

**STUDIEN ZUR SYNTHESE VON
HOMOVERRUCOSAN-DITERPENEN:
DIASTEREOSELEKTIVE DIELS–ALDER-REAKTION
ZUM AUFBAU DES HYDRINDAN-FRAGMENTES
VON GAGUNIN E**

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund

von

Master-Chemikerin Sara Steffen

geboren am 16. Januar 1984 in Steinheim/Westfalen (geb. Hölscher)

2013

1. Gutachter: Prof. Dr. M. Hiersemann

2. Gutachter: Prof. Dr. M. Christmann

Eingereicht am 31. Mai 2013

Tag der Verteidigung:

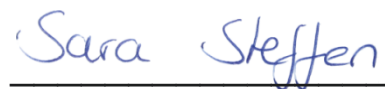
Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht und entsprechend angeführt. Diese Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann im Zeitraum von Mai 2009 bis Mai 2013 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Ich erkenne die Promotionsordnung der Technischen Universität Dortmund vom 12. Februar 1985, die geänderte Satzung vom 24. Juni 1991 sowie die Änderungen der Promotionsordnung vom 8. Juni 2007 für die Fachbereiche Mathematik, Physik und Chemie an.



Sara Steffen

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann bedanken, dass er mir dieses interessante Thema zur Verfügung gestellt hat, sich für synthetische Fragestellungen immer Zeit genommen und mir diesbezüglich wertvolle Ratschläge gegeben hat.

Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Ich möchte allen Mitgliedern des Arbeitskreises Hiersemann: Claudia God, Andreas Schäfer, Lena Butt, Elisabeth Mischler, Florian Quentin, Tobias Jaschinski, Valeska von Kiedrowski und David Tymann danken. Es hat immer sehr viel Spaß gemacht mit euch zusammen zu arbeiten. Florian Quentin und Ceren Ester Karayel möchte ich für das Gegenlesen dieser Arbeit danken.

Ein großer Dank gilt Claudia God und den vielen Praktikanten, die mich während dieser Zeit tatkräftig unterstützt haben. Den Arbeitskreisen Christmann und Krause möchte ich danken, dass ich mir Chemikalien für Testansätze ausleihen durfte.

Ganz herzlich möchte ich mich bei den Analytik-Abteilungen bedanken, besonders bei Herrn Kissel und Herrn Dr. Hiller für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Herrn Hüffner für die zügige Messung der Elementaranalysen und Frau Marzian für die Aufnahme der Massenspektren, Danke. Ebenso möchte ich den anderen Abteilungen und allen anderen Angestellten der TU Dortmund danken.

Zuletzt möchte ich meinem Mann Daniel und meiner Familie danken, die während meines Studiums immer für mich da waren und an mich geglaubt haben.

Vielen Dank euch allen, es war eine schöne Zeit in Dortmund.

für Daniel

Kurzfassung

Schlagwörter: Diterpen, Gagunin, Diels–Alder-Reaktion, Homoverrucosan

In dieser Dissertation wird eine Herangehensweise zur Darstellung von Hydrindan-Fragmenten beschrieben, die das Grundgerüst der Gagunin-Diterpene aufweisen. Diese außergewöhnliche Strukturklasse wurde im Jahre 2002 von Shin *et al.* aus dem Meereschwamm *Phorbas* sp. isoliert. In biologischen Tests stellte sich heraus, dass sich Gagunin E signifikant zytotoxisch gegenüber der menschlichen Zelllinie K562 verhält und damit den aktivsten Vertreter dieser Substanzklasse darstellt. In dieser Arbeit wird zur Realisierung des Hydrindan-Fragmentes eine diastereoselektive Diels–Alder-Reaktion als Schlüsselschritt verwendet. An die explorative Studie schließt sich ferner die Untersuchung zum Aufbau des Tricyclus an.

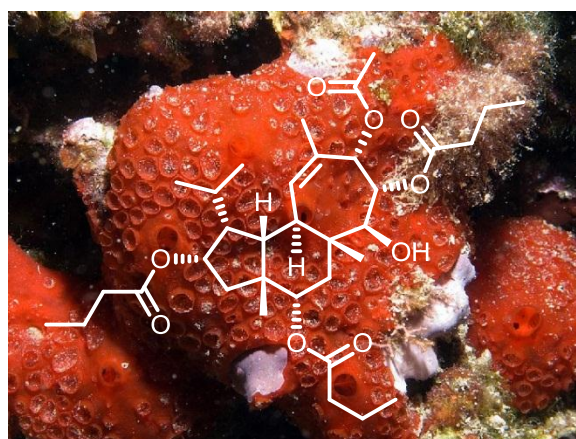
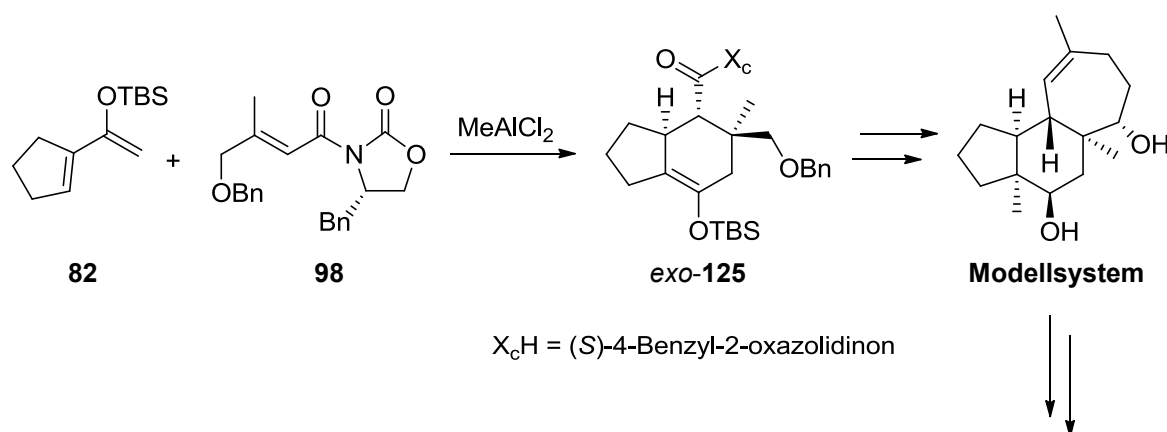


Abb. A: Das geplante Modellsystem und der Naturstoff Gagunin E.*

* Bildquelle zeigt *Phorbas topsenti*: http://images.marinespecies.org/resized/17684_phorbas-topsenti.jpg
(Stand: 13.02.2013).

Abstract

Keywords: diterpene, gagunin, Diels–Alder reaction, homoverrucosan

This thesis presents an approach for the synthesis of hydrindan fragments, which have the scaffold of gagunin diterpenoids. Shin *et al.* isolated these remarkable natural products from the marine sponge *Phorbas* sp. in 2002. Biological tests exposed that gagunin E is very cytotoxic against the human cell line K562 and compare to other diterpenoids gagunin E showed the highest activity. This thesis describes an interesting synthesis for the hydrindan skeleton, which contains a diastereoselective Diels–Alder reaction as key step. Followed by an explorative study for the synthesis of the tricycle.

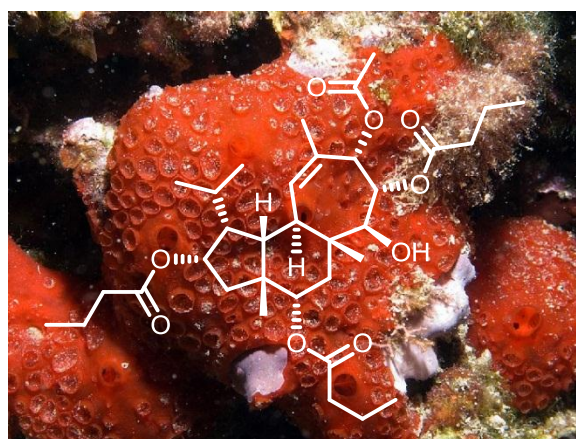
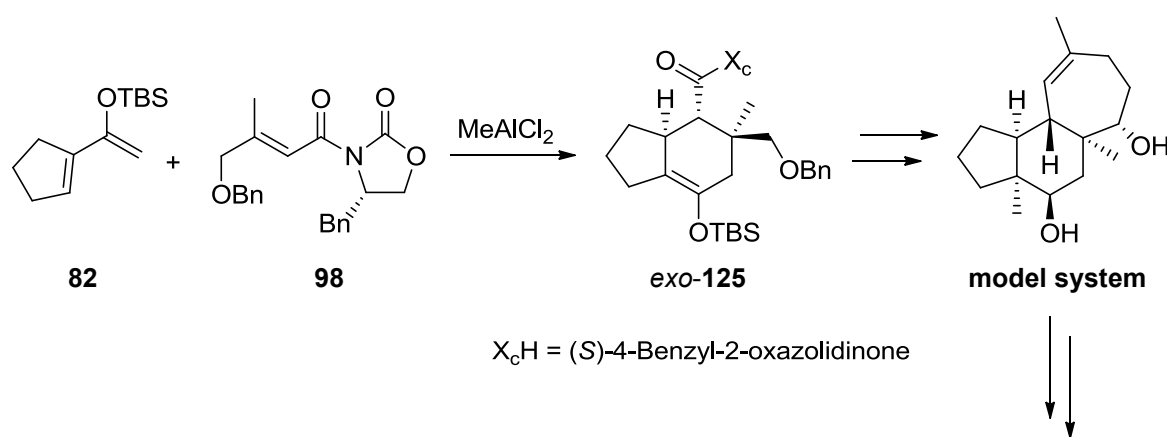


Fig. A: Proposed model system and the natural product gagunin E.*

* The picture shows *Phorbas topsenti*: http://images.marinespecies.org/resized/17684_phorbas-topsenti.jpg (13.02.2013).

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Natur- und Wirkstoffe.....	3
1.2 Leukämie	3
1.3 Schwämme.....	6
1.3.1 Der Schwamm <i>Phorbas</i> sp.	7
1.4 Isolierung und Untersuchung der Gagunin-Diterpene A–Q (1–18)	8
1.5 Homoverrucosan-Grundgerüst	12
1.6 Terpene und ihre Biosynthese	14
1.7 Biosynthese von Verrucosan-2 β -ol (43) und Neoverrucosan-5 β -ol (44)	17
1.8 Darstellung von Neo- und Homoverrucosan-Diterpenen	19
2 Stand der Forschung	23
2.1 Grundlagen der Diels–Alder-Reaktion	25
2.2 Die Woodward–Hoffmann-Regel und die Grenzorbital-Theorie.....	26
2.3 Lewis-Säure-vermittelte Diels–Alder-Reaktionen	28
2.4 Studien zur Synthese einer Modellverbindung von Gagunin E (5).....	32
3 Retrosynthese und Zielsetzung	35
3.1 Retrosynthese.....	37
3.2 Zielsetzung.....	39
4 Eigene Ergebnisse	41
4.1 Synthese des Silylenolethers 82	43
4.2 Synthese der Säure 95	44
4.3 Darstellung der Dienophil-Komponente.....	46
4.3.1 Synthese der Imide 93 und 97–99	46
4.3.2 Synthese des Imids 68f	48
4.4 Diels–Alder-Reaktion als Schlüsselschritt	50
4.4.1 Diels–Alder-Reaktion mit Dienophil 68f	50
4.4.2 Strukturbeweis des Diels–Alder-Cycloadduktes <i>endo</i> - 118	53
4.4.3 Diels–Alder-Reaktionen mit den Dienophilen 93 und 97–99	55
4.4.4 Strukturbeweis der Diels–Alder-Cycloaddukte <i>exo</i> - 123 und <i>endo</i> - 124	59
4.4.5 ¹ H-NMR-Spektren der Diels–Alder-Cycloaddukte <i>exo</i> - 125 und <i>endo</i> - 126	61
4.4.6 ¹ H-NMR-Spektren der Diels–Alder-Cycloaddukte <i>exo</i> - 127 und <i>endo</i> - 128	62
4.5 Versuche zum Aufbau des Sieben-Ringes.....	63
4.5.1 Modifizierung des Sieben-Ringes ausgehend von Cycloaddukt <i>endo</i> - 129	63
4.5.2 Modifizierung des Sieben-Ringes ausgehend von Cycloaddukt <i>endo</i> - 124	74
4.5.3 Modifizierung des Sieben-Ringes ausgehend von Cycloaddukt <i>exo</i> - 125	76
4.6 Fehlgeschlagene Versuche	82
4.6.1 Geplante Retrosynthese	82
4.6.2 Synthese des Bromids 165	82
4.6.3 Synthese des Vinylstannans 164	83

4.6.4 Synthese des Diens 160	85
4.6.5 Studien zur Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des Tricyclus 159	87
4.6.6 Synthese des Diens 180	89
4.6.7 Studien zur Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des Tricyclus 181	91
5 Zusammenfassung	93
6 Ausblick	109
7 Experimenteller Teil	113
7.1 Allgemeine Angaben	115
7.2 Analytik	120
7.3 Synthetisierte Verbindungen	123
7.4 Versuchsvorschriften	125
8 Abkürzungsverzeichnis	195
9 Spektrenanhang	Buch 2

1 Einleitung

1.1 Natur- und Wirkstoffe

Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen gehören zu den reichhaltigsten Quellen, die für die Gewinnung nützlicher Naturstoffe herangezogen werden. Naturstoffe sind chemische Substanzen, die von einem Organismus produziert werden. Sie werden entweder unverarbeitet, durch Extraktion oder chromatographische Methoden aufgereinigt. Ein interessanter Naturstoff, der heute noch in der Medizin als Wirkstoff eingesetzt wird, ist das Penicillin. Dieses wurde im Jahre 1928 von Sir Alexander Fleming aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* isoliert.¹ Allgemein wird unter einem Wirkstoff eine pharmakologisch aktive Verbindung verstanden, die in einem Organismus eine spezifische Wirkung ausübt und dadurch eine bestimmte Reaktion hervorruft. Die Grundlagenforschung ermöglicht unter anderem die Isolierung, Synthese und biologische Untersuchung von Naturstoffen. Bei einer auffallend hohen Affinität gegenüber einer bestimmten menschlichen Zelllinie stellt die gewonnene Verbindung ein attraktives Ziel für die Synthesechemie dar. Eine potentielle Herausforderung ist neben der aufwendigen Anreicherung von Biomasse, die Wahl einer möglichst effizienten, ökonomisch und ökologisch vertretbaren Synthesestrategie, mit der auch ein Zugang zu aktiven Derivaten möglich ist.

In dieser Dissertation richtet sich der Fokus auf einen Naturstoff, der aus einem marinen Organismus stammt und für den bislang noch keine Synthesestrategie publiziert wurde.

1.2 Leukämie

Laut Studien ist bekannt, dass Krebs hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland darstellt und dass sich 26% aller Todesfälle auf diese Krankheit zurückführen lassen.^{2a,3} Im Jahre 2008 waren Männer hauptsächlich vom Prostata- und Frauen vom Brustkrebs betroffen, gefolgt von Darm- und Lungenkarzinom.^{2b} Leukämie (*griech.* Leukos = weiß, häma = Blut), eine weitere Krebsart wurde erstmals von dem deutschen Arzt Rudolf Virchow im Jahre 1845 beschrieben.⁴ Es handelt sich um eine Erkrankung des blutbildenden Systems, bei der vermehrt Leukozyten entstehen. Bei dieser

¹ Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.

² Genauere Informationen und Daten sind auf den Internetseiten des statistischen Bundesamtes und des Zentrums für Krebsregisterdaten zu finden: a) www.destatis.de (17.02.2013). b) www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html (17.02.2013).

³ Wolf, U.; Barnes, B.; Bertz, J.; Haberland, J.; Laudi, A.; Stöcker, M.; Schönfeld, I.; Kraywinkel, K.; Kurth, B.-M. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* **2011**, *54*, 1229–1234.

⁴ Virchow, R. *Froriep's neue Notizen aus dem Gebiete der Natur- und Heilkunde* **1845**, *36*, 151–156.

Entartung bilden sich funktionsuntüchtige Vorstufen aus, die sukzessiv die Erythrozyten verdrängen und zu einer Blutarmut (Anämie) führen. Aus einer pluripotenten Stammzelle im Knochenmark gehen unterschiedliche Blutzelllinien hervor, die während des Entwicklungsstadiums in die Blutbahn entlassen werden. Die Linien der Blutzellen werden in myeloid und lymphoid unterteilt. Aus dem lymphoiden Vorläufer ergeben sich zuerst oligopotente Pro-B-, Pro-T- und Pro-NK-Vorläuferzellen, die sich im weiteren Verlauf zu B-, T- und NK-Zellen weiterentwickeln. Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten lassen sich auf die myeloiden Vorläuferzellen zurückführen (Abb. 1).

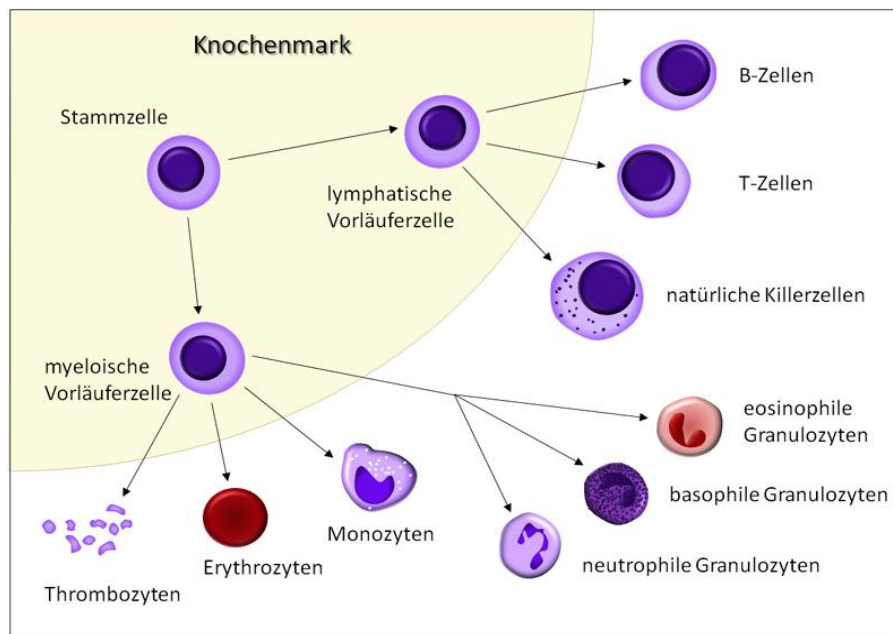


Abb. 1: Blutzellen und ihre Hämatoopoese.⁵

Eine Entartung kann in jeder Entwicklungsstufe auftreten, so dass Leukämie als myeloisch oder lymphatisch klassifiziert wird.⁶ Desweiteren wird zwischen der chronischen und der akuten Form unterschieden. Im Fall der chronischen Leukämie sind die Blutzellen vollständig ausgereift und die Erkrankung besteht bereits seit mehreren Jahren. Der Verlauf ist langsam und wird vorwiegend bei älteren Menschen diagnostiziert. Im Gegensatz dazu existieren bei der akuten Form vermehrt unreife Zellen, die sich noch auf einer frühen Entwicklungsstufe befinden. Dieser Zustand beginnt plötzlich und führt unbehandelt zum Tod.

⁵ http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e60/e13935/e8895/e43086/Hmatopoese_800x577.jpg (17.02.2013).

⁶ Könishoff, M.; Brandenburger, T. *Kurzlehrbuch Biochemie 2012*, Thieme-Verlag Stuttgart, 3. Auflage, S. 271.

1960 wurde die Ursache der chronisch myeloischen Leukämie (CML) von Nowell und Hungerford erläutert.⁷ Aus ihren Studien ging hervor, dass das Vorhandensein eines bestimmten Chromosoms für die Entstehung von CML verantwortlich ist. Das nach seinem Fundort benannte Philadelphia-Chromosom entsteht durch Chromosomentranslokation. Bei diesem Prozess wird ein Teil des Erbguts, das eigentlich zu Chromosom 22 gehört, auf Chromosom 9 transferiert und umgekehrt. Chromosom 22 liegt hierbei in verkürzter Form vor (Abb. 2). Von den mutierten Zellen wird ein Fusionsprotein BCR-ABL produziert, das eine mit verstärkter Aktivität ausgestattete Tyrosinkinase besitzt. Die Aufgabe dieser Proteinkinase ist die reversible Übertragung eines Phosphatrestes auf die Hydroxyfunktion der Aminosäure Tyrosin. Bei einer unkontrollierten Übertragung bilden sich vermehrt Leukozyten aus, die zur Mutation der Zelle beitragen.⁸

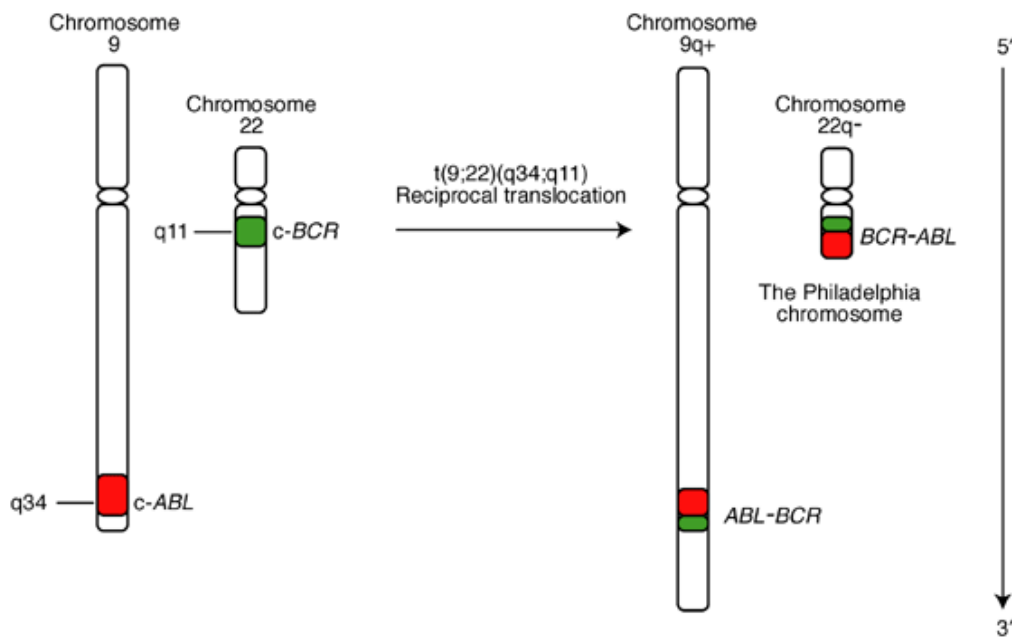


Abb. 2: Chromosomentranslokation und Bildung des Philadelphia-Chromosoms.⁹

Das von Novartis unter dem Namen Glivec[®] (Imatinib) vertriebene Arzneimittel war das erste seiner Generation, das als erfolgreicher BCR-ABL-Tyrosinkinase-Hemmer andauernde Remissionen bei CML erzeugte. Es erschienen Nachfolgeprodukte, wie z.B. das neuartige und

⁷ a) Nowell P. C.; Hungerford D. A. *J. Natl. Cancer Inst.* **1960**, *25*, 85–109. b) Rowley, J. D. *Nature* **1973**, *243*, 290–293. c) Nowell, P. C. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 2033–2035.

⁸ a) Lozzio, C. B.; Lozzio, B. B. *Blood* **1975**, *45*, 321–334. b) Bartram C. R.; de Klein, A.; Hagemeijer, A.; van Agthoven, T.; van Kessel, A. G.; Bootsma, D.; Grosveld, G.; Ferguson-Smith, M. A.; Davies, T.; Stone, M.; Heisterkamp, N.; Stephenson, J. R.; Groffen, J. *Nature* **1983**, *306*, 277–280.

⁹ Smith, D. L.; Burthem, J.; Whetton, A. D. *Expert Rev. Mol. Med.* **2003**, *5*, 1–27.

besser verträgliche Iclusig® (Ponatinib von ARIAD, bisher nur in den Vereinigten Staaten zugelassen) (Abb. 3).¹⁰

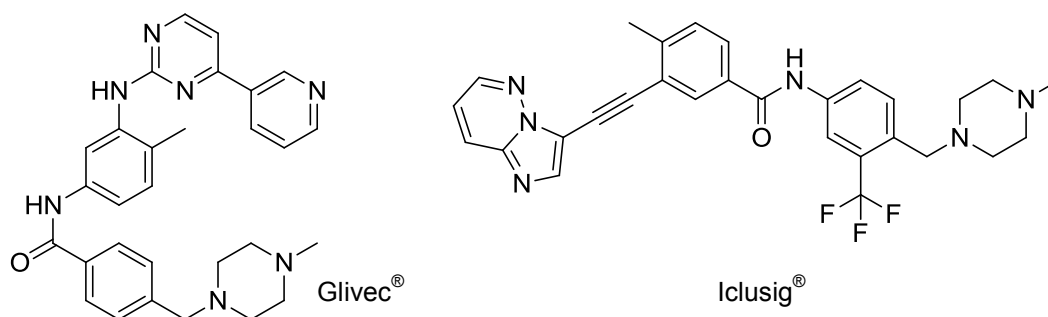


Abb. 3: Verwendete Tyrosinkinase-Inhibitoren gegen CML.

Um die Wirksamkeit von Medikamenten zu steigern ist es notwendig weitere Derivate zu entwickeln oder neue Naturstoffklassen einzubeziehen.

1.3 Schwämme

Schwämme (*Porifera*), von denen es mehr als 8.300 Arten gibt, sind in allen Meeressgewässern vorhanden. In ihrer Taxonomie gehören sie zur Domäne der Eukaryoten, zum Reich der Tiere und zum Unterreich der vielzelligen Tiere. Schwämme besitzen keine Organe und werden zu den wirbellosen Tieren gezählt. Sie leben sessil und sind bevorzugt auf Hartböden zu finden. Mit Ausnahme einiger Arten sind sie gewöhnlich im Salzwasser beheimatet. Ihre Ernährung erfolgt durch Phagozytose, bei der sie Nahrungspartikel wie Plankton oder Detritus aus dem Wasser herausfiltern. Das Wasser strömt bei diesem Vorgang durch eine kleine Öffnung in eine Pore hinein und durch eine an der Oberseite befindliche Pore wieder heraus. Schwämme sind getrenntgeschlechtlich oder Zwitter, die sich geschlechtlich oder ungeschlechtlich fortpflanzen können. Generell wird zwischen Hornkieselschwämmen (*Demospongiae*), Kalkschwämmen (*Calcarea* oder *Calcispongiae*) und Glasschwämmen (*Hexactinellida*) unterschieden. Der Hornkieselschwamm ist mit etwa 95% aller rezenten Arten das meist verbreitete Taxon. Das Skelett eines Schwammes ist faserig und starr, es besteht falls vorhanden aus kalkigen oder silikatischen Nadeln (Spiculae).

¹⁰ a) Druker, B. J.; Tamura, S.; Buchdunger, E.; Ohno, S.; Segal, G. M.; Fanning, S.; Zimmermann, J.; Lydon, N. B. *Nature Medicine* **1996**, *2*, 561–566. b) Druker, B. J.; Talpaz, M.; Resta, D. J.; Peng, B.; Buchdunger, E.; Ford, J. M.; Lydon, N. B.; Kantarjian, H.; Capdeville, R.; Ohno-Jones, S.; Sawyers, C. L. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 1031–1037. c) Savage, D. G.; Antman, K. H. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 683–693. d) Cortes, J. E.; Kantarjian, H.; Shah, N. P.; Bixby, D.; Mauro, M. J.; Flinn, I.; O'Hare, T.; Hu, S.; Narasimhan, N. I.; Rivera, V. M.; Clackson, T.; Turner, C. D.; Haluska, F. G.; Druker, B. J.; Deininger, M. W. N.; Talpaz, M. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 2075–2088.

Die faserige Form bildet ein kollagenähnliches Protein, das als Spongin bezeichnet wird. Die Spiculae der Kalkschwämme ist aus kristallinem Calciumcarbonat (Kalk) und die der Glasschwämme aus Silikat (SiO_2) aufgebaut. Eine Besonderheit weist das Gerüst der Hornkieselschwämme auf, welches aus Silikat, Spongin oder beiden bestehen kann.¹¹ Oft weisen bereits der Schwammextrakt oder die von ihnen produzierten Sekundärmetabolite eine biologische Aktivität auf, wodurch sie attraktive Ziele für die Naturstoffchemie darstellen. Ein mariner Organismus der über eine solche Eigenschaft verfügt, ist der Hornkieselschwamm *Phorbas*.

1.3.1 Der Schwamm *Phorbas* sp.

Der *Phorbas* gehört zur Ordnung der *Poecilosclerida*, zur Unterklasse der *Myxillina* und zur Familie der *Anchinoidea*.¹² Der dunkelrote und planare Schwamm zeichnet sich durch seine unregelmäßige Oberfläche aus und besitzt eine weiche Konsistenz (Abb. 4). Im Hinblick auf die Zytotoxizität des *Phorbas* bestätigten Piel *et al.*, dass der Schwamm mit Hilfe von Bakterien in der Lage ist Sekundärmetaboliten zu bilden. Bakterien nisten sich hierbei in den Hohlräumen des Schwammes ein und bei ihrer Ausscheidung wird ein toxischer Metabolit produziert. Es entstehen zunächst einfache Ketten von Aminosäuren, die durch Enzyme in hochkomplexe Verbindungen umgebaut werden. Diese modifizierten Stoffe verwendet der Schwamm zur Verteidigung vor Fraßfeinden und anderen Artgenossen.¹³



Abb. 4: Schwamm *Phorbas topsenti*.¹⁴

¹¹ Hickmann, C. P.; Roberts, L. S.; Larson, A.; l'Anson, H.; Eisenhour, D. J. *Zoologie* **2008**, Addison-Wesley Verlag München, 13. aktualisierte Auflage, Kapitel 12.4, S. 375–390.

¹² Rho, J.-R.; Lee, H.-S.; Sim, C. J.; Shin, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9585–9591.

¹³ Freeman, M. F.; Gurgui, C.; Helf, M. J.; Morinaka, B. I.; Uria, A. R.; Oldham, N. J.; Sahl, H.-G.; Matsunaga, S.; Piel, J. *Science* **2012**, 338, 387–390.

¹⁴ Bildquelle: http://images.marinespecies.org/resized/17684_phorbas-topsenti.jpg (28.12.2012).

1.4 Isolierung und Untersuchung der Gagunin-Diterpene A–Q (1–18)

Gagunine sind marine Naturstoffe, die zur Substanzklasse der Homoverrucosan-Diterpene gehören und im Jahre 2002 von Shin *et al.* aus dem marinen Organismus *Phorbas* sp. isoliert wurden. Entsprechende Proben des Schwammes wurden aus einer Tiefe von 20–25 Metern bei der südkoreanischen Insel Gagu-Do gewonnen und einer aufwendigen säulenchromatographischen Reinigung unterzogen. Gagunin A–G (1–7) und ein polares Derivat 8 konnten als neuartige Verbindungen erhalten werden (Abb. 5).¹²

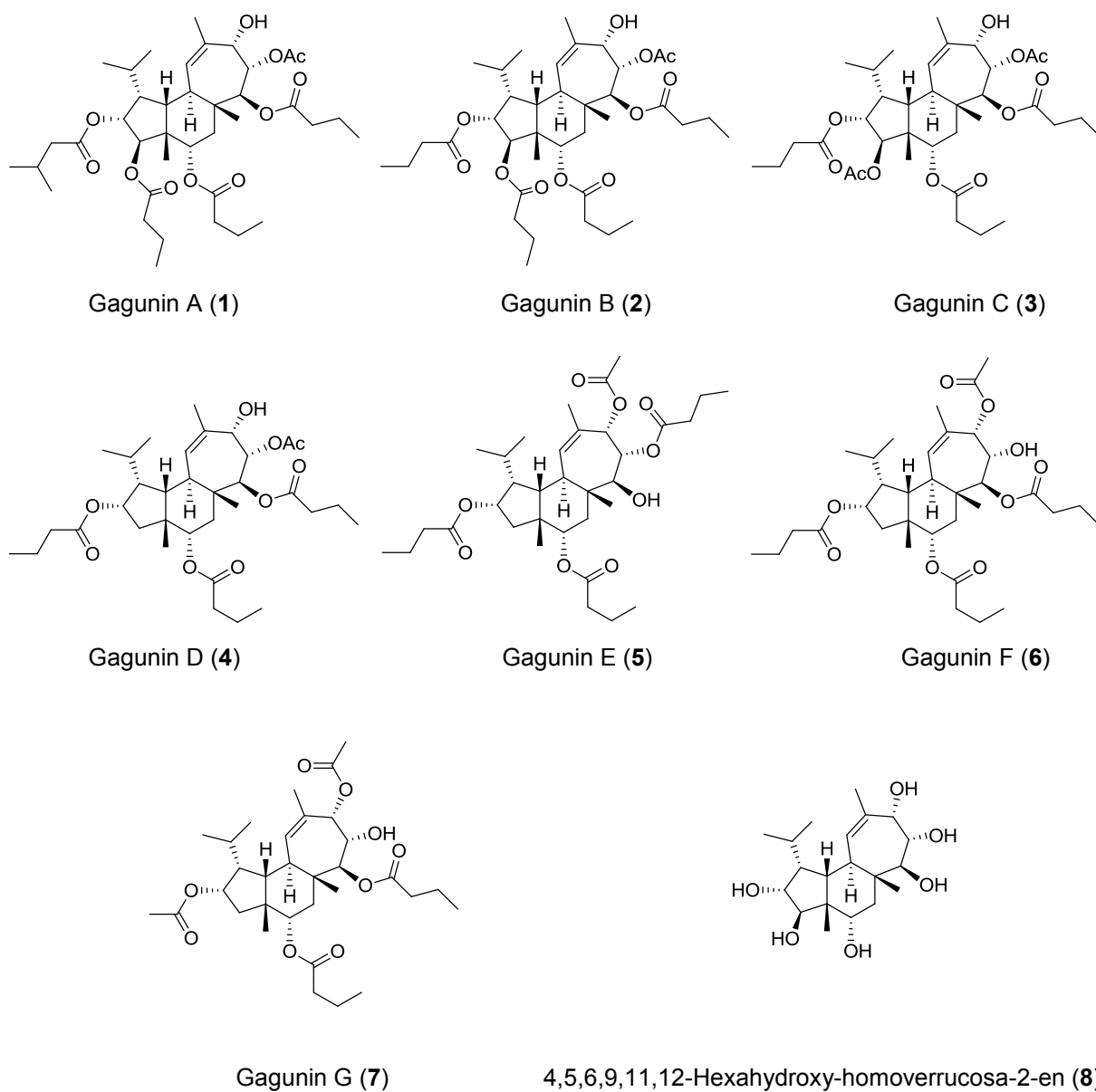


Abb. 5: Aus *Phorbas* sp. isolierte Gagunin-Diterpene A–G (1–7) und Derivat 8.

Für die Isolierung der Gagunine A–G (1–7) wurde die Schwammprobe mit einem Trockengewicht von 1.8 kg lyophilisiert und mit Methanol sowie Dichlormethan extrahiert. Im Anschluss daran erfolgte eine Mehrfachextraktion (Craig-Verteilung),¹⁵ bei der das lösungsmittelfreie Extrakt mit einem *n*-Butanol–Wasser–Dichlormethan-Gemisch und einem *n*-Hexan–Methanol–Wasser-Gemisch behandelt wurde. Zur Aufreinigung schloss sich eine C_{18} *reversed-phase* Flashchromatographie mit Methanol (10%-ig) als Eluent an, aus der eine 490 mg Fraktion resultierte. Diese Fraktion lieferte nach einer *reversed-phase* HPLC die Verbindungen A–G (1–7). Von Gagunin A (1) wurden 20.4 mg und von Gagunin B (2) 59 mg als reine Feststoffe erhalten. Die Subfraktionen wurden erneut einer *normal-phase* HPLC unterzogen, so dass Gagunin C (3) mit 1.5 mg, Gagunin D (4) mit 5.9 mg, Gagunin E (5) mit 3.1 mg, Gagunin F (6) mit 5.8 mg und Gagunin G (7) mit 2.9 mg hervorgingen.¹² Zur Charakterisierung der Komponenten 1–7 kamen die Massenspektrometrie (HRFABMS), Drehwertmessung, IR- und NMR-Spektroskopie zur Anwendung. Komponente 8 wurde durch NMR-Analytik und LRFABMS charakterisiert.

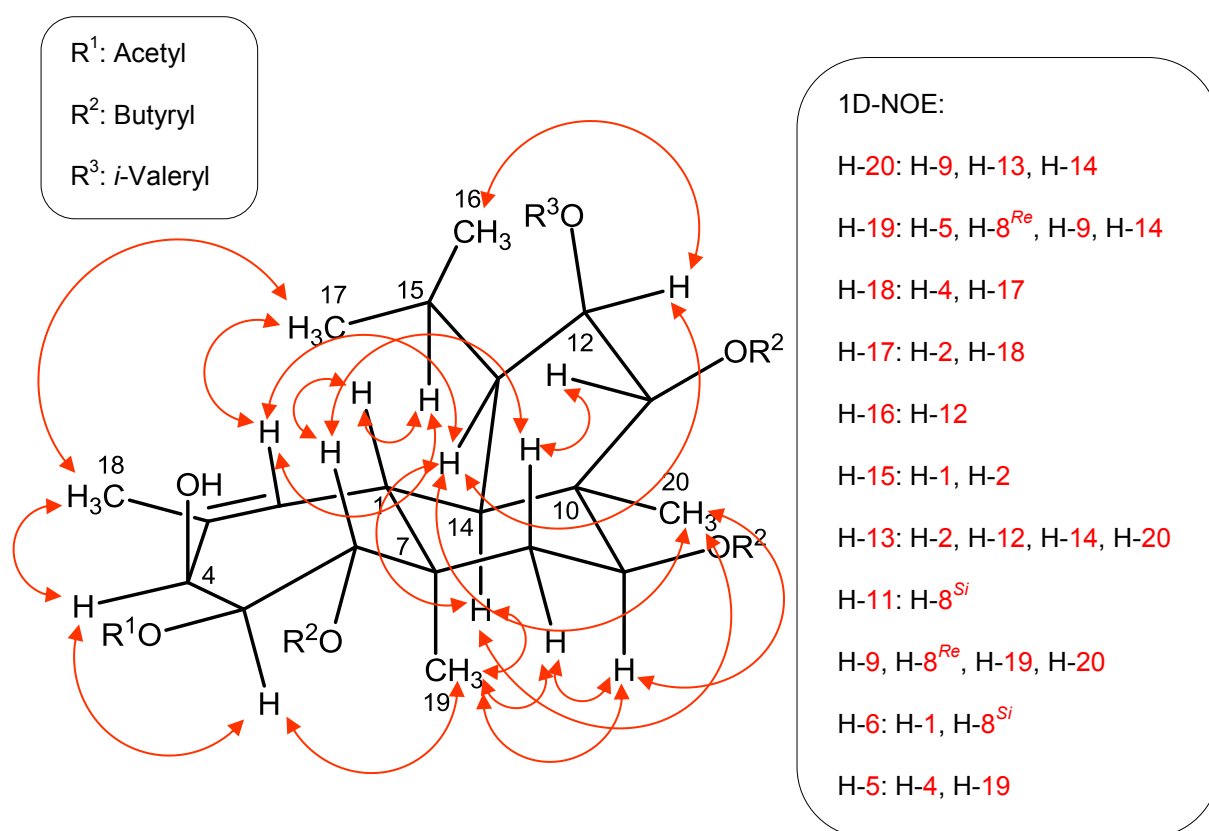


Abb. 6: NOE-Korrelationen von Gagunin A (1).

¹⁵ Craig-Verteilung: Asquith, R. S.; Peters, A. T.; Wallace, F. *J. Soc. Dyers Colour.* **1968**, *84*, 225–229.

Die Zuordnung der Signale wurde anhand von ^1H -, ^{13}C -, ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^1H -TOCSY-NMR-Messungen getroffen. Zur Aufklärung der relativen Konfiguration von Gagunin A (**1**) wurden ^1H -NOESY- und ^1H - ^1H -ROESY-NMR-Experimente durchgeführt.¹² Unter Berücksichtigung der NMR-Daten ergab sich, die in Abb. 6 gezeigte Konformationsformel von Gagunin A (**1**) mit der sich die relative Konformation bestimmen ließ. Die Korrelationen der NOE-Signale von H₃-20 mit H-9, H-13, H-14 und von H₃-19 mit H-5, H-8^{Re}, H-9, H-14 deuteten auf eine *cis*-Anordnung des Hydrindan-Fragmentes und eine *trans*-Verknüpfung des anderen Bicyclus hin. Verstärkt wurde diese Annahme durch die auftretenden NOE-Signale von H-1 mit H-6 sowie H-6 mit H-8^{Si} und die fehlenden NOE-Korrelationen von H-1 mit H-14 und H₃-19. Als möglicher Strukturvorschlag für die Verbindung **1** konnte nach der NMR-Analyse eine *cis*-Annelierung des Fünf- und Sechsringes und eine *trans*-Verknüpfung des Sechs- und Sieben-Ringes angenommen werden. Die Daten von Gagunin A (**1**) wurden durch Spektrenvergleich auf die Verbindungen B–G (**2–7**) übertragen. Für das Gagunin E (**5**) konnte in der hochauflösenden Masse (HRFABMS) eine Molmasse von 629.3663 [M+Na]⁺ nachgewiesen werden. Die Summenformel lautete C₃₄H₅₄O₉. Die Alkohol-Funktion und die konstitutionell unterschiedlichen Ester-Gruppen ließen sich durch die IR-Daten zuordnen. Rückschlüsse auf die relative Konfiguration von Gagunin E (**5**) waren unter Einbeziehung der Ergebnisse von Gagunin A (**1**) möglich. Hierzu wurden die Intensitäten der Kopplungskonstanten und die 1D-NOE-Differenzen in den chemischen Verschiebungen miteinander verglichen.

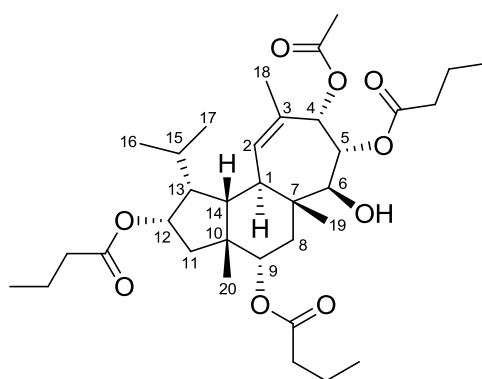


Abb. 7: Gagunin E (**5**).

Gagunin E (**5**) besitzt zehn Chiralitätszentren, die sich an den Positionen C-1, C-4, C-5, C-6, C-7, C-9, C-10, C-12, C-13 und C-14 befinden. Zudem weist es eine Alkohol-Funktion (C-6), eine *i*-Propyl-Gruppe (C-13) und zwei verschiedene Ester-Gruppen auf, die sich aus drei Butyrat-Resten (C-5, C-9 und C-12) und einer Acetat-Gruppe (C-4) zusammensetzen. Im

Sieben-Ring befindet sich an C-2 und C-3 eine Doppelbindung (Abb. 7). Analog zu den anderen Verbindungen charakterisiert Gagunin E (**5**) vier quartäre Zentren, die sich jeweils an den annelierten Stellen des Tricyclus befinden.

Shin *et al.* erweiterten diese einzigartige Substanzklasse im Jahre 2008, durch weitere aus dem *Phorbas* sp. isolierte Gagunine H–Q (**9–18**) und eine diterpenoide Säure **19** (Abb. 8).¹⁶

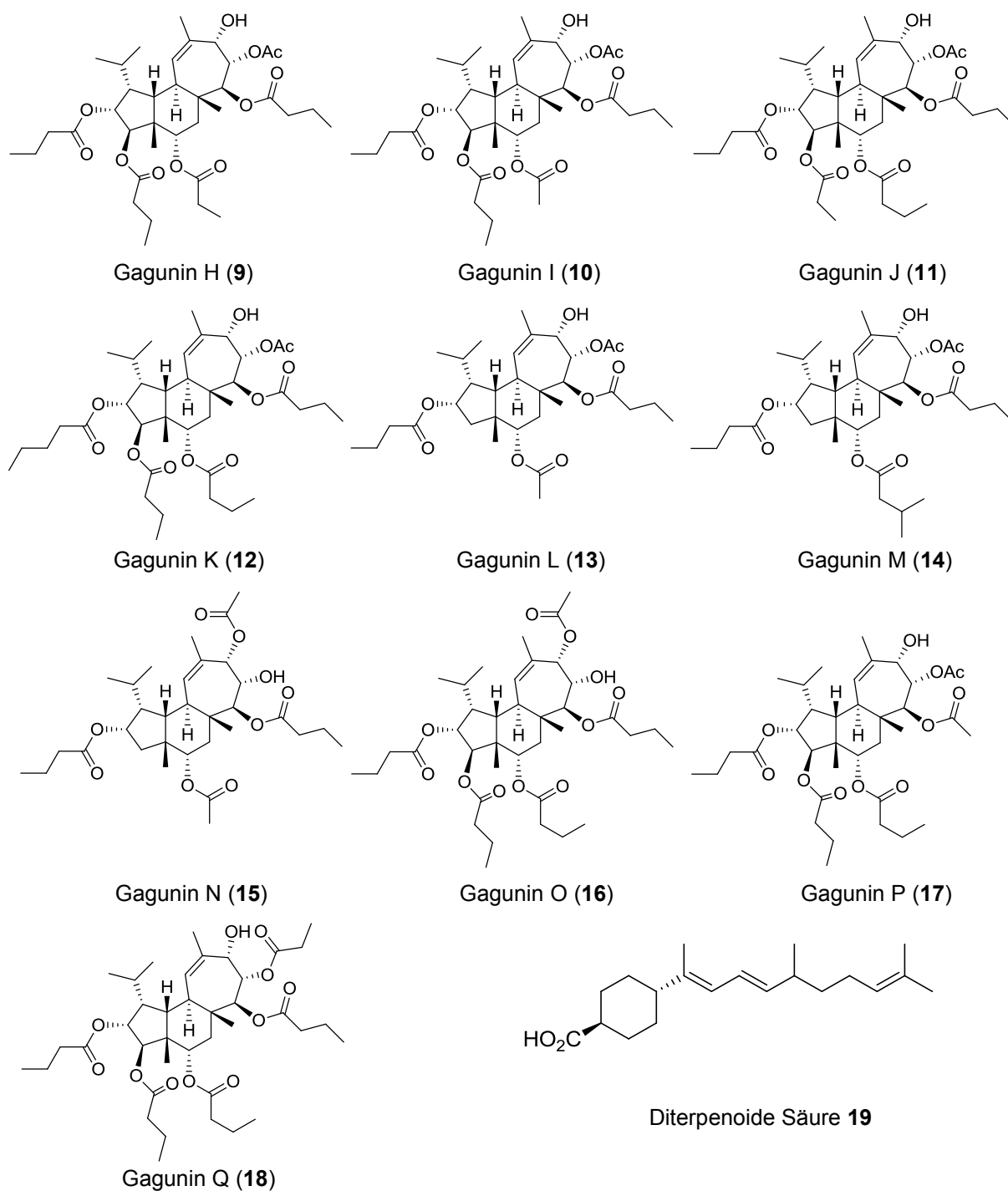


Abb. 8: Aus *Phorbas* sp. isolierte Gagunin-Diterpene H–Q (**9–18**) und Säure **19**.

¹⁶ Jang, K. H.; Jeon, J.; Ryu, S.; Lee, H.-S.; Oh, K.-B.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1701–1707.

Die Bestimmung der relativen Konfiguration der Diterpene **9–19** erfolgte durch Massenspektrometrie (HRFABMS), Drehwertmessung, IR- und NMR-Spektroskopie. Die relative Konfiguration wurde mit Hilfe der spektroskopischen Daten von Gagunin H (**9**) durch kombinierte 1D-NOESY-Differenz- und ^1H - ^1H -ROESY-NMR-Experimente ermittelt und durch Datenabgleich auf die anderen Verbindungen **10–18** übertragen. Ein Beweis für die vermutete relative Konfiguration der Gagunin-Diterpene **1–19** wurde nicht erbracht und die absolute Konfiguration ist bis *dato* ungeklärt.

In biologischen Untersuchungen trat eine bemerkenswerte Zytotoxizität gegenüber den menschlichen Leukämie-Zelllinien K562 auf. Ein Vergleich der Gagunin-Diterpene untereinander zeigte, dass die mittlere letale Konzentration im Fall von Gagunin E (**5**) mit $0.03 \mu\text{g/mL}^{12}$ (49 nM) am stärksten und bei Gagunin A (**1**) mit $50.1 \mu\text{g/mL}^{12}$ relativ moderat ausgeprägt war. Durch Hydrolyse der Ester-Gruppen von Gagunin A (**1**) entstand das sehr polare 4,5,6,9,11,12-Hexahydroxy-homoverrucosa-2-en (**8**). Interessanterweise war dieses modifizierte Derivat mit einem LC_{50} -Wert von $> 100 \mu\text{g/mL}$ biologisch inaktiv. Das gleiche Resultat wurde bei den anderen Gagunin-Diterpenen gegenüber gram-positiven und gram-negativen Bakterien sowie pathogenen Pilzen beobachtet.¹⁶ In weiteren Experimenten wurde herausgefunden, dass das Schwammextrakt eine signifikante Letalität gegenüber *Artemia*, einer Gattung von Salzkrebschen ($\text{LC}_{50} = 36 \text{ ppm}$),¹² und eine schwach inhibierende Wirkung der Isocitratlyase ($\text{LC}_{50} = 55\text{--}140 \mu\text{g/mL}$)¹⁶ besitzt. Bei der Isocitratlyase handelt es sich um ein Enzym des Glyoxylatcyclus. Dieser Stoffwechselweg ist ein essentieller Bestandteil, der in Tieren, Pilzen, Pflanzen, Bakterien und Invertebraten, allerdings nicht beim Menschen vorkommt. Die Isocitratlyase spaltet Isocitrat in Glyoxylat und Succinat, wobei letzteres in Zucker umgewandelt wird. Die Bakterien nutzen den gebildeten Zucker als Energiequelle, bei einer Inhibierung des Enzymes sterben die Bakterien.

1.5 Homoverrucosan-Grundgerüst

In der Natur treten Homoverrucosan- (**20**), Verrucosan- (**21**) und Neoverrucosan-Grundgerüste (**22**) auf. Bei allen drei Gerüsttypen handelt es sich um Diterpene, die 20 Kohlenstoff-Atome enthalten und aus jeweils fünf Isopren-Einheiten aufgebaut sind. Hauptquelle für diese Verbindungen sind Moose (*Bryophyta*), die in Laub-, Leber- und Hornmoose eingeteilt werden.

Das Homoverrucosan-Gerüst (**20**) weist ein anneliertes Fünf-, Sechs- und Sieben-Ringsystem auf. Im Vergleich dazu besitzen das Verrucosan (**21**) und das Neoverrucosan (**22**) neben dem Hydrindan-Gerüst eine annelierte Struktur, bestehend aus Sechs- und Drei-Ring, die sich lediglich durch die Anordnung des Cyclopropan-Ringes voneinander unterscheiden. Beim Verrucosan (**21**) befindet sich dieser an der Position drei und fünf und beim Neoverrucosan (**22**) an zwei und vier (Abb. 9).¹⁷

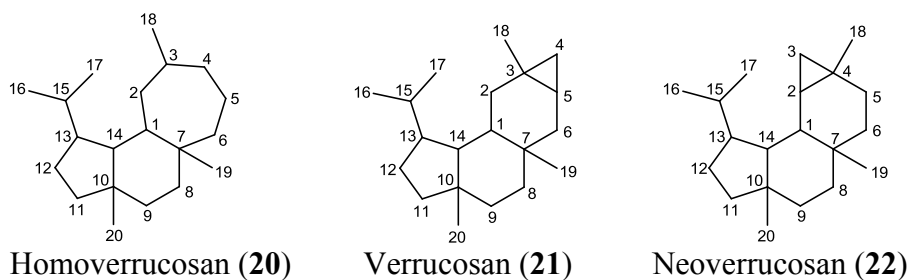


Abb. 9: Die in Moosen vorkommenden Grundgerüste **20–22**.

Das tertiäre Brückenkopf-C-Atom des Sieben-Ringes ist der Startpunkt für die Homoverrucosan-Nummerierung, die sich ausgehend vom Sieben- bzw. Sechs-Drei-Ringsystem über den Sechs- zum Fünf-Ring fortsetzt. Die *i*-Propyl-Gruppe an der Position C-13 wird mit den Ziffern 15–17 gekennzeichnet. Die drei verbleibenden Methyl-Gruppen tragen die Ziffern 18–20. Die in Moosen vorkommende Konfiguration des Hydrindan-Systems ist im Gegensatz zu den marinen Naturstoffen *trans*-ständig. Eine Eigenschaft, die die Gagunin-Diterpene durch ihre *cis*-Konfiguration im Bicyclus zu einer besonderen Strukturklasse macht. Vermutlich wird die *trans*-Verknüpfung mit Hilfe einer Diterpensynthese in die entsprechende *cis*-Form umgewandelt und die Verbindungen erhalten dadurch ihre außergewöhnliche Struktur.

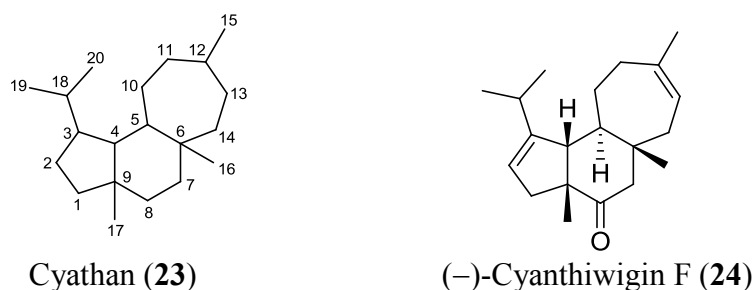


Abb. 10: Cyathan-Grundgerüst (**23**) und (-)-Cyanthiwigin F (**24**).

¹⁷ Grammes, C.; Burkhardt, G.; Veith, M.; Huch, V.; Becker, H. *Phytochem.* **1997**, *44*, 1495–1502.

Eng verwandte Diterpene, die eine ähnliche Gerüststruktur aufweisen, sind die Cyathane (**23**) (Abb. 10) mit einer Fünf-Sechs-Sieben tricarbo-cyclischen Kernstruktur.¹⁸ Das Cyathan-Grundgerüst **23** unterscheidet sich in der Anordnung der Methylgruppe im Sieben-Ring und in der Nummerierung von dem des Homoverrucosans (**20**). Den Ausgangspunkt der Cyanthan-Kennzeichnung bildet die benachbarte CH₂-Gruppe des quartären Zentrums im Fünf-Ring. Anders als bei der Homoverrucosan-Nummerierung setzt sich diese nicht über das gesamte Ringsystem fort, vielmehr wird nur das Hydrindan-Fragment als einheitliches System gekennzeichnet. Der Sieben-Ring trägt die Ziffern 10–14, die drei Methyl-Gruppen die Ziffern 15–17 und die *i*-Propyl-Gruppe wird durch 18–20 markiert. Das (–)-Cyanthiwigin F (**24**)^{18b} beispielsweise gleicht dem Gagunin in seiner *cis*-Anordnung des Fünf- und Sechs-Ringes und der *trans*-Verknüpfung des zweiten Bicyclus.

1.6 Terpene und ihre Biosynthese

Neben den Terpenen, Alkaloiden oder auch Polyketiden gibt es eine Vielzahl von Naturstoffen. In ihrer biologischen Funktionsweise wird zwischen primär und sekundär unterschieden. Primärmetaboliten (niedermolekulare Moleküle) sind für das Wachstum und den Lebenserhalt in einem Organismus verantwortlich und dienen als Vorläufer für Sekundärmetaboliten. Letztere weisen oft vielseitige Eigenschaften auf. Terpene sind eine Untergruppe der Terpenoide, die überwiegend in Pflanzen aber auch in Pilzen, Mikroorganismen und Insekten vorkommen. In Pflanzen sind sie für den angenehmen Duft, den würzigen Geschmack oder die pharmakologische Wirkung verantwortlich. Terpene gehören zu den Sekundärmetaboliten und werden von Pflanzen als flüchtige Produkte gebildet, um als Lockstoffe für Insekten oder zur Abwehr vor Fraßfeinden zu dienen. Insekten nehmen sie durch die Nahrung auf und metabolisieren sie zu Entwicklungshormonen und Pheromonen. Pheromone sind Signalstoffe, die unter anderem bei der Nahrungsmarkierung, Fortpflanzung oder Kommunikation gebildet werden.¹⁹ In der Natur gibt es eine Vielzahl von Terpenen, die aus Isopren-Einheiten aufgebaut sind. Wallach nahm diese Formation bereits im Jahre 1887 an und Ružička bestätigte sie durch die Veröffentlichung der biogenetischen „Isopren-

¹⁸ a) Ayer, W. A.; Lee, S. P.; Nakashima, T. T. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3338–3343. b) Enquist, J. A.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *453*, 1228–1231. c) Enquist, J. A.; Stoltz, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 661–680.

¹⁹ Breitmaier, E. *Terpene: Aromen, Düfte, Pharmaka, Pheromone* **2005**, Wiley-VCH Verlag Weinheim, 2. Auflage, S. 1–5.

Regel“.²⁰ Terpene lassen sich als Polyisoprene zusammenfassen. Je nach Anzahl der C₅-Bausteine entstehen Hemi- (C₅), Mono- (C₁₀), Sesqui- (C₁₅), Di- (C₂₀), Sester- (C₂₅), Tri- (C₃₀), Tetra- (C₄₀) oder Polyterpene (Naturkautschuk) mit 1,4-verknüpfter Kopf-Schwanz-Anordnung. Eher selten kommen 1,1- bzw. 4,4-verknüpfte Isopren-Einheiten vor.¹⁹

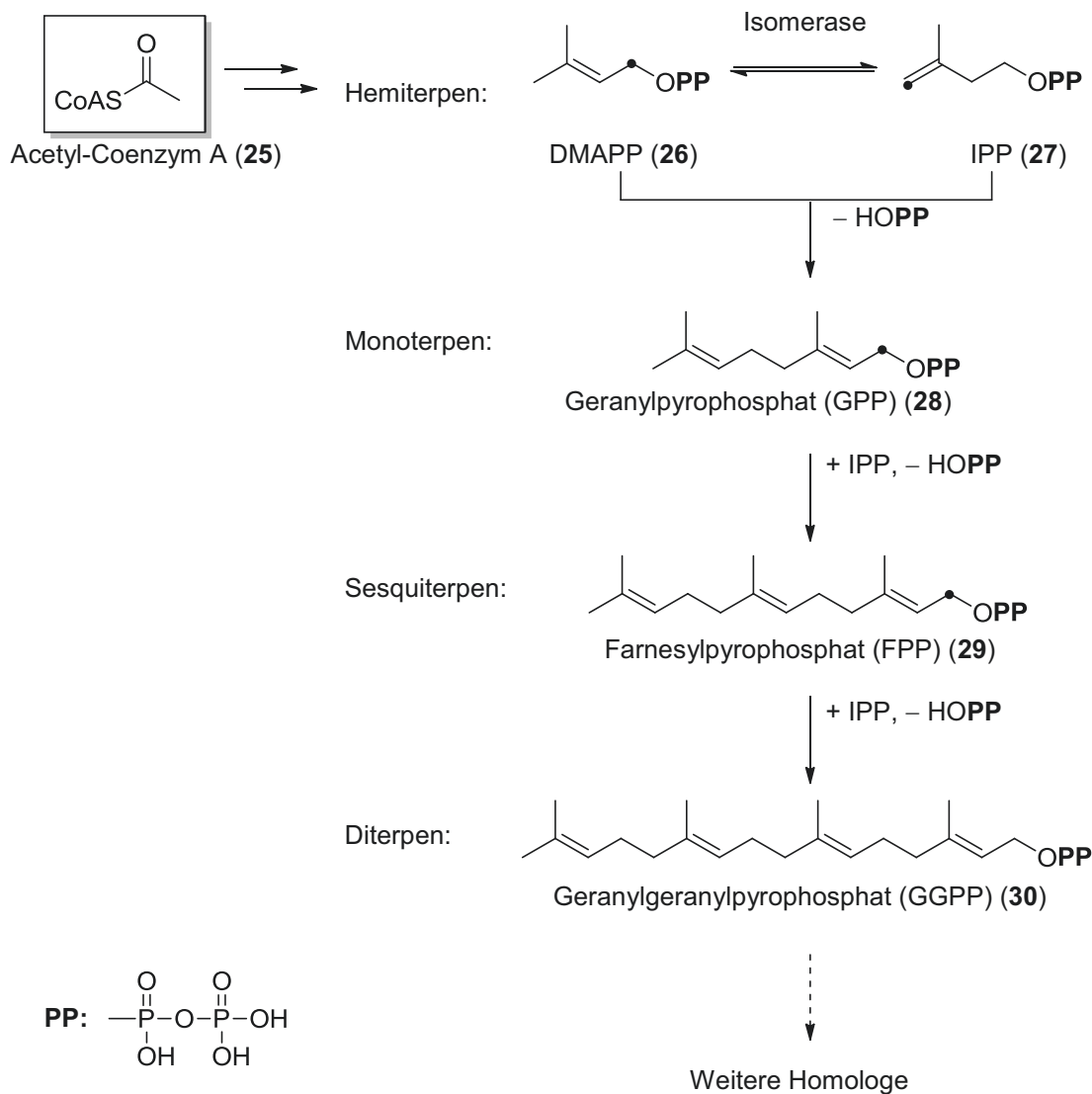


Abb. 11: Biosynthese der Terpene über den Acetat-Mevalonat-Weg.¹⁹

Nach heutigem Stand existieren zwei plausible Biosynthesewege, die zur Bildung von Dimethylallylpyrophosphat (26) und Isopentenylpyrophosphat (27) herangezogen werden. Die klassische Variante verläuft über den Acetat-Mevalonat-Weg, der 1959 von Bloch, Cornforth und Lynen in Tieren und Hefen beschrieben wurde.²¹ Aus Abb. 11 ist ersichtlich,

²⁰ Ružička, L. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 341–360.

²¹ a) Bloch, K.; Chaykin, S.; Phillips, A. H.; De Waard, A. *J. Biol. Chem.* **1959**, 234, 2595–2604. b) De Waard, A.; Phillips, A. H.; Bloch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2913–2914. c) Henning, U.; Möslein, E. M.; Lynen, F. *Archiv. Biochem. Biophys.* **1959**, 83, 259–267. d) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Pelter, A.; Horning, M. G.; Popják, G. *Tetrahedron* **1959**, 5, 311–339.

dass es sich bei dem Acetyl-Coenzym A (**25**) um einen Vorläufer von Dimethylallylpyrophosphat (**26**) handelt, das sich wiederum unter Einwirkung einer Isomerase in Isopentenylpyrophosphat (**27**) umwandelt. Diese C₅-Bausteine werden als Hemiterpene bezeichnet. Monoterpene, wie Geranylpyrophosphat (**28**) werden durch die Verknüpfung von DMAPP (**26**) und IPP (**27**) in Gegenwart einer Prenyltransferase gebildet. Bei weiterer Umsetzung mit IPP (**27**) gehen zunächst das Sesquiterpen Farnesylpyrophosphat (**29**) und anschließend das Diterpen Geranylgeranylpyrophosphat (**30**) hervor. Durch weitere Verknüpfung von Isopentenylpyrophosphat (**27**) resultieren die höheren Homologe.

Neben dem klassischen Weg entdeckten Rohmer *et al.* eine alternative Biosynthese, die als Desoxyxylulosephosphat- oder Triose-Pyruvat-Weg bezeichnet wird.²²

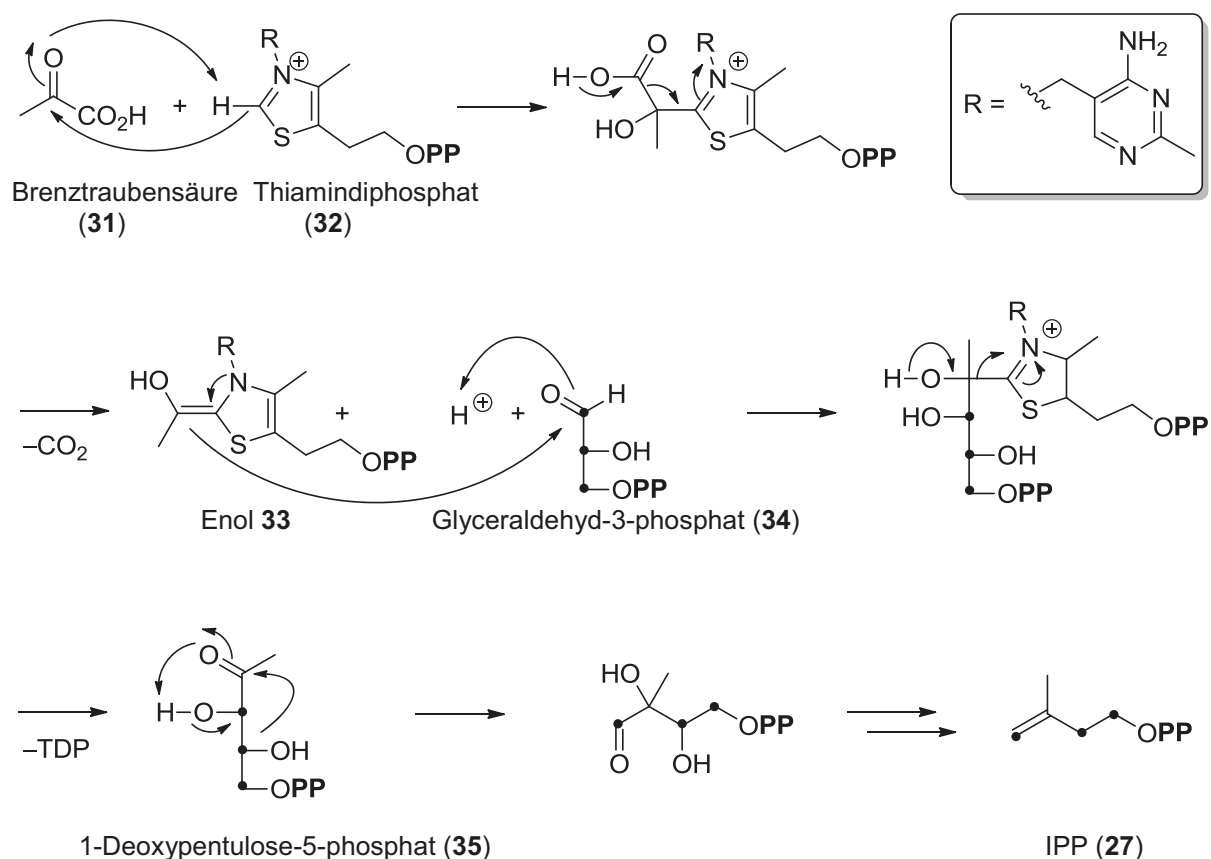


Abb. 12: Postulierte Terpen-Biosynthese über den Triose-Pyruvat-Weg.^{22c}

In erfolgreichen Einbauversuchen von ¹³C-markierten Glycerol bzw. Pyruvat konnte bei verschiedenen Bakterienspezies^{22a-c} und Pflanzen (*Ginkgo biloba*)^{22d} die Bildung von IPP (**27**) aus Pyruvat und einer phosphorylierten Aldose nachgewiesen werden. Wie in Abb. 12

²² a) Rohmer, M.; Sutter, B.; Sahm, H. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1471–1472. b) Rohmer, M.; Knani, M.; Simonin, P.; Sutter, B.; Sahm, H. *Biochem. J.* **1993**, 295, 517–524. c) Rohmer, M.; Seemann, M.; Horbach, S.; Bringer-Meyer, S.; Sahm, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2564–2566. d) Schwarz, M. K. *Dissertation: Terpenbiosynthese in Ginkgo biloba*, ETH Zürich, Schweiz, **1994**.

veranschaulicht, bildet sich bei der Umsetzung von Brenztraubensäure (**31**) mit Thiamindiphosphat (**32**) unter Freisetzung von Kohlenstoffdioxid Enol **33**. Das wiederum bei Verknüpfung mit der phosphorylierten Aldose **34** die erste unverzweigte C₅-Vorstufe 1-Deoxypentulose-5-phosphat (**35**) hervorbringt. Über weitere Zwischenstufen führt dieser Biosyntheseweg schließlich zu IPP (**27**), wobei noch nicht alle Schritte aufgeklärt sind.²³

1.7 Biosynthese von Verrucosan-2β-ol (**43**) und Neoverrucosan-5β-ol (**44**)

Die Verrucosane gehören zur Familie der tetracyclischen Diterpene. Wie bereits in Kapitel 1.5 erwähnt, sind sie vorwiegend in Moosen (*Mylia anomala*²⁴ und *Mylia verrucosa*²⁵) aber auch in marinen Organismen²⁶ und Bakterien²⁷ zu finden. Speziell in dem photosynthetischen Eubakterium *Chloroflexus aurantiacus*²⁷ wurden Verrucosan-2β-ol (**43**) und Neoverrucosan-5β-ol (**44**) isoliert und durch Rieder *et al.* auf ihre Biosynthese untersucht (Abb. 13).^{28a} Ausgehend von dem vorher gebildeten Geranylgeranylpyrophosphat (**30**) wird durch einen 1,3-Shift und einer Cyclase das Fünf- und Sieben-Ringsystem von **37**, unter Freisetzung von Pyrophosphat, aufgebaut. Die Ringerweiterung zum Sechs-Ring wird durch eine Umlagerung (Wagner–Meerwein) eingeleitet. Eine kationische Cyclisierung der Verbindung **38** führt zur Bildung des annelierten Grundgerüsts **39**, bestehend aus Fünf-, Sechs- und Sieben-Ring. Durch einen 1,5-H-Shift bildet sich das Cyathan-Homoallylkation **40**^{18c} aus, das sich weiter in das Neoverrucosan-Kation **41** und in das Verrucosan-Kation **42** umlagert. Die entsprechenden Kationen **41** und **42** werden durch die Einwirkung einer Hydroxylase in das Verrucosan-2β-ol (**43**) und Neoverrucosan-5β-ol (**44**) überführt. Eisenreich *et al.* klärte die Verknüpfung der C₅-Einheiten durch ¹³C-Markierungen auf und konnte den 1,5-H-Shift durch ²H-Markierungen bestätigen.^{28b}

²³ Review siehe: Eisenreich, W.; Bacher, A.; Arigoni, D.; Rohdich, F. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 1401–1426.

²⁴ Benesova, V.; Benes, I.; Chan, H.; Herout, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1975**, *40*, 658–661.

²⁵ a) Hayashi, S.; Matsuo, A.; Nozaki, H.; Nakayama, M.; Takaoka, D.; Hiroi, M. *Chem. Lett.* **1978**, 953–956.

b) Matsuo, A.; Nozaki, H.; Nakayama, M.; Hayashi, S.; Takaoka, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 198–200. c) Takaoka, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2711–2718.

²⁶ a) Compagnone, R. S.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 145–148. b) Tanaka, J.; Nurrachimi, I.; Higa, T. *Chem. Lett.* **1997**, 489–490.

²⁷ Hefter, J.; Richnow, H. H.; Fischer, U.; Trendel, J. M.; Michaelis, W. *J. Gen. Microbiol.* **1993**, *139*, 2757–2761.

²⁸ a) Rieder, C.; Strauß, G.; Fuchs, G.; Arigoni, D.; Bacher, A.; Eisenreich, W. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 18099–18108. b) Eisenreich, W.; Rieder, C.; Grammes, C.; Heßler, G.; Adam, K.-P.; Becker, H.; Arigoni, D.; Bacher, A. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 36312–36320.

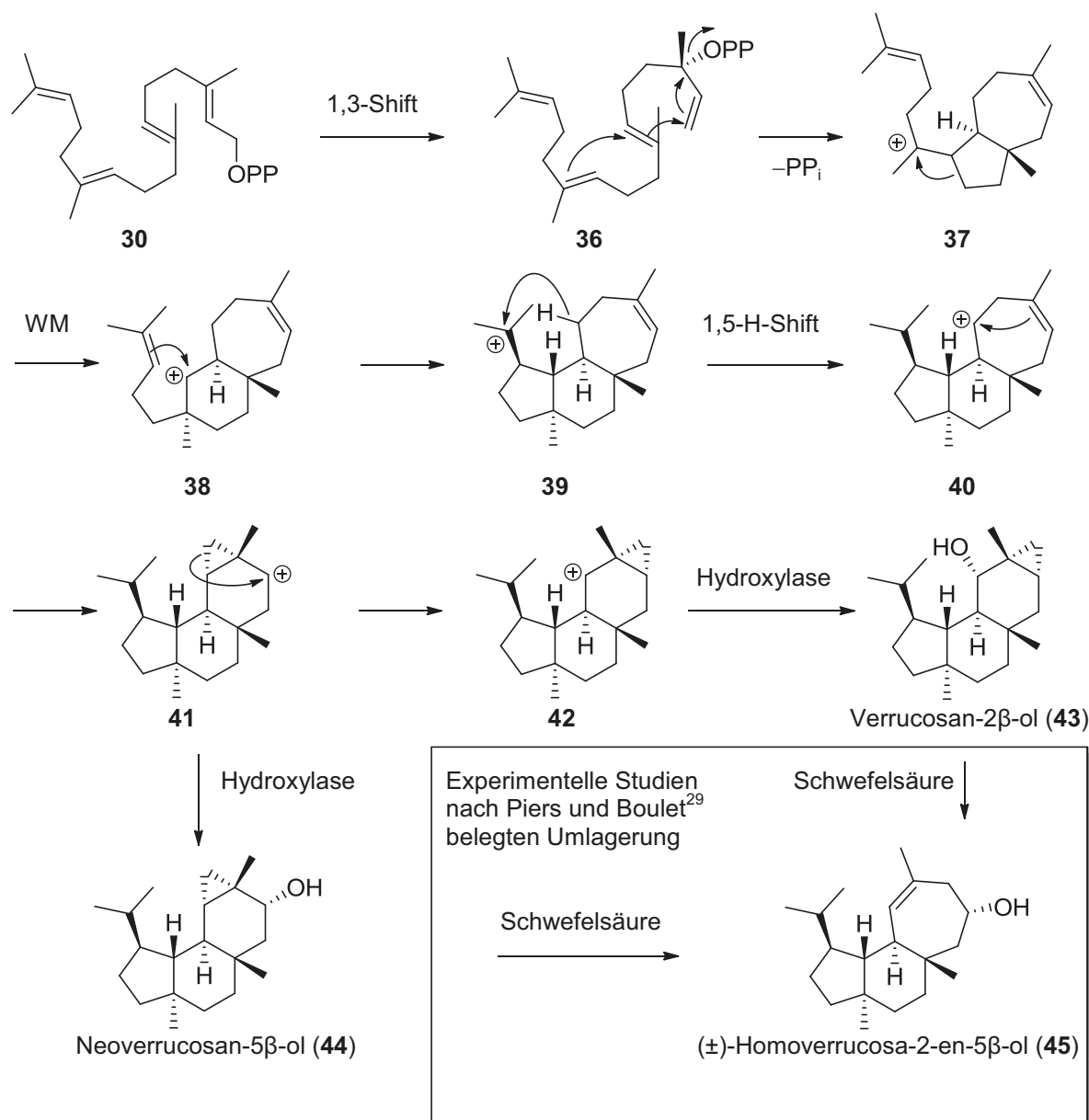


Abb. 13: Biosynthese der Verbindungen **43** und **44** nach Rieder *et al.*²⁸

Piers und Boulet beschäftigten sich mit der bisher einzigen publizierten Synthese von (±)-Homoverrucosa-2-en-5β-ol (**45**) und demonstrierten in ihren experimentellen Studien, dass sich sowohl das (±)-Verrucosan-2β-ol (**43**) als auch das (±)-Neoverrucosan-5β-ol (**44**) in Gegenwart von Schwefelsäure zu dem (±)-Homoverrucosa-2-en-5β-ol (**45**) umlagern (Abb. 13).^{25b,c,29} Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse könnte die Biosynthese des Grundgerüsts von Gagunin E (**5**) angegangen werden. In den ersten Schritten wäre sie identisch zu dem von Rieder *et al.* publizierten Weg. Aus dem Geranylgeranylpyrophosphat (**30**) geht durch eine Kaskadencyclisierung zunächst das *epi*-Neoverrucosan-Kation (**46**) hervor,

²⁹ Piers, E.; Boulet, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8815–8818.

welches sich zu dem *epi*-Verrucosan-Kation (**47**) und dem *epi*-Homoallyl-Homoverrucosan-Kation (**48**) umlagern lässt. Letzteres wird in Gegenwart einer Hydroxylase in das gewünschte 10,13-bis-*epi*-Homoverrucosa-2-en-5 β -ol (**49**) überführt.

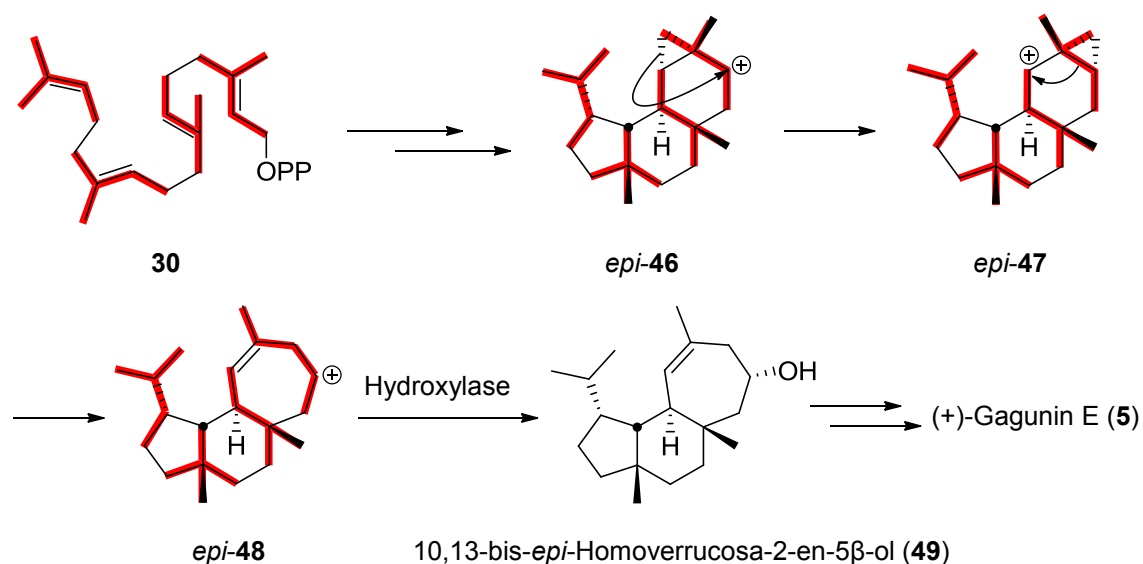


Abb. 14: Postulierte Biosynthese von 10,13-bis-*epi*-Homoverrucosa-2-en-5 β -ol (**49**).

(+)-Gagunin E (**5**) würde ferner durch die Einwirkung von Oxidasen, Acyl- und Butyryltransferasen entstehen (Abb. 14).

1.8 Darstellung von Neo- und Homoverrucosan-Diterpenen

Eine Totalsynthese von Gagunin E (**5**) und seinen Analoga ist nicht bekannt. Piers und Boulet publizierten im Jahre 1997 eine Synthese zur Darstellung von (\pm)-Homoverrucosa-2-en-5 β -ol (**45**) und (\pm)-Neoverrucosa-5 β -ol (**44**).²⁹ Die Wahl einer Synthesestrategie, die zum Aufbau des tricyclischen annelierten Ringsystems führt und die die selektive Einführung der *i*-Propyl- sowie der angularen Methyl-Gruppen an C-7 beinhaltet, sollte angewendet werden. Der Sieben-Ring der Zielverbindung **45** sollte durch eine homoallylische Ringerweiterung unter Isomerisierung eines Hydroxy-Drei-Ringes generiert werden, der wiederum aus einer Cyclopropanierung hervorgehen sollte. Die α,β -ungesättigte Doppelbindung von Enon **50** sollte durch eine Olefinierung zugänglich gemacht werden, verbunden mit einer erneuten Isomerisierung. Zum Aufbau der in α -Position zum Keton **51** befindlichen geschützten Alkohol-Funktion bot sich eine selektive Hydroxylierung an. Die *trans*-Verknüpfung der beiden annelierten Sechs-Ringe sollte durch eine stereoselektive Reduktion erzeugt werden.

Unter Verwendung einer Kondensations-Methode sollte der Tricyclus **52** hergestellt werden. Die Einführung des *i*-Propyl- und des angularen Methyl-Substituenten von Keton **53** sollte durch Verwendung einer selektiven 1,4-Addition an C-13 und doppelter Enolat-Alkylierung an C-7 erfolgen. Als Ausgangsverbindung wurde auf das literaturbekannte Enon **54**³⁰ zurückgegriffen (Abb. 15).

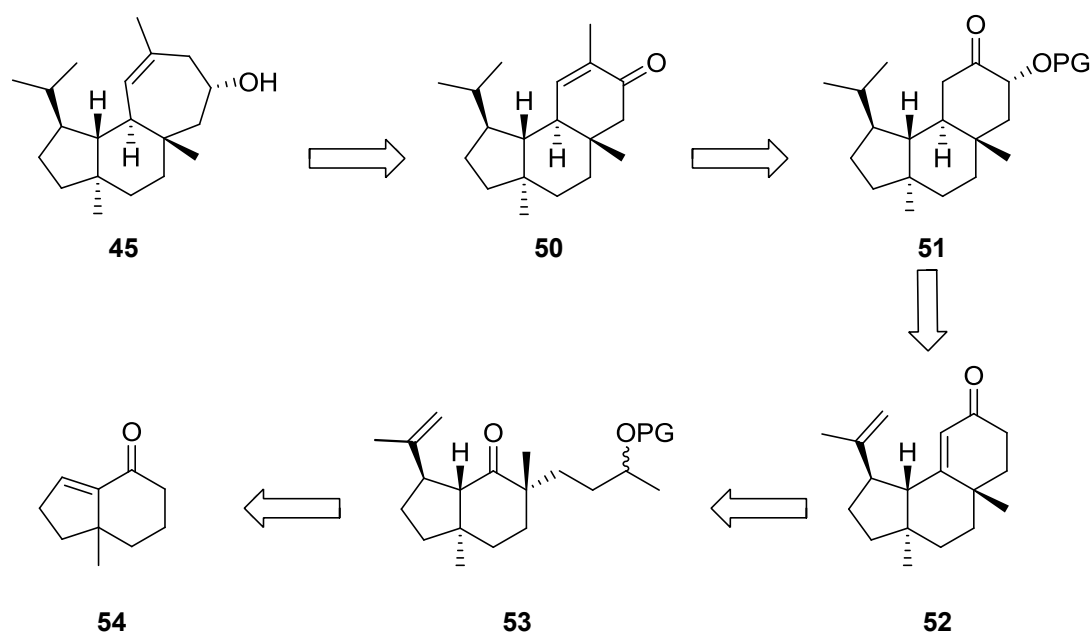


Abb. 15: Retrosynthese von (\pm)-Homoverrucosa-2-en-5 β -ol (**45**) nach Piers und Boulet.

Die Synthese von Piers und Boulet startete mit einer stereoselektiven 1,4-Addition, bei der das Enon **54**³⁰ in Gegenwart eines Cuprat-Reagenzes **55**³¹ umgesetzt wurde (Abb. 16).³² In einem Verhältnis von 11/1 entstanden die C-14-Epimere **56** und **57**. Die ungünstige *cis*-Verknüpfung des Hydrindan-Gerüsts von Epimer **56** wurde in Gegenwart von Natrium-methanolat in die entsprechende *trans*-Form umgewandelt.³³ Die α -Position des Ketons **57** wurde schrittweise zuerst mit Iodid **58**³⁴ zu Keton **59** und im Anschluss daran mit Methyljodid zu Keton **60** alkyliert. Die Wahl dieser Reaktionsfolge führte zur Einführung der benötigten angularen Methyl-Gruppe an C-7. Die TBS-Gruppe der vorher eingeführten

³⁰ Synthese des Enons **54**: Bal, S. A.; Marfat, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045–5050.

³¹ Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135–631.

³² Nakamura, E. *Organocopper Reagents, A Practical Approach* (Taylor, R. J. K.; Ed.), Oxford University Press, Chapter 6, Oxford, **1994**.

³³ Cicero, B. L.; Weisbuch, F.; Dana, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 914–919.

³⁴ Stowell, J. C.; King, B. T.; Hauck, H. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5381–5382.

Seitenkette wurde mit TBAF³⁵ abgespalten und die sekundäre Alkohol-Funktion mit dem Corey–Suggs-Reagenz³⁶ oxidiert. Der Tricyclus **52** wurde durch eine Aldol-Kondensation aufgebaut.³⁷

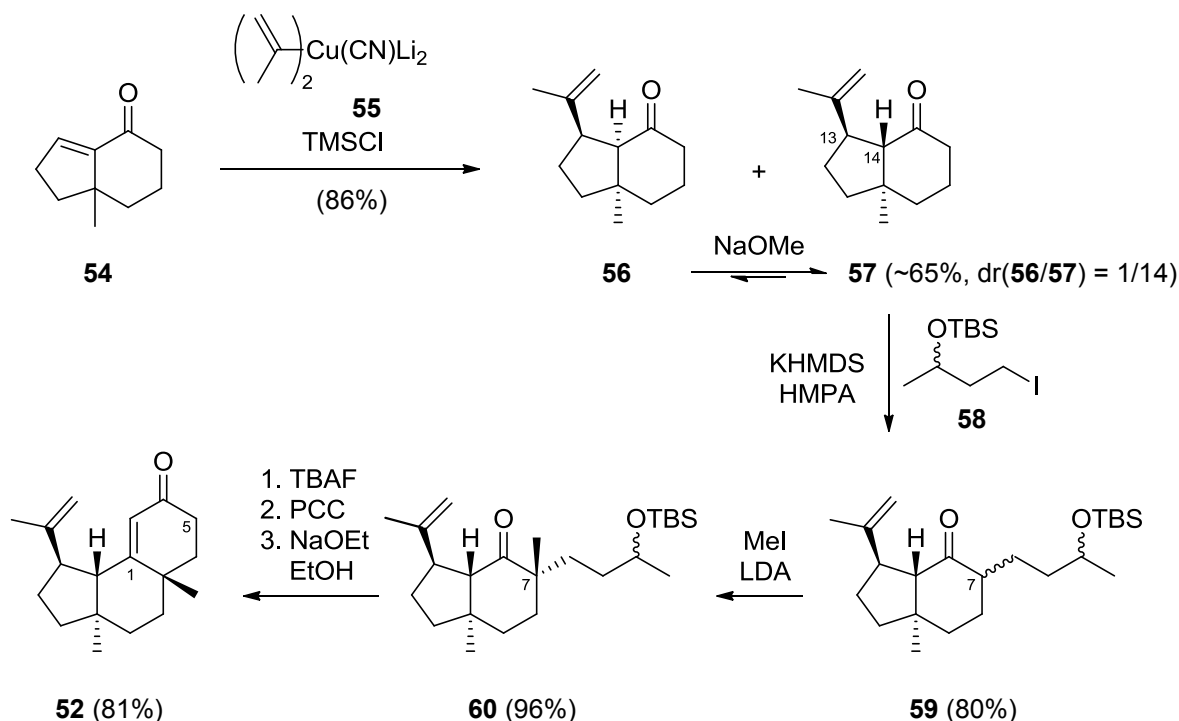


Abb. 16: Synthese von (\pm)-Homoverrucosa-2-en-5 β -ol (**45**) nach Piers und Boulet.

Nach Anwendung der stereoselektiven Birch-Reduktion³⁸ in Gegenwart von einer Lithium-Ammonium-Lösung resultierte die gewünschte *trans*-Verknüpfung des zweiten Ringsystems. Die *i*-Propylen-Gruppe wurde durch eine Platin-katalysierte Hydrierung³⁹ an C-15 weiter modifiziert. In Gegenwart von KHMDS und Dimethyldioxiran⁴⁰ entstand durch eine α -Hydroxylierung mit nachgeschalteter TBS-Schützung^{35c} an C-5 Keton **61**. Es schlossen sich eine Tebbe-Olefinierung⁴¹ und eine Entschützung zum Allylalkohol **62** an (Abb. 17). Eine interessante Umwandlung der exocyclischen- in die endocyclische Doppelbindung gelang

³⁵ a) Fowler, D. L.; Loebenstein, W. V.; Pall, D. B.; Kraus, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1140–1142.

b) Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549–2550. c) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.

³⁶ Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.

³⁷ a) Borodin, A. P. *J. Prakt. Chem.* **1864**, *93*, 413–425. b) Wurtz, C. A. *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457–464.

³⁸ Birch, A. J.; Nasipuri, D. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 148–153.

³⁹ Voorhees, V.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397–1405.

⁴⁰ a) Guertin, K. R.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 715–718. b) Adam, W.; Prechtel, F. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2369–2372.

⁴¹ a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613. b) Pine, S. H.; Shen, G. S.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165–167.

durch vorherige TPAP/NMO-Oxidation⁴² des Allylkohols **62** und Einleitung der Transformation durch eine mit Rhodium-(III)-chlorid-katalysierte Isomerisierung zu Enon **50**.⁴³ Die Keto-Funktionalität wurde unter Luche-Bedingungen⁴⁴ stereoselektiv reduziert und die neu gebildete Doppelbindung wurde in einer Simmons–Smith-Reaktion⁴⁵ mit Diethylzink und Diiodmethan weiter zu (\pm)-Neoverrucosan-5 β -ol (**44**) synthetisiert. Der Cyclopropanring wurde im finalen Schritt mit Schwefelsäure geöffnet und zum Sieben-Ring erweitert.⁴⁶

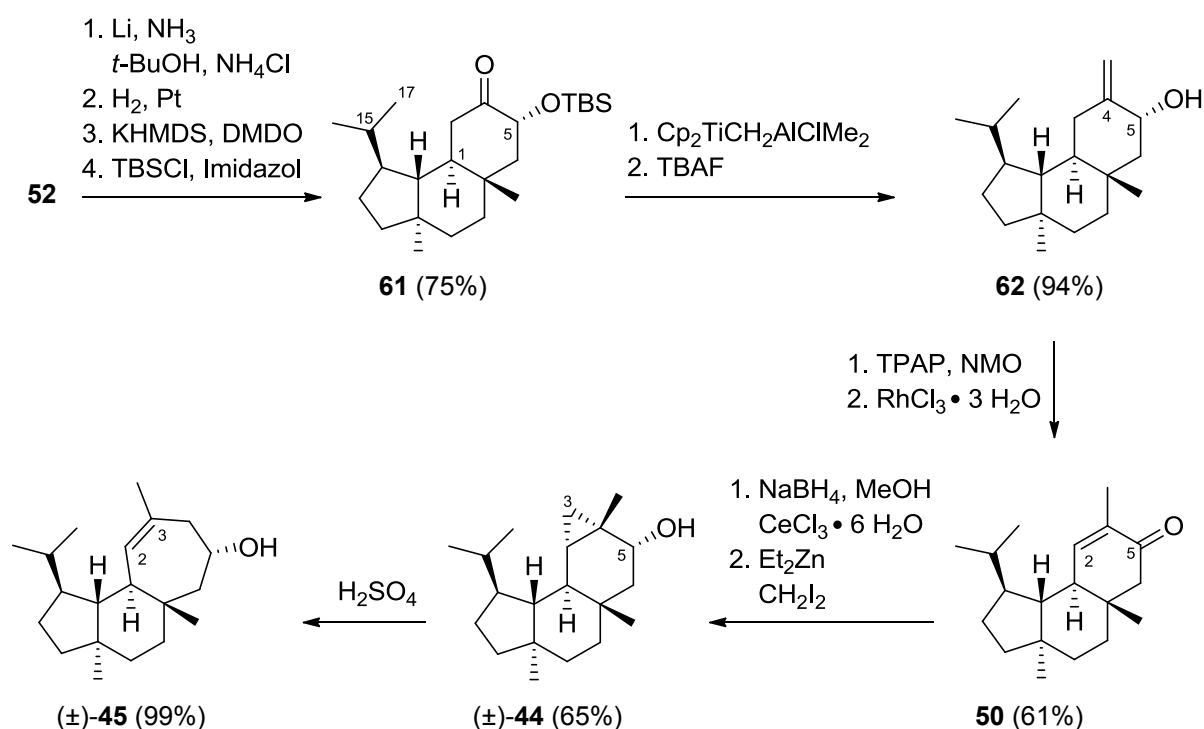


Abb. 17: Synthese von (\pm)-Homoverrucosa-2-en-5 β -ol (**45**) nach Piers und Boulet.

In 18 Stufen resultierte mit einer Gesamtausbeute von 10% (\pm)-Homoverrucosa-2-en-5 β -ol (**45**), das als wesentlicher Baustein des eigentlichen Syntheseziels Variocolin⁴⁷ angesehen werden konnte.

⁴² a) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1625–1627.

b) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639–666.

⁴³ Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 359–363.

⁴⁴ a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227. b) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4187–4189. c) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.

⁴⁵ a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324. b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264. c) Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.* **1973**, *20*, 1–131.

⁴⁶ Gásić, M.; Whalen, D.; Johnson, B.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6382–6384.

⁴⁷ Variocolin siehe: Hensons, O. D.; Zink, D.; Williamson, J. M.; Lotti, V. J.; Chang, R. S. L.; Goetz, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3399–3403.

2 Stand der Forschung

2.1 Grundlagen der Diels–Alder-Reaktion

Eine für die Naturstoffsynthese nützliche Reaktion ist die [4+2]-Cycloaddition mit der sich Ringsysteme aufbauen lassen. Entdeckt wurde sie 1928 von Otto Diels und Kurt Alder, die für ihre Arbeiten im Jahre 1950 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden.^{48,49} Bei der konzertiert verlaufenden Reaktion finden der Bindungsbruch von drei π -Bindungen und die Bindungsbildung von zwei σ - sowie einer neuen π -Bindung gleichzeitig statt.⁵⁰ Cycloadditionen gehören wie elektrocyclische Umsetzungen, sigmatrope und chelatotrope Umlagerungen zur Klasse der pericyclischen Reaktionen. Charakteristisch für die Diels–Alder-Reaktion ist die Umsetzung von einem 4π -Elektronen-Dien mit einem 2π -Elektronen-Dienophil (Abb. 18). Bei klassischer Anwendung mit normalen Elektronenbedarf weist das Dien eine elektronenreiche und das Dienophil eine elektronenarme Eigenschaft auf. Im umgekehrten Fall handelt es sich um eine Diels–Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf.⁵⁰ Substituenten, die die Reaktivität der Reaktanden beeinflussen, werden als elektronenziehend oder elektronenspendend bezeichnet. Elektronendonatoren sind in der Lage Elektronen abzugeben, wie z.B. Alkyl-, *O*- oder *N*-Alkyl-Reste. Im Gegensatz dazu wirken Aldehyd-, Ester-, Säure- oder Nitro-Funktionalitäten als Akzeptor. Die Cycloaddition kann in einigen Fällen auch reversibel verlaufen und wird als Retro-Diels–Alder-Reaktion bezeichnet.⁵¹

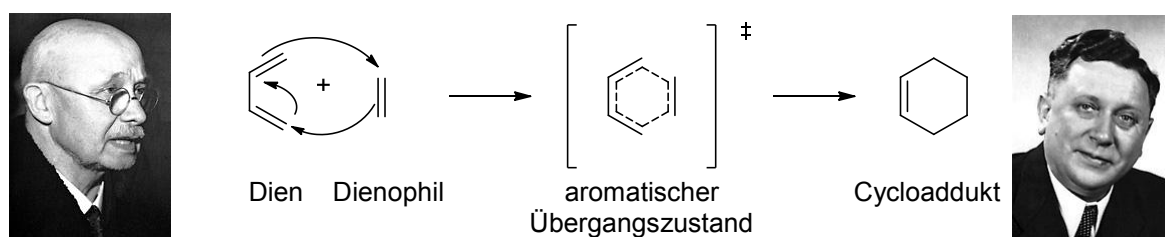


Abb. 18: Mechanismus der [4+2]-Cycloaddition nach Diels und Alder.⁴⁸

⁴⁸ a) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122. b) Diels, O.; Alder, K. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 2081–2087. c) Diels, O.; Alder, K. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 2087–2090.

⁴⁹ a) Nobelpreis siehe: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/ (17.02.2013).

b) Bildquelle O. Diels: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/diels.jpg (17.02.2013).

c) Bildquelle K. Alder: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/alder.jpg (17.02.2013).

⁵⁰ a) Sauer, J. *Angew. Chem.* **1967**, 79, 76–94. b) Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 773–801.

⁵¹ a) Alder, K.; Rickert, H. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 524, 180–189. b) Alder, K.; Rickert, H. F. *Chem. Ber.* **1937**, 70, 1354–1363.

Die Diels–Alder-Reaktion verläuft regioselektiv und stereospezifisch.⁵⁰ Das Resultat daraus ist, dass *ortho*- und *para*- gegenüber den *meta*-Produkten bevorzugt gebildet werden und dass die stereochemischen Informationen bei einem *cis*- bzw. *trans*-konfigurierten Dienophil in das Produkt übertragen werden. Das Dien liegt in offenkettiger oder cyclischer Form vor. Im Fall des offenkettigen Diens ist die *s-cis*-Konfiguration eine Voraussetzung für die Umsetzung. Die *s-trans*-Modifikation tritt unter normalen Bedingungen auf, sie befindet sich im ständigen Gleichgewicht mit der *s-cis*-Form. Bei cyclischen Dienen reagiert nur die *s-cis*-Form, die Bildung von *s-trans* wird durch das Vorhandensein des Ringes gehindert. Es entstehen entweder das thermodynamisch stabilere *exo*- oder das kinetisch begünstigte *endo*-Produkt. Laut der Alder-Regel (*endo*-Regel)^{50a,52} wird aufgrund vorhandener sekundärer Orbital-Wechselwirkungen zwischen Dien und Dienophil das kinetisch kontrollierte Produkt favorisiert.^{53,54} Nach heutigem Stand lässt sich die bevorzugte *endo*-Selektivität auf klassische Konzepte wie Solvenseffekte, elektrostatische Kräfte, sterische Interaktionen und das Vorhandensein von Wasserstoff-Brücken zurückführen.⁵⁵ Durch Einwirkung dieser Faktoren ergibt sich ein energetisch günstiger Übergangszustand, bei dem unter kinetischer Kontrolle bevorzugt das *endo*-Produkt hervorgeht.

2.2 Die Woodward–Hoffmann-Regel und die Grenzorbital-Theorie

Eine Regel, die zur Beschreibung von pericyclischen Reaktionen herangezogen wird, ist die von Woodward–Hoffmann aus dem Jahr 1965.⁵⁶ Sie besagt, dass die Orbitalsymmetrie bei allen konzertiert verlaufenden Reaktionen an denen π -Orbitale beteiligt sind erhalten bleibt.⁵⁷ Erklären lässt sie sich mit der Grenzorbitaltheorie, mit der die Produktbildung der [4+2]-Cycloaddition und der chemische Verlauf vorhergesagt werden kann. Bei dieser Theorie werden Atomorbitale zu Molekülorbitalen (MO) kombiniert und es entstehen energetisch

⁵² Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510–519.

⁵³ a) Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron* **1959**, *5*, 70–89. b) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388–4389. c) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17–22.

⁵⁴ a) Wassermann, A. J. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1511–1514. b) Wassermann, A. J. *J. Chem. Soc.* **1936**, 432–436. c) Woodward, R. B.; Baer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 645–649. d) Herndon, W. C.; Hall, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3095–3100.

⁵⁵ García, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658–664.

⁵⁶ a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397. b) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046–2048. c) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511–2513.

⁵⁷ a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869. b) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57–64. c) Fukui, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 801–809.

angehobene HOMO- (Highest Occupied Molecular Orbital) und abgesenkte LUMO-Molekülorbitale (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). Eine Betrachtung der π -Molekülorbitale und deren Vorzeichen von Dien und Dienophil ermöglicht eine Aussage darüber, ob die Reaktion abläuft oder nicht. Bei thermischen Reaktionen reagiert ein Reaktand aus dem höchst besetzten Orbital (HOMO) des Grundzustandes mit dem niedrigsten unbesetzten Orbital (LUMO) des anderen Reaktionspartners.⁵⁸ Die Überlappung ist suprafacial und erlaubt, wenn die beiden Orbitale eine ähnliche Geometrie und das gleiche Vorzeichen aufweisen. Durch die HOMO/LUMO-Wechselwirkungen ergibt sich der Hauptenergiegewinn für die Umsetzung und unter Abschätzung der Orbitalenergien von beiden Komponenten wird die kleinste Energiedifferenz ermittelt. Sie ist für die Intensität der Wechselwirkung und die Bindungsbildung verantwortlich. Falls die Energien ähnlich sind, spricht dies für die Bildung eines Regioisomerengemisches.⁵⁰ Die Energiedifferenz zwischen den HOMO/LUMO-Orbitalen lässt sich durch den Einbau von Substituenten beeinflussen. Elektronendonator, Elektronenakzeptor und die elektronenkonjugierten Substituenten üben unterschiedliche Effekte auf die Orbitale aus.

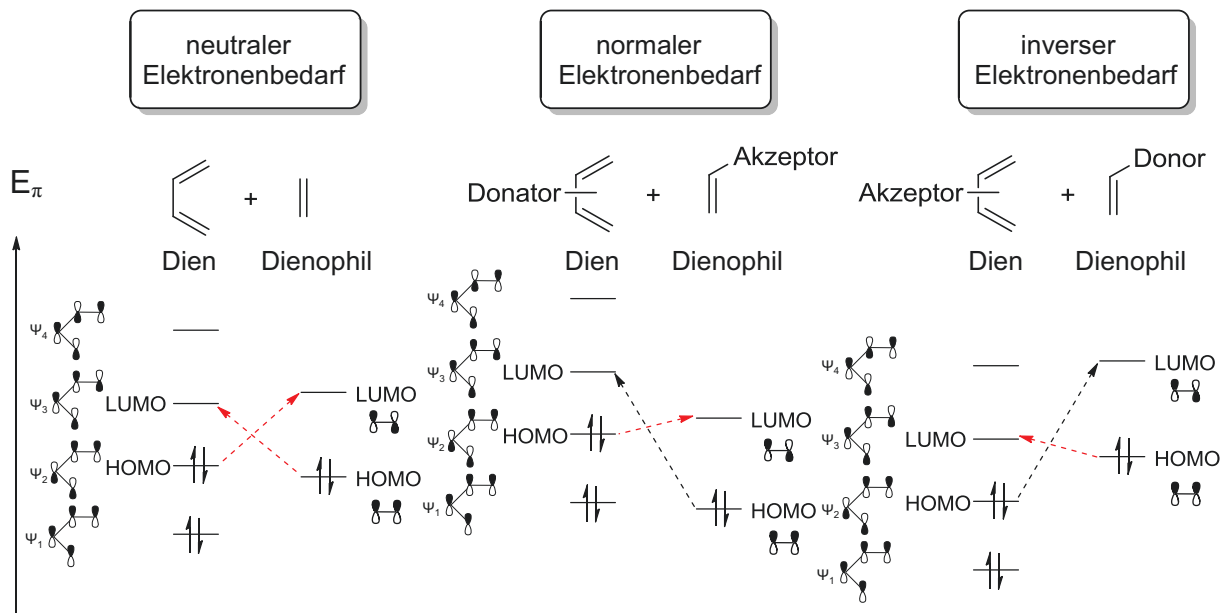


Abb. 19: Annäherung der Energieniveaus in der [4+2]-Cycloaddition.

Elektronenziehende Substituenten mit $-I$ und $-M$ -Effekt (siehe Kapitel 2.1) senken das LUMO- und das HOMO-Orbital in ihren Energien ab. Einen umgekehrten Einfluss haben dagegen elektronenspendende Gruppen mit einem $+I$ und $+M$ -Effekt (siehe Kapitel 2.1), die

⁵⁸ Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361–369.

zu einer Anhebung von beiden Orbitalen führen. Phenylgruppen besitzen eine konjugierte Eigenschaft, bei der das entsprechende HOMO-Orbital erhöht und das LUMO-Orbital abgesenkt wird. In Abb. 19 sind die Energieniveaus für einen neutralen, normalen und inversen Elektronenbedarf zusammengestellt. Im Fall des eher selten auftretenden neutralen Elektronenbedarfs sind die Energieunterschiede nahezu identisch. Bei einer [4+2]-Cycloaddition mit normalem Elektronenbedarf sorgen die Akzeptor-Substituenten am Dienophil für eine Energieabsenkung und die Elektronendonorfunktionalität am Dien für eine Erhöhung beider Orbitale. Es handelt sich um eine $\text{HOMO}^{\text{Dien}}-\text{LUMO}^{\text{Dienophil}}$ bevorzugte Reaktion, da die Energiedifferenz zwischen $\text{LUMO}^{\text{Dien}}$ und $\text{HOMO}^{\text{Dienophil}}$ deutlich größer und damit ungünstiger ist. In einem inversen Verlauf sind beide Orbitale des Diens abgesenkt und die des Dienophils angehoben. Daraus resultiert ein $\text{LUMO}^{\text{Dien}}-\text{HOMO}^{\text{Dienophil}}$ bestimmender Verlauf.

2.3 Lewis-Säure-vermittelte Diels–Alder-Reaktionen

Lewis-Säuren dienen als Katalysator. Entweder beschleunigen sie die Umsetzung von reaktionsträgen Edukten oder sie führen dazu, dass bei Vorhandensein von zwei Doppelbindungen im Dienophil selektiv nur eine reagiert. Gängige Lewis-Säuren, die während der Reaktion an Hetero-Atom funktionelle Gruppen koordinieren und die Selektivität beeinflussen, sind Aluminium(III)-chlorid,⁵⁹ Zinn(IV)-chlorid,^{50b,60c} Bortrifluorid-etherat⁶⁰ oder die milder reagierenden Lanthanoide.⁶¹ Es tritt eine Wechselwirkung der Lewis-Säure mit dem Hetero-Atom auf, die entweder in *syn*- oder *anti*-Stellung zur Doppelbindung des Akzeptormoleküls ausgerichtet ist. Die Molekülorbitalkoeffizienten werden dadurch beeinflusst und es findet eine Absenkung der HOMO- und LUMO-Energien statt. Neben den einfachkoordinierenden Katalysatoren gibt es eine Vielzahl von bidentaten Lewis-Säuren, die in asymmetrischen [4+2]-Cycloadditionen ihre Anwendung finden. Passable Diastereoselektivitäten im Hinblick auf *exo*- und *endo*-Cycloaddukte zeigten unter anderem

⁵⁹ a) Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436–4437. b) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels–Alder Reaction 1990*, Wiley-Verlag New York.

⁶⁰ a) Ohgaki, E.; Motoyoshiya, J.; Narita, S.; Kakurai, T.; Hayashi, S.; Hirakawa, K.-I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3109–3112. b) Kumar, A. S.; Balasubrahmanyam, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1099–1100. c) Iriarte Capaccio, C. A.; Varela, O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4023–4026.

⁶¹ Fringuelli, F.; Minuti, L.; Radics, L.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4607–4610.

Me_2AlCl ,^{62a} Et_2AlCl ,^{62b} MeAlCl_2 ^{63a} und EtAlCl_2 .^{62c} In vielen Naturstoffsynthesen wird sich der bevorzugten *endo*-Bildung bedient.⁶⁴ Zur Erzeugung eines *exo*-selektiven Verlaufs, bewährt es sich Substrate mit sperrigen Substituenten zu versehen oder die Lewis-Säure zu variieren.^{63,62b} Henderson *et al.* untersuchten eine Lewis-Säure-vermittelte Diels–Alder-Reaktion für ihre Darstellung des Sesquiterpenoids (+)-Dihydrodrimenin (**67**) (Abb. 20). Die Synthesestrategie basierte auf einer effizienten diastereo- und regioselektiven [4+2]-Cycloaddition. Als Dienophil-Komponente wurden disubstituierte *E*-konfigurierte Substrate mit unterschiedlichen Auxiliar-Resten unter anderem Benzyl, Phenyl und *i*-Propyl eingesetzt. Methylaluminiumdichlorid wirkte als bidentater Katalysator und das cyclische Dien **63** wurde nicht weiter modifiziert. Als Produkte entstanden *exo*-**65** und *endo*-**66** in einer Ausbeute von 80% und einer Diastereoselektivität von $\text{dr}(\text{exo/endo}) = 92/8$. Ausgehend von dem Hauptmengendiastereomer *exo*-**65** wurde (+)-Dihydrodrimenin (**67**) in acht Stufen synthetisiert.

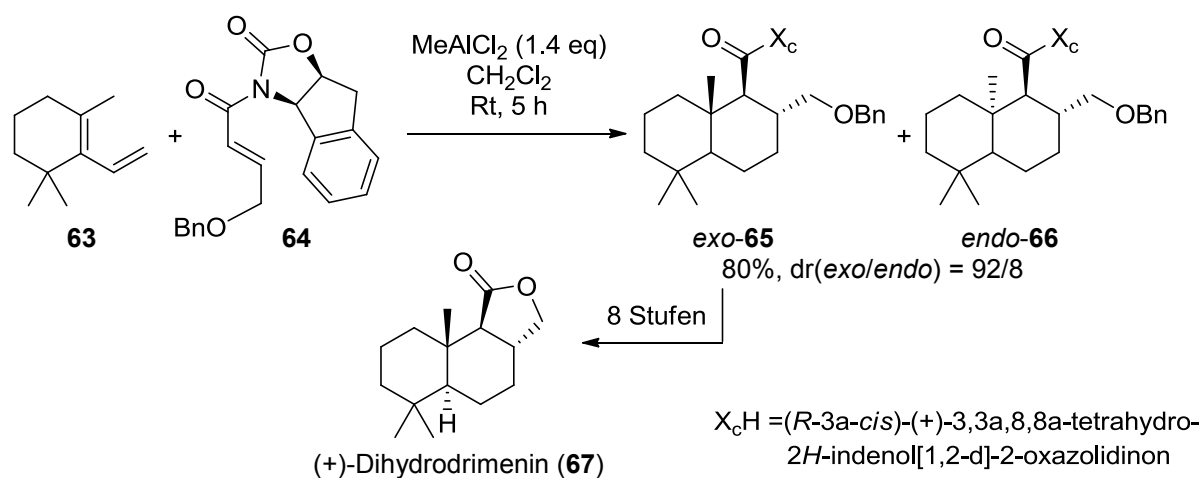


Abb. 20: Lewis-Säure-vermittelte [4+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt.

Ihren Studien konnte entnommen werden, dass die Temperatur einen entscheidenden Faktor für die Bildung der entsprechenden Cycloaddukte darstellte. Die *exo/endo*-Diastereo-

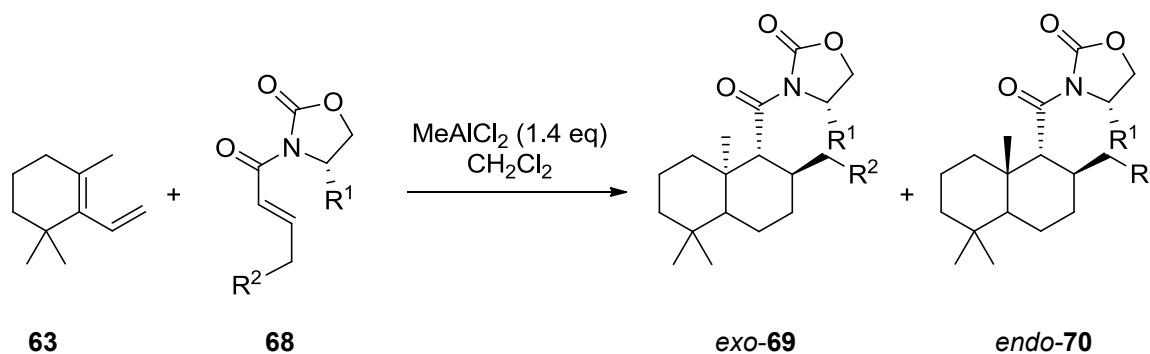
⁶² a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071–4074. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Tan Hung, D.; Kawaguchi, A. T. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1184–1186. c) Lam, Y.-H.; Cheong, P. H.-Y.; Blasco Mata, J. M.; Stanway, S. J.; Gouverneur, V.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1947–1957.

⁶³ Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178–3181.

⁶⁴ Beispiele zur *endo*-selektiven Diels–Alder-Reaktion siehe Review-Artikel: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. E. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773.

selektivität konnte durch Variation der Temperatur in Richtung des *exo*-Produktes verschoben werden.⁶³ Bei einer Temperatur von $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ resultierte eine Ausbeute von 10% und eine Diastereoselektivität von $\text{dr}(\textit{exo}/\textit{endo}) = 67/33$. Eine beachtliche Steigerung von Ausbeute und Diastereoselektivität wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beobachtet. Der höchste Umsatz von 75%, verbunden mit einer adäquaten Diastereoselektivität im Verhältnis von $\text{dr}(\textit{exo}/\textit{endo}) = 94/6$ trat bei Raumtemperatur auf. Anhand dieser Ergebnisse gingen Henderson *et al.* von einem thermodynamisch kontrollierten Reaktionsablauf aus, der folglich zum thermodynamisch stabileren Cycloaddukt *exo*-**65** führte. Kontrolleexperimente bei tiefen Temperaturen belegten diese Annahme. Bei Raumtemperatur vermuteten die Autoren eine Umwandlung von dem *endo*- in das *exo*-Diastereomer unter Ablauf einer Retro-Diels–Alder-Reaktion.⁵¹

Tab. 1: Ergebnisse der Lewis-Säure-vermittelten [4+2]-Cycloaddition nach Henderson *et al.*



$\text{R}^1 = \text{Benzyl, Phenyl, } i\text{-Propyl}; \text{R}^2 = \text{H, Br, OBn, OTBS}$

Eintrag	Dienophil	R^1	R^2	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>exo:endo</i> ^a
1	68a	Bn	H	23	5	87	50:50
2	68a	Bn	H	23	24	75	60:40
3	68b	Bn	Br	23	5	40	50:50
4	68c	Bn	OTBS	23	5	--	--
5	68d	Bn	OBn	0	12	62	91:9
6	68d	Bn	OBn	23	5	65	92:8
7	68e	Ph	OBn	0	12	52	75:25
8	68e	Ph	OBn	23	5	52	75:25
9	68f	<i>i</i> -Pr	OBn	0	12	60	92:8
10	68f	<i>i</i> -Pr	OBn	23	5	60	95:5

^aDurch $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) bestimmt.

Henderson *et al.* erweiterten ihre Testreihe in Bezug auf Temperatur, Reaktionszeit und den Einsatz von modifizierten Dienophilen **68a–f** (Tab. 1), wobei das Dien **63** und die Lewis-

Säure unverändert blieben.⁶³ Die höchsten Diastereoselektivitäten von $dr(exo/endo) = 95/5$ wurden mit Dienophil **68f** induziert. Die Verwendung von **68d** und **68e** lieferten moderate Ausbeuten mit deutlich geringeren Diastereoselektivitäten. Passable Umsätze von 87% waren bei Verwendung von **68a** erkennbar. Ein Nachteil war dagegen, dass ein Gemisch aus beiden Diastereomeren erhalten wurde. Komponente **68c** zeigte keine Reaktion. Die Frage, warum die Benzylether- und die *i*-Propyl-Funktion am Dienophil in der Lage waren, eine hohe Differenzierung zu erzeugen, blieb ungeklärt. Mit nicht so anspruchsvollen Substituenten, wie z.B. H oder Br resultieren Diastereomergemische. Demnach waren sterisch anspruchsvolle *N*-Acyl-oxazolidinone in der Lage die Diastereoselektivität zu steuern und sie in Richtung des gewünschten *exo*-Diastereomers zu verschieben. Der *endo*-Übergangszustand wurde vermutlich durch abstoßende Interaktionen destabilisiert und war für den Reaktionsverlauf ungünstig.^{62c,65}

⁶⁵ a) Gilbertson, S. R.; Zhao, X.; Dawson, D. P.; Marshall, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8517–8518.

b) Powers, T. S.; Jiang, W.; Su, J.; Wulff, W. D.; Waltermire, B. E.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6438–6439. c) Ge, M.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1927–1929.

2.4 Studien zur Synthese einer Modellverbindung von Gagunin E (5)

Studien zur Diels–Alder-Reaktion stammten neben dieser Dissertation von Andreas Schäfer,⁶⁶ der sich während seiner Masterarbeit mit β,γ -ungesättigten α -Ketoestern **71** und achiralen Imiden **85** als Dienophil-Komponente im Schlüsselschritt für die Darstellung eines Modellsystems von Gagunin E (**5**) beschäftigte. Als Testsysteme für das Dien dienten Cyclopentadien (**73**), 1-Vinylcyclopenten (**78**) und ein Silylenolether **82** (Abb. 21–23).

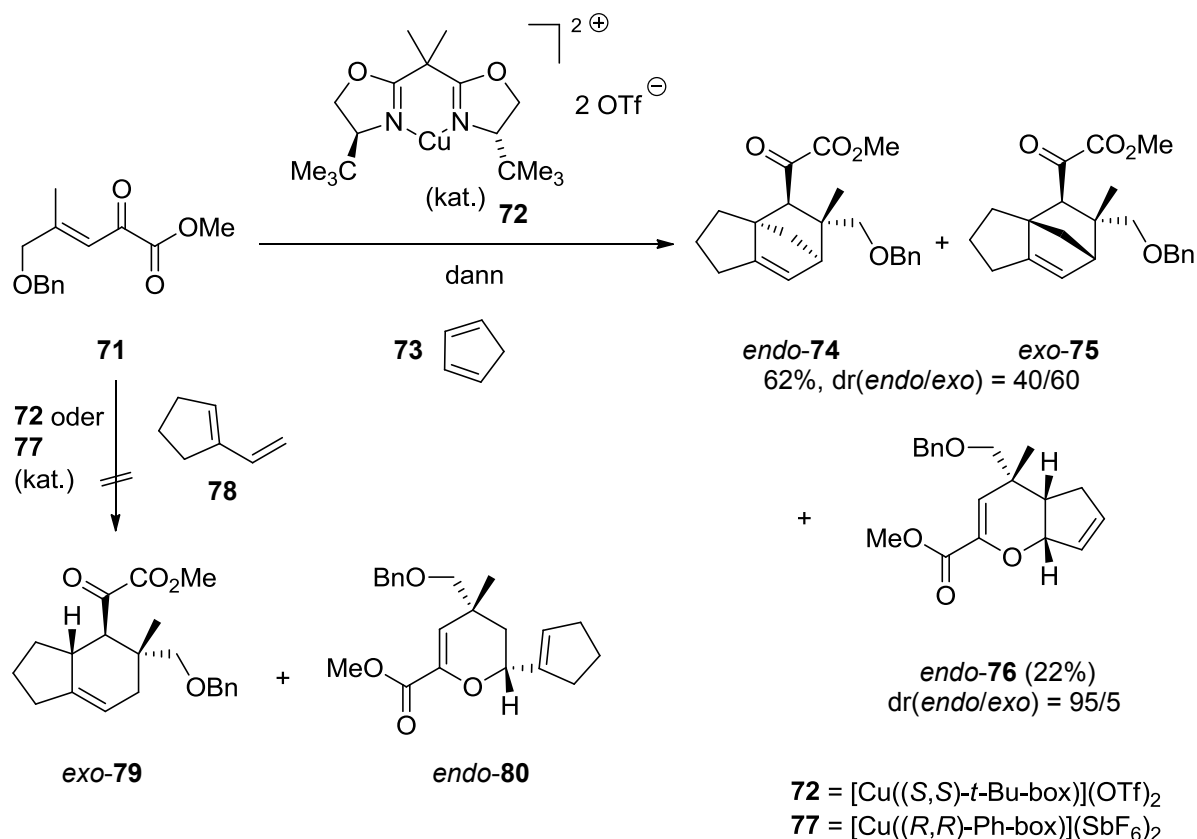


Abb. 21: Diels–Alder-Reaktion des α -Ketoesters **71** mit den Dienen **73** und **78**.

Der β,γ -ungesättigte α -Ketoester **71** wurde mit dem Cu-(II)-Katalysator **72** und mit Cyclopentadien (**73**) umgesetzt.⁶⁷ Als Produkte bildeten sich die Cycloaddukte *endo*-**74**, *exo*-**75** und ein diastereomerenreines Hetero-Diels–Alder-Cycloaddukt *endo*-**76** (Abb. 21). Die Verwendung der Diene **78** und **82** in Gegenwart verschiedener Katalysatorsysteme induzierten keine Produktbildungen (Abb. 21 und 22).

⁶⁶ Schäfer, A. *Masterarbeit: Untersuchung von Diels–Alder-Reaktionen zum Fortschritt in der Synthese des Homoverrucosan-Diterpens Gagunin E*, Technische Universität Dortmund, **2011**.

⁶⁷ Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635–1649.

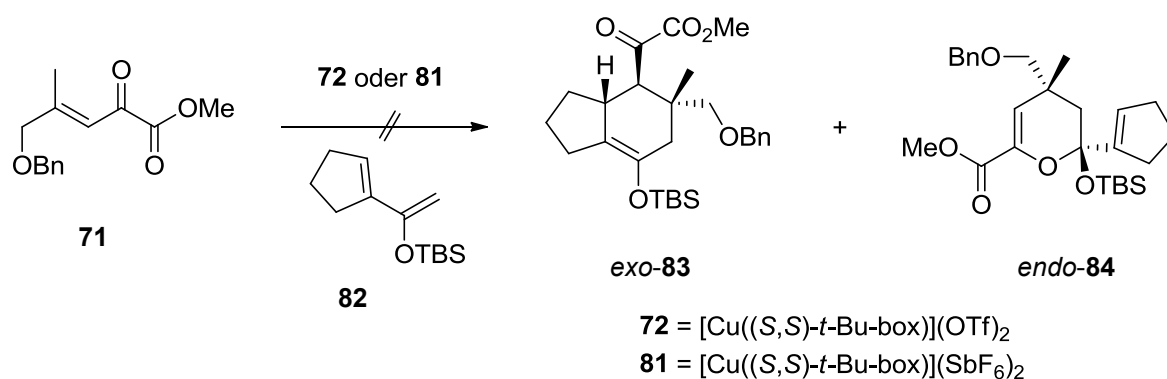


Abb. 22: Diels–Alder-Reaktion des α -Ketoesters **71** mit Dien **82**.

Das achirale Dienophil **85** mit trisubstituierter Doppelbindung lieferte in Anwesenheit des Silylenolethers **82** und Dimethylaluminiumchlorid bevorzugt das Cycloaddukt (\pm)-*endo*-**86** (Abb. 23), dessen relative Konfiguration durch ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente bestimmt wurde. Die Variation der Lewis-Säure führte bei Verwendung von Cu-(II)-Katalysatoren⁶⁸ **72** und **77** sowie bei unkatalysierter Reaktionsführung nur zur Resolierung des Dienophils **85**. Die Umsetzung des Dienophils **85** mit 1-Vinylcyclopenten (**78**) in einer Dimethylaluminiumchlorid-vermittelten Diels–Alder-Reaktion lieferte kein Produkt.

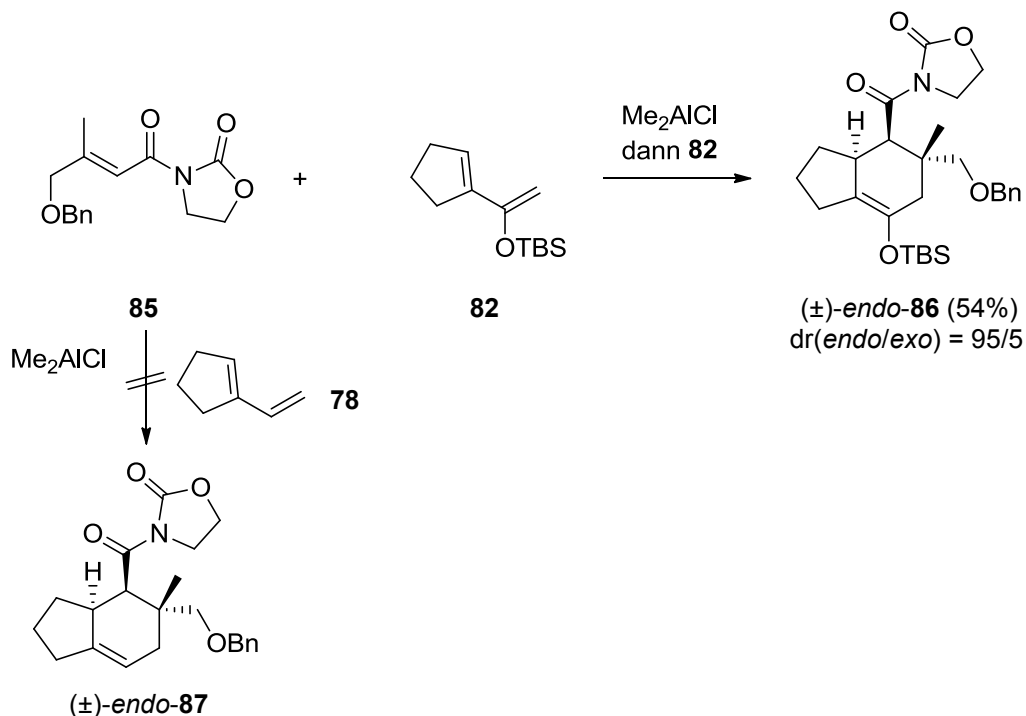


Abb. 23: Diels–Alder-Reaktion des Dienophils **85** mit den Dienen **78** und **82**.

⁶⁸ a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460–6461. b) Evans, D. A.; Lectka, T.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027–7030. c) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559–7573.

Schäfer ging im Fall der [4+2]-Cycloaddition mit 1-Vinylcyclopenten (**78**) als Dien-Komponente von einer zu geringen Reaktivität aus. Statt eines gewünschten Cycloadduktes konnte lediglich das Edukt zurückgewonnen werden, was die besagte Vermutung belegte. Im Vergleich dazu war der Silylenolether **82** zu reaktiv für den α -Ketoester **71** und führte zur Zersetzung der beiden eingesetzten Substrate (Abb. 22). Die Wahl des α -Ketoesters **71** als Dienophil-Komponente stellte, aufgrund seiner instabilen Eigenschaft kein geeignetes System für die Darstellung des annelierten Ringsystems dar. Im Vergleich dazu verlief die [4+2]-Cycloaddition mit dem achiralen trisubstituierten Dienophil **85** diastereoselektiv zum Cycloaddukt (\pm)-*endo*-**86**. Die Arbeitsgruppen von Davies und Evans *et al.* erzielten bei ihren Lewis-Säure-vermittelten [4+2]-Cycloadditionen von chiralen disubstituierten *E*-konfigurierten Crotonylimiden mit Isopren⁶⁹ und Cyclopentadien (**73**)⁷⁰ vergleichbare Resultate, bei denen sie bevorzugt *endo*-Produkte erhielten.

⁶⁹ Davies, I. W.; Senanayake, C. H.; Castonguay, L.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7619–7622.

⁷⁰ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.

3 Retrosynthese und Zielsetzung

3.1 Retrosynthese

Das zu synthetisierende Homoverrucosan-Grundgerüst von Gagunin E (**5**) wurde zunächst in seiner Komplexität vereinfacht. Die *i*-Propyl-Gruppe an C-13 und die Ester-Funktionalitäten an den Positionen C-4, C-5 und C-12 wurden bei der Syntheseplanung vernachlässigt. Um eine synthetisch erreichbare Variante des sehr komplex aufgebauten Naturstoffes zu erhalten, wurde die Ester-Funktion an C-9 durch eine sekundäre Alkohol-Gruppe ausgetauscht. Die geplante Synthesestrategie zur Realisierung des Modellsystems **88** ist in Abb. 24 veranschaulicht.

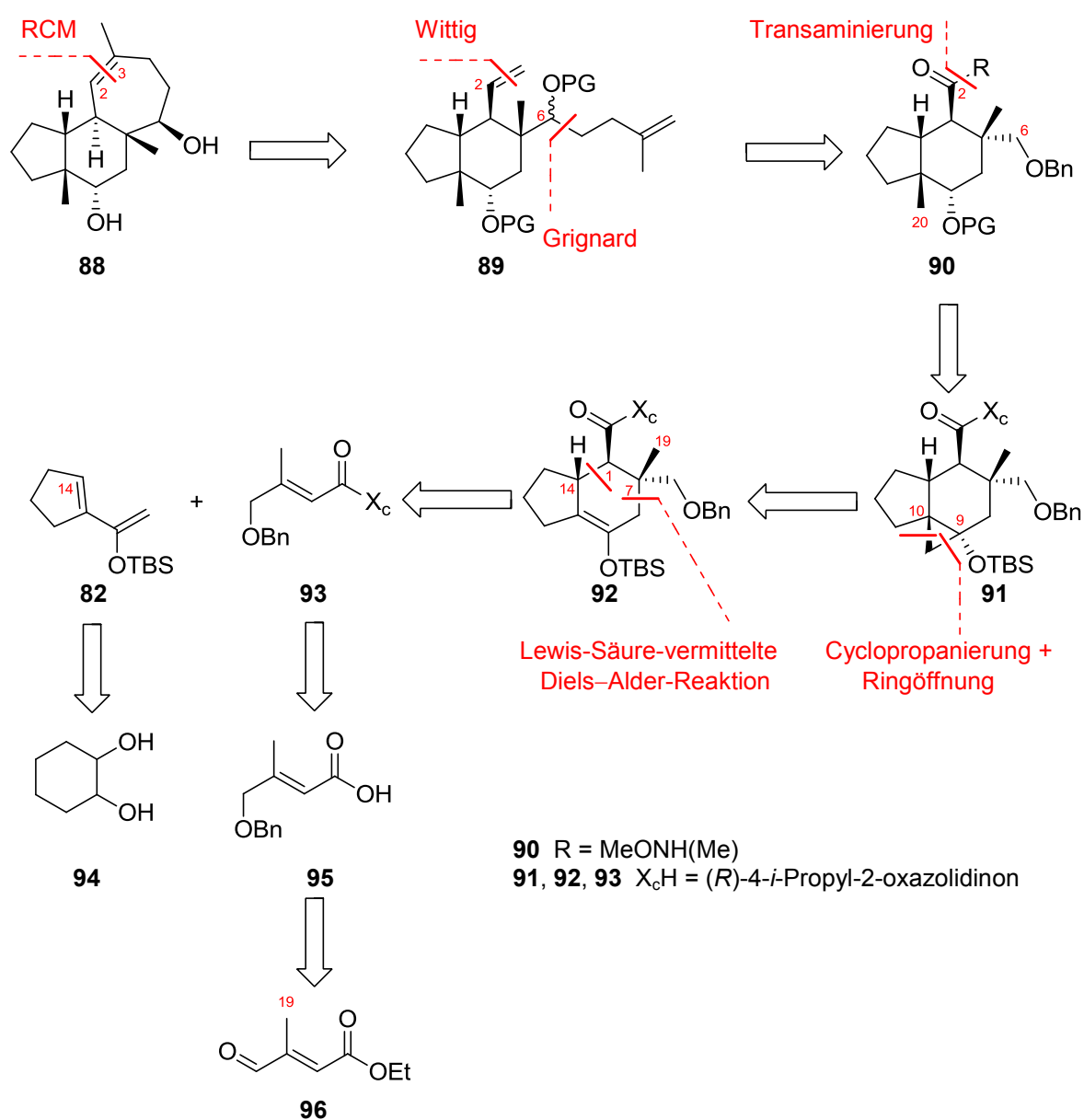


Abb. 24: Retrosynthese von Modellsystem **88**.

Die Retrosynthese beinhaltet im ersten Schritt eine Ringschlussmetathese (RCM),⁷¹ die den Aufbau des Sieben-Ringes einleiten soll. Die dafür benötigten exocyclischen Doppelbindungen des Diens **89** sollen durch eine Wittig-Olefinierung⁷² an C-2 und einer Grignard-Addition⁷³ entsprechend an C-6 generiert werden. Die Methyleneneinheit des Diens **89** an C-2 soll auf ein vorher transformiertes Weinrebamid **90**⁷⁴ zurückgeführt werden, dass unter Verwendung von DIBAL-H⁷⁵ zunächst zum Aldehyd reduziert werden soll und durch Umsetzung mit einem entsprechenden Phosphor-Ylen zur Kettenverlängerung beiträgt. Um eine Kettenverlängerung an Position C-6 durchzuführen, soll diese vorher durch eine Hydrogenolyse mit nachfolgender DMP-Oxidation⁷⁶ zum Aldehyd modifiziert werden. Im Anschluss daran soll dieser Aldehyd durch Umsetzung mit einem Grignard-Reagenz die Seitenkette an C-6 einführen. Die angulare Methyl-Gruppe C-20 lässt sich ausgehend von dem Diels–Alder-Cycloaddukt **91** durch eine Simmons–Smith-Cyclopropanierung⁴⁵ unter Furukawa-Bedingungen⁷⁷ an der Silylenolether-Doppelbindung mit nachfolgender Brønsted-sauren Ringöffnung⁷⁸ aufbauen. Das Hydrindan-Fragment **92** ist aus einer Lewis-Säure-vermittelten Diels–Alder-Reaktion^{48,63} eines elektronenreichen Silylenolethers **82** mit einem elektronenarmen Dienophil **93** zugänglich. Mit dieser Methode sollen selektiv die Zentren an C-1 und C-14 sowie die angulare Methyl-Gruppe an C-7 etabliert werden. Als Grundlage hierbei dient eine Publikation von Henderson *et al.*,⁶³ in der die Hauptthematik auf der Untersuchung der [4+2]-Cycloaddition mit modifizierten Dienophil-Systemen unter Variation von Temperatur und Lewis-Säure liegt. Das Verhalten der Diels–Alder-Reaktion soll anhand eines Dienophils mit trisubstituierter Doppelbindung und unterschiedlichen Auxiliar-Resten genauer untersucht werden. Als Substrate für den Schlüsselschritt dienen der literaturbekannte

⁷¹ a) Tsuji, J.; Hashiguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2955–2958. b) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452. c) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751–1753.

⁷² a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57. b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330. c) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.

⁷³ a) Grignard, V. *C. R. Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322–1324. b) Grignard, V. *Ann. Chim.* **1901**, *7*, 433–490.

⁷⁴ Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. *J. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461–5464.

⁷⁵ a) Ziegler, K.; Schneider, K.; Schneider, J. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 425. b) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627–630. c) Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, *10*, 617–630. d) Bloch, R.; Gilbert, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4603–4605.

⁷⁶ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.

⁷⁷ Furukawa-Reagenz und Anwendung: a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353–3354. b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53–58. c) Yang, Z.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621–8624.

⁷⁸ Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; de Alfonso Marzal, I.; Gris, A.; Navarro, I.; Ramírez de Arellano, C. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1664–1679.

Silylenolether **82**⁷⁹ und das vorher aus der Säure **95** in einer *N*-Acylierung⁸⁰ erzeugte Dienophil **93**. Die entsprechenden Ausgangsverbindungen lassen sich auf 1,2-Cyclohexandiol (**94**)⁸¹ und Ethyl-*trans*-3-methyl-4-oxocrotonat (**96**)⁸² zurückführen.

3.2 Zielsetzung

Gagunin E (**5**) ist der biologisch aktivste Vertreter aus seiner Substanzklasse¹² und stellt damit ein potentiell Ziel für die Synthesechemie dar. Verstärkt wird dieses Interesse durch seine einzigartige Struktur, die sich im Aufbau des annelierten Grundgerüsts bestehend aus dem *cis*-verknüpften Hydrindan-Fragment und dem *trans*-konfigurierten Sieben-Ring, widerspiegelt. Eine beachtliche Komplexität des Moleküls wird durch das Vorhandensein der Chiralitätszentren und quartären Zentren erzeugt. Der Einbau der Hydroxy-Funktionalität, der konstitutionell unterschiedlichen Ester-Gruppen und der *i*-Propyl-Einheit sind weitere Herausforderungen, die das Bedürfnis zur Entwicklung einer Synthesestrategie wecken.

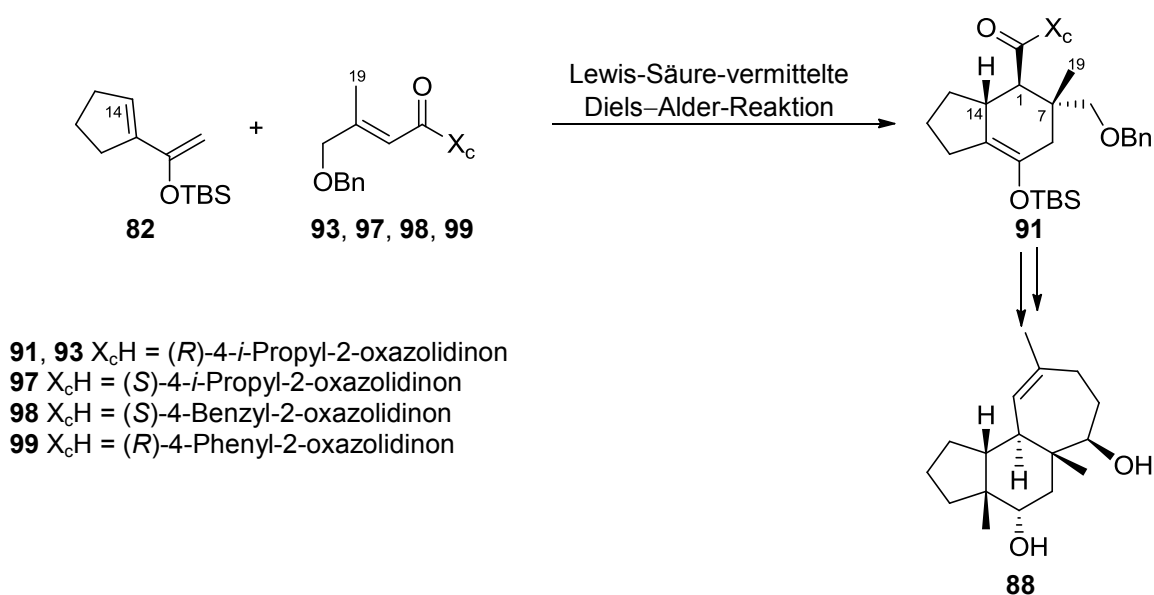


Abb. 25: Optimierung der Lewis-Säure-vermittelten Diels–Alder-Reaktion.

⁷⁹ a) Emde, H.; Götz, A.; Hofmann, K.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1643–1657. b) Orban, J.; Turner, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2697–2700. c) Orban, J.; Turner, J. V.; Twitchin, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5099–5102.

⁸⁰ Nemoto, H.; Satoh, A.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 594–600.

⁸¹ Bei Acros Organics als *cis/trans*-Gemisch erhältlich: 100 g = 92.02 € (12.11.2012).

⁸² Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 50 g = 101 € (12.11.2012).

Die Zielsetzung dieser Dissertation sah die Erschließung einer effizient und konvergent verlaufenden Synthese vor, mit der das Hydrindan-Fragment und ferner der Sieben-Ring von Modellverbindung **88** aufgebaut werden sollte. Als Schlüsselschritt sollte eine Lewis-Säure-vermittelte Diels–Alder-Reaktion angewendet werden. Die dafür benötigten Substrate **82** und **93** sollten zunächst synthetisiert und in der Diels–Alder-Reaktion eingesetzt werden (Abb. 25). Die Ergebnisse die Henderson *et al.*⁶³ in ihrer Publikation präsentierten, sollten untersucht und auf die trisubstituierten Dienophile **93**, **97**, **98**, **99** und den Silylenolether **82** übertragen werden. Es sollten einige Parameter, wie z.B. die Verwendung unterschiedlicher Auxiliare am Dienophil, Lewis-Säuren und Temperaturen variiert werden. Die Optimierung einer *exo*-selektiv verlaufenden [4+2]-Cycloaddition sollte hierbei im Vordergrund stehen. Nach Realisierung des Bicyclus **91** sollte sich, die in Abb. 24 beschriebene Syntheseplanung zum Aufbau des tricyclischen Modellsystems **88** anschließen. Es sollte getestet werden, wie sich dieses System gegenüber den Standardmethoden verhält und welche Besonderheiten es in Bezug auf die Reaktivität aufweist. Um Aussagen über den stereochemischen Verlauf einzelner Reaktionsschritte treffen zu können, sollte die relative Konfiguration des Hydrindan-Fragmentes aufgeklärt werden.

4 Eigene Ergebnisse

4.1 Synthese des Silylenolethers **82**

Das kommerziell erhältliche *cis/trans*-1,2-Cyclohexandiol (**94**)⁸¹ diente als Startmaterial für die Synthese des Silylenolethers **82** und wurde in einer Periodatspaltung in den entsprechenden Dialdehyd **100** überführt. Dieser wurde anschließend unter basischen Bedingungen in einer 5-(*Enolexo*)-*exo-trig*-Aldolisierung⁸³ eingesetzt. Als Zwischenprodukt bildete sich der cyclische Carbaldehyd **101** aus, der ohne weitere Aufreinigung in einer Grignard-Reaktion⁷³ verwendet wurde. Die Addition in Gegenwart von Methylmagnesiumbromid wurde erstmalig an diesem cyclischen System **101** durchgeführt. Bekannt waren bis *dato* Umsetzungen mit *n*-Decylmagnesiumbromid.^{84b} Als Produkt ging der literaturbekannte Allylalkohol^{84a,c,d} (\pm)-**102** mit einer Gesamtausbeute von 64% hervor (Abb. 26).

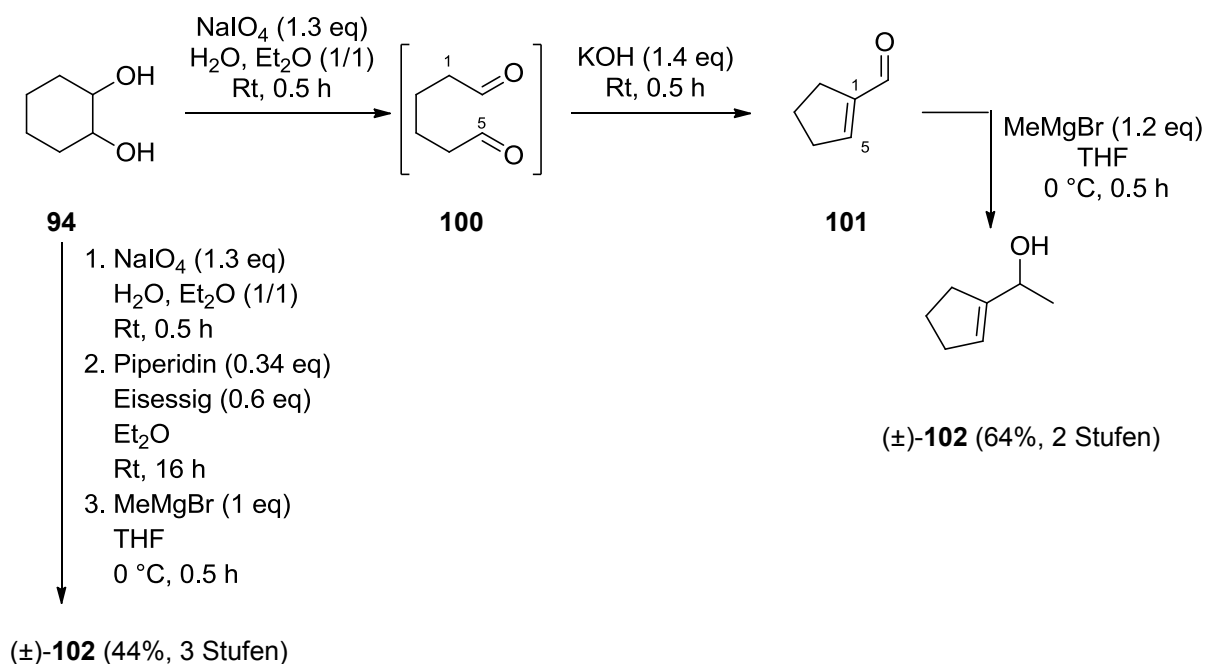


Abb. 26: Synthese des Allylalkohols (\pm)-**102**.

Vermutlich waren die Produktverluste auf die Aldol-Kondensation zurückzuführen, bei der als Nebenreaktion die Polymerisation des Dialdehyds **100** auftrat. Um diese zu unterdrücken wurden die Konzentration, Temperatur und Reaktionszeit variiert, was jedoch zu keiner Steigerung der Ausbeute führte. Versuche unter Verwendung von organokatalytischen

⁸³ a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736. b) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939–2947. c) Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476–482.

⁸⁴ a) Brown, J. B.; Henbest, H. B.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3634–3641. b) Wang, Z.-M.; Qian, X.-H.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1191–1198. c) Knapp, S.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1359–1362. d) Jacquet, O.; Legros, J.-Y.; Coliboeuf, M.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6530–6536.

Methoden (Piperidin und Eisessig)⁸⁵ erzielten geringere Resultate (44%) und wurden in der Synthesepaltung nicht weiter berücksichtigt. Der Allylalkohol (\pm)-**102** wurde in Anwesenheit von Braunstein⁸⁶ in akzeptablen Ausbeuten von 91% zum Enon **103**⁸⁷ oxidiert. Nach der Oxidation erfolgte die Umsetzung des Enons **103** zu dem literaturbekannten Silylenolether **82**^{79b,c} (Abb. 27).

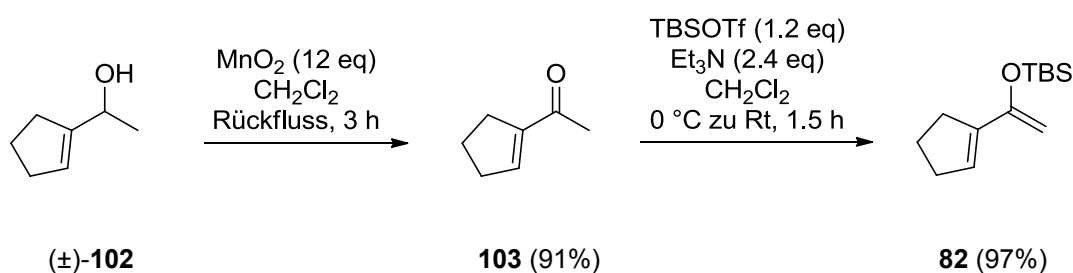


Abb. 27: Synthese des Silylenolethers **82**.

Die optimalen Bedingungen wurden durch die Verwendung von Triethylamin und TBSO-Triflat^{79a} geschaffen, mit denen das erste Testsystem für die [4+2]-Cycloaddition zugänglich war.

4.2 Synthese der Säure **95**

Ein wichtiger Baustein für die Dienophil-Komponente stellte die Säure **95** dar, die sich aus Ethyl-*trans*-3-methyl-4-oxocrotonat (**96**)⁸² synthetisieren ließ. Im ersten Schritt wurde der Aldehyd **96** mit Natriumborhydrid⁸⁸ zum Allylalkohol **104** reduziert (Abb. 28).

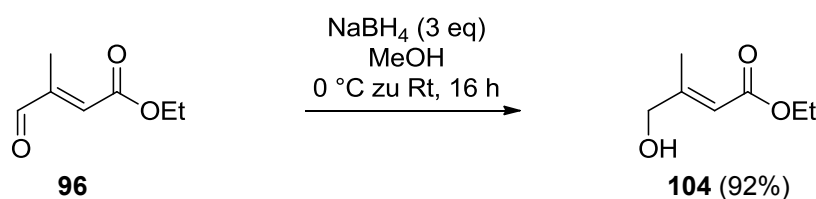


Abb. 28: Synthese des Allylalkohols **104**.

⁸⁵ White, J. D.; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; Torii, S.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1813–1821.

⁸⁶ a) Gritter, R. J.; Wallace, T. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1051–1056. b) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, *2*, 65–104. c) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, *3*, 133–167.

⁸⁷ Hudlicky, T.; Srnak, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3351–3354. b) Tamura, R.; Sato, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4368–4375. c) Knölker, H.-J.; Foitzik, N.; Goesmann, H.; Graf, R.; Jones, P. G.; Wanzl, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 538–551.

⁸⁸ a) Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122–125. b) Santaniello, E.; Ponti, F.; Manococchi, A. *Synthesis* **1978**, 891–892.

Alternativ zu Startmaterial **96** wurde die Reduktion mit dem kostengünstigeren α,β -ungesättigten Methylester untersucht, dessen Darstellung bereits von Fontana *et al.*⁸⁹ beschrieben wurde. In einer Eintopfsynthese bestehend aus Ozonolyse⁹⁰ und Wittig-Olefinierung^{72,91} mit anschließender Reduktion⁸⁸ ließ sich ausgehend von Substrat **105**⁹² in mäßigen Ausbeuten der Allylalkohol **106** herstellen (Abb. 29).⁹³ Die von den Autoren beschriebenen Ausbeuten von 86% waren nicht reproduzierbar und es trat zudem eine Isomerisierung der Doppelbindung auf. Infolgedessen wurde der Aldehyd **96** als Ausgangsverbindung gewählt.

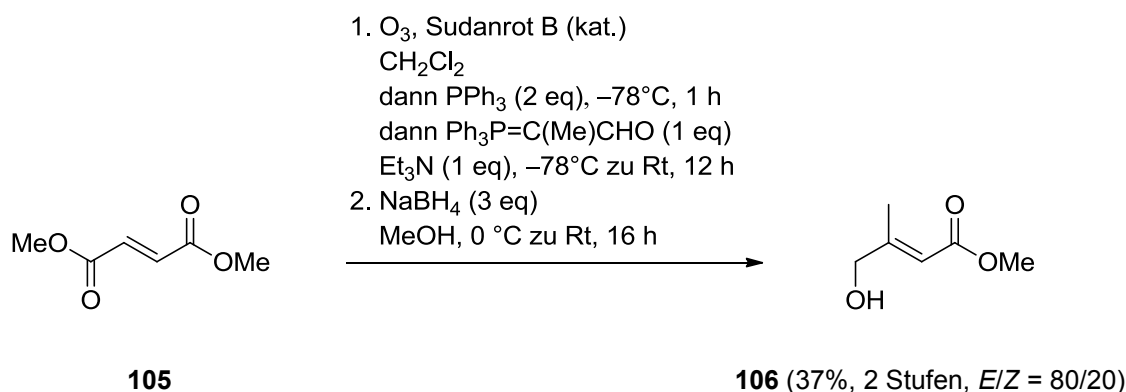


Abb. 29: Synthese des Allylalkohols **106**.

Die weitere Syntheseplanung beinhaltete die Veretherung des Allylalkohols **104** mit Silber-(I)-oxid und Benzyljodid unter Finkelstein-Bedingungen⁹⁴ in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumiodid.⁹⁵ Hierbei konnte der Ester **107** in akzeptablen Ausbeuten von 92% erzeugt werden (Abb. 30).

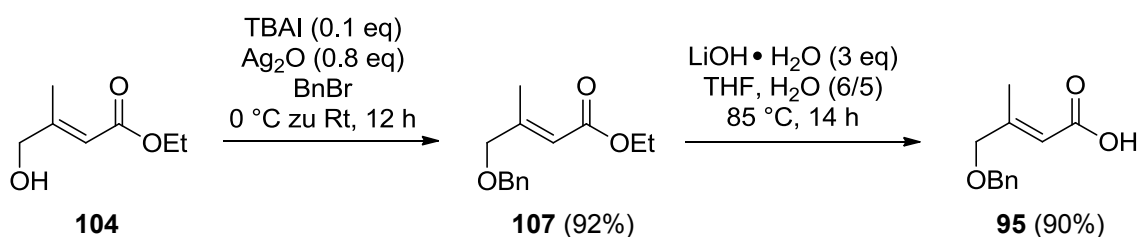


Abb. 30: Synthese der Säure **95**.

⁸⁹ a) Fontana, A.; Messina, R.; Spinella, A.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7559–7562. b) Fontana, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2506–2508.

⁹⁰ Ozonolyse und Mechanismus: a) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311–344. b) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, *374*, 288–368. c) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *390*, 235–268. d) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1915**, *410*, 1–21. e) Criegee, R. *Angew. Chemie* **1975**, *87*, 765–771.

⁹¹ Synthese des Phosphorans: Schlessinger, R. H.; Poss, M. A.; Richardson, S.; Lin, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2391–2394.

⁹² Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 25 g = 21.80 € (12.01.2013).

⁹³ Hon, Y.-S.; Lu, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7937–7942.

⁹⁴ Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1532.

⁹⁵ Brummond, K. M.; Hong, S.-P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907–916.

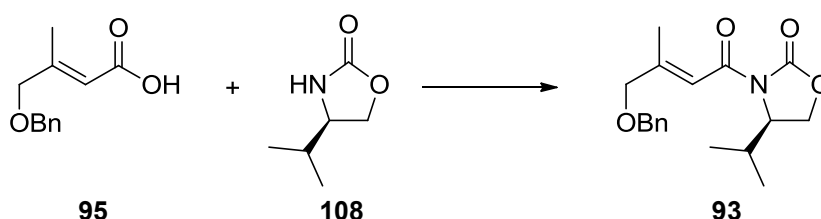
(4-Benzyloxy)-3-nitropyridin⁹⁶ und TMSO-Triflat waren weniger effiziente Reagenzien für die *O*-Benzylierung, unter deren Verwendung weitaus geringere Ausbeuten von 76% erhalten wurden.⁹⁷ Im Anschluss daran wurde der Ester **107** mit Lithiumhydroxid-Monohydrat in einem Tetrahydrofuran/Wasser-Gemisch bei 85 °C zu Säure **95** verseift.⁹⁸ Die Durchführung der Esterhydrolyse in Gegenwart von KOTMS erwies sich als ungeeignet und wurde aufgrund der mäßigen Ausbeute von 44% verworfen.⁹⁹ Nahezu quantitative Ausbeuten resultierten bei kleineren Ansatzgrößen (< 5 g) innerhalb dieser dreistufigen Sequenz.

4.3 Darstellung der Dienophil-Komponente

4.3.1 Synthese der Imide **93** und **97–99**

Durch die Darstellung der Säure **95** wurde ein nützlicher Synthesebaustein geschaffen, mit dem unterschiedliche α,β -ungesättigte Imide in einer *N*-Acylierung zugänglich waren.

Tab. 2: Untersuchung der *N*-Acylierung von Oxazolidinon **108**.



Eintrag	Kupplungsreagenz ^a	Reaktionsbedingungen	Additiv	Base für 108	Ausbeute [%]
1	Et ₃ N (2 eq), PivCl (1.2 eq)	-78 °C, 2 h dann 0 °C	LiCl (3 eq)	--	27
2	Et ₃ N (2.4 eq), PivCl (1.2 eq)	0 °C, 2 h	LiCl (1.6 eq)	--	31
3	Et ₃ N (2.6 eq), PivCl (1.3 eq)	0 °C, 0.5 h	--	<i>n</i> -BuLi (1.1 eq)	78
4	Et ₃ N (3 eq), PivCl (1.5 eq)	0 °C, 2 h	--	<i>n</i> -BuLi (1.05 eq)	61
5	Et ₃ N (2.2 eq), TCBC (1.2 eq)	0 °C, 1 h	--	<i>n</i> -BuLi (1.1 eq)	66
6	Et ₃ N (3 eq), TCBC (1.5 eq)	0 °C, 1 h	--	<i>n</i> -BuLi (1.1 eq)	46

^a Lösungsmittel (THF), Reaktionszeit (16 h), Äquivalente an Säure **95** (1.1 eq) und Auxiliar **108** (1 eq) blieben unverändert.

In Anlehnung an bereits veröffentlichte Protokolle, die zur *N*-Acylierung von Oxazolidinonen herangezogen wurden, erschien es sinnvoll diese auf ihre Reproduzierbarkeit zu testen. Ausgewählte Beispiele wurden in Tab. 2 zusammengefasst. Laut Henderson *et al.* erzielte die

⁹⁶ Ballesteros, P.; Claramunt, R. M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2557–2564.

⁹⁷ Nakano, M.; Kikuchi, W.; Matsuo, J.-I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 424–425.

⁹⁸ a) Khurana, J. M.; Chauhan, S.; Bansal, G. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 83–87. b) Beddow, J. E.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2812–2825.

⁹⁹ Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831–5834.

Zugabe von Lithiumchlorid bei Säuren ohne Methylsubstituent in β -Position sehr gute Ergebnisse.⁶³ Anhand der in Eintrag 1 und 2 isolierten Ausbeuten (27% und 31%) wirkte sich der Zusatz von Additiven bei Säure **95** negativ auf die Produktbildung aus. Höhere Ausbeuten von 78% wurden ohne dessen Zugabe beobachtet (Tab. 2, Eintrag 3). Die Steigerung der Äquivalentmenge an Kupplungsreagenz lieferte Ausbeuten von 61% (Tab. 2, Eintrag 4). Ähnliche Ergebnisse wurden in Anwesenheit des Reagenzes 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (TCBC)¹⁰⁰ erhalten (Tab. 2, Eintrag 5 und 6). Demnach eigneten sich bevorzugt Pivaloylchlorid, Triethylamin und *n*-Buthyllithium als Reagenzien. Die Säure **95** wurde in Gegenwart des Carbonsäurechlorids in ein gemischtes Anhydrid überführt, um anschließend mit dem vorher lithiierten Oxazolidinon **108**¹⁰¹ gekuppelt zu werden.⁸⁰ Die Äquivalente waren hierbei entscheidend, denn höhere Mengen an Kupplungsreagenz hatten einen Einbruch der Ausbeute zur Folge.

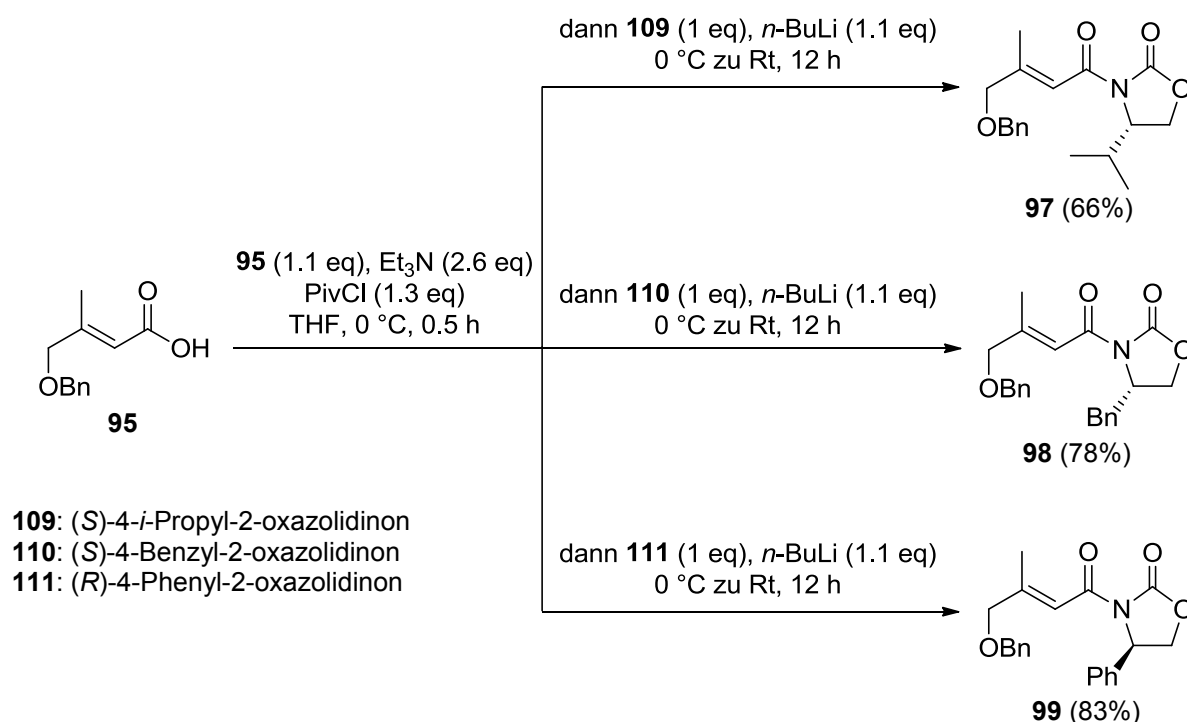


Abb. 31: Synthese der Imide **97–99**.

¹⁰⁰ Idee beruht auf der Veresterung nach Yamaguchi: Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.

¹⁰¹ a) Newman, M. S.; Kutner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4199–4204. b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129. c) Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835. d) Kleschick, W. A.; Reed, M. W.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3168–3169. e) Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498. f) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571. g) Periasamy, M.; Sivakumar, S.; Reddy, M. N. *Synthesis* **2003**, 1965–1967. h) Guerlavavais, V.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 675–680. i) Benoit, D.; Coulbeck, E.; Eames, J.; Motevalli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1068–1077.

Die optimalen Bedingungen aus Eintrag 3 waren auf die Auxiliare **109**,¹⁰¹ **110**¹⁰² und **111**¹⁰³ übertragbar. Als Produkte entstanden in guten Ausbeuten von 66–83% die Imide **97–99** (Abb. 31).

Der Silylenolether **82** und die Imide **93**, **97–99** waren jeweils im großen Maßstab (~20 g Edukt **94** und **96**) handhabbar. Die gewählte Strategie ermöglichte, die für die Diels–Alder-Reaktion benötigten Substrate in einer kurzen Synthesesequenz mit reproduzierbaren Ausbeuten herzustellen.

4.3.2 Synthese des Imids **68f**

Um Aussagen über die Diastereoselektivität der Diels–Alder-Reaktion unter Verwendung des Silylenolethers **82** treffen zu können, bot sich die Durchführung eines Kontrollexperimentes an. Dazu sollte das von Henderson *et al.* publizierte Dienophil **68f**⁶³ mit dem Dien **82** reagieren. Alternativ zu dem bekannten Syntheseweg wurde in dieser Dissertation auf eine kostengünstigere Methode zur Darstellung von Dienophil **68f** zurückgegriffen, bei der die Schritte 1–3 verändert wurden (Abb. 32).

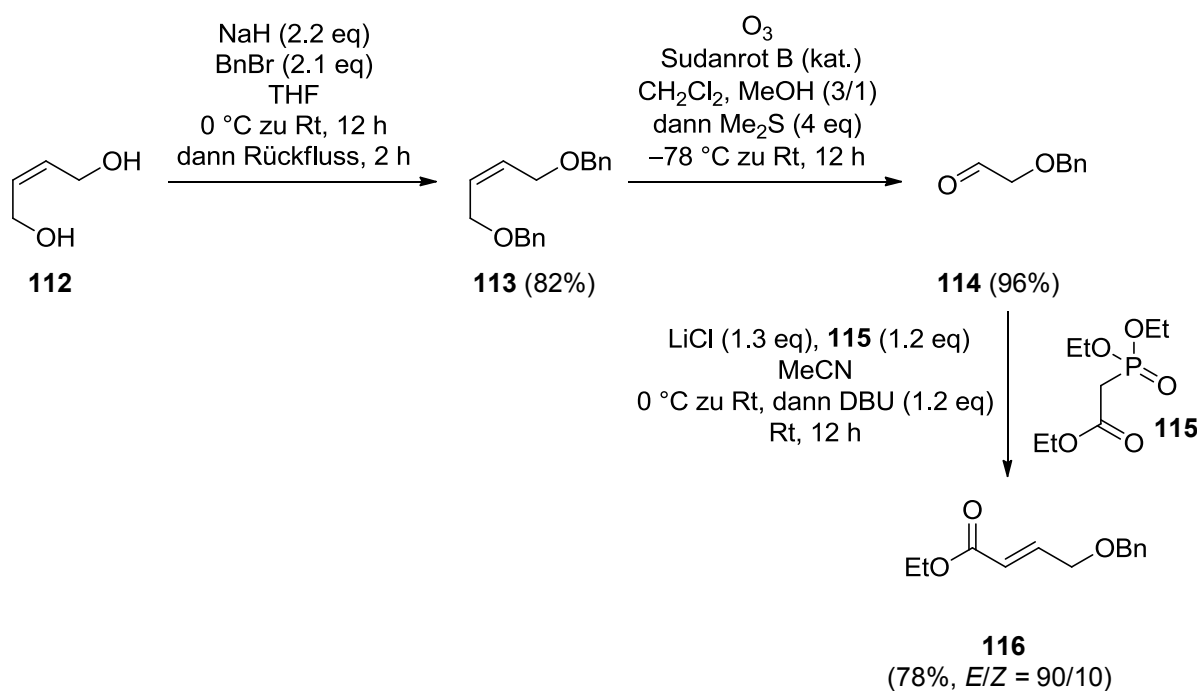


Abb. 32: Synthese des Esters **116**.

¹⁰² Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.

¹⁰³ a) Pirkle, W. H.; Simmons, K. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2520–2527. b) Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783–3786.

Basierend auf einer Williamson-Ethersynthese¹⁰⁴ wurde das kommerziell erhältliche (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (**112**)¹⁰⁵ in 82% Ausbeute zum dibenzylgeschützten Alkohol **113**¹⁰⁶ umgesetzt. Im Anschluss daran wurde dieser einer Ozonolyse⁹⁰ mit Sudanrot B als Indikator unterzogen.¹⁰⁷ Die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung ließ sich klassisch aus dem Aldehyd **114**^{106a,107} über eine Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung¹⁰⁸ unter Masamune–Roush-Bedingungen¹⁰⁹ aufbauen. Als Reagenzien dienten Triethylphosphonoacetat (**115**), DBU und Lithiumchlorid, dessen Einwirkung zu einer Erhöhung der Acidität des α -Protons durch die Lewis-Säure-Aktivierung des Phosphonates **115** führte. In einem *E/Z*-Verhältnis von 90/10 wurde bevorzugt das (*E*)-Isomer **116** gebildet, das sich von dem Mindermengenisomer säulenchromatographisch abtrennen ließ.

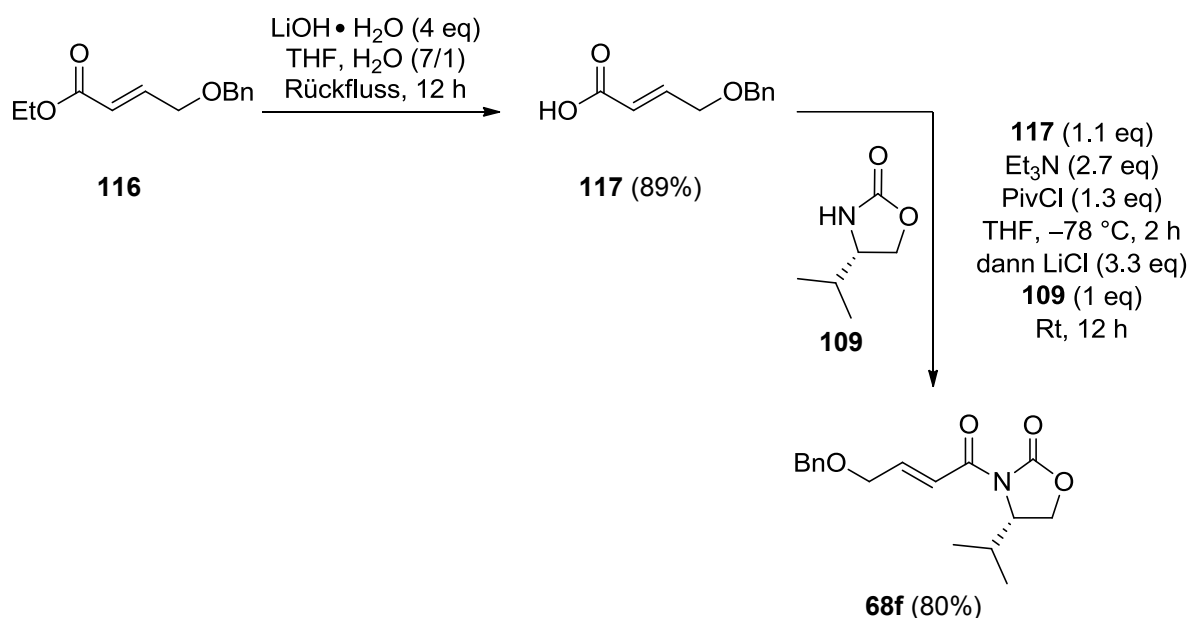


Abb. 33: Synthese der literaturbekannten Dienophil-Komponente **68f**.⁶³

¹⁰⁴ Williamson, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37–49.

¹⁰⁵ Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 500 g = 32.50 € (14.11.2012).

¹⁰⁶ a) Garner, P.; Park, J. M. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 189–194. b) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 386–387.

¹⁰⁷ a) Arndt, H. C.; Carroll, S. A. *Synthesis* **1979**, 202–204. b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2615–2617. c) Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 847–868.

¹⁰⁸ HWE-Olefinierung: a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61–63. b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499–2505. c) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738.

¹⁰⁹ Olefinierung unter Masamune–Roush-Bedingungen: Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183–2186.

Für die Verseifung des Esters **116**¹¹⁰ wurde die von Henderson *et al.* publizierte Reaktionsdurchführung mit Lithiumhydroxid-Monohydrat angewendet.^{63,98} Als Produkt konnte in guten Ausbeuten die Carbonsäure **117**¹¹¹ gewonnen werden, die im nächsten Schritt mit dem Auxiliar **109** in einer Ausbeute von 80% gekuppelt wurde (Abb. 33).⁶³

4.4 Diels–Alder-Reaktion als Schlüsselschritt

4.4.1 Diels–Alder-Reaktion mit Dienophil **68f**

Durch die Fertigstellung des Diens **82** und den unterschiedlichen Dienophilen **68f**, **93** sowie **97–99** fokussierte sich die weitere Synthesestrategie auf den Schlüsselschritt, der die Lewis-Säure-vermittelte [4+2]-Cycloaddition darstellte. Das von Henderson *et al.* synthetisierte Dienophil **68f** sollte mit dem Dien **82** im Hinblick auf die Reaktivität und Diastereoselektivität untersucht werden.

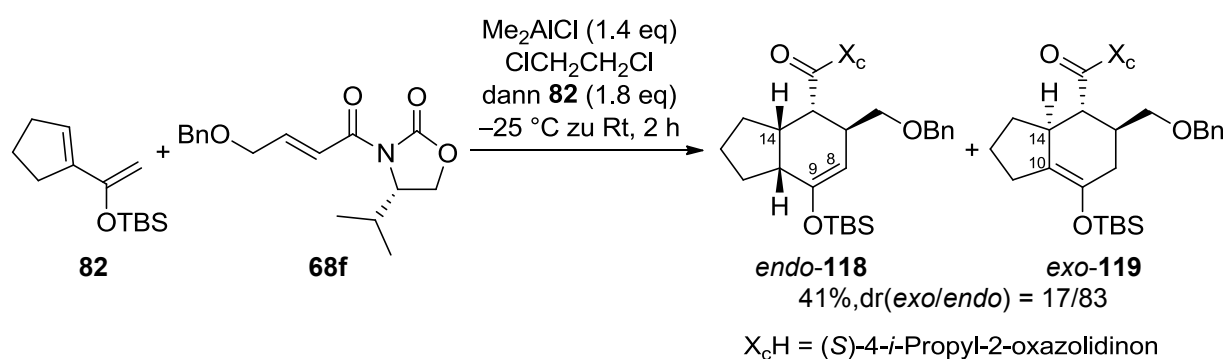


Abb. 34: Darstellung der Cycloaddukte *endo*-**118** und *exo*-**119**.

Bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Dienophil **68f** mit der Lewis-Säure¹¹² komplexiert und erst danach wurde das Dien **82** zugegeben. Im Gegensatz zu den publizierten Diels–Alder-Produkten wies das Hauptmengendiastereomer *endo*-**118** eine isomerisierte Doppelbindung an C-8 und C-9 auf. In einem Verhältnis von $\text{dr}(\text{exo/endo}) = 17/83$ konnte als Mindermengendiastereomer das Cycloaddukt *exo*-**119** gewonnen werden (Abb. 34). Entscheidend für die Diels–Alder-Reaktion war die vollständige Komplexierung der Lewis-Säure an das Dienophil **68f**, die durch Zugabe einer definierten Äquivalentmenge erreicht wurde. In Studien von Evans *et al.* wurde dieser Sachverhalt genauer geprüft.⁷⁰ Bei Zugabe von geringen Äquivalentmengen

¹¹⁰ a) Han, H.; Cho, C.-W.; Janda, K. D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1565–1569. b) McLeod, M. C.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 400–416.

¹¹¹ Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010.

¹¹² Lewis-Säure wurde innerhalb von 2–3 Wochen aufgebraucht.

(< 1 eq) Dimethylaluminiumchlorid bildete sich zunächst ein neutraler Komplex **120**, der bei einem Überschuss an Lewis-Säure, unter Abgabe eines Chlorid-Ions, zu dem kationischen Komplex **121** reagierte. Die Lewis-Säure koordinierte hierbei bidentat an das Dienophil **68f** (Abb. 35).¹¹³

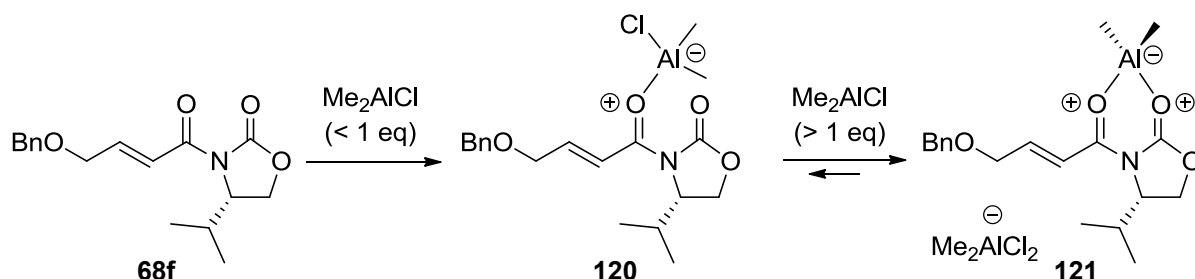


Abb. 35: Koordination des Dimethylaluminiumchlorids an das Dienophil **68f**.

Durch Anwendung der stereochemischen Modellvorstellung zur Lewis-Säure-vermittelten [4+2]-Cycloaddition wurden die Reaktionsverläufe des *exo*- und *endo*-Übergangszustandes in den Abbildungen 36 und 37 miteinander verglichen.

C_α-Si-Seite wird bevorzugt

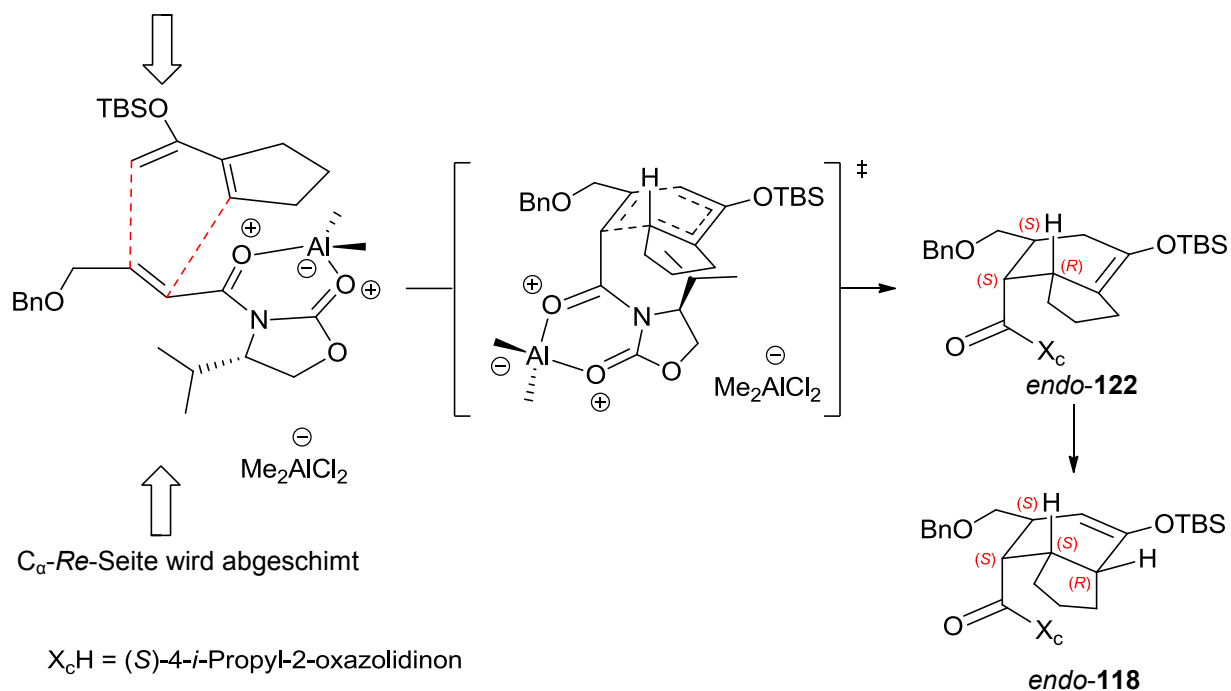


Abb. 36: Modellvorstellung zur Darstellung des Cycloadduktes *endo*-**118**.

¹¹³ NMR-Studien belegten Anwesenheit der Komplexe siehe: Castellino, S.; Dwight, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2986–2987.

Für die Darstellung des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-**118** reagierte das Dien **82** aus der stabileren *s-cis*-Form mit dem Dienophil **68f**. Der chirale Substituent am Dienophil **68f** war für die Differenzierung der beiden diastereotopen Halbräume verantwortlich, bei dem die C_{α} -*Re*-Seite durch den *i*-Propyl-Substituenten abgeschirmt wurde. Der Angriff des Diens **82** konnte daher nur von der C_{α} -*Si*-Seite erfolgen.¹¹⁴ Es entstand zunächst das Cycloaddukt *endo*-**122**, dessen Doppelbindung im weiteren Verlauf vermutlich durch die säulenchromatographische Aufreinigung an C-9 und C-10 isomerisierte (Abb. 36).

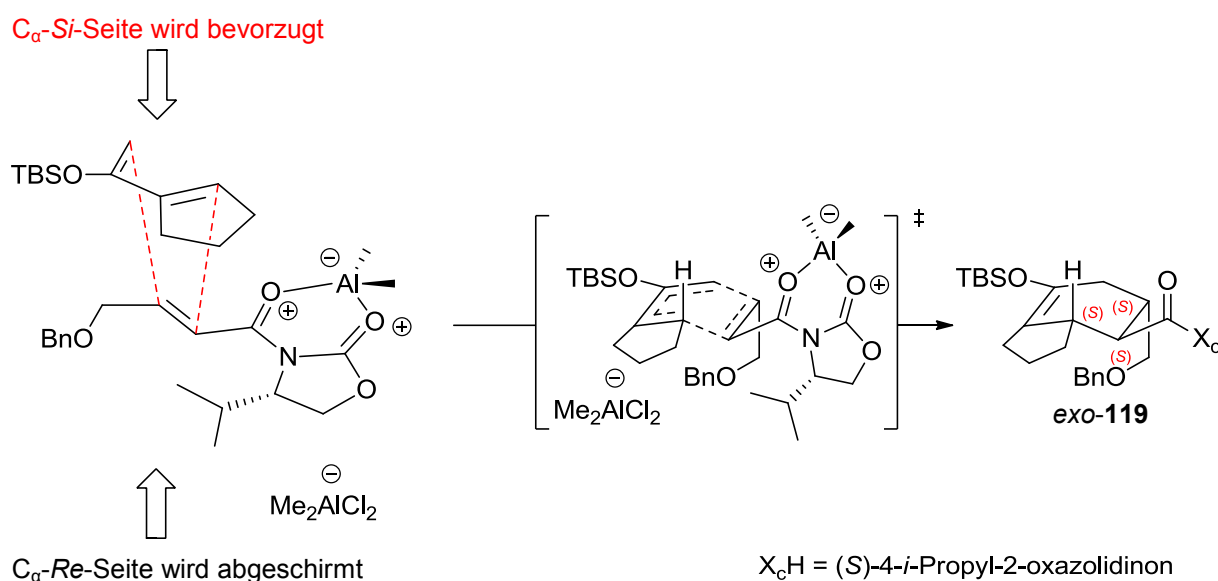


Abb. 37: Modellvorstellung zur Darstellung des Cycloadduktes *exo*-**119**.

Ausgehend vom *exo*-Übergangszustand verliefen die Koordination der Lewis-Säure an das Dienophil **68f** und der Angriff des Diens **82** von der C_{α} -*Si*-Seite analog zu Abb. 36. Einziger Unterschied hierbei war, dass sich das Dien **82** nicht wie im *endo*-Übergangszustand von der Innenseite, sondern von der Außenseite an das Dienophil **68f** anlagerte (Abb. 37). Die Tatsache, dass die Bildung des Cycloadduktes *exo*-**119** nur in geringen Mengen auftrat, ließ vermuten, dass der *endo*-Übergangszustand mit Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure bei tiefen Temperaturen und kurzen Reaktionszeiten günstiger war. Als weiterer Faktor waren vermutlich sekundäre Orbitalwechselwirkungen für die Entstehung des *endo*-Übergangszustand verantwortlich. Durch die Koordination der bidentaten Lewis-Säure wurden jeweils das HOMO- und das LUMO-Orbital des Dienophils **68f** energetisch abgesenkt. Die Koeffizienten wurden durch die Lewis-Säure, aufgrund der stark ausgeprägten Polarisierung des LUMO-Orbitals, verändert. Der Koeffizient am Kohlenstoff-Atom der Carbonylgruppe wurde

¹¹⁴ Bakalova, S. M.; Duarte, F. J. S.; Georgieva, M. K.; Cabrita, E. J.; Santos, A. G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7665–7677.

vergrößert und der danebenliegende an der Doppelbindung verkleinert. Speziell die Koeffizientenzunahme an C-2 begünstigte die Ausbildung von sekundären Orbitalwechselwirkungen, wodurch der *endo*-Übergangszustand stabilisiert und bevorzugt durchlaufen wurde (Abb. 38).

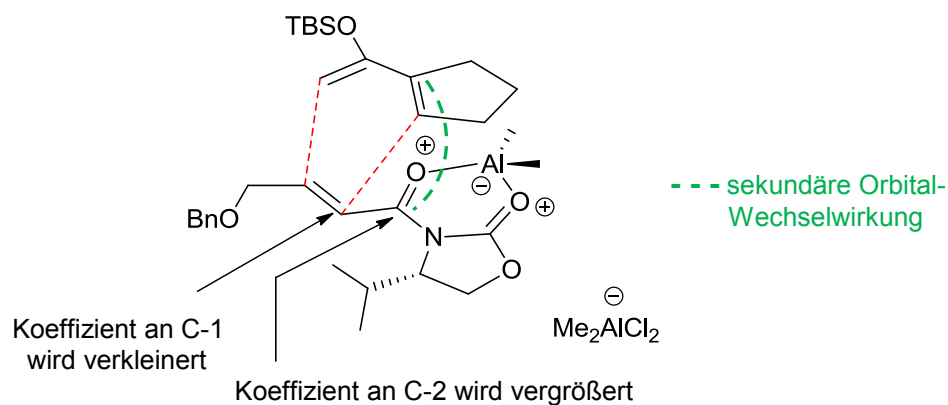


Abb. 38: Sekundäre Orbitalwechselwirkungen im *endo*-Übergangszustand.

4.4.2 Strukturbeweis des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-118

Die nachfolgende Abb. 39 beinhaltet einen Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Cycloadduktes *endo*-118.

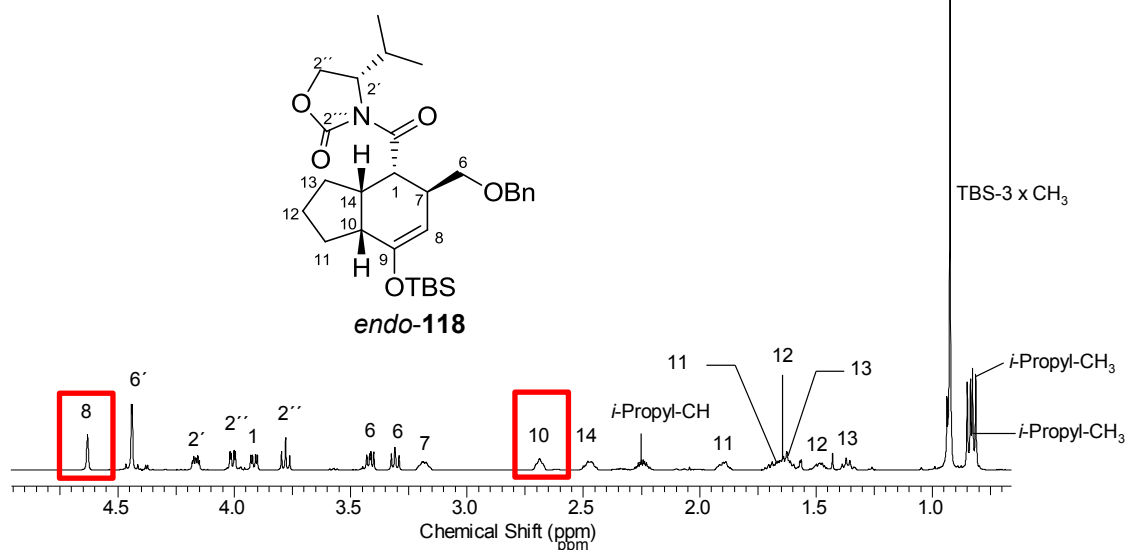
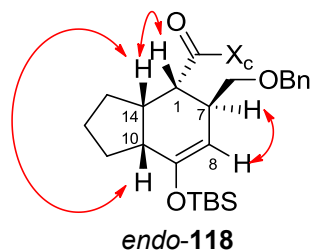


Abb. 39: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Cycloadduktes *endo*-118.

Statt einer zu erwartenden CH_2 -Gruppe an C-8 traten zwei einzelne Signale an C-10 und C-8 auf. Diese Tatsache belegte die Isomerisierung des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-118. Die

Aufklärung der Konstitution und die Annahme der relativen Konfiguration erfolgten mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten.

Tab. 3: Ausgewählte NOESY-Korrelationen des Cycloadduktes *endo-118*.



$X_cH = (S)\text{-}4\text{-}i\text{-Propyl-}2\text{-oxazolidinon}$

Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	CH-1 (3.92 ppm)	CH-14 (2.44–2.50 ppm)	CH-1 und CH-14 sind <i>cis</i>
2	CH-8 (4.63 ppm)	CH-7 (3.15–3.21 ppm)	--
3	CH-10 (2.69 ppm)	CH-14 (2.44–2.50 ppm)	CH-10 und CH-14 sind <i>cis</i>

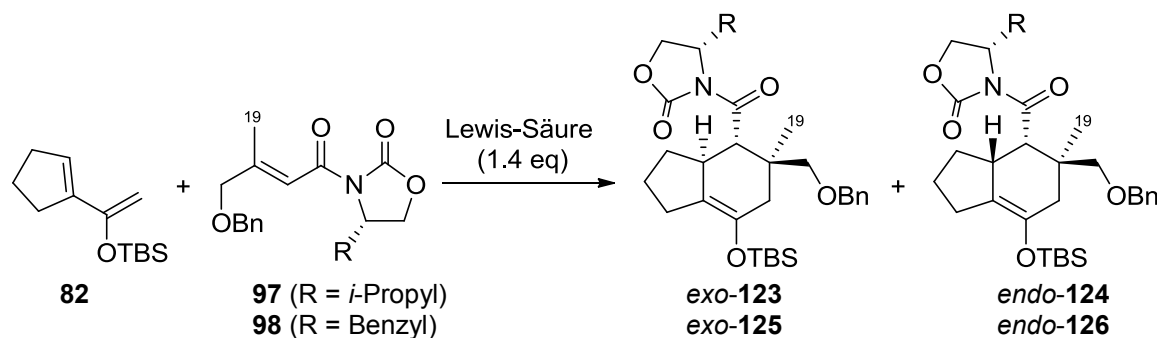
Eindeutige Kreuzpeaks traten bei H-14 mit H-10 und H-1 auf. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wurde von einer *cis*-Konfiguration des Hydrindan-Fragmentes ausgegangen. Die Isomerisierung wurde durch die nicht vorhandene CH₂-Gruppe an C-8 und das Erscheinen von zwei einzelnen CH-Signalen belegt (Abb. 39). Die Ursache für die auftretende Isomerisierung der Doppelbindung an C-9 und C-10 des Cycloadduktes *endo-122* könnte womöglich durch die säulenchromatographische Aufreinigung hervorgerufen worden sein, dessen saure Eigenschaft die unerwünschte Reaktion eingeleitet haben könnte. Ein Beweis für die Vermutung wurde nicht erbracht.

Anhand der ¹H–¹H-NOESY-NMR-Auswertung von Tab. 3 konnte auf die Bildung von (1*S*,7*R*,10*R*,14*S*)-*endo-118* geschlossen werden. Ausgehend von Cycloaddukt *exo-119* wurden die ¹H- und ¹³C-Signale unter Einbeziehung von 2D-Spektren zugeordnet. Im ¹H–¹H-NOESY-NMR-Spektrum war ein charakteristischer Kreuzpeak zwischen H-14 und H-7 sichtbar, der mutmaßen ließ, dass beide Protonen *syn*-ständig angeordnet waren. Die Bildung von (1*S*,7*S*,14*S*)-*exo-119* war damit wahrscheinlich. Henderson *et al.* verfolgten ihre Studien mit einem sterisch anspruchsvollen Dien **63** und isolierten mit der Lewis-Säure Methylaluminiumdichlorid bevorzugt das thermodynamisch kontrollierte Produkt. Eine Isomerisierung innerhalb des annelierten Systems trat nicht auf. Unter Verwendung des Dienophils **68f** sollte die Reaktivität von Dien **82** kontrolliert werden, wobei sich herausstellte, dass es sich in Diels–Alder-Reaktion eignete. Der eigentliche Fokus sollte sich auf das zielführende Dienophil mit trisubstituierter Doppelbindung richten.

4.4.3 Diels–Alder-Reaktionen mit den Dienophilen **93** und **97–99**

Die trisubstituierten Dienophile **93** und **97–99** enthielten bereits die in β -Position befindliche Methylgruppe C-19. Damit konnte das Hydrindan-Gerüst von Gagunin E (**5**) und der gleichzeitige Aufbau von drei Chiralitätszentren angegangen werden.

Tab. 4: Optimierte Bedingungen der Diels–Alder-Reaktion mit den Dienophilen **97** und **98**.

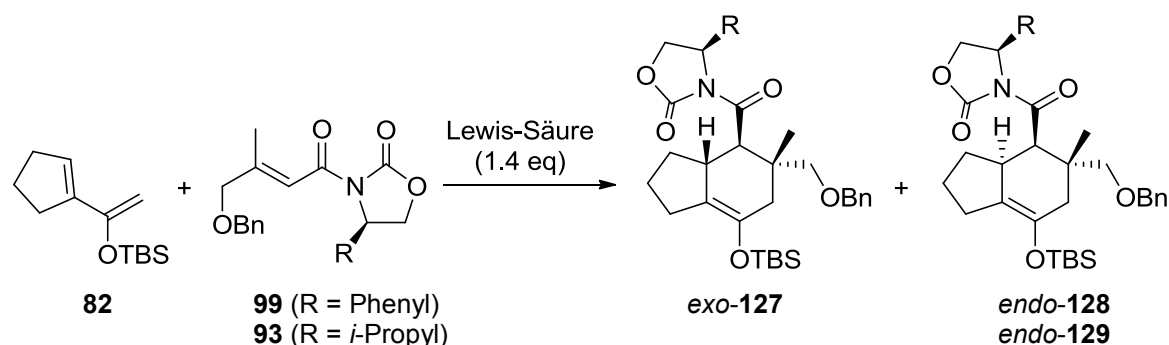


Eintrag	Dienophil	Reaktionsbedingungen ^a	Lösungsmittel	Lewis-Säure	Ausbeute [%]	dr(<i>exo/endo</i>)
1	97	82 ^b , –30 °C zu Rt, 12 h	CICH ₂ CH ₂ Cl	MeAlCl ₂	35	83/17
2	97	82 ^b , –25 °C zu Rt, 2 h	CICH ₂ CH ₂ Cl	Me ₂ AlCl	59	> 5/95
3	98	82 ^b , –25 °C zu Rt, 12 h	CICH ₂ CH ₂ Cl	MeAlCl ₂	38	94/6
4	98	82 ^b , –25 °C zu Rt, 2 h	CICH ₂ CH ₂ Cl	Me ₂ AlCl	46	17/83

^a Bevor die Zugabe von Dien **82** erfolgte, wurde das Dienophil **97** bzw. **98** mit der Lewis-Säure bei –25 °C bzw. –30 °C für 10 Minuten komplexiert. ^b Es wurden zwei Äquivalente an Dien **82** eingesetzt.

Als Lewis-Säuren¹¹⁵ dienten Methylaluminiumdichlorid und Dimethylaluminiumchlorid. Methylaluminiumdichlorid erzeugte gemäß den publizierten Daten von Henderson *et al.*, die bevorzugte Bildung der Cycloaddukte **exo-123** und **exo-125**. Die Ausbeuten waren mit mit 35% und 38% mäßig (Tab. 4, Eintrag 1 und 3). Im Hinblick auf die Diastereoselektivität stellte sich heraus, dass mit Dienophil **98** die höchsten Diastereoselektivitäten von dr(**exo-125/endo126**) = 94/6 induziert werden konnten. Unter Verwendung von Dimethylaluminiumchlorid und Dienophil **97** resultierte das Cycloaddukt **endo-124** diastereoselektiv in einer Ausbeute von 59% (Tab. 4, Eintrag 2). Der Einsatz von Dienophil **98** brachte unter diesen Bedingungen nur moderate Ausbeuten von 46% und eine Diastereoselektivität von dr(**exo-125/endo126**) = 17/83 hervor (Tab. 4, Eintrag 4).

¹¹⁵ Die Lewis-Säuren wurden innerhalb von 2–3 Wochen aufgebraucht.

Tab. 5: Optimierte Bedingungen der Diels–Alder-Reaktion mit den Dienophilen **93** und **99**.

Eintrag	Dienophil	Reaktionsbedingungen ^a	Lösungsmittel	Lewis-Säure	Ausbeute [%]	dr(<i>exo/endo</i>)
1	99	82 (2 eq), –25 °C zu Rt, 12 h	CH ₂ Cl ₂	MeAlCl ₂	49	87/13
2	99	82 (2 eq), –25 °C zu Rt, 2 h	CICH ₂ CH ₂ Cl	Me ₂ AlCl	60	17/83
3	93	82 (1.7 eq), –25 °C zu Rt, 2 h	CICH ₂ CH ₂ Cl	Me ₂ AlCl	50	> 5/95

^a Vor Zugabe des Diens **82** wurde das Dienophil **93** bzw. **99** mit der Lewis-Säure bei –25 °C für 10 Minuten komplexiert.

Übereinstimmend mit den Experimenten aus Tab. 4 führte Dienophil **99** in Gegenwart von Methylaluminiumdichlorid zur bevorzugten Bildung des Cycloadduktes *exo-127* in einer Ausbeute von 49% und einer Diastereoselektivität von dr(*exo-127/endo128*) = 87/13 (Tab.5, Eintrag 1). Wie aus Eintrag 2 ersichtlich, ergab sich mit der anderen Lewis-Säure die höchste Ausbeute von 60%, verbunden mit einer moderaten Diastereoselektivität. Dienophil **93** lieferte das Cycloaddukt *endo-129* diastereoselektiv in 50% Ausbeute (Tab. 5, Eintrag 3). Speziell das Ergebnis aus Eintrag 3 stand im Einklang mit den Studien von Schäfer,⁶⁶ der mit der gleichen Lewis-Säure bei achiralen trisubstituierten Imiden bevorzugt das Cycloaddukt des *endo*-Übergangszustandes isolierte (Kapitel 2.4, Abb. 23).

Bei den aus Tab. 4 und 5 beschriebenen [4+2]-Cycloadditionen handelt es sich um die bereits optimierten Reaktionsbedingungen, bei deren Durchführung einige interessante Beobachtungen gemacht wurden. Bei Verwendung von Dimethylaluminiumchlorid trat bei längeren Reaktionszeiten (> zwei Stunden) immer eine Zersetzung des Silylenolethers im Produkt auf bzw. wurde der Silylenolether **82** während der Reaktion durch die Einwirkung der Lewis-Säure zum Keton gespalten. Versuche, den Silylenolether **82** über einen längeren Zeitraum oder bei höheren Temperaturen (0 °C, Raumtemperatur) hinzuzugeben, bewirkte eine verstärkte Ketonbildung. Bei tiefen Temperaturen (–78 °C) wurden deutlich schlechtere Ausbeuten erhalten. Anhand des ausgewerteten Temperaturprotokolls ging hervor, dass die Reaktandenzugabe zwischen –30 °C und –25 °C erfolgen und anschließend die Reaktionslösung aus dem Kühlbad genommen werden musste, damit die eigentliche Diels–Alder-

Reaktion beginnen konnte. Dichlormethan als Lösungsmittel erzielte vergleichbare Resultate wie Dichlorethan. Mit Tetrahydrofuran und Diethylether gingen weitaus geringere Umsetzungen hervor. In Toluol fand keine Produktbildung statt. Die Reihenfolge der Zugabe und die Äquivalentmengen wurden verändert, auch ein deutlicher Überschuss von fünf Äquivalenten Dien **82** lieferte keine Verbesserung der Ausbeute. In Abwesenheit von Lewis-Säure und Lösungsmittel wurden lediglich die eingesetzten Edukte zurückgewonnen. Bei Methylaluminiumdichlorid als Lewis-Säure wurde hingegen keine Enoletherspaltung beobachtet, so dass die eingesetzten Substrate für 12 Stunden bei Raumtemperatur reagieren konnten. Kürzere Reaktionszeiten waren mit einer geringeren Produktbildung verbunden. Diese experimentellen Studien veranschaulichten, dass die *endo/exo*-Diastereoselektivität von der Lewis-Säure, Temperatur und Reaktionszeit abhängig war. Um diesen Sachverhalt nachzuvollziehen wurden die beiden Modellsysteme für das Dienophil **97** in Abb. 40 und 41 miteinander verglichen. Es wurde davon ausgegangen, dass die Lewis-Säure unter Abgabe eines Chlorid-Ions bidentat an das Dienophil **97** koordinierte. Der aktivierte Lewis-Säure–Dienophil-Komplex reagierte mit dem Dien **82** aus der stabileren *s-cis*-Konformation. Die *s-trans*-Konformation war, aufgrund der auftretenden Interaktionen zwischen dem β -Benzylether-Rest und dem Auxiliar-Substituenten ungünstig. Die Verwendung der chiralen Dienophil-Komponente **97** ermöglichte eine Differenzierung der beiden diastereotopen Halbräume, so dass der Angriff des Diens **82** von der C_{α} -*Si*-Seite ausging.

C_{α} -*Si*-Seite wird bevorzugt

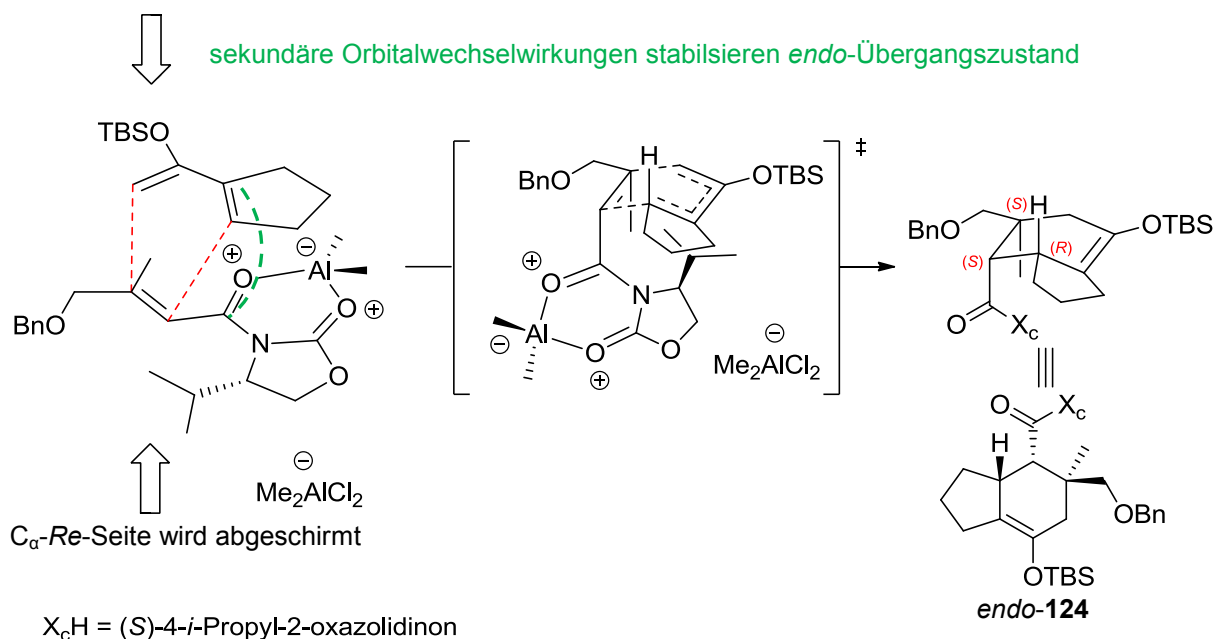


Abb. 40: Modellvorstellung zur Darstellung des Cycloadduktes *endo-124* mit Me_2AlCl .

Bei dem mit Dimethylaluminiumchlorid hervorgehenden Übergangszustand (Abb. 40) resultierte das thermodynamisch kontrollierte Cycloaddukt *endo*-**124**. Bereits in der vorangegangenen Abb. 38 wurde die vermutliche Bildung des *endo*-Übergangszustandes näher erläutert. Demnach waren kurze Reaktionszeiten, tiefe Temperaturen und die Ausbildung sekundärer Orbitalwechselwirkungen für den *endo*-Übergangszustand günstiger.

C_α-Si-Seite wird bevorzugt

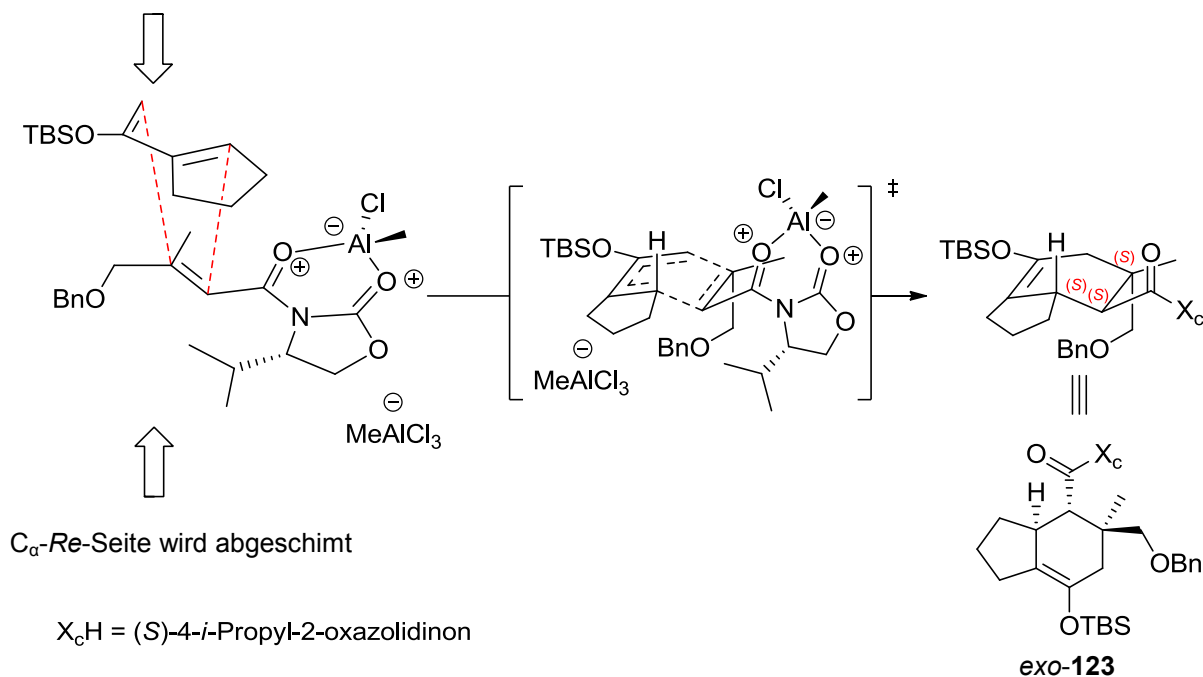


Abb. 41: Modellvorstellung zur Darstellung des Cycloadduktes *exo*-**123** mit MeAlCl_2 .

Analog zu der Darstellung aus Abb. 40 wurde angenommen, dass Methylaluminiumdichlorid unter Abgabe eines Chlorid-Ions bidentat an das Dienophil **97** koordinierte. Der aktivierte Lewis-Säure–Dienophil-Komplex reagierte aus der stabileren *s-cis*-Konformation und das Dien **82** griff von der *C_α-Si*-Seite an. Als Hauptmengendiastereomer entstand das Diels–Alder-Cycloaddukt *exo*-**123** (Abb. 41). Der entscheidende Unterschied zwischen den beiden Übergangszuständen war die Reaktionszeit, die bei Dimethylaluminiumchlorid zwei Stunden und bei Methylaluminiumdichlorid 12 Stunden betrug. Das kinetisch kontrollierte Produkt, das über den *endo*-Übergangszustand verlief bildete sich bevorzugt bei tiefen Temperaturen und kurzen Reaktionszeiten. Dagegen überwiegte das thermodynamisch stabilere Produkt bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten, was mit den experimentellen Studien übereinstimmte. Durch DC-Kontrolle der Diels–Alder-Reaktion mit Methylaluminiumdichlorid konnte nach zwei Stunden weniger Cycloaddukt *exo*-**123** detektiert werden als nach 12 Stunden. Henderson *et al.* vermuteten, das beide Diastereomere

Zur Auswertung des Cycloadduktes *exo-123* wurde der signifikante Kreuzpeak von H-14 mit H₃-19 herangezogen, der den Rückschluss zuließ, dass das Proton an C-14 und die angulare Methylgruppe an C-19 *cis*-ständig angeordnet waren. Es war zudem kein NOE-Signal zwischen H-14 und den Protonen an C-6 erkennbar. Die Tatsache, dass die Konfiguration bei der Diels–Alder-Reaktion in das Produkt übertragen wurde, konnte anhand der ausgewerteten Spektren bestätigt werden. Die Analyse der 2D-Spektren schien mit den vorgeschlagenen Struktur übereinzustimmen und es wurde auf die Entstehung des Cycloadduktes (1*S*,7*S*,14*S*)-*exo-123* geschlossen.

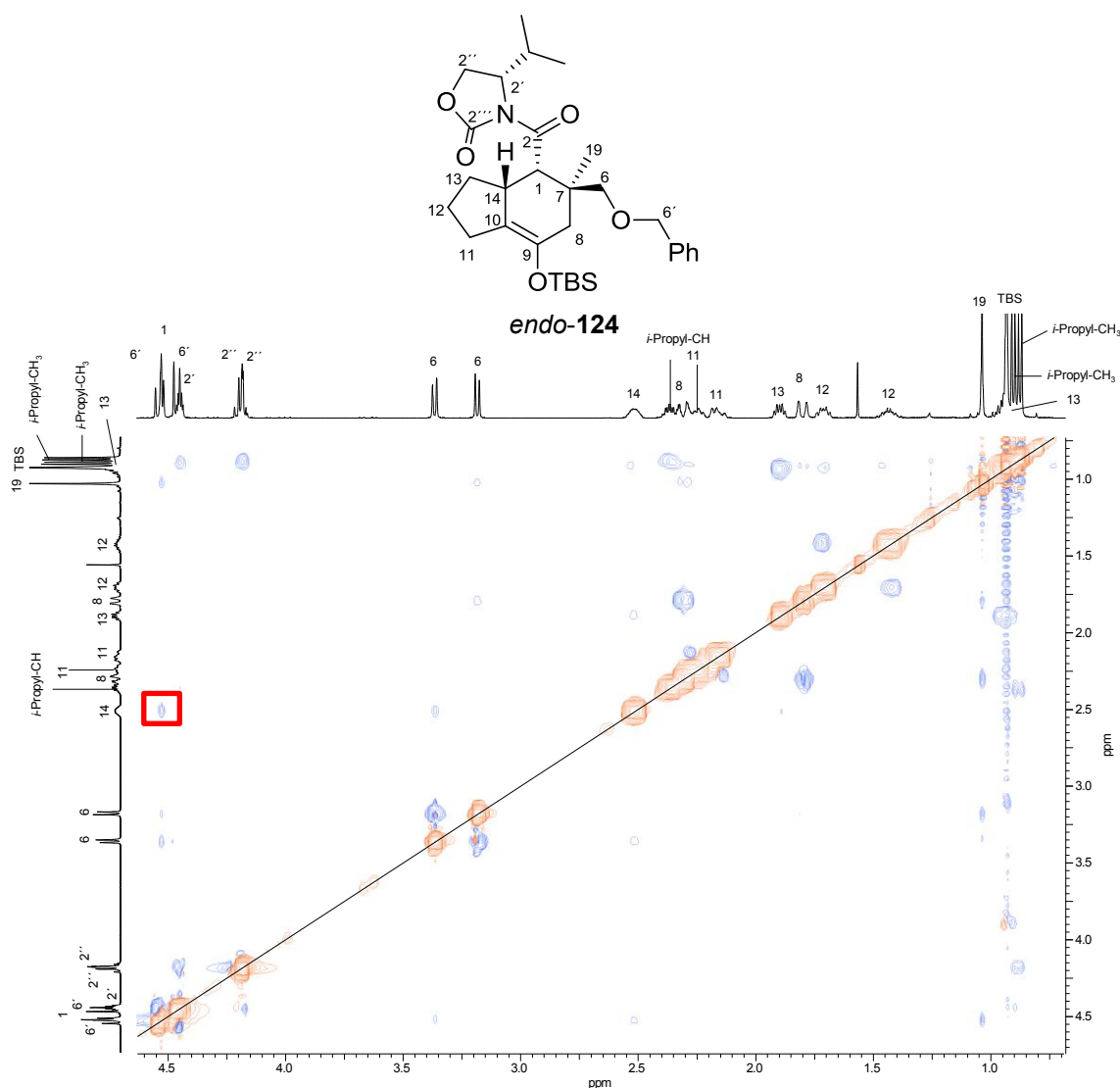


Abb. 43: ¹H-¹H-NOESY-NMR-Spektrum des Cycloadduktes *endo-124*.

Durch Anisotropieeffekte hervorgerufene Signalverschiebungen des Cycloadduktes *endo-124* äußerten sich in Tieffeldverschiebungen der Protonen H-1, H-2' und H-2'' und einer Hochfeldverschiebung der Methylgruppe C-19 (Abb. 43). Die Signale der Methylen-Gruppe C-2''

lagen dicht zusammen und waren nicht wie im Fall des Cycloadduktes *exo*-**123** aufgespalten. Bei der 2D-NMR-Auswertung waren intensive Kreuzpeaks von H-14 mit H-1 und H-6 nachweisbar. Es konnte demnach angenommen werden, dass die beiden Wasserstoff-Atome H-14 und H-1 *cis*-ständig zueinander und die Methylgruppe C-19 *trans*-konfiguriert zu den beiden Protonen angeordnet war. Würde der aktivierte Lewis-Säure–Dienophil-Komplex hypothetisch aus der *s-trans*-Konformation mit dem Dien **82** reagieren, so wäre im Cycloaddukt zwar ein NOE-Signal zwischen H-1 und H₃-19 anzutreffen, aber es wäre auch von einer intensiven dipolaren Kopplung zwischen H₃-19 und H-14 auszugehen. Letztere konnte im ¹H–¹H-NOESY-NMR-Spektrum nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grund konnte die Bildung von (1*S*,7*S*,14*R*)-*endo*-**124** vermutet werden.

4.4.5 ¹H-NMR-Spektren der Diels–Alder-Cycloaddukte *exo*-**125** und *endo*-**126**

Die Konstitution und relative Konfiguration der Cycloaddukte *exo*-**125** und *endo*-**126** wurde durch 2-D-NMR-Spektren bestimmt. Um die Diels–Alder-Cycloaddukte *exo*-**125** und *endo*-**126** vergleichen zu können, wurden die jeweiligen ¹H-NMR-Spektren übereinandergelegt (Abb. 44).

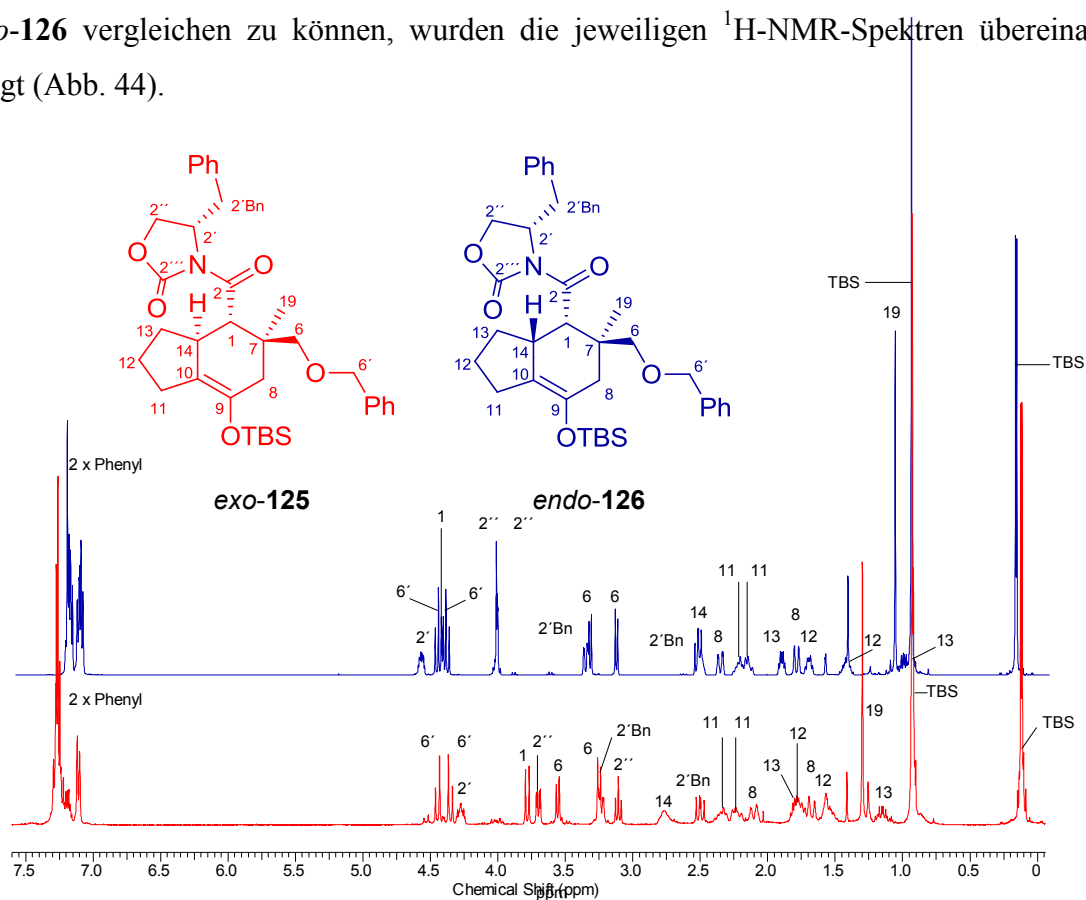


Abb. 44: ¹H-NMR-Spektren der Cycloaddukte *exo*-**125** und *endo*-**126**.

Die Tieffeldverschiebungen von H-1, H-2' und H-2'' und die Hochfeldverschiebung der Methylgruppe C-19, die bereits bei dem Cycloaddukt *endo-124* mit *i*-Propyl-Auxiliar vorkamen, konnten auch hier entdeckt werden. Die charakteristische Aufspaltung der Methylen-Gruppe C-2'' war wie in den vorangegangenen Studien in dem Cycloaddukt *exo-125* vorhanden. Die Ursache für die Signalverschiebungen war auf einen Anisotropieeffekt zurückzuführen. Unter Einbeziehung der ^1H - ^1H -NOESY-Experimente waren im Cycloaddukt *endo-126* charakteristische Kreuzpeaks zwischen H-1 und H-14 erkennbar. Bei dem anderen Cycloaddukt *exo-125* konnte ein eindeutiger NOE zwischen H-14 und H-19 beobachtet werden. Desweiteren unterschieden sich die Kopplungskonstanten von H-14 und H-1 voneinander. Im Cycloaddukt *exo-125* lag die 3J -Kopplung bei 10.6 Hz und im anderen Cycloaddukt *endo-126* bei 7.0 Hz. Die Bildung der Cycloaddukte (1*S*,7*S*,14*S*)-*exo-125* und (1*S*,7*S*,14*R*)-*endo-126* schien mit der NMR-Analyse übereinzustimmen.

4.4.6 ^1H -NMR-Spektren der Diels–Alder-Cycloaddukte *exo-127* und *endo-128*

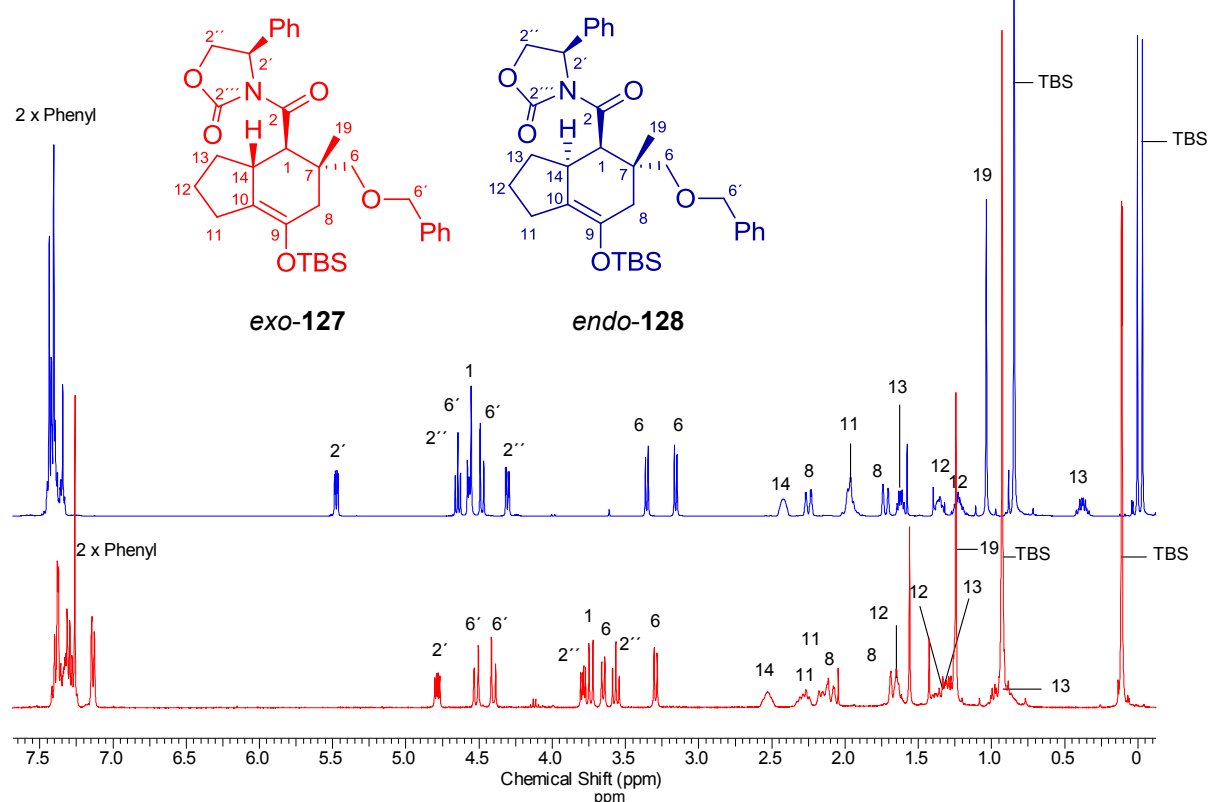


Abb. 45: ^1H -NMR-Spektren der Cycloaddukte *exo-127* und *endo-128*.

Für die Cycloaddukte *exo-127* und *endo-128* wurde die Konstitution und relative Konfiguration durch 2-D-NMR-Spektren aufgeklärt. Der beobachtete Anisotropieeffekt, der

bei den kinetisch kontrollierten Diels–Alder-Produkten mit *i*-Propyl- und Benzyl-Substituenten auftrat, konnte auch in den hier abgebildeten ^1H -NMR-Spektren nachgewiesen werden (Abb. 45). Eindeutige Tieffeldverschiebungen der Signale H-1, H-2' und H-2'' gefolgt von einer Hochfeldverschiebung der Methylgruppe C-19, waren bei dem Cycloaddukt *endo*-**128** anzutreffen. Entscheidend für die Zuordnung war das ^1H – ^1H -NOESY-Experiment, bei dem ein eindeutiger NOE zwischen H-1 und H-14 zu erkennen war. Im anderen Cycloaddukt *exo*-**127** wurde ein charakteristischer NOE zwischen H-14 und H-19 entdeckt. Ein Vergleich der Kopplungskonstanten von H-14 mit H-1 in beiden Diastereomeren belegte die Vermutung. Im Cycloaddukt *exo*-**127** betrug die 3J -Kopplung 10.5 Hz und im Cycloaddukt *endo*-**128** 6.8 Hz. Die Entstehung der Cycloaddukte (1*R*,7*R*,14*S*)-*endo*-**128** und (1*R*,7*R*,14*R*)-*exo*-**127** war damit wahrscheinlich und deckte sich mit der NMR-Analyse.

Zusammenfassend konnten mit der Diels–Alder-Reaktion Diastereomere mit drei Chiralitätszentren in nur einem Reaktionsschritt aufgebaut werden. Die Konfiguration des Dienophils wurde auf das Cycloaddukt übertragen und durch die chiralen Auxiliare war eine diastereotopische Differenzierung möglich. Die Lewis-Säure Methylaluminiumchlorid eignete sich für die Dienophile **98** und **99**, da mit ihnen die gewünschten Diels–Alder-Cycloaddukte *exo*-**125** und *exo*-**127** zugänglich waren. Dimethylaluminiumchlorid und die *i*-Propyl-substituierten Dienophile **93** und **97** begünstigten die Bildung der Cycloaddukte *endo*-**124** und *endo*-**129** diastereoselektiv in einer Ausbeute von 50–59%.

4.5 Versuche zum Aufbau des Sieben-Ringes

4.5.1 Modifizierung des Sieben-Ringes ausgehend von Cycloaddukt *endo*-**129**

Mit dem Cycloaddukt *endo*-**129** wurde die weitere Synthesestrategie verfolgt. Zielführend sollte hierbei die diastereoselektive Einführung der Methylgruppe C-20 sein, bei der eine Abfolge aus TBS-Enolether-Spaltung und Methylierung der Position C-10 ihre Anwendung finden sollte. Versuche mit Methyllithium und Methyljodid hatten die Zersetzung des Substrates *endo*-**129** zur Folge (Tab. 6, Eintrag 1 und 2).¹¹⁶ Die Abspaltung der TBS-Gruppe verbunden mit einer Protonierung an C-10 zu dem Keton *endo*-**130** wurde mit den Reagenzien Methyljodid und TBAF¹¹⁷ beobachtet (Tab. 6, Eintrag 3–8). Die Methylierung ließ sich auch

¹¹⁶ Literaturbeispiel siehe: House, H. O.; Phillips, W. V.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2400–2405.

¹¹⁷ Literaturbeispiel siehe: Xu, J.; Trzoss, L.; Chang, W. K.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 3672–3676.

Eine geeignete Wahl fiel auf die Simmons–Smith-Cyclopropanierung⁴⁵ unter Furukawa-Bedingungen,^{77a,b} die mit dem Cycloaddukt *endo-129* in Gegenwart von Diiodmethan und Diethylzink diastereoselektiv verlief (Abb. 46).⁷⁸ Der Angriff der reaktiven Zinkspezies ging von der weniger gehinderten (10*Re*,9*Si*)-Seite aus und erklärte den diastereoselektiven Verlauf (Abb. 47).

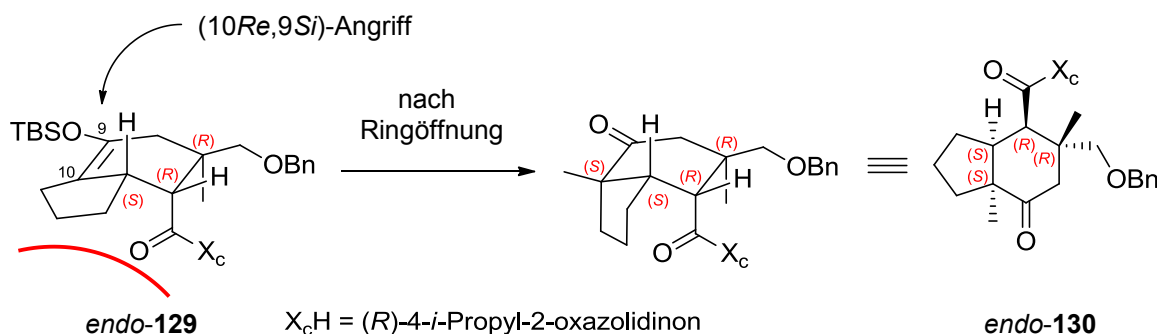


Abb. 47: Konformationsformel der Cycloaddukte *endo-129* und *endo-130*.

Versuche mit weniger Äquivalenten Cyclopropanierungsreagenz hatten deutlich schlechtere Umsetzungen zur Folge, so dass die in Abb. 46 gewählten Reaktionsbedingungen verwendet wurden. An die Cyclopropanierung schloss sich die Öffnung des Drei-Ringes, die in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure⁷⁸ als Brønsted-Säure vollzogen wurde. Als Produkt entstand das Keton *endo-130* in guten Ausbeuten von 79% (Abb. 48).

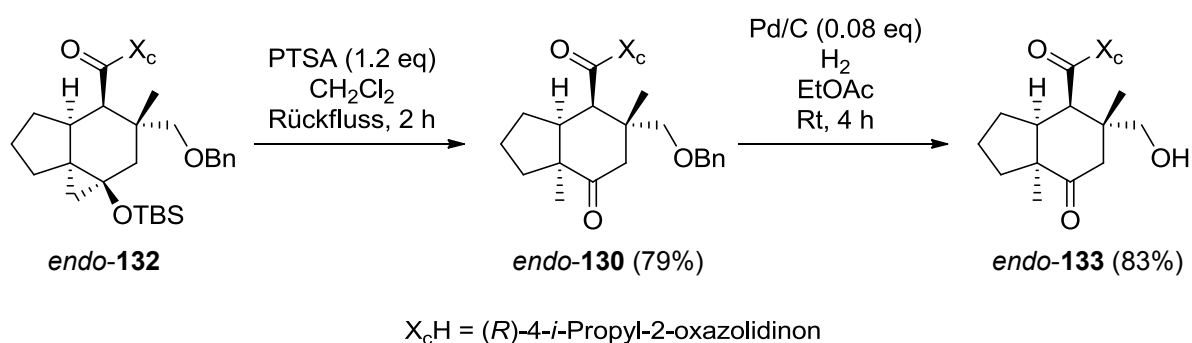


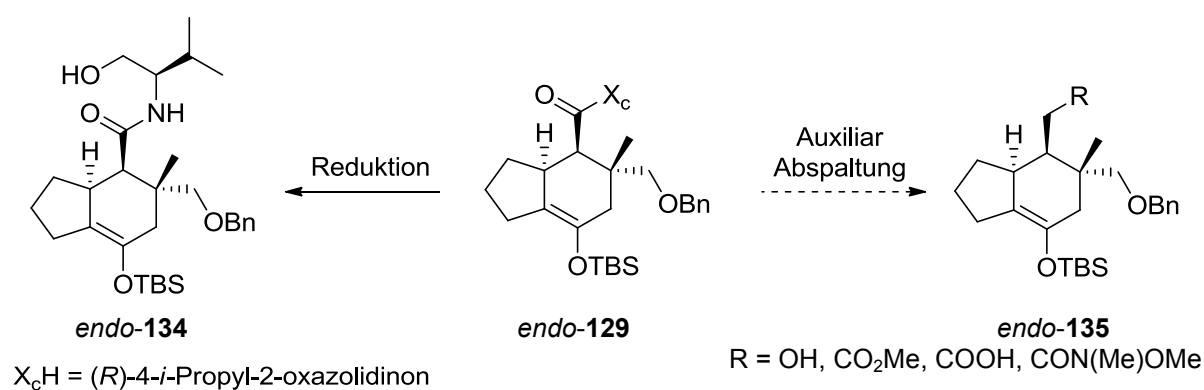
Abb. 48: Öffnung des Cyclopropanringes und Hydrogenolyse der Verbindung *endo-132*.

Die nachfolgende Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe gelang durch Hydrogenolyse mit einem Palladium auf Aktivkohle Katalysator in einer H₂-Atmosphäre.¹²⁰ Ethylacetat erwies sich als geeignetes Lösungsmittel, mit dem der primäre Alkohol *endo-133* in einer Ausbeute von 83% erhalten wurde. Die Durchführung der Hydrogenolyse in Ethanol erzielte geringere Ausbeuten.

¹²⁰ Beispiel siehe: Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746–1757.

Mit dieser eleganten Syntheseabfolge aus Cyclopropanierung, säure-katalysierter Ringöffnung und Hydrogenolyse gelang die diastereoselektive Methylierung der Position C-10 auch im größeren Maßstab mit adäquaten Ausbeuten. Die Hydrogenolyse direkt nach der [4+2]-Cycloaddition durchzuführen, war in Anwesenheit der Silylenolether-Funktion nicht realisierbar. In Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle¹²⁰ bzw. Lithium/Naphthalin¹²¹ wurde das Edukt reisoliert und unter Verwendung von DDQ¹²² wurde die Spaltung des Silylenolethers eingeleitet. Eine unerwartete Herausforderung stellte die Abspaltung des Auxiliars dar. Bereits vor der Cyclopropanierung wurden Versuche zu dessen Entfernung unternommen. Unter Standardmethoden (siehe Tab. 7) wurde entweder kein Produkt gebildet oder es ging das Carbonsäureamid *endo*-134 hervor. Das Auftreten des Carbonsäureamids *endo*-134 (Tab. 7, Eintrag 1 und 2) stand mit den Ergebnissen von Schäfer⁶⁶ im Einklang.

Tab. 7: Versuche zur Entfernung des chiralen Auxiliars.



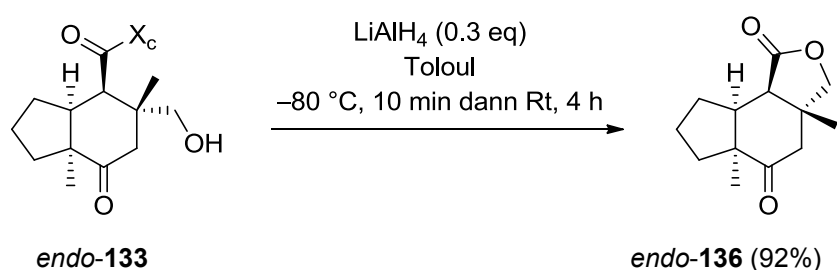
Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur, Reaktionszeit	Ausbeute [%]
1	LAH (5 eq)	THF	0 °C, 2 h	80 ^a
2	DIBAL-H (5 eq)	THF	-78 °C, 1.5 h dann 0 °C	29 ^a
3	LiOOH (2 eq)	THF, H ₂ O (3/1)	0 °C dann Rt, 12 h	--
4	MeOMgBr (4 eq)	MeOH	0 °C, 2 h	-- ^b
5	NaOMe (1 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C zu Rt, 0.5 h	-- ^b
6	MeO(Me)NH • HCl (2.1 eq), Me ₃ Al (2 eq)	CH ₂ Cl ₂	-10 °C, 1 h dann Rt, 16 h	-- ^b
7	MeO(Me)NH • HCl (3.3 eq), <i>i</i> -PrMgCl (6.6 eq)	CH ₂ Cl ₂	0 °C zu Rt, 6 h	-- ^b
8	LiBH ₄ (10 eq)	THF	0 °C zu Rt, 11 h	-- ^b
9	NaBH ₄ (3 eq)	THF, H ₂ O (3/1)	0 °C zu Rt, 16 h	-- ^b

^a Bildung von Carbonsäureamid *endo*-134. ^b Reisolierung von Cycloaddukt *endo*-129.

¹²¹ a) Liu, H.-J.; Yip, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253–2256. b) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368.

¹²² Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.

Mit den Reduktionsmitteln Lithiumaluminiumhydrid¹²³ und Diisobutylaluminiumhydrid⁷⁵ wurde das Carbonsäureamid *endo*-**134**¹²⁴ in Ausbeuten von 80% und 29% synthetisiert (Tab. 7, Eintrag 1 und 2). Das Cycloaddukt *endo*-**129** wurde nach Verwendung von Natriumborhydrid,⁸⁸ Lithiumborhydrid,^{123a,125} Natriummethanolat,^{100b} Methoxymagnesiumbromid¹²⁶ und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid⁷⁴ zurückgewonnen (Tab. 7, Eintrag 4–9). Mit Lithiumhydroperoxid^{123b,127} als Reagenz konnte in geringen Mengen Auxiliar auf der DC detektiert werden, aber es war nicht möglich die entsprechende Carbonsäure zu isolieren (Tab. 7, Eintrag 3). Vergleichbare Ergebnisse resultierten bei den Versuchen, das Oxazolidinon nach der Hydrogenolyse abzuspalten. Die gängigen Reagenzien wie Lithiumhydroperoxid^{123b,130} oder Diisobutylaluminiumhydrid⁷⁵ versagten.



X_cH = (*R*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon

Abb. 49: Entfernung des chiralen Auxiliars.

Eine erfolgsversprechende Methode, die die Abspaltung des chiralen Auxiliars und eine Lactonisierung begünstigte, war auf eine genau definierte Menge an Lithiumaluminiumhydrid oder Natriummethanolat zurückzuführen (Abb. 49). Bei letzterem wurden mäßige Ausbeuten zwischen 20–60% erhalten. Diese Divergenz war ausschlaggebend dafür, dass dieses Reagenz nicht weiter berücksichtigt wurde und Lithiumaluminiumhydrid zum Einsatz kam. Die Ursache der variierenden Ausbeuten bei Verwendung der Methanolatlösung konnte einer Publikation von Kanomata *et al.*¹²⁸ entnommen werden. Die Autoren berichteten, dass sich in

¹²³ a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739. b) Le Sann, C.; Muñoz, D. M.; Saunders, N.; Simpson, T. J.; Smith, D. I.; Soulas, F.; Watts, P.; Willis, C. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1719–1728.

¹²⁴ Das Carbonsäureamid *endo*-**134** wurde durch LRMS und ¹H–¹³C-HSQC-NMR- Experimente nachgewiesen.

¹²⁵ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.

¹²⁶ MeOMgBr wurde *in situ* aus MeOH und MeMgBr erzeugt: a) Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346–4348. b) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395–6397.

¹²⁷ LiOOH wurde *in situ* aus LiOH und H₂O₂ erzeugt: a) Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Bartoli, J.; Dow, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4957–4960. b) Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Weber, A. E.; Conn, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 39–42. c) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.

¹²⁸ Kanomata, N.; Maruyama, S.; Tomono, K.; Anada, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3599–3603.

Anwesenheit von Natriummethanolat ein acyclisches Amid ausbildete, welches durch die Zugabe von Dimethylcarbonat in den entsprechenden Ester transformiert werden konnte (Abb. 50).

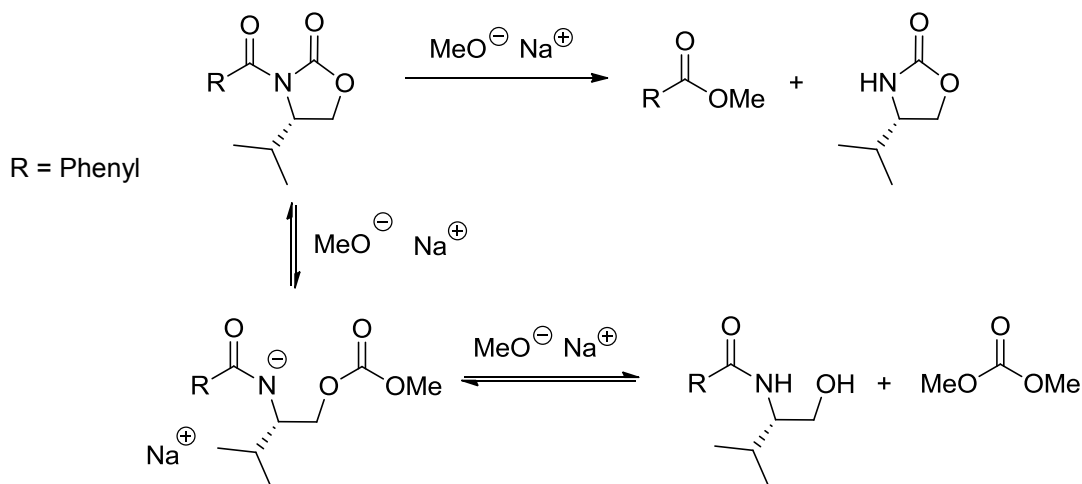


Abb. 50: Mögliche Nebenreaktion der Auxiliarspaltung nach Kanomata.

Basierend auf der Dissertation von Helmboldt¹²⁹ wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur, besonders hohe Produktbildungen mit Natriummethanolat induziert. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ war die Ausbeute deutlich geringer, was sich mit den durchgeführten Studien decken würde.

Entscheidend für das Gelingen der hier vorgestellten Lactonisierung war die Äquivalentmenge an Lithiumaluminiumhydrid. Höhere Mengen (> 0.3 Äquivalente) oder Diethylether bzw. Tetrahydrofuran als Lösungsmittel förderten die Carbonsäureamidbildung. Die Beschaffenheit des Reagenzes hatte zudem einen zusätzlichen Einfluss auf die Produktbildung. Es wurde in Experimenten bestätigt, dass bei einer frisch verwendeten Charge das Amid favorisiert wurde und mit weniger reaktivem Lithiumaluminiumhydrid (älterem) in sehr guten Ausbeuten das Lacton *endo*-**136** hervorging. Unter Berücksichtigung der gängigen Abspaltungsmethoden war es nicht möglich, die Carbonyl-Funktion an Position C-2 anzugreifen bzw. wurde mit den reaktiveren Reagenzien (DIBAL-H, LAH) die Amid-Funktionalität des Auxiliars angegriffen. Das wiederum vermuten ließ, dass die Angriffsposition C-2 schwer zugänglich war. Eine Betrachtung der Konformationsformel (Abb. 51) zeigte, dass sich die Carbonyl-Gruppe des Auxiliars aufgrund der drehbaren

¹²⁹ Helmboldt, H. *Dissertation: Studien zur Synthese von Jatrophan-Diterpenen*, Technische Universität Dresden, **2006**.

Bindung so ausrichtete, dass sich das Dipolmoment minimierte. Ein Angriff an C-2 wurde von dem Methyl-Substituenten C-19, dem sperrigen *i*-Propyl-Rest und der anderen Carbonyl-Funktion am Auxiliar verhindert.

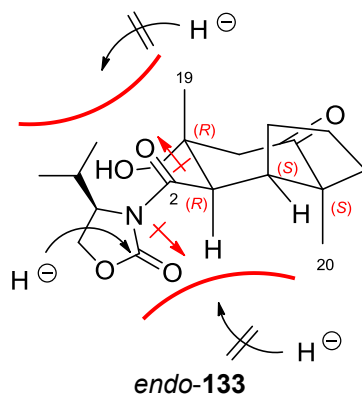


Abb. 51: Konformationsformel von Alkohol *endo-133* in Gegenwart einer Hydridquelle.

Der nukleophile Angriff war nur an der besser zugänglichen Amid-Funktion des Auxiliars realisierbar und erklärte die Bildung des Carbonsäureamids.

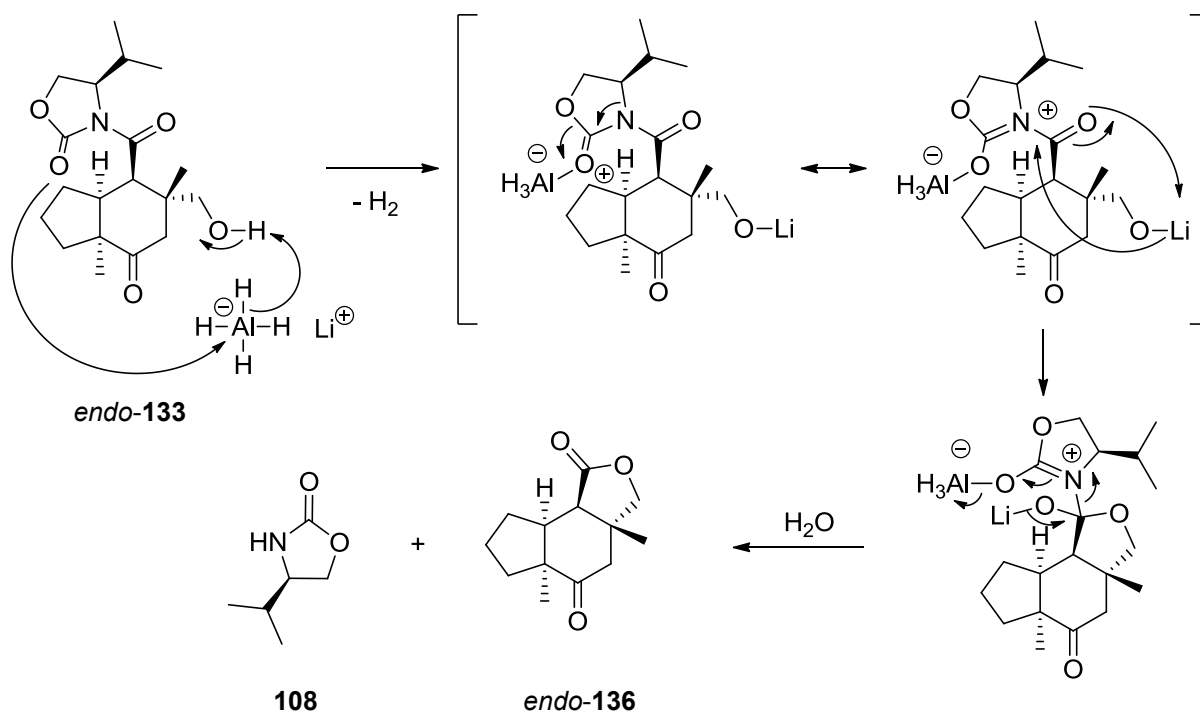


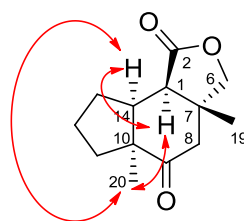
Abb. 52: Postulierter Mechanismus der Lactonisierung.

Bei einem möglichen Mechanismus wird der Alkohol *endo-133* unter Ausbildung eines Lithiumalkoholates deprotoniert (Abb. 52). Das Aluminiumhydrid koordiniert an die Sauerstoff-Funktion des Amids und erleichtert den Angriff des Alkoholates an die Carbonyl-

funktion C-2. Als Zwischenstufe entsteht ein tetraedrisches Intermediat, das unter der Auxiliärabspaltung das Lacton *endo-136* als Produkt hervorbringt.

Zur Aufklärung der Konfiguration des Lactonringes von *endo-136* wurden 2D-NOE-Experimente herangezogen. Eindeutige Kreuzpeaks, die auf die *cis*-Konfiguration des Hydrindan-Fragmentes und die *trans*-Verknüpfung des Lactons *endo-136* schließen ließen, konnten auf die NOE-Signale von H-1 mit H-14 und H₃-20 zurückgeführt werden (Tab. 8). Die Tatsache, dass zwischen H₃-19 keine NOE-Signale zu H-14, H-1 und H₃-20 sichtbar waren, konnte die vermutete Struktur belegen. Die Lactonisierung lieferte damit das *trans*-konfigurierte Lacton (1*R*,7*R*,10*S*,14*S*)-*endo-136* mit *cis*-ständigem Hydrindan-System.

Tab. 8: Ausgewählte NOESY-Korrelationen von (1*R*,7*R*,10*S*,14*S*)-*endo-136*.



endo-136

Eintrag	NOE Kreuzpeak zwischen		Schlussfolgerung
1	CH-1 (3.03 ppm)	CH-14 (2.46–2.51 ppm)	CH-1 und CH-14 sind <i>cis</i>
2	CH-1 (3.03 ppm)	CH ₃ -20 (1.26 ppm)	CH-1 und CH ₃ -20 sind <i>cis</i>
3	CH-14 (2.46–2.51 ppm)	CH ₃ -20 (1.26 ppm)	CH-14 und CH ₃ -20 sind <i>cis</i>

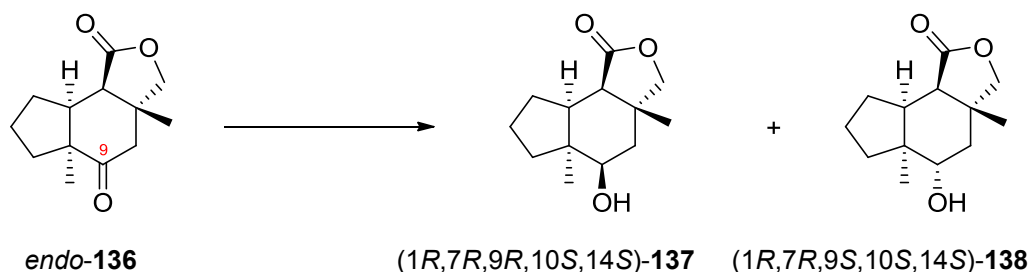
Die Carbonylfunktion an C-9 des Lactons *endo-136* wurde der Synthesestrategie folgend mit Natriumborhydrid⁸⁸ oder in Gegenwart von Cer(III)-Chlorid unter Luche-Bedingungen⁴⁴ reduziert (Tab. 9). Anhand von ¹H-¹H-NOESY-NMR-Experimenten konnten die Alkohole entsprechend in (1*R*,7*R*,9*R*,10*S*,14*S*)-**137** und (1*R*,7*R*,9*S*,10*S*,14*S*)-**138** zugeordnet werden. Die Reagenzien K-Selectride K[(*sec*-Bu)₃BH]^{130a} und L-Selectride Li[(*sec*-Bu)₃BH]^{130b} erwiesen sich für das Lacton *endo-136* als ungeeignet. Statt einer Produktbildung wurde das Edukt zurückgewonnen (Tab. 9, Eintrag 1 und 2). Mit den Reduktionsmitteln Diisobutylaluminiumhydrid⁷⁵ und Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al)¹³¹ ergaben sich komplexe Gemische, die nicht weiter charakterisiert wurden (Tab. 9, Eintrag 3 und 4). Natriumborhydrid⁸⁸ reduzierte die Keto-Funktionalität bevorzugt zum gewünschten Alkohol

¹³⁰ a) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159–7161. b) Brown, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4100–4102.

¹³¹ Harashima, S.; Oda, O.; Amemiya, S.; Kojima, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2773–2784.

(1*R*,7*R*,9*R*,10*S*,14*S*)-**137** mit einer Gesamtausbeute von 72% und einer Diastereoselektivität von $\text{dr}(\mathbf{137}/\mathbf{138}) = 80/20$ (Tab. 9, Eintrag 5).

Tab. 9: Ergebnisse zur Reduktion des Ketons *endo*-**136**.



Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur, Reaktionszeit	Ausbeute [%]	$\text{dr}(\mathbf{137}/\mathbf{138})$
1	K-Selectride (1.2 eq)	THF	-80 °C, 10 min	-- ^a	--
2	L-Selectride (1.2 eq)	THF	-80 °C, 10 min	-- ^a	--
3	DIBAL-H (1.1 eq)	THF	-78 °C, 1 h	--	--
4	Red-Al (1.2 eq)	THF	-78 °C, 2 h	--	--
5	NaBH ₄ (3 eq)	MeOH	0 °C, 2 h	72	80/20
6	NaBH ₄ (1.5 eq), CeCl ₃ ^b (1.1 eq)	MeOH	-30 °C, 1 h	64	67/33
7	NaBH ₄ (1.5 eq), CeCl ₃ ^b (1.5 eq)	MeOH	-30 °C, 1 h	86	69/31

^a Reisolierung von Lacton *endo*-**136**. ^b Ausgeheizt bei $5 \cdot 10^{-2}$ mbar, 150 °C, 1 h.

Unter Luche-Bedingungen⁴⁴ belief sich die Diastereoselektivität auf ein ungünstiges Verhältnis von $\text{dr}(\mathbf{137}/\mathbf{138}) = 67/33$ (Tab. 9, Eintrag 6) und $\text{dr}(\mathbf{137}/\mathbf{138}) = 69/31$ (Tab. 9, Eintrag 7).

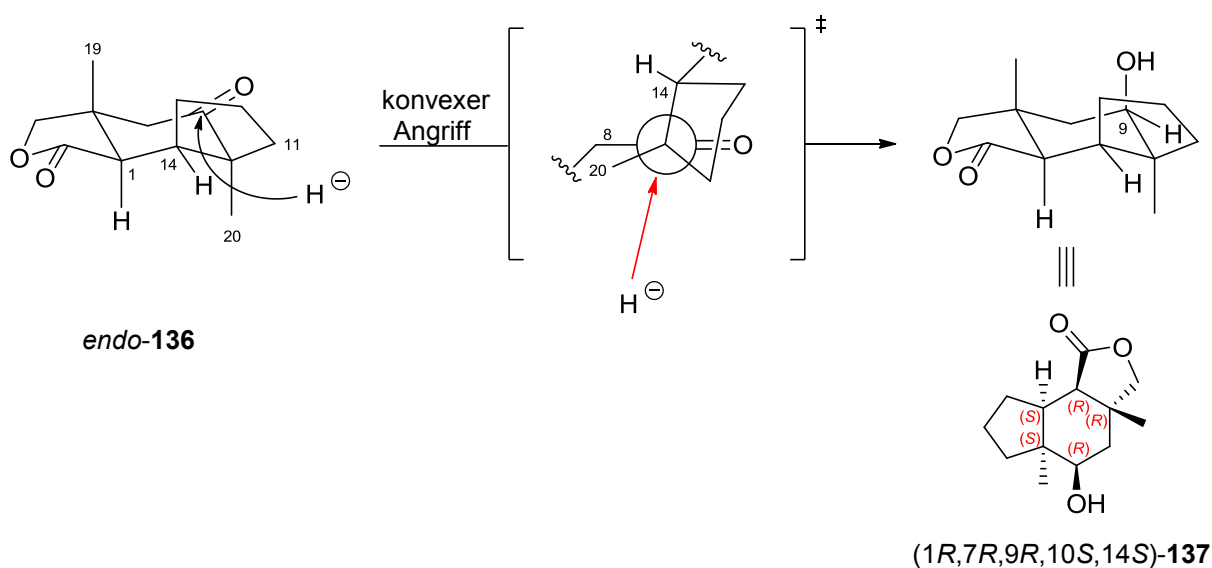


Abb. 53: Konvexer Angriff auf den Alkohol *endo*-**136**.

Die Bildung der Alkohole $(1R,7R,9R,10S,14S)$ -**137** und $(1R,7R,9S,10S,14S)$ -**138** ließ sich anhand des Cram-Modells¹³² veranschaulichen. Demnach wurde bei einem konvexen Angriff unter Bildung des axialen Alkohols ein teilweise ekliptischer Übergangszustand durchlaufen (Abb. 53). Der Angriff selbst fand von der weniger gehinderten Seite im Bürgi–Dunitz-Winkel¹³³ statt. Zwischen dem angreifenden Nukleophil und dem Methyl-Substituenten C-20 trat eine Torsionsspannung auf.

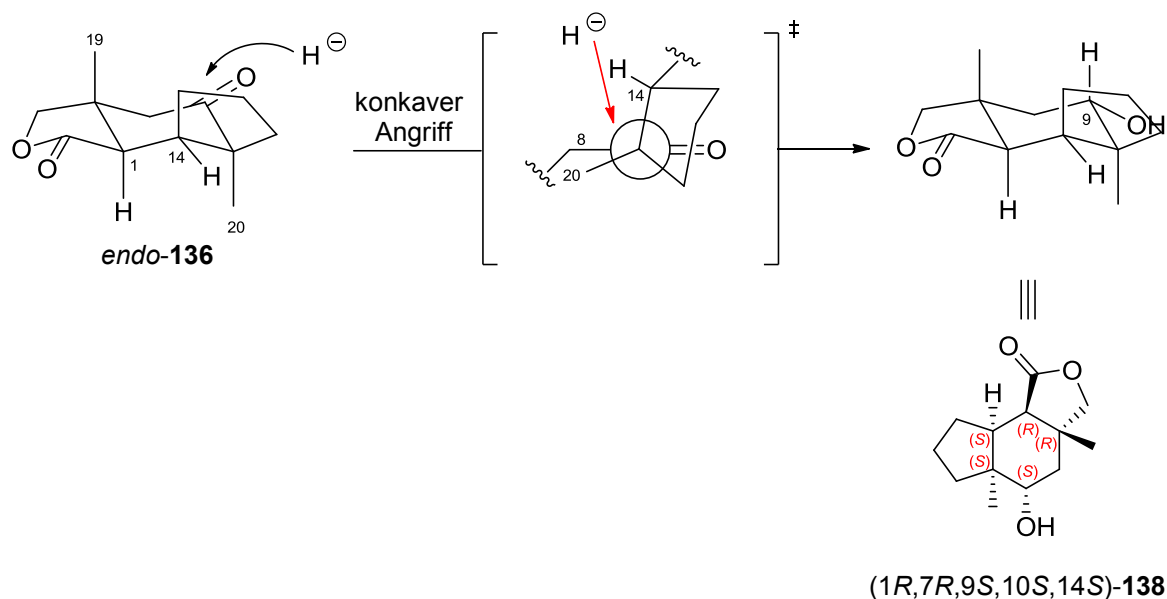


Abb. 54: Konkaver Angriff auf den Alkohol *endo-136*.

Im Fall des konkaven Angriffs, bei dem der äquatoriale Alkohol hervorging, wurde eine sterische Spannung zwischen dem quartären Zentrum C-14 und dem angreifenden Nukleophil erzeugt, womit eine Energieerhöhung des Übergangszustands verbunden war (Abb. 54). Das Auftreten dieses sterischen Effektes war ausschlaggebend dafür, dass der axiale Alkohol $(1R,7R,9R,10S,14S)$ -**137** bevorzugt gebildet wurde. Aufgrund der unterhalb und oberhalb des Ringes angeordneten Methylgruppen C-19 und C-20, ließ sich auch erklären, warum die sterisch anspruchsvollen achiralen Reagenzien K- und L-Selectride nicht an Position C-9 angreifen konnten.

¹³² a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835. b) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748–2755. c) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *18*, 2205–2208.

¹³³ a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067. b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1563–1572.

Im darauffolgenden Syntheseschritt sollte eine Reaktionsabfolge, bestehend aus TBS-Schützung und Modifizierung des Lacton-Ringes zur Anwendung kommen, um den Sieben-Ring aufzubauen. Die Grundidee sollte auf einer Einführung der ersten exocyclischen Methyleneinheit für die Ringschlussmetathese⁷¹ basieren. Unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid⁷⁵ sollte das Lacton **139** zum Lactol **141**¹³⁴ reduziert und anschließend mit einem Wittig-Reagenz zu Alkohol **142** umgesetzt werden (Abb. 55).¹³⁵

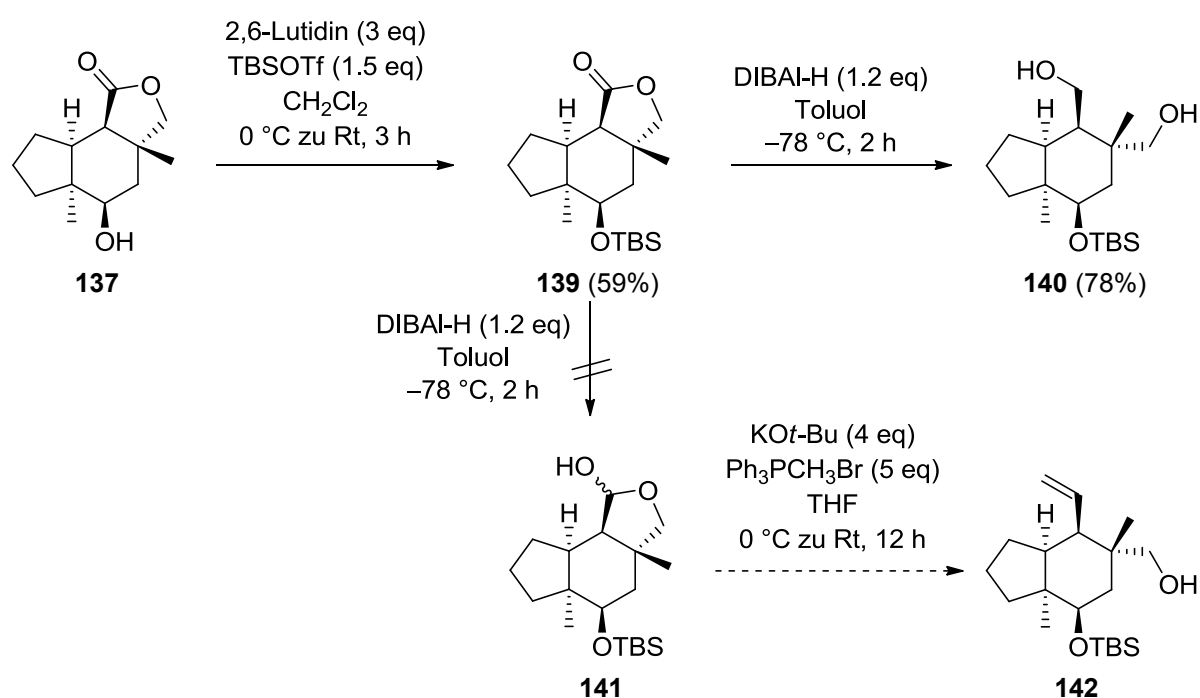


Abb. 55: Bildung des Diols **140**.

Statt des gewünschten Lactols **141** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nur das Diol **140** mit einer Ausbeute von 78% isoliert werden. Die TBS-Schützung des Alkohols **137** mit 2,6-Lutidin und TBSOTf¹³⁶ stellte die bevorzugte Variante dar. In Gegenwart von Imidazol und TBSCl wurde das Edukt zurückgewonnen.^{35c}

Dieser Syntheseweg ermöglichte einen Zugang zu dem Lacton **139**, bei dem das Hydrindan-Fragment gegenüber den Standardreaktionen untersucht werden konnte. Vorteilhaft erwiesen sich neben der diastereoselektiv verlaufenden Diels–Alder-Reaktion auch die diastereo-

¹³⁴ Beispiel zur Lacton-Reduktion: Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Am Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905–10913.

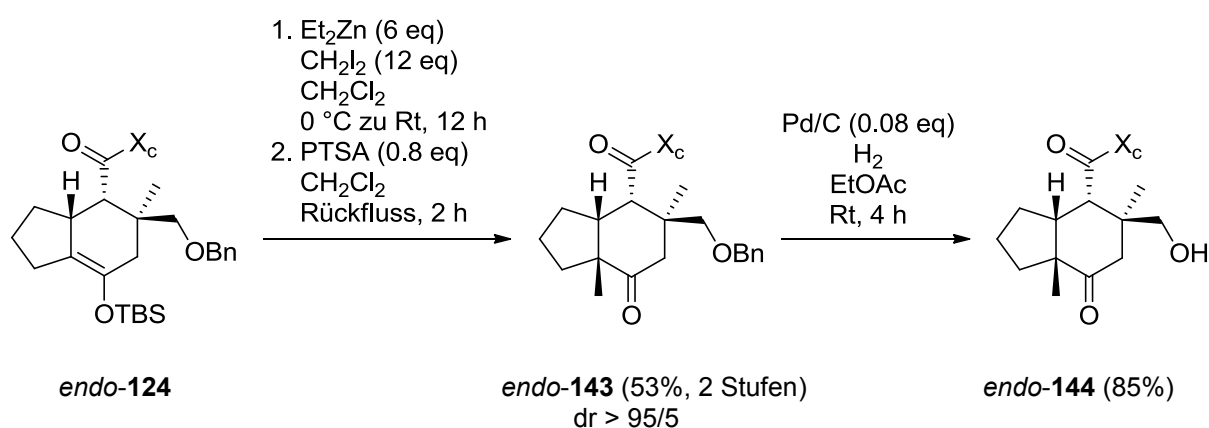
¹³⁵ Beispiel zur Methylen-Wittig-Olefinierung siehe: a) Morita, M.; Haketa, T.; Koshino, H.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1679–1682. b) Suresh, V.; Selvam, J. J. P.; Rajesh, K.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron: Asymmetrie* **2008**, *19*, 1509–1513.

¹³⁶ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.

selektive Einführung der Methylgruppe C-20. Aufwendiger gestaltete sich die Entfernung der chiralen Komponente, bei der die Beschaffenheit des Reagenzes die Produktbildung beeinflusste.

4.5.2 Modifizierung des Sieben-Ringes ausgehend von Cycloaddukt *endo-124*

Neben der zielführenden Realisierung des Sieben-Ringes sollte in diesem Kontext auch die Etablierung einer reproduzierbaren Abspaltungsmethode im Vordergrund stehen.



X_cH = (S)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon

Abb. 56: Cyclopropanierung, Ringöffnung und Hydrogenolyse des Cycloadduktes *endo-124*.

Als Ausgangsverbindung diente das Cycloaddukt *endo-124*, das auf gleicherweise einer Cyclopropanierung^{45,77} mit Brønsted-saurer Ringöffnung⁷⁸ und einer Hydrogenolyse¹²³ unterzogen wurde (Abb. 56). Als Produkt wurde der primäre Alkohol *endo-144* synthetisiert.

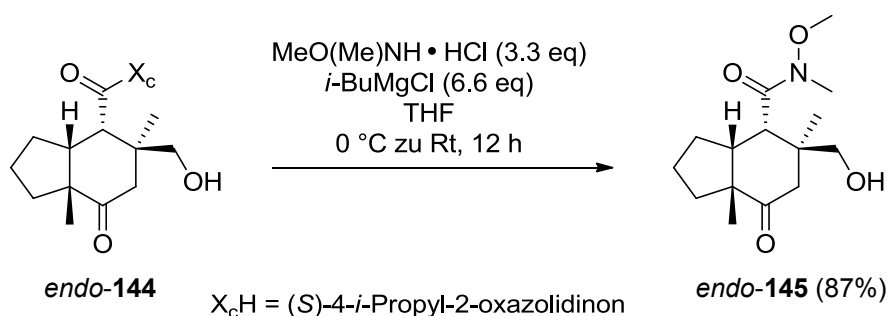


Abb. 57: Überführung in das Weinrebamid *endo-145*.

Die vorher schwer zu kontrollierende Auxiliarabspaltung konnte durch eine modifizierte Weinreb-Variante⁷⁴ ausgetauscht werden und lieferte das Weinrebamid *endo-145* in akzeptable Ausbeuten von 87% (Abb. 57). Die primäre Alkohol-Funktion von Weinrebamid

endo-**145** wurde in Gegenwart von Dess–Martin-Periodinan⁷⁶ in einer Ausbeute von 94% oxidiert (Abb. 58). Ein *in situ* aus dem literaturbekannten Bromid **148** hergestelltes Grignard-Reagenz⁷³ wurde danach mit Aldehyd *endo*-**146** umgesetzt.¹³⁷ Die Amid-Funktion wurde während dieser Reaktion abgespalten und in passablen Ausbeuten wurde ein 1/1-Gemisch aus C-6-Diastereomeren von Lacton *endo*-**149** erhalten.

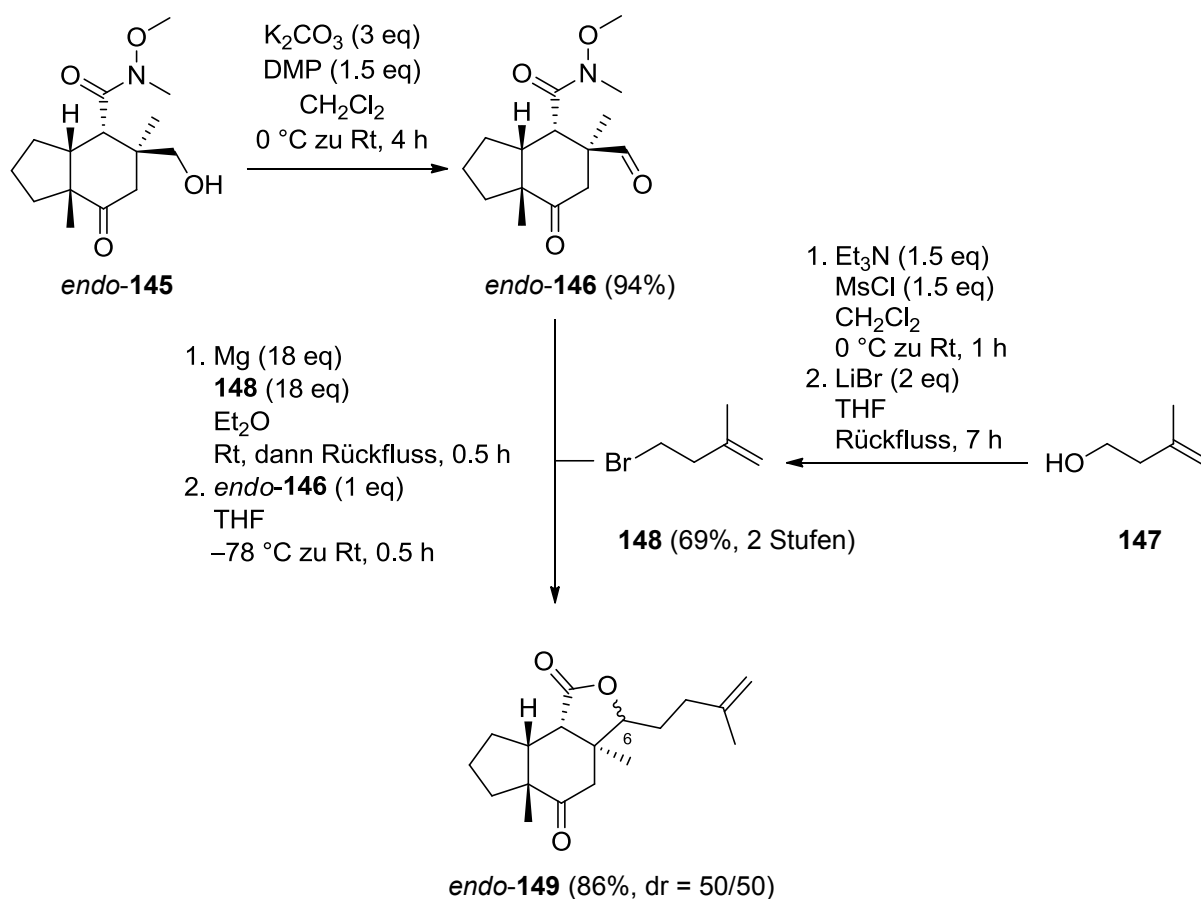


Abb. 58: Bildung des Lactons *endo*-**149**.

Versuche die Addition mit *tert*-Buthyllithium bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durchzuführen, brachte den eingesetzten Aldehyd *endo*-**146** hervor.^{137e} Die Synthese von Bromid **148** wurde einer von Leach^{137e} beschriebenen Methode durch vorherige Mesylierung und dessen Umsetzung unter Finkelstein-Bedingungen entnommen. Das kommerziell erhältliche 3-Methyl-3-buten-1-ol (**147**)¹³⁸ wurde zuerst mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in ein Mesylat und danach mit Lithiumbromid in die Halogenverbindung **148** überführt.^{137e} Alternativ zu dieser Variante

¹³⁷ a) Bose, A. K.; Lal, B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3937–3940. b) Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7152–7157. c) Berkowitz, W. F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1536–1539. d) Paquette, L. A.; Sauer, D. R.; Cleary, D. G.; Kinsella, M. A.; Blackwell, C. M.; Anderson, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7375–7387. e) Leach, A. G.; Wang, R.; Wohlhieter, G. E.; Khan, S. I.; Jung, M. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4271–4278.

¹³⁸ Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 1 kg = 63.60 € (3.12.2012).

wurde auch eine Vorschrift nach Bose^{137a} angewendet, bei der Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid als Reagenzien agierten. Im Hinblick auf die Ausbeute war diese mit 46% nicht zufriedenstellend.

Durch Anwendung dieses Syntheseweges bestand die Möglichkeit ein Lacton *endo*-**149** herzustellen, das bereits eine für die Ringschlussmethathese⁷¹ notwendige Doppelbindung besaß. Die anfänglich schwer zu beeinflussende Abspaltung des Auxiliars wurde gegen eine modifizierte Weinreb-Variante⁷⁴ ausgetauscht und die Grignard-Addition funktionierte in guten Ausbeuten. Aufbauend auf diesem Lacton-Fragment *endo*-**149** könnte sich die Reduktion der Carbonylverbindung an C-9 (Kapitel 4.5.1, Tab. 9) und die Syntheseplanung die in Abb. 55 beschrieben wurde, anschließen.

4.5.3 Modifizierung des Sieben-Ringes ausgehend von Cycloaddukt *exo*-**125**

Nach Optimierung der modifizierten Weinreb-Variante⁷⁴ wurde die Synthesesequenz schließlich auf das Diels–Alder-Cycloaddukt *exo*-**125** übertragen.

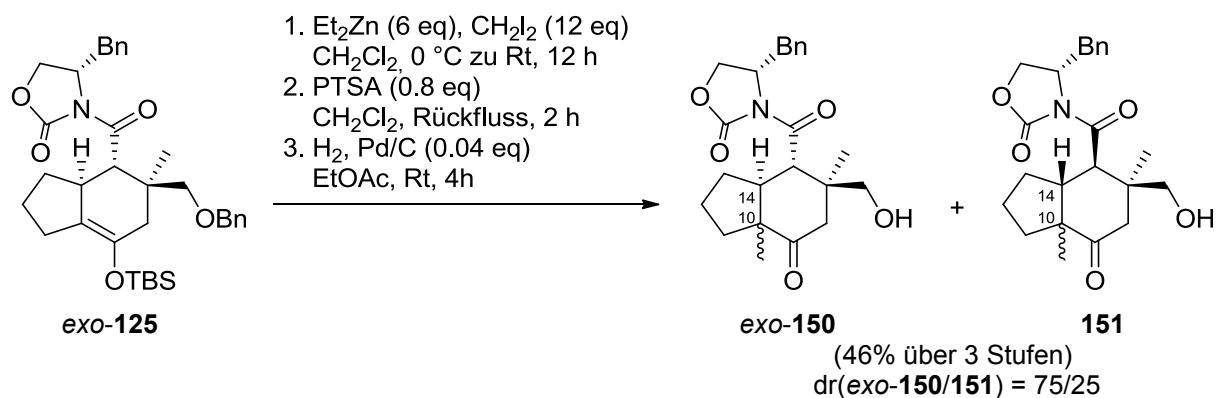


Abb. 59: Cyclopropanierung, Ringöffnung und Hydrogenolyse des Cycloadduktes *exo*-**125**.

Die erste Stufe sah die Cyclopropanierung^{45,77} vor, die anders als im Fall der Cycloaddukte *endo*-**124** und *endo*-**129** nicht diastereoselektiv verlief.¹³⁹ Es entstand ein nicht trennbares Diastereomerengemisch, das weiter in die Brønsted-saure Ringöffnung⁷⁸ und Hydrogenolyse mit Palladium auf Aktivkohle¹²⁰ eingesetzt wurde (Abb. 59). Die dreistufige Sequenz führte zur bevorzugten Bildung des gewünschten Adduktes *exo*-**150**, das in Form eines C-10-Diastereomerengemisches im Verhältnis dr((10*S*,14*S*)/(10*R*,14*S*)) = 77/23 gewonnen wurde.

¹³⁹ Diastereomerengemisch war erst nach der Hydrogenolyse trennbar.

Als Nebenprodukt bildete sich der Alkohol **151** in einem Diastereomerenverhältnis von $dr((10R,14R)/(10S,14R)) = 91/9$. Vermutlich verursachte Diethylzink durch seine Lewis-saure Eigenschaft die unerwünschte Nebenreaktion des Alkohols **151**, die als Folge einer Retro-Michael-Reaktion¹⁴⁰ angesehen werden konnte.

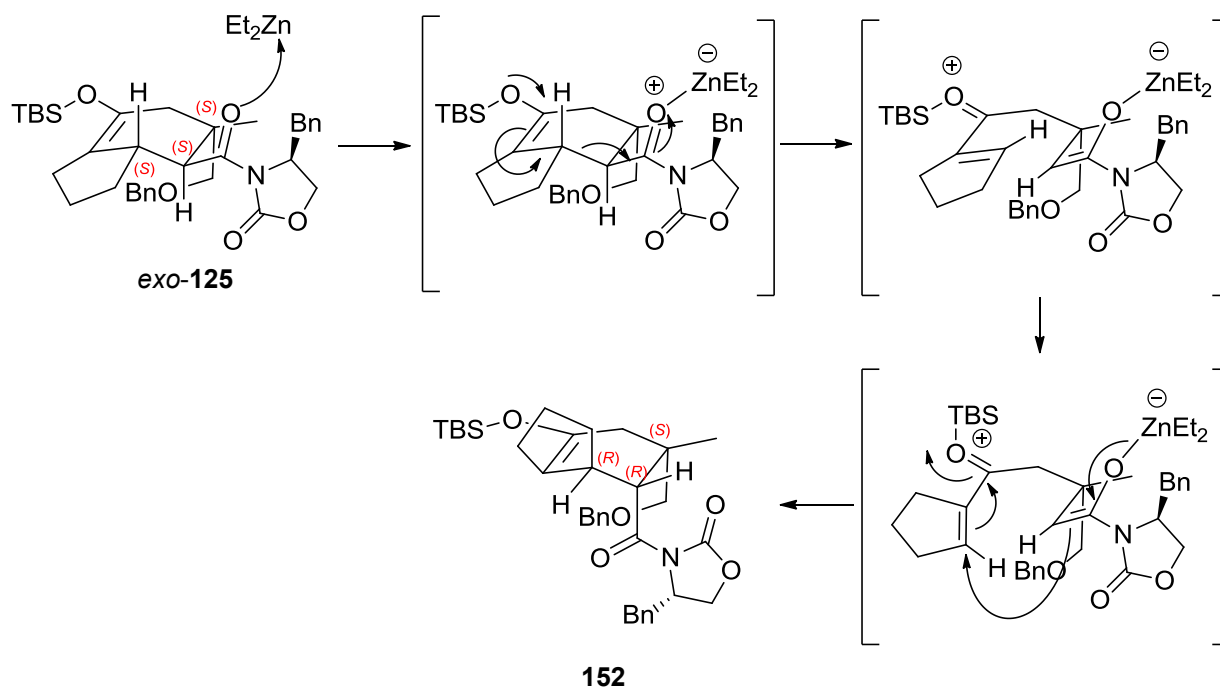


Abb. 60: Postulierte Retro-Michael-Reaktion und Bildung des Cycloadduktes **152**.

Bei diesem Vorgang wurde eine Öffnung des Bicyclus, durch die vorherige Koordination der Lewis-Säure an die Carbonyl-Funktion des Amids, induziert. Durch einfache Drehung der entsprechenden Bindung und erneuter Cyclisierung entstand das Cycloaddukt **152** (Abb. 60), dass anschließend cyclopropaniert wurde.

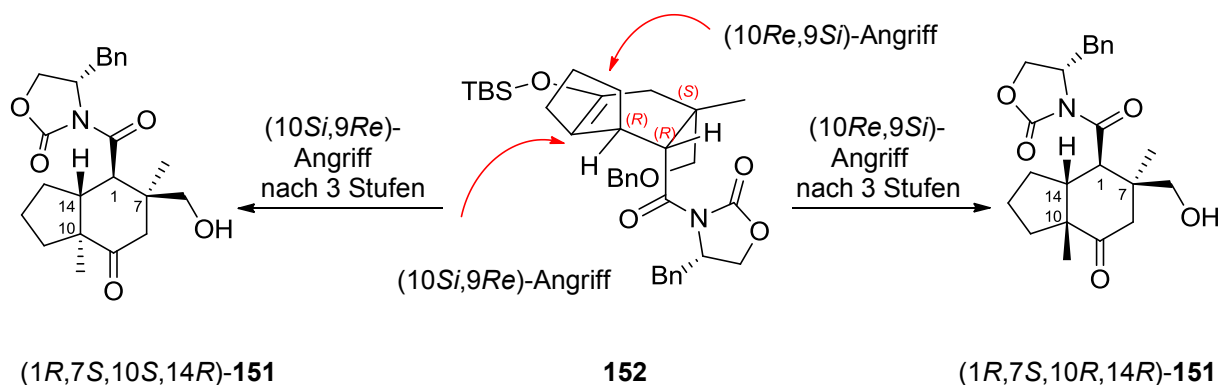


Abb. 61: Angriffsmöglichkeiten für die Cyclopropanierung des Cycloadduktes **152**.

¹⁴⁰ Beispiel zur Retro-Michael-Reaktion siehe: Bravo, F.; Cimarosti, Z.; Tinazzi, F.; Smith, G. E.; Castoldi, D.; Provera, S.; Westerduin, P. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1162–1168.

Die 2D-NMR-Spektren belegten, dass bevorzugt das Diastereomer ausgehend von Alkohol **151** hervorging, dass durch einen (10*Re*,9*Si*)-Angriff erzeugt wurde. Um diesen Sachverhalt zu verstehen, wurden die Angriffsmöglichkeiten von Cycloaddukt **152** betrachtet. Bei einem (10*Si*,9*Re*)-Angriff wurde die Unterseite von dem Auxiliar-Rest und den Benzylether-Substituenten abgeschirmt. Im Fall des (10*Re*,9*Si*)-Angriffs lag nur der annelierte Fünf-Ring oberhalb der Ebene und führte zum bevorzugten Alkohol (1*R*,7*S*,10*R*,14*R*)-**151** (Abb. 61).

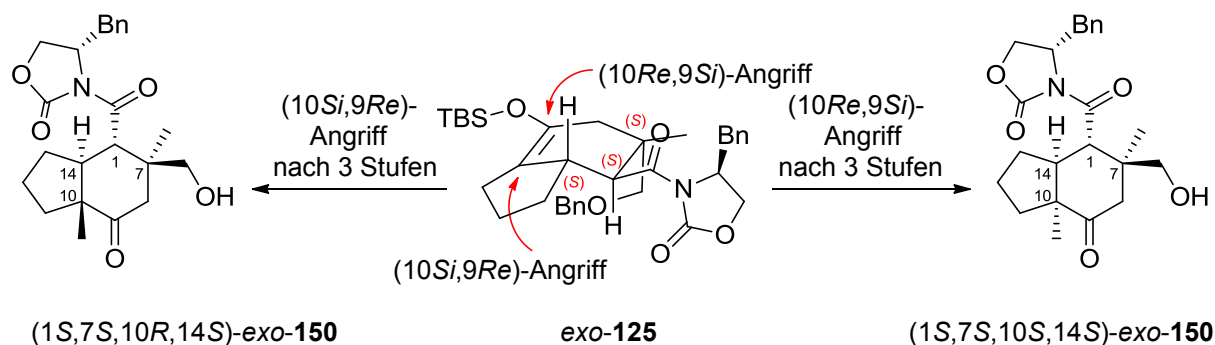


Abb. 62: Angriffsmöglichkeiten der Cyclopropanierung des Cycloadduktes *exo*-**125**.

Das Cycloaddukt *exo*-**125** wurde für einen (10*Si*,9*Re*)-Angriff durch das Auxiliar und den annelierten Fünf-Ring von der Unterseite blockiert. Die Entstehung von dem Alkohol (1*S*,7*S*,10*S*,14*S*)-*exo*-**150** war demnach über einen (10*Re*,9*Si*)-Angriff wahrscheinlicher (Abb. 62).

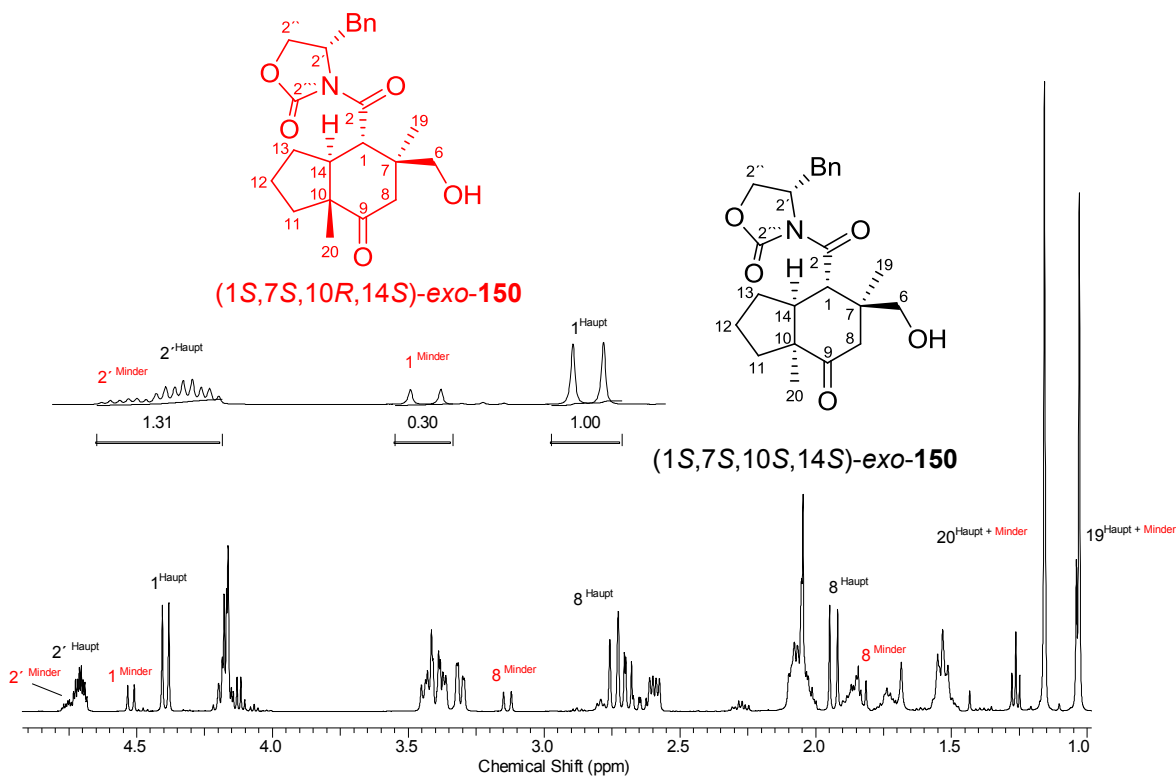


Abb. 63: ^1H -NMR-Spektrum der Alkohole (1*S*,7*S*,10*R*,14*S*)-**150** und (1*S*,7*S*,10*S*,14*S*)-**150**.

Für den gewünschten Alkohol (1*S*,7*S*,10*S*,14*S*)-*exo*-**150** wurde anhand des ¹H-NMR-Spektrums eine Diastereoselektivität von $dr((1*S*,7*S*,10*S*,14*S*)-*exo*-**150**)/((1*S*,7*S*,10*R*,14*S*)-*exo*-**150**) = 80/20$ ermittelt (Abb. 63).

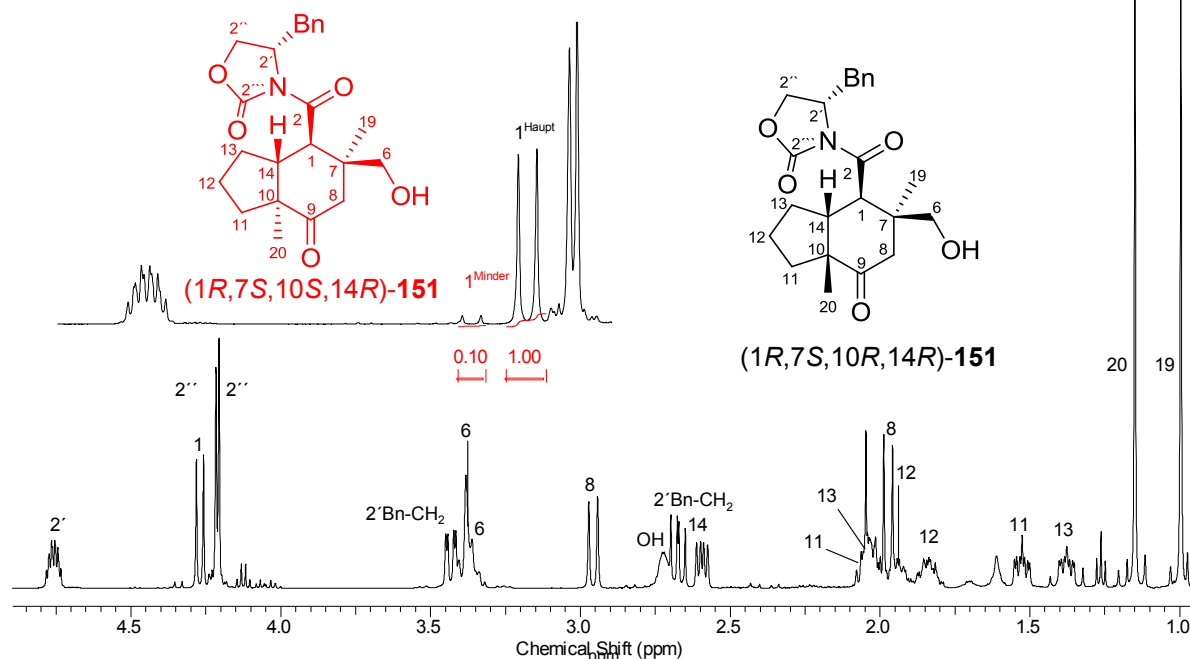


Abb. 64: ¹H-NMR-Spektrum der Alkohole (1*R*,7*S*,10*S*,14*R*)-**151** und (1*R*,7*S*,10*R*,14*R*)-**151**.

Das Diastereomerenverhältnis von Alkohol **151** betrug $dr((1*R*,7*S*,10*R*,14*R*)-**151**/(1*R*,7*S*,10*S*,14*R*)-**151**) = 91/9$ (Abb. 64). Ausgehend vom Diels–Alder-Produkt *exo*-**125** wurde Alkohol *exo*-**150** als Hauptmengendiastereomer gebildet und in geringen Mengen Alkohol **151**. Diese Beobachtung war bei dem *i*-Propyl-Substituenten nicht anzutreffen. Unter Berücksichtigung der erhaltenen Ergebnisse steuerte womöglich der Auxiliar-Rest am Diels–Alder-Addukt die Diastereoselektivität der Cyclopropanierung, die in Gegenwart des *i*-Propyl-Restes selektiv verlief. Der Substituent am Auxiliar war dafür verantwortlich, dass die Retro-Michael-Reaktion¹⁴⁰ nicht ablief und eine Koordination von Diethylzink an die Carbonylfunktion abgewendet wurde. Im Fall des Cycloadduktes *exo*-**125** mit Benzyl-Substituenten erfolgte keine Abschirmung der Carbonylfunktion. Die Entstehung eines Diastereomerenmischens war die Folge. Konsequenterweise wäre demnach ein Syntheseansatz, der die Retro-Michael-Reaktion verhindern würde. Eine alternative Cyclopropanierung könnte unter Simmons–Smith-Bedingungen⁴⁵ mit Zink und Kupfer oder mit Diazoesterverbindungen¹⁴¹ angestrebt werden. Ein anderer Lösungsansatz würde sich auf das in der Cyclopropanierung selektiv verlaufende *i*-Propyl-Auxiliar fokussieren. Problematisch wäre in diesem Kontext die moderate Diastereo-selektivität, die unbedingt erhöht werden müsste. Es

¹⁴¹ a) Loose, A. *J. Prakt. Chem.* **1909**, 79, 505–510. b) Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1135–1140. c) Paulissen, R.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1465–1466.

könnte versucht werden die von Jung und Ho beschriebene Methode zu etablieren, bei der statt einer Diels–Alder-Reaktion ein doppelter Michael-Prozess¹⁴² den Schlüsselschritt darstellt.

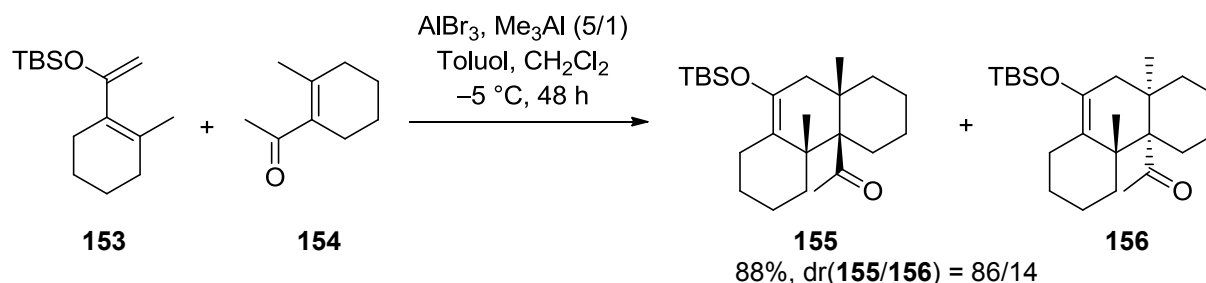
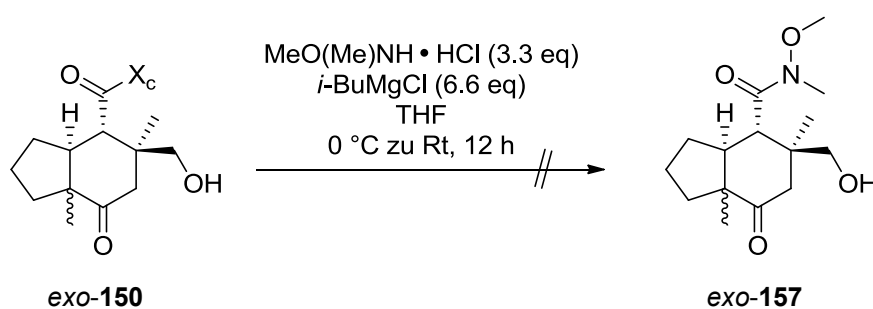


Abb. 65: Doppelte Michael-Reaktion nach Jung und Ho.¹⁴²

Der erschwerte konzertierte Reaktionsverlauf, der bei sperrigen Substraten oft die erfolgreiche Umsetzung in der Diels–Alder-Reaktion verhindert, könnte mit dieser doppelten Michael-Reaktion umgangen werden. Als Lewis-Säure würde ein Gemisch aus Aluminiumtrichlorid und Aluminiumtribromid dienen, das bereits erfolgreich an Silylenolether **153** getestet wurde (Abb. 65). Laut den Autoren konnte bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden keine Enoletherspaltung beobachtet werden. Ausbeuteverluste, die mit der Ketonbildung im Edukt und im Produkt verbunden waren, würden unter diesen Lewis-Säuren nicht auftreten.

Die weitere Syntheseplanung beinhaltet die Überführung des Alkohols *exo*-**150** in das Weinrebamid *exo*-**157** (Abb. 66).



$\text{X}_c\text{H} = (\text{S})\text{-4-Benzyl-2-oxazolidinon}$

Abb. 66: Versuche zur Überführung in das Weinrebamid *exo*-**157**.

Die bereits vorher bei den *endo*-Produkten etablierte Methode ließ sich nicht auf den entsprechenden Alkohol *exo*-**150** anwenden. Vermutlich war die gehinderte C-2 Position der Grund für die Reisolierung des eingesetzten Substrates.

¹⁴² Jung, M. E.; Ho, D. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 375–378.

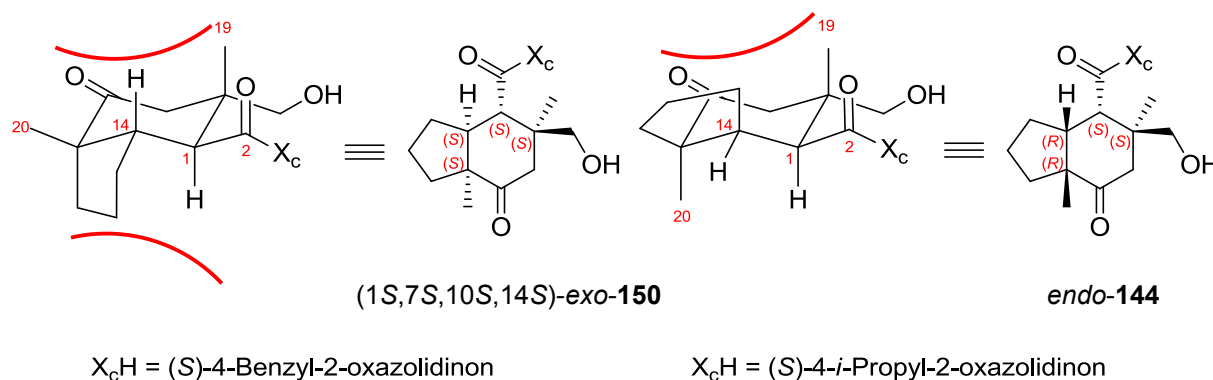


Abb. 67: Konformationsformeln von $(1S,7S,10S,14S)\text{-exo-150}$ und $endo\text{-144}$.

Die axiale Methylgruppe C-19 und das Proton an C-14 schirmten diese Stelle oberhalb des Bicyclus ab. Unterhalb der Ebene wirkten sich der Auxiliar-Rest, das direkt benachbarte Proton und der annelierte Fünf-Ring störend aus (Abb. 67). Die Benzyl-Gruppe blockierte die Angriffsstelle C-2, da sich das Auxiliar räumlich so ausrichtete, dass sein Dipolmoment minimal war. Bei dem Alkohol $endo\text{-144}$ wurde durch das Vorhandensein der sperrigen Methylgruppe C-19 und dem annelierten Fünf-Ring die Oberseite abgeschirmt. Unterhalb der Ebene befanden sich das direkt benachbarte Proton und die sperrige Methylgruppe C-20. Der Angriff von der Unterseite und die Umwandlung ins Weinrebamid waren damit wahrscheinlicher. Speziell für dieses Problem könnte Natriummethanolat, was bereits in Bezug auf die Lactonisierung zur Anwendung kam, erfolgreich eingesetzt werden. In vorangegangenen Studien wurde diese Base aufgrund seiner schwankenden Ausbeuten und der Bildung des offenkettigen Amids vernachlässigt. Die Publikation von Kanomata *et al.*¹²⁸ eröffnet ferner eine vielversprechende Herangehensweise mit der die Produktbildung induziert werden könnte. Die Zugabe von Dimethylcarbonat würde laut Kanomata *et al.* die unerwünschte Nebenreaktion unterdrücken (Abb. 68). Auch die Wahl des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur¹²⁹ müsste im Hinblick auf die Produktbildung untersucht werden.

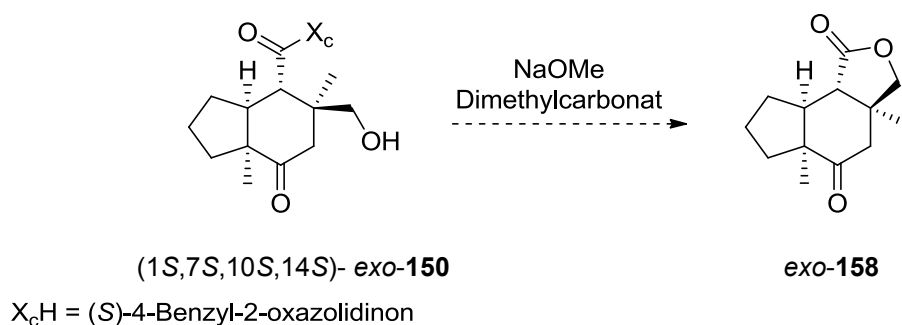


Abb. 68: Entfernung des chiralen Auxiliars unter den Bedingungen nach Kanomata.

4.6 Fehlgeschlagene Versuche

4.6.1 Geplante Retrosynthese

Anfängliche Versuche dieser Arbeit basierten auf einer effizienten Synthese, mit dem der Aufbau des tricyclischen Systems **159** möglich war. Der Tricyclus sollte retrosynthetisch über eine Diels–Alder-Reaktion des Diens **160** mit den variablen Dienophilen **161–163** aufgebaut werden (Abb. 69).

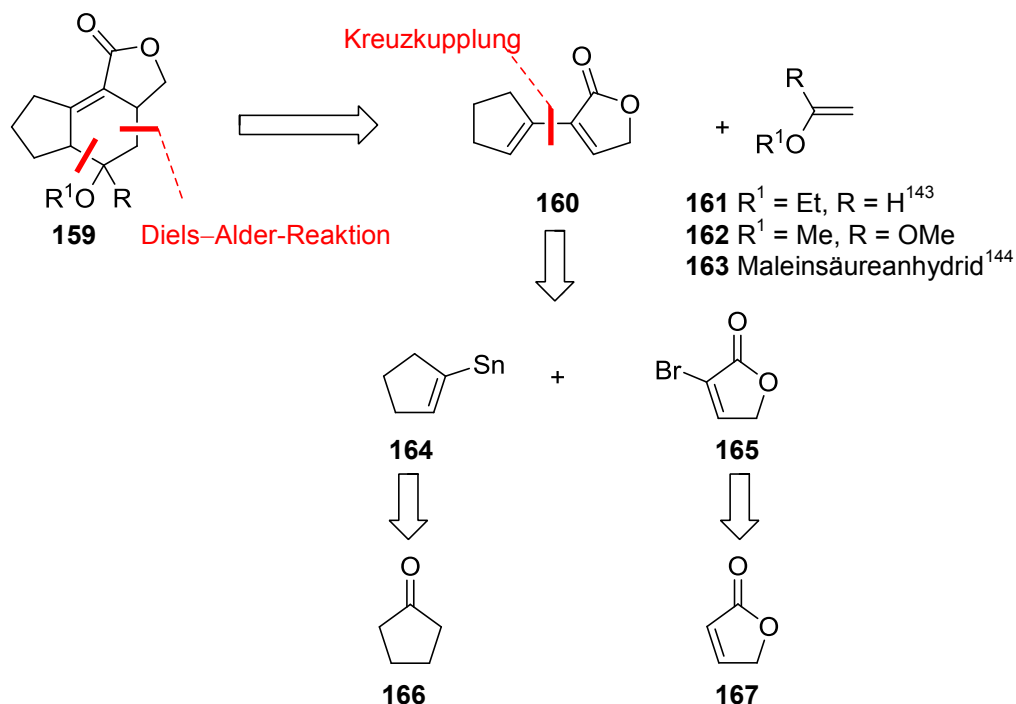


Abb. 69: Retrosynthese des tricyclischen Systems **159**.

Zur Darstellung des Diens **160** sollte eine Kreuzkupplung angestrebt werden. Die kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen für das Vinylstannan **164** und das Bromid **165** sollten auf Cyclopentanon (**166**)¹⁴⁵ und 2(5*H*)-Furanon (**167**)¹⁴⁶ zurückgeführt werden.

4.6.2 Synthese des Bromids **165**

Die Synthese startete mit der Herstellung von 2(5*H*)-Furanon (**167**), bei der Furan-2-carbaldehyd (**168**)¹⁴⁷ als Startmaterial diente (Abb 70). In einer Baeyer–Villiger-artigen

¹⁴³ Bei Acros Organics erhältlich: 1 L = 47.00 € (3.12.2012).

¹⁴⁴ Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 100 g = 16.80 € (5.12.2012).

¹⁴⁵ Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 1 L = 62.00 € (3.12.2012).

¹⁴⁶ Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 1 g = 56.20 € (3.12.2012).

Oxidation¹⁴⁸ wurde der Carbaldehyd **168** zu 2(5*H*)-Furanon (**167**) umgesetzt. Als Nebenprodukt wurde das, gemäß den publizierten Daten auftretende 2(3*H*)-Furanon beobachtet, mit der die mäßige Ausbeute des γ -Crotonolacton **167** erklärbar war.¹⁴⁹ Die anschließende Halogenierung gelang in einem zweistufigen Prozess, bestehend aus Bromierung zum Dibromid und nachfolgender Eliminierung durch Triethylamin.¹⁵⁰ Das literaturbekannte Bromid **165**^{150c,d} konnte in guten Ausbeuten von 85% isoliert werden. Versuche, die Eliminierung mit KOH einzuleiten, lieferten geringere Ausbeuten von 68% und wurden vernachlässigt.

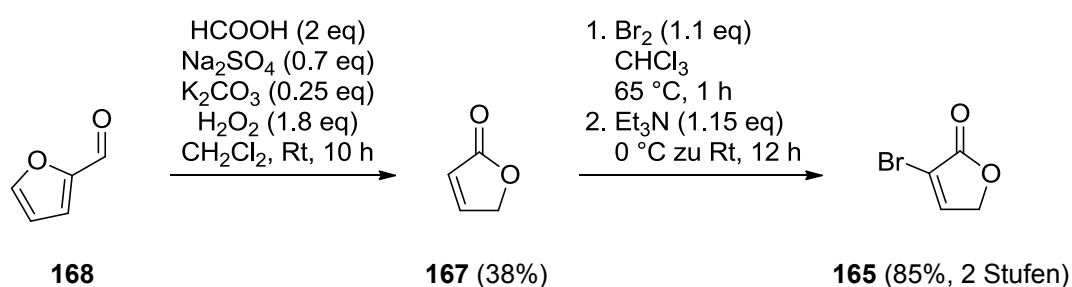


Abb. 70: Synthese des Bromids **165**.

4.6.3 Synthese des Vinylstannans **164**

Anfangs sollte zur Darstellung der Vinylorganyl-Verbindung eine Suzuki-Kupplung¹⁵¹ zur Anwendung kommen. Dazu wurde Cyclopentanon (**166**) mit LDA und Diethylchlorophosphat in das literaturbekannte Vinylphosphat **169**^{152,153b} umgewandelt. Es schloss sich eine

¹⁴⁷ Bei Acros Organics erhältlich: 1 L = 38.90 € (3.12.2012).

¹⁴⁸ a) Näsman, J.-A. H.; Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 8, 786–788. b) Näsman, J.-A. H. *Org. Synth., Coll.* **1990**, 68, 162. c) Näsman, J.-A. H. *Org. Synth., Coll.* **1993**, 8, 396.

¹⁴⁹ Takano, S.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1974**, 1, 42–43.

¹⁵⁰ Bekannt seit 1894, korrekte Strukturdaten: a) Brecker, L.; Kreiser, W.; Ernest, L.; Hopf, H. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, 64, 1154–1158. b) Ochoa de Echagüen, C.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12457–12462. c) Bella, M.; Piancatelli, G.; Squarcia, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4429–4436. d) Boukouvalas, J.; Marion, O. *Synlett* **2006**, 1511–1514.

¹⁵¹ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867. b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440. c) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513–519.

¹⁵² a) Lichtenthaler, F. W. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 607–649. b) Hayashi, T.; Fujiwa, T.; Okamoto, Y.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Synthesis* **1981**, 12, 1001–1003. c) Calogeropoulou, T.; Hammond, G. B.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4185–4190. d) Piller, F. M.; Bresser, T.; Fischer, M. K. R.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4365–4375.

¹⁵³ a) Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 989–1003. b) Lee, K.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2433–2436.

Iodierung mit *in situ* erzeugtem Trimethylsilyliodid¹⁵⁴ zum literaturbekannten 1-Iodocyclopenten (**170**) an.¹⁵³ Die Überführung des Vinyliodids **170** in Gegenwart von *tert*-Butyllithium und Trimethylborat in die Boronsäure **171** führte zu keinem Produkt (Abb. 71). Die nicht realisierbare Suzuki-Kupplung¹⁵¹ wurde gegen die Stille-Kreuzkupplung¹⁵⁵ ausgetauscht.

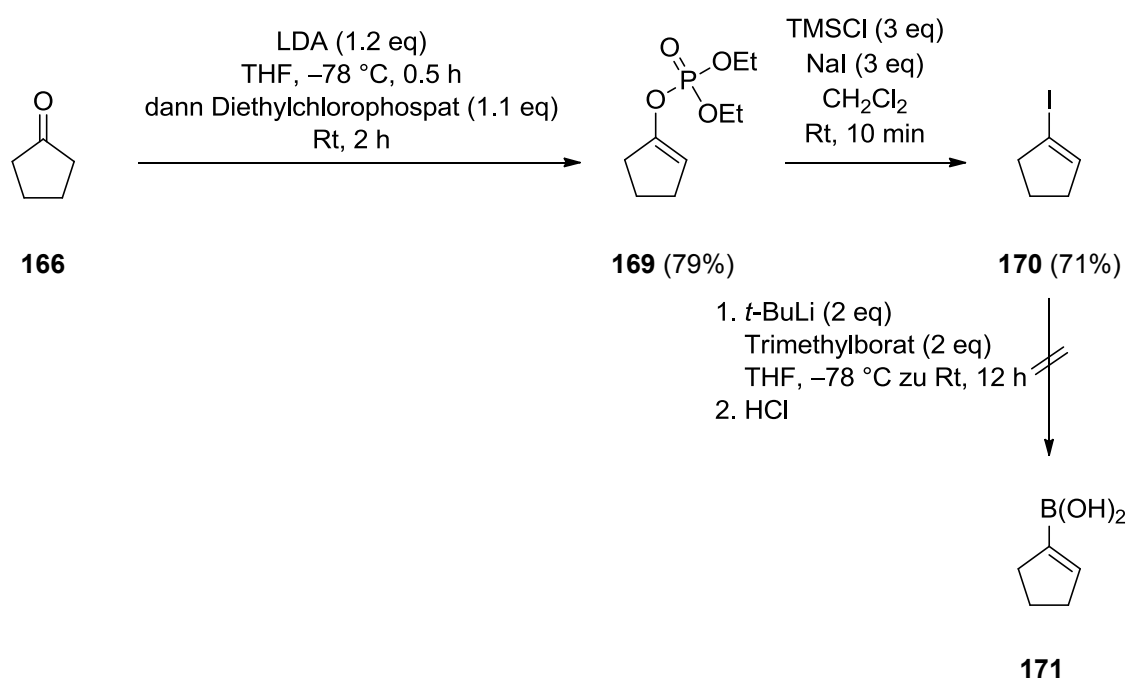


Abb. 71: Versuche zur Darstellung der Boronsäure **171**.

Im Allgemeinen wird unter einer Kreuzkupplung eine durch Übergangsmetall-katalysierte C–C-Knüpfungsreaktion verstanden, bei der eine oxidative Addition, Transmetallierung, Isomerisierung und reduktive Eliminierung durchlaufen wird. Als Palladium-Katalysatoren werden Palladium-(0)-Quellen, wie z.B. Palladium-(0)-tetrakis-(triphenylphosphin) oder auch Pd-(II)-Quellen verwendet. Letztere zeichnen sich durch ihre bessere Löslichkeit und Stabilität aus. Der Vorteil der Stille-Kupplung beruht darauf, dass sie viele funktionelle Gruppen toleriert und dass die verwendeten Palladium-(0)-Katalysatoren relativ luftstabil sind, was eine gute Handhabbarkeit ermöglicht. Auf der anderen Seite ist die Toxizität der Zinnverbindungen nicht außer Acht zu lassen, so dass diese gerne gegen die ungiftigen

¹⁵⁴ a) Morita, T.; Okamoto, Y.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2523–2536. b) Blackburn, G. M.; Ingleson, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 870–871.

¹⁵⁵ a) Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55–C75. b) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301–302. c) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423–1424. d) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638. e) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998.

Borkomponenten ausgetauscht werden. Neben den bereits erwähnten Reaktionen gibt es noch eine Vielzahl von Kreuzkupplungen, wie z.B. die von Heck¹⁵⁶ oder von Negishi,¹⁵⁷ die in zahlreichen Naturstoffsynthesen¹⁵⁸ ihre Anwendung finden. Im Jahr 2010 wurden die Arbeiten von Heck, Negishi und Suzuki zur Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit dem Nobelpreis ausgezeichnet und stellen ein wichtiges Synthesewerkzeug für die Naturstoffchemie dar.¹⁵⁹

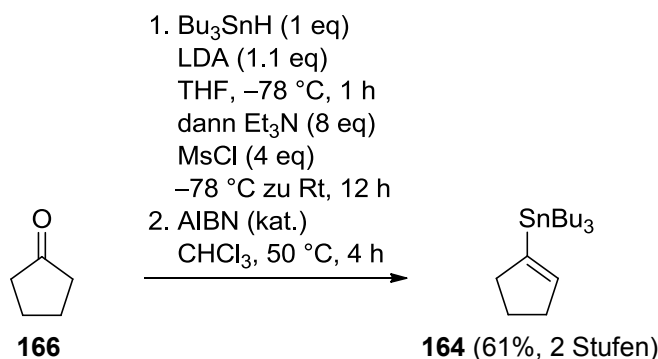


Abb. 72: Synthese des Vinylstannans **164**.

Zur Herstellung des benötigten Vinylstannans **164** wurde auf eine etablierte Methode von Darwish und Chang zurückgegriffen. Ausgehend von Cyclopentanon (**166**) wurde das Vinylstannan **164** in einer Ausbeute von 61% hergestellt (Abb. 72).^{160e}

4.6.4 Synthese des Diens **160**

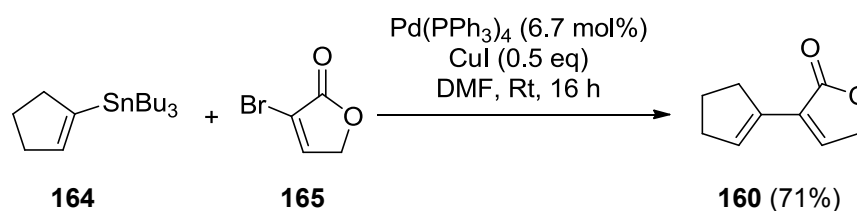


Abb. 73: Synthese des Diens **160**.

¹⁵⁶ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.

¹⁵⁷ Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.

¹⁵⁸ Beispiele für Kreuzkupplungen siehe: a) Sutherland, A.; Gallagher, T.; Sharples, C. G. V.; Wonnacott, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2475–2478. b) Tietze, L. F.; Krimmelbein, I. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1541–1551.

¹⁵⁹ Nobelpreis 2010 siehe: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ (12.12.2012).

¹⁶⁰ a) Taylor, R. T.; Degenhardt, C. R.; Melega, W. P.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 159–162.

b) Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481–1487. c) Adam, W.; Klug, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3416–3420. d) Darwish, A.; Chong, J. M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1885–1890. e) Darwish, A.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1507–1509.

Für die Kreuzkupplung dienten Palladium-(0)-tetrakis(triphenylphosphin) und Kupfer-(I)-iodid als Reagenzien.¹⁶¹ Das Dien **160** wurde in einer Ausbeute von 71% erhalten. Ohne den Zusatz des Kupfer-(I)-salzes oder die Verwendung von anderen Katalysatorsystemen, wie Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium¹⁶² wurde keine Produktbildung beobachtet. Die Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel zeigte, dass die Umsetzung in Gegenwart von Kupfer-(I)-iodid und Palladium-(0)-tetrakis(triphenylphosphin) auf lediglich 9% einbrach. Durch die Zugabe des Kupfer-(I)-salzes wurde die Reaktion beschleunigt, da es als Ligandenfänger agierte. Die aprotisch polare Eigenschaft des Lösungsmittels war vermutlich dafür verantwortlich, dass sich dieses statt der Liganden anlagerte und damit den eigentlichen Effekt blockierte. Im Gegensatz dazu war Dimethylformamid aprotisch polar und wirkte sich nicht störend auf die Reaktion aus. Bei der Variation von Katalysatorbeladung (3–10 mol%) und Kupfersalzmenge (0.25–0.75 eq) lagen die Ausbeuten in einem ähnlichen Bereich (62–80% mit einer Ansatzgröße von 0.15 mmol), wobei im kleinen Maßstab die besten Ausbeuten unter den in Abb. 73 beschriebenen Reaktionsbedingungen mit 89% resultierten. Bei größeren Ansätzen (> 1 mmol) beliefen sich die Ausbeuten auf 71%.

Der Mechanismus¹⁶³ der Stille-Kupplung startet mit der oxidativen Addition des Bromids **165** an den Katalysator, welche unter Retention der Konfiguration verläuft. Im nächsten Schritt wird die Vinyl-Zinn- zur Vinyl-Palladium-Bindung transmetalliert. Dieser Reaktionsschritt ist geschwindigkeitsbestimmend. Es folgt eine *cis/trans*-Isomerisierung des Komplexes, der durch eine reduktive Eliminierung das gewünschte Dien **160** und den regenerierten Katalysator hervorbringt (Abb. 74).¹⁶⁴ Der entscheidende Faktor ist auf die Anwesenheit von Kupfer-(I)-iodid¹⁶⁵ zurückzuführen. Der dabei auftretende Kupfer-Effekt lässt sich mechanistisch auf zwei Arten erklären. Zinnorganyle können durch die Zugabe des Kupfersalzes zu Kupferorganylen transmetalliert werden und somit als reaktivere Spezies in den Synthesecyclus eingehen oder das Kupfer kann die freien Liganden der Reaktionslösung abfangen. Hierbei wird der Transmetallierungsschritt erleichtert.

¹⁶¹ Beispiel für CuI und Pd(PPh₃)₄: Tambar, U. K.; Kano, T.; Zepernick, J. F.; Stoltz, B. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8357–8364.

¹⁶² Beispiel für Pd₂(dba)₃: Adam, W.; Klug, P. *Synthesis* **1994**, *6*, 557–559.

¹⁶³ a) Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519. b) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524.

¹⁶⁴ a) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985. b) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometal.* **1998**, *17*, 954–959.

¹⁶⁵ a) Stille, J. K.; Lau, K. S. Y. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434–442. b) Liebskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359–5364. c) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905–5911.

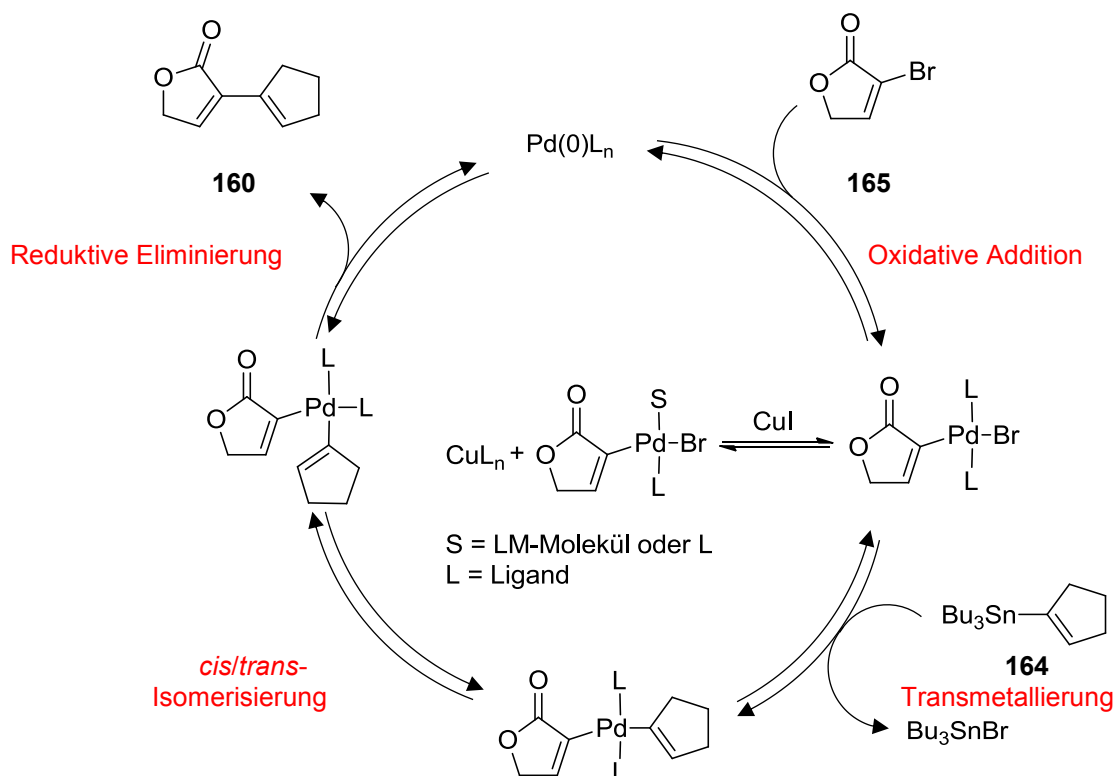


Abb. 74: Synthesecyclus der Stille-Kupplung.

Nach Studien von Liebeskind *et al.*^{165b,c} haben die Reaktionsbedingungen einen einflussreichen Effekt. Kupfer ist bei stark koordinierenden Liganden wie Triphenylphosphin in der Lage, die freien Liganden abzufangen und damit die Transmetallierung zu begünstigen. Der andere Fall, der die Bildung von Organocupraten beinhaltet, tritt bei schwach koordinierenden Liganden (Triphenylarsin) auf.

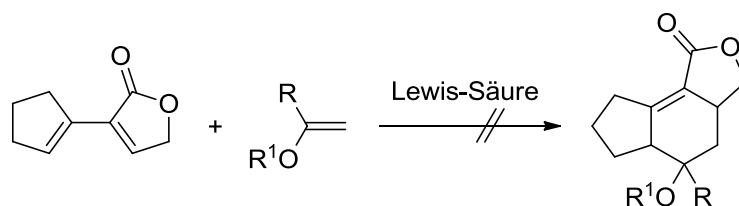
4.6.5 Studien zur Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des Tricyclus 159

Die Lewis-Säure-katalysierte Diels–Alder-Reaktion sollte den Schlüsselschritt zum Aufbau des Tricyclus **159** darstellen. In Tabelle 10 wurden die entsprechenden Reaktionsbedingungen zusammengestellt. Der kommerziell erhältliche Ethylvinylether¹⁴⁵ (**161**) (Tab. 10, Eintrag 1–6), das Ketendimethylacetal (**162**)¹⁶⁶ (Tab. 10, Eintrag 7–11) oder das oft in Diels–Alder-Reaktionen eingesetzte Maleinsäureanhydrid (**163**) (Tab. 10, Eintrag 12) reagierten nicht mit

¹⁶⁶ a) Johnson, P. R.; Barnes, H. M.; McElvain, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 964–972. b) Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570–5583. c) Waldron, J. T.; Snyder, W. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3059–3061. d) Taskinen, E.; Pentikäinen, M.-L. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2365–2370.

dem Dien **160**.¹⁶⁷ Die Variation der Äquivalentmengen und der Temperatur sowie die Zugabe von Lewis-Säuren wie Bortrifluoridetherat,⁶⁰ den Lanthanoiden⁶¹ oder die *in situ* Erzeugung des Dimethylaluminiumchlorids (Tab. 10, Eintrag 6) erzielten keine Bildung des tricyclischen Systems **159**.

Tab. 10: Versuche zur Lewis-Säure-katalysierten Diels–Alder-Reaktion.

**160****161** R¹ = Et, R = H¹⁴⁷**162** R¹ = Me, R = OMe**163** Maleinsäureanhydrid¹⁴⁸**159**

Eintrag	Dienophil	Lewis-Säure	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	161 (10 eq)	--	--	100 °C, 3 d	-- ^a
2	161 (10 eq)	Eu-(III)-(OTf) ₃ (10 mol%)	--	100 °C, 16 h	-- ^a
3	161 (10 eq)	BF ₃ • OEt ₂ (1 eq)	CH ₂ Cl ₂	-50 °C zu Rt, 12 h	-- ^a
4	161 (10 eq)	--	ClCH ₂ CH ₂ Cl	20 bar, 250 W, 200 °C, 45 min	-- ^a
5	161 (10 eq)	Eu-(III)-(OTf) ₃ (10 mol%)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	20 bar, 250 W, 200 °C, 45 min	-- ^a
6	161 (2 eq)	AlCl ₃ (0.5 eq), Me ₃ Al (0.05 eq)	CH ₂ Cl ₂	-10 °C zu 0 °C, 1 h	-- ^a
7	162 (4 eq)	--	--	20 bar, 250 W, 200 °C, 0.5 h	-- ^a
8	162 (3 eq)	--	--	100 °C, 12 h	-- ^a
9	162 (10 eq)	BF ₃ • OEt ₂ (1.5 eq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C zu Rt, 12 h	-- ^a
10	162 (6.7 eq)	Eu-(III)-(OTf) ₃ (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	120 °C, 16 h	-- ^a
11	162 (1 eq)	Yb-(III)-(OTf) ₃ (10 mol%)	--	150 °C, 16 h	-- ^a
12	163 (13 eq)	--	--	70 °C, 12 h	-- ^a

^a Reisolierung von Dien **160**.

In Studien von Banwell *et al.*¹⁶⁸ wurden vergleichbare Dien-Systeme in einer [4+2]-Cycloaddition untersucht. Sie unterschieden sich darin, dass im Cyclopenten-Teil ein zusätzlicher Ether-Substituent und statt eines Lactons eine Enon-Einheit vorhanden waren (Abb. 75).

¹⁶⁷ Beispiele zur Diels–Alder-Reaktion mit Maleinsäureanhydrid (**163**) siehe: a) Allen, C. F. H. *J. Chem. Educ.* **1933**, *10*, 494–497. b) Pederson, E. B.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2959–2974.

¹⁶⁸ Banwell, M.; Hockless, D.; Jarrott, B.; Kelly, B.; Knill, A.; Longmore, R.; Simpson, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3555–3558.

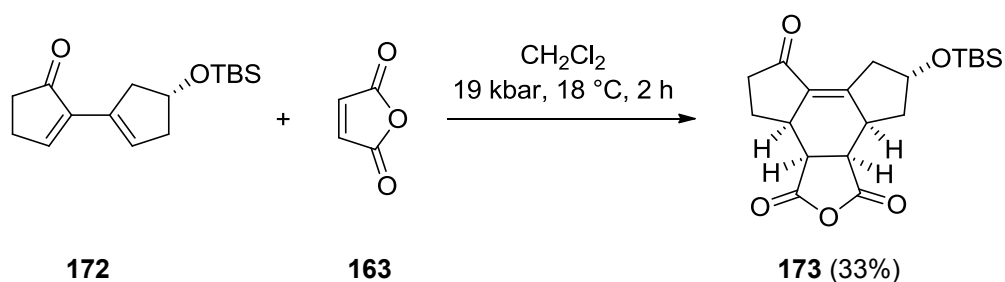


Abb. 75: Diels–Alder-Reaktion nach Banwell *et al.*¹⁶⁸

Die Diels–Alder-Reaktionen dieser Arbeitsgruppe wurden in mit Maleinsäureanhydrid (**163**) in Dichlormethan durchgeführt. Erst bei einem Druck von 19 kbar und einer Temperatur von 18 °C bildete sich das gewünschte Cycloaddukt **173** in einer Ausbeute von 33%. Der schwarze unlösliche Rückstand wurde als Polymer des Diens **172** identifiziert. Aufgrund dieser Tatsache erschien es vorteilhaft, die Reaktivität durch den Einbau von zusätzlichen Substituenten zu steigern.

4.6.6 Synthese des Diens 180

Als neues Testsystem sollte zuerst das acyclische Dien **176** aus dem kommerziell erhältlichen Dimethylmaleat (**174**)¹⁶⁹ generiert werden. Die Eintopfsynthese beinhaltete eine Bromierung mit nachgeschalteter Eliminierung, wobei die literaturbekannte monobromierte Verbindung **175** gewonnen werden konnte.¹⁷⁰ Die Bromierung gelang mit einer reproduzierbaren Ausbeute von 79%. Allerdings konnte das Vinylstannan **164** nicht mit dem Bromid **175** unter den bereits optimierten Stille-Bedingungen C–C-verknüpft werden (Abb. 76).

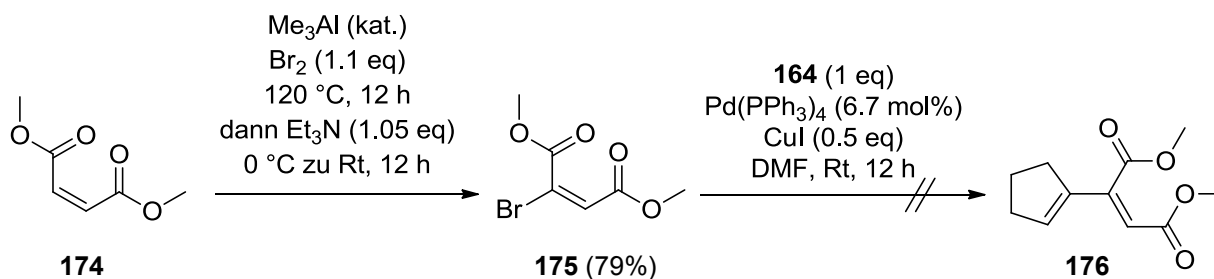


Abb. 76: Versuche zur Synthese des Diens **176**.

¹⁶⁹ Bei Sigma-Aldrich erhältlich: 100 g = 20.80 € (6.12.2012).

¹⁷⁰ a) Anschütz, R. *Chem. Ber.* **1897**, *12*, 2280–2285. b) von Auwers, K.; Harres, L. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 1678–1688. c) Jones, G.; Fantina, M. E.; Pachtman, A. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 329–333.

Die Variation von Katalysatorbeladung und Additivmenge induzierte keine Produktbildung. Aus diesem Grund wurde ein weiteres Testsystem entwickelt, bei dem Maleinsäureanhydrid (**163**)¹⁴⁶ als Startmaterial diente.

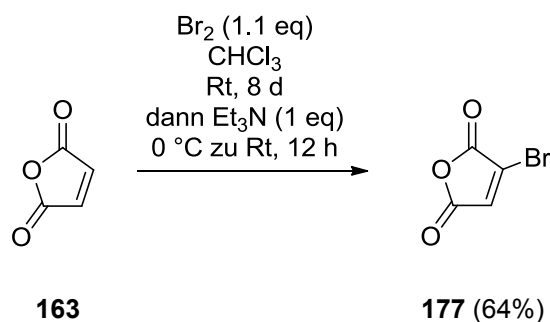


Abb. 77: Synthese des Bromids **177**.

Das Anhydrid **163** wurde in Gegenwart von Brom zunächst in das Dibromid^{171b,c} und anschließend mit einer Base in die literaturbekannte monobromierte Komponente **177**^{170b} überführt (Abb. 77).

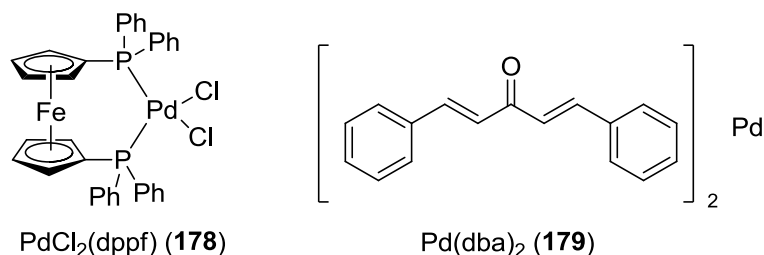


Abb. 78: Verwendete Katalysatorsysteme **178** und **179** in der Stille-Kreuzkupplung.

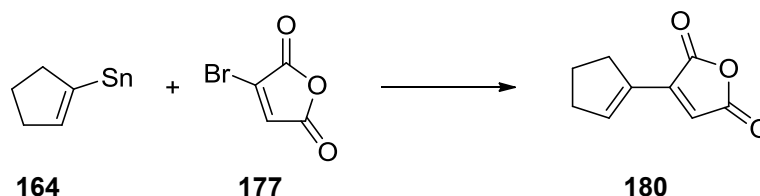
Mit dem Bromid **177** erfolgte der weitere Syntheseweg, der die Kreuzkupplung in Gegenwart verschiedener Katalysatorsysteme (Abb. 78) vorsah. Laut Tab. 11 war ersichtlich, dass unterschiedliche Katalysatorbeladungen in Anwesenheit von Kupfersalz nur mäßige Ausbeuten von 30–37% erzielten (Tab. 11, Eintrag 1–3). Eine Temperatur von 80 °C wurde als das Maximum eingestuft, da bei höheren Temperaturen die Zersetzung der eingesetzten Substrate auftrat (Tab. 11, Eintrag 4). Der Einsatz des Katalysatorsystems **178**¹⁷² (Abb. 78) brachte ohne die Zugabe von Additiven Dien **180** in einer Ausbeute von 39% hervor (Tab. 11,

¹⁷¹ a) Walden, P. *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 2883–2888. b) Choi, D.-S.; Huang, S.; Huang, M.; Barnard, T. S.; Adams, R. D.; Seminario, J. M.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2646–2655. c) Dubernet, M.; Caubert, V.; Guillard, J.; Viaud-Massuard, M.-C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4585–4593.

¹⁷² Beispiele mit $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: a) Tamayo, N.; Echavarren, A. M.; Paredes, M. C.; Fariña, F.; Noheda, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5189–5192. b) Tamayo, N.; Echavarren, A. M.; Paredes, M. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6488–6491.

Eintrag 5). Bei Raumtemperatur gelang die Synthese von Dien **180** in einer Ausbeute von 28% (Tab. 11, Eintrag 6). Keine Reaktion wurde bei dem Katalysator **179** beobachtet (Tab. 11, Eintrag 7).

Tab. 11: Optimierung der Stille-Kupplung unter Verwendung des Bromids **177**.



Eintrag	Bromid	Katalysator	Additiv	Reaktionsbedingungen ^{a,b}	Ausbeute [%]
1	177 (1.1 eq)	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	CuI (0.75 eq)	Rt, 16 h	30
2	177 (1.1 eq)	Pd(PPh ₃) ₄ (3.4 mol%)	CuI (0.25 eq)	Rt, 16 h	36
3	177 (1.05 eq)	Pd(PPh ₃) ₄ (6.7 mol%)	CuI (0.5 eq)	Rt, 16 h	37 ^c
4	177 (1.05 eq)	Pd(PPh ₃) ₄ (6.7 mol%)	CuI (0.5 eq)	140 °C, 16 h	-- ^d
5	177 (1.05 eq)	178 (10 mol%)	–	80 °C, 0.5 h	39 ^e
6	177 (1.05 eq)	178 (6 mol%)	–	Rt, 16 h	28
7	177 (1.1 eq)	179 (10 mol%)	--	Rt, 16 h	-- ^f

^a Ein Äquivalent des Vinylstannans **164** wurde eingesetzt. ^b DMF diente als Lösungsmittel. ^c Ansatzgröße betrug 1.6 mmol ausgehend von Vinylstannan **164**. ^d Zersetzung der Edukte. ^e Ansatzgröße betrug 0.27 mmol ausgehend von Vinylstannan **164**. ^f Reisolierung des Vinylstannans **164** und des Bromids **177**.

4.6.7 Studien zur Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des Tricyclus **181**

Die Schlüsselreaktion wurde auf das Dien **180** angewendet und brachte wie bei den vorherigen Studien kein Cycloaddukt **181** hervor (Abb. 79).

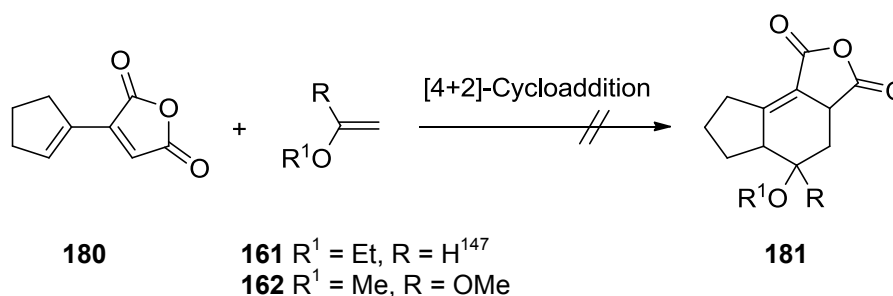


Abb. 79: [4+2]-Cycloaddition von Dien **180** mit den Dienophilen **161** und **162**.

Versuche das Dien **180** mit dem Dienophil **161** in Anwesenheit von Ytterbiumtriflat (10 mol%) in der Mikrowelle (20 bar, 250 W, 200 °C, 1 h) umzusetzen, versagten. Auch das

Ketendimethylacetal (**162**) reagierte weder in der Mikrowelle (20 bar, 250 W, 200 °C, 1 h), noch bei 150 °C zum gewünschten Cycloaddukt **181**. Die Zugabe von Lewis-Säuren (Bortrifluoridetherat, Trimethylaluminium und Aluminium(III)-chlorid) wirkte sich nicht positiv auf die Produktbildung aus. In allen Versuchen wurde das Dien **180** zurückgewonnen.

Aufgrund dieser nicht zielführenden Studie wurde dieser Syntheseansatz zur Darstellung von tricyclischen Systemen verworfen. Wie schon von Banwell *et al.*¹⁶⁸ berichtet, verlief ihre Diels–Alder-Reaktion mit vergleichbaren Dien-Systemen mäßig. Die harschen Reaktionsbedingungen von 19 kbar, die unerwünschte Polymerisation des eingesetzten Diens und die daraus resultierende Ausbeute von 33% lieferten keine optimalen Voraussetzungen. Bei erfolgreicher Diels–Alder-Reaktion würde diese Methode zwar eine greifbare Variante zu Tricyclen darstellen, die allerdings in Anbetracht der anschließenden Modifikation als problematisch einzustufen wäre. Beide angularen Methylgruppen und das Proton an C-14 müssten selektiv eingeführt werden. Dieser Faktor und die Verwendung der ökologisch ungünstigen Stille-Kreuzkupplung¹⁵⁵ führen dazu, dass diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt werden sollte.

5 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde eine interessante Herangehensweise zur Darstellung von Hydrindan-Fragmenten präsentiert, die als Schlüsselschritt eine Diels–Alder-Reaktion⁴⁸ enthielten. Es konnte gezeigt werden, dass die Diastereoselektivität sowohl von der Wahl der Lewis-Säure als auch von den entsprechenden Auxiliaren am Dienophil abhängig war. Die benötigten Synthesebausteine, die sich aus dem literaturbekannten Dien **82**⁷⁹ und den Dienophilen **93**, **97–99** zusammensetzten, waren in sehr guten Ausbeuten und im größeren Maßstab zugänglich. Der Silylenolether **82** wurde durch eine vierstufige Synthese ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1,2-Cyclohexandiol⁸¹ (**94**) mit einer Gesamtausbeute von 56% hergestellt (Abb. 80).

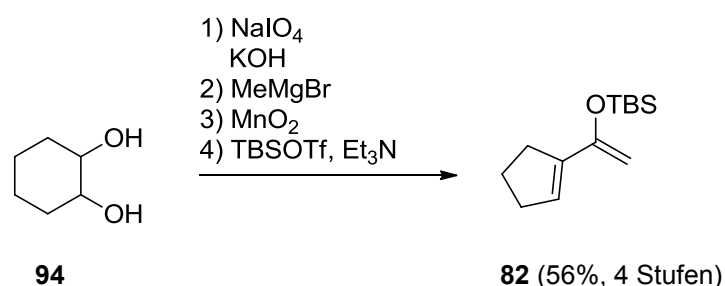


Abb. 80: Synthese des Silylenolethers **82**.

Das erste Testsystem stellte, das bereits von Henderson *et al.*⁶³ etablierte Dienophil **68f** dar. Abweichend von der bereits bekannten Syntheseroute wurde eine kostengünstigere Variante gewählt, bei der die Stufen 1–3 variiert wurden (Abb. 81).

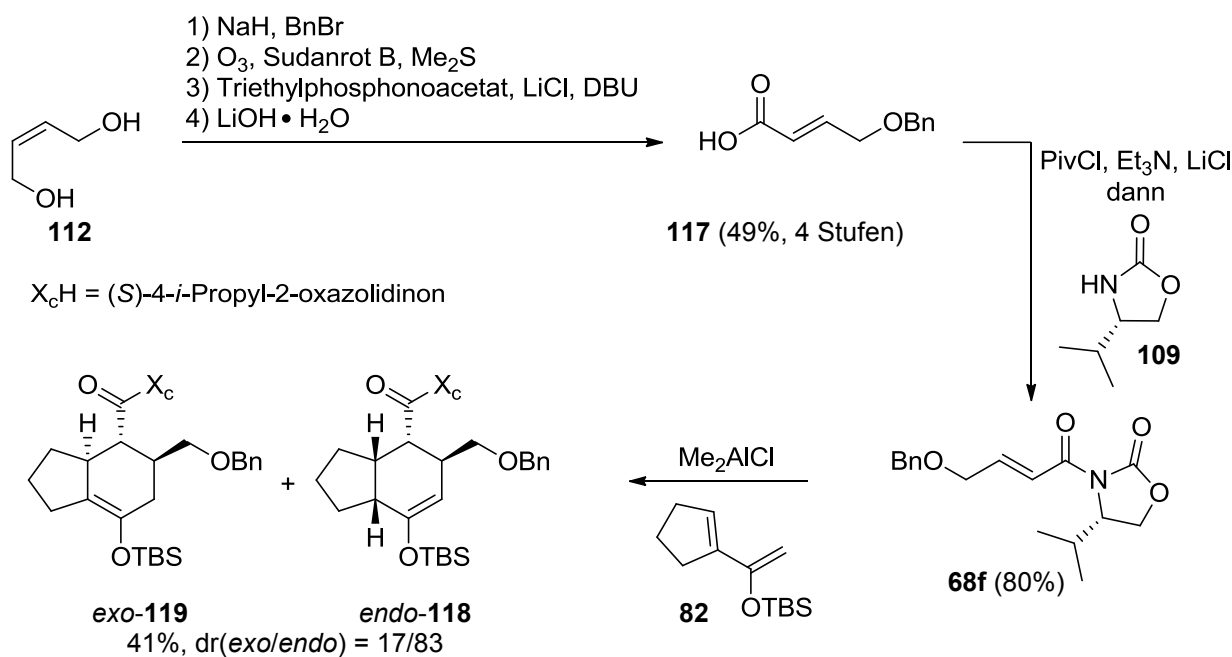


Abb. 81: Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-**118** und *exo*-**119**.

Als Startmaterial diente (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (**112**), das in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 49% in die literaturbekannte Säure **117**⁶³ überführt wurde. In 80% resultierte bei der *N*-Acylkupplung das literaturbekannte Dienophil **68f**,⁶³ das anschließend in dem Schlüsselschritt mit dem Silylenolether **82** zu den Cycloaddukten *endo*-**118** und *exo*-**119** in einem Diastereomerenverhältnis von $dr(\textit{exo}/\textit{endo}) = 17/83$ reagierte. Die mäßige Ausbeute von 41% wurde auf die Instabilität des Silylenolethers **82** gegenüber der Lewis-Säuren Dimethylaluminiumchlorid zurückgeführt. Bei zu langen Reaktionszeiten (> zwei Stunden) bildete sich die Keto-Funktionalität im eingesetzten Dien und im Produkt aus. Im Gegensatz zu den Studien von Henderson *et al.*, bei denen Dien-Komponenten ohne Enolether-Substituenten eingesetzt wurden (siehe Kapitel 2.3, Abb. 20), trat bei Verwendung des hier vorgestellten Silylenolethers **82** eine untypische Isomerisierung der Enolether-Doppelbindung auf. Diese ließen sich durch 2D-NMR-Experimente belegen. Statt einer CH₂-Gruppe an der Position C-8 traten einzelne Signalsätze auf, die den Protonen H-8 und H-10 zugeordnet werden konnten. Es wurde vermutet, dass die Isomerisierung durch die säulenchromatographische Aufreinigung verursacht wurde. Das Mindermengendiastereomer *exo*-**119** wies keine Isomerisierung auf. Die Tatsache, dass dieses Dienophil **68f** einzig und allein zur Überprüfung der Reaktivität von Dien **82** in der Diels–Alder-Reaktion diente, führte dazu, dass keine weiteren Untersuchungen an diesem zweifachsubstituierten Dienophil **68f** erfolgten. Im Hinblick auf Gagunin E (**5**) sollten zielführend trisubstituierte Dienophile betrachtet werden.

Einen Anreiz zur Herstellung des Hydrindan-Gerüsts bot die Einführung, der im Gagunin E (**5**) enthaltenen angularen Methylgruppen. Es erschien erstrebenswert ein Dienophil zu verwenden, das bereits eine der benötigten Methylgruppen in seiner Molekülstruktur enthielt. Ein geeignetes Substrat stellte das kommerziell erhältliche Ethyl-*trans*-3-methyl-4-oxocrotonat (**96**)⁸² dar. In einer eleganten Synthesesequenz bestehend aus Reduktion,⁸⁸ Benzylschützung⁹⁵ und Verseifung⁹⁸ wurde der Aldehyd **96** mit einer Gesamtausbeute von 76% in die Säure **95** überführt (Abb. 82).

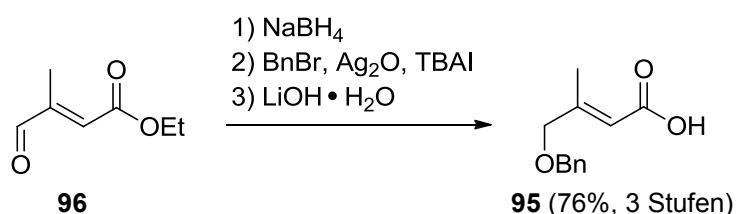


Abb. 82: Synthese der Säure **95**.

Damit wurde ein effizienter Zugang zu dem nützlichen Synthesebaustein **95** geschaffen, mit dem durch eine *N*-Acylierung verschiedene Dienophile generiert werden konnten. Als erstes Testsystem wurde ausgehend von dem Auxiliar **108** und der Säure **95** das Dienophil **93** in guten Ausbeuten von 78% synthetisiert (Abb. 83). Die anschließende Diels–Alder-Reaktion führte in Gegenwart von Dimethylaluminiumchlorid diastereoselektiv zum Produkt *endo*-**129**. In geringen Mengen wurde auch hier die Ketonbildung im Edukt und im Produkt beobachtet, wodurch sich die Ausbeute von 50% erklärte. Die diastereoselektive Bildung von Cycloaddukt *endo*-**129** in Anwesenheit von Dimethylaluminiumchlorid, stimmte mit den Studien von Evans *et al.*⁷⁰ und Schäfer⁶⁶ überein. Schäfer gelang es bei der Umsetzung eines achiralen trisubstituierten Dienophils mit dem Silylenolether **82** das Cycloaddukt (\pm)-*endo*-**86** diastereoselektiv zu erzeugen (siehe Kapitel 2.4, Abb. 23).

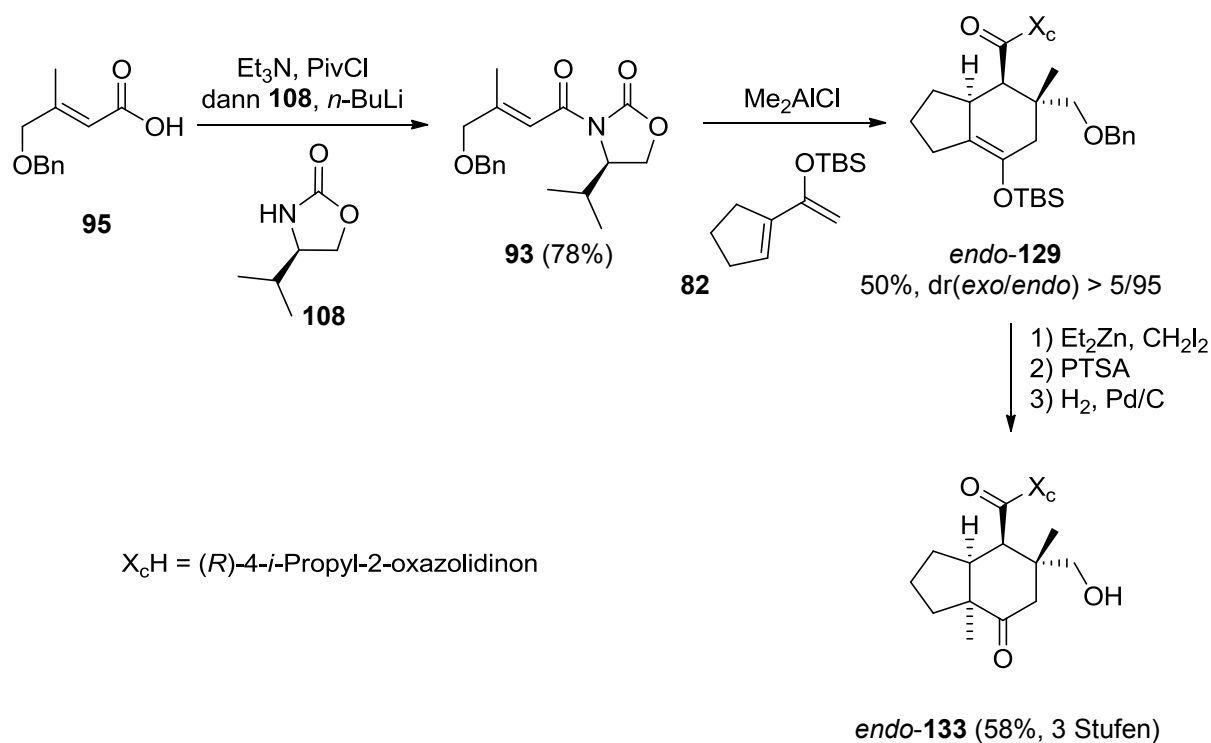


Abb. 83: Synthese des primären Alkohols *endo*-**133**.

Nach dem Schlüsselschritt erfolgte die diastereoselektive Einführung der zweiten angularen Methylgruppe. Hierzu wurde eine Sequenz aus Cyclopropanierung,^{45,77} Säurekatalysierter Ringöffnung⁷⁸ und Hydrogenolyse¹²⁰ gewählt. Eine Herausforderung stellte die Entfernung der chiralen Komponente dar, die schon vor der eigentlichen Abfolge Probleme bereitete. Unter den gängigen Standardmethoden (siehe Kapitel 4.5.1, Tab. 7) wurde das offenkettige Carbonsäureamid isoliert, dass durch ¹H–¹³C-HSQC-NMR-Experimente und LRMS nachgewiesen werden konnte.

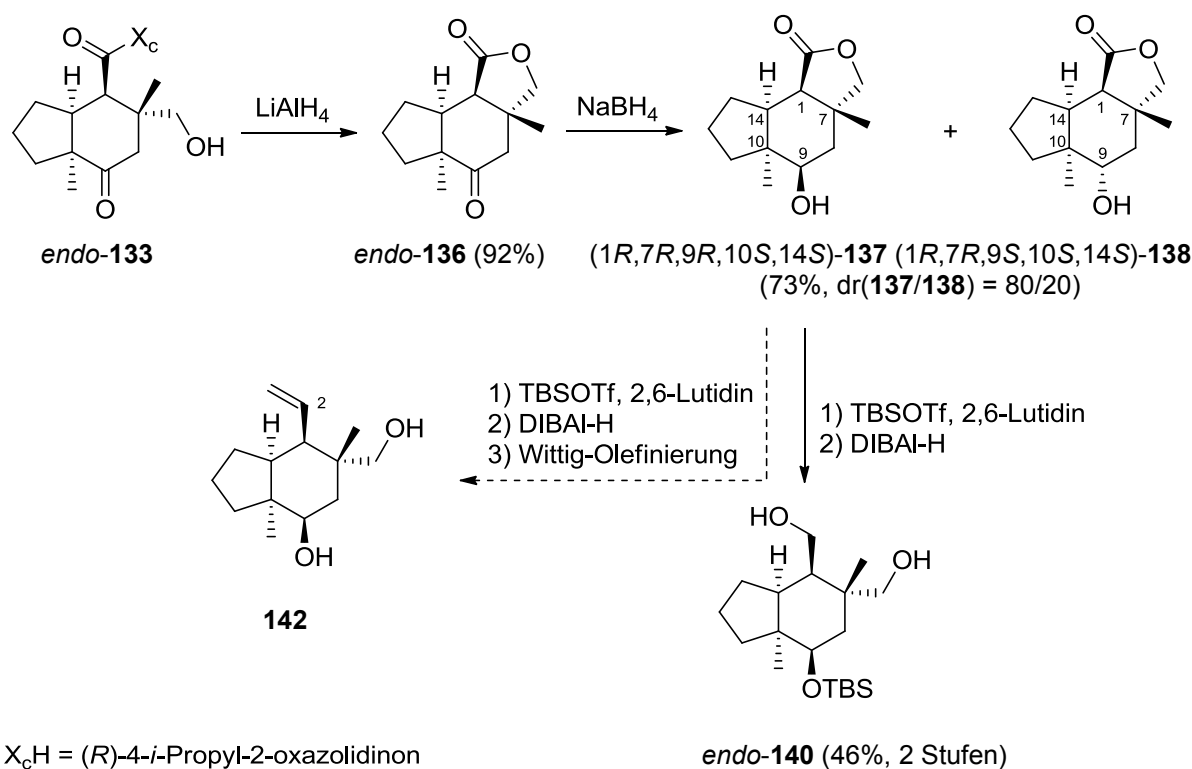


Abb. 84: Synthese des Diols *endo-140*.

Erfolgreich verlief sie in Gegenwart von Lithiumaluminiumhydrid oder Natriummethanolat. Diese Reagenzien waren in der Lage, das Auxiliar unter Bildung eines Lactons *endo-136* abzuspalten. Eine Epimerisierung an C-1 wurde nicht beobachtet. Die schwankenden Ausbeuten bei Verwendung von Natriummethanolat (20–60%) waren ausschlaggebend dafür, dass diese Variante vernachlässigt und Lithiumaluminiumhydrid favorisiert wurde. Die Reproduzierbarkeit war bei dieser untypischen Reaktion jedoch nicht immer gegeben. Nach mehrfacher Anwendung zeigte sich, dass die Umsetzung von der Beschaffenheit des Lithiumaluminiumhydrids abhängig war. Bei einer frisch verwendeten Charge erfolgte der nukleophile Angriff auf das Carbonylkohlenstoff-Atom des Auxiliars, wobei als Produkt das unerwünschte Carbonsäureamid hervorging. Im Vergleich dazu wurde mit einem älteren Reagenz die Bildung des Lactons *endo-136* eingeleitet. An die weitere Syntheseroute schloss sich die Reduktion der Carbonylfunktion mit Natriumborhydrid⁸⁸ an. Es entstanden die Alkohole (1R,7R,9R,10S,14S)-**137** und (1R,7R,9S,10S,14S)-**138** mit einer Ausbeute von 72% in einem Verhältnis von dr(**137/138**) = 80/20 (Abb. 84). Unter Luche-Bedingungen⁸⁸ nahm die Diastereoselektivität deutlich ab und betrug dr(**137/138**) = 67/33. Eine Methode die eine höhere Diastereoselektivität induzierte und die den Alkohol

(1*R*,7*R*,9*R*,10*S*,14*S*)-**137** als einziges Produkt hervorbrachte, konnte nicht gefunden werden. Der Einsatz von sperrigen Reagenzien wie K- und L-Selectride versagte und brachte das reisolierte Lacton *endo*-**136** hervor. Der Alkohol (1*R*,7*R*,9*R*,10*S*,14*S*)-**137** wurde in zwei aufeinanderfolgenden Stufen zum Diol **140** umgesetzt. Die eigentliche Idee dahinter beruhte auf einer Lactonreduktion zum Lactol mit nachfolgender Methylen-Wittig-Olefinierung⁷² an C-2, um die erste exocyclische Doppelbindung für die Ringschlussmetathese⁷¹ aufzubauen. Statt des gewünschten Produktes **142** wurde unter den Standardbedingungen das Diol *endo*-**140** synthetisiert. Die optimierten Bedingungen für dieses System konnten aufgrund der schwer zu beeinflussenden Lactonisierung und damit verbundenen Substanznachbeschaffung nicht gefunden werden. Demnach könnte die Variation von Äquivalenten, Reaktionszeit und dem Lösungsmittel zum Gelingen beitragen. Bei der Reduktion mit nachgeschalteter Methylen-Wittig-Olefinierung⁷² in Gegenwart von KO*t*-Bu und Ph₃PCH₃Br handelt es sich um eine erprobte Methode,¹³⁴ die bereits an vergleichbaren Lactonen¹³⁵ getestet wurde.

Mit der in Abb. 84 präsentierten Synthesestrategie konnte ein interessanter Zugang zu Lacton **137** geschaffen werden, bei dem die angularen Methylgruppen diastereoselektiv einführbar waren. Das Problem der nicht reproduzierbaren Abspaltungsmethode konnte durch die in Abb. 85 gewählte Weinreb-Variante⁷⁴ umgangen werden. Die Synthese startete analog zu Dienophil **93** mit der Ausnahme, dass die Kupplung der Säure **95** mit dem Auxiliar **109** erfolgte. Die Diels–Alder-Reaktion verlief mit Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure in einer Ausbeute von 59% diastereoselektiv zu dem Cycloaddukt *endo*-**124**. Dieses Resultat stimmte mit den Studien von Evans *et al.*⁷⁰ und Schäfer⁶⁶ überein. Die Umsetzung war von der Reaktionszeit und der Temperatur abhängig und beide Faktoren mussten genau eingehalten werden, um der ungewünschten Zersetzung des Enolethers am Cycloaddukt *endo*-**124** entgegenzuwirken. Nach der bereits bekannten Abfolge aus Cyclopropanierung,^{45,77} Lewis-sauren Ringöffnung⁷⁸ und Hydrogenolyse¹²⁰ stand die Entfernung der chiralen Komponente im Fokus. Hierbei kam eine modifizierte Weinreb-Variante⁷⁴ zur Anwendung, mit der es problemlos gelang das Weinrebamid *endo*-**145** zu erzeugen. Die Gesamtausbeute nach vier Stufen belief sich auf 39%. Die primäre Alkoholfunktion des Weinrebamids *endo*-**145** wurde zunächst in einer Dess–Martin-Oxidation⁷⁶ in den Aldehyd überführt und einer Grignard-Addition⁷³ unterzogen. In zwei Stufen gelang die Fertigstellung von Lacton **149** in einer Ausbeute von 81%. Das für die Grignard-Addition⁷³ benötigte literaturbekannte Bromid **148**¹³⁷ wurde ausgehend von Alkohol **147**^{137b,c,e} in einer zweistufigen Synthese nach Leach^{137e} synthetisiert. Die Ausbeute war mit 69% moderat, was auf die Flüchtigkeit des

Halogenids **148** zurückgeführt werden konnte. Durch Variation der Lewis-Säure in der Diels–Alder-Reaktion entstand mit Methylaluminiumdichlorid das gewünschte Cycloaddukt *exo*-**123**. Die Ausbeute war mit 35% und einer Diastereoselektivität von $dr(\textit{exo}/\textit{endo}) = 83/17$ mäßig.

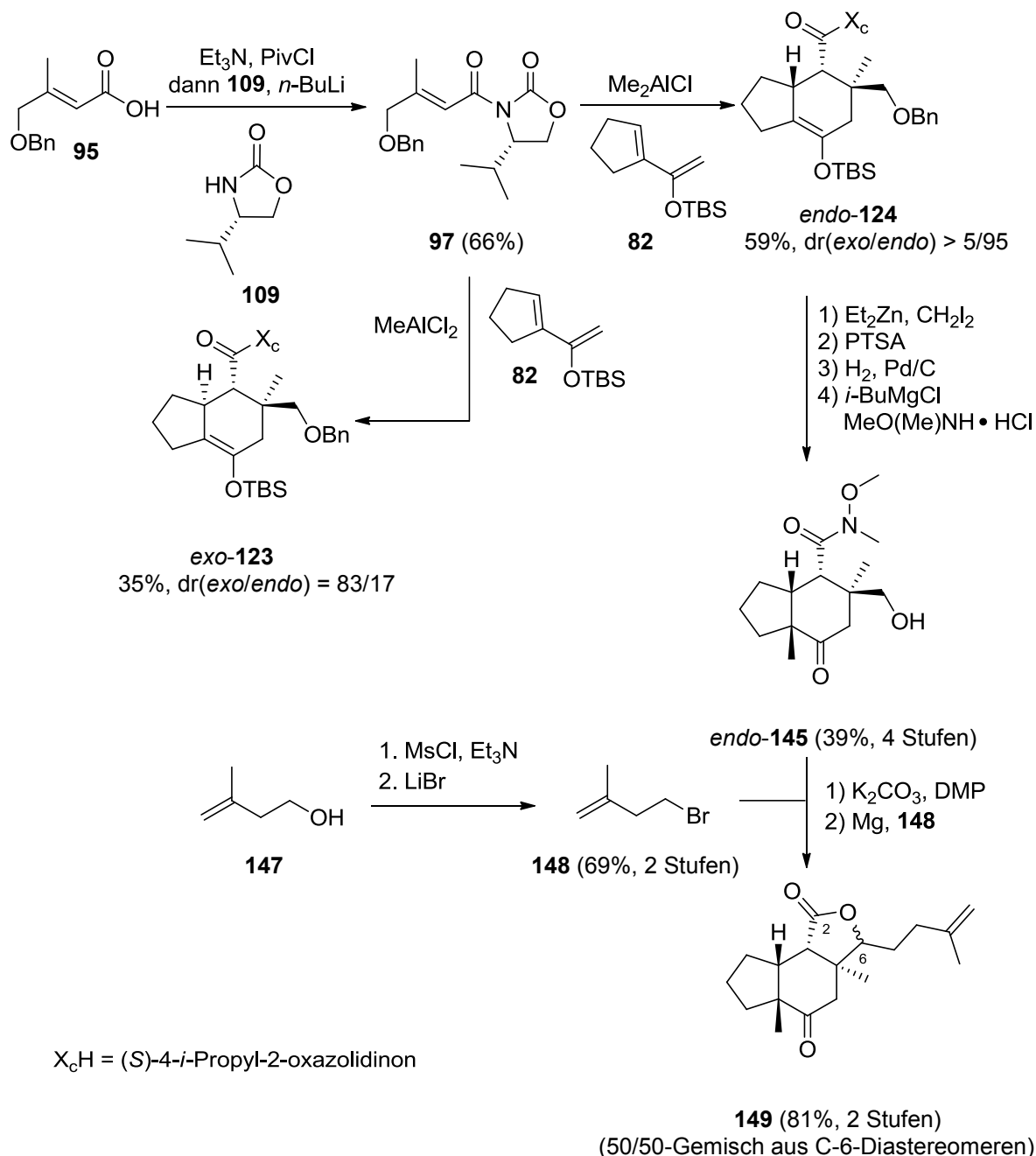


Abb. 85: Synthese des Lactons **149**.

Der Vorteil dieser Strategie beruhte auf dem Einsatz der abgewandelten Weinreb-Methode.⁷⁴ Es gelang zudem Position C-6 zu modifizieren, um die erste Doppelbindung für die finale Ringschlussmetathese zu etablieren. Ferner wäre es sinnvoll den bereits getesteten Weg aus

Abb. 84 aufzugreifen, damit die zweite exocyclische Doppelbindung an C-2 aufgebaut werden kann.

Um eine aussagekräftige Testreihe für die zu erforschende Diels–Alder-Reaktion zu entwickeln, bot sich die Synthese von weiteren Dienophilen **98** und **99** an, die mit Benzyl- und Phenyl-Resten substituiert waren (Abb. 86 und 87).

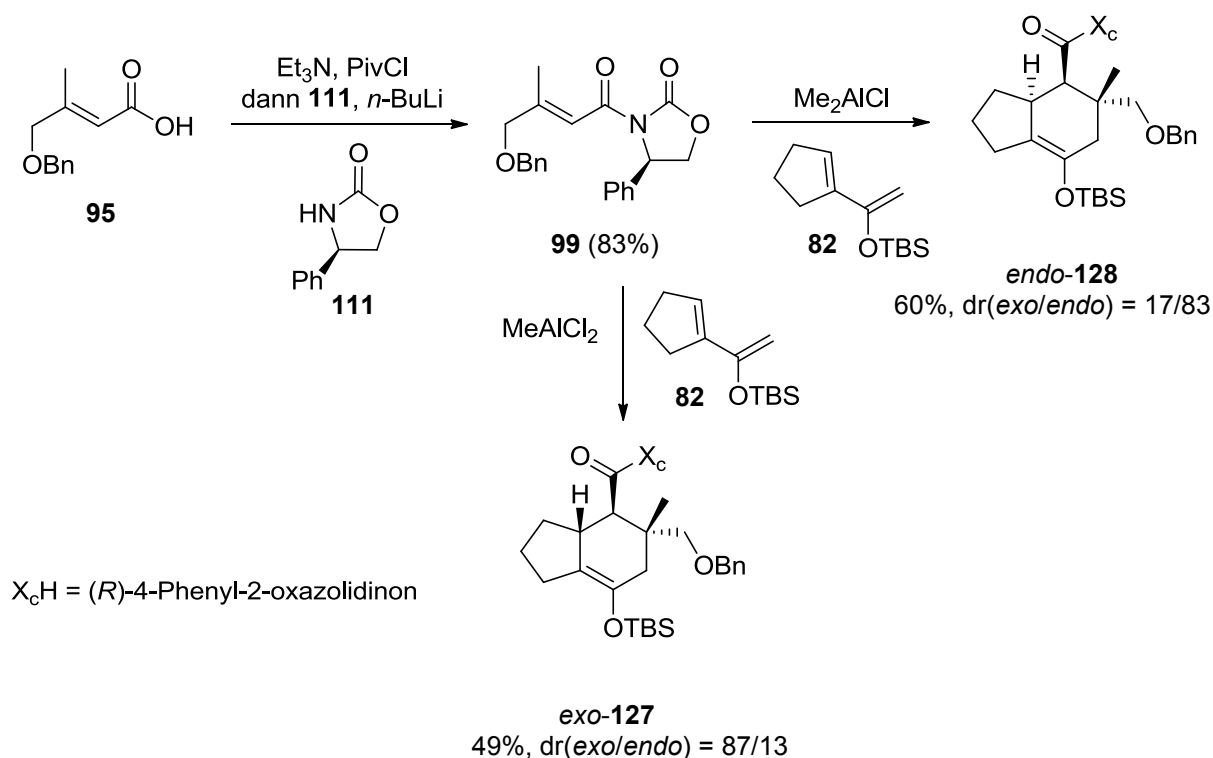


Abb. 86: Synthese der Diels–Alder-Cycloaddukte *exo*-**127** und *endo*-**128**.

Die Herstellung des Dienophils **99** gelang mit akzeptablen Ausbeuten von 83% (Abb. 86). In einer Ausbeute von 60% entstand unter Verwendung von Dimethylaluminiumchlorid bevorzugt das Cycloaddukt *endo*-**128**. Die Diastereoselektivität betrug $dr(exo/endo) = 17/83$ und war damit deutlich schlechter als die vorangegangenen Studien mit den *i*-Propyl-enthaltenen Dienophilen **93** und **97**. Im Fall der anderen Lewis-Säure belief sich die Ausbeute des Cycloadduktes *exo*-**127** auf 49%, verbunden mit einer Diastereoselektivität von $dr(exo/endo) = 87/13$.

Dienophil **98** ging aus einer Kupplung der Säure **95** mit Auxiliar **110** hervor (78%). Mit Dimethylaluminiumchlorid ließ sich das Cycloaddukt *endo*-**126** mit einer Ausbeute von 46% und einer Diastereoselektivität von $dr(exo/endo) = 17/83$ erzeugen. Methylaluminiumdichlorid führte zu Cycloaddukt *exo*-**125** in einer Ausbeute von 38% (Abb. 87). Das gewünschte Cycloaddukt *exo*-**125**, das dem abgewandelten Hydrindan-Gerüst von Gagunin E (**5**) entsprach, war somit in einer Diastereoselektivität von $dr(exo/endo) = 94/6$ zugänglich. In analoger Weise sollte nach der bereits erfolgreich etablierten Syntheseabfolge, die zweite angulare Methylgruppe C-20 eingebaut werden.

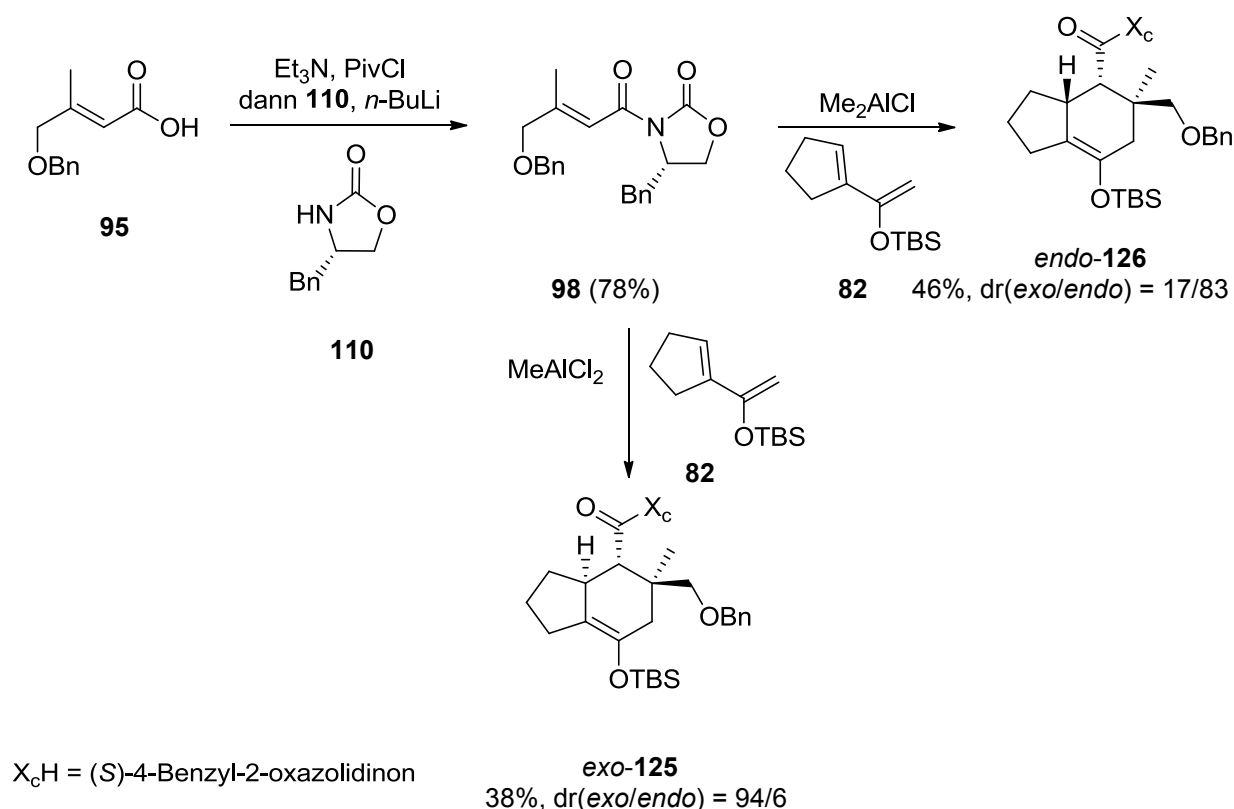


Abb. 87: Synthese der Diels–Alder–Cycloaddukte *exo*-**125** und *endo*-**126**.

In Anlehnung an die von Furakawa⁷⁷ publizierten Bedingungen verlief die Cyclopropanierung nicht diastereoselektiv. Die Reaktion brachte die Bildung von einem nicht trennbaren Diastereomergemisch hervor, dessen Nebenproduktbildung als eine Retro-Michael-Reaktion¹⁴⁰ angesehen werden konnte. Die Trennung war erst nach der Hydrogenolyse möglich (Abb. 88). Mit Hilfe von ¹H–¹H-NOESY-NMR-Experimenten ließen sich die einzelnen Signale entsprechend den Alkoholen *exo*-**150** und **151** zuordnen, wobei die Bildung des gewünschten Diastereomers (1*S*,7*S*,10*S*,14*S*)-*exo*-**150** gegenüber den Nebenprodukten überwiegt (siehe Kapitel 4.5.3, Abb. 63 und 64).

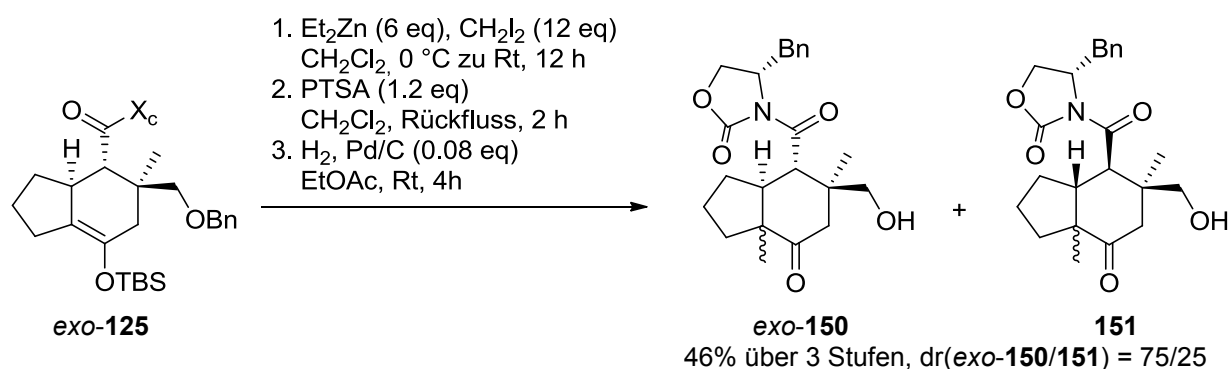


Abb. 88: Cyclopropanierung, Ringöffnung und Hydrogenolyse von Cycloaddukt **exo-125**.

Die Bildung des Alkohols **151** wurde vermutlich durch die Lewis-Säure hervorgerufen. Das Diethylzink koordinierte dazu an die Carbonylfunktion des Amids und leitete unter Öffnung des Bicyclus eine Retro-Michael-Reaktion¹⁴⁰ ein. Durch Drehung der freien Bindung und erneuter Cyclisierung ging das Diels–Alder-Cycloaddukt **152** hervor (Abb. 89). Im Anschluss daran fand der eigentliche Angriff der reaktiven Spezies, entweder in Form eines (10*Re*,9*Si*)- oder (10*Si*,9*Re*)-Angriffs auf die Enolether-Doppelbindung statt. In beiden Fällen wurde ausgehend von den Cycloaddukten **exo-125** und **152**, der aus einem (10*Re*,9*Si*)-Angriff hervorgehende Alkohol erhalten (siehe Konformationsformeln Kapitel 4.5.3, Abb. 61 und 62).

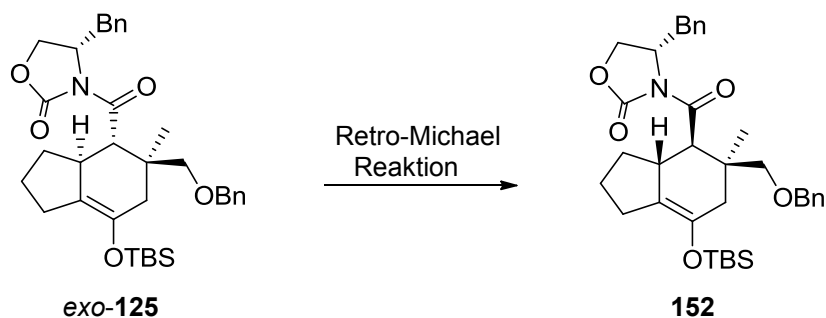
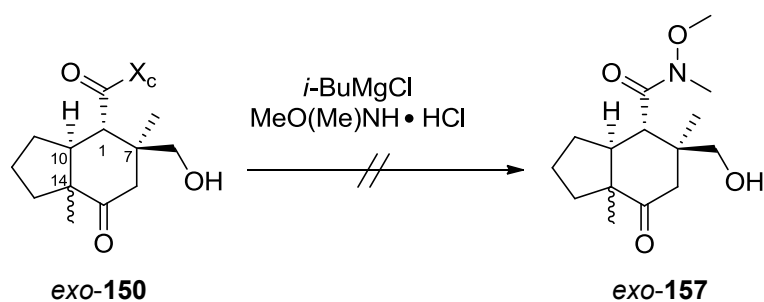


Abb. 89: Bildung des Cycloadduktes **152** als Folge einer Retro-Michael-Reaktion.

Die verwendeten Äquivalente an Cyclopropanierungsreagenz konnten nicht verringert werden, da mit kleineren Mengen ein Einbruch der Ausbeute beobachtet wurde. Die vorherige *in situ* Erzeugung des reaktiven Reagenzes mit nachfolgender Zugabe des Cycloadduktes **exo-125** begünstigte keinen diastereoselektiven Verlauf.

Unter Beibehaltung der Furukawa-Bedingungen⁷⁷ wäre die Reaktionsdurchführung bei tiefen Temperaturen ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) ein weiterer Aspekt, der berücksichtigt werden sollte. Im Vordergrund steht jedoch die unerwünschte Retro-Michael-Reaktion, die vielleicht durch die Wahl milder Reaktionsbedingungen unterdrückt werden könnte. Hierzu könnte die Simmons–Smith-Cyclopropanierung⁴⁵ in Gegenwart von Zink und Kupfer oder einer vergleichbaren Variante mit Diazoesterverbindungen¹⁴¹ angestrebt werden. Ein anderer Ansatzpunkt würde sich auf das in der Cyclopropanierung diastereoselektiv verlaufende *i*-Propyl-Auxiliar stützen. Problematisch wäre in diesem Zusammenhang die moderate Diastereoselektivität, die in weiterführenden Studien gesteigert werden müsste. Eine weitere Idee würde auf die Verwendung der etablierten Methode von Jung und Ho¹⁴² basieren. Allerdings würde statt einer Diels–Alder-Reaktion eine doppelte Michael-Reaktion zur Anwendung kommen. Sperrige Substrate, die in der Diels–Alder-Reaktion aufgrund des erschwerten konzertierten Reaktionsverlaufs mäßig umsetzbar sind, könnten durch diese Methode zum Cycloaddukt reagieren. Ein Gemisch aus Aluminiumtrichlorid und Aluminiumtribromid würde als Lewis-Säure dienen. Laut den Autoren, die in ihren Studien auch Silylenoletherfunktionalitäten einsetzten, wurde keine Enoletherspaltung beobachtet, was in Bezug auf die Ausbeute vorteilhaft wäre (siehe Kapitel 4.5.3, Abb. 65).

Die weitere Syntheseroute, die eine Überführung des Alkohols *exo*-**150** in das Weinrebamid *exo*-**157** vorsah, scheiterte (Abb. 90).



$X_cH = (S)$ -4-Benzyl-2-oxazolidinon

Abb. 90: Versuche zur Überführung von *exo*-**150** ins Weinrebamid *exo*-**157**.

Aufgrund der nicht erfolgreich verlaufenden Überführung in das Weinrebamid müsste die Synthesestrategie konsequenterweise über eine andere Methode verlaufen. Es bestände die Möglichkeit sich der bereits beschriebenen Lactonisierung zu bedienen. Es müsste eine Aktivierung der Amid-Carbonylfunktion vorausgehen, bei der in Anwesenheit einer Base der Alkohol an C-6 deprotoniert würde. Das Alkoholat-Anion könnte somit intramolekular die

gewünschte Carbonylfunktion unter Abspaltung des Auxiliars angreifen. Als Produkt würde das Lacton *exo-158* hervorgehen, mit dem die weitere Syntheseroute vollzogen werden könnte. Die von Kanomata *et al.*¹²⁸ (siehe Kapitel 4.5.1, Abb. 50) beschriebenen Bedingungen in Anwesenheit von Natriummethanolat und Dimethylcarbonat eröffnen eine neue Möglichkeit, die untersucht werden sollte (Abb. 91).

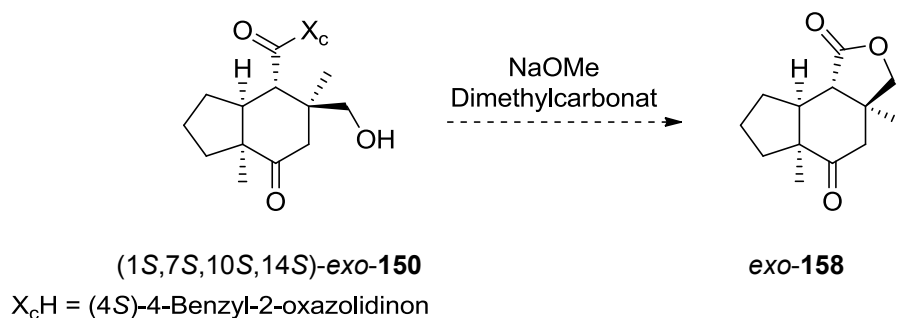


Abb. 91: Entfernung des chiralen Auxiliars unter den Bedingungen von Kanomata.

Ein weiterer Anreiz, wäre die Variation der Standardbedingungen, wie z.B. Dichlormethan als Lösungsmittel oder tiefe Temperaturen, die laut den Autoren eine Unterdrückung der Nebenreaktion bewirken würde.^{128,129}

Zusammenfassend stellt diese Synthesestrategie, trotz ihrer nicht diastereoselektiv verlaufenden Cyclopropanierung, einen interessanten Zugang zu dem tricyclischen Grundgerüst von Gagunin E (**5**) dar. Unter Anwendung der Diels–Alder-Reaktion, ist es möglich drei Chiralitätszentren, die mit der relativen Konfiguration von Gagunin E (**5**) übereinstimmen, in nur einem Syntheseschritt aufzubauen. Im Vergleich zu Henderson *et al.*,⁶³ der mit dem chiralen disubstituierten Dienophil **68f** die höchsten *exo*-Diastereoselektivitäten erzeugte, war es in dieser Dissertation mit trisubstituierten Dienophilen, die eine Benzyl-Gruppe enthielten, möglich. Die Synthese der Cycloaddukte *endo-124* und *endo-129* ist auch nicht zu vernachlässigen, da ihr *trans*-verknüpftes Hydrindan-Fragment diastereoselektiv synthetisiert werden kann. Diese Produkte erlangen einen hohen Stellenwert, falls die von Shin *et al.*^{12,16} angenommene *cis*-Konfiguration des Bicyclus nicht mit der absoluten Konfiguration von Gagunin E (**5**) übereinstimmt. Ein weiterer Vorteil dieser Cycloaddukte beruht auf ihrer diastereoselektiven Cyclopropanierung und der gut funktionierenden Weinreb-Variante,⁷⁴ die jeweils im großen Maßstab handhabbar waren.

Der verworfene Syntheseweg, der die C–C-Verknüpfung der literaturbekannten Verbindungen **164** und **165** in einer Stille-Kupplung¹⁵⁵ vorsah, wurde wie folgt angegangen. Das Vinylstannan **164** wurde ausgehend vom Cyclopentanon (**166**) in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 61% synthetisiert. Das Bromid **165** konnte aus einer dreistufigen Synthesesequenz mit einer Ausbeute von 32% erhalten werden (Abb. 92).

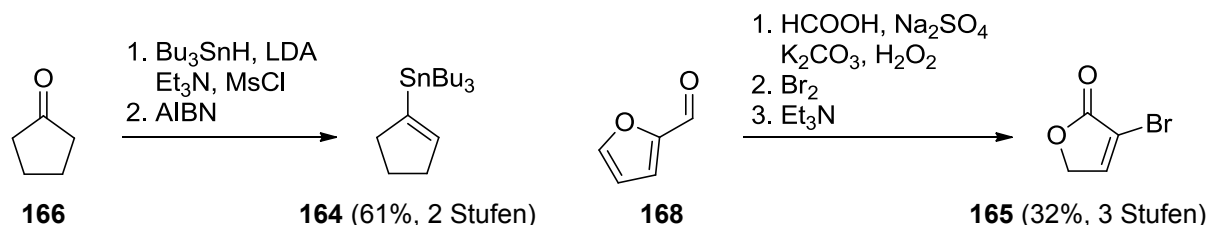


Abb. 92: Synthese des Vinylstannans **164** und des Bromids **165**.

Die nachfolgende Stille-Kupplung¹⁵⁵ gelang in passablen Ausbeuten von 71% (Abb. 93). Das Dien-System **160** wurde mit verschiedenen Dienophilen **161–163** in einer Diels–Alder-Reaktion untersucht. Eine Produktbildung konnte nicht durch die Zugabe von Lewis-Säuren, Variation von Lösungsmitteln und die Durchführung im Mikrowellenreaktor eingeleitet werden.

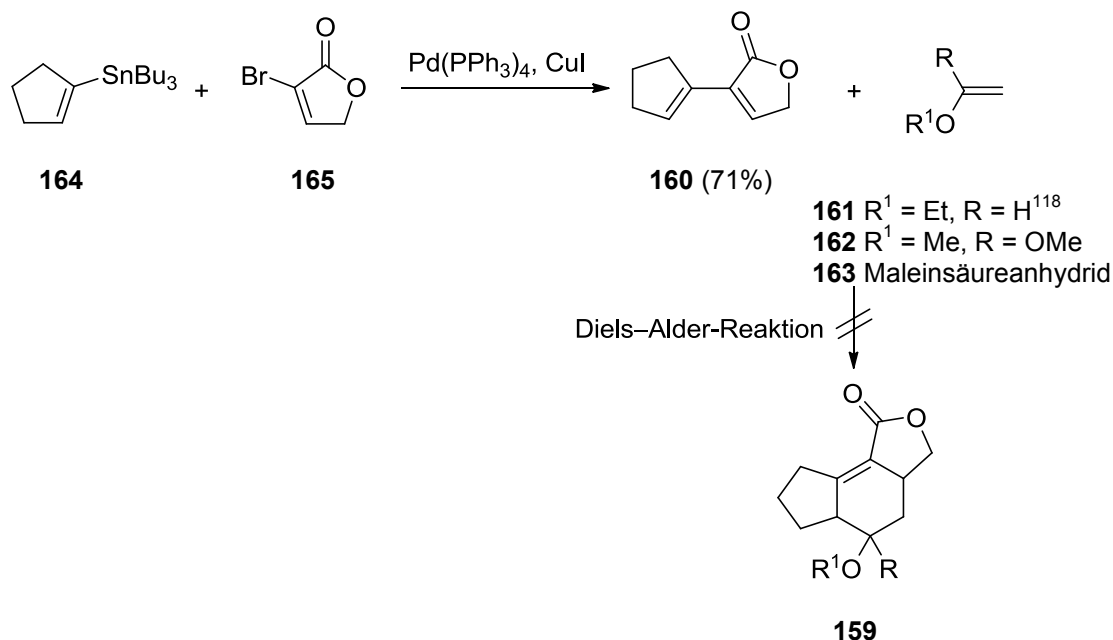


Abb. 93: Synthese des Diens **160** und fehlgeschlagene Diels–Alder-Reaktion.

Die Arbeitsgruppe von Banwell¹⁶⁸ untersuchte Diels–Alder-Reaktionen mit vergleichbaren Substraten, bei denen eine Cycloaddition erst bei harschen Reaktionsbedingungen (19 kbar) realisierbar war. Es erschien demnach schlüssig, das Dien weiter zu modifizieren, um seine

Reaktivität zu erhöhen. Als neues Testsystem wurde das Bromid **175** in einer Ausbeute von 79% fertiggestellt (Abb. 94). Probleme bei diesem System ergaben sich bereits bei der Kreuzkupplung. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen trat keine Bildung des C–C-verknüpften Diens **176** auf. Versuche, bei denen die Katalysatorbeladungen und die Kupfersalzmengen verändert wurden, induzierten keine Produktbildung.

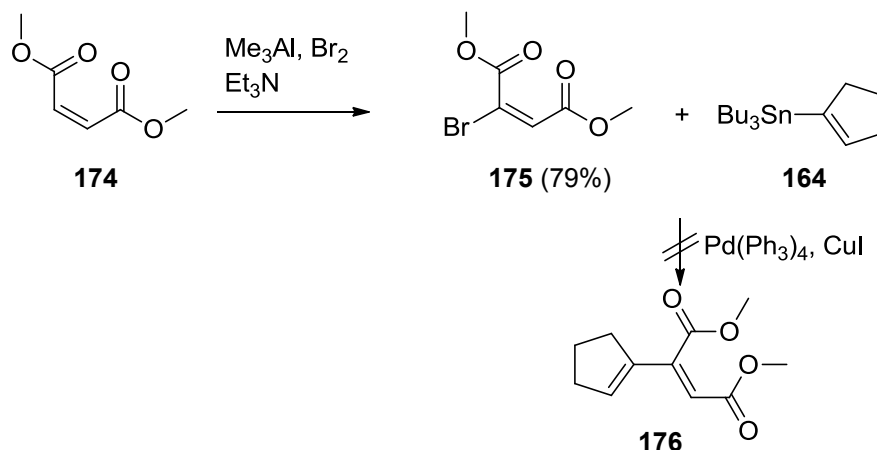


Abb. 94: Synthese des Bromids **175** und fehlgeschlagene Stille-Kreuzkupplung.

Weitere Studien zu diesem System wurden nicht verfolgt und die nachfolgende Synthese fokussierte sich auf die Verwendung von dem oft in Diels–Alder-Reaktionen verwendeten Maleinsäureanhydrid (**163**).¹⁶⁷ In einer Eintopfsynthese wurde die Ausgangsverbindung **163** zu Bromid **177** umgesetzt. Die Stille-Kupplung¹⁵⁵ verlief mit einer Ausbeute von 37% relativ mäßig (Abb. 95).

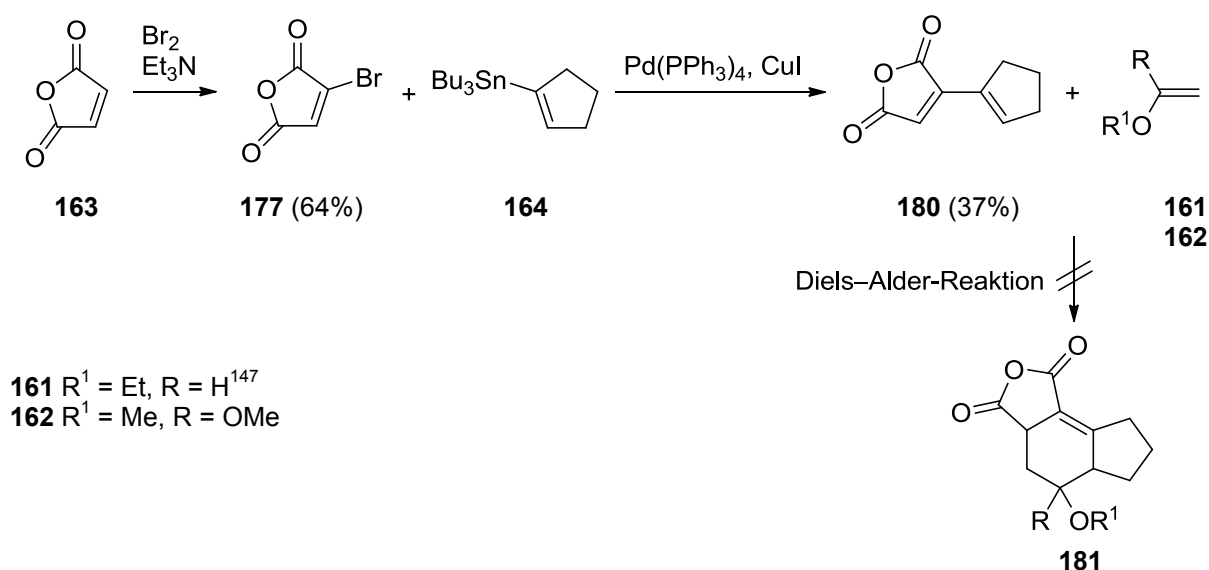


Abb. 95: Synthese des Diens **180** und fehlgeschlagene Diels–Alder-Reaktion.

Die Variation der Katalysatorbeladungen, Lösungsmittel oder der Einsatz von anderen Katalysator-Systemen wie PdCl₂(dppf) (**178**) oder Pd(dba)₂ (**179**) (Kapitel 4.6.6, Abb. 78) führten zu keiner Steigerung der Ausbeute. Mit dem Dien **180** erfolgte der Schlüsselschritt, der wie bei dem vorherigen Dien **160** versagte. Ausgehend von den zwei neu generierten Dien-Systemen **160** und **180** war es nicht möglich die entsprechenden Cycloaddukte zu erzeugen. Obwohl diese Synthesestrategie bei Gelingen eine prägnante Methode zu Tricyclen darstellen würde, wäre sie im Hinblick auf die weitere Modifizierung eher ungünstig. Beide angularen Methylgruppen und das Proton an C-14 müssten diastereoselektiv eingeführt werden. Die Synthese wäre in ihrer Durchführung aufwendiger und es bliebe ungewiss, ob die Einführung der Gruppen diastereoselektiv verlaufen würde. Infolgedessen macht es wenig Sinn, diese Synthesestrategie weiter zu verfolgen.

6 Ausblick

Die geplante Synthesestrategie soll mit dem Alkohol (1*S*,7*S*,10*S*,14*S*)-*exo*-**150** vollzogen werden, bei dem die Abspaltung des Auxiliars den nächsten Schritt darstellt (Abb. 96). Analog zu der Methode mit Lithiumaluminiumhydrid soll das Verhalten des Bicyclus unter einer Lactonisierung ausgenutzt werden, bei dem Natriummethanolat in Gegenwart von Dimethylcarbonat die Tricyclusbildung einleiten soll (siehe Kapitel 4.5.1, Abb. 52). Als Produkt würde Lacton **158** hervorgehen. Die diastereoselektive Reduktion der Carbonyl-Gruppe an C-9 soll entweder durch Natriumborhydrid oder unter Luche-Bedingungen⁴⁴ mit nachfolgender TBS-Schätzung zu Lacton **182** erfolgen.

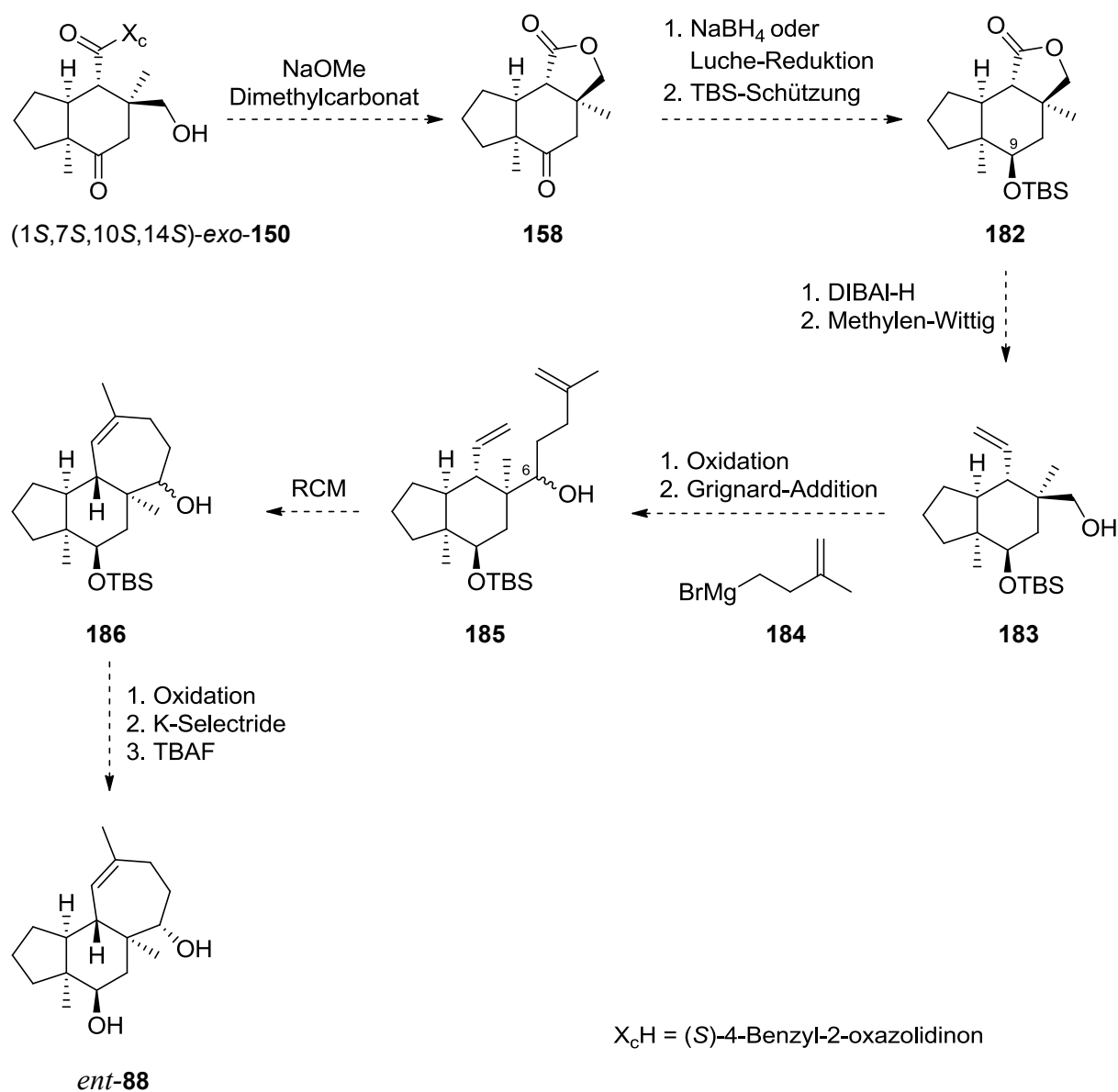


Abb. 96: Geplante Synthesestrategie zur Darstellung der Modellverbindung *ent*-**88**.

Die weitere Modifizierung des Lactons **182** beinhaltet eine Reduktion zum Lactol¹³⁴ mit anschließender Methylen-Wittig-Olefinierung⁷² in Gegenwart von $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ und $\text{KO}t\text{-Bu}$ zu Alkohol **183**.¹³⁵ Dabei werden die für die Metathese benötigten angularen Methylenheiten aufgebaut. Die Position C-6 soll hierbei oxidiert und mit dem literaturbekannten Grignard-Reagenz **184**,^{73,137a} gemäß der bereits in Kapitel 4.5.2 in Abb. 58 vorgestellten Methode, zu Alkohol **185** umgesetzt werden. Für die Darstellung des 5,6,7-tricarbocyclischen Grundgerüsts **186** soll eine Ringschlussmetathese⁷¹ dienen. Die finalen Schritte bilden die diastereoselektive Manipulierung des Alkohols an C-6 in einer Abfolge aus Oxidation, Reduktion und TBS-Entschützung mit TBAF³⁵ zu dem Zielfragment *ent*-**88**.

Die hier vorgestellte Syntheseroute für den Aufbau des Sieben-Ringes scheint vielversprechend zu sein. Der Einbau der Seitenketten an Position C-6 (Kapitel 4.5.2, Abb. 58) und C-2 wurden bereits untersucht, wobei an Position C-2 statt dem gewünschten Lactol das Diol synthetisiert wurde (Kapitel 4.5.1, Abb. 55). Optimierungsversuche wären in diesem Fall notwendig, ferner könnten geringere Mengen an DIBAL-H und kürzere Reaktionszeiten angestrebt werden. Die Reduktion¹³⁴ und die Methylenierung⁷² sind bereits bekannte Reaktionen, die an cyclischen Lactonen¹³⁵ angewendet wurden. Eine interessante Reaktion stellt jedoch die Ringschlussmetathese⁷¹ dar, die an ähnlichen Tricyclen¹⁷³ in guten Ausbeuten gelang. Nach der Ringschlussmetathese wäre das Grundgerüst von Gagunin E (**5**) fertiggestellt und auf identischerweise könnte das entsprechende *trans*-konfigurierte Hydrindan-System, falls die absolute Konfiguration nicht mit der postulierten Struktur übereinstimmt, hergestellt werden.

¹⁷³ Ohyoshi, T.; Miyazawa, Y.; Aoki, K.; Ohmura, S.; Asuma, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2160–2163.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

Die in dieser Dissertation synthetisierten Verbindungen wurden gemäß der in Abb. 97 dargestellten Homoverrucosan-**Nummerierung** gekennzeichnet.

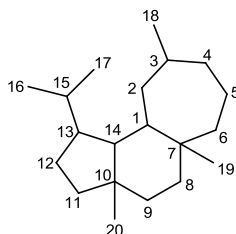


Abb. 97: Nummerierung des Homoverrucosan-Grundgerüsts.

Apparaturen und Arbeitstechniken

Sämtliche **Reaktionen** wurden, soweit nicht anders angegeben, in Normschliff-Glasapparaturen in absolutierten Lösungsmitteln unter Inertgas-Atmosphäre (Argon) durchgeführt. Die Vorgehensweise beruhte darauf, dass die Apparaturen mit Magnetrührkern im Argonstrom mit einem Heißluftfön bei 630 °C gründlich ausgeheizt, danach mit einem Septum versehen und unter Argon abgekühlt wurden. Reaktionen bei denen Wasser als Lösungsmittel agierte, wie die Aldol-Kondensation, Ester-Verseifung und Periodatspaltung benötigten keine Argon-Atmosphäre. Für die Handhabung von Chemikalien und Lösungsmitteln wurden Einweg- bzw. Glasspritzen verwendet. Feststoffe wurden vorher eingewogen und im Argonstrom in die entsprechenden Apparaturen überführt.

Prozentangaben richten sich nach den Gewichtsprozenten der eingesetzten Substanz. Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel sind volumenbezogen.

Angaben über die **Ausbeuten** beziehen sich auf die als Minderkomponente verwendete Substanz, generell wurde die Arbeitsvorschrift für den größtmöglichen Syntheseansatz detailliert beschrieben.

Präperative säulenchromatographische Reinigungen wurden als Flash-Chromatographie mit Kieselgel 60 (Korngröße von 40–63 μm , Porendurchmesser 60 \AA) der Firma Merck vollzogen. Die Parameter des Verfahrens wurden in Anlehnung an die von Still¹⁷⁴ beschriebene Methode gewählt. Die Glassäulen richteten sich nach der jeweiligen Ansatzgröße und variierten in der Länge (25–70 cm) und im Durchmesser (1–10 cm). Die stationäre Phase wurde vor dem Befüllen der Säule mit der mobilen Phase (Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan/Ethylacetat bzw. Pentan/Diethylether) aufgeschlämmt. Die dafür benötigten Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert. Für die Zusammensetzungen der Lösungsmittelgemische wurde auf Cyclohexan und Ethylacetat (100/1, 50/1, 20/1, 10/1, 5/1, 2/1, 1/1) zurückgegriffen, wobei immer ein Gradient von unpolaren zu polaren Eluentenmischungen verwendet wurde.

Zur Reaktionskontrolle und zur Detektion von Substanzen wurde die **analytische Dünnschichtchromatographie** mit Fertigfolien vom Typ 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck angewendet. Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan und Ethylacetat dienten als mobile Phase. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe der Wellenlänge 254 nm von der Firma M & S Laborgeräte GmbH (Modell: UVHC-60). Kaliumpermanganat und Anisaldehyd (Kägi–Miescher-Reagenz: 2.53 Vol-% Anisaldehyd, 0.96 Vol-% Eisessig, 93.06 Vol-% Ethanol und 3.45 Vol-% konzentrierte Schwefelsäure)¹⁷⁵ waren hierbei die gängigen Tauchreagenzien. Die DC-Platten wurden durch vorsichtiges Erwärmen mit einem Heißluftfön bei 240 °C entwickelt.

Lösungsmittel wurden durch die **Rotationsverdampfer** der Firma Büchi (Typ: Rotavapor R-200) entfernt. Dargestellte Produkte wurden 15–30 Minuten im Feinvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar) mit einer Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5M) getrocknet. Die Druckeinstellung wurde mit einem RVC 300 der Firma Pfeiffer justiert. Die Kugelrohrdestillation wurde im Feinvakuum durchgeführt. Zur Temperatureinstellung diente ein Heizofen der Firma Büchi (Modell: GKR-51), die Vorlagen wurden je nach Versuchsvorschrift mit Eis oder Trockeneis gekühlt.

¹⁷⁴ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

¹⁷⁵ a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 743–752. b) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatogr. A* **1961**, *5*, 351–355.

Ozonolyse-Reaktionen wurden mit Sauerstoff als Ozonquelle bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ an einem Ozonisator 301.19 der Firma Erwin Sander Elektroapparatebau durchgeführt. Die durchschnittliche Stromstärke variierte zwischen 0.5 und 0.8 A. Die Reaktionslösung wurde vorher mit einem Indikator Sudanrot B versetzt. Nach vollständiger Reaktion entfärbte sich der Indikator und es wurde mit einem Überschuss Dimethylsulfid oder Triphenylphosphin beendet. Im Anschluss daran wurde das Reaktionsgefäß für mindestens 20 Minuten mit Argon gespült und über Nacht aufgetaut.

Chemikalien und Lösungsmittel

Für alle Reaktionen sind nachfolgend die entsprechenden Chemikalien mit entsprechender Reinheit (in Klammern) und Anbieter aufgelistet.

ABCR:	Benzylbromid (99%)
	<i>N</i> -Bromsuccinimid (99%)
	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid (98%)
	Natriumborhydrid (98%)
Acros:	Aluminiumoxid basisch (50–200 μm , 60 \AA , Brockmann)
	Aluminiumtrichlorid (98+%)
	[1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium (II)
	Bortrifluoridetherat (48%)
	Brom (99.6%)
	<i>n</i> -Butyllithium (2.3 M in <i>n</i> -Hexan)
	<i>tert</i> -Butyllithium (1.6 M in Pentan)
	<i>iso</i> -Butylmagnesiumchlorid (2 M in Et_2O)
	Chloroform (99.8%, stabilisiert in Ethanol)
	1,2-Cyclohexandiol (98%, <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Mischung)
	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-en (98%)
	Diethylcarbonat (99%)
	Diethylchlorophosphat (95%)
	Diiodmethan (99+% stabilisiert)
	Dimethylaluminiumchlorid (0.9 M in Heptan)
	4-Dimethylaminopyridin (99%)
	<i>N, O</i> -Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (98%)
	Diphenyllessigsäure (99+%)

	Ethylvinylether (99%)
	Kalium-tri- <i>sec</i> -butylborhydrid (1 M in THF)
	Lithiumaluminiumhydrid (95%)
	Lithiumborhydrid (95%)
	2,6-Lutidin (99%)
	Magnesium Puder ($\geq 99\%$)
	Methansulfonylchlorid (99.5%)
	Methylithium (1.6 M in Et ₂ O)
	3-Methyl-3-buten-1-ol ($\geq 97\%$)
	Methylmagnesiumbromid (1 M in THF)
	Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl)
	Natriumperiodat (99%)
	Palladium auf Aktivkohle (10% Palladium)
	Pivalinsäurechlorid (99%)
	<i>iso</i> -Propylmagnesiumchlorid (2 M in THF)
	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid (1 M in THF)
	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid (98%)
	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure (97.5%)
	Triethylphosphonoacetat (97%)
	Trifluormethansulfonsäure (99%)
	Trimethylborat (99%)
	Triphenylphosphin (99%)
	(<i>R</i>)-Valin (98%)
	(<i>S</i>)-Valin (99%)
	Vinylacetat (99+%)
Alfa Aesar:	Dimethylsulfid (99+%)
Degussa:	Silber-(I)-oxid (93%)
Fluka:	Mangandioxid technisch aktiviert ($\geq 90\%$)
Grüssing:	Ammoniumchlorid (99.5%)
	Iod ($> 99.5\%$)
	Kaliumcarbonat (99%)
	Kaliumhydroxid (85%)
	Natriumcarbonat (99.5%)
	Natriumchlorid (99%)

	Natriumhydrogencarbonat (99%)
	Natriumhydroxid (99%)
	Natriumsulfat (98%)
	Wasserstoffperoxid-Lösung (35%-ig in Wasser)
Jansen:	Dimethylmaleat (96%)
Macherey-Nagel:	Quantofix-Peroxid-Teststäbchen 25
Merck:	Iodmethan ($\geq 99.5\%$)
	Lithiumhydroxid-Monohydrat ($> 56\%$)
	Natriumdihydrogenphosphat (p.a.)
	Natriumiodid (99.9%)
	Natriumsulfit (p.a.)
Riedel-de Haën:	Ameisensäure (98–100%)
	Chlorwasserstoff (35%)
	Kupfer-(I)-iodid (98%)
	Salpetersäure (65%)
Sigma-Aldrich:	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (98%)
	1-Brom-2,2-dimethoxyethan (97%)
	(Z)-Buten-1,4-diol (97%)
	Celite [®] Hyflo Super Cel
	Cyclopentanon ($> 99\%$)
	Diethylzink (15 wt. % in Toluol)
	Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in CH_2Cl_2)
	Ethyl- <i>trans</i> -3-methyl-4-oxocrotonat ($\geq 97\%$)
	Europium-(III)-trifluoromethansulfonat (98%)
	Fumarsäuredimethylester
	Lithiumchlorid ($\geq 99\%$)
	Lithiumhydroxid wasserfrei ($\geq 99\%$)
	Methylaluminiumdichlorid (1 M in Hexan)
	Palladium-(0)-bis(dibenzylidenaceton)
	Palladium-(0)-tetrakis(triphenylphosphin) (8.9 % Pd)
	Tributylzinnhydrid (97%)
	Ytterbium-(III)-trifluoromethansulfonat (99.99%)

Die vom Händler bezogenen Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung in die Synthese eingesetzt. Pivalinsäurechlorid wurde vor jeder Verwendung frisch destilliert und direkt verbraucht. Die für die Diels–Alder-Reaktion benötigten Lewis-Säuren (Dimethylaluminiumchlorid und Methylaluminiumdichlorid) wurden, aufgrund ihrer hohen Luft- und Wasserempfindlichkeit, innerhalb von drei Wochen aufgebraucht. Die Konzentrationsbestimmung des *n*-Buthyllithiums gelang mittels Doppeltitration gegen Diphenyl-essigsäure.¹⁷⁶ Pyridin wurde durch Destillation über Natriumhydrid gereinigt. Diisopropylamin und Triethylamin wurden über Calciumhydrid destilliert und anschließend über Molsieb (4 Å) unter Inertgas-Atmosphäre (Argon) gelagert. Methanol wurde für drei Stunden mit Magnesium-Spänen unter Rückfluss erhitzt, destilliert und über Molsieb (4 Å) unter Inertgas-Atmosphäre (Argon) aufbewahrt.¹⁷⁷ Die Lösungsmittel Acetonitril, 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Toluol wurden unter Verwendung des Solvent Purification Systems MB SPS 800 der Firma M. Braun GmbH absolutiert entnommen. Die Entnahme der Lösungsmittel erfolgte im Stickstoffstrom über eine Auffangvorlage, die vorher drei Mal evakuiert und mit Stickstoff inertisiert wurde.

7.2 Analytik

¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und 2D-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DRX-400, DRX-500 der Firma Bruker oder dem Inova 500 der Firma Varian aufgenommen. Soweit nicht anders vermerkt wurde bei Raumtemperatur gemessen und die Spektrometerfrequenzen betragen für das ¹H-NMR 400 MHz bzw. 500 MHz und für das ¹³C-NMR 101 MHz bzw. 126 MHz. Die chemischen Verschiebungen sind in der Einheit [ppm] auf der δ -Skala aufgeführt. Die Kopplungskonstanten zwischen zwei Kernen und *n* Bindungen sind mit ⁿ*J* (*n* = 1, 2, 3, 4, 5) in Hertz (Hz) angegeben. Als Lösungsmittel diente bei allen Proben Deutero-Chloroform (Deutero GmbH: CDCl₃, 99.8%). Zur Kalibrierung¹⁷⁸ der Spektren wurde das Signal des Restprotonengehaltes von Deutero-Chloroform, das im ¹H-NMR als Singulett bei 7.26 ppm lag, herangezogen. Im ¹³C-NMR wurden die chemischen Verschiebungen auf das deuteroentkoppelte Signal des Triplets von Deutero-Chloroform bei 77.1 ppm bezogen. Die Signalmultiplizitäten der ¹H-NMR-Signale wurden durch folgende Abkürzungen gekenn-

¹⁷⁶ Juaristi, E.; Martínez-Richa, A.; García-Rivera, A.; Cruz-Sánchez, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603–2606.

¹⁷⁷ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., 5. Edition, **1989**.

¹⁷⁸ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

zeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multipllett, br = Breit. Die NMR-Spektren wurden mit dem Programm ACD/Labs 12.01 ausgewertet, wobei jedem Signal durch Integration eine bestimmte Anzahl an H-Atomen zugewiesen wurde. ^1H - und ^{13}C -Signale konnten durch die aufgenommenen 2D-Spektren (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY, ^1H - ^{13}C -HMBC, ^1H - ^{13}C -HSQC) zugeordnet werden. Die Diastereomere der Diels–Alder-Reaktion wurden entsprechend mit „endo“ und „exo“ benannt.

Die **FT-IR-Spektren** wurden mit Hilfe eines Avatar E.S.P. Spektrometers 320 FTIR der Firma Nicolet aufgenommen. Zur Probenvorbereitung wurde die Substanz entweder als Reinstanz oder als verdünnte Probe in CDCl_3 auf den KBr-Platten (Lagerung im Trockenschrank bei $90\text{ }^\circ\text{C}$) verteilt und anschließend gemessen. Bei Feststoffen wurden KBr-Presslinge angefertigt. Die FT-IR-Daten wurden mit dem Programm EZ OMNIC E.S.P. 5.1 bearbeitet. Der Messbereich lag zwischen 400 cm^{-1} und 4000 cm^{-1} , wobei gegen die Transmission in % aufgetragen wurde. Die Unterteilung der Banden erfolgte in der Ausgeprägtheit ihrer Stärke, d.h. s = stark, m = mittel, w = wenig, br = breit. Die Bandensignale wurden in reziproken Wellenlängen (cm^{-1}) angegeben. Die Zuordnung der Banden war unter Einbeziehung der veröffentlichten Tabellenwerke von Hesse, Meier und Zeeh möglich.¹⁷⁹

Mit Hilfe der **Elementaranalyse** wurde der prozentuale Gehalt bzw. Massenanteil der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff ermittelt. Die zu untersuchende Substanz (0.5–2.5 mg) wurde bei diesem Verfahren genau eingewogen, in einer Zinnkapsel verschlossen und bei Temperaturen von $1000\text{ }^\circ\text{C}$ mit reinem Sauerstoff katalytisch in einem Gerät CHNS-932 der Firma Leco verbrannt. Die Toleranzgrenze lag bei 0.4% des theoretischen Wertes.

Die **Bestimmung des spezifischen Drehwertes** gelang mit einem Polarimeter des Typs 341 der Firma PERKIN ELMAR. Zur Probenvorbereitung wurden 20 mg der zu vermessenden Substanz in einem Messkolben eingewogen und mit 2 mL Chloroform (Acros, 99.8%, stabilisiert mit Ethanol) versetzt. Im Anschluss daran wurde die Lösung in eine Küvette ($d = 1\text{ dm}$) überführt und bei Raumtemperatur bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589\text{ nm}$

¹⁷⁹ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme-Verlag, 7. Auflage, Stuttgart, 2005, S.48–58.

gemessen. Der spezifische Drehwert ließ sich aus dem Drehwinkel α (in Grad), der Schichtdicke d der Küvette (in dm) und der Konzentration c (in g/100 mL) ermitteln.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot d}$$

Zur Bestimmung des **Schmelzpunktes** wurde eine geringe Substanzmenge in eine Glaskapillare gefüllt und mit dem Gerät Melting-Point B-450 der Firma Büchi gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Die theoretischen **Molmassen** und Elementaranalyse-Gehalte wurden mit dem Programm ChemDraw 12.0 bestimmt.

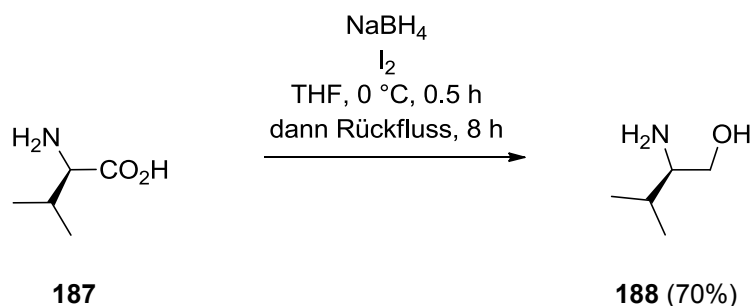
Die **HRMS**-Spektren wurden mit einem LQT Orbitrap Hochauflösungsmassenspektrometer der Firma Thermo Electron aufgenommen. Dieses Spektrometer war mit einem HPLC-Gerät der gleichen Firma gekoppelt (Hypersil Gold: Innendurchmesser = 1 mm, Länge = 50 mm, Partikelgröße = 1.9 μm). Als Eluentengradienten A und B dienten 0.1% Ameisensäure in Wasser und 0.1% Ameisensäure in Acetonitril. Für eine Messung wurden 5 μL der zu untersuchenden Substanz in das Gerät injiziert und Wellenlängen im Bereich $\lambda = 200\text{--}600$ nm detektiert. Zur Probenvorbereitung wurde 1 mg Substanz eingewogen und in 1 mL Acetonitril (Fisher-Scientific: HPLC Grade) gelöst. ESI (Elektrospray Ionisation) war der Ionisierungsmodus, dessen Quellspannung 3.8 kV betrug.

7.3 Synthetisierte Verbindungen

Tab. 12: Übersicht aller synthetisierten Verbindungen Teil I.

Verbindung	Neu		bekannt							Elementaranalyse			Schmelzpunkt [°C]		Siedepunkt [°C]	
			¹ H-NMR	¹³ C-NMR	COSY	HSQC	HMBC	NOESY	IR	Drehwert [°]	LRMS	HRMS				
(R)-Valinol (188)		X	X	X					X					X	X	
(R)-4- <i>i</i> -Propyl-2-oxazolidinon (108)		X	X	X					X	X				X		
(S)-Valinol (190)		X	X											X	X	
(S)-4- <i>i</i> -Propyl-2-oxazolidinon (109)		X	X	X					X	X				X		
(S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (110)		X	X	X					X	X				X		
(R)-4-Phenyl-2-oxazolidinon (111)		X	X	X					X	X						
Allylalkohol (±)-102		X	X	X					X	X						
Keton 103		X	X	X					X							
Silylenolether 82		X	X	X					X						X	
(Z)-1,4-Dibenzyloxy-2-buten (113)		X	X	X					X	X						
2-Benzoyloxyacetaldehyd (114)		X	X	X					X							
Ester 116		X	X	X					X	X						
Säure 117		X	X	X					X	X				X		
Imid 68f		X	X	X					X	X	X					
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>endo</i> -118	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X		
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>exo</i> -119	X		X	X	X	X			X							
Alkohol 106		X	X						X							
Alkohol 104	X		X	X					X	X						
Ester 107	X		X	X					X	X						
Säure 95	X		X	X					X	X				X		
Imid 93	X		X	X					X	X	X			X		
Imid 97	X		X	X					X	X	X			X		
Imid 98	X		X	X					X	X	X			X		
Imid 99	X		X	X					X	X	X			X		
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>exo</i> -123	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X		
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>endo</i> -124	X		X	X	X	X		X	X	X	X			X		
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>exo</i> -125	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>endo</i> -126	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>exo</i> -127	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>endo</i> -128	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Diels-Alder-Cycloaddukt <i>endo</i> -129	X		X	X	X	X	X		X	X	X			X		

7.4 Versuchsvorschriften

Synthese von (*R*)-Valinol (**188**)^{101g,180}

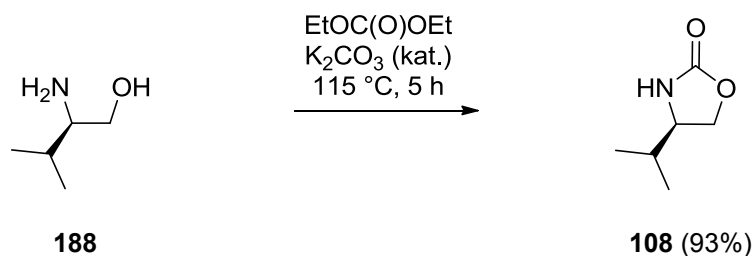
Natriumborhydrid (15.50 g, 409.73 mmol, 2.4 eq) wurde in Tetrahydrofuran (125 mL, 0.73 mL/mmol (*R*)-Valin (**187**)) suspendiert und mit (*R*)-Valin (**187**) (20.0 g, 170.72 mmol, 1 eq) versetzt. Nach 30 Minuten wurde bei 0 °C eine Lösung von Iod (43.33 g, 170.72 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (80 mL, 0.47 mL/mmol (*R*)-Valin (**187**)) über einen Zeitraum von vier Stunden zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für eine halbe Stunde bei dieser Temperatur weitergerührt und danach für acht Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte bei 0 °C durch die vorsichtige Zugabe von Methanol (60 mL, 0.35 mL/mmol (*R*)-Valin (**187**)). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der farblose Rückstand wurde in wässriger KOH-Lösung (20%-ig, 154 mL, 0.90 mL/mmol (*R*)-Valin (**187**)) aufgenommen. Nachdem fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Trennung der Phasen und die wässrige Phase wurde neunmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde durch Kugelrohrdestillation (0.8 mbar, 55 °C zu 85 °C) gereinigt. Es wurde zunächst eine farblose Flüssigkeit (0.8 mbar, 55 °C) als Vorfraktion aufgefangen. Das gewünschte (*R*)-Valinol **188** (12.38 g, 120.01 mmol, 70%, Sdp.: 0.8 mbar, 85 °C; Lit.:^{101e} 6.7 • 10⁻² mbar, 64–66 °C (*S*)-Valinol; Lit.:^{101f} 8 mbar, 75 °C (*S*)-Valinol) wurde anschließend in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 31 °C; Lit.:^{101d} 31.5–33 °C, (*R*)-Valinol) erhalten.

¹⁰¹ d) Kleschick, W. A.; Reed, M. W.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3168–3169. e) Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498. f) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571. g) Periasamy, M.; Sivakumar, S.; Reddy, M. N. *Synthesis* **2003**, 1965–1967.

¹⁸⁰ Methode mit NaBH₄ und Iod beruht auf: Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965.

R_f (**188**) = 0.25 (Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 1.51–1.61 (m, 1H), 1.85 (s, br, 3H, $\text{NH}_2 + \text{OH}$), 2.52–2.56 (m, 1H), 3.27 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 18.5 (CH_3), 19.4 (CH_3), 31.6 (CH), 58.5 (CH), 64.8 (CH_2); IR (KBr-Film, **188**): 3357–3288 (s, br, OH, NH_2), 2959 (s, CH_3 , CH_2), 2874 (s, CH_3 , CH_2), 1592 (s, NH_2), 1468 (s, CH_3 , CH_2), 1387 (s, CH_3), 1368 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1053 (s, C–O), 1011 (s), 931 (m), 873 (m) cm^{-1} ; $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$; $M = 103.16$ g/mol.

Synthese von (*R*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon (**108**)



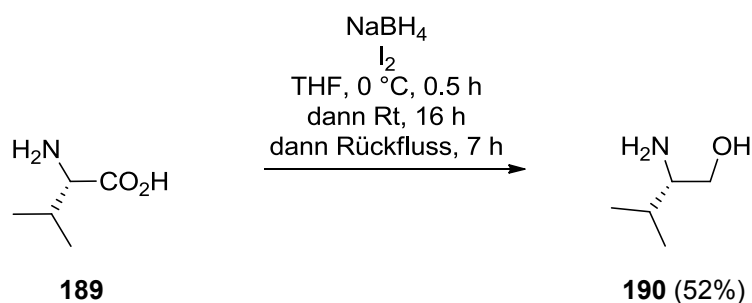
In einer Destillationsapparatur wurde eine Suspension aus (*R*)-Valinol (**188**) (3.35 g, 32.47 mmol, 1 eq), Kaliumcarbonat (623 mg, 4.51 mmol, 0.14 eq) und Diethylcarbonat (4.33 mL, 35.77 mmol, 1.1 eq) bei 115 °C erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Ethanol wurde aus der Reaktionslösung destilliert (ca. fünf Stunden) und der Rückstand wurde über Celite[®] filtriert. Es wurde mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. (*R*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon (**108**) (3.88 g, 30.04 mmol, 93%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 67 °C; Lit.:^{101d} 70–72 °C, Lit.:¹⁰¹ⁱ 67–70 °C) erhalten, der ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt wurde.

R_f (**108**) = 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $[\alpha]_D^{20} = -16.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Lit.:^{101d} $[\alpha]_D^{20} = -15.5$ ($c = 0.071$, CHCl_3); Lit.:¹⁰¹ⁱ $[\alpha]_D^{20} = -13.1$ ($c = 4.2$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H), 1.70–1.77 (m, 1H), 3.58–3.63 (m, 1H), 4.11 (dd, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $^2J = ^3J = 8.6$ Hz, 1H), 5.87 (s, br, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 17.7 (CH_3), 18.1 (CH_3), 32.8 (CH), 58.5 (CH), 68.7 (CH_2), 160.6 (C=O); IR (KBr-Film, **108**): 3469 (w, NH), 3261 (s, NH), 2961

¹⁰¹ d) Kleschick, W. A.; Reed, M. W.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3168–3169. i) Benoit, D.; Coulbeck, E.; Eames, J.; Motevalli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1068–1077.

(s, CH₃, CH₂), 2915 (s, CH₃, CH₂), 2874 (s, CH), 1747 (s, C=O), 1537 (w), 1472 (s, CH₃, CH₂), 1407 (s, CH₃, CH₂), 1386 (s, CH₃), 1362 (s, C(CH₃)₂), 1326 (m), 1290 (m), 1246 (s, C–O), 1179 (w), 1154 (w), 1133 (w), 1091 (s, C–O), 1050 (s, C–O), 1010 (s), 978 (m), 936 (s), 901 (m), 769 (m), 714 (s) cm⁻¹; berechnet für C₆H₁₁NO₂: C, 55.80; H, 8.58; N, 10.84; gefunden: C, 56.0; H, 8.4; N, 10.9; M = 129.16 g/mol.

Synthese von (*S*)-Valinol (**190**)^{101g,180}



Natriumborhydrid (7.75 g, 204.86 mmol, 2.4 eq) wurde in Tetrahydrofuran (200 mL, 2.34 mL/mmol (*S*)-Valin (**189**)) suspendiert und mit (*S*)-Valin (**189**) (10.0 g, 85.36 mmol, 1 eq) versetzt. Nach 30 Minuten wurde bei 0 °C eine Lösung von Iod (21.67 g, 85.36 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (60 mL, 0.70 mL/mmol (*S*)-Valin (**189**)) über einen Zeitraum von vier Stunden zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei 0 °C und danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (16 Stunden). Im Anschluss daran wurde für sieben Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte bei 0 °C durch die vorsichtige Zugabe von Methanol (30 mL, 0.35 mL/mmol (*S*)-Valin (**189**)). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der farblose Rückstand wurde in wässriger KOH-Lösung (20%-ig, 77 mL, 0.90 mL/mmol (*S*)-Valin (**189**)) aufgenommen. Nachdem die Reaktion fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Trennung der Phasen und die wässrige Phase wurde neunmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde durch Kugelrohrdestillation (0.8 mbar, 55 °C zu 85 °C) gereinigt. Es wurde zunächst eine farblose Flüssigkeit (0.8 mbar, 55 °C) als Vorfraktion aufgefangen. Das gewünschte (*S*)-Valinol **190** (4.61 g, 44.69 mmol, 52%, Sdp.: 0.8 mbar, 85 °C; Lit.:^{101e} 6.7 • 10⁻² mbar, 64–66 °C (*S*)-Valinol; Lit.:^{101f} 8 mbar,

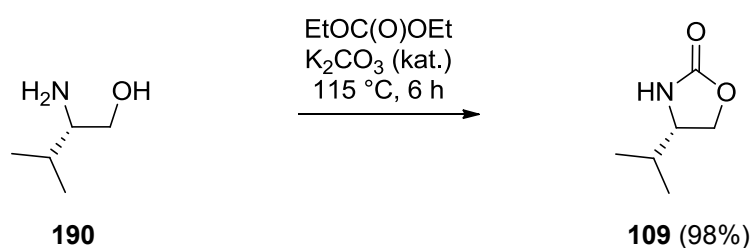
¹⁰¹ e) Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498. f) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571. g) Periasamy, M.; Sivakumar, S.; Reddy, M. N. *Synthesis* **2003**, 1965–1967.

¹⁸⁰ Methode mit NaBH₄ und Iod beruht auf: Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965.

75 °C (*S*-Valinol) wurde anschließend in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 31 °C; Lit.:^{101f} 32 °C, (*S*-Valinol) erhalten.

R_f (**190**) = 0.25 (Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H), 1.51–1.59 (m, 1H), 1.64 (s, br, 3H, NH₂ + OH), 2.52–2.56 (m, 1H), 3.26 (dd, ²*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, ²*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H); C₅H₁₃NO; M = 103.16 g/mol.

Synthese von (*S*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon (**109**)



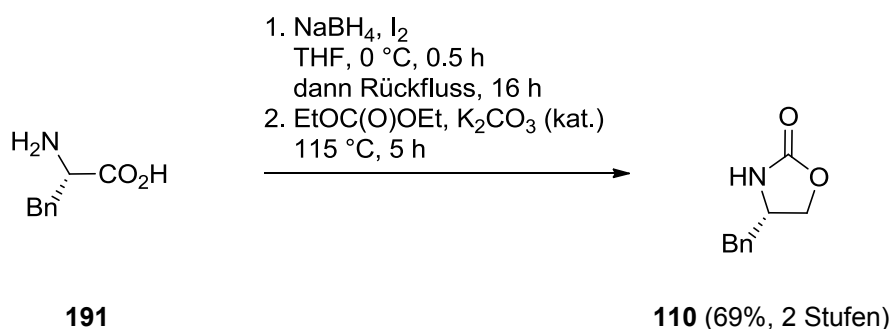
In einer Destillationsapparatur wurde eine Suspension aus (*S*-Valinol (**190**) (4.15 g, 40.22 mmol, 1 eq), Kaliumcarbonat (778 mg, 5.63 mmol, 0.14 eq) und Diethylcarbonat (5.35 mL, 44.24 mmol, 1.1 eq) bei 115 °C erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Ethanol wurde aus der Reaktionslösung destilliert (ca. sechs Stunden) und der Rückstand wurde über Celite[®] filtriert. Es wurde mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. (*S*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon (**109**) (5.12 g, 39.64 mmol, 98%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 67 °C; Lit.:^{101b} Smp.: 71–72 °C; Lit.:^{101c} Smp.: 69–70 °C; Lit.:^{101e} Smp.: 71–72 °C; Lit.:^{101h} Smp.: 70 °C; Lit.:¹⁰¹ⁱ Smp.: 67–70 °C) erhalten und wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

R_f (**109**) = 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $[\alpha]_D^{20} = + 15.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃); Lit.:^{101b} $[\alpha]_D^{20} = + 14.8$ ($c = 7.0$, CHCl₃); Lit.:^{101e} $[\alpha]_D^{20} = + 16.8$ ($c = 0.175$, CHCl₃); Lit.:^{101h} $[\alpha]_D^{20} = + 13.3$ ($c = 6.8$, CHCl₃); Lit.:¹⁰¹ⁱ $[\alpha]_D^{20} = + 15.6$ ($c = 3.0$, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 0.88 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 3H), 1.68–1.74 (m, 1H), 3.57–3.62 (m, 1H), 4.08 (dd, ²*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, ²*J* = ³*J* = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, br,

¹⁰¹ b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129. c) Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835. e) Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489–2498. h) Guerlavavais, V.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 675–680. i) Benoit, D.; Coulbeck, E.; Eames, J.; Motevalli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1068–1077.

^1H , NH); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ): 17.7 (CH_3), 18.0 (CH_3), 32.8 (CH), 58.5 (CH), 68.7 (CH_2), 160.6 (C=O); IR (KBr-Film, **109**): 3262 (s, NH), 2961 (s, CH_3 , CH_2), 2943 (m, CH_3 , CH_2), 2914 (m, CH_3 , CH_2), 2873 (m, CH), 1745 (s, C=O), 1536 (w), 1472 (s, CH_3 , CH_2), 1407 (s, CH_3 , CH_2), 1385 (s, CH_3), 1362 (m, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1325 (m), 1290 (w), 1246 (s, C–O), 1179 (w), 1155 (w), 1133 (w), 1091 (s, C–O), 1050 (s, C–O), 1011 (s), 978 (m), 936 (s), 900 (w), 769 (m), 712 (s) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 55.80; H, 8.58; N, 10.84; gefunden: C, 55.8; H, 8.9; N, 10.9; $M = 129.16 \text{ g/mol}$.

Synthese von (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (**110**)^{101f,180}



Natriumborhydrid (3.96 g, 104.68 mmol, 2.4 eq) wurde bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (113 mL, 2.60 mL/mmol (*S*)-Phenylalanin (**191**)) suspendiert und mit (*S*)-Phenylalanin (**191**) (7.20 g, 43.59 mmol, 1 eq) versetzt. Nach 30 Minuten wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von Iod (11.06 g, 43.59 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (50 mL, 1.15 mL/mmol (*S*)-Phenylalanin (**191**)) über einen Zeitraum von vier Stunden zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für eine halbe Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und danach für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durch die vorsichtige Zugabe von Methanol (15.3 mL, 0.35 mL/mmol (*S*)-Phenylalanin (**191**)). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der farblose Rückstand wurde in wässriger KOH-Lösung (20%-ig, 61 mL, 1.40 mL/mmol (*S*)-Phenylalanin (**191**)) aufgenommen. Nachdem fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde erfolgte die Trennung der Phasen und die wässrige Phase wurde neunmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde vollständig bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten

¹⁰¹ f) McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

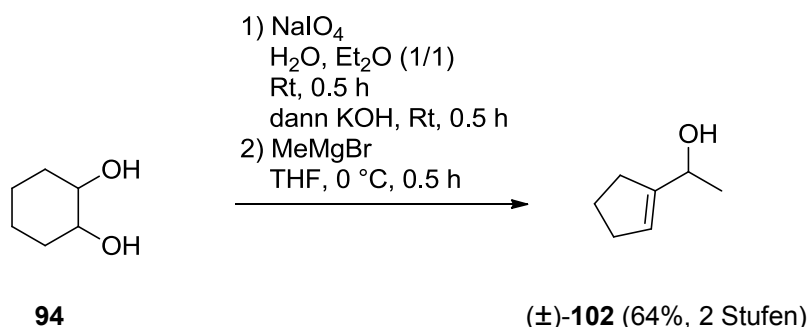
¹⁰² Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.

¹⁸⁰ Methode mit NaBH_4 und Iod beruht auf: Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964–5965.

Synthesestufe eingesetzt. In einer Destillationsapparatur wurde eine Suspension aus (*S*)-Phenylalaninol (6.30 g, 41.67 mmol, 1 eq), Kaliumcarbonat (805 mg, 5.83 mmol, 0.14 eq) und Diethylcarbonat (5.42 mL, 45.84 mmol, 1.1 eq) bei 115 °C erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Ethanol wurde aus der Reaktionslösung destilliert (ca. fünf Stunden) und der Rückstand wurde über Celite[®] filtriert. Es wurde mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 → 2/1 → 1/1) gereinigt. (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon **110** (5.32 g, 30.00 mmol, 69% über zwei Stufen) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 86 °C; Lit.:¹⁰² 87–88.5 °C) erhalten.

R_f (**110**) = 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $[\alpha]_D^{20} = + 57.6$ ($c = 1.03$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 2.82–2.92 (m, 2H), 4.07 (dd, $^2J = 8.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.43 (dd, $^2J = ^3J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16–7.36 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 41.4 (CH_2), 53.7 (CH), 69.6 (CH_2), 127.3 (2 x CH), 129.0 (CH), 129.1 (2 x CH), 136.0 (C), 159.5 (C=O); IR (KBr-Film, **110**): 3291 (s, NH), 3062 (m), 3028 (m, =CH^{Ar}), 2916 (m, CH₃, CH₂), 1748 (s, C=O), 1604 (m), 1497 (m), 1479 (m), 1454 (s, CH₃, CH₂), 1406 (s), 1362 (m, CH₃), 1327 (m), 1287 (m), 1243 (s, C–O), 1096 (m, C–O^{Ether}), 1063 (m, C–O), 1028 (s, C–O), 937 (m), 769 (m, =CH^{Ar}), 703 (s, =CH^{Ar}) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90; gefunden: C, 67.8; H, 6.3; N, 7.8; $M = 177.20$ g/mol.

Synthese des Allylalkohols (\pm)-**102**^{84b-d}



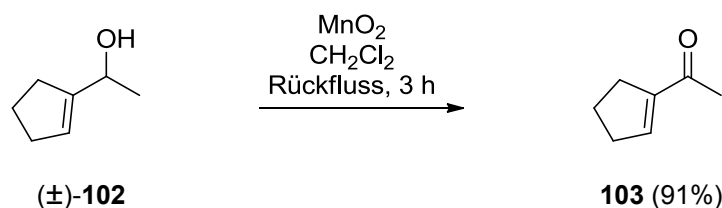
Natriumperodat (47.90 g, 223.95 mmol, 1.3 eq) wurde in Wasser (300 mL, 1.74 mL/mmol Diol **94**) vorgelegt und mit einer Lösung aus 1,2-Cyclohexandiol (**94**) (20.0 g, 172.22 mmol,

⁸⁴ b) Wang, Z.-M.; Qian, X.-H.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1191–1198. c) Knapp, S.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1359–1362. d) Jacquet, O.; Legros, J.-Y.; Coliboeuf, M.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6530–6536.

¹⁸¹ Molsieb (4 Å) wurde vorher bei $5 \cdot 10^{-2}$ mbar am Feinvakuum für eine Stunde ausgeheizt.

1 eq) in Diethylether (300 mL, 1.74 mL/mmol Diol **94**, im Ultraschallbad oder im Wasserbad bei 40 °C lösen) bei Raumtemperatur versetzt. Mit verdünnter Salpetersäure wurde der pH-Wert auf 4 eingestellt und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit wässriger 20%-iger KOH-Lösung (67 mL, 241.11 mmol, 1.4 eq) versetzt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer (900 mbar, 40 °C Wasserbadtemperatur) auf ein Volumen von etwa 100 mL eingengt. Das Rohprodukt wurde in einen ausgeheizten Dreihalsrundkolben mit Rückflusskühler überführt, in Tetrahydrofuran (150 mL, 0.87 mL/mmol Diol **94**) gelöst und mit aktiviertem Molsieb¹⁸¹ versetzt. Bei 0 °C erfolgte die langsame Zugabe von Methylmagnesiumbromid (1 M in THF, 202.22 mL, 202.22 mmol, 1.2 eq). Die Reaktion wurde mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL, 1.16 mL/mmol Diol **94**) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 → 20/1 → 10/1). Der Allylalkohol (±)-**102** (12.42 g, 110.55 mmol, 64% über zwei Stufen) wurde als klare, farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (±)-**102** = 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.28 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H), 1.88 (s, br, 1H, OH), 1.88 (tt, ³J = ³J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (2 x t, ³J = ³J = 7.6 Hz, 4H), 4.40 (q, ³J = 6.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 22.1 (CH₃), 23.4 (CH₂), 31.4 (CH₂), 32.2 (CH₂), 67.3 (CH), 124.2 (CH), 148.3 (C). IR (KBr-Film, (±)-**102**): 3346 (s, br, OH), 3047 (w), 2971 (s), 2952 (s, CH₃, CH₂), 2931 (s, CH₃, CH₂), 2894 (s, CH₃, CH₂), 2847 (s, CH₃, CH₂), 1446 (m, CH₃, CH₂), 1409 (m), 1367 (s, CH₃), 1295 (m), 1248 (w), 1157 (m), 1071 (s, C–O^{Alkohol}), 1041 (m), 991 (m), 947 (m), 893 (m), 819 (m, =CH) cm⁻¹; berechnet für C₇H₁₂O: C, 74.95; H, 10.78; gefunden: C, 74.9; H, 10.8; M = 112.17 g/mol.

Synthese des Enons **103**⁸⁷

Der Allylkohol (\pm)-**102** (12.42 g, 110.72 mmol, 1 eq) wurde in Dichlormethan (600 mL, 5.42 mL/mmol Allylkohol (\pm)-**102**) gelöst und bei Raumtemperatur mit vorher aktiviertem Mangandioxid¹⁸² (115.54 g, 1328.64 mmol, 12 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für drei Stunden unter Rückfluss (Ölbadtemperatur 60 °C) erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wurde die handwarme Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer (800 mbar, 40 °C Wasserbadtemperatur) bis zu einem Volumen von 100 mL eingengt. Das Enon **103** (11.20 g, 101.68 mmol, 91%) wurde als schwach gelb gefärbte Lösung in Dichlormethan erhalten.¹⁸³

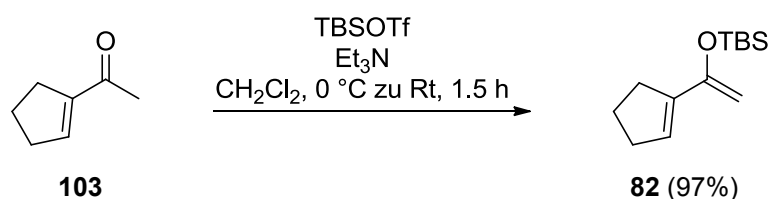
Zu analytischen Zwecken wurde eine kleine Menge des Enons **103** (500 mg, 4.54 mmol) durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 50/1 \rightarrow 20/1) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (700 mbar, 40 °C Wasserbadtemperatur) entfernt. Das Enon **103** (256 mg, 2.32 mmol) wurde als farblose, klare Flüssigkeit erhalten.

R_f (**103**) = 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 1.93 (tt, ³J = ³J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.52–2.58 (m, 4H), 6.73 (tt, ³J = ⁴J = 2.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 23.0 (CH₂), 26.8 (CH₃), 30.6 (CH₂), 34.0 (CH₂), 144.4 (CH), 146.3 (C), 196.9 (C=O); IR (KBr-Film, **103**): 2956 (s, CH₃, CH₂), 2854 (m, CH₃, CH₂), 1704 (m), 1667 (s, C=O ^{α,β -C=C}), 1614 (s, C=C), 1467 (m), 1433 (m, CH₃, CH₂), 1374 (s, CH₃), 1297 (s), 1265 (s), 1190 (m), 1061 (m), 1044 (s), 972 (m), 928 (m), 818 (m, =CH) cm⁻¹; C₇H₁₀O; M = 110.15 g/mol.

⁸⁷ Hudlicky, T.; Srnak, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3351–3354. b) Tamura, R.; Sato, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4368–4375. c) Knölker, H.-J.; Foitzik, N.; Goesmann, H.; Graf, R.; Jones, P. G.; Wanzl, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 538–551.

¹⁸² Braunstein wurde für zwei Tage im Trockenschrank bei 150 °C gelagert.

¹⁸³ Aufgrund der Flüchtigkeit des Enons **103** erfolgte zu präparativen Zwecken keine weitere Aufreinigung oder Aufkonzentrierung. Das Enon **103** wurde als Lösung in Dichlormethan bei Raumtemperatur gelagert und das Verhältnis von Dichlormethan zu Enon **103** wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

Synthese des Silylenolethers **82**^{79b,c}

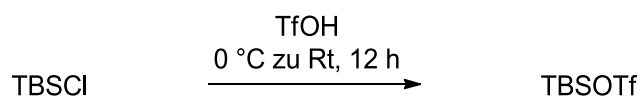
Das Enon **103**¹⁸⁴ (3.12 g, 28.33 mmol, 1 eq) wurde in Dichlormethan (200 mL, 7.06 mL/mmol Enon **103**) gelöst und bei 0 °C zuerst mit Triethylamin (8.70 mL, 67.92 mmol, 2.4 eq) und danach mit TBSO-Triflat (7.81 mL, 33.92 mmol, 1.2 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde anderthalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Es bildeten sich zwei Phasen aus, wobei die untere Phase verworfen wurde. Die obere Phase wurde durch Kugelrohrdestillation (0.66 mbar, 25 °C, 45 Minuten) gereinigt. Der Silylenolether **82** (6.18 g, 27.54 mmol, 97%, Sdp.: 0.66 mbar, 90–100 °C; Lit.:^{79b} 0.67 mbar, 105 °C) wurde als farblose, klare Flüssigkeit erhalten.¹⁸⁵

R_f (**82**) = 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.93 (tt, ³J = ³J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (2 x t, ³J = ³J = 7.5 Hz, 4H), 4.27 (d, ²J = 2.5 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): -4.6 (2 x CH₃), 18.3 (C), 23.7 (CH₂), 25.9 (3 x CH₃), 32.2 (CH₂), 33.0 (CH₂), 92.6 (CH₂), 128.8 (CH), 141.3 (C), 154.1 (C–O); IR (KBr-Film, **82**): 2956 (s, CH₃, CH₂), 2932 (s, CH₃, CH₂), 2895 (s), 2857 (s, CH₃, CH₂), 1632 (m), 1586 (s, C=C), 1472 (s, CH₃, CH₂), 1462 (s, CH₃, CH₂), 1389 (m, CH₃), 1363 (s, C(CH₃)₃), 1307 (s), 1256 (s, Si–CH₃), 1197 (m), 1088 (s, C–O^{Ether}), 1013 (s), 954 (w), 939 (w), 834 (s, =CH), 808 (s, =CH), 780 (s) cm⁻¹; C₁₃H₂₄OSi; M = 224.41 g/mol.

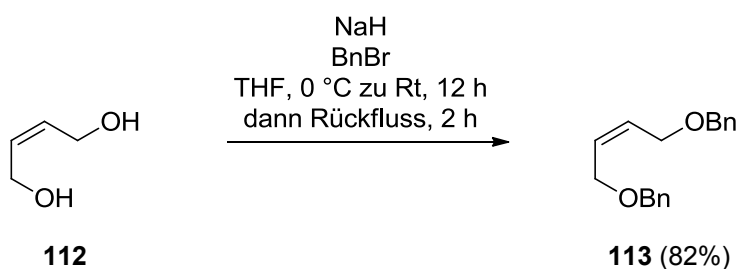
⁷⁹ b) Orban, J.; Turner, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2697–2700. c) Orban, J.; Turner, J. V.; Twitchin, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5099–5102.

¹⁸⁴ Das Enon **103** wurde als Lösung in Dichlormethan eingesetzt.

¹⁸⁵ Der Silylenolether **82** wurde bei -30 °C unter Argon-Atmosphäre für zwei Wochen gelagert.

Synthese von TBSO-Triflat¹³⁶

In einem Büchi®-Kolben wurde *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.0 g, 33.17 mmol, 1 eq) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit Trifluormethansulfonsäure (2.94 mL, 33.17 mmol, 1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht (12 Stunden) mit einer Ausgleichskanüle gerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Kugelrohrdestillation.¹⁸⁶ Zuerst wurde eine Vorfraktion (6 mbar, 50 °C) und danach das TBSO-Triflat (7.90 g, 29.88 mmol, 90%, Sdp.: 6 mbar, 80–90 °C; Lit.:¹³⁶ Sdp.: 9.3 mbar, 60 °C) als klare, rauchende Flüssigkeit aufgefangen.¹⁸⁷

Synthese von (*Z*)-1,4-Dibenzyloxy-2-buten (113)¹⁰⁶

Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl, 10 g, 249.79 mmol, 2.2 eq) wurde in Tetrahydrofuran (100 mL, 0.88 mL/mmol Diol **112**) suspendiert und bei 0 °C mit (*Z*)-2-Buten-1,4-diol (**112**) (9.34 mL, 113.51 mmol, 1 eq) versetzt. Es wurde für eine Stunde bei 0 °C und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss daran erfolgte bei 0 °C die tropfenweise Zugabe von Benzylbromid (28.31 mL, 238.37 mmol, 2.1 eq) und es wurde über Nacht (12 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluss für zwei Stunden erhitzt und nach vollständiger Reaktion mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL, 0.88 mL/mmol Diol **112**) beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit

¹³⁶ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455–3458.

¹⁸⁶ Um Reste von TBSO-Triflat zu entfernen wurde eine mit KOH gefüllte Wattekugel verwendet.

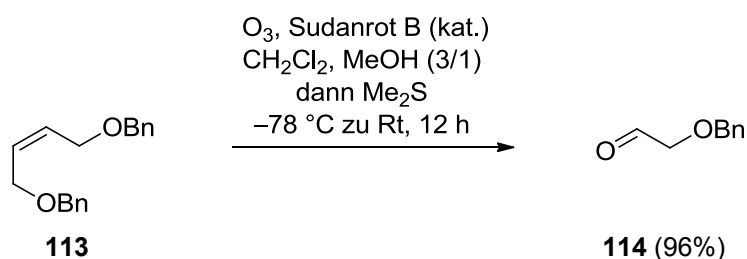
¹⁸⁷ Das TBSO-Triflat wurde bei –30 °C unter Argon-Atmosphäre im Frost gelagert und innerhalb von zwei Wochen aufgebraucht. Aufgrund der Wasser- und Luftempfindlichkeit wurden keine weiteren analytischen Untersuchungen durchgeführt.

¹⁰⁶ a) Garner, P.; Park, J. M. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 189–194. b) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 386–387.

gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 20/1). (*Z*)-1,4-Dibenzyloxy-2-buten (**113**) (25.1 g, 93.49 mmol, 82%) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

R_f (**113**) = 0.7 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4.08 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 4H), 4.51 (s, 4H), 5.81 (tt, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 2H), 7.28–7.38 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 65.8 (CH_2), 72.3 (CH_2), 127.7 (2 x CH), 127.8 (CH), 128.5 (2 x CH), 129.6 (CH), 138.2 (C); IR (KBr-Film, **113**): 3063 (m, C=CH), 3029 (m, =CH^{Ar}), 2920 (m, CH_3 , CH_2), 2855 (m, CH_3 , CH_2), 1496 (m), 1454 (m, CH_3 , CH_2), 1384 (m), 1361 (m), 1330 (m), 1204 (m), 1092 (s, C–O^{Ether}), 1073 (s, C–O^{Ether}), 1028 (m, C–O), 1014 (m), 945 (m), 736 (s, =CH^{Ar}), 697 (s, =CH^{Ar}) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 80.56; H, 7.51; gefunden: C, 80.6; H, 7.5; M = 268.35 g/mol.

Synthese von 2-Benzyloxyacetaldehyd (**114**)^{106a,107c}



Zu einer Lösung von (*Z*)-1,4-Dibenzyloxy-2-buten (**113**) (5.0 g, 18.63 mmol, 1 eq) in einem Dichlormethan–Methanol-Gemisch (47 mL, 3/1) wurde bei Raumtemperatur eine Spatelspitze Sudanrot B gegeben. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgte die Einleitung von Ozon (0.5–0.8 A, 15 Minuten) und nach dem Entfärben des Indikators wurde die Ozonolyse mit einem Überschuss an Dimethylsulfid (5.45 mL, 74.56 mmol, 4 eq) beendet. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 20 Minuten mit Argon gespült und über Nacht (12 Stunden) auf Raumtemperatur aufgetaut. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie

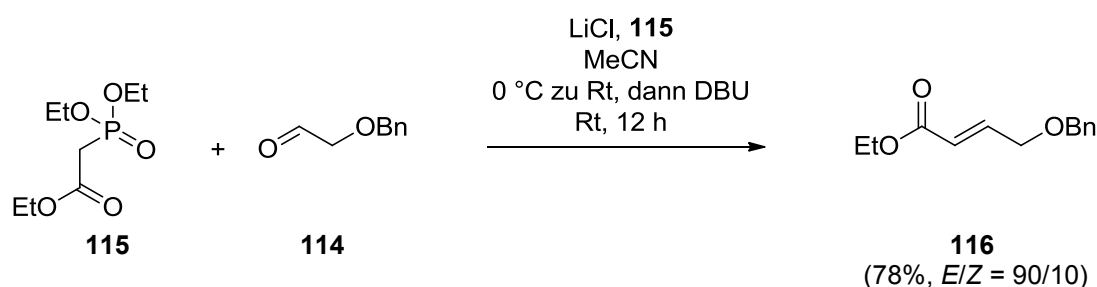
¹⁰⁶ a) Garner, P.; Park, J. M. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 189–194.

¹⁰⁷ c) Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847–868.

(Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 → 20/1 → 10/1). 2-Benzyloxyacetaldehyd (**114**) (5.37 g, 35.76 mmol, 96%) wurde als farbloses Öl isoliert.

R_f (**114**) = 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4.11 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.29–7.40 (m, 5H), 9.73 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 73.7 (CH_2), 75.3 (CH_2), 128.1 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.7 (2 x CH), 136.9 (C), 200.5 (C=O); IR (KBr-Film, **114**): 3450 (m), 3088 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 3064 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 3031 (s, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 2864 (s, C–O^{Aldehyd}), 2717 (m, C–O^{Aldehyd}), 1736 (s, C=O), 1496 (m), 1454 (s, CH_3 , CH_2), 1430 (m), 1383 (m), 1321 (m), 1253 (m), 1207 (m), 1116 (s, C–O^{Ether}), 1028 (s, C–O), 912 (m), 854 (w), 741 (s, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 698 (s, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$) cm^{-1} ; $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$; $M = 150.17 \text{ g/mol}$.

Synthese des Esters **116**^{63,110}



Vorher aktiviertes Lithiumchlorid¹⁸⁸ (1.63 g, 38.52 mmol, 1.3 eq) wurde in Acetonitril (190 mL, 6.41 mL/mmol Aldehyd **114**) suspendiert und bei 0 °C zuerst mit Triethylphosphonoacetat (**115**) (7.05 mL, 35.55 mmol, 1.2 eq) und danach mit einer Lösung von 2-Benzyloxyacetaldehyd (**114**) (4.45 g, 29.63 mmol, 1 eq) in Acetonitril (6 mL, 0.20 mL/mmol Aldehyd **114**) versetzt. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und zu der Reaktionslösung wurde DBU (5.38 mL, 35.55 mmol, 1.2 eq) gegeben. Die Reaktion wurde nach 16 Stunden durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (150 mL, 5.06 mL/mmol Aldehyd **114**) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1 → 20/1). Die Gesamtausbeute

⁶³ Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178–3181.

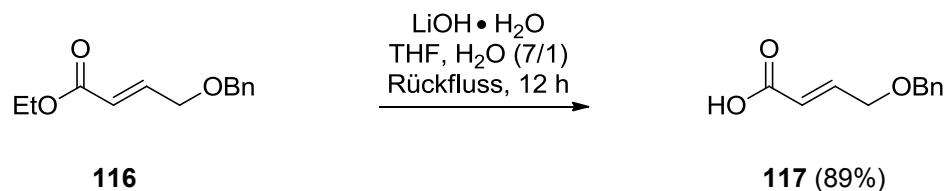
¹¹⁰ a) Han, H.; Cho, C.-W.; Janda, K. D. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1565–1569. b) McLeod, M. C.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 400–416.

¹⁸⁸ Lithiumchlorid wurde am Feinvakuum bei $5 \cdot 10^{-2}$ mbar und 150 °C für eine Stunde ausgeheizt.

betrug 78%, wobei das *E/Z*-Verhältnis bei 90/10 lag. Der reine Ester **116** (4.60 g, 20.89 mmol, 70%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f (**116**) = 0.67 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.29 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H), 4.18–4.19 (m, 2H), 4.21 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H) 4.57 (s, 2H), 6.13 (dt, $^3J = 15.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 14.3 (CH_3), 60.4 (CH_2), 68.6 (CH_2), 72.8 (CH_2), 121.4 (CH), 127.6 (2 x CH), 127.8 (CH), 128.5 (2 x CH), 137.7 (C), 144.2 (CH), 166.3 (C=O); IR (KBr-Film, **116**): 3090 (w, =CH^{Ar}), 3064 (w, =CH^{Ar}), 3031 (m, =CH), 2982 (m), 2937 (m, CH_3 , CH_2), 2904 (m, CH_3 , CH_2), 2857 (m, CH_3 , CH_2), 1720 (s, C=O $^{\alpha,\beta\text{-C=C}}$), 1662 (s, C=O $^{\alpha,\beta\text{-C=C}}$), 1497 (m), 1454 (s, CH_3 , CH_2), 1390 (m, CH_3), 1367 (s), 1301 (s, C–O^{Ester}), 1270 (s, C–O^{Ester}), 1178 (s, C–O^{Ester}), 1119 (s, C–O^{Ether}), 1041 (s, C–O), 967 (m), 838 (w), 738 (s, =CH^{Ar}), 698 (s, =CH^{Ar}) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 70.89; H, 7.32; gefunden: C, 70.7; H, 7.4; $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$; $M = 220.26$ g/mol.

Synthese der Säure **117**⁶³



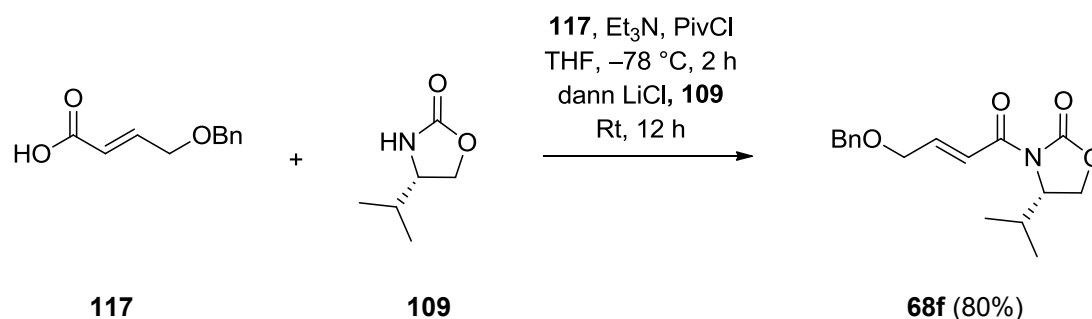
Lithiumhydroxid-Monohydrat (4.03 g, 96.06 mmol, 4 eq) wurde in Wasser (10.4 mL, 0.43 mL/mmol Ester **116**) gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung des Esters **116** (5.29 g, 24.01 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (69 mL, 2.87 mL/mmol Ester **116**) versetzt. Es wurde über Nacht (12 Stunden) refluxiert. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit Wasser extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden zusammengefasst, mit 1 M Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 \rightarrow 10/1 \rightarrow

⁶³ Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178–3181.

5/1). Die Säure **117** (4.13 g, 21.48 mmol, 89%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 46 °C; Lit.:¹¹¹ 46–47 °C) erhalten.

R_f (**117**) = 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 4.12 (dd, ³J = 4.1 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.16 (dt, ³J = 15.7 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (dt, ³J = 15.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 5H), 11.36 (br, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 68.5 (CH₂), 72.9 (CH₂), 120.5 (CH), 127.7 (2 x CH), 128.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 137.6 (C), 147.2 (CH), 171.8 (C=O); IR (KBr-Film, **117**): 3088 (m, br, OH), 3064 (m, =CH^{Ar}), 3031 (m, =CH^{Ar}), 2860 (m, CH₃, CH₂), 2694 (w), 2585 (w), 1700 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1658 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1497 (w), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1421 (m), 1361 (m), 1305 (s), 1283 (m, C–O^{Säure}), 1206 (m) 1120 (s, C–O^{Ether}), 1027 (m), 967 (m, =CH), 911 (w), 736 (m, =CH^{Ar}), 698 (m, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₁₁H₁₂O₃: C, 68.74; H, 6.29; gefunden: C, 68.8; H, 6.5; C₁₁H₁₂O₃; M = 192.21 g/mol.

Synthese des Imids **68f**⁶³



Die Säure **117** (3.68 g, 19.15 mmol, 1.1 eq) wurde in Tetrahydrofuran (150 mL, 8.69 mL/mmol) (*S*)-Auxiliar **109**) gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (5.88 mL, 45.91 mmol, 2.7 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf –78 °C gekühlt und tropfenweise mit frisch destilliertem Pivaloylchlorid (2.83 mL, 23.00 mmol, 1.3 eq) versetzt. Die milchig trübe Suspension wurde für zwei Stunden bei –78 °C weiter gerührt. Bei 0 °C wurde anschließend aktiviertes Lithiumchlorid¹⁸⁹ (2.43 g, 56.52 mmol, 3.3 eq) und (*S*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon (**109**) (2.23 g, 17.27 mmol, 1 eq) zugegeben. Nachdem die Reaktion für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Beendigung durch

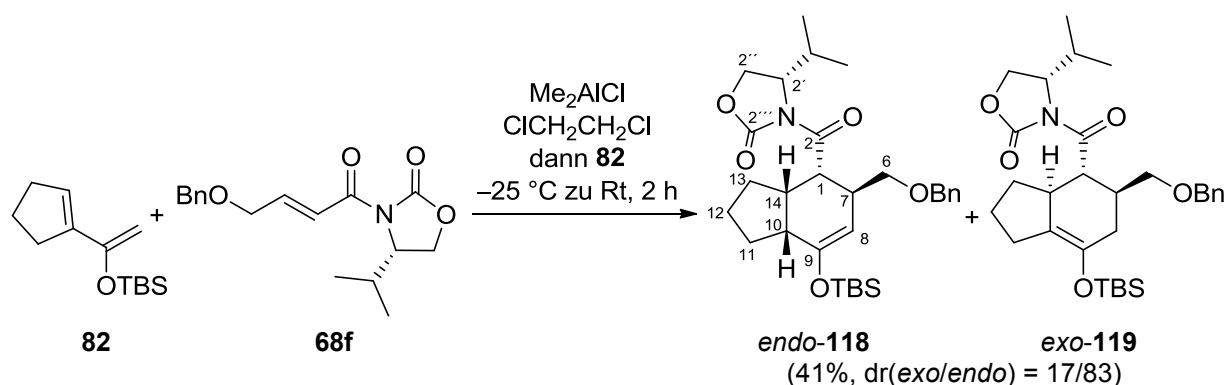
¹¹¹ Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010.

⁶³ Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178–3181.

¹⁸⁹ Lithiumchlorid wurde am Feinvakuum bei 5 • 10⁻² mbar und 150 °C für eine Stunde ausgeheizt.

die Zugabe von Wasser (100 mL, 5.79 mL/mmol (*S*)-Auxiliar **109**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 → 10/1). Das Imid **68f** (4.23 g, 13.94 mmol, 80%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl isoliert.

R_f (**68f**) = 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +62.8$ ($c = 1.13$, CHCl₃); Lit.:⁶³ $[\alpha]_D^{20} = +63.6$ ($c = 1.45$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.89 (d, ³ $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, ³ $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.38–2.46 (m, 1H), 4.22 (dd, ² $J = 9.0$ Hz, ³ $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, ³ $J = 2.0$ Hz, ⁴ $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.29 (dd, ² $J = 9.0$ Hz, ³ $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.48–4.52 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.15 (dt, ³ $J = 15.5$ Hz, ⁴ $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H), 7.55 (dt, ³ $J = 15.5$ Hz, ³ $J = 2.0$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 14.8 (CH₃), 18.1 (CH₃), 28.5 (CH), 58.6 (CH), 63.5 (CH₂), 69.1 (CH₂), 72.9 (CH₂), 120.7 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 137.8 (C), 146.1 (CH), 154.0 (C=O), 164.8 (C=O); IR (KBr-Film, **68f**): 3089 (w), 3064 (w, =CH^{Ar}), 3030 (w, =CH^{Ar}), 2964 (m), 2930 (m, CH₃, CH₂), 2875 (m, CH), 1778 (s, C=O^{Imid}), 1686 (s, C=O ^{α,β -C=C}), 1642 (s, C=C), 1486 (m), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1387 (s, C(CH₃)₂), 1366 (s, CH₃), 1332 (s), 1300 (s, C–O), 1280 (m), 1205 (s, C–O) 1120 (s, C–O^{Ether}), 1099 (s, C–O^{Ether}), 1062 (m), 1035 (s), 977 (m, =CH), 828 (w), 752 (m, =CH^{Ar}), 718 (m, =CH^{Ar}), 699 (m, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₁₇H₂₁NO₄: C, 67.31; H, 6.98; N, 4.62; gefunden: C, 67.2; H, 6.9; N, 4.3; M = 303.35 g/mol.

Synthese der Diels–Alder-Cycloaddukte *endo*-**118** und *exo*-**119**

Das Imid **68f** (1.0 g, 3.29 mmol, 1 eq) wurde in Dichlorethan (15 mL, 4.56 mL/mmol Imid **68f**) gelöst und bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Dimethylaluminiumchlorid (0.9 M in Heptan, 5.1 mL, 4.60 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer Lösung des Diens **82** (1.33 g, 5.93 mmol, 1.8 eq) in Dichlorethan (15 mL, 4.56 mL/mmol Imid **68f**) und es wurde bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL, 3.04 mL/mmol Imid **68f**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Flash-Chromatographie¹⁹⁰ (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 20/1). Die Gesamtausbeute lag bei 41% und das Diastereomerenverhältnis betrug $\text{dr}(\text{exo}/\text{endo}) = 17/83$. Das Hauptmengendiastereomer *endo*-**118** (592 mg, 1.12 mmol, 34%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: $71\text{ }^\circ\text{C}$) erhalten. Das Mindermengendiastereomer *exo*-**119** (128 mg, 0.24 mmol, 7%) wurde in Form eines farblosen, zähflüssigen Öls isoliert.

R_f (*endo*-**118**) = 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +61.2$ ($c = 1.05$, CHCl_3); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC-, ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.14 (s, 2 x TBS- CH_3 , 6H), 0.82 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.84 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.92 (s, 3 x TBS- CH_3 , 9H), 1.33–1.41 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.45–1.53 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.56–1.72 (m, 13- CH_2 , 1H, 12- CH_2 , 1H, 11- CH_2 , 1H), 1.87–1.93 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.21–2.28 (m,

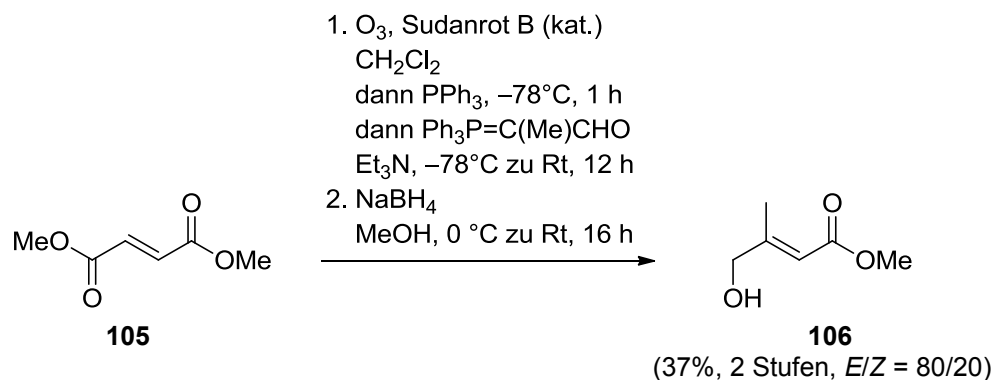
¹⁹⁰ Bei zu langem Einwirken des Produktes auf der Säule wurde eine Enoletherspaltung beobachtet.

i-Propyl-CH, 1H), 2.44–2.50 (m, 14-CH, 1H), 2.69 (ddd, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 10-CH, 1H), 3.15–3.21 (m, 7-CH, 1H), 3.31 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 6-CH₂, 1H), 3.42 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 6-CH₂, 1H), 3.78 (dd, $^2J = ^3J = 9.0$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 3.92 (dd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1-CH, 1H), 4.01 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 4.15–4.18 (m, 2'-CH, 1H), 4.42 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.45 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.63 (dd, $^3J = 2.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 8-CH, 1H), 7.23–7.34 (m, 5 x Bn-CH_{Ar}, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): –4.5 (TBS-CH₃), –4.3 (TBS-CH₃), 14.7 (*i*-Propyl-CH₃), 18.0 (*i*-Propyl-CH₃), 18.2 (TBS-C), 23.4 (12-CH₂), 25.4 (13-CH₂), 25.8 (3 x TBS-CH₃), 25.8 (11-CH₂), 28.5 (*i*-Propyl-CH), 33.1 (7-CH), 41.5 (14-CH), 42.6 (1-CH), 43.4 (10-CH), 58.3 (2'-CH), 63.0 (2''-CH₂), 72.9 (6'-CH₂), 74.8 (6-CH₂), 102.8 (8-CH), 127.4 (Bn-CH_{Ar}), 127.6 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn-CH_{Ar}), 138.9 (Bn-C_{Ar}), 152.4 (9-C), 153.9 (2'''-C=O), 174.9 (2-C=O); IR (KBr-Film, *endo*-**118**): 2957 (s, CH₃, CH₂), 2926 (s, CH₃, CH₂), 2858 (s, CH₃, CH₂), 1780 (s, C=O^{Imid}), 1699 (s, C=O), 1663 (m, C=C), 1471 (m, CH₃, CH₂), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1385 (s, CH₃), 1372 (s, CH₃), 1300 (m), 1252 (s, Si-CH₃), 1203 (s, C-O), 1098 (s, C-O^{Ether}), 1060 (m, C-O), 1028 (m), 906 (w), 882 (m), 840 (s, =CH), 779 (s, =CH^{Ar}), 746 (m, =CH^{Ar}), 715 (m, =CH^{Ar}), 698 (m, =CH^{Ar}), 679 (w) cm⁻¹; berechnet für C₃₀H₄₅NO₅Si: C, 68.27; H, 8.59; N, 2.65; gefunden: C, 68.3; H, 8.5; N, 2.6; M = 527.77 g/mol.

R_f (*exo*-**119**) = 0.62 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-¹H-COSY- und ¹H-¹³C-HSQC-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 0.12 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.13 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.78 (d, $^3J = 7.5$ Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.80 (d, $^3J = 7.5$ Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.94 (s, 3 x TBS-CH₃, 9H), 1.15–1.23 (m, 13-CH₂, 1H), 1.46–1.54 (m, 12-CH₂, 1H), 1.72–1.79 (m, 12-CH₂, 1H, 13-CH₂, 1H), 1.81–1.90 (m, 8-CH₂, 1H), 2.12–2.19 (m, 8-CH₂, 1H), 2.19–2.24 (m, *i*-Propyl-CH, 1H), 2.24–2.30 (m, 11-CH₂, 2H), 2.56–2.64 (m, 7-CH, 1H), 2.66–2.72 (m, 14-CH, 1H), 3.34 (dd, $^2J = ^3J = 8.8$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 3.50 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6-CH₂, 2H), 3.70 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, 1-CH, 1H), 3.83 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 4.01 (ddd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 2'-CH, 1H), 4.34 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.45 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 7.24–7.35 (m, 5 x Bn-CH_{Ar}, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): –3.8 (TBS-CH₃), –3.7 (TBS-CH₃), 14.7 (*i*-Propyl-CH₃), 17.9 (*i*-Propyl-CH₃), 18.2 (TBS-C), 24.2 (12-CH₂), 25.8 (3 x TBS-CH₃), 26.8 (11-CH₂), 28.5 (*i*-Propyl-CH), 32.0 (13-CH₂), 32.9 (8-CH₂), 39.2 (7-CH), 45.9 (14-CH),

46.6 (1-CH), 58.4 (2'-CH), 62.5 (2''-CH₂), 72.8 (6'-CH₂), 74.5 (6-CH₂), 120.7 (10-CH), 127.5 (Bn-CH_{Ar}), 127.6 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn-CH_{Ar}), 138.6 (Bn-C_{Ar}), 139.4 (9-C), 154.6 (2'''-C=O), 176.7 (2-C=O); IR (KBr-Film, *exo*-**119**): 2957 (s, CH₃, CH₂), 2930 (s, CH₃, CH₂), 2858 (s, CH₃, CH₂), 1780 (s, C=O^{Imid}), 1700 (s, C=O), 1664 (m, C=C), 1486 (w), 1471 (m, CH₃, CH₂), 1463 (m, CH₃, CH₂), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1385 (s, CH₃), 1372 (s, CH₃), 1363 (s, CH₃), 1300 (m), 1252 (m, Si-CH₃), 1203 (s, C-O), 1098 (s, C-O^{Ether}), 1060 (m, C-O), 1028 (m), 1007 (w), 906 (w), 882 (m), 840 (s, =CH), 779 (m, =CH^{Ar}), 746 (w, =CH^{Ar}), 715 (m, =CH^{Ar}), 698 (w, =CH^{Ar}) cm⁻¹; M = 527.77 g/mol.

Synthese des Alkohols **106**^{89,91}



Zu einer Lösung des Fumarsäuredimethylesters (**105**) (1.0 g, 6.94 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (56 mL, 8.07 mL/mol Ester **105**) wurde bei Raumtemperatur eine Spatelspitze Sudanrot B gegeben. Bei -78 °C erfolgte die Einleitung von Ozon (0.5–0.8 A, 15 Minuten) und nach dem Entfärben des Indikators wurde die Ozonolyse mit einem Überschuss an Triphenylphosphin (3.63 g, 13.84 mmol, 2 eq) beendet. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 30 Minuten mit Argon gespült und nacheinander mit Triethylamin (0.89 mL, 6.94 mmol, 1 eq) und dem Phosphoran⁹¹ (2.21 g, 6.94 mmol, 1 eq) versetzt. Es wurde über Nacht (12 Stunden) auf Raumtemperatur aufgetaut und das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol (38 mL, 5.48 mL/mmol Ester **105**) gelöst, bei 0 °C portionsweise mit Natriumborhydrid (788 mg, 20.82 mmol, 3 eq) versetzt und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die

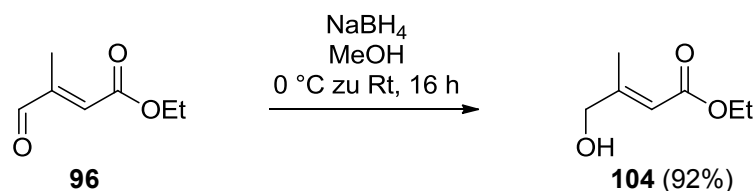
⁸⁹ a) Fontana, A.; Messina, R.; Spinella, A.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7559–7562. b) Fontana, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2506–2508.

⁹¹ Synthese des Phosphorans: Schlessinger, R. H.; Poss, M. A.; Richardson, S.; Lin, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2391–2394.

Reaktion wurde durch die vorsichtige Zugabe von Wasser (15 mL, 2.16 mL/mmol Ester **105**) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 \rightarrow 2/1). Der Alkohol **106** (333 mg, 2.56 mmol, 37% über zwei Stufen, $E/Z = 80/20$) wurde als farbloses, klares Öl erhalten.

R_f (**106**) = 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.80 (br, 1H, OH), 2.09 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.14 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 2H), 6.00 (tq, $^4J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H); IR (KBr-Film, **106**): 3435 (s, br, OH), 2993 (w), 2951 (m, CH_3 , CH_2), 2916 (w), 2851 (w, CH), 1764 (m), 1720 (s, $\text{C}=\text{O}^{\alpha,\beta-\text{C}=\text{C}}$), 1660 (s, $\text{C}=\text{O}^{\alpha,\beta-\text{C}=\text{C}}$), 1437 (s, CH_3 , CH_2), 1384 (m, CH_3), 1357 (m, CH_3), 1323 (m), 1284 (m), 1228 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Ester}}$), 1152 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Ester}}$), 1079 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Alkohol}}$), 1035 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Alkohol}}$), 945 (w), 926 (w), 854 (m, $=\text{CH}$) cm^{-1} ; $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$; $M = 130.14$ g/mol.

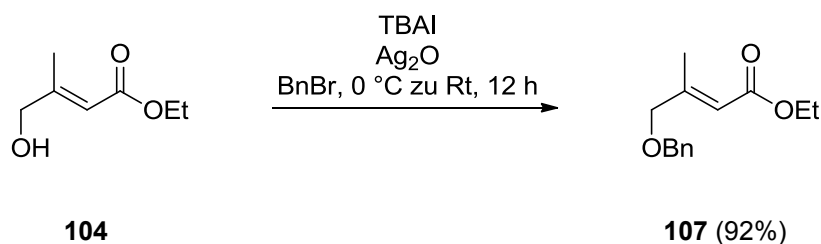
Synthese des Alkohols **104**



Ethyl-*trans*-3-methyl-4-oxo-2-butenoat (**96**) (25.0 mL, 183.61 mmol, 1 eq) wurde in Methanol (500 mL, 2.73 mL/mmol Aldehyd **96**) gelöst und bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ portionsweise mit Natriumborhydrid (20.84 g, 550.83 mmol, 3 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht (16 Stunden) gerührt und durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (400 mL, 2.18 mL/mmol Aldehyd **96**) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 \rightarrow 5/1). Der Alkohol **104** (24.30 g, 168.55 mmol, 92%) wurde als farblose, klare Flüssigkeit erhalten.

R_f (**104**) = 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H), 1.95 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 2.08 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H), 4.13 (dd, $^3J = 6.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H), 4.16 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 5.98 (tq, $^4J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 14.4 (CH_3), 15.7 (CH_3), 59.8 (CH_2), 67.1 (CH_2), 113.7 (CH), 157.3 (C), 166.9 (C=O); IR (KBr-Film, **104**): 3442 (s, br, OH), 2983 (s), 2907 (s, CH_3 , CH_2), 1716 (s, $\text{C}=\text{O}^{\alpha,\beta\text{-C}=\text{C}}$), 1660 (s, $\text{C}=\text{O}^{\alpha,\beta\text{-C}=\text{C}}$), 1445 (s, CH_3 , CH_2), 1383 (s, CH_3), 1369 (s, CH_3), 1319 (s), 1280 (s), 1223 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Ester}}$), 1149 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Ester}}$), 1080 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Alkohol}}$), 1043 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Alkohol}}$), 945 (w), 855 (s, =CH) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 58.32; H, 8.39; gefunden: C, 58.3; H, 8.6; $M = 144.17$ g/mol.

Synthese des Esters 107

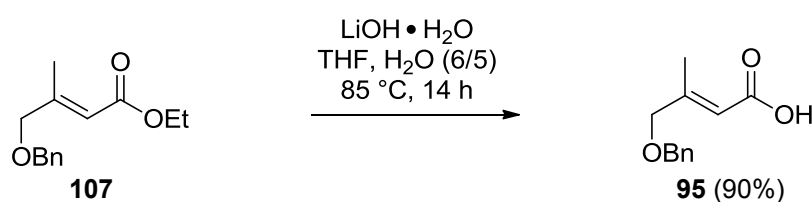


Eine Lösung von Alkohol **104** (8.75 g, 60.69 mmol, 1 eq) in Benzylbromid (36.0 mL, 0.59 mL/mmol Alkohol **104**) wurde bei Raumtemperatur mit Tetra-*n*-butyl-ammoniumiodid (2.24 g, 6.06 mmol, 0.1 eq) versetzt und für 20 Minuten gerührt. Anschließend erfolgte bei 0 °C die portionsweise Zugabe von Silber-(I)-oxid (11.24 g, 48.53 mmol, 0.8 eq). Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht (12 Stunden) gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1) gereinigt. Der Ester **107** (13.08 g, 55.91 mmol, 92%) wurde als farblose, klare Flüssigkeit isoliert.

R_f (**107**) = 0.68 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H), 2.11 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 3H), 4.00 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 2H), 4.18 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.01 (tq, $^4J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): 14.4 (CH_3), 15.9 (CH_3), 59.8 (CH_2), 72.6 (CH_2), 74.2 (CH_2), 115.4 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.8 (CH), 128.5 (2 x CH), 137.9 (C), 154.5 (C), 166.8 (C=O); IR

(KBr-Film, **107**): 3088 (w), 3064 (w), 3031 (m, =CH^{Ar}), 2981 (s), 2904 (s, CH₃, CH₂), 2855 (s, CH₃, CH₂), 1716 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1660 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1605 (w), 1497 (m), 1454 (s, CH₃, CH₂), 1368 (s, CH₃), 1319 (s), 1272 (s), 1224 (s, C–O^{Ester}), 1152 (s, C–O^{Ester}), 1105 (s, C–O^{Ether}), 1029 (s, C–O), 983 (w), 907 (w), 861 (s, =CH), 817 (w), 738 (s, =CH^{Ar}), 698 (s, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₁₄H₁₈O₃: C, 71.77; H, 7.74; gefunden: C, 71.7; H, 7.8; M = 234.29 g/mol.

Synthese der Säure **95**

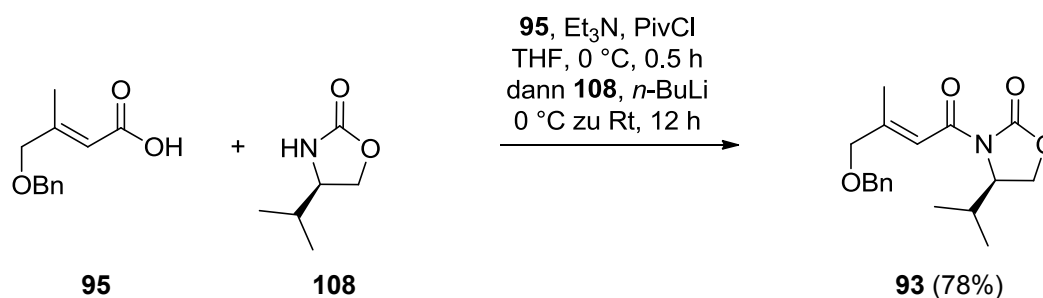


Lithiumhydroxid-Monohydrat (6.48 g, 155.45 mmol, 3 eq) wurde bei Raumtemperatur in Wasser (117 mL, 2.26 mL/mmol Ester **107**) gelöst und mit einer Lösung des Esters **107** (12.14 g, 51.82 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (149 mL, 2.88 mL/mmol Ester **107**) versetzt. Die Reaktionslösung wurde danach für 14 Stunden unter Rückfluss (Ölbadtemperatur 100 °C) erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionslösung wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit Wasser extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden zusammengefasst, mit 1 M Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 → 10/1). Die Säure **95** (9.66 g, 46.83 mmol, 90%) wurde als farbloses Öl erhalten, das bei Raumtemperatur farblose Kristalle (Smp.: 27–28 °C) bildete.

R_f (**95**) = 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.13 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 3H), 4.03 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.08 (tq, ⁴J = 1.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 7.29–7.40 (m, 5H), 11.80 (s, br, 1H, OH); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 16.2 (CH₃), 72.7 (CH₂), 74.0 (CH₂), 114.5 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 137.7 (C), 157.8 (C), 172.3 (C=O); IR (KBr-Film, **95**): 3300–2500 (s, br, OH), 3064 (s, =CH^{Ar}), 3031 (s, =CH^{Ar}), 2919 (s, CH₃, CH₂), 2860 (s, CH₃, CH₂), 2570 (m), 1693 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1651 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1496 (w), 1454 (s, CH₃, CH₂), 1426 (s, CH₃, CH₂), 1366 (s, CH₃), 1294 (s), 1253

(s, C–O^{Säure}), 1170 (s, C–O^{Ether}), 1106 (s, C–O^{Ether}), 1028 (m), 937 (m), 864 (m, =CH), 737 (s, =CH^{Ar}), 698 (s, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₁₂H₁₄O₃: C, 69.88; H, 6.84; gefunden: C, 70.0; H, 7.2; M = 206.24 g/mol.

Synthese des Imids **93**



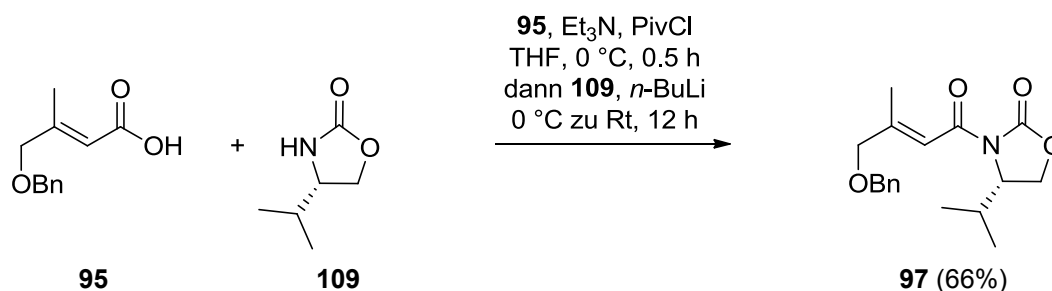
Die Säure **95** (6.03 g, 29.23 mmol, 1.1 eq) wurde in Tetrahydrofuran (200 mL, 7.53 mL/mmol (*R*)-Auxiliar **108**) gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (9.63 mL, 69.08 mmol, 2.6 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und es erfolgte die langsame Zugabe von frisch destilliertem Pivaloylchlorid (4.25 mL, 34.54 mmol, 1.3 eq). Es bildete sich eine milchig, trübe Suspension aus, die für 30 Minuten bei 0 °C gerührt wurde. Parallel dazu wurde in einem zweiten Reaktionskolben (*R*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon (**108**) (3.32 g, 26.57 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (80 mL, 3.01 mL/mmol (*R*)-Auxiliar **108**) gelöst und bei 0 °C mit *n*-Butyllithium¹⁹¹ (2.48 M in *n*-Hexan, 11.77 mL, 29.19 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Lösung des lithiierten (*R*)-Auxiliars **108** mit Hilfe einer Überführungskanüle in die Suspension eingeleitet und es wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL, 7.53 mL/mmol (*R*)-Auxiliar **108**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 → 10/1 → 5/1) gereinigt. Das Imid **93** (6.61 g, 20.83 mmol, 78%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 88 °C) erhalten.

R_f (**93**) = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = -64.7$ ($c = 0.97$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.90 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3H), 2.11 (d,

¹⁹¹ *n*-Butyllithium wurde vor der Verwendung zweimal gegen Diphenyllessigsäure titriert.

$^4J = 1.1$ Hz, 3H), 2.38–2.46 (m, 1H), 4.07 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 2H), 4.21 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H), 4.48–4.52 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.27 (tq, $^4J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H), 7.26–7.40 (m, 5H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): 14.8 (CH_3), 16.8 (CH_3), 18.1 (CH_3), 28.6 (CH), 58.4 (CH), 63.2 (CH_2), 72.6 (CH_2), 74.5 (CH_2), 115.3 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 137.9 (C), 154.0 (C), 156.5 (C=O), 165.2 (C=O); IR (KBr-Film, **93**): 3064 (w, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 3031 (w, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 2964 (m), 2920 (m, CH_3 , CH_2), 2875 (m, CH_3 , CH_2), 1777 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Imid}}$), 1681 (s, $\text{C}=\text{O}^{\alpha,\beta\text{-C}=\text{C}}$), 1639 (s, $\text{C}=\text{C}$), 1486 (m), 1454 (m, CH_3 , CH_2), 1386 (s, CH_3), 1364 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1337 (m), 1300 (m), 1253 (s, C–O), 1207 (s, C–O), 1184 (s, C–O), 1140 (m), 1106 (s, C–O^{Ether}), 1065 (s, C–O^{Ether}), 1028 (m), 978 (m, $=\text{CH}$), 909 (w), 856 (w, $=\text{CH}$), 787 (w), 773 (w), 752 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 717 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 699 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 68.12; H, 7.30; N, 4.41; gefunden: C, 68.3; H, 7.3; N, 4.2; $M = 317.38$ g/mol.

Synthese des Imids **97**



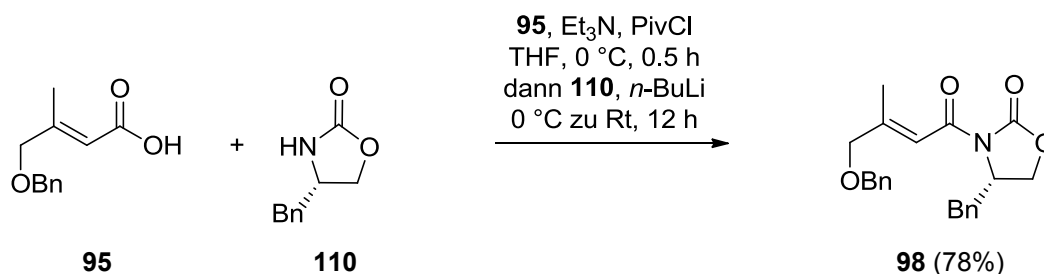
Die Säure **95** (7.0 g, 33.94 mmol, 1.1 eq) wurde in Tetrahydrofuran (233 mL, 7.55 mL/mmol) (*S*)-Auxiliar **109** gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (11.18 mL, 80.24 mmol, 2.6 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und es erfolgte die langsame Zugabe von frisch destilliertem Pivaloylchlorid (4.94 mL, 40.12 mmol, 1.3 eq). Es bildete sich eine milchig, trübe Suspension aus, die für 30 Minuten bei 0 °C gerührt wurde. Parallel dazu wurde in einem zweiten Reaktionskolben (*S*)-4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon (**109**) (3.86 g, 30.86 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (93 mL, 3.01 mL/mmol) (*S*)-Auxiliar **109** gelöst und bei 0 °C mit *n*-Butyllithium¹⁹² (2.48 M in *n*-Hexan, 13.69 mL, 33.94 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Lösung des lithiierten (*S*)-Auxiliars **109** mit Hilfe einer Überführungskanüle in die Suspension eingeleitet und es wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch die Zugabe von gesättigter,

¹⁹² *n*-Butyllithium wurde vor der Verwendung zweimal gegen Diphenyllessigsäure titriert.

wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (250 mL, 8.10 mL/mmol (*S*)-Auxiliar **109**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produktes wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 → 10/1 → 5/1) gereinigt. Das Imid **97** (6.47 g, 20.39 mmol, 66%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp. 85 °C) erhalten.

R_f (**97**) = 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +63.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.89 (d, ³ $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (d, ³ $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.10 (d, ⁴ $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.36–2.44 (m, 1H), 4.05 (d, ⁴ $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.19 (dd, ² $J = 9.0$ Hz, ³ $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.26 (dd, ² $J = 9.0$ Hz, ³ $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.46–4.50 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.26 (tq, ⁴ $J = 1.1$ Hz, ⁴ $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.25–7.39 (m, 5H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 14.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 18.1 (CH₃), 28.6 (CH), 58.4 (CH), 63.2 (CH₂), 72.6 (CH₂), 74.5 (CH₂), 115.3 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 137.9 (C), 154.0 (C), 156.5 (C=O), 165.2 (C=O); IR (KBr-Film, **97**): 2964 (m), 2875 (m, CH₃, CH₂), 1777 (s, C=O^{Imid}), 1681 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1639 (s, C=C), 1486 (m), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1386 (s, CH₃), 1364 (s, C(CH₃)₂), 1337 (m), 1300 (m), 1253 (s, C–O), 1207 (s, C–O), 1184 (s, C–O), 1140 (m), 1106 (s, C–O^{Ether}), 1065 (s, C–O^{Ether}), 1028 (m), 978 (m, =CH), 752 (m, =CH^{Ar}), 718 (m, =CH^{Ar}), 699 (m, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₁₈H₂₃NO₄: C, 68.12; H, 7.30; N, 4.41; gefunden: C, 68.5; H, 7.5; N, 4.3; M = 317.38 g/mol.

Synthese des Imids **98**

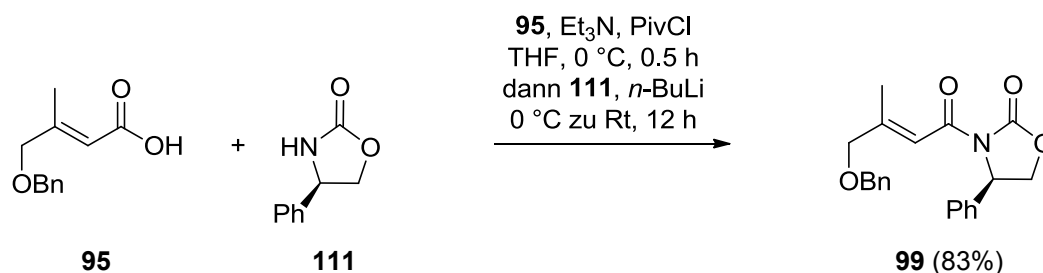


Die Säure **95** (7.70 g, 37.44 mmol, 1.1 eq) wurde in Tetrahydrofuran (360 mL, 10.58 mL/mmol (*S*)-Auxiliar **110**) gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (12.33 mL, 88.48 mmol, 2.6 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und es erfolgte die langsame Zugabe von frisch destilliertem Pivaloylchlorid (5.41 mL, 44.24 mmol,

1.3 eq). Es bildete sich eine milchig, trübe Suspension aus, die für 30 Minuten bei 0 °C gerührt wurde. Parallel dazu wurde in einem zweiten Reaktionskolben (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon **110** (6.03 g, 34.03 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (200 mL, 5.88 mL/mmol (*S*)-Auxiliar **110**) gelöst und bei 0 °C mit *n*-Butyllithium¹⁹³ (2.46 M in *n*-Hexan, 15.22 mL, 37.44 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Lösung des lithiierten (*S*)-Auxiliars **110** mit Hilfe einer Überführungskanüle in die Suspension eingeleitet und es wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch die Zugabe von Wasser (400 mL, 11.75 mL/mmol (*S*)-Auxiliar **110**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 → 20/1 → 10/1 → 5/1) gereinigt. Das Imid **98** (9.76 g, 26.71 mmol, 78%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 53 °C) erhalten.

R_f (**98**) = 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +38.9$ ($c = 1.315$, CHCl₃); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 2.03 (d, ⁴ $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.78 (dd, ² $J = 13.4$ Hz, ³ $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.37 (dd, ² $J = 13.4$ Hz, ³ $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.09 (d, ⁴ $J = 1.3$ Hz, 2H), 4.16 (dd, ² $J = 9.0$ Hz, ³ $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.18–4.22 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.71–4.76 (m, 1H), 7.28 (tq, ⁴ $J = 1.1$ Hz, ⁴ $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 10H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 16.9 (CH₃), 38.1 (CH₂), 55.3 (CH), 66.1 (CH₂), 72.6 (CH₂), 74.4 (CH₂), 115.2 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 128.5 (CH), 129.0 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 135.6 (C), 137.9 (C), 153.4 (C), 157.0 (C=O), 165.1 (C=O); IR (KBr-Film, **98**): 3032 (w, =CH^{Ar}), 2915 (w, CH₃, CH₂), 2856 (w, CH₃, CH₂), 1777 (s, C=O^{Imid}), 1684 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1639 (m, C=C), 1495 (w), 1455 (m, CH₃, CH₂), 1384 (s, CH₃), 1325 (s, C–O), 1252 (s, C–O), 1202 (s, C–O), 1181 (s, C–O), 1109 (s, C–O^{Ether}), 1066 (s, C–O^{Ether}), 1028 (m), 1003 (w), 911 (w), 876 (w), 857 (w), 798 (w), 739 (w, =CH^{Ar}), 712 (m, =CH^{Ar}), 699 (m, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₂₂H₂₃NO₄: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83; gefunden: C, 72.2; H, 6.3; N, 3.7; M = 365.42 g/mol.

¹⁹³ *n*-Butyllithium wurde vor der Verwendung zweimal gegen Diphenyllessigsäure titriert.

Synthese des Imids **99**

Die Säure **95** (1.39 g, 6.74 mmol, 1.1 eq) wurde in Tetrahydrofuran (70 mL, 11.44 mL/mmol (*R*)-Auxiliar **111**) gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (2.22 mL, 15.91 mmol, 2.6 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und es erfolgte die langsame Zugabe von frisch destilliertem Pivaloylchlorid (0.98 mL, 7.96 mmol, 1.3 eq). Es bildete sich eine milchig, trübe Suspension aus, die für 30 Minuten bei 0 °C gerührt wurde. Parallel dazu wurde in einem zweiten Reaktionskolben (*R*)-4-Phenyl-2-oxazolidinon **111**¹⁹⁴ (1.00 g, 6.12 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (35 mL, 5.72 mL/mmol (*R*)-Auxiliar **111**) gelöst und bei 0 °C mit *n*-Butyllithium¹⁹⁵ (2.48 M in *n*-Hexan, 2.72 mL, 6.74 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Lösung des lithiierten (*R*)-Auxiliars **111** mit Hilfe einer Überführungskanüle in die Suspension eingeleitet und es wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch die Zugabe von Wasser (60 mL, 9.80 mL/mmol (*R*)-Auxiliar **111**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 → 20/1 → 10/1 → 5/1) gereinigt. Das Imid **99** (1.79 g, 5.09 mmol, 83%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 91 °C) erhalten.

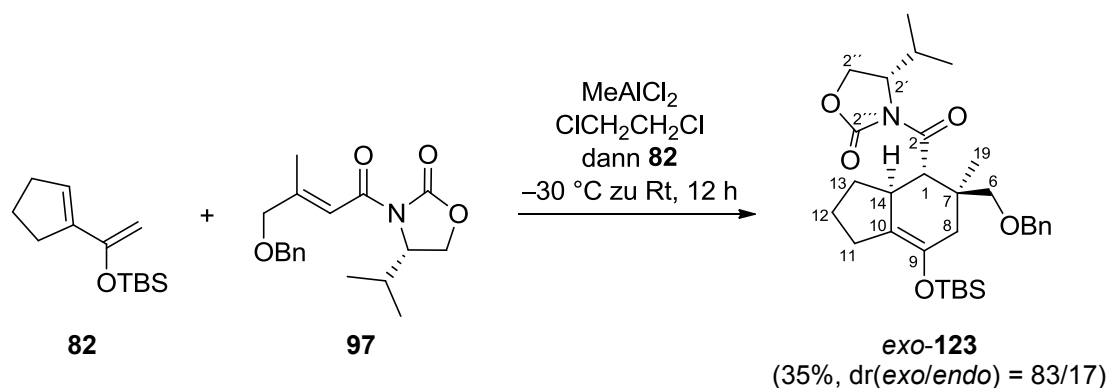
R_f (**99**) = 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = -44.2$ ($c = 0.965$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.03 (d, ⁴ $J = 1.2$ Hz, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.25 (dd, ² $J = 8.8$ Hz, ³ $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, ⁴ $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.69 (dd, ² $J = 3J = 8.8$ Hz, 1H), 5.48–5.51 (m, 1H), 7.29 (tq, ⁴ $J = 1.2$ Hz, ⁴ $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.28–7.40 (m, 10H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 16.8 (CH₃), 57.7 (CH), 69.9 (CH₂), 72.7 (CH₂), 74.4 (CH₂), 115.0 (CH), 126.0 (CH), 126.0 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.7 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.9

¹⁹⁴ Das Auxiliar **111** wurde von Dr. Nikola Stiasni zur Verfügung gestellt. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten stimmten mit den Literaturdaten^{103a} überein.

¹⁹⁵ *n*-Butyllithium wurde vor der Verwendung zweimal gegen Diphenylacessigsäure titriert.

(C), 139.3 (C), 153.7 (C), 157.3 (C=O), 164.6 (C=O); IR (KBr-Film, **99**): 3088 (w, =CH^{Ar}), 3063 (m, =CH^{Ar}), 3032 (m, =CH^{Ar}), 2915 (m, CH₃, CH₂), 2857 (m, CH₃, CH₂), 1778 (s, C=O^{Imid}), 1682 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1639 (s, C=C), 1495 (s), 1478 (m), 1455 (s, CH₃, CH₂), 1384 (s, CH₃), 1324 (s, C–O), 1252 (s, C–O), 1181 (s, C–O), 1109 (s, C–O^{Ether}), 1066 (s, C–O^{Ether}), 1028 (s), 1002 (m), 968 (m, =CH), 910 (w), 857 (m), 798 (m), 739 (s, =CH^{Ar}), 699 (s, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₂₁H₂₁NO₄: C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99; gefunden: C, 71.4; H, 6.3; N, 3.9; M = 351.40 g/mol.

Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *exo*-123

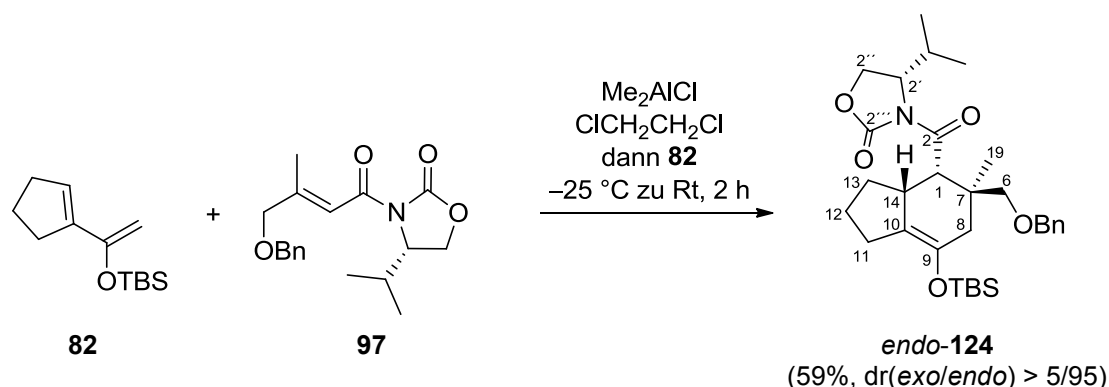


Das Dienophil **97** (200 mg, 0.63 mmol, 1 eq) wurde in Dichlorethan (2 mL, 3.17 mL/mmol Dienophil **97**) gelöst und bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Methylaluminiumdichlorid (1 M in Hexan, 0.88 mL, 0.88 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer Lösung des Diens **82** (282 mg, 1.26 mmol, 2 eq) in Dichlorethan (0.5 mL, 0.79 mL/mmol Dienophil **97**) und es wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL, 3.17 mL/mmol Dienophil **97**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte zuerst durch eine Aluminiumoxid-Säule (Cyclohexan dann Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1) und danach durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 75/1 \rightarrow 50/1). Die Gesamtausbeute des Diastereomergemisches lag bei 35%, wobei das Verhältnis dr(*exo/endo*) = 83/17 betrug. Das reine Diels–Alder-Cycloaddukt *exo*-**123** (98 g, 0.18 mmol, 29%) wurde als farbloses und

sehr zähflüssiges Öl erhalten, das im Kühlschrank einen farblosen Feststoff (Smp.: 113 °C) bildete.¹⁹⁶

R_f (*exo*-**123**) = 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = -60.5$ ($c = 0.7$, CHCl₃); ¹H-¹H-COSY-, ¹H-¹³C-HSQC-, ¹H-¹³C-HMBC und ¹H-¹H-NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 0.12 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.13 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.77 (d, ³J = 7.0 Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.78 (d, ³J = 7.0 Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.94 (s, 3 x TBS-CH₃, 9H), 1.13 (ddd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 7.8 Hz, ³J = 3.9 Hz, 13-CH₂, 1H), 1.28 (s, 19-CH₃, 3H), 1.50–1.58 (m, 12-CH₂, 1H), 1.67 (dddd, ²J = 16.7 Hz, ⁴J = ⁴J = 2.6 Hz, ⁵J = 1.9 Hz, 8-CH₂, 1H), 1.71–1.78 (m, 13-CH₂, 1H, 12-CH₂, 1H), 2.09 (dddd, ²J = 16.7 Hz, ⁴J = ⁴J = 2.6 Hz, ⁵J = 3.5 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.18–2.25 (m, *i*-Propyl-CH, 11-CH₂, 1H), 2.31–2.38 (m, 11-CH₂, 1H), 2.70–2.76 (m, 14-CH, 1H), 3.11 (dd, ²J = ³J = 8.8 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 3.24 (d, ²J = 8.7 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.57 (d, ²J = 8.6 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.76 (dd, ²J = 8.8 Hz, ³J = 3.3 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 3.80 (d, ³J = 10.5 Hz, 1-CH, 1H), 4.06 (ddd, ³J = 8.8 Hz, ³J = 3.6 Hz, ³J = 3.3 Hz, 2'-CH, 1H), 4.38 (d, ²J = 12.0 Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.47 (d, ²J = 12.0 Hz, 6'-CH₂, 1H), 7.24–7.34 (m, 5 x Bn-CH_{Ar}, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): -3.8 (TBS-CH₃), -3.7 (TBS-CH₃), 14.6 (*i*-Propyl-CH₃), 17.9 (*i*-Propyl-CH₃), 18.2 (TBS-C), 19.6 (19-CH₃), 23.9 (12-CH₂), 25.8 (3 x TBS-CH₃), 26.4 (11-CH₂), 28.4 (*i*-Propyl-CH), 32.0 (13-CH₂), 41.3 (7-C), 41.8 (8-CH₂), 43.1 (14-CH), 48.3 (1-CH), 58.5 (2'-CH), 62.2 (2''-CH₂), 72.9 (6'-CH₂), 79.9 (6-CH₂), 120.0 (10-C), 126.8 (Bn-CH_{Ar}), 127.5 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn-CH_{Ar}), 138.8 (Bn-C_{Ar}), 138.8 (9-C), 154.7 (2'''-C=O), 175.4 (2-C=O); IR (KBr-Film, *exo*-**123**): 2957 (s, CH₃, CH₂), 2930 (s, CH₃, CH₂), 2857 (s, CH₃, CH₂), 1777 (s, C=O^{Imid}), 1698 (s, C=O), 1486 (m), 1472 (m, CH₃, CH₂), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1385 (s, CH₃), 1373 (s, CH₃), 1362 (s), 1336 (m), 1300 (m), 1252 (s, Si-CH₃), 1203 (s, C-O), 1119 (s, C-O), 1094 (s, C-O^{Ether}), 1060 (m), 1027 (s), 1007 (m), 979 (m), 964 (m), 910 (w), 893 (w), 867 (m), 838 (s), 799 (m), 778 (s, =CH^{Ar}), 737 (m, =CH^{Ar}), 715 (m, =CH^{Ar}), 698 (m, =CH^{Ar}), 672 (w) cm⁻¹; berechnet für C₃₁H₄₇NO₅Si: C, 68.72; H, 8.74; N, 2.59; gefunden: C, 68.4; H, 8.7; N, 2.5; M = 541.79 g/mol.

¹⁹⁶ Für die NMR-Analyse wurde das Deuteriochloroform vorher über Aluminiumoxid filtriert.

Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-124

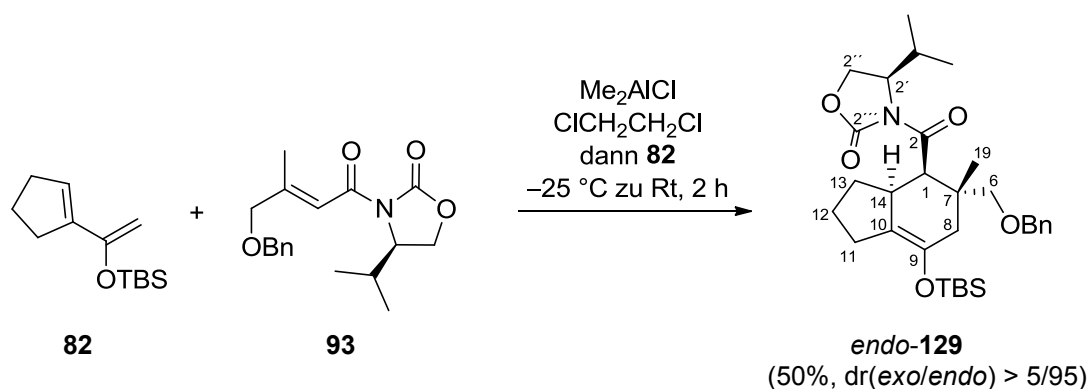
Das Dienophil **97** (3.91 g, 12.34 mmol, 1 eq) wurde in Dichlorethan (50 mL, 4.05 mL/mmol Dienophil **97**) gelöst und bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Dimethylaluminiumchlorid (0.9 M in Heptan, 19.20 mL, 17.28 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer Lösung des Diens **82** (5.54 g, 24.68 mmol, 2 eq) in Dichlorethan (50 mL, 4.05 mL/mmol Dienophil **97**) und es wurde bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (80 mL, 6.48 mL/mmol Dienophil **97**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte zuerst durch eine Aluminiumoxid-Säule (Cyclohexan dann Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1) und danach durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 20/1). Das Diels–Alder-Cycloaddukt *endo*-**124** (3.94 g, 7.27 mmol, 59%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl in einem Verhältnis von dr(*exo/endo*) > 5/95 erhalten, das im Kühlschrank einen farblosen Feststoff (Smp.: $113\text{ }^\circ\text{C}$) bildete.¹⁹⁷

R_f (*endo*-**124**) = 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +77.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC- und ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.12 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.13 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.87 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.90 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.93 (s, 3 x TBS- CH_3 , 9H), 0.93–0.99 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.03 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.37–1.48 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.71 (dddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 12- CH_2 , 1H), 1.80 (dddd,

¹⁹⁷ Für die NMR-Analyse wurde das Deuteriochloroform vorher über Aluminiumoxid filtriert.

$^2J = 16.9$ Hz, $^4J = ^4J = 2.6$ Hz, $^5J = 1.3$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.90 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 13- CH_2 , 1H), 2.13–2.18 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.21–2.27 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.31 (dddd, $^2J = 16.9$ Hz, $^4J = ^4J = 2.6$ Hz, $^5J = 3.1$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.33–2.39 (m, *i*-Propyl- CH), 2.48–2.55 (m, 14- CH , 1H), 3.18 (d, $^2J = 8.7$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.36 (d, $^2J = 8.7$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 4.17 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Re}), 4.20 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Si}), 4.45 (ddd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 2'- CH , 1H), 4.46 (d, $^2J = 10.5$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 4.52 (d, $^3J = 4.9$ Hz, 1- CH , 1H), 4.54 (d, $^2J = 10.5$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 7.24–7.37 (m, 5 x Bn- CH_{Ar} , 5H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ): -4.0 (TBS- CH_3), -3.6 (TBS- CH_3), 14.5 (*i*-Propyl- CH_3), 18.2 (TBS- C), 18.3 (*i*-Propyl- CH_3), 23.5 (19- CH_3), 24.2 (12- CH_2), 25.9 (3 x TBS- CH_3), 26.0 (11- CH_2), 28.4 (*i*-Propyl- CH), 30.3 (13- CH_2), 37.7 (8- CH_2), 39.5 (7- C), 40.8 (14- CH), 42.6 (1- CH), 58.9 (2'- CH), 62.6 (2''- CH_2), 73.2 (6'- CH_2), 76.7 (6- CH_2), 116.1 (10- C), 127.4 (Bn- CH_{Ar}), 127.5 (2 x Bn- CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn- CH_{Ar}), 138.8 (Bn- C_{Ar}), 140.8 (9- C), 154.1 (2'''- $C=O$), 172.7 (2- $C=O$); IR (KBr-Film, *endo*-**124**): 2958 (s, CH_3 , CH_2), 2930 (s, CH_3 , CH_2), 2857 (m, CH_3 , CH_2), 1779 (s, $C=O^{imid}$), 1702 (s, $C=O$), 1462 (m, CH_3 , CH_2), 1454 (m, CH_3 , CH_2), 1385 (s, CH_3), 1360 (s), 1332 (m), 1298 (m, $C-O$), 1259 (m, Si- CH_3), 1176 (s, $C-O$), 1094 (s, $C-O^{ether}$), 1037 (m), 999 (m), 867 (m), 835 (s), 778 (m, $=CH^{Ar}$), 736 (w, $=CH^{Ar}$), 713 (w, $=CH^{Ar}$), 698 (w, $=CH^{Ar}$) cm^{-1} ; berechnet für $C_{31}H_{47}NO_5Si$: C, 68.72; H, 8.74; N, 2.59; gefunden: C, 68.8; H, 8.9; N, 2.6; $M = 541.79$ g/mol.

Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-**129**



Das Dienophil **93** (2.49 g, 7.85 mmol, 1 eq) wurde in Dichlorethan (30 mL, 3.82 mL/mmol Dienophil **93**) gelöst und bei $-25\text{ }^\circ C$ tropfenweise mit Dimethylaluminiumchlorid (0.9 M in

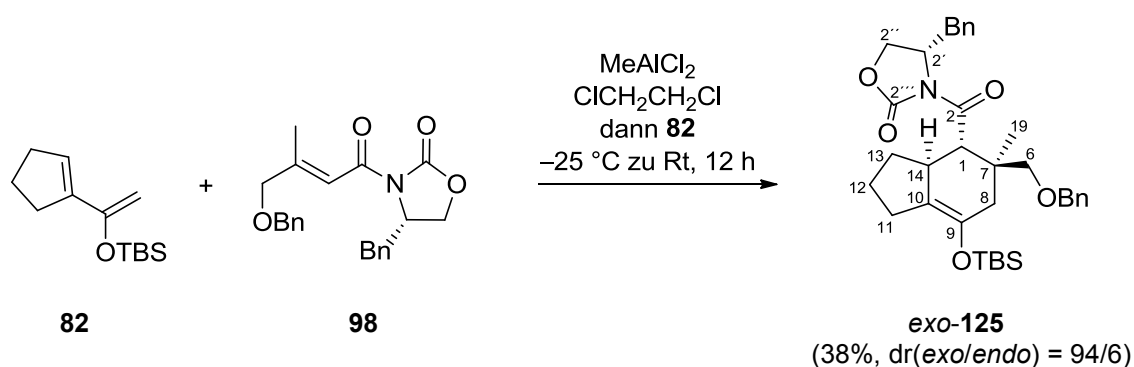
Heptan, 12.21 mL, 11.00 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer Lösung des Diens **82** (3.0 g, 13.35 mmol, 1.7 eq) in Dichlorethan (30 mL, 3.82 mL/mmol Dienophil **93**) und es wurde bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL, 6.37 mL/mmol Dienophil **93**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte zuerst durch eine Aluminiumoxid-Säule (Cyclohexan dann Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1) und danach durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1 → 20/1). Das Diels–Alder-Cycloaddukt *endo*-**129** (2.13 g, 3.93 mmol, 50%) wurde als farbloses und sehr zähflüssiges Öl in einem Verhältnis von *dr(exo/endo)* > 5/95 erhalten, das im Kühlschrank einen farblosen Feststoff (Smp.: 113 °C) bildete.¹⁹⁸

R_f (*endo*-**129**) = 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = -78.4$ ($c = 1.085$, CHCl₃); ¹H–¹H-COSY-, ¹H–¹³C-HSQC- und ¹H–¹³C-HMBC-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 0.12 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.13 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.87 (d, ³J = 6.8 Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.90 (d, ³J = 6.8 Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.93 (s, 3 x TBS-CH₃, 9H), 0.93–0.99 (m, 13-CH₂, 1H), 1.03 (s, 19-CH₃, 3H), 1.38–1.48 (m, 12-CH₂, 1H), 1.71 (dddd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, ³J = 5.6 Hz, ³J = 2.3 Hz, 12-CH₂, 1H), 1.80 (dddd, ²J = 16.9 Hz, ⁴J = ⁴J = 2.7 Hz, ⁵J = 1.4 Hz, 8-CH₂, 1H), 1.89 (ddd, ²J = 11.0 Hz, ³J = 6.3 Hz, ³J = 5.7 Hz, 13-CH₂, 1H), 2.12–2.19 (m, 11-CH₂, 1H), 2.21–2.27 (m, 11-CH₂, 1H), 2.30 (dddd, ²J = 16.9 Hz, ⁴J = ⁴J = 2.7 Hz, ⁵J = 3.0 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.33–2.39 (m, *i*-Propyl-CH, 1H), 2.49–2.54 (m, 14-CH, 1H), 3.18 (d, ²J = 8.8 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.36 (d, ²J = 8.8 Hz, 6-CH₂, 1H), 4.18 (dd, ²J = 9.0 Hz, ³J = 3.3 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 4.19 (dd, ²J = 9.0 Hz, ³J = 7.3 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 4.45 (ddd, ³J = 7.3 Hz, ³J = 3.7 Hz, ³J = 3.3 Hz, 2'-CH, 1H), 4.46 (d, ²J = 10.3 Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.52 (d, ³J = 4.8 Hz, 1-CH, 1H), 4.54 (d, ²J = 10.3 Hz, 6'-CH₂, 1H), 7.24–7.36 (m, 5 x Bn-CH_{Ar}, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): –4.0 (TBS-CH₃), –3.5 (TBS-CH₃), 14.5 (*i*-Propyl-CH₃), 18.2 (TBS-C), 18.3 (*i*-Propyl-CH₃), 23.5 (19-CH₃), 24.2 (12-CH₂), 25.9 (3 x TBS-CH₃), 26.0 (11-CH₂), 28.4 (*i*-Propyl-CH), 30.3 (13-CH₂), 37.7 (8-CH₂), 39.5 (7-C), 40.8 (14-CH), 42.6 (1-CH), 58.9 (2'-CH), 62.6 (2''-CH₂), 73.2 (6'-CH₂), 76.7 (6-CH₂), 116.1 (10-C), 127.4 (Bn-CH_{Ar}), 127.5 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn-CH_{Ar}),

¹⁹⁸ Für die NMR-Analyse wurde das Deuteriochloroform vorher über Aluminiumoxid filtriert.

138.8 (Bn- C_{Ar}), 140.8 (9-C), 154.1 ($2''''-C=O$), 172.7 (2-C=O); IR (KBr-Film, *endo*-**129**): 2957 (s, CH₃, CH₂), 2930 (s, CH₃, CH₂), 2857 (s, CH₃, CH₂), 1779 (s, C=O^{Imid}), 1703 (s, C=O), 1471 (m, CH₃, CH₂), 1463 (m, CH₃, CH₂), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1386 (s, CH₃), 1360 (s), 1332 (m), 1298 (m, C–O), 1257 (s, Si–CH₃), 1176 (s, C–O), 1154 (m), 1094 (s, C–O^{Ether}), 1038 (m), 998 (m), 958 (w), 867 (s), 835 (s), 778 (s, =CH^{Ar}), 739 (w, =CH^{Ar}), 714 (w, =CH^{Ar}), 698 (w, =CH^{Ar}), 670 (w) cm⁻¹; berechnet für C₃₁H₄₇NO₅Si: C, 68.72; H, 8.74; N, 2.59; gefunden: C, 69.1; H, 9.0; N, 2.2; M = 541.79 g/mol.

Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *exo*-**125**

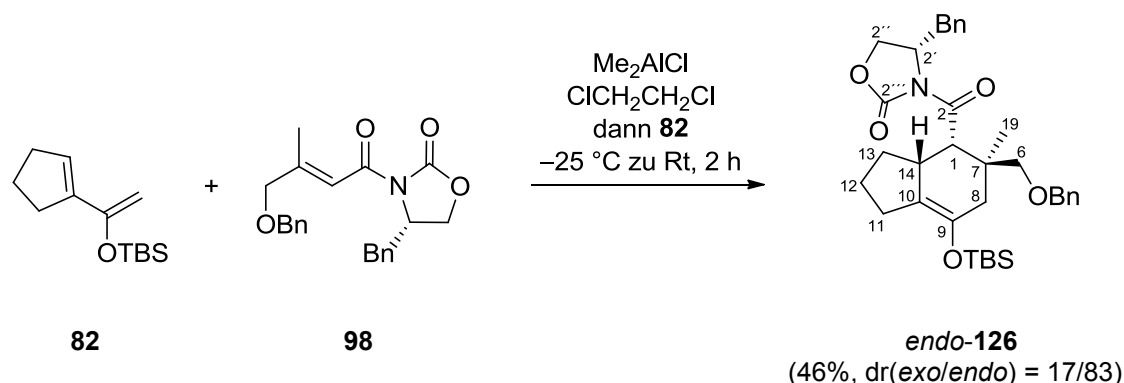


Das Dienophil **98** (3.29 g, 9.00 mmol, 1 eq) wurde in Dichlorethan (35 mL, 3.89 mL/mmol Dienophil **98**) gelöst und bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Methylaluminiumdichlorid (1 M in Hexan, 12.6 mL, 12.60 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer Lösung des Diens **82** (4.04 g, 18.00 mmol, 2 eq) in Dichlorethan (2 mL, 0.22 mL/mmol Dienophil **98**) und es wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL, 3.33 mL/mmol Dienophil **98**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte zuerst durch eine Aluminiumoxid-Säule (Cyclohexan dann Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1) und danach durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 75/1 \rightarrow 50/1). Die Gesamtausbeute des Diastereomergemisches lag bei 38%, wobei das Verhältnis

dr(*exo/endo*) = 94/6 betrug. Das reine Diels–Alder-Cycloaddukt *exo-125* (1.90 g, 3.22 mmol, 36%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten.¹⁹⁹

R_f (*exo-125*) = 0.76 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ ($c = 1.1$, CHCl_3); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC-, ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.13 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.14 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.94 (s, 3 x TBS- CH_3 , 9H), 1.09–1.21 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.31 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.50–1.61 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.69 (dddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^4J = ^4J = 2.6$ Hz, $^5J = 1.9$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.74–1.84 (m, 12- CH_2 , 1H, 13- CH_2 , 1H), 2.12 (dddd, $^2J = 16.8$ Hz, $^4J = ^4J = 2.6$ Hz, $^5J = 3.3$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.20–2.28 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.31–2.40 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.51 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 10.1$ Hz, 2'- Bn-CH_2 , 1H), 2.72–2.82 (m, 14- CH , 1H), 3.12 (dd, $^2J = ^3J = 8.8$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Si}), 3.25 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 2'- Bn-CH_2 , 1H), 3.26 (d, $^2J = 8.6$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.57 (d, $^2J = 8.6$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.71 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Re}), 3.79 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1- CH , 1H), 4.26–4.32 (m, 2'- CH , 1H), 4.36 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 4.46 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 7.11–7.31 (m, 10 x Bn- CH_{Ar} , 10H); ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): -3.8 (TBS- CH_3), -3.7 (TBS- CH_3), 18.2 (TBS-C), 19.5 (19- CH_3), 23.9 (12- CH_2), 25.8 (3 x TBS- CH_3), 26.4 (11- CH_2), 32.0 (13- CH_2), 38.4 (2'- Bn-CH_2), 41.4 (7-C), 41.7 (8- CH_2), 43.0 (14- CH), 48.5 (1- CH), 55.3 (2'- CH), 65.3 (2''- CH_2), 73.0 (6'- CH_2), 79.8 (6- CH_2), 120.0 (10-C), 126.8 (Bn- CH_{Ar}), 127.1 (Bn- CH_{Ar}), 127.5 (2 x Bn- CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn- CH_{Ar}), 128.8 (2 x Bn- CH_{Ar}), 129.3 (2 x Bn- CH_{Ar}), 135.8 (Bn- C_{Ar}), 138.6 (Bn- C_{Ar}), 138.8 (9-C), 154.1 (2''- C=O), 175.5 (2- C=O); IR (KBr-Film, *exo-125*): 2953 (s, CH_3 , CH_2), 2929 (s, CH_3 , CH_2), 2856 (m, CH_3 , CH_2), 1778 (s, C=O^{Imid}), 1697 (s, C=O), 1497 (w), 1472 (m, CH_3 , CH_2), 1454 (m, CH_3 , CH_2), 1374 (s, CH_3), 1350 (s), 1289 (m, C-O), 1251 (s, Si-CH_3), 1207 (s, C-O), 1102 (s, $\text{C-O}^{\text{Ether}}$), 1074 (m), 1030 (m), 864 (m), 837 (s), 779 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 740 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 699 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 71.27; H, 8.03; N, 2.37; gefunden: C, 71.1; H, 8.2; N, 2.3; $M = 589.84$ g/mol.

¹⁹⁹ Für die NMR-Analyse wurde das Deuteriochloroform vorher über Aluminiumoxid filtriert.

Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-126

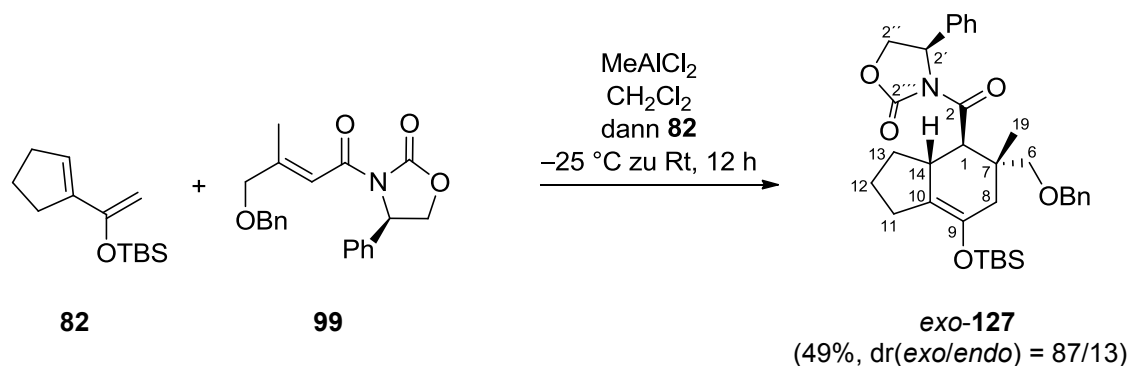
Das Dienophil **98** (115 mg, 0.31 mmol, 1 eq) wurde in Dichlorethan (1.5 mL, 4.84 mL/mmol Dienophil **98**) gelöst und bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Dimethylaluminiumchlorid (0.9 M in Heptan, 0.48 mL, 0.43 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer Lösung des Diens **82** (141 mg, 0.63 mmol, 2 eq) in Dichlorethan (1.5 mL, 4.84 mL/mmol Dienophil **98**) und es wurde bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.5 mL, 4.84 mL/mmol Dienophil **98**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte zuerst durch eine Aluminiumoxid-Säule (Cyclohexan dann Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1) und danach durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 20/1). Die Gesamtausbeute des Diastereomergemisches lag bei 46%, wobei das Verhältnis dr(*exo/endo*) = 17/83 betrug. Das reine Diels–Alder-Cycloaddukt *endo*-**126** (70 mg, 0.12 mmol, 38%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten.²⁰⁰

R_f (*endo*-**126**) = 0.74 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +159.7$ ($c = 0.85$, CHCl_3); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC-, ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.16 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.16 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.95 (s, 3 x TBS- CH_3 , 9H), 0.97–1.05 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.08 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.40–1.50 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.73 (dddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 12- CH_2 , 1H), 1.82 (dddd, $^2J = 16.9$ Hz, $^4J = ^4J = 2.7$ Hz, $^5J = 1.3$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.94 (ddd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 13- CH_2 , 1H), 2.16–2.24 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.23–2.31

²⁰⁰ Für die NMR-Analyse wurde das Deuteriochloroform vorher über Aluminiumoxid filtriert.

(m, 11-CH₂, 1H), 2.40 (dddd, ²J = 16.9 Hz, ⁴J = ⁴J = 2.7 Hz, ⁵J = 3.0 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.52–2.58 (m, 14-CH, 1H), 2.57 (dd, ²J = 13.1 Hz, ³J = 10.9 Hz, 2'-Bn-CH₂, 1H), 3.19 (d, ²J = 8.8 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.39 (d, ²J = 8.8 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.42 (dd, ²J = 13.1 Hz, ³J = 3.0 Hz, 2'-Bn-CH₂, 1H), 4.09 (dd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 3.5 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 4.11 (dd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 7.0 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 4.48 (d, ²J = 12.1 Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.51 (d, ³J = 7.0 Hz, 1-CH, 1H), 4.55 (d, ²J = 12.1 Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.65–4.69 (m, 2'-CH, 1H), 7.24–7.37 (m, 10 x Bn-CH_{Ar}, 10H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): -4.1 (TBS-CH₃), -3.5 (TBS-CH₃), 18.2 (TBS-C), 23.6 (19-CH₃), 24.2 (12-CH₂), 25.9 (3 x TBS-CH₃), 26.1 (11-CH₂), 30.3 (13-CH₂), 37.8 (8-CH₂), 38.2 (2'-Bn-CH₂), 39.5 (7-C), 40.8 (14-CH), 42.8 (1-CH), 56.0 (2'-CH), 65.6 (2''-CH₂), 73.2 (6'-CH₂), 76.7 (6-CH₂), 116.2 (10-C), 127.3 (Bn-CH_{Ar}), 127.4 (Bn-CH_{Ar}), 127.6 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn-CH_{Ar}), 129.0 (2 x Bn-CH_{Ar}), 129.5 (2 x Bn-CH_{Ar}), 135.9 (Bn-C_{Ar}), 138.7 (Bn-C_{Ar}), 140.9 (9-C), 153.4 (2'''-C=O), 172.6 (2-C=O); IR (KBr-Film, *endo*-**126**): 3063 (w), 3029 (w, =CH^{Ar}), 2956 (s, CH₃, CH₂), 2929 (s, CH₃, CH₂), 2894 (m, CH₃, CH₂), 2857 (s, CH₃, CH₂), 1782 (s, C=O^{Imid}), 1700 (s, C=O), 1497 (w), 1472 (m, CH₃, CH₂), 1454 (s, CH₃, CH₂), 1384 (s, CH₃), 1348 (s), 1332 (m), 1286 (m, C-O), 1258 (s, Si-CH₃), 1209 (s, C-O), 1176 (s, C-O), 1155 (m), 1101 (s, C-O^{Ether}), 1048 (m), 1036 (m), 1017 (m), 991 (m), 958 (w), 909 (w), 866 (m), 836 (s), 778 (s, =CH^{Ar}), 744 (m, =CH^{Ar}), 700 (s, =CH^{Ar}), 670 (w) cm⁻¹; berechnet für C₃₅H₄₇NO₅Si: C, 71.27; H, 8.03; N, 2.37; gefunden: C, 71.4; H, 8.2; N, 2.3; M = 589.84 g/mol.

Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *exo*-**127**



Das Dienophil **99** (100 mg, 0.28 mmol, 1 eq) wurde in Dichlormethan (1 mL, 3.57 mL/mmol Dienophil **99**) gelöst und bei -25 °C tropfenweise mit Methylaluminiumdichlorid (1 M in Hexan, 0.39 mL, 0.39 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer

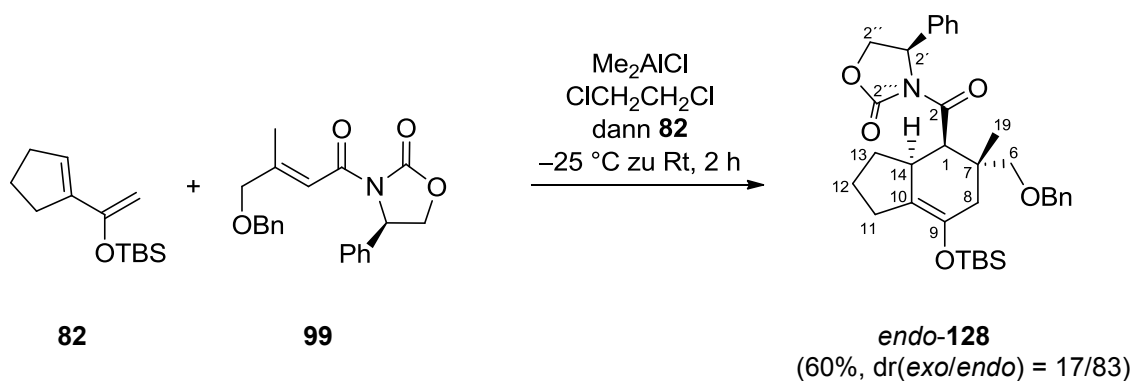
Lösung des Diens **82** (128 mg, 0.57 mmol, 2 eq) in Dichlormethan (1 mL, 3.57 mL/mmol Dienophil **99**) und es wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL, 7.14 mL/mmol Dienophil **99**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte zuerst durch eine Aluminiumoxid-Säule (Cyclohexan dann Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1) und danach durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 75/1 → 50/1). Die Gesamtausbeute des Diastereomergemisches lag bei 49%, wobei das Verhältnis *dr(exo/endo)* = 87/13 betrug. Das reine Diels–Alder-Cycloaddukt *exo*-**127** (70 mg, 0.12 mmol, 43%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten.²⁰¹

R_f (*exo*-**127**) = 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ ($c = 0.98$, CHCl₃); ¹H–¹H-COSY-, ¹H–¹³C-HSQC-, ¹H–¹³C-HMBC- und ¹H–¹H-NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.11 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.11 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.93 (s, 3 x TBS-CH₃, 9H), 0.93–1.02 (m, 13-CH₂, 1H), 1.24 (s, 19-CH₃, 3H), 1.24–1.40 (m, 13-CH₂, 1H, 12-CH₂, 1H), 1.60–1.67 (m, 12-CH₂, 1H), 1.67 (dddd, ²J = 16.8 Hz, ⁴J = ⁴J = 2.7 Hz, ⁵J = 1.7 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.10 (dddd, ²J = 16.8 Hz, ⁴J = ⁴J = 2.7 Hz, ⁵J = 3.2 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.13–2.19 (m, 11-CH₂, 1H), 2.23–2.34 (m, 11-CH₂, 1H), 2.49–2.57 (m, 14-CH, 1H), 3.29 (d, ²J = 8.6 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.57 (dd, ²J = ³J = 8.9 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 3.66 (d, ²J = 8.9 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.74 (d, ³J = 10.5 Hz, 1-CH, 1H), 3.79 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 4.8 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 4.40 (d, ²J = 11.8 Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.52 (d, ²J = 11.8 Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.79 (dd, ³J = 8.9 Hz, ³J = 4.8 Hz, 2'-CH, 1H), 7.13–7.42 (m, 10 x Bn-CH_{Ar}, 10H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): –3.9 (TBS-CH₃), –3.8 (TBS-CH₃), 18.2 (TBS-C), 19.7 (19-CH₃), 23.8 (12-CH₂), 25.8 (3 x TBS-CH₃), 26.3 (11-CH₂), 31.7 (13-CH₂), 41.4 (7-C), 41.7 (8-CH₂), 43.0 (14-CH), 48.6 (1-CH), 58.0 (2'-CH), 68.9 (2''-CH₂), 73.0 (6'-CH₂), 80.0 (6-CH₂), 120.1 (10-C), 125.9 (Bn-CH_{Ar}), 127.1 (Bn-CH_{Ar}), 127.6 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.4 (2 x Bn-CH_{Ar}), 129.0 (2 x Bn-CH_{Ar}), 138.6 (Bn-C_{Ar}), 138.8 (Bn-C_{Ar}), 139.9 (9-C), 154.4 (2'''-C=O), 174.8 (2-C=O); IR (KBr-Film, *exo*-**127**): 2955 (s, CH₃, CH₂), 2929 (s, CH₃, CH₂), 2857 (m, CH₃, CH₂), 1780 (s, C=O^{imid}), 1705 (s, C=O), 1495 (w), 1471 (m, CH₃, CH₂), 1455 (m, CH₃, CH₂), 1383 (s, CH₃), 1361 (m), 1320 (m), 1258 (m, Si–CH₃), 1175

²⁰¹ Für die NMR-Analyse wurde das Deuteriochloroform vorher über Aluminiumoxid filtriert.

(s, C–O), 1099 (s, C–O^{Ether}), 1045 (m), 1002 (w), 867 (m), 836 (s), 778 (m, =CH^{Ar}), 710 (m, =CH^{Ar}), 698 (s, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₃₄H₄₅NO₅Si: C, 70.92; H, 7.88; N, 2.43; gefunden: C, 71.0; H, 7.7; N, 2.4; M = 575.81 g/mol.

Synthese des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo-128*



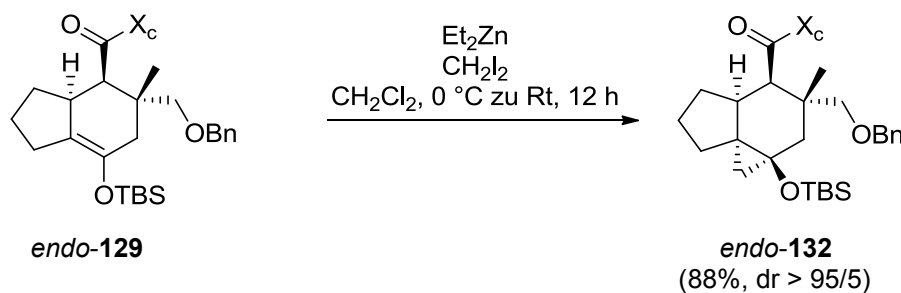
Das Dienophil **99** (800 mg, 2.28 mmol, 1 eq) wurde in Dichlorethan (12 mL, 5.26 mL/mmol Dienophil **99**) gelöst und bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Dimethylaluminiumchlorid (0.9 M in Heptan, 3.54 mL, 3.19 mmol, 1.4 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe einer Lösung des Diens **82** (1.02 g, 4.55 mmol, 2 eq) in Dichlorethan (12 mL, 5.26 mL/mmol Dienophil **99**) und es wurde bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL, 4.39 mL/mmol Dienophil **99**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte zuerst durch eine Aluminiumoxid-Säule (Cyclohexan dann Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1) und danach durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 20/1). Die Gesamtausbeute des Diastereomergemisches lag bei 60%, wobei das Verhältnis dr(exo/endo) = 17/83 betrug. Das reine Diels–Alder-Cycloaddukt *endo-128* (651 mg, 1.13 mmol, 50%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten.²⁰²

R_f (*endo-128*) = 0.70 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = -125.9$ ($c = 0.75$, CHCl₃); ¹H–¹H-COSY-, ¹H–¹³C-HSQC-, ¹H–¹³C-HMBC- und ¹H–¹H-NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung

²⁰² Für die NMR-Analyse wurde das Deuteriochloroform vorher über Aluminiumoxid filtriert.

herangezogen. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.03 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.07 (s, TBS- CH_3 , 3H), 0.39–0.48 (m, 13- CH_2 , 1H), 0.89 (s, 3 x TBS- CH_3 , 9H), 1.08 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.20–1.31 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.36–1.43 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.65 (ddd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 13- CH_2 , 1H), 1.75 (dddd, $^2J = 16.9$ Hz, $^4J = ^4J = 2.7$ Hz, $^5J = 1.3$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.93–2.04 (m, 11- CH_2 , 2H), 2.27 (dddd, $^2J = 16.9$ Hz, $^4J = ^4J = 2.7$ Hz, $^5J = 3.1$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.41–2.47 (m, 14- CH , 1H), 3.16 (d, $^2J = 8.8$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.35 (d, $^2J = 8.8$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 4.28 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Si}), 4.45 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 4.53 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1- CH , 1H), 4.54 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 4.62 (dd, $^2J = ^3J = 8.8$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Re}), 5.43 (dd, $^3J = 2.8$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 2'- CH , 1H), 7.24–7.37 (m, 10 x Bn- CH_{Ar} , 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): -4.2 (TBS- CH_3), -3.7 (TBS- CH_3), 18.1 (TBS-C), 23.5 (19- CH_3), 24.0 (12- CH_2), 25.8 (11- CH_2), 25.9 (3 x TBS- CH_3), 29.7 (13- CH_2), 37.7 (8- CH_2), 39.5 (7-C), 41.0 (14- CH), 42.7 (1- CH), 57.9 (2'- CH), 69.3 (2''- CH_2), 73.2 (6'- CH_2), 76.7 (6- CH_2), 116.2 (10-C), 126.7 (Bn- CH_{Ar}), 127.4 (Bn- CH_{Ar}), 127.5 (2 x Bn- CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn- CH_{Ar}), 128.7 (2 x Bn- CH_{Ar}), 128.9 (2 x Bn- CH_{Ar}), 138.8 (Bn- C_{Ar}), 139.4 (Bn- C_{Ar}), 140.5 (9-C), 153.7 (2'''- $\text{C}=\text{O}$), 172.1 (2- $\text{C}=\text{O}$); IR (KBr-Film, *endo-128*): 2955 (s, CH_3 , CH_2), 2929 (s, CH_3 , CH_2), 2893 (m, CH_3 , CH_2), 2856 (s, CH_3 , CH_2), 1779 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{imid}}$), 1705 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1495 (w), 1471 (m, CH_3 , CH_2), 1455 (m, CH_3 , CH_2), 1383 (s, CH_3), 1351 (m), 1321 (s), 1258 (s, Si- CH_3), 1175 (s, C-O), 1100 (s, C-O^{Ether}), 1037 (m), 994 (m), 958 (w), 910 (w), 893 (w), 867 (m), 835 (s), 778 (s, = CH^{Ar}), 737 (m), 709 (s, = CH^{Ar}), 698 (s, = CH^{Ar}) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 70.92; H, 7.88; N, 2.43; gefunden: C, 70.8; H, 7.8; N, 2.5; M = 575.81 g/mol.

Synthese des Cyclopropans *endo-132*



$\text{X}_c\text{H} = (R)\text{-4-}i\text{-Propyl-2-oxazolidinon}$

Zu einer Lösung des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo-129* (3.29 g, 6.07 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (135 mL, 22.24 mL/mmol Cycloaddukt *endo-129*) wurde bei 0 °C zuerst

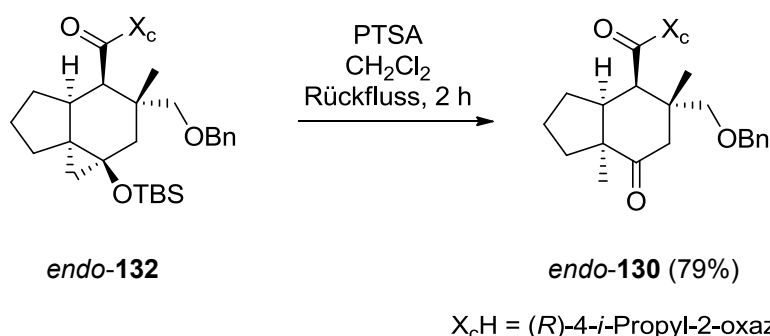
Diethylzink (1.1 M in Toluol, 22.07 mL, 24.28 mmol, 4 eq) und anschließend Diiodmethan (3.91 mL, 48.56 mmol, 8 eq) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht (12 Stunden) gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL, 16.47 mL/mmol Cycloaddukt *endo-129*) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1). Das Cyclopropan *endo-132* (2.96 g, 5.33 mmol, 88%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten, das im Kühlschrank einen farblosen Feststoff (Smp.: 74 °C) bildete.²⁰³

R_f (*endo-132*) = 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); $[\alpha]_D^{20} = -52.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H-¹H-COSY-, ¹H-¹³C-HSQC- und ¹H-¹³C-HMBC-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 0.04 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.13 (s, TBS-CH₃, 3H), 0.60 (d, ²J = 5.2 Hz, 20-CH₂, 1H), 0.76 (d, ²J = 5.2 Hz, 20-CH₂, 1H), 0.83 (d, ³J = 6.9 Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.86 (d, ³J = 6.9 Hz, *i*-Propyl-CH₃, 3H), 0.86 (s, 3 x TBS-CH₃, 9H), 1.23 (s, 19-CH₃, 3H), 1.43–1.53 (m, 11-CH₂, 1H, 13-CH₂, 1H), 1.60–1.67 (m, 12-CH₂, 1H), 1.72 (d, ²J = 14.3 Hz, 8-CH₂, 1H), 1.76–1.83 (m, 13-CH₂, 1H, 12-CH₂, 1H), 1.96 (d, ²J = 14.3 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.10–2.16 (m, 11-CH₂, 1H), 2.22–2.29 (m, *i*-Propyl-CH, 1H), 2.55 (ddd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 7.4 Hz, ³J = 2.7 Hz, 14-CH, 1H), 3.05 (d, ²J = 8.8 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.38 (d, ²J = 8.8 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.73 (d, ³J = 7.4 Hz, 1-CH, 1H), 3.81 (dd, ²J = ³J = 8.8 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 4.02 (dd, ²J = 8.8 Hz, ³J = 2.6 Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 4.23 (ddd, ³J = 8.8 Hz, ³J = 3.1 Hz, ³J = 2.6 Hz, 2'-CH, 1H), 4.30 (d, ²J = 12.2 Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.47 (d, ²J = 12.2 Hz, 6'-CH₂, 1H), 7.22–7.33 (m, 5 x Bn-CH_{Ar}, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): -3.5 (TBS-CH₃), -3.3 (TBS-CH₃), 14.5 (*i*-Propyl-CH₃), 17.9 (TBS-C), 18.1 (*i*-Propyl-CH₃), 19.3 (19-CH₃), 25.5 (12-CH₂), 25.8 (3 x TBS-CH₃), 26.5 (20-CH₂), 28.3 (*i*-Propyl-CH), 29.4 (10-C), 31.7 (13-CH₂), 31.9 (11-CH₂), 38.6 (7-C), 40.1 (14-CH), 42.1 (1-CH), 47.5 (8-CH₂), 57.1 (9-C), 58.2 (2'-CH), 62.6 (2''-CH₂), 73.0 (6'-CH₂), 77.7 (6-CH₂), 126.9 (Bn-CH_{Ar}), 127.3 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.3 (2 x Bn-CH_{Ar}), 138.9 (Bn-C_{Ar}), 153.5 (2'''-C=O), 174.5 (2-C=O); IR (KBr-Film, *endo-132*): 2956 (s, CH₃, CH₂), 2934 (s, CH₃, CH₂), 2857 (m, CH₃, CH₂), 1779 (s, C=O^{imid}), 1699 (s, C=O), 1471 (w, CH₃, CH₂), 1462 (w, CH₃, CH₂), 1385 (m,

²⁰³ Es gelang nicht messbare Kristalle in verschiedenen Lösungsmittelgemischen zu erzeugen.

$C(CH_3)_2$, 1371 (m, CH_3), 1361 (m), 1331 (w), 1299 (m, C–O), 1244 (s, Si– CH_3), 1224 (s, C–O), 1204 (s, C–O), 1142 (w), 1112 (m), 1096 (m, =C–O^{Ether}), 1061 (m, C–O), 1037 (m), 1002 (w), 953 (w), 836 (s), 776 (m), 734 (w, =CH^{Ar}), 711 (w, =CH^{Ar}), 698 (w, =CH^{Ar}) cm^{-1} ; berechnet für $C_{32}H_{49}NO_5Si$: C, 69.15; H, 8.89; N, 2.52; gefunden: C, 69.3; H, 9.1; N, 2.4; $M = 555.82$ g/mol.

Synthese des Ketons *endo*-130

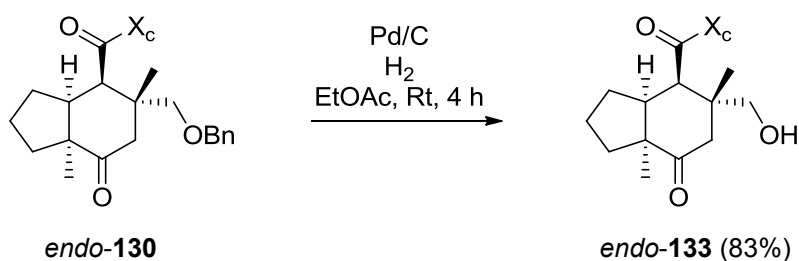


Eine Lösung von Cyclopropan *endo*-132 (2.96 g, 5.33 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (70 mL, 13.13 mL/mmol Cyclopropan *endo*-132) wurde mit *para*-Toluolsulfonsäure (1.22 g, 6.40 mmol, 1.2 eq) versetzt und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit Wasser (10 mL, 1.88 mL/mmol Cyclopropan *endo*-132) verdünnt und mit 1 M NaOH auf einen pH-Wert von 8–9 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1). Das Keton *endo*-130 (1.87 g, 4.23 mmol, 79%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten.

R_f (*endo*-130) = 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = -103.5$ ($c = 1.05$, $CDCl_3$); 1H - 1H -COSY-, 1H - ^{13}C -HSQC- und 1H - ^{13}C -NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.84 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.86 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 1.20 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.26–1.32 (m, 11- CH_2 , 1H), 1.33 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.48–1.60 (m, 12- CH_2 , 2H, 13- CH_2 , 1H), 1.73–1.80 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.99 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.20–2.27 (m, *i*-Propyl- CH , 1H), 2.47–2.52 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.54 (ddd, $^3J = 12.7$ Hz,

$^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 14-CH, 1H), 2.84 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 8-CH₂, 1H), 3.10 (d, $^2J = 8.9$ Hz, 6-CH₂, 1H), 3.36 (d, $^2J = 8.9$ Hz, 6-CH₂, 1H), 3.91 (dd, $^2J = ^3J = 9.0$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 4.07 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 4.26 (ddd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 2'-CH, 1H), 4.41 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.49 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.78 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1-CH, 1H), 7.26–7.35 (m, 5 x Bn-CH_{Ar}, 5H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 14.7 (*i*-Propyl-CH₃), 18.0 (*i*-Propyl-CH₃), 20.6 (19-CH₃), 23.3 (12-CH₂), 25.9 (20-CH₃), 28.4 (*i*-Propyl-CH), 28.7 (13-CH₂), 36.0 (11-CH₂), 41.8 (1-CH), 42.9 (7-C), 48.5 (8-CH₂), 49.0 (14-CH), 55.6 (10-C), 58.2 (2'-CH), 62.8 (2''-CH₂), 73.2 (6'-CH₂), 78.1 (6-CH₂), 127.4 (Bn-CH_{Ar}), 127.6 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.4 (2 x Bn-CH_{Ar}), 138.4 (Bn-C_{Ar}), 153.7 (2'''-C=O), 173.8 (2-C=O), 214.9 (9-C=O); IR (KBr-Film, *endo*-**130**): 2963 (s, CH₃, CH₂), 2875 (s, CH₃, CH₂), 1778 (s, C=O^{Imid}), 1736 (m), 1704 (s, C=O), 1454 (s, CH₃, CH₂), 1386 (s, CH₃), 1373 (s, CH₃), 1300 (s, C–O), 1224 (s, C–O), 1204 (s, C–O), 1143 (m), 1098 (s, C–O^{Ether}), 1061 (m, C–O), 1025 (m), 738 (m, =CH^{Ar}), 700 (m, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₂₆H₃₅NO₅: C, 70.72; H, 7.99; N, 3.17; gefunden: C, 70.6; H, 8.2; N, 3.0; M = 441.56 g/mol.

Synthese des Alkohols *endo*-**133**



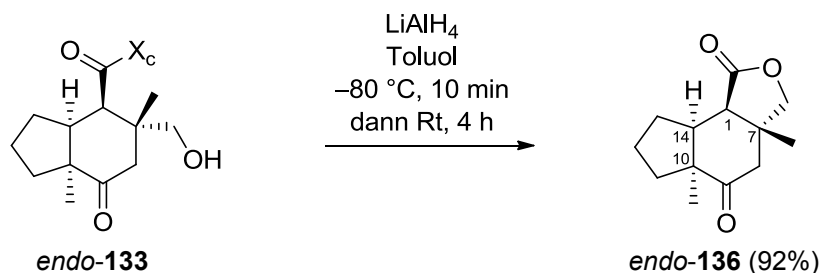
$X_cH = (R)$ -4-*i*-Propyl-2-oxazolidinon

Eine Lösung von Keton *endo*-**130** (1.13 g, 2.56 mmol, 1 eq) in Ethylacetat (20 mL, 7.81 mL/mmol Keton *endo*-**130**) wurde bei Raumtemperatur mit 10%-igem Palladium auf Aktivkohle (218 mg, 0.20 mmol, 0.08 eq) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde dreimal evakuiert und mit Argon gespült, danach erfolgte die Einleitung von Wasserstoff mittels Hydrierballon für vier Stunden. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 → 5/1). Der Alkohol *endo*-**133**

(747 mg, 2.12 mmol, 83%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 134 °C) erhalten.²⁰⁴

R_f (*endo*-**133**) = 0.63 (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = -147.8$ ($c = 1.0$, CDCl_3); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC-, ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.88 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.91 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 1.15 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.28–1.32 (m, 11- CH_2 , 1H), 1.33 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.48–1.64 (m, 12- CH_2 , 2H, 13- CH_2 , 1H), 1.72–1.80 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.95 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.99 (br, 6-OH, 1H), 2.26–2.32 (m, *i*-Propyl-CH, 1H), 2.50 (ddd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 11- CH_2 , 1H), 2.58 (ddd, $^3J = 12.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 14-CH, 1H), 2.78 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 3.25 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.50 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 4.20 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Si}), 4.29 (dd, $^2J = ^3J = 9.0$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Re}), 4.52 (ddd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2'-CH, 1H), 4.71 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1-CH, 1H); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ): 14.6 (*i*-Propyl- CH_3), 18.1 (*i*-Propyl- CH_3), 19.9 (19- CH_3), 23.3 (12- CH_2), 25.9 (20- CH_3), 28.3 (*i*-Propyl-CH), 28.8 (13- CH_2), 36.0 (11- CH_2), 41.5 (1-CH), 43.6 (7-C), 47.7 (8- CH_2), 49.1 (14-CH), 55.5 (10-C), 58.4 (2'-CH), 63.0 (2''- CH_2), 70.7 (6- CH_2), 154.1 (2'''-C=O), 174.1 (2-C=O), 215.0 (9-C=O); IR (KBr-Film, *endo*-**133**): 3434 (m, OH), 2963 (s, CH_3 , CH_2), 2930 (m, CH_3 , CH_2), 2876 (m, CH_3 , CH_2), 1770 (s, C=O^{imid}), 1705 (s, C=O), 1483 (m), 1469 (w), 1456 (m, CH_3 , CH_2), 1386 (s, CH_3), 1373 (s, CH_3), 1302 (m, C–O), 1206 (s, C–O), 1149 (m), 1121 (m), 1111 (m), 1056 (m), 1037 (m), 1021 (m), 978 (w), 919 (w), 805 (w), 776 (w), 725 (w), 700 (w) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: C, 64.93; H, 8.32; N, 3.99; gefunden: C, 64.7; H, 8.2; N, 3.9; $M = 351.44$ g/mol.

²⁰⁴ Es gelang nicht messbare Kristalle in verschiedenen Lösungsmittelgemischen zu erzeugen.

Synthese des Lactons *endo-136*

$\text{X}_c\text{H} = (R)\text{-}4\text{-}i\text{-Propyl-}2\text{-oxazolidinon}$

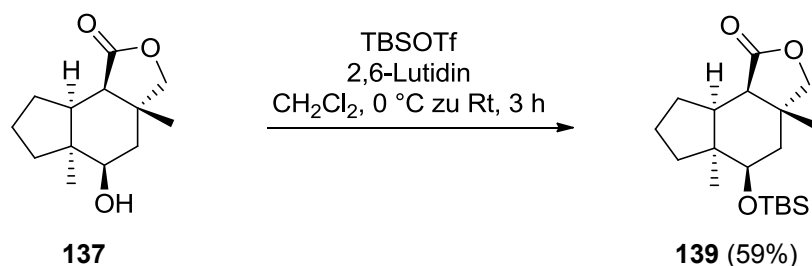
Eine Lösung von Alkohol *endo-133* (375 mg, 1.06 mmol, 1 eq) in Toluol (17 mL, 16.04 mL/mmol Alkohol *endo-133*) wurde bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ mit Lithiumaluminiumhydrid²⁰⁵ (12 mg, 0.32 mmol, 0.3 eq) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und für vier Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL, 9.43 mL/mmol Alkohol *endo-133*) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 \rightarrow 5/1 \rightarrow 3.5/1). Das Lacton (1*R*,7*R*,10*S*,14*S*)-*endo-136* (216 mg, 0.97 mmol, 92%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: $80\text{ }^\circ\text{C}$) isoliert.

R_f (*endo-136*) = 0.5 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $[\alpha]_D^{20} = -58.3$ ($c = 1.0$, CDCl_3); $^1\text{H-}^1\text{H-COSY-}$, $^1\text{H-}^{13}\text{C-HSQC-}$, $^1\text{H-}^{13}\text{C-HMBC-}$ und $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY-NMR-}$ Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 1.10 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.26 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.39–1.47 (m, 11- CH_2 , 1H), 1.48–1.61 (m, 13- CH_2 , 1H, 12- CH_2 , 1H, 12- CH_2 , 1H), 2.06–2.12 (m, 13- CH_2 , 1H), 2.36–2.41 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.40 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.46–2.51 (m, 14- CH , 1H), 2.68 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 3.03 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1- CH , 1H) 4.01 (d, $^2J = 8.5$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 4.05 (d, $^2J = 8.5$ Hz, 6- CH_2 , 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): 20.7 (19- CH_3), 24.5 (12- CH_2), 26.7 (20- CH_3), 28.3 (13- CH_2), 36.9 (11- CH_2), 44.0 (14- CH), 44.0 (7- C), 47.2 (1- CH), 48.8 (8- CH_2), 55.3 (10- C), 78.5 (6- CH_2), 174.7 (2- C=O), 212.5 (9- C=O); IR (KBr-Film, *endo-136*): 2963 (s, CH_3 , CH_2), 1780 (s, $\text{C=O}^{\text{Lacton}}$), 1703 (s, C=O), 1460 (m, CH_3 , CH_2), 1392 (m, CH_3), 1371 (m, CH_3), 1210 (m, C-O), 1114 (s, C-O), 1056

²⁰⁵ Die Reaktion war von Beschaffenheit des Reagenzes abhängig.

3.82 (d, $^2J = 7.8$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.98 (d, $^2J = 7.8$ Hz, 6- CH_2 , 1H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ): 22.7 (19- CH_3), 24.2 (12- CH_2), 27.2 (13- CH_2), 27.6 (20- CH_3), 36.4 (11- CH_2), 38.2 (8- CH_2), 40.3 (7- C), 42.9 (14- CH), 47.1 (10- C), 47.4 (1- CH), 74.9 (9- CH), 82.1 (6- CH_2), 176.3 (2- $C=O$); IR (KBr-Film, (1*R*,7*R*,9*R*,10*S*,14*S*)-**137**): 3514 (s, OH), 2959 (m, CH_3 , CH_2), 2928 (m, CH_3 , CH_2), 2896 (w, CH_3 , CH_2), 1761 (s, $C=O^{Lacton}$), 1479 (w), 1463 (w), 1443 (m, CH_3 , CH_2), 1383 (m, CH_3), 1370 (m, CH_3), 1282 (m), 1217 (m, C–O), 1198 (w), 1135 (m, C–O), 1114 (m), 1063 (m), 1051 (m), 1005 (m), 981 (s), 952 (w) cm^{-1} ; berechnet für $C_{13}H_{20}O_3$: C, 69.61; H, 8.99; gefunden: C, 69.2; H, 8.9; M = 224.30 g/mol.

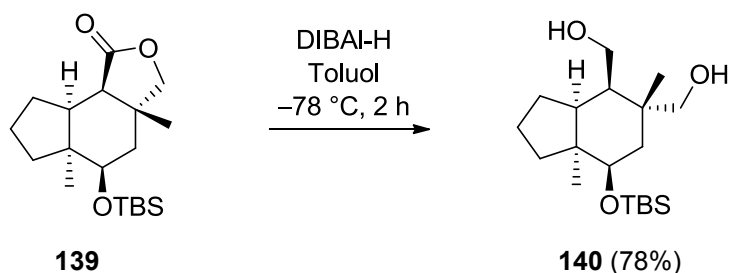
R_f (Mindermengendiastereomer (1*R*,7*R*,9*S*,10*S*,14*S*)-**138**) = 0.22 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $[\alpha]_D^{20} = -121.5$ ($c = 0.75$, $CDCl_3$); 1H - 1H -COSY-, 1H - ^{13}C -HSQC- und 1H - 1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.06 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.23 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.41 (ddd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 11- CH_2 , 1H), 1.53 (dd, $^2J = ^3J = 12.0$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.55–1.61 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.69–1.76 (m, 12- CH_2 , 2H), 1.83 (dd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.92–2.04 (m, 11- CH_2 , 1H, 13- CH_2 , 1H), 2.21 (ddd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 14- CH , 1H), 2.51 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1- CH , 1H), 3.82 (dd, $^3J = 12.0$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 9- CH , 1H), 3.89 (d, $^2J = 8.2$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.98 (d, $^2J = 8.2$ Hz, 6- CH_2 , 1H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ): 19.0 (20- CH_3), 20.7 (19- CH_3), 23.1 (12- CH_2), 26.0 (13- CH_2), 38.0 (11- CH_2), 39.4 (8- CH_2), 42.9 (7- C), 43.8 (14- CH), 47.4 (10- C), 47.6 (1- CH), 69.9 (9- CH), 80.6 (6- CH_2), 175.8 (2- $C=O$); IR (KBr-Film, (1*R*,7*R*,9*S*,10*S*,14*S*)-**138**): 3516 (s, OH), 2958 (m, CH_3 , CH_2), 2929 (m, CH_3 , CH_2), 2897 (w, CH_3 , CH_2), 1762 (s, $C=O^{Lacton}$), 1479 (m, CH_3 , CH_2), 1443 (m, CH_3 , CH_2), 1384 (m, CH_3), 1370 (m, CH_3), 1282 (w), 1217 (m, C–O), 1198 (w), 1139 (m, C–O), 1114 (m), 1063 (m), 1051 (m), 1006 (m), 981 (s), 953 (w) cm^{-1} ; $C_{13}H_{20}O_3$; M = 224.30 g/mol.

Synthese des geschützten Lactons **139**

Eine Lösung von Alkohol **137** (9 mg, 0.040 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (0.5 mL, 12.50 mL/mmol Alkohol **137**) wurde bei 0 °C zuerst mit 2,6-Lutidin (0.014 mL, 0.120 mmol, 3 eq) und danach mit TBSO-Triflat (0.014 mL, 0.060 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 mL, 12.50 mL/mmol Alkohol **137**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1 → 20/1). Das geschützte Lacton **139** (8 mg, 0.024 mmol, 59%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 100 °C) erhalten.²⁰⁶

R_f (**139**) = 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $[\alpha]_D^{20} = -35.6$ ($c = 1.0$, CDCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.36 (ddd, ² $J = 13.0$ Hz, ³ $J = 10.3$ Hz, ³ $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.54–1.66 (m, 1H), 1.73–1.85 (m, 2H), 1.77 (d, ³ $J = 3.8$ Hz, 2H), 1.93–1.98 (m, 1H), 2.02–2.12 (m, 2H), 2.49 (d, ³ $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.69 (t, ³ $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.79 (d, ² $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, ² $J = 7.8$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): -4.9 (CH₃), -3.8 (CH₃), 18.1 (C), 22.5 (CH₃), 24.3 (CH₃), 26.1 (3 x CH₃), 27.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 36.3 (CH₂), 38.5 (CH₂), 40.3 (C), 43.4 (CH), 47.3 (C), 47.5 (CH), 75.3 (C), 82.1 (CH₂), 176.6 (C=O); berechnet für C₁₉H₃₄O₃Si: C, 67.40; H, 10.12; gefunden: C, 67.0; H, 9.8; M = 338.56 g/mol.

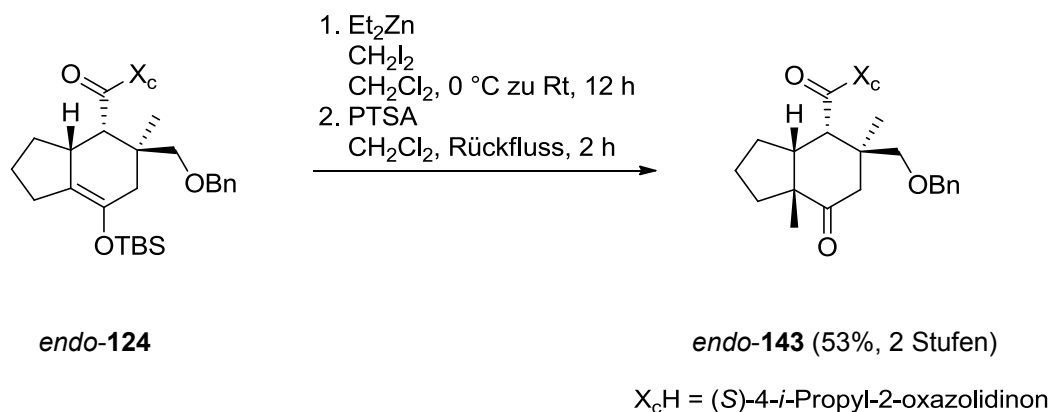
²⁰⁶ Aufgrund der geringen Substanzmenge von Lacton **139** wurden keine 2D-Spektren und IR-Daten aufgenommen. Die ¹H- und ¹³C-Signale konnten nicht genau zugeordnet werden.

Synthese des Diols **140**

Eine Lösung von Lacton **139** (10 mg, 0.030 mmol, 1 eq) in Toluol (0.1 mL, 3.33 mL/mmol Lacton **139**) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in CH_2Cl_2 , 0.04 mL, 0.036 mmol, 1.2 eq) versetzt und für zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit gesättigter, wässriger Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (0.1 mL, 3.33 mL/mmol Lacton **139**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow EE). Das Diol **140** (8 mg, 0.023 mmol, 78%) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten.²⁰⁷

R_f (**140**) = 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.19–1.24 (m, 2H), 1.28–1.43 (m, 3H), 1.55 (dd, $^2J = 13.8\text{ Hz}$, $^3J = 11.7\text{ Hz}$, 1H), 1.59–1.69 (m, 3H), 1.83–1.90 (m, 2H), 3.24 (d, $^2J = 10.1\text{ Hz}$, 1H), 3.51–3.55 (m, 2H), 3.59 (d, $^2J = 10.1\text{ Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $^2J = 10.5\text{ Hz}$, $^3J = 9.8\text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , δ): -4.8 (CH_3), -3.9 (CH_3), 18.1 (C), 21.9 (CH_3), 24.9 (CH_3), 25.9 (3 x CH_3), 28.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 38.2 (C), 40.0 (CH), 41.5 (CH), 45.5 (C), 51.9 (CH_2), 64.4 (CH_2), 74.3 (CH_2), 74.4 (CH); $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$; $M = 342.59\text{ g/mol}$; LRMS berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 342.2590 g/mol; gefunden 343.2 g/mol.

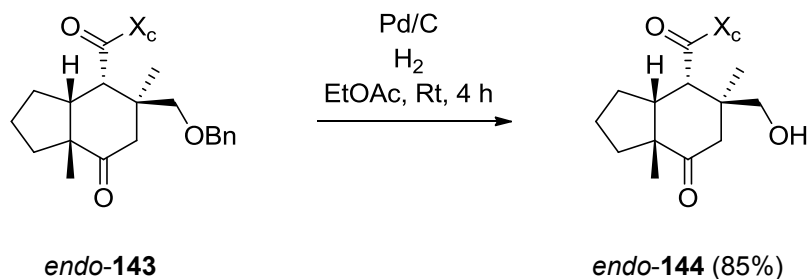
²⁰⁷ Aufgrund der geringen Substanzmenge von Diol **140** wurden keine 2D-Spektren und IR-Daten aufgenommen. Es wurde keine Elementaranalyse durchgeführt und kein Drehwert gemessen. Die einzelnen ^1H - und ^{13}C -Signale konnten nicht genau zugeordnet werden.

Synthese des Ketons *endo*-143

Zu einer Lösung des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo*-124 (1.70 g, 3.14 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (70 mL, 22.29 mL/mmol Cycloaddukt *endo*-124) wurde bei 0 °C zuerst Diethylzink (1.1 M in Toluol, 17.13 mL, 18.84 mmol, 6 eq) und anschließend Diiodmethan (3.04 mL, 37.68 mmol, 12 eq) gegeben. Nachdem die Reaktionslösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (60 mL, 19.11 mL/mmol Cycloaddukt *endo*-124). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1) und das Cyclopropan wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Syntheseschritt eingesetzt. Zu einer Lösung des Cyclopropans (1.16 g, 2.09 mmol) in Dichlormethan (27 mL, 8.60 mL/mmol Cycloaddukt *endo*-124) wurde *para*-Toluolsulfonsäure (477 mg, 2.51 mmol, 0.8 eq) gegeben und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit Wasser (5 mL, 1.59 mL/mmol Cycloaddukt *endo*-124) verdünnt und mit 1 M NaOH auf einen pH-Wert von 8–9 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 → 20/1 → 10/1). Das Keton *endo*-143 (731 mg, 1.65 mmol, 53% über zwei Stufen) wurde als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten.

$R_f(\text{endo-143}) = 0.57$ (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $[\alpha]_D^{20} = +105.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Für die Zuordnung wurden die ^1H -Signale von dem Cycloaddukt *endo-130* auf sein Enantiomer übertragen. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 0.83 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.86 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 1.20 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.26–1.34 (m, 11- CH_2 , 1H), 1.33 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.46–1.61 (m, 12- CH_2 , 2H, 13- CH_2 , 1H), 1.72–1.80 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.99 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.20–2.26 (m, *i*-Propyl- CH , 1H), 2.47–2.52 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.54 (ddd, $^3J = 12.7$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 14- CH , 1H), 2.84 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 3.10 (d, $^2J = 8.9$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.36 (d, $^2J = 8.9$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.91 (dd, $^2J = ^3J = 9.0$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Si}), 4.07 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Re}), 4.26 (ddd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 2'- CH , 1H), 4.41 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 4.49 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 6'- CH_2 , 1H), 4.77 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1- CH , 1H), 7.25–7.34 (m, 5 x Bn- CH_{Ar} , 5H); IR (KBr-Film, *endo-143*): 2962 (s, CH_3 , CH_2), 2875 (s, CH_3 , CH_2), 1777 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Imid}}$), 1704 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1454 (s, CH_3 , CH_2), 1386 (s, CH_3), 1300 (s, $\text{C}-\text{O}$), 1204 (s, $\text{C}-\text{O}$), 1143 (m), 1098 (s, $\text{C}-\text{O}^{\text{Ether}}$), 1061 (m, $\text{C}-\text{O}$), 1025 (m), 977 (w), 804 (w), 773 (w), 739 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$), 700 (m, $=\text{CH}^{\text{Ar}}$) cm^{-1} ; $M = 441.56$ g/mol.

Synthese des Alkohols *endo-144*



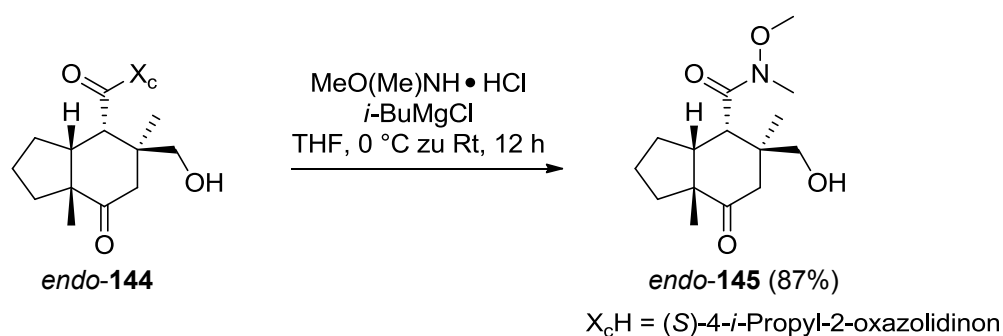
$\text{X}_c\text{H} = (\text{S})\text{-4-}i\text{-Propyl-2-oxazolidinon}$

Eine Lösung von Keton *endo-143* (2.92 g, 6.61 mmol, 1 eq) in Ethylacetat (52 mL, 7.87 mL/mmol *endo-143*) wurde bei Raumtemperatur mit 10%-igem Palladium auf Aktivkohle (562.7 mg, 0.53 mmol, 0.08 eq) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde dreimal evakuiert und mit Argon gespült, danach erfolgte die Einleitung von Wasserstoff mittels Hydrierballon für vier Stunden. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 \rightarrow 5/1). Der Alkohol *endo-144*

(1.98 g, 5.63 mmol, 85%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 137 °C) erhalten.²⁰⁸

R_f (*endo*-**144**) = 0.63 (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = +131.2$ ($c = 1.55$, CHCl_3); Für die Zuordnung wurden die ^1H -Signale von dem Cycloaddukt *endo*-**133** auf sein Enantiomer übertragen. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.88 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 0.91 (d, $^3J = 7.0$ Hz, *i*-Propyl- CH_3 , 3H), 1.16 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.24–1.34 (m, 11- CH_2 , 1H), 1.34 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.49–1.64 (m, 12- CH_2 , 2H, 13- CH_2 , 1H), 1.72–1.81 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.95 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 1.95 (br, 6-OH, 1H), 2.25–2.33 (m, *i*-Propyl-CH, 1H), 2.50 (ddd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 11- CH_2 , 1H), 2.58 (ddd, $^3J = 12.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 14-CH, 1H), 2.80 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 3.25 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.51 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 4.21 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Re}), 4.30 (dd, $^2J = ^3J = 9.0$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Si}), 4.52 (ddd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2'-CH, 1H), 4.72 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1-CH, 1H); IR (KBr-Film, *endo*-**144**): 3439 (m, OH), 2963 (s, CH_3 , CH_2), 2876 (m, CH_3 , CH_2), 1775 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Imid}}$), 1702 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1483 (m), 1458 (m, CH_3 , CH_2), 1386 (s, CH_3), 1373 (s, CH_3), 1301 (m, C–O), 1205 (s, C–O), 1146 (m), 1121 (m), 1099 (m), 1058 (m), 1040 (m), 1022 (m), 978 (w), 916 (w), 732 (w), 701 (w) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: C, 64.93; H, 8.32; N, 3.99; gefunden: C, 65.3; H, 8.5; N, 4.0; M = 351.44 g/mol.

Synthese des Weinrebamids *endo*-**145**



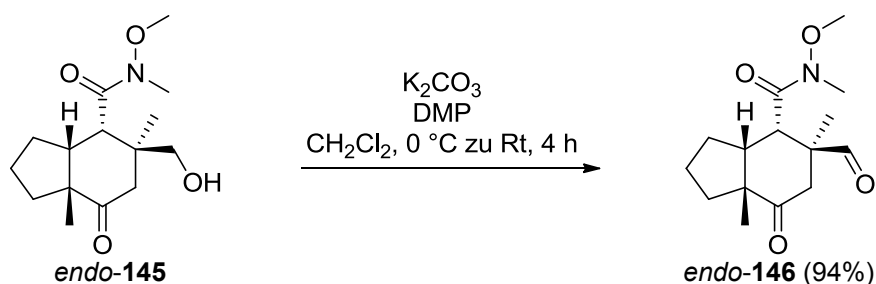
Zu einer Lösung des Alkohols *endo*-**144** (600 mg, 1.71 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (22 mL, 12.87 mL/mmol Alkohol *endo*-**144**) wurde bei 0 °C *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid²⁰⁹ (549 mg, 5.63 mmol, 3.3 eq) und *iso*-Butylmagnesiumchlorid (2 M in Et_2O ,

²⁰⁸ Die gezüchteten Kristalle waren für die Röntgenkristallstrukturanalyse nicht messbar.

²⁰⁹ *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid wurde am Feinvakuum bei $5 \cdot 10^{-2}$ mbar für eine Stunde ausgeheizt.

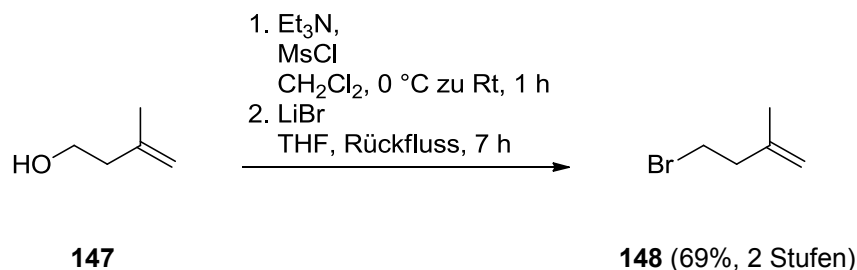
5.64 mL, 11.29 mmol, 6.6 eq) gegeben. Nachdem die Reaktion für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (16 mL, 9.36 mL/mmol Alkohol *endo-144*). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 → 2/1 → 1/1). Das Weinrebamid *endo-145* (418 mg, 1.48 mmol, 87%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 98 °C) erhalten.

R_f (*endo-145*) = 0.38 (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = +80.24$ ($c = 1.05$, CHCl₃); ¹H-¹H-COSY-, ¹H-¹³C-HSQC-, ¹H-¹³C-HMBC- und ¹H-¹H-NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 1.08 (s, 19-CH₃, 3H), 1.26 (s, 20-CH₃, 3H), 1.34 (ddd, ²J = 12.7 Hz, ³J = 7.7 Hz, ³J = 6.4 Hz, 11-CH₂, 1H), 1.46–1.62 (m, 12-CH₂, 1H, 12-CH₂, 1H), 1.78 (dt, ³J = 8.5 Hz, ³J = 7.6 Hz, 13-CH₂, 2H), 2.09 (dd, ³J = 5.8 Hz, ³J = 4.5 Hz, 6-OH, 1H), 2.17 (d, ²J = 14.8 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.36–2.44 (m, 14-CH, 1H, 11-CH₂, 1H), 2.65 (d, ²J = 14.8 Hz, 8-CH₂, 1H), 3.19 (s, N-CH₃, 3H), 3.26 (dd, ²J = 10.9 Hz, ³J = 5.8 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.47 (dd, ²J = 10.9 Hz, ³J = 4.5 Hz, 6-CH₂, 1H), 3.67 (d, ³J = 5.7 Hz, 1-CH, 1H), 3.77 (s, N-OCH₃, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 20.6 (19-CH₃), 23.3 (12-CH₂), 26.5 (20-CH₃), 29.5 (13-CH₂), 32.2 (N-CH₃), 36.3 (11-CH₂), 39.1 (1-CH), 43.1 (7-C), 46.9 (8-CH₂), 48.9 (14-CH), 54.6 (10-C), 61.8 (N-OCH₃), 70.5 (6-CH₂), 175.0 (2-C=O), 215.6 (9-C=O); IR (KBr-Film, *endo-145*): 3445 (s, OH), 2960 (s, CH₃, CH₂), 2874 (s, CH₃, CH₂), 1699 (s, C=O^{Amid}), 1651 (s, C=O), 1455 (s, CH₃, CH₂), 1424 (s), 1375 (s, CH₃), 1319 (m), 1234 (m), 1178 (m, C–O), 1149 (m), 1115 (m), 1034 (s, C–O), 1002 (s), 962 (w), 920 (w) cm⁻¹; berechnet für C₁₅H₂₅NO₄: C, 63.58; H, 8.89; N, 4.94; gefunden: C, 63.7; H, 9.0; N, 4.9; M = 283.36 g/mol.

Synthese des Aldehyds *endo*-146

Zu einer Lösung des Weinrebamids *endo*-145 (150 mg, 0.53 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (12 mL, 22.64 mL/mmol Weinrebamid *endo*-145) wurde bei 0 °C zuerst Kaliumcarbonat (219 mg, 1.59 mmol, 3 eq) und danach Dess–Martin-Periodinan (337 mg, 0.79 mmol, 1.5 eq) gegeben. Nachdem die Reaktion für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL, 18.87 mL/mmol Weinrebamid *endo*-145). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1 \rightarrow 2/1 \rightarrow 1/1 \rightarrow EE). Der Aldehyd *endo*-146 (140 mg, 0.50 mmol, 94%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 80 °C) erhalten.

R_f (*endo*-146) = 0.52 (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = +45.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC- und ^1H - ^{13}C -HMBC-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 1.07 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.19 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.37–1.51 (m, 13- CH_2 , 1H, 12- CH_2 , 1H), 1.52–1.62 (m, 11- CH_2 , 1H, 12- CH_2 , 1H), 1.89–1.95 (m, 13- CH_2 , 1H), 2.07–2.13 (m, 11- CH_2 , 1H), 2.16 (ddd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 14- CH , 1H), 2.33 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.95 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 3.20 (s, N - CH_3 , 3H), 3.68 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1- CH , 1H), 3.76 (s, N - OCH_3 , 3H), 9.48 (s, 6- $\text{HC}=\text{O}$, 1H); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ): 21.0 (19- CH_3), 23.4 (12- CH_2), 27.5 (20- CH_3), 31.2 (13- CH_2), 32.7 (N - CH_3), 37.0 (11- CH_2), 40.6 (1- CH), 41.2 (8- CH_2), 47.0 (14- CH), 50.9 (7- C), 52.5 (10- C), 61.6 (N - OCH_3), 161.7 (2- $\text{C}=\text{O}$), 202.7 (6- $\text{C}=\text{O}$), 212.9 (9- $\text{C}=\text{O}$); IR (KBr-Film, *endo*-146): 2962 (s, CH_3 , CH_2), 2868 (m, CH_3 , CH_2), 1724 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Aldehyd}}$), 1701 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Amid}}$), 1650 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1459 (s, CH_3 , CH_2), 1368 (m, CH_3), 1005 (m, $\text{C}-\text{O}$), 882 (m) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 64.03; H, 8.24; N, 4.98; gefunden: C, 64.2; H, 8.2; N, 4.8; $M = 281.35$ g/mol.

Synthese des Bromids **148**^{137c-e}

Eine Lösung von 3-Methyl-3-buten-1-ol (**147**) (0.35 mL, 3.48 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (8 mL, 2.30 mL/mmol Alkohol **147**) wurde bei 0 °C zuerst mit Triethylamin (0.73 mL, 5.22 mmol, 1.5 eq) und danach mit Methansulfonylchlorid (0.40, 5.22 mmol, 1.5 eq) versetzt. Nachdem die Reaktion für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (8 mL, 2.30 mL/mmol Alkohol **147**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und das Mesylat wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Das Mesylat (764 mg, 4.65 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (6 mL, 1.72 mL/mmol Alkohol **147**) gelöst und mit Lithiumbromid (604 mg, 6.96 mmol, 2 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für sieben Stunden unter Rückfluss erhitzt und durch die Zugabe von Wasser (6 mL, 1.72 mL/mmol Alkohol **147**) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei einem Druck von 800 mbar am Rotationsverdampfer bis auf ein Volumen von 4 mL eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Pentan) gereinigt. Das Bromid **148**²¹⁰ (358 mg, 2.40 mmol, 69% über zwei Stufen) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

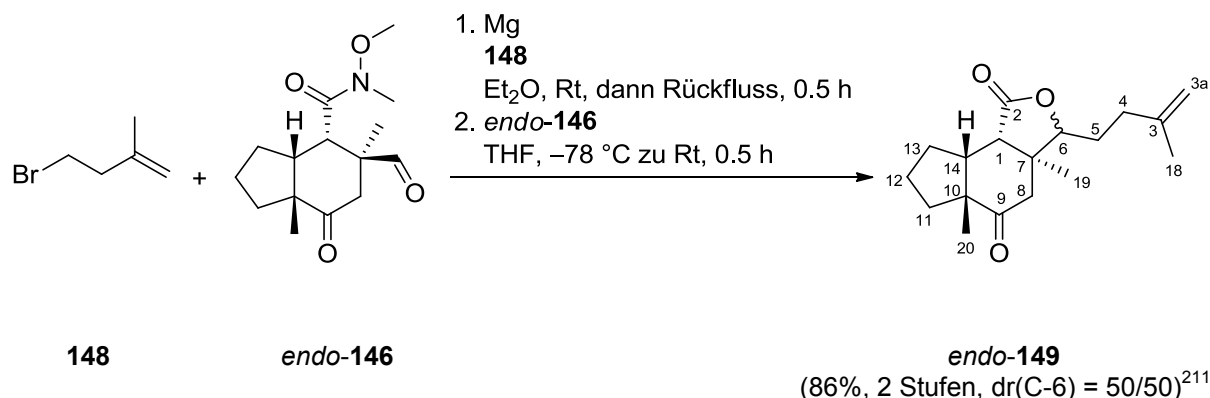
R_f (**148**) = 0.60 (Pentan); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.75 (dd, ⁴J = 1.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 3H), 2.58 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H), 3.48 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H), 4.47 (dq, ²J = 0.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H), 4.86 (dq, ²J = 0.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 22.0 (CH₃),

¹³⁷ c) Berkowitz, W. F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1536–1539. d) Paquette, L. A.; Sauer, D. R.; Cleary, D. G.; Kinsella, M. A.; Blackwell, C. M.; Anderson, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7375–7387. e) Leach, A. G.; Wang, R.; Wohlhieter, G. E.; Khan, S. I.; Jung, M. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4271–4278.

²¹⁰ Bromid **148** wurde blickdicht verschlossen als Lösung in Pentan im Kühlschrank bei + 6 °C gelagert. Die Ausbeute wurde durch Integration der Peaks im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

30.9 (CH₂), 41.0 (CH₂), 112.7 (CH₂), 142.5 (C); IR (KBr-Film, **148**): 3079 (s, =CH₂), 2971 (s, CH₃, CH₂), 2927 (s, CH₃, CH₂), 2852 (s, CH₃, CH₂), 1740 (m, C=O^α-Halogen), 1651 (s, C=C), 1449 (s, CH₃, CH₂), 1375 (s, CH₃), 1313 (m), 1293 (w), 1253 (s), 1211 (s), 1046 (w), 1010 (w), 895 (s, =CH₂), 712 (w), 644 (s, C–Br), 595 (m), 529 (m) cm⁻¹; C₅H₉Br; M = 149.03 g/mol.

Synthese des Lactons *endo*-**149**



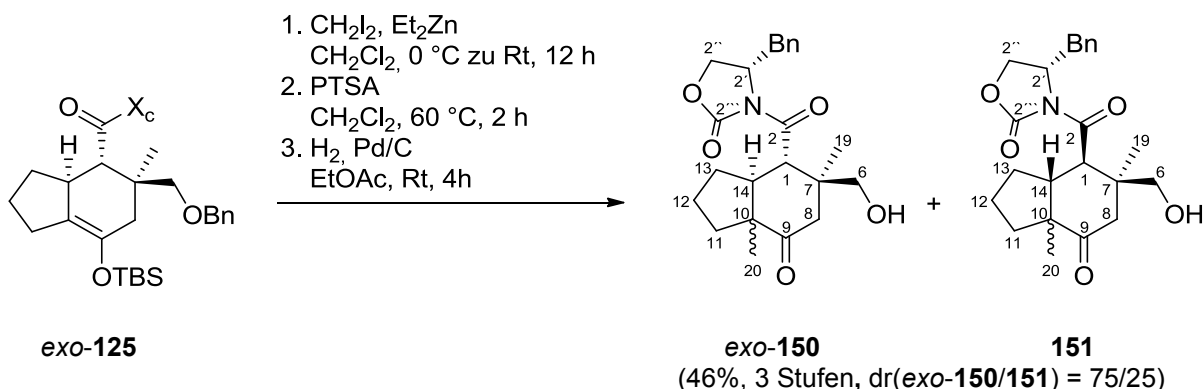
Zur Herstellung des Grignard-Reagenzes wurde Magnesium²¹² (81 mg, 3.35 mmol, 18 eq) mit Diethylether (1 mL, 5.56 mL/mmol Aldehyd *endo*-**146**) überschichtet und mit 1–2 Tropfen des Bromids **148** versetzt. Nach Anspringen der Grignard-Verbindung erfolgte die tropfenweise Zugabe einer verdünnten Lösung des Bromids **148** (500 mg, 3.35 mmol, 18 eq) in Diethylether (1 mL, 5.56 mL/mmol Aldehyd *endo*-**146**). Es wurde für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das *in situ* hergestellte Grignard-Reagenz wurde anschließend bei –78 °C tropfenweise zu einer Lösung des Aldehyds *endo*-**146** (52 mg, 0.18 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (2 mL, 11.11 mL/mmol Aldehyd *endo*-**146**) gegeben und für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL, 5.56 mL/mmol Aldehyd *endo*-**146**) beendet und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 → 5/1 → 2/1 → 1/1). Das Lacton *endo*-**149**

²¹¹ Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem ¹H-Spektrum durch Integration der ¹H-Signale bei 4.71 ppm und 4.78 ppm bestimmt.

²¹² Magnesiumspäne wurden vor der Reaktion für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

(45 mg, 0.15 mmol, 86% über zwei Stufen) wurde als farbloser Feststoff (Smp.: 71 °C) in einer 50/50-Mischung aus C-6-Diastereomeren erhalten.

R_f (*endo-149*) = 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC-, ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (500 MHz, CHCl_3 , δ): (50/50-Mischung aus C-6-Diastereomeren) 0.92 (s, 19'- CH_3 , 3H), 1.11 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.25 (s, 20- CH_3 , 3H, 20'- CH_3 , 3H), 1.38–1.45 (m, 11- CH_2 , 1H, 11'- CH_2 , 1H), 1.47–1.56 (m, 13- CH_2 , 1H, 13'- CH_2 , 1H), 1.54–1.67 (m, 12- CH_2 , 1H, 12'- CH_2 , 1H, 12- CH_2 , 1H, 12'- CH_2 , 1H, 5- CH_2 , 1H, 5'- CH_2 , 1H), 1.72 (s, 18'- CH_3 , 3H), 1.73 (s, 18- CH_3 , 3H), 1.75–1.86 (m, 5- CH_2 , 1H, 5'- CH_2 , 1H), 2.07–2.14 (m, 13- CH_2 , 1H, 13'- CH_2 , 1H, 4- CH_2 , 1H, 4'- CH_2 , 1H), 2.21–2.29 (m, 4- CH_2 , 1H, 4'- CH_2 , 1H), 2.26 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.34 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 8'- CH_2 , 1H), 2.36–2.41 (m, 11- CH_2 , 1H, 11'- CH_2 , 1H), 2.45–2.51 (m, 14'- CH , 1H, 14- CH , 1H), 2.61 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 8'- CH_2 , 1H), 2.69 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 3.06 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1'- CH , 1H), 3.18 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1- CH , 1H), 4.06 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, 6- CH , 1H), 4.11 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 6'- CH , 1H), 4.71 (s, 3a'- CH_2 , 2H), 4.78 (s, 3a- CH_2 , 2H); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ): 15.8 (19'- CH_3), 22.4 (18'- CH_3), 22.6 (18- CH_3), 23.6 (19- CH_3), 24.4 (12- CH_2), 24.5 (12'- CH_2), 26.7 (5'- CH_2), 26.7 (20'- CH_3), 26.9 (20- CH_3), 27.3 (5- CH_2), 28.6 (13'- CH_2), 28.7 (13- CH_2), 33.7 (4- CH_2), 33.9 (4'- CH_2), 36.9 (11- CH_2), 36.9 (11'- CH_2), 43.9 (1- CH), 44.0 (14- CH), 44.0 (14'- CH), 45.0 (7- C), 46.5 (7'- C), 47.1 (8- CH_2), 48.6 (8'- CH_2), 49.3 (1'- CH), 55.1 (10'- CH), 55.3 (10- CH), 87.3 (6'- CH), 87.7 (6- CH), 111.1 (3a- CH_2), 111.2 (3a'- CH_2), 144.0 (3'- C), 144.1 (3- C), 174.5 (2- $\text{C}=\text{O}$), 174.6 (2'- $\text{C}=\text{O}$), 212.6 (9'- $\text{C}=\text{O}$), 213.1 (9- $\text{C}=\text{O}$); IR (KBr-Film, *endo-149*): 3080 (w, = CH_2), 2963 (s, CH_3 , CH_2), 1778 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Lacton}}$), 1705 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1650 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1451 (s, CH_3 , CH_2), 1390 (m, CH_3), 1372 (s, CH_3), 1310 (w), 1287 (w), 1208 (s, $\text{C}-\text{O}$), 1175 (m), 1137 (s, $\text{C}-\text{O}$), 1115 (s, $\text{C}-\text{O}$), 1049 (s), 962 (s), 896 (s, = CH_2), 791 (w), 677 (w) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C, 74.45; H, 9.02; gefunden: C, 74.4; H, 9.2; M = 290.40 g/mol.

Synthese des Alkohols *exo-150*

Zu einer Lösung des Diels–Alder-Cycloadduktes *exo-125* (2.20 g, 3.73 mmol, 1 eq) in Dichlormethan (88 mL, 23.59 mL/mmol Cycloaddukt *exo-125*) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit Diiodmethan (3.61 mL, 44.78 mmol, 12 eq) und Diethylzink (1.1 M in Toluol, 20.34 mL, 22.37 mmol, 6 eq) gegeben. Es wurde eine Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und danach bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (60 mL, 16.09 mL/mmol Cycloaddukt *exo-125*) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Cyclopropan wurde durch eine Flash-Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1) gereinigt und danach weiter umgesetzt. Eine Lösung von Cyclopropan (1.60 g, 2.65 mmol) in Dichlormethan (35 mL, 9.38 mL/mmol Cycloaddukt *exo-125*) wurde mit *para*-Toluolsulfonsäure (557 mg, 2.93 mmol, 0.8 eq) versetzt und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit Wasser (5 mL, 1.34 mL/mmol Cycloaddukt *exo-125*) verdünnt und mit 1 M NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 8–9 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Keton wurde durch eine Flash-Chromatographie²¹³ (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 → 20/1) gereinigt und weiter umgesetzt. Eine Lösung von Keton (934 mg, 1.91 mmol) in Ethylacetat (30 mL, 8.04 mL/mmol Cycloaddukt *exo-125*) wurde bei Raumtemperatur mit 10%-igem Palladium auf Aktivkohle (162 mg, 0.15 mmol, 0.04 eq) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde dreimal evakuiert, mit Argon gespült und danach wurde Wasserstoff mittels

²¹³ Nach der säulenchromatographischen Reinigung lieferte das $^1\text{H-NMR}$ ein komplexes Spektrum aus Diastereomeren. Die Diastereomere waren nicht trennbar und wurden weiter in der Hydrogenolyse eingesetzt.

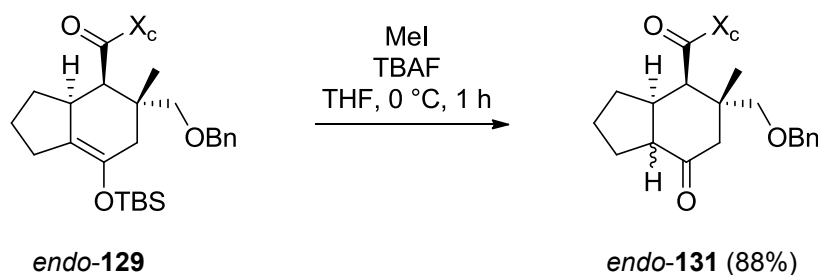
Hydrierballon für vier Stunden eingeleitet. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 → 5/1 → 3.5/1). Die Gesamtausbeute über drei Stufen lag bei 46%, wobei die Diastereomere in einem Verhältnis $dr(exo\text{-}150/151) = 75/25$ gebildet wurden. Das Hauptmengendiastereomer *exo*-**150** (500 mg, 1.25 mmol, 34% über drei Stufen) wurde in einem Verhältnis seiner C-10-Diastereomere $dr((10S)\text{-}exo\text{-}150/(10R)\text{-}exo\text{-}150) = 77/23$ als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten. Das Nebenprodukt **151** (171 mg, 0.43 mmol, 12% über drei Stufen) wurde in einem Verhältnis seiner C-10-Diastereomere im Verhältnis $dr((10R)\text{-}151/(10S)\text{-}151) = 91/9$ als farbloses, zähflüssiges Öl gewonnen.

R_f ((1*R*,7*S*,10*R*,14*R*)-**151**) = 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); $[\alpha]_D^{20} = -23.5$ ($c = 1.85$, $CDCl_3$); 1H - 1H -COSY-, 1H - ^{13}C -HSQC- und 1H - 1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.00 (s, 19- CH_3 , 3H), 1.15 (s, 20- CH_3 , 3H), 1.32–1.43 (m, 13- CH_2 , 1H), 1.52 (ddd, $^2J = 12.9$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 11- CH_2 , 1H), 1.79–1.87 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.89–1.97 (m, 12- CH_2 , 1H), 1.97 (d, $^2J = 14.7$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 2.00–2.08 (m, 13- CH_2 , 1H, 11- CH_2 , 1H), 2.60 (dd, $^3J = 11.9$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 14- CH , 1H), 2.67 (dd, $^3J = 10.6$ Hz, $^2J = 13.3$ Hz, 2'- Bn - CH_2 , 1H), 2.72 (br, 6-OH, 1H), 2.96 (d, $^2J = 14.7$ Hz, 8- CH_2 , 1H), 3.35 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.40 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 6- CH_2 , 1H), 3.43 (dd, $^3J = 3.4$ Hz, $^2J = 13.3$ Hz, 2'- Bn - CH_2 , 1H), 4.21 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Si}), 4.22 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2''- CH_2 , 1H^{Re}), 4.27 (d, $^3J = 11.9$ Hz, 1- CH , 1H), 4.73–4.78 (m, 2'- CH , 1H), 7.23–7.37 (m, 5 x Bn - CH_{Ar} , 5H); ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, δ): 17.6 (19- CH_3), 21.8 (12- CH_2), 21.9 (20- CH_3), 30.2 (13- CH_2), 36.6 (11- CH_2), 38.0 (2'- Bn - CH_2), 44.5 (7- C), 46.1 (1- CH), 46.4 (8- CH_2), 50.4 (14- CH), 54.9 (10- C), 56.4 (2'- CH), 66.4 (2''- CH_2), 70.6 (6- CH_2), 127.5 (Bn - CH_{Ar}), 129.1 (2 x Bn - CH_{Ar}), 129.4 (2 x Bn - CH_{Ar}), 135.4 (Bn - C_{Ar}), 154.7 (2'''- $C=O$), 174.1 (2- $C=O$), 213.9 (9- $C=O$); IR (KBr-Film, (1*R*,7*S*,10*R*,14*R*)-**151**): 3500 (m, OH), 3028 (w, = CH^{Ar}), 2964 (s, CH_3 , CH_2), 2877 (m, CH_3 , CH_2), 1774 (s, $C=O^{imid}$), 1698 (s, $C=O$), 1454 (m, CH_3 , CH_2), 1383 (s, CH_3), 1351 (s), 1292 (m), 1208 (s, $C-O$), 1100 (s, $C-O$), 1050 (s, $C-O$), 916 (w), 734 (m, = CH^{Ar}), 703 (m, = CH^{Ar}) cm^{-1} ; $M = 399.48$ g/mol.

R_f (Hauptmengendiastereomer (1*S*,7*S*,10*S*,14*S*)-*exo*-**150**) = 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); R_f (Mindermengendiastereomer (1*S*,7*S*,10*R*,14*S*)-*exo*-**150**) = 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 1/1); ^1H - ^1H -COSY-, ^1H - ^{13}C -HSQC- und ^1H - ^1H -NOESY-NMR-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): (77/23-Mischung aus C-10-Diastereomeren) 1.03 (s, 19- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$, 3H), 1.04 (s, 19- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$, 0.91H), 1.16 (s, 20- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$, 3H + 20 $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$, 0.91H), 1.47–1.57 (m, 11- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H, 11- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H, 13- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H, 13- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 1.71–1.78 (m, 13- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H, 12- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H, 12- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 0.3H), 1.83 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 8- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H), 1.83–1.90 (m, 12- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H, 11- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H), 1.94 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 8- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 2.00–2.10 (m, 13- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H, 12- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H, 11- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 2.27 (ddd, $^3J = 12.2$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 14- $\text{CH}^{\text{Minder}}$, 0.3H), 2.60 (dd, $^3J = 12.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 14- CH^{Haupt} , 1H), 2.64 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 2'- $\text{Bn-CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H), 2.70 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 10.5$ Hz, 2'- $\text{Bn-CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 2.74 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 8- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 3.13 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 8- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H), 3.31 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 6- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 3.37 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 2'- $\text{Bn-CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H), 3.38 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 6- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H), 3.40 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 2'- $\text{Bn-CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 3.42 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 6- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H), 3.43 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 6- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H), 4.16 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 2''- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H^{Si}), 4.16 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 2''- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H^{Si}), 4.18 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 2''- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$, 1H^{Re}), 4.18 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 2''- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$, 0.3H^{Re}), 4.40 (d, $^3J = 12.0$ Hz, 1- CH^{Haupt} , 1H), 4.52 (d, $^3J = 12.2$ Hz, 1- $\text{CH}^{\text{Minder}}$, 0.3H), 4.68–4.73 (m, 2'- CH^{Haupt} , 1H), 4.73–4.78 (m, 2'- $\text{CH}^{\text{Minder}}$, 0.3H), 7.23–7.37 (m, 5 x $\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Haupt}}$, 5H + $\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Minder}}$, 1.52H); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ): 17.4 (19- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 17.5 (20- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 19.4 (19- $\text{CH}_3^{\text{Minder}}$), 19.4 (12- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 21.9 (20- $\text{CH}_3^{\text{Haupt}}$), 21.9 (12- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 24.9 (13- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 29.8 (13- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 30.9 (11- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 36.8 (11- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 38.2 (2'- $\text{Bn-CH}_2^{\text{Minder}}$), 38.4 (2'- $\text{Bn-CH}_2^{\text{Haupt}}$), 43.2 (1- $\text{CH}^{\text{Minder}}$), 44.2 (7- C^{Haupt}), 46.1 (1- CH^{Haupt}), 46.6 (7- C^{Minder}), 46.7 (8- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 47.5 (8- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 47.9 (14- $\text{CH}^{\text{Minder}}$), 50.4 (14- CH^{Haupt}), 54.8 (10- C^{Minder}), 55.1 (10- C^{Haupt}), 56.0 (2'- $\text{CH}^{\text{Minder}}$), 56.3 (2'- CH^{Haupt}), 66.2 (2''- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 66.2 (2''- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 70.4 (6- $\text{CH}_2^{\text{Minder}}$), 71.1 (6- $\text{CH}_2^{\text{Haupt}}$), 127.4 ($\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Haupt}}$), 127.5 ($\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Minder}}$), 129.1 (2 x $\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Haupt}}$), 129.1 (2 x $\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Minder}}$), 129.4 (2 x $\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Minder}}$), 129.4 (2 x $\text{Bn-CH}_{\text{Ar}}^{\text{Haupt}}$), 135.2 ($\text{Bn-C}_{\text{Ar}}^{\text{Minder}}$), 135.5 ($\text{Bn-C}_{\text{Ar}}^{\text{Haupt}}$), 154.6 (2'''- $\text{C}=\text{O}^{\text{Haupt}}$), 154.9 (2'''- $\text{C}=\text{O}^{\text{Minder}}$), 173.6 (2- $\text{C}=\text{O}^{\text{Minder}}$), 174.8 (2- $\text{C}=\text{O}^{\text{Haupt}}$), 212.6 (9- $\text{C}=\text{O}^{\text{Minder}}$), 213.7 (9- $\text{C}=\text{O}^{\text{Haupt}}$); IR (KBr-Film, Diastereomerenmischung

exo-150): 3479 (m, OH), 2963 (m, CH₃, CH₂), 2877 (m, CH₃, CH₂), 1775 (s, C=O^{Imid}), 1698 (s, C=O), 1454 (m, CH₃, CH₂), 1384 (s, CH₃), 1350 (s), 1292 (m), 1208 (s, C–O), 1105 (m, C–O), 1049 (m, C–O), 703 (m, =CH^{Ar}) cm⁻¹; C₂₃H₂₉NO₅; berechnet für C₂₃H₂₉NO₅: C, 69.15; H, 7.32; N, 3.51; gefunden: C, 69.0; H, 7.6; N, 3.2; M = 399.48 g/mol.

Synthese des Ketons *endo-131*



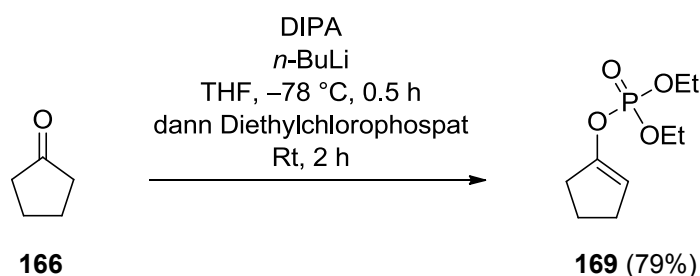
X_cH: (*R*)-4-*i*-Propyl-oxazolidin-2-on

Zu einer Lösung des Diels–Alder-Cycloadduktes *endo-129* (40 mg, 0.074 mmol, 1 eq) in Tetrahydrofuran (1.5 mL, 20.27 mL/mmol Cycloaddukt *endo-129*) wurde bei 0 °C zuerst Methyljodid (0.019 mL, 0.300 mmol, 4 eq) und anschließend TBAF (1 M in THF, 0.081 mL, 0.081 mmol, 1.1 eq) gegeben. Nach einer Stunde bei 0 °C wurde die Reaktion mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1.5 mL, 20.27 mL/mmol Cycloaddukt *endo-129*) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20/1 → 10/1 → 5/1). Das Keton *endo-131* (28 mg, 0.065 mmol, 88%) wurde als zähflüssiges Öl isoliert.

R_f (*endo-131*) = 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); [α]_D²⁰ = –40.5 (c = 1.05, CHCl₃); ¹H–¹³C-HSQC-Experimente wurden zur Zuordnung der Signale gemäß der Homoverrucosan-Grundgerüst-Nummerierung herangezogen. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.83 (d, ³J = 7.0 Hz, *i*-Propyl-CH₃), 0.86 (d, ³J = 7.0 Hz, *i*-Propyl-CH₃), 1.15 (s, 19-CH₃), 1.34–1.47 (m, 12-CH₂, 1H, 13-CH₂, 1H), 1.62–1.77 (m, 13-CH₂, 1H, 12-CH₂, 1H, 11-CH₂, 1H), 2.08–2.15 (m, 11-CH₂, 1H), 2.14 (d, ²J = 15.1 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.23–2.31 (m, *i*-Propyl-CH), 2.47 (d, ²J = 15.1 Hz, 8-CH₂, 1H), 2.70 (ddd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 8.0 Hz, ³J = 5.9 Hz, 10-CH,

1H), 2.82–2.90 (m, 14-CH, 1H), 3.28 (d, $^2J = 8.9$ Hz, 6-CH₂, 1H), 3.33 (d, $^2J = 8.9$ Hz, 6-CH₂, 1H), 3.93 (dd, $^2J = ^3J = 8.8$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Re}), 4.09 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 2''-CH₂, 1H^{Si}), 4.30 (ddd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 2'-CH, 1H), 4.46 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.50 (d, $^2J = 12.2$ Hz, 6'-CH₂, 1H), 4.77 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 1-CH, 1H), 7.26–7.36 (m, 5 x Bn-CH_{Ar}, 5H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 14.5 (*i*-Propyl-CH₃), 18.1 (*i*-Propyl-CH₃), 22.0 (19-CH₃), 24.7 (12-CH₂), 26.3 (11-CH₂), 28.3 (*i*-Propyl-CH), 29.4 (13-CH₂), 41.6 (14-CH), 42.0 (7-C), 43.3 (1-CH), 49.1 (8-CH₂), 50.6 (10-C), 58.4 (2'-CH), 62.7 (2''-CH₂), 73.2 (6'-CH₂), 78.2 (6-CH₂), 127.4 (Bn-CH_{Ar}), 127.7 (2 x Bn-CH_{Ar}), 128.4 (2 x Bn-CH_{Ar}), 138.3 (Bn-C_{Ar}), 153.9 (2'''-C=O), 174.2 (2-C=O), 211.6 (9-C=O); IR (KBr-Film, *endo*-**131**): 2962 (s, CH₃, CH₂), 2874 (s, CH₃, CH₂), 1775 (s, C=O^{Imid}), 1701 (s, C=O), 1453 (m, CH₃, CH₂), 1386 (s, CH₃), 1361 (s), 1333 (m), 1299 (s, C–O), 1225 (s, C–O), 1201 (s, C–O), 1141 (m), 1098 (s, C–O^{Ether}), 1059 (m, C–O), 1027 (m), 974 (w), 912 (w), 736 (m, =CH^{Ar}), 715 (m, =CH^{Ar}), 699 (m, =CH^{Ar}) cm⁻¹; berechnet für C₂₅H₃₃NO₅: C, 70.23; H, 7.78; N, 3.28; gefunden: C, 69.9; H, 7.8; N, 3.1; M = 427.53 g/mol.

Synthese des Phosphates **169**^{152b,c,153b}



Bei -78 °C wurde Diisopropylamin (6.50 mL, 46.25 mmol, 1.3 eq) in Tetrahydrofuran (66 mL, 1.87 mL/mmol Cyclopentanon (**166**)) gelöst und mit *n*-Buthyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 17.07 mL, 42.68 mmol, 1.2 eq) tropfenweise versetzt. Nach 15 Minuten erfolgte die Zugabe von Cyclopentanon (**166**) (3.15 mL, 35.57 mmol, 1 eq) und nach weiteren 30 Minuten wurde Diethylchlorophosphat (5.70 mL, 39.31 mmol, 1.1 eq) hinzugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden gerührt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL, 1.41 mL/mmol **166**). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige

¹⁵² b) Hayashi, T.; Fujiwa, T.; Okamoto, Y.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Synthesis* **1981**, 12, 1001–1003.

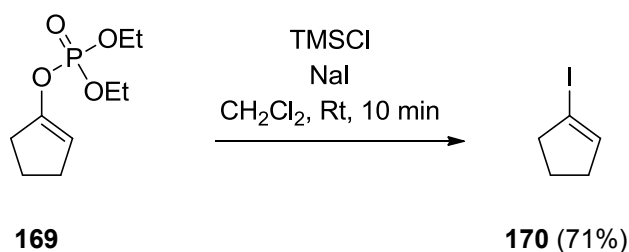
c) Calogeropoulou, T.; Hammond, G. B.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4185–4190.

¹⁵³ b) Lee, K.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2433–2436.

Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 \rightarrow 20/1 \rightarrow 10/1). Das Phosphat **169** (6.19 g, 28.11 mmol, 79%) wurde als farbloses Öl isoliert.

R_f (**169**) = 0.78 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.35 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H), 1.88–1.96 (m, 2H), 2.30–2.36 (m, 2H), 2.42–2.48 (m, 2H), 4.13–4.20 (m, 4H), 5.23–5.26 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 16.1 (CH_3), 16.2 (CH_3), 20.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 31.6 (CH_2), 64.3 (CH_2), 64.4 (CH_2), 109.2 (C), 150.1 (CH); IR (KBr-Film, **169**): 2983 (w), 2936 (w, CH_3 , CH_2), 2910 (w, CH_3 , CH_2), 2857 (w, CH_3 , CH_2), 1657 (m), 1444 (w), 1393 (w), 1370 (w), 1342 (w), 1281 (s, P=O), 1223 (w), 1166 (m), 1098 (w), 1058 (s, $\text{P-O}^{\text{Alkyl}}$), 1032 (s, $\text{P-O}^{\text{Alkyl}}$), 963 (s, $=\text{CH}$), 896 (w), 854 (w), 820 (w, $=\text{CH}$), 804 (w, $=\text{CH}$); $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}$; $M = 220.20$ g/mol.

Synthese des Vinyliodids **170**¹⁵³



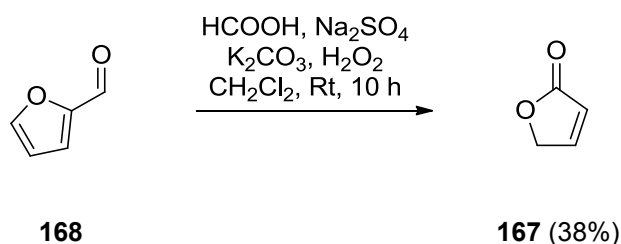
Das Phosphat **169** (1.40 g, 6.36 mmol, 1 eq) wurde in Dichlormethan (12.0 mL, 1.89 mL/mmol Phosphat **169**) gelöst und bei Raumtemperatur mit Natriumiodid (2.86 g, 19.08 mmol, 3 eq) und Trimethylsilylchlorid (2.44 mL, 19.08 mmol, 3 eq) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktionslösung filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Im Anschluss daran wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu der Reaktionslösung hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig bis 900 mbar eingengt und das Rohprodukt wurde durch

¹⁵³ a) Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 989–1003. b) Lee, K.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2433–2436.

Flash-Chromatographie (Pentan) gereinigt. Das Vinyljodid²¹⁴ **170** (875 mg, 4.51 mmol, 71%) wurde als gelbliche Flüssigkeit isoliert.

R_f (**170**) = 0.85 (Pentan); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.89–1.99 (m, 2H), 2.29–2.36 (m, 2H), 2.57–2.65 (m, 2H), 6.09–6.12 (m, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 23.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 43.8 (CH₂), 56.9 (C), 140.1 (CH); C₅H₇I; M = 194.01 g/mol.

Synthese von 2(5H)-Furanon (**167**)¹⁴⁸



In einen 500 mL-Zweihalsrundkolben mit Tropftrichter wurde Natriumsulfat (14.41 g, 101.42 mmol, 0.7 eq) und Kaliumcarbonat (5.01 g, 36.22 mmol, 0.25 eq) in Dichlormethan (72 mL, 0.50 mL/mmol Furfural (**168**)) vorgelegt und mit Furfural (**168**) (12 mL, 144.88 mmol, 1 eq) versetzt. Es erfolgte die portionsweise Zugabe von Ameisensäure (10.93 mL, 289.76 mmol, 2 eq) und nachdem die CO₂-Bildung nachließ (15 Minuten) wurde Wasserstoff-Peroxid (30%-ig, 10.88 mL, 96.00 mmol, 0.7 eq) zugegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion (45 Minuten) wurde das restliche Wasserstoff-Peroxid (30%-ig, 18.13 mL, 159.97 mmol, 1.1 eq) über einen Zeitraum von zwei Stunden zugetropft und es wurde über Nacht (10 Stunden) gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumdisulfit-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol (27 mL, 0.19 mL/mmol Furfural (**168**)) aufgenommen und azeotrop destilliert. Der Rückstand wurde erneut in Toluol (27 mL, 0.19 mL/mmol Furfural (**168**)) gelöst und mit Triethylamin (0.20 mL, 1.56 mmol, 0.01 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 14 Stunden im Kühlschrank gelagert. Das Lösungsmittel wurde

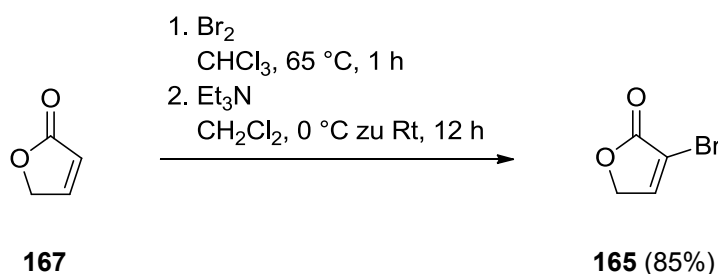
²¹⁴ Das Vinyljodid **170** wurde aufgrund seiner Flüchtigkeit als Lösung in Pentan weiter umgesetzt.

¹⁴⁸ a) Näsman, J.-A. H.; Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 8, 786–788. b) Näsman, J.-A. H. *Org. Synth., Coll.* **1990**, 68, 162. c) Näsman, J.-A. H. *Org. Synth., Coll.* **1993**, 8, 396.

bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt wurde durch Kugelrohrdestillation (12 mbar, 86 °C; Lit.^{148b,c}: 16 mbar, 89–91 °C; 9 mbar, 79–81 °C) gereinigt. Das 2(5*H*)-Furanon (**167**) (4.66 g, 55.42 mmol, 38%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f (**167**) = 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.91 (dd, $^3J = 2.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 2H), 6.17 (dt, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $^3J = 5.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$; $M = 84.07$ g/mol.

Synthese des Bromids **165**¹⁵⁰



2(5*H*)-Furanon (**167**) (250 mg, 2.97 mmol, 1 eq) wurde in Chloroform (1.4 mL, 0.47 mL/mmol Furanon **167**) gelöst und mit Brom (0.17 mL, 3.27 mmol, 1.1 eq) versetzt. Es wurde für eine Stunde bei 65 °C erhitzt. Die Beendigung der Reaktion erfolgte durch die Zugabe von Wasser (1 mL, 0.34 mL/mmol Furanon **167**) und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (1.5 mL, 0.51 mL/mmol Furanon **167**) aufgenommen und bei 0 °C mit Triethylamin (0.44 mL, 3.42 mmol, 1.15 eq) versetzt. Nachdem 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von Wasser (1.5 mL, 0.51 mL/mmol Furanon **167**). Die Phasen wurden getrennt und es wurde dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das

¹⁵⁰ Bekannt seit 1894, korrekte Strukturdaten: a) Brecker, L.; Kreiser, W.; Ernest, L.; Hopf, H. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1154–1158. b) Ochoa de Echagüen, C.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12457–12462. c) Bella, M.; Piancatelli, G.; Squarcia, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4429–4436. d) Boukouvalas, J.; Marion, O. *Synlett* **2006**, 1511–1514.

Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 10/1 → 5/1) gereinigt. Das Bromid **165** (410 mg, 2.51 mmol, 85%, Smp.: 57 °C; Lit.^{150c}: 54–58 °C) wurde in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f (**165**) = 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 5/1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.85 (d, ³J = 1.9 Hz, 2H), 7.64 (t, ³J = 1.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 71.6 (CH₂), 112.9 (C), 149.5 (CH), 169.0 (C=O); IR (KBr-Film, **165**): 3491 (w), 3101 (s, =CH), 1930 (w), 1822 (w), 1783 (s, C=O^{Lacton}), 1716 (m), 1656 (w), 1605 (s, C=O^{α,β-C=C}), 1509 (w), 1452 (s, CH₃, CH₂), 1345 (s, C–O), 1278 (s, C–O), 1188 (w), 1155 (s, C–O), 1053 (s, C–Br), 990 (s), 942 (m), 911 (s), 829 (s), 781 (w), 753 (s), 732 (s), 719 (s, =CH), 648 (w) cm⁻¹; berechnet für C₄H₃BrO₂: C, 29.48; H, 1.86; gefunden: C, 29.5; H, 1.7; M = 162.97 g/mol.

Synthese des Bromids **175**^{170a–c}



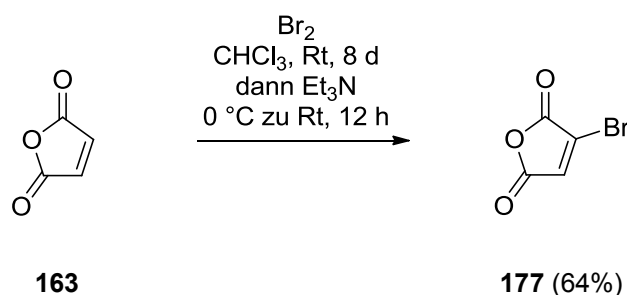
2,3-Dimethylmaleat (**174**) (3.47 mL, 27.75 mmol, 1 eq) wurde bei Raumtemperatur mit Trimethylaluminiumchlorid (51 mg, 0.38 mmol, 0.014 eq) und Brom (1.56 mL, 30.53 mmol, 1.1 eq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 120 °C für 12 Stunden erhitzt und danach auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss daran erfolgte die tropfenweise Zugabe von Triethylamin (3.52 mL, 28.75 mmol, 1.05 eq). Es wurde bei Raumtemperatur für 12 Stunden weiter gerührt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 → 50/1) gereinigt. Das Bromid **175** (4.88 g, 21.87 mmol, 79 %) wurde als farbloses Öl erhalten, das im Kühlschrank farblose Nadeln (Smp.: 31 °C; Lit.:^{170a} 30 °C) bildete.

R_f (**175**) = 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.50 (s, 1H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 52.4 (CH₃), 54.2 (CH₃), 125.1 (CH), 130.7 (C), 162.4 (C=O), 164.1 (C=O); IR (KBr-Film, **175**): 2955 (m, CH₃, CH₂), 1740

¹⁷⁰ a) Anschütz, R. *Chem. Ber.* **1897**, *12*, 2280–2285. b) von Auwers, K.; Harres, L. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 1678–1688. c) Jones, G.; Fantina, M. E.; Pachtman, A. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 329–333.

(s, C=O ^{α -Halogen}), 1627 (s, C=O), 1436 (s, CH₃, CH₂), 1340 (s, C=O^{Ester}), 1260 (s, C=O^{Ester}), 1200 (s, C=O^{Ester}), 1168 (s, C=O^{Ester}), 1036 (m), 1016 (m), 999 (m), 881 (m), 687 (m, C–Br) cm⁻¹; berechnet für C₆H₇BrO₄: C, 32.31; H, 3.16; gefunden: C, 32.3; H, 3.3; M = 223.02 g/mol.

Synthese des Bromids **177**^{170b,171a,215}



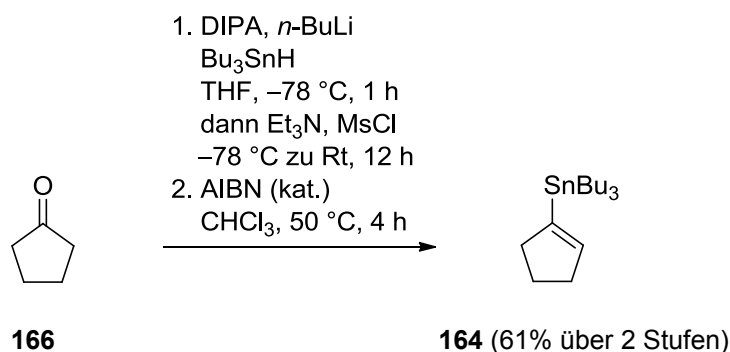
Maleinsäureanhydrid (**163**) (520 mg, 5.30 mmol, 1 eq) wurde in Chloroform (2.6 mL, 0.49 mL/mmol Anhydrid **163**) gelöst und mit Brom (0.30 mL, 5.86 mmol, 1.1 eq) versetzt. Es wurde für acht Tage bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0 °C wurde Triethylamin (0.68 mL, 5.30 mmol, 1 eq) zugetropft und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 → 20/1). Das Bromid **177** (604 mg, 3.41 mmol, 64%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 30 °C) erhalten.

R_f (**177**) = 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.17 (s, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 133.4 (C), 133.8 (CH), 160.3 (C=O), 161.8 (C=O); IR (KBr-Film, **177**): 3181 (w), 3117 (m, =CH), 2152 (w), 2005 (w), 1875 (s, C=O^{Anhydrid}), 1850 (s, C=O^{Anhydrid}), 1781 (s, C=O ^{α -Halogen}), 1686 (w), 1622 (w), 1596 (s), 1267 (s, C–O), 1221 (s, C–O), 1084 (m), 939 (s), 893 (s), 870 (s), 761 (s), 743 (s), 700 (s), 602 (m, C–Br) cm⁻¹; berechnet für C₄HBrO₃: C, 27.15; H, 0.57; gefunden: C, 27.1; H, 0.7; M = 176.95 g/mol.

¹⁷⁰ b) von Auwers, H.; Harres, L. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1678–1688.

¹⁷¹ a) Walden, P. *Chem. Ber.* **1897**, 30, 2883–2888.

²¹⁵ NMR-Daten siehe auch: Sigma-Aldrich.

Synthese des Vinylstannans **164**^{160a,c,e}

Bei 0 °C wurde Diisopropylamin (1.26 mL, 8.94 mmol, 1.2 eq) in Tetrahydrofuran (22 mL, 2.95 mL/mmol Cyclopentanon (**166**)) gelöst und mit *n*-Buthyllithium (2.3 M in *n*-Hexan, 3.56 mL, 8.20 mmol, 1.1 eq) versetzt. Nach 10 Minuten erfolgte die Zugabe von Tributylzinnhydrid (2.00 mL, 7.45 mmol, 1 eq) und nach einer halben Stunde wurde die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Cyclopentanon (**166**) (0.66 mL, 7.45 mmol, 1 eq) zugegeben und es wurde für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Triethylamin (7.63 mL, 59.60 mmol, 8 eq) und Methansulfonylchlorid (2.31 mL, 29.80 mmol, 4 eq) versetzt und es wurde über Nacht (12 Stunden) aufgetaut. Der Niederschlag wurde über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und mit Isohexan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform (30 mL, 4.03 mL/mmol Cyclopentanon (**166**)) aufgenommen und mit AIBN (50 mg, 0.30 mmol, 0.04 eq) versetzt. Es wurde für vier Stunden bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Isohexan). Das Vinylstannan **164** (1.64 g, 4.59 mmol, 61% über zwei Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

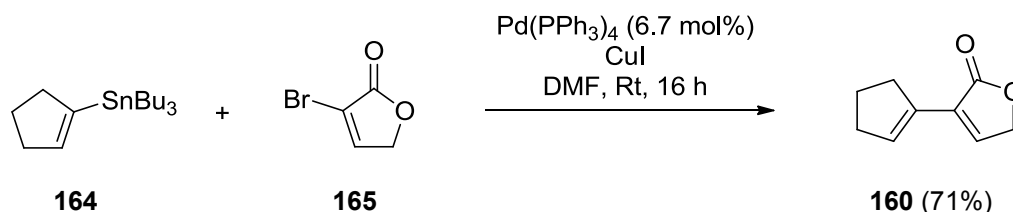
R_f (**164**) = 0.84 (Isohexan); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.83–0.93 (m, 6H), 0.89 (t, ³J = 7.3 Hz, 9H), 1.24–1.36 (m, 6H), 1.41–1.57 (m, 6H), 1.73–1.83 (m, 2H), 2.32–2.45 (m, 4H), 5.87 (quin, ³J = 2.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 9.3 (CH₂), 13.8 (CH₃), 23.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 34.3 (CH₂), 39.6 (CH₂), 140.9 (C), 143.4 (CH); IR (KBr-Film, **164**): 2956 (s, CH₃, CH₂), 2923 (s, CH₃, CH₂), 2871 (s, CH₃, CH₂), 2854 (s, CH₃, CH₂), 1463 (s, CH₃, CH₂), 1417 (m), 1376 (m, CH₃), 1339 (m), 1291 (w), 1247 (w), 1180 (w), 1145

¹⁶⁰ a) Taylor, R. T.; Degenhardt, C. R.; Melega, W. P.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 159–162.

c) Adam, W.; Klug, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3416–3420. e) Darwish, A.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1507–1509.

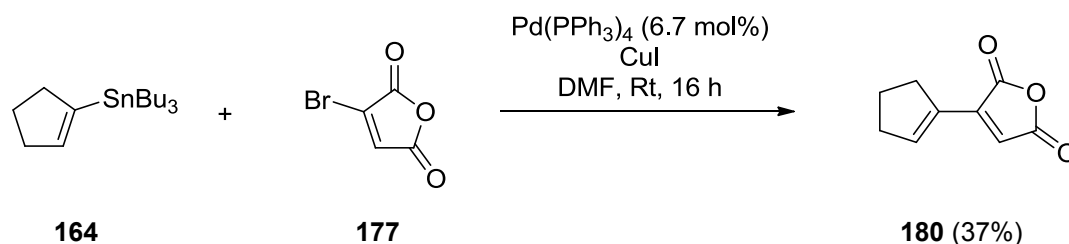
(w), 1070 (m), 1001 (m), 960 (m, =CH), 873 (m), 688 (m), 662 (m) cm^{-1} ; $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{Sn}$;
 $M = 357.16 \text{ g/mol}$.

Synthese des Diens **160**



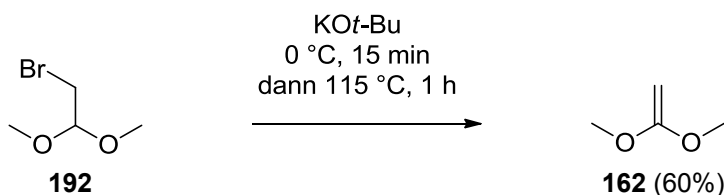
Zu einer Lösung des Vinylstannans **164** (403 mg, 1.13 mmol, 1 eq) in Dimethylformamid (15 mL, 13.29 mL/mmol Vinylstannan **164**) wurde Bromid **165** (183 mg, 1.13 mmol, 1 eq) gegeben. Danach erfolgte die Zugabe von Palladium-(0)-tetrakis(triphenylphosphin) (86 mg, 0.07 mmol, 6.7 mol%) und Kupfer-(I)-iodid (107 mg, 0.56 mmol, 0.5 eq). Es wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel im Feinvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar, 50°C) entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 100/1 \rightarrow 50/1 \rightarrow 20/1) gereinigt. Das Dien **160** (120 mg, 0.80 mmol, 71%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 67°C) erhalten.

R_f (**160**) = 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.94 (qui, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.53 (t, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 4H), 4.83 (d, $^3J = 1.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.85 (d, $^5J = 0.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dt, $^3J = 1.0 \text{ Hz}$, $^5J = 0.5 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 22.4 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.9 (CH_2), 69.7 (CH_2), 128.6 (CH), 132.2 (C), 133.7 (CH), 141.6 (C), 172.3 (C=O); IR (KBr-Film, **160**): 3089 (w), 2924 (m, CH_3 , CH_2), 2845 (m, CH_3 , CH_2), 1746 (s, C=O^{Lacton}), 1705 (m), 1649 (m), 1440 (m, CH_3 , CH_2), 1371 (m, CH_3), 1347 (m), 1309 (m), 1238 (m), 1107 (s, C–O), 1051 (s, C–O), 1029 (m), 959 (m, =CH), 936 (w), 900 (w), 833 (w, =CH), 713 (m) cm^{-1} ; berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 71.98; H, 6.71; gefunden: C, 71.7; H, 6.6; $M = 150.17 \text{ g/mol}$.

Synthese des Diens **180**

Palladium-(0)-tetrakis(triphenylphosphin) (124 mg, 0.11 mmol, 6.7 mol%) und Kupfer-(I)-iodid (153 mg, 0.80 mmol, 0.5 eq) wurden vorlegt und in Dimethylformamid (30 mL, 18.75 mL/mmol Vinylstannan **164**) suspendiert. Danach erfolgte die Zugabe des Vinylstannans **164** (572 mg, 1.60 mmol, 1 eq) und des Bromids **177** (311 mg, 1.76 mmol, 1.1 eq). Die Reaktionslösung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel im Feinvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar, 50°C) entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Isohexan, Cyclohexan/Ethylacetat 50/1 \rightarrow 20/1). Das Dien **180** (97 mg, 0.59 mmol, 37%) wurde in Form eines farblosen Feststoffes (Smp.: 42°C) erhalten.

R_f (**180**) = 0.62 (Cyclohexan/Ethylacetat 2/1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.99–2.06 (m, 2H), 2.58–2.64 (m, 2H), 2.64–2.70 (m, 2H), 6.36 (ddd, $^5J = 0.9$ Hz, $^5J = 0.8$ Hz, $^5J = 0.3$ Hz, 1H), 7.27–7.30 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , δ): 22.4 (CH_2), 33.0 (CH_2), 35.2 (CH_2), 122.1 (CH), 132.5 (CH), 143.2 (C), 146.9 (C), 164.4 (C=O), 164.6 (C=O); $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$; $M = 164.16$ g/mol.

Synthese von Ketendimethylacetal (**162**)^{166b-d}

Kalium-*tert*-butoxid (1.91 g, 17.00 mmol, 1 eq) wurde in einer Destillationsapparatur vorgelegt und bei 0 °C vorsichtig mit Bromacetaldehyddimethylacetal (**192**) (2.0 mL, 17.00 mmol, 1 eq) versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde die Reaktionsmischung über eine Vigreux-Kolonnen destilliert (130 °C Ölbadtemperatur). Es wurde ein Gemisch aus Produkt und *tert*-Butanol aufgefangen. Um eine saubere Fraktion zu erhalten wurde bei einer Ölbadtemperatur von 115 °C erneut destilliert. Das Ketendimethylacetal (**162**) (903 mg, 10.25 mmol, 60%) wurde als klare Flüssigkeit (Sdp. 89 °C; Lit.:^{166b} Sdp.: 88-89 °C) erhalten.²¹⁶

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 3.10 (s, 2H), 3.61 (s, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 54.3 (CH₂), 55.5 (CH₃), 167.3 (C). C₄H₈O₂; M = 88.11 g/mol.

¹⁶⁶ b) Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570–5583. c) Waldron, J. T.; Snyder, W. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3059–3061. d) Taskinen, E.; Pentikäinen, M.-L. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2365–2370.

²¹⁶ Das Ketendimethylacetal (**162**) wurde im Kühlschrank bei +6 °C gelagert.

8 Abkürzungsverzeichnis

α:	Drehwert	<i>epi</i>:	Epimer
A:	Ampere	ESI:	Elektrospray Ionisation
Å:	Angström (10^{-10} m)	<i>et al.</i>:	und Mitarbeiter
Abb.:	Abbildung	Et:	Ethyl
ABL:	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1	FPP:	Farnesylpyrophosphat
Ac:	Acetyl	FT:	Fourier-Transformation
BCR:	Breakpoint Cluster Region	g:	Gramm
Bn:	Benzyl	GGPP:	Geranylgeranylpyro- phosphat
br:	breit	GPP:	Geranylpyrophosphat
bzw.:	beziehungsweise	<i>griech.</i>:	Griechisch
c:	Konzentration	h:	Stunde(n)
cm:	Zentimeter (10^{-2} m)	Haupt:	Hauptmengendia- stereomer
°C:	Grad Celsius	HMBC:	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
CML:	Chronisch Myeloische Leukämie	HMPA:	Hexamethylphosphor- säuretriamid
COSY:	Correlated Spectroscopy	HOMO:	Highest Occupied Molecular Orbital
d:	Duplett oder Tage	HPLC:	High-Performance Liquid Chromatography
dm:	Dezimeter (10^{-1} m)	HRFABMS:	High Resolution Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry
dba:	Dibenzylidenaceton	HRMS:	High Resolution Mass Spectrometry
DBU:	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-en	HSQC:	Heteronuclear Single Quantum Coherence
DC:	Dünnschichtchromatographie	HWE:	Horner–Wadsworth– Emmons
DDQ:	2,3-Dichlor-5,6-dicyanochinon	Hz:	Hertz
DIBAL-H:	Diisobutylaluminiumhydrid	<i>i</i>:	iso
DIPA:	Diisopropylamin		
DMAPP:	Dimethylallylpyrophosphat		
DMDO:	Dimethyldioxiran		
DMF:	<i>N,N</i> -Dimethylformamid		
DMP:	Dess–Martin-Periodinan		
dppf:	1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen		
dr:	Diastereomerenverhältnis		
Dr.:	Doktor		
Ed.:	Editor(en)		
eq.:	Äquivalent(e)		

IR:	Infrarot-Spektroskopie	MS:	Massenspektrometrie
IPP:	Isopentenylpyrophosphat	µg:	Mikrogramm (10^{-6} g)
J:	Kopplungskonstante	µL:	Mikroliter (10^{-6} L)
Kap.:	Kapitel	µm:	Mikrometer (10^{-6} m)
kat.:	katalytisch	nm:	Nanometer (10^{-9} m)
kg:	Kilogramm (10^3 g)	nM:	Nanomolar (10^{-9} M)
KHMDS:	Kaliumhexamethyldisilizid	NMR:	Nuclear Magnetic Resonance
KOH:	Kaliumhydroxid	NMO:	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
KOTMS:	Kaliumtrimethylsilanonat	NOE:	Nuclear Overhauser Effect
kV:	Kilovolt	NOESY:	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
L:	Liter	PCC:	Pyridiniumchlorochromate
L:	Ligand	PG:	Protecting Group
LAH:	Lithiumaluminiumhydrid	pH:	pondus Hydrogenii
LC₅₀:	mittlere letale Konzentration	Ph:	Phenyl
LDA:	Lithiumdiisopropylamid	Piv:	Pivaloyl
LM:	Lösungsmittel	PP:	Pyrophosphat
LRFABM	Low Resolution Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry	ppm:	parts per million
LRMS:	Low Resolution Mass Spectrometry	Prof.:	Professor
LUMO:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital	PTSA:	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
m:	Multiplett oder mittel	q:	Quartett
M:	molar (in mol/L) oder Molmasse	qui:	Quintett
mbar:	Millibar (10^{-3} bar)	R:	allgemein Rest
Me:	Methyl	RCM:	Ring Closing Metathesis
mg:	Milligramm (10^{-3} g)	rer. nat.:	rerum naturalium
MHz:	Megahertz (10^6 Hz)	ROESY:	Rotating-frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
min:	Minuten		
Minder:	Mindermengendiastereomer		
mL:	Milliliter (10^{-3} L)		
mm:	Millimeter (10^{-3} m)		
mmol:	Millimol (10^{-3} mol)		
MO:	Molekülorbital		

R_f:	Retentionswert
Rt:	Raumtemperatur
s:	Singulett oder stark
Sdp:	Siedepunkt
Smp.:	Schmelzpunkt
sp.:	Spezies
SPS:	Solvent Purification System
t:	Triplett oder Zeit
t:	tertiär
Tab.:	Tabelle
TBAF:	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI:	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBS:	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TBSOTf:	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl-trifluoromethansulfonat
TCBC:	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid
TDP:	Thiamindiphosphat
THF:	Tetrahydrofuran
TMS:	Trimethylsilyl
TOCSY:	Total Correlated Spectroscopy
TPAP:	Tetrapropylammoniumperruthenat
TU:	Technische Universität
UV:	ultraviolett
w:	schwach
z.B.:	zum Beispiel

