Beiträge zur Optimierung der Synthese und Entwicklung von Derivaten von (–)-Englerin A

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Sven Hahn M. Sc. (Chemie)

aus Willich

2016

Diese Arbeit wurde im Zeitraum vom 01.10.2013 bis zum 15.06.2016 am Institut für Chemie und Biochemie der FU Berlin angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

2. Gutachter: Prof. Dr. Philipp Heretsch

Disputation am: 25.08.2016

Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer, als der hier angegebenen Hilfsmitteln angefertigt wurde; die aus den Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Sven Hahn

Kurzzusammenfassung

Das Guaiansesquiterpen (–)-Englerin A wurde als hoch wirksamer Wachstumshemmer für Nieren-, Blasen- und Brustkrebs identifiziert.^[7] Es wird angenommen, dass dieses durch die Aktivierung von TRCP4-Ionenkanälen und daraus folgendem Ca²⁺-Ioneneinstrom erfolgt.^[5] Um eine verlässliche und effiziente Versorgung mit Intermediaten sicherzustellen, um die Weiterentwicklung in Richtung eines Testkandidaten für Tierversuche durch die Synthese neuer Derivate zu gewährleisten, wurde in dieser Arbeit die von *Christmann et al.* entwickelte Syntheseroute deutlich verbessert (Kapitel 3.1).^[8, 9] Die Sequenz von Alkohol **15** zu Olefin **18** konnte durch die Optimierung der Epimerisierung an C5 und der Ringschlussmetathese von sechs auf vier Stufen gekürzt werden.



Obwohl bereits vor Beginn dieser Arbeit mehrere SAR-Studien durchgeführt worden waren, wurde bislang nicht versucht das Problem der inhärenten Instabilität des Glycolsäureester unter physiologischen Bedingungen zu lösen. Um dieses Ziel zu erreichen wurde die Esterfunktion gegen eine Amidfunktion ausgetauscht und drei aza-Englerin-Derivate synthetisiert. Alle drei zeigten eine gesteigerte Stabilität, jedoch behielt lediglich Derivat **60** eine akzeptable (wenn auch geringere) Aktivität für TRPC4-Kanäle bei (Kapitel 3.2)

Ein weiterer Lösungsansatz war das α-Hydroxycarbonylfragment durch eine C-C-Bindung mit dem Oxabicyclooctan-Kern zu verknüpfen. Dazu sollte an C9 eine reduktive Alkylierungsstrategie durchgeführt werden (Kapitel 3.3). Aus der abschließenden Hydrierung konnte jedoch nur das unerwünschte Epimer erhalten werden, das dennoch zum entsprechenden Zimtsäureester umgesetzt und biologischen Tests unterzogen wurde. Zwei Intermediate der Syntheseroute zu **9-epi-61** wurden ebenfalls in geeignete Derivate für biologische Studien umgewandelt und weitergehend untersucht. (**68** und **87**). Alle hier synthetisierten carba-Englerin-Derivate erwiesen sich als biologisch inaktiv.

Darüber hinaus sollte der Isopropylsubstituent variiert werden. Während die Synthese eines Trifuormethylderivates wegen Problemen bei der Ringschlussmetathese scheiterte (Kapitel 3.5, konnte das Cyclopropyl-Englerin-Derivat **63** erhalten werden (Kapitel 3.4). Ergebnisse zu dessen Aktivität für TRPC4-Kanäle liegen mit einem EC₅₀-Wert von 30.2 nM niedriger als bei (–)-Englerin A mit

einem EC_{50} -Wert von 11.2 nm, jedoch stehen Untersuchungen zur antiproliferativen Wirkung gegen die Nierenkrebszelllinie A498 noch aus.

Übersicht über die biologischen Aktivitäten der Derivate für die Induktion von Ca²⁺-Ioneneinstrom in HEK Zellen mit überexprimierten TRPC4-Kanälen.

O Ph						
		$\mathbf{A} = \mathbf{A} \mathbf{A} \mathbf{A} \mathbf{A} \mathbf{A} \mathbf{A} \mathbf{A} \mathbf{A}$				
		1_{H} $9_{R^{3}}$ R^{2}				
Nr.	R ¹	R ²	R ³	EC ₅₀ [nм]		
1	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	D D D H	Н	11.2		
60	rr .	O N H O O O O O O O O O O O O O O O O O	Н	892		
82	NN.	N H O OH	Н	> 1000		
80	son and a second	N CF3	Н	> 1000		
87	yyy	OH	ОН	> 1000		
88	500	O Sra	ОН	> 1000		
9- <i>epi-</i> 61	Solution of the second	Н	HO	> 1000		
63	N.	DHO OH	Н	30.2		

Abstract

The guaiane sesquiterpene (–)-Englerin A has been reported to be a potent growth inhibitor for kidney-, renal- and breast cancer cell lines,^[7] presumably by activation of TRPC4-ion channels and subsequent Ca²⁺-influx.^[5] In order to assure a reliable and efficient supply for further derivatisation, the synthetic route reported by *Christmann et al.* was significantly improved (chapter 3.1).^[8, 9] The sequence from alcohol **15** to olefin **18** required six steps with a total yield of 46% before the beginning of this work. By optimizations of the epimerization at C5 and the ring-closing metathesis two steps could be omitted increasing the yield to 83% over four steps.



Though several SAR-studies to this lead-structure had been conducted, the inherent instability of the glycolate-moiety under physiological conditions had not been addressed previously. In order to overcome this problem, the ester-function was replaced by an amide and three aza-Englerin derivatives have been synthesized which show an increased stability, one of them **60** maintaining an acceptable (though lower) activity for TRCP4 (chapter 3.2).

Another idea was to use a C-C-bond to fix the α -hydroxylcarbonyl attachment at C9 by a reductive alkylation strategy (chapter 3.3). The final hydrogenation yielded only the undesired epimer but was nevertheless transformed into the cinnamate **9**-*epi*-**61**. Two intermediates on the way to **9**-*epi*-**61** were also transformed into the suitable derivatives for a biological evaluation (**86** and **87**). All synthesized carba-analoga were biologically inactive.

Furthermore the modification of the isopropyl-substituent has been targeted. While the synthesis of a trifluoromethyl-derivative could not be completed due to problems with the ring-closing metathesis (chapter 3.5), a cyclopropyl-derivative **63** has been established (chapter 3.4). Its activity against TRPC4-channels is with an EC₅₀ of 30.2 nM lower than (–)-Englerin A with an EC₅₀ von 11.2 nM. Studies concerning its proliferative effect on the kidney cancer cell line A498 are ongoing.

Overview over the biological activities of the derivatives for the Ca²⁺-influx in HEK-cells with overexpressed TRCP4-channels.

O								
		$1_{H} / 9_{D3}^{2} R^{2}$						
Nr.	R ¹	R ²	R ³	EC ₅₀ [nм]				
1	Solution of the second	O O O H	Н	11.2				
60	Solution of the second	D D D H O H	н	892				
82	NN.	N H O OH	Н	> 1000				
80	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	N CF ₃	н	> 1000				
87	son and a son	OH	ОН	> 1000				
88	522	O	_ОН	> 1000				
9- <i>epi-</i> 61	Solution of the second	н	HO	> 1000				
63	N.	HO O O O O O O O O O O O O O O O O O O	Н	30.2				

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1			
1.1 Motivation zu Studien des TRPC4-Agonisten (–)-Englerin	1			
1.2 Betrachtung von (–)-Englerin A unter biologischen Gesichtspunkten	3			
1.3 Total- und Formalsynthesen von Englerin A	5			
1.3.1 Die erste Totalsynthese von (–)-Englerin A	5			
1.3.2 Weitere Synthesen auf Basis von Ringschlussmetathesen	9			
1.3.3 Synthesen auf Basis von Cycloadditionen	11			
1.3.4 Weitere Synthesestrategien	14			
1.4 Derivate von Englerin A	16			
2. Zielsetzung	24			
3 Diskussion der Ergebnisse				
3.1 Optimierung der Synthese von (–)-Englerin A	27			
3.2 Synthese N-analoger Englerin A Derivate	33			
3.3 Synthese C-Analoger Englerin A Derivate	41			
3.4 Synthese des Cyclopropyl-Derivates	52			
3.5 Versuche zur Synthese des Trifluormethyl-Derivates	60			
4. Zusammenfassung und Ausblick	66			
5. Abkürzungsverzeichnis	70			
6. Literaturverzeichnis				
7. Experimenteller Teil				
8. Danksagung				
9. Anhang 1				

1. Einleitung

1.1 Motivation zu Studien des TRPC4-Agonisten (–)-Englerin

Trotz großer Fortschritte im Bereich der Lebenswissenschaften liegt auch aktuell das Ziel, den menschlichen Körper vollständig zu verstehen, in weiter Ferne. Bereits in der Mitte des Jahres 2000 konnte berichtet werden, dass das gesamte menschliche Genom sequenziert wurde und innerhalb der Jahre 2012 bis 2015 konnte der Anteil des unbekannten menschlichen Proteoms von 33% auf 18% gesenkt werden.^[1, 2] Jedoch geben weder eine genaue Kartierung des Genoms, noch des Proteoms Aufschluss über die Funktionen und Wechselwirkungen aller Biomoleküle in einem Organismus. Um einen tieferen Einblick in die Mechanismen des Lebens zu gewinnen, ist es daher entscheidend selektive Agonisten und Antagonisten für die bedeutenden metabolischen Regulatoren zu finden.

Eine bedeutende Gruppe von Biomolekülen sind transmembrane Proteine, die Transportprozesse durch die Zellmembran ermöglichen. Bereits in den 1990er Jahren wurde berichtet, dass TRP-Kationenkanäle (Transmembrane Proteine für den Kationentransfer in die Zelle), die ursprünglich in der Fruchtfliege Drosophila Melanogaster entdeckt wurden, auch in Säugetieren weit verbreitet sind.^[3] Die Unterfamilie TRPC ist in einer Vielzahl menschlicher Zellen zu finden, die von Adipocyten (Zellen des Fettgewebes), über Herzmuskelzellen, Leberzellen, Leukozyten, Mastzellen, Neuronen, Blutplättchen und Muskelzellen bis hin zu Tumorzellen reichen. Entsprechend groß ist auch das Wirkungsspektrum, mit dem TRPC-Kanäle verbunden sind. Darunter fallen beispielsweise die Blutgefäßen), Wundheilung, Angiogenese (Bildung von Thrombose, Ödembildung, Zelladhäsion, -entwicklung, -migration und -proliferation, sowie die Ausbildung von Resistenzen bei der Therapie von Tumoren. Obwohl ein breites Spektrum von Modulatoren bekannt ist, ist deren Selektivität für einzelne TRPC Kanäle noch unklar und wird deren Wirksamkeit für einen pharmakologischen Einsatz als um den Faktor 100 zu gering beurteilt.^[4]

Bei Untersuchungen zur Identifikation des biologischen Zielmoleküls des Naturstoffs (–)-Englerin A (Abb. 1), eines selektiven Wachstumsinhibitors gegen Nieren- und Brustkrebszellen, wurde entdeckt, dass (–)-Englerin A ein selektiver Agonist für die TRP-Kanäle TRPC4 und TRCP5 ist. Durch diese Aktivierung kommt es zu massivem Ca²⁺-Ioneneinstrom, was zum Zelltod führt. Damit konnte ein Gegenspieler zum bereits bekannten Antagonisten für TRPC4/5-Kanäle ML204 (Abb. 1) gefunden werden, was einen wichtigen Schritt zur weiteren Erforschung dieser bedeutenden Proteinklasse darstellt.^[5]



Abbildung 1: TRPC4/5 Agonist Englerin A und Antagonist ML204.

1.2 Betrachtung von (–)-Englerin A unter biologischen Gesichtspunkten

Die Pflanzen und Extrakte der Gattung *Phyllantus* werden in der regionalen Volksmedizin für vielfältige Zwecke verwendet.⁽⁶⁾ Extrakte verschiedener Arten dieser Gattung wurden von einer Arbeitsgruppe des National Institutes for Health (NIH) um *Beutler* in einem NCI-60-Cell-Panell getestet. Dabei handelt es sich um eine Sammlung von 60 verschiedenen Krebszelllinien, welche unter anderem Leukämiezellen und Krebszellen aus Lungen-, Darm, ZNS-, Haut-, Eierstock-, Prostataund Brustgewebe enthält. Dabei fiel der Extrakt der Spezies *Phyllantus Engleri* auf, da er eine hohe Aktivität gegenüber der Nierenkrebszelllinie A498 zeigte, während er gegenüber den meisten anderen Zelllinien inaktiv war. *Beutler et al.*^[7] gelang die Isolierung und Strukturaufklärung der Substanzen (–)-Englerin A und (–)-Englerin B durch mehrdimensionale NMR-Experimente und die Umwandlung von (–)-Englerin B in (–)-Englerin B-Acetat. Während (–)-Englerin B und dessen Acetat kaum Aktivität aufwiesen, zeigte (–)-Englerin A mit einem GI₅₀-Wert von unter 0.01 µm eine vielfache Aktivität im Vergleich zu Taxol (0.10 µM), einem bekannten cytotoxischem Naturstoff der unter der Bezeichnung Paclitaxel in der Chemotherapie gegen verschiedene Krebsarten eingesetzt wird.^[7]

Bei (–)-Englerin A handelt es sich um ein Guaian-Sesquiterpen mit sieben Stereozentren, das einen Zimt- und einen Glycolsäureester trägt und über eine Oxa-Brücke zwischen C7 und C10 verfügt. Englerin B trägt an Stelle des Glycolesters von Englerin A eine freie Hyrdoxylgruppe. Die absolute Konfiguration konnte durch die erste Totalsynthese von *Christmann et al.* aufgeklärt werden, die allerdings das unnatürliche Enantiomer herstellten.^[8] (+)-Englerin A weist jedoch keine signifikante biologische Aktivität auf.^[9]

Die Biosynthese von Englerin A beginnt vermutlich, wie für andere Guaiane gezeigt, mit der Cyclisierung von Farnesyldiphosphat **2** zu einem Germacran **3**.^[12] Anschließend wird das Germacran isomerisiert und weiter zum Guaian **4** cyclisiert. Darauf folgt eine Sequenz mehrerer Oxidationen und Veresterungen, um schlussendlich zu Englerin A zu gelangen.^[13]



Schema 1: Potenzielle Biosynthese von Englerin A.

In einer ersten Publikation zum Wirkungsmechanismus von Englerin A zeigten *Ramos, Chain et al.*^[14], dass es sich beim durch (–)-Englerin A induzierten Zelltod um Nekrose handelt und wiesen dabei sowohl reaktive Sauerstoffspezies als auch übermäßigen Calcium-Einfluss in die Zellen nach, ohne jedoch das Zielprotein aufzuklären.

Im Jahr 2013 publizierten Wissenschaftler des NIH einen anderen Mechanismus für die Wirkung von Englerin A. Sie fanden heraus, dass die Proteinkinase C θ (PKC θ) durch (–)-Englerin A aktiviert wird, was zu Insulinresistenz und damit einer Hinderung der Glukoseaufnahme führt. Gleichzeitig aktiviert (–)-Englerin A den "heat shock factor 1", was zur Glukoseabhängigkeit der Zelle führt und in Kombination mit der Aktivierung von PKC θ die Zelle durch eine Unterversorgung mit Energie sterben lässt.^[15] Diese Erklärung steht jedoch im Widerspruch zu den oben genannten Ergebnissen von *Chain, Ramos et al.*^[14], zu denen die Publikation des NIH keine Stellung nimmt.

Eine Arbeit von *Theodorakis, Batova et al.*^[16] berichtet, dass es neben der von Chain, Ramos *et al.*^[14] gefundenen Nekrose auch Apoptose und Autophagozytose stattfindet und schlagen vor, dass es sich um mehrere parallele Mechanismen bei der Wirkung von Englerin A handelt. Neben diesen Feststellungen identifizieren sie jedoch kein biologisches Zielmolekül für den Naturstoff.

Im Jahr 2015 wurde durch eine Kooperation der Arbeitsgruppen von *Waldmann, Beech* und *Christmann* herausgefunden, dass in der Nierenkrebszelllinie A498, in der Englerin A die höchste Aktivität zeigt, PKC θ nicht exprimiert wird. Unter anderem durch Versuche an Zellmembranfragmenten wurde, wie bereits in Kapitel 1.1 erwähnt, die Familie der TRCP-Ca²⁺-Ionenkanäle als biologische Zielmoleküle identifiziert.^[5] Im selben Jahr stellten Wissenschaftler des Novartis Institutes for Biomedical Research eine Studie vor,^[17] die ebenfalls TRCP-Kanäle als biologisches Ziel für Englerin A identifiziert. Die im Rahmen dieser Studie gezeigten, ersten

Tierversuche an Mäusen ergaben, dass (–)-Englerin A *in vivo* problematisch sein kann, da es gehäuft zu Lungenödemen kam. Ob dieses durch eine Optimierung der Leitstruktur oder der Galenik unterdrückt werden kann, bleibt Gegenstand zukünftiger biomedizinischer Studien und soll nicht Teil dieser Arbeit sein.

1.3 Total- und Formalsynthesen von (–)-Englerin A

(–)-Englerin A hat wegen seiner herausragenden biologischen Aktivität und der weiten Verbreitung seiner Sesquiterpenstruktur große Beachtung als Zielmolekül der organischen Synthesechemie erhalten. In diesem Kapitel soll zunächst die erste Totalsynthese von Englerin A nach *Christmann et al.*^[8, 9] vorgestellt werden. Daraufhin sollen die grundlegenden Strategien der anderen Total- und Formalsynthesen erläutert und deren Schlüsselschritte gezeigt werden. Darüber hinaus soll eine Bewertung mit Hinblick auf die Variabilität für weitere SAR-Studien und auf die wirtschaftliche Realisierbarkeit der Herstellung von (–)-Englerin A im Multigrammaßstab erfolgen.

1.3.1 Die erste Totalsynthese von (–)-Englerin A

Die erste Totalsynthese für Englerin A wurde von *Christmann et al.* 2009,^[8] im selben Jahr der Isolierung, auf der Basis von (–)-*cis*-Nepetalacton *ent-5* publiziert. Dabei wurde auch die bis dahin unbekannte absolute Konfiguration aufgeklärt, wobei (–)-*cis*-Nepetalacton *ent-5* zu (+)-Englerin A, dem Enantiomer des Naturstoffs führte.

Die Synthesestrategie basierte darauf, dass der fünfgliedrige Ring bereits im Startmaterial vorhanden war, der siebengliedrige Ring in einer Ringschlussmetathese aufgebaut und die Oxa-Brücke durch eine geschickte Epoxidierung-Epoxidöffnungssequenz geschlossen wurde. Die (S)-Konfiguration an C5 von cis-Nepetalacton 5 entspricht nicht der Konfiguration des entsprechenden Stereozentrums im Naturstoff. Allerdings ergab die Epoxidierung des *cis*-konfigurierten Nepetalactons ein Diastereomerenverhältnis von 1.5:1 für das benötigte Epimer, während für das trans-konfigurierte Nepetalacton in einem Verhältnis von 1:7 das nicht erwünschte Epimer im Überschuss erzeugt wurde.^[9] Darüber hinaus ist das benötigte (+)-Enantiomer des trans-konfigurierten Nepetalactons nicht zugänglich: Natürlich vorkommendes trans-Nepetalacton liegt ausschließlich als (-)-Enantiomer vor (beispielsweise in *Nepeta racemosa* (mussinii)) und ist damit unbrauchbar.^[18] Auch eine Synthese des trans-konfigurierten (+)-Nepetalactons ist nicht bekannt. (+)-cis-Nepetalacton 5 konnte hingegen nach einem Protokoll von Schreiber et al. hergestellt werden (Schema 2).^[19] Das dazu benötigte (+)-Citronellal 6 wurde von der Firma BASF SE zur Verfügung gestellt. Zunächst konnte es in einer Riley-Oxidation zu Dialdehyd 7 in einer moderaten Ausbeute von 62% umgesetzt werden. Danach erfolgte die Cyclisierung mit N-Methylanilin zu Aminal 8 mit einer Ausbeute von 85%, das mit p-Toluolsulfonsäure quantitativ in das Lactol 9 überführt wurde. Abschließend wurde in einer FetizonOxidation mit Hilfe von Silbercarbonat (+)-Nepetalacton **5** in ebenfalls quantitativer Ausbeute erhalten. (+)-*cis*-Nepetalacton **5** wurde somit in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 52% synthetisiert.



Schema 2: Synthese von (+)-Nepetalacton aus (+)-Citronellal.

Die Epoxidierung von **5** mittels *m*-Chlorperbenzoesäure ergab Nepetalactonepoxid **10** in einer sehr guten Ausbeute von 91% und einem mäßigen Diastereomerenverhältnis von 1.7:1. Daraufhin erfolgte eine durch Natriummethanolat vermittelte Umlagerung, bei der der Aldehyd **11** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Als nächstes wurde durch eine *Barbier*-Allylierung ein Isopropyl-substituiertes Olefin eingeführt und damit der Homoallylalkohol **12** dargestellt (Schema 3).



Schema 3: Umsetzung von (+)-Nepetalacton zu Homoallylalkohol 12.

In der darauf folgenden Sequenz wurde in jeweils sehr guten Ausbeuten mit Lithiumaluminiumhydrid Lacton **12** reduziert und das resultierende vicinale Diol mit 2,2-Dimethoxypropan (2,2-DMP) als Acetonid geschützt. Anschließend wurde der primäre Alkohol mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) oxidiert und das Stereozentrum an C5 mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) epimerisiert. Beides gelang in guten Ausbeuten, jedoch hatte das Produkt der Epimerisierung nur ein Diastereomerenverhältnis von 3:1. Da es nicht gelang die Aldehyde **16** und **5-epi-16** zu trennen wurde zunächst das Gemisch mit einer Gesamtausbeute von 70% reduziert, auf der Oxidationsstufe der Alkohole chromatografisch getrennt und anschließend wieder mit IBX mit einer sehr guten Ausbeute von 98% reoxidiert. Im Anschluss daran wurde durch eine *Wittig*-Olefinierung des Aldehyds der Metathesevorläufer **17** mit einer Ausbeute von 95% hergestellt.



Schema 4: Synthese des Diolefins 17 ausgehend von Homoallylalkohol 12.

Nachfolgend wurde in einer Ringschlussmetathese mit Hilfe des Grubbs II-Katalysators der siebengliedrige Ring geschlossen und damit Verbindung **18** in quantitativer Ausbeute dargestellt. Dafür wurde eine verhältnismäßig hohe Katalysatorbeladung von 15 Mol-% benötigt, was mit dem hohen sterischen Anspruch des Isopropyl-substituierten Olefins zu erklären ist. Bevor eine gegenüber Säuren labile Epoxid-Funktion eingeführt werden sollte, wurde zunächst das Acetonid entschützt. Durch Verwendung von verdünnter Salzsäure wurde Diol **19** in einer guten Ausbeute von 87% erhalten. Als nächstes wurde der sekundäre Alkohol in einer sehr guten Ausbeute von 96% selektiv als TBS-Ether geschützt, um eine mögliche Präkoordinierung der *m*-Chlorperbenzoesäure zu vermeiden und so die Diastereoselektivität der anschließenden Epoxidierung zu steuern. So konnte im Anschluss ein

akzeptables Diastereomerenverhältnis von 5.4:1 mit einer sehr guten Ausbeute von 91% erreicht werden. Anschließend gelang es, durch Erwärmen die intramolekulare, transannulare Öffnung des Epoxids durch den tertiären Alkohol mit einer quantitativen Ausbeute zu ermöglichen und so Verbindung **21** zu synthetisieren (Schema 5).



Schema 5: Umwandlung von Dien 17 zu Verbindung 21.

Um die Synthese von (–)-Englerin A abzuschließen, wurde die Verbindung **21** in einer *Yamaguchi*-Veresterung zum Zimtsäureester **22** umgesetzt, der durch eine Silyletherspaltung mittels Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu (–)-Englerin B **23** umgewandelt wurde. Zuletzt wurde durch Reaktion mit dem TBS-geschütztem Glycolsäurechlorid **24** in Gegenwart von Triethylamin der Ester **25** hergestellt und nach Spaltung des Silylethers (–)-Englerin A **1** erhalten (Schema 6). Insgesamt wurde ausgehend von (+)-Citronellal eine Ausbeute von 4.8% über 22 Stufen erreicht.



Schema 6: Abschluss der Synthese von (–)-Englerin A 1 nach Christmann.

1.3.2 Weitere Synthesen auf Basis von Ringschlussmetathesen

Die Strategie von *Christmann et al.*, den siebengliedrigen Ring mit einer Ringschlussmetathese zu schließen und anschließend durch eine Epoxidierung und intramolekularer, transannularer Öffnung des Epoxids das Oxabicyclooctangerüst aufzubauen wurde auch von den Arbeitsgruppen um *Hatakeyama*^[20], *Shen*^[22] und *Metz*^[24] verfolgt. Die Synthese von *Hatakeyama et al.* aus dem Jahr 2012 basiert auf (*R*)-3-Methylcyclopentanon, das zwar kommerziell verfügbar ist, jedoch mit 103.50 $\notin/g^{[21]}$ vergleichsweise kostenintensiv ist.^[20] Damit ist es nur geeignet, sofern eine kostengünstige Alternative zu den konventionellen Händlern gefunden werden kann. Insgesamt erreicht die Synthese eine relativ hohe Ausbeute von 12.2 % über 26 Stufen. *Hatakeyamas* Metathesevorläufer **27** unterscheidet von *Christmanns* lediglich die Carbonat-Schützung des vicinalen Diols, was bei *Christmann* durch ein Acetonid erfolgte. Entsprechend ähnlich sind die Metathesebedingungen, für die *Hatakeyama* zumindest mit 10 Mol-% Katalysatorbeladung 5 Mol-% weniger benötigt als *Christmann* (Schema 8).



Schema 7: Schlüsselschritt der Synthese von Hatakeyama et al.^[20]

Die Synthese von Shen et al.^[22] nutzt (–)-Carvon als Edukt, dass für 4.19 €/g^[23] zu einem akzeptablen Preis verfügbar ist. Für die Metathese von Vorläufer **29** werden nur 5 Mol-% Katalysatorbeladung benötig, da hier ein disubstituiertes Olefin statt eines Isopropylsubstituenten, wie bei den Synthesen von *Christmann* und *Hatakeyama*, eine kleinere Methylgruppe trägt. Über insgesamt 18 Stufen erreicht Shen eine Ausbeute von 4.3% (Schema 8).



Schema 8: Schlüsselschritt der Synthese von Shen et al.[22]

Die Synthese der Forschungsgruppe um *Metz* geht von (–)-Isopulegol aus,^[24] das mit $0.10 \notin g^{[25]}$ sehr kostengünstig erhältlich ist. Im Schüsselschritt baut die Ringschlussmetathese von *Metz* ein Olefin mit dem gleichen Substitutionsmuster wie in Substanz **29** von *Shen* auf. Allerdings kann sie mit der niedrigen Katalysatorbeladung von 1 Mol-% durchgeführt werden. Insgesamt kann Metz über 14 Stufen eine Ausbeute von 5.2% erreichen.



Schema 9: Totalsynthese nach Metz et al.[24]

Die Forschungsgruppe um *Parker* erweiterte diese Strategie zu einer "Relay-En-In-Metathese" mit Hilfe des Stewart-Grubbs-Katalysators.^[26] Für die Synthese des Vorläufers **33** wurde dabei von Geraniol ausgegangen und eine *Sharpless*-Epoxidierung zur Einführung der Chiralität genutzt. *Parkers* Arbeit stellt eine Formalsynthese dar, die sich der letzten fünf Stufen der Synthese von *Echavarren* (siehe unten) bedient und eine Gesamtausbeute von 1.2% über 13 Stufen aufweist (Schema 10).



Schema 10: Schlüsselschritt der Formalsynthese nach Parker et al.^[26]

1.3.3 Synthesen auf Basis von Cycloadditionen

Eine zweite bedeutende Strategie zur Synthese von Englerin A ist der Aufbau des Oxabicyclooctenons durch eine Cycloaddition. Dazu wurde von *Meyer et al.*^[27] im Jahr 2010 ein erster Beitrag vorgestellt. Sie zeigten, dass Verbindung **36** in einer Rhodium-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition mit einer Ausbeute von 59% aufgebaut werden kann. Der dazu benötigte α -Azoester kann aus dem kommerziell verfügbaren (–)-Carvon (Schema 8) zugänglich gemacht werden, induziert jedoch eine Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren C7 und C10, die nicht der in Englerin A entspricht (Schema 11).



Schema 11: Beitrag zur Synthese von Oxabicyclooctenen von Meyer et al.^[27]

Die ersten erfolgreichen Totalsynthesen von (–)-Englerin A, die auf der Strategie sowohl den siebengliedrigen Ring als auch die Oxa-Brücke in einem Schritt aufzubauen basierten, wurden 2010 gleichzeitig von den Arbeitsgruppen um *Ma*^[28] und *Echavarren*^[29] publiziert. Die Synthese von *Ma* geht wie die Synthese von *Christmann* von (+)-Citronellol aus und kann mit 10 Mol-% Gold(I)chlorid in einer

En-In-Cyclisierung die Verbindung **38** aus dem Alkin **37** in einer moderaten Ausbeute von 48% herstellen. *Echavarren* dagegen geht von Geraniol aus und nutzt zur Einführung der Chiralität eine *Sharpless*-Dihydroxylierung und eine *Denmark*-Aldolreaktion.^[30] Sie können unter Verwendung von 3 Mol-% eines Gold(I)komplexes mit 58% eine höhere Ausbeute als *Ma* für die Cyclisierung erreichen. Beide Synthesen benötigen insgesamt 16 Stufen, während *Echavarrens* Synthese jedoch eine Gesamtausbeute von 7.4% aufweist, erreicht *Mas* lediglich 1.6%. Der Grund für diesen Unterschied liegt vor allem bei den geringeren Ausbeuten der Synthese von *Mas* Cyclisierungsvorläufer **37**. Im Gegensatz zu *Echavarren* kann *Ma* dafür auf den Einsatz von kostenintensiven Chiralitätsquellen wie den Liganden zur *Denmark*-Aldolreaktion verzichten.



Schema 12: Cyclisierung von Ma et al. [28]



Schema 13: Schlüsselschritt von Echavarren et al. [29]

Die Forschungsgruppe um *Theodorakis*^[31] zeigte mit dem Aufbau von Verbindung **43** durch eine Rhodium-katalysierte [4+3]-Cycliserung eine Route, die näher an der Idee von *Meyer et al.* angelehnt war, jedoch gesteuert durch das Auxiliar aus (*R*)-Pantholacton die richtige Konfiguration der neu gebildeten stereogenen Zentren erreichte. Die Arbeit von *Theodorakis* stellte insofern eine Formalsynthese dar, da die letzten sieben Stufen der Synthese von *Ma* (siehe oben) entsprachen. Insgesamt verläuft die Synthese über 27 Stufen und erreicht eine Gesamtausbeute von 0.5% (Schema 14).



Schema 14: Schlüsselschritt der Synthese von Theodorakis et al.^[31]

Im Jahr 2010 stellte die Arbeitsgruppe um *Nicolaou* eine Synthese mit einer [5+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt vor.^[32] Als Quelle der Chiralität wurde ein Acrylat mit einem von Campher abgeleiteten Sulfonamid verwendet, das jedoch mit einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 nur eine mäßige Induktion liefern konnte. Die Synthese von *Nicolaou et al.* erstreckt sich über insgesamt 21 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.5%.



Schema 15: [5+2] Cycloaddition nach Nicolaou et al.^[32]

Eine organokatalytische Methode zum Aufbau des Oxabicyclooctans zeigte die Gruppe um *Shang*. ^[33] Sie führten katalysiert durch den MacMillan-Katalysator der zweiten Generation eine [4+3]-Cycloaddition zwischen dem Furan **47** und dem TMS-Enolether **48** durch, die jedoch nur einen mäßigen Enantiomerenüberschuss von 69% für das erwünschte Diastereomer ergab. *Shang et al.* zeigten eine Formalsynthese, die sich der letzten acht Stufen von *Mas* (siehe oben) Synthese bedient und damit eine Gesamtausbeute von 1.0% über 17 Stufen ergibt (Schema 16).



Schema 16: Organokatalytische Cyclisierung von Shang et al.[33]

Ein weiteres Beispiel für eine katalytische chirale Induktion zeigte die Gruppe um *Hashimoto* im Jahr 2015.^[34] Wie *Theodorakis et al*.^[31] verwendeten sie einen α -Diazoester in einer Rhodium-katalysierten

Cycloaddition. Das Ligandensystem von Katalysator **53** ermöglichte dabei einen beachtlichen Enantiomerenüberschuss von 95%. Es wurde eine Gesamtausbeute von 5.0% über 26 Stufen erreicht.



Schema 17: Schlüsselschritt der Synthese von Hashimoto et al.^[34]

1.3.4 Weitere Synthesestrategien

Neben den Strategien der Ringschlussmetathese und der Cycloadditionen stellte die Arbeitsgruppe um *Cook* eine Synthese für das Racemat von Englerin A durch eine reduktive *Heck*-Cyclisierung von Iodid **54** vor (Schema 18).^[35] Bei *Cooks* Beitrag handelt es sich um eine Formalsynthese, die die letzten neun Stufen aus der Totalsynthese von *Ma et al*.^[28] verwendet. *Diese* Synthese umfasst insgesamt 24 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.5%.



Schema 18: Schlüsselschritt der Synthese von Cook et al.^[35]

Die Arbeitsgruppe um *Chain* zeigte eine Synthese, für die zunächst eine *Michael*-Addition des Enolats von **56** an Verbindung **57** durchgeführt und anschließend durch eine Samarium(II)iodid vermittelte Cyclisierung Verbindung **59** darstellte (Schema 19).^[36] *Chains* Synthese stellt mit nur 10 Stufen die kürzeste derzeit bekannte Synthese von Englerin A dar und ermöglicht eine Gesamtausbeute von 6.6%. Die letzten vier Stufen der Synthese von *Chain et al.* sind eng an die Synthese von *Ma et al.*^[28] angelehnt.



Schema 19: Totalysnthese nach Chain et al. [36]

Alle hier gezeigten Synthesen sind mit Hinblick auf zukünftige SAR-Studien dazu in der Lage die Zimtund Glycolsäureester zu variieren. Für die Derivatisierung der Isopropylgruppe würden sich die Routen, die auf einer Ringschlussmetathese basieren, gut eignen. Vor allem die Synthesen von *Metz* und *Shen* scheinen geeignet, da für die Schlüsselschritte dieser Synthesen durch die Variation des Isopropylsubstituenten nur geringe Auswirkungen zu erwarten sind. Die Synthese von *Metz* bietet darüber hinaus an der entsprechenden Position einen Ester, der als Ausgangspunkt für Variationen auf einer fortgeschrittenen Stufe genutzt werden kann.

Alle übrigen Strategien verlaufen über ein Intermediat mit einer Doppelbindung zwischen C5 und C6, deren Hydrierung harsche Bedingungen nötig macht (*Raney*-Ni / 80 bar H₂, *Echavarren*, bzw. Crabtree-Katalysator / 80 bar H₂, *Ma*) und damit die Einführung hydrogenolyse empfindlicher Substituenten an Stelle des Isopropylrests unmöglich macht.

Jede der Synthesen benötigt für mindestens eine Reaktion einer kostenintensiven Metallreagenz, (Ruthenium für Metathesen, Gold oder Rhodium für Cycloadditionen, Palladium für eine Heck-Cyclisierung oder Samarium für eine radikalische Cyclisierung) bis auf den Weg von Shang et al. Dieser erreicht jedoch im enantioselektiven Schlüsselschritt nur einen Enantiomerenüberschuss von 69% und nur eine geringe Gesamtausbeute von 1.0%. Ein exakter Kostenvergleich der Synthesen soll an dieser Stelle nicht erfolgen, allerdings bietet sich (+)-Citronellal als Ausgangsmaterial an (siehe Christmann, Ma, Chain), ^[9, 29, 36] da es von der BASF SE im Multi-Tonnen-Maßstab für die Synthese des Aromastoffs Menthol hergestellt und vertrieben wird. Allerdings wird im Verfahren der BASF SE lediglich ein Enantiomerenüberschuss von 79-80% erreicht, so dass eine Möglichkeit zur Enantiomerenanreicherung benötigt wird. Während *Christmann et al.*^[9] dieses durch Umkristallisieren von Verbindung 21 erreichen, wird hierzu in den Arbeiten von Ma und Chain keine Stellung genommen.

1. Einleitung

1.4 Derivate von Englerin A

Derzeit sind für 73 Derivate von (–)-Englerin A die biologischen Aktivitäten gegen die Nierenkrebszelllinie A498 bekannt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Literaturquellen soll im Folgenden statt der GI₅₀- oder EC₅₀-Werte eine relative Aktivität diskutiert werden. Dazu wird der entsprechende Wert durch den in der jeweiligen Publikation für (–)-Englerin A angegebenen Wert dividiert. Werte kleiner als 1 zeigen entsprechend eine höhere Aktivität, Werte größer als 1 eine geringere.

Mit 30 Derivaten ist der Ester an C6 die am häufigsten veränderte Position der Leitstruktur. *Christmann et al.* beobachteten, dass der Austausch der Zimtsäure gegen 3-Cyclohexylacrylsäure, 2-Naphthylcarbonsäure der 3-Methylzimtsäure (Tabelle 12, Nr. 1-3) jeweils die Aktivität etwa verdoppelte.^[9] Aus der Kombination dieser Strukturelemente ergab sich ein Derivat (Tabelle 12, Nr. 30), welches eine fünffach höhere Aktivität als Englerin A zeigt.^[39] Für das 3-Methylzimtsäurederivat zeigte die Gruppe um *Chen* hingegen,^[37] dass es nur etwa halb so aktiv ist wie der Naturstoff. Eine erheblich größere Differenz zwischen den Ergebnissen von *Christmann et al.* mit einer 16-fach niedrigeren und *Chen et al.* mit einer moderat höheren Aktivität ist für das *p*-Fluorzimtsäurederivat (Tabelle 12, Nr. 4) zu sehen. Die anderen getesteten Zimt-, Benzoe- Acryl- und Picolinsäurederivat zeigen eine geringere bzw. keine Aktivität.

OR H___6 ∕[′]Pr Ο ΟН Ĥ Rel. Aktivität Nr. R = Rel. Aktivität Nr. R = 0 Ö 108 [9] 1 0.56 [9] 16 CI Ο Ö 2.04 [9] 2 0.53 [9] 17 Br 0 OMe 0.58 [9] > 222 ^[9] 3 18 OMe 1.91 [37] ÓМе Ω 0 16.0 [9] > 222 ^[9] 4 19 0.71 [37] F > 222 [9] 5 102 [9] 20 > 222 [37] CI С 6 > 222 [9] > 222 [9] 21 Br 0 32.9 ^[9] 7 > 222 [9] 22 NO_2 CI 0 8 40.9 ^[9] > 222 [9] 23

[/]Pr

NO₂

 Tabelle 1: Derivate des Esters an C6.

Nr.	R =	Rel. Aktivität	Nr.	R =	Rel. Aktivität
10	O Z	> 222 ^[9]	25	O N	> 222 ^[9]
11	No.	> 222 ^[9]	26	No	1.09 [37]
12	0 YZ	> 222 ^[37]	27		7.67 ^[37]
13		2.54 ^[38]	28	O C O Me	1.42 ^[37]
14		6.09 ^[38]	29	O ¹ 22	6.4 ^[1]
15	O OH	16.4 ^[38]	30		0.198 ^[39]

Die einzige Variation der Position an C9, die im Vergleich zu Englerin A zu einer erhöhten Aktivität führt, ist der Austausch von Glycolsäure gegen D-Milchsäure mit einer Steigerung um etwa den Faktor zwei (Tabelle 11, Nr. 7).^[37] Eine Veresterung oder Veretherung der Glycolsäure kann mit moderaten Aktivitätsverlusten toleriert werden (Tabelle 11, Nr. 1, 2, 4). Sofern es sich jedoch um einen sterisch anspruchsvollen Rest, wie z.B. TBS handelt (Tabelle11, Nr. 15)^[32] geht die Aktivität völlig verloren. Das entsprechende Sauerstoffatom in einen Heterocyclus einzubauen (Tabelle 11, Nr. 10, 11)^[9] oder gegen diverse Amine auszutauschen (Tabelle 11, Nr 5, 9, 12)^[9] führte ebenfalls zum Aktivitätsverlust. Die Synthese von *Nicolaou, Chen et al.*^[32] verläuft über ein Intermediat, das einen einfachen Zugang zu Derivaten mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung an C9 bietet. Der daraus entwickelte Inversester (Tabelle 11, Nr. 14)^[37] zeigte mit einer im Vergleich zu (–)-Englerin A ähnlichen Aktivität, dass Kohlenstoff-Analoga prinzipiell toleriert werden können.

Tabelle 2: Modifikationen des Glycolat-Restes.



		I			
Nr.	R =	Rel. Aktivität	Nr.	R =	Rel. Aktivität
1	o OMe	14.4 ^[9]	9	D H N N	112 ^[9]
2		5.1 ^[9]	10		116 ^[9]
3	or of the second	102 ^[9]	11		> 222 ^[9]
4	0 -22- 0	34.2 ^[9]	12	S ² O N	> 222 ^[9]
5	^o [−] ² ² O N Boc	> 222 ^[9]	13	HO	> 222 ^[37]
6	OH O	> 222 ^[37]	14	HOOOD	1.07 [37]
7	HO O OH	0.44 [37]	15	o Jos OTBS	> 222 ^[32]
8	Н	850 [14]			

Die Arbeitsgruppe um Echavarren stellte eine Reihe von Derivaten vor, die unabhängig an C6, C7 und C9 derivatisiert wurden, zusätzlich aber noch über eine Doppelbindung zwischen C4 und C5 verfügen.^[40] Durch diese zusätzliche Doppelbindung erfährt das Dehydro-Englerin-Derivat einen Aktivitätsverlust um den Faktor drei (Tabelle 3, Nr.1). Besonderes Interesse erweckt diese Publikation, da sie Derivate enthält, bei denen sich an C6 statt des Isopropyl- ein Cyclohexyl-, Phenyl- oder Cyclopropylsubstituent (Tabelle 3, Nr 5, 6, 7) befinden. Im Vergleich zum Dehydro-Englerin A (Tabelle 3, Nr.1) zeigen das Phenyl- und Cyclopropylderivat eine etwa dreifach geringere Aktivität, während das Cyclohexylderivat eine leicht erhöhte Aktivität aufweist.



Tabelle 3: Dehydro-Englerin A Derivate.

In derselben Publikation berichten *Echavarren et al.*^[40] über Derivate, die an C4 und C5 eine invertierte Konfiguration haben. Deswegen zeigen diese jedoch unabhängig von der Wahl des Esters an C9 jedoch keine biologische Aktivität (Tabelle 4).



Tabelle 4: Englerin A Derivate mit invertierter Konfiguration an C4 und C5.

Den Arbeitsgruppen um *Chain* und *Beutler* gelang parallel zu den in Kapitel 3.2 gezeigten Ergebnissen dieser Dissertation die Synthese *N*-analoger Englerin-Derivate. Dabei gibt es jedoch für die Verwendung von Zimtsäure an C6 eine Aktivitätsminderung mit dem Faktor 16 (Tabelle 5, Nr. 1).^[11] Drei weitere Säuren, die sich in Tabelle 1 noch als vorteilhaft gezeigt hatten, führten zur Inaktivität der Derivate (Tabelle 5, Nr. 2-4).^[11]

Tabelle 5: N-analoge Englerin A Derivate.



Während *Echavarren et al.*^[40] die Variation des Alkylrestes an C7 nur für das Dehydro-Englerin A beschrieben hatten, konnten *Christmann et al.*^[9] das Ethyl- und Methylderivat (Tabelle 6, Nr. 1, 2) von (–)-Englerin A vorstellen und dabei wie *Echavarren et al.* die Beobachtung machen, dass die Aktivität mit sinkendem sterischen Anspruch des Rests vermindert wird. Neben den Derivaten von Dehydro-Englerin A zeigten *Echavarren et al.* auch Verbindungen, bei denen Zimtsäureester an C4 (Tabelle 6, Nr 3–5) verlegt war und zwischen C5 und C6 eine C-C-Doppelbindung lag. Unabhängig von der Wahl des Esters an C9 waren diese Substanzen jedoch inaktiv. Die Arbeitsgruppe um *Andrus* versuchte die Struktur ihrer Mimetika von (–)-Englerin A so weit wie möglich zu vereinfachen, was jedoch zu keiner aktiveren Verbindung führte, sondern nur einen Aktivitätsverluste um den Faktor zwei bis fünf ergab (Tabelle 6, Nr 6–8).^[41] In Anbetracht der Tatsache, dass sonst bereits kleine Änderungen zum völligen Verlust der Aktivität geführt hatten, sind diese Ergebnisse durchaus beachtlich. *Xie et al.*^[42] zeigten eine derartig kleine Veränderung der Leitstruktur, indem sie ein 4-Desmethyl-Englerin vorstellten, dass jedoch völlig inaktiv war (Tabelle 6, Nr. 9). Der Vollständigkeit halber soll auch ein Derivat des (–)-Englerin-B-Acetats erwähnt werden, dass statt des Zimtsäureesters eine freie Hydroxylgruppe trägt und von Nicolaou *et al.*^[32] als nicht aktiv beschrieben wurde (Tabelle 6, Nr. 10).

Nr.	Struktur	Rel. Aktivität	Nr.	Struktur	Rel. Aktivität
1	Ph O H Et O O H O O O O O O O O O O O O O O O O	21.1 ^[9]	6	Ph O' O' OH	>1.75 ^[41]
2	Ph O H H O O O O O O O O O O O O O O O O	103 ^[9]	7	HO O Ph	> 3.45 [41]
3	O O H O O H O O H	>4000 ^[40]	8	HO O''' O Ph	>5.00 [41]
4	O O Ph iPr O O H O O O O O O O O O O O O O O O O	3200 ^[40]	9	H H H H H O O O O O O O O O O O O O O O	>222 ^[42]
5	O O Ph iPr O O H O O O O O O O O O O O O O O O O	3300 ^[40]	10	HO H H O Ac	>222 ^[32]

 Tabelle 6: Weitere Englerin A Derivate.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sich als schwierig erwiesen hat, Derivate der Leitstruktur zu synthetisieren, die aktiver als der Naturstoff selbst sind. Von den 73 hier gezeigten Verbindungen, wurden nur vier als zweifelsfrei aktiver als (–)-Englerin A getestet (Tabelle 1, Nr 1, 2 30, und Tabelle 2 Nr.7). Andere pharmakologisch bedeutsame Parameter, wie z.B. die Stabilität der Derivate unter physiologischen Bedingungen wurden bislang nicht untersucht.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, neue Derivate des Naturstoffs (–)-Englerin A zugänglich zu machen. Dieser Naturstoff zeigt als Leitstruktur großes Potenzial, sowohl die Entwicklung zukünftiger Therapeutika gegen beispielsweise Nierenkrebs als auch als Hilfsmittel, um die weitere Erforschung von TRPC-Kanälen voran zu bringen. Wie in Kapitel 1.2 beschrieben ist der Glycolsäureester leicht hydrolysierbar, was die Umwandlung von (–)-Englerin A in (–)-Englerin B, und damit den Verlust eines Großteils der Wirksamkeit zur Folge hat. Daher sollten Derivate mit erhöhter Stabilität unter physiologischen Bedingungen entwickelt werden. Aus den in Kapitel 1.4 gezeigten SAR-Studien geht unter anderem hervor, dass der Austausch des Glycolsäurerests bislang grundsätzlich mit einem Aktivitätsverlust verbunden war. Deswegen sollte in dieser Arbeit zunächst ein α -Hydroxycarbonyl als Seitenkette beibehalten werden, jedoch für dessen Verknüpfung mit dem Englerin-Ringsystems statt eines Esters eine Amid- oder eine Keto-Funktion gewählt werden. Entsprechend wurden das Aza- **60** und das Carba-Analogon **61** als Zielstrukturen definiert.



Abbildung 2: Der Naturstoff (–)-Englerin A und dessen geplante Derivate.

Während die Variation des Zimt- und Glycolsäureesters in den vorangegangenen SAR-Studien bereits exzessiv getestet wurde, waren nur wenige Modifikationen der Isopropylseitenkette bekannt. Die einzigen derzeit publizierten derartigen Derivate von (–)-Englerin A tragen statt des Isopropyl- einen Ethyl- oder Methylsubstituenten. Aus dieser Reihe kann die Tendenz gesehen werden, dass die Aktivität des Derivates mit der Verkleinerung der Seitenkette abnimmt. Dieser Trend erklärt nicht, ob dieser Effekt allein durch die Größe des Substituenten oder eher durch dessen hydrophobe Eigenschaft verursacht wird. Daher sollte in dieser Arbeit ein CF₃-substituiertes Derivat **62** synthetisiert werden. Während der Van-der-Waals-Radius der Trifluormethylgruppe eher dem einer Methylgruppe entspricht, ist durch die Fluoratome eine starke hydrophobe Wirkung zu erwarten.

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben zeigte die Gruppe um *Echavarren* Phenyl-, Cyclohexyl- und Cyclopropylderivate, die jedoch zwischen C1 und C5 noch eine Doppelbindung tragen.^[40] Dabei wurde die Cyclopropylseitenkette als aussichtsreiche Modifikation identifiziert. Allerdings werden zur Hydrierung dieser Doppelbindung harsche Bedingungen benötigt, was die Synthese des Cyclopropyl-Englerins **63** über diesen Weg jedoch zweifelhaft macht. Deshalb sollte hier ein neuer Zugang entwickelt werden.

Da die Syntheseroute von *Christmann et al.*^[8, 9] sich als verlässlich erwiesen hatte und die Versorgung mit Material im Multi-Gramm-Maßstab ermöglichte, wurde dieser Weg als Grundlage für diese Arbeit gewählt. Sowohl für die Anzahl der benötigten Stufen als auch für die Gesamtausbeute wurden in Kapitel 1.3 scheinbar überlegene Synthesen gezeigt, jedoch wies die Route nach *Christmann et al.* noch beträchtliches Optimierungspotenzial auf. Die bedeutenden Schwächen stellen das ungünstige Diastereomerenverhältnis bei der Epoxidierung von Nepetalacton (Schema 3, 5 \rightarrow 10), die Probleme bei der Epimerisierung an C5 (Schema 4, 16 \rightarrow 5-*epi*-16) und die Abhängigkeit von der Epoxidierung des Cycloheptens von einer sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe für den Alkohol an C9 dar (Schema 5, 19 \rightarrow 21).

Insgesamt basierte die Route von *Christmann et al.* auf der Verwendung kostengünstiger Reagenzien. Allerdings war für die Ringschlussmetathese der rutheniumbasierte Grubbs Katalysator der zweiten Generation nötig, der wegen der hohen Katalysatorbeladung von 15 Mol-% (Schema 5 **17** \rightarrow **18**) die Kosten maßgeblich steigerte. Dieses Problem sollte entweder durch Einsatz eines günstigeren Katalysators, durch Optimierung der Reaktionsbedingungen oder durch eine Modifikation der Syntheseroute gelöst werden. Zuletzt sollte die Synthese mit Hinblick auf die Atomökonomie optimiert werden. Dabei fiel die Oxidation von Alkohol **15** (Schema 4) mit IBX als verlässliche, jedoch wenig elegante Reaktion auf, da eine höhere Masse an Oxidationsmittel im Bezug auf das Edukt benötigt wurde. Hierzu sollte eine zeitgemäße Alternative gefunden werden.

Die Arbeiten zur Optimierung der Synthese wurden in unserer Forschungsgruppe so aufgeteilt, dass die Epoxidierungen von Nepetalacton und Cyclohepten **19** durch *Seitz* durchgeführt wurden und die Arbeiten zu der Epimerisierung von Aldehyd **16**, der Metathese von Dien **17** und der Oxidation von Alkohol **25** Gegenstand dieser Arbeit werden sollten (Schema 20).^[43]



Schema 20: Zu optimierende Transformation.

3 Diskussion der Ergebnise

3.1 Optimierung der Synthese von (–)-Englerin A

Wie oben beschrieben sollte die Syntheseroute nach *Christmann et al.*^[8, 9] unter den Gesichtspunkten der Verringerung benötigter Stufen, Steigerung der Gesamtausbeute, Wirtschaftlichkeit und Atomökonomie weiterentwickelt werden. Die erste Reaktion in der zu optimierenden Sequenz war die Oxidation des Alkohols **15**. Bislang wurde hierzu IBX verwendet, was zwar eine gute Ausbeute ergab, jedoch eine geringe Atomökonomie aufwies. Unter Verwendung eines Überschusses von zwei Äquivalenten wurde annähernd die doppelte Masse des Reagenz im Bezug zum Edukt (6.37 g IBX / 3.53 g **15**^[8]) benötigt. An Stelle einer hypervalenten lodspezies wie IBX sollte Sauerstoff als terminales Oxidationsmittel verwendet werden. Die Verwendung von Sauerstoff bot sich zum einen durch dessen leichte Verfügbarkeit an, zum anderen entstand als Koppelproudkt Wasser, das leicht abzutrennen und entsorgen war. Dazu konnte auf die Erfahrung mit kupferkatalysierten, aeroben Oxidationen in unserem Arbeitskreis zurückgegriffen werden.^[44] Bei einer Beladung von nur 1 Mol-% des *N*-Oxylradikals Nor-AZADO (Schema 22) wurde eine quantitative Ausbeute auf einem Maßstab von über 3 g erreicht (Schema 21).



Schema 21: Kupfer-katalysierte, aerobe Oxidation von 15.

Zum mechanistischen Verständnis dieser Reaktion konnte auf eine Arbeit von *Stahl et al.*^[45] zurückgegriffen werden, die die Oxidation primärer und sekundärer Alkohole mit Hilfe verschiedener *N*-Oxylradikalen untersucht. Um die aktive Kupfer(II)spezies zu generieren, bildete zunächst die Kupfer(I)quelle mit Luftsauerstoff einen binuklearen μ^2 -Peroxokomplex, der sich unter Bildung des *N*-Oxylradikals aus dem korrespondierenden Hydroxylamin in einen Kupfer(II)hydroxykomplex umwandelte. Aus einer Kondensation mit dem Edukt entstand ein Alkoxykupfer(II)komplex, aus dem nach Abstraktion eines Wasserstoffatoms durch das *N*-Oxylradikal der Aldehyd hervorging und die ursprüngliche Kupfer(I)spezies zurückgebildet wurde (Schema 22). Ferner gingen Stahl *et al.* darauf ein, dass für aktivierte Alkohole die Oxidation von Kupfer(I) zu Kupfer(II) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt war, während es für nicht aktivierte Alkohole, wie **15**, die Abstraktion des Wasserstoffatoms durch das Radikal war. Daher wurde hier statt TEMPO oder ABNO, den von Stahl *et*

al. verwendeten Radikalen, Nor-AZADO eingesetzt,^[46] dass erheblich reaktiver war und daher bereits mit einer Beladung von 1 Mol-% einen vollständigen Umsatz ermöglichte.^[44]



Schema 22: Mechanismus der Kupfer-katalysierten Oxidation und dazu verwendete Radikale.^[45]

Nachdem die Umstellung der Oxidation des Alkohols **15** einen Beitrag zur Atomökonomie darstellte, sollte durch die Optimierung der Epimerisierung von Aldehyd **16** die Gesamtausbeute verbessert werden. Zuvor konnte diese nur mit einem mäßigen Diastereomerenverhältnis von 3:1 durchgeführt werden. Als Triebkraft für die Reaktion wird vermutet, dass bei Aldehyd **16** die *cis*-Stellung des Aldehydsubstituenten zur Seitenkette mit dem Dioxolanfragment zu repulsiven Wechselwirkungen führt. In der Verbindung **5-epi-16** hingegen befindet sich zum Dioxolan-Substituenten lediglich ein deutlich kleineres Wasserstoffatom in der *cis*-Position, was geringere Wechselwirkungen und damit eine energetisch günstigere Konfiguration zur Folge hat (Schema 23).



Schema 23: Epimerisierung von Aldehyd 16.

Da orientierende Experimente mit Kaliumcarbonat zu keinem Umsatz bzw. mit LDA zu vollständiger Zersetzung führten, wurde für die anschließenden Versuche wie zuvor DBU als Base gewählt. In zwei Versuchsreihen sollte zum einem der Effekt der Reaktionstemperatur und zum anderen der des Lösungsmittels auf das Diastereomerenverhältnis untersucht werden. Dazu wurde jeweils eine Reaktionszeit von 24 Stunden gewählt und das Diastereomerenverhältnis mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt (Tabelle 7). Es fiel auf, dass mit steigender Polarität des Lösungsmittels das Diastereomerenverhältnis wuchs, so dass bei 23 °C in Methanol ein Maximum von 10:1 erreicht
werden konnte, während in "Hexan weiterhin das Edukt-Epimer mit einem Verhältnis von 1:3 überwog. Zu erwähnen bleibt, dass Chloroform als Lösungsmittel ungeeignet war, da es bei Raumtemperatur zu beginnender und bei 50 °C zu erheblicher Zersetzung führt, während aus den anderen Lösungsmitteln temperaturunabhängig das Diastereomerengemisch in Ausbeuten >95% isoliert wurde. Die Erhöhung der Temperatur auf 50 °C bewirkte für alle getesteten Lösungsmittel eine Steigerung des Diastereomerenverhältnisses zu Gunsten des erwünschten Epimers, jedoch konnte das bei 23 °C beobachtete Optimum für Methanol auch bei 50 °C nur geringfügig auf 11:1 gesteigert werden.

 Tabelle 7: Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit der Epimerisierung von 16.



Lösungsmittel	d.r. [23 °C]	Ausbeute [23 °C]	d.r. [50 °C]	Ausbeute [50 °C]
ⁿ Hexan	1:3	99%	1:1	98%
Toluol	3:1	98%	6:1	99%
Chloroform	2:1	75%	7:1	50%
THF	5:1	95%	8:1	97%
MeOH	10:1	99%	11:1	98%

Diese starke Lösungsmittelabhängigkeit warf die Frage auf, ob es sich hierbei um einen kinetischen oder thermodynamischen Effekt handelte. Dazu wurde der Verlauf der Reaktion mittels ¹H-NMR-Spektroskopie über einen Zeitraum von 10 Tagen parallel in Toluol und Methanol untersucht. Die grafische Auswertung diese Experimente (Abbildung 3) zeigt deutlich, dass sich das Diastereomerenverhältnis unabhängig von der Wahl des Lösungsmittels asymptotisch einem Wert von 11:1 annähert. Das Lösungsmittel beeinflusst demnach nicht die Lage des Gleichgewichtes zwischen den Epimeren, sondern lediglich die Geschwindigkeit, mit der es sich einstellt. Es handelt sich hier also um einen kinetischen Effekt.



Abbildung 3: Kinetische Untersuchung der Epimerisierung von 16 mittels ¹H-NMR-Spektroskopie

Zur weiteren Optimierung sollte anschließend die Ringschlussmetathese im Hinblick auf die Derivatisierung der Isopropylseitenkette und auf eine Kostenreduktion für die Herstellung von Englerin A im größeren Maßstab optimiert werden. Vor Beginn dieser Arbeit wurden alle Versuche in Dichlormethan bei 40 °C durchgeführt.^[8, 9] Dabei hatte sich gezeigt, dass der Grubbs II-Katalysator mit einer Beladung von mindestens 15 Mol-% einen vollständigen Umsatz erreichte, während der Grubbs I-und der Hoveyda-Grubbs II Katalysator (Abbildung 4) keinen Umsatz ergaben.



Abbildung 4: Übersicht verwendeter Metathesekatalysatoren.

Die Katalysatoren M71 SiMes und M71 SiPr wurden durch die Firma Umicore zur Verfügung gestellt. In einer ersten Versuchsreihe zeigte M71 SiMes mit einer Beladung von 20 Mol-% unabhängig von der gewählten Konzentration in refluxierendem Dichlormethan keinen Umsatz. Erst eine Temperaturerhöhung auf 110 °C in Toluol ergab eine Ausbeute von 84% (Tabelle 8, Nr. 3), die sich bei einer Steigerung der Konzentration von 0.01 M auf 0.05 M auf 95% verbesserte (Tabelle 8, Nr. 4). Der Katalysator M71 SiPr, eine Variante von M71 SiMes konnte unter den bislang etablierten Bedingungen zwar einen Umsatz generieren. Jedoch blieb M71 SiPr mit 87% (Tabelle 8, Nr. 5) hinter dem Ergebnis von M71 SiMes zurück und wurde nicht weiter verwendet. Bei dem Versuch die Katalysatorbeladung weiter auf 3 Mol-% zu senken, sank die Ausbeute auf 75% (Tabelle 8, Nr. 6) und zeigte so die Grenze der bis hierhin verwendeten Bedingungen. Ermutigt durch die Tatsache, dass bei keiner der Reaktionen Produkte einer Kreuzmetathese auftraten, wurde nun die Konzentration erhöht. So konnte für eine Beladung von 10 Mol% bei einer Konzentration von 0.5 M eine quantitative Ausbeute erreicht werden (Tabelle 8, Nr. 7), die auch bei einer Reduktion auf 5 Mol-% kaum verringert wurde. Abschließend sollte gezeigt werden, dass der weiter verbreitete Hoveyda-Grubbs II-Katalysator ebenfalls unter diesen Bedingungen funktionierte (Tabelle 8, Nr. 8).





Nr.	Katalysator (Äq)	Bedingungen	Ergebnis
1	M71 SiMes (0.20)	0.01 м, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	kein Umsatz
2	M71 SiMes(0.20)	0.05 м, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	kein Umsatz
3	M71 SiMes (0.20)	0.01 м, PhMe, 110 °C	84%
4	M71 SiMes (0.20)	0.05 м, PhMe, 110 °C	95%
5	M71 SiPr (0.20)	0.05 м, PhMe, 110 °C	87%
6	M71 SiMes (0.03)	0.05 м, PhMe, 110 °C	75%
7	M71 SiMes (0.10)	0.50 м, PhMe, 110 °C	99%
8	M71 SiMes (0.05)	0.50 м, PhMe, 110 °C	98%
9	Hoveyda-Grubbs II (0.05)	0.50 м, PhMe, 110 °C	97%

Motiviert durch die erfolgreichen Versuche zur Ringschlussmetathese sollte diese Reaktion nun auch zur Epimerentrennung eingesetzt werden. Obwohl, wie oben beschrieben, die Epimerisierung des Aldehydes **16** so weit wie theoretisch möglich optimiert werden konnte, war damit das Problem einer effizienten Abtrennung des verbliebenen, unerwünschten Epimers noch nicht gelöst. Daher wurde eine Probe mit dem Diastereomerenverhältnis von 11:1 (8.3% des unerwünschten Epimers) zu Diolefin **17/5-epi-17** umgesetzt und den optimierten Metathesebedingungen ausgesetzt. Während eine Katalysatorbeladung von 5 Mol-% zu einem unvollständigen Umsatz führte, konnte mit einer Steigerung auf 15 Mol-% eine Ausbeute von 91% bezogen auf das Gemisch, bzw. 99% bezogen auf den Anteil des gewünschten Epimers erhalten werden. Der Bedarf einer erhöhten Katalysatorbeladung könnte damit erklärt werden, dass das unerwünschte Epimer **5-epi-17** zwar an den Metathesekatalysator bei der Reinigung des Produktes abgetrennt wird. Daher konnte weder **5-epi-17** noch **5-epi-18** isoliert werden.



Schema 24: Epimerentrennung durch diastereoselektive Ringschlussmetathese.

Auch wenn der Nachteil einer recht hohen Katalysatorbeladung bleibt, konnte somit eine effektive Methode der Epimerentrennung gefunden werden.

3.2 Synthese N-analoger Englerin A Derivate

Wie in Kapitel 2 beschrieben, sollte ein Zugang zu *N*-analogen Englerin A-Derivaten, bei denen sich an C9 an Stelle der Ester- eine Amidfunktion befindet, entwickelt werden, um eine höhere Stabilität unter physiologischen Bedingungen bei gleicher oder gesteigerter Aktivität zu erreichen. Eine retrosynthetische Analyse zeigte, dass das Amid **60** durch die Reduktion des Azids **64** und anschließende Amidbildung hergestellt werden könnte. Das Azid **64** wiederum sollte durch eine nucleophile Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe zugänglich gemacht werden. Dabei wurde erwartet, dass durch einen S_N2-Mechanismus eine Inversion der Konfiguration stattfindet. Entsprechend sollte zuvor eine Epimerisierung durchgeführt werden. Die Verbindung **65** war zu Beginn der Arbeiten zum Aza-Englerin bereits aus der Publikation von *Chain et al.*^[36] bekannt und sollte aus dem Vorläufer **21** synthetisiert werden (Schema 25).



Schema 25: Retrosynthetische Analyse zur Synthese von Aza-Analogon 60.

Analog zu einer Publikation von *Christmann et al.*^[9] wurde durch eine *Yamaguchi*-Veresterung mittels 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (2,4,6-TCBC) und Spaltung des Silylethers mittels TBAF die Verbindung **21** in (–)-Englerin B überführt. Anschließend wurde nach *Chain et al.*^[36] durch eine Oxidation mit IBX das Keton erhalten, das daraufhin mit Natriumborhydrid zu 9-*epi*-Englerin B **66** reduziert und mit KHMDS und 1,1'-Sulfonyldiimidazol zu Verbindung **65** umgesetzt (Schema 26).



Schema 26: Synthese des Sulfonamids 65.^[8, 36]

Die folgende Substitution mit Natriumazid in DMF bei erhöhter Temperatur bildete das Azid **64** in zufriedenstellender Ausbeute von 82% (Schema 29). Daraufhin sollte in einer *Staudinger*-Reaktion das Azid **64** zum Amin **67** reduziert werden. Zunächst wurden Versuche unternommen, mit großen Überschüssen an Triphenylphosphin (Tabelle 9, Nr. 1) bzw. dem elektronenreicheren und damit aktiveren Dimethylphenylphosphin (Tabelle 7, Nr. 2) das Amin herzustellen. Der Einsatz beider Phosphine erreichte vollständigen Umsatz, führte jedoch ebenfalls in beiden Fällen zu komplexen Mischungen, aus denen keine zielführende Verbindung isoliert werden konnte. Zunächst wurde vermutet, dass ein Problem mit der Stabilität oder bei der Isolierung des Amins vorliegen könnte. Daher sollte das Amin nicht isoliert, sondern direkt zum Amid umgesetzt werden. Dazu wurden Versuche unternommen, eine *Staudinger*-Ligation in Anlehnung an die Arbeiten von *Bertozzi et al.*^[47, 48] durchzuführen. Hierfür wurden Phosphine genutzt, die über einen Aktivester, wie z.B. einen Thio- oder Phenylester, verfügen. Das Aza-Ylid wird im Gegensatz zur klassischen *Staudinger*-Reaktion nicht hydrolysiert, sondern greift den Aktivester intramolekular an und bildet so das Amid (Schema 27).



Schema 27: Mechanismus der *Staudinger*-Ligation vs. Staudinger-Reduktion am Beispiel eines Phosphins mit einem Thioester.

Das Phosphin **68** trägt statt eines Glycolthioesters einen Acetylthioester und sollte als Testreagenz dienen. Darüber hinaus wurde Phosphin **69** mit einem phenolischen Ester der TBDPS-geschützten Glycolsäure analog zu einer Vorschrift von *Inoue et al.*^[49] synthetisiert. Bei beiden Reagenzien konnte trotz vollständigen Umsatzes kein Produkt isoliert werden (Tabelle 9 Nr. 3,4). Da es somit unwahrscheinlich ist, dass es sich hier um ein Problem der Stabilität oder Isolierung des Amins handelt, blieb die Möglichkeit, dass Phosphine neben der Azidfunktion auch mit dem Zimtsäureester reagieren. Um dies zu prüfen wurde eine Reaktion mit genau einem Äquivalent Triphenylphosphin durchgeführt. Dabei wurde mittels Dünnschichtchromatografie beobachtet, dass während das Triphenylphosphin vollständig umgesetzt war, das Azid **64** noch deutlich vorlag. Es ist zu vermuten, dass es sich im ersten Schritt dieser Nebenreaktion um eine Variante der Phospha-*Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion handelt.^[50] Obwohl unklar blieb, wie die unerwünschte Nebenreaktion weiter verlief, war ersichtlich, dass eine *Staudinger*-Reaktion hier nicht anwendbar war.



Tabelle 9: Versuche zur Staudinger-Reduktion von Azid 64.

Parallel zu den Experimenten zur *Staudinger*-Reaktion gelang es, *Christmann et al.* ein anderes Azid-Derivat von (–)-Englerin A mit Hilfe des *Lindlar*-Katalysators zum Amin zu reduzieren und anschließend vermittelt durch TBTU mit Glycolsäure zum Amid umzusetzen.^[43] Die Verwendung von TBTU zeigte sich hier als besonders praktisch, da die freie Hydroxylgruppe der Glycolsäure toleriert wurde. Obwohl es auch für die Synthese von Estern und Thioester genutzt werden kann, ist TBTU ein selektives Reagenz das z.B. primäre Alkohole in der Gegenwart von sekundären verestern kann. ^[51, 52] Für die TBTU vermittelte Amidknüpfung wird zunächst die Säure durch DIPEA deprotoniert. Das dabei entstandene Carboxylat greift an TBTU an, so dass sich der Uroniumester I und das HOBT-Anion II bilden. Letzteres greift am Uroniumester an und bildet den HOBT-Aktivester III und Tetramethylharnstoff als Koppelprodukt. Anschließend kann Amin **67** an Aktivester **III** HOBT substituieren und Amid **60** bilden (Schema 28).^[51]

Diese Bedingungen konnten auf die Synthese des Amids **60** übertragen werden, so dass eine akzeptable Ausbeute von 65% über zwei Stufen erreicht wurde.

Dabei wurde darauf verzichtet, das Amin **67** zu isolieren, da entsprechende Versuche zu größeren Verlusten bei der Chromatografie führten und keine analytisch reinen Verbindungen lieferten

(Schema 29). Von Vorläufer **21** ausgehend konnte Aza-Englerin A **60** in acht Stufen mit einer Ausbeute von 39% synthetisiert werden.



Schema 28: Mechanismus der TBTU vermittelten Amidknüpfung.^[43]

Es bleibt zu erwähnen, dass vor kurzem *Chain, Beutler et al.* ebenfalls die Synthese von Aza-Englerin A veröffentlich haben.^[11] Sie nutzten ebenfalls Natriumazid und den *Lindlar*-Katalysator, um das Amin zu generieren und im Anschluss HOBT und EDCI zur Amidbildung. Dabei erreichten sie Ausbeuten, die den hier erzielten sehr ähnlich sind.



Schema 29: Synthese von Aza-Englerin A 60.

3 Diskussion der Ergebnise

Nachdem gezeigt wurde, mit welcher Strategie aza-Analoga von (-)-Englerin A herstellbar sind, sollte ein Aza-Vorläufer entwickelt werden, von dem aus neben dem Glycolsäurerest auch der Zimtsäureester unabhängig voneinander variiert werden können, um weitere SAR-Studien zu ermöglichen. Zunächst wurde die Hydroxylgruppe an Vorläufer **21** als Benzylether geschützt. Anfängliche Versuche mit Benzylbromid und Natriumhydrid als Base schlugen fehl und auch auf säurekatalysierten verschiedene Vorschriften basierend einer Veretherung mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat konnten kein zufriedenstellendes Ergebnis liefern.^[53-55] Erst der Einsatz von KHMDS als Base zusammen mit Benzylbromid konnte in kurzer Reaktionszeit in sehr guter Ausbeute zum gewünschten Produkt führen. Es war bereits im Vorfeld bekannt, dass die sterisch anspruchsvolle Umgebung an dieser Hydroxylgruppe Reaktionen erschwert und das Scheitern der Umsetzung mit Natriumhydrid und Benzyl-2,2,2,-trichloracetimidat erklärt. Vermutlich ist die Triebkraft für die gelungene Benzylschützung unter Verwendung einer Kalium-Base die niedrigere Löslichkeit des Koppelproduktes Kaliumbromid in THF. Entsprechend war zu beobachten, dass bei Zugabe des Benzylbromids die zuvor klare Lösung deutlich trüb wurde. Anschließend wurden mit jeweils guten Ausbeuten der Silylether mit TBAF gespalten und die entstandene Hydroxylgruppe mit IBX zum Keton oxidiert, so dass Verbindung 70 in 86% über drei Stufen erhalten wurde. Die darauf folgende Reduktion unter Inversion der Konfiguration zu Alkohol 71 mit Natriumborhydrid, die Installation der Abgangsgruppe und die anschließende Substitution mit Natriumazid verliefen entsprechend der Synthese des aza-Englerin A in sehr guten bis guten Ausbeuten (Schema 30). Damit wurde der aza-Vorläufer 72 aus Verbindung 21 in 55% Ausbeute über sechs Stufen erhalten.



Schema 30: Synthese des Aza-Vorläufers 73.

Der Zugang zum Aza-Vorläufer 73 ermöglichte nun die Synthese von Derivaten des aza-Englerins. Als nächstes sollten Analoga synthetisiert werden, die an Stelle des Glycolsäureresters entweder einen Trifluoressig- oder einen 3-Hydroxypropionsäurerest tragen. Dazu wurde Verbindung 73 zunächst mit Hilfe des Lindlar-Katalysators zu Amin 74 reduziert und darauf folgend mit Trifluoressigsäure-anhydrid in Pyridin zu Trifluoracetamid 75 mit einer guten Ausbeute von 78% über zwei Stufen umgesetzt. Alternativ dazu wurde aus Amin 74 in Anlehnung an die Synthese des aza-Englerin A vermittelt durch TBTU mit Säure 76 das Amid 77 in einer akzeptablen Ausbeute von 58% hergestellt. Anschließend wurden mittels einer Palladium-katalysierter Hydrogenolyse die Benzylether gespalten, so dass die Verbindungen 78 und 79 in Ausbeuten von 69% und 62% erhalten werden konnten. Darauf folgten Yamaguchi-Veresterungen mit Zimtsäure, die die Ester 80 und 81 in Ausbeuten von 73% und 81% ergaben. Während Verbindung 80 bereit für eine biologische Evaluierung war, wurde an Verbindung 81 abschließend eine Silyletherspaltung mittels TBAF vorgenommen und so Verbindung 82 in einer Ausbeute von 95% erhalten. Durch die erfolgreiche Synthese der Amide 80 und 82 in Gesamtausbeuten von 39% über vier Stufen bzw. 28% über fünf Stufen ausgehend von Vorläufer 73 konnte dessen Eignung als Plattform für aza-Englerin-Analoga gezeigt werden (Schema 31). Beim Vergleich der Aktivität gegenüber in HEK-Zellen überexpremierten TRPC-4 Kanälen erwies sich Amid 60 jedoch mit 892 nm sich deutlich schwächer als (–)-Englerin A mit 11.2 nm, bzw. stärker als die Amide 80 und 82 mit jeweils mehr al 1000 nm.



Schema 31: Synthese der Aza-Englerin-Analoga 80 und 82.

3.3 Synthese C-Analoger Englerin A Derivate

Die in Kapitel 3.2 synthetisierten Aza-Analoga stellten einen ersten Schritt bei der Entwicklung von Derivaten mit erhöhter Stabilität unter physiologischen Bedingungen dar. Die nächste Stufe für diese Zielsetzung sollte nun durch den Aufbau von carba-Analoga **61** erreicht werden. Bei diesen sollte die Seitenkette an C9 über eine Methylengruppe an den Oxabicyclooctan-Kern gebunden sein. Dazu wurde geplant, das Enon **83** diastereoselektiv, ggf. gelenkt durch die Hydroxylgruppe an C6, zu hydrieren. Das Enon wiederum sollte durch eine Olefinierung des Ketons **59** hergestellt werden (Schema 32).



Schema 32: Retrosynthetische Analyse des Carba-Analogons.

Um das Keton **59** bereitzustellen, wurde zunächst der Silylether am Vorläufer **21** mittels TBAF mit einer Ausbeute von 98% abgespalten. Anschließend wurde das resultierende Diol regioselektiv mit IBX zu Keton **59** mit einer Ausbeute von 94% oxidiert. Dabei bleibt zu erwähnen, dass auch bei der Verwendung von zwei oder mehr Äquivalenten IBX keine Oxidation des Alkohols an C6 zu beobachten war.



Schema 33: Versuche zur Synthese von Enon 84.

Für die Umsetzung von Keton **59** zu Enon **84** schien eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (*HWE*-Reaktion) als geeignet, da β -Ketophosphonate durch den Elektronenzug der Carbonylfunktion leicht deprotonierbar sind, was mildere Reaktionsbedingungen ermöglicht. Dementsprechend wurde zunächst versucht, das Phosphonat **85** mit Kaliumcarbonat und dem Kronenether 18-Krone-6 zu deprotonieren und mit **59** umzusetzen (Tabelle 10, Nr. 1). Nachdem dieses zu keinem Umsatz führte, wurde THF statt Toluol als Lösungsmittel verwendet, um die Reaktion bei erhöhten Temperaturen durchzuführen,^[56] was jedoch ohne Erfolg blieb (Tabelle 10, Nr.1). Daher wurde mit DBU eine stärkere Base gewählt und durch die Zugabe von Lithiumchlorid versucht, die Azidität des Phosphonats zu steigern (*Roush-Masamune*-Bedingung),^[57, 58] was ebenfalls keinen Umsatz brachte. Abschließend wurde mit Natriumhydrid eine starke Base getestet,^[59] was ebenfalls nicht zur Bildung des Enons **84** führte. Parallel zu diesen Versuchen wurden in unserem Arbeitskreis weitere Versuche mit anderen Basen, Phosphonaten und C6-Benzyl- und TBS-geschützten Derivaten von **59** durchgeführt,^[43] die ebenfalls keinen Umsatz generieren konnten.

Tabelle 10: Versuche zur HWE-Reaktionen an Keton 59.

Nr.	Äq. 85	Äq. Base	Äq. Additiv	Bedingungen	Ergebnis
1	3.0	7.0 K ₂ CO ₃	14 18-C-6	THF, 0 – 23 °C, 24 h	kein Umsatz
2	3.0	7.0 K ₂ CO ₃	14 18-C-6	PhMe, 0 – 110 °C, 24 h	kein Umsatz
3	20	40 DBU	50 LiCl	MeCN, 0 – 23 °C, 24 h	kein Umsatz
4	5.0	7.0 NaH	-	THF, 0 – 23 °C, 48 h	kein Umsatz

Diese Fehlschläge wurden mit dem hohen sterischen Anspruch am Carbonyl-Kohlenstoffatom C9 erklärt. Daher sollte versucht werden, Olefinierungen mit kleineren Nucleophilen, wie in einer *Wittig*oder *Tebbe*-Olefinierung durchzuführen und das dabei fehlende Fragment durch eine Kreuzmetathese einzuführen (Schema 34). Da beide Reaktionen wiederholt erfolglos blieben, musste die Suche nach einem geeigneten Nucleophil fortgesetzt werden.



Schema 34: Weitere Versuche 59 zu olefinieren.

Dabei fiel die Wahl auf Acetylide, die leicht durch die Deprotonierung von Alkinen zugänglich sind. Aus der Reaktion mit TBDPS-geschütztem Propargylalkohol, der zuvor durch "BuLi deprotoniert wurde, konnte Alkohol **85** in einer Ausbeute von 88% als einziges Diastereomer isoliert werden (Schema 43).



Schema 35: Synthese des Alkin-Derivats 87.

Zur Aufklärung der Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums wurde eine 1D-NOE Analyse (GOESY) durchgeführt (Abbildung 5). Dabei zeigte sich unter anderen eine Wechselwirkung zwischen den Protonen an der Methylgruppen C14 und der Methylengruppe C18.



Abbildung 5: GOESY-Spektrum von 86.

ÓН

Um diese Beobachtung in die Konfiguration an C9 zu übersetzen wurde die Röntgenstruktur von (+)-Englerin B betrachtet (Abbildung 6). Obwohl in der Skelettformel der Alkohol an C9 und die Methylgruppe C14 anti zu einander stehen, bringt die Geometrie des Oxabicyclooctans diese Gruppen in räumliche Nähe. Entsprechend ist davon auszugehen, dass obwohl sich der Alkinsubstituent nahe bei der Methylgruppe C14 befindet, die Struktur in der Skelettform einer anti-Darstellung entspricht. Wenn man sich auf der Basis der Kristallstruktur von (+)-Englerin B die Geometrie des Ketons 59 vorstellt, kann man erkennen, dass diese gefundene Konfiguration zu erwarten war. Der hier beobachtete Angriff der Si-Seite wird durch eine moderate Abschirmung durch die Methyl- und Isopropylgruppe an C7 und C10 geringer gehindert als ein Angriff der Re-Seite, der durch das Oxabicyclooctan-Fragment blockiert wird.



Abbildung 6: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von (+)-Englerin B (Zimtsäurerest nicht gezeigt).^[8] Trotz geringer Ähnlichkeit zu dem angestrebten Carba-Analogon 61 sollte bereits dieses Strukturmotiv für biologische Studien zugänglich gemacht werden. Die folgende Yamaguchi-Veresterung mit Zimtsäure konnte selektiv am sekundären Alkohol durchgeführt werden, so dass nach der Spaltung des Silylethers mittels TBAF Verbindung die 87 in einer Ausbeute von 82% über zwei Stufen, bzw. einer Gesamtausbeute von 66% über fünf Stufen vom Vorläufer 21 aus, erhalten wurde (Schema 35).

Anschließend sollte Alkohol 87 in einer Meyer-Schuster-Reaktion zum Enon 83 umgelagert werden. Für eine klassische Meyer-Schuster-Umlagerung wird ein tertiärer Propargylalkohol säurekatalysiert dehydratisiert und damit zum korrespondierenden Propargylkation I umgewandelt. Dieses isomerisiert zum Allenylkation II, das wiederum an Wasser angreift und nach einer Tautomerisierung zum Enon IV führt. Häufig stellt die verwandte Rupe-Umlagerung eine Konkurrenzreaktion dar, bei der das Propargylkation I zunächst eliminiert und wieder protoniert wird. An das resultierende Dienylkation V wird wiederum Wasser angelagert, so dass nach einer Tautomerisierung ein zum Meyer-Schuster Produkt isomeres Enon VII entsteht (Schema 36).[61, 62]



Schema 36: Die Mechanismen der Meyer-Schuster- und Rupe-Umlagerung. [61, 62]

Anfängliche Versuche mit dem TBS- statt TBDPS-geschützten Derivat und Triphenylphosphingold(I)triflat als Katalysator, welches in-situ aus Triphenylphosphingold(I)chlorid und Silbertriflat erzeugt wurde, ergaben nur mäßige Ausbeuten und führten teilweise zur Spaltung des Silylethers. Die Verwendung des Protokolls nach *Sheppard et al*.^[60] mit [(PPh₃)AuN(Tf)₂] als Katalysator und der TBDPS-geschützten Verbindung **87** hingegen lieferte das Enon **83** in quantitativer Ausbeute (Schema 37).



Schema 37: Synthese des Enon-Derivats 88.

Entsprechend den Ergebnissen von *Sheppard et al.* wurde eine (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung von **83** erwartet. Um diese These zu prüfen, wurde eine 1D-NOE Analyse (GOESY) durchgeführt. Dabei wurde unter anderem eine Wechselwirkung zwischen dem Proton an C16 und denen an der Methylgruppe C14 beobachtet, was die These einer (*E*)-Konfiguration bestätigte. Darüber hinaus hätte für eine (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung eine Wechselwirkung zwischen Protonen an der Methylengruppe C8 und dem an C16 hätte gefunden werden können, was jedoch nicht der Fall war (Abbildung 7).



Abbildung 7: GOESY-Analyse von Enon 88.

Auch das Enon-Strukturmotiv sollte auf seine biologische Aktivität untersucht werden. Nach einer *Yamaguchi*-Veresterung mit Zimtsäure und einer Silyletherspaltung mittels TBAF konnte Verbindung **88** in einer Ausbeute von 45% über zwei Stufen bzw. in einer Gesamtausbeute von 36% über sechs Stufen von Vorläufer **21** aus erhalten werden (Schema 37).

Als nächstes sollte das Enon **83** in das Keton **89** überführt werden. Dazu wurde als erstes versucht die Doppelbindung katalysiert durch Palladium auf Aktivkohle zu hydrieren. Dieses gelang jedoch weder in Ethylacetat, noch in Methanol (Tabelle 11, Nr. 1 und 2). Nachdem durch heterogene Katalyse kein Fortschritt erzielt werden konnte, wurden der *Wilkinson*- und der erheblich reaktivere *Crabtree*-Katalysator als homogene Katalysatoren getestet.^[63, 64] Beide waren jedoch bei 1 bar Wasserstoffatmosphäre nicht reaktiv (Tabelle 11, Nr 3 und 4). Da Versuche bei einem höheren Druck zu dieser Zeit aus technischen Gründen nicht möglich waren wurden zunächst Transferhydrierungen untersucht. Die Verwendung von Ruthenium(II)komplexen mit BINOL als Ligand und Isopropylalkohol als Hydridquelle bietet die Möglichkeit, gegebenenfalls eine unerwünschte Diastereoselektivität, die durch das Substrat induziert wird, zu übersteuern. Obwohl zunächst racemisches BINOL verwendet wurde, da schwierig vorherzusagen ist, welches Enantiomer den "matched"- bzw. "mismatched case" im Sinne der doppelten Stereodifferenzierung darstellt, zeigte das System keine Reaktivität (Tabelle 11, Nr. 5). Weiterhin gibt es einige Beispiele für Transferhydrierung mit Silanen als Hydridquelle.^[65] Versuche, das Enon mit Triethylsilan oder tertiär-Butyldimethylsilan unter Verwendung des *Wilkinson*-Katalysators zu hydrieren scheiterten jedoch (Tabelle 11, Nr. 6 und 7). Auch bei der Verwendung von Polymethoxysilan in einem kupferbasierten System nach *Lipshutz et al.* konnten keine Podukte isoliert, bzw. auch nicht das Edukt reisoliert werden (Tabelle 11, Nr. 8).^[66]

Nachdem auch die Versuche einer Transferhydrierung gescheitert waren, wurde der Fokus auf reaktive Metallyhdride gelegt. Häufig werden L-Selectrid und *Strykers*-Reagenz, ein hexamerer Kupfer(I)hydridokomplex, für die Umwandlung von Enonen in gesättigte Ketone verwendet. Beide konnten Verbindung **83** jedoch nicht zur Reaktion bringen (Tabelle 11, Nr.9 und 10). ^[67, 68] Trotz einiger Zweifel wurde nach einer Vorschrift von *Raucher et al*.^[69] versucht, mit Natriumborhydrid in Pyridin eine 1,4-Reduktion zu erreichen, jedoch wurde lediglich die 1,2-Addition beobachtet (Tabelle 11, Nr. 11).

Anschließend wurde versucht, unter *Birch*-Bedingungen eine Hydrierung des Enons zu erreichen. Jedoch konnte weder unter den apparativ weniger aufwendigen Bedingungen in Ethylendiamin,^[70] noch klassisch in Ammoniak die Bildung eines Produktes beobachtet werden (Tabelle11, Nr. 12 und 13).^[71]

		→ → → → → → → → → → → → → → → → → → →	O U OTBDPS	
	83	9-epi-8	9	
Nr.	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis	
1	Pd/C (0.5 Äq),	EtO∆c 20 °C 22 b	Kein Umsatz	
T	H ₂ (1 bar)	LIUAC, 20°C, 22 II		
2	Pd/C (0.5 Äq),	МеОН 20 °C 22 h	Kein Umsatz	
2	H_2 (1 bar)	Weon, 20°C, 22 m	Kein Omsatz	
3	[Rh(PPh₃)₃]Cl (1 Äq)	CH ₂ Cl ₂ 20 °C 24 h	Kein Umsatz	
5	H_2 (1 bar)	Ch ₂ Ch ₂ , 20°C, 24 h		
4	[Ir(COD)Py(PCy₃)]PF ₆ (1 Äq)	CH ₂ Cl ₂ 20 °C 24 h	Kein Umsatz	
-	H_2 (1 bar)	Ch ₂ Ch ₂ , 20°C, 24 h		
5	[Ru(<i>p</i> -cymen)]Cl₂ (1 Äq),	ⁱ PrOH_22 – 45 °C_24 h	Kein Umsatz	
5	<i>rac</i> -Binol (1 Äq), KOH (2 Äq)	11011,22 13 0,2111		
6	[Rh(PPh₃)₃]Cl (1 Äq),	PhMe_20 – 50 °C_24 h	Kein Umsatz	
Ũ	TBS-H (15 Äq)			
7	[Rh(PPh₃)₃]Cl (1 Äq),	PhMe_20 – 50 °C_24 h	Kein Umsatz	
	TES-H (15 Äq)			
	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O,			
8	(PPh ₂)C ₂ H ₄ (PPh ₂), ^t BuOH,	PhMe, 20 °C, 1 h	Zersetzung	
	Polymethoxysiloxan			
9	[Cu(PPh₃)H] ₆ (0.24 Äq)	PhH, 20 °C, 26 h	Kein Umsatz	
10	L-Selectrid (15 Äq)	THF, −78 − 20 °C, 24 h	Kein Umsatz	
11	NaBH₄(4 Äq)	Pyridin, 0 – 20 °C, 2 h	1,2-Produkt	
12	H ₂ NC ₂ H ₄ NH ₂ , Li	0 – 20 °C, 24 h	Keine Produkte isoliert	
13	NH ₃ , Li	THF, −78 °C, 1 h	Keine Produkte isoliert	
14	[Rh(PPh₃)₃]Cl (1 Äq)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 24 h	Kein Umsatz	
	H ₂ (23 bar)	, _,		
15	[Ir(COD)Py(PCy₃)]PF ₆ (1 Äq)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 24 h	Kein Umsatz	
	H ₂ (23 bar)	, _, _,	Chioact	

 Tabelle 11: Versuche zur Hydrierung des Enons 83.

Nachdem die technischen Bedingungen geschaffen waren, um unter einer Wasserstoffatmosphäre mit erhöhtem Druck zu arbeiten, wurden bei einem Druck von 23 bar Palladium auf Aktivkohle, der *Wilkinson*- und der *Crabtree*-Katalysator getestet (Tabelle 11 Nr. 14, 15 und 16). Während die homogenen Katalysatoren weiterhin wirkungslos blieben, wurde aus der durch Palladium katalysierten Reaktion der Allylalkohol **90** in einer Ausbeute von 41% und das Keton **9-epi-89** in einer Ausbeute von 42% erhalten (Schema 37).



Schema 37: Synthese des Keton-Derivats 9-epi-86.

Um die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums an C9 von **9-epi-89** aufzuklären, wurden 2D NMR-Spektren aufgenommen. Eine 2D-NOE-Analyse (NOESY) zeigte, dass das Wasserstoffatom an C9 nahe der Methylgruppe an C14 steht. Entsprechend dem Vorgehen für die Aufklärung der Konfiguration von **83** wurde die Kristallstruktur von Englerin B (Abbildung 6) betrachtet, um die Beobachtung in eine Darstellung als Skelettstruktur zu übertragen. Dieses ergab, dass es sich bei dem Produkt **5-epi-89** um das unerwünschte Epimer handelte und weitere Versuche nötig waren.



Abbildung 8: Ausschnitt aus Noesy-Spektrum von 89.

Es wurde die versucht, den als Nebenprodukt erhaltenen Allylalkohol **901** bei erhöhtem Wasserstoffdruck zu hydrieren. Jedoch konnten weder durch Palladium auf Aktivkohle, noch durch *Crabtree-* oder *Wilkinson-*Katalysator ein Umsatz erreicht werden Tabelle 12, Nr. 1-3). Zuletzt wurde eine Rhodium-katalysierte Isomerisierung entsprechend einer Alken-Zipper-Reaktion versucht, die jedoch ebenfalls scheiterte (Tabelle 12, Nr. 4).^[72]

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Enon **83** durch den hohen sterischen Anspruch des überkappten Siebenringes zum einen eine geringe Reaktivität aufweist, zum anderen wie in den Reaktionen am Keton **59** (bzw. den Ketonen **125** und **70** in Kapitel 3.2) eine starke Steuerung zu der hier beobachteten Diastereoselektivität zeigt. Wegen der geringen Aussicht auf Erfolg wurde von weiteren Untersuchungen für dieses Projekt abgesehen.

4

Pr → → → → → → → → → → → → →			
Nr.	Reagenzien	Bedingungen	Ergebnis
1	[Rh(PPh₃)₃]Cl (1 Äq), H₂ (23 bar)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 24 h	Kein Umsatz
2	[lr(COD)Py(PCy ₃)]PF ₆ (1 Äq), H ₂ (23 bar)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 24 h	Kein Umsatz
3	Pd/C (1 Äq), H ₂ (23 bar)	MeOH, 20 °C, 24 h	Kein Umsatz

CF₃CH₂OH, 70 °C, 24 h

Kein Umsatz

[Rh(CO)(PPh₃)₃]H (1 Äq)

Tabelle 12: Versuche zur Hydrierung von Allylalkohol 90.

Trotz der unerwünschten Konfiguration an C9 wurde das Keton **89** in ein Substrat für biologische Test überführt (Schema 37). Durch eine *Yamaguchi*-Veresterung mit Zimtsäure und die anschließende Spaltung des Silylethers mit TBAF wurde die Verbindung **9-epi-86** in einer Ausbeute von 61% über zwei Stufen bzw. in einer Gesamtausbeute von 19% über sieben Stufen von Vorläufer **21** ausgehend erhalten. Die *Yamaguchi*-Bedingungen wurden hier modifiziert, indem die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, da es zuvor durch die Reaktionstemperatur von 80 °C zur Bildung von Nebenprodukten kam. Weil die Löslichkeit der Reagenzien in Toluol bei Raumtemperatur nur gering war, wurde stattdessen Dichlormethan verwendet. Zudem musste wegen der geringeren Temperatur die Reaktionszeit verdoppelt werden.

Somit wurden drei C-analoge Englerin-A-Derivate hergestellt, die zwar eine hohe Stabilität unter physiologischen Bedingungen aufwiesen, jedoch nicht die benötigte Aktivität zeigten. Das geplante Keton **86** konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht synthetisiert werden, daher konnte nicht geklärt werden, ob es im Gegensatz zu dessen Epimer **9-epi-86** aktiv ist.

3.4 Synthese des Cyclopropyl-Derivates

Nachdem in den Kapiteln 3.2 und 3.3 die Position an C9 variiert wurde, sollte anschließend ein Derivat synthetisiert werden, dass an C7 an Stelle des Isopropyl- einen Cyclopropylsubstituenten trägt. Im Gegensatz zu der späten Modifikation der Synthesesequenz für die aza- und carba-Analoga (Kapitel 3.2 und 3.3) sollte die Cyclopropylgruppe bereits früher eingeführt werden. Bei Betrachtung der Synthese von Englerin A wurde die Isopropylgruppe bei einer *Barbier*-Allylierung am Aldehyd **11**, eingeführt. Die Herausforderungen für die Synthese des Cyclopropyl-Derivates bestehen entsprechend darin, eine C-C-Kupplung für ein geeignetes Cyclopropyl-Fragment zu finden und die folgende Syntheseroute an die Stabilität eines gespannten Ringsystems anzupassen (Schema 38).



Schema 38: Synthesestrategie zum Aufbau des Cyclopropyl-Derviates 63.

Die naheliegende Vorgehensweise, 2-Cyclopropylallylbromid in einer Barbier-Reaktion mit dem Aldehyd **11** umzusetzen, scheiterte an der Zugänglichkeit des Bromides. In ihrer Masterarbeit zeigte *Schneider*,^[73] dass dessen Synthese sich sowohl wegen der besonderen Reaktivität des gespannten Ringes, als auch wegen der hohen Flüchtigkeit der Intermediate als nicht zielführend erwies. Zum Ende ihrer Arbeit versuchte sie, prolinkatalysierte Aldolreaktionen mit Cyclopropylmethylketon am Aldehyd **11** durchzuführen, die jedoch nicht erfolgreich waren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ersichtlich, dass das Enolat des Cyclopropylmethylketons leicht mit LDA erzeugt werden konnte und ausreichend reaktiv war, um eine Aldoladdition in guter Ausbeute zu ermöglichen. Außerdem zeigte sich, dass die substrateigene Stereoinduktion vom Aldehyd **11** ausreichte, um das β -Hydroxyketon **92** als einziges Diastereomer zu generieren.



Schema 39: Einführung der Cyclopropylgruppe und Umsetzung zu Triol 94.

Die korrekte Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums wurde durch eine Kristallisation von Verbindung **92** mit einer anschließenden Röntgeneinkristallstrukturanalyse abgesichert (Abbildung 9).



Abbildung 9: Röntgeneinkristallstrukturanalyse von 92. [89-91]

Um die Entstehung dieser Konfiguration zu erklären, liegt die Verwendung des Chelat-Modells in Anlehnung an *Cram* nahe.^[74] Jedoch favorisiert dieses Modell das andere Epimer als Produkt. Da jedoch davon auszugehen ist, dass die Lithiumkationen durch das Lösungsmittel THF koordinativ gesättigt sind, fand vermutlich keine Chelatisierung statt. Geeigneter erscheint das Modell nach *Cornforth*,^[10] welches auf der maximalen Dipolminimierung basiert. Das Nucleophil nähert sich der Carbonylgruppe daher von der im Bezug auf die elektronenziehenden Gruppe (EZG) abgewandten Seite. In der daraus resultierenden *anti*-Konfiguration des Übergangszustandes heben sich die Dipole des Nucleophils und der elektronenziehenden Gruppe so weit wie möglich auf (Abbildung 10).



Abbildung 10: Erklärung der Konfiguration von 92 nach dem Cornforth-Modell.^[10]

Bei dem folgenden Versuch einer Methylenierung des Ketons durch eine *Wittig*-Reaktion kam es statt zur Bildung des gewünschten Produktes **93** zunächst lediglich zu einer Eliminierung der Hydroxylgruppe, so dass das entsprechende Enon isoliert wurde. Hierfür wurden zwei möglche Ursachen identifiziert. Zum einen begünstigen polare Lösungsmittel wie THF die Eliminierungsreaktion, zum anderen könnte Lithiumbromid, das Koppelprodukt aus "BuLi und dem *Wittig*-Salz (PPh₃MeBr), das Hydroxyketon ähnlich wie Lithiumchlorid in Kapitel 3.2 das *HWE*-Reagenz aktivieren. Deshalb wurden parallel "BuLi durch KHMDS und THF durch Toluol ersetzt und somit die Eliminierung weitgehend unterdrückt, so dass das Olefin **93** in einer guten Ausbeute von 87% isoliert und die Bildung des Enons nur noch in Spuren beobachtet wurde. Damit war es gelungen, ein Cyclopropyl-Analogon zu dem *Barbier*-Produkt **12** aus der Syntheseroute von (–)-Englerin A herzustellen. Als nächstes wurde eine Reduktion des Lactons mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt, die mit einer guten Ausbeute von 88% das Triol **94** lieferte (Schema 39).

Weiterführend wurde eine Schützung des vicinalen Diols als Acetonid verfolgt, die jedoch unter den etablierten Bedingungen der Synthese von (-)-Englerin A, mit 2,2-Dimethoxypropan und p-TSA, zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials führte (Tabelle 13 Nr. 1). Da vermutet wurde, dass eine kationische Öffnung des Vinylcyclopropans hierfür verantwortlich war, wurde die deutlich schwächere Säure Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) getestet und die Menge der Säure reduziert.^[75] Bereits mit 0.01 Äquivalenten PPTS konnte das Produkt in einer mäßigen Ausbeute von 30% isoliert werden (Tabelle 13 Nr. 2). Um die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken, wurde die Reaktionstemperatur im nächsten Versuch auf -28 °C gesenkt, was jedoch keinen Umsatz ergab (Tabelle 13, Nr. 3). Durch Erhöhung der Menge an PPTS auf 0.10 Äquivalente bei 23 °C konnte die Ausbeute auf moderate 43% gesteigert werden (Tabelle 13, Nr. 4). Dieser Trend setzt sich für eine weitere Verdopplung der Säuremenge nicht fort, so dass für 0.20 Äquivalente PPTS lediglich 36% des Produktes erreicht wurde (Tabelle 13 Nr. 5). Auch die Verwendung von 2,2-Dimethoxypropan als Lösungsmittel ergab mit 34% keine Verbesserung der Ausbeute (Tabelle 13 Nr. 6). Der Wechsel von einer Brønstedt- zu einer Lewissäure in Form von Zinn(II)chlorid^[76] brachte eine geringe Ausbeute von 10% (Tabelle 13 Nr. 6), während für die erheblich schwächere Lewissäure Magnesiumsulfat weder durch eine lösungsmittelfreie Reaktionsführung, noch eine Erhöhung der Temperatur auf 70 °C die

Bildung des gewünschten Acetonides beobachtet werden konnte (Tabelle 13 Nr. 8-10).^[77] Anschließend wurde Kieselgel als Säure eingesetzt, was jedoch ebenfalls zu keinem Umsatz führte (Tabelle 13, Nr. 11). Auch der Austausch von 2,2-Dimethoxypropan gegen den Enolether 2-Trimethylsiloxypropen (Tabelle 13, Nr. 12) oder Aceton (Tabelle 13, Nr. 13) war nicht zielführend.

Nr.	Reagenz	Säure (Äq)	Bedingungen	Ergebnis
1	2,2-Dimethoxypropan	<i>p</i> -TSA (0.10)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 4.5 h	komplexe Mischung
2	2,2-Dimethoxypropan	PPTS (0.01)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 16 h	30%
3	2,2-Dimethoxypropan	PPTS (0.01)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 14 h	43%
4	2,2-Dimethoxypropan	PPTS (0.10)	CH₂Cl₂, −28 °C, 5 d	kein Umsatz
5	2,2-Dimethoxypropan	PPTS (0.20)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 14 h	36%
6	2,2-Dimethoxypropan	PPTS (0.10)	LM-frei, 20 °C, 18 h	38%
7	2,2-Dimethoxypropan	SnCl ₂ (0.10)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 5 h	10%
8	2,2-Dimethoxypropan	$MgSO_4^{[a]}$	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 2 d	kein Umsatz
9	2,2-Dimethoxypropan	$MgSO_4^{[a]}$	LM-frei, 20 °C, 2 d	kein Umsatz
10	2,2-Dimethoxypropan	$MgSO_4^{[a]}$	LM-frei, 70 °C, 2 d	kein Umsatz
11	2,2-Dimethoxypropan	SiO ₂ ^[a]	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 4.5 h	kein Umsatz
12	2-Trimethylsiloxypropen	PPTS (0.10)	LM-frei, 20 °C, 5 h	kein Umsatz
13	Aceton	PPTS (0.10)	LM-frei, 20 °C, 24 h	kein Umsatz

Tabelle 13: Versuchsreihe zur Acetonidschützung des Triols 94.

^[a]Magnesiumsulfat und Kieselgel wurde mit 100 Gew-% bezogen auf das Edukt eingesetzt

Nachdem weder die Variation der Säure noch der Austausch von 2,2-DMP einen Fortschritt ergaben, wurde die Hypothese aufgestellt, dass abgesehen von der irreversiblen Zersetzung des Vinylcycloproplfragmentes im sauren Milieu weitere Nebenreaktionen eine Rolle spielen könnten. Vorstellbar war, dass sich parallel zu dem gewünschten Acetal **95**, auch das Dioxepan **96** bzw. das Dioxocan **97** bildeten (Schema 40) und nicht weiterreagierten. Da keines der Nebenprodukte in ausreichender Reinheit isoliert werden konnte, sollte diese Hypothese durch die Reaktion eines Derivates untersucht werden, bei dem der primäre Alkohol durch eine Schutzgruppe blockiert wurde. Sofern die Reaktionen zu den Acetalen **96** und **97** das Hauptproblem für die Synthese von **95** darstellten, sollte damit eine deutliche Steigerung der Ausbeute einhergehen. Waren die Verluste allerdings durch die Öffnung des Cyclopropylfragments oder das Stoppen der Reaktion auf der Stufe von Intermediaten wie z.B. **98** ausschlaggebend, würde dies die Ausbeute nicht signifikant verbessern.



Schema 40: Bildung der Nebenprodukte bei der Acetonidschützung von 94.

Die selektive Schützung des primären Alkohols am Triol **94** gelang mit TBSCI problemlos. Anschließend wurde unter Verwendung von 2,2-DMP als Lösungsmittel die Bildung des Acetonids durchgeführt und abschließend der Silylether mittels TBAF gespalten. Dabei wurde eine gute Gesamtausbeute von 73% über drei Stufen erreicht und gezeigt, dass die Bildung von weiteren Acetalen (Schema 39) das Hauptproblem darstellte. Es ist nicht überraschend, dass derartiges bei der Synthese von (–)-Englerin A nie beobachtet wurde, da die erheblich stärkere Säure *p*-TSA die Acetale **96** und **98** erneut protonieren und zum thermodynamisch günstigsten Dioxolan **95** umwandeln kann. Die schwächere Säure PPTS hingegen kann dies nicht oder nur mit einer geringen Reaktionsgeschwindigkeit.



Schema 41: Vergleich der einstufigen Acetonidschützung mit der alternativen dreistufigen Sequenz.

Darauffolgend wurde entsprechend der bereits in Kapitel 3.1 beschriebenen Optimierungen mit einer kupferkatalysierten aeroben Oxidation der Aldehyd **99** in quantitativer Ausbeute hergestellt, zu einem

akzeptablen Diastereomerenverhältnis von 9:1 mit Hilfe von DBU epimerisiert und mit 72% mittels einer *Wittig*-Reaktion in das Diolefin **91** umgewandelt. Die darauf folgende Ringschlussmetathese mit 20 Mol-% des Katalysators M71 SiMes ergab eine moderate Ausbeute von 66% und setzt, wie in Kapitel 3.1 gezeigt, das Mindermengen-Epimer nicht um. Daher wurde auf die umständliche Trennung direkt nach der Epimerisierung verzichtet (Schema 49).



Schema 42: Synthese des Diols 101.

Für die anschließende Umwandlung des Acetonids zum **100** zu Diol **101** kam ausschließlich eine Säurekatalysierte Methode in Frage. Da zu erwarten war, dass dieses durch mögliche Nebenreaktionen des Vinylcyclopropylfragmentes problematisch sein könnte, wurde eine Versuchsreihe mit verschiedenen Säuren durchgeführt. Während die starken Brønstedt-Säuren HCl_{aq}, ^[78] Trifluoressigsäure (TFA) ^[79] und Camphersulfonsäure (CSA) zur Zersetzung des Eduktes führten (Tabelle 14, Nr. 2,3, und 5), zeigten Essigsäure ^[80] (Tabelle 14, Nr. 4) als schwache Brønstedt-Säure und Erbium(III)trifluormethansulfonat ^[81] (Tabelle 15) als schwache Lewissäure keinen Umsatz. Einzig PPTS konnte mit 66% Ausbeute bei 17% Rückgewinnung des Edukts ein moderates Ergebnis liefern. Dazu wurde die Reaktion nach 14 Stunden abgebrochen, weil zu diesem Zeitpunkt mittels Dünnschichtchromatografie die Bildung von Nebenprodukten beobachtet wurde. Der Zusatz von Wasser konnte das Ergebnis der Reaktion kaum verändern (Tabelle 14, Nr. 7) und die Erhöhung der Temperatur führte überwiegend zur Zersetzung des Edukts (Tabelle 14, Nr. 8).

Nr.	Säure (Äq)	Bedingungen	Ergebnis
1	PPTS (1.0)	MeOH, 22 °C, 14 h	66% Produkt + 17% Edukt
2	1 N HCI (1.0)	MeOH, 22 °C, 2 h	Komplexe Mischung
3	TFA (0.1)	THF:H₂O 4:1, 22 °C, 4 h	Komplexe Mischung
4	AcOH (1.0)	THF:H₂O 4:1, 22 °C, 14 h	Kein Umsatz
5	CSA (1.0)	MeOH, 22 °C, 4 h	Komplexe Mischung
6	Er(OTf)₃ (1.0)	MeNO ₂ , H ₂ O, 22 °C, 14 h	Kein Umsatz
7	PPTS (1.0)	MeOH, H₂O, 22 °C, 14 h	66% Produkt + 21% Edukt
8	PPTS (1.0)	MeOH, 50 °C, 5 h	Komplexe Mischung

Tabelle 14: Screening zur Entschützung des Acetonids 100.

Nachdem das Diol **101** verfügbar war, wurde nach der in unserer Forschungsgruppe für die Synthese von (–)-Englerin A optimierten Sequenz aus Veresterung, Epoxidierung und transannularer Epoxidöffnung vorgegangen.^[43] Zunächst wurde eine selektive Veresterung des sekundären Alkohols mit TBDPS-geschütztem Glycolsäurechlorid in Anwesenheit von Pyridin durchgeführt. Anschließend wurde in einer Eintopfprozedur mit DMDO die Doppelbindung epoxidiert und das Epoxid katalysiert mit Essigsäure transanular durch den tertiären Alkohol geöffnet. Dabei wird über drei Stufen eine gute Ausbeute von 71% erreicht. Mit Rücksicht auf das im Vergleich zum Isopropyl- weniger stabile Cyclopropylfragment wurde wie in Kapitel 3.3 für die folgende *Yamaguchi*-Veresterung mit Zimtsäure vom üblichen Protokoll in Toluol bei 80 °C abgesehen. Stattdessen wurde die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt. Dennoch konnte trotz vollständigem Umsatz nur eine mäßige Ausbeute von 48% erreicht werden. Die abschließende Spaltung des Silylethers mittels TBAF konnte hingegen in quantitativer Ausbeute durchgeführt werden.



Schema 43: Abschluss der Synthese des Cyclopropyl-Derivates.

Insgesamt konnte das Cyclopropyl-Analogon **63** aus dem Aldehyd **11** zum einen mit einer Gesamtausbeute von 2.5% über 13 Stufen bei einer direkten Acetonidschützung von **94** und zum anderen mit einer Gesamtausbeute von 4.4% über 15 Stufen bei Anwendung einer Silylierungs-Acetonidschützungs-Desilylierungs-Sequenz erhalten werden (Schema 43). Untersuchung zur Aktivität von Verbindung **63** zeigten, dass mit 30.2 nM weniger aktiv gegenüber in HEK-Zellen überexpremierten TRPC-4 Kanälen ist, als der Naturstoff mit 11.2 nM.

3.5 Versuche zur Synthese des Trifluormethyl-Englerins

Nachdem der Austausch des Isopropyl- gegen einen Cyclopropyl-Substituenten gelungen war (Kapitel 3.4), sollte nun entsprechend ein Trifluormethyl-Substituent eingeführt werden. Analog zur Synthese des Cyclopropylderivates sollte auch für das Trifluormethylderivat bereits auf einer frühen Stufe von der Route zu (–)-Englerin A abgewichen werden. Im Hinblick darauf sollte ebenfalls eine C-C-Kupplungsreaktion für Aldehyd **11** gefunden werden, um das CF₃-Fragment einzuführen. Zunächst wurde geplant, an die Synthese von (–)-Englerin A angelehnt, das Allylbromid **103** für den Einsatz in einer *Barbier*-Reaktion zu synthetisieren. Hierfür wurde versucht, die kommerziell verfügbare Säure **105** zum Alkohol **104** zu reduzieren, um anschließend unter Verwendung von PBr₃ das Allylbromid **103** zu erhalten (Schema 44). Jedoch konnte weder aus Reduktionen mit Boran-THF-Komplex noch mit Lithiumaluminiumhydrid die Verbindung **104** isoliert werden. Vermutlich liegt dieses an der potenziell hohen Volatilität des Alkohols **104**.

Stattdessen wurde versucht, ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1,1,1-Trifluoraceton mittels LDA eine Aldolreaktion einzuleiten. Jedoch blieben auch diese Versuche erfolglos (Schema 15). Eine Lewis-Säure katalysierte Aldolreaktion ausgehend von Silylenolether **106** wäre interessant gewesen, um zu sehen, ob ein Chelat-Effekt die in Kapitel 3.4 erklärte Stereoselektivität beeinflussten könnte. Allerdings konnte auch aus dieser Reaktion kein Produkt isoliert werden (Schema 15).



Schema 44: Erfolglose Versuche das Trifluormethylfragment in die Syntheseroute einzubringen.

Da die bisherigen C-C-Kupplungsreaktionen nicht zielführend waren, mussten alternative nucleophile Allylierungsmethoden getestet werden. Als eine Möglichkeit wurde die *Sakurai*-Reaktion anvisiert (Schema 45).^[82] Das Silan **107** wurde dazu zunächst nach *Ishikawa et al*.^[83] in einer *Peterson*-Olefinierung gewonnen. Dazu wurde nach einer doppelten Addition von Trimethylsilylmethylmagnesiumbromid an Ethyltrifluoracetat in einem Eintopfverfahren konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt und das Silan **107** aus der Reaktionsmischung destilliert. Aufgrund der vagen Versuchsbeschreibung konnten allerdings nur 4% Ausbeute erreicht werden. Darüber hinaus war das Produkt zwar stark mit Bistrimethylsilylether verunreinigt, zeigte dennoch in einer Testreaktion die Durchführbarkeit einer Sakurai-Allylierung am Aldehyd **11**. Um das Silan **107** in einer zielführenden Menge und Reinheit zu erhalten wurde nach der Addition des Grignardreagenzes das Rohprodukt durch eine wässrige Extraktion gereinigt, eingeengt und anschließend über Kieselgel destilliert. Vermutlich blieb bei dieser Variante das formal eliminierte Trimethylsilanol auf der Oberfläche des Kieselgels gebunden, statt Bistrimethylsilylether zu bilden. Der Verzicht auf den Zusatz von Schwefelsäure bot ebenso den Vorteil, das Silan **107** wasserfrei zu isolieren. So konnte das Silan **107** in einer Ausbeute von 82% nur geringfügig verunreinigt durch Bistrimethylsilylether erhalten werden (Schema 45).



Schema 45: Sakurai-Reaktion und Synthese von Allylsilan 107.

Nachdem das Silan **107** verfügbar war, konnte die Verbindung **108** durch eine Caesiumfluorid vermittelte *Sakurai*-Allylierung in einer moderaten Ausbeute von 56% und einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 erhalten werden.^[82] Anschließend wurde analog zur Synthese von (–)-Englerin A durch eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das Triol **109** in einer Ausbeute 77% erhalten. Darauf folgte eine durch *p*-TSA katalysierte Acetonidschützung mit einer Ausbeute von 64% (Schema 46).



Schema 46: Einführung der Trilfuormethylgruppe und Synthese von Acetonid 110

Obwohl der Vergleich der ¹H-NMR Daten mit den analogen Verbindungen aus den Synthesen von Englerin A **12** und des Cyclopropyl-Derivates **93** die korrekte Zuweisung der Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrum nahe legte, sollte diese zweifelsfrei bewiesen werden. Durch eine Kristallisation von **109** konnte die Konfiguration mittels einer Röntgeneinkristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 11).



Abbildung 11: Röntgeneinkristallstrukturanalyse des Triols 109. [89-91]

Wie bereits für das Cyclopropyl-Derivat **93** kann zur Erklärung der Stereoselektivität das Cornforth-Modell herangezogen werden (siehe Kapitel 3.4, Abbildung 10).^[10] Ob das Auftreten des unerwünschten Epimers auf die teilweise Bildung eines Chelates zwischen dem Caesiumkation und den Carbonylgruppen des Edukts zurückzuführen ist, bedürfte weiterführender mechanistischer Untersuchungen. Als nächstes wurde der Alkohol **110** mittels der bereits zuvor erwähnten (Kapitel 3.1) kupferkatalysierten aeroben Oxidation mit einer sehr guten Ausbeute von 95% oxidiert. Weiterhin konnte der Aldehyd **111** in einer Eintopfreaktion zunächst mit DBU epimerisiert und im Anschluss daran mit Natriumborhydrid reduziert werden, um auf der Stufe der Alkohole die Diastereomere zu trennen. Dabei wurde eine Ausbeute von 95% erreicht, die um 25% höher lag als bei der zweistufigen Reaktionsführung für (–)-Englerin A.^[8] Obwohl die Verunreinigung durch das Mindermengenepimer bei der Synthese von (–)-Englerin A und des Cyclopropylderivates bis auf eine höhere Katalysatorbeladung für die Metathese unproblematisch waren, sollten hier mit Hinblick auf eine vermutlich schwierigere Ringschlussmetathese überflüssige Störfaktoren vermieden werden. Nach erneuter kupfer-katalysierter, aerober Oxidation, konnte das Diolefin **112** durch eine Wittig-Olefinierung in einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 47).



Schema 47: Synthese des Metathesevorläufers 112.

Zwar sind Ringschlussmetathesen mit elektronenarmen Olefinen prinzipiell bekannt, jedoch sind für trifluormethylierte Olefine nur wenige Beispiele in der Literatur zu finden.^[84] Die Arbeitsgruppe um Rutjes machte die Entdeckung, dass es bei dem Versuch ein triluormethylsubsituiertes Tetrahydroazepin herzustellen zu einer Isomerisierung der monosubstituierten Doppelbindung kam, so dass das Tetrahydropyridin **113** isoliert werden konnte (Schema 48).^[85] Derartige Isomerisierungen sind auch für Fünfringsysteme bekannt und wurden nach einer Publikation der Arbeitsgruppe um Grubbs durch Zugabe von Benzochinon unterdrückt.^[86] *Rutjes et al.* gaben an, in einer GC-MS Analyse den zu **113** korrespondierenden Siebenring gefunden zu haben, nahmen jedoch weder zu dessen Isolierung noch Charakterisierung Stellung. Darüber hinaus ist keine Synthese eines

trifluormethylierten Siebenringes durch Ringschlussmetathese bekannt. Für die Synthese des Trifluormethyl-Englerins stellt die Isomerisierung keine naheliegende Nebenreaktion dar, da die in Frage kommende Doppelbindung nicht durch einen Methylgruppe wie in Verbindung **114**, sondern durch ein sterisch anspruchsvolleres Fünfringfragment substituiert ist.



Schema 48: Nebenreaktion bei der versuchten Ringschlussmetathese zu einem trifluormethylsubstituierten Azepin.^[84]

Zunächst wurden die in Kapitel 3.1 entwickelten Bedingungen unter Verwendung des Katalysators M71 SiMes getestet, führten jedoch zu keinerlei Umsatz (Tabelle 15, Nr. 1). Der Einsatz des Grubbs II-Katalysators (Tabelle 15, Nr. 2 und 3) führte allerdings statt zum erhofften Ringschluss zu einer Kreuzmetathese aus **112** und dem Styryl-Fragment des Katalysators (Schema 49).



Schema 49: Versuchte Ringschlussmetathese von Diolefin 112.

So konnte zwar gezeigt werden, das die elektronenreichere Doppelbindung an den Katalysator bindet, jedoch eine produktive Metathese nicht stattfindet. Die Kombination aus dem Aufbau eines gespannten Siebenringes und der geringen Elektronendichte der trifluormethylsubstituierten Doppelbindung konnte nicht überwunden werden (Schema 49). Auch bei dem Versuch, den Grubbs I-Katalysator einzusetzen, konnte kein Umsatz beobachtet werden. Hier konnte nicht einmal Verbindung **115** beobachtet werden, so dass davon auszugehen ist, dass selbst der erste Schritt hier nicht stattgefunden hat. Auch der als erheblich reaktiver beschriebene Katalysator von Schrock *et al.*
(Tabelle 15, Nr. 6) konnte keinen Umsatz erreichen.^[87] Da der für das Projekt vorgesehen Zeitrahmen bereits überschritten und keine Aussicht auf eine zeitnahe Lösung des Problems bestand, mussten die Forschungen an diesem Punkt eingestellt werden.

 Tabelle 15: Versuche zur Ringschlussmetathese von 112.

Nr.	Katalysator (Äq)	Bedingungen	Ergebnis
1	M71 SiMes (0.3)	PhMe, 110 °C, 24 h	Kein Umsatz
2	Grubbs II (0.3)	PhMe, 110 °C, 24 h	3% 115
3	Grubbs II (0.3)	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 24 h	9% 115
4	Grubbs I (0.3)	PhMe, 110 °C, 24 h	kein Umsatz
5	Grubbs I (0.3)	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 24 h	Kein Umsatz
6	Schrock (0.3)	PhH, 70 °C, 24 h	kein Umsatz



Abbildung 11: Schrock-Katalysator.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die in unserer Arbeitsgruppe etablierte Syntheseroute umfasste zu Beginn dieser Arbeit 22 Stufen und ergab eine Gesamtausbeute von 4.8%.^[8, 9] Im Fokus der hier durchgeführten Optimierungen standen die Epimersierung von C5 und die Ringschlussmetathese. Durch ein besseres mechanistisches Verständnis konnte für die Epimerisierung des Aldehyds **16** das Diastereomerenverhältnis von 3:1 auf 11:1 angehoben werden.

Ursprünglich benötigte die Ringschlussmetathese von Dien **17** eine Katalysatorbeladung von 15 Mol-% des kostenintensiven Grubbs II- Katalysators. Im Rahmen dieser Arbeit konnten Bedingungen gefunden werden, die die Verwendung des Katalysators M71 SiMes der Firma Umicore mit einer Beladung von nur 5 Mol-% ermöglichten. Im Zuge dieser Optimierungen wurde festgestellt, dass das Epimer **5**-*epi*-**17** unter diesen Bedingungen nicht zu einem Ringschluss in der Lage war. Diese Erkenntnis wurde genutzt um die Reduktions-Reoxidations-Sequenz zur Trennung der Epimere vor der Synthese des Metathesevorläufers **17** zu vermeiden. Stattdessen wurde das Epimerengemisch direkt zum Diolefin umgewandelt und der Metathese unterzogen. Während das gewünschte Epimer umgesetzt wurde, konnte weder das unerwünschte Epimer noch dessen Produkt isoliert werden. Somit konnte die Sequenz von **15** zu **18** (Schema 48) in vier Stufen mit einer Ausbeute von 83% durchgeführt werden, was eine deutliche Verbesserung gegenüber den zuvor benötigen sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 46% darstellte. Damit wurde die Gesamtstufenzahl von 22 auf 20 reduziert und die Gesamtausbeute von 4.8% auf 9.2% angehoben.



durch diese Arbeit 83% über 6 Stufen

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit sieben Verbindungen hergestellt, die biologischen Tests zur Verfügung gestellt wurden. Die Synthese von Aza-Englerin Derivaten, die statt eines Esters an C9 ein Amid aufwiesen, konnte wie geplant durchgeführt werden. Das Glycolamid **60** konnte über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 39% aus Vorläufer **21** hergestellt werden. Es zeigte wie erwartet eine deutlich gesteigerte Stabilität unter physiologischen Bedingungen bei einem moderaten Aktivitätsverlust. Um weitere SAR-Studien zu ermöglichen, wurde der aza-Vorläufer **73** in einer Ausbeute von 55% über 6 Stufen synthetisiert, der die unabhängige Variation von Zimt- und

Schema 48: Optimierte Sequenz.

Glycolsäurerest ermöglichte. Darauf basierend wurden die Amide der 3-Hydroxypropionsäure **82** und der Trifluoressigsäure **80** in Ausbeuten von 39% über 4 bzw. 28% über 5 Stufen synthetisiert, die sich jedoch beide gegenüber dem Glycolamid **60** als deutlich weniger aktiv erwiesen. Daher wurde auf die Synthese weiterer aza-Englerin-Derivate verzichtet.

Um die Stabilität eines möglichen Wirkstoffs weiter zu steigern, sollte die Seitenkette an C9 statt über ein Heteroatom über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung angeknüpft werden. Das Keton **86** sollte durch eine reduktive Alkylierung hergestellt werden, jedoch konnte das ursprünglich anvisierte Keton **86** nicht synthetisiert werden, weil bei der Hydrierung der Doppelbindung durch die chirale Induktion des Eduktes selektiv das 9-*epi*-Produkt gebildet wurde. **9-***epi***-86** wurde dennoch fertig gestellt, erwies sich bei biologischen Tests jedoch als nicht aktiv. Aus Intermediaten zur Synthese von **9-***epi***-86** wurden das Alkin **87** und das Enon **83** hergestellt, diese zeigten jedoch keine signifikante biologische Aktivität. Trotz der Inaktivität der hier gezeigten Carba-Analoga stellt die Synthese von **86** immer noch ein erstrebenswertes Ziel dar. Zumal der Ester **116** (Kapitel 1.4, Tabelle 2, Nr 15) zeigt, dass ein Kohlenstoffsubstituent an C9 bei korrekter stereochemische Konfiguration toleriert wird. Nachdem sich die Synthese der Verbindung **86** ausgehend von Vorläufer **21** jedoch als schwierig erwiesen hat, wäre die Verwendung der Route von Nicolaou *et al.*^[37], aus der auch der Ester **116** hervorging für die Synthese des Ketons **86** vermutlich geeigneter. Entsprechendes konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr untersucht werden.

Für die Synthese eines Derivates, bei dem der Isopropyl- gegen eine Trifluormethylsubstituenten ausgetauscht wurde, konnte durch eine *Sakurai* Reaktion zunächst ein guter Einstieg in die Route zum Aufbau des Derivates gefunden werden. Allerdings scheiterte die Synthese bislang an der Ringschlussmetathese. Es wurden lediglich Produkte isoliert, die aus der Kreuzmetathese mit einem Fragment des Katalysators resultierten. Daraus kann geschlossen werden, dass die bislang getesteten Katalysatoren zwar an das Substrat binden, jedoch nicht zum erwünschten Produkt führen können. Die anderen in Kapitel 1.3 vorgestellten Synthesen eignen sich jedoch nicht besser zum Aufbau einer solchen Verbindung, so dass eine andere Syntheseroute nicht wahrscheinlicher zum Ziel führt. Daher ist vermutlich die weitere Suche nach passenden Katalysatoren und Reaktionsbedingungen für eine Ringschlussmetathese der beste Weg, um ein trifluormethylsubstituiertes Englerin-Derivat zu erstellen.

Beispielsweise wären perfluorierte Lösungsmittel, das Erhitzen durch Mirkowellenstrahlung oder die Verwendung eines Katalysators mit einem Carbenfragment, das nicht auf Styrol basiert denkbar. Darüber hinaus zeigt eine interessante Arbeit von Pannecoucke *et al.*^{[88}, dass die Reaktivität von Olefinen durch einen Phenyl-Substituenten deutlich ansteigt (Schema 49). Eine Synthese des entsprechenden Metathesevorläufers für das Trifluormethylderviat war im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich.



Schema 49: Metathese elektronenarmer Olefine nach Pannecoucke.^[85]

Die Synthese eines Derivates mit einer Cyclopropyl- an Stelle der Isopropylgruppe konnte erfolgreich durchgeführt werden. Das Cyclopropyl-Fragment konnte durch eine Aldol-Reaktion in die Route eingebracht werden. Dessen mäßige Stabilität gegenüber den Bedingungen der Acetonidschützung und der Spaltung der Schutzgruppe erforderte, wie zu erwarten war, einige Anpassungen der Reaktionsbedingungen. Abschließend konnte das Cyclopropyl-Derivat in einer Ausbeute von 4.4% über 15 Stufen ausgehend von Aldehyd **11**synthetisiert werden. Ergebnisse zu dessen Aktivität für TRPC4-Kanäle liegen mit einem EC₅₀ von 30.2 nM niedriger gegenüber (–)-Englerin A mit einem EC₅₀ von 11.2, jedoch stehen Untersuchungen zur antiproliferativen Wirkung gegen die Nierenkrebszelllinie A498 noch aus.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, wie durch die Optimierung der Syntheseroute für Englerin A neue Derivate entwickelt wurden, die das Problem mangelnder Stabilität unter physiologischen Bedingungen lösen konnten. Zudem konnten mit der Aldol- und *Sakurai*-Reaktion zwei neue Reaktionstypen zur Allylierung von Aldehyd **11** gezeigt werden. Darüber hinaus wurde eine Möglichkeit gefunden, über eine Propargylierung mit anschließender *Meyer-Schuster*-Reaktion das sterisch Anspruchsvolle Keton **59** in ein Olefin zu überführen. Inwiefern die hier gezeigten Derivate dazu in der Lage sind, zwischen verschiedenen TRCP-Kanälen zu unterscheiden, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien. Hiervon wird maßgeblich der Wert dieser Leitstrukur als biologisches Werkzeug und als Therapeutikum abhängen.

		0 F	Ph	
		$H^{0}_{1} R^{1}$		
		'H / 9 _R ³ ^K		
Nr.	R ¹	R ²	R ³	EC ₅₀ [nм]
1	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	D DH	Н	11.2
60	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	O O O O H	н	892
82	way and a second	O O O O O H	н	> 1000
80	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	N Sr ² N H CF ₃	н	> 1000
87	son and	OH	н	> 1000
88	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	O	ОН	> 1000
9- <i>epi-</i> 61	yyy	н	HO	> 1000
63	No.	O O O H	Н	30.2

Tabelle 16: Übersicht über die biologischen Aktivitäten der Derivate für die Induktion von Ca²⁺-Ioneneinstrom in HEK Zellen mit überexpremierten TRPC4-Kanälen.

5. Abkürzungsverzeichnis

18-C-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
Äq	Äquivalente
Ac	Acetyl
"Bu	n-Butyl
Bn	Benzyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
вру	2,2'-Bipyridin
COD	Cyclooctadien
DBU	1,8-Diazabicyclo[4,5,0]undec-7-en
DIPEA	N,N-Diisopropyletyhlamin
DIPA	N,N-Diisopropylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC ₅₀	Konzentration bei der 50% der Wirkung eintritt
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EZG	Elektronenziehende Gruppe
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
GI ₅₀	Konzentration, bei der das Zellwachstum um 50% gehemmt ist
GOESY	Gradientenverstärkte Nuklear Overhauser Spektroskopie
h	Stunde(n)
НМРА	Hexamethylphosphorsäureamid
НОВТ	1-Hydroxybenzotriazol
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	2-lodoxybenzoesäure
IPA	Isopropylalkohol
KHMDS	Kaliumbistrimethylsilylamid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
Lsg	Lösung
M	Mol/L
min	Minute(n)

MS	Molsieb
NIH	National Institute for Health
NMI	<i>N</i> -Methylimidazol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuklear Overhauser Effekt
NOESY	Nuklear Overhauser Effekt Spektroskopie
<i>т</i> СРВА	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Ms	Methylsulfonyl
Ooct	Octanoat
Pd/C	Palladium adsorbiert an Aktivkohle
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
pTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
SAR	Struktur-Aktivitätsbeziehungen
TBAF	Tetrabutylamoniumfluorid
2,4,6-TCBC	2,4,6-Tirchlorbenzoylchlorid
TBDPS	tertiär-butyldiphenylsilyl
TBS	tertiär-butyldimethylsilyl
TBTU	${\it O-} (Benzotriazol-1-yl)-{\it N,N,N',N'-} tetramethyluronium tetrafluoroborat$
TMS	Trimethylsilyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
ZNS	Zentrales Nervensystem

6. Literaturverzeichnis

6. Literaturverzeichnis

- [1] F. Collins, Nature **2010**, 464, 674-675.
- P. Horvatovich, E. K. Lundberg, Y.-J. Chen, T.-Y. Sung, F. He, E. C. Nice, R. J. Goode, S. Yu, S. Ranganathan, M. S. Baker, G. B. Domont, E. Velasquez, D. Li, S. Liu, Q. Wang, Q.-Y. He, R. Menon, Y. Guan, F. J. Corrales, V. Segura, J. I. Casal, A. Pascual-Montano, J. P. Albar, M. Fuentes, M. Gonzales, P. Diez, N. Ibarrola, R. M. Degano, Y. Mohammed, C. H. Borchers, A. Urbani, A. Soggiu, T. Yamamoto, G. H. Salekdeh, A. Archakov, E. Ponomarenko, A. Lisitsa, C. F. Lichti, E. Mostovenko, R. A. Kroes, M. Rezeli, Á. Végvári, T. E. Fehniger, R. Bischoff, J. A. Vizcaíno, E. W. Deutsch, L. Lane, C. L. Nilsson, G. Marko-Varga, G. S. Omenn, S.-K. Jeong, J.-S. Lim, Y.-K. Paik, W. S. Hancock, *J. Proteome Res.* 2015, *9*, 3415-3431.
- [3] L. Birnbaumer, Annu. Rev. Toxicol. **2009**, 49, 395-426.
- [4] R. S. Bon, D. J. Beech, Br. J. Pharmacol. **2013**, 170, 459-474.
- Y. Akbulut, H. J. Gaunt, K. Muraki, M. J. Ludlow, M. S. Amer, A. Burns, N. S. Vasudev, L.
 Radtke, M. Willot, S. Hahn, T. Seitz, S. Ziegler, M. Christmann, D. J. Beech, H. Waldmann,
 Angew. Chem. 2015, 127, 3857-3862; Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 12, 3787-3791.
- [6] R. W. Bussmann, G. G. Gilbreath, J. Solio, M. Lutura, R. Lutuluo, K. Kunguru, N. Wood,
 S. G. Mathenge, J. Ethnobiol. Ethnomed. 2006, 22-26.
- [7] R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* 2009, *11*, 57-60.
- [8] M. Willot, L. Radtke, D. Könning, R. Fröhlich, V. H. Gessner, C. Strohmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* 2009, 121, 9269 9272; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 9105-9108.
- [9] L. Radtke, M. Willot, H. Sun, S. Ziegler, S. Sauerland, C. Strohmann, R. Fröhlich, P. Habenberger, H. Waldmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* 2011, 123, 4084-4088; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 3998-4002.
- [10] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, J. Chem. Soc. **1959**, 112-127.
- W. Chain, J. A. Beutler, D. Fash, W. D. Figg, Z. Li, C. D. Peer, J. W. Ramos, F. J. Sulzmaier, WO 2015/120140 A1, 2016.
 D. M. Fash, C. J. Peer, Z. Li, I. J. Talisman, S. Hayavi, F. J. Sulzmaier, J. W. Ramos, C. Sourbier, L. Neckers, W. D. Figg, J. A. Beutler, W. J. Chain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26, 2641 2644.
- [12] J. E. Barquera-Lozada, G. Cuevas, J. Org. Chem. 2011, 76, 1572-1577.
- [13] J. E. Barquera-Lozada, G. Cuevas, J. Org. Chem. 2009, 74, 874-883.

- [14] F. J. Sulzmaier, Z. Li, M. L. Nakashige, D. M. Fash, W. J. Chain, J. W. Ramos, *PLoS One* 2012, 7-11.
- [15] C. Sourbier, B. T. Scroggins, R. Ratnayake, T. L. Prince, S. Lee, M.-J. Lee, P. Literati Nagy,
 Y. H. Lee, J. B. Trepel, J. A. Beutler, W. Marston Linehan, L. Neckers, *Cancer Cell* 2013, 23, 228-237.
- [16] R. T. Williams, A. L. Yu, M. B. Dicciani, E. A. Theodorakis, A. Batova, J. Exp. Clin. Cancer Res. 2013, 32-36
- [17] C. Carson, P. Raman, J. Tullai, L. Xu, M. Henault, E. Thomas, S. Yeola, J. Lao, M. McPate, J. M. Verkuyl, G. Marsh, J. Sarber, A. Amaral, S. Bailey, D. Lubicka, H. Pham, N. Miranda, J. Ding, H.-M. Tang, H. Ju, P. Tranter, N. Ji, P. Krastel, R. K. Jain, A. M. Schumacher, J. J. Loureiro, E. George, G. Berellini, N. T. Ross, S. M. Bushell, G. Erdemli, J. M. Solomon, PLoS One **2015**, 10-22.
- [18] I. Liblikas, E. M. Santangelo, J. Sandell, P. Baeckström, M. Svensson, U. Jacobsson, C. R.
 Unelius, J. Nat. Prod., 2005, 68, 886-890.
- [19] S. L. Schreiber, H. V. Meyers, K. B. Wiberg, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 8274-8277.
- [20] K. Takahashi, K. Komine, Y. Yokoi, J. Ishihira, S. Hatakeyama, J. Org. Chem. 2012, 77, 7364-7370.
- [21] http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/m39709?lang=de®ion=DE 30.05.2016
- [22] J. Zhang, S. Zheng, W. Peng, Z. Shen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 1339-1341.
- [23] http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/124931?lang=de®ion=DE 30.05.2016
- [24] M. Zahle, A. Keßberg, P. Metz, Angew. Chem. 2013, 125, 5500-5502; Angew. Chem. Int.
 Ed. 2013, 52, 5390-5392.
- [25] http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w296236?lang=de®ion=DE30.05.2016
- [26] J. Lee, K. A. Parker, Org. Lett. **2012**, *14*, 2682-2685.
- [27] V. Navickas, D. B. Ushakov, M. E. Maier, M. Ströbele, H.-J. Meyer, Org. Lett. 2010, 12, 3418-3421.
- [28] Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, Angew. Chem. 2010, 122, 3591-3594; Angew. Chem. Int. Ed.
 2010, 49, 3513-3516.
- [29] K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, Angew. Chem. 2010, 122, 3595-3597; Angew.
 Chem. Int. Ed. 2010, 49, 3517-3519.
- [30] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 8837-8847.
- [31] J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3708-3711.

6. Literaturverzeichnis

- [32] K. C. Nicolaou, Q. Kang, S. Y. Ng, D. Y.-K. Chen, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 8219-8222.
- [33] J. Wang, S.-G. Chen, B.-F. Sun, G.-Q. Lin, Y.-J. Shang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2539-2547.
- [34] T. Hanari, N. Shimada, Y. Kurosaki, N. Thrimurtulu, H. Nambu, M. Anada, S. Hashimoto, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11671-11676.
- [35] P. Gao, S. P. Cook, Org. Lett. **2012**, *14*, 3340-3343.
- [36] Z. Li, M, Nakashige, W. J. Chain, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 6553-6556.
- [37] K. P. Chan, D. Y.-K. Chen, *ChemMedChem.* **2011**, *6*, 420-423.
- [38] R. K. Akee, T. Ransom, R. Ratnayake, J. B. McMahon, J. A. Beutler, J. Nat. Prod. 2012, 75, 459-463.
- [39] L. Radtke, Dissertation, Dortmund, **2012**.
- [40] L. López-Suárez, L. Riesgo, F. Bravo, T. T. Ransom, J. A. Beutler, A. M. Echavarren, *ChemMedChem.* **2016**, *11*, 1-6.
- [41] M. J. Acerson, B. S. Bingham, C. A. Allred, M. B. Andrus, *Tetrahedron Lett.* 2015, 3277-3280.
- [42] L. Dong, X.-Z. Jiao, X.-Y. Liu, C.-S. Tian, X.-Y. Li, Y.-Y. Jiao, P. Xie, J. Asian Nat. Prod. Res.
 2014, 16, 629-639.
- [43] T. Seitz, M. Christmann, unveröffentlichte Ergebnisse
- [44] T. Olbrisch, M. Christmann, unveröffentlichte Ergebnisse
- [45] B. L. Ryland, S. D. McCann, T. C. Brunold, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 12166 12173.
- [46] M. Hayashi, M. Shibuay, Y. Iwabuchi, J. Org. Chem., 2012, 77, 3005-3009.
- [47] E. Saxon, C. A. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007-2010.
- [48] E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, Org. Lett. 2000, 2, 2141-2143.
- [49] T. Yamashita, T. Kuranaga, M. Inoue, Org. Lett. 2015, 17, 2170-2173.
- [50] S. H. Kim, H. S. Lee, J. M. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 133-138.
- [51] B. Movassagh, S. Balalaie, P. Shaygan, *ARKIVOC* **2007**, *13*, 47-52.
- [52] J. K. Twibanire, T. B. Grindley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2988-2991.
- [53] G. Allan, A. J. Carnell, M. L. E. Hernandez, A. Pettman, J. Chem. Soc. 2000, 3382-3388.
- [54] M. Adachi, T. Imazu, R. Sakakibara, Y. Satake, M. Isobe, T. Nishikawa, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 1247-1251.
- [55] G. Zheng, J. Chen, L. Fang, Z. Tang, Y. Li, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6177–6182.
- [56] P. A. Aristoff, J. Org. Chem. **1981**, 46, 1954-1957.
- [57] S. Nakamura, F. Kikuchi, S. Hashimoto, Angew. Chem. 2008, 120, 7199-8282; Angew.
 Chem. Int. Ed. 2008, 47, 7091-7094.

- [58] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [59] S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 345-346.
- [60] M. N. Pennell, P. G. Turner, T. D. Sheppard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4748-4758.
- [61] S. A.Vartanyan S. O. Babanyan, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 670-686.
- [62] S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429-438.
- [63] R. H. Crabtree, M. W. Davis, J. Org. Chem. **1986**, *51*, 2655-2661.
- [64] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, J. Chem. Soc. 1961, 1711-1732.
- [65] I. Ojima, T. Kogure, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *49*, 5035-5038.
- [66] B. A. Baker, Z. V. Boskovic, B. H. Lipshutz, Org. Lett. 2008, 10, 289-292.
- [67] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9293-9294.
- [68] W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 291-293.
- [69] S. Raucher, K.-J. Hwang, Synth. Commun. **1980**, *10*, 133-137.
- [70] L. Reggel, R. A. Friedel, I. Wexder, J. Org. Chem. 1957, 22, 891-894
- [71] M. Bender, M. Schmidtmann, J. Rullkötter, R. E. Summons, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 5934-5945.
- [72] W. Strohmeier, L. Weigelt, J. Organomet. Chem. **1975**, 86, C17-C19.
- [73] L. M. Schneider, Masterarbeit, Berlin, **2014**.
- [74] M. T. Reetz, M. Hillmann, T. Seitz, Angew. Chem. 1987, 99, 478-480; Angew. Chem. Int.
 Ed. 1987, 26, 477-479.
- [75] H. Hioki, H. Ooi, M. Hamano, Y. Mimura, S. Yoshio, M. Kodama, S. Ohta, M. Yanai, S. Ikegami, *Tetrahedron* 2001, *57*, 1235-1246.
- [76] J. R. Vyvyan, J. A. Meyer, K. D. Meyer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9144-9147.
- [77] L. J. Baird, M. S. M. Timmer, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, J. Org. Chem. 2009, 74, 2271-2277.
- [78] S. Das, A. Panda, S. Pal, *Carbohydrate Research* **2015**, *416*, 24-31.
- [79] R. W. Hoffmann, K. Ditrich, G. Koster, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1783-1789.
- [81] A. Procopio, R. Dalpozzo, A. De Nino, L. Maiuolo, M. Nardi, G. Romeo, Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 4129-4133.
- [82] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295-1298.
- [83] T. Yamazaki, Ishikawa, *Chem. Lett.* **1984**, 521-524.
- [84] S. Fustero, A. Simon-Fuentes, P. Barrio, Günter Haufe, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 871-930.
- [85] V. De Matteis, Ol. Dufay, D. C. J. Waalboer, F. L. van Delft, J. Tiebes, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2667-2675.

- [86] V. De Matteis, F. L. van Delft, R. de Gelder, J. Tiebes, F. P. J. T. Rutjes, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 959-963.
- [87] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3875-3886.
- [88] D. Guerin, A.-C. Gaumont, I. Dez, M. Mauduit, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, ACS *Catal.* **2014**, *4*, 2374-2378.
- [89] D. Yang, F. Chen, Z. Dong, D. Zhang, J. Org. Chem. 2004, 69, 2221-2223.
- [90] P. Camille, S. Couve-Bonnaire, L. Guihaudis, C. Neveue, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Segala-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *J. Nat. Prod.* 2013, *14*, 1620-1633.
- [91] SHELXS 86, 97 Programm zur Lösung von Kristallstrukturen. G. M. Sheldrick, Universität Gottingen 1986, bzw. 1997. Sheldrick, G.M., Acta Cryst. 1990, A46, 467.
- [92] SHELXL 97, ein Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen. G. M. Sheldrick, Universität Göttingen **1997**.
- [93] Die Lösung und Verfeinerungen der Röntgeneinkristallstrukturanalysen wurden von Herrn Prof. Dr. D. Lenz durchgeführt.

7. Experimenteller Teil

Die für die Chromatografie verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Für die Synthese wurden die Lösungsmittel THF, DCM und Toluol dem *Solvent Purification System SPS-800* der Firma *M. Braun GmbH* entnommen. Acetonitril und Triethylamin wurden über Molekularsieb (3 Å) getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert. Alle weiteren käuflich erworbenen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung in den Synthesen eingesetzt, sofern nicht anders aufgeführt.

Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf SiO₂-beschichteten Aluminiumplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60, Fluoreszenzindikator UV₂₅₄, 0.20 mm Schichtdicke) durchgeführt. Die Verbindungen wurden durch Verwendung von Kaliumpermanganat- oder Vanillin-Anfärbereagenz sichtbar gemacht.

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel (Korngröße 40-63 μ m) der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt.

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden an den Spektrometern JEOL ECX 400 (400 MHz), JEOL ECP 500 (500 MHz), Bruker AVANCE 500 (500 MHz) und Bruker AVANCE 700 (700 MHz) bei Raumtemperatur aufgenommen. ¹³C-NMR-Spektren wurden unter ¹H-Breitbandentkopplung gemessen.

Referenz: ¹H-NMR: CDCl₃: 7.26 ppm, ¹³C-NMR: CDCl₃: 77.16 ppm. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben.

ESI-Massenspektren wurden mithilfe eines Agilent 6210 ESI-TOF aufgenommen.

Röntgenbeugungsdaten wurden an einem Bruker APEX2 CCD-Diffraktometer aufgenommen, die Zellverfeinerung und Datenreduktion wurden mit Bruker SAINT durchgeführt. Die Kristallstruktur wurde mithilfe von SHELXS-97 gelöst und mithilfe von SHELXL-2014 verfeinert.

Die IR-Spektren wurden mit einem Jasco FT/IR-4100 gemessen.

Die optische Rotation wurde auf einem Jasco P2000 Polarimeter gemessen.

Aldehyd 16



In einem Schlenkkolben wird der Alkohol **15** (3.22 g, 10.4 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (26 mL, 0.4 M) gelöst und unter Rühren mit [Cu(MeCN)₄]OTf (195 mg, 0.519 mmol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (112 mg, 0.519 mmol, 0.05 Äq.), Nor-AZADO (14.3 mg, 0.104 mmol, 0.01 Äq.) und N-Methylimidazol (82.7 µL, 1.04 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Anschließend wird dreimal der Gasraum über der Lösung evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Nach einer Stunde Rühren bei 23 °C hat sich die Lösung von braun nach grün verfärbt und eine Kontrolle mittels Dünnschichtchromatografie (Pentan:Ether 10:1, Vanillin) zeigt vollständigen Umsatz. Es werden Wasser und Ether zugesetzt (je 25 mL), die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 x 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer säulenchromatografischen Reinigung (SiO₂, Pentan:Ether 10:1) wird Aldehyd **16** als farbloses Öl erhalten (3.190 g, 99%).

Substanz 16 wurde von unserer Forschungsgruppe bereits vollständig charakterisiert.^[8]

AAV 1 (Aldehyd 16)



Der Aldehyd **16** (1.0 Äq.) wird im Lösungsmittel (0.2 M) vorgelegt, mit DBU (2.0 Äq.) versetzt und 12 Stunden bei entsprechender Temperatur gerührt. Nach ggf. Abkühlen auf 23 °C wird mit ges. wässr. Ammoniumchlorid-Lsg. versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wird Aldehyd **5-epi-16** als Farbloses Öl erhalten, Einzelheiten zu den Versuchen sind in Tabelle 7 dargestellt. Substanz **5-epi-16** wurde von unserer Forschungsgruppe bereits vollständig charakterisiert.^[8]

AAV 2 (Olefin 18)



Das Dien **17** (1 Äq.) wird in einem Schlenkkolben unter Argon in entgastem Lösungsmittel gelöst und mit dem entsprechenden Katalysator versetzt. Das Gefäß wird verschlossen und 24 Stunden. bei entsprechender Temperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **18** nach Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 20:1) als farbloses Öl erhalten (Einzelheiten zu den Versuchen sind in Tabelle 8 dargestellt.).

Substanz 18 wurde von unserer Forschungsgruppe bereits vollständig charakterisiert.^[8]

Keton 125



Der Alkohol **23** (32.0 mg, 0.083 mmo, 1.0 Äq.) wird in wasserfreiem DMSO (0.83 mL, 0.1 M) gelöst, mit IBX (46.6 mg, 0.166 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und zwei Stunden bei 23 °C gerührt. Dann werden Wasser (5 mL) und Diethylether (5 mL) zugesetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organisache Phasen werden mit ges. wässr. Natriumchloridlösung (2 x 5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 10:1) wird Keton **66** (31.7 mg, 98%) als farbloses Öl erhalten.

Substanz **125** wurde von der Forschungsgruppe um Chain ^[36] bereits vollständig charakterisiert.

Alkohol 67



Das Keton **125** (23.2 mg, 0.061 mmol, 1 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in trockenem Methanol (0.61 mL, 0.1 M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit Natriumborhydrid (4.6 mg, 0.122 mmol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 90 min. bei 23 °C gerührt, dann wird erneut auf 0 °C gekühlt, mit Salzsäure (1 M, 10 mL) versetzt und mit Diethylether (4 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 1:1) wird Alkohol **66** (21.1 mg, 94%) als farbloses Öl erhalten.

Substanz 66 wurde von der Forschungsgruppe um Chain bereits vollständig charakterisiert.^[36]

Imidazolylsulfat 65



Der Alkohol **66** (11.2 mg, 0.029 mmol, 1.0 Äq.) wird unter Argon in wasserfreiem THF (1.7 mL, 0.02 M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit NaHMDS (2 M in THF, 0.12 mL, 0.233 mmol, 8.0 Äq.) versetzt. Nach 30 min. wird die Reaktionslösung auf 23 °C erwärmt, dann wird wieder auf 0 °C gekühlt und 1,1-Sulfonyldiimidazol (46.2 mg, 0.233 mmol, 8 Äq.) zugesetzt. Bei 23 °C wird 12 Stunden gerührt, dann wird mit Wasser (10 mL) gequencht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 1:1) wird Sulfon **65** (14.1 mg, 94%) als fahlgelbes Öl erhalten.

Substanz 65 wurde von der Forschungsgruppe um Chain bereits vollständig charakterisiert.^[36]

Azid 64



Das Sulfat **65** (17.0 mg, 0.033 mmol, 1 Äq.) wird in wasserfreiem DMF (0.66 mL, 0.05 M) gelöst und mit Natriumazid (21.5 mg, 0.330 mmol 10 Äq.) versetzt und acht Stunden bei 70 °C gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung auf 23 °C abgekühlt ist, wird Wasser zugesetzt (2 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 20:1) wird Azid **64** (13.5 mg, 82%) als farbloses Öl erhalten.

R_f= 0.65 (Pentan:Ether 20:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 3H), 6.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 1H), 2.59 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.93 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 1.74 (dq, J = 19.0, 9.8, 8.8 Hz, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (q, J = 13.5, 11.2 Hz, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 145.3, 134.3, 130.5, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 118.0, 85.7, 85.5, 71.4, 63.4, 48.2, 47.0, 38.8, 33.0, 31.2, 31.0, 24.9, 20.3, 18.4, 17.6, 17.1 ppm. HRMS (ESI) m/z für [C₂₄H₃₁N₃O₃ + Na⁺] berechnet 432.2257, gefunden 432.2279. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -53.4°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2959, 2361, 2093, 1710, 1636, 1449, 1382, 1332, 1267, 1202, 1186, 1001, 767.

Amid 60



Das Azid **64** (5.1 mg, 0.012 mmol, 1.0 Äq.) wird in einer Mischung aus wasserfreiem Dichlormethan (0.2 mL) und Methanol (0.2 mL) gelöst und mit Lindlar-Katalysator (5 Gew%, 1.3 mg, 0.001 mmol,

0.05 Äq.) versetzt. Der Gasraum über der Lösung wird je dreimal evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Anschließend wird 12 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 23 °C gerührt. Über Celite wird der Katalysator abfiltriert, der Filterkuchen wird mit Methanol (15 mL) gespült und die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in wasserfreiem DMF (0.15 mL, 0.1 M) aufgenommen und mit TBTU (4.2 mg, 0.013 mmol, 1.05 Äq.), DIPEA (7.0 μL, 0.05 mmol, 4.0 Äq.) und Glycolsäure (1.0 mg, 0.013 mmol, 1.05 Äq.) versetzt. Es wird 12 Stunden bei 23 °C gerührt. Dann wird Wasser (1 mL) zugesetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Et₂O) wird Amid **60** (4.2 mg, 65%) als farbloses Öl erhalten.

R_{*f*} = 0.4 (EtOAc, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 6.49 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.49 (td, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 14.3, 9.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 0H), 2.17 (q, *J* = 6.9, 6.1 Hz, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.89 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 13.1, 11.9, 7.2 Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 14.2, 4.1 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 – 0.85 (m, 1H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 165.7, 145.2, 134.3, 130.4 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 118.1, 85.1, 84.8, 71.5, 62.2, 50.8, 48.2, 46.8, 40.8, 33.3, 31.2, 31.0, 24.6, 20.0, 18.3, 17.5, 17.0 ppm. **HRMS** (*ESI*) *m/z* für für [C₂₆H₃₅NO₅ + H⁺] berechnet 442.2588, gefunden 442.2594, [M + Na⁺] berechnet 464.2407, gefunden 464.2407, für [C₂₆H₃₅NO₅ +K⁺] berechnet 480.2147, gefunden 480.2131. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.2): -97.2°. **IR** (*ỹ* / cm⁻¹) =3398, 2956, 2928, 2873, 2854, 1711, 1654, 1637, 1536, 1497, 1450, 1382, 1334, 1301, 1278, 1202, 1169, 1105, 1074, 1043, 1016, 980, 956, 892 797, 767, 711, 698, 685.

Diol 117



Der Silylether **21** (50 mg, 0.136 mmol, 1.0 Äq) wird unter einer Argonatmosphäre vorgelegt, mit TBAF (1 M Lsg. in THF, 0.407 mL, 0.407 mmol, 3.0 Äq) versetzt und bei 50 °C gerührt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 1:1) Diol **117** (33.9 mg, 98%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.5 (Ether, Vanillin). ¹**H**-**NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.29 (dtd, *J* = 15.2, 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.04 − 1.90 (m, 2H), 1.72 − 1.63 (m, 1H), 1.63 − 1.48 (m, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.19 − 1.14 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³**C**-**NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 85.5, 85.2, 73.3, 70.9, 47.9, 47.8, 41.9, 32.0, 31.4, 30.5, 25.9, 19.3, 18.3, 17.5, 17.0 ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* für [C₁₅H₂₆O₃ + Na⁺] berechnet 277.1780, gefunden 277.1781, [2 C₁₅H₂₆O₃ + Na⁺] berechnet 531.3662, gefunden 531.3684. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): −42.1°. **IR** ($\tilde{ν}$ / cm⁻¹) = 3410, 2955, 2850, 1736, 1466, 1378, 1215 1182 1114, 1041, 995, 888, 666,

Keton 59



Der Alkohol **117** (33.9 mg, 0.133 mmol, 1.0 Äq) wird in wasserfreiem DMSO (1.33 mL 0.1 M) gelöst, mit IBX (75.3 mg, 0.266 mmol, 2.0 Äq) versetzt und 4 Stunden bei 23 °C gerührt. Dann werden Wasser (3 mL) und Diethylether (3 mL) zugesetzt und der entstandene Niederschlag wird über Celite abfiltriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässr. Natriumchloridlösung (2 x 3 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 1:1) wird Keton **59** (31.7 mg, 94%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.e (Pentan:Ether 1:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.20 (m, 3H), 2.08 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 – 1.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 215.9, 83.6, 83.0, 70.4, 49.4, 46.5, 41.6, 32.4, 31.1, 30.5, 24.3, 18.0, 17.6, 17.1, 16.8 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₁₅H₂₄O₃ + Na⁺] berechnet 275.1623, gefunden 275.1626, [2 C₁₅H₂₄O₃ + Na⁺] berechnet 527.3348, gefunden 527.3355. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): –56,5°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3489, 2957, 2876, 1465, 1406, 1375, 1307, 1276, 1253, 1191, 1135, 1089, 1057, 967, 917, 896, 868, 822, 793. **T**_M: 107 °C Substanz **59** wurde von der Forschungsgruppe um Chain bereits vollständig charakterisiert.^[36]

Alkin 85



Propargyl-TBDPS-Ether (846 mg, 2.87 mmol, 5.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem THF gelöst (2.8 mL 0.2 M), auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit "BuLi (2.5 M, in Hexan, 0.92 mL, 2.30 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Keton **59** (145 mg, 0.575 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem THF (2.8 mL, 0.2 M) gelöst auf 0 °C gekühlt und mit der Alkinlösung tropfenweise versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0 °C wird auf 23 °C erwärmt und weitere 3 Stunden gerührt. Danach wird mit Wasser (10 mL) versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether (4 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Petan:Ether 2:1) wird Alkin **85** (275 mg, 88%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.7 (Pentan:Ether 1:1). ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.39 – 2.21 (m, 3H), 2.12 – 1.92 (m, 2H), 1.87 (quint, J = 6.9 Hz, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.16 – 1.06 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.99 (dd, J = 6.9, 5.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 135.7 (2C), 135.7 (2C), 133.3, 129.8, 129.8, 127.7 (2C), 127.7 (2C), 88.9, 84.8, 84.2, 83.5, 80.1, 77.2, 71.4, 52.7, 50.8, 46.9, 46.9, 31.8, 31.7, 30.4, 26.7 (3C), 25.3, 21.7, 19.1, 17.6, 17.03, 16.9 ppm. **HRMS (ESI)** m/z für [C₃₄H₄₆O₄Si + Na⁺] berechnet 569.3063, gefunden 569.3071, [2 C₃₄H₄₆O₄Si + Na⁺] berechnet 1115.6228, gefunden 1115.6231. [α]₀²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -25.5°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3397, 2955, 2917, 2850, 1737, 1465.6, 1428, 1376, 1256, 1196, 1180, 1112, 1081, 998, 966, 823, 791, 734, 702.

Ester 118



Zimtsäure (6.8 mg, 0.460 mmol, 0.5 Äq) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Toluol (0.91 mL 1 M) suspendiert und mit Triethylamin (13.9 μL, 0.101 mmol, 1.1 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (8.6 μL, 0.055mmol, 0.6 Äq) versetzt, worauf sich eine trübe fahl gelbe Lösung bildet. Es wird 30 min bei 23 °C gerührt. Alkohol **85** (50 mg, 0.091 mmol, 1.0 Äq) wird unter einer Argonatmospäre vorgelegt und mit der oben beschriebenen Lösung und DMAP (56.2 mg, 0.460 mmol, 0.5 Äq.) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Wasser (4 mL) und Diethylether (10 mL) zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 10:1) wird Ester **118** als farbloses Öl erhalten (28.5 mg, 46%) und Edukt **85** (24.1 mg, 48%) reisoliert.

R_f = 0.4 (Pentan:Ether 10:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.78 – 7.69 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 7H), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 1.92 (dddd, *J* = 13.4, 10.7, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 13.9 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.25 – 1.14 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.00 – 0.90 (m, 9H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 144.9, 135.7 (4C), 135.7 (4C), 134.4, 133.3 (2C), 130.3 (2C), 129.9 (4C), 128.9 (2C), 128.1 (2C), 127.7 (2C), 118.3, 72.4, 52.7, 50.2, 48.0, 46.0, 32.5, 31.3, 31.2, 26.7 (3C), 24.1, 21.7, 19.1, 17.6, 17.0, 16.9 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₄₃H₅₂O₅Si + Na⁺] berechnet 699.3481, gefunden 699.3509. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.92): +6.8°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3721, 3445, 3070, 2957, 2931, 2883, 2858, 1711, 1636, 1472, 1450, 1428, 1371, 1334, 1300, 1280, 1269, 1202, 1172, 1112, 1074, 992, 952, 862, 823, 795, 780, 767, 740, 702.

Diol 87



Der Silylether **118** (18.0 mg, 0.027 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre vorgelegt und in wasserfreiem THF (0.3 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Essigsäure (0.9 μ L, 0.016 mmol, 0.6 Äq.) und TBAF (1M in THF, 80 μ L, 0.080 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und auf 23 °C erwärmt. Nach 1.5 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch eine Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 1:1) wird das Diol **87** (11.6 mg, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.2 (Pentan:Ether 1:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 6.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.38 (ddd, J = 12.8, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.99 – 1.78 (m, 3H), 1.70 (dq, J = 11.7, 7.1, 4.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 7.1, 3.3 Hz, 6H) ppm. ¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 145.0, 134.4, 130.3, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 118.2, 89.5, 84.4, 84.3, 83.6, 80.2, 72.3, 51.1, 50.2, 48.3, 46.0, 32.6, 31.3, 31.2, 24.1, 21.8, 17.7, 17.0, 16.9, ppm. HRMS (ESI) m/z für [C₂₇H₃₄O₅ +Na⁺] berechnet 461.2303, gefunden 461.2333. [α]_p²⁰(CHCl₃, c = 0.4): -1.1°. IR ($\tilde{v} / \text{ cm}^{-1}$) = 3389, 2925, 2874, 1709, 1636, 1450, 1334, 1202, 1173, 1112, 1085, 1072, 1038, 1017, 993, 985, 950, 760.

Enon 109



Zu Alkin **85** (149 mg, 0.256 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in wasserfreiem Toluol (1.28 mL, 0.2 M), werden wasserfreies Methanol (51.9 μ L, 1.28 mmol, 5.0 Äq.) und [Au(PPh₃)]NTf₂ (9.5 mg, 0.013 mmo, 0.05 Äq.) zugegeben. Nach vierstündigem Rühren bei 23 °C wird Wasser (15 mL) zugesetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 5:1 \rightarrow 1:1) wird das Enon (138 mg, 99%) **109** als farbloses Öl erhalten.

R_f= 0.3 (Pentan:Ether 2:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.62 (m, 4H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 6.34 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.3 (s, 2H), 3.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 20.1, 2.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 20.0, 2.8 Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.08 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.71 (dt, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (dtd, *J* = 13.4, 8.6, 2.7 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 – 0.96 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 198.8, 166.7, 135.6 (2C), 135.5 (2C), 134.8, 132.8 (2C), 130.0 , 129.9, 127.9 (4C), 112.2, 85.6, 84.9, 70.8, 70.2, 49.1, 48.6, 38.5, 32.2, 31.2, 30.3, 26.8 (3C), 24.5, 21.3, 18.1, 17.3, 17.0 ppm. **HRMS (ESI)**: *m/z* für [C₃₄H₄₆O₄Si + Na⁺] berechnet 569.3076 [2 C₃₄H₄₆O₄Si + Na⁺] berechnet 1115.6228, gefunden 1115.6238. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -19.1°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2956, 2919, 2851, 1738, 1465, 1378, 1216, 1114, 756, 703, 666.

Ester 83



Zimtsäure (97.5 mg, 0.658 mmol, 15 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Toluol (0.44 mL, 0.1 M) suspendiert und mit Triethylamin (122 μ L, 0.878 mmol, 20 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (69 μ L, 0.439 mmol, 10 Äq.) versetzt, worauf sich eine trübe, fahl gelbe Lösung bildet. Es wird 30 min. bei 23 °C gerührt. Alkohol **83** (24.0 mg, 0.044 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmospäre vorgelegt und mit der oben beschriebenen Lösung und DMAP (5.4 mg, 0.044 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Wasser (2 mL) und Diethylether (3mL) zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 50:1) wird Ester **109** (26.6 mg, 88%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.2 (Pentan:Ether 50:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.65 (m, 5H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 7H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 10.5, 0.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 3.40 (dd, *J* = 19.9, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 19.8, 3.0 Hz, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.96 (hept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.05 (dd, *J* = 11.8, 7.0 Hz, 6H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 198.9, 166.4, 165.8, 145.1, 135.6, 135.6, 134.3 (2C), 132.8, 130.4, 130.0, 130.0, 129.1, 128.9, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 118.1, 112.4, 85.8, 84.5, 71.3, 70.2, 48.1, 47.9, 39.7, 32.8, 30.9, 30.8, 29.7, 26.8 (3C), 26.8, 23.6, 21.3, 19.3, 18.1, 17.3, 17.3, 17.2 ppm. **HRMS (ESI)** *m*/*z* für [C₄₃H₅₂O₅Si + Na⁺] berechnet 699.3476, gefunden 699.3468). [**α**]₀²⁰(CHCl₃, c = 0.4): –52.3°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2956, 2917, 2871, 2850, 1713, 1636, 1497, 1467, 1426, 1379, 1332, 1301, 1269, 1254, 1201, 1170, 1158, 1112, 1054, 994, 949, 900, 866, 823, 767, 739, 721, 702.

Alkohol 88



Der Silylether **109** (24.1 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq) wird unter einer Argonatmosphäre vorgelegt, in wasserfreiem THF (0.35 mL, 1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Essigsäure (0.8 μ L, 0.014 mmol, 0.4 Äq) und TBAF (1 M in THF, 70 μ L, 70 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf 23 °C erwärmt. Nach fünf Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 2:1 \rightarrow Et₂O) wird der Alkohol **88** (8.1 mg, 51%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.2 (Pentan:Ether 1:1). ¹**H-NMR** (700 MHz,CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.87 (dd, *J* = 2.8, 2.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 19.9, 2.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.91 (dd, *J* = 20.1, 2.8 Hz, 1H), 2.07 (dtd, *J* = 8.9, 7.0, 2.1 Hz, 1H), 1.97 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.39 (s, 2H), 1.05 (dd, *J* = 8.7, 6.9 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 197.8, 167.7, 165.7, 145.3, 134.3 (2C), 130.4 (2C), 128.9, 128.2, 127.9, 117.9, 112.2, 85.7, 84.5, 71.1, 69.0, 48.1, 48.0, 40.0, 32.7, 30.8, 30.9, 23.7, 18.0, 17.3, 17.1 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₂₇H₃₄O₅ + Na⁺] berechnet 461.2304, gefunden 461.2302. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.4): -53.3°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3462, 2929, 2873, 2855, 1710, 1636, 1497, 1450, 1417, 1380, 1354, 1334, 1301, 1280, 1256, 1202, 1170, 1061, 993, 956, 859, 802, 767, 708, 684.



Keton 9-epi-89 / Allylalkohol 91

Das Enon **109** (150 mg, 0.274 mmol, 1.0 Äq.) wird in wasserfreiem Methanol (2.74 mL, 0.1 M) gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (5 Gew%, 292 mg, 0.137 mmol, 0.5 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur drei Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre von 23 bar gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und mit Methanol (50 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 2:1) werden das Keton **9-epi-89** (62 mg, 42%) und der Allylalkohol **91** (63 mg, 41%) als farblose Öle erhalten.

9-*epi*-89: **R**_f = 0.7 (Pentan:Ether 1:1, Cer). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 17.2, 12.3 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 17.2, 2.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 2.05 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 2H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (ddt, J = 14.1, 8.7, 4.3 Hz, 1H) 1.13 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 209.6, 135.5 (4C), 132.5 (4C), 130.1 (2C), 127.9, 127.9, 85.6, 83.0, 71.5, 69.9, 50.2, 48.1, 44.1, 38.4, 35.5, 32.0, 31.7, 30.5, 26.8 (3C), 25.5, 23.6, 19.2, 18.0, 17.1, 16.9 ppm. HRMS (ESI) *m*/*z* für [C₃₄H₄₈O₄Si + Na⁺] berechnet 571.3214, gefunden 571.3240. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.5): -07.1°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2956, 2917, 2870, 2850, 1734, 1466, 1428, 1378, 1264, 1183, 1113, 1084, 1049, 972, 824, 760, 740, 721, 704.

90: $\mathbf{R}_f = 0.2$ (Pentan:Ether 1:1, Cer). ¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 4.94 (dt, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.32 (td, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 17.0, 2.8 Hz, 1H), 1.93 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.61 (td, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.16 – 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 147.5, 135.6 (2C), 135.6 (2C), 133.2, 133.1, 130.0 (2C), 130.0 (2C), 127.9, 117.6, 84.4, 84.2, 71.3, 71.2, 67.2, 49.0, 49.0, 34.5, 32.8, 31.4 (2C), 30.2, 26.9 (3C), 24.7, 21.8, 19.3, 18.4 17.5, 17.2 ppm. HRMS (ESI) *m*/*z* für [C₃₄H₄₈O₄Si + Na⁺] berechnet 571.3214, gefunden 571.3227, [C₃₄H₄₈O₄Si + K⁺] berechnet 587.2954, gefunden 587.2968.

[α]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.25): -17.8°. **IR** (ν̃ / cm⁻¹) = 3371, 2954, 2929, 2860, 1739, 1462, 1428, 1374, 1228, 1217, 1205, 1112, 1045, 984, 925, 888, 825, 741, 702.

Ester 9-*epi*-118



Zimtsäure (19.1 mg, 0.368 mmol, 10 Äq.) wird in unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (0.37 mL, 0.1 M) gelöst und mit Triethylamin (76.5 μL, 0.552 mmol, 4.0 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (51.8 μL, 0.331 mmol, 9.0 Äq.) versetzt, worauf sich eine trübe, fahl gelbe Lösung bildet. Es wird 60 min. bei 23 °C gerührt. Alkohol **9-epi-89** (20.2 mg, 0.037 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmospäre vorgelegt und mit der oben beschriebenen Lösung und DMAP (4.5 mg, 0.037 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 23 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (3 mL) zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 10:1) wird **9-epi-118** (21.0 mg, 84%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.4 (Pentan:Ether 5:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.65 (m, 5H), 7.56 – 7.51 (m, H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 7H), 6.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 17.1, 12.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 17.1, 2.7 Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.15 (s, 9H). 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 6H) ppm. ¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 209.8, 165.8, 144.9, 135.6 (2C), 135.5 (2C), 134.4 (2C), 132.6 (2C), 132.5 (2C), 130.3, 130.1, 130.0, 128.9, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 118.3, 85.7, 83.1, 72.4, 69.9, 49.6, 47.3, 44.2, 38.5, 36.6, 32.8, 31.2, 29.7, 26.8 (3C), 24.2, 23.8, 19.2, 18.0, 17.2, 16.8 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₄₃H₅₄O₅Si + Na⁺] berechnet 701.3633, gefunden 701.3663. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -0.7°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2956, 2919, 2851, 1713, 1637, 1465, 1378, 1215, 1172, 1113, 979, 824, 756, 703, 668.

Alkohol 9-epi-61



Der Silylether **9-epi-118** (16.5 mg, 0.024 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre vorgelegt und in wasserfreiem THF (0.24 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit Essigsäure (1 μ L, 0.001 mmol, 0.4 Äq.) und TBAF (1 M, in THF, 49 μ L, 0.49mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf 23 °C erwärmt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 2:1) wird das Diol **9-epi-61** (7.8 mg, 73%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.4 (Pentan:Ether 1:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 4.5, 1.9 Hz, 3H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.29 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.79 (m, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 6H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 208.4, 165.7, 145.0, 134.4, 130.3, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 118.2, 85.2, 82.9, 72.2, 68.3, 49.6, 47.4, 44.8, 38.4, 36.6, 32.6, 31.3, 31.2, 24.3, 23.8, 17.9, 17.1, 16.7 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₂₇H₃₆O₅ + Na⁺] berechnet 463.2455, gefunden 463.2440. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.25): -6.3°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3450, 2956, 2918, 2850, 1715, 1636, 1466, 1377, 1334, 1260, 1202, 1170, 1119, 1073, 1032, 988, 953, 802, 767, 734, 724, 710, 685, 666.

Benzylether 119



Der Alkohol **21** (100 mg, 0.271 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatomsphäre in wasserfreiem THF (2.71 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. KHMDS (1 M in THF, 1.4 mL, 1.36 mmol, 5.0 Äq.) wird vorsichtig zugetropft, dann wird Benzylbromid (161 μ L, 1.36 mmol, 5 Äq.) und weitere 20 min. bei 0 °C gerührt. Anschließend wird Salzsäure (1 N, 10 mL) zugesetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 50:1) wird der Benzylether **119** (112 mg, 90 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.8 (Pentan:Et₂O 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.26 (m, 5H), 4.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.54 – 2.32 (m, 2H), 2.11 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.98 (dddd, *J* = 13.8, 11.3, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 1.79 – 1.57 (m, 3H), 1.42 (ddd, *J* = 12.8, 9.6, 6.3 Hz, 1H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 128.4 (2C), 127.5 (2C), 127.3, 85.8, 85.4, 78.2, 72.9, 72.6, 48.1, 47.6, 42.8, 32.6, 31.9, 31.4 (2C), 25.9 (3C), 19.9, 18.5, 18.2, 17.7, 17.6, -4.5, -4.8. HRMS (ESI) *m/z* für [C₂₈H₄₆O₃Si +Na⁺] berechnet 481.3114, gefunden 481.3136. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -40.2°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2955, 2929, 2857, 1471, 1461, 1380, 1253, 1086, 1066, 1022, 1005, 990, 931, 901, 862, 834, 794, 772, 733, 695.

Alkohol 120



Der Silylether **119** (20.0 mg, 0.044 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre vorgelegt und TBAF-Lösung (1 M in THF, 131 μ L, 0.131 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und bei 50 °C eine Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 1:1) wird der Alkohol **120** (14.5 mg, 97%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.2 (Pentan:Ether 1:1) ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.21 (m, 5H), 4.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 01), 4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.94 (td, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.09 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.95 (dddd, *J* = 13.8, 11.2, 8.0, 2.7 Hz, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 3H), 1.60 (s, 1H) 1.47 – 1.36 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 128.4 (2C), 127.5 (2C), 127.3, 85.8, 85.0, 78.0, 76.9, 73.2, 72.5, 47.5, 42.3, 32.5, 31.6, 31.3, 24.4, 19.4, 18.3, 17.6, 17.5 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₂₂H₃₂O₃ + Na⁺] berechnet 367.2249, gefunden 367.2263, [2M+Na⁺] berechnet 711.4600, gefunden 711.4657. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -26,6°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) =3309, 2956, 2912, 2870,1455, 1380, 1364, 1305, 1257, 1216, 1128, 1101, 1073, 1024, 977, 920, 877, 829, 795, 786, 752, 697.

Keton 70



Der Alkohol **120** (42.5 mg, 0.129 mmol, 1.0 Äq.) wird in wasserfreiem DMSO (1.3 mL, 0.1 M) gelöst, mit IBX (72.0 mg, 0.257 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und zwei Stunden bei 23 °C gerührt. Dann werden Wasser (2 mL) und Diethylether (2 mL) zugesetzt und der entstandene Niederschlag wird abfiltriert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässr. Natriumchloridlösung (1 x 5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 20:1) wird das Keton **70** (38.1 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.4 (Pentan:Ether 20:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.24 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.20 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 2H), 1.47 (ddd, *J* = 13.4, 10.0, 6.3 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 – 1.15 (m, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 216.0, 138.8, 128.4 (2C), 127.7, 127.3 (2C), 83.3, 83.1, 77.3, 72.7 49.6, 46.1, 42.1, 32.4, 32.0, 31.1, 22.8, 18.1, 17.5, 17.3, 17.3 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₂₂H₃₁O₃ + Na⁺] berechnet 365.2093, gefunden 365.2101, [C₂₂H₃₁O₃ + K⁺] berechnet 381.3178 gefunden 381.2979 [2 C₂₂H₃₁O₃ + Na⁺] berechnet 707.4288 gefunden 707.4292. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -33,3°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2958, 2875, 1751, 1454, 1407, 1376, 1295, 1195,1128, 1098, 1064, 1028, 1009, 963, 917, 896, 869, 794, 734, 696.

Alkohol 71



Das Keton **70** (509 mg, 1.49 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Methanol (15 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Natriumborhydrid (56.2 mg, 1.49 mmol, 1.0 Äq.) zugesetzt, auf 23 °C aufgewärmt und 30 min. gerührt. Dann wird ges. wässr. Ammoniumchloridlösung (30 mL) zugesetzt und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 3:1) wird der Alkohol **71** (501 mg, 98%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.2 (Pentan:Et₂O 5:1, Vanillin). ¹**H**-**NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 − 7.21 (m, 5H), 4.76 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.51 − 2.36 (m, 1H), 2.32 − 2.14 (m, 2H), 2.08 − 1.85 (m, 3H), 1.86 − 1.68 (m, 2H), 1.68 − 1.56 (m, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.29 − 1.17 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (dd, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 6H) ppm. ¹³**C**-**NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 139.4, 128.3 (2C), 127.3, 127.4 (2C), 85.3, 81.2, 81.1, 78.5, 72.3, 49.3, 47.5, 39.0, 32.7, 31.8 (2C), 23.8, 23.5, 17.7, 17.4, 17.2 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₂₂H₃₂O₃ + H⁺] berechnet 367.2249, gefunden 367.2257. [α]_D²⁰ (CHCl₃, c = 1.0): −9.3°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3444, 2956, 2917, 2873, 2850, 1737, 1465, 1455, 1378, 1298, 1231, 1216, 1196, 1181, 1114, 1087, 1066, 1057, 1029, 965, 953, 896, 754, 735, 697, 668,

Imidazolylsulfat 72



Der Alkohol **71** (295 mg, 0.856 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmospähre in wasserfreiem THF (8.6 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. LiHMDS (1 M in Hexan, 5.99 mL, 5.99 mmol, 7.0 Äq.) wird langsam zugetropft und 1,1-Sulfonyldiimidazol (1.31 g, 6.59 mmol, 7.7 Äq.) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 23 °C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 2:1) wird Imidazolylsulfat **72** (332 mg, 82%) als fahlgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.2 (Pentan:Ether 20:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 3.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.44 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 4H), 2.04 – 1.90 (m, 3H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.67 – 1.47 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 8H), 0.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm. ¹³**C-NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 137.1, 131.7, 127.6 (2C), 127.6, 127.2 (2C), 118.0, 90.8, 86.0, 80.8, 77.3, 72.5, 48.9, 47.4, 35.1, 32.5, 31.5, 31.5, 23.5, 22.6, 17.4, 17.2, 16.9 ppm. **HRMS**

(ESI) m/z für [C₂₅H₃₄N₂O₅S + H⁺] berechnet 475.2267, gefunden 475.2262 [C₂₅H₃₄N₂O₅S + Na⁺] berechnet 497.2086, gefunden 497.3070. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -20.0°. IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2956, 2921, 2851 1735, 1456, 1422, 1379, 1201, 1157, 1098, 1053, 995, 948, 900, 868, 826, 754, 697, 668.

Azid 73



Das Imidazolylsulfat **72** (205 mg, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) wird in wasserfreiem DMF (4.3 mL, 0.1 M) gelöst, mit Natriumazid (140 mg, 2.15 mmol, 5.0 Äq.) versetzt und sechs Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Wasser (10 mL) zugesetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 20:1 \rightarrow 10:1) wird Azid **73** als fahl gelbes Öl erhalten (217 mg, 80%).

R_f = 0.5 (Pentan:Ether 10:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.21 (m, 5H), 4.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.59 – 3.50 (dd, J = 5.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 2.42 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.12 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 14.5, 3.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 1H)1.04 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 0.97 (dd, *J* = 7.1, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 139.0, 128.4, 127.6 (2C), 127.2 (2C), 89.1, 85.4, 77.7, 72.6, 63.4, 48.3, 48.1, 37.9, 32.5, 31.9, 31.2, 24.3, 20.4, 18.4, 17.6, 17.5 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₂₂H₃₁N₃O₂ + Na⁺] berechnet 392.2314, gefunden 392.2310. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -55.4°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2958, 2928, 2871, 2091, 1738, 1497, 1454, 1379, 1365, 1303, 1262, 1216, 1168, 1108, 1069, 1028, 989, 916, 891, 752, 696, 667.

Säure 76



Der Alkohol **122** (902 mg, 4.74 mmol, 1 Äq.) wird in Acetonitril (4.7 mL, 1 M) gelöst und mit [Cu(MeCN)₄]OTf (89.2 mg, 0.237 mmol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (37.0 mg, 0.237 mmol, 0.05 Äq.), TEMPO (37.0 mg, 0.237 mmol, 0.05 Äq.) und N-Methylimidazol (38.0 μ L, 0.474 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Anschließend wird der Gasraum über der Lösung dreimal evakuiert, anschließend mit Sauerstoff belüftet und eine Stunde bei 23 °C unter einer Sauerstoffatmosphäre gerührt. Danach werden Natriumdihydrogenphosphat (153 mg, 1.28 mmol, 0.27 Äq.) gelöst in Wasser (2.3 mL) und Wasserstoffperoxid (30 w% in Wasser, 0.48 mL, 4.74 mmol, 1 Äq.) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Natriumchlorit (80 Gew%, 750 mg, 6.63 mmol, 1.4 Äq.) gelöst in Wasser (7.4 mL) zugegeben, auf 23 °C erwärmt und 12 Stunden gerührt. Danach wird Natriumthiosulfat (82.3 mg, 332 mmol, 0.07 Äq.) zugesetzt und mit Salzsäure (1 M) pH 2 eingestellt. Es wird ges. wässr. Natriumchloridlösung (50 mL) zugesetzt und mit Ethylacetat (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässr. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 2:1) wird Säure **76** (1.211 g, 78%) als zähflüssiges farbloses Öl erhalten.

Säure **76** wurde bereits von Zhang et al ^[89] charakterisiert (Alkohol **122** wurde analog zu einer Vorschrift von Cui *et al*. ^[90] hergestellt).

Amid 77



Das Azid **73** (50.0 mg, 0.135 mmol, 1.0 Äq.) wird in einer Mischung aus wasserfreiem Dichlormethan und wasserfreiem Methanol (1:1 v:v, 0.23 mL, 0.6 M) gelöst und mit Lindlarkatalysator (1.4 mg, 0.014 mmol, 1 Äq.) versetzt. Der Gasraum über der Lösung wird dreimal evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Anschließend wird 15 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 23 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und mit Methanol (20 mL) nachgespült. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in wasserfreiem DMF (1.35 mL, 0.1 M) aufgenommen und mit DIPEA (73.8 μ L, 0.541 mmol, 4.0 Äq.), TBTU (45.6 mg, 0.142 mmol, 1.05 mmol) und Säure **76** (88.6 mg, 0.271, 2.0 Äq.) versetzt. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann werden Wasser (5 mL) und Diethylether (5 mL) zugesetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Organischen Phasen werden mit ges. wässr. Natriumchloridlösung (2 x 5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 2:1) wird Amid **77** (51.1 mg, 58%) als fahlgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.3 (Pentan:Ether 2:1). ¹**H**-**NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.61 (m, 6H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.36 – 7.26 (m, 5H), 6.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.43 (td, *J* = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 2.51 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.79 – 1.53 (m, 3H), 1.43 (dd, *J* = 14.3, 4.2 Hz, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 139.2 (2C), 135.6 (4C), 133.1 (2C), 133.0 (2C), 129.9 (2C), 129.8 (2C), 127.9 (2C), 127.5 (2C), 85.7, 84.6, 78.1, 72.3, 60.7, 51.1, 48.4, 47.9, 40.1, 39.8, 32.8, 32.7, 31.4, 27.0 (3C), 24.0, 20.2, 19.2, 18.5, 17.9, 17.4 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₄₁H₅₅NO₄Si + H⁺] berechnet 654.3973, gefunden 654.3987, [C₄₁H₅₅NO₄Si + Na⁺] berechnet 676.3793, gefunden 676.3825. [**α**]_{**p**²⁰</sup>(CHCl₃, c = 1.0): -9.7°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2956, 2922, 2854, 1654, 1542, 1523, 1458, 1428, 1379, 1215, 1108, 1068, 822, 752, 700, 666.}

Alkohol 79



Der Benzylether **77** (25.0 mg, 0.038 mmol, 1 Äq.) wird in wasserfreiem 2-Propanol (0.38 mL, 0.1 M) gelöst und mit Palladium (5 w% auf Aktivkohle, 163 mg, 0.076 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Der Gasraum über der Reaktionsmischung wird dreimal evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Anschließend wird zwei Stunden bei 23 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird über Celite filtriert und mit Methanol (50 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 5:1 \rightarrow 1:1) wird Alkohol **79** (12.5 mg, 62%) als farbloses Öl erhalten.

R_f= 0.55 (Ether, Vanillin). ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.61 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 6.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.40 (td, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.66 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 14.2, 9.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.33 (q, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.92 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 1.73 – 1.52 (m, 2H), 1.49 – 1.27 (m, 3H), 1.27 – 1.19 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.02 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 135.6 (2C), 135.6 (2C), 133.0, 132.9, 130.0 (2C), 130.0 (2C), 128.0, 127.9, 85.6, 84.7, 71.1, 60.7, 51.2, 48.7, 47.9, 39.8, 39.7, 33.2, 31.4, 30.6, 27.0 (3C), 25.5, 20.1, 19.2, 18.6, 17.8, 17.0 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₃₄H₄₉NO₄Si + Na⁺] berechnet 586.3323, gefunden 586.3325, [C₃₄H₄₉NO₄Si + K⁺] berechnet 602.3063, gefunden 602.3063. [**α**]₀²⁰(CHCl₃, c = 1.0): –11.6°. IR ($\tilde{v} /$ cm⁻¹) = 3380, 2955, 2929, 2872, 1738, 1648, 1534, 1426, 1428.0, 1379, 1364, 1228, 1216, 1205, 1110, 1089, 1050, 1027, 977, 925, 890, 823, 738, 702, 689, 653.

Ester 81



Zimtsäure (39.5 mg, 0.267 mmol, 12 Äq.) wird in unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Toluol (0.44 mL 0.05 M) suspendiert und mit Triethylamin (40 μ L, 0.289 mmol, 13 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (35 μ L, 0.220 mmol, 10 Äq.) versetzt, worauf sich eine trübe, fahl gelbe Lösung bildet. Es wird 60 min. bei 23 °C gerührt. Der Alkohol **70** (12.2 mg, 0.022 mmol, 1 Äq.) wird unter einer Argonatmospäre vorgelegt und mit der oben beschriebenen Lösung versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Wasser (2 mL) und Diethylether (3 mL) zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 2:1) wird Ester **81** als farbloses Öl erhalten (12.5 mg, 81%).

R_{*f*} = 0.3 (Pentan:Ether 1:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.67 (m, 5H), 7.56 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 7H), 6.47 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.54 (td, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 1.99 (dddd, *J* = 13.8, 11.0, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.53 (dd, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H) ppm.¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 165.7, 145.1, 135.5 (2C), 135.4 (2C), 134.4, 132.9, 132.9, 130.4, 130.0 (2C), 128.9 (2C), 128.2 (2C), 127.9 (4C), 118.2, 85.0, 84.8, 71.6, 60.6, 51.1, 48.3, 46.7, 41.2, 39.6, 34.1, 31.2, 31.0, 26.9 (3C), 24.5, 20.1, 19.2, 18.4, 17.7, 17.0 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₄₃H₅₅NO₅Si + Na⁺] berechnet 716.3742, gefunden 716.3742. [*α*]_{*p*²⁰(CHCl₃, c = 1.0): –35.9°. IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2955, 2918, 2871, 2850, 1736, 1713, 1638, 1538, 1465, 1428, 1379, 1333, 1273, 1215, 1202, 1170, 1108, 1061, 978, 823, 756, 702, 668.}
Alkohol 82



Unter einer Argonatmosphäre wird Essigsäure (2 μ L, 0.035 mmol, 2 Äq.) in wasserfreiem THF (0.17 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Silylether **81** (12.0 mg, 0.017 mmol, 1 Äq.) wird zugesetzt und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit TBAF (1 M, 0.034 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf 23 °C erwärmt. Nach drei Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Et₂O \rightarrow EtOAc) wird Diol **82** (7.5 mg, 95%) als farbloses Öl erhalten.

R_f= 0.6 (EtOAc, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 6.46 – 6.38 (m, 1H), 5.89 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.47 (td, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.72 (dd, *J* = 14.3, 9.0 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 6.2, 4.5 Hz, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.98 (dddd, *J* = 13.9, 11.1, 7.9, 2.8 Hz, 1H), 1.88 (hept, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.82 (td, *J* = 12.6, 7.1 Hz, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 13.1, 10.4, 6.4 Hz, 1H), 1.51 (dd, *J* = 14.3, 4.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 165.7, 145.2, 134.3, 130.4, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 118.2, 85.1, 84.8, 71.6, 58.9, 51.2, 48.2, 46.7, 40.7, 38.0, 33.2, 31.2, 31.0, 24.6, 20.0, 18.2, 17.5, 17.0 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₂₇H₃₇NO₅ + Na⁺] berechnet 478.2564, gefunden 478.2559. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -55.7°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3409, 3017, 2956, 2919, 2851, 1713, 1638, 1465, 1428, 1378,1334, 1304, 1274, 1254, 1215, 1203, 1172, 1113, 1042, 979, 953, 892, 864, 824, 703, 668.

Amid 75



Das Azid **73** (30.0 mg, 0.081 mmol, 1.0 Äq.) wird einer Mischung aus wasserfreiem Methanol und wasserfreiem Dichlormethan (1:1 v:v, 1.35 mL 0.6 M) gelöst und mit Lindlarkatalysator (34.1 mg, 0.016 mmol, 0.2 Äq.) versetzt. Der Gasraum über der Lösung wird dreimal evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Anschließend wird drei Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die

Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und es wird mit Methanol (20 mL) nachgespült. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird in wasserfreiem Dichlormethan (0.81 mL, 0,1 M) aufgenommen. Die Lösung wird auf 0 °C gekühl, mit wasserfreiem Pyridin (12.8 μL, 0.162 mmol, 2.0 Äq.) und Trifluoressigsäureanhydrid (22.9 μL, 0.162 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und es wird vier Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wird Wasser (3 mL) zugesetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Dichlormethan (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 5:1) wird das Amid **75** (27.7 mg, 78%) als fahlgebles Öl erhalten.

R_f = 0.4 (Pentan:Ether 5:1). ¹**H**-**NMR (700 MHz, CDCl₃)** δ 7.38 − 7.29 (m, 5H), 4.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.35 (td, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.7, 0.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.6, 9.1 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.10 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.07 − 2.00 (m, 1H), 1.77 − 1.66 (m, 2H), 1.55 (ddd, *J* = 13.1, 9.7, 6.3 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 14.6, 3.6, Hz, 1H), 1.36 − 1.26 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³**C NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (q, *J* = 37.0 Hz), 138.8, 128.3 (2C), 127.5 (2C), 127.2, 115.9 (q, *J* = 288.1 Hz), 85.9, 84.4, 77.4, 72.4, 52.1, 48.1, 47.9, 39.4, 32.5, 31.8, 31.1, 23.9, 19.7, 18.2, 17.5, 17.3 ppm. ¹⁹**F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ −75.8 ppm. **HRMS (ESI)** *m*/*z* für [C₂₄H₃₂F₃NO₃ + Na⁺] berechnet 462.2231 gefunden 462.2278. [**α**]₀²⁰ (CHCl₃, c = 1.0): −9.5°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2955, 2923, 2852 1732, 1459, 1379 1215, 1189, 1080, 1044, 754, 689, 665.

Alkohol 78



Der Benzylether **75** (25.1 mg, 0.057 mmol, 1.0 Äq.) wird in wasserfreiem 2-Propanol (0.57 mmol, 0.1 M) versetzt und mit Palladium (5 Gew% auf Aktivkohle, 243 mg, 0.114 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Der Gasraum über der Reaktionsmischung wird dreimal evakuiert und mit Wasserstoff belüftet. Anschließend wird zwei Stunden bei 23 °C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird über Celite filtriert und mit Methanol (50 mL) nachgespült. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 1:1) wird der Alkohol **78** (13.8 mg, 69%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.4 (Pentan:Ether 1:1). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃): δ 6.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (td, *J* = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 14.5, 8.9 Hz), 2.42-2.32 (m, 1H) 2.00 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H) 1.74 – 164 (m, 2H), 1.63 (br s, 1H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (d, 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, 7.1 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³**C NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (q, *J* = 37.1 Hz), 115.8 (q, *J* = 288.2 Hz), 85.8, 84.5, 70.5, 52.2, 48.4, 47.8, 39.1, 32.3, 31.2, 30.4, 25.4, 19.6, 18.2, 17.3, 16.8 ppm. ¹⁹**F-NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ 75.7 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₁₇H₂₆F₃NO₃ + Na⁺] berechnet 372.1762, gefunden 372.1772; [C₁₇H₂₆F₃NO₃ + K⁺] berechnet 382.2848 gefunden 382.2820. **[α]**_D²⁰(CHCl₃, c = 0.9): -14.1°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2957, 2926, 2855, 1715, 1637, 1464, 1450, 1428, 1378, 1332, 1304, 1255, 1201, 1170, 11198, 986, 954, 824, 767, 740, 703.

Ester 80



Zimtsäure (58.8 mg, 0.395 mmol, 10 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Toluol (0.39 mL 0.1 M) suspendiert und mit Triethylamin (60 μ L, 0.434 mmol, 11 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (56 μ L, 0.355 mmol, 9.0 Äq.) versetzt, worauf sich eine trübe, fahl gelbe Lösung bildet. Es wird 30 min. bei 23 °C gerührt. Der Alkohol **78** (13.8 mg, 0.039 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmospäre vorgelegt, mit DMAP (4.8 mg, 0.039 mmol, 1.0 Äq) und mit der oben beschriebenen Lösung versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Wasser (3 mL) und Diethylether (5 mL) zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 2:1) wird Ester **80** (13.9 mg, 73%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.4 (Ether, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.24 – 6.17 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 10.3, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (td, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.4, 8.9 Hz, 1H), 2.19 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 1.90 (quint, J = 7.0 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 13.1, 11.8, 7.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.64 (ddd, J = 13.2, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 165.6 , 156.4 (q, J = 37.7 Hz), 145.4, 134.2, 130.5 (2C), 128.9 , 128.2, 117.9, 115.8 (d, J = 287.9 Hz), 85.4, 84.6, 71.1, 52.2, 48.1, 46.8, 40.5, 33.3, 31.2 (2C), 30.9, 24.5, 19.7, 18.2, 17.5, 16.9 ppm. ¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃) –75.7 ppm. HRMS (ESI) m/z für [C₂₆H₃₂F₃NO₄ + Na⁺] berechnet 502.2176, gefunden 502.2157. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.5): δ –64.6°. IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3313, 2957, 2935, 2876, 1710, 1636, 1554, 1497, 1450, 1380, 1334, 1301, 1276, 1202, 1169, 1109, 1073, 1045, 980, 957, 684.

Hydroxyketon 92



Unter einer Argonatmosphäre wird zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diisopropylamin (0.29 mL, 2.10 mmol, 1.9 Äq.) in wasserfreiem THF (5.5 mL) tropfenweise *n*-Butyllithium-Lösung (0.83 mL, 2.5 M in Hexan, 2.1 mmol, 1.9 Äq.) hinzugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird auf –78 °C gekühlt und eine ebenfalls auf –78 °C gekühlten Lösung von Cyclopropylmethylketon (0.22 mL, 0.19 g, 2.2 mmol, 2.0 Äq) in wasserfreiem THF (5.5 mL) hinzugetropft. Die Lösung wird eine Stunde bei –78 °C gerührt und dann langsam zu einer –78 °C kalten Lösung des Aldehyds **11** (200 mg, 1.10 mmol, 1.0 Äq) in wasserfreiem THF (5.5 mL) zu getropft. Die Reaktionsmischung wird bei –78 °C für 4 h gerührt, dann wird die Reaktion bei –78 °C durch Zugabe von ges. wässr. Ammoniumchloridlösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 2:1→1:1) wurde das Aldolprodukt **92** als kristalliner weißer Feststoff (140 mg, 0.617 mmol, 74 %) erhalten.

R_f = 0.6 (Et₂O, Vanillin). ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.18 – 4.15 (ddd, *J* = 1.7, 3.0, 10.2 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 2.95 Hz, 1H), 3.04 – 3.00 (dd, *J* = 1.68; 17.7 Hz, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.74 – 2.68 (dd, *J* = 10.2; 17.7 Hz, 1H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25 – 1.18 (m, 2H), 1.15 – 1.14 (d, *J* = 6.94 Hz, 3H), 1.09 – 1.07 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H) ppm. ¹³**C-NMR:** (CDCl₃, 126 MHz): δ 212.6, 179.8, 85.0, 68.8, 53.2, 49.9, 44.4, 37.9, 35.6, 27.2, 21.6, 21.4, 21.4, 11.6, 11.5 ppm. **HRMS (ESI):** *m/z* für [C₁₅H₂₂O₄ + H⁺]: berechnet: 267.1591; gefunden: 267.1595; [C₁₅H₂₂O₄ + Na⁺]: berechnet: 289.1411; gefunden: 289.1421; [C₁₅H₂₂O₄ + K⁺]: berechnet: 305.1150; gefunden: 305.1160. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): +29,5°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3491, 2956, 2868, 1767, 1693, 1451, 1392, 1289, 1203, 1145, 1052, 1021, 961, 903. **T**_M: 102-104 °C.

Olefin 93



Methyltriphenylphosphoniumbromid (258 mg, 0.721 mmol, 4.5 Äq.) wird unter Argonatmosphäre in wasserfreiem Toluol (0.9 mL) suspendiert. Bei 0 °C wird Kaliumhexamethyldisilazid-Lösung (0.47 mL, 1 M in THF, 0.47 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und die entstandene gelbe Lösung 30 min. gerührt. Das Keton **92** (42 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq) wird unter Argon in wasserfreiem Toluol (2 mL) gelöst. Bei –78 °C wird die Lösung des Wittig-Reagenz zur Lösung von **92** tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wird auf 23 °C erwärmt und nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 2:1) wird Olefin **93** als weißer Feststoff (36.6 mg, 0.138 mmol, 87 %) erhalten.

R_f = 0.3 (Pentan:Et₂O 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.78 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 2.77 − 2.74 (dd, J = 4.0, 8.7 Hz, 1H), 2.71 − 2.66 (ddd, J = 7.1, 9.1, 8.8 Hz, 1H), 2.48 (dt, J = 1.2, 13.6 Hz, 1H), 2.35 (m, 1 H), 2.17 (1 H, dd, J = 10.8, 13.6 Hz, H), 1.98 − 1.91 (m, 1H), 1.91 − 1.88 (m, 1H), 1.69 − 1.67 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31 − 1.28 (m, 1H), 1.25 − 1.18 (m, 1H), 1.16 − 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.72 − 0.64 (m, 2H), 0.50 − 0.44 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR: (CDCl₃, 126 MHz): δ 180.1, 147.8, 109.8, 85.7, 70.2, 53.3, 50.2, 39.6, 37.8, 35.6, 27.2, 21.4, 21.1, 15.8, 7.1, 6.2 ppm. HRMS (ESI) m/z für [C₁₆H₂₄O₃ + H⁺]: berechnet: 265.1799; gefunden 265.1803; [C₁₆H₂₄O₃ + Na⁺]: berechnet: 287.1618; gefunden: 287.1631; [C₁₆H₂₄O₃ + K⁺]: berechnet: 303.1358; gefunden: 303.1369. (c = 1, CHCl₃). [α]₀²⁰(CHCl₃, c = 1.0): −21,5°. IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3482, 3082, 2955, 2869, 1765, 1748, 1642, 1456, 1378, 1287, 1206, 1143, 1051, 1020, 960, 891. T_M: 49-51 °C.

Triol 94



Das Lacton **93** (110 mg, 0.416 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem THF (10.5 mL, 0.25 M) gelöst. Bei 0 °C wird Lithiumaluminiumhydrid (26.8 mg, 0.706 mmol, 1.7 Äq.) portionsweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 23 °C erwärmt und 3.5 Stunden gerührt, dann wird nochmals Lithiumaluminiumhydrid (18.3 mg, 0.482 mmol, 1.2 Äq) langsam hinzugegeben und 20 min gerührt. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) bei 0 °C beendet. Die Lösung wird mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 1:1) wird das Triol **94** (98.5 mg, 0.367 mmol, 88 %) als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.2 (Pentan:Et₂O 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.76 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 13.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 13.6, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.93 − 1.71 (m, 3H), 1.60 (tt, *J* = 12.7, 9.4 Hz, 1H), 1.35 − 2.28 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.15 − 1.04 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.75 − 0.63 (m, 2H),0.50 − 0.47 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.8, 109.3, 75.4, 74.6, 64.1, 49.6, 47.0, 39.2, 35.9, 31.8, 24.7, 22.9, 22.6, 15.8, 7.2, 6.1 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₁₆H₂₈O₃ + H⁺]: berechnet: 291.1930, gefunden 291.1953. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): −7,2°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3287, 3083, 2950, 2921, 2866, 1639, 1456, 1427, 1385, 1372, 1332, 1319, 1288, 1253, 1059, 1027, 1015, 873, 739, 681. **T**_M: 52-54 °C.

Acetonid 95



Das Triol **94** (96.5 mg, 0.360 mmol, 1.0 Äq) wird bei 23 °C in wasserfreiem Dichlormethan (3.6 mL, 0.1 M) gelöst. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (9.0 mg, 0.036 mmol, 0.1 Äq) und 2,2-Dimethoxypropan

(88.1 μL, 74.9 mg, 0.719 mmol, 2.0 Äq) werden hinzugegeben und die Lösung wird 14 Stunden gerührt. Zur Lösung wird Dichlormethan (3 mL) hinzugegeben und erst mit ges. wässr. NaHCO₃ Lösung (2 mL) und dann mit Wasser (2 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert (2 x 2 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 5:1) wird Acetonid **95** (48.0 mg, 0.156 mmol, 43 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.45 (Pentan:Et₂O 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.80 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 14.9, 9.4 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 14.9, 3.4 Hz, 1H), 1.95 (dtd, J = 12.6, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 4H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.36 – 1.32 (m, 1H), 1.10 – 1.01 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 – 0.61 (m, 2H), 0.55 – 0.43 (m, 2H) ppm. ¹³**C-NMR:** (CDCl₃, 126 MHz): δ 147.9, 108.7, 107.3, 83.8, 82.9, 64.4, 50.4, 46.9, 35.8, 35.2, 32.6, 27.3, 26.7, 26.6, 26.1, 22.9, 16.1, 6.8 (2C) ppm **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₁₉H₃₂O₃ + Na⁺]: berechnet: 331.2244, gefunden: 331.2216; [C₁₉H₃₂O₃ + K⁺]: berechnet: 347.1983, gefunden: 347.1958. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -32,5°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3494, 3082, 2984, 2950, 2868, 1644, 1456, 1377, 1263, 1204, 1110, 1062, 1043, 1020, 986, 882, 853.

Silylether 123



Verbindung **94** (1.633 g, 6.133 mmol, 1.0 Äq) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (61 mL, 0.1 M) gelöst, mit Imidazol (1.849 g, 12.26 mmol, 2.0 Äq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. TBSCI (0.924 g, 6.133 mmol, 1.0 Äq.) wird zu gesetzt, die Reaktionslösung wird auf 23 °C erwärmt und 3 Stunden gerührt. Durch Zugabe von Wasser (100 mL) wird die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (2 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 2:1) wird Produkt **123** als farbloses Öl erhalten (2.232 g, 5.833 mmol, 95%).

R $_{f} = 0.6$ (Pentan : Et₂O 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR**: δ(CDCl₃, 500 MHz): δ 4.74 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.72 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.54 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 3H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.16

- 1.02 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 4H), 0.73 - 0.57 (m, 2H), 0.55 - 0.05 (m, 2H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR: (CDCl₃, 126 MHz): δ 149.4, 108.5, 74.3, 73.5, 65.1, 49.4, 47.4, 38.7, 36.2, 31.5, 26.0 (3C), 24.1, 23.0, 22.3, 18.1, 15.9, 7.2, 6.0, -5.3, -5.5 ppm. HRMS (ESI) *m*/*z* für [C₂₂H₃₅O₃Si + Na⁺]: berechnet 405.2801, gefunden 405.2801; [C₂₂H₃₅O₃Si + K⁺] berechnet 421.2586, gefunden 421.2555 [2 C₂₂H₃₅O₃Si + Na⁺] berechnet 787.5704, gefunden 787.5735. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -14,1°. IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3316, 2955, 2917, 2849, 1735, 1472, 1463, 1416, 1385, 1255, 1215, 1195, 1179, 1116, 1156, 990, 939, 882, 835, 758.

Acetonid 124



Das Diol **123** (2.148 g, 5.612 mmol, 1.0 Äq.) wird in 2,2-Dimethoxypropan (112 mL, 0.05 M) gelöst, mit PPTS (1.410 g, 5.612 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und fünf Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend werden Wasser (150 mL) und Diethylether (150 mL) zugesetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Diethylether (2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 5:1) wird Acetonid **124** (2.170 g, 91%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.6 (Pentan:Et₂O 5:1, Vanillin). ¹**H-NMR**: (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 15.0, 3.6 Hz, 1H), 2.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.00 − 1.85 (m, 1H), 1.83 (dt, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 3H), 1.80 − 1.51 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.72 − 0.60 (m, 2H), 0.54 − 0.39 (m, 2H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm. ¹³**C NMR**: (CDCl₃, 126 MHz,) δ 148.0, 108.5, 106.7, 83.5, 82.6, 63.5, 51.5, 46.1, 36.1, 33.7, 31.7, 26.8 (3C), 26.7, 26.4, 26.3, 26.1, 23.4, 18.4, 16.1, 6.7, 5.8, -5.0, -5.1 ppm. **HRMS (ESI)** m/z für [C₂₅H₄₆O₃Si + Na⁺]: berechnet 445.3114, gefunden 445.3122. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): = 1.4°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2955, 2918, 2849, 1735, 1463, 1379, 1255, 1215, 1180, 1082, 1065, 836, 668.

Alkohol 95



Der Silylether **124** (2.170 g, 5.13 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre vorgelegt, in wasserfreiem THF (51 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit TBAF (1 M in THF, 10.3 mL, 10.3 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf 50 °C erwärmt. Nach 4 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 2:1) wird der Alkohol **95** (1.42 g, 90%) als farbloses Öl erhalten.

Charakterisierung siehe oben.

Aldehyd 99



Zu einer Lösung des Alkohols **95** (27 mg, 0.088 mmol, 1.0 Äq) in DMSO (0.45 mL) wird IBX (49 mg, 0.18 mmol, 2.0 Äq) gegeben und es wird 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden Diethylether (2 mL) und Wasser (2 mL) hinzugegeben und der dabei entstandene weiße Niederschlag abfiltriert. Die wässrige Phase des Filtrats wird abgetrennt und mit Diethylether extrahiert (3 x 2 mL), die organischen Phasen werden vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 10:1) wird der Aldehyd **99** (16 mg, 0.052 mmol, 59 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.7 (Pentan:Et₂O 2:1). ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.66 – 9.65 (d, J = 5.5 Hz), 4.79 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.18 – 4.13 (dd, J = 3.5, 9.4 Hz, 1H), 2.50 – 2.43 (dd, J = 9.4 Hz, J = 14.9 Hz, 1H), 2.42 – 2.38 (ddd, J = 2.7, 5.5, 7.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.27 (dd, J = 3.5 Hz, J = 14.9 Hz, 1H), 2.27 – 2.21 (qd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.14 (dt, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.14 – 2.04 (dtd, J = 3.0, 7.9, 12.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H, 1.33 – 1.31 (m, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 1H), 1.04 – 1.02 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H), 0.70 – 0.63(m, 2H), 0.53 – 0.42 (m, 2H) ppm. ¹³**C-NMR:** δ (CDCl₃, 126 MHz): 204.1, 147.7, 108.7,

107.4, 83.2, 82.6, 61.4, 50.5, 36.1, 33.7, 32.8, 28.0, 26.9, 26.7, 26.1, 21.5, 16.1, 6.7, 5.9 ppm. **HRMS (ESI)** m/z für [C₁₉H₃₀O₃ +Na⁺]: berechnet: 329.2087, gefunden: 329.2119; [C₁₉H₃₀O₃ + K⁺]: berechnet: 345.1827, gefunden: 345.1861. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): +3.8°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3082, 2985, 2956, 2871, 2742, 1713, 1645, 1457, 1378, 1263, 1203, 1111, 1044, 987, 918, 880, 852.

Aldehyd 99



In einem Schlenkkolben wird der Alkohol **95** (1.401 g, 4.542 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (11.4 mL, 0.4 M) gelöst und unter Rühren mit [Cu(MeCN)₄]OTf (85.7 mg, 0.227 mmol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (49.1 mg, 0.227 mmol, 0.05 Äq.), Nor-AZADO (6.28 mg, 0.045 mmol, 0.01 Äq.) und N-Methylimidazol (36.2 μ L, 0.454 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Anschließend wird dreimal über der Lösung evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Nach einer Stunde Rühren bei 23 °C verfärbt sich die Lösung von braun nach grün und eine DC Kontrolle (Pentan:Ether 10:1, Vanillin) zeigt vollständigen Umsatz. Es werden Wasser und Ether zugesetzt (je 20 mL), die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatografischer Reinigung (SiO₂, Pentan:Ether 10:1) wird Aldehyd **99** als farbloses Öl erhalten (1.386 g, 99%).

Charakterisierung siehe oben.

Aldehyd 5-epi-99



Der Aldehyd **99** (16 mg, 0.052 mmol, 1.0 Äq) wird in wasserfreiem Methanol (0.26 mL) gelöst und nach Zugabe von DBU (15.6 μ L, 0.104 mmol, 2.0 Äq) bei Raumtemperatur 17 h gerührt. Danach wird ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (1 mL) hinzugegeben und mit Diethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Aldehyd **5-***epi*-**99** (15 mg, 94%, dr 9:1) wird als Farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.7 (Pentan:Diethylether 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 8.0, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 2.47 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 15.1, 9.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 15.0, 3.3 Hz, 1H), 1.95 (dq, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 1.88 (ddd, J = 13.1, 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.70 – 0.60 (m, 2H), 0.53 – 0.44 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR: (CDCl₃, 126 MHz): δ 205.1, 147.8, 108.6, 107.0, 84.3, 82.9, 58.6, 42.6, 37.9, 35.9, 34.9, 27.2, 27.1, 26.2, 26.0, 16.3, 16.0, 6.6, 5.7 ppm. HRMS (ESI) m/z für [C₁₉H₃₀O₃ + Na⁺]: berechnet 345.1827 gefunden 345.1841. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 0.4): -0.5 °. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3083, 2984, 2935, 2875, 2715, 1718, 1644, 1459, 1378, 1267, 1204, 1103, 1065, 1043, 991, 920, 882, 849.

Dien 90



Unter Argon wurde zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (1.15 g, 3.22 mmol, 2.5 Äq) in wasserfreiem THF (6.5 mL, 0.2 м) bei 0 °C NaHMDS-Lsg. (2.57 mL, 1 M in THF, 2.57 mmol, 2.0 Äq) tropfenweise hinzugegeben und 40 min. gerührt. Diese Lösung wurde langsam zu einer

ebenfalls auf 0 °C gekühlten Lösung des Aldehyds **5-epi-99** (397 mg, 1.29 mmol, 1.0 Äq) in wasserfreiem THF (6.5 mL 0.2 M) hinzugegeben und 40 min. gerührt. Anschließend wird ges. wässr. Ammoniumchlorid-Lsg. (20 mL) zugesetzt und es wird mit Diethylether extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 50:1) wird die Verbindung **90** als farbloses Öl erhalten (287 mg, 73 %).

R_f = 0.7 (Pentan:Et₂O 10:1, Vanillin) ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 700 MHz): δ 5.69 (dt, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 4.98 – 4.94 (2H, m, H), 4.80 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 2.48 (ddd, J = 9.6, 7.3, 4.7 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 12.3, 5.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 – 1.31 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.26 – 1.20 (m, 1H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.69 – 0.61 (m, 2H), 0.51 – 0.45 (m, 2H) ppm. ¹³**C-NMR:** (CDCl₃, 126 MHz): δ 148.1, 141.9, 114.3, 108.3, 106.7, 85.5, 83.3, 50.7, 48.8, 39.4, 35.8, 33.7, 27.6, 27.5, 26.4, 24.5, 16.4, 15.9, 6.5, 5.7 ppm. **HRMS (ESI)** m/z für [C₂₀H₃₂O₂ + Na⁺]: berechnet: 327.2300, gefunden 327.2311. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, **c** = 0.4): -13,7 ° (*c* = 1, CHCl₃) **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3080, 2956, 2929, 1637, 1457, 1377, 1266, 1202, 1081, 1043, 992, 908, 884, 849

Olefin 100



Das Diolefin **90** (259 mg, 851 μmol 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Toluol (0.85 mL) gelöst. Umicore M71 SiMes (140 mg, 170 μmol, 0.2 Äq.) wird hinzugegeben und 26 h auf 110 °C erwärmt. Olefin **100** wird nach dem Entfernen des Lösungsmittels und einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 20:1) als farbloses Öl erhalten (155 mg, 66%)

R_f = 0.3 (Pentan:Et₂O 20:1, Vanillin). ¹**H-NMR:** (CDCl₃, 700 MHz): δ 5.34 – 5.33 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 2.72 (ddt, J = 14.9, 11.6, 2.8 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 2.18 (qd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 15.4, 3.2 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.57 – 0.53 (m, 2H), 0.40 – 0.35 (m, 2H) ppm. ¹³**C-NMR:** (CDCl₃, 176 MHz): δ 136.1, 125.2, 109.0, 84.8, 84.3, 46.3, 44.3, 37.2, 32.7, 32.1, 30.5, 29.0, 25.1, 21.1, 19.7, 17.1, 4.7, 4.3. **HRMS (ESI)** m/z für [C₁₈H₂₈O₂ + Na⁺]:

berechnet 299.1987, gefunden 299.1994. **[α]**_D²⁰(CHCl₃, c = 0.4): +4.5 °. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3076, 2979, 2956, 2930, 2864, 1452, 1374, 1231, 1143, 1090, 1047.

Diol 101



Das Acetonid **100** (135 mg, 488 μ M) wird in wasserfreiem Methanol (5 mL, 0.1 M) gelöst und mit PPTS (123 mg, 488 μ M, 1 Äq) versetzt. Es wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Wasser (2 mL) zugesetzt und mit Diethylether (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (Si₂O, Pentan:Ether 1:1) werden das Diol **101** (75 mg, 66%) als weißer Feststoff erhalten und das Edukt **101** (23 mg, 17%) zurückgewonnen.

R_f = 0.3 (Pentan:Et₂O 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.66 (dt, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 4H), 2.10 (dq, J = 15.7, 1.3 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 1.79 (dtd, J = 13.0, 9.6, 7.7 Hz, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.61 – 0.49 (m, 2H), 0.45 – 0.33 (m, 2H) ppm. ¹³**C-NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 127.1, 76.5, 74.6, 46.4, 43.7, 37.5, 33.3, 32.0, 23.9, 19.3, 19.1, 15.5, 4.8, 4.5 ppm. **HRMS (ESI)** m/z für [C₁₅H₂₄O₂ + Na⁺]: berechnet 259.1674 gefunden 259.1679. **[α]**_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -22.1. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2955.4, 2922.6, 2852.2, 1731.8, 1458.9, 1378.9, 1214.9, 1188.9, 1079.9, 1044.3, 754.0, 688.5, 665.3. **T**_M = 88 °C.

Ester 126



Das Diol **101** (9.8 mg, 0.041 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (0.21 mL, 0.2 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Wasserfreies Pyridin (10 μ L, 0.123 mmol,

3.0 Äq.) und Säurechlorid **128** (41.4 mg, 0.123 mmol, 3.0 Äq.) werden zugesetzt und es wird zwei Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wird Wasser (3mL) zugesetzt und die Mischung mit Dichlormethan (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 2:1) wird der Ester **126** (18.2 mg, 82%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.5 (Pentan:Et₂O 2:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.59 (m, 4H), 7.47 – 7.31 (m, 6H), 5.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 9.2, 1.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.53 (ddd, *J* = 16.1, 9.2, 2.2 Hz, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.32 (s, 2H) ppm. ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 137.7, 135.6 (4C), 132.8 (4C), 130.1 (2C), 128.0 (2C), 126.2, 78.1, 75.6, 62.6, 46.5, 43.6, 37.7, 33.2, 30.4, 26.7 (3C), 23.8, 19.5, 19.3, 19.2, 15.34, 4.9, 4.4 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₃₃H₄₄O₄Si + Na⁺]: berechnet 555.2907, gefunden 555.2933. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -29.2°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2956, 2919, 2851, 1735, 1463, 1428, 1379, 1215, 1134, 1114, 823, 753, 702, 667.

Olefin 127



Das Olefin **126** (16.1 mg, 0,030 mmol, 1 Äq.) wird bei 0 °C mit DMDO (0.07 M in CHCl₃, 0.648 mL, 0.045 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Das Kühlbad wird entfernt und es wird vier Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend wird Essigsäure (0.020 mL, 0.363 mmol, 12 Äq.) zugesetzt und 23 Stunden bei 50 °C gerührt. Daraufhin wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeengt und nach einer Säulenchromatografie (SiO₂ Pentan:Ether 2:1) Alkohol **127** (14.3 mg, 86%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.4 (Pentan:Et₂O 5:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.67 (m, 4H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 5.08 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.33 (ddd, *J* = 13.1, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 1.27 – 1.20 (m, 2H), 1.19 – 1.15 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.58 – 0.36 (m, 4H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 135.6 (4C), 132.8 (2C), 132.8 (2C), 129.9, 129.9, 127.8 (2C), 84.3, 83.2, 75.0, 74.0, 62.3, 48.0, 47.2, 37.6, 31.3, 30.6, 26.7 (3C), 25.6, 19.3, 18.9, 16.9, 14.3, 1.3, 0.1 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₃₃H₄₄O₅Si₂ + Na⁺]: berechnet 571.2856, gefunden

571.2898. **[α]**_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -40.1 °. **IR** (ν̃ / cm⁻¹) = 3450, 2954, 2927, 2856, 1760, 1735, 1462, 1428, 1376, 1287, 1264, 1205, 1135, 1112, 1075, 1031, 1008, 978, 939, 875, 822, 740, 701.

Ester 102



Zimtsäure (9.7 mg, 0.066 mmol, 2.0 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan (0.33 mL 0.1 M) suspendiert und mit Triethylamin (14 μL, 0.100 mmol, 3.0 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (10.4 μL, 0.066 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wird 50 min. bei 23 °C gerührt. Der Alkohol **127** (12.2 mg, 0.022 mmol, 1 Äq.) wird unter einer Argonatmospäre vorgelegt und mit der oben beschriebenen Lösung versetzt. Anschließend wird DMAP (4.1 mg, 0.033 mmol, 1.0 Äq.) zugesetzt und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 23 °C gerührt. Anschließend werden Wasser (2 mL) und Dichlormethan (3 mL) zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 10:1) wird Ester **102** als farbloses Öl erhalten (11.1 mg, 49%).

R_f = 0.3 (Pentan:Et₂O 10:1, Vanillin, UV). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.76 – 7.66 (m, 5H), 7.56 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 7H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 2.22 (sept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.61 (ddd, *J* = 13.1, 10.6, 6.9 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 14.3, 3.2 Hz, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.18 – 1.05 (s, 12H), 1.09 (ddd, *J* = 8.6, 6.3, 3.5 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.49 (ddd, *J* = 9.3, 5.2, 1.4 Hz, 1H), 0.43 – 0.36 (m, 2H), 0.31 (ddd, *J* = 9.7, 5.0, 1.8 Hz, 1H) ppm. ¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 166.0, 144.9, 135.6, 135.5, 135.4 (2C), 134.4 (2C), 132.8 (2C), 132.7 (2C), 130.4, 130.0, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 127.8 (2C), 118.1, 84.4, 82.9, 74.9, 74.2, 62.3, 48.0, 46.1, 38.9, 31.1, 30.9, 26.7 (3C), 25.2, 19.3, 18.9, 17.2, 14.5, 1.4, 0.6 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₄₂H₅₀O₆Si+Na⁺]: berechnet 701.3275, gefunden 701.3279. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -16.3°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2955, 2918, 2850, 1731 1716. 1637, 1466, 1450, 1428, 1390, 1378, 1332, 1304, 1267, 1215, 1201, 1158, 1114, 1073, 1054, 1037, 1014, 979, 959, 823, 755, 702, 667.

Cyclopropyl-Englerin 63



Unter einer Argonatmosphäre wird Essigsäure (0.4 µL, 0.008 mmol, 0.6 Äq.) in wasserfreiem THF (0.13 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Silylether **102** (8.9 mg, 0.013 mmol, 1 Äq.) wird zugesetzt, die Lösung wird mit TBAF (1 M in THF, 0.039 mL, 0.039 mmol, 3 Äq.) versetzt und auf 23 °C erwärmt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Ether 5:1) wird Cyclopropyl-Englerin **63** (5.7 mg, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.33 (Pentan:Ether 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.57 (dd, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 2.35 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.62 (ddd, *J* = 13.1, 10.6, 6.9 Hz, 1H), 1.44 (dd, *J* = 14.3, 3.2 Hz, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (tt, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.56 – 0.52 (m, 1H), 0.47 – 0.40 (m, 2H), 0.39 – 0.29 (m, 1H) ppm.¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 166.0, 145.0, 134.3, 130.4, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 118.0, 84.4, 83.0, 76.0, 74.0, 60.6, 47.9, 46.1, 39.0, 31.0, 30.9, 25.2, 18.9, 17.2, 14.5, 1.4, 1.0 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₂₆H₃₂O₆ + Na⁺]: berechnet 463.2091, gefunden 463.2117. [**α**]_b²⁰(MeOH, c = 0.3): -43.1°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3400, 2955, 2871, 1736, 1637.3, 1494, 1466, 1418, 1378, 1333, 1304, 1266, 1234, 1200, 1171, 1102, 1052, 1013, 979, 931, 890, 864, 825, 767, 706, 685, 667.

Silan 107



Unter einer Argonatmosphäre wird Ethyltrifluoracetat (10 mL, 68.4 mmol, 1 Äq.) in THF (163 mL, 0.2 M) gelöst, auf 0 °C gekühlt. Langsam wird Trimethylsilylmagnesiumbromid (1 M in Et₂O, 150 mL, 150 mmol, 2.2 Äq.) über eine Zeit von 2 Stunden hinzugetropft und weitere 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Es wird Ammoniumchloridlsg. (200 mL) zugesetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 x 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Anschließend wird Kieselgel (20 g) zugesetzt und bei 120 °C und einem Druck von $1.2 \cdot 10^{-2}$ mbar destilliert. Silan **107** wird als farbloses Öl (10.0 g, 80%) erhalten.

Silan 107 wurde von Ishikawa et al. bereits Charakterisiert.^[83]

Alkohol 108 und 9-epi-108



Unter einer Argonatmosphäre wird der Aldehyd **11** (440 mg, 2.41 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem DMF (8 mL, 0.3 M) gelöst und mit CsF (366 mg, 2.41 mmol, 1.0 Äq.) und Molsieb 3Å (20 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und über zwei Stunden mit Silan **107** (539 mg, 2.41 mmol, 1 Äq.) gelöst in DMF (1 mL) versetzt. Anschließend wird auf 23 °C erwärmt und 24 Stunden gerührt. Es werden Wasser und Diethylether (je 20 mL) zugesetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Diethylether (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässr. Natriumchloridlösung (2 x 100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 3:1 \rightarrow 0:1) werden die Alkohol **108** (342 mg, 48%) und **9-epi-108** (57.2 mg, 8%) als farblose Öle im Verhältnis 6:1 erhalten.

108: $\mathbf{R}_{f} = 0.3$ (Pentan:Et₂O 1:1), Vanillin. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.57 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 14.9, 10.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.24 – 1.14 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR: (126 MHz,CDCl₃) δ 180.0, 134.9 (q, J = 29.6 Hz), 123.6 (q, J = 273.5 Hz), 121.1 (q, J = 5.7 Hz), 85.8 , 70.6, 53.3 , 49.8 , 37.6 , 35.6 , 32.6, 27.1, 21.3 , 21.0 ppm. ¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃) δ –68.1 ppm. HRMS (ESI): m/z: [C₁₄H₁₉F₃O₃ + Na⁺]: berechnet 315.1179 gefunden 315.1192, [C₁₄H₁₉F₃O₃ + K⁺] 331.0918 berechnet, 331.0931 gefunden. [α] $_{D}^{20}$ (CHCl₃, c = 1.0): –10.4°. IR ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3462, 2959, 2871, 1744, 1289, 1164, 1113, 958.

9-*epi*-108: **R**_f = 0.25 in Pentan:Et₂O 1:1, Vanillin). ¹**H**-**NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 5.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.63 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.03 (dt, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 10.1, 8.6, 7.2 Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.34 – 2.16 (m, 3H), 1.96 (dtd, *J* = 13.0, 6.7, 3.0 Hz, 2H), 1.75 (ddt, *J* = 13.0, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.26 – 1.14 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H) ppm. ¹³C-NMR: (126 MHz, CDCl₃) δ 179.0, 134.0 (q, *J* = 29.8 Hz), 123.7 (q, *J* = 273.4 Hz), 121.3 (q, *J* = 5.8 Hz), 87.9, 71.6, 54.3, 49.0, 37.4, 35.9, 31.6, 26.5, 21.4, 20.5 ppm. ¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃) δ –68.3 ppm. HRMS (ESI) *m*/*z* für [C₁₄H₁₉F₃O₃ + Na⁺]: berechnet 315.1179 gefunden 315.1173, [C₁₄H₁₉F₃O₃ + K⁺] 331.0918 berechnet, 331.0906 gefunden. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): +23.4°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3501, 2959, 2931, 2901, 2869, 1766, 1252, 1212, 1158, 1108, 956.

Triol 109



Das Lacton **108** (115 mg, 0.400 mmol, 1 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem THF (4.0 mL, 0.1 M) gelöst, auf 0 °C geküht und mit Lithiumaluminiumhydrid (32.0 mg, 0.84 mmol, 2.1 Äq.) versetzt. Anschließend wird auf 23 °C aufgewärmt und 40 min. gerührt, bevor Wasser (10 mL) zugesetzt wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Diethylether (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 1:1) wird das Triol **109** (91.0 mg, 77%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.6 (Et₂O, Vanillin), ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.55 (sept, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.61 (tt, *J* = 12.8, 9.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³**C NMR** (176 MHz, CDCl₃): δ 136.0 (q, *J* = 29.3 Hz), 123.9 (q, *J* = 273.6 Hz), 120.6 (q, *J* = 6.0 Hz), 76.0, 74.4, 64.14, 49.5, 46.9, 35.9, 31.8 (2C), 24.7, 22.9, 22.78 ppm. ¹⁹**FNMR** (376 MHz, CDCl₃) δ: –68.1 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für: [C₁₄H₂₃F₃O₃ + Na⁺]: berechnet 319.1492, gefunden 319.1488. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): –3.0°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3312, 2952, 2872, 1341, 1283, 1165, 1117, 1065, 1028, 946 **T**_M = 84-86 °C

Acetonid 110



Triol **109** (26.0 mg, 0.09 mmol, 1 Äq.) wird in wasserfreiem Dichlormethan (0.44 mL, 0.2 M) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (1.67 mg, 0.009 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und bei 23 °C eine Stunde berührt. Danach wird mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung (3 mL) und ges. wässr. Natriumchloridlösung (3 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan (2 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 2:1) wird das Acetonid **110** (18.8 mg, 64%) als farbloses Öl erhalten.

R_f =0.15 (Pentan:Ether 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz,CDCl₃) δ 5.81 (quint, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.59 (sept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 11.3, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.56 (dt, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.61 (ddt, *J* = 16.3, 10.4, 1.6 Hz, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 1.96 (dtd, *J* = 12.7, 8.2, 2.2 Hz, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 3H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.07 (dddd, *J* = 12.7, 10.2, 7.6, 6.0 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (q, *J* = 29.5 Hz), 123.7 (q, *J* = 273.5 Hz), 120.2 (q, *J* = 5.7 Hz), 107.9, 83.0, 64.3, 50.6, 46.9, 35.1, 32.6 (2C), 28.5, 27.4, 26.7, 26.4, 26.1, 22.8 ppm. ¹⁹**FNMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –68.6 ppm. **HRMS (ESI)** *m*/*z* für [C₁₇H₂₇F₃O₃ + Na⁺]: 359.1805, gefunden 359.1769. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -29.1°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 3443, 2952, 2871, 1376, 1295, 1263, 1163, 1119, 1063

Aldehyd 111



Zu einer Lösung von Alkohol **110** (23.6 mg, 0.07 mmol, 1 Äq.) in Acetonitril (0.2 mL, 0.35 M) werden [Cu(MeCN)₄]OTf (1.40 mg, 0.004 mmol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (0.004 mmol, 0.05 Äq.), Nor-AZADO (0.1 mg, 0.001 mmol, 0.01 Äq.) und N-Methylimidazol (0.6 μL, 0.007 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben. Der Gasraum über der Reaktionslösung wird dreimal evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Anschließend wird 16 Stunden bei 23 °C unter einer Sauerstoffatmosphäre gerührt. Dann wird Wasser (3 mL) zugesetzt und mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 10:1) wird Aldehyd **111** (22.5 mg, 95%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.5 (5:1 Pentan:Ether 5:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.81 (quint, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.59 (sept, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (ddt, *J* = 16.3, 10.3, 1.6 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 7.9, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J* = 16.4, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 2.26 (dqd, *J* = 14.5, 7.0, 2.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.30 (dddd, *J* = 12.8, 9.7, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 203.8, 135.4 (q, *J* = 29.7 Hz), 123.7 (q, *J* = 273.5 Hz), 120.09 (q, *J* = 5.6 Hz), 108.0, 82.7, 82.5, 61.7, 50.5, 33.7, 32.9, 28.7, 27.9, 26.7, 26.2, 21.4. ¹⁹**FNMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –68.7. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₁₇H₂₅F₃O₃ + Na⁺]: berechnet 357.1648, gefunden 357.1644. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): 0.5°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2959, 2937, 2873, 2716, 1714, 1380, 1296, 1264, 1171, 1122.

Alkohol 5-epi-110



Der Aldehyd **111** (20.0 mg, 0.060 mmol, 1.0 Äq.) wird in wasserfreiem Methanol (0.6 mL, 0.1 M) gelöst und mit DBU (17.9 μL, 0.12 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei 23 °C gerührt, dann auf 0 °C gekühlt und mit Natriumborhydrid (2.3 mg, 0.060 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach zwei Stunden wird ges. wässr. Ammoniumchloridlösung zugesetzt und wird mit Diethylether (5 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 10:1) wird der Alkohol **5-epi-110** (11.0 mg, 55%,) als farbloses Öl erhalten.

R_f =0.10 (Pentan:Ether 2:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.3, 10.5 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.02 (m, 3H), 1.80 (tdd, *J* = 9.2, 5.1, 2.9 Hz, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.61 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 135.6 (q, *J* = 29.4 Hz), 123.7 (q, *J* = 273.5 Hz), 119.7 (q, *J* = 5.8 Hz), 107.3, 83.7, 63.9, 50.6, 46.9, 35.1, 33.9, 28.9, 28.5, 27.4, 26.7, 26.1, 22.8, 15.1 ppm. ¹⁹**FNMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –68.7. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₁₇H₂₇F₃O₃ + Na⁺]: berechnet 359.1804, gefunden 359.1796. [α]₀²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -7.3°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 3390, 2955, 2918, 2873, 2850, 1745, 1460, 1415, 1378, 1291, 1266, 1207, 1172, 1126, 1065, 1045, 991, 944, 924, 884, 851, 772, 738, 721, 698, 689, 667.

Aldehyd 5-*epi*-111



Zu einer Lösung des Alkohols **5-epi-110** (353 mg, 1.049 mmol, 1 Äq.) in Acetonitril (2.6 mL, 0.4 M) werden [Cu(MeCN)₄]OTf (19.8 mg, 0.052 mmol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (8.2 mg, 0.052 mmol, 0.05 Äq.), Nor-AZADO (1.5 mg, 0.010 mmol, 0.01 Äq.) und N-Methylimidazol (8.4 μL, 0.105 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben. Der Gasraum über der Reaktionslösung wird dreimal evakuiert und mit Sauerstoff belüftet. Anschließend wird eine Stunde bei 23 °C unter einer Sauerstoffatmosphäre gerührt. Dann wird Wasser (20 mL) zugesetzt und mit Diethylether (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 10:1) wird Aldehyd **5-epi-111** (18.5 mg, 78%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.5 (Pentan:Ether 5:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 9.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.80 − 5.78 (m, 1H), 5.59 − 5.58 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 8.3, 6.2, 2.5 Hz, 1H), 2.59 (dt, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.53 − 2.45 (m, 3H), 2.44 − 2.35 (m, 2H), 1.96 − 1.90 (m, 1H), 1.88 − 1.84 (m, 1H), 1.86 − 1.74 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.35 − 1.31 (m, 0H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³**C-NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 204.7, 135.5 (q, *J* = 29.6 Hz), 123.7 (q, *J* = 273.6 Hz), 120.0 (q, *J* = 5.6 Hz), 107.6, 84.3, 82.0, 58.7, 42.4, 37.8, 34.8, 29.1, 27.1, 27.0, 26.2, 26.0, 16.0. ¹⁹**FNMR** (376 MHz, CDCl₃) δ −68.7. **HRMS (ESI):** m/z: [C₁₇H₂₉F₃O₃ + K⁺]: berechnet 373.1387, gefunden 373.1357. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): 3.6°. **IR** (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2962, 1938, 2877, 2716, 1718, 1379, 1292, 1267, 1170, 1123

Diolefin 112



Methytriphenylphosphoniumbromid (16.8 mg, 0.047 mmol, 4.7 Äq) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem THF (0.14 mL, 0.4 M) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Tropfenweise wird "BuLi (2.5 M in Hexan, 22.2 μL, 0.055 mmol, 4 Äq.) zugegeben, woraufhin sich die Lösung gelb färbt. Es wird 30 min. bei 0 °C gerührt. Der Aldehyd **5-epi-111** (33.8 mg, 0.01 mmol, 1 Äq.) wird unter einer Argonatmosphäre in wasserfreiem THF (0.77 mL, 0.6 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird die oben beschriebene Lösung zugesetzt und es wird 40 min. bei 23 °C gerührt, bevor Methanol (0.25 mL) zugesetzt wird. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer konzentriert und nach einer Säulenchromatografie (SiO₂, Pentan:Et₂O 100:1) wird Dien **112** (30 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten.

R_f =0.8 (Pentan:Ether 20:1, Vanillin). ¹**H-NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 5.79 – 5.76 (m, 1H), 5.67 (dt, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 5.59 – 5.55 (m, 1H), 4.99 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 1.9 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.6, 10.9 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 10.2, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 16.6 Hz, 0H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 – 1.25 (m, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃) δ 141.3, 135.7 (q, *J* = 29.6 Hz), 123.2 (q, *J* = 273.7 Hz), 119.5 (q, *J* = 5.9 Hz), 114.7, 107.2, 85.6, 82.2, 50.8, 48.9, 39.4, 33.5, 29.2, 27.7, 27.7, 26.6, 23.7, 15.9. ¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃) δ –68.8 ppm. HRMS (ESI) *m/z* für [C₁₈H₂₇F₃O₂ + Na⁺]: berechnet 355.1855, gefunden 355.1875. [α]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -8.6°. IR (\tilde{v} / cm⁻¹) = 2957, 2930, 2872, 1378, 1172, 1125.

Olefin 115



Diolefin **112** wird unter einer Argonatmosphäre vorleget und in Toluol gelöst. Der Grubbs II-Katalysator wird ebenfalls unter Argon vorgelegt, mit der Lösung des Diens versetzt und bei 110 °C 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und nach einer Säulenchromatografie (Pentan:Ether 50:1) werden Olefin **115** und Dien **112** erhalten.

R_f = 0.7 (Pentan:Ether 20:1). ¹**H**-**NMR** (700 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 6.13 (td, *J* = 15.6, 14.6, 9.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 16.5, 10.8 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 1H), 2.13 (dp, *J* = 12.2, 5.7, 5.3 Hz, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.79 (dq, *J* = 12.7, 6.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. ¹³**C**-**NMR** (176 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 126.4, 126.29, 125.8, 125.57 (q, *J* = 29.4 Hz), 123.98 (q, *J* = 272.2 Hz).125.7, 125.5, 124.8, 123.2, 121.67, 109.5, 84.2, 83.4, 45.7, 43.8, 36.5, 32.1, 30.3, 28.8, 28.3, 24.9, 20.8, 17.2 ppm. ¹⁹**FNMR** (376 MHz, CDCl₃) δ –65.2 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z* für [C₂₄H₃₁F₃O₂ + Na⁺]: berechnet 431.2461, gefunden 431.2444. [**α**]_D²⁰(CHCl₃, c = 1.0): -12.3°. **IR** ($\tilde{\nu}$ / cm⁻¹) = 2959, 2935, 2833, 1378, 1175, 1024.

8. Danksagung

Als erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, das interessante Thema und vor allem die enge, persönliche Betreuung durch alle Höhen und Tiefen meiner Promotion danken.

Herrn Prof. Dr. Philipp Heretsch danke ich für Übernahme des Koreferats und viele gute Hinweise und Einschätzungen während meiner Arbeit.

Herrn Dr. Matthias Henrot, Herrn Tobias Seitz und Herrn Thomas Siemon möchte ich für die gute Zusammenarbeit im E-Team danken.

Ein besonderer Dank gilt Frau Lea Radte, Herrn Tobias Seitz und Herrn Tobias Olbrisch für die intensive Zusammenarbeit im Labor, eine exzellente Laboratmosphäre, geschmackvolle Musikauswahl und vieles mehr.

Ich danke meinen ehemaligen Studenten für Ihre hohe Motivation und das positive Arbeitsklima. Besonders möchte ich Frau Katrin Warm und Herrn Stefan Leisering für Ihre Unterstützung bei den Synthesen des Cyclopropyl- und Trifluormethyl-Derivates danken.

Für die tatkräftige experimentelle Hilfe danke ich Frau Katja Weber, Frau Luise Schefzig, Herrn Benjamin Schulz und allen Auszubildenden, die ich betreuen durfte.

Ich danke Herrn Dr. Reinhold Zimmer für viele gute Ratschläge, sowohl zur Chemie als auch zur Betreuung von Studenten und Auszubildenden, so wie die zügige Bestellung von Chemikalien.

Der gesamten Arbeitsgrupe Christmann danke ich für ein gutes Arbeitsklima viele Tips und Ratschläge, und gewaltige Unterstützung beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Wolf Hiller und Herrn Dr. Andreas Schäfer für hilfreiche Diskussionen zu meinen NMR-Spektren bedanken, so wie deren Mitarbeitern für die Messungen meiner Proben. Ebenfalls möchte ich Frau Chantalle Martin, Herrn Dr. Andreas Springer und dessen Mitarbeitern für die Messung der hochauflösenden Massenspektrometrie und Frau Andrea Bokelmann und Frau Christiane Groneberg für die Messung meiner IR-Spektren und unterstützung mit HPLC- und GC-Messungen danken.

Ich danke den Arbeitsgruppen um Herrn Prof. Dr. David Beech, Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann, so wie der Lead Discovery Center GmbH für die enge Kooperation und die biologischen Tests meiner Verbindungen.

Den Firmen Umicore AG & Co. KG und BASF SE danke ich für die Überlassung verschiedener Metathesekatalysatoren bzw. von (+)-Citronellal.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, vor allem meinen Eltern, Herrn Thomas Borowitz und Frau Irén Bieler für den moralischen Rückhalt, großes Verständnis für meine angespannten Nerven und ihre Geduld.

9. Anhang

9.1 ¹H- und ¹³C-NMR Spektren






























































270 260 250 240 230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20 -30 -40 -50 Chemische Verschiebung


























































9.2 INCHI-KeyListe









9.3 Kristallographische Daten

Verbindung 92



Punktgruppe	P 21 21 21 (19) - orthorhombic			
	a=5.210(7) Å b=13.079(19) Å c=20.26(3) Å			
Zelle	a/b=0.3983 b/c=0.6456 c/a=3.8887			
	V=1380.55(300) Å ³ Z=4			

Atom	x/a	y/b	z/c
C1	0.6200(2)	0.60881(9)	0.20874(5)
C2	0.3845(2)	0.65795(8)	0.17886(5)
C3	0.4622(2)	0.74681(9)	0.13370(6)
C4	0.5437(3)	0.69041(10)	0.07081(6)
C5	0.3492(2)	0.60339(9)	0.06380(6)
C6	0.2708(2)	0.57323(8)	0.13481(5)
C7	0.3853(2)	0.47532(8)	0.16500(5)
C8	0.4522(2)	0.39213(8)	0.11499(5)
C9	0.5683(2)	0.29806(8)	0.14706(5)
C10	0.6824(2)	0.22479(8)	0.09800(5)
C11	0.8224(2)	0.13694(9)	0.12601(6)
C12	0.7940(3)	0.03541(9)	0.09103(6)
C13	1.0401(3)	0.09196(10)	0.08612(7)
C14	0.2396(3)	0.81999(10)	0.12237(7)
C15	0.2181(2)	0.43563(9)	0.22061(5)
01	0.78799(18)	0.64977(7)	0.23960(4)
02	0.62785(17)	0.50824(6)	0.19498(4)
03	0.21722(18)	0.37007(7)	0.08275(4)
04	0.65518(18)	0.23652(7)	0.03873(4)

Verbindung 109



Raumgruppe	P 1 21 1 (4) - monoclin
7.011.0	a=6.3052(3) Å b=19.3001(10) Å c=12.0312(6) Å β=100.145(2)°
Zelle	V=1441.20(12) Å ³

Atom	Site	x/a	y/b	z/c
C1A	1	0.34422	0.62823	0.83710
C2A	1	0.26593	0.58813	0.93369
C3A	1	0.01690	0.59010	0.90337
C4A	1	-0.04091	0.61227	0.77836
C5A	1	0.17288	0.60709	0.73344
C6A	1	0.17355	0.64031	0.61737
C7A	1	0.00840	0.60259	0.52604
C8A	1	0.02459	0.62552	0.40685
C9A	1	-0.15308	0.59975	0.31549
C10A	1	-0.10208	0.60623	0.19917
C11A	1	0.35192	0.51416	0.94620
C12A	1	0.35771	0.70460	0.86965
C13A	1	-0.34038	0.57347	0.32822
C14A	1	0.39883	0.63800	0.58737
F1A	1	-0.05045	0.67120	0.17515
F2A	1	-0.26272	0.58689	0.11750
F3A	1	0.06958	0.56712	0.18644
01A	1	0.42370	0.75034	0.78785
O2A	1	0.11503	0.71290	0.61346
O3A	1	0.03963	0.52907	0.53206