

Synthese von Onoceran-Triterpenoiden und Spongidin-Alkaloiden

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

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

vorgelegt von

Florian Bartels
aus Einbeck

Berlin

2018

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2014 bis August 2018 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann an der Fakultät Biologie, Chemie und Pharmazie der Freien Universität Berlin durchgeführt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

2. Gutachter: Prof. Dr. Johannes F. Teichert

Disputation am: 11.10.2018

Wenn ich weiter sehen konnte, so deshalb, weil ich auf den Schultern von Riesen stand.

Isaac Newton

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Christmann für die intensive Projektbetreuung, das spannende Seminarprogramm und die Unterstützung zur Teilnahme an Konferenzen herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. Teichert danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Reinhold Zimmer für die Unterstützung und den Erfahrungsaustausch beim Verfassen des Science of Synthesis Updates bedanken.

Meine Arbeit wurde tatkräftig durch Anna Timofeeva im Rahmen ihrer Bachelorarbeit, Joanna Najdek im Rahmen ihres Forschungspraktikums sowie durch die DAAD-RISE Praktikanten Lucy V. Gabriel und Ryan Allen unterstützt.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. Heretsch und den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Heretsch für die gute Zusammenarbeit und Hilfestellungen bedanken.

Ich möchte mich bei meinen Laborkollegen und der gesamten Arbeitsgruppe für das angenehme Arbeitsklima, den Ideenaustausch und die schöne Zeit bedanken. Ganz besonders möchte ich mich für das Korrekturlesen dieser Arbeit bei Caroline Apel, Stefan Leisering, Tobias Olbrisch, Sebastian Ponath, Dr. Volker Schmiedel, Dr. Lisa Schneider, Johannes Schwan, Dr. Tobias Seitz, Thomas Siemon und Dr. Reinhold Zimmer bedanken. Ebenso möchte ich mich herzlich bei Guoli He, Thomas Siemon, Christiane Groneberg, Manuela Weber und den Mitarbeitern des Gerätezentrums BioSupraMol für die analytischen Messungen bedanken.

Für die gute Zusammenarbeit bedanke ich mich bei Dr. Ulrich Hennecke, Dr. Daijiro Ueda, Prof. Dr. Tsutomu Sato, Dr. Young J. Hong und Prof. Dr. Dean J. Tantillo.

Die Studienstiftung des deutschen Volkes unterstützte diese Arbeit großzügig mit einem Promotionsstipendium.

Mein besonderer Dank richtet sich an meine Familie, Freunde und *Anke* für die fortwährende Unterstützung und Förderung meiner Unternehmungen und Pläne.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

F. Bartels, Y. J. Hong, D. Ueda, M. Weber, T. Sato, D. J. Tantillo, M. Christmann, Bioinspired synthesis of pentacyclic onocerane triterpenoids, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 8285 – 8290. DOI: 10.1039/C7SC03903D

Poster Präsentationen:

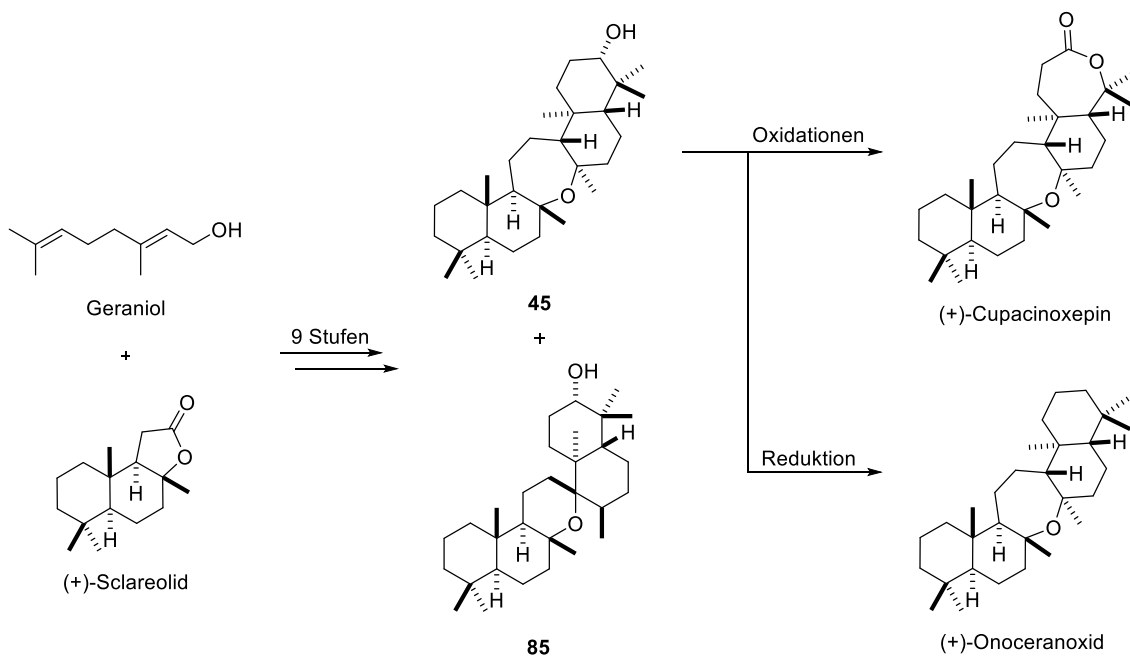
F. Bartels, M. Christmann, *Synthesis of Antimalarial Onocerane Triterpenoid Cupacinoxepin*, GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2017, Berlin, Deutschland, 10.09.2017– 14.09.2017.

F. Bartels, M. Christmann, 253rd ACS National Meeting & Exposition, San Francisco, USA, 02.04.2017– 06.04.2017 (Sci-Mix).

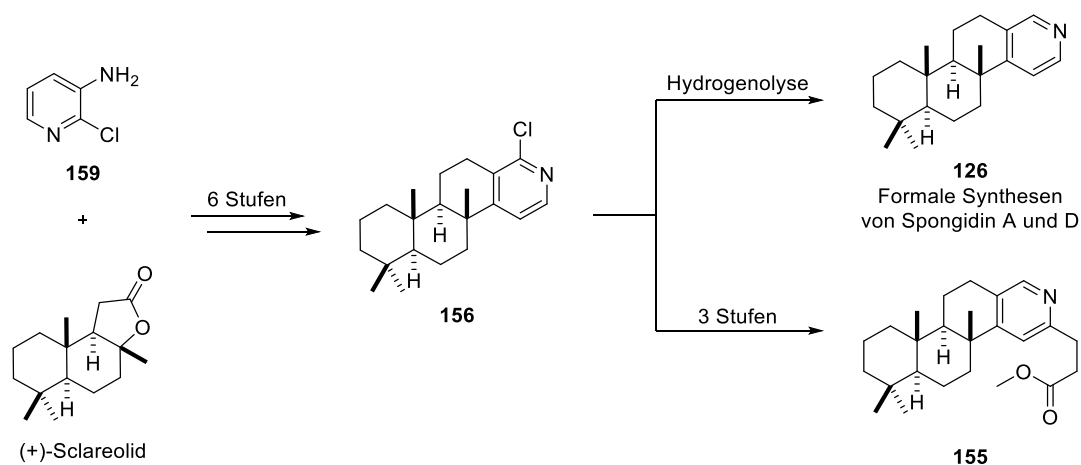
F. Bartels, M. Christmann, 29. Naturstofftage, Irsee, Deutschland, 22.02.2017– 24.02.2017.

Kurzfassung

Der erste Teil dieser Arbeit beschreibt die Synthesen von Cupacinoxepin und Onoceranoxid. Cupacinoxepin wurde 2006 aus *Cupania cinerea* von Schuehly und Mitarbeitern isoliert und weist eine moderate biologische Aktivität gegenüber dem Malariaerreger *Plasmodium falciparum* auf. Eine konvergente Syntheseroute wurde ausgehend von (+)-Sclareolid und Geraniol entwickelt. Als Schlüsselreaktion für die Synthese wurde eine bioinspirierte Epoxyepolyenzkyklisierung zum Aufbau des Oxepans **45** untersucht. Die Epoxyepolyenzkyklisierung führte neben dem Oxepan **45** auch zur Bildung des Nebenproduktes **85**. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Tantillo wurde die Epoxyepolyenzkyklisierung mittels computerchemischer Methoden untersucht und es wurde eine Hydroxygruppen-assistierte 1,2-Hydridverschiebung als Hauptursache für die Bildung des Nebenproduktes **85** identifiziert. Weiterhin wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Sato entdeckt, dass die Zyklyse BmeTC die Epoxyepolyenzkyklisierung zum Aufbau des Oxepans **45** durchführt und die Bildung des Nebenproduktes **85** unterdrückt. Die Zielverbindungen Cupacinoxepin und Onoceranoxid wurden ausgehend von Oxepan **45** in einer beziehungsweise zwei Stufen synthetisiert.

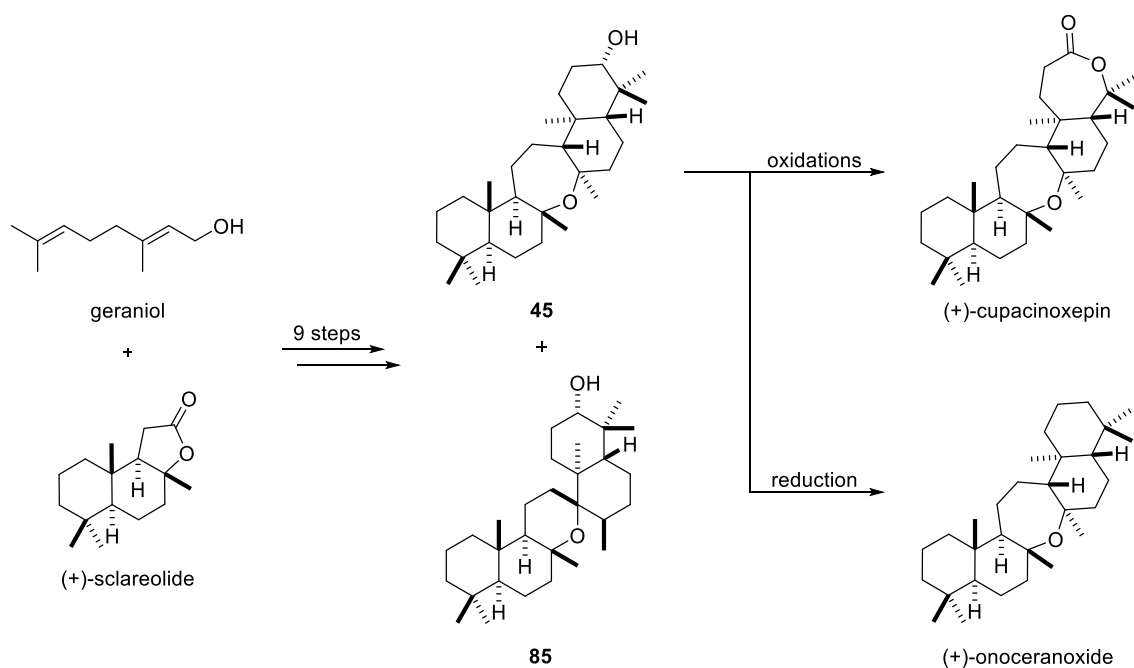


Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Synthesen der Naturstoffe Spongidin A, D und Petrosaspongiolid L untersucht. Spongidin A und D weisen entzündungshemmende Eigenschaften und Petrosaspongiolid L zytotoxische Eigenschaften gegenüber dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom NSCLC-N6 auf. Ausgehend von (+)-Sclareolid und Aminopyridin **159** wurde eine konvergente Syntheseroute entwickelt. Eine Wasserstoffatomtransfer-initiierte *Minisci*-Reaktion wurde als Schlüsselschritt zum Aufbau von Chlorpyridin **156** verwendet. Dieses wurde in das fortgeschrittene Syntheseintermediat **126** umgewandelt, welches von *Basabe* und Mitarbeitern für die Synthesen von Spongidin A und D genutzt wurde. In der längsten linearen Sequenz wurde die Anzahl der Reaktionsschritte von 22 auf 6 Stufen reduziert und die Ausbeute von 3% auf 12% gesteigert. Ebenfalls wurde der Methylester von Petrosaspongiolid L **155** aus Chlorpyridin **156** synthetisiert.

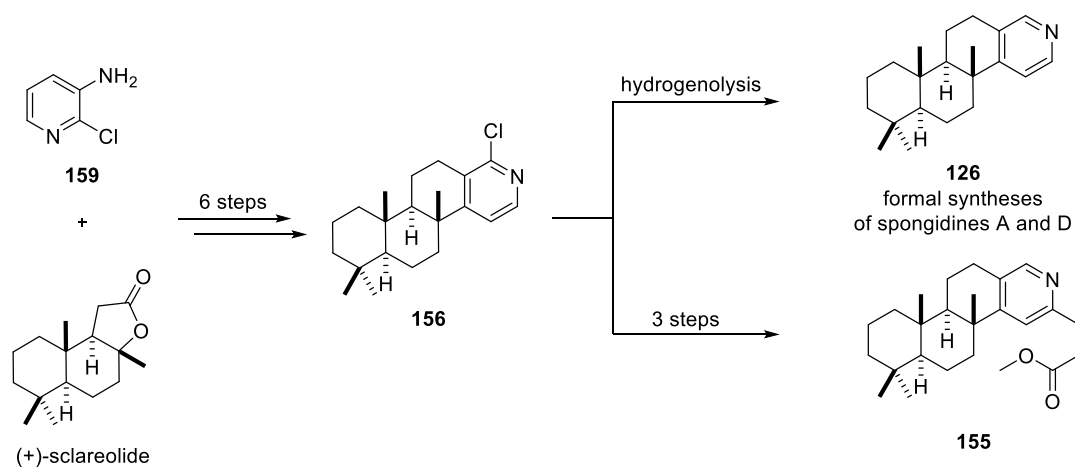


Abstract

The first part of this thesis describes the syntheses of cupacinoxepin and onoceranoxide. Cupacinoxepin was isolated from *Cupania cinerea* by Schuehly and coworkers in 2006 and has a moderate biological activity against the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. A convergent synthetic route was developed, starting from (+)-sclareolide and geraniol. As a key step in the syntheses, a bioinspired epoxy-polyene cyclization was investigated to construct oxepane **45**. The epoxy-polyene cyclization led to the formation of oxepane **45** and the side product **85**. In collaboration with the working group of *Tantillo*, the epoxy-polyene cyclization was investigated using DFT computations and a hydroxy-assisted 1,2-hydride shift was identified as the major cause of side product formation. Furthermore, in collaboration with the working group of *Sato*, the epoxy-polyene cyclization was carried out with the cyclase BmeTC and the formation of the side product **85** was suppressed. Oxepane **45** was further transformed into cupacinoxepin and onoceranoxide.



In the second part of the thesis, the syntheses of spongidines A, D, and petrosaspongiolide L were investigated. Spongidines A and D have anti-inflammatory properties and petrosaspongiolide L shows cytotoxic properties against the non-small-cell lung cancer cell line NSCLC-N6. Starting from (+)-sclareolide and aminopyridine **159**, a convergent synthetic route was developed. A hydrogen atom transfer-initiated *Minisci*-reaction was used as a key step to construct chloropyridine **156**. This was converted to the advanced synthetic intermediate **126**, which was used by *Basabe* and coworkers for the syntheses of spongidines A and D. In the longest linear sequence, the number of reaction steps could be reduced from 22 to 6 and the yield was increased from 3% to 12%. Furthermore, petrosaspongiolide L methyl ester **155** was synthesized in three further steps from chloropyridine **156**.



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Naturstoffe.....	1
1.2	Naturstofftotalsynthese.....	2
2	Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid.....	3
2.1	Einleitung	3
2.1.1	Naturstoffe als Malaria-Wirkstoffe	3
2.1.2	Isolation.....	5
2.1.3	Biomimetische Synthese	6
2.1.4	Biosynthese und Synthese von Onoceran-Triterpenoiden.....	10
2.2	Aufgabenstellung und Stand der Forschung.....	13
2.2.1	Retrosynthetische Analyse	13
2.3	Diskussion der Ergebnisse.....	15
2.3.1	Synthese von Epoxyvinylidiodid 48	15
2.3.2	Synthese von Alken 47	19
2.3.3	Abschluss der Synthese	27
2.3.4	Mechanismus der Epoxypolyenzyklisierung.....	34
2.3.5	Studien zur enzymatischen Polyenzyklisierung	35
2.3.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	39
3	Synthese von Spongidin-Alkaloiden.....	43
3.1	Entzündungshemmende Naturstoffe	43
3.2	Isolation.....	44
3.3	Stand der Forschung.....	47
3.3.1	Synthetische Studien von <i>González</i> und Mitarbeitern.....	47
3.3.2	Synthese von Spongidin A und D von <i>Basabe</i> und Mitarbeitern.....	49
3.3.3	Synthetische Studien von <i>Deiters</i> und <i>Zou</i>	52
3.4	Aufgabenstellung.....	55
3.4.1	Retrosynthetische Analyse	55
3.5	Diskussion der Ergebnisse.....	56

3.5.1	Formale Synthese von Spongidin A und D	56
3.5.2	Synthese des Methylesters von Petrosaspongiolid L.....	65
3.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	69
4	Experimentalteil	72
4.1	Allgemeiner Experimenteller Teil.....	72
4.2	Versuchsvorschriften zur Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid.....	74
4.3	Versuchsvorschriften zur Synthese von Spongidin-Alkaloiden	131
5	Anhang	144
5.1	Abkürzungsverzeichnis	144
5.2	InChI/InChI Key-Verzeichnis	147
5.3	¹ H-, ¹³ C- und ¹⁹ F-NMR-Spektren	154
5.4	Kristallographische Daten	219
5.5	Eidesstattliche Erklärung.....	222
6	Literaturverzeichnis.....	223

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe

Die biochemischen Vorgänge in eukaryotischen und prokaryotischen Organismen können in einen primären und einen sekundären Stoffwechsel aufgeteilt werden. Der primäre Stoffwechsel umfasst die Umwandlung von Aminosäuren, Nukleotiden, Kohlenhydraten und Fettsäuren zur Energiegewinnung sowie zum Aufbau neuer Zellbestandteile und ist in allen Lebewesen anzutreffen. Demgegenüber umfasst der sekundäre Stoffwechsel die Produktion von Stoffen, die zur Steuerung der Entwicklung, Kommunikation und Verteidigung verwendet werden. Solche Sekundärmetabolite weisen vielfältige chemische Zusammensetzungen, Eigenschaften und biologische Aktivitäten auf. Der Konflikt zwischen verschiedenen Organismen führt zu evolutionären Prozessen, bei denen die Entwicklung von sekundären Metaboliten mit spezifischen Eigenschaften das Überleben des produzierenden Organismus gewährleisten kann.^[1]

Neben racemischen Naturstoffen sind auch enantiomerenangereicherte und enantiomerenreine Naturstoffe bekannt. Die Enantiomere von Naturstoffen können in biologischen Systemen verschiedene Eigenschaften aufweisen, daher ist eine stereoselektive Synthese in der Naturstoffforschung von besonderem Interesse. Naturstoffe stellen aufgrund ihrer strukturellen Vielfalt und der oft sehr hohen Selektivität für bestimmte biologische Wirkungen interessante Startpunkte für die Entwicklung von Medikamenten dar.^[2] Der Einfluss von Naturstoffen auf die Medikamentenentwicklung ist bedeutend.^[3] Von den 1211 zwischen 1981 bis 2014 zugelassenen niedermolekularen Wirkstoffen sind 67 (6%) unveränderte Naturstoffe und 320 (26%) Derivate von Naturstoffen. Demgegenüber wurden 420 (35%) rein synthetische Wirkstoffe zugelassen, bei denen kein Zusammenhang zu einem Naturstoff besteht.^[4] Die verbleibenden 404 (33%) niedermolekularen Wirkstoffe beinhalten 334 Verbindungen, die rein synthetisch aufgebaut wurden, jedoch in ihrer Wirkungsweise einen Naturstoff nachahmen und beispielsweise dasselbe Zielprotein kompetitiv inhibieren.^[4]

Die bekannte strukturelle Vielfalt von Naturstoffen, der sogenannte „chemische Raum“, könnte in Zukunft noch erheblich erweitert werden, weil bisher nur schätzungsweise 6% der ca. 300.000 Spezies von höheren Pflanzen systematisch untersucht worden sind.^[2] Mikroorganismen konnten bisher ebenfalls nicht vollständig untersucht werden, da teilweise die hierfür nötigen Kultivierungsmethoden fehlen.^[2] Eine weitere Quelle neuer Naturstoffe stellt das sogenannte Genom-Mining dar, also die Suche nach neuen Naturstoffen, die in der genetischen Information des Organismus verborgen sind.^[5]

1.2 Naturstofftotalsynthese

Naturstoffvorkommen unterscheiden sich von Art und Organismus und sind außerdem von äußeren Einflüssen wie Stressfaktoren abhängig. Die Naturstofftotalsynthese stellt eine Form der Bereitstellung unabhängig von diesen Aspekten dar.

Die Verwendung moderner spektroskopischer Methoden sowie der Einsatz computerchemischer Berechnungen ermöglichen die Strukturaufklärung von äußerst komplexen Verbindungen.^[6] Nichtsdestotrotz kommt es gelegentlich zu Fehlern und Missinterpretationen der Daten und somit auch zu der Veröffentlichung fehlerhafter Molekülstrukturen. Die verlässlichste Methode der Strukturbestätigung stellt daher die Naturstofftotalsynthese dar, weil die Messwerte des isolierten Materials direkt mit denen des synthetisierten Materials verglichen werden können.^[7]

Im Wandel der Zeit ermöglichte die stetige Entwicklung neuer Theorien und Konzepte, wie beispielsweise die Beschreibung der *Woodward-Hoffmann*-Regeln und die Entwicklung der Retrosynthese, die Darstellung immer komplexerer Naturstoffe. Damit gingen Überlegungen zur weiteren Effizienzsteigerung der Naturstofftotalsynthese im Hinblick auf Redox-, Atom- und Schritt-Ökonomie einher.^[8]

Das große Potential der Naturstofftotalsynthese bei der Erforschung neuer Leitstrukturen besteht in der Möglichkeit durch eine entwickelte Syntheseroute auf Intermediate zurückgreifen zu können, die durch simple Abbaureaktion des Naturstoffs nicht erreichbar wären. Dies ermöglicht die Ausarbeitung komplexer Struktur-Wirkungs-Beziehungen und somit die Identifikation von biologisch aktiven Fragmenten. So wurde zum Beispiel die hohe biologische Aktivität eines Naturstofffragmentes von Halichondrin B benutzt, um das daraus abgeleitete Zytostatikum Eribulin zu entwickeln.^[2]

Neben der direkten Verwendung von Naturstoffen oder Naturstofffragmenten in der Medikamentenentwicklung kann die hohe Selektivität vieler Naturstoffe bezüglich bestimmter biologischer Wirkungen genutzt werden, um diese als Proben zur Aufklärung des Zielproteins zu nutzen. Das identifizierte Zielprotein kann anschließend mittels kombinatorischer Chemie untersucht werden, um die Struktur-Wirkungs-Beziehungen auszuweiten und so potenziell noch aktivere Substanzklassen zu erforschen.

Die Naturstofftotalsynthese stellt ein wichtiges Gebiet zur Erforschung neuer Synthesemethoden und Synthesestrategien zur Bereitstellung von Molekülen dar, welche in verschiedenen Bereichen, wie zum Beispiel bei Entwicklung neuer Pflanzenschutzmittel und Medikamente, Verwendung finden können.

2 Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid

2.1 Einleitung

2.1.1 Naturstoffe als Malaria-Wirkstoffe

Malaria wird durch Parasiten des *Plasmodium* Typs hervorgerufen und stellt ein Gesundheitsrisiko für ca. 3.4 Milliarden Menschen dar.^[9] 2016 traten etwa 216 Millionen Fälle dieser tropischen Krankheit auf und geschätzte 445.000 Menschen verstarben an den Folgen.^[9] Insbesondere von Armut betroffene Menschen in Afrika und Asien zählen zu den Erkrankten.^[10]

Die frühesten Anzeichen für das Auftreten von Malaria-Parasiten wurden in Fossilien aus Bernstein gefunden und auf ein Alter zwischen 25 und 45 Millionen Jahren zurückdatiert. Die ersten Aufzeichnungen über Malaria stammen aus Schriften der chinesischen Medizin aus den Jahren 2698 bis 2598 v. Chr.^[11] Die Übertragung der krankheitserregenden Parasiten des *Plasmodium* Typs geschieht durch infizierte *Anopheles* Stechmücken. Nach einer Inkubationszeit von einer bis mehreren Wochen kommt es zum Ausbruch der Malariaerkrankung mit typischen Symptomen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen.^[10]

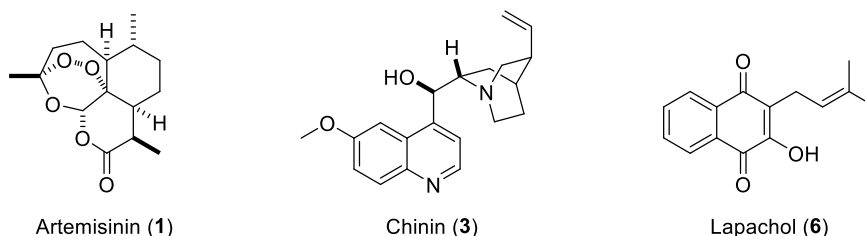
Die effizienteste Behandlung besteht momentan aus der Kombinationstherapie (ACT). Dabei wird neben einem auf (+)-Artemisinin (**1**) basierenden Wirkstoff, ein weiteres Medikament mit einem unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt, um der Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken.^[12] (+)-Artemisinin wurde Anfang der 1970er von Tu und Mitarbeitern aus den Blättern und Blüten von *Artemisia annua* nach einer Vorschrift aus der traditionellen chinesischen Medizin isoliert. Tu wurde für ihre Arbeiten mit dem Nobelpreis für Medizin im Jahr 2015 ausgezeichnet.^[13]

Die den ACTs zugrundeliegenden Wirkstoffe wurden aufgrund ihres besonderen Nutzens als unverzichtbare Medikamente eingestuft.^[14] Die weitverbreitete Verwendung von Artemisinin-Derivaten führte 2009 zu den ersten Fällen von resistenten *Plasmodium falciparum* Erregern in Südostasien. Trotz des Verzichtes auf eine Artemisinin-Monotherapie, bedroht die Resistenzbildung Millionen von Menschen.^[9-10,15]

Der Wirkmechanismus von Artemisinin ist noch nicht vollständig aufgeklärt, jedoch wurde das 1,2,4-Trioxan-Strukturmotiv als Pharmakophor identifiziert. Vermutlich wird die Endoperoxid-Funktionalität reduktiv von Fe²⁺-Ionen gespalten und die entstehenden sauerstoffzentrierten Radikale schädigen die Parasiten. Untersuchungen von Giannis und Mitarbeitern zeigten, dass das unnatürliche (-)-Artemisinin eine vergleichbare Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* NF54 wie das natürliche Enantiomer aufweist und unterstützen damit die Endoperoxid-Spaltungs-Hypothese.^[16] Weitere Naturstoffe mit Endoperoxid-Funktionalität wie Kardamomperoxid und Yingzhaosu A weisen ebenfalls hohe Aktivität gegen Malaria-Parasiten auf.^[17]

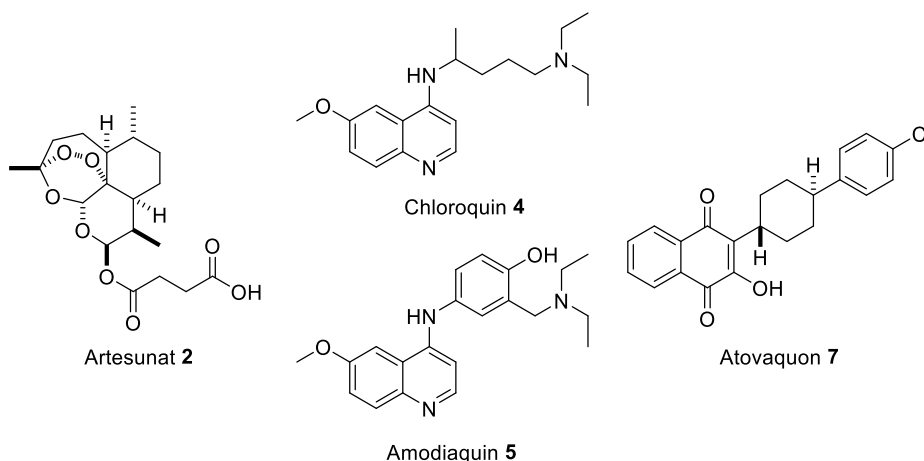
Die geringe Bioverfügbarkeit von (+)-Artemisinin (**1**) erforderte eine medizinalchemische Strukturoptimierung und ermöglichte die Bereitstellung von Derivaten mit erhöhter Bioverfügbarkeit und erhöhter Halbwertszeit (Schema 1). Artesunat **2** ist ein wasserlösliches Derivat des Artemisinins und ermöglicht deshalb orale, rektale und intravenöse Verabreichung.^[2,18]

Naturstoffe



↓ Strukturoptimierung ↓

Medikamente



Schema 1. Naturstoffe und daraus entwickelte Medikamente zur Malariatherapie.

Vor der Entdeckung von (+)-Artemisinin (**1**) wurde der Naturstoff Chinin (**3**) zur Behandlung und Vorbeugung von Malaria eingesetzt. Chinin wird aus der Rinde des *Cinchona*-Baumes, welcher in Süd- und Mittelamerika beheimatet ist, isoliert.^[18] Der Erste und Zweite Weltkrieg sorgten für Versorgungsunsicherheiten von Chinin und dies führte zu einem gesteigerten Interesse an synthetisch hergestellten Chinin sowie an Derivaten mit geringeren Nebenwirkungen. Chloroquin **4** und Amodiaquin **5** resultierten aus diesen Forschungsvorhaben und fanden breite Verwendung. Mechanistisch verhindert Chinin die von den *Plasmodien* eingeleitete Häm-Polymerisation aus infizierten roten Blutkörperchen und führt damit zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen.^[17-18]

Ebenso wie Chinin (**3**) wurde auch Lapachol (**6**) von indigenen Völkern in Südamerika als Naturheilmittel verwendet. Lapachol ist ein 1,4-Naphtochinon Naturstoff und wurde 1882 erstmals aus dem Baum *Tabebuia avellanae* isoliert. Lapachol bildete die Grundlage für die medizinalchemische Entwicklung des Wirkstoffs Atovaquon **7**, der sowohl in der Malariabehandlung sowie zur Prophylaxe

eingesetzt wird. Der vermutete Wirkmechanismus von Atovaquon ist die Unterbrechung der mitochondrialen Elektronentransportkette der Malaria-Parasiten.^[17,19]

Naturstoffe bildeten die Grundlage für viele der heutigen Malariamedikamente und eine weitere Wirkstoffentwicklung ist aufgrund der ständigen Veränderung der Parasiten durch Mutation und der damit verbundenen Resistenzentwicklung unerlässlich.^[17]

2.1.2 Isolation

Cupacinoxepin (**8**) wurde 2006 aus der Rinde von ecuadorianischen Pflanzenextrakten des Busches *Cupania cinerea* von Schuehly und Mitarbeitern isoliert.^[20] Es wurden 1.21 kg getrocknete Rinde mit *n*-Hexan extrahiert und nach weiterer Aufreinigung 7.1 mg Cupacinoxepin erhalten. Die Struktur von Cupacinoxepin besteht aus einem pentazyklischen, anellierten Ringsystem mit zwei Oxepanen und acht stereogenen Zentren und wurde durch spektroskopische, massenspektrometrische und kristallographische Methoden aufgeklärt. Cupacinoxepin weist eine *in vitro* Aktivität ($IC_{50} = 8.7 \mu M$) gegen den *Plasmodium falciparum* K1 Stamm, welcher Resistenzen gegen Chloroquin und Pyrimethamin ausgebildet hat, auf (Abbildung 1).^[20]

Onoceranoxid (**9**) wurde 1982 erstmals von Ageta und Mitarbeitern aus japanischen Farnen der Gattungen *Lemmaphyllum microphyllum* var. *obovatum* isoliert.^[21] 1984 wurde Onoceranoxid ebenfalls aus den japanischen Farnen *Polypodium vulgare* und *Polypodium fauriei* gewonnen und in *Polypodium virginianum* detektiert.^[22] Der Naturstoff weist ein pentazyklisches, anelliertes Ringsystem mit einem hochsubstituierten Oxepan auf. Die Verbindung wurde bisher nicht auf ihre biologische Aktivität hin untersucht.

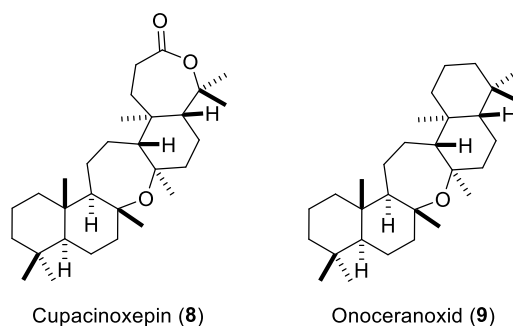


Abbildung 1. Strukturen von Cupacinoxepin (**8**) und Onoceranoxid (**9**).

2.1.3 Biomimetische Synthese

Naturstofftotalsynthesen sind in vielen Fällen von der vermuteten Biosynthese des Naturstoffs inspiriert. Die Nachahmung von Schlüsselschritten des Biosyntheseweges geschieht mit der Annahme, dass der durch Evolution entstandene Syntheseweg sehr effizient ist. Biomimetische Strategien in der Synthese von Naturstoffen ermöglichen häufig die Synthese in einer minimalen Anzahl an Schritten und die Überprüfung von Biosynthesehypothesen.^[23]

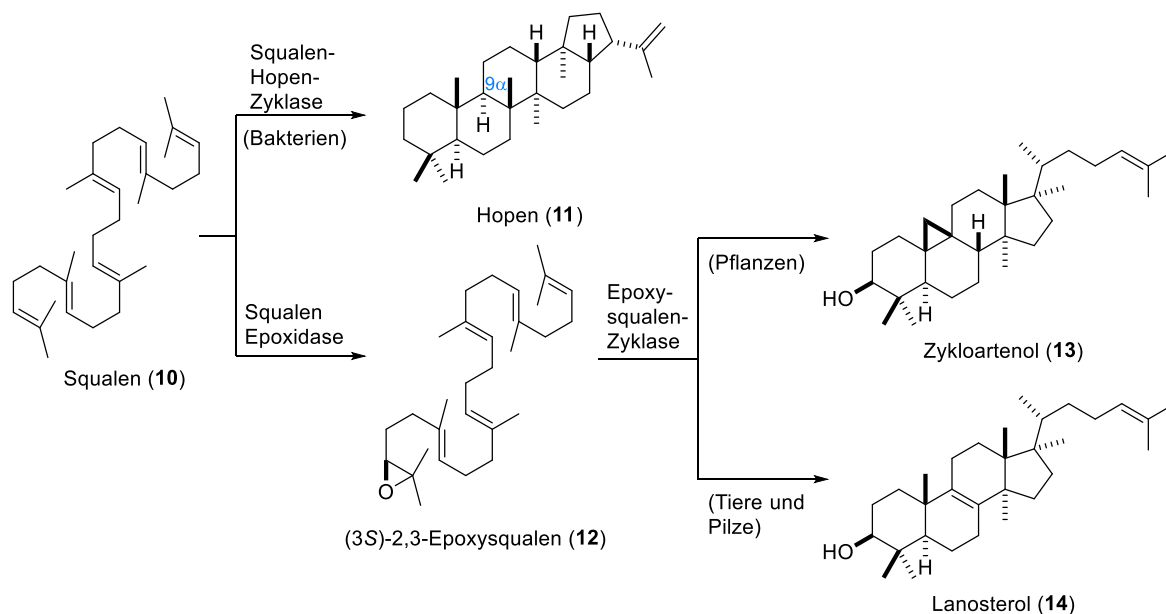
Die Biosynthese von Triterpenen wurde grundlegend durch die Isopren-Regel von *Wallach* beschrieben, die besagt, dass Terpene aus Vielfachen von Isopreneinheiten aufgebaut werden.^[24] *Ružička* erweiterte diese Regel zur biogenetischen Isopren-Regel, welche Abweichungen in der Anzahl an Kohlenstoffatomen als Resultat von Folgereaktionen beschreibt.^[24-25]

Polyenzyklisierungen nehmen in der Biosynthese von Triterpenen eine besondere Stellung ein, weil aus azyklischen Startmaterialien in einem Schritt polyzyklische Produkte erzeugt werden. Zyklaseenzyme werden allgemein in zwei verschiedene Klassen eingeordnet, die sich in den Mechanismen zur Generierung des Carbokations unterscheiden. Klasse 1 Terpenzyklasen katalysieren die Abspaltung eines allylischen Diphosphatesters aus einem Isoprenoid, wodurch ein allylisches Carbokation generiert wird, welches anschließend verschiedene Zyklisierungen und gegebenenfalls Umlagerungen durchläuft. Demgegenüber aktivieren Klasse 2 Terpenzyklasen das Substrat durch Protonierung, wobei ein Carbokation entsteht und dies die Zyklisierung initiiert.^[26] Polyenzyklisierungen werden durch die *Stork-Eschenmoser-Hypothese* als antiparallele Addition von Carbokationen mit Alkenen und Nukleophilen beschrieben.^[24]

Im Folgenden wird vor allem die Biosynthese von Naturstoffen durch Klasse 2 Terpenzyklasen beschrieben. Diese Terpenzyklasen können durch den Oxidationsgrad des Zyklisierungsvorläufers unterschieden werden. In Bakterien wird Squalen (**10**) direkt in einer Polyenzyklisierung in Hopan (**11**) überführt (Schema 2). Demgegenüber verläuft die Triterpenbiosynthese in Pflanzen, Tieren und Pilzen über (3*S*)-2,3-Epoxy-squalen (**12**), welches durch eine enantioselektive Epoxidierung der 2,3-Alkeneinheit des Squalens (**10**) synthetisiert wird.

Die Geometrie des aktiven Zentrums der Squalen-Hopan-Zyklase (SHC) führt zur Vororientierung von Squalen in eine Sessel-Sessel-Sessel-Konformation. Eine enantioselektive Protonierung des vororientierten Substrates initiiert die Zyklisierung und führt zur *trans-anti-trans*-Stellung der gebildeten Ringe (9 α -H-Weg). Eine abschließende Protonenabspaltung bildet Hopan.^[24]

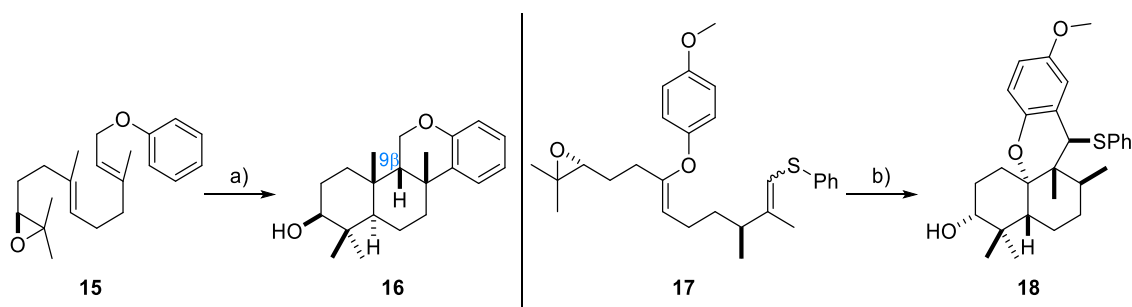
Im Gegensatz dazu verläuft die Zyklisierung von (3*S*)-2,3-Epoxy-squalen (**12**) in Pflanzen zu Zyκλοartenol (**13**) und in Tieren und Pilzen zu Lanosterol (**14**). Die Vororientierung des Substrates in Epoxy-squalen-Zyklasen verläuft meistens in eine Sessel-Boot-Sessel-Konformation.^[24]



Schema 2. Die vielfältigen Polyenzyklisierungsprodukte von Squalen (10).

Die Verwendung von Polyenzyklisierungen in der Synthese komplexer Naturstoffe erfordert die Nachahmung der wesentlichen Beiträge der Zyklase, welche sich aus Initiation, Konformationskontrolle, Stabilisierung und Terminierung zusammensetzen.^[23b] Mechanistisch besteht der größte Unterschied der biosynthetischen zur abiotischen Polyenzyklisierung darin, dass neben kationischen auch radikalische Polyenzyklisierungen vollführt werden können.^[27] Für die Initiation wurden bisher neben den biosynthetisch relevanten Alkenen^[28] und Epoxiden^[29] unter anderem auch Acetale^[30], Alkohole^[31], Aziridine^[32], Aldehyde^[33], Alkine^[34] und Hydroxylaktame^[35] verwendet.^[36]

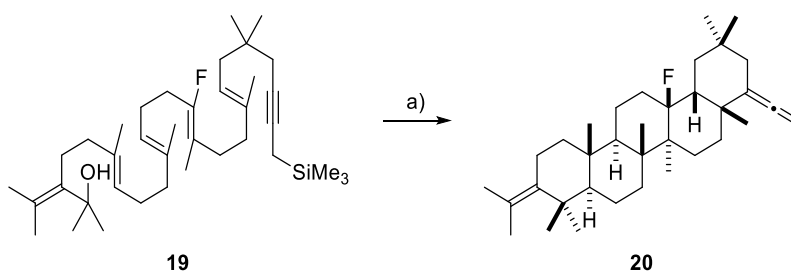
Die Substratkonformation wird von Zyklasen über die Beschaffenheit des aktiven Zentrums kontrolliert. Im abiotischen System führen die meisten Polyenzyklisierungen zu *trans-anti-trans*-verknüpften Ringsystemen und ein kontrollierter Zugang zu anderen Verknüpfungen ist in der Regel nicht möglich. In einem einzigen Beispiel wurde durch die Verwendung einer Trifluormethoxyethylen-Gruppe aufgrund sterischer Wechselwirkungen im Übergangszustand der Polyenzyklisierung eine *syn*-selektive Zyklisierung erreicht.^[37] Corey und Shenvi untersuchten den Einfluss von Sauerstoffatomen im Zyklisierungssubstrat **15** (Schema 3). Durch die Etherfunktionalität in Epoxid **15** wurde die Regioselektivität der Zyklisierung vom 9 α -H-Weg zugunsten des 9 β -H-Weges verschoben und dadurch ein neuartiges Zyklisierungsprodukt **16** erhalten.^[38] Neben dem Einfluss von Sauerstoffatomen in der Polyenkette wurde von Magauer und Mitarbeitern die Polyenzyklisierung von sauerstoffsubstituierten Doppelbindungen untersucht. Enolether **17** wurde unter Zugabe von Ethylaluminiumchlorid in den Tetrazyklus **18** überführt.^[39]



Schema 3. Einfluss von Heteroatomen in der Polyenzkyklisierung. Reaktionsbedingungen: a) EtAlCl₂, CH₂Cl₂, 3 h, -78 °C, 77%, d.r.: 2:1 (C9); b) EtAlCl₂, CH₂Cl₂, 30 min, -78 °C, 83%.

Die Stabilisierung der reaktiven Intermediate gelingt im aktiven Zentrum der Zyklyase mittels Kation- π -Wechselwirkungen durch aromatische Seitenketten von Aminosäuren. Weiterhin führt die räumliche Abschirmung des Substrates im aktiven Zentrum zu einer Vermeidung von vorzeitigen Terminierungen durch externe Nukleophile wie Wasser. Demgegenüber werden im abiotischen System durch Erniedrigung der Temperatur und das Arbeiten unter hoher Verdünnung intermolekulare Reaktionen vermindert. Außerdem konnten die stabilisierenden Eigenschaften von Kation- π -Wechselwirkungen von den Arbeitsgruppen um *Tiefenbacher* und *Rebek* in Zyklyisierungen kleiner Moleküle (<C₁₅) innerhalb eines supramolekularen, aromatischen Wirtmoleküls erfolgreich aufgezeigt werden.^[40]

Weiterhin stellt die Funktionalisierung derjenigen Atome, die im Übergangszustand der Polyenzkyklisierung eine positive Ladung tragen, eine Möglichkeit dar, um Polyenzkyklisierungen effizienter ablaufen zu lassen. Fluoratome wirken aufgrund von π -Rückbindung Carbokation-stabilisierend^[41] und wurden erfolgreich in der Pentazyklisierung von Allylalkohol **19** zu Allen **20** eingesetzt (Schema 4).^[42]



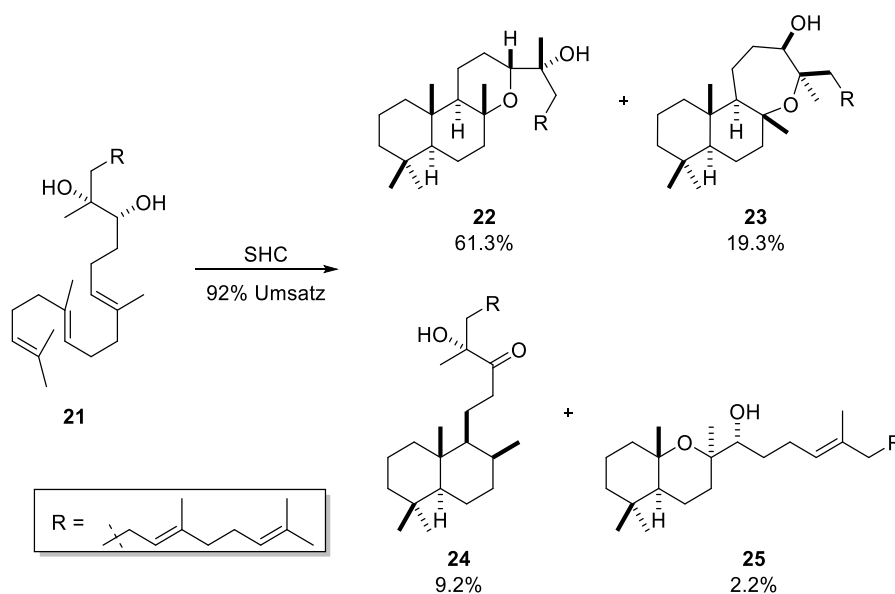
Schema 4. Pentazyklisierung nach *Johnson* und Mitarbeitern. Reaktionsbedingungen: a) TFA, CH₂Cl₂, 15 min, -78 °C, 31%.

Eine biosynthetische Polyenzkyklisierung wird, kontrolliert durch die Geometrie des aktiven Zentrums, nach Wasserstoff- oder Methylverschiebungen durch Protonabspaltung oder Angriff eines Nukleophils auf das Carbokation terminiert. Die Terminierungsmethoden biomimetischer Polyenzkyklisierungen ähneln denen biosynthetischer Polyenzkyklisierungen, jedoch findet in abiotischen Systemen eine größere Vielfalt von Nukleophilen wie beispielsweise Alkene, Alkine, Alkohole und Aromaten sowie

die elektronenreichen siliziumhaltigen Nucleophile wie Silylenolether, Allylsilane sowie Alkynyl- und Propargylsilane Verwendung.^[43]

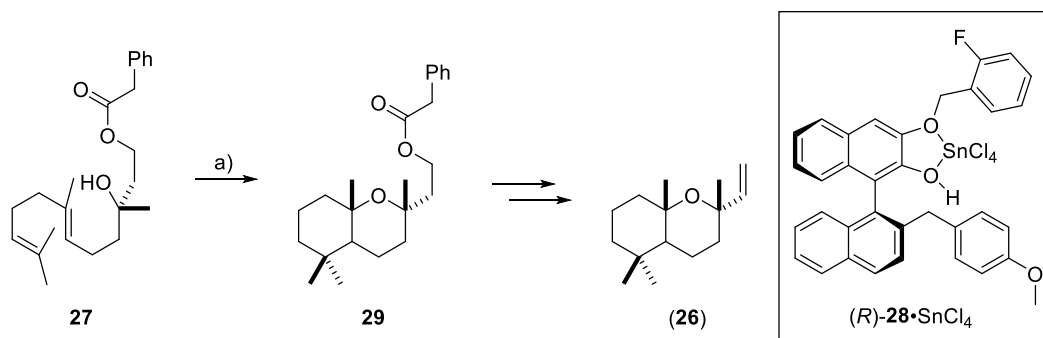
Während bei der enzymatischen Synthese von Naturstoffen auch gehinderte Nucleophile wie beispielsweise tertiäre Alkohole in der Terminierung einer Polyenzymkyclisierung Verwendung finden, gibt es nur wenige Beispiele dafür in der zielorientierten Synthese.

Die Zyklisierung von (10*R*,11*R*)-Dihydroxysqualen **21** wurde mit dem Wildtyp der SHC untersucht und dabei wurden vier Zyklisierungsprodukte festgestellt (Schema 5). Der Trizyklus **22** wurde aus einer Zyklisierung unter Oxan-Ringschluss mit einem sekundären Alkohol gebildet. Als Nebenprodukte wurde sowohl das Trizyklisierungsprodukt **23** mit Oxepan-Ringschluss des tertiären Alkohols detektiert als auch das Keton **24**, das als Produkt aus einer intramolekularen Hydridverschiebung resultiert. Weiterhin wurde das Oxan **25** in geringen Mengen isoliert, welches durch eine Dizyklisierung entstand. Sofern das andere Enantiomer des Startmaterials unter den Reaktionsbedingungen eingesetzt wird, verschiebt sich die Produktverteilung und es kommt aufgrund sterischer Wechselwirkungen nicht mehr zur Bildung des entsprechenden Trizyklisierungsproduktes mit Oxepan-Ringschluss.^[44]



Schema 5. Zyklisierung von (10*R*,11*R*)-Dihydroxysqualen mit SHC (Wildtyp) (Bestimmung der Produktverteilung mit GC-MS).

Die Synthese von (-)-Caparrapioxid (**26**) durch Yamamoto und Mitarbeiter stellt ein Beispiel für die Verwendung einer Alkohol-terminierten Polyenzymkyclisierung dar (Schema 6). Der tertiäre Alkohol **27** wurde mit der chiralen Lewis-Säure **28**·SnCl₄ zu Bizyklus **29** umgesetzt. Das erhaltene Produkt wurde in weiteren Transformationen in (-)-Caparrapioxid überführt.^[45]

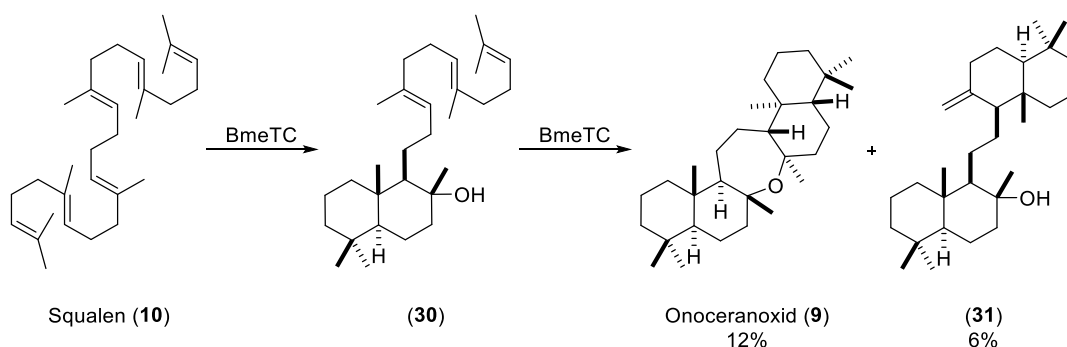


Schema 6. Dicyklisierung zum Aufbau von gehinderten Ethern. Reaktionsbedingungen: a) (R)-**28**·SnCl₄, *n*-PrCl/CH₂Cl₂ (1:1), -80 °C, 2 d, 74%, *d.r.*: 81:19 (C8), 99% *ee*.

2.1.4 Biosynthese und Synthese von Onoceran-Triterpenoiden

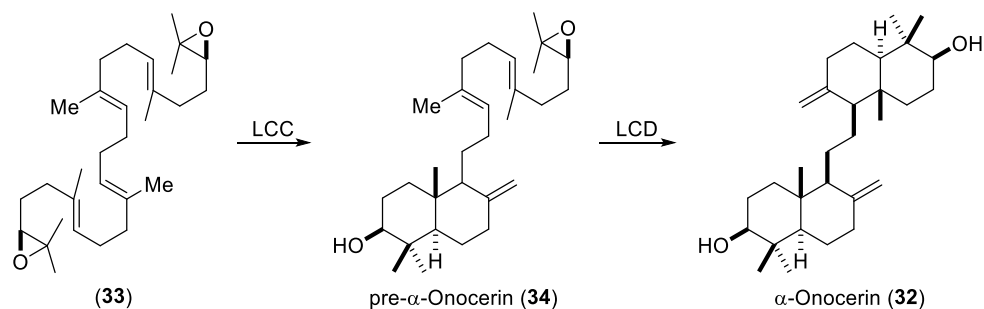
Die Biosynthese von Triterpenoiden wie beispielsweise Steroiden oder Zykoartenol verläuft über eine Zyklisierung ausgehend von einem Ende von Squalen (**10**) (Kapitel 2.1.3). Im Gegensatz dazu verläuft die Biosynthese von Triterpenoiden mit Onoceran-Skelett über eine schrittweise, zweifache Zyklisierung ausgehend von beiden Enden von Squalen.^[46]

Die Biosynthese von Onoceranoxid (**9**) wurde von *Sato* und Mitarbeitern untersucht.^[47] Sie versetzten Squalen mit der Tetraprenyl- β -curcumen Zyklase aus *Bacillus megaterium* (BmeTC) und entdeckten sowohl das hydratisierte Dicyklisierungsprodukt (**30**) als auch die durch Zyklisierung von beiden Enden gebildeten Naturstoffe Onoceranoxid und Alken (**31**) (Schema 7). BmeTC ist damit die erste entdeckte Onoceran-Zyklase.^[47]



Schema 7. Enzymatische Zyklisierung von Squalen (**10**) mit BmeTC.

Die Biosynthese von α -Onocerin (**32**) wurde von *Kushiro* und Mitarbeitern untersucht.^[48] Das Enzym LCC (*Lycopodium clavatum* C) vollführt mit (2*S*,3;22*S*,23)-Diepoxysqualen (**33**) eine Dicyklisierung gefolgt von einer Protoneneliminierung, wodurch pre- α -Onocerin (**34**) gebildet wird (Schema 8). Eine weitere Dicyklisierung von pre- α -Onocerin wird von dem Enzym LCD (*Lycopodium clavatum* D) vermittelt und führt zu α -Onocerin.^[48]



Schema 8. Biosynthese von α -Onocerin (32).

Bisherige synthetische Arbeiten auf dem Gebiet der Onoceran-Triterpenoide konzentrierten sich auf die tetrazyklischen Naturstoffe α -Onocerin (32),^[49] β -Onocerin (35)^[50] sowie Onocerandiol (36)^[51] (Abbildung 2).

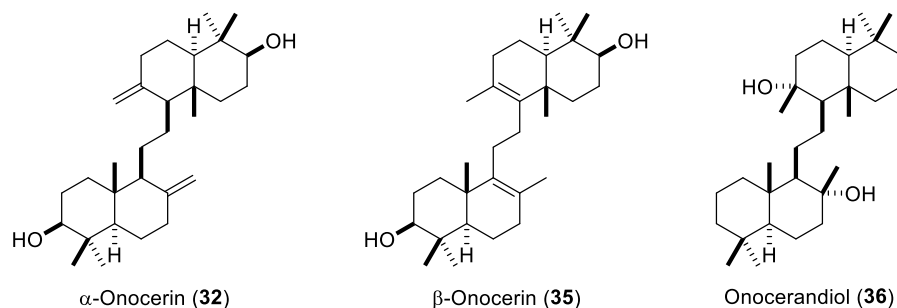
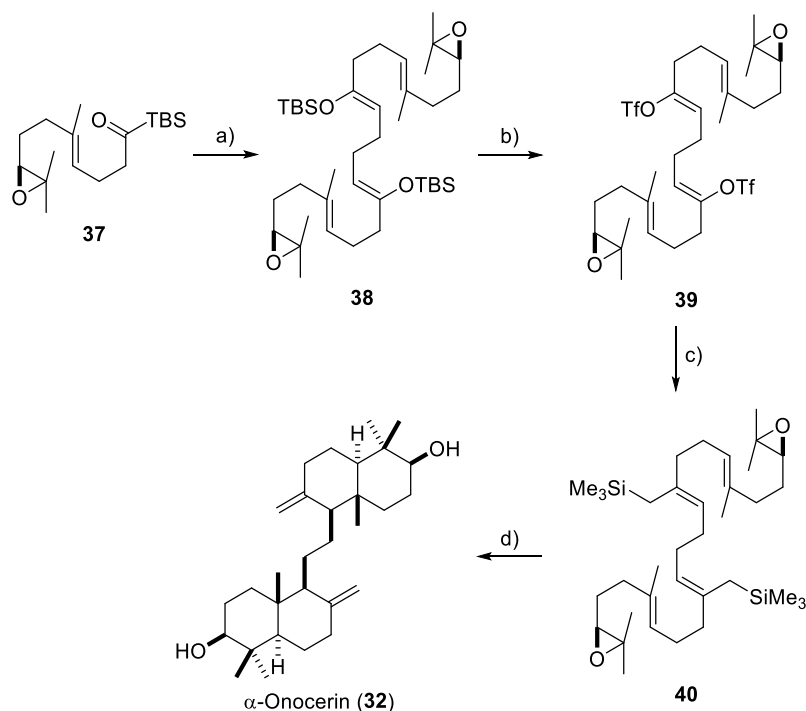


Abbildung 2. Strukturen von α -Onocerin, β -Onocerin und Onocerandiol.

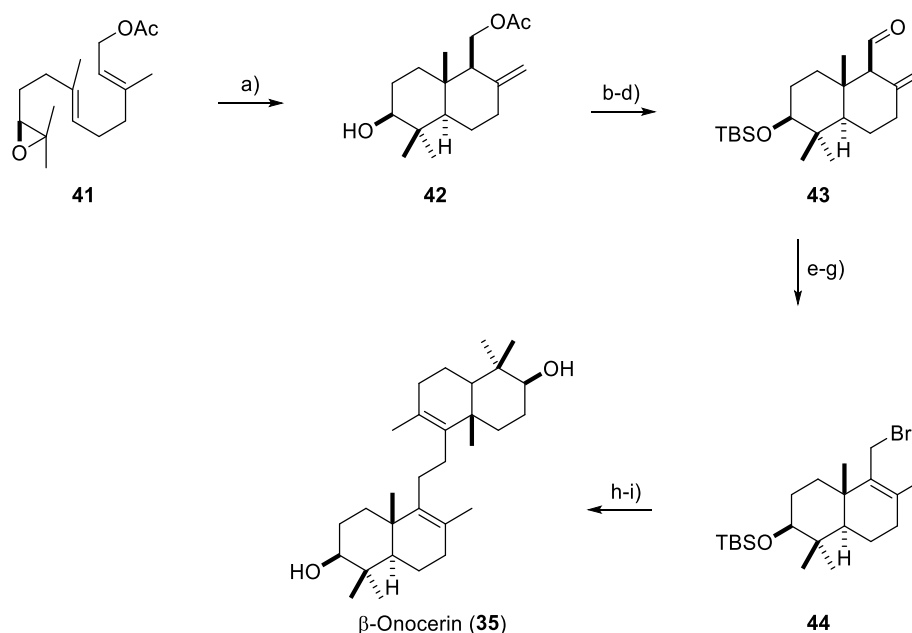
Corey und Mitarbeiter entwickelten einen effizienten Zugang zu α -Onocerin (32) unter Beachtung der C_2 -Symmetrie des Naturstoffs (Schema 9).^[52] Das Acylsilan 37^[53] wurde mit Vinylolithium versetzt und im Anschluss an die 1,2-Addition erfolgte eine Brook-Umlagerung und eine Iod-vermittelte Dimerisierung. Daraufhin wurde Bissilylenolethers 38 mittels eines Ein-Topf-Verfahrens in das entsprechende Bisvinyltriflat 39 überführt. Die verbleibenden zwei Kohlenstoffatome zum Aufbau von α -Onocerin wurden durch zweifache Negishi-Kupplung von (Trimethylsilyl)methylzinkbromid mit Bisvinyltriflat 39 eingefügt. Der Zyklisierungsvorläufer 40 wurde schließlich in einer Epoxypolyenzyklisierung unter Verwendung von Methylaluminiumdichlorid in α -Onocerin überführt.^[52]

Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid



Schema 9. Synthese von α -Onocerin (**32**). Reaktionsbedingungen: a) Vinylolithium, Et₂O, -78 °C, 1 h, dann I₂, THF, -78 °C, 2 h, 74%, b) CsF, PhNTf₂, DME, 23 °C, 4 h, 72%, c) (Me₃Si)CH₂ZnBr, Pd(PPh₃)₄, 23 °C, 18 h, 92%, d) MeAlCl₂, CH₂Cl₂, -94 °C, 15 min, dann TBAF, 1 h, 63%.

Für die Synthese des Konstitutionsisomers β -Onocerin (**35**) nutzten *Barrero* und Mitarbeiter ebenfalls eine Dimerisierung zum effizienten Aufbau des Naturstoffs aus (Schema 10).^[54] (10*S*,11)-Epoxyfarnesylacetat **41**^[55] wurde unter Verwendung von Titanocendichlorid und Mangan in den bicyclischen Alkohol **42** überführt. Der Alkohol wurde nacheinander mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, Kaliumcarbonat und Pyridiniumchlorochromat versetzt, um Aldehyd **43** zu bilden. Die erhöhte α -Acidität des Aldehyds ermöglichte die basenvermittelte Isomerisierung der *exo*-zyklischen C-C-Doppelbindung zum α,β -ungesättigten Aldehyd. Die Aldehydfunktionalität wurde daraufhin mittels Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert und dieser unter Appel-Bedingungen in das allylische Bromid **44** überführt. Die Dimerisierung des allylischen Bromides **44** gelang unter Verwendung von Titanocendichlorid und Mangan in guter Ausbeute. Den Abschluss der Synthese von β -Onocerin bildete die zweifache Spaltung der Silylether mittels Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF).^[54]



Schema 10. Synthese von β -Onocerin (35). Reaktionsbedingungen: a) Cp_2TiCl_2 (20 mol%), Mn, 2,4,6-Collidin, Me_3SiCl , THF, RT, 2 h, 47%; b) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, Imidazol, DMF, RT, 3 h, 95%; c) K_2CO_3 , MeOH, RT, 2 h, 98%; d) PCC, CH_2Cl_2 , RT, 1 h; e) K_2CO_3 , MeOH, RT, 1.5 h; f) LiAlH_4 , Et_2O , 0 °C, 3 h, 63% über 3 Stufen; g) PPh_3 , CBr_4 , C_6H_6 , 0 °C, 2 h; h) Cp_2TiCl_2 (20 mol%), Mn, THF, RT, 5 min, 75% über 2 Stufen; i) TBAF, THF, 60 °C, 11 h, 90%.

2.2 Aufgabenstellung und Stand der Forschung

Die Entstehung und Verbreitung von Artemisinin-resistenten Parasiten gefährdet die Gesundheit von mehreren Millionen Menschen.^[15] Die Untersuchung und Synthese neuer Malariawirkstoffe stellt daher einen wichtigen Beitrag zur zukünftigen Behandlung von Malaria dar. Die Aktivität von Cupacinoxepin (8) gegenüber *Plasmodium falciparum* und die neuartigen pentazyklischen Struktur machen es zu einem interessanten Zielmolekül für eine Totalsynthese.

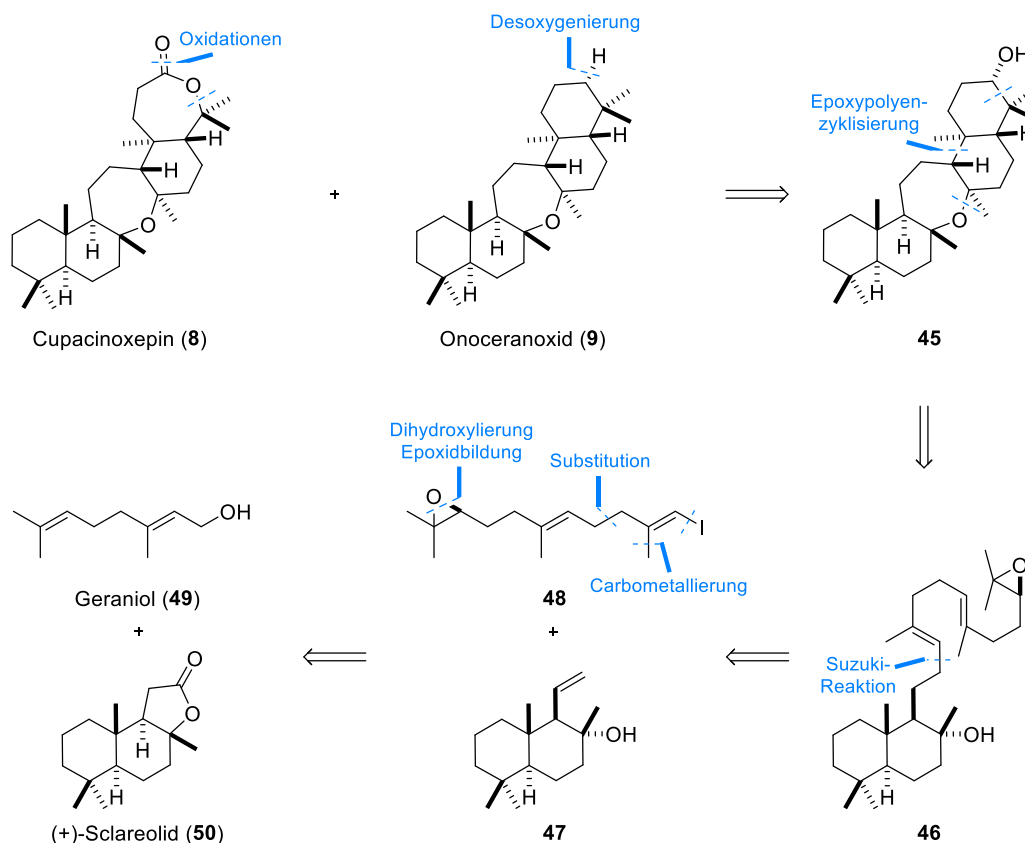
Ein besonderer Fokus sollte bei der Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid (9) auf die Minimierung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, durch die Verwendung einer bioinspirierten Polyenzymzyklisierung, gelegt werden.^[56] Bis August 2018 lagen die in Kapitel 2.1.4 genannten synthetischen Arbeiten zu Cupacinoxepin und Onoceranoxid vor.

2.2.1 Retrosynthetische Analyse

Im Vergleich zu den C_2 -symmetrischen, tetrazyklischen Onoceran-Triterpenoiden α - und β -Onocerin erforderte die unsymmetrische, pentazyklische Struktur von Cupacinoxepin (8) eine neue Herangehensweise (siehe Kapitel 2.1.4). Die retrosynthetische Analyse von Cupacinoxepin ergab die Möglichkeit das siebengliedrige Laktone durch eine *Baeyer-Villiger*-Oxidation auf das entsprechende, ringverkleinerte Keton zurückzuführen. Dieses wiederum könnte durch die Oxidation des Alkohols 45

erhalten werden. Onoceranoxid (**9**) sollte durch eine Desoxygenierung von Alkohol **45** darstellbar sein (Schema 11). Dieser ließe sich retrosynthetisch durch eine bioinspirierte Epoxypolyenzkyklisierung aus Epoxydienol **46** erhalten.^[57] Bei dieser Reaktion würden vier neue Stereozentren, sowie zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und ein hoch substituiertes Oxepan aufgebaut werden. Die Synthese von hoch substituierten Oxepanen stellt aufgrund der hohen sterischen Hinderung eine besondere Herausforderung für die Synthesechemie dar.^[58] Dies trifft besonders auf die beschriebene Transformation zu, weil keine Carbokationen-stabilisierenden Gruppen verwendet werden sollten, um die Syntheseroute nicht zu verlängern.^[59]

Im Sinne einer konvergenten Syntheseplanung wurde Epoxydienol **46** auf das Alken **47** und das Epoxyvinyliodid **48** als Fragmente zurückgeführt.^[60] Die Epoxidfunktionalität in **48** könnte durch eine regioselektive Dihydroxylierung und anschließende Epoxidbildung des dimethylsubstituierten Alkens darstellbar sein. Die Vinyliodidfunktionalität sollte durch eine Zirkonium-katalysierte Carbometallierung aus einem Alkin aufgebaut werden, welches wiederum durch Substitution mit einem C3-Baustein aus Geraniol (**49**) erhalten werden sollte. Geraniol (**49**) wurde beispielsweise aus *Cymbopogon martinii* isoliert.^[61]



Schema 11. Retrosynthese von Cupacinoxepin (**8**) und Onoceranoxid (**9**).

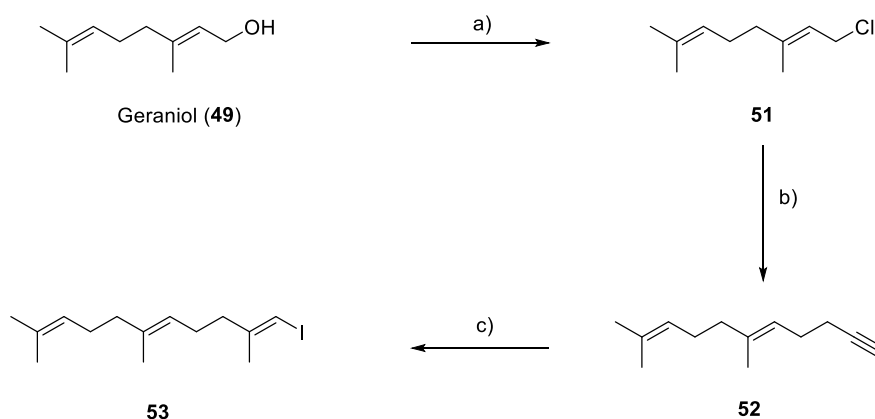
Das Alken **47** sollte durch die Umwandlung funktioneller Gruppen aus (+)-Sclareolid (**50**) hergestellt werden. (+)-Sclareolid wurde aus *Salvia yosgadensis* isoliertes und ist außerdem durch den oxidativen Abbau von (-)-Sclareol erhältlich.^[62] Die Verwendung des enantiomerenreinen und kommerziell

erhältlichen Startmaterials (+)-Sclareolid ermöglicht zudem die Bestimmung der bisher unbekannt absoluten Konfiguration von Cupacinoxepin (**8**) und Onoceranoxid (**9**). Für eine mögliche Synthese des Enantiomers von Cupacinoxepin könnte (-)-Sclareolid, welches aus *Sideritis nutans* isoliert wurde, verwendet werden.^[63]

2.3 Diskussion der Ergebnisse

2.3.1 Synthese von Epoxyvinyliodid **48**

Geraniol (**49**) wurde mit Dimethylsulfid und *N*-Chlorsuccinimid zu Geranylchlorid **51** (Schema 12) umgesetzt.^[64] Diese Methode ermöglichte die Synthese von Geranylchlorid im Multigramm-Maßstab.

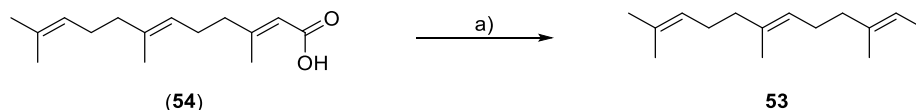


Schema 12. Synthese von Vinyl iodid **53**. Reaktionsbedingungen: a) NCS, SMe_2 , CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$ zu $23\text{ }^\circ\text{C}$, 2,5 h, 92%; b) 1-(Me_3Si)propin, *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, dann TBAF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu $23\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 83%; c) Cp_2ZrCl_2 (25 mol%), AlMe_3 , CH_2Cl_2 , H_2O , $-30\text{ }^\circ\text{C}$ zu $-23\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, dann I_2 , THF, $-23\text{ }^\circ\text{C}$ zu $23\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 72%.

Zum Aufbau von Alkin **52** wurden zunächst allylische Substitutionen mittels Kupfer-katalyse untersucht, um an vorherige Arbeiten aus der Arbeitsgruppe anzuknüpfen.^[65] Jedoch konnten weder unter Einsatz von verschiedenen Kupferquellen (Li_2CuCl_4 , CuCN , CuBr), Lösungsmitteln (THF, SMe_2), Elektrophilen (Geranylchlorid, Geranyl bromid, Geranylacetat) noch bei Verwendung verschiedener Nucleophile wie Li- und Mg-Organyle von 3-Brom-1-(Trimethylsilyl)propin eine Produktbildung erzielt werden. Daraufhin wurde die allylische Substitution von Geranylchlorid **51** mit lithiiertem 1-(Trimethylsilyl)propin^[66] durchgeführt und nach der Abspaltung der Trimethylsilylgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) wurde Alkin **52** in 83% Ausbeute erhalten.^[67] Versuche die Kohlenstoff-Silizium Bindungsspaltung mit Kaliumcarbonat in Methanol anstatt mit TBAF durchzuführen, scheiterten an der Bildung komplexer Produktgemische.

Als nächstes wurde der regioselektive Aufbau von Vinyl iodid **53** mittels *Negishi*-Carboaluminierung untersucht.^[68] Die Umsetzung von Alkin **52** mit Zirkonocendichlorid, Trimethylaluminium und einem Äquivalent Wasser^[69] lieferte intermediär ein Aluminiumorganyl, welches durch die Zugabe einer Iod-Lösung das Vinyl iodid **53** im Gramm-Maßstab in 72% Ausbeute bildete.

Alternativ zu der oben beschriebenen Syntheseroute des Vinyljodids **53** wurde auch die Decarboxylierungs-Iodierungs-Sequenz von Farnesolsäure (**54**) untersucht (Schema 13).^[70] Farnesolsäure wurde mit Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) und *N*-Iodsuccinimid (NIS) erhitzt und eine geringe Ausbeute von 5% Vinyljodid **53** erhalten. Diese direkte Synthese von **53** aus kommerziell erhältlichen Terpenoiden stellt einen schnellen Zugang zu diesem synthetisch wertvollen Material dar, jedoch verhinderte die geringe Ausbeute dieser Reaktion die Verwendung in der Synthese.



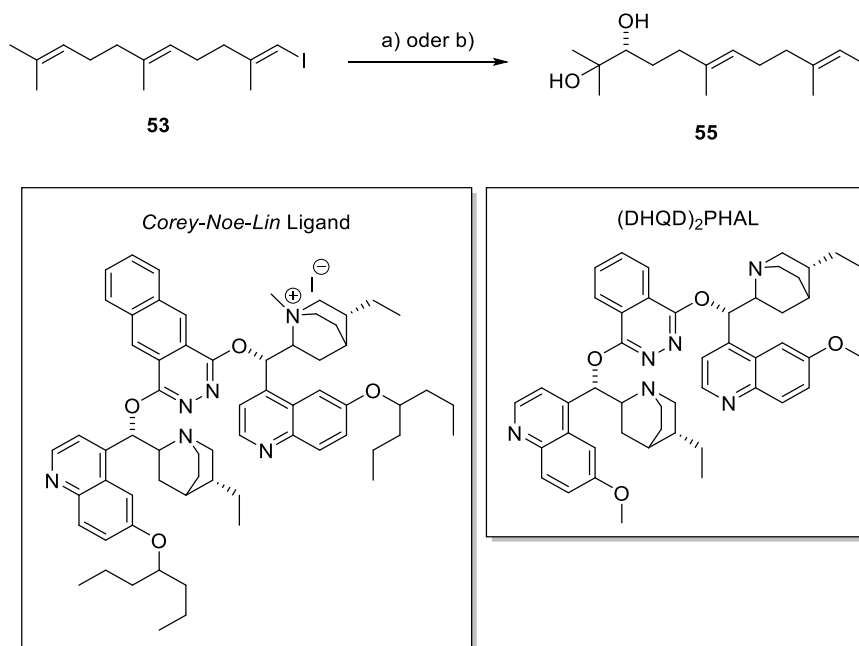
Schema 13. Synthese von Vinyljodid **53** aus Farnesolsäure. Reaktionsbedingungen: a) NIS, CTAB, MeCN, 82 °C, 3 h, 5%.

Der regio- und enantioselektive Aufbau des (*S*)-Epoxids **48** stellt eine Herausforderung für etablierte Methoden dar, weil die Doppelbindungen C5–C6 und C9–C10 vergleichbare elektronische Eigenschaften aufweisen, und somit nur über sterische Faktoren unterschieden werden können.^[71] Ein direkterer Zugang zu Epoxid **48** würde durch eine positions- und enantioselektive Epoxidierung von Polyolefinen ermöglicht werden. Trotz vielversprechender Methoden^[72] sind selektive Epoxidierungen von Oligoprenyl-Derivaten an der endständigen Isopropyliden-Einheit nicht ausreichend entwickelt.

Zur Lösung dieses Problems sollte eine positionsselektive Dihydroxylierung verwendet werden.^[55b,73] Unter Verwendung des (DHQD)₂PHAL-Liganden^[71b] wurde das Vinyljodid **53** in das Diol **55** in einer Ausbeute von 33% (44% brsm, 97% *ee*) überführt (Schema 14). Obwohl die Reaktion nach 71 h Reaktionszeit nicht vollständig war, wurde diese beendet, weil weitere Dihydroxylierungsprodukte gebildet wurden. Der geringe Umsatz, sowie das Auftreten von weiteren Dihydroxylierungsprodukten zeigen die Probleme dieses Liganden bei der positionsselektiven Dihydroxylierung von Polyolefinen auf.

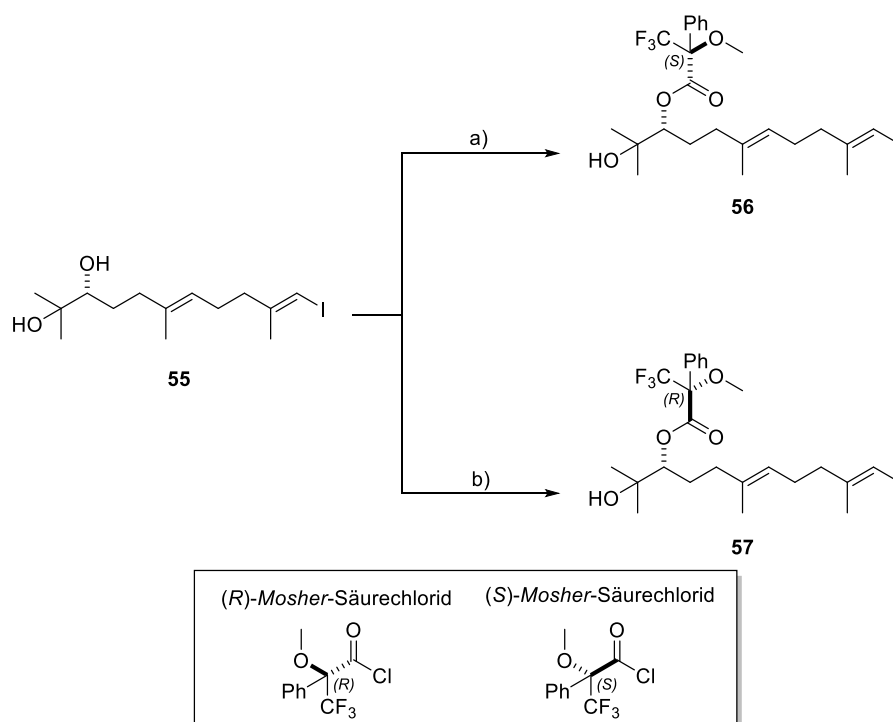
Demgegenüber wurde durch die Verwendung des *Corey-Noe-Lin*-Liganden^[55b] eine Ausbeute von 36% (71% brsm, 94% *ee*) an **55** erzielt. Somit wurde bei vergleichbarem Enantiomerenüberschuss deutlich mehr Startmaterial zurückgewonnen, welches ein weiteres Mal eingesetzt werden konnte. Der Mechanismus der Osmium-katalysierten Dihydroxylierung verläuft über eine konzertierte [3+2]-Addition und bildet vicinale Dirole.^[74] Der chirale Ligand bindet das *in situ* erzeugte Osmiumtetraoxid und führt neben einer deutlich erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit auch zur asymmetrischen Induktion über einen U-förmigen Übergangszustand.^[55b,71b]

Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid



Schema 14. Synthese von Diol **55**. Reaktionsbedingungen: a) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0.30 mol%), *Corey-Noe-Lin*-Ligand (0.24 mol%), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, MeSO_2NH_2 , K_2CO_3 , *t*-BuOH/ H_2O 1:1, 1 °C, 53 h, 36%, 71% brsm, 94% *ee*; b) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0.50 mol%), $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (0.52 mol%), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, MeSO_2NH_2 , K_2CO_3 , *t*-BuOH/ H_2O 1:1, 1 °C, 71 h, 33%, 44% brsm, 97% *ee*.

Die Konfiguration des sekundären Alkohols wurde durch die modifizierte *Mosher*-Ester-Methode bestimmt.^[75] Dazu wurde Diol **55** durch Veresterung mit (*R*)- beziehungsweise (*S*)-*Mosher*-Säurechlorid in die diastereomeren Ester **56** und **57** überführt (Schema 15).



Schema 15. Synthese der *Mosher*-Ester **56** und **57**. Reaktionsbedingungen: a) (*R*)-*Mosher*-Säurechlorid, CH₂Cl₂, NEt₃, 23 °C, 12 h, 61%; b) (*S*)-*Mosher*-Säurechlorid, CH₂Cl₂, NEt₃, 23 °C, 12 h, 44%.

Aus dem Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der *Mosher*-Ester wurde auf eine (*R*)-Konfiguration geschlossen (Abbildung 3).

$$\Delta \delta [(S)\text{-Mosher-Ester} - (R)\text{-Mosher-Ester}] =$$

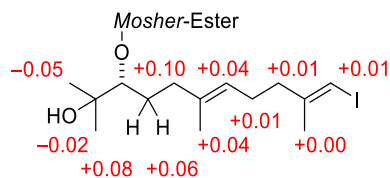
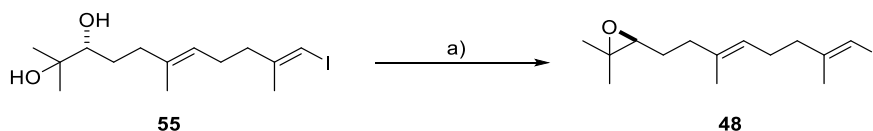


Abbildung 3. Auswertung der *Mosher*-Ester-Analyse. $\Delta \delta$ -Werte sind an den entsprechenden Positionen dargestellt.

Zur Bildung von Epoxyvinyliodid **48** wurde Diol **55** mit Methansulfonsäurechlorid versetzt, um selektiv den sterisch weniger gehinderten sekundären Alkohol in die entsprechende Methansulfonylgruppe zu überführen (Schema 16).^[76] Eine anschließende intramolekulare S_N2-Substitution bildete das (*S*)-konfigurierte Epoxid in 81% (89% brsm) Ausbeute. Das Epoxyvinyliodid **48** konnte über die beschriebene Syntheseroute in fünf Stufen und 16% Ausbeute im Gramm-Maßstab ausgehend von Geraniol (**49**) dargestellt werden.

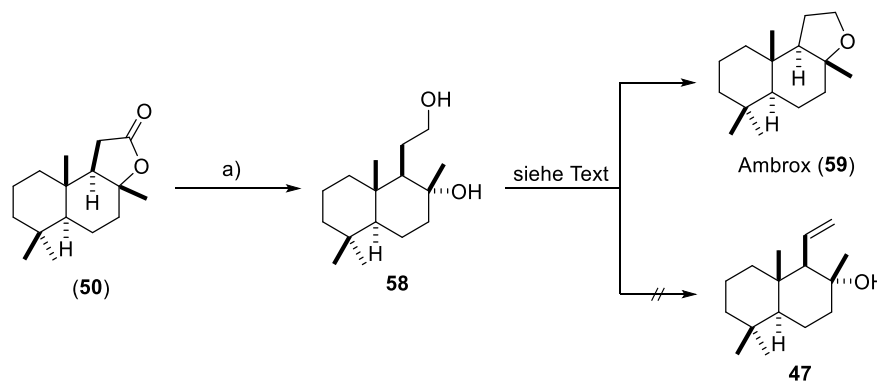


Schema 16. Synthese von Epoxyvinyl iodid **48**. Reaktionsbedingungen: a) MsCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 0 °C zu 23 °C, 15 h, dann K₂CO₃, MeOH, 23 °C, 4 h, 81%, 89% brsm.

2.3.2 Synthese von Alken **47**

Bisherige Versuche zur Synthese von Alken **47** von *Baldwin* und *Adlington* waren nicht erfolgreich.^[77] *Barrero* und Mitarbeiter^[78] sowie *Justicia* und Mitarbeiter^[79] synthetisierten hydroxylierte und mit Schutzgruppen versehene Derivate von **47** in zehn Stufen ausgehend von (-)-Sclareol, beziehungsweise fünf Stufen ausgehend von (*E*)-Geranylaceton.

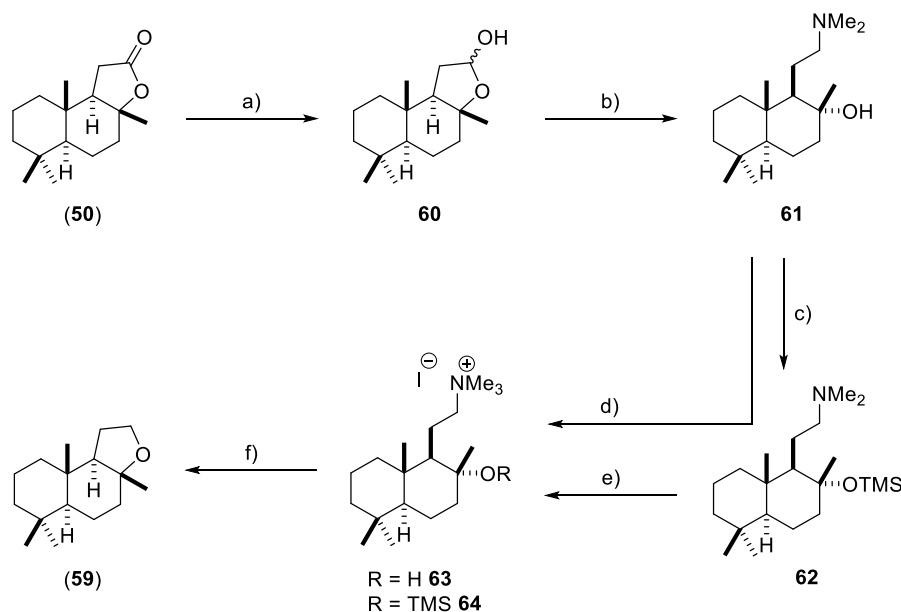
In dieser Arbeit sollte ein direkter Zugang zu **47** ausgehend von (+)-Sclareolid (**50**) untersucht werden.



Schema 17. Untersuchungen zur Synthese von Alken **47**. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH₄, THF, 0 °C, 30 min, quant.

(+)-Sclareolid wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **58** in quantitativer Ausbeute reduziert (Schema 17).^[80] Tosylierungen,^[81] *Appel*-Reaktionsbedingungen^[82] sowie Eliminierungsmethoden nach *Grieco*^[83] und *Tschugaeff*^[84] wurden im Temperaturbereich von -78 °C bis 23 °C getestet, um das primäre Alkohol in eine Abgangsgruppe oder das Alken **47** zu überführen. Unter den untersuchten Reaktionsbedingungen waren die Abgangsgruppen nicht stabil und eine intramolekulare Substitution führte in einer 5-*exo-tet*-Reaktion zu Ambrox (**59**).^[85]

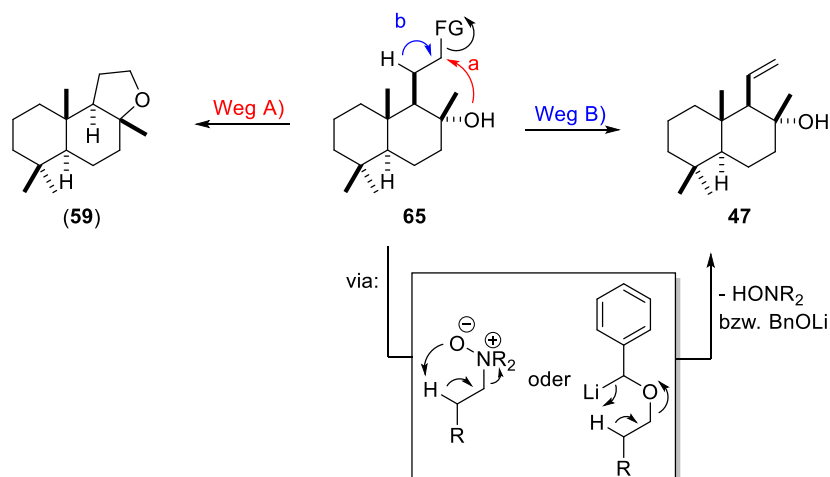
Weiterhin wurde die *Hofmann*-Eliminierung als Methode zur Synthese von Alken **47** untersucht. (+)-Sclareolid (**50**) wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Laktol **60** reduziert (Schema 18).^[86] Die reduktive Aminierung^[87] des Laktols **60** mit Dimethylamin lieferte unter Zugabe von einem Äquivalent Essigsäure das Amin **61** in quantitativer Ausbeute. Der Zusatz von Essigsäure verschob das Gleichgewicht von der Laktol- zur Hydroxyaldehydform und ermöglichte den vollständigen Umsatz des Startmaterials.



Schema 18. Synthese der quartären Ammonium-Salzen **63** und **64**. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 92%; b) Me_2NH , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, quant.; c) TMSCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu $23\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 89%; d) MeI , CH_2Cl_2 , $23\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h zu $40\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 98%; e) MeI , CH_2Cl_2 , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 91%; f) R = H: *t*-BuOK, DMSO, $23\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 63%, R = TMS: *t*-BuOK, DMSO, $23\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 56%.

Weiterhin wurde der Einfluss einer Schutzgruppe auf die Nucleophilie des tertiären Alkohols untersucht. Der Trimethylsilylether **62** wurde aus Amin **61** in 89% Ausbeute hergestellt. Die Methylierungen des Amins **61** und des silylierten Amins **62** führten zu den quartären Ammonium-Verbindungen **63** und **64**. Diese wurden mit der sterisch gehinderten Base Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Als einziges Produkt konnte in beiden Fällen Ambrox (**59**) festgestellt werden. Die Synthesestrategie zur Erzeugung einer Fluchtgruppe in Verbindung **65** und anschließende E_2 -Eliminierung stellte sich somit nicht als zielführend heraus (siehe Schema 19, Weg A). Weiterhin wurde die ungewünschte intramolekulare Substitution nicht durch die Verwendung einer Trimethylsilylschutzgruppe unterdrückt.

Daraufhin wurden *syn*-Eliminierungen mit wenig reaktiven Abgangsgruppen untersucht, um die intramolekulare Substitution zu vermeiden. Die *Cope*-Eliminierung eines *N*-Oxides sowie der *Wittig*-Fragmentierung eines Benzylethers wurden dazu ausgewählt (Schema 19, Weg B).

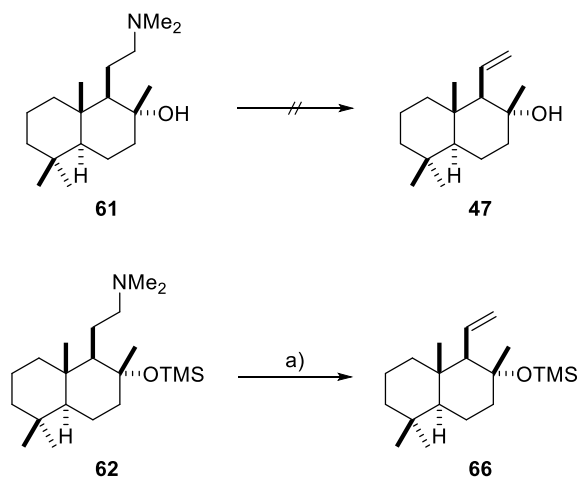


Schema 19. Mechanismen zur Bildung von Ambrox (**59**) und Alken **47**. Legende: FG = Fluchtgruppe.

2.3.2.1 Cope-Eliminierung

Das Amin **61** wurde mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) versetzt und nach vollständigem Umsatz direkt in der anschließenden Cope-Eliminierung eingesetzt, weil Reinigungsversuche misslingen. Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Chloroform und Toluol; Temperaturen von 23 °C bis 140 °C) wurde entweder das Amin **61** zurückgewonnen oder Zersetzungsprodukte festgestellt (Schema 20). Vermutlich führte das Vorhandensein von *meta*-Chlorbenzoesäure zu säurekatalysierten Nebenreaktionen.

Demgegenüber wurde das silylierte Amin **62** mit Wasserstoffperoxid oxidiert und anschließend in Toluol erhitzt. Dabei wurde eine Ausbeute von 26% über 2 Stufen für das silylierte Alken **66** erzielt.



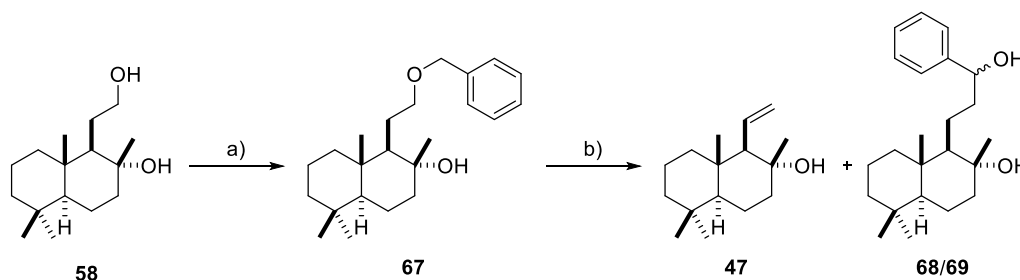
Schema 20. Synthese des silylierten Alkens **66**. Reaktionsbedingungen: a) H_2O_2 , MeOH, 23 °C, 7 d, dann Toluol, 80 C, 3 h, 26% über 2 Stufen.

Aus den vorausgehenden Untersuchungen wurde ersichtlich, dass die Cope-Eliminierung zum Aufbau des silylierten Alkens **66** verwendet werden konnte. Als nachteilig erwies sich die Säure- und

Temperatur induzierte Zersetzung der Startmaterialien unter den Reaktionsbedingungen, wobei eine geringe Produktbildung durch die Verwendung der Trimethylsilylschutzgruppe erzielt werden konnte.

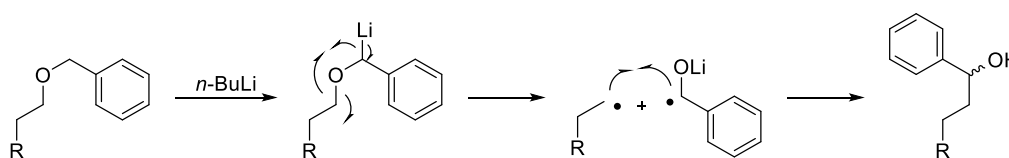
2.3.2.2 Wittig-Fragmentierung

Die *Wittig*-Fragmentierung ist eine von *Kodama* und Mitarbeitern beschriebene Methode zum Aufbau von Alkenen aus primären Benzylethern.^[88] Das Diol **58** wurde mit Natriumhydrid und Benzylbromid umgesetzt und der sterisch leichter zugängliche primäre Alkohol wurde selektiv in 90% Ausbeute in den Benzylether **67** überführt (Schema 21).



Schema 21. Synthese von Alken **47** ausgehend von Benzylether **67**. Reaktionsbedingungen: a) NaH, BnBr, DMF, 0 °C zu 23 °C, 13 h, 90%; b) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 30 min zu 0 °C, 15 h, 21% **47** und 28% **68/69** (1.1:1).

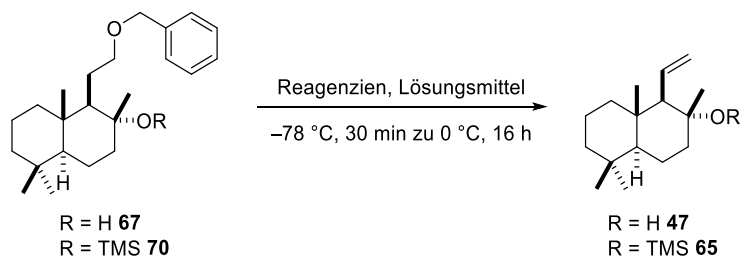
Benzylether **67** wurde bei -78 °C mit *n*-Butyllithium versetzt und nach 30 min auf 0 °C aufgewärmt. Aus dem komplexen Reaktionsgemisch konnte das gewünschte Alken **47** sowie die diastereomeren Nebenprodukte **68** und **69** isoliert werden. Die Nebenprodukte sind vermutlich das Resultat einer [1,2]-*Wittig*-Umlagerung (Schema 22).



Schema 22. Mechanismus der [1,2]-*Wittig*-Umlagerung zur Bildung der Nebenprodukte **68/69**.

Die Variation des Lösungsmittels zeigte, dass sich für diese Reaktion Tetrahydrofuran besser als Diethylether und 1,2-Dimethoxyethan eignete (Tabelle 1, Einträge 1 bis 3). Die Veränderung der Base von *n*-Butyllithium zu *s*-Butyllithium oder *t*-Butyllithium führte nur zu einer geringen Variation der Ausbeute, während die Verwendung von Lithiumdiisopropylamin (LDA) nur zu Spuren an Produktbildung führte (Tabelle 1, Einträge 4 bis 7). Die Verwendung des Additivs *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) oder der Einsatz des Trimethylsilyl ethers **70**, welcher aus dem Benzylether **67** in 99% Ausbeute dargestellt wurde, führten nur zu geringen Änderungen in der Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 8 und 9).

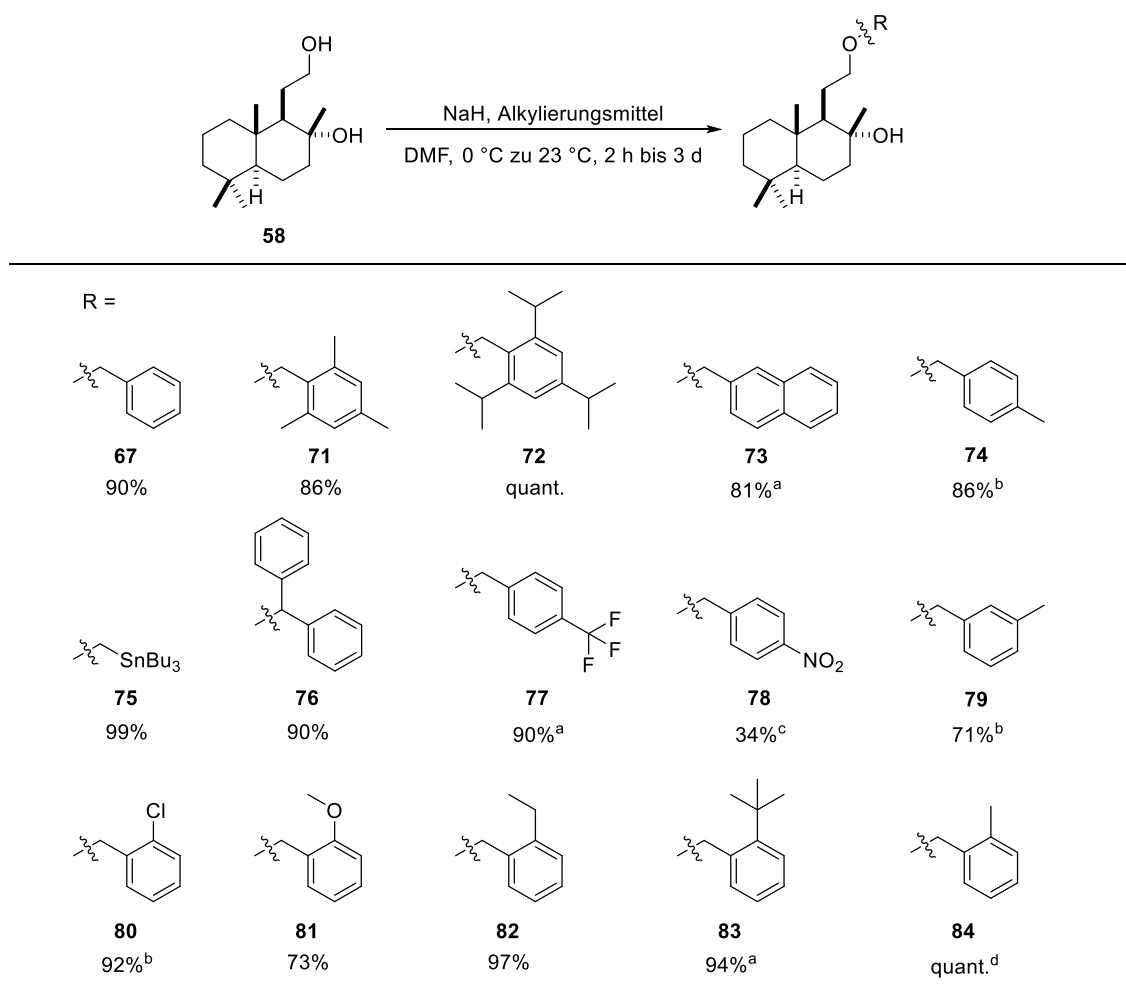
Tabelle 1: Untersuchung der Reaktionsbedingungen der Wittig-Fragmentierung.



Eintrag	R	Reagenzien	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	H	<i>n</i> -BuLi (3 Äq.)	THF	21
2	H	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.)	Et ₂ O	4
3	H	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.)	DME	16
4	H	LDA (4 Äq.)	THF	2
5	H	<i>s</i> -BuLi (4 Äq.)	THF	28
6	H	<i>s</i> -BuLi (5 Äq.)	THF	26
7	H	<i>t</i> -BuLi (4 Äq.)	THF	20
8	H	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.), TMEDA (4 Äq.)	THF	17
9	SiMe ₃	<i>n</i> -BuLi (3 Äq.)	THF	24 ^a

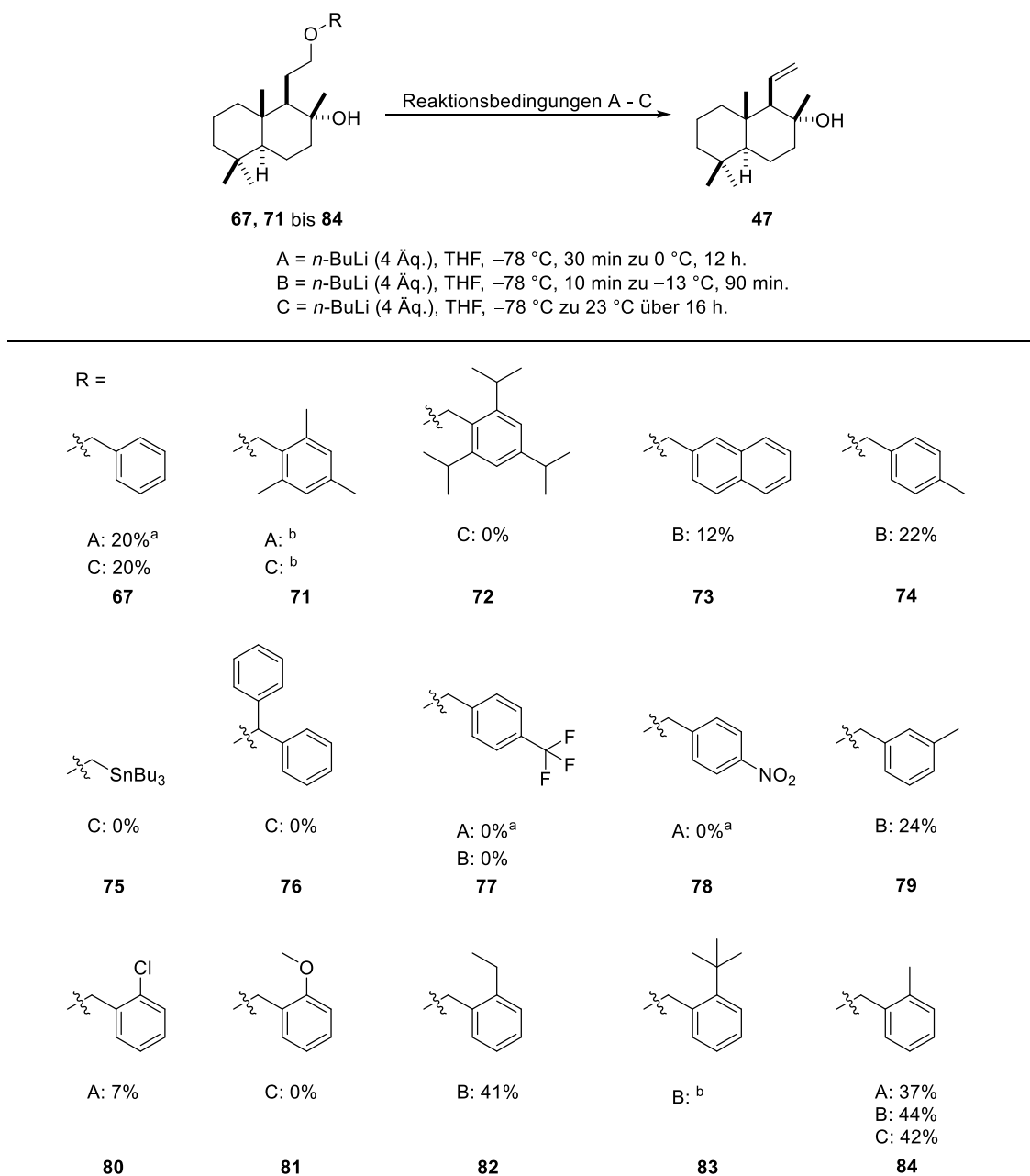
a) Die Ausbeute wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie unter Verwendung eines internen Standards bestimmt.

Für die weitere Untersuchung der Wittig-Fragmentierung wurde der Einfluss des Benzylethers auf die Ausbeute untersucht. Das Diol **58** wurde mit Base und verschiedenen Alkylhalogeniden versetzt und die Ether **67** und **71** bis **84** erhalten (Tabelle 2).

Tabelle 2. Synthese der Benzylether **67** und **71** bis **84** aus der Reaktion von Diol **58** mit den entsprechenden Alkylierungsmitteln.


a) Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid (5 mol%); b) Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid (10 mol%);
 c) Reaktionsbedingungen: Cs₂CO₃, 4-NO₂C₆H₄CH₂Br, THF, 0 °C, 3 d, 0 °C zu 50 °C, 3 h; d) Ausbeute über zwei Stufen.

Die hergestellten Ether **67** und **71** bis **84** wurden anschließend in der *Wittig*-Fragmentierung unter den Bedingungen A–C untersucht (Tabelle 3).

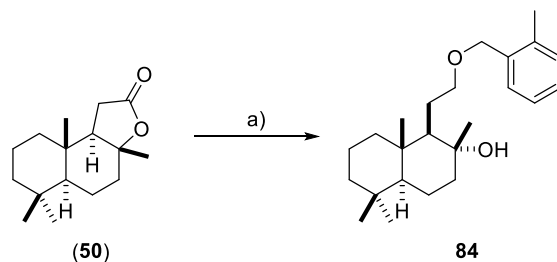
Tabelle 3. Einfluss des Benzylethers auf die Ausbeute von Alken **47**.


a) 3.0 Äq. *n*-BuLi; b) Produktbildung in Spuren mittels ¹H-NMR-Spektroskopie detektiert.

Es zeigte sich, dass Etherderivate (**82** und **84**) mit Alkylsubstituenten und benzylicchen Wasserstoffatomen in der 2-Position des aromatischen Ringes die höchste Ausbeute an Alken **47** unter den getesteten Bedingungen (A–C) ergaben. Etherderivate mit elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Substituenten sowie mit sterisch gehinderten Substituenten führten zu geringeren Ausbeuten oder keiner Produktbildung.

Die Bildung des 2-Methylbenzylether-Derivates **84** wurde optimiert, um die Reduktion von (+)-Sclareolid (**50**) und die anschließende Etherbildung in einer Ein-Topf-Reaktion durchzuführen. Bei diesen Versuchen stellte sich die Zugabe des Chelatbildners Kaliumnatriumtartrat als entscheidend

heraus, um den Umsatz zu vervollständigen. Unter den optimierten Bedingungen wurde das 2-Methylbenzylether-Derivat **84** in quantitativer Ausbeute gebildet (Schema 23).



Schema 23. Synthese von Benzylether **84**. Reaktionsbedingungen: LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min, dann Kaliumnatriumtartrat, DMF, KOH, $2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, $45\text{ }^\circ\text{C}$, 27 h, quant.

Als nächstes wurde die Aufwärmtemperatur der Reaktionslösung nach Zugabe von *n*-Butyllithium im Temperaturbereich von $-40\text{ }^\circ\text{C}$ bis $50\text{ }^\circ\text{C}$ variiert. Es zeigte sich, dass bei Temperaturen um $-40\text{ }^\circ\text{C}$ keine Produktbildung auftrat (Tabelle 4, Eintrag 1).

Tabelle 4. Untersuchungen zur Reaktionstemperatur der Wittig-Fragmentierung von Benzylether **84**.



Eintrag	Base	$T\text{ [}^\circ\text{C]}$	Ausbeute [%]/ Beobachtung
1	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.)	$-40\text{ }^\circ\text{C}$	Keine Produktbildung, unvollständiger Umsatz
2	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.)	$-28\text{ }^\circ\text{C}$	42
3	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.)	$-13\text{ }^\circ\text{C}$	44
4	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.)	$0\text{ }^\circ\text{C}$	37
5	<i>n</i> -BuLi (4 Äq.)	$50\text{ }^\circ\text{C}$	34
6	<i>s</i> -BuLi (4 Äq.)	$0\text{ }^\circ\text{C}$	35 ^a
7	<i>n</i> -BuLi (8 Äq.)	$0\text{ }^\circ\text{C}$	29

a) Die Ausbeute wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie unter Verwendung eines internen Standards bestimmt.

Erst ab einer Temperatur von $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ setzte die Produktbildung ein und wurde im getesteten Temperaturbereich bis $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ beobachtet (Tabelle 4, Einträge 2 bis 5). Eine Erhöhung der Äquivalente an *n*-Butyllithium, sowie die Verwendung von *s*-Butyllithium bei einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, führten zu keiner Steigerung der Ausbeute (Tabelle 4, Einträge 6 und 7). Aus diesen Untersuchungen ergab sich die optimale Aufwärmtemperatur von $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnte eine Ausbeute an Alken **47** von bis zu 44% erreicht werden (Tabelle 4, Eintrag 3). Die Struktur von Alken **47** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt (Abbildung 4).

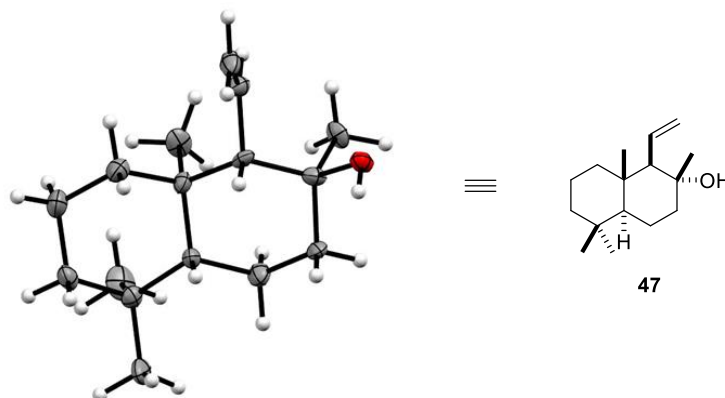
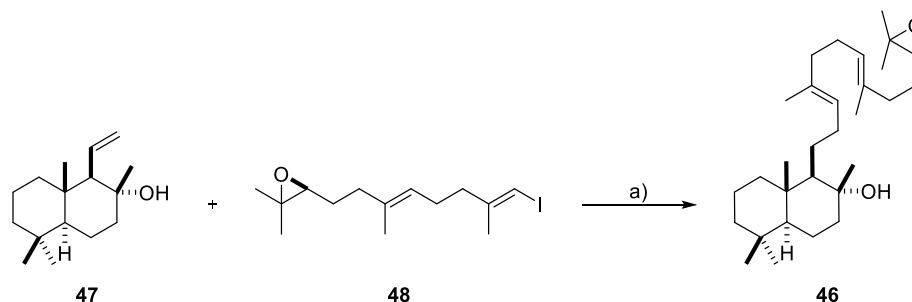


Abbildung 4. ORTEP-Darstellung von Alken **47**. Legende: Grau = Kohlenstoff, weiß = Wasserstoff, rot = Sauerstoff.

Zusammenfassend konnte Alken **47** in zwei Stufen ausgehend von (+)-Sclareolid (**50**) in einer Ausbeute von 44% hergestellt werden.

2.3.3 Abschluss der Synthese

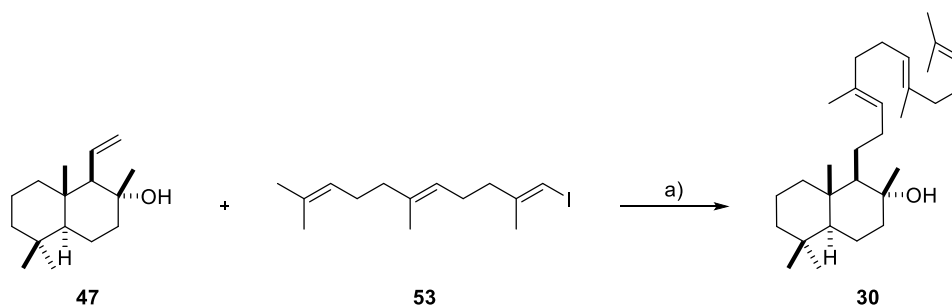
Zur Knüpfung der $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen Alken **47** und Epoxyvinyliodid **48** wurde die *B*-Alkyl-*Suzuki*-Reaktion ausgewählt.^[89] Zu Beginn wurde die Hydroborierung von Alken **47** mit 9-BBN-Lösung untersucht. Es zeigte sich, dass der Umsatz der Reaktion auch nach mehreren Stunden und erhöhter Temperatur nicht vollständig wurde. Demgegenüber verlief die regioselektive Hydroborierung von **47** mit dem 9-BBN-Dimer^[90] sowohl ohne Lösungsmittel, als auch mit geringen Mengen Toluol erfolgreich. Das hergestellte Boran wurde direkt mit Epoxyvinyliodid **48** unter Palladium-Katalyse umgesetzt.^[76] Das Kupplungsprodukt Epoxydienol **46** wurde im Gramm-Maßstab in 77% erhalten (Schema 24).



Schema 24. Synthese von Epoxydienol **46**. Reaktionsbedingungen: a) (9-BBN)₂, 85 °C, 4 h, dann Epoxyvinyliodid **48**, Pd(dppf)Cl₂ (10 mol%), AsPh₃ (40 mol%), NaOH, THF, 1 °C, 18 h, 77%.

Die Verwendung von Basen wie Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumphosphat führte gegenüber Natronlauge zu geringerer Produktbildung. Ebenso wurde nur eine geringere Ausbeute in Gegenwart von DMF festgestellt.

Als ein weiterer Polyenzkyklisierungsvorläufer wurde das Trienol **30** mittels einer *B*-Alkyl-Suzuki-Reaktion ausgehend von Alken **47** und Vinyliodid **53** in 63% Ausbeute aufgebaut (Schema 25).



Schema 25. Synthese von Trienol **30**. Reaktionsbedingungen: a) (9-BBN)₂, 85 °C, 5 h, dann Vinyliodid **53**, Pd(dppf)Cl₂ (15 mol%), AsPh₃ (45 mol%), NaOH, THF, 23 °C, 17 h, 63%.

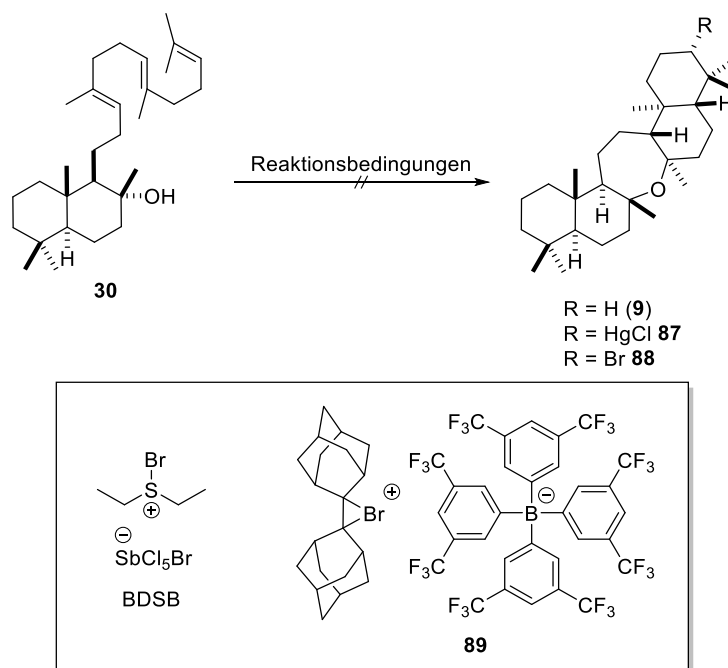
Das Trienol **30** wurde 1992 aus frischen Wurzelstock von *Polypodiodes formosana* in Wulai (Taiwan) isoliert.^[91] Bisher wurden keine Untersuchungen bezüglich der biologischen Aktivität dieses Naturstoffes veröffentlicht. Diese Synthese von **30** liefert den Naturstoff in 28% Ausbeute in einer längsten linearen Sequenz von drei Schritten. Vorherige Synthesen wurden von *Sato* und Mitarbeitern, mittels einer enzymatischen Dizyklisierung von Squalen **10**,^[92] sowie den Arbeitsgruppen um *Akita*^[93] und *Nishizawa*^[94] in 10 beziehungsweise 13 Schritten durchgeführt.

Anschließend wurde die Polyenzkyklisierung von Trienol **30** zu den Zyklierungsprodukten Onoceranoxid (**9**), Organoquecksilber-Verbindung **87** oder Bromid **89** untersucht. Hierzu wurde der Einsatz von Quecksilbertrifluoracetat und Quecksilbertriflat^[95] in verschiedenen Lösungsmitteln getestet. Jedoch führte weder die Zugabe der Additive *N,N*-Dimethylanilin^[96] oder Tetramethylharnstoff^[97] zu Produktbildung und es wurden stattdessen komplexe Mischungen erhalten (Tabelle 5, Einträge 1 – 5). Ebenso wurde unter Verwendung von SnCl₄ und *rac*-BINOL^[98] eine komplexe Mischung an Reaktionsprodukten erhalten (Tabelle 5, Eintrag 6). Außerdem konnte

beobachtet werden, dass die Polyenzkyklisierung in Gegenwart von HFIP^[99] und Eosin Y unter Bestrahlung mit grünen LED^[100] zur Zersetzung des Startmaterials führte (Tabelle 5, Eintrag 7).

Auch die Verwendung von Bromdiethylsulfonium-brompentachlorantimonat (BDSB), welches von Snyder und Mitarbeitern für Polyenzkyklisierungen entwickelt wurde, führte zu komplexen Mischungen (Tabelle 5, Eintrag 8).^[101]

Tabelle 5. Versuche zur Polyenzkyklisierung von Trienol **30**.

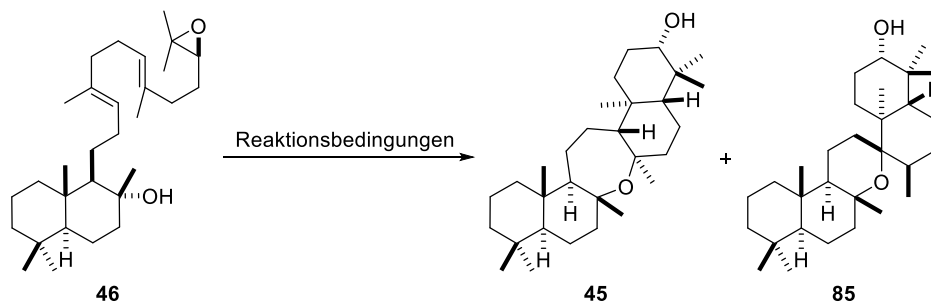


Eintrag	Reaktionsbedingungen	Konzentration [mmol/L]
1	Hg(OTFA) ₂ , MeNO ₂ , -20 °C, dann NaCl (aq.)	4
2	Hg(OTf) ₂ , MeNO ₂ , Me ₂ NPh, -20 °C, dann NaCl (aq.)	6
3	Hg(OTf) ₂ , MeNO ₂ , Tetramethylharnstoff, -20 °C, dann NaCl (aq.)	3
4	Hg(OTf) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , Tetramethylharnstoff, -20 °C, dann NaCl (aq.)	7
5	Hg(OTf) ₂ , MeCN, Tetramethylharnstoff, -20 °C, dann NaCl (aq.)	5
6	SnCl ₄ , <i>rac</i> -BINOL, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	10
7	HFIP, Eosin Y (5 mol%), grüne LED, 23 °C	100
8	BDSB, MeNO ₂ /CH ₂ Cl ₂ (3:1), -20 °C	3
9	89 , HMDS, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	3

Außerdem wurde das Bromoniumion **89**, welches von *Hennecke* und Mitarbeitern (Westfälische Wilhelms-Universität Münster) zur Verfügung gestellt wurde, in der Bromoniumion-induzierten Polyenzkyklisierung untersucht.^[102] Weder in CH₂Cl₂ noch unter Zugabe von MeNO₂ wurde Produktbildung detektiert, stattdessen wurden komplexe Mischungen erhalten (Tabelle 5, Eintrag 9). Die Versuche zur Polyenzkyklisierung von Trienol **30** wurden daraufhin nicht weiterverfolgt.

Die Epoxypolyenzkyklisierung^[103] von Epoxydienol **46** zu Oxepan **45** wurde unter verschiedenen *Lewis*- beziehungsweise *Brønsted*-sauren Bedingungen untersucht. Unter den von *Sharpless*^[104] beziehungsweise *Nicolaou* und Mitarbeitern^[105] veröffentlichten Bedingungen wurden nur komplexe Mischungen erhalten (Tabelle 6, Einträge 1 und 2). Unter Verwendung des Carbokationen-stabilisierenden Lösungsmittels HFIP^[99] war der Umsatz auch nach zwei Tagen Reaktionszeit nicht vollständig und es konnte in dem umgesetzten Material kein Produkt identifiziert werden (Tabelle 6, Eintrag 3). Versuche die Reaktivität von HFIP durch Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA, 5 mol%) oder durch Zugabe von Ph₄PBF₄,^[106] NaSbF₆, AgSbF₆, oder Bu₄NPF₆ zu erhöhen, führten nur zu komplexen Mischungen. Weiterhin scheiterte eine radikalische Zyklisierung zum Aufbau von Oxepan **45** unter Verwendung von Titanocendichlorid und Mangan (Tabelle 6, Eintrag 4).^[107]

Die Verwendung von Zinntetrachlorid wurde von *Yamamoto* und Mitarbeitern für Alkohol-terminierte Polyenzkyklisierungen beschrieben. Jedoch wurde nur eine komplexe Mischung erhalten (Tabelle 6, Eintrag 5). Die Zugabe von *rac*-BINOL zur Modifizierung der Reaktivität führte bei -90 °C zu unvollständigem Umsatz und bei -78 °C zu komplexen Mischungen (Tabelle 6, Eintrag 6).^[108] Die Verwendung von Bortrifluoriddiethyletherat (Tabelle 6, Eintrag 7),^[109] Triisopropylsilyl-trifluormethansulfonat (Tabelle 6, Eintrag 8),^[110] Indiumtrichlorid^[32] und Methylaluminiumdichlorid^[111] führten ebenfalls zu komplexen Mischungen. Sowohl Dimethylaluminiumchlorid als auch Diethylaluminiumchlorid führten zu unvollständigem Umsatz und keiner detektierbaren Produktbildung.

Tabelle 6. Polyenzkyklisierung von Epoxydienol **46**.


Eintrag	Reagenzien	T [°C]	Lösungsmittel/ Konzentration (mmol/L)	Beobachtung
1	Pikrinsäure	1	MeNO ₂ /10	Komplexe Mischung, unvollständiger Umsatz
2	CSA (10 mol%)	0	MeNO ₂ /5	Komplexe Mischung
3	HFIP	1	-/3	Unvollständiger Umsatz
4	Cp ₂ TiCl ₂ , Mn	23	THF/5	Komplexe Mischung
5	SnCl ₄	-78	CH ₂ Cl ₂ /5	Komplexe Mischung
6	SnCl ₄ , <i>rac</i> -BINOL	-90	CH ₂ Cl ₂ /1	Unvollständiger Umsatz
7	BF ₃ •OEt ₂	-78	CH ₂ Cl ₂ /5	Komplexe Mischung
8	TIPSOTf, 2,6-Lutidin	-78 zu 23	CH ₂ Cl ₂ /2	Komplexe Mischung, unvollständiger Umsatz
9	EtAlCl ₂ (3.0 Äq.)	-78	CH ₂ Cl ₂ /1	20% 45 , 12% 85 ^a
10	EtAlCl ₂ (2.0 Äq.)	-78	CH ₂ Cl ₂ /1	14% 45 , 8% 85 ^{a,b}
11	EtAlCl ₂ (3.0 Äq.)	-78	CH ₂ Cl ₂ /0.5	17% 45 , 16% 85 ^a

a) Das Substrat in CH₂Cl₂ wurde zu einer Lösung der *Lewis*-Säure in CH₂Cl₂ bei -78 °C gegeben; b) Bei Einsatz des Trimethylsilylether des Startmaterials wurde keine Oxepan- oder Oxanbildung beobachtet.

Letztendlich bewirkte der Einsatz von Ethylaluminiumdichlorid unter hoher Verdünnung die Bildung des gewünschten Oxepans **45** und des Nebenproduktes Oxan **85** (Tabelle 6, Eintrag 9).^[38,111-112] Versuche, die eingesetzte Menge an *Lewis*-Säure beziehungsweise die Lösungsmittelkonzentration zu verringern, führten zu geringeren Ausbeuten (Tabelle 6, Einträge 10 bis 11). Bei einer Erhöhung der eingesetzten Menge an *Lewis*-Säure (5.0 Äquivalente) konnte das Produkt nur noch in Spuren detektiert werden. Weiterhin stellte es sich als notwendig heraus, das Substrat zu Ethylaluminiumdichlorid zugeben, weil die inverse Zugabe nur zu komplexen Mischungen führte. Die Struktur von Oxepan **45** wurde mittels röntgenkristallographischer Analyse bestätigt (Abbildung 5).

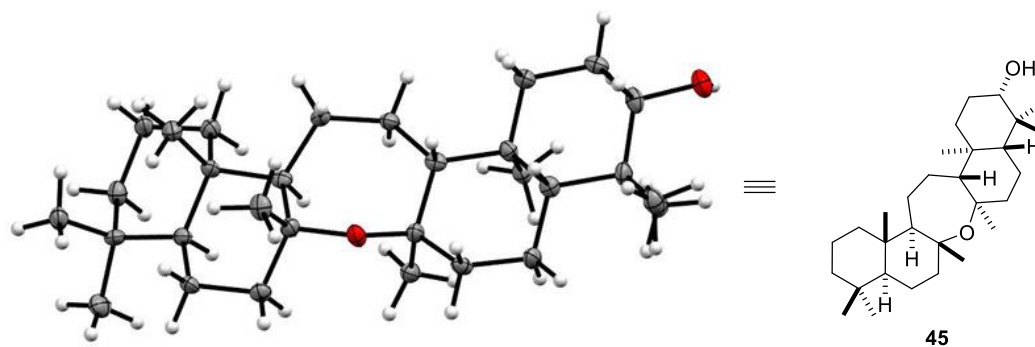
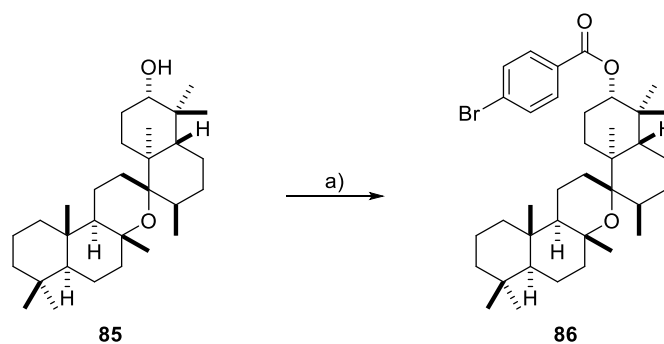


Abbildung 5. ORTEP-Darstellung von Oxepan **45**. Legende: Grau = Kohlenstoff, weiß = Wasserstoff, rot = Sauerstoff.

Das als Öl erhaltene Oxan **85** wurde mit *p*-Br-Benzoylchlorid in das kristalline *p*-Br-Benzoat **86** überführt (Schema 26).



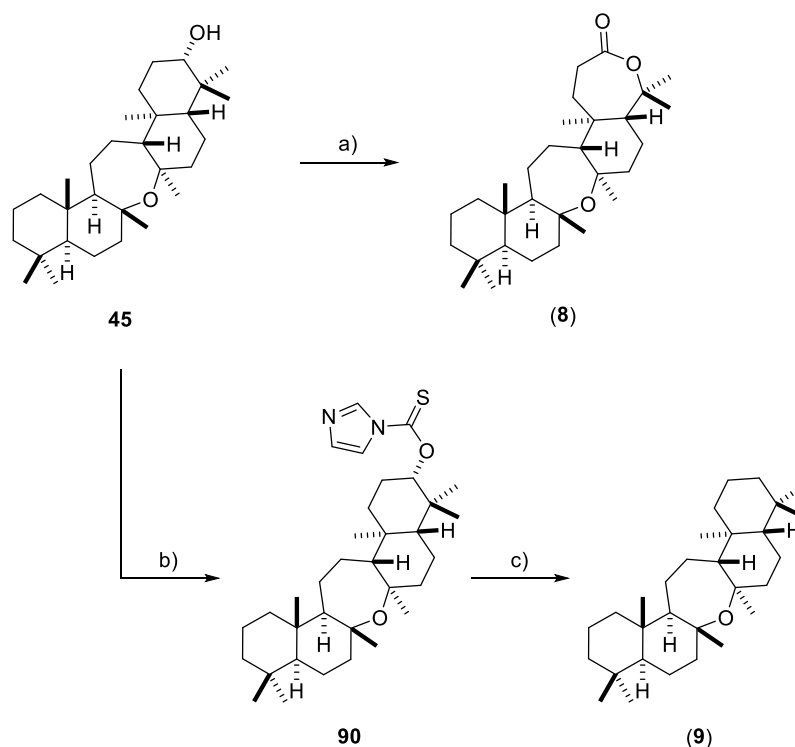
Schema 26. Reaktionsbedingungen: a) 4-Br-C₆H₄COCl, 4-DMAP, CH₂Cl₂, 50 °C, 3 d, 73%.

Die Struktur von *p*-Br-Benzoat **86** wurde mittels röntgenkristallographischer Analyse bestätigt (Abbildung 6). Die Bildungsmechanismen von Oxepan **45** und Oxan **85** werden in Kapitel 2.3.4 beschrieben.



Abbildung 6. ORTEP-Darstellung von *p*-Br-Benzoate **86**. Legende: Grau = Kohlenstoff, weiß = Wasserstoff, rot = Sauerstoff, orange = Brom.

Zum Abschluss der Synthese wurde das Oxepan **45** im selben Reaktionsgefäß nacheinander mit *Dess-Martin*-Periodinan (DMP)^[113] und Peressigsäure^[114] versetzt und Cupacinoxepin (**8**) in 66% Ausbeute erhalten (Schema 27).



Schema 27. Synthese von Cupacinoxepin (**8**) und Onoceranoxid (**9**). Reaktionsbedingungen: a) DMP, CH₂Cl₂, 23 °C, 4 h, dann AcOOH, NaOAc, 17 h, dann AcOOH, NaOAc, 5 h, 66%; b) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol, 4-DMAP, CH₂Cl₂, 70 °C, 83%; c) *n*-Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 160 °C zu 120 °C, 30 min, dann *n*-Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 160 °C zu 120 °C, 30 min, 93%.

Der Vergleich des ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrums sowie des Drehwertes von isolierten und synthetischen Cupacinoxepin wies nur geringe Abweichungen auf (Kapitel 4.2). Dies deutete auf einen regioselektiven Verlauf der *Baeyer-Villiger* Oxidation hin^[115] und ermöglichte die Aufklärung der unbekanntenen absoluten Konfiguration des Naturstoffes als (+)-Cupacinoxepin. Abschließend bestätigte die Kristallstrukturanalyse von Cupacinoxepin (**8**) die molekulare Struktur (Abbildung 7).

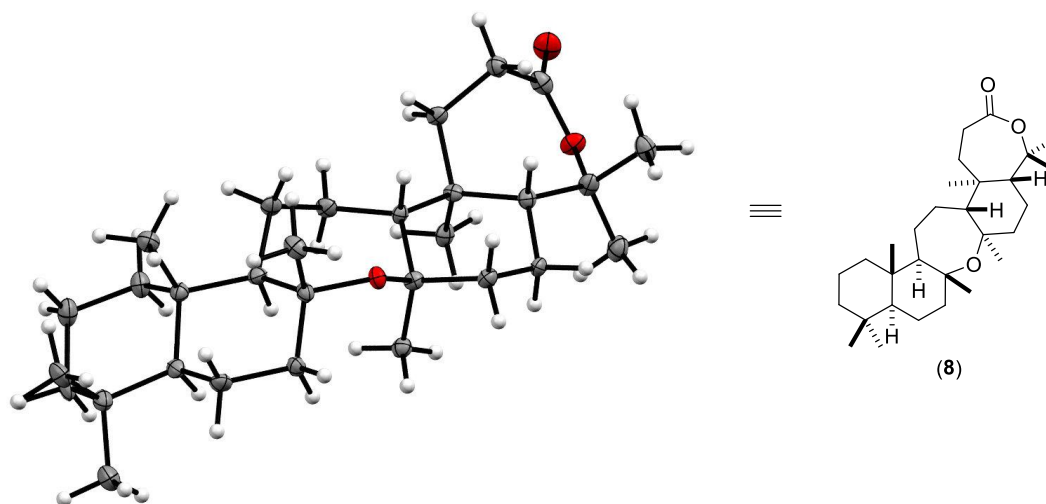


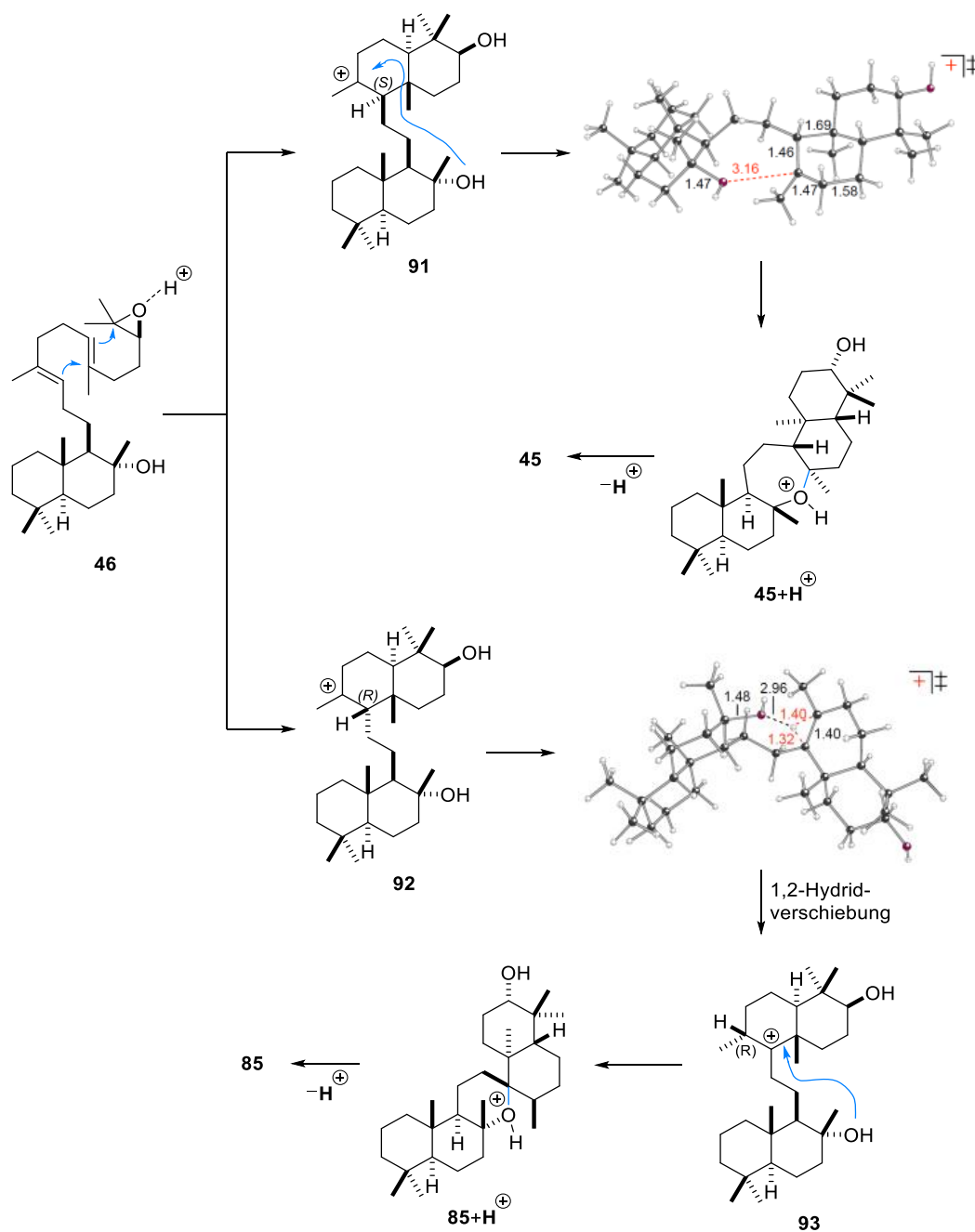
Abbildung 7. ORTEP-Darstellung von Cupacinoxepin (**8**). Legende: Grau = Kohlenstoff, weiß = Wasserstoff, rot = Sauerstoff.

Der sekundäre Alkohol in Oxepan **45** ermöglichte zudem die Synthese von Onoceranoxid (**9**) mittels *Barton-McCombie*-Desoxygenierung.^[116] Dazu wurde der sekundäre Alkohol durch Zugabe von 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in das Thiocarbamat **90** überführt. Anschließend wurde **90** mit Tributylzinnhydrid und Azobis(isobutyronitril) (AIBN) in Toluol versetzt und Onoceranoxid in 93% Ausbeute (Schema 27) synthetisiert.^[117] Weitere Funktionalisierungsversuche von Onoceranoxid mit Methyl(trifluormethyl)dioxiran (TFDO)^[118] oder dem *White-Chen*-Katalysator $[\text{Fe}(\text{S,S-PDP})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{SbF}_6)_2$ ^[119] waren nicht erfolgreich und lieferten komplexe Mischungen.

2.3.4 Mechanismus der Epoxypolyenzyklisierung

Der Mechanismus der Epoxypolyenzyklisierung wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von *Tantillo* von der Universität von Kalifornien, Davis (USA) mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) $[\text{mPW1PW91}/6\text{-}31\text{+G}(\text{d,p})//\text{B3LYP}/6\text{-}31\text{+G}(\text{d})]$ untersucht. Die Berechnungen wurden unter Berücksichtigung der inhärenten Substratreaktivität, unter Abwesenheit von Lösungsmittel oder Zykase, berechnet (Schema 28).^[120]

Die Verbindung **91** wurde aus einer Dizyklisierung aus einem Sessel-Sessel Übergangszustand erhalten.^[38] Für diese Verbindung wurde berechnet, dass die Oxepanbildung gegenüber anderen Reaktionen, wie zum Beispiel einer Hydridverschiebung, bevorzugt ist. Demgegenüber wurde die diastereomere Verbindung **92** aus einer Dizyklisierung aus einem Sessel-Boot Übergangszustand erhalten.^[121] In diesem Fall wurde berechnet, dass eine 1,2-Hydridverschiebung und anschließende Oxanbildung vorzugsweise abläuft und dass die Hydroxygruppe die 1,2-Hydridverschiebung von **92** zu **93** begünstigt.



Schema 28. Carbokationische Umlagerungen von **46** zu **45** und **85**. Die Berechnung wurden mit H⁺ anstatt einer Lewis-Säure durchgeführt.

2.3.5 Studien zur enzymatischen Polyenzkyklisierung

Die biosynthetische Relevanz der Epoxypolyenzkyklisierung von Epoxydienol **46** zu Oxepan **45** wurde in Zusammenarbeit mit *Sato* und Mitarbeitern an der Universität Niigata in Japan untersucht. Das Epoxydienol **46** wurde mit dem Enzym BmeTC bei 30 °C für 64 h zur Reaktion gebracht und die Reaktionsprodukte mittels Gas-Chromatographie in Kombination mit Elektronenstoßionisation-Massenspektrometrie (GC-MS) analysiert.

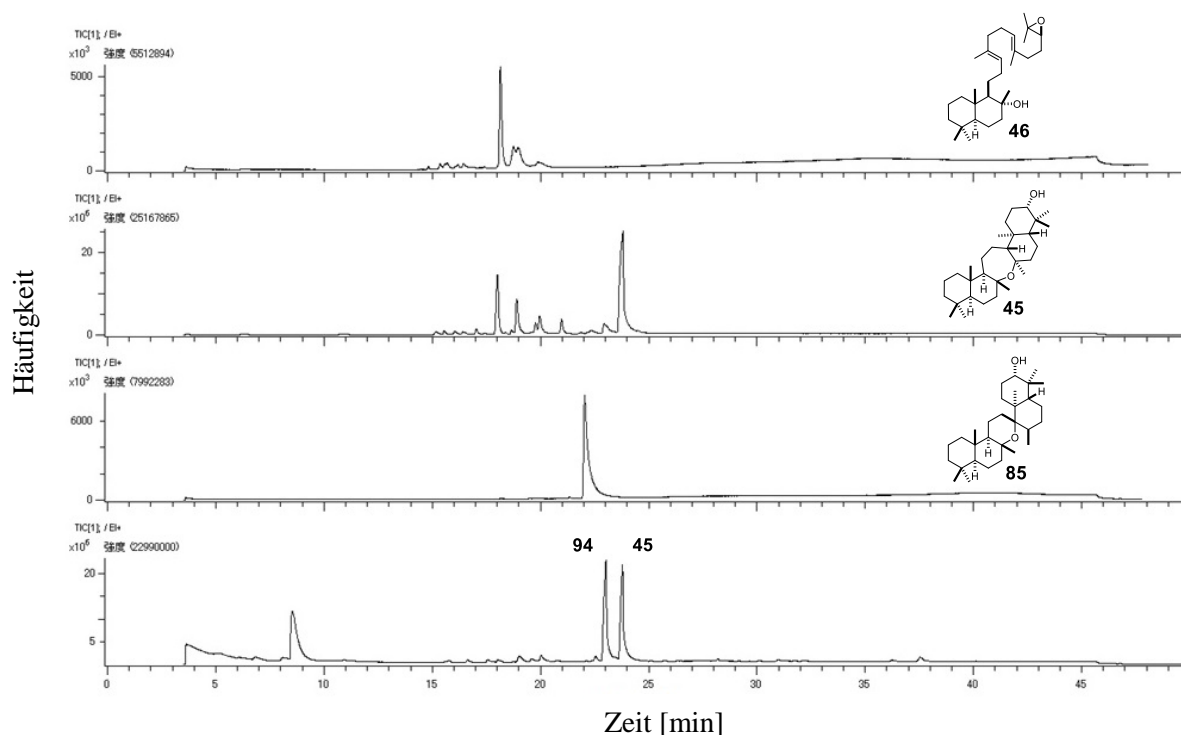


Abbildung 8: Oben: GC-MS-Chromatogramm von synthetisiertem Epoxydienol **46**. Zweites von oben: GC-MS-Chromatogramm von synthetisiertem Oxepan **45** (mögliche Teilzersetzung durch den Transport von Berlin nach Niigata). Drittes von oben: GC-MS-Chromatogramm von synthetisiertem Oxan **85**. Unten: GC-MS-Chromatogramm der Reaktionsprodukte aus der Reaktion von Epoxydienol mit BmeTC. Alle Messungen wurden mit dem Gerät GC-MS Niigata durchgeführt.

Die Analyse der GC-MS-Spektren (Abbildung 8) zeigte, dass das Startmaterial Epoxydienol **46** vollständig umgesetzt wurde und zwei Produkte entstanden sind (markiert im Chromatogramm als **94** und **45**). Aus dem Vergleich der Retentionszeiten und der Fragmentierungsmuster der entstandenen Produkte ging hervor, dass das Zyklisierungsprodukt Oxepan **45** gebildet wurde (Abbildung 9). Es wurden allerdings keine Anzeichen für die Bildung von Oxan **85** detektiert.

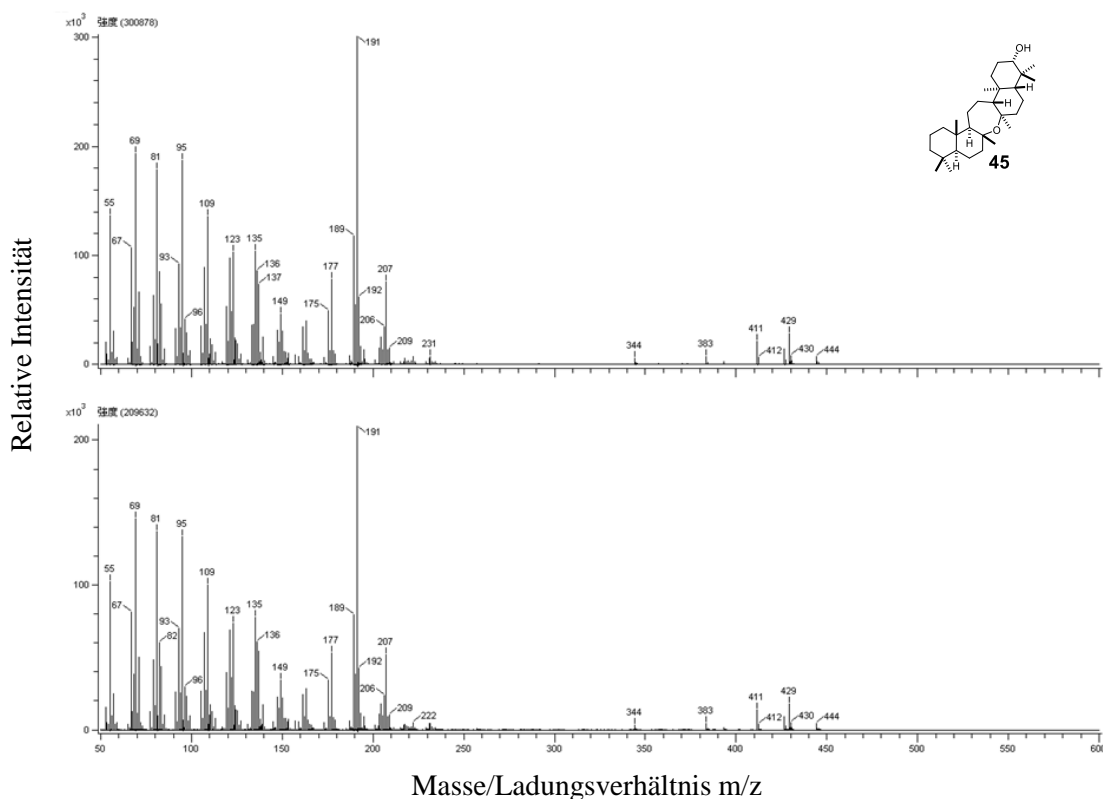
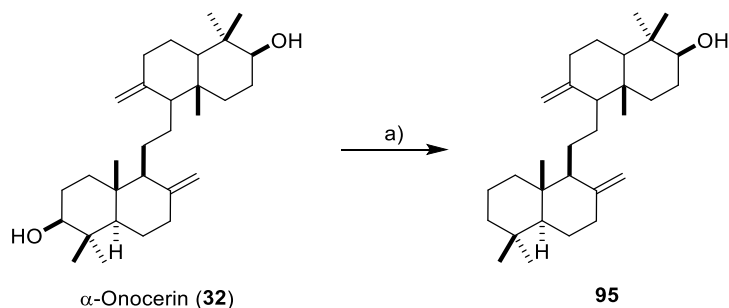


Abbildung 9: Oben: GC-MS-Massenspektrum von synthetisiertem Oxepan **45**. Unten: GC-MS-Massenspektrum von **45** aus der enzymatischen Reaktion. Beide Messungen wurden mit dem Gerät GC-MS Niigata durchgeführt.

Das Zyklisierungsprodukt **94** konnte aufgrund des geringen Reaktionsansatzes weder isoliert und noch vollständig charakterisiert werden. Das EI-Massenspektrum von **94** wies als höchste Masse $m/z = 426$ auf (Abbildung 10, Mitte). Dies deutete auf die Abspaltung eines Wassermoleküls gegenüber dem Startmaterial hin. Das EI-MS Spektrum von α -Onocerin (**32**)^[122] weist ein ähnliches Fragmentierungsmuster wie **94** auf. Diese Hinweise deuteten auf eine strukturelle Ähnlichkeit zu α -Onocerin hin. Daraufhin wurde die Referenzverbindung **95** aus α -Onocerin (**32**) mittels *Barton-McCombie*-Desoxygenierung synthetisiert (Schema 29).



Schema 29. Synthese der Referenzverbindung **95**. Reaktionsbedingungen: a) 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol, 4-DMAP, CH_2Cl_2 , 60°C , 13 h, dann $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Toluol, 10 min bei 160°C zu 20 min bei 120°C , 7% über zwei Stufen.

Die Massenspektren des Zyklisierungsproduktes **94** (Abbildung 10, mittig) und der Referenzverbindung **95** (Abbildung 10, unten) ähnelten sich, während sich das Massenspektren von Oxan **85** (Abbildung 10, oben) deutlich von beiden unterscheidet.

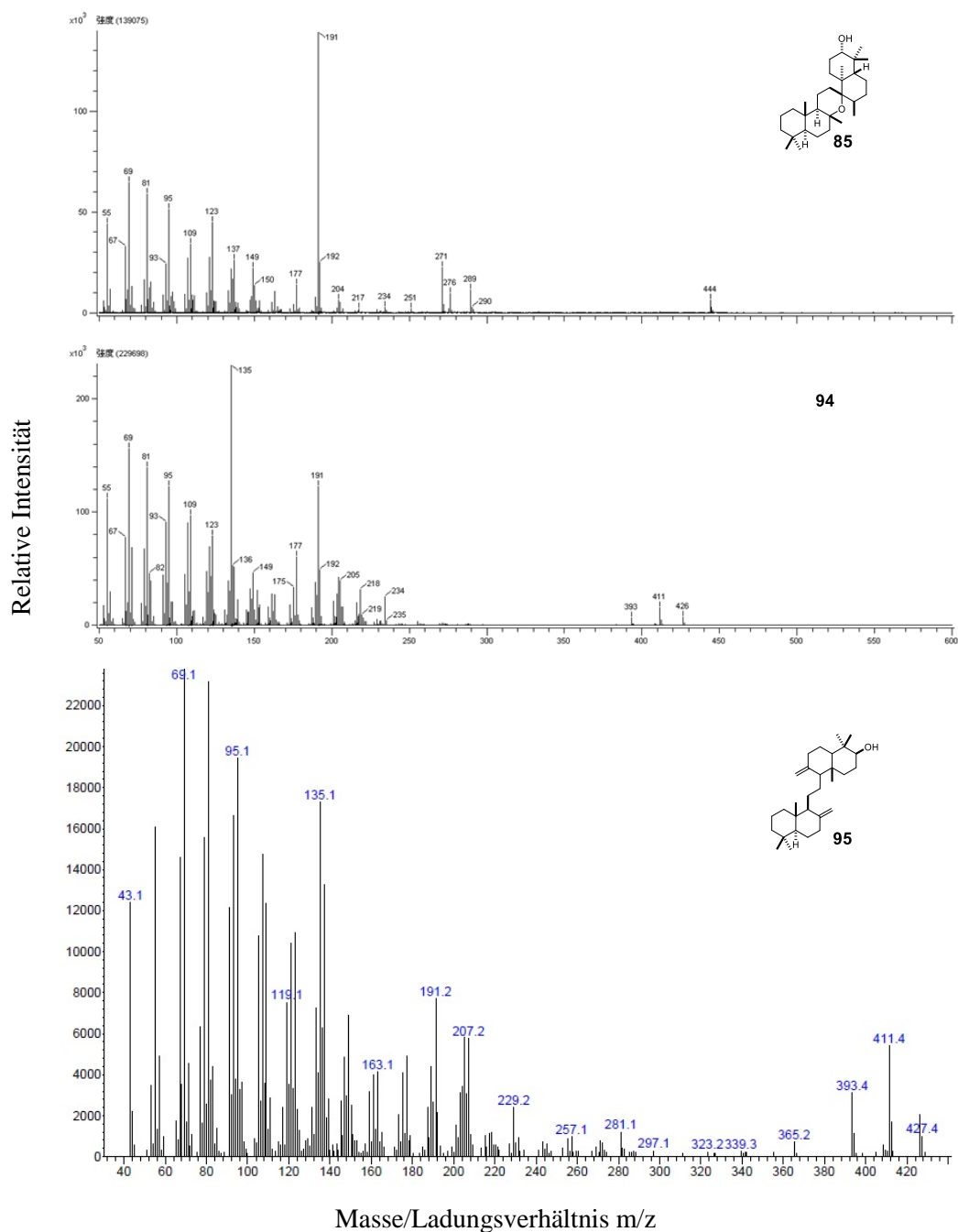


Abbildung 10: Oben: GC-MS-Massenspektrum von Oxan **85** (Messung mit GC-MS Niigata durchgeführt). Mitte: GC-MS-Massenspektrum des Zyklisierungsproduktes **94** aus der Reaktion von Epoxydienol **46** mit BmeTC (Messung wurde mit GC-MS Niigata durchgeführt). Unten: GC-MS-Massenspektrum der synthetisierten Referenzverbindung **95** (Messung wurde mit GC-MS Berlin durchgeführt).

Obwohl eine vollständige Charakterisierung des neuen Zyklisierungsproduktes **94** nicht möglich war, deutete die Ähnlichkeit der EI-Massenspektren auf die Konstitution der Referenzverbindung **95**. Ebenso

konnte nicht ausgeschlossen werden, dass eine Dehydratisierung unter den GC-MS Bedingungen stattfand. Das Zyklisierungsprodukt **94** könnte durch eine Dizyklisierung und anschließende Protoneneliminierung entstanden sein. Diese Hypothese stimmt mit vorherigen Ergebnissen von *Sato* und Mitarbeitern aus der Zyklisierung von Squalen mit BmeTC überein (Kapitel 2.1.4).^[47]

2.3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die erste Synthese von Cupacinoxepin (**8**) erfolgreich abgeschlossen werden. Die konvergente Syntheseroute begann mit den kommerziell erhältlichen Terpenoiden Geraniol (**49**) und (+)-Sclareolid (**50**) (Schema 30). Das Epoxyvinyliodid **48** wurde in 16% Ausbeute über fünf Stufen und mit 96% *ee* aus Geraniol hergestellt. Eine besondere Herausforderung stellte die Synthese von Alken **47** dar, welche durch die Optimierung der *Wittig*-Fragmentierung von Benzylether **84** gelöst wurde.

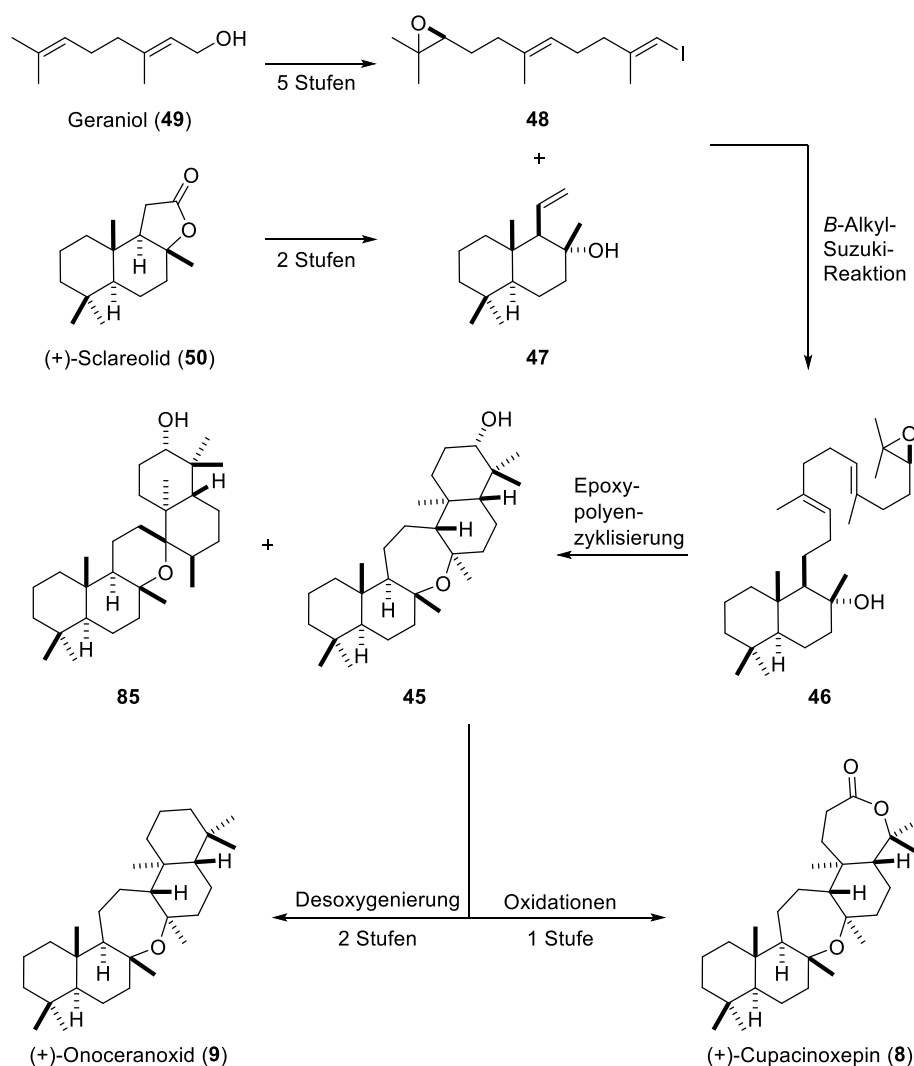
Das Alken **47** und das Epoxyvinyliodid **48** wurden in einer *B*-Alkyl-*Suzuki*-Reaktion zu Epoxydienol **46** umgesetzt. Eine anschließende bioinspirierte Polyenzcyclisierung überführte das Epoxydienol **46** unter Verwendung von Ethylaluminiumdichlorid in die pentazyklischen Produkte Oxepan **45** und Oxan **85**.

Zum Abschluss der Synthese von Cupacinoxepin wurde Oxepan **45** oxidiert und die Struktur mittels Kristallstrukturanalyse bestätigt. Ausgehend von Geraniol wurde Cupacinoxepin in acht Stufen in der längsten linearen Sequenz und in einer Gesamtausbeute von 1.6% hergestellt. Insgesamt wurden in vier von acht Schritten Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindungen aufgebaut. Die Wahl von (+)-Sclareolid ermöglichte zudem die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes als (+)-Cupacinoxepin.

Neben der Oxidation von Oxepan **45** wurde auch die Desoxygenierung dieses Substrates untersucht. Das Oxepan **45** wurde in einer *Barton-McCombie*-Desoxygenierung in den Naturstoff Onoceranoxid (**9**) überführt. Ein Vergleich der Drehwerte ermöglichte die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes als (+)-Onoceranoxid.

Das Zusammenspiel aus einer konvergenten Synthesepaltung und der Verwendung einer bioinspirierten Polyenzcyclisierung ermöglichten die Synthese der Naturstoffe Cupacinoxepin und Onoceranoxid.

Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid



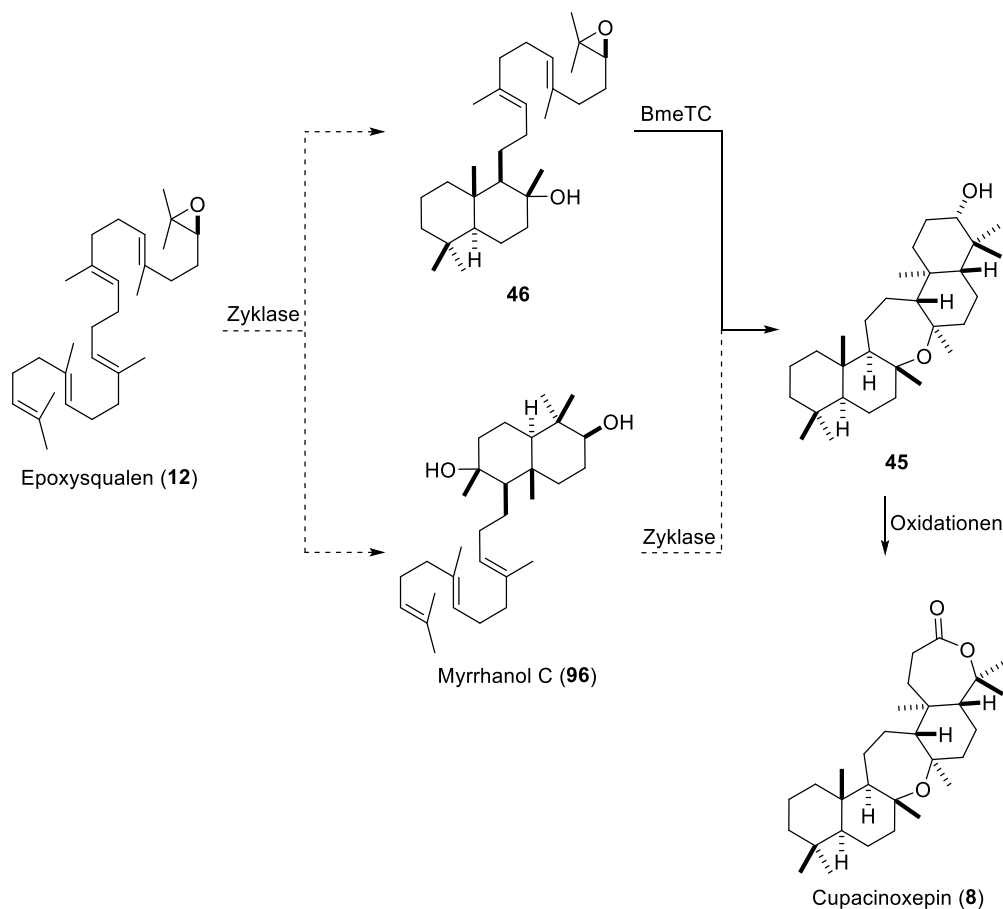
Schema 30. Zusammenfassung der Synthesen von Cupacinoxepin und Onoceranoxid.

Die bioinspierte Polyenzyklisierung wurde von *Tantillo* und Mitarbeitern mittels computerchemischen-Berechnungen untersucht. Dies ergab, dass eine Hydroxygruppen-assistierte 1,2-Hydridverschiebung die Bildung von Oxan **85** begünstigt.

Ebenfalls wurde die enzymatische Umsetzung von Epoxydienol **46** mit der Zyklase BmeTC von *Sato* und Mitarbeitern untersucht. Die Analyse der Reaktionsprodukte ergab, dass das Trizyklisierungsprodukt Oxepan **45** und eine neue Verbindung **94** gebildet wurden. Zusätzlich wurden keine Hinweise auf die Bildung von Oxan **85** gefunden. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass das Enzym den Sessel-Sessel Übergangszustand begünstigt und damit alternative Reaktionswege, wie beispielsweise eine 1,2-Hydridverschiebung, unterdrückt.

Die Biosynthese von Cupacinoxepin wurde noch nicht eingehend untersucht. Die enzymatischen Zyklisierungsstudien von Epoxydienol **46** mit BmeTC zum Oxepan **45** zeigten, dass dieser Zyklisierungsvorläufer erfolgreich umgewandelt werden konnte. Dieser Befund könnte darauf hindeuten, dass das Oxepan **45** ein Intermediat in der Biosynthese ist und es sich um einen noch nicht isolierten Naturstoff handelt. In zukünftigen Studien könnten die Polyenzyklisierungen von

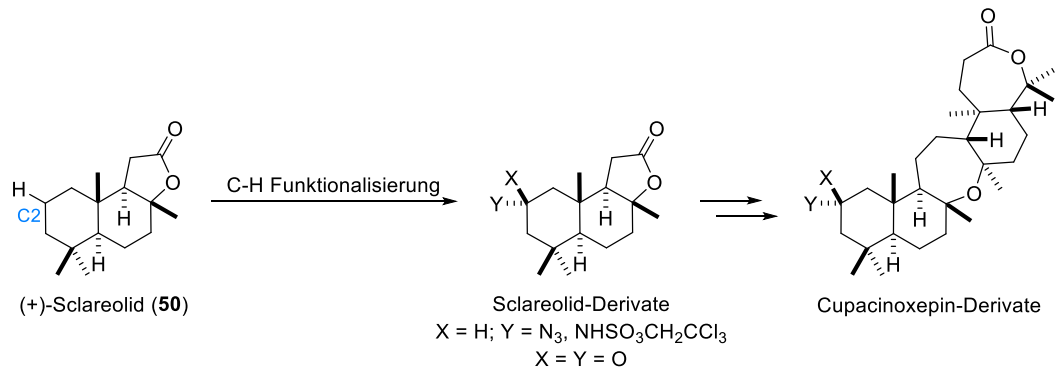
(3*S*)-2,3-Epoxyqualen **12** mit BmeTC oder anderen Zyklasen untersucht werden. Die Dizyklisierung von (3*S*)-2,3-Epoxyqualen **12** könnte entweder zu Epoxydienol **46** oder zu dem Naturstoff Myrrhanol C (**96**)^[123] führen (Schema 31).



Schema 31. Biosynthetische Hypothesen für die Bildung von Cupacinoxepin (**8**).

In zukünftigen Untersuchungen könnten ebenfalls Struktur-Aktivitäts-Studien durchgeführt werden, um Derivate mit einer höheren Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* zu entdecken. In den letzten Jahren wurden vermehrt C-H-Funktionalisierungen entwickelt, welche Funktionalität an einer mit herkömmlichen Methoden schlecht zugänglichen Stelle, wie der C2-Position in (+)-Sclareolid, einfügen.^[124] So wurden selektive Methoden zur C-H-Amidierung^[125], -Azidierung^[126] und -Oxidation^[119,127] beschrieben (Schema 32). Die auf diesen Wegen synthetisierten Sclareolid-Derivate würden zudem die Möglichkeit bieten Cupacinoxepin-Derivate mit photoaktiven Gruppen oder Farbstoffmolekülen zu verknüpfen und diese Verbindungen zur Aufklärung des Zielproteins zu verwenden.

Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid



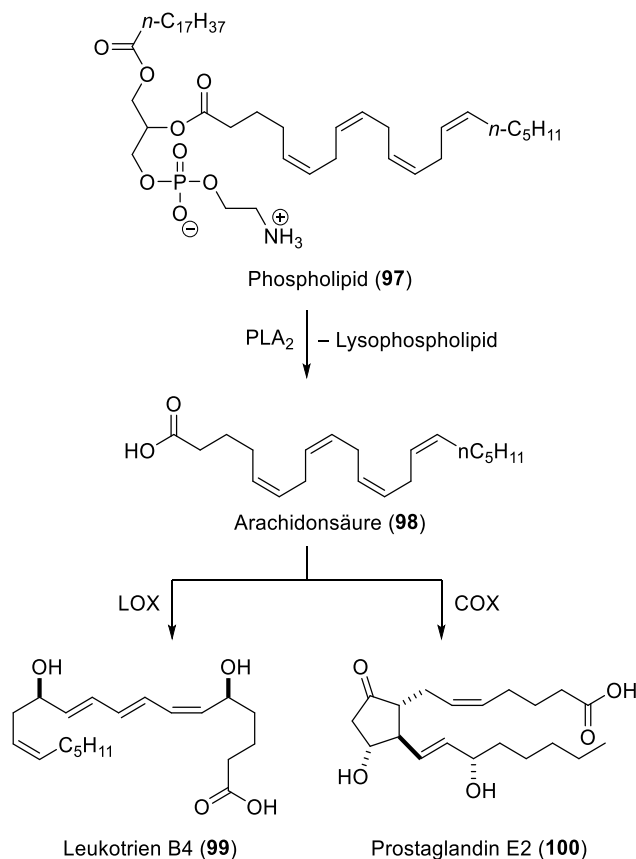
Schema 32. C2 selektive Funktionalisierung von (+)-Sclareolid (**50**).

3 Synthese von Spongidin-Alkaloiden

3.1 Entzündungshemmende Naturstoffe

Eine Entzündungsreaktion ist eine komplexe biologische Antwort auf Pathogene, Zell-, Knochen- oder Nervenschäden. Dies äußert sich in der Regel durch Wärme, Rötung, Anschwellen, Schmerz und/oder Verlust der Funktion des betroffenen Körperteils. Kardiovaskuläre-, Atemwegs- und degenerative Erkrankungen nehmen eine entscheidende Rolle bei Entzündungserkrankungen ein.^[128] Entzündungshemmende Stoffe werden aufgrund ihrer Struktur und Funktion in nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Kortikosteroide unterteilt. NSAR besitzen als Zielproteine in der Regel die Zyklooxygenasen-I und -II während Kortikosteroide unter anderem die Phospholipase A₂ inhibieren.^[128a]

Die Phospholipase A₂ katalysiert die Esterspaltung an der C2-Position der Glycerineinheit eines Phospholipids (**97**) und setzt damit Arachidonsäure (**98**) und das Lysophospholipid frei (Schema 33).

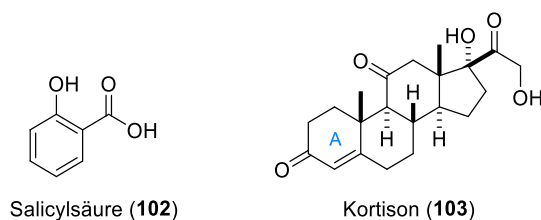


Schema 33. Enzymatische Freisetzung von Arachidonsäure (**98**) und anschließende Umsetzungen zu Leukotrien B4 (**99**) und Prostaglandin E2 (**100**).

Arachidonsäure wird unter anderem von den Enzymen Lipoxygenase (LOX) und Zyklooxygenase (COX) zu den entzündungsfördernden Substanzen Leukotrien B4 (**99**) und Prostaglandin E2 (**100**) umgesetzt.^[128a] Aufgrund dieser Abbaureaktion ist die Aktivität der Phospholipase A₂ mit einer Vielzahl

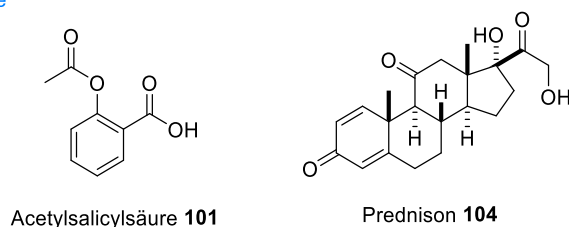
von Entzündungsreaktionen verbunden.^[129] Zu den nichtsteroidalen Antirheumatika zählt zum Beispiel das Medikament Acetylsalicylsäure **101**, welches aus Salicylsäure (**102**) gewonnen werden kann (Schema 34).^[130]

Naturstoffe



↓ ↓
Strukturoptimierung

Medikamente



Schema 34 Entzündungshemmende Naturstoffe und daraus entwickelte Medikamente.

Als Wirkmechanismus von Acetylsalicylsäure wurde die Acetylierung der Zyklooxygenase-I identifiziert. Demgegenüber wirken andere nichtsteroidale Antirheumatika aufgrund kompetitiver Hemmung der Zyklooxygenase.^[128a] Der Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist demgegenüber vielschichtiger und nicht vollständig aufgeklärt. Unter anderem erfolgt eine Förderung der Synthese des Enzyms Lipocortin-1, welches die Phospholipase A₂ (PLA₂) inhibiert und somit die Freisetzung von Arachidonsäure aus Phospholipiden verringert.^[128a]

Kortikosteroide wie Kortisol und Kortison (**103**) sind wirksame, entzündungshemmende Naturstoffe. Das biologisch deutlich aktivere Kortisol wird durch das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in das weniger aktive Kortison überführt.^[128a] Prednison **104** ist ein synthetisches Derivat von Kortison und wird im Körper in das aktive Prednisolon umgewandelt. Die Veränderung des A-Rings in Kortison zu Prednison führt zu einer Verbindung mit erhöhter Wirkdauer.^[128a]

3.2 Isolation

Bei Suche nach neuen biologisch aktiven Verbindungen wurden 1996 vor der Küste von Tongoa (Vanuatu) in einer Meerestiefe von 10 bis 35 m Proben von einem Schwamm der *Spongia* Spezies entnommen. Das lyophilisierte Material (1.0 kg) wurde mit Methanol extrahiert und anschließend mittels Tröpfchen-Gegenstromchromatographie (DCCC) und Hochleistungsflüssigkeits-

chromatographie (HPLC) gereinigt. Es wurden 3.0 mg Spongidin A (**105**), 2.8 mg Spongidin B (**106**), 1.2 mg Spongidin C (**107**) und 3.0 mg Spongidin D (**108**) erhalten (Abbildung 11).^[131]

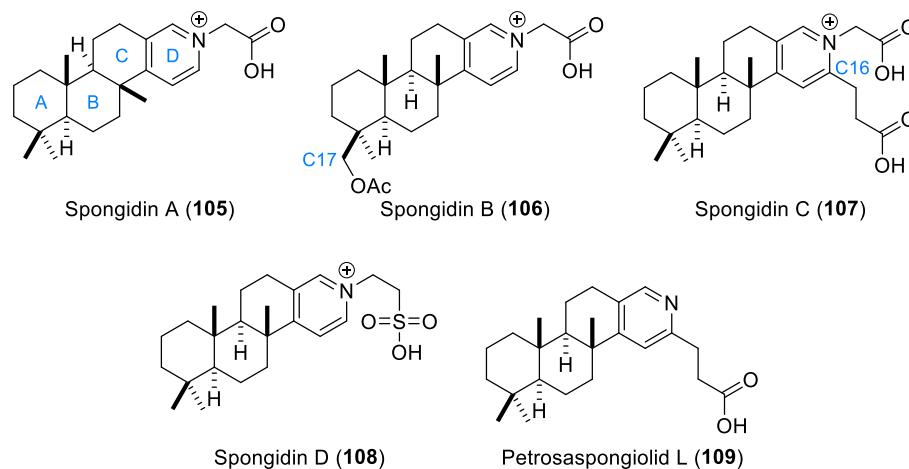


Abbildung 11. Strukturen der Spongidine A – D und Petrosaspongiolid L.

Die relativen Strukturen der Naturstoffe wurden durch 2D-NMR Experimente aufgeklärt, jedoch konnten die absoluten Konfigurationen nicht bestimmt werden. Die Spongidine A – D weisen ein anelliertes, tetrazyklisches Ringsystem auf und variieren in den unterschiedlichen *N*-Alkylresten des Pyridiniumions, dem Vorhandensein einer C16 Propionsäure-Seitenkette und der Oxidationsstufe an C17 (Spongidin B Nummerierung).^[131]

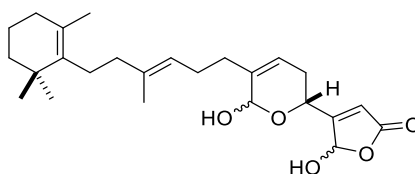
Spongidine A – D inhibieren selektiv *sPLA*₂ (*secreted PLA*₂) in Konzentrationen bis 10 μ M, während keine Aktivität gegenüber *cPLA*₂ (*cytosolic PLA*₂) gefunden wurde. Dies unterscheidet die Spongidine A – D von Manoalid (**110**), einem unspezifischen Inhibitor von verschiedenen *PLA*₂-Enzymen. Besonders hervorzuheben ist die Abwesenheit von zytotoxischen Effekte gegenüber neutrophilen Granulozyten in Konzentration bis 10 μ M (Tabelle 7).^[131]

Tabelle 7. Biologische Aktivität von Spongidinen A – D und Manoalid.

Verbindung	Inhibition bei 10 μ M der menschlichen <i>sPLA</i> ₂ [%] ^a	Inhibition bei 10 μ M der <i>cPLA</i> ₂ [%] ^a
Spongidin A (105)	40.1 \pm 7.7	b
Spongidin B (106)	34.6 \pm 5.8	b
Spongidin C (107)	40.4 \pm 5.7	b
Spongidin D (108)	48.2 \pm 3.8	b
Manoalid (110) (Referenz)	93.2 \pm 0.2	44.6 \pm 5.6

a) Angabe als: Mittelwert \pm Standardfehler; b) Keine Inhibition festgestellt.

Mechanistische Untersuchungen ergaben, dass die biologische Aktivität von Manoalid (**110**) aus einer irreversiblen Bindung von einem der beiden maskierten Aldehyde (α -Hydroxydihydropyran und γ -Hydroxybutenolidring) mit einer Lysin-Seitenkette im aktiven Zentrum der PLA₂-Enzyme resultiert (Abbildung 12).^[132] Aufgrund des Fehlens einer Aldehydfunktionalität scheint die biologische Aktivität der Spongidine A – D aus einer anderen Wechselwirkung mit sPLA₂ zu resultieren.



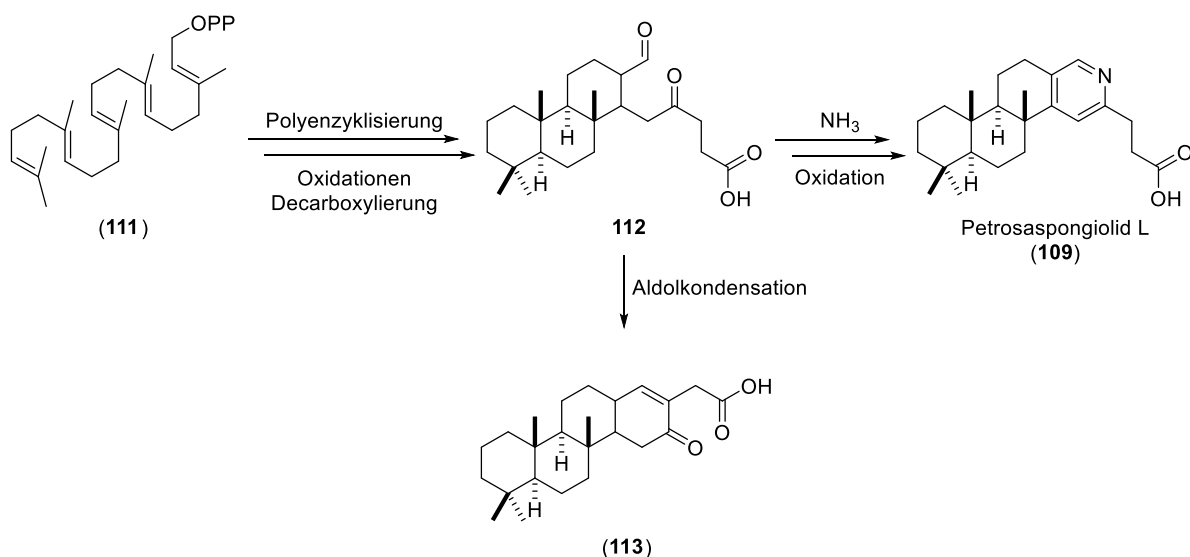
Manoalid (**110**)

Abbildung 12. Struktur von Manoalid (**110**).

Der marine Schwamm *Petrosaspongia nigra* wurde von *Paloma* und Mitarbeitern im November 1987 und Dezember 1988 vor der Küste von Neukaledonien isoliert und auf das Vorhandensein biologisch aktiver Substanzen untersucht. Das gefriergetrocknete Material (2.7 kg) wurde nacheinander mit *n*-Hexan, Dichlormethan und Methanol extrahiert. Die Dichlormethan-Fraktion wurde säulenchromatographisch an Kieselgel und mittels reversed phase HPLC gereinigt und 2.0 mg Petrosaspongiolid L (**109**) erhalten. Petrosaspongiolid L weist ein ähnliches Kohlenstoffgrundgerüst wie die Spongidine A – D auf und besitzt moderate zytotoxische Aktivität (5.6 μ M) gegenüber dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) N6.^[133] Ebenso wurde Petrosaspongiolid L in entzündungshemmenden Nesselextrakten nachgewiesen.^[134]

Die Biosynthese dieser Naturstoffe Spongidine A – D und Petrosaspongiolide L wurde noch nicht im Detail untersucht, jedoch vermuteten *Paloma* und Mitarbeiter das Petrosaspongiolide L aus der Kondensation einer Dicarbonylverbindung mit Ammoniak resultieren würde.^[133]

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Biosynthese in mehreren Stufen ausgehend von Geranylarnesylpyrophosphat (**111**) ablaufen könnte. Beginnend mit einer Polyenzymkaskade von Geranylarnesylpyrophosphat würden Oxidationen sowie einer Decarboxylierung zu der Dicarbonylverbindung **112** führen. Anschließend könnte Petrosaspongiolid L (**109**) beziehungsweise Spongidin C (**107**) durch eine Kondensation von **112** mit Ammoniak beziehungsweise Glycin und anschließender Oxidation gebildet werden. Als Unterstützung dieser Hypothese könnte die Isolation der Carbonsäure (**113**) zusammen mit Petrosaspongiolid L angesehen werden, weil dies das Produkt einer intramolekularen Aldolkondensation der Dicarbonylverbindung **112** ist (Schema 35).^[133] Die Biosynthese der Spongidine A, B und D könnte, ausgehend von Dicarbonylverbindung **112**, durch Kondensation mit Glycin beziehungsweise Taurin und anschließende Oxidationen und Decarboxylierungen erfolgen.^[131]

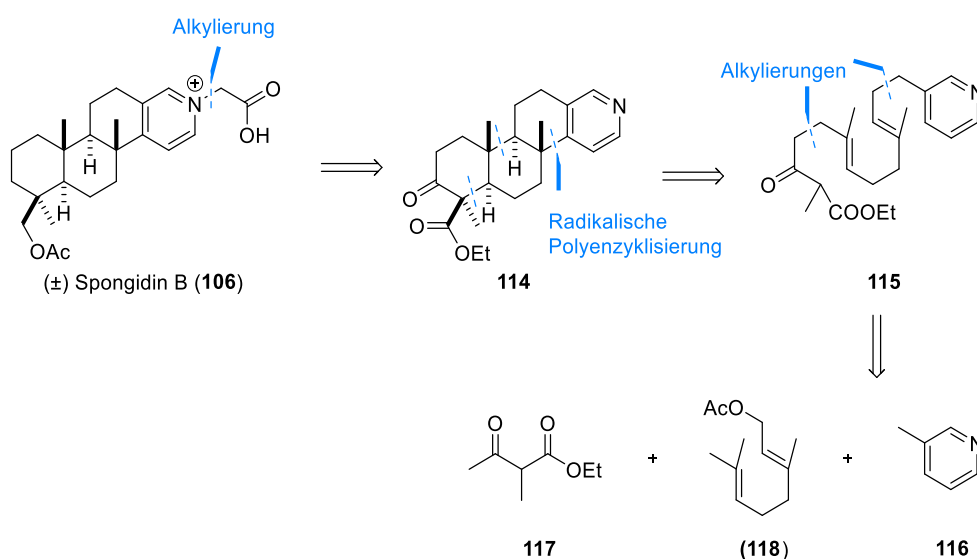


Schema 35. Biosynthetische Hypothesen zur Bildung von Petrosaspongiol L (109).

3.3 Stand der Forschung

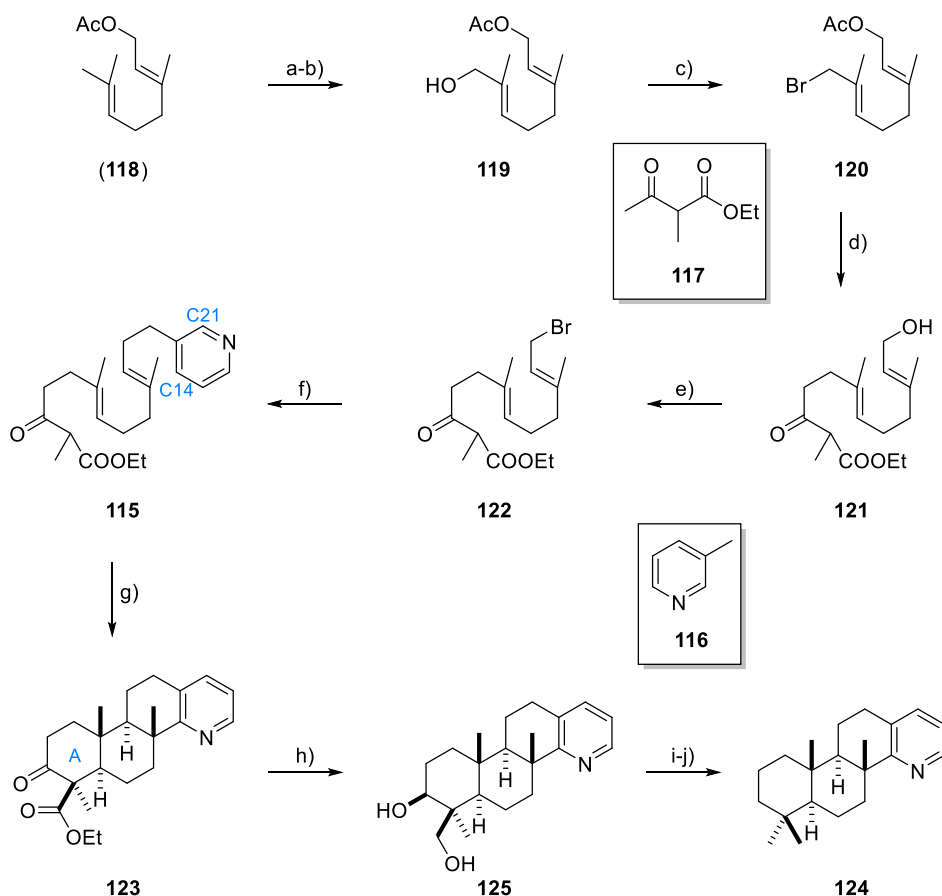
3.3.1 Synthetische Studien von *González* und Mitarbeitern

Die erste synthetische Studie zu den Spongidinen A, B und D wurde von *González* und Mitarbeitern 2007 veröffentlicht.^[135] Ihre retrosynthetischen Analyse führte das tetrazyklische Gerüst der Naturstoffklasse durch die Umwandlung funktioneller Gruppen und Defunktionalisierungen auf Pyridin **114** zurück. Dieses sollte durch eine radikalische Zyklisierung ausgehend von β -Ketoester **115** aufgebaut werden (Schema 36). Der β -Ketoester **115** sollte durch allylische Substitutionen zwischen 3-Picolin **116**, β -Ketoester **117** und Geranylacetat (**118**) gebildet werden.


 Schema 36. Retrosynthetische Analyse von Spongidine B nach *González* und Mitarbeitern.^[135]

Der Startpunkt der Synthese war die allylischen Oxidation von Geranylacetat (**118**) mit Selendioxid (Schema 37).^[136] Darauffolgend wurde der Aldehyd mit Natriumborhydrid reduziert und der Alkohol **119** in 60% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Dieser wurde anschließend mit Methansulfonylchlorid in eine geeignete Abgangsgruppe überführt und zum entsprechenden Bromid **120** umgesetzt. Eine anschließende Alkylierung von β -Ketoester **117** mit Bromid **120** bildete β -Ketoester **121**.^[137]

Zum weiteren Aufbau des Zyklisierungsvoläufers β -Ketoester **115** wurde die Hydroxygruppe in β -Ketoester **121** in das Alkylbromid **122** überführt und in einer Folgereaktion mit lithiiertem 3-Picolin **116** substituiert. Anschließend bildete eine Mangan(III)acetat-vermittelte radikalische Zyklisierung den Tetrazyklus **123** durch Angriff an die C21-Position des Pyridins. Somit schlug die Realisierung der gewünschten C14-Funktionalisierung fehl. Dennoch wurde der A-Ring von Tetrazyklus **123** defunktionalisiert, um das Spongidin-Derivat **124** zu erstellen.

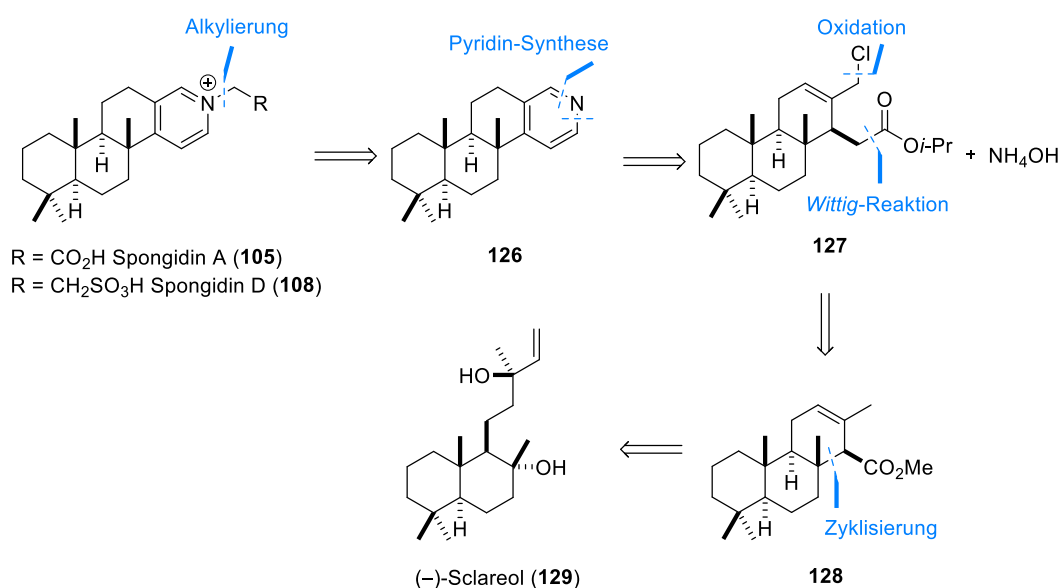


Schema 37. Synthese des Spongidin Derivates **124** nach González und Mitarbeitern. Reaktionsbedingungen: a) SeO_2 , $t\text{-BuOOH}$, CH_2Cl_2 , RT, 24 h; b) NaBH_4 , EtOH, 0°C , 30 min, 60% über 2 Stufen; c) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , -40°C , 90 min, dann LiBr , THF, -20°C , 15 h, 88%; d) NaH , THF, HMPA, $n\text{-BuLi}$, β -Ketoester **117**, 0°C , 15 h, 65%; e) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , -40°C , 90 min, dann LiBr , THF, 2 h, 70%; f) $n\text{-BuLi}$, $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, 3-Picolin **116**, THF, HMPA, 0°C , 15 h, 55%; g) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, AcOH, RT, 15 h, 40%; h) LiAlH_4 , THF, 66°C , 20 h, 90%; i) DMP , CH_2Cl_2 , RT, 3 h; j) N_2H_4 , KOH, Diethylenglykol, 120°C , 2 h, zu 220°C , 1 h, 55% über 2 Stufen.

Dazu wurde Tetrazyklus **123** mit Lithiumaluminiumhydrid zu Diol **125** reduziert und dieses daraufhin mit *Dess-Martin*-Periodinan zur Dicarbonylverbindung oxidiert wurde. Abschließend wurde durch eine zweifache *Wolff-Kishner*-Reduktion das Spongidin-Derivat **124** hergestellt.

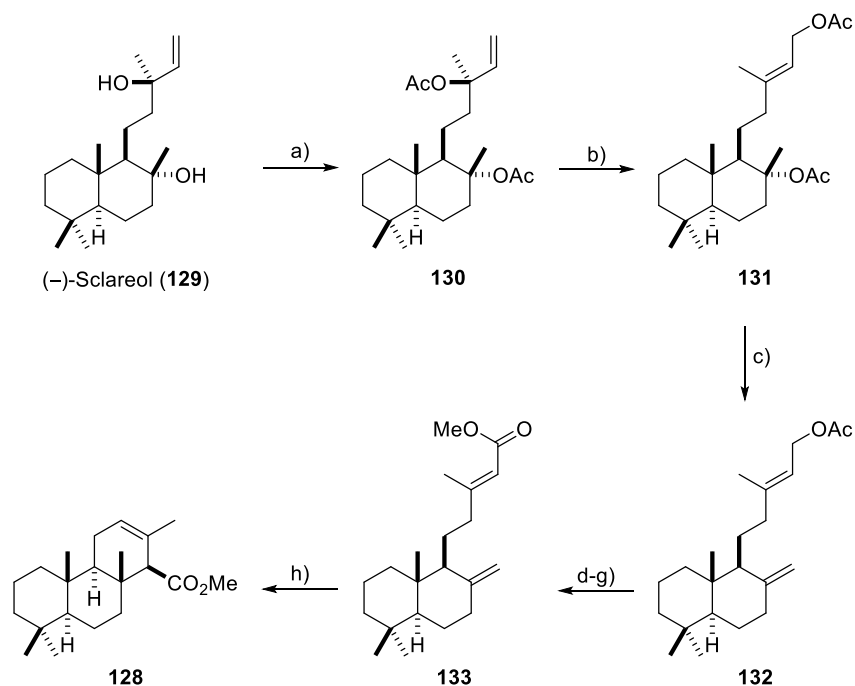
3.3.2 Synthese von Spongidin A und D von *Basabe* und Mitarbeitern

2011 veröffentlichten *Basabe* und Mitarbeiter die erste Synthese der Spongidine A und D.^[138] Ihre retrosynthetische Analyse führte Spongidin A und D auf das Pyridin **126** zurück. Der Aufbau von **126** sollte mittels Amidbildung sowie intramolekularer Substitution aus Allylchlorid **127** erfolgen. Welches wiederum auf Ester **128** zurückgeführt wurde. Der Ester **128** sollte durch eine intramolekulare Ringschlussreaktion aus (–)-Sclareol (**129**) darstellbar sein (Schema 38).



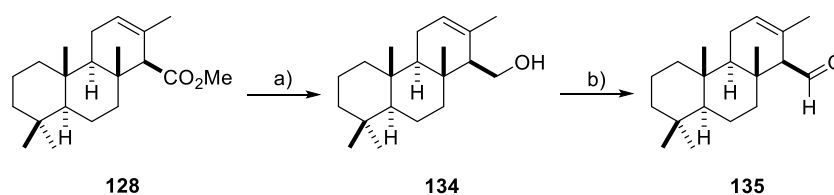
Schema 38. Retrosynthetische Analyse von Spongidin A und D nach *Basabe* und Mitarbeitern.

(–)-Sclareol (**129**) wurde mit Acetylchlorid zweifach acetyliert und das Allylacetat **130** wurde daraufhin unter Palladium-Katalyse zu Allylacetat **131** isomerisiert. Die tertiäre Acetoxygruppe wurde mit Kieselgel *exo*-selektiv eliminiert und das Alken **132** wurde erhalten. Anschließend wurde die allylische Acetoxygruppe verseift und der allylische Alkohol schrittweise zur Carbonsäure oxidiert. Nach einer Methylierung mit Diazomethan wurde der α,β -ungesättigten Ester **133** erhalten. Eine Zyklisierung von **133** lieferte Ester **128** (Schema 39).^[138b,139] Weitere synthetische Zugänge zu Ester **128** wurden von *Vlad* und Mitarbeitern ausgehend von (*E,E*)-Farnesylaceton,^[140] von *Urones* und Mitarbeitern ausgehend von Labdanolsäure,^[141] sowie von *Zeng* und Mitarbeitern ausgehend von (–)-Sclareol (**129**) veröffentlicht.^[142]



Schema 39. Synthese von Ester **128** nach *Basabe* und Mitarbeitern. Reaktionsbedingungen: a) AcCl, CH₂Cl₂, *N,N*-Dimethylanilin, RT, 12 h, quant.; b) PdCl₂(MeCN)₂, THF, RT, 1 h, 92%; c) SiO₂, Hexan, 100 °C, 1 h, 88%; d) K₂CO₃, MeOH, RT, 6 h, quant.; e) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 8 h, 85%; f) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH, RT, 12 h; g) TMSCHN₂, C₆H₆/MeOH (1:1), RT, 10 min, 89% über 2 Stufen; h) HCOOH, 65 °C, 1.5 h, 89%.

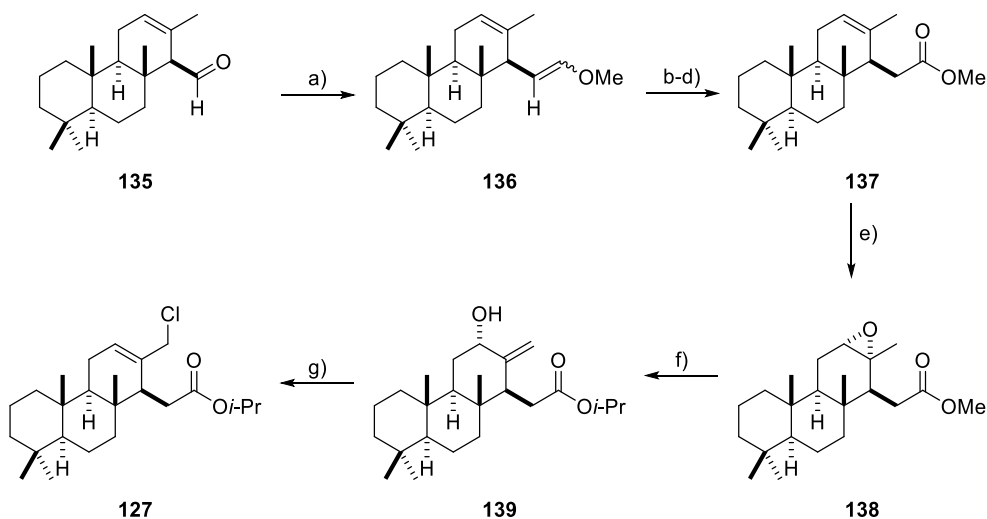
Im weiteren Verlauf der Synthese von Spongidin A und D wurde Ester **128** mit Diisobutylaluminiumhydrid zu Alkohol **134** reduziert (Schema 40). Die darauffolgende Oxidation mit Tetrapropylammoniumperruthenat und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid ergab Aldehyd **135** in 59% Ausbeute über zwei Stufen.^[143]



Schema 40. Synthese von Aldehyd **135** nach *Basabe* und Mitarbeitern. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 60%; b) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, MS 4 Å, RT, 1 h, 98%.

Nachfolgend bildet eine *Wittig*-Reaktion von Aldehyd **135** mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (MeOCH₂PPh₃Cl) den Enoether **136** als Mischung der *E/Z*-Isomere (Schema 41). Die saure Hydrolyse des Enoethers lieferte einen Aldehyd, welcher mittels *Pinnick*-Oxidation sowie Veresterung mit Diazomethan in den Methylester **137** überführt wurde. Zur Funktionalisierung des Alkens in **137** wurde dieses mit *m*-CPBA epoxidiert und das Epoxid **138** anschließend mit Aluminiumtriisopropanolat zum allylischen Alkohol **139** geöffnet. Unter den

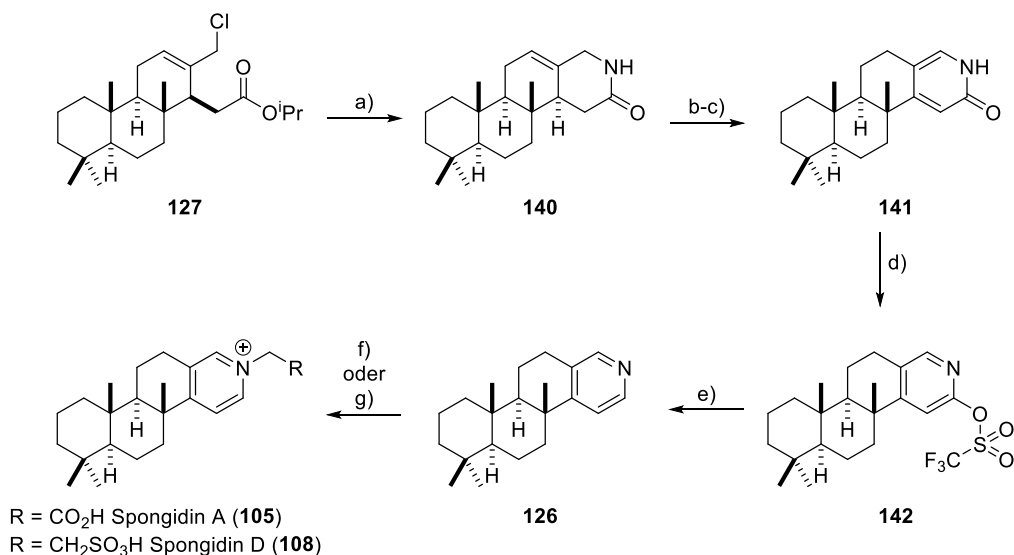
Reaktionsbedingungen wurde ebenso die Umesterung zu dem iso-Propylester beobachtet. Eine allylische Substitution (S_N2') von **139** mit Thionylchlorid bildete Allylchlorid **127**.^[138a]



Schema 41. Synthese von Allylchlorid **127** nach *Basabe* und Mitarbeitern. Reaktionsbedingungen: a) $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$, THF, NaHMDS, -78°C , 1 h, 80%; b) *p*-TsOH, Aceton, RT, 2 h, 99%; c) NaClO_2 , *t*-BuOH, 2-Methyl-2-buten, NaH_2PO_4 , RT, 3 h; d) TMSCHN_2 , $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$ 1:1, 0°C , 10 min, 85% über 2 Stufen; e) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C zu RT, 2 h, 98%; f) $\text{Al}(i\text{-PrO})_3$, Toluol, 150°C , 16 h, 50%; g) SOCl_2 , Et_2O , 0°C zu RT, 3 h, 89%.

Das Allylchlorid **127** wurde mit Ammoniumhydroxid versetzt und das Laktam **140** in guter Ausbeute (73%) erhalten (Schema 42). Die dreifachsubstituierte Doppelbindung in **140** wurde unter Einfluss von Iodwasserstoffsäure in die thermodynamisch günstigere, vierfachsubstituierte Position isomerisiert. Eine anschließende Oxidation des Laktams zum 2-Pyridon **141** wurde durch Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid in Gegenwart von Luft erzielt. Zur Reduktion des Pyridons **141** wurde dieses erst in das Triflat **142** überführt und im Anschluss Palladium-katalysiert mit Ammoniumformiat zu Pyridin **126** reduziert.^[138a]

Ausgehend von Pyridin **126** konnte durch Wahl des Alkylierungsmittels sowohl Spongidin A (**105**) als auch Spongidin D (**108**) synthetisiert werden. In der längsten linearen Sequenz wurden jeweils 23 Schritte ausgehend von (–)-Sclareol (**129**) benötigt und Gesamtausbeuten von 1.5% für Spongidin A und von 1.3% für Spongidin D erzielt.^[138a] Die Wahl von (–)-Sclareol als Startmaterial ermöglichte die Bestätigung der absoluten Konfiguration der Naturstoffe. Als nachteilig erwies sich allerdings die häufige Umwandlung von funktionelle Gruppen, weil dies die Effizienz der Syntheseroute verringerte.^[144]

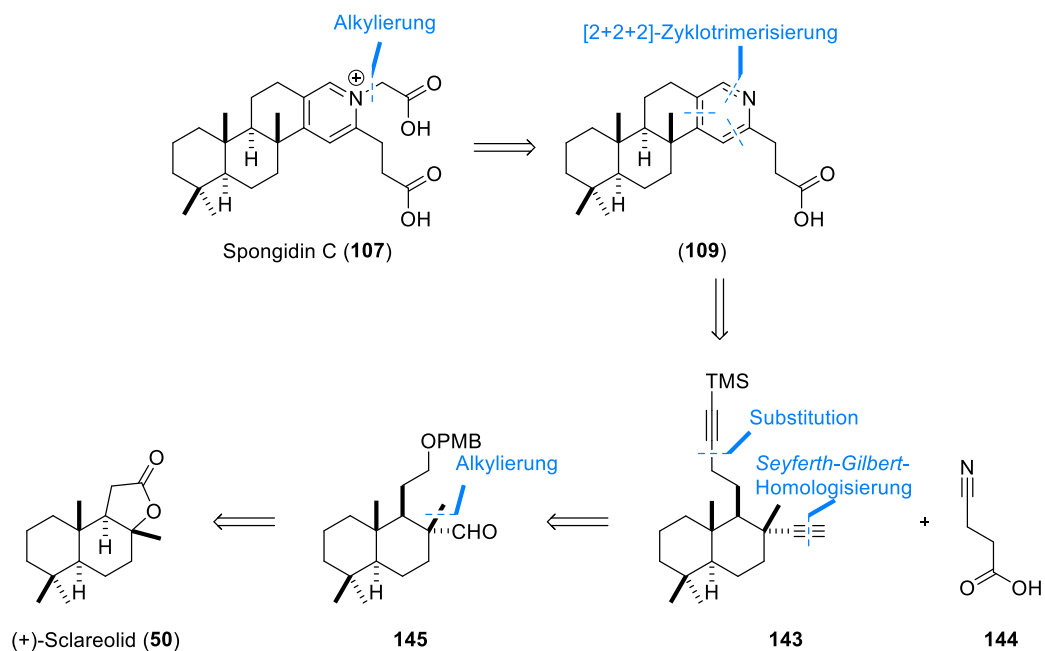


Schema 42. Synthese von Spongidin A (**105**) und Spongidin D (**108**) nach *Basabe* und Mitarbeitern. Reaktionsbedingungen: a) NH₄OH, EtOH, 50 °C, 7 h, 73%; b) HI, C₆H₆, 80 °C, 5 h, 99%; c) LDA, THF, O₂ (Luft), -78 °C zu 45 °C, 5 h, 91%; d) Tf₂O, CH₂Cl₂, Pyridin, -78 °C zu RT, 2 h, 66%; e) Pd(OAc)₂, dppf, NEt₃, NH₄O₂CH, DMF, 60 °C, 3 h, 67%; f) BrCH₂CH₂SO₃Na, DMF, 100 °C, 15 h, 49%; g) BrCH₂COOH, C₆H₅Br, 85 °C, 24 h, 56%.

3.3.3 Synthetische Studien von *Deiters* und *Zou*

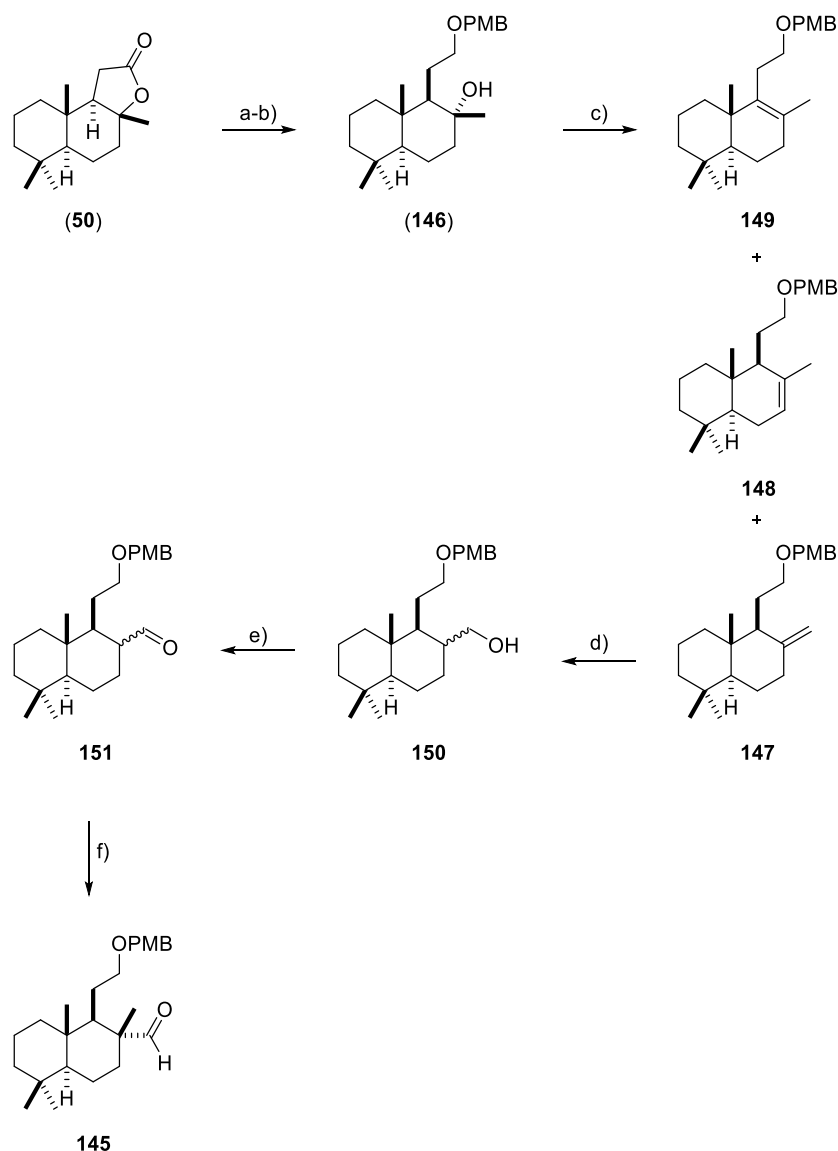
Weitere synthetische Studien zu den Spongidin-Naturstoffen wurden von *Deiters* und *Zou* im Jahr 2012 veröffentlicht.^[145] Die retrosynthetische Analyse führte Spongidin C (**107**) auf Petrosaspongiolid L (**109**) zurück. Dies wiederum sollte durch eine [2+2+2]-Zyklotrimerisierung von Dialkin **143** mit Nitril **144** synthetisiert werden. Das Dialkin **143** sollte durch eine Substitution mit einem C₂-Baustein, sowie einer Homologisierung aus dem Aldehyd **145** dargestellt werden. Der Aldehyd **145** wurde letztendlich mittels der Umwandlung funktioneller Gruppen und einer Alkylierung auf (+)-Sclareolid (**50**) zurückgeführt. (Schema 43).

Synthese von Spongidin-Alkaloiden



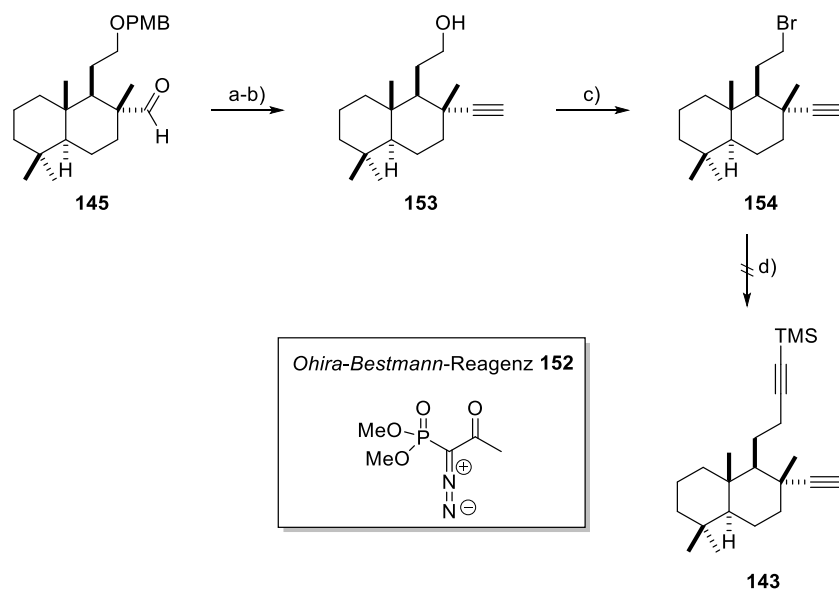
Schema 43. Retrosynthetische Analyse von Spongidin C (**107**) nach *Deiters* und *Zou*.

(+)-Sclareolid (**50**) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol^[146] reduziert und der primäre Alkohol in den 4-Methoxybenzylether **146** überführt (Schema 44). Eine anschließende Eliminierung des tertiären Alkohols mit Thionylchlorid bei $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte ein Gemisch aus den Alkenen **147**, **148** und **149**, wobei das *exo*-zyklische Alken **147** überwiegt. Die Hydroborierung des Alkens **147** bildete den Alkohol **150**, wobei die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums nicht bestimmt wurde.



Schema 44. Synthese von Aldehyd **145** nach *Deiters* und *Zou*. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 91%; b) PMBCl , NaH , DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu RT, 17 h, 90%; c) SOCl_2 , 4-DMAP, Pyridin, $-45\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 91% (*d.r.*: **147**:**148**:**149** 4:1:1); d) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, dann H_2O_2 , NaOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu RT, 2 h, 64%; e) PCC , CH_2Cl_2 , RT, 20 h, 80%; f) *t*-BuOK, MeI, DME, $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu RT, 2.5 h, 63%.

Der Alkohol **150** wurde mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd **151** oxidiert und anschließend mit Methyljodid in der α -Position der Carbonylgruppe methyliert.^[145] Eine *Seyferth-Gilbert*-Homologisierung des Aldehyds **145** mit dem *Ohira-Bestmann*-Reagenz **152** bildete, nach Abspaltung des 4-Methoxybenzylethers, das terminale Alkin **153** (Schema 45).^[147] Dieses wurde in einer *Appel*-Reaktion in das Bromid **154** überführt. Die anschließenden Versuche zur nukleophilen Substitution des primären Alkylbromids mit lithiiertem Trimethylsilylacetylen schlugen fehl und die Synthese der Spongidin-Naturstoffe wurde daraufhin nicht abgeschlossen.^[145]



Schema 45. Versuche zur Synthese von Dialkin **143** nach *Deiters* und *Zou*. Reaktionsbedingungen: a) *Ohira-Bestmann*-Reagenz **152**, K_2CO_3 , MeOH, RT, 44 h, 57%; b) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , 0 °C, 1.5 h, 93%; c) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , 0 °C zu RT, 2 h, 94%; d) $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi}$, THF, -78 °C zu RT.

3.4 Aufgabenstellung

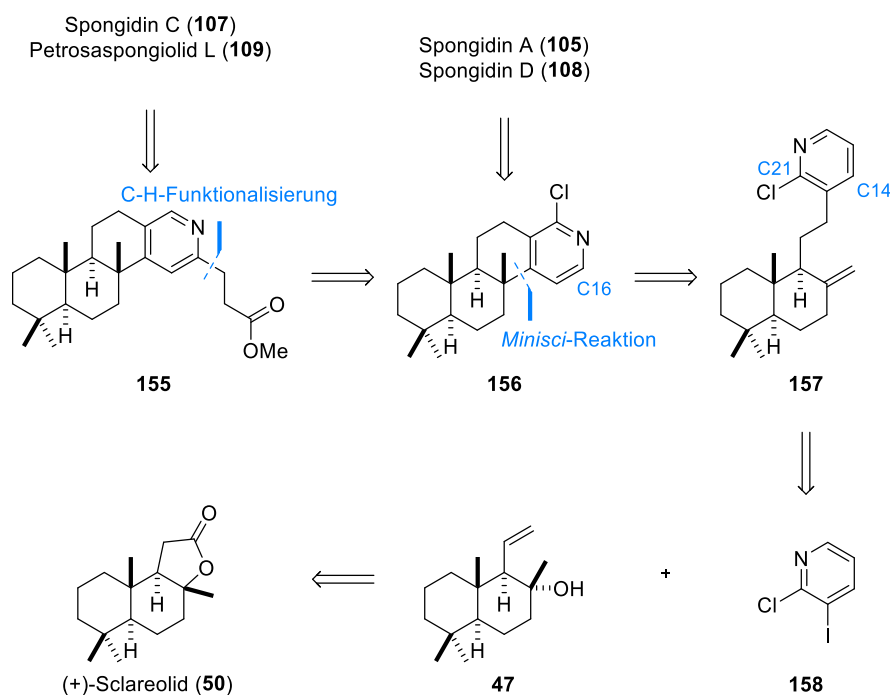
Die Untersuchung und Synthese neuer Inhibitoren der Phospholipase A_2 stellen wichtige Beiträge zur Erforschung von Entzündungsreaktionen und möglicher Therapieansätze dar. Die Naturstoffe Spongidin A, C, D sowie Petrosaspongiolid L sind aufgrund vielfältiger biologischer Aktivitäten und der anellierten, tetrazyklischen Struktur interessante Projekte für eine Synthese. Die in Kapitel 3.3 aufgezeigten synthetischen Studien stellen verschiedene Ansätze zur Synthese der Spongidine A- D dar. Trotz der vielfältigen retrosynthetischen Analysen zeigt die bisher einzige erfolgreiche Synthese von *Basabe* und Mitarbeitern mit einer längsten linearen Sequenz von 23 Stufen die Schwierigkeiten in der Synthese dieser Naturstoffklasse auf.^[138a]

Um Zugang zu diesen vier Naturstoffen zu erreichen und damit eine weitere Untersuchung ihrer biologischen Eigenschaften zu ermöglichen, sollte eine konvergente Syntheseroute die Anzahl der Schritte reduzieren. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Verwendung von C-H-Funktionalisierungen und radikalischen Transformationen gelegt.

3.4.1 Retrosynthetische Analyse

In dieser Arbeit sollte ein Syntheseweg für die Spongidine A, C und D sowie Petrosaspongiolid L entwickelt werden. Zur Vereinheitlichung der Syntheseroute, sollte ausgehend von einem Schlüsselintermediat ein Zugang zu diesen Naturstoffen gefunden werden. Spongidin C (**107**) und Petrosaspongiolid L (**109**) sollten auf Methylester **155** zurückzuführen sein (Schema 46). Dieser wiederum sollte mittels einer C16 selektiven C-H-Funktionalisierung aus dem Schlüsselintermediat

Chlorpyridin **156** zugänglich sein. Spongidin A (**105**) und D (**108**) sollen mittels *N*-Alkylierung und Hydrogenolyse ebenso auf Chlorpyridin **156** zurückgeführt werden. Dieses sollte durch eine intramolekulare *Minisci*-Reaktion aus Alken **157** darstellbar sein. Die Regioselektivität dieser Reaktion sollte, durch einen Substituenten in der C21-Position, zugunsten der C14-Position verschoben werden (Spongidin Nummerierung). Alken **157** wiederum sollte durch eine *exo*-selektive Eliminierung und C-C-Bindungsknüpfung aus Iodid **158** und Alken **47** aufgebaut werden können. Alken **47** sollte auf (+)-Sclareolid (**50**) zurückgeführt werden.



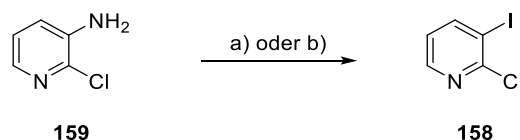
Schema 46. Retrosynthetische Analyse von Spongidin A, C, D und Petrosaspongiolid L.

3.5 Diskussion der Ergebnisse

3.5.1 Formale Synthese von Spongidin A und D

Die Studien zur Synthese der Spongidin-Naturstoffe begannen mit der Synthese von Iodid **158**, welches in einem Schritt aus Aminopyridin **159** darstellbar ist.^[148] Das Aminopyridin **159** wurde in einer *Sandmeyer*-Reaktion mit wässrigen Lösungen von Natriumnitrit und Kaliumiodid versetzt und das Iodid **158** wurde in 91% Ausbeute isoliert (Schema 47). Eine alternative Methode unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure, Natriumnitrit und Kaliumiodid in Acetonitril lieferte die gewünschte Zielverbindung in lediglich 48% Ausbeute.^[149]

Synthese von Spongidin-Alkaloiden

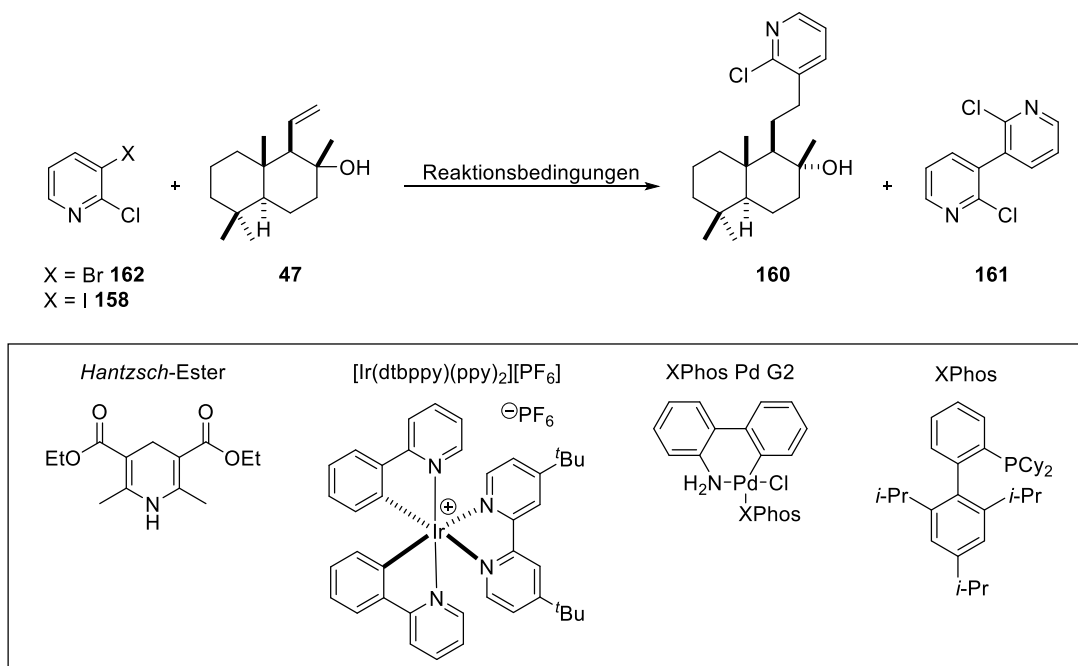


Schema 47. Synthese von Iodid **158**. Reaktionsbedingungen: a) *p*-TsOH, NaNO₂, KI, MeCN, 0 °C zu 23 °C, 2 h, 48%; b) NaNO₂, KI, HCl, 0 °C zu 23 °C, 1 h, 91%.

Das Alken **47** wurde, wie in Kapitel 2.3.2.2 beschrieben, aus (+)-Sclareolid (**50**) synthetisiert. Zum Aufbau von Alkohol **160** wurde zu Beginn eine anti-*Markovnikov*-Hydroarylierung nach *Jui* und Mitarbeitern untersucht.^[150] Unter Verwendung des Photoredox-Katalysators [Ir(dtbbpy)(ppy)₂][PF₆] und des *Hantzsch*-Esters wurden gute Ausbeuten für diese Art von Bindungsknüpfung für eine Reihe von Alkenen mit Iodpyridinen beschrieben. Jedoch konnten weder unter den Standardbedingungen noch unter Verwendung mehrerer Äquivalente Alken **47** ein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 8, Einträge 1 und 2).

Als nächstes wurde die *B*-Alkyl-*Suzuki*-Reaktion^[89] zur C-C-Bindungsbildung der Fragmente untersucht. Unter Anwendung früherer Reaktionsbedingungen (Kapitel 2.3.3) konnte das Alkohol **160** in einer moderaten Ausbeute von 41% isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 3). Neben Alkohol **160** wurden auch das Alken **47** sowie das Nebenprodukt 3,3'-Bipyridin **161** mittels ¹H-NMR-Spektroskopie detektiert. Die vollständig verlaufene Hydroborierung von Alken **47** wurde vor Iodid **158** Zugabe mittels Dünnschichtchromatographie bestätigt. Vermutlich wurde das Alken **47** durch eine β-Hydrid-Eliminierung zurückgebildet. Das Bipyridin **161** entstand vermutlich durch eine Homokupplung von Iodid **158**.^[151]

Die Ausbeute der Reaktion wurde von der verwendeten Menge an Alken **47** sowie durch die Verwendung von 3-Brom-2-chlorpyridin **162** wenig beeinflusst (Tabelle 8, Einträge 4 und 5). Demgegenüber wurde die Ausbeute der Reaktion durch Variation des Katalysators und des Ligandes bedeutend verändert. Während eine Verringerung der Katalysatorbeladung des Pd(dppf)Cl₂-Komplexes zu einer deutlich verringerten Ausbeute führte, konnte durch die Verwendung des Präkatalysators XPhos Pd G2^[152] bei niedriger Katalysatorbeladung eine höhere Ausbeute erhalten werden. Ebenso wurde die Bildung von 3,3'-Bipyridin **161** und die β-Hydrid-Eliminierung durch den Präkatalysator XPhos Pd G2 unterdrückt (Tabelle 8, Einträge 6 und 7). Letztendlich wurde durch Wechsel des limitierenden Reaktanden von Alken **47** zu Iodid **158** eine Ausbeute von 73% erzielt (Tabelle 8, Eintrag 8).

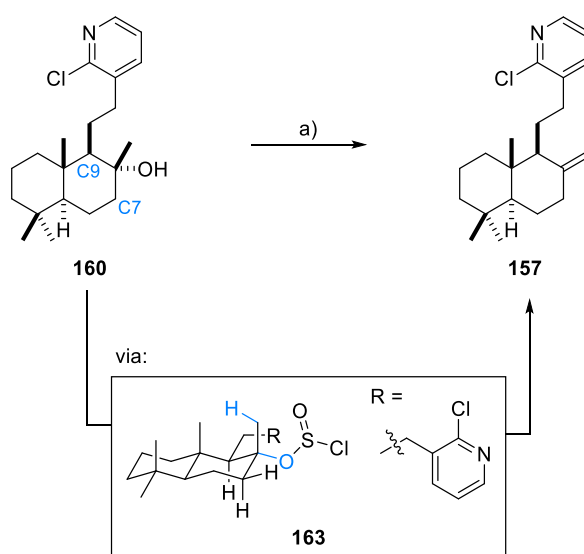
Tabelle 8. Synthese von Alkohol **160**.


Eintrag	Halopyridin [Äq.]	Alken 47 [Äq.]	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/ Beobachtung
1	158 , 1.0	3.0	$[\text{Ir}(\text{dtbppy})(\text{ppy})_2][\text{PF}_6]$ (1 mol%), <i>Hantzsch-Ester</i> , NH_4Cl , TFE, 23 °C, blaue LED, 2 d	Kein Umsatz
2	158 , 1.0	5.6	$[\text{Ir}(\text{dtbppy})(\text{ppy})_2][\text{PF}_6]$ (2 mol%), <i>Hantzsch-Ester</i> , NH_4Cl , TFE, 23 °C, blaue LED, 4 d	Kein Umsatz
3	158 , 1.0	1.4	(9-BBN) ₂ , 80 °C, <i>dann</i> Pd(dppf)Cl ₂ (10 mol%), AsPh ₃ (40 mol%), NaOH, THF, 60 °C, 4 h	41%
4	162 , 1.0	1.4	(9-BBN) ₂ , 80 °C, <i>dann</i> Pd(dppf)Cl ₂ (10 mol%), AsPh ₃ (40 mol%), NaOH, THF, 60 °C, 16 h	36%
5	158 , 1.0	2.0	(9-BBN) ₂ , 80 °C, <i>dann</i> Pd(dppf)Cl ₂ (15 mol%), AsPh ₃ (40 mol%), NaOH, THF, Toluol, 40 °C, 16 h	46%
6	158 , 1.0	1.4	(9-BBN) ₂ , 80 °C, <i>dann</i> Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol%), AsPh ₃ (20 mol%), NaOH, THF, Toluol, 23 °C, 16 h	27%

Eintrag	Halopyridin [Äq.]	Alken 47 [Äq.]	Reaktionsbedingungen	Ausbeute/ Beobachtung
7	158 , 1.4	1.0	(9-BBN) ₂ , 80 °C, <i>dann</i> XPhos Pd G2 (3 mol%), NaOH, 1,4-Dioxan, Toluol, 60 °C, 6 h	66%
8	158 , 1.0	1.6	(9-BBN) ₂ , 85 °C, <i>dann</i> XPhos Pd G2 (5 mol%), NaOH, 1,4-Dioxan, Toluol, 60 °C, 24 h	73%

In anfänglichen Untersuchungen zur intramolekularen *Minisci*-Reaktion^[153] wurde versucht, das *N*-Phthalimidoyloxalat-Derivat von Alkohol **160** als Radikalquelle zu nutzen. Diese Herangehensweise, in Anlehnung an Arbeiten von *Overman* und Mitarbeitern, stellte sich auf Grund der Säureempfindlichkeit des *N*-Phthalimidoyloxalat-Derivates allerdings als inkompatibel mit den *Lewis*- beziehungsweise *Brønsted*-sauen Bedingungen der *Minisci*-Reaktion heraus.^[154] Daher wurde statt des *N*-Phthalimidoyloxalates ein Alken zur Erzeugung eines tertiären Radikals untersucht.

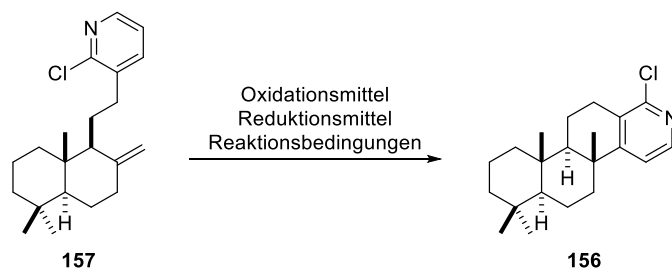
Alkohol **160** wurde bei -115 °C mit Thionylchlorid versetzt und langsam auf -78 °C erwärmt, um den tertiären Alkohol regioselektiv zu eliminieren ($>16:1$).^[155] Die hohe Selektivität für die endständige Doppelbindung resultiert aus der E_2 -Eliminierung des Chlorsulfitesters **163**. Dieser Vorgang ergibt sich aus der antiperiplanaren Anordnung des äquatorial ständigen Chlorsulfitesters und einem Wasserstoffatom der axial ständigen Methylgruppe (Schema 48).^[77] Die Wasserstoffatome an C7 und C9 besitzen keine antiperiplanare Anordnung zum Chlorsulfitester und sind somit weniger reaktiv.^[156] Das C7-C8-Eliminierungsprodukt resultiert wahrscheinlich aus einer E_1 -Eliminierung.^[157]



Schema 48. Synthese von Alken **157**. Reaktionsbedingungen: a) SOCl_2 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , -115 °C zu -78 °C , 90 min, 98%.

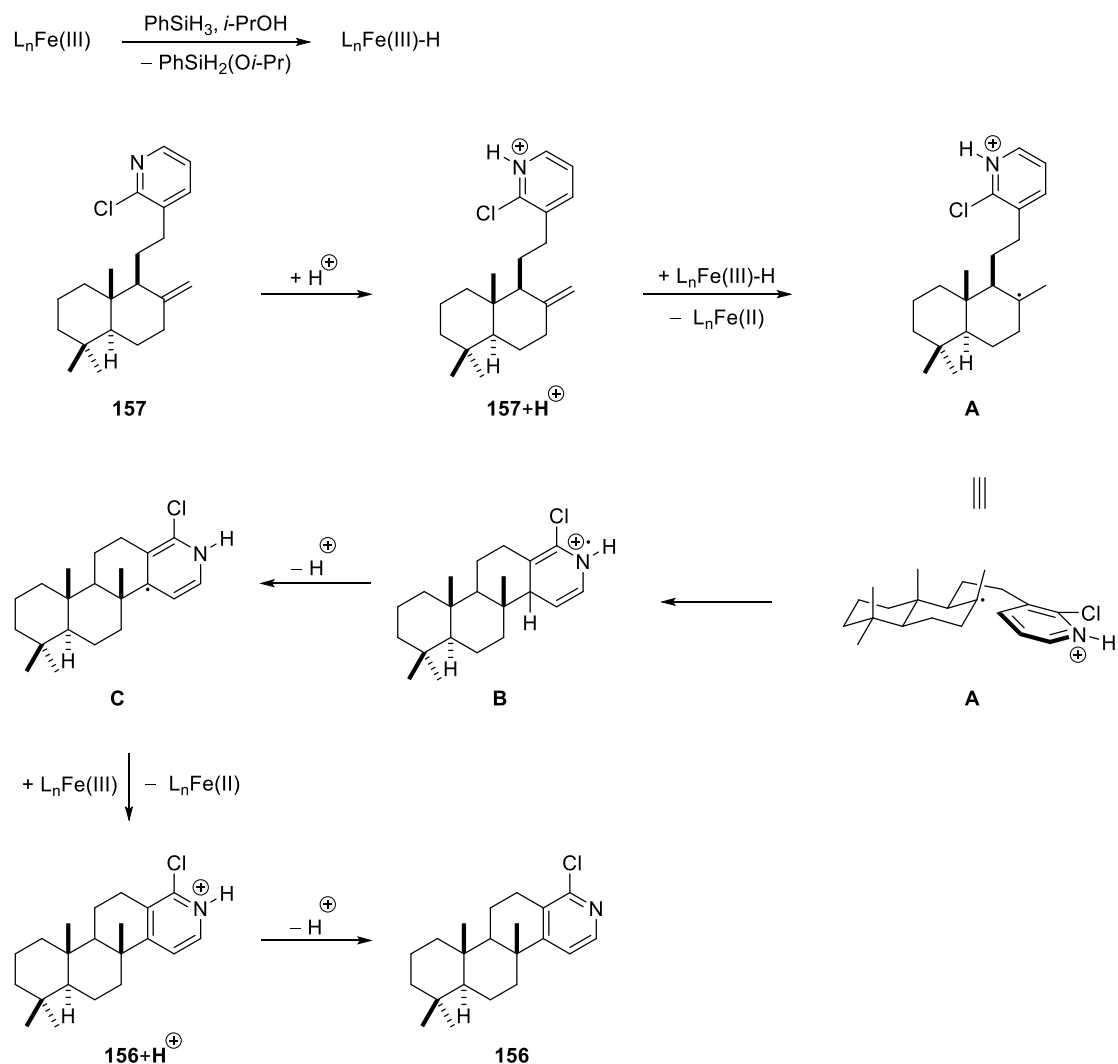
Für die *Minisci*-Reaktion wurde Alken **157** unter den von *Starr* und *Bordi*^[158] veröffentlichten Bedingungen (Tabelle 9, Einträge 1 und 2) sowie unter den Bedingungen von *Baran* und Mitarbeitern^[159] mit dem Oxidationsmittel Eisen(III)-acetylacetonat^[160] und dem Reduktionsmittel Phenylsilan versetzt und erhitzt (Tabelle 9, Eintrag 5). Jedoch konnte unter den beschriebenen Bedingungen nur die Zersetzung des Startmaterials festgestellt werden. Die Absenkung der Reaktionstemperatur auf 23 °C verhinderte die Zersetzung des Startmaterials nicht (Tabelle 9, Einträge 3 und 4). In weiteren Untersuchungen wurden die entscheidenden Einflüsse einer Reaktionstemperatur zwischen 100 °C und 150 °C sowie des Verhältnisses von Oxidations- und Reduktionsmittel auf die Produktbildung beobachtet.

Während ein 1:1 Verhältnis von Oxidationsmittel und Reduktionsmittel zur Zersetzung führte (Tabelle 9, Eintrag 6), stellte sich ein Verhältnis von 1:2.5 als geeignet heraus. Die Variation des Oxidationsmittels von Eisen(III)-acetylacetonat zu Eisen(III)-(tris(diisobutyrylmethan)) (Fe(dibm)₃) und Eisen(III)-(tris(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptandionat)) (Fe(tmhd)₃) sowie des Reduktionsmittels von Phenylsilan zu iso-Propoxyphenylsilan (PhSiH₂(*Oi*-Pr))^[161] führte zu geringer Produktbildung (Tabelle 9, Einträge 7 bis 9). Der Umsatz der Reaktion war bei einmaliger Zugabe der Reagenzien unvollständig und konnte auch durch verlängerte Reaktionszeiten nicht gesteigert werden. Versuche zwei Äquivalente Eisen(III)-acetylacetonat sowie fünf Äquivalente an Phenylsilan zu Beginn der Reaktion vorzulegen, führten jedoch zu komplexen Mischungen. Daher wurde die Reaktionslösung nach Ablauf von 10 min ein weiteres Mal mit Eisen(III)-acetylacetonat, Phenylsilan und Trifluoressigsäure versetzt und für 20 min bei 120 °C gerührt. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnte eine Ausbeute von 49% erzielt werden (Tabelle 9, Eintrag 10).

Tabelle 9. Intramolekulare *Minisci*-Reaktion.


Eintrag	Oxidationsmittel	Reduktionsmittel	Reaktionsbedingungen	Beobachtung /Ausbeute
1	Fe(acac) ₃ (50 mol%)	PhSiH ₃ (2.5 Äq.)	(<i>t</i> -BuO) ₂ , TFA, EtOH, 60 °C, 16 h	Komplexe Mischung
2	Fe(acac) ₃ (2.0 Äq.)	PhSiH ₃ (2.2 Äq.)	TFA, EtOH, 60 °C, 16 h	Komplexe Mischung
3	Fe(acac) ₃ (1.0 Äq.)	PhSiH ₃ (2.5 Äq.)	(<i>t</i> -BuO) ₂ , TFA, 2-Propanol, 23 °C, 16 h	Komplexe Mischung
4	Fe(acac) ₃ (1.0 Äq.)	PhSiH ₃ (2.5 Äq.)	TFA, 2-Propanol, 23 °C, 16 h	Komplexe Mischung
5	Fe(acac) ₃ (1.0 Äq.)	PhSiH ₃ (1.0 Äq.)	BF ₃ ·Et ₂ O, THF/MeOH (4:1), 60 °C, 16 h	Komplexe Mischung
6	Fe(acac) ₃ (3.0 Äq.)	PhSiH ₃ (3.0 Äq.)	BF ₃ ·Et ₂ O, THF/MeOH (5:1), 150 °C, 30 min	Komplexe Mischung
7	2 x Fe(dibm) ₃ (1.0 Äq.)	2 x PhSiH ₃ (2.5 Äq.)	TFA, 2-Propanol, 120 °C, 15 min, <i>dann</i> TFA (1.0 Äq.), 120 °C, 15 min	37%
8	Fe(tmhd) ₃ (1.0 Äq.)	PhSiH ₃ (2.5 Äq.)	TFA, 2-Propanol, 120 °C, 15 min	Geringer Umsatz
9	2 x Fe(acac) ₃ (1.0 Äq.)	PhSiH ₂ (<i>Oi</i> -Pr) (2.5 Äq. + 20 Äq.)	TFA, 2-Propanol, 120 °C, 20 min, <i>dann</i> TFA, 120 °C, 4.5 h	19%
10	2 x Fe(acac) ₃ (1.0 Äq.)	2 x PhSiH ₃ (2.5 Äq.)	TFA, 2-Propanol, 120 °C, 10 min, <i>dann</i> TFA, 120 °C, 20 min	49%

In Anlehnung an die vorherigen Studien von *Starr* und *Bordi*,^[158] *Baran* und Mitarbeitern^[159] sowie *Minisci* und Mitarbeitern^[162] wurde ein hypothetischer Mechanismus formuliert (Schema 49). Phenylsilan reagiert mit Eisen(III)-acetylacetonat zu einer Eisenhydrid-Verbindung. Diese Verbindung überträgt ein Wasserstoffatom auf das Alken **157** und führt zur Bildung des tertiären Radikals **A**.^[163] Das tertiäre Radikal addiert daraufhin in die C14-Position des protonierten Pyridinrings und es bildet sich Radikal **B** aus. Diese Addition erfolgt von der sterisch leichter zugänglichen Seite. Aus Radikal **B** spaltet sich ein Proton ab und liefert Intermediat **C**, welches nach oxidativer Rearomatisierung das protonierte Chlorpyridin **156+H⁺** erzeugt. Nach Aufarbeitung wird das Chlorpyridin **156** erhalten.



Schema 49. Vorgeschlagener Mechanismus zur intramolekularen *Minisci*-Reaktion.

Die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums an C8 von Chlorpyridin **156** wurde durch Kristallstrukturanalyse als (*R*) bestimmt (Abbildung 13). Ebenso wurde deutlich, dass die Ringe A und B in der Sessel-Konfiguration vorliegen, während der C-Ring die Halbsessel-Konfiguration aufweist.

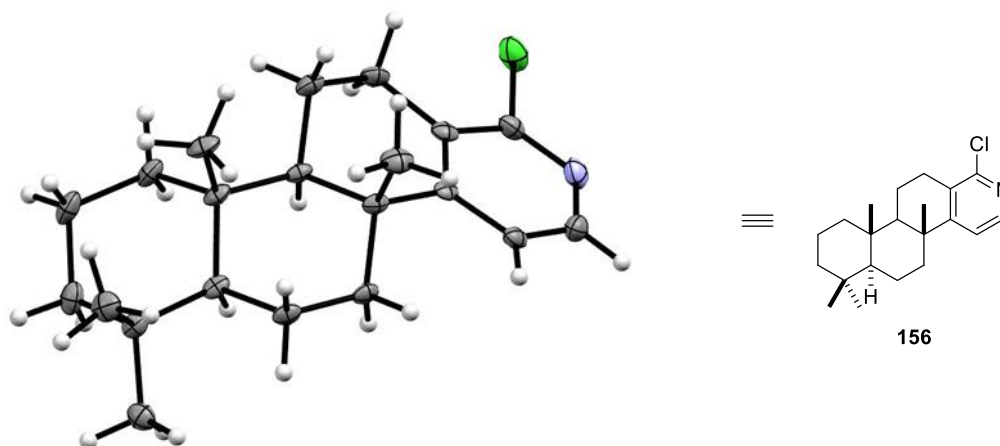
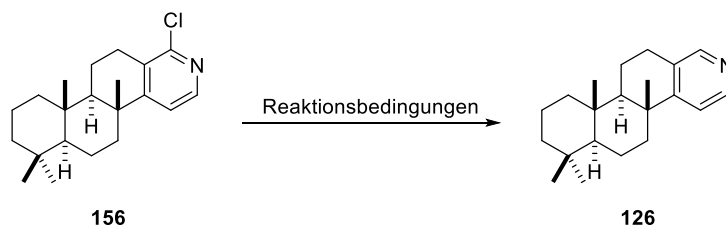


Abbildung 13. ORTEP-Darstellung von Chlorpyridin **156**. Legende: Grau = Kohlenstoff, weiß = Wasserstoff, blau = Stickstoff, grün = Chlor.

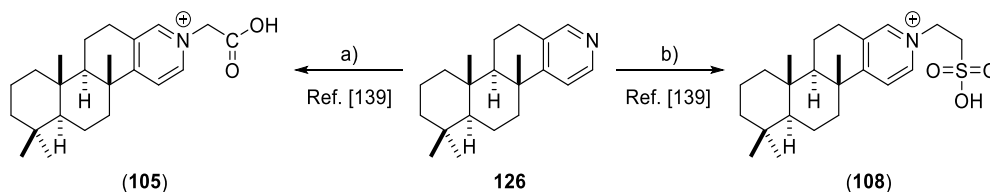
Die Hydrogenolyse von Chlorpyridin **156** zu Pyridin **126** wurden unter eine Vielzahl von Bedingungen untersucht (Tabelle 10). Die Verwendung von Zink^[164] als Reduktionsmittel führte nicht zu der gewünschten Produktbildung. Während saure Reaktionsbedingungen zu Zersetzungsprodukten führten, erfolgte unter basischen Reaktionsbedingungen kein Umsatz (Tabelle 10, Einträge 1 bis 4). Nickelvermittelte Reduktionen^[165] führten zu keinem Umsatz des Startmaterials (Tabelle 10, Einträge 5 und 6). Des Weiteren wurden Palladium-vermittelte Dehalogenierungsmethoden untersucht. Dabei wurde unter homogenen Reaktionsbedingungen^[166] (Tabelle 10, Einträge 7 bis 11) die Zersetzung des Startmaterials beobachtet, während unter einem Großteil der heterogenen Reaktionsbedingungen^[167] (Tabelle 10, Einträge 12 bis 14) kein Umsatz festgestellt wurde. Als einzig erfolgreiche Methode wurde die Verwendung von Pd/C und MgO^[168] identifiziert, sofern dies vor der Substanzzugabe mit Wasserstoff behandelt wurde. Die Notwendigkeit der Wasserstoff-Vorbehandlung könnte auf die inhibierenden Eigenschaften des Chlorpyridins **156** durch die Koordination an der Palladiumoberfläche zurückzuführen sein. Unter den optimierten Bedingungen konnte eine Ausbeute von 78% erzielt werden (Tabelle 10, Eintrag 15).

Tabelle 10. Synthese von Pyridin **126**.


Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	T, t	Beobachtung/ Ausbeute
1	Zn	AcOH	130 °C, 5 h	Zersetzung
2	Zn, HCl (6 M)	EtOH/EtOAc	0 °C, 70 min	Zersetzung
3	Zn, H ₂ SO ₄ (18 M)	THF/H ₂ O	60 °C, 16 h	Zersetzung
4	Zn, NaOH, Mikrowelle	THF/Toluol	140 °C, 1 h	Kein Umsatz
5	RaNi, Thiophen, NEt ₃ , H ₂ (Ballon)	THF	23 °C, 16 h	Kein Umsatz
6	NiCl ₂ , LiAlH ₄	THF	23 °C, 24 h	Kein Umsatz
7	PdCl ₂ , NaOAc, H ₂ (Ballon)	THF/EtOAc	23 °C, 45 min	Zersetzung
8	Pd(OAc) ₂ (20 mol%), dppf (40 mol%), HCOOH, NEt ₃	DMF	100 °C, 2 h	Zersetzung
9	Pd(OAc) ₂ (20 mol%), dppf (40 mol%), NH ₄ (HCOO), NEt ₃	DMF	100 °C, 2 h	Zersetzung
10	Pd(dppf)Cl ₂ (10 mol%), NaBH ₄ , TMEDA	THF	23 °C, 5.5 h	Unvollständiger Umsatz,
11	Pd(OAc) ₂ (20 mol%), PHMS, KF	THF/H ₂ O	23 °C, 100 min	Zersetzung
12	Pd/C (5 wt% Pd, 10 mol%), H ₂ (Ballon), NaHCO ₃	MeOH	23 °C, 27 h	Kein Umsatz
13	Pd black, NaOAc, H ₂ (Ballon)	THF/EtOAc	23 °C, 16 h	Kein Umsatz
14	Pd/C (10 wt% Pd, 50 mol%), TFA, H ₂ (Ballon)	EtOH	23 °C, 16 h	Kein Umsatz
15	Pd/C (10 wt% Pd, 40 mol%), MgO, H ₂ (Ballon) ^a	EtOH	23 °C, 15 h	78%

^a Vorbehandlung des Katalysators mit H₂.

Die Synthese von Pyridin **126** schließt die formale Synthese von Spongidin A (**105**) und D (**108**) ab. *Basabe* und Mitarbeitern zeigten, dass Pyridin **126** durch Alkylierung mit Bromessigsäure in Spongidin A beziehungsweise durch Alkylierung mit 2-Bromethansulfonat in Spongidin D umgewandelt werden kann (Schema 50).^[138]



Schema 50. Synthese von Spongidin A und D. Reaktionsbedingungen: a) BrCH_2COOH , $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$, $85\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 56%; b) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$, DMF, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h, 49%.^[138]

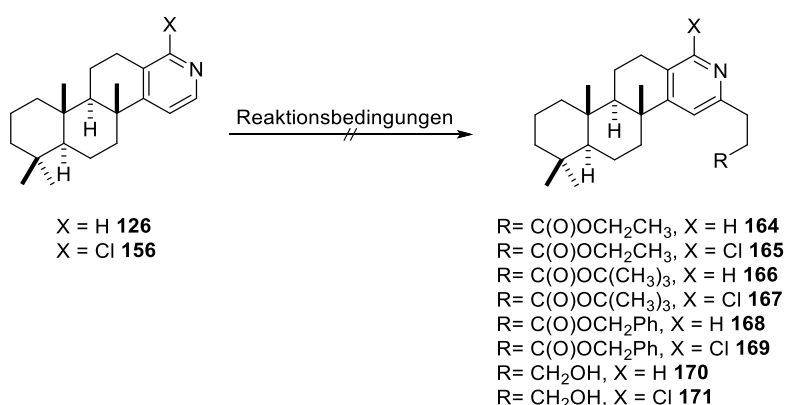
Im Vergleich zu der bisherigen Synthese von Pyridin **126** konnte die längste lineare Sequenz von 22 auf 6 Stufen verringert und die Ausbeute von 3% auf 12% gesteigert werden. Diese deutliche Effizienzsteigerung konnte erreicht werden, obwohl *Basabe* und Mitarbeiter^[138] ebenfalls die C-C-Einfachbindung zwischen C8 und C14 aufbauten und damit eine ähnliche synthetische Strategie verfolgten. Der Wechsel von polaren- zu radikalischen Kupplungsreaktionen ermöglichte in diesem Fall die Reduktion von nicht-strategischen Redoxmanipulationen sowie von Umwandlungen von funktionellen Gruppen.^[169]

3.5.2 Synthese des Methylesters von Petrosaspongiolid L

Die Propionsäureseitenkette der Naturstoffe Spongidin C (**107**) und Petrosaspongiolid L (**109**) sollte durch eine C16-selektive C-H-Funktionalisierung von Chlorpyridin **156** oder Pyridin **126** erfolgen. Zu Beginn wurde eine Vorschrift von *Ellman* und Mitarbeitern zur direkten Rhodium-katalysierten Alkylierung mit Acrylsäureethylester verwendet.^[170] Unter den Reaktionsbedingungen wurde kein Umsatz mit Chlorpyridin **156** erzielt. Bei Erhöhung der Katalysatorbeladung kam es sowohl bei Pyridin **126** als auch Chlorpyridin **156** zur Zersetzung des Startmaterials (Tabelle 11, Einträge 1 bis 3).

Chang und Mitarbeiter berichteten über ein alternatives Katalysatorsystem zur Alkylierung von Pyridin-*N*-oxiden mit Acrylsäureestern.^[171] In einem ersten Schritt wurde Pyridin **126** beziehungsweise Chlorpyridin **156** mit Dimethyldioxiran (DMDO) in Dichlormethan umgesetzt und mittels DC-Kontrolle der Umsatz ermittelt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und die entstandenen *N*-Oxide wurden in einem zweiten Schritt den Reaktionsbedingungen zur Rhodium-katalysierten Alkylierung ausgesetzt. Jedoch konnte kein Umsatz des Startmaterials festgestellt werden und die *N*-Oxide wurden zurückgewonnen (Tabelle 11, Einträge 4 und 5).

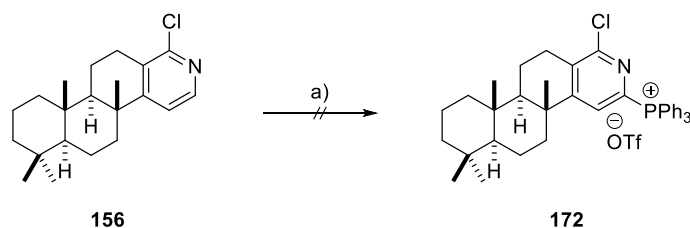
Alternativ zu den Rhodium-katalysierten Methoden wurde der direkte Angriff von Alkylradikalen auf ein aktiviertes Pyridin untersucht. Entsprechend den Vorschriften von *Minisci* und Mitarbeitern wurde versucht ein Alkylbromid beziehungsweise ein Alkyljodid unter verschiedenen Bedingungen in die entsprechenden primären Alkylradikale zu überführen und diese mit Chlorpyridin **156** beziehungsweise Pyridin **126** zur Reaktion zu bringen.^[162a,172] Unter den getesteten Bedingungen konnten allerdings nur komplexe Reaktionsgemische beobachtet werden (Tabelle 11, Einträge 6 bis 8). Die Verwendung von Photoredox-katalysiertem Prozessen zur Erzeugung von Alkylradikalen nach *MacMillan* und *Jin* lieferte für die Substrate Chlorpyridin **156** und Pyridin **126** ebenfalls nur komplexe Mischungen (Tabelle 11, Einträge 9 und 10).^[173]

 Tabelle 11. C-H-Funktionalisierungsversuche an Pyridin **126** und Chlorpyridin **156**.


Nr.	Startmaterial	Reagenzien	Reaktions- bedingungen	Ziel- verbindung	Ausbeute/ Beobachtung
1	126	Ethylacrylat, [Rh(cod)Cl] ₂ (18 mol%), KOPiv, dppe (54 mol%),	Toluol, 170 °C, 12 h, MW	164	Komplexe Mischung
2	156	Ethylacrylat, [Rh(cod)Cl] ₂ (22 mol%), KOPiv, dppe (44 mol%),	Toluol, 190 °C, 10 h, MW	165	Kein Umsatz
3	156	Ethylacrylat, [Rh(cod)Cl] ₂ (75 mol%), KOPiv, dppe (180 mol%),	Toluol, 170 °C, 12 h, MW	165	Komplexe Mischung
4	126	DMDO, dann [Rh(COD)Cl] ₂ (2 mol%), dppe, <i>t</i> -Bu-Acrylat, CsOAc,	CH ₂ Cl ₂ , dann Toluol, 120 °C, 15 h	166	Kein Umsatz

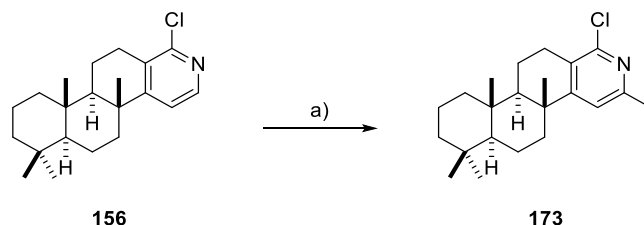
Nr.	Startmaterial	Reagenzien	Reaktions- bedingungen	Ziel- verbindung	Ausbeute/ Beobachtung
5	156	DMDO, <i>dann</i> [Rh(COD)Cl] ₂ (2 mol%), dppe, <i>t</i> -Bu-Acrylat, CsOAc,	CH ₂ Cl ₂ , <i>dann</i> Toluol, 120 °C, 15 h	167	Kein Umsatz
6	126	Br(CH ₂) ₂ COOBn, TMSSiH, AIBN,	C ₆ H ₆ , 80 °C, 16 h	168	Komplexe Mischung
7	156	Br(CH ₂) ₂ COOBn, TMSSiH, AIBN,	C ₆ H ₆ , 80 °C, 16 h	169	Komplexe Mischung
8	126	I(CH ₂) ₃ OH, BPO, TFA, Cu(OAc) ₂ , Fe ₂ (SO ₄) ₃ (H ₂ O) ₉ ,	MeCN, 95 °C, 1 h	170	Komplexe Mischung
9	126	Ir(ppy) ₂ (dtbby) (2 mol%), TsOH, 1,3-Propandiol, Thioglykolsäure- methylester (30 mol%)	DMSO, blaue LED, 23 °C, 7 d	170	Komplexe Mischung
10	156	Ir(ppy) ₂ (dtbby) (2 mol%), TsOH, 1,3-Propandiol, Thioglykolsäure- methylester (30 mol%)	DMSO, blaue LED, 23 °C, 7 d	171	Komplexe Mischung

Die direkte Funktionalisierung des Pyridinrings wurde anschließend mit einer von *McNally* und Mitarbeitern beschriebenen Methode untersucht.^[174] Das Chlorpyridin **156** sollte in Phosphonium-Ion **172** überführt werden, um in einer Folgereaktion die Kohlenstoff-Phosphor-Bindung weiter zu funktionalisieren. Unter den getesteten Reaktionsbedingungen wurden komplexe Mischungen erhalten (Schema 51).



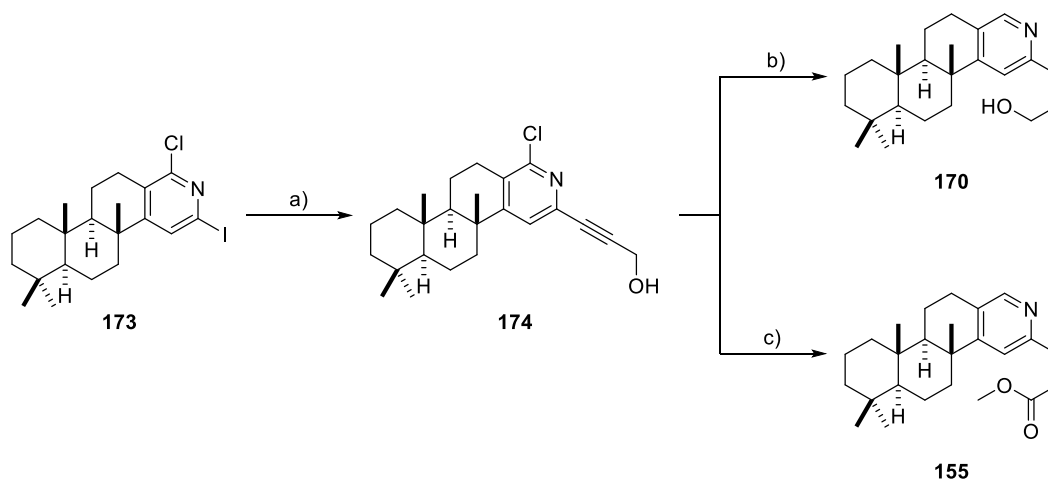
Schema 51. Versuche zur Synthese von **172**. Reaktionsbedingungen: a) Tf₂O, PPh₃, DBU, CH₂Cl₂, -78 °C zu 23 °C, 30 min.

In einem alternativen Ansatz wurde die regioselektive Lithiierung/Iodierung von Chlorpyridin **156** mit der *in situ* erzeugten Superbase aus *n*-Butyllithium und *N,N*-Dimethylaminoethanol untersucht.^[175] Nach einer Lithiierungszeit von 2 h wurden 31% an Iodpyridin **173** und 52% nicht umgesetztes Edukt isoliert. Eine Verlängerung der Lithiierungszeit auf 4 h führte zu vollständigem Umsatz und 75% Ausbeute an Iodpyridin **173** (Schema 52).



Schema 52. Synthese von Iodpyridin **173**. Reaktionsbedingungen: a) *n*-BuLi, *N,N*-Dimethylaminoethanol, Toluol, 4 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann I_2 , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 75%.

Zum Aufbau der Propansäureseitenkette wurde eine *Sonogashira*-Reaktion mit Propargylalkohol in 98% Ausbeute durchgeführt (Schema 53).^[176]



Schema 53. Funktionalisierung von Iodpyridin **173**. Reaktionsbedingungen: a) Propargylalkohol, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%), CuI (10 mol%), NEt_3 , THF, $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, 19 h, 98%; b) Pd/C , H_2 (Ballon), KOH , MeOH, $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16 h, quant.; c) Pd/C , H_2 (Ballon), KOH , MeOH, $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, 23 h, dann Pd/C , H_2 (Ballon), KOH , 16 h, dann Luft, $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 d, 60%.

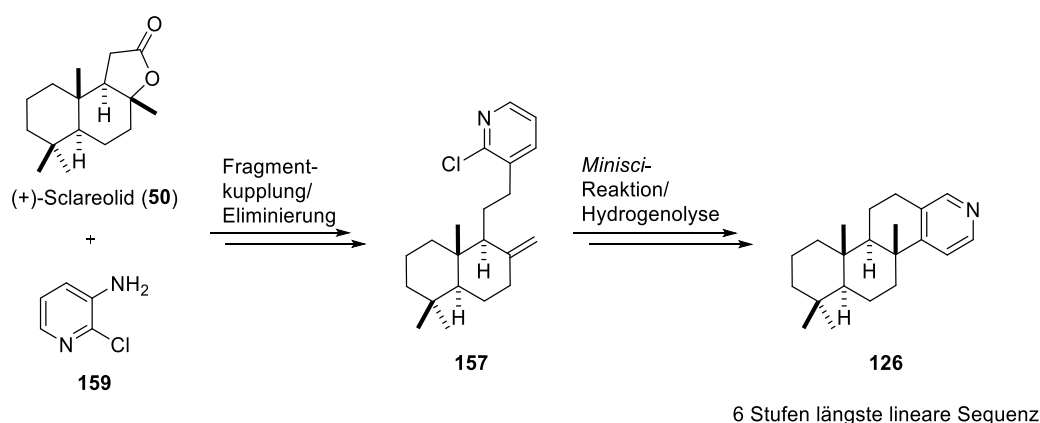
Darauffolgend ergab sich die Möglichkeit eine Hydrogenolyse sowie eine Hydrierung unter denselben Reaktionsbedingungen durchzuführen. Die Verwendung der Bedingungen zur Hydrogenolyse von Chlorpyridin **156** (MgO und Pd/C) führten bei Propargylalkohol **174**, auch bei Applikation von bis zu 30 bar Wasserstoff-Druck, zu keinem Umsatz. Dasselbe Ergebnis wurde durch den Wechsel der Base zu Triethylamin^[177] erzielt. Demgegenüber wurde unter Verwendung von Essigsäure (5 Äq.) die ausschließliche Hydrierung des Alkins beobachtet. Die Verwendung von Kaliumhydroxid als Base und überstöchiometrischer Mengen Palladium auf Aktivkohle führten schließlich zu quantitativen Bildung des gewünschten Alkohols **170**.^[178] Versuche zur direkten Oxidation von Alkohol **170** zu

Petrosaspongiolid L (**109**) unter den Bedingungen von *Jones* und Mitarbeitern mittels CrO_3 ,^[179] *Chong* und *Sharpless* mittels RuCl_3 ,^[180] *Epp* und *Widlanski* mittels TEMPO und PIDA,^[181] sowie *Corey* und *Schmidt* mittels PDC^[182] scheiterten und lieferten nur komplexe Mischungen. Die Oxidation von Alkohol **170** zum Aldehyd mit *Dess-Martin-Periodinan*^[113] oder Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex^[183] lieferten ebenfalls nur komplexe Mischungen.

Weiterhin wurde im Anschluss an die Hydrierung von Propargylalkohol **174**, unter langsamen Austausch der Wasserstoffatmosphäre hinzu Luft, eine oxidative Veresterung mit Methanol beobachtet und der Methylester **155** in 60% gebildet.^[184] Die Verseifung von Methylester **155** mit LiOH ,^[185] NaOH ,^[186] Me_3SiOK ,^[187] Me_3SnOH ^[188] scheiterte und lieferte entweder keinen Umsatz oder komplexe Mischungen.

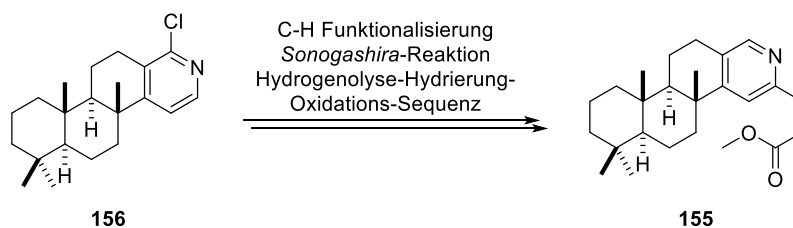
3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die formale Synthese von Spongidin A (**105**) und D (**108**) konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden (Schema 54). In Abgrenzung zur bisherigen Synthese wurde eine konvergente Synthesestrategie verfolgt. Ausgehend von (+)-Sclareolid (**50**) wurde Pyridin **126** in einer längsten linearen Sequenz von 6 Stufen und einer Gesamtausbeute von 12% aufgebaut. Dies entspricht einer deutlichen Effizienzsteigerung gegenüber der von *Basabe* und Mitarbeitern erhaltenen Ausbeute an Pyridin **126** von 3% nach 22 Stufen.^[138a] Als Schlüsselschritt wurde eine Wasserstoffatomtransfer-initiierte *Minisci*-Reaktion realisiert. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte eine Ausbeute von 49% an Chlorpyridin **156** erhalten werden. Der diastereoselektive Aufbau des gehinderten quartären Stereozentrums wurde zudem mittels Kristallstrukturanalyse bestätigt. Die Hydrogenolyse des Chlor-Substituenten in **156** schloss die formale Synthese der Spongidine A und D ab.



Schema 54. Übersicht über die Synthese von Pyridin **126**.

Chlorpyridin **156** wurde anschließend regioselektiv lithiiert und durch Zugabe von Iod in Iodpyridin **173** überführt (Schema 55). Dieses wurde durch Palladium-vermittelte Reaktionen in zwei Schritten in den Methylester **155** überführt.

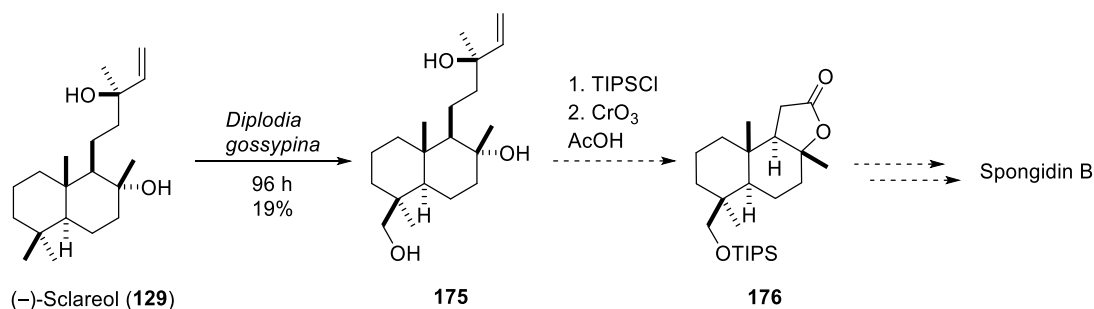


Schema 55. Überblick über die Synthese von Methylester **155**.

Zum Abschluss der Synthese von Petrosaspongiolid L (**109**) könnte in zukünftigen Studien eine *Negishi*-Kupplung von Iodpyridin **173** mit (3-(Benzyloxy)-3-oxopropyl)zinkiodid und eine anschließende Palladium-katalysierte Hydrogenolyse genutzt werden.^[189] Eine Alkylierung von Petrosaspongiolid L mit Bromessigsäure könnte Spongidin C (**107**) bereitstellen.

Die in dieser Arbeit untersuchte konvergente Syntheseroute ermöglicht die zukünftige Darstellung verschiedener Derivate für Struktur-Wirkungs-Beziehungen. In diesem Zusammenhang ermöglicht der Chlor-Substituent in Chlorpyridin **156** eine weitere Diversifikationsmöglichkeit mittels vielfältigen Kreuzkupplungen wie *Buchwald-Hartwig-Aminierungen*,^[190] *Suzuki-Reaktionen*^[191] und Alkylierungen.^[192]

Zur weiteren Ausweitung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen könnte die Synthese von Spongidin B (**106**) erfolgen, welches eine Oxidation der C17-Methylgruppe von Spongidin A (**105**) erfordern würde. Diese direkte Oxidation wäre aufgrund der Vielzahl der C-H-Bindungen in Spongidin A (**105**) vermutlich unselektiv und erfordert einen veränderten Synthesepfad. Diese anspruchsvolle Oxidation könnte durch eine enzymatische Hydroxylierung ausgehend von (–)-Sclareol (**129**) ermöglicht werden. *Abraham* beobachtete die Hydroxylierung von (–)-Sclareol (**129**) mit dem Pilz *Diplodia gossypina* (ATCC 10936) zu 19-Hydroxy-Sclareol **175** in 19% Ausbeute (Schema 56).^[193] Eine weitere Ausbeutesteigerung könnte durch Variation der Reaktionsparameter beziehungsweise durch gerichtete Evolution der entsprechenden Oxidoreduktase erfolgen.^[194] Die primäre Hydroxygruppe könnte mit einer säure- und basenstabilen Schutzgruppe, wie der Triisopropylsilylschutzgruppe, versehen werden und dieses Sclareol-Derivat mit CrO₃ und Essigsäure in das Sclareolid-Derivat **176** überführt werden.^[195]



Schema 56. Hypothesen zur Synthese von Spongidin B (**106**).

Synthese von Spongidin-Alkaloiden

Die anschließenden Reaktionsschritte könnten in Analogie zur Synthese von Pyridin **126** durchgeführt werden. Zum Abschluss der Synthese von Spongidin B (**106**) müsste eine Alkylierung mit Bromessigsäure, eine TBAF vermittelte Spaltung des Silylethers und eine Acetylierung der primären Hydroxygruppe mit Essigsäureanhydrid erfolgen.

4 Experimentaltel

4.1 Allgemeiner Experimenteller Teil

Lösungsmittel, Chemikalien und Methoden

Alle luftempfindlichen und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Reaktionen in der Mikrowelle wurden mit dem Gerät Biotage[®] Initiator+ durchgeführt. Trockene Lösungsmittel (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, Toluol) wurden aus dem Lösungsmittelreinigungssystem M-BRAUN Glovebox Technology SPS-800 entnommen. DMF wurde von Acros Organics (99.8%, extra trocken über Molekularsieb) bezogen. Pyridin wurde von Sigma Aldrich (wasserfrei, 99.8%) erhalten. Trockenes MeNO₂ wurde nach Destillation über CaH₂ erhalten. Trockenes 1,2-Dimethoxyethan wurde nach Destillation über CaH₂ erhalten. Trockenes Methanol wurde von VWR Chemicals in HiPerSolv CHROMANORM HPLC GRADE erhalten.

Sofern nicht anders vermerkt, wurden kommerziell erhältliche Reagenzien in der erhaltenen Qualität verwendet. Alle Reaktionen wurden von Magnetrührern durchmischt und mittels DC-Analyse auf 0.20 mm Kieselgelplatten von Macherey-Nagel G/UV254 untersucht. Die DC-Karten wurden durch Vanillin-Lösung (1 g Vanillin, 20 mL konz. Essigsäure, 10 mL konz. Schwefelsäure, 170 mL Methanol) und Kaliumpermanganat-Lösung (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.2 mL 10% NaOH, 200 mL Wasser) angefärbt.

Dess-Martin-Periodinan^[196] und *(9-BBN)₂*^[90] wurden entsprechend der Literaturvorschriften dargestellt. α -Onocerin wurde von Tobias Olbrisch aus *Ononis spinosa* isoliert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.^[122]

Die Lösungsmittel für Säulenchromatographie wurden durch Destillation über einen Rotationsverdampfer gereinigt. Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 M (0.04-0.063 mm) von Macherey-Nagel oder mit Aluminiumoxid (basisch, Brockmann I, für Chromatographie, 50-200 μ m, 60A) von ACROS Organics durchgeführt. Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck unter Benutzung eines Rotationsverdampfers bei 40 °C entfernt. Die präparative Dünnschichtchromatographie wurde mit 0.20 mm Kieselgelplatten von Macherey-Nagel G/UV254 durchgeführt.

Instrumentelle Analytik

NMR-Spektren wurden mit Instrumenten von Bruker (ECP 400, AC 500, AV 700) oder JOEL (ECX 400, Eclipse 500) aufgenommen. Chemische Verschiebungen wurden relativ zu CDCl₃ (¹H: 7.26 ppm; ¹³C: 77.16 ppm), MeOD (¹H: 4.870 ppm; ¹³C: 49.000 ppm) und C₆D₆ (¹H: 7.16 ppm; ¹³C: 128.06 ppm) berichtet. Chemische Verschiebungen wurden in ppm wie folgt angegeben: Chemische Verschiebung,

Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Quintett, sext = Sextett, m = Multipllett, *br* = breit, und Kombinationen davon), Kopplungskonstante (in Hz) und Integration. Für eine detaillierte Peak-Zuordnung wurden 2D-Spektren aufgenommen (COSY, DEPT, HMQC, HMBC, TOCSY, GOESY).

IR-Spektren wurden mit dem Instrument JASCO FT/IR-4100 gemessen. Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden mit einem Varian Inc. Ionspec QFT-7 erhalten. Hochaufgelöste EI-Spektren wurden mit dem Instrument Waters Autospec Premier gemessen. Polarimetrische Messungen wurden mit den Geräten P-2000 Polarimeter von Jasco und Perkin Elmer, Typ 341 in einer Messzelle mit einer Weglänge von 10 cm mit der Wellenlänge der NaD Linie bei der angegebenen Temperatur und Konzentration (in g/100 mL) aufgenommen. Schmelzpunkte wurden mit einem Stuart Schmelzpunktmessgerät SMP30 oder auf einem Reichert Thermovar Kofler Heitzschmikroskop bestimmt.

HPLC und GC

Enantiomerenüberschüsse wurden mit einer Agilent Technologies 1200 series HPLC, mit einem Diodenarray-Detektor, an chiraler stationärer Phase bestimmt.

GC-MS-Messungen wurden mit den Geräten "GC-MS Niigata" und "GC-MS Berlin" unter den unten aufgeführten Bedingungen durchgeführt.

"GC-MS Niigata":

GC-MS (Injektionstemperatur, 300°C; Ofentemperatur, 220–300°C Steigerungsrate 3°C min⁻¹) wurde mit einem JMS-T100GCV Spektrometer (JEOL), ausgestattet mit DB-1 Kapillarsäule (30 m × 0.25 mm × 0.25 µm; J&W Scientific, Inc.), unter Benutzung des EI Modus bei 70 eV durchgeführt.

"GC-MS Berlin":

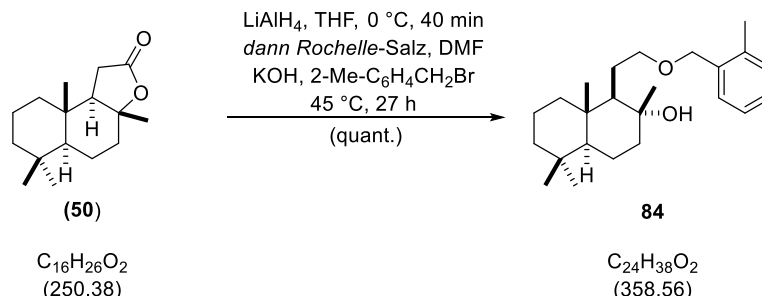
GC/MS System bestehend aus 5977E MSD Quadrupol Massenspektrometer (EI-Mode (70 eV)) mit einer 7820A GC von Agilent Technologies (Agilent 190915-433UI, 30 m x 250 µm x 0.25 µm). Injektionstemperatur: 300 °C, Ofentemperatur: 220-300 °C (Steigerungsrate 3 °C/min).

Kristallstrukturen

Die CCDC Nummern wurden bei den entsprechenden Verbindungen angegeben (Kapitel 5.4) und ergänzende kristallographische Daten können von dem Cambridge Crystallographic Data Centre unter www.ccdc.cam.ac.uk/structures kostenlos abgerufen werden.

4.2 Versuchsvorschriften zur Synthese von Cupacinoxepin und Onoceranoxid

Ether **84**



LiAlH₄ (107 mg, 2.81 mmol, 0.70 Äq.) wurde bei 0 °C mit einer Lösung von (+)-Scclareolid (**50**) (1.00 g, 4.01 mmol, 1.0 Äq.) in THF (6 mL) über 5 min versetzt. Nach 40 min bei derselben Temperatur wurden nacheinander Rochelle-Salz (1.36 g, 4.81 mmol, 1.2 Äq.), DMF (10 mL), KOH (frisch gemahlen, 900 mg, 16.0 mmol, 4.0 Äq.) und 2-Me-C₆H₄CH₂Br (1.10 mL, 1.52 g, 8.22 mmol, 2.1 Äq.) hinzugegeben und bei 45 °C für 27 h gerührt. Anschließend wurde Wasser und EtOAc hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 10:1) gereinigt und Ether **84** (1.43 g, 4.01 mmol, quant.) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.52$ (*n*-Pentan/EtOAc 5:1).

$[\alpha]_D^{28} = -14.2^\circ$ ($c = 1.33$, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 4.58 – 4.48 (m, 2H), 3.64 (ddd, $J = 8.7, 5.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 10.1, 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H), 1.77 (ddt, $J = 15.3, 10.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 4H), 1.46 – 1.34 (m, 3H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.18 – 1.10 (m, 4H), 0.93 – 0.82 (m, 5H), 0.79 (s, 6H).

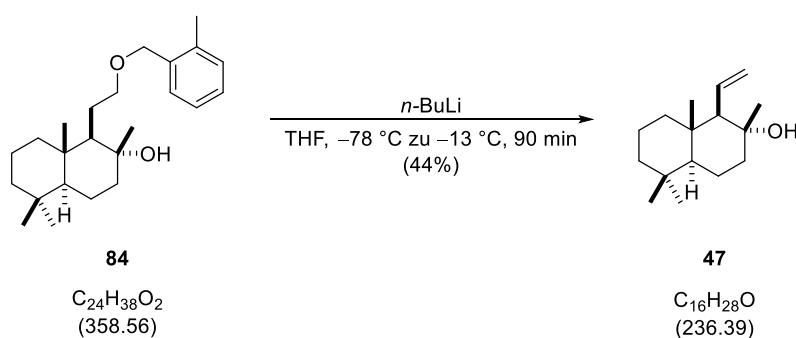
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 136.7, 135.9, 130.4, 128.7, 128.0, 125.9, 72.4, 72.2, 71.6, 59.4, 56.3, 44.2, 42.1, 39.7, 39.2, 33.6, 33.4, 25.5, 24.5, 21.6, 20.6, 19.0, 18.6, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3440, 2926, 2863, 1715, 1460, 1383, 1364, 1288, 1079, 933, 744.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₄H₃₈O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 381.2764, gefunden 381.2762.

Bemerkung: Im 4.5 g Maßstab wurde eine Ausbeute von 96% erzielt.

Alken **47** ausgehend von Ether **84**



Eine Lösung von Ether **84** (168 mg, 469 μmol , 1.0 Äq.) in THF (5 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit einer Lösung von *n*-BuLi (0.750 mL, 2.5 M in Hexan, 1.87 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Nach 10 min bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung durch einen Wechsel des Kältebades auf $-13\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für 90 min gerührt. Anschließend wurde Wasser und EtOAc hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 20:1 zu 15:1 zu 10:1) gereinigt und die Titelverbindung Alken **47** (48.2 mg, 204 μmol , 44%) als farbloser Feststoff erhalten. Kristalle von **47** für die Röntgenkristallstrukturanalyse wurden nach Verdampfen eines EtOAc/*n*-Hexane Gemisches erhalten.

$R_f = 0.50$ (*n*-Pentan/EtOAc, 9:1).

$[\alpha]_D^{28} = -16.4$ ($c = 2.03$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.82 (dt, $J = 16.8, 10.2$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 1H), 1.94 (*sbr*, 1H), 1.90 (dt, $J = 12.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.56 (tt, $J = 14.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.51 – 1.36 (m, 4H), 1.38 – 1.23 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (td, $J = 13.5, 12.8, 4.3$ Hz, 1H), 0.93 – 0.89 (m, 4H), 0.89 – 0.85 (m, 4H), 0.81 (s, 3H).

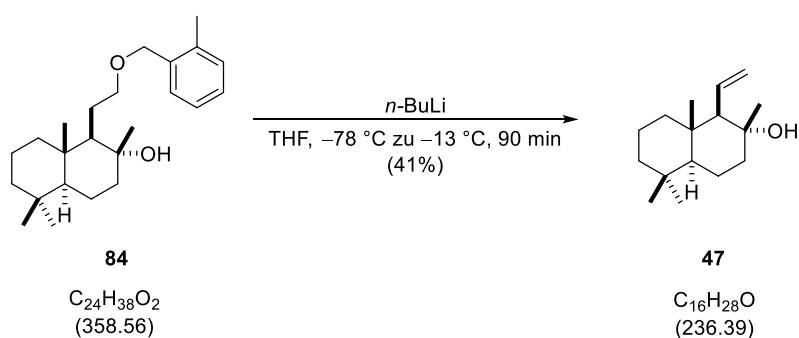
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.1, 120.6, 71.5, 67.7, 55.9, 42.2, 42.1, 40.9, 37.2, 33.6, 33.5, 25.2, 21.8, 20.2, 18.6, 15.9.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3462, 2993, 2923, 2869, 1462, 1386, 1188, 1128, 935, 911.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{OK}^+$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 275.1772, gefunden 275.1784.

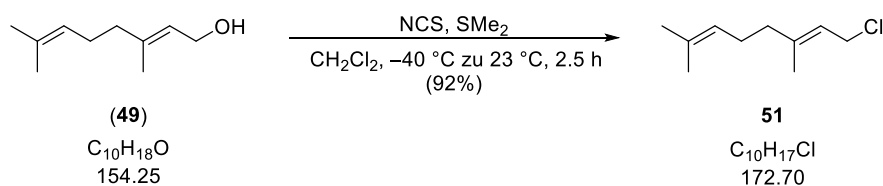
Smp. = 89 – 90 $^\circ\text{C}$.

Alken **47** ausgehend von Ether **84** (Reaktion im Gramm-Maßstab)



Eine Lösung von Ether **84** (4.72 g, 13.2 mmol, 1.0 Äq.) in THF (132 mL) wurde bei -78 °C mit einer Lösung von $n\text{-BuLi}$ (21.1 mL, 2.5 M in Hexan, 52.7 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Nach 10 min bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung durch einen Wechsel des Kältebades auf -13 °C erwärmt und für 90 min gerührt. Anschließend wurde Wasser und EtOAc hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $n\text{-Pentan/EtOAc}$ 1:0 zu 20:1 zu 15:1 zu 10:1) gereinigt und Alken **47** (1.27 g, 5.35 mmol, 41%) als farbloser Feststoff erhalten.

Geranylchlorid **51**



Zu einer Mischung von NCS (13.8 g, 104 mmol, 1.60 Äq.) in CH₂Cl₂ (80 mL) wurde SMe₂ (11.8 mL, 162 mmol, 2.50 Äq.) bei -40 °C hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C erwärmt. Nach 5 min bei dieser Temperatur wurde auf -40 °C abgekühlt und eine Lösung von Geraniol (**49**) (9.99 g, 64.8 mmol, 1.00 Äq., 97% Reinheit) in CH₂Cl₂ (16 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 2 h auf 0 °C erwärmt und für 30 min bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde *n*-Pentan und Wasser hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit *n*-Pentan extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit KOH (2 M) und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit *n*-Pentan versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck entfernt. Geranylchlorid **51** (10.3 g, 59.7 mmol, 92%, Reinheit ca. 90%) wurde als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.84$ (*n*-Pentan).

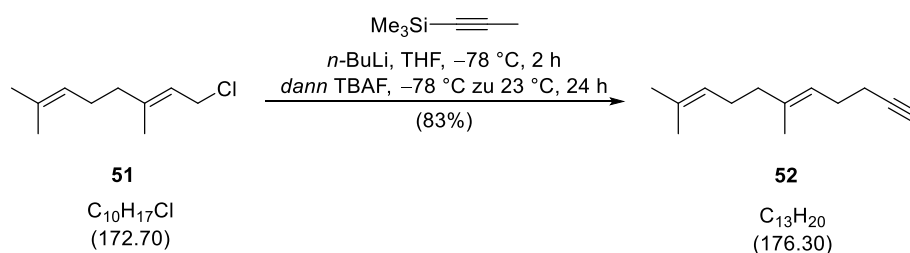
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.44 (tq, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 5.07 (ddt, *J* = 8.3, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 2.03 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.61 – 1.59 (m, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 142.9, 132.1, 123.7, 120.4, 41.3, 39.6, 26.4, 25.8, 17.8, 16.2.

IR (ν/cm⁻¹, ATR) = 2969, 2920, 2857, 1661, 1445, 1380, 1253, 1108, 984, 907.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[64a,197]

Alkin **52**



Zu einer Lösung von 1-(Trimethylsilyl)propin (9.52 mL, 7.22 g, 64.3 mmol, 1.2 Äq.) in THF (120 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *n*-BuLi (25.1 mL, 2.5 M in Hexan, 62.7 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 2 h bei dieser Temperatur wurde Geranylchlorid **51** (9.03 g, 52.3 mmol, 1.0 Äq.) in THF (8 mL) hinzutropft und die Reaktionsmischung für 2 h gerührt. Tetrabutylammoniumfluorid (68.0 mL, 1 M in THF, 68.0 mmol, 1.3 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 24 h auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde Wasser und EtOAc hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 , 0:1 zu 1:1) gereinigt und Alkin **52** (7.64 g, 43.4 mmol, 83%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.80$ (*n*-Pentan).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.19 – 5.16 (m, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 4H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.94 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

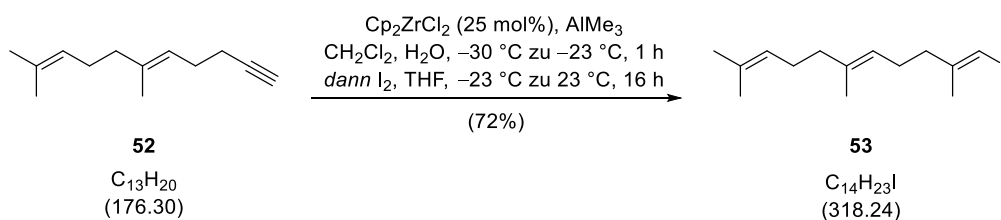
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 136.9, 131.6, 124.4, 122.6, 84.7, 68.2, 39.8, 27.3, 26.8, 25.8, 19.1, 17.8, 16.3.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3309, 2966, 2921, 2856, 2118, 1445, 1377, 1325, 1242, 1108.

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 175.1481, gefunden 175.1488.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[67,78a]

Vinyliodid **53**



Zu einer Suspension von Cp_2ZrCl_2 (3.79 g, 13.0 mmol, 25 mol%) in CH_2Cl_2 (200 mL) bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ wurde nacheinander AlMe_3 (77.8 mL, 2.0 M in Toluol, 156 mmol, 3.0 Äq.) und H_2O (935 μL , 51.9 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 1 h auf $-23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und Alkin **52** (9.14 g, 51.9 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (75 mL) wurde zugegeben. Nach 1 h wurde eine Iod-Lösung (15.8 g, 62.2 mmol, 1.2 Äq.) in THF (75 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung wurde über 15 h auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde eine ges. wässr. Lösung von K_2CO_3 (15 mL) tropfenweise zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan) gereinigt und Vinyliodid **53** (11.9 g, 37.2 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.92$ (*n*-Pentan).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.87 (sext, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

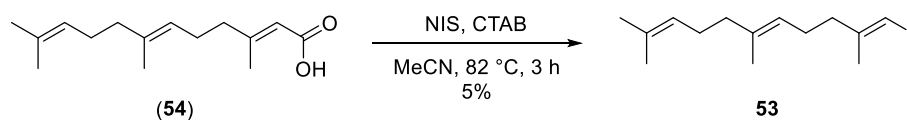
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.0, 136.2, 131.6, 124.4, 123.1, 74.9, 39.8, 39.7, 26.9, 26.4, 25.9, 24.1, 17.9, 16.2.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2963, 2918, 2850, 1442, 1377, 1267, 1141, 833, 766, 664.

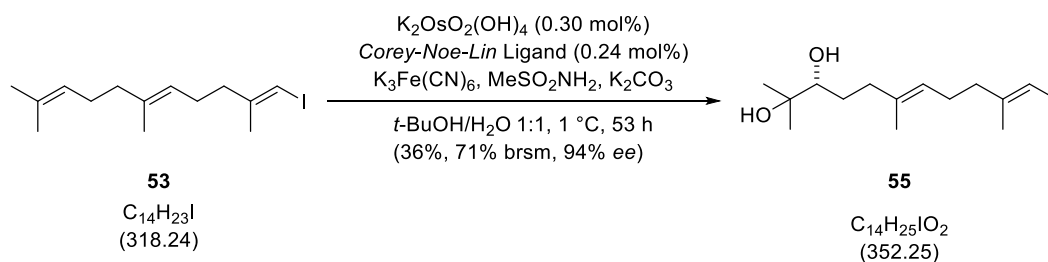
HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}^+ [\text{M}-\text{I}]^+$ 191.1794, gefunden 191.1799.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[78a]

Alternative Syntheseroute von Vinyljodid **53**:



Zu Cetyltrimethylammoniumbromid (31.3 mg, 85.9 μmol , 1.0 Äq.) wurde Farnesolsäure (**54**) (20.3 mg, 85.9 μmol , 1.0 Äq.) in MeCN (3.0 mL) und *N*-Iodsuccinimid (29.0 mg, 129 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und für 3 h auf 82 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan) gereinigt. Vinyljodid **53** (1.3 mg, 4.1 μmol , 5%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Diol **55**: Verwendung des Corey-Noe-Lin Liganden


$\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (3.5 mg, 9.5 μmol , 0.30 mol%), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (3.10 g, 9.43 mmol, 3.0 Äq.), MeSO_2NH_2 (299 mg, 3.14 mmol, 1.0 Äq.), K_2CO_3 (1.30 g, 9.43 mmol, 3.0 Äq.) und der Corey-Noe-Lin Ligand (8.6 mg, 7.5 μmol , 0.24 mol%) wurden bei 23 °C unter Rühren in $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (32 mL, 1:1) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 1 °C gekühlt und nach 30 min rühren mit Vinyljodid **53** (1.00 g, 3.14 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach 53 h bei der Temperatur wurde Na_2SO_3 (1.98 g, 15.7 mmol, 5.0 Äq.) und eine ges. wässr. Na_2SO_3 Lösung (5 mL) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 23 °C erwärmt und mit EtOAc versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit KOH (2 M) und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $n\text{-Pentan}/\text{EtOAc}$ 5:1 zu 4:1) gereinigt und Diol **55** (399 mg, 1.13 mmol, 36%, 71% brsm, 94% ee) und zurückgewonnenes Vinyljodid **53** (490 mg, 1.54 mmol) wurden als farblose Öle erhalten.

$R_f = 0.11$ ($n\text{-Pentan}/\text{EtOAc}$, 5:1).

$[\alpha]_D^{29} = +9.4$ ($c = 1.38$, CHCl_3).

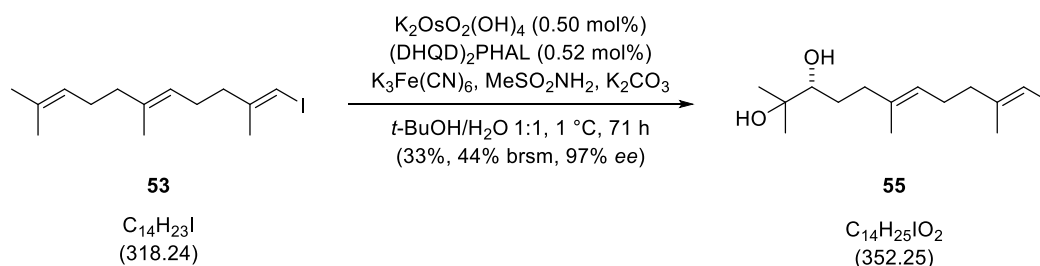
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.86 (sext, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.16 – 2.11 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.83 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.61 (q, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.57 (dddd, $J = 13.8, 9.1, 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 1.40 (dddd, $J = 14.0, 10.6, 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.8, 136.1, 123.9, 78.3, 75.0, 73.2, 39.5, 36.9, 29.9, 26.7, 26.3, 24.0, 23.4, 16.1.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3407, 3057, 2924, 2853, 1448, 1379, 1268, 1142, 1076, 766.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{IO}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.0791, gefunden 375.0805.

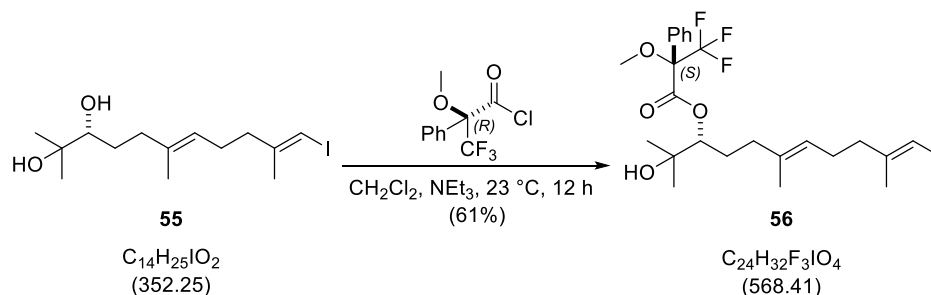
Diol **55**: Verwendung des (DHQD)₂PHAL-Liganden



$\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (20.4 mg, 56.0 μmol , 0.50 mol%), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (11.0 g, 33.5 mmol, 3.0 Äq.), MeSO_2NH_2 (1.05 g, 11.0 mmol, 1.0 Äq.), K_2CO_3 (4.61 g, 33.4 mmol, 3.0 Äq.) und $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (44.9 mg, 58.0 μmol , 0.52 mol%) wurden bei 23 °C unter Rühren in $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (116 mL, 1:1) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 1 °C gekühlt und nach 30 min rühren mit Vinyljodid **53** (3.54 g, 11.1 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach 71 h bei der Temperatur wurde Na_2SO_3 (7.01 g, 55.6 mmol, 5.0 Äq.) und eine ges. wässr. Na_2SO_3 Lösung (5 mL) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 23 °C erwärmt und mit EtOAc versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit KOH (2 M) und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $n\text{-Pentan}/\text{EtOAc}$ 5:1 zu 4:1) gereinigt und Diol **55** (1.28 g, 3.64 mmol, 33%, 44% brsm, 97% ee) und zurückgewonnenes Vinyljodid **53** (896 mg, 2.81 mmol) wurden als farblose Öle erhalten.

Bestimmung der absoluten Konfiguration: Mosher-Ester Analyse von **55**

(*S*)-Mosher ester **56**

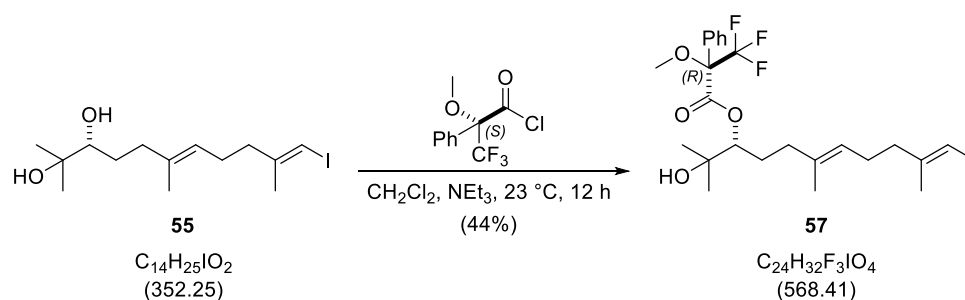


Zu einer Lösung von Diol **55** (8.0 mg, 23 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurde bei 23 °C nacheinander NEt_3 (25.2 μL , 182 μmol , 8.0 Äq.), (*R*)-MTPA-Cl (8.50 μL , 45.4 μmol , 2.0 Äq.) und DMAP (ein Kristall) gegeben. Nach 12 h wurde die Reaktionslösung direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 9:1) gereinigt und (*S*)-Mosher ester **56** (7.9 mg, 14 μmol , 61%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 5.92 – 5.83 (m, 1H), 5.05 – 5.01 (m, 1H), 4.98 (dd, $J = 9.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.24 – 2.20 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.65 (dtd, $J = 14.5, 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.51 (*sbr*, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{IO}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 591.1190, gefunden 591.1199.

(R)-Mosher ester **57**



Zu einer Lösung von Diol **55** (7.3 mg, 21 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wurde bei 23 °C nacheinander NEt_3 (23.0 μL , 166 μmol , 8.0 Äq.), (*S*)-MTPA-Cl (7.76 μL , 41.4 μmol , 2.0 Äq.) und DMAP (ein Kristall) gegeben. Nach 12 h wurde die Reaktionslösung direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 9:1) gereinigt und (*R*)-Mosher ester **57** (5.2 mg, 9.1 μmol , 44%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

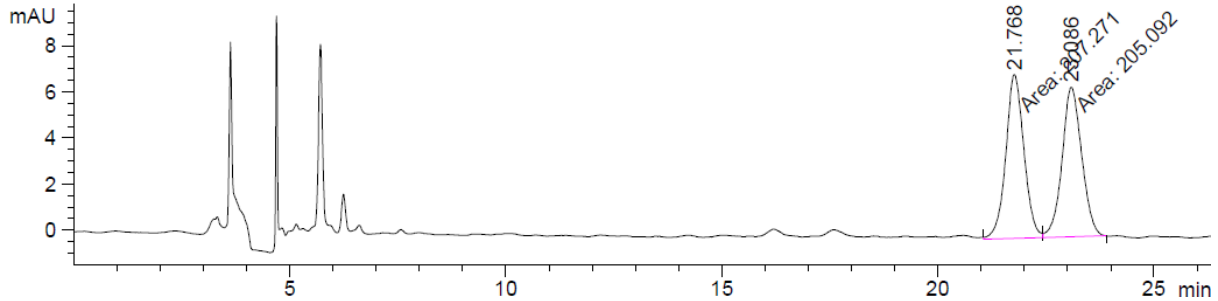
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 5.88 – 5.86 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 1H), 4.97 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.25 – 2.19 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 1.89 – 1.84 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.62 – 1.57 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{IO}_4\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 591.1190, gefunden 591.1186.

HPLC-Analyse von **55**

Die HPLC-Analyse wurde mit einer Chiralpak IA, 3% EtOH/Hexan, 20 °C, 1 mL/min durchgeführt.

1) Racemisches Gemisch

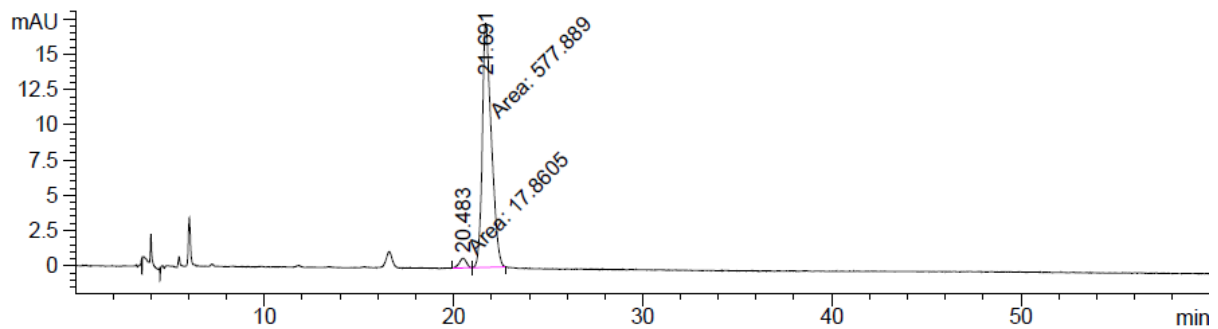


Signal 4: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.768	MF	0.4864	207.27090	7.10185	50.2642
2	23.086	FM	0.5272	205.09232	6.48366	49.7358

Totals : 412.36322 13.58551

2) **55** hergestellt mit dem *Corey-Noe-Lin*-Liganden.

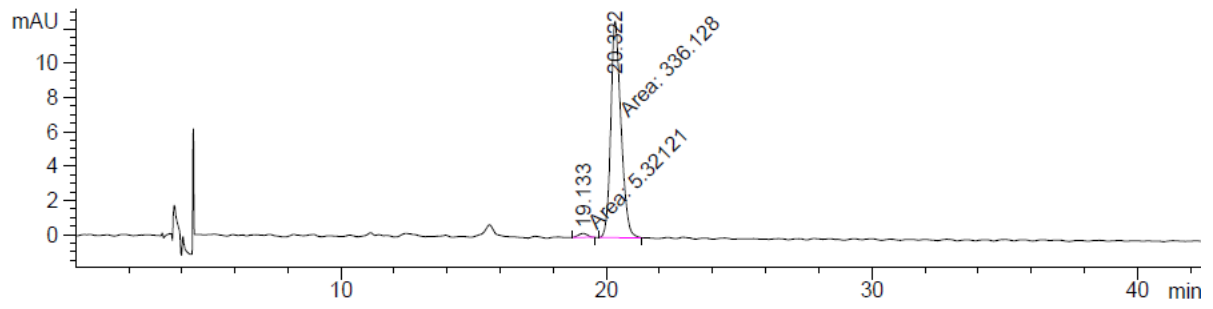


Signal 4: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	20.483	MM	0.4261	17.86053	6.98630e-1	2.9980
2	21.691	MM	0.5563	577.88861	17.31263	97.0020

Totals : 595.74914 18.01126

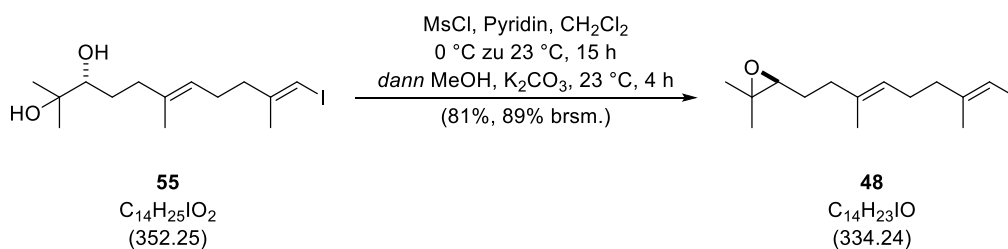
3) **55** hergestellt mit dem (DHQD)₂PHAL-Liganden.



Signal 4: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	19.133	MM	0.3903	5.32121	2.27222e-1	1.5584
2	20.322	MM	0.4445	336.12796	12.60288	98.4416

Totals : 341.44917 12.83010

Epoxyvinyliodid **48**


Zu einer Lösung von Diol **55** (1.52 g, 4.31 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (13 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde nacheinander Pyridin (5.20 mL, 65.0 mmol, 15 Äq.) und MsCl (367 μL , 543 mg, 4.74 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 15 h auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und nacheinander mit Methanol (60 mL) und K_2CO_3 (5.95 g, 43.1 mmol, 10 Äq.) versetzt. Nach 4 h bei dieser Temperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan und Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. CuSO_4 -Lösung und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 50:1 zu 3:1) gereinigt und Epoxyvinyliodid **48** (1.16 g, 3.48 mmol, 81%, 89% brsm.) und zurückgewonnenes Diol **55** (140 mg, 397 μmol) wurden als gelbes beziehungsweise farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.54$ (*n*-Pentan/EtOAc, 10:1).

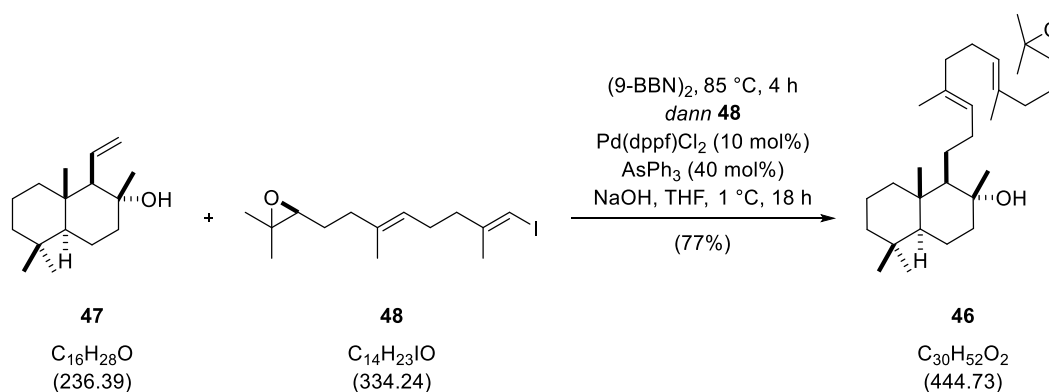
$[\alpha]_D^{29} = -2.66$ ($c = 0.45$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.89 – 5.86 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 3H), 2.08 (dt, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.64 – 1.60 (m, 5H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.8, 135.4, 123.7, 74.9, 64.3, 58.5, 39.6, 36.5, 27.6, 26.4, 25.1, 24.1, 18.9, 16.2.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2958, 2923, 2855, 1447, 1377, 1322, 1267, 1139, 1120, 872.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{IO}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 335.0867, gefunden 335.0869.

Epoxydienol **46**


Alken **47** (1.18 g, 4.97 mmol, 1.4 Äq.) und (9-BBN)₂ (1.21 g, 9.94 mmol, 2.8 Äq.) wurden für 5 min bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei 85 °C für 4 h gerührt. Danach wurde das Gemisch auf 23 °C abgekühlt und mit THF (10 mL, entgast) versetzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde nacheinander wässr. NaOH (7.10 mL, 3 M, 21.3 mmol, 6.0 Äq., entgast) und eine Lösung von Epoxid **48** (1.19 g, 3.55 mmol, 1.0 Äq.) und AsPh₃ (435 mg, 1.42 mmol, 40 mol%) in THF (6 mL, entgast) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde entgast und mit Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 355 μmol, 10 mol%) versetzt. Nach 18 h bei 1 °C wurde Wasser und EtOAc zugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 40:1 zu 1:1) gereinigt und Epoxydienol **46** (1.22 g, 2.75 mmol, 77%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.64$ (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

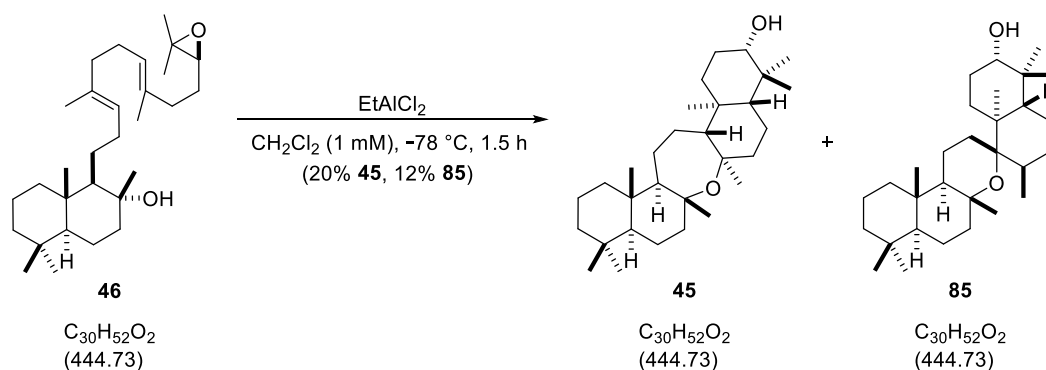
$[\alpha]_D^{29} = +0.52$ ($c = 0.64$, CHCl₃).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.20 – 5.13 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 5H), 1.99 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.86 (dt, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 12H), 1.46 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.33 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27 – 1.24 (m, 4H), 1.20 (s, 1H), 1.15 (dd, $J = 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 0.97 (td, $J = 13.0, 3.8$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 6H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.1, 134.2, 125.3, 125.1, 74.2, 64.3, 61.7, 58.5, 56.3, 44.7, 42.2, 39.9, 39.8, 39.3, 36.5, 33.6, 33.4, 31.6, 27.6, 26.8, 25.7, 25.1, 24.0, 21.7, 20.7, 18.9, 18.6, 16.4, 16.2, 15.6.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3479, 2924, 2852, 1458, 1384, 1249, 1158, 1044, 938, 756.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₅₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 467.3859, gefunden 467.3867.

Oxepan **45** und Oxan **85**


Zu einer Lösung von EtAlCl_2 (0.20 mL, 1 M in Hexan, 0.20 mmol, 3.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (33 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlte Lösung von Epoxydienol **46** (29.3 mg, 66.0 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (33 mL) über 1 h zugegeben. Nach 30 min bei derselben Temperatur wurde NH_3 (aq., 0.2 mL) und $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 0.2 mL) nacheinander hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und eine Lösung von sat. wässr. *Rochelle*-Salz zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/ EtOAc 1:0 zu 15:1 zu 10:1 zu 5:1) gereinigt und Oxepan **45** (5.9 mg, 13 μmol , 20%) als farbloser Feststoff und Oxan **85** (3.4 mg, 7.6 μmol , 12%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Kristalle von **45** für die Röntgenkristallstrukturanalyse wurden nach Verdampfen eines $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ Gemisches erhalten.

 Oxepan **45**:

$R_f = 0.48$ (*n*-Pentan/ EtOAc , 9:1).

$[\alpha]_D^{28} = +6.3$ ($c = 0.49$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 3.03 – 2.96 (m, 1H), 1.94 (ddt, $J = 16.0, 12.8, 3.3$ Hz, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 4H), 1.64 – 1.48 (m, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 6H), 1.37 – 1.32 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.22 – 1.15 (m, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.91 – 0.89 (m, 1H), 0.87 – 0.82 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.75 – 0.73 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 80.1, 79.9, 78.4, 61.1 (2C), 56.6, 55.5, 45.8, 45.6, 42.3, 40.6, 39.2, 39.1, 38.9, 38.7, 33.7, 33.6, 28.4, 28.1, 25.7, 25.5 (2C), 25.3, 21.8, 21.2, 20.8, 19.3, 16.1 (2C), 15.7.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3394, 2924, 2855, 1458, 1377, 1283, 1187, 1126, 1084, 1043.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 467.3859, gefunden 467.3848.

Smp. = 197 – 199 $^\circ\text{C}$.

Oxan **85**:

$R_f = 0.50$ (*n*-Pentan/EtOAc, 9:1).

$[\alpha]_D^{28} = -3.9$ ($c = 0.28$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (700 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 3.01 (dd, $J = 11.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.81 (m, 1H), 1.71 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.28 (m, 20H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 – 1.09 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 – 0.89 (m, 1H), 0.86 – 0.84 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

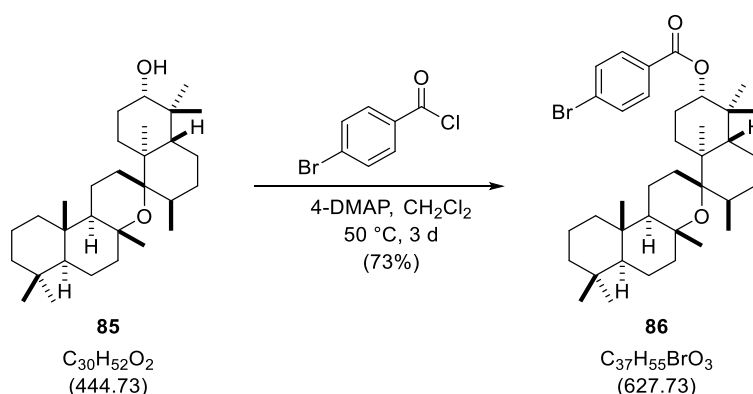
¹³C NMR (176 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 80.8, 78.9, 75.0, 57.1, 54.5, 47.5, 45.2, 43.6, 42.4, 40.0, 39.1, 38.3, 37.3, 33.5, 33.4, 32.9, 32.1, 28.8, 28.2, 26.4, 24.3, 21.5 (2C), 21.2, 19.1, 18.0, 17.5, 16.0, 15.5, 15.2.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3415, 2927, 2867, 1462, 1380, 1322, 1045, 1017, 998, 976.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₅₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 467.3859, gefunden 467.3850.

Bemerkung: Eine hohe Qualität an EtAlCl₂ ist für eine reproduzierbare Ausbeute entscheidend.

p-Br-Benzoat **86**



Zu einer Lösung von Oxan **85** (3.6 mg, 8.1 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) bei 23 °C wurden nacheinander *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (19.8 mg, 162 μmol , 20 Äq.) und 4-Bromobenzoylchlorid (9.1 mg, 41 μmol , 5.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei 50 °C in einem geschlossenen Gefäß erhitzt und anschließend direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 20:1 zu 5:1) gereinigt und *p*-Br-Benzoat **86** (3.7 mg, 5.9 μmol , 73%) als farbloser Feststoff erhalten. Kristalle von **86** für die Röntgenkristallstrukturanalyse wurden nach Verdampfen eines 1,2-Dichlorethan, 2-Propanol, Benzol Gemisches erhalten.

$R_f = 0.80$ (*n*-Pentan/EtOAc, 9:1).

$[\alpha]_D^{25} = -2.4$ ($c = 0.07$, CHCl_3).

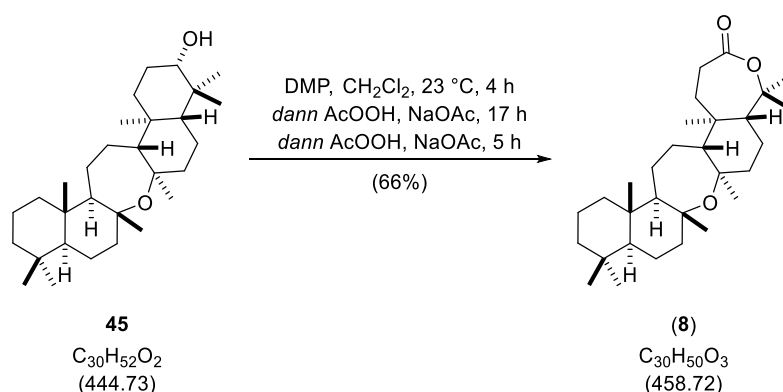
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = δ 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 6H), 1.49 – 1.35 (m, 6H), 1.27 – 1.24 (m, 6H), 1.22 – 1.16 (m, 2H), 1.14 – 1.08 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.89 – 0.86 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.9, 131.8 (2C), 131.2 (2C), 130.0, 128.0, 82.6, 80.7, 75.1, 56.9, 54.0, 47.4, 44.8, 43.3, 42.3, 39.7, 38.2, 38.1, 37.2, 33.5, 33.4, 32.4, 31.7, 28.7, 26.2, 24.2, 24.0, 21.4, 21.2, 21.0, 18.8, 17.6, 17.2, 16.7, 15.9, 15.0.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2925, 2854, 1718, 1591, 1461, 1396, 1377, 1271, 847, 757.

HRMS (EI) : m/z berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{O}_3\text{Br}^+$ $[\text{M}]^+$: 626.3329, gefunden 626.3308.

$\text{Smp.} = 182 - 184$ °C.

Cupacinoxepin (**8**)


Zu einer Lösung von Oxepan **45** (5.7 mg, 13 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) wurde bei 23 °C *Dess-Martin* Periodinan (DMP) (10.9 mg, 26 μ mol, 2.0 \ddot{A} q.) gegeben und für 4 h gerührt. Anschließend wurde NaOAc (34.9 mg, 256 μ mol, 20 \ddot{A} q.) und AcOOH (24.6 μ L, 27.8 mg, 128 μ mol, 35% in Essigsäure, 10 \ddot{A} q.) nacheinander hinzugegeben und für 17 h unter Lichtausschluss gerührt. Eine weitere Portion NaOAc (34.9 mg, 256 μ mol, 20 \ddot{A} q.) und AcOOH (24.6 μ L, 27.8 mg, 128 μ mol, 35% in Essigsäure, 10 \ddot{A} q.) wurden nacheinander hinzugegeben und die Reaktion unter Lichtausschluss für 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel und Aluminiumoxid (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 10:1 zu 5:1; Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 5:1; SiO₂, Toluol/Et₂O 5:1 zu 1:1) gereinigt und Cupacinoxepin (**8**) (3.9 mg, 8.5 μ mol, 66%) als farbloser Feststoff erhalten. Kristalle von (**8**) für die Röntgenkristallstrukturanalyse wurden nach Verdampfen eines Aceton/*n*-Hexan Gemisches erhalten.

$R_f = 0.40$ (*n*-Pentan/EtOAc, 4:1).

$[\alpha]_D^{26} = +49.0$ ($c = 0.04$, CHCl₃) [Lit^[20]: $[\alpha]_D^{22} = +56.4$ ($c = 1.3$, CHCl₃)].

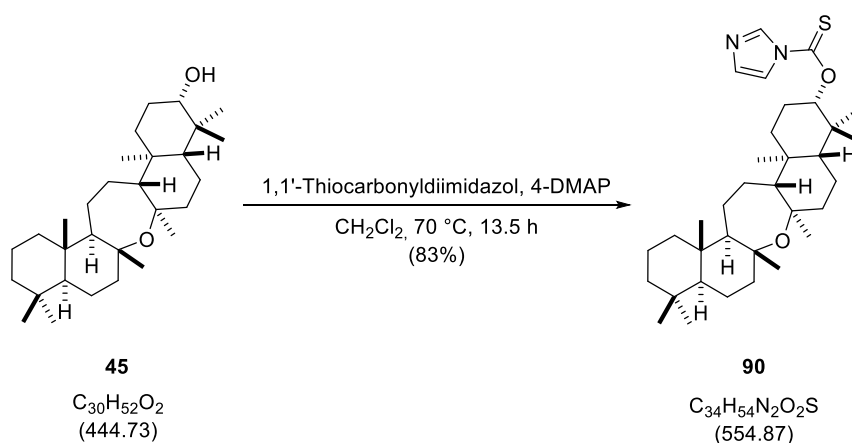
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.66 (td, $J = 13.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 14.2, 5.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 3H), 1.80 – 1.69 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 3H), 1.59 – 1.49 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.36 – 1.32 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 – 1.17 (m, 2H), 1.13 (td, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.0, 85.9, 80.5, 78.9, 61.4, 61.0, 56.3, 52.2, 45.3, 43.7, 42.1, 41.2, 40.5, 40.3, 39.0, 33.6 (2C), 32.6, 30.8, 27.4, 26.5, 26.0, 25.5, 25.2, 24.2, 21.6, 20.9, 19.0, 18.4, 16.0.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 2922, 2854, 1719, 1459, 1375, 1286, 1131, 1022, 977, 753.

HRMS (EI): m/z berechnet für C₃₀H₅₀O₃⁺ [M]⁺: 458.3754, gefunden 458.3776.

Mp: 204 – 207 °C.

Thiocarbamat **90**


Zu einer Lösung von Oxepan **45** (8.2 mg, 18 μmol , 1.0 $\text{\AA}\text{q.}$) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) bei 23 $^\circ\text{C}$ wurde 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (69.2 mg, 369 μmol , 20 $\text{\AA}\text{q.}$) und *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (45.1 mg, 369 μmol , 20 $\text{\AA}\text{q.}$) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 70 $^\circ\text{C}$ für 13.5 h in einem Druckgefäß gerührt und nach Abkühlen auf 23 $^\circ\text{C}$ direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 10:1 zu 5:1) gereinigt. Thiocarbamat **90** (8.5 mg, 15 μmol , 83%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.32$ (*n*-Pentan/EtOAc, 9:1).

$[\alpha]_D^{25} = +36.2$ ($c = 0.71$, CH_2Cl_2).

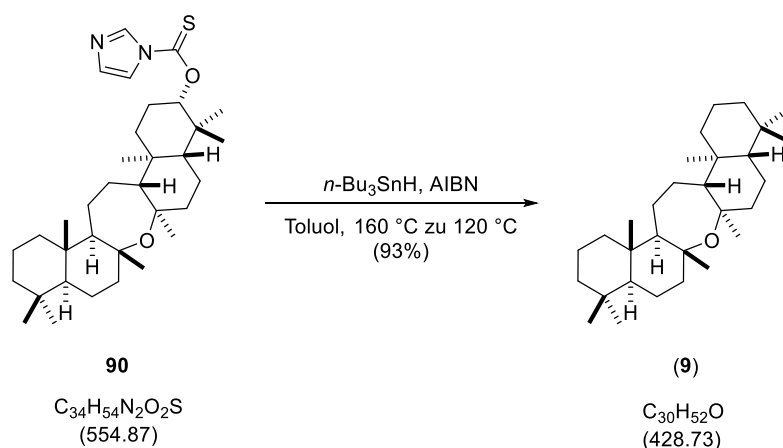
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 8.41 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.97 (dt, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.87 (dt, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 4H), 1.68 – 1.55 (m, 4H), 1.51 (dt, $J = 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.48 – 1.45 (m, 1H), 1.45 – 1.40 (m, 1H), 1.40 – 1.35 (m, 5H), 1.34 – 1.31 (m, 4H), 1.27 – 1.11 (m, 6H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), 0.89 – 0.87 (m, 4H), 0.86 – 0.83 (m, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.70 (dd, $J = 12.3, 2.3$ Hz, 1H), 0.66 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 184.6, 136.7, 131.6, 118.3, 91.1, 80.3, 79.6, 60.9, 60.7, 56.6, 55.0, 45.5 (2C), 42.3, 40.7, 39.2, 38.6, 38.4, 38.1, 33.7, 33.6, 28.0, 25.8, 25.6, 25.3, 25.1, 22.6, 21.8, 21.3, 20.3, 19.3, 17.3, 16.2, 15.9.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2948, 2865, 1530, 1461, 1385, 1281, 1230, 1127, 1092, 970.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 555.3979, gefunden 555.3988.

$\text{Smp.} = 199 - 202\text{ }^\circ\text{C}$.

Onoceranoxid (**9**)


Zu einer Lösung von Thiocarbamat **90** (6.0 mg, 11 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (4.0 mL, entgast) bei 23 °C wurde $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (8.7 μL , 9.4 mg, 32 μmol , 3.0 Äq.) und AIBN (ein Kristall) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 10 min bei 160 °C und für 20 min bei 120 °C in einem Druckgefäß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $n\text{-Pentan}/\text{EtOAc}$ 1:0 zu 50:1 zu 10:1) gereinigt. Onoceranoxid (**9**) (4.3 mg, 10 μmol , 93%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.25$ ($n\text{-Pentan}$).

$[\alpha]_D^{26} = +19.7$ ($c = 0.36$, CHCl_3) [Lit^[21]: $[\alpha]_D^{25} = +7.9$], [Lit^[47]: $[\alpha]_D^{25} = +0.02$ ($c = 0.16$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.79 – 1.72 (m, 6H), 1.60 – 1.56 (m, 6H), 1.44 – 1.38 (m, 4H), 1.35 – 1.33 (m, 2H), 1.27 – 1.25 (m, 8H), 1.22 – 1.21 (m, 2H), 1.14 – 1.10 (m, 2H), 0.89 – 0.87 (m, 4H), 0.85 (s, 6H), 0.77 (s, 6H), 0.74 (s, 6H).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.97 (dt, $J = 12.7, 3.3$ Hz, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 6H), 1.63 – 1.54 (m, 4H), 1.50 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.26 (m, 12H), 1.20 – 1.11 (m, 4H), 0.89 – 0.82 (m, 10H), 0.80 (s, 6H), 0.76 (s, 6H).

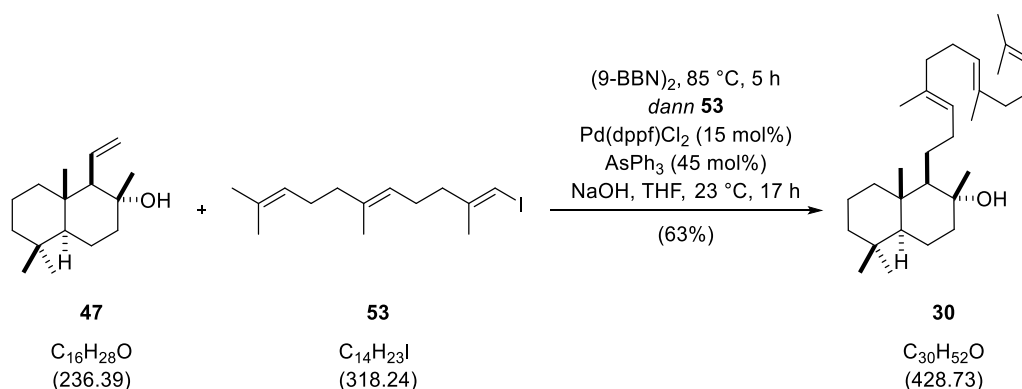
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 80.1 (2C), 60.9 (2C), 56.3 (2C), 45.4 (2C), 42.2 (2C), 40.5 (2C), 39.0 (2C), 33.6 (2C), 33.6 (2C), 25.4 (2C), 25.1 (2C), 21.7 (2C), 20.9 (2C), 19.1 (2C), 15.9 (2C).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 80.1 (2C), 61.3 (2C), 56.5 (2C), 45.8 (2C), 42.3 (2C), 40.7 (2C), 39.1 (2C), 33.7 (2C), 33.6 (2C), 25.7 (2C), 25.4 (2C), 21.8 (2C), 21.2 (2C), 19.3 (2C), 16.1 (2C).

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2989, 2927, 2857, 1459, 1371, 1261, 1193, 1086, 1024, 970.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{ONa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 451.3910, gefunden 451.3907.

Mp: 203 - 205 °C.

Trienol **30**


Alken **47** (0.201 g, 850 μmol , 1.0 Äq.) und $(9\text{-BBN})_2$ (259 mg, 2.13 mmol, 2.5 Äq.) wurden für 5 min bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch bei 85 °C für 5 h gerührt. Danach wurde das Gemisch auf 23 °C abgekühlt und mit THF (10 mL, entgast) und wässr. NaOH (1.70 mL, 3 M, 5.10 mmol, 6.0 Äq., entgast) versetzt. Eine Lösung von Vinylidiod **53** (547 mg, 1.72 mmol, 2.0 Äq.) und AsPh₃ (117 mg, 0.383 μmol , 45 mol%) in THF (4 mL, entgast) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde entgast und mit Pd(dppf)Cl₂ (93.3 mg, 128 μmol , 15 mol%) versetzt. Nach 17 h bei 23 °C wurde Wasser und EtOAc zugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 50:1 zu 10:1) gereinigt und Trienol **30** (229 mg, 534 μmol , 63%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.54$ (*n*-Pentan/EtOAc, 19:1).

$[\alpha]_D^{25} = -0.39$ ($c = 0.77$, CHCl₃), [Lit^[91]: $[\alpha]_D^{23} = -0.9$ ($c = 0.4$, CHCl₃)], [Lit^[93]: $[\alpha]_D^{24} = -0.6$ ($c = 0.75$, CHCl₃)], [Lit^[92]: $[\alpha]_D^{23} = -1.8$ ($c = 0.1$, CHCl₃)].

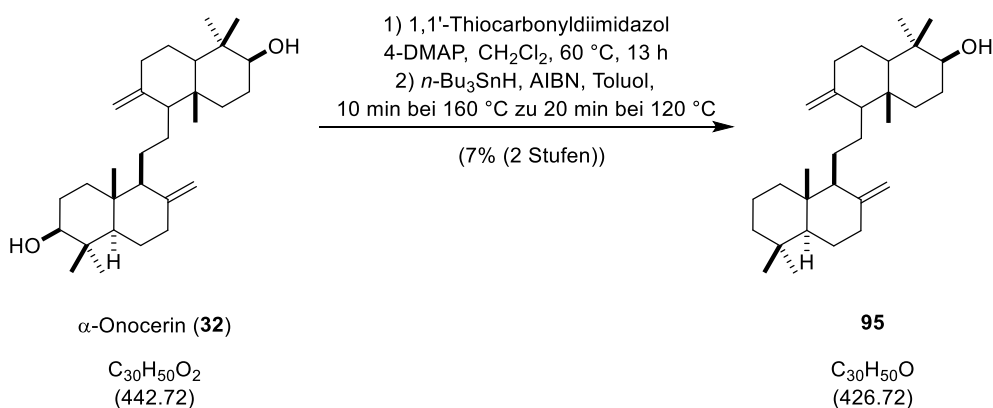
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.21 – 5.16 (m, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 6H), 2.02 – 1.93 (m, 4H), 1.86 (dt, $J = 12.1, 3.1$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.67 – 1.62 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.58 – 1.54 (m, 1H), 1.48 – 1.14 (m, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 0.98 (td, $J = 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 6H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.3, 135.1, 131.4, 125.2, 124.6, 124.4, 74.2, 61.7, 56.3, 44.7, 42.2, 39.9 (3C), 39.3, 33.6, 33.4, 31.6, 26.9, 26.8, 25.9, 25.7, 23.9, 21.7, 20.7, 18.6, 17.8, 16.4, 16.2, 15.6.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3424, 2925, 2860, 1450, 1383, 1157, 1080, 934, 822, 802.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₅₂ONa⁺ [M+Na]⁺: 451.3910, gefunden 451.3931.

Referenzverbindung **95**



Zu einer Lösung von α -Onocerin (**32**) (20.0 mg, 45.2 μ mol, 1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (4.0 mL) wurde bei 23 °C *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (11.0 mg, 90.4 μ mol, 2.0 Äq.) und 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol (16.1 mg, 90.4 μ mol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung wurde für 13 h bei 60 °C in einem geschlossenen Gefäß erhitzt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde das Rohprodukt direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 30:1 zu 4:1 zu 2:1) gereinigt und eine untrennbare Mischung (17.5 mg) erhalten. Eine Probe dieses Materials (6.2 mg) wurde in Toluol (4.0 mL, entgast) gelöst und mit AIBN (ein Kristall) und Bu₃SnH (9.10 μ L, 33.6 μ mol, 0.74 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 10 min bei 160 °C und für 20 min bei 120 °C in einem Druckgefäß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 4:1) gereinigt und die Referenzverbindung **95** (1.3 mg, 3.05 μ mol, 7%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.81$ (*n*-Pentan/EtOAc, 4:1).

$[\alpha]_D^{23} = +11.6$ ($c = 0.48$, CHCl₃) [Lit^[49a]: $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 1.70$, CHCl₃)].

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = δ 4.87 – 4.77 (m, 2H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 11.8$, 4.3 Hz, 1H), 2.40 (dddd, $J = 13.0$, 11.1, 4.3, 2.4 Hz, 2H), 1.98 (td, $J = 12.9$, 5.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 5H), 1.60 – 1.07 (m, 17H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (td, $J = 12.9$, 3.8 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

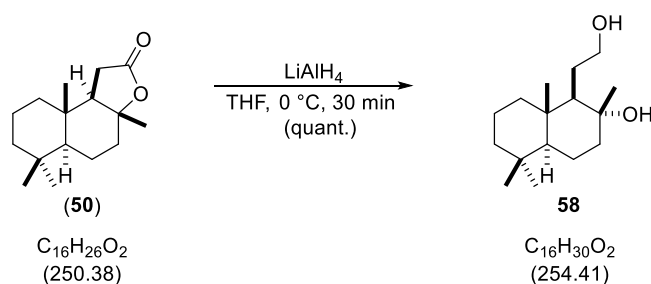
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.3, 148.6, 106.8, 106.4, 79.1, 58.1, 57.8, 55.8, 54.8, 42.4, 39.7, 39.4, 39.3, 39.2, 38.6, 38.4, 37.2, 33.8 (2C), 28.5, 28.1, 24.7, 24.2, 22.9, 22.7, 21.9, 19.6, 15.5, 14.7 (2C).

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3350, 3082, 2932, 2846, 1460, 1385, 1227, 1182, 1032, 886.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₅₀ONa⁺ [M+Na]⁺: 449.3754, gefunden 449.3739.

Smp. = 178 – 180 °C [Lit^[49a]: 182 – 184].

GC-MS: $R_t = 23.28$ min (Messmethode "GC-MS Berlin").

Diol **58**


Zu LiAlH_4 (823 mg, 21.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (40 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von (+)-Sclareolid (**50**) (5.41 g, 21.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) über 10 min getropft. Nach 30 min bei derselben Temperatur wurde wässr. KOH (10 mL, 2 M) langsam hinzugefügt. Anschließend wurde CH_2Cl_2 hinzugefügt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Diol **58** (5.49 g, 21.6 mmol, quant.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.12$ (*n*-Pentan/EtOAc 3:1).

$[\alpha]_D^{23} = -16.9$ ($c = 1.05$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.79 (dt, $J = 10.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J = 10.1, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.90 (dt, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 4H), 1.57 (tt, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.34 (m, 1H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (td, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 0.98 – 0.92 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 6H).

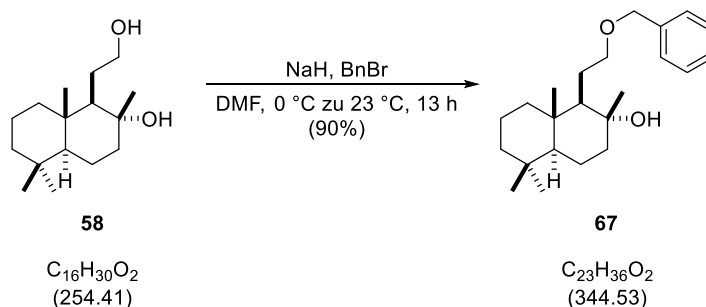
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 73.4, 64.3, 59.3, 56.2, 44.4, 42.1, 39.5, 39.1, 33.6, 33.4, 28.0, 24.8, 21.6, 20.6, 18.6, 15.5.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3267, 2923, 2867, 1461, 1386, 1189, 1085, 1051, 935, 727.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 277.2138, gefunden 277.2147.

$\text{Smp.} = 128 - 130$ °C.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[80]

Ether **67**


Zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 1.13 g, 28.3 mmol, 1.3 Äq.) in DMF (30 mL) bei 0 °C wurde eine Lösung von Diol **58** (5.46 g, 21.5 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (20 mL) getropft. Nach 30 min wurde Benzylbromid (3.83 mL, 5.51 g, 32.2 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 13 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 20:1 zu 10:1) gereinigt und Ether **67** (6.65 g, 19.3 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.88$ (*n*-Pentan/EtOAc 3:1).

$[\alpha]_D^{23} = -16.1$ ($c = 0.88$, CHCl₃).

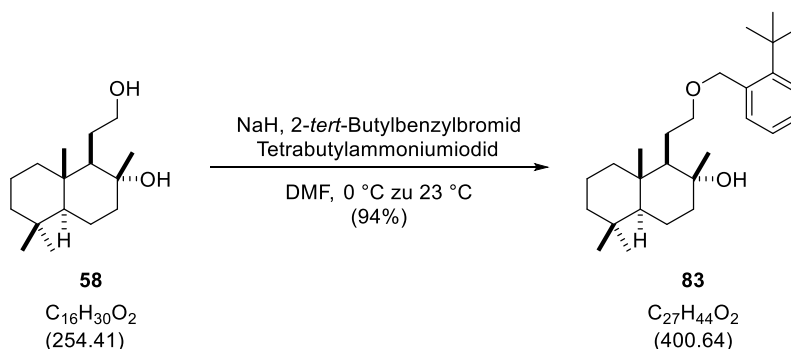
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.63 (ddd, $J = 9.2, 5.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.37 (ddd, $J = 10.2, 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.90 (dt, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.65 (ddd, $J = 13.8, 6.1, 3.7$ Hz, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 3H), 1.46 – 1.33 (m, 3H), 1.30 – 1.24 (m, 1H), 1.24 – 1.20 (m, 1H), 1.15 – 1.14 (m, 3H), 1.12 (dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 12.3, 2.3$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (dd, $J = 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 0.79 (s, 6H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.0, 128.6 (2C), 127.8 (3C), 73.3, 72.4, 72.2, 59.4, 56.2, 44.2, 42.1, 39.6, 39.1, 33.6, 33.4, 25.4, 24.5, 21.6, 20.6, 18.6, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3438, 2925, 2863, 1457, 1384, 1366, 1076, 930, 910, 732.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₃H₃₆O₂K⁺ [M+K]⁺: 383.2347, gefunden 383.2356.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[198]

Ether **83**


Zu einer Lösung von Diol **58** (256 mg, 1.01 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 60.3 mg, 1.51 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde Tetrabutylammoniumiodid (18.6 mg, 50.3 μmol , 0.05 Äq.) und 2-*tert*-Butylbenzylbromid (341 mg, 1.51 mmol, 1.5 Äq.) in DMF (2.0 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 20 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 5:1) gereinigt und Ether **83** (381 mg, 950 μmol , 94%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.39$ (*n*-Pentan/EtOAc, 9:1).

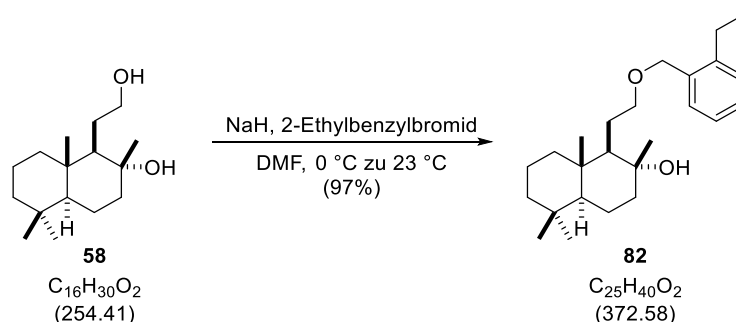
$[\alpha]_D^{27} = -3.68$ ($c = 1.34$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 4.83 – 4.68 (m, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.19 (s_{br} , 1H), 1.89 (dt, $J = 12.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.43 – 1.40 (m, 10H), 1.39 – 1.36 (m, 1H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 1.18 – 1.15 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.83 – 0.80 (m, 1H), 0.80 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.9, 136.3, 131.1, 127.7, 126.3, 126.2, 72.5, 72.5, 71.9, 59.4, 56.3, 44.3, 42.1, 39.7, 39.2, 35.9, 33.6, 33.4, 32.0 (3C), 25.5, 24.5, 21.7, 20.6, 18.6, 15.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3453, 2932, 2867, 1463, 1386, 1363, 1248, 1188, 1074, 934.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 423.3233, gefunden 423.3240.

Ether **82**


Zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 62.9 mg, 1.57 mmol, 2.0 Äq.) in DMF (3 mL) bei 0 °C wurde eine Lösung von Diol **58** (200 mg, 786 μmol , 1.0 Äq.) in DMF (3 mL) getropft. Nach 30 min wurde 2-Ethylbenzylbromid (221 mg, 1.11 mmol, 1.4 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 13 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 20:1 zu 5:1) gereinigt und Ether **82** (283 mg, 759 μmol , 97%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.61$ (*n*-Pentan/EtOAc, 6:1).

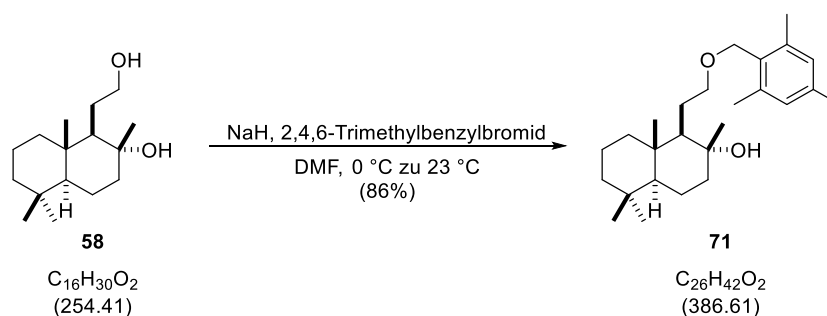
$[\alpha]_D^{27} = -16.1$ ($c = 0.62$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 4.65 – 4.48 (m, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.38 (td, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 3.20 (*s_{br}*, 1H), 2.69 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.89 (dt, $J = 12.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 5H), 1.17 – 1.10 (m, 4H), 0.94 – 0.89 (m, 1H), 0.89 – 0.85 (m, 4H), 0.79 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 142.7, 135.3, 129.1, 128.6, 128.2, 125.9, 72.5, 72.2, 71.2, 59.4, 56.3, 44.2, 42.1, 39.7, 39.2, 33.6, 33.4, 25.5, 25.4, 24.5, 21.6, 20.6, 18.6, 15.4 (2C).

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3439, 2930, 2867, 1458, 1384, 1183, 1086, 935, 843, 756.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 395.2921, gefunden 395.2938.

Ether **71**


Zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 299 mg, 7.48 mmol, 2.0 Äq.) in DMF (7 mL) bei 0 °C wurde eine Lösung von Diol **58** (951 mg, 3.74 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (7 mL) getropft. Nach 30 min wurde 2,4,6-Trimethylbenzylbromid (1.19 g, 5.61 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 22 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 30:1 zu 10:1) gereinigt und Ether **71** (1.24 g, 3.20 mmol, 86%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.56$ (*n*-Pentan/EtOAc, 6:1).

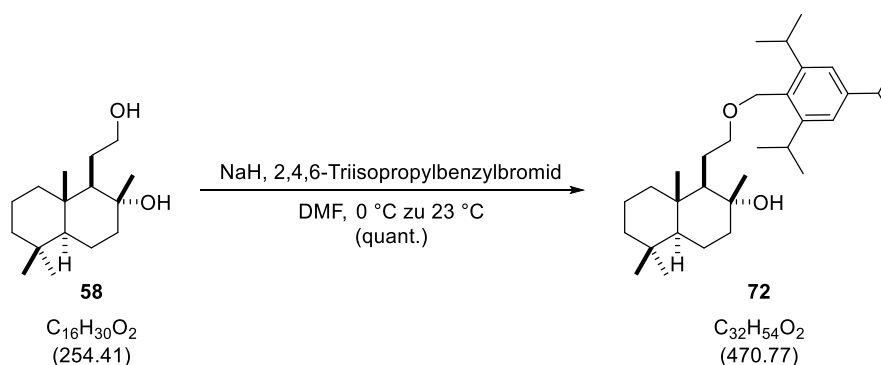
$[\alpha]_D^{27} = -14.9$ ($c = 3.98$, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.83 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 3.47 – 3.15 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H), 1.76 – 1.53 (m, 5H), 1.45 – 1.35 (m, 3H), 1.29 – 1.18 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 0.89 – 0.85 (m, 4H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.8 (2C), 137.6, 131.0, 129.1 (2C), 72.2, 71.8, 67.2, 59.5, 56.3, 44.2, 42.1, 39.7, 39.1, 33.6, 33.4, 25.6, 24.6, 21.6, 21.1, 20.6, 19.8 (2C), 18.6, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3439, 2925, 2864, 1613, 1459, 1383, 1235, 1079, 935, 849.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₆H₄₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 409.3077, gefunden 409.3097.

Ether **72**


Zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 281 mg, 7.02 mmol, 2.0 Äq.) in DMF (7 mL) bei 0 °C wurde eine Lösung von Diol **58** (893 mg, 3.51 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (7 mL) getropft. Nach 30 min wurde 2,4,6-Triisopropylbenzylbromid (1.50 g, 5.05 mmol, 1.4 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 12 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 20:1 zu 10:1) gereinigt und Ether **72** (1.69 g, 3.60 mmol, quant.) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (*n*-Pentan/EtOAc, 19:1).

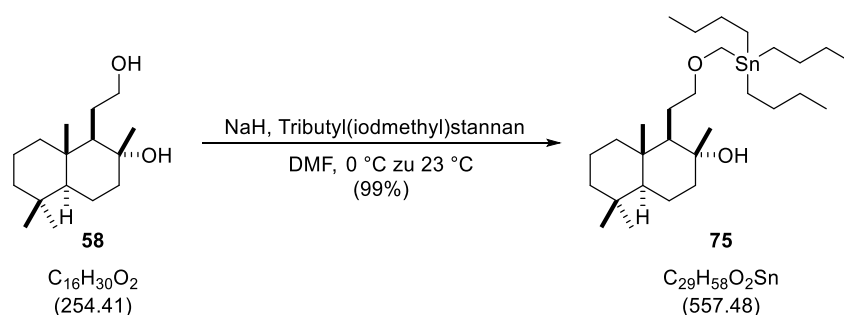
$[\alpha]_D^{27} = -20.9$ ($c = 1.97$, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.00 (s, 2H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.28 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.06 (*s_{br}*, 1H), 2.87 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.86 (dt, $J = 12.4$, 3.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.47 – 1.33 (m, 4H), 1.29 – 1.23 (m, 19H), 1.19 – 1.13 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.97 – 0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.80 (s, 6H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 148.8, 148.5 (2C), 128.7, 121.0 (2C), 72.3, 72.1, 65.5, 59.1, 56.4, 44.3, 42.2, 39.8, 39.2, 34.5, 33.6, 33.4, 29.5 (2C), 25.6, 24.7, 24.6 (2C), 24.5 (2C), 24.1 (2C), 21.6, 20.6, 18.6, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3443, 2957, 2929, 2868, 1607, 1460, 1384, 1074, 877, 753.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₂H₅₄O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 493.4016, gefunden 493.4041.

Ether **75**


Zu einer Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 191 mg, 4.77 mmol, 2.0 Äq.) in DMF (5 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Diol **58** (607 mg, 2.38 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (5 mL) getropft. Nach 30 min wurde Tributyl(iodmethyl)stannan (5.52 g, 3.46 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 24 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 10:1) gereinigt und Ether **75** (1.32 g, 2.37 mmol, 99%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.61$ (*n*-Pentan/EtOAc, 19:1).

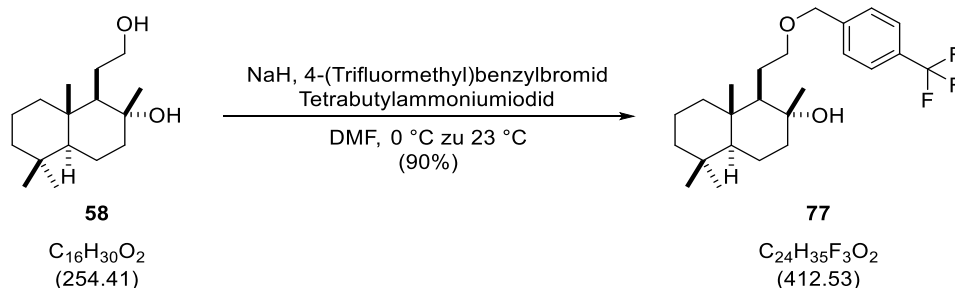
$[\alpha]_D^{27} = -16.8$ ($c = 1.88$, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.62 (*s_{br}*, 1H), 3.49 (dt, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 1.89 (dt, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 4H), 1.59 – 1.45 (m, 8H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.34 – 1.27 (m, 6H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 1.15 (dd, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 18H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 77.5, 72.0, 62.4, 59.6, 56.3, 44.1, 42.1, 39.8, 39.1, 33.6, 33.4, 29.3 (3C), 27.5 (3C), 25.4, 24.6, 21.7, 20.6, 18.7, 15.4, 13.9 (3C), 9.1 (3C).

IR (ν/cm⁻¹, ATR) = 3437, 2951, 2923, 2849, 1460, 1381, 1339, 1287, 1073, 934.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₉H₅₈O₂SnNa⁺ [M+Na]⁺: 581.3351, gefunden 581.3339.

Ether **77**


Zu einer Lösung von Diol **58** (132 mg, 518 μmol , 1.0 Äq.) in DMF (2.5 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 26.9 mg, 673 μmol , 1.3 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde Tetrabutylammoniumiodid (9.6 mg, 26 μmol , 0.05 Äq.) und 4-(Trifluormethyl)benzylbromid (173 mg, 725 μmol , 1.4 Äq.) in DMF (0.5 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 22 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 5:1) gereinigt und Ether **77** (192 mg, 466 μmol , 90%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.40$ (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

$[\alpha]_D^{26} = -18.3$ ($c = 0.85$, CHCl_3).

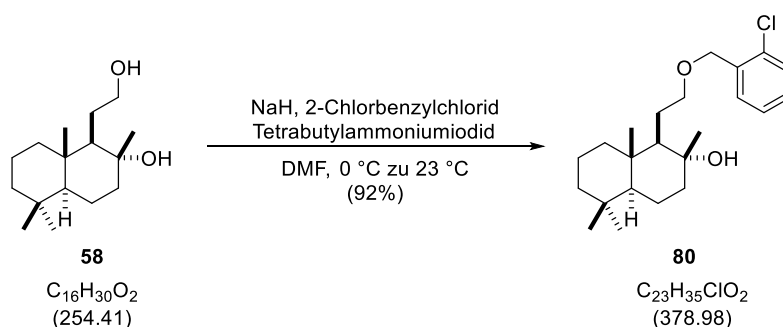
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 2.99 (*sbr*, 1H), 1.90 (dt, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.80 (ddt, $J = 15.2, 10.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.45 – 1.35 (m, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.17 – 1.14 (m, 3H), 1.12 (dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 12.2, 2.3$ Hz, 1H), 0.90 – 0.84 (m, 4H), 0.79 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 142.2, 130.0 (q, $J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz), 127.8 (2C), 125.6 (q, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, 2C), 125.1 (q, $J_{\text{CF}} = 272.2$ Hz), 72.8, 72.7, 72.5, 59.4, 56.3, 44.3, 42.1, 39.7, 39.2, 33.5, 33.4, 25.4, 24.5, 21.6, 20.6, 18.6, 15.4.

$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -62.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3455, 2930, 2865, 1622, 1462, 1387, 1325, 1164, 1125, 1070.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 435.2481, gefunden 435.2490.

Ether **80**


Zu einer Lösung von Diol **58** (301 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4.0 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 70.8 mg, 1.77 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde Tetrabutylammoniumiodid (43.7 mg, 118 µmol, 0.1 Äq.) und 2-Chlorbenzylchlorid (224 µL, 286 mg, 1.77 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 16 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 5:1) gereinigt und Ether **80** (413 mg, 1.09 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.52$ (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

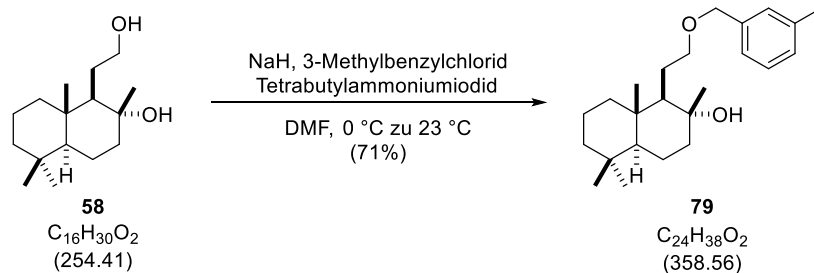
$[\alpha]_D^{27} = -20.6$ ($c = 1.03$, CHCl₃).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.75 – 3.61 (m, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.05 (*s_{br}*, 1H), 1.90 (dt, $J = 12.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.80 (ddt, $J = 15.2, 10.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 3H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 12.2, 2.3$ Hz, 1H), 0.90 – 0.84 (m, 4H), 0.79 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.8, 133.0, 129.4, 129.1, 128.8, 127.0, 72.7, 72.6, 70.3, 59.2, 56.2, 44.2, 42.0, 39.7, 39.1, 33.5, 33.4, 25.4, 24.4, 21.6, 20.6, 18.5, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3448, 2929, 2865, 1446, 1385, 1363, 1102, 1047, 935, 753.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₃H₃₅ClO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 401.2218, gefunden 401.2230.

Ether **79**


Zu einer Lösung von Diol **58** (301 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4.0 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 70.9 mg, 1.77 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde Tetrabutylammoniumiodid (43.7 mg, 118 µmol, 0.1 Äq.) und 3-Methylbenzylchlorid (268 µL, 285 mg, 2.03 mmol, 1.7 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 16h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 5:1) gereinigt und Ether **79** (317 mg, 837 µmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.61$ (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

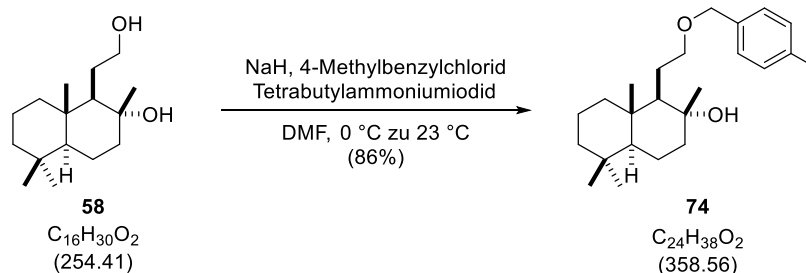
$[\alpha]_D^{27} = -17.7$ ($c = 1.36$, CHCl₃).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.30 (*s_{br}*, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.90 (dt, $J = 12.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 3H), 1.45 – 1.35 (m, 3H), 1.26 (ddd, $J = 13.7, 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.17 – 1.13 (m, 3H), 1.11 (dd, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 0.90 (dd, $J = 12.3, 2.3$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.86 – 0.81 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.1, 138.0, 128.7, 128.6, 128.5, 125.1, 73.3, 72.4, 72.0, 59.3, 56.3, 44.2, 42.1, 39.6, 39.1, 33.6, 33.4, 25.4, 24.5, 21.6 (2C), 20.6, 18.6, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3444, 2925, 2862, 1610, 1460, 1384, 1246, 1156, 1081, 934.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₄H₃₈O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 381.2764, gefunden 381.2780.

Ether **74**


Zu einer Lösung von Diol **58** (301 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4.0 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 70.9 mg, 1.77 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde Tetrabutylammoniumiodid (43.7 mg, 118 µmol, 0.1 Äq.) und 4-Methylbenzylchlorid (268 µL, 285 mg, 2.03 mmol, 1.7 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 16 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 5:1) gereinigt und Ether **74** (387 mg, 1.02 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.50$ (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

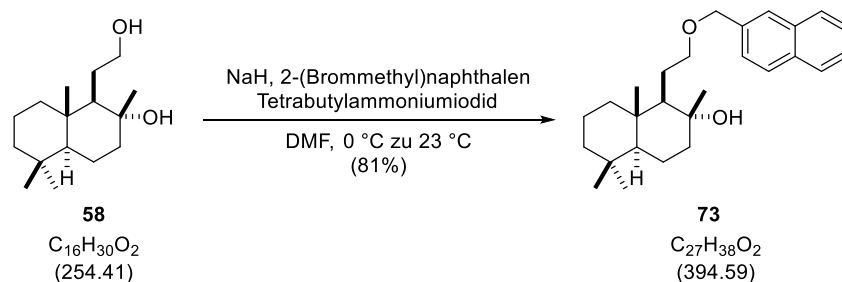
$[\alpha]_D^{27} = -20.4$ ($c = 1.43$, CHCl₃).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.15 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.90 (dt, $J = 12.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 3H), 1.45 – 1.34 (m, 3H), 1.28 – 1.19 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (dd, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 0.90 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.86 – 0.81 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.5, 135.0, 129.2 (2C), 128.0 (2C), 73.2, 72.4, 72.0, 59.4, 56.2, 44.2, 42.1, 39.6, 39.2, 33.6, 33.4, 25.4, 24.6, 21.6, 21.3, 20.6, 18.6, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3443, 2925, 2861, 1515, 1459, 1384, 1241, 1089, 934, 802.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₄H₃₈O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 381.2764, gefunden 381.2767.

Ether **73**


Zu einer Lösung von Diol **58** (300 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (4.5 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 70.8 mg, 1.77 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde Tetrabutylammoniumiodid (21.8 mg, 59.0 μmol , 0.05 Äq.) und 2-(Bromomethyl)naphthalen (391 mg, 1.77 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 16 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 5:1) gereinigt und Ether **73** (375 mg, 950 μmol , 81%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

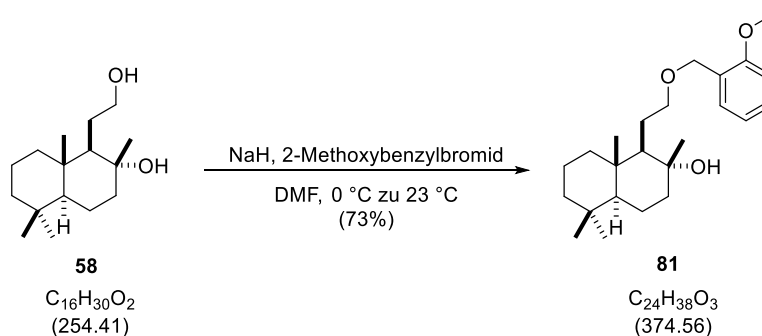
$[\alpha]_D^{27} = -15.4$ ($c = 1.36$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.85 – 7.81 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 4.74 – 4.66 (m, 2H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.30 (*s_{br}*, 1H), 1.91 (dt, $J = 12.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 4H), 1.42 (td, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.28 – 1.23 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.09 – 1.03 (m, 1H), 0.88 – 0.86 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.83 – 0.79 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.5, 133.4, 133.2, 128.4, 128.0, 127.8, 126.8, 126.2, 126.0 (2C), 73.4, 72.5, 72.1, 59.3, 56.2, 44.2, 42.0, 39.6, 39.1, 33.5, 33.4, 25.4, 24.5, 21.6, 20.6, 18.5, 15.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3444, 3054, 2927, 2862, 1602, 1508, 1461, 1162, 1092, 934.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 417.2764, gefunden 417.2776.

Ether **81**


Zu einer Lösung von Diol **58** (105 mg, 413 μmol , 1.0 Äq.) in DMF (2.0 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 26.1 mg, 652 μmol , 1.6 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde 2-Methoxybenzylbromid (151 mg, 731 μmol , 1.8 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 20 h auf 23 °C erwärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 30:1 zu 1:1) gereinigt und Ether **81** (112 mg, 300 μmol , 73%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.24$ (*n*-Pentan/EtOAc, 10:1).

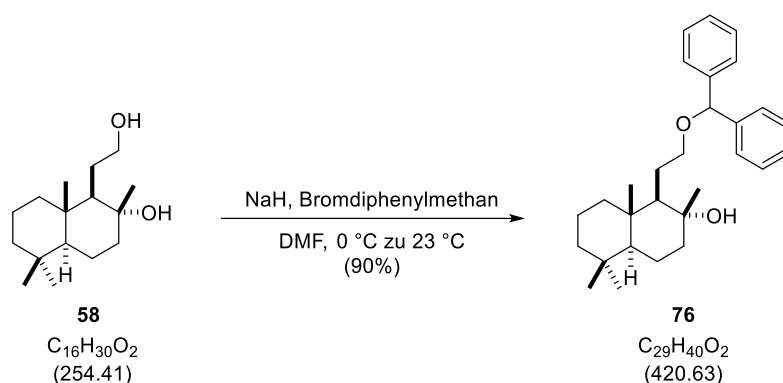
$[\alpha]_D^{24} = -8.14$ ($c = 0.55$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.33 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.95 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.56 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.09 (*sbr*, 1H), 1.90 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 4H), 1.44 – 1.32 (m, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.12 – 1.07 (m, 1H), 0.90 – 0.81 (m, 5H), 0.78 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.2, 129.2, 128.8, 126.5, 120.6, 110.3, 72.3, 72.2, 68.2, 59.3, 56.2, 55.4, 44.2, 42.1, 39.6, 39.1, 33.6, 33.4, 25.4, 24.4, 21.6, 20.6, 18.6, 15.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3378, 2918, 2851, 1599, 1463, 1374, 1241, 1086, 970, 754.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 397.2713, gefunden 397.2713.

Ether **76**


Zu einer Lösung von Diol **58** (515 mg, 2.02 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (10 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 123 mg, 3.03 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C gegeben. Nach 30 min wurde Bromdiphenylmethan (1.03 g, 4.05 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 20 h auf 23 °C aufgewärmt. Wasser und EtOAc wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 30:1 zu 1:1) gereinigt und Ether **76** (765 mg, 1.82 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.47$ (*n*-Pentan/EtOAc, 10:1).

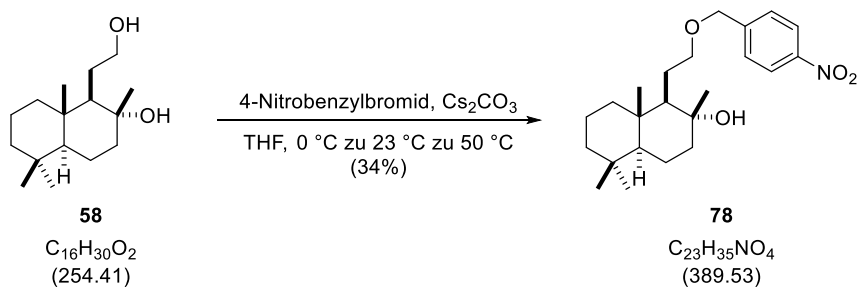
$[\alpha]_D^{24} = -12.8$ ($c = 3.15$, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 – 7.29 (m, 8H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.63 (dt, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.03 (*sbr*, 1H), 1.91 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.68 – 1.49 (m, 4H), 1.44 – 1.32 (m, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (td, $J = 13.4, 12.7, 4.2$ Hz, 1H), 0.91 – 0.81 (m, 4H), 0.78 (s, 6H), 0.75 – 0.70 (m, 1H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 142.1, 142.1, 128.6 (4C), 127.7, 127.6, 127.2 (2C), 126.9 (2C), 84.5, 72.6, 70.9, 59.0, 56.2, 44.2, 42.1, 39.5, 39.1, 33.5, 33.4, 25.4, 24.4, 21.6, 20.6, 18.5, 15.4.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3401, 2927, 2865, 1600, 1490, 1450, 1182, 1070, 1024, 931.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₉H₄₀O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 443.2920, gefunden 443.2910.

Ether **78**


Zu einer Lösung von Cs_2CO_3 (273 mg, 838 μmol , 2.0 Äq.) in THF (2.0 mL) wurde Diol **58** (107 mg, 419 μmol , 1.0 Äq.) bei 0 °C hinzugefügt. Nach 10 min wurde 4-Nitrobenzylbromid (181 mg, 838 μmol , 2.0 Äq.) in THF (1.0 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über 3 d auf 23 °C aufgewärmt. Anschließend wurde für 3 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 23 °C wurde Wasser und EtOAc hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mehrmals mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 9:1 zu 1:1) gereinigt und Ether **78** (54.7 mg, 140 μmol , 34%, 42% brsm) als farbloses Öl und Diol **58** (21.1 mg, 82.9 μmol) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.75$ (*n*-Pentan/EtOAc, 4:1).

$[\alpha]_D^{23} = -14.9$ ($c = 1.10$, CHCl_3).

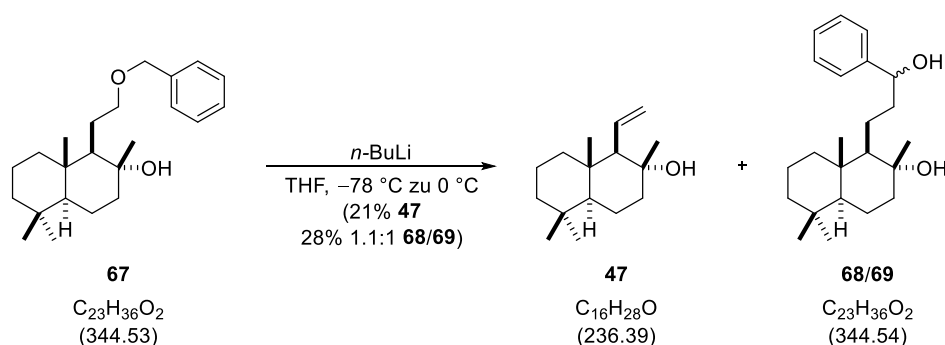
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 2.75 (*sbr*, 1H), 1.91 (dt, $J = 12.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 4H), 1.45 – 1.36 (m, 3H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 – 1.10 (m, 1H), 0.92 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H), 0.91 – 0.88 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.6, 145.8, 127.9 (2C), 123.9 (2C), 73.2, 72.8, 72.1, 59.3, 56.3, 44.3, 42.1, 39.8, 39.2, 33.6, 33.4, 25.5, 24.5, 21.6, 20.6, 18.6, 15.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3458, 2925, 2862, 1603, 1519, 1460, 1385, 1342, 1098, 1015.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 412.2458, gefunden 412.2473.

Alken **47** ausgehend von Ether **67**^[88]



Zu einer Lösung von Ether **67** (100 mg, 290 μmol , 1.0 Äq.) in THF (4 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von *n*-BuLi (396 μL , 2.5 M in Hexan, 871 μmol , 3.0 Äq.) gegeben. Nach 30 min bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung durch einen Wechsel des Kältebades auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Im Laufe von 12 h wurde die Reaktionslösung auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend mit Wasser und EtOAc versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 10:1 zu 1:1) gereinigt und Alken **21** (14.2 mg, 60.1 μmol , 21%) als farbloser Feststoff sowie Alkohol **68** (15.2 mg, 44.1 μmol , 15%) und Alkohol **69** (13.4 mg, 38.9 μmol , 13%) als gelbe Öle erhalten.

Analytische Daten für **68**:

$R_f = 0.45$ (*n*-Pentan/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D^{23} = -9.10$ ($c = 1.12$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.56 – 2.51 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.55 (m, 4H), 1.51 – 1.34 (m, 4H), 1.31 – 1.23 (m, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 4H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 145.3, 128.4 (2C), 127.2, 125.9 (2C), 74.6, 71.8, 58.6, 56.2, 43.9, 42.1, 41.3, 39.3, 34.0, 33.5, 33.3, 24.8, 21.7, 20.6, 20.4, 18.5, 15.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3371, 2991, 2922, 2876, 1456, 1364, 1203, 1157, 1068, 759.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{K}^+$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 383.2347, gefunden 383.2362.

Analytische Daten für **69**:

$R_f = 0.36$ (*n*-Pentan/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D^{23} = +20.0$ ($c = 0.76$, CHCl_3).

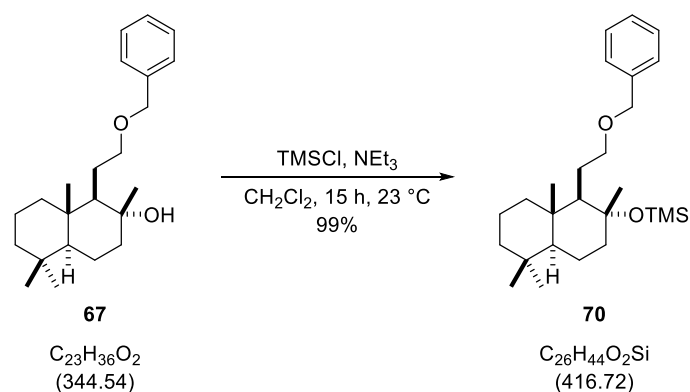
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 4.70 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.53 (m, 1H), 1.53 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 4H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 – 1.11 (m, 1H), 0.98 – 0.93 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 145.3, 128.5 (2C), 127.4, 125.9 (2C), 76.5, 74.9, 61.6, 56.1, 44.4, 42.5, 42.1, 39.8, 39.3, 33.5, 33.4, 24.5, 22.5, 21.6, 20.7, 18.5, 15.3.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3352, 2922, 2867, 1737, 1457, 1387, 1126, 1082, 970, 762.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{K}^+$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 383.2347, gefunden 383.2363.

Bemerkung: Die relativen Konfigurationen der epimeren Alkohole **68/69** wurden nicht bestimmt.

Trimethylsilyylether **70**


Zu einer Lösung von Benzylether **67** (98.3 mg, 285 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) bei 0 °C wurde NEt_3 (396 μL , 289 mg, 2.85 mmol, 10 Äq.) und TMSCl (145 μL , 124 mg, 1.14 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Über 15 h wurde die Reaktionslösung auf 23 °C erwärmt und anschließend mit Wasser und CH_2Cl_2 versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 19:1 +1%v/v NEt_3) gereinigt und Trimethylsilyylether **70** (118 mg, 283 μmol , 99%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.95$ (*n*-Pentan/EtOAc, 4:1).

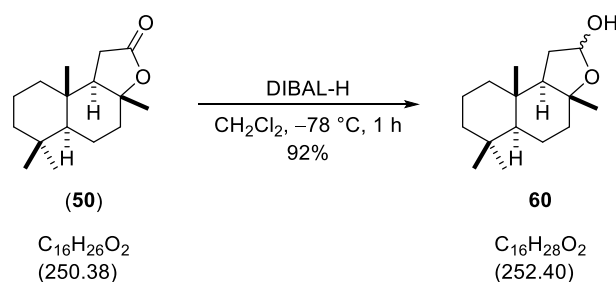
$[\alpha]_D^{23} = 3.6$ ($c = 0.56$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.42 – 7.22 (m, 5H), 4.62 – 4.42 (m, 2H), 3.58 (ddd, $J = 11.1$, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J = 11.1$, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.89 (dt, $J = 12.2$, 3.2 Hz, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.45 (m, 6H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.17 – 1.06 (m, 1H), 1.04 – 0.98 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 2H), 0.06 (s, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 139.1, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 77.7, 73.4, 72.9, 58.6, 56.2, 44.6, 42.2, 39.9, 38.7, 33.5, 33.3, 26.1, 24.7, 21.6, 20.6, 18.6, 15.7, 3.0 (3C).

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2947, 2866, 1454, 1386, 1249, 1156, 1086, 1047, 1031, 835.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 439.3003, gefunden 439.3013.

Laktol **60**


Zu einer Lösung von (+)-Sclareolid (**50**) (4.04 g, 16.2 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (80 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von DIBAL-H (1.0 M in CH_2Cl_2 , 19.4 mL, 19.4 mmol, 1.2 Äq.) in einem Zeitraum von 10 min über die Kolbenwand gegeben. Nach 1 h bei derselben Temperatur wurde Wasser zugegeben und auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Laktol **60** (3.73 g, 14.8 mmol, 92%, *d.r.*: 1:0.7) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Daten für die Laktol-Diastereomere, die Hydroxyaldehydform wurde ebenfalls in NMR-Spektren detektiert (Verhältnis ca. 4:1 Laktol:Hydroxyaldehyd).

$R_f = 0.57$ (*n*-Pentan/EtOAc, 2:1).

$[\alpha]_D^{23} = -10.5$ ($c = 1.24$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.52 – 5.47 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.04 – 0.84 (m, 28H), 1.33 – 1.23 (m, 3H), 1.11 – 1.06 (m, 3H), 0.88 – 0.84 (m, 9H), 0.82 – 0.77 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 99.0, 97.3, 83.3, 81.7, 60.9 (2C), 57.2 (2C), 57.1, 56.0, 42.6, 42.5, 40.3, 40.1, 39.9 (2C), 36.2, 36.1, 33.5, 33.4, 33.2 (2C), 31.7 (2C), 21.2 (2C), 20.9, 20.6, 18.5, 18.4, 15.7, 15.4.

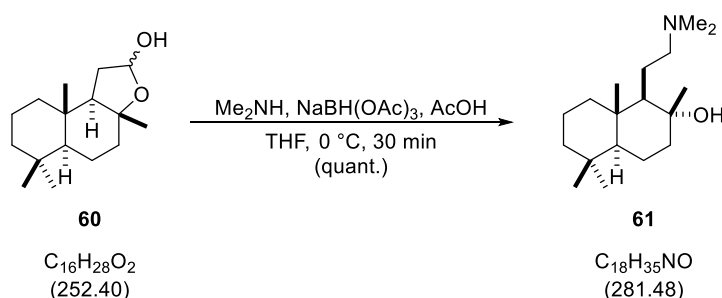
IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3395, 2924, 2868, 1722, 1459, 1379, 1275, 1083, 998, 967.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 275.1981, gefunden 275.1998.

$\text{Smp.} = 118 - 120\text{ }^\circ\text{C}$.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[199]

Amin **61**



Zu einer Lösung von Laktol **60** (984 mg, 3.90 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) wurde bei 0 °C Dimethylamin (2.00 M in THF, 2.92 mL, 5.85 mmol, 1.5 Äq.), AcOH (223 µL, 234 mg, 3.90 mmol, 1.0 Äq.) und NaBH(OAc)₃ (1.65 g, 7.80 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nach 30 min bei dieser Temperatur wurde eine ges. wässr. NaHCO₃-Lösung und EtOAc hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Amin **61** (1.10 g, 3.91 mmol, quant.) wurde als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.18$ (CH₂Cl₂/MeOH, 4:1).

$[\alpha]_D^{23} = +1.7$ ($c = 0.95$, CHCl₃).

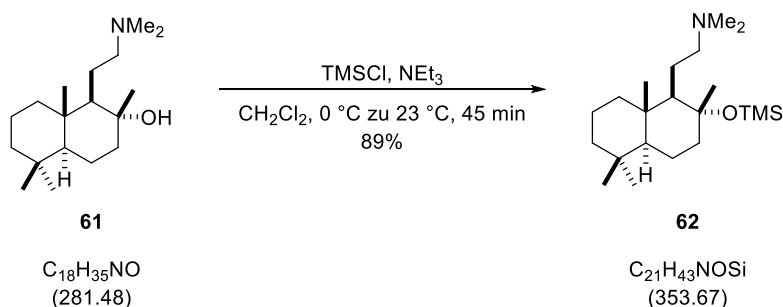
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.26 (s, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.53 – 1.49 (m, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 1H), 1.26 – 1.19 (m, 1H), 1.16 – 1.10 (m, 5H), 0.94 – 0.89 (m, 1H), 0.88 – 0.85 (m, 4H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 70.6, 62.3, 61.6, 56.4, 45.1 (2C), 44.1, 42.1, 39.8, 39.2, 33.7, 33.5, 25.3, 22.7, 21.7, 20.4, 18.8, 15.5.

IR (ν/cm⁻¹, ATR) = 3370, 2924, 2863, 1463, 1387, 1158, 1128, 1084, 1043, 941.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₃₅NONa⁺ [M+Na]⁺: 304.2611, gefunden 304.2642.

Trimethylsilyylether **62**



Zu einer Lösung von Amin **61** (301 mg, 1.07 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) bei 0 °C wurde NEt_3 (1.48 mL, 1.08 g, 10.7 mmol, 10 Äq.) und TMSCl (542 μL , 464 mg, 4.27 mmol, 4.0 Äq.) gegeben. Nach 45 min bei dieser Temperatur wurde Wasser und CH_2Cl_2 hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1 +1% v/v NEt_3) gereinigt und Trimethylsilyylether **62** (338 mg, 956 μmol , 89%) als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.68$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

$[\alpha]_D^{23} = +2.1$ ($c = 0.90$, CHCl_3).

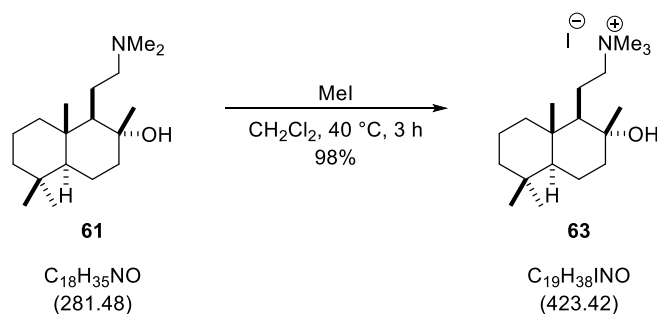
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.37 (td, $J = 11.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 7H), 1.87 (dt, $J = 12.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.67 – 1.47 (m, 5H), 1.42 – 1.29 (m, 3H), 1.25 – 1.19 (m, 1H), 1.19 – 1.14 (m, 3H), 1.14 – 1.08 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 0.93 – 0.86 (m, 2H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.08 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 77.9, 63.2, 60.1, 56.2, 45.6 (2C), 44.5, 42.2, 39.9, 39.0, 33.5, 33.3, 24.9, 23.8, 21.6, 20.6, 18.5, 15.8, 3.1 (3C).

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2925, 2868, 2813, 2761, 1461, 1387, 1249, 1131, 1057, 991.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{NOSiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 376.3006, gefunden 376.3035.

Quartäre Ammonium-Verbindung **63**



Zu einer Lösung von Amin **61** (100 mg, 355 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) bei 23 °C wurde MeI (33.2 μL , 75.6 mg, 533 μmol , 1.5 Äq.) gegeben und bei 23 °C für 16 h gerührt. MeI (66.4 μL , 151 mg, 1.06 mmol, 3.0 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde bei 40 °C gerührt. Nach 3 h bei dieser Temperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die quartäre Ammonium-Verbindung **63** (147 mg, 347 μmol , 98%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +2.0$ ($c = 1.02$, MeOH).

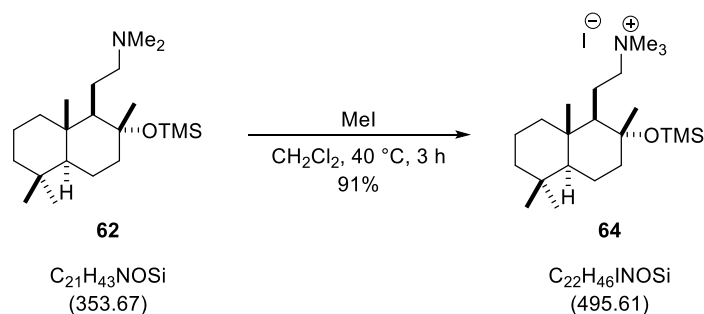
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOD): δ [ppm] = 3.50 (td, $J = 12.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.18 (s, 9H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 4H), 1.56 – 1.32 (m, 5H), 1.27 – 1.21 (m, 4H), 1.11 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.05 – 0.99 (m, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.87 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, MeOD): δ [ppm] = 74.6, 70.1, 60.1, 57.4, 53.4 (3C), 45.0, 43.0, 40.9, 40.2, 34.2, 33.8, 24.1, 21.8, 21.4, 20.1, 19.4, 16.1.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3418, 2995, 2930, 2867, 1654, 1600, 1311, 1083, 909, 829.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{ON}^+$ $[\text{M}]^+$: 296.2948, gefunden 296.2952.

Smp. = 210 – 212 °C.

Quartäre Ammonium-Verbindung **64**


Zu einer Lösung von **62** (51.0 mg, 144 μmol , 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) bei 23 °C wurde MeI (13.5 μL , 30.7 mg, 216 μmol , 1.50 Äq.) gegeben und bei 40 °C gerührt. Nach 3 h bei dieser Temperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die quartäre Ammonium-Verbindung **64** (64.8 mg, 131 μmol , 91%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.1$ ($c = 0.67$, MeOH).

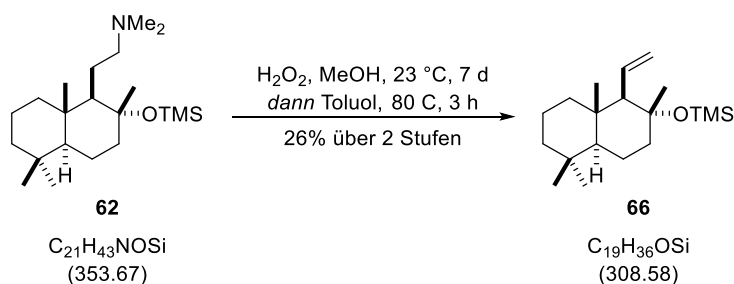
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, MeOD): δ [ppm] = 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.17 (s, 9H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 4H), 1.65 – 1.60 (m, 1H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.47 – 1.41 (m, 1H), 1.40 – 1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 – 1.21 (m, 1H), 1.17 – 1.13 (m, 1H), 1.04 – 0.98 (m, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.89 – 0.84 (m, 3H), 0.18 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, MeOD): δ [ppm] = 79.3, 70.6, 61.4, 57.4, 53.4 (3C), 45.4, 43.0, 40.9, 40.2, 34.2, 33.8, 25.1, 21.8, 21.4, 20.3, 19.5, 16.2, 3.1 (3C).

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2948, 2362, 1596, 1362, 1251, 1127, 1084, 996, 841, 759.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{ONSi}^+$ $[\text{M}]^+$: 368.3343, gefunden 368.3360.

Smp. = 193 – 194 °C.

Silylierte Alken **66**


Zu einer Lösung von **62** (8.8 mg, 25 μmol , 1.0 $\text{\AA}\text{q.}$) in MeOH (1.0 mL) bei 23 $^\circ\text{C}$ wurde H_2O_2 (30% wt, 12.8 μL , 14.1 mg, 125 μmol , 5.0 $\text{\AA}\text{q.}$) gegeben und für 7 d gerührt. Anschließend wurde Pt/C (Spatelspitze) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (11.3 mg) wurde in Toluol (1.0 mL) gelöst und für 3 h bei 80 $^\circ\text{C}$ erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 19:1 +1% v/v NEt_3) gereinigt und das silylierte Alken **66** (2.6 mg, 8.4 μmol , 26%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.99$ (*n*-Pentan/EtOAc, 19:1).

$[\alpha]_D^{23} = -1.2$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

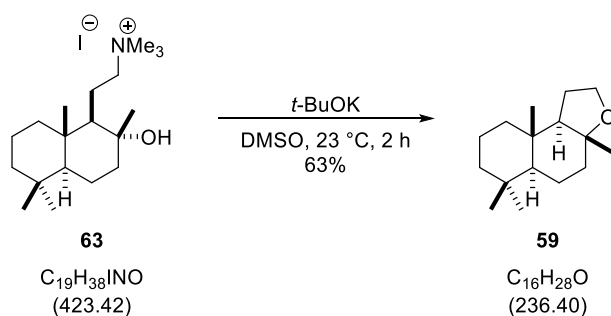
$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.74 (dt, $J = 16.8, 10.2$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 16.8, 2.8$ Hz, 1H), 1.90 (dt, $J = 12.5, 3.1$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 1H), 1.24 – 1.22 (m, 3H), 1.13 (td, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 0.92 – 0.89 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 – 0.82 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.3, 118.9, 76.2, 67.4, 55.9, 44.9, 42.2, 41.0, 37.3, 33.6, 33.4, 25.1, 21.8, 20.6, 18.6, 16.1, 3.0 (3C).

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2922, 2849, 1737, 1465, 1387, 1248, 1187, 1087, 758, 679.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{OSiNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 331.2427, gefunden 331.2470.

Ambrox (**59**)



Zu einer Lösung von **63** (10.0 mg, 24.0 μmol , 1.0 Äq.) in DMSO (1.0 mL) bei 23 °C wurde *t*-BuOK (13.0 mg, 118 μmol , 5.0 Äq.) gegeben und für 2 h gerührt. Wasser und EtOAc wurden hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 19:1) gereinigt und Ambrox (**59**) (3.6 mg, 15 μmol , 63%) als farbloser Feststoff erhalten.

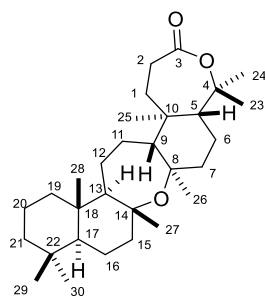
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.82 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 4H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 1.34 – 1.24 (m, 2H), 1.17 (td, J = 13.5, 13.1, 4.3 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.06 – 1.00 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 80.1, 65.1, 60.3, 57.4, 42.6, 40.1, 39.9, 36.3, 33.7, 33.2, 22.8, 21.3 (2C), 20.8, 18.6, 15.2.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ONa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 259.2032, gefunden 259.2035.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[85,200]

Experimentaltteil



Cupacinoxepin (**8**)

Tabelle 12.: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Cupacinoxepin.

Nr.	Isoliertes Cupacinoxepin ^[20] (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} mult (<i>J</i> , Hz)	Synthetisches Cupacinoxepin (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} mult (<i>J</i> , Hz)
1	1.66 m 1.89 ^a	1.67 ^a 1.88 ^a
2	2.66 td (4.2, 14.4) 2.48 dt (3.6, 14.4)	2.66 td (14.0, 4.8) 2.48 ddd (14.0, 5.2, 3.5)
3	/	/
4	/	/
5	1.87 ^a	1.86 ^a
6	1.48-1.56 ^a	1.47-1.56 ^a
7	1.74 ^a 1.55 ^a	1.73 ^a 1.54 ^a
8	/	/
9	1.51 ^a	1.50 ^a
10	/	/
11	1.73 ^a 1.35 ^a	1.72 ^a 1.37 ^a
12	1.84 ^a 1.22 ^a	1.83 ^a 1.23 ^a
13	1.41 ^a	1.41 ^a
14	/	/
15	1.76 ^a 1.55 ^a	1.76 ^a 1.54 ^a
16	1.22 ^a 1.60 ^a	1.21 ^a 1.60 ^a
17	0.87 ^a	0.87 ^a
18	/	/
19	1.77 ^a 0.89 ^a	1.78 ^a 0.88 ^a
20	1.58 ^a 1.44 ^a	1.60 ^a 1.43 ^a

Experimentalteil

Nr.	Isoliertes Cupacinoxepin ^[20] (600 MHz, CDCl ₃) δ_{H} mult (<i>J</i> , Hz)	Synthetisches Cupacinoxepin (500 MHz, CDCl ₃) δ_{H} mult (<i>J</i> , Hz)
21	1.36 ^a 1.13 dt (3.6, 13.2)	1.35 ^a 1.13 dt (13.5, 4.3)
22	/	/
23	1.48 s	1.48 s
24	1.36 s	1.36 s
25	1.00 s	1.00 s
26	1.29 s	1.29 s
27	1.25 s	1.25 s
28	0.74 s	0.74 s
29	0.77 s	0.77 s
30	0.85 s	0.85 s

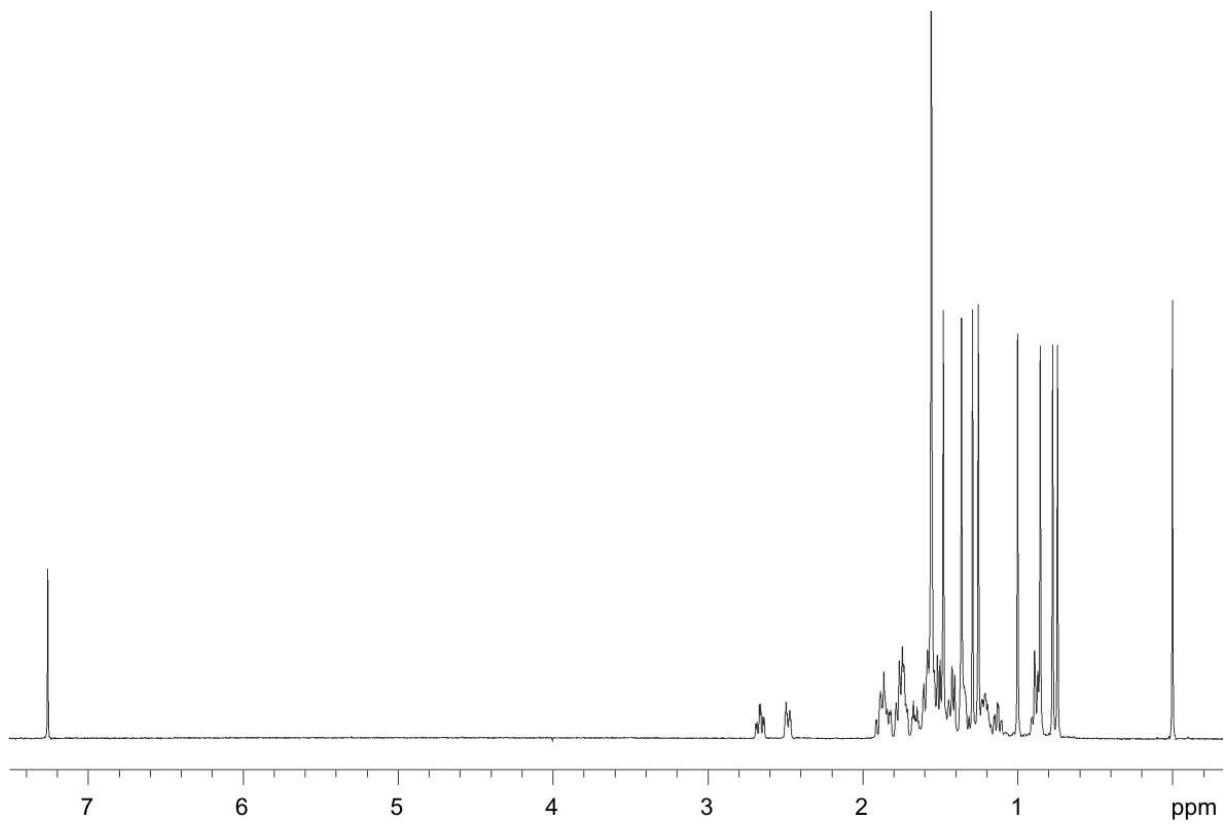
^a Signal überlappend.

Tabelle 13.: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von Cupacinoxepin.

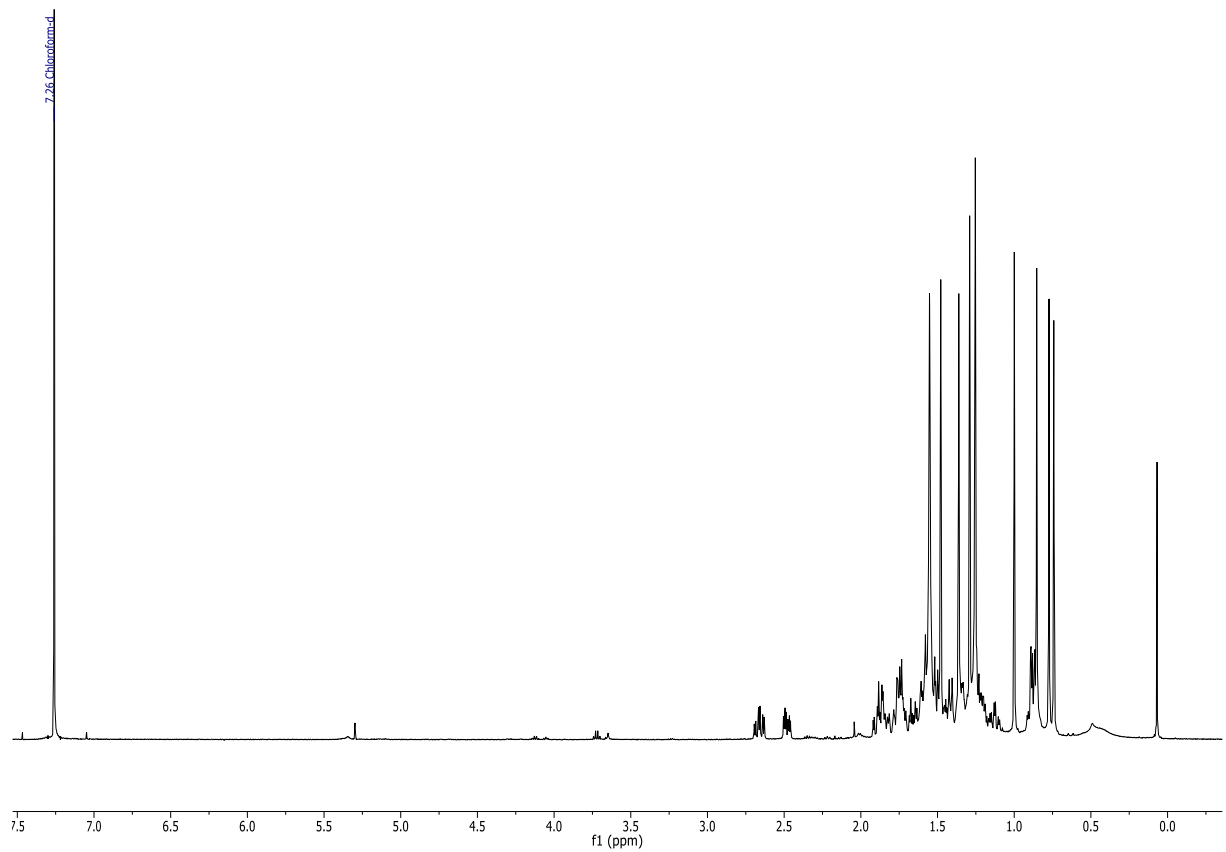
Nr.	^{13}C -NMR-Verschiebung		Abweichung
	isoliertes (150 MHz, CDCl_3)	Cupacinoxepin ^[20] (176 MHz, CDCl_3)	
1	40.2	40.3	-0.1
2	32.4	32.6	-0.2
3	175.0	175.0	0.0
4	85.8	85.9	-0.1
5	52.1	52.2	-0.1
6	25.9	26.0	-0.1
7	43.7	43.7	0.0
8	78.8	78.9	-0.1
9	61.2	61.4	-0.2
10	41.0	41.2	-0.2
11	26.4	26.5	-0.1
12	25.1	25.2	-0.1
13	60.8	61.0	-0.2
14	80.4	80.5	-0.1
15	45.3	45.3	0.0
16	20.8	20.9	-0.1
17	56.2	56.3	-0.1
18	39.3	39.0	+0.3
19	40.5	40.5	0.0
20	18.9	19.0	-0.1
21	42.0	42.1	-0.1
22	33.5	33.6	-0.1
23	30.7	30.8	-0.1
24	27.3	27.4	-0.1
25	18.3	18.4	-0.1
26	24.1	24.2	-0.1
27	25.4	25.5	-0.1
28	15.9	16.0	-0.1
29	21.6	21.6	0.0
30	33.5	33.6	-0.1

Experimentaltel

Isoliertes Cupacinoxepin (^1H , 600 MHz, CDCl_3)^[20]



Synthetisches Cupacinoxepin (^1H , 500 MHz, CDCl_3)



Experimentaltteil

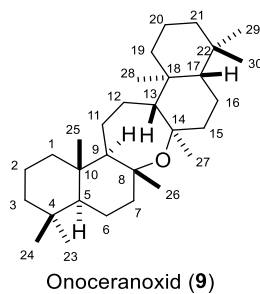


Tabelle 14.: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren Onoceranoxid (**9**).

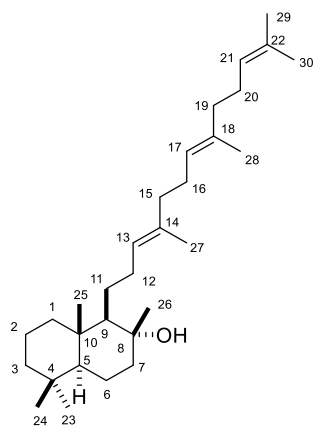
Nr.	Isoliertes Onoceranoxid ^[21] (100 MHz, CDCl ₃) δ _H mult (<i>J</i> , Hz)	Synthetisches Onoceranoxid (700 MHz, CDCl ₃) δ _H mult (<i>J</i> , Hz)
1, 19	/	1.76 ^a , 0.87 ^a
2, 20	/	1.58 ^a , 1.40 ^a
3, 21	/	1.34 ^a , 1.14 – 1.10 m
4, 22	/	/
5, 17	/	0.88 ^a
6, 16	/	1.58 ^a , 1.21 ^a
7, 15	/	1.75 ^a , 1.56 ^a
8, 14	/	/
9, 13	/	1.38 ^a
10, 18	/	/
11, 12	/	1.77 ^a , 1.21 ^a
23, 30	0.845	0.85 s
24, 29	0.735	0.74 s
25, 28	0.767	0.77 s
26, 27	1.259	1.26 s

a) Signal überlappend.

Tabelle 15.: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von Onoceranoxid (**9**).

Nr.	^{13}C -NMR-Verschiebung	^{13}C -NMR-Verschiebung	Abweichung
	isoliertes Onoceranoxid ^[21] (25 MHz, CDCl_3)	synthetisches Onoceranoxid (176 MHz, CDCl_3)	
1, 19	40.5	40.5	0
2, 20	19.0	19.1	-0.1
3, 21	42.2	42.2	0
4, 22	33.5	33.6	-0.1
5, 17	56.3	56.3	0
6, 16	20.8	20.9	-0.1
7, 15	45.4	45.4	0
8, 14	79.9	80.1	-0.2
9, 13	60.9	60.9	0
10, 18	38.9	39.0	-0.1
11, 12	25.0	25.1	-0.1
23, 30	33.5	33.6	-0.1
24, 29	21.5	21.7	-0.2
25, 28	15.8	15.9	-0.1
26, 27	25.4	25.4	0

Experimentaltteil



(30)

Table 16.: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Trienol (30).

Nr.	Isoliertes Trienol (270 MHz, CDCl_3) δ_{H} mult (J , Hz)	Synthetisches Trienol (30) (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} mult (J , Hz)
1	/	1.65 ^a
	/	0.98 td (13.0, 3.7)
2	/	1.64 ^a
	/	1.40 ^a
3	/	1.39 ^a
	/	1.14 ^a
4	/	/
5	/	0.91 dd (12.1, 2.3)
6	/	1.66 ^a
	/	1.26 ^a
7	/	1.86 dt (12.1, 3.1)
	/	1.36 ^a
8	/	/
9	/	0.91 dd (12.1, 2.3)
10	/	/
11	/	1.44 ^a
	/	1.26 ^a
12	/	2.07 ^a
	/	2.07 ^a
13	5.07 – 5.21 bt (6.2)	5.21 – 5.16 m
14	/	/
15	/	1.99 ^a
	/	1.99 ^a
16	/	1.96 – 2.11m
	/	1.96 – 2.11m
17	5.07 – 5.21 bt (6.2)	5.14 – 5.06 m

Experimentalteil

Nr.	Isoliertes Trienol (30) ^[91] (270 MHz, CDCl ₃) δ _H mult (<i>J</i> , Hz)	Synthetisches Trienol (30) (500 MHz, CDCl ₃) δ _H mult (<i>J</i> , Hz)
18	/	/
19	/	1.99 ^a
	/	1.99 ^a
20	/	1.96 – 2.11m
	/	1.96 – 2.11m
21	5.07 – 5.21 bt (6.2)	5.14 – 5.06 m
22	/	/
23	0.869	0.87 s
24	0.789	0.79 s
25	0.789	0.79 s
26	1.130	1.13 s
27	1.616	1.60 s ^a oder 1.61 s
28	1.602	1.60 s ^a oder 1.61 s
29	1.602	1.68 s
30	1.681	1.60 s ^a

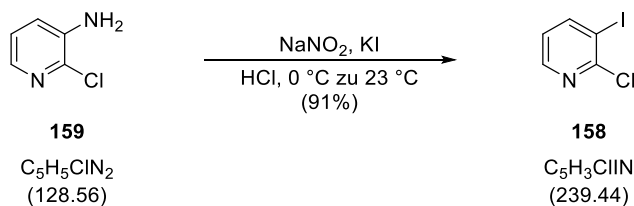
a) Signal überlappend.

Tabelle 17.: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von Trienol (**30**).

Nr.	^{13}C -NMR-Verschiebung	^{13}C -NMR-Verschiebung	Abweichung
	isoliertes Trienol (30) ^[91] (68 MHz, CDCl_3)	synthetisches Trienol (30) (176 MHz, CDCl_3)	
1	39.7	39.9	-0.2
2	18.5	18.6	-0.1
3	42.5	42.2	-0.3
4	33.3	33.4	-0.1
5	56.3	56.3	0
6	20.6	20.7	-0.1
7	44.6	44.7	-0.1
8	74.1	74.2	-0.1
9	61.6	61.7	-0.1
10	39.2	39.3	-0.1
11	25.6	25.7	-0.1
12	31.5	31.6	-0.1
13	125.1	125.2	-0.1
14	135.0	135.1	-0.1
15	39.8	39.9	-0.1
16	26.7	26.8 oder 26.9	
17	124.3	124.4	-0.1
18	135.2	135.3	-0.1
19	39.8	39.9	-0.1
20	26.8	26.8 oder 26.9	
21	124.5	124.6	-0.1
22	131.3	131.4	-0.1
23	33.4	33.6	-0.2
24	21.6	21.7	-0.1
25	15.4	15.6	-0.2
26	23.9	23.9	0
27	16.0	16.2 oder 16.4	
28	16.1	16.2 oder 16.4	
29	25.7	25.9	-0.2
30	17.7	17.8	-0.1

4.3 Versuchsvorschriften zur Synthese von Spongidin-Alkaloiden

Iodid **158**



Aminopyridin **159** (5.00 g, 38.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit HCl (6 M, wässr., 40.2 mL) bei 0 °C versetzt. Nacheinander wurde NaNO₂ (4.29 g, 62.2 mmol, 1.6 Äq.) in H₂O (20.0 mL) und KI (15.5 g, 93.3 mmol, 2.4 Äq.) in H₂O (20.0 mL) tropfenweise zu der Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 min bei 0 °C und für 50 min bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde wässr. NaOH (5 M, 77.8 mL) und EtOAc zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. Na₂S₂O₃-Lösung und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 15:1 zu 10:1) gereinigt und Iodid **158** (8.33 g, 35.2 mmol, 91%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.64$ (*n*-Pentan/EtOAc, 5:1).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.35 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H).

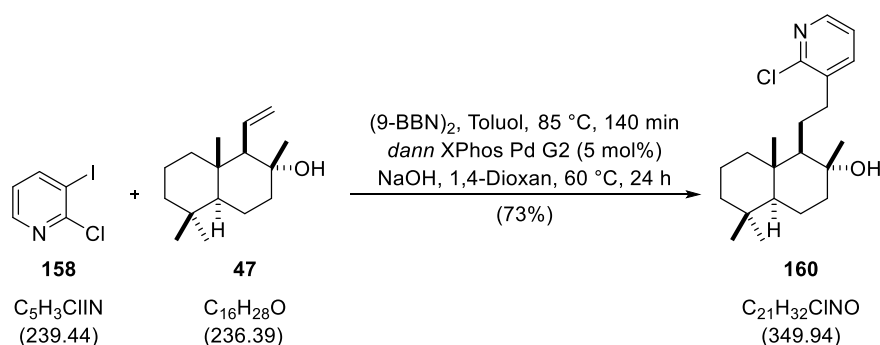
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.6, 149.0, 148.9, 123.3, 95.0.

IR (ν/cm⁻¹, ATR) = 3044, 2954, 2919, 2851, 1733, 1550, 1462, 1382, 1136, 1006.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₅H₄ClIN⁺ [M+H]⁺: 239.9072, gefunden 239.9069.

Smp. = 93 - 94 °C.

Die erhaltenen Messwerte stimmen mit vorherigen überein.^[148]

Alkohol **160**


Alken **47** (1.30 g, 5.50 mmol, 1.6 Äq.) und $(9\text{-BBN})_2$ (1.68 g, 13.8 mmol, 3.9 Äq.) wurden vermischt und für 20 min bei 60 °C und für 70 min bei 85 °C gerührt. Anschließend wurde Toluol (3.0 mL, entgast) zugegeben und für 70 min bei 85 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 60 °C abgekühlt und nacheinander wurden wässr. NaOH (7.10 mL, 3 M, 21.3 mmol, 6.0 Äq., entgast), 1,4-Dioxan (15.0 mL, entgast), Iodid **158** (850 mg, 3.55 mmol, 1.0 Äq.) und XPhos Pd G2 (140 mg, 177 μmol , 5 mol%) hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit 1,4-Dioxan (3.0 mL, entgast) gespült. Nach 24 h bei 60 °C wurde die Reaktionsmischung auf 23 °C abgekühlt und Wasser und EtOAc hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 4:1 zu 1:1) gereinigt und Alkohol **160** (902 mg, 2.58 mmol, 73%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.28$ (*n*-Pentan/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D^{27} = +31.9$ ($c = 0.48$, CHCl_3).

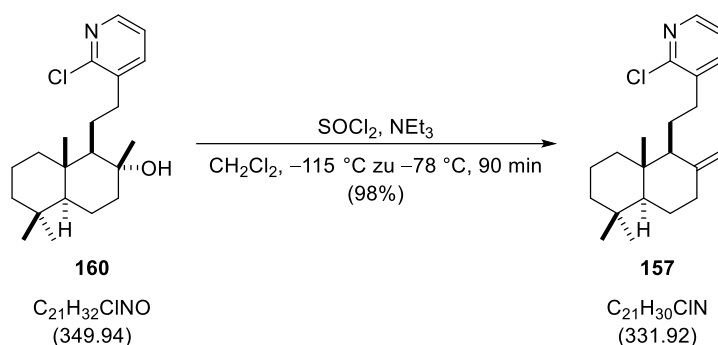
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.19 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 13.6, 11.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J = 13.6, 11.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.86 (dt, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 1.78 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.51 (m, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 1.21 – 1.08 (m, 5H), 1.00 – 0.91 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 151.2, 147.1, 139.0, 137.4, 122.7, 74.4, 61.6, 56.2, 44.7, 42.0, 39.7, 39.2, 36.6, 33.5, 33.3, 25.7, 24.2, 21.6, 20.6, 18.6, 15.5.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 3411, 2926, 2866, 2235, 1565, 1455, 1407, 1387, 1079, 800.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ClNO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.2245, gefunden 350.2256.

$\text{Smp.} = 112 - 114$ °C.

Alken **157**


Eine Lösung von Alkohol **160** (168 mg, 480 μmol , 1.0 Äq.) und NEt_3 (0.67 mL, 0.49 g, 4.80 mmol, 10 Äq., über CaH_2 destilliert) in CH_2Cl_2 (16.0 mL) wurde auf $-115\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Über 10 min wurde tropfenweise SOCl_2 (0.10 mL, 0.17 g, 1.44 mmol, 3.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) entlang der Gefäßwand hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 90 min auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und mit Methanol (0.5 mL) versetzt. Nach Aufwärmen auf $23\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine sat. wässr. NaHCO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/ EtOAc 1:0 zu 40:1 zu 25:1 zu 10:1) gereinigt und Alken **157** (157 mg, 472 μmol , 98%) als farbloses Öl, welches langsam kristallisiert, erhalten.

$R_f = 0.61$ (*n*-Pentan/ CHCl_3 , 2:1).

$[\alpha]_D^{27} = +45.0$ ($c = 0.42$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.26 – 8.22 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.56 – 2.49 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.00 (td, $J = 13.1, 5.3$ Hz, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.45 (m, 1H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 1.36 – 1.30 (m, 1H), 1.16 (td, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.08 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H), 0.97 (td, $J = 12.9, 4.0$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

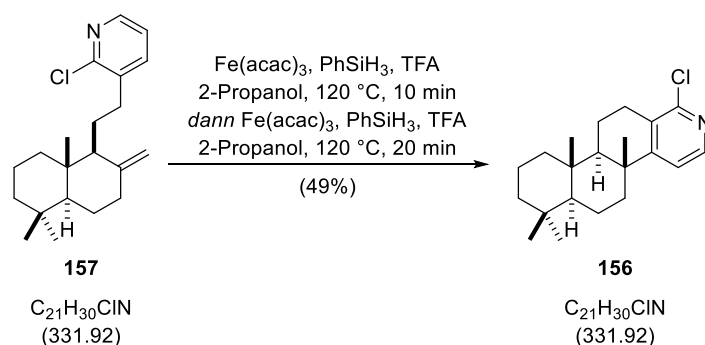
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 151.4, 148.5, 147.2, 139.0, 137.5, 122.7, 106.6, 56.7, 55.7, 42.3, 39.9, 39.1, 38.5, 33.8 (2C), 32.5, 24.6, 23.7, 21.9, 19.5, 14.6.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2927, 2846, 2364, 1644, 1563, 1456, 1408, 1197, 1074, 890.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.2140, gefunden 332.2135.

$\text{Smp.} = 72 - 74\text{ }^\circ\text{C}$.

Chlorpyridin **156**



Zu einer Mischung von Fe(acac)_3 (15.4 mg, 43.6 μmol , 1.0 Äq.), Alken **157** (14.2 mg, 42.8 μmol , 1.0 Äq.), TFA (4.28 μL , 6.34 mg, 55.6 μmol , 1.3 Äq.) und 2-Propanol (4.0 mL, entgast) in einem Druckgefäß wurde PhSiH_3 (13.6 μL , 11.9 mg, 107 μmol , 2.5 Äq.) hinzugefügt und für 10 min bei 120 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und mit Fe(acac)_3 (15.4 mg, 43.6 μmol , 1.0 Äq.), TFA (4.28 μL , 6.34 mg, 55.6 μmol , 1.3 Äq.) und PhSiH_3 (13.6 μL , 11.9 mg, 107 μmol , 2.5 Äq.) versetzt und für 20 min bei 120 °C in einem Druckgefäß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 23 °C abgekühlt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 70:1 und 11:1) gereinigt und Chlorpyridin **156** (7.0 mg, 21.1 μmol , 49%) als farbloser Feststoff erhalten. Kristalle von **156** für die Röntgenkristallstrukturanalyse wurden nach Verdampfen eines MeCN/ CH_2Cl_2 Gemisches erhalten.

$R_f = 0.18$ (Toluol/ CHCl_3 , 1:1).

$[\alpha]_D^{27} = -26.7$ ($c = 0.48$, CHCl_3).

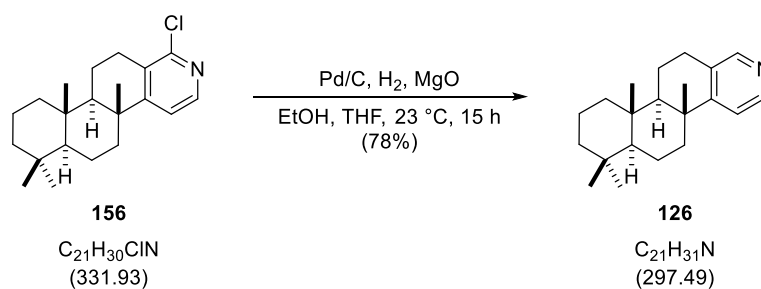
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 2.66 (ddd, $J = 18.6, 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.84 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.38 (m, 1H), 1.22 – 1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.88 – 0.86 (m, 4H), 0.86 – 0.84 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.3, 152.0, 146.5, 129.9, 119.1, 56.2, 53.9, 42.1, 40.1, 39.8, 38.6, 37.8, 33.4 (2C), 28.6, 25.7, 21.5, 19.0, 18.6, 17.3, 16.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2925, 2852, 1726, 1578, 1542, 1460, 1386, 1324, 1105, 835.

HRMS (ESI) : m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 332.2140, gefunden 332.2151.

$\text{Smp.} = 153 - 156$ °C.

Pyridin **126**


H_2 (Ballon) wurde für 2 min durch eine Suspension aus Pd/C (10 wt%, 12.1 mg, 11.3 μmol , 40 mol%) und MgO (10.3 mg, 255 μmol , 9.0 Äq.) in EtOH (1 mL) geleitet. Anschließend wurde eine Lösung von Chlorpyridin **156** (9.4 mg, 28.3 μmol , 1.0 Äq.) in THF/EtOH (1:1, 4 mL) bei 23 °C hinzugegeben und für 2 min H_2 (Ballon) durch die Reaktionslösung geleitet. Nach 15 h unter einer H_2 -Atmosphäre (Ballon) wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel (SiO_2 , EtOAc/ CHCl_3 1:1) filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc/ NEt_3 150:45:2) gereinigt und Pyridin **126** (6.6 mg, 22.2 μmol , 78%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/EtOAc, 1:1).

$[\alpha]_D^{23} = -62.6$ ($c = 0.07$, CHCl_3). [Lit^[138b]: $[\alpha]_D^{20} = -76.0$ ($c = 0.24$, CHCl_3)]

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.29 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 17.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 17.4, 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H), 1.91 (ddt, $J = 11.7, 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.83 – 1.78 (m, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.37 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (td, $J = 13.5, 4.1$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 8H).

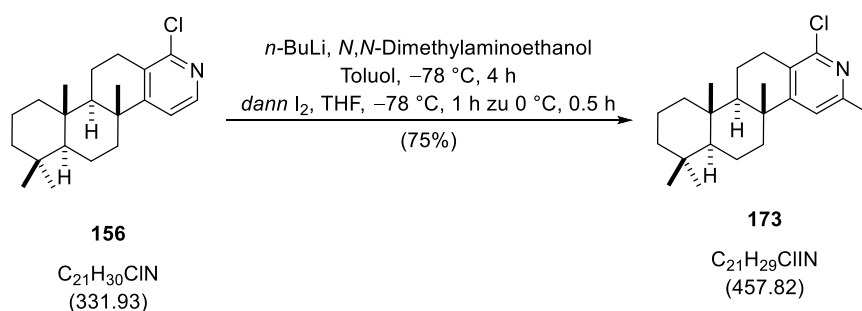
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 158.8, 150.5, 147.1, 130.8, 119.4, 56.4, 54.7, 42.2, 39.9, 39.8, 38.1, 37.9, 33.5, 33.4, 27.8, 25.8, 21.6, 19.0, 18.7, 17.6, 16.5.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2952, 2924, 2855, 2360, 2034, 1740, 1697, 1462, 1079, 830.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.2530, gefunden 298.2530.

Smp. = 104 - 106 °C.

Iodpyridin **173**



Zu einer Lösung von *N,N*-Dimethylaminoethanol (92.9 μL , 82.3 mg, 923 μmol , 8.0 Äq., über KOH destilliert) in Toluol (1.0 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 739 μL , 1.85 mmol, 16.0 Äq.) tropfenweise gegeben. Nach 15 min wurde eine Lösung von Chlorpyridin **156** (38.3 mg, 115 μmol , 1.0 Äq.) in Toluol (2.0 mL) über 5 min zugetropft. Nach 4 h bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von I_2 (264 mg, 1.04 mmol, 9.0 Äq.) in THF (1.3 mL) hinzugegeben. Nach 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktionsmischung für 40 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend mit Wasser und EtOAc versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die zusammengeführten organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 1:0 zu 40:1 zu 25:1 zu 15:1) gereinigt und Iodpyridin **173** (39.6 mg, 86.5 μmol , 75%) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.29$ (*n*-Pentan/EtOAc, 50:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.8$ ($c = 3.96$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49 (s, 1H), 2.88 (dd, $J = 18.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = 18.8, 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 13.6, 7.9$ Hz, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.37 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16 – 1.12 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 – 0.82 (m, 5H).

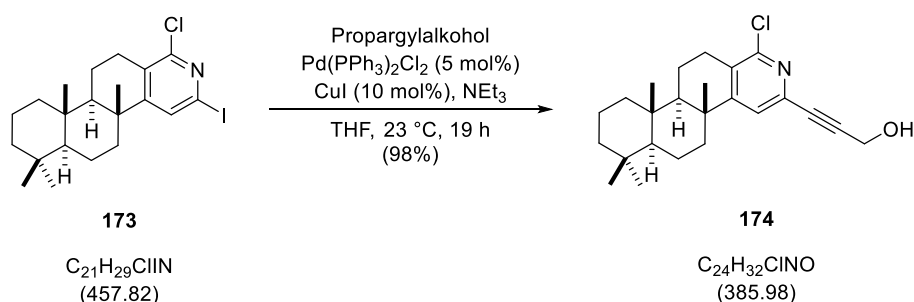
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.0, 150.9, 130.4, 129.8, 111.4, 56.1, 53.6, 42.0, 40.0, 39.8, 38.7, 37.8, 33.4 (2C), 28.2, 25.7, 21.6, 19.0, 18.6, 17.1, 16.4.

IR (v/cm^{-1} , ATR) = 2925, 2848, 2362, 2094, 1728, 1551, 1525, 1458, 1384, 1096, 1023.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClINNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 480.0925, gefunden 480.0949.

$\text{Smp.} = 93 - 95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Propargylalkohol **174**



Zu einer Suspension von CuI (1.6 mg, 8.37 μmol , 10 mol%) und Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.9 mg, 4.18 μmol , 5 mol%) in THF (0.5 mL) wurde NEt₃ (69.6 μL , 50.8 mg, 502 μmol , 6.0 Äq.) und Propargylalkohol (14.5 μL , 14.1 mg, 251 μmol , 3.0 Äq.) gegeben. Eine Lösung von Iodpyridin **173** (38.3 mg, 83.7 μmol , 1.0 Äq.) in THF (3.0 mL) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 19 h bei 23 °C unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 10:1 zu 5:1 zu 2:1) gereinigt und Propargylalkohol **174** (31.6 mg, 81.9 μmol , 98%) als brauner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.74$ (*n*-Pentan/EtOAc, 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -45.2$ ($c = 0.48$, CHCl₃).

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.94 (dd, $J = 18.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 18.8, 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.23 – 2.12 (s_{br}, 1H), 1.95 (dd, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.16 – 1.10 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.88 – 0.81 (m, 8H).

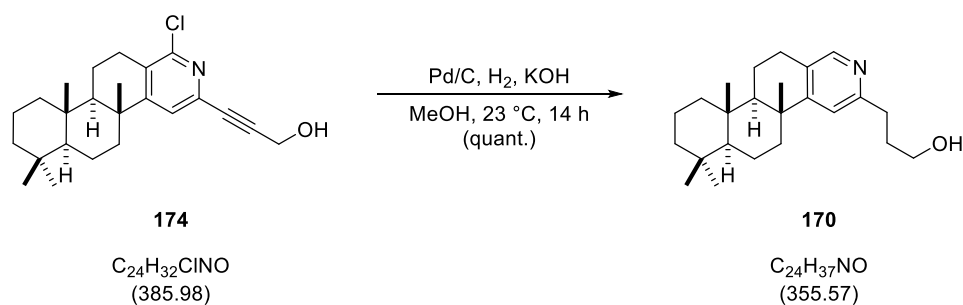
¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 162.5, 151.7, 139.2, 130.4, 122.7, 87.3, 84.3, 56.1, 53.7, 51.6, 42.0, 40.0, 39.8, 38.6, 37.7, 33.4 (2C), 28.7, 25.6, 21.5, 19.0, 18.6, 17.2, 16.3.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 3377, 2924, 2853, 1732, 1577, 1528, 1458, 1437, 1379, 1047.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₄H₃₂ClNONa⁺ [M+Na]⁺: 408.2064, gefunden 408.2080.

Smp. = 167 - 168 °C (Zersetzung).

Alkohol **170**



H₂ (Ballon) wurde für 2 min durch eine Suspension aus Pd/C (10 wt%, 39.7 mg, 37.3 μmol, 4.8 Äq.) und KOH (3.9 mg, 70.0 μmol, 9.0 Äq.) in MeOH (2 mL) geleitet. Eine Lösung von Propargylalkohol **174** (3.0 mg, 7.8 μmol, 1.0 Äq.) in MeOH (4 mL) wurde bei 23 °C hinzugegeben und H₂ (Ballon) wurde für 2 min durch die Reaktionsmischung geleitet. Nach 16 h unter einer H₂-Atmosphäre (Ballon) wurde die Reaktionsmischung über Celite® (CHCl₃) filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Alkohol **170** (3.0 mg, 8.4 μmol, quant.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

[α]_D²² = -44.0 (*c* = 0.30, CHCl₃).

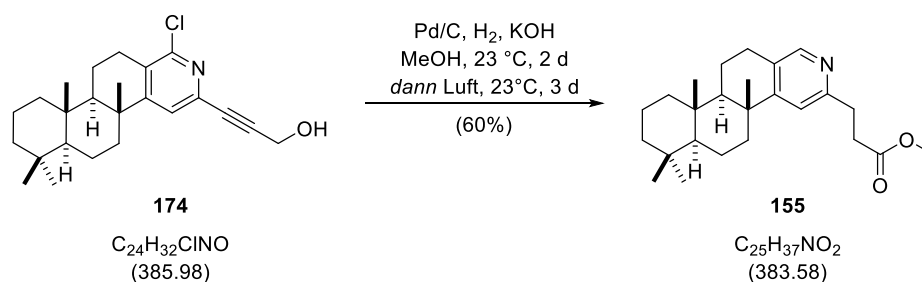
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.71 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.92 – 2.86 (m, 3H), 2.72 (ddd, *J* = 17.7, 11.4, 7.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 3H), 1.24 – 1.19 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 – 1.11 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.88 – 0.81 (m, 8H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.8, 158.2, 149.2, 128.3, 118.6, 62.9, 56.4, 54.7, 42.2, 39.9 (2C), 38.2, 37.9, 35.7, 33.5, 33.4, 31.7, 27.5, 25.8, 21.6, 19.0, 18.7, 17.6, 16.5.

IR (ν/cm⁻¹, ATR) = 3289, 2923, 2855, 2362, 1736, 1600, 1547, 1381, 1196, 1072.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₄H₃₈NO⁺ [M+H]⁺: 356.2948, gefunden 356.2964.

Methylester **155**



H₂ (Ballon) wurde für 2 min durch eine Suspension aus Pd/C (10 wt%, 81.6 mg, 76.7 μmol, 2.0 Äq.) und KOH (10.8 mg, 192 μmol, 5.0 Äq.) in MeOH (3 mL) geleitet. Anschließend wurde eine Lösung von Propargylalkohol **174** (14.8 mg, 38.3 μmol, 1.0 Äq.) in MeOH (5 mL) hinzugefügt und für 2 min H₂ (Ballon) durch die Reaktionsmischung geleitet. Die Reaktionsmischung wurde unter einer H₂-Atmosphäre (Ballon) bei 23 °C für 23 h gerührt und anschließend wurden Pd/C (10 wt%, 122 mg, 115 μmol, 3.0 Äq.) und KOH (12.9 mg, 230 μmol, 6.0 Äq.) hinzugefügt. H₂ (Ballon) wurde für 2 min durch die Reaktionsmischung geleitet. Nach 16 h unter einer H₂ Atmosphäre wurde Pd/C (10 wt%, 122 mg, 115 μmol, 3.0 Äq.) und KOH (12.9 mg, 230 μmol, 6.0 Äq.) hinzugefügt. H₂ (Ballon) wurde für 2 min durch die Reaktionsmischung geleitet. Nach 16 h unter einer H₂-Atmosphäre wurde die H₂-Atmosphäre gegen Luft ausgetauscht und die Reaktionsmischung für 3 d bei 23 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® (CHCl₃) filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 11:4) gereinigt und Methylester **155** (8.8 mg, 22.9 μmol, 60%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.72$ (EtOAc).

$[\alpha]_D^{22} = -43.5$ ($c = 0.62$, CHCl₃).

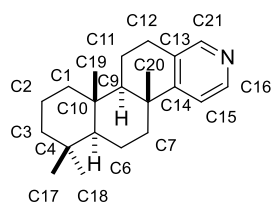
¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.89 (dd, $J = 17.0, 6.3$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.37 (m, 1H), 1.23 – 1.18 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 – 1.12 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.88 – 0.83 (m, 8H).

¹³C-NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.8, 159.8, 156.7, 149.6, 128.7, 118.6, 56.4, 54.7, 51.8, 42.2, 39.9 (2C), 38.2, 37.9, 33.9, 33.5, 33.4, 32.8, 27.5, 25.8, 21.6, 19.0, 18.7, 17.6, 16.5.

IR (v/cm⁻¹, ATR) = 2925, 2851, 2363, 1739, 1598, 1550, 1441, 1371, 1250, 911.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₅H₃₈NO₂⁺ [M+H]⁺: 384.2897, gefunden 384.2900.

Experimentaltteil



126

Tabelle 18.: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **126**.

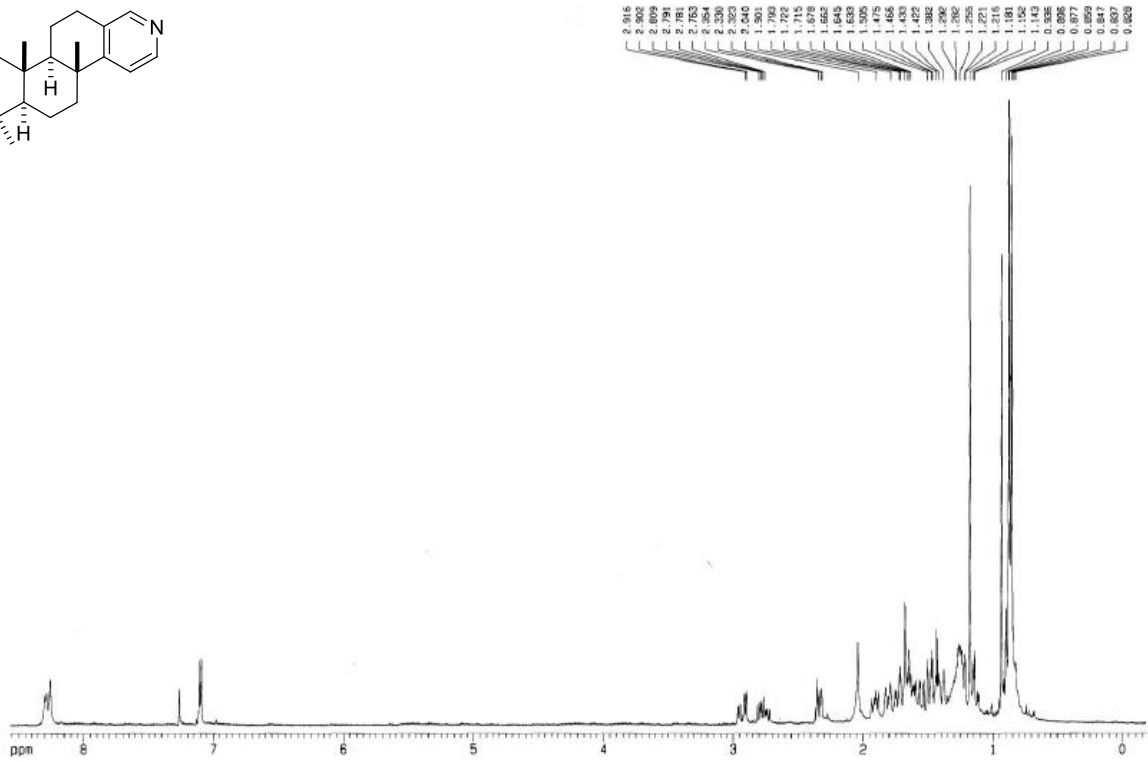
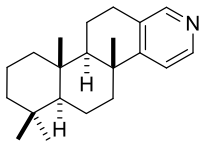
Nr.	^1H -NMR-Verschiebung 126	
	synthetisiert von <i>Basabe</i> (400 MHz, CDCl_3) ^[138b] δ_{H} mult (J, Hz)	^1H -NMR-Verschiebung 126 (700 MHz, CDCl_3) δ_{H} mult (J, Hz)
1	1.10-2.35 m ^a /	1.50 – 1.42 m ^a 0.90 – 0.83 m ^a
2	1.10-2.35 m ^a /	1.76 – 1.71 m 1.59 – 1.51 m
3	1.10-2.35 m ^a /	1.42 – 1.37 m 1.15 td (13.5, 4.1)
4	/	/
5	1.10-2.35 m ^a	0.90 – 0.83 m ^a
6	1.10-2.35 m ^a /	1.70 – 1.61 m ^a 1.50 – 1.42 m
7	1.10-2.35 m ^a /	2.34 dt (12.5, 3.2) 1.83 – 1.78 m
8	/	/
9	1.10-2.35 m ^a	1.28 – 1.21 m ^a
10	/	/
11	1.10-2.35 m ^a /	1.91 ddt (11.7, 7.7, 2.0) 1.70 – 1.61 m ^a
12	2.92 dd (16.0, 8.0) 2.76 ddd (16.0, 10.0, 4.0)	2.93 dd (17.4, 6.4) 2.77 ddd (17.4, 11.7, 7.4)
13	/	/
14	/	/
15	7.10 d (5.0)	7.10 d (5.3)
16	8.29 d (5.0)	8.29 d (5.3)
17	0.88 s	0.88 s ^a
18	0.94 s	0.93 s
19	0.86 s	0.86 s ^a
20	1.18 s	1.18 s
21	8.26 s	8.26 s

^a Signal überlappend.

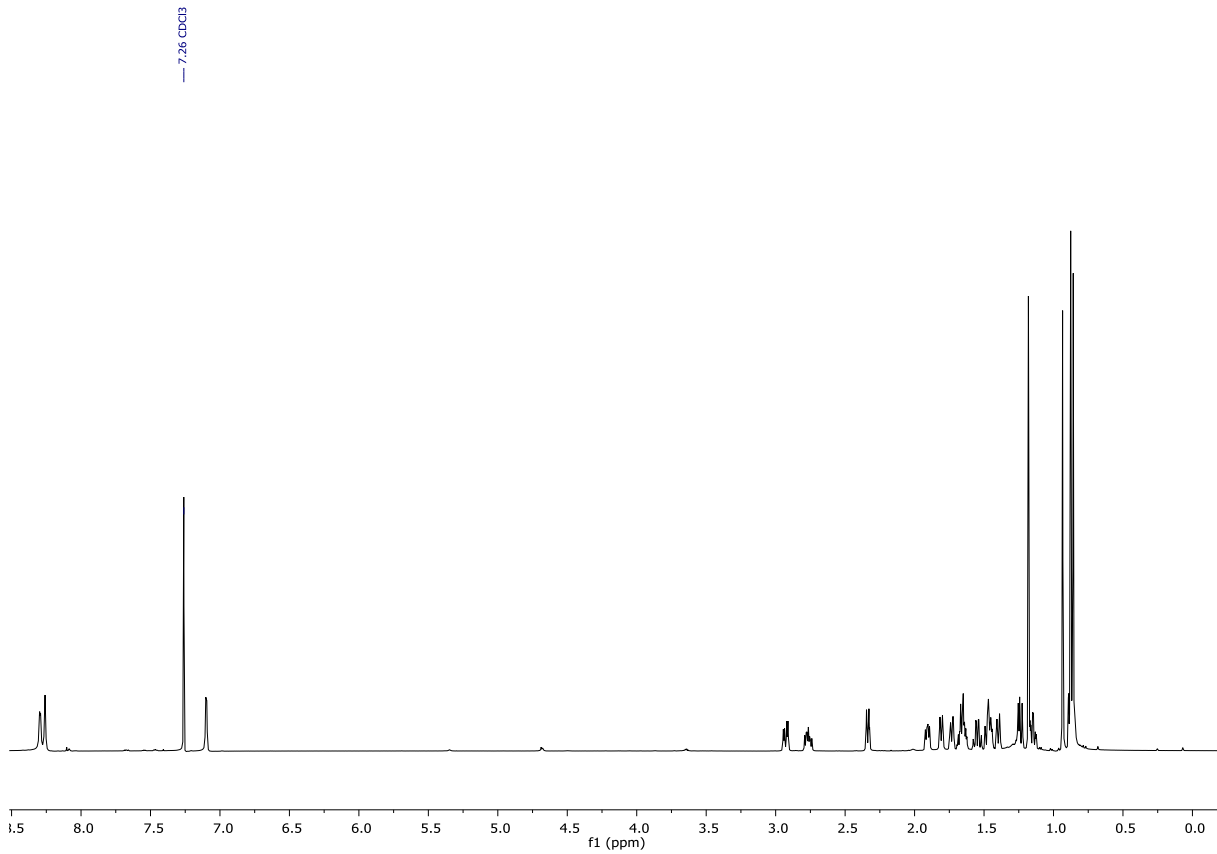
Tabelle 19.: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von **126**.

Nr.	^{13}C -NMR-Verschiebung 126 synthetisiert von <i>Basabe</i> (100 MHz, CDCl_3) ^[138b]	^{13}C -NMR-Verschiebung synthetisches 126 (176 MHz , CDCl_3)	Abweichung
1	39.6	39.8	+0.2
2	18.8	19.0	+0.2
3	41.9	42.2	+0.3
4	33.2	33.4	+0.2
5	56.2	56.4	+0.2
6	18.5	18.7	+0.2
7	39.7	39.9	+0.2
8	37.9	38.1	+0.2
9	54.5	54.7	+0.2
10	37.7	37.9	+0.2
11	17.4	17.6	+0.2
12	27.6	27.8	+0.2
13	135.2	130.8	-4.4
14	158.7	158.8	+0.1
15	125.0	119.4	-5.6
16	146.7	147.1	+0.4
17	21.4	21.6	+0.2
18	33.7	33.5	-0.2
19	16.3	16.5	+0.2
20	25.6	25.8	+0.2
21	150.2	150.5	+0.3

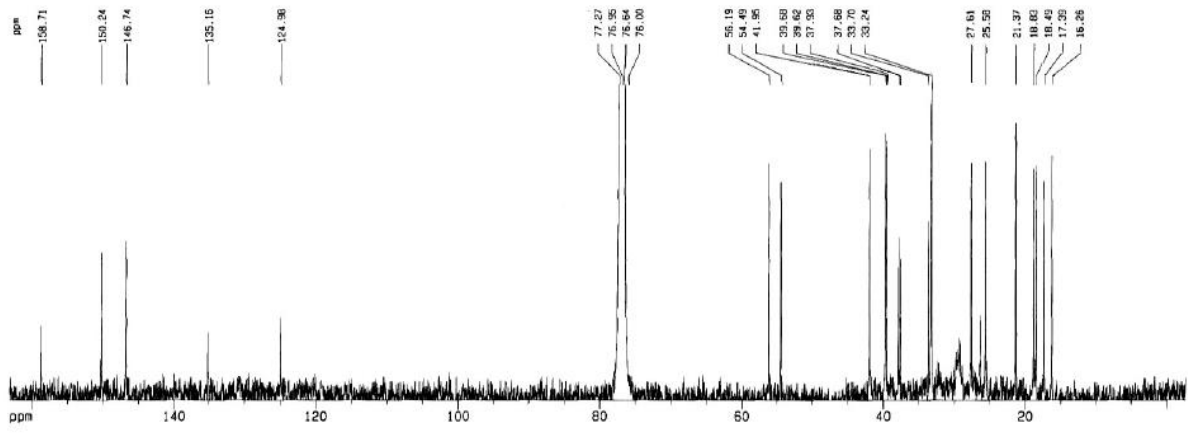
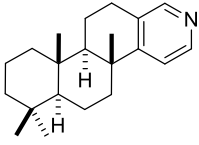
126 synthetisiert von *Basabe* (^1H , 400 MHz, CDCl_3)^[138b]



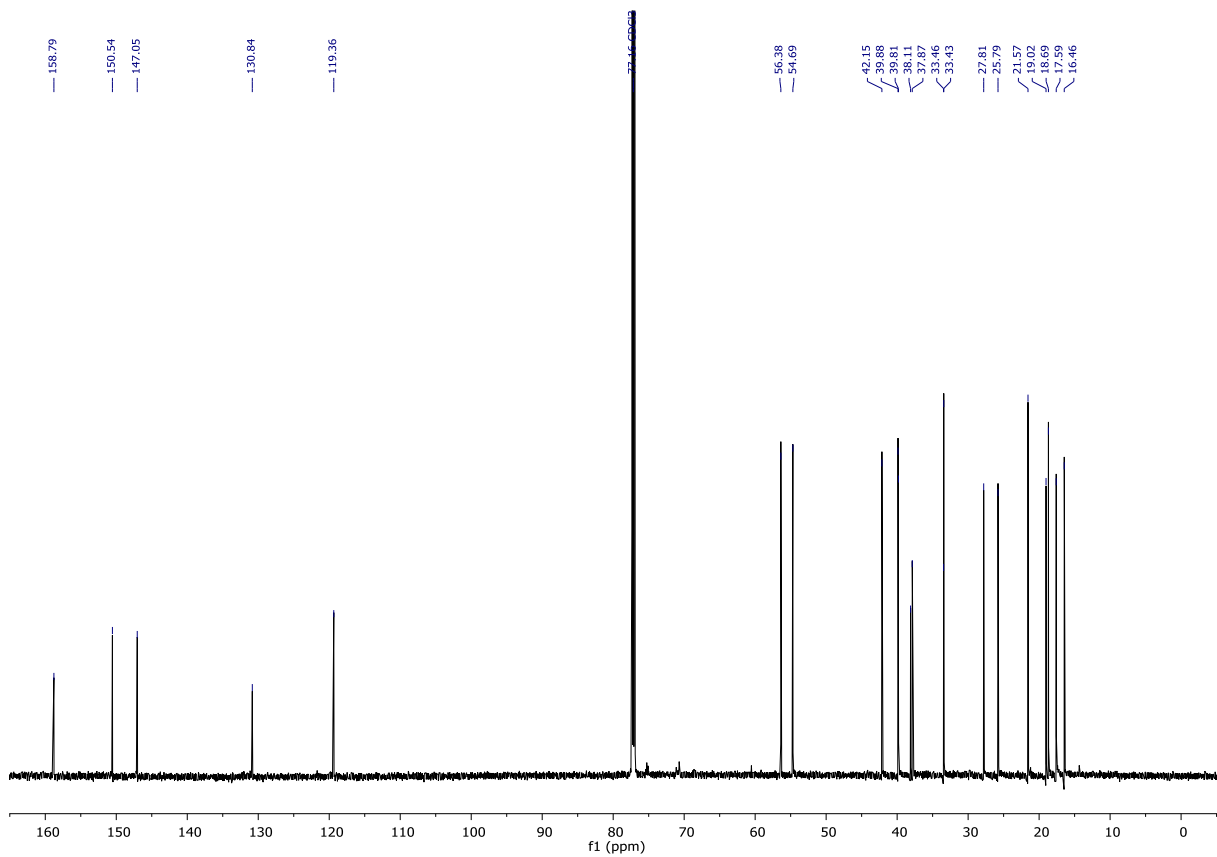
126 (^1H , 700 MHz, CDCl_3)



126 synthetisiert von *Basabe* (^{13}C , 100 MHz, CDCl_3)^[138b]



126 (^{13}C , 176 MHz, CDCl_3)



5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
4-DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin
9-BBN	9-Borabicyklo[3.3.1]nonan
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
ACT	Artemisinin-based combination therapy
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
aq.	In wässriger Lösung
Äq.	Äquivalente
ATCC	American Type Culture Collection
BDSB	Bromdiethylsulfoniumbrompentachlorantimonat
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BmeTC	Tetraprenyl- β -curcumen Zyklase aus <i>Bacillus megaterium</i>
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
brsm	yield based on recovered starting material
COD	1,5-Zyklooctadien
COX	Zyklooxygenase
Cp	Zyklopentadienyl-Anion
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCCC	Tröpfchen-Gegenstromchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DFT	Dichtefunktionaltheorie
(DHQD) ₂ PHAL	Hydroquinidin-1,4-phthalazindiyl-diether

Anhang

DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
dibm	Diisobutyrylmethan
DMDO	Dimethyldioxiran
DME	Ethylenglykoldimethylether
DMF	Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin-Periodinan</i>
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis
dtbppy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
h	Stunde
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
ges.	gesättigt
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IC ₅₀	Konzentration, bei der eine 50%ige Inhibition auftritt
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LED	light-emitting diode
LOX	Lipoxygenase
M	Molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure

Anhang

Me	Methyl
MS	Molekularsieb
Ms	Methansulfonylgruppe
MW	Mikrowelle
<i>n</i>	unverzweigt
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanz
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PDP	<i>N,N'</i> -Bis(2-pyridylmethyl)]-2,2'-bipyrrolidin
Ph	Phenyl
PIDA	Iodbenzoldiacetat
Piv	Pivaloyl
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PP	Pyrophosphat
ppm	parts per million
ppy	2-Phenylpyridin
Pr	Propyl
quant.	Quantitativ
<i>rac.</i>	racemisch Gemisch
RaNi	<i>Raney</i> -Nickel

Anhang

Ref	Referenz
RT	Raumtemperatur
SHC	Squalen-Hopen-Zyklase
<i>T</i>	Temperatur
<i>t</i>	<i>tert</i>
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFDO	Methyl(trifluoromethyl)dioxiran
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilylgruppe
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
tmhd	2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandionat
TMS	Trimethylsilylgruppe
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonylgruppe
XPhos	2-Dizyklohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

5.2 InChI/InChI Key-Verzeichnis

51	InChI=1S/C10H17Cl/c1-9(2)5-4-6-10(3)7-8-11/h5,7H,4,6,8H2,1-3H3/b10-7+ WLAUCMCTKPXDIY-JXMROGBWSA-N
52	InChI=1S/C13H20/c1-5-6-7-10-13(4)11-8-9-12(2)3/h1,9-10H,6-8,11H2,2-4H3/b13-10+ GNOQEXWKRHKDKA-JLHYYAGUSA-N
53	InChI=1S/C14H23I/c1-12(2)7-5-8-13(3)9-6-10-14(4)11-15/h7,9,11H,5-6,8,10H2,1-4H3/b13-9+,14-11+ BFYSFLYFFLBTJJ-IJFRVEDASA-N

Anhang

55	InChI=1S/C14H25IO2/c1-11(6-5-7-12(2)10-15)8-9-13(16)14(3,4)17/h6,10,13,16-17H,5,7-9H2,1-4H3/b11-6+,12-10+/t13-/m1/s1 OVFHBNCAUNNKSV-AQAKBEBOSA-N
56	InChI=1S/C24H32F3IO4/c1-17(10-9-11-18(2)16-28)14-15-20(22(3,4)30)32-21(29)23(31-5,24(25,26)27)19-12-7-6-8-13-19/h6-8,10,12-13,16,20,30H,9,11,14-15H2,1-5H3/b17-10+,18-16+/t20-,23?/m1/s1 LMIOSVKSOWNBGY-XOZOEYRESA-N
57	InChI=1S/C24H32F3IO4/c1-17(10-9-11-18(2)16-28)14-15-20(22(3,4)30)32-21(29)23(31-5,24(25,26)27)19-12-7-6-8-13-19/h6-8,10,12-13,16,20,30H,9,11,14-15H2,1-5H3/b17-10+,18-16+/t20-,23?/m1/s1 LMIOSVKSOWNBGY-XOZOEYRESA-N
48	InChI=1S/C14H23IO/c1-11(6-5-7-12(2)10-15)8-9-13-14(3,4)16-13/h6,10,13H,5,7-9H2,1-4H3/b11-6+,12-10+/t13-/m0/s1 UIKWHMHBDKPAST-WGRJTNITSA-N
58	InChI=1S/C16H30O2/c1-14(2)8-5-9-15(3)12(14)6-10-16(4,18)13(15)7-11-17/h12-13,17-18H,5-11H2,1-4H3/t12-,13+,15-,16+/m0/s1 AIALTZSQORJYNJ-LQKXBSAESA-N
59	InChI=1S/C16H28O/c1-14(2)8-5-9-15(3)12(14)6-10-16(4)13(15)7-11-17-16/h12-13H,5-11H2,1-4H3/t12-,13+,15-,16+/m0/s1 YPZUZOLGGMJZJO-LQKXBSAESA-N
60	InChI=1S/C16H28O2/c1-14(2)7-5-8-15(3)11(14)6-9-16(4)12(15)10-13(17)18-16/h11-13,17H,5-10H2,1-4H3/t11-,12+,13?,15-,16+/m0/s1 UZSSRRVZGDVPRE-RRYDCEEVSA-N
61	InChI=1S/C18H35NO/c1-16(2)10-7-11-17(3)14(16)8-12-18(4,20)15(17)9-13-19(5)6/h14-15,20H,7-13H2,1-6H3/t14-,15+,17-,18+/m0/s1 UZSBFQUTOBQHRT-CIRFHOKZSA-N
62	InChI=1S/C21H43NOSi/c1-19(2)13-10-14-20(3)17(19)11-15-21(4,23-24(7,8)9)18(20)12-16-22(5)6/h17-18H,10-16H2,1-9H3/t17-,18+,20-,21?/m0/s1 KUPVGZKSUIAMIP-PFTCBEMASA-N
63	InChI=1S/C19H38NO.HI/c1-17(2)11-8-12-18(3)15(17)9-13-19(4,21)16(18)10-14-20(5,6)7;/h15-16,21H,8-14H2,1-7H3;1H/p-1/t15-,16+,18-,19+;/m0./s1

	HZIMOWCRWDLBQW-SVHZYPGISA-M
64	InChI=1S/C22H46NOSi.HI/c1-20(2)14-11-15-21(3)18(20)12-16-22(4,24-25(8,9)10)19(21)13-17-23(5,6)7;/h18-19H,11-17H2,1-10H3;1H/p-1/t18-,19+,21-,22+;/m0/s1 WRIPQWTVDVCPBZ-TXDPQXOISA-M
65	InChI=1S/C19H36OSi/c1-9-15-18(4)13-10-12-17(2,3)16(18)11-14-19(15,5)20-21(6,7)8/h9,15-16H,1,10-14H2,2-8H3/t15-,16+,18-,19?/m1/s1 JUMHKVNQNRELKE-LUTGFWOYSA-N
67	InChI=1S/C23H36O2/c1-21(2)13-8-14-22(3)19(21)11-15-23(4,24)20(22)12-16-25-17-18-9-6-5-7-10-18/h5-7,9-10,19-20,24H,8,11-17H2,1-4H3/t19-,20+,22-,23+/m0/s1 YFCNQGLJZCDMEM-PABCKOPISA-N
47	InChI=1S/C16H28O/c1-6-12-15(4)10-7-9-14(2,3)13(15)8-11-16(12,5)17/h6,12-13,17H,1,7-11H2,2-5H3/t12-,13+,15-,16-/m1/s1 SWFXLWPAPAYYBB-OCVGTWLNSA-N
68	InChI=1S/C23H36O2/c1-21(2)14-8-15-22(3)19(21)13-16-23(4,25)20(22)12-11-18(24)17-9-6-5-7-10-17/h5-7,9-10,18-20,24-25H,8,11-16H2,1-4H3/t18-,19-,20+,22-,23+/m0/s1 DKBAAZFCIVOTQH-PTLNGURQSA-N
69	InChI=1S/C23H36O2/c1-21(2)14-8-15-22(3)19(21)13-16-23(4,25)20(22)12-11-18(24)17-9-6-5-7-10-17/h5-7,9-10,18-20,24-25H,8,11-16H2,1-4H3/t18-,19+,20-,22+,23-/m1/s1 DKBAAZFCIVOTQH-NJRJFZHGSA-N
70	InChI=1S/C26H44O2Si/c1-24(2)16-11-17-25(3)22(24)14-18-26(4,28-29(5,6)7)23(25)15-19-27-20-21-12-9-8-10-13-21/h8-10,12-13,22-23H,11,14-20H2,1-7H3/t22-,23+,25-,26+/m0/s1 SKPPILFUTDWUDE-ALNDXVPUSA-N
71	InChI=1S/C26H42O2/c1-18-15-19(2)21(20(3)16-18)17-28-14-10-23-25(6)12-8-11-24(4,5)22(25)9-13-26(23,7)27/h15-16,22-23,27H,8-14,17H2,1-7H3/t22-,23+,25-,26+/m0/s1 GMGRNTGPZRZENQ-ALNDXVPUSA-N
72	InChI=1S/C32H54O2/c1-21(2)24-18-25(22(3)4)27(26(19-24)23(5)6)20-34-17-13-29-31(9)15-11-14-30(7,8)28(31)12-16-32(29,10)33/h18-19,21-23,28-29,33H,11-17,20H2,1-10H3/t28-,29+,31-,32+/m0/s1 LTNZVRBIJZAPLW-XIMCBQERSA-N

Anhang

73	InChI=1S/C27H38O2/c1-25(2)14-7-15-26(3)23(25)12-16-27(4,28)24(26)13-17-29-19-20-10-11-21-8-5-6-9-22(21)18-20/h5-6,8-11,18,23-24,28H,7,12-17,19H2,1-4H3/t23-,24+,26-,27+/m0/s1 GQLBUEYCDXSWPC-AEZNDSDVSA-N
74	InChI=1S/C24H38O2/c1-18-7-9-19(10-8-18)17-26-16-12-21-23(4)14-6-13-22(2,3)20(23)11-15-24(21,5)25/h7-10,20-21,25H,6,11-17H2,1-5H3/t20-,21+,23-,24+/m0/s1 SOGHAINLVTYXDF-SGKWCMOWSA-N
75	InChI=1S/C17H31O2.3C4H9.Sn/c1-15(2)9-6-10-16(3)13(15)7-11-17(4,18)14(16)8-12-19-5;3*1-3-4-2;/h13-14,18H,5-12H2,1-4H3;3*1,3-4H2,2H3;t13-,14+,16-,17+;;;/m0..../s1 AJKDBIYGANCECZ-FCHRYPRTSA-N
76	InChI=1S/C29H40O2/c1-27(2)18-11-19-28(3)24(27)16-20-29(4,30)25(28)17-21-31-26(22-12-7-5-8-13-22)23-14-9-6-10-15-23/h5-10,12-15,24-26,30H,11,16-21H2,1-4H3/t24-,25+,28-,29+/m0/s1 JUDCWXCGLAOMF-YDEMYLEWSA-N
77	InChI=1S/C24H35F3O2/c1-21(2)12-5-13-22(3)19(21)10-14-23(4,28)20(22)11-15-29-16-17-6-8-18(9-7-17)24(25,26)27/h6-9,19-20,28H,5,10-16H2,1-4H3/t19-,20+,22-,23+/m0/s1 QHVSZQHLSWATNS-PABCKOPISA-N
78	InChI=1S/C23H35NO4/c1-21(2)12-5-13-22(3)19(21)10-14-23(4,25)20(22)11-15-28-16-17-6-8-18(9-7-17)24(26)27/h6-9,19-20,25H,5,10-16H2,1-4H3/t19-,20+,22-,23+/m0/s1 XRKMZOWOIQOOMN-PABCKOPISA-N
79	InChI=1S/C24H38O2/c1-18-8-6-9-19(16-18)17-26-15-11-21-23(4)13-7-12-22(2,3)20(23)10-14-24(21,5)25/h6,8-9,16,20-21,25H,7,10-15,17H2,1-5H3/t20-,21+,23-,24+/m0/s1 RMWOQJJIORDEOS-SGKWCMOWSA-N
80	InChI=1S/C23H35ClO2/c1-21(2)12-7-13-22(3)19(21)10-14-23(4,25)20(22)11-15-26-16-17-8-5-6-9-18(17)24/h5-6,8-9,19-20,25H,7,10-16H2,1-4H3/t19-,20+,22-,23+/m0/s1 CILJLHRNWyGMGQ-PABCKOPISA-N
81	InChI=1S/C24H38O3/c1-22(2)13-8-14-23(3)20(22)11-15-24(4,25)21(23)12-16-27-17-18-9-6-7-10-19(18)26-5/h6-7,9-10,20-21,25H,8,11-17H2,1-5H3/t20-,21+,23-,24+/m0/s1 QCKGPGKIOAHOEW-SGKWCMOWSA-N

Anhang

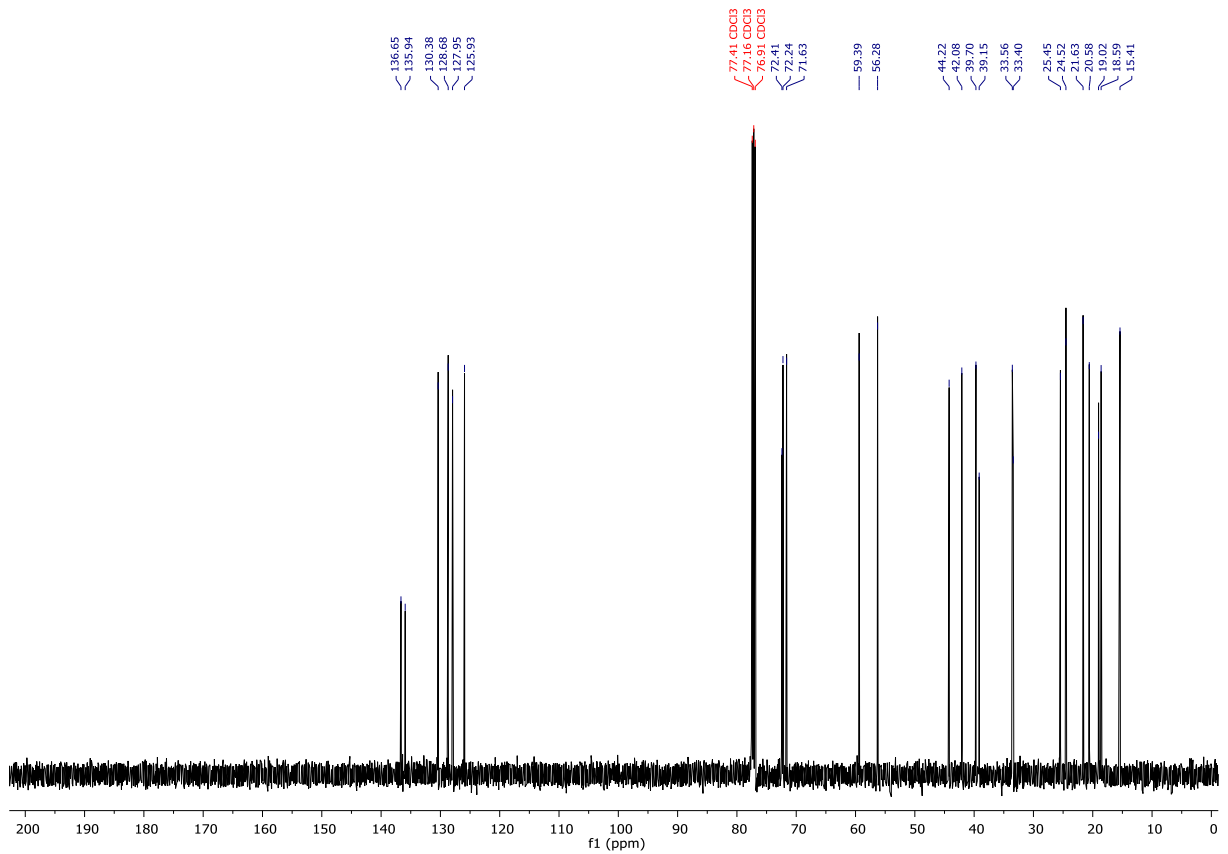
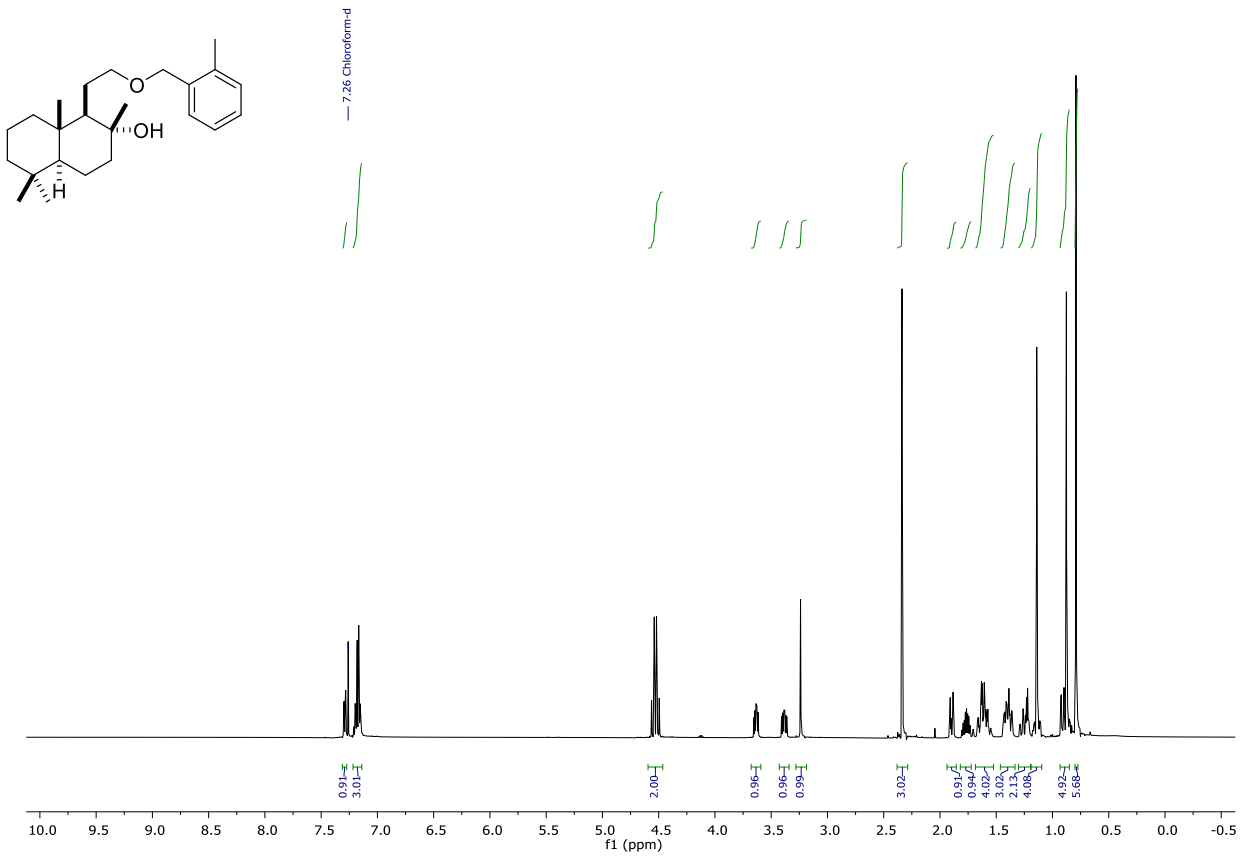
82	InChI=1S/C25H40O2/c1-6-19-10-7-8-11-20(19)18-27-17-13-22-24(4)15-9-14-23(2,3)21(24)12-16-25(22,5)26/h7-8,10-11,21-22,26H,6,9,12-18H2,1-5H3/t21-,22+,24-,25+/m0/s1 KTKWKVDYHPUSDSJ-TVYALGDOSA-N
83	InChI=1S/C27H44O2/c1-24(2,3)21-12-9-8-11-20(21)19-29-18-14-23-26(6)16-10-15-25(4,5)22(26)13-17-27(23,7)28/h8-9,11-12,22-23,28H,10,13-19H2,1-7H3/t22-,23+,26-,27+/m0/s1 KGQCXRPSLRANJN-AYFYORAVSA-N
84	InChI=1S/C24H38O2/c1-18-9-6-7-10-19(18)17-26-16-12-21-23(4)14-8-13-22(2,3)20(23)11-15-24(21,5)25/h6-7,9-10,20-21,25H,8,11-17H2,1-5H3/t20-,21+,23-,24+/m0/s1 STAFRZYDWXFJTF-SGKWCMOWSA-N
46	InChI=1S/C30H52O2/c1-22(12-9-13-23(2)16-17-26-28(5,6)32-26)14-10-15-25-29(7)20-11-19-27(3,4)24(29)18-21-30(25,8)31/h13-14,24-26,31H,9-12,15-21H2,1-8H3/b22-14+,23-13+/t24-,25+,26-,29-,30+/m0/s1 HEBGXMTVEFPDMG-LFNMKQKYSAN
45	InChI=1S/C30H52O2/c1-25(2)15-9-16-27(5)20(25)12-18-29(7)22(27)10-11-23-28(6)17-14-24(31)26(3,4)21(28)13-19-30(23,8)32-29/h20-24,31H,9-19H2,1-8H3/t20-,21-,22+,23+,24-,27-,28-,29+,30+/m0/s1 QCKRPEWTIDNVJY-VJBYBJRLSAN
85	InChI=1S/C30H52O2/c1-20-10-11-22-26(4,5)24(31)14-17-28(22,7)30(20)19-13-23-27(6)16-9-15-25(2,3)21(27)12-18-29(23,8)32-30/h20-24,31H,9-19H2,1-8H3/t20-,21+,22+,23-,24+,27+,28+,29-,30+/m1/s1 VGDSVQRFTSVCSA-FSBMUZGZSAN
86	InChI=1S/C37H55BrO3/c1-24-10-15-28-33(4,5)30(40-31(39)25-11-13-26(38)14-12-25)18-21-35(28,7)37(24)23-17-29-34(6)20-9-19-32(2,3)27(34)16-22-36(29,8)41-37/h11-14,24,27-30H,9-10,15-23H2,1-8H3/t24-,27+,28+,29-,30+,34+,35+,36-,37+/m1/s1 DKKFEVQC DLAAFP-JLGXOQHNSAN
30	InChI=1S/C30H52O/c1-23(2)13-9-14-24(3)15-10-16-25(4)17-11-18-27-29(7)21-12-20-28(5,6)26(29)19-22-30(27,8)31/h13,15,17,26-27,31H,9-12,14,16,18-22H2,1-8H3/b24-15+,25-17+/t26-,27+,29-,30+/m0/s1 GGYNVIDANVHEJO-GPHXDKKWSAN

Anhang

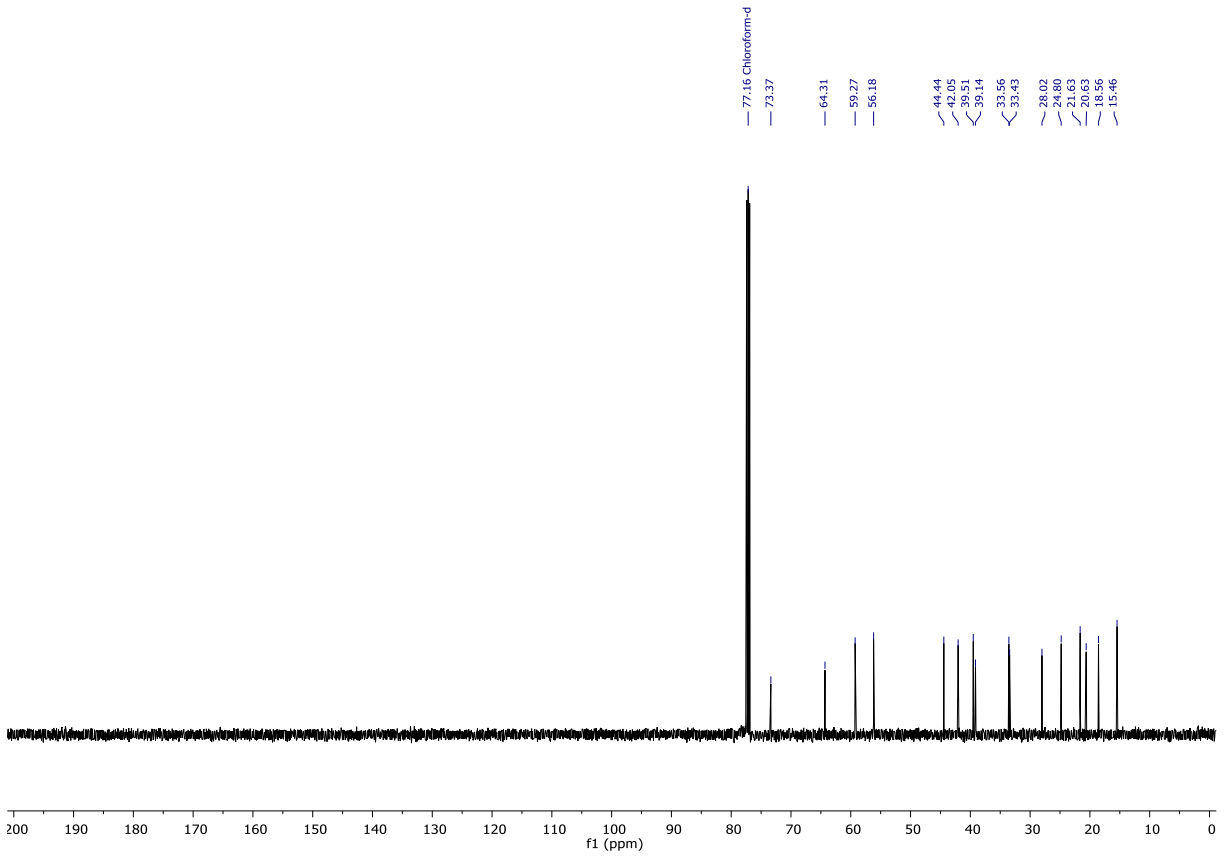
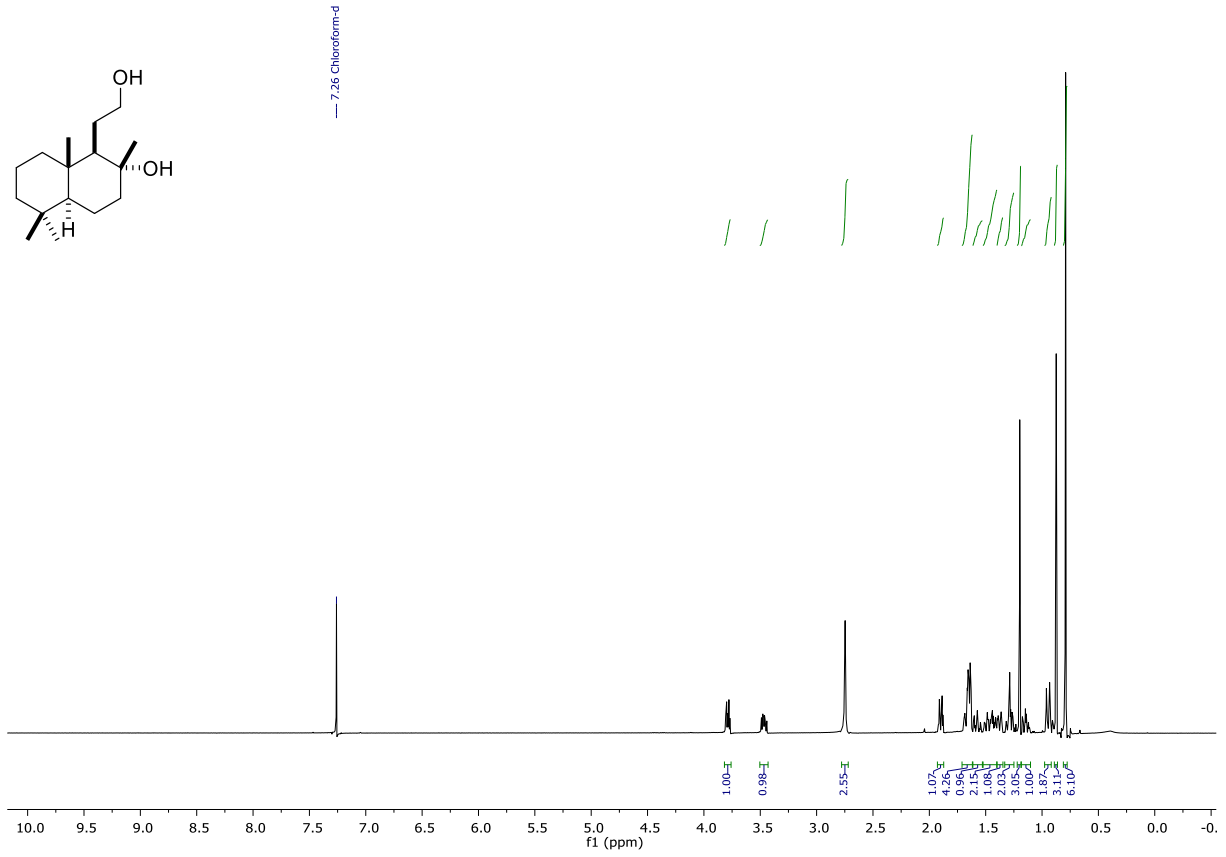
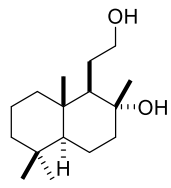
8	InChI=1S/C30H50O3/c1-25(2)15-9-16-27(5)20(25)12-18-29(7)22(27)10-11-23-28(6)17-14-24(31)32-26(3,4)21(28)13-19-30(23,8)33-29/h20-23H,9-19H2,1-8H3/t20-,21-,22+,23+,27-,28-,29+,30+/m0/s1 ATMVDEGAHBCKJL-KYSSMBTOSA-N
90	InChI=1S/C34H54N2O2S/c1-29(2)15-9-16-31(5)23(29)12-18-33(7)25(31)10-11-26-32(6)17-14-27(37-28(39)36-21-20-35-22-36)30(3,4)24(32)13-19-34(26,8)38-33/h20-27H,9-19H2,1-8H3/t23-,24-,25+,26+,27-,31-,32-,33+,34+/m0/s1 KNLOLDWLKHNOGJ-FSYBUEDKSA-N
9	InChI=1S/C30H52O/c1-25(2)15-9-17-27(5)21(25)13-19-29(7)23(27)11-12-24-28(6)18-10-16-26(3,4)22(28)14-20-30(24,8)31-29/h21-24H,9-20H2,1-8H3/t21-,22-,23+,24+,27-,28-,29+,30+/m0/s1 WKJQOTFJIQYADY-QPYQYMOUSA-N
95	InChI=1S/C30H50O/c1-20-10-14-24-27(3,4)17-9-18-29(24,7)22(20)12-13-23-21(2)11-15-25-28(5,6)26(31)16-19-30(23,25)8/h22-26,31H,1-2,9-19H2,3-8H3/t22-,23?,24-,25?,26-,29+,30+/m0/s1 OCKMRDLVDUWDFE-ZVXXOIBOSA-N
158	InChI=1S/C5H3ClIN/c6-5-4(7)2-1-3-8-5/h1-3H OHWSWGXNZDSHLM-UHFFFAOYSA-N
160	InChI=1S/C21H32ClNO/c1-19(2)11-6-12-20(3)16(19)10-13-21(4,24)17(20)9-8-15-7-5-14-23-18(15)22/h5,7,14,16-17,24H,6,8-13H2,1-4H3/t16-,17+,20-,21+/m0/s1 VQUVDSKKDDKOOQ-KJNZLNQQSA-N
157	InChI=1S/C21H30ClN/c1-15-8-11-18-20(2,3)12-6-13-21(18,4)17(15)10-9-16-7-5-14-23-19(16)22/h5,7,14,17-18H,1,6,8-13H2,2-4H3/t17-,18-,21+/m0/s1 AUOJHKCKSWSAPH-BBTUJRGHSA-N
156	InChI=1S/C21H30ClN/c1-19(2)10-5-11-21(4)16(19)8-12-20(3)15-9-13-23-18(22)14(15)6-7-17(20)21/h9,13,16-17H,5-8,10-12H2,1-4H3/t16-,17-,20-,21-/m0/s1 LWGPUTDIZZCQOB-USNOLKROSA-N
126	InChI=1S/C21H31N/c1-19(2)10-5-11-21(4)17(19)8-12-20(3)16-9-13-22-14-15(16)6-7-18(20)21/h9,13-14,17-18H,5-8,10-12H2,1-4H3/t17-,18-,20-,21-/m0/s1 AGWOTSMYDUIBSK-QIJZPMMNSA-N

Anhang

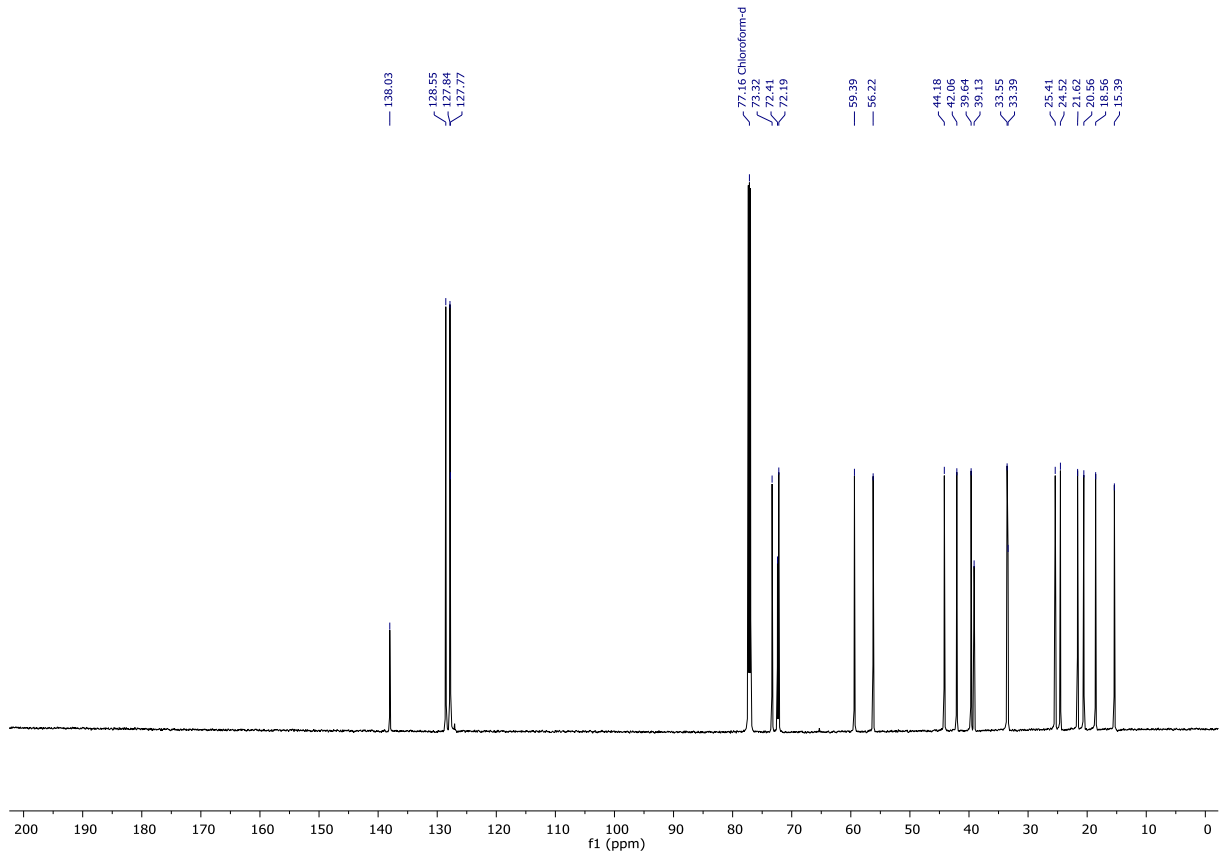
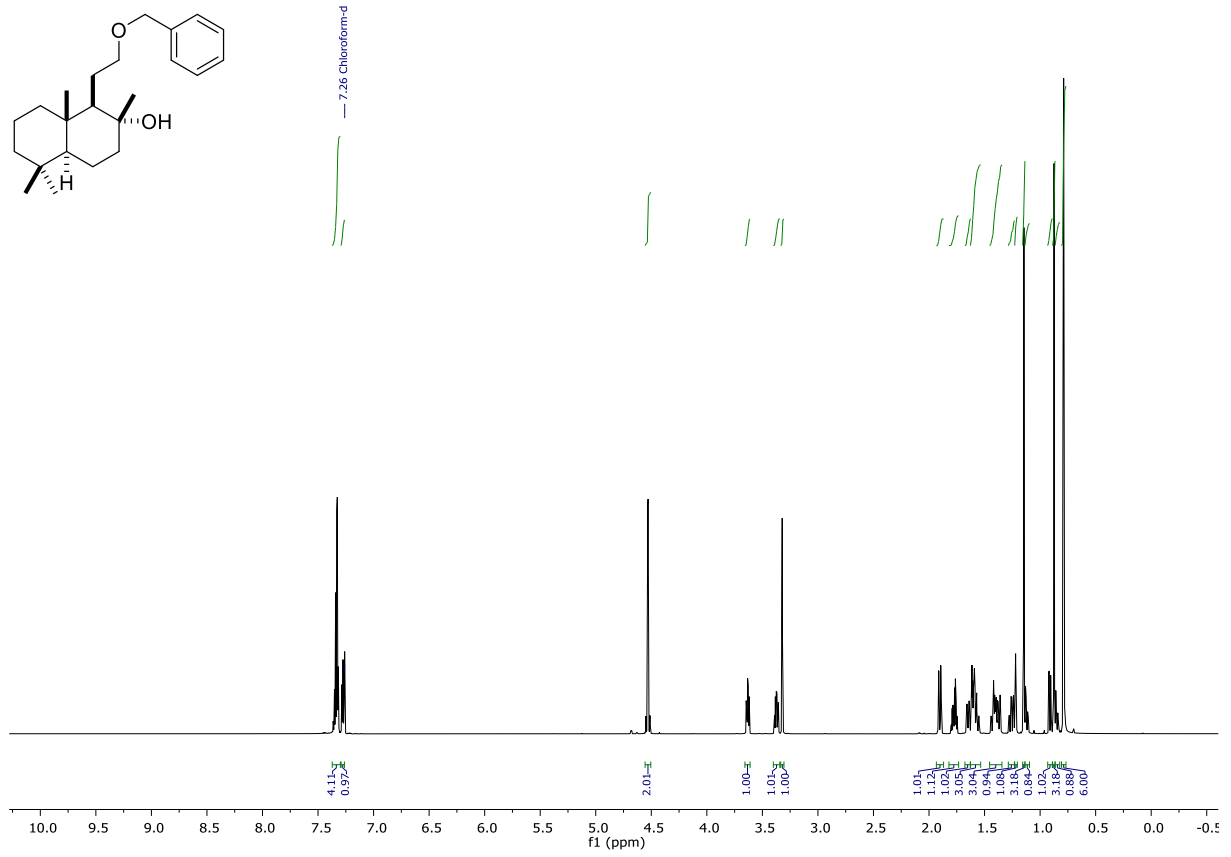
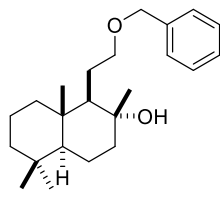
173	InChI=1S/C21H29ClN/c1-19(2)9-5-10-21(4)15(19)8-11-20(3)14-12-17(23)24-18(22)13(14)6-7-16(20)21/h12,15-16H,5-11H2,1-4H3/t15-,16-,20-,21-/m0/s1 CFAJFXQYWMDTMO-LRGYGIHKSA-N
174	InChI=1S/C24H32ClNO/c1-22(2)11-6-12-24(4)19(22)10-13-23(3)18-15-16(7-5-14-27)26-21(25)17(18)8-9-20(23)24/h15,19-20,27H,6,8-14H2,1-4H3/t19-,20-,23-,24-/m0/s1 ITSGRPJOHVYSJB-TZYAJKAJSA-N
170	InChI=1S/C24H37NO/c1-22(2)11-6-12-24(4)20(22)10-13-23(3)19-15-18(7-5-14-26)25-16-17(19)8-9-21(23)24/h15-16,20-21,26H,5-14H2,1-4H3/t20-,21-,23-,24-/m0/s1 HJZALBDHNNHKJS-WMIMKTLMSA-N
155	InChI=1S/C25H37NO2/c1-23(2)12-6-13-25(4)20(23)11-14-24(3)19-15-18(8-10-22(27)28-5)26-16-17(19)7-9-21(24)25/h15-16,20-21H,6-14H2,1-5H3/t20-,21-,24-,25-/m0/s1 OHFHXLFSHQUXLG-NBMBROAQSA-N

5.3 ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Spektren

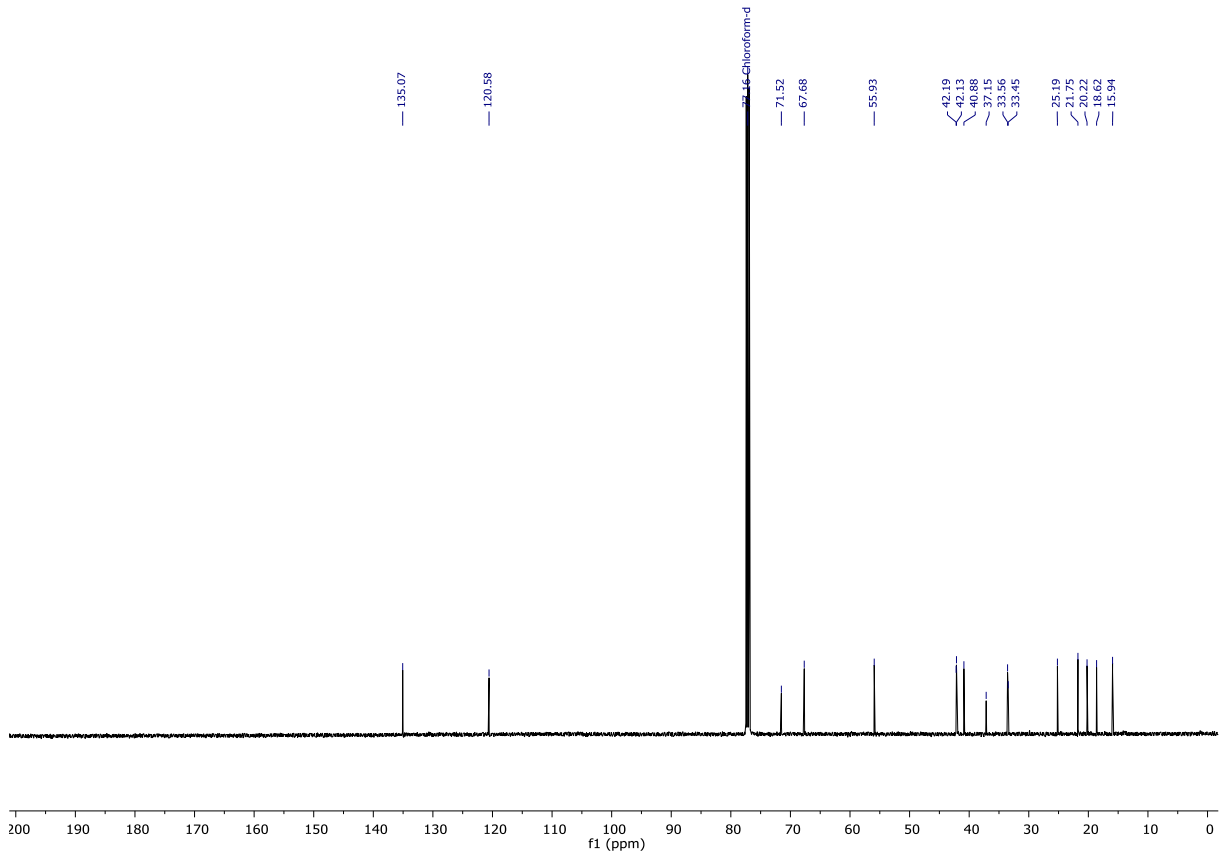
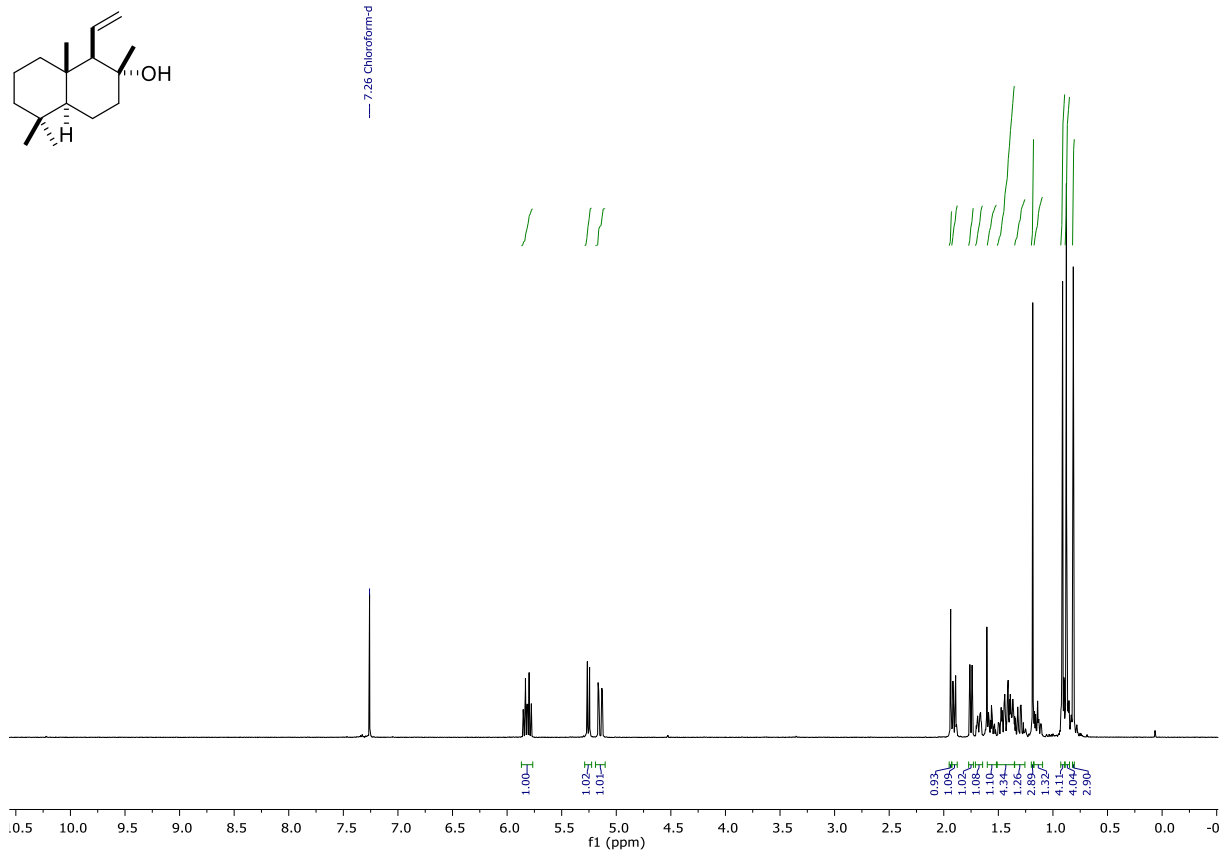
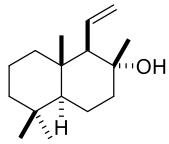
Anhang



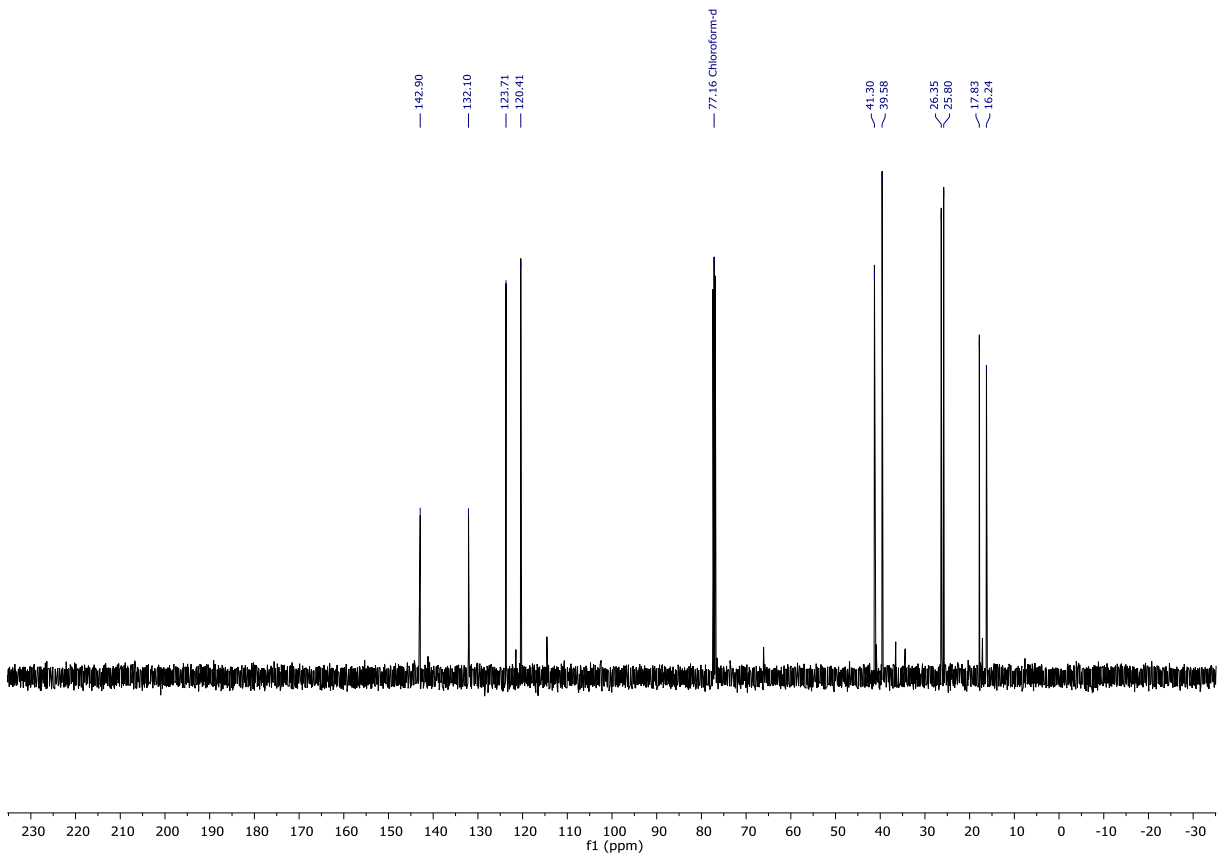
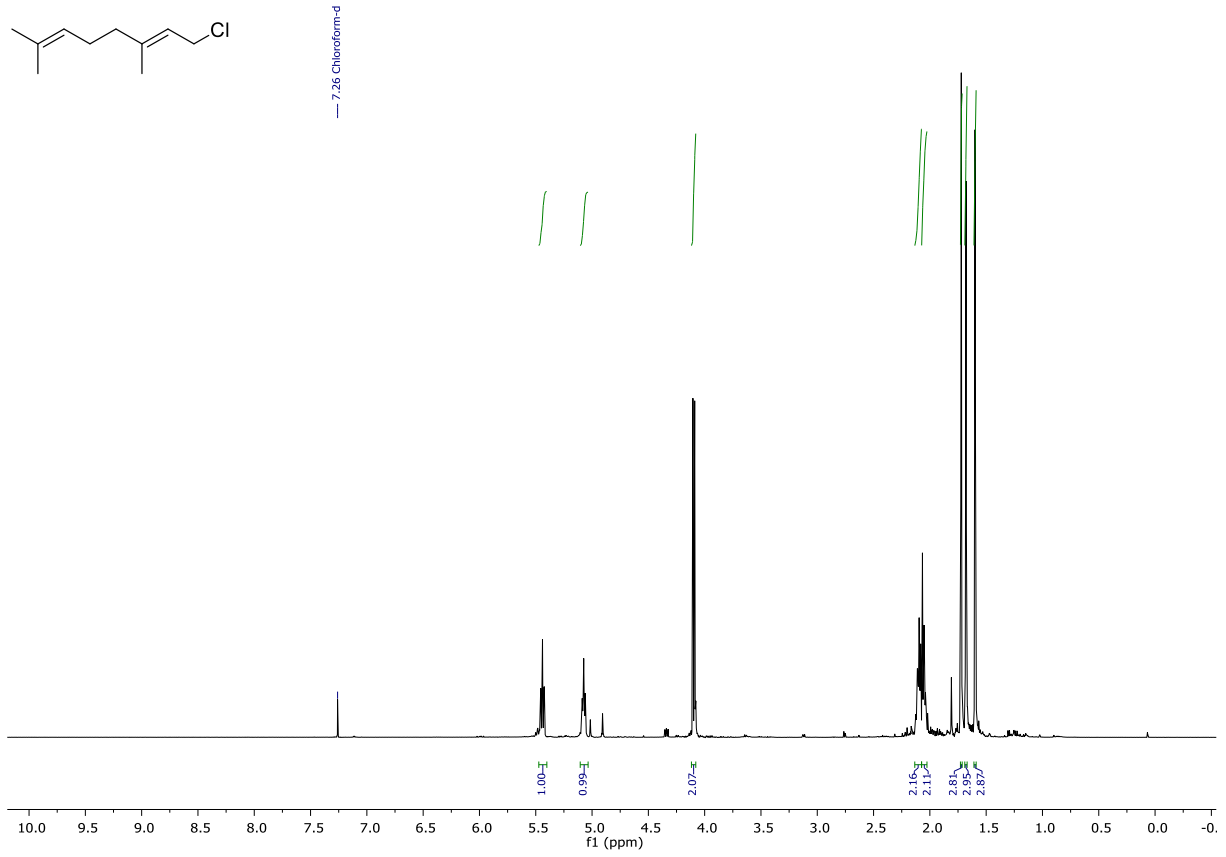
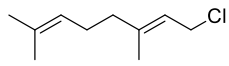
Anhang



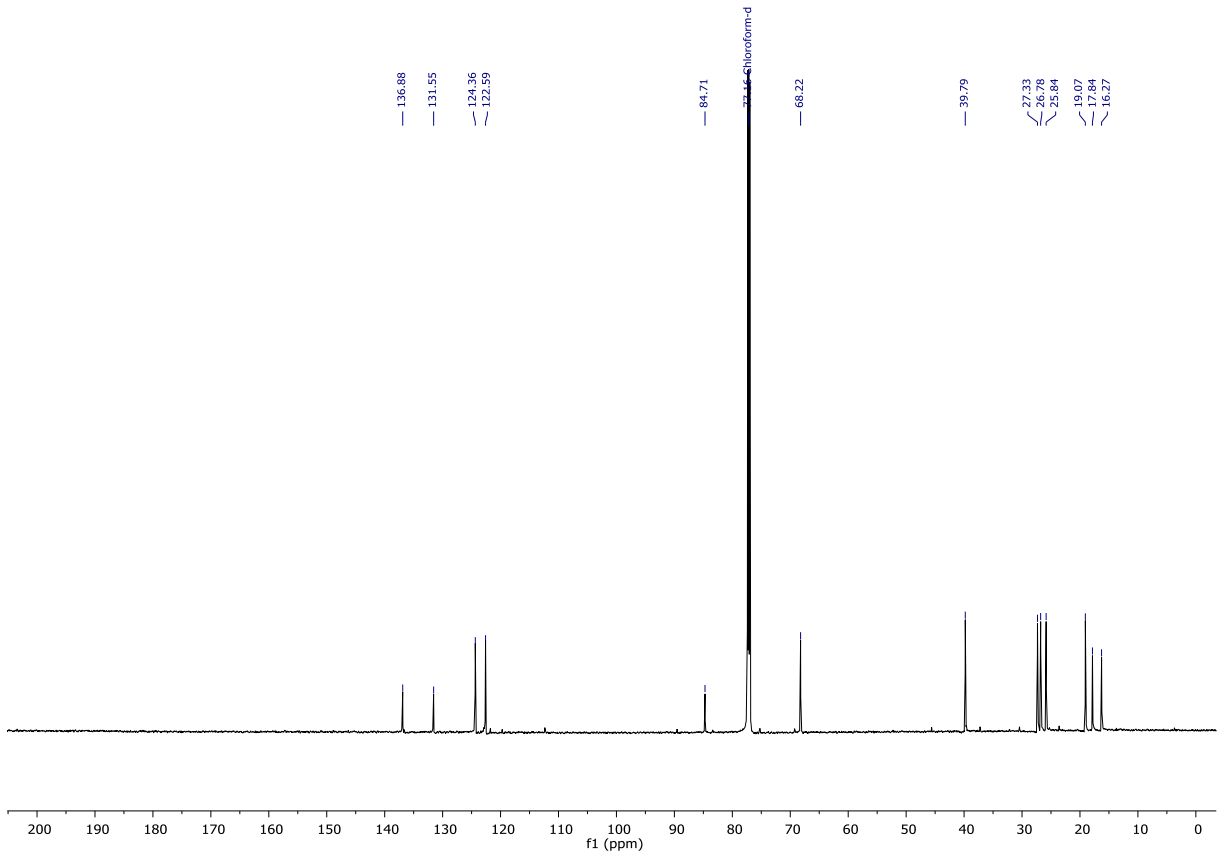
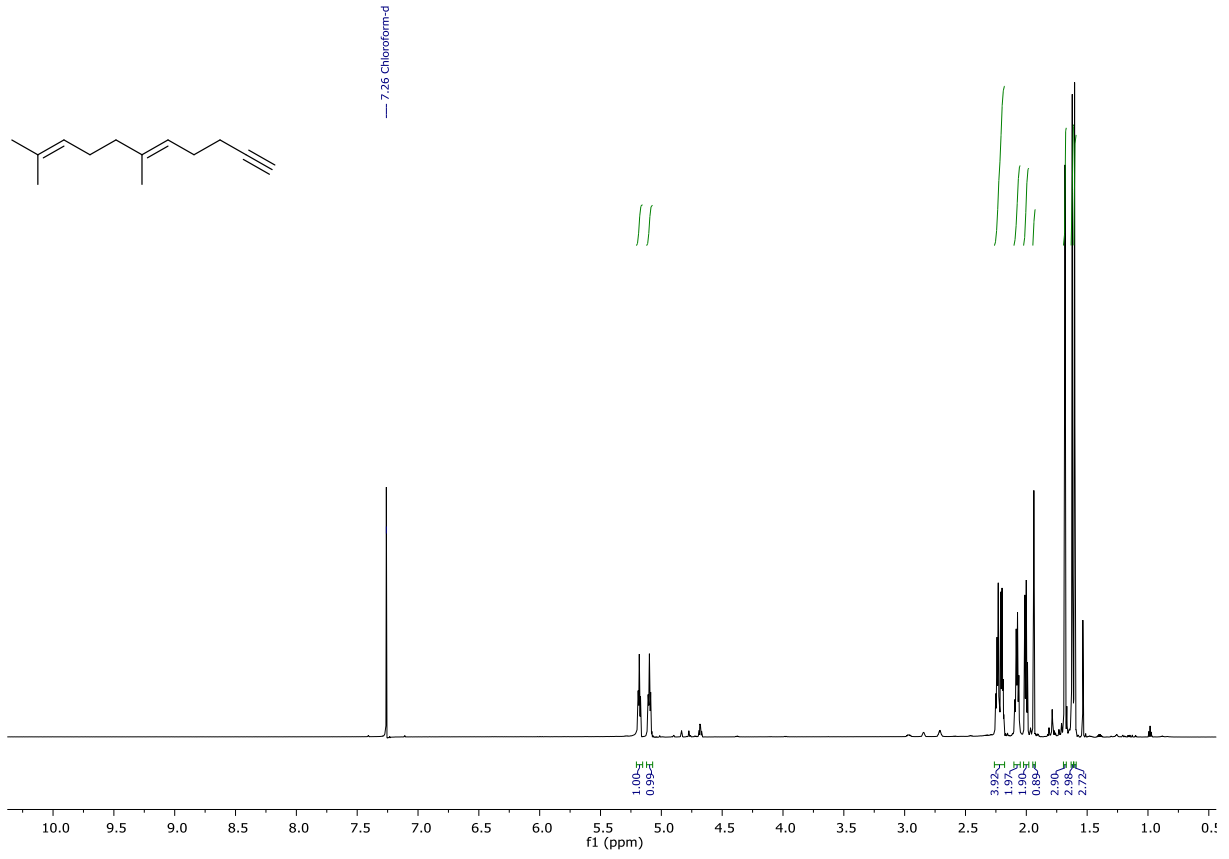
Anhang



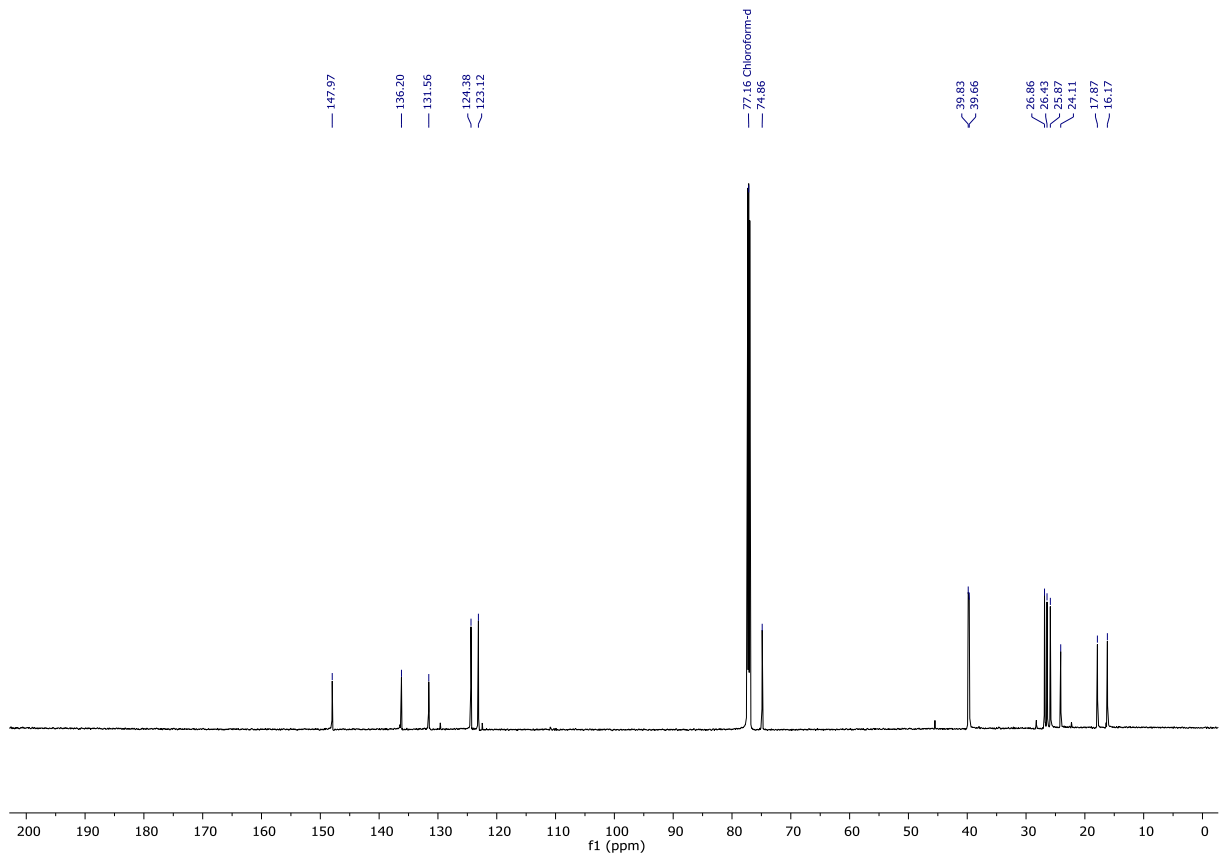
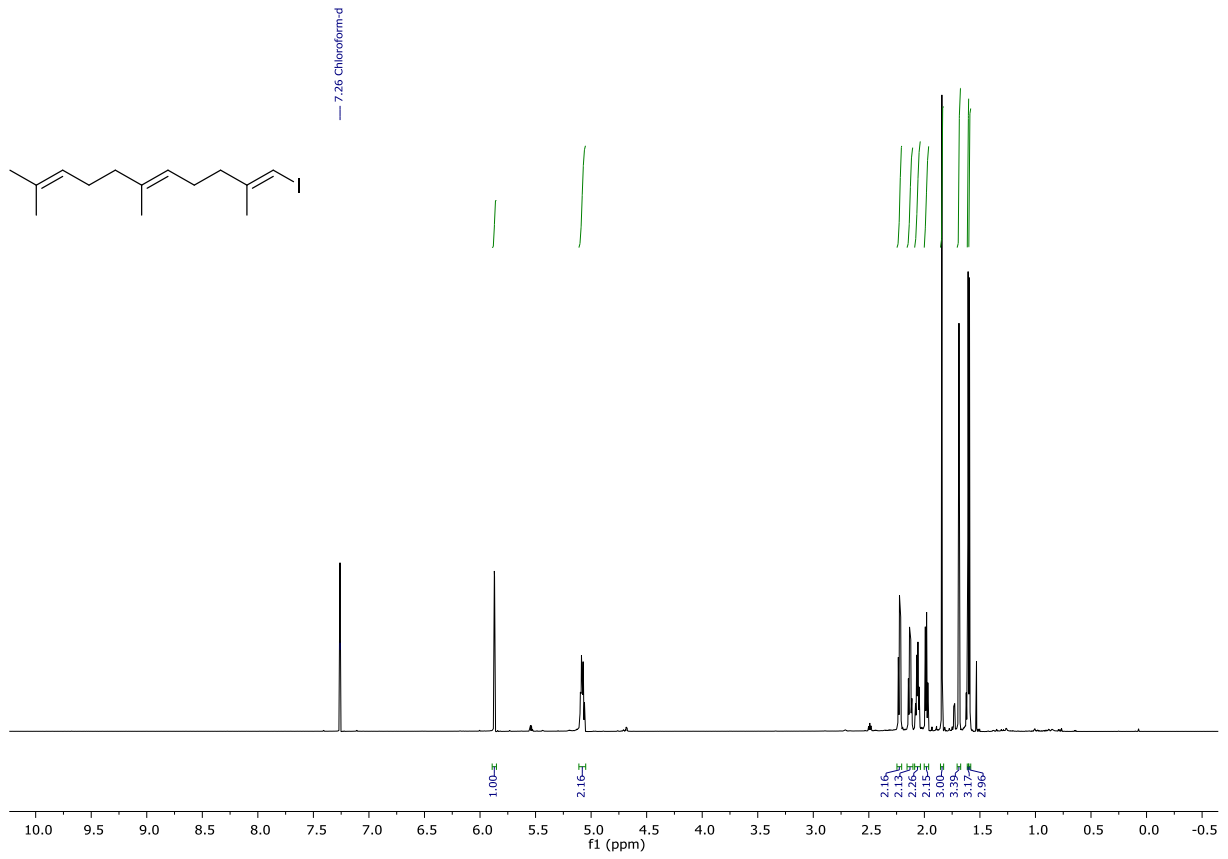
Anhang



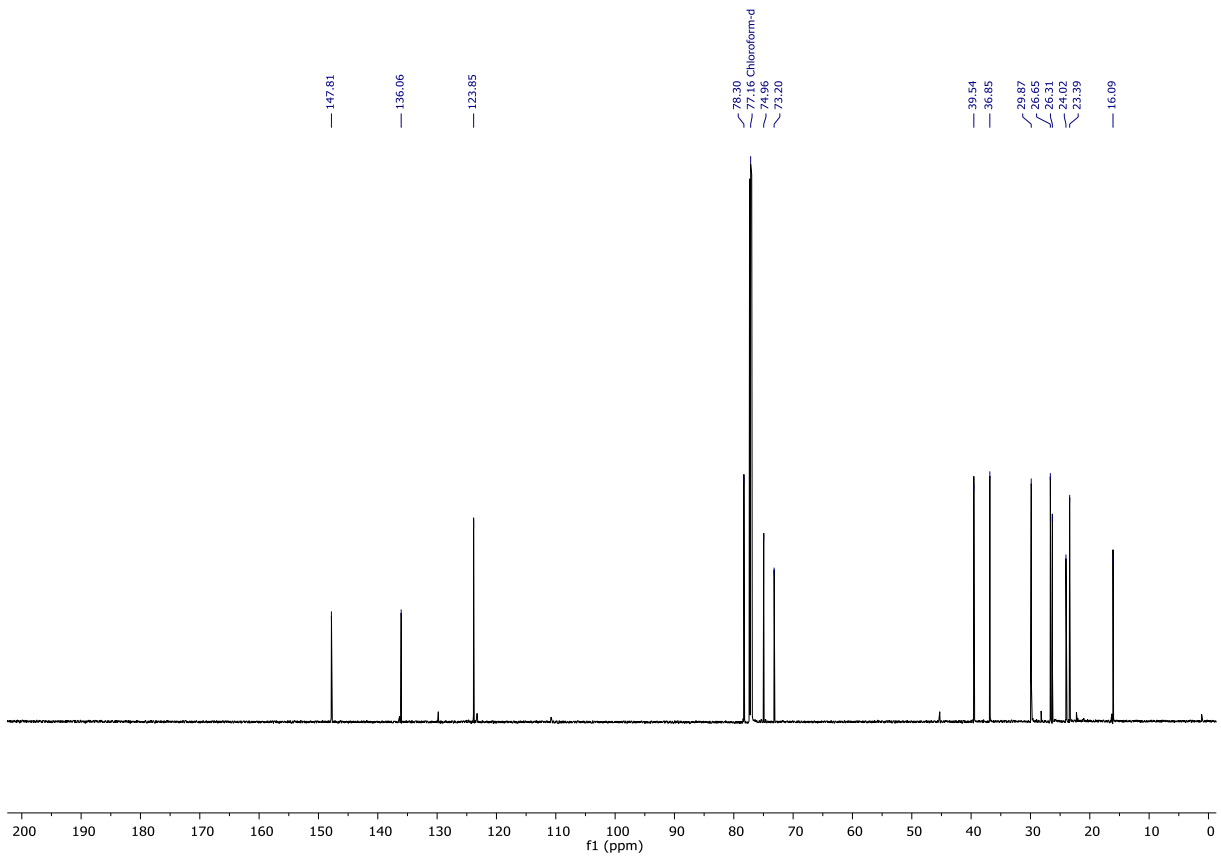
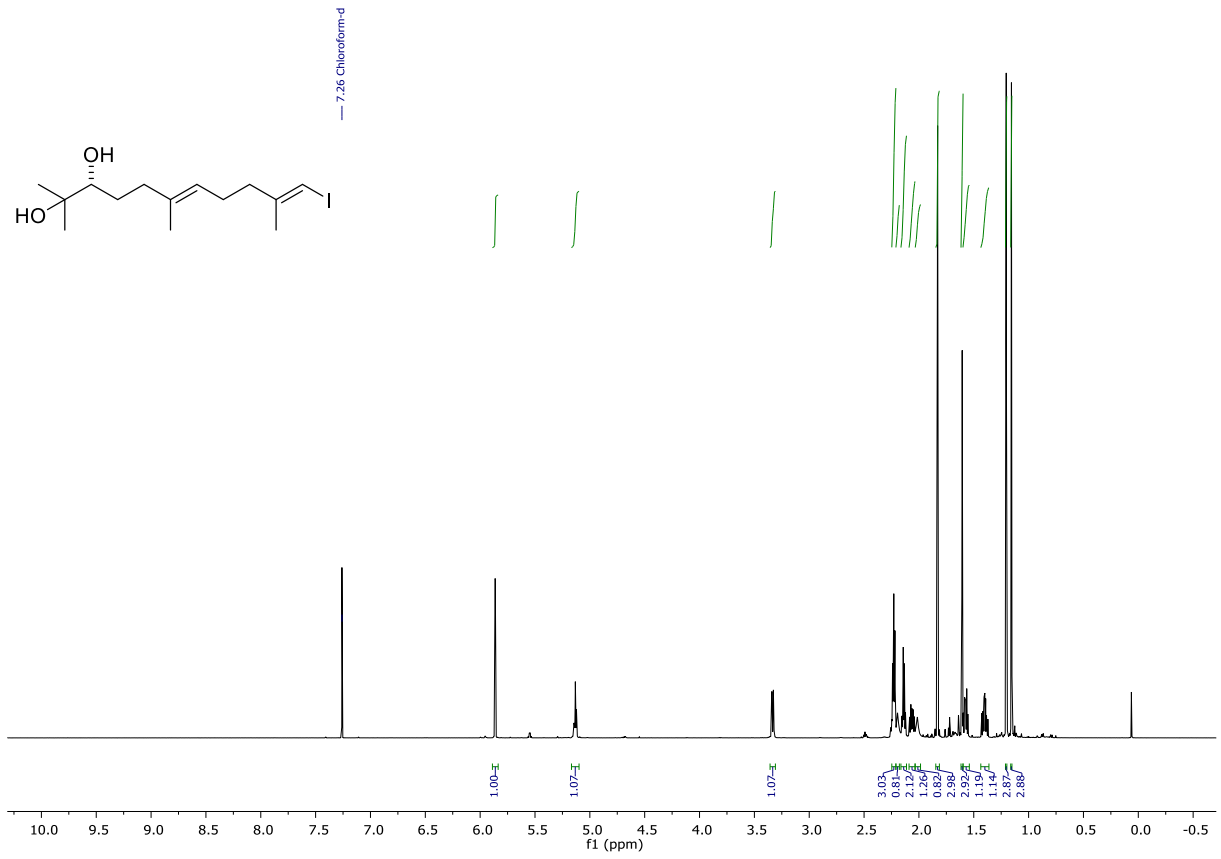
Anhang



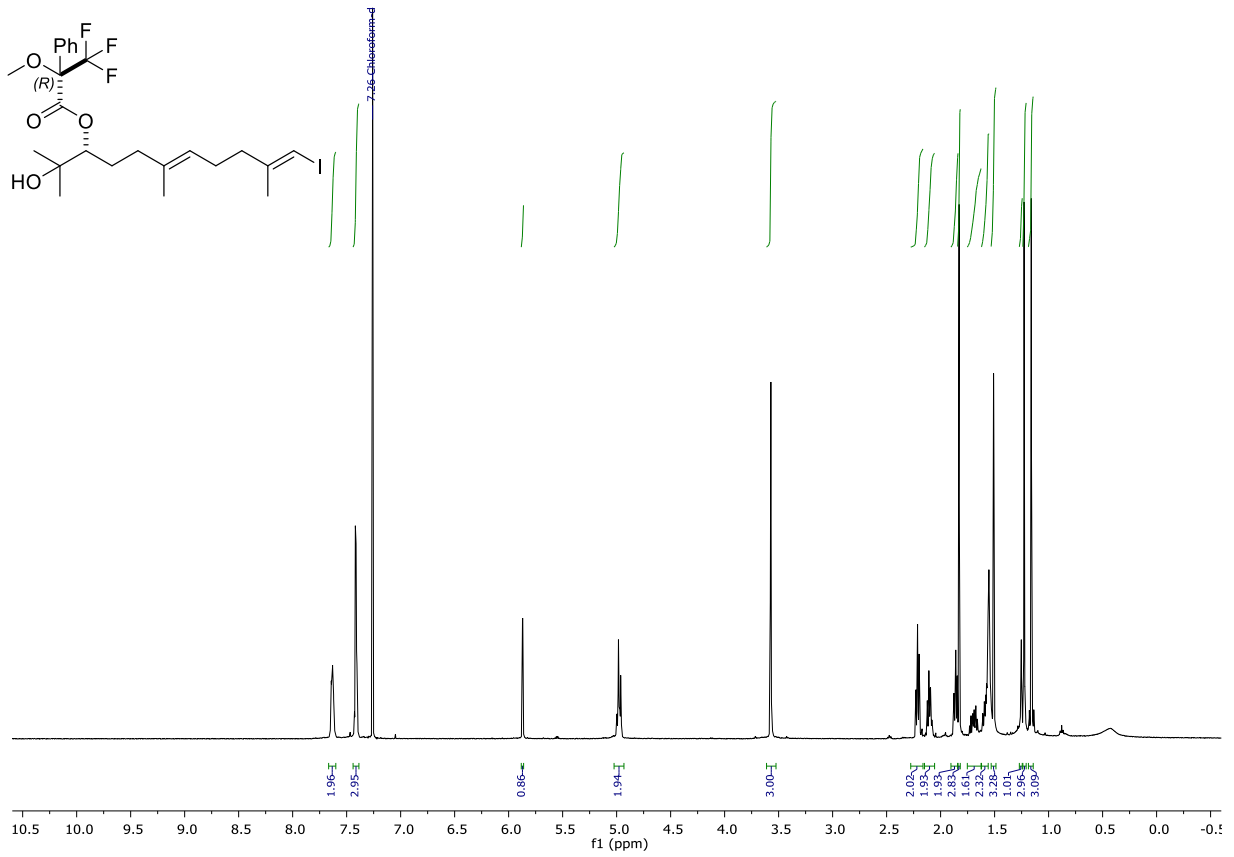
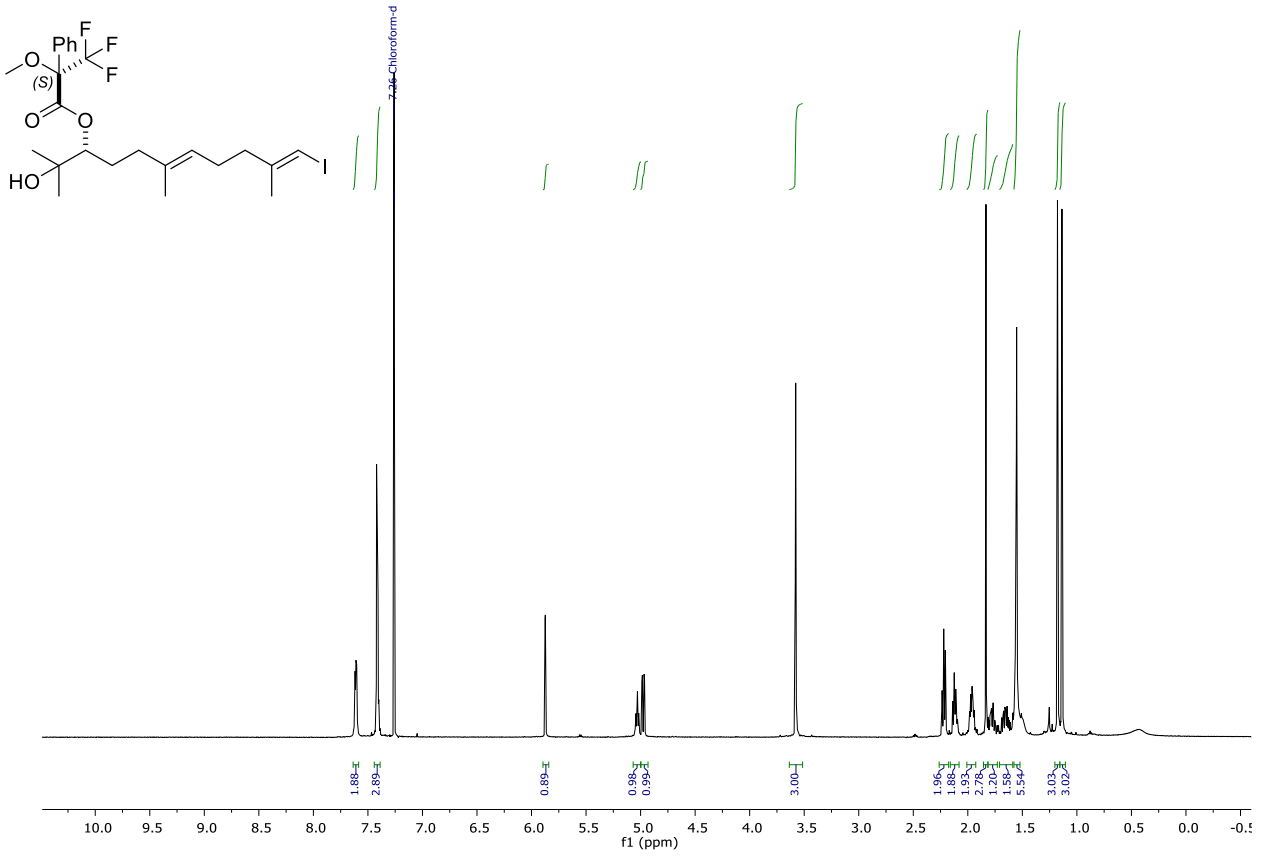
Anhang



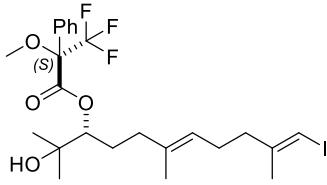
Anhang



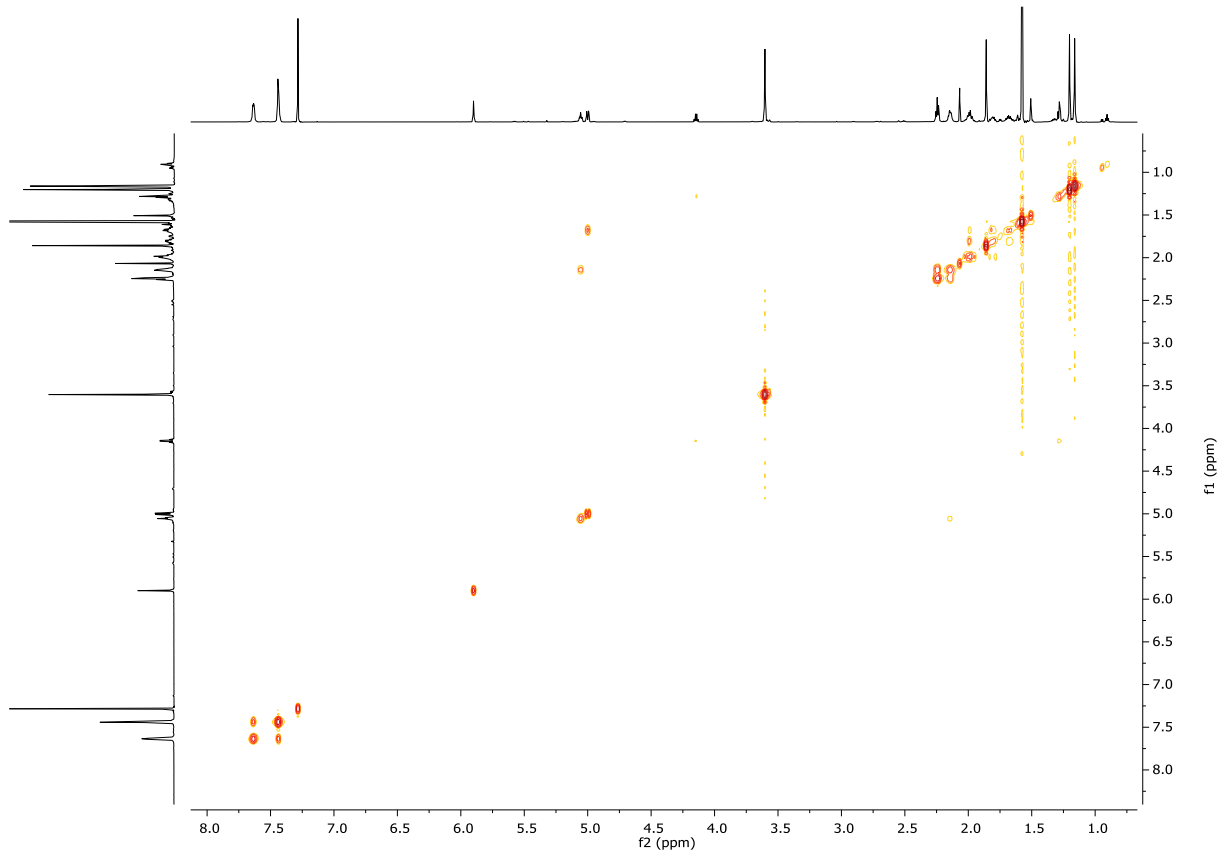
Anhang



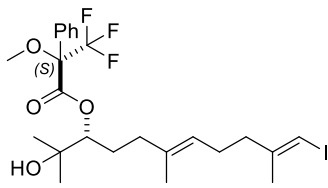
Anhang



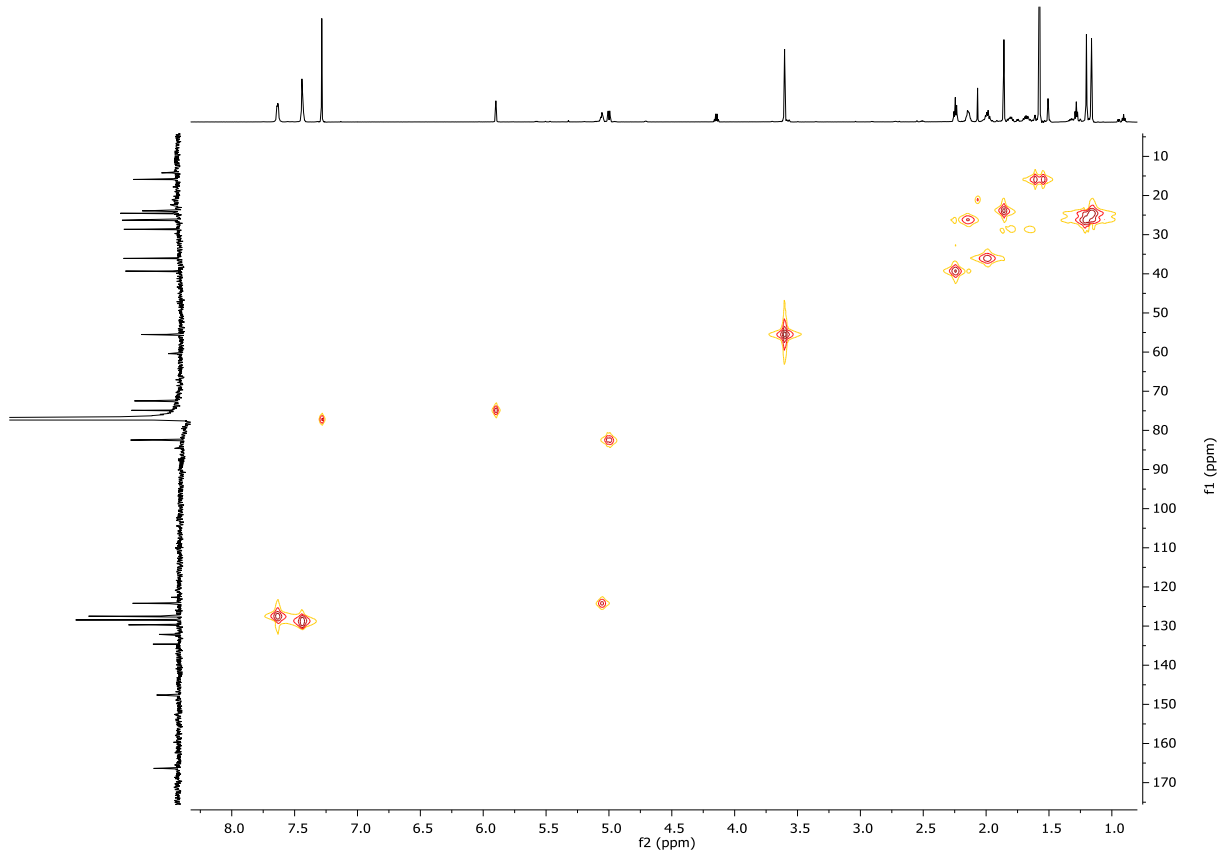
^1H - ^1H -COSY (700 MHz, CDCl_3)



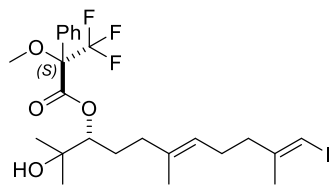
Anhang



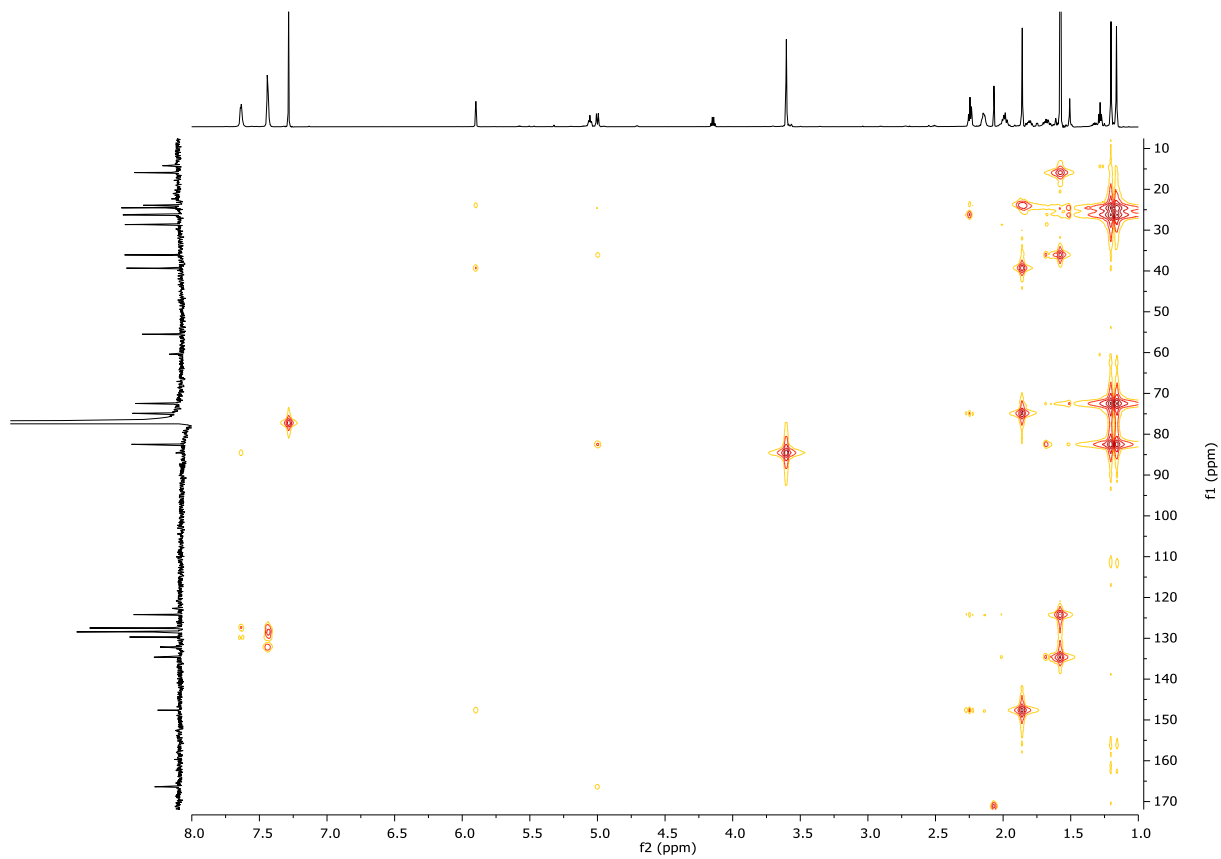
HMQC (700 MHz, CDCl₃)



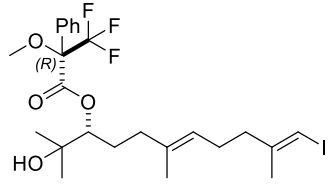
Anhang



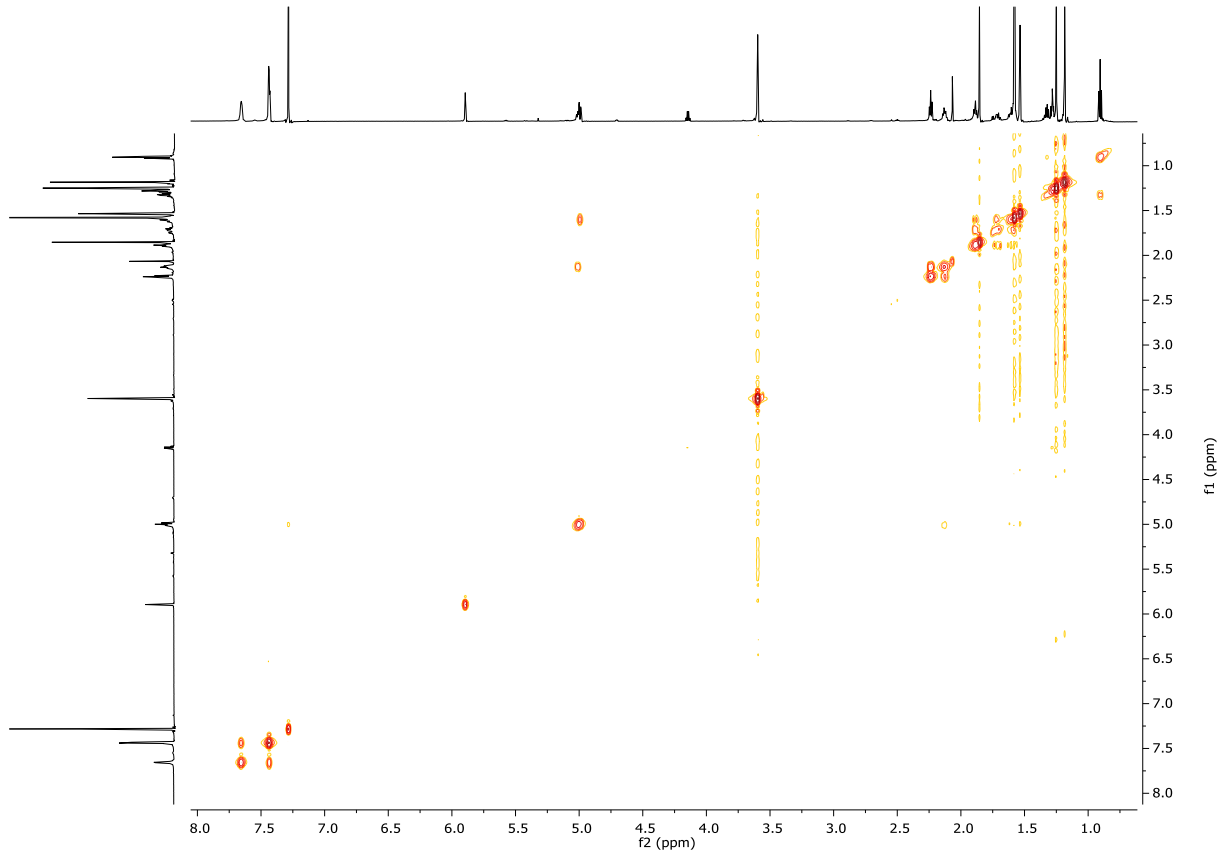
HMBC (700 MHz, CDCl₃)



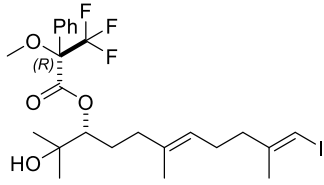
Anhang



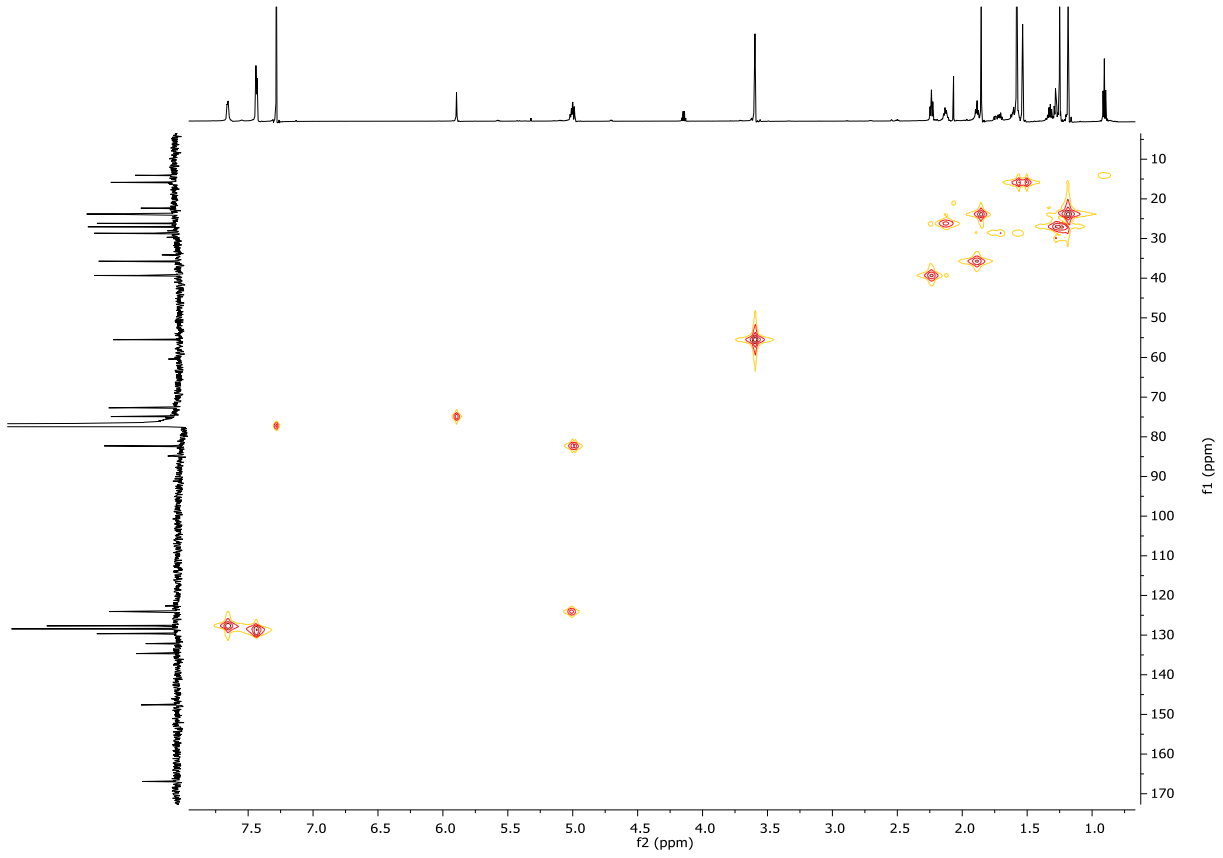
^1H - ^1H -COSY (700 MHz, CDCl_3)



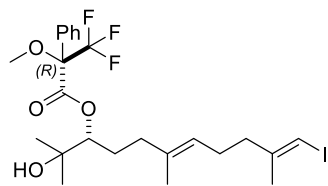
Anhang



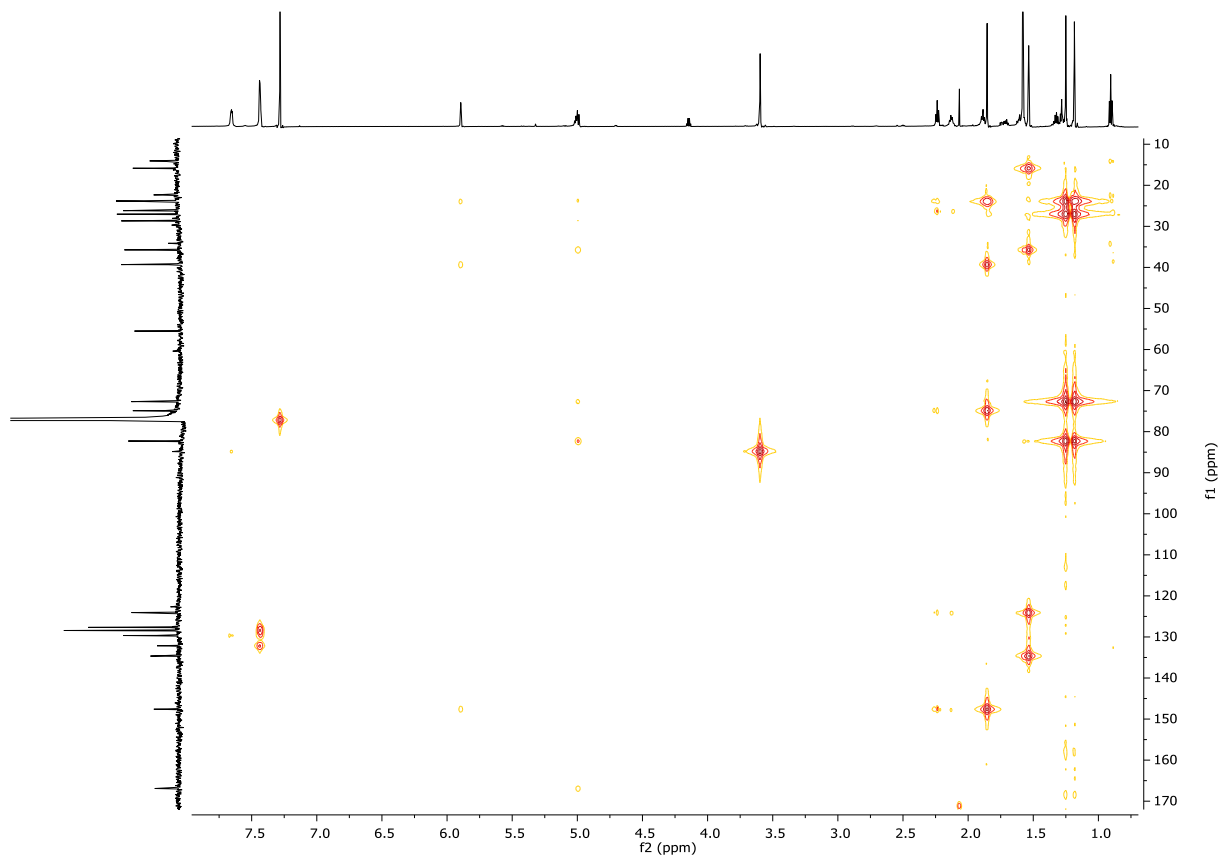
HMQC (700 MHz, CDCl₃)



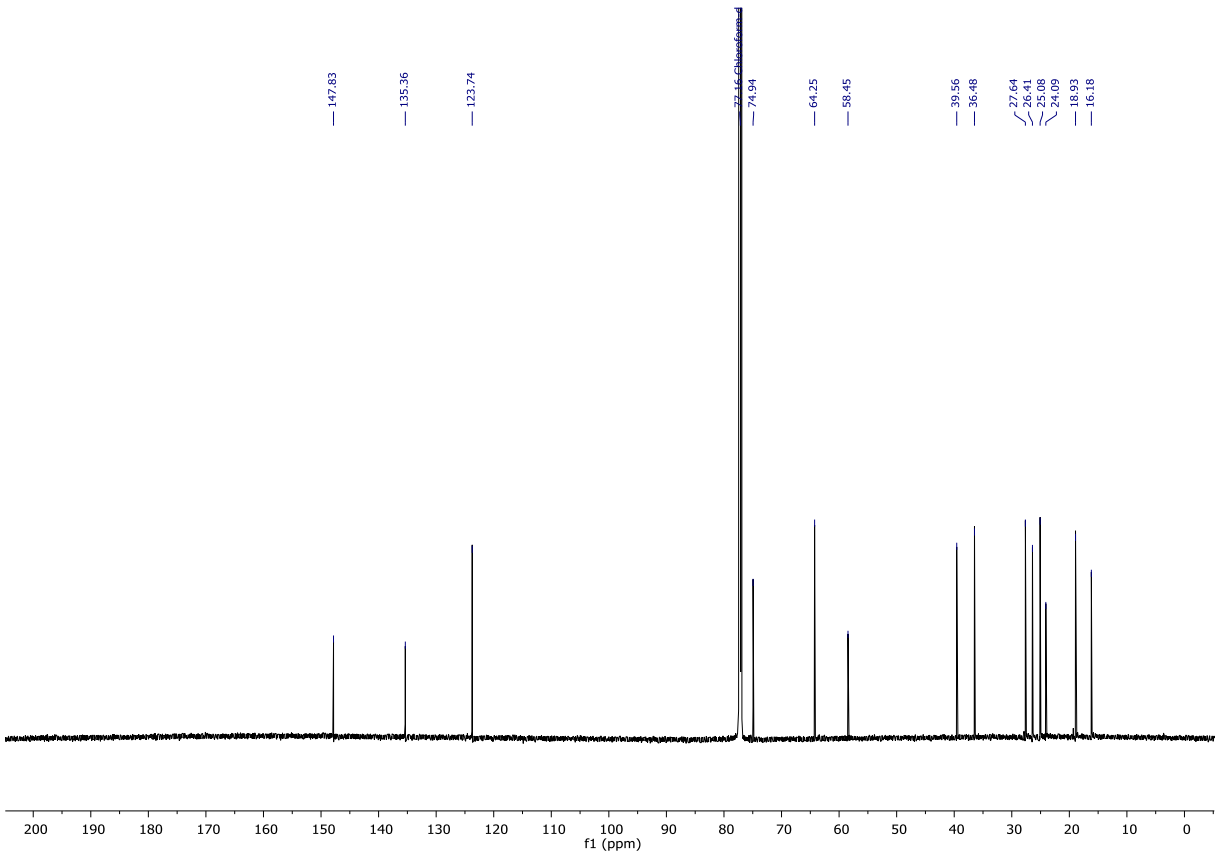
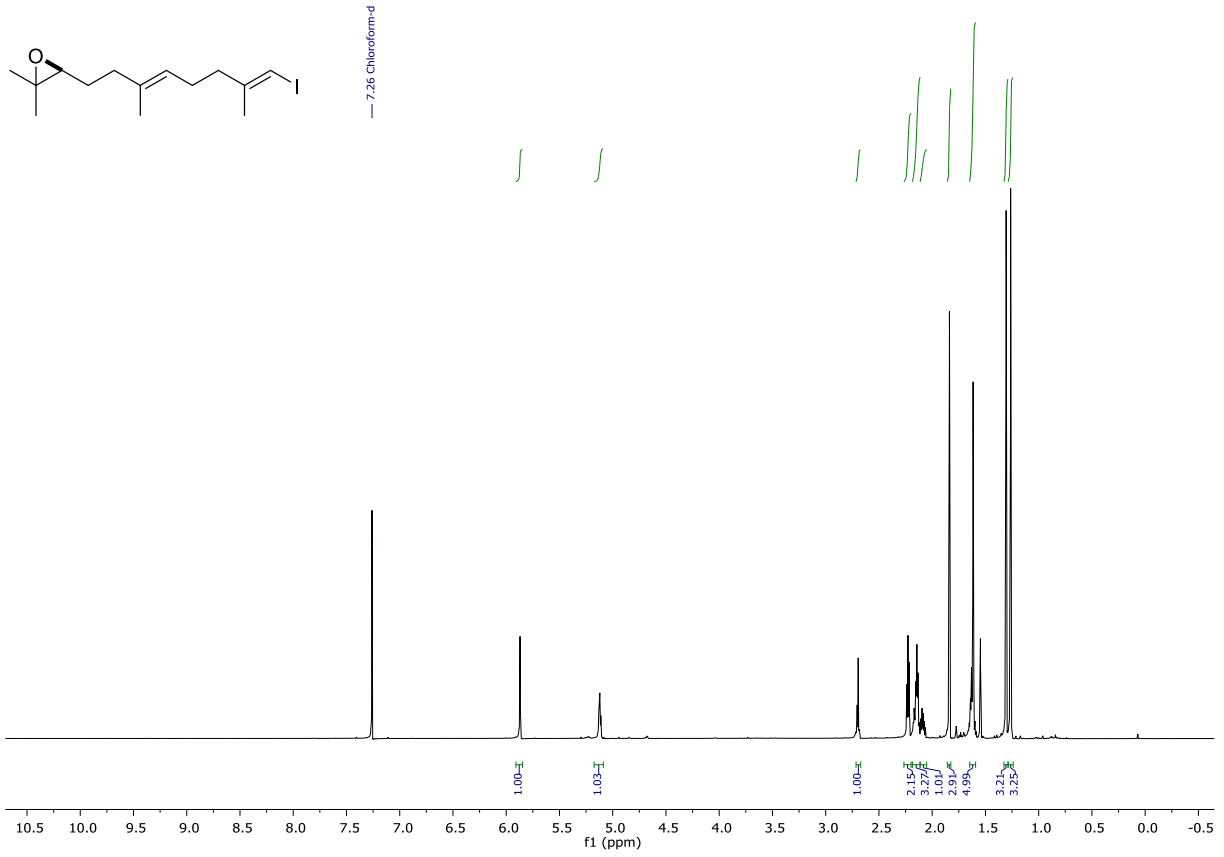
Anhang



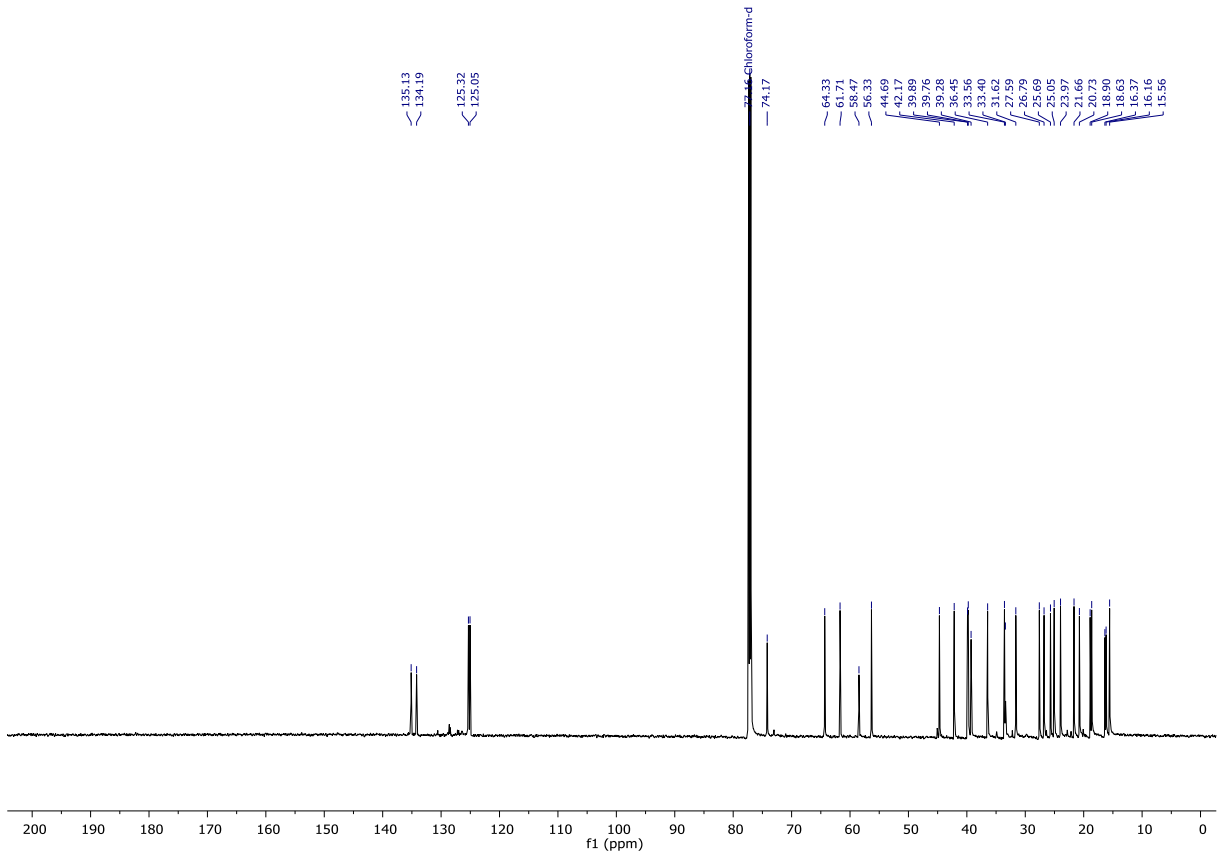
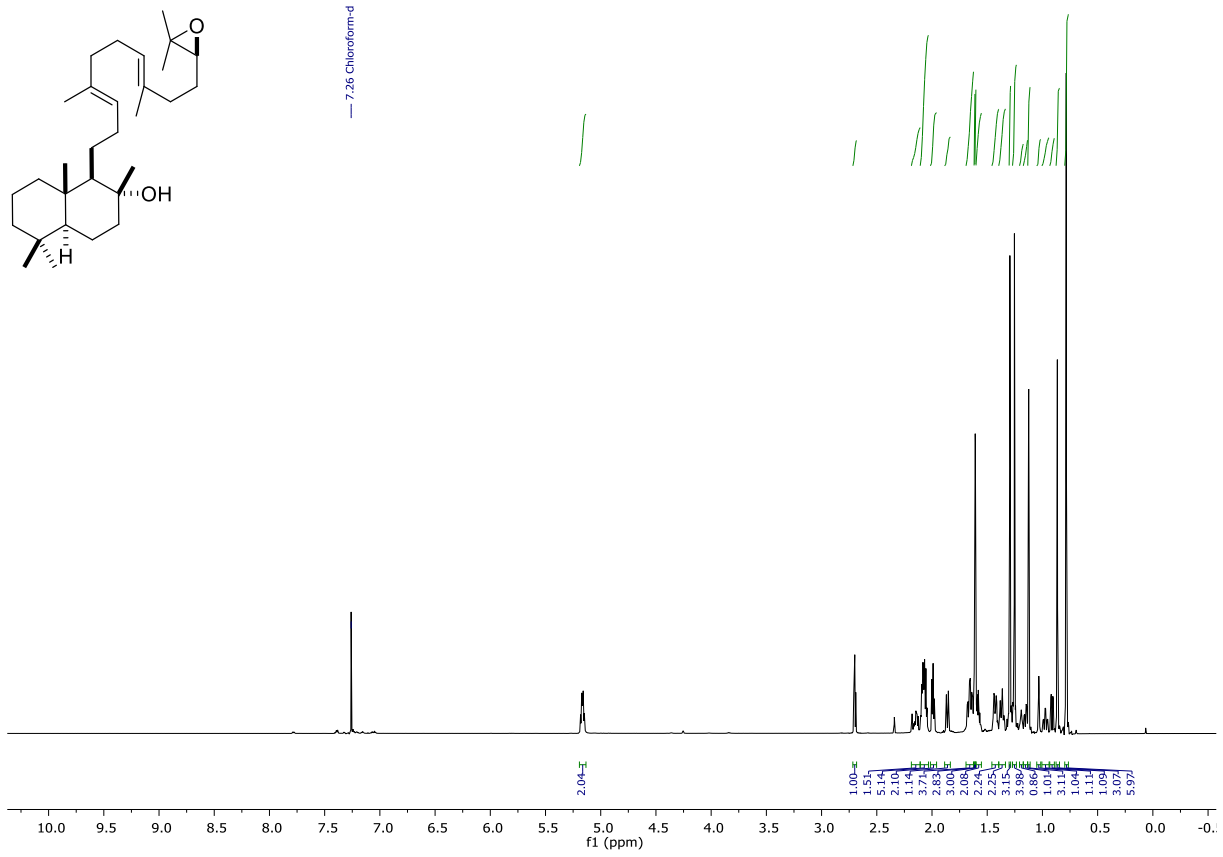
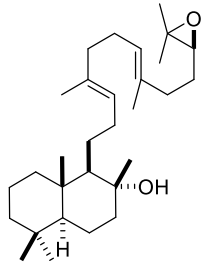
HMBC (700 MHz, CDCl₃)



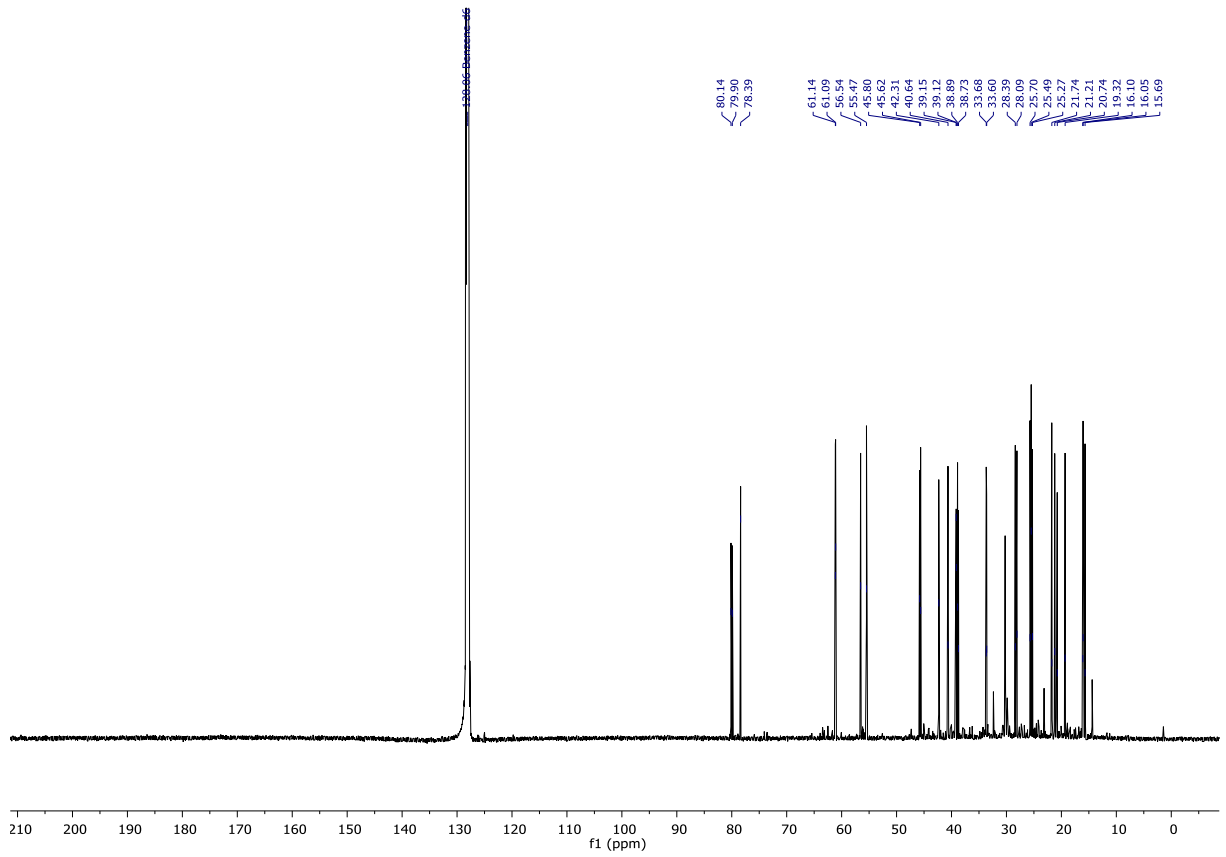
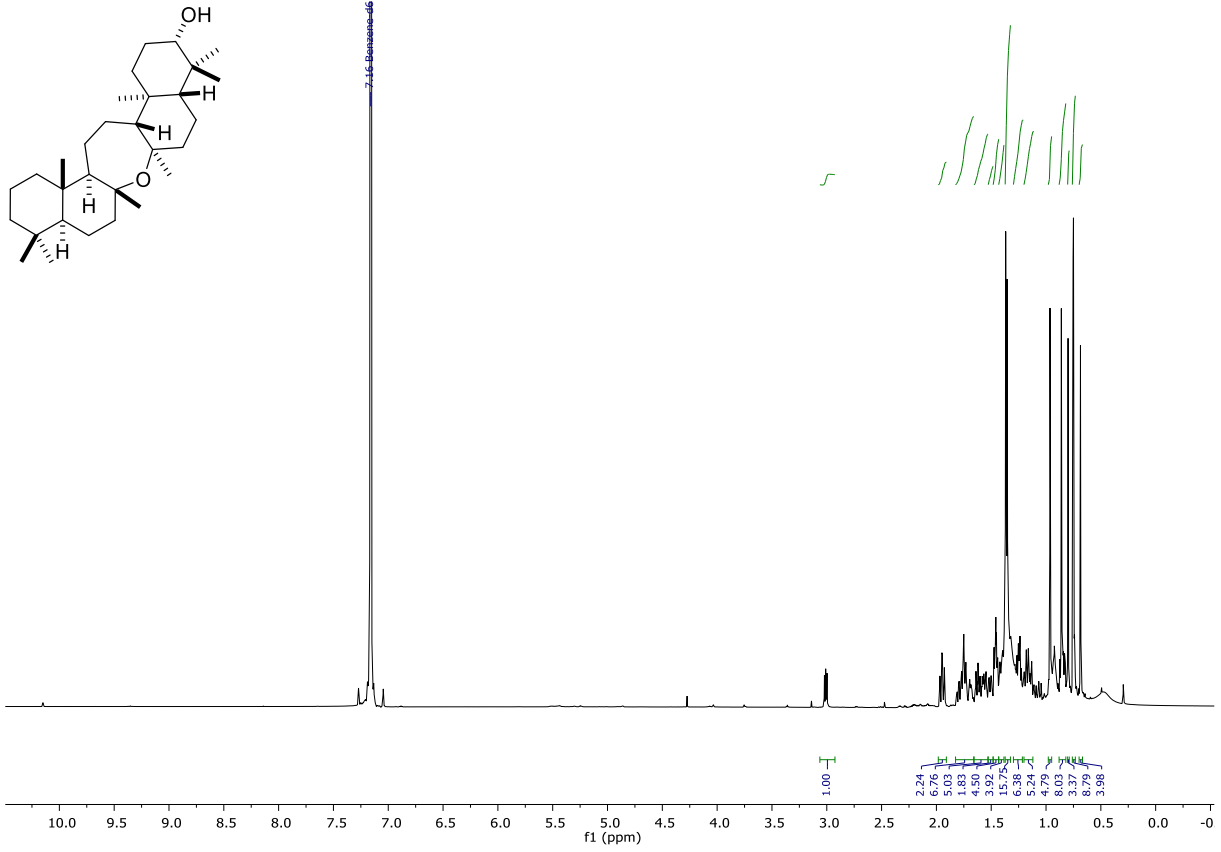
Anhang



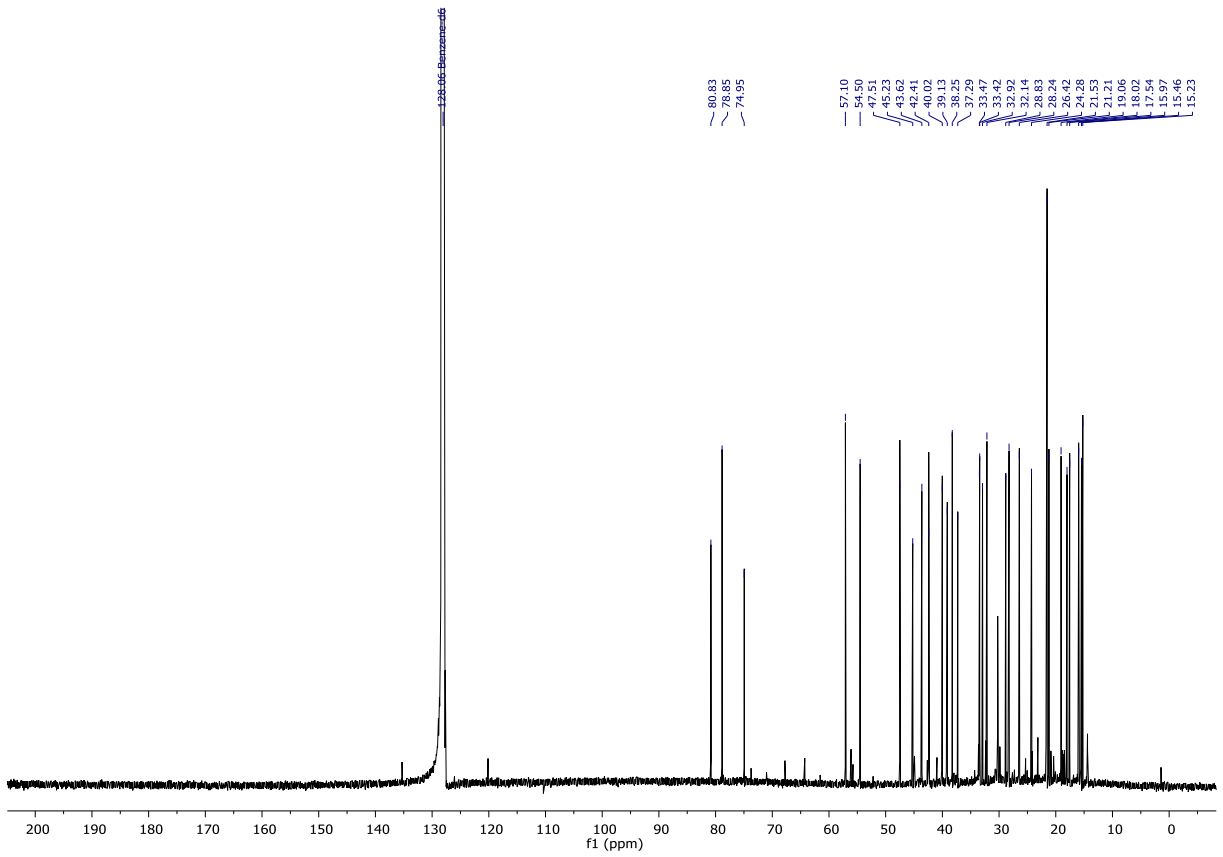
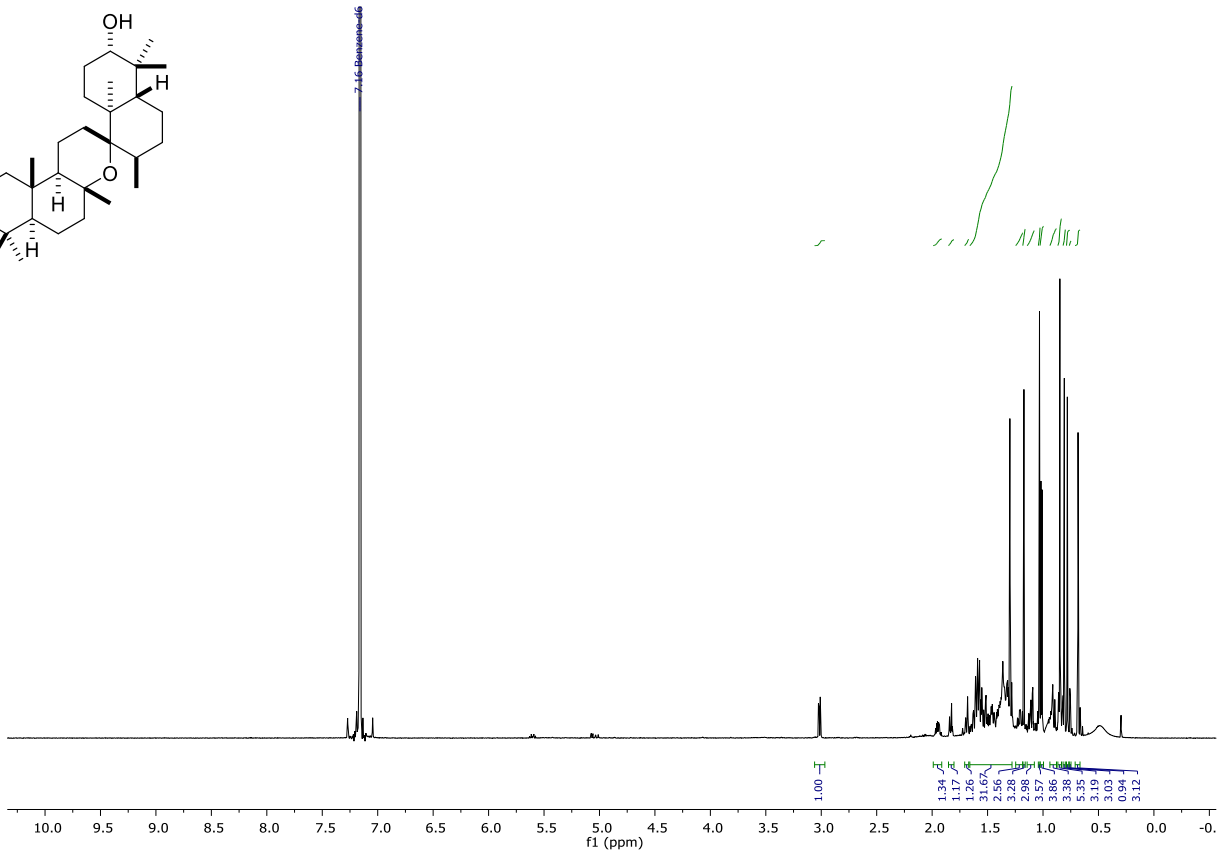
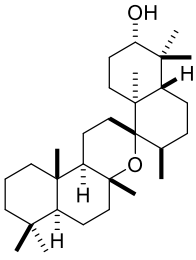
Anhang



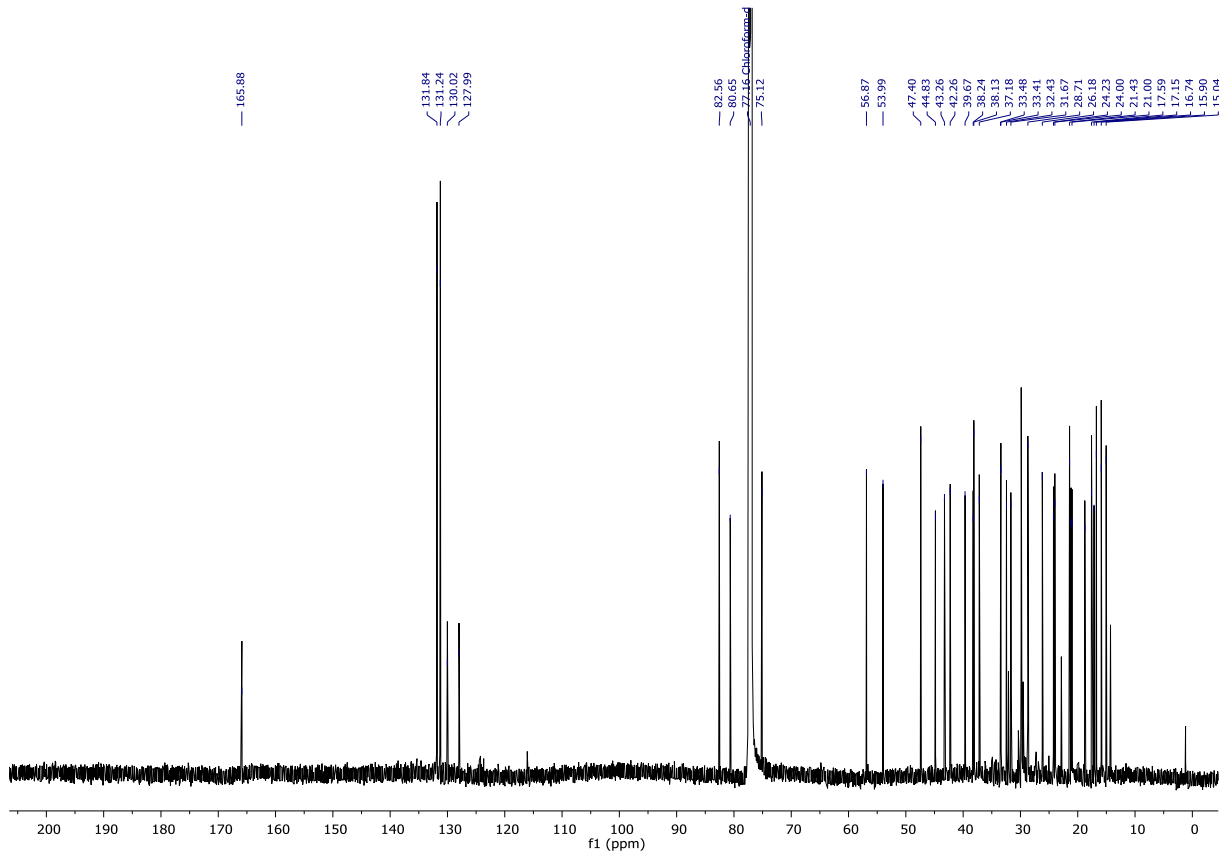
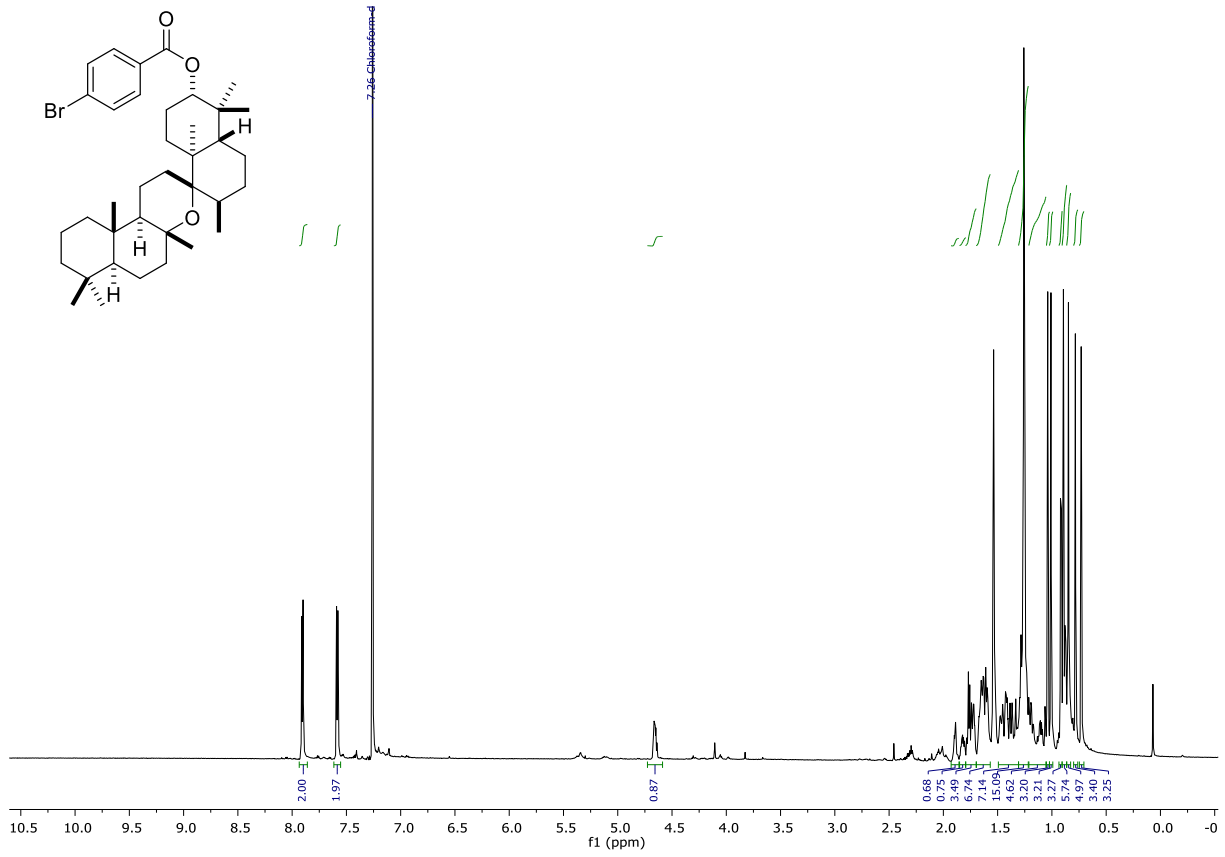
Anhang



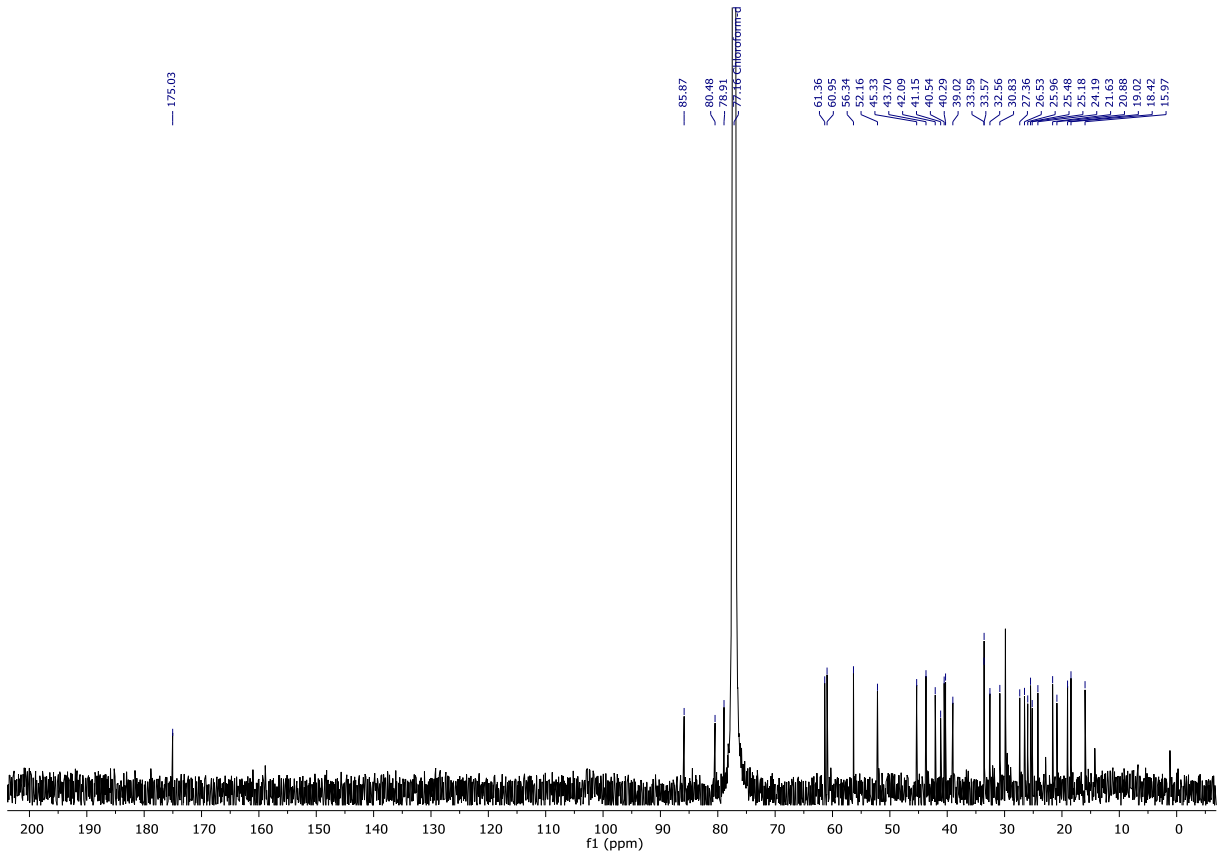
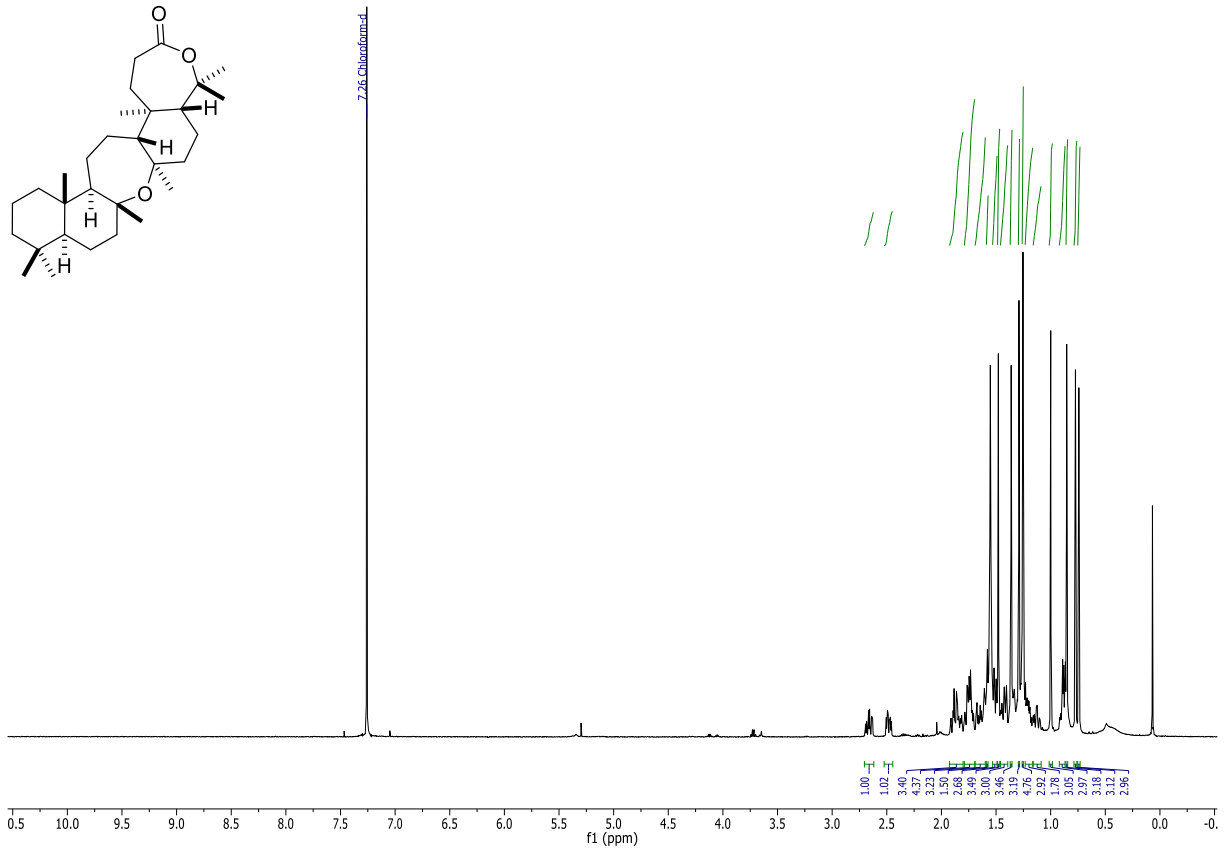
Anhang



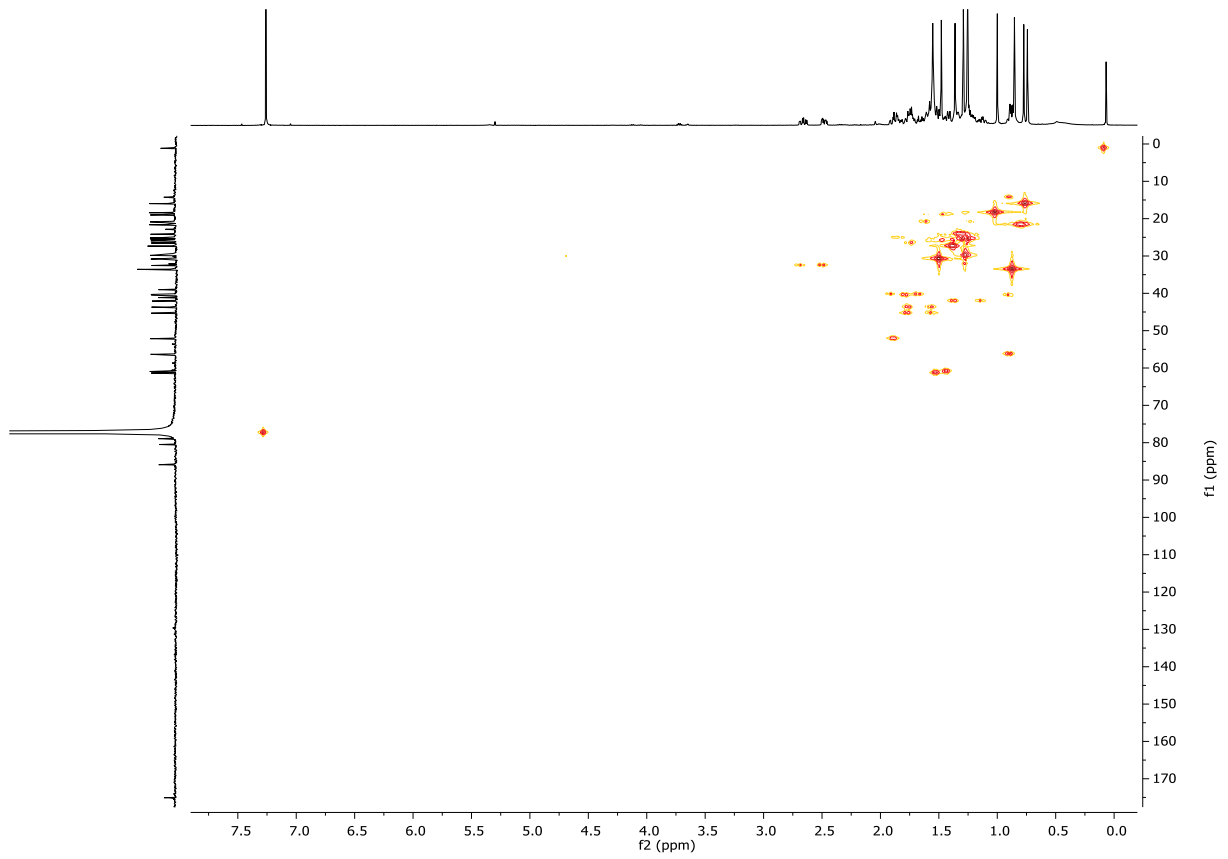
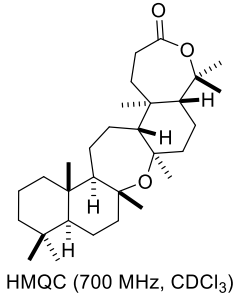
Anhang



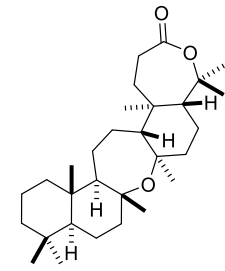
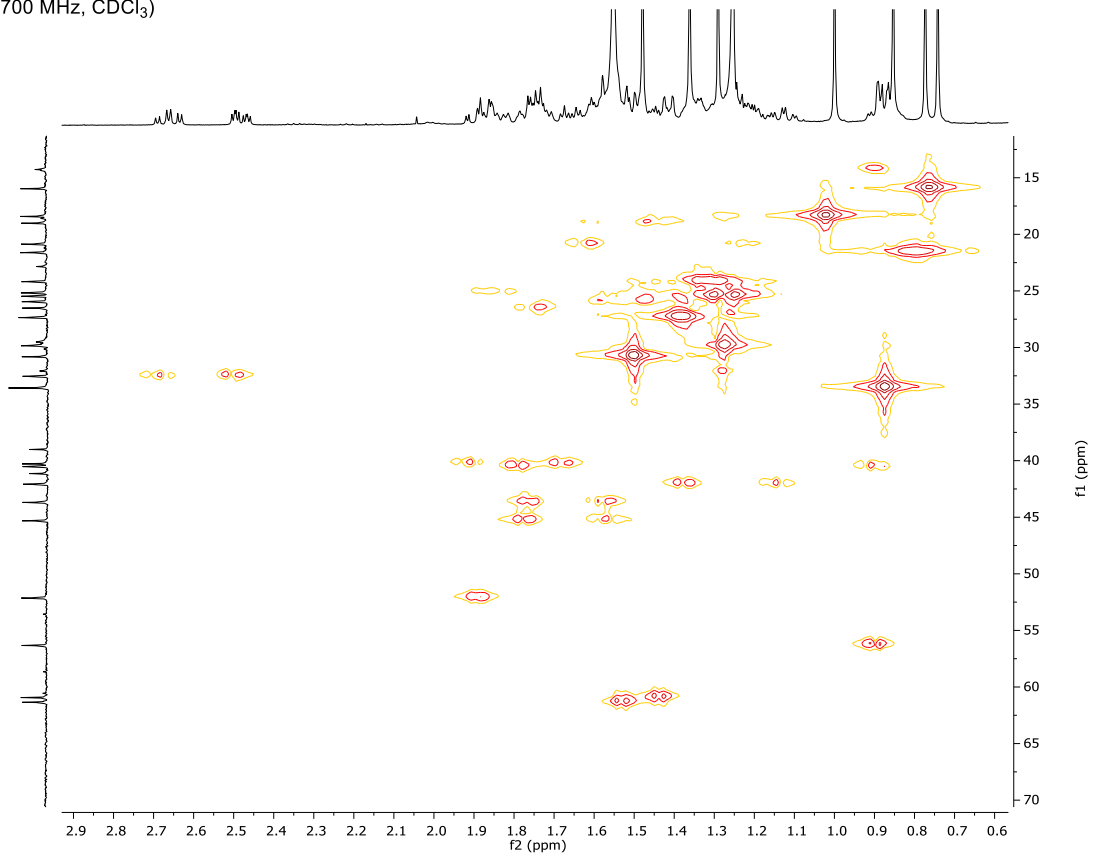
Anhang



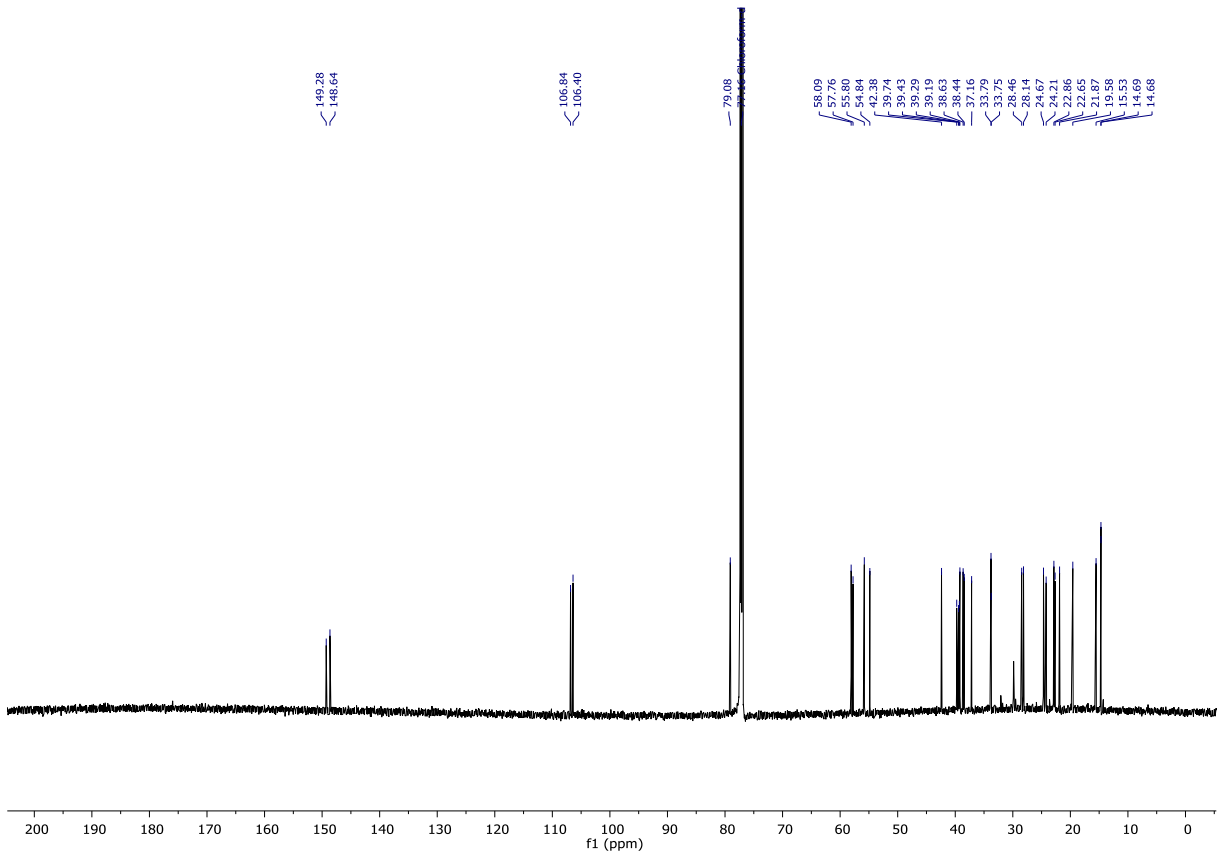
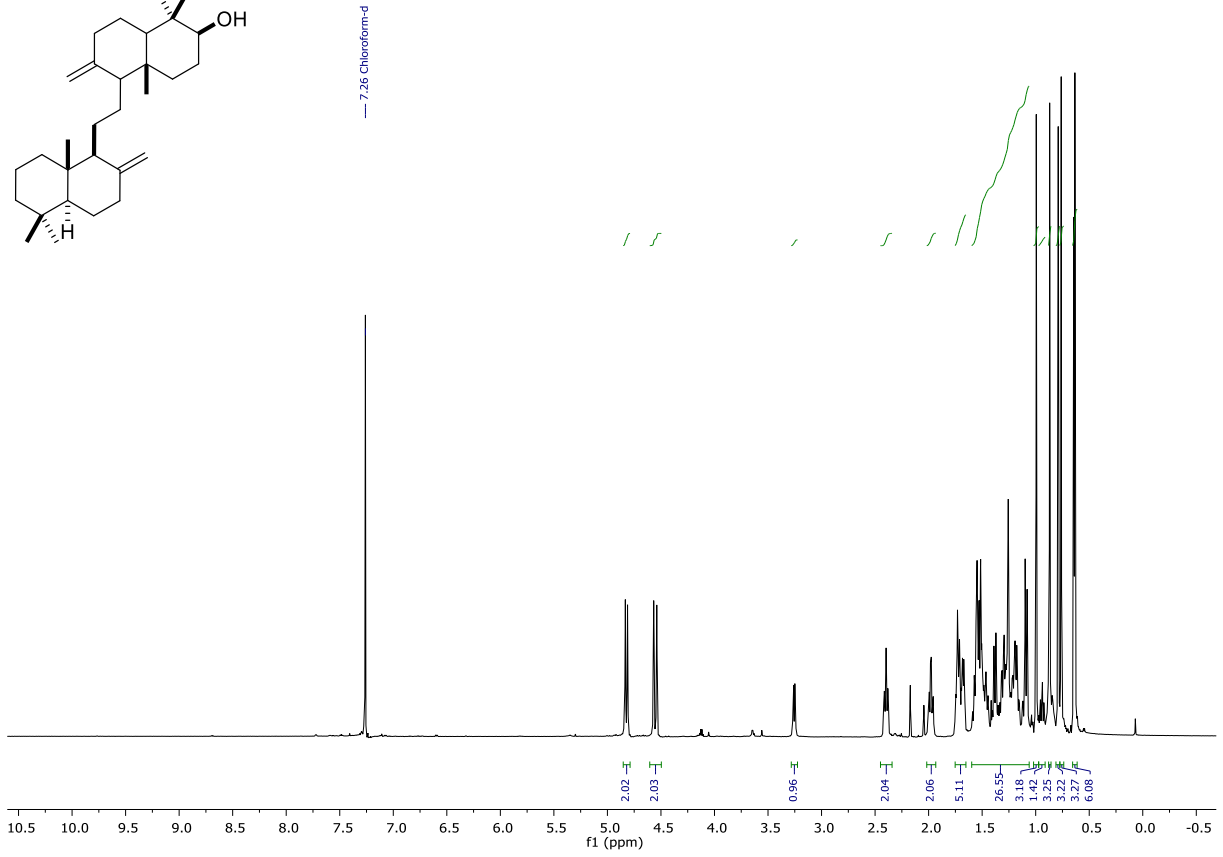
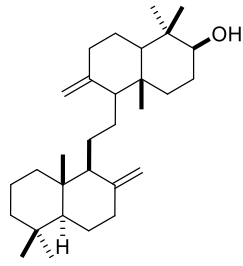
Anhang



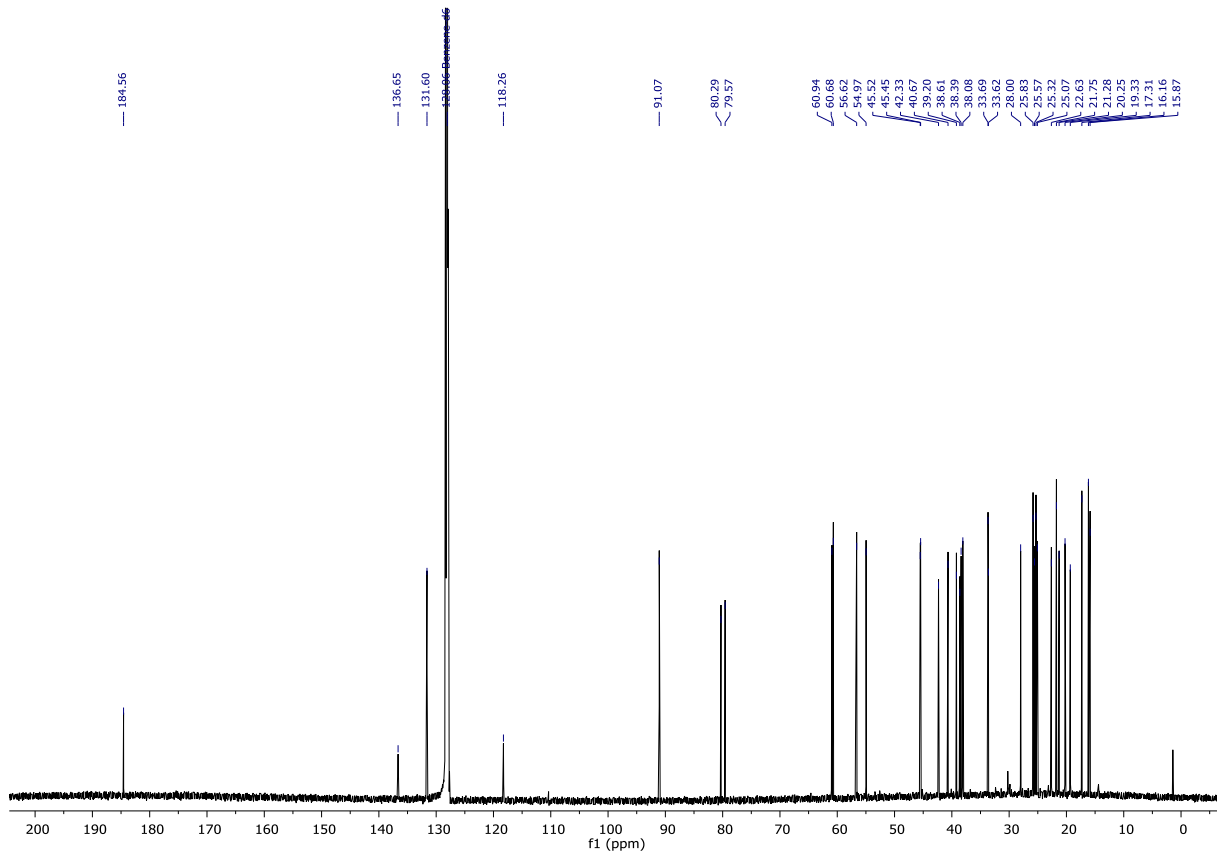
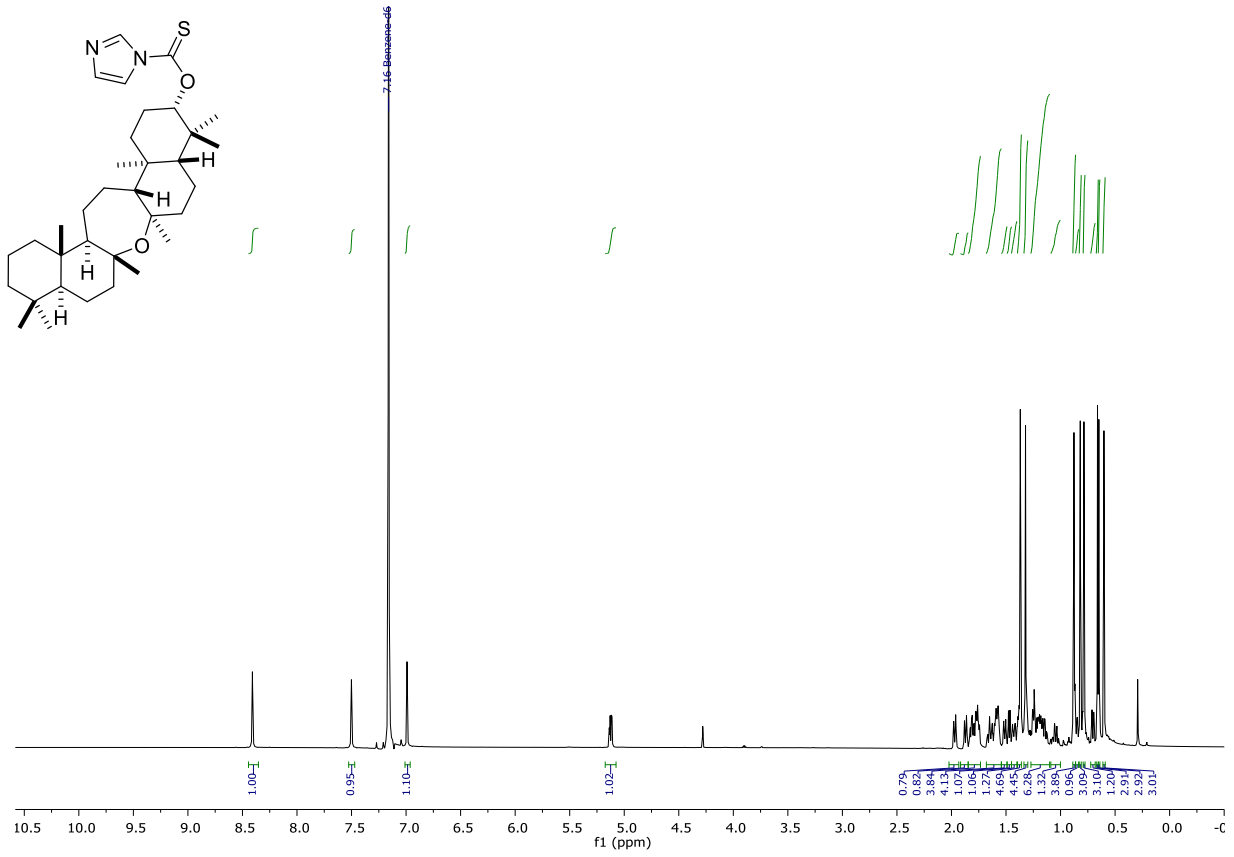
Ausschnitt aus HMQC Spektrum

HMQC (700 MHz, CDCl₃)

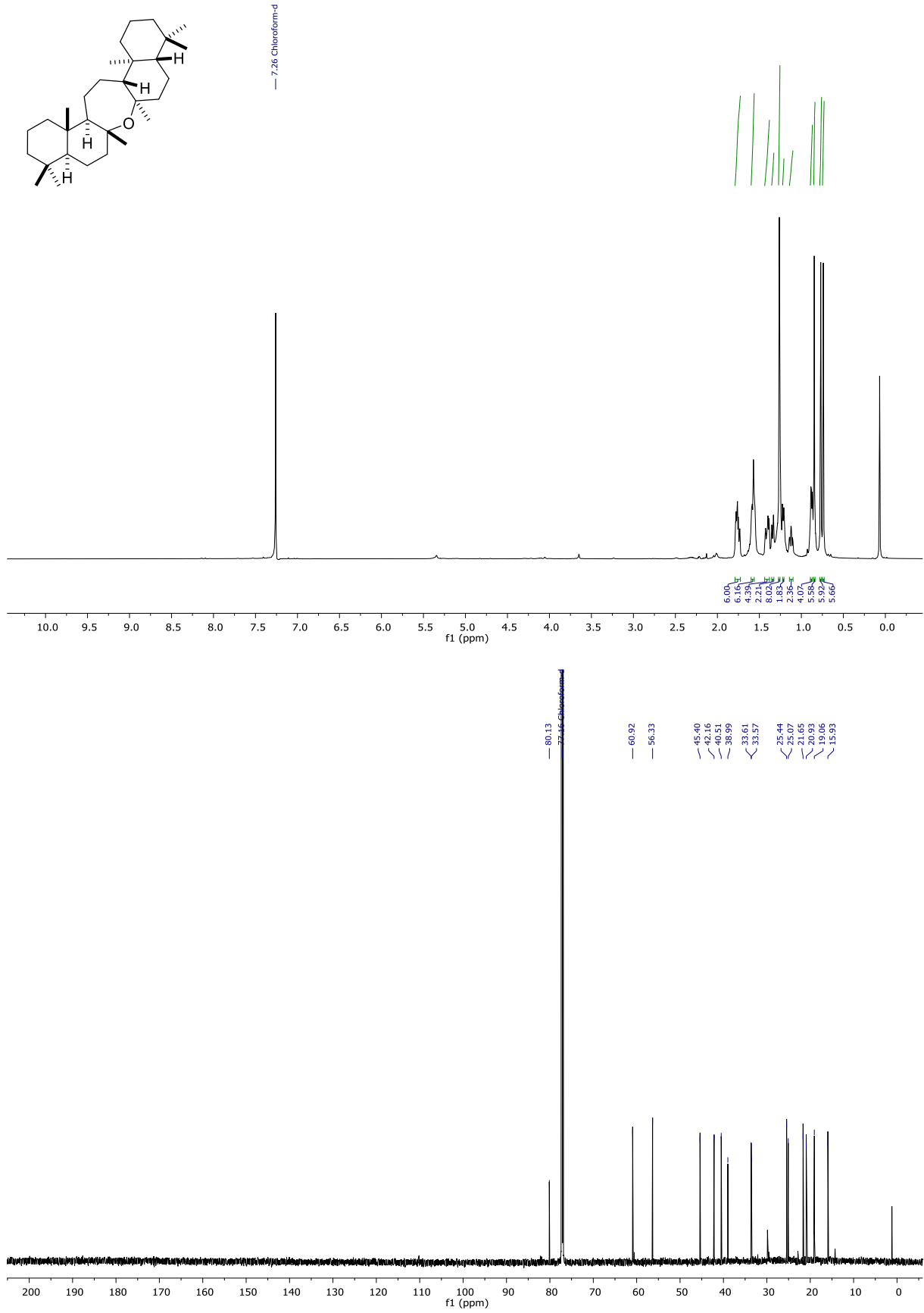
Anhang



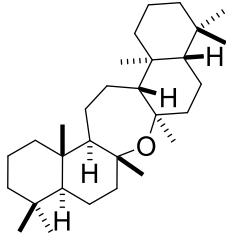
Anhang



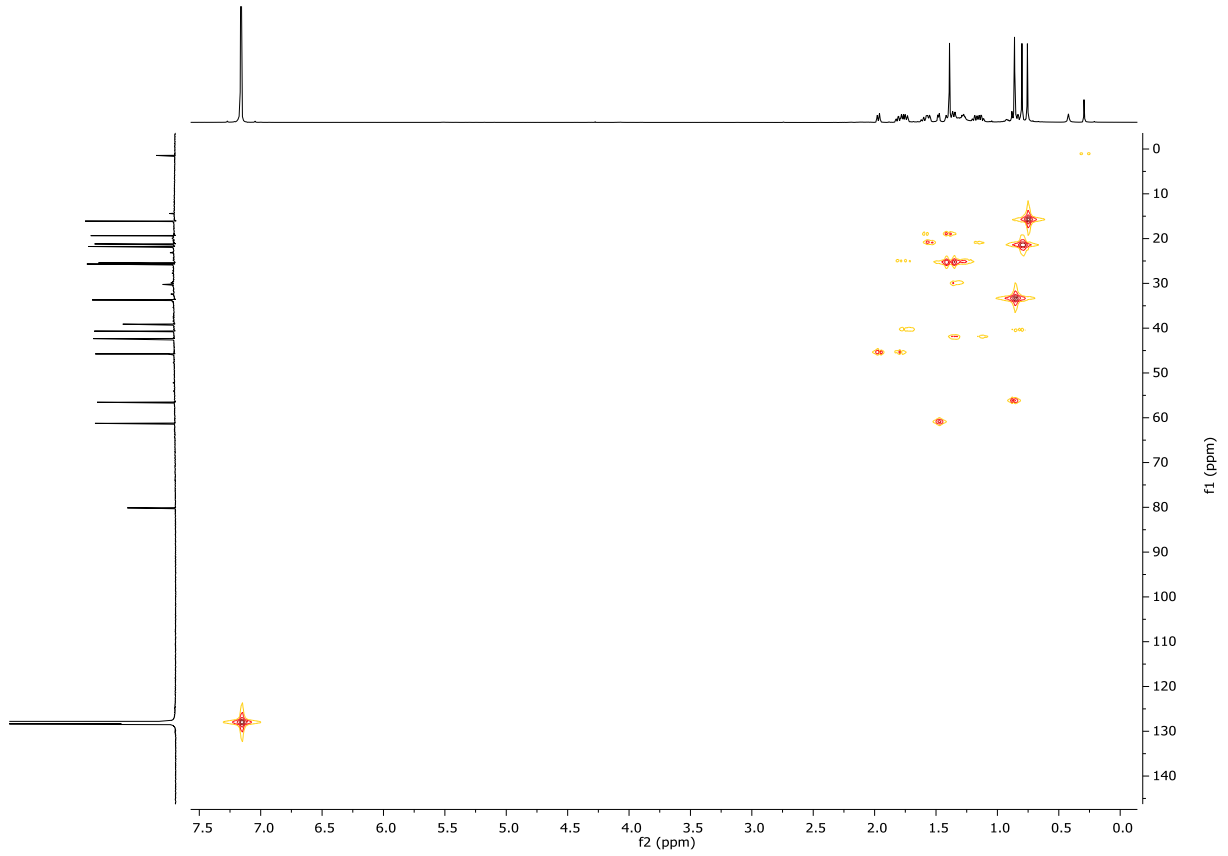
Anhang



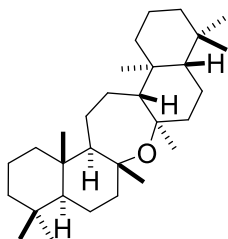
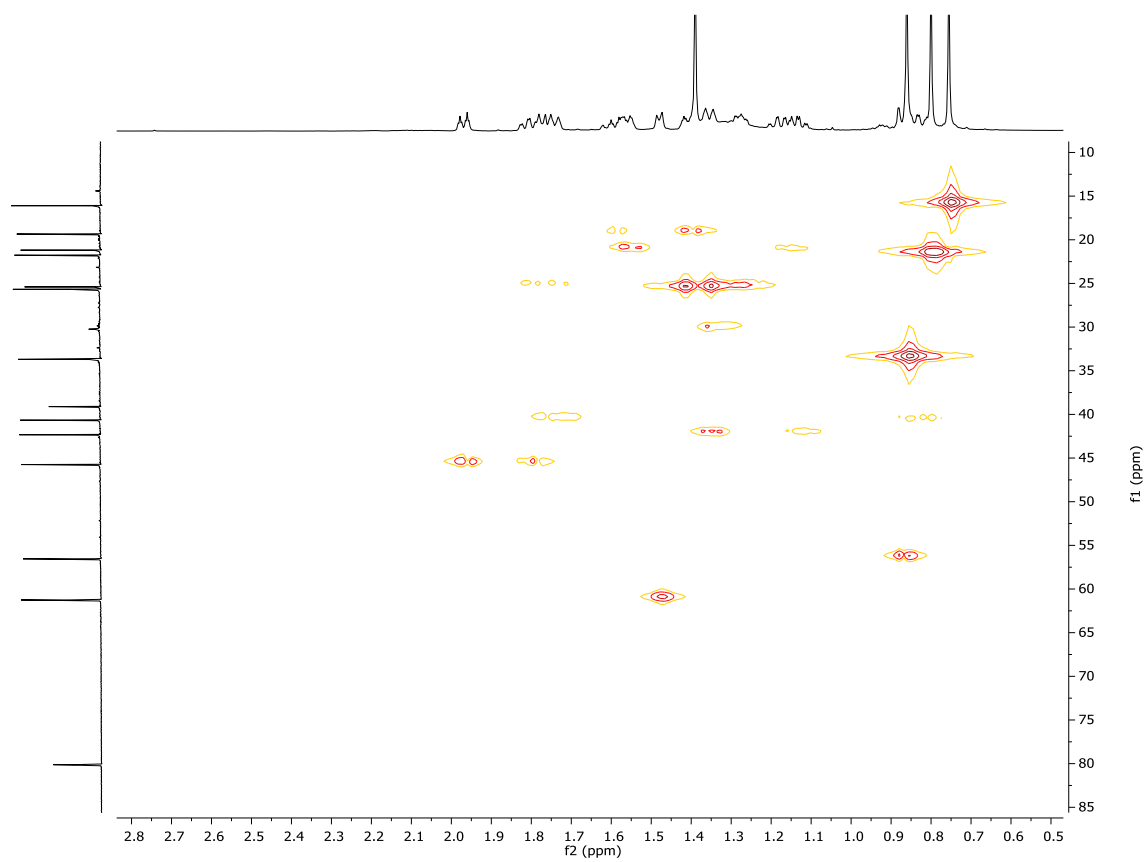
Anhang



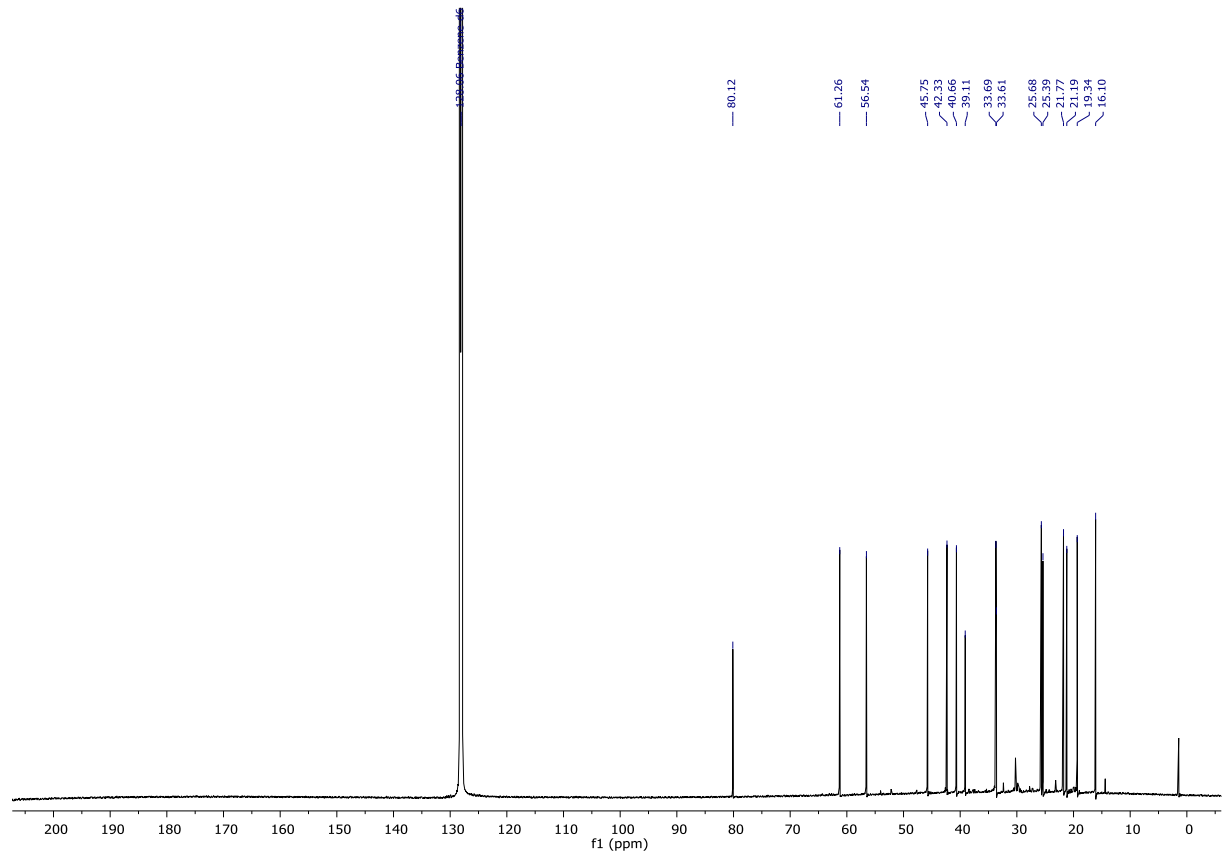
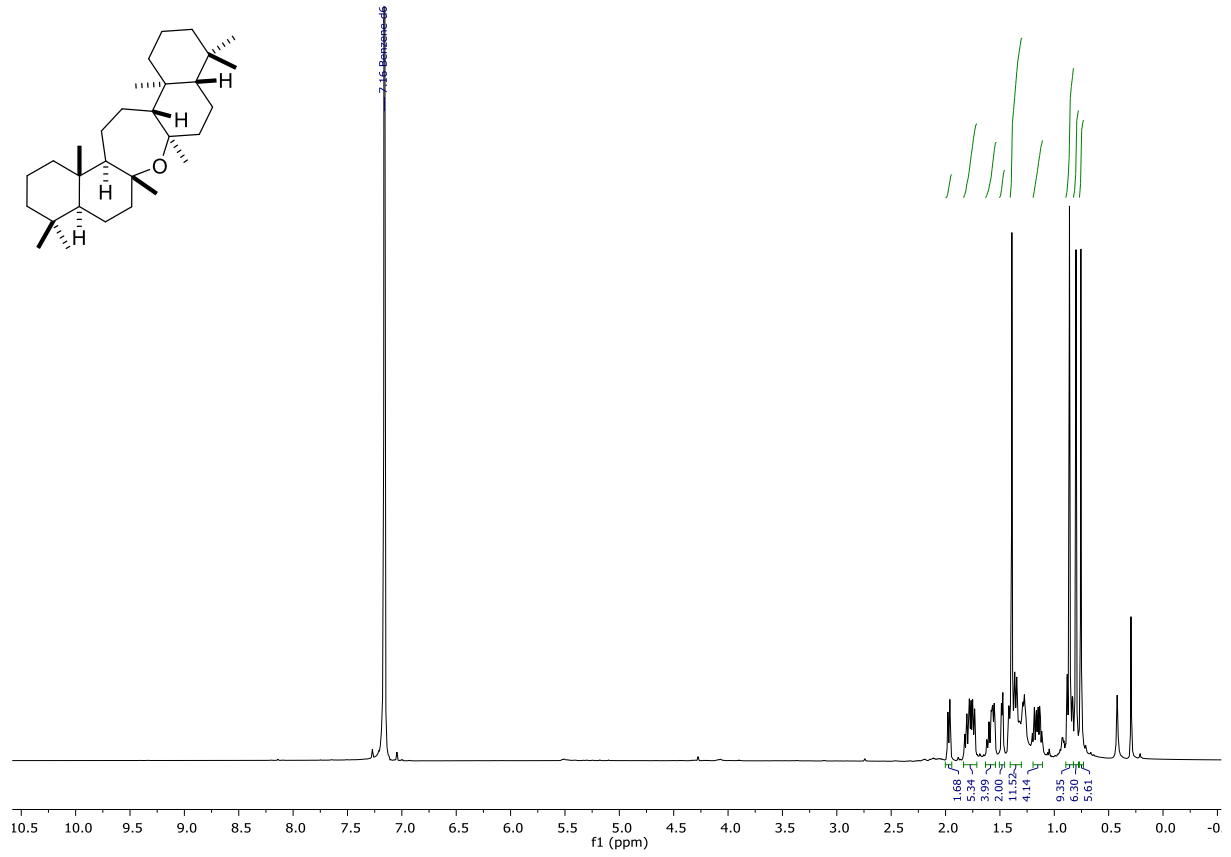
HMQC (700 MHz, CDCl₃)



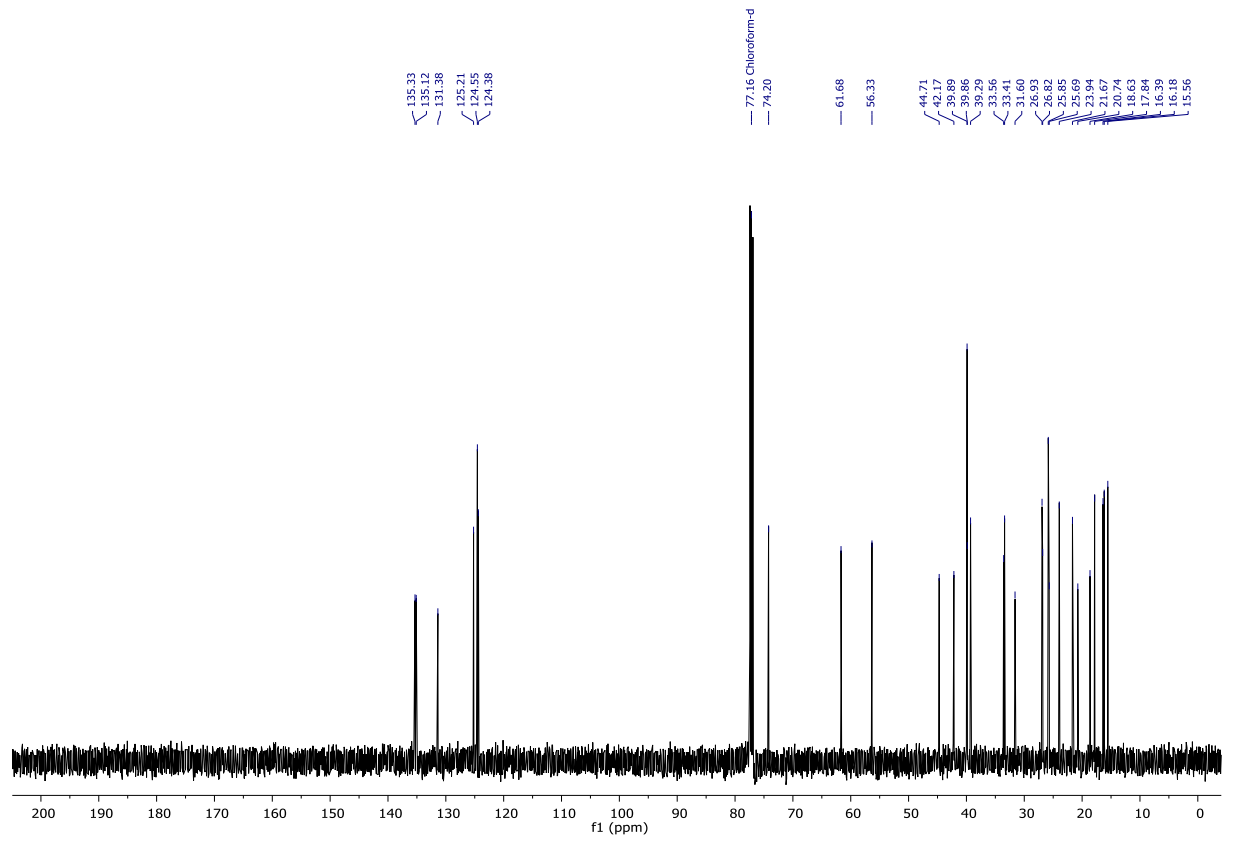
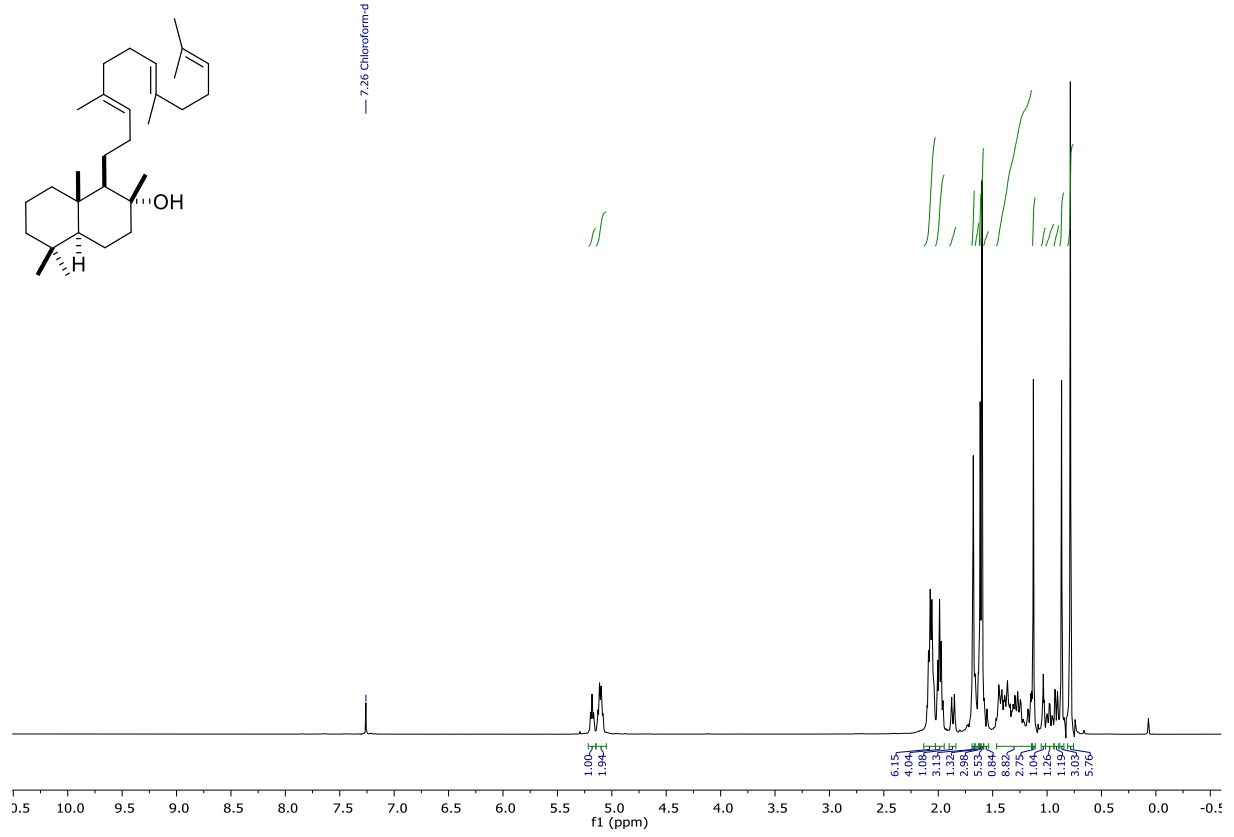
Ausschnitt aus HMQC Spektrum

HMQC (700 MHz, CDCl₃)

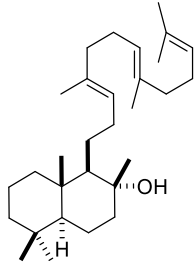
Anhang



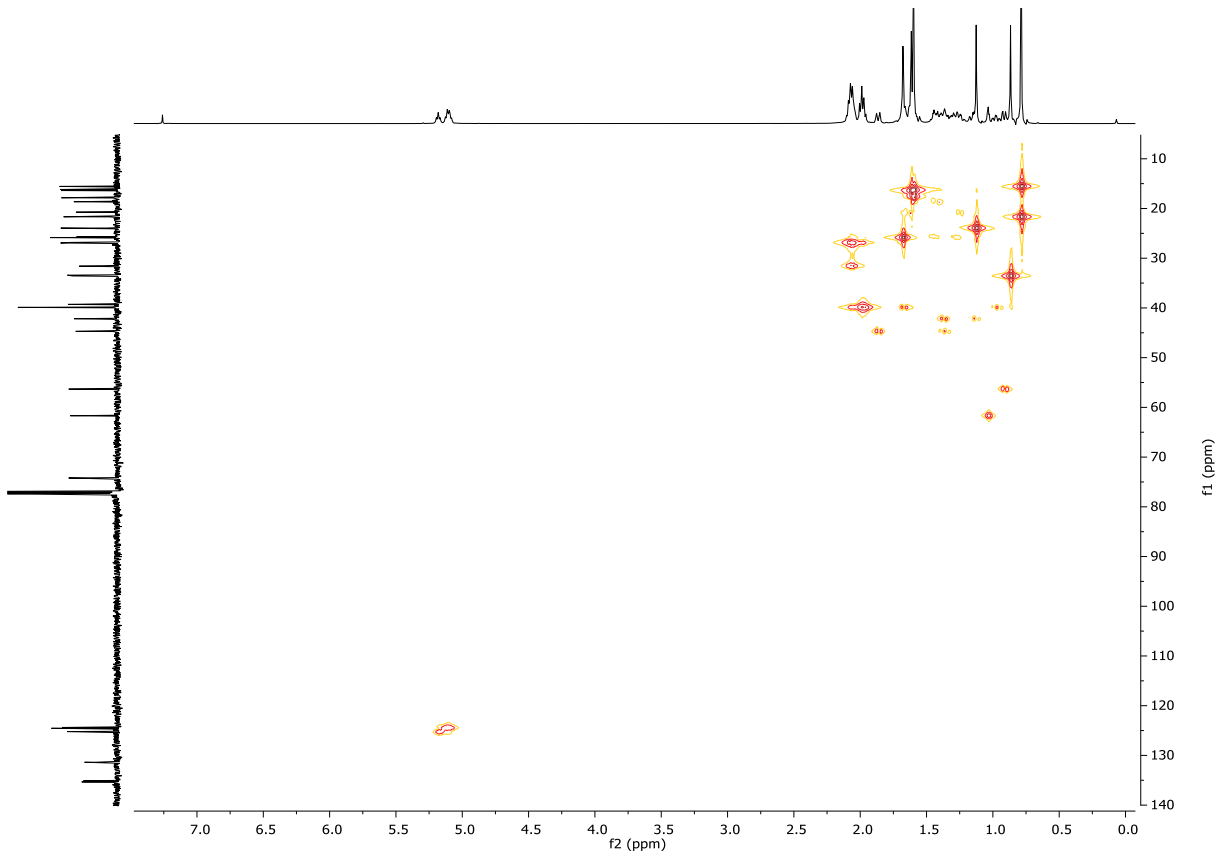
Anhang



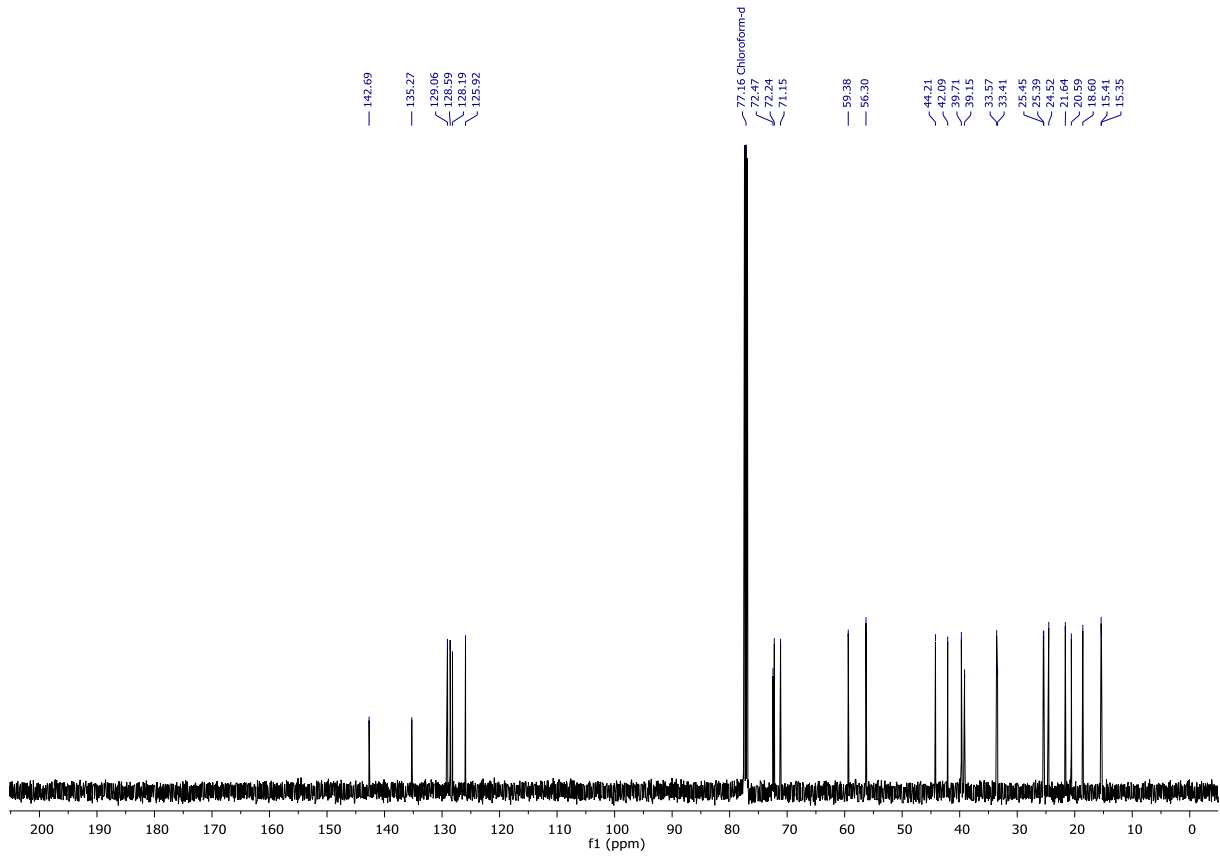
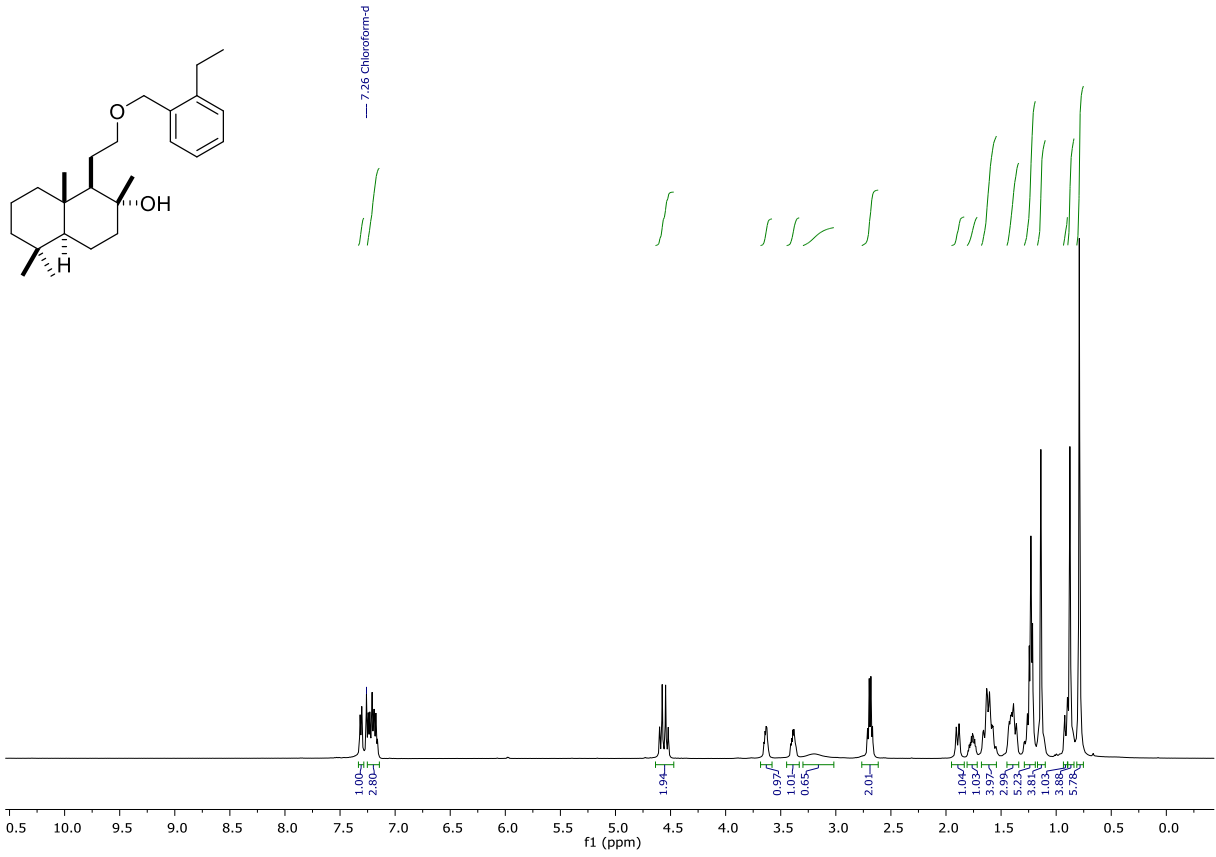
Anhang



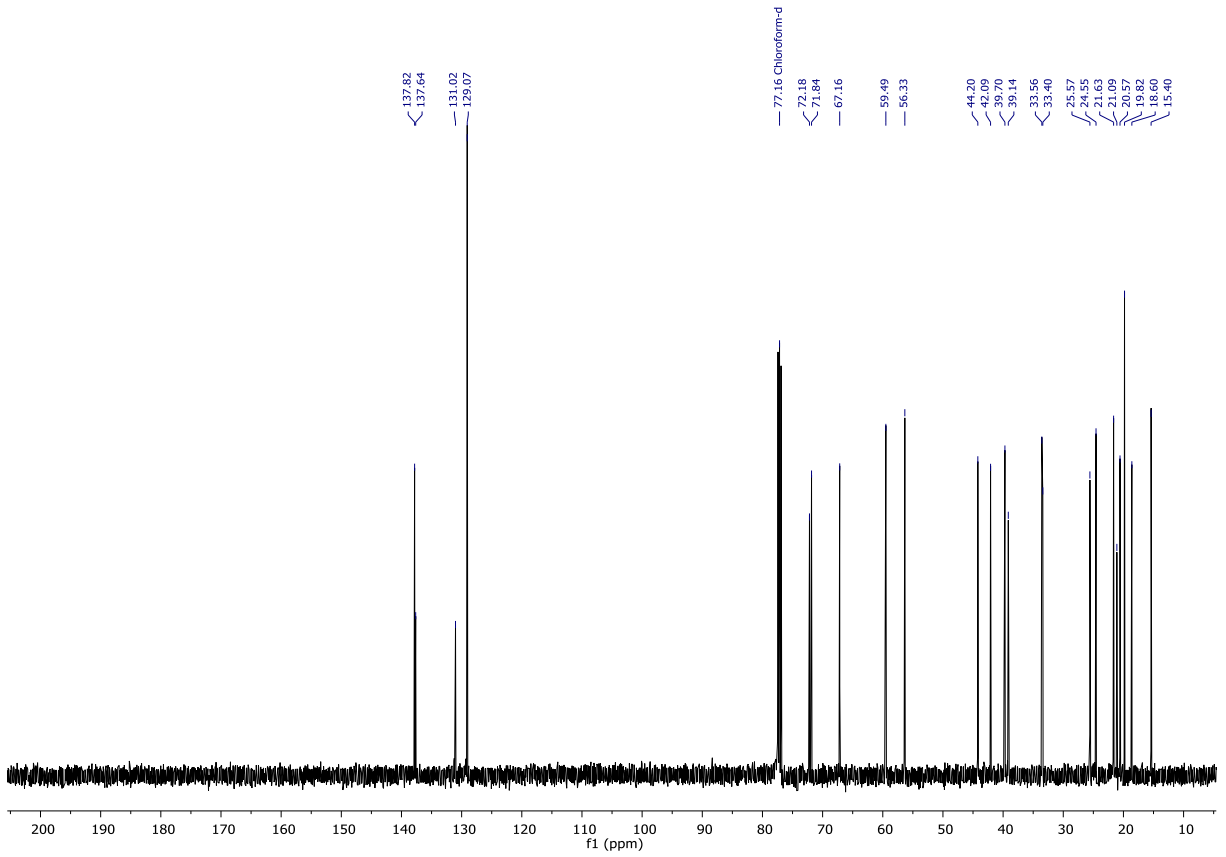
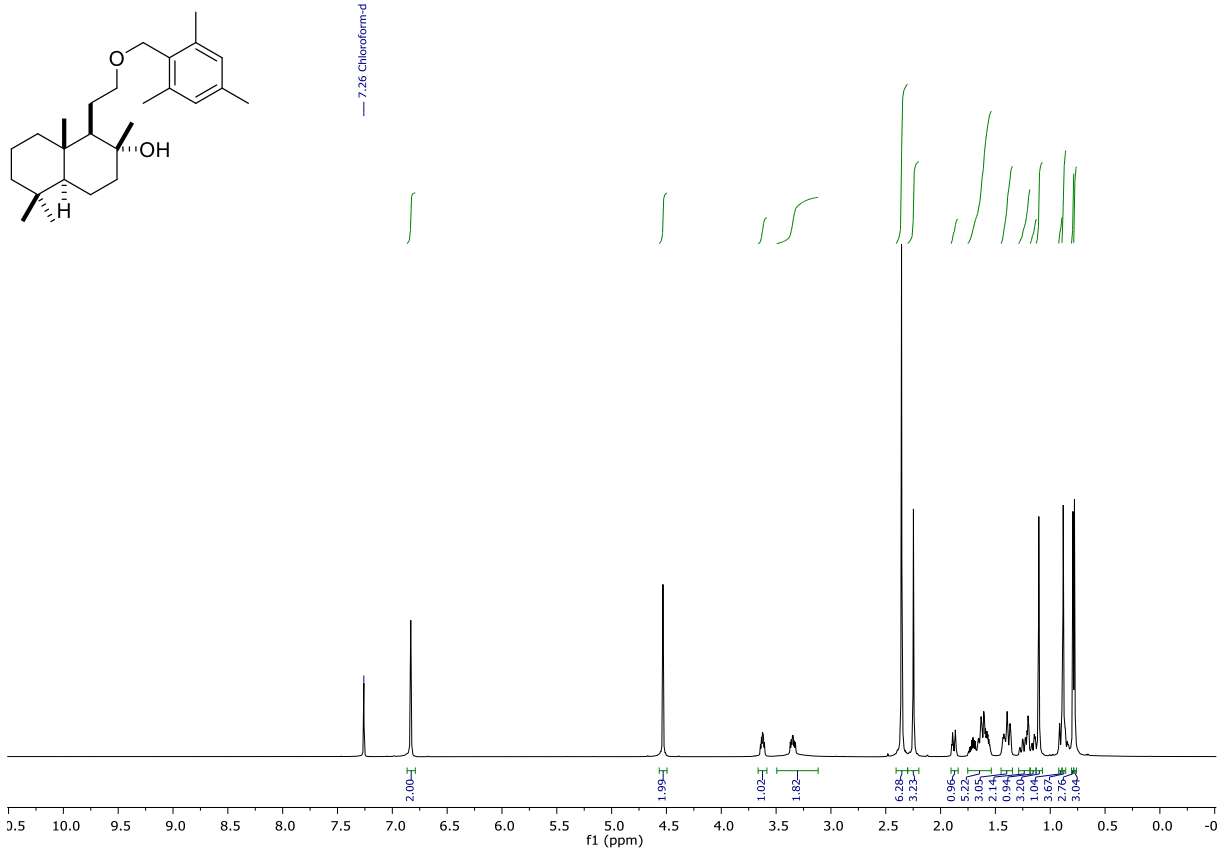
HMQC (500 MHz, CDCl₃)



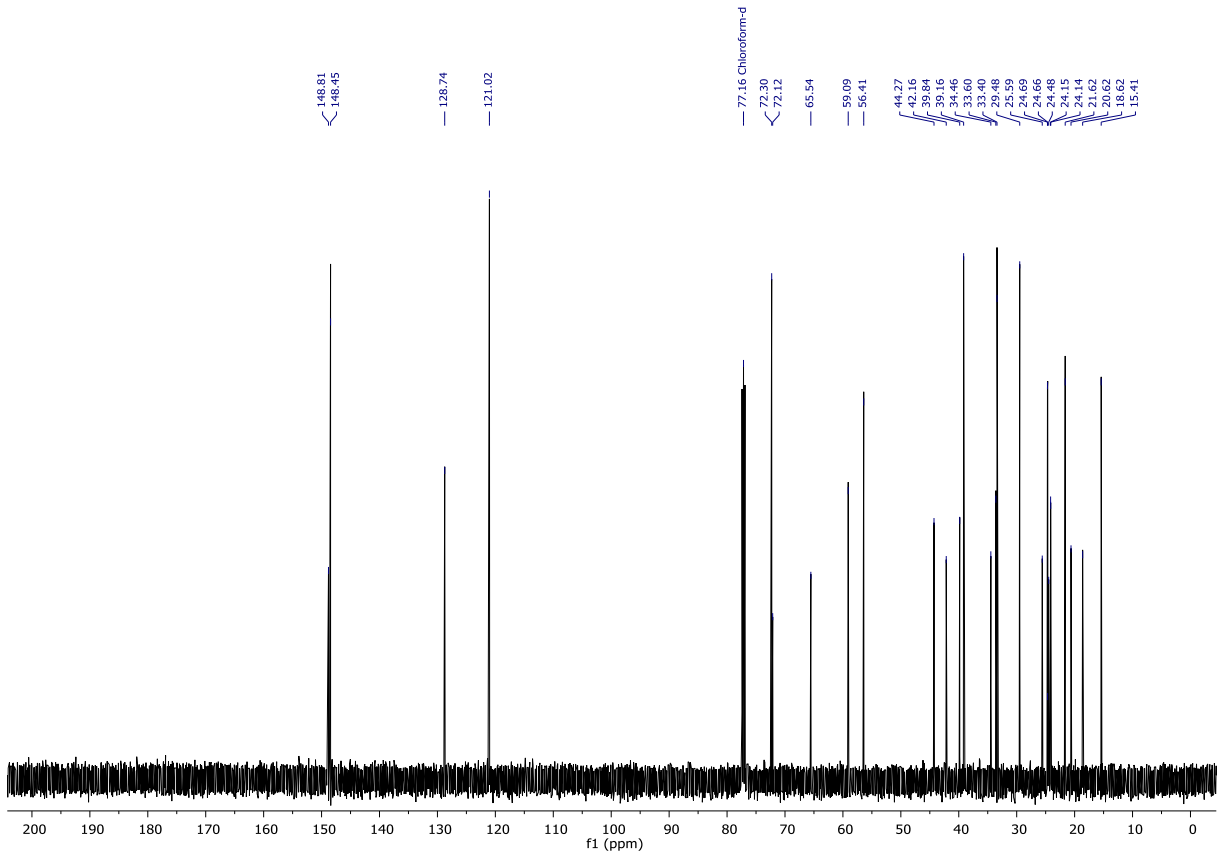
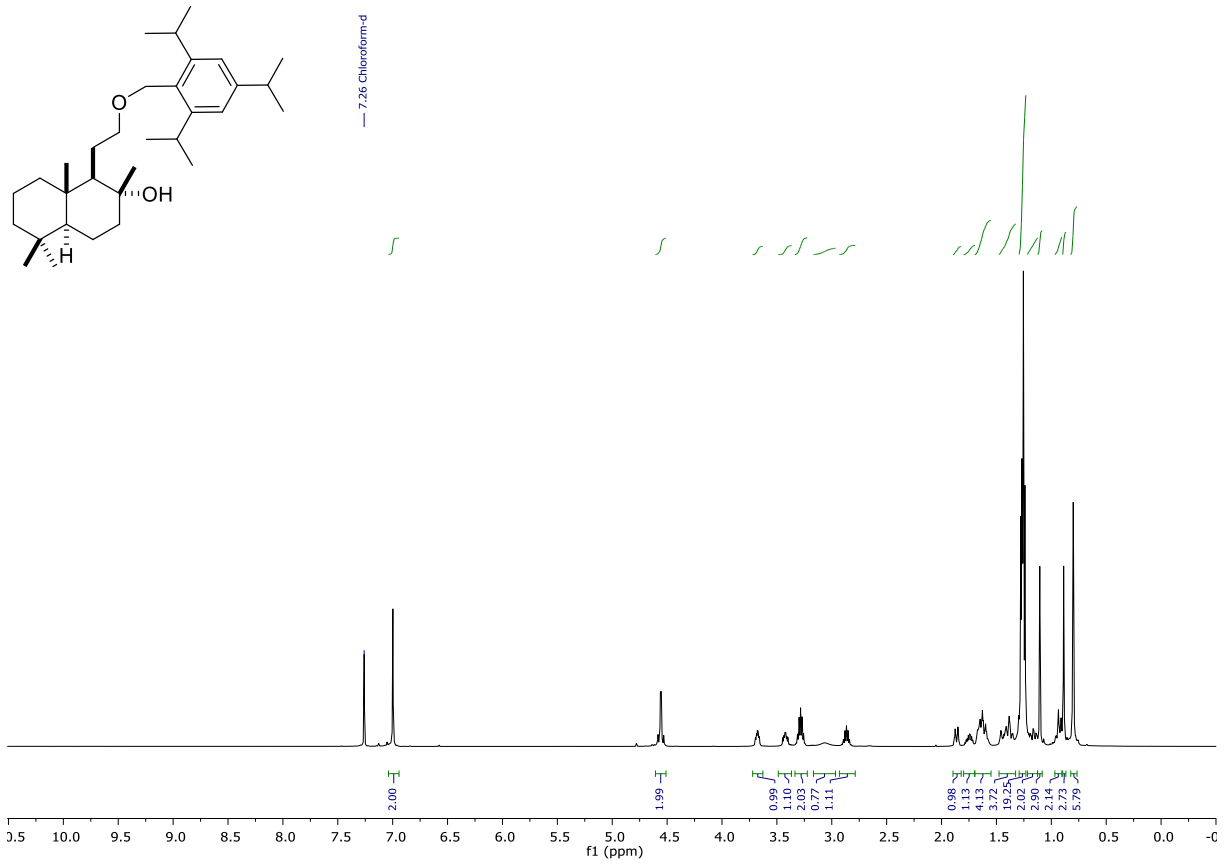
Anhang



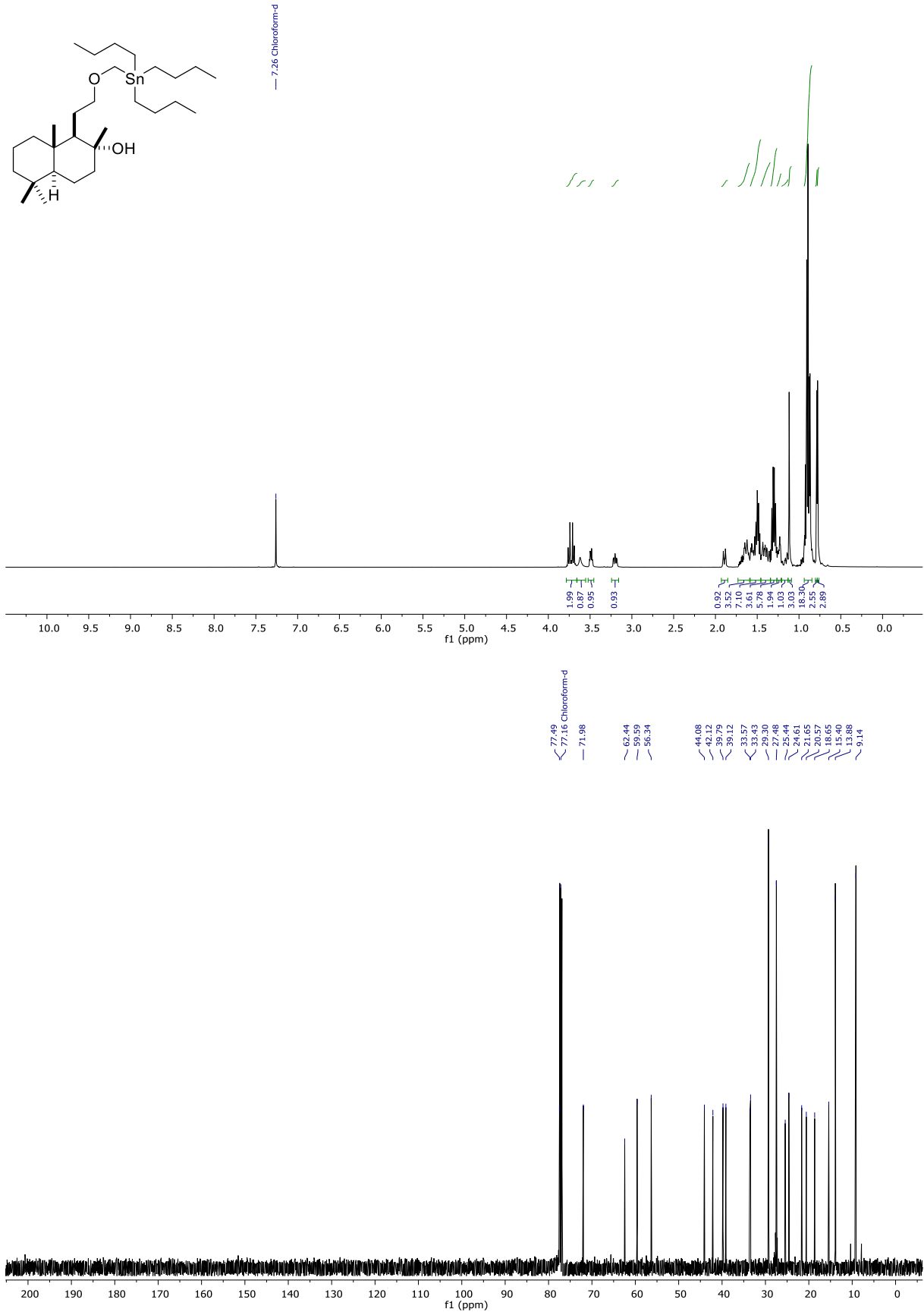
Anhang



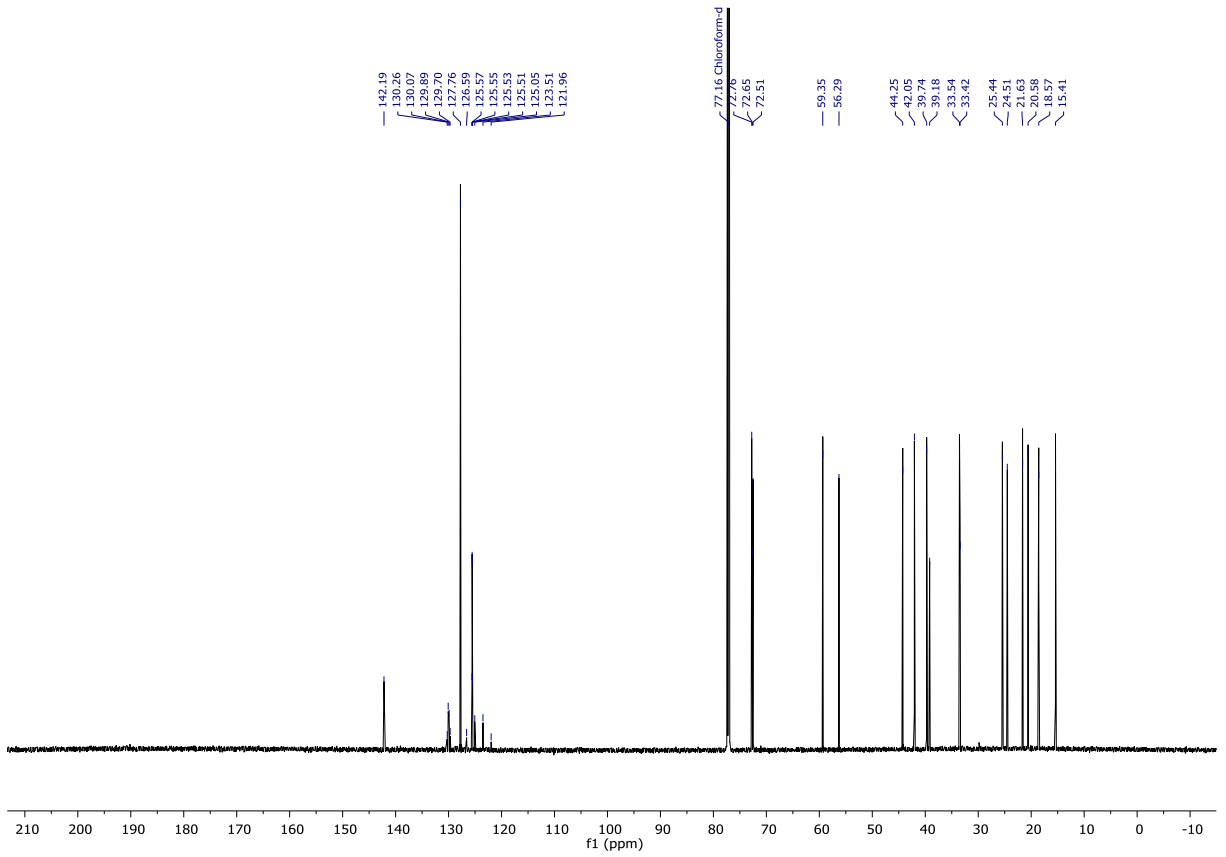
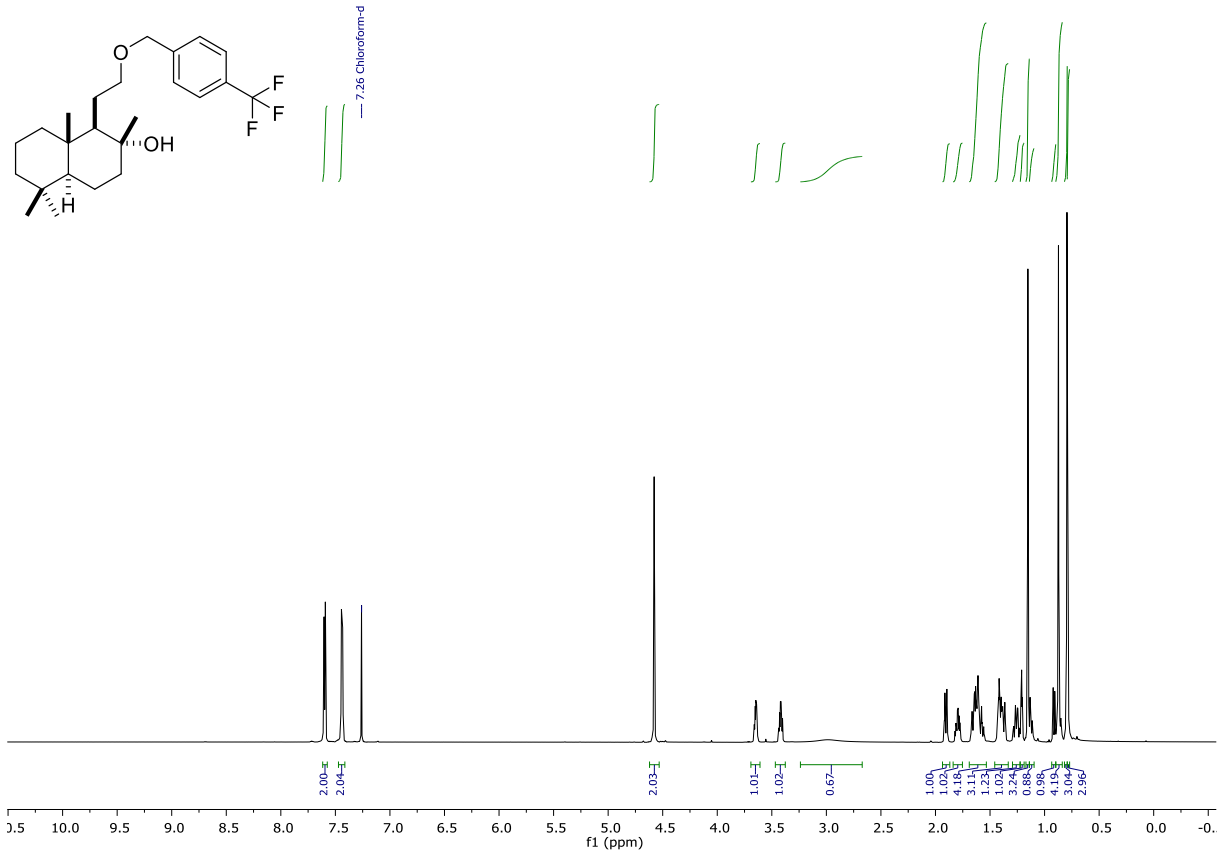
Anhang



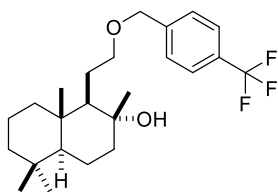
Anhang



Anhang

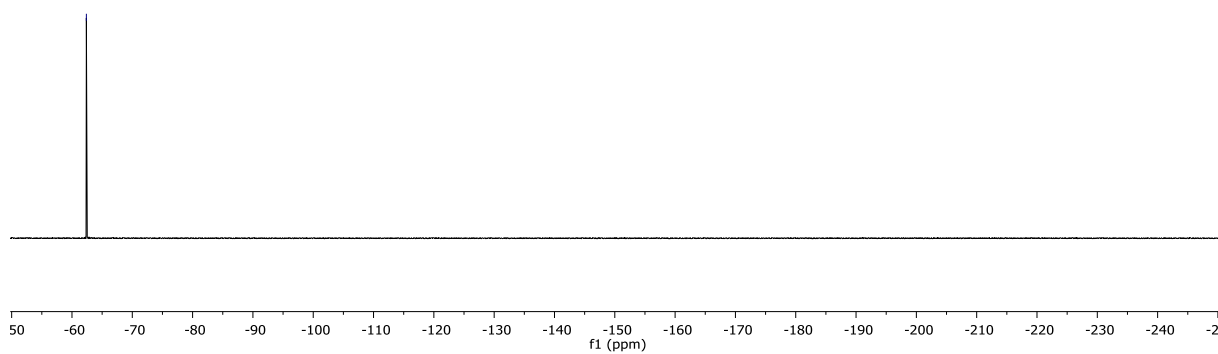


Anhang

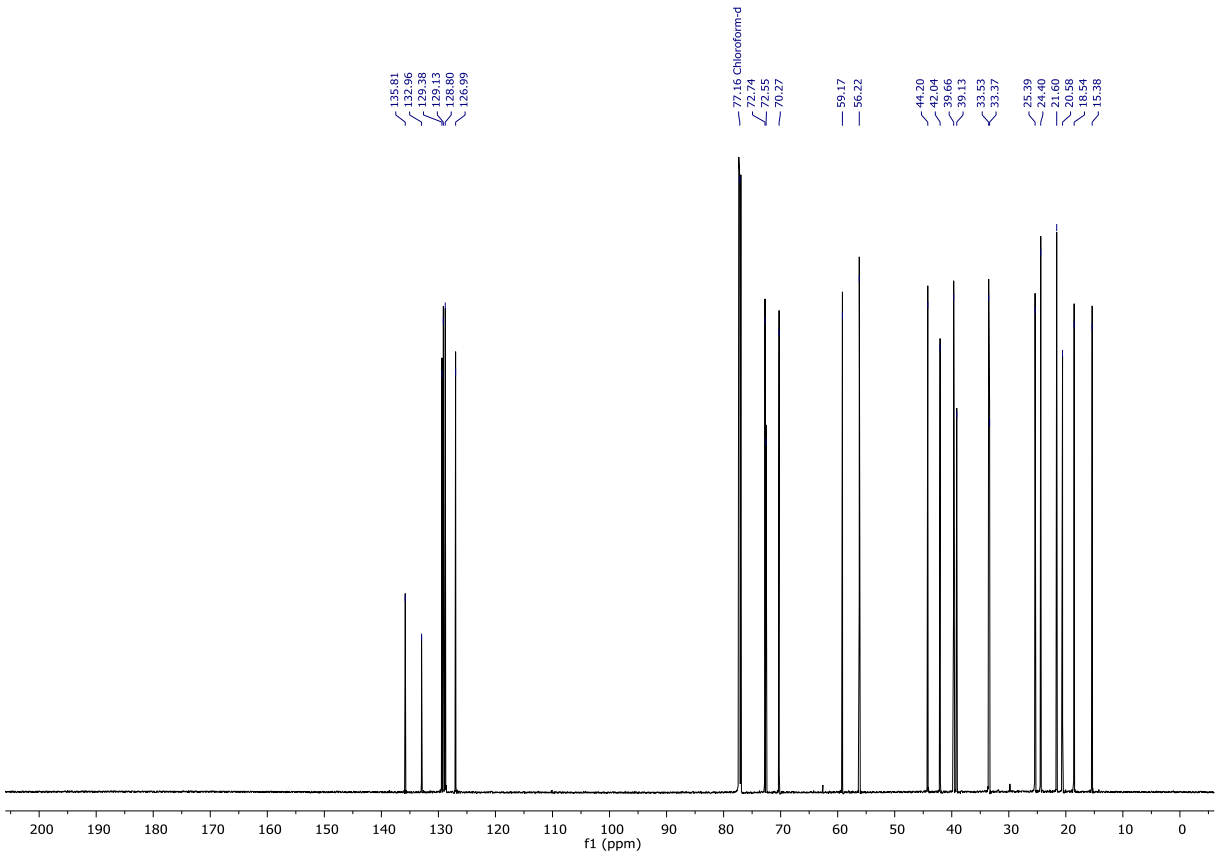
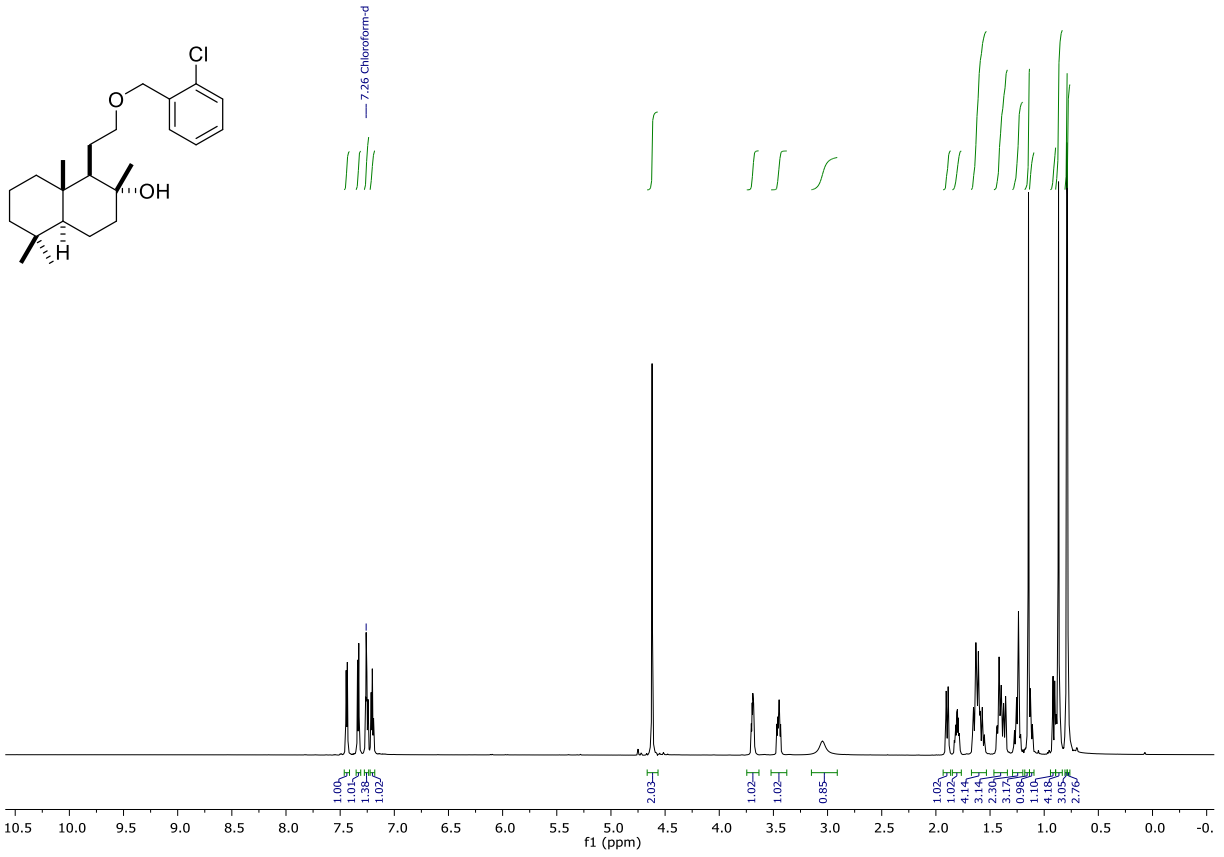


¹⁹F-NMR (471 MHz, CDCl₃)

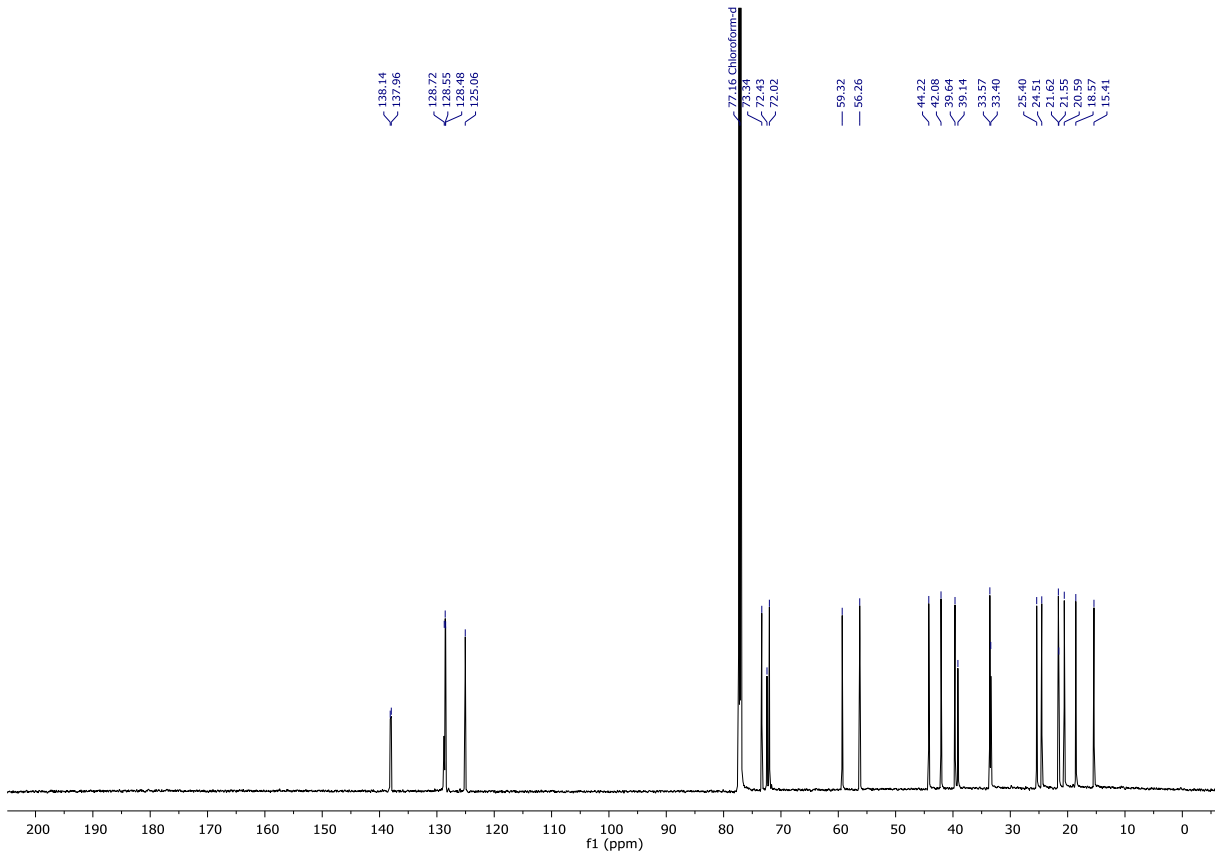
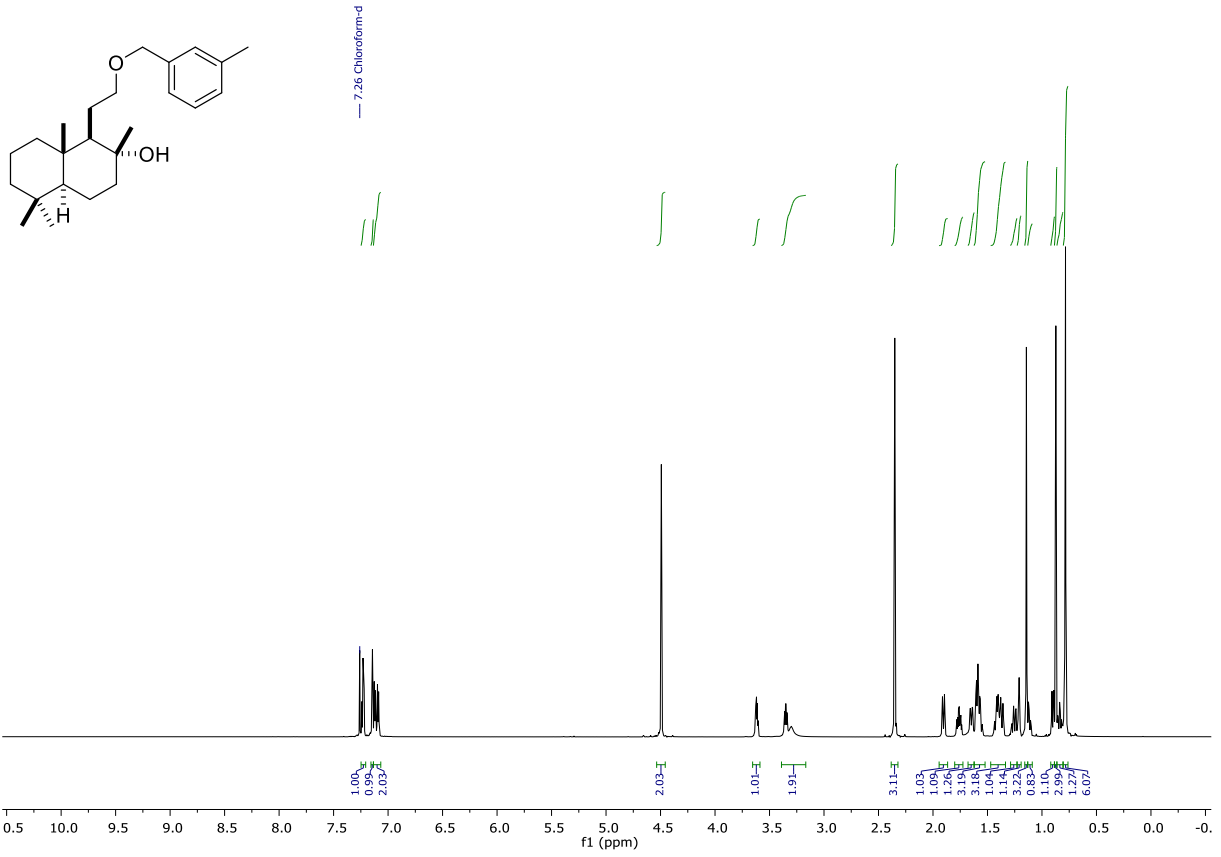
-62.39



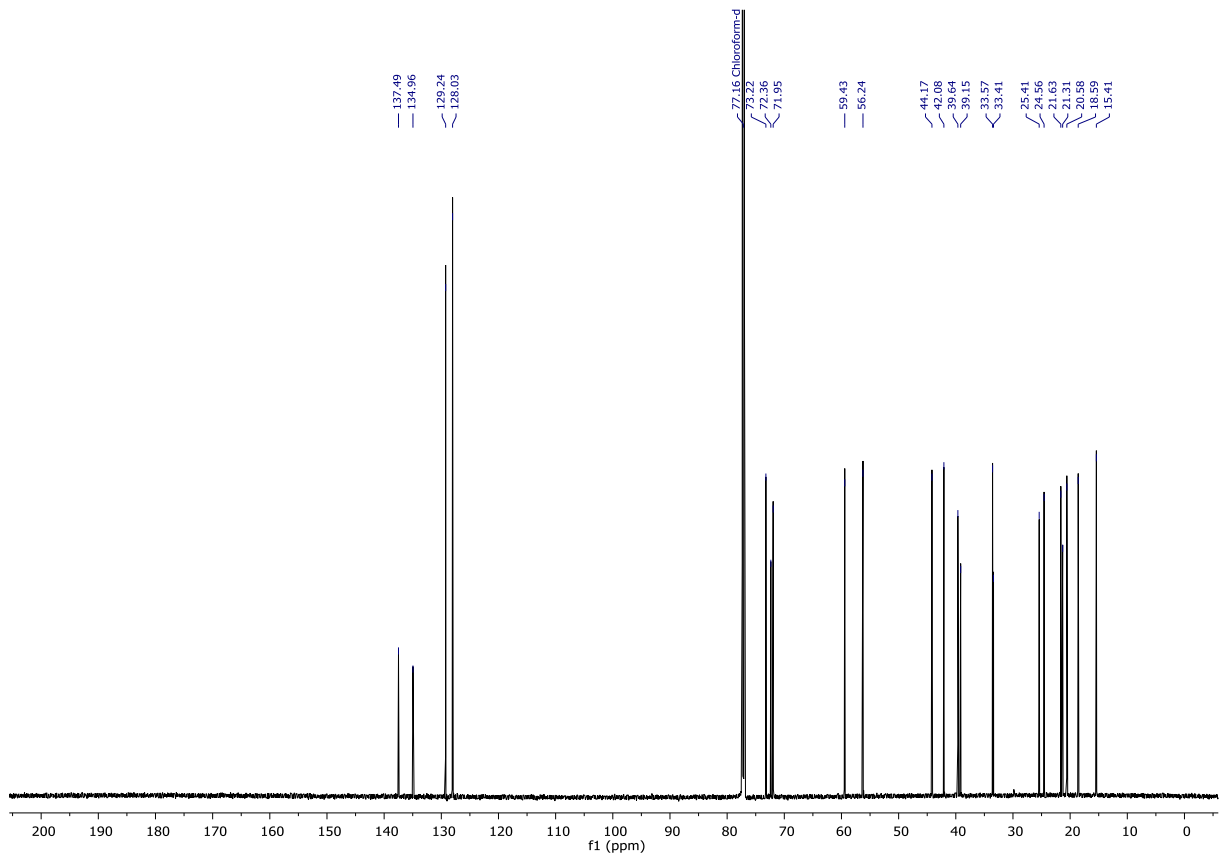
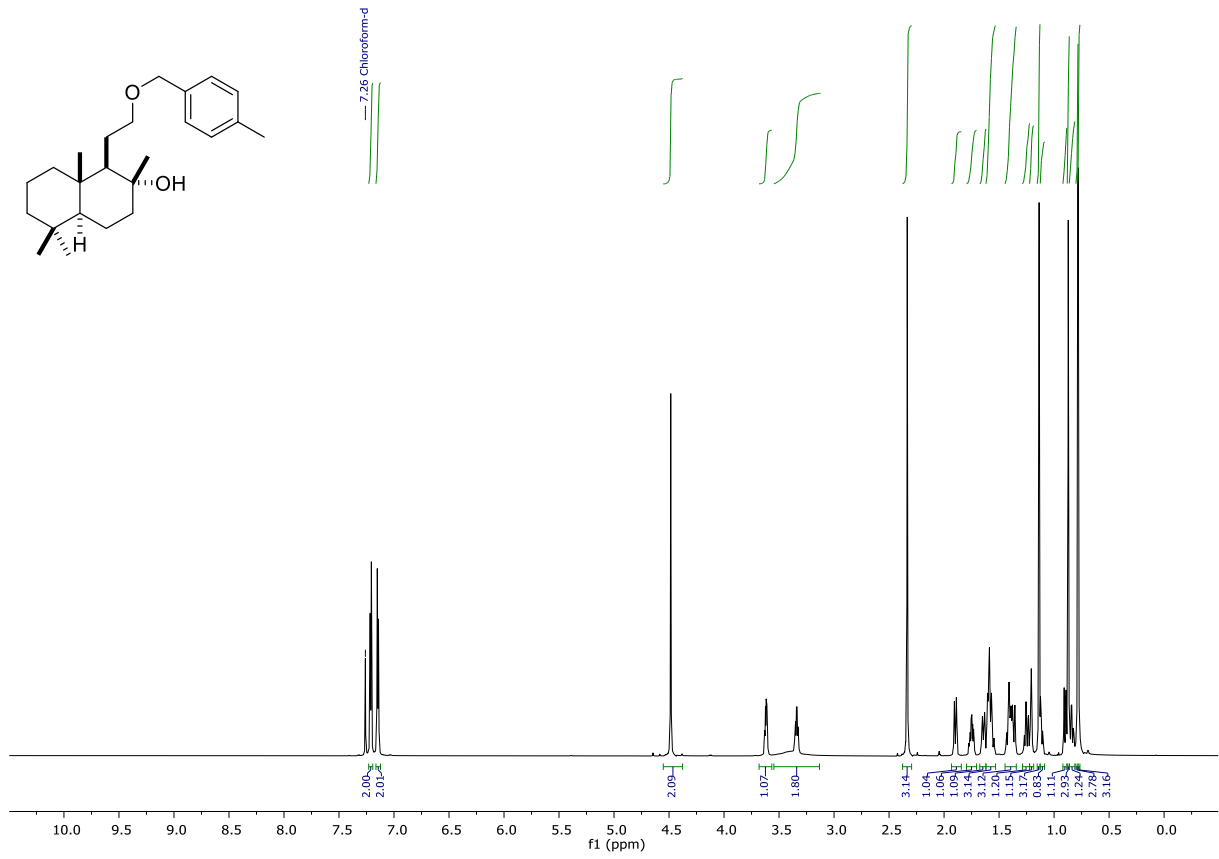
Anhang



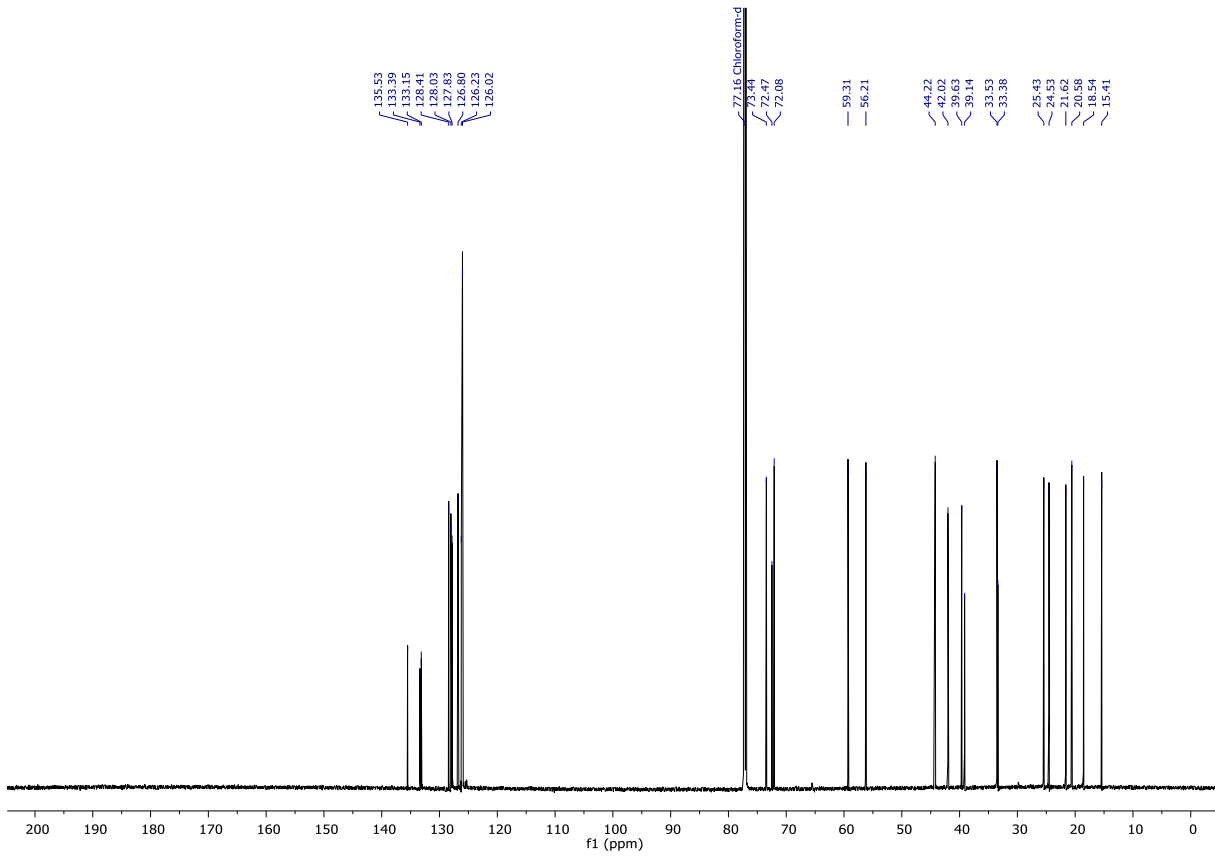
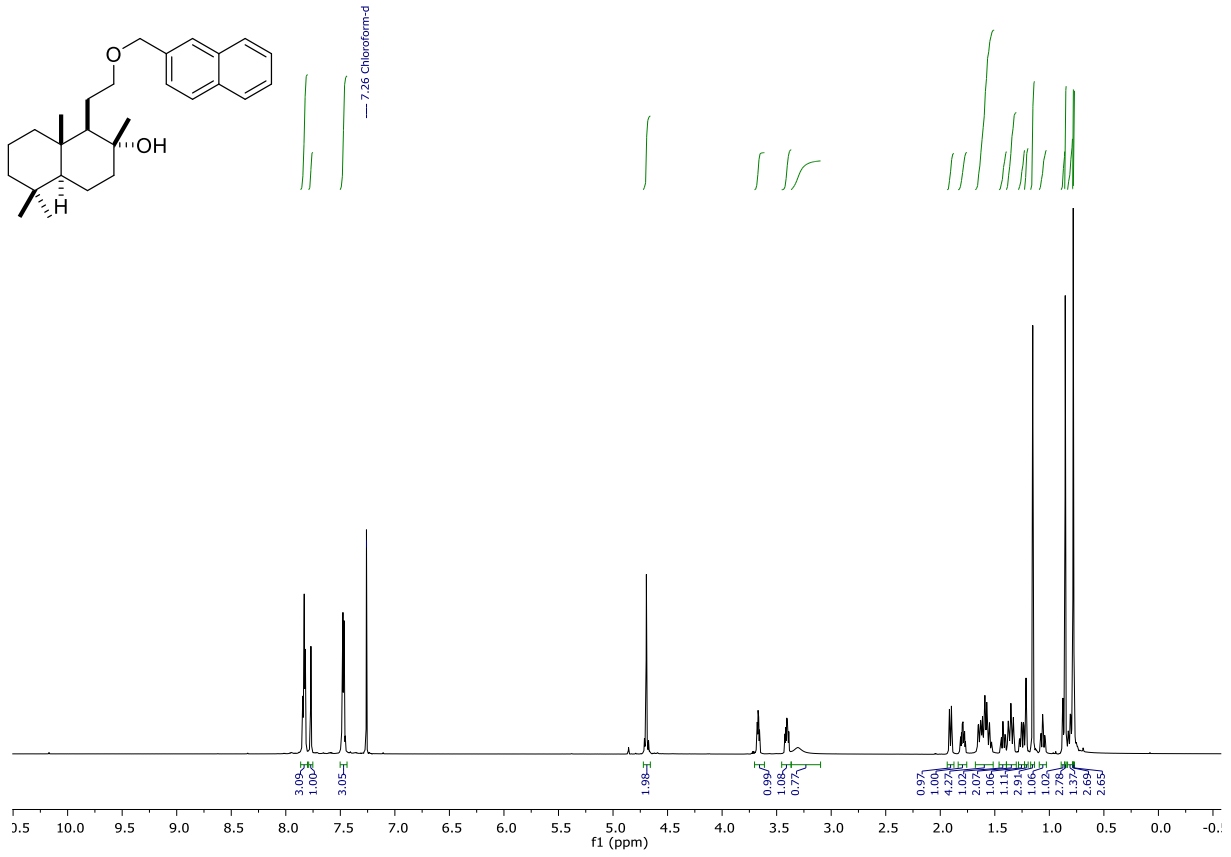
Anhang



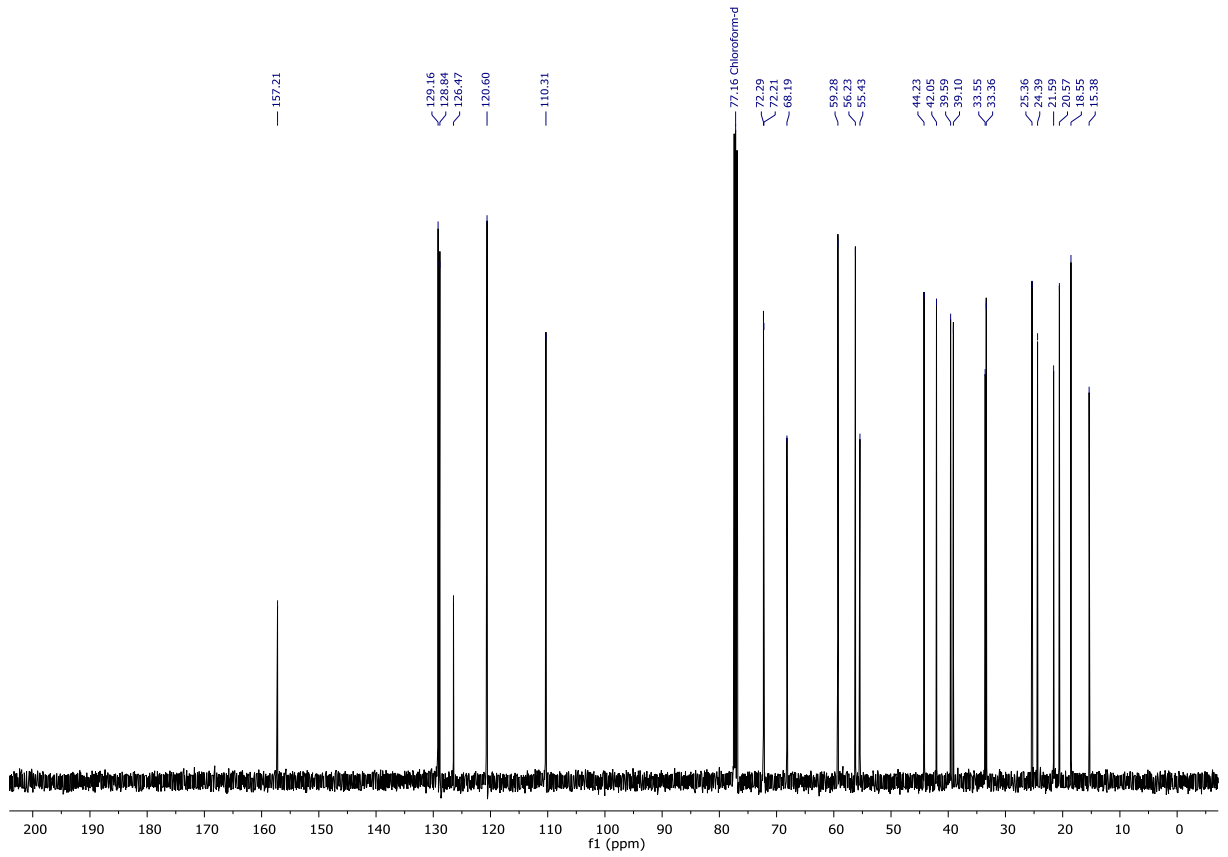
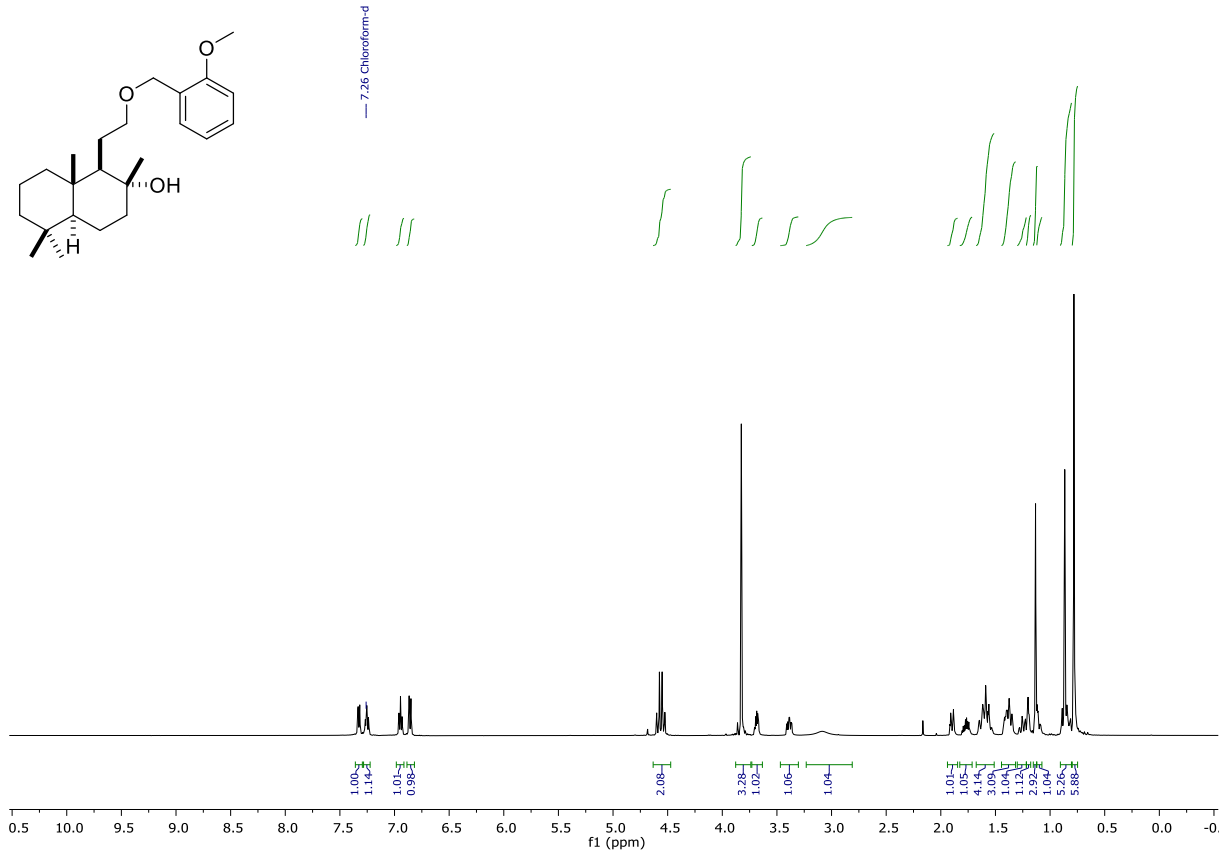
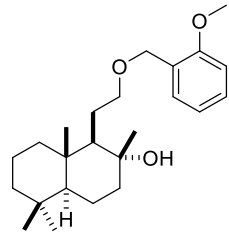
Anhang



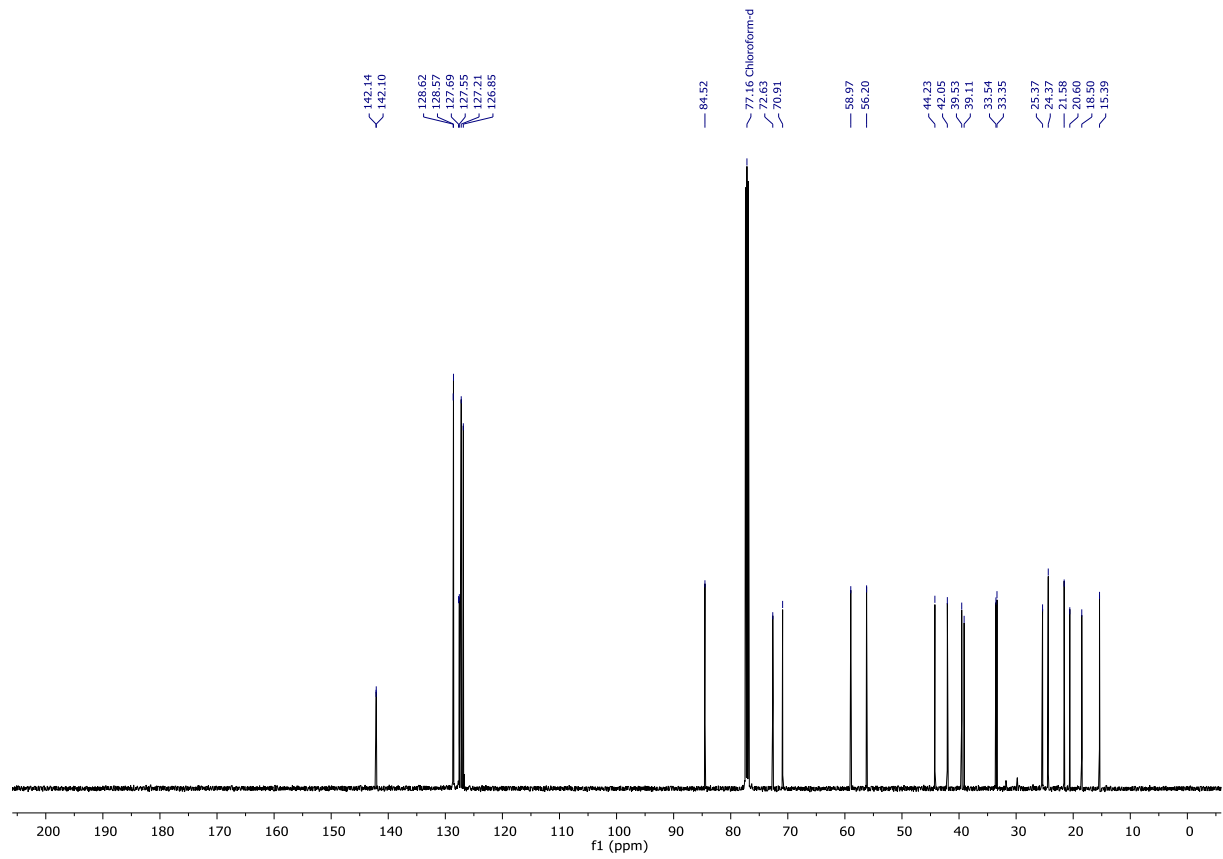
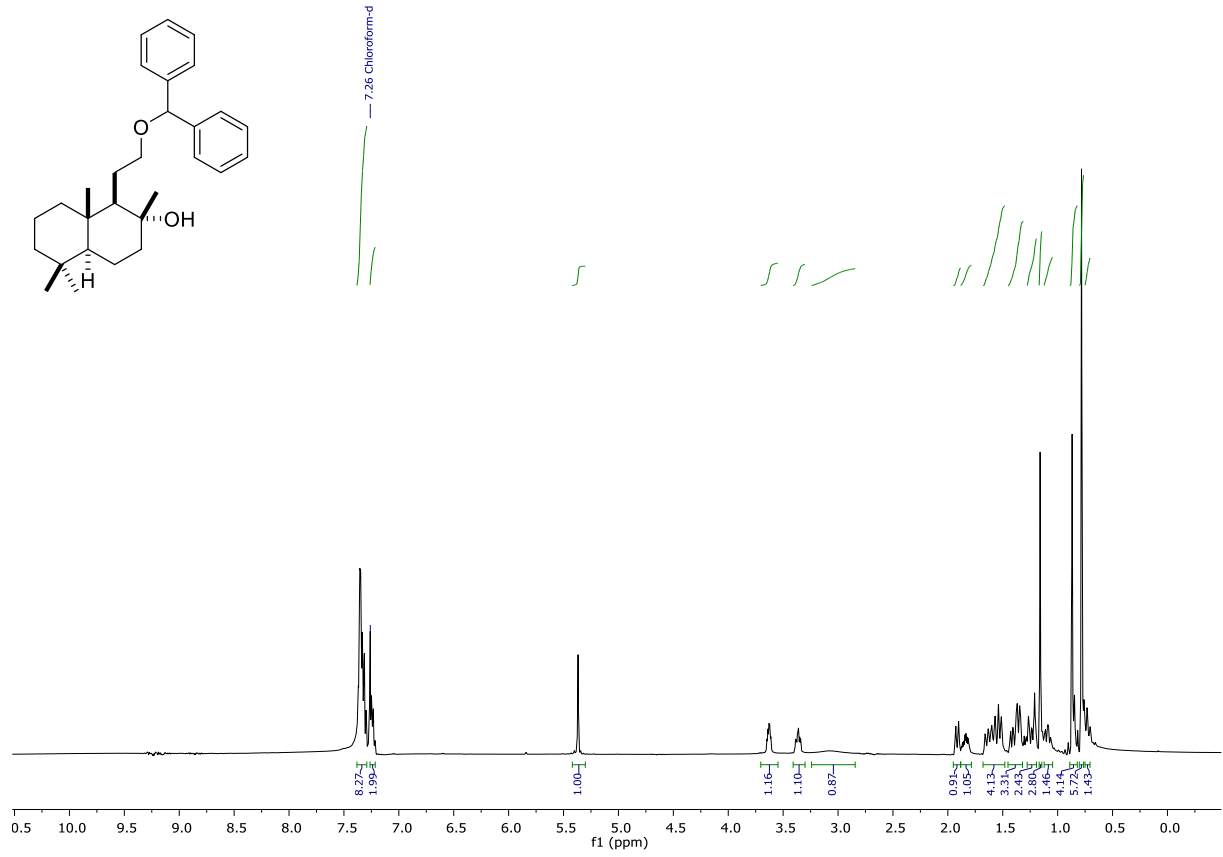
Anhang



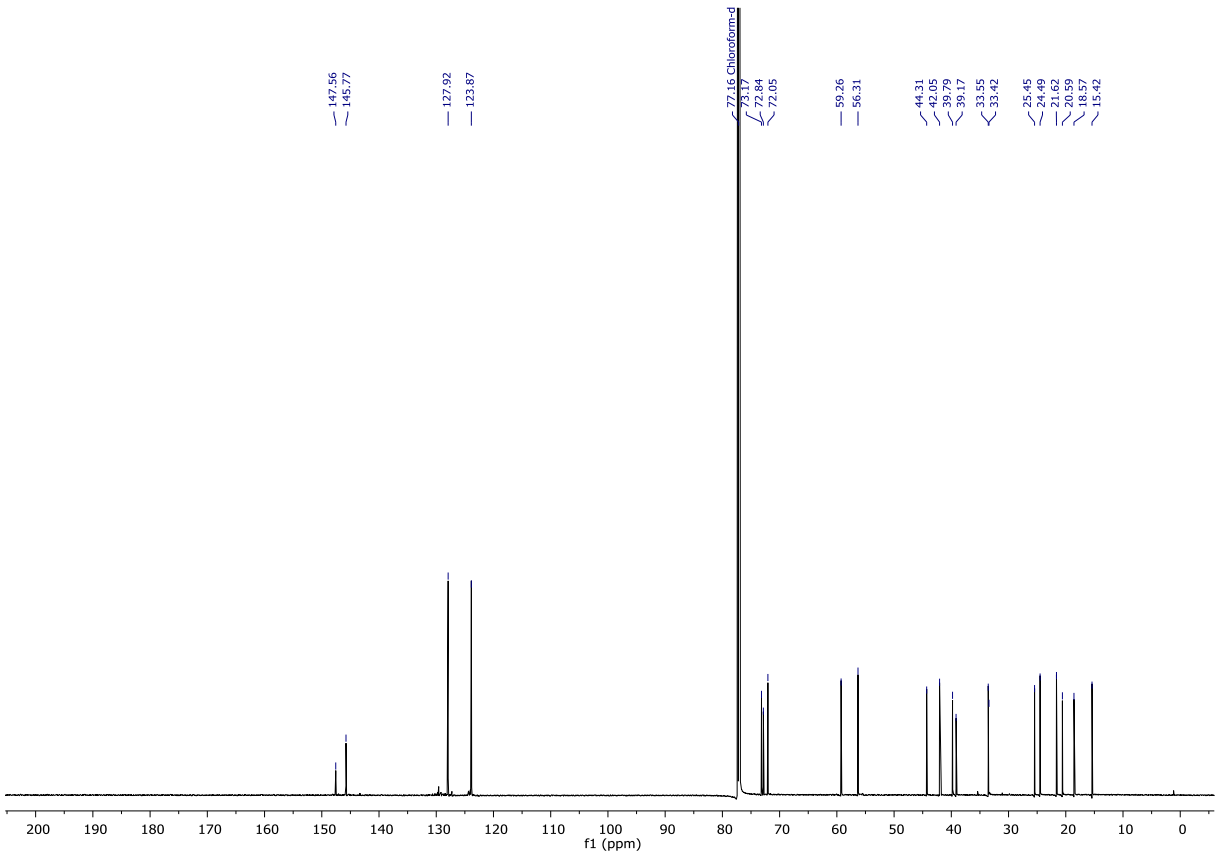
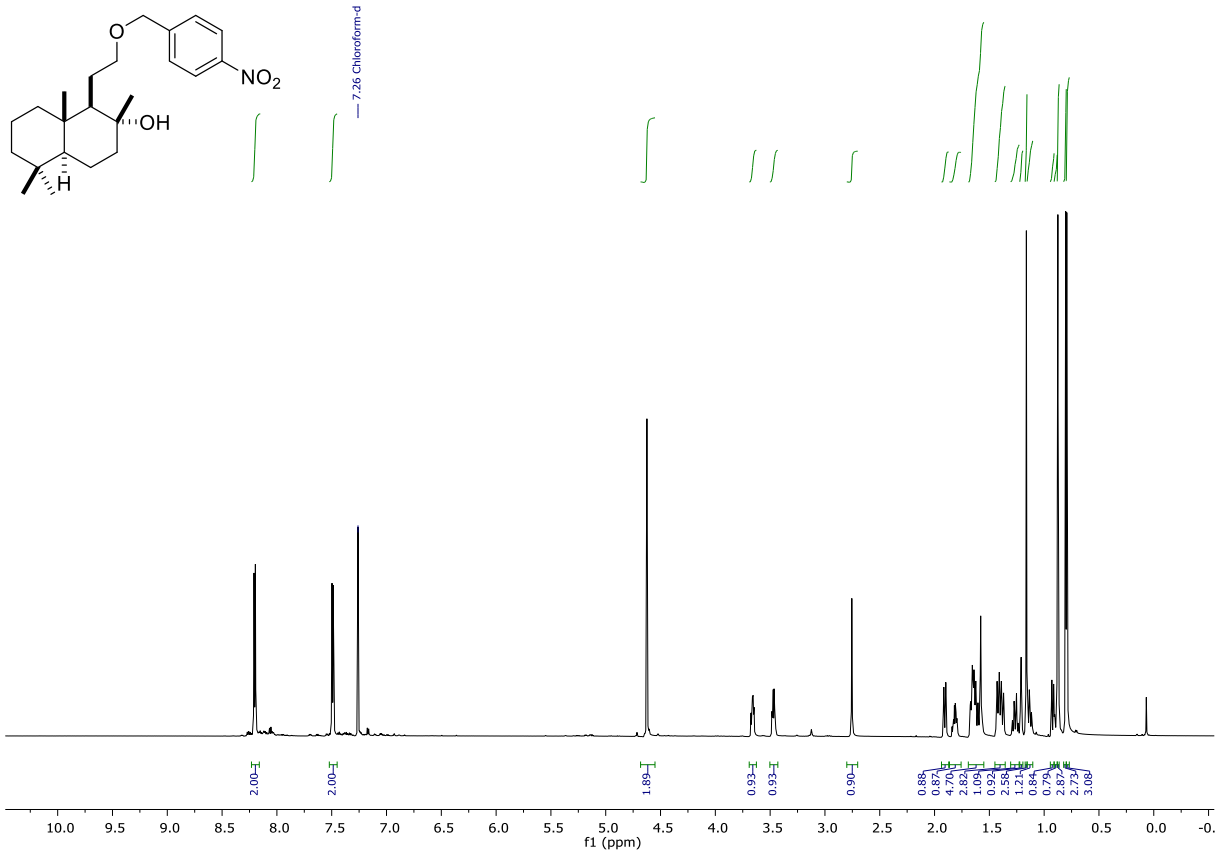
Anhang



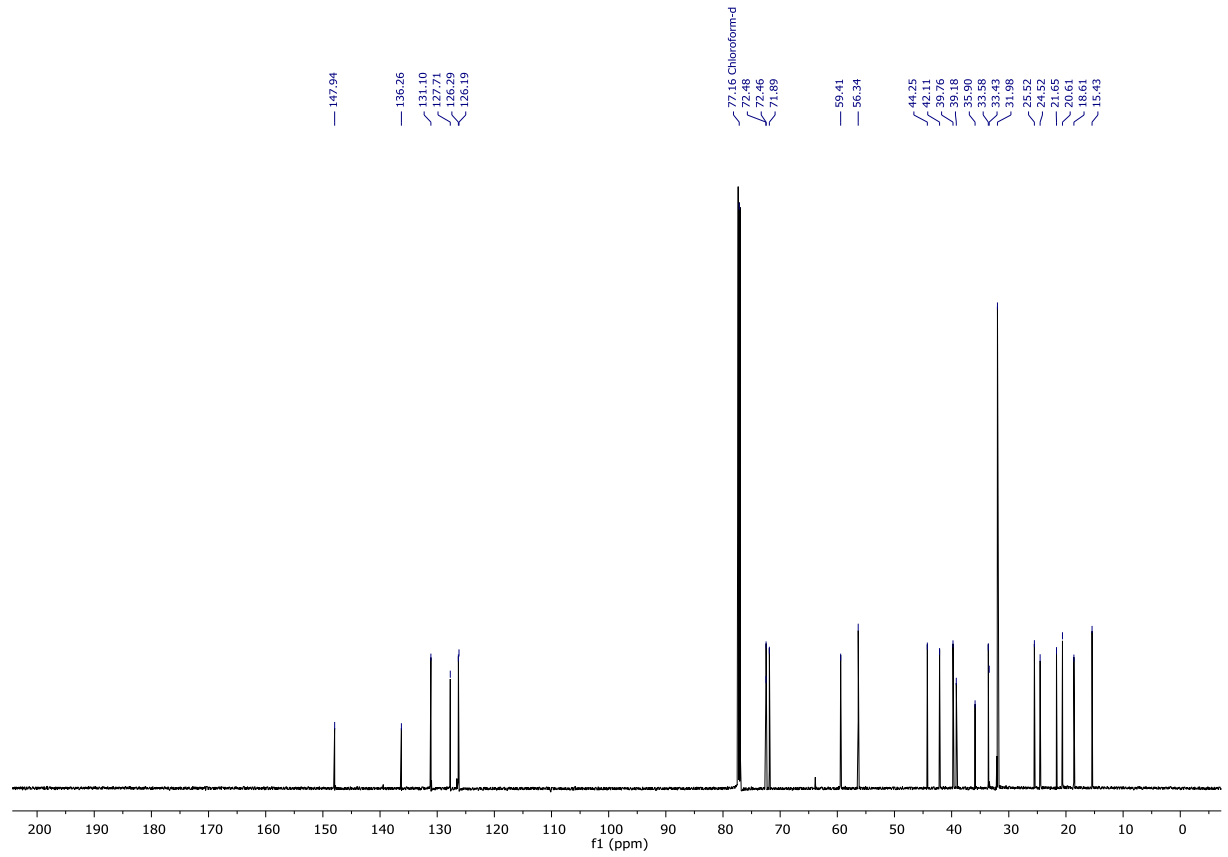
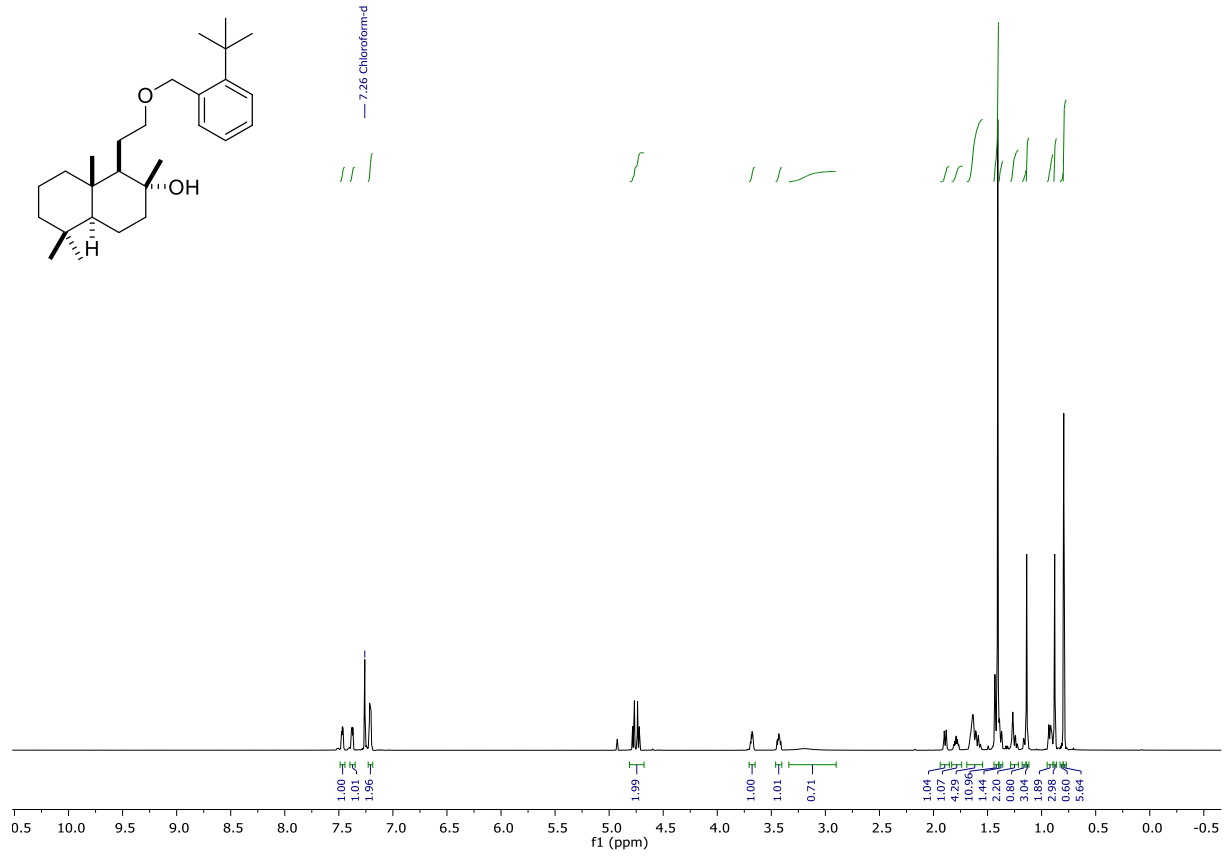
Anhang



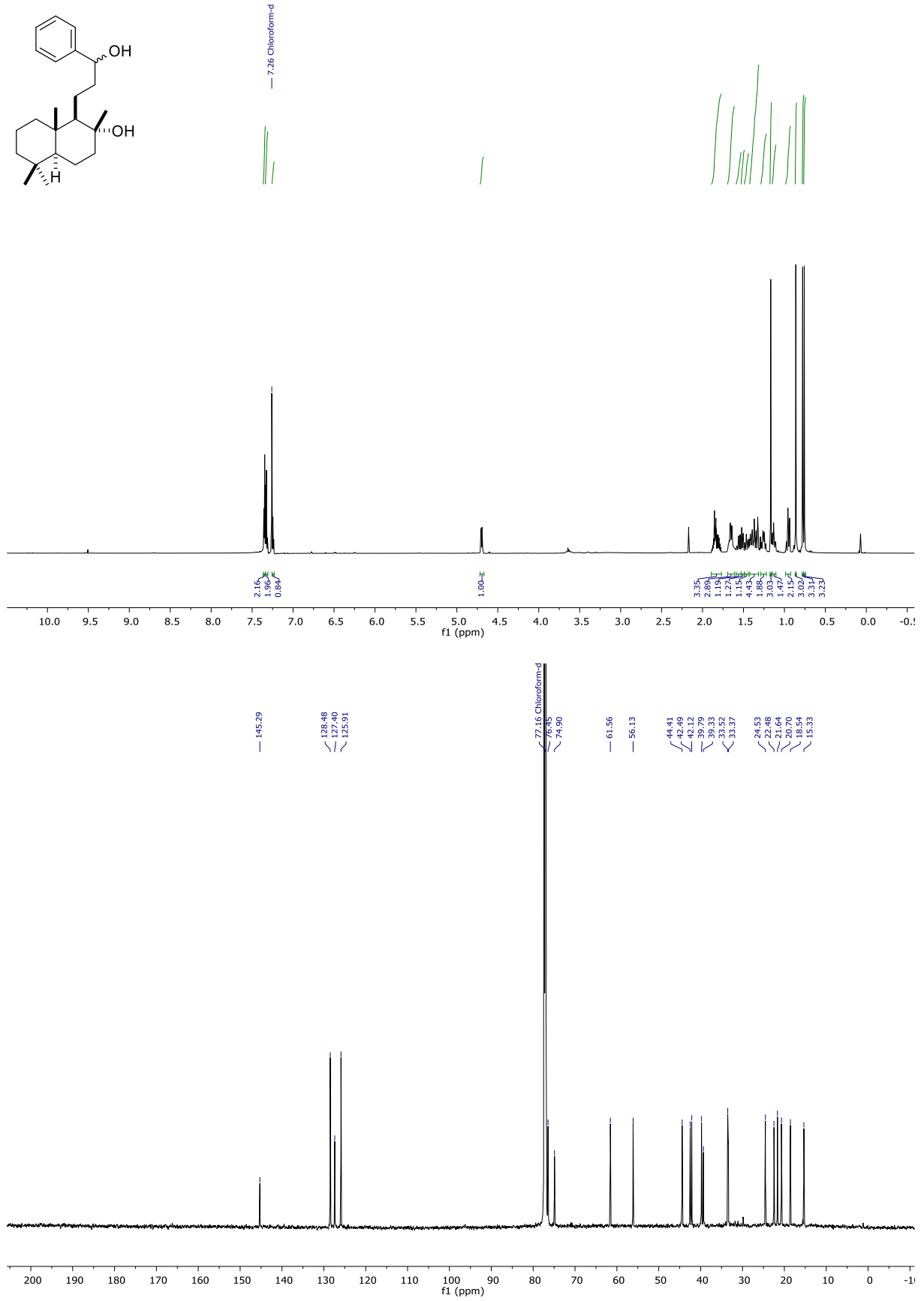
Anhang



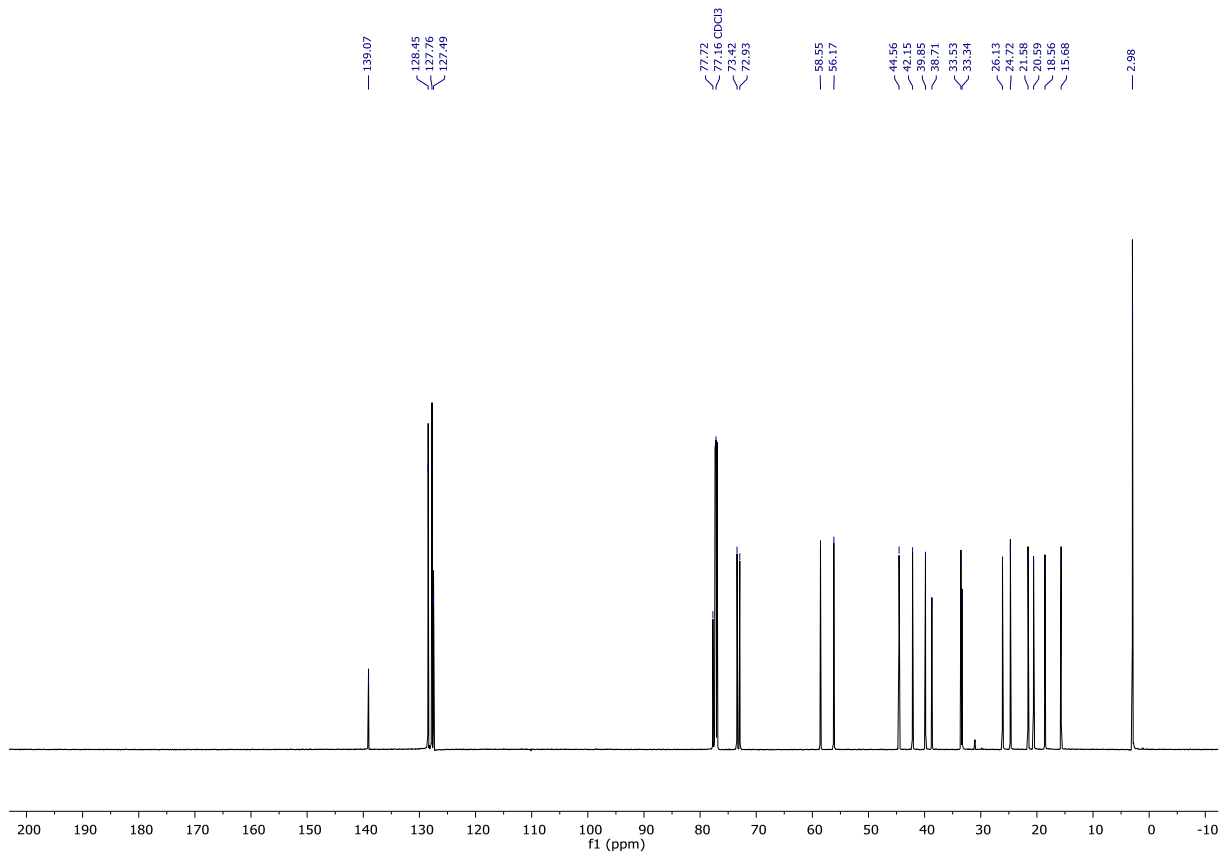
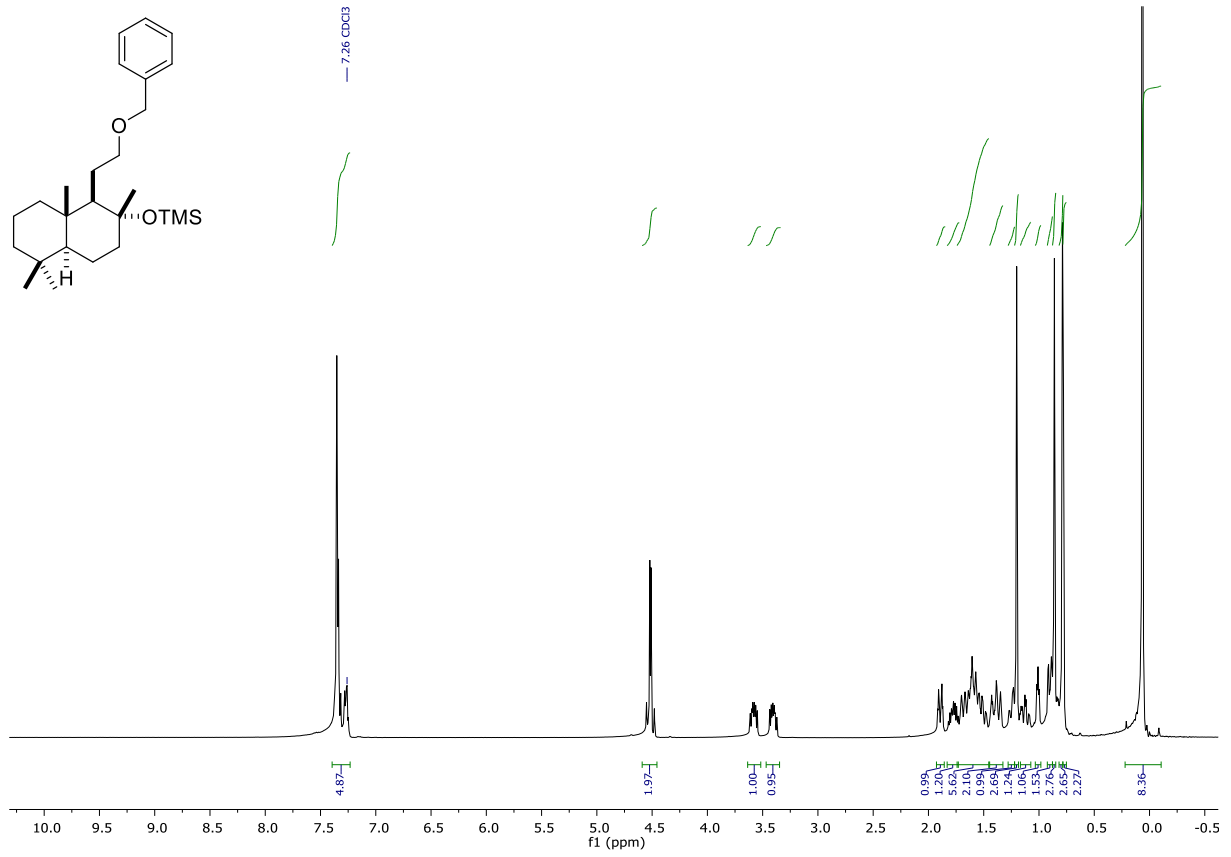
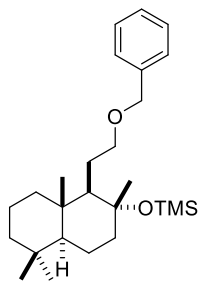
Anhang



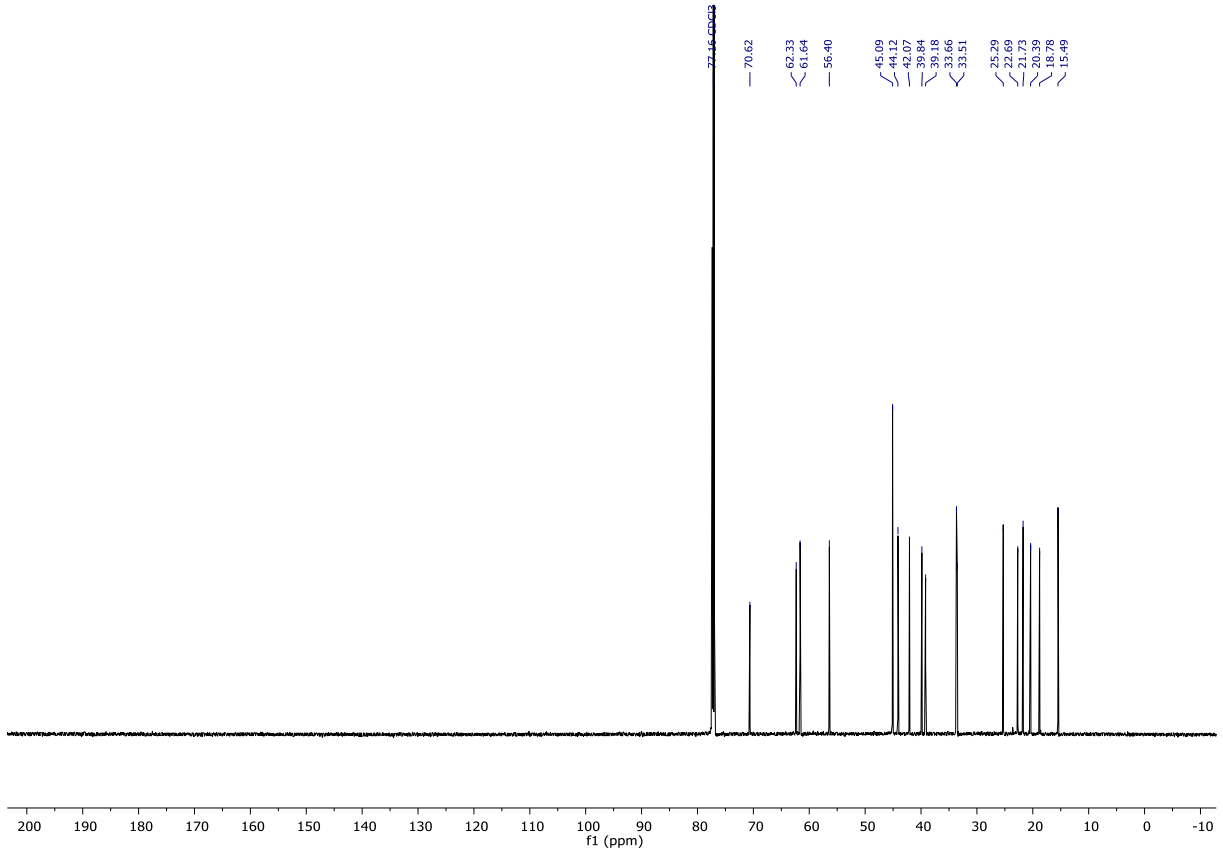
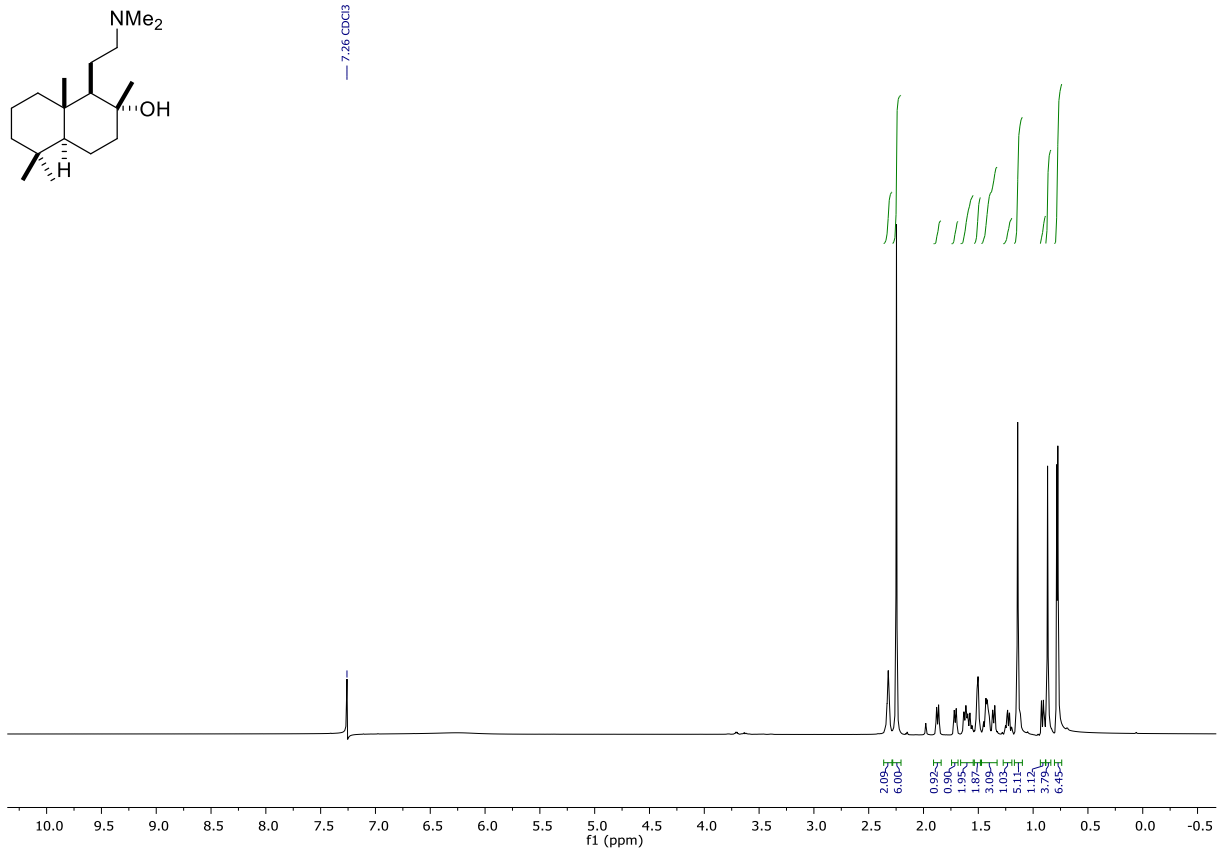
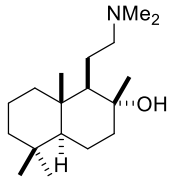
Anhang



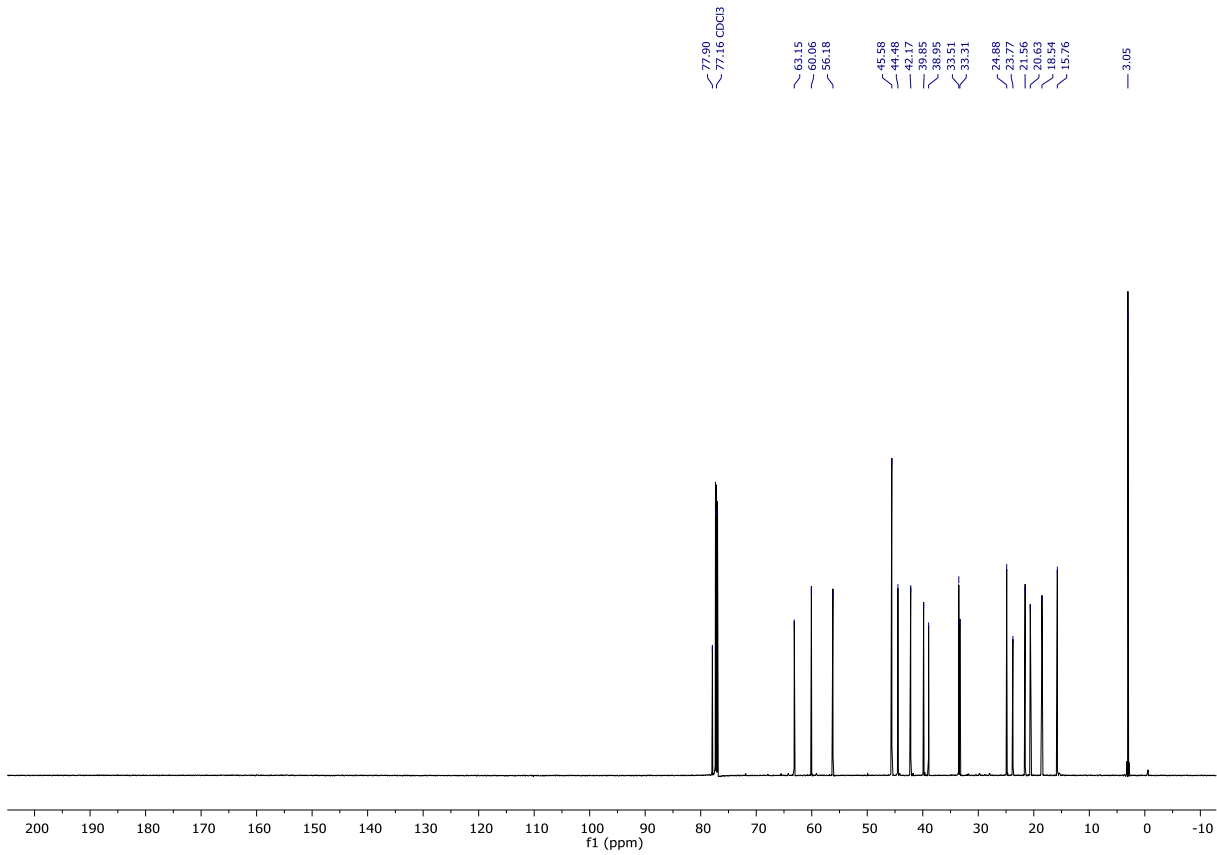
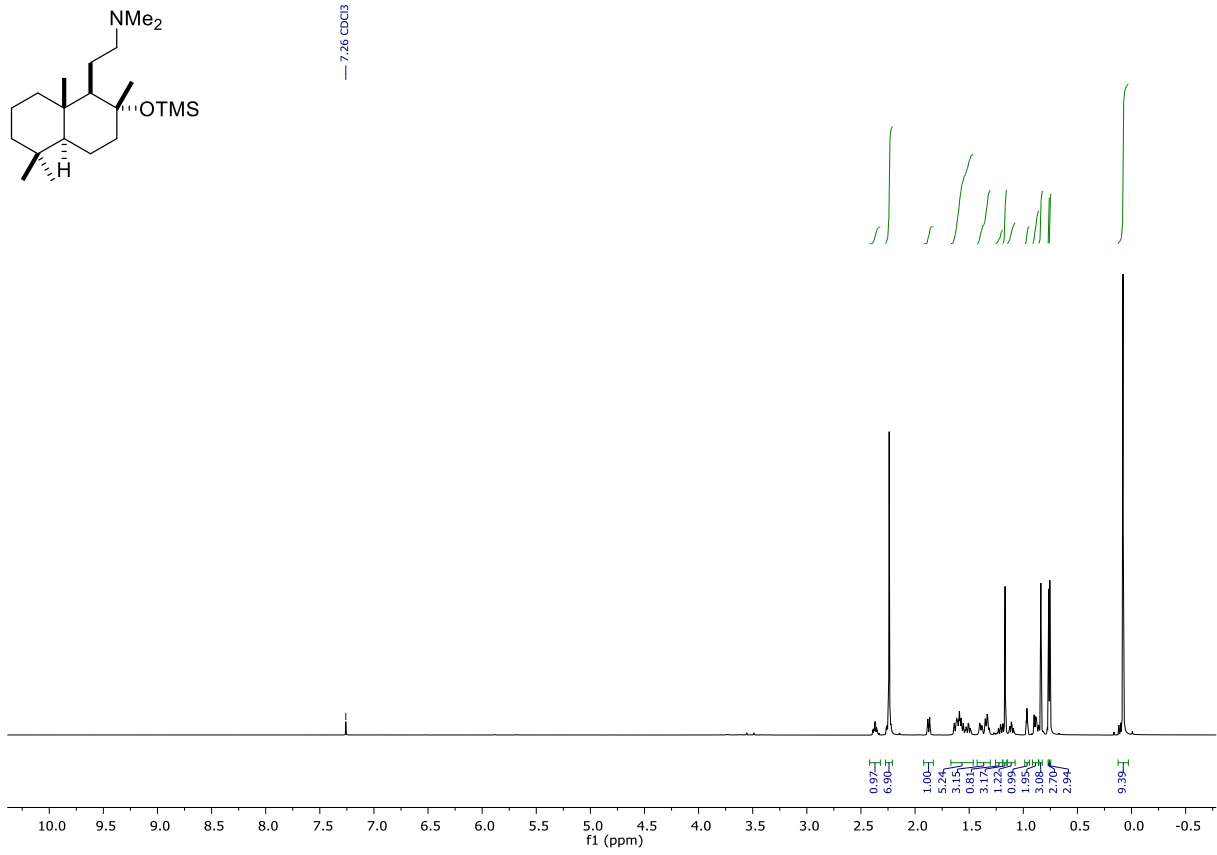
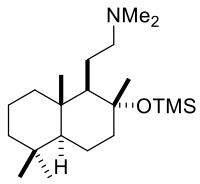
Anhang



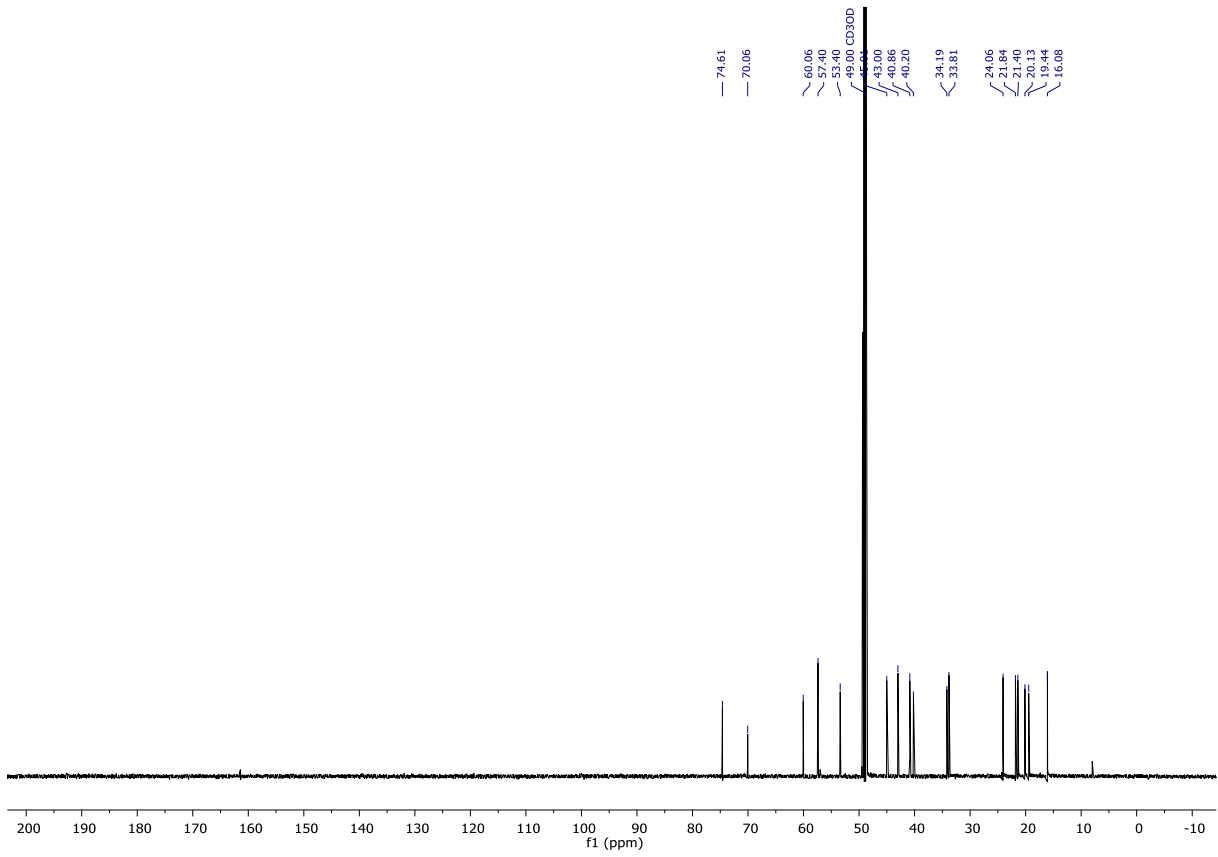
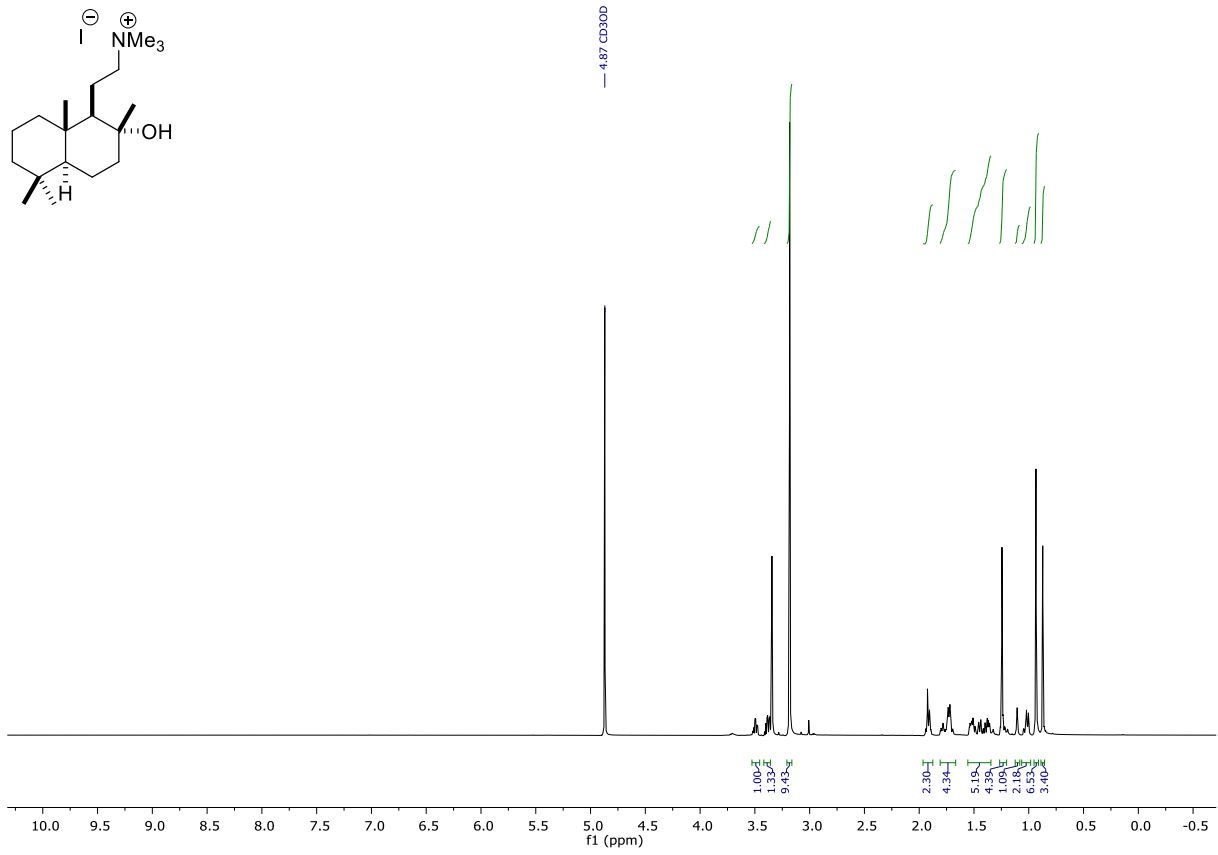
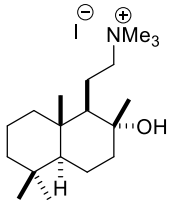
Anhang



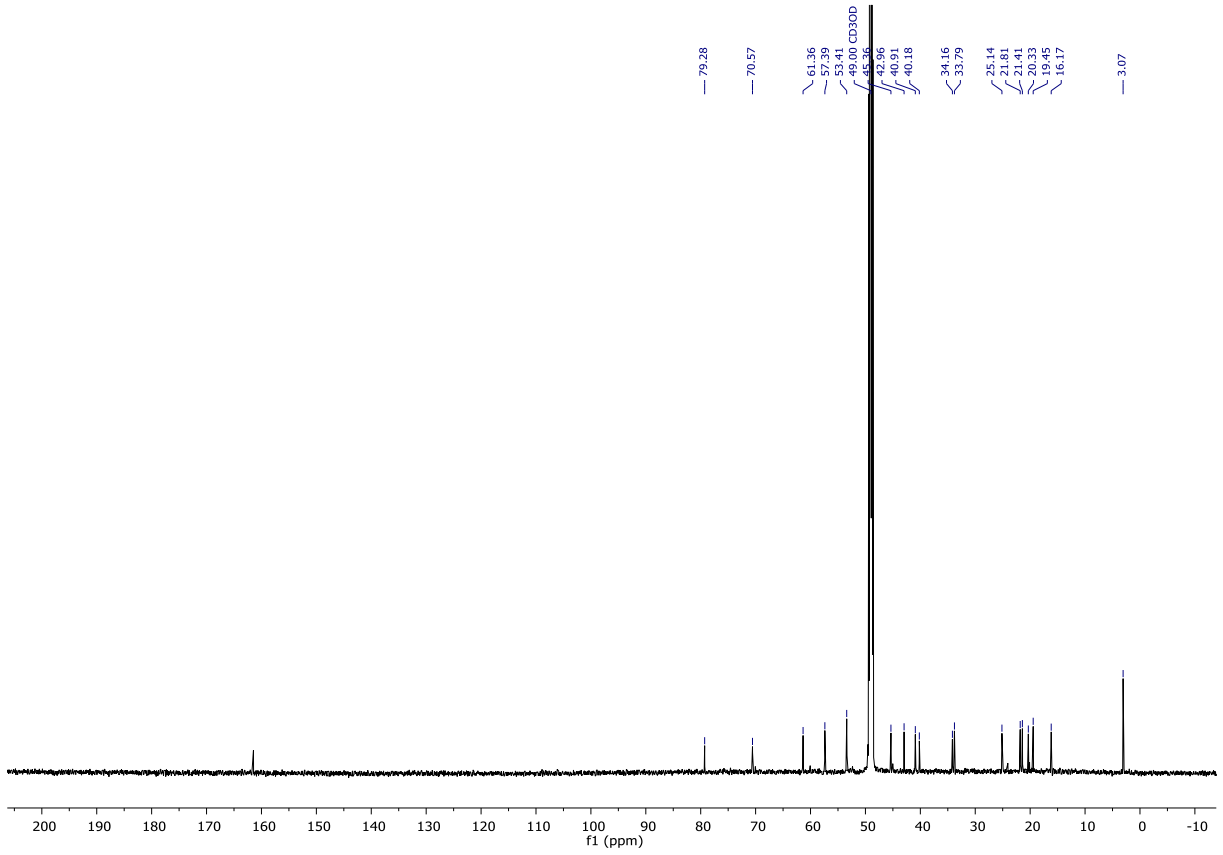
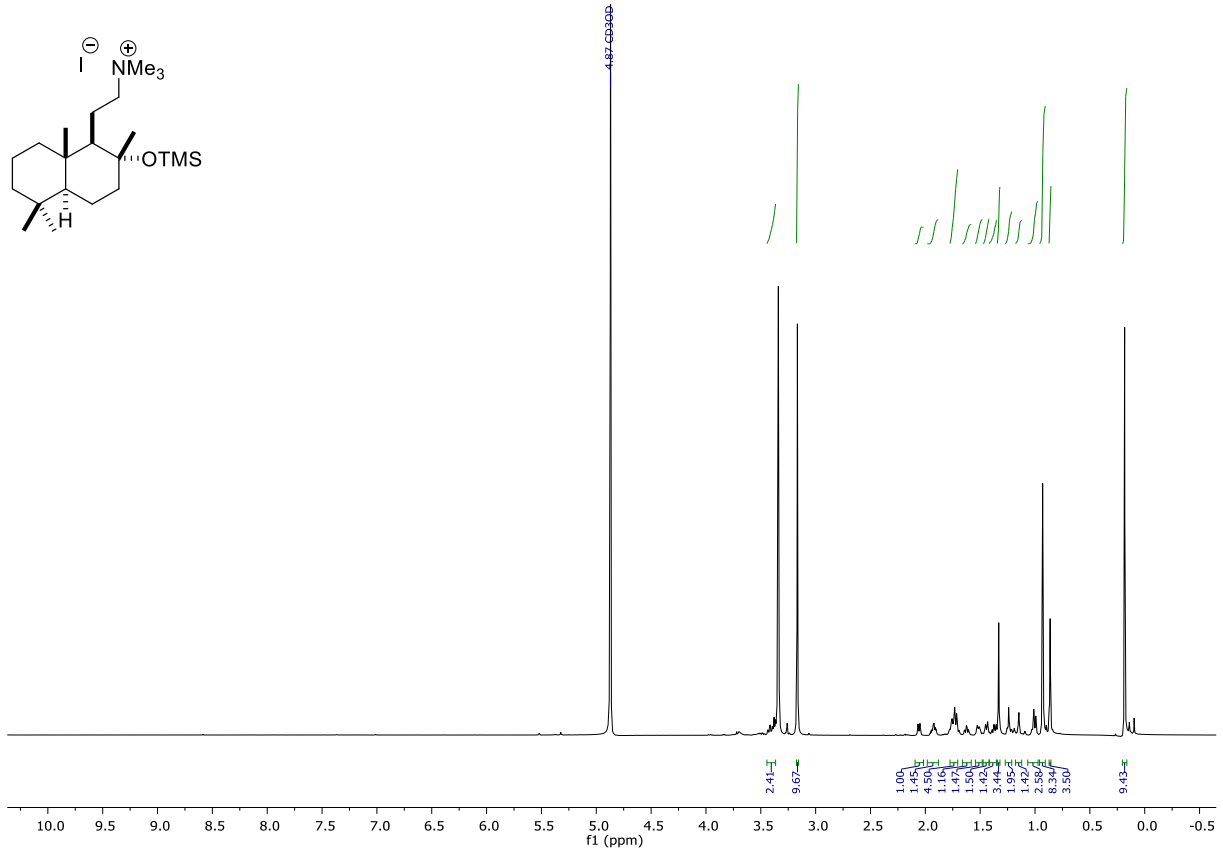
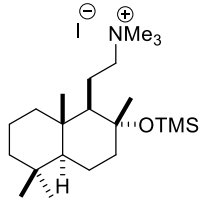
Anhang



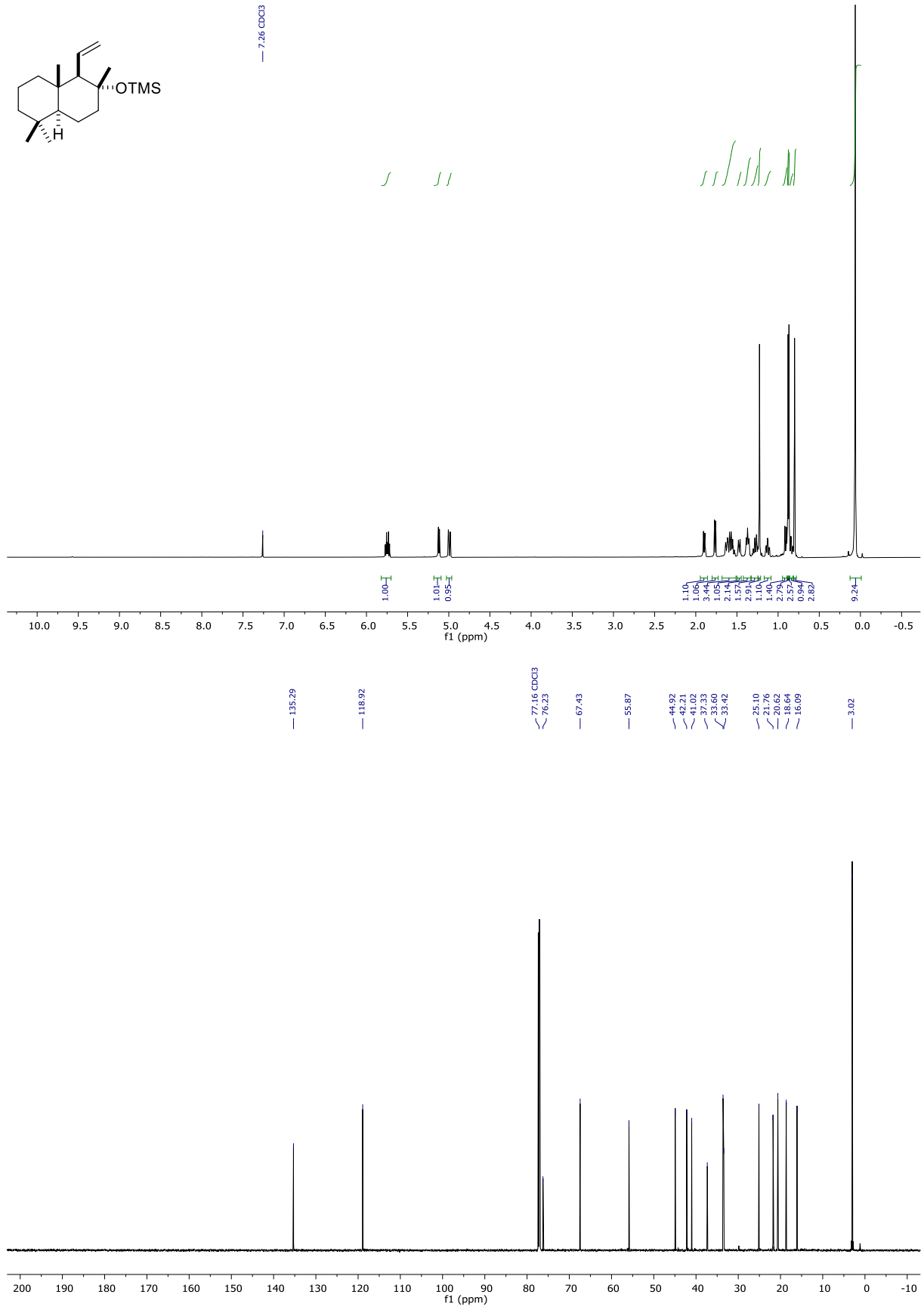
Anhang



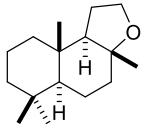
Anhang



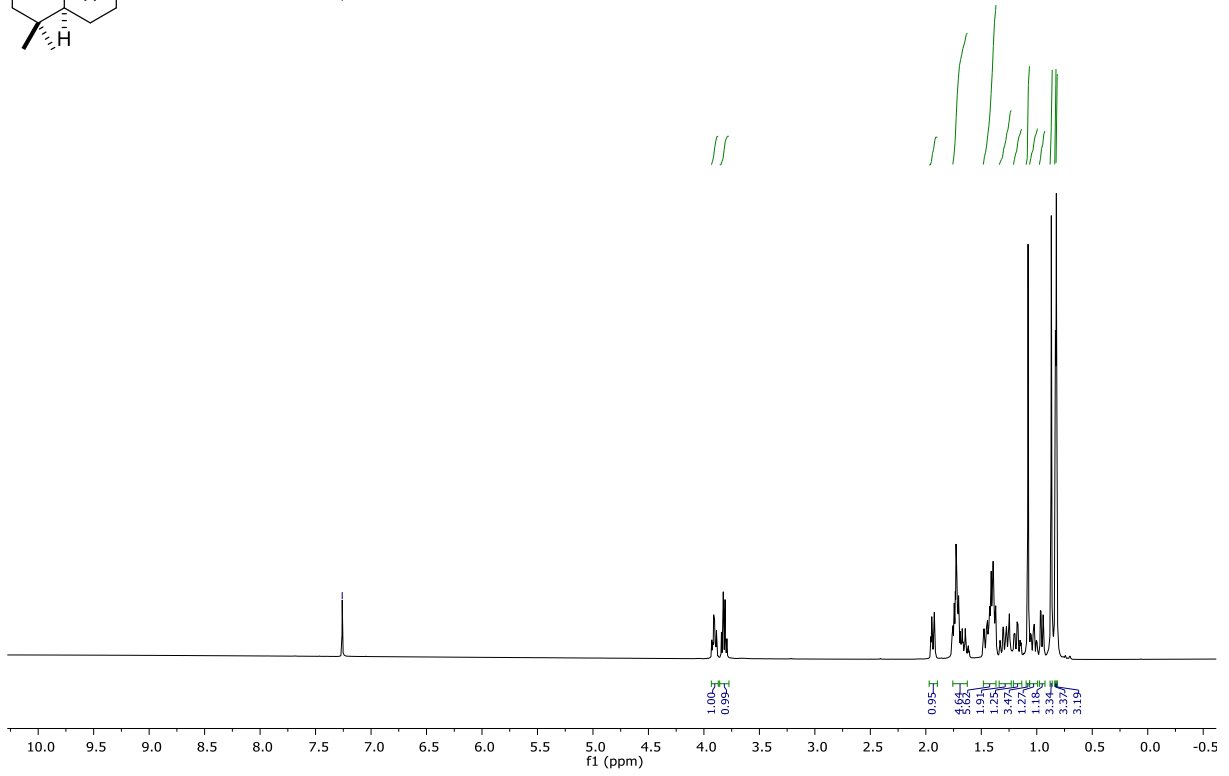
Anhang



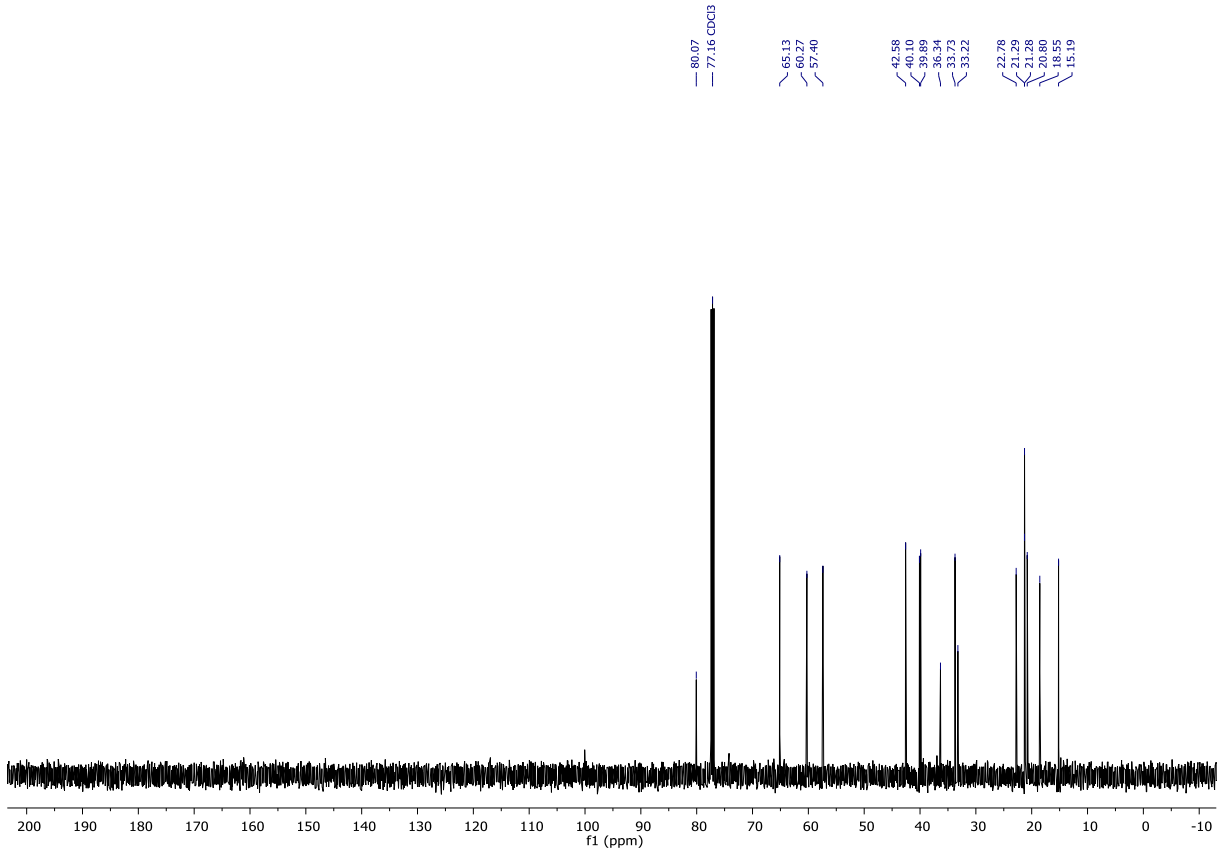
Anhang



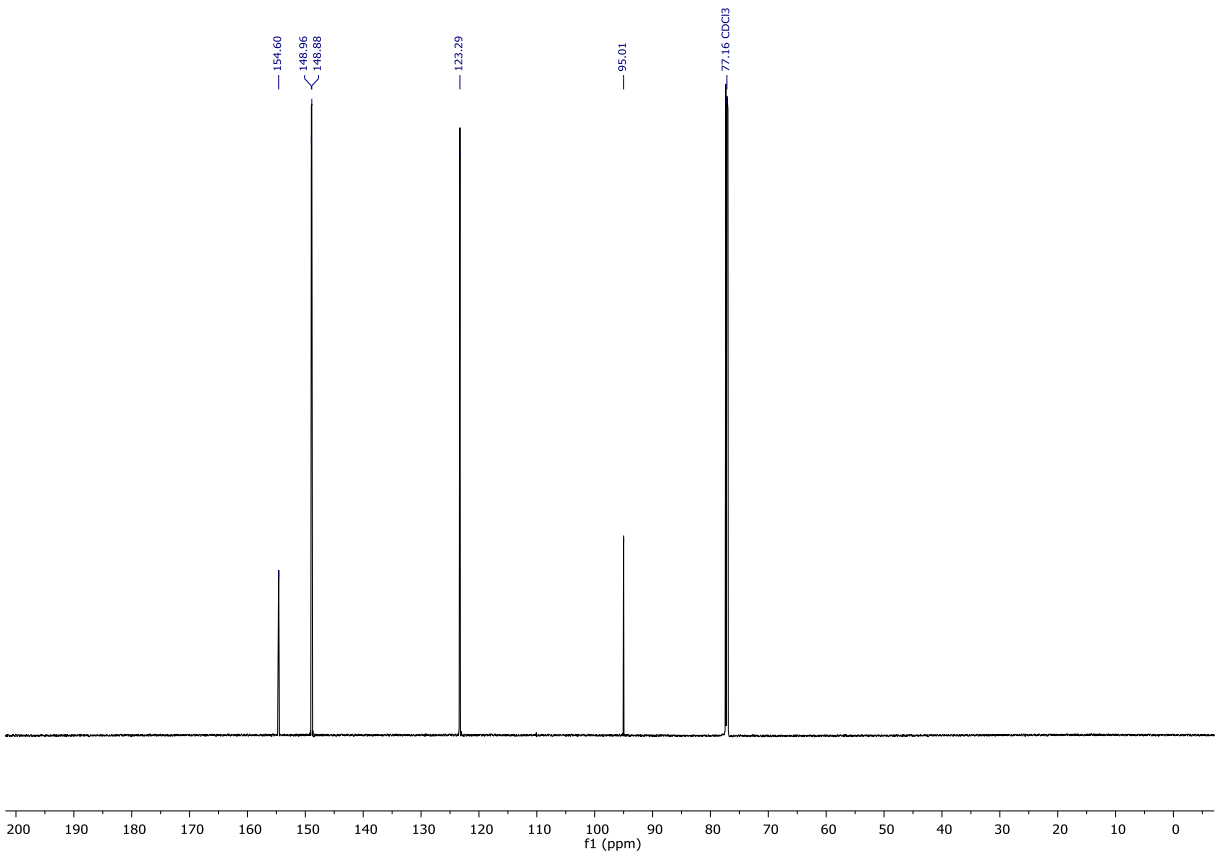
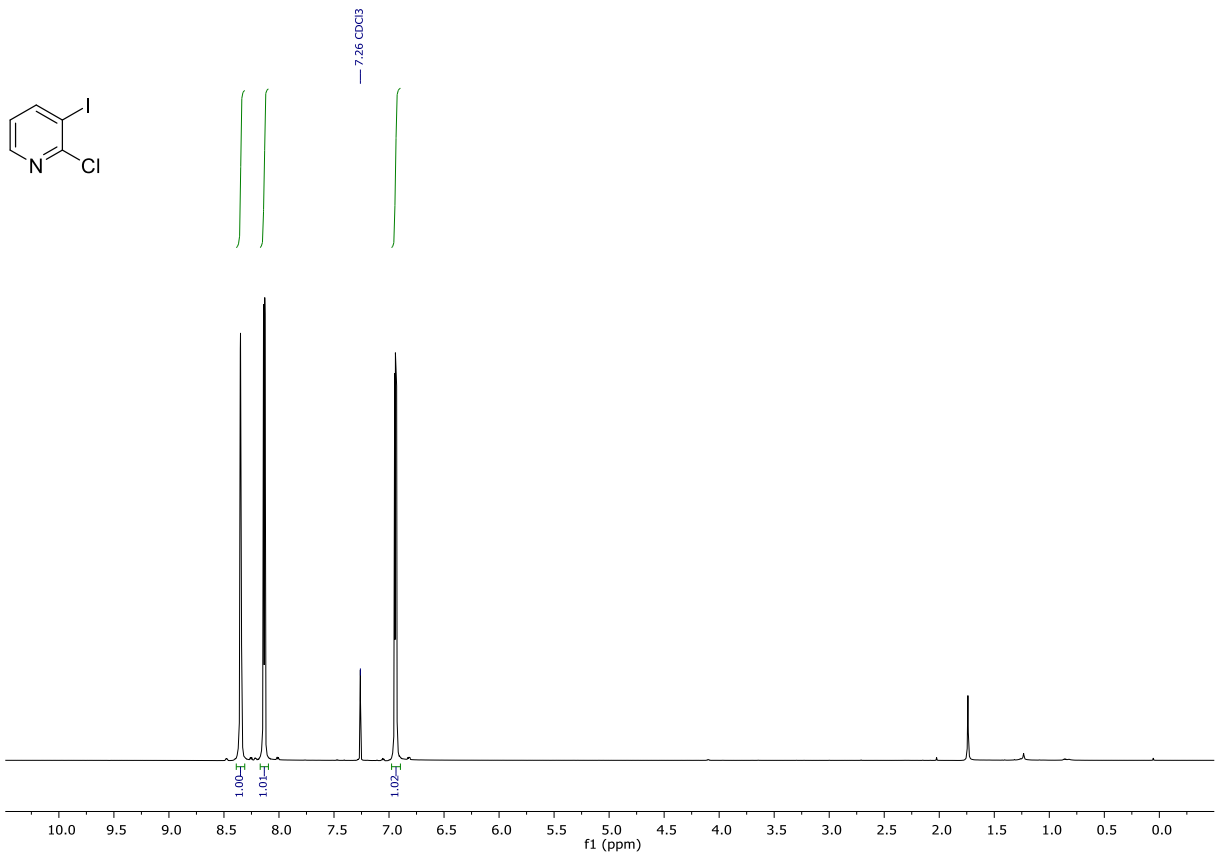
— 7.26 CDCl₃



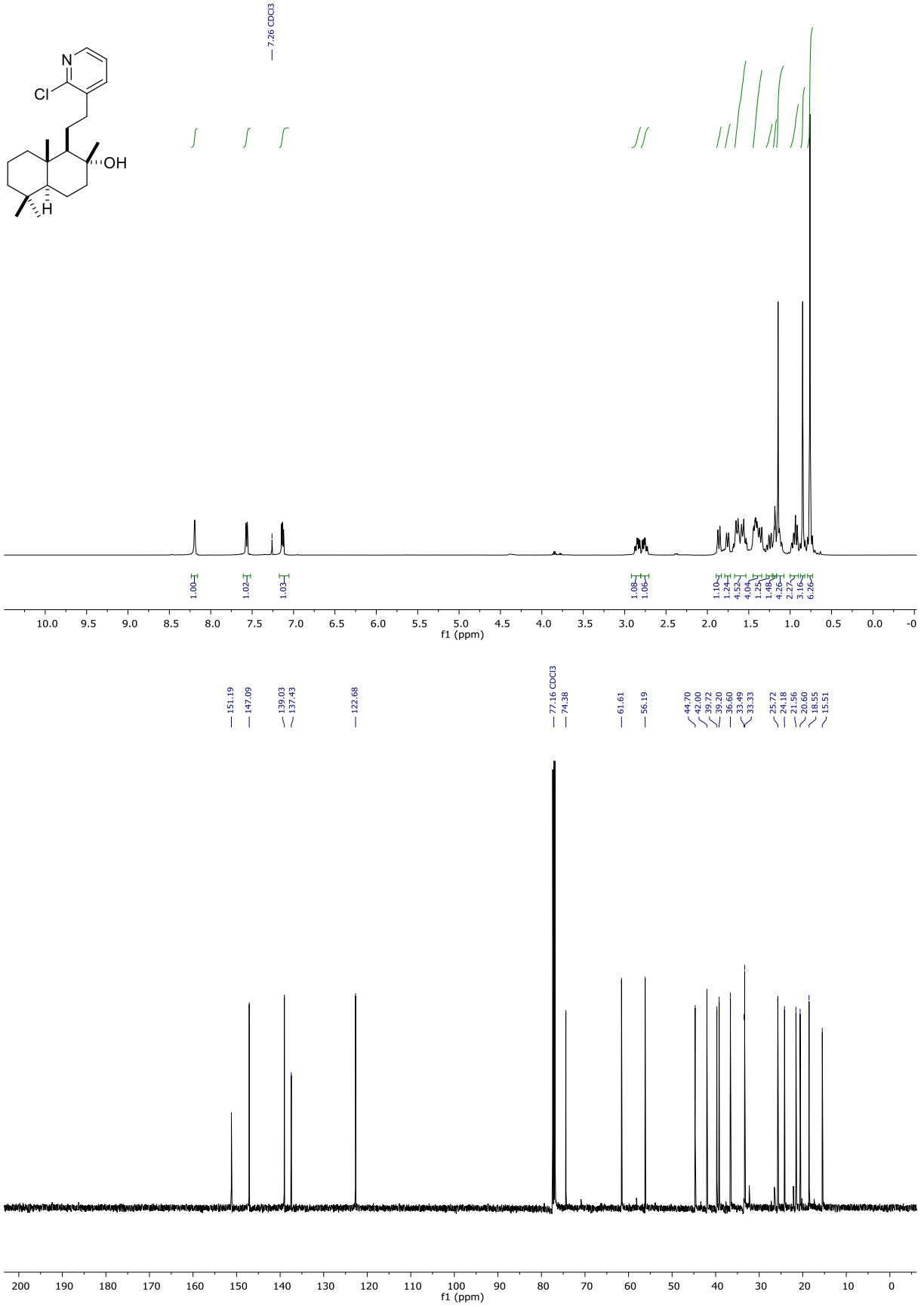
— 80.07
— 77.16 CDCl₃



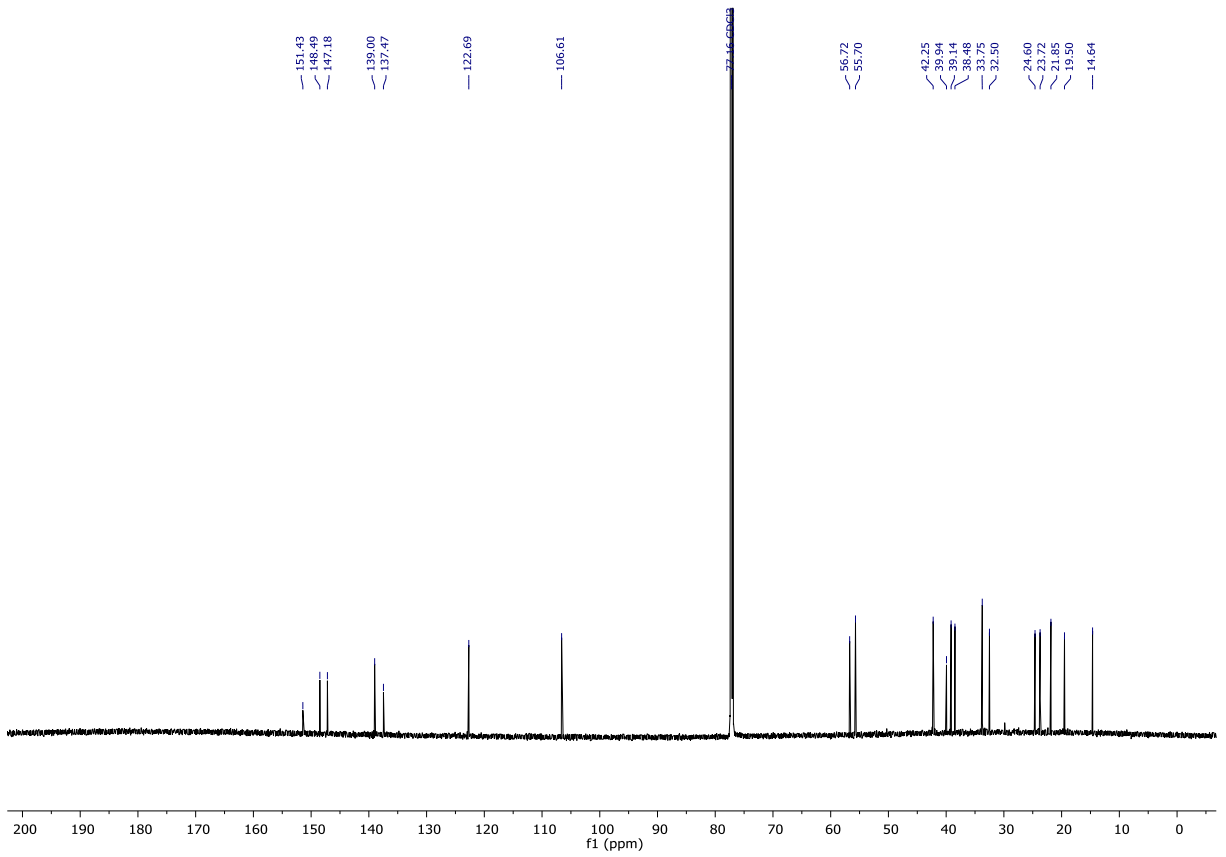
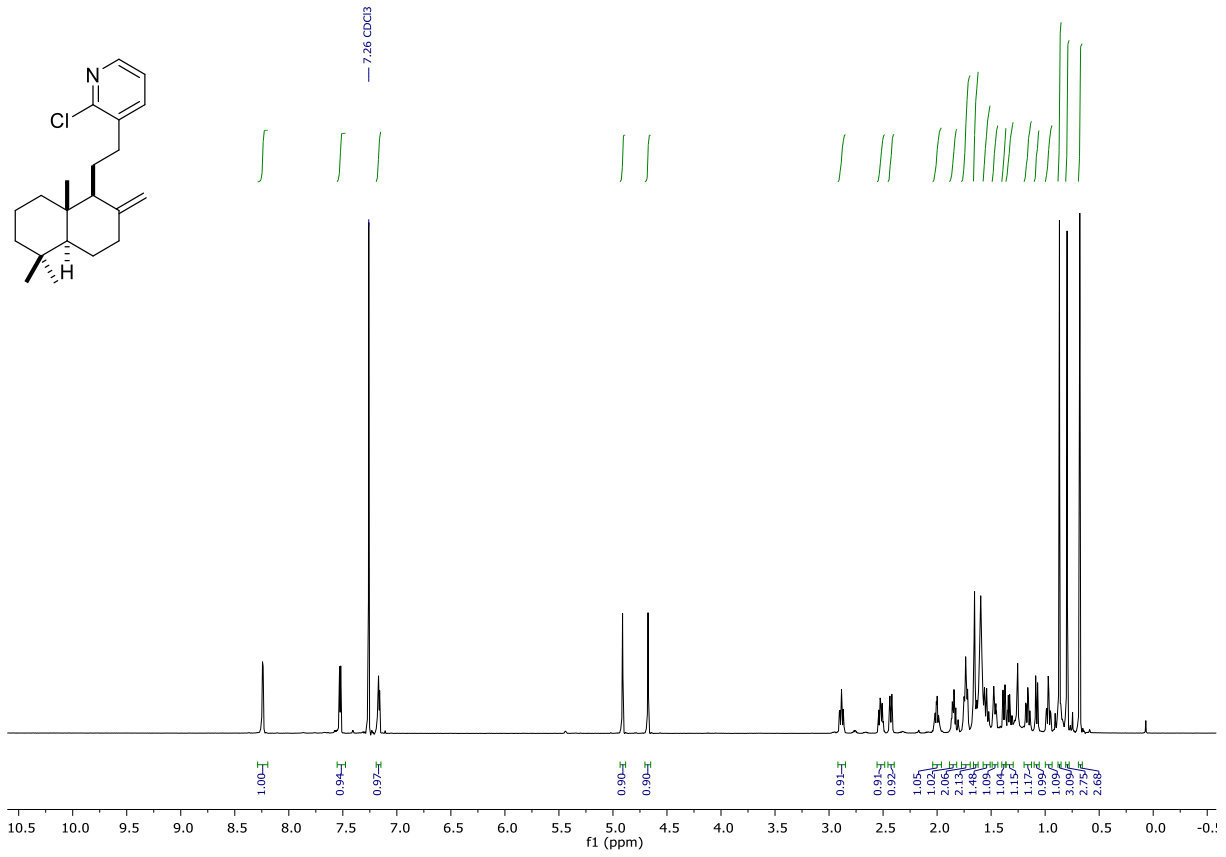
Anhang



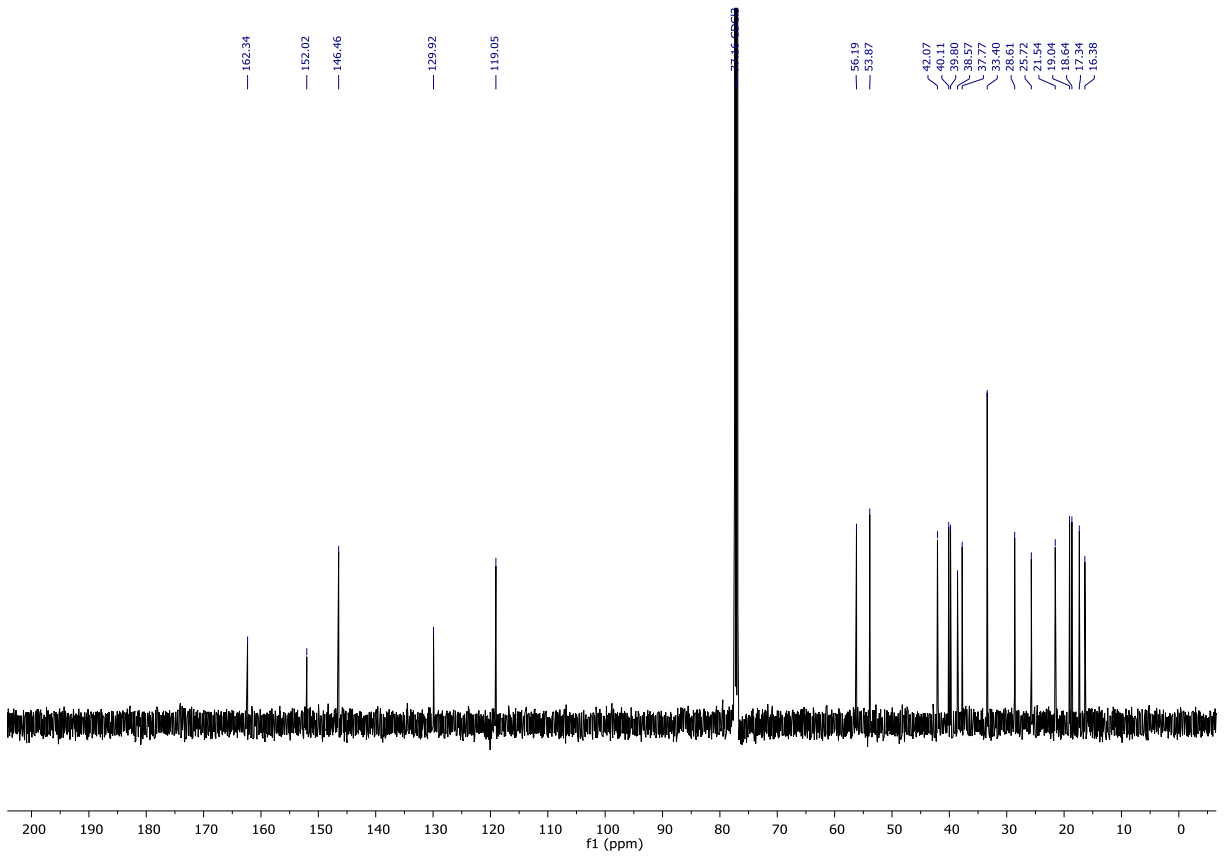
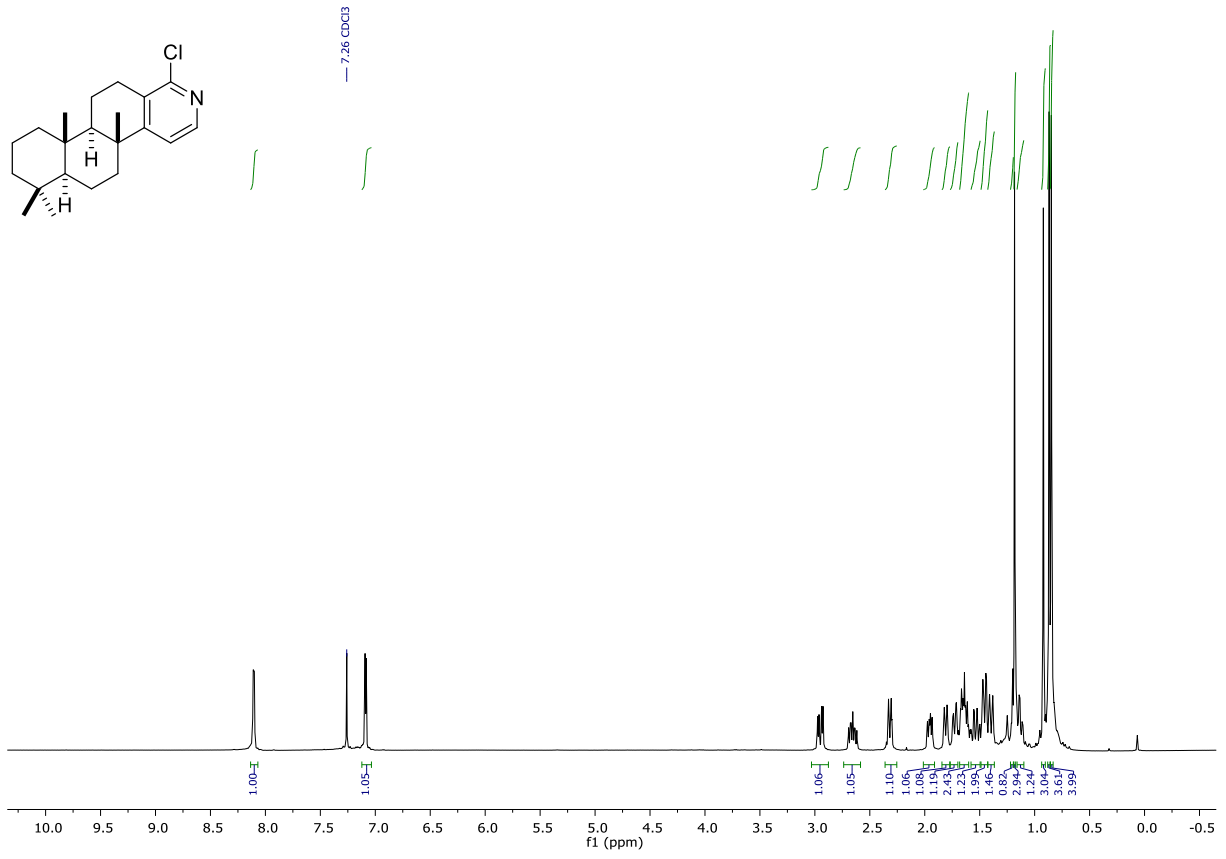
Anhang



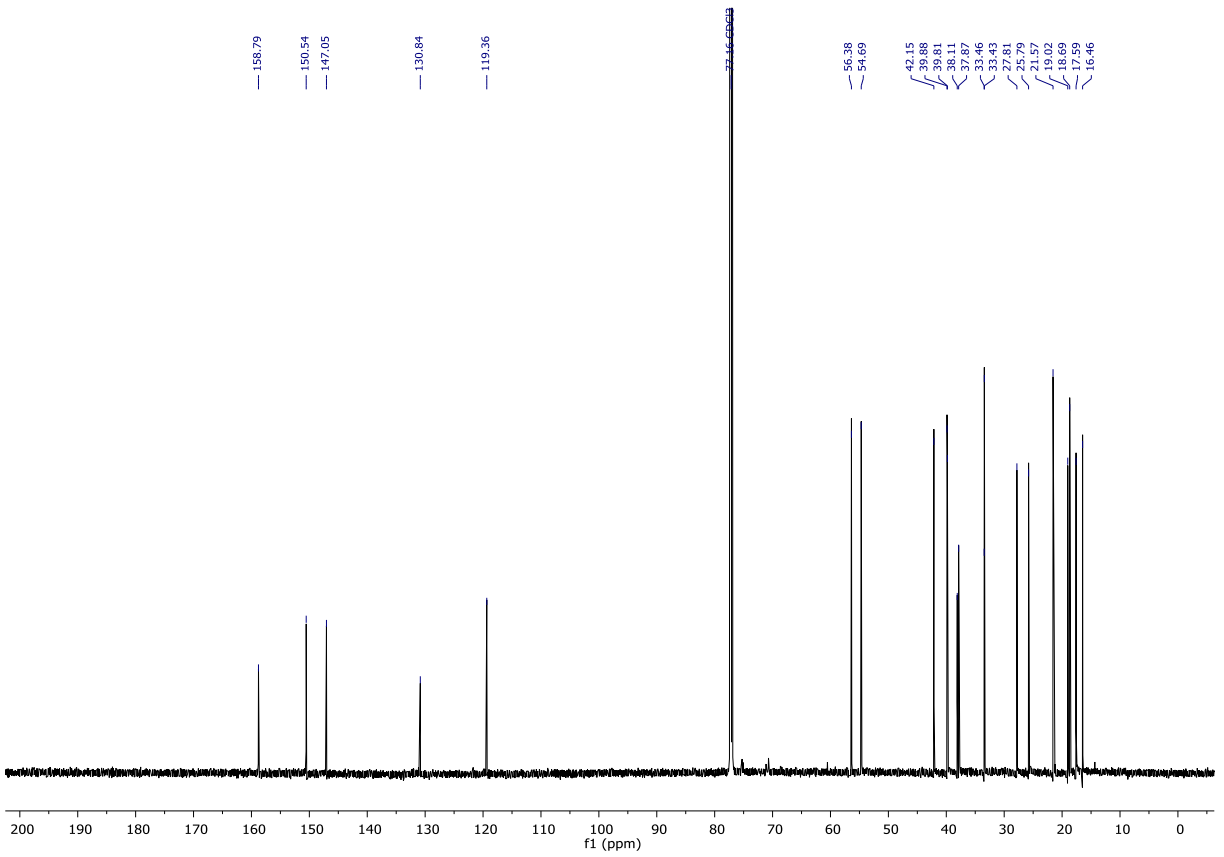
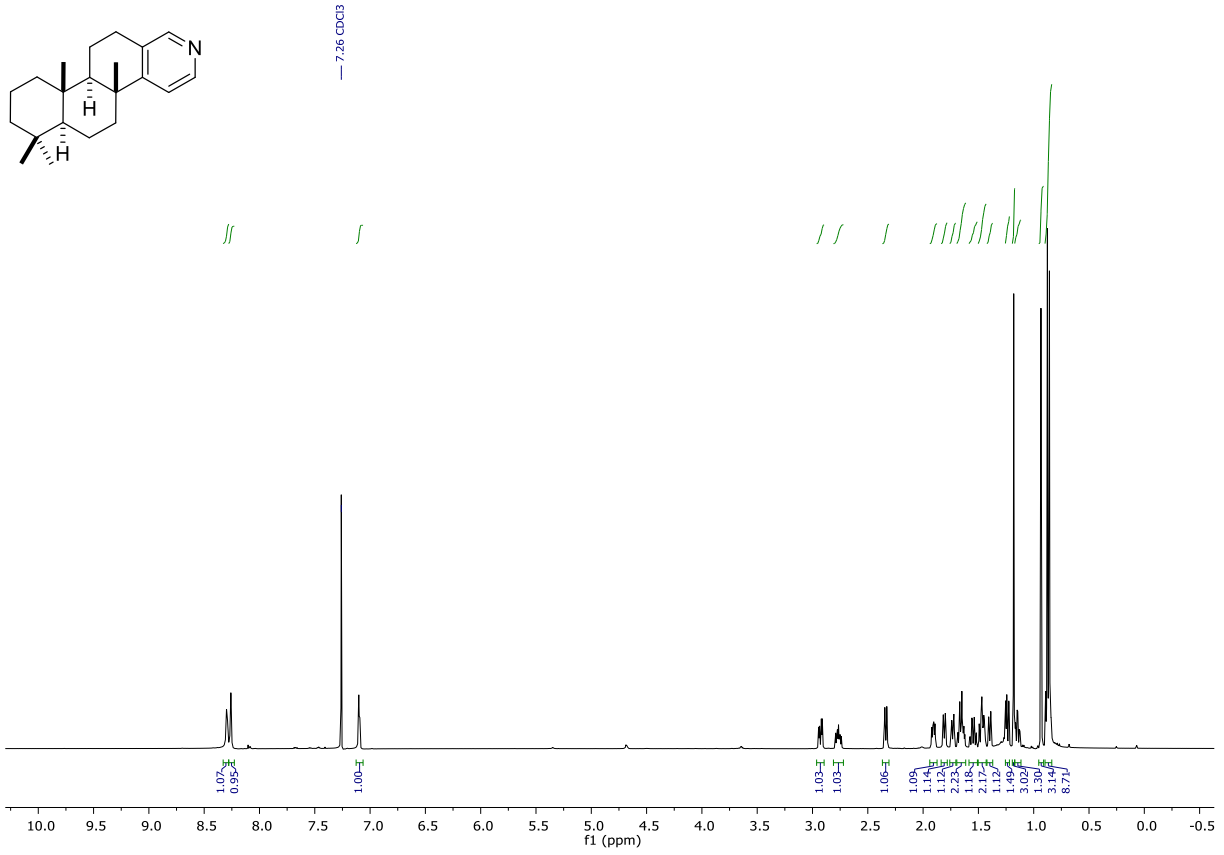
Anhang



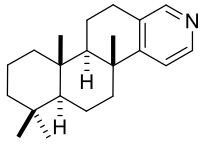
Anhang



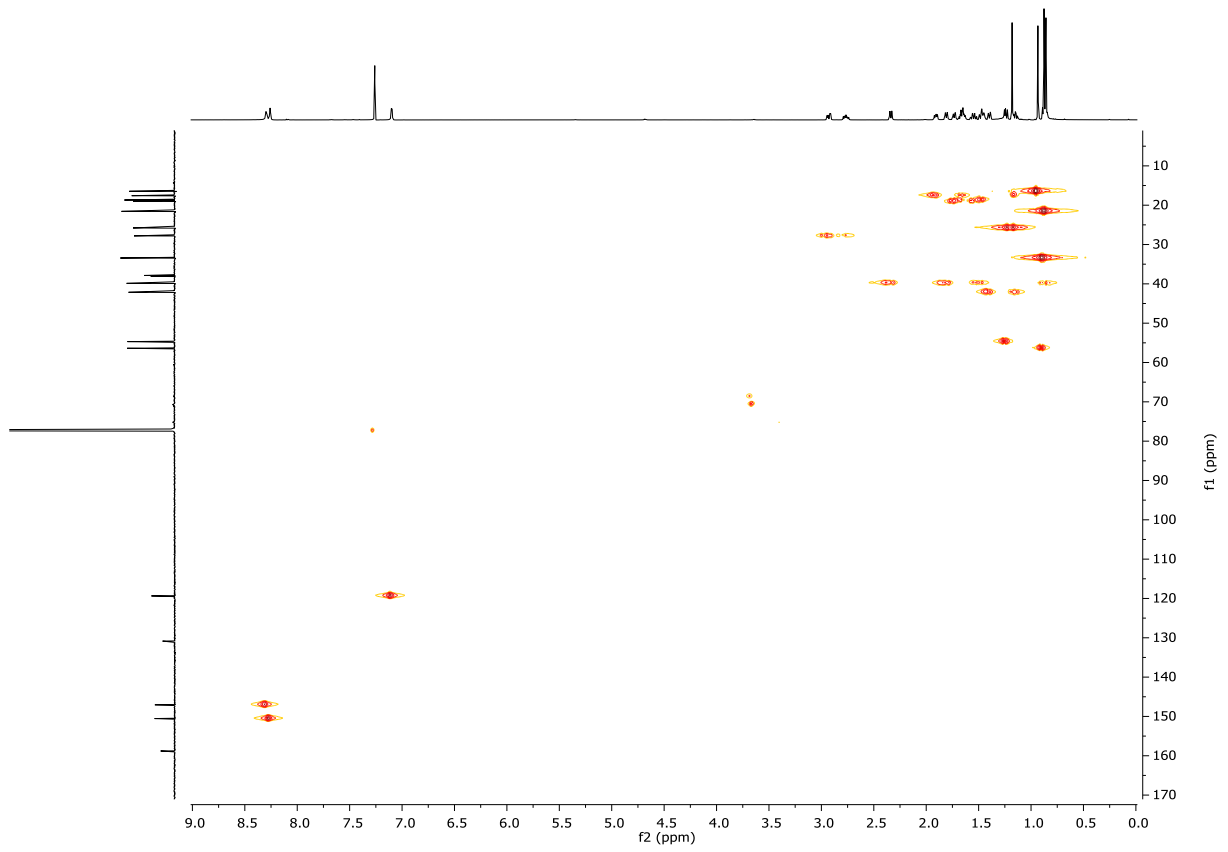
Anhang



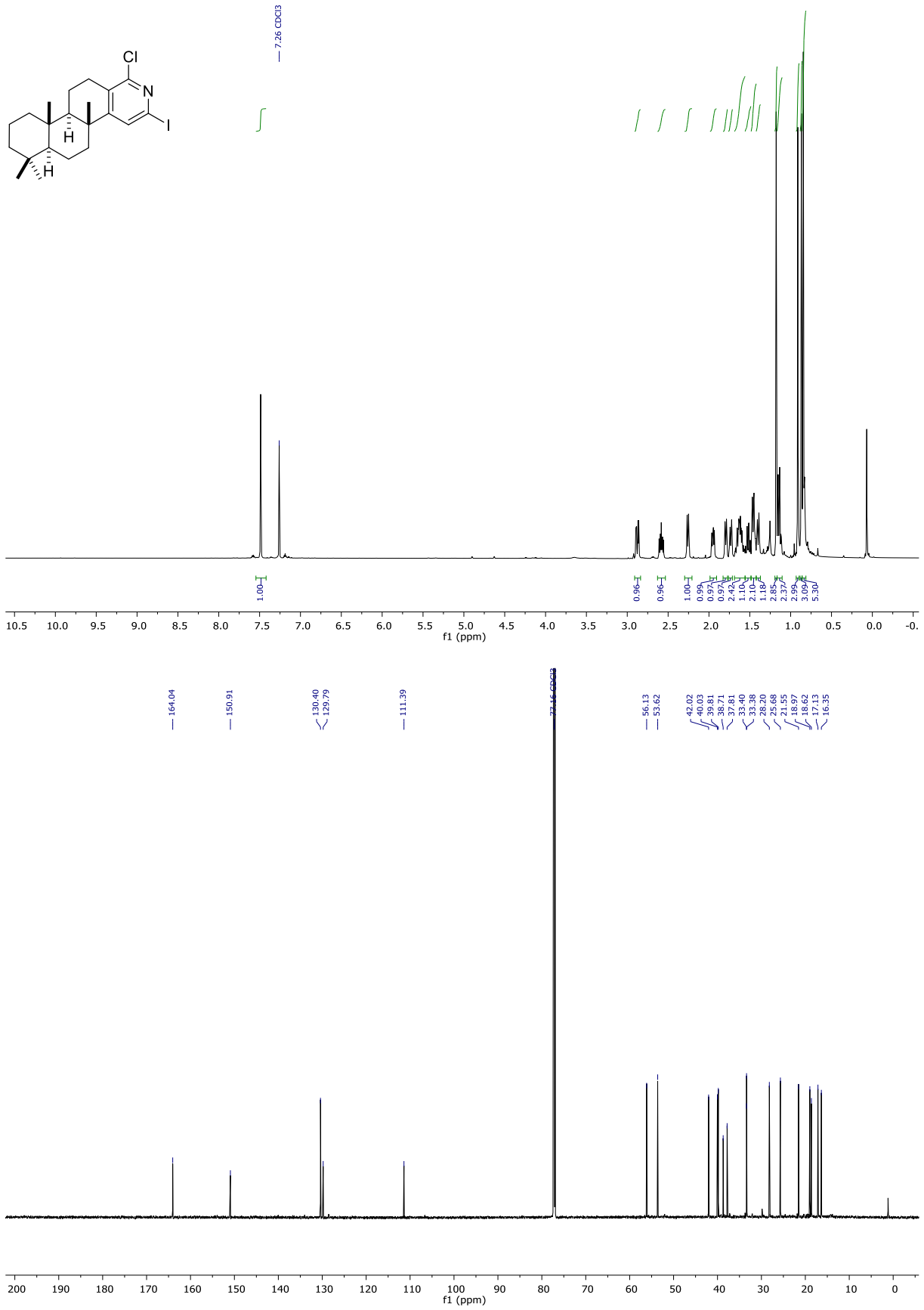
Anhang



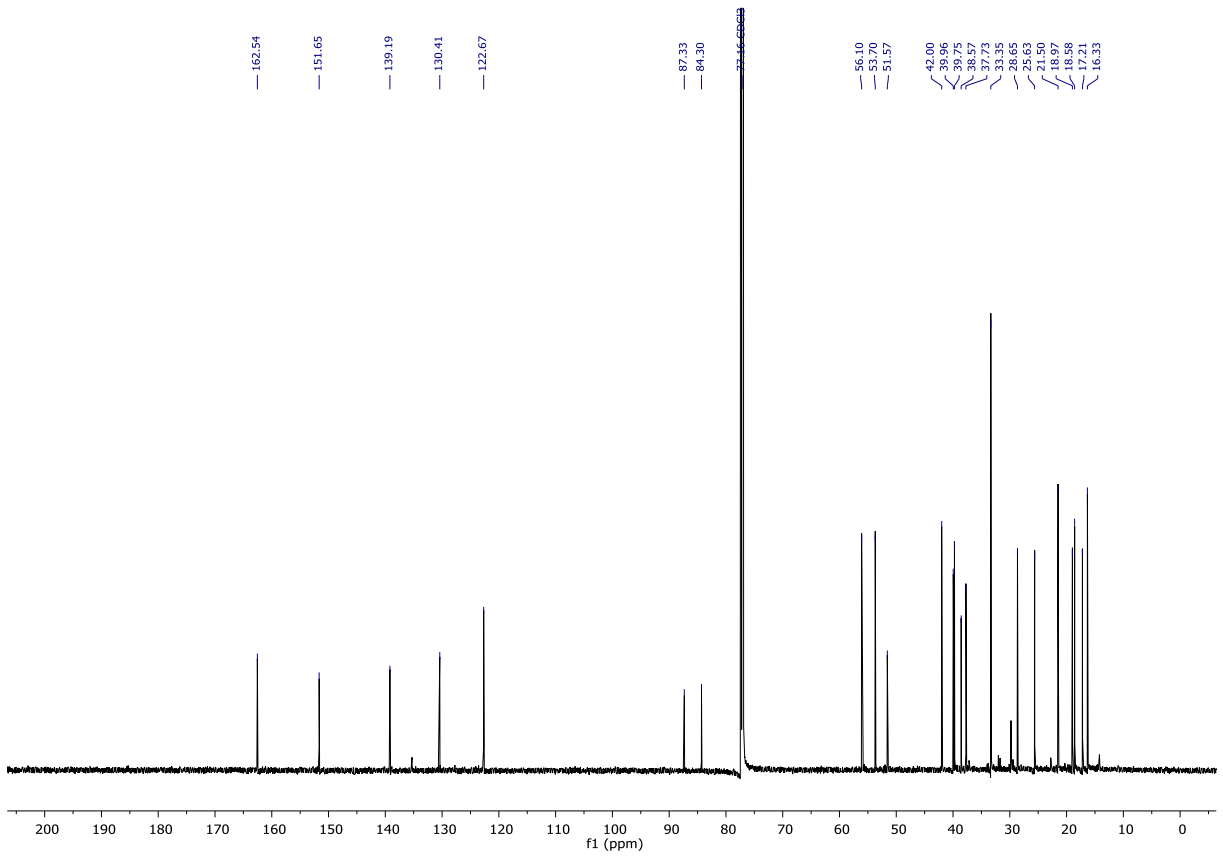
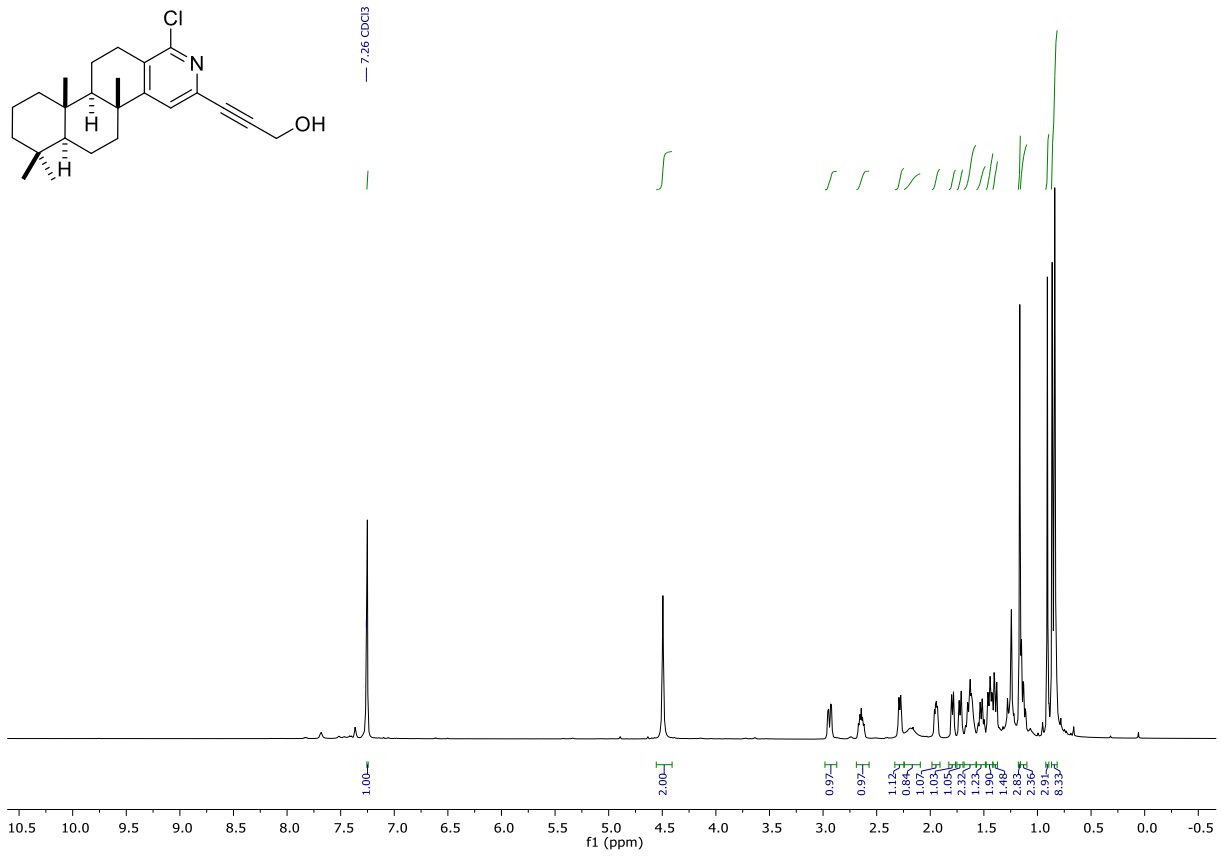
HMQC (700MHz, CDCl₃)



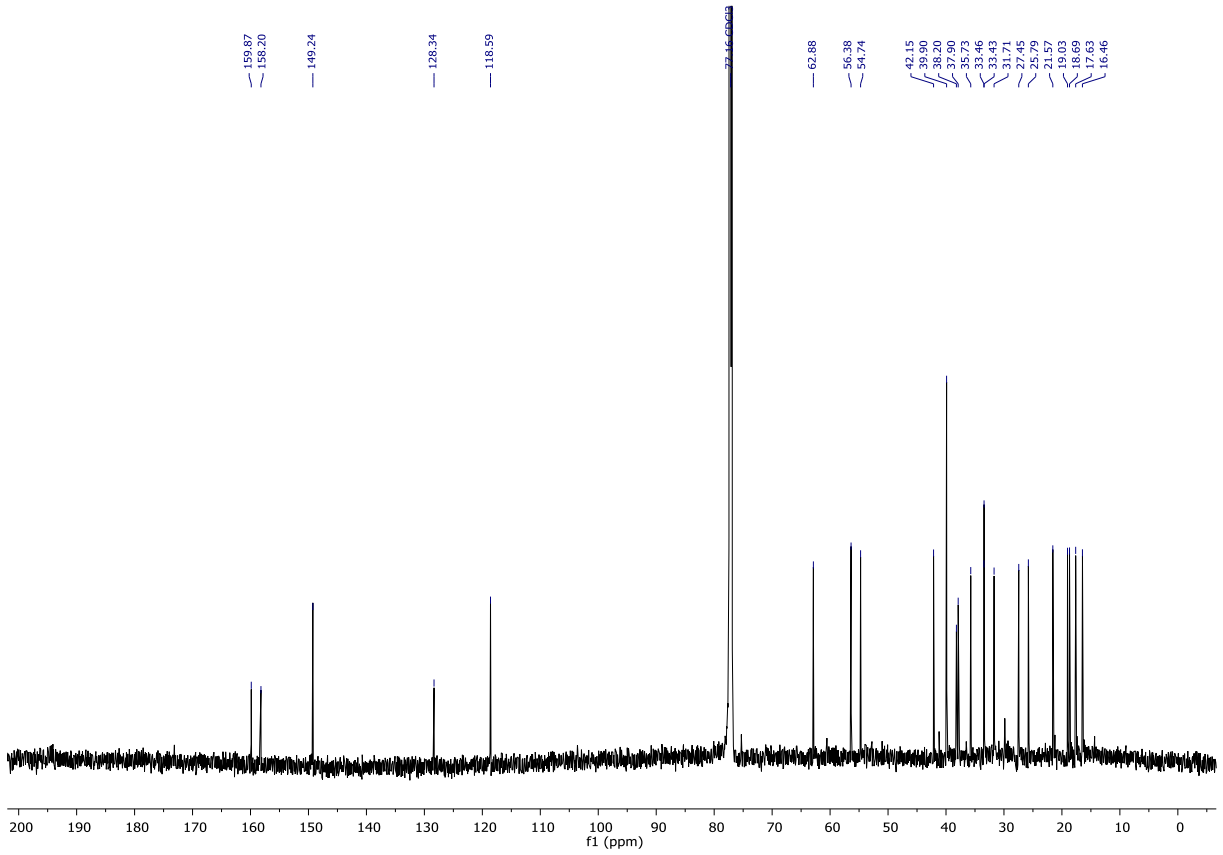
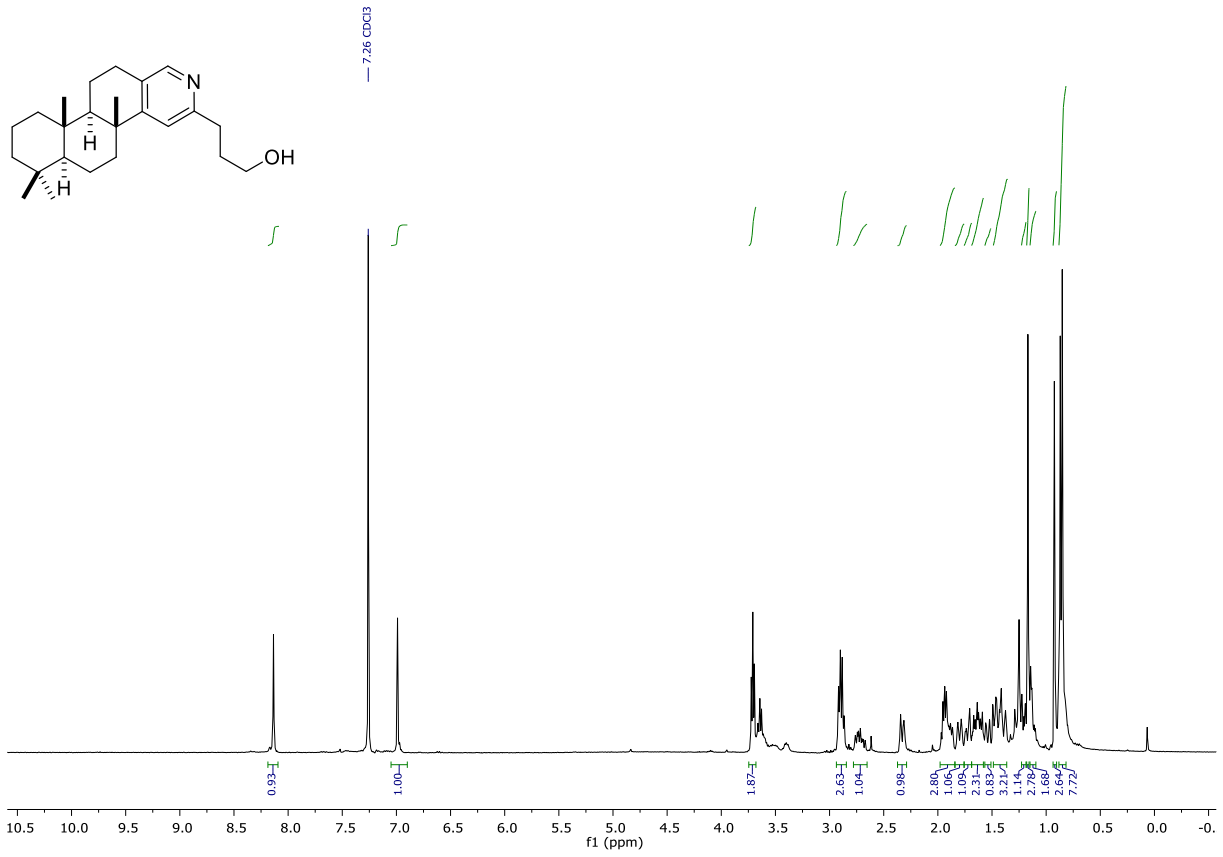
Anhang



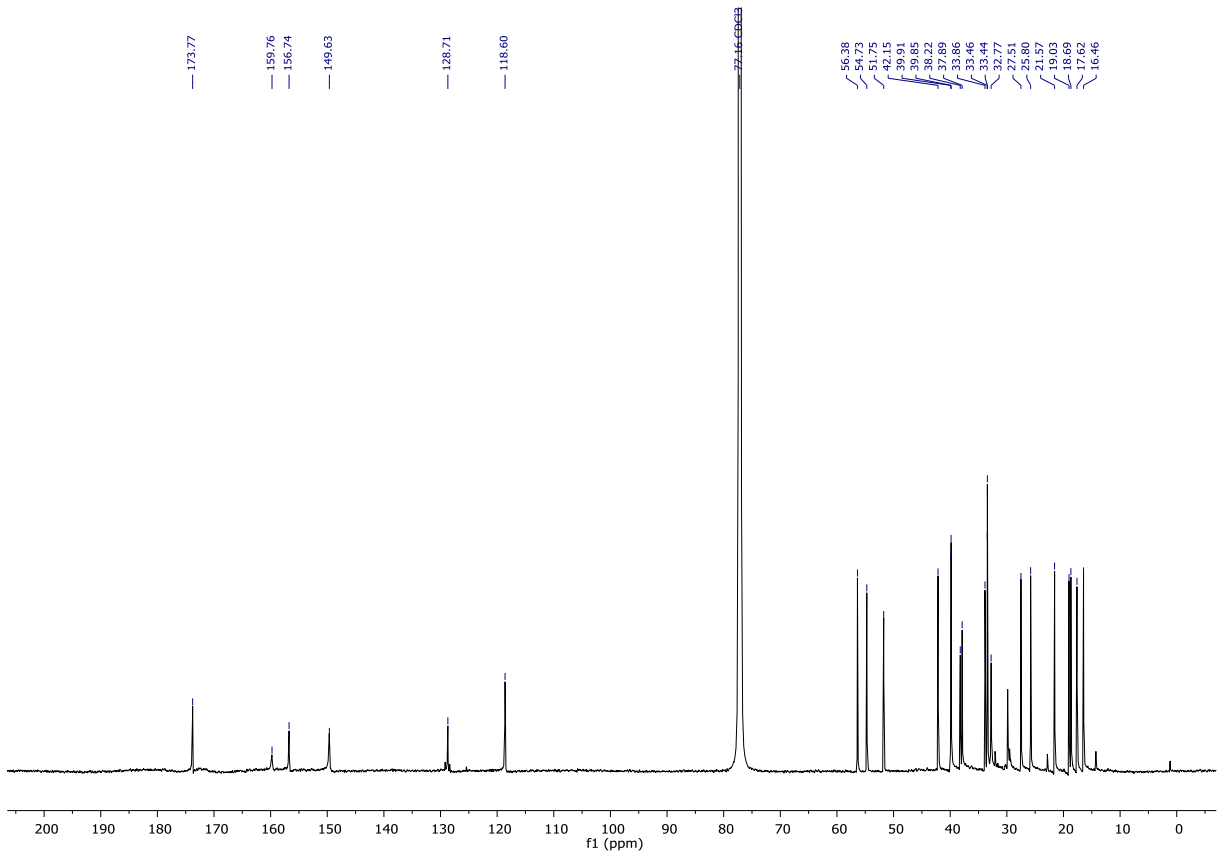
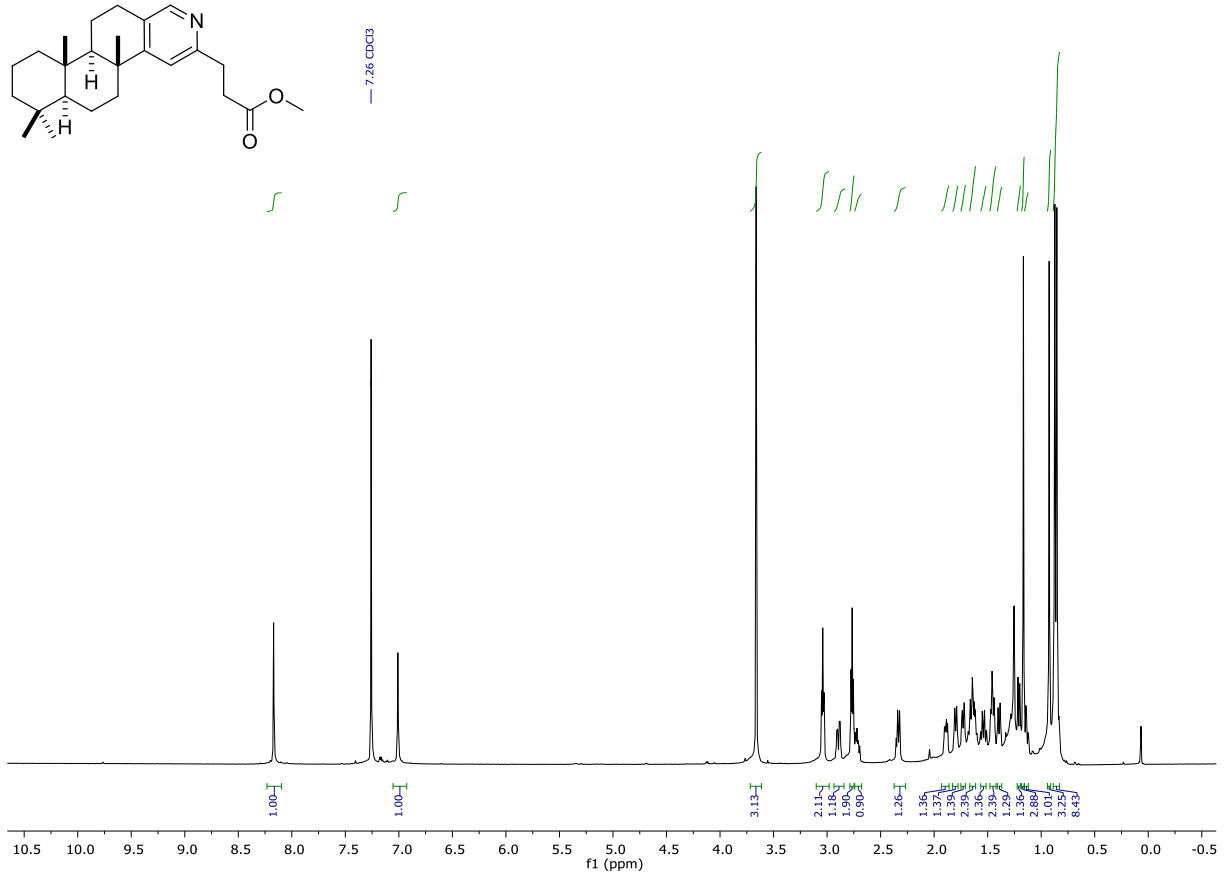
Anhang



Anhang

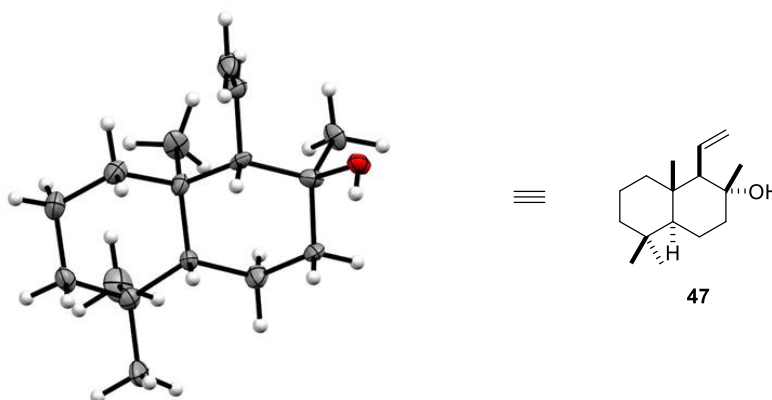


Anhang



5.4 Kristallographische Daten

Alken **47**



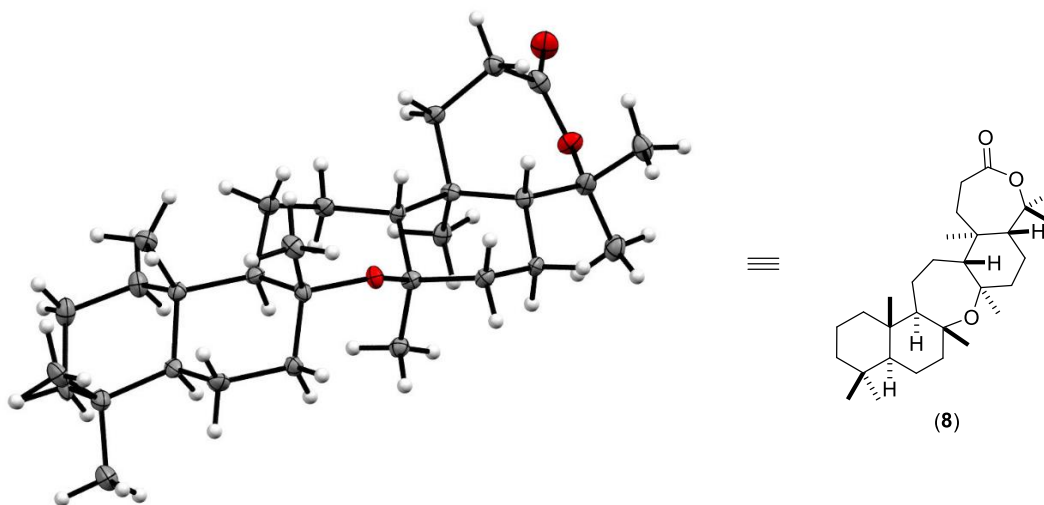
Zelle: $a = 23.112(2) \text{ \AA}$, $b = 23.112(2) \text{ \AA}$, $c = 7.0532(1) \text{ \AA}$.

$\alpha = 90$, $\beta = 90$, $\gamma = 120$.

Raumgruppe: P 31.

CCDC: 1529115.

In der Abbildung der Kristallstruktur ist das Enantiomer von Alken **47** dargestellt, dies ist gegenstandslos, weil die gesamte Synthese mit dem enantiomerenreinen Startmaterial (+)-Sclareolid durchgeführt wurde.

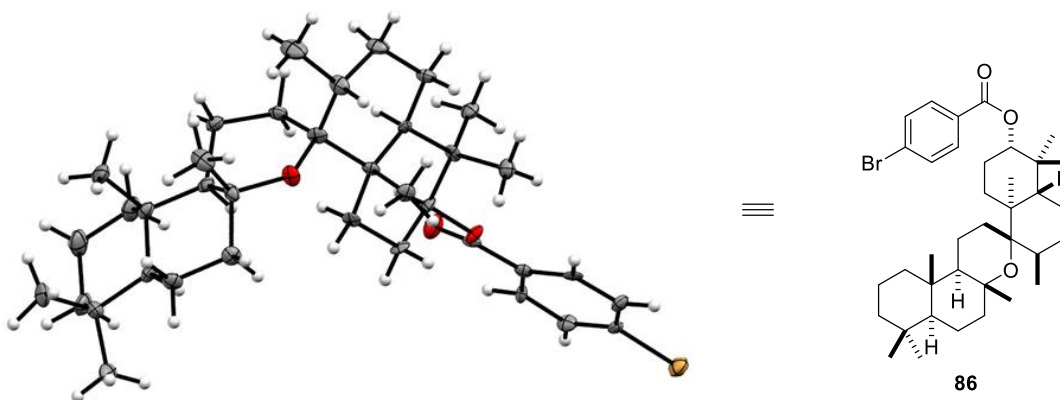
Cupacinoxepin (**8**)

Zelle: $a = 18.4576(1) \text{ \AA}$, $b = 18.4576(1) \text{ \AA}$, $c = 7.4585(1) \text{ \AA}$.

$\alpha = 90$, $\beta = 90$, $\gamma = 90$.

Raumgruppe: P 42.

CCDC: 1529116.

p-Br-Benzoat **86**

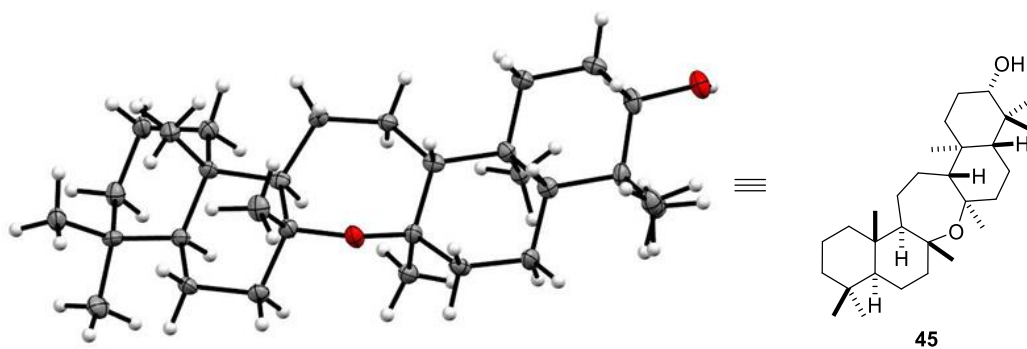
Zelle: $a = 16.9259(7) \text{ \AA}$, $b = 8.7979(3) \text{ \AA}$, $c = 23.0465(9) \text{ \AA}$.

$\alpha = 90$, $\beta = 107.552(1)$, $\gamma = 90$.

Raumgruppe: P 21.

CCDC: 1529117.

Alkohol **45**



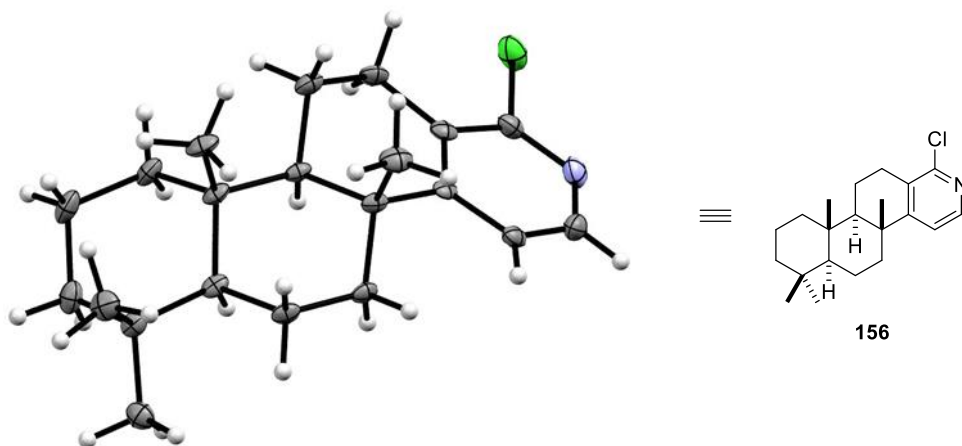
Zelle: $a = 6.52639(6) \text{ \AA}$, $b = 61.4400(5) \text{ \AA}$, $c = 7.08782(6) \text{ \AA}$.

$\alpha = 90$, $\beta = 113.2304(4)$, $\gamma = 90$.

Raumgruppe: P 21.

CCDC: 1529118.

Chlorpyridin **156**



Zelle: $a = 7.3194(3) \text{ \AA}$, $b = 10.9325(4) \text{ \AA}$, $c = 11.0979(4) \text{ \AA}$.

$\alpha = 90$, $\beta = 91.076(1)$, $\gamma = 90$.

Raumgruppe: P 21.

CCDC: 1859575.

5.5 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe Dritter verfasst wurde und ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Berlin, 22.08.2018

Florian Bartels

6 Literaturverzeichnis

- [1] P. M. Dewick, *Medicinal natural products: a biosynthetic approach 2nd ed.*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England, **2002**, 8-12.
- [2] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670.
- [3] J. Hunziker, G. Koch, N. J. Press, *Chem* **2016**, *1*, 336.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629.
- [5] N. Ziemert, M. Alanjary, T. Weber, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 988.
- [6] M. Elyashberg, A. J. Williams, K. Blinov, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1296.
- [7] a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012; b) M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105.
- [8] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010.
- [9] World Health Organization, *World malaria report 2017*, **2017**, aufgerufen 10.01.2018, <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/en/>.
- [10] M. Njoroge, N. M. Njuguna, P. Mutai, D. S. B. Ongarora, P. W. Smith, K. Chibale, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11138.
- [11] B. C. Cheston, A. C. Burke, *J. Vector Borne Dis.* **2008**, *45*, 194.
- [12] P. G. Kremsner, S. Krishna, *Lancet* **2004**, *364*, 285.
- [13] X.-Z. Su, L. H. Miller, *Sci. China Life Sci.* **2015**, *58*, 1175.
- [14] World Health Organization, *The Selection and Use of Essential Medicines*, **2017**, aufgerufen 10.01.2018, http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/.
- [15] H. Noedl, Y. Se, K. Schaecher, B. L. Smith, D. Socheat, M. M. Fukuda, *New Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 2619.
- [16] A. Gianni, J. Krieger, T. Smeilus, M. Kaiser, E.-J. Seo, T. Efferth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8293.
- [17] T. N. Wells, *Malar. J.* **2011**, *10*, S3.
- [18] B. Schaefer, *Natural Products in the Chemical Industry*, Springer-Verlag, Berlin & Heidelberg, **2014**, 439-440.
- [19] a) H. Hussain, K. Krohn, V. U. Ahmad, G. A. Miana, I. R. Green, *Arkivoc* **2007**, *2*, 145; b) A. T. Hudson, *Parasitol. Today* **1993**, *9*, 66; c) L. R. Cruz, T. Spangenberg, M. V. Lacerda, T. N. Wells, *Malar. J.* **2013**, *12*, 168.
- [20] M. S. Gachet, O. Kunert, M. Kaiser, R. Brun, M. Zehl, W. Keller, R. A. Muñoz, R. Bauer, W. Schuehly, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 559.
- [21] H. Ageta, K. Shiojima, K. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2272.
- [22] Y. Arai, M. Yamaide, S. Yamazaki, H. Ageta, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3369.
- [23] a) J. Cossy, *Biomimetic Organic Synthesis, Vol. 2*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, Deutschland, **2011**, v; b) M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 160.
- [24] R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730.
- [25] L. Ruzicka, *Experientia* **1953**, *9*, 357.
- [26] a) D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11570; b) Y. Gao, R. B. Honzatko, R. J. Peters, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1153.
- [27] J. Justicia, L. Alvarez de Cienfuegos, A. G. Campana, D. Miguel, V. Jakoby, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3525.
- [28] Y.-J. Zhao, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10024.
- [29] E. E. Van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152.
- [30] W. S. Johnson, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 51.
- [31] a) W. S. Johnson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, xi; b) M. A. Schafroth, D. Sarlah, S. Krautwald, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20276.
- [32] Y.-J. Zhao, L.-J. S. Tan, B. Li, S.-M. Li, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2009**, 3738.
- [33] S. Rendler, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027.
- [34] S. G. Sethofer, T. Mayer, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276.
- [35] R. R. Knowles, S. Lin, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5030.
- [36] C. N. Ungarean, E. H. Southgate, D. Sarlah, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5454.
- [37] E. J. Corey, H. B. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11982.
- [38] R. A. Shenvi, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3548.

- [39] K. Speck, R. Wildermuth, T. Magauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14131.
- [40] a) F. R. Pinacho Crisóstomo, A. Lledó, S. R. Shenoy, T. Iwasawa, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7402; b) Q. Zhang, K. Tiefenbacher, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 197; c) Q. Zhang, J. Rinkel, B. Goldfuss, J. S. Dickschat, K. Tiefenbacher, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 609.
- [41] a) W. S. Johnson, G. W. Daub, T. A. Lyle, M. Niwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7800; b) W. S. Johnson, B. Chenera, F. S. Tham, R. K. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 493.
- [42] P. V. Fish, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2324.
- [43] S. A. Snyder, A. M. Levinson, in *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*, (Ed. P. Knochel, G. Molander), Elsevier, Amsterdam, **2014**, pp. 268.
- [44] T. Abe, T. Hoshino, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3127.
- [45] M. Uyanik, H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1601.
- [46] V. Domingo, J. F. Arteaga, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 115.
- [47] D. Ueda, T. Hoshino, T. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18335.
- [48] T. Araki, Y. Saga, M. Marugami, J. Otaka, H. Araya, K. Saito, M. Yamazaki, H. Suzuki, T. Kushiuro, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 288.
- [49] a) D. H. R. Barton, K. H. Overton, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2639; b) G. Stork, A. Meisels, J. E. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3419; c) N. Danieli, Y. Mazur, F. Sondheimer, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 509; d) J. Kokosi, C. Schmidt, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 341; e) Y. Tsuda, N. Kashiwaba, M. Kajitani, J. Yasui, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3424; f) R. F. Church, R. E. Ireland, J. A. Marshall, *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 34.
- [50] E. E. van Tamelen, M. A. Schwartz, E. J. Hessler, A. Storni, *Chem. Commun. (London)* **1966**, 409.
- [51] a) R. Carman, H. Deeth, *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 1099; b) P. F. Vlad, K. I. Kuchkova, A. N. Aryku, K. Deleanu, *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2656; c) E. Romann, A. J. Frey, P. A. Stadler, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1900; d) E. J. Corey, R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3925; e) E. J. Corey, R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1739.
- [52] Y. Mi, J. V. Schreiber, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290.
- [53] a) E. J. Corey, L. Shouzhong, L. Guanglin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5771; b) E. J. Corey, S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8765.
- [54] A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301.
- [55] a) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074; b) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8741.
- [56] J. Mulzer, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 595.
- [57] M. Baunach, J. Franke, C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2604.
- [58] A. S. Kleinke, D. Webb, T. F. Jamison, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6999.
- [59] a) S. S. Koval'skaya, N. G. Kozlov, V. Kulcitki, A. Aricu, N. Ungur, *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 303; b) S. Pan, B. Gao, J. Hu, J. Xuan, H. Xie, H. Ding, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 959; c) K. Yoshikawa, M. Inoue, M. Hiramata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2177.
- [60] D. Urabe, T. Asaba, M. Inoue, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207.
- [61] A. M. Kumaran, P. D'Souza, A. Agarwal, R. M. Bokkolla, M. Balasubramaniam, *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 957.
- [62] a) G. Topcu, A. Ulubelen, T. C.-M. Tam, C.-T. Che, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 113; b) Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753; c) M. Ma, J. Feng, R. Li, S.-W. Chen, H. Xu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2773.
- [63] C. Fernández, B. M. Fraga, A. G. González, M. G. Hernández, J. R. Hanson, P. B. Hitchcock, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 188.
- [64] a) A. B. Woodside, Z. Huang, C. D. Poulter, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 211; b) E. J. Corey, C. U. Kim, M. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4339.
- [65] P. Winter, C. Vaxelaire, C. Heinz, M. Christmann, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 394.
- [66] E. J. Corey, H. A. Kirst, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5041.
- [67] D. J. Clausen, S. Wan, P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5178.
- [68] a) T. Yoshida, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985; b) E. Negishi, D. Y. Kondakov, D. Choueiry, K. Kasai, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577.
- [69] P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1068.
- [70] X.-B. Ding, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12638.

- [71] a) G. A. Crispino, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4273; b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [72] a) P. A. Lichtor, S. J. Miller, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 990; b) E. E. van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler, M. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3295.
- [73] E. J. Corey, J. Zhang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3211.
- [74] A. J. DelMonte, J. Haller, K. N. Houk, K. B. Sharpless, D. A. Singleton, T. Strassner, A. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9907.
- [75] a) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [76] K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8865.
- [77] J. H. George, M. McArdle, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6321.
- [78] a) V. Domingo, L. Lorenzo, J. F. Quilez del Moral, A. F. Barrero, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 559; b) A. F. Barrero, E. A. Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. M. Ramos, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7435.
- [79] J. Justicia, T. Jiménez, D. Miguel, R. Contreras-Montoya, R. Chahboun, E. Álvarez-Manzaneda, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14484.
- [80] K. K. W. Kuan, H. P. Pepper, W. M. Bloch, J. H. George, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4710.
- [81] E. Fillion, V. É. Trépanier, J. J. Heikkinen, A. A. Remorova, R. J. Carson, J. M. Goll, A. Seed, *Organometallics* **2009**, *28*, 3518.
- [82] E. A. Jaseer, A. B. Naidu, S. S. Kumar, R. K. Rao, K. G. Thakur, G. Sekar, *Chem. Commun.* **2007**, 867.
- [83] a) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485; b) H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow, D. F. Wendelborn, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1697.
- [84] L. Tschugaeff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3332.
- [85] G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2022.
- [86] D. D. Dixon, J. W. Lockner, Q. Zhou, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8432.
- [87] S. Ahmad, L. Doweyko, A. Ashfaq, F. N. Ferrara, S. N. Bisaha, J. B. Schmidt, J. DiMarco, M. L. Conder, T. Jenkins-West, D. E. Normandin, A. D. Russell, M. A. Smith, P. C. Levesque, N. J. Lodge, J. Lloyd, P. D. Stein, K. S. Atwal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 99.
- [88] M. Matsushita, Y. Nagaoka, H. Hioki, Y. Fukuyama, M. Kodama, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 1039.
- [89] a) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544; b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [90] J. A. Soderquist, A. Negron, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 169.
- [91] Y. Arai, M. Hirohara, H. Ageta, H. Y. Hsü, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1325.
- [92] T. Sato, H. Hoshino, S. Yoshida, M. Nakajima, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17540.
- [93] M. Kinoshita, D. Nakamura, N. Fujiwara, H. Akita, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, *22*, 161.
- [94] M. Nishizawa, H. Takao, N. Kanoh, K. Asoh, S. Hatakeyama, H. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5693.
- [95] H. Takao, A. Wakabayashi, K. Takahashi, H. Imagawa, T. Sugihara, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1079.
- [96] M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 806.
- [97] H. Imagawa, T. Shigaraki, T. Suzuki, H. Takao, H. Yamada, T. Sugihara, M. Nishizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1341.
- [98] K. Ishihara, S. Nakamura, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854.
- [99] a) I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Börner, *Synthesis* **2007**, 2925; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Synlett* **2004**, 18.
- [100] Z. Yang, H. Li, L. Zhang, M. T. Zhang, J. P. Cheng, S. Luo, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14723.
- [101] S. A. Snyder, D. S. Treitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899.
- [102] C. Ascheberg, J. Bock, F. Buß, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, K. Bergander, F. Dielmann, U. Hennecke, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11578.
- [103] E. Brunoldi, M. Luparia, A. Porta, G. Zanoni, G. Vidari, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 2259.
- [104] K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6999.
- [105] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C. K. Hwang, P. K. Somers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1359.
- [106] Y. Tian, X. Xu, L. Zhang, J. Qu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 268.

- [107] V. Domingo, J. F. Arteaga, J. L. López Pérez, R. Peláez, J. F. Quílez del Moral, A. F. Barrero, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 341.
- [108] S. Nakamura, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131.
- [109] D. J. Goldsmith, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3913.
- [110] Y. Morimoto, Y. Nishikawa, C. Ueba, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 810.
- [111] E. J. Corey, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7005.
- [112] S. V. Pronin, R. A. Shenvi, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 915.
- [113] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [114] a) R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 925; b) J. Meinwald, E. Frauenglass, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5235.
- [115] a) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625; b) M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737; c) W. v. E. Doering, L. Speers, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5515.
- [116] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
- [117] M. Göhl, K. Seifert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6975.
- [118] Methyl(trifluoromethyl)dioxirane (3rd update) J. K. Crandall, R. Curci, L. D'Accolti, C. Fusco in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (EROS); Article Online Published Online: 31 MAR 2016. L. A. Paquette, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.; New York. DOI: 10.1002/047084289X.rm267.pub3. Condensation: in Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents for Organocatalysis T. Rovis, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd., New York., **2016**, pp. 428.
- [119] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2010**, *327*, 566.
- [120] D. J. Tantillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10040.
- [121] E. J. Corey, B. E. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8921.
- [122] S. Berger, D. Sicker, *Classics in Spectroscopy: Isolation and Structure Elucidation of Natural Products*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, Deutschland, **2009**, 441.
- [123] R. B. Boar, L. A. Couchman, A. J. Jaques, M. J. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2476.
- [124] C. R. Shugrue, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11894.
- [125] K. Chen, A. Eschenmoser, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9705.
- [126] a) X. Zhang, H. Yang, P. Tang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5828; b) X. Huang, T. M. Bergsten, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5300.
- [127] Y. Kawamata, M. Yan, Z. Liu, D.-H. Bao, J. Chen, J. T. Starr, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7448.
- [128] a) E. J. Corey, B. Czako, L. Kürti, *Molecules and Medicine*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**, 38-42; b) A. Scott, K. M. Khan, J. L. Cook, V. Duronio, *Br. J. Sports Med.* **2004**, *38*, 248.
- [129] F. Marks, *Biol. Unserer Zeit* **2000**, *30*, 342.
- [130] K. Schrör, *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 306.
- [131] S. De Marino, M. Iorizzi, F. Zollo, C. Debitus, J.-L. Menou, L. F. Ospina, M. J. Alcaraz, M. Payá, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322.
- [132] F. Folmer, M. Jaspars, M. Schumacher, M. Dicato, M. Diederich, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 1793.
- [133] L. Gomez Paloma, A. Randazzo, L. Minale, C. Debitus, C. Roussakis, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10451.
- [134] R. S. Alberte, W. P. Roschek Jr., D. Li, *US20100009927A1*, HerbalScience Group LLC **2010**.
- [135] M. A. González, S. Molina-Navarro, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7462.
- [136] M. A. Warpehoski, B. Chabaud, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897.
- [137] L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6702.
- [138] a) P. Basabe, A. Blanco, I. S. Marcos, D. Díez, O. Boderó, M. Martín, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3649; b) A. Blanco-Martín, Dissertation, Universität Salamanca **2011**.
- [139] J. G. Urones, I. S. Marcos, P. Basabe, A. Gomez, A. Estrella, A. M. Lithgow, *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.
- [140] P. F. Vlad, N. D. Ungur, N. Van Tuen, *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 2404.
- [141] J. G. Urones, M. J. Sexmero, A. M. Lithgow, P. Basabe, A. Gómez, I. S. Marcos, A. Estrella, D. Díez, S. Carballares, H. B. Broughton, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285.
- [142] S.-K. Hua, J. Wang, X.-B. Chen, Z.-Y. Xu, B.-B. Zeng, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1142.

- [143] P. Basabe, S. Delgado, I. S. Marcos, D. Diez, A. Diego, M. De Román, J. G. Urones, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.
- [144] S. W. M. Crossley, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9465.
- [145] Y. Zou, Dissertation, North Carolina State University **2012**.
- [146] S. Poiny, S. Nouri, A. Chiaroni, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7263.
- [147] a) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521; b) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- [148] a) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1985**, *33*, 4764; b) J. T. Kuethe, A. Wong, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7752.
- [149] E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel, *Synthesis* **2007**, 81.
- [150] A. J. Boyington, M.-L. Y. Riu, N. T. Jui, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6582.
- [151] a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; b) C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829; c) H. Yamanaka, M. Annaka, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4309; d) A. Becalski, L. Kaczmarek, P. Nantka-Namirski, *Bull. Pol. Ac.: Tech.* **1984**, *32*, 105.
- [152] T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073.
- [153] J. Tauber, D. Imbri, T. Opatz, *Molecules* **2014**, *19*, 16190.
- [154] G. L. Lackner, K. W. Quasdorf, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15342.
- [155] a) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14303; b) A. J. Burckle, V. H. Vasilev, N. Z. Burns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11476.
- [156] Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part B: Reaction and Synthesis*, 5th ed.; Springer Science+Business Media, LLC, New York, NY, **2007**, 217.
- [157] L. F. T. Novaes, J. C. Pastre, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3163.
- [158] S. Bordi, J. T. Starr, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2290.
- [159] J. C. Lo, D. Kim, C.-M. Pan, J. T. Edwards, Y. Yabe, J. Gui, T. Qin, S. Gutiérrez, J. Giacoboni, M. W. Smith, P. L. Holland, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2484.
- [160] J. E. Zweig, D. E. Kim, T. R. Newhouse, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11680.
- [161] C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4962.
- [162] a) F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, G. Morini, M. Serravalle, C. Giordano, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4411; b) F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, G. Morini, M. Serravalle, C. Giordano, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 730.
- [163] S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912.
- [164] a) A. C. Karmakar, G. K. Kar, J. K. Ray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1997; b) J. C. Anderson, A. Noble, D. A. Tocher, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6703; c) C. Kaneko, T. Naito, Y. U. Momose, H. Fujii, N. Nakayama, I. Koizumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 519.
- [165] E. C. Ashby, J. J. Lin, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1263.
- [166] a) R. J. Rahaim, R. E. Maleczka, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8823; b) D. F. Fischer, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926; c) G. Chelucci, S. Figus, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014**, *393*, 191.
- [167] a) W. R. Huck, T. Bürgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2002**, *205*, 213; b) C. Giorgio, B. Salvatore, A. P. Gerard, P. Giansalvo, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2921.
- [168] J. H. Rigby, M. Qabar, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2699.
- [169] a) J. M. Smith, S. J. Harwood, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2018**, DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00209; b) M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692; c) K. Hung, X. Hu, T. J. Maimone, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 174.
- [170] G. Tran, K. D. Hesp, V. Mascitti, J. A. Ellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5899.
- [171] J. Ryu, S. H. Cho, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3677.
- [172] F. Minisci, F. Fontana, G. Pianese, Y. M. Yan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4207.
- [173] J. Jin, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, *525*, 87.
- [174] M. C. Hilton, R. D. Dolewski, A. McNally, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806.
- [175] a) P. Caubere, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317; b) P. Gros, Y. Fort, G. Queguiner, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791; c) F. Louërat, P. Gros, Y. Fort, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4761.
- [176] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [177] J. W. Tilley, S. Zawoiski, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 386.
- [178] A. R. Katritzky, A. V. Champman, M. J. Cook, G. H. Millet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2743.

- [179] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
- [180] J. M. Chong, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1560.
- [181] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.
- [182] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.
- [183] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
- [184] K. Heyns, H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 600.
- [185] T. H. Lambert, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 426.
- [186] S. Niwayama, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834.
- [187] E. D. Laganis, B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831.
- [188] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378.
- [189] B. Ye, A. Otaka, T. R. Burke Jr., *Synlett* **1996**, 459.
- [190] M. T. Bilodeau, A. E. Balitza, T. J. Koester, P. J. Manley, L. D. Rodman, C. Buser-Doepner, K. E. Coll, C. Fernandes, J. B. Gibbs, D. C. Heimbrook, W. R. Huckle, N. Kohl, J. J. Lynch, X. Mao, R. C. McFall, D. McLoughlin, C. M. Miller-Stein, K. W. Rickert, L. Sepp-Lorenzino, J. M. Shipman, R. Subramanian, K. A. Thomas, B. K. Wong, S. Yu, G. D. Hartman, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6363.
- [191] J. Zhu, M. Ning, C. Guo, L. Zhang, G. Pan, Y. Leng, J. Shen, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 55.
- [192] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609.
- [193] W.-R. Abraham, *Phytochemistry* **1994**, *36*, 1421.
- [194] a) M. T. Reetz, J. D. Carballeira, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 891; b) F. H. Arnold, *Chem. Eng. Sci.* **1996**, *51*, 5091; c) M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12480.
- [195] a) R. Cambie, S. Moratti, P. Rutledge, R. Weston, P. Woodgate, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1151; b) L. Ruzicka, C. F. Seidel, L. L. Engel, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 621.
- [196] R. K. Boeckman, P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- [197] O. Nakagawa, K. Shimoda, S. Izumi, T. Hirata, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, *43*, 1301.
- [198] J.-P. Zahra, F. Chauvet, I. Coste-Manière, P. Martres, P. Perfetti, B. Waegell, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 1001.
- [199] I. Margaros, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585.
- [200] A. Rosales, L. A. R. Foley, N. M. Padial, J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Roldan-Molina, L. Pozo-Morales, A. Irías-Álvarez, R. Rodríguez-Maecker, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *Synlett* **2016**, *27*, 369.