:1$ für Cycloheptadien **211** erzielt werden. Problematisch ist, dass die substöchiometrische Verwendung von $\text{Rh}_2(S\text{-TCPTAD})_4$ auf Grund der hohen molaren Masse sehr hohe Substanzmengen im Verhältnis zum Substrat benötigt. Dadurch war der *Scaleup* der Reaktion auf Grund der Menge an Katalysator limitiert.

Um die Katalysatormengen zu reduzieren, wurde versucht, die Zugabe von Diazoester **214** über eine Spritzenpumpe durchzuführen (Tabelle 3.16, Eintrag G exemplarisch). Auf Grund der Temperaturempfindlichkeit von Diazoester **214** wurde die Spritze während der gesamten Zugabe auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt werden, sodass keine Cyclisierung zu Pyrazol **210** auftrat. Leider zeigte sich bei dieser Methode die OH-Insertion als dominierender Prozess. Je länger die Zugabe dauerte, desto höher wurden die Anteile an **215**. Letztendlich konnten keine besseren Ergebnisse erzielt werden, sodass die hohen Katalysatorbeladungen beibehalten wurden.

Im weiteren Verlauf stellte sich heraus, dass die Synthese von Hydrazon **208** ausgehend von Dicarboxyl **209** nicht reproduzierbar war. Anfangs wurde eine Verbindung isoliert, die sich vollständig zu Diazoester **214** oxidieren ließ. In nachfolgenden Versuchen konnte dieses Hydrazon nicht mehr synthetisiert werden. Es liegt nahe, dass das andere Doppelbindungs-isomer des Hydrazons gebildet wurde, welches sich nicht mehr oxidieren ließ. Erkenntnisse aus der Literatur weisen darauf hin, dass sich das *E*-Hydrazon nicht oxidieren lässt.^[96] Das *Z*-Hydrazon bildet eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem benachbarten Ester aus und ist daher wahrscheinlich nicht nukleophil genug, um mit PIDA zu reagieren. Mehrere Versuche, das Hydrazon zu isomerisieren, schlugen fehl. Auf Grund dieser Probleme wurde im Folgenden nach Alternativen für Hydrazon **208** als Vorläufer für Diazoverbindung **214** gesucht.

Tabelle 3.16: Versuche zur DVCP-Umlagerung von Diazoester **214** und beobachtete Nebenprodukte.

Eintrag	Katalysator	Lösemittel	T	t	Ausbeute ^a	211:212:215
A	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ Cl ₂	40 °C	16 h	37%	0.10 : 1 : 0
B	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTAD) ₄	CH ₂ Cl ₂	0 °C	16 h	32%	0.70 : 1 : 3.20
C	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTAD) ₄	CH ₂ Cl ₂	RT	16 h	35%	0.89 : 1 : 0.74
D	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTAD) ₄	CH ₂ Cl ₂	40 °C	3 h	39%	1 : 0.95 : 0
E	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTAD) ₄	1,2-DCE	60 °C	1 h	43%	0.32 : 1 : 0
F	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTAD) ₄ ^b	CH ₂ Cl ₂	40 °C	2 h	39%	8 : 1 : 0
G	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTAD) ₄ ^c	CH ₂ Cl ₂	40 °C	3 h	24%	1 : 0.50 : 1.70

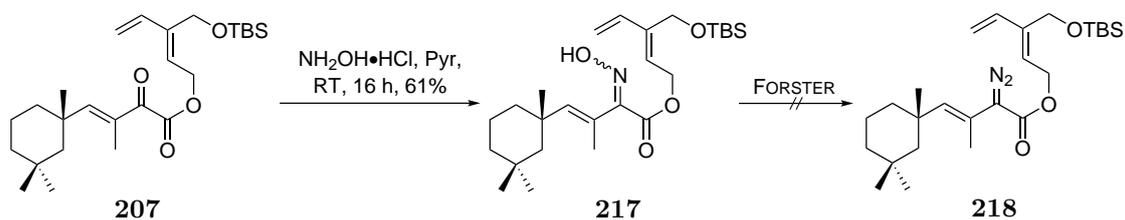
^a Die Ausbeute bezieht sich auf die gesamte Mischung aus **211**, **212** und **215**.

^b Es wurden 25 mol% Katalysator statt 5 mol% verwendet.

^c Die Diazoverbindung wurde auf 0 °C gekühlt über 2 h zur Lösung vom Katalysator in CH₂Cl₂ gegeben.

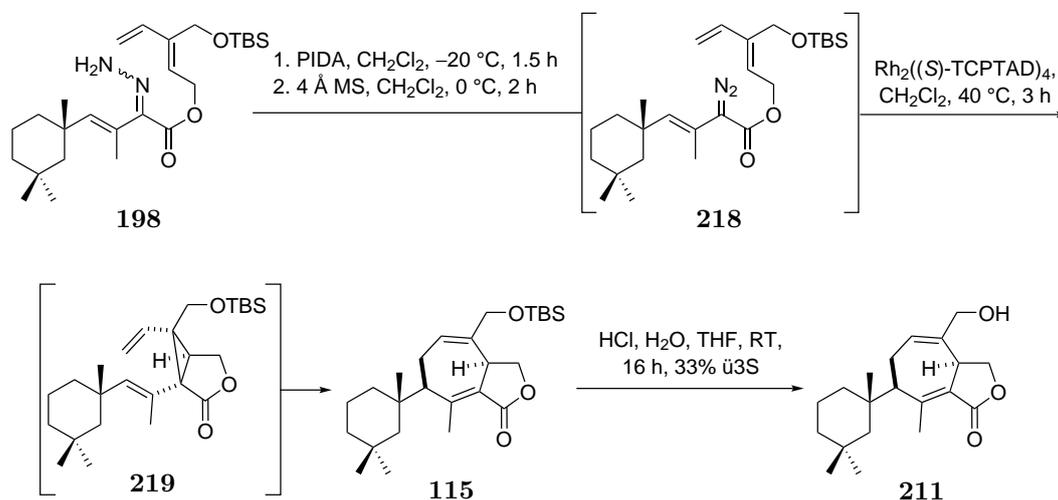
Als Alternative für Hydrazone als Vorläufer für Diazoester **214** wurde ausgehend von Dicarbonyl **207** Oxim **217** synthetisiert. Leider konnte Oxim **217** nicht unter FORSTER-

Bedingungen^[97] zu Diazoester **218** oxidiert werden. Daher wurde im nächsten Schritt getestet, ob der freie Alkohol von **209** einen Einfluss auf die Bildung des Hydrazons hat.



Schema 3.29: Synthese von Oxim **217**.

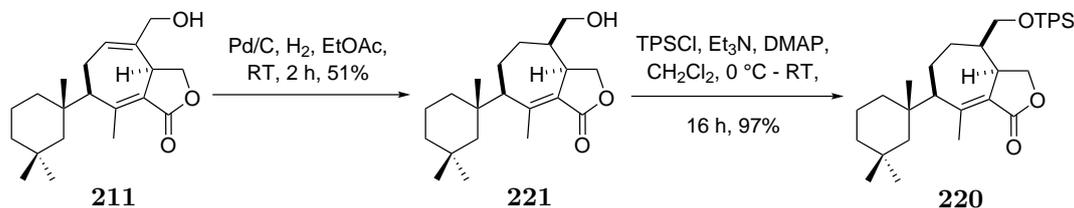
Im Falle von TBS-geschütztem Hydrazon **198** wurde im ¹H-NMR-Spektrum nur ein Diastereomer nachgewiesen, welches sich vollständig zu Diazoverbindung **218** oxidieren ließ. Anschließende Cyclopropanierung und [3,3]-sigmatrope Umlagerung lieferten Cycloheptadien **115** mit Rh₂(*S*-TCPTAD)₄ als Verunreinigung (Schema 3.30). Für die Reaktion wurden 15 mol% Katalysator verwendet. Durch diesen limitierenden Faktor wurde die Reaktion mehrfach im kleineren Maßstab und recyceltem Katalysator durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnte die Cyclopropanierungs/[4+2]-Kaskade zu großen Teilen unterdrückt werden. Nach TBS-Entschützung konnten die Katalysatorreste abgetrennt und Cycloheptadien **211** in 33% Ausbeute über 3 Stufen isoliert werden.



Schema 3.30: Synthese von Cycloheptadien **211**.

Nach der erfolgreichen DVCP-Umlagerung war das Kohlenstoffgerüst von Darwinolid (**25**) in **211** installiert. Um die abschließenden Oxidationen durchzuführen, wurde als erstes die trisubstituierte Doppelbindung von Cycloheptadien **211** hydriert (Schema 3.31). Im Anschluss wurde der entsprechende TPS-Ether **220** synthetisiert, um eine Kristallstruktur

von TPS-Ether **220** zu erhalten und die postulierte relative Stereokonfiguration experimentell zu bestätigen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt war es nicht möglich, TPS-Ether **220** zu kristallisieren.

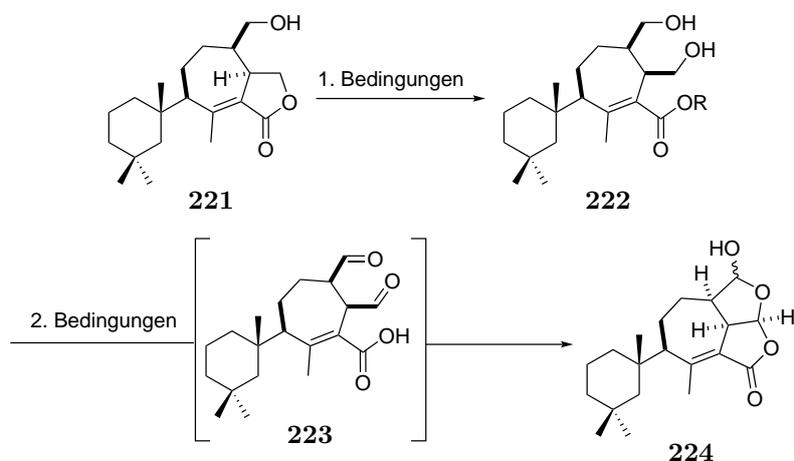


Schema 3.31: Synthese von Cyclohepten **220**.

3.3.4 Oxidation der nordöstlichen Hemisphäre

Die ersten Versuche zur Oxidation des Lactons wurden mit Na_2RuO_4 durchgeführt.^[98,99] Es konnte unter den gewählten Bedingungen (Tabelle 3.17, Eintrag A) weder die Oxidation des Lactons noch die des primären Alkohols zum Aldehyd beobachtet werden. Im Anschluss wurden verschiedene Protokolle zur Verseifung des Lactons getestet, wobei sich herausstellte, dass die in Tabelle 3.17, Eintrag B beschriebenen Bedingungen die einzigen waren, die vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) erzielen konnten. Die entsprechende Carbonsäure konnte massenspektroskopisch und über Dünnschichtchromatographie¹⁰ nachgewiesen werden. Sobald diese milder Säure ausgesetzt war (exemplarisch CDCl_3 für NMR-Analytik) cyclisierte sie sofort wieder zum Lacton. Daher wurde nach der Verseifung restliches Wasser aus der Reaktion durch mehrfache Coevaporation mit PhMe entfernt und das Rohprodukt weiter umgesetzt. Sowohl nachfolgende Oxidation als auch Veresterung zum Ethylester (Tabelle 3.17, Einträge B und C) lieferten entweder Lacton **221** oder Zersetzung des Startmaterials. Bei Verwendung von anderen Nucleophilen zur Öffnung des Lactons außer OH^- (Tabelle 3.17, Eintrag D) konnte ebenfalls nur Zersetzung der Startmaterialien beobachtet werden.

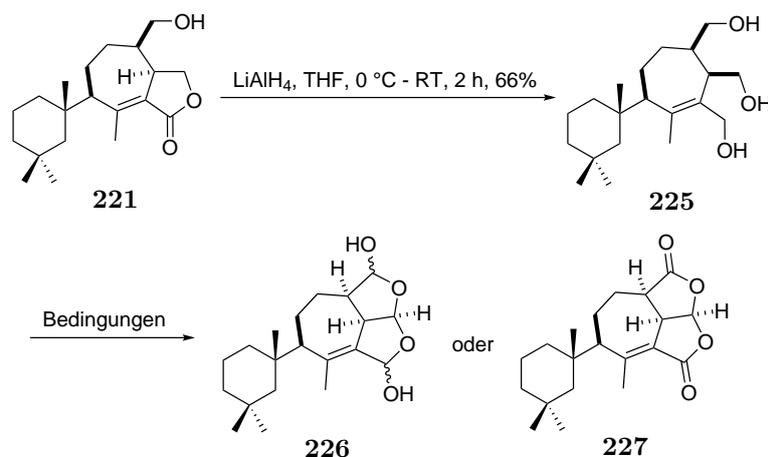
¹⁰ Als *Stain* wurde Bromkresolgrün als pH-Indikator für Carbonsäuren benutzt.

Tabelle 3.17: Versuchte Verseifung mit anschließender Oxidation von Lacton **221**.

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	1. Na ₂ RuO ₄ , NaOH, H ₂ O, <i>t</i> -BuOH, 50 °C - 80 °C, 16 h 2. –	keine Reaktion
B	1. NaOH, H ₂ O, THF, 50 °C, 3 h 2. DMP, NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 h	Reisolation 221
C	1. NaOH, H ₂ O, THF, 50 °C, 3 h 2. DCC, DMAP, EtOH, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C - RT, 2 h	Zersetzung
D	RONa ^a , ROH, 50 °C, 5 h 2. –	Zersetzung

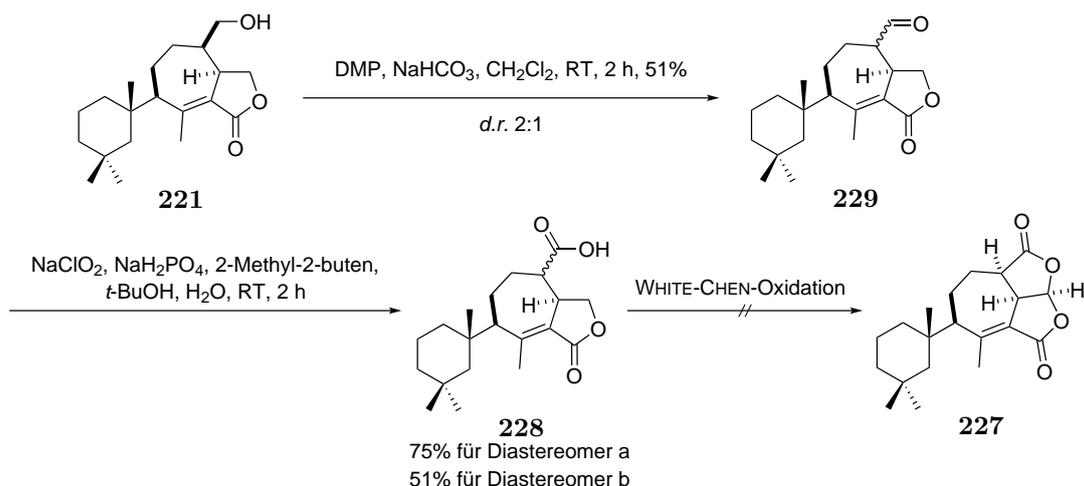
^a R=Me, Et, *t*-BuOH. Im Falle von *t*-BuOH wurde K⁺ statt Na⁺ als Gegenion benutzt.

Der nächste Ansatz zur Oxidation der nordöstlichen Hemisphäre war die dreifache Oxidation von Triol **225**. Dieses wurde aus Cyclohepten **221** durch Reduktion mit LiAlH₄ hergestellt (Tabelle 3.18). Anschließend wurden verschiedene Oxidationsmethoden getestet, die alle zur Zersetzung des Startmaterials führten (Tabelle 3.18, Einträge A-C). Einzig LEY-GRIFITH-Bedingungen (Tabelle 3.18, Eintrag D) ergaben eine neue Verbindung, die durch die geringe Substanzmenge nicht eindeutig charakterisiert werden konnte. Auf Grund der zeitlichen Limitierung konnten hierzu jedoch keine weiteren Versuche unternommen werden.

Tabelle 3.18: Synthese von Triol **225** mit anschließenden Versuchen zur Oxidation.

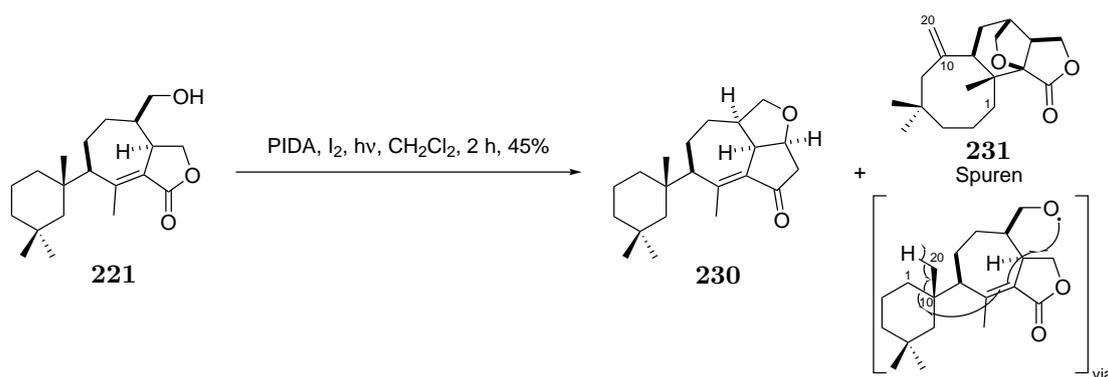
Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	DMP, NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C - RT, 5 h	Zersetzung
B	DMSO, (COCl) ₂ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C - RT, 6 h	Zersetzung
C	SO ₃ -Pyr, (COCl) ₂ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C - RT, 4 h	Zersetzung
D	TPAP, NMO, 4 Å MS, CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 h	uncharakterisierte Verbindung

Neben den nicht-dirigierten Oxidationen von Lacton **221** sollten auch dirigierte getestet werden. Hierzu wurde in einer zweistufigen Sequenz Carbonsäure **228** synthetisiert (Schema 3.32). Bei der initialen DMP-Oxidation wurde eine partielle Epimerisierung der α -Position von Aldehyd **229** (Verhältnis 2:1) festgestellt. Die Diastereomere konnten säulenchromatographisch getrennt und separat in der nachfolgenden PINNICK-Oxidation umgesetzt werden. Die beiden Carbonsäuren **228a** und **228b** wurden getrennt in die WHITE-CHEN-Oxidation^[84,100] eingesetzt, jedoch konnte bei beiden Diastereomeren nur Zersetzung der Startmaterialien festgestellt werden.



Schema 3.32: Synthese von Carbonsäure **228** und Versuche zur WHITE-CHEN-Oxidation.^[84,100]

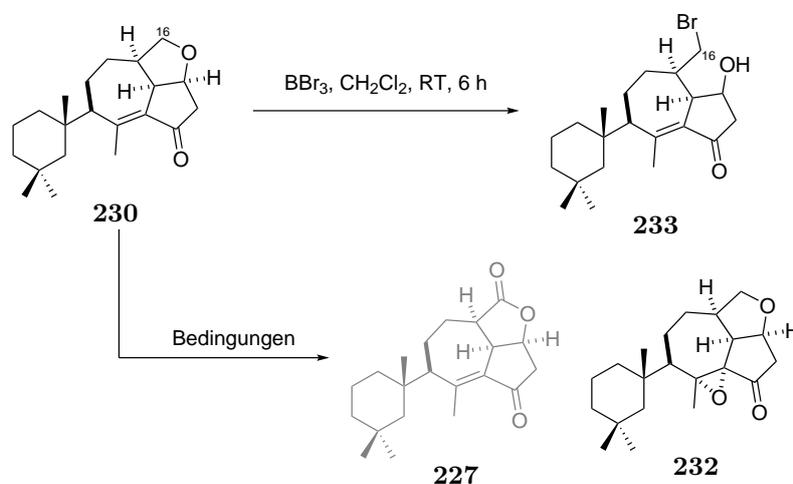
Neben der WHITE-CHEN-Oxidation kann für denselben Abstand auch die SUÁREZ-Oxidation mit dem entsprechenden Alkohol als dirigierende Gruppe benutzt werden (Schema 3.33).^[101] Im Falle von Cyclohepten **221** konnte die erfolgreiche Bildung von Acetal **230** beobachtet werden sowie ein Großteil an zersetztem Startmaterial und Cyclooctan **231** als Nebenprodukt. Zum Mechanismus der Bildung des Nebenprodukts wurden keine Studien durchgeführt. Es liegt jedoch nahe, dass nach initialer Addition des Alkoxyradikals an die Doppelbindung die C-1-C-10-Bindung im 6-Ring gebrochen wird. Beendet wird die Radikal-Kaskade durch Abspaltung eines H-Radikals an C-20, um so die *exo*-Methylengruppe zu bilden.



Schema 3.33: SUÁREZ-Oxidation von Cyclohepten **221**.^[101]

Mit Acetal **230** in Händen war die letzte Aufgabe für die erfolgreiche Synthese von Darwinolid (**25**) die Oxidation von C-16. Hierfür wurde zuerst eine Chrom-basierte Oxidation getestet (Tabelle 3.19, Eintrag A), wobei keine Reaktion beobachtet werden konnte.

Im Falle von RuO_4 ^[102] und TFDO^[103] (Tabelle 3.19, Einträge B und C) wurde eine schnelle Zersetzung des Startmaterials beobachtet, was wahrscheinlich auf die Doppelbindung des MICHAEL-Akzeptors zurückzuführen ist. Im Falle von RuO_4 ist bekannt, dass Dihydroxilierungen^[104] oftmals Nebenreaktionen zur CH-Oxidation sind, während TFDO häufig als Epoxidierungsreagenz^[105] benutzt wird. Einzig DMDO (Tabelle 3.19, Eintrag D) lieferte ein definiertes Produkt, welches als Epoxid **232** identifiziert werden konnte. Die Stereokonfiguration des Epoxids wurde dabei auf Grund der Annahme, dass die untere Hemisphäre des Moleküls deutlich freier ist, postuliert und nicht verifiziert.

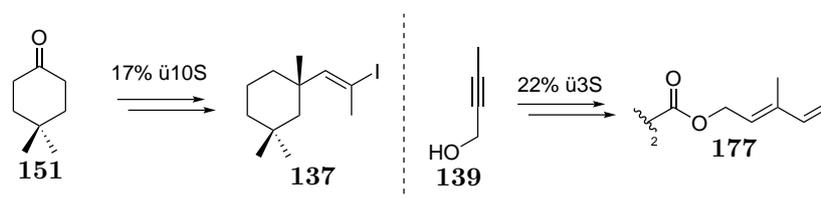
Tabelle 3.19: Weitere Funktionalisierung von Acetal **230**.

Eintrag	Bedingungen	Resultat
A	CrO_3 , 3,5-DMP, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 16 h	Keine Reaktion
B	RuCl_3 , NaIO_4 , CCl_4 , H_2O , CH_3CN , RT, 2 h	Zersetzung
C	TFDO, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h	Zersetzung
D	DMDO, Aceton, $0\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, 6 h	232 (48%)

Da keine erfolgreiche CH-Oxidation an C-16 durchgeführt werden konnte, sollte das Acetal durch ein externes Nukleophil geöffnet werden (Tabelle 3.19). Anfänglich wurden TMSI-basierte Ansätze getestet, die auch bei Variation einer zusätzlichen LEWIS-Säure wie AlCl_3 keine Reaktion beobachtet werden konnte.^[106] Einzig BBr_3 konnte Acetal **230** wahrscheinlich erfolgreich zu Bromid **233** umsetzen.^[107] Trotz der geringen Substanzmengen ist die Bildung von Bromid **233** auf Grund der spektroskopischen Daten sehr wahrscheinlich, kann aber noch nicht genau bestätigt werden. Auf Grund des Zeitmangels mussten weitere Versuche zur Öffnung von **230** eingestellt werden.

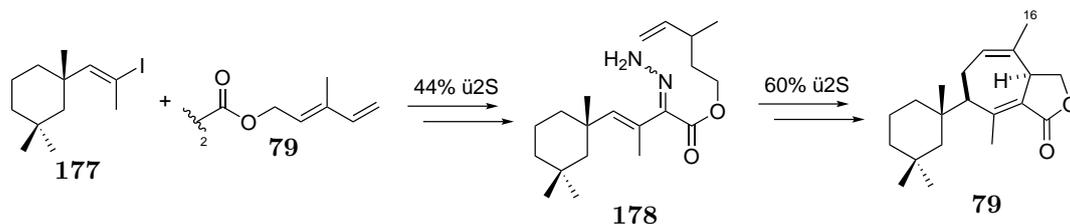
4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte die Synthese von Westfragment **137** und Ostfragment **177** (Schema 4.1) erfolgreich optimiert werden. Im Falle von Vinyljodid **137** war der Schlüsselschritt für die Installation des quarternären Zentrums über eine aza-En-Reaktion. In einer Sequenz über 10 Stufen konnte Vinyljodid **137** in einer Ausbeute von 17% hergestellt werden. Die Synthese des Ostfragments **177** konnte auf 3 Stufen optimiert werden, wobei lediglich ein Doppelbindungsisomer erhalten wurde. Ermöglicht wurde dies durch eine Kupfer-katalysierte Hydroborierung, sodass Dien **177** in einer Ausbeute von 22% über 3 Stufen erhalten werden konnte.



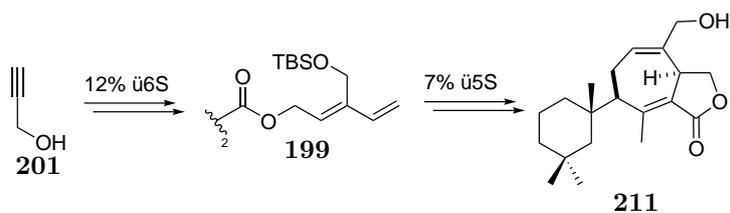
Schema 4.1: Synthese von Westfragment **137** und Ostfragment **177**.

Die beiden Fragmente konnten erfolgreich durch Überführung von Vinyljodid **137** in das entsprechende GRIGNARD-Reagenz und anschließender Addition an Diester **177** gekuppelt werden. Im Anschluss konnte Cycloheptadien **79** erfolgreich hergestellt werden. Die oxidative Funktionalisierung von C-16 stellte sich als schwierig heraus, da die Methylgruppe C-16 nicht oxidiert werden konnte. Daher wurde ein neues - bereits oxidiertes - Ostfragment hergestellt, um dieses Problem zu umgehen.



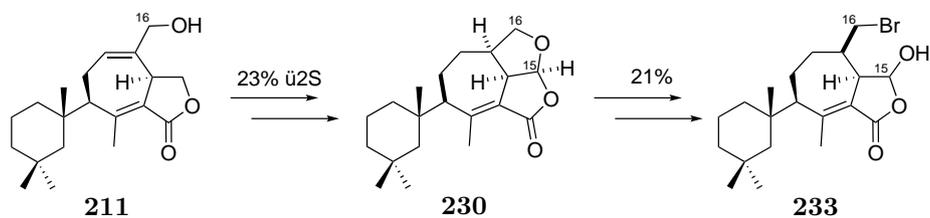
Schema 4.2: Synthese von Hydrazone **178** und anschließende DVCP-Umlagerung.

Das neue Ostfragment **199** konnte ausgehend von Propargylalkohol (**201**) in 12% über 6 Stufen erfolgreich hergestellt werden. Im Anschluss konnte Cycloheptadien **211** analog zu der bereits vorher etablierten Synthesestrategie synthetisiert werden. Der einzige Unterschied zur vorherigen Route war eine konkurrierende DIELS-ALDER-Reaktion, die aber erfolgreich unterdrückt werden konnte.



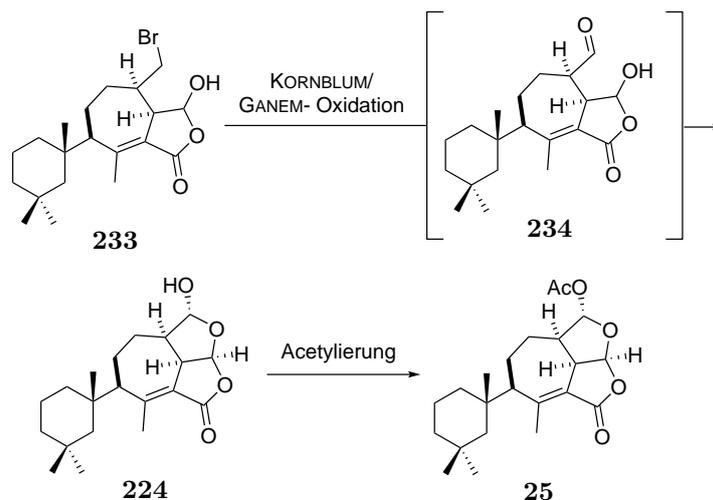
Schema 4.3: Synthese des neuen Ostfragments **199** und Synthese von Cycloheptadien **211**.

Ausgehend von Cycloheptadien **211** konnte C-15 des Lactons über eine SUÁREZ-Oxidation funktionalisiert werden. Weitere Oxidation an C-16 von Acetal **230** schlug jedoch fehl. Dennoch konnte Acetal **230** über eine Substitution mit BBr_3 geöffnet werden, sodass sowohl C-15 als auch C-16 die geeignete Oxidationsstufe für die letzte Oxidation zum Darwinolid (**25**) aufweisen.



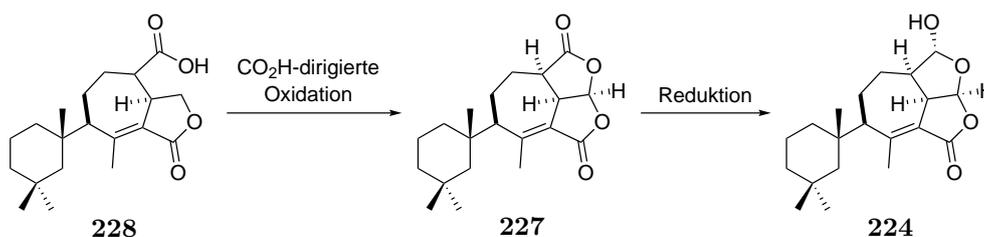
Schema 4.4: Synthese von Acetal **230** und anschließende Öffnung.

Ausgehend von Bromid **233** kann C-16 weiter zu Aldehyd **234** oxidiert werden. Dieser sollte mit dem benachbarten Alkohol das Halbacetal **224** bilden. Hierfür bieten sich sowohl die KORNBLUM- als auch die GANEM-Oxidation an.^[108,109] Falls diese Transformationen fehlschlagen sollten, ist die Synthese von Aldehyd **234** auch über eine Sequenz aus Substitution und Oxidation des entstehenden Alkohols möglich. Der letzte Schritt in der Synthese von Darwinolid (**25**) wäre die Acetylierung von Lactol **224**.



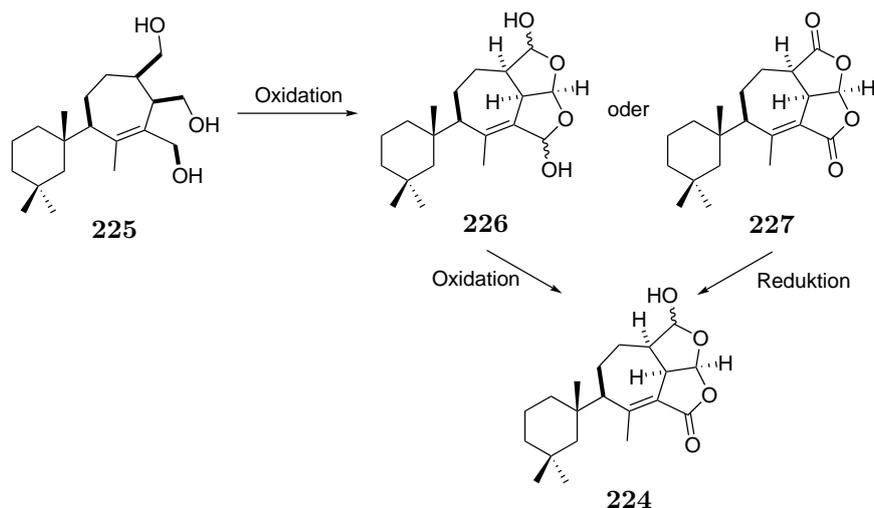
Schema 4.5: Angedachte Sequenz von Bromid **233** zu Darwinolid (**25**).

Nach der fehlgeschlagenen WHITE-CHEN-Oxidation von Carbonsäure **228** ist es weiterhin möglich, diese als Substrat für weitere CH-Oxidationen zu nutzen (Schema 4.6). Da die SUÁREZ-Oxidation von Alkohol **221** gezeigt hat, dass prinzipiell eine Oxidation von dieser Position dirigiert möglich ist, könnten weitere Katalysatoren für diese Transformation getestet werden. Hierfür bieten sich vor allem Mn-**Call0**,^[110] und Pt-basierte^[111] Methoden an. Neben der dirigierten Oxidation ausgehend von Carbonsäure **228**, könnten auch noch andere funktionelle Gruppen verwendet werden. Hierfür sind in der Literatur u. a. C(O)CF₃^[112] und NH(P(O)(OEt)₂)^[113] als Radikalinitiatoren beschrieben. Abhängig von der Wahl der dirigierenden Gruppe sollten unterschiedliche Oxidationsstufen an C-15 und C-16 erreicht werden. Im Nachhinein müssten diese entsprechend zum Naturstoff angepasst werden. Im Falle der Carbonsäure-dirigierten Oxidation (Schema 4.6) müsste C-16 zu Lactol **224** reduziert werden. Die Selektivität ließe sich dadurch erklären, dass das südliche Lacton einerseits sterisch abgeschirmt, andererseits durch die Konjugation zur benachbarten Doppelbindung unreaktiver sein sollte. Im Anschluss würde analog zu Schema 4.5 das Lactol acetyliert werden, um so den Naturstoff zu erhalten.



Schema 4.6: Alternative CO₂H-dirigiert Oxidation von Carbonsäure **228** zu Dilacton **235**

Neben den dirigierten Oxidationen könnten auch weitere Versuche zur Oxidation von Triol **225** unternommen werden. Da die LEY-GRIFFITH-Oxidation ein neues Produkt ergeben hat, muss dieses noch charakterisiert werden. Zusätzlich könnten weitere Bedingungen getestet werden, die direkt zu Dilacton **227** führen. In Analogie zur WHITE-CHEN-Strategie müsste dieses zu Lactol **224** reduziert werden. Nach Acetylierung könnte so die Synthese von Darwinolid (**25**) erfolgreich abgeschlossen werden.



Schema 4.7: Mögliche Oxidation von Triol **225** zu Dilactol **226** oder Dilacton **227**.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Die SCHLENK-Technik wurde für alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen und Reaktionen mit Argon oder Stickstoff als Schutzgas benutzt. Die restliche Feuchtigkeit wurde durch Ausheizen mit dem Gasbrenner unter Hochvakuum entfernt.

Lösemittel wurden wie folgend verwendet:

CH₂Cl₂, DIPA und Et₃N wurden über CaH₂ getrocknet und unter Stickstoff-Atmosphäre destilliert.

THF wurde über Natrium mit Benzophenon als Luft- und Feuchtigkeitsindikator getrocknet und unter Argonatmosphäre abdestilliert.

Die weiteren Lösemittel CHCl₃, DMSO, EtOAc, MeCN, PhMe, Et₂O, DMF, MeOH und EtOH wurden von Acros oder Sigma Aldrich gekauft und so benutzt, wie sie geliefert wurden.

¹H-NMR und **¹³C-NMR** Spektren wurden mit dem Bruker AVS 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100.6 MHz), DPX 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100.6 MHz), DRX 500 (¹H: 500 MHz, ¹³C: 125.7 MHz) und Ascend 600 (¹H: 600 MHz, ¹³C: 150.9 MHz) aufgenommen. Die jeweils verwendeten Lösemittel sind an entsprechender Stelle aufgeführt. Der Rest an protoniertem Lösemittel diente als interner Standard für die Messung von ¹H-Spektren. (¹H-NMR: $\delta(\text{CHCl}_3) = 7.26$ ppm, ¹³C-NMR: $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$ ppm; ¹H-NMR: $\delta(\text{C}_6\text{H}_6) = 7.15$ ppm, ¹³C-NMR: $\delta(\text{C}_6\text{D}_6) = 128.0$ ppm; ¹H-NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3) = 2.50$ ppm, ¹³C-NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{SOCD}_3) = 39.51$ ppm; ¹H-NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31$ ppm, ¹³C-NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.00$ ppm).

HRMS wurden am Waters Micromass LCT Premier Massenspektrometer, gekoppelt an eine HPLC Waters Alliance 2695, mit ESI als Ionisationsmethode gemessen. Weiterhin wurde das Micromass GCT Spektrometer mit EI verwendet. Im Folgenden Text werden die Methoden entsprechend ihrer Ionisationsmethoden (ESI, EI) aufgeführt.

GC/MS Analysen wurden am Gerät HP 6890 Gaschromatographie mit einem HP 5973 Massen-Selektionsdetektor mit der Ionisationsmethode EI ausgeführt. Der Chromatograph war mit einer OPTIMA 5 Säule von Macherey-Nagel (30 m · 0.32 mm, 0.25 μm Film-Dicke) ausgestattet.

Säulenchromatographien wurden mit Kiesegel der Firma Merck der Partikelgröße 40-63 μm durchgeführt. Durchmesser und Füllhöhen wurden an die jeweiligen Trennprobleme angepasst.

Präparative Dünnschichtchromatographien wurden mit Platten der Firma Sigma Aldrich (TLC Silica gel 60G F₂₅₄ 20 cm·20 cm) durchgeführt. Die Breiten und Höhen der Platten sowie die Laufmittelgemische wurden an die entsprechenden Trennprobleme angepasst.

Dünnschichtchromatographien wurden mit DC Platten beschichtet mit Silica Gel 60 F₂₅₄ (0.2 mm Schichtdicke) der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$. Weiterhin wurden folgende Färbereagenzien verwendet: Cerammoniumnitrat, Kaliumpermanganat, Bromkresolgrün und Vanillin.

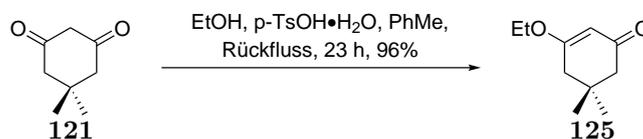
Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 und Polarimeter P3000 (A. Krüss Optronic GmbH) bestimmt. Als Lösemittel wurde Chloroform (Uvasol[®]) benutzt. Es wurde bei einer Wellenlänge von $\lambda_{\text{max}} = 589.3 \text{ nm}$ in einer 1 mL Quarzglasküvette gemessen. Die Konzentrationen für Drehwerte sind in $\frac{\text{g}}{100 \text{ mL}}$ und die Drehwerte in $\frac{\circ \cdot \text{mL}}{\text{g} \cdot \text{dm}}$ angegeben.

Chirale Gaschromatographien wurden am Gerät von Hewlett-Packard mit der Säule Hydrodex[®]- β -6-TBDM 25 m, 0.25 mm durchgeführt. Es wurde folgendes Temperaturprofil genutzt: 50 °C, dann $\frac{2 \text{ °C}}{\text{min}}$ bis 100 °C, dann $\frac{0.5 \text{ °C}}{\text{min}}$ bis 160 °C; FID Detektor.

Gaschromatographien wurden am Gerät Hewlett-Packard mit einer Optima-5-0.25 μm , 30 m·0.32 mm Säule mit der folgenden Methode durchgeführt: 50 °C halten für 1 min, 25 °/min auf 300 °C, 300 °C halten für 9 min; FID Detektor.

Chirale HPLC wurden am Gerät Merck Hitachi D-7000 und L-7400 mit einer Chiralpak AS-H Säule (0.46·25 cm, Hexan:*i*-Propanol 99:1, Flussrate 0.15 cm³/min, $\lambda = 254 \text{ nm}$) durchgeführt. Die Retentionszeiten sind für die entsprechenden Substrate aufgeführt.

5.2 Dargestellte Substanzen

Ethylenolether **125**^[53]

5,5-Dimethylcyclohexa-1,3-dion (**121**, 20.0 g, 143 mmol, 1.00 Äq.) wurde in PhMe (0.57 mol/L, 250 mL) gelöst, *p*TSS · H₂O (543 mg, 2.85 mmol, 2 mol%) hinzugegeben und für 23 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 1:1) lieferte Enolether **125** (23.0 g, 137 mmol, 96%) als farbloses Öl.

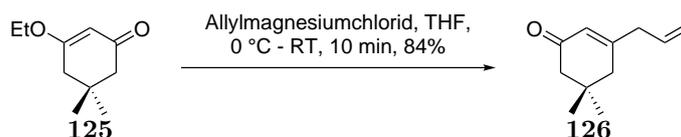
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[53]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.33 (s, 1 H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.27 (s, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.07 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.8, 176.3, 101.6, 64.3, 50.9, 43.1, 32.6, 28.4, 14.3;

HMRS (EI): *m/z* berechnet für C₁₀H₁₆O₂: 168.1150; nicht gefunden;

R_f = 0.51 (PE:EtOAc 1:1).

Enon **126**^[114]

Allylmagnesiumchlorid (2 mol/L in THF, 161 mL, 273 mmol, 2.00 Äq.) wurde in THF (0.5 mol/L, 300 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Enolether **125** (23.0 g, 137 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (90 mL) gelöst und langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei 0 °C gerührt. Es wurde KHSO₄-Lösung (1 mol/L in H₂O, 200 mL) hinzugegeben, für 5 min gerührt und die Suspension über Celite[®] filtriert und mit MTBE (1.0 L) eluiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit MTBE (2 · 300 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (1.0 L) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 9:1) lieferte Enon **126** (18.9 g, 115 mmol,

84 %) als leicht gelbliches Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[115]

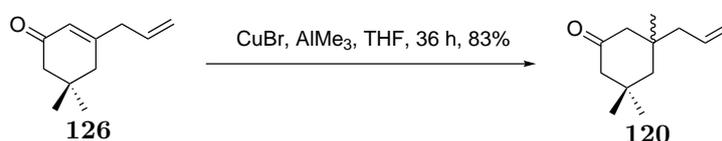
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.90-5.89 (m, 1 H), 5.82-5.71 (m, 1 H), 5.16-5.11 (m, 2 H), 2.91 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.21 (s, 2 H), 2.17 (s, 2 H), 1.03 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 200.2, 161.8, 133.3, 125.3, 118.5, 51.2, 43.8, 42.4, 33.7, 28.4;

HMRS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₁₆O: 164.1201, gefunden: 164.1205;

R_f = 0.71 (PE:EtOAc 4:1).

Keton **120**^[54]



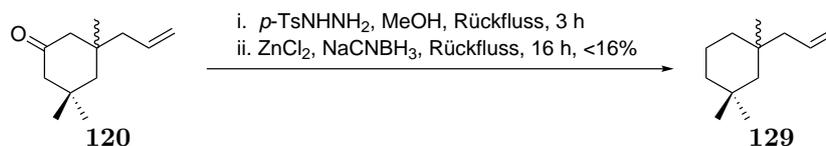
CuBr (175 mg, 1.22 mmol, 5 mol%) wurde in THF (5.0 mL) gelöst und AlMe₃ (2 mol/L in Heptan, 25 mL, 50 mmol, 2.00 Äq.) langsam hinzugegeben. Enon **126** (4.40 g, 24.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.5 mol/L, 40.0 mL) gelöst und langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 36 h bei RT gerührt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise MeOH (10.0 mL) und anschließend vorsichtig HCl (1 mol/L in H₂O, 20.0 mL) hinzugegeben und für 15 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 20.0 mL) extrahiert, mit NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 20:1) lieferte Keton **120** (3.70 mg, 20.5 mmol, 83 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.85-5.74 (m, 1 H), 5.11-5.02 (m, 2 H), 2.24-2.16 (m, 3 H), 2.13-2.01 (m, 3 H), 1.64 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 1.49 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H);

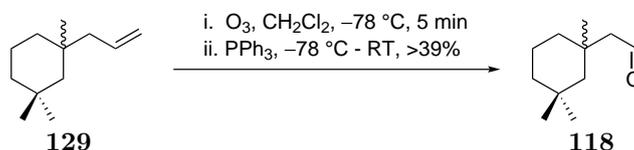
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 212.5, 134.2, 118.5, 54.3, 52.5, 49.2, 49.1, 39.0, 36.2, 32.8, 30.5, 27.6;

HMRS (EI): m/z berechnet für C₁₂H₂₀O: 180.1514, gefunden: 180.1513;

R_f = 0.62 (PE:EtOAc 9:1).

Gesättigter Carbocyclus **129**^[58]

p-Tosylhydrazin (5.14 g, 27.6 mmol, 1.10 Äq.) wurde in MeOH (0.2 mol/L, 90 mL) gelöst, Keton **120** (3.70 g, 20.5 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (10.0 mL) hinzugegeben und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und ZnCl₂ (2.39 g, 17.6 mmol, 0.70 Äq.) und NaCNBH₃ (2.21 g, 35.1 mmol, 1.40 Äq.) hinzugegeben und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, es wurde H₂O (100 mL) und PE (200 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit PE (2 · 200 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE) lieferte gesättigten gesättigter Carbocyclus **129** (<16 %¹¹) als leicht gelbliches Öl. Auf Grund der Verunreinigungen wurde eine vollständige Charakterisierung erst anhand der nächsten Stufe vorgenommen.

Aldehyd **118**

Carbocyclus **129** (595 mg, <3.56 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.1 mol/L, 32 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde für 5 min O₃ durch die Lösung geleitet, bis eine konstante Blaufärbung auftrat. Es wurde restliches O₃ mit O₂ für 5 min ausgetrieben, bis die Lösung wieder farblos war. Es wurde PPh₃ (840 mg, 3.20 mmol, 0.90 Äq.) hinzugegeben, die Lösung auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (20.0 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 · 20.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan:Ether 40:1) lieferte Aldehyd **118** (236 mg, 1.40 mmol, >39 %¹²) als farbloses Öl.

¹¹ Die Verbindung konnte nicht von Verunreinigungen getrennt werden, daher wurde nur die Gesamtausbeute bestimmt und dieses Substanzgemisch in der nächsten Stufe eingesetzt.

¹² Auf Grund der Verunreinigungen aus der Stufe davor, liegt die Ausbeute für diese Transformation über 39 %, da sämtliche Verunreinigungen nach der Oxidation entfernt werden konnten.

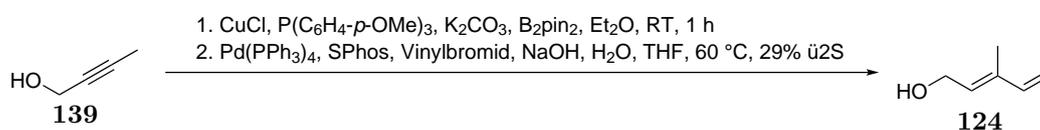
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.86 (t, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.26-2.22 (m, 1 H), 1.58-1.49 (m, 2 H), 1.38-1.32 (m, 3 H), 1.28-1.22 (m, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 204.1, 56.9, 50.7, 39.3, 38.7, 34.3, 32.0, 31.0, 30.6, 28.0, 19.0;

HMRS (EI): *m/z* berechnet für C₁₁H₂₀O–Ac: 125.1330, gefunden: 125.1332;

R_f = 0.54 (PE:EtOAc 19:1).

Dien **124**^[71,116]



CuCl (662 mg, 6.69 mmol, 5 mol%) und P(C₆H₄*p*-OMe)₃ (2.83 g, 8.02 mmol, 6 mol%) wurden in Et₂O (0.25 mol/L, 530 mL) vorgelegt, für 30 min bei RT gerührt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde K₂CO₃ (3.70 g, 26.7 mmol, 0.20 Äq.) und B₂pin₂ (40.7 g, 160 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben. But-2-in-1-ol (**139**, 10.0 mL, 134 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Et₂O (10.0 mL) gelöst und über 4 h über eine Spritzenpumpe hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 1 h bei 0 °C gerührt, durch Silica filtriert, mit Et₂O (1.0 L) eluiert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 9:1 → 3:1) lieferte Vinylboronsäureester **140** verunreinigt mit B₂pin₂ und wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe umgesetzt.

Pd(PPh₃)₄ (7.72 g, 6.69 mmol, 5 mol%) und SPhos (2.74 g, 6.69 mmol, 5 mol%) wurden in THF¹³ (0.4 mol/L, 330 mL) vorgelegt. Es wurden nacheinander entgaste NaOH (2 mol/L in H₂O, 210 mL, 428 mmol, 3.20 Äq.), Vinylbromid¹⁴ (10.0 mL, 140 mmol, 1.05 Äq.) und Vinylboronsäureester **140** (26.5 g, 134 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und für 2 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (300 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 4:1) lieferte Dien **124** (4.63 g, 47.2 mmol, 29 % ü2S) als

¹³ Das THF wurde für 30 min im Ultraschallbad unter Ar-Atmosphäre entgast.

¹⁴ Vinylbromid wurde über einen Schlauch vorher bei –78 °C in einem SCHLENK-Gefäß einkondensiert und mit der Spritze zur Reaktionslösung überführt.

farbloses Öl. Die Doppelbindungsgeometrie wurde in Analogie zu bereits durchgeführten Studien in der Masterarbeit durchgeführt.^[20]

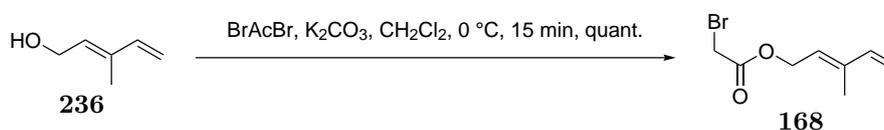
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.39 (dd, $J = 17.4, 10.7$ Hz, 1 H), 5.67 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 5.07 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 4.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.79 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 140.8, 136.6, 130.5, 113.3, 59.5, 12.0;

HMRS (EI): m/z berechnet für C₆H₁₀O: 98.0732, gefunden: 98.0731;

R_f = 0.32 (PE:EtOAc 4:1).

Bromoester **168**^[117,20]



Dien **124** (117 mg, 1.19 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.2 mol/L, 5.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander K₂CO₃ (822 mg, 5.95 mmol, 5.00 Äq.) und tropfenweise Bromoacetyl bromid (0.31 mL, 3.6 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 15 min bei 0 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von H₂O (10.0 ml) beendet. Es wurde mit CH₂Cl₂ (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc 19:1) lieferte Bromoester **168** (260 mg, 1.19 mmol, quant.) als farbloses Öl.

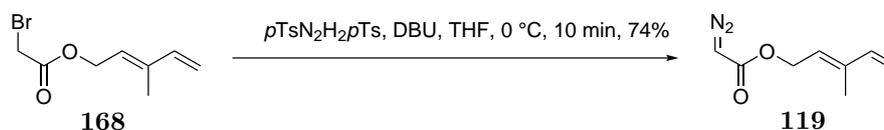
Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Masterarbeit überein.^{[20],15}

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.39 (dd, $J = 17.5, 6.7$ Hz, 1 H), 5.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.29-5.13 (m, 2 H), 4.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 1.84 (s, 3 H);

HMRS (EI): m/z berechnet für C₈H₁₁BrO₂: 217.9942, gefunden: 217.9944;

R_f = 0.63 (PE:EtOAc 4:1).

Diazoester **119**



¹⁵ Die analytischen Daten sind für eine 2.8:1-*E/Z*-Diastereomerenmischung angegeben. Es wurde nur das Hauptdiastereomer angegeben.

Bromoester **168** (250 mg, 1.14 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.25 mol/L, 5.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde TsN₂H₂Ts (776 mg, 2.28 mmol, 2.00 Äq.) und DBU (0.85 mL, 5.7 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (10.0 mL) beendet, mit Et₂O (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 · 20.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc 9:1) lieferte Diazoester **119** (141 mg, 850 μmol, 74 %) als gelbes Öl. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Masterarbeit überein.^{[20],16}

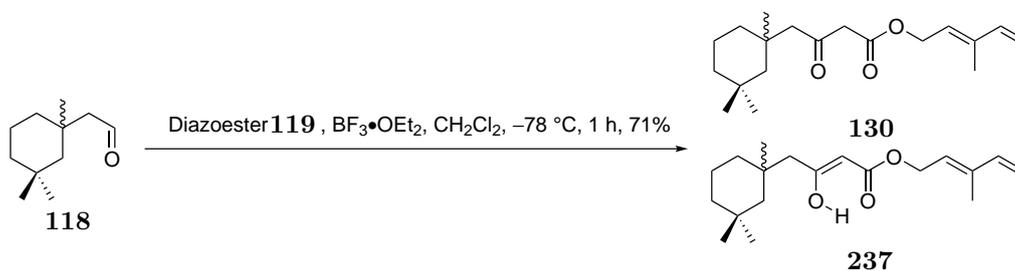
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.38 (dd, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1 H), 5.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H), 5.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 4.75 (brs, 1 H), 1.83 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 140.4, 138.9, 132.8, 125.1, 123.3, 114.3, 61.6, 12.1;

HMRS (EI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀N₂O₂: 167.0821, gefunden: 167.0821;

R_f = 0.43 (PE:EtOAc 9:1).

β-Ketoester **130**



Aldehyd **118** (236 mg, 1.40 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.1 mol/L, 14.0 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde BF₃ · OEt₂ (0.18 mL, 1.4 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde Diazoester **119** (233 mg, 1.40 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und für 1 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (10.0 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 · 15.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 40:1) lieferte β-Ketoester **130** (310 mg, 1.00 mmol, 71 %) als farbloses Öl.

β-Ketoester **130** wurde in einer 1:0.35-Mischung mit seiner entsprechenden vinylogenen

¹⁶ Die analytischen Daten sind für eine 2.8:1-*E/Z*-Diastereomerenmischung angegeben. Es wurde nur das Hauptdiastereomer angegeben.

Säure **237** erhalten. Die analytischen Daten sind nur für β -Ketoester **130** angegeben.

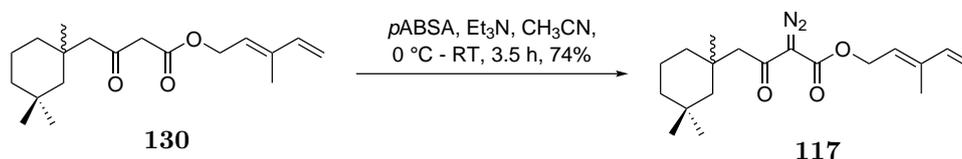
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.43-6.34 (m, 1 H), 5.65-5.58 (m, 1 H), 5.26 (d, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 5.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.53-2.39 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.57-1.45 (m, 2 H), 1.33-1.23 (m, 6 H), 1.07 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.4, 167.3, 140.3, 124.6, 114.3, 91.5, 62.0, 55.6, 51.6, 50.0, 39.4, 38.5, 34.5, 32.2, 30.9, 30.4, 27.1, 19.1, 12.2;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 329.2093, gefunden: 329.2092;

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

Diazoester **117**^[118]



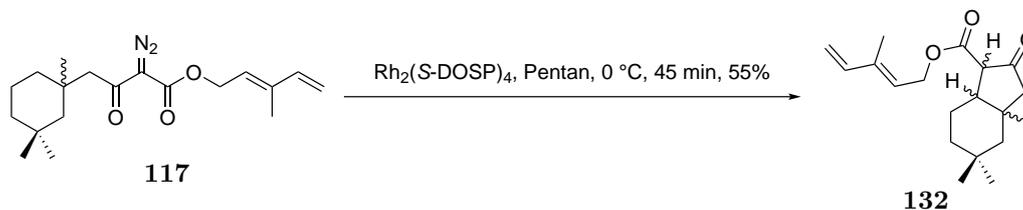
β -Ketoester **130** (310 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_3CN (0.2 mol/L, 5.1 mL) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurden nacheinander *p*ABSA (267 mg, 1.11 mmol, 1.10 Äq.) und Et_3N (0.42 mL, 3.0 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben, für 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaOH (1 mol/L in H_2O , 5.0 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE ($2 \cdot 10.0$ mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 40:1) lieferte Diazoester **117** (249 mg, 150 μmol , 74 %) als leuchtend gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.39 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1 H), 5.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 5.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 4.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.94-2.91 (m, 1 H), 2.79-2.75 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.54-1.48 (m, 2 H), 1.44-1.38 (m, 2 H), 1.36-1.18 (m, 6 H), 1.08 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 192.3, 161.6, 140.2, 139.6, 124.3, 114.7, 61.8, 51.1, 50.5, 39.5, 38.5, 35.4, 32.2, 31.0, 30.4, 29.8, 27.0, 19.2, 12.2;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 355.1998, gefunden: 355.1997;

$R_f = 0.68$ (PE:EtOAc 9:1).

Bizyklus **132**^[119]

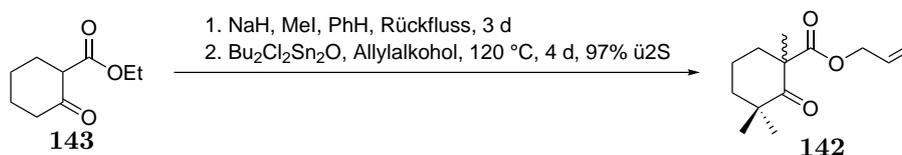
$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (1.1 mg, 0.60 μmol , 1 mol%) wurde in Pentan (0.1 mol/L, 0.60 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Diazoester **117** (20.0 mg, 60.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde in Pentan (0.20 mL) über 5 min zugetropft und die Reaktion anschließend für 45 min bei 0 °C gerührt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 40:1) lieferte Bizyklus **132** (10.0 mg, 30.0 μmol , 55 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.41 - 6.34 (m, 1 H), 5.63 - 5.58 (m, 1 H), 5.29 - 5.22 (m, 1 H), 5.12 - 5.07 (m, 1 H), 4.81 - 4.75 (m, 2 H), 3.33 - 3.25 (m, 1 H), 2.54 - 2.34 (m, 1 H), 2.29 - 2.13 (m, 2 H), 1.99 - 1.88 (m, 1 H), 1.82 (s, 3 H), 1.64 - 1.25 (m, 7 H), 1.06 - 1.00 (m, 4 H), 0.89 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 211.3, 169.5, 140.4, 139.0, 124.9, 114.1, 62.2, 57.3, 56.7, 47.1, 38.0, 37.1, 36.7, 32.1, 31.3, 30.5, 27.4, 19.9, 12.2;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 327.1936, gefunden: 327.1938;

$R_f = 0.16$ (PE:EtOAc 19:1).

Allylester **142**^[120]

NaH (60 %ig in Mineralöl, 25.0 g, 635 mmol, 5.00 Äq.) wurde in PhH (0.3 mol/L, 420 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Keton **143** (20.0 mL, 125.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in PhH (30 mL) gelöst und tropfenweise zu der Suspension hinzugegeben. Es wurde für 30 min bei 0 °C gerührt. Es wurde MeI (39 mL, 0.63 mmol, 5.00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben, langsam auf RT erwärmt und für 3 d unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt und durch vorsichtige Zugabe von HCl (1 mol/L in H_2O , 500 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 500 mL) extrahiert. Die

vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 19:1) lieferte methyliertes Keton **238** als farbloses Öl, welches direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Methyliertes Keton **238** (26.5 g, 125 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Allylalkohol (2.5 mol/L, 50 mL) gelöst, Bu₂Cl₂Sn₂O (13.8 g, 25.0 mmol, 0.20 Äq.) hinzugegeben und für 4 d im *sealed tube* auf 120 °C geheizt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (300 mL) beendet, mit MTBE (500 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2·500 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 9:1) lieferte Allylester **142** (27.2 g, 121 mmol, 97 % ü2S) als leicht gelbliches Öl.

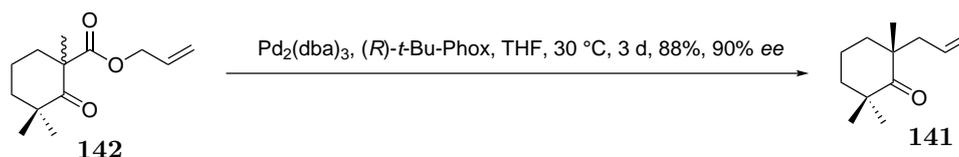
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[60]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.92-5.82 (m, 1 H), 5.32-5.21 (m, 2 H), 4.64-4.49 (m, 2 H), 2.57-2.51 (m, 1 H), 2.02-1.93 (m, 1 H), 1.75-1.69 (m, 1 H), 1.64-1.58 (m, 2 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H);

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₀O₃+Na⁺: 247.1310, gefunden: 247.1310;

R_f = 0.38 (PE:EtOAc 9:1).

Keton **141**^[60]



Pd₂(dba)₃ (40.9 mg, 71.0 μmol, 2.5 mol%) und (*R*)-*t*-Bu-Phox^[121] (68.3 mg, 0.176 mmol, 6.25 mol%)^{[60],17} wurden in THF¹⁸ (10.0 mL, 0.3 mol/L) vorgelegt und Allylester **142** (599 mg, 2.82 mmol, 1.00 Äq.) in THF (1.00 mL) hinzugegeben und für 3 d bei 30 °C gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 40:1) lieferte Keton **141** (446.5 mg, 2.48 mmol, 88 %, 90 % *ee*¹⁹) als

¹⁷ (*R*)-*t*-BuPhox wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift von Stoltz *et al.* dargestellt.^[60] Die Synthese ist in dieser Arbeit nicht separat dargestellt, da alle analytischen Daten mit denen in der Literatur übereinstimmen.

¹⁸ Das THF wurde für 30 min unter Ar-Atmosphäre im Ultraschallbad entgast.

¹⁹ Eine racemische Probe wurde analog zu dieser Vorschrift erhalten, indem kein chiraler Ligand eingesetzt wurde.

farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^[60]

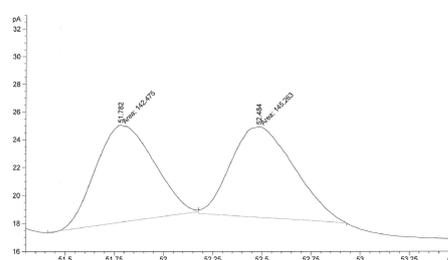
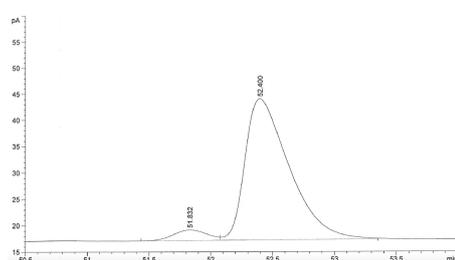
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.70-5.59 (m, 1 H), 5.06-4.98 (m, 2 H), 2.37-2.31 (m, 1 H), 2.22-2.16 (m, 1 H), 1.82-1.71 (m, 3 H), 1.68-1.63 (m, 1 H), 1.59-1.54 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 219.9, 134.7, 118.0, 47.8, 44.6, 44.0, 39.9, 37.0, 28.0, 27.4, 25.7, 17.9;

HMRS (EI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₀O: 180.1514, gefunden: 180.1513;

R_f = 0.65 PE:EtOAc 9:1;

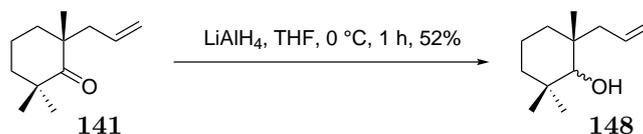
[α_D²⁰] = +16.4° (*c* = 0.73, CHCl₃).



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	51.832	BV	0.2991	37.90800	2.01818	5.36836
2	52.400	VB	0.3777	668.22992	26.91046	94.63164

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	51.782	MM	0.3406	142.47508	6.97175	49.51546
2	52.484	MM	0.3722	145.26349	6.50525	50.48454

Alkohol 148



Keton **239** (200 mg, 1.11 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.3 mol/L, 4.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde LiAlH₄ (33.8 mg, 890 μmol, 0.80 Äq.) hinzugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ROCHELLE-Salz-Lösung (5.0 mL) beendet und für 15 min stark gerührt, bis 2 Phasen erkennbar waren. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung

(CyH:EtOAc 20:1) lieferte Alkohol **148** (106 mg, 580 μmol , 52%) als farbloses Öl in einer Diastereomerenmischung von 1 : 0.75.²⁰

Die analytischen Daten sind nur für das Hauptdiastereomer angegeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.97-5.84 (m, 1 H), 5.09-5.00 (m, 2 H), 3.07 (brs, 1 H), 2.16-2.00 (m, 2 H), 1.56-1.42 (m, 3 H), 1.40-1.33 (m, 1 H), 1.25-1.11 (m, 2 H), 0.97 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H);

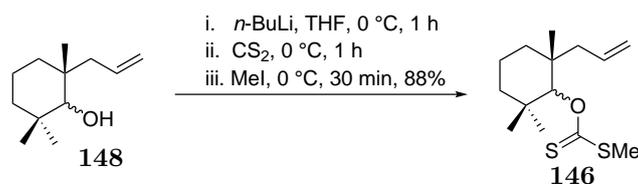
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 136.2, 117.4, 82.8, 49.0, 40.0, 39.3, 37.3, 36.1, 32.2, 27.7, 20.2, 18.4;

HMRS (EI): m/z berechnet für C₁₂H₂₂O-Allyl: 141.1279, gefunden: 141.1279;

R_f = 0.58 (PE:EtOAc 9:1);

$[\alpha_D^{20}] = +1.4^\circ$ ($c = 1.40$, CHCl₃).

Xanthogenat **146**^[122]



Alkohol **148** (80.0 mg, 440 μmol , 1.00 Äq.) wurde in THF (0.4 mol/L, 1.1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde *n*-BuLi (2.5 mol/L in Hexan, 0.20 mL, 0.49 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben und für 1 h gerührt. Es wurde CS₂ (0.11 mL, 1.8 mmol, 4.05 Äq.) hinzugegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt. Es wurde MeI (0.11 mL, 1.8 mmol, 4.00 Äq.) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (5.0 mL) beendet, mit MTBE (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH) lieferte Xanthogenat **146** (106 mg, 390 μmol , 88%) als gelbes Öl.

Die analytischen Daten sind nur für das Hauptdiastereomer angegeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.85 (m, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.04-4.96 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.03-2.00 (m, 1 H), 1.57-1.42 (m, 4 H), 1.37-1.26 (m, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H);

²⁰ Es wurde nicht bestimmt, welches Diastereomer im Überschuss vorlag, da der Alkohol nicht im Naturstoff vorhanden ist.

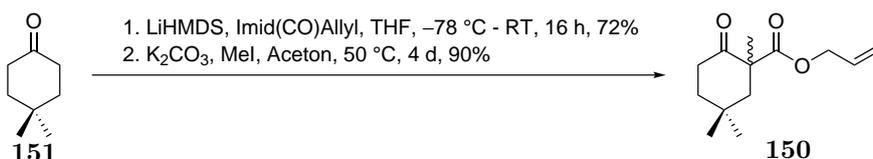
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 217.0, 134.5, 118.0, 93.6, 47.4, 40.0, 39.7, 37.7, 36.8, 31.7, 22.5, 19.3, 18.9, 18.1;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OS}_2$: 272.1269, nicht gefunden;

$R_f = 0.95$ (PE:EtOAc 19:1);

$[\alpha_D^{20}] = +10.6^\circ$ ($c = 1.13$, CHCl_3).

β -Ketoester **150**^[60]



Keton **151** (13.8 g, 109 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (20.0 mL) gelöst und zu einer Lösung von LiHMDS (1 mol/L in THF, 120 mL, 120 mmol, 1.10 Äq.) in THF (0.2 mol/L, 550 mL) bei -78°C tropfenweise hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde Imid(CO)Allyl^{[123],21} (33.2 g, 218 mmol, 2.00 Äq.) in THF (40 mL) gelöst, tropfenweise zu der Reaktion dazugegeben, für 2 h bei -78°C und anschließend bei RT für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (500 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 500 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl -Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH \rightarrow CyH:EtOAc 40:1) lieferte β -Ketoester **240** (16.6 g, 78.8 mmol, 72 %) als leicht gelbliches Öl, welches direkt in der nächsten Stufe ohne weitere Charakterisierung umgesetzt wurde. β -Ketoester **240** (16.6 g, 78.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Aceton (1.6 mol/L, 50 mL) gelöst. Es wurden nacheinander K_2CO_3 (21.8 g, 158 mmol, 2.00 Äq.) und MeI (10.0 mL, 158 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion für 4 d bei 50°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (200 mL) beendet und mit MTBE (300 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 500 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 19:1) lieferte β -Ketoester **150** (15.9 g, 70.9 mmol, 90 %) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.95 - 5.85 (m, 1 H), 5.35 - 5.25 (m, 2 H), 4.67 - 4.54 (m, 2 H), 2.80 (dt, $J = 14.5, 6.2$ Hz, 1 H), 2.42 - 2.32 (m, 2 H), 1.76 - 1.69 (m, 1 H), 1.66 - 1.58

²¹ Das HELLER-SARPONG-Reagenz wurde in Analogie zur Literatur hergestellt.^[123] Die analytischen Daten stimmen überein und wurde nicht aufgeführt.

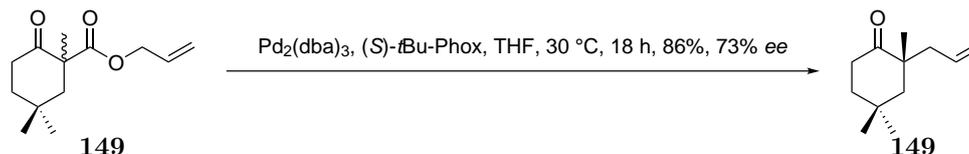
(m, 1 H), 1.46 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 209.3, 174.1, 131.5, 119.3, 66.1, 54.5, 50.7, 40.0, 37.3, 32.0, 31.1, 25.2, 23.1;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 247.1310, gefunden: 247.1311;

$R_f = 0.39$ (PE:EtOAc 9:1).

Keton **149**^[60]



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63.3 mg, 110 μmol , 2.5 mol%) und *S-t*-Bu-Phox^[121] (112 mg, 290 μmol , 6.25 mol%) wurde in THF (15.0 mL, 0.3 mol/L) gelöst, β -Ketoester **150** (1.00 g, 4.46 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und für 18 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 100:1) lieferte Keton **149** (691 mg, 3.83 mmol, 86 %, 73 % ee^{22}) als farbloses Öl.

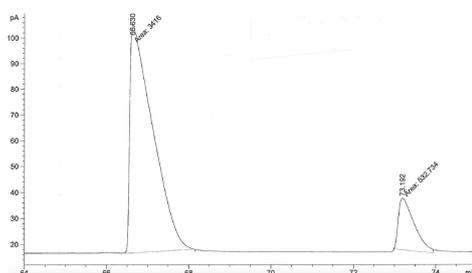
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.75-5.65 (m, 1 H), 5.08-5.01 (m, 2 H), 2.50-2.37 (m, 2 H), 2.32-2.19 (m, 2 H), 1.74-1.67 (m, 3 H), 1.47-1.42 (m, 2 H), 1.11 (s, 3 H), 1.08 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 216.7, 134.3, 118.3, 49.9, 47.3, 44.4, 38.2, 35.7, 30.8, 29.9, 27.1, 25.7;

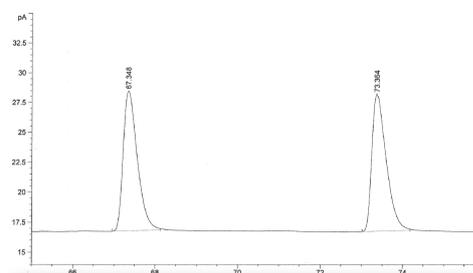
HMRS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$: 180.1514, gefunden: 180.1513;

$R_f = 0.28$ (PE:EtOAc 19:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.6^\circ$ ($c = 0.94$, CHCl_3).

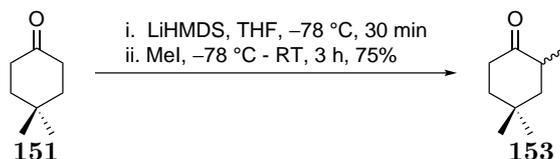


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	66.630	MM	0.6434	3415.99780	88.48402	86.50874
2	73.192	MM	0.4450	532.73358	19.95443	13.49126



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	67.348	BB	0.3647	277.13849	11.68344	49.87100
2	73.364	BB	0.3598	278.57227	11.45281	50.12900

²² Eine racemische Probe wurde analog zu dieser Vorschrift erhalten, indem kein chiraler Ligand eingesetzt wurde.

Keton 153^[60]

LiHMDS (34.8 g, 108 mmol, 1.05 Äq.) wurde in THF (0.35 mol/L, 550 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 4,4-Dimethylcyclohexanon (**151**, 25.0 g, 198 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (40 mL) gelöst, tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben und für 30 min gerührt. MeI (16.5 mL, 257 mmol, 1.30 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben, für 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (400 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 400 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (800 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 100:1) lieferte Keton **153** (21.0 g, 150 mmol, 75 %) als farbloses Öl.

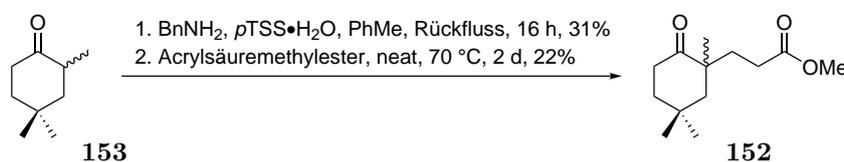
Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Daten überein.^[124]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.56-2.41 (m, 2 H), 2.27-2.22 (m, 1 H), 1.76-1.68 (m, 2 H), 1.62 (dt, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 1 H), 1.35 (t, $J = 13.9$ Hz, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 0.99-0.98 (m, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 214.2, 49.1, 40.9, 40.2, 38.3, 31.6, 31.0, 24.6, 14.7;

HMRS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$: 140.1201, gefunden: 140.1201;

$R_f = 0.65$ (PE:EtOAc 9:1).

rac-Ester 152^[63]

Keton **153** (500 mg, 3.56 mmol, 1.00 Äq.) wurde in PhMe (0.14 mol/L, 25 mL) gelöst und Benzylamin (0.39 mL, 3.6 mmol, 1.00 Äq.) und $p\text{TSS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (34.2 mg, 180 μmol , 5 mol%) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 16 h unter Rückfluss in einer DEAN-STARK-Apparatur erhitzt. Es wurde auf RT abgekühlt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Imin **241** (252 mg, 1.10 mmol, 31%) wurde ohne weitere Aufreinigung und

Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das Imin **241** (252 mg, 1.10 mmol, 1.00 Äq.) aus der ersten Stufe wurde in Acrylsäuremethylester (0.30 mL, 3.3 mmol, 3.00 Äq.) gelöst und für 2 d bei 70 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von AcOH (10%ig in H₂O, 5.0 mL) beendet und für 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit MTBE:CH₂Cl₂ (10:1, 2 · 10.0 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 20:1) lieferte *rac*-Ester **152** (55.7 mg, 250 µmol, 22 %) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[62]

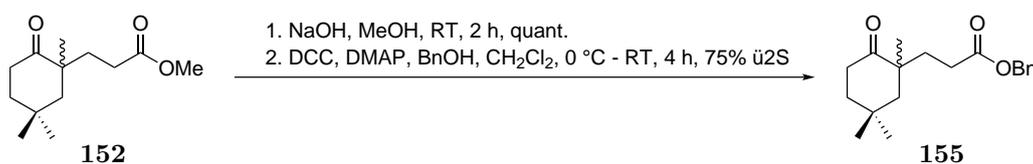
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H), 2.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 2.35 - 2.17 (m, 2 H), 1.98 - 1.90 (m, 1 H), 1.84 - 1.76 (m, 1 H), 1.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.67 - 1.64 (m, 1 H), 1.52 - 1.49 (m, 1 H), 1.09 - 1.07 (m, 9 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 216.4, 174.2, 51.8, 50.8, 46.8, 38.1, 35.6, 34.6, 30.6, 30.5, 30.1, 29.4, 25.3;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₂O₃+Na⁺: 249.1467, gefunden: 249.1467;

R_f = 0.60 (PE:EtOAc 4:1).

rac-Benzylester **155**^[121]



rac-Ester **152** (50.0 mg, 220 µmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (0.2 mol/L, 1.1 mL) vorgelegt und NaOH (2 mol/L in H₂O, 0.15 mL, 0.29 mmol, 1.30 Äq.) hinzugegeben und für 2 h gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MTBE (10.0 mL) aufgenommen und mit HCl (1 mol/L in H₂O, 5.0 mL) angesäuert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung oder Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das Rohprodukt aus der ersten Stufe (46.7 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂

(0.1 mol/L, 2.2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander DCC (53.6 mg, 0.26 mmol, 1.20 Äq.), DMAP (2.7 mg, 22 μ mol, 0.10 Äq.) und BnOH (0.05 mL, 0.4 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 2 h bei 0 °C und anschließend für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) beendet, mit CH₂Cl₂ (5.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 9:1) lieferte *rac*-Benzylester **155** (53.1 mg, 180 μ mol, 80 %) als farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[62]

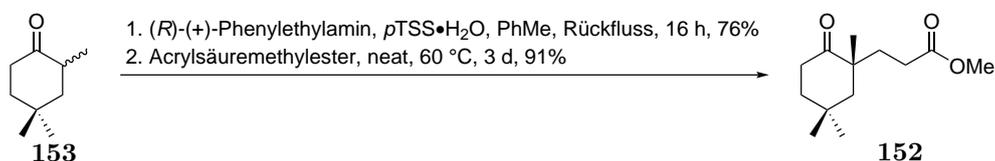
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39-7.32 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.39-2.22 (m, 2 H), 1.99-1.92 (m, 1 H), 1.86-1.79 (m, 1 H), 1.69 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.65 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 1.10-1.07 (m, 9 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 216.4, 173.6, 136.1, 128.7, 128.4, 128.4, 66.5, 50.7, 46.8, 38.1, 35.6, 34.6, 30.6, 30.6, 30.1, 29.6, 25.3;

HMRS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₂₆O₃+Na⁺: 325.1780, gefunden: 325.1781;

R_f = 0.60 (PE:EtOAc 4:1).

Ester **152**^[63]



Keton **153** (21.0 g, 150 mmol, 1.00 Äq.) wurde in PhMe (0.6 mol/L, 250 mL) gelöst, *p*TSS·H₂O (1.42 g, 7.48 mmol, 0.05 Äq.) und (*R*)-(+)-Phenylethylamin (19.0 mL, 150 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und für 16 h unter Rückfluss mit Hilfe einer DEAN-STARK-Apparatur H₂O entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Destillative Reinigung (p = 0.6 mbar, T = 122 °C) lieferte Imin **242** (27.7 g, 114 mmol, 76 %) als farbloses Öl. Dieses wurde auf Grund von *E*- und *Z*-Gemischen sowie Imin-/Enamintautomerie nicht weiter charakterisiert, sondern direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

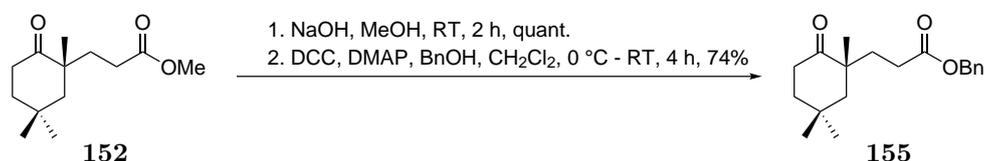
Imin **242** (27.7 g, 114 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Acrylsäuremethylester (31 mL, 0.34 mol, 3.00 Äq.) gelöst und für 3 d bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf RT gekühlt und in eine Mischung aus AcOH (10 %ig in H₂O, 200 mL) und THF (200 mL) gegeben und

für 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit MTBE:CH₂Cl₂ (19:1, 2 · 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 9:1) lieferte Ester **152** (23.5 g, 104 mmol, 91 %) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit *rac*-Ester **152** (siehe Seite 83) überein und sind daher an dieser Stelle nicht noch einmal aufgeführt.

$[\alpha_D^{20}] = -8.8^\circ$ ($c = 1.51$, CHCl₃).

Benzylester **155**^[121]



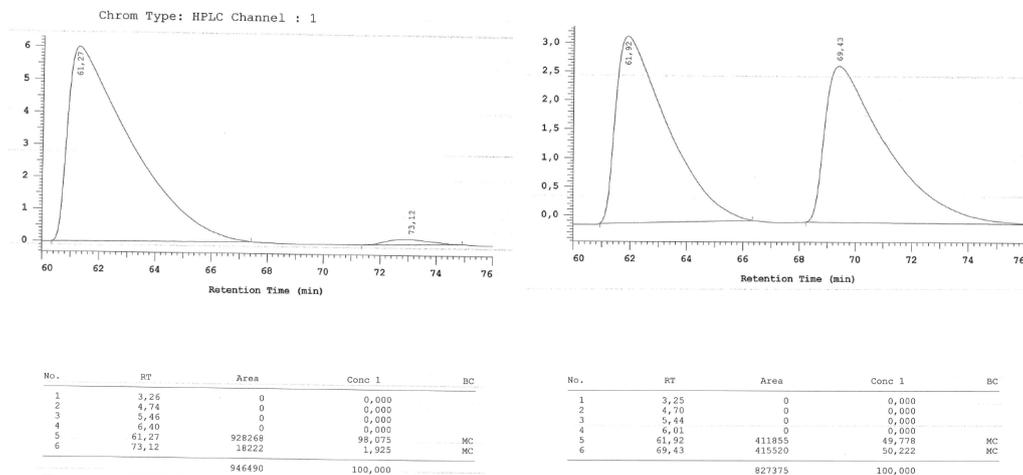
Ester **152** (50.0 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (0.2 mol/L, 1.1 mL) gelöst und NaOH (2 mol/L in H₂O, 0.15 mL, 0.29 mmol, 1.30 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h bei RT gerührt und im Anschluss das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit HCl (1 mol/L in H₂O, 10.0 mL) angesäuert und MTBE (10.0 mL) hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das Rohprodukt der ersten Stufe (46.7 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (2.2 mL, 0.1 mol/L) gelöst, auf 0 °C gekühlt und nacheinander DCC (53.6 mg, 26.1 μmol, 1.20 Äq.), DMAP (1.1 mg, 22 μmol, 0.10 Äq.) und BnOH (0.05 mL, 0.4 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 2 h bei 0 °C und anschließend für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) beendet, mit MTBE (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 · 10.0 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 9:1) lieferte Benzylester **155** (49.2 mg, 160 μmol, 74 %) als farbloses Öl.

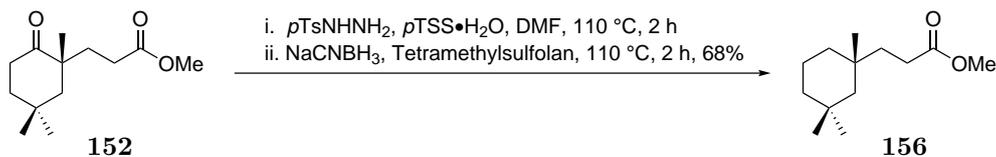
5 Experimenteller Teil

Die analytischen Daten stimmen mit *rac*-Ester **155** (siehe Seite 84) überein und sind daher an dieser Stelle nicht noch einmal aufgeführt.

$$[\alpha_D^{20}] = -11.5^\circ (c = 0.72, \text{CHCl}_3).$$



Ester **156**^[65]



Ester **152** (23.5 g, 104 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (0.4 mol/L, 250 mL) gelöst, *p*TsNHNH₂ (29.0 g, 156 mmol, 1.50 Äq.) und *p*TSS·H₂O (4.93 g, 25.9 mmol, 0.25 Äq.) hinzugegeben und für 2 h bei 110 °C gerührt. Es wurde NaCNBH₃ (13.0 g, 207 mmol, 2.00 Äq.) und Tetramethylsulfolan²³ (0.4 mol/L, 250 mL) hinzugegeben und für 2 h bei 110 °C gerührt. Die Reaktion wurde auf RT gekühlt und durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (400 mL) beendet. Es wurde mit MTBE (200 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 500 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nacheinander mit H₂O (4 · 500 mL) und NaCl-Lösung (2 · 500 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 100:1) lieferte Ester **156** (14.9 g, 70.2 mmol, 68 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.68 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 0.95 (s,

²³ Tetramethylsulfolan wurde vor Benutzung im Wasserbad (40 °C) geschmolzen und schnell flüssig abgemessen.

3 H), 0.92 (s, 6 H);

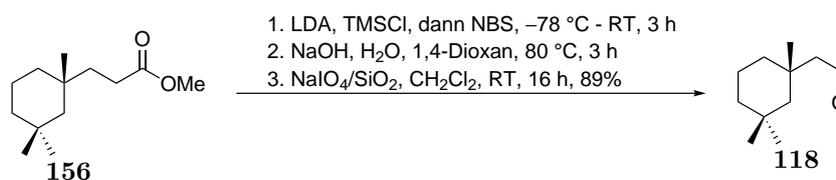
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.1, 51.7, 49.8, 39.8, 39.6, 38.4, 33.1, 32.5, 30.9, 30.1, 29.2, 26.4, 19.2;

HMRS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 235,1674, nicht gefunden;

$R_f = 0.50$ (PE:EtOAc 19:1);

$[\alpha_D^{20}] = +6.0^\circ$ ($c = 0.71$, CHCl_3).

Aldehyd 118^[67,68]



DIPA (18.5 mL, 132 mmol, 1.50 Äq.) wurde in THF (0.3 mol/L, 300 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wurde *n*-BuLi (2.5 mol/L in Hexan, 53 mL, 0.13 mol, 1.50 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde TMSCl (22 mL, 0.18 mol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und für 5 min gerührt. Es wurde Ester **156** (18.7 g, 88.2 mmol, 1.00 Äq.) in THF (30 mL) gelöst und tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde NBS (39.2 g, 220 mmol, 2.50 Äq.) über 10 min portionsweise hinzugegeben, für 30 min bei -78°C und anschließend für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (300 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE ($2 \cdot 300$ mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (500 mL) und NaCl -Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung oder Charakterisierung in der nächsten Stufe verwendet.

α -Bromoester **243** (25.7 g, 88.2 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 1,4-Dioxan (0.5 mol/L, 180 mL) gelöst, NaOH (2 mol/L in H_2O , 440 mL, 882 mmol, 10.00 Äq.) hinzugegeben und für 3 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von HCl (2 mol/L, >440 mL) auf $\text{pH} = 2$ eingestellt, MTBE (400 mL) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE ($3 \cdot 400$ mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl -Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung oder Charakterisierung in der nächsten Stufe verwendet.

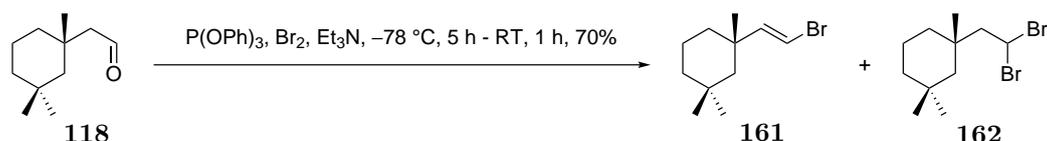
α -Hydroxysäure **244** (18.9 g, 88.2 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.3 mol/L, 300 mL) ge-

löst und NaIO₄/SiO₂ (176 g)^{[125],24} hinzugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit CH₂Cl₂ (1.0 L) eluiert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 100:1) lieferte Aldehyd **118** (13.2 g, 78.9 mmol, 89 %) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten sind auf Seite 72 aufgeführt.

$[\alpha_D^{20}] = +5.5^\circ$ ($c = 1.19$, CHCl₃).

gem-Dibromid **161** und Vinylbromid **162**^[69,70]



Triphenylphosphit (31 ml, 0.12 mol, 1.50 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.3 mol/L, 260 mL) im Dunkeln gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde tropfenweise Br₂ (5.2 mL, 0.10 mol, 1.30 Äq.) und anschließend Et₃N (33 mL, 0.24 mol, 3.00 Äq.) hinzugegeben und für 5 min gerührt. Aldehyd **118** (13.2 g, 78.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (10.0 mL) gelöst und über 4 h über eine Spritzenpumpe hinzugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und für 1 h gerührt. Es wurde SiO₂ hinzugegeben und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE) lieferte *gem*-Dibromid **161** und Vinylbromid **162**²⁵ (1:1.10, 15.0 g, 55.3 mmol, 70 %) als farbloses Öl.²⁶

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.16 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 5.94 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 5.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 2.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 1.72-1.66 (m, 1 H), 1.53-1.44 (m, 4 H), 1.40-1.35 (m, 1 H), 1.34-1.25 (m, 5 H), 1.23 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.21-1.10 (m, 5 H), 1.08 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.9, 102.2, 60.0, 52.0, 50.4, 41.1, 39.4, 39.3, 39.0, 38.4, 36.2, 35.9, 33.1, 32.7, 31.4, 31.2, 30.9, 30.2, 27.9, 26.3, 19.3, 18.9;

HMRS (EI): m/z berechnet für C₁₁H₂₀Br: 151.1487, gefunden: 151.1487;

$R_f = 0.95$ (PE);

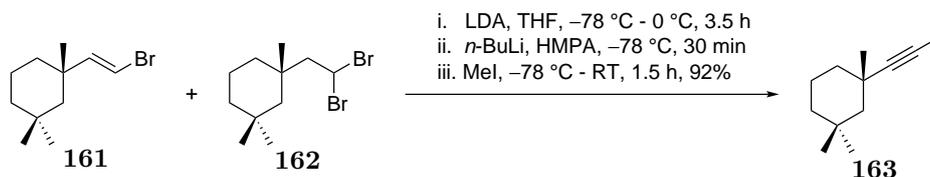
$[\alpha_D^{20}] = +0.8^\circ$ ($c = 1.24$, CHCl₃);

$t_R = 6.96$ (**162**), 8.65 (**161**) min (GC).

²⁴ NaIO₄ auf SiO₂ wurde entsprechend der Vorschrift von Zhong *et al.* hergestellt.^[125]

²⁵ Die Doppelbindungsgeometrie wurde auf Grund der großen Kopplungskonstante von $J = 14.0$ Hz als *E* angenommen.

²⁶ Die analytischen Daten sind für die Mischung aus *gem*-Dibromid **161** und Vinylbromid **162** angegeben und nicht für beide Verbindungen einzeln.

Alkin **163**^[70]

DIPA (17.0 mL, 120 mL, 2.50 Äq.) wurde in THF (0.3 mol/L 160 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurde tropfenweise *n*-BuLi (49 mL, 0.12 mL, 2.50 Äq.) hinzugegeben, für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für 5 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und die Mischung aus **161** und **162** (1:1.10, 13.3 g, 49,1 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise in THF (20.0 mL) hinzugegeben. Es wurde für 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und tropfenweise *n*-BuLi (2.5 mol/l in Hexan, 24 mL, 60 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde HMPA (27 mL, 0.15 mol, 3.00 Äq.) hinzugegeben und für 5 min gerührt. Es wurde MeI (15.5 mL, 246 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben, für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (150 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O ($2 \cdot 200\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit H_2O ($4 \cdot 250\text{ mL}$) und NaCl -Lösung ($2 \cdot 250\text{ mL}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.²⁷ Kugelrohrdestillation ($p = 100\text{ mbar}$, $T = 130\text{ }^{\circ}\text{C}$) lieferte Alkin **163** (7.40 g, 45.0 mmol, 91 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.78 (s, 3 H), 1.76 - 1.69 (m, 2 H), 1.56 - 1.53 (m, 1 H), 1.50 - 1.44 (m, 1 H), 1.41 - 1.35 (m, 1 H), 1.14 (s, 6 H), 1.05 - 0.98 (m, 3 H), 0.86 (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 87.4, 75.9, 51.3, 40.3, 39.6, 34.6, 33.0, 31.4, 31.2, 26.3, 20.5, 3.7;

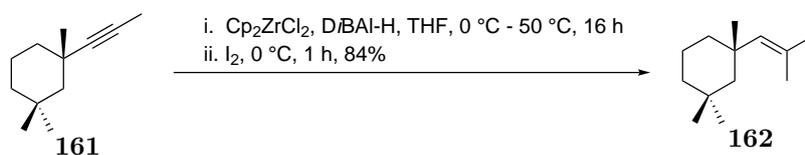
HMRS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{-Me}$: 149.1330, gefunden: 149.1328;

$R_f = 0.90$ (PE);

$[\alpha_D^{20}] = +37.2^{\circ}$ ($c = 0.94$, CHCl_3);

$t_R = 4.55\text{ min}$ (GC).

²⁷ Das Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer geschah mit $p > 200\text{ mbar}$ auf Grund der hohen Flüchtigkeit von Alkin **163**.

Vinylidiod **137**^[126]

Zirconocendichlorid (8.90 g, 30.4 mmol, 1.50 Äq.) wurde in THF (0.3 mol/L, 70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde DiBAL-H (1 mol/L in Hexan, 30 mL, 30 mmol, 1.50 Äq.) tropfenweise hinzugeben und für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Alkin **163** (3.33 g, 20.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einer Portion hinzugegeben und für 16 h bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und Iod (7.72 g, 30.4 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben und für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (50 mL) und ROCHELLE-Salz-Lösung (50 mL) beendet und für 30 min stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit MTBE (2 · 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Na₂S₂O₃-Lösung (200 mL) und NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE) lieferte Vinylidiod **137** (4.98 g, 17.0 mmol, 84 %) als farbloses Öl, welches nach wenigen Stunden leicht violett wurde.²⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.24-6.22 (m, 1 H), 2.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 1.72-1.67 (m, 2 H), 1.51-1.46 (m, 2 H), 1.38-1.31 (m, 1 H), 1.08 (s, 3 H), 1.05-0.96 (m, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H);

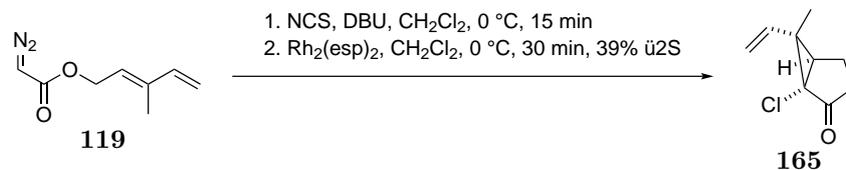
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 150.2, 95.3, 51.1, 40.6, 39.9, 39.2, 33.9, 31.3, 30.5, 30.3, 26.8, 19.7;

HMRS (EI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₁I: 292.0688, gefunden: 292.0687;

R_f = 0.95 (PE);

[α_D²⁰] = +32.5° (*c* = 0.80, CHCl₃).

²⁸ Bevor Iodid **137** in weiteren Reaktionen verwendet wurde, wurde folgende Aufarbeitung nochmal verwendet, um Iod Rest zu entfernen: Iodid **137** wurde in MTBE (200 mL) gelöst und mit Na₂S₂O₃-Lösung (2 · 100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Chlorocyclopropan **165**^[75]

Diazoester **119** (200 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.2 mol/L, 6.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander DBU (0.23 mL, 1.6 mmol, 1.30 Äq.) und NCS (256 mg, 1.44 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und für 15 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung (10.0 mL) beendet und mit CH₂Cl₂ (10.0 mL) verdünnt.²⁹ Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 · 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Chlorodiazooester **245** wurde auf Grund der Instabilität direkt in die nächste Reaktion eingesetzt.

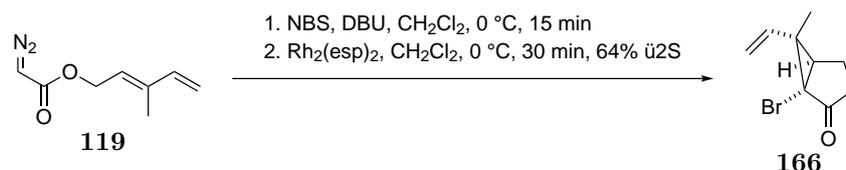
Chlorodiazooester **245** (240 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äq.) wurde in PhMe³⁰ (0.2 mol/L, 6.0 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von Rh₂(esp)₂ (9.1 mg, 12 μmol, 1.00 mol%) in PhMe (1.00 mL) gegeben. Es wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 20:1 → 6:1) lieferte Bromocyclopropan **166** (79.9 mg, 460 μmol, 39%) als farblosen amorphen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.71 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1 H), 5.33-5.28 (m, 2 H), 4.59 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1 H), 4.19 (dd, *J* = 10.3, 0.8 Hz, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 5.3, 0.8 Hz, 1 H), 1.32 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.1, 137.0, 117.1, 65.2, 51.2, 35.5, 32.9, 10.9;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₉ClO₂+Na⁺: 195.0189, gefunden: 195.0191;

R_f = 0.16 (PE:EtOAc 9:1).

Bromocyclopropan **166**^[75]

²⁹ Der intermediär gebildete Chlorodiazooester **245** war bei *T* < 0 °C instabil, sodass die komplette Aufarbeitung bei 0 °C durchgeführt wurde.

³⁰ PhMe wurde für 30 min im Ultraschallbad entgast.

Diazoester **119** (200 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.2 mol/L, 6.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander DBU (0.23 mL, 1.6 mmol, 1.30 Äq.) und NBS (256 mg, 1.44 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und für 15 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung (10.0 mL) beendet und mit CH₂Cl₂ (10.0 mL) verdünnt.³¹ Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 · 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Bromodiazoester **245** wurde direkt in die nächste Reaktion eingesetzt, da er nur für wenige Stunden stabil war.

Bromodiazoester **245** (294 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äq.) wurde in PhMe³² (0.2 mol/L, 6.0 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von Rh₂(esp)₂ (9.1 mg, 12 μmol, 1.00 mol%) in PhMe (1.00 mL) gegeben. Es wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CyH:EtOAc 20:1 → 6:1) lieferte Bromocyclopropan **166** (167 mg, 770 μmol, 64 %) als farblosen amorphen Feststoff.

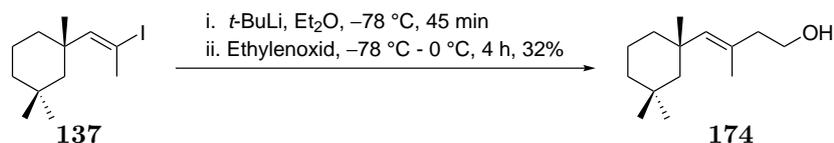
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.71 (dd, *J* = 17.1, 10.8 Hz, 1 H), 5.34-5.27 (m, 2 H), 4.63 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1 H), 4.24 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 2.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 1.36 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.3, 138.9, 116.8, 65.5, 39.9, 36.2, 32.5, 10.9;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₉BrO₂+Na⁺: 238.9684, gefunden: 238.9684;

R_f = 0.31 (PE:EtOAc 4:1).

Homoallylkohol **174**^[127]



Vinyliodid **137** (1.04 g, 3.55 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Et₂O (0.2 mol/L, 18.0 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde tropfenweise *t*-BuLi (1.97 mol/L in Pentan, 3.7 mL, 7.1 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und für 45 min gerührt. Es wurde Ethylenoxid (2.5-3.3 mol/L in THF, 2.5 mL, 7.25 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben, für 2 h bei -78 °C und anschließend für 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von

³¹ Der intermediär gebildete Bromodiazoester **245** war bei *T* > 0 °C labil, sodass die komplette Aufarbeitung bei 0 °C durchgeführt wurde.

³² PhMe wurde für 30 min im Ultraschallbad entgast.

NH₄Cl-Lösung (20.0 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 15:1 → 9:1) lieferte Homoallylalkohol **246** (239 mg, 1.14 mmol, 32 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.28 (s, 1 H), 3.62 (td, *J* = 6.2, 1.7 Hz, 2 H), 2.17 (td, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 2 H), 1.71 - 1.66 (m, 2 H), 1.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 3 H), 1.51 - 1.39 (m, 2 H), 1.31 - 1.25 (m, 1 H), 1.08 - 0.95 (m, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H);

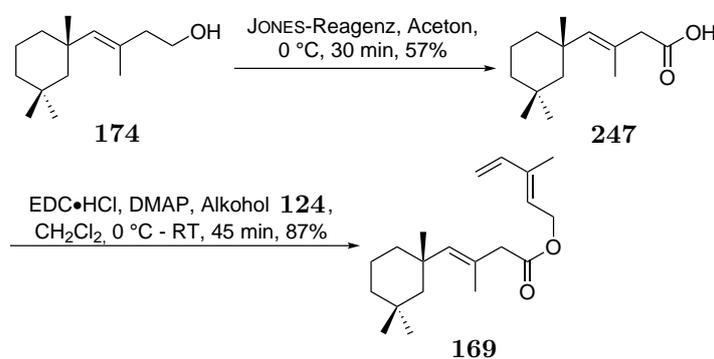
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.9, 129.8, 60.6, 51.1, 45.1, 41.1, 39.5, 35.9, 33.9, 31.4, 31.0, 27.3, 19.8, 17.2;

HMRS (EI): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₆O - H₂O: 192.1878, gefunden: 192.1879;

R_f = 0.18 (PE:EtOAc 9:1);

[α_D²⁰] = +26.9° (*c* = 0.26, CHCl₃).

Ester **169**^[102]



Homoallylalkohol **174** (239 mg, 1.14 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Aceton (0.2 mol/L, 5.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde JONES-Reagenz (3 mol/L in H₂SO₄ (aq.), 0.72 mol/L, 2.2 mmol, 1.90 Äq.) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (5.0 mL) beendet, für 15 min bei RT gerührt, über Silica filtriert und mit MTBE (100 mL) eluiert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 19:1 → 1:2) lieferte Carbonsäure **247** (145 mg, 650 μmol, 57 %) als farbloses Öl. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

Carbonsäure **247** (145 mg, 650 μmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.2 mol/L, 3.3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander Alkohol **248** (70.7 mg, 720 μmol, 1.10 Äq.),

EDC·HCl (249 mg, 1.30 mmol, 2.00 Äq.) und DMAP (4.0 mg, 33 μ mol, 5 mol%) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 15 min bei 0 °C und anschließend für 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 50:1 → 25:1) lieferte Ester **249** (173 mg, 0.570 mmol, 87 %) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.37 (dd, J = 17.2, 10.6 Hz, 1 H), 5.59 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.24 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 5.09 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.70 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.93 (s, 2 H), 1.82 (d, J = 0.6 Hz, 3 H), 1.77 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.76-1.70 (m, 2 H), 1.52-1.41 (m, 2 H), 1.34-1.28 (m, 1 H), 1.10-1.04 (m, 4 H), 1.03-0.98 (m, 2 H), 0.86 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H);

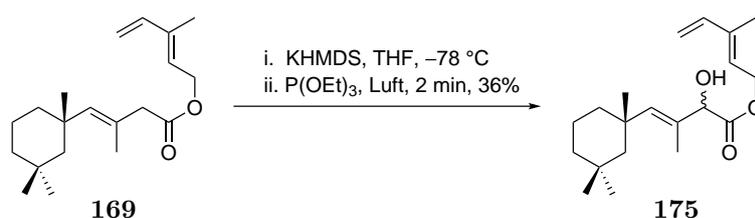
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.1, 140.5, 138.7, 138.6, 127.0, 125.4, 113.9, 61.2, 51.5, 47.3, 41.1, 39.6, 35.9, 34.1, 31.4, 30.6, 26.9, 19.8, 18.0, 12.1;

HMRS (ESI): m/z berechnet für C₂₀H₃₂O₂+Na⁺: 327.2300, gefunden: 327.2296;

R_f = 0.51 (PE:EtOAc 19:1);

$[\alpha_D^{20}] = +29.3^\circ$ (c = 0.46, CHCl₃).

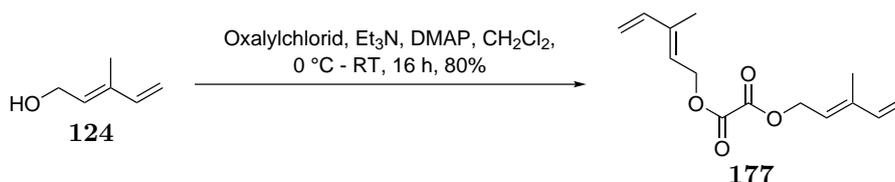
Hydroxyester **175**



Ester **169** (173 mg, 570 μ mol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.1 mol/L, 5.7 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde KHMDS (1.0 mol/L in THF, 1.1 mL, 1.1 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde P(OEt)₃ (0.39 mL, 2.3 mmol, 4.00 Äq.) hinzugegeben und für 2 min Druckluft durch die Lösung geleitet. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (5.0 mL) beendet, auf RT erwärmt, mit MTBE (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert, mit NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet,

filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 15:1 → 9:1) lieferte nach weiteren zwei Zyklen dieser Reaktion mit reisoliertem Startmaterial Hydroxyester **175** (66.6 mg, 208 μ mol, 36 %) als farbloses Öl. Hydroxyester **175** wurde in einer Diastereerenmischung von 1:1 erhalten. Diese wurde ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe umgesetzt (siehe Seite 96).

Diester **177**^[128]



Dien **124** (2.41 g, 24.5 mmol, 2.50 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.5 mol/L, 50 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Et₃N (3.4 mL, 25 mmol, 2.50 Äq.) und DMAP (299 mg, 2.45 mmol, 0.10 Äq.) hinzugegeben. Oxalylchlorid (0.84 mL, 9.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben und die Reaktion über 16 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaCl-Lösung (50 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2·50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 9:1) lieferte Diester **177** (1.97 g, 7.86 mmol, 80 %) als farbloses Öl, welches bei –20 °C fest wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.38 (dd, J = 17.1, 10.9 Hz, 1 H), 5.65 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.30 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 5.14 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.93 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.85 (s, 3 H);

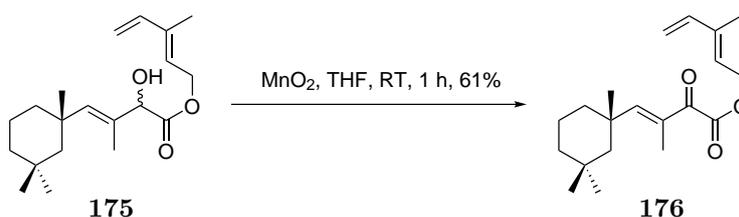
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.8, 140.5, 140.1, 123.1, 115.0, 63.7, 12.2;

HMRS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₈O₄+Na⁺: 273.1103, gefunden: 273.1099;

R_f = 0.76 (PE:EtOAc 4:1).

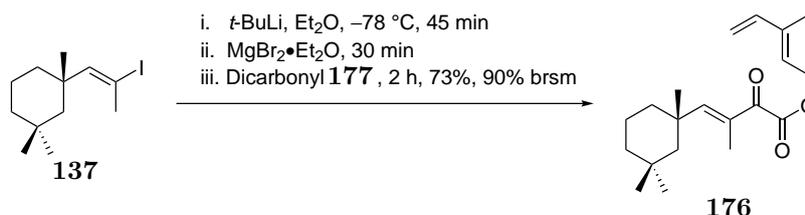
Dicarbonyl **176**

Methode a



Hydroxyester **175** (66.6 mg, 208 μ mmol, 1.00 \ddot{A} q.) wurde in THF (0.1 mol/L, 2.1 mL), gelöst und MnO₂ (362 mg, 4.16 mmol, 20.00 \ddot{A} q.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 1 h bei RT gerührt, über Celite[®] filtriert und mit MTBE (50 mL) eluiert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 50:1) lieferte Dicarbonyl **176** (40.1 mg, 130 μ mol, 61 %) als farbloses Öl.

Methode b



Vinyliodid **137** (2.97 g, 10.2 mmol, 1.00 \ddot{A} q.) wurde in Et₂O (0.2 mol/L, 50 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde tropfenweise *t*-BuLi (1.9 mol/L in Pentan, 10.5 mL, 20.3 mmol, 2.00 \ddot{A} q.) hinzugegeben und für 45 min gerührt. Es wurde MgBr₂·Et₂O (2.89 g, 11.2 mmol, 1.10 \ddot{A} q.) in einer Portion hinzugegeben und für 30 min gerührt. Diester **177** (2.59 g, 10.2 mmol, 1.00 \ddot{A} q.) wurde in Et₂O (5.0 mL) gelöst und tropfenweise zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Es wurde für 2 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (40 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 100:1 → 50:1 → 9:1) lieferte Dicarboxyl **176** (2.36 g, 7.42 mmol, 73 %, 90 % brsm) als farbloses Öl. Weiterhin konnten Diester **177** (628 mg, 1.72 mmol, 17 %) und Dien **124** (659 mg, 6.72 mmol, 63 %) reisoliert werden.

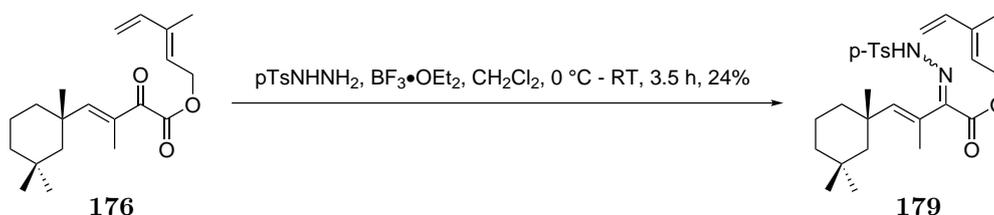
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.63 (s, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1 H), 5.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.30 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 4.99-4.85 (m, 2 H), 1.93-1.90 (m, 4 H), 1.87 (s, 3 H), 1.79-1.74 (m, 1 H), 1.54-1.48 (m, 1 H), 1.44-1.38 (m, 1 H), 1.37-1.32 (m, 1 H), 1.13-1.05 (m, 2 H), 1.11 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.79 (s, 3 H);
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 190.8, 165.9, 162.0, 140.5, 140.2, 132.7, 123.7, 114.9, 62.2, 51.5, 39.7, 39.0, 38.0, 33.8, 31.4, 29.1, 26.6, 19.8, 12.2, 11.3;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₃+Na⁺: 341.2093, gefunden: 341.2100;

R_f = 0.63 (PE:EtOAc 19:1);

$[\alpha_D^{20}] = +16.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

p-Tosylhydrazon **179**



Dicarbonyl **176** (10.0 mg, $31.0\ \mu\text{mol}$, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.05 mol/L, 0.60 mL) gelöst, *p*-TsNHNH₂ (28.9 mg, $155\ \mu\text{mol}$, 2.00 Äq.) hinzugegeben und auf 0°C gekühlt. Es wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ($4.9\ \mu\text{L}$, $37\ \mu\text{mol}$, 1.20 Äq.) hinzugegeben und für 2 h bei 0°C und dann 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (5.0 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (5.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 4:1) lieferte *p*-Tosylhydrazone **250** (3.6 mg, $7.4\ \mu\text{mol}$, 24%) als leicht gelbliches Öl.³³

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.16 (s, 1 H), 7.83 (d, $J = 8.2\ \text{Hz}$, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.2\ \text{Hz}$, 2 H), 6.36 (dd, $J = 17.4, 10.7\ \text{Hz}$, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 5.60 (t, $J = 7.3\ \text{Hz}$, 1 H), 5.31 (d, $J = 17.4\ \text{Hz}$, 1 H), 5.15 (d, $J = 10.9\ \text{Hz}$, 1 H), 4.97-4.81 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.87 (d, $J = 1.1\ \text{Hz}$, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.79-1.74 (m, 1 H), 1.71-1.65 (m, 1 H), 1.45-1.38 (m, 2 H), 1.37-1.27 (m, 2 H), 1.08-1.00 (m, 6 H), 0.84 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H);

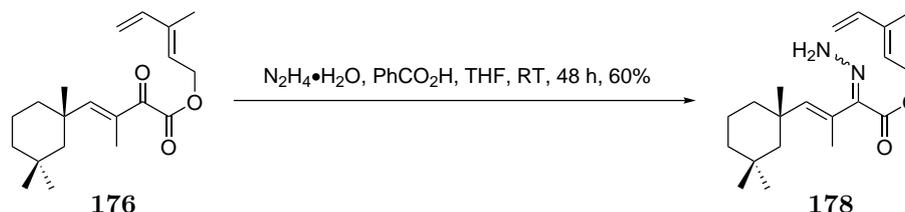
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 163.0, 148.1, 147, 144.4, 140.9, 140.0, 135.3, 129.9, 129.7, 128.3, 123.1, 115.2, 62.5, 50.9, 41.2, 39.3, 36.8, 34.0, 31.3, 30.0, 26.6, 21.8, 19.7, 14.2, 12.3;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$: 509.2457, gefunden: 509.2455;

$R_f = 0.14$ (PE:EtOAc 9:1);

$[\alpha_D^{20}] = -1.46^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

³³ Die Doppelbindungsgemoetrie des Hydrazons wurde nicht bestimmt.

Hydrazon **178**^[80]

Dicarbonyl **176** (2.36 g, 7.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.3 mol/L, 18.0 mL) gelöst. Es wurde $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.39 mL, 11 mmol, 1.50 Äq.) und PhCO_2H (1.35 g, 11.1 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben und für 48 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (15.0 mL) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2·20.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (20.0 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 9:1) lieferte Hydrazon **178** (1.47 g, 4.44 mmol, 60 %) als gelbes Öl.³⁴

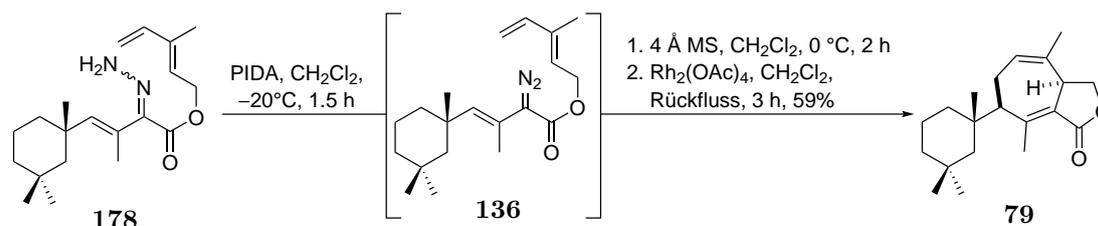
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.74 (brs, 2 H), 6.37 (dd, $J = 17.2, 10.7$ Hz, 1 H), 5.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.28 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 4.93-4.81 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.84-1.73 (m, 3 H), 1.51-1.42 (m, 2 H), 1.33-1.28 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 1.07-1.00 (m, 2 H), 0.85 (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.0, 142.5, 141.9, 140.3, 139.7, 130.7, 124.4, 114.5, 61.3, 50.9, 41.3, 39.5, 36.3, 34.1, 31.4, 30.3, 26.8, 19.8, 15.2, 12.2;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 355.2361, gefunden: 355.2362;

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc 9:1);

$[\alpha_D^{20}] = +35.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Cycloheptadien **79**

³⁴ Die Doppelbindungsgeometrie des Hydrzons wurde nicht bestimmt.

Hydrazon **178** (1.47 g, 4.44 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.2 mol/L, 20.0 mL) gelöst und auf –20 °C gekühlt. Es wurde PIDA (2.95 g, 8.87 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und für 1.5 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung³⁵ (CH₂Cl₂) und anschließendes Entfernen des Lösemittels bei 0 °C lieferte Diazoverbindung **136**, welche direkt bei 0 °C umgesetzt wurde.

Diazoverbindung **136** wurde unter Schutzgas in CH₂Cl₂ (4.4 mL, 1 mol/L) gelöst, zu 4 Å MS (1.00 g) bei 0 °C gegeben und für 2 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde zu einer Lösung von Rh₂(OAc)₄ (98.1 mg, 222 µmol, 5 mol%) in CH₂Cl₂ (15.0 mL) unter Rückfluss gegeben und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 9:1) lieferte Heptadien **79** (791 mg, 2.62 mmol, 59 %, *d.r.* 1.5:1³⁶) als farbloses Öl.

Wenn die Reaktion nicht mit 4 Å Molsieb vorgetrocknet wurde, konnte als einzige Produkt Hydroxyester **175** als nachgewiesen werden (siehe 95). Für den Fall, dass die Oxidation von Hydrazon **178** zu Diazoverbindung **80** oder das Trocknen über 4 Å Molsieb bei RT durchgeföhrt wurde, konnte nur 1-*H*-Pyrazol **182** nachgewiesen werden (siehe 101).

Die NMR-Daten sind für das Hauptdiastereomer von Heptadien **79** angegeben. Für alle Folgestufen wurde mit der selben Diastereomeremischung gearbeitet, die sich nicht trennen ließ. Daher sind für alle Spektren von Substanzen, die von dieser abgeleitet sind, nur das Hauptdiastereomer angegeben und nicht separat an entsprechender Stelle vermerkt.

Cycloheptadien **79**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.59-5.54 (m, 1 H), 4.42-4.35 (m, 1 H), 4.18-4.11 (m, 2 H), 2.67-2.56 (m, 1 H), 2.45-2.42 (m, 3 H), 2.31-2.16 (m, 1 H), 2.02-1.92 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.62-1.42 (m, 4 H), 1.38-1.31 (m, 2 H), 1.16-1.10 (m, 2 H), 1.07 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.5, 161.0, 132.4, 127.9, 123.8, 67.5, 56.3, 49.6, 42.8, 39.4, 36.9, 33.7, 31.0, 28.9, 27.1, 26.5, 22.8, 19.0, 18.9, 16.3;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₂+Na⁺: 325.2144, gefunden: 325.2134;

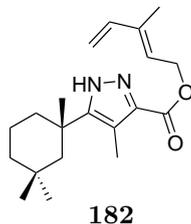
R_f = 0.40 (PE:EtOAc 9:1);

³⁵ Da die Diazoverbindung **136** sowohl licht- als auch temperaturempfindlich war, wurde im Dunkeln bei 0 °C gearbeitet. Für die Säulenchromatographie wurde CH₂Cl₂ verwendet, welches zuvor auf –20 °C gekühlt wurde. Die Säulenchromatographie wurde im Anschluss nach optischer Wahrnehmung (gelbe Farbe der Diazoverbindung) durchgeföhrt und direkt bei 0 °C das Lösemittel evaporiert, um Nebenreaktionen zu vermeiden.

³⁶ Es wurde nicht bestimmt, welches Diastereomer im Überschuss gebildet wurde.

$[\alpha_D^{20}] = +70.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

1H-Pyrazol 182



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 10.9 (brs, 1 H), 6.27 (dd, $J = 17.4, 10.5$ Hz, 1 H), 5.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.71 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.17-2.12 (m, 1 H), 2.10-2.01 (m, 1 H), 1.66-1.61 (m, 1 H), 1.57-1.56 (m, 3 H), 1.36-1.29 (m, 2 H), 1.18 (s, 3 H), 1.17-1.13 (m, 2 H), 0.89 (s, 3 H), 0.55 (s, 3 H);

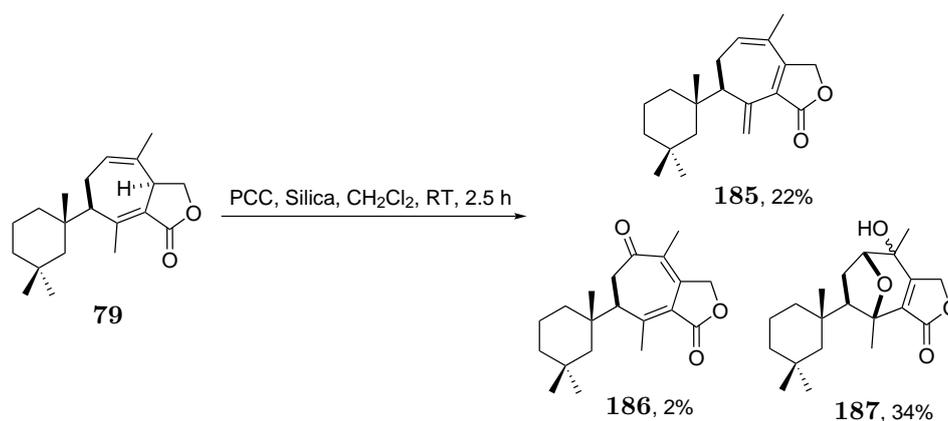
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 160.9, 155.5, 140.7, 138.8, 134.3, 125.8, 118.1, 113.8, 61.1, 49.0, 39.9, 37.9, 36.4, 33.9, 31.7, 31.4, 25.8, 20.6, 11.9, 11.0;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 353.2205, gefunden: 353.2206;

$R_f = 0.71$ (PE:EtOAc 9:1);

$[\alpha_D^{20}] = +14.1^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Allylische Oxidation von Cycloheptadien 79



Cycloheptadien **79** (15.0 mg, 50.0 μmol 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.05 mol/L, 1.00 mL) vorgelegt und Silica (150 mg), und PCC (53.9 mg, 250 μmol , 5.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 2.5 h bei RT gerührt, durch Silica filtriert, mit CH_2Cl_2 (100 mL)

eluiert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 9:1 → 2.5:1) lieferte Trien **185** (3.3 mg, 11 μ mol, 22 %) , Dienon **186** (0.3 mg, 9 μ mol, 2 %) und Oxabicyclus **187** (3.8 mg, 12 μ mol, 32 %) als farblose Öle.

Trien 185

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.27 (m, 1 H), 5.21 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 2.68-2.58 (m, 1 H), 2.48-2.39 (m, 2 H), 1.84-1.83 (m, 3 H), 1.50-1.42 (m, 3 H), 1.36-1.27 (m, 4 H), 1.14-0.99 (m, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.3, 154.5, 139.7, 138.5, 129.3, 125.7, 122.1, 69.2, 58.7, 49.9, 39.5, 38.2, 36.9, 35.4, 31.2, 30.1, 28.3, 22.1, 20.4, 19.4;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2+\text{Na}^+$: 323.1987, gefunden: 323.1986;

$R_f = 0.33$ (PE:EtOAc 4:1);

$[\alpha_D^{20}] = -10.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Dienon 186

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.89-4.81 (m, 2 H), 3.04-2.98 (m, 1 H), 2.86-2.79 (m, 1 H), 2.64-2.63 (m, 3 H), 2.49-2.47 (m, 1 H), 1.81-1.79 (m, 3 H), 1.52-1.46 (m, 4 H), 1.35 (m, 1 H), 1.17-1.11 (m, 2 H), 1.07-1.03 (m, 1 H), 0.99 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 197.7, 170.3, 168.2, 142.9, 130.6, 122.3, 68.1, 59.2, 49.7, 41.7, 40.9, 39.3, 38.7, 36.5, 31.0, 27.7, 26.6, 22.0, 19.0, 12.8;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3+\text{Na}^+$: 339.1939, gefunden: 339.1930;

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

$[\alpha_D^{20}] = -22.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Oxabicyclus 187

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.91-4.89 (m, 1 H), 4.77-4.73 (m, 1 H), 4.10-4.07 (m, 1 H), 2.30-2.22 (m, 1 H), 2.02-1.91 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.64-1.60 (m, 1 H), 1.52-1.41 (m, 3 H), 1.34-1.31 (m, 4 H), 1.24-1.23 (m, 1 H), 1.13-0.99 (m, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H);

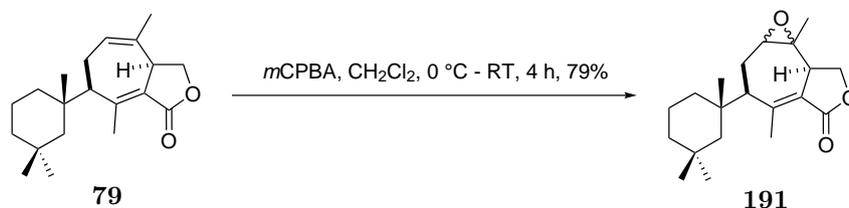
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.3, 161.9, 131.2, 80.3, 80.2, 70.5, 67.8, 65.1, 50.7, 39.2, 37.4, 35.6, 35.1, 30.7, 27.6, 27.5, 21.4, 19.9, 19.0, 18.5;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4+\text{Na}^+$: 357.2042, gefunden: 357.2038;

$R_f = 0.09$ (PE:EtOAc 4:1);

$[\alpha_D^{20}] = +19.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Epoxid 191



Heptadien **79** (50.0 mg, 170 μmol , 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.1 mol/L, 1.7 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde *m*CPBA (70 %ig, 46.1 mg, 187 μmol , 1.10 Äq.) hinzugegeben und für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5.0 mL) beendet, mit MTBE (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen nacheinander mit NaHCO_3 -Lösung (10.0 mL) und NaCl -Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 9:1 \rightarrow 4:1) lieferte Epoxid **191a** (19.3 mg, 61.0 μmol , 36 %) und Epoxid **191b** (23.5 mg, 73.8 μmol , 43 %) als farblose Öle.³⁷

Epoxid 191a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.57-4.53 (m, 1 H), 4.34-4.29 (m, 1 H), 3.61-3.58 (m, 1 H), 2.91-2.88 (m, 1 H), 2.44-2.43 (m, 3 H), 2.33-2.17 (m, 2 H), 1.72-1.66 (m, 1 H), 1.55-1.46 (m, 4 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36-1.32 (m, 2 H), 1.15-1.09 (m, 5 H), 0.96 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.2, 161.2, 122.9, 65.7, 63.4, 60.1, 51.2, 49.7, 43.8, 39.3, 35.9, 33.5, 31.0, 29.0, 25.8, 22.5, 22.1, 19.0, 18.7, 15.1;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 341.2093, gefunden: 341.2089;

$R_f = 0.38$ (PE:EtOAc 4:1);

$[\alpha_D^{20}] = +4.29^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

³⁷ Die relative Stereokonfiguration der Epoxide wurde nicht bestimmt.

Epoxid 191b

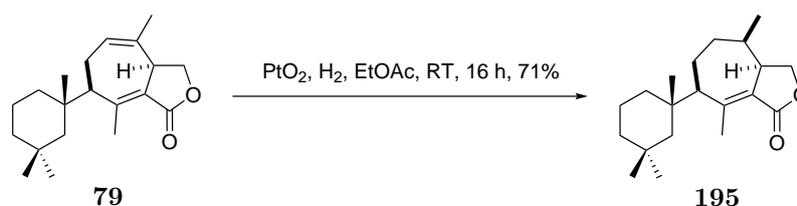
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.53-4.48 (m, 1 H), 4.37-4.33 (m, 1 H), 3.88-3.82 (m, 1 H), 3.15-3.12 (m, 1 H), 2.40-2.39 (m, 3 H), 2.29-2.25 (m, 1 H), 2.13-2.05 (m, 1 H), 1.77-1.73 (m, 1 H), 1.62-1.50 (m, 4 H), 1.36-1.32 (m, 2 H), 1.30 (s, 3 H), 1.08-1.05 (m, 5 H), 0.95 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.6, 162.1, 119.5, 66.3, 65.6, 56.6, 55.7, 49.5, 43.2, 39.3, 36.4, 33.9, 31.0, 28.6, 23.4, 22.2, 22.1, 19.0, 18.8, 15.6;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₃+Na⁺: 341.2093, gefunden: 341.2092;

R_f = 0.23 (PE:EtOAc 4:1);

[α_D²⁰]: Epoxid **251** war nicht löslich in CHCl₃.

Cyclohepten 195

Cycloheptadien **79** (150 mg, 500 μmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOAc (0.1 mol/L, 5.0 mL) gelöst und PtO₂ (11.4 mg, 50.0 μmol, 0.10 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 30 s H₂ durch die Lösung geleitet und für 16 h unter H₂-Atmosphäre gerührt. die Reaktionslösung wurde mit Ar für 0.5 min gespült, über Silica filtriert, mit EtOAc (100 mL) eluiert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 19:1) lieferte Cyclohepten **195** (108 mg, 350 μmol, 71 %, *d.r.* 4:1) als farbloses Öl.³⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.34 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.92 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1 H), 3.67-3.62 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.35 (t, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 1.89-1.84 (m, 2 H), 1.83-1.79 (m, 1 H), 1.61-1.46 (m, 5 H), 1.38-1.28 (m, 3 H), 1.13-1.08 (m, 5 H), 0.95 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.8, 163.5, 129.0, 69.5, 59.1, 43.3, 39.4, 39.3, 39.0, 36.9, 35.0, 33.8, 31.0, 28.7, 21.5, 20.4, 20.0, 18.9, 15.8, 12.3;

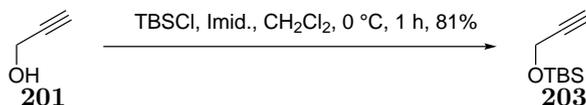
HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₂O₂+Na⁺: 327.2300, gefunden: 327.2301;

R_f = 0.41 (PE:EtOAc 9:1);

³⁸ Die Konfiguration des neue Stereozentrums wurde nicht bestimmt, sondern beruht auf der Annahme, dass die Pd-H-Spezies sich auf Grund von sterischen Effekten von unten nähern wird.

$[\alpha_D^{20}] = -55.6^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

TBS-geschützter Propargylalkohol (**203**)^[91]



Propargylalkohol (**201**, 44 mL, 0.76 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (2 mol/L, 300 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wurde TBSCl (120 g, 796 mmol, 1.05 Äq.) und anschließend in 2 Portionen Imidazol (103 g, 1.52 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und für 1 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (300 mL) beendet und die Phase getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (500 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel entfernt. Destillative Reinigung ($p = 130$ mbar, $T = 90^\circ\text{C}$) lieferte TBS-geschützten Propargylalkohol (**203**, 105 g, 614 mmol, 81 %) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[91]

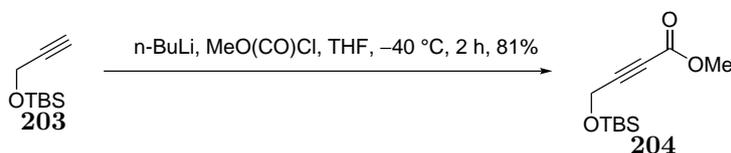
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.31 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 2.39 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.13 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 82.6, 73.0, 51.7, 25.9, 18.4, -5.1 ;

HMRS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{OSi}$: 170.1127, gefunden: 170.1126;

$R_f = 0.88$ (PE:EtOAc 9:1).

Inon **204**^[91]



TBS-geschützter Propargylalkohol (**203**, 20.0 g, 117 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.4 mol/L, 300 mL) gelöst und auf -40°C gekühlt. Es wurde tropfenweise $n\text{-BuLi}$ (2.5 mol/L in Hexan, 56 mL, 0.14 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Anschließend wurde Methylchloroformat (11.0 mL, 141 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (300 mL) beendet

und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 500 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (500 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 50:1) lieferte Inon **204** (21.7 g, 94.8 mmol, 81 %) als farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[91]

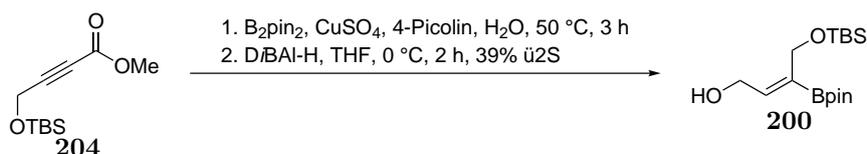
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 6H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.9, 86.3, 76.5, 52.9, 51.5, 25.8, 18.4, -5.1;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₂₀O₃Si+Na⁺: 251.1079, gefunden: 251.1077;

R_f = 0.33 (PE:EtOAc 19:1).

Vinylboronsäureester **200**^[93]



Inon **204** (12.1 g, 52.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in H₂O (105 mL) vorgelegt und nacheinander CuSO₄ (84.6 mg, 530 μmmol, 1 mol%), 4-Picolin (0.26 mL, 2.6 mmol, 5 mol%) B₂pin₂ (10.1 g, 39.7 mmol, 0.75 Äq.) hinzugegeben und für 15 min bei 50 °C gerührt. Es wurde eine weitere Portion B₂pin₂ (10.1 g, 39.7 mmol, 0.75 Äq.) hinzugegeben und für 3 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O (200 mL) verdünnt und mit MTBE (3 · 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Vinylboronsäureester **206** (18.9 g, 52.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.3 mol/L, 180 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde langsam DIBAL-H (1 mol/L in Hexan, 132 mL, 132 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben und für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ROCHELLE-Salz-Lösung (400 mL) beendet und für 16 h stark gerührt, bis eine Phasentrennung erkennbar war. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 500 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (500 mL)

gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 4:1) lieferte Vinylboronsäureester **200** (6.72 g, 20.4 mmol, 39 %, *Z:E* > 19:1) als farbloses Öl. Die Geometrie der Doppelbindung konnte über NOE-Kontakte nach der nächsten Stufe aufgeklärt werden.

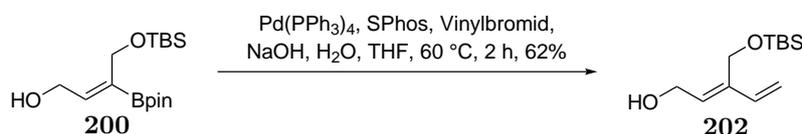
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.61 (t, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 4.37-4.31 (m, 4 H), 1.25 (s, 12 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.4, 83.7, 61.1, 60.6, 26.0, 24.9, 18.4, -5.1;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{BO}_4\text{Si}+\text{Na}^+$: 351.2139, gefunden: 351.2133;

$R_f = 0.43$ (PE:EtOAc 4:1).

Allylkohol **202**^[71]



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.18 g, 1.03 mmol, 5.00 mol%) und S-Phos (423 mg, 1.03 mmol, 5 mol%) wurde in entgastem THF³⁹ (0.2 mol/L, 100 mL) gelöst. Es wurden nacheinander NaOH (2 mol/L in H_2O , 33 mL, 66 mmol, 3.20 Äq.), Vinylboronsäureester **200** (6.72 g, 20.5 mmol, 1.00 Äq.) und Vinylbromid (1 mol/L in THF, 41 mL, 41 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion für 2 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde auf RT gekühlt und mit NH_4Cl -Lösung (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 4:1 → 2:1) lieferte Allylkohol **202** (2.89 g, 12.7 mmol, 62 %) als farbloses Öl. Die Doppelbindungsgeometrie wurde über NOE-Korrelationen bestimmt.

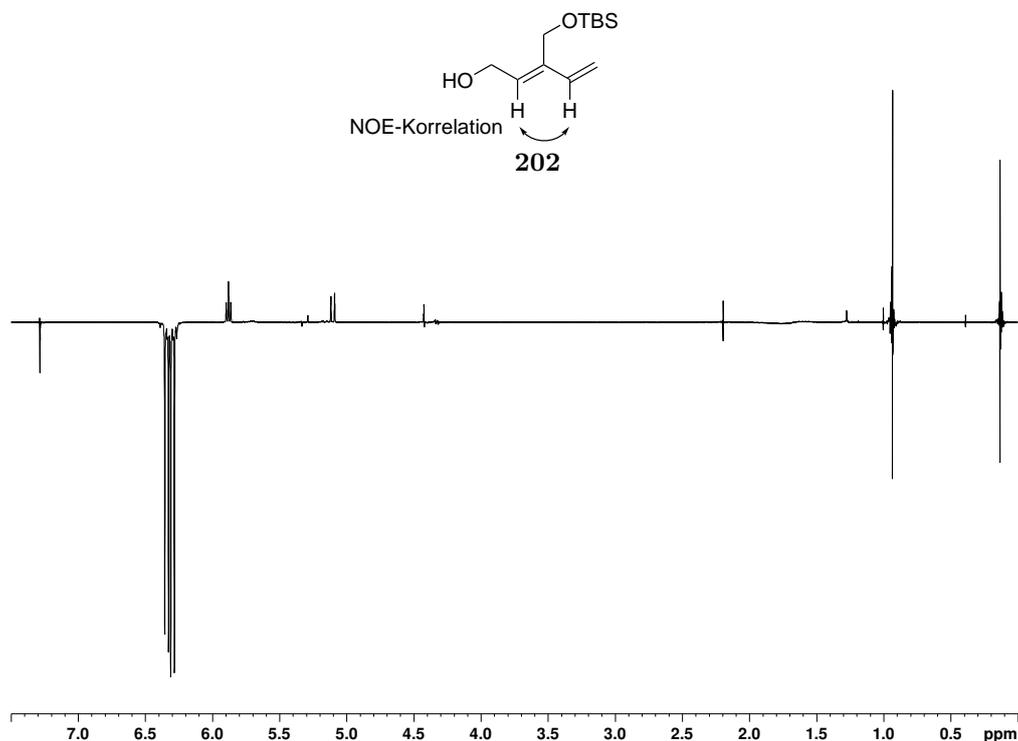
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.30 (dd, $J = 17.8, 11.1$ Hz, 1 H), 5.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 1.96 (brs, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 139.6, 138.4, 133.0, 113.6, 59.3, 58.5, 26.0, 18.4, -5.2;

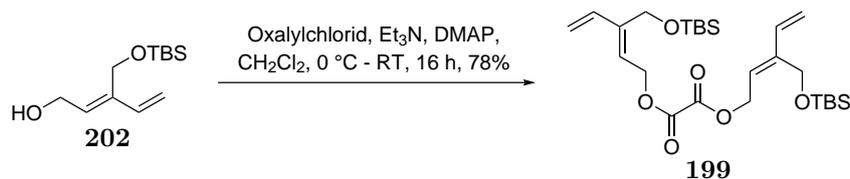
HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}^+$: 251.1443, gefunden: 251.1441;

³⁹ sämtliche Lösungen wurden 30 min unter Argon-Atomsphäre im Ultraschallbad entgast.

$R_f = 0.57$ (PE:EtOAc 4:1).



Diester **199**



Allylalkohl **202** (4.20 g, 18.4 mmol, 2.10 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.5 mol/L, 37 mL) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurden nacheinander Et_3N (2.6 mL, 18 mmol, 2.10 Äq.) und DMAP (225 mg, 1.84 mmol, 0.10 Äq) hinzugegeben. Es wurde tropfenweise Oxalylchlorid (0.75 mL, 8.8 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und über 16 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaCl-Lösung (50 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($2 \cdot 50$ mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 19:1 \rightarrow 3:1) lieferte Diester **199** (3.49 g, 6.84 mmol, 78 %, 89 % brsm) als farbloses Öl.

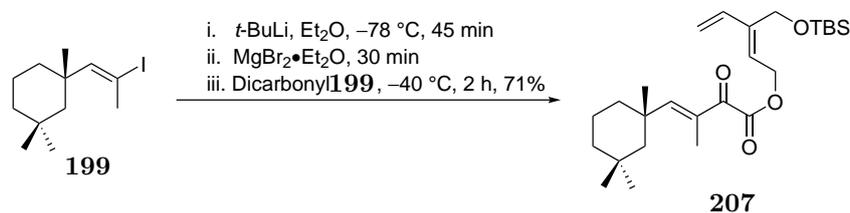
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.27 (dd, $J = 17.8, 11.1$ Hz, 2 H), 5.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 5.35 (d, $J = 17.8$ Hz, 2 H), 5.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 2 H), 5.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 4 H), 4.42 (s, 4 H), 0.90 (s, 18 H), 0.09 (s, 12 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.7, 141.8, 137.5, 125.1, 115.2, 63.8, 58.8, 26.0, 18.4, -5.3;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}^+$: 251.1443, gefunden: 251.1441;

$R_f = 0.57$ (PE:EtOAc 4:1).

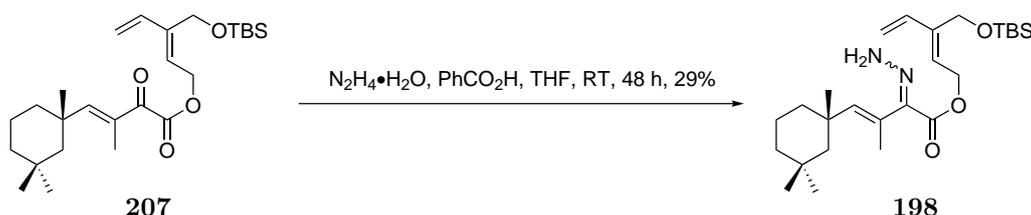
Dicarbonyl **207**



Vinyliodid **137** (2.95 g, 10.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Et_2O (0.2 mol/L, 50 mL) vorgelegt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurde tropfenweise $t\text{-BuLi}$ (1.9 mol/L in Pentan, 10.5 mL, 20.2 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und für 45 min gerührt. Es wurde $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (2.87 g, 11.1 mmol, 1.10 Äq.) in einer Portion hinzugegeben, für 30 min gerührt und auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Diester **202** (5.30 g, 10.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Et_2O (5.0 mL) gelöst und tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben. Es wurde für 2 h bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (50 mL) bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ beendet, auf RT erwärmt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE ($2 \cdot 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 100:1 \rightarrow 19:1 \rightarrow 4:1) lieferte Dicarbonyl **207** (3.22 g, 7.12 mmol, 71 %, 86 % brsm) als farbloses Öl. Neben Diester **199** konnte auch Allylalkohol **202** (1.67 g, 7.31 mmol, 72 %) als gelbes Öl reisolierter werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.65 (m, 1 H), 6.27 (dd, $J = 17.9, 10.6$ Hz, 1 H), 5.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.38 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 5.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 5.12-4.99 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 1.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.80-1.75 (m, 1 H), 1.52-1.40 (m, 2 H), 1.38-1.30 (m, 1 H), 1.18-1.09 (m, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 0.88 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.10 (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 190.8, 165.8, 161.9, 141.8, 137.5, 132.9, 125.6, 115.2, 62.4, 58.7, 51.5, 39.7, 39.0, 38.0, 33.8, 31.4, 29.1, 26.7, 26.0, 19.8, 18.4, 11.3, -5.2 ;
HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}+\text{Na}^+$: 471.2907, gefunden: 471.2907;
 $R_f = 0.75$ (PE:EtOAc 19:1);
 $[\alpha_D^{20}] = +24.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

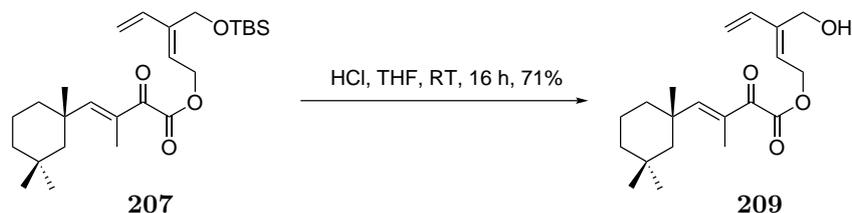
Hydrazon 198^[80]

TBS-Ether **207** (3.08 g, 6.87 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.5 mol/L, 13.0 mL) gelöst und nacheinander $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.48 mL, 14 mmol, 2.00 Äq.) und PhCO_2H (1.67 g, 13.7 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und für 48 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (20.0 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 20.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 20:1) lieferte Hydrazon **198** (1.38 g, 201 μmol , 29 %) als leicht gelbliches Öl.⁴⁰

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.81 (brs, 2 H), 6.30-6.23 (m, 1 H), 5.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.54 (brs, 1 H), 5.36 (d, $J = 17.8$ Hz, 1 H), 5.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 5.04-4.93 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 2.03-2.01 (m, 1 H), 1.90 (s, 3 H), 1.86-1.74 (m, 3 H), 1.48-1.44 (m, 2 H), 1.33-1.29 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 1.07-1.03 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 6 H), 0.10 (s, 6 H);

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}^+$: 485.3175, gefunden: 485.3178;
 $R_f = 0.60$ (PE:EtOAc 19:1);
 $[\alpha_D^{20}] = +37.5^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

⁴⁰ Es wurde nicht bestimmt, welches Doppelbindungsisomer erhalten wurde.

Dicarbonyl **209**

Dicarbonyl **207** (3.25 g, 7.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.2 mol/L, 36 mL) gelöst, HCl (1 mol/L in H₂O, 22 mL) hinzugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (50 mL) beendet, mit MTBE (25 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 3:1) lieferte Dicarbonyl **209** (1.66 g, 4.96 mmol, 69 %) als farbloses Öl.

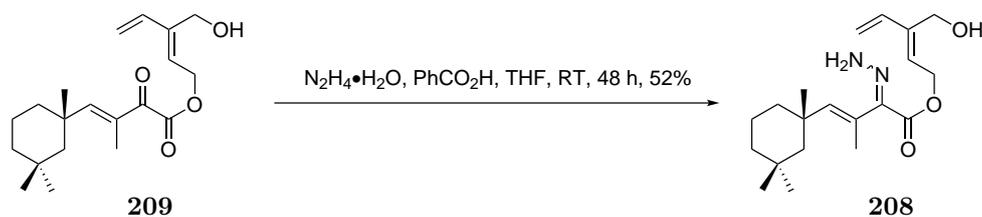
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.65 (s, 1 H), 6.31 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1 H), 5.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.53 (d, *J* = 17.5 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 5.09-4.94 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 1.94-1.87 (m, 4 H), 1.78 (dt, *J* = 13.9, 2.0 Hz, 1 H), 1.56 (m, 1 H), 1.48-1.40 (m, 1 H), 1.38-1.33 (m, 1 H), 1.24-1.16 (m, 1 H), 1.14-1.10 (m, 5 H), 0.89 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 190.3, 165.9, 162.4, 143.2, 137.3, 132.8, 125.5, 116.4, 61.8, 57.2, 51.5, 39.7, 39.0, 38.1, 33.8, 31.4, 29.1, 26.6, 19.8, 11.3;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₄+Na⁺: 357.2042, gefunden: 357.2056;

R_f = 0.34 (PE:EtOAc 4:1);

[α_D²⁰] = +11.3° (*c* = 1.00, CHCl₃).

Hydrazon **208**^[80]

Dicarbonyl **209** (1.20 g, 3.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.5 mol/L, 7.2 mL) gelöst und nacheinander $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.25 mL, 7.2 mmol, 2.00 Äq.) und PhCO_2H (878 mg, 7.19 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 2 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (20.0 mL) beendet, mit MTBE verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 20.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl -Lösung (25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 2:1) lieferte Hydrazon **252** (655 mg, 1.88 mmol, 52 %) als leicht gelbliches Öl.⁴¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.77 (brs, 2 H), 6.30 (dd, $J = 17.3, 11.1$ Hz, 1 H), 5.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.54-5.49 (m, 2 H), 5.23 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 4.99-4.89 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 1.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 3 H), 1.87-1.73 (m, 3 H), 1.50-1.44 (m, 2 H), 1.34-1.29 (m, 1 H), 1.21-1.16 (m, 1 H), 1.11-1.06 (m, 4 H), 0.86 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H);

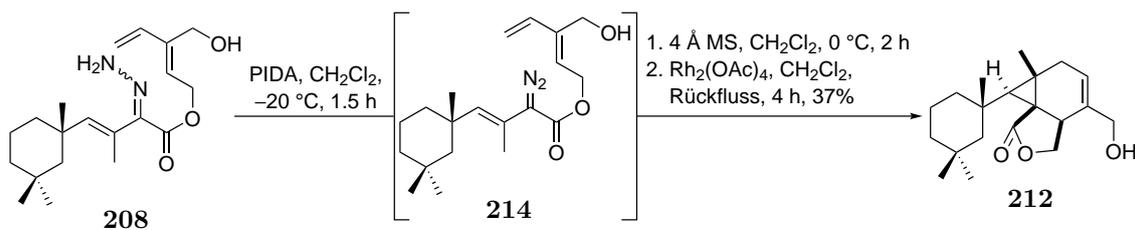
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.3, 142.5, 142.3, 142.2, 137.4, 130.6, 126.3, 116.0, 61.0, 57.1, 51.0, 41.2, 39.5, 36.4, 34.1, 31.4, 30.3, 26.8, 19.9, 15.3;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 371.2311, gefunden: 371.2307;

$R_f = 0.42$ (PE:EtOAc 2:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.0^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$).

Cyclopropan **212**



Hydrazon **208** (210 mg, 600 μmol , 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.1 mol/L, 6.0 mL) vorgelegt und auf -20°C gekühlt. Es wurde PIDA (387 mg, 1.20 mmol, 2.00 Äq.) in einer Portion zugegeben und für 1.5 h bei -20°C gerührt. Säulenchromatographische Reinigung an Allox (CH_2Cl_2) lieferte die entsprechende Diazoverbindung **214**, die direkt weiter umgesetzt wurde.⁴²

Die Diazoverbindung **214** wurde bei 0°C in CH_2Cl_2 (0.2 mol/L, 3.0 mL) aufgenommen,

⁴¹ Die Doopelbindungsgemoetrie des Hydrazons wurde nicht bestimmt.

⁴² Da die Diazoverbindung **214** Licht- und Temperaturempfindlich ist, wurde im Dunkeln gearbeitet. Die Säulenchromatographie und Entfernen des Lösemittels wurden bei 0°C durchgeföhrt.

4 Å MS (1.00 g) hinzugegeben und für 2 h bei 0 °C gerührt. Es wurde $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ (63.3 mg, 30.0 μmol , 5.00 mol%) in CH_2Cl_2 (3.0 mL, 0.3 mol/L) gelöst, die Lösung von Diazoverbindung **214** in einer Portion zu der Lösung von $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ gegeben und für 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 1:1) lieferte Cyclopropan **212** (71.0 mg, 220 μmol , 37 %, *d.r.* 1:1) als farblosen, amorphen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 5.56-5.52 (m, 1 H), 4.59-4.55 (m, 1 H), 4.25-4.16 (m, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.11 (brs, 1 H), 2.41 (dd, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 1 H), 2.19-2.10 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.56-1.37 (m, 5 H), 1.33-1.16 (m, 4 H), 1.11 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H);

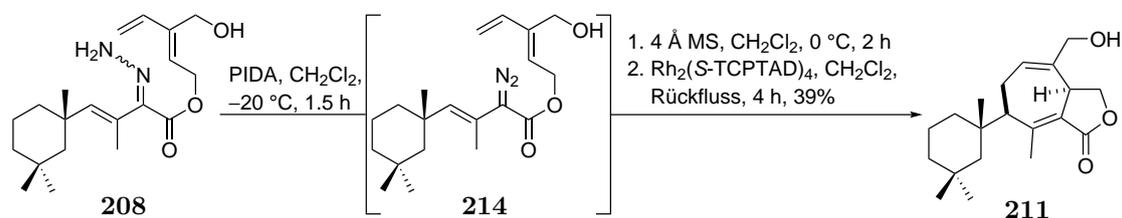
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 178.4, 136.7, 123.5, 69.1, 64.3, 53.3, 43.2, 40.4, 39.3, 38.7, 38.2, 36.5, 34.0, 32.6, 31.6, 29.8, 27.6, 27.2, 20.1, 14.9;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 341.2093, gefunden: 341.2092;

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

$[\alpha_D^{20}] = -1.6^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Cycloheptadien **211**



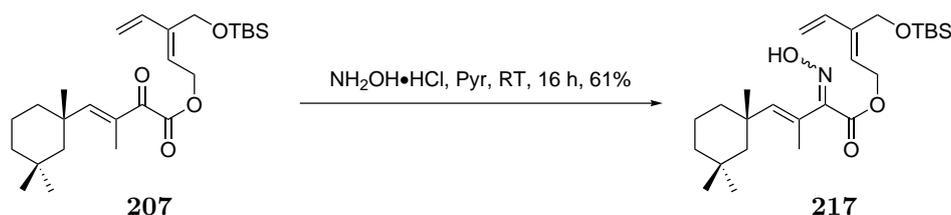
Hydrazon **208** (20.0 mg, 60.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.1 mol/L, 0.60 mL) vorgelegt und auf -20°C gekühlt. Es wurde PIDA (38.7 mg, 120 μmol , 2.00 Äq.) in einer Portion hinzugegeben und für 1.5 h bei -20°C gerührt. Säulenchromatographische Reinigung an Allox (CH_2Cl_2) lieferte die entsprechende Diazoverbindung **214**, die direkt weiter eingesetzt wurde.⁴³

Die Diazoverbindung **214** wurde bei 0 °C in CH_2Cl_2 (0.05 mol/L, 1.2 mL) aufgenommen, 4 Å MS (500 mg) hinzugegeben und für 2 h bei 0 °C gerührt. Es wurde $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ (31.5 mg, 15.0 μmol , 25 mol%) in CH_2Cl_2 (0.05 mol/L, 1.2 mL) gelöst, die Lösung aus der Diazoverbindung **214** in einer Portion zu der Lösung von $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ gegeben und

⁴³ Da die Diazoverbindung **214** Licht- und Temperaturempfindlich ist, wurde im dunkeln gearbeitet. Die Säulenchromatographie und Entfernen des Lösemittels wurden bei 0 °C durchgeführt.

für 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 1:1) lieferte Cycloheptadien **211** (7.5 mg, 24 μmol , 39%, *d.r.* 1:1) als farblosen, amorphen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit denen auf Seite 115 überein.

Oxim **217**^[80]



Dicarbonyl **207** (20.0 mg, 44.5 μmol , 1.00 $\text{\AA}q.$) wurde in Pyr. (0.1 mol/L, 0.45 mL) vorgelegt, Hydroxylamin Hydrochlorid (6.3 mg, 90 μmol , 2.00 $\text{\AA}q.$) hinzugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl (1 mol/L in H_2O , 10.0 mL) beendet und mit MTBE (10.0 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 15:1) lieferte Oxim **217** (12.7 g, 27.0 μmol , 61%, *d.r.* >19:1⁴⁴) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49 (brs, 1 H), 6.27 (dd, $J = 17.8, 11.2$ Hz, 1 H), 5.74-5.69 (m, 2 H), 5.38 (d, $J = 17.8$ Hz, 1 H), 5.14-5.00 (m, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 1.93 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.82-1.74 (m, 2 H), 1.48-1.39 (m, 2 H), 1.35-1.25 (m, 3 H), 1.11-1.06 (m, 4 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.10 (s, 6 H);

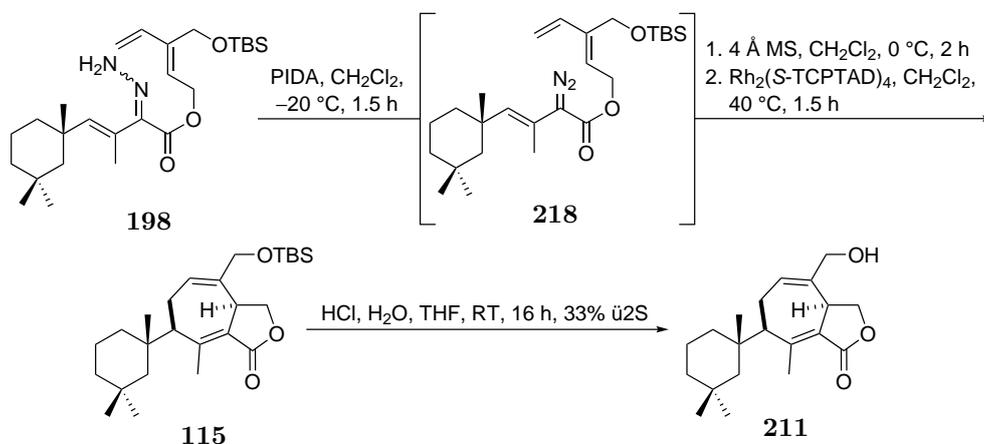
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.3, 157.1, 147.2, 141.5, 137.6, 127.6, 126.0, 115.1, 62.1, 58.6, 51.4, 40.8, 39.2, 36.9, 34.0, 31.4, 30.1, 26.8, 26.0, 19.8, 18.4, 13.3, -5.2;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_4 + \text{Na}^+$: 486.3016, gefunden: 486.3033;

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

$[\alpha_D^{20}] = +27.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

⁴⁴ Es wurde nicht bestimmt, welches Diastereomer erhalten wurde.

Cycloheptadien **211**

Hydrazon **198** (691 mg, 1.49 mmol, 1.00 Äq.)⁴⁵ wurde in CH_2Cl_2 (0.2 mol/L, 7.5 mL) gelöst und auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurde PIDA (962 mg, 2.99 mmol, 2.00 Äq.) in einer Portion hinzugegeben und für 1.5 h gerührt. Säulenchromatographische Reinigung an Allox (CH_2Cl_2) lieferte die entsprechende Diazoverbindung **218**, die direkt weiter eingesetzt wurde.⁴⁶

Die Diazoverbindung **218** wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in CH_2Cl_2 (0.3 mol/L, 5.0 mL) aufgenommen, 4 Å MS (1.00 g) hinzugegeben und für 2 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wurde $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ (471 mg, 0.224 mmol, 15 mol%) in CH_2Cl_2 (0.3 mol/L, 5.0 mL) gelöst und auf $40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die Lösung aus der Diazoverbindung wurde in einer Portion zu der Lösung von $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ mit CH_2Cl_2 ($2 \cdot 2.0\text{ mL}$) überführt und für 1.5 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 50:1 \rightarrow 19:1) lieferte Cycloheptadien **115** mit Resten des Rh-Katalysators verunreinigt, die erst nach der nächsten Stufe abgetrennt werden konnten.

Cycloheptadien **115** aus der vorherigen Stufe wurde in THF (0.2 mol/L, 15.0 mL) gelöst, HCl (1.0 mol/L in H_2O , 9.0 mL) hinzugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (30 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE ($2 \cdot 30\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung

⁴⁵ Der Ansatz wurde zwei Mal durchgeführt und vereinigt, um ausreichend hohe Katalysator-Mengen in der Reaktion zu garantieren, da der Katalysator nach säulenchromatographischer Reinigung reisoliert werden konnte.

⁴⁶ Da die Diazoverbindung **218** Licht- und Temperaturempfindlich ist, wurde im Dunkeln gearbeitet. Die Säulenchromatographie und Entfernen des Lösemittels wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt.

(PE:MTBE 2:1) lieferte Cycloheptadien **211** (318 mg, 1.00 mmol, 33 % ü2S, |*d.r.* 1.2:1⁴⁷) als farbloses Öl.⁴⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.86-5.78 (m, 1 H), 4.50-4.32 (m, 3 H), 4.21 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.99 (dd, *J* = 12.7, 3.6 Hz, 1 H), 2.75-2.65 (m, 1 H), 2.47-2.45 (m, 3 H), 2.40-2.28 (m, 1 H), 2.08-1.95 (m, 1 H), 1.63-1.47 (m, 3 H), 1.45-1.32 (m, 2 H), 1.15-1.09 (m, 5 H), 0.96 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H);

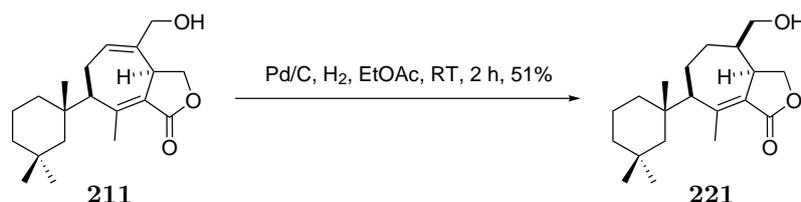
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.1, 161.1, 135.8, 130.7, 124.7, 67.7, 66.9, 55.5, 49.9, 40.2, 39.4, 38.2, 36.5, 33.7, 31.0, 28.0, 26.1, 22.3, 19.0, 14.3;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₃+Na⁺: 341.2093, gefunden: 341.2092;

R_f = 0.33 (PE:EtOAc 2:1);

[α_D²⁰] = +16.8° (*c* = 1.00, CHCl₃).

Cyclohepten **221**



Cycloheptadien **211** (298 mg, 940 μmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOAc (0.1 mol/L, 9.5 mL) gelöst und Pd/C (10 % Pd, 100 mg, 94.0 μmol, 10.0 mol%) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 30 s mit H₂ gespült und unter H₂-Atmosphäre für 2 h gerührt. Die Lösung wurde über Silica filtriert und mit EtOAc (50 mL) eluiert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 2:1 → 1:1) lieferte Cyclohepten **221** (154 mg, 480 μmol, 51 %) als farblosen Schaum.⁴⁹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.20-4.11 (m, 1 H), 3.75-3.69 (m, 1 H), 3.67-3.58 (m, 1 H), 3.50-3.32 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.40-2.21 (m, 2 H), 1.87-1.33 (m, 10 H), 1.10 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H);

⁴⁷ Die Stereokonfiguration des bevorzugt gebildeten Diastereomers wurde nicht aufgeklärt.

⁴⁸ Ab dieser Stufe und für alle nachfolgenden Siebenring-Substrate konnte der Bereich zwischen 2.00-1.00 ppm im ¹H-NMR nicht sauber integriert werden. Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte jedoch über 2D-NMR Experimente, sodass die jeweiligen Strukturen bestätigt werden konnten. Daher sind im folgenden für jede dieser Substanzen auch HMBC- und HSQC-Spektren angegeben, sowie bei der Signalauflistung nur die Signale für das Hauptdiastereomer angegeben. Weiterhin wird ab dieser Stufe und für alle daraus resultierenden Substanzen nur noch das Hauptdiastereomer in der NMR-Analyse angegeben, da immer mit der selben Diastereomeremischung gearbeitet wurde.

⁴⁹ Die Konfiguration des neuen Stereozentrums wurde nicht bestimmt, sondern beruht auf der Annahme, dass die Pd-H-Spezies sich auf Grund von sterischen Effekten von unten nähern wird.

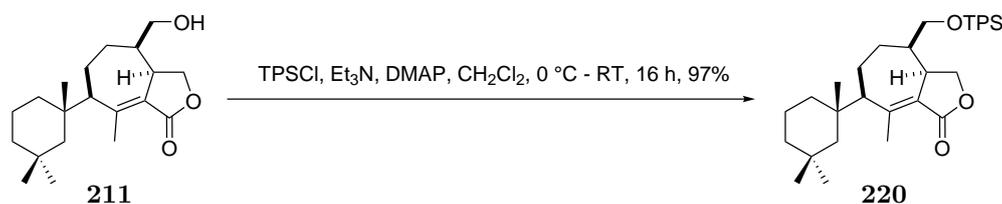
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.4, 161.4, 124.3, 69.8, 65.7, 59.0, 50.3, 41.9, 41.3, 39.4, 36.9, 36.7, 35.3, 32.9, 31.0, 29.,8, 28.6, 20.7, 18.8, 16.4;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3+\text{Na}^+$: 343.2249, gefunden: 343.2251;

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

$[\alpha_D^{20}] = +12.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

TPS-Ether **220**^[129]



Cyclohepten **211** (10.0 mg, 31.4 μmol , 1.00 \AA q.) wurde in CH_2Cl_2 (0.05 mol/L, 0.60 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wurden nacheinander Et_3N (17.4 μL , 126 μmol , 4.00 \AA q.), DMAP (0.3 mg, 3 μmol , 0.10 \AA q.) und TPSCl (18.5 mg, 63.0 μmol , 2.00 \AA q.) hinzugegeben, auf RT erwärmt und für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von KHSO_4 -Lösung (1 mol/L in H_2O , 5.0 mL) beendet, mit MTBE (5.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 \cdot 5.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaHCO_3 -Lösung (10.0 mL) und NaCl -Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 19:1) lieferte TPS-Ether **220** (17.7 mg, 31.0 μmol , 97%) als farblosen, amorphen Feststoff.

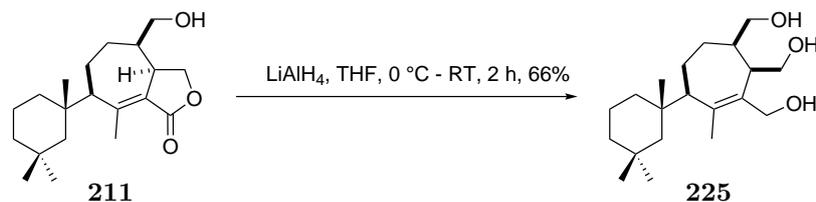
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.65-7.59 (m, 15 H), 4.28-4.21 (m, 1 H), 4.03-3.99 (m, 1 H), 3.86-3.55 (m 3 H), 3.33-3.25 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.29-2.13 (m, 2 H), 1.82-1.33 (m, 10 H), 1.06 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.4, 160.7, 135.1, 133.8, 130.3, 128.1, 123.9, 70.5, 66.3, 57.7, 50.3, 42.0, 41.2, 39.4, 36.8, 36.5, 35.2, 32.1, 31.0, 29.8, 28.7, 21.4, 18.8, 15.8;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}^+$: 601.3114, gefunden: 601.3109;

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc 9:1);

$[\alpha_D^{20}] = +59.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Triol **225**

Cyclohepten **211** (16.5 mg, 51.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde in THF (0.1 mol/L, 0.50 mL) gelöst und auf 0 °C gegekühlt. LiAlH₄ (1.9 mg, 51 μmol , 1.00 Äq.) wurde in einer Portion hinzugegeben, für 1 h bei 0 °C und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde nach dem FIESER-*workup* aufgearbeitet.⁵⁰ Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂:MeOH 19:1) lieferte Triol **225** (10.9 mg, 33.6 μmol , 66 %) als farbloses Öl.

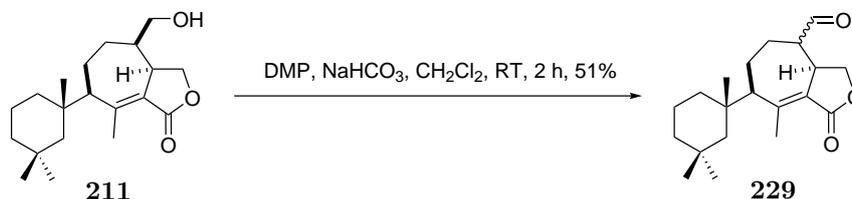
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.33-4.04 (m, 2 H), 3.93-3.77 (m, 2 H), 3.69-3.58 (m, 2 H), 3.53-3.36 (m, 1 H), 2.85-2.80 (m, 1 H), 2.53-2.27 (m, 1 H), 2.04-1.82 (m, 5 H), 1.68-1.25 (m, 10 H), 1.10-1.03 (m, 5 H), 0.95 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.7, 133.7, 65.4, 63.6, 59.3, 54.5, 50.5, 45.4, 39.5, 39.5, 37.0, 36.3, 35.5, 34.5, 31.0, 28.4, 26.9, 21.9, 19.0, 16.8;

HMRS (ESI): m/z berechnet für C₂₀H₃₆O₃+Na⁺: 347.2562, gefunden: 347.2561;

R_f = 0.45 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1);

$[\alpha_D^{20}] = -6.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

Aldehyd **229**

Cyclohepten **211** (30.0 mg, 94.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.1 mol/L, 0.94 mL), gelöst. Es wurden nacheinander NaHCO₃ (39.5 g, 470 μmol , 5.00 Äq.) und DMP (99.3 mg, 230 μmol , 2.50 Äq.) hinzugegeben und für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch

⁵⁰ Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (1.9 μL) beendet. Es wurde anschließend unter starkem Rühren NaOH (15 % in H₂O, 1.9 μL) und H₂O (5.7 μL) hinzugegeben und für 15 min gerührt. Es wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eluiert (CH₂Cl₂:MeOH 9:1).

Zugabe von NaHCO₃-Lösung (10.0 mL) beendet, mit MTBE (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:MTBE 4:1) lieferte Aldehyd **229a** (10.0 mg, 31.4 μmol, 34 %) und Aldehyd **229b** (5.2 mg, 16 μmol, 17 %) als farblose Öle.

Aldehyd 229a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.54-4.48 (m, 1 H), 3.87-3.76 (m, 2 H), 2.51-2.42 (m, 4 H), 2.24-2.09 (m, 2 H), 1.93-1.33 (m, 11 H), 1.10 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 202.4, 169.9, 162.8, 122.8, 69.9, 58.0, 53.7, 50.0, 39.3, 37.9, 37.0, 36.7, 35.3, 31.0, 29.5, 28.7, 23.3, 22.8, 18.7, 16.0;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₃+Na⁺: 341.2093, gefunden: 341.2092;

R_f = 0.51 (PE:EtOAc 2:1);

[α_D²⁰] = +5.5° (*c* = 1.00, CHCl₃).

Aldehyd 229b

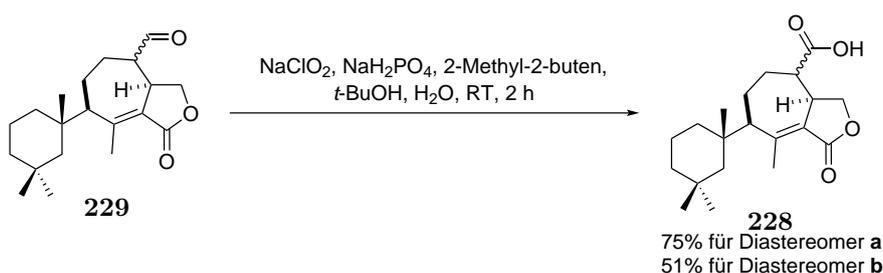
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.63 (s, 1 H), 4.50 (dt, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1 H), 3.76 (brs, 1 H), 2.60-2.51 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 1.91-1.38 (m, 5 H), 1.24-1.20 (m, 1 H), 1.13-1.05 (m, 5 H), 0.95 (s, 3 H), 0.90-0.82 (m, 4 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.9, 169.9, 162.8, 123.5, 68.6, 59.0, 52.4, 49.8, 45.7, 39.7, 39.4, 37.1, 33.5, 31.4, 31.0, 27.1, 22.7, 21.9, 18.8, 15.9;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₃+Na⁺: 341.2093, gefunden: 341.2092;

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

[α_D²⁰] = -2.2° (*c* = 1.00, CHCl₃).

Carbonsäure 228^[130]

Aldehyd **229**⁵¹ (1.00 Äq.) wurde in *t*-BuOH (0.1 mol) vorgelegt und 2-Methyl-2-buten (10.00 Äq.) hinzugegeben. Es wurden NaClO₂ (5.00 Äq.) und NaH₂PO₄ (2.00 Äq.) in H₂O (1 mol/L) gelöst und zu der Lösung von Aldehyd **229** gegeben. Es wurde für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl (1 mol/L in H₂O, 5.0 mL) beendet, mit MTBE (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung über Präparative Dünnschichtchromatographie (PE:EtOAc 1:2) lieferte Carbonsäure **228a** (7.9 mg, 24 μmol, 75 %) und Carbonsäure **228b** (2.7 mg, 8.1 μmol, 51 %) als farblose amorphe Feststoffe.

Carbonsäure **228a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.46-4.42 (m, 1 H), 3.92 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1 H), 3.81-3.74 (m, 1 H), 2.50-2.45 (m, 4 H), 2.37-2.22 (m, 2 H), 1.96-1.79 (m, 2 H), 1.61-1.34 (m, 7 H), 1.14-1.08 (m, 5 H), 0.96 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.8, 169.9, 164.4, 122.8, 69.7, 58.2, 50.0, 47.3, 40.4, 39.3, 36.8, 36.7, 35.3, 34.3, 31.0, 28.7, 23.8, 22.0, 18.8, 16.0;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₄+Na⁺: 357.2042, gefunden: 357.2050;

R_f = 0.20 (PE:EtOAc 1:2);

[α_D²⁰] = +15.2° (*c* = 1.00, CHCl₃).

Carbonsäure **228b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.41 (dt, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.14 (dt, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1 H), 3.73-3.69 (m, 1 H), 2.78-2.74 (m, 1 H), 2.47-2.42 (m, 4 H), 2.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 1.89-1.83 (m, 1 H), 1.74-1.70 (m, 1 H), 1.64-1.42 (m, 6 H), 1.12-1.06 (m, 4 H), 0.96 (s, 3 H), 0.90-0.85 (m, 4 H);

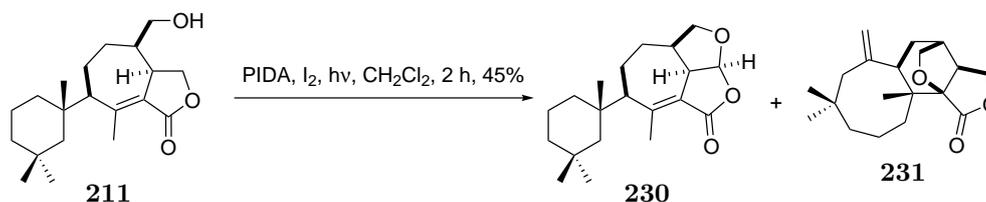
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.0, 170.4, 162.6, 123.5, 68.5, 59.1, 49.9, 44.5, 40.5, 39.4, 37.3, 37.1, 35.3, 33.9, 31.0, 28.6, 22.8, 21.7, 18.8, 16.1;

HMRS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₀O₄+Na⁺: 357.2042, gefunden: 357.2050;

R_f = 0.27 (PE:EtOAc 1:2);

[α_D²⁰] = +13.0° (*c* = 1.00, CHCl₃).

⁵¹ Die Aldehyde **229a** und **229b** wurden getrennt voneinander in die jeweilige Oxidation zur Carbonsäure eingesetzt, jedoch wird hier nur exemplarisch eine Vorschrift beschrieben, da sich beide Reaktionen identisch verhalten haben bis auf die Ausbeuten.

Acetal **230** und Cycloocten **231**^[131]

Cycloheptan **211** (30.0 mg, 94.0 μ mol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.1 mol/L, 0.94 mL) vorgelegt und nacheinander PIDA (32.2 mg, 100 μ mol, 1.10 Äq.) und I₂ (9.5 mg, 37 μ mol, 0.40 Äq.) hinzugegeben und für 2.5 h im beleuchteten Raum gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung (10.0 mL) beendet, mit MTBE (10.0 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung über präparative Dünnschichtchromatographie (PE:EtOAc 4:1) lieferte Acetal **230** (13.4 mg, 42.0 μ mol, 45 %) ⁵² als farblosen amorphen Feststoff und Cycloocten **231** (Spuren) als farblosen amorphen Feststoff. ⁵³

Acetal **230**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.80 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.18-4.13 (m, 1 H), 3.56-3.46 (m, 2 H), 2.58 (d, 9.1 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.24-2.18 (m, 1 H), 2.03-1.82 (m, 3 H), 1.62-1.33 (m, 7 H), 1.20-1.15 (m, 1 H), 1.13-1.08 (m, 4 H), 0.96 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.2, 162.6, 128.4, 103.3, 75.1, 58.5, 51.4, 45.5, 39.4, 37.3, 37.1, 35.3, 31.5, 31.3, 28.6, 24.6, 22.8, 18.8, 16.3, 14.3;

HMRS (ESI): m/z berechnet für C₂₀H₃₀O₃+Na⁺: 341.2093, gefunden: 341.2107;

R_f = 0.63 (PE:EtOAc 2:1);

$[\alpha_D^{20}] = +7.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

Cycloocten **231**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.77 (brs, 1 H), 4.34 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.09-4.07 (m, 1 H), 3.94 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.66-3.64 (m, 1 H), 2.95 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.61-2.59 (m, 1 H), 2.37-2.34 (m, 1 H), 2.22

⁵² Die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums wurde nicht bestimmt, sondern beruht auf der Annahme, dass die SUÁREZ-Oxidation zum *syn*-Acetal **230** führt

⁵³ Die Konfiguration der neue Stereozentren wurde nicht bestimmt, sondern beruht auf der Annahme, dass die schon benachbarten Stereozentren im Molekül die neu gebildeten durch Vorzugskonformationen und Ringspannungseffekte dirigieren.

(t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 2.02-1.96 (m, 2 H), 1.83 (dd, $J = 12.9$, 2.0 Hz, 1 H), 1.65-1.61 (m, 1 H), 1.41-1.37 (m, 1 H), 1.34-1.30 (m, 2 H), 1.19-1.16 (m, 1 H), 1.11 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H);

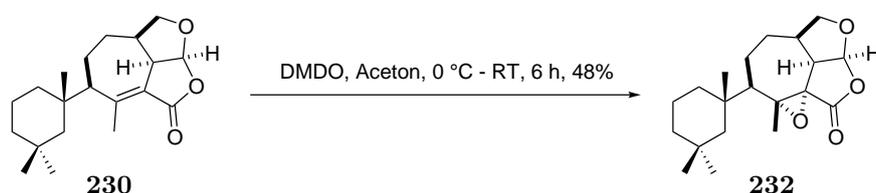
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.4, 147.0, 130.2, 119.1, 86.6, 71.9, 67.2, 50.3, 47.0, 45.9, 45.4, 44.6, 39.5, 33.8, 29.8, 29.1, 27.2, 26.0, 23.0, 16.7;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 341.2093, gefunden: 341.2107;

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

$[\alpha_D^{20}] = +50.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Epoxid **232**^[132]



Acetal **230** (3.0 mg, 9.4 μmol , 1.00 Äq.) wurde in Aceton (0.1 mol/L, 0.09 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde DMDO^{[132],54} (0.022 $\mu\text{mol/L}$ in Aceton, 4.3 mL, 94 μmol , 10.00 Äq.) hinzugegeben, für 1 h bei 0 °C und anschließend für 5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5.0 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 · 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurde mit NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung über präparative Dünnschichtchromatographie (PE:EtOAc 2:1) lieferte Epoxid **232** (1.5 mg, 4.5 μmol , 48 %) als amorphen, farblosen Feststoff.⁵⁵

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.02 (dd, $J = 6.7$, 5.2 Hz, 1 H), 4.28 (dt, $J = 7.8$, 2.2 Hz, 1 H), 3.64 (dd, $J = 11.1$, 8.4 Hz, 1 H), 2.69 (dt, $J = 11.5$, 5.5 Hz, 1 H), 2.21-2.15 (m, 1 H), 2.12-2.08 (m, 1 H), 1.91-1.84 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.67-1.58 (m, 2 H), 1.48-1.28 (m, 6 H), 1.24-1.21 (m, 1 H), 1.17-1.12 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 1.07-1.04 (m, 1 H), 1.00 (s,

⁵⁴ DMDO wurde nach der Vorschrift von Douglas *et al.* hergestellt.^[132] Zur Konzentrationsbestimmung wurde die DMDO-Lösung (0.50 mL) zu einer Lösung aus KI (ges. in H_2O , 2.5 mL) und AcOH (konz., 0.25 mL) gegeben, die sich sofort Iod-farben färbte. Im Anschluss wurde mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (0.1 mol/L in H_2O , 0.22 mL) bis zur Entfärbung der Lösung zurück titriert. Die Bestimmung der Konzentration erfolgte über $c_{\text{DMDO}} = c_{\text{Thiosulfat}} \cdot V_{\text{Thiosulfat}} / (2 \cdot V_{\text{DMDO}})$.

⁵⁵ Die Konfiguration der beiden neu gebildeten Stereozentren wurde nicht explizit bestimmt, sondern beruht auf der Annahme, dass die untere Seite von Acetal **230** deutlich freier ist und somit das Reagenz von unten kommt.

3 H), 0.91 (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.0, 105.5, 75.3, 69.3, 64.3, 61.9, 49.2, 48.9, 43.8, 39.3, 38.2, 36.1, 35.6, 30.9, 29.6, 27.4, 24.8, 22.8, 18.7, 13.1;

HMRS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 357.2042, gefunden: 357.2039 ;

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc 2:1);

$[\alpha_D^{20}] = +10.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

6 Literatur

- [1] R. F. Service, *Science* **1999**, *285*, 184–187.
- [2] D. Lowe, How Healthy is the Field of Total Synthesis?, In the pipeline, <https://www.science.org/content/blog-post/healthy-field-total-synthesis>, **2015**.
- [3] D. Lowe, Organic Synthesis: A Dead End For Graduate Students?, In the pipeline, <https://www.science.org/content/blog-post/organic-synthesis-dead-end-graduate-students>, **2012**.
- [4] D. Lowe, The End of Synthesis, In the pipeline, <https://www.science.org/content/blog-post/end-synthesis>, **2015**.
- [5] R. F. Service, Organic Synthesis: A Dead End For Graduate Students?, In the pipeline, <https://www.science.org/content/blog-post/organic-synthesis-dead-end-graduate-students>, **2012**.
- [6] D. Lowe, Automated Chemistry: A Vision, In the pipeline, <https://www.science.org/content/blog-post/automated-chemistry-vision>, **2018**.
- [7] D. Lowe, The Algorithms Are Coming, In the pipeline, <https://www.science.org/content/blog-post/algorithms-are-coming>, **2016**.
- [8] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [9] K. Yeung, R. C. Mykura, V. K. Aggarwal, *Nature Synthesis* **2022**, *1*, 117–126.
- [10] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [11] E. Corey, J. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.
- [12] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262–1263.
- [13] A. Fleming, *The Lancet* **1943**, *242*, Originally published as Volume 2, Issue 6267, 434–438.
- [14] E. L. Miller, *Journal of Midwifery and Womens Health* **2002**, *47*, 426–434.
- [15] C. Zhu, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13577–13579.
- [16] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217.

-
- [17] R. B. Woodward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215.
- [18] P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751–4755.
- [19] W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6654–6656.
- [20] M. Saxarra, Studien zur Synthese von Darwinolid, Masterarbeit, **2018**.
- [21] D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11570–11648.
- [22] R. A. Keyzers, P. T. Northcote, M. T. Davies-Coleman, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 321–334.
- [23] J. L. von Salm, C. G. Witowski, R. M. Fleeman, J. B. McClintock, C. D. Amsler, L. N. Shaw, B. J. Baker, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2596–2599.
- [24] M. C. Thomas Siemon, Simon Steinhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *131*, 1132–1134; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 1132–1134.
- [25] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- [26] J. Li, P. Yang, M. Yao, J. Deng, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16477–16480.
- [27] M. Brüggemann, A. I. McDonald, L. E. Overman, M. D. Rosen, L. Schwink, J. P. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284–15285.
- [28] F. Schneider, K. Samarin, S. Zanella, T. Gaich, *Science* **2020**, *367*, 676–681.
- [29] K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 27–53.
- [30] C. K. Andrade, O. E. Vercillo, J. P. Rodrigues, D. P. Silveira, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 813–817.
- [31] C. Peng, P. Arya, Z. Zhou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13521–13525; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 13623–13627.
- [32] M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273–274.
- [33] J. d'Angelo, A. Guingant, C. Riche, A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2667–2670.
- [34] J. d'Angelo, G. Revial, A. Guingant, C. Riche, A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2645–2648.

- [35] C. Cavé, D. Desmaële, J. d'Angelo, C. Riche, A. Chiaroni, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4361–4368.
- [36] C. Camara, D. Joseph, F. Dumas, J. d'Angelo, A. Chiaroni, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1445–1448.
- [37] A. Horowitz, L. A. Rajbenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6308–6313.
- [38] E. Vogel, *Angew Chem-ger Edit* **1960**, *72*, 4–26.
- [39] E. Vogel, K.-H. Ott, K. Gajek, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *644*, 172–188.
- [40] J. M. Brown, B. T. Golding, J. J. Stofko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 319b–320.
- [41] A. Etreña, J. M. Campos, M. Gallo, E. A., *ARKAT USA Inc* **2005**.
- [42] W. von E. Doering, W. R. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 4740–4746; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 27–35, 115–122.
- [43] I. Oezkan, M. Zora, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9635–9642.
- [44] D. J. Tantillo, R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1419–1426.
- [45] Y. Lian, L. C. Miller, S. Born, R. Sarpong, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12422–12425.
- [46] J. Brecht, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *437*, 1–13.
- [47] C. W. Lee, B. L. H. Taylor, G. P. Petrova, A. Patel, K. Morokuma, K. N. Houk, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6995–7004.
- [48] S. Kruueger, T. Gaich, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 163–193.
- [49] A. Padwa, Y. S. Kulkarni, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144–4153.
- [50] H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897–6907.
- [51] Y. Deng, C. Jing, M. P. Doyle, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12924–12927.
- [52] Y. Deng, C. Jing, H. Arman, M. P. Doyle, *Organometallics* **2016**, *35*, 3413–3420.
- [53] C. Brenninger, A. Pöthig, T. Bach, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2017**, *56*, 4337–4341; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4401–4405.
- [54] M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2005**, *144*, 1376–1378; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1400–1402.

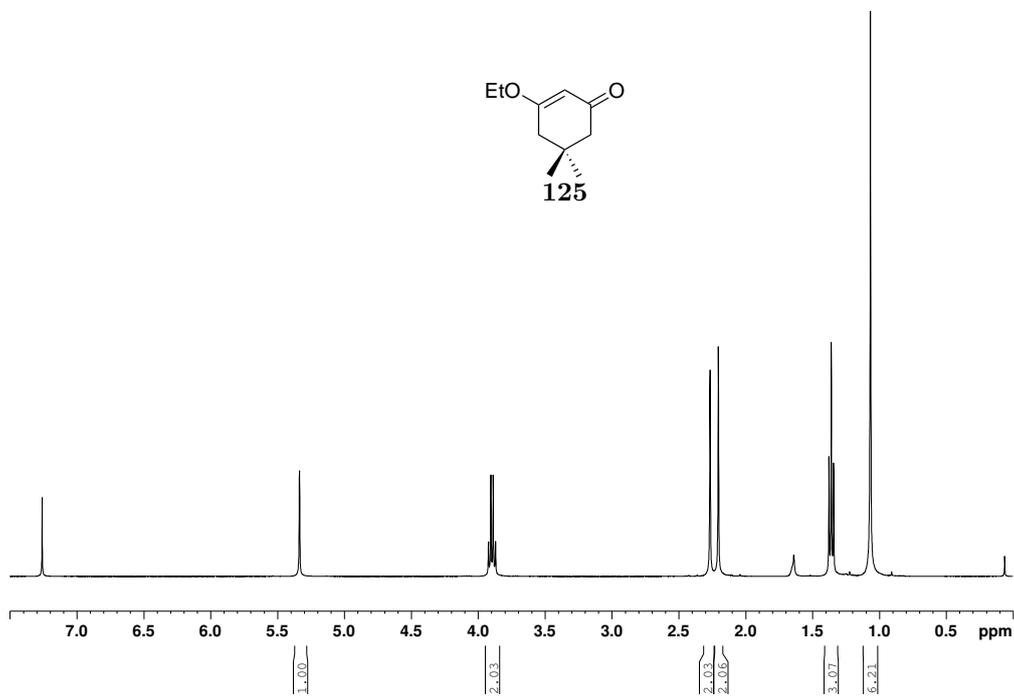
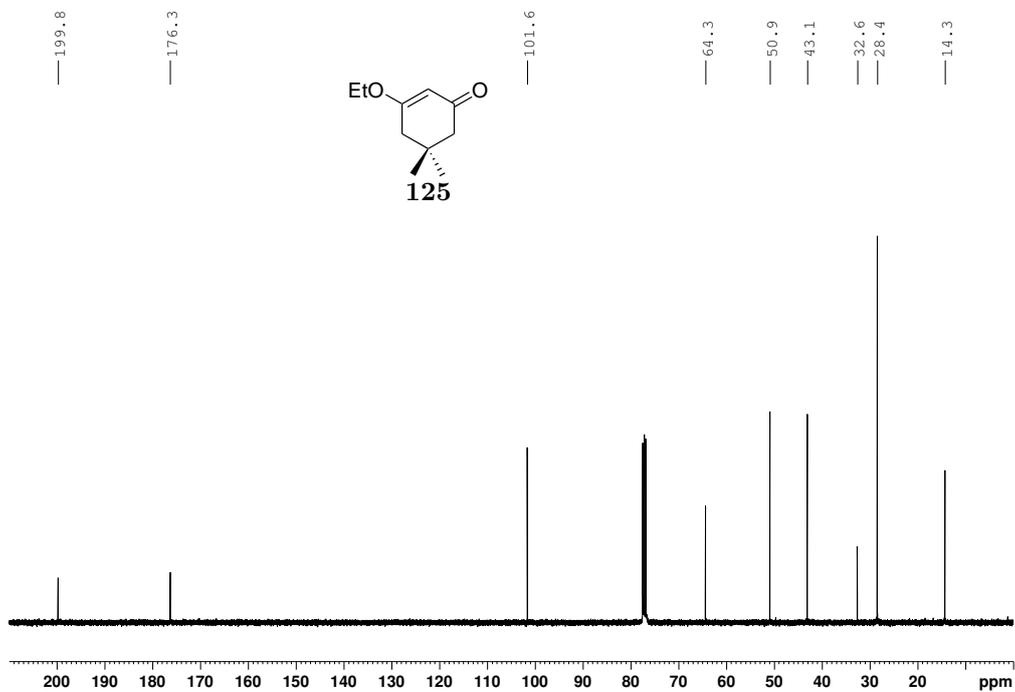
- [55] T. d. Hartog, S. R. Harutyunyan, D. Font, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 398-401 *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 404-407.
- [56] N. Kischner, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, 582-595.
- [57] L. Wolff, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1912**, *394*, 86-108.
- [58] S. Kim, C. H. Oh, J. S. Ko, K. H. Ahn, Y. J. Kim, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927-1932.
- [59] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260.
- [60] J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924-6927; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084-7087.
- [61] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.
- [62] R. Horinouchi, K. Kamei, R. Watanabe, N. Hieda, N. Tatsumi, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4457-4463.
- [63] S. Pinheiro, F. M. de Farias, A. S. Saraiva, M. P. Campos, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2031-2034.
- [64] E. Clemmensen, *Ber. chem. deut. Ges.* **1913**, *46*, 1837-1843.
- [65] R. O. Hutchins, C. A. Milewski, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662-3668.
- [66] F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. G. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243.
- [67] K. A. Parker, Y.-H. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15968-15969.
- [68] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.
- [69] Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2010**, *49*, 3513-3516; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3591-3594.
- [70] H.-H. Lu, M. D. Martinez, R. A. Shenvi, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 604-607.
- [71] Y. Sasaki, Y. Horita, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778-2782; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2830-2834.
- [72] C. Peng, J. Cheng, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8708-8709.
- [73] L. Fu, J. D. Mighion, E. A. Voight, H. M. L. Davies, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3272-3275.

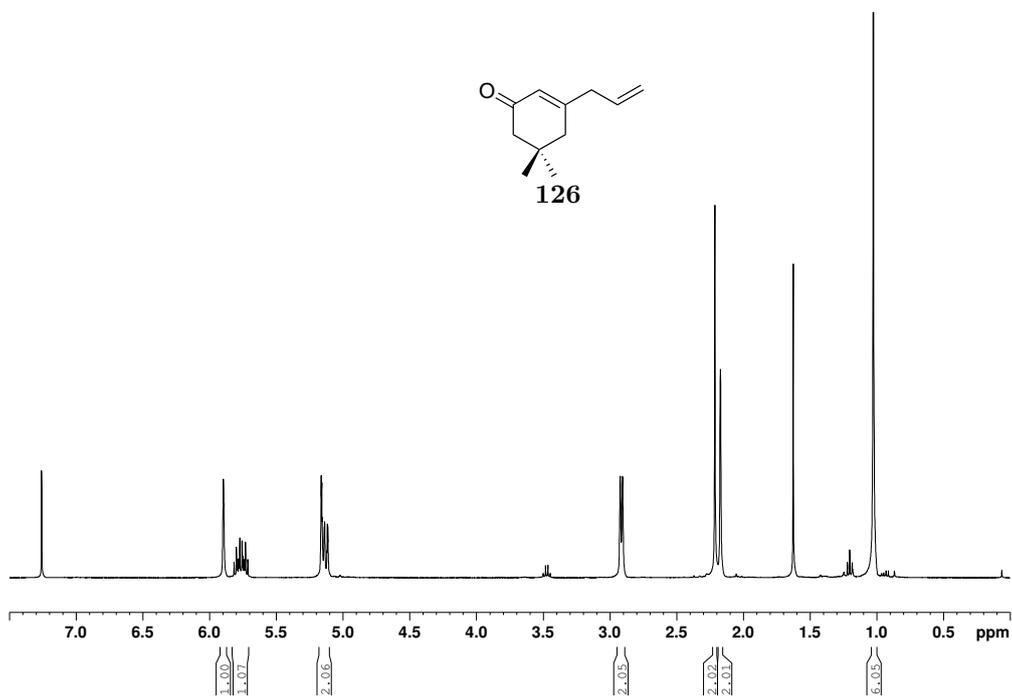
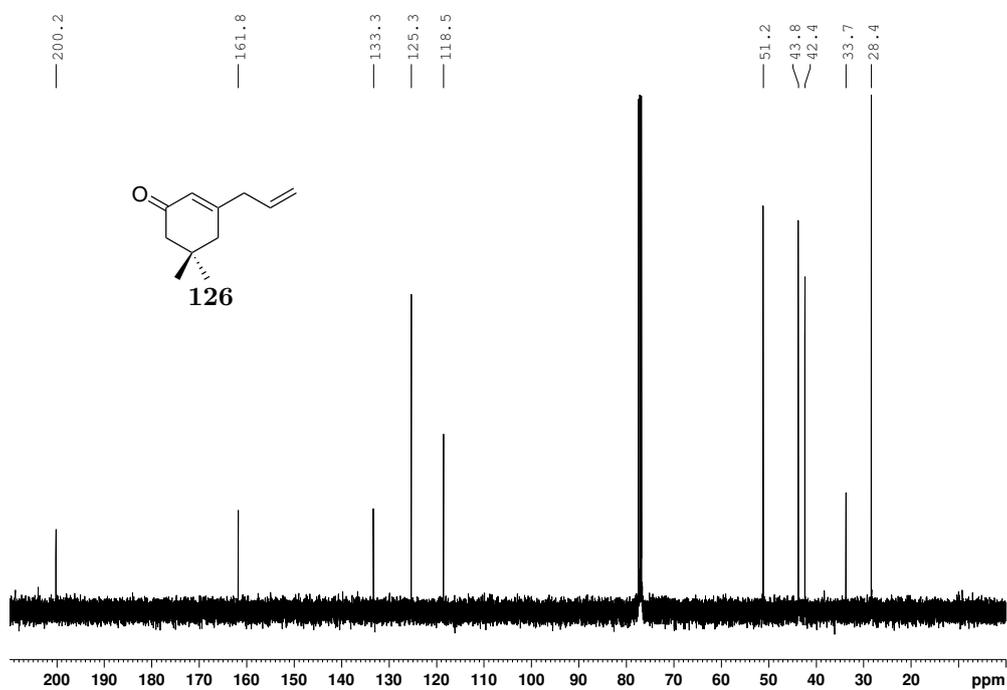
- [74] A. Padwa, M. M. Sá, M. David Weingarten, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2371–2386.
- [75] M. Bolsønes, H. T. Bonge-Hansen, T. Bonge-Hansen, *Synlett* **2014**, *25*, 221–224.
- [76] B. H. Lipshutz, T. R. Elworthy, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1695–1696.
- [77] A. Joshi-Pangu, C.-Y. Wang, M. R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8478–8481.
- [78] T. Nagano, J. Motoyoshiya, A. Kakehi, Y. Nishii, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5453–5456.
- [79] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 970–977.
- [80] S. M. Nicolle, C. J. Moody, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4420–4425.
- [81] T. Pan, C. Xia, H. Jiang, Z. Zhang, X. Zhu, Y. Yang, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2017**, *65*, 582–585.
- [82] A.-M. Abu-Elfotouh, K. Phomkeona, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8439–8443; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8617–8621.
- [83] S. Inoue, K. Nagatani, H. Tezuka, Y. Hoshino, M. Nakada, *Synlett* **2017**, *28*, 1065–1070.
- [84] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787.
- [85] H. M. Davies, B. D. Doan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3967–3970.
- [86] D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558–7559.
- [87] M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253–9260.
- [88] T. Nishikawa, D. Urabe, M. Isobe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782–4785; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4886–4889.
- [89] P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8865–8866.
- [90] R. Freire, J. Marrero, M. Rodríguez, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 383–386.
- [91] H. Abe, S. Itaya, K. Sasaki, T. Kobayashi, H. Ito, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3586–3589.
- [92] G. E. Keck, D. G. Nickell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3632–3634.
- [93] C. L. Peck, J. A. Calderone, W. L. Santos, *Synthesis* **2015**, *47*, 2242–2248.
- [94] K. O. Marichev, Y. Wang, A. M. Carranco, E. C. Garcia, Z.-X. Yu, M. P. Doyle, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9513–9516.

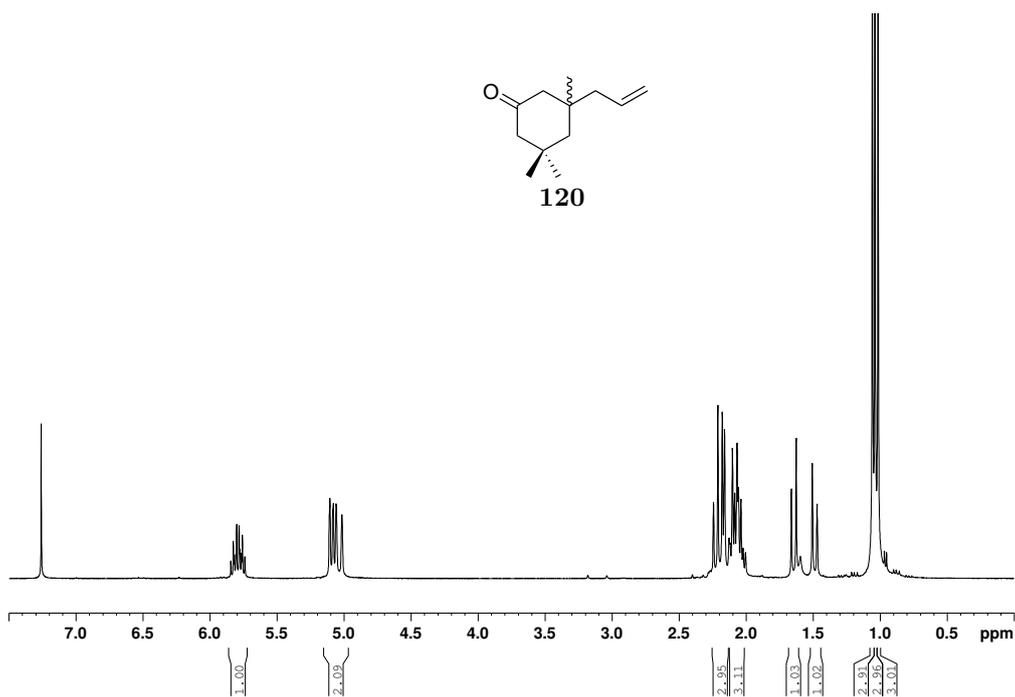
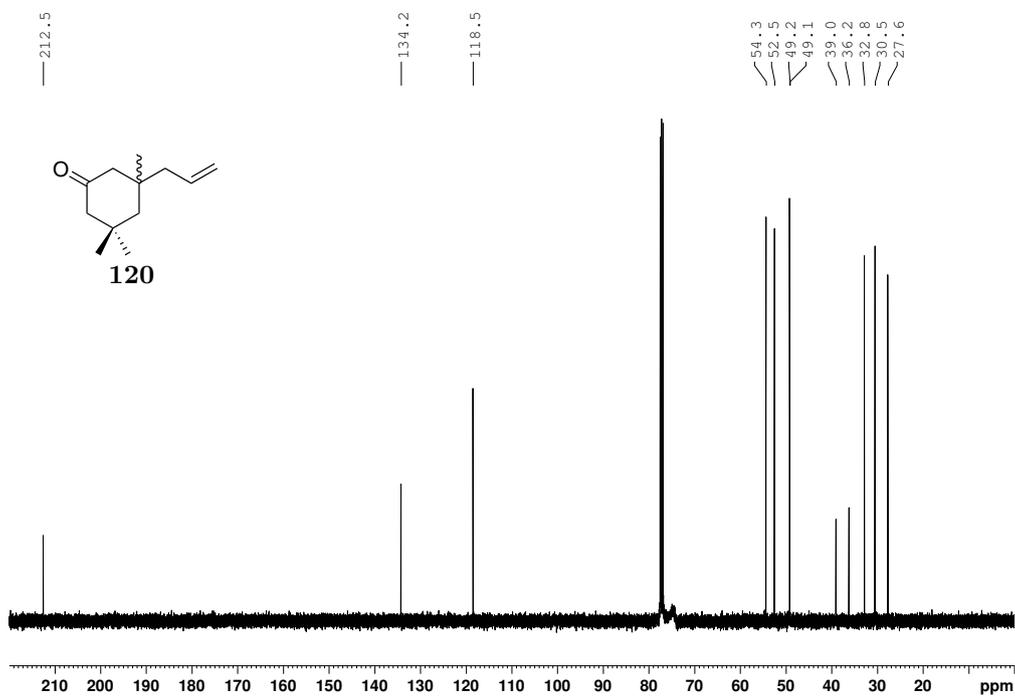
- [95] B. Wang, H. Yi, H. Zhang, T. Sun, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1026–1032.
- [96] L. Zhang, M. Koreeda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 537–540.
- [97] M. O. Forster, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 260–262.
- [98] Y. Suzuki, R. Nishimaki, M. Ishikawa, T. Murata, K. ichi Takao, K. ichi Tadano, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7835–7838.
- [99] R. M. Coates, P. D. Senter, W. R. Baker, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3597–3607.
- [100] M. C. White, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13988–14009.
- [101] P. de Armas, R. Carrau, J. Concepción, C. Francisco, R. Hernández, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2493–2496.
- [102] M. S. Kwon, S. K. Woo, S. W. Na, E. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1733–1735; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1757–1759.
- [103] S. W. M. Crossley, G. Tong, M. J. Lambrecht, H. E. Burdge, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11376–11381.
- [104] B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353–3356.
- [105] R. D. Bach, O. Dmitrenko, W. Adam, S. Schambony, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 924–934.
- [106] C. Paolucci, C. Mazzini, A. Fava, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 169–175.
- [107] Y. Guindon, M. Therien, Y. Girard, C. Yoakim, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1680–1686.
- [108] N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4113–4114.
- [109] A. G. Godfrey, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4825–4826.
- [110] L. Vicens, M. Bietti, M. Costas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4740–4746; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 4790–4796.
- [111] J. M. Lee, S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1375–1379.
- [112] M.-K. Wong, N.-W. Chung, L. He, X.-C. Wang, Z. Yan, Y.-C. Tang, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6321–6328.
- [113] E. C. Cherney, J. M. Lopchuk, J. C. Green, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12592–12595.
- [114] S. C. Coote, P. O'Brien, A. C. Whitwood, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4299–4314.

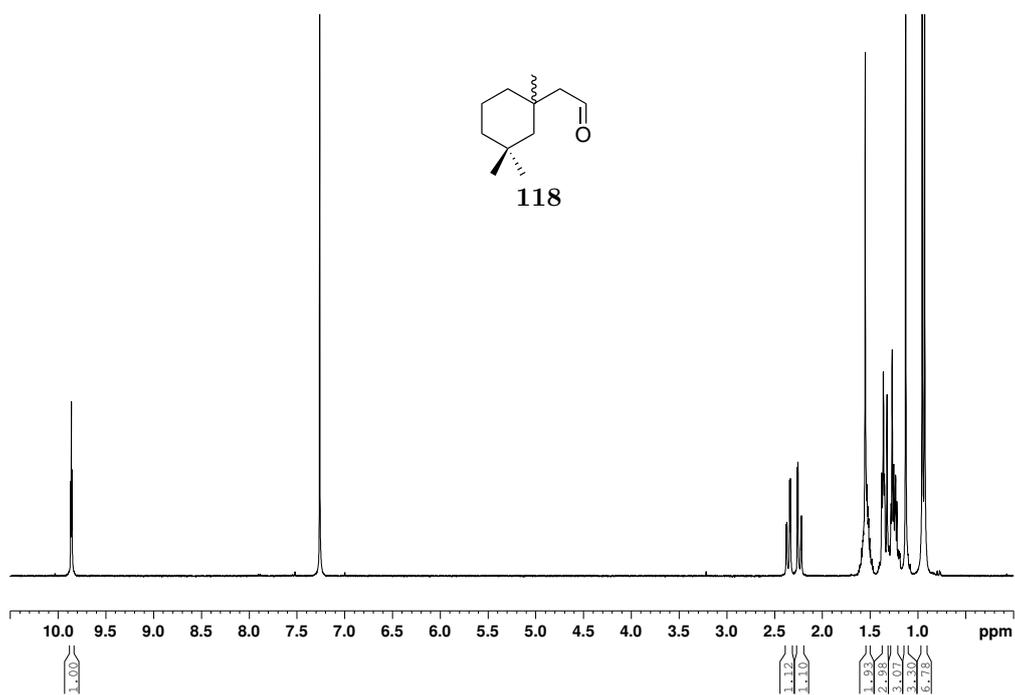
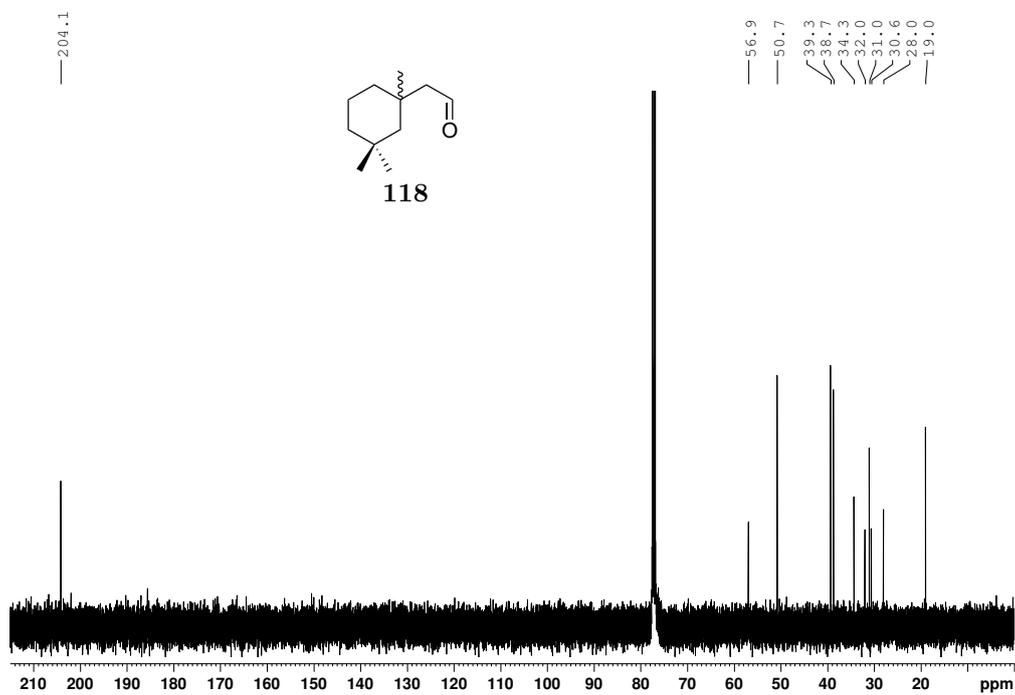
- [115] Z. Zhou, X. Feng, X. Yin, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2370–2373.
- [116] W. Yuan, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7266–7268.
- [117] A.-M. Abu-Elfotoh, D. P. T. Nguyen, S. Chanthamath, K. Phomkeona, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3435–3439.
- [118] U. K. Tambar, D. C. Ebner, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11752–11753.
- [119] H. M. L. Davies, M. J. McAfee, C. E. M. Oldenburg, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 930–936.
- [120] C. L. Stevens, A. J. Weinheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4072–4075.
- [121] Y. Liu, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2015**, *54*, 11800–11803; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11966–11969.
- [122] X.-G. Xie, X.-W. Wu, H.-K. Lee, X.-S. Peng, H. Wong, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6933–6941.
- [123] S. T. Heller, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4572–4575.
- [124] H. Kohatsu, S. Kamo, S. Tomoshige, K. Kuramochi, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7311–7314.
- [125] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622–2624.
- [126] W. Felzmann, D. Castagnolo, D. Rosenbeiger, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2182–2186.
- [127] A. Hou, L. Lauterbach, J. S. Dickschat, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2178–2182.
- [128] I. Mizota, K. Tanaka, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1847–1850.
- [129] J. Murga, E. Falomir, J. García-Fortanet, M. Carda, J. A. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3447–3449.
- [130] V. A. Steadman, S. B. Pettit, K. G. Poullennec, L. Lazarides, A. J. Keats, D. K. Dean, S. J. Stanway, C. A. Austin, J. A. Sanvoisin, G. M. Watt, H. G. Fliri, A. C. Licican, D. Jin, M. H. Wong, S. A. Leavitt, Y.-J. Lee, Y. Tian, C. R. Frey, T. C. Appleby, U. Schmitz, P. Jansa, R. L. Mackman, B. E. Schultz, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1000–1017.
- [131] M. L. Condakes, K. Hung, S. J. Harwood, T. J. Maimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17783–17786.
- [132] D. F. Taber, P. W. DeMatteo, R. A. Hassan, *Org. Synth.* **2013**, *90*.

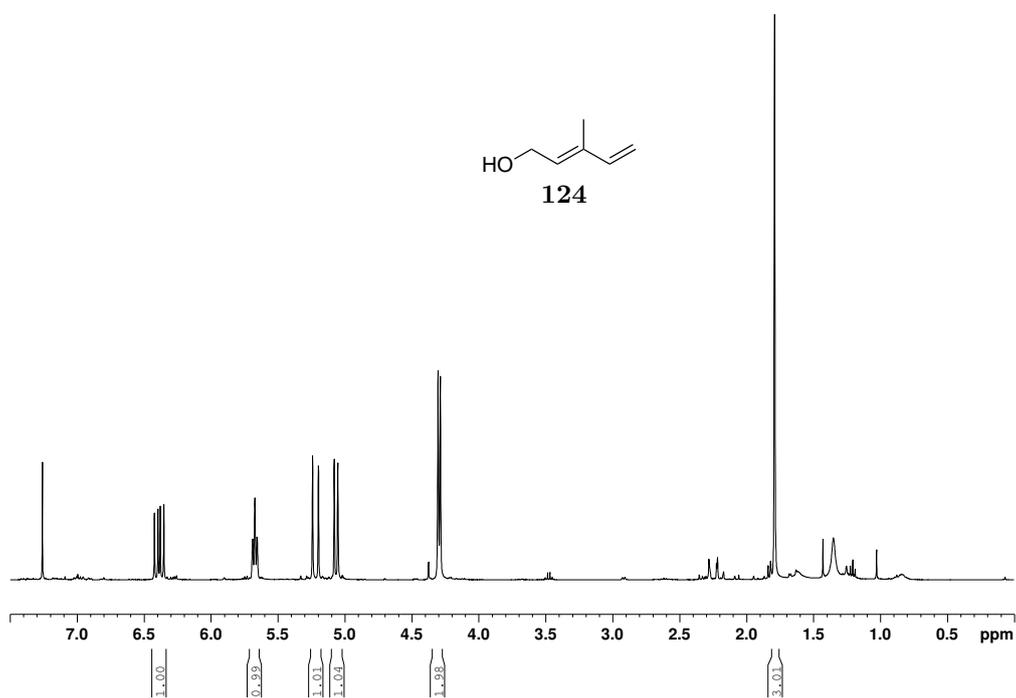
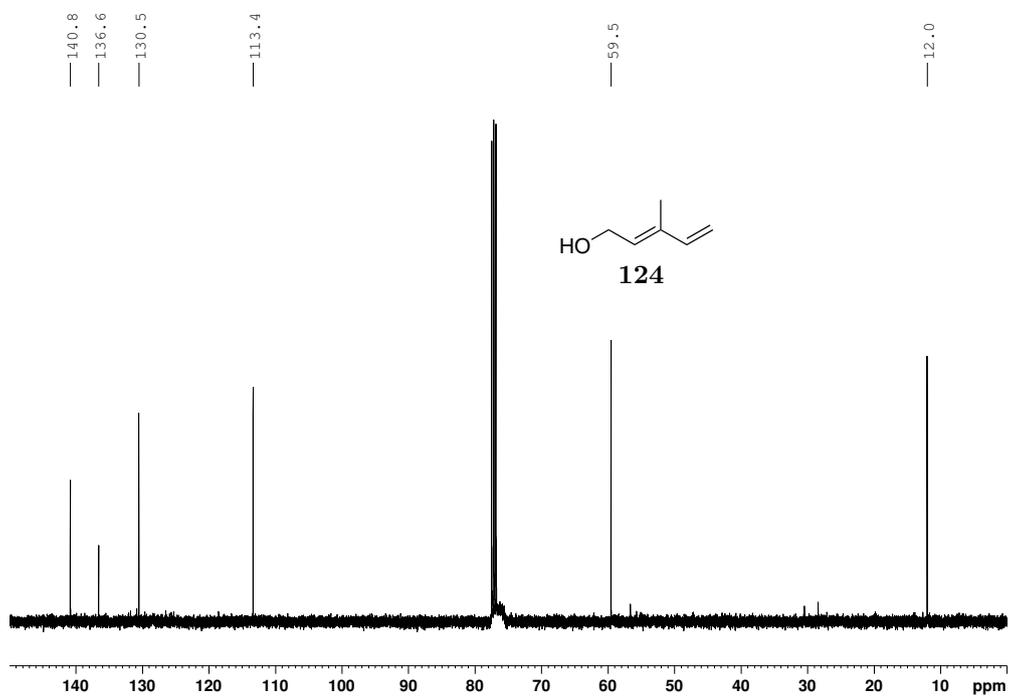
7 Spektrenanhang

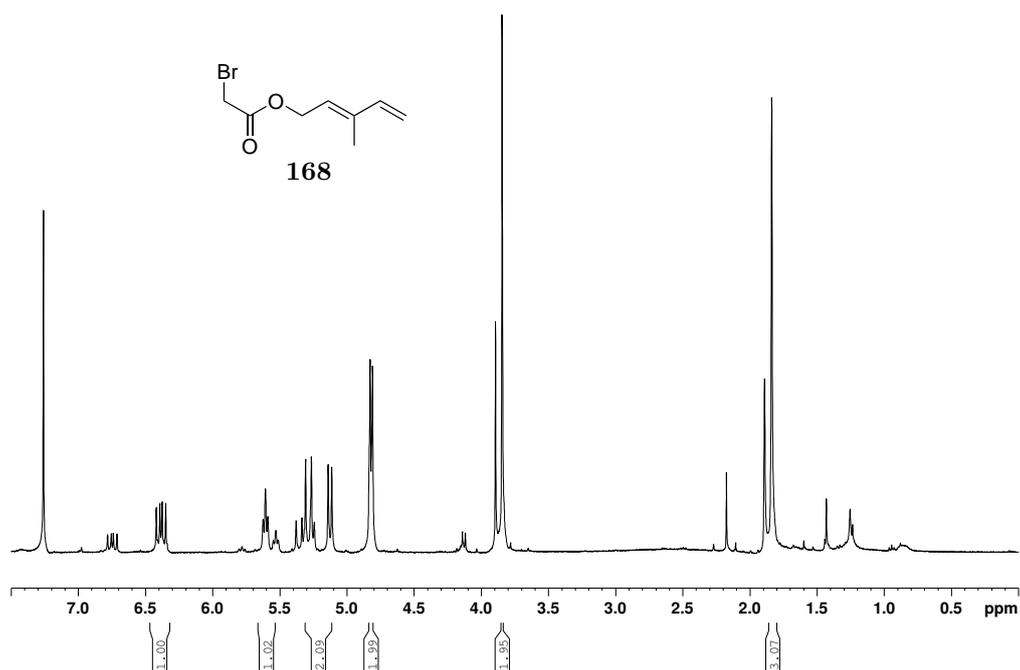
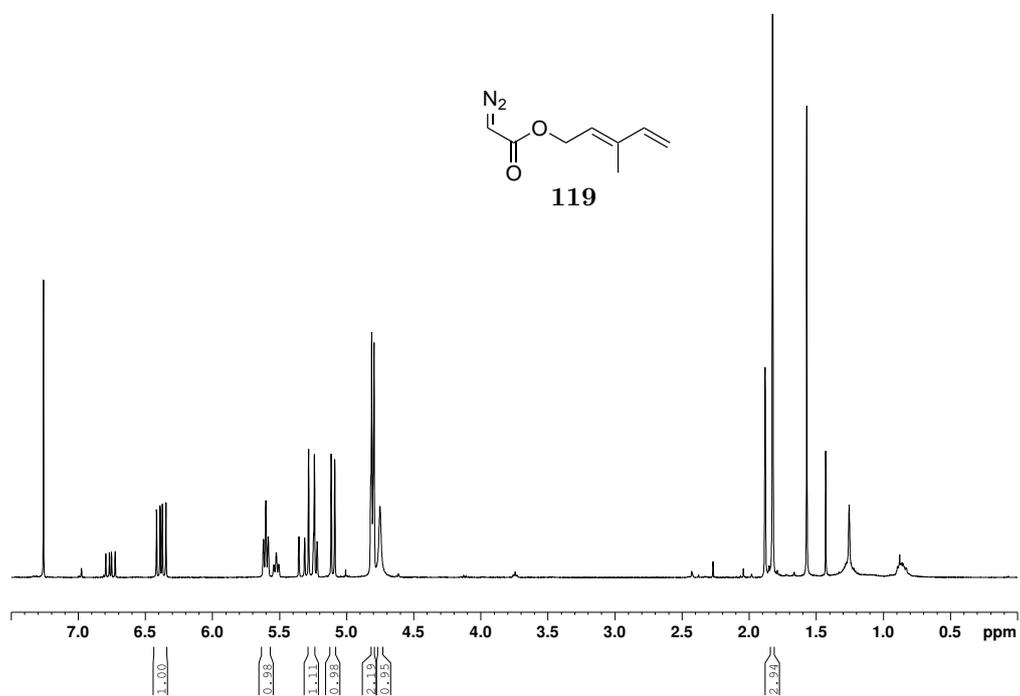
Abbildung 7.1: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **125**.Abbildung 7.2: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **125**.

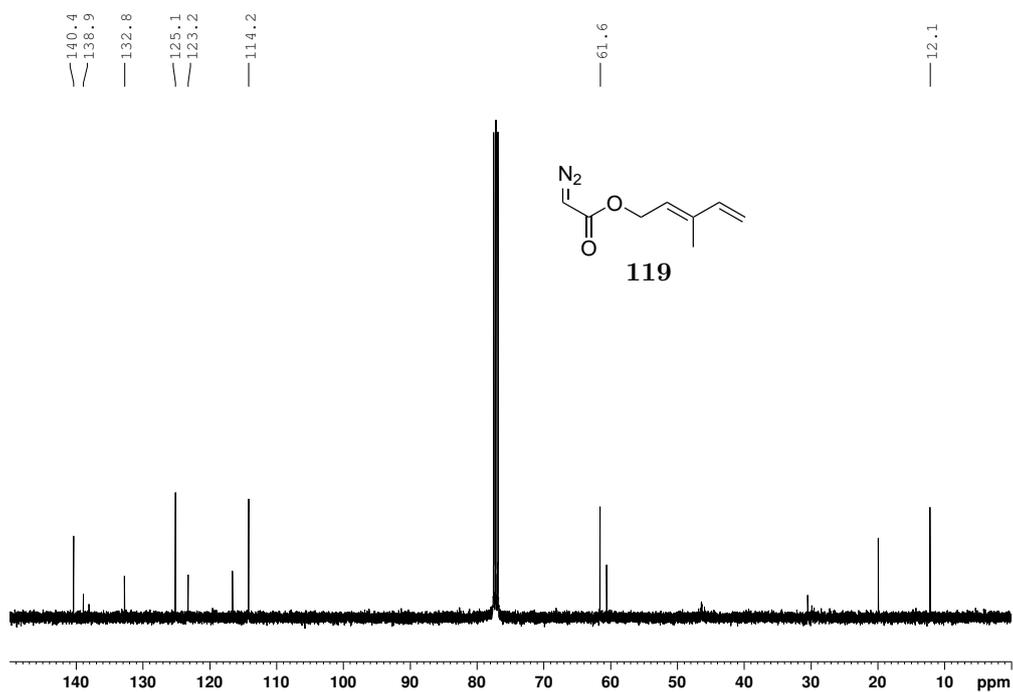
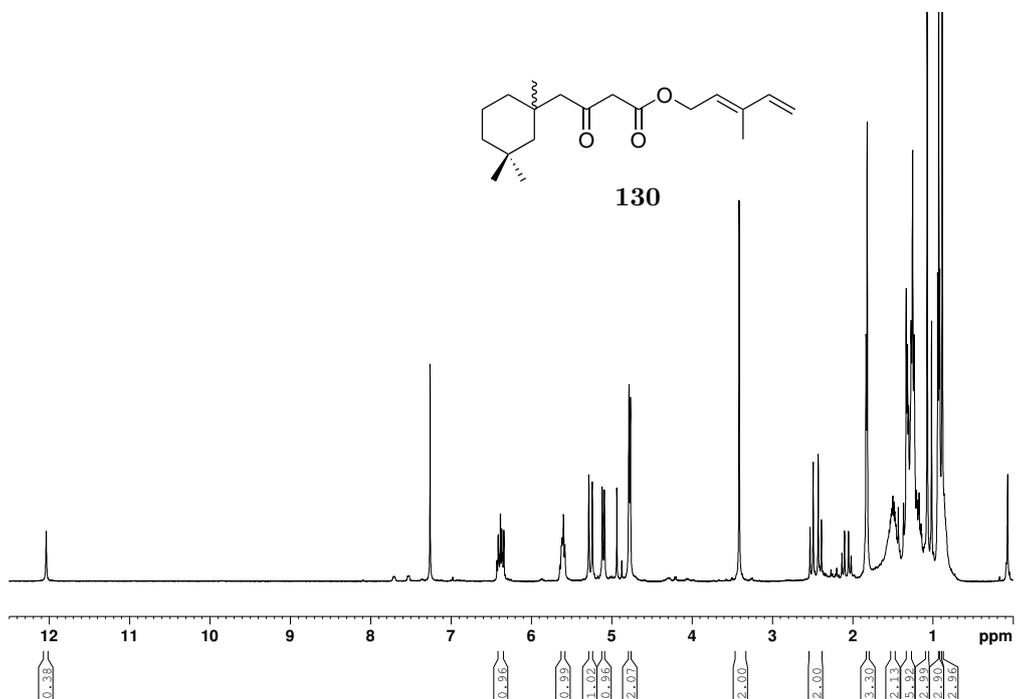
Abbildung 7.3: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **126**.Abbildung 7.4: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **126**.

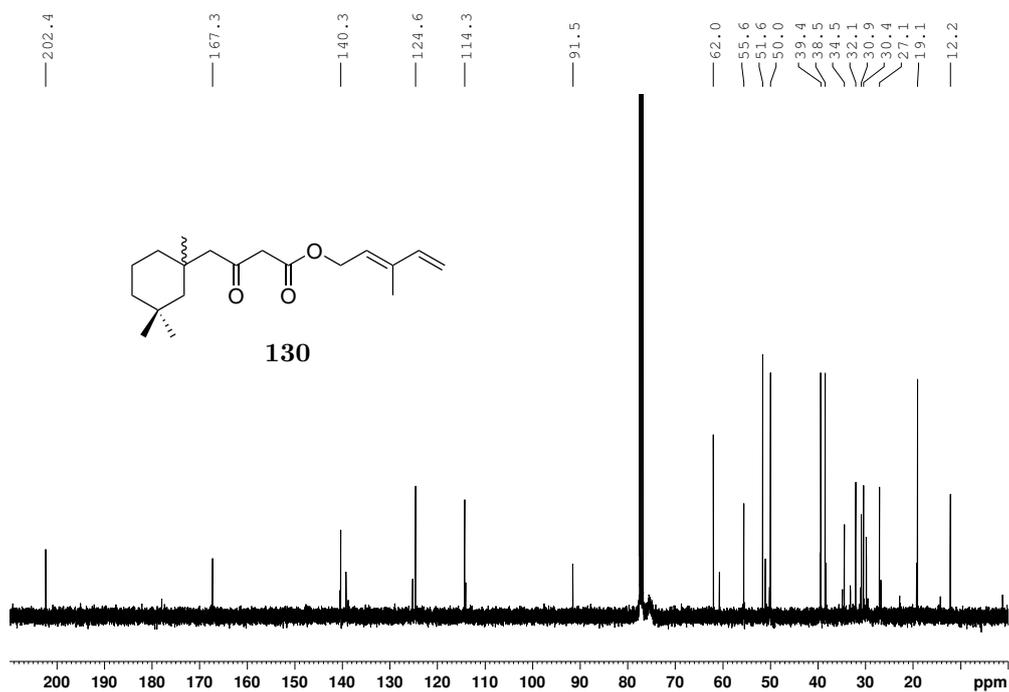
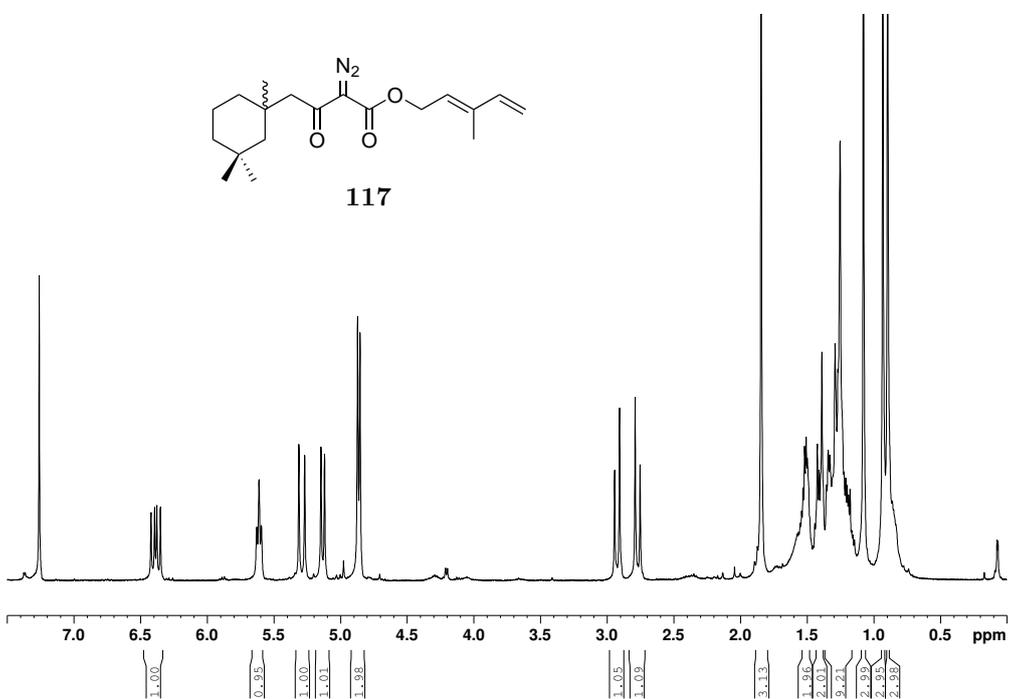
Abbildung 7.5: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung 120.Abbildung 7.6: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung 120.

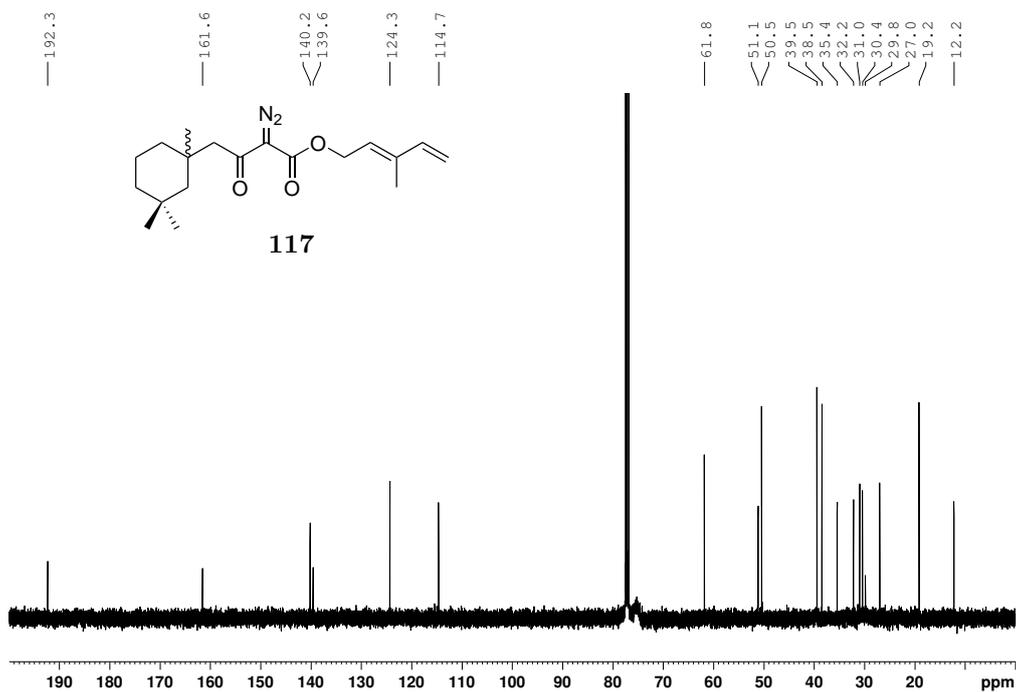
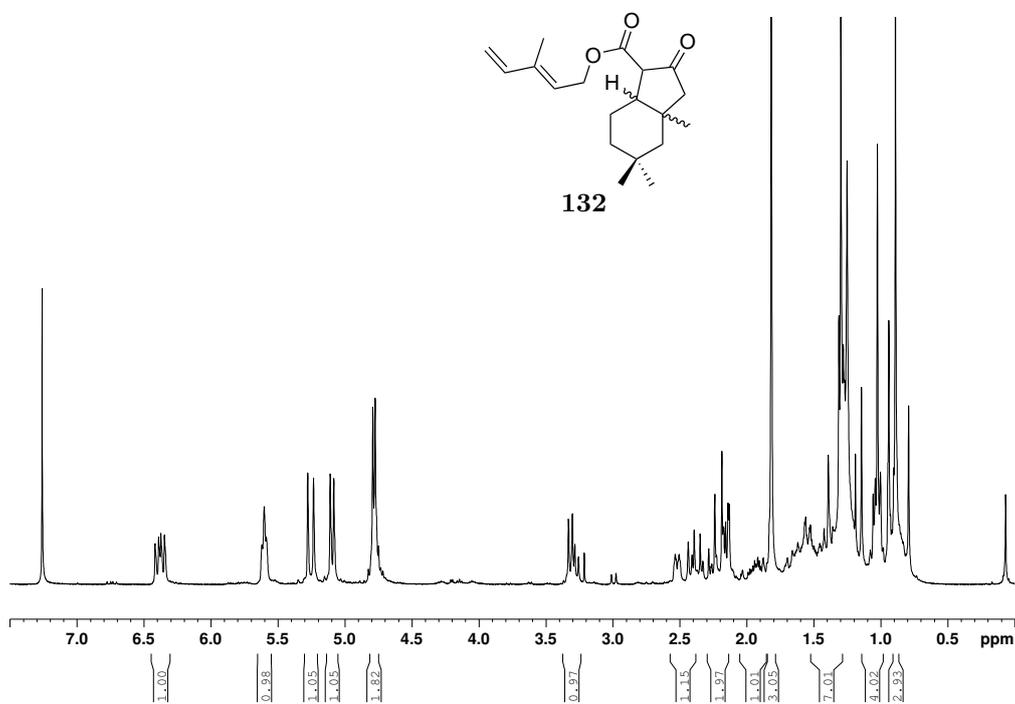
Abbildung 7.7: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung 118.Abbildung 7.8: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung 118.

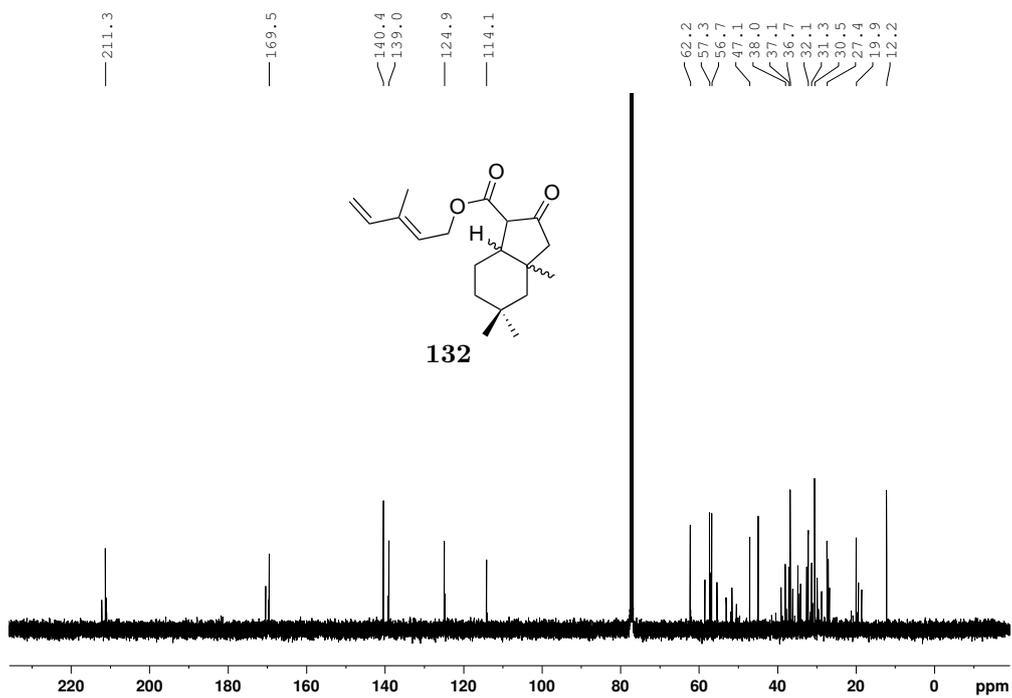
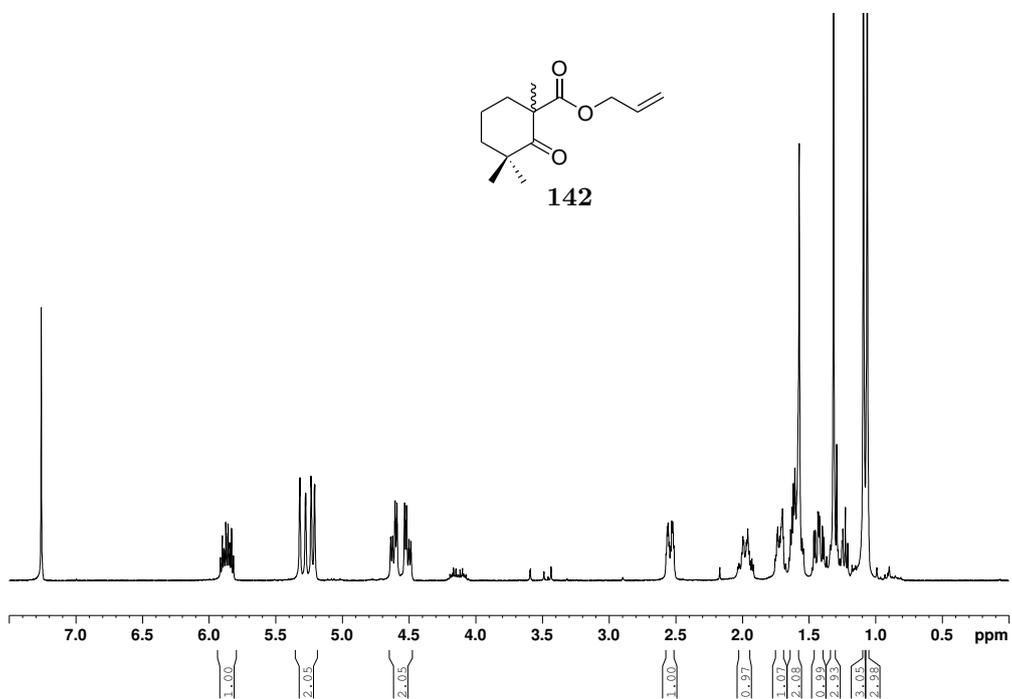
Abbildung 7.9: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **124**.Abbildung 7.10: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **124**.

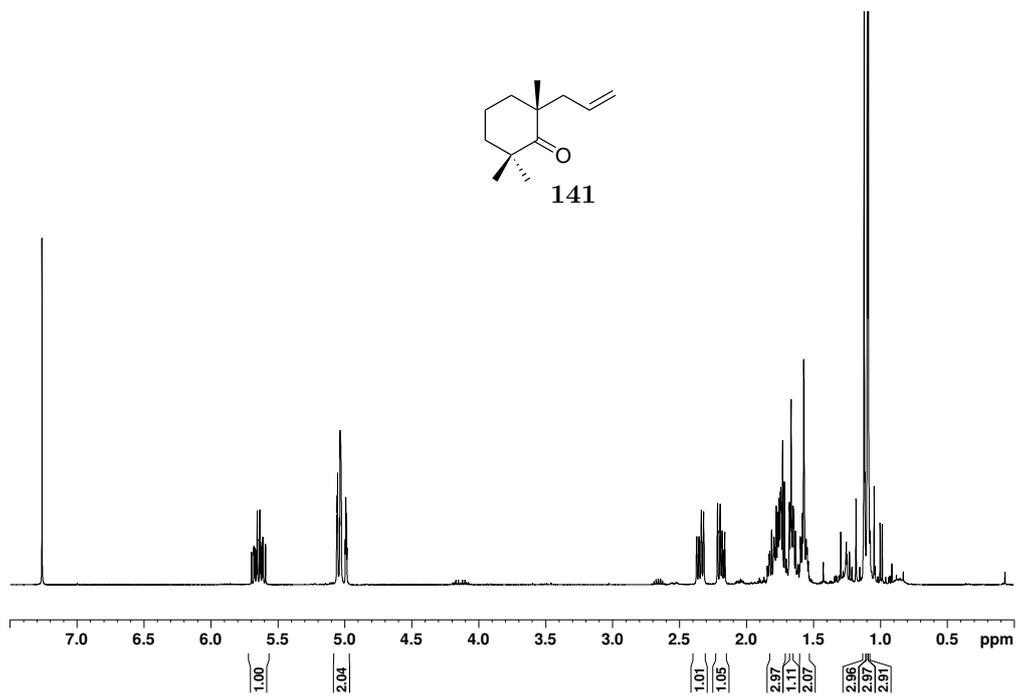
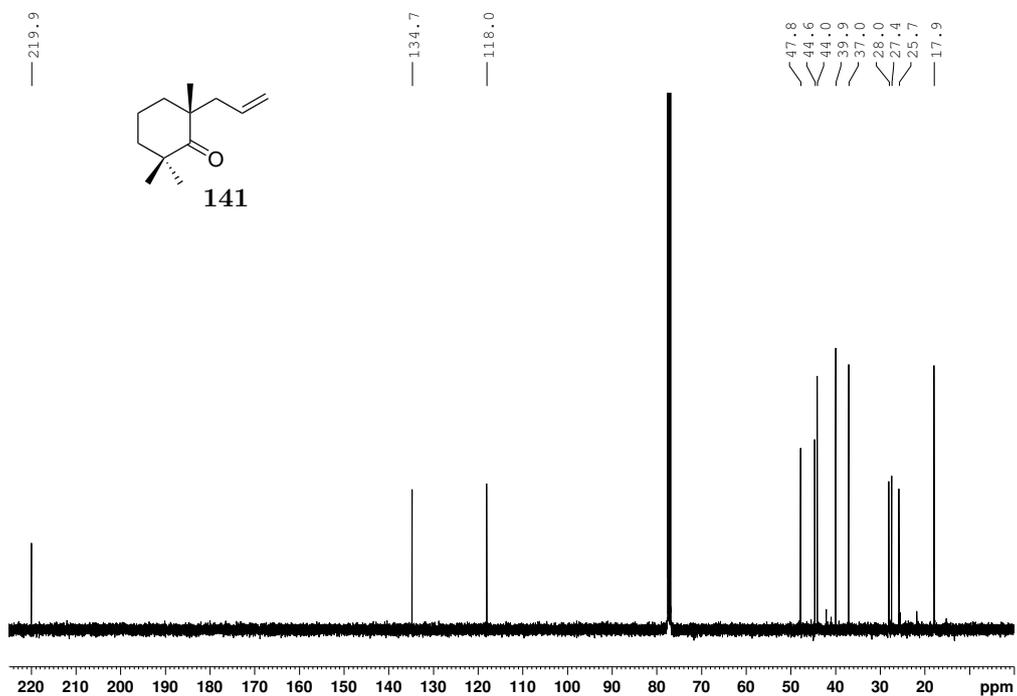
Abbildung 7.11: ¹H-NMR von Verbindung **168**.Abbildung 7.12: ¹H-NMR von Verbindung **119**.

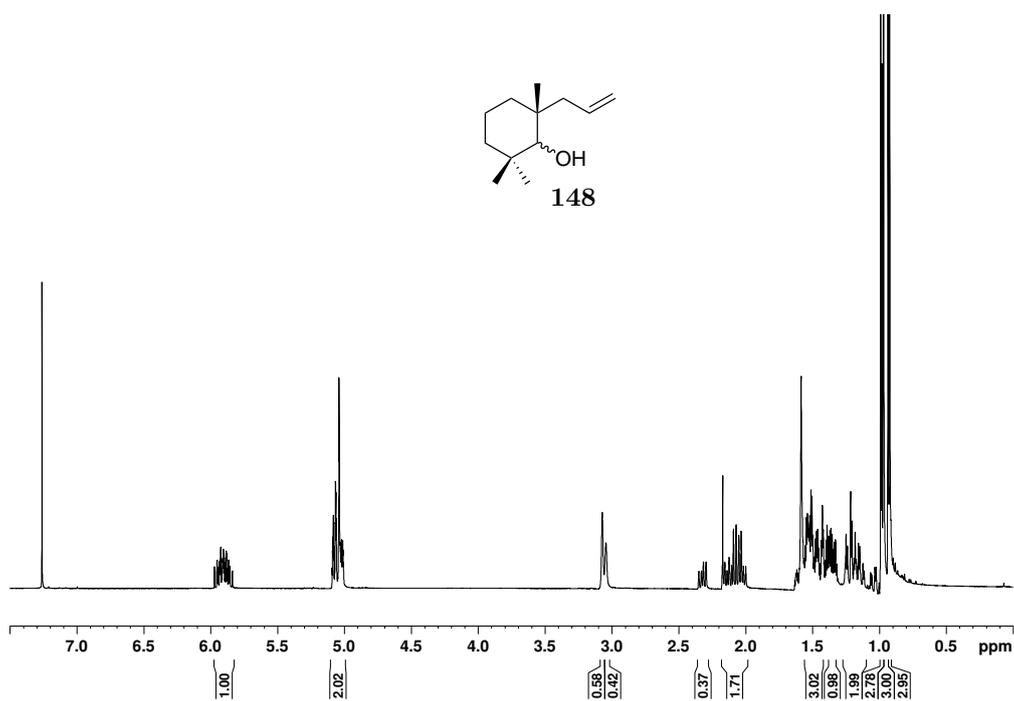
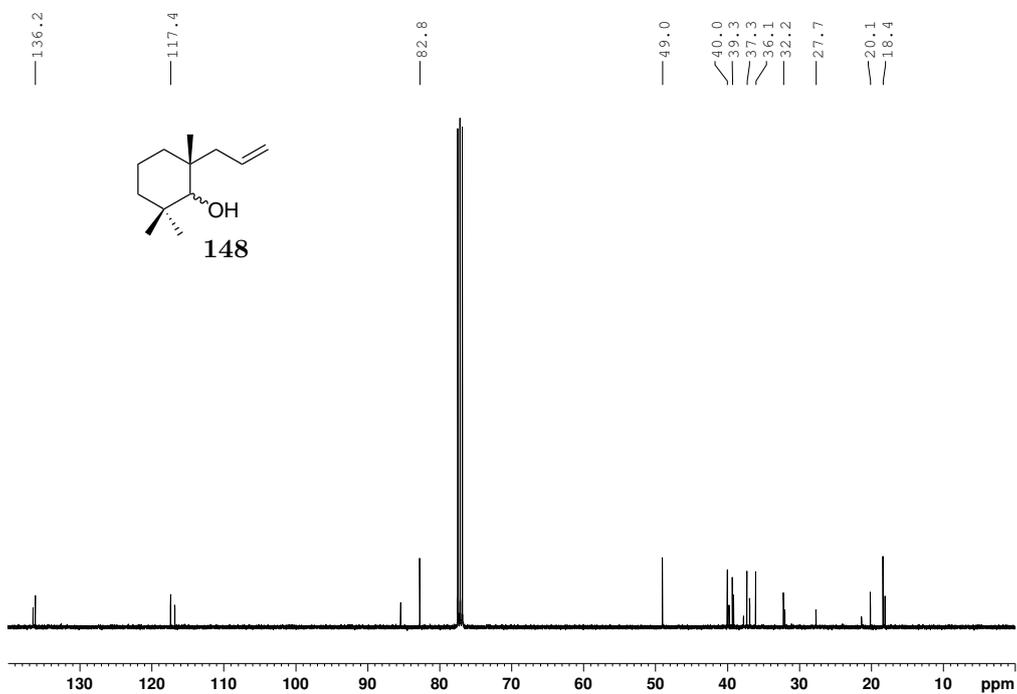
Abbildung 7.13: ^{13}C -NMR von Verbindung **119**.Abbildung 7.14: ^1H -NMR von Verbindung **130**.

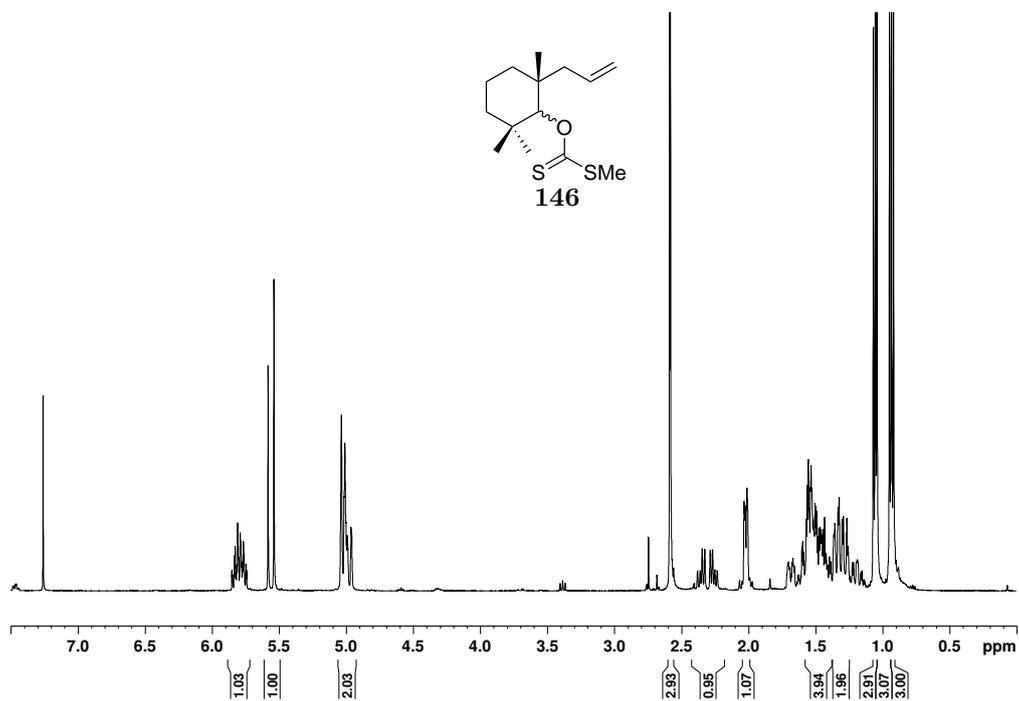
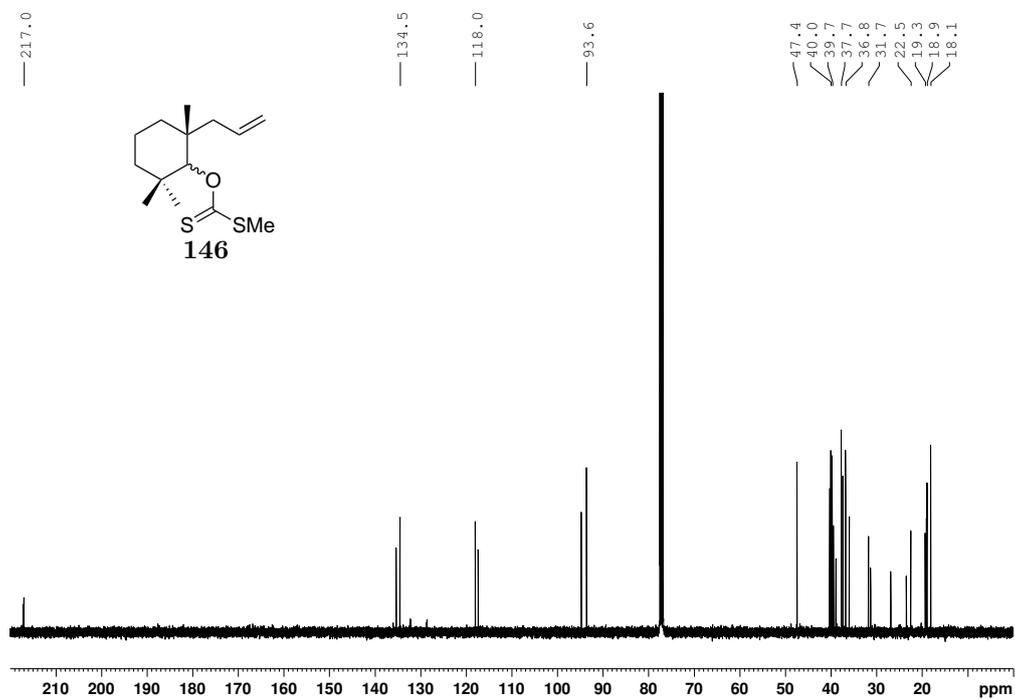
Abbildung 7.15: ^{13}C -NMR von Verbindung **130**.Abbildung 7.16: ^1H -NMR von Verbindung **117**.

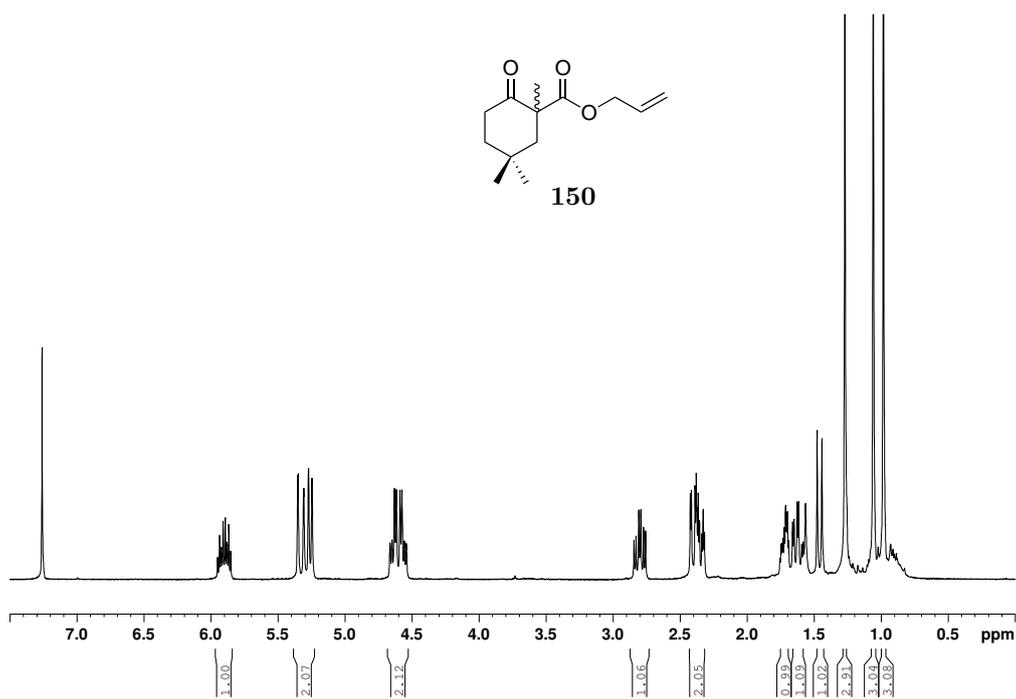
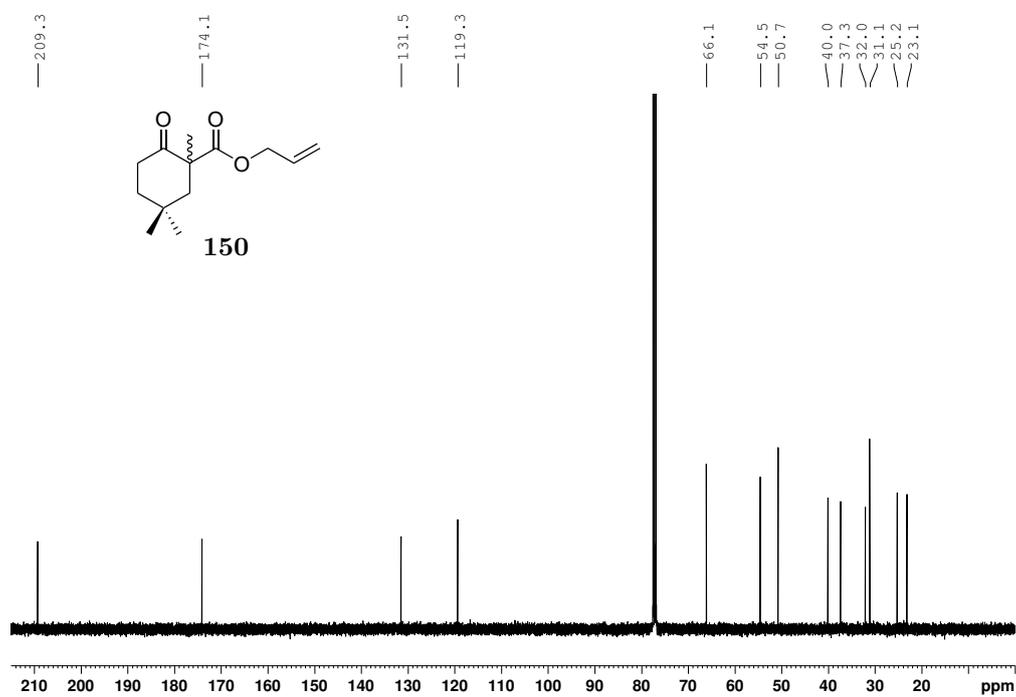
Abbildung 7.17: ^{13}C -NMR von Verbindung **117**.Abbildung 7.18: ^1H -NMR von Verbindung **132**.

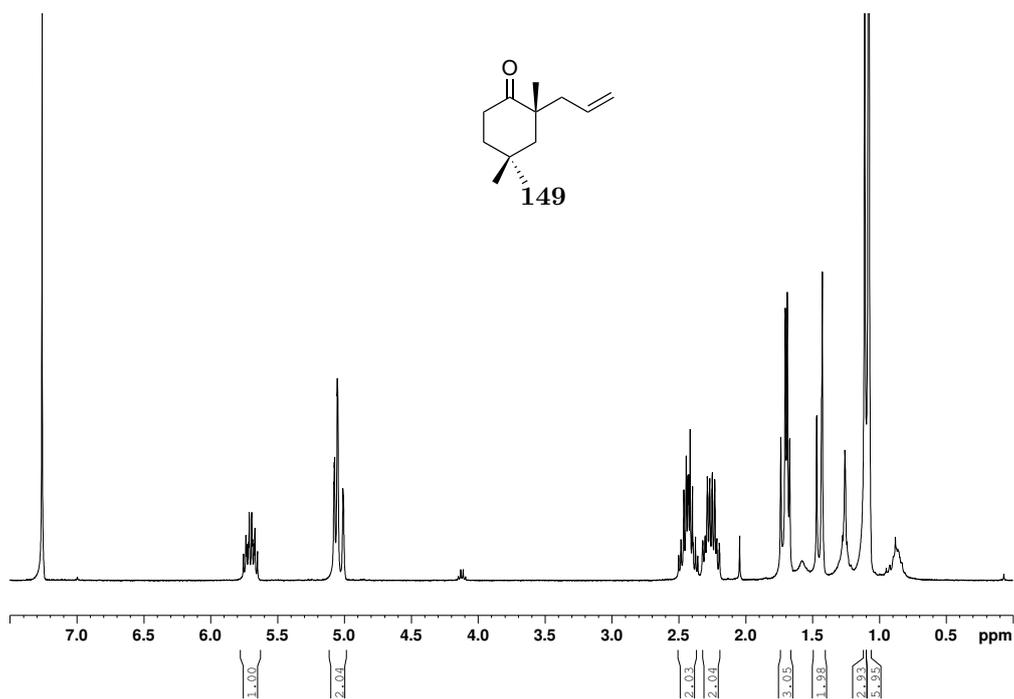
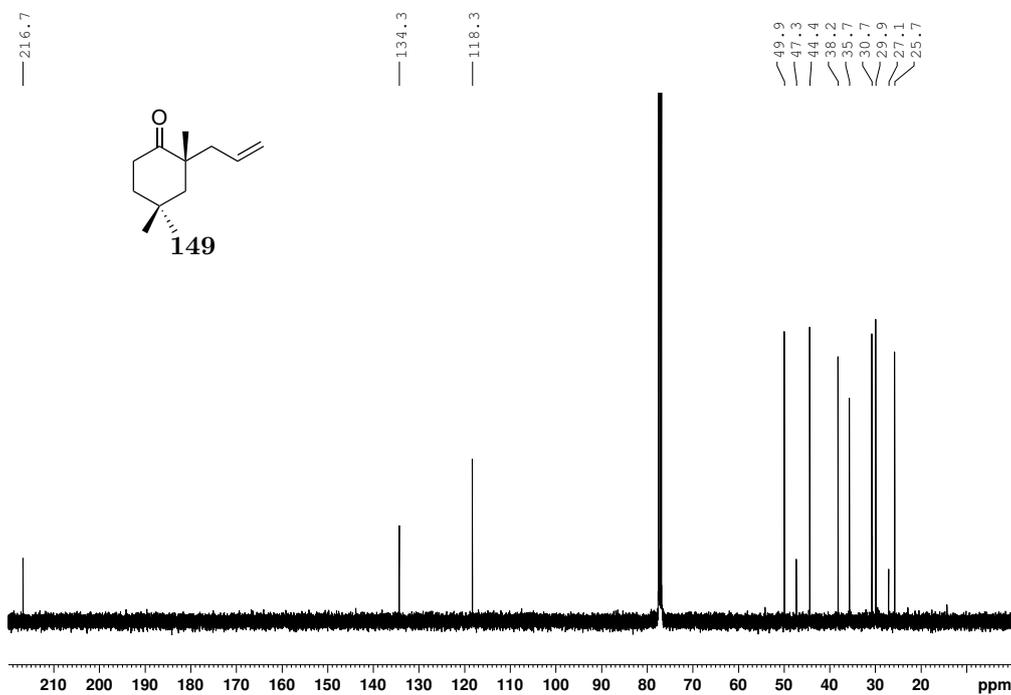
Abbildung 7.19: ^{13}C -NMR von Verbindung **132**.Abbildung 7.20: ^1H -NMR von Verbindung **142**.

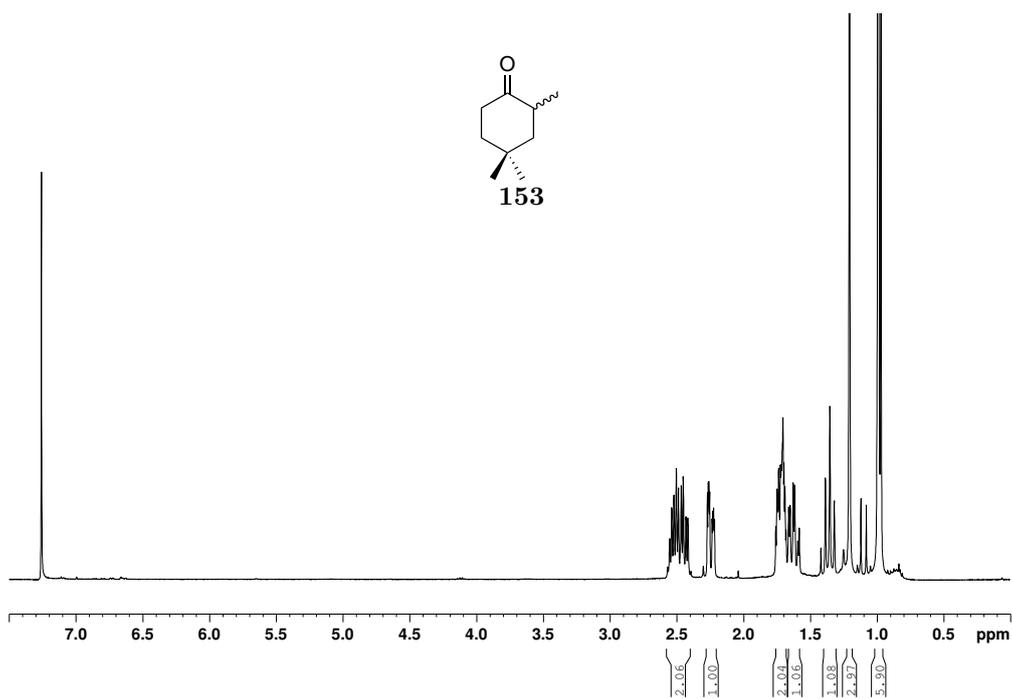
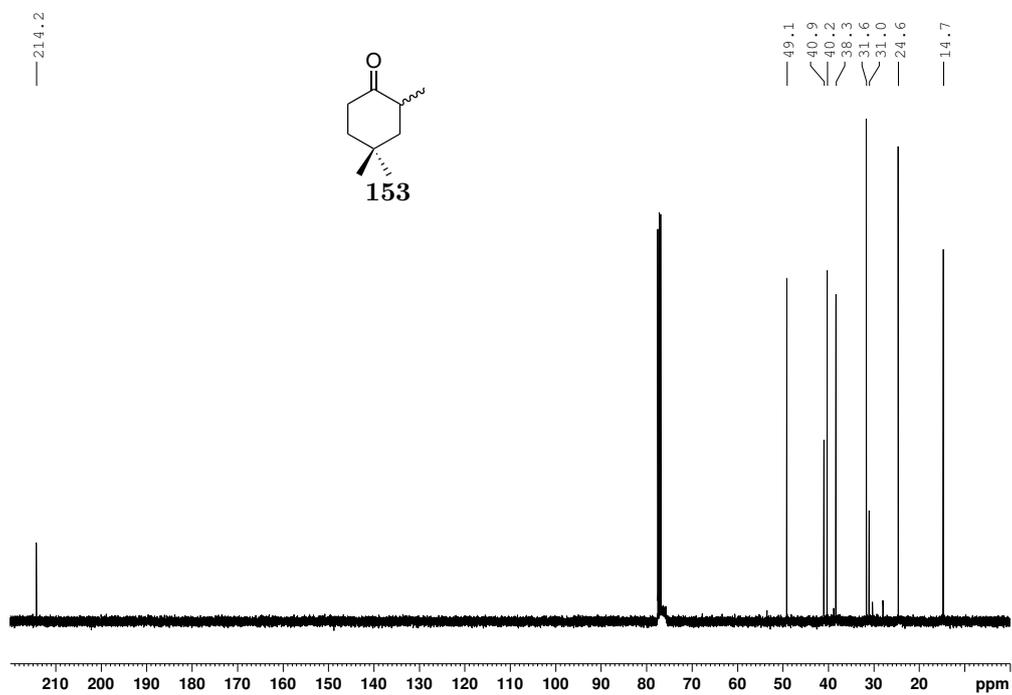
Abbildung 7.21: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung 141.Abbildung 7.22: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung 141.

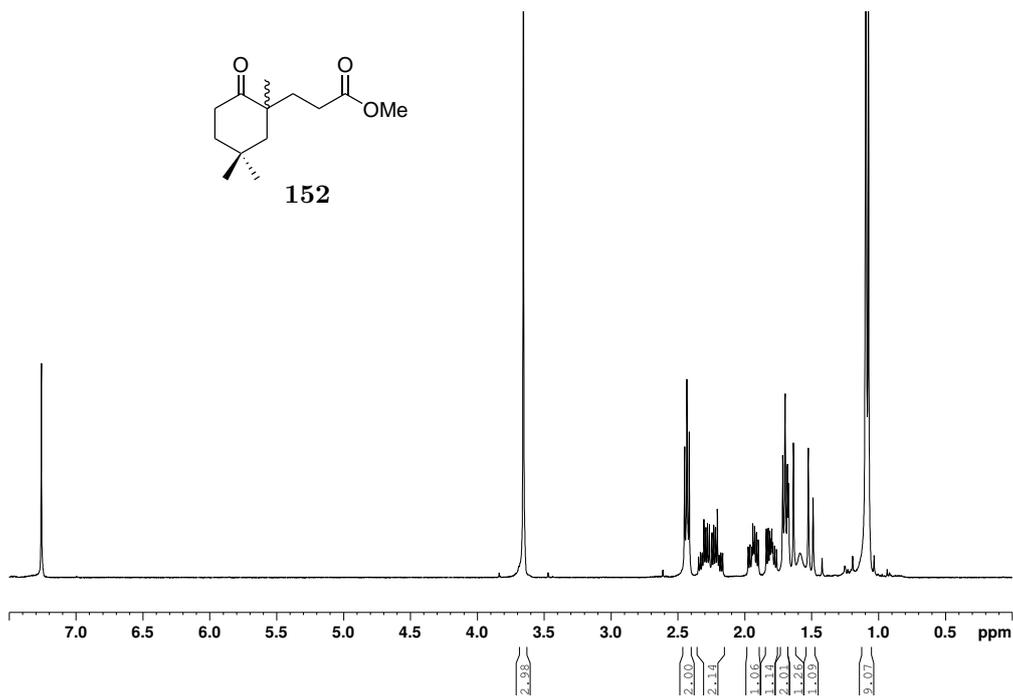
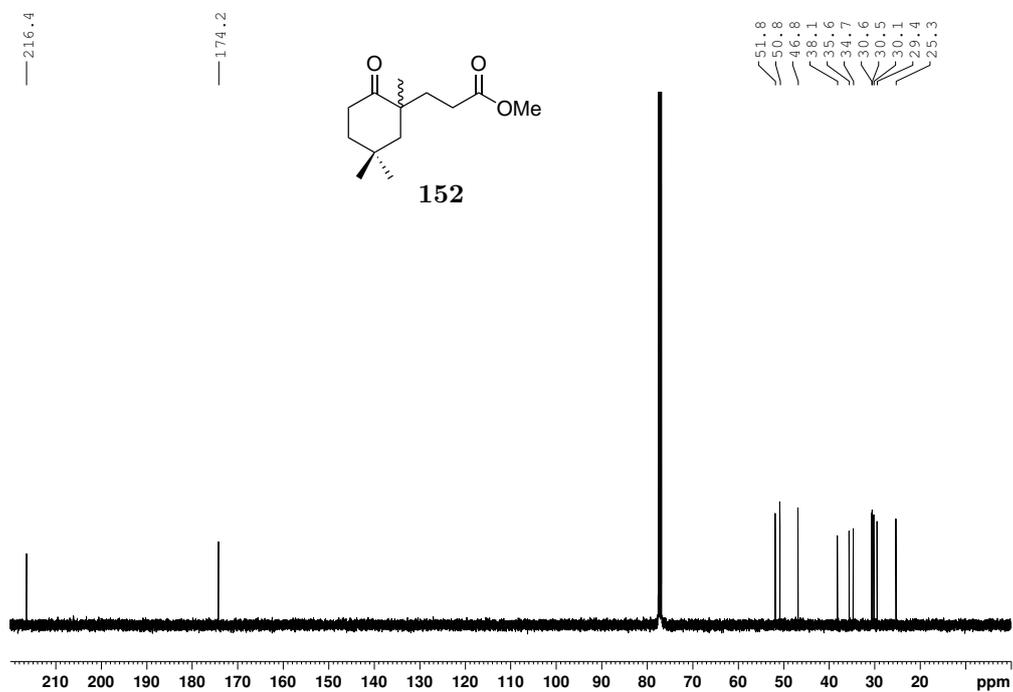
Abbildung 7.23: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung 148.Abbildung 7.24: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung 148.

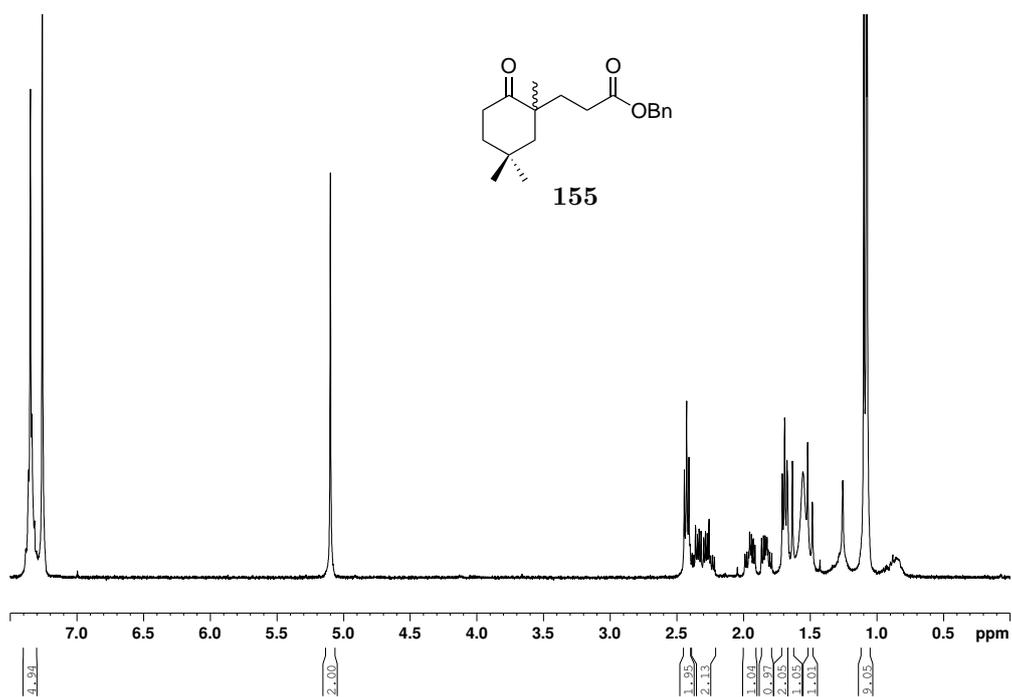
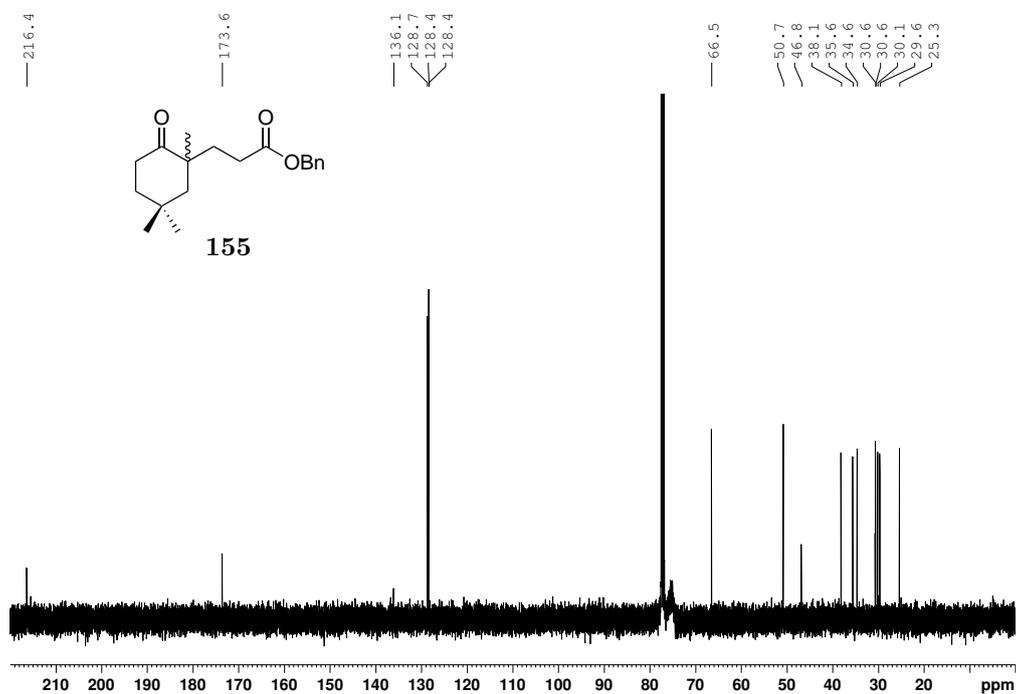
Abbildung 7.25: ¹H-NMR von Verbindung 146.Abbildung 7.26: ¹³C-NMR von Verbindung 146.

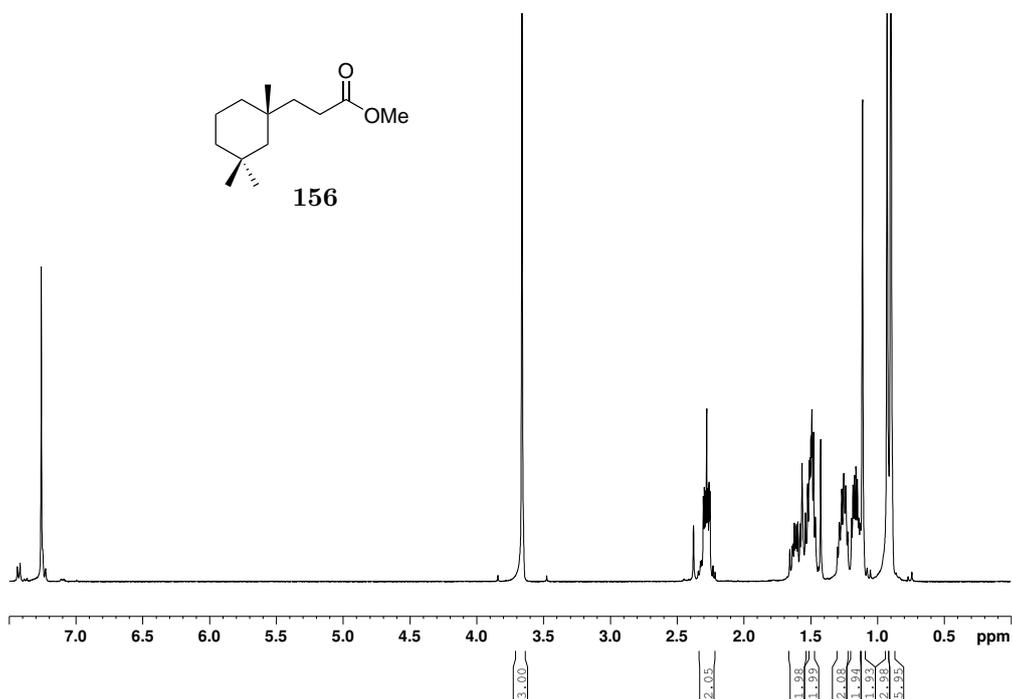
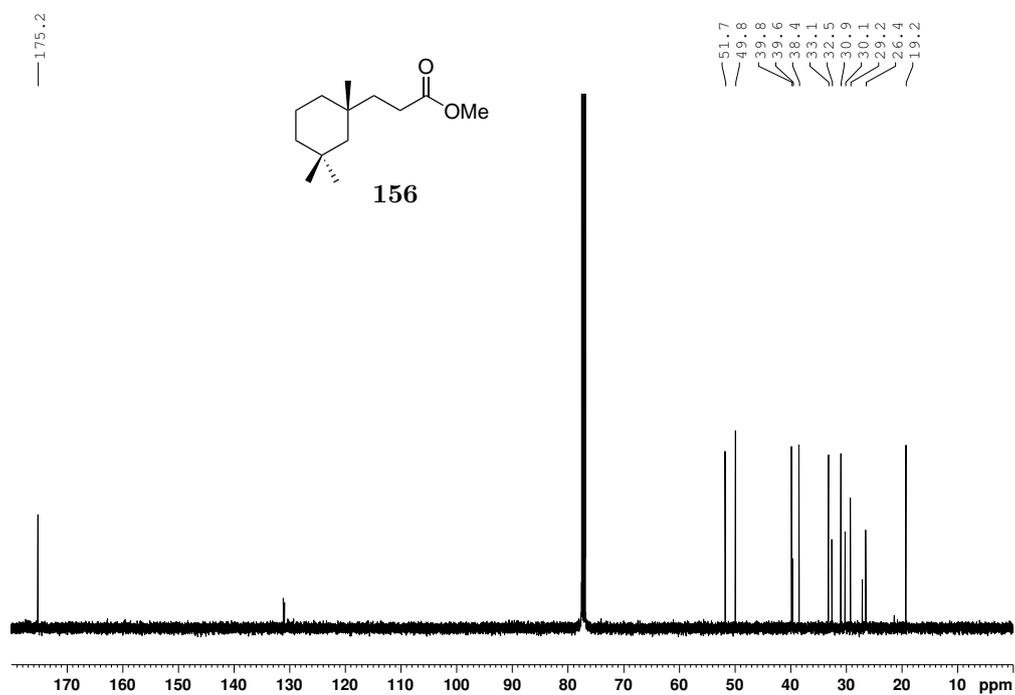
Abbildung 7.27: ¹H-NMR von Verbindung **150**.Abbildung 7.28: ¹³C-NMR von Verbindung **150**.

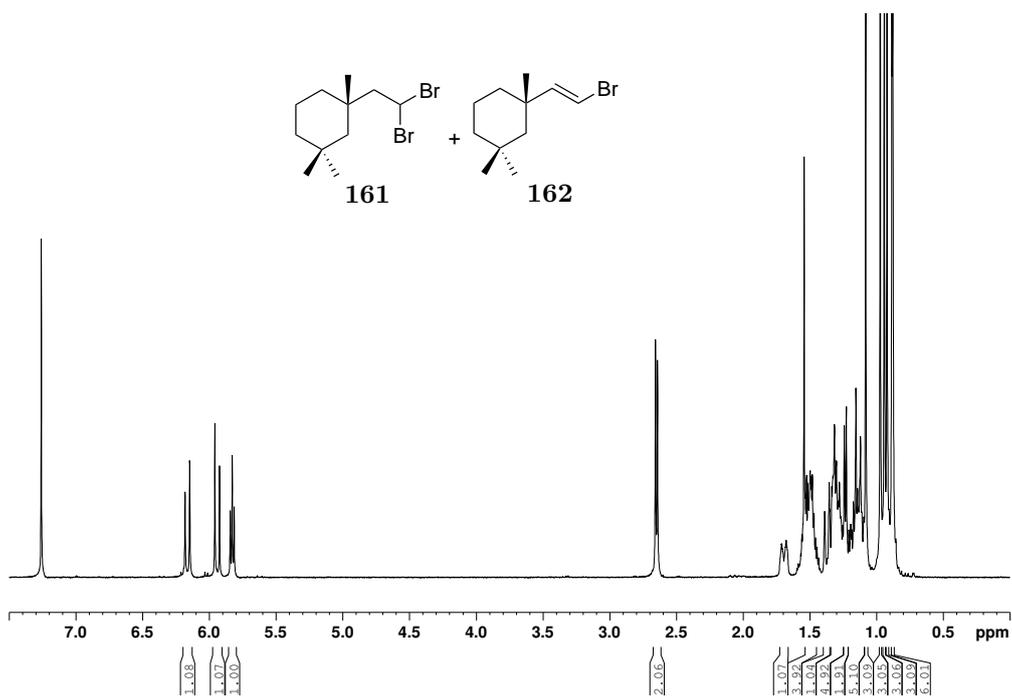
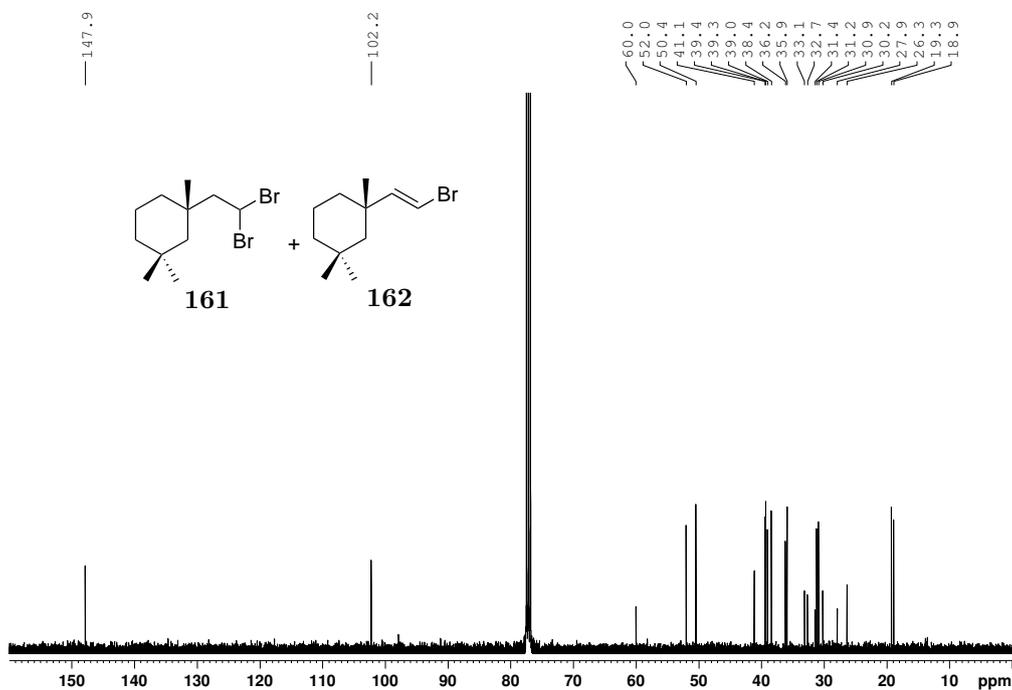
Abbildung 7.29: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **149**.Abbildung 7.30: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **149**.

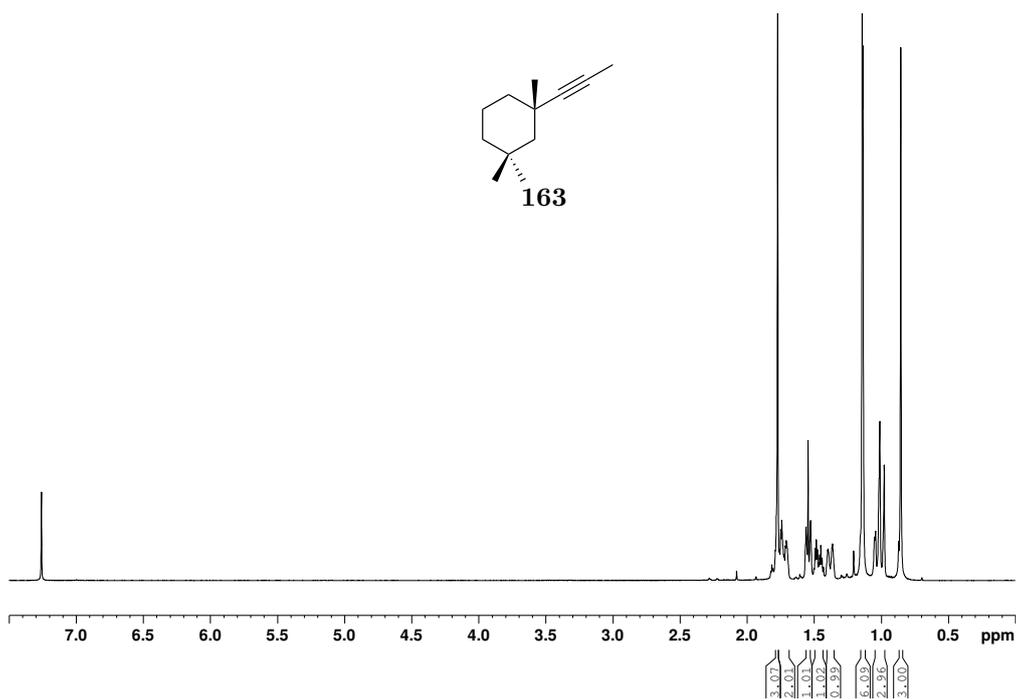
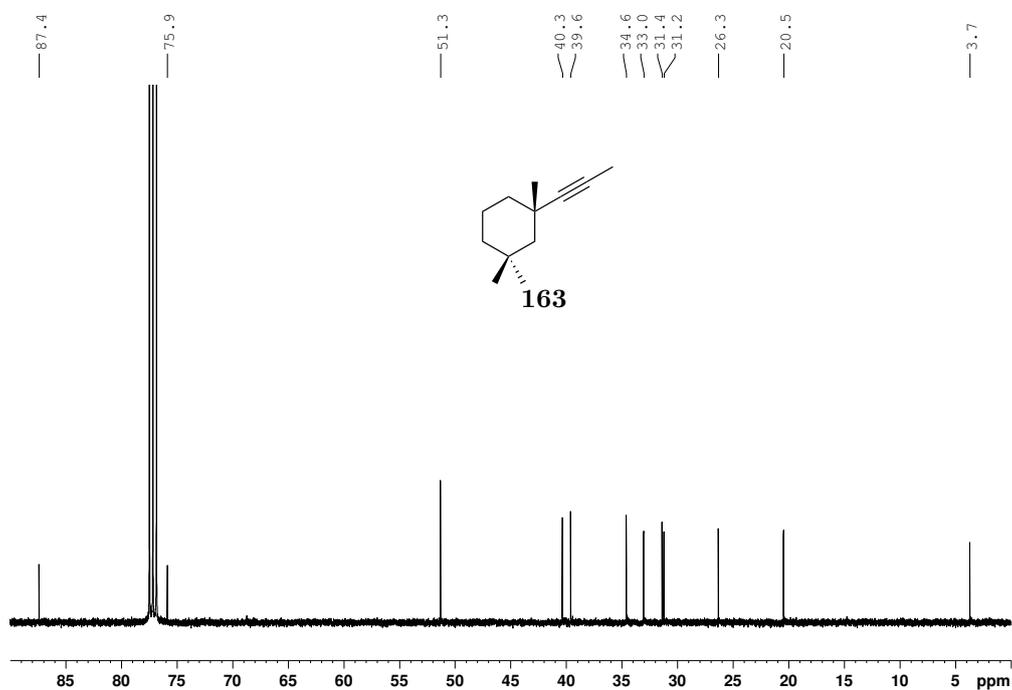
Abbildung 7.31: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **153**.Abbildung 7.32: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **153**.

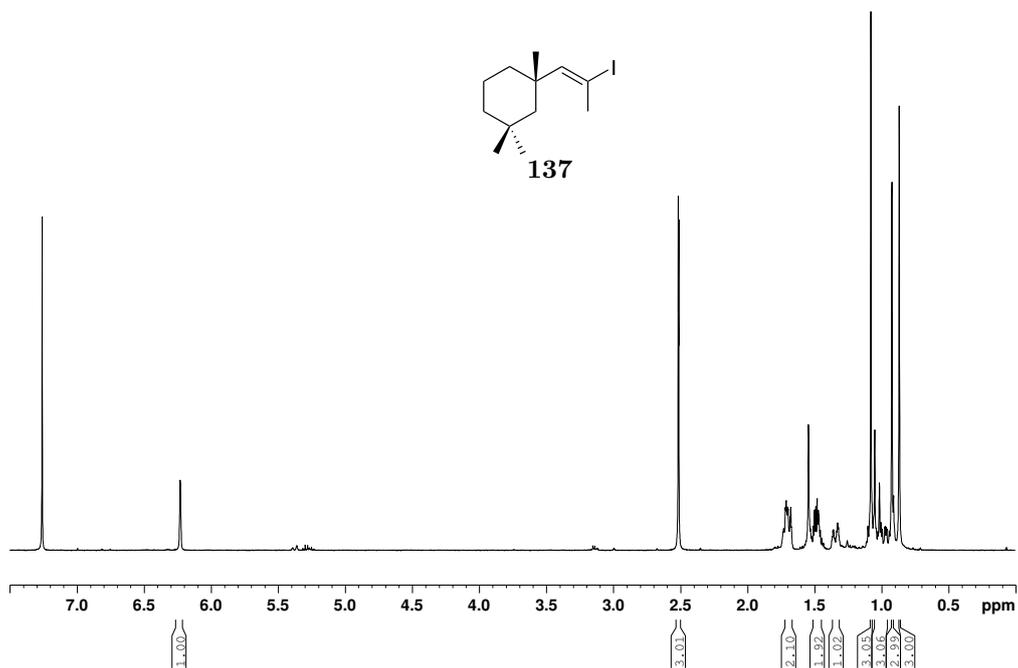
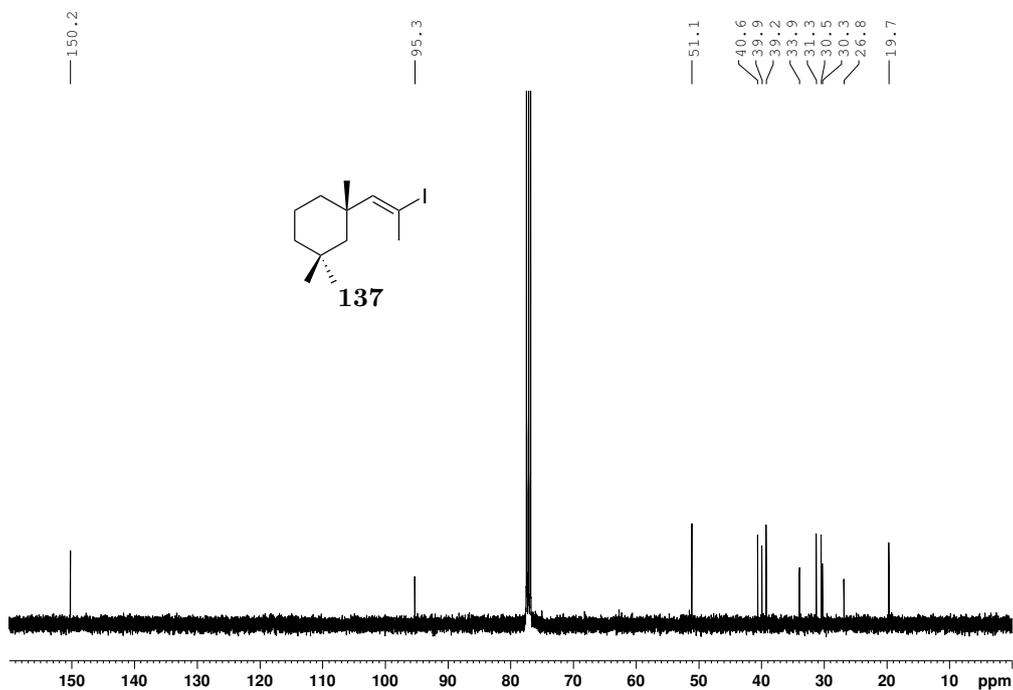
Abbildung 7.33: ¹H-NMR von *rac*-Verbindung **152**.Abbildung 7.34: ¹³C-NMR von *rac*-Verbindung **152**.

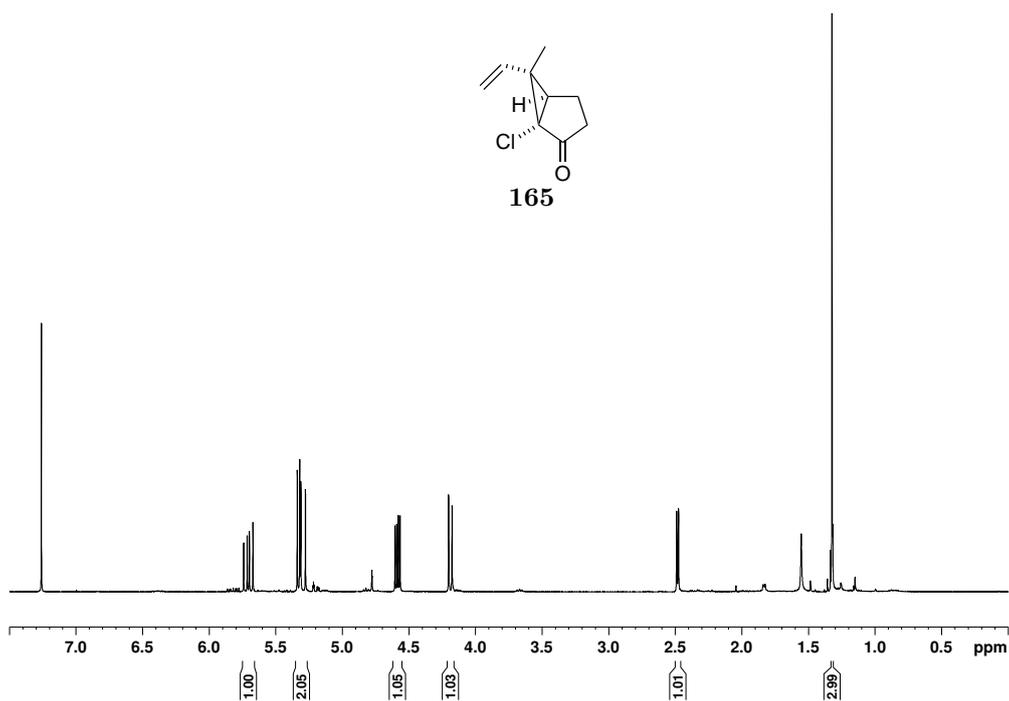
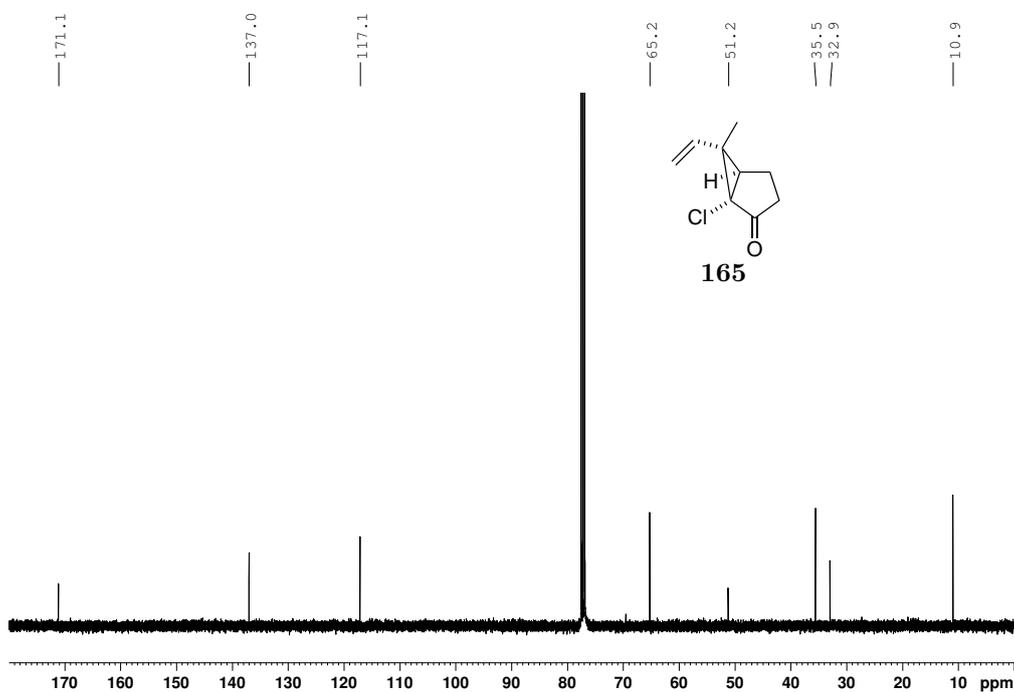
Abbildung 7.35: $^1\text{H-NMR}$ von *rac*-Verbindung **155**.Abbildung 7.36: $^{13}\text{C-NMR}$ von *rac*-Verbindung **155**.

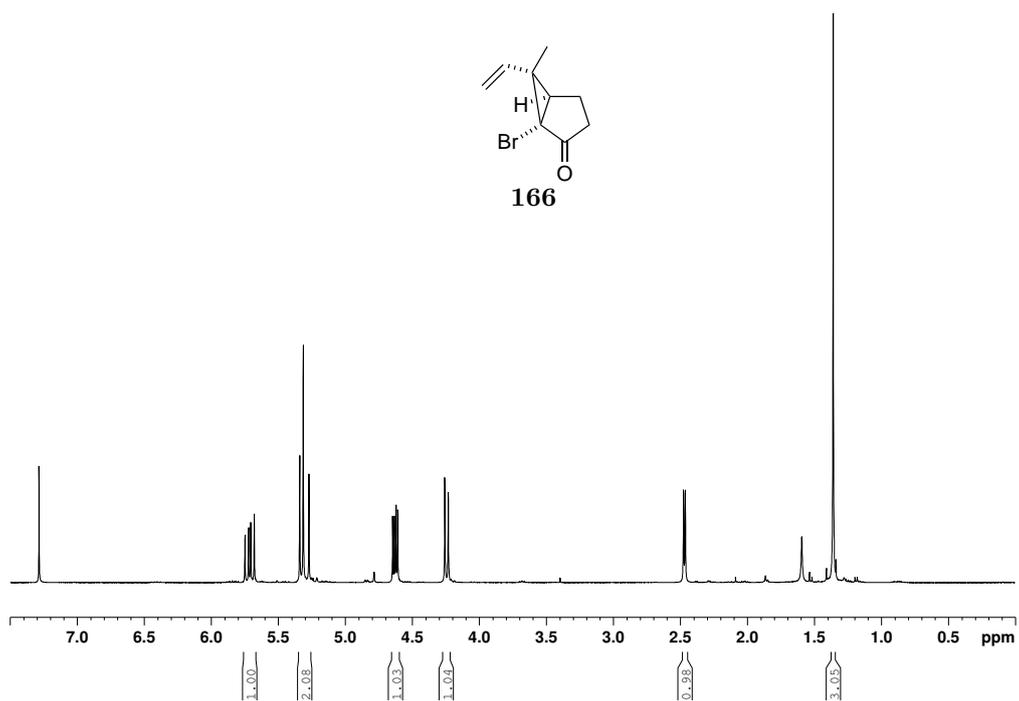
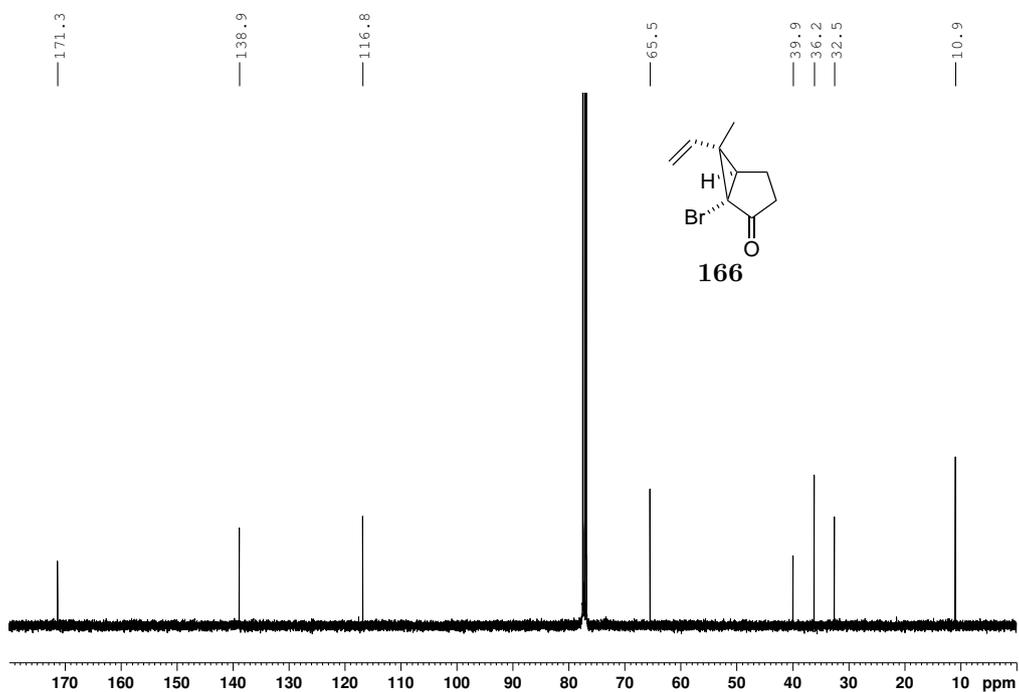
Abbildung 7.37: ¹H-NMR von Verbindung **156**.Abbildung 7.38: ¹³C-NMR von Verbindung **156**.

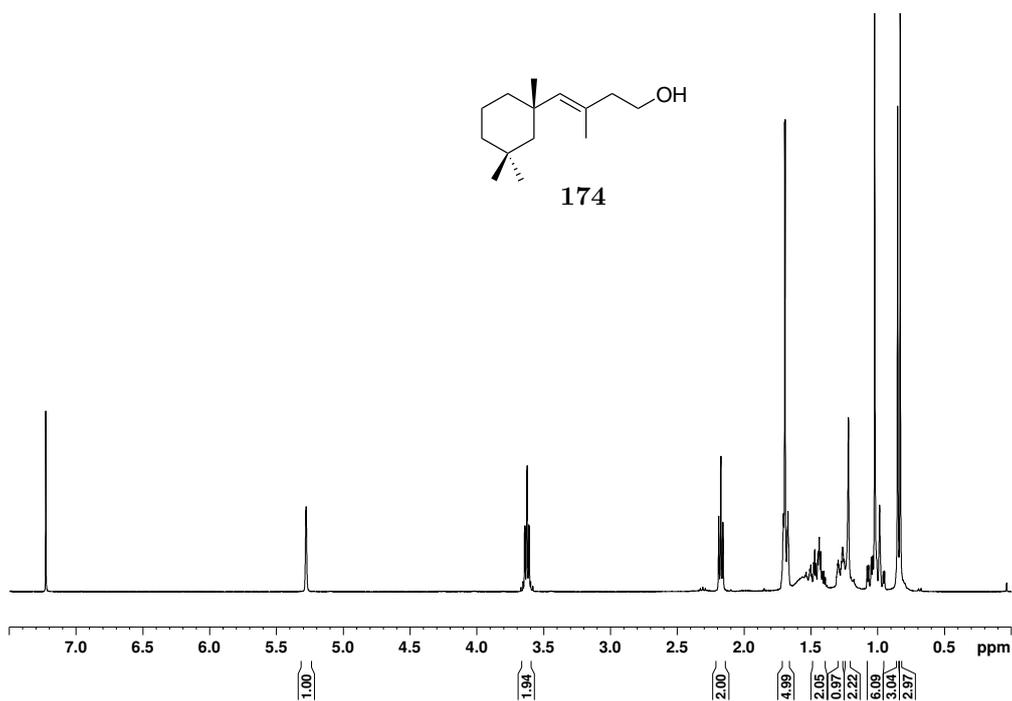
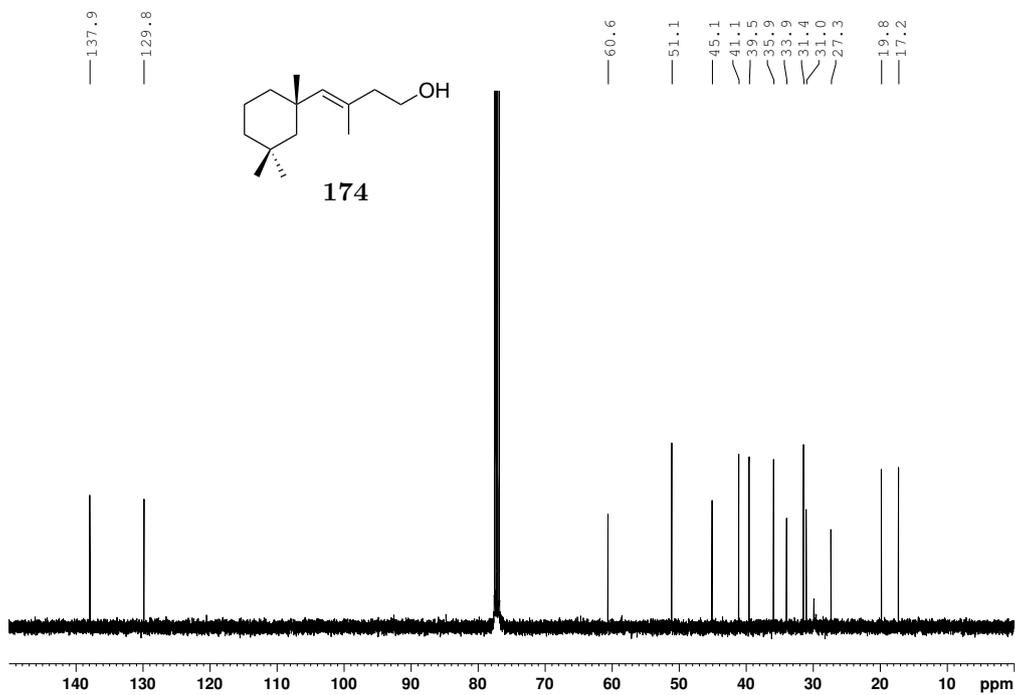
Abbildung 7.39: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **161** und **162**.Abbildung 7.40: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **253**.

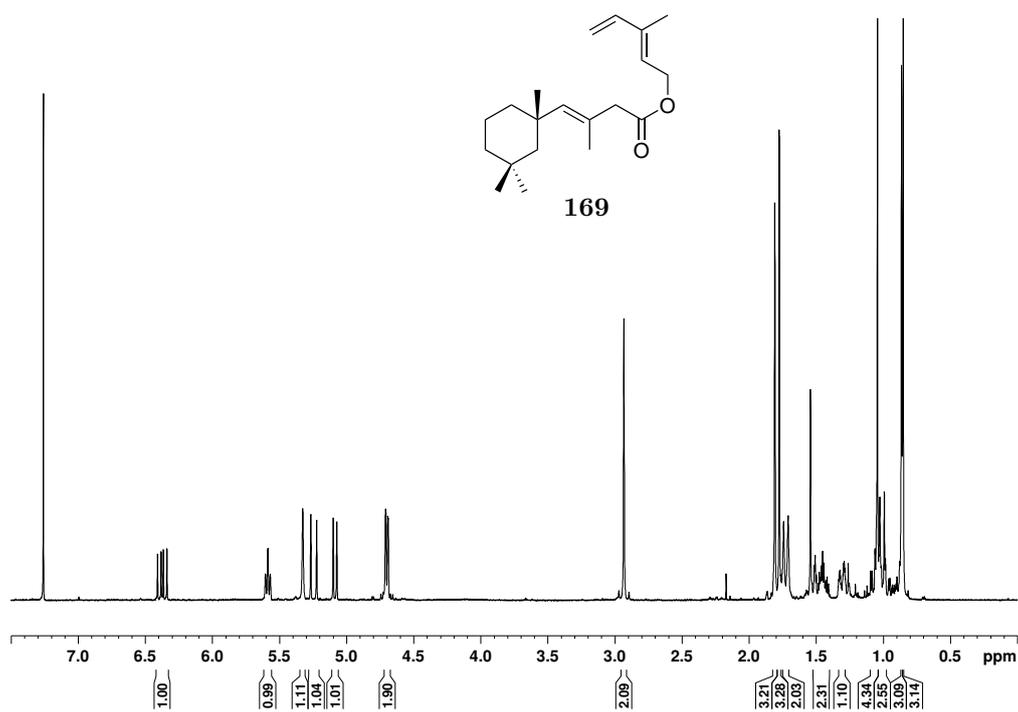
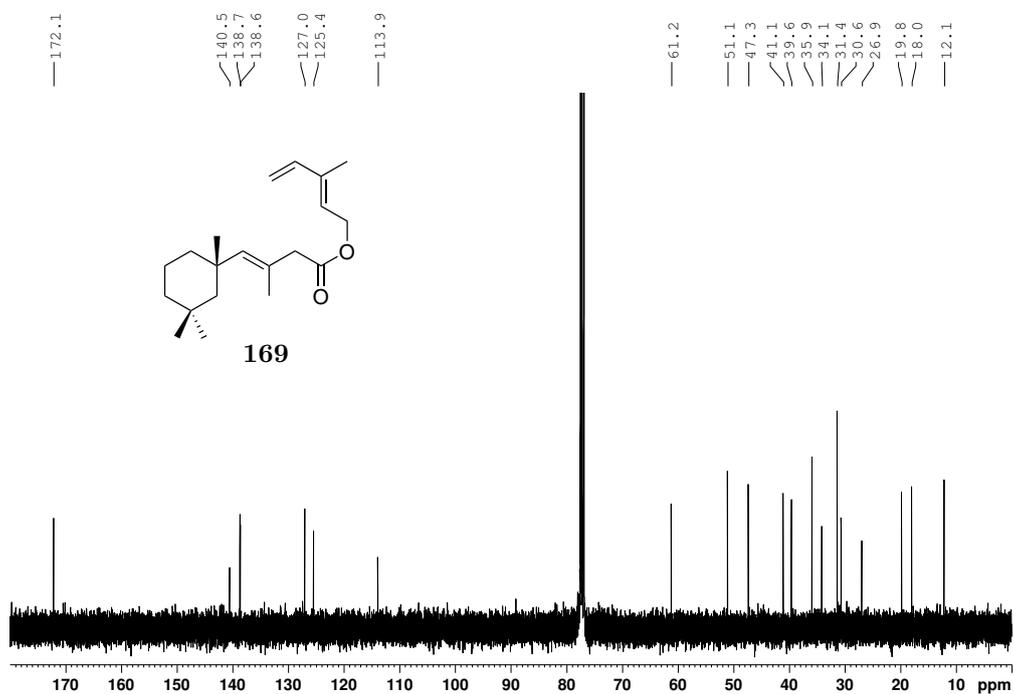
Abbildung 7.41: ¹H-NMR von Verbindung **163**.Abbildung 7.42: ¹³C-NMR von Verbindung **163**.

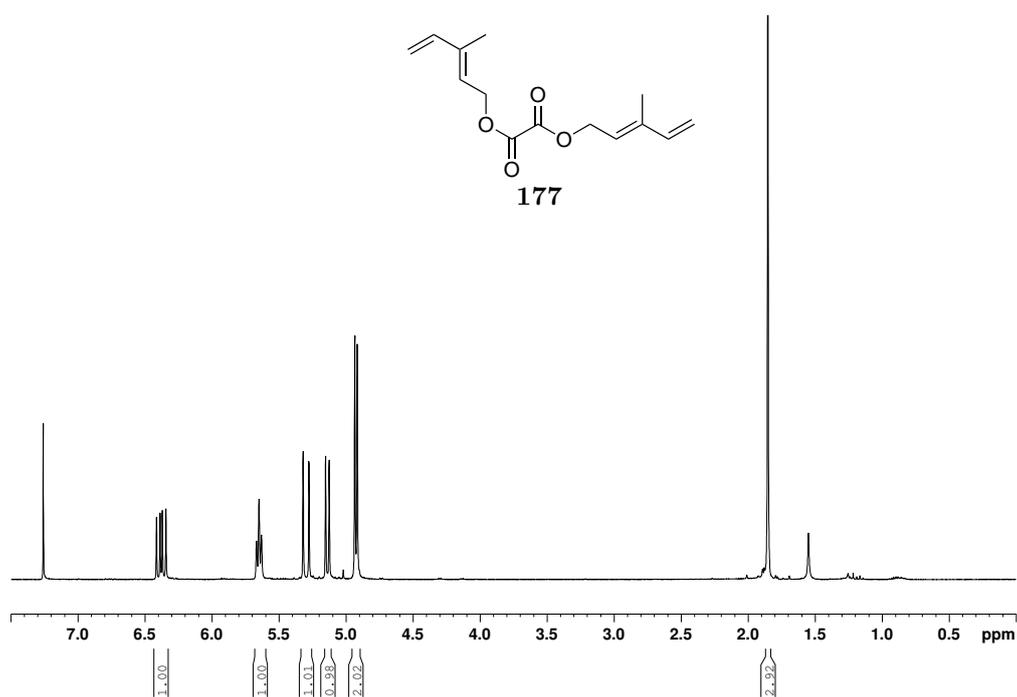
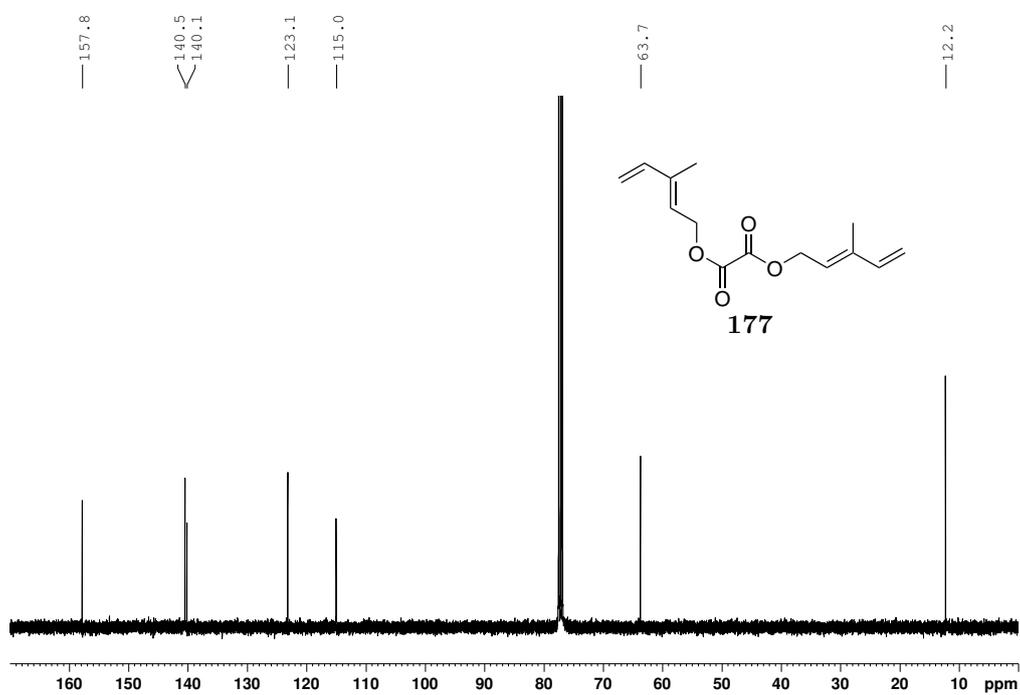
Abbildung 7.43: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **137**.Abbildung 7.44: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **137**.

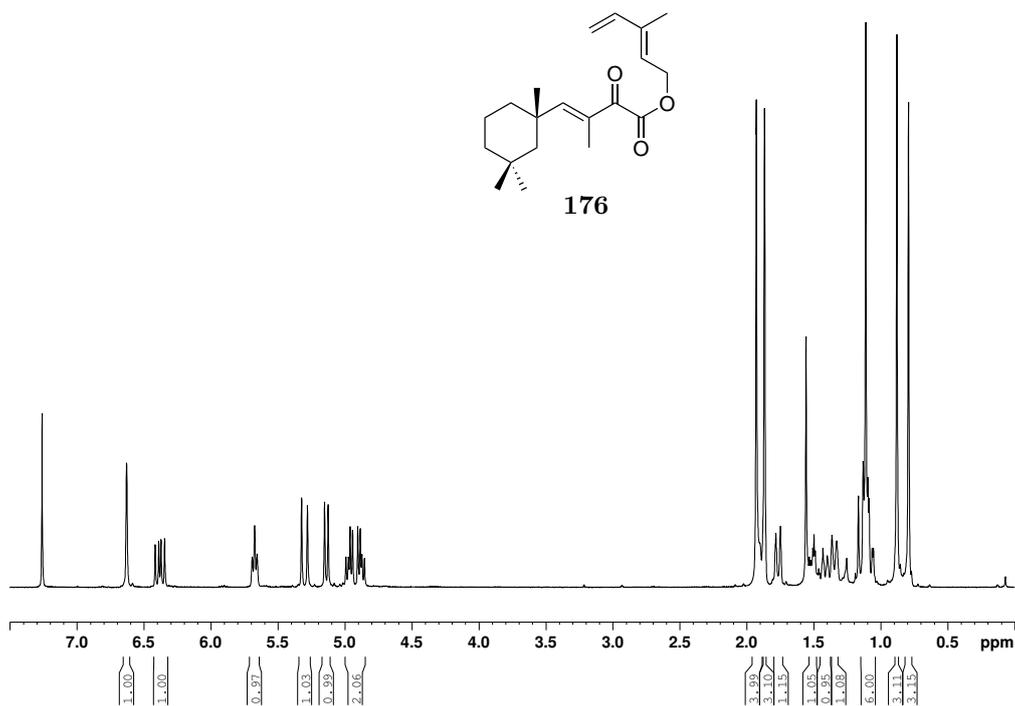
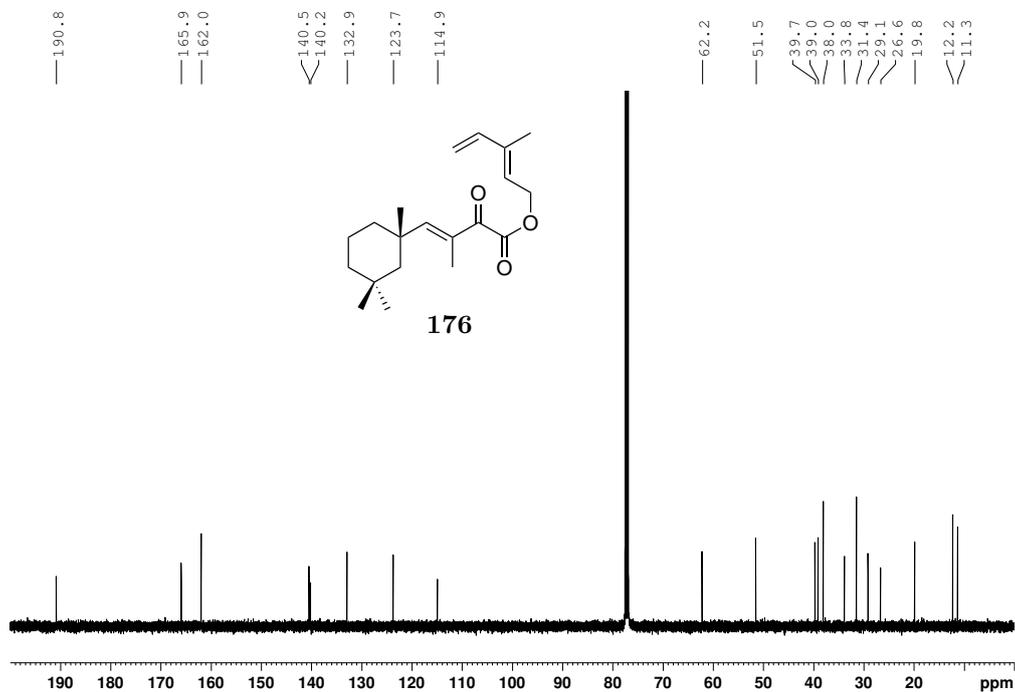
Abbildung 7.45: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **165**.Abbildung 7.46: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **165**.

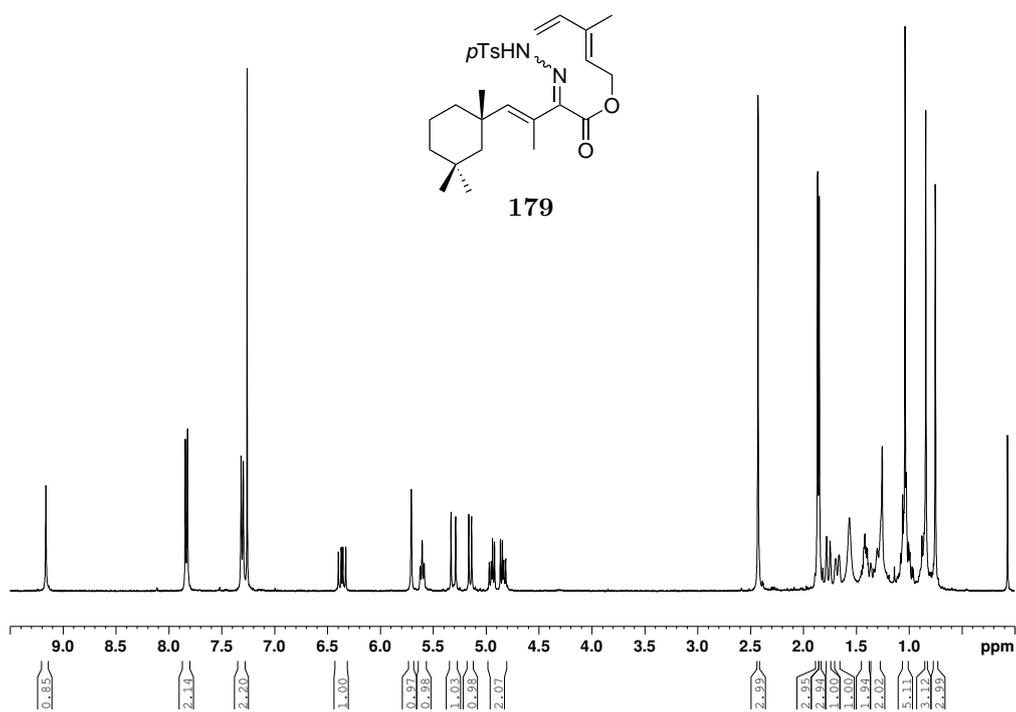
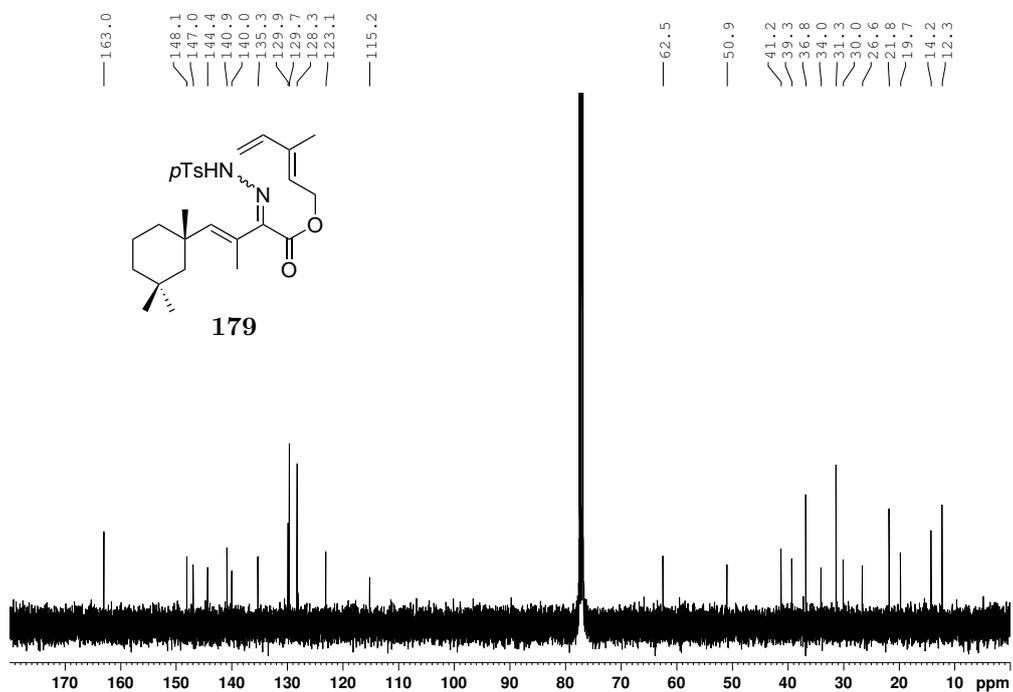
Abbildung 7.47: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **166**.Abbildung 7.48: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **166**.

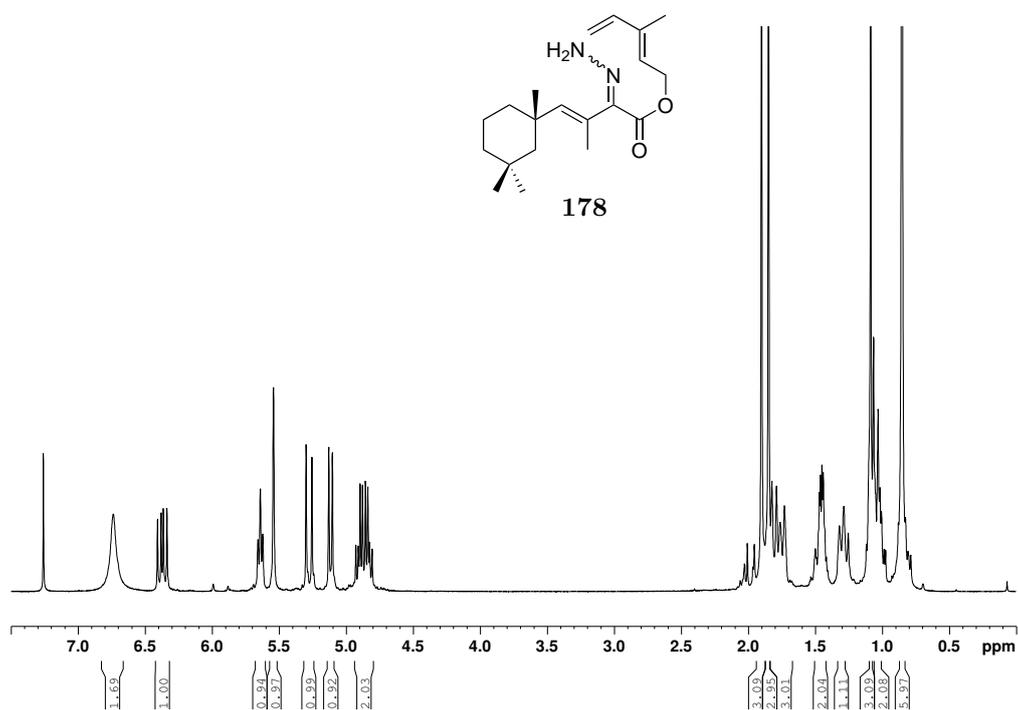
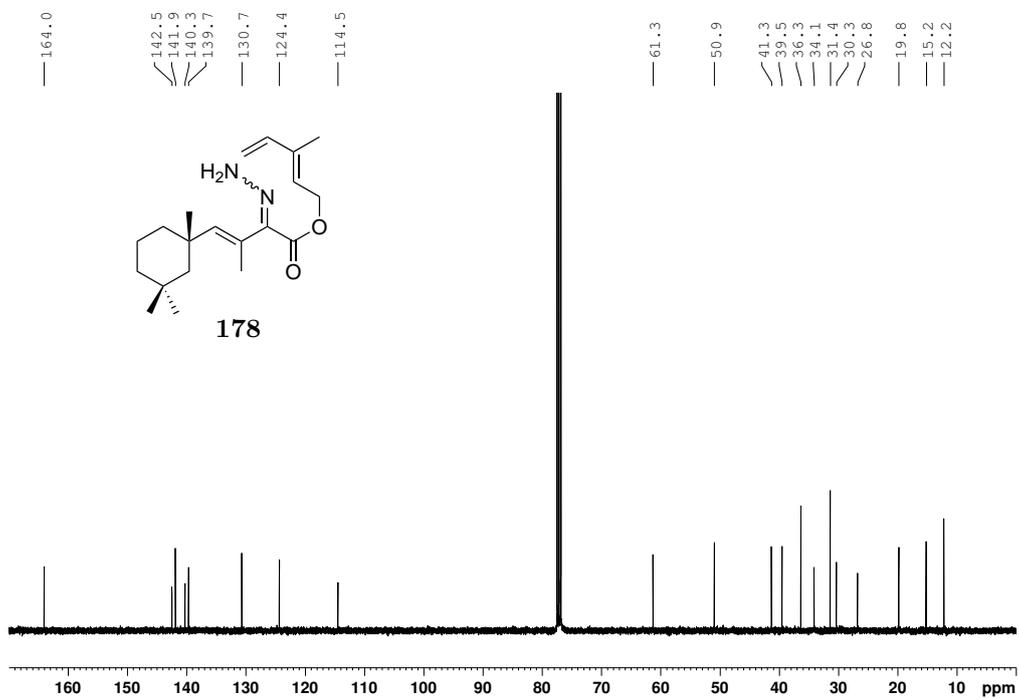
Abbildung 7.49: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **174**.Abbildung 7.50: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **174**.

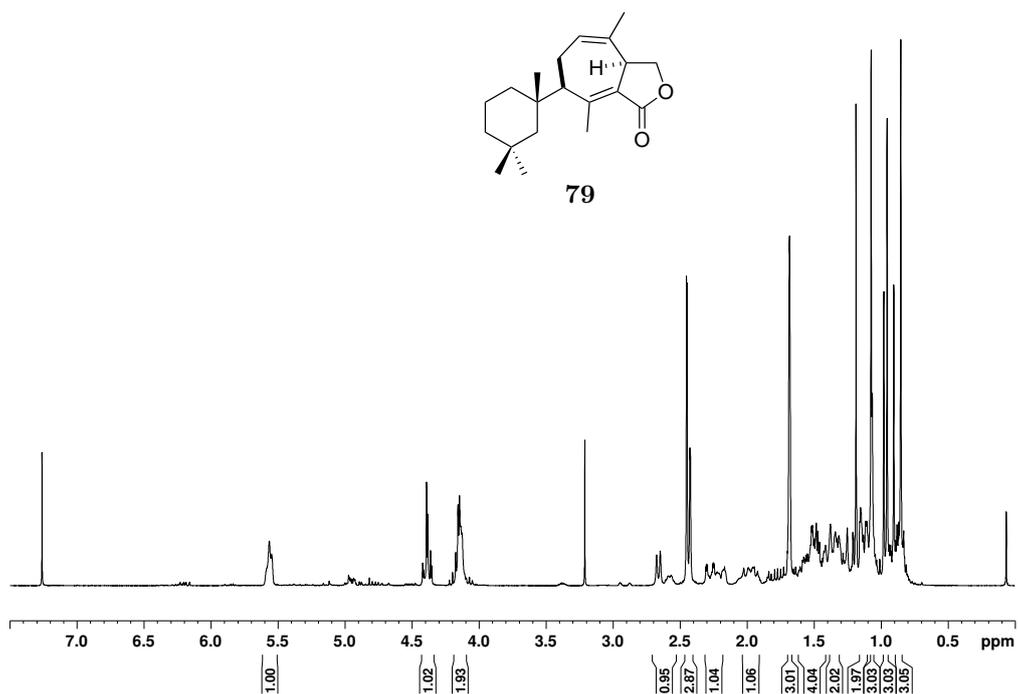
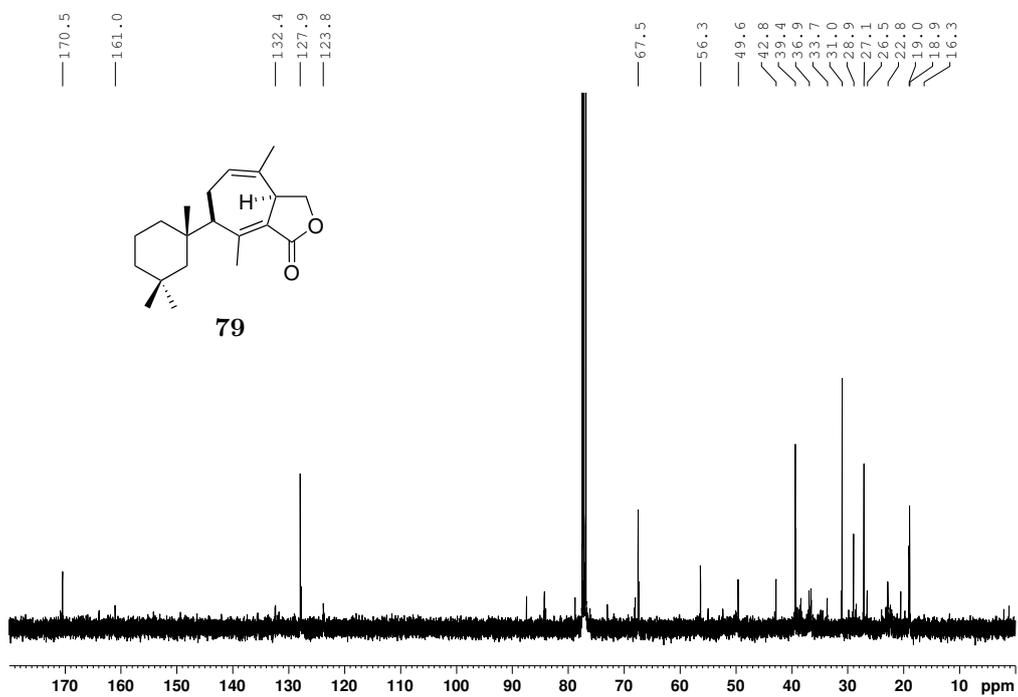
Abbildung 7.51: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **169**.Abbildung 7.52: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **169**.

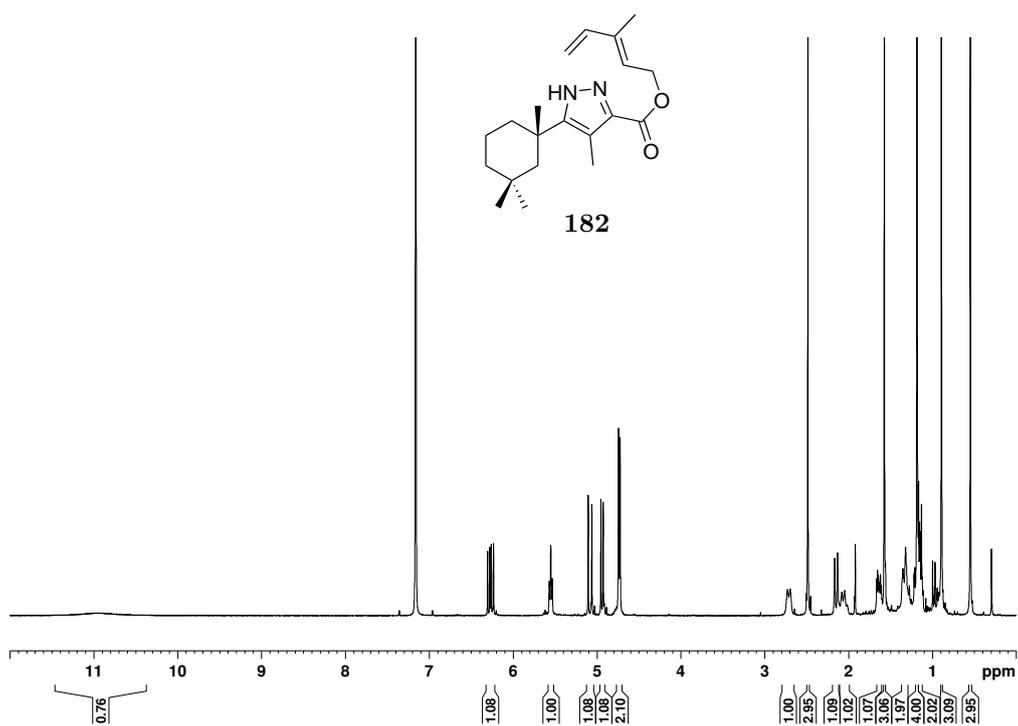
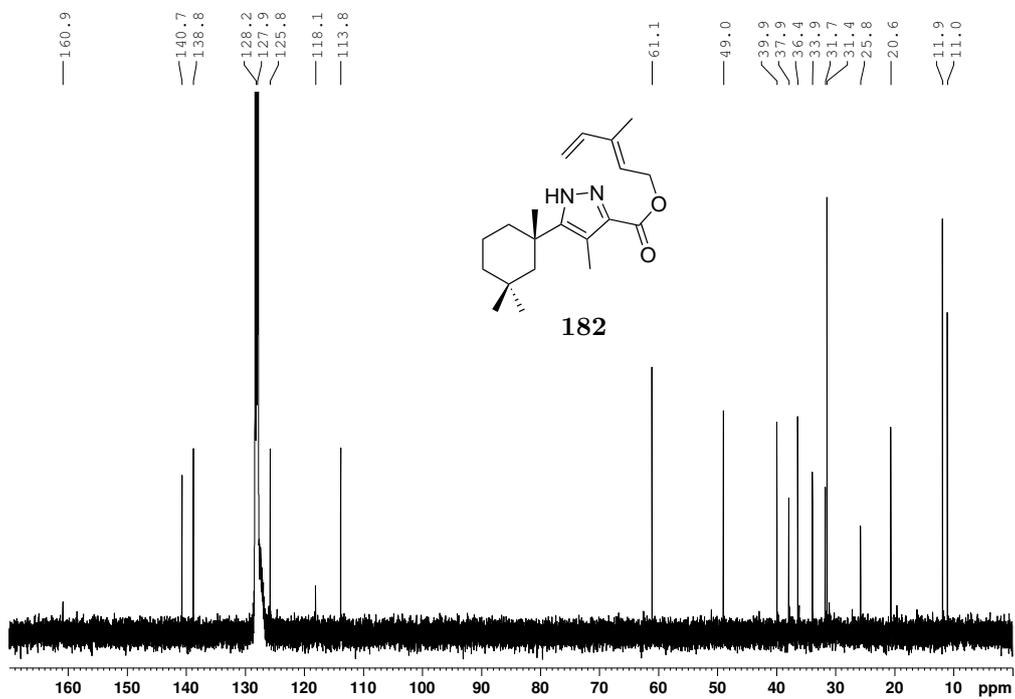
Abbildung 7.53: ¹H-NMR von Verbindung **177**.Abbildung 7.54: ¹³C-NMR von Verbindung **177**.

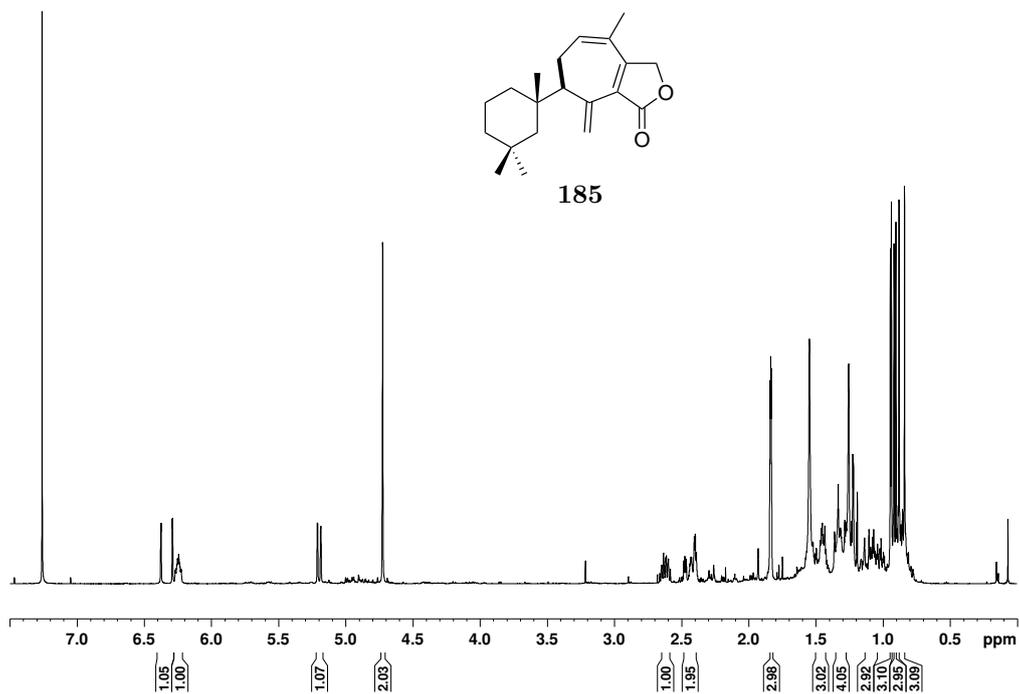
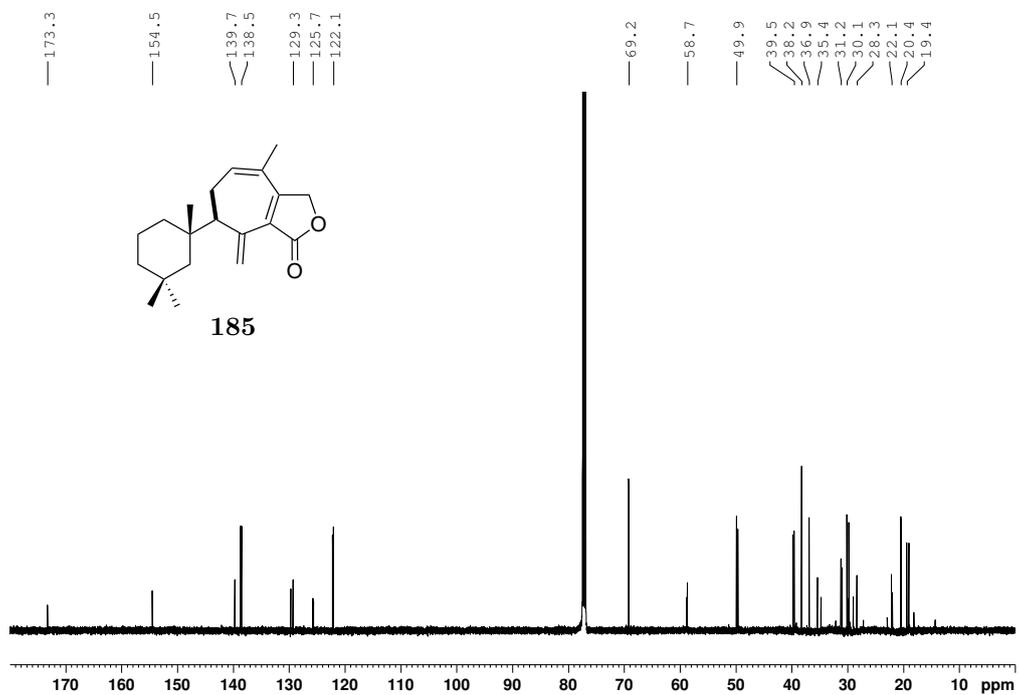
Abbildung 7.55: ¹H-NMR von Verbindung **176**.Abbildung 7.56: ¹³C-NMR von Verbindung **176**.

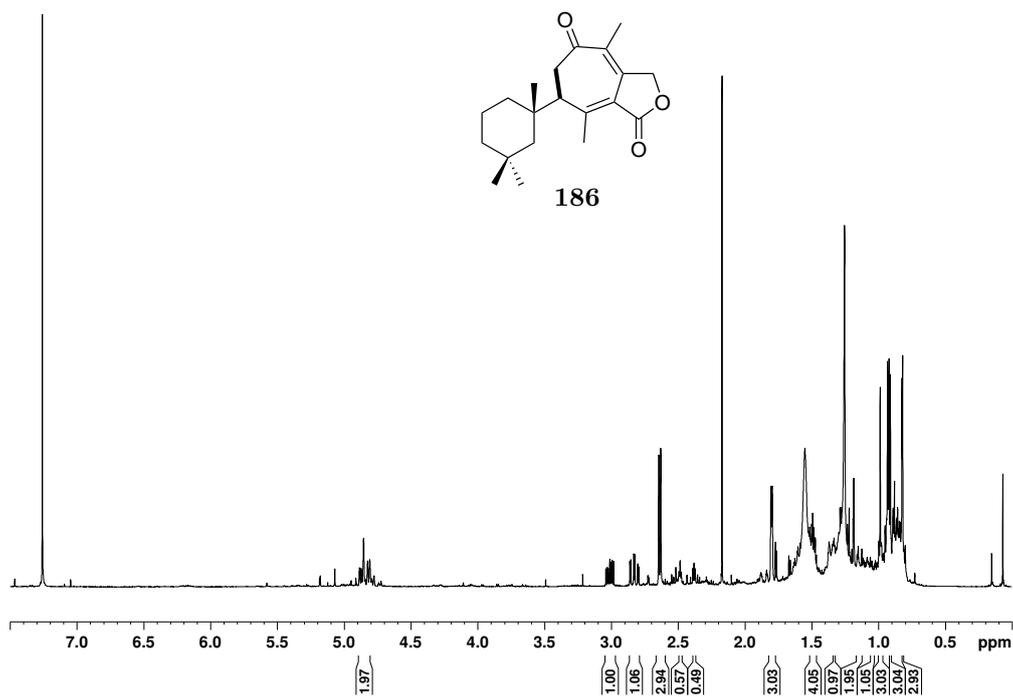
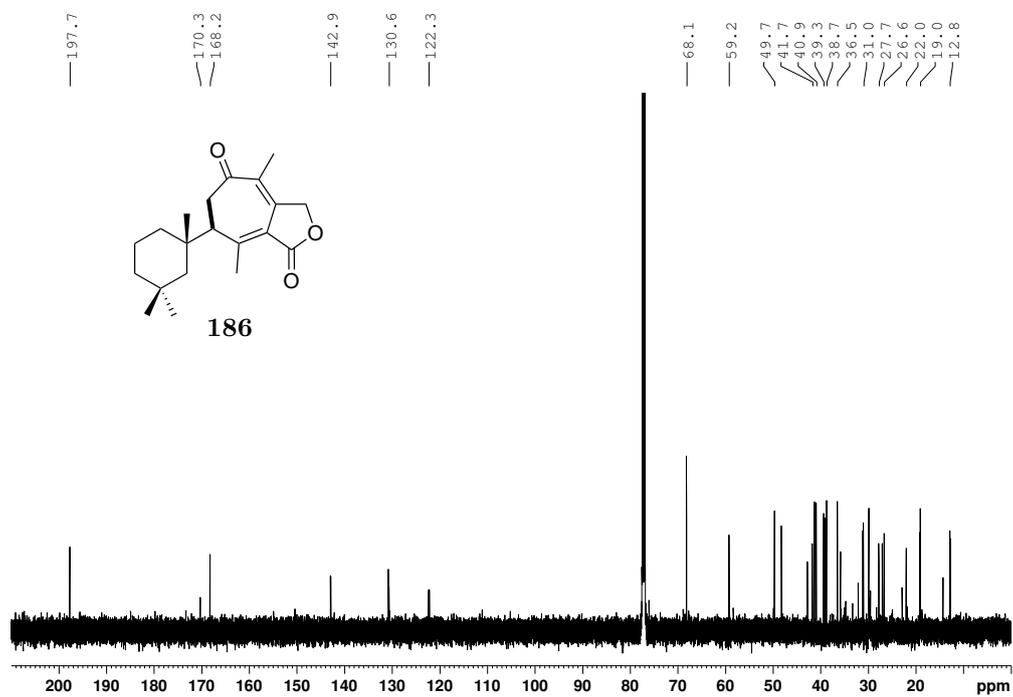
Abbildung 7.57: ¹H-NMR von Verbindung 179.Abbildung 7.58: ¹³C-NMR von Verbindung 179.

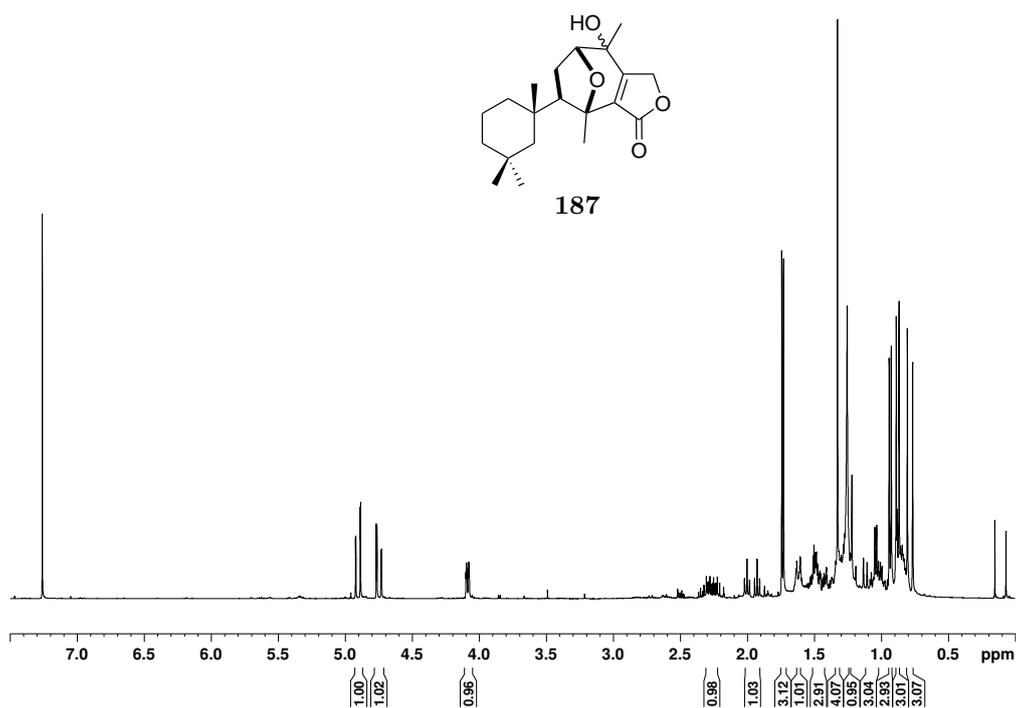
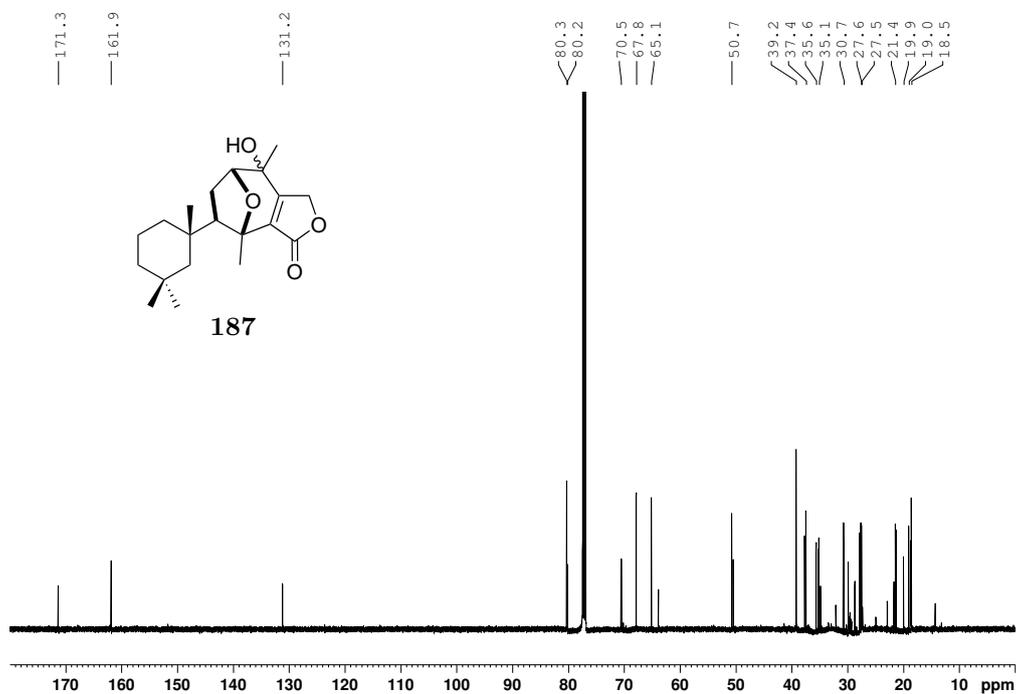
Abbildung 7.59: ¹H-NMR von Verbindung 178.Abbildung 7.60: ¹³C-NMR von Verbindung 178.

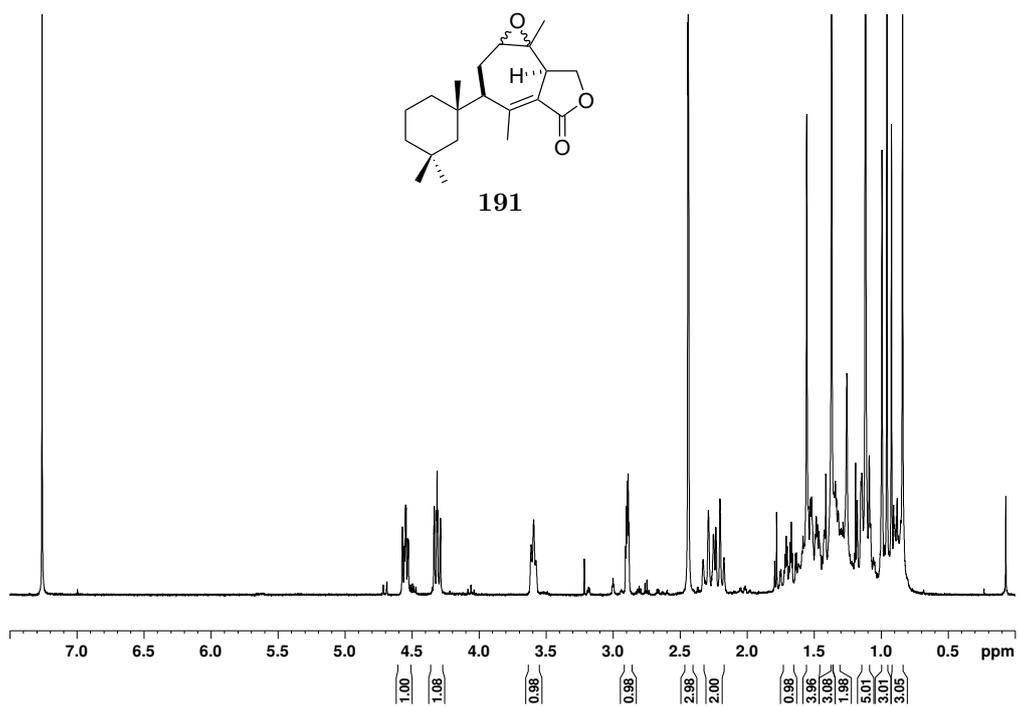
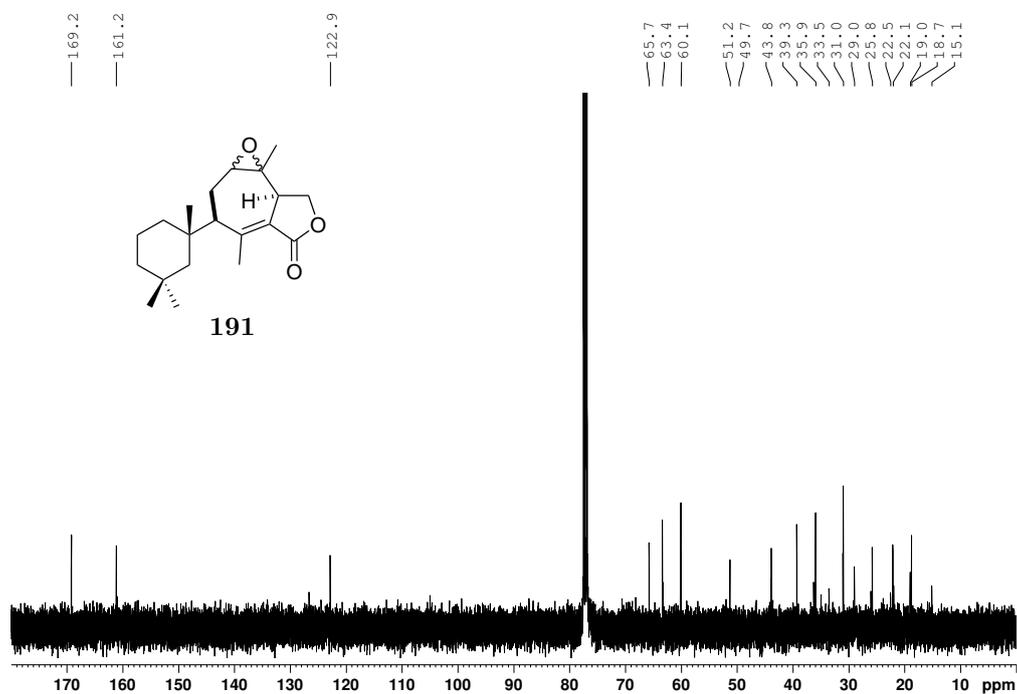
Abbildung 7.61: ^1H -NMR von Verbindung **79**.Abbildung 7.62: ^{13}C -NMR von Verbindung **79**.

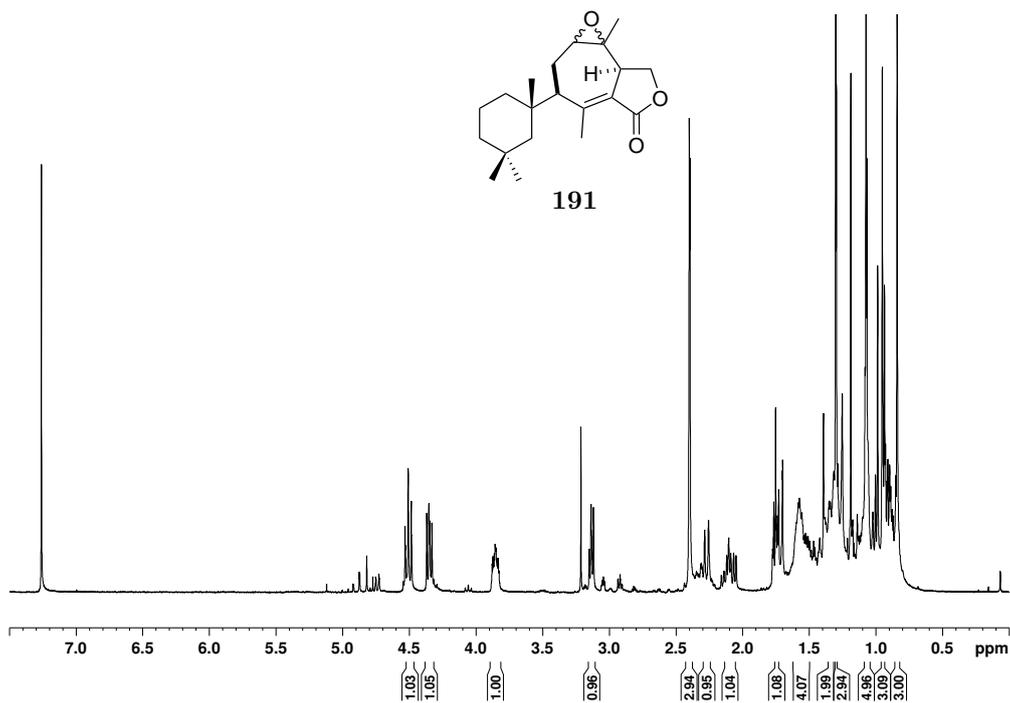
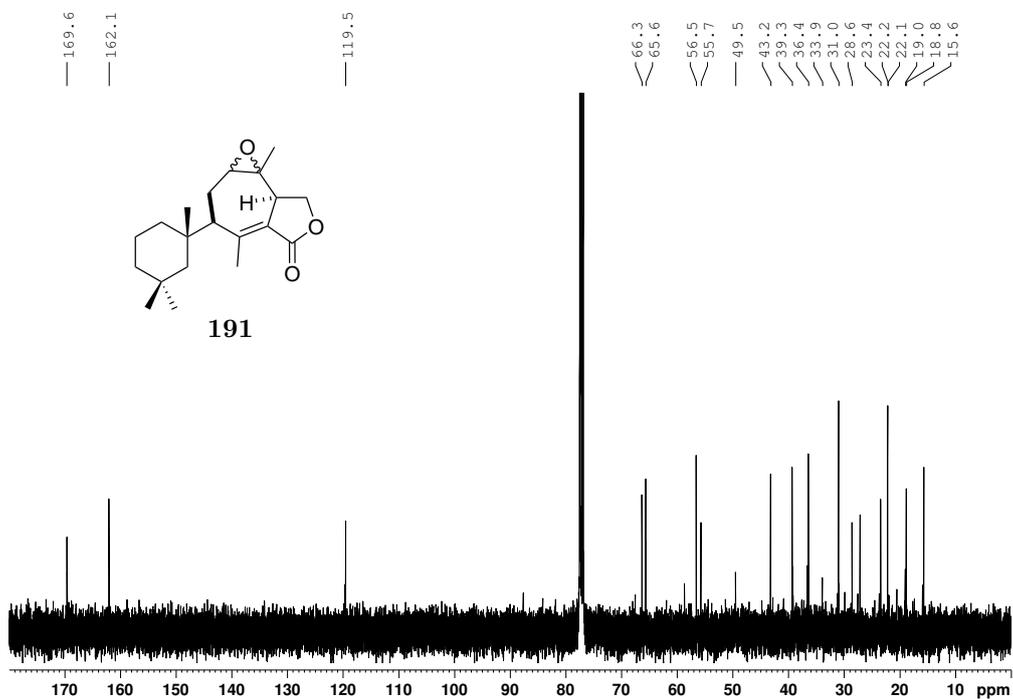
Abbildung 7.63: ^1H -NMR von Verbindung **182**.Abbildung 7.64: ^{13}C -NMR von Verbindung **182**.

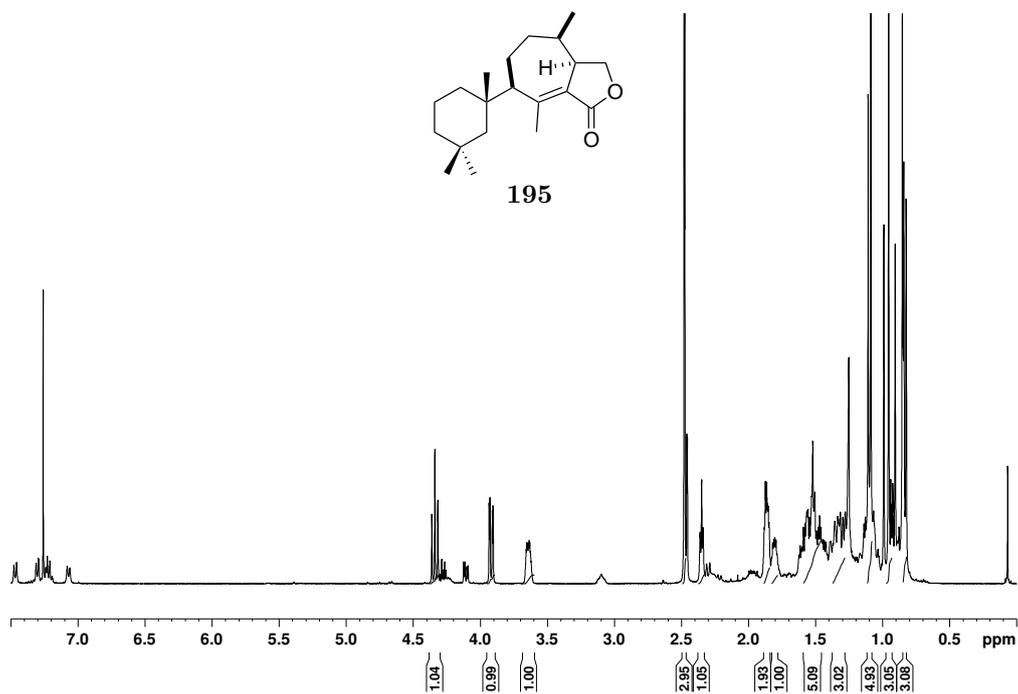
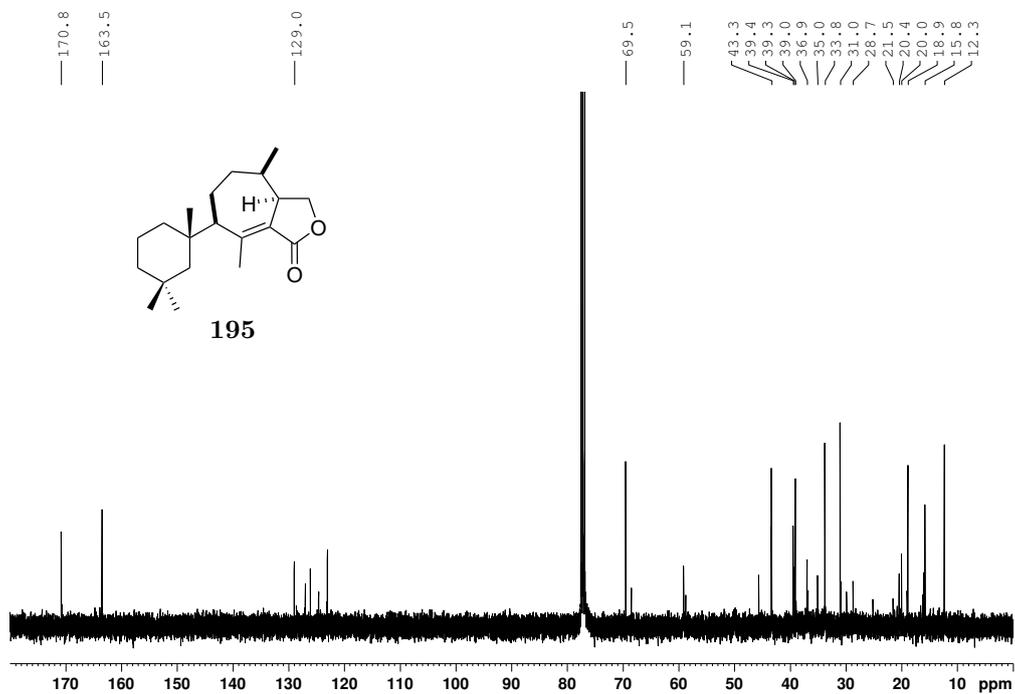
Abbildung 7.65: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **185**.Abbildung 7.66: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **185**.

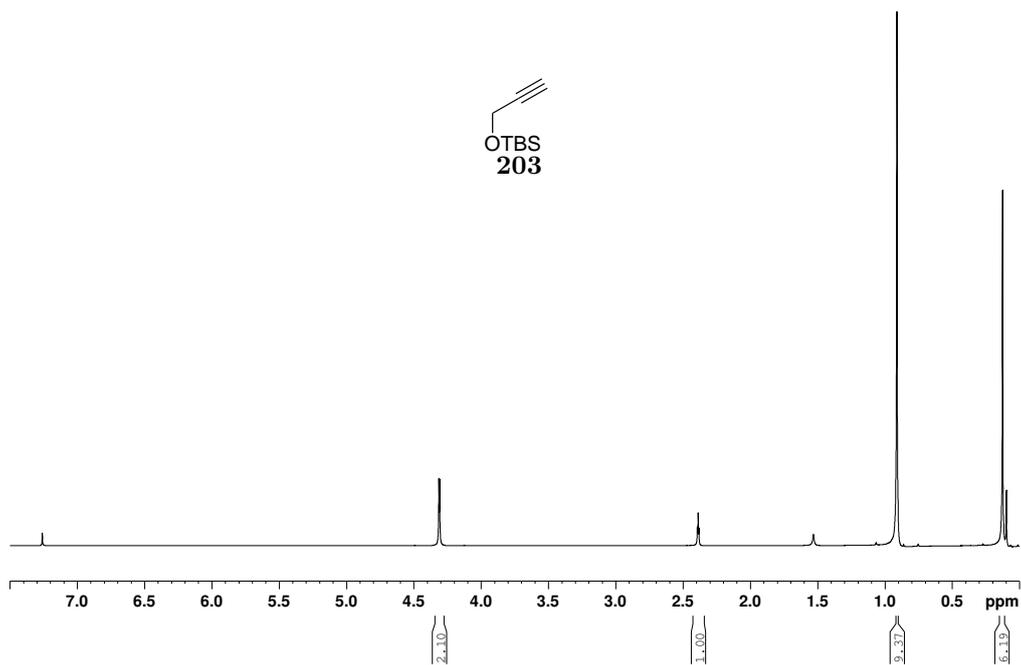
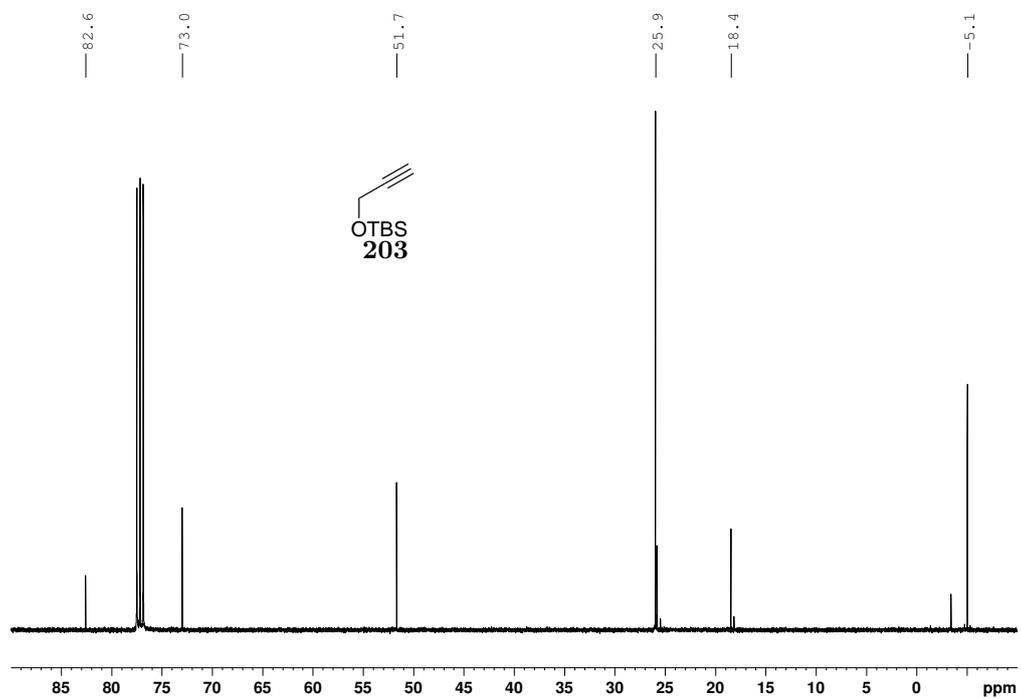
Abbildung 7.67: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **186**.Abbildung 7.68: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **186**.

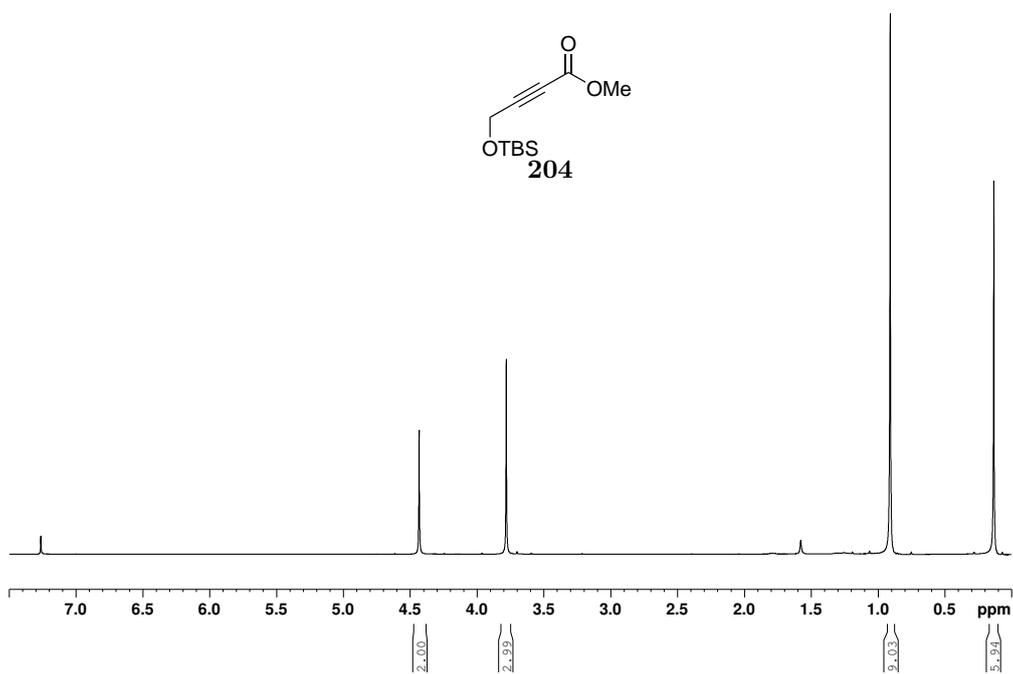
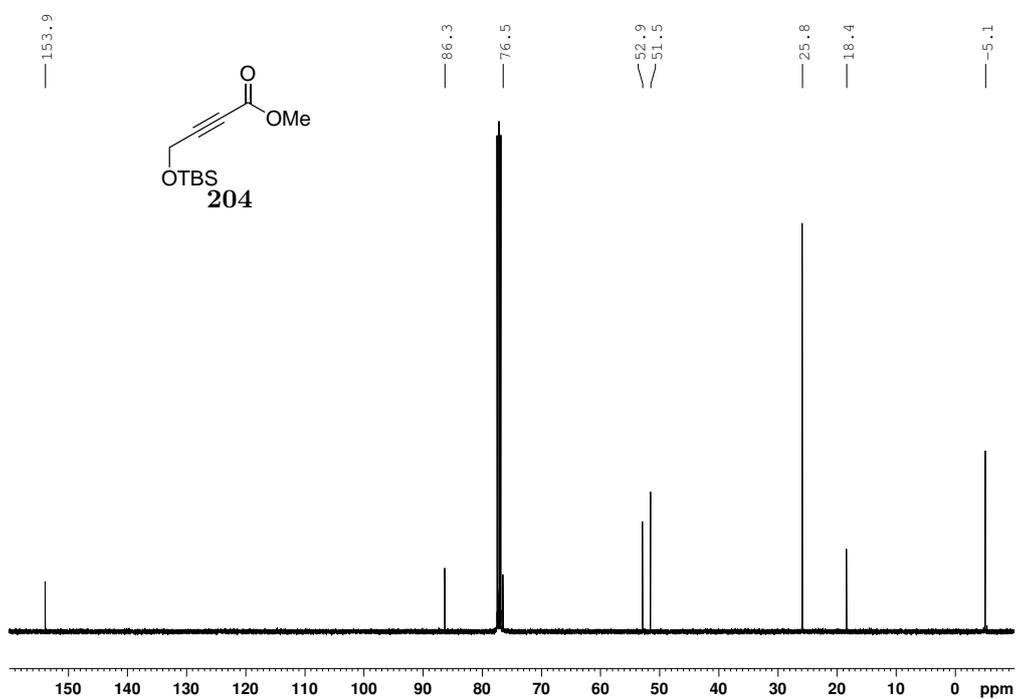
Abbildung 7.69: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **187**.Abbildung 7.70: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **187**.

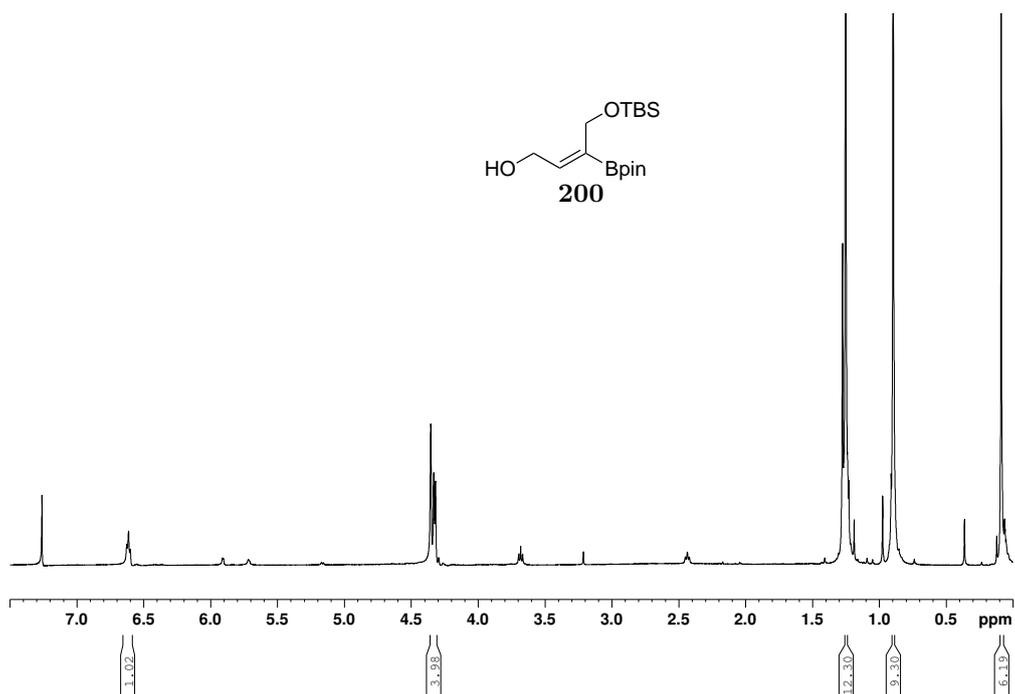
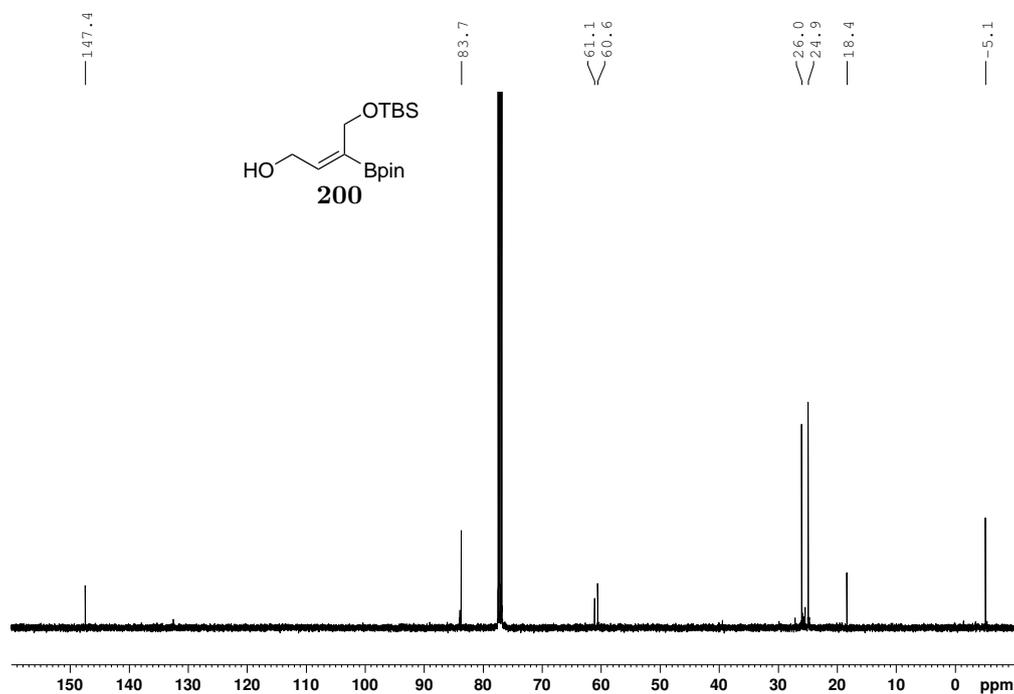
Abbildung 7.71: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **191a**.Abbildung 7.72: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **191a**.

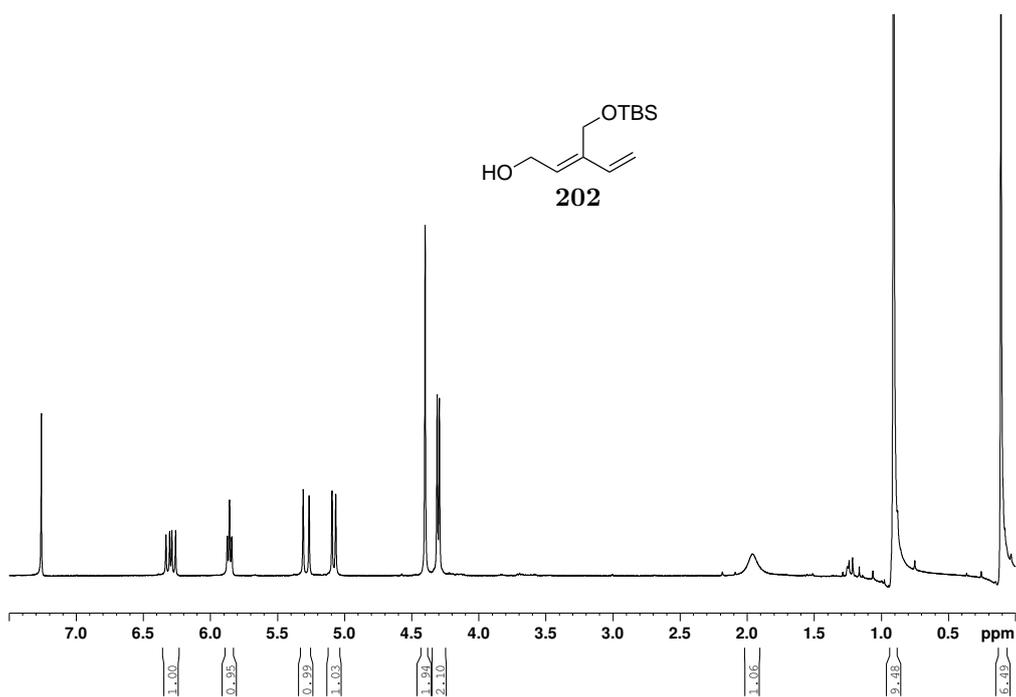
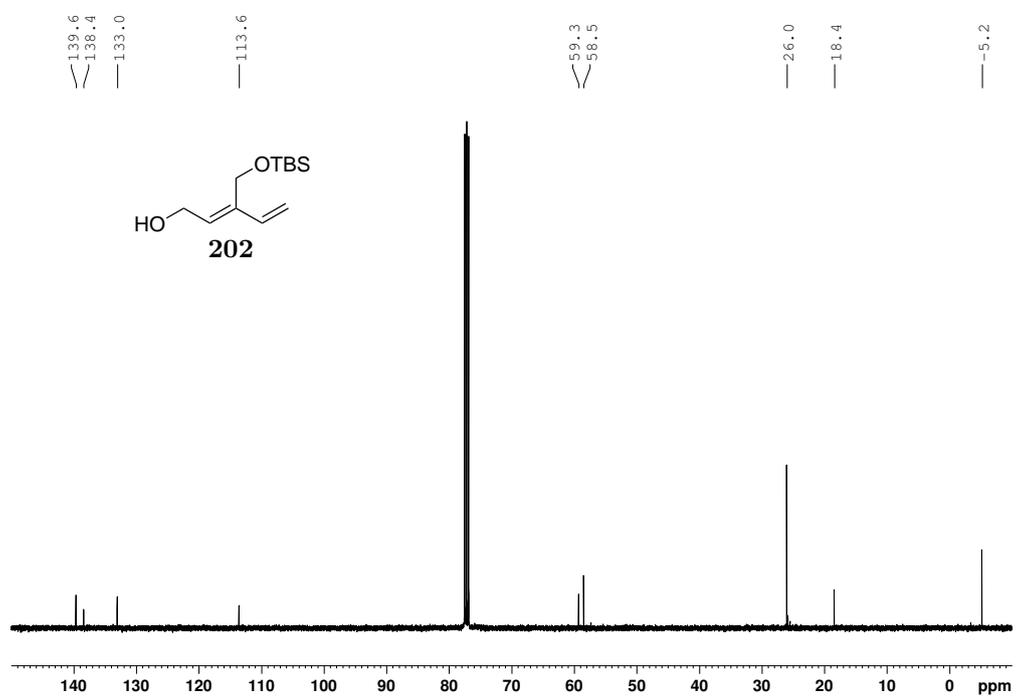
Abbildung 7.73: ¹H-NMR von Verbindung 191b.Abbildung 7.74: ¹³C-NMR von Verbindung 191b.

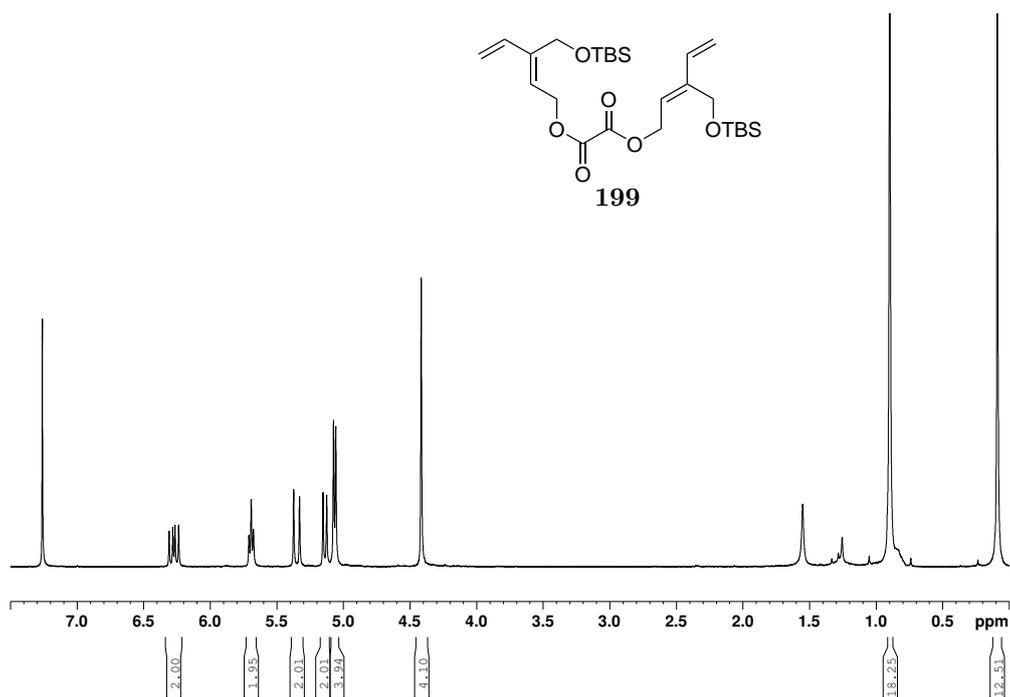
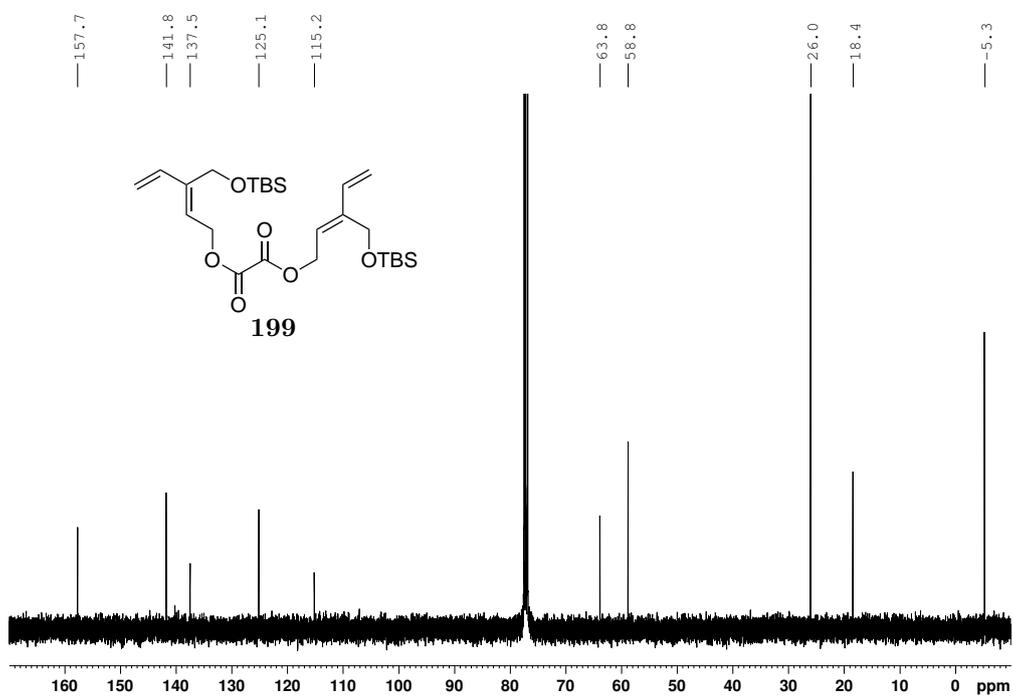
Abbildung 7.75: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **195**.Abbildung 7.76: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **195**.

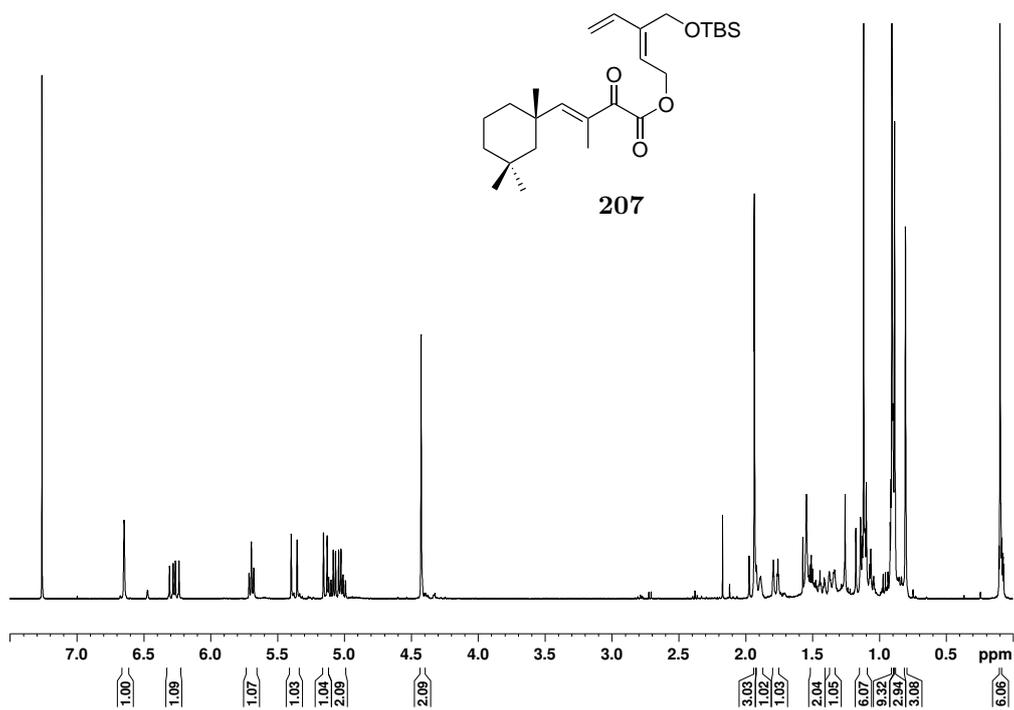
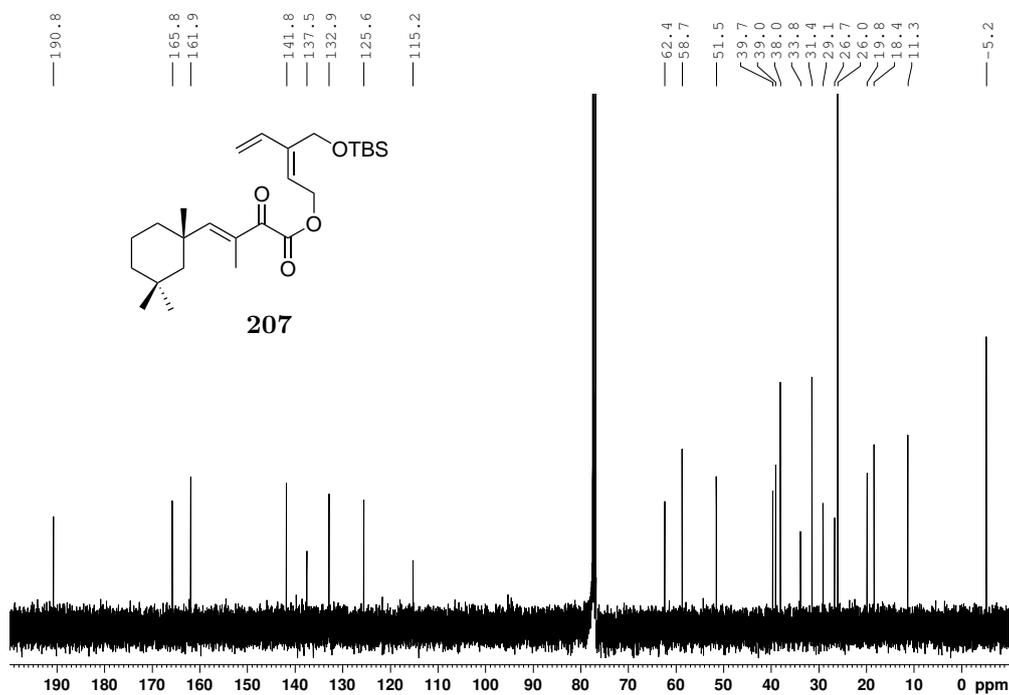
Abbildung 7.77: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **203**.Abbildung 7.78: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **203**.

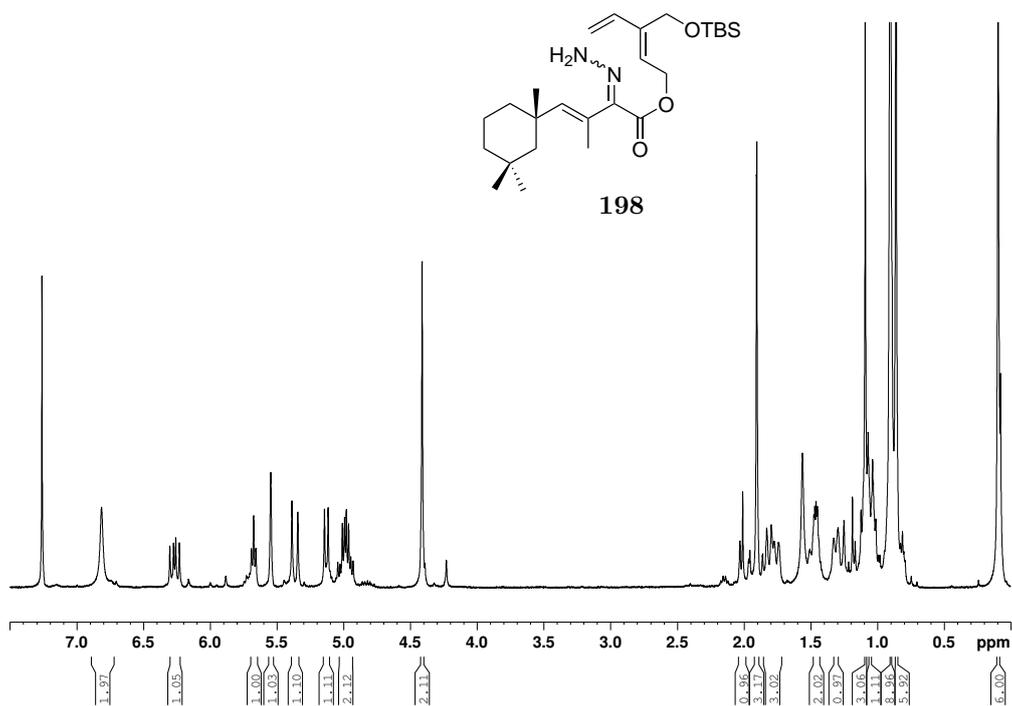
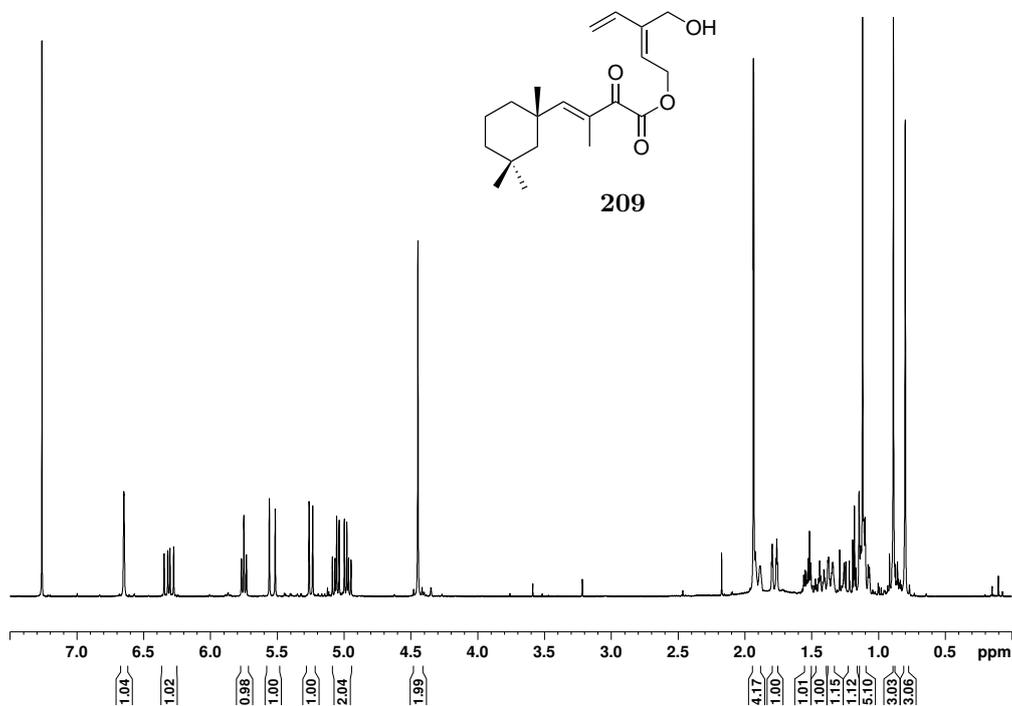
Abbildung 7.79: ¹H-NMR von Verbindung **204**.Abbildung 7.80: ¹³C-NMR von Verbindung **204**.

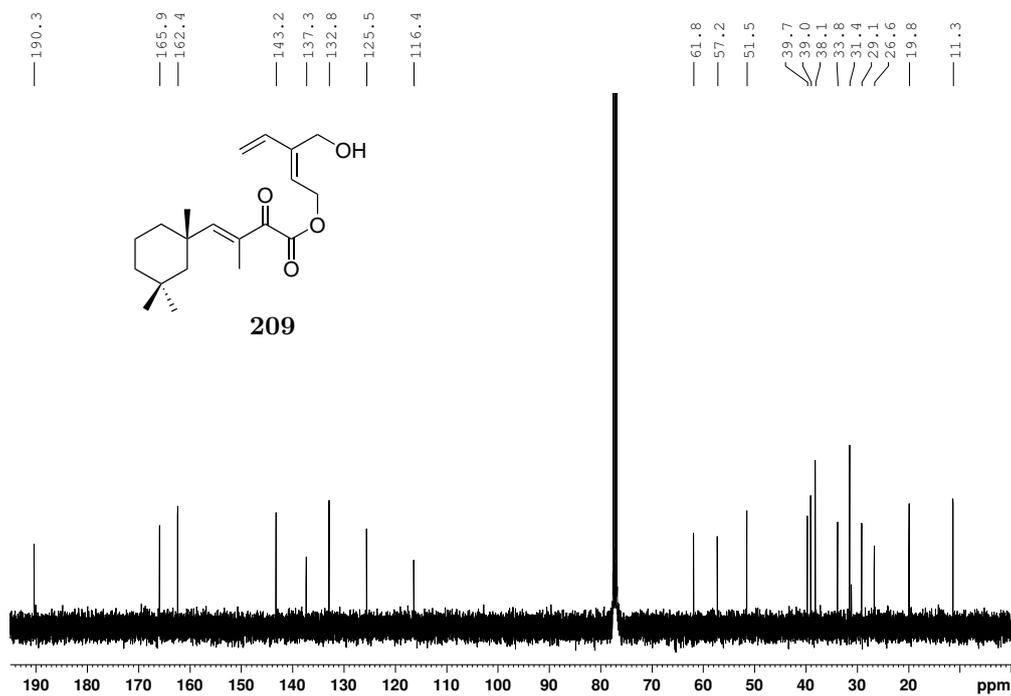
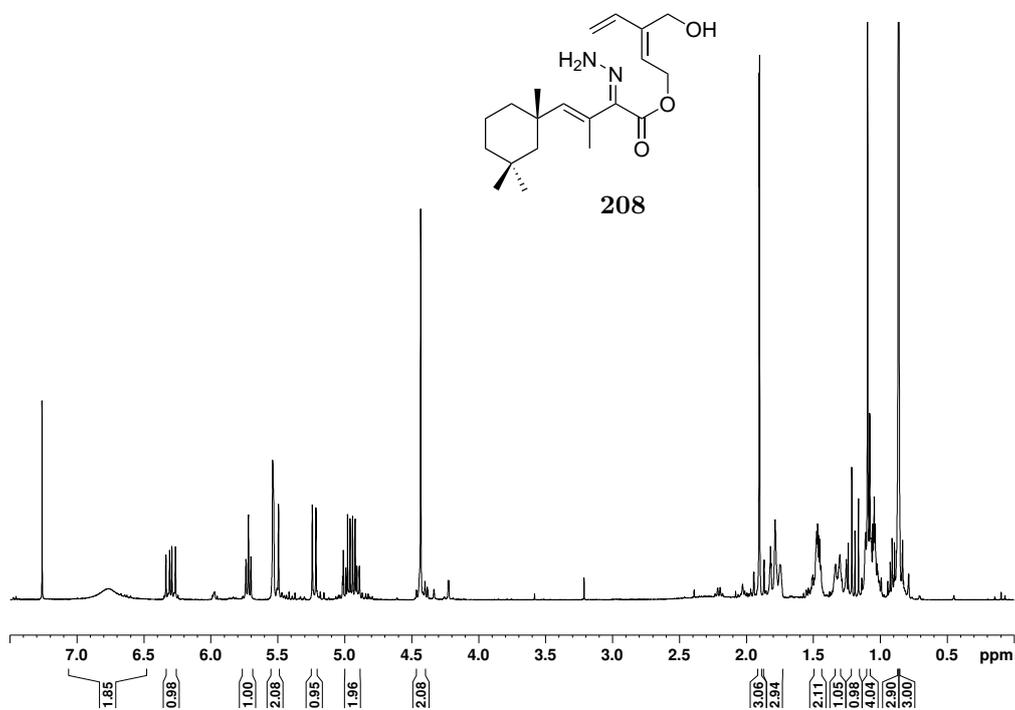
Abbildung 7.81: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **200**.Abbildung 7.82: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **200**.

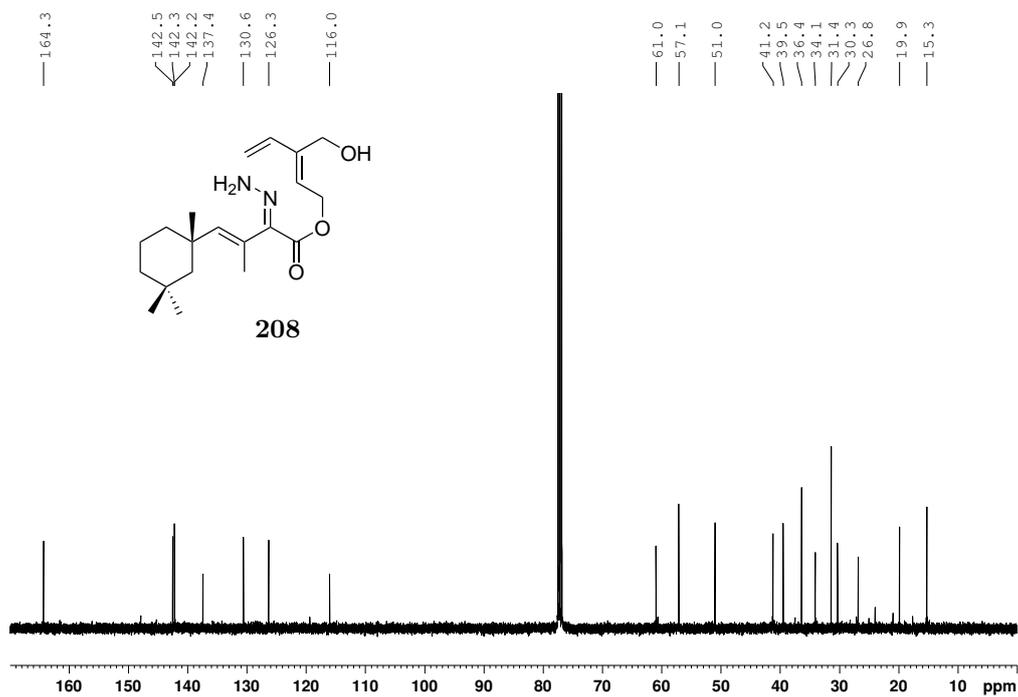
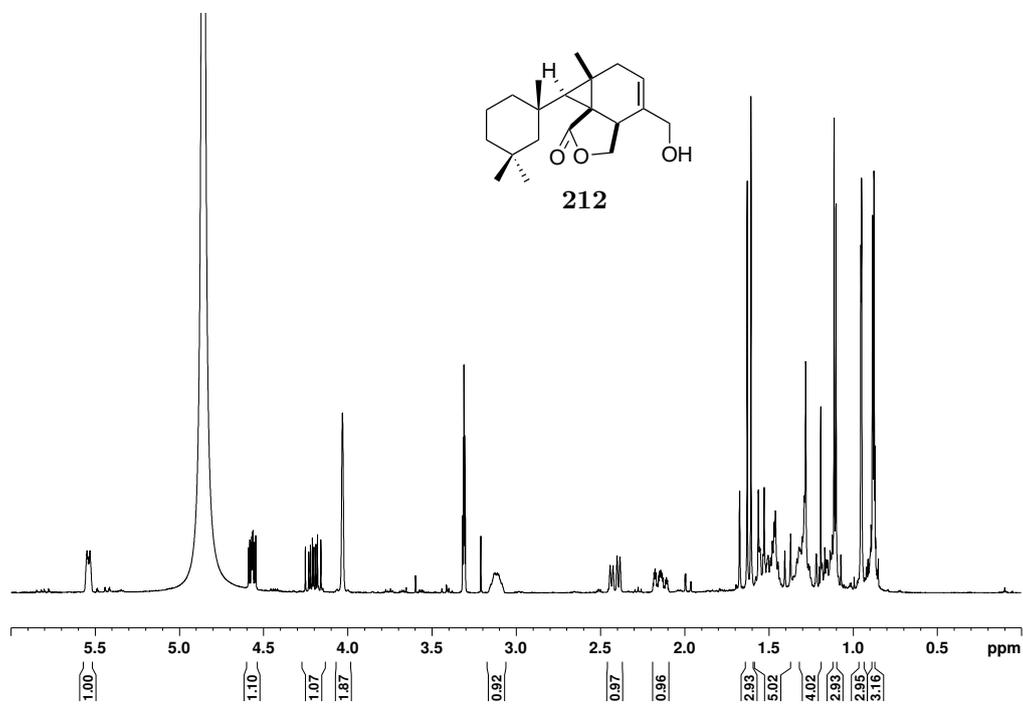
Abbildung 7.83: ¹H-NMR von Verbindung **202**.Abbildung 7.84: ¹³C-NMR von Verbindung **202**.

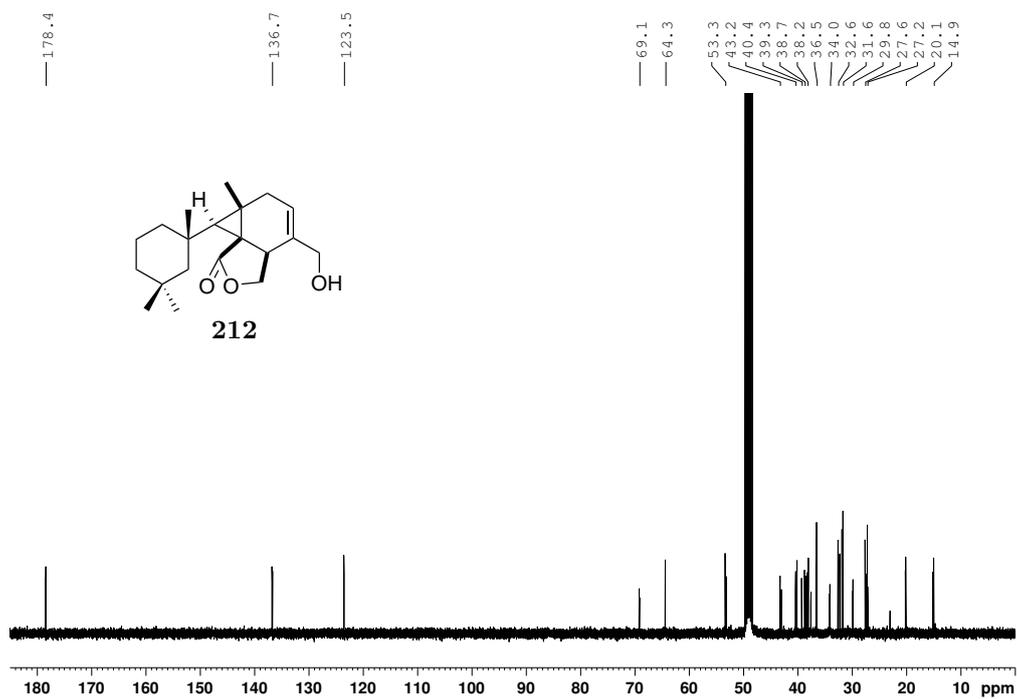
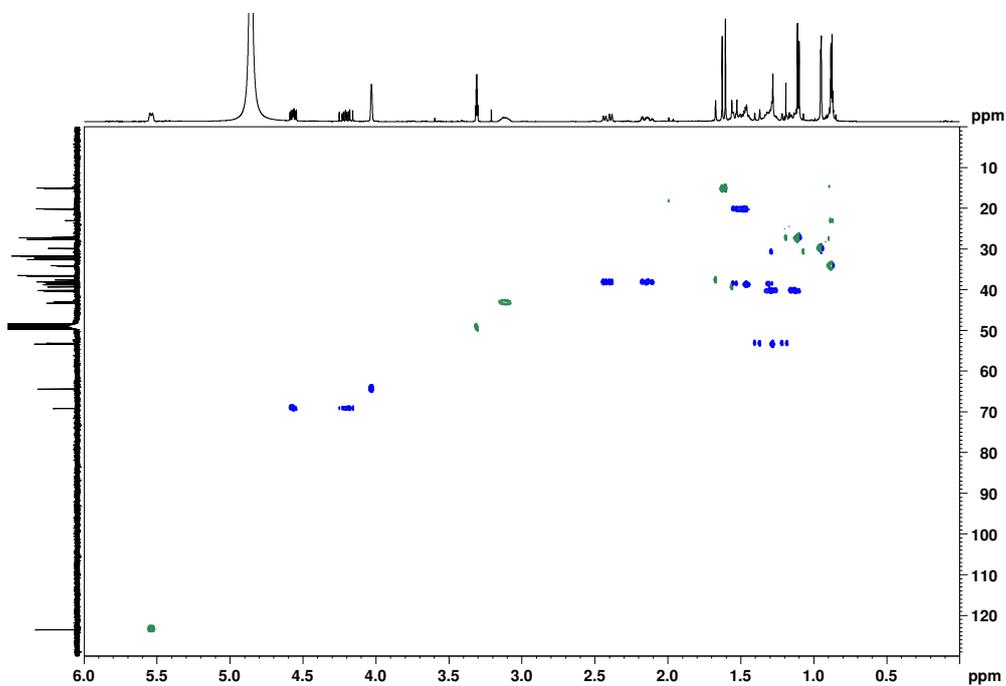
Abbildung 7.85: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **199**.Abbildung 7.86: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **199**.

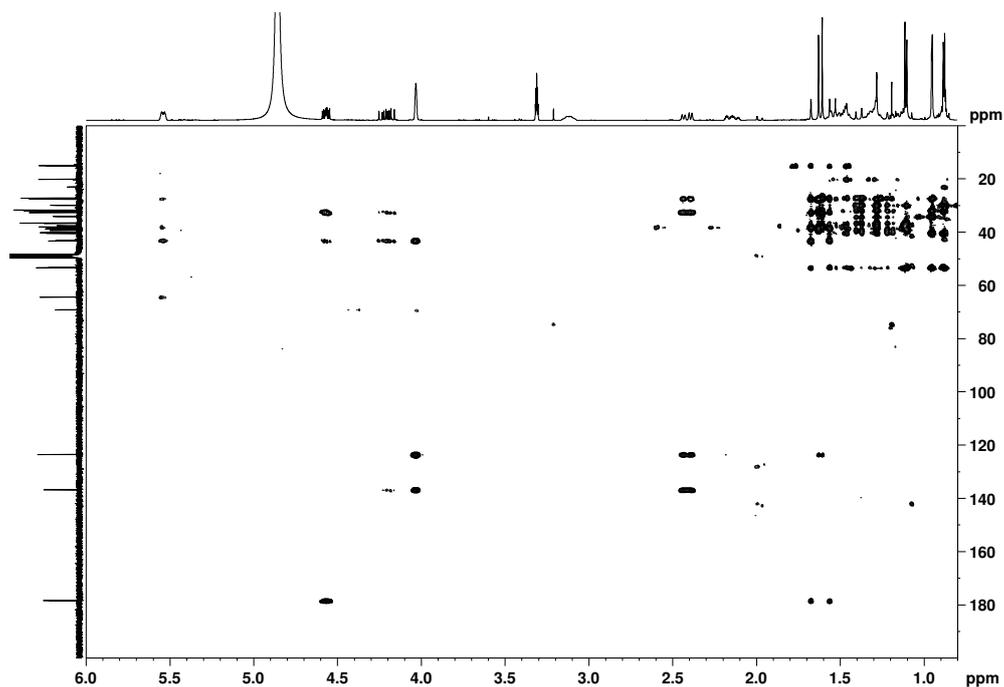
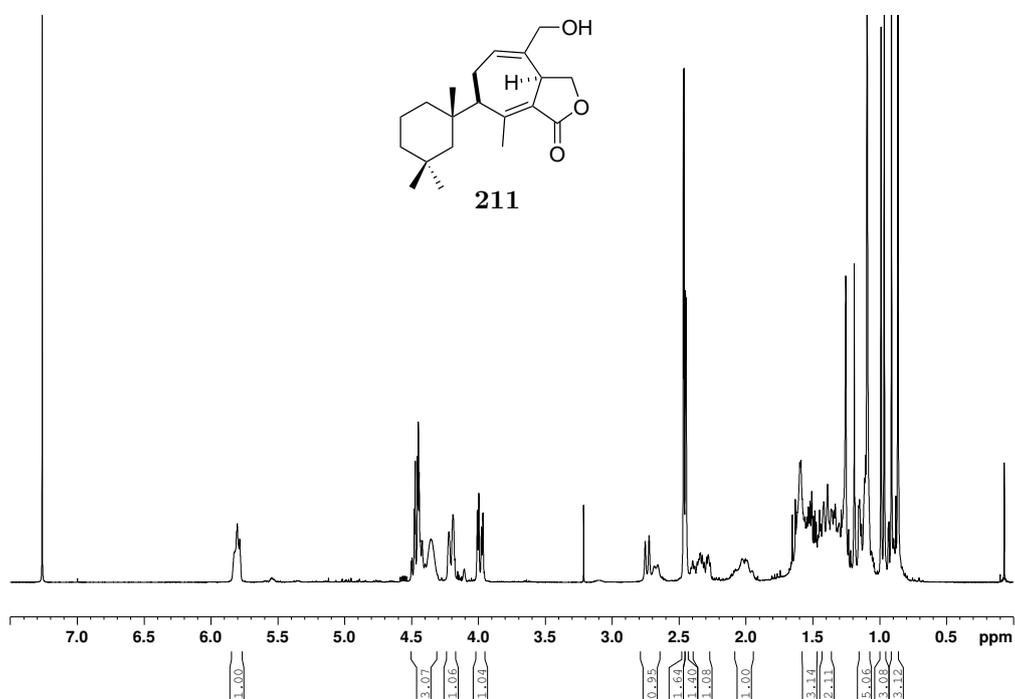
Abbildung 7.87: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **207**.Abbildung 7.88: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **207**.

Abbildung 7.89: ¹H-NMR von Verbindung **198**.Abbildung 7.90: ¹H-NMR von Verbindung **209**.

Abbildung 7.91: ¹³C-NMR von Verbindung **209**.Abbildung 7.92: ¹H-NMR von Verbindung **208**.

Abbildung 7.93: $^{13}\text{C-NMR}$ von Verbindung **208**.Abbildung 7.94: $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **212**.

Abbildung 7.95: ^{13}C -NMR von Verbindung **212**.Abbildung 7.96: HSQC von Verbindung **212**.

Abbildung 7.97: HMBC von Verbindung **212**.

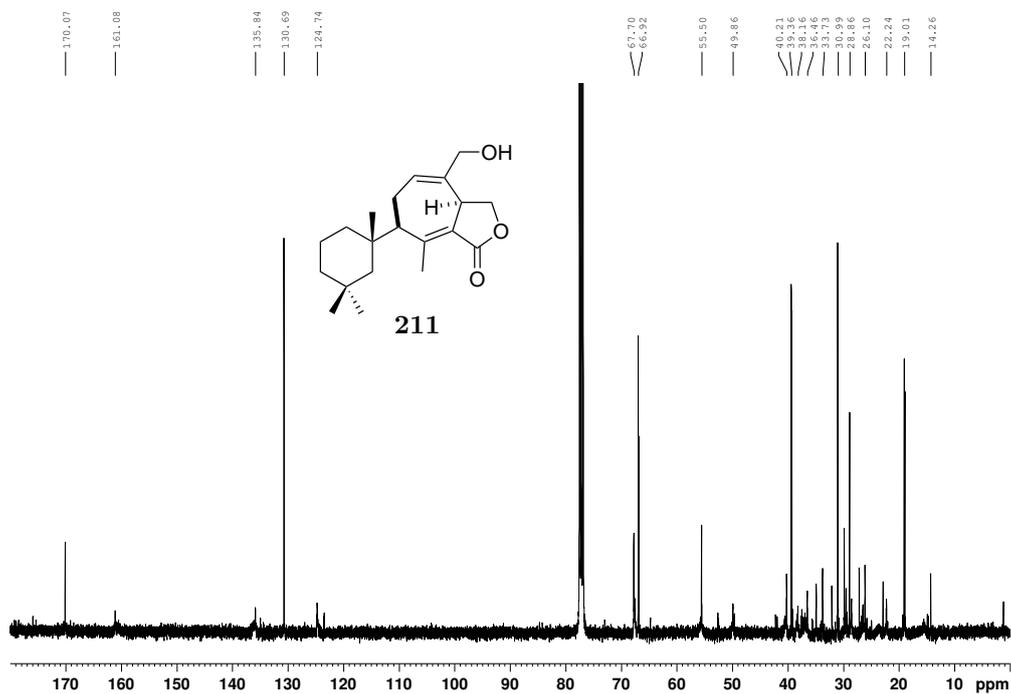


Abbildung 7.99: ^{13}C -NMR von Verbindung **211**.

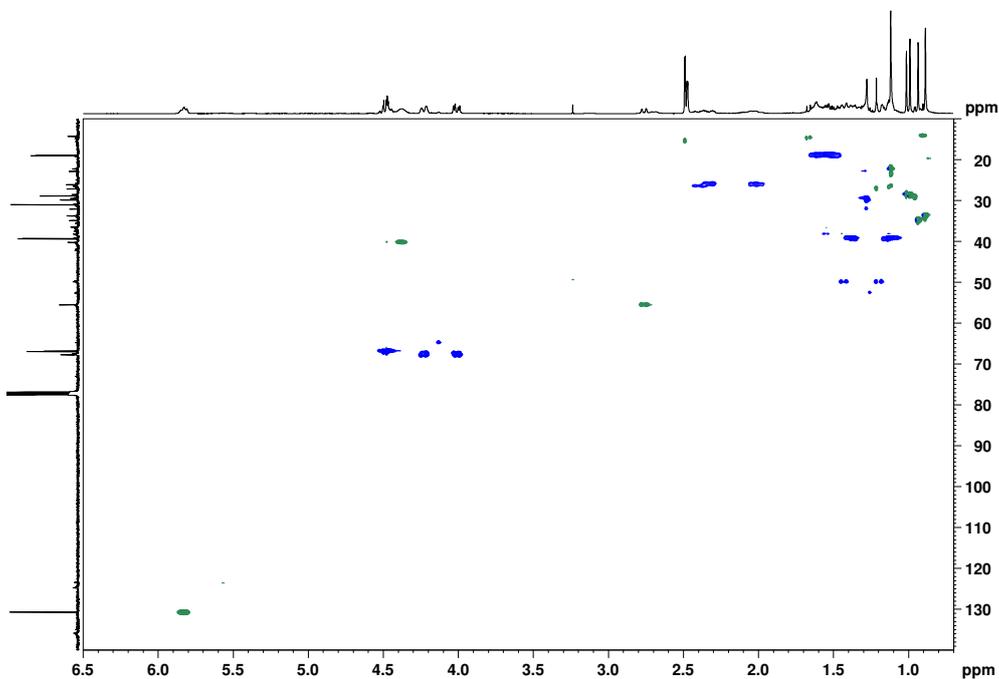
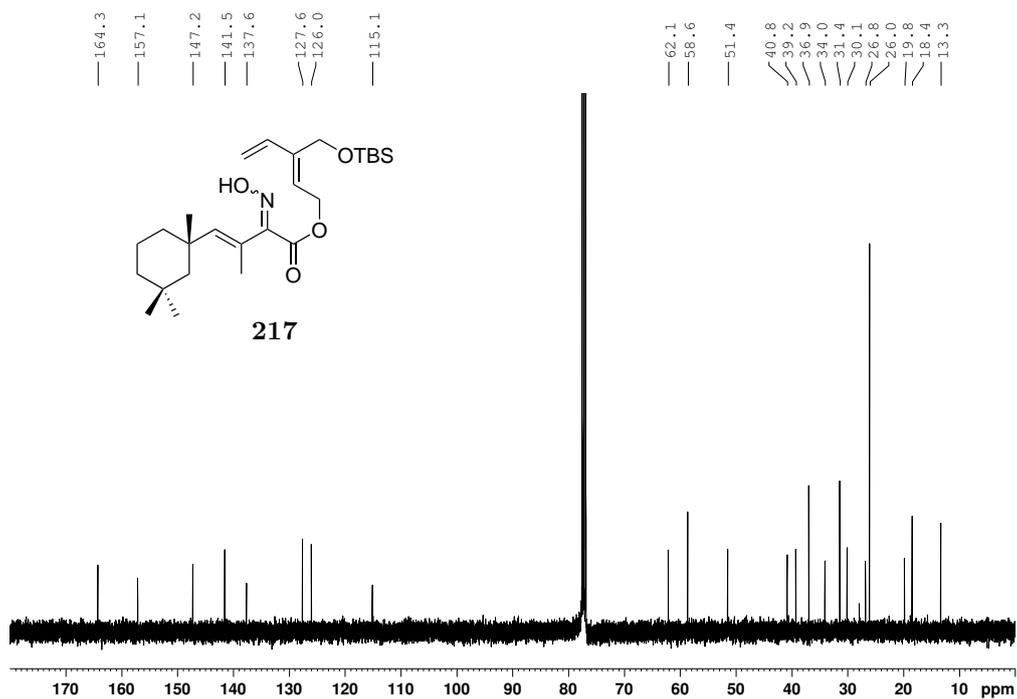
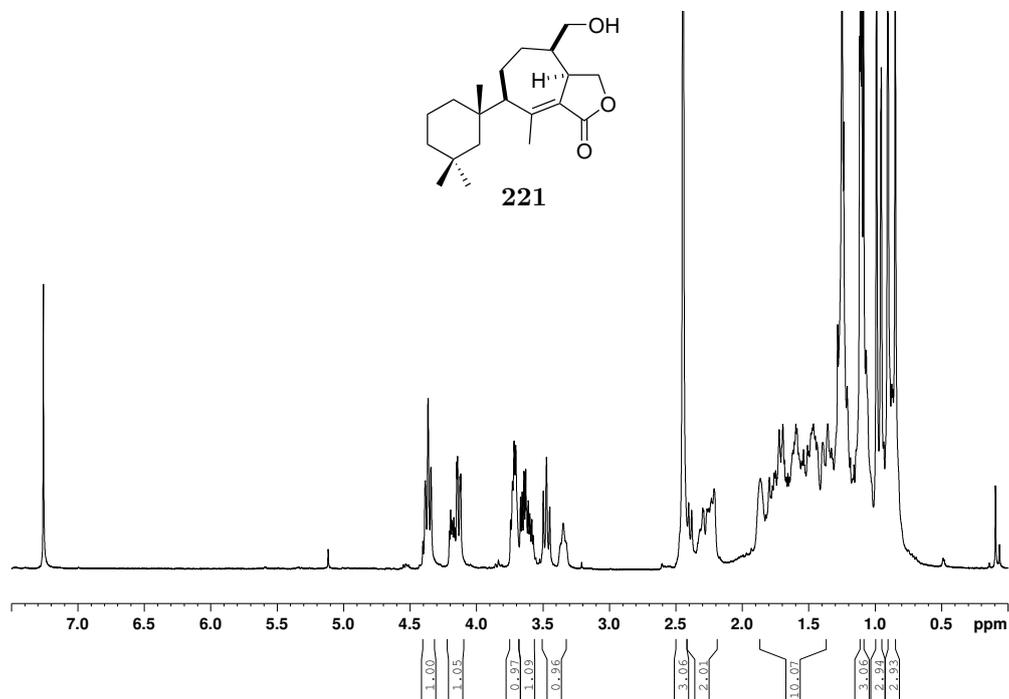
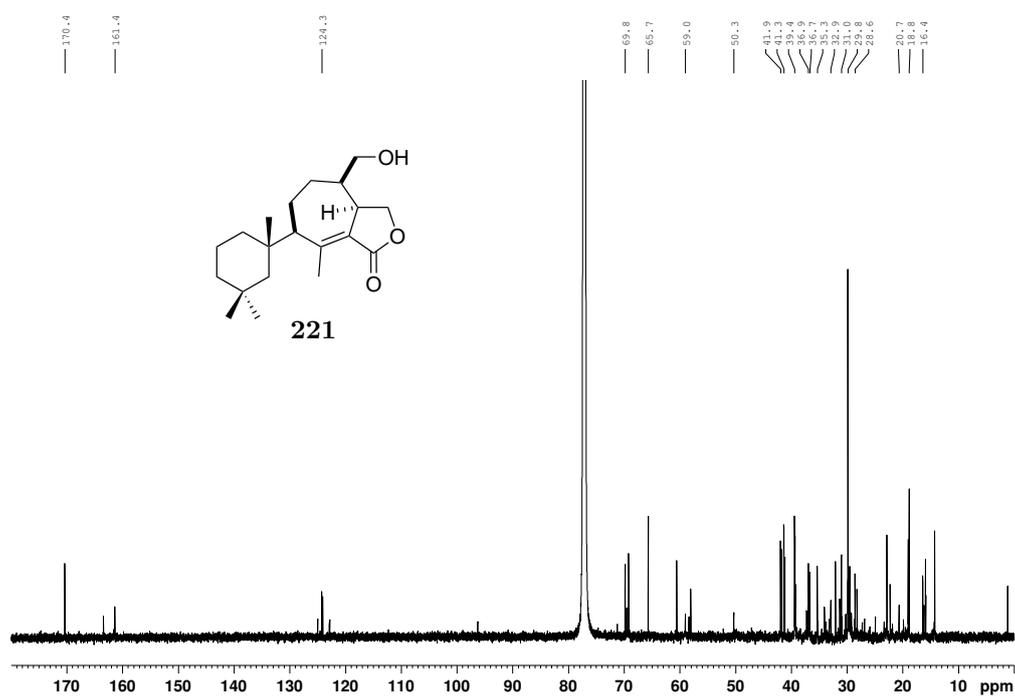
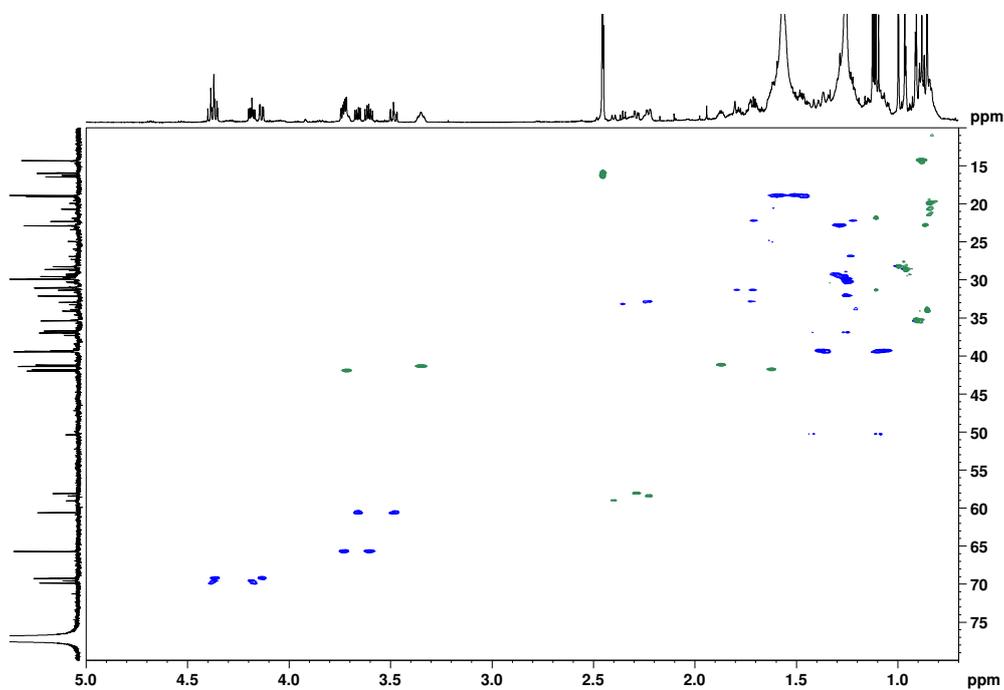
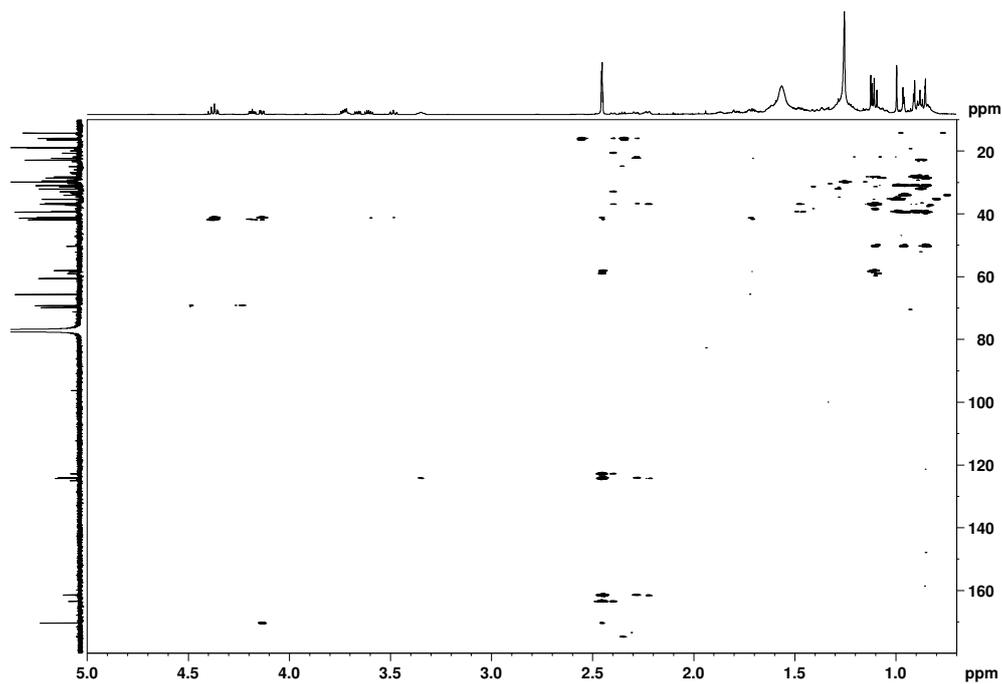
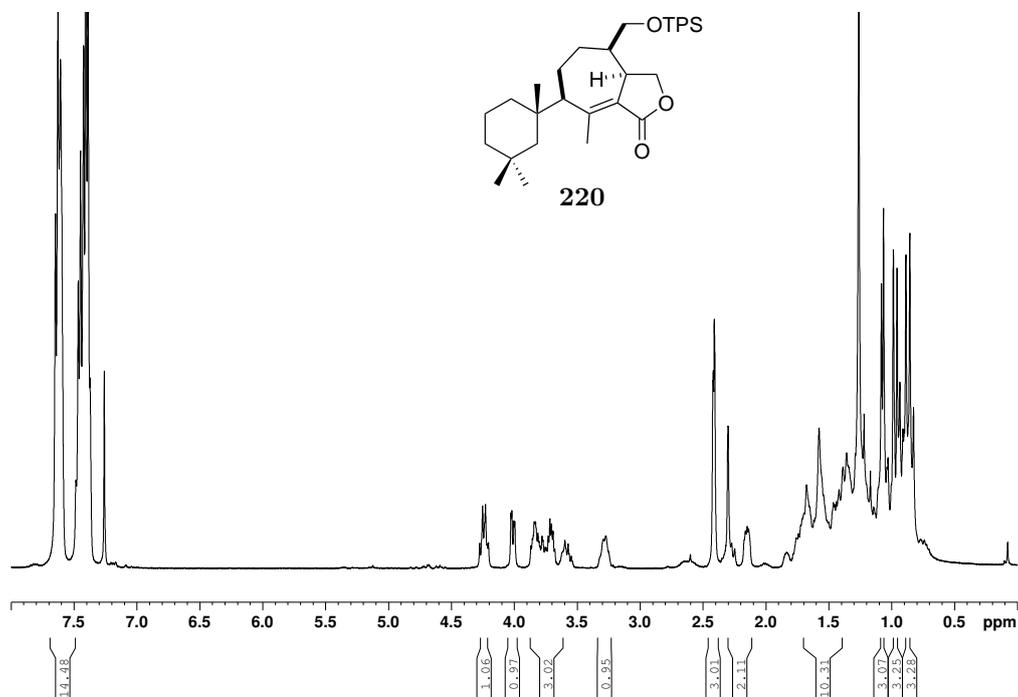
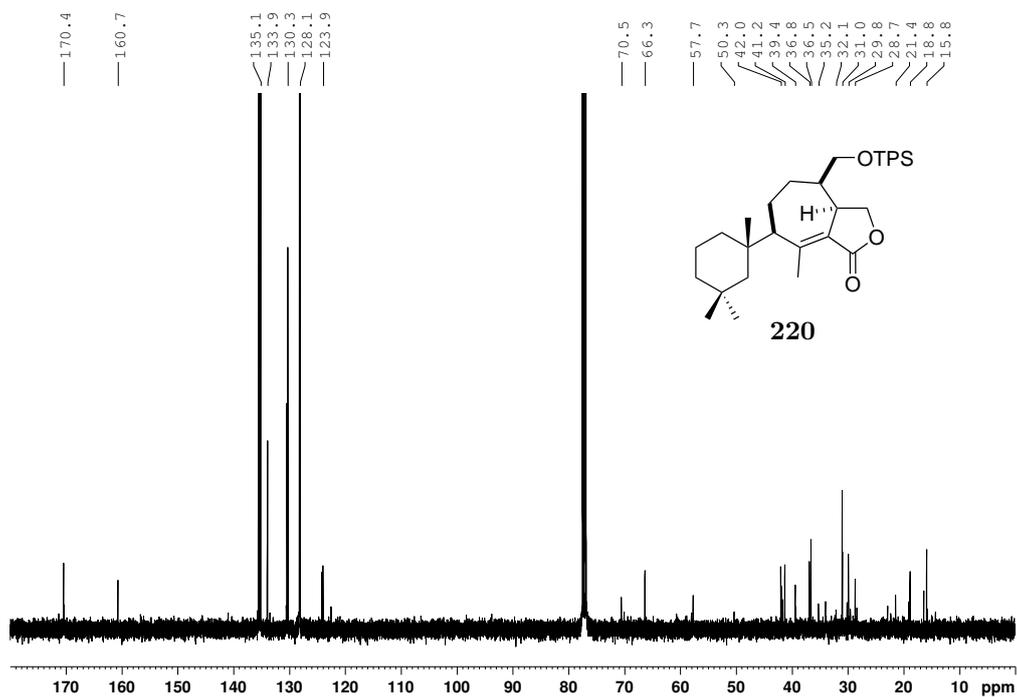
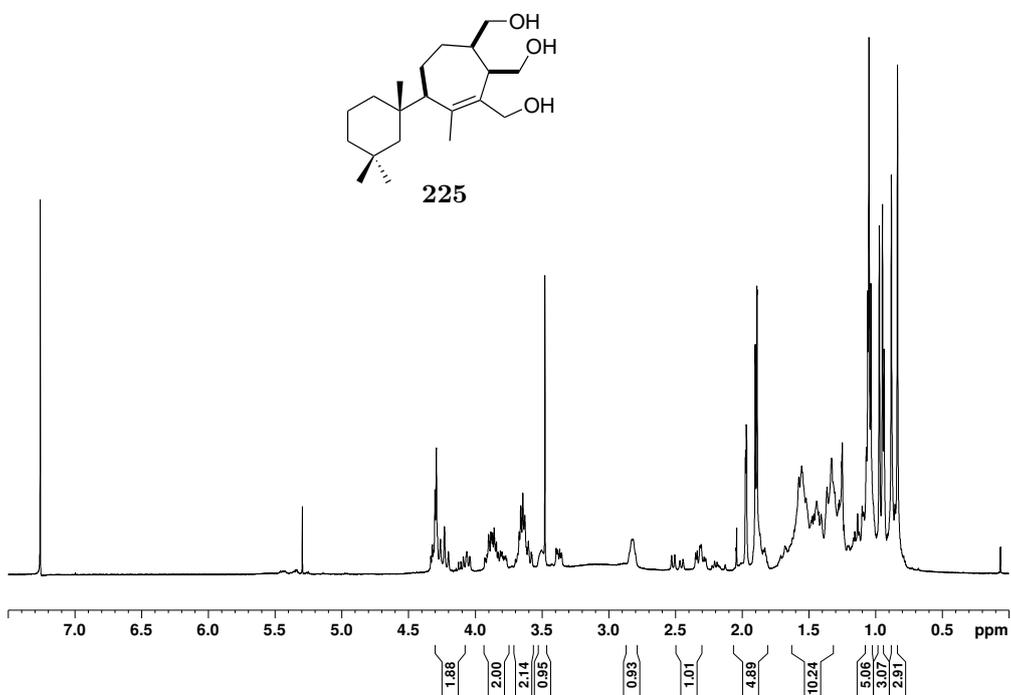


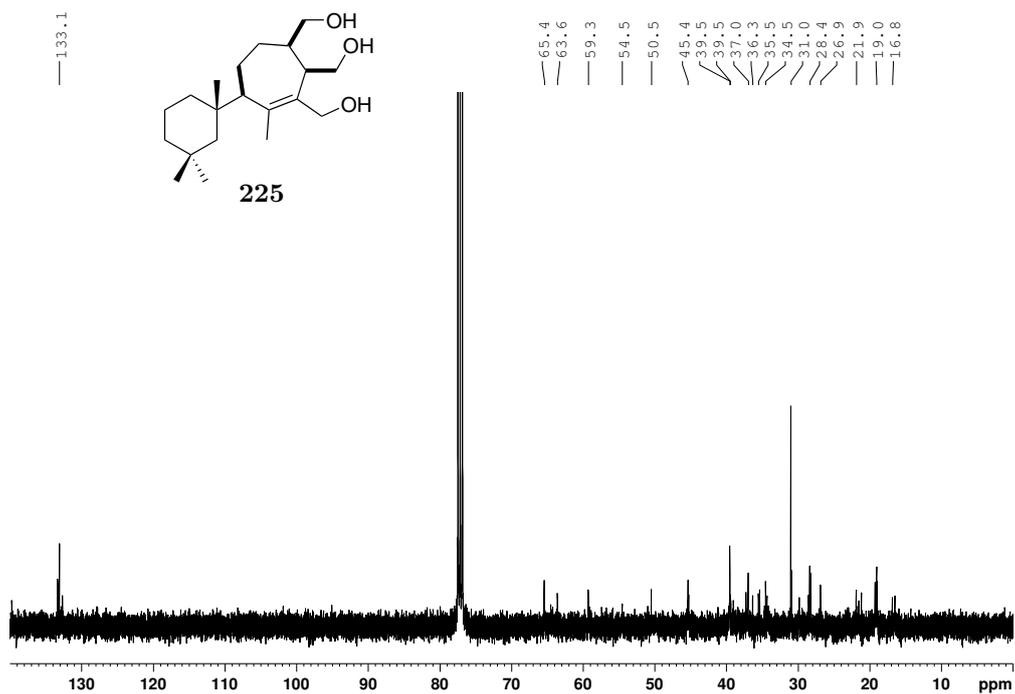
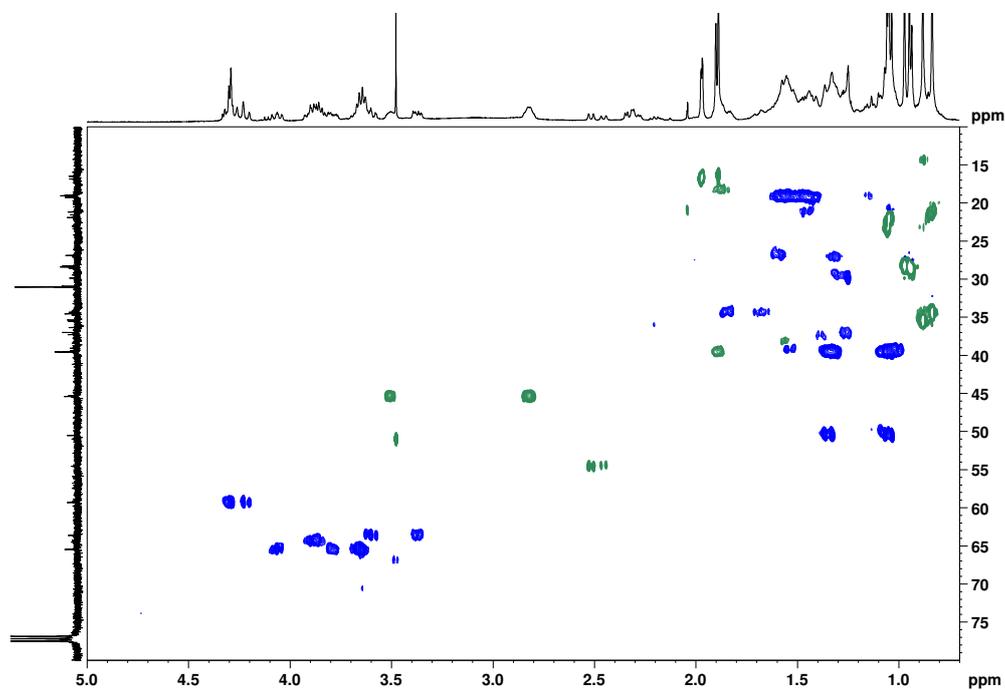
Abbildung 7.100: HSQC von Verbindung **211**.

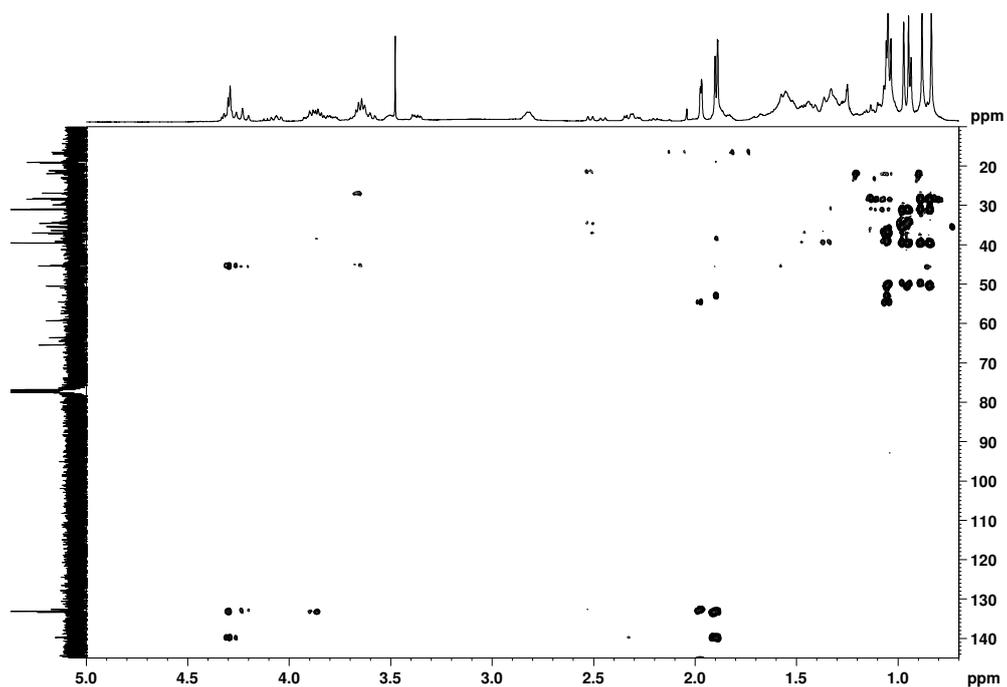
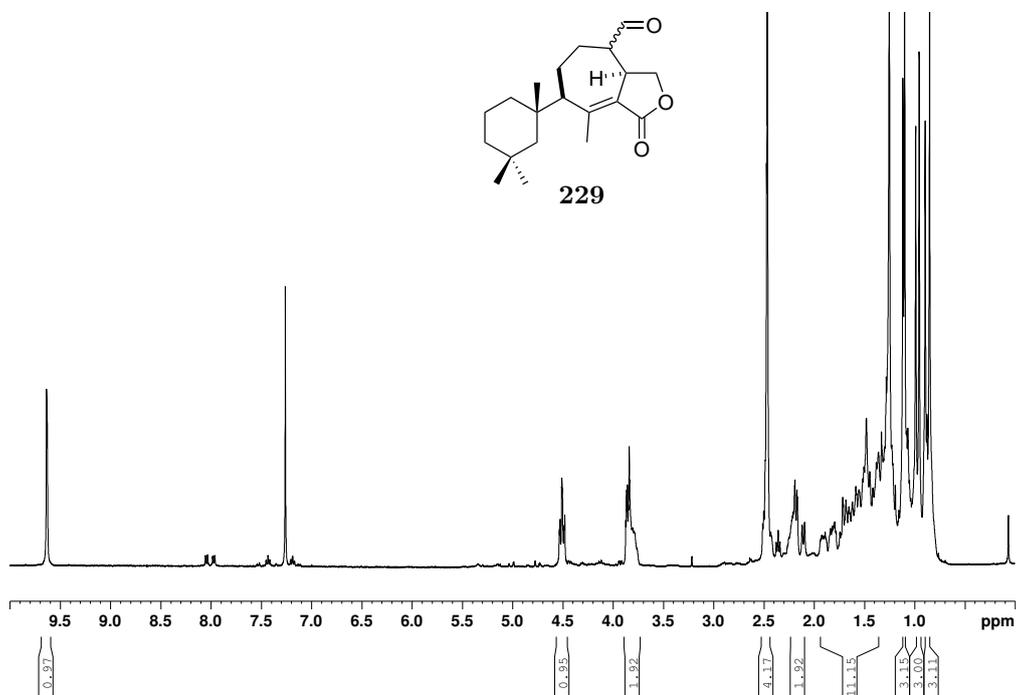
Abbildung 7.103: ^{13}C -NMR von Verbindung **217**.Abbildung 7.104: ^1H -NMR von Verbindung **211**.

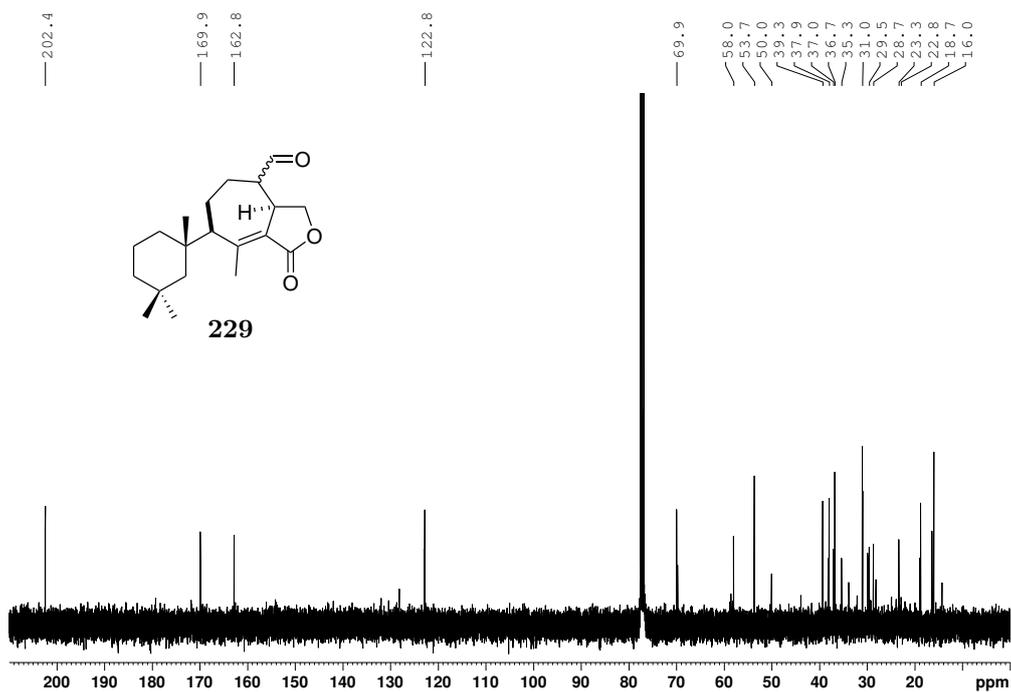
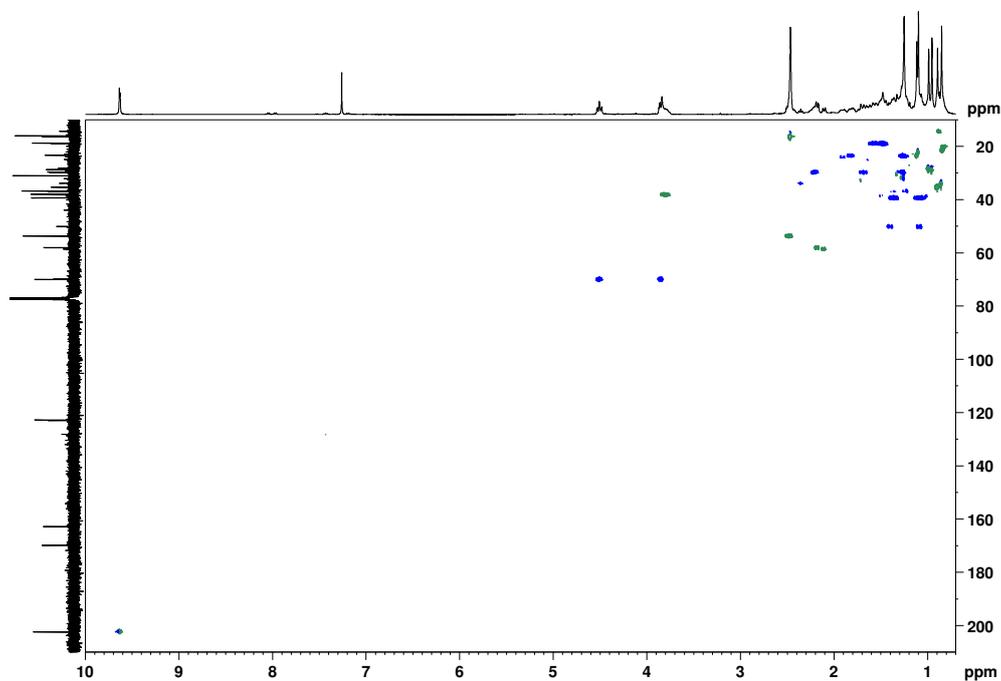
Abbildung 7.105: ^{13}C -NMR von Verbindung **221**.Abbildung 7.106: HSQC von Verbindung **221**.

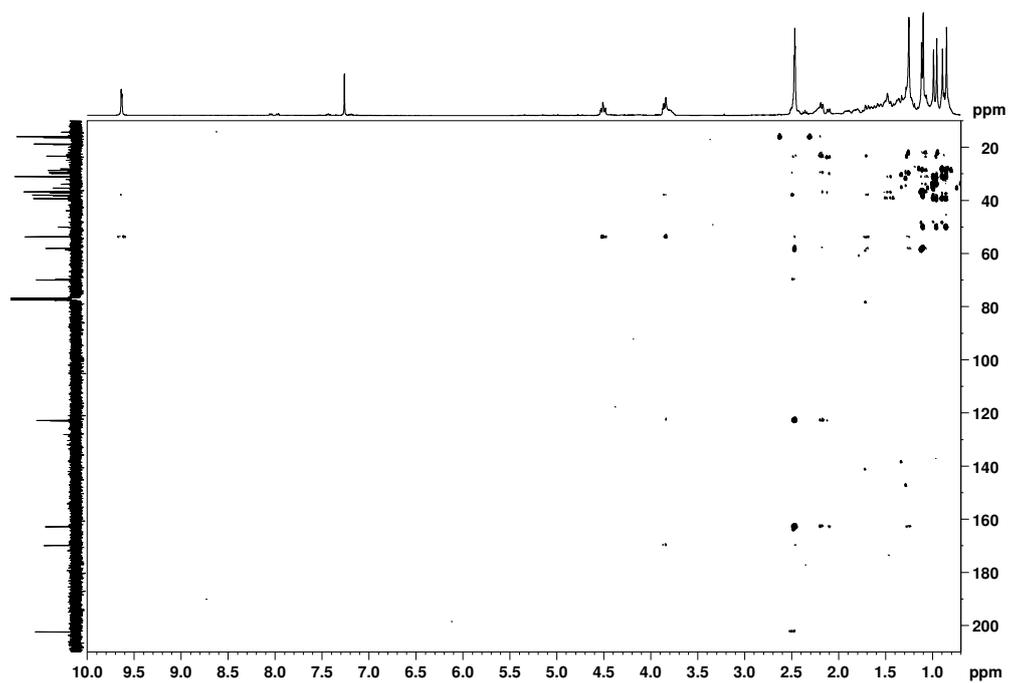
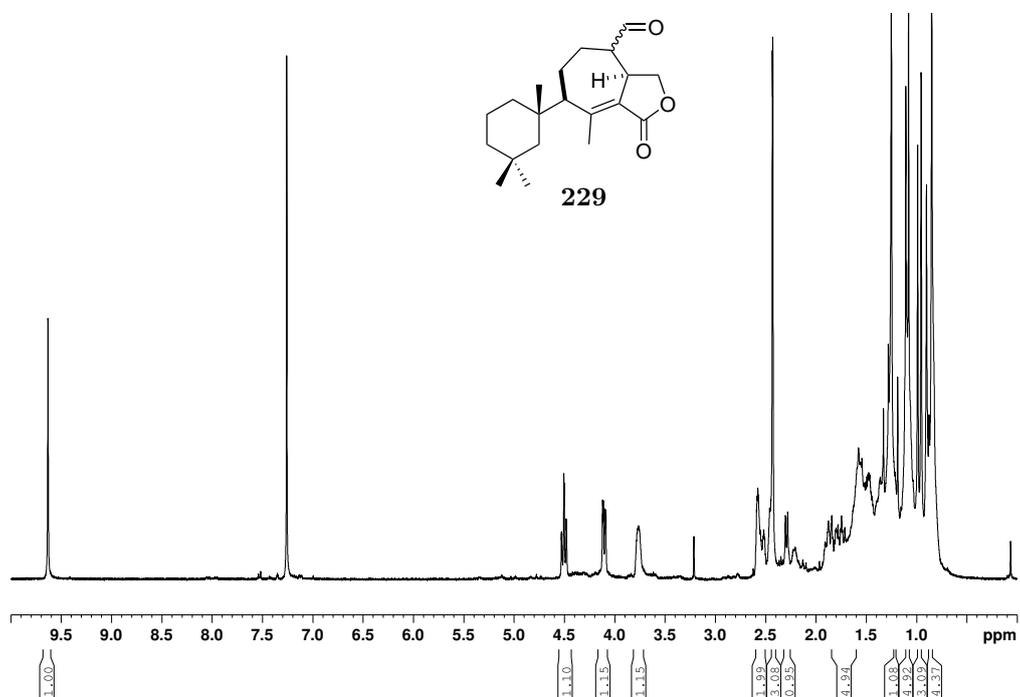
Abbildung 7.107: HMBC von Verbindung **221**.Abbildung 7.108: ^1H -NMR von Verbindung **220**.

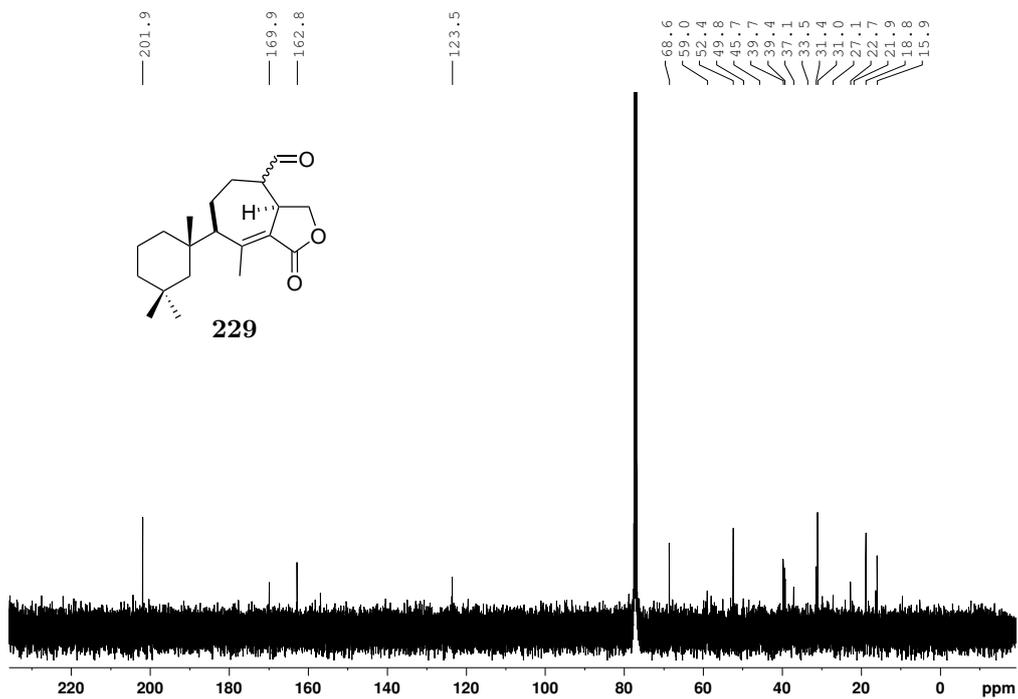
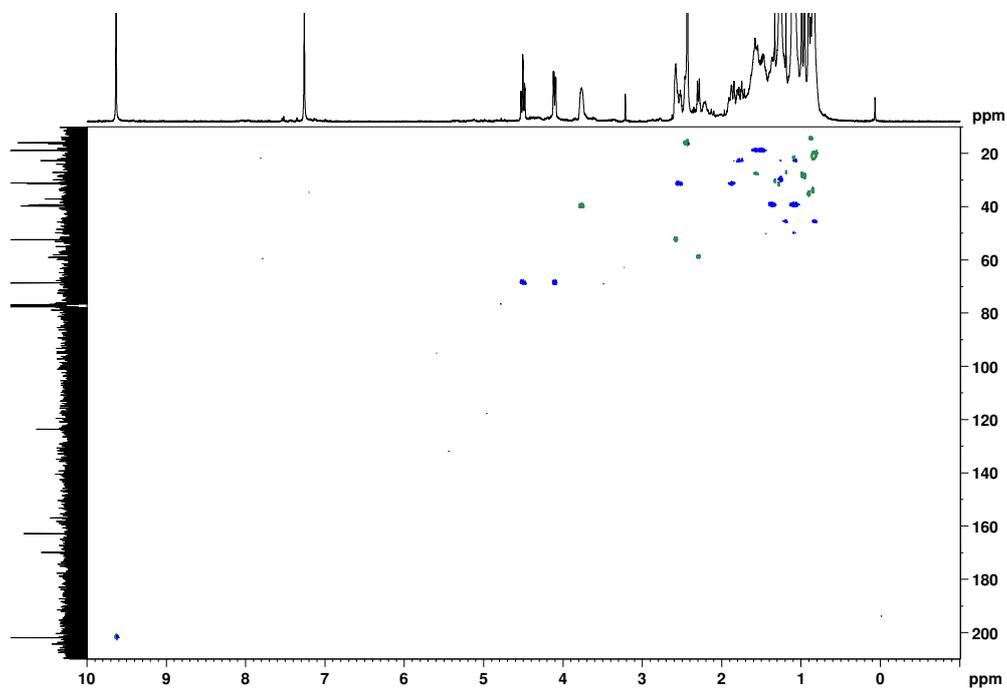
Abbildung 7.109: ^{13}C -NMR von Verbindung **220**.Abbildung 7.110: ^1H -NMR von Verbindung **225**.

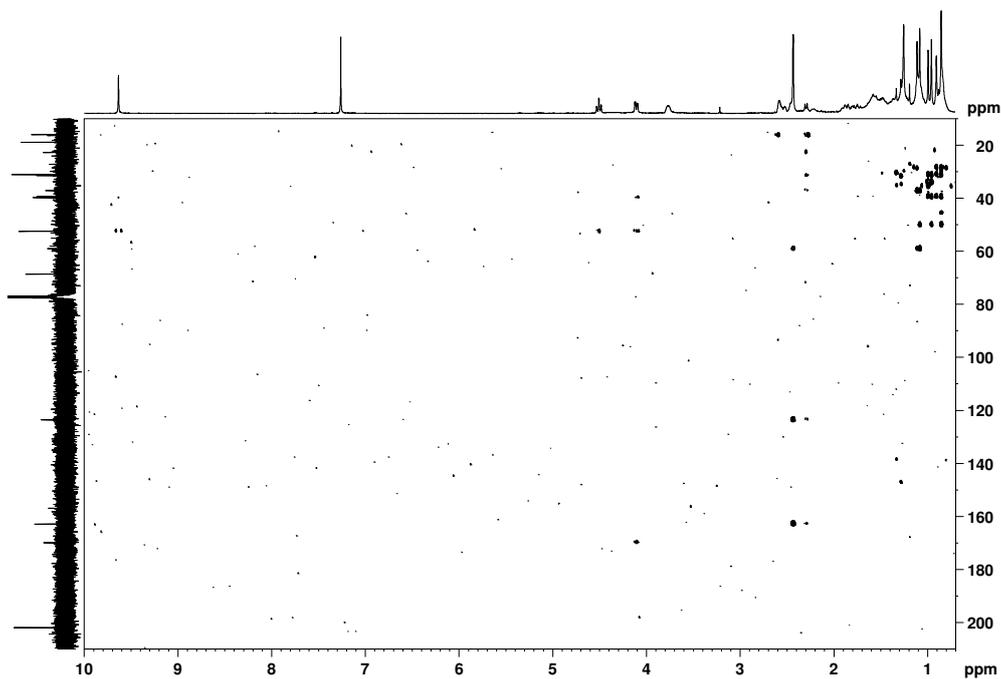
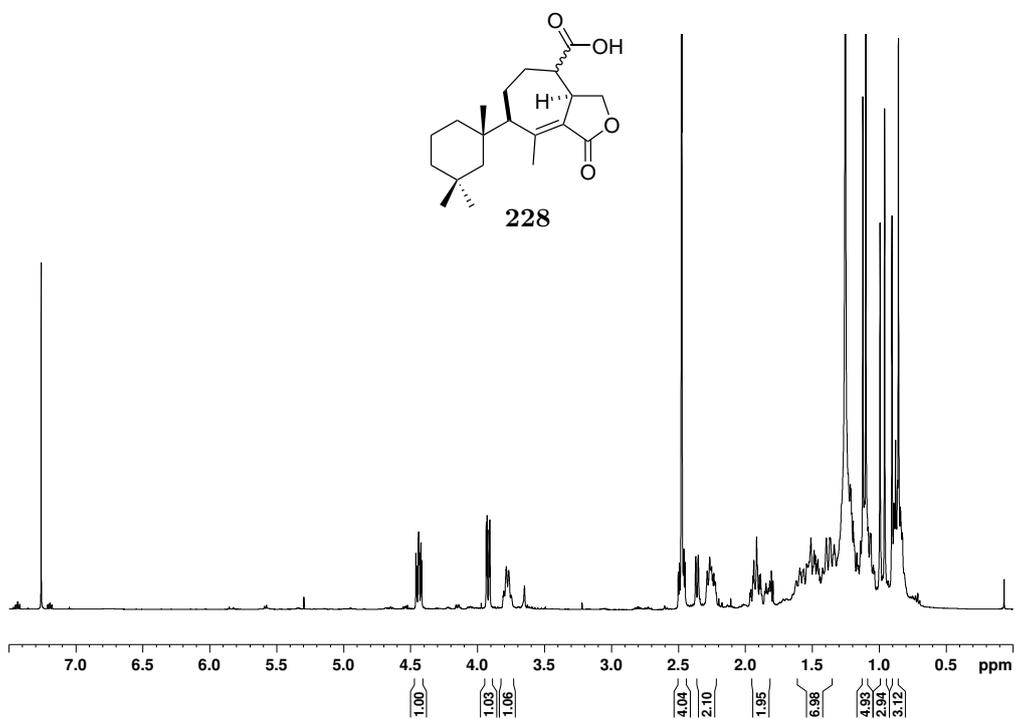
Abbildung 7.111: ^{13}C -NMR von Verbindung **225**.Abbildung 7.112: HSQC von Verbindung **225**.

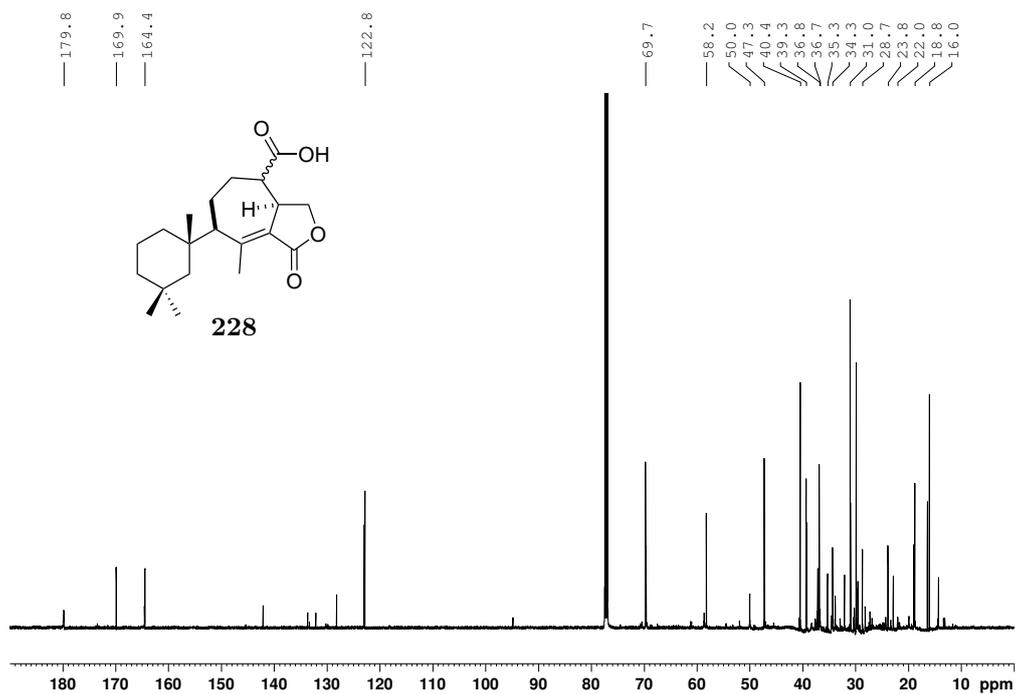
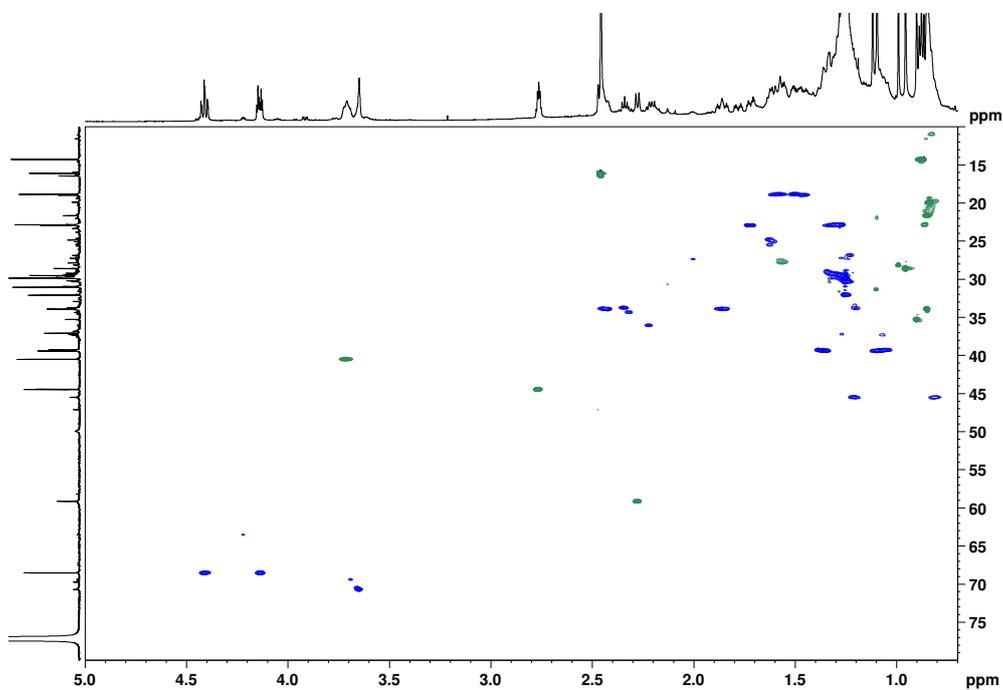
Abbildung 7.113: HMBC von Verbindung **225**.Abbildung 7.114: ^1H -NMR von Verbindung **229a**.

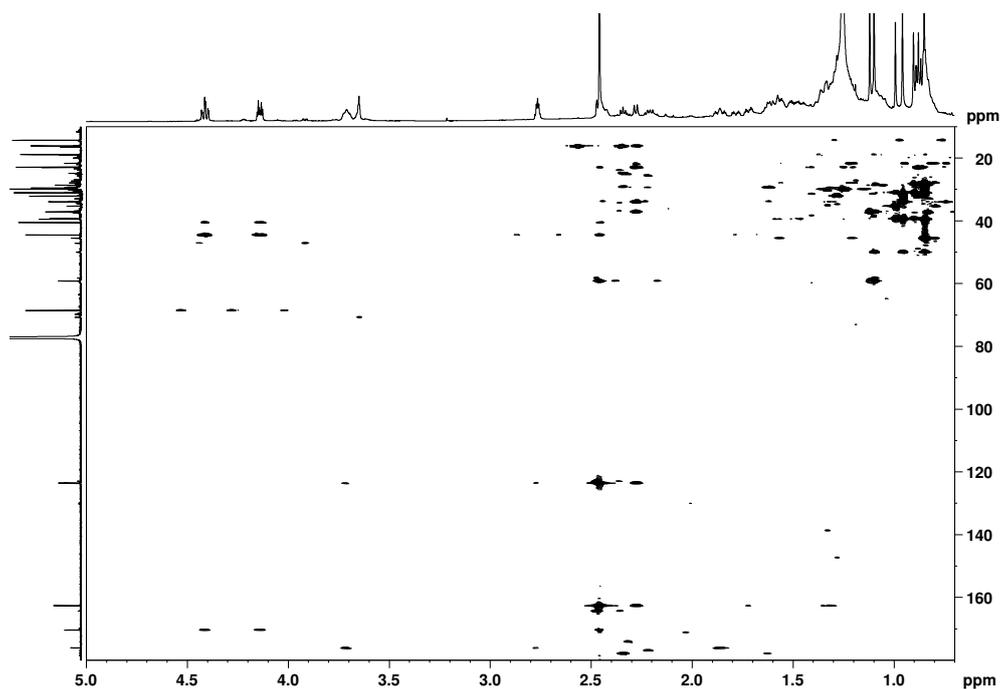
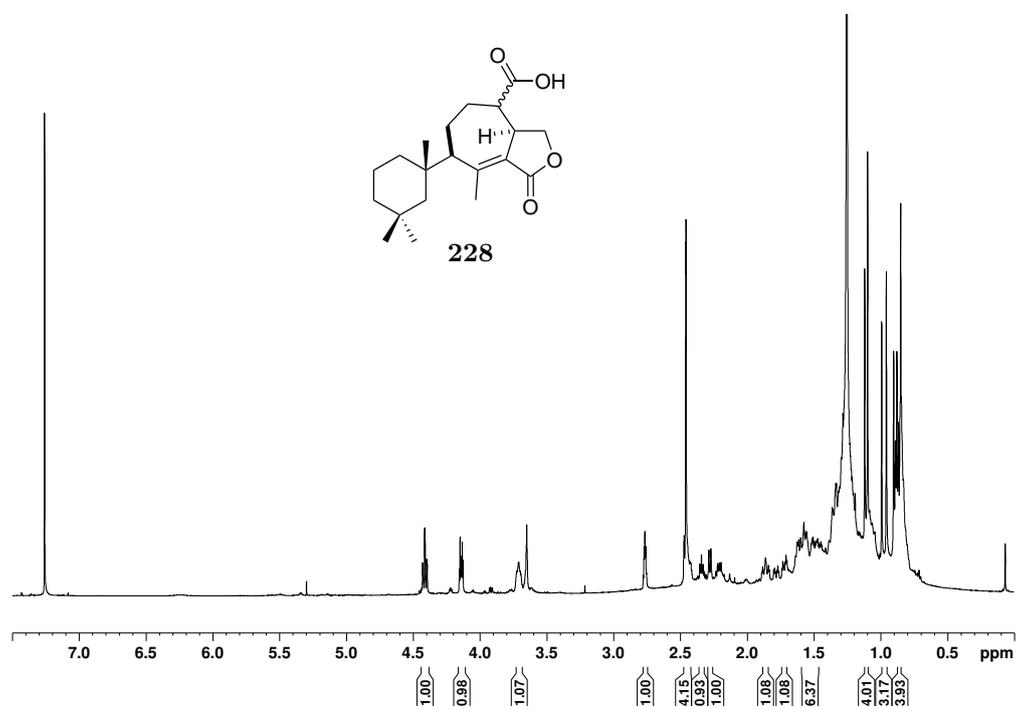
Abbildung 7.115: ^{13}C -NMR von Verbindung **229a**.Abbildung 7.116: HSQC von Verbindung **229a**.

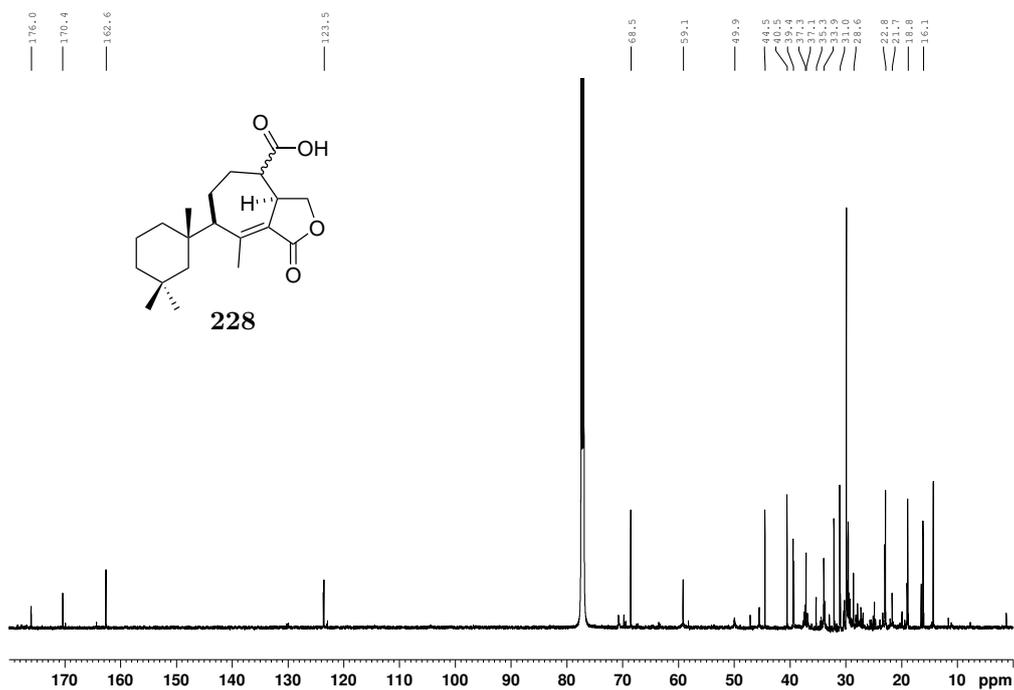
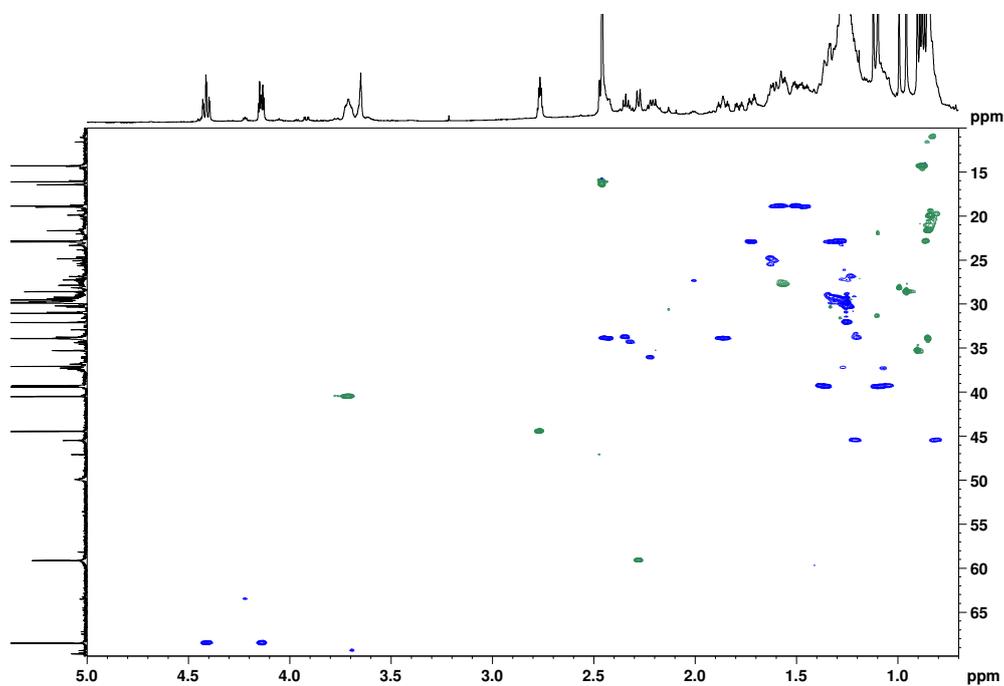
Abbildung 7.117: HMBC von Verbindung **229a**.Abbildung 7.118: ^1H -NMR von Verbindung **229b**.

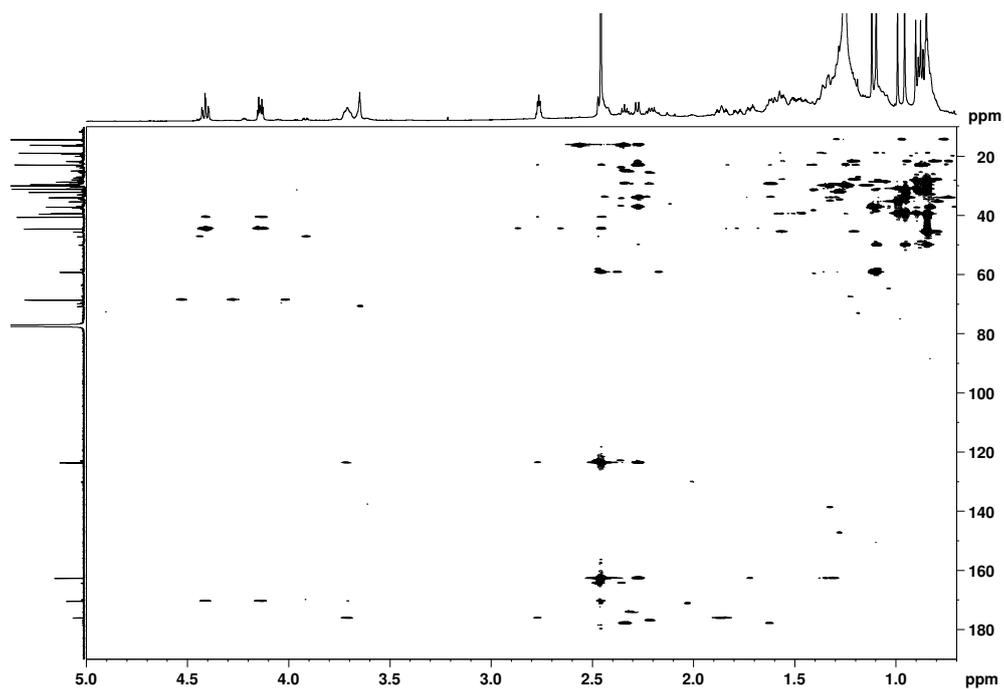
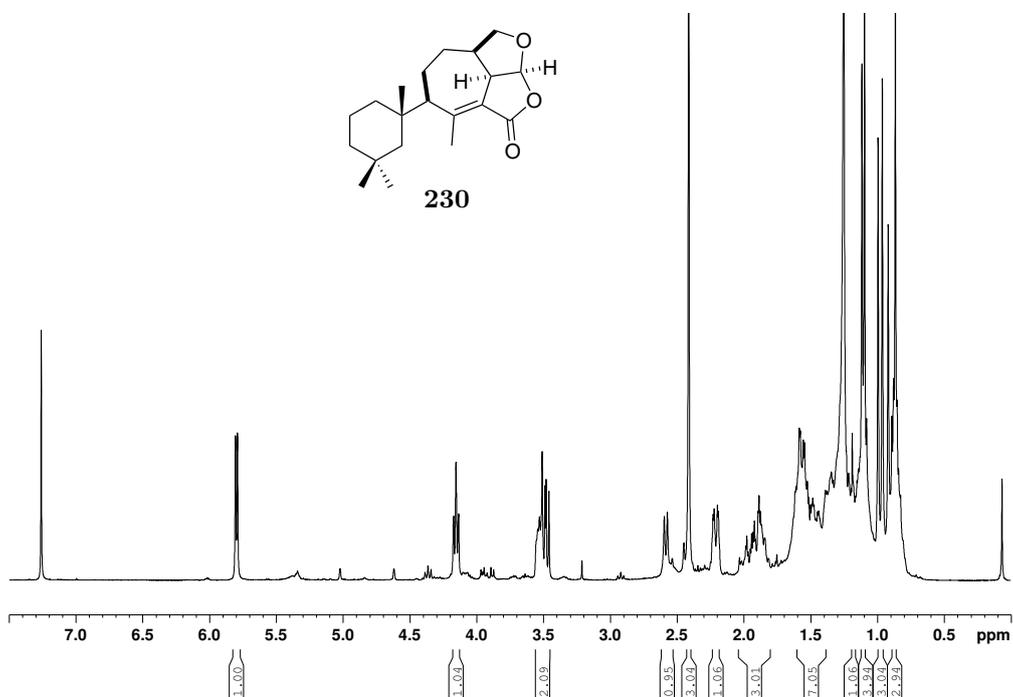
Abbildung 7.119: ^{13}C -NMR von Verbindung **229b**.Abbildung 7.120: HSQC von Verbindung **229b**.

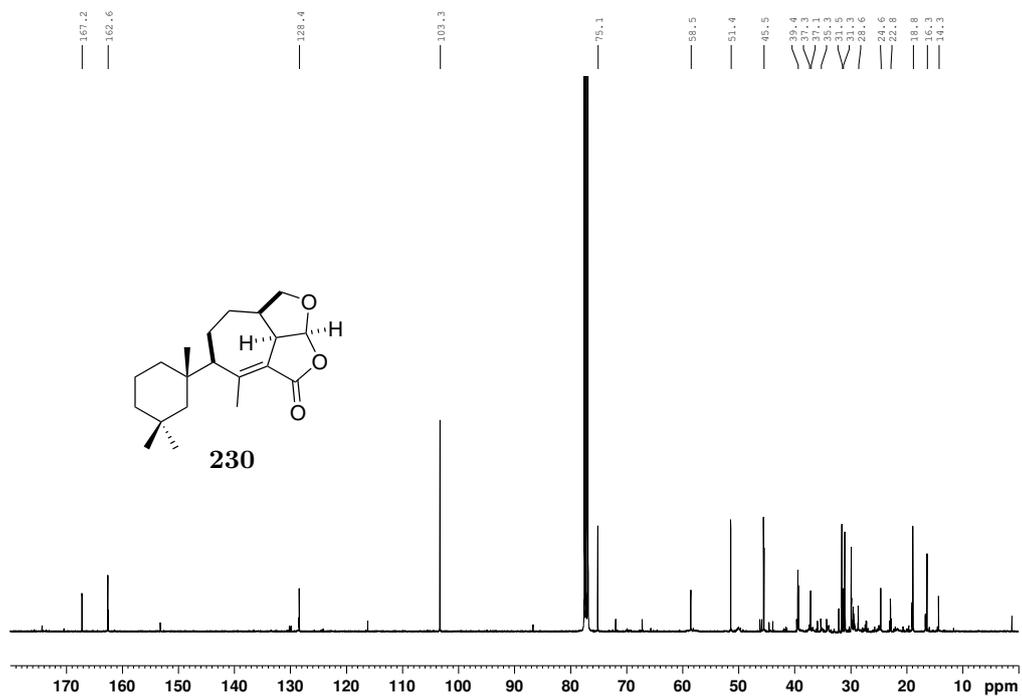
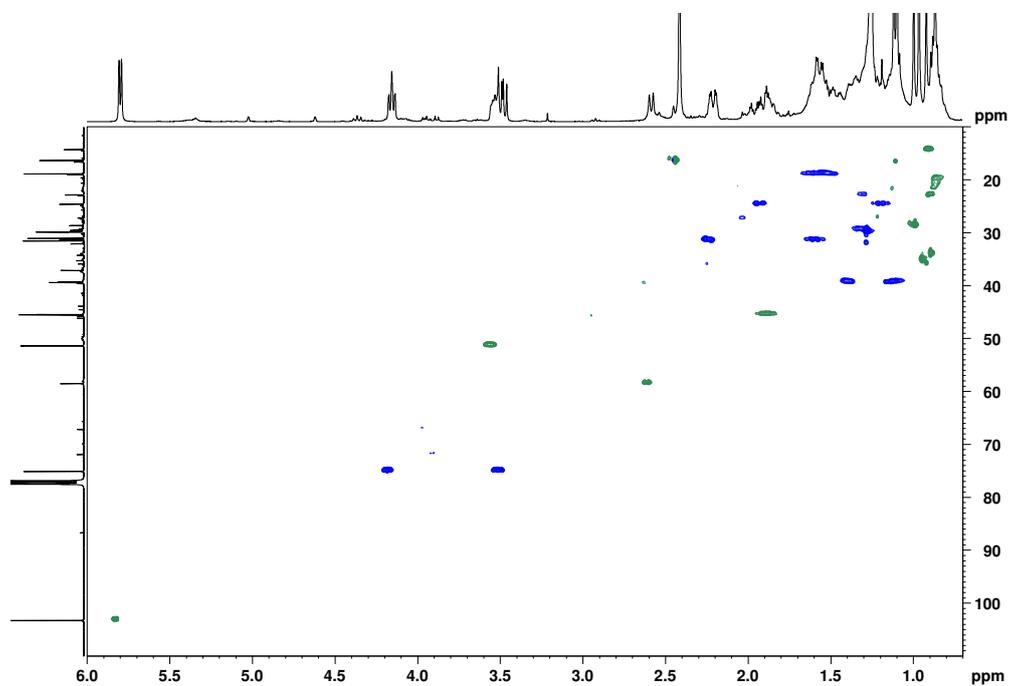
Abbildung 7.121: HMBC von Verbindung **229b**.Abbildung 7.122: ^1H -NMR von Verbindung **228a**.

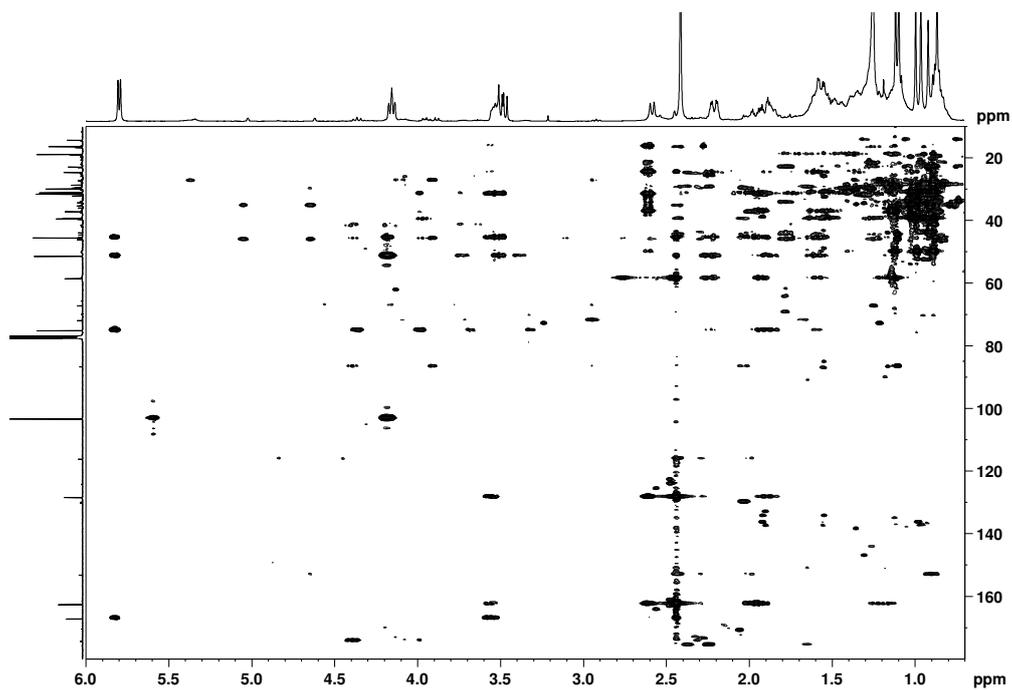
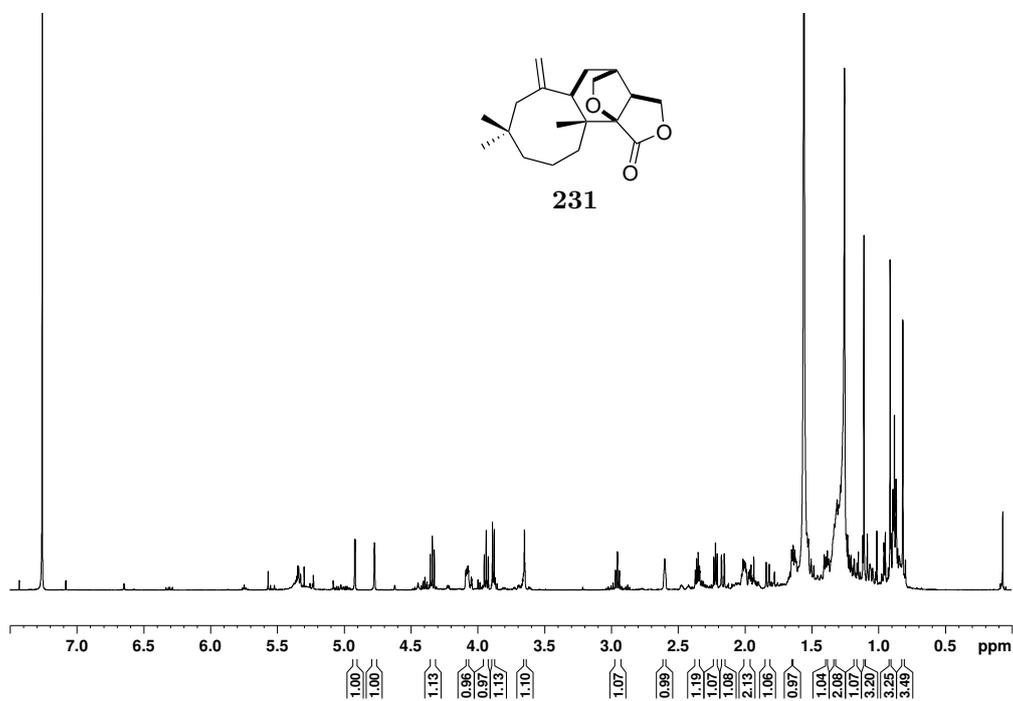
Abbildung 7.123: ^{13}C -NMR von Verbindung **228a**.Abbildung 7.124: HSQC von Verbindung **228a**.

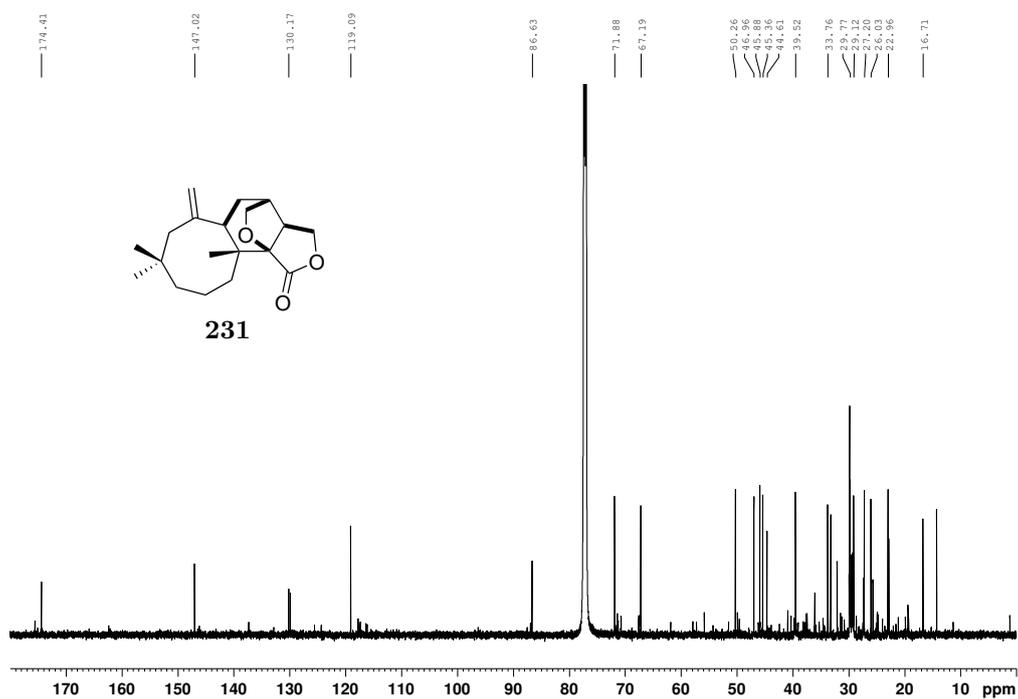
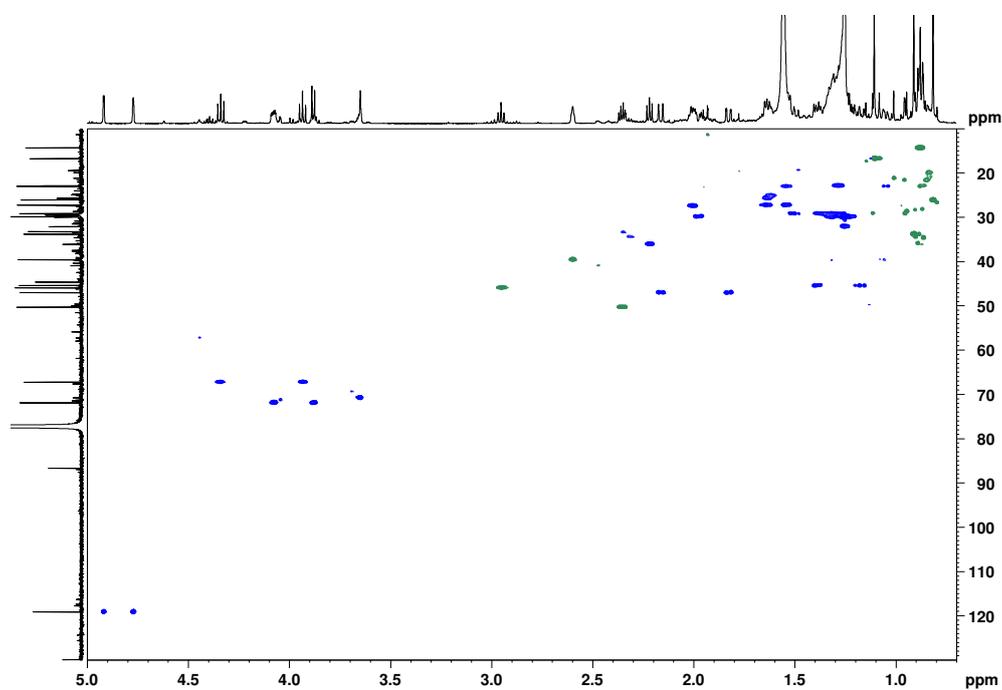
Abbildung 7.125: HMBC von Verbindung **228a**.Abbildung 7.126: ^1H -NMR von Verbindung **228b**.

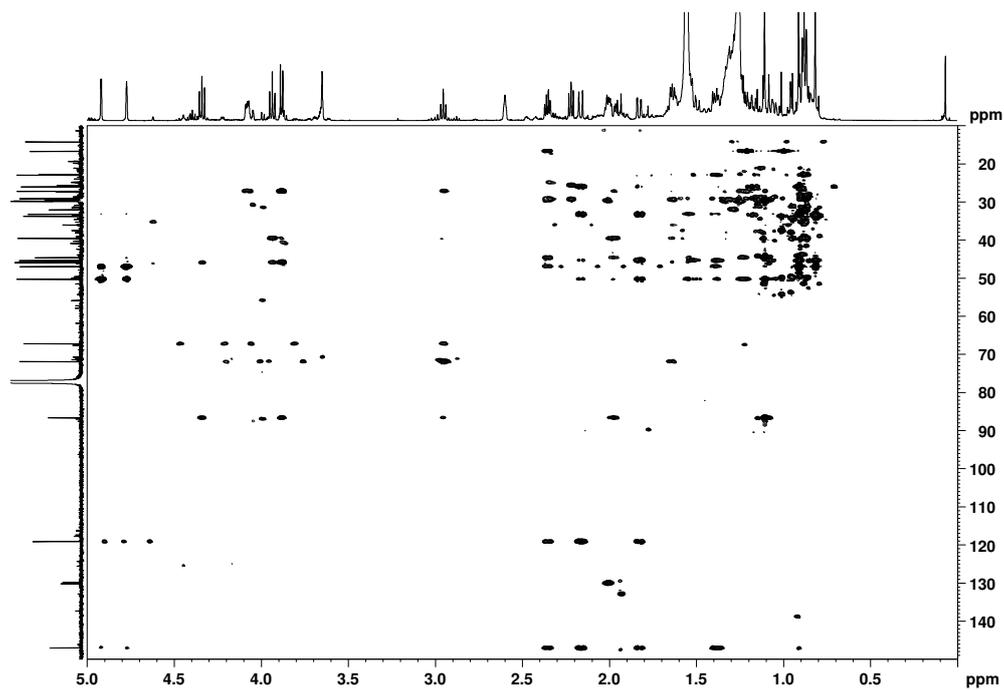
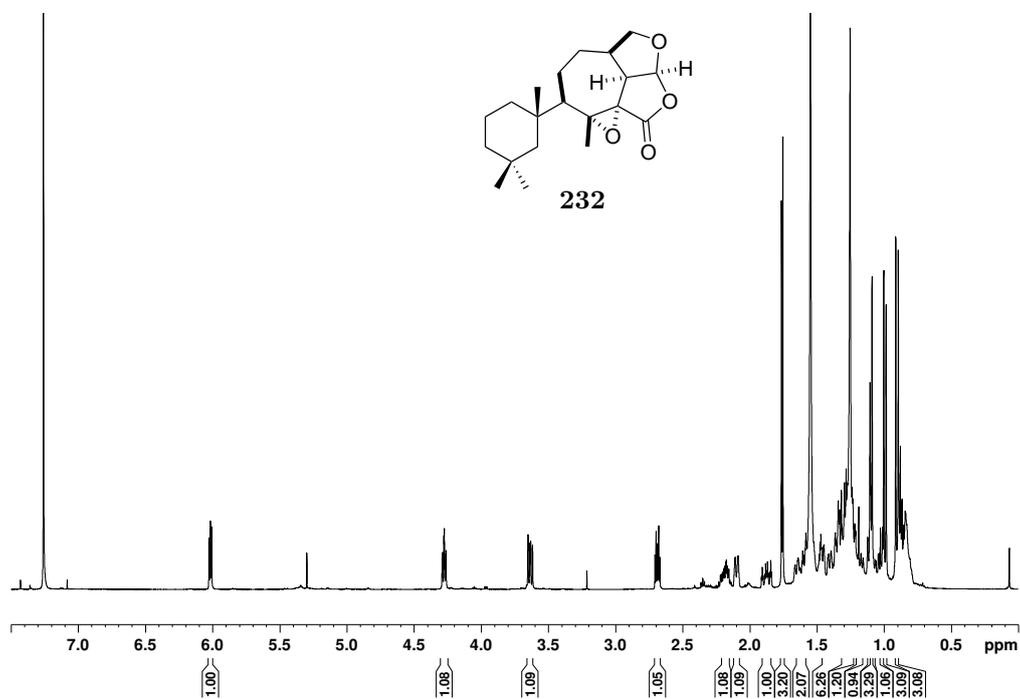
Abbildung 7.127: ^{13}C -NMR von Verbindung **228b**.Abbildung 7.128: HSQC von Verbindung **228b**.

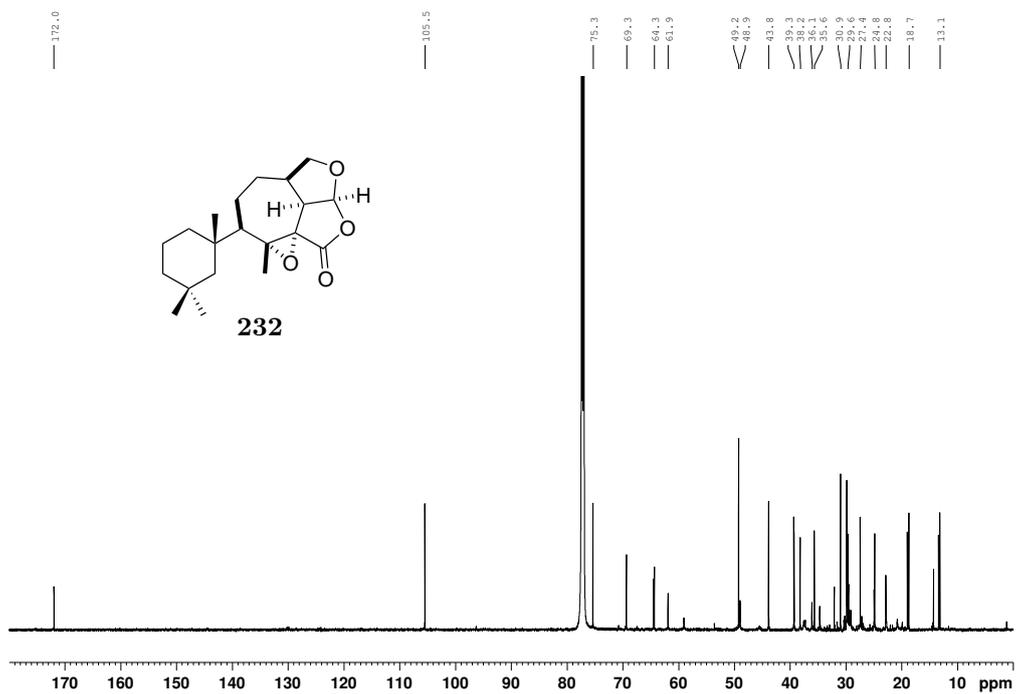
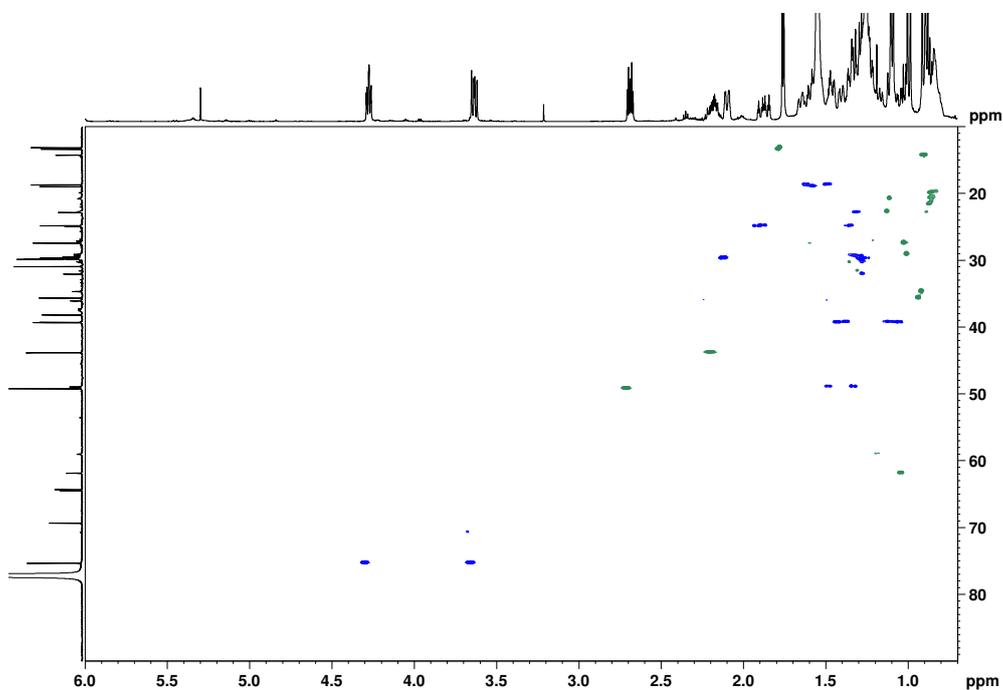
Abbildung 7.129: HMBC von Verbindung **228b**.Abbildung 7.130: ^1H -NMR von Verbindung **230**.

Abbildung 7.131: ^{13}C -NMR von Verbindung **230**.Abbildung 7.132: HSQC von Verbindung **230**.

Abbildung 7.133: HMBC von Verbindung **230**.Abbildung 7.134: ^1H -NMR von Verbindung **231**.

Abbildung 7.135: ^{13}C -NMR von Verbindung **231**.Abbildung 7.136: HSQC von Verbindung **231**.

Abbildung 7.137: HMBC von Verbindung **231**.Abbildung 7.138: ^1H -NMR von Verbindung **232**.

Abbildung 7.139: ^{13}C -NMR von Verbindung **232**.Abbildung 7.140: HSQC von Verbindung **232**.

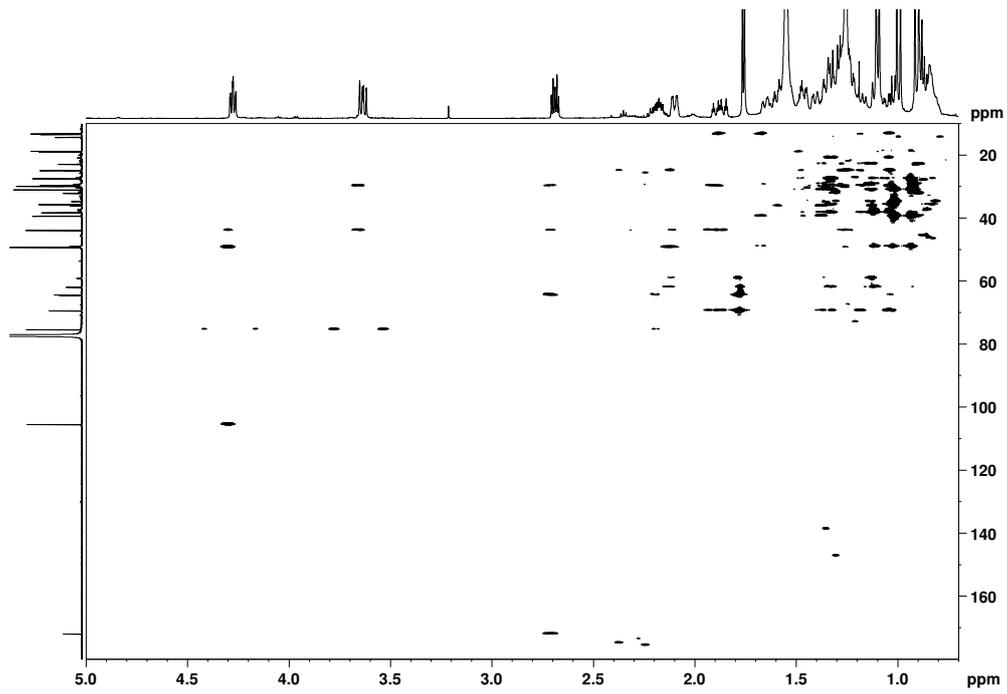


Abbildung 7.141: HMBC von Verbindung **232**.

Lebenslauf

Marius Saxarra

Master of Science (M. Sc.)

Geboren am 27.07.1994 in Minden

Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

- 08/2000 - 07/2004 Grundschule Münchehagen
- 08/2004 - 06/2012 Gymnasium Stolzenau,
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
- 10/2013 - 09/2016 Bachelorstudium: B. Sc. Chemie,
Leibniz Universität Hannover (*m. Ausz.*)
- 10/2016 - 10/2018 Masterstudium: M. Sc. Wirk- und Naturstoffchemie,
Leibniz Universität Hannover (*m. Ausz.*)
- 11/2018 - aktuell Promotionsstudium: Institut für Organisch Chemie,
Leibniz Universität Hannover,
Arbeitskreis Herr Prof. Dr. Markus Kalesse

Stipendien und Auszeichnungen

- 04/2015 - 10/2018 Stipendium der August-Wilhelm-von Hoffmann-Stiftung
- 11/2019 - 10/2021 Kekulé-Stipendium der Fonds der Chemischen Industrie

Wissenschaftliche Präsentationen

- 07/2022 Posterpräsentation BOSS XVII, Namur, Belgien
- 09/2022 Posterpräsentation ORCHEM 2022, Münster, Deutschland

Liste der Publikationen

2. A. Eggert, C. Etling, M. Saxarra, D. Lübken, M. Kalesse, *Molecules* **2020**, *25*, 3841.
1. D. Lübken, M. Saxarra, M. Kalesse, *Synthesis* **2019**, *51*, 161-177.