



Studien zur Totalsynthese von Prieurianin
und
Synthese einer von Heptelidsäure inspirierten
Substanzsammlung

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie

der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin HANNA BRUSS

aus Wesel

Dortmund

2014

Die vorliegende Arbeit entstand von November 2009 bis Juli 2014 unter der Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund und dem Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie Dortmund.

Ester Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

Synthesis of the B-*seco* Limonoid Scaffold

H. Schuster, R. Martinez, H. Bruss, A. P. Antonchick, M. Kaiser, M. Schürmann, H. Waldmann
Chem. Commun. **2011**, 47, 6545-6547; Titelbild der Ausgabe: *Chem. Commun.* **2011**, 47 (23).

Synthesis of the B-*seco* Limonoid Core Scaffold

H. Bruss, H. Schuster, R. Martinez, M. Kaiser, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 194-208.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Naturstoffe.....	1
1.2	Biologie-orientierte Synthese (BIOS).....	2

Studien zur Totalsynthese von Prieurianin

2	Limonoide.....	8
2.1	Biosynthese.....	8
2.2	Klassifizierung.....	9
3	Prieurianin.....	11
3.1	Isolierung und Strukturaufklärung.....	11
3.2	Biologische Aktivität.....	11
3.3	Synthesen von B- <i>seco</i> Limonoiden.....	16
3.4	Bisherige Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und Synthese des B- <i>seco</i> Limonoid-Grundgerüsts.....	18
4	Zielsetzung.....	25
5	Synthetische Arbeiten.....	26
5.1	Synthese des Westfragments.....	26
5.2	Verknüpfung von West- und Ostfragment.....	43
6	Zusammenfassung.....	49

Synthese einer von Heptelidsäure inspirierten Substanzsammlung

7	Heptelidsäure.....	54
7.1	Isolierung und Strukturaufklärung.....	54
7.2	Biologische Aktivität.....	54
7.2	Totalsynthesen.....	57
8	Zielsetzung.....	60
9	Synthetische Arbeiten.....	61
9.1	Studien zur Synthese von bicyclischen Heptelidsäure-Analoga.....	61

9.2	Biochemische Evaluierung der Heptelidsäure-Analoga als GAPDH-Inhibitoren.....	73
9.3	Studien zur Synthese von tricyclischen Heptelidsäure-Analoga.....	74
10	Zusammenfassung.....	77
11	Experimenteller Teil.....	79
11.1	Geräte und Arbeitstechniken.....	79
11.2	Studien zur Totalsynthese von Prieurianin.....	80
11.3	Synthese einer von Heptelidsäure inspirierten Substanzsammlung.....	120
11.4	GAPDH-Assay.....	197
12	Literaturverzeichnis.....	200
13	Abkürzungsverzeichnis.....	206

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe

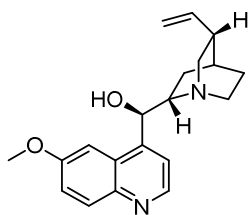
Die Natur stellt seit Tausenden von Jahren eine reichhaltige Quelle für Arzneimittel dar.^[1] Schon früh wurden vor allem Pflanzenwirkstoffe in der traditionellen Medizin zur Behandlung verschiedenster Krankheiten genutzt. Wirkstoffe aus der Natur sind aber auch in der modernen Medizin unverzichtbar. So ist ein großer Teil aller zugelassenen niedermolekularen Medikamente entweder Naturstoffe, Naturstoff-Derivate oder basieren zumindest auf Strukturelementen, die Naturstoffen entnommen sind.^[2] Bei den Krebstherapeutika ist der Anteil sogar noch höher.

Pflanzen sind nach wie vor die häufigste Quelle biologisch aktiver Substanzen.^[1] Der Chinarindenbaum (*Cinchona*) produziert beispielsweise den heute noch verwendeten Antimalaria-Wirkstoff Chinin (**1**) (Abbildung 1). Die Rinde des Baums wurde bereits im 17. Jahrhundert zur Behandlung von Malaria eingesetzt. Ein weiteres prominentes Beispiel für ein Medikament pflanzlichen Ursprungs ist das Krebstherapeutikum Paclitaxel (**2**) (Taxol[®]).

Der erste therapeutisch genutzte Wirkstoff aus einem Mikroorganismus ist Penicillin G (**3**) (Abbildung 1).^[1] Nach dieser Entdeckung wurden viele weitere medizinisch wertvolle Substanzen aus Mikroorganismen isoliert, darunter die Epothilone, welche aus Myxobakterien gewonnen wurden und eine beachtenswerte Wirkung als Zytostatika besitzen (z.B. Epothilon D (**4**)).

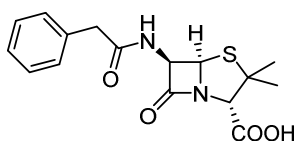
Mit der Erschließung mariner Lebensräume zeichnet sich seit Mitte der 70er Jahre eine neue Quelle für hochwirksame, strukturell neuartige Wirkstoffe ab.^[1,3] Das erste 2004 zugelassene Medikament marinen Ursprungs ist das cyclische Peptid Ziconotid (**5**) (Prialt[®]), welches aus dem Gift der Kegelschnecke isoliert wurde und als Analgetikum angewendet wird (Abbildung 1). Viele der in Meeresorganismen vorkommenden Naturstoffe haben anticancerogene Wirkung, wie das Alkaloid Ecteinascidin 743 (**6**) (Yondelis[®]), das als Therapeutikum zur Bekämpfung von Weichteilsarkomen und Ovarialkarzinomen zugelassen ist.

Pflanzliche Naturstoffe



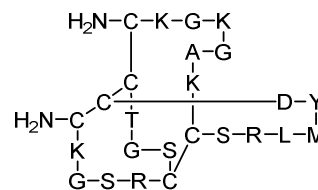
Chinin (1)
(*Cinchona*-Arten)
Antimalaria-Wirkstoff

Mikrobielle Naturstoffe

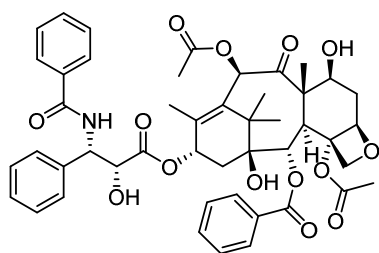


Penicillin G (3)
(*Penicillium notatum*)
Antibiotikum

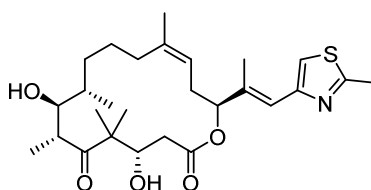
Marine Naturstoffe



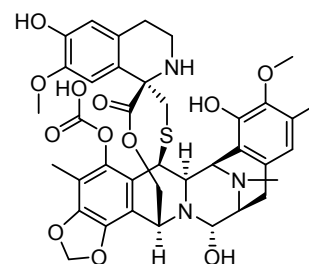
Ziconotid (5)
(*Conus magus*)
Analgetikum



Paclitaxel (2)
(*Taxus brevifolia*)
Antikrebsmedikament



Epothilon D (4)
(*Sorangium cellulosum*)
Antitumor-Wirkstoff



Ecteinascidin 743 (6)
(*Ecteinascidia turbinata*)
Antikrebsmedikament

Abbildung 1. Beispiele von natürlichen Wirkstoffen, ihr Vorkommen und biologische Aktivität.

1.2 Biologie-orientierte Synthese (BIOS)

Neben der Entwicklung von therapeutisch einsetzbaren Wirkstoffen als Arzneimittel wird in der chemisch-biologischen Forschung nach niedermolekularen Substanzen gesucht, die als molekulare Werkzeuge und Sonden zur Untersuchung bzw. Aufklärung biochemischer Fragestellungen fungieren. Der chemische Strukturraum, der die Gesamtheit aller denkbaren wirkstoffartigen Substanzen enthält, ist riesig und umfasst mehr als 10^{60} unterschiedliche Moleküle, von denen allerdings nur ein kleiner Teil biologisch relevant ist.^[4] Die Biologie-orientierte Synthese (BIOS) umfasst ein komplexes Konzept zur Identifizierung und Kartierung dieses biologisch relevanten Strukturraums, welches weiterführend zur Synthese von fokussierten Substanzbibliotheken mit angereicherter biologischer Aktivität herangezogen werden kann.^[5]

Naturstoffe definieren einen Teil des biologisch relevanten chemischen Strukturraums. Dies resultiert aus der Tatsache, dass sie im Zuge ihrer Biosynthese und dem Ausüben ihrer eigentlichen biologischen Funktion mit einer Reihe von Proteinklassen und -domänen wechselwirken.^[6] BIOS baut darauf auf, dass die Evolution von Proteinen und Naturstoffen sich

auf bestimmte Strukturklassen beschränkt, die dementsprechend als „privilegiert“ betrachtet werden können.^[5-7]

Es wird angenommen, dass die hochaffine Bindung zwischen Protein und Ligand auf einer komplementären Interaktion beruht. Die Identifikation der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Naturstoffgerüststrukturen und Ligandenbindungstaschen in Proteinen stellt daher den Ausgangspunkt für das Auffinden biologisch relevanter Leitstrukturen dar.^[5]

Zu diesem Zweck wurde zunächst eine strukturelle Klassifizierung der Naturstoffe eingeführt (SCONP) (Abbildung 2).^[8] Dabei wurden die cyclischen Gerüststrukturen hierarchisch in einem Baumdiagramm angeordnet. Für jede Gerüststruktur wurde ein Ast erstellt, in dem diese durch iteratives Entfernen von jeweils einem Ring in ein kleineres Gerüst zerlegt wird. So entstehen abhängig von der Ringanzahl verschiedene Hierarchie-Ebenen. Später wurde dieses Konzept erweitert und integrierte dann sowohl nicht in der Natur vorkommende Strukturen mit biologischer Aktivität (z.B. Pharmaka) als auch virtuelle Gerüststrukturen, die den Baum vervollständigen.^[9]

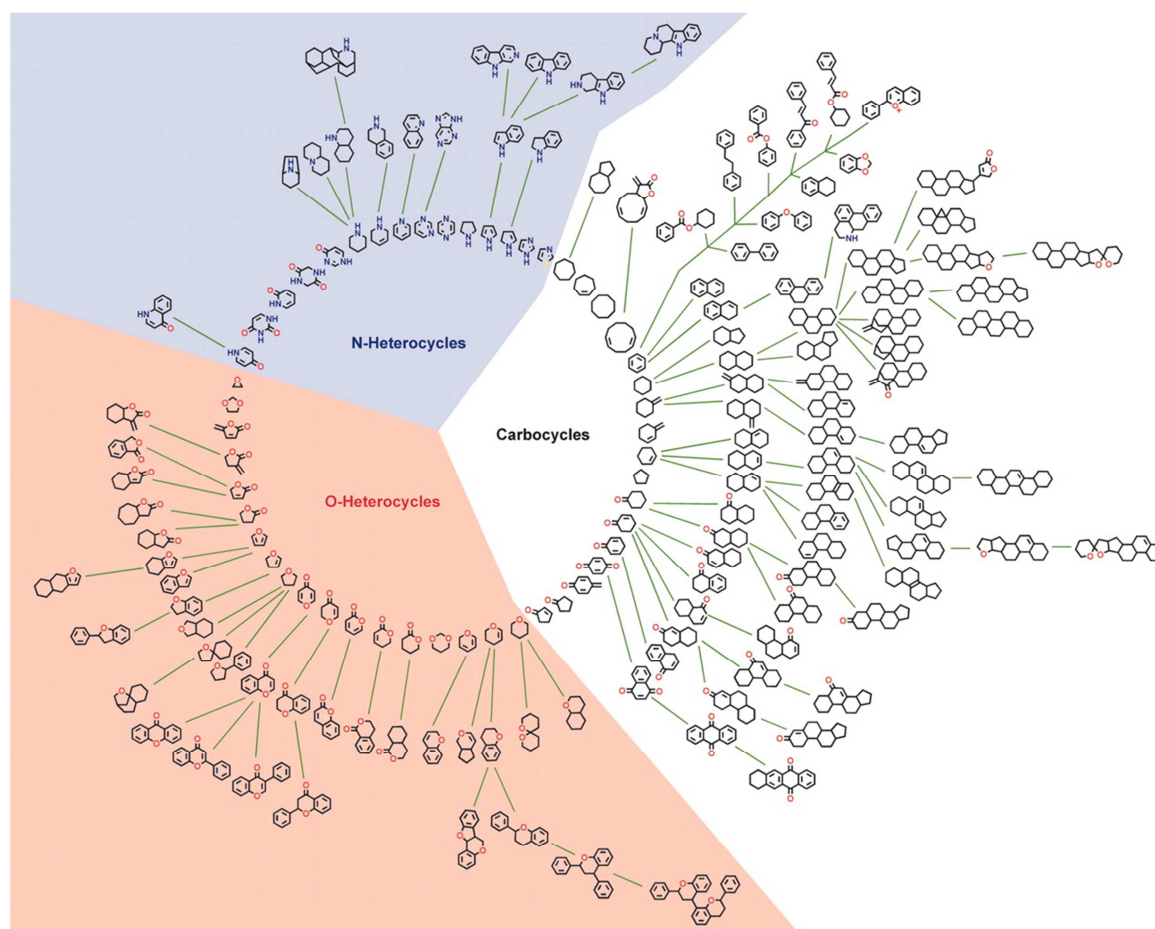


Abbildung 2.^[8] Strukturelle Klassifizierung der Naturstoffe im SCONP-Baum.

Die mit Hilfe von SCONP identifizierte Gerüststrukturen liefern Startpunkte für die Synthese von Substanzbibliotheken. Dieses Konzept wurde bereits mehrfach erfolgreich angewendet.^[5] Die fokussierte Synthese einer Substanzbibliothek basierend auf dem Grundgerüst des entzündungshemmenden Naturstoffs Indomethacin (7) lieferte beispielsweise neue Kinase-Inhibitoren (Abbildung 3).^[10]

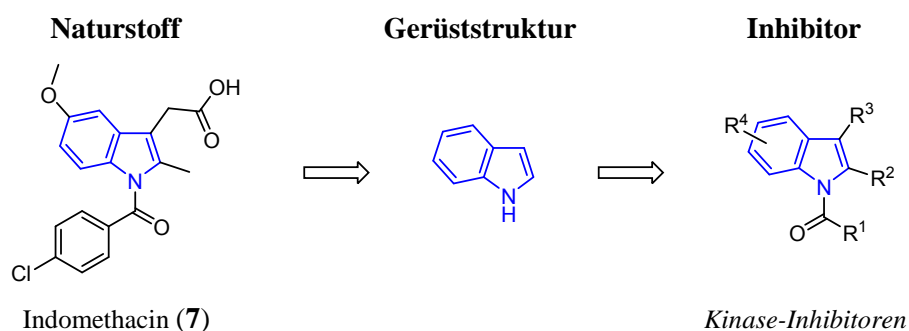


Abbildung 3. Biologie-orientierte Synthese einer Indomethacin-inspirierten Substanzbibliothek.

Das Prinzip der „Brachiation“ im Gerüststrukturbaum ist eine Strategie zur Identifizierung von strukturell einfacheren Analoga. Es beschreibt die Bewegung ausgehend von großen, komplexen Gerüststrukturen entlang der Äste zu simpleren Gerüsten unter Beibehaltung der ursprünglichen biologischen Aktivität.^[5] Abbildung 4 verdeutlicht dies am Beispiel des Yohimbin-Astes.^[11] Ein „Schwinghangeln“ führte vom pentacyclischen Grundgerüst des Cdc25A-Phosphatase-Inhibitors Yohimbin (8) zu tetra-, tri- und bicyclischen Gerüststrukturen. Davon abgeleitete Substanzbibliotheken lieferten mehrere Cdc25A-Inhibitoren.

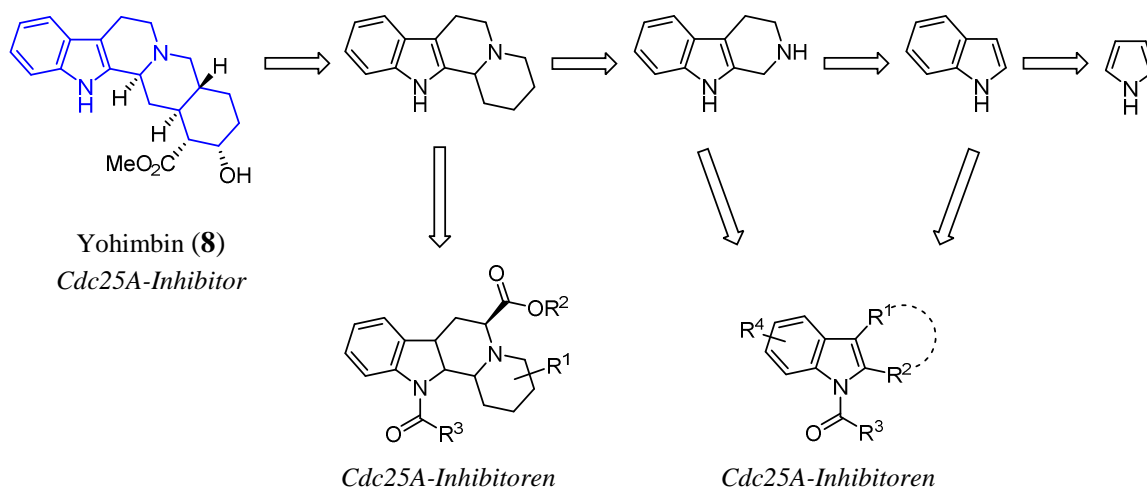


Abbildung 4. Prinzip der „Brachiation“ im SCONP-Baum am Beispiel des Yohimbin-Astes.

Auf Grundlage des Brachiations-Konzeptes wurden Biologie-geleitete Strukturgerüstbäume erstellt, die biologische Aktivität als Leitkriterium zum Aufbau der Äste heranziehen.^[12] In diesem Zusammenhang wurde auch das Computerprogramm „Scaffold Hunter“ entwickelt, welches die Darstellung sowie die dynamische Navigation von Gerüststrukturbäumen basierend auf der chemischen Struktur oder biologischen Aktivität ermöglicht.^[13]

Ein anderer Ansatz zur Auswahl von Gerüststrukturen ist das Proteinstrukturähnlichkeitsclustering (PSSC), bei dem Proteine nach der strukturellen Ähnlichkeit des Subfaltungstyps ihrer Bindungstasche gruppiert werden. Basierend auf der Annahme, dass Liganden mit ähnlichen Gerüststrukturen von Proteinen mit ähnlichem Subfaltungstyp der Bindungstasche gebunden werden, können auf diese Weise potentielle Substanzklassen für Proteine identifiziert werden und umgekehrt. Die Anwendbarkeit von PSSC konnte bereits an Beispielen validiert werden.^[14]

Sowohl SCONP als auch PSSC inspirieren die Auswahl der Startpunkte für Substanzbibliotheken basierend auf Relevanz und Prävalidierung durch die Natur. Die nach dem BIOS-Konzept synthetisierten Substanzkollektionen sind fokussiert und zeigen hohe Trefferquoten in biochemischen Assays.^[5] Dabei ist eine Reduktion der strukturellen Komplexität unter Erhalt der Bioaktivität möglich. Außerdem können neue Inhibitorclassen entdeckt werden.

Studien zur Totalsynthese von Prieurianin

2 Limonoide

Limonoide bilden eine Klasse von Sekundärmetaboliten, die aus Pflanzen der Familien Rutaceae, Meliaceae, Cneoraceae und Simaroubacea isoliert werden können.^[15] Der Name geht zurück auf das erste isolierte^[16] und charakterisierte^[17] Limonoid Limonin (**9**), welches bereits im Jahre 1841 als Bitterstoff in Zitrusfrüchten identifiziert wurde (Abbildung 5). Seitdem wurden mehr als 1000 Vertreter dieser Naturstofffamilie beschrieben,^[18] die ein vielfältiges Spektrum an biologischen Eigenschaften^[15,19,20] aufweisen, wie beispielsweise antivirale, antifungale, anticancerogene, antibakterielle, anti-HIV oder anti-Malaria Aktivität. Eine Besonderheit der Limonoide ist, dass viele eine fraß- und wachstumshemmende Wirkung bei Insekten zeigen. Das hoch wirksame Azadirachtin (**11**) wird bereits als kommerzielles Insektizid eingesetzt.^[21]

Strukturell betrachtet sind Limonoide modifizierte, meist hochoxidierte Triterpenoide, die ein 4,4,8-Trimethyl-17-furanylsteroid Grundgerüst **10** enthalten oder aus diesem hervorgegangen sind (Abbildung 5).^[15] In Analogie zur tetracyclischen Grundstruktur der Steroide werden die vier Ringe mit A, B, C, D gekennzeichnet.

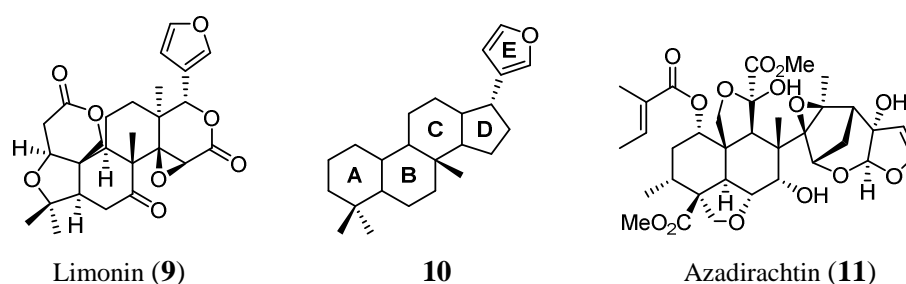
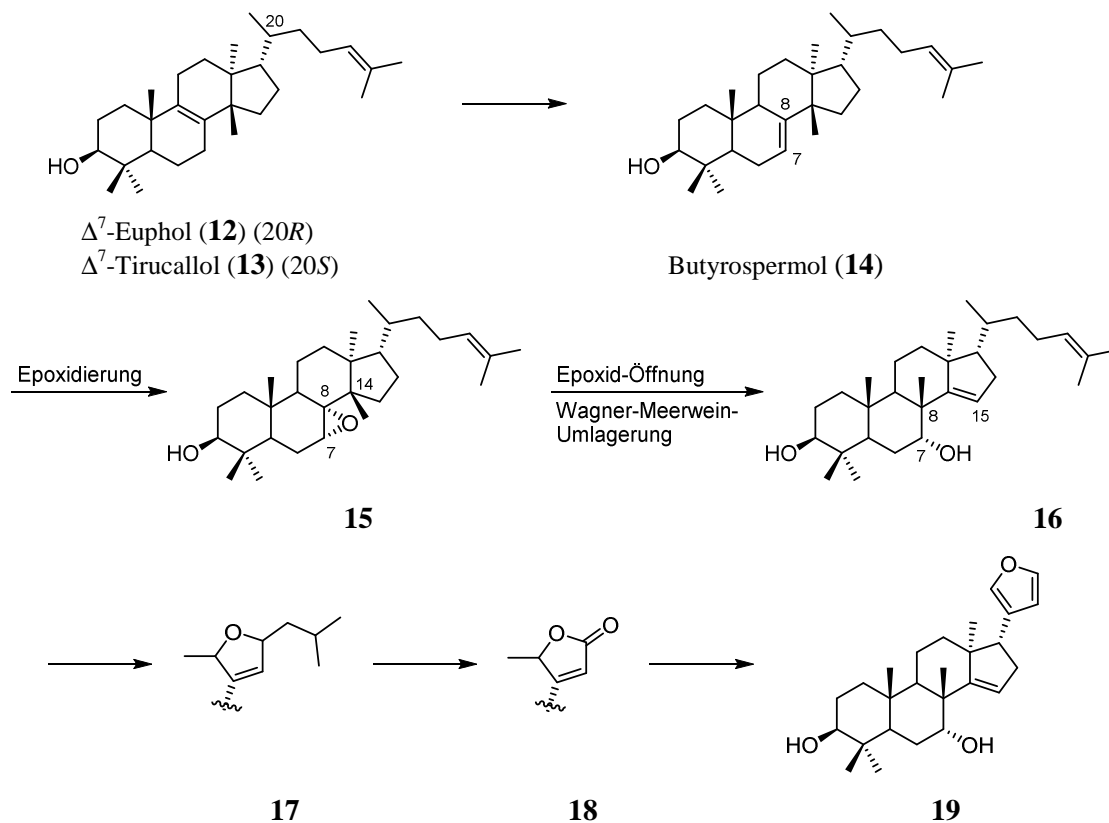


Abbildung 5. Struktur der Limonoide Limonin (**9**) und Azadirachtin (**11**) und des 4,4,8-Trimethyl-17-furanylsteroid Grundgerüsts **10**.

2.1 Biosynthese

Limonoide leiten sich gemäß dem postulierten Biosyntheseweg von den Vorläufern Δ^7 -Euphol (**12**) ($20R$) oder Δ^7 -Tirucallol (**13**) ($20S$) ab (Schema 1).^[19,23] Nach initialer Umlagerung in Butyrospermol (**14**) wird die Δ^7 -Doppelbindung epoxidiert. Die Öffnung des 7α -Epoxids leitet eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung der C^{14} -Methylgruppe nach C^8 ein und führt somit zur Bildung der Hydroxygruppe an C^7 sowie der Doppelbindung an C^{14}/C^{15} . Anschließend erfolgt die Cyclisierung der Seitenkette zum 17α -Furanring, die mit dem Verlust von vier Kohlenstoffatomen einhergeht. Aus diesem Grund werden Limonoide auch als Tetranortriterpenoide bezeichnet.^[24] Das so gebildete Limonoid Grundgerüst **19** wird

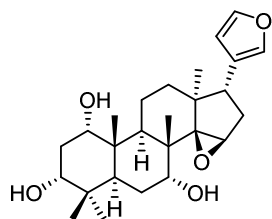
anschließend durch eine Reihe verschiedener Oxidations- und Umlagerungsreaktionen in die verschiedenen Limonoidklassen (s. Kapitel 2.2) überführt.^[25,26]



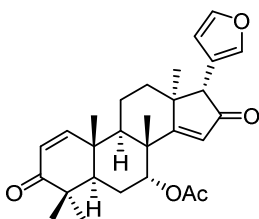
Schema 1. Postulierter Biosyntheseweg von Limonoiden ausgehend von Δ^7 -Euphol (**12**) bzw. Δ^7 -Tirucallol (**13**).

2.2 Klassifizierung

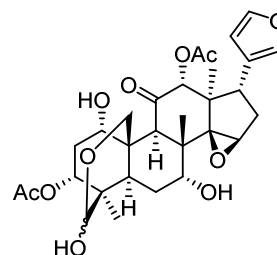
Limonoide weisen ein breites Spektrum an strukturellen Grundgerüsten auf. *Heasley* unterteilte die Limonoid Naturstoffe in vier Kategorien, basierend darauf, in welchem Ausmaß die Triterpenoidgrundstruktur modifiziert wurde (Abbildung 6).^[24] Limonoide mit einem unveränderten tetracyclischen Kohlenstoffgerüst werden als „intakte Limonoide“ bezeichnet, die in unterschiedlichem Maße oxidiert sein können. Aus ihnen leiten sich die strukturell vereinfachten „abgebauten Limonoide“ ab, typischerweise bicyclische γ - oder δ -Lactone. „Seco-Limonoid“ weisen ein verändertes Grundgerüst auf, welches aus der oxidativen Spaltung einer oder mehrerer der vier Ringe hervorgegangen ist. Die übrigen Vertreter der Limonoid-Naturstofffamilie werden von *Heasley* unter dem Begriff „hochoxidativ veränderte Limonoide“ zusammengefasst. Vielfältige Ringspaltungen und C-C-Umlagerungen im Furanylsteroidvorläufer **10** führen zu sehr diversen Gerüststrukturen, was eine strukturelle Einteilung erschwert.

Intakte Limonoide

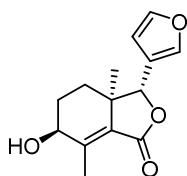
Havanensin (20)



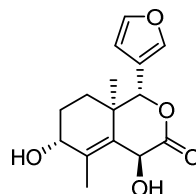
Azadiradion (21)



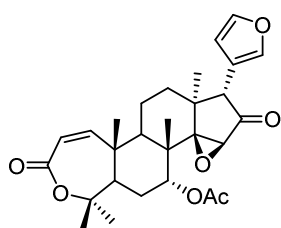
Toosendanin (22)

Abgebaute Limonoide

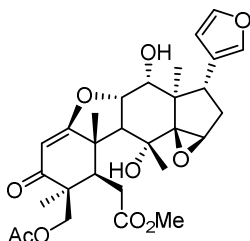
9-β-Hydroxyfraxinellon (23)



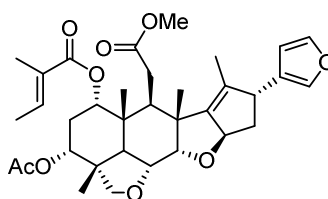
Dictamdiol B (24)

Seco-Limonoide*A-seco :*

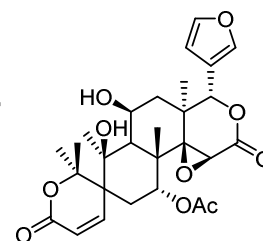
Evodulon (25)

B-seco :

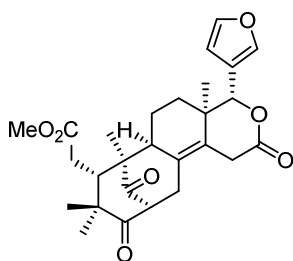
Toonaciliatin C (26)

C-seco:

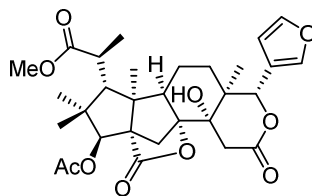
Salannin (27)

A,D-seco:

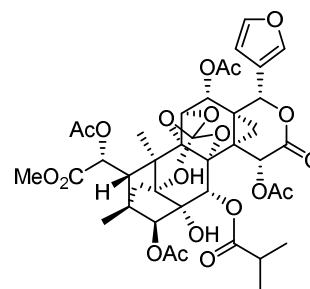
Carapolid F (28)

Hochoxidative veränderte Limonoide

Mexicanolid (29)



Grandifolan A (30)



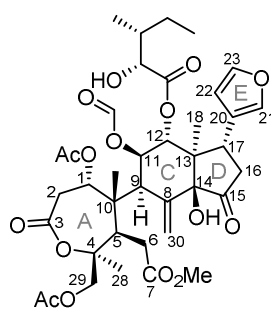
Tabularisin A (31)

Abbildung 6. Strukturelle Einteilung der Limonoid Naturstofffamilie mit repräsentativen Strukturbeispielen.

3 Prieurianin

3.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Prieurianin (**32**) ist ein A,B-*seco* Limonoid, welches erstmals 1965 aus dem Baum *Trichilia prieuriana* (Meliaceae) isoliert wurde.^[27] Die Strukturaufklärung des komplexen Tetranortriterpenoids erfolgte im Jahr 1975 mittels Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 7).^[28]



Prieurianin (**32**)

Abbildung 7. Struktur von Prieurianin (**32**).

3.2 Biologische Aktivität

Wie viele andere Limonoide wirkt Prieurianin (**32**) fraß- bzw. wachstumshemmend^[30] auf Insekten und wurde in diesem Zusammenhang als Ecdyson-Antagonist^[31] beschrieben. Des Weiteren verursacht Prieurianin (**32**) Appetitlosigkeit sowie Gewichtsverlust bei fettleibigen Mäusen und zeigt eine anti-adipogene Wirkung, indem es die Proliferation und Differenzierung von Präadipozyten hemmt und eine Abnahme des Lipidgehalts in reifen Adipozyten induziert.^[32] Außerdem hemmt es *in vitro* das Wachstum der murinen Leukämie-Zelllinie P-388.^[33]

2008 entdeckten *Robert et al.*, dass Prieurianin (**32**) die Endocytose in Sämlingen beeinflusst.^[34] Dabei blockiert es selektiv den Transport einiger an der Plasmamembran lokalisierten Auxintransporter wie PIN2 und AUX1 zum *trans*-Golgi Netzwerk. Seitdem fand es mehrfach Anwendung als molekulares Werkzeug zur Untersuchung von Transportprozessen innerhalb des Endomembransystems von Pflanzen.^[35]

In einem chemisch-genetisch basierten *Screen* im Arbeitskreis von Prof. G. Coupland vom Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung in Köln wurde Prieurianin (**32**) als Effektor der circadianen Rhythmik von Pflanzen (*Arabidopsis thaliana*) identifiziert.^[36] Weiterführende

Untersuchungen deuteten darauf hin, dass dieser Effekt auf Wechselwirkungen mit dem Actin-Cytoskelett zurückzuführen ist (s. Kapitel 3.2.1).

3.2.1 Einfluss von Prieurianin auf die Actindynamik

3.2.1.1 Actindynamik

Actin ist ein Strukturprotein, welches neben Tubulin eines der Hauptbestandteile des Cytoskeletts in eukaryotischen Zellen darstellt.^[37-39] Das Actin-Cytoskelett ist für die Stabilisierung der äußeren Zellform verantwortlich und an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt, wie beispielsweise Zellmigration und -wachstum, Zellteilung, Adhäsion und intrazellulärer Transport.

Globuläre Actin-Monomere (G-Actin) polymerisieren in der Zelle reversibel zu zweisträngigen, helikalen Actinfilamenten (F-Actin) (Abbildung 8a). Dabei assoziieren die asymmetrischen Actin-Untereinheiten über nicht-kovalente Wechselwirkungen in einer bestimmten Orientierung und bilden so ein Filament mit zwei strukturell unterschiedlichen Enden.

Actinfilamente sind dynamische Gebilde, die ständigem Auf- und Abbau unterliegen.^[38,39] Die ATP-gebundenen Actin-Monomere können grundsätzlich an beiden Enden des Filaments angelagert werden, jedoch erfolgt die Polymerisation aufgrund der strukturellen Polarität am *plus*-Ende fünf- bis zehnmal schneller als am *minus*-Ende. Nach Einbau in das Filament hydrolysiert Actin das gebundene ATP zu ADP, so dass eine Konformationsänderung der Untereinheit induziert wird, wodurch wiederum die Bindung im Polymer geschwächt und somit der Abbau begünstigt wird. Da die Additions geschwindigkeit am *plus*-Ende im Vergleich zur Hydrolysegeschwindigkeit hoch ist, lagert sich dort neues ATP-gebundenes G-Actin an und es bildet sich eine sog. ATP-„Kappe“, welche die Dissoziation verlangsamt. Am *minus*-Ende hingegen erfolgt die Hydrolyse schneller als die Anlagerung, so dass die Actin-Untereinheiten in der ADP-gebundenen Form vorliegen und leichter abgespalten werden. Bei einer bestimmten Konzentration erfolgt der Einbau von Actin-Untereinheiten am *plus*-Ende mit der gleichen Geschwindigkeit wie der Abbau am *minus*-Ende. Dieser Polymerisations-/Depolymerisationsvorgang, bei dem ein dynamischer Umbau des Actinfilaments ohne Änderung der Gesamtlänge stattfindet, wird auch „Tretmühlen“-Mechanismus genannt.

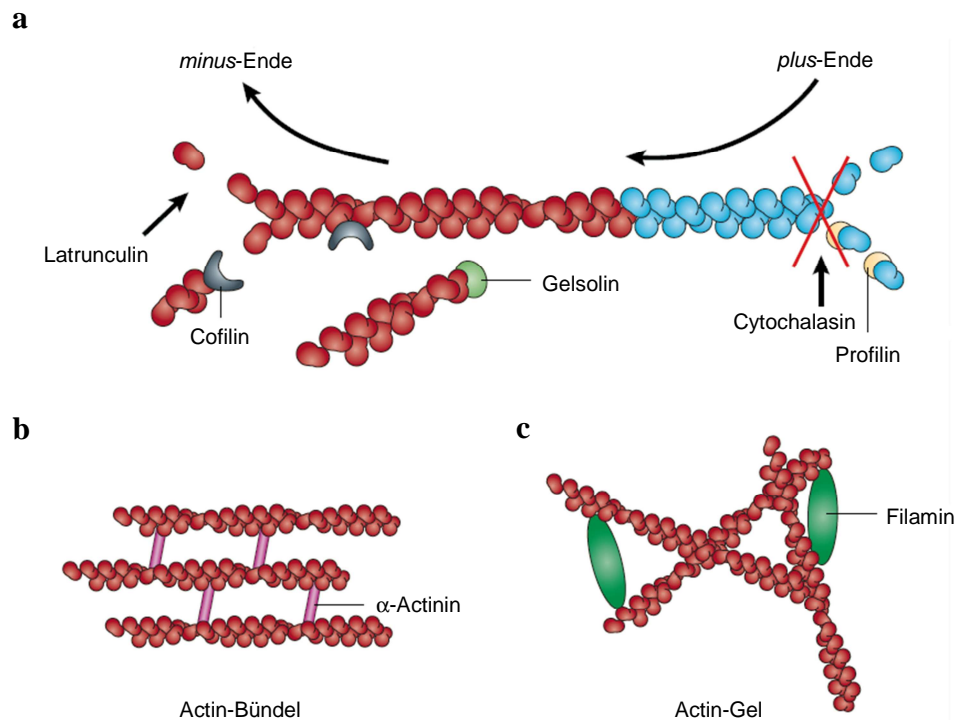


Abbildung 8.^[40] Struktur und Netzwerke von Actinfilamenten. a) Reversible Polymerisation von Actin und Einfluss von Actin-bindenden Proteinen sowie Naturstoffen auf die Actindynamik. b) Aufbau von Actin-Bündeln mittels α -Actinin. c) Aufbau von Actin-Gelen mittels Filamin. ADP-gebundenes G-Actin ist in rot und ATP-gebundenes G-Actin ist in blau dargestellt.

In Zellen wird die Organisation des Actin-Cytoskeletts durch eine Reihe von Actin-bindenden Proteinen reguliert. Vernetzende Proteine (z.B. α -Actinin, Filamin und Spectrin) können die Filamente zu supramolekularen Strukturen wie Actin-Bündeln oder -Gelen verknüpfen (Abbildung 8b,c). Auf die Actindynamik kann auf unterschiedliche Weise Einfluss genommen werden (Abbildung 8a). Proteine, wie z.B. CapZ oder Tropomodulin, binden an die Enden der Filamente und fungieren dort als Kappe, die sowohl das Wachstum als auch die Depolymerisation verhindern kann. Eine andere Klasse von Proteinen fördert die Polymerisation, wie beispielsweise Profilin oder der Arp2/3-Komplex, welcher essentiell für die Keimbildung neuer Filamente ist. ADF/Cofilin und Gelsolin sind Beispiele für spaltende Proteine, die eine destabilisierende Wirkung besitzen und so einen Bruch der Filamente herbeiführen können.

Neben den endogenen, Actin-bindenden Proteinen existiert eine Vielzahl an natürlichen Wirkstoffen, welche die Actindynamik auf unterschiedliche Weise beeinflussen (Abbildung 8a). Diese Substanzen lassen sich in zwei übergeordnete Kategorien unterteilen.^[41] Zum einen gibt es Substanzen, die die Actinfilamente gegen Depolymerisation stabilisieren. Dazu gehören die Cyclodepsipeptide Phalloidin oder Jaspilakinolid. Diese binden an F-Actin, stabilisieren es und

fördern die Polymerisation. Auf der anderen Seite existieren Verbindungen, die eine Destabilisierung bewirken. Die Naturstoffe Latrunculin A und B binden an G-Actin und verhindern damit den Einbau weiterer Monomere in das Filament, so dass der Abbau des Polymers begünstigt wird. Ein weiteres Beispiel sind die Pilzalkaloide Cytochalasin C und D, welche durch Anlagerung an das *plus*-Ende eine weitere Assoziation von Actin-Monomeren verhindern.

Solche Naturstoffe stellen wichtige Werkzeuge bei der Aufklärung molekularer Mechanismen von Actin-vermittelten zellulären Prozessen dar.^[41] Darüber hinaus erhalten sie wegen ihrer Antitumorwirkung zunehmend Bedeutung als potentielle Leitstrukturen in der Entwicklung neuer Krebstherapeutika.^[37] Dies liegt in der fundamentalen Rolle des Actin-Cytoskeletts bei der Zellmigration und -invasion begründet. Eine Fehlregulation dieser Prozesse steht oft im Zusammenhang mit der Bildung von Metastasen.^[41]

3.2.1.2 *Actin-stabilisierende Wirkung von Prieurianin*

Die Untersuchungen im Arbeitskreis von Prof. G. Coupland in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. H. Waldmann zeigten, dass Prieurianin (**32**) *in vivo* sowohl in Pflanzen- als auch in Säugetierzellen die Actinstruktur und -dynamik beeinflusst.^[36]

In Hypocotyl-Epidermiszellen (*Arabidopsis thaliana*) wurde nach Behandlung mit Prieurianin (**32**) eine starke Fragmentierung der kotikalen Actinfilamente und infolgedessen die Bildung großer Actin-Bündel im perinukleären Raum beobachtet.^[36] Außerdem wurde die Flexibilität der Actinfilamente deutlich reduziert. Im Gegensatz dazu blieb das Mikrotubuli-Cytoskelett unverändert.

Das Actin-Cytoskelett von Säugetierzellen (BSC-1 Nieren-Epithelzellen der grünen Meerkatze) wurde in ähnlicher Weise beeinträchtigt.^[36] Nach Inkubation mit Prieurianin (**32**) war die Anzahl an Stressfasern deutlich verringert bei gleichzeitiger Anreicherung von Actin in der Zellperipherie (Abbildung 9). Die behandelten Zellen wiesen außerdem eine vergrößerte, apolare Zellform und zwei Zellkerne auf, was im Einklang mit der Rolle des Actin-Cytoskeletts bei der Zellteilung steht. Bei den Mikrotubuli konnten wiederum keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden (Abbildung 9).

Um die Wirkungsweise von Prieurianin (**32**) in Bezug auf Actin weiter zu charakterisieren wurde es in verschiedenen *in vitro* Assays getestet. Dabei konnte jedoch keine direkte Bindung an Actin-Monomere oder -Filamente nachgewiesen werden.^[36] Eine Beeinflussung der Actindynamik wurde lediglich in Anwesenheit eines Actin-bindenden Proteins beobachtet.^[42] Dies stellt einen

Unterschied zu bisherigen stabilisierenden Actinmodulatoren wie Jaspakinolid oder Phalloidin dar.

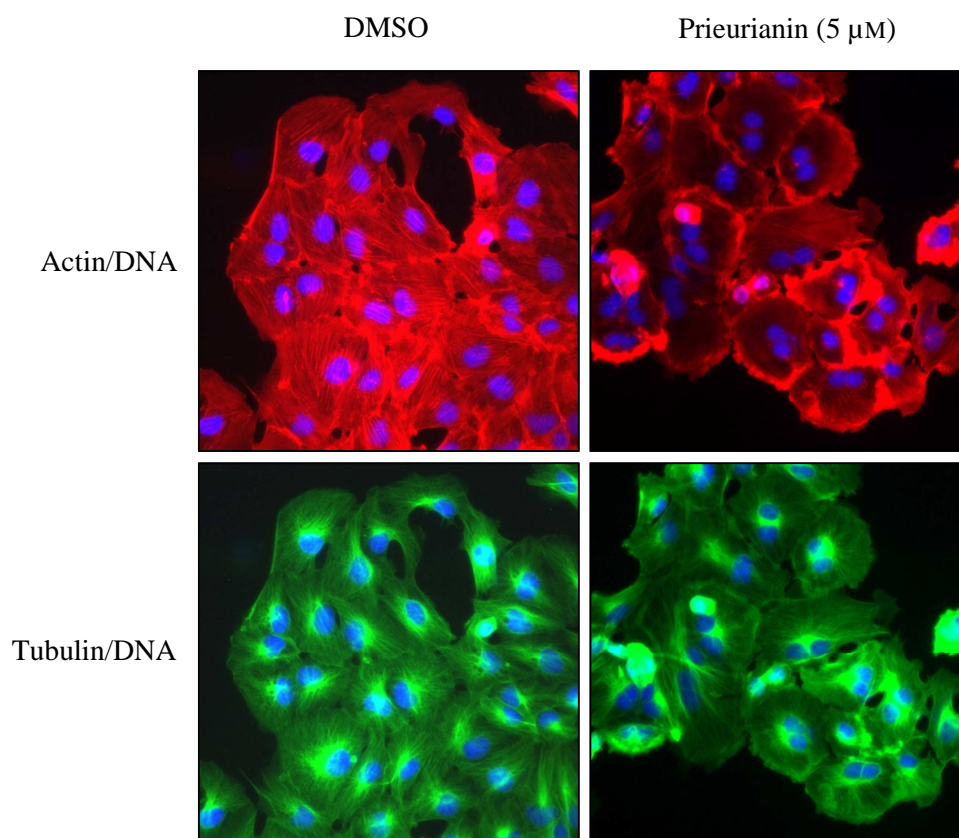


Abbildung 9.^[36] Einfluss von Prieurianin (**32**) auf das Cytoskelett von Säugetierzellen. BSC-1 Zellen wurden für 6 h mit 5 µM Prieurianin (**32**) oder DMSO behandelt. Actin ist in rot (TRITC-Phalloidin), Tubulin ist in grün (Alexa Fluor 488 anti-Tubulin) und Zellkerne sind in blau (DAPI) dargestellt.

Substanzen, die das Actin-Cytoskelett über Wechselwirkungen mit einem Actin-bindenden Protein beeinflussen, sind bis *dato* kaum bekannt.^[43] Diese regulatorischen Proteine stellen jedoch vielversprechende Angriffspunkte in der Krebstherapie dar, weil Veränderungen des Actin-Cytoskeletts in Tumorzellen, die unkontrolliertes Wachstum oder Migration zur Folge haben, oft auf abnorme Expression solcher Actin-bindenden Proteine zurückgeführt werden können.^[41,43] Verbindungen, die direkt an Actin binden, weisen meist eine hohe Toxizität auf, was aus dem Unvermögen zwischen normalen und transformierten Zellen zu unterscheiden resultiert. Die spezifische Wirkungsweise von Prieurianin (**32**) macht es als potentiellen Wirkstoff besonders interessant, da es die Möglichkeit bietet selektiv das Actin-Cytoskelett und damit die Proliferation von Krebszellen zu kontrollieren.

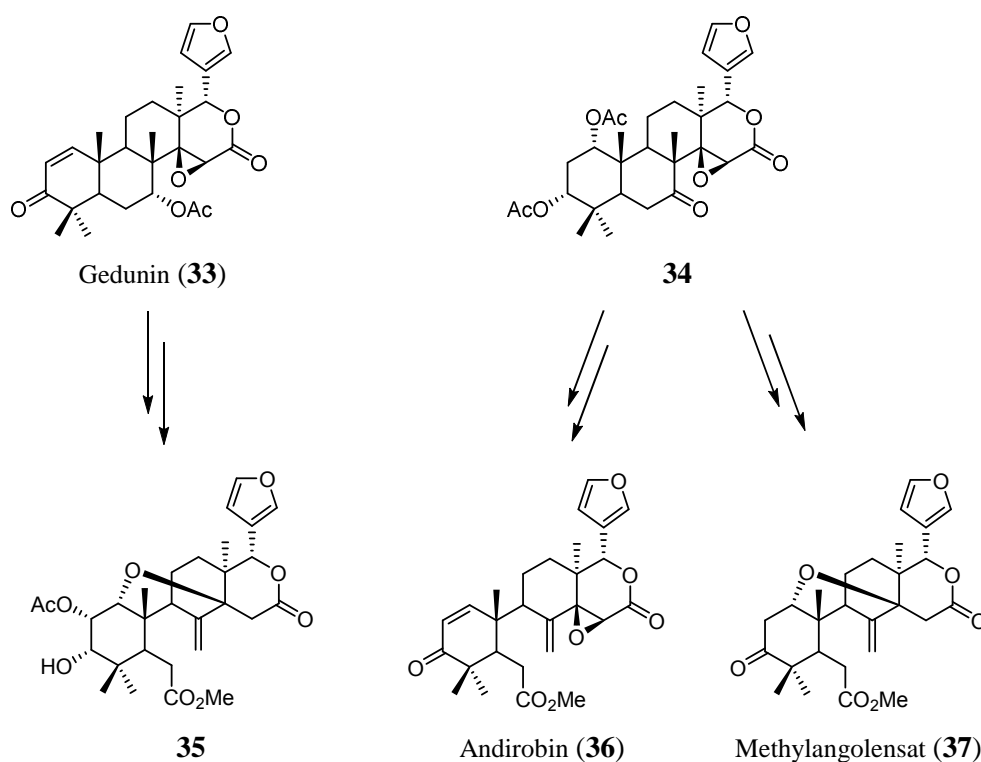
3.3 Synthesen von B-*seco* Limonoiden

Trotz der vielfältigen biologischen Eigenschaften von Limonoiden sind bisher nur wenige Synthesen dieser Naturstoffklasse beschrieben.^[25] Dies ist vermutlich auf die anspruchsvollen Gerüststrukturen mit komplexer Architektur und hoher Substitutionsdichte zurückzuführen.

In Prieurianin (**32**) ist der A-Ring über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung mit dem bicyclischen C-D-Ringsystem verknüpft. Dabei weist es wie die meisten anderen B-*seco* Limonoide eine exocyclische Doppelbindung an C⁸/C³⁰ auf. Abgesehen von wenigen semisynthetischen Darstellungen ist bis *dato* lediglich eine Totalsynthese eines B-*seco* Limonoids bekannt.

3.3.1 Semisynthesen

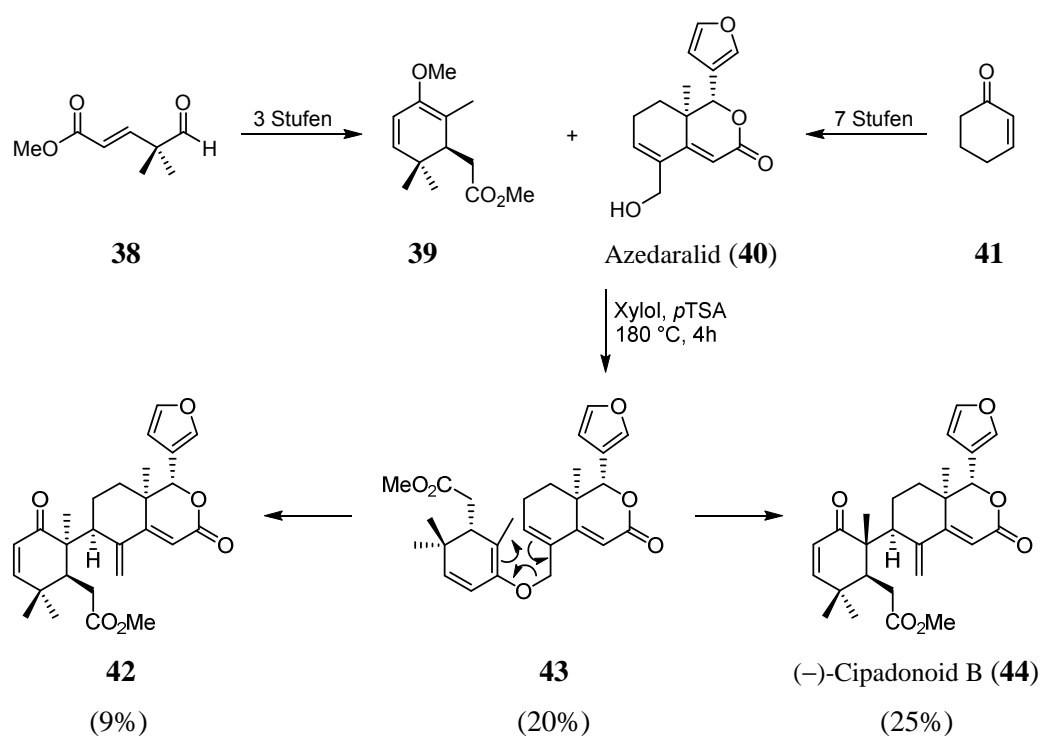
Drei B-*seco* Limonoide konnten bislang semisynthetisch erhalten werden. Die Darstellung von Andirobin (**36**) und Methylangolensat (**37**) gelang ausgehend von 7-Deacetoxy-7-oxokhivirin (**34**),^[44] während Gedunin (**33**) als Ausgangspunkt für die Synthese des Limonoids Methyl-2 α -acetoxy-3-deoxo-3 α -hydroxyangolensat (**35**)^[45] diente (Schema 2).



Schema 2. Übersicht über Semisynthesen von B-*seco* Limonoiden.

3.3.2 Totalsynthese von Cipadonoid B

2012 gelang *Williams et al.* die erste enantioselektive Totalsynthese von (–)-Cipadonoid B (**44**) (Schema 3).^[46] Das *abgebaute Limonoid* Azedaralid (**40**) diente dabei als wichtiges Intermediat und konnte ausgehend von Cyclohexenon **41** in sieben Stufen dargestellt werden. Schlüsselschritt der Synthese ist eine Ketal-Claisen-Umlagerung, mit der die beiden Bausteine **39** und **40** in einer Eintopf-Kaskaden-Reaktion in den Naturstoff überführt wurden. Dabei wurden neben (–)-Cipadonoid B (**44**) ein weiteres Diastereomer **42** sowie der Allylvinylother **43** isoliert. Fragment **39** konnte in drei Stufen ausgehend von Aldehyd **38** erhalten werden.



Schema 3. Totalsynthese von (–)-Cipadonoid B (**44**).

3.4 Bisherige Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts

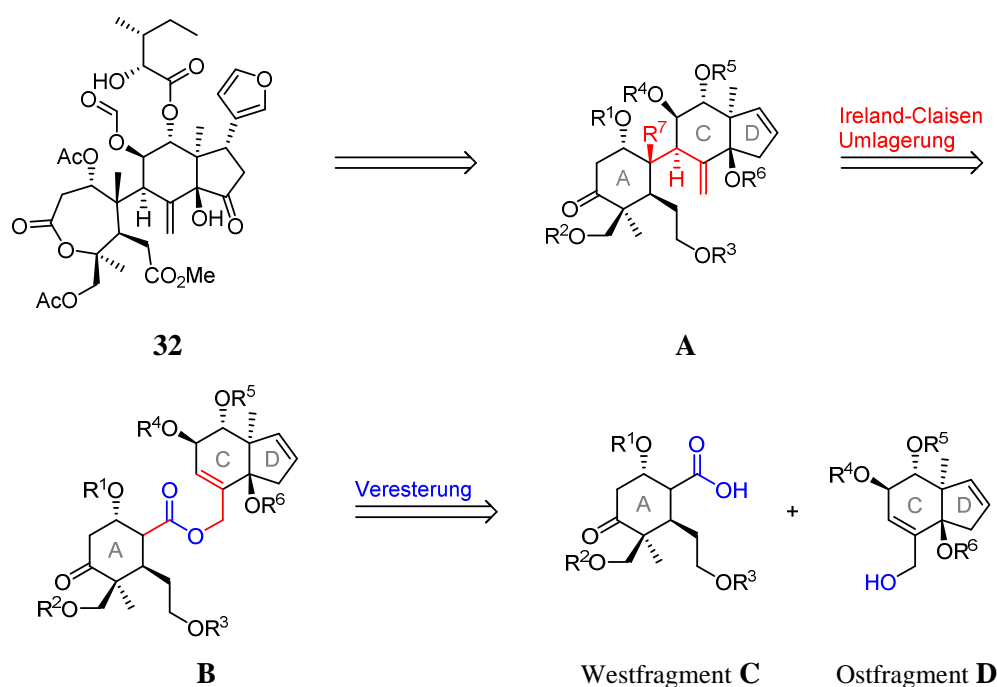
Aufgrund der signifikanten biologischen Aktivität als Actin-Modulator mit neuartiger Wirkungsweise und der strukturellen Komplexität stellt Prieurianin ein attraktives Synthesziel und eine potentielle Leitstruktur zur Entwicklung neuer Therapeutika dar. Da der Naturstoff nur in sehr geringen Mengen verfügbar ist, wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. *Waldmann* nach einer effizienten Synthesestrategie geforscht. Diese sollte möglichst konvergent und flexibel gestaltet werden, so dass das Grundgerüst entsprechend einfach modifiziert werden kann und so den Aufbau weiterer Derivate ermöglicht. Diese könnten dann für weiterführende Untersuchungen der zellulären Actindynamik fungieren, wie beispielsweise für *Pull-Down* Experimente zur Bestimmung des Proteintargets.

Im Folgenden werden Auszüge aus den bisherigen Studien zur Totalsynthese von Prieurianin (**32**), sowie die erfolgreiche Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts^[47] beschrieben. Die Arbeiten wurden von Dr. Hannah *Schuster* durchgeführt.^[48]

3.4.1 Retrosynthese

Schema 4 zeigt das entwickelte Synthesekonzept, in dem eine *Ireland-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselschritt fungiert. Prieurianin (**32**) lässt sich demnach auf ein West- **C** und ein Ostfragment **D** zurückführen, die über Veresterung zu dem Allylester **B** verknüpft werden sollen, um dann mittels einer *Ireland-Claisen-Umlagerung* in das Grundgerüst **A** überführt zu werden. Verschiedene Umwandlungen, wie Entschützungs- und Oxidationsreaktionen, die Einführung der Seitenketten und die Addition des Furanrings, würden abschließend den Naturstoff liefern.

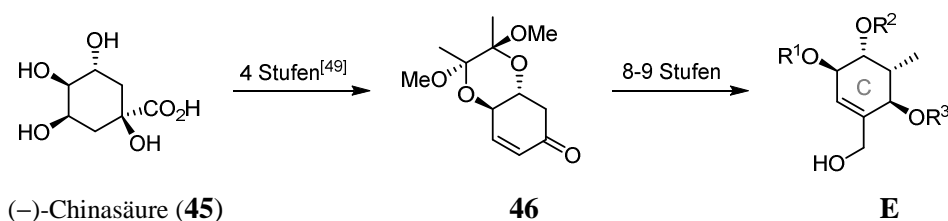
Anstelle der *Ireland-Claisen-Umlagerung* war in einer ersten Syntheseüberlegung eine klassische *Claisen-Umlagerung* vorgesehen. Modellstudien hatten jedoch gezeigt, dass diese Strategie nicht realisierbar ist, da der erforderliche Allylvinylother auf verschiedenen Wegen nicht erfolgreich hergestellt werden konnte.^[48]



Schema 4. Retrosynthetische Analyse von Prieurianin (**32**) mit einer *Ireland-Claisen*-Umlagerung als Schlüsselschritt. R⁷ = CO₂H.

3.4.2 Modellstudien zur *Ireland-Claisen*-Umlagerung

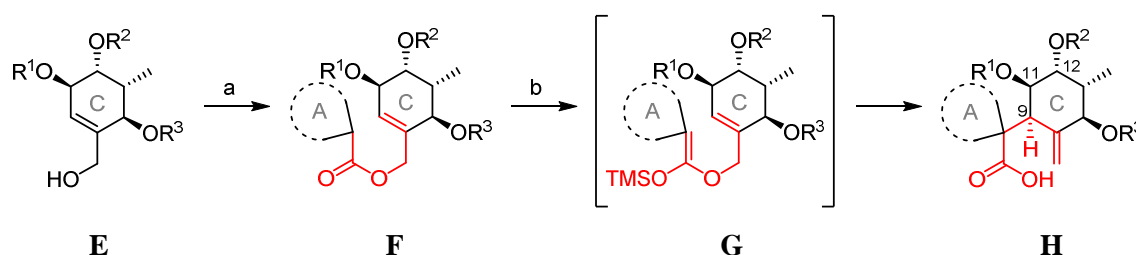
Die Durchführbarkeit der geplanten Synthesestrategie wurde zunächst anhand eines Modellsystems getestet. Dazu wurden ausgehend von (–)-Chinasäure (**45**) in 12-13 Stufen die Modell-Ostfragmente **E** synthetisiert (Schema 5).



Schema 5. Synthese der Modell-Ostfragmente **E**. R¹ = MOM, Piv, TBS, BDA; R² = MOM, Piv, TBS, BDA; R³ = MOM, Piv, TBS, TIPS.

Diese wurden durch Veresterung mit verschiedenen cyclischen und acyclischen Carbonsäuren erfolgreich zu den Modellumlagerungsvorläufern **F** umgesetzt (Schema 6). Die darauf folgende *Ireland-Claisen*-Umlagerung wurde durch Zugabe von KHMDS und TMSCl in Toluol eingeleitet und lieferte die Carbonsäuren **H** in guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten.

Anzumerken ist, dass Substrate mit einer rigiden Butan-2,3-diacetal-Schutzgruppe an C¹¹ und C¹² nicht zu den entsprechenden Carbonsäuren umgelagert werden konnten, ebenso wie Umlagerungsvorläufer, die eine freie Hydroxygruppe enthalten. Eine Keto-Funktionalität am Westfragment wurde hingegen toleriert. Während der Reaktion wurde die intermediäre Bildung des entsprechenden Silylenolethers beobachtet, der durch saure Aufarbeitung nach der Umlagerung wieder zum Keton umgewandelt werden konnte.



Schema 6. Veresterung der Modell-Ostfragmente **E** mit Modell-Westfragmenten und anschließende *Ireland-Claisen*-Umlagerung der Allylester **F** zu den Carbonsäuren **G**. Allgemeine Bedingungen: a) EDC·HCl, DMAP, Carbonsäure, CH₂Cl₂, RT, 15 - 22 h; Ausbeuten: 79% - quant.; b) KHMDS, Toluol, 2 h bei -78 °C, dann TMSCl, 15 min bei -78 °C, dann stufenlos auf 85 °C, über Nacht bei 85 °C; Ausbeuten: 75% - quant., *de* = 72 - 100%. R¹ = R² = R³ = MOM: 5 Beispiele; R¹ = R² = R³ = TBS: 2 Beispiele; R¹ = R² = R³ = Piv: 1 Beispiel.

Als Hauptdiastereomer wurde das gewünschte (9*S*)-konfigurierte Diastereomer erhalten. Dies kann durch einen stereoelektronisch bevorzugten axialen Angriff des Silylketenacetals auf die Doppelbindung erklärt werden, was im Einklang mit Untersuchungen von *Ireland et al.*^[50] steht. Abbildung 10 zeigt dies beispielhaft für den TBS-geschützten Umlagerungsvorläufer **47**. Die Diastereoselektivität steigt mit dem sterischen Anspruch der Schutzgruppe (TBS > Piv > MOM).

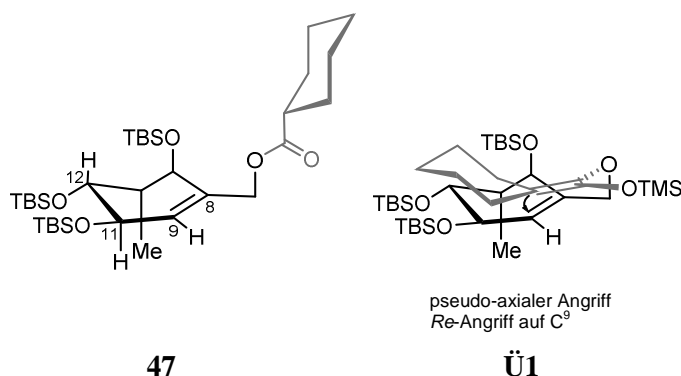


Abbildung 10. Konformation des Umlagerungsvorläufers **47** und möglicher Übergangszustand **Ü1** der *Ireland-Claisen*-Umlagerung.

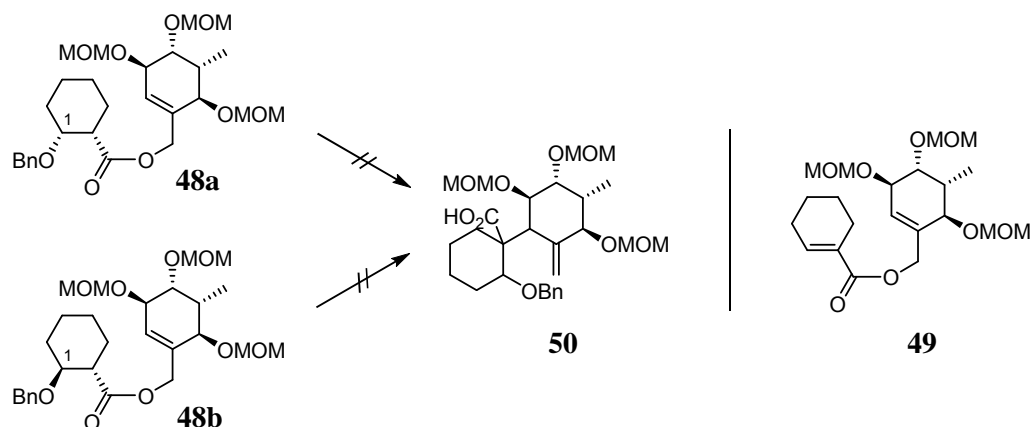
3.4.2.1 Modellstudien mit β -substituierten Allylestern

Mit Blick auf die Totalsynthese von Prieurianin (**32**) wurden Studien zur Umlagerung mit einem β -substituierten Allylester durchgeführt. Dies ist von Bedeutung, da Prieurianin (**32**), wie viele andere Limonoide, an der C¹-Position oxidiert ist. Umlagerungen mit β -substituierten Allylestern sind generell möglich, in der Literatur sind aber nur wenige Beispiele von *Ireland-Claisen*-Umlagerungen mit β -Alkoxyestern beschrieben.^[51] Dies ist wahrscheinlich vor allem auf die unerwünschte Eliminierung der β -Alkoxygruppe zurückzuführen, die unter den basischen Reaktionsbedingungen ablaufen kann. Es ist zu erwarten, dass die Eliminierung in *syn*-substituierten β -Alkoxyestern schneller abläuft, da sich das Proton und die Abgangsgruppe in einer *anti*-periplanaren Anordnung befinden (Abbildung 11).



Abbildung 11. β -Eliminierung der Alkoxygruppe in *syn*- (links) und *anti*-substituierten (rechts) β -Alkoxyestern.

Um das Verhalten von β -substituierten Allylestern in der [3,3]-sigmatropen Umlagerung zu untersuchen, wurden der *syn*-substituierte und der *anti*-substituierte Umlagerungsvorläufer **48a** und **48b** synthetisiert (Schema 7). Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (unterschiedliche Basen, Lösungsmittel und Temperaturführungen) konnte jedoch in beiden Fällen lediglich das Eliminierungsprodukt **49** isoliert werden.

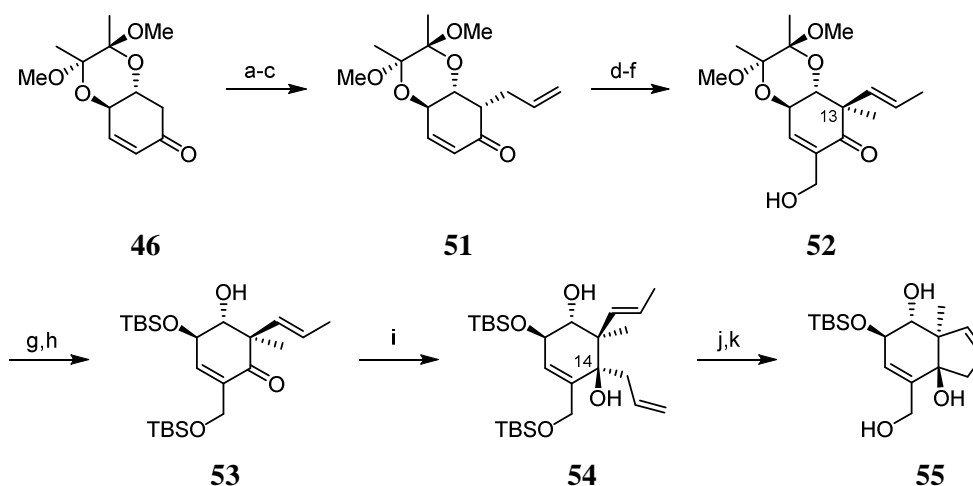


Schema 7. Versuche zur *Ireland-Claisen*-Umlagerung der β -Alkoxyester **48a** und **48b**.

Darüber hinaus verliefen auch eine dianionische *Ireland-Claisen-Umlagerung* des entsprechenden β -Hydroxyesters und eine *Carroll-Umlagerung* des entsprechenden β -Ketoesters erfolglos.

3.4.3 Synthese des Ostfragments

Die Synthese des *trans*-anellierten Ostfragments **55** gelang in 15 Stufen ausgehend von (–)-Chinasäure (**45**) in einer Gesamtausbeute von 3% (Schema 8). Der Aufbau des quartären Zentrums an C¹³ erfolgte substratkontrolliert mit exzellenter Stereokontrolle, während das zweite quartäre Zentrum an C¹⁴ nur mit einer Diastereoselektivität von 2:1 zugunsten des unerwünschten Diastereomers generiert werden konnte. Der Aufbau des Bicyclus mittels Ringschlussmetathese gelang schließlich in guter Ausbeute.

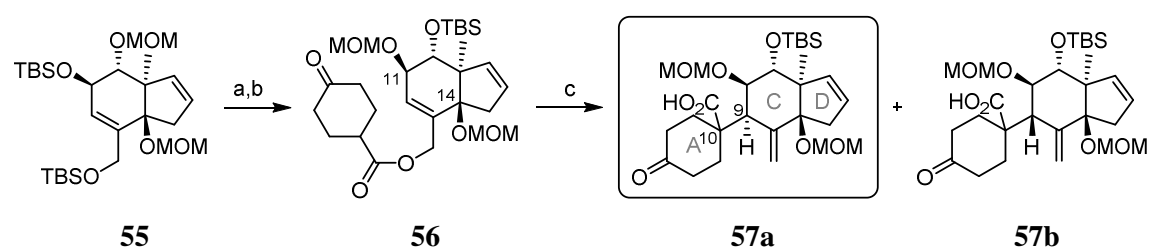


Schema 8. Synthese des Ostfragments **55**. Bedingungen: a) LiHMDS, TMSCl, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min; b) NBS, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min, 68% (2 Stufen); c) Allyltributylzinn, AIBN, Toluol, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h, 81%, *de* = 80%; d) KHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, dann MeI, RT, 30 min, 74%, *de* = 100%; e) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, Toluol, $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 Tage, 70% (81% brsm); f) Paraformaldehyd, Imidazol, THF/1 M NaHCO_3 (2:1), RT, 19 h, 74%; g) TFA/ H_2O (3:1), RT, 30 min, 84%; h) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 18 h, 94%; i) Tetraallylzinn, BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach RT, 30 min, 72%, *dr* = ca. 1:2; j) *Grubbs*-I-Katalysator, CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 80%; k) HF·Pyridin, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach RT, 20 h, 99%.

3.4.4 Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts

Zur Synthese des B-*seco* Limonoid-Grundgerüsts wurde das Ostfragment **55** mit 4-Oxocyclohexylcarbonsäure als Modell-Westfragment verestert und nach Schützung der freien OH-Gruppen wurde der Umlagerungsvorläufer **56** erhalten (Schema 9).

Unter Anwendung der für die Modellsysteme entwickelten Reaktionsbedingungen zur *Ireland-Claisen-Umlagerung* (s. Kapitel 3.4.2) konnte jedoch kein Umlagerungsprodukt sondern lediglich die Spaltung des Esters beobachtet werden. Entscheidend für eine erfolgreiche Umlagerung war zum einen das graduelle Erhöhen der Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 6 h und zum anderen die Verwendung eines Überschusses an aktiviertem $\text{TMSCl}^{[52]}$ (Schema 9). Die Umsetzung lieferte das *B-seco* Limonoid Grundgerüst **57a** und sein C^9 -Epimer **57b** in 88% Gesamtausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von ca. 1:2.



Schema 9. Synthese und anschließende *Ireland-Claisen-Umlagerung* von Allylester **56**. Bedingungen: a) EDC·HCl, DMAP, 4-Oxocyclohexylcarbonsäure, CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 80%; b) DIPEA, MOMCl, NaI, THF, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16 h, 62%; c) LiHMDS, $\text{TMSCl}/\text{NEt}_3$ (1:1), Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 6 h, 60 h bei $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 88%, $dr = 1:2$ (**57a**:**57b**).

Im Gegensatz zu den Modellsystemen verlief die *Ireland-Claisen-Umlagerung* in diesem Fall mit geringer und gleichzeitig inverser Diastereoselektivität. Der von *Ireland et al.*^[50] beschriebene und in den Modellstudien beobachtete *pseudo*-axiale Angriff des Silylketenacetals ist vermutlich aus sterischen und elektrostatischen Gründen durch den MOM-Ether an C^{14} nicht mehr bevorzugt. Möglicherweise führt die Rigidität des Bicyclus dazu, dass die Übergangszustände $\ddot{\text{U}}2$ und $\ddot{\text{U}}3$ miteinander konkurrieren ohne Präferenz für eine Konformation, die einen *pseudo*-axialen Angriff eindeutig begünstigt (Abbildung 12). Außerdem deuten MM2-Konformationsanalysen darauf hin, dass die terminale Methoxygruppe des C^{14} -MOM-Ethers mit dem C^{11} -Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrückenbindung ausbilden kann, was einen axialen Angriff auf die Doppelbindung ebenfalls hemmt.

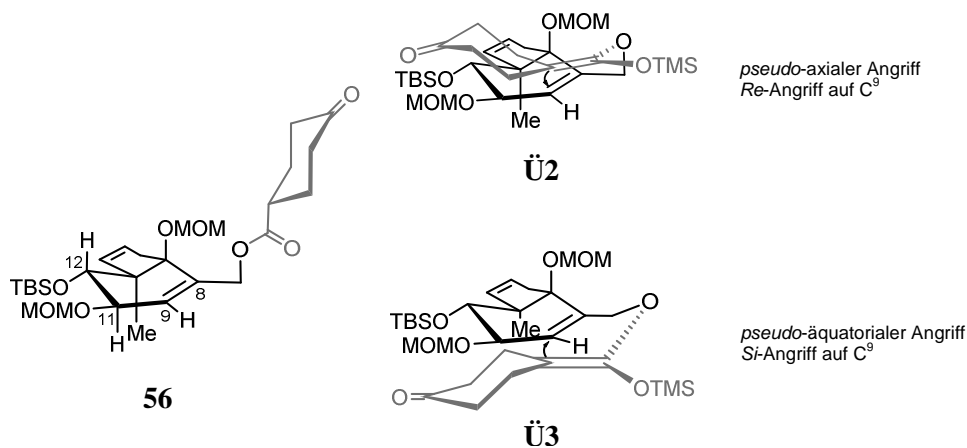


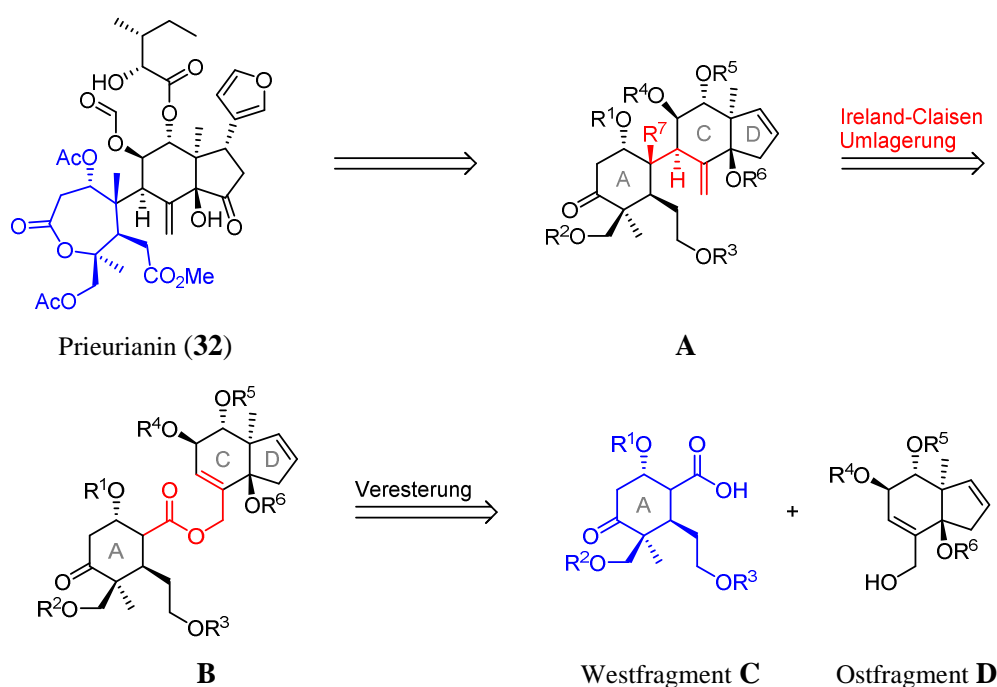
Abbildung 12. Konformation des Umlagerungsvorläufers **56** und mögliche Übergangszustände **Ü2** und **Ü3** der [3,3]-sigmatropen Umlagerung.

Die Studien von Dr. Hannah Schuster^[48] zeigen, dass die *Ireland-Claisen*-Umlagerung eine geeignete Methode ist, um die zentrale C⁹-C¹⁰-Bindung in *B-seco* Limonoiden aufzubauen. Somit wurde ein synthetischer Zugang zum *B-seco* Limonoid Grundgerüst entwickelt. Unglücklicherweise läuft die [3,3]-sigmatrope Umlagerung unter den etablierten Bedingungen nicht diastereoselektiv ab. Um die Diastereoselektivität zu verbessern, wurde an C¹¹ anstelle der MOM-Schutzgruppe eine sterisch anspruchsvolle TIPS-Schutzgruppe installiert. Die sterische Abschirmung führte jedoch dazu, dass die Reaktion gar nicht ablief und folglich kein Umlagerungsprodukt isoliert werden konnte. Unabhängig davon ist zu erwarten, dass ein vollsubstituiertes Westfragment ebenfalls Einfluss auf die Diastereoselektivität haben wird.

4 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die vorangehenden Arbeiten zur Totalsynthese von Prieurianin (**32**) fortgeführt werden. Das geplante Synthesekonzept basierte auf der Zerlegung des Naturstoffs in ein West- **C** und ein Ostfragment **D** und sah eine *Ireland-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselschritt vor (Schema 10).

In vorherigen Studien wurde bereits ein synthetischer Zugang zum Ostfragment **D** erarbeitet. Der Schwerpunkt der Arbeit lag daher zunächst auf der Entwicklung einer Synthesestrategie zur Darstellung des Westfragments **C**. Anschließend sollten die beiden Fragmente durch eine Veresterung verknüpft und auf Grundlage der in Kapitel 3.4 beschriebenen Modellstudien zur *Ireland-Claisen-Umlagerung* zum Prieurianin-Grundgerüst **A** umgelagert werden. Nach erfolgreicher Umlagerung sollten weiterführende synthetische Studien zum Abschluss der Totalsynthese durchgeführt werden.



Schema 10. Retrosynthetische Analyse von Prieurianin (**32**) mit einer *Ireland-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselschritt. R⁷ = CO₂H.

5 Synthetische Arbeiten

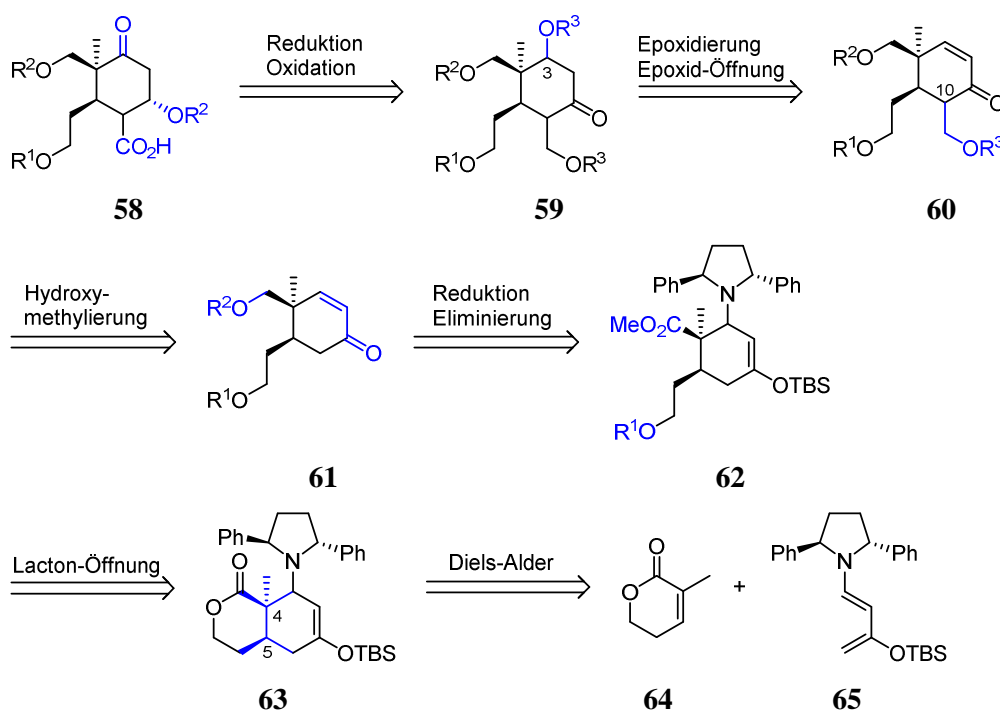
5.1 Synthese des Westfragments

5.1.1 Synthesestrategie I: „Diels-Alder-Route“

5.1.1.1 Retrosynthese

Das Westfragment enthält drei Stereozentren, inklusive einem quartären Zentrum, ist hochoxidiert und weist außerdem eine hohe Substitutionsdichte auf, was die Synthese besonders anspruchsvoll macht.

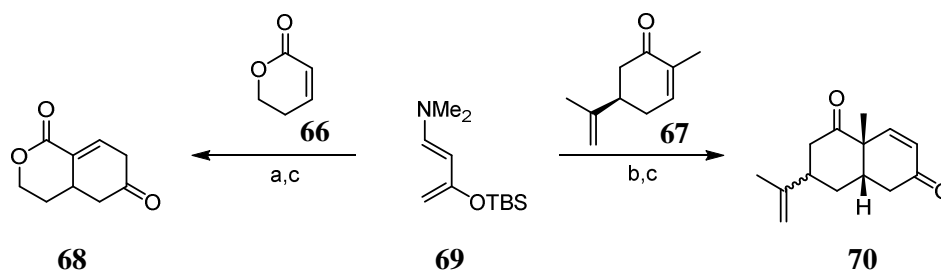
Die retrosynthetische Analyse des Westfragments (Schema 11) basierte zunächst auf einer asymmetrischen *Diels-Alder*-Reaktion zwischen dem α,β -ungesättigten Lacton **64** und dem chiralen Dien **65** zum Cycloadditionsprodukt **63** und die damit verbundene Einführung der Stereochemie an C⁴ und C⁵. Die Darstellung der beiden Ausgangsmaterialien ist in der Literatur beschrieben.



Schema 11. Retrosynthetische Analyse des Westfragments mit einer asymmetrischen *Diels-Alder*-Reaktion als Schlüsselschritt.

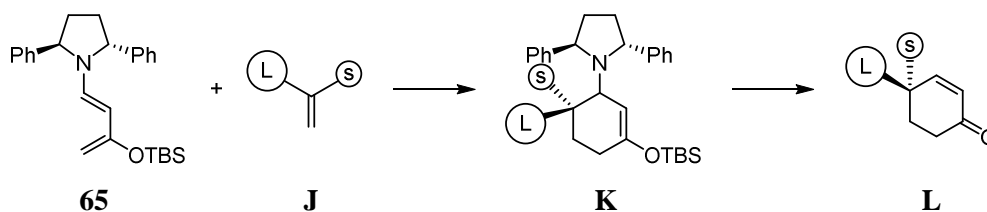
Eine Sequenz aus Lacton-Öffnung, Reduktion und Eliminierung des chiralen Auxiliars sollte Enon **61** liefern. Die Carbonsäurefunktion an C¹⁰ sollte über eine Kombination aus Hydroxymethylierung und Oxidation aufgebaut werden. Vorangehende Studien hatten gezeigt, dass eine direkte Einführung der COOR-Gruppe über *Mander*-Carboxylierung^[53] zu Problemen führte, da ein enolisierbarer β -Ketoester gebildet wird. Weiterhin war geplant über eine Epoxidierung und nachfolgende regioselektive Öffnung des Epoxids die Hydroxyfunktion an C³ zu installieren. Diastereoselektive Reduktion des Ketons und simultane Oxidation des C³-Alkohols und der C¹⁰-Seitenkette würden dann einen Zugang zum Westfragment **58** eröffnen.

Grundlage für die geplante stereoselektive *Diels-Alder*-Reaktion waren Arbeiten von *Rawal et al.*^[54-57] α,β -Ungesättigte Lactone zeigen normalerweise eine geringe Reaktivität in *Diels-Alder*-Reaktionen, ebenso wie trisubstituierte Dienophile. *Rawal et al.*^[57] berichteten von einer [4+2]-Cycloaddition zwischen dem aktivierten 1-Amino-3-silyloxy-1,3-butadien **69** (*Rawal*-Dien) und Dihydropyranon **66** sowie (*R*)-Carvon (**67**) (Schema 12). Nach Behandlung mit HF wurden die Bicyclen **68** und **70** in guter bis moderater Ausbeute erhalten. Allerdings wurde das *Rawal*-Dien **69** in den Ansätzen im 1,5-fachen bzw. zweifachen Überschuss eingesetzt.



Schema 12. Beispiele für *Diels-Alder*-Reaktionen des *Rawal*-Diens **69** mit cyclischen Dienophilen. Bedingungen: a) **66** (0.7 Äq.), Toluol, 80 °C, 17 h; b) **67** (0.5 Äq.), Toluol, 110 °C, 48 h; c) 10% HF in MeCN, 76% für **68**, 60% für **70**.

Darüber hinaus wurde eine asymmetrische Variante der *Diels-Alder*-Reaktion durch Einsatz eines chiralen Aminosilyloxydiens **65** entwickelt (Schema 13).^[55,56] Dieses reagiert mit verschiedenen Dienophilen **J** zu den entsprechenden Additionsprodukten **K**, die nach HF-vermittelter Hydrolyse eine Reihe von 4-substituierten Cyclohexenonen **L** in guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten liefern. Die Stereoselektivität lässt sich im Wesentlichen über sterische Faktoren erklären. Es wird angenommen, dass sich das Dienophil im Übergangszustand bevorzugt so anordnet, dass der sterisch anspruchsvollste Rest von der Phenylgruppe weg zeigt.

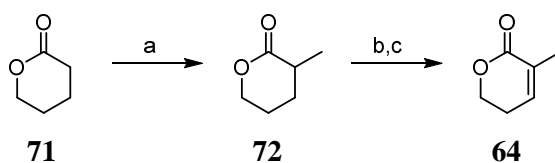


Schema 13. Asymmetrische *Diels-Alder*-Reaktion zur Synthese von 4-substituierten Cyclohexenonen. L = großer Rest; s = kleiner Rest.

5.1.1.2 Studien zur „Diels-Alder-Route“

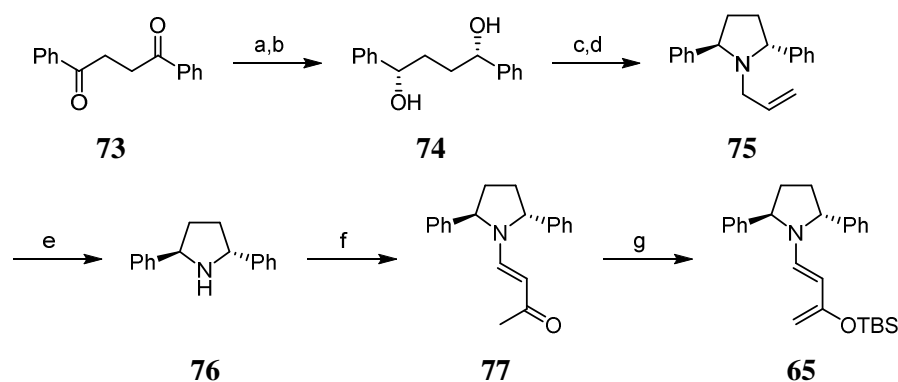
Die Studien zur Darstellung des Westfragments über die „*Diels-Alder*-Route“ wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Rémi Martinez^[58] durchgeführt.

Die Darstellung des Dienophils **64** gelang ausgehend von δ -Valerolacton **71** in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[59] in drei Stufen (Schema 14).



Schema 14. Synthese des α,β -ungesättigten Lactons **64**. Bedingungen: a) LDA, MeI, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 2,5 h, 72%; b) LDA, PhSeCl, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 3,5 h; c) H_2O_2 , THF, $-5\text{ }^\circ\text{C}$ nach $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 77% (2 Stufen).

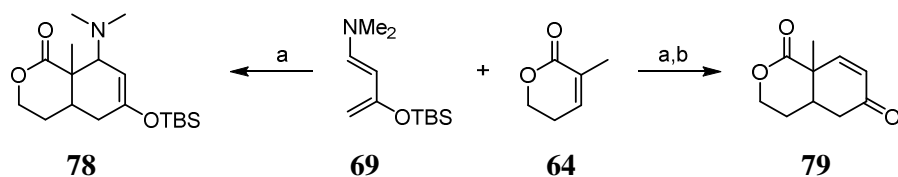
Das chirale Dien **65** wurde ebenfalls über eine literaturbekannte Vorschrift hergestellt (Schema 15).^[60] 1,4-Diphenyl-1,4-butandion wurde mittels $(-)$ -Ipc₂BCl diastereoselektiv zum Diol **74** reduziert. Mesylierung und nachfolgende Zugabe von Allylamin lieferte das *N*-Allylpyrrolidin **75**. Nach Abspaltung der Allylgruppe mit dem *Wilkinson*-Katalysator wurde Pyrrolidin **76** erhalten, welches in einer Additions-/Eliminierungsreaktion zum vinylogenen Amid **77** umgesetzt wurde. Deprotonierung mit KHMDS und Abfangen des Enolats mit TBSCl lieferte schließlich das chirale Dien **65**, welches ohne weitere Reinigung in der *Diels-Alder*-Reaktion eingesetzt wurde.



Schema 15. Synthese des chiralen Diens **65**. Bedingungen: a) $(-)\text{-Ipc}_2\text{BCl}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, über Nacht b) DEA, Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, über Nacht, 56%; c) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; d) H_2NAlI , $0\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT über Nacht, 58% (2 Stufen); e) $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (5:1), Rückfluss, 3 h, 82%; f) Methoxybutenon, CH_2Cl_2 , $70\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h, 91%; g) KHMDS , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach $-30\text{ }^\circ\text{C}$ in 3 h, dann TBSCl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 30 min, quant..

Das α,β -ungesättigte Lacton **64** wurde zunächst in der racemischen *Diels-Alder*-Reaktion getestet (Schema 16). Umsetzung mit 2 Äquivalenten des achiralen, kommerziell erhältlichen *Rawal*-Diens **69** bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ in Toluol lieferte Cycloaddukt **78** in 47% Ausbeute. Die Reaktion zeigte keinen vollständigen Umsatz. $[4+2]$ -Cycloaddition mit nachfolgender HF-vermittelter Eliminierung ergab den Bicyclus in geringfügig höherer Ausbeute (55%). Bei Einsatz äquimolarer Mengen des Diens **69**, sank die Ausbeute auf 36%.

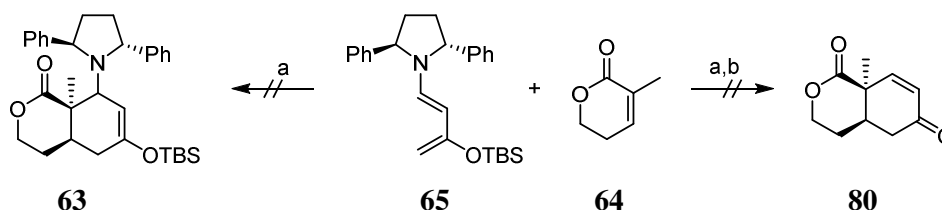
Versuche den Umsatz der *Diels-Alder*-Reaktion durch Zusatz einer Lewis-Säure (Zinkchlorid) oder durch Mikrowellenstrahlung zu steigern blieben erfolglos.



Schema 16. *Diels-Alder*-Reaktion zwischen *Rawal*-Dien **69** und dem α,β -ungesättigten Lacton **64**. Bedingungen: a) Toluol, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 48 h, 47% (bei 2 Äq. **69**); b) HF (4 M in MeCN), MeCN, RT, 2 h, 55% (bei 2 Äq. **69**), 36% (bei 1 Äq. **69**).

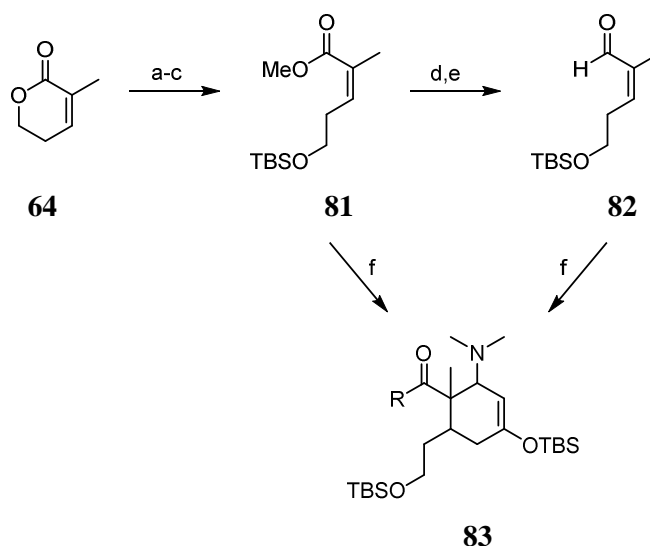
Trotz der mäßigen Ausbeuten in der racemischen *Diels-Alder*-Reaktion, wurde das α,β -ungesättigte Lacton **64** mit dem chiralen Dien **65** in Toluol umgesetzt (Schema 17). Bei Temperaturen bis zu $120\text{ }^\circ\text{C}$ und Reaktionszeiten von bis zu 4 Tagen, konnte jedoch weder die Bildung des primären Additionsprodukts **63**, noch die Bildung des Bicyclus **80** (nach Behandlung

mit HF) nachgewiesen werden. Ursache dafür ist wahrscheinlich, abgesehen von der mäßigen Reaktivität, eine sterische Hinderung zwischen dem trisubstituierten Dienophil und dem sterisch anspruchsvollen Amin des chiralen Diens.



Schema 17. Versuche zur stereoselektiven *Diels-Alder*-Reaktion zwischen dem chiralen Dien **65** und dem α,β -ungesättigten Lacton **64**. Bedingungen: a) Toluol, 90 °C - 120 °C, bis zu 4 Tage; b) HF (4 M in MeCN), MeCN, RT.

Da α,β -ungesättigte Ester im Allgemeinen reaktiver sind als die entsprechenden Lactone^[61], wurden in einer nicht optimierten Sequenz aus dem Lacton **64** die acyclischen *cis*-Dienophile **81** und **82** synthetisiert und mit dem *Rawal*-Dien **69** zur Reaktion gebracht (Schema 18). Dabei wurde sowohl für den Methylester **81** als auch für den reaktiveren Aldehyd **82** wiederum ein geringer Umsatz beobachtet. Aus diesem Grund wurden sie nicht in der asymmetrischen *Diels-Alder*-Reaktion getestet.



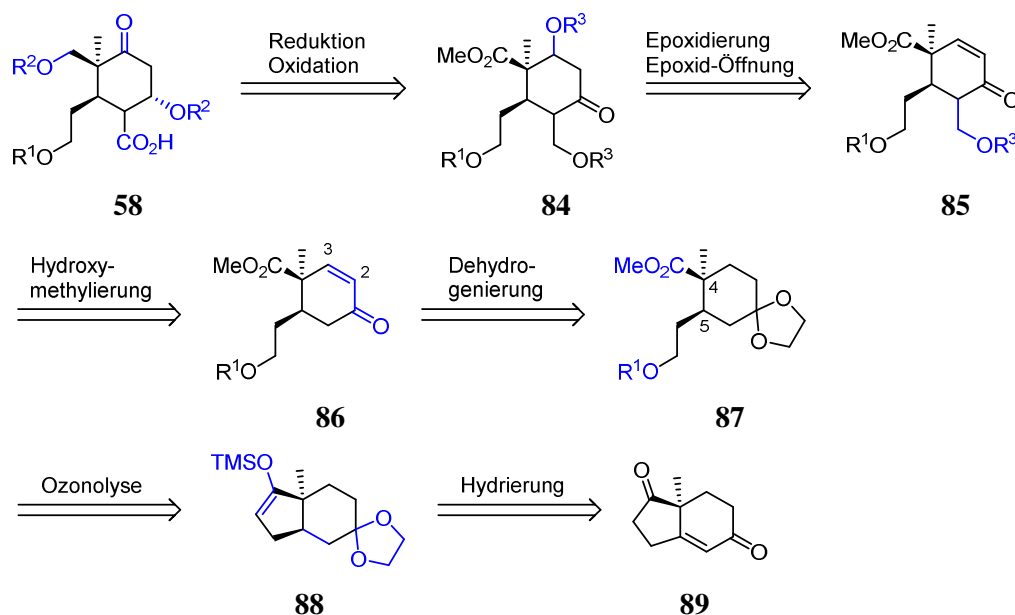
Schema 18. Synthese und *Diels-Alder*-Reaktion der *cis*-Dienophile **81** und **82**. Bedingungen: a) KOH, H₂O, Rückfluss, 1 h; b) MeI, DMF, RT, über Nacht; c) TBSCl, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C nach RT, 2 h, 48% (3 Stufen); d) LiAlH₄, THF, 0 °C nach RT, 1 h, 49%; e) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, über Nacht, 62%; f) **69**, Toluol, 100 °C, 3 Tage, geringer Umsatz. R = OMe oder H.

Da die geplante asymmetrische *Diels-Alder*-Reaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, da das gewünschte Cycloaddukt unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht zugänglich war, wurde der in Schema 11 dargestellte Syntheseansatz nicht weiter verfolgt.

5.1.2 Synthesestrategie II: „Hajos-Parrish-Keton-Route“

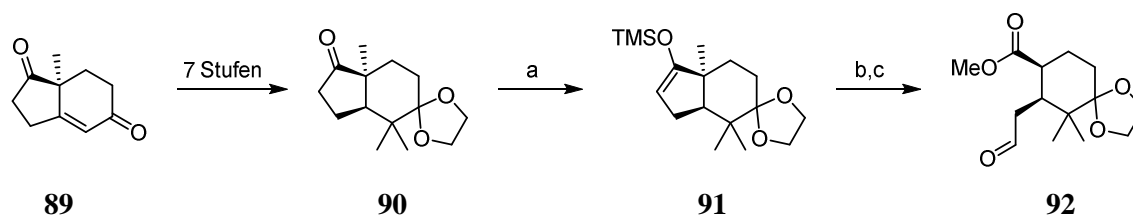
5.1.2.1 Retrosynthese

Als Alternative zur *Diels-Alder*-Route wurde die in Schema 19 dargestellte Synthesestrategie erarbeitet. Retrosynthetisch kann das Westfragment **58** dabei auf das *Hajos-Parrish*-Keton^[62] (**89**) zurückgeführt werden. Dieses ist kommerziell erhältlich oder kann über eine Dreistufen-Sequenz^[62] einfach dargestellt werden. Außerdem weist es bereits die korrekte Konfiguration für das quartäre Zentrum an C⁴ auf. Das Stereozentrum an C⁵ sollte dann über eine diastereoselektive Hydrierung aufgebaut werden.



Schema 19. Retrosynthetische Analyse des Westfragments mit *Hajos-Parrish*-Keton (**89**) als Startmaterial.

Ausgangspunkt für die darauf folgende, geplante ozonolytische Spaltung des 5-Rings war eine Synthesesequenz von *Arseniyadis et al.*^[63,64], in der der strukturell ähnliche Bicyclus **90** über drei Stufen in den Esteraldehyd **92** überführt werden konnte (Schema 20).

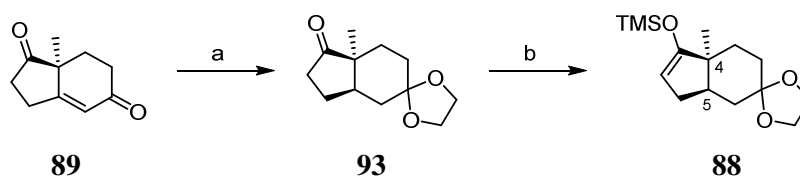


Schema 20. Literaturbeschriebene^[63,64] Synthesesequenz zur Überführung des *Hajos-Parrish*-Ketons (**89**) in Aldehyd **92**. Bedingungen: a) TMSOTf, Collidin, CH₂Cl₂, RT, 93%; b) O₃, CH₂Cl₂, Pyridin, -78 °C, dann PPh₃; c) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 61% (2 Stufen).

Nach Reduktion des Aldehyds und regioselektiver Einführung der C²/C³-Doppelbindung könnte Enon **86** erhalten werden (Schema 19). Die abschließenden Transformationen der geplanten Synthese des Westfragments **58** entsprechen denen der ersten Synthesestrategie (vgl. Schema 11).

5.1.2.2 Studien zur „Hajos-Parrish-Keton-Route“

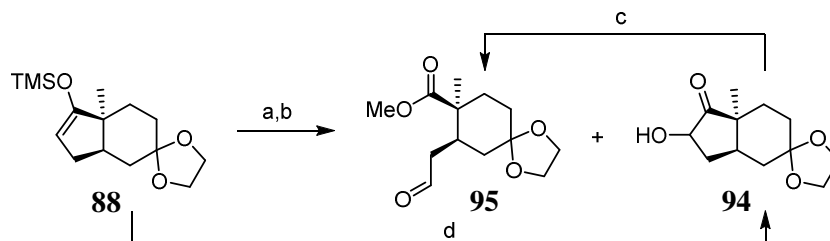
Das *Hajos-Parrish*-Keton (**89**) wurde entweder kommerziell bezogen oder nach Literaturvorschrift^[62] synthetisiert. Regioselektive Schützung des weniger gehinderten Ketons als cyclisches Acetal und diastereoselektive Hydrierung der Doppelbindung lieferten über eine literaturbekannte Eintopfreaktion^[65] das *cis*-Hydrindanon **93** in 97% Ausbeute (Schema 21). Damit wurde neben dem quartären Zentrum an C⁴ auch die richtige Konfiguration an C⁵ installiert. Für die geplante Ringspaltung mittels Ozonolyse wurde Verbindung **93** in quantitativer Ausbeute in den entsprechenden TMS-Enolether **88** überführt.



Schema 21. Synthese des Silylenolethers **88** ausgehend vom *Hajos-Parrish*-Keton (**89**). Bedingungen: a) HO(CH₂)₂OH, THF, Pd/C, H₂, pH = 5, RT, 5 h, 97%; b) LDA, TMSCl, THF, -78°C nach RT, 1.5 h, quant..

Die ozonolytische Spaltung der Doppelbindung in **88** lieferte nach Aufarbeitung mit Dimethylsulfid und anschließender Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan den Esteraldehyd **95** in moderater Ausbeute (Schema 22). Acyloin **94** wurde als Nebenprodukt gebildet, was schon bei *Arseniyadis et al.*^[63,64] beobachtet wurde, konnte jedoch in den Esteraldehyd **95** überführt werden. Bleitetraacetat in Toluol/Methanol lieferte in diesem Fall

bessere Ergebnisse als eine Kombination aus Natriumperiodatspaltung und Veresterung. Es ist anzumerken, dass die Ausbeuten der Ozonolyse bei kleinen Ansätzen schwer zu reproduzieren sind. Ausbeute, Reinheit und Diastereomerenverhältnis des α -Hydroxyketons **94** variierten ebenfalls je nach Ansatzgröße.



Schema 22. Oxidative Spaltung des Silylenolethers **88**. Bedingungen: a) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann DMS, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT; b) $TMSCHN_2$, $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1), RT, 30 min, 59% **95** (2 Stufen), 21% **94**; c) $Pb(OAc)_4$, $MeOH/Toluol$ (3:1), RT, 50 min, 65%; d) s. Tabelle 1.

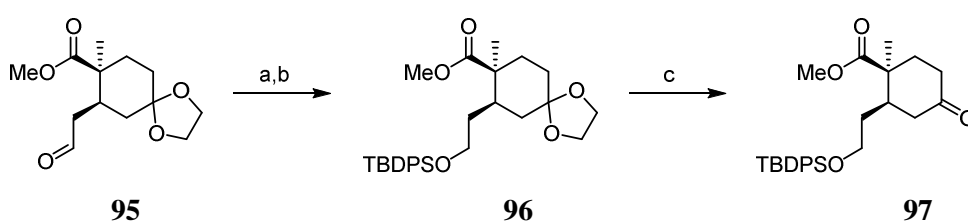
Aufgrund der Probleme mit der Reproduzierbarkeit bei der Ozonolyse wurde evaluiert, ob über eine Sequenz, in der der Silylenolether **88** zunächst direkt in das Acyloin **94** überführt und dann zum Esteraldehyd **95** umgewandelt wird, bessere Ergebnisse erzielt werden können (Schema 22, Tabelle 1). Katalytische Mengen OsO_4 in Gegenwart von NMO lieferten das α -Hydroxyketon **94** in moderaten 52% Ausbeute (Eintrag 1). Unter *Lemieux-Johnson* Bedingungen^[66] wurde lediglich die Hydrolyse des TMS-Enolethers beobachtet (Eintrag 2). *Lachance et al.*^[67] berichteten von der Oxidation eines Silylenolethers durch *in situ* generiertes DMDO. Die Anwendung dieser Bedingungen lieferte Acyloin **94** aber lediglich in 25% Ausbeute, da auch hier Desilylierung des Startmaterials als Nebenreaktion auftrat (Eintrag 3).

Tabelle 1. Reaktionsbedingungen zur direkten Überführung des Silylenolethers **88** in das Acyloin **94**.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	OsO_4 (kat.), NMO, Aceton/ H_2O (8:1), $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow RT$ ^[68]	52% Ausbeute
2	OsO_4 (kat.), $NaIO_4$, THF/ H_2O (5:1), RT ^[69]	Hydrolyse des Silylenolethers
3	Oxone [®] , $NaHCO_3$, Aceton/ H_2O (2:1), RT ^[67]	25% Ausbeute Hydrolyse des Silylenolethers
4	1. <i>m</i> CPBA, CH_2Cl_2 , $-7\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow RT$ 2. TBAF, THF, $-7\text{ }^\circ\text{C}$ ^[70]	Acyloin + Nebenprodukte
5	1. <i>m</i> CPBA, $KHCO_3$, Hexan, $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow RT$ 2. $NaHCO_3$, $MeOH/H_2O$ (1:1), RT ^[71]	67% Ausbeute

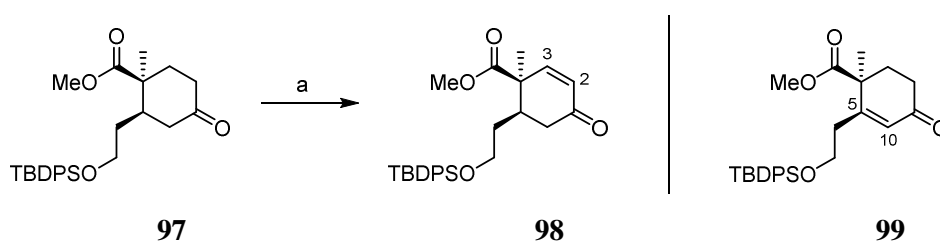
Letztlich konnte auch durch *Rubottom*-Oxidation^[72] mit *m*CPBA und nachfolgender Silylspaltung nur eine Ausbeute von 67% erzielt werden (Eintrag 5), so dass entschieden wurde den Esteraldehyd **95** weiterhin über die Ozonolyse zu generieren.

Die Reduktion des Aldehyds in **95** mit NaBH₄ lieferte den primären Alkohol, der unter Standardbedingungen als TBDPS-Ether geschützt wurde (Schema 23). Die selektive Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe in Gegenwart des TBDPS-Ethers gelang durch Behandlung mit Perchlorsäure in 96% Ausbeute.



Schema 23. Synthese des Ketons **97**. Bedingungen: a) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min; b) TBDPSCl, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 78% (2 Stufen); c) CH₂Cl₂/H₂O/HClO₄ (25:5:1), RT, 6 h, 96%.

Die weitere Syntheseplanung beinhaltete die regioselektive Einführung der Doppelbindung (Schema 24). Dazu wurden verschiedene Reaktionswege getestet, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.



Schema 24. Regioselektive Einführung der Doppelbindung in **97**. Bedingungen: a) s. Tabelle 2.

Zunächst wurde ein zweistufiges Verfahren, bestehend aus Deprotonierung zum Enolat und Überführung zum Selenorganyl gefolgt von einer oxidativen Eliminierung mit Wasserstoffperoxid, untersucht. Sowohl mit LDA als auch mit LiHMDS als Base konnten dabei nur moderate Ausbeuten erreicht werden, da unter anderem die Bildung des C⁵/C¹⁰-Doppelbindungsisomers **99** beobachtet wurde (Eintrag 1 und 2). Daraufhin wurde versucht durch

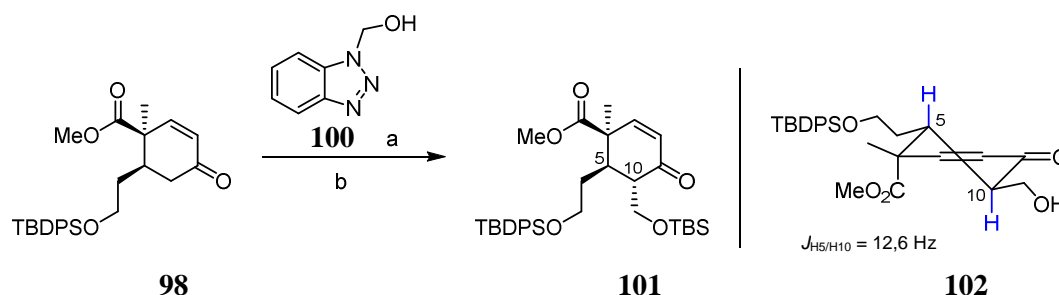
Abfangen des Enolats mit sterisch anspruchsvollem TESCOl eine höhere Regioselektivität zu erzielen, was jedoch nicht zum gewünschten Erfolg führte (Eintrag 3). Als nächstes wurde ein einstufiges Protokoll nach *Nicolaou et al.*^[73] getestet. Hierbei sorgt ein IBX-vermittelter Einelektronentransfer bei erhöhter Temperatur oder in Gegenwart von MPO zur Bildung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung. Unter Anwendung dieser Bedingungen konnte jedoch kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 4 und 5). Dies war insofern problematisch, als dass annähernd identische R_f -Werte von Startmaterial und dehydrogeniertem Produkt eine säulenchromatographische Trennung unmöglich machten. *Saegusa*-Oxidation^[74] des zuvor generierten TMS-Enolethers hingegen lieferte Enon **98**, sowohl in Gegenwart stöchiometrischer als auch katalytischer Mengen Pd(OAc)₂, in guten Ausbeuten (Eintrag 6 und 7). Durch Einsatz von Lithiumtetramethylpiperidin als sterisch stark gehinderter Base wurde versucht die Regioselektivität zugunsten des gewünschten C²/C³-Doppelbindungs-isomers zu verschieben. Die Umsetzung zum Silylenolether verlief jedoch nicht vollständig, so dass wiederum nur ein untrennbares Edukt/Produkt-Gemisch erhalten wurde.

Tabelle 2. Reaktionsbedingungen zur regioselektiven Einführung der Doppelbindung in **97**. [a] Das C⁵/C¹⁰-Doppelbindungsisomer **99** wurde gebildet, aber nicht isoliert.

Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	1. LDA, PhSeCl, THF, -78 °C, 1.5 h 2. H ₂ O ₂ , THF, 0 °C, 30 min	42% Ausbeute (98) 17% Doppelbindungsisomer 99
2	1. LiHMDS, PhSeCl, THF, -78 °C, 1.5 h 2. H ₂ O ₂ , THF, 0 °C, 30 min	52% Ausbeute ^[a] (98)
3	1. KHMDS, TESCOl, THF, -78 °C, 80 min, dann PhSeCl, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 30 min 2. H ₂ O ₂ , THF, 0 °C, 1 h	46% Ausbeute (98) 12% Doppelbindungsisomer 99
4	IBX, DMSO, 60 °C	Umsatz unvollständig → untrennbares Edukt/Produkt-Gemisch
5	IBX, MPO·H ₂ O, DMSO, RT	Umsatz unvollständig → untrennbares Edukt/Produkt-Gemisch
6	1. LiHMDS, TMSCl, THF, -78 °C → RT, 1.5 h 2. Pd(OAc) ₂ (1.2 Äq.), MeCN, RT, 5 h	80% Ausbeute ^[a] (98)
7	1. LiHMDS, TMSCl, THF, -78 °C → RT, 1.5 h 2. Pd(OAc) ₂ (0.15 Äq.), DMSO, O ₂ , RT, über Nacht	74% Ausbeute ^[a] (98)
8	1. LiTMP, TMSCl, THF, -78 °C → RT, 1.5 h 2. Pd(OAc) ₂ (0.15 Äq.), DMSO, O ₂ , RT, über Nacht	Umsatz zum Silylenolether unvollständig → untrennbares Edukt/Produkt-Gemisch

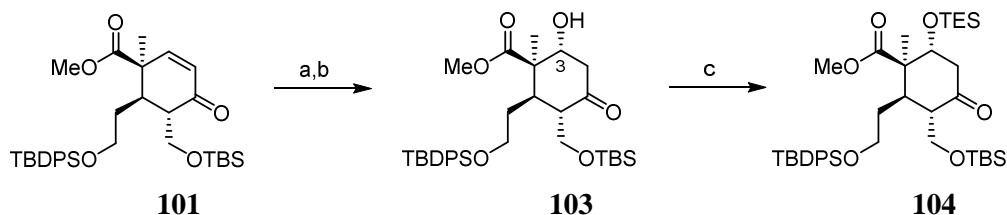
Im Zuge der Synthese wurde die Reaktion katalytisch und ohne vorherige Aufreinigung des Ketons **97** nach Abspaltung der Acetalschutzgruppe durchgeführt und lieferte Enon **98** in 72% Gesamtausbeute über drei Stufen.

Die Einführung der Hydroxymethylseitenkette an C¹⁰, die später zur Carbonsäure oxidiert werden sollte, um eine Verknüpfung mit dem Ostfragment zu gewährleisten, gelang am besten mittels eines Protokolls von *Deguest et al.*^[75] (Schema 25). Dabei dient 1*H*-Benzotriazol-1-methanol **100** als Formaldehydquelle, welches unter basischen Reaktionsbedingungen *in situ* gebildet wird. Infolge hoher Substratkontrolle wurde dabei ein einziges Diastereomer in 67% Ausbeute isoliert. Die Stereochemie wurde durch Analyse der Kopplungskonstanten $J_{H5/H10}$ ermittelt. Die große Kopplung von 12,6 Hz zwischen H5 und H10 weist auf eine *trans*-diaxiale Anordnung dieser beiden Protonen hin (Schema 25). Zwar ist die Konfiguration des Stereozentrums an C¹⁰ nebensächlich, da es während der *Ireland-Claisen*-Umlagerung zum Silylketenacetal deprotoniert wird und die Stereoinformation folglich verloren geht, es bedeutet jedoch eine deutlich einfachere Handhabung in der weiteren Synthese. Der primäre Alkohol wurde anschließend als TBS-Ether geschützt.



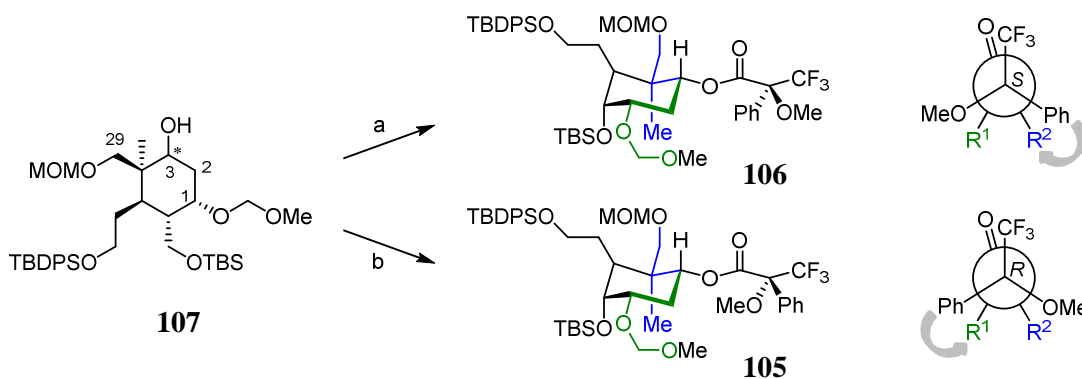
Schema 25. Hydroxymethylierung und TBS-Schätzung. Bedingungen: a) LDA, **100**, THF, -78 °C, 3 h, 67%, *de* = 100%; b) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, über Nacht, 90%.

Die Epoxidierung der Doppelbindung verlief ebenfalls substratkontrolliert mit exzellenter Stereokontrolle (Schema 26). Die regioselektive Öffnung des Epoxids unter Standardbedingungen^[76] lieferte den sekundären Alkohol **103** in sehr guter Ausbeute. Als temporäre Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion wurde ein Triethylsilylether gewählt. Dieser sollte zu einem späteren Zeitpunkt zusammen mit der primären TBS-Schutzgruppe abgespalten werden.



Schema 26. Synthese des *tris*-Silyl ethers **104**. Bedingungen: a) H_2O_2 , NaOH, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 80%, *de* = 100%; b) NaBH_4 , $(\text{PhSe})_2$, EtOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 10 min, 93%; c) TESC1, Imidazol, DMF, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 99%.

Die Konfiguration des sekundären Alkohols an C^3 wurde mittels *Mosher*-Ester-Analyse^[77,78] bestimmt, obgleich der Alkohol im Verlauf der Synthese zum Keton oxidiert werden sollte. Bei der Umsetzung des Alkohols **103** mit (*R*)- bzw. (*S*)-MTPAC1 in Pyridin als Lösungsmittel wurde jedoch lediglich die Eliminierung zum Enon **98** beobachtet. Aus diesem Grund wurde stattdessen der bei den weiterführenden synthetischen Studien enthaltene Alkohol **107** zu den entsprechenden *Mosher*-Derivaten **106** und **105** verestert (Schema 27).



Schema 27. Derivatisierung von Alkohol **107** nach *Mosher*. Bedingungen: a) (*R*)-MTPAC1, DMAP, Pyridin, RT, 4.5 h, 54%; b) (*S*)-MTPAC1, DMAP, Pyridin, RT, über Nacht, 43%.

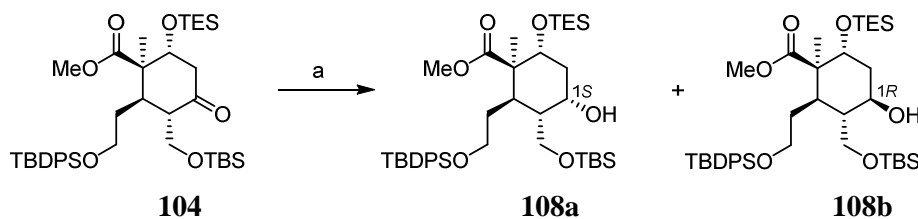
Die diastereomeren *Mosher*-Ester zeigen unterschiedliche Verschiebungen in ihren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Unter der Annahme, dass die Ester eine Vorzugskonformation einnehmen, in welcher der CF_3 -Rest, die Carbonylgruppe und das Methinproton des sekundären Alkohols in einer Ebene liegen, bewirkt der Phenylrest eine Abschirmung der räumlich nahen Protonen und infolgedessen eine Hochfeldverschiebung der NMR-Signale (*Newman*-Projektionen in Schema 27).^[78] Als Konsequenz ergeben sich für die Protonen des R^1 -Substituenten positive und für die des R^2 -Substituenten negative $\Delta\delta$ -Werte, wobei $\Delta\delta$ definitionsgemäß die Differenz der chemischen Verschiebung eines NMR-Signals des *S*- und *R*-Esters ist.

Tabelle 3 zeigt die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der relevanten benachbarten Protonen in den beiden Mosher-Estern **106** und **105**. Die Berechnung der $\Delta\delta$ -Werte belegt eindeutig, dass eine (*R*)-Konfiguration an C³ vorliegt, da sich für den grün dargestellten Teil des Moleküls positive (entspricht R¹) und für den blau dargestellten Teil negative Werte (entspricht R²) ergeben (Schema 27).

Tabelle 3. Chemische Verschiebung δ und Differenz der chemischen Verschiebung $\Delta\delta$ der Protonen in den Mosher-Ester Derivaten (*S*)-MTPA-Ester **106** und (*R*)-MTPA-Ester **105**.

Proton	δ^S [ppm]	δ^R [ppm]	$\Delta\delta^{SR}$ [ppm]
-OCH ₂ OMe	4.53	4.27	+0.26
-OCH ₂ OMe	4.57	4.31	+0.26
H-2a	1.92	1.87	+0.13
H-2b	2.31	2.18	+0.05
H-1	4.05	3.99	+0.06
Me	0.80	0.91	-0.11
H-29a	3.30	3.33	-0.03
H-29b	3.50	3.52	-0.02

Die Reduktion des Ketons in **104** mit NaBH₄ führte zur Bildung zweier diastereomerer Alkohole im Verhältnis 2:1, welche säulenchromatographisch getrennt werden konnten (Schema 28). Die Konfiguration der beiden Alkohole konnte mit Hilfe von 1D-nOe-Experimenten eindeutig bestimmt werden (Abbildung 13). Das gewünschte (1*S*)-Diastereomer wurde bevorzugt gebildet und resultiert aus einem äquatorialen Angriff des Hydrids, welcher demnach gegenüber dem axialen Angriff leicht begünstigt ist.



Schema 28. Reduktion des Ketons in **104**. Bedingungen: a) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 3 h, 96%, *dr* = 2:1 (**108a**:**108b**).

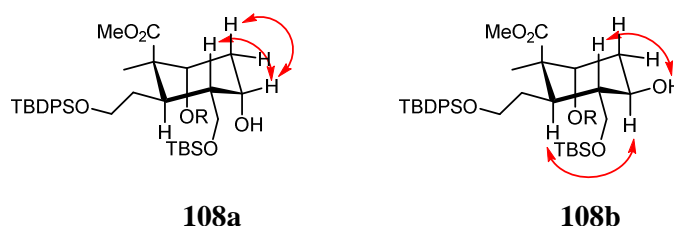
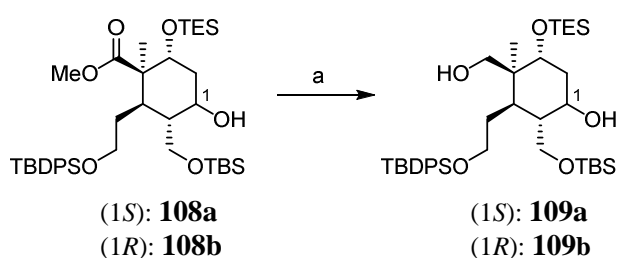


Abbildung 13. Relevante nOe-Kontakte in den Alkoholen **108a** und **108b**. R = TES.

In Anbetracht der Überlegungen und Ergebnisse mit β -Alkoxy-substituierten Allylestern in *Ireland-Claisen-Umlagerungen* (s. Kapitel 3.4.2.1) wurde entschieden, dass die Synthese mit beiden Diastereomeren fortgeführt werden soll, bevor durch Einsatz sterisch anspruchsvoller Hydridquellen, wie beispielsweise L-Selektrid, versucht werden sollte die Diastereoselektivität der Reduktion zu steigern. Es wurde erwartet, dass eine mögliche β -Eliminierung aufgrund der periplanaren Anordnung des C¹-Substituenten und des C¹⁰-Protons (C¹⁰ trägt später die Carbonsäurefunktion) in dem (1*S*)-Diastereomer schneller abläuft.

Im folgenden Schritt sollte der Methyl ester in **108** reduziert werden (Schema 29, Tabelle 4). Umsetzung der Verbindung **108a** mit dem Standardreagenz LiAlH₄ führte allerdings zur Abspaltung der TBS-Gruppe (Eintrag 1).



Schema 29. Esterreduktion. Bedingungen: a) s. Tabelle 4.

Andere Reduktionsmittel, wie DIBAL und Superhydrid, brachten ebenfalls keinen Erfolg (Eintrag 2 und 7). Erfolgsversprechender war dagegen der Einsatz von LiBH₄. Umsetzung von **108a** in Et₂O bei Raumtemperatur lieferte aber trotz eines Überschusses an Reagenz und langer Reaktionszeit das entsprechende Diol **109a** nur in 52% Ausbeute zusammen mit 43% nicht umgesetzten Startmaterial (Eintrag 3). Um den Umsatz der Reaktion zu verbessern, wurde THF

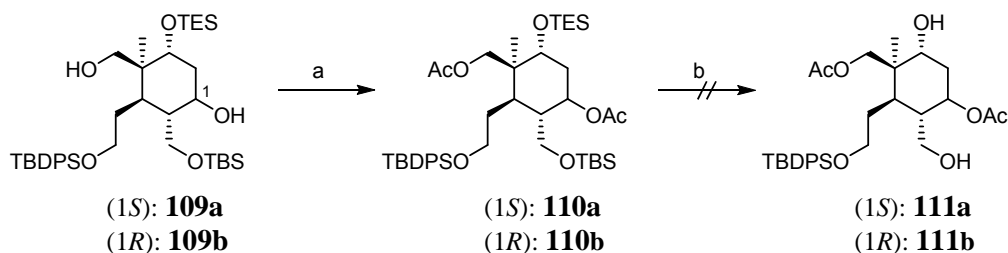
als Lösungsmittel verwendet und auf 65 °C erhitzt. Tatsächlich konnte die Ausbeute im kleinen Maßstab auf 86% gesteigert werden (Eintrag 4), lag jedoch bei größeren Ansätzen trotz einer Reaktionszeit von 4 Tagen bei moderaten 67% (Eintrag 5). Durch Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus THF und Toluol und bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C konnte ebenfalls keine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden (Eintrag 6). Des Weiteren wurde durch Zusatz äquimolarer Mengen MeOH^[79] oder katalytischer Mengen B(OMe)₃^[80], welche bekanntermaßen die Reaktivität von LiBH₄ erhöhen, keine Beschleunigung der Reaktion beobachtet.

Die Esterreduktion des Diastereomers **108b** zeigte bereits mit 3.0 Äquivalenten LiBH₄ über Nacht vollständigen Umsatz, so dass Diol **109b** in 84% Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 8). Möglicherweise koordiniert das LiBH₄ zunächst an die freie Hydroxyfunktion, welche sich in diesem Fall auf der gleichen Seite des Rings befindet wie der Methylester, und beschleunigt durch die räumliche Nähe die Reduktion.

Tabelle 4. Reaktionsbedingungen zur Esterreduktion. [a] 93 µmol Ansatz; [b] 0.46 mmol Ansatz; [c] Der Umsatz war unvollständig, aber das Startmaterial wurde nicht reisoliert.

Eintrag	Substrat	Reduktionsmittel	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	108a	LiAlH ₄ (1.0 Äq.)	Et ₂ O	0 °C → RT	5 h	Abspaltung der TBS-Gruppe
2	108a	DIBAL (2.5 Äq.)	THF	-78 °C → RT	über Nacht	kein Umsatz
3	108a	LiBH ₄ (Überschuss)	Et ₂ O	RT	3 Tage	52% (91% brsm)
4 ^[a]	108a	LiBH ₄ (Überschuss)	THF	65 °C	2 Tage	86% (94% brsm)
5 ^[b]	108a	LiBH ₄ (6.0 Äq.)	THF	65 °C	4 Tage	67% (92% brsm)
6	108a	LiBH ₄ (Überschuss)	THF/ Toluol	100 °C	2 Tage	59% ^[c]
7	108b	LiBHEt ₃ (2.2 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	0 °C	4 h	komplexes Gemisch
8	108b	LiBH ₄ (3.0 Äq.)	THF	65 °C	über Nacht	84%

Die beiden Hydroxyfunktionen der Diole **109a** und **109b** wurden im Anschluss in guten Ausbeuten mit Acetatgruppen derivatisiert (Schema 30), da sie in der Zielverbindung Prieurianin (**32**) ebenfalls acetyliert sind.



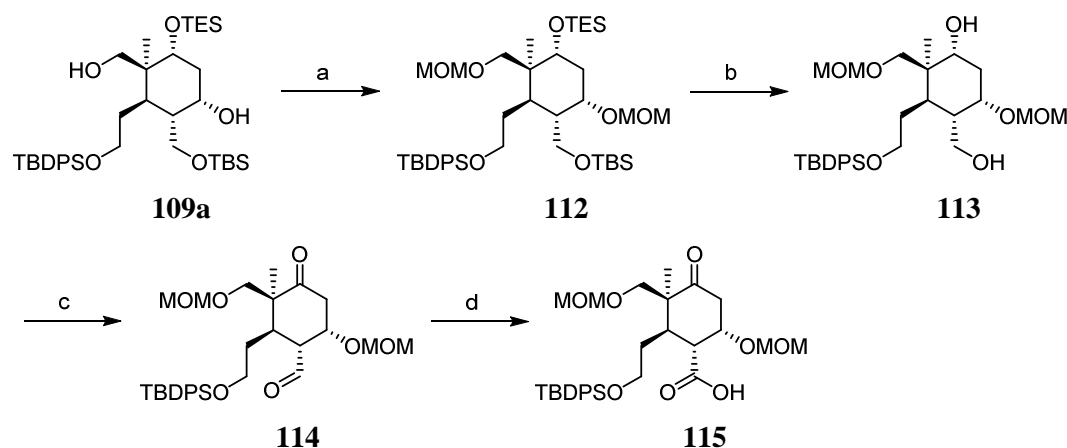
Schema 30. Acetylierung und simultane TES/TBS-Entschützung. Bedingungen: a) Ac₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT, über Nacht, 89% für **110a**, 84% für **110b**; b) s. Tabelle 5.

Die geplante simultane Spaltung des TES- und TBS-Ethers konnte allerdings in vielen Versuchen nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 30, Tabelle 5). Alle gewählten Reaktionsbedingungen führten zu einer unselektiven Entschützung. Unter sauren Bedingungen wurde auch die primäre Acetat-Schutzgruppe gespalten (Einträge 1-4 und 9) während Fluorid-haltige Reagenzien überwiegend die parallele Abspaltung der TBDPS-Gruppen induzierten (Einträge 5 und 6).

Tabelle 5. Reaktionsbedingungen zur selektiven Abspaltung der TES- und TBS-Schutzgruppe.

Eintrag	Substrat	Bedingungen	Ergebnis
1	110a	AcOH/THF/H ₂ O (4:1:1), RT	unselektive Entschützung (TES, TBS, Ac)
2	110a	AcOH/THF (2:1), RT	unselektive Entschützung (TES, Ac)
3	110a	2,5% TFA in DCM, RT	unselektive Entschützung (TES, TBS, Ac)
4	110a	HF·Pyridin, THF, RT	unselektive Entschützung (TES, TBS, Ac)
5	110a	TBAF, THF, 0 °C nach RT	unselektive Entschützung (TES, TBS, TBDPS)
6	110b	MeCN/HF(48% in H ₂ O) (49:1), RT	unselektive Entschützung (TES, TBS, TBDPS)
7	110b	CH ₂ Cl ₂ /TFA/H ₂ O (20:1:1), RT	nur Abspaltung der TES-Gruppe
8	110b	CH ₂ Cl ₂ /TFA/H ₂ O 2:1:0.1, RT	unselektive Entschützung (TES, TBS, TBDPS, Ac)
9	110a/110b	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O/HClO ₄ (25:5:1), RT	unselektive Entschützung (TES, TBS, Ac)

Aufgrund der fehlgeschlagenen Abspaltung der beiden Silylether in Gegenwart der Acetatgruppen war eine alternative Schützung der beiden Alkoholfunktionen erforderlich. Umsetzung zum *bis*-PMB-Ether verlief sowohl mit PMBCl als auch mit dem Trichloracetimidat erfolglos, ebenso wie eine Schützung als Pivaloyl-ester. Der Grund dafür ist möglicherweise eine sterische Hinderung, da die Verbindung durch die drei Silylschutzgruppen bereits sehr überladen ist. Die Wahl fiel folglich auf kleine Schutzgruppen. Letztendlich konnte das Diol **109a** als *bis*-MOM-Ether geschützt werden, was jedoch einen großen Überschuss an Reagenzien, hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten erforderte. Nach 4 Tagen konnte Verbindung **112** in 70% Ausbeute erhalten werden, wobei auch 21% des einfach MOM-geschützten Derivats isoliert wurden (Schema 31).

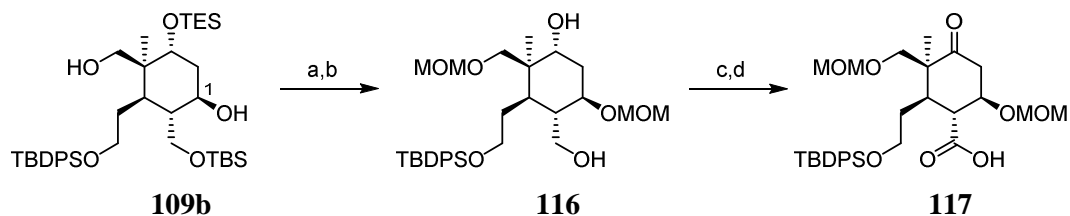


Schema 31. Abschluss der Synthese des Westfragments **115**. Bedingungen: a) MOMCl, DIPEA, NaI, THF, 50 °C, 4 Tage, 70%; b) 5% TFA in CH₂Cl₂, RT, 30 min, 74%; c) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 76%; d) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), RT, 3.5 h, 91%.

Aufgrund der höheren Säurestabilität des MOM-Ethers im Vergleich zum Acetat, konnte die Entfernung der TES- und TBS-Gruppe in Gegenwart von TFA durchgeführt werden und ergab Diol **113** in akzeptabler Ausbeute. Umsetzung mit *Dess-Martin* Periodinan lieferte Aldehyd **114**, welcher anschließend unter *Pinnick*-Bedingungen^[81,82] zur Carbonsäure oxidiert wurde und das Westfragment **115** in 91% Ausbeute ergab (Schema 31).

In Analogie zur Synthese des Westfragments konnte das C¹-*epi*-Westfragment **117** über eine Sequenz aus MOM-Schützung, Silyletherspaltung und Oxidation erhalten werden (Schema 32). Die Schützung des C¹-Epimers **109b** verlief vollständig und deutlich schneller, was auf die

geringere sterische Wechselwirkung mit dem TBS-Ether zurückzuführen ist, der sich in diesem Fall in *trans*-Anordnung zum C¹-Substituenten befindet.



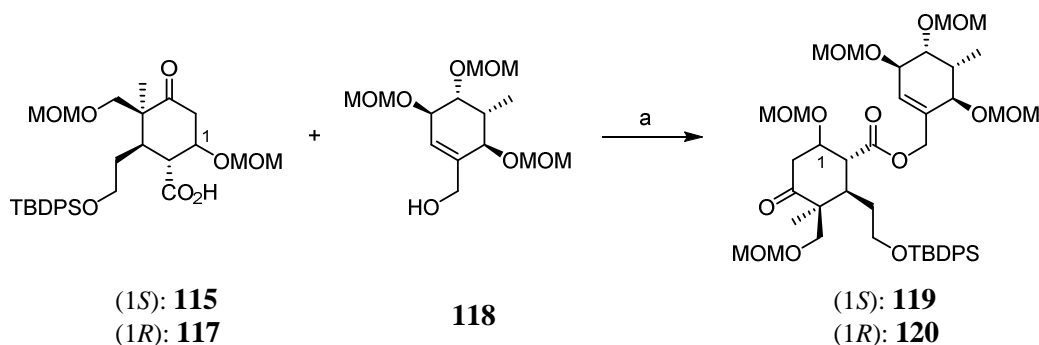
Schema 32. Synthese des C¹-*epi*-Westfragments **117**. Bedingungen: a) MOMCl, DIPEA, NaI, THF, 50 °C, über Nacht, 89%; b) 8% TFA in CH₂Cl₂, RT, 30 min, 52%; c) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 86%; d) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), RT, 2.5 h, 99%.

5.2 Verknüpfung von West- und Ostfragment

5.2.1 Synthese der Umlagerungsvorläufer

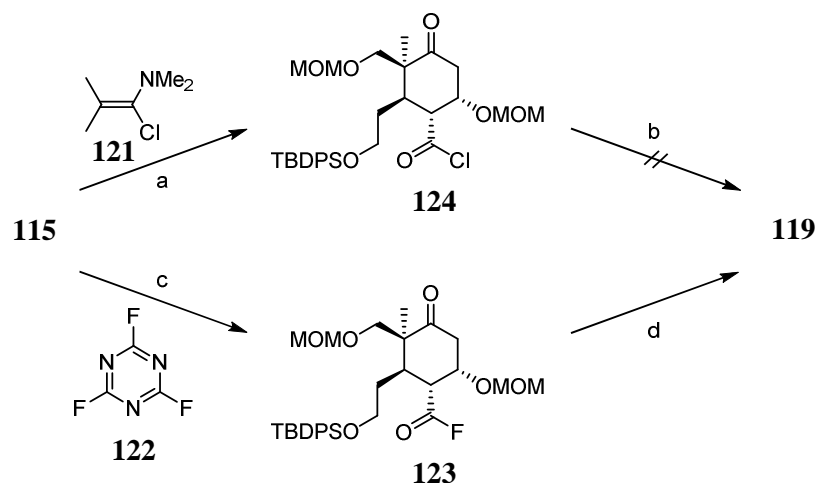
Um die Durchführbarkeit des geplanten Schlüsselschritts, der *Ireland-Claisen-Umlagerung*, mit einem vollsubstituierten Westfragment zu untersuchen, wurden zunächst Umlagerungsvorläufer mit einem Modell-Ostfragment synthetisiert.

Folglich wurden das Westfragment **115** sowie das C¹-*epi*-Westfragment **117** mit dem allylischen Alkohol **118**^[83] verestert (Schema 33). Als Kupplungsreagenzien wurden EDC-HCl und DMAP verwendet, wobei die komplexen Allylester **119** und **120** infolge unvollständigen Umsatzes nur in mäßigen Ausbeuten erhalten wurden. Problematisch war, dass keiner der beiden Kupplungspartner, aufgrund der aufwendigen Synthese im Überschuss eingesetzt werden konnte. Durch Einsatz von CDI als Kupplungsreagenz konnte kein Umsatz erzielt werden.



Schema 33. Synthese der Umlagerungsvorläufer **119** und **120**. Bedingungen: a) EDC-HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 Tage, 52% für **119**, 47% für **120**.

Alternativ sollten die Carbonsäuren zunächst in aktivierte Carbonsäurehalogenide überführt und dann mit dem Modell-Ostfragment verknüpft werden. Die Darstellung des Carbonsäurechlorids **124** und des Carbonsäurefluorids **123** ausgehend von Westfragment **115** gelang mittels *Ghosez*-Reagenz (**121**) bzw. Cyanurfluorid (**122**) (Schema 34). Durch nachfolgende Umsetzung mit Alkohol **118** wurde Allylester **119** im Falle des Carbonsäurechlorids allerdings gar nicht und im Falle des -fluorids nur in geringen Ausbeuten erhalten.



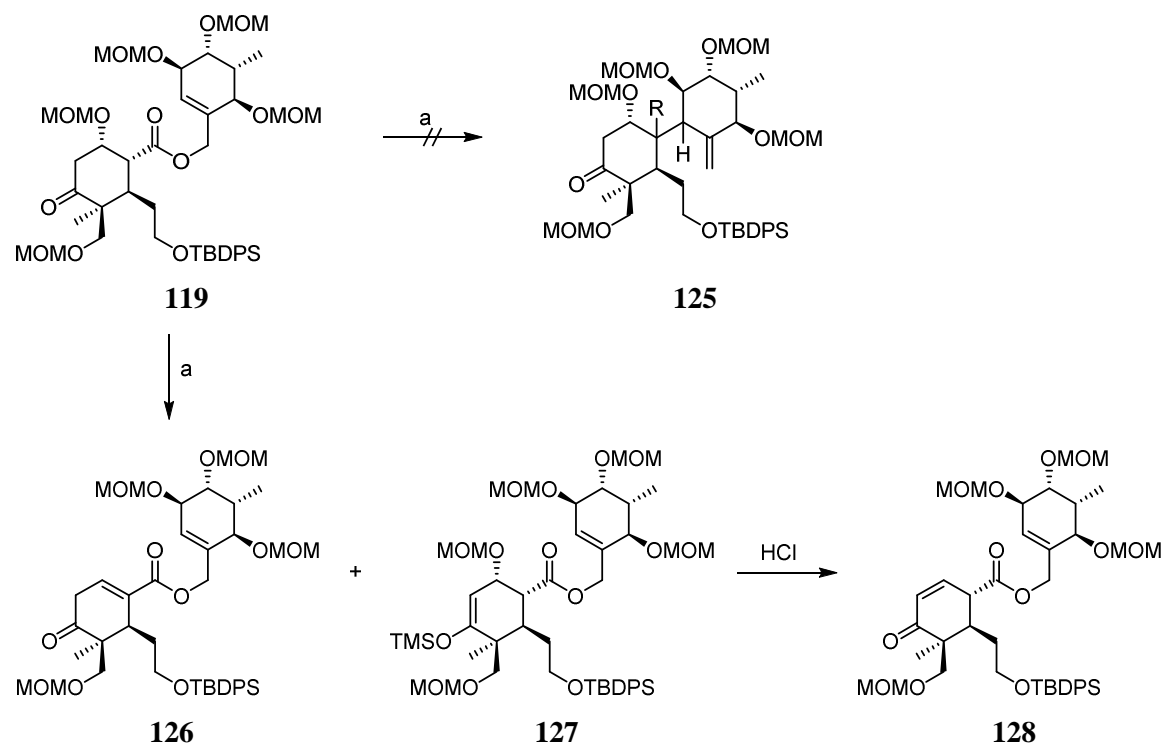
Schema 34. Synthese des Umlagerungsvorläufers **119** über aktivierte Carbonsäurehalogenide. Bedingungen: a) CH_2Cl_2 , RT, 6 h; b) **118**, NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C nach RT, 22 h; c) Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C , RT, 20 min, 75%; d) KHMDS, **118**, THF, -78°C nach RT, 1.5 h, 30%.

Auf weitere Optimierungsversuche der Veresterung wurde an dieser Stelle verzichtet, da der Erfolg der nachfolgenden *Ireland-Claisen*-Umlagerung ungeklärt war.

5.2.2 Studien zur *Ireland-Claisen*-Umlagerung

Der Umlagerungsvorläufer **119** wurde zunächst unter den für die Synthese des *B-seco* Limonoid Grundgerüsts etablierten Reaktionsbedingungen (s. Kapitel 3.4.4) zur *Ireland-Claisen*-Umlagerung umgesetzt (Schema 35 und Tabelle 6, Eintrag 1). Neben LiHMDS als Base und Toluol als Lösungsmittel beinhalten diese einen Überschuss an aktiviertem TMSCl , sowie graduelles Erhöhen der Reaktionstemperatur von -78°C auf 65°C in 6 h. Unter diesen Bedingungen lief die gewünschte Umlagerung jedoch nicht ab. Neben der intermediären Bildung des TMS-Enolethers **127** wurde auch die unerwünschte Bildung des Eliminierungsproduktes **126** in geringen Mengen beobachtet. Die Reaktion wurde sauer aufgearbeitet, um Silylenolether **127** zu hydrolysieren und das Keton freizusetzen. Allerdings wurde durch Zugabe von 1 M HCl eine

Eliminierung der OMOM-Gruppe an C¹ induziert, so dass anstelle des Startmaterials das α,β -ungesättigte Keton **128** isoliert wurde. Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung konnte auch durch Zusatz von HMPA nicht eingeleitet werden (Tabelle 6, Eintrag 2). Überraschenderweise trat in dem Fall während der Reaktion keine β -Eliminierung auf.



Schema 35. Versuch zur Ireland-Claisen-Umlagerung des Allylesters **119**. Bedingungen: a) s. Tabelle 6. R = CO₂H.

Der Versuch den C¹-*epi*-Allylester **120** zur entsprechenden Carbonsäure umzulagern blieb ebenfalls erfolglos (Tabelle 6, Eintrag 3). Wie erwartet wurde Eliminierungsprodukt **126**, aufgrund der ungünstigen Anordnung des C¹⁰-Protons und der C¹-Abgangsgruppe, nicht gebildet. Saure Aufarbeitung generierte erneut Enon **128**.

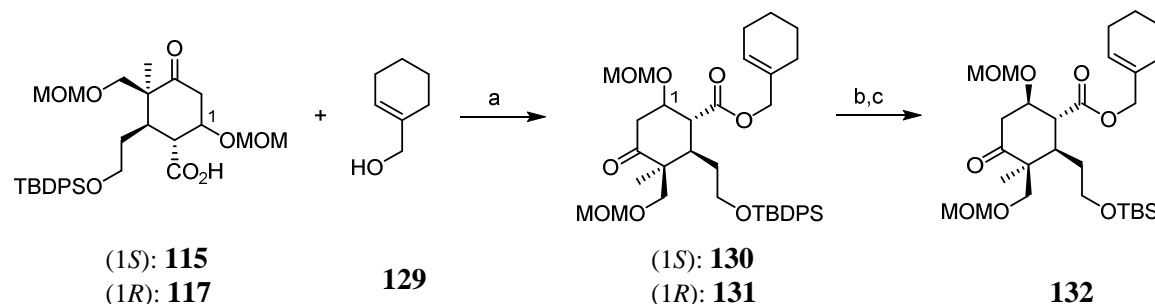
Tabelle 6. Versuche zur *Ireland-Claisen*-Umlagerung der Allylester **119**, **120** und **128**.

Eintrag	Ester	Base + TMSCl	Additiv	Lösungs- mittel	Zeit und Temperatur	Ergebnis
1	119	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	Toluol	-78 °C (10 min) → 65 °C (in 6 h) 65 °C (39 h)	keine Umlagerung Silylenoletherbildung Eliminierung (126)
2	119	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	HMPA (3 Äq.)	Toluol	-78 °C (1 h) → 85 °C (in 3 h) 85 °C (17 h)	keine Umlagerung Silylenoletherbildung
3	120	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	Toluol	-78 °C (1 h) → 65 °C (in 6 h) 65 °C (15 h)	keine Umlagerung Silylenoletherbildung
4	128	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	Toluol	-78 °C (1 h) → 70 °C (in 6 h) 70 °C (3 Tage)	kein Umsatz

Es wird angenommen, dass aufgrund sterischer Effekte, verursacht durch die zusätzlichen Substituenten am Westfragment, ein Angriff des Silylketenacetals auf die Doppelbindung erschwert wird. Daher wurde das α,β -ungesättigte Keton **128** als alternativer Umlagerungsvorläufer in Betracht gezogen und den zuvor optimierten Bedingungen unterworfen. Es wurde allerdings kein Umsatz beobachtet (Tabelle 6, Eintrag 4). Möglicherweise spielt auch die Rigidität, bedingt durch die Doppelbindung des Enons bzw. des intermediär gebildeten Silylenolethers, eine Rolle und hindert das Silylketenacetal daran, die für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung erforderliche Konformation einzunehmen.

5.2.3 Studien zur *Ireland-Claisen*-Umlagerung mit vereinfachten Allylestern

Da sich die komplexen Allylester bestehend aus Westfragment und Modell-Ostfragment nicht umlagern ließen, sollte untersucht werden, ob diese Umlagerungsvorläufer insgesamt oder das Westfragment selbst sterisch zu gehindert ist, um eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden das Westfragment **115** und das *epi*-Westfragment **117** mit Cyclohexylmethanol **129** zu den vereinfachten Umlagerungsvorläufern **130** und **131** verestert (Schema 36). Darüber hinaus wurde in einer nicht optimierten Sequenz der TBS-geschützte Allylester **132** synthetisiert.



Schema 36. Synthese der vereinfachten Allylester **130**, **131** und **132**. Bedingungen: a) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 Tage, 75% für **130**, 53% für **131**; b) TAS-F, DMF, 0 °C nach RT, 22 h, 39%; c) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, über Nacht, 66%.

Die vereinfachten Allylester wurden anschließend in der *Ireland-Claisen-Umlagerung* getestet. Alle Versuche, bei denen u.a. Base, Lösungsmittel und Reaktionstemperatur variiert wurden, blieben jedoch erfolglos, so dass in keinem Fall die Bildung des entsprechenden Umlagerungsproduktes detektiert werden konnte (Tabelle 7).

Insgesamt stehen die Ergebnisse im Einklang mit den in Kapitel 5.2.2 geschilderten Befunden. Die Vorläufer **130**, **131** und **132** wurden unter den Reaktionsbedingungen in die entsprechenden Silylenolether überführt. Die Bildung des β -Eliminierungsproduktes **133** (Abbildung 14) wurde ausschließlich für den (1*S*)-konfigurierten Allylester **130** in Abwesenheit von HMPA beobachtet (Eintrag 3, 5).

Ersetzen der sterisch anspruchsvollen TBDPS-Gruppe durch eine kleinere TBS-Gruppe führte ebenfalls nicht zum Erfolg (Eintrag 6). Des Weiteren zeigte Enon **134** (Abbildung 14), welches infolge der sauren Aufarbeitung generiert wurde, in der Umlagerung auch bei einer Reaktionstemperatur von 110 °C keinen Umsatz (Eintrag 7).

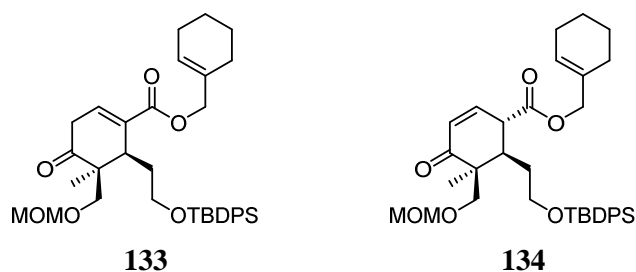


Abbildung 14. Strukturen der Eliminierungsprodukte **133** und **134**.

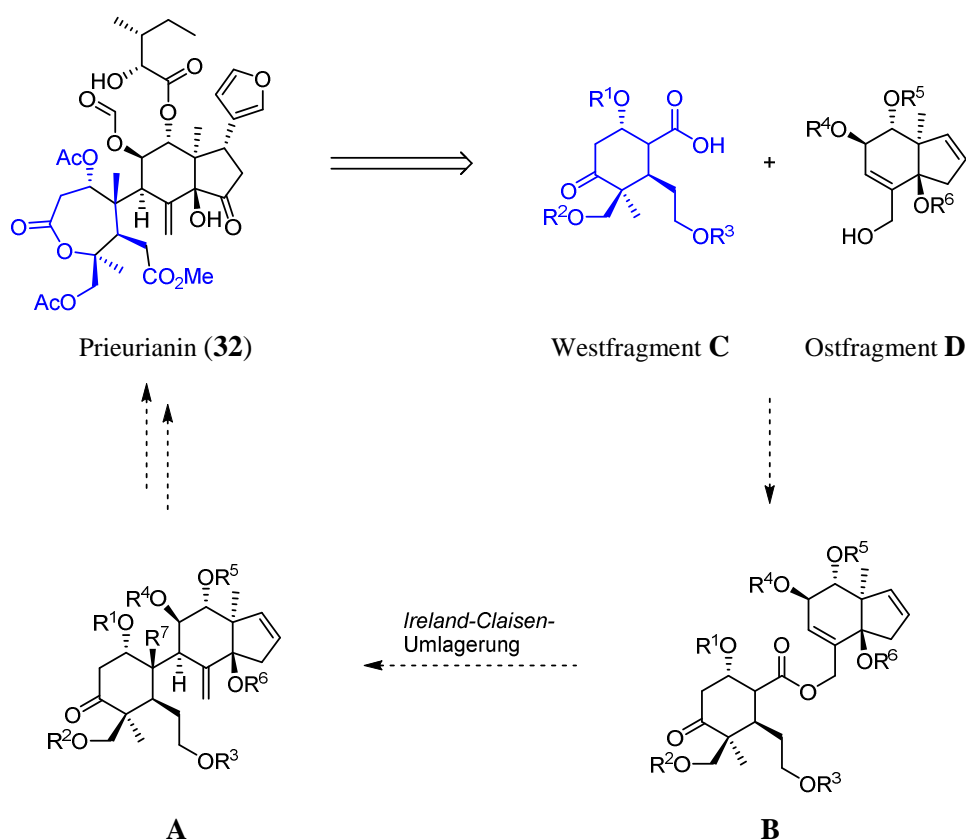
Tabelle 7. Versuche zur *Ireland-Claisen*-Umlagerung der Allylester **130**, **131**, **132** und **134**.

Eintrag	Ester	Base + TMSCl	Additiv	Lösungs- mittel	Zeit und Temperatur	Ergebnis
1	131	KHMDS (2.5 Äq.) TMSCl (3 Äq.)	-	Toluol	-78 °C (10 min) → RT (15 min) → 85 °C (48 h)	keine Umlagerung Silylenoetherbildung
2	131	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	Toluol	-78 °C (1 h) → 85 °C (in 6 h) 85 °C (48 h)	keine Umlagerung Silylenoetherbildung
3	130	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	Toluol	-78 °C (1 h) → 85 °C (in 6 h) 85 °C (48 h)	keine Umlagerung Silylenoetherbildung Eliminierung (133)
4	130	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	HMPA (3Äq.)	Toluol	-78 °C (1 h) → 85 °C (in 3 h) 85 °C (17 h)	keine Umlagerung Silylenoetherbildung
5	130	LDA (3 Äq.), TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	THF	-78 °C (10 min) → RT (25 min) → 65 °C (18 h)	keine Umlagerung Silylenoetherbildung Eliminierung (133)
6	132	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	Toluol	-78 °C (1 h) → 70 °C (in 6 h) 70 °C (48 h)	keine Umlagerung Silylenoetherbildung
7	134	LiHMDS (3 Äq.) TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq., 1:1)	-	Toluol	-78 °C → 110 °C (in 1.5 h) 110 °C (20 h)	kein Umsatz

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine *Ireland-Claisen*-Umlagerung von Allylestern mit einem vollständig substituierten Westfragment nicht erzielt werden konnte. Ursache dafür ist vermutlich zum einen die sterische Hinderung infolge der hohen Substitutionsdichte und sperrigen Schutzgruppen und zum anderen die Rigidität des Sechsrings bei *in situ* Bildung des Silylenoethers oder Einsatz eines Cyclohexenons. Ähnliches wurde auch bei früher untersuchten Modellsystemen beobachtet. Bei Substraten mit einer sperrigen TIPS-Gruppe oder einer rigiden BDA-Gruppe konnte ebenfalls keine Umlagerung eingeleitet werden (vgl. Kapitel 3.4).

6 Zusammenfassung

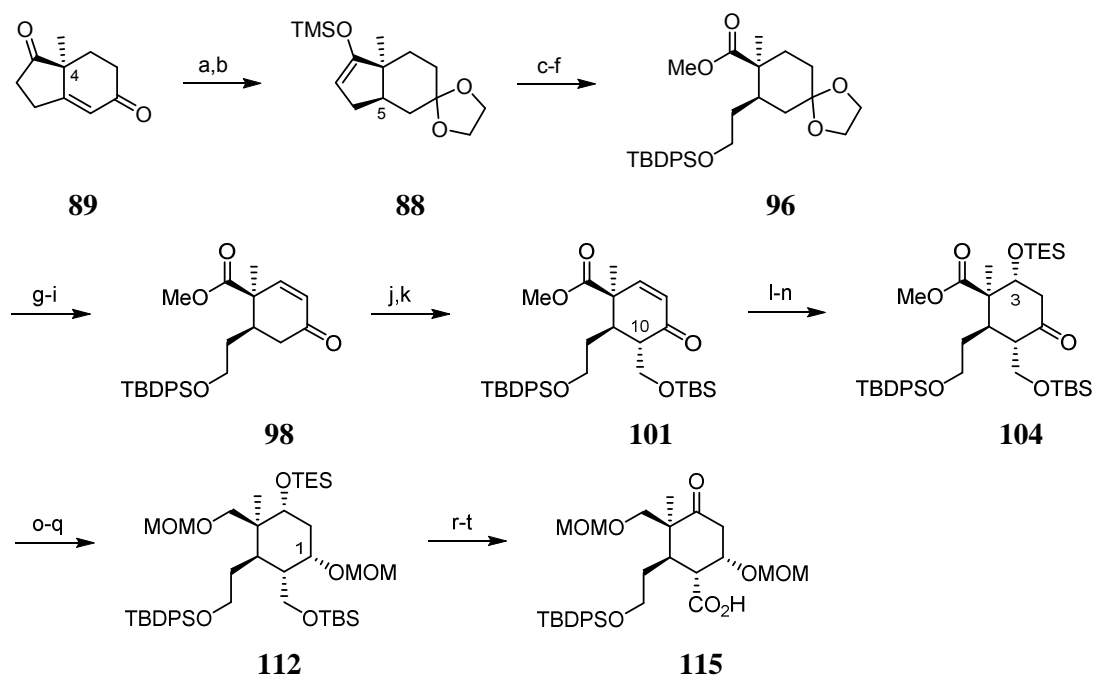
Die vorliegende Dissertation beinhaltet experimentelle Studien zur Totalsynthese von Prieurianin (**32**), die auf der in Schema 37 skizzierten Synthesestrategie mit einer *Ireland-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselschritt basieren. Retrosynthetisch konnte Prieurianin (**32**) demzufolge auf ein West- **C** und ein Ostfragment **D** zurückgeführt werden. Grundlage für diesen Syntheseansatz waren vorangehenden Studien^[48] aus dem Arbeitskreis von Prof. Waldmann, in denen bereits ein guter Zugang zum Ostfragment **D** entwickelt wurde, sowie erfolgreich durchgeführte Modellstudien zur geplanten [3,3]-sigmatropen Umlagerung.



Schema 37. Geplante Syntheseroute zur Darstellung von Prieurianin (**32**). R⁷ = CO₂H.

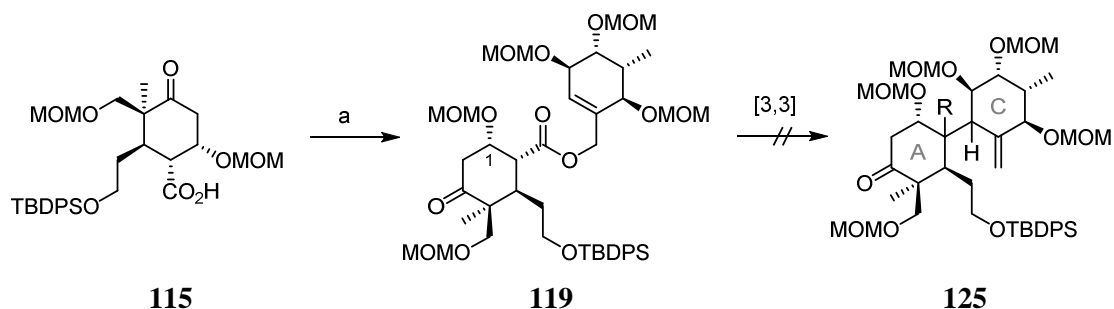
Die Synthese des Westfragments konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden. Ausgehend vom *Hajos-Parrish-Keton* **89** konnte es in 20 Stufen in einer Gesamtausbeute von 2% erhalten werden (Schema 38). Das *Hajos-Parrish-Keton* **89** lieferte bereits die korrekte Stereochemie des quartären Zentrums an C⁴, während das Stereozentrum an C⁵ durch substratkontrollierte stereoselektive Hydrierung aufgebaut werden konnte. Die Spaltung des Fünfrings erfolgte mittels Ozonolyse. Die regioselektive Dehydrierung zum α,β -ungesättigten

Keton **98** gelang am besten über eine *Saegusa*-Oxidation. Nach Einführung der C¹⁰-Seitenkette über Hydroxymethylierung erfolgte die Installation der Sauerstofffunktion an C³ über eine Sequenz aus Epoxidierung der Doppelbindung und regioselektiver Epoxidöffnung. Die Reduktion des Ketons **104** lieferte zwei diastereomere Alkohole im Verhältnis 2:1 zugunsten des gewünschten (1*S*)-konfigurierten Diastereomers. Abschließende Redox- und Schutzgruppenmanipulationen lieferten schließlich das Westfragment **115**.



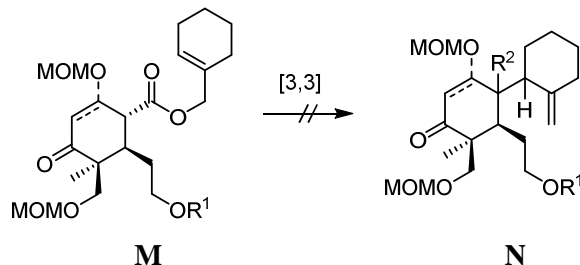
Schema 38. Synthese des Westfragments **115**. Bedingungen: a) HO(CH₂)₂OH, THF, Pd/C, H₂, pH = 5, RT, 5 h, 97%; b) LDA, TMSCl, THF, -78 °C nach RT, 1.5 h, quant.; c) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, dann DMS, -78 °C nach RT; d) TMSCHN₂, CH₂Cl₂/MeOH (1:1), RT, 30 min, 59% (2 Stufen); e) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min; f) TBDPSCI, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 78% (2 Stufen); g) CH₂Cl₂/H₂O/HClO₄ (25:5:1), RT, 6 h; h) LiHMDS, TMSCl, THF, -78 °C nach RT, 1.5 h; i) Pd(OAc)₂, DMSO, O₂, RT, über Nacht, 72% (3 Stufen); j) LDA, 1*H*-Benzotriazole-1-methanol, THF, -78 °C, 3 h, 67%, *de* = 100%; k) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, über Nacht, 90%; l) H₂O₂, NaOH, MeOH, 0 °C, 1 h, 80%, *de* = 100%; m) NaBH₄, (PhSe)₂, EtOH, 0 °C nach RT, 10 min, 93%; n) TESCl, Imidazol, DMF, 40 °C, 2 h, 99%; o) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 3 h, 64%; p) LiBH₄, THF, 65 °C, 4 Tage, 67% (92% brsm); q) MOMCl, DIPEA, NaI, THF, 50 °C, 4 Tage, 70%; r) 5% TFA in CH₂Cl₂, RT, 30 min, 74%; s) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 76%; t) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), RT, 3.5 h, 91%.

Um die Durchführbarkeit der geplanten [3,3]-sigmatropen Umlagerung mit einem vollfunktionalisierten Westfragment zu untersuchen, wurde es zunächst mit einem monocyclischen, aber vollständig substituierten Modell-Ostfragment^[83] verestert (Schema 39). Während in früheren Studien die Umlagerung erfolgreich durchgeführt werden konnte, gelang sie in diesem Fall unter den etablierten Bedingungen nicht.



Schema 39. Veresterung des Westfragments mit einem Modell-Ostfragment und fehlgeschlagene *Ireland-Claisen*-Umlagerung. Bedingungen: a) **118**, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 2 Tage, 52%. R = CO²H.

In Folge der gescheiterten Versuche, den komplexen Allylester bestehend aus Westfragment und Modell-Ostfragment umzulagern, wurden verschiedene vereinfachte Umlagerungsvorläufer **M** mit einem unsubstituierten Modell-Ostfragment synthetisiert (Schema 40). Auch hier konnte allerdings unter verschiedenen Reaktionsbedingungen bei Variation der Base (LiHMDS, KHMDS, LDA), Lösungsmittel (Toluol, THF), Zusätze (HMPA, Et₃N) und Temperaturführung (graduelles Erwärmen bis 110 °C) keine Umlagerung eingeleitet werden.



Schema 40. Fehlgeschlagene *Ireland-Claisen*-Umlagerung von Modellsystemen mit vollfunktionalisiertem Westfragment. R¹ = TBDPS oder TBS, R² = CO²H.

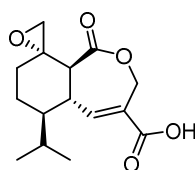
Die Studien zeigen dass ein vollsubstituiertes Westfragment für die *Ireland-Claisen*-Umlagerung ungeeignet ist. Ursache dafür ist vermutlich die sterische Hinderung zusammen mit der Rigidität bedingt durch den intermediär gebildeten Silylenolether. Da sich das Grundgerüst von Prieurianin (**32**) demzufolge nicht über eine *Ireland-Claisen*-Umlagerung aufbauen lässt, wurde entschieden diese Synthesestrategie nicht weiter zu verfolgen.

*Synthese einer von Heptelidsäure
inspirierten Substanzsammlung*

7 Heptelidsäure

7.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Der Pilzmetabolit Heptelidsäure (**135**) wurde aus den Pilzstämmen *Gliocladium virens*, *Chaetomium globosum*, *Trichoderma viride*, und *Trichoderma koningii* isoliert.^[84,85,86,87] Die vollständige Strukturaufklärung dieses Sesquiterpen Lactons erfolgte im Jahre 1983 mittels Röntgenstrukturanalyse.^[87]



Heptelidsäure (**135**)

Schema 41. Struktur von Heptelidsäure (**135**).

7.2 Biologische Aktivität

Heptelidsäure (**135**) zeigt antibiotische Wirkung gegen anaerobe Bakterien^[84] sowie *in vitro* Aktivität gegen den humanen Malariaparasiten *Plasmodium falciparum*.^[89] Des Weiteren inhibiert sie Etoposid-induzierte Apoptose in Zellen der humanen Leukämie-Zelllinie U937.^[90] Kürzlich wurde außerdem von der inhibitorischen Wirkung gegen die DNA Polymerasen β und λ und die terminale Desoxynukleotidyltransferase (TdT) in Säugetieren berichtet.^[91] Darüber hinaus wurde Heptelidsäure (**135**) bereits im Jahre 1985 als spezifischer Inhibitor der Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase (GAPDH) identifiziert.^[86] Die Wirkungsweise als GAPDH-Inhibitor soll im Folgenden näher erläutert wird.

7.2.1 GAPDH Inhibierung

7.2.1.1 Glykolyseinhibitoren in der Krebstherapie

Krebszellen weisen einen veränderten Metabolismus auf. Sie zeigen im Vergleich zu normalen Zellen stark erhöhte Verstoffwechslung von Glukose im Zuge der Glykolyse für ihre Energieversorgung unabhängig davon ob ausreichend Sauerstoff zur Verfügung steht.^[92,93] Dieses Phänomen wird als „Warburg-Effekt“ bezeichnet. Die biochemischen Ursachen bzw. Mechanismen, die diesem abnormen Energiestoffwechsel zugrunde liegen sind vielfältig und

beinhalten mitochondriale Defekte, Anpassung an hypoxische Bereiche im Tumorgewebe, onkogene Signalwege und veränderte Expression von Stoffwechselenzymen und -transportern.^[92]

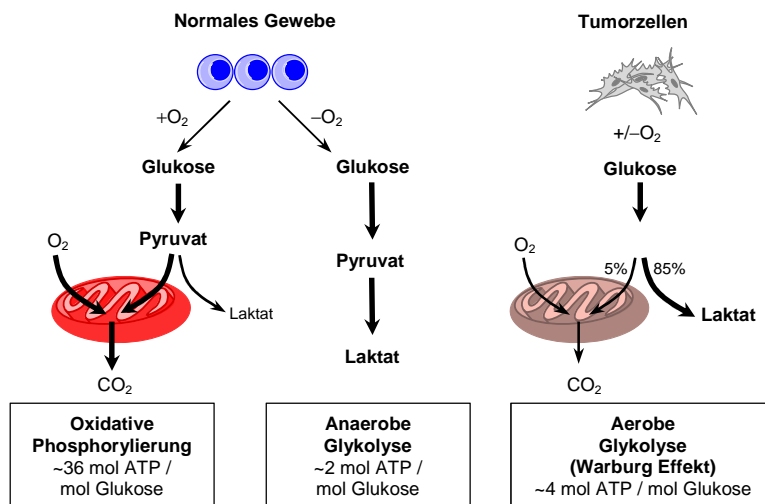


Abbildung 15.^[94] Schematische Darstellung des Warburg-Effektes.

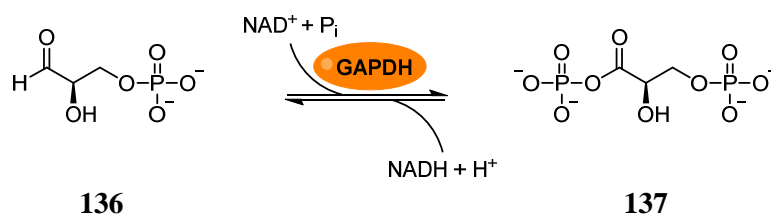
Die Energieausbeute der aeroben Glykolyse in Form von ATP ist im Gegensatz zur oxidativen Phosphorylierung deutlich geringer (Abbildung 15). Untersuchungen zeigen jedoch, dass dieser auf den ersten Blick energetisch ineffektive Stoffwechselweg entscheidende Vorteile für die Tumorzelle hat.^[92] Die Glykolyse liefert neben ATP weitere Stoffwechselprodukte, die als Bausteine für Zellmembran, Nukleinsäuren und Proteine fungieren und daher essentiell für Zellteilung und -proliferation sind.^[94] Die erhöhte Glykolyseaktivität steht außerdem im Zusammenhang mit der Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapie.^[93]

Die Abhängigkeit der Tumorzellen von der Glykolyse bietet die Möglichkeit für einen neuen therapeutischen Ansatz.^[92,93,95] Inhibitoren dieses essentiellen Stoffwechselweges würden die Energieversorgung der Zelle blockieren und stellen somit potentielle Zytostatika dar. Es wird angenommen, dass normale Zellen, die weiterhin andere Wege zur ATP-Produktion nutzen können, weniger angreifbar sind und dadurch eine zielgerichtete Krebstherapie möglich ist. Angriffspunkte für die Manipulation der Glykolyse können einerseits deren regulatorische Signalwege oder andererseits die direkt in der Glykolyse involvierten Enzyme sein, welche in Tumoren oft überexprimiert sind. Solche Enzyme sind zudem an etlichen weiteren Prozessen beteiligt, die für das Überleben der Krebszelle relevant sind, weswegen sie vielversprechende Ziele für spezifische Inhibitoren darstellen. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob mit solchen Inhibitoren tatsächlich Tumorselektivität erreicht werden kann.

7.2.1.2 Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase

Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase ist ein Homotetramer bestehend aus vier 37 kDa Untereinheiten und ein essentielles Enzym der Glykolyse. Es katalysiert die Umwandlung von D-Glycerinaldehyd-3-phosphat **136** zu 1,3-Bisphosphoglycerat **137** bei der gleichzeitig ein Molekül NAD^+ zu NADH reduziert wird (Schema 42).

Neben ihrer Funktion in der Glykolyse ist GAPDH an einer Reihe weiterer zellulärer Prozesse beteiligt, wie beispielsweise Endocytose, Membranfusion, nukleärer Transport von tRNA, DNA-Replikation und -Reparatur und Apoptose, was auf die Fähigkeit an NAD^+/NADH und DNA/RNA zu binden zurückzuführen ist.^[92,96]



Schema 42. GAPDH-katalysierte Umwandlung von D-Glycerinaldehyd-3-phosphat **136** zu 1,3-Bisphosphoglycerat **137**.

GAPDH ist wie die meisten Glykolyseenzyme in vielen Tumorzellen überexprimiert und trägt damit zur oben beschriebenen erhöhten Glykolyseaktivität bei. Außerdem gibt es Hinweise, dass dies im Zusammenhang mit der Tumorentwicklung, Invasion und Metastasierung steht.^[96] Die mechanistischen Details inwiefern GAPDH in die Karzinogenese involviert ist, sind bislang nicht vollständig aufgeklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen. Dennoch stellt es ein potentielles Ziel für die Krebstherapie dar, nicht nur weil eine Inhibierung die Glykolyse bzw. ATP-Produktion blockiert, sondern auch die nicht-glykolytischen Funktionen beeinträchtigt.^[93,96,97]

7.2.1.3 Wirkungsweise von Heptelidsäure als GAPDH-Inhibitor

Heptelidsäure (**135**) ist ein irreversibler GAPDH-Inhibitor.^[98] Die Inaktivierung erfolgt über eine kovalente Bindung des Epoxids an das Cys-149 im aktiven Zentrum des Enzyms.^[99] Das Enzym ist katalytisch inaktiv, sobald zwei der vier Cysteine der jeweiligen aktiven Zentren im Homotetramer kovalent modifiziert wurden.^[98]

Weiterführende Studien aus dem Jahr 2008 zeigten, dass Heptelidsäure (**135**) in der Tat selektiv das Wachstum mehrerer Krebszelllinien hemmt.^[100] Die durch Heptelidsäure (**135**) induzierte

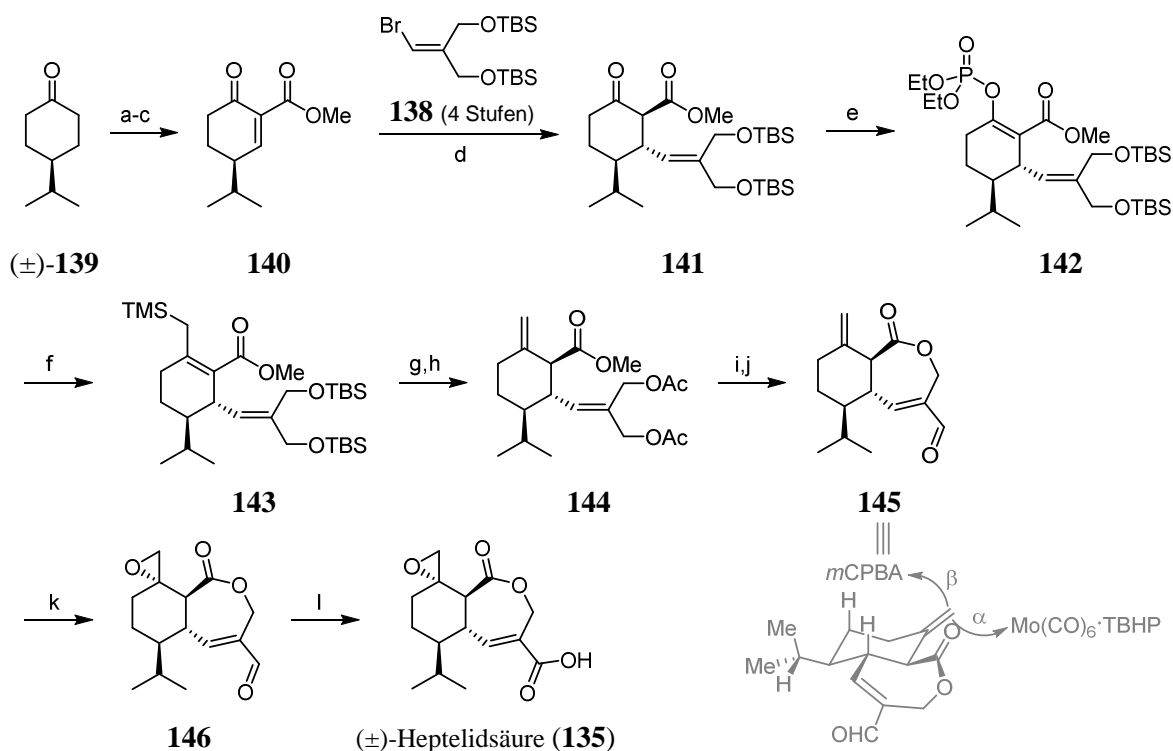
GAPDH-Inhibierung hatte selektiv Auswirkungen auf hochglykolytische Tumorzellen. Normale Zellen mit einer geringen glykolytischen Aktivität hingegen wirken der gehemmten Glykolyse vermutlich durch alternative Stoffwechselwege entgegen und gewährleisten so das Überleben der Zellen. *In vivo* unterdrückt Heptelidsäure (**135**) außerdem das Wachstum von *Ehrlich-Ascites*-Tumoren in Mäusen.^[100]

7.3 Totalsynthesen

7.3.1 Racemische Totalsynthese nach *Danishefsky*

Im Jahre 1988 publizierten *Danishefsky et al.* die erste racemische Totalsynthese von (\pm)-Heptelidsäure (**135**) ausgehend von 4-Isopropylcyclohexanon (\pm)-**139** in dreizehn Stufen (Schema 43).^[101] 4-Isopropylcyclohexanon (\pm)-**139** wurde zunächst in drei Stufen in den vinylogenen β -Ketoester **140** überführt. Dieses wurde anschließend in einer 1,4-Addition mit dem *in situ* generierten Cuprat des Bromolefins **138**, welches in vier Stufen zugänglich war, zum β -Ketoester **141** umgesetzt. Problematisch war, dass dieser als Keto-Enol-Gemisch erhalten wurde. Daher wurde das Rohmaterial direkt in das stabile Enolphosphat **142** überführt. Nach Umsetzung zum Allylsilan **143** wurden zunächst die TBS-Schutzgruppen in Acetate überführt, bevor durch Protodesilylierung die Exomethylengruppe generiert wurde. Dabei wurde das gewünschte Diastereomer **144** in 70% Ausbeute erhalten. Nach Abspaltung der Acetatgruppen wurde der Siebenring durch Lactonisierung aufgebaut und mittels *Jones*-Reagenz zum Enal **145** umgesetzt. Diastereoselektive Epoxidierung zum Spiroepoxid **146** gelang mit Hilfe von $\text{Mo}(\text{CO})_6\text{-TBHP}$ in 49% Ausbeute. Abschließende *Pinnick*-Oxidation lieferte (\pm)-Heptelidsäure (**135**).

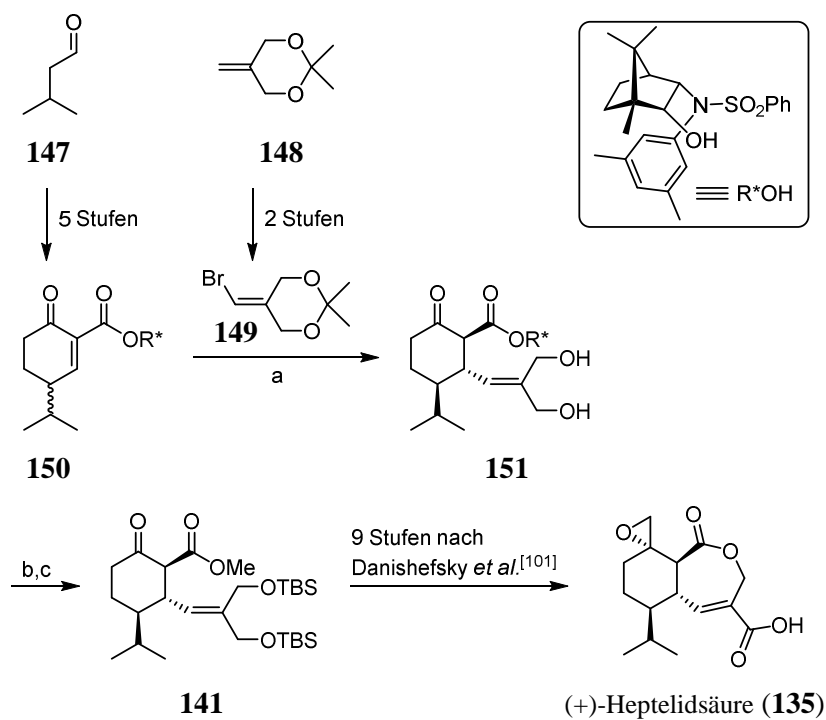
Die Molybdän-vermittelte Epoxidierung erfolgte von der weniger gehinderten α -Seite (Schema 44). Im Gegensatz dazu verlief die Umsetzung mit *mCPBA* über einen axialen Angriff von der β -Seite und lieferte entsprechend das andere Diastereomer.^[101]



Schema 43. Racemische Totalsynthese von (±)-Heptelidsäure (**135**). Bedingungen: a) NaH, KH, (MeO)₂CO, THF, Rückfluss, 80 min, 90%; b) NaH, THF, 0 °C nach RT, 1 h, dann PhSeCl, 0 °C nach RT, 93%; c) H₂O₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, 98%; d) **138**, *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 20 min, dann (2-Th)Cu(CN)Li, -78 °C, 1 h, dann **140**, -78 °C, 3 h; e) NaH, (EtO)₂POCl, THF, 0 °C, 2 h, 74% (2 Stufen); f) TMSCH₂MgCl, Ni(acac)₂, THF, RT, 11 h, 86%; g) FeCl₃, Ac₂O, 0 °C, 7 min, 88%; h) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C nach RT, 48 h, 70%; i) 1. 10% NaOH in H₂O, RT, 48 h; 2. Bis-(2-Oxo-3-oxazolidinyl)-phosphin-säurechlorid, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C nach RT, 12 h; j) Jones-Reagenz, Aceton, 0 °C, 10 min, 57% (3 Stufen); k) *t*-BuOOH, Mo(CO)₆, Benzol, Rückfluss, 3.5 h, 49%; l) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), 0 °C nach RT, 2 h, 95%.

7.3.2 Enantioselektive Totalsynthese nach Urban

1997 gelang *Urban et al.* eine enantioselektive Synthese von (+)-Heptelidsäure (**135**).^[102] Schlüsselschritt der Synthese war eine 1,4-Addition an den auxiliargeschützten vinylogenen β-Ketoester **150**.^[103] Dieser war als 1:1-Diastereomergemisch ausgehend von 3-Methylbutanal **147** über eine Fünfstufensequenz zugänglich. Nach Umsetzung mit dem *in situ* gebildeten Cuprat des Acetal-geschützten Vinylbromids **149** und Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe konnte Addukt **151** in diastereomerenreiner Form abgetrennt werden. Entfernen des chiralen Auxiliars ergab das enantiomerenreine Diol, welches in den bekannten bis-TBS-Ether **141** überführt wurde. Durch Anwendung der von *Danishefsky et al.*^[101] etablierten Synthesesequenz wurde (+)-Heptelidsäure (**135**) erhalten.



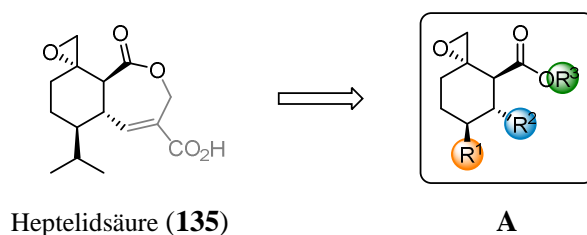
Schema 44. Enantioselective Synthese von (+)-Heptelidsäure (**135**). Bedingungen: a) **149**, *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 2 h, dann (2-Th)Cu(CN)Li, -78 °C, 1 h, dann **150**, -78 °C, 2 h, dann 2 M NH₃, 5% NH₄Cl, RT, 1 h, 74%; b) MeOH, 130 °C, 25 h, 96%; c) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C nach RT, 17 h, 87%.

8 Zielsetzung

Grundlage dieser Arbeit ist die signifikante biologische Aktivität von Heptelidsäure (**135**) als Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase-Inhibitor. Die Inhibierung von GAPDH stellt einen neuen vielversprechenden therapeutischen Ansatz im Kampf gegen Krebs dar. Heptelidsäure (**135**) zeigte *in vivo* bereits potentielle Wirkung gegen Tumorzellen und stellt somit eine interessante Leitstruktur dar.

Basierend auf dem Konzept der Biologie-orientierten Synthese sollte im Rahmen dieser Arbeit ein effizienter synthetischer Zugang zu strukturell vereinfachten Heptelidsäure-Analoga erarbeitet werden. Über eine flexibel und stereoselektiv gestaltete Syntheseroute sollte eine kleine Substanzsammlung verschieden substituierter Heptelidsäure-Analoga **A** synthetisiert werden (Schema 45). Im Zuge dessen wurde der Naturstoff auf ein Cyclohexyl-Grundgerüst reduziert. Neben dem Spiroepoxid, welches essentiell für die kovalente Bindung an das Enzym ist, wurde entschieden die Esterfunktionalität beizubehalten und dementsprechend die Reste an den Positionen R^1 , R^2 und R^3 zu variieren. Dafür waren verschiedene Alkyl- und Arylreste vorgesehen.

Die synthetisierten Verbindungen sollten auf ihre inhibitorische Wirkung in einem GAPDH-Aktivitätsassay getestet werden. Auf der Basis der Ergebnisse sollten gegebenenfalls weitere Analoga synthetisiert werden.



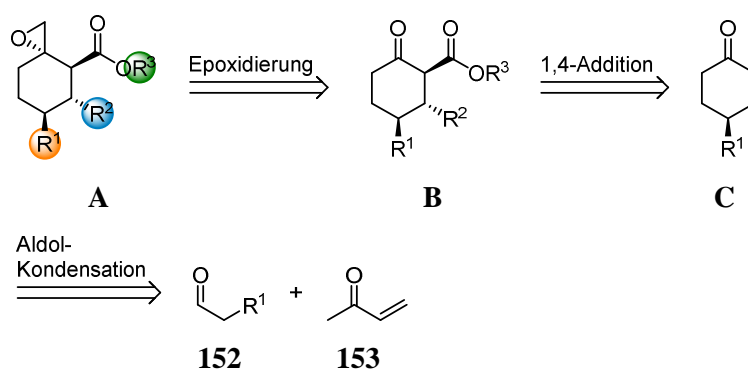
Schema 45. Grundstruktur der vereinfachten Heptelidsäure-Analoga **A**.

9 Synthetische Arbeiten

9.1 Studien zur Synthese von bicyclischen Heptelidsäure-Analoga

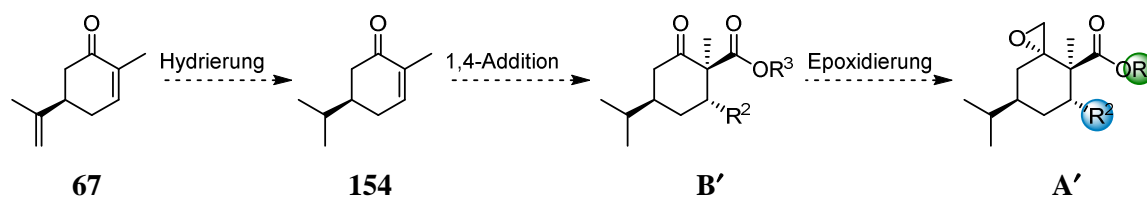
9.1.1 Retrosynthese

Retrosynthetisch können die Heptelidsäure-Analoga **A** auf die β -Ketoester **B** zurückgeführt werden (Schema 46). Der Aufbau des Spiroepoxids könnte direkt mittels *Corey*-Epoxidierung des Ketons erfolgen oder über eine Sequenz aus Olefinierung und Epoxidierung der Doppelbindung. Die β -Ketoester **B** könnten über eine substratkontrollierte asymmetrische 1,4-Addition von Alkyl- oder Arylnucleophilen an die Cyclohexenone **C** mit nachfolgender Acylierung des Enolats aufgebaut werden. Problematisch könnte hierbei die Enolisierbarkeit der β -Ketoester **B** sein, was schon während der Totalsynthese von Heptelidsäure (**135**) beobachtet wurde. Die 4-substituierten Cyclohexenone **C** können über eine literaturbeschriebene Sequenz aus Michael-Addition und Aldolkondensation in guten Enantioselektivitäten hergestellt werden.^[104–106]



Schema 46. Retrosynthetische Zerlegung der Heptelidsäure-Analoga **A**. $R^1 = R^2 = R^3 =$ Alkyl oder Aryl.

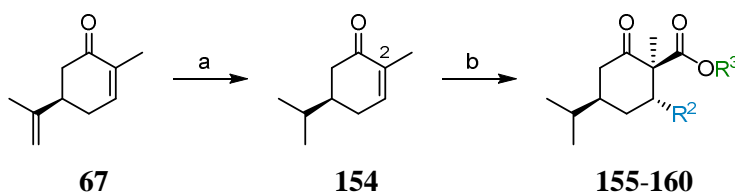
Darüber hinaus war geplant Dihydrocarvon **154**, welches über eine regioselektive Hydrierung^[107] aus dem kommerziell enantiomerenrein erhältlichen (*R*)-Carvon **67** zugänglich ist, als Startmaterial für eine analoge Reaktionssequenz zu nutzen und so Heptelidsäure-Analoga vom Typ **A'** zu synthetisieren (Schema 47).



Schema 47. Synthesestrategie zum Aufbau der Heptelidsäure-Analoga **A'**. $R^2 = R^3 =$ Alkyl oder Aryl.

9.1.2 Synthese einer Substanzsammlung ausgehend von (*R*)-Dihydrocarvon **154**

Als Ausgangspunkt für die Synthese wurde (*R*)-Carvon **67** über eine literaturbekannte Vorschrift^[107] in Dihydrocarvon **154** überführt (Schema 48).



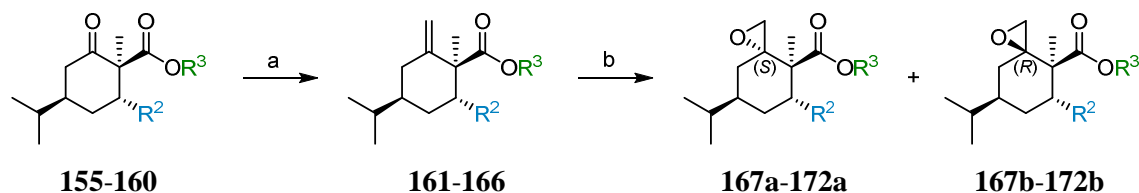
Schema 48. Hydrierung^[107] von (*R*)-Carvon (**67**) und konjugierte Addition an Dihydrocarvon **154**. Bedingungen: a) Rh(PPh₃)₃Cl, Benzol, H₂, RT, 97%; b) CuBr·SMe₂, R²MgBr, THF, -78 °C, 30-60 min, dann HMPA, NCCO₂R³, -78 °C nach RT, 30-60 min, Ausbeuten s. Tabelle 8.

Konjugierte Addition von verschiedenen Alkyl-Grignard-Reagenzien in Gegenwart von CuBr·SMe₂ gefolgt vom Abfangen der intermediär gebildeten Enolate mit Alkylcyanoameisensäureestern^[53] lieferte stereoselektiv die *trans*-substituierten Cyclohexanon-Derivate **155-160** in guten Ausbeuten (Schema 48, Tabelle 8). Auf diese Weise konnten in einem Schritt zwei verschiedene Substituenten in das Molekül eingeführt werden. Eine Enolisierung der β-Ketoester fand aufgrund der Methylgruppe an C² nicht statt.

Tabelle 8. Ausbeuten der konjugierten Addition an Dihydrocarvon **154**.

Eintrag	R ²	R ³	Ketoester	Ausbeute
1	Et	Me	155	85%
2	<i>i</i> -Pr	Me	156	65%
3	Ph	Me	157	82%
4	Cy	Me	158	80%
5	Et	Et	159	81%
6	Ph	Et	160	84%

Eine nachfolgende direkte Epoxidierung der Ketone nach *Corey* und *Chaykovsky*^[108] konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen konnte bestenfalls nur geringer Umsatz beobachtet werden.



Schema 49. Wittig-Reaktion und Epoxidierung. Bedingungen: a) Ph_3PMeBr , $\text{KO}t\text{-Bu}$, THF, RT, 1.5-3 h, Ausbeuten s. Tabelle 9; b) *m*CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C nach RT, über Nacht, Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse s. Abbildung 16.

Eine Wittig-Reaktion zur Überführung der Ketone **155-160** in die Olefine **161-166** verlief hingegen unproblematisch in Ausbeuten im Bereich von 78% bis 95% (Schema 49, Tabelle 9).

Tabelle 9. Ausbeuten der Wittig-Olefinierung.

Eintrag	R^2	R^3	Olefin	Ausbeute
1	Et	Me	161	95%
2	<i>i</i> -Pr	Me	162	90%
3	Ph	Me	163	83%
4	Cy	Me	164	91%
5	Et	Et	165	80%
6	Ph	Et	166	78%

Die Epoxidierung der erhaltenen Olefine mit dem Standardreagenz *m*CPBA lieferte die sechs Spiroepoxide **167-172** in exzellenter Ausbeute (Schema 49, Abbildung 16). Die Umsetzung ergab jedoch zwei Diastereomere im Verhältnis 1:2, die ausgenommen der Derivate **168** und **170** säulenchromatographisch getrennt werden konnten.

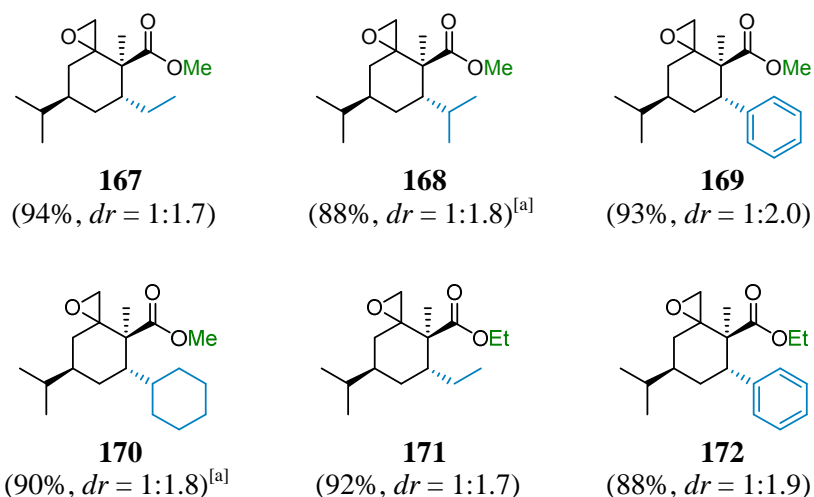
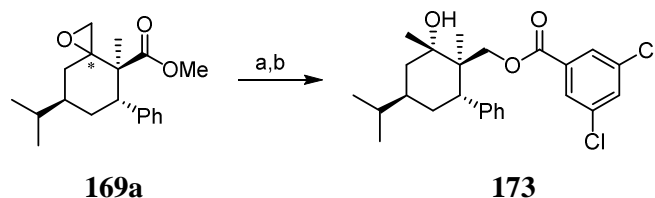


Abbildung 16. Synthetisierte Heptelidsäure-Analoga **167-172**. Das Diastereomerenverhältnis bezieht sich auf das Verhältnis (*S*):(*R*). [a] Die Diastereomere konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden.

Zur Bestimmung der Konfiguration wurde Epoxid **169a** in den einfacher zu kristallisierenden Dichlorbenzoyl ester **173** überführt (Schema 50). Röntgenstrukturanalyse^[109] der erhaltenen Kristalle ergab, dass die (*S*)-konfigurierten Epoxide **167a-172a** als Nebendiastereomere gebildet wurden (Abbildung 17).



Schema 50. Synthese des Dichlorbenzoyl esters **173**. Bedingungen: a) LiAlH_4 , THF, 0 °C, 4 h; b) 3,5-Dichlorbenzoylchlorid, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 30 min, Ausbeute n. b..

Die Hauptdiastereomere **167b-172b** resultieren somit aus einem axialen Angriff der Persäure. Die Präferenz von *m*CPBA für einen axialen Angriff bei Methylencyclohexan-Systemen ist in der Literatur beschrieben^[110-112] und wurde auch bei der Totalsynthese^[101] beobachtet. Dagegen führt die Epoxidierung mit $\text{PhCN}/\text{KHCO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ in Methanol überwiegend zu einem äquatorialen Sauerstofftransfer.^[110-112] Anwendung dieser Bedingungen auf das Olefin **161** ergab jedoch keinen Umsatz. Des Weiteren lieferte die Molybdän-vermittelte Epoxidierung mit TBHP ein komplexes Produktgemisch.

Alternative Methoden zur Darstellung des Epoxids, darunter die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless^[113] oder Bildung eines Chlorhydrins, was bei der Totalsynthese des Spiroepoxids Fumagillol^[114] angewendet wurde, führten ebenfalls nicht zum Erfolg.

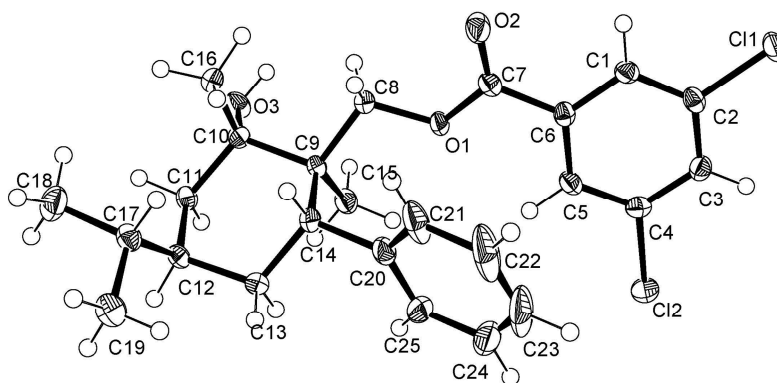
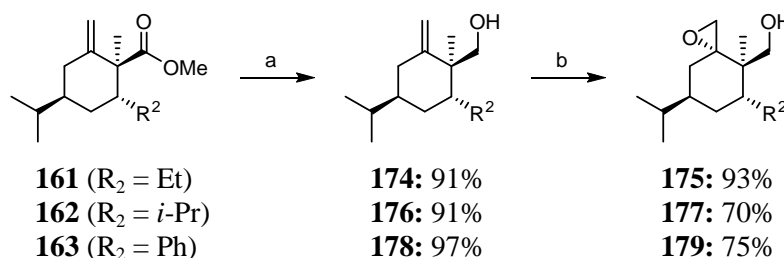


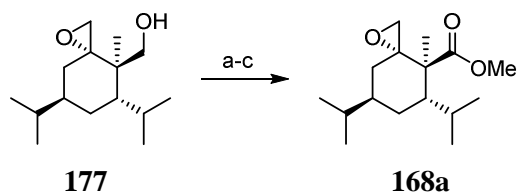
Abbildung 17. Kristallstruktur der Verbindung **173**.

Eine Möglichkeit, um den diastereoselektiven Verlauf der Epoxidierung zu beeinflussen, ist die Einführung einer dirigierenden Gruppe. Allylalkohole und Homoallylalkohole zeigen gute Diastereoselektivitäten in Epoxidierungen mit TBHP in Gegenwart eines Vanadiumkatalysators.^[115] Aus diesem Grund wurden die Ester **161**, **162** und **163** zu den homoallylischen Alkoholen **174**, **176** und **178** reduziert (Schema 51). Die nachfolgende VO(acac)₂/TBHP-Epoxidierung lieferte in der Tat für alle Homoallylalkohole diastereoselektiv ein Epoxid in guter bis sehr guter Ausbeute.



Schema 51. Synthese der Homoallylalkohole **174**, **176** und **178** und diastereoselektive Epoxidierung. Bedingungen: a) LiAlH₄, THF, 0 °C nach RT, 3-4 h; b) VO(acac)₂, *t*-BuOOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h.

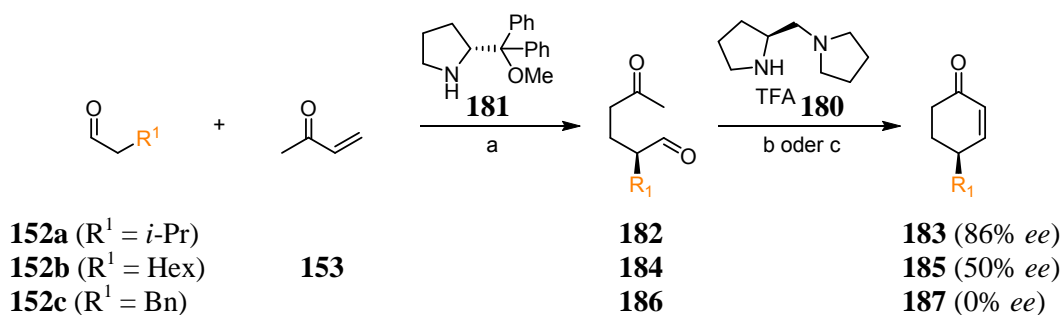
Exemplarisch wurde Verbindung **177** in drei Stufen in den entsprechenden Methylester überführt (Schema 52). Ein Vergleich mit den analytischen Daten der beiden Diastereomere **168** ergab, dass in der Vanadium-katalysierten Epoxidierung selektiv das (*S*)-konfigurierte Epoxid gebildet wird, was im Einklang mit Literaturbeispielen steht.^[116] Ein wesentlicher Nachteil dieser Hydroxyl-gelenkten Epoxidierung sind die vielen zusätzlich benötigten Redoxschritte, die die Synthese letztendlich ineffizient gestalten. Unabhängig davon können die Spiroepoxide **175**, **177** und **179** ebenfalls als Heptelidsäure-Analoga betrachtet werden.



Schema 52. Überführung des Homoallylkohols **177** in den Methylester **168a**. Bedingungen: a) DMP, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h; b) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), 0 °C nach RT, 15 min; c) K₂CO₃, MeI, DMF, RT, über Nacht, 58% (3 Stufen).

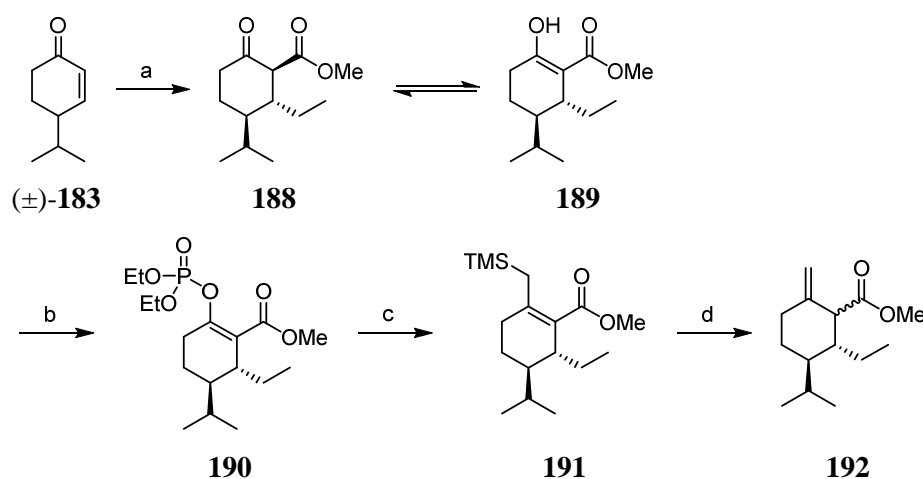
9.1.3 Synthese einer Substanzsammlung ausgehend von 4-substituierten Cyclohexenonen

Für die Synthese der zweiten Substanzsammlung wurden zunächst die Ausgangsverbindungen **183**, **185** und **187** über eine literaturbekannte organokatalysierte Michael-Addition^[104] und nachfolgender Aldolkondensation^[105,106] synthetisiert (Schema 53). Dabei konnten die beschriebenen Enantiomerenüberschüsse ausschließlich für die *iso*-Propyl-substituierte Verbindung **183** reproduziert werden. Bestimmung der *ee*-Werte^[117] der Ketoaldehyde **184** und **186** zeigte, dass die Michael-Addition nicht enantioselektiv verlaufen war. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dennoch mit den nicht enantiomerenreinen Verbindungen weitergearbeitet.



Schema 53. Synthese der 4-substituierten Cyclohexenone **183**, **185** und **187**.^[104–106] Bedingungen: a) 4 °C, 36 h; b) LiOH, *i*-PrOH, RT, über Nacht; c) **180**, Hexan, RT, 1.5–2 h.

Für die Testreaktionen zur geplanten Synthesestrategie wurde das racemische (\pm)-4-*iso*-Propylcyclohexenon **183** verwendet, welches in zwei Stufen^[107] zugänglich ist. Gemäß des geplanten Synthesekonzepts wurde dieses analog zur Synthesestrategie der ersten Substanzsammlung (s. Kapitel 9.1.2) in der Kupfer-vermittelten konjugierten Addition mit anschließender Acylierung des gebildeten Enolats zum β -Ketoester **188** umgesetzt (Schema 54). Dieser wurde jedoch erwartungsgemäß als Keto-Enol-Gemisch erhalten und war somit ungeeignet für die geplante Olefinierung. In Analogie zur Totalsynthese von *Danishefsky*^[101] wurde β -Ketoester **188** daraufhin in zwei Stufen zum Allylsilan **191** umgesetzt (Schema 54). Desilylierung führte hier jedoch zur Bildung zweier diastereomerer Alkene **192** sowie mehrerer Nebenprodukte. Aufgrund dieser Ergebnisse musste das Synthesekonzept modifiziert werden.

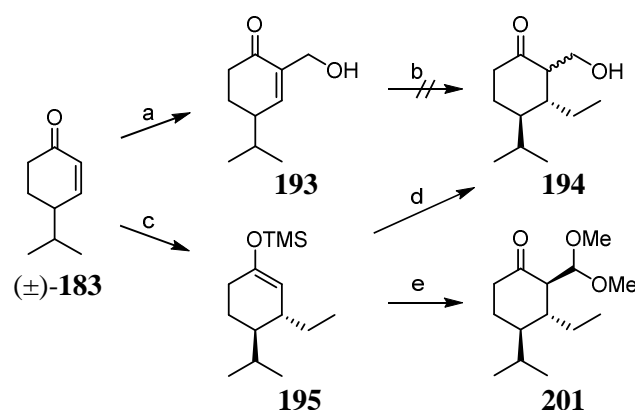


Schema 54. Reaktionssequenz zur Darstellung des Olefins **192**. Bedingungen: a) $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, EtMgBr , THF, -78°C , dann HMPA, NCCO_2Me , -78°C nach RT; b) NaH, $(\text{EtO})_2\text{POCl}$, THF, 0°C nach RT; c) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, THF, RT; d) TFA, CH_2Cl_2 , 0°C nach RT.

Es wurde überlegt, anstelle des Esters eine Hydroxymethylfunktion in β -Position zum Keton einzuführen, die im Anschluss an eine Olefinierung in den korrespondierenden Ester umgewandelt werden kann. Dazu wurden zwei verschiedene Ansätze untersucht (Schema 55).

Cyclohexenon (\pm)-**183** wurde zunächst über eine *Baylis-Hillman*-Reaktion in mäßiger Ausbeute in Verbindung **193** überführt (Schema 55). Anwendung der generellen Bedingungen zur 1,4-Addition führte zur Bildung eines komplexen Produktgemisches, aus dem das gewünschte β -Hydroxyketon **194** nicht isoliert werden konnte. Es wird angenommen, dass die freie Hydroxyfunktion mit den Reaktionsbedingungen nicht kompatibel ist.

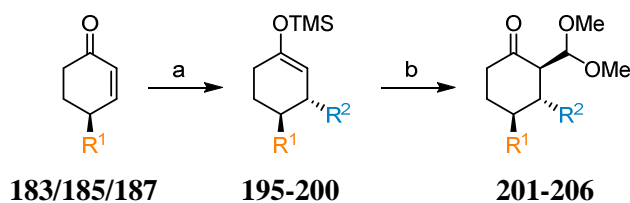
Der zweite Ansatz sah zunächst die Darstellung des Silylenolethers **195** vor. Dies konnte über die übliche 1,4-Addition erreicht werden, wobei das Enolat in diesem Fall mit TMSCl abgefangen wurde. Unter optimierten Bedingungen, die den Zusatz von TMEDA^[118] sowie einer zentrifugierten Mischung aus TMSCl und NEt₃ beinhalten, konnte dabei eine Ausbeute von 80% erzielt werden (Schema 55). Die anschließende Ytterbiumtriflat-katalysierte Hydroxymethylierung lieferte jedoch zwei Diastereomere des β -Hydroxyketons **194**.



Schema 55. Ansätze zur Darstellung des β -Hydroxyketons **194** und des Dimethylacetals **201**. Bedingungen: a) (CH₂O)_n, Imidazol, THF/1 M NaHCO₃, RT, 59%; b) CuBr·SMe₂, EtMgBr, THF, -78 °C nach RT; c) CuBr·SMe₂, TMEDA; EtMgBr, TMSCl/NEt₃ (1:1), THF, -78 °C nach RT, 80%; d) CH₂O_(aq.), Yb(OTf)₃, THF, RT, Ausbeute n. b.; e) (MeO)₃CH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 18 h, 81%.

Inspiziert von Studien von *Molander et al.*^[119] wurde infolgedessen versucht den Silylenolether **195** in einer Lewis-Säure-katalysierten Aldol-artigen Reaktion^[120] mit Ortho-ameisensäuretrimethylester zum Dimethylacetal **201** umzusetzen (Schema 55). Erfreulicherweise verlief die Reaktion stereoselektiv in 81% Ausbeute.

Daraufhin wurden ausgehend von den Cyclohexenonen **183**, **185** und **187** die verschieden substituierten Trimethylsilylenolether **195-200** synthetisiert, die dann in zufriedenstellenden Ausbeuten in die Dimethylacetale **201-206** überführt wurden (Schema 56, Tabelle 10).



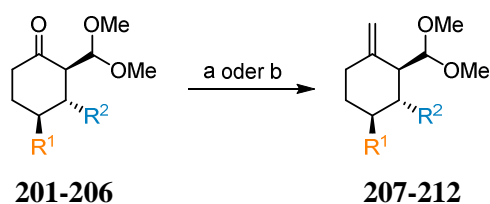
Schema 56. Synthese der Silylenolether **195-200** und Umsetzung zu den Dimethylacetalen **201-206**. Bedingungen: a) CuBr·SMe₂, TMEDA, R²MgBr, TMSCl/NEt₃ (1:1), THF, -78 °C, 1 h, dann 4 h bei 0 °C, dann 30 min bei RT, Ausbeuten s. Tabelle 10; b) (MeO)₃CH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 14-18 h, Ausbeuten s. Tabelle 10.

Tabelle 10. Ausbeuten der TMS-Enolether- und Acetal-Bildung.

Eintrag	R ¹	R ²	TMS-Enolether	Ausbeute	Acetal	Ausbeute
1	<i>i</i> -Pr	Et	195	80%	201	81%
2	<i>i</i> -Pr	Ph	196	88%	202	71%
3	<i>i</i> -Pr	Cy	197	75%	203	78%
4	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	198	79%	204	72%
5	Hex	Ph	199	71%	205	63%
6	Bn	Et	200	80%	206	68%

Im Zuge der weiteren Synthese war im nächsten Schritt die Olefinierung des Ketons geplant. Vorherige Versuche zur *Corey*-Epoxidierung scheiterten, da infolge der basischen Reaktionsbedingungen lediglich die Eliminierung einer der Methoxygruppen des Acetals auftrat. Eine *Wittig*-Reaktion verlief aus denselben Gründen ebenfalls enttäuschend. Folglich musste auf weniger basische Olefinierungsmethoden zurückgegriffen werden.

Die Methylenierung nach *Tebbe* lieferte die gewünschten Olefine **207-212** in Ausbeuten von ca. 50% (Schema 57, Tabelle 11). Es konnte für kein Substrat vollständiger Umsatz erreicht werden, so dass stets eine beträchtliche Menge Startmaterial reisoliert wurde. Nahezu gleiche Ergebnisse wurden mit dem strukturell-verwandten *Petasis*-Reagenz beobachtet. Bemühungen den Umsatz der Reaktion durch längere Reaktionszeiten, Erhöhen der Reaktionstemperatur oder Anzahl der Äquivalente zu verbessern blieben erfolglos, ebenso wie die stufenweise Zugabe des Reagenzes über einen längeren Zeitraum. Die Gründe für den Reaktionsverlauf konnten abschließend nicht geklärt werden. Für das Cyclohexyl-substituierte Derivat **209** betrug die Ausbeute lediglich 15% (Eintrag 3), was möglicherweise auf zusätzliche sterische Effekte zurückzuführen ist.

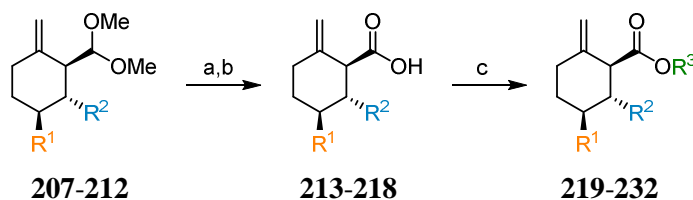


Schema 57. *Tebbe*- bzw. *Petasis*-Methylenierung. Bedingungen: a) $\text{Cp}_2\text{TiClCH}_2\text{AlMe}_2$ (*Tebbe*-Reagenz), THF, RT, 15 min; b) Cp_2TiMe_2 (*Petasis*-Reagenz), THF, 90 °C, 4 h, Ausbeuten s. Tabelle 11.

Tabelle 11. Ausbeuten der *Tebbe*- bzw. *Petasis*-Methylenierung.

Eintrag	R ¹	R ²	Reaktionsbedingungen	Olefin	Ausbeute
1	<i>i</i> -Pr	Et	a	207	52% (82% brsm)
2	<i>i</i> -Pr	Ph	b	208	53% (72% brsm)
3	<i>i</i> -Pr	Cy	b	209	15% (84% brsm)
4	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	b	210	47% (67% brsm)
5	Hex	Ph	a	211	59% (86% brsm)
6	Bn	Et	a	212	54% (90% brsm)

Im folgenden Schritt wurden die Dimethylacetale sauer gespalten und die erhaltenen Aldehyde direkt unter *Pinnick*-Bedingungen^[81,82] zu den Carbonsäuren **213-218** oxidiert (Schema 58, Tabelle 12). Diese wurden dann in sehr guten Ausbeuten mit unterschiedlichen Resten alkyliert (Schema 58, Tabelle 12).

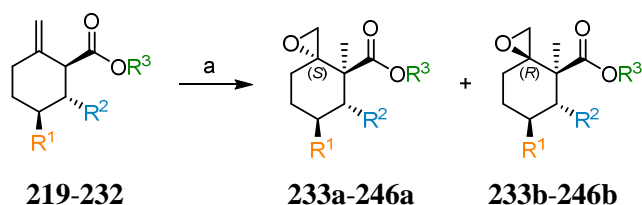


Schema 58. Umwandlung der Dimethylacetale **207-212** in die Carbonsäuren **213-218** und anschließende Veresterung. Bedingungen: a) THF/2 M HCl (2:1), RT, 3-5 h; b) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), 0 °C nach RT, 15-30 min, Ausbeuten s. Tabelle 12; c) K₂CO₃, R³X, DMF, RT, über Nacht, s. Tabelle 12.

Tabelle 12. Ausbeuten der Carbonsäurebildung und der Veresterung.

Eintrag	R ¹	R ²	Carbon-säure	Ausbeute	R ³	Ester	Ausbeute
1	<i>i</i> -Pr	Et	213	90%	Me	219	89%
2	<i>i</i> -Pr	Et			Et	220	87%
3	<i>i</i> -Pr	Et			Pen	221	89%
4	<i>i</i> -Pr	Ph	214	92%	Me	222	89%
5	<i>i</i> -Pr	Ph			Et	223	93%
6	<i>i</i> -Pr	Ph			Pen	224	91%
7	<i>i</i> -Pr	Ph			Bn	225	89%
8	<i>i</i> -Pr	Cy	215	93%	Et	226	89%
9	<i>i</i> -Pr	Cy			Bn	227	93%
10	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	216	85%	Et	228	90%
11	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu			Bn	229	91%
12	Hex	Ph	217	91%	Me	230	96%
13	Hex	Ph			Et	231	84%
14	Bn	Et	218	72%	Me	232	83%

Die abschließende Epoxidierung mit *m*CPBA zur Generierung der Heptelidsäure-Analoga **233-246** verlief mit exzellenten Ausbeuten (Schema 59, Abbildung 18). Die Umsetzung ergab jeweils zwei Diastereomere, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Für alle Derivate liegt das Diastereomerenverhältnis annähernd bei 1:2.



Schema 59. Synthese der Spiroepoxide **233-246**. Bedingungen: a) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C nach RT, über Nacht, Ausbeuten und Diastereoselektivitäten s. Abbildung 18.

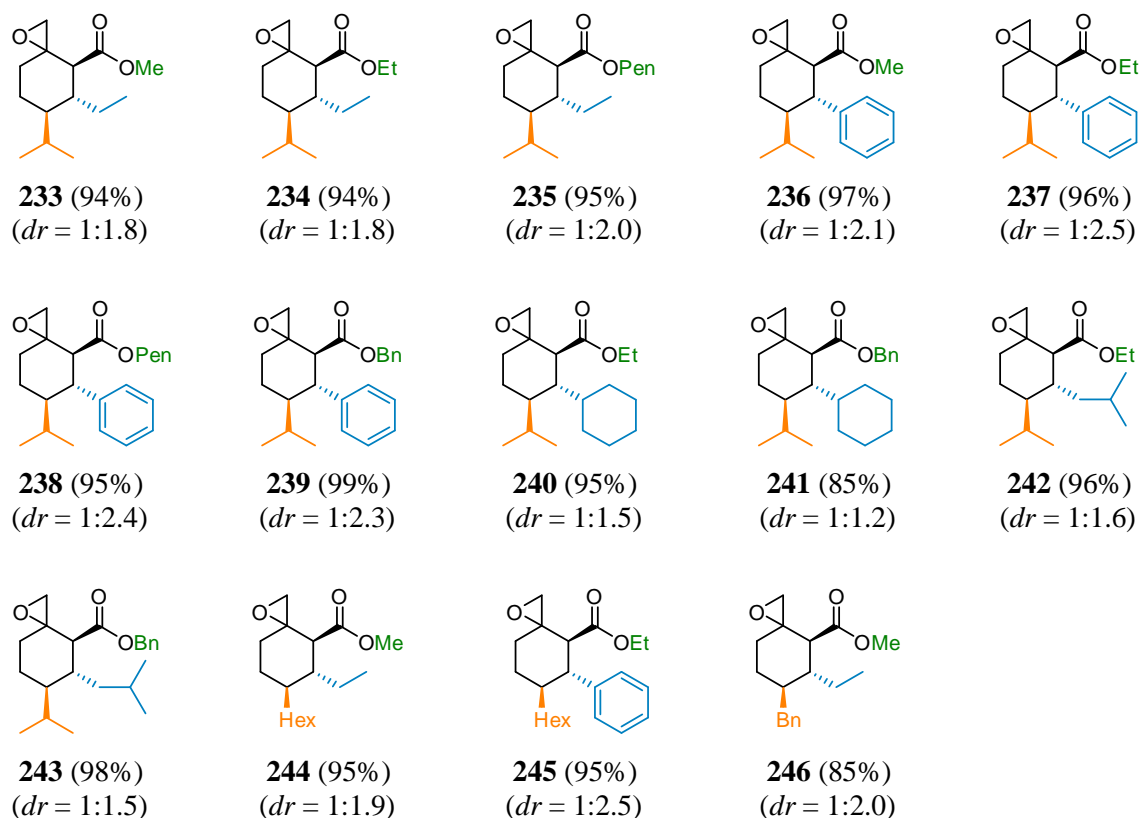


Abbildung 18. Synthetisierte Substanzsammlung bestehend aus den Heptelidsäure-Analoga **233-246**. Das Diastereomerenverhältnis bezieht sich auf das Verhältnis (*S*):(*R*).

Röntgenstrukturanalyse^[121] von Kristallen der Verbindung **237b** ergab, dass die (*R*)-konfigurierten Epoxide **233b-246b** als Hauptdiastereomere gebildet werden (Abbildung 19). Dies steht im Einklang mit den in Kapitel 9.1.2 beschriebenen Ergebnissen.

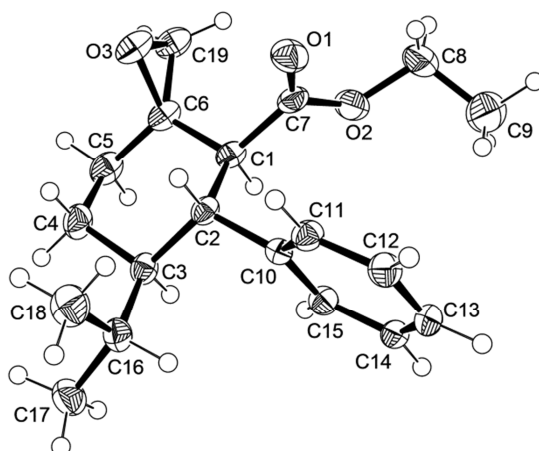


Abbildung 19. Kristallstruktur von Verbindung **237b**.

9.2 Biochemische Evaluierung der Heptelidsäure-Analoga als GAPDH-Inhibitoren

Die synthetisierten Spiroepoxide wurden auf ihre inhibitorische Wirkung bezüglich GAPDH in einem *in vitro* Assay getestet. Dieser Aktivitäts-Assay basiert auf der von GAPDH katalysierten reversiblen Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 1,3-Bisphosphoglycerat bei der gleichzeitig NAD^+ zu NADH umgesetzt wird (vgl. Schema 42). Dieser Umsatz kann durch die Änderung der Absorption bei 340 nm photometrisch verfolgt werden.

Der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Assay beruht auf der „Rückwärtsreaktion“, bei der NADH zu NAD^+ oxidiert wird. Eine Inhibierung von GAPDH hätte eine verzögerte Umsetzung von NADH zur Folge, was in einer langsamen Abnahme der Absorption bei 340 nm zu erkennen ist.

Die Spiroepoxide (15 μM) wurden zunächst für 15 min mit dem Enzym inkubiert, bevor durch Zugabe des Substrats die Reaktion gestartet und die Absorption bei 340 nm in Abhängigkeit von der Zeit gemessen wurde. Als Positivkontrolle wurde Heptelidsäure (**135**) (15 μM) verwendet. Für die graphische Auswertung wurden die gemessenen Absorptionen gegen die Zeit aufgetragen. Die Abbildungen 20 und 21 zeigen die Ergebnisse für ausgewählte Spiroepoxide aus den beiden synthetisierten Substanzsammlungen. Während Heptelidsäure (**135**) die Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase wie erwartet inhibiert und so einen zeitabhängigen Abfall der Absorption bei 340 nm verursacht, ist für keine der getesteten Heptelidsäure-Analoga eine Beeinträchtigung der GAPDH-Aktivität zu erkennen. Dies ist auch für alle anderen synthetisierten Spiroepoxide der Fall, deren graphische Auswertung in Kapitel 11.4 zu finden ist.

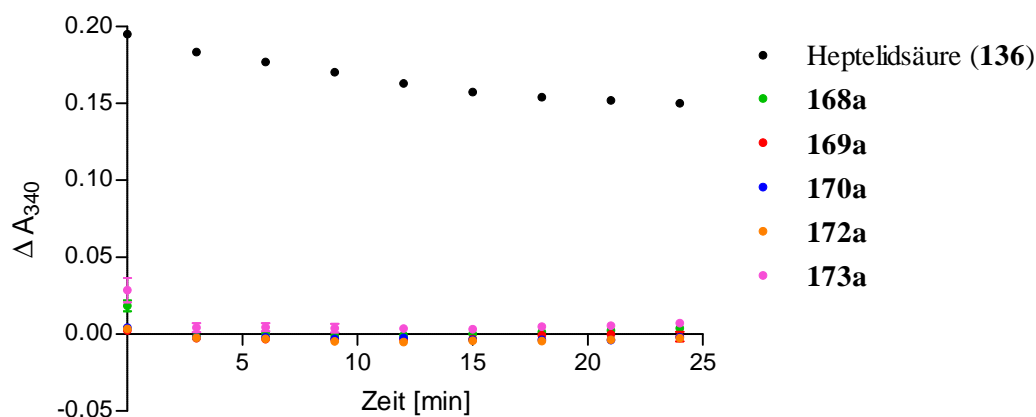


Abbildung 20. Einfluss der Spiroepoxide **168a**, **169a**, **170a**, **172a** und **173a** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

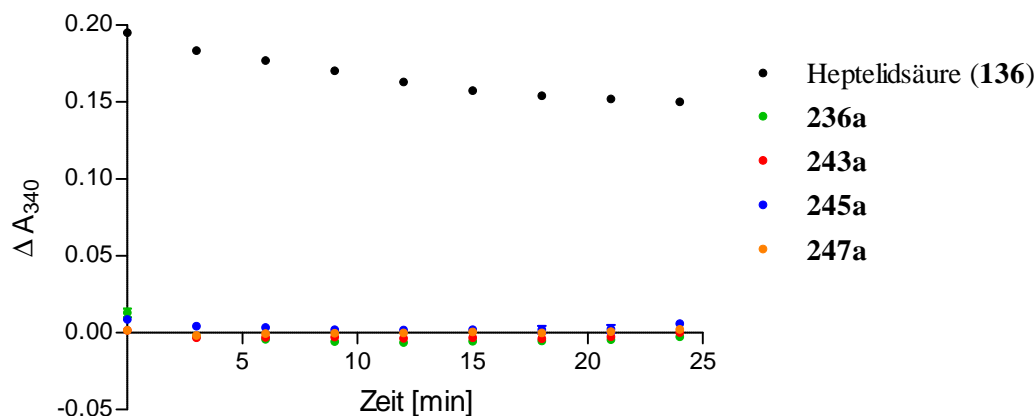
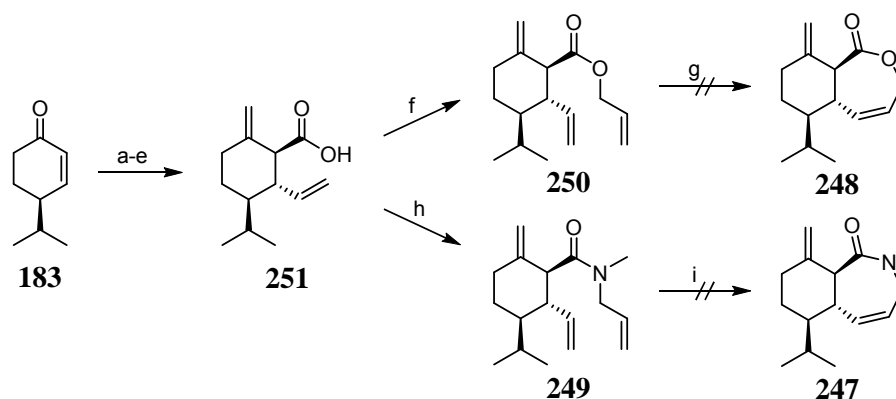


Abbildung 21. Einfluss der Spiroepoxide **236a**, **243a**, **245a**, **247a** auf die GAPDH-Aktivität Im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

9.3 Studien zur Synthese von tricyclischen Heptelidsäure-Analoga

Da die synthetisierten Substanzen keinerlei inhibitorische Wirkung gegenüber GAPDH zeigten, wurde überlegt erweiterte Heptelidsäure-Analoga herzustellen, bei denen der Siebenring intakt ist. Dieser sollte über eine Ringschlussmetathese aufgebaut werden. Obwohl die Anwendung der Ringschlussmetathese zur Synthese von γ,δ -ungesättigten 7-Ring-Lactonen begrenzt ist^[122], sind dennoch einige erfolgreiche Beispiele in der Literatur beschrieben.^[123]

Über die in Kapitel 9.1.3 entwickelte Synthesestrategie wurde Metathesevorläufer **250** synthetisiert (Schema 60) und verschiedenen Bedingungen zur Ringschlussmetathese unterworfen (Tabelle 13).



Schema 60. Synthese der Metathesevorläufer **250** und **249** und Versuche zur Ringschlussmetathese. Bedingungen: a) VinylMgBr, CuBr·SMe₂, TMEDA, NEt₃, TMSCl, THF, -78 °C nach RT, 84%; b) (MeO)₃CH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C nach RT, 68%, c) Cp₂TiMe₂, THF, 90 °C, 4 h, 66% (78% brsm); d) 2 M HCl, THF, RT, 2.5 h; e) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), RT, 15 min, 88% (2 Stufen); f) K₂CO₃, AlIBr, DMF, RT, über Nacht, 89%; g) s. Tabelle 13; h) MeNHAlI, EDC·HCl, DMAP, RT, über Nacht; i) *Grubbs-II*-Katalysator, Toluol (7 mM), 50 °C.

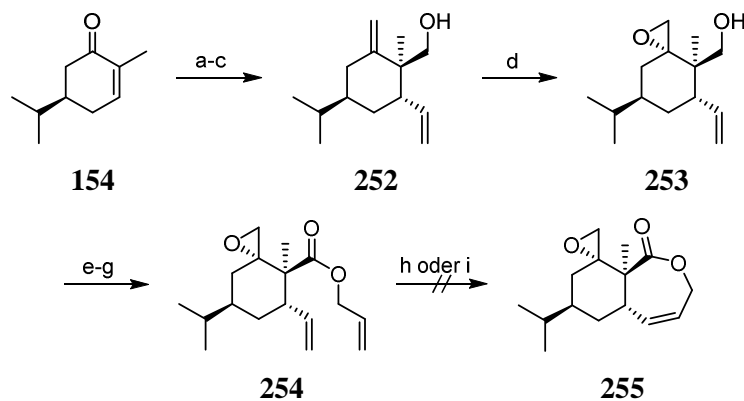
Während unter Verwendung des *Grubbs-I*-Katalysators lediglich Dimerisierung auftrat (Eintrag 1), konnte mittels des *Grubbs-II*- bzw. *Hoveyda-Grubbs-II*-Katalysators zwar ein intramolekularer Ringschluss eingeleitet werden, allerdings war die Bildung des Sechsrings gegenüber der Bildung des Siebenrings bevorzugt (Eintrag 2 und 3). Gleiches wurde für den Metathesevorläufer **249** beobachtet.

Tabelle 13. Versuche zur Ringschlussmetathese von Verbindung **250**.

Eintrag	Katalysator	Zusatz	Lösungsmittel/ Konzentration	Temperatur	Ergebnis
1	<i>Grubbs-I</i>	—	Toluol (6 mM)	40 °C	Dimerisierung
2	<i>Hoveyda-Grubbs-II</i>	—	Toluol (6 mM)	40 °C	Dimerisierung Bildung des 6-Rings
3	<i>Grubbs-II</i>	Ti(Oi-Pr) ₄	Toluol (7 mM)	80 °C	Bildung des 6-Rings

Infolgedessen sollte ein modifizierter Metathesevorläufer hergestellt werden, bei dem kein konkurrierender Ringschluss zum Sechsring stattfinden kann. Ausgehend von Dihydrocarvon **154** wurde über eine Hydroxyl-gerichtete Epoxidierung (vgl. 9.1.2) regioselektiv das Epoxid **253** synthetisiert, welches anschließend in den Metathesevorläufer **254** überführt wurde (Schema 61).

Es konnte jedoch weder mit dem *Hoveyda-Grubbs-II*-Katalysator noch mit dem *Grubbs-II*-Katalysator unter Zugabe von $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ ein Ringschluss zum Siebenring induziert werden.



Schema 61. Synthese des Metathesevorläufers **254** und Versuche zur Ringschlussmetathese. Bedingungen: a) VinylMgBr , $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann HMPA, NCCO_2Me , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 60%; b) Ph_3PMeBr , $\text{KO}t\text{-Bu}$, THF, RT, 2 h 92%; c) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 3 h, 90%; d) $\text{VO}(\text{acac})_2$, $t\text{-BuOOH}$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h, 81%; e) DMP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; f) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-buten, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 15 min, 96% (2 Stufen); g) K_2CO_3 , AlIbR , DMF, RT, über Nacht, 81%; h) *Hoveyda-Grubbs-II*-Katalysator, CH_2Cl_2 , $80\text{ }^\circ\text{C}$; i) *Grubbs-II*-Katalysator, $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$, Toluol (6 mM), $80\text{ }^\circ\text{C}$.

Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich festhalten, dass das γ,δ -ungesättigte 7-Ring-Lacton der geplanten erweiterten Heptelidsäure-Analoga nicht über eine Ringschlussmetathese aufgebaut werden konnte.

10 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zwei Synthesestrategien zur Darstellung von Heptelidsäure-inspirierten Substanzsammlungen entwickelt (Abbildung 22). Heptelidsäure (**135**) repräsentiert einen kovalent modulierenden Inhibitor des Enzyms GAPDH, welches ein potentielles Target in der Krebstherapie darstellt.

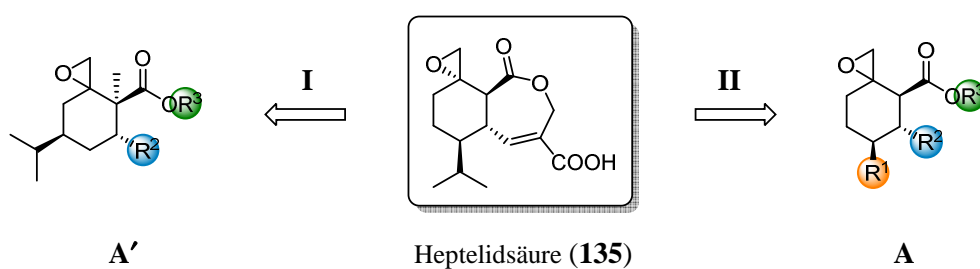
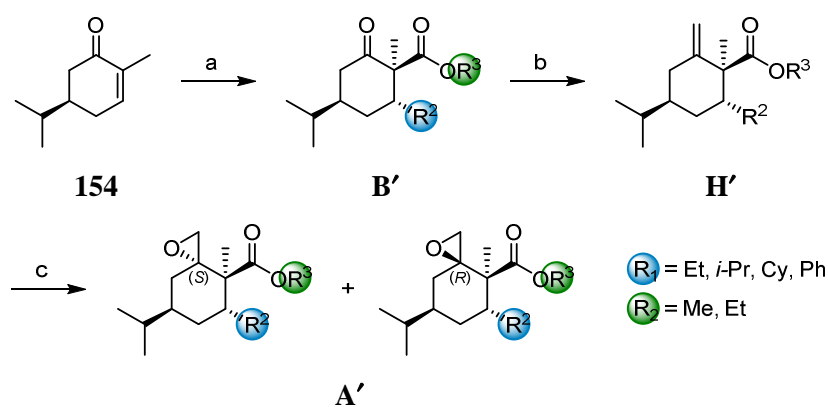


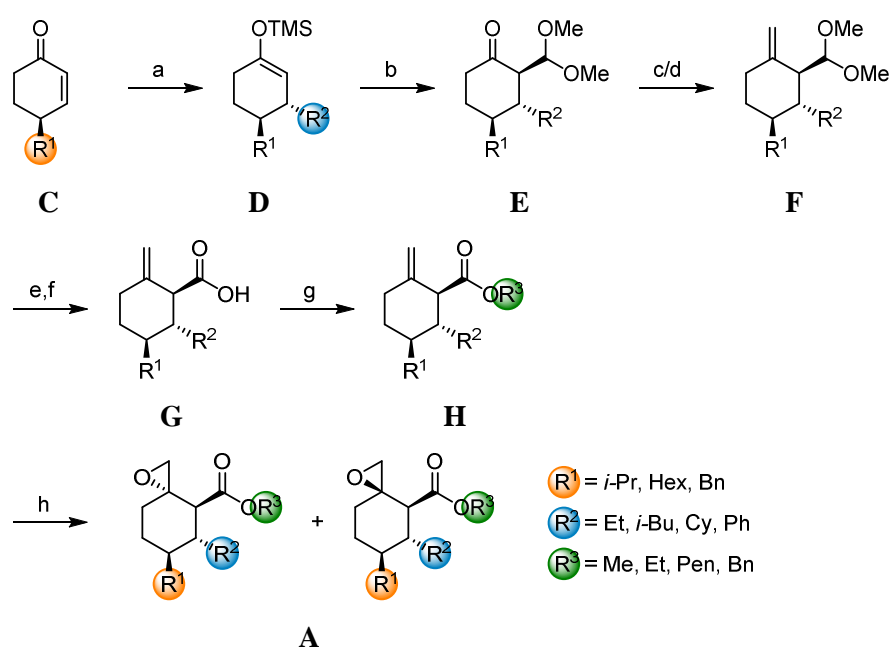
Abbildung 22. Struktur von Heptelidsäure (**135**) und Übersicht über die Synthese der Heptelidsäure-inspirierten Substanzsammlungen. $R^1 = R^2 = R^3 =$ Alkyl oder Aryl.

In der ersten Strategie (**I**) wurde über eine Dreistufensequenz ausgehend von Dihydrocarvon **154** ein synthetischer Zugang zu den Spiroepoxiden **A'** erarbeitet. Die Sequenz beginnt mit einer 1,4-Addition verschiedener Alkylreste an das Substrat **154** und Abfangen des Enolats mit einem Alkylcyanoameisensäureester (Schema 62). Wittig-Reaktion und Epoxidierung der erhaltenen Doppelbindung liefern schließlich die Heptelidsäure-Analoga **A'**. Dabei werden jeweils zwei Diastereomere erhalten, wobei das (*S*)-konfigurierte Isomer im Unterschuss gebildet wird. Die synthetisierte Substanzsammlung umfasst sechs Verbindungen, die an den Positionen R^1 und R^2 mit unterschiedlichen Alkyl- und Arylresten substituiert sind.



Schema 62. Synthesestrategie **I** zur Darstellung der Spiroepoxide **A'** in drei Stufen ausgehend von Dihydrocarvon **154**. Bedingungen: a) $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, R^2MgBr , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30-60 min, dann HMPA, NCCO_2R^3 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, 30-60 min, 65-85%; b) Ph_3PMeBr , KOt-Bu , THF, RT, 1.5-3 h, 78-95%; c) *m*CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ nach RT, über Nacht, 88-94%.

Das zweite Synthesekonzept (**II**), das im Zuge dieser Arbeit etabliert wurde, umfasst sieben Stufen und liefert die dreifach unterschiedlich substituierten Heptelidsäure-Analoga **A** (Abbildung 22). Als Startpunkt für die Synthese dienen die bekannten Cyclohexenone **C** (Schema 63). Diese können nach einer konjugierten Addition von verschiedenen Alkylresten in die Dimethylacetale **E** überführt werden. Eine Sequenz aus Olefinierung, Acetalspaltung, Oxidation und Veresterung liefert verschiedene Ester **H**. Finale Epoxidierung ergibt die Spiroepoxide **A** als Diastereomergemische, die säulenchromatographisch getrennt werden können. Das (*R*)-konfigurierte Diastereomer bildet das Hauptdiastereomer. Auf Grundlage der entwickelten Strategie wurde eine aus vierzehn Spiroepoxiden bestehende Substanzsammlung synthetisiert.



Schema 63. Synthesestrategie **II** zur Darstellung der Spiroepoxide **A** in sieben Stufen ausgehend von den 4-substituierten Cyclohexenonen **C**. Bedingungen: a) CuBr·SMe₂, TMEDA, R²MgBr, TMSCl/NEt₃ (1:1), THF, -78 °C, 1 h, dann 4 h bei 0 °C, dann 30 min bei RT, 71-88%; b) (MeO)₃CH, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 14-18 h, 63-81%; c) Cp₂TiClCH₂AlMe₂, THF, RT, 15 min; d) Cp₂TiMe₂, THF, 90 °C, 4 h, 15-59%; e) THF/2 M HCl (2:1), RT, 3-5 h; f) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*-BuOH/H₂O (4:1), 0 °C nach RT, 15-30 min, 72-92%; g) K₂CO₃, R³Br oder MeI, DMF, RT, über Nacht, 83-96%; h) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C nach RT, über Nacht, 85-99%.

Die synthetisierten Verbindungen wurden *in vitro* auf ihre Fähigkeit zur GAPDH-Inhibierung getestet. Bedauerlicherweise konnte für keine der Substanzen eine inhibitorische Wirkung nachgewiesen werden. Möglicherweise ist ein intakter Siebenring für eine Bindung an das Enzym erforderlich. Bisherige Versuche Heptelidsäure-Analoga mit einem intakten 7-Ring-Lacton über Ringschlussmetathese aufzubauen sind jedoch gescheitert.

Unabhängig davon sollen die Substanzen in anderen biologischen Screens getestet werden. Möglicherweise könnten dabei gemäß des BIOS-Konzepts andere Zielproteine gefunden werden.

11 Experimenteller Teil

11.1 Geräte und Arbeitstechniken

NMR-Spektren wurden mit folgenden Spektrometern in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen: *Varian Mercury-VX 400*, *Bruker Avance DRX 400* oder *500*, *Varian Unity Inova 600*. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und sind auf das jeweilige Restsignal des Lösungsmittels kalibriert. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte, falls notwendig, durch 2D-Experimente (gCOSY, gHSQC, gHMBC). Zur Beschreibung der durch Spin-Spin-Kopplung auftretenden Multiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, b = breites Signal, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Der Substitutionsgrad der ^{13}C -Signale ist wie folgt abgekürzt: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär.

Hochaufgelöste Massen (HRMS) wurden mit einem Accela LTQ Orbitrap Spektrometer der Firma *Thermo Scientific* (HPLC Säule Hypersil GOLD, Länge 50 mm, Innendurchmesser 1 mm, 1.9 μm Partikelgröße) aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur der Firma *Büchi* (B-450) in offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

Die Bestimmung des **Enantiomerenüberschusses** mittels analytischer chiraler HPLC wurde an einem HPLC-System der Firma *Agilent* der Serie 1100 durchgeführt.

Für die **Dünnschichtchromatographie** wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminium-DC-Folien der Firma *Merck* verwendet. Neben UV-Detektion wurden (254 nm) wurden die Substanzen mit einer KMnO_4 -Lösung angefärbt und durch Erhitzen sichtbar gemacht.

Für die **Säulenchromatographie** diente Kieselgel der Firma *Acros* (Partikelgröße 35-70 μm) als stationäre Phase. Die Trennung fand bei einem Überdruck von 0.3-0.5 bar statt.

Drehwehre wurden mit einem *Schmidt + Hänsch* Polartronic HH8 Polarimeter bei einer Konzentration c in g/dl gemessen.

Reaktionen, bei denen hydrolyse- oder oxidationsempfindliche Reagenzien zum Einsatz kamen, wurden unter Argonatmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Für die Reaktionen wurden wasserfreie Lösungsmittel verwendet, die käuflich erworben oder einer Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma *MBRAUN* des Typs SPS 800 entnommen wurden. CH_2Cl_2 wurde über CaH getrocknet und vor Gebrauch destilliert. Alle übrigen Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *Fluka*, *Merck*, *Novabiochem*, *Sigma-Aldrich* oder *Strem* bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

11.2 Studien zur Totalsynthese von Prieurianin

11.2.1 Nummerierung der Kohlenstoffatome

Die Kohlenstoffatome der synthetisierten Verbindungen wurden gemäß der in Abbildung 23 dargestellten Nummerierung gekennzeichnet, welche auf allgemein etablierten Nummerierung der Limonoid-Naturstoffe basiert. Alle Moleküle, einschließlich der Fragmente und Modellsysteme, wurden dementsprechend nummeriert und folgen daher nicht der IUPAC-Nomenklatur.

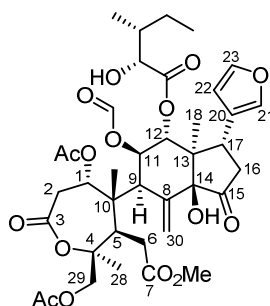
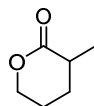


Abbildung 23. Nummerierung der Kohlenstoffatome in Prieurianin (**32**).

11.2.2 Synthese der Verbindungen

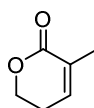
Lacton **72**



Zu einer Lösung von *i*-Pr₂NH (8.5 ml, 60.6 mmol) in THF (100 ml) wurde bei –30 °C *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 24 ml, 60.6 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min zwischen –30 °C und Raumtemperatur gerührt und dann auf –78 °C abgekühlt. Anschließend wurde δ -Valerolacton **71** (4.6 ml, 50.5 mmol) zugetropft und 1 h zwischen –55 °C und Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf –40 °C abgekühlt und MeI (4.7 ml, 75.8 mmol) wurde auf einmal hinzugegeben. Nachdem 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (250 ml). Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert (3× 250 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (250 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) lieferte Lacton **72** (4.1 g, 72%) als schwach gelbes Öl.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[124] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.35 – 4.24 (m, 2H), 2.55 (dp, *J* = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.07 (td, *J* = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.52 (ddt, *J* = 13.5, 11.1, 7.4 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Lacton **64**



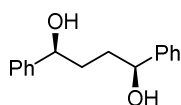
Zu einer Lösung von *i*-Pr₂NH (4.1 ml, 28.9 mmol) in THF (100 ml) wurde bei 0 °C *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 11.6 ml, 28.9 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und dann auf –78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Lacton **72** (3.0 g, 26.2 mmol) in THF (20 ml) wurde hinzugegetropft. Nachdem 30 min bei –78 °C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von PhSeCl (10.1 g, 52.6 mmol) in THF (30 ml). Die Reaktionsmischung wurde weitere 3 h bei –78 °C gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3× 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet

und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

Eine Lösung des Rohproduktes in THF (100 ml) wurde bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ über eine Spritzenpumpe (1 ml/h) langsam mit H_2O_2 (35% in H_2O , 4.6 ml, 52.6 mmol) versetzt. Nachdem 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von Et_2O (300 ml) und gesättigter NaHCO_3 -Lösung (300 ml). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O ($3 \times 200\text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und in Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/ EtOAc 9:1) wurde Lacton **64** (2.72 g, 77% über 2 Stufen) erhalten.

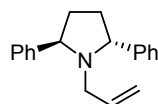
Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[125] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.64 - 6.60$ (m, 1H), 4.36 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 1.92 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{ Hz}$, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 165.5, 139.6, 128.8, 66.8, 24.5, 17.3$.

Diol **74**



Eine Lösung von 1,4-Diphenylbutan-1,4-dion **73** (4.77 g, 20.0 mmol) in THF (50 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung von (–)- Ipc_2BCl (13.5 g, 42.0 mmol) in THF (50 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Anschließend wurde das erhaltene Öl 8 h bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Hochvakuum gerührt, um überschüssiges Pinen zu entfernen. Der Rückstand wurde in Et_2O (150 ml) gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Diethanolamin (4.88 g, 46.4 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde mittels Filtration über Celite[®] entfernt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/ EtOAc 1:1) lieferte Diol **74** (2.73 g, 56%).

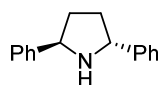
Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[60] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30 - 7.16$ (m, 10H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 2.16 (bs, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 4H) ppm.

***N*-Allylpyrrolidin 75**

Zu einer Lösung von MsCl (2.2 ml, 28.7 mmol) in CH_2Cl_2 (110 ml) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von Diol **74** (2.73 g, 11.2 mmol) und Et_3N (4.8 ml, 34.4 mmol) in CH_2Cl_2 (110 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 ml) versetzt und anschließend im Vakuum auf ca. 50 ml eingengt. Der Rückstand wurde in Et_2O (250 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml), gesättigter NaCl -Lösung (2×50 ml) und gesättigter NaHCO_3 -Lösung (3×50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum auf ca. 25 ml eingengt. Die Lösung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und das Dimesylat durch Zugabe von Petrolether (ca. 100 ml) ausgefällt. Das Lösungsmittel wurde dekantiert und der Feststoff in wenig EtOAc gelöst (ca. 25 ml) und wiederum durch Zugabe von Petrolether ausgefällt. Nach Dekantieren des Lösungsmittels wurde der Feststoff ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die noch feuchten Kristalle wurden auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit Allylamin (80 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur gebracht. Das Allylamin wurde anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand in Et_2O (325 ml) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2×80 ml) und gesättigter NaCl -Lösung (80 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und über Celite[®] filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/ Et_2O 50:1), so dass *N*-Allylpyrrolidin **75** (1.73 g, 58% über 2 Stufen) erhalten wurde.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[60] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30 - 7.16$ (m, 10H), $5.65 - 5.51$ (m, 1H), $4.90 - 4.76$ (m, 2H), $4.31 - 4.22$ (m, 2H), 2.92 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 1H), $2.52 - 2.39$ (m, 2H), $1.90 - 1.79$ (m, 2H) ppm.

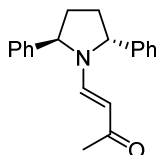
Pyrrolidin 76

Eine Lösung von *N*-Allylpyrrolidin **75** (1.0 g, 3.80 mmol) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (84:16, 100 ml) wurde mit $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (176 mg, 0.19 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde entgast und dann

für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Et₂O (150 ml) zugeben und mit gesättigter NaCl-Lösung (2× 70 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (40 ml) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, über Celite[®] filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) lieferte Pyrrolidin **76** (690 mg, 82%).

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[60] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 1.97 (bs, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 2H) ppm.

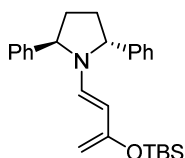
Butenon **77**



Eine Lösung von Pyrrolidin **76** (500 mg, 2.24 mmol) und Methoxybutenon **xx** (90%, 0.33 ml, 2.91 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (6 ml) wurde 2.5 h auf 70-80 °C erhitzt. Anschließend wurde überschüssiges Methoxybutenon am Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/EtOAc 2:1), so dass Butenon **77** (595 mg, 91%) erhalten wurde.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[55] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 6H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 5.06 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.87 – 1.81 (m, 2H).

Dien **65**

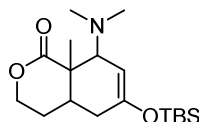


Zu einer Lösung von KHMDS (0.5 M in Toluol, 1.1 Äq.) in THF (1.9 ml/mmol) wurde bei –78 °C eine Lösung von Butenon **77** (1.0 Äq.) in THF (2 ml/mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 3 h auf –30 °C erwärmt, dann auf –78 °C abgekühlt und mit einer Lösung

von TBSCl (1.15 Äq.) in THF (1.4 ml/mmol) versetzt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht. Nach 30 min erfolgte die Zugabe von Et₂O (25 ml/mmol). Die Lösung wurde über Celite[®] filtriert und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Dien **65** wurde ohne weitere Reinigung in der Diels-Alder Reaktion eingesetzt.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[55] **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 – 7.38 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 6H), 6.68 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 156.5, 143.9, 134.6, 128.6, 127.0, 126.5, 98.2, 86.4, 65.0, 33.3, 25.8, 18.2, –4.3, –5.0 ppm;

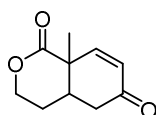
Bicyclus 78



Zu einer Lösung von Lacton **64** (56 mg, 0.50 mmol) in Toluol (1 ml) wurde Rawal-Dien **69** (0.26 ml, 1.00 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h auf 90 °C erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 9:1 mit 2% Et₃N) lieferte Cycloaddukt **78** (79 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.89 – 4.86 (m, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 1.7 Hz, 1H), 4.30 (td, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.17 – 3.14 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 1.59 (dddd, *J* = 13.2, 5.7, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.9, 149.1, 101.4, 68.5, 68.1, 47.2, 45.4 (2C), 35.2, 32.4, 26.4, 25.8 (3C), 24.0, 18.1, –4.0, –4.2 ppm.

Bicyclus 79

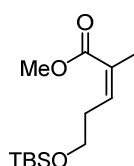


Zu einer Lösung von Lacton **64** (56 mg, 0.50 mmol) in Toluol (1 ml) wurde Rawal-Dien **69** (0.26 ml, 1.00 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h auf 90 °C erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in MeCN (2 ml) aufgenommen und anschließend mit HF (4 M in MeCN, 0.25 ml) versetzt. Die

Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann über Kieselgel filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 1:1) lieferte Bicyclus **79** (50 mg, 55% über 2 Stufen).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.78 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 16.3, 4.7 Hz, 1H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 16.3, 5.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.60 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 196.2, 173.1, 151.5, 128.3, 68.4, 45.6, 39.5, 38.3, 26.2, 25.1 ppm;

Methylester **81**

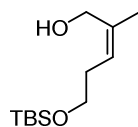


Eine Mischung von Lacton **64** (100 mg, 0.89 mmol) und KOH (60 mg, 1.07 mmol) in Wasser (1 ml) wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Wasser im Vakuum entfernt und das Rohprodukt über Nacht am Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Kaliumsalz wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung des Kaliumsalzes in DMF (1 ml) wurde MeI (0.21 ml, 3.42 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann auf eine Eis/Wasser-Mischung gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

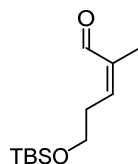
Eine Lösung des Methylesters in CH_2Cl_2 (1.5 ml) wurde bei 0 °C mit Et_3N (0.12 ml, 0.89 mmol), TBSCl (134 mg, 0.89 mmol) und DMAP (11 mg, 89.2 μmol) versetzt. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Et_2O verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 99:1) lieferte Methylester **81** (111 mg, 48% über 3 Stufen) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.03 (tq, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 2H), 1.91 (q, J = 1.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 168.5, 140.0, 128.3, 62.6, 51.4, 33.4, 26.1 (3C), 20.8, 18.5, –5.1 (2C) ppm.

Alkohol 256

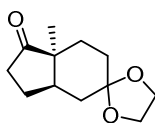
Zu einer Suspension von LiAlH_4 (11 mg, 0.30 mmol) in THF (8 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von Methylester **81** (64 mg, 0.25 mmol) in THF (0.5 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und dann 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10%iger NaOH beendet und die entstandene Suspension über Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Et_2O gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/EtOAc 9:1), so dass Alkohol **256** (28 mg, 49%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[126] **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

Aldehyd 82

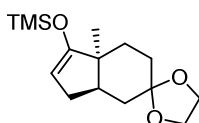
Zu einer Suspension von MnO_2 (169 mg, 1.94 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 ml) wurde eine Lösung von Alkohol **256** (28 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (0.2 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 19:1) lieferte Aldehyd **82** (17 mg, 62%) als farbloses Öl.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.12 (s, 1H), 6.57 – 6.51 (m, 1H), 3.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ = 191.6, 145.8, 137.8, 62.1, 30.3, 26.0 (3C), 18.4; 16.6, –5.2 (2C) ppm.

Ketal 93

Zu einer Lösung von *Hajos-Parrish*-Keton **89** (90%, 13.46 g, 73.8 mmol) in THF (80 ml) wurde Ethylenglycol (160 ml) und Pd/C (10%, 802 mg) gegeben. Durch Zugabe einer katalytischen Menge konzentrierte HCl wurde der pH-Wert der Reaktionsmischung auf pH 5-6 eingestellt. Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit CH₂Cl₂ (150 ml) verdünnt und der Katalysator durch Filtration über Celite[®] abgetrennt. Wasser (240 ml) wurde hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3× 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (40 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (320 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* und säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 9:1) wurde Ketal **93** (15.08 g, 97%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.51$ (Petrolether/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +79.6$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.98 - 3.88$ (m, 4H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 2.17 (dq, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J = 14.4, 7.9$ Hz, 1H), 1.94 (dd, $J = 9.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 3H), 1.05 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 221.9, 108.6, 64.4, 64.3, 48.2, 42.4, 36.1, 34.5, 31.1, 28.1, 23.7, 21.8$ ppm; HRMS-ESI (C₁₂H₁₈O₃): berechnet für [M+H]⁺: 211.13287, gefunden: 211.13288.

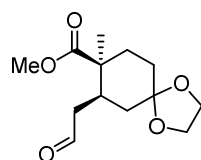
Silylenolether 88

Eine Lösung von *i*-Pr₂NH (12.0 ml, 85.0 mmol) in THF (220 ml) wurde bei –78 °C mit *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 34.0 ml, 85.0 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und dann auf –78 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von Ketal **93** (8.94 g, 42.5 mmol) in THF (90 ml) hinzuge tropft. Nach 1 h bei –78 °C wurde TMSCl (10.8 ml, 85.0 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und weitere 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (200 ml) und Wasser (200 ml) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3× 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (250 ml) gewaschen,

über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) lieferte Silylenolether **88** (12.0 g, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.73$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +32.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.42$ (s, 1H, 7-H), 3.96 – 3.87 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.31 (ddd, $J = 14.4, 6.8, 1.8$ Hz, 1H, 6- H_a), 2.00 (td, $J = 11.5, 7.1$ Hz, 1H, 5-H), 1.94 – 1.86 (m, 1H, 6- H_b), 1.80 – 1.66 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.62 – 1.38 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.00 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.22 – 0.17 (m, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.1$ (q, 29-C), 109.7 (q, 1-C), 97.6 (t, 7-C), 64.2 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 64.1 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 44.4 (q, 4-C), 42.3 (t, 5-C), 36.8 (s, Cyclohexyl), 32.3 (s, 6-C), 31.4 (s, Cyclohexyl), 30.0 (s, Cyclohexyl), 24.1 (p, $-\text{CH}_3$), 0.2 (p, 3 C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 283.17240, gefunden: 283.17233.

Esteraldehyd **95**



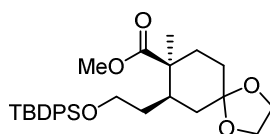
Durch eine Lösung von Silylenolether **88** (10.76 g, 38.1 mmol) in CH_2Cl_2 (400 ml) wurde bei -78°C Ozon geleitet. Sobald sich die Reaktionslösung blau färbte, wurde DMS (30 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -78°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 180 ml) aufgenommen und mit TMSCHN_2 (2 M in Et_2O , 21 ml, 41.9 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe einer geringen Menge AcOH beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Petrolether/EtOAc 6:1) lieferte Esteraldehyd **95** (5.77 g, 59%) als farbloses Öl und Acyloin **94** (1.79 g, 21%, Diastereomerenmischung mit wechselndem Verhältnis) als Nebenprodukt.

95: $R_f = 0.41$ (Petrolether/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +7.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 9.36$ (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H, $-\text{CHO}$), 3.57 – 3.46 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.21 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.47 (ddd, $J = 18.1, 10.0, 2.0$ Hz, 1H, 6- H_a), 2.38 – 2.30 (m, 2H, 6- H_b , 5-H), 2.07 – 1.99 (m, 1H, 3- H_a), 1.99 – 1.91 (dd, $J = 13.2, 11.4$ Hz, 1H, 10- H_a), 1.89 – 1.76 (m, 2H, 10- H_b , 2- H_a), 1.71 – 1.61 (m, 2H, 2- H_b , 3- H_b), 0.97 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 200.4$ (t, $-\text{CHO}$), 175.6 (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 108.6 (q, 1-C), 64.4 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 64.2 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 51.0 (p, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 46.3 (s, 6-C), 45.1 (q, 4-C), 38.0 (s, 10-C), 37.6 (t, 5-C), 35.2 (s, 6-C), 33.0 (s, 2-C), 24.8 (p, $-\text{CH}_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.13835, gefunden: 257.13825.

94 (Hauptdiastereomer): $R_f = 0.18$ (Petrolether/EtOAc = 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 3.81$ (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 4H), 2.06 – 1.97 (m, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.64 (ddd, $J = 14.0, 5.9, 1.4$ Hz, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 1.18 (ddd, $J = 14.0, 9.4, 0.8$ Hz, 1H), 0.94 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 220.7, 108.4, 72.5, 64.2, 64.1, 47.2, 38.7, 37.1, 33.0, 31.8, 29.5, 23.2$ ppm; **HRMS-EI** ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$): berechnet für $[\text{M}]^+$: 226.11996, gefunden: 226.12009.

Acyloin **94** wurde wie folgt recycelt: Zu einer Lösung von Acyloin **94** (926 mg, 4.09 mmol) in MeOH (45 ml) und Toluol (15 ml) wurde portionsweise über 30 min $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (4.54 g, 10.2 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser (30 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, verdünnter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) lieferte Esteraldehyd **95** (678 mg, 65%).

Silylether **96**

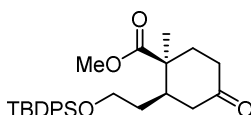


Zu einer Lösung von Esteraldehyd **95** (11.2 g, 43.7 mmol) in MeOH (250 ml) wurde bei 0 °C NaBH_4 gegeben. Nachdem 30 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde die Reaktionslösung mit EtOAc (600 ml) verdünnt und anschließend mit NaCl-Lösung (150 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 \times 300 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung des Rohprodukts, Imidazol (4.46 g, 65.5 mmol) und DMAP (1.07 g, 8.74 mmol) in CH_2Cl_2 (400 ml) wurde TBDPSCl (22.7 ml, 87.4 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (200 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 \times 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (300 ml) gewaschen, über (MgSO_4) getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) lieferte Silylether **96** (16.8 g, 78%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.84 - 7.76$ (m, 4H, Ar-H), $7.27 - 7.20$ (m, 6H, Ar-H), $3.78 - 3.66$ (m, 2H, 7-H), $3.60 - 3.47$ (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.26 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), $2.16 - 1.91$ (m, 6H, 10-H, 6-H_a, 5-H, 3-H_a, 2-H_a), $1.79 - 1.64$ (m, 3H, 6-H_b, 3-H_b, 2-H_b), 1.23 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.19 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 175.8$ (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 136.1 (2C), 136.0 (2C), 134.4 , 134.4 , 129.9 , 129.9 , 128.1 (4C) (Ar-C), 109.2 (q, 1-C), 64.4 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 64.3 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 62.9 (s, 7-C), 50.8 (p, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 45.6 (q, 4-C), 40.6 (t, 5-C), 37.7 (s, 10-C), 35.8 (s, 3-C), 34.4 (s, 6-C), 32.9 (s, 2-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.2 (p, $-\text{CH}_3$), 19.5 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 497.27178, gefunden: 497.27155.

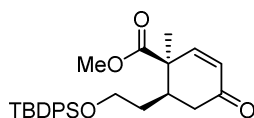
Keton 97



Zu einer Lösung von Silylether **96** (15.1 g, 30.4 mmol) in CH_2Cl_2 (250 ml) und Wasser (50 ml) wurde HClO_4 (70%, 10 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde ca. 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser (200 ml) hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2×200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (200 ml), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (200 ml) und gesättigter NaCl -Lösung (200 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt **97** am Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Für die analytische Charakterisierung wurde eine kleine Menge säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/EtOAc 9:1).

$R_f = 0.51$ (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +12.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.66 - 7.61$ (m, 4H, Ar-H), $7.46 - 7.35$ (m, 6H, Ar-H), 3.69 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), $3.68 - 3.56$ (m, 2H, 7-H), $2.53 - 2.39$ (m, 3H, 10-H, 2-H_a), $2.37 - 2.23$ (m, 2H, 2-H_b, 3-H_a), $2.07 - 1.97$ (m, 1H, 5-H), $1.87 - 1.67$ (m, 2H, 3-H_b, 6-H_a), 1.44 (ddd, $J = 14.2, 9.9, 4.7$ Hz, 1H, 6-H_b), 1.34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.04 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.9$ (q, 1-C), 176.1 (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 135.7 (4C), 133.8 , 133.8 , 129.8 , 129.8 , 127.9 (2C), 127.83 (2C) (Ar-C), 61.5 (s, 7-C), 51.9 (p, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 45.2 (q, 4-C), 42.6 (s, 10-C), 41.7 (t, 5-C), 38.3 (s, 2-C), 35.0 (s, 3-C), 34.4 (s, 6-C), 27.0 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 (p, $-\text{CH}_3$), 19.3 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.24556, gefunden: 453.24589.

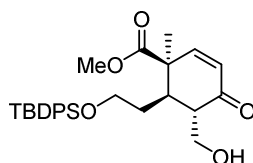
Enon 98

Zu einer Lösung des Rohprodukts **97** (30.4 mmol) in THF (300 ml) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ LiHMDS (1 M Lösung in THF, 45.6 ml, 45.6 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit TMSCl (5.79 ml, 45.6 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und weitere 30 min gerührt. Anschließend wurden gesättigte NaHCO_3 -Lösung (200 ml) und Wasser (100 ml) hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (250 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels lieferte das Rohprodukt, welches am Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Eine Lösung des Rohprodukts in DMSO (80 ml) wurde bei Raumtemperatur mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.02 g, 4.56 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter O_2 -Atmosphäre gerührt und dann mit Wasser (250 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (250 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 13:1) wurde Enon **98** (9.81 g, 72% über 3 Stufen) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.60$ (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +57.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.71 - 7.60$ (m, 4H, Ar-H), $7.47 - 7.34$ (m, 6H, Ar-H), 6.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 3-H), 6.01 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.69 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), $3.75 - 3.60$ (m, 2H, 7-H), $2.55 - 2.45$ (m, 2H, 10-H), $2.38 - 2.29$ (m, 1H, 5-H), $1.86 - 1.76$ (m, 1H, 6-H_a), 1.45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), $1.38 - 1.28$ (m, 1H, 6-H_b) $1.07 - 1.03$ (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 198.7$ (q, 1-C), 173.2 (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 151.5 (t, 3-C), 135.6 (2 C), 135.6 (2 C), 133.7 , 133.6 , 129.9 , 129.8 (Ar-C), 129.0 (t, 2-C), 127.9 (2C), 127.8 (2C) (Ar-C), 61.1 (s, 7-C), 52.4 (p, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 47.9 (q, 4-C), 39.7 (t, 5-C), 38.9 (s, 10-C), 33.7 (s, 6-C), 27.0 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 (p, $-\text{CH}_3$), 19.3 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}-\text{H}]^-$: 449.21536, gefunden: 449.22136; **Smp.:** $76\text{ }^{\circ}\text{C}$.

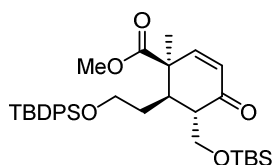
Alkohol 257



Zu einer Lösung von *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 22.9 ml, 57.4 mmol) in THF (120 ml) wurde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ *i*-Pr₂NH (8.11 ml, 57.4 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Eine Lösung von Enon **98** (8.62 g, 19.1 mmol) in THF (25 ml) wurde hinzugegotft. Nach 1 h wurde 1*H*-Benzotriazol-1-methanol in THF (175 ml) hinzugefügt und die Reaktionsmischung weitere 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (85 ml) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2× 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 4 M NaOH (85 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (85 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 9:1, dann 6:1) lieferte Alkohol **257** (6.10 g, 67%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +134.1$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) $\delta = 7.81 - 7.72$ (m, 4H, Ar-H), $7.27 - 7.20$ (m, 6H, Ar-H), 5.99 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 3-H), 5.87 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 2-H), 4.11 (ddd, $J = 11.3, 7.1, 2.8$ Hz, 1H, -CH₂OH), 3.66 (dddd, $J = 15.0, 10.2, 7.9, 5.9$ Hz, 2H, 7-H), 3.43 (dt, $J = 11.1, 5.4$ Hz, 1H, -CH₂OH), 3.15 (s, 3H, -CO₂CH₃), 2.81 (ddd, $J = 12.6, 5.0, 2.8$ Hz, 1H, 10-H), 2.40 (dd, $J = 7.0, 6.0$ Hz, 1H, -CH₂OH), 1.95 (ddd, $J = 12.6, 6.1, 2.4$ Hz, 1H, 5-H), $1.90 - 1.81$ (m, 1H, 6-H_a), $1.63 - 1.53$ (m, 1H, 6-H_b), 1.18 (s, 3H, -CH₃), 1.15 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) $\delta = 200.9$ (q, 1-C), 172.4 (q, -CO₂CH₃), 150.9 (t, 3-C), 136.1 (2C), 136.0 (2C), $134.0, 134.0, 130.1$ (2C) (Ar-C), 129.2 (t, 2-C), 128.2 (4C, Ar-C), 63.8 (s, 7-C), 59.7 (s, -CH₂OH), $51.7, 51.7$ (10-C, -CO₂CH₃), 49.0 (q, 4-C), 40.3 (t, 5-C), 34.3 (s, 6-C), 27.1 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 24.4 (p, -CH₃), 19.4 (q, -SiC(CH₃)₃) ppm; HRMS-ESI (C₂₈H₃₆O₅Si): berechnet für [M+H]⁺: 481.24048, gefunden: 481.24087.

Silylether 101

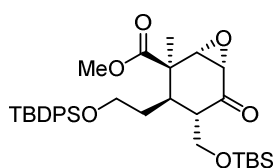


Zu einer Lösung von Alkohol **257** (1.39 g, 2.89 mmol) in DMF (25 ml) wurde Imidazol (591 mg, 8.67 mmol) und TBSCl (654 mg, 4.34 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht

bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1 M HCl (25 ml) und EtOAc (40 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2× 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (40 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 15:1) wurde Silylether **101** (1.55 g, 90%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +103.0$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C₆D₆) $\delta = 7.83 - 7.78$ (m, 4H, Ar-H), 7.29 – 7.22 (m, 6H, Ar-H), 5.99 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 3-H), 5.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 2-H), 4.43 (dd, $J = 10.3, 2.5$ Hz, 1H, -CH₂OTBS), 3.98 (td, $J = 10.1, 5.3$ Hz, 1H, 7-H_a), 3.77 (td, $J = 9.8, 7.0$ Hz, 1H, 7-H_b), 3.54 (dd, $J = 10.3, 2.7$ Hz, 1H, -CH₂OTBS), 3.16 (s, 3H, -CO₂CH₃), 2.70 (dt, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.17 (ddd, $J = 11.9, 5.8, 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.07 – 1.96 (m, 1H, 6-H_a), 1.85 (ddt, $J = 11.2, 9.7, 5.6$ Hz, 1H, 6-H_b), 1.18 (s, 12H, -CH₃, -SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.01 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C₆D₆) $\delta = 197.6$ (q, 1-C), 172.7 (q, -CO₂CH₃), 150.1 (t, 3-C), 136.0 (2C), 136.0 (2C), 134.3, 134.3, 130.1 (2C) (Ar-C), 130.0 (t, 2-C), 128.2 (4C, Ar-C), 64.6 (7-C), 59.6 (s, -CH₂OTBS), 52.5 (t, 10-C), 51.7 (p, -CO₂CH₃), 48.5 (q, 4-C), 39.8 (t, 5-C), 35.3 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 24.3 (p, -CH₃), 19.4 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.5 (q, -SiC(CH₃)₃), -5.3 (p, -Si(CH₃)₂), -5.3 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₄H₅₀O₅Si₂): berechnet für [M+H]⁺: 595.32695, gefunden: 595.32966.

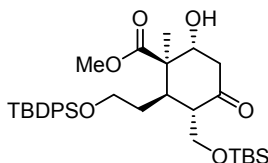
Epoxid **258**



Eine Lösung von Silylether **101** (1.50 g, 2.52 mmol) in MeOH (50 ml) wurde bei 0 °C mit 6 M NaOH (1.7 ml, 10.1 mmol) und H₂O₂ (35% in H₂O, 0.81 ml, 7.56 mmol) versetzt. Nachdem die Lösung 1 h bei 0°C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von Na₂S₂O₃-haltiger halbgesättigter NaCl-Lösung (50 ml). Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3× 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (70 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 15:1) lieferte Epoxid **258** (1.23 g, 80%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.42$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -26.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.81 - 7.74$ (m, 4H, Ar-H), 7.28 – 7.21 (m, 6H, Ar-H), 4.15 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.82 (td, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H, 7- H_a), 3.70 (ddd, $J = 10.0, 8.9, 7.4$ Hz, 1H, 7- H_b), 3.58 (dd, $J = 10.2, 4.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.22 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.13 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.80 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.25 (ddd, $J = 9.7, 5.9, 3.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.16 (dt, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 1H, 10-H), 2.08 – 1.96 (m, 1H, 6- H_a), 1.34 (ddd, $J = 14.4, 7.3, 3.8$ Hz, 1H, 6- H_b), 1.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.17 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -0.02 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 204.9$ (q, 1-C), 172.9 (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 136.0 (2C), 136.0 (2C), 134.2, 134.1, 130.1 (2C), 128.2 (2C), 128.2 (2C) (Ar-C), 64.0 (s, 7-C), 62.6 (s, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 60.9 (t, 3-C), 56.9 (t, 2-C), 54.7 (t, 10-C), 51.5 (p, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 46.9 (q, 4-C), 35.0 (s, 6-C), 34.1 (t, 5-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (p, $-\text{CH}_3$), 19.4 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.3 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 611.32187, gefunden: 611.32238.

Alkohol 103

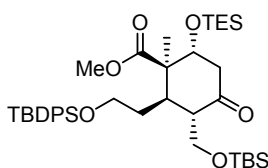


Zu einer Lösung von $(\text{PhSe})_2$ (1.95 g, 6.26 mmol) in EtOH (70 ml) wurde bei Raumtemperatur portionsweise NaBH_4 (474 mg, 12.5 mmol) gegeben. Sobald die Reaktionslösung farblos wurde, wurde sie auf 0°C abgekühlt und mit AcOH (0.12 ml, 2.09 mmol) versetzt. Dann wurde eine Lösung von Epoxid **258** (2.55 g, 4.17 mmol) in EtOH (50 ml) zugegeben. Nachdem 10 min bei 0°C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von EtOAc (150 ml) und halbgesättigter NaCl-Lösung (100 ml). Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2×100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 6:1) lieferte Alkohol **103** (2.37 g, 93%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.45$ (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -19.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.80 - 7.73$ (m, 4H, Ar-H), 7.28 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.18 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.91 (dt, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.80 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 4.9$ Hz, 1H, 7- H_a), 3.71 – 3.60 (m, 2H, 7- H_b , $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.15 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 2.57 (dt, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 1H, 10-H), 2.49 – 2.37 (m, 3H, 2-H, 5-H), 1.98 – 1.88 (m, 1H, 6- H_a), 1.80 (dtd, $J = 12.7, 7.5, 5.1$ Hz, 1H, 6- H_b), 1.39 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.17 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (s,

9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ = 208.4 (q, 1-C), 175.5 (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 136.0 (4C), 134.2 (2C), 130.1, 130.1, 128.2 (4C) (Ar-C), 72.5 (t, 3-C), 64.5 (s, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 63.6 (s, 7-C), 55.7 (t, 10-C), 51.6 (q, 4-C), 51.3 (p, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 46.0 (s, 2-C), 36.5 (s, 6-C), 35.9 (t, 5-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (p, $-\text{CH}_3$), 19.5 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.4 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.4 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 613.33752, gefunden: 613.33758.

Silylether 104

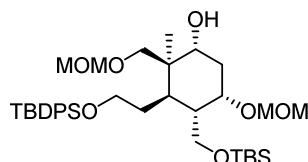


Zu einer Lösung von Alkohol **103** (1.00 g, 1.63 mmol) in DMF (35 ml) wurde bei Raumtemperatur Imidazol (1.11 g, 16.3 mmol) und TESCOI (2.19 ml, 13.1 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 40 °C erwärmt und 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (30 ml) beendet und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3× 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (40 ml) gewaschen, MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) wurde Silylether **104** (1.18 g, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.54 (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -15.1 (c = 1.0 in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ = 7.85 – 7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.28 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.25 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 4.22 (t, J = 3.1 Hz, 1H, 3-H), 4.06 – 3.97 (m, 1H, 7- H_a), 3.78 (dd, J = 17.8, 8.4 Hz, 1H, 7- H_b), 3.65 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.25 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.77 (dt, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H, 10-H), 2.45 – 2.30 (m, 3H, 2-H, 5-H), 2.20 – 2.10 (m, 2H, 6-H), 1.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 – 0.89 (m, 18H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.58 – 0.46 (m, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.17 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.08 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) δ = 205.8 (q, 1-C), 175.4 (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 136.1 (2C), 136.1 (2C), 134.5, 134.4, 130.0, 130.0, 128.1 (4C) (Ar-C), 75.0 (t, 3-C), 65.2 (s, 7-C), 58.6 (s, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 55.3 (t, 10-C), 53.0 (q, 4-C), 51.4 (p, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 47.3 (s, 2-C), 36.2 (t, 5-C), 35.9 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.1 (p, $-\text{CH}_3$), 19.5 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 7.1 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.2 (s, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), -5.1 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.3

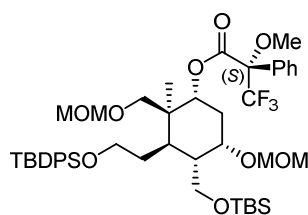
(p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 727.42400, gefunden: 727.42490.

Alkohol 107



$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -6.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.86 - 7.80$ (m, 4H, Ar-H), 7.31 – 7.23 (m, 6H, Ar-H), 4.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.34 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.28 (s, 1H, 1-H), 4.04 (dt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.89 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 3.79 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.76 – 3.69 (m, 1H, 7- H_a), 3.69 – 3.57 (m, 2H, 7- H_b , $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.40 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 29- H_a), 3.29 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 29- H_b), 3.23 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.10 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.26 (dt, $J = 14.8, 3.0$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.05 – 1.94 (m, 1H, 6- H_a), 1.84 (s, 2H, 5-H, 10-H), 1.79 (dt, $J = 14.7, 2.7$ Hz, 1H, 2- H_b), 1.56 – 1.46 (m, 1H, 6- H_b), 1.34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.21 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 136.1$ (2C), 136.1 (2C), 134.3, 134.2, 130.1 (2C), 128.2 (2C), 128.2 (2C) (Ar-C), 97.7 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.8 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 75.0 (t, 1-C), 73.0 (t, 3-C), 71.3 (s, 29-C), 65.3 (s, 7-C), 62.8 (s, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 56.0 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.0 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 46.0 (t, 10-C), 43.0 (q, 4-C), 33.0 (t, 5-C), 32.4 (s, 2-C), 31.8 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.4 (p, $-\text{CH}_3$), 19.5 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -5.2 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.3 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 697.39263, gefunden: 697.39304.

(S)-Mosher-Ester 106

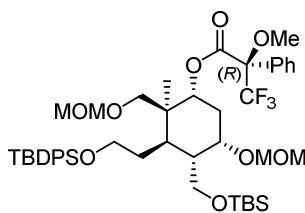


Zu einer Lösung von Alkohol **107** (21 mg, 31.1 μmol) in Pyridin (1 ml) wurden DMAP (13 mg, 0.11 mmol) und (*R*)-(-)-MTPACl (29 μl , 0.16 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4.5 h

bei Raumtemperatur gerührt und dann mit MeOH und Wasser versetzt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (10 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2× 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) lieferte (*S*)-*Mosher*-Ester **106** (15 mg, 54%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.57$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -12.8$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.65 - 7.59$ (m, 4H, Ar-H), 7.57 – 7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.42 – 7.32 (m, 9H, Ar-H), 5.26 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 3-H), 4.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.56 (s, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.05 (dd, $J = 5.6, 3.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.62 – 3.54 (m, 3H, 7-H_a, -CH₂OTBS), 3.53 (s, 3H, -OCH₃), 3.50 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 29-H_a), 3.44 – 3.36 (m, 1H, 7-H_b), 3.35 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.30 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.31 – 3.27 (m, 1H, 29-H_b), 2.31 (dt, $J = 15.5, 3.8$ Hz, 1H, 2-H_a), 1.92 (dt, $J = 15.5, 3.8$ Hz, 1H, 2-H_b), 1.79 – 1.69 (m, 3H, 5-H, 6-H_a, 10-H), 1.44 (td, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H, 6-H_b), 0.99 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.80 (s, 3H, -CH₃), -0.01 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.02 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 166.8, 135.7, 133.9, 133.9, 131.9, 129.7, 129.7, 129.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 96.9, 95.6, 76.9, 70.4, 69.7, 64.5, 62.5, 55.8, 55.6, 55.6, 45.0, 41.5, 34.6, 31.5, 29.7, 26.9, 26.1, 20.6, 19.2, 18.3, -5.2$ ppm; HRMS-ESI (C₄₇H₆₉F₃O₉Si₂): berechnet für [M+H]⁺: 891.45050, gefunden: 891.44968.

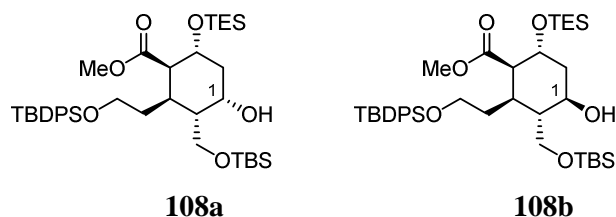
(*R*)-*Mosher*-Ester **105**



Zu einer Lösung von Alkohol **107** (16 mg, 23.7 μ mol) in Pyridin (1 ml) wurden DMAP (10 mg, 83.0 μ mol) und (*S*)-(+)-MTPACl (22 μ l, 0.12 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und nochmals mit (*S*)-(+)-MTPACl (11 μ l, 59.3 μ mol) versetzt. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann MeOH und Wasser hinzugefügt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (10 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2× 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) lieferte (*R*)-*Mosher*-Ester **105** (9 mg, 43%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = + 5.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.68 - 7.64$ (m, 4H, Ar-H), 7.57 – 7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.43 – 7.33 (m, 9H, Ar-H), 5.29 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, 3-H), 4.57 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.99 (dd, $J = 6.3, 3.6$ Hz, 1H, 1-H), 3.62 – 3.50 (m, 4H, 7- H_a , 29- H_a , $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.46 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.45 – 3.41 (m, 1H, 7- H_b), 3.35 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.33 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29- H_b), 3.15 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.18 (dt, $J = 15.7, 3.8$ Hz, 1H, 2- H_a), 1.87 (dt, $J = 15.6, 3.7$ Hz, 1H, 2- H_b), 1.80 – 1.70 (m, 3H, 5-H, 6- H_a , 10-H), 1.54 – 1.45 (m, 1H, 6- H_b), 1.04 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.85 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.02 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -0.03 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.7, 135.7, 135.7, 134.0, 134.0, 131.8, 129.8, 129.7, 129.6, 128.4, 128.2, 127.8, 127.8, 96.9, 95.1, 76.7, 70.4, 69.4, 64.7, 62.6, 55.6, 55.6, 55.3, 44.9, 41.4, 34.6, 31.4, 29.4, 27.0, 26.1, 20.6, 19.3, 18.3, -5.24$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{47}\text{H}_{69}\text{F}_3\text{O}_9\text{Si}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 891.45050, gefunden: 891.44987.

Alkohole 108a/b



Zu einer Lösung von Silylether **104** (1.02 g, 1.40 mmol) in MeOH (50 ml) wurde bei 0 °C NaBH_4 (106 mg, 2.81 mmol) gegeben. Nachdem 2 h bei 0 °C gerührt wurde erfolgte die Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (40 ml). Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3× 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 4:1) lieferte die Alkohole **108a** (654 mg, 64%) und **108b** (331 mg, 32%) als farblose Öle.

108a: $R_f = 0.63$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = + 1.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.86 - 7.78$ (m, 4H, Ar-H), 7.32 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.47 – 4.39 (m, 1H, 1-H), 4.31 (s, 1H, 3-H), 4.08 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.96 (dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.83 – 3.74 (m, 1H, 7- H_a), 3.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 3.69 – 3.61 (m, 1H, 7- H_b), 3.24 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.42 – 2.32 (m, 1H, 10-H), 2.20 – 2.02 (m, 4H, 2- H_a , 5-H, 6-H), 1.71 – 1.63 (m, 1H, 2- H_b), 1.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.63 – 0.46 (m, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.19 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.14 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 175.3$ (q, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 136.1 (2C), 136.1

(2C), 134.2, 134.2, 130.0 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C) (Ar-C), 75.6 (t, 3-C), 66.9 (t, 1-C), 65.2 (s, 7-C), 63.5 (s, -CH₂OTBS), 53.0 (q, 4-C), 51.2 (p, -CO₂CH₃), 47.9 (t, 10-C), 35.9 (s, 2-C), 33.7 (s, 6-C), 32.7 (t, 5-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.3 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 23.0 (p, -CH₃), 19.5 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.7 (q, -SiC(CH₃)₃), 7.1 (p, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), 5.1 (s, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), -5.1 (p, -Si(CH₃)₂), -5.1 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₄₀H₆₈O₆Si₃): berechnet für [M+H]⁺: 729.43965, gefunden: 729.44007.

1D-nOe-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt für **10-H**: 2.42 – 2.32 ppm

nOe-Kontakte zu: 1-H, 2-H_b, 6-H, -CH₂OTBS

ii. Einstrahlpunkt für **1-H**: 4.47 – 4.39 ppm

nOe-Kontakte zu: 2-H_w, 2-H_b, 10-H, -CH₂OTBS (schwach), -OH (schwach)

iii. Einstrahlpunkt für **5-H**: keine separate Einstrahlung möglich

108b: R_f = 0.21 (Petrolether/EtOAc = 9:1); [α]_D²⁰ = - 12.5 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) δ = 7.84 – 7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.29 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.25 (s, 1H, 3-H), 4.21 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 1H, 1-H), 4.16 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H, -CH₂OTBS), 3.92 – 3.83 (m, 1H, 7-H_a), 3.74 – 3.61 (m, 2H, 7-H_b, -CH₂OTBS), 3.28 (s, 3H, -CO₂CH₃), 2.83 (bs, 1H, -OH), 2.24 (tdd, J = 11.8, 6.3, 2.9 Hz, 1H, 10-H), 2.18 – 2.10 (m, 3H, 2-H_a, 6-H), 1.75 (dt, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H, 5-H), 1.71 – 1.61 (m, 1H, 2-H_b), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.19 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9H, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.62 – 0.50 (m, 6H, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.02 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, C₆D₆) δ = 175.5 (q, -CO₂CH₃), 136.1 (2C), 136.0 (2C), 134.4 (2C), 130.0, 130.0, 128.1 (4C) (Ar-C), 74.1 (t, 3-C), 68.4 (t, 1-C), 65.7 (s, 7-C), 64.8 (s, -CH₂OTBS), 53.1 (q, 4-C), 51.2 (p, -CO₂CH₃), 49.3 (t, 10-C), 39.9 (s, 6-C), 35.3 (s, 2-C), 34.8 (t, 5-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.1 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 22.6 (p, -CH₃), 19.5 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.4 (q, -SiC(CH₃)₃), 7.3 (p, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), 5.3 (s, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), -5.4 (p, -Si(CH₃)₂), -5.4 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₄₀H₆₈O₆Si₃): berechnet für [M+H]⁺: 729.43965, gefunden: 729.43996.

1D-nOe-Kontakte:

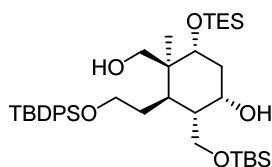
i. Einstrahlpunkt für **5-H**: 1.75 ppm

nOe-Kontakte zu: 1-H, 7-H_a (schwach), 7-H_b, -CH₂OTBS, -CH₃ (schwach)

ii. Einstrahlpunkt für **10-H**: 2.24 ppm

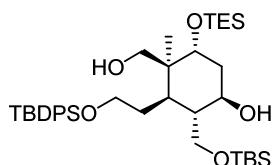
nOe-Kontakte zu: 2-H_b, 6-H (m), -CH₂OTBS, -OH (schwach)

iii. Einstrahlpunkt für **1-H**: keine separate Einstrahlung möglich

Diol 109a

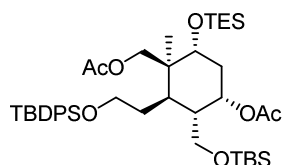
Zu einer Lösung von Alkohol **108a** (338 mg, 0.46 mmol) in THF (25 ml) wurde bei Raumtemperatur LiBH_4 (4 M in THF, 0.46 ml, 1.85 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 65 °C erwärmt und 2 Tage gerührt. Es wurde nochmals LiBH_4 (4 M in THF, 0.23 ml, 0.93 mmol) hinzugefügt und weitere 2 Tage bei 65 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (20 ml) und Wasser (10 ml) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (75 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 4:1) wurde Diol **109a** (217 mg, 67%) als farbloser Feststoff und Startmaterial **108a** (93 mg, 28%) erhalten.

$R_f = 0.64$ (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +1.3$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.88 - 7.77$ (m, 4H, Ar-H), 7.34 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.36 – 4.27 (m, 1H, 1-H), 4.12 (s, 1H, 3-H), 4.02 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.95 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 3.80 (dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.78 – 3.70 (m, 1H, 7- H_a), 3.68 – 3.58 (m, 1H, 7- H_b), 3.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 29- H_a), 3.14 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 29- H_b), 2.03 (dt, $J = 14.6, 3.1$ Hz, 1H, 2- H_a), 1.95 (ddd, $J = 12.1, 6.2, 1.9$ Hz, 1H, 5-H), 1.89 – 1.77 (m, 1H, 6- H_a), 1.74 – 1.62 (m, 2H, 2- $\text{H}_b, 10\text{-H}$), 1.50 (dt, $J = 11.7, 6.5$ Hz, 1H, 6- H_b), 1.21 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.03 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.63 – 0.51 (m, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.19 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.13 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 136.11$ (2C), 136.05 (2C), 134.24, 134.20, 130.03 (2C), 128.15 (4C) (Ar-C), 74.50 (t, 3-C), 66.86 (t, 1-C), 65.12 (s, 7-C), 64.88 (s, 29-C), 63.71 (s, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 47.05 (t, 10-C), 43.70 (q, 4-C), 34.21 (s, 2-C), 32.51 (t, 5-C), 31.55 (s, 6-C), 27.21 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.33 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.97 (p, $-\text{CH}_3$), 19.51 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.67 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 7.19 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.22 (s, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), -5.12 (p, 2C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 701.44473, gefunden: 701.44518; **Smp.:** 93 °C.

Diol 109b

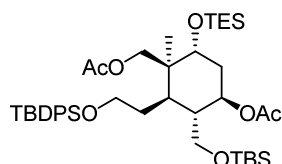
Zu einer Lösung von Alkohol **108b** (270 mg, 0.37 mmol) in THF (12 ml) wurde bei Raumtemperatur LiBH_4 (4 M in THF, 0.28 ml, 1.11 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (20 ml) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc nach 4:1) wurde Diol **109b** (218 mg, 84%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -9.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.85 - 7.79$ (m, 4H, Ar-H), $7.30 - 7.22$ (m, 6H, Ar-H), 4.18 (td, $J = 10.9, 5.2$ Hz, 1H, 1-H), 4.10 (s, 1H, 3-H), 4.07 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.83 (td, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1H, 7- H_a), 3.68 (td, $J = 9.4, 6.7$ Hz, 1H, 7- H_b), $3.58 - 3.49$ (m, 2H, 29- H_a , $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 29- H_b), 2.08 (dt, $J = 13.4, 4.5$ Hz, 1H, 2- H_a), $1.96 - 1.80$ (m, 2H, 2- H_b , 6- H_a), 1.71 (ddd, $J = 11.9, 5.2, 2.8$ Hz, 1H, 5-H), $1.54 - 1.41$ (m, 2H, 6- H_b , 10-H), 1.20 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.92 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), $0.68 - 0.54$ (m, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -0.02 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 136.0$ (2C), 136.0 (2C), 134.4 , 134.4 , 130.0 (2C), 128.1 (2C), 128.1 (2C) (Ar-C), 73.1 (t, 3-C), 69.0 (t, 1-C), 65.5 (s, 7-C), 65.3 , 65.3 (29-C, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 48.4 (t, 10-C), 43.2 (q, 4-C), 38.0 (s, 2-C), 34.7 (t, 5-C), 32.6 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.1 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (p, $-\text{CH}_3$), 19.5 (q, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (q, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 7.4 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.5 (s, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), -5.4 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.5 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 701.44473, gefunden: 701.44552.

Bis-Acetat 110a

Eine Lösung von Diol **109a** (97 mg, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde mit Et_3N (96 μl , 0.69 mmol), Ac_2O (39 μl , 0.42 mmol) und DMAP (17 mg, 0.14 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) lieferte *bis*-Acetat **110a** (100 mg, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.60$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +13.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.82 - 7.76$ (m, 4H, Ar-H), $7.31 - 7.22$ (m, 6H, Ar-H), 5.41 (q, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.04 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 29-H_a), 3.99 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 29-H_b), 3.80 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 3-H), $3.78 - 3.68$ (m, 3H, 7-H_a, - CH_2OTBS), $3.65 - 3.57$ (m, 1H, 7-H_b), $2.27 - 2.18$ (m, 2H, 2-H_a, 5-H), 1.93 (s, 3H, - OCOCH_3), $1.92 - 1.88$ (m, 1H, 10-H), 1.82 (ddd, $J = 14.6, 7.5, 2.3$ Hz, 1H, 6-H_a), $1.75 - 1.69$ (m, 1H, 2-H_b), 1.69 (s, 3H, - OCOCH_3), $1.42 - 1.33$ (m, 1H, 6-H_b), 1.20 (s, 9H, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 3H, - CH_3), $1.01 - 0.95$ (m, 18H, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, - $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, - $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 170.0$ (q, - OCOCH_3), 169.7 (q, - OCOCH_3), 136.1 (2C), 136.0 (2C), 134.2 , 134.2 , 130.0 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C) (Ar-C), 71.2 (t, 3-C), 68.5 (t, 1-C), 67.3 (s, 29-C), 64.6 (s, 7-C), 62.8 (s, - CH_2OTBS), 43.9 (t, 10-C), 42.6 (q, 4-C), 33.9 (t, 5-C), 32.6 (s, 2-C), 31.6 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (p, 3C, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (p, - OCOCH_3), 20.8 (p, - CH_3), 20.4 (p, - OCOCH_3), 19.5 (q, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (q, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 7.4 (p, 3C, - $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.5 (s, 3C, - $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), -5.3 (p, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.4 (p, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 785.46586, gefunden: 785.46681.

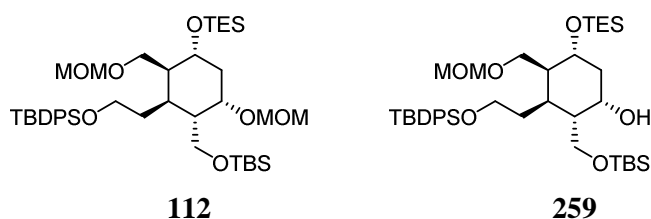
Bis-Acetat 110b

Eine Lösung von Diol **109b** (69 mg, 98.4 μmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) wurde mit Et_3N (69 μl , 0.49 mmol), Ac_2O (28 μl , 0.30 mmol) und DMAP (12 mg, 98.4 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Vakuum

konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) lieferte *bis*-Acetat **110b** (73 mg, 94%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.66$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -27.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.86 - 7.80$ (m, 4H, Ar-H), 7.31 – 7.22 (m, 6H, Ar-H), 5.33 (td, $J = 11.2, 5.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 29-H_a), 4.07 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 29-H_b), 4.01 (td, $J = 10.2, 5.3$ Hz, 1H, 7-H_a), 3.88 (dd, $J = 3.0, 2.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.77 (td, $J = 10.0, 6.6$ Hz, 1H, 7-H_b), 3.60 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H, -CH₂OTBS), 3.41 (dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, -CH₂OTBS), 2.31 – 2.23 (m, 1H, 2-H_a), 2.03 (ddd, $J = 12.0, 6.1, 2.1$ Hz, 1H, 5-H), 1.99 – 1.90 (m, 1H, 6-H_a), 1.74 (s, 3H, -OCOCH₃), 1.71 (s, 3H, -OCOCH₃), 1.69 – 1.61 (m, 1H, 2-H_b), 1.52 (ddt, $J = 11.4, 10.4, 5.8$ Hz, 1H, 6-H_b), 1.39 – 1.33 (m, 1H, 10-H), 1.21 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 1.08 – 1.02 (m, 12H, -CH₃, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.92 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.74 – 0.61 (m, 6H, -Si(CH₂CH₃)₃), -0.01 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.10 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 170.1$ (q, -OCOCH₃), 169.2 (q, -OCOCH₃), 136.1 (2C), 136.1 (2C), 134.7, 134.5, 130.0 (2C), 128.1 (4C) (Ar-C), 73.0 (t, 3-C), 68.9 (t, 1-C), 67.0 (s, 29-C), 65.5 (s, 7-C), 58.5 (s, -CH₂OTBS), 45.4 (t, 10-C), 42.1 (q, 4-C), 34.3, 34.2 (2-C, 5-C), 32.6 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 21.1 (p, -CH₃), 21.0 (p, -OCOCH₃), 20.4 (p, -OCOCH₃), 19.5 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.3 (q, -SiC(CH₃)₃), 7.3 (p, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), 5.3 (s, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), -5.4 (p, -Si(CH₃)₂), -5.9 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 785.46586, gefunden: 785.46680.

Bis-MOM-Ether 112 und MOM-Ether 259

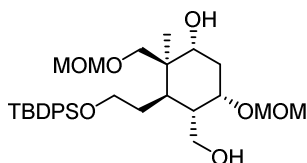


Eine Lösung von Diol **109a** (705 mg, 1.01 mmol) in THF (50 ml) wurde mit DIPEA (5.25 ml, 30.1 mmol), MOMCl (1.53 ml, 20.1 mmol) und NaI (754 mg, 5.03 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde im geschlossenen Kolben 4 Tage bei 50 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und mit Wasser (100 ml) und EtOAc (100 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2× 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (130 ml), über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung

(Petrolether/EtOAc 30:1) lieferte *bis*-MOM-Ether **112** (558 mg, 70%) und MOM-Ether **259** (160 mg, 21%) als farblose Öle.

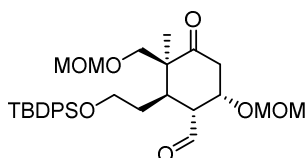
112: $R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = + 1.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.89 - 7.78$ (m, 4H, Ar-H), 7.32 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.68 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.42 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.16 – 4.08 (m, 1H, 1-H), 4.05 (dd, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.95 – 3.80 (m, 4H, 3-H, 7-H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.58 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 29-H_a), 3.48 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 29-H_b), 3.27 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.20 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.36 – 2.27 (m, 1H, 5-H), 2.20 – 2.00 (m, 3H, 2-H_a, 6-H_a, 10-H), 1.91 (dt, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H, 2-H_b), 1.66 (dtd, $J = 13.9, 8.4, 5.5$ Hz, 1H, 6-H_b), 1.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.21 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.95 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.68 – 0.56 (m, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 136.1$ (2C), 136.1 (2C), 134.5 (2C), 129.9 (2C), 128.1 (4C) (Ar-C), 97.2 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.2 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 73.8 (s, 29-C), 71.5 (2C, 1-C, 3-C), 65.1 (s, 7-C), 63.4 (s, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 55.3 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.2 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 45.1 (t, 10-C), 42.9 (q, 4-C), 36.0 (t, 5-C), 33.9 (s, 2-C), 32.5 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.2 (p, $-\text{CH}_3$), 19.5 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 7.3 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.6 (s, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), -5.1 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.2 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_7\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 789.49716, gefunden: 789.49819.

259: $R_f = 0.18$ (Petrolether:EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = + 3.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.88 - 7.79$ (m, 4H, Ar-H), 7.34 – 7.21 (m, 6H, Ar-H), 4.38 (m, 3H, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.19 (s, 1H, 3-H), 4.03 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 3.82 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.79 – 3.71 (m, 1H, 7-H_a), 3.69 – 3.60 (m, 1H, 7-H_b), 3.44 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29-H_a), 3.30 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29-H_b), 3.12 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.13 – 1.99 (m, 2H, 2-H_a, 5-H), 1.96 – 1.83 (m, 1H, 6-H_a), 1.82 – 1.69 (m, 2H, 2-H_b, 10-H), 1.57 – 1.44 (m, 1H, 6-H_b), 1.21 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.03 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.68 – 0.50 (m, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.20 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.14 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 136.1$ (2C), 136.1 (2C), 134.2, 134.2, 130.0 (2C), 128.2 (4C) (Ar-C), 96.9 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 75.0 (t, 3-C), 70.6 (s, 29-C), 66.8 (t, 1-C), 65.1 (s, 7-C), 63.6 (s, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 55.0 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 47.1 (t, 10-C), 43.1 (q, 4-C), 34.2 (s, 2-C), 32.4 (t, 5-C), 31.5 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 (p, $-\text{CH}_3$), 19.5 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 7.2 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.2 (s, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), -5.1 (p, 2C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{O}_6\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 745.47095, gefunden: 745.47186.

Diol 113

Bis-MOM-Ether **112** (700 mg, 0.89 mmol) wurde in einer 5%igen Lösung von TFA in CH₂Cl₂ (7.5 ml) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (25 ml) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2× 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:1) wurde Diol **113** (369 mg, 74%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +29.8$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C₆D₆) $\delta = 7.88 - 7.80$ (m, 4H, Ar-H), 7.31 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.36 (s, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 3.98 (s, 1H, 3-H), 3.95 – 3.90 (m, 1H, 1-H), 3.82 (td, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 1H, 7-H_a), 3.75 – 3.66 (m, 1H, 7-H_b), 3.53 – 3.39 (m, 2H, -CH₂OH), 3.33 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29-H_a), 3.22 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 29-H_b), 3.11 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.01 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.03 – 1.88 (m, 2H, 2-H_a, 6-H_a), 1.74 (ddd, $J = 8.5, 6.0, 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 1.60 (dt, $J = 14.9, 2.9$ Hz, 1H, 2-H_b), 1.47 (ddd, $J = 15.6, 8.0, 3.7$ Hz, 1H, 10-H), 1.39 – 1.32 (m, 1H, 6-H_b), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.22 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C₆D₆) $\delta = 136.2$ (2C), 136.2 (2C), 134.4 (2C), 130.0 (2C), 128.1 (4C) (Ar-C), 96.9 (s, -OCH₂OCH₃), 96.1 (s, -OCH₂OCH₃), 76.0 (t, 1-C), 72.5 (t, 3-C), 71.3 (s, 29-C), 65.1 (s, 7-C), 62.6 (s, -CH₂OH), 56.0 (p, -OCH₂OCH₃), 55.1 (p, -OCH₂OCH₃), 44.5 (t, 10-C), 42.7 (q, 4-C), 32.5 (t, 5-C), 31.8 (s, 6-C), 31.2 (s, 2-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 21.4 (p, -CH₃), 19.5 (q, -SiC(CH₃)₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₁H₄₈O₇Si): berechnet für [M+H]⁺: 561.32421, gefunden: 561.32482.

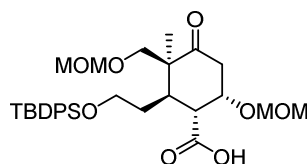
Aldehyd 114

Zu einer Lösung von Diol **113** (145 mg, 0.26 mmol) und NaHCO₃ (219 mg, 2.60 mmol) in CH₂Cl₂ (25 ml) wurde bei 0 °C *Dess-Martin* Periodinan (439 mg, 1.03 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung

(35 ml) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (35 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) lieferte Aldehyd **114** (110 mg, 76%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +4.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 9.76$ (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $-\text{CHO}$), 7.81 – 7.73 (m, 4H, Ar-H), 7.29 – 7.22 (m, 6H, Ar-H), 4.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.19 – 4.11 (m, 3H, 1-H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.77 – 3.68 (m, 1H, 7- H_a), 3.65 – 3.57 (m, 1H, 7- H_b), 3.40 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29- H_a), 3.12 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 29- H_b), 3.08 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.00 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.73 – 2.63 (m, 2H, 2- H_a , 5-H), 2.56 (dt, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 1H, 10-H), 2.44 (dd, $J = 14.2, 2.9$ Hz, 1H, 2- H_b), 1.74 (dtd, $J = 11.4, 7.3, 4.4$ Hz, 1H, 6- H_a), 1.48 – 1.38 (m, 1H, 6- H_b), 1.16 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 208.4$ (q, 6-C), 203.7 (t, $-\text{CHO}$), 136.1 (4C), 134.0, 133.9, 130.2 (2C), 128.2 (4C) (Ar-C), 96.6 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.3 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 75.2 (t, 1-C), 71.6 (s, 29-C), 63.5 (s, 7-C), 56.1 (t, 10-C), 55.7 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.4 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 52.0 (q, 4-C), 43.7 (s, 2-C), 37.5 (t, 5-C), 32.7 (s, 6-C), 27.1 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.4 (p, $-\text{CH}_3$), 19.1 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 557.29291, gefunden: 557.29306.

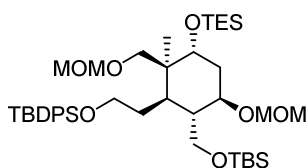
Carbonsäure **115**



Zu einer Lösung von Aldehyd **114** (110 mg, 0.20 mmol) in *t*-BuOH (12 ml) und Wasser (3 ml) wurden bei 0 °C 2-Methyl-2-buten (0.42 ml, 3.95 mmol), NaH_2PO_4 (94.8 mg, 0.79 mmol) und NaClO_2 (80%, 112 mg, 0.99 mmol) gegeben. Nach 10 min wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und weitere 3.5 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (15 ml) hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3×15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (30 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1, 0.1% Essigsäure) lieferte Carbonsäure **115** (103 mg, 91%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.85 - 7.77$ (m, 4H, Ar-H), 7.31 – 7.21 (m, 6H, Ar-H), 4.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.42 – 4.35 (m, 2H, 1-H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.18 – 4.06 (m, 3H, 7- H_a , $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.81 (td, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 1H, 7- H_b), 3.40 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 29- H_a), 3.20 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.15 – 3.08 (m, 2H, 10-H, 29- H_b), 3.01 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.75 (dd, $J = 14.2, 3.8$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.57 (dd, $J = 14.1, 2.9$ Hz, 1H, 2- H_b), 2.46 (dt, $J = 12.1, 4.5$ Hz, 1H, 5-H), 1.98 – 1.84 (m, 1H, 6- H_a), 1.74 – 1.62 (m, 1H, 6- H_b), 1.19 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 208.8$ (q, 3-C), 177.3 (q, $-\text{CO}_2\text{H}$), 136.1 (2C), 136.1 (2C), 134.4, 134.3, 130.1, 130.1, 128.2 (2C), 128.2 (2C) (Ar-C), 96.6 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.5 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 75.7 (t, 1-C), 71.9 (s, 29-C), 64.4 (s, 7-C), 55.7 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.4 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 51.8 (q, 4-C), 50.8 (t, 10-C), 44.1 (s, 2-C), 38.4 (t, 5-C), 33.9 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.5 (p, $-\text{CH}_3$), 19.4 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 595.26977, berechnet: 579.26878.

Bis-MOM-Ether **260**

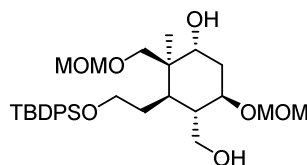


Eine Lösung von Diol **109b** (326 mg, 0.46 mmol) in THF (25 ml) wurde mit DIPEA (2.43 ml, 14.0 mmol), MOMCl (0.71 ml, 9.30 mmol) und NaI (348 mg, 2.32 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde im geschlossenen Kolben über Nacht bei 50 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und mit Wasser (50 ml) und EtOAc (50 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2× 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (50 ml), über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 30:1) lieferte *bis*-MOM-Ether **260** (327 mg, 89%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.88 - 7.81$ (m, 4H, Ar-H), 7.31 – 7.21 (m, 6H, Ar-H), 4.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.69 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.41 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.16 (s, 1H, 3-H), 4.11 (td, $J = 11.2, 5.2$ Hz, 1H, 1-H), 4.03 (td, $J = 10.3, 5.3$ Hz, 1H, 7- H_a), 3.97 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.82 (td, $J = 10.4, 6.3$ Hz, 1H, 7- H_b), 3.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29- H_a), 3.58 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OTBS}$), 3.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 29- H_b), 3.25 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.17 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.37 (dt, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.05 – 1.91 (m, 3H, 2- H_b , 5-H,

6-H_a), 1.62 (qd, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 1H, 6-H_b), 1.49 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, 10-H), 1.22 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 1.14 (s, 3H, -CH₃), 1.04 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.94 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.74 – 0.56 (m, 6H, -Si(CH₂CH₃)₃), 0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.04 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) $\delta = 136.1$ (2C), 136.1 (2C), 134.7, 134.7, 129.9 (2C), 128.2 (4C) (Ar-C), 97.6 (s, -OCH₂OCH₃), 97.0 (s, -OCH₂OCH₃), 74.0 (t, 1-C), 73.5 (t, 3-C), 71.2 (s, 29-C), 65.7 (s, 7-C), 59.1 (s, -CH₂OTBS), 55.1 (p, -OCH₂OCH₃), 55.0 (p, -OCH₂OCH₃), 47.2 (t, 10-C), 42.3 (q, 4-C), 36.3 (s, 2-C), 34.4 (t, 5-C), 32.8 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 21.7 (p, -CH₃), 19.5 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.3 (q, -SiC(CH₃)₃), 7.4 (p, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), 5.4 (s, 3C, -Si(CH₂CH₃)₃), -5.3 (p, -Si(CH₃)₂), -5.5 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; HRMS-ESI (C₄₃H₇₆O₇Si₃): berechnet für [M+H]⁺: 789.49716, gefunden: 789.49751.

Diol 116

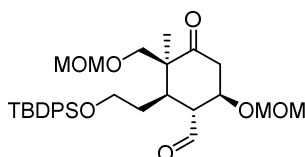


Bis-MOM-Ether **260** (547 mg, 0.69 mmol) wurde in einer 8%igen Lösung von TFA in CH₂Cl₂ (5.5 ml) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 ml) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2× 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:1) wurde Diol **116** (202 mg, 52%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -23.6$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) $\delta = 7.88 - 7.79$ (m, 4H, Ar-H), 7.30 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 4.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.36 (s, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.12 (td, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H, 1-H), 4.00 (dd, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1H, -CH₂OH), 3.83 (dd, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 2H, 3-H, 7-H_a), 3.77 – 3.67 (m, 1H, 7-H_b), 3.55 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H, -CH₂OH), 3.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 29-H_b), 3.22 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29-H_b), 3.13 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.11 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.13 – 2.04 (m, 1H, 2-H_a), 1.92 (ddd, $J = 12.1, 5.2, 3.2$ Hz, 1H, 5-H), 1.87 – 1.78 (m, 1H, 2-H_b), 1.78 – 1.68 (m, 1H, 6-H_a), 1.50 – 1.38 (m, 2H, 6-H_b, 10-H), 1.21 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 1.00 (s, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) $\delta = 136.2$ (2C), 136.2 (2C), 134.3, 134.2, 130.0, 130.0, 128.1 (2C), 128.1 (2C) (Ar-C), 96.9 (s, -OCH₂OCH₃), 96.1 (s, -OCH₂OCH₃), 73.8 (t, 1-C), 72.3 (t, 3-H), 71.0 (s, 29-C), 65.6 (s, 7-C), 60.1 (s, -CH₂OH), 55.3 (p, -OCH₂OCH₃), 55.0 (p, -OCH₂OCH₃), 46.8 (t, 10-C), 41.9 (q, 4-C), 35.3 (s, 2-C), 34.4 (t, 5-C),

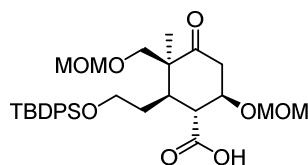
31.4 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 20.9 (p, -CH₃), 19.5 (q, -SiC(CH₃)₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₁H₄₈O₇Si): berechnet für [M+H]⁺: 561.32421, gefunden: 561.32479.

Aldehyd 261



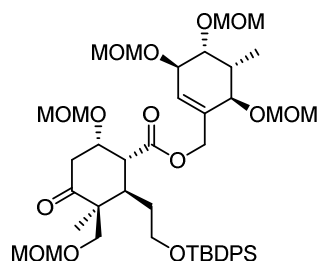
Zu einer Lösung von Diol **116** (201 mg, 0.36 mmol) und NaHCO₃ (301 mg, 3.58 mmol) in CH₂Cl₂ (35 ml) wurde bei 0 °C *Dess-Martin* Periodinan (608 mg, 1.43 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (50 ml) hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2× 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 6:1) lieferte Aldehyd **261** (172 mg, 86%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.53$ (Petrolether/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -53.6$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, C₆D₆) $\delta = 9.28$ (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, -CHO), 7.79 – 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.31 – 7.21 (m, 6H, Ar-H), 4.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.16 (s, 2H, -OCH₂OCH₃), 3.80 (td, $J = 10.4, 5.2$ Hz, 1H, 1-H), 3.58 (ddd, $J = 10.6, 7.3, 5.0$ Hz, 1H, 7-H_a), 3.52 – 3.44 (m, 2H, 7-H_b, 29-H_a), 3.19 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 29-H_b), 3.02 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.01 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.97 – 2.88 (m, 2H, 2-H_a, 10-H), 2.70 (dd, $J = 13.2, 11.1$ Hz, 1H, 2-H_b), 1.75 – 1.65 (m, 1H, 6-H_a), 1.62 – 1.46 (m, 2H, 5-H, 6-H_b), 1.15 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 1.09 (s, 3H, -CH₃) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, C₆D₆) $\delta = 207.3$ (q, 3-C), 202.0 (t, -CHO), 136.1 (2C), 136.1 (2C), 134.0, 133.8, 130.2, 130.2, 128.2 (4C) (Ar-C), 96.6 (s, -OCH₂OCH₃), 95.2 (s, -OCH₂OCH₃), 73.5 (t, 1-C), 71.0 (s, 29-C), 63.2 (s, 7-C), 58.6 (t, 10-C), 55.5 (p, -OCH₂OCH₃), 55.3 (p, -OCH₂OCH₃), 51.7 (q, 4-C), 45.0 (s, 2-C), 38.0 (t, 5-C), 31.7 (s, 6-C), 27.2 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 19.4 (p, -CH₃), 19.1 (q, -SiC(CH₃)₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₁H₄₄O₇Si): berechnet für [M+Na]⁺: 579.27485, gefunden: 579.27442.

Carbonsäure **117**

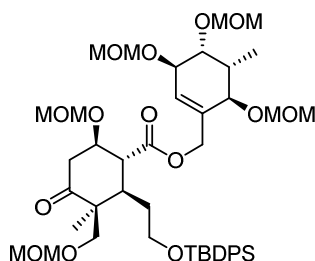
Zu einer Lösung von Aldehyd **261** (146 mg, 0.26 mmol) in *t*-BuOH (14 ml) und Wasser (3.5 ml) wurden bei 0 °C 2-Methyl-2-buten (0.56 ml, 5.24 mmol), NaH₂PO₄ (126 mg, 1.05 mmol) und NaClO₂ (80%, 148 mg, 1.31 mmol) gegeben. Nach 10 min wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und weitere 2.5 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (15 ml) hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3× 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1, 0.1% Essigsäure) lieferte Carbonsäure **117** (149 mg, 99%) als farbloses Öl.

R_f = 0.22 (Petrolether/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = - 48.9 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ = 7.82 – 7.73 (m, 4H, Ar-H), 7.32 – 7.22 (m, 6H, Ar-H), 4.42 (s, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 3.98 (td, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H, 1-H), 3.80 – 3.62 (m, 2H, 7-H), 3.49 (d, J = 9.7 Hz, 1H, 29-H_a), 3.26 (t, J = 11.0 Hz, 1H, 10-H), 3.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 29-H_b), 3.12 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.06 (dd, J = 13.5, 5.2 Hz, 1H, 2-H_a), 3.01 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.77 (dd, J = 13.4, 11.6 Hz, 1H, 2-H_b), 1.92 – 1.81 (m, 2H, 5-H, 6-H_a), 1.77 – 1.66 (m, 1H, 6-H_b), 1.16 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 1.11 (s, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ = 207.7 (q, 3-C), 178.7 (q, -CO₂H), 136.1 (2C), 136.0 (2C), 134.1 (2C), 130.1 (2C), 128.2 (2C), 128.2 (2C) (Ar-C), 96.5 (s, -OCH₂OCH₃), 96.1 (s, -OCH₂OCH₃), 76.4 (t, 1-C), 71.3 (s, 29-C), 63.3 (s, 7-C), 55.5 (p, -OCH₂OCH₃), 55.3 (p, -OCH₂OCH₃), 53.0 (t, 10-C), 51.8 (q, 4-C), 46.2 (s, 2-C), 40.4 (t, 5-C), 32.5 (s, 6-C), 27.1 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 19.4 (p, -CH₃), 19.2 (q, -SiC(CH₃)₃) ppm; HRMS-ESI (C₃₁H₄₄O₈Si): berechnet für [M+Na]⁺: 595.26977, gefunden: 579.26920.

Ester **119**

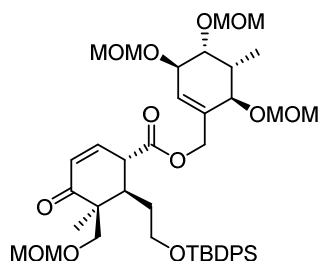
Eine Lösung von Carbonsäure **115** (27 mg, 47.1 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wurde mit EDC·HCl (20 mg, 0.10 mmol) und DMAP (6 mg, 51.9 μmol) versetzt. Nach 30 min wurde eine Lösung von Alkohol **118** (14 mg, 47.1 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (10 ml) wurde die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl (10 ml), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml), Wasser (10 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 4:1 nach 2:1) wurde Ester **119** (21 mg, 52%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.69 - 7.62$ (m, 4H, Ar-H), 7.45 – 7.31 (m, 6H, Ar-H), 5.86 – 5.81 (m, 1H, 9-H), 4.83 – 4.64 (m, 6H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.59 – 4.52 (m, 3H, 1'-H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.51 – 4.45 (m, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.34 (dd, $J = 6.5, 3.2$ Hz, 1H, 1-H), 4.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 11-H), 3.96 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.86 (td, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H, 7- H_a), 3.80 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 14-H), 3.66 – 3.55 (m, 2H, 7- H_b , 29- H_a), 3.42 – 3.35 (m, 9H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.29 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.29 – 3.26 (m, 1H, 29- H_b), 3.26 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.15 (dd, $J = 12.0, 2.9$ Hz, 1H, 10-H), 2.76 (qd, $J = 14.3, 3.7$ Hz, 2H, 2-H), 2.44 (ddq, $J = 10.8, 7.3, 3.6$ Hz, 1H, 13-H), 2.22 (dt, $J = 11.9, 4.7$ Hz, 1H, 5-H), 1.82 (ddd, $J = 15.2, 10.7, 5.6$ Hz, 1H, 6- H_a), 1.49 (ddd, $J = 14.4, 10.0, 5.1$ Hz, 1H, 6- H_b), 1.03 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 28-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.6$ (q, 3-C), 171.8 (q, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 135.8 (2C), 135.7 (2C), 134.1, 134.0 (Ar-C), 133.5 (q, 8-C), 129.8, 129.7 (Ar-C), 128.9 (t, 9-C), 127.8 (4C) (Ar-C), 97.3 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.8 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.8 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.5 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.6 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.8 (t, 14-C), 77.1 (t, 12-C), 75.2 (t, 1-C), 74.0 (t, 11-C), 71.9 (s, 29-C), 65.2 (s, 1'-C), 64.1 (s, 7-C), 56.1 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.9 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.9 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.6 (p, 2C, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 51.7 (q, 4-C), 50.7 (t, 10-C), 44.5 (s, 2-C), 38.5 (t, 5-C), 36.5 (t, 13-C), 33.7 (s, 6-C), 27.0 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (q, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (p, 28-C), 11.5 (p, 18-C) ppm; HRMS-ESI ($\text{C}_{45}\text{H}_{68}\text{O}_{14}\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 861.44511, gefunden: 861.44645.

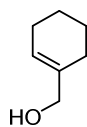
Ester **120**

Eine Lösung von Carbonsäure **117** (38 mg, 66.3 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wurde mit EDC \cdot HCl (28 mg, 0.15 mmol) und DMAP (9 mg, 73.0 μmol) versetzt. Nach 30 min wurde eine Lösung von Alkohol **118** (20 mg, 66.3 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (10 ml) wurde die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl (10 ml), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml), Wasser (10 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 4:1 nach 2:1) wurde Ester **120** (27 mg, 47%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.39$ (Petrolether/EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.66 - 7.58$ (m, 4H, Ar-H), 7.45 – 7.34 (m, 6H, Ar-H), 5.73 – 5.69 (m, 1H, 9-H), 4.78 – 4.48 (m, 11H, 30- H_a , $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.29 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, 30- H_b), 4.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.98 – 3.88 (m, 2H, 1-H, 12-H), 3.82 – 3.73 (m, 2H, 14-H, 29- H_a), 3.55 (ddd, $J = 10.6, 7.9, 4.4$ Hz, 1H, 7- H_a), 3.40 – 3.38 (m, 1H, 7- H_b), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.33 – 3.32 (m, 1H, 29- H_b), 3.31 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.29 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.06 (dd, $J = 11.8, 10.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.94 (dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.72 (dd, $J = 13.3, 11.9$ Hz, 1H, 2- H_b), 2.41 (ddq, $J = 10.9, 7.2, 3.7$ Hz, 1H, 13-H), 1.94 – 1.83 (m, 1H, 6- H_a), 1.80 (ddd, $J = 11.8, 6.7, 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 1.61 (dtd, $J = 11.2, 6.7, 4.7$ Hz, 1H, 6- H_b), 1.03 (s, 3H, 28-H), 1.02 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 18-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.3$ (q, 3-C), 173.6 (q, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}$), 135.8 (2C), 135.6 (2C), 133.7, 133.6 (Ar-C), 133.4 (q, 8-C), 129.9, 129.8 (Ar-C), 128.3 (t, 9-C), 127.9 (2C), 127.9 (2C) (Ar-C), 97.3 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.8 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.6 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.5 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.2 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.5 (t, 14-C), 77.1 (t, 12-C), 76.3 (t, 1-C), 73.8 (t, 11-C), 71.1 (s, 29-C), 65.1 (s, 1'-C), 62.7 (s, 7-C), 56.0 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.8 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.8 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.6 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.6 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 52.9 (t, 10-C), 52.0 (q, 4-C), 45.9 (s, 2-C), 40.4 (t, 5-C), 36.5 (t, 13-C), 32.5 (s, 6-C), 26.9 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (p, 28-C), 11.4 (p, 18-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{45}\text{H}_{68}\text{O}_{14}\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 861.44511, gefunden: 861.44565.

Enon 128

$R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +52.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.67 - 7.57$ (m, 4H, Ar-H), $7.47 - 7.32$ (m, 6H, Ar-H), 6.73 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H, 1-H), 6.02 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H, 2-H), $5.84 - 5.75$ (m, 1H, 9-H), 4.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), $4.77 - 4.60$ (m, 6H, 30- H_a , $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), $4.54 - 4.45$ (m, 3H, 30- H_b , $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.94 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.79 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 14-H), $3.72 - 3.57$ (m, 4H, 7-H, 10-H, 29- H_a), 3.53 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 29- H_b), 3.39 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.38 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.27 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), $2.65 - 2.56$ (m, 1H, 5-H), $2.47 - 2.37$ (m, 1H, 13-H), 1.92 (dtd, $J = 14.4, 7.5, 3.6$ Hz, 1H, 6- H_a), 1.53 (dt, $J = 21.1, 7.2$ Hz, 1H, 6- H_b), 1.12 (s, 3H, 28-H), 1.03 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 18-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.9$ (q, 3-C), 172.2 (q, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}$), 143.6 (t, 1-C), 135.7 (2C), 135.7 (2C), $133.7, 133.7$ (Ar-C), 133.2 (q, 8-C), $129.9, 129.9$ (Ar-C), 129.3 (t, 9-C), 128.8 (t, 2-C), 127.9 (4C, Ar-C), 97.1 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.9 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.8 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.6 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.4 (t, 14-C), 77.0 (t, 12-C), 74.0 (t, 11-C), 71.0 (s, 29-C), 65.8 (s, 1'-C), 63.2 (s, 7-C), 56.1 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.6 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.6 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.5 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 49.0 (q, 4-C), 46.8 (t, 10-C), 40.4 (t, 5-C), 36.3 (t, 13-C), 32.7 (s, 6-C), 27.0 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 (p, 28-C), 19.3 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 11.4 (p, 18-C) ppm; HRMS-ESI ($\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{O}_{12}\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 799.40833, gefunden: 799.40954.

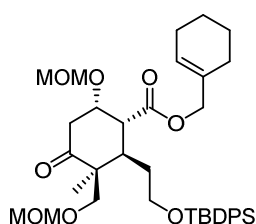
Cyclohexenylmethanol 129

Eine Lösung von 1-Cyclohexen-1-carbonsäure (555 mg, 4.40 mmol) in Et_2O (1.5 ml) wurde langsam zu einer Lösung von LiAlH_4 (217 mg, 5.72 mmol) in Et_2O (10 ml) getropft. Die Suspension wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Mischung filtriert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtO_2 extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) lieferte Alkohol **129** (280 mg, 57%) als farbloses Öl.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[127] **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.72 – 5.63 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 4H), 1.70 – 1.54 (m, 4H), 1.47 (bs, 1H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 137.7, 123.2, 67.8, 25.8, 25.1, 22.7, 22.6 ppm.

Ester **130**

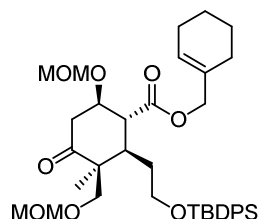


Eine Lösung von Carbonsäure **115** (39 mg, 68.1 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) wurde mit EDC·HCl (29 mg, 0.15 mmol) und DMAP (9 mg, 74.9 μ mol) versetzt. Nach 30 min wurde eine Lösung von Cyclohexenylmethanol **129** (8.4 mg, 74.9 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (10 ml) wurde die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl (10 ml), gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 ml), Wasser (10 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 4:1 nach 2:1) wurde Ester **130** (34 mg, 75%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.31 (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = – 8.7 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 – 7.62 (m, 4H, Ar-H), 7.44 – 7.33 (m, 6H, Ar-H), 5.72 (s, 1H, 9-H), 4.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.49 (s, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.43 – 4.32 (m, 3H, 1-H, 30-H), 3.87 (td, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H, 7-H_a), 3.67 – 3.57 (m, 2H, 7-H_b, 29-H_a), 3.28 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.27 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.27 – 3.26 (m, 1H, 29-H_b), 3.14 (dd, J = 12.1, 2.9 Hz, 1H, 10-H), 2.75 (qd, J = 14.3, 3.5 Hz, 2H, 2-H), 2.20 (dt, J = 11.9, 4.6 Hz, 1H, 5-H), 2.06 – 1.99 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.99 – 1.92 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.83 (ddd, J = 15.7, 10.8, 5.5 Hz, 1H, 6-H_a), 1.68 – 1.60 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.60 – 1.47 (m, 3H, 6-H_b, Cyclohexyl), 1.04 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.89 (s, 3H, 28-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 210.7 (q, 3-C), 172.2 (q, -C(O)OR), 135.8 (2C), 135.7 (2C), 134.2, 134.1 (Ar-C), 132.8 (q, 8-C), 129.8, 129.7, 127.8 (4C) (Ar-C), 127.2 (t, 9-C), 96.8 (s, -OCH₂OCH₃), 95.4 (s, -OCH₂OCH₃), 75.1 (t, 1-C), 71.9 (s, 29-C), 69.4 (s, 30-C), 64.2 (s, 7-C), 55.9 (p, -OCH₂OCH₃), 55.8 (p, -OCH₂OCH₃), 51.7 (q, 4-C),

50.7 (t, 10-C), 44.3 (s, 2-C), 38.5 (t, 5-C), 33.7 (s, 6-C), 27.1 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.2 (s, Cyclohexyl), 25.2 (s, Cyclohexyl), 22.5 (s, Cyclohexyl), 22.2 (s, Cyclohexyl), 19.3 (q, -SiC(CH₃)₃), 19.0 (p, 28-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₈H₅₄O₈Si): calc. for [M+H]⁺: 667.36607, found: 667.36665.

Ester **131**

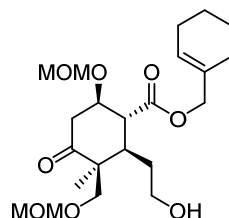


Eine Lösung von Carbonsäure **117** (20 mg, 34.9 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) wurde mit EDC·HCl (15 mg, 76.8 μ mol) und DMAP (5 mg, 38.4 μ mol) versetzt. Nach 30 min wurde eine Lösung von Cyclohexenylmethanol **129** (3.5 mg, 31.4 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (10 ml) wurde die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl (10 ml), gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 ml), Wasser (10 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 4:1 nach 2:1) wurde Ester **131** (11 mg, 53%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.33 (Petrolether/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = - 25.1 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 – 7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.45 – 7.33 (m, 6H, Ar-H), 5.63 (s, 1H, 9-H), 4.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.52 (s, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.29 (s, 2H, 30-H), 3.92 (ddd, J = 11.6, 10.5, 5.1 Hz, 1H, 1-H), 3.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H, 29-H_a), 3.55 (ddd, J = 10.2, 8.6, 4.7 Hz, 1H, 7-H_a), 3.40 (dt, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H, 7-H_b), 3.33 (d, J = 9.7 Hz, 1H, 29-H_b), 3.31 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.29 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.04 (dd, J = 11.8, 10.5 Hz, 1H, 10-H), 2.91 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H, 2-H_a), 2.72 (dd, J = 13.3, 11.8 Hz, 1H, 2-H_b), 2.00 – 1.92 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.92 – 1.82 (m, 3H, 6-H_a, Cyclohexyl), 1.74 (ddd, J = 11.7, 6.6, 2.4 Hz, 1H, 5-H), 1.69 – 1.62 (m, 1H, 6-H_b), 1.62 – 1.48 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.02 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 3H, 28-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 209.4 (q, 3-C), 173.7 (q, -C(O)OR), 135.8 (2C), 135.7 (2C), 133.8, 133.7 (Ar-C), 132.5 (q, 8-C), 129.8, 129.8, 127.8 (4C) (Ar-C), 127.1 (t, 9-C), 96.8 (s, -OCH₂OCH₃), 96.1 (s, -OCH₂OCH₃), 76.3 (t, 1-C), 71.1 (s, 29-C), 69.5 (s, 30-C), 62.9 (s, 7-C), 55.8 (p, -OCH₂OCH₃), 55.8 (p, -OCH₂OCH₃), 53.2 (t, 10-C), 51.9 (q, 4-C), 46.0 (s, 2-C), 40.4 (t, 5-C), 32.5 (s, 6-C), 27.0 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.0 (s, Cyclohexyl), 25.1 (s, Cyclohexyl), 22.5 (s, Cyclohexyl), 22.2 (s, Cyclohexyl), 19.3

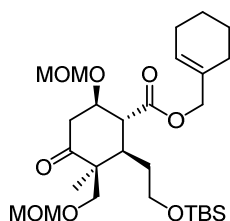
(q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 (p, 28-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 667.36607, gefunden: 667.36669.

Alkohol 262



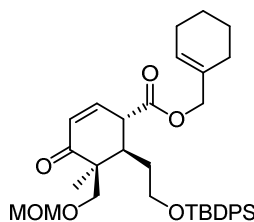
Zu einer Lösung von Ester **131** (28 mg, 42.0 μmol) in DMF (1 ml) wurde bei 0 °C TAS-F (14 mg, 50.4 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 0 °C und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (10 ml) wurde die organische Phase mit Wasser (10 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) lieferte Alkohol **262** (7 mg, 39%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc = 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 5.70 - 5.65$ (m, 1H, 9-H), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 30- H_a), 4.53 – 4.45 (m, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 30- H_b), 4.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.07 (ddd, $J = 11.7, 10.5, 5.1$ Hz, 1H, 1-H), 3.53 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29- H_a), 3.42 (ddd, $J = 10.8, 7.7, 5.2$ Hz, 1H, 7- H_a), 3.36 – 3.28 (m, 1H, 7- H_b), 3.26 (dd, $J = 11.9, 10.4$ Hz, 1H, 10-H), 3.19 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 29- H_b), 3.13 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.09 (dd, $J = 13.1, 4.9$ Hz, 1H, 2- H_a), 3.01 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.81 (dd, $J = 13.2, 11.8$ Hz, 1H, 2- H_b), 1.96 (s, 2H, Cyclohexyl), 1.88 – 1.80 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.75 (ddd, $J = 12.0, 6.7, 2.8$ Hz, 1H, 5-H), 1.64 (dtd, $J = 10.7, 7.9, 2.9$ Hz, 1H, 6- H_a), 1.57 – 1.45 (m, 3H, 6- H_b , Cyclohexyl), 1.44 – 1.37 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.11 (s, 3H, 28-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 207.5$ (q, 3-C), 174.4 (q, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 133.0 (q, 8-C), 127.2 (t, 9-C), 96.5 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.0 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 76.5 (t, 1-C), 71.2 (s, 29-C), 69.6 (s, 30-C), 61.7 (s, 7-C), 55.5 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.3 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 53.3 (t, 10-C), 51.9 (q, 4-C), 46.3 (s, 2-C), 40.9 (t, 5-C), 32.5 (s, 6-C), 26.3 (s, Cyclohexyl), 25.3 (s, Cyclohexyl), 22.7 (s, Cyclohexyl), 22.4 (s, Cyclohexyl), 18.86 (p, 28-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_8$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.24829, gefunden: 429.24829.

TBS-Ether 132

Eine Lösung von Alkohol **262** (6 mg, 14.0 μmol) in DMF (1 ml) wurde mit Imidazol (3 mg, 42.0 μmol) und TBSCl (4 mg, 28.0 μmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden EtOAc (10 ml) und 1 M HCl (10 ml) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 \times 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 6:1) wurde TBS-Ether **132** (5 mg, 66%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.40$ (Petrolether/EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 5.74 - 5.67$ (m, 1H), 4.60 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.63 (ddd, $J = 10.0, 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 11.7, 10.5$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 13.2, 11.8$ Hz, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 4H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6) $\delta = 207.6, 173.8, 133.1, 126.9, 96.5, 96.1, 76.7, 71.3, 69.4, 62.6, 55.5, 55.3, 53.5, 52.0, 46.4, 40.8, 32.9, 26.3, 26.2, 25.3, 22.7, 22.4, 19.0, 18.5, -5.1, -5.1$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 543.33477, gefunden: 543.33518.

Enon 134

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +69.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) $\delta = 7.81 - 7.74$ (m, 4H, Ar-H), 7.29 – 7.20 (m, 6H, Ar-H), 6.45 (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, 1H,

1-H), 5.96 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.62 – 5.56 (m, 1H, 9-H), 4.45 – 4.35 (m, 2H, 30-H), 4.31 – 4.26 (m, 2H, -OCH₂OCH₃), 3.79 (ddd, $J = 10.3, 7.5, 5.6$ Hz, 1H, 7-H_a), 3.67 (dt, $J = 10.4, 7.1$ Hz, 1H, 7-H_b), 3.63 – 3.57 (m, 3H, 10-H, 29-H), 3.06 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.80 (ddd, $J = 8.2, 6.5, 3.4$ Hz, 1H, 5-H), 1.94 (dtd, $J = 14.5, 7.4, 3.5$ Hz, 1H, 6-H_a), 1.88 – 1.78 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.62 – 1.51 (m, 1H, 6-H_b), 1.51 – 1.41 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.42 – 1.33 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.20 (s, 3H, 28-H), 1.16 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) $\delta = 200.6$ (q, 3-C), 172.4 (q, -C(O)OR), 143.4 (t, 1-C), 136.1 (2C), 136.0 (2C), 134.1 (2C) (Ar-C), 132.9 (q, 8-C), 130.1, 130.1 (Ar-C), 128.9 (t, 2-C), 128.2 (4C, Ar-C), 126.9 (t, 9-C), 96.7 (s, -OCH₂OCH₃), 71.4 (s, 29-C), 69.7 (s, 30-C), 63.6 (s, 7-C), 55.1 (p, -OCH₂OCH₃), 49.2 (q, 4-C), 47.1 (t, 10-C), 40.7 (t, 5-C), 33.0 (s, 6-C), 27.1 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.2 (s, Cyclohexyl), 25.2 (s, Cyclohexyl), 22.7 (s, Cyclohexyl), 22.4 (s, Cyclohexyl), 21.2 (p, 28-C), 19.4 (q, -SiC(CH₃)₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₆H₄₈O₆Si): berechnet für [M+H]⁺: 605.32929, gefunden: 605.32974.

11.3 Synthese einer Heptelidsäure-inspirierten Substanzsammlung

11.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift I. Zu einer Suspension von $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (1.1 Äq.) in THF (5.5 ml/mmol) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von RMgBr (2.2 Äq.) in THF oder Et_2O getropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend mit einer Lösung von Dihydrocarvon **154** (1.0 Äq.) in THF (1.5 ml/mmol) versetzt. Nach 30-60 min erfolgt die Zugabe von HMPA (2.0 Äq.) sowie einer Lösung von NCCO_2R (4.0 Äq.) in THF (0.2 ml/mmol). Nach 10 min wird das Kühlbad entfernt, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und weitere 30-60 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Pentan/ Et_2O 30:1) liefert den β -Ketoester.

Allgemeine Arbeitsvorschrift II. Zu einer Suspension von Ph_3PMeBr (3.0 Äq.) in THF (5 ml/mmol) wird $\text{KO}t\text{-Bu}$ (2.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer Lösung des β -Ketoesters (1.0 Äq.) in THF (5 ml/mmol) versetzt. Es wird weitere 1.5-3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/ Et_2O 100:1) wird das Olefin erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift III. Eine Suspension des Olefins (1.0 Äq.) und NaHCO_3 (1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (20 ml/mmol) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit *m*CPBA (77%, 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 10 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zu gleichen Teilen gesättigte $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung sowie gesättigte NaHCO_3 -Lösung hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung sowie gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 (2 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt.

Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/Et₂O 30:1 nach 20:1) liefert zwei diastereomere Epoxide.

Allgemeine Arbeitsvorschrift IV. Zu einer Suspension von LiAlH₄ (3.0 Äq.) in THF (4 ml/mmol) wird bei 0 °C eine Lösung des Esters (1.0 Äq.) in THF (7 ml/mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird 3-4 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (0.5 ml/mmol) und 2 M NaOH (0.5 ml/mmol) versetzt und über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et₂O 20:1 bis 10:1) wird der Alkohol erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift V. Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 Äq.) und VO(acac)₂ (0.05 Äq.) in CH₂Cl₂ (15 ml/mmol) wird bei 0 °C *t*-BuOOH (5.5 M in Dekan, 1.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei 0 °C gerührt und dann mit gesättigter Na₂SO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O oder CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Et₂O 9:1) liefert das Epoxid.

Allgemeine Arbeitsvorschrift VI. Eine Lösung der Carbonsäure (1.0 Äq.) und K₂CO₃ (1.5 Äq.) in DMF wird mit dem Alkylhalogenid (2.0 Äq.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zu gleichen Teilen Wasser und Et₂O zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Et₂O 50:1) wird der Ester erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift VII. Eine Suspension von CuBr·SMe₂ (0.1 Äq.) in THF (20 ml/mmol) wird bei Raumtemperatur mit TMEDA (3.0 Äq.) versetzt. Es wird so lange gerührt bis die Lösung homogen ist. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -78 °C abgekühlt und mit RMgBr (2.0 Äq.) versetzt. Nach 10 min erfolgt die Zugabe einer Lösung des Cyclohexenons (1.0 Äq.) in THF (1 ml/mmol). Es wird weitere 10 min bei -78 °C gerührt und dann eine zentrifugierte Mischung aus TMSCl/Et₃N (1:1, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt und dann 4 h bei 0 °C und weitere 30 min bei

Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/ Et_2O 100:1) liefert den Silylenolether.

Allgemeine Arbeitsvorschrift VIII. Zu einer Lösung des Silylenolethers (1.0 Äq.) und $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (1.1 Äq.) in CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von TMSOTf in CH_2Cl_2 (0.1 M, 0.05 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wird 14-18 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/ Et_2O 20:1) wird das Acetal erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift IX. Eine Lösung des Acetals (1.0 Äq.) in THF (12 ml/mmol) wird mit dem *Tebbe*-Reagenz ($\text{Cp}_2\text{TiClCH}_2\text{AlMe}_2$, 0.5 M in Toluol, 1.0 Äq.) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur versetzt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (0.1 ml/mmol) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ beendet. Die Reaktionsmischung wird über Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit Petrolether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Pentan/ Et_2O 50:1) liefert das Olefin.

Allgemeine Arbeitsvorschrift X. Eine Lösung des Acetals (1.0 Äq.) in THF (10 ml/mmol) wird mit dem *Petasis*-Reagenz (Cp_2TiMe_2 , 5% in Toluol, 3.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 4 h bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Petrolether verdünnt. Die Reaktionsmischung wird über Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit Petrolether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Pentan/ Et_2O 50:1) liefert das Olefin.

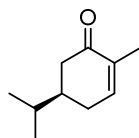
Allgemeine Arbeitsvorschrift XI. Eine Lösung des Acetals (1.0 Äq.) wird 3-5 h bei Raumtemperatur in THF/2 M HCl (2:1, 20 ml/mmol) gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung wird die wässrige Phase mit Et_2O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung des Aldehyds in *t*-BuOH/Wasser (4:1, 20 ml/mmol) wird bei 0 °C 2-Methyl-2-buten (20 Äq.), NaH₂PO₄ (4.0 Äq.) und NaClO₂ (80%, 5.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15-30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/Et₂O 15:1 mit 0.1% AcOH) wird die Carbonsäure erhalten.

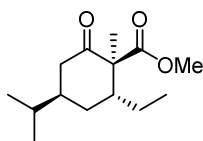
11.3.2 Synthese der Verbindungen

Dihydrocarvon **154**



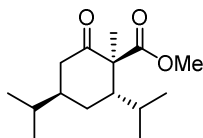
Eine Lösung von (*R*)-Carvon **67** (10 g, 66.6 mmol) in Benzol (80 ml) wurde entgast, mit H₂ befüllt und anschließend mit Rh(PPh₃)₃Cl (1.23 g, 1.33 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstandes (Pentan/Et₂O 20:1) lieferte Dihydrocarvon **154** (9.82 g, 97%).

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[107] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.73 (ddd, *J* = 5.9, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 16.1, 3.7, 1.6 Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.76 (dt, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 3H), 1.56 (dq, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

β -Ketoester 155

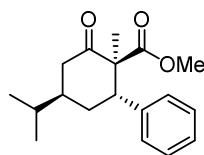
Dihydrocarvon **154** (500 mg, 3.28 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit EtMgBr (1.0 M in THF, 7.2 ml, 7.23 mmol) und NCCO₂Me (1.0 ml, 13.1 mmol) zu β -Ketoester **155** (670 mg, 85%) umgesetzt.

R_f = 0.29 (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20}$ = + 39.4 (c = 1.0 in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.72 (s, 3H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 2.30 (dd, J = 13.8, 11.5 Hz, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.99 – 0.91 (m, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ = 209.2, 174.4, 60.8, 52.5, 43.8, 43.1, 39.6, 32.4, 28.2, 20.0, 19.8, 19.8, 17.8, 11.8 ppm; **HRMS-ESI** (C₁₄H₂₄O₃): berechnet für [M+H]⁺: 241.17982, gefunden: 241.17996.

 β -Ketoester 156

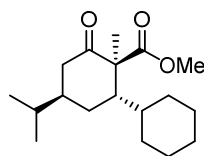
Dihydrocarvon **154** (476 mg, 3.13 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit *i*-PrMgBr (2.9 M in 2-Methyltetrahydrofuran, 2.4 ml, 6.88 mmol) und NCCO₂Me (1.0 ml, 12.5 mmol) zu β -Ketoester **156** (519 mg, 65%) umgesetzt.

R_f = 0.43 (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ = + 0.1 (c = 1.0 in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C₆D₆) δ = 3.39 (s, 3H), 2.51 (ddd, J = 10.6, 6.1, 4.4 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 13.9, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 1.60 (dddd, J = 14.3, 5.5, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.34 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (ddd, J = 14.5, 10.8, 4.8 Hz, 1H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C₆D₆) δ = 208.9, 173.9, 61.9, 51.9, 44.4, 41.6, 41.1, 30.3, 29.4, 26.4, 22.5, 20.6, 20.4, 20.0, 16.3 ppm; **HRMS-ESI** (C₁₅H₂₆O₃): berechnet für [M+H]⁺: 255.19547, gefunden: 255.19548.

β -Ketoester 157

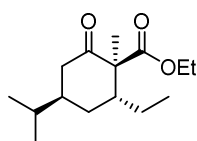
Dihydrocarvon **154** (500 mg, 3.28 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit PhMgBr (3.0 M in Et₂O, 2.4 ml, 7.22 mmol) und NCCO₂Me (1.0 ml, 13.1 mmol) zu β -Ketoester **157** (771 mg, 82%) umgesetzt.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.2$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.30 - 7.18$ (m, 3H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.3, 10.8$ Hz, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 3H), 1.51 (dq, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.0, 173.6, 140.7, 129.0$ (2C), 128.5 (2C), 126.9, 59.7, 52.8, 48.7, 43.3, 39.5, 32.9, 32.1, 20.0, 19.5, 18.7 ppm; **HRMS-ESI** (C₁₈H₂₄O₃): berechnet für [M+H]⁺: 289.17982, gefunden: 289.17968.

 β -Ketoester 158

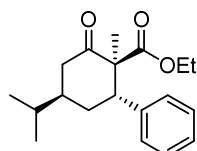
Dihydrocarvon **154** (500 mg, 3.28 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit CyMgBr (2.0 M in Et₂O, 3.6 ml, 7.22 mmol) und NCCO₂Me (1.0 ml, 13.1 mmol) zu β -Ketoester **158** (768 mg, 80%) umgesetzt.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.8$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.71$ (s, 3H), 2.51 – 2.35 (m, 3H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 4H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.26 – 0.96 (m, 6H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 211.0, 174.3, 61.6, 52.4, 44.0, 41.9, 41.2, 39.6, 32.7, 30.8, 30.6, 27.1, 26.9, 26.5, 26.4, 20.4, 20.2, 16.4$ ppm; **HRMS-ESI** (C₁₈H₃₀O₃): berechnet für [M+H]⁺: 295.22677, gefunden: 295.22674.

β -Ketoester 159

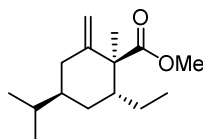
Dihydrocarvon **154** (200 mg, 1.31 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit EtMgBr (1.0 M in THF, 2.9 ml, 2.89 mmol) und NCCO₂Et (0.52 ml, 5.26 mmol) zu β -Ketoester **159** (271 mg, 81%) umgesetzt.

$R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +32.5$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.27 - 4.13$ (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.32 (dd, $J = 13.7, 11.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.97 – 0.91 (m, 1H), 0.90 – 0.84 (m, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 209.3, 173.9, 61.3, 60.7, 43.8, 43.3, 39.5, 32.5, 28.1, 19.8, 19.7, 19.7, 17.9, 14.2, 11.8$ ppm; **HRMS-ESI** (C₁₅H₂₆O₃): berechnet für [M+H]⁺: 255.19547, gefunden: 255.19538.

 β -Ketoester 160

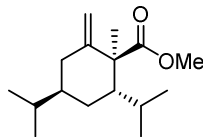
Dihydrocarvon **154** (200 mg, 1.31 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit PhMgBr (3.0 M in Et₂O, 0.96 ml, 2.89 mmol) und NCCO₂Et (0.52 ml, 5.26 mmol) zu β -Ketoester **160** (334 mg, 84%) umgesetzt.

$R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.4$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.23 - 7.10$ (m, 3H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 4.26 – 4.08 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 3H), 1.43 (dq, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.1, 173.2, 140.8, 129.1$ (2C), 128.5 (2C), 126.8, 61.7, 59.5, 49.1, 43.4, 39.3, 33.2, 32.2, 19.9, 19.3, 18.9, 14.2 ppm; **HRMS-ESI** (C₁₉H₂₆O₃): berechnet für [M+H]⁺: 303.19547, gefunden: 303.19543.

Olefin 161

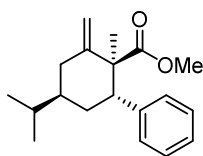
β -Ketoester **155** (300 mg, 1.25 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift II* zu Olefin **161** (283 mg, 95%) umgesetzt.

$R_f = 0.48$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +21.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.93$ (s, 1H), 4.70 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.31 (dd, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 10.8, 7.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 11.5, 9.8, 1.1$ Hz, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 – 1.19 (m, 2H), 1.11 – 0.97 (m, 1H), 0.88 – 0.82 (m, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.4, 148.8, 110.2, 53.4, 52.1, 41.9, 39.1, 38.3, 32.0, 29.0, 20.8, 20.2, 20.0, 19.9, 12.1$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.20056, gefunden: 239.20057.

Olefin 162

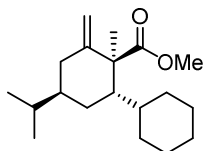
β -Ketoester **156** (460 mg, 1.81 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift II* zu Olefin **162** (413 mg, 90%) umgesetzt.

$R_f = 0.37$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -12.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.73$ (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (dd, $J = 13.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.90 – 0.85 (m, 12H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.6, 150.7, 109.2, 54.4, 51.8, 42.7, 41.1, 35.7, 29.4, 28.6, 26.1, 23.6, 20.7, 20.3, 20.3, 18.7$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.21621, gefunden: 253.21611.

Olefin 163

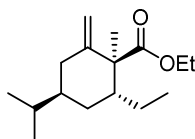
β -Ketoester **157** (750 mg, 2.60 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift II* zu Olefin **163** (619 mg, 83%) umgesetzt.

$R_f = 0.40$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -66.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32 - 7.28$ (m, 2H), $7.27 - 7.16$ (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 4H), 2.53 (dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.46 (dq, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.7, 149.2, 143.1, 129.6$ (2C), 128.0 (2C), 126.4, 111.3, 52.5, 52.3, 47.1, 39.1, 37.4, 33.3, 31.7, 21.6, 20.2, 19.9 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.20056, gefunden: 287.20014.

Olefin 164

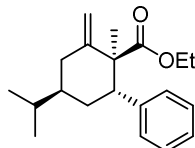
β -Ketoester **158** (732 mg, 2.49 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift II* zu Olefin **164** (665 mg, 91%) umgesetzt.

$R_f = 0.47$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -27.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.71$ (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (dd, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 3H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.44 (ddd, $J = 14.1, 11.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.34 (td, $J = 10.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.23 – 1.04 (m, 5H), 1.01 – 0.92 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.6, 150.8, 109.1, 54.5, 51.8, 42.4, 41.3, 40.2, 35.6, 33.8, 30.7, 28.5, 27.4, 27.0, 26.7, 26.3, 20.8, 20.3, 18.8$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.24751, gefunden: 293.24723.

Olefin 165

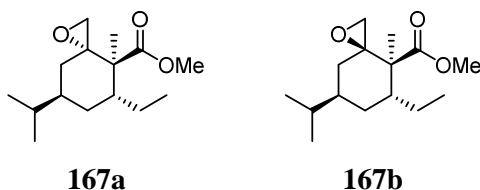
β -Ketoester **159** (249 mg, 0.98 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift II* zu Olefin **165** (198 mg, 80%) umgesetzt.

$R_f = 0.48$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +17.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.93$ (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 2.30 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 10.9, 7.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J = 10.3, 4.2, 1.9$ Hz, 1H), 1.44 – 1.28 (m, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 8H), 1.11 – 0.98 (m, 1H), 0.88 – 0.81 (m, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.9, 148.8, 110.18, 60.6, 53.3, 41.9, 39.0, 38.2, 32.09, 28.9, 20.9, 20.1, 20.0, 19.9, 14.3, 12.1$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.21621, gefunden: 253.21633.

Olefin 166

β -Ketoester **160** (324 mg, 1.07 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift II* zu Olefin **166** (250 mg, 78%) umgesetzt.

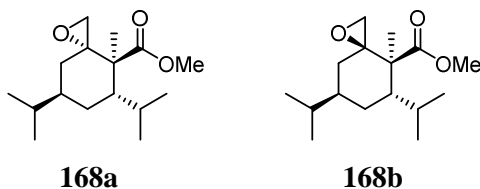
$R_f = 0.47$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -57.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.34 - 7.29$ (m, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 12.8, 11.8$ Hz, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.60 (ddt, $J = 15.4, 10.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.45 (dq, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.2, 149.2, 143.2, 129.7$ (2C), 128.0 (2C), 126.4, 111.3, 61.0, 52.3, 47.3, 38.9, 37.4, 33.4, 31.9, 21.8, 20.1, 19.8, 14.3 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.21621, gefunden: 301.21605.

Epoxide **167a/b**

Olefin **161** (100 mg, 0.42 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **167a** (37 mg, 35%) und **167b** (63 mg, 59%) umgesetzt.

167a: $R_f = 0.41$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = +29.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.70$ (s, 3H), 2.73 (dd, $J = 4.3, 0.9$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 4.3, 0.8$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 9.8, 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.37 (td, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 1H), 1.07 (ddd, $J = 14.4, 12.4, 3.9$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.0, 59.0, 52.1, 49.8, 49.2, 42.5, 36.41, 34.8, 32.3, 28.7, 20.0, 19.8, 19.1, 17.3, 12.4$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.19547, gefunden: 255.19538.

167b: $R_f = 0.21$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -22.7$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.72$ (s, 3H), 2.72 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.25 (dq, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.54 – 1.45 (m, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 3H), 1.25 – 1.12 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.4, 59.2, 52.1, 51.2, 50.2, 41.5, 38.2, 36.4, 31.6, 28.5, 20.4, 20.3, 20.2, 16.7, 12.4$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 277.17742, gefunden: 277.17749.

Epoxide **168a/b**

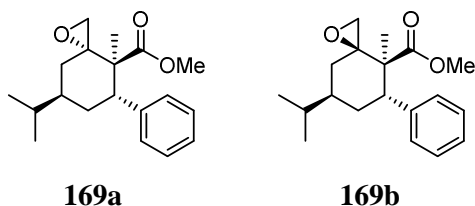
Versuchsdurchführung 1: Olefin **162** (100 mg, 0.42 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* umgesetzt. Dabei wurden die Epoxide **168a** und **168b** (95 mg, 88% Gesamtausbeute) als untrennbares Diastereomerengemisch erhalten ($dr = 1:1.8$, berechnet aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CD_2Cl_2).

Versuchsdurchführung 2: Zu einer Lösung von Alkohol **177** (20 mg, 83.2 μmol) und NaHCO_3 (70 mg, 0.83 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde bei 0 °C *Dess-Martin* Periodinan (53 mg, 0.12 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0 °C gerührt und dann mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Eine Lösung des Aldehyds in *t*-BuOH (1.6 ml) und Wasser (0.4 ml) wurde bei 0 °C mit 2-Methyl-2-buten (0.18 ml, 1.66 mmol), NaH_2PO_4 (40 mg, 0.33 mmol) und NaClO_2 (80%, 47 mg, 0.42 mmol) versetzt. Nachdem 15 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde ohne Reinigung in der nächsten Stufe weiter umgesetzt.

Eine Lösung der Carbonsäure in DMF (1 ml) wurde mit K_2CO_3 (17 mg, 0.12 mmol) und MeI (10 μl , 0.17 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde zu gleichen Teilen Wasser und Et_2O hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Petrolether/ Et_2O 20:1) lieferte Epoxid **168a** (13 mg, 58% über 3 Stufen).

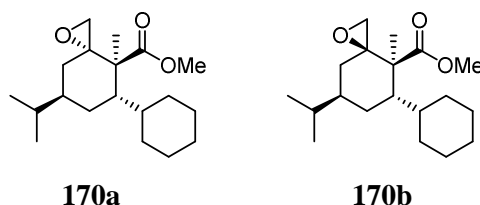
168a: $R_f = 0.46$ (Petrolether/ $\text{EtOAc} = 20:1$); $[\alpha]_D^{20} = -52.0$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.63$ (s, 3H), 2.59 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.38 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 175.4, 61.0, 52.6, 51.9, 50.0, 40.8, 40.5, 33.7, 30.2, 28.8, 25.5, 24.0, 21.7, 21.0, 20.1, 16.7$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.21112, gefunden: 269.21125.

Epoxide **169a/b**

Olefin **163** (100 mg, 0.35 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **169a** (32 mg, 30%) und **169b** (63 mg, 60%) umgesetzt.

169a: $R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -24.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.44 - 7.38$ (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 176.4, 142.8, 130.5$ (2C), 128.5 (2C), 126.8, 59.5, 52.6, 52.4, 50.3, 47.4, 37.1, 35.4, 33.1, 31.9, 20.3, 20.2, 17.0 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.19547, gefunden: 303.19536.

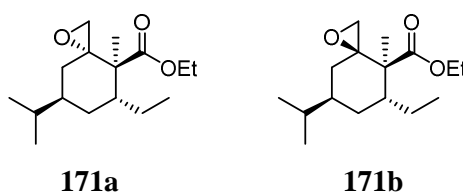
169b: $R_f = 0.20$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -88.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.30 - 7.26$ (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.60 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 5H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 175.3, 143.1, 130.3$ (2C), 128.6 (2C), 127.1, 59.9, 52.3, 51.4, 50.8, 45.7, 40.4, 35.0, 32.0, 31.3, 20.8 (2C), 17.7 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.19547, gefunden: 303.19618.

Epoxide **170a/b**

Olefin **164** (100 mg, 0.34 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* umgesetzt. Dabei wurden die Epoxide **170a** und **170b** (94 mg, 90% Gesamtausbeute) als untrennbares Diastereomergemisch erhalten ($dr = 1:1.8$, berechnet aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CD_2Cl_2).

$R_f = 0.31$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.63$ (s, Isomer **170a**), 3.62 (s, Isomer **170b**), 2.68 (dd, $J = 4.4, 1.0$ Hz, Isomer **170a**), 2.57 (d, $J = 4.7$ Hz, Isomer **170b**), 2.49 (d, $J = 4.4$ Hz, Isomer **170a**), 2.32 (d, $J = 12.1$ Hz, Isomer **170b**), 2.25 (d, $J = 4.7$ Hz, Isomer **170b**), 2.13 (dt, $J = 10.9, 3.5$ Hz, Isomer **170a**), 1.93 – 1.80 (m), 1.76 – 1.35 (m), 1.27 – 1.23 (m), 1.22 (s, Isomer **170b**), 1.21 – 1.15 (m), 1.14 (s, Isomer **170a**), 1.14 – 0.95 (m), 0.92 – 0.85 (m) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 176.5$ (Isomer **170a**), 175.4 (Isomer **170b**), 61.0 (Isomer **170b**), 60.6 (Isomer **170a**), 53.7 (Isomer **170a**), 52.8 (Isomer **170b**), 52.4 (Isomer **170a**), 52.1 (Isomer **170a**), 51.9 (Isomer **170b**), 50.0 (Isomer **170b**), 43.2 (Isomer **170a**), 41.0 (2C), 40.3 (Isomer **170b**), 40.1, 39.8, 34.5, 34.5, 33.7, 33.7, 31.0, 30.9, 29.8, 28.6, 27.9, 27.8, 27.5 (2C), 27.2, 27.2, 26.0, 25.8, 21.7, 21.2, 21.1, 20.7, 16.9 (Isomer **170b**), 14.5 (Isomer **170a**) ppm. **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.24242, gefunden: 309.24245.

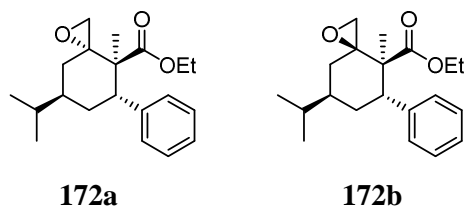
Epoxide **171a/b**



Olefin **165** (100 mg, 0.40 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **171a** (33 mg, 31%) und **171b** (55 mg, 51%) umgesetzt.

171a: $R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = + 30.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.21 - 4.08$ (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 4.4, 0.8$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 4.4, 0.7$ Hz, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 – 1.15 (m, 1H), 1.10 (ddd, $J = 14.8, 13.4, 3.9$ Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 176.6, 61.1, 59.2, 49.9, 49.4, 43.0, 36.8, 35.3, 32.8, 28.9, 20.1, 19.9, 19.6, 17.6, 14.5, 12.6$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.21112, gefunden: 269.21097.

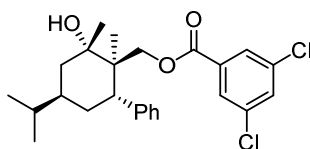
171b: $R_f = 0.22$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = - 23.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.24 - 4.06$ (m, 2H), 2.67 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 1.80 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.53 – 1.37 (m, 3H), 1.33 – 1.17 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 176.0, 61.0, 59.4, 51.4, 50.2, 42.1, 38.5, 36.6, 32.2, 28.8, 20.8, 20.4, 20.3, 16.9, 14.6, 12.6$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.21112, gefunden: 269.21121.

Epoxide **172a/b**

Olefin **166** (100 mg, 0.33 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **172a** (32 mg, 31%) und **172b** (60 mg, 57%) umgesetzt.

172a: $R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -26.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.47 - 7.40$ (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 3H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 – 0.79 (m, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 175.5, 142.6, 130.2$ (2C), 128.0 (2C), 126.4, 61.1, 59.1, 51.8, 49.5, 47.2, 36.5, 35.2, 32.9, 31.7, 19.9, 19.7, 16.8, 14.1 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317.21112, gefunden: 317.21107.

172b: $R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -107.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.32 - 7.18$ (m, 5H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 6.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.95 – 1.64 (m, 6H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 174.8, 143.2, 130.4$ (2C), 128.5 (2C), 127.0, 61.3, 59.9, 51.1, 50.8, 46.0, 40.3, 35.1, 32.2, 31.5, 20.7, 20.7, 17.8, 14.6 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 339.19307, gefunden: 339.19335.

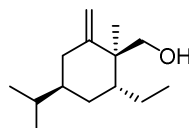
Ester **173**

Zu einer Lösung von LiAlH_4 (38 mg, 0.99 mmol) in THF (3 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von Epoxid **169a** (75 mg, 0.25 mmol) in THF (1 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei 0°C gerührt und dann mit Wasser (0.3 ml) und 2 M NaOH (0.3 ml) versetzt. Die Lösung wurde über Celite[®] filtriert und anschließend im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Eine Lösung des Diols in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde mit Et_3N (0.21 ml, 1.49 mmol), DMAP (30 mg, 0.25 mmol) und 3,5-Dichlorbenzoylchlorid (208 mg, 0.99 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Aufreinigung (Pentan/ Et_2O 20:1) lieferte Ester **173** als farblosen Feststoff.

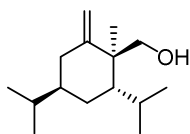
$R_f = 0.26$ (Petrolether/ $\text{EtOAc} = 9:1$); $[\alpha]_D^{20} = -3.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.65$ (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 10.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.90 (dd, $J = 13.9, 4.9$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 14.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 164.2, 143.3, 135.4, 133.0, 133.0, 129.5, 128.2, 127.9, 126.7, 70.8, 44.4, 44.0, 39.0, 38.6, 30.2, 29.7, 26.6, 21.5, 21.1, 13.8$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{O}_3$): berechnet für $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})+\text{H}]^+$: 431.15391, gefunden: 431.15408.

Alkohol 174



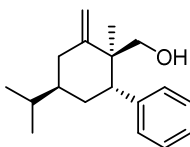
Ester **161** (123 mg, 0.52 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift IV* zu Alkohol **174** (99 mg, 91%) umgesetzt.

$R_f = 0.40$ (Petrolether/ $\text{EtOAc} = 9:1$); $[\alpha]_D^{20} = -6.9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.93$ (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 10.3, 8.6$ Hz, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 1.94 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 3H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.19 – 1.12 (m, 1H), 1.12 – 1.06 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 151.3, 111.5, 68.4, 46.2, 42.1, 39.6, 36.9, 32.9, 27.1, 21.0, 20.3, 20.2, 20.0, 12.6$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.20564, gefunden: 211.20556.

Alkohol 176

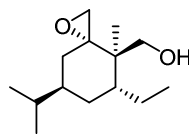
Ester **162** (100 mg, 0.40 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift IV* zu Alkohol **176** (82 mg, 91%) umgesetzt.

$R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.90$ (s, 1H), 4.77 (dd, $J = 1.6, 1.1$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.50 – 1.46 (m, 1H), 1.45 – 1.39 (m, 2H), 1.27 (dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 153.0, 110.1, 68.3, 46.2, 43.5, 42.3, 36.6, 32.0, 28.1, 25.0, 24.7, 20.4, 20.3, 20.1, 19.8$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225.22129, gefunden: 225.22124.

Alkohol 178

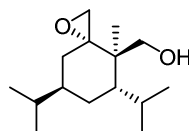
Ester **163** (200 mg, 0.70 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift IV* zu Alkohol **178** (176 mg, 97%) umgesetzt.

$R_f = 0.39$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -58.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.31 - 7.27$ (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 13.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.54 (m, 1H), 1.49 (td, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 0.91 – 0.85 (m, 6H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 151.8, 144.8, 130.1$ (2C), 128.2 (2C), 126.4, 111.3, 68.0, 46.5, 45.2, 39.5, 36.3, 32.6, 31.6, 20.8, 20.3, 20.1 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.20564, gefunden: 259.20539.

Epoxid 175

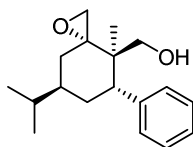
Alkohol **174** (10 mg, 47.5 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift V* zu Epoxid **175** (10 mg, 93%) umgesetzt.

$R_f = 0.19$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -62.5$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.58$ (dd, $J = 11.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 11.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 1.84 (ddd, $J = 11.7, 7.8, 3.5$ Hz, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 2H), 1.11 – 1.01 (m, 1H), 0.94 – 0.86 (m, 9H), 0.78 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 66.8, 63.5, 50.4, 41.3, 39.9, 37.5, 34.8, 30.3, 27.5, 21.8, 21.2, 20.7, 15.7, 13.0$ ppm.

Epoxid 177

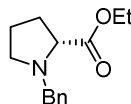
Alkohol **176** (20 mg, 89.1 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift V* zu Epoxid **177** (15 mg, 70%) umgesetzt.

$R_f = 0.38$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -32.1$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.43 - 3.34$ (m, 1H), 3.24 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.04 – 1.87 (m, 3H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.52 (td, $J = 13.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 65.8, 65.5, 50.0, 41.8, 41.3, 36.9, 34.4, 28.2, 26.1, 24.7, 23.7, 21.9, 21.1, 19.0, 16.9$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.21621, gefunden: 241.21624.

Epoxid 179

Alkohol **178** (30 mg, 0.12 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift V* mit VO(acac)₂ (6.2 mg, 23.2 μmol, 0.2 Äq.) zu Epoxid **179** (24 mg, 75%) umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur gebracht.

$R_f = 0.40$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -67.5$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 7.35$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 3.64 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.82 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.55 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.74 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD₂Cl₂) $\delta = 142.7, 130.2$ (2C), 128.2 (2C), 126.8, 65.9, 65.0, 49.9, 41.6, 41.4, 38.8, 34.1, 30.1, 28.0, 22.0, 21.4, 16.2 ppm; **HRMS-ESI** (C₁₈H₂₆O₂): berechnet für [M+H]⁺: 275.20056, gefunden: 275.20008.

Prolin-Ester 263

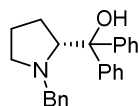
Eine Lösung von BnOH (23.0 ml, 0.22 mol), DCC (45.9 g, 0.22 mol) und CuCl (220 mg, 2.22 mmol) wurde für 16 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Petrolether verdünnt und über Aluminiumoxid filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Petrolether gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum konzentriert. *O*-Benzyl-*N,N*-dicyclohexylisoharnstoff wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Zu einer Lösung von (*R*)-Prolin (25.6 g, 0.22 mol) in EtOH (220 ml) wurde bei –30 °C SOCl₂ (22.2 ml, 0.30 mol) getropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und anschließend 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Et₃N (67 ml) sowie *O*-Benzyl-*N,N*-dicyclohexylisoharnstoff wurde die Reaktionsmischung weitere 4 h zum Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und der Filterkuchen mit EtOH gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden auf ca. 250 ml eingengt, nochmals filtriert und anschließend im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Et₂O (165 ml) aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte Prolin-Ester **263** (28.9 g, 56%).

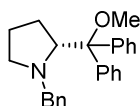
Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[128] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32 - 7.17$ (m, 5H), 4.09 (qd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.00 (td, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.35 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

Aminoalkohol **264**



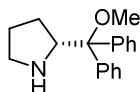
Zu einer Lösung von PhMgBr (3 M in Et_2O , 35.7 ml, 0.11 mol) in Et_2O (40 ml) wurde eine Lösung von Prolin-Ester **263** (10 g, 42.9 mmol) in Et_2O (20 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gebracht und vorsichtig mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (15 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in wenig EtOAc gelöst und mit Petrolether versetzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und der Filterkuchen mit Petrolether gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurde im Vakuum konzentriert und nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/ EtOAc 30:1 nach 6:1) wurde Aminoalkohol **264** (12.3 g, 84%) erhalten.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[128] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.72$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32 – 7.03 (m, 11H), 4.93 (s, 1H), 3.98 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.36 (td, $J = 9.3, 7.4$ Hz, 1H), 1.96 (dq, $J = 12.8, 8.9$ Hz, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H) ppm.

Aminoether 265

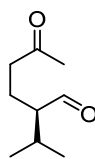
Eine Lösung von Aminoalkohol **264** (3.87 g, 11.2 mmol) in THF (11 ml) wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Das Kühlbad wurde entfernt und MeI (0.91 ml, 14.6 mmol) wurde hinzugeetropt. Anschließend wurde auf einmal NaH (60% in Mineralöl, 496 mg, 12.3 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und dann 4 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) wurde Aminoether **265** (3.61 g, 90%) erhalten.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[128] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.64 - 7.59$ (m, 4H), $7.37 - 7.28$ (m, 6H), $7.25 - 7.12$ (m, 5H), 4.20 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.45 (ddd, $J = 8.9, 6.8, 2.1$ Hz, 1H), $2.12 - 2.04$ (m, 1H), 1.92 (tdd, $J = 12.8, 10.5, 5.3$ Hz, 1H), $1.81 - 1.72$ (m, 1H), $1.25 - 1.19$ (m, 1H), $0.40 - 0.26$ (m, 1H) ppm.

Amin 181

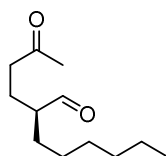
Eine Lösung von Aminoether **265** (3.61 g, 10.1 mmol) in EtOH (30 ml) wurde mit Pd/C (10%, 151 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter H_2 -Atmosphäre gerührt und dann über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1 mit 1% Et_3N) lieferte das sekundäre Amin **181** (2.35 g, 87%).

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[128] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.45 - 7.38$ (m, 4H), $7.34 - 7.24$ (m, 6H), 4.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.73 (dt, $J = 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 10.3, 7.3, 5.5$ Hz, 1H), $1.92 - 1.81$ (m, 1H), 1.73 (s, 1H), $1.69 - 1.58$ (m, 1H), $1.58 - 1.48$ (m, 1H), $1.14 - 1.03$ (m, 1H) ppm.

Ketoaldehyd 182

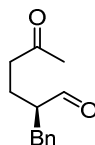
Ketoaldehyd **182** wurde gemäß einer bekannten Literaturvorschrift synthetisiert.^[104]

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[129] **¹H NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 9.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J = 17.7, 8.8, 5.7 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 17.7, 8.3, 6.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm.

Ketoaldehyd 184

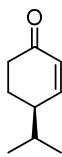
Ketoaldehyd **184** wurde gemäß einer bekannten Literaturvorschrift synthetisiert.^[104]

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[129] **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.53 – 2.36 (m, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 8H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

Ketoaldehyd 186

Ketoaldehyd **186** wurde gemäß einer bekannten Literaturvorschrift synthetisiert.^[104]

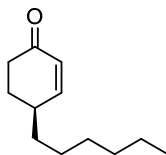
Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[129] **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 2.95 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.29 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H) ppm.

Cyclohexenon 183

Cyclohexenon **183** wurde ausgehend von Ketoaldehyd **182** gemäß einer bekannten Literaturvorschrift synthetisiert.^[105]

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[106] **¹H NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 6.90 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.95 (ddd, J = 10.3, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 2.45 (dt, J = 16.8, 4.3 Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.00 (dq, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.5 Hz, 6H) ppm.

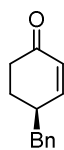
Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC an chiraler stationärer Phase als ee = 86% bestimmt (Chiralpak[®] IA, *iso*-Hexan/CH₂Cl₂/EtOH = 90:8.3:1.7, 0.5 mL/min, 20 °C, 235 nm, t_{R1} = 29.7 min, t_{R2} = 41.4 min).

Cyclohexenon 185

Cyclohexenon **185** wurde ausgehend von Ketoaldehyd **184** gemäß einer bekannten Literaturvorschrift^[106] synthetisiert.

R_f = 0.47 (Petrolether/EtOAc 9:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.86 (ddd, J = 10.2, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 5.97 (ddd, J = 10.2, 2.5, 0.7 Hz, 1H), 2.49 (dt, J = 16.8, 4.9 Hz, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 2.11 (dq, J = 11.2, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 1.68 (dddd, J = 13.5, 12.4, 9.3, 4.5 Hz, 1H), 1.54 – 1.26 (m, 10H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 200.3, 155.6, 129.1, 37.2, 36.4, 34.9, 32.0, 29.5, 28.9, 27.2, 22.9, 14.3 ppm; **HRMS-EI** (C₁₂H₂₀O): berechnet für [M]⁺:180.15087, gefunden: 180.15115.

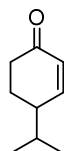
Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC an chiraler stationärer Phase als ee = 50% bestimmt (Chiralpak[®] IA, *iso*-Hexan/CH₂Cl₂/EtOH = 90:8.3:1.7, 0.5 mL/min, 20 °C, 235 nm, t_{R1} = 24.2 min, t_{R2} = 27.3 min).

Cyclohexenon 187

Cyclohexenon **187** wurde ausgehend von Ketoaldehyd **186** gemäß einer bekannten Literaturvorschrift^[106] synthetisiert.

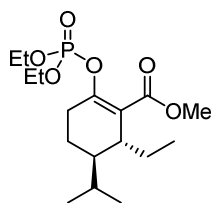
Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[106] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 6.85 (ddd, J = 10.2, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 2.82 – 2.68 (m, 3H), 2.50 (dt, J = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 16.9, 12.3, 4.9 Hz, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.73 (tdd, J = 13.1, 8.5, 4.4 Hz, 1H) ppm.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC an chiraler stationärer Phase als $ee = 0\%$ bestimmt (Chiralpak[®] IA, 10% CH₂Cl₂/EtOH (5:1) in *iso*-Hexan, 0.5 mL/min, 20 °C, 235 nm, $t_{R1} = 37.6$ min, $t_{R2} = 40.6$ min).

Cyclohexenon (\pm)-183

Zu einer Lösung von 4-Isopropylcyclohexanon (2.0 g, 13.7 mmol) und Et₃N (9.5 ml, 68.5 mmol) in CH₂Cl₂ (70 ml) wurde bei –78 °C TMSOTf (7.4 ml, 41.1 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei –78 °C gerührt und dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 \times) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

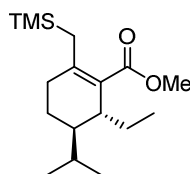
Eine Lösung des Silylenolethers in DMSO (100 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Pd(OAc)₂ (307 mg, 1.37 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter O₂-Atmosphäre gerührt und dann mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 \times) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et₂O 10:1) lieferte (\pm)-4-Isopropylcyclohexenon **183** (1.62 g, 86% über 2 Stufen).

Enolphosphat 190

Zu einer Suspension von $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (149 mg, 0.72 mmol) in THF (1.2 ml) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ EtMgBr (1 M in THF, 1.5 ml, 1.45 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend mit einer Lösung von (\pm)-**183** (50 mg, 0.36 mmol) in THF (0.5 ml) versetzt. Nachdem weitere 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von NCCO_2Me (0.17 ml, 2.17 mmol) in THF (0.3 ml). Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung und wässriger NH_4OH -Lösung (2:1) wurde die wässrige Phase mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

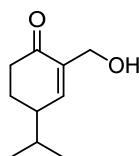
Eine Lösung von NaH (60% in Mineralöl, 36 mg, 0.90 mmol) in THF (2 ml) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit einer Lösung des β -Ketoesters in THF (1 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ hinzugefügt. Es wurde 2 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann weitere 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/ Et_2O 1:1) lieferte Enolphosphat **190** (102 mg, 78% über 2 Stufen).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.23 – 4.08 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (dd, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 6H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 167.8, 151.5 (d, J = 7.8 Hz), 119.6 (d, J = 7.8 Hz), 64.5 (d, J = 6.1 Hz), 64.5 (d, J = 6.2 Hz), 51.7, 40.5, 39.4, 27.3, 27.2, 27.0, 25.9, 21.8, 20.3, 20.0, 16.3, 16.2, 11.9 ppm.

Allylsilan 191

Eine Lösung von Enolphosphat **190** (83 mg, 0.23 mmol) und Ni(acac)₂ (6 mg, 22.9 μmol) in THF (1.5 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und anschließend mit TMSCH₂MgCl (1 M in Et₂O, 0.57 ml, 0.57 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pentan/Et₂O 100:1) wurde Allylsilan **191** (48 mg, 70%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.69 (s, 3H), 2.59 (dt, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.40 (m, 4H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.01 (s, 9H) ppm.

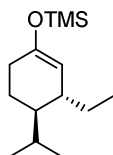
β-Hydroketon 193

Eine Lösung von (±)-**183** (20 mg, 0.14 mmol) in THF/1 M NaHCO₃ (2:1, 1.2 ml) wurde mit Paraformaldehyd (8.7 mg, 0.29 mmol) und Imidazol (11 mg, 0.16 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann nochmals mit Paraformaldehyd (8.7 mg, 0.29 mmol) und Imidazol (11 mg, 0.16 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde einen weiteren Tag bei Raumtemperatur gerührt und dann trotz unvollständigem Umsatz aufgearbeitet. Nach Zugabe von Wasser wurde die wässrige Phase mit Et₂O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan/Et₂O 4:1 nach 2:1) lieferte β-Hydroxyketon **193** (14 mg, 59%).

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.^[130] ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 6.84 (dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 2.49 (dt, *J* = 16.8, 4.2

Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 1.99 (dddd, $J = 10.5, 8.9, 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 1.87 – 1.68 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

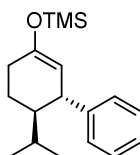
Silylenolether 195



4-Isopropylcyclohexenon **183** (1.04 g, 7.52 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VII* mit EtMgBr (1.0 M in THF, 15.0 ml, 15.0 mmol) zu Silylenolether **195** (1.44 g, 80%) umgesetzt.

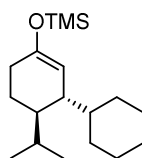
$R_f = 0.23$ (Petrolether); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.76$ (dt, $J = 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.79 (dtd, $J = 13.6, 6.8, 5.4$ Hz, 1H), 1.66 (dtd, $J = 13.1, 5.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.17 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 151.0, 108.8, 43.2, 38.6, 29.6, 27.9, 27.5, 22.2, 22.0, 18.0, 11.1, 0.6$ (3C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{OSi}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.19822, gefunden: 241.19814.

Silylenolether 196



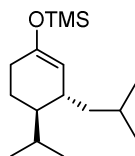
4-Isopropylcyclohexenon **183** (500 mg, 3.62 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VII* mit PhMgBr (3.0 M in Et_2O , 2.4 ml, 7.24 mmol) zu Silylenolether **196** (921 mg, 88%) umgesetzt.

$R_f = 0.22$ (Petrolether); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.30 - 7.25$ (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 4.77 – 4.72 (m, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.55 (tdd, $J = 9.0, 6.1, 2.8$ Hz, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.41 – 1.34 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.19 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 151.7, 147.4, 128.9$ (2C), 128.7 (2C), 126.5, 109.2, 48.0, 45.5, 30.5, 27.5, 22.2, 22.1, 17.0, 0.6 (3C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{OSi}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.19822, gefunden: 289.19803.

Silylenolether 197

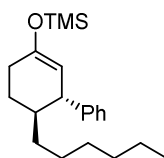
4-Isopropylcyclohexenon **183** (500 mg, 3.62 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VII* mit CyMgBr (2.0 M in Et₂O, 3.6 ml, 7.24 mmol) zu Silylenolether **197** (798 mg, 75%) umgesetzt.

R_f = 0.45 (Petrolether); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 4.81 – 4.74 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 4H), 1.47 – 1.33 (m, 2H), 1.28 – 1.04 (m, 5H), 0.99 – 0.93 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.16 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 151.0, 106.6, 43.0, 41.0, 40.9, 32.6, 29.5, 29.1, 27.6, 27.6, 27.5, 27.4, 22.3 (2C), 18.3, 0.6 (3C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₈H₃₄OSi): berechnet für [M+H]⁺: 295.24517, gefunden: 295.24476.

Silylenolether 198

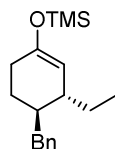
4-Isopropylcyclohexenon **183** (500 mg, 3.62 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VII* mit *i*-BuMgBr (2.0 M in Et₂O, 3.6 ml, 7.24 mmol) zu Silylenolether **198** (771 mg, 79%) umgesetzt.

R_f = 0.38 (Petrolether); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 4.82 – 4.77 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.77 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.45 (td, J = 13.2, 7.3 Hz, 1H), 1.26 (ddd, J = 13.5, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.09 (ddd, J = 13.8, 8.8, 5.5 Hz, 1H), 0.97 (ddd, J = 11.0, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.16 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 150.5, 108.8, 45.8, 44.6, 34.7, 29.0, 27.6, 25.9, 24.1, 22.5, 22.3, 21.7, 18.5, 0.5 (3C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₆H₃₂OSi): berechnet für [M+H]⁺: 269.22952, gefunden: 269.22923.

Silylenolether 199

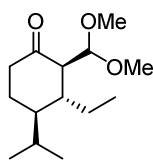
4-Hexylcyclohexenon **185** (132 mg, 0.73 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VII* mit PhMgBr (3.0 M in Et₂O, 0.49 ml, 1.46 mmol) zu Silylenolether **199** (171 mg, 71%) umgesetzt.

R_f = 0.35 (Petrolether); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 4.78 – 4.73 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 2H), 1.26 – 1.10 (m, 8H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.19 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 151.6, 147.4, 129.0 (2C), 128.6 (2C), 126.5, 108.7, 48.3, 41.8, 33.4, 32.4, 30.1, 29.9, 27.5, 27.2, 23.2, 14.4, 0.6 (3C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₁H₃₄OSi): berechnet für [M+H]⁺: 331.24517, gefunden: 331.24454.

Silylenolether 200

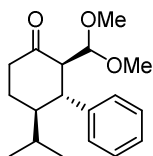
4-Benzylcyclohexenon **187** (76 mg, 0.41 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VII* mit EtMgBr (1.0 M in THF, 0.82 ml, 0.82 mmol) zu Silylenolether **200** (95 mg, 80%) umgesetzt.

R_f = 0.41 (Petrolether); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.83 – 4.79 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.69 (dtd, J = 9.3, 6.1, 3.4 Hz, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.19 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD₂Cl₂) δ = 150.7, 142.3, 129.8 (2C), 128.7 (2C), 126.2, 108.1, 41.2, 40.0, 39.0, 28.8, 28.3, 26.0, 11.3, 0.6 (3C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₈H₂₈OSi): berechnet für [M+H]⁺: 289.19822, gefunden: 289.19747.

Acetal 201

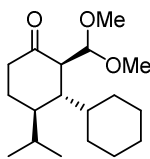
Silylenolether **195** (1.38 g, 5.74 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VIII* zu Acetal **201** (1.124 g, 81%) umgesetzt.

$R_f = 0.28$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.70$ (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.51 (td, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 16.4, 5.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.13 (dddd, $J = 16.4, 11.0, 6.4, 1.2$ Hz, 1H), 1.95 (dtd, $J = 8.6, 5.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 1.32 – 1.23 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 – 0.80 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 212.1, 105.6, 56.6, 55.4, 54.9, 44.0, 40.0, 39.5, 28.5, 26.3, 22.6, 21.9, 17.4, 10.0$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.19547, gefunden: 243.19543.

Acetal 202

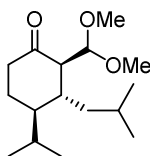
Silylenolether **196** (632 mg, 2.19 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VIII* zu Acetal **202** (453 mg, 71%) umgesetzt.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.33 - 7.26$ (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 4.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07 (dd, $J = 11.2, 9.4$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 15.2, 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J = 15.3, 12.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.93 (ddt, $J = 13.0, 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.80 (tt, $J = 11.6, 2.9$ Hz, 1H), 1.61 (qd, $J = 12.8, 5.7$ Hz, 1H), 1.42 – 1.33 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 210.0, 144.8, 128.8$ (2C), 128.6 (2C), 126.7, 106.7, 59.1, 56.5, 55.9, 48.1, 47.7, 41.5, 27.6, 23.2, 21.9, 15.3 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.19547, gefunden: 291.19576.

Acetal 203

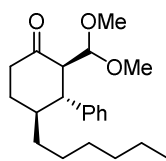
Silylenolether **197** (735 mg, 2.50 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VIII* zu Acetal **203** (579 mg, 78%) umgesetzt.

$R_f = 0.45$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.59$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 2H), 1.20 – 1.07 (m, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 – 0.79 (m, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 212.8, 105.3, 54.54, 54.3, 53.6, 43.8, 42.8, 42.2, 38.3, 32.1, 30.5, 28.2, 27.5, 27.3, 27.1, 22.0, 20.5, 17.5$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.24242, gefunden: 297.24234.

Acetal 204

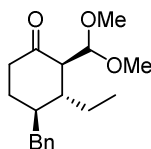
Silylenolether **198** (674 mg, 2.51 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VIII* zu Acetal **204** (488 mg, 72%) umgesetzt.

$R_f = 0.47$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.69$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.49 – 2.37 (m, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 3H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.18 – 1.12 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 – 0.83 (m, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 212.1, 104.5, 58.4, 54.4, 53.4, 46.7, 46.1, 37.9, 36.2, 29.7, 25.6, 23.7, 22.2, 22.0, 21.8, 18.8$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271.22677, gefunden: 271.22701.

Acetal 205

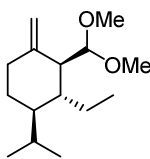
Silylenolether **199** (152 mg, 0.46 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VIII* zu Acetal **205** (97 mg, 63%) umgesetzt.

R_f = 0.26 (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.23 – 1.17 (m, 2H), 1.15 – 1.01 (m, 6H), 0.97 – 0.88 (m, 1H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 210.0, 145.0, 128.8 (4C), 126.7, 106.7, 58.8, 56.5, 56.0, 50.8, 42.2, 41.4, 33.7, 32.3, 29.9, 29.8, 26.9, 23.1, 14.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.24242, gefunden: 333.24266.

Acetal 206

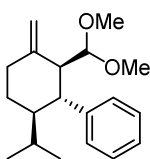
Silylenolether **200** (88 mg, 0.31 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VIII* zu Acetal **206** (61 mg, 68%) umgesetzt.

R_f = 0.39 (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.59 – 2.49 (m, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 211.8, 141.6, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 126.5, 105.9, 56.6, 55.8, 55.2, 42.9, 40.8, 40.0, 39.2, 27.7, 26.2, 9.9 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 313.17742, gefunden: 313.17740.

Olefin 207

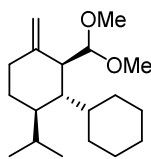
Acetal **201** (229 mg, 0.94 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift X* zu Olefin **207** (118 mg, 52%) umgesetzt. Es wurde außerdem nicht umgesetztes Startmaterial (56 mg) isoliert.

$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.81 - 4.76$ (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.31 (dd, $J = 7.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.07 – 0.99 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 – 0.81 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 147.2, 111.4, 105.9, 54.1, 53.6, 50.8, 44.7, 39.5, 30.5, 28.7, 27.1, 24.1, 22.0, 19.6, 11.8$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 263.19815, gefunden: 263.19814.

Olefin 208

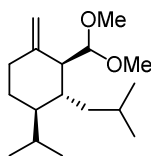
Acetal **202** (317 mg, 1.09 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift X* zu Olefin **208** (168 mg, 53%) umgesetzt. Es wurde außerdem nicht umgesetztes Startmaterial (81 mg) isoliert.

$R_f = 0.30$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.35 - 7.26$ (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.66 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.14 (td, $J = 12.7, 4.9$ Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 2H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 145.6, 144.7, 128.9$ (2C), 128.5 (2C), 126.6, 110.3, 108.5, 56.8, 56.6, 52.5, 50.6, 48.6, 36.9, 27.9, 26.1, 21.9, 15.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.19815, gefunden: 311.19819.

Olefin 209

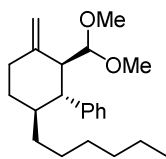
Acetal **203** (171 mg, 0.58 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift X* zu Olefin **209** (25 mg, 15%) umgesetzt. Es wurde außerdem nicht umgesetztes Startmaterial (141 mg) isoliert.

$R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.78$ (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 3H), 1.64 – 1.56 (m, 3H), 1.48 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 1.27 – 1.05 (m, 6H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 147.5, 112.2, 106.5, 54.5, 53.1, 48.3, 42.6, 41.2, 41.0, 32.5, 30.0, 29.3, 28.7, 27.6, 27.5, 27.3, 23.0, 22.2, 19.1$ ppm.

Olefin 210

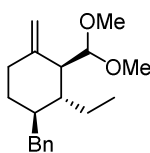
Acetal **204** (407 mg, 1.51 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift X* zu Olefin **210** (189 mg, 47%) umgesetzt. Es wurde außerdem nicht umgesetztes Startmaterial (121 mg) isoliert.

$R_f = 0.49$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.79$ (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.74 (dq, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 3H), 1.20 – 1.06 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 – 0.83 (m, 10H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 146.7, 112.0, 105.4, 54.1, 52.9, 52.4, 45.7, 45.5, 34.8, 29.2, 29.1, 26.1, 23.8, 23.7, 22.7, 22.1, 20.4$ ppm.

Olefin 211

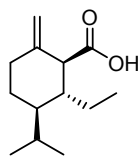
Acetal **205** (86 mg, 0.26 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift IX* zu Olefin **211** (51 mg, 59%) umgesetzt. Es wurden außerdem nicht umgesetztes Startmaterial (26 mg) isoliert.

$R_f = 0.51$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.30$ (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.15 (td, $J = 12.8, 4.9$ Hz, 1H), 1.99 (dq, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.28 – 1.13 (m, 4H), 1.12 – 0.96 (m, 6H), 0.89 – 0.84 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 145.6, 145.0, 128.8, 128.67, 126.7, 110.3, 108.4, 56.8, 56.5, 53.1, 52.2, 42.9, 36.8, 34.2, 33.1, 32.3, 29.9, 26.8, 23.1, 14.4$ ppm.

Olefin 212

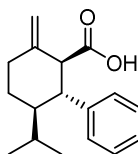
Acetal **206** (47 mg, 0.16 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift IX* zu Olefin **212** (25 mg, 54%) umgesetzt. Es wurden außerdem nicht umgesetztes Startmaterial (19 mg) isoliert.

$R_f = 0.45$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.31 - 7.24$ (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 13.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 13.3, 10.0$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.57 – 1.40 (m, 3H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 146.9, 142.7, 129.6$ (2C), 128.6 (2C), 126.2, 111.8, 105.4, 53.8, 53.7, 50.6, 43.1, 41.3, 40.3, 29.6, 27.2, 27.2, 12.0 ppm.

Carbonsäure 213

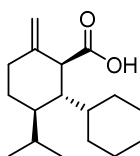
Acetal **207** (460 mg, 1.91 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift XI* zu Carbonsäure **213** (363 mg, 90% über 2 Stufen) umgesetzt.

$R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.84$ (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.08 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.44 (dt, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.01 (td, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.93 (ddt, $J = 13.8, 6.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.83 (tt, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.75 (dq, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.63 (dq, $J = 15.1, 7.5, 4.4$ Hz, 1H), 1.45 – 1.29 (m, 2H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 180.0, 146.8, 108.2, 53.8, 43.5, 42.5, 35.3, 27.0, 25.6, 23.2, 21.9, 16.2, 8.5$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.16926, gefunden: 211.16939.

Carbonsäure 214

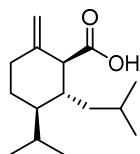
Acetal **208** (192 mg, 0.67 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift XI* zu Carbonsäure **214** (160 mg, 92% über 2 Stufen) umgesetzt.

$R_f = 0.47$ (Petrolether/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.30 - 7.23$ (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.30 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.53 (dt, $J = 13.2, 3.3$ Hz, 1H), 2.19 (td, $J = 13.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.88 (ddd, $J = 10.6, 6.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.72 (tt, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.35 – 1.20 (m, 2H), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 177.5, 146.2, 142.8, 128.9$ (2C), 128.7 (2C), 127.2, 108.2, 58.1, 51.3, 47.9, 36.1, 27.8, 26.3, 21.8, 15.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.16926, gefunden: 259.16923.

Carbonsäure 215

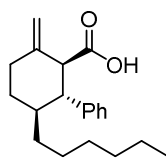
Acetal **209** (92 mg, 0.31 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift XI* zu Carbonsäure **215** (76 mg, 93% über 2 Stufen) umgesetzt.

R_f = 0.35 (Petrolether/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 4.88 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 1.86 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 5H), 1.57 (ddd, J = 12.9, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 1.25 – 1.16 (m, 3H), 1.15 – 1.05 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 180.9, 146.1, 111.4, 50.9, 45.6, 42.1, 40.7, 31.2, 31.1, 30.7, 28.1, 27.7, 27.6, 27.3, 24.1, 22.1, 18.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.21621, gefunden: 265.21615.

Carbonsäure 216

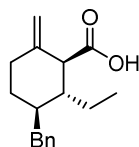
Acetal **210** (75 mg, 0.28 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift XI* zu Carbonsäure **216** (57 mg, 85% über 2 Stufen) umgesetzt.

R_f = 0.44 (Petrolether/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 4.88 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.86 (dq, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 3H), 1.13 – 1.07 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 – 0.88 (m, 6H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) δ = 180.6, 145.7, 110.8, 54.8, 47.1, 44.2, 39.0, 32.3, 27.8, 26.5, 24.8, 23.5, 23.4, 22.2, 18.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.20056, gefunden: 239.20061.

Carbonsäure 217

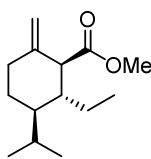
Acetal **211** (62 mg, 0.19 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift XI* zu Carbonsäure **217** (52 mg, 91% über 2 Stufen) umgesetzt.

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.27$ (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.31 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.49 (dt, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.21 (td, $J = 13.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 4H), 1.13 – 0.97 (m, 6H), 0.91 – 0.85 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 178.2, 146.2, 143.0, 128.8$ (4C), 127.1, 108.1, 57.6, 53.5, 42.1, 36.0, 33.8, 33.1, 32.3, 29.9, 26.7, 23.1, 14.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.21621, gefunden: 301.21589.

Carbonsäure 218

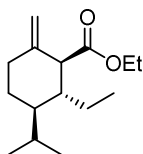
Acetal **212** (44 mg, 0.15 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift XI* zu Carbonsäure **218** (28 mg, 72% über 2 Stufen) umgesetzt.

$R_f = 0.18$ (Petrolether/EtOAc 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.33$ – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 13.3, 10.1$ Hz, 1H), 1.94 (td, $J = 12.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.64 (ddd, $J = 12.6, 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 180.3, 146.3, 141.5, 129.7$ (2C), 128.7 (2C), 126.3, 108.8, 53.5, 45.2, 40.1, 39.8, 34.5, 31.4, 24.0, 9.0 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.16926, gefunden: 259.16932.

Ester 219

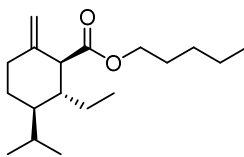
Carbonsäure **213** (37 mg, 0.18 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit MeI (22 μ l, 0.35 mmol) zu Ester **219** (36 mg, 89%) umgesetzt.

R_f = 0.51 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 4.76 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.7, 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 11.9, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.36 – 1.20 (m, 2H), 1.13 (ddd, J = 24.3, 12.5, 3.9 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 174.5, 147.7, 107.7, 54.1, 51.7, 43.6, 42.7, 35.5, 27.0, 25.7, 23.1, 21.9, 16.1, 8.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225.18491, gefunden: 225.18494.

Ester 220

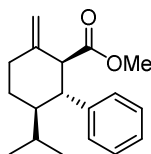
Carbonsäure **213** (100 mg, 0.48 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit EtBr (71 μ l, 0.95 mmol) zu Ester **220** (99 mg, 87%) umgesetzt.

R_f = 0.37 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 4.68 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 2.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.69 (qdd, J = 11.7, 8.4, 4.5 Hz, 2H), 1.50 (dtd, J = 11.8, 7.6, 4.4 Hz, 1H), 1.28 – 1.16 (m, 5H), 1.11 – 1.00 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 174.0, 147.8, 107.6, 60.7, 54.1, 43.7, 42.7, 35.6, 27.0, 25.7, 23.0, 22.0, 16.1, 14.7, 8.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.20056, gefunden: 239.20056.

Ester 221

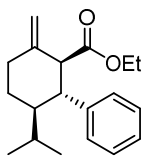
Carbonsäure **213** (37 mg, 0.18 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit Pentylbromid (44 μ l, 0.35 mmol) zu Ester **221** (45 mg, 89%) umgesetzt.

R_f = 0.47 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 4.76 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.10 (qt, J = 10.8, 6.7 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 1H), 1.39 – 1.29 (m, 5H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 1.13 (ddd, J = 24.5, 12.5, 3.9 Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 174.1, 147.8, 107.6, 64.8, 54.1, 43.5, 42.6, 35.6, 28.9, 28.7, 26.9, 25.7, 22.9, 22.8, 21.9, 16.0, 14.30 8.3 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.24751, gefunden: 281.24752.

Ester 222

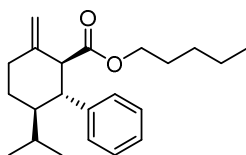
Carbonsäure **214** (30 mg, 0.12 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit MeI (14 μ l, 0.23 mmol) zu Ester **222** (29 mg, 89%) umgesetzt.

R_f = 0.36 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.52 (dt, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 2.20 (td, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.88 (ddd, J = 12.5, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 1.74 (tt, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 1.37 – 1.20 (m, 2H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 173.1, 146.9, 143.0, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.0, 107.8, 58.5, 51.5, 51.5, 47.8, 36.0, 27.8, 26.2, 21.8, 15.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.18491, gefunden: 273.18488.

Ester 223

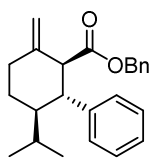
Carbonsäure **214** (31 mg, 0.12 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit EtBr (18 μ l, 0.24 mmol) zu Ester **223** (32 mg, 93%) umgesetzt.

R_f = 0.33 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.52 (dt, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 2.20 (td, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 12.5, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 1.73 (tt, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 1.37 – 1.19 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 172.5, 146.9, 143.0, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 127.0, 107.8, 60.4, 58.4, 51.6, 47.9, 36.1, 27.8, 26.2, 21.8, 15.5, 14.3 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.20056, gefunden: 287.20058.

Ester 224

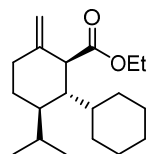
Carbonsäure **214** (25 mg, 96.8 μ mol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit Pentylbromid (24 μ l, 0.19 mmol) zu Ester **224** (29 mg, 91%) umgesetzt.

R_f = 0.46 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.88 – 3.69 (m, 2H), 3.30 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.52 (dt, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 2.20 (td, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 12.5, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 1.73 (tt, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 1.37 – 1.24 (m, 4H), 1.19 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 2H), 1.11 – 1.01 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 172.7, 147.0, 143.0, 128.7 (4C), 127.0, 107.8, 64.6, 58.4, 51.6, 47.9, 36.1, 28.7, 28.4, 27.8, 26.2, 22.8, 21.8, 15.5, 14.2 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.24751, gefunden: 329.24787.

Ester 225

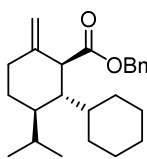
Carbonsäure **214** (25 mg, 96.7 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit BnBr (23 μl , 0.19 mmol) zu Ester **225** (30 mg, 89%) umgesetzt.

R_f = 0.41 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.32 – 7.17 (m, 8H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 4.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.21 (td, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.75 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 2H), 0.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 172.5, 146.8, 143.0, 136.5, 128.9, 128.8, 128.4, 127.1, 107.9, 66.2, 58.3, 51.6, 47.9, 36.1, 27.8, 26.2, 21.8, 15.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.21621, gefunden: 349.21637.

Ester 226

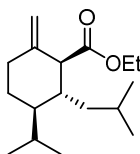
Carbonsäure **215** (35 mg, 0.13 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit EtBr (20 μl , 0.26 mmol) zu Ester **226** (34 mg, 89%) umgesetzt.

R_f = 0.50 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 4.80 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 1.84 (dq, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 5H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.42 – 1.28 (m, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 1.09 (m, 4H), 1.08 – 0.98 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 175.2, 147.0, 110.1, 60.8, 51.6, 45.7, 42.2, 40.7, 31.8, 30.9, 30.9, 27.9, 27.7, 27.67, 27.3, 24.5, 22.1, 18.1, 14.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293.24751, gefunden: 293.24753.

Ester 227

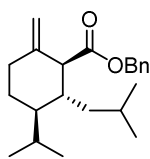
Carbonsäure **215** (34 mg, 0.13 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit BnBr (31 μ l, 0.26 mmol) zu Ester **227** (43 mg, 93%) umgesetzt.

R_f = 0.54 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.41 – 7.29 (m, 5H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 1.79 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 5H), 1.58 – 1.51 (m, 1H), 1.39 – 1.26 (m, 3H), 1.20 – 0.97 (m, 5H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 175.0, 146.8, 136.8, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.6, 110.3, 66.7, 51.6, 45.8, 42.2, 40.7, 31.8, 30.9, 30.8, 27.9, 27.6, 27.6, 27.2, 24.4, 22.1, 18.0 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355.26316, gefunden: 355.26324.

Ester 228

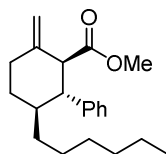
Carbonsäure **216** (25 mg, 0.10 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit EtBr (16 μ l, 0.21 mmol) zu Ester **228** (24 mg, 90%) umgesetzt.

R_f = 0.53 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 4.80 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.13 (pd, J = 7.6, 3.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.83 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 1.14 (m, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 174.5, 146.7, 109.7, 60.8, 55.4, 47.1, 43.9, 39.2, 32.9, 27.6, 26.4, 25.0, 23.5, 23.5, 22.2, 18.1, 14.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.23186, gefunden: 267.23181.

Ester 229

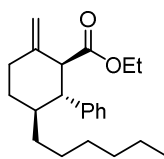
Carbonsäure **216** (23 mg, 96.5 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit BnBr (23 μl , 0.19 mmol) zu Ester **229** (29 mg, 91%) umgesetzt.

$R_f = 0.59$ (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.41 - 7.31$ (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.78 (dq, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 1H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 1.12 – 1.04 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 174.3, 146.4, 136.7, 129.0$ (2C), 129.0 (2C), 128.7, 109.9, 66.7, 55.3, 47.0, 43.9, 39.3, 32.8, 27.6, 26.4, 24.9, 23.5, 23.4, 22.1, 18.1 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.24751, gefunden: 329.24753.

Ester 230

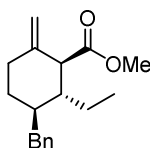
Carbonsäure **217** (27 mg, 89.9 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit MeI (11 μl , 0.18 mmol) zu Ester **230** (27 mg, 96%) umgesetzt.

$R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.27$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.48 (dt, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.21 (td, $J = 13.3, 3.5$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 12.7, 7.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.30 – 1.15 (m, 4H), 1.15 – 0.99 (m, 6H), 0.93 – 0.86 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 173.1, 146.9, 143.3, 128.7$ (4C), 127.0, 107.8, 58.0, 53.8, 51.5, 42.2, 36.0, 33.8, 33.2, 32.3, 29.9, 26.7, 23.1, 14.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.23186, gefunden: 315.23161.

Ester 231

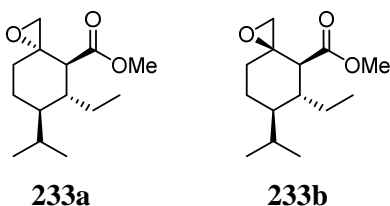
Carbonsäure **217** (25 mg, 83.2 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit EtBr (12 μl , 0.17 mmol) zu Ester **231** (23 mg, 84%) umgesetzt.

R_f = 0.38 (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.85 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.48 (dt, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 2.21 (td, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.7, 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.30 – 1.15 (m, 4H), 1.14 – 0.99 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 – 0.86 (m, 1H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 172.5, 147.0, 143.3, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 127.0, 107.7, 60.4, 57.9, 54.0, 42.3, 36.1, 33.9, 33.2, 32.3, 29.9, 26.7, 23.1, 14.4, 14.3 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.24751, gefunden: 329.24744.

Ester 232

Carbonsäure **218** (24 mg, 93.0 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit MeI (12 μl , 0.19 mmol) zu Ester **232** (21 mg, 83%) umgesetzt.

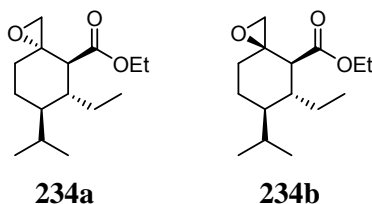
R_f = 0.34 (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 174.4, 147.2, 141.6, 129.7 (2C), 128.7 (2C), 126.3, 108.2, 53.7, 51.9, 45.4, 40.2, 39.8, 34.8, 31.7, 23.8, 8.9 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.18491, gefunden: 273.18430.

Epoxide **233a/b**

Olefin **219** (34 mg, 0.15 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **233a** (12 mg, 33%) und **233b** (22 mg, 61%) umgesetzt.

233a: $R_f = 0.35$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.61$ (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.61 (ddd, $J = 15.0, 7.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 173.2, 59.7, 52.4, 51.8, 51.7, 43.0, 41.7, 34.5, 26.7, 23.1, 22.5, 22.0, 15.8, 8.1$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.17982, gefunden: 241.17974.

233b: $R_f = 0.17$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 3.61$ (s, 3H), 2.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.03 (tt, $J = 10.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.94 (dtd, $J = 13.7, 6.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 – 0.74 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 172.1, 58.1, 52.5, 51.7, 50.6, 43.1, 39.5, 33.8, 26.8, 22.8, 21.9, 21.8, 16.2, 8.5$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 263.16177, gefunden: 263.16194.

Epoxide **234a/b**

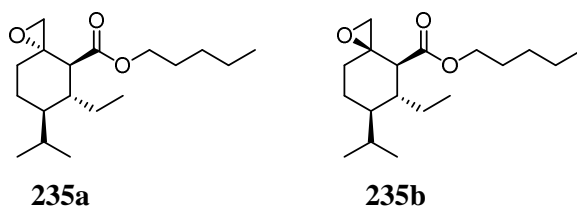
Olefin **220** (64 mg, 0.27 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **234a** (23 mg, 33%) und **234b** (42 mg, 61%) umgesetzt.

234a: $R_f = 0.29$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.16 - 3.99$ (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 2H),

1.24 – 1.20 (m, 4H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 172.7, 60.8, 59.7, 52.4, 51.8, 43.1, 41.8, 34.6, 26.8, 23.2, 22.4, 22.0, 16.0, 14.6, 8.1$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.19547, gefunden: 255.19552.

234b: $R_f = 0.13$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.13 - 4.04$ (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.03 (tdd, $J = 12.0, 7.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.95 (ddt, $J = 13.8, 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.59 (ddd, $J = 15.0, 7.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.6, 60.7, 58.2, 52.5, 50.7, 43.2, 39.5, 33.9, 26.9, 22.8, 22.0, 21.8, 16.2, 14.6, 8.6$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.19547, gefunden: 255.19573.

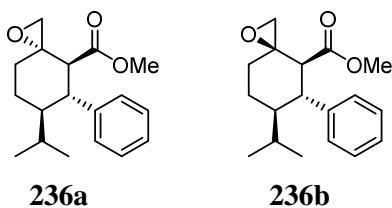
Epoxide 235a/b



Olefin **221** (45 mg, 0.16 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **235a** (15 mg, 32%) und **235b** (30 mg, 63%) umgesetzt.

235a: $R_f = 0.42$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.10 - 3.93$ (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 3H), 1.40 (dt, $J = 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 6H), 1.25 – 1.16 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 172.8, 65.0, 59.7, 52.4, 51.7, 42.9, 41.7, 34.6, 28.8, 28.6, 26.7, 23.1, 22.8, 22.3, 22.0, 15.9, 14.3, 8.0$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.24242, gefunden: 297.24248.

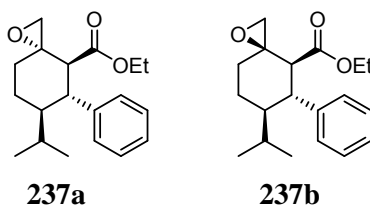
235b: $R_f = 0.22$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.10 - 3.93$ (m, 2H), 2.81 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.03 (tdd, $J = 10.6, 7.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.94 (ddt, $J = 13.7, 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 4H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 4H), 1.29 – 1.19 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.6, 64.9, 58.1, 52.5, 50.6, 43.1, 39.5, 33.9, 28.8, 28.6, 26.8, 22.9, 22.7, 21.9, 21.8, 16.1, 14.3, 8.4$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319.22437 gefunden: 319.22438.

Epoxide **236a/b**

Olefin **222** (28 mg, 0.10 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **236a** (9 mg, 31%) und **236b** (19 mg, 66%) umgesetzt.

236a: $R_f = 0.42$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.27$ (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.68 (tt, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.43 – 1.31 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.8, 141.9, 128.8$ (4C), 127.2, 59.7, 56.0, 52.6, 51.6, 50.5, 47.4, 35.0, 27.7, 23.6, 21.8, 15.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.17982, gefunden: 289.18062.

236b: $R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.27$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.08 (td, $J = 13.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.78 (ddd, $J = 12.4, 6.2, 2.9$ Hz, 1H), 1.65 (tt, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.32 (dtd, $J = 13.9, 7.0, 2.4$ Hz, 1H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 170.6, 142.9, 128.8$ (4C), 127.0, 58.1, 54.9, 52.4, 51.5, 47.9, 47.4, 34.4, 27.8, 22.0, 21.8, 15.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.17982 gefunden: 289.17987.

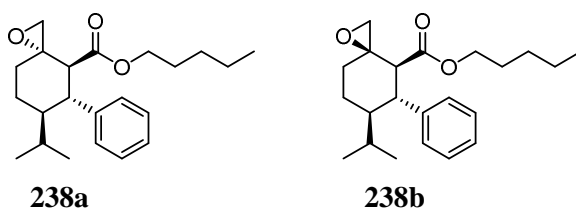
Epoxide **237a/b**

Olefin **223** (31 mg, 0.11 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **237a** (9 mg, 27%) und **237b** (23 mg, 69%) umgesetzt.

237a: $R_f = 0.55$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.31 - 7.23$ (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 3.78 – 3.59 (m, 2H), 3.13 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J = 11.8, 7.4, 2.7$ Hz, 1H), 1.50 – 1.43 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 2H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.3, 141.9, 128.8$ (4C), 127.2, 60.5, 59.7, 56.0, 52.6, 50.7, 47.5, 35.1, 27.7, 23.7, 21.9, 15.4, 14.1 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.19547, gefunden: 303.19570.

237b: $R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.30 - 7.23$ (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 2H), 2.08 (td, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 170.1, 142.9, 128.7$ (4C), 126.94, 60.5, 58.1, 54.7, 52.4, 47.9, 47.5, 34.5, 27.8, 22.1, 21.8, 15.5, 14.2 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.19547 gefunden: 303.19622.

Epoxide 238a/b



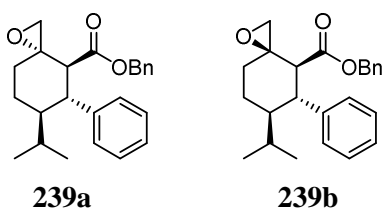
Olefin **224** (27 mg, 82.2 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **238a** (8 mg, 28%) und **238b** (19 mg, 67%) umgesetzt.

238a: $R_f = 0.61$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.30 - 7.23$ (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.72 – 3.53 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.46 (dt, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.19 – 1.10 (m, 4H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.85 – 0.77 (m, 6H), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.4, 141.9, 128.8$ (4C), 127.2, 64.7, 59.7, 56.0, 52.6, 50.6, 47.5, 35.1, 28.5, 28.3, 27.7, 23.7, 22.7, 21.9, 15.4, 14.2 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.22437, gefunden: 367.22464.

238b: $R_f = 0.44$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.29 - 7.22$ (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 3.70 (ddt, $J = 48.1, 10.8, 6.7$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.07 (td, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.70 –

1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 3H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 1.08 – 1.00 (m, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 6H), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 170.2, 142.9, 128.7, 127.0, 64.7, 58.1, 54.7, 52.3, 47.9, 47.5, 34.5, 28.6, 28.3, 27.8, 22.7, 22.1, 21.8, 15.5, 14.2$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.22437 gefunden: 367.22583.

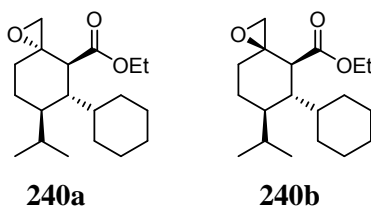
Epoxide **239a/b**



Olefin **225** (29 mg, 83.2 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **239a** (9 mg, 30%) und **239b** (21 mg, 69%) umgesetzt.

239a: $R_f = 0.47$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.32 - 7.15$ (m, 8H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 4.75 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.51 – 1.39 (m, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.3, 141.9, 136.3, 129.0, 128.8, 128.3, 128.1, 127.3, 66.3, 59.8, 56.0, 52.5, 50.6, 47.5, 35.0, 27.6, 23.6, 21.9, 15.4$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 387.19307, gefunden: 387.19373.

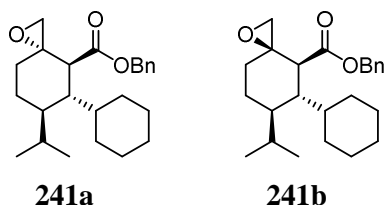
239b: $R_f = 0.44$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.29 - 7.22$ (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 3.70 (ddt, $J = 48.1, 10.8, 6.7$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.07 (td, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 3H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 1.08 – 1.00 (m, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 6H), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 170.2, 142.9, 128.7, 127.0, 64.7, 58.1, 54.7, 52.3, 47.9, 47.5, 34.5, 28.6, 28.3, 27.8, 22.7, 22.1, 21.8, 15.5, 14.2$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.22437 gefunden: 367.22583.

Epoxide **240a/b**

Olefin **226** (34 mg, 0.12 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **240a** (14 mg, 38%) und **240b** (21 mg, 57%) umgesetzt.

240a: $R_f = 0.47$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.15 - 4.05$ (m, 2H), 2.80 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.97 (td, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.88 (dq, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 7H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 – 1.08 (m, 4H), 1.05 – 0.97 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 174.0, 60.9, 58.7, 52.6, 49.7, 45.3, 41.8, 39.8, 31.1, 31.0, 30.9, 27.7, 27.6, 27.5, 27.2, 22.1, 22.0, 17.9, 14.5$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.24242, gefunden: 309.24266.

240b: $R_f = 0.34$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.10$ (qd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.06 (td, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.92 (dq, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 7H), 1.44 – 1.31 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 – 1.10 (m, 4H), 1.06 – 0.98 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 173.3, 60.8, 57.7, 53.7, 49.0, 44.6, 41.8, 40.4, 31.7, 30.6, 30.6, 27.6$ (2C), 27.5, 27.2, 22.2, 22.1, 18.2, 14.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.24242 gefunden: 309.24333.

Epoxide **241a/b**

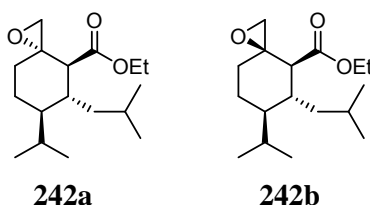
Olefin **227** (41 mg, 0.12 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **241a** (17 mg, 38%) und **241b** (21 mg, 47%) umgesetzt.

241a: $R_f = 0.46$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.56 - 7.16$ (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 2.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.96 (td,

$J = 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.83 (dq, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.78 – 1.57 (m, 7H), 1.50 – 1.34 (m, 4H), 1.19 – 1.03 (m, 4H), 1.01 – 0.91 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 173.8, 136.5, 129.0$ (2C), 128.9 (2C), 128.7, 66.8, 58.8, 52.62 49.7, 45.5, 41.9, 39.9, 31.1, 31.1, 30.9, 27.6, 27.6, 27.5, 27.1, 22.1, 22.1, 17.8 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.25807, gefunden: 371.25809.

241b: $R_f = 0.34$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.43 - 7.28$ (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 2.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.06 (dd, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 4H), 1.46 – 1.38 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 1.18 – 1.05 (m, 4H), 1.02 – 0.91 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 173.0, 136.4, 128.9$ (2C), 128.8 (2C), 128.5, 66.5, 57.6, 53.6, 48.9, 44.6, 41.6, 40.2, 31.5, 30.5, 30.4, 27.4, 27.4 (2C), 26.9, 22.0, 21.9, 17.9 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.25807 gefunden: 371.25815.

Epoxide 242a/b



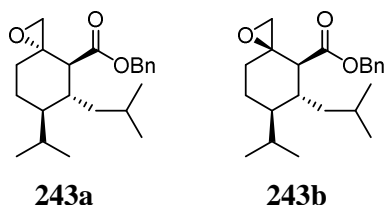
Olefin **228** (23 mg, 86.3 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **242a** (8 mg, 33%) und **242b** (13 mg, 53%) umgesetzt.

242a: $R_f = 0.63$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.06 - 3.94$ (m, 2H), 2.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.01 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.78 (dt, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.53 – 1.47 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 1H), 1.25 – 1.19 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 3H), 1.09 – 1.01 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 6H), 0.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 173.3, 60.9, 58.7, 53.5, 52.4, 46.7, 43.3, 38.7, 31.9, 27.2, 26.5, 23.5, 23.4, 22.3, 22.2, 17.9, 14.5$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 305.20872 gefunden: 305.208733.

242b: $R_f = 0.43$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 4.15 - 4.05$ (m, 2H), 2.53 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.42 (ddd, $J = 13.0, 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 5H), 1.14 – 1.06 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 172.7, 60.8, 57.5, 53.6, 52.3,$

46.4, 43.7, 37.7, 30.9, 27.3, 26.5, 23.5, 23.3, 22.3, 22.1, 18.6, 14.5 ppm; **HRMS-ESI** (C₁₇H₃₀O₃): berechnet für [M+H]⁺: 283.22677, gefunden: 283.22728.

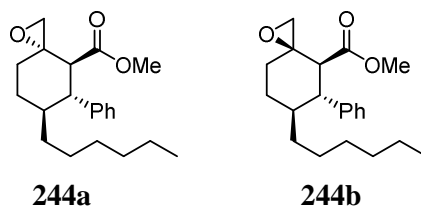
Epoxide 243a/b



Olefin **229** (27 mg, 82.2 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **243a** (10 mg, 35%) und **243b** (15 mg, 53%) umgesetzt.

243a: $R_f = 0.63$ (Petrolether/EtOAc 9:1); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.44 – 7.34 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 2.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.71 (ddd, $J = 16.5, 6.9, 3.5$ Hz, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 173.1, 136.5, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.7, 66.78, 58.8, 53.6, 52.4, 46.7, 43.3, 38.8, 32.0, 27.2, 26.5, 23.5, 23.3, 22.3, 22.2, 17.8 ppm; **HRMS-ESI** (C₂₂H₃₂O₃): berechnet für [M+Na]⁺: 367.22437 gefunden: 367.22442.

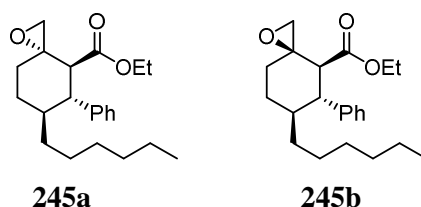
243b: $R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc 9:1); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.41 – 7.29 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 2.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.29 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.33 – 1.27 (m, 1H), 1.25 – 1.18 (m, 1H), 1.12 – 1.05 (m, 1H), 0.89 – 0.84 (m, 9H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 172.6, 136.6, 129.0 (2C), 129.0 (2C), 128.7, 66.7, 57.6, 53.7, 52.3, 46.3, 43.6, 37.9, 30.9, 27.3, 26.5, 23.5, 23.3, 22.3, 22.1, 18.5 ppm; **HRMS-ESI** (C₂₂H₃₂O₃): berechnet für [M+H]⁺: 345.24242, gefunden: 345.24367.

Epoxide **244a/b**

Olefin **230** (23 mg, 73.1 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **244a** (8 mg, 33%) und **244b** (15 mg, 62%) umgesetzt.

244a: $R_f = 0.42$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.27$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 2H), 1.14 – 0.99 (m, 6H), 0.96 – 0.87 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.8, 142.2, 128.8$ (4C), 127.2, 59.7, 55.6, 52.9, 52.4, 51.6, 41.9, 35.0, 33.6, 32.2, 30.6, 29.8, 26.8, 23.1, 14.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 353.20872, gefunden: 353.20866.

244b: $R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.29 - 7.23$ (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.10 (td, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.53 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 1.25 – 1.15 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 6H), 0.99 – 0.91 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 170.6, 143.2, 128.7$ (4C), 127.0, 58.2, 54.3, 52.5, 51.5, 50.1, 41.8, 34.3, 33.8, 32.3, 29.9, 28.9, 26.7, 23.1, 14.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 353.20872, gefunden: 353.20913.

Epoxide **245a/b**

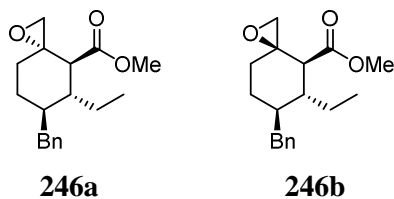
Olefin **231** (21 mg, 63.9 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **245a** (6 mg, 27%) und **245b** (15 mg, 68%) umgesetzt.

245a: $R_f = 0.50$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.26$ (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 3.79 – 3.59 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 4.8, 1.7$

Hz, 1H), 2.70 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.24 – 1.16 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 6H), 0.95 – 0.87 (m, 1H), 0.80 (dd, $J = 18.4, 10.9$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 171.2, 142.1, 128.7$ (4C), 127.2, 60.5, 59.7, 55.6, 53.1, 52.5, 41.9, 35.0, 33.6, 32.3, 30.7, 29.9, 26.8, 23.1, 14.4, 14.1 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.24242, gefunden: 345.24354.

245b: $R_f = 0.32$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.29 - 7.23$ (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.09 (td, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 1H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 1H), 1.24 – 1.15 (m, 2H), 1.14 – 0.95 (m, 7H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 170.1, 143.1, 128.6, 126.9, 60.5, 58.2, 54.2, 52.4, 50.2, 41.9, 34.3, 33.8, 32.3, 29.9, 28.9, 26.7, 23.1, 14.4, 14.2$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.24242, gefunden: 345.24253.

Epoxide 246a/b



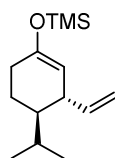
Olefin **232** (20 mg, 73.4 μmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift III* zu den Epoxiden **246a** (6 mg, 28%) und **246b** (12 mg, 57%) umgesetzt.

246a: $R_f = 0.44$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.32 - 7.22$ (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.03 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.3, 10.3$ Hz, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 173.1, 141.4, 129.7$ (2C), 128.7 (2C), 126.4, 59.5, 52.3, 52.0, 51.4, 44.6, 39.7, 39.5, 33.9, 29.3, 23.3, 8.6 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.16177, gefunden: 311.16138.

246b: $R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 7.32 - 7.24$ (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (dd, $J = 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.24 (dd, $J = 13.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 14.3, 10.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.78 (dq, $J = 15.0, 7.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 3H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 0.93 (t, $J =$

7.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 172.1, 141.5, 129.7 (2C), 128.7 (2C), 126.3, 58.0, 52.7, 51.8, 50.3, 42.5, 39.7 (2C), 33.0, 27.8, 23.7, 9.0 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.17982, gefunden: 289.17982.

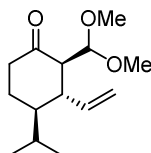
Silylenolether 266



Cyclohexenon **183** (377 g, 2.89 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VII* mit VinylMgBr (1.0 M in THF, 5.5 ml, 5.46 mmol) zu Silylenolether **266** (576 mg, 84%) umgesetzt.

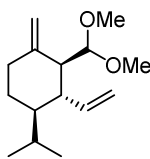
R_f = 0.45 (Petrolether); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 5.63 (ddd, J = 17.1, 10.1, 8.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 2H), 4.65 – 4.60 (m, 1H), 2.72 (tq, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.83 (dtd, J = 13.7, 6.9, 4.2 Hz, 1H), 1.68 (dtd, J = 12.8, 5.0, 2.9 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.17 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 151.6, 144.2, 114.5, 107.6, 45.0, 43.4, 30.2, 27.7, 22.0, 21.8, 17.3, 0.5 (3C) ppm; **HRMS-EI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{OSi}$): berechnet für $[\text{M}]^+$: 238.17474, gefunden: 238.17541.

Acetal 267



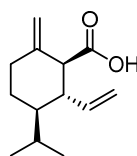
Silylenolether **266** (566 mg, 2.37 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VIII* zu Acetal **267** (385 mg, 68%) umgesetzt.

R_f = 0.23 (Petrolether/EtOAc 9:1); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 5.58 (ddd, J = 17.0, 10.2, 9.1 Hz, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 2H), 4.52 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 18.9, 9.1 Hz, 1H), 2.48 (ddd, J = 8.9, 3.5, 1.1 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 15.0, 5.6, 3.8 Hz, 1H), 2.24 (dddd, J = 15.0, 11.7, 6.5, 1.1 Hz, 1H), 1.96 (dtd, J = 13.8, 6.9, 3.1 Hz, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.41 (ddt, J = 11.9, 10.3, 3.3 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 209.9, 141.5, 115.6, 106.5, 57.4, 56.5, 56.4, 46.8, 45.6, 41.1, 28.0, 23.1, 21.9, 15.5 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 263.16177, gefunden: 263.16190.

Olefin 268

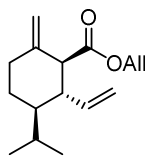
Acetal **267** (97 mg, 0.40 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift X* zu Olefin **268** (63 mg, 66%) umgesetzt. Es wurde außerdem nicht umgesetztes Startmaterial (16 mg) isoliert.

$R_f = 0.33$ (Petrolether/EtOAc 20:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 5.53$ (dt, $J = 17.1, 9.8$ Hz, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.29 (dt, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.98 (td, $J = 12.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.86 (dtd, $J = 14.0, 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.28 – 1.10 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 145.5, 142.2, 115.8, 110.2, 108.3, 56.6, 56.3, 50.6, 48.7, 46.7, 36.1, 28.1, 25.4, 21.9, 15.7$ ppm.

Carbonsäure 251

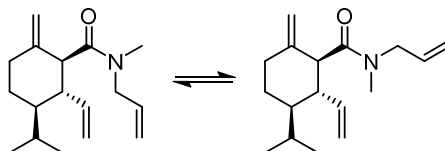
Acetal **268** (165 mg, 0.69 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift XI* zu Carbonsäure **251** (126 mg, 88% über 2 Stufen) umgesetzt.

$R_f = 0.48$ (Petrolether/EtOAc 2:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 5.55$ (dt, $J = 17.2, 9.8$ Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.45 (dt, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 20.7, 11.0$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 16.1, 12.2$ Hz, 1H), 1.90 (dtd, $J = 13.8, 6.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 3.3$ Hz, 1H), 1.33 (tt, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 1.14 (ddd, $J = 16.6, 12.8, 4.2$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 179.0, 145.5, 140.1, 117.5, 108.2, 56.5, 49.7, 46.4, 35.8, 28.3, 25.5, 21.7, 15.3$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 209.15361, gefunden: 309.15359.

Ester 250

Carbonsäure **251** (50 mg, 0.24 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit AllBr (42 μ l, 0.48 mmol) zu Ester **250** (53 mg, 89%) umgesetzt.

R_f = 0.38 (Petrolether/EtOAc 30:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ = 6.23 (ddd, J = 16.3, 11.0, 5.8 Hz, 1H), 5.83 (dt, J = 16.7, 9.5 Hz, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 2H), 5.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.87 (dd, J = 5.8, 1.2 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.27 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.74 (dt, J = 13.2, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 20.7, 11.0 Hz, 1H), 2.34 (td, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.07 (ddd, J = 12.5, 7.1, 3.3 Hz, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 1H), 1.44 (ddd, J = 25.6, 12.8, 3.8 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) δ = 172.5, 146.2, 140.4, 133.1, 118.5, 117.3, 108.0, 65.3, 56.5, 49.8, 46.6, 35.9, 28.2, 25.6, 21.7, 15.4 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 249.18491, gefunden: 249.18484.

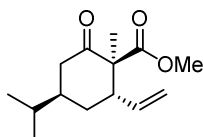
Amid 249

Zu einer Lösung von Carbonsäure **251** (20 mg, 96.0 μ mol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wurde EDC \cdot HCl (28 mg, 0.14 mmol) und DMAP (48.0 μ mol, 6 mg) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann mit MeNHAll (14 μ l, 0.14 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 M HCl und CH_2Cl_2 wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 gewaschen und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pentan/ Et_2O 10:1 nach 7:1) wurde Amid **249** als 1:1 Mischung (berechnet aus dem $^1\text{H-NMR}$ Spektrum in CD_2Cl_2) zweier Amid-Rotamere erhalten.

R_f = 0.31 (Petrolether/EtOAc 9:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ = 5.81 – 5.69 (m, 2H), 5.51 (ddd, J = 17.3, 10.2, 9.1 Hz, 1H), 5.46 – 5.37 (m, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 4H), 5.06 – 4.97 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 4.49 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 3H), 3.62 (ddd, J = 17.6, 3.3, 1.7 Hz,

1H), 3.14 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 20.0, 10.8$ Hz, 2H), 2.44 (ddt, $J = 13.0, 9.6, 3.3$ Hz, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 172.4, 172.1, 147.0, 146.4, 141.3, 141.2, 134.2, 134.2, 117.0, 116.9, 116.8, 116.6, 108.6, 108.4, 52.6$ (2C), 52.6, 50.4, 48.8, 48.7, 47.2, 47.0, 36.3 (2C), 35.1, 33.7, 28.2 (2C), 25.9, 25.8, 21.9 (2C), 15.6, 15.6 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.21654, gefunden: 262.21677.

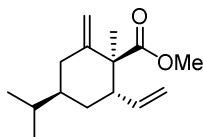
β -Ketoester 269



Dihydrocarvon **154** (300 mg, 1.97 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit VinylMgBr (1.0 M in THF, 4.3 ml, 4.34 mmol) und NCCO_2Me (0.63 ml, 7.88 mmol) zu β -Ketoester **269** (281 mg, 60%) umgesetzt.

$R_f = 0.23$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 5.54$ (dt, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 3H), 1.48 (td, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 208.6, 174.0, 136.7, 118.3, 59.3, 53.0, 48.6, 44.1, 41.0, 33.3, 33.1, 20.0, 19.7, 19.4$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.16417, gefunden: 239.16423.

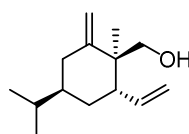
Olefin 270



β -Ketoester **269** (255 mg, 1.07 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift II* zu Olefin **270** (232 mg, 92%) umgesetzt.

$R_f = 0.43$ (Petrolether/EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = + 13.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.70$ (dt, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.94 (dt, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.82 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.8, 148.1, 138.5, 116.5, 110.8, 52.3, 51.5, 47.2, 39.9, 38.4, 34.3, 32.7, 22.5, 20.0, 19.9$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.18491, gefunden: 237.18484.

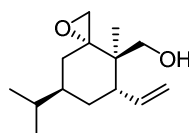
Alkohol 252



Ester **270** (222 mg, 0.94 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift IV* zu Alkohol **252** (176 mg, 90%) umgesetzt.

$R_f = 0.36$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = + 0.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 5.83$ (dt, $J = 17.0, 9.9$ Hz, 1H), 5.03 – 4.97 (m, 2H), 4.94 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 10.5, 8.2$ Hz, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 1.99 (dd, $J = 13.2, 11.7$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 13.5, 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.22 (dd, $J = 7.8, 4.3$ Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 7H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 150.8, 140.9, 115.1, 111.9, 68.0, 47.0, 44.6, 40.4, 36.5, 32.9, 32.7, 21.3, 20.1, 20.0$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 209.18999, gefunden: 209.18991.

Epoxid 253

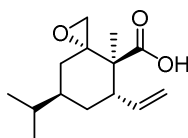


Alkohol **252** (156 mg, 0.75 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift V* zu Epoxid **253** (136 mg, 81%) umgesetzt.

$R_f = 0.24$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = - 67.9$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 5.85$ (dt, $J = 17.1, 9.6$ Hz, 1H), 5.34 – 5.30 (m, 1H), 5.13 – 5.02 (m, 2H), 3.52 (dd, J

= 11.6, 8.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 11.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.74 (td, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 1H), 1.49 (qd, $J = 7.7, 3.6$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 7H), 0.78 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 139.9, 116.4, 67.1, 63.2, 50.2, 41.7, 40.5, 40.3, 34.5, 31.0, 30.4, 21.0, 20.9, 16.4$ ppm; HRMS-ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225.18491, gefunden: 225.18491.

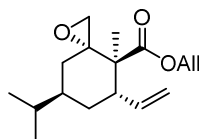
Carbonsäure 271



Zu einer Lösung von Alkohol **253** (127 mg, 0.57 mmol) und NaHCO_3 (476 mg, 5.66 mmol) in CH_2Cl_2 (12 ml) wurde bei 0 °C *Dess-Martin* Periodinan (360 mg, 0.85 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0 °C gerührt und dann mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Eine Lösung des Aldehyds in *t*-BuOH (8 ml) und Wasser (2 ml) wurde bei 0 °C mit 2-Methyl-2-buten (1.2 ml, 11.3 mmol), NaH_2PO_4 (268 mg, 2.26 mmol) und NaClO_2 (80%, 326 mg, 2.83 mmol) versetzt. Nachdem 15 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/ Et_2O 9:1 mit 0.1% AcOH) lieferte Carbonsäure **271** (131 mg, 96% über 2 Stufen).

$R_f = 0.21$ (Petrolether/ $\text{EtOAc} = 4:1$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 5.87$ (dt, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 5.20 – 5.08 (m, 2H), 3.02 (dt, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.84 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.60 (ddd, $J = 8.6, 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.57 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 180.4, 137.7, 118.2, 59.6, 50.7, 49.8, 47.2, 39.1, 36.8, 33.6, 32.7, 20.3, 20.0, 18.4$ ppm; HRMS-ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}-\text{H}]^-$: 237.14962, gefunden: 237.15016.

Ester 254

Carbonsäure **271** (38 mg, 0.16 mmol) wurde gemäß der *allgemeinen Arbeitsvorschrift VI* mit AllBr (28 μ l, 0.32 mmol) zu Ester **254** (36 mg, 81%) umgesetzt.

$R_f = 0.26$ (Petrolether/EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -50.3$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 6.00 - 5.83$ (m, 2H), 5.38 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.17 – 5.08 (m, 2H), 4.69 – 4.56 (m, 2H), 3.03 (dt, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 4.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2) $\delta = 175.4, 138.1, 132.8, 118.5, 117.9, 65.8, 59.2, 50.0, 49.8, 47.6, 39.1, 36.9, 33.7, 32.8, 20.2, 20.0, 18.3$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.17742, gefunden: 301.17736.

11.3.3 Kristallographische Daten der Verbindung 173

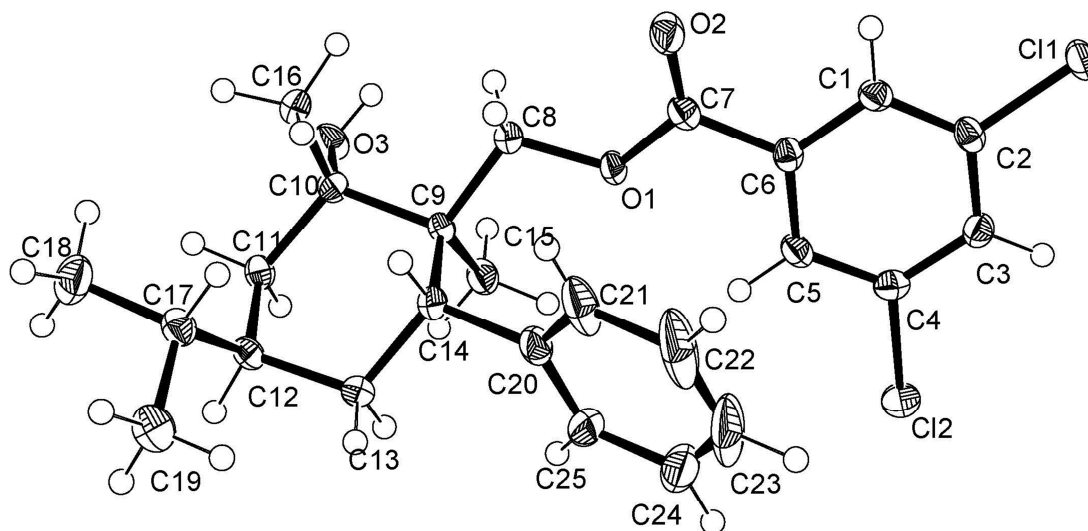


Abbildung 24. Kristallstruktur von Verbindung 173.

Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung 173:

Identifizierungscode	2630	
Empirische Formel	$C_{25} H_{30} Cl_2 O_3$	
Formelgewicht	449.39	
Temperatur	173(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P 21	
Gitterkonstanten	$a = 12.4508(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 7.2827(4)$ Å	$\beta = 105.496(7)^\circ$.
	$c = 12.9838(7)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$1134.52(12)$ Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.315 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.310 mm ⁻¹	
F(000)	476	

Kristallgröße	$0.25 \times 0.25 \times 0.18 \text{ mm}^3$
θ -Grenzen für Datensammlung	2.647 to 25.994°.
Indexbereich	$-15 \leq h \leq 15, -8 \leq k \leq 8, -16 \leq l \leq 16$
Gesammelte Reflexe	8487
Unabhängige Reflexe	4435 [R(int) = 0.0247]
Vollständigkeit für $\theta = 25.242^\circ$	99.8 %
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. und min. Transmission	1.00000 and 0.93656
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix kleinste Fehlerquadrate auf F^2
Daten/Einschränkungen/Parameter	4435 / 1 / 279
Goodness-of-fit auf F^2	1.025
Endgültige R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0292, wR2 = 0.0704
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0322, wR2 = 0.0721
Absolute Strukturparameter	0.00(2)
Extinktionskoeffizient	n/a
Restelektronendichte	0.212 and -0.179 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 173; U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij} -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	-768(1)	6146(1)	-716(1)	26(1)
O(1)	4383(1)	5746(2)	1356(1)	21(1)
C(1)	1449(2)	5637(3)	27(2)	19(1)
Cl(2)	1455(1)	7093(1)	3397(1)	33(1)
O(2)	3578(1)	4601(3)	-266(1)	32(1)
C(2)	476(2)	6101(3)	283(2)	20(1)
O(3)	7764(1)	7343(2)	1901(1)	25(1)
C(3)	454(2)	6559(3)	1312(2)	21(1)
C(4)	1450(2)	6545(3)	2091(2)	22(1)
C(5)	2450(2)	6128(4)	1880(2)	21(1)
C(6)	2444(2)	5683(3)	832(2)	18(1)
C(7)	3515(2)	5259(3)	571(2)	20(1)
C(8)	5480(2)	5356(4)	1221(2)	21(1)
C(9)	6321(2)	5312(3)	2319(2)	17(1)
C(10)	7526(2)	5478(3)	2144(2)	19(1)
C(11)	8414(2)	5135(3)	3192(2)	19(1)
C(12)	8343(2)	3348(3)	3799(2)	18(1)
C(13)	7154(2)	3203(3)	3924(2)	21(1)
C(14)	6261(2)	3396(3)	2859(2)	20(1)
C(15)	6105(2)	6934(4)	2988(2)	24(1)
C(16)	7667(2)	4256(4)	1227(2)	23(1)
C(17)	8767(2)	1591(3)	3384(2)	22(1)
C(18)	9910(2)	1873(4)	3173(2)	35(1)
C(19)	8871(2)	37(4)	4188(2)	30(1)
C(20)	5125(2)	2881(4)	2998(2)	28(1)
C(21)	4475(2)	1616(4)	2303(3)	40(1)
C(22)	3458(2)	1039(5)	2434(4)	64(1)
C(23)	3074(3)	1711(6)	3248(4)	74(2)
C(24)	3705(3)	2955(6)	3956(3)	64(1)
C(25)	4735(2)	3555(5)	3846(2)	42(1)

Bindungslängen [Å] and Winkel [°] für Verbindung 173.

Cl(1)-C(2)	1.735(2)
O(1)-C(7)	1.321(3)
O(1)-C(8)	1.450(3)
C(1)-C(2)	1.381(3)
C(1)-C(6)	1.392(3)
Cl(2)-C(4)	1.741(2)
O(2)-C(7)	1.210(3)
C(2)-C(3)	1.385(3)
O(3)-C(10)	1.443(3)
C(3)-C(4)	1.375(3)
C(4)-C(5)	1.378(3)
C(5)-C(6)	1.396(3)
C(6)-C(7)	1.493(3)
C(8)-C(9)	1.527(3)
C(9)-C(15)	1.533(3)
C(9)-C(14)	1.573(3)
C(9)-C(10)	1.581(3)
C(10)-C(11)	1.527(3)
C(10)-C(16)	1.533(3)
C(11)-C(12)	1.537(3)
C(12)-C(13)	1.535(3)
C(12)-C(17)	1.536(3)
C(13)-C(14)	1.532(3)
C(14)-C(20)	1.520(3)
C(17)-C(19)	1.522(3)
C(17)-C(18)	1.533(3)
C(20)-C(21)	1.388(4)
C(20)-C(25)	1.405(4)
C(21)-C(22)	1.388(4)
C(22)-C(23)	1.362(6)
C(23)-C(24)	1.378(6)
C(24)-C(25)	1.397(4)
C(7)-O(1)-C(8)	117.22(17)
C(2)-C(1)-C(6)	118.3(2)
C(1)-C(2)-C(3)	122.5(2)

C(1)-C(2)-Cl(1)	119.33(17)
C(3)-C(2)-Cl(1)	118.20(18)
C(4)-C(3)-C(2)	117.4(2)
C(5)-C(4)-C(3)	122.8(2)
C(5)-C(4)-Cl(2)	118.39(18)
C(3)-C(4)-Cl(2)	118.81(18)
C(4)-C(5)-C(6)	118.3(2)
C(1)-C(6)-C(5)	120.6(2)
C(1)-C(6)-C(7)	119.6(2)
C(5)-C(6)-C(7)	119.8(2)
O(2)-C(7)-O(1)	124.3(2)
O(2)-C(7)-C(6)	124.2(2)
O(1)-C(7)-C(6)	111.46(19)
O(1)-C(8)-C(9)	108.94(18)
C(8)-C(9)-C(15)	109.41(19)
C(8)-C(9)-C(14)	109.41(19)
C(15)-C(9)-C(14)	113.23(18)
C(8)-C(9)-C(10)	107.75(17)
C(15)-C(9)-C(10)	109.87(18)
C(14)-C(9)-C(10)	107.00(18)
O(3)-C(10)-C(11)	101.94(18)
O(3)-C(10)-C(16)	107.69(18)
C(11)-C(10)-C(16)	113.01(19)
O(3)-C(10)-C(9)	111.18(18)
C(11)-C(10)-C(9)	110.39(18)
C(16)-C(10)-C(9)	112.15(19)
C(10)-C(11)-C(12)	117.93(19)
C(11)-C(12)-C(13)	107.58(19)
C(11)-C(12)-C(17)	116.96(18)
C(13)-C(12)-C(17)	114.27(19)
C(14)-C(13)-C(12)	112.72(18)
C(20)-C(14)-C(13)	110.16(18)
C(20)-C(14)-C(9)	115.38(19)
C(13)-C(14)-C(9)	111.97(19)
C(19)-C(17)-C(18)	108.0(2)
C(19)-C(17)-C(12)	110.71(19)
C(18)-C(17)-C(12)	111.9(2)
C(21)-C(20)-C(25)	118.6(3)

C(21)-C(20)-C(14)	119.0(2)
C(25)-C(20)-C(14)	122.3(3)
C(20)-C(21)-C(22)	120.9(3)
C(23)-C(22)-C(21)	120.5(4)
C(22)-C(23)-C(24)	119.9(3)
C(23)-C(24)-C(25)	120.9(4)
C(24)-C(25)-C(20)	119.3(4)

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 173; der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	16(1)	33(1)	26(1)	-1(1)	0(1)	1(1)
O(1)	13(1)	30(1)	18(1)	-3(1)	1(1)	1(1)
C(1)	20(1)	20(1)	17(1)	1(1)	4(1)	-3(1)
Cl(2)	29(1)	50(1)	20(1)	-4(1)	9(1)	2(1)
O(2)	20(1)	49(1)	26(1)	-16(1)	3(1)	-1(1)
C(2)	17(1)	17(1)	23(1)	4(1)	0(1)	-3(1)
O(3)	21(1)	24(1)	27(1)	9(1)	1(1)	-4(1)
C(3)	18(1)	21(1)	25(1)	3(1)	7(1)	0(1)
C(4)	25(1)	23(1)	18(1)	0(1)	7(1)	-1(1)
C(5)	18(1)	23(1)	19(1)	1(1)	0(1)	-1(1)
C(6)	16(1)	16(1)	22(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
C(7)	18(1)	19(1)	20(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(8)	15(1)	29(1)	19(1)	0(1)	4(1)	0(1)
C(9)	13(1)	22(1)	16(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(10)	17(1)	20(1)	20(1)	3(1)	5(1)	-2(1)
C(11)	15(1)	20(1)	21(1)	-2(1)	2(1)	-2(1)
C(12)	16(1)	19(1)	17(1)	0(1)	0(1)	-1(1)
C(13)	21(1)	24(1)	18(1)	4(1)	6(1)	3(1)
C(14)	15(1)	24(1)	20(1)	0(1)	4(1)	-1(1)
C(15)	20(1)	28(1)	22(1)	-3(1)	2(1)	2(1)
C(16)	17(1)	31(1)	22(1)	1(1)	7(1)	0(1)
C(17)	20(1)	23(1)	22(1)	-2(1)	2(1)	1(1)
C(18)	31(1)	33(2)	46(2)	2(1)	18(1)	8(1)
C(19)	32(1)	20(1)	35(1)	0(1)	6(1)	2(1)
C(20)	18(1)	33(1)	32(1)	16(1)	4(1)	1(1)
C(21)	20(1)	31(2)	61(2)	18(1)	-5(1)	-5(1)
C(22)	19(1)	46(2)	113(3)	36(2)	-3(2)	-8(2)
C(23)	18(2)	82(3)	122(4)	66(3)	17(2)	2(2)
C(24)	33(2)	97(3)	71(2)	57(2)	29(2)	27(2)
C(25)	26(2)	63(2)	39(2)	26(2)	16(1)	10(1)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 173.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1439	5295	-682	23
H(3W)	7300(30)	7730(40)	1340(30)	46(10)
H(3)	-224	6871	1474	25
H(5)	3126	6143	2434	25
H(8A)	5692	6315	772	25
H(8B)	5473	4157	860	25
H(11A)	8393	6175	3677	23
H(11B)	9151	5166	3038	23
H(12)	8836	3537	4538	22
H(13A)	7065	2000	4247	25
H(13B)	7042	4174	4419	25
H(14)	6441	2454	2370	24
H(15A)	6132	8083	2603	36
H(15B)	6677	6957	3674	36
H(15C)	5368	6800	3116	36
H(16A)	7205	4732	547	34
H(16B)	7436	3000	1334	34
H(16C)	8451	4256	1215	34
H(17)	8221	1220	2701	27
H(18A)	10427	2396	3811	53
H(18B)	9835	2714	2569	53
H(18C)	10197	689	3005	53
H(19A)	9187	-1048	3930	44
H(19B)	8133	-264	4274	44
H(19C)	9361	420	4878	44
H(21)	4731	1140	1729	48
H(22)	3026	169	1952	76
H(23)	2372	1322	3328	89
H(24)	3437	3412	4526	77
H(25)	5167	4409	4340	50

11.3.4 Kristallographische Daten der Verbindung 237b

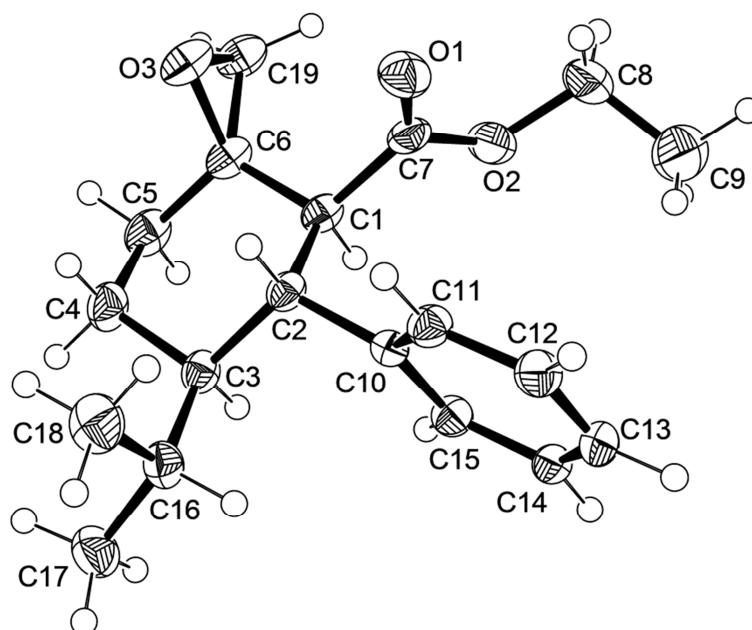


Abbildung 25. Kristallstruktur der Verbindung 237b.

Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung 237b.

Identifizierungscode	exp_8959	
Empirische Formel	$C_{19} H_{26} O_3$	
Formelgewicht	302.40	
Temperatur	173(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1$	
Gitterkonstanten	$a = 9.8336(12)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 8.3594(7)$ Å	$\beta = 90.759(9)^\circ$.
	$c = 10.2328(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$841.10(15)$ Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.194 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.079 mm ⁻¹	
F(000)	328	

Kristallgröße	0.50 x 0.30 x 0.20 mm ³
θ -Grenzen für Datensammlung	2.85 to 26.00°.
Indexbereich	-12<=h<=12, -10<=k<=10, -12<=l<=12
Gesammelte Reflexe	11594
Unabhängige Reflexe	3308 [R(int) = 0.0227]
Vollständigkeit für $\theta = 26.00^\circ$	99.9 %
Max. und min. Transmission	0.9844 und 0.9616
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix kleinste Fehlerquadrate auf F ²
Daten / Einschränkungen / Parameter	3308 / 1 / 202
Goodness-of-fit auf F ²	1.000
Endgültige R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0321, wR2 = 0.0856
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0341, wR2 = 0.0875
Absolute Strukturparameter	-0.3(9)
Restelektronendichte	0.169 and -0.154 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 237b; U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U^{ij} -Tensors.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6741(1)	8330(2)	6952(1)	26(1)
C(2)	6780(1)	6529(2)	7290(1)	23(1)
C(3)	8145(1)	6110(2)	7974(1)	26(1)
C(4)	9316(1)	6590(2)	7081(2)	34(1)
C(5)	9288(2)	8365(2)	6755(2)	35(1)
C(6)	7953(2)	8824(2)	6139(1)	29(1)
C(7)	5382(2)	8750(2)	6327(1)	28(1)
C(8)	3452(2)	10434(3)	6578(2)	57(1)
C(9)	2545(2)	10293(3)	7683(2)	59(1)
C(10)	5538(1)	6115(2)	8084(1)	22(1)
C(11)	4512(1)	5161(2)	7562(1)	26(1)
C(12)	3324(1)	4891(2)	8243(1)	31(1)
C(13)	3162(1)	5545(2)	9470(1)	31(1)
C(14)	4191(1)	6466(2)	10019(1)	29(1)
C(15)	5360(1)	6755(2)	9324(1)	26(1)
C(16)	8204(1)	4365(2)	8437(1)	29(1)
C(17)	9454(2)	4049(2)	9305(2)	40(1)
C(18)	8131(2)	3150(2)	7336(2)	43(1)
C(19)	7858(2)	10162(2)	5214(1)	35(1)
O(1)	4882(1)	8084(1)	5398(1)	37(1)
O(2)	4812(1)	9945(2)	6968(1)	44(1)
O(3)	7861(1)	8526(1)	4751(1)	36(1)

Bindungslängen [Å] and Winkel [°] für Verbindung 237b.

C(1)-C(7)	1.5149(19)
C(1)-C(6)	1.5195(18)
C(1)-C(2)	1.5453(18)
C(2)-C(10)	1.5161(18)
C(2)-C(3)	1.5457(17)
C(3)-C(4)	1.5334(18)
C(3)-C(16)	1.535(2)
C(4)-C(5)	1.521(2)
C(5)-C(6)	1.498(2)
C(6)-O(3)	1.4431(16)
C(6)-C(19)	1.467(2)
C(7)-O(1)	1.2014(18)
C(7)-O(2)	1.3236(19)
C(8)-O(2)	1.449(2)
C(8)-C(9)	1.454(3)
C(10)-C(11)	1.3869(19)
C(10)-C(15)	1.3899(18)
C(11)-C(12)	1.3874(19)
C(12)-C(13)	1.381(2)
C(13)-C(14)	1.385(2)
C(14)-C(15)	1.3806(19)
C(16)-C(18)	1.518(2)
C(16)-C(17)	1.530(2)
C(19)-O(3)	1.4475(19)
C(7)-C(1)-C(6)	113.59(11)
C(7)-C(1)-C(2)	109.81(11)
C(6)-C(1)-C(2)	111.74(11)
C(10)-C(2)-C(1)	109.00(11)
C(10)-C(2)-C(3)	113.98(10)
C(1)-C(2)-C(3)	109.93(10)
C(4)-C(3)-C(16)	114.03(12)
C(4)-C(3)-C(2)	109.02(11)
C(16)-C(3)-C(2)	112.60(11)
C(5)-C(4)-C(3)	111.94(12)
C(6)-C(5)-C(4)	110.86(12)

O(3)-C(6)-C(19)	59.64(9)
O(3)-C(6)-C(5)	114.41(12)
C(19)-C(6)-C(5)	121.01(12)
O(3)-C(6)-C(1)	116.87(11)
C(19)-C(6)-C(1)	121.08(13)
C(5)-C(6)-C(1)	112.87(12)
O(1)-C(7)-O(2)	124.77(14)
O(1)-C(7)-C(1)	125.16(13)
O(2)-C(7)-C(1)	110.06(12)
O(2)-C(8)-C(9)	109.66(14)
C(11)-C(10)-C(15)	118.26(12)
C(11)-C(10)-C(2)	120.75(11)
C(15)-C(10)-C(2)	120.89(12)
C(10)-C(11)-C(12)	120.88(12)
C(13)-C(12)-C(11)	120.01(13)
C(12)-C(13)-C(14)	119.77(13)
C(15)-C(14)-C(13)	119.82(13)
C(14)-C(15)-C(10)	121.23(13)
C(18)-C(16)-C(17)	110.15(13)
C(18)-C(16)-C(3)	113.91(12)
C(17)-C(16)-C(3)	111.71(12)
O(3)-C(19)-C(6)	59.34(9)
C(7)-O(2)-C(8)	118.17(14)
C(6)-O(3)-C(19)	61.02(9)

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 237b; der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	28(1)	29(1)	20(1)	-1(1)	1(1)	-5(1)
C(2)	23(1)	27(1)	20(1)	-3(1)	1(1)	-3(1)
C(3)	21(1)	30(1)	27(1)	-3(1)	2(1)	-3(1)
C(4)	22(1)	42(1)	38(1)	0(1)	5(1)	-3(1)
C(5)	29(1)	43(1)	35(1)	1(1)	4(1)	-12(1)
C(6)	33(1)	30(1)	24(1)	-3(1)	4(1)	-10(1)
C(7)	33(1)	28(1)	23(1)	7(1)	6(1)	-2(1)
C(8)	58(1)	75(1)	40(1)	11(1)	1(1)	37(1)
C(9)	37(1)	91(2)	50(1)	6(1)	-5(1)	-15(1)
C(10)	21(1)	24(1)	21(1)	2(1)	-1(1)	2(1)
C(11)	27(1)	30(1)	23(1)	-1(1)	-1(1)	-2(1)
C(12)	23(1)	36(1)	33(1)	4(1)	-2(1)	-5(1)
C(13)	22(1)	38(1)	33(1)	9(1)	6(1)	2(1)
C(14)	31(1)	33(1)	23(1)	2(1)	4(1)	9(1)
C(15)	28(1)	26(1)	24(1)	-2(1)	-1(1)	1(1)
C(16)	24(1)	30(1)	34(1)	0(1)	2(1)	2(1)
C(17)	29(1)	44(1)	48(1)	7(1)	-2(1)	4(1)
C(18)	50(1)	33(1)	46(1)	-7(1)	3(1)	2(1)
C(19)	42(1)	35(1)	29(1)	1(1)	5(1)	-13(1)
O(1)	35(1)	42(1)	33(1)	-1(1)	-8(1)	-2(1)
O(2)	52(1)	49(1)	30(1)	-1(1)	-2(1)	21(1)
O(3)	44(1)	40(1)	25(1)	-4(1)	6(1)	-13(1)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 237b.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	6807	8931	7795	31
H(2)	6725	5915	6453	28
H(3)	8217	6797	8772	31
H(4A)	10193	6326	7517	41
H(4B)	9256	5964	6261	41
H(5A)	9435	8994	7564	42
H(5B)	10034	8617	6148	42
H(8A)	3120	9751	5851	69
H(8B)	3467	11556	6269	69
H(9A)	2468	9166	7934	89
H(9B)	1645	10707	7437	89
H(9C)	2912	10911	8421	89
H(11)	4626	4687	6727	32
H(12)	2621	4255	7865	37
H(13)	2347	5365	9936	37
H(14)	4094	6896	10872	34
H(15)	6055	7405	9700	31
H(16)	7387	4185	8991	35
H(17A)	9367	3000	9722	61
H(17B)	9524	4880	9978	61
H(17C)	10273	4065	8769	61
H(18A)	8914	3291	6764	64
H(18B)	7289	3307	6830	64
H(18C)	8145	2067	7703	64
H(19A)	6990	10762	5163	42
H(19B)	8684	10813	5073	42

11.4 GAPDH-Assay

Der GAPDH-Aktivitäts-Assay wurde auf 96-Lochplatten mit einem Assay-Kit der Firma *ScienCell* in einem Reaktionsvolumen von 140 μl durchgeführt. GAPDH (EC 1.2.1.12, aus Kaninchenmuskel) wurde von *Sigma-Aldrich* bezogen.

Der benötigte Assay-Mix wurde wie folgt angesetzt: 11 ml Assay-Puffer, 475 μl L-Cystein (100 mM), 237.5 μl NADH (7 mM), 475 μl ATP (34 mM), 118 μl 3-PGK (400 U/ml), 95 μl GAPDH (4 U/ml).

Zunächst wurde 1 μl einer 10 mM DMSO-Lösung der zu testenden Substanz mit 45 μl des Assay-Puffers verdünnt. Als Kontrolle wurde reines DMSO verwendet. Davon wurden 10 μl vorgelegt, um eine finale Konzentration von 15 μM zu erhalten. Anschließend wurden 120 μl Assay-Mix zugegeben und für 15 min inkubiert. Durch Zugabe von 10 μl des Substrats 3-PGA (100 mM) wurde die Katalysereaktion gestartet. Die Absorption bei 340 nm wurde über einen Zeitraum von 24 Minuten in 3 Minuten-Intervallen mit einem Infinite® M200 Plattenleser der Firma *Tecan* bei Raumtemperatur gemessen.

Alle Messungen wurden als Duplikate durchgeführt. Die Auswertung der Messung erfolgte in grafischer Form, indem die Absorption gegen die Zeit aufgetragen wurde. Von den gemittelten Werten wurde der Mittelwert der DMSO-Probe abgezogen.

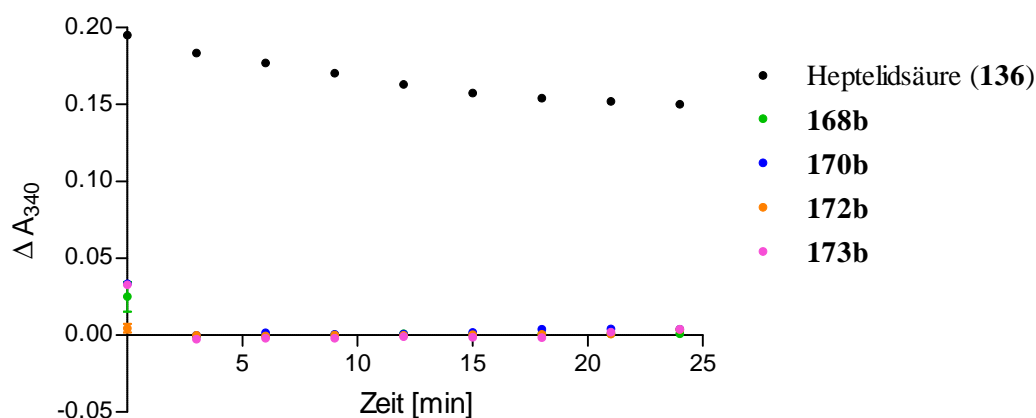


Abbildung 26. Einfluss der Spiroepoxide **168b**, **170b**, **172b** und **173b** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

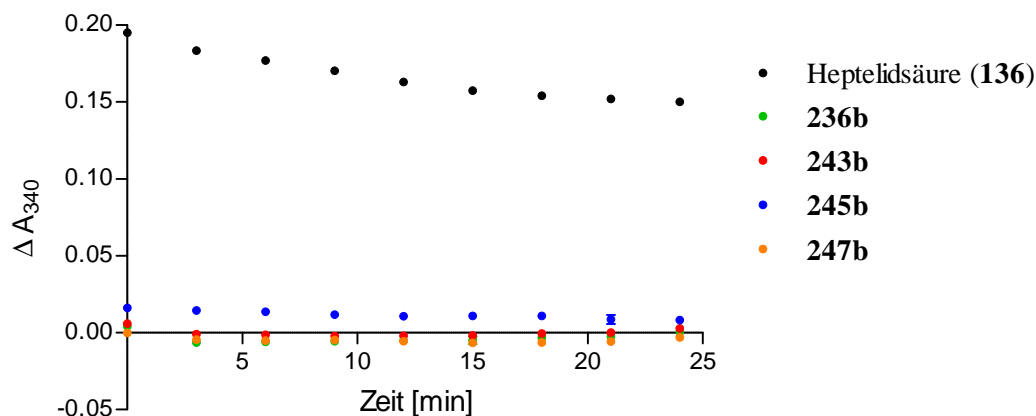


Abbildung 27. Einfluss der Spiroepoxide **236b**, **243b**, **245b** und **247b** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

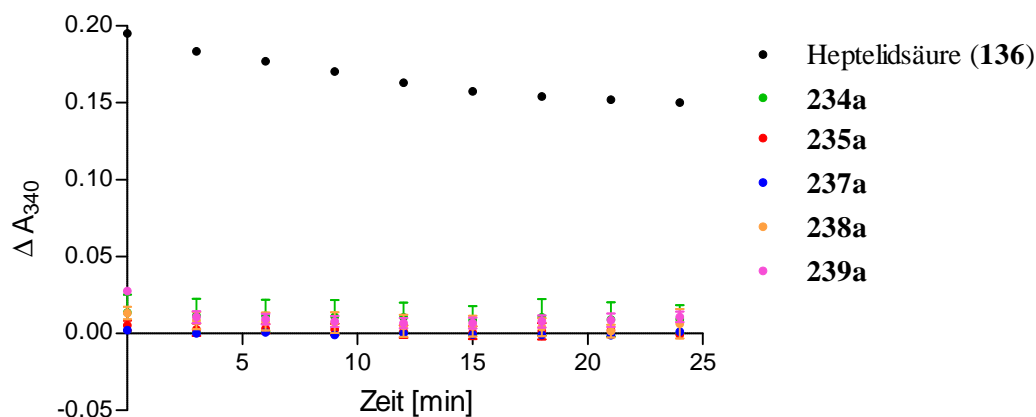


Abbildung 28. Einfluss der Spiroepoxide **234a**, **235a**, **237a**, **238a** und **239a** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

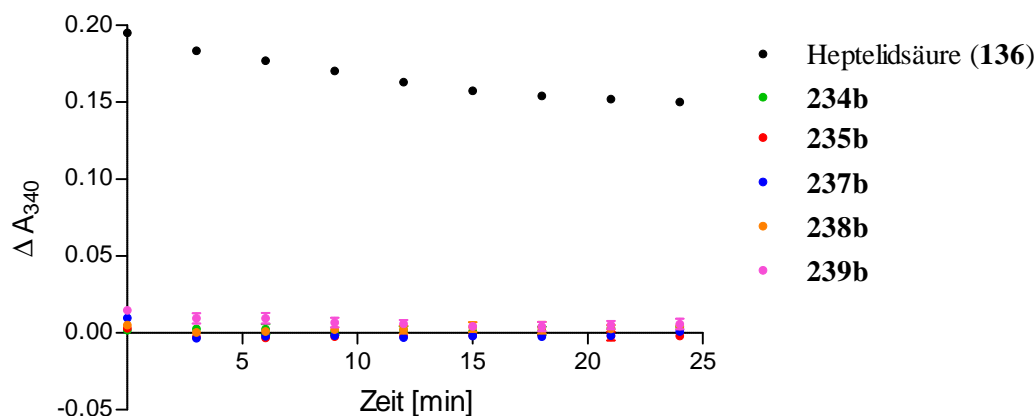


Abbildung 29. Einfluss der Spiroepoxide **234b**, **235b**, **237b**, **238b** und **239b** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

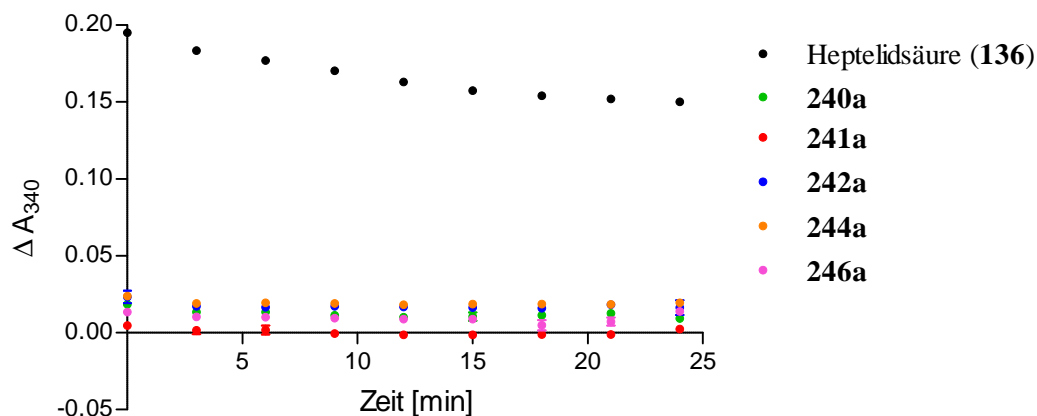


Abbildung 30. Einfluss der Spiroepoxide **240a**, **241a**, **242a**, **244a** und **246a** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

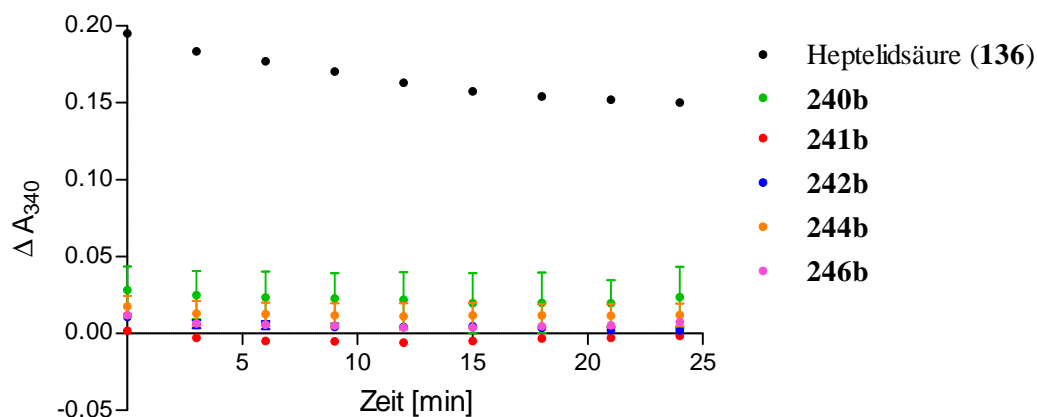


Abbildung 31. Einfluss der Spiroepoxide **240b**, **241b**, **242b**, **244b** und **246b** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

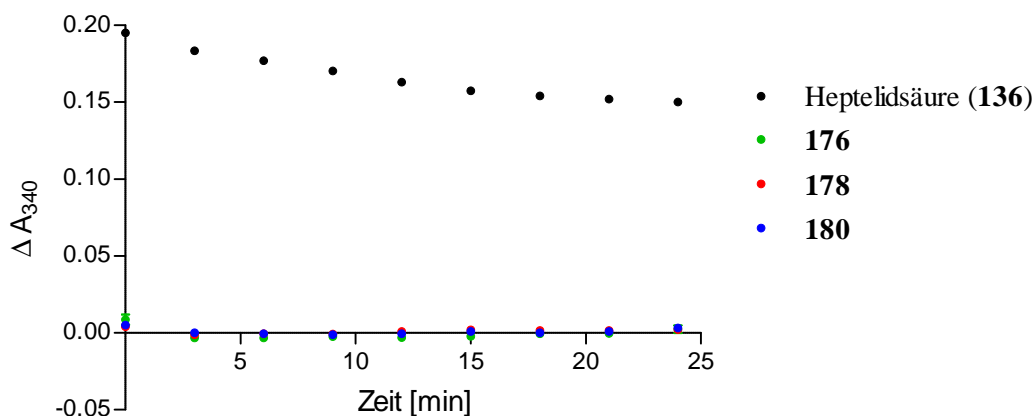


Abbildung 32. Einfluss der Spiroepoxide **176**, **178** und **180** auf die GAPDH-Aktivität im Vergleich zum GAPDH-Inhibitor Heptelidsäure (**135**).

12 Literaturverzeichnis

- [1] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670–3695.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
- [3] Mayer, Alejandro M. S., K. B. Glaser, C. Cuevas, R. S. Jacobs, W. Kem, R. D. Little, J. M. McIntosh, D. J. Newman, B. C. Potts, D. E. Shuster, *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 255–265.
- [4] a) C. M. Dobson, *Nature* **2004**, *432*, 824–828; b) C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855–861.
- [5] S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800–10826.
- [6] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. Dipardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, Chang, R. S. L. et al., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
- [7] R. I. Sadreyev, N. V. Grishin, *BMC Struct Biol* **2006**, *6*, 6.
- [8] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272–17277.
- [9] A. Schuffenhauer, P. Ertl, S. Roggo, S. Wetzel, M. A. Koch, H. Waldmann, *J. Chem. Inf. Model* **2007**, *47*, 47–58.
- [10] C. Rosenbaum, P. Baumhof, R. Mazitschek, O. Muller, A. Giannis, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 224–228.
- [11] A. Nören-Müller, I. Reis-Correa Jr., H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 10606–10611.
- [12] S. Renner, van Otterlo, Willem A L, M. Dominguez Seoane, S. Möcklinghoff, B. Hofmann, S. Wetzel, A. Schuffenhauer, P. Ertl, T. I. Oprea, D. Steinhilber et al., *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 585–592.
- [13] S. Wetzel, K. Klein, S. Renner, D. Rauh, T. I. Oprea, P. Mutzel, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 581–583.
- [14] a) M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16721–16726; b) F. J. Dekker, M. A. Koch, H. Waldmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 232–239; c) F. J. Dekker, O. Rocks, N. Vartak, S. Menninger, C. Hedberg, R. Balamurugan, S. Wetzel, S. Renner, M. Gerauer, B. Schölermann et al., *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 449–456; d) M. A. Koch, H. Waldmann, *Drug Discov Today* **2005**, *10*, 471–483.
- [15] A. Roy, S. Saraf, *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 191–201.
- [16] A. J. Bernays, *Ann. Chem. Pharm.* **1841**, *40*, 317–318.

- [17] S. Arnott, A. W. Davie, J. M. Robertson, G. A. Sim, D. G. Watson, *Experientia* **1960**, *16*, 49-51.
- [18] H. Zhang, J. Tan, D. Vanderveer, X. Wang, M. J. Wargovich, F. Chen, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 294–299.
- [19] D. E. Champagne, O. Koul, M. B. Isman, Scudder, Geoffrey G. E., Neil Towers, G. H., *Phytochemistry* **1992**, *31*, 377–394.
- [20] a) Q.-G. Tan, X.-D. Luo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7437–7522; b) G. D. Manners, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 8285–8294.
- [21] E. D. Morgan, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4096–4105.
- [23] a) D. Seigler in *Plant Secondary Metabolism*, Springer US, **1998**; b) S. Siddiqui, B. S. Siddiqui, S. Faizi, T. Mahmood, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 30–43.
- [24] B. Heasley, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 19–46.
- [25] Fang X., Di Y. T. and Hao X. J., *Curr. Org. Chem.* **2011**, 1363–1391.
- [26] a) D. A. Mulholland, B. Parel, P. H. Coombes, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 1011–1054; b) M. F. Das, Da Silva, G. F., O. R. Gottlieb, *Biochem. Syst. Ecol.* **1987**, *15*, 85–103; c) Das G. F. Da Silva, M. Fatima, O. R. Gottlieb, D. L. Dreyer, *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, *12*, 299–310.
- [27] Bevan, C. W. L., Ekong, D. E. U., Taylor, D. A. H., *Nature* **1965**, *206*, 1323–1325.
- [28] a) V. P. Gullo, I. Miura, K. Nakanishi, A. F. Cameron, J. D. Connolly, F. D. Duncanson, A. E. Harding, R. McCrindle, Taylor, D. A. H., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 345–346; b) A. F. Cameron, F. D. Duncanson, *Acta Crystallogr. B* **1976**, *32*, 1841–1845.
- [30] a) Z. Lidert, Taylor, David A. H., M. Thirugnanam, *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 843–845; b) O. Koul, W. M. Daniewski, J. S. Multani, M. Gumulka, G. Singh, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 7271–7275.
- [31] S. D. Sarker, T. Savchenko, P. Whiting, V. Šik, L. Dinan, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1997**, *35*, 211–217.
- [32] a) K. V. Chin, WO2008048636 A3, **2008**; b) A. Kablan, R. A. Saunders, M. Szkudlarek-Mikho, Chin, Andrew J. B., R. M. Bosio, K. Fujii, J. Shapiro, K.-V. Chin, *J. Diabetes Metab.* **2010**, *1*, 1–5.
- [33] G. R. Pettit, Barton, Derek H. R., C. L. Herald, J. Polonsky, J. M. Schmidt, J. D. Connolly, *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 379–390.
- [34] S. Robert, S. N. Chary, G. Drakakaki, S. Li, Z. Yang, N. V. Raikhel, G. R. Hicks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 8464–8469.
- [35] a) M. Beck, J. Zhou, C. Faulkner, D. MacLean, S. Robatzek, *Plant Cell* **2012**, *24*, 4205–4219; b) M. Sharfman, M. Bar, M. Ehrlich, S. Schuster, S. Melech-Bonfil, R. Ezer, G. Sessa, A. Avni, *Plant J.* **2011**, *68*, 413–423; c) X. Qi, H. Zheng, *Mol. Plant* **2013**, *6*, 847–859.

- [36] R. Tóth, C. Gerding-Reimers, M. J. Deeks, S. Menninger, R. M. Gallegos, Tonaco, Isabella A. N., K. Hübel, P. J. Hussey, H. Waldmann, G. Coupland, *Plant J.* **2012**, *71*, 338–352.
- [37] K.-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4826–4847.
- [38] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [39] W. Müller-Esterl, *Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 1. Aufl., Elsevier Science B.V., München, **2004**.
- [40] L. A. Cingolani, Y. Goda, *Nat. Rev. Neurosci.* **2008**, *9*, 344–356.
- [41] J. Allingham, V. Klenchin, I. Rayment, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 2119–2134.
- [42] Weiterführende, nicht veröffentlichte Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe Coupland.
- [43] T. T. Bonello, J. R. Stehn, P. W. Gunning, *Future Med Chem* **2009**, *1*, 1311–1331.
- [44] J. D. Connolly, Thornton, Ian M. S., Taylor, David A. H., *J. Chem. Soc. Perk. T 1* **1973**, 2407–2413.
- [45] a) Kehrli, A. R. H., Taylor, D. A. H., M. Niven, *J. Chem. Soc. Perk. T 1* **1990**, 2057–2065; b) Kehrli, Anne R. H., Taylor, David A. H., M. Niven, *J. Chem. Soc. Perk. T 1* **1990**, 2057–2065.
- [46] a) J. M. Faber, C. M. Williams, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2258–2260; b) J. M. Faber, W. A. Eger, C. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8913–8921.
- [47] H. Schuster, R. Martinez, H. Bruss, A. P. Antonchick, M. Kaiser, M. Schürmann, H. Waldmann, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 6545–6547.
- [48] H. Schuster, *Studien zur Totalsynthese von Prieurianin*, Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2011**.
- [49] a) M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 166–173; b) C. L. Arthurs, K. F. Lingley, M. Piacenti, I. J. Stratford, T. Tatic, R. C. Whitehead, N. S. Wind, *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2410–2413.
- [50] R. E. Ireland, M. D. Varney, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1829–1833.
- [51] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [52] T. Fukuzaki, S. Kobayashi, T. Hibi, Y. Ikuma, J. Ishihara, N. Kanoh, A. Murai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2877–2880.
- [53] L. N. Mander, S. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425–5428.
- [54] S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252–5253.
- [55] S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165–7166.
- [56] S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9562–9573.
- [57] S. A. Kozmin, J. M. Janey, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039–3052.
- [58] Rémi Martinez, *Post-doc Abschlussbericht*, MPI Dortmund, **2010**.

- [59] X. Shi, W. S. Leal, Z. Liu, E. Schrader, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 71–74.
- [60] J. Michael Chong, I. S. Clarke, I. Koch, P. C. Olbach, N. J. Taylor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 409–418.
- [61] H. Yanai, A. Takahashi, T. Taguchi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12149–12159.
- [62] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [63] S. Arseniyadis, D. V. Yashunsky, R. d. Freitas, M. Dorado, E. Toromanoff, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1137–1140.
- [64] S. Arseniyadis, D. V. Yashunsky, de Freitas, Rossimiriam Pereira, M. M. Dorado, P. Potier, L. Toupet, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12443–12458.
- [65] a) P. Hudson, P. J. Parsons, *Synlett* **1992**, *11*, 867–868; b) H. Shi, *Synthetic Comm.* **2006**, *36*, 237–248.
- [66] R. Pappo, Allen, Jr., D. S., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- [67] H. Lachance, M. St-Onge, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4180–4183.
- [68] J. Leonard, D. Quali, S. K. Rahman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1203.
- [69] K. A. Miller, C. S. Shanahan, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6884–6900.
- [70] C. Zhu, P. Tang, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5872–5873.
- [71] N. C. Chang, H. M. Day, W. F. Lu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4083–4088.
- [72] G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Letters* **1974**, *15*, 4319–4322.
- [73] a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597; b) K. C. Nicolaou, Gray, David L. F., T. Montagnon, S. T. Harrison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996–1000; c) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258; d) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [74] a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013; b) R. C. Larock, T. R. Hightower, G. A. Kraus, P. Hahn, D. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423–2426.
- [75] G. Deguest, L. Bischoff, C. Fruit, F. Marsais, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165–1167.
- [76] a) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4293–4296; b) M. Miyashita, T. Suzuki, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469–12486.
- [77] a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519; b) J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–117.
- [78] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nature* **2007**, *2*, 2451–2458.
- [79] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702–4708.
- [80] H. C. Brown, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3891–3898.
- [81] B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.

- [82] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [83] Der Alkohol wurde von Dr. Hannah Schuster synthetisiert und zur Verfügung gestellt.
- [84] Y. Itoh, K. Kodama, K. Furuya, S. Takahashi, T. Haneishi, Y. Takiguchi, M. Arai, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 468–473.
- [85] a) Y. Itoh, S. Takashi, T. Haneishi, M. Arai, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 525–526; b) A. D., *Pure Appl. Chem.* **1975**, *41*, 219–245.
- [86] A. Endo, K. Hasumi, K. Sakai, T. Kanbe, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 920–925.
- [87] R. D. Stipanovic, C. R. Howell, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1103–1107.
- [89] Y. Tanaka, K. Shiomi, K. Kamei, M. Sugoh-Hagino, Y. Enomoto, F. Fang, Y. Yamaguchi, R. Masuma, C. G. Zhang, X. W. Zhang et al., *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 153–160.
- [90] Jin Hee Kim, Choong Hwan Lee, *J. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *19*, 787–791.
- [91] Y. Yamaguchi, D. Manita, T. Takeuchi, K. Kuramochi, I. Kuriyama, F. Sugawara, H. Yoshida, Y. Mizushima, *Biosci. Biotech. Bioch.* **2014**, *74*, 793–801.
- [92] H. Pelicano, D. S. Martin, R.-H. Xu, P. Huang, *Oncogene* **2006**, *25*, 4633–4646.
- [93] S. Ganapathy-Kanniappan, J.-F. H. Geschwind, *Mol. Cancer* **2013**, *12*, 152.
- [94] Vander Heiden, M. G., L. C. Cantley, C. B. Thompson, *Science* **2009**, *324*, 1029–1033.
- [95] a) R. Scatena, P. Bottoni, A. Pontoglio, L. Mastrototaro, B. Giardina, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2008**, *17*, 1533–1545; b) C. Muñoz-Pinedo, N. El Mjiyad, J.-E. Ricci, *Cell Death Dis.* **2012**, *3*, e248.
- [96] C. Guo, S. Liu, M.-Z. Sun, *Clin. Transl. Oncol.* **2013**, *15*, 167–172.
- [97] A. Colell, D. R. Green, J.-E. Ricci, *Cell Death Differ.* **2009**, *16*, 1573–1581.
- [98] K. Sakai, K. Hasumi, A. Endo, *BBA-Protein Struct. M.* **1988**, *952*, 297–303.
- [99] K. Sakai, K. Hasumi, A. Endo, *BBA-Protein Struct. M.* **1991**, *1077*, 192–196.
- [100] S. Kumagai, R. Narasaki, K. Hasumi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, *365*, 362–368.
- [101] S. J. Danishefsky, N. Mantlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8129–8133.
- [102] G. Riehs, E. Urban, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 281–289.
- [103] a) G. Riehs, E. Urban, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1221–1230; b) G. Riehs, E. Urban, H. Völlenkle, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8725–8732.
- [104] Y. Chi, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253–4256.
- [105] K. Chen, Y. Ishihara, M. M. Galán, P. S. Baran, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4738–4744.
- [106] T. I. Houjeiry, S. L. Poe, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4394–4397.
- [107] S. M. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennari, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8531–8542.
- [108] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867–868.
- [109] Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Christopher Golz aus dem Arbeitskreis von Prof. Strohmam durchgeführt.
- [110] R. G. Carlson, N. S. Behn, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1363–1367.

- [111] C. R. Johnson, B. D. Tait, A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5875–5876.
- [112] A. S. Cieplak, B. D. Tait, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447–8462.
- [113] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [114] M. Hutchings, D. Moffat, N. S. Simpkins, *Synlett* **2001**, *5*, 0661–0663.
- [115] K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichim. Acta* **1979**, *12*, 63–74.
- [116] a) M. Asaoka, M. Sakurai, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7567–7570; b) S. Beszant, E. Giannini, G. Zanoni, G. Vidari, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3958–3968.
- [117] Y. Chi, T. J. Peelen, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3469–3472.
- [118] C. R. Johnson, T. J. Marren, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 27–30.
- [119] G. A. Molander, S. C. Jeffrey, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 359–362.
- [120] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248–3249.
- [121] Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Jonathan Bauer aus dem Arbeitskreis von Prof. Strohmam durchgeföhrt.
- [122] a) J. Christoffers, H. Oertling, P. Fischer, W. Frey, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3769–3778; b) A. Wojtkielewicz, J. W. Morzycki, *Steroids* **2007**, *72*, 552–558; c) E. B. Pentzer, T. Gadzikwa, S. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5613–5615; d) K. Takii, N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3872–3874.
- [123] a) O. Dirat, T. Vidal, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4801–4802; b) H. Habib-Zahmani, J. Viala, S. Hacini, J. Rodriguez, *Synlett* **2007**, *2007*, 1037–1042; c) B. Sundararaju, T. Sridhar, M. Achard, Sharma, Gangavaram V. M., C. Bruneau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6092–6096.
- [124] B. W. Boal, A. W. Schammel, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3458–3461.
- [125] E. Yoneda, S.-W. Zhang, D.-Y. Zhou, K. Onitsuka, S. Takahashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8571–8576.
- [126] H. Yokoyama, Y. Hayashi, Y. Nagasawa, H. Ejiri, M. Miyazawa, Y. Hirai, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8458–8463.
- [127] A. Faulkner, J. S. Scott, J. F. Bower, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 1521–1523.
- [128] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Breña-Valle, V. Bhushan, *Bull. Soc. Chim. Belges* **1988**, *97*, 691–704.
- [129] H. Hagiwara, N. Komatsubara, H. Ono, T. Okabe, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, M. Kato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 316–322.
- [130] J. S. Clark, D. Vignard, A. Parkin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3980–3983.

13 Abkürzungsverzeichnis

[α]	spezifischer Drehwert
2D	zweidimensional
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
ADF	Actin-Depolymerisationsfaktor
ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
All	Allyl
Arp	<i>actin-related protein</i>
ATP	Adenosintriphosphat
Äq.	Äquivalente
b	breit
BDA	Butan-2,3-diacetal
BIOS	Biologie-orientierte Synthese
Bn	Benzyl
BU	Butyl
bzw.	beziehungsweise
brsm	<i>based on recovered starting material</i> (basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial)
<i>c</i>	Konzentration
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
Cys	Cystein
d	Dublett
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
<i>de</i>	<i>diastereomeric excess</i> (Diastereomerenüberschuss)

DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DHAP	Dihydroxyacetonphosphat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> Periodinan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidon
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
F-1,6-BP	Fructose-1,6-biphosphat
F-6-P	Fructose-6-phosphat
G-6-P	Glukose-6-phosphat
GAP	Glycerinaldehyd-3-phosphat
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
Hex	Hexyl
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan

HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (Hochauflösende Massenspektrometrie)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Ipc	<i>Isopinocampheyl</i>
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L-Selektrid	Lithium-tri- <i>sec</i> -butyl-borhydrid
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
Me	Methyl
min	Minute
MM	<i>molecular mechanical</i>
MOM	Methoxymethyl
MPO	4-Methoxypyridin- <i>N</i> -oxid
Ms	Mesyl
MTPA	<i>α</i> -Methoxy-trifluormethylphenyllessigsäure
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
n.b.	nicht bestimmt
NBS	N-Bromsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i> (Kern-Overhauser-Effekt)
Oxone [®]	$\text{KHSO}_5 \cdot \frac{1}{2} \text{KHSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{K}_2\text{SO}_4$

<i>p</i>	<i>para</i>
p	primär
Pen	Pentyl
P _i	anorganisches Phosphat
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i>
PSSC	<i>Protein Structure Similarity Clustering</i>
q	quarter
q	Quartett
quant.	Quantitative
R	organischer Rest
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	sekundär
s	Singulett
s.	siehe
SCONP	<i>Structural Classification Of Natural Products</i>
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
t	tertiär
t	Triplett
TAS-F	Tri(dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl

<i>tert</i>	tertiar
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
Th	Thienyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen-1,2-diamin
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl
TRITC	Tetramethylrhodamin <i>is</i> thiocyanat
TSA	Toluolsulfonsäure
u. a.	unter anderem
vgl.	Vergleiche
X	Halogen

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die herausfordernde Themenstellung und die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen danken. Ich bedanke mich für die Unterstützung während der letzten Jahre, seine motivierende Art, das entgegengebrachte Vertrauen und die gewährte Freiheit bei der Durchführung dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Norbert Krause bedanke ich mich für die Übernahme des Zweitgutachtens. Dr. Tom Großmann danke ich für den Beisitz in der Prüfungskommission.

Dr. Andrey Antonchick danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft, sein Engagement und seine fachlichen Ratschläge.

Bei meinen Projektpartnern Hannah Schuster und Rémi Martinez möchte ich mich für die hervorragende Zusammenarbeit im Prieurianin-Projekt bedanken.

Melanie Schwalfenberg danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung des GAPDH-Assays.

Meinen Korrekturlesern Philipp Cromm, André Richters und Bernd Wagner danke ich herzlich für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ich danke den Mitgliedern der analytischen Abteilungen für die Messung zahlreicher Proben, sowie der Hilfe bei analytischen Fragestellungen.

Bei Herrn Prof. Dr. Carsten Strohmann und seinen Mitarbeitern bedanke ich mich für die Messung der Röntgenkristallstrukturen.

Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Waldmann für die tolle Arbeitsatmosphäre, die hilfreichen Diskussionen und die freundschaftliche Zusammenarbeit. Dies gilt besonders für meine Labor- und Bürokollegen aus A 3.15 bzw. A 3.30. Viele von ihnen sind mir sehr ans Herz gewachsen und ich denke gerne an unsere Mittagessen (Javi, ich werde unser „German lunch“ vermissen), BBQs, Weinproben, Retreats und Unternehmungen außerhalb des Instituts zurück. Trotz so mancher wissenschaftlicher Rückschläge war es eine schöne Zeit!

Ein herzlicher Dank geht auch an meine Freunde Peter, Bernd und (Dr.) André für unsere gemeinsame Zeit in Dortmund und die diversen Mittagessen, Kaffeepausen und Fußballabende.

Ich danke außerdem meinen Freundinnen Sarah und Sarah für alle Urlaube und sonstige Freizeitaktivitäten, die mich vom stressigen Laboralltag abgelenkt haben. Danke, dass es euch gibt!

Danksagung

Meiner ganzen Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich für die jahrelange Unterstützung während des gesamten Studiums, ohne die diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz besonderer Dank geht an Philipp für seine immense Geduld und die liebevolle Unterstützung. Ohne seine aufbauenden Worte und seine Zuversicht wäre diese Arbeit nie fertig geworden. Danke, dass du immer an mich glaubst!

DANKE!

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Dortmund, den 26.08.2014

Hanna Bruss