

**Synthese des Cyclohepta[*e*]hydrindan-Kerns des marinen
Homoverrucosan-Diterpenoids Gagunin E und Evaluation von
Homoverrucosanoid-abgeleiteten Estern als MDR-Modulatoren**

DISSERTATION

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

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie
Technische Universität Dortmund

vorgelegt von
M. Sc. Andreas Schäfer
geboren am 16.10.1985 in Soest

2018

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Martin Hiersemann in der Zeit von Januar 2012 bis Dezember 2016 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund erstellt.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

Schäfer, A.; Köhler, S. C.; Lohe, M.; Wiese, M.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10504–10522.

Schäfer, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 814–817.

Steffen, S.; Schäfer, A.; Hiersemann, M. *Synthesis*, **2015**, *47*, 3489–3504.

Schäfer, A.; Golz, C.; Preut, H.; Strohmann, C.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2015**, *E71*, o690–o691.

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

2. Gutachter: Prof. Dr. Alois Fürstner

Eingereicht am:

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Schäfer, Andreas

Name, Vorname (Surname, first name)

112186

Matrikel-Nr. (Enrolment number)

<p>Belehrung:</p> <p>Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.</p> <p>Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.</p> <p>Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.</p> <p>Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:</p>	<p>Official notification:</p> <p>Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.</p> <p>The submission of a false affidavit is punishable.</p> <p>Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.</p> <p>I have taken note of the above official notification.</p>
--	---

Dortmund,

Ort, Datum (Place, date)

Unterschrift (Signature)

Titel der Dissertation (Title of the thesis):

Synthese des Cyclohepta[e]hydrindan-Kerns des marinen Homoverrucosan-Diterpenoids Gagunin E und Evaluation von Homoverrucosanoid-abgeleiteten Estern als MDR-Modulatoren

<p>Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.</p> <p>Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.</p>	<p>I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.</p> <p>The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*</p>
--	---

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Dortmund,

Ort, Datum (Place, date)

Unterschrift (Signature)

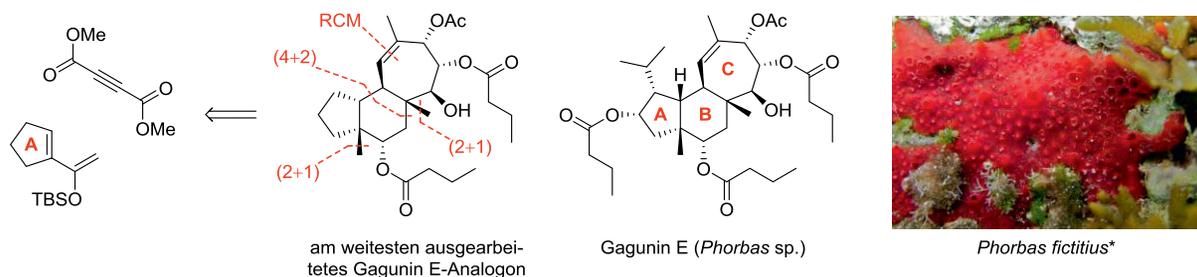
*„Naturwissenschaft und Naturlehre muß ein Knabe lernen,
damit er sich seines Lebens erfreue, die Wohltaten der Natur
erkenne und recht gebrauche und daß endlich einmal so mancher
Irrtum und Aberglaube verschwinde.“*

Johann Gottfried von Herder (1744–1803)

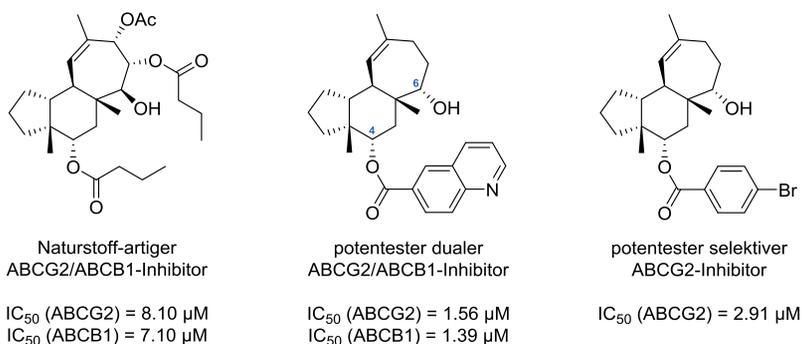
für meine Eltern

Synthese des Cyclohepta[e]hydrindan-Kerns des marinen Homoverrucosan-Diterpenoids Gagunin E und Evaluation von Homoverrucosanoid-abgeleiteten Estern als MDR-Modulatoren

Die vorliegende Dissertation beschreibt die Synthese des A-B-*cis*,B-C-*trans*-anellierten Cyclohepta[e]hydrindan-Kerns eines Gagunin E-Analogs mit einem vollständig ausgearbeiteten B-C-Ringsegment. Das marine Homoverrucosan-Diterpenoid Gagunin E wurde im Jahre 2002 von Shin und Mitarbeitern aus einem Schwamm der Gattung *Phorbas* isoliert. Biologische Studien zeigten, dass Gagunin E einen bemerkenswerten LC₅₀-Wert (0.03 µg/mL) gegenüber der humanen Leukämie-Zelllinie K562 aufweist. Das tricarbocyclische Grundgerüst wurde ausgehend von einem anpassungsfähigen A-Ring-Baustein durch eine (4 + 2)-Cycloaddition zur Anellierung des B-Rings aufgebaut. Eine Ringschlussmetathese diente zur Konstruktion des siebengliedrigen C-Rings. Die angularen Methylgruppen wurden durch elektrophile Cyclopropanierung und anschließende Ringöffnung eingeführt. Es wurden Prinzipien für die Naturstoff-artige Funktionalisierung des Homoverrucosan-Grundgerüsts aufgezeigt, welche zukünftige synthetische Anstrengungen in Richtung der Gagunine leiten können.



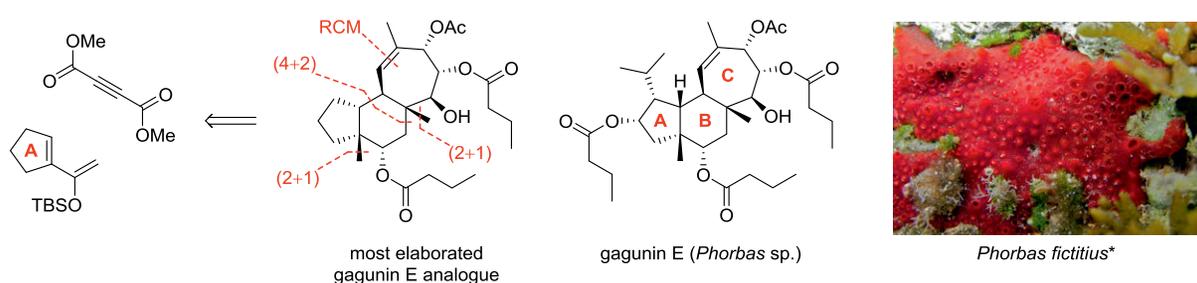
Eine Substanzbibliothek basierend auf der aktivsten Leitverbindung wurde durch Veresterung der Terpenole mit handelsüblichen Säuren zugänglich gemacht. Die Mitglieder des Ensembles von nicht-natürlichen Homoverrucosanoid-abgeleiteten Estern wurden als Modulatoren der membranständigen Transportproteine ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) und ABCC1 (MRP1) untersucht, die an der Entstehung der Multidrug Resistance (MDR) in der Krebs-Chemotherapie beteiligt sind. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass die spezifische molekulare Konstitution und Konfiguration sowie die allgemeine Lipophilie des Homoverrucosan-Grundgerüsts wichtige Faktoren für eine effektive molekulare Erkennung sind. Die Gegenwart eines unmaskierten Alkohols an C6 und eines Chinolin-6-Carbonsäureesters an C4 sind am vorteilhaftesten für eine Bindung an ABCB1 und ABCG2.



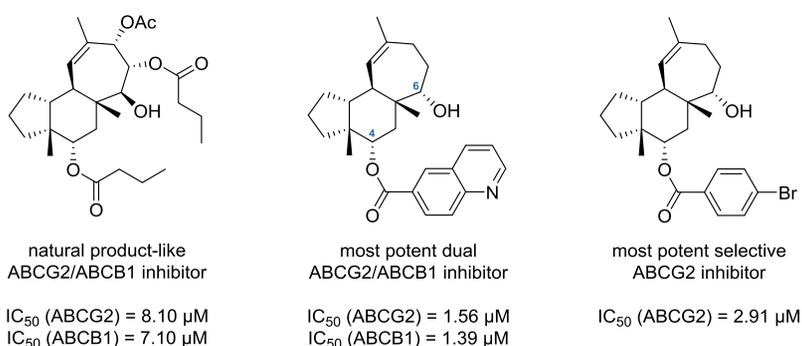
Schlagwörter: Homoverrucosan-Diterpenoid, Gagunin E, Ringschlussmetathese (RCM), (4 + 2)-Cycloaddition, Cyclopropanierung und Ringöffnung, Multidrug Resistance (MDR)-Modulatoren

Synthesis of the Cyclohepta[*e*]hydrindane Core of the Marine Homoverrucosane Diterpenoid Gagunin E and Evaluation of Homoverrucosanoid-Derived Esters as MDR Modulators

The present thesis describes the synthesis of the A–B-*cis*,B–C-*trans* annulated cyclohepta[*e*]hydrindane core of a gagunin E analogue featuring a fully elaborated B–C ring segment. The marine homoverrucosane diterpenoid gagunin E was isolated by Shin and co-workers in 2002 from a sponge of the genus *Phorbas*. Biological studies demonstrated that gagunin E exhibits a notable LC₅₀ value (0.03 µg/mL) against the human leukemia cell-line K562. The tricyclic scaffold was assembled starting from an adaptable A ring building block by a (4 + 2)-cycloaddition for annulation of the B ring. A ring-closing metathesis served for construction of the seven-membered C ring. The angular methyl groups were attached by electrophilic cyclopropanation–ring opening. Principles for the natural product-like functionalization of the homoverrucosane scaffold were delineated that could guide future synthetic efforts toward the gagunins.



A library based on the most active lead compound was made accessible by esterification of the terpenols with commercially available acids. The members of the compound library of non-natural homoverrucosanoid-derived esters were examined as modulators of the membrane transporter proteins ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP), and ABCC1 (MRP1), which are involved in the formation of multidrug resistance (MDR) in cancer chemotherapy. Structure–activity relationship studies revealed that specific molecular constitution and configuration as well as general lipophilicity of the homoverrucosane scaffold are important factors for effective molecular recognition. The presence of an unmasked alcohol at C6 and a quinoline-6-carboxylic acid ester at C4 are most beneficial for binding to ABCB1 and ABCG2.



Keywords: Homoverrucosane Diterpenoid, Gagunin E, Ring-Closing Metathesis (RCM), (4 + 2)-Cycloaddition, Cyclopropanation–Ring Opening, Multidrug Resistance (MDR) Modulators

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG

MDR: Multidrug Resistance	1
Naturstoffe als MDR-Modulatoren	3
Homoverrucosan-Diterpenoide	4
Die Gagunine	5
Schwämme und <i>Phorbas</i> sp.	7
Biosynthese	7

STAND DER FORSCHUNG

Cyanthiwigin-Totalsynthesen	10
(±)-Homoverrucosa-9-en-7β-ol nach Piers	11
Cyclohepta[<i>e</i>]hydrindanoid nach Stoltz	13
<i>Cis</i> -Hydrindan-4-on nach Hiersemann	15

SYNTHESEPLANUNG & ZIELE

Strategie und Retrosynthese	18
Ziele der Arbeit	19

ERGEBNISSE & DISKUSSION

Dien-Synthese	20
(4 + 2)-Cycloaddition	21
Einführung der 3a-Methylgruppe	23
Einführung der 5a-Methylgruppe	26
Funktionalisierung des B-Rings	33
Ringschlussmetathese	37
Transannulare Veretherung	38
Derivatisierung durch Veresterung	40
Ausarbeitung des B–C-Ringsegments	42
Evaluation von MDR-Modulatoren	46

ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK

Zusammenfassung	51
Ausblick	54

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben	56
Syntheseübersicht	58
Charakterisierungs-Checkliste	63
Versuchsvorschriften	65

SPEKTRENANHANG

NMR-Spektren	101
IR-Spektren	266
MS-Spektren	314
Elementaranalysen	342

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung(en)	DMSO	Dimethylsulfoxid
ABC	ATP Binding Cassette	dr	diastereomeric ratio
Ac	Acetyl	EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration
AcOH	Essigsäure	EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid
AM	Acetoxymethylester	ee	enantiomeric excess
ATP	Adenosintriphosphat	equiv	Äquivalent(e)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	ESI	Elektrospray-Ionisation
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol	Et	Ethyl
Bn	Benzyl	EWG	Electron Withdrawing Group
BOM	Benzyloxymethyl	FPP	Farnesylpyrophosphat
br	breit	FT	Fourier-Transformation
Bu	Butyl	GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
Bz	Benzoyl	GI ₅₀	mittlere wachstumshemmende Konzentration
bzw.	beziehungsweise	GPP	Geranylpyrophosphat
c	Konzentration	h	Stunde(n)
°C	Grad Celsius	HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol
C log <i>P</i>	Octanol–Wasser-Verteilungskoeffizient	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
cap	Caprolactamat	HMDS	Hexamethyldisilazan
CBS	Corey–Bakshi–Shibata	HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol	HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
CIP	Kontakt-Ionen-Paar	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
cm	Zentimeter	HR	High Resolution
COSY	Correlated Spectroscopy	FAB	Fast Atom Bombardment
Cp	Cyclopentadienyl	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
CPBA	Chlorperbenzoesäure	Hz	Hertz
CRP	Kontakt-Radikal-Paar	<i>i</i>	<i>iso</i>
Cs A	Cyclosporin A	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
CSA	(1 <i>S</i>)-(+)-Campher-10-sulfonsäure	IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
Cy	Cyclohexyl	IPP	Isopentenylpyrophosphat
d	Dublett oder Tag(e)	IR	Infrarot-Spektroskopie
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	J	Kopplungskonstante
DC	Dünnschichtchromatographie	k.E.	kein inhibitorischer Effekt
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	L	Liter oder Ligand
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	LC ₅₀	mittlere letale Konzentration
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Li-Npt	Lithium-Naphthalenid
DIPEA	Diisopropylethylamin	LR	Low Resolution
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
DMAD	Acetylendicarbonsäuredimethylester	m	Multiplett oder mittel
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin	<i>m</i>	<i>meta</i>
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat	M	molar (mol/L) oder Molmasse
dmdba	3,5,3',5'-Dimethoxydibenzylidenaceton	MDR	Multidrug Resistance
DMDO	Dimethyldioxiran	Me	Methyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Mes	Mesityl
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan		
3,5-DMP	3,5-Dimethylpyrazol		
DMP	Dess–Martin-Periodinan		

Abkürzungsverzeichnis

MHMDS	Metallhexamethyldisilazid (M = Li, Na, K)	s	Singulett oder stark
MHz	Megahertz	SAR	Structure–Activity Relationship
min	Minuten	SD	Standardabweichung
MOM	Methoxymethyl	Sdp.	Siedepunkt
MRP1	Multidrug Resistance Protein 1	<i>sec</i>	<i>sekundär</i>
MS	Massenspektrometrie	SET	Single Electron Transfer
<i>n</i>	<i>normal</i>	Smp.	Schmelzpunkt
n.b.	nicht bestimmt	sp.	Spezies
NBD	Nukleotid-Bindungs-Domäne	SSIP	solvensgetrenntes Ionen-Paar
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	t	Triplett oder Zeit
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	<i>t</i>	<i>tertiär</i>
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	T	Temperatur
NOE	Nuclear Overhauser Effect	Tab.	Tabelle(n)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	TAS-F	Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluoro-trimethylsilicat
<i>p</i>	<i>para</i>	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
<i>p</i> -ABSA	<i>para</i> -Acetamidobenzensulfonylazid	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
PCC	Pyridiniumchlorochromat	TBHQ	2- <i>tert</i> -Butylhydrochinon
PET	Photochemisch induzierter Elektronentransfer	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
PG	Protective Group	<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
P-gp	P-glycoprotein	Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
pH	pondus Hydrogenii	TFA	Trifluoressigsäure
PHOX	Phosphinoxazolin	tfa	Trifluoacetat
Ph	Phenyl	THF	Tetrahydrofuran
Piv	Pivaloyl	TIPS	Triisopropylsilyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluensulfonat	TMD	Transmembran-Domäne
Pr	Propyl	TMS	Trimethylsilyl
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluensulfonsäure	TOCSY	Total Correlated Spectroscopy
q	Quartett	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
R	Rest	TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
R _f	Retentionsfaktor	Tr	Trityl
RCM	Ring-Closing Metathesis	Ts	Tosyl (<i>para</i> -Toluensulfonyl)
Red-Al	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminium-hydrid	UV	Ultraviolett
ROESY	Rotating-Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	v/v	Volumenanteil
ROM	Ring-Opening Metathesis	w/v	Massenkonzentration
Rt	Raumtemperatur	w/w	Massenanteil
		w	schwach
		z. B.	zum Beispiel

Einleitung

MDR: Multidrug Resistance

Krebs ist nach Herz-Kreislauf-Krankheiten die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Im Jahre 2015 starben insgesamt 925200 Menschen, davon 226337 Individuen (24.5%) an den Folgen einer Krebserkrankung.¹ Die Karzinogenese wird als ein mehrstufiger Prozess anerkannt, in dem normale Zellen spezifische phänotypische Eigenschaften einschließlich Selbstversorgung mit Wachstumssignalen, Unempfindlichkeit gegenüber Antiwachstumssignalen, Vermeidung von Apoptose, unbegrenztes replikatives Potenzial, nachhaltige Angiogenese und die Fähigkeit zur Gewebeanvasion und Metastasierung, annehmen.² Die Krebs-Chemotherapie bezeichnet die Behandlung von Krebs mit Medikamenten, um eine Remission der malignen Neoplasie zu erreichen und beizubehalten. Eine große Herausforderung in der Chemotherapie ist die Entstehung der Multidrug Resistance (MDR), ein multifaktorielles Phänomen, welches durch eine Resistenz von Krebszellen gegenüber strukturell und mechanistisch unterschiedlichen Chemotherapeutika gekennzeichnet ist.³ Infolgedessen werden Antikrebsmittel unwirksam und der Erfolg der chemotherapeutischen Heilung wird beeinträchtigt. Einer der wichtigsten und am meisten studierten MDR-Mechanismen beruht auf dem erhöhten Arzneimittelausfluss von Krebszellen, der durch Mitglieder der Superfamilie der ATP-Bindungskassetten (ABC)-Transporter vermittelt wird.⁴ Diese Transmembranproteine transportieren zahlreiche strukturell nicht verwandte Zytostatika aktiv durch die Zellmembran in den extrazellulären Bereich. Der Prozess wird durch die Hydrolyse von ATP angetrieben. Drei prominente Vertreter von ATP-abhängigen Transportern, die eng mit der MDR assoziiert sind, lauten P-glycoprotein (P-gp, ABCB1), Multidrug Resistance Protein 1 (MRP1, ABCC1) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, ABCG2) (Abb. 1).⁵

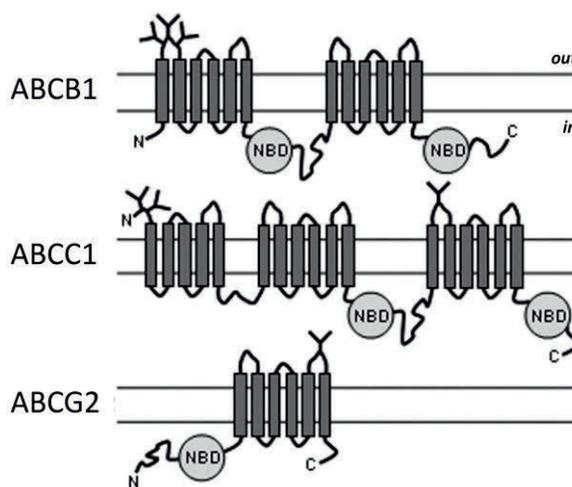


Abbildung 1. Struktur der ABC-Transporter ABCB1 (P-gp), ABCC1 (MRP1) und ABCG2 (BCRP). Die membrandurchspannenden α -Helices der Transmembran-Domänen (TMD) sind dunkelgrau und Nukleotid-Bindungs-Domänen (NBD) hellgrau markiert.⁵

Die Mitglieder der Superfamilie der ABC-Transporter sind vermutlich auf ein gemeinsames Membrantransporter-Gen als Vorfahren zurückzuführen, daher weisen sie Gemeinsamkeiten in der Organisation ihrer Domänen auf.⁵ Der prototypische ABC-Transporter besteht aus vier Domänen, wobei zwei Domänen in der Membran eingelagert sind (Transmembran-Domänen, TMDs). Jede TMD ist aus 5–10 membrandurchspannenden α -Helices aufgebaut, welche die Substrat-Bindungsregionen enthalten. Die anderen zwei Domänen sind die im Zytoplasma lokalisierten Nukleotid-Bindungs-Domänen (NBD), welche die Hydrolyse von ATP katalysieren und den aktiven Stofftransport antreiben. ABCB1 und ABCC1 entsprechen diesem Prototypen und ihre TMDs sind aus jeweils 6 α -Helices aufgebaut. ABCC1 weist allerdings eine dritte TMD am N-Terminus auf, welche aus 5 α -Helices besteht und dessen Funktion bislang ungeklärt ist.⁵ ABCG2 besitzt eine 6-Helix-TMD und eine NBD. Das Protein gehört der Klasse der "Halb-Transporter" an, welche erst nach einer Homodimerisierung ihre Funktion erhalten. Die Substrat-Bindungsregionen der ABC-Transporter weisen eine Polyspezifität auf und sind in der Lage, diverse zytotoxische Moleküle zu binden. Der Mechanismus des Substrat-Efflux wurde besonders genau am Beispiel von ABCB1 untersucht (Abb. 2).⁶ Für den Transport eines Moleküls sind zwei ATP-Hydrolyse-Ereignisse, welche nicht simultan geschehen, notwendig. Zunächst diffundiert das hydrophobe Substrat aus dem extrazellulären Bereich in die

¹ Quelle: Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. Einzusehen auf: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html.

² Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell* **2000**, *100*, 57–70.

³ Housman, G.; Byler, S.; Heerboth, S.; Lapinska, K.; Longacre, M.; Snyder, N.; Sarkar, S. *Cancers* **2014**, *6*, 1769–1792.

⁴ (a) Gottesman, M. M.; Fojo, T.; Bates, S. E. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 48–58. (b) Gottesman, M. M. *Annu. Rev. Med.* **2002**, *53*, 615–627.

⁵ Eckford, P. D. W.; Sharom, F. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2989–3011.

⁶ Aller, S. G.; Yu, J.; Ward, A.; Weng, Y.; Chittaboina, S.; Zhuo, R.; Harrell, P. M.; Trinh, Y. T.; Zhang, Q.; Urbatsch, I. L.; Chang, G. *Science* **2009**, *323*, 1718–1722.

Lipiddoppelschicht und gelangt aus der inneren Lage in die Substrat-Bindungsregion von ABCB1. Das Protein "saugt" die Moleküle förmlich aus der Membran (Staubsauger-Modell). Die Bindung des Substrats in den TMDs stimuliert die ATPase-Aktivität der NBDs. Die anschließende Bindung von zwei ATP und Hydrolyse des ersten ATP verursacht eine starke Konformationsänderung, welche zur Freisetzung des Substrats in den extrazellulären Bereich führt.⁷ Das zweite ATP-Hydrolyse-Ereignis ist vermutlich für die Wiederherstellung der Ausgangskonformation von ABCB1 notwendig und vervollständigt einen Katalysezyklus.⁶

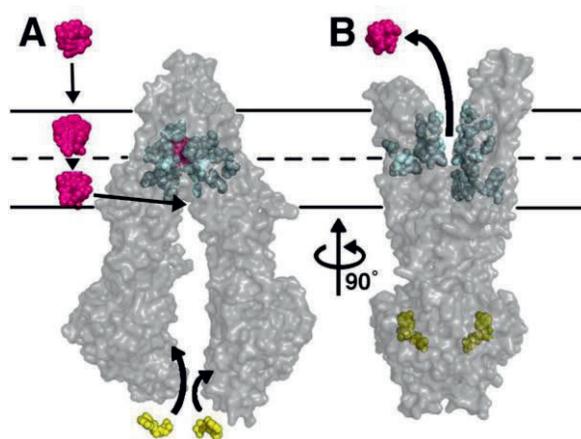


Abbildung 2. Mechanismus des Substrat-Efflux am Beispiel von MsbA, einem bakteriellen Homolog von P-gp (ABCB1). Das Substrat ist lila, die Bindungsregion blau und ATP gelb markiert.⁶

ABC-Transporter werden natürlicherweise in Geweben mit Schutzfunktionen wie Niere, Leber, Lunge, Darm, Plazenta oder der Blut-Hirn-Schranke exprimiert, wo sie den Efflux von potenziell zellschädigenden Xenobiotika vermitteln.^{4a,5} Betroffene Krebszellen überexprimieren diese Proteine und verringern somit die effektive intrazelluläre Wirkstoffkonzentration in Tumorgewebe unter einen therapeutischen Bereich. Eine Strategie zur Überwindung dieser Resistenzen in der Krebs-Chemotherapie beruht auf der Koadministration von Wirkstoffen und ABC-Transporter-Modulatoren, welche die Aktivität der Proteine hemmen, um die zelluläre Arzneimittelaufnahme wiederherzustellen.⁸ In klinischen Studien wurden einige Modulatoren in Kombination mit Chemotherapeutika verabreicht und Inhibitoren der dritten Generation, wie Tariquidar

⁷ Je nach Variante des Proteins kann der Transport des Substrats auch von der inneren in die äußere Lage der Lipiddoppelschicht erfolgen (Flippase-Modell). Von dort aus kann es zurück in den extrazellulären Bereich diffundieren, oder zumindest nicht direkt in das Innere der Zelle.

⁸ Shukla, S.; Ohnuma, S.; Ambudkar, S. V. *Curr. Drug Targets* **2011**, *12*, 621–630.

(1) oder Elacridar (2) (ABCB1/ABCG2-Inhibitoren) sowie Zosuquidar (3) oder Laniquidar (4) (ABCB1-Inhibitoren) (Abb. 3), zeigten vielversprechende Ergebnisse.⁹ Die Verbindungen wurden unter Anwendung zahlreicher Ansätze der kombinatorischen Chemie durch *De-novo*-Synthese zugänglich gemacht und profitieren von der sprießenden Datenbank für Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) der zugrundeliegenden Ligand-Protein-Interaktionen.¹⁰ Im Gegensatz zu Modulatoren der ersten und zweiten Generation, sind 1–4 keine Substrate der Membranproteine und hemmen deren Funktion nicht-kompetitiv.⁹

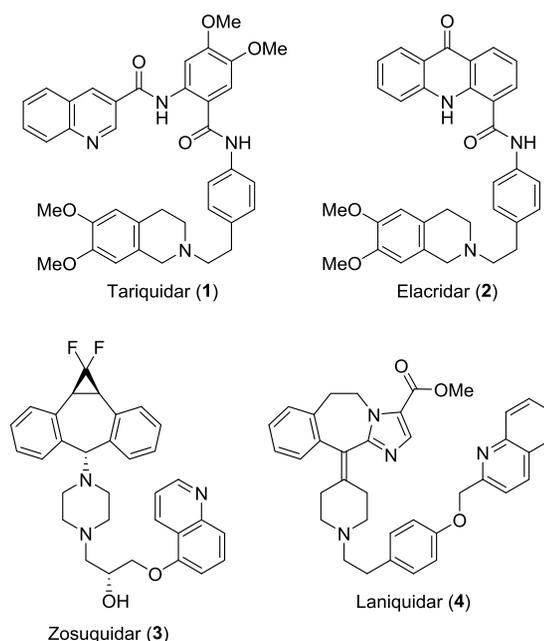


Abbildung 3. MDR-Modulatoren der dritten Generation. Duale ABCB1/ABCG2-Inhibitoren: Tariquidar (1) und Elacridar (2). Spezifische ABCB1-Inhibitoren: Zosuquidar (3) und Laniquidar (4).

Der klinische Erfolg der Modulatoren in Phase-III-Studien wurde jedoch durch eine erhöhte Toxizität, etwa durch nicht-spezifische Bindung der Inhibitoren an physiologische ABC-Transporter in der Blut-Hirn-Schranke, behindert.⁹ Zudem traten unerwünschte Wechselwirkungen mit Krebsmedikamenten auf, wie ein Eingriff in deren Pharmakokinetik durch Interaktion der Modulatoren mit dem Wirkstoff-metabolisierenden Enzym Cytochrom P450.¹⁰ Aus diesen Gründen ist die Suche nach selektiveren Inhibitoren mit geringerer Toxizität noch nicht abgeschlossen.

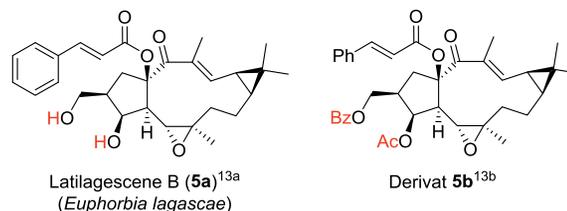
⁹ (a) Ren, F.; Shen, J.; Shi, H.; Hornicek, F. J.; Kan, Q.; Duan, Z. *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Cancer* **2016**, *1866*, 266–275. (b) Casco, S.; Soto-Vega, E. *Drugs Future* **2016**, *41*, 169–175.

¹⁰ Callaghan, R.; Luk, F.; Bebawy, M. *Drug Metab. Dispos.* **2014**, *42*, 623–631.

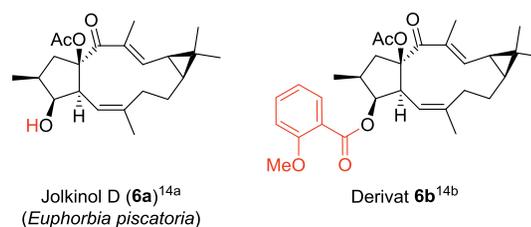
Naturstoffe als MDR-Modulatoren

Ein vielversprechender Ansatz zur Identifizierung neuartiger ABC-Transporter-Modulatoren konzentriert sich auf Phytochemikalien mit antikanzerogener Wirkung, da sie eine geringere Toxizität als gängige Medikamente aufweisen können.¹¹ In den letzten Jahren wurden Lathyran- und Jatrophan-Diterpenoid-Ester aus *Euphorbia* sp. (Wolfsmilch) auf ihre *In-vitro*-Aktivität als ABCB1-Inhibitoren evaluiert.^{12–16} Ferreira (Lathyranoide **5** und **6**),^{13,14} Jiao (Lathyranoide **7**)¹⁵ und Hiersemann (Jatrophanoide **8**)¹⁶ beschrieben die Synthese der nicht-natürlichen Naturstoff-abgeleiteten Ester **5–8b** und bewerteten ihre MDR-modulierenden Eigenschaften (Abb. 4). Ein allgemeiner Vergleich der inhibitorischen Aktivität der Modulatoren ist schwer möglich, da in den Studien unterschiedliche Methoden zur Quantifizierung angewendet wurden. Ferreira (**5,6**) gab die inhibitorische Potenz als Aktivitätsverhältnis an, Jiao (**7**) ermittelte EC₅₀- und IC₅₀-Werte und Hiersemann (**8**) gab prozentuale Inhibitionsraten in Bezug auf eine Positivkontrolle an. Ein direkter Vergleich ist nur zwischen Naturstoff (**a**) und dem jeweiligen Derivat (**b**) möglich. Die Derivatisierung durch Veresterung führte in allen Fällen zu einer deutlichen Steigerung der inhibitorischen Potenz gegenüber ABCB1 (und ABCG2 für **8**). In allen Studien bezüglich der ABCB1-Aktivität wurde Verapamil (**9**) als Kontrolle verwendet und so ein indirekter Vergleich zu **9** mög-

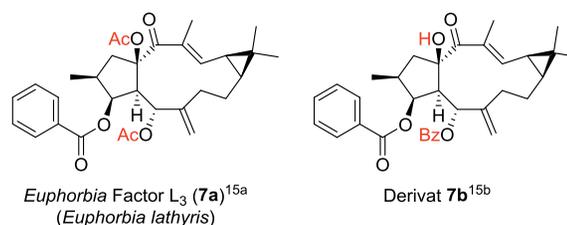
lich: **8a** wies eine etwa 0.1-fache Aktivität von **9** bei 10 µM auf, aber **8b** besaß eine mit **9** vergleichbare Potenz. **7a** zeigte die 2.2-fache, aber **7b** die 4.9-fache Aktivität von **9**. Für **5** und **6** ist der Vergleich nicht so trivial, da **9** in abweichender Konzentration eingesetzt



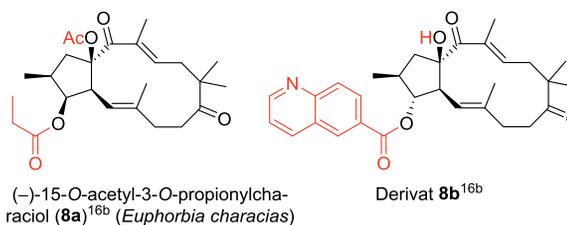
Aktivitätsverhältnis (ABCB1): **5a**: 28.1 (4 µg/mL); **9**: 9.7 (10 µg/mL)
5b: 68.9 (4 µg/mL); **9**: 13.7 (10 µg/mL)



Aktivitätsverhältnis (ABCB1): **6a**: 0.8 (2 µM); **9**: 20.0 (22 µM)
6b: 33.3 (2 µM); **9**: 12.5 (22 µM)



Inhibition (ABCB1): **7a**: IC₅₀ = 164 ± 6 µg/mL; **9**: IC₅₀ = 366 ± 7 µg/mL
7b: EC₅₀ = 1.0 ± 0.1 µM; **9**: EC₅₀ = 4.9 ± 0.7 µM



Inhibitionsrate (ABCB1): **8a**: 7.4 ± 3.6% (10 µM); **10**: 100% (10 µM)
8b: 51.3 ± 15.5% (10 µM); **10**: 100% (10 µM)
9: 57.6 ± 14.3% (10 µM); **10**: 100% (10 µM)
Inhibitionsrate (ABCG2): **8a**: k.E. (10 µM); **10**: 100% (10 µM)
8b: 71.4 ± 13.4% (10 µM); **10**: 100% (10 µM)

Inhibitoren zur Positivkontrolle:

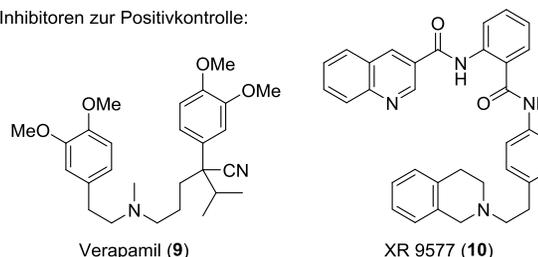


Abbildung 4. MDR-modulierende Eigenschaften der Lathyran- und Jatrophan-Diterpenoide **5–8a** aus *Euphorbia* sp. und der nicht-natürlichen Derivate **5–8b**.

¹¹ Nabekura, T. *Toxins* **2010**, *2*, 1207–1224.

¹² (a) Gao, J.; Aisa, H. A. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1767–1775. (b) Abdallah, H. M.; Al-Abd, A. M.; Salah El-Dine, R.; El-Halawany, A. M. *J. Adv. Res.* **2015**, *6*, 45–62. (c) Ferreira, M.-J. U.; Duarte, N.; Reis, M.; Madureira, A. M.; Molnár, J. *Phytochem. Rev.* **2014**, *13*, 915–935. (d) Vasas, A.; Hohmann, J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8579–8612. (e) Barile, E.; Borriello, M.; Pietro, A. D.; Doreau, A.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1756–1762. (f) Engi, H.; Vasas, A.; Rédei, D.; Molnár, J.; Hohmann, J. *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 3451–3458. (g) Corea, G.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Tagliatela-Scafati, O.; Appendino, G.; Ballero, M.; Simon, P.-N.; Dumontet, C.; Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3395–3402. (h) Hohmann, J.; Molnár, J.; Rédei, D.; Evanics, F.; Forgo, P.; Kálmán, A.; Argay, G.; Szabó, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2425–2431.

¹³ (a) Duarte, N.; Gyémánt, N.; Abreu, P. M.; Molnár, J.; Ferreira, M.-J. U. *Planta Med.* **2006**, *72*, 162–168. (b) Duarte, N.; Járdánházy, A.; Molnár, J.; Hilgeroth, A.; Ferreira, M.-J. U. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9323–9330.

¹⁴ (a) Reis, M.; Ferreira, R. J.; Santos, M. M.; Dos Santos, D. J. V.; Molnár, J.; Ferreira, M.-J. U. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 748–760. (b) Reis, M. A.; Ahmed, O. B.; Spengler, G.; Molnár, J.; Lage, H.; Ferreira, M.-J. U. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1411–1420.

¹⁵ (a) Jiao, W.; Dong, W. W.; Li, Z. F.; Deng, M. C.; Lu, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4786–4792. (b) Jiao, W.; Wan, Z.; Chen, S.; Lu, R.; Chen, X.; Fang, D.; Wang, J.; Pu, S.; Huang, X.; Gao, H.; Shao, H. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3720–3738.

¹⁶ (a) Schnabel, C.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2555–2558. (b) Schnabel, C.; Sterz, K.; Müller, H.; Rehbein, J.; Wiese, M.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 512–522.

wurde. Allerdings wurde für **5a**, **5b** und **6b** eine deutlich höhere inhibitorische Potenz im Vergleich zu **9** ermittelt, lediglich **6a** war inaktiv. Interessanterweise hemmte **8b** die Aktivität von ABCG2 zu 71% bei 10 μM im Vergleich zu einem MDR-Modulator der dritten Generation, XR9577 (**10**) (100%). **8a** zeigte aber keinen Effekt (k.E.). Die Vergleiche zwischen Naturstoff (**a**) und Derivat (**b**) zeigen, in welcher hohen Ausmaße die Aktivität der Inhibitoren durch Einführung aromatischer Ester gesteigert werden konnte.

Die Aufstellung von einheitlichen Struktur–Aktivitäts–Beziehungen aus den Studien^{12–16} gestaltet sich mitunter schwierig und zum Teil werden widersprüchliche Aussagen beobachtet. Eine Ursache ist die hohe konformative Flexibilität des elf- bzw. zwölfgliedrigen Rings im Lathyran- bzw. Jatrophan-Grundgerüst. Die Konformation wird von sterischen Wechselwirkungen der Substituenten beeinflusst und geringe Unterschiede im Substitutionsmuster führen zu teils starken konformativen Veränderungen.^{12f} Im Allgemeinen führt eine höhere Lipophilie zu einer erhöhten Aktivität.^{12–16} Die Steuerung der Lipophilie durch Acylierung der Hydroxylgruppen mit Benzoyl- oder Methoxybenzoyl-Resten (**5–7b**) ist ein nützliches Werkzeug, um potentere Inhibitoren zu generieren.^{13–15} Lipophile Substrate und Modulatoren gelangen direkt aus der Plasmamembran in die Bindungsregion der Membranproteine.⁶ Deshalb weisen Inhibitoren, die sich in der Lipiddoppelschicht akkumulieren, eine erhöhte Affinität gegenüber den ABC-Transportern auf. Außerdem wurde gezeigt, dass die Ligand–Protein–Interaktion hauptsächlich hydrophober Natur ist und Modulatoren mit lipophilen aromatischen Resten stärker binden.¹⁷ Neben der Lipophilie ist die Anwesenheit zumindest eines Wasserstoffbrücken-Akzeptors unerlässlich für eine effektive molekulare Erkennung.¹⁷ Daher hat die Einführung von Nicotinoyl- oder Chinolinoyl-Resten (**8b**) einen positiven Einfluss auf die inhibitorische Potenz.^{16,18} Das Brønsted-basische Stickstoffatom dient als Wasserstoffbrücken-Akzeptor und unterstützt die spezifische Bindung an ABC-Transporter.¹⁹ Die makrocyclischen Jatrophan- und Lathyran-Diterpenoide können wertvolle Leitverbindungen für die Wirkstoffentwicklung darstellen, jedoch sind tiefergehende SAR-Studien für ein besseres Verständnis ihrer Inter-

aktion mit ABC-Transportern erforderlich, um Derivate mit gesteigerter Aktivität zu erzeugen.¹⁷

Homoverrucosan-Diterpenoide

Naturstoffe auf Basis des Homoverrucosan-Grundgerüsts **11** stellen seltene Vertreter in der Klasse der Diterpene dar (Abb. 5).²⁰ Sie wurden aus marinen und terrestrischen Quellen isoliert und zeichnen sich durch eine 5(A)–6(B)–7(C)-tricyclic Kernstruktur aus.²¹ Das charakteristische Substitutionsmuster der Cyclohepta[e]hydrindane beinhaltet eine Isopropylgruppe an C1 und drei Methylgruppen an C3a, C5a und C9. In den natürlichen A–B-*trans*,B–C-*trans*-anellierten Homoverrucosanoiden **12–14** liegen die angularen Methylgruppen an den quartären stereogenen Ringkohlenstoffatomen C3a und C5a in einer *trans*-Anordnung vor (Abb. 5). Im siebengliedrigen C-Ring befindet sich eine trisubstituierte Doppelbindung an C9/C10. Der Anteil an sauerstoffhaltigen Funktionalitäten ist überschaubar und reicht nicht über die Stufe eines Triols hinaus.^{21d} Das Isopropyl-tragende Chiralitätszentrum an C1 kann, je nach Ursprung des Naturstoffs, eine *epi*-Konfiguration aufweisen.

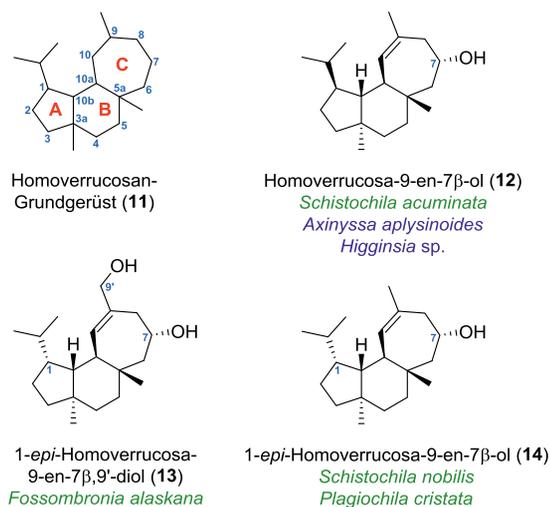


Abbildung 5. Das Homoverrucosan-Grundgerüst **11** und die Homoverrucosanoide **12–14** aus terrestrischen Lebermoosen sowie marinen Schwämmen.

¹⁷ Ferreira, R. J.; Dos Santos, D. J. V.; Ferreira, M. J. U.; Guedes, R. C. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 1315–1324.

¹⁸ Die Anwesenheit eines Nicotinsäureesters im Jatrophan-Grundgerüst führte zu einer der oben erwähnten widersprüchlichen Beobachtungen. In Arbeiten von Hohmann wurde die inhibitorische Potenz der Modulatoren durch einen Nicotinoyl-Rest erhöht.^{12h} Die Studien von Lanzotti führten zu einem gegenteiligen Ergebnis.^{12g}

¹⁹ Ecker, G.; Huber, M.; Schmid, D.; Chiba, P. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 791–796.

²⁰ Breitmaier, E. *Terpene – Aromen, Düfte, Pharmaka, Pheromone*. Wiley-VCH, Weinheim, 2. Auflage, **2005**.

²¹ (a) Cassidy, M. P.; Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1187–1195. (b) Asakawa, Y.; Masuya, T.; Tori, M.; Fukuyama, Y. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3509–3511. (c) Chen, J.-A.; Huang, C.-D.; Wu, C.-L. *J. Chin. Chem. Soc.* **1992**, *39*, 263–266. (d) Valcic, S.; Huch, V.; Veith, M.; Becker, H. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 199–203. (e) Compagnone, R. S.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 145–148. (f) Grammes, C.; Burkhardt, G.; Veith, M.; Huch, V.; Becker, H. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1495–1502.

Der einfachste Vertreter der Homoverrucosan-Diterpenoide ist das Homoverrucosa-9-en-7 β -ol (**12**), welches aus dem taiwanesischen Lebermoos *Schistochila acuminata*,^{21c} dem palauischen Schwamm *Axinyssa aplysinoides*^{21e} und dem westaustralischen Schwamm *Higginsia* sp.^{21a} isoliert wurde (Abb. 5). Das C1-Epimer von **12**, 1-*epi*-Homoverrucosa-9-en-7 β -ol (**14**), wurde aus dem Extrakt des neuseeländischen Lebermooses *Schistochila nobilis*^{21b} und des kolumbianischen Lebermooses *Plagiochila cristata*^{21d} erhalten. Das höher oxidierte 1-*epi*-Homoverrucosa-9-en-7 β ,9'-diol (**13**) wurde in dem seltenen arktischen Lebermoos *Fossombronia alaskana*^{21f} gefunden. Aus chemotaxonomischer Sicht ist es überraschend, dass Sekundärmetabolite wie **12** in Organismen sowohl terrestrischen als auch marinen Ursprungs gefunden wurden.^{21e} Diese Tatsache ist ein Indiz für die Symbiogenese, welche die Quelle zahlreicher bioaktiver Naturstoffe in bakteriellen Symbionten, und nicht im eigentlichen Wirtsorganismus, ausmacht.^{22,23}

Die Gagunine

Eine besondere Familie unter den Homoverrucosan-Diterpenoiden stellen die Gagunine A–G (**16–22**) dar (Abb. 6). Die marinen Naturstoffe wurden im Jahre 2002 von Shin und Mitarbeitern aus einem tiefroten planaren Schwamm der Gattung *Phorbas* isoliert.²⁴ Das Tier wurde im Juli 2000 in Südkorea vor der Küste der Insel Gagu-Do aus einer Tiefe von 20–25 Metern per Hand gesammelt. Die Gagunine **16–22** weisen ein äußerst seltenes 1,3a-Bis-*epi*-konfiguriertes Homoverrucosan-Grundgerüst auf, welches eine *cis*-Anordnung der angularen Methylgruppen an C3a und C5a in sich trägt und nur in Verbindungen aus dem marinen Schwamm *Phorbas* sp. anzutreffen ist. Ein weiteres einzigartiges Merkmal der A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[e]hydrindanoide ist der hohe Anteil an oxygenierten Funktionalitäten. Die fünf oder sechs Hydroxylgruppen liegen zum größten Teil verestert vor und verleihen dem 5–6–7-tricarbo-cyclischen Grundgerüst eine außerordentlich hohe molekulare Komplexität im Hinblick auf die Konstitution und Stereochemie der Naturstoffe **16–22**. (+)-Gagunin

E (**20**) stellt einen besonders interessanten Vertreter der Gagunine dar, da er in ersten biologischen Studien eine beachtliche Zytotoxizität gegenüber der humanen Leukämie-Zelllinie K562 aufwies (*vide infra*).

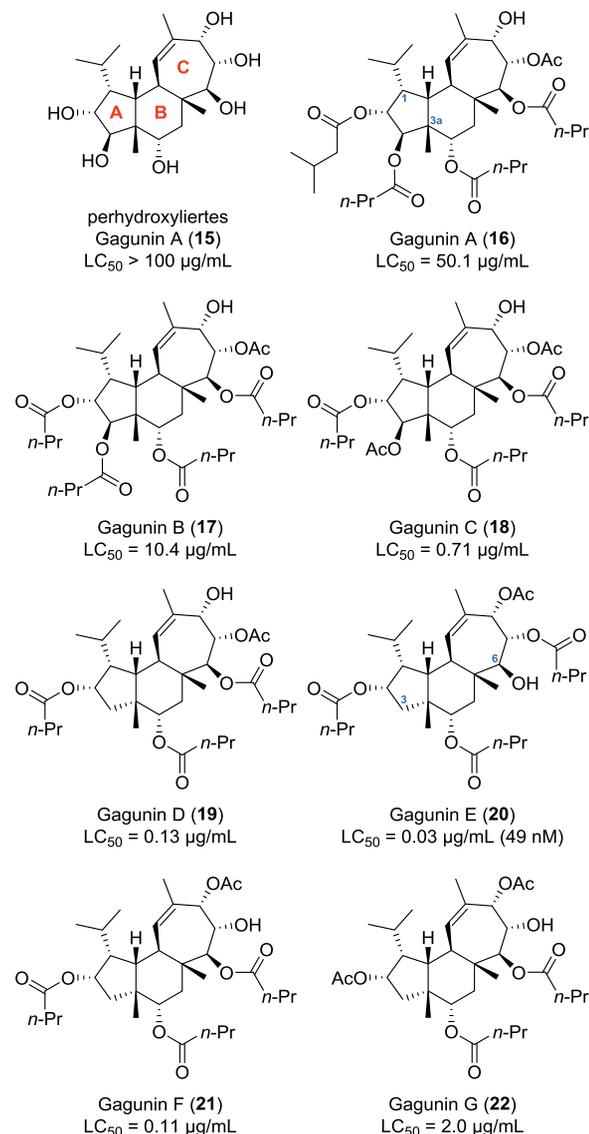


Abbildung 6. Die Homoverrucosan-Diterpenoide Gagunin A–G (**16–22**) aus dem roten Schwamm *Phorbas* sp. und das perhydroxylierte Derivat **15**.

Die Isolierung der Gagunine A–G (**16–22**) erfolgte aus einem Exemplar des tiefroten Schwamms *Phorbas* sp., welches nach der Bergung vom Meeresboden direkt eingefroren und bis zur chemischen Untersuchung bei –25 °C gelagert wurde. Die lyophilisierte Probe (1.8 kg Trockengewicht) wurde zerkleinert und wiederholt mit MeOH (3 \times) sowie CH₂Cl₂ (2 \times) extrahiert. Anschließend wurde der vereinte Rohextrakt (18.9 g) durch Lösungsmittel-Partitionierung fraktioniert. Die erste Partitionierung erfolgte zwischen *n*-BuOH und H₂O. Die *n*-BuOH-Phase wurde mit CH₂Cl₂ und H₂O

²² Für Übersichtsartikel über den bakteriellen Ursprung bioaktiver Sekundärmetabolite in marinen Schwämmen siehe: (a) Piel, J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 519–538. (b) Referenz 23c. (c) Brinkmann, C. M.; Marker, A.; Kurtböke, D. *Diversity* **2017**, *9*, 40.

²³ Für Übersichtsartikel über endophytische Bakterien als Quelle bioaktiver Naturstoffe in Pflanzen siehe: (a) Strobel, G.; Daisy, B.; Castillo, U.; Harper, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 257–268. (b) Referenz 22a. (c) Piel, J. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 338–362

²⁴ Rho, J.-R.; Lee, H.-S.; Sim, C. J.; Shin, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9585–9591.

extrahiert und der Extrakt der CH₂Cl₂-Phase (8.81 g) zwischen 15% wässrigem MeOH und *n*-Hexan partitioniert. Der Extrakt der polaren Phase (3.93 g) wurde auf einer C₁₈-reverse-phase-Säule chromatographisch gereinigt. Die Fraktion (490 mg), welche mit 10% wässrigem MeOH eluierte, wurde einer reverse-phase-HPLC (YMC-ODS-A-Säule, 20% wässriges MeOH) unterzogen, um die Gagunine A–G (**16–22**) als farblose Feststoffe zu erhalten. Die Gagunine A (**16**) (20.4 mg) und B (**17**) (59.0 mg) waren rein, die anderen Metaboliten hingegen verunreinigt. Reinigung durch normal-phase-HPLC (YMC-SiO₂-Säule, 25% EtOAc in *n*-Hexan) lieferte die Gagunine C (**18**) (1.5 mg), D (**19**) (5.9 mg), E (**20**) (3.1 mg), F (**21**) (5.8 mg) und G (**22**) (2.9 mg).

Die Strukturaufklärung der Gagunine A–G (**16–22**) erfolgte durch hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRFABMS) sowie IR-, 1D NMR- und 2D NMR-Spektroskopie. Die Zuordnung der Konstitution beruht auf der Interpretation von ¹H NMR-, ¹³C NMR-, ¹H¹H COSY-, ¹H¹H TOCSY-, ¹H¹³C HSQC- und ¹H¹³C HMBC-Experimenten für **16–22**. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Deutung von ¹H¹H ROESY- und ¹H NOESY-Experimenten am Beispiel der Gagunine A (**16**) und F (**21**) sowie dem Derivat **15**. Die Summenformel von Gagunin E (**20**) C₃₄H₅₄O₉ wurde durch HRFABMS in Kombination mit der Interpretation des ¹³C NMR-Spektrums ermittelt. Die Auswertung der IR-spektroskopischen Daten ließ auf die Anwesenheit von Ester- und Hydroxylgruppen schließen. Das ¹H-NMR-Spektrum deutete eine nicht-zuckerartige Struktur des hoch oxidierten Metaboliten **20** an und im ¹³C-NMR-Spektrum wurde eine trisubstituierte Doppelbindung ausgemacht. Die Interpretation der 1D NMR-Daten ließ auf ein tricyclicsches Grundgerüst schließen. In Kombination mit den 2D-NMR-Experimenten wurde die Konnektivität aller H- und C-Atome aufgeklärt und die Struktur des Diterpenoids der Homoverrucosan-Klasse zugeordnet. Die relative Konfiguration von Gagunin E (**20**) wurde nur in Analogie zu **16**, **21** und **15** vorgeschlagen, für welche umfangreiche 2D ROESY und 1D NOESY-Experimente die Grundlage für eine strukturelle Zuordnung bildeten. Die 3*a*-*epi*-Konfiguration (A–B-*cis*-Anellierung) sowie die 1-*epi*-Konfiguration wurden unter anderem durch sichtbare NOE-Korrelationen zwischen 3*a*-CH₃ und 1-H/10*b*-H sowie 1-H und 10*b*-H bestätigt. NOE-Korrelationen zwischen 4-H und 3*a*-CH₃/5-H^{Re}/5*a*-CH₃ deuteten auf eine *cis*-Anordnung der angularen Methylgruppen an C3*a* und C5*a* hin. Die B–C-*trans*-Anellierung wurde durch NOE-Korrelationen zwischen 5*a*-CH₃ und 7-H/5-

H^{Re}/10*b*-H sowie 6-H und 10*a*-H/5-H^{Si} gesichert. Die absolute Konfiguration der Mitglieder der Familie der Gagunine blieb ungeklärt.

Die Gagunine A–G (**16–22**) wurden in einem Zytotoxizitäts-Assay auf ihre biologische Aktivität gegenüber der humanen Leukämie-Zelllinie K562 untersucht, da bereits der Rohextrakt aus *Phorbas* sp. eine signifikante Zytotoxizität (LC₅₀ < 1 µg/mL) aufwies.²⁴ Die aktivste Verbindung stellte das Gagunin E (**20**) mit einer halbletalen Konzentration von LC₅₀ = 0.03 µg/mL (49 nM) dar. Die beachtlichen Unterschiede in der Zytotoxizität der Metaboliten sind bemerkenswert und ermöglichen erste Überlegungen zu Struktur–Aktivitäts–Beziehungen. Verbindungen **16** und **17** enthalten einen sperrigen Substituenten an C3 (Butyrat) und sind weit weniger aktiv als **18–22**, die entweder eine Acetoxygruppe oder ein H-Atom an der gleichen Position besitzen. Gagunin E (**20**) verfügt über eine freie Hydroxylgruppe an C6 und ist deutlich potenter als andere, die eine C7-OH- oder C8-OH-Gruppe aufweisen. Das perhydroxylierte Derivat **15** wurde durch Behandlung von Gagunin A (**16**) mit KOH erhalten und war biologisch inaktiv (LC₅₀ > 100 µg/mL). Verbindung **15** war vermutlich zu hydrophil, um die Plasmamembran der Zellen zu durchdringen. Dies führte zu einer Verringerung der intrazellulären Konzentration und somit zu einem vollständigen Wirkungsverlust.²⁵

Im Jahre 2008 isolierten Shin und Mitarbeiter zehn weitere Mitglieder der Familie der Gagunine aus einer erneut gesammelten Probe eines roten Schwamms der Gattung *Phorbas*.^{26,27} Die Gagunine H–Q sind ebenfalls penta- oder hexaoxygenierte Homoverrucosanoide mit einer 1,3*a*-Bis-*epi*-Konfiguration. Die neuen Verbindungen sind Derivate der Gagunine **16–22** in Bezug auf die Anordnung der Ester-Substituenten. Die Zytotoxizität der Gagunine H–Q gegenüber der Zelllinie K562 war für jeden Metaboliten geringer als die des Gagunin E (**20**).²⁸ Diese Beobachtung lässt sich durch die zuvor aufgestellten Struktur–Aktivitäts–Beziehungen erklären (*vide supra*). Die Gagunine H–Q enthalten alle einen Ester-Substituenten an C6 (Acetat oder Butyrat) und keine freie Hydroxylgruppe wie **20**.

²⁵ Klebe, G. *Wirkstoffdesign*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2. Auflage, 2009.

²⁶ Jang, K. H.; Jeon, J.; Ryu, S.; Lee, H.-S.; Oh, K.-B.; Shin, J. J. *Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1701–1707.

²⁷ Interessanterweise wurde die biologisch aktivste Verbindung Gagunin E (**20**) nicht in der neuen Probe des Schwamms *Phorbas* sp. gefunden. Die Gagunine A–D (**16–19**), F (**21**) und G (**22**) wurden hingegen isoliert.

²⁸ Die Gagunine A–D (**16–19**), F (**21**) und G (**22**) wurden erneut auf ihre zytotoxische Wirkung gegenüber K562-Zellen untersucht. Die ermittelten LC₅₀-Werte liegen in derselben Größenordnung wie in der ersten Evaluation im Jahre 2002.²⁴

Schwämme und *Phorbas* sp.

Der tiefrote planare Schwamm *Phorbas* sp. von Gagu-Do, Südkorea, gehört der Ordnung der *Poecilosclerida* (Unterordnung *Myxilina*, Familie *Hymedesmiidae*) an (Tab. 1).^{24,26,29} Die Ordnung der *Poecilosclerida* wird zur Klasse der Hornkieselschwämme (*Demospongiae*) gezählt, welche mit 83% aller Arten die größte Klasse im Stamm der Schwämme (*Porifera*) darstellt.³⁰ Heutzutage sind 8553 anerkannte Arten von Schwämmen bekannt, allerdings wird eine mindestens doppelt so hohe Anzahl angenommen.³⁰

Tabelle 1. Taxonomische Klassifizierung des roten Schwammes *Phorbas* sp. von Gagu-Do, Südkorea.

Domäne	Eukaryoten (<i>Eukaryota</i>)
Reich	Tiere (<i>Animalia</i>)
Stamm	Schwämme (<i>Porifera</i>)
Klasse	Hornkieselschwämme (<i>Demospongiae</i>)
Ordnung	<i>Poecilosclerida</i>
Unterordnung	<i>Myxilina</i>
Familie	<i>Hymedesmiidae</i>
Gattung	<i>Phorbas</i>
Art	–



Abbildung 7. *Phorbas fictitius*.³¹

Die sessilen Tiere überleben seit etwa 600 Millionen Jahren in verschiedenen und extremen Umgebungen in den Meeren der Erde.^{22c} Diese Tatsache zeigt, dass moderne Schwämme anpassungsfähige und hochent-

wickelte Organismen sind. Schwämme zählen zu den filtrierenden Suspensionsfressern und pumpen große Mengen Meerwasser (bis zu 24 m³ pro kg Schwamm pro Tag), welches 1–5 × 10⁶ Bakterien pro mL enthält, durch ihren Organismus.³² Sie sind Wirte für eine große Gemeinschaft von Mikroorganismen, wie Bakterien und Pilzen. Einige der Symbionten sind wahrscheinlich wirtsspezifisch und ihre Zahl kann bis zu 50% des gesamten Schwammgewebevolumens ausmachen.³² Von der symbiotischen Beziehung können die Schwämme durch Bereitstellung von Nährstoffen, dem Transport von Abfallprodukten, der chemischen Abwehr durch Sekundärmetabolite oder einem Beitrag zur mechanischen Struktur profitieren.³²

Biosynthese

Terpene und Terpenoide bilden eine breit gefächerte Klasse von Naturstoffen, welche dem Sekundärmetabolismus von Pflanzen, Pilzen, Bakterien und seltener Tieren entstammen. In Pflanzen werden sie beispielsweise als Duftstoffe in ätherischen Ölen gefunden, dienen als Lockstoffe für Nützlinge oder der Abwehr von Fraßfeinden und Schädlingen.²⁰ In vielen Fällen weisen Terpenoide pharmakologische Eigenschaften auf, wie z. B. die zytostatische Wirkung von Paclitaxel (Taxol).³³ Bereits im Jahre 1885 beschrieb Wallach, dass die Sekundärmetaboliten aus Isopren-Einheiten aufgebaut sind.³⁴ Mit der "Biogenetischen Isoprenregel" formulierte Ruzicka im Jahre 1953 die Annahme, dass in der Biosynthese biologische Isopren-Einheiten miteinander zu Terpenen verknüpft werden.³⁵ Einige Jahre später identifizierten Lynen und Mitarbeiter Isopentenylpyrophosphat (IPP) als biologische Isopren-Einheit.³⁶ IPP wird in Tieren, Pilzen und einigen Pflanzen nach dem Acetat-Mevalonat-Weg³⁷ sowie in Bakterien, Algen und Pflanzen nach dem Methylerythritolphosphat-Weg³⁸ gebildet. Eine enzymatische Isomerisierung von IPP zu Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) wird durch die IPP-Isomerase katalysiert. Die Verknüpfung von IPP und DMAPP ergibt Geranylpyrophosphat (C₁₀, GPP). In analoger Weise kann GPP mit IPP zu Farnesylpyrophosphat (C₁₅, FPP) und weiter zu Geranylgeranylpyrophosphat (C₂₀,

²⁹ Die Oberflächenmorphologie des Schwamms war unregelmäßig und bestand aus bergartigen Spitzen. Die Textur war sehr weich. Mikroskopische Öffnungen (Einstrom-Poren) waren zahlreich und größere Öffnungen (Ausstrom-Poren) selten.

³⁰ Van Soest, R. W. M.; Boury-Esnault, N.; Vacelet, J.; Dohrmann, M.; Erpenbeck, D.; De Voogd, N. J.; Santodomingo, N.; Vanhoorne, B.; Kelly, M.; Hooper, J. N. A. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e35105.

³¹ Bildquelle: http://www.tokaiki.net/taxa/files/1913/3352/8273/Phorbas_fictitius_00.jpg (08.12.2017).

³² Wang, G. J. *Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 545–551.

³³ Gradishar, W. J.; Tjulandin, S.; Davidson, N.; Shaw, H.; Desai, N.; Bhar, P.; Hawkins, M.; O'Shaughnessy, J. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 7794–7803.

³⁴ Wallach, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1885**, *227*, 277–302.

³⁵ Ruzicka, L. *Experientia* **1953**, *9*, 357–396.

³⁶ Lynen, F.; Eggerer, H.; Henning, U.; Kessel, I. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 738–742.

³⁷ Mizioroko, H. M. *Arch. Biochem. Biophys.* **2011**, *505*, 131–143.

³⁸ Rohmer, M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565–574.

GGPP) verlängert werden. Diese Reaktionen werden durch GPP-, FPP- bzw. GGPP-Synthasen katalysiert. Die kationische Cyclisierung dieser Terpen-Vorläufer wird durch spezifische Cyclasen (z. B. Taxadien-Synthase) katalysiert und liefert die Terpen-Grundgerüste (z. B. Taxadien, Taxan-Grundgerüst).³⁹ Anschließende enzymatische Oxidation (z. B. Cytochrom P450) der Kohlenwasserstoffe führt zu den entsprechenden Terpenoiden (z. B. Taxol).⁴⁰

Die Biosynthese von Homoverrucosan-Diterpenoiden wurde bisher noch nicht aufgeklärt. Der biogenetische Ursprung der strukturell verwandten Cyathan-, Verrucosan- und Neoverrucosan-Diterpenoide wurde hingegen detailliert untersucht und die Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf die Bildung des Homoverrucosan-Grundgerüsts zu. Die Cyathan-Diterpenoide besitzen die 5–6–7-tricarbo-cyclische Kernstruktur **23** (Abb. 8), die sich nur in der Position der Methylgruppe im siebengliedrigen C-Ring (C8-Me) vom Homoverrucosan-Grundgerüst **11** (C9-Me) (Abb. 5) unterscheidet. Die ersten Cyathane wurden 1971 aus dem Vogelnebstpilz *Cyathus helenae*⁴¹ isoliert und die Aufklärung der Biosynthese erfolgte einige Jahre später am Beispiel des Cyathatriols (**24**) aus *Cyathus earlei*.⁴² Die Neoverrucosan- und Verrucosan-Diterpenoide zeichnen sich durch die 5–6–6–3-tetracarbo-cyclischen Grundgerüste **25** bzw. **27** aus, die sich nur im Verknüpfungspunkt des Cyclopropanrings unterscheiden. Die Homoverrucosane und Cyathane können durch eine Ringerweiterung aus Verrucosanen (Bruch der C7/C9-Bindung) bzw. Neoverrucosanen (Bruch der C8/C10-Bindung) hervorgehen. Die Isolierung von Verrucosanen und Neoverrucosanen erfolgte erstmals in den Jahren 1978⁴³ bzw. 1980⁴⁴ aus dem Lebermoos *Mylia verrucosa*. Die Biosynthese der Sekundärmetaboliten wurde am Beispiel des Verrucosan-10 β -ol (**28**) aus dem Eubakterium *Chloroflexus aurantiacus*⁴⁵ bzw. des 1-*epi*-Neoverrucosans **26** aus dem Lebermoos *Fossombronina alaskana*⁴⁶ aufgeklärt. Die Verknüpfung der Isopren-Einheiten in den Naturstoffen wurde

durch den *In-vivo*-Einbau von ¹³C-markiertem Acetat (für **24** und **28**) sowie ¹³C-markierter Glucose (für **26**) und anschließender Auswertung des Isotopenmarkierungsmusters von **24**, **26** und **28** durch NMR-Spektroskopie bestimmt (Abb. 8).

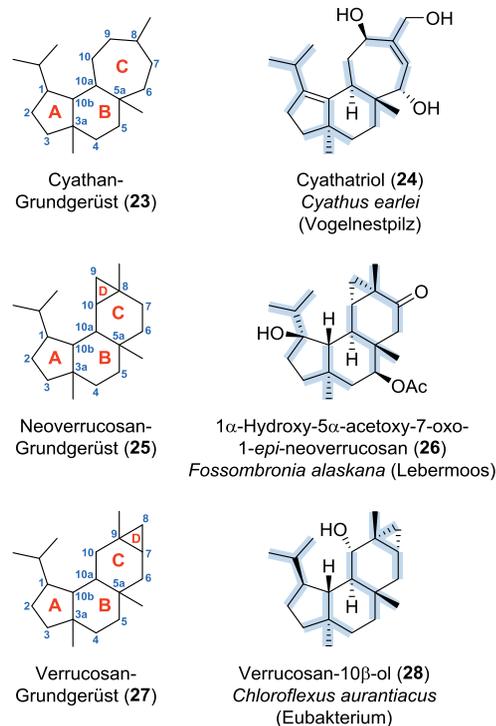


Abbildung 8. Grundgerüste der Cyathane (**23**), Neoverrucosane (**25**) und Verrucosane (**27**) sowie die Verknüpfung der Isopren-Einheiten in den Naturstoffen **24**, **26** und **28** durch Isotopenmarkierung.

Das Wissen über die Verknüpfung der C₅-Einheiten ließ Rückschlüsse auf die Biosynthese der Naturstoffe zu (Abb. 9).^{42,45,46} Der erste Schritt in der Cyclase-katalysierten Reaktion ist ein 1,3-Shift des Pyrophosphats in GGPP (**29**) über eine [3,3]-Umlagerung, die zum (*S*)-Geranylinaloylpyrophosphat (**30**) führt. Die Solvolyse des allylischen Pyrophosphats in **30** löst einen kationischen Cyclisierungsprozess aus, welcher das bicyclische ionische Intermediat **31** ergibt. Als nächstes liefert eine Wagner–Meerwein-Umlagerung (1,2-Umlagerung) das Zwischenprodukt **32**, dessen kationisches Zentrum durch die Isopropyliden-Doppelbindung unter Bildung des tricyclischen Ions **33** angegriffen wird. Ein 1,5-Hydrid-Shift liefert das Cyathan-Homoallyl-Kation **34**,⁴⁷ welches unter Cyclopropanringbildung in das Neoverrucosan-Kation **35** umgewandelt wird. Eine sigmatrope Umlagerung (1,3-Alkyl-Shift) führt zum Verrucosan-Kation **36**. Die

³⁹ Christianson, D. W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11570–11648.

⁴⁰ Hezari, M.; Croteau, R. *Planta Med.* **1997**, *63*, 291–295.

⁴¹ Allbutt, A. D.; Ayer, W. A.; Brodie, H. J.; Johri, B. N.; Taube, H. *Can. J. Microbiol.* **1971**, *17*, 1401–1407.

⁴² Ayer, W. A.; Lee, S. P.; Nakashima, T. T. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3338–3343.

⁴³ (a) Matsuo, A.; Nozaki, H.; Nakayama, M.; Hayashi, S.; Takaoka, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 198–200. (b) Takaoka, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2711–2718.

⁴⁴ Matsuo, A.; Nozaki, H.; Nakayama, M.; Takaoka, D.; Hayashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 822–823.

⁴⁵ Rieder, C.; Strauß, G.; Fuchs, G.; Arigoni, D.; Bacher, A.; Eisenreich, W. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 18099–18108.

⁴⁶ Eisenreich, W.; Rieder, C.; Grammes, C.; Heßler, G.; Adam, K.-P.; Becker, H.; Arigoni, D.; Bacher, A. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 36312–36320.

⁴⁷ Der 1,5-Hydrid-Shift wurde durch ²H-Markierung unter Verwendung von ²H-markierter Glucose am Beispiel des 1-*epi*-Neoverrucosans **26** aus *Fossombronina alaskana* nachgewiesen.⁴⁶

Biosynthese der Diterpenoide wird durch die Reaktion von **35** oder **36** mit dem Lösungsmittel H₂O beendet und liefert Neoverrucosan-7β-ol (**38**) und Verrucosan-10β-ol (**28**). Eine anschließende Oxidation der Diterpenole liefert komplexere Vertreter der Substanzklasse, wie etwa das 1α-Hydroxy-5α-acetoxy-7-oxo-1-*epi*-neoverrucosan (**26**). Die 1-*epi*-Konfiguration von **26** wird durch die von GGPP (**29**) eingenommene Konformation in der Cyclase bestimmt.⁴⁶

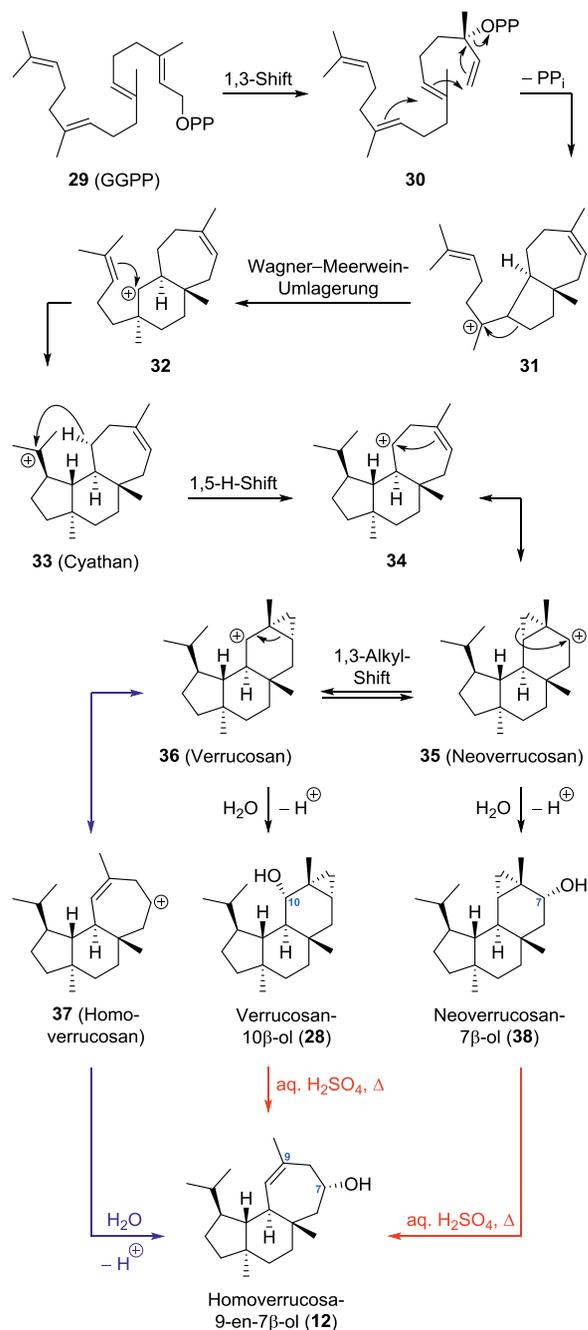


Abbildung 9. Cyathan-, Neoverrucosan- und Verrucosan-Biosynthese, Hypothese zur Homoverrucosan-Biosynthese (blau) und experimentelle Befunde aus den Studien von Piers (rot).

Eine simple Cyclopropanringöffnung ausgehend vom Verrucosan-Kation **36** führt zum Homoverrucosan-Homoallyl-Kation **37** und schließt die Homoverrucosan-Biosynthese formal ab (Abb. 9). Diese Hypothese wird durch experimentelle Befunde in der Total-synthese des Homoverrucosa-9-en-7β-ol (**12**) von Piers unterstützt.⁴⁸ Die Behandlung von **38** und **28** mit wässriger Schwefelsäure bei erhöhten Temperaturen liefert den Naturstoff **12** durch homoallylische Ring-erweiterung.⁴⁹ Die Säure-vermittelte Ionisierung der α-Hydroxycyclopropane **38** und **28** ergibt die Kationen des Neoverrucosan-Typs (**35**) und des Verrucosan-Typs (**36**), die durch einen 1,3-Alkyl-Shift ineinander umgewandelt werden. Durch eine Cyclopropyl-carbinyl-Homoallyl-Umlagerung sind die Homoallyl-Kationen **34** bzw. **37** zugänglich. Die Reaktion von **37** mit H₂O liefert schließlich Homoverrucosa-9-en-7β-ol (**12**). Die Diastereoselektivität der Reaktion ist auf die anchimere Unterstützung des Cyclopropanrings in der Ionisierung zurückzuführen, welche das ringerweiterte Produkt **12** unter Retention der Konfiguration an C7 liefert.⁴⁹

Die Biosynthese der Homoverrucosanoide Gagunin A–G (**16–22**)²⁴ und H–Q²⁶ sollte ebenfalls nach dem hier vorgeschlagenen Mechanismus ablaufen. Die seltene 1,3a-Bis-*epi*-Konfiguration sollte durch die von GGPP (**29**) eingenommene Konformation in der entsprechenden Cyclase (Gagunin-Synthase) bestimmt sein.⁴⁶ Eine anschließende Funktionalisierung des Kohlenstoff-Grundgerüsts durch Oxidasen sollte zur Einführung der Hydroxylgruppen dienen. Die diversen Ester-Substituenten sollten durch Acylierung der Alkohole durch Acyltransferasen etabliert werden, um die komplexen marinen Naturstoffe der Familie der Gagunine zu erhalten.

⁴⁸ Piers, E.; Boulet, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8815–8818.

⁴⁹ (a) Gasić, M.; Whalen, D.; Johnson, B.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6382–6384. (b) Whalen, D.; Gasić, M.; Johnson, B.; Jones, H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6384–6386.

Stand der Forschung

Cyanthiwigin-Totalsynthesen

Anstrengungen in Richtung der Synthese von Homoverrucosan-Diterpenoiden sind selten, während Totalsynthesen der strukturell verwandten Cyathan-Diterpenoide gut dokumentiert sind.⁵⁰ Die Naturstoffe auf Basis des Cyathan-Grundgerüsts wurden aus einer Vielzahl von Pilzen, Schwämmen und Fruchtpflanzen isoliert. Trotz ihres vielfältigen Ursprungs besitzen alle Vertreter das charakteristische 5–6–7-tricarbocyclische Grundgerüst **23** (Abb. 8), welches sich nur in der Position der Methylgruppe im C-Ring vom Homoverrucosan-Grundgerüst **11** unterscheidet. Innerhalb dieser Klasse von Naturstoffen wurden die Cyathine, Allocyathine, Erinacine, Sarcodonine, Scabronine, Striatate, Cyanthiwigine und Cyafrine gefunden. Fast alle Verbindungen der Cyathan-Klasse weisen eine *trans*-Anordnung der angularen Methylgruppen an C3a und C5a auf. Bezüglich dieser stereochemischen Beziehung nehmen die A–B-*cis*, B–C-*trans*-anellierte Cyanthiwigine eine Sonderstellung ein (Abb. 10). In den Tricarbocyclen liegt eine *cis*-Anordnung der angularen Methylgruppen vor, wie es auch bei den strukturell verwandten Gagunin-Diterpenoiden der Fall ist. Die erste Cyanthiwigin-Totalsynthese wurde im Jahre 2005 von Phillips und Pfeiffer berichtet. Sie wendeten eine asymmetrische Auxiliar-kontrollierte Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des B-Rings und eine bidirektionale Tandem-Ringöffnungs–Ringschlussmetathese (ROM–RCM)-Sequenz zur gleichzeitigen Anellierung des A- und C-Rings an, um Cyanthiwigin U (**39**) zu erhalten.⁵¹ Später wurde diese Strategie zur Synthese von Cyanthiwigin W (**40**) und Z (**41**) ausgenutzt.⁵² Ein einzigartiges Mitglied dieser Klasse von Naturstoffen stellt das Cyanthiwigin AC (**42**) dar, welches sich durch ein spirocyclisches Grundgerüst anstelle der 5–6–7-tricarbocyclischen Kernstruktur auszeichnet. Reddy und Mitarbeiter realisierten die Totalsynthese von **42** im Jahre 2006 ausgehend von

einem Derivat des (+)-Hajos–Parrish-Ketons.⁵³ Sie setzten den Hydrindan-Baustein in einer doppelten Alkylierungsreaktion mit einem Bis-Mesylyat ein, um die Spiro-Anellierung des Naturstoffs zu erzeugen. Zwei Jahre später wurde ein synthetischer Zugang zu Cyanthiwigin F (**43**) in der Arbeitsgruppe von Stoltz geschaffen, welcher auf ihrer enantioselektiven Tsuji-Allylierungs-Taktik zum Aufbau der quartären stereogenen Kohlenstoffatome C3a und C5a basierte.⁵⁴ Die Anellierung des C-Rings erfolgte durch RCM und der fünfgliedrige A-Ring wurde mit Hilfe einer Acyl-Radikal-Cyclisierung geschlossen.

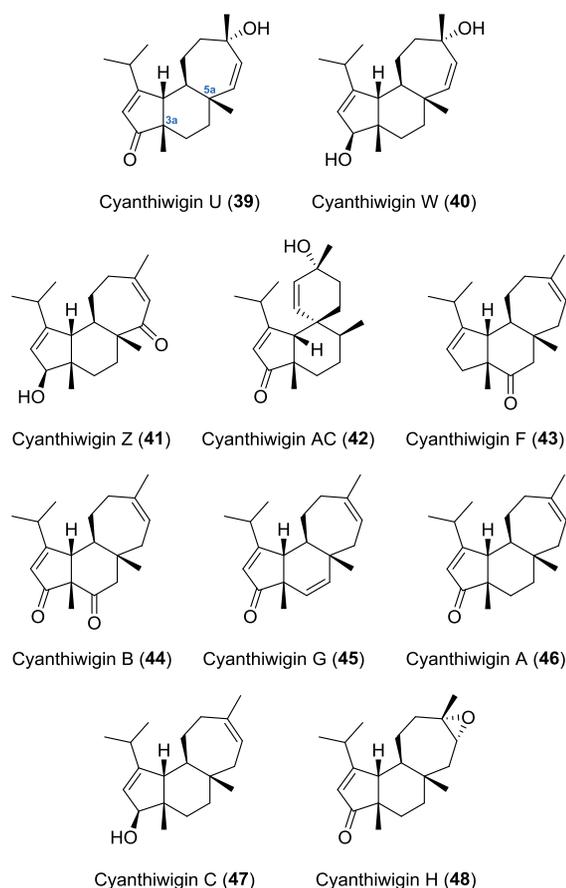


Abbildung 10. Totalsynthetisch zugängliche A–B-*cis*, B–C-*trans*-anellierte Cyanthiwigin-Diterpenoide.

Im Jahre 2011 erweiterten Stoltz und Mitarbeiter die Möglichkeiten zur Funktionalisierung des Kohlenstoff-Grundgerüsts und verwirklichteten die Totalsynthese der Cyanthiwigine B (**44**) und G (**45**).⁵⁵ Später folgte der Bericht von einer optimierten Syntheseroute zum Cyanthiwigin-Kern von **43**, **44** und **45**, welche einen Zugang zu den Naturstoffen im größeren Maß-

⁵⁰ Für Übersichtsartikel über synthetische Arbeiten zu Cyathan-Diterpenoiden siehe: (a) Wright, D. L.; Whitehead, C. R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 309–330. (b) Enquist, J. A., Jr.; Stoltz, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 661–680.

⁵¹ Pfeiffer, M. W. B.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5334–5335.

⁵² Pfeiffer, M. W. B.; Phillips, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6860–6861.

⁵³ Reddy, T. J.; Bordeau, G.; Trimble, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5585–5588.

⁵⁴ Enquist, J. A., Jr.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *453*, 1228–1231.

⁵⁵ Enquist, J. A., Jr.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9957–9969.

stab ermöglichte.⁵⁶ Im Jahre 2013 schloss die Arbeitsgruppe von Gao die Totalsynthese der Cyanthiwigine A (**46**), C (**47**), G (**45**) und H (**48**) ab.⁵⁷ Ihre Strategie zum Aufbau des 5–6–7-tricarbo-cyclischen Grundgerüsts basierte auf einer formalen (4 + 2)-Cycloaddition zur schrittweisen Konstruktion des *cis*-Hydrindan-Strukturelements und einer RCM zur Anellierung des siebengliedrigen C-Rings.

(±)-Homoverrucosa-9-en-7β-ol nach Piers

Im Jahre 1997 berichteten Piers und Boulet von der bislang einzigen Totalsynthese eines Homoverrucosan-Diterpenoids.⁴⁸ Im Rahmen ihrer Studien zur Synthese des Sesterterpens Variocolin⁵⁸ wurde ein Zugang zum A–B-*trans*,B–C-*trans*-anellierten Homoverrucosanoid (±)-**12** geschaffen. Der Naturstoff (+)-Homoverrucosa-9-en-7β-ol (**12**) wurde aus den Schwämmen *Higginsia* sp.^{21a} und *Axinyssa aphysinoides*^{21e} sowie dem Lebermoos *Schistochila acuminata*^{21c} isoliert und weist im Gegensatz zu den Gagunin-Diterpenoiden aus dem Schwamm *Phorbas* sp. ein vollständig *trans*-anelliertes Ringsystem auf. Aus retrosynthetischer Sicht stellt der Hydrindan-Kern **51** das Schlüsselement der molekularen Architektur von **12** dar, welcher zum entsprechenden 5–6–7-Tricarbo-cyclus ausgearbeitet werden sollte (Abb. 11).

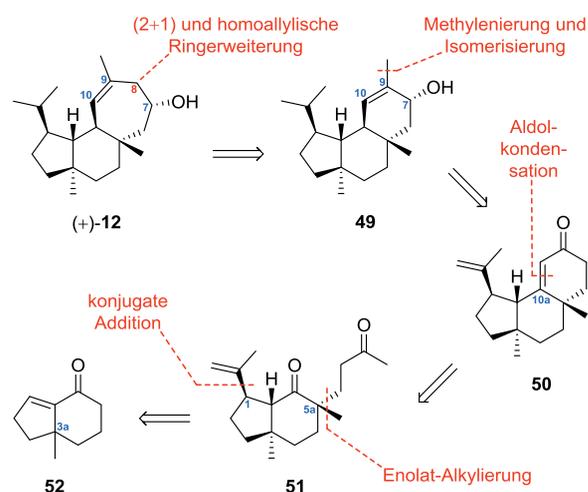


Abbildung 11. Retrosynthese des A–B-*trans*,B–C-*trans*-anellierten (+)-Homoverrucosa-9-en-7β-ol (**12**) nach Piers und Boulet.⁵⁹

⁵⁶ Kim, K. E.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5720–5723.

⁵⁷ Wang, C.; Wang, D.; Gao, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4402–4405.

⁵⁸ Hensens, O. D.; Zink, D.; Williamson, J. M.; Lotti, V. J.; Chang, R. S. L.; Goetz, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3399–3403.

⁵⁹ Für alle Verbindungen wurde die Homoverrucosan-Nummerierung (Abb. 5) angewendet, obgleich eine strukturelle Ähnlichkeit der Verbindungen zu den Neoverrucosan-Diterpenen besteht.

Der Aufbau des siebengliedrigen C-Rings sollte auf einer späten Stufe durch elektrophile Cyclopropanierung von **49** und homoallylischer Ringerweiterung des resultierenden α -Hydroxycyclopropan erfolgen.⁴⁹ Der 5–6–6-Tricarbo-cyclus **49** sollte durch eine Aldolkondensation aufgebaut und die Methylgruppe an C9 mit Hilfe einer Methylierung eingeführt werden. Die Synthese der Isopropylgruppe an C1 sollte durch konjugate Addition an das bicyclische Enon **52** realisiert werden. Eine doppelte Enolat-Alkylierung sollte zum Aufbau der angularen Methylgruppe an C5a dienen.

Das Ausgangsmaterial der Synthese war der literaturbekannte Hydrindan-Baustein **52** mit einer bereits vorinstallierten 3a-Methylgruppe, welcher durch eine Cyclopenten-Anellierung von 3-Methylcyclohex-2-en-1-on hergestellt wurde.⁶⁰ Im ersten Schritt wurde eine diastereoselektive 1,4-Addition des Cuprats **53**⁶¹ an das bicyclische Enon **52** durchgeführt, um eine Isopropylengruppe an C1 einzuführen (Abb. 12).⁶² In der Reaktion wurde das *cis*-Hydrindan-10a-on **54** als Hauptdiastereomer gebildet, welches durch Epimerisierung mit Natriummethanolat in Methanol in das *trans*-Hydrindan-10a-on **55** umgewandelt wurde.⁶³ Die Behandlung des Kaliumenolats von **55** mit dem Iodalkan **56** und Methylierung des resultierenden Produkts (vier Diastereomere) diente zur diastereoselektiven Einführung der angularen Methylgruppe an C5a und lieferte das Keton **57** als Gemisch der C8-Diastereomere. Die Spaltung des Silylethers mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF)⁶⁴ und Oxidation des C8-Alkohols mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)⁶⁵ ergaben das entsprechende Diketon, welches unter basischen Bedingungen durch eine intramolekulare Aldolkondensation in den Tricarbo-cyclus **50** überführt wurde. Anschließend erfolgte eine diastereoselektive Lithium-Ammoniak-Reduktion⁶⁶ des Enons **50** zur Generierung des Chiralitätszentrums an C10a sowie eine Platin-katalysierte Hydrierung⁶⁷ der C1-Isopropylengruppe. Die Hydroxylgruppe an C7 wurde durch eine diastereoselektive α -Hydroxylierung mit

⁶⁰ Bal, S. A.; Marfat, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045–5050.

⁶¹ Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135–631.

⁶² Piers, E.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5857–5860.

⁶³ Cicero, B. L.; Weisbuch, F.; Dana, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 914–919.

⁶⁴ Corey, E. J.; Venkateswarlu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.

⁶⁵ Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.

⁶⁶ Huffman, J. W.; Desai, R. C.; LaPrade, J. E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1474–1479.

⁶⁷ Voorhees, V.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 1397–1405.

Dimethyldioxiran (DMDO) eingeführt.⁶⁸ Anschließend wurde das Silyl-geschützte Acyloin **58** durch Behandlung mit TBSCl und Imidazol erzeugt.⁶⁴

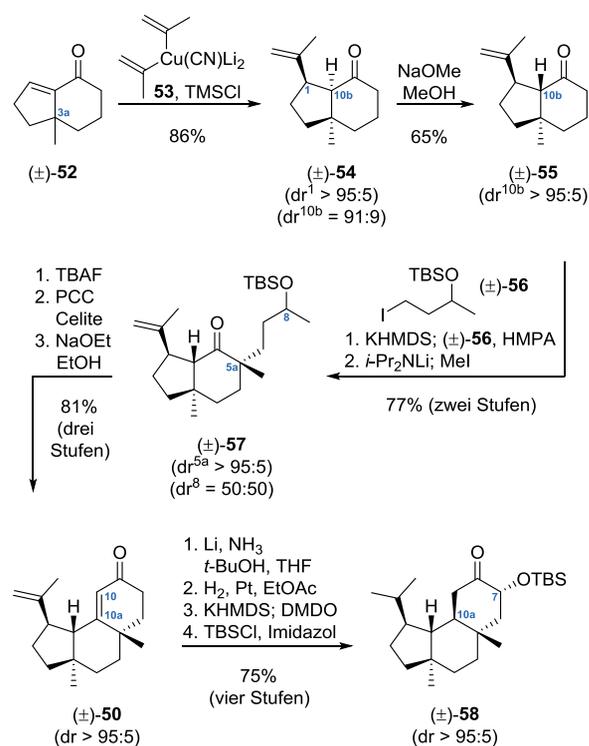


Abbildung 12. Funktionalisierung des Enons **52** und Aldolkondensation zur Synthese des A–B-*trans*,B–C-*trans*-anellierte 5–6–6-Tricarbyclus **58**.⁵⁹

Die Synthese der Methylgruppe an C9 erfolgte durch Tebbe-Olefinierung⁶⁹ des Ketons **58** und anschließender Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung in die erforderliche endocyclische Position (Abb. 13). Zu diesem Zweck wurde der C7-TBS-Ether nach der Methylierung gespalten und der Allylkohol **59** einer Ley–Griffith-Oxidation unterzogen.⁷⁰ Die Doppelbindungsisomerisierung⁷¹ des resultierenden Enons wurde durch Behandlung mit katalytischen Mengen Rhodium(III)-chlorid ausgelöst. Das isomerisierte Enon wurde unter Luche-Bedingungen⁷² diastereoselektiv reduziert, um den Allylkohol **49** zu erhalten. Die elektrophile dirigierte Cyclopropanierung der C9/C10-Doppelbindung von **49** erfolgte in einer

Simmons–Smith-Reaktion⁷³ unter Anwendung der Bedingungen von Denmark⁷⁴ und ergab (\pm)-Neoverrucosan-7 β -ol (**38**) als einziges Diastereomer. Die homoallylische Ringerweiterung von **38** zum Aufbau des siebengliedrigen C-Rings wurde mit wässriger Schwefelsäure in refluxierendem Aceton durchgeführt und lieferte den Naturstoff (\pm)-Homoverrucosa-9-en-7 β -ol (**12**) unter Retention der Konfiguration an C7. Die diastereoselektive Reaktion verlief über die Säurekatalysierte Isomerisierung des α -Hydroxycyclopropan **38** (*Via* **35** und **36**) und Bildung des Homoallylkations **37** durch Cyclopropanringöffnung.⁴⁹ Das A–B-*trans*,B–C-*trans*-anellierte Homoverrucosanoid **12** wurde mit einer Ausbeute von 16% über 18 Stufen ausgehend vom Hydrindan-Baustein **52** erhalten.

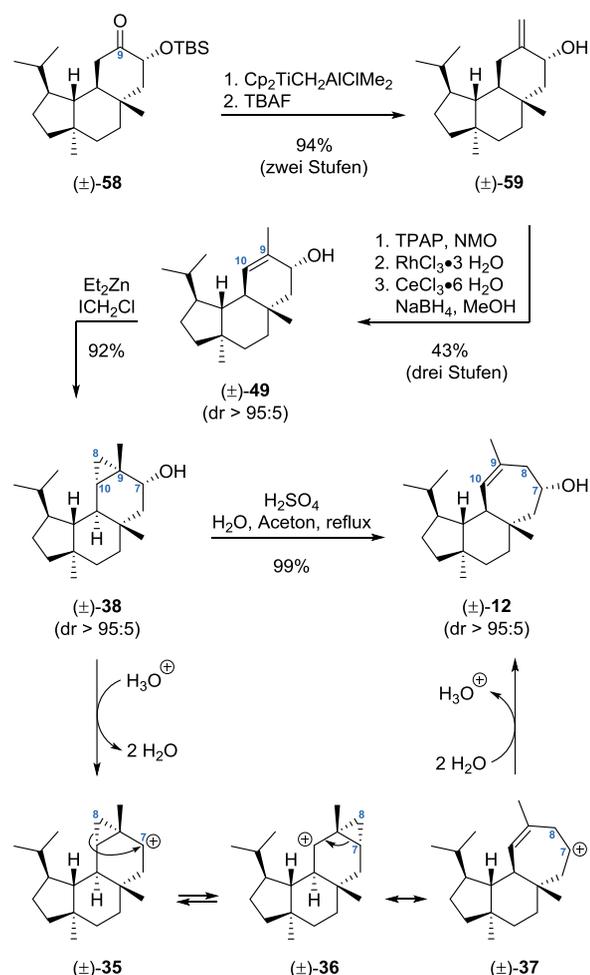


Abbildung 13. Synthese von (\pm)-Homoverrucosa-9-en-7 β -ol (**12**) durch Cyclopropanierung und homoallylische Ringerweiterung.⁵⁹

⁶⁸ (a) Guertin, K. R.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 715–718. (b) Adam, W.; Prechtel, F. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2369–2372.

⁶⁹ Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613.

⁷⁰ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, *7*, 639–666.

⁷¹ Andrieux, J.; Barton, D. H. R.; Patin, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 359–363.

⁷² (a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227. (b) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.

⁷³ (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324. (b) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264.

⁷⁴ Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974–6981.

Cyclohepta[e]hydrindanoid nach Stoltz

Stoltz und Mitarbeiter entwickelten eine enantioselektive Syntheseroute zum 3a,5a-Dimethyl-substituierten Cyclohepta[e]hydrindan-Grundgerüst **60** des marinen Homoverrucosanoids Gagunin E (**20**), welche auf ihrer Tsuji-Allylierungs-Taktik zum Aufbau der quartären stereogenen Kohlenstoffatome C3a und C5a basierte.⁷⁵ Aus retrosynthetischer Sicht stellt der sechsgliedrige B-Ring das zentrale Strukturelement des Naturstoffs dar (Abb. 14). Die *cis*-Anellierung des fünfgliedrigen A-Rings sollte auf einer späten Stufe durch Cyclopropanierung und Ringöffnung erfolgen. Der Zugang zum Bicarbo-cyclus **61** sollte durch eine Ringschlussmetathese (RCM) zur Erzeugung des sieben-gliedrigen C-Rings geschaffen werden. Die Kettenverlängerung an C10a sollte durch eine intermolekulare Heck-Reaktion des Enoltriflats **63** erreicht werden. Die Synthese der All-Kohlenstoff-substituierten Chiralitätszentren C3a und C5a sollte durch doppelte katalytische enantioselektive allylische Alkylierung des Bis- β -Ketoesters **64** erfolgen. Dieser Ansatz erlaubte die gleichzeitige Einführung beider stereogenen Kohlenstoffatome auf einer frühen Stufe.

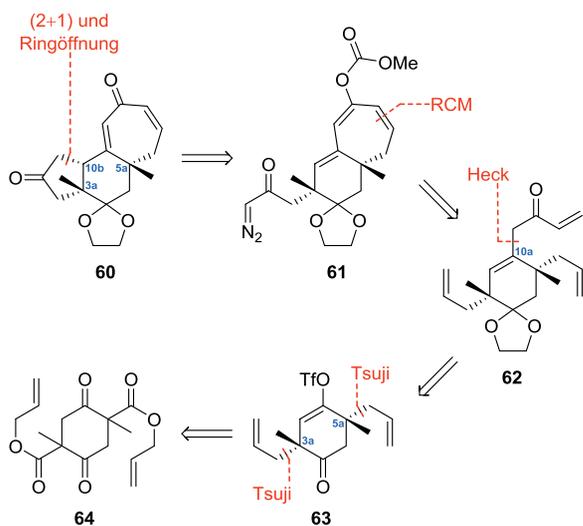


Abbildung 14. Retrosynthese zum Aufbau des A–B-*cis*-anellierten Cyclohepta[e]hydrindan-Grundgerüsts **60** von Gagunin E (**20**).

Die Synthese begann mit der Selbstkondensation von Diallylsuccinat **65** nach einem Claisen–Dieckmann-Verfahren, gefolgt von einer Methylierung mit Iodmethan und K_2CO_3 zur Bildung des Bis- β -Ketoesters

64 als 1:1-Gemisch der racemischen und *meso*-Diastereomere (Abb. 15). Die anschließende doppelte Palladium-katalysierte enantioselektive Tsuji-Allylierung von **64** wurde unter Verwendung des chiralen Liganden (*S*)-*t*-Bu-PHOX (**66**)⁷⁶ in Kombination mit $Pd(dmdba)_2$ ⁷⁷ realisiert. Die stereoablative Alkylierungsreaktion lieferte das enantiomerenreine Diketon (*R,R*)-**67** (99% ee) im Gemisch mit *meso*-**67** (dr = 4.4:1).^{54,78} Nach Erzeugung des Enoltriflats **63** durch Umsetzung des Kaliumenolats von **67** mit $PhN(Tf)_2$ wurde eine intermolekulare Heck-Reaktion⁷⁹ unter den Bedingungen von Mulzer⁸⁰ mit dem Silylketenacetal **68**⁸¹ in Anwesenheit von $Pd(PPh_3)_4$ und LiOAc durchgeführt, um den Methylester **69** zu erhalten.

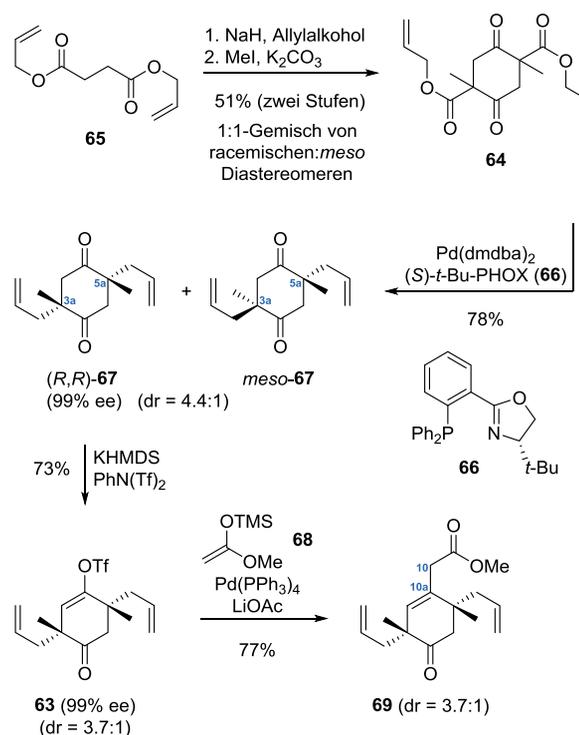


Abbildung 15. Doppelte katalytische enantioselektive Tsuji-Allylierung von **64** und Heck-Reaktion.

Zur Maskierung des C4-Ketons wurde **69** durch Behandlung mit Ethylenglykol in Anwesenheit katalytischer Mengen von $Pd(PPh_3)_4$ und K_2CO_3 geschützt.

⁷⁶ Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.

⁷⁷ Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lee, A. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4435–4438. $Pd(dmdba)_2$: Bis(3,5,3',5'-dimethoxydibenzylideneacetone)palladium(0).

⁷⁸ Behenna, D. C.; Mohr, J. T.; Sherden, N. H.; Marinescu, S. C.; Harned, A. M.; Tani, K.; Seto, M.; Ma, S.; Novak, Z.; Krout, M. R.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Enquist, J. A., Jr.; White, D. E.; Levine, S. R.; Petrova, K. V.; Iwashita, A.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199–14223.

⁷⁹ (a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.

⁸⁰ Magauer, T.; Mulzer, J.; Tiefenbacher, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5306–5309.

⁸¹ Oisaki, K.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5644–5645.

⁷⁵ Shibuya, G. M.; Enquist, J. A., Jr.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3480–3483.

lytischer Mengen *p*-TsOH·H₂O in das entsprechende Ketal umgewandelt (Abb. 16). Anschließend wurde der Methyl ester in das Weinreb-Amid überführt und mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt, um das Enon **62** zu erhalten.⁸² Die Ringschlussmetathese⁸³ zur Anellierung des siebengliedrigen C-Rings wurde mit dem Hoveyda–Grubbs-Katalysator 2. Generation **70**⁸⁴ in Benzen bei 40 °C ausgeführt und lieferte den Bicarbocyclus **71** in einer Ausbeute von 85%.

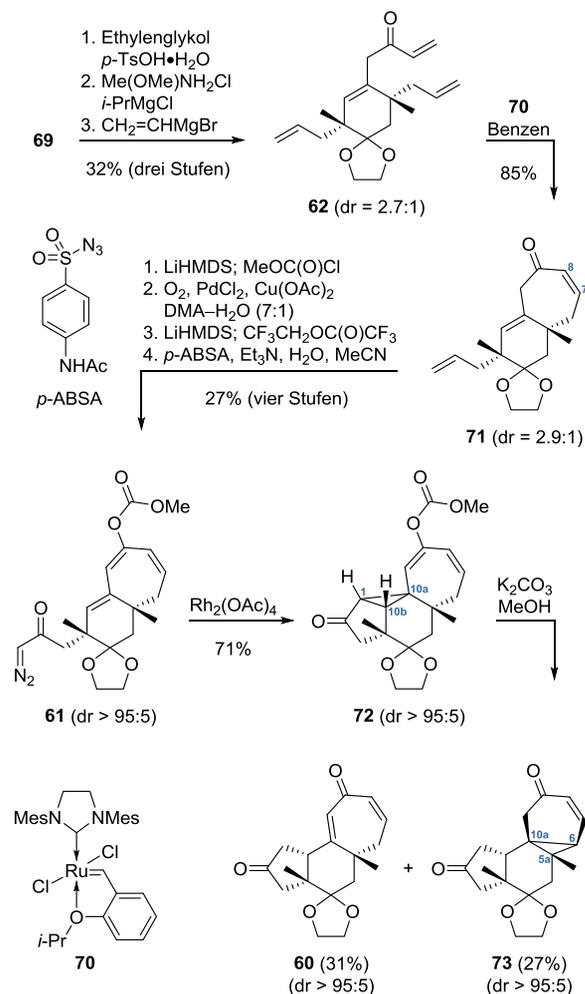


Abbildung 16. Ringschlussmetathese und Sequenz aus Rhodium-katalysierter Cyclopropanierung und Ringöffnung zum Aufbau des Tricarbocyclus **60**.

Das Enon **71** wurde durch Behandlung mit LiHMDS und nachfolgender Zugabe von Chlorameisensäure-

methylester zum Enolcarbonat funktionalisiert. Eine regioselektive Wacker-Oxidation^{85,86} der terminalen Allylgruppe lieferte das entsprechende Methylketon, welches unter den Diazo-Transfer-Bedingungen nach Danheiser diazotiert wurde.⁸⁷ Hierzu wurde das Lithiumenolat des Methylketons mit Trifluorethyltrifluoracetat acyliert und das resultierende α -Trifluoracetylketon mit *para*-Acetamidobenzensulfonylazid (*p*-ABSA) umgesetzt. Das Diazoketon **61** wurde im nächsten Schritt mit katalytischen Mengen Rh₂(OAc)₄ versetzt, um die intramolekulare Cyclopropanierung der C10/C10a-Doppelbindung auszulösen.⁸⁸ Der resultierende Tetracarbocyclus **72** wurde mit K₂CO₃ in Methanol behandelt, um die Spaltung des Enolcarbonats und die damit einhergehende Ringöffnung des Donor–Akzeptor-substituierten Cyclopropanrings einzuleiten. Dabei stellt das intermediär gebildete Enolat den Donor und das C2-Keton den Akzeptor dar. In der Reaktion wurde das Dienon **60** (31%) durch regioselektive Ringöffnung erhalten und die Bildung eines unerwarteten Umlagerungsprodukts **73** (27%) beobachtet. Die Bildung von **73** erfolgte vermutlich aus dem Dienon **60** nach Deprotonierung an C6 unter Bildung des Dienolats **74** und anschließender Retro-Norcaradien-Umlagerung (Abb. 17).

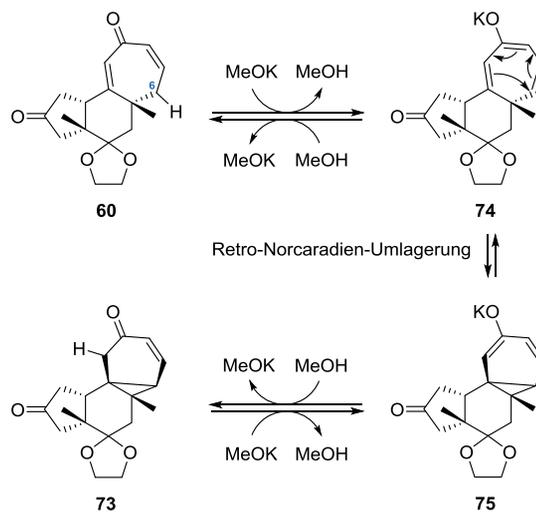


Abbildung 17. Bildung des Cyclopropan **73** ausgehend vom Dienon **60** durch Retro-Norcaradien-Umlagerung von **74**.

⁸² (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818. (b) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461–5464.

⁸³ (a) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis* Wiley-VCH, New York, 1. Auflage, **2003**. (b) Conrad, J. C.; Fogg, D. E. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 185–202.

⁸⁴ (a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168–8179. (b) Gessler, S.; Randl, S.; Bleichert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9973–9976.

⁸⁵ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176–182.

⁸⁶ Nach der Wacker-Oxidation wurde das Minderdiastereomer aus der initialen Tsuji-Allylierungsreaktion unter Verwendung von präparativer HPLC getrennt.

⁸⁷ Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1959–1964.

⁸⁸ (a) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9767–9774. (b) Fernández-Mateos, A.; Pérez Alonso, J. J.; Rubio González, R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 847–860.

Cis-Hydrindan-4-on nach Hiersemann

Im Rahmen unserer Studien zur Totalsynthese von Gagunin E (**20**) wurde eine Syntheseroute zu 3a,5a-Dimethyl-substituierten *cis*-Hydrindan-4-onen durch eine Sequenz von zwei intermolekularen Cycloadditionen entwickelt.⁸⁹ In der Synthese wurde ein besonderer Wert auf den diastereoselektiven Aufbau der quartären stereogenen Ringkohlenstoffatome C3a und C5a gelegt. Aus retrosynthetischer Sicht stellt der *cis*-Hydrindan-Kern **76** das Schlüsselement der molekularen Architektur von Gagunin E dar (Abb. 18). Eine intermolekulare asymmetrische (4 + 2)-Cycloaddition eines geeigneten chiralen Dienophils **80** mit einem anpassungsfähigen A-Ring-Baustein **79** sollte zur Anellierung des B-Rings dienen. Die Einführung der angularen Methylgruppe an C5a sollte dabei durch die Wahl eines Dienophils mit trisubstituierter Doppelbindung erfolgen. Durch die Kontrolle der *exo/endo*-Diastereoselektivität in der Diels–Alder-Reaktion⁹⁰ sollte die relative Konfiguration an C10b und C5a vorbestimmt sein.

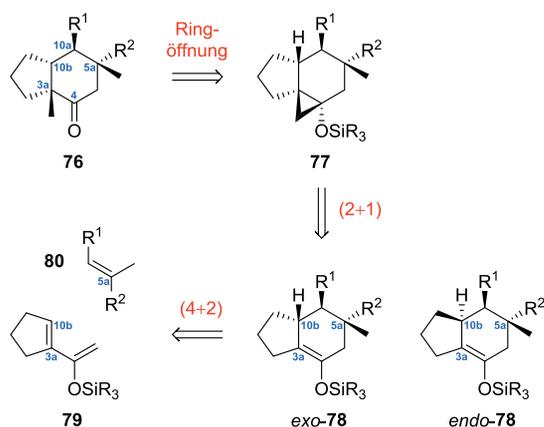


Abbildung 18. Retrosynthese zum Aufbau des *cis*-Hydrindan-Kerns **76** von Gagunin E (**20**).

Anschließend sollten Möglichkeiten für die strukturelle Ausarbeitung der (4 + 2)-Cycloaddukte **78** zum 3a,5a-Dimethyl-substituierten *cis*-Hydrindan-4-on **76** erforscht werden. Die Synthese der angularen Methylgruppe an C3a sollte dabei durch elektrophile Cyclopropanierung der C3a/C4-Doppelbindung von der leichter zugänglichen konvexen Seite des bicyclischen Silylenolethers **78** und anschließender Brønsted-

⁸⁹ Steffen, S.; Schäfer, A.; Hiersemann, M. *Synthesis*, **2015**, 47, 3489–3504.

⁹⁰ (a) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122. (b) Diels, O.; Alder, K. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 2081–2087. (c) Diels, O.; Alder, K. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 2087–2090.

Säure-vermittelter Ringöffnung des Siloxycyclopropan **77** erfolgen.⁹¹

Der literaturbekannte Silylenolether **79**⁹² diente als Dien-Komponente in der geplanten (4 + 2)-Cycloaddition und wurde im Gramm-Maßstab ausgehend von kommerziell erhältlichem Cyclohexan-1,2-diol über vier Stufen zugänglich gemacht.⁹³ Als Dienophil-Komponente wurden chirale *N*-Acryloyloxazolidinone **80** ausgewählt, um eine asymmetrische Induktion in der Diels–Alder-Reaktion zu erreichen.⁹⁴ Die Synthese von **80a** und **80b** erfolgte ausgehend von handelsüblichem Ethyl-(*E*)-3-methyl-4-oxo-2-butenat (**81**) (Abb. 19). Hierzu wurde **81** zunächst einer chemoselektiven Reduktion mit NaBH₄⁹⁵ in MeOH unterzogen und der resultierende Allylkohol in einer Ag(I)-vermittelten und TBAI-katalysierten *O*-Alkylierung⁹⁶ in den Benzylether **82** umgewandelt. Eine Verseifung lieferte die entsprechende Säure, welche mit Pivalinsäurechlorid in ein gemischtes Anhydrid überführt und mit lithiierten 1,3-Oxazolidin-2-onen umgesetzt wurde, um die *N*-Acryloyloxazolidinone **80a** und **80b** zu erhalten.⁹⁷

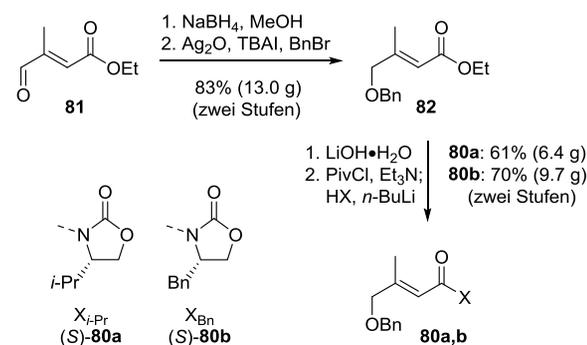


Abbildung 19. Synthese der *N*-Acryloyloxazolidinone **80a** und **80b** ausgehend von **81**.

⁹¹ Für Beispiele zur Brønsted-Säure-vermittelten Cyclopropanringöffnung von Siloxycyclopropanen siehe: (a) Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12419–12428. (b) Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; Navarro, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8965–8968. (c) Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; De Alfonso Marzal, I.; Gris, A.; Navarro, I.; Ramírez de Arellano, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1664–1679.

⁹² (a) Orban, J.; Turner, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2697–2700. (b) Ohkata, K.; Lee, Y.-G.; Utsumi, Y.; Ishimaru, K.; Akiba, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5052–5059.

⁹³ Für eine ausführliche Betrachtung der Synthese des Diens **79** siehe Ergebnisse & Diskussion – Dien-Synthese.

⁹⁴ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1238–1256.

⁹⁵ Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 122–125.

⁹⁶ Brummond, K. M.; Hong, S.-p. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 907–916.

⁹⁷ (a) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127–2129. (b) Nemoto, H.; Satoh, A.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 594–600.

Eine Literaturrecherche ergab, dass Al(III)-vermittelte (4 + 2)-Cycloadditionen von *N*-Acryloyloxazolidinonen mit substituierten 1-Vinylcyclohexenen unter Verwendung von Me_2AlCl ⁹⁸ oder MeAlCl_2 ⁹⁹ bevorzugt *exo*-konfigurierte Cycloaddukte ergeben. In unseren Händen wurde in der intermolekularen asymmetrischen (4 + 2)-Cycloaddition des Silylenoethers **79** mit den Dienophilen **80a** und **80b** allerdings eine Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Lewis-Säure beobachtet (Abb. 20). Die Umsetzung von **79** mit dem *N*-Acryloyloxazolidinon **80a** in Anwesenheit von Me_2AlCl lieferte das *endo*-konfigurierte Cycloaddukt (+)-*endo*-**78a**. Ein Wechsel zu MeAlCl_2 unter Verwendung des Dienophils **80b** lieferte das *exo*-konfigurierte Cycloaddukt (–)-*exo*-**78b**.

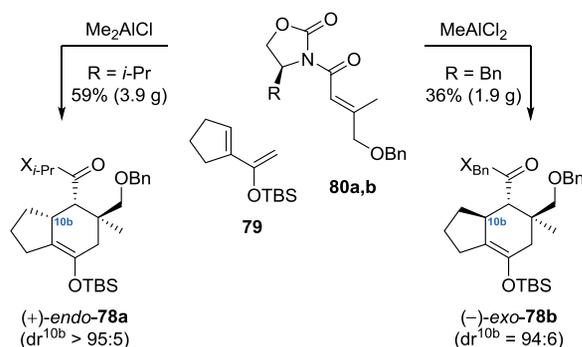


Abbildung 20. (4 + 2)-Cycloaddition des Silylenoethers **79** mit den Dienophilen **80a** und **80b**.

Das Diels–Alder-Produkt (+)-*endo*-**78a** wurde einer Simmons–Smith-Reaktion⁷³ unter Furukawa-Bedingungen¹⁰⁰ unterzogen, welche zur diastereoselektiven Cyclopropanierung der C3a/C4-Doppelbindung von der konvexen Seite des bicyclischen Silylenoethers führte und das Siloxycyclopropan (+)-**77a** lieferte (Abb. 21). Die anschließende Behandlung von **77a** mit *p*-TsOH·H₂O⁹¹ löste die Cyclopropanringöffnung aus und ergab das *cis*-Hydrindan-4-on **76a** mit einer *trans*-Anordnung der angularen Methylgruppen an C3a und C5a. Um die strukturelle Ausarbeitung von **76a** voranzutreiben, wurde die Benzyl-Schutzgruppe durch eine Hydrogenolyse¹⁰¹ entfernt und das chirale Auxiliar durch Überführung in das Weinreb-Amid⁸² abgespalten. Eine Oxidation mit dem Dess–Martin-Periodinan

(DMP)¹⁰² ergab den C6-Aldehyd **84** und ermöglichte die Einführung einer Isopentenylgruppe zur geplanten Anellierung des siebengliedrigen C-Rings auf einer späteren Stufe. Hierzu wurde **84** in einer Grignard-Reaktion¹⁰³ mit dem Magnesiumorganyl **85**¹⁰⁴ umgesetzt, um das *trans*- γ -Lacton **86** als 1:1-Gemisch der C6-Diastereomere erhalten.

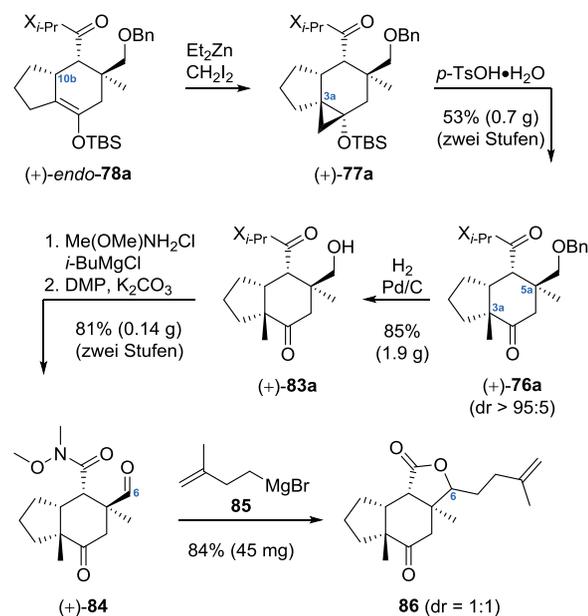


Abbildung 21. Einführung der 3a-Methylgruppe in *endo*-**78a** durch Cyclopropanierung und Säure-vermittelter Ringöffnung des Siloxycyclopropan **77a**.

Um die Gagunin E-artige *cis*-Anordnung der 3a- und 5a-Methylgruppe zu erhalten, wurde die elektrophile Cyclopropanierung des (4 + 2)-Cycloaddukts (–)-*exo*-**78b** untersucht, welche das gewünschte *cis*-Hydrindan-4-on **76b** durch Angriff des Cyclopropanierungsreagenzes von der konvexen Seite des Bicyclus liefern sollte. Unglücklicherweise ergab die Umsetzung von (–)-*exo*-**78b** unter Furukawa-Bedingungen¹⁰⁰ ein nicht trennbares Gemisch von vier Diastereomeren (Abb. 22). Die Behandlung der Diastereomerenmischung mit *p*-TsOH·H₂O löste die Protonolyse des Siloxycyclopropanrings aus. Nach der hydrogenolytischen Spaltung des C6-Benzylethers wurden zwei trennbare Paare von jeweils zwei Diastereomeren (**83ba,bb** und **83bc,bd**) erhalten. Da NOE-Studien nicht aussagekräftig waren, wurde von der Zuordnung der relativen Konfiguration für **83ba–bd** abgesehen.

⁹⁸ Mangel, N.; Mann, F. M.; Hillwig, M. L.; Peters, R. J.; Snider, B. *B. Org. Lett.* **2010**, *12*, 2626–2629.

⁹⁹ Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178–3181.

¹⁰⁰ (a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353–3354. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53–58.

¹⁰¹ Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746–1757.

¹⁰² (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287. (c) Ireland, R. E.; Liu L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899–2899.

¹⁰³ Grignard, V. *C. R. Acad. Sci.* **1900**, 1322–1324.

¹⁰⁴ Paquette, L. A.; Sauer, D. R.; Cleary, D. G.; Kinsella, M. A.; Blackwell, C. M.; Anderson, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7375–7387.

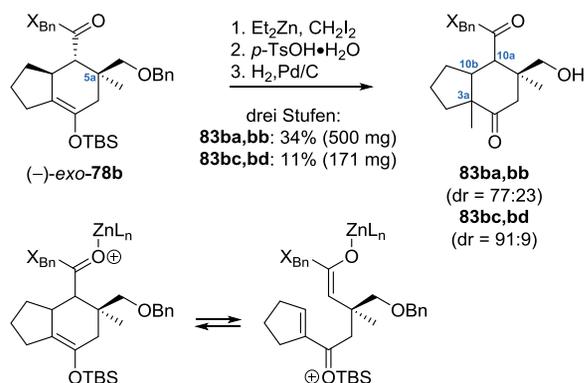


Abbildung 22. Versuch zur diastereoselektiven Synthese der 3a-Methylgruppe in *exo-78b* durch Cyclopropanierung und Ringöffnung.

Die Bildung von vier Diastereomeren in der Cyclopropanierung von *(-)-exo-78b* kann durch die Annahme erklärt werden, dass die Ausrichtung der 5a-Methylgruppe in Richtung der konvexen Seite des Bicyclus die Cyclopropanierungsreaktion in so einem Ausmaße verlangsamt, dass ein Lewis-Säure (ZnL_n)-vermitteltes Retro-Michael/Michael-Reaktions-Gleichgewicht als kompetitiver Reaktionsweg entsteht (Abb. 22). Der vorbestimmte Aufbau der Chiralitätszentren an C10b und C5a in der sicherlich asynchronen, aber konzentrierten Diels-Alder-Reaktion verhinderte demnach die Einführung der angularen Methylgruppen an C3a und C5a mit der erforderlichen relativen Konfiguration.⁸⁹

Syntheseplanung & Ziele

Strategie und Retrosynthese

Die Syntheseplanung zum Aufbau des A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[*e*]hydrindan-Kerns von Gagunin E (**20**) basierte auf einer "Scaffold-First"-Strategie unter Verwendung des anpassungsfähigen A-Ring-Bausteins **79** (Abb. 23). Dieser strategischen Richtung folgend, wurde eine frühe intermolekulare (4 + 2)-Cycloaddition zum Aufbau des B-Rings und eine späte Anellierung des siebengliedrigen C-Rings durch Ringschlussmetathese (RCM) anvisiert. Nach dem Aufbau des 5–6–7-tricarbozyclischen Grundgerüsts sollte eine oxidative Funktionalisierung erfolgen, um die Gagunin E-artige Ausarbeitung zum Analogon **87** voranzutreiben. Die Krümmung des *cis*-Hydrindan-Bausteins sollte die Einführung der angularen Methylgruppen an C3a und C5a von der leichter zugänglichen konvexen Seite des Bicyclus ermöglichen. Diese Synthesestrategie wurde speziell entwickelt, um die relative Konfiguration der All-Kohlenstoff-substituierten stereogenen Kohlenstoffatome an den Ringverknüpfungen effektiv zu kontrollieren.

Die oxidative Funktionalisierung des C-Rings sollte durch eine Dihydroxylierung¹⁰⁵ zur Einführung der *cis*-Diol-Einheit an C7/C8 und vorangehender Saegusa-Oxidation¹⁰⁶ zur Synthese des Diens **88** erfolgen. Das tricarbozyclische Keton **89** sollte durch RCM⁸³ zum Aufbau der trisubstituierten C9/C10-Doppelbindung aus den bicyclischen Dienen **90** oder **94** gewonnen werden. Die terminale Doppelbindung an C10 sollte durch eine Wittig-Reaktion¹⁰⁷ erzeugt werden. An dieser Stelle verzweigte sich der Retrosyntheseweg in Abhängigkeit der Durchführbarkeit der initialen Diels–Alder-Reaktion.⁹⁰ Die direktere Syntheseroute verlief über das Dien **90**, welches durch eine Cuprat-Addition¹⁰⁸ zur Synthese des quartären Chirali-

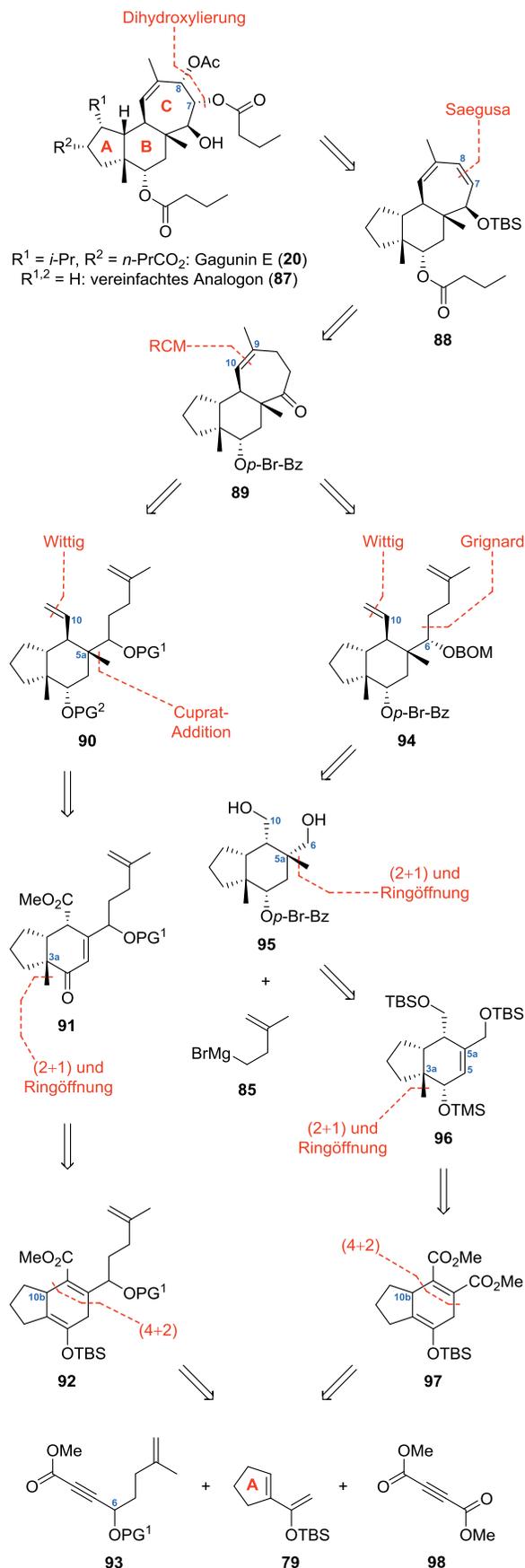


Abbildung 23. Retrosynthese des vereinfachten Gagunin E-Analogon **87** ausgehend vom A-Ring-Baustein **79**. PG = Protective Group (Schutzgruppe).

¹⁰⁵ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.

¹⁰⁶ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.

¹⁰⁷ (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57. (b) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330. (c) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.

¹⁰⁸ Für die konjugate Addition von Lewis-Säure-modifizierten Organocupraten an β,β -disubstituierte Enone und Enoatester zur Synthese quartärer Kohlenstoffatome siehe: (a) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3240–3241. (b) Bertz, S. H.; Smith, R. A. *J. Tetrahedron* **1990**, *46*, 4091–4100.

tätszentrums an C5a auf das Enon **91** zurückgeführt wurde. Zur Einführung der angularen Methylgruppe an C3a sollte die in unserem Arbeitskreis etablierte Methode, durch elektrophile Cyclopropanierung der Silylenoletherdoppelbindung des 1,4-Diens **92** unter Furukawa-Bedingungen¹⁰⁰ und anschließender Säurevermittelter Ringöffnung des resultierenden Siloxycyclopropan, angewendet werden.⁹¹ Unter den sauren Bedingungen sollte eine Doppelbindungsisomerisierung¹⁰⁹ ausgelöst werden, um das gewünschte Enon **91** zu erhalten. Die initiale (4 + 2)-Cycloaddition zwischen einem geeigneten asymmetrisch substituierten Alkinoat **93**¹¹⁰ und dem Silylenolether **79**⁸⁹ sollte zur Anellierung des B-Rings dienen und die Einführung einer Isopentenylgruppe an C6 auf einer frühen Stufe ermöglichen. Für den Fall von Reaktivitäts- oder Regioselektivitätsproblemen in der geplanten (4 + 2)-Cycloaddition wurde eine alternative Syntheseroute ausgehend vom symmetrisch substituierten Alkinoat **98** geplant.¹¹¹ Das Cycloaddukt **97** sollte ebenso der etablierten Methode zur Synthese des quartären stereogenen Ringkohlenstoffatoms an C3a unterworfen werden. Zur Einführung der angularen Methylgruppe an C5a sollte eine elektrophile Cyclopropanierung der C5/C5a-Doppelbindung eines geeigneten Alkens **96** ins Auge gefasst und Methoden zur Cyclopropanringöffnung¹¹² erforscht werden. Die Hydrogenolyse von α -Cyclopropylketonen verspricht unter hoher Regioselektivität abzulaufen.¹¹³ Ausgehend vom *cis*-Hydrin-

dan-6,10-diol **95** sollte eine Differenzierung der primären Hydroxylgruppen durchgeführt werden, um die Wittig-Methylenierung an C10 sowie die Kettenverlängerung an C6, durch eine Grignard-Reaktion¹⁰³ mit Isopentenylmagnesiumbromid (**85**),¹⁰⁴ zu realisieren. Auf diesem Wege sollte das Dien **94** für die geplante RCM zugänglich gemacht werden.

Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Möglichkeiten zur Synthese von 3a,5a-Dimethyl-substituierten *cis*-Hydrindanen durch eine Sequenz von intermolekularen (4 + 2)- und (2 + 1)-Cycloadditionen untersucht werden. Ein besonderer Wert sollte auf den diastereoselektiven Aufbau der quartären Ringkohlenstoffatome gelegt werden, welche sich durch eine *cis*-Anordnung der angularen Methylgruppen auszeichnen. Nachdem unsere Bemühungen, dieses Ziel unter Verwendung von *N*-Acryloyloxazolidinonen in der (4 + 2)-Cycloaddition mit dem Silylenolether **79** zu erreichen, scheiterten,⁸⁹ wurde der Einsatz eines Alkinoat-Dienophils **93** eingeplant. Diese Synthesestrategie sollte eine sequentielle Einführung der 3a- und 5a-Methylgruppen unter Ausnutzung der Substratinduzierten Diastereoselektivität ermöglichen. Anschließend sollte ein Zugang zum charakteristischen A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[*e*]hydrindan-Grundgerüst der Gagunin-Diterpenoide durch *trans*-Anellierung des siebengliedrigen C-Rings geschaffen werden. Die Funktionalisierung des B–C-Ringsegments sollte zu einem vereinfachten Analogon **87** des marinen Homoverrucosanoids Gagunin E (**20**) führen. Die nicht-natürlichen Homoverrucosanoid-abgeleiteten Ester sollten als Modulatoren der Transportproteine ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) und ABCC1 (MRP1) untersucht werden, die an der Entstehung der Multidrug Resistance (MDR) in der Chemotherapie gegen Krebs beteiligt sind. Basierend auf der aktivsten Leitverbindung sollte eine Substanzbibliothek von MDR-Modulatoren durch Derivatisierung erzeugt werden, um Struktur–Aktivitäts-Beziehungen aufstellen zu können. Auf Grundlage des so erhaltenen Wissens sollten potentere Inhibitoren synthetisiert und identifiziert werden.

¹⁰⁹ Für die Doppelbindungsisomerisierung von 1-Siloxycyclohexa-1,4-dienen in der Säure-vermittelten Spaltung des Silylenolethers zur Synthese der entsprechenden Enone siehe: Caballero, E.; Longieras, N.; Zausa, E.; del Rey, B.; Medarde, M.; Tomé, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7233–7236.

¹¹⁰ Für (4 + 2)-Cycloadditionen von asymmetrisch substituierten Alkinoaten mit Silylenolethern siehe: (a) Kraus, G. A.; Taschner, M. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1974–1977. (b) Baker, R.; Rao, V. B.; Ravenscroft, P. D.; Swain, C. J. *Synthesis* **1983**, *7*, 572–574. (c) Baker, R.; O'Mahony, M. J.; Swain, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1623–1633.

¹¹¹ Für (4 + 2)-Cycloadditionen von Dimethylacetylendicarboxylat (**98**) mit *tert*-Butyldimethylsilylenolethern siehe: (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Salgado, N. R.; Martínez-Alcázar, M. P.; Hernández-Cano, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *10*, 2001–2009. (b) Kende, A. S.; Lan, J.; Arad, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5237–5239. (c) Hudon, J.; Cernak, T. A.; Ashenurst, J. A.; Gleason, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8885–8888. (d) Hong, A. Y.; Krout, M. R.; Jensen, T.; Bennett, N. B.; Hamed, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2756–2760.

¹¹² Für einen Übersichtsartikel über Methoden zur Cyclopropanringöffnung siehe: Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165–198.

¹¹³ Für Beispiele zur hydrogenolytischen Cyclopropanringöffnung von α -Cyclopropylketonen siehe: (a) Altman, J.; Becker, D.; Ginsburg, D.; Leewenthal, H. J. E. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 757–758. (b) Chakraborty, P. N.; Dasgupta, R.; Dasgupta, S. K.; Ghosh, S. R.; Ghatak, U. R. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4653–4665. (c) Ghatak, U. R.; Chakraborty, P. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4562–4566. (d) Attah-Poku, S. K.; Alward, S. J.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 681–684. (e) Attah-Poku, S. K.; Antczak, K.; Alward, S. J.; Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1717–1721.

Ergebnisse & Diskussion

Dien-Synthese

Die vierstufige Syntheseroute zum Silylenolether **79** wurde in unserem Arbeitskreis von Steffen etabliert⁸⁹ und bediente sich des kommerziell erhältlichen Cyclohexan-1,2-diol (**99**)¹¹⁴ als Startmaterial (Abb. 24). Zunächst wurde eine Eintopfreaktion bestehend aus oxidativer Diolsplaltung und anschließender Aldolkondensation zur Synthese von Cyclopent-1-en-1-carbaldehyd (**101**) durchgeführt.¹¹⁵ Hierzu wurde **99** durch Behandlung mit wässriger Natriumperiodatlösung in Adipaldehyd (**100**) überführt, welcher unter basischen Bedingungen eine 5-(*Enolexo*)-*exo-trig*-Aldolisierung¹¹⁶ im Rahmen einer Aldolkondensation einging und den rohen flüchtigen Cyclopent-1-en-1-carbaldehyd (**101**) als Lösung in Diethylether ergab.

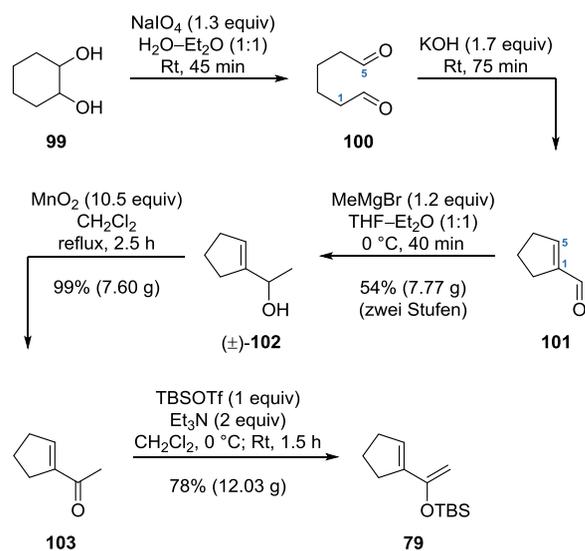


Abbildung 24. Synthese des Silylenolethers **79**.

Der rohe Aldehyd **101** wurde unverzüglich in einer Grignard-Reaktion¹⁰³ mit Methylmagnesiumbromid zur Reaktion gebracht, um den Allylkohol **102** nach

säulenchromatographischer Reinigung in einer moderaten Ausbeute von 54% über zwei Stufen zu erhalten (7.77 g isolierte Masse der analytisch reinen Verbindung).^{117,118} Die Oxidation des reinen Allylkohols **102** mit aktiviertem Mangan(IV)-oxid¹¹⁹ und anschließender Filtration des Reaktionsgemisches durch Celite lieferte das rohe flüchtige Enon **103** als Lösung in Dichlormethan (Bestimmung aus dem ¹H NMR-Spektrum: 99% Ausbeute, 7.60 g berechnete Masse) in ausreichender Reinheit für die nachfolgende Transformation. Die Synthese des säurelabilen Silylenolethers **79** erfolgte durch Umsetzung des rohen Enons **103** mit Triethylamin und frisch destilliertem *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf).¹²⁰ Der rohe Silylenolether **79** wurde mittels Kugelrohr-Destillation gereinigt und ergab die analytisch reine Verbindung als trübes blassgelbes Öl in einer Ausbeute von 78% (12.03 g isolierte Masse). Das Dien **79** konnte über mehrere Wochen bei niedriger Temperatur (−30 °C) und unter strengem Ausschluss von Säure gelagert werden.¹²¹

Alternativ zur Basen-vermittelten 5-(*Enolexo*)-*exo-trig*-Aldolisierung könnte der Dialdehyd **100** durch den Einsatz von Organokatalysatoren in Cyclopent-1-en-1-carbaldehyd (**101**) überführt werden, um höhere Ausbeuten des Allylkohols **102** zu erzielen. Der Einsatz katalytischer Mengen Piperidiniumacetat wurde von Steffen untersucht und führte zu keiner Steigerung: **102** wurde in 44% Ausbeute ausgehend von **99** erhalten.¹²² Der Einsatz stöchiometrischer Mengen Dibenzylammoniumtrifluoracetat¹²³ nach Corey wurde jedoch noch nicht untersucht und könnte zu einer effizienteren Aldolkondensation führen.¹²⁴

¹¹⁴ Cyclohexan-1,2-diol (**99**) (Gemisch von *cis*- und *trans*-Isomeren) wurde von Acros Organics bezogen: 100 g = 74.90 € (22.01.2015).

¹¹⁵ (a) Brown, J. B.; Henbest, H. B.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3634–3641. (b) Meyers, M. J.; Arhancet, G. B.; Hockerman, S. L.; Chen, X.; Long, S. A.; Mahoney, M. W.; Rico, J. R.; Garland, D. J.; Blinn, J. R.; Collins, J. T.; Yang, S.; Huang, H.-C.; McGee, K. F.; Wendling, J. M.; Dietz, J. D.; Payne, M. A.; Homer, B. L.; Heron, M. I.; Reitz, D. B.; Hu, X. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5979–6002.

¹¹⁶ (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736. (b) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939–2947. (c) Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476–482.

¹¹⁷ Für die Addition von *n*-Decylmagnesiumbromid an Cyclopent-1-en-1-carbaldehyd (**101**) siehe: Wang, Z.-M.; Qian, X.-H.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1191–1198.

¹¹⁸ Für die asymmetrische Addition von Dimethylzink an Cyclopent-1-en-1-carbaldehyd (**101**) siehe: Schwink, L.; Vettel, S.; Knochel, P. *Organometallics* **1995**, *14*, 5000–5001.

¹¹⁹ (a) Gritter, R. J.; Wallace, T. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1051–1056. (b) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, *2*, 65–104.

¹²⁰ Emde, H.; Götz, A.; Hofmann, K.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1643–1657.

¹²¹ Brønsted-saure Verunreinigungen führten zur Zersetzung des Diens **79**. Wurde hingegen eine Lösung von **79** in einem Gemisch aus Wasser und CH_2Cl_2 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, konnte **79** vollständig zurückgewonnen werden. Nach der Kugelrohr-Destillation von **79** wurden verbleibende Spuren von Wasser unter Feinvakuum-Bedingungen (0.05 mbar) entfernt.

¹²² Steffen, S. *Studien zur Synthese von Homoverrucosan-Diterpenen: Diastereoselektive Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des Hydrindan-Fragmentes von Gagunin E* Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2013**.

¹²³ Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S.; Siret, P.; Keck, G. E.; Gras, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031–8034.

¹²⁴ Für die Dibenzylammoniumtrifluoracetat-vermittelte Aldolkondensation komplexer Dialdehyde siehe: a) Birman, V. B.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2080–2081. (b) Snyder,

(4 + 2)-Cycloaddition

Gemäß der Synthesepanung zum Aufbau des Hydrindan-Grundgerüsts wurde die (4 + 2)-Cycloaddition des elektronenreichen Silylenolethers **79** als Dien-Komponente mit elektronenarmen Dienophilen untersucht. Zunächst wurden die bekannten Alkin-Dienophile **104–107** mit konstitutionell differenzierten Endgruppen für explorative Studien zur Chemo- und Regio-selektivität der geplanten (4 + 2)-Cycloaddition ausgewählt (Abb. 25).^{110,125}

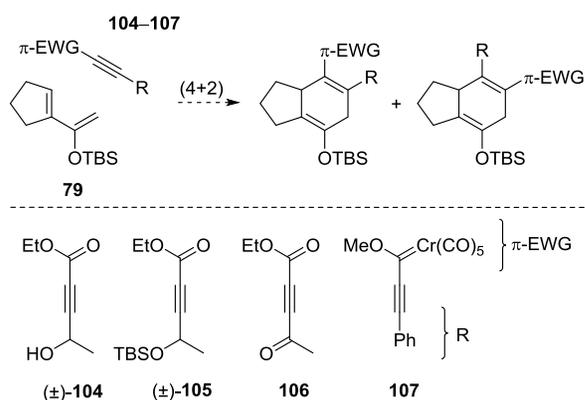


Abbildung 25. Versuche zur (4 + 2)-Cycloaddition des Silylenolethers **79** mit den asymmetrisch substituierten Alkin-Dienophilen **104–107**. EWG = Electron Withdrawing Group (elektronenanziehende Gruppe).

Die Synthese der asymmetrisch substituierten Alkin-Dienophile **104–107** erfolgte nach literaturbekannten Vorschriften. Die analytischen Daten von **104–107** (¹H NMR, ¹³C NMR, IR) stimmten mit den Literaturangaben überein. Das Alkinoat **104**¹²⁶ wurde gemäß Midland und Mitarbeitern¹²⁷ durch Metallierung von Ethylpropiolat mit *n*-Butyllithium bei niedriger Temperatur (−78 °C) und anschließender Addition von Acetaldehyd dargestellt (**104**: 77% Ausbeute, 367 mg isolierte Masse). Ausgehend von **104** wurden die Alki-

noate **105**¹²⁸ und **106**¹²⁹ durch Silylierung der Hydroxylgruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) und Imidazol⁶⁴ bzw. Oxidation von **104** mit aktiviertem Mangan(IV)-oxid¹¹⁹ hergestellt (**105**: 85% Ausbeute, 307 mg isolierte Masse; **106**: 72% Ausbeute, 71 mg isolierte Masse). Der Fischer-Carbenkomplex **107**¹³⁰ wurde nach der Vorschrift von Dötz und Kuhn in einer Eintopfreaktion durch Metallierung von Phenylacetylen mit *n*-Butyllithium, anschließender Zugabe von Cr(CO)₆ und nachfolgender Behandlung mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (Meerwein-Salz) zugänglich gemacht (**107**: 69% Ausbeute, 232 mg isolierte Masse).¹³⁰ Der Alkynylchromcarbenkomplex **107** sollte im Vergleich zu den Alkinoaten **104–106** eine erhöhte Reaktivität in (4 + 2)-Cycloadditionen aufweisen, die normalerweise nur mit Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen assoziiert ist.^{125a}

Für das anfängliche Screening wurden äquimolare Mischungen des Diens **79** und der Dienophile **104**, **105** oder **107** in Toluol bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 140 °C unter Verwendung von verschließbaren Glasdruckgefäßen gerührt. Bei erhöhten Temperaturen war der Verbrauch der Ausgangsmaterialien von der Bildung komplexer Produktmischungen begleitet. Durch Erhitzen von äquimolaren Mischungen des Dienophils **106** und dem Dien **79** in Toluol auf 140 °C erhielt man jedoch Produktmischungen, aus denen das entsprechende (4 + 2)-Cycloaddukt¹³¹ in geringen Ausbeuten (20% und 28% Ausbeute, 52 mg bzw. 120 mg isolierte Masse) und als Gemisch von Konstitutionsisomeren (4:1) isoliert wurde. Das Cycloaddukt wies eine signifikante Tendenz zur oxidativen Aromatisierung auf, eine Eigenschaft, welche weitere Versuche zur Ausarbeitung des *cis*-Hydrindan-4-on-Segments behinderte. Versuche zur Etablierung eines Niedertemperaturverfahrens mit den Dienophilen **105** und **106** unter Verwendung der Lewis-Säure EtAlCl₂ führten zur Zersetzung der Alkinoate und des Diens.¹³²

Um die intrinsischen Regioselektivitätsprobleme zu umgehen und den Elektronenmangel der dienophilen

S. A.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2083–2086. (c) Sun, C.; Lee, H.; Lee, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5348–5351.

¹²⁵ Für (4 + 2)-Cycloadditionen von Alkynylchromcarbenkomplexen siehe: (a) Wulff, W. D.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7565–7567. (b) Wulff, W. D.; Tang, P.-C.; Chan, K.-S.; McCallum, J. S.; Yang, D. C.; Gilbertson, S. R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5813–5832. (c) Vázquez, M. A.; Reyes, L.; Miranda, R.; García, J. J.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Organometallics*, **2005**, *24*, 3413–3421.

¹²⁶ Trost, B. M.; Mueller, T. J. J.; Martinez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1888–1899.

¹²⁷ Midland, M. M.; Tramontano, A.; Cable, J. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 28–29.

¹²⁸ Tsui, G. C.; Villeneuve, K.; Carlson, E.; Tam, W. *Organometallics*, **2014**, *33*, 3847–3856.

¹²⁹ Yerino, L. V.; Osborn, M. E.; Mariano, P. S. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1579–1591.

¹³⁰ Dötz, K. H.; Kuhn, W. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *286*, C23–C26.

¹³¹ Die Zuordnung der Konstitution des (4 + 2)-Cycloaddukts beruht auf der Interpretation von ¹H NMR-, ¹³C NMR- und ¹³C DEPT-Experimenten. Eine vollständige Charakterisierung erfolgte nicht.

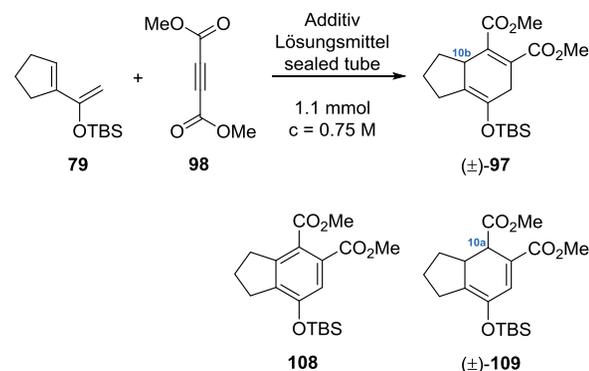
¹³² Für die EtAlCl₂-katalysierte (4 + 2)-Cycloaddition eines asymmetrisch substituierten Alkinoats siehe: Abe, H.; Itaya, S.; Sasaki, K.; Kobayashi, T.; Ito, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3586–3589.

Komponente weiter zu erhöhen, wurde der Einsatz von Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) (**98**), einem symmetrisch substituierten Alkin-Dienophil, untersucht (Tab. 2).¹¹¹ Erfreulicherweise lief das erste explorative Experiment mit äquimolaren Mengen an Dien **79** und Dienophil **98** in Toluol schon bei Raumtemperatur ab und lieferte das gewünschte (4 + 2)-Cycloaddukt **97** in bereits moderater Ausbeute (Eintrag 1). Allerdings war die Durchführung des Versuchs durch erhebliche Reaktionszeiten behindert. Eine Doppelbindungsisomerisierung zu **109** und die oxidative Aromatisierung zu **108** wurden als hauptsächliche Cycloaddukt-verbrauchende Reaktionswege bei verlängerten Reaktionszeiten befürchtet. Daher wurden die Reaktionsbedingungen der (4 + 2)-Cycloaddition sorgfältig optimiert (Tab. 2).

Im Zuge der Optimierung wurde sofort festgestellt, dass der strikte Ausschluss von Sauerstoff zwingend erforderlich war, um die oxidative Aromatisierung von **97** zum 2,3-Dihydro-1*H*-inden **108** zu unterdrücken. Daher wurden alle Experimente mit Argon-gesättigten Lösungsmitteln in verschließbaren Glasdruckgefäßen durchgeführt. Die Lösungsmittelleffekte¹³³ von polarprotischen und polar-aprotischen Solvenzien wurden kurz untersucht. Die Verwendung von 2,2,2-Trifluor-ethanol¹³⁴ leitete jedoch die Solvolyse des Silylenol-ethers **79** zum entsprechenden Enon ein und das gewünschte Produkt **97** wurde in geringer Ausbeute isoliert (Eintrag 2). Die Reaktion in Dichlormethan bei Raumtemperatur (Eintrag 3) oder erhöhter Temperatur (Eintrag 4) führte zu leicht verbesserten Ausbeuten. Um die oxidative Aromatisierung weiter zu unterdrücken, wurden Antioxidantien wie 2-*tert*-Butylhydrochinon (TBHQ) und 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT) getestet.¹³⁵ Allerdings wurde in Toluol bei Raumtemperatur keine vorteilhafte Wirkung von TBHQ festgestellt (Eintrag 5). Die Ausführung der (4 + 2)-Cycloaddition in Toluol bei erhöhter Temperatur führte zu deutlich kürzeren Reaktionszeiten, aber das Ergebnis zeichnete sich immer noch durch eine mittelmäßige Ausbeute aus (Eintrag 6), sogar in der Gegenwart von TBHQ (Eintrag 7). Interessanterweise förderte die Durchführung der Reaktion bei erhöhter

Temperatur und längeren Reaktionszeiten die unerwünschte Doppelbindungsisomerisierung, so dass nach 24 Stunden bei 140 °C ausschließlich das konjugierte 1,3-Dien **109** erhalten wurde.¹³⁶

Tabelle 2. Optimierung der (4 + 2)-Cycloaddition des Diens **79** mit Dimethylacetylendicarboxylat (**98**).^a



Eintrag	98 (equiv)	Additiv (0.05 equiv)	Lösungsmittel	T (° C)	t (h)	Ausbeute ^b (%)
1	1	–	C ₆ H ₅ CH ₃	Rt	70	46
2	1	–	CF ₃ CH ₂ OH	Rt	1	14
3	1	–	CH ₂ Cl ₂	Rt	45	32
4	1	–	CH ₂ Cl ₂	60	3.5	38
5	1	TBHQ	C ₆ H ₅ CH ₃	Rt	70	44
6	1	–	C ₆ H ₅ CH ₃	140	1	46
7	1	TBHQ	C ₆ H ₅ CH ₃	140	1	49
8	2	–	C ₆ H ₅ CH ₃	140	1	63
9	2	TBHQ	C ₆ H ₅ CH ₃	140	1	68
10 ^c	2	TBHQ	C ₆ H ₅ CH ₃	140	1	83
11	2	TBHQ	C ₆ H ₅ CH ₃	reflux	1	49
12	2	BHT	C ₆ H ₅ CH ₃	140	1	41
13	2	BHT ^d	C ₆ H ₅ CH ₃	140	1	51

^a Die Reaktionen wurden im 1.1 mmol-Maßstab (0.25 g **79**) bei einer Konzentration von 0.75 M (1.5 mL Argon-gesättigtes Lösungsmittel) in verschließbaren Glasdruckgefäßen (Ace pressure tube) durchgeführt. ^b Isolierte Ausbeute des 1,4-Diens **97**. ^c Ausgeführt mit 8.0 g des Diens **79**. ^d 1 equiv BHT. TBHQ: 2-*tert*-Butylhydrochinon; BHT: 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol.

Der Einsatz eines zweifachen Überschusses des Dienophils **98** führte schließlich zu nützlichen Ausbeuten des (4 + 2)-Cycloaddukts **97** (Eintrag 8), die sich in der Gegenwart von TBHQ (Eintrag 9) und glücklicherweise im größeren Maßstab (Eintrag 10)

¹³³ Cativiela, C.; García, J. I.; Mayoral J. A.; Salvatella; L. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 209–218.

¹³⁴ (a) Breslow, R.; Guo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5613–5617. (b) Cativiela, C.; García, J. I.; Gil, J.; Martínez, R. M.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L.; Urieta, J. S.; Mainar, A. M.; Abraham, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 653–660. (c) Kim, W. H.; Lee, J. H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12576–12578.

¹³⁵ (a) Pines, H.; Chen, C.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 928–932. (b) Logothetis, A. L.; Nelson, N. A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1438–1439.

¹³⁶ Die mehrtägige Lagerung des 1,4-Diens **97** in Lösung bei Raumtemperatur führte ebenfalls zur Doppelbindungsisomerisierung.

noch weiter verbesserten. Der größte ausgeführte Ansatz der (4 + 2)-Cycloaddition im Rahmen meiner Dissertation erfolgte mit 12.0 g des Diens **97** und lieferte eine vergleichbar hohe Ausbeute des Produktes **97** von 76% (14.8 g isolierte Masse) (siehe Experimenteller Teil). Ein Versuch, die Reaktion in einer Standard-Rückflussapparatur durchzuführen, ergab deutlich verminderte Erträge (Eintrag 11). Schließlich erwies sich BHT bei der Unterdrückung der oxidativen Aromatisierung als wirkungslos (Eintrag 12), selbst bei Verwendung stöchiometrischer Mengen (Eintrag 13).

Einführung der 3a-Methylgruppe

Mit dem bicyclischen Silylenolether **97** in Händen wurde der Aufbau des *cis*-Hydrindan-4-on-Segments durch Einführung der 3a-Methylgruppe angestrebt. Zu diesem Zweck sollte eine elektrophile Cyclopropanierung der elektronenreichen Silylenoletherdoppelbindung und anschließende Protonolyse des Cyclopropanrings durchgeführt werden. Hierzu wurde das 1,4-Dien **97** in einer Simmons–Smith-Reaktion⁷³ unter Furukawa-Bedingungen¹⁰⁰ eingesetzt, die zur regio- und diastereoselektiven Cyclopropanierung der C3a/C4-Doppelbindung führte.¹³⁷ Das entsprechende Siloxycyclopropan **110** wurde in einer exzellenten Ausbeute von 95% (9.68 g isolierte Masse) und als einziges Diastereomer (dr > 95:5) erhalten (Abb. 26).

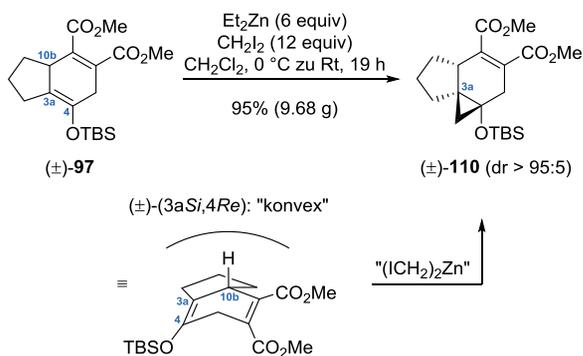


Abbildung 26. Regio- und diastereoselektive Cyclopropanierung des bicyclischen Diens **97**.

Um die Substrat-induzierte Diastereoselektivität der (2 + 1)-Cycloaddition zu erklären, wird das in Abbildung 26 dargestellte qualitative stereochemische

¹³⁷ Das Ergebnis der Cyclopropanierung hing stark von der Herstellung des Reagenzes ab. Nach der Zugabe von CH_2I_2 und Et_2Zn unter inerten Bedingungen musste die klare Reaktionslösung für etwa eine halbe Stunde unter Umgebungsatmosphäre gerührt werden, bis eine Suspension entstand (siehe Experimenteller Teil). Wurde keine Suspension erhalten, bestand aus isolierte Gemisch aus dem Edukt **97**, dem konjugierten Dien **109** und dem gewünschten Produkt **110**.

Modell vorgeschlagen. Unter der Annahme, dass die absolute Konfiguration des Kohlenstoffatoms C10b eine Krümmung im Hydrindan-Grundgerüst von **97** induziert, sollte die konvexe Seite leichter zugänglich für das Cyclopropanierungsreagenz sein. Demnach ergibt die diastereoface-differenzierende Reaktion ausschließlich jenes Diastereomer **110**, welches durch den Angriff von $(\text{ICH}_2)_2\text{Zn}$ ¹³⁸ auf die (\pm) -(3aSi,4Re)-Seite der Silylenoletherdoppelbindung gebildet wird.

Die regioselektive Ringöffnung des Siloxycyclopropan **110** zur Synthese des entsprechenden α -Methylketons wurde in Anwesenheit starker Brønsted-Säuren in CH_2Cl_2 bei erhöhter Temperatur in verschließbaren Glasdruckgefäßen durchgeführt (Tab. 3).⁹¹ Das erste explorative Experiment unter Verwendung von *para*-Toluensulfonsäure-Monohydrat (*p*-TsOH· H_2O)¹³⁹ lieferte eine nicht trennbare Mischung (**111**:**112** = 9:1) des Enons **111** als Gemisch von C10a-Epimeren (dr = 67:33) und des Konstitutionsisomers **112** in sehr guter Ausbeute (Eintrag 1).¹⁴⁰ Ein zunächst unerwartetes Ergebnis ist, dass die 10a-Estergruppe des Hauptdiastereomers von **111** in Richtung der konkaven Seite des Bicyclus orientiert ist und somit die unerwünschte relative Konfiguration an C10a vorliegt.¹⁴¹ Ungeachtet der intrinsischen Eigenschaft von **110** zur bevorzugten Bildung des 10aS-konfigurierten Enons **111** wurde durch Optimierung der Reaktionsbedingungen versucht, die Diastereoselektivität in der Ringöffnung zu erhöhen, um isomerenreines Material zu erhalten.¹⁴²

¹³⁸ Für die röntgenkristallographische und NMR-spektroskopische Charakterisierung eines Bisether-Komplexes von $(\text{ICH}_2)_2\text{Zn}$ (hergestellt aus 1 equiv Bisether, 1 equiv Et_2Zn und 2 equiv CH_2I_2) siehe: Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 723–725.

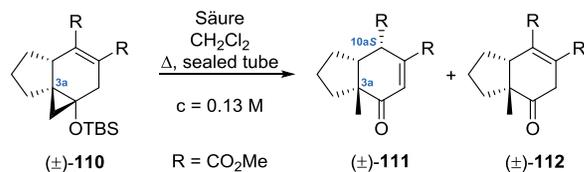
¹³⁹ Der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert für Benzensulfonsäure dient als Vergleichswert für *p*-TsOH und wird mit $\text{p}K_{\text{S}} = -2.8$ in H_2O angegeben. Der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert für das Oxoniumion H_3O^+ wird mit $\text{p}K_{\text{S}} = -1.74$ in H_2O angegeben, siehe: Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2342–2354.

¹⁴⁰ Für die Doppelbindungsisomerisierung von Dimethylacetylen-dicarboxylat-abgeleiteten (4 + 2)-Cycloaddukten siehe: (a) Kazan, J.; Greene, F. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2965–2970. (b) Howell, S. C.; Ley, S. V.; Mahon, M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 507–508. (c) Mori, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 273–281. (d) Fétizon, M.; Goulaouic, P.; Hanna, I. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5672–5679. (e) Monica, C. D.; Della Sala, G.; D'Urso, D.; Izzo, I.; Spinella, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4061–4063. (f) Yao, J.; Zhang, W.; Sheng, C.; Miao, Z.; Yang, F.; Yu, J.; Zhang, L.; Song, Y.; Zhou, T.; Zhou, Y. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 293–297. (g) Referenz 109.

¹⁴¹ Da NOE-Studien nicht aussagekräftig waren, wurde die relative Konfiguration an C10a vorläufig zugewiesen und später durch die Röntgenkristallstrukturanalyse des Alkohols **144** und NOE-Studien am Beispiel des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids **139** bestätigt.

¹⁴² Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht durch eine erneute Umsetzung von **111** mit *p*-TsOH· H_2O in CH_2Cl_2 verändert werden. Versuche zur Epimerisierung von **111** mit DBU in Toluol führten zu einer leichten Beeinflussung des Diastereomerenverhältnisses zugunsten des 10aR-konfigurierten Minderdiastereomers von **111**. Eine vollständige Umkehr der relativen Konfiguration an C10a gelang jedoch nicht und wurde daher auf Stufe des Aldehyds **133** durchgeführt (siehe Abb. 41).

Tabelle 3. Explorative Studien zur Protonolyse des Siloxycyclopropane **110**.^a



Eintrag	Säure	(equiv)	t (h)	Ausbeute ^b (%)	111:112	dr ^{10a}
1	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	1.25	1.5	88	9:1	67:33
2	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	1.25	23	86	9:1	73:27
3	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	5	1.3	90	9:1	82:18
4 ^c	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	5	1	97	5:1	83:17
5	CF ₃ SO ₃ H	1.25	1	96	7:1	75:25
6	Amberlyst 15 ^d	– ^e	3	80	3:1	83:17
7	Amberlyst 16 ^f	– ^e	3	86	2:3	89:11
8	Amberlyst 36 ^g	– ^e	3	88	2:3	79:21
9	H ₂ SO ₄	1.25	1	88	4:3	84:16
10	CSA	1.25	22	– ^h	–	–
11	PPTS	1.25	19	– ⁱ	–	–

^a Die Reaktionen wurden im 0.13 mmol-Maßstab (50 mg **110**, Einträge 3–5 und 9–11) oder 0.26 mmol-Maßstab (100 mg **110**, Einträge 1,2 und 6–8) bei einer Konzentration von 0.13 M (1 bzw. 2 mL CH₂Cl₂) in verschließbaren Glasdruckgefäßen (Ace pressure tube) bei Ölbadtemperaturen von 60 °C (Einträge 1–5 und 9–11) oder 80 °C (Einträge 6–8) durchgeführt. ^b Isolierte Ausbeuten der nicht trennbaren Gemische von **111** und **112**. ^c *p*-TsOH·H₂O wurde vor der Zugabe von **110** mit 2-Chlor-3-nitropyridin (10 equiv) versetzt und 10 min bei Rt gerührt. ^d Amberlyst 15 (nass) wurde für drei Tage bei Rt unter Umgebungsatmosphäre getrocknet. ^e Einsatz von 100% w/w Amberlyst. ^f Amberlyst 16 (nass). ^g Amberlyst 36 (nass). ^h Kein Umsatz: 87% (43.5 mg) des Eduktes **110** wurden isoliert. ⁱ Kein Umsatz: 84% (42 mg) des Eduktes **110** wurden isoliert. *p*-TsOH·H₂O: *para*-Toluensulfonsäure-Monohydrat. Amberlyst: stark saures Kationenaustauscherharz (Poly(styrol-*co*-divinylbenzol)sulfonsäure). CSA: (1*S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäure. PPTS: Pyridinium-*para*-toluensulfonat.

Die Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 2) führte zu einer leichten Erhöhung des Diastereomerenverhältnisses (dr = 73:27). Der Einsatz eines fünffachen Überschusses Säure (Eintrag 3) erbrachte deutlich nützlichere Ergebnisse (dr = 82:18). Die Zugabe von 2-Chlor-3-nitropyridin (Eintrag 4) zur Erzeugung des entsprechenden Pyridiniumsalzes führte zu keiner weiteren Steigerung (dr = 83:17) und wirkte sich zudem negativ auf das Verhältnis der Konstitutionsisomere aus, ebenso wie die Verwendung von Trifluormethan-

sulfonsäure (Eintrag 5). Die Reaktion in Anwesenheit stark saurer Kationenaustauscherharze (Einträge 6–8) oder Schwefelsäure (Eintrag 9) führte zu einer drastischen Senkung der Tendenz von **110** zur Doppelbindungsisomerisierung, obgleich unter Verwendung von Amberlyst 16 (Eintrag 7) das höchste Diastereomerenverhältnis erreicht wurde (dr = 89:11). Schließlich wurde in Anwesenheit von (1*S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäure (Eintrag 10) und Pyridinium-*para*-toluensulfonat (Eintrag 11) keine Reaktion beobachtet.

Nach Abschluss der explorativen Studien wurde die Brønsted-Säure-vermittelte Ringöffnung von **110** im Gramm-Maßstab unter den zuvor ermittelten Bedingungen (Tab. 3, Eintrag 3) durchgeführt.¹⁴³ Die Reaktion lieferte eine Mischung (**111:112** = 9:1) des Enons **111** (dr = 84:16) und des Ketons **112** in einer vergleichbar hohen Ausbeute von 80% (6.64 g isolierte Masse) (Abb. 27).

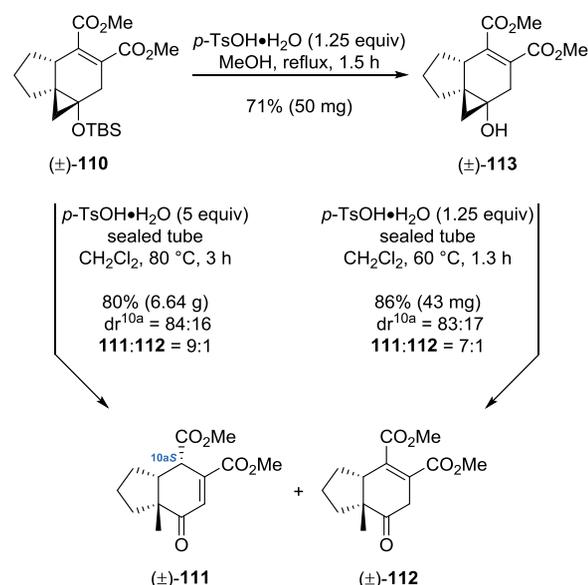


Abbildung 27. Protonolyse der Elektronendonorsubstituierten Cyclopropane **110** und **113**.

Interessanterweise führte die Umsetzung des Siloxycyclopropane **110** mit *p*-TsOH·H₂O in Methanol bei erhöhten Temperaturen nicht zur Cyclopropanringöffnung, sondern lediglich zur Spaltung des TBS-Ethers und lieferte das Hydroxycyclopropan **113**¹⁴⁴ in

¹⁴³ Im Gramm-Maßstab hing das Ergebnis der Cyclopropanringöffnung stark von der Durchführung des Experiments ab. Die Zugabe von *p*-TsOH·H₂O erfolgte in einer Portion und das Glasdruckgefäß wurde unverzüglich verschlossen. Nach der zügigen Platzierung des Gefäßes in einem vorgeheizten Ölbad wurde das Reaktionsgemisch kräftig gerührt. Eine Abweichung von diesem Vorgehen führte zu schlechteren Isomerenverhältnissen.

¹⁴⁴ Die Zuordnung der Konstitution des Alkohols **113** beruht auf der Interpretation von ¹H NMR-, ¹³C NMR- und ¹³C DEPT-Experimenten. Eine vollständige Charakterisierung von **113** erfolgte nicht.

einer Ausbeute von 71% (Abb. 27). Die anschließende Umsetzung von **113** mit *p*-TsOH·H₂O in CH₂Cl₂ ergab ein 7:1-Gemisch des Enons **111** (dr = 83:17) und des Ketons **112** in einer Ausbeute von 86%. Die Cyclopropane **110** und **113** weisen somit ein vergleichbares Verhalten in der Ringöffnungsreaktion auf.

Ein Vorschlag zum Mechanismus der Protonolyse und Doppelbindungsisomerisierung der Elektronendonorsubstituierten Cyclopropane **110** und **113** ist in Abbildung 28 dargestellt. Das Gleichgewicht der Säure-Base-Reaktion von *p*-TsOH ($pK_S \approx -2.8$ in H₂O)¹³⁹ und H₂O sollte bevorzugt auf der Seite des Sulfonat-anions *p*-TsO⁻ und des Oxoniumions H₃O⁺ ($pK_S = -1.74$ in H₂O)¹³⁹ liegen, welches die folgenden Reaktionen einleitet. Ausgehend vom Siloxycyclopropan **110** liefert eine Säure-vermittelte Spaltung des TBS-Ethers das Hydroxycyclopropan **113**. Die protonolyti-

sche Cyclopropanringöffnung von **113** erfolgt unter regioselektivem C–C-Bindungsbruch und Bildung der angularen Methylgruppe an C3a. Die Triebkräfte der Reaktion sind die Freisetzung von Ringspannung und die Bildung einer stabilen C–O-Doppelbindung. Die geladene no-bond-Resonanzstruktur von **113** veranschaulicht den dirigierenden +M-Effekt der Hydroxylgruppe in der Ringöffnung und dient zur Erklärung der beobachteten Regioselektivität. Das resultierende Oxocarbeniumion wird durch Deprotonierung an der Carbonylgruppe oder am α -Kohlenstoffatom C5 in das Keton **112** bzw. den entsprechenden vinylogenen Kohlensäurehalbester überführt. Die Protonierung des vinylogenen Kohlensäurehalbesters an C10a von der leichter zugänglichen konvexen Seite des Bicyclus ergibt das entsprechende 10aS-konfigurierte Oxocarbeniumion als Hauptdiastereomer. Schließlich liefert eine Deprotonierung das Enon **111**.

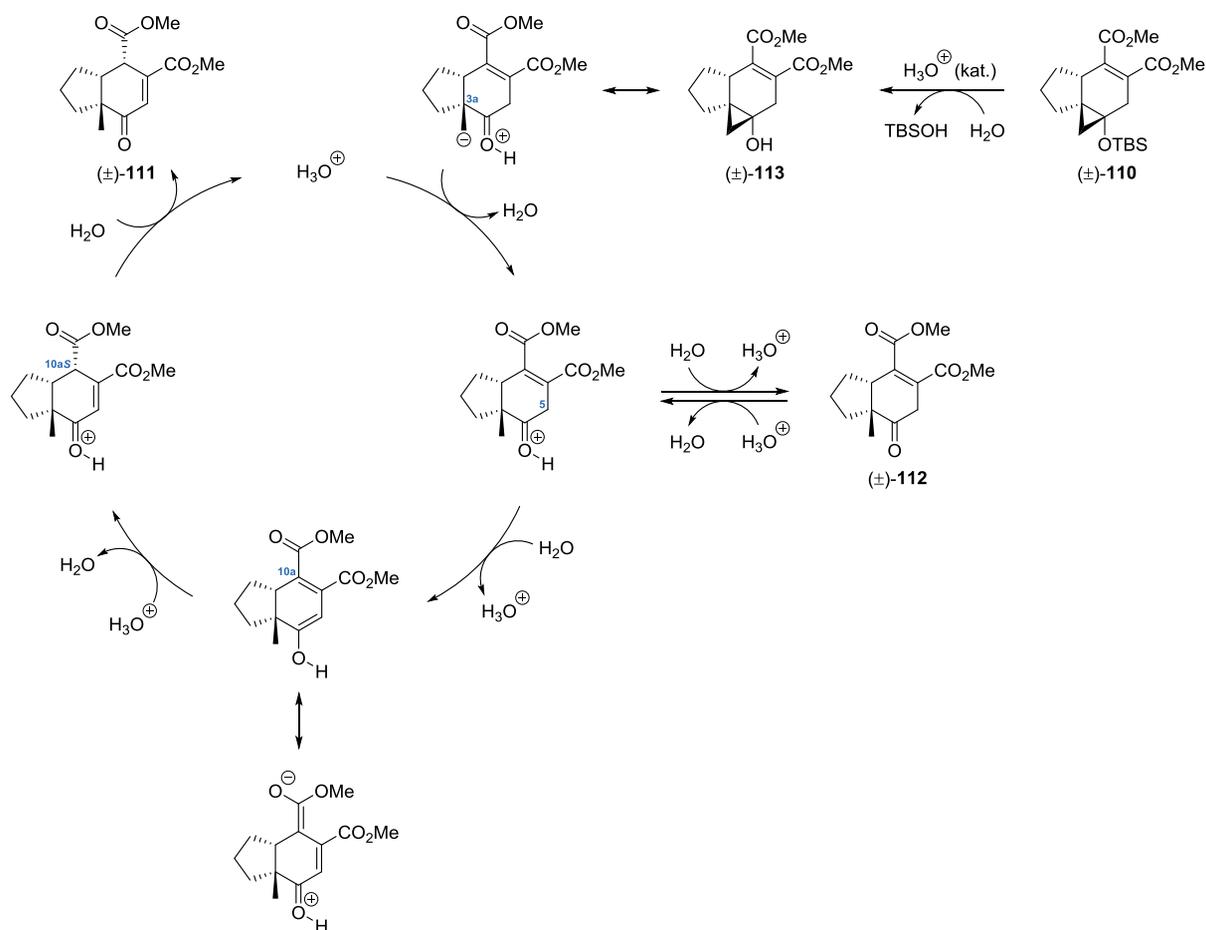


Abbildung 28. Mechanismusvorschlag zur Protonolyse und Doppelbindungsisomerisierung des Siloxycyclopropan **110** und des Hydroxycyclopropan **113**.

Einführung der 5a-Methylgruppe

Gemäß der Syntheseplanung sollte eine elektrophile diastereoface-differenzierende Cyclopropanierung der C5/C5a-Doppelbindung und anschließende reduktive Cyclopropanringöffnung zur Synthese der angularen Methylgruppe an C5a durchgeführt werden. Zunächst wurde jedoch die nukleophile konjugate Addition von Organocupraten an das Enon **111** untersucht, um einen unkomplizierteren Syntheseweg zur Einführung der 5a-Methylgruppe zu etablieren. Zu diesem Zweck wurde **111** dem Organolithium-Cuprat $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiI}$ (Gilman-Reagenz)¹⁴⁵ in Anwesenheit der Additive $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$,^{108a,146} TMSCl ,^{108b,147} $\text{TMSCl}+\text{HMPA}$ ¹⁴⁸ oder TMSOTf ^{108b,149} ausgesetzt (Abb. 29).¹⁵⁰ Die Reaktion der Lewis-Säure-modifizierten Organocuprate mit dem β,β -disubstituierten Enon **111** führte zur Bildung komplexer Produktmischungen, die leider nicht das gewünschte β -Methylketon **115** enthielten. Der Umsatz von **111** war in allen Reaktionen unvollständig und das Ausgangsmaterial (43–70%) wurde reisoliert. Darüber hinaus wurde die Kupfer(I)-katalysierte konjugate Addition von Me_3Al nach Westermann untersucht und ebenfalls das Enon **111** (83%) zurückgewonnen.¹⁵¹ Ein erwähnenswertes Ergebnis erbrachte die Reaktion von **111** mit einem hohen Überschuss $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiI}$ und TMSOTf (Abb. 29). Die nukleophile Addition des Lewis-Säure-modifizierten Organocuprats führte zur Isolierung einer Verbindung, dessen

Struktur nach ^1H und ^{13}C NMR-Analyse dem konjugierten 1,3-Dien **114** (34% Ausbeute, 17 mg isolierte Masse) zugeordnet wurde.¹⁵² Die Bildung von **114** erfolgte durch eine 1,2-Addition des Reagenzes an das Enon **111** und einer anschließenden Eliminierungsreaktion des intermediär gebildeten Allylkohols zum Dien **114**. Über die Präferenz von β,β -disubstituierten Enonen zur 1,2-Addition gegenüber der konkurrierenden 1,4-Addition wurde berichtet.^{108b,147b}

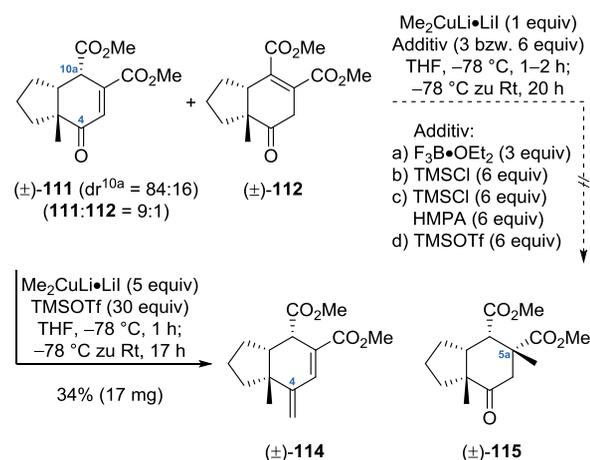


Abbildung 29. Versuche zur nukleophilen konjugaten Addition an das Enon **111** zur Synthese der angularen Methylgruppe an C5a.

Da die Versuche zur nukleophilen Methylierung des Enons **111** zum β -Methylketon **115** scheiterten und zudem eine Präferenz von **111** zur 1,2-Addition nachgewiesen werden konnte, wurde zum ursprünglich geplanten Syntheseweg der elektrophilen Einführung der 5a-Methylgruppe zurückgekehrt. Um das Enon **111** in ein geeignetes Substrat für eine Cyclopropanierung unter Furukawa-Bedingungen zu überführen, musste der Elektronenreichtum der C5/C5a-Doppelbindung durch Reduktion aller elektronenanziehenden Gruppen erhöht werden (Abb. 30). Zu diesem Zweck wurde **111** zunächst einer chemoselektiven Reduktion unter Luche-Bedingungen⁷² ausgesetzt,¹⁵³ welche den Allylkohol **116** in einer sehr guten Ausbeute von 88% (5.01 g isolierte Masse) und als Gemisch von vier Diastereomeren ($\text{dr} = 78:11:9:2$) lieferte. Die Diastereomerenmischung wurde im Gramm-Maßstab weiter stromabwärts transportiert, bis eine Trennung

¹⁴⁵ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634.

¹⁴⁶ (a) Maruyama, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8068–8070. (b) Nakamura, E.; Yamanaka, M.; Mori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1826–1827.

¹⁴⁷ (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015–6018. (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019–6022. (c) Bertz, S. H.; Chopra, A.; Eriksson, M.; Ogle, C. A.; Seagle, P. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2680–2691.

¹⁴⁸ Bertz, S. H.; Miao, G.; Rossiter, B. E.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11023–11024.

¹⁴⁹ Corey, E. J.; Hannon, F. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 545–555.

¹⁵⁰ Allgemeine Vorgehensweise für die Versuche zur konjugaten Addition des Organolithium-Cuprats $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiI}$ an das Enon **111** in Anwesenheit der Additive $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{OEt}_2$, TMSCl , $\text{TMSCl}+\text{HMPA}$ oder TMSOTf : Zu einer Suspension von Kupfer(I)-iodid und THF wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ ein zweifacher Überschuss Methylolithium gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für 20 Minuten gerührt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Die Zugabe der entsprechenden Lewis-Säure erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und das Rühren wurde für 10 Minuten fortgesetzt. Anschließend wurde eine Lösung des Enons **111** in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 1–2 Stunden gerührt und langsam im auftauenden Kühlbad über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

¹⁵¹ (a) Westermann, J.; Nickisch, K. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1429–1431. (b) Westermann, J.; Nickisch, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1368–1370. (c) Kabbara, J.; Flemming, S.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1489–1493.

¹⁵² Die Zuordnung der Konstitution des 1,3-Diens **114** beruht auf der Interpretation von ^1H NMR-, ^{13}C NMR- und ^{13}C DEPT-Experimenten. Eine vollständige Charakterisierung von **114** erfolgte nicht.

¹⁵³ Interessanterweise isomerisierte das Konstitutionsisomer **112** unter den Reaktionsbedingungen vor der Reduktion zum konjugierten Enon **111** und lieferte das gewünschte Produkt **116**. Dies zeigte ein Versuch, in dem ein Gemisch von **111** und **112** (2:1) eingesetzt wurde und der Allylkohol **116** (als Gemisch der vier Diastereomere) in einer Ausbeute von 90% isoliert wurde.

durch Säulenchromatographie möglich war. Da die anschließende DIBAL-H-Reduktion der Estergruppen in **116** keine hohen Ausbeuten erzielte,¹⁵⁴ wurde die Einführung eines TMS-Ethers¹⁵⁵ zum Schutz des Allylkohols in **116** angestrebt. Die Silylierung der gehinderten sekundären Hydroxylgruppe in **116** mit TMSCl und Imidazol¹⁶⁴ erforderte die Anwesenheit des nukleophilen Katalysators *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP)¹⁵⁶ und lieferte den TMS-Ether **117** in einer Ausbeute von 91%. Die Behandlung von **117** mit DIBAL-H¹⁵⁷ ergab dann das entsprechende Diol **118**,¹⁵⁸ welches durch eine Silylierung mit TBSCl und Imidazol in DMF¹⁶⁴ in den Bis-TBS-Ether **96** (85% Ausbeute über zwei Stufen) überführt wurde.¹⁵⁹

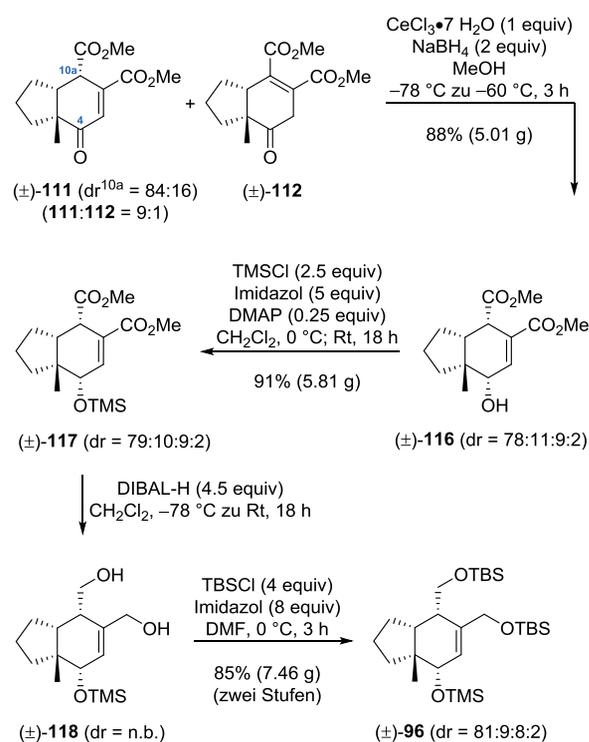


Abbildung 30. Reduktion der elektronenanziehenden Gruppen in **111** zur Synthese des Tris-Silylethers **96**.

Im Vergleich zum Enon **111** weist der Tris-Silylether **96** eine elektronenreichere C5/C5a-Doppelbindung

auf und diente als Substrat in der anschließenden elektrophilen Cyclopropanierung zur Synthese des quartären Kohlenstoffatoms an C5a.¹⁶⁰ Hierzu wurde die Diastereomerenmischung von **96** (dr = 81:9:8:2) in einer Simmons–Smith-Reaktion⁷³ unter Furukawa-Bedingungen¹⁰⁰ eingesetzt, welche zur diastereoselektiven Cyclopropanierung der C5/C5a-Doppelbindung führte.¹⁶¹ Das entsprechende 5–6–3-tricarbocyclische Produkt **119** wurde in einer sehr guten Ausbeute von 85% (6.51 g isolierte Masse) als Gemisch von vier Diastereomeren (dr = 84:8:4:4) erhalten (Abb. 31).¹⁶²

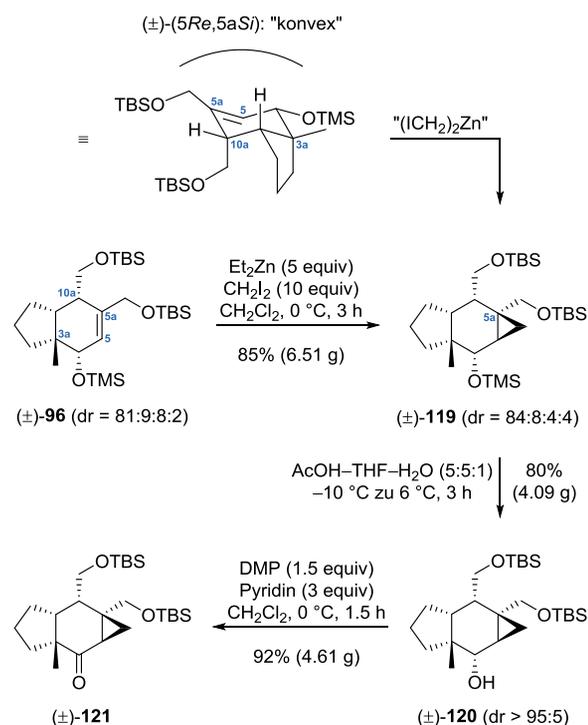


Abbildung 31. Cyclopropanierung des Tris-Silylethers **96** und Synthese des α -Cyclopropylketons **121**.

Um die Substrat-induzierte Diastereoselektivität¹⁶¹ in der (2 + 1)-Cycloaddition des Tris-Silylethers **96** zu erklären, wird das in Abbildung 31 dargestellte qualitative stereochemische Modell vorgeschlagen. Das *cis*-anellierte Hydrindan-Grundgerüst von **96** weist eine Krümmung auf, welche zu einem Angriff des Cyclopropanierungsreagenzes von der leichter zugängli-

¹⁵⁴ Der Einsatz des Allylkohols **116** in der DIBAL-H-Reduktion lieferte deutlich geringere Ausbeuten des entsprechenden Triols, die höchste Ausbeute betrug 53% (42 mg isolierte Masse).

¹⁵⁵ Langer, S. H.; Connell, S.; Wender, I. J. *Org. Chem.* **1958**, *23*, 50–58.

¹⁵⁶ Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 99–102.

¹⁵⁷ Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627–630.

¹⁵⁸ Das Rohprodukt der DIBAL-H-Reduktion enthielt das Diol **118** in ausreichender Reinheit für die nachfolgende Transformation, daher wurde **118** ohne säulenchromatographische Reinigung in der TBS-Schutzung eingesetzt (siehe Experimenteller Teil).

¹⁵⁹ Versuche zur Silylierung des Diols **118** mit TBSCl und Imidazol in Dichlormethan führten zur Spaltung des TMS-Ethers.

¹⁶⁰ Ein Versuch zur Cyclopropanierung des entsprechenden nicht-TMS-geschützten Bis-TBS-Ethers unter Furukawa-Bedingungen erzielte kein zufriedenstellendes Ergebnis. Die Reaktion war unvollständig und das entsprechende Produkt wurde in einer Ausbeute von 22% (5 mg isolierte Masse) erhalten. Aus diesem Grund wurde zunächst die Cyclopropanierung durchgeführt und anschließend der TMS-Ether chemoselektiv gespalten.

¹⁶¹ Die Cyclopropanierung des diastereomerenreinen Tris-Silylethers **96** unter den in Abbildung 31 dargestellten Bedingungen lieferte den Tricarbocyclus **119** als einziges Diastereomer (dr > 95:5).

¹⁶² Die Zuordnung der relativen Konfiguration an C5a erfolgte durch die Röntgenkristallstrukturanalyse des Alkohols **144** sowie NOE-Studien am Beispiel der Cyclohepta[*e*]hydrindanoide **139** und **140**.

chen konvexen Seite des Bicyclus führt. Die diastereo-face-differenzierende Reaktion ergibt demnach bevorzugt jenes Diastereomer **119**, welches durch den Angriff von $(\text{ICH}_2)_2\text{Zn}^{138}$ auf die (\pm) - $(5\text{Re},5\text{aSi})$ -Seite der Doppelbindung gebildet wird.

Zur Vorbereitung der Cyclopropanringöffnung musste der Tris-Silylether **119** in das α -Cyclopropylketon **121** überführt werden (Abb. 31). Zu diesem Zweck wurde der sekundäre TMS-Ether in Gegenwart der primären TBS-Ether mit Essigsäure in wässrigem THF¹⁶³ unter sorgfältig optimierten Bedingungen¹⁶⁴ gespalten. Die chemoselektive Desilylierung von **119** ergab den diastereomerenreinen Alkohol **120** (dr > 95:5) nach Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 80%. Die Oxidation von **120** mit Dess–Martin-Periodinan (DMP)¹⁰² in Gegenwart von Pyridin lieferte dann das gewünschte α -Cyclopropylketon **121** in einer sehr guten Ausbeute von 92% (4.61 g isolierte Masse).

Die Einführung der angularen Methylgruppe an C5a erfolgte durch reduktive Ringöffnung des α -Cyclopropylketons **121** in einer Palladium-katalysierten Hydrogenolyse.^{113,165} Hierzu wurde **121** in Eisessig gelöst und in Anwesenheit katalytischer Mengen Palladium auf Aktivkohle im Wasserstoffstrom in das β -Methylketon **122** überführt (Abb. 32). Die Cyclopropanringöffnung verlief unter exzellenter Regioselektivität und ergab **122** in sehr guter Ausbeute von 88% (2.78 g isolierte Masse). Bei der Durchführung des Versuchs mussten einige Faktoren sorgfältig beachtet werden, um Edukt- und Produkt-konsumierende Nebenreaktionen zu unterdrücken. Die Reaktion wurde in wasserfreiem Eisessig,¹⁶⁶ mit einer trockenen Katalysator-

charge des Lieferanten Alfa Aesar¹⁶⁷ sowie unter Anlegen eines konstanten kräftigen Wasserstoffstroms durchgeführt. Die Nichtbeachtung dieser Rahmenbedingungen förderte die unspezifische Zersetzung von Edukt und Produkt.

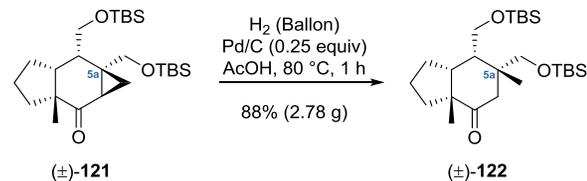


Abbildung 32. Hydrogenolytische Ringöffnung des α -Cyclopropylketons **121** auf Pd/C in Eisessig.

Im Folgenden soll nun auf wesentliche Arbeiten zur Palladium-katalysierten hydrogenolytischen Cyclopropanringöffnung eingegangen werden, um einen näheren Einblick in die elementaren Schritte dieser Schlüsselreaktion zu erhalten. Anschließend wird ein Mechanismus für die Hydrogenolyse des α -Cyclopropylketons **121** vorgeschlagen und eine Erklärung für die beobachtete Regioselektivität gegeben.

Frühe kinetische und mechanistische Studien zur Hydrogenolyse und Deuterogenolyse von Cyclopropan auf Pd/Bimsstein-Katalysatoren (0 bis 200 °C) wurden von Bond und Mitarbeitern durchgeführt.¹⁶⁸ Die Ergebnisse ihrer Arbeiten wurden unter Einbezug weiterer relevanter Studien ausführlich von Newham diskutiert.¹⁶⁹ Die Folgerung aus den Experimenten war, dass eine Chemisorption von Cyclopropan auf der Pd/Bimsstein-Katalysatoroberfläche erfolgt und die adsorbierten Kohlenwasserstoffradikale anschließend mit adsorbierten Wasserstoff- bzw. Deuteriumatomen zu Propan bzw. Propan- d_3 (Hauptprodukt) reagieren.¹⁶⁸ Der Modus der Chemisorption, also die Art und Weise in der eine chemische Bindung von Cyclopropan zur Katalysatoroberfläche aufgebaut wird, kann dabei in zwei mögliche Typen (Typ A und Typ B Adsorption)¹⁶⁹ unterschieden werden (Abb. 33). Die dissoziative Adsorption (Typ A Adsorption) zeichnet sich durch einen C–H-Bindungsbruch unter simultaner Bildung einer kovalenten C–Pd-Bindung sowie einer kovalenten H–Pd-Bindung aus. Die anschließende Cyclopropanringöffnung unter C–C-Bindungsbruch erfolgt ausgehend vom oberflächengebun-

¹⁶³ Für die chemoselektive Spaltung von TMS-Ethern in Gegenwart von TBS-Ethern mit Essigsäure in wässrigem THF siehe: (a) Smith, III, A. B.; Brandt, B. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1685–1688. (b) Lautens, M.; Stammers, T. A. *Synthesis* **2002**, 1993–2012. (c) Stevenson, N. G.; De Savi, C.; Harrity, J. P. A. *Synlett* **2006**, 2272–2274.

¹⁶⁴ Im Gramm-Maßstab hing das Ergebnis der TMS-Etherspaltung stark von der Durchführung des Experiments ab. Nach Verbrauch des Eduktes **119** musste die Essigsäure im Reaktionsgemisch sorgfältig mit wässriger NaOH-Lösung neutralisiert werden (siehe Experimenteller Teil). Eine Nichtbeachtung dieser Vorschrift führte während der Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer zur Spaltung der primären TBS-Ether in **120** und Isolierung des entsprechenden Triols nach Säulenchromatographie.

¹⁶⁵ Interessanterweise führen Platin-katalysierte Hydrogenolysen unter Verwendung von PtO_2 in Essigsäure zur chemoselektiven Ringöffnung Alkyl-substituierter Cyclopropane in Gegenwart von α -Cyclopropylketonen, siehe: (a) Spitzner, D.; Engler, A.; Wagner, P.; De Meijere, A.; Bengtson, G.; Simon, A.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3213–3223. (b) Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; Navarro, I.; Ramírez de Arellano, C. *Synlett* **2001**, 349–352. (c) Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; De Alfonso Marzal, I.; Navarro, I.; Gris, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3266–3283.

¹⁶⁶ Eisessig mit einer Reinheit von $\geq 99.85\%$ AcOH. Bei Verwendung einer älteren Charge Eisessig kann die Zugabe von 1% v/v Essigsäureanhydrid erfolgen, um den Ausschluss von Wasser zu gewährleisten.

¹⁶⁷ Alfa Aesar: Artikelnummer A12012, Palladium, 10% w/w auf aktiviertem Kohlenstoff, Typ 487, trocken.

¹⁶⁸ (a) Bond, G. C.; Sheridan, J. *Trans. Faraday Soc.* **1952**, *48*, 713–715. (b) Bond, G. C.; Turkevich, J. *Trans. Faraday Soc.* **1954**, *50*, 1335–1343. (c) Addy, J.; Bond, G. C. *Trans. Faraday Soc.* **1957**, *53*, 368–376. (d) Bond, G. C.; Newham, J. *Trans. Faraday Soc.* **1960**, *56*, 1501–1514.

¹⁶⁹ Newham, J. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 123–137.

denen Cyclopropylradikal und führt zu einer 1,1,3-triadsorbierten Spezies. Die assoziative Adsorption (Typ B Adsorption) zeichnet sich hingegen durch die Ausbildung einer 1,3-diadsorbierten Spezies aus. Dabei erfolgt die Ringöffnung unter simultaner Bildung zweier kovalenter C–Pd-Bindungen.

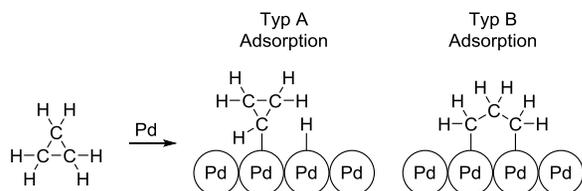


Abbildung 33. Chemisorption von Cyclopropan auf einer Pd-Katalysatoroberfläche. Typ A: dissoziative Adsorption. Typ B: assoziative Adsorption.

Der experimentelle Nachweis eines Cyclopropan-Deuterium-Austausches wurde als Beweis für die Existenz von Cyclopropylradikalen gedeutet, welche durch eine dissoziative Adsorption (Typ A) gebildet werden.¹⁶⁹ Ein weiterer experimenteller Nachweis der Typ A Adsorption wurde von Kiss und Pálincó in ihren Studien zur Deuterogenolyse von 1,1-Dimethylcyclopropan auf prädeuterierten Pd/Cab-O-Sil-Katalysatoren¹⁷⁰ (25 bis 100 °C) erbracht.¹⁷¹ Bei der Chemisorption des Kohlenwasserstoffs auf der Katalysatoroberfläche wurde eine Abnahme der OD-Bande sowie eine Zunahme der OH-Bande im IR-Spektrum beobachtet. Die Anreicherung von Wasserstoffatomen auf dem Trägermaterial ließ auf eine dissoziative Adsorption (Typ A) von 1,1-Dimethylcyclopropan schließen, da nur das Substrat Wasserstoffatome in das System einbringen konnte.¹⁷¹ Die assoziative Adsorption (Typ B) wurde von Bond und Newham als Alternative zur dissoziativen Adsorption (Typ A) diskutiert, konnte zu jener Zeit aber nicht durch kinetische Studien belegt werden.¹⁶⁹ Ein experimenteller Nachweis der Typ B Adsorption gelang Chevreau und Gault in ihren Studien zur Deuterogenolyse von 1,1-Dialkylcyclopropanen auf Pd-Film-Katalysatoren (–20 bis 20 °C).¹⁷² In diesen Systemen wurden keine beträchtlichen Isotopen-Austausch-Reaktionen vor der Desorption der Produkte beobachtet, wie es bei der Deuterogenolyse von Cyclopropan der Fall ist.¹⁶⁹ Die Hauptprodukte waren die entsprechenden 1,3-Dideuteroalkane, welche einer simplen Addition von D₂ entsprechen. Die Schlussfolgerung aus den Experimenten war, dass die Produkte über 1,3-diadsorbierte Spezies nach dem Mechanis-

mus der assoziativen Adsorption (Typ B) gebildet werden.¹⁷² Brown und Kemball führten mechanistische Studien zur Deuterogenolyse von Cyclopropan auf Pd/SiO₂-Katalysatoren (23 °C) und Pd/Calciumaluminat-Katalysatoren (43 °C) mit Hilfe Deuterium-NMR-spektroskopischer Methoden durch.¹⁷³ Sie beschreiben die involvierten oberflächengebundenen Intermediate und ihr Mechanismusvorschlag beinhaltet die Möglichkeit einer dissoziativen (Typ A) sowie einer assoziativen (Typ B) Adsorption, wobei letztere den Hauptmodus der Chemisorption darstellt.¹⁷³ Darüber hinaus wird auf die Tendenz von Palladiumoberflächen zur effizienten Umwandlung der adsorbierten Spezies eingegangen, zum Beispiel der Umwandlung des Cyclopropylradikals (Typ A) in die 1,3-diadsorbierte Spezies (Typ B) über ein 1,1,3-triadsorbiertes Intermediat als Zwischenstufe.¹⁷³

Aus den präsentierten Studien^{168,169,171–173} wird deutlich, dass Typ A und Typ B Adsorption parallel ablaufende Reaktionspfade sind, deren di- und triadsorbierte Spezies auf der Palladiumoberfläche ineinander umgewandelt werden können. Die Gewichtung dieser Reaktionspfade ist abhängig vom Trägermaterial des Katalysators, dem Substitutionsmuster des Substrats und der Temperatur. In Anbetracht dieser Ergebnisse wird für die Palladium-katalysierte hydrogenolytische Ringöffnung des α -Cyclopropylketons **121** der in Abbildung 34 gezeigte Mechanismus vorgeschlagen. Der erste Schritt ist die Chemisorption (homolytische dissoziative Adsorption) von molekularem Wasserstoff auf der Palladiumoberfläche.¹⁷⁴ Dabei wird der H–H-Bindungsbruch von der Bildung zweier kovalenter H–Pd-Bindungen begleitet. Die anschließende Chemisorption des α -Cyclopropylketons **121** kann entweder nach dem Mechanismus der dissoziativen Adsorption (Typ A) oder der assoziativen Adsorption (Typ B) erfolgen. Die dissoziative Adsorption von **121** führt durch einen C–H-Bindungsbruch zum oberflächengebundenen Cyclopropylradikal und einem adsorbierten Wasserstoffatom. Anschließend wird das Cyclopropylradikal durch einen ringöffnenden C–C-Bindungsbruch unter Bildung einer zweiten C–Pd-Bindung in eine 1,1,3-triadsorbierte Spezies umgewandelt. Eine Reaktion dieses Intermediats mit einem benachbarten Wasserstoffatom führt zur entsprechenden 1,3-diadsorbierten Spezies. Diese wird ebenfalls durch eine assoziative Adsorption des α -Cyclopropylketons **121** durch C–C-Bindungsbruch und simultaner Knüpfung

¹⁷⁰ Die prädeuterierten Pd/Cab-O-Sil-Katalysatoren wiesen im IR-Spektrum ausschließlich eine OD-Bande und keine OH-Bande auf. Cab-O-Sil® M5: unbehandelte (hydrophile) pyrogene Kieselsäure.

¹⁷¹ Kiss, J. T.; Pálincó, I. *J. Mol. Catal. Chem.* **1997**, *115*, 297–303.

¹⁷² Chevreau, T.; Gault, F. *J. Catal.* **1977**, *50*, 124–142.

¹⁷³ Brown, R.; Kemball, C. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1990**, *86*, 3815–3822.

¹⁷⁴ Mitsui, T.; Rose, M. K.; Fomin, E.; Ogletree, D. F.; Salmeron, M. *Nature* **2003**, *422*, 705–707.

zweier C–Pd-Bindungen gebildet. Es folgen zwei Reaktionen der adsorbierten Kohlenwasserstoffspezies mit Wasserstoffatomen in benachbarten Positionen,¹⁷⁵ welche schließlich zur Abspaltung des β -Methylketons **122** führen.

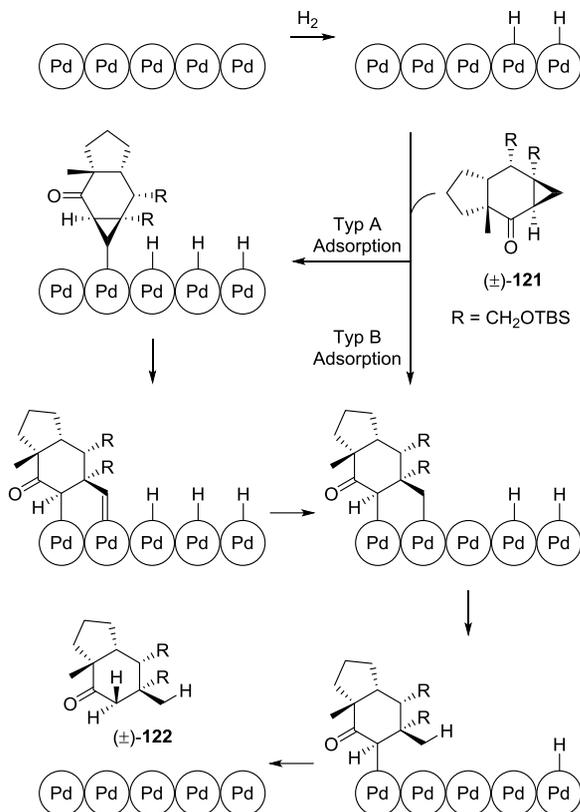


Abbildung 34. Mechanismusvorschlag zur Palladiumkatalysierten hydrogenolytischen Ringöffnung des α -Cyclopropylketons **121**.¹⁷⁵

Die regioselektive Hydrogenolyse des α -Cyclopropylketons **121** führte ausschließlich zur Bildung des β -Methylketons **122** (*cis*-Hydrindan-4-on) durch Bruch der Bindung **a** (Abb. 35). Weder die Bildung des konstitutionsisomeren *cis*-Octahydroazulen-4-on **123** durch Spaltung der Bindung **b** noch die Bildung des entsprechenden α -Methylketons **124** durch Bruch der Bindung **c** wurde beobachtet. Die Regioselektivität in der Cyclopropanringöffnung von **121** deckt sich mit den Ergebnissen von Fallis und Mitarbeitern, die in ihren Studien zur Totalsynthese des Sesquiterpens Simularen polycyclische α -Cyclopropylketone hydrogenolytisch mit hohen Ausbeuten in die entsprechenden β -Methylketone überführten.^{113d,e}

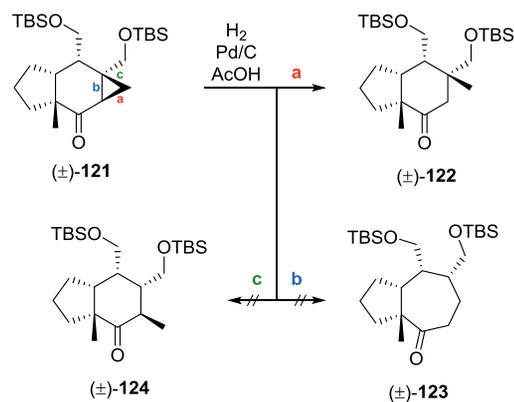


Abbildung 35. Regioselektivität in der Hydrogenolyse des α -Cyclopropylketons **121**.

Schultz untersuchte die regioselektive hydrogenolytische Ringöffnung diverser α -Cyclopropylmethylketone und vermutete, dass die Carbonylgruppe einen dirigierenden Effekt durch Interaktion mit der Katalysatoroberfläche ausüben könnte und/oder Polarisierungseffekte (vermittelt durch Konjugation oder induktive Kräfte) wirksam werden, welche zu einer Schwächung von Bindungen im Dreiring führen und somit einen selektiven C–C-Bindungsbruch zur Folge haben.¹⁷⁶ Musso und Mitarbeiter präzisieren diese Gedanken in ihren Studien zur Hydrogenolyse 1,1-disubstituierter Cyclopropanderivate und erklärten die beobachtete Regioselektivität einzig mit dem Bruch der längsten und somit schwächsten C–C-Bindung.¹⁷⁷ Ein Elektronenabzug aus dem Cyclopropanring durch die Carbonylgruppe wurde als Ursache für die Schwächung der betroffenen (gebrochenen) Bindung genannt.¹⁷⁷ Eine Verallgemeinerung und Erklärung der Bindungsverhältnisse in substituierten Cyclopropanderivaten erfolgte von Allen, welcher die Daten aus Kristallstrukturen analysierte und eine Substituenten-induzierte Bindungslängen-Asymmetrie feststellte: Für π -Akzeptor-substituierte Cyclopropane ist die distale Bindung (**c**) im Vergleich zu Cyclopropan (Bindungslänge: 150.9 pm) verkürzt und die vicinalen Bindungen (**a** und **b**) sind verlängert.¹⁷⁸ Die Ursache ist eine Konjugation des Cyclopropanrings (π -Donor) mit der benachbarten Carbonylgruppe (π -Akzeptor). Die Überlappung vom HOMO des π -Donors mit dem LUMO des π -Akzeptors führt zu einem Transfer von Elektronendichte aus den Cyclopropanbindungen in das π -Akzeptorsystem. Für die vicinalen Bindungen (**a** und **b**) weisen die beteiligte Molekülorbitale einen bindenden Charakter auf, daher werden diese Bindungen

¹⁷⁵ Die Oberflächendiffusion der Wasserstoffatome in benachbarte Positionen zur C–Pd-Bindung der adsorbierten Kohlenwasserstoffspezies ist der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt.

¹⁷⁶ Schultz, A. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 383–386.

¹⁷⁷ Gröger, C.; Musso, H.; Roßnagel, I. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3621–3628.

¹⁷⁸ Allen, F. H. *Acta Cryst.* **1980**, *B36*, 81–96.

geschwächt (verlängert). Die distale Bindung (**c**) wird hingegen verstärkt (verkürzt), da das beteiligte Molekülorbital einen antibindenden Charakter aufweist.¹⁷⁸

Eine Analyse der Daten aus insgesamt sieben verfügbaren Kristallstrukturen organischer Moleküle mit Bicyclo[4.1.0]heptan-2-on-Substruktur¹⁷⁹ (Abb. 36) steht im Einklang mit den Ergebnissen von Allen zur Substituenten-induzierten Bindungslängen-Asymmetrie in Cyclopropanen¹⁷⁸ und kann dazu dienen, die beobachtete Regioselektivität in der Hydrogenolyse des α -Cyclopropylketons **121** zu erklären (Abb. 35).

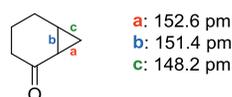


Abbildung 36. Mittelwerte der Bindungslängen aus sieben Kristallstrukturen von Molekülen mit Bicyclo[4.1.0]heptan-2-on-Substruktur.¹⁷⁹

In den Kristallstrukturen der α -Cyclopropylketone¹⁷⁹ liegt ein allgemeiner Trend vor: Die Bindungslängen nehmen in der Reihenfolge **a** > **b** > **c** ab. Die vicinale Bindung **a** ist in allen untersuchten Strukturen die längste und somit schwächste Bindung im Cyclopropanring. Gemäß Musso wird demzufolge Bindung **a** in der hydrogenolytischen Ringöffnung bevorzugt gegenüber den Bindungen **b** und **c** gebrochen.¹⁷⁷ Diese Analyse wird durch das Ergebnis in der Hydrogenolyse des α -Cyclopropylketons **121** bestätigt, welche zur regioselektiven Bildung des β -Methylketons **122** durch Bruch der längsten und somit schwächsten Bindung **a** führte (Abb. 32).

Auf einer explorativen Skala wurde die reduktive Ringöffnung des α -Cyclopropylketons **121** zur Synthese der 5a-Methylgruppe mittels photochemisch induziertem Elektronen-Transfer (PET) von einem tertiären Amin auf **121** durchgeführt (Abb. 37).¹⁸⁰ Die Bestrahlung einer Lösung von **121** in CH₃CN mit UV-C-Licht ($\lambda = 254$ nm) in Anwesenheit von Et₃N und LiClO₄ lieferte das β -Methylketon **122** in einer moderaten Ausbeute von 62%. In Abwesenheit von LiClO₄ erfolgte eine teilweise Reduktion des Ketons **122**

(48% Ausbeute) und der 4R-konfigurierte Alkohol **125** (20% Ausbeute, dr = 75:25) wurde als Minder mengenprodukt erhalten.

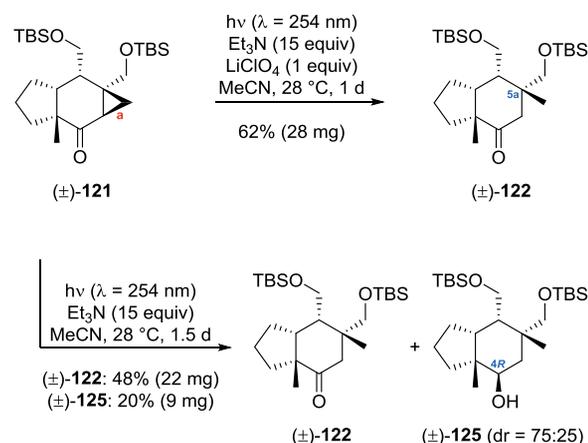


Abbildung 37. Reduktive Ringöffnung des α -Cyclopropylketons **121** durch photochemisch induzierten Elektronentransfer (PET) von Et₃N auf **121**.

Die Methode zur Ringöffnung von α -Cyclopropylketonen durch PET wurde unabhängig voneinander in den Arbeitsgruppen von Cossy¹⁸¹ und Mattay¹⁸² entwickelt. Das tertiäre Amin fungiert unter PET-Bedingungen als Elektronendonator und führt durch einen Ein-Elektronen-Transfer (SET) auf die Carbonylgruppe (Elektronenakzeptor) zur Bildung eines Ketyl-Radikalanions, welches die Fragmentierung des benachbarten Cyclopropanrings unter Bildung des entsprechenden β -Methylketons einleitet. Die Regioselektivität der Bindungsspaltung ist eine Folge von stereoelektronischen Effekten und durch das Prinzip der maximalen Überlappung der beteiligten Molekülorbitale geregelt.^{180,181,182} Im Fall des α -Cyclopropylketons **121** ist die σ -Bindung **a** des Cyclopropanrings am geeignetsten für eine maximale Überlappung mit dem π -System des entsprechenden Ketyl-Radikalanions ausgerichtet. Diese günstige Wechselwirkung führt schließlich zur regioselektiven Bildung des β -Methylketons **122**. Ein Mechanismsvorschlag zur reduktiven Ringöffnung von **121** unter PET-Bedingungen in Anwesenheit von Et₃N wurde basierend auf dem Vorschlag von Cossy entwickelt und ist in den Abbildungen 38 (in Abwesenheit von LiClO₄) und 39 (in Anwesenheit von LiClO₄) dargestellt.^{181c}

¹⁷⁹ (a) Allen, F. H.; Kennard, O.; Trotter, J. *Acta Cryst.* **1973**, *B29*, 1451–1458. (b) Chandross, R. J.; Bordner, J. *Acta Cryst.* **1974**, *B30*, 1581–1585. (c) Watson, W. H.; Zabel, V.; Dominguez, X. A. *Acta Cryst.* **1982**, *B38*, 689–691. (d) Connolly, J. D.; Freer, A. A.; Anjaneyulu, V.; Ravi, K.; Sambasivarao, G. *Acta Cryst.* **1986**, *C42*, 1352–1354. (e) Wawrzak, Z.; Griffin, J. F.; Strong, P. D.; Duax, W. L. *Acta Cryst.* **1992**, *C48*, 570–572. (f) Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Malik, K. M. A. *Acta Cryst.* **1995**, *C51*, 2315–2317. (g) de Ruyck, J.; de Hassonville, S. H.; Liégeois, J.-F.; Wouters, J. *Acta Cryst.* **2005**, *E61*, o3576–o3578.

¹⁸⁰ Cossy, J.; Belotti, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6459–6470.

¹⁸¹ (a) Cossy, J.; Aclinou, P.; Bellosta, V.; Furet, N.; Baranne-Lafont, J.; Sparfel, D.; Souchaud, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1315–1316. (b) Cossy, J.; Furet, N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8107–8110. (c) Cossy, J.; Furet, N.; BouzBouz, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11751–11764.

¹⁸² (a) Mattay, J.; Banning, A.; Bischof, E. W.; Heidbreder, A.; Runsink, J. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2119–2127. (b) Kirschberg, T.; Mattay, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7217–7220. (c) Kirschberg, T.; Mattay, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8885–8896.

Der Elektronendonator Et_3N wird durch Bestrahlung mit UV-C-Licht aus dem elektronischen Grundzustand durch Anregung des n,σ^* -Übergangs in einen photochemisch angeregten Zustand überführt.^{181c,183} Bei einer Wellenlänge von 254 nm besteht allerdings ein Wettbewerb zwischen der Absorption von Et_3N und der Anregung des π,π^* -Übergangs des Ketons.¹⁸³ Anschließend erfolgt ein schneller Ein-Elektronen-Transfer (SET) des angeregten Et_3N auf das Keton **121** im Grundzustand unter Bildung des Ketyl-Radikalanions **A** und des Triethylamin-Radikalkations **B** (Abb. 38). Die Spezies **A** und **B** liegen als Kontakt-Ionen-Paar (CIP) im Gleichgewicht mit dem entsprechenden solvensgetrennten Ionen-Paar (SSIP) vor.

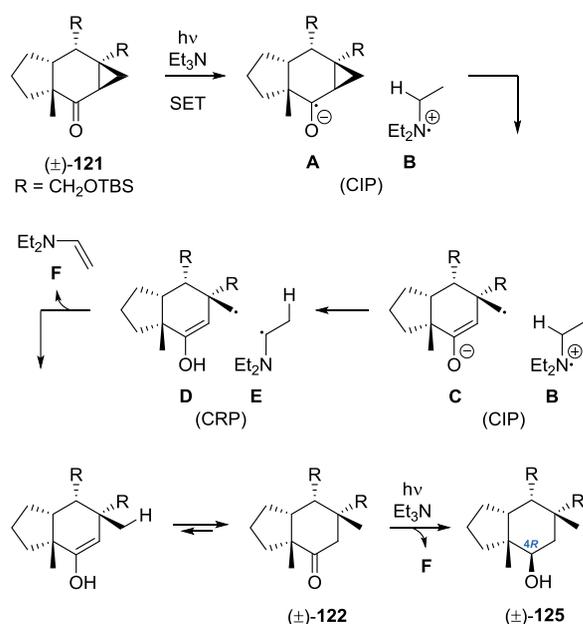


Abbildung 38. Reduktive Ringöffnung des α -Cyclopropylketons **121** unter PET-Bedingungen in Anwesenheit von Et_3N .

In Abwesenheit von LiClO_4 laufen die nachfolgenden Reaktionen innerhalb der Sphäre der Kontaktpaare ab. Die Öffnung des Cyclopropanrings erfolgt ausgehend vom Ketyl-Radikalanion **A** und liefert das Radikalanion **C**. Die α -C-H-Bindung des Triethylamin-Radikalkations **B** ($\text{p}K_{\text{S}} \approx 14.7$ in CH_3CN)¹⁸⁴ weist eine erhöhte Acidität im Vergleich zu Et_3N auf und das Radikalanion **C** ($\text{p}K_{\text{S}} \approx 26.4$ in DMSO)¹⁸⁵ ist basisch genug, um dieses zu deprotonieren. Ein Protonen-Transfer ergibt das Kontakt-Radikal-Paar (CRP)

¹⁸³ Pandey, B.; Rao, A. T.; Dalvi, P. V.; Kumar, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3843–3848.

¹⁸⁴ Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. *J. Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474–1484.

¹⁸⁵ Der $\text{p}K_{\text{S}}$ -Wert für Cyclohexanon dient als Vergleichswert und wird mit $\text{p}K_{\text{S}} = 26.4$ in DMSO angegeben, siehe: Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218–4223.

des Radikals **D** und des α -Aminoethyl-Radikals **E**. Im Anschluss abstrahiert Radikal **D** ein β -Wasserstoffatom von **E** unter Bildung des Enamins **F**¹⁸⁶ und dem Enol des β -Methylketons **122**, welches in die Keto-Form tautomerisieren kann. Eine Wiederholung der Reaktionsfolge von photochemisch induziertem SET von Et_3N auf **122**, Deprotonierung des Triethylamin-Radikalkations **B** und Abstraktion eines β -Wasserstoffatoms vom α -Aminoethyl-Radikal **E** führt zum $4R$ -konfigurierten Alkohol **125** durch Reduktion der Carbonylgruppe unter Freisetzung des Enamins **F**.

In Anwesenheit von LiClO_4 erfolgt eine Dissoziation des CIP der Radikalanionen **C** und **B** durch die Bildung der zwei neuen engen Kontakt-Ionen-Paare **C/Li⁺** und **B/ClO₄⁻** (spezieller Salzeffekt) (Abb. 39).^{181c}

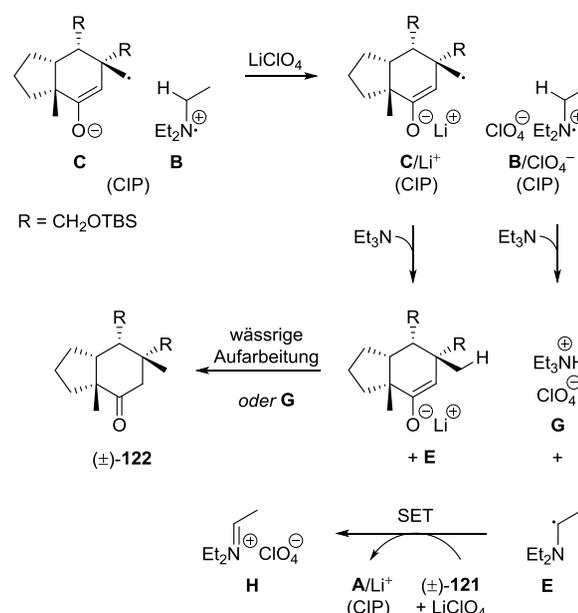


Abbildung 39. Ringöffnung von **121** unter PET-Bedingungen in Anwesenheit von Et_3N und LiClO_4 .

Aufgrund der räumlichen Trennung von **C** erfolgt die Deprotonierung von **B** nun durch den Überschuss an Et_3N unter Bildung des α -Aminoethyl-Radikals **E** und des Triethylammoniumsalzes **G**.^{186a} Das Radikalanion **C** abstrahiert ein α -Wasserstoffatom von Et_3N unter Bildung eines weiteren Radikals **E** und des Lithiumenolats von **122**, welches nach Protonierung in der wässrigen Aufarbeitung oder durch **G** in die Keto-Form **122** tautomerisieren kann. Das α -Aminoethyl-Radikal **E** stellt ein starkes Reduktionsmittel¹⁸⁷ dar

¹⁸⁶ (a) Goetz, M.; Sartorius, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11123–11133. (b) Ci, X.; Silveira da Silva, R.; Nicodem, D.; Whitten, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1337–1343. (c) Roth, H. D.; Manion, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6886–6888.

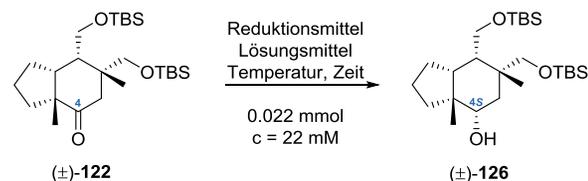
¹⁸⁷ Hiller, K.-O.; Asmus, K.-D. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 3682–3688.

und ist in der Lage, ein Keton **121** im elektronischen Grundzustand unter Bildung des Iminium-Kations **H** zum Ketyl-Radikalanion **A** zu reduzieren.^{186a,b} Somit werden in der Summe zwei weitere Cyclopropanringöffnungen durch die Radikale **E** eingeleitet, welche keiner erneuten photochemischen Anregung von Et₃N bedürfen.

Funktionalisierung des B-Rings

Nach der Etablierung einer verlässlichen Syntheseroute zum *cis*-Hydrindan-4-on **122** wurde die Funktionalisierung des B-Rings durch Kettenverlängerung an C6 und C10 anvisiert, um ein geeignetes Dien für die geplante Ringschlussmetathese zur Anellierung des siebengliedrigen C-Rings zugänglich zu machen. Vor der Differenzierung der primären Hydroxylgruppen an C6 und C10 wurde zunächst das C4-Keton in **122** diastereoselektiv reduziert. Eine Reduktion von der leichter zugänglichen konvexen Seite des Bicyclus lieferte den gewünschten 4*S*-konfigurierten Alkohol **126** (Tab. 4).¹⁸⁸ Erste explorative Experimente unter Verwendung von LiBH₄¹⁸⁹ (Eintrag 1) und NaBH₄⁹⁵ (Eintrag 2) verliefen bereits unter der gewünschten Substrat-induzierten Diastereoselektivität und lieferten das 4*S*-konfigurierte Hauptdiastereomer **126** in einem Verhältnis von 3:1. Die Zugabe von Mg(OTf)₂ (Eintrag 3) zeigte keine vorteilhafte Wirkung und die Reduktion unter Luche-Bedingungen⁷² (Eintrag 4) lieferte **126** als 1:1-Gemisch der Diastereomere. Der Einsatz von NaBH₃CN¹⁹⁰ bei pH 3 (Eintrag 5) erwies sich als wirkungslos. Die Corey–Bakshi–Shibata-Reduktion¹⁹¹ unter Verwendung des (*S*)-Me-CBS-Katalysators (Eintrag 6) oder des (*R*)-Me-CBS-Katalysators (Eintrag 7) lieferte den C4-Alkohol **126** in einem Diastereomerenverhältnis von 55:45. Ein Kontrollexperiment mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex¹⁹² in Abwesenheit der chiralen CBS-Katalysatoren (Eintrag 8) erbrachte ein vergleichbares Ergebnis. Schließlich wurde in Versuchen mit den Trialkylborhydriden K-

Tabelle 4. Versuche zur diastereoselektiven Reduktion des C4-Ketons **122**.^a



Eintrag	Reduktionsmittel (equiv)	Lösungsmittel	T (° C)	t (h)	Ausbeute ^b	dr
1	LiBH ₄ (2)	MeOH	-78 zu Rt	16	62	75:25
2	NaBH ₄ (2)	MeOH	-78 zu Rt	16	81	75:25
3	NaBH ₄ (4) Mg(OTf) ₂ (1)	MeOH	0	1	70	70:30
4	NaBH ₄ (2) CeCl ₃ (1)	MeOH	-78 zu -50	5	92	50:50
5	NaBH ₃ CN (3) ^c	MeOH	0 zu Rt	18	–	–
6	(<i>S</i>)-Me-CBS (1) H ₃ B·SMe ₂ (3)	THF	-30 zu 10	18	98	55:45
7	(<i>R</i>)-Me-CBS (0.2) H ₃ B·SMe ₂ (1.2)	THF	-78 zu 0	3.5	95	55:45
8	H ₃ B·SMe ₂ (2)	THF	-30 zu Rt	18	98	60:40
9	K-Selectrid (1.2)	THF	-95 zu Rt	5	–	–
10	L-Selectrid (1.2)	THF	-78 zu Rt	4	–	–
11	Superhydrid (1.2)	THF	-78 zu Rt	6	–	–
12	LiAlH ₄ (1)	THF	0	1	88	55:45
13	DIBAL-H (10)	CH ₂ Cl ₂	-78 zu Rt	14	87	60:40
14	DIBAL-H (2)	THF	-78 zu Rt	22	20	80:20
15	DIBAL-H (10)	THF	-100 zu Rt	19	98	90:10
16	DIBAL-H (2) <i>n</i> -BuLi (2)	THF	-78 zu Rt	18	–	–
17	Red-Al (1.2)	THF	-78 zu Rt	6	–	–
18	LiAlH(<i>Or</i> -Bu) ₃ (3)	THF	-78 zu Rt	4	–	–
19	SmI ₂ (6)	THF _{aq} ^d	Rt	1	78	45:55
20	Li-Npt (8)	THF	-78 ^e	0.3	40	45:55

^a Die Reaktionen wurden im 0.022 mmol-Maßstab (10 mg **122**) bei einer Konzentration von 22 mM (1 mL Lösungsmittel) durchgeführt. ^b Isolierte Ausbeuten in Prozent (%). ^c Durchführung der Reaktion bei pH 3. ^d THF–H₂O (20:1).

^e Abbruch der Reaktion mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung bei -78 °C und anschließendes Rühren bei Rt für 30 Minuten. (*S*)- bzw. (*R*)-Me-CBS: (3*aS*)- bzw. (3*aR*)-1-Methyl-3,3-diphenyltetrahydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol. K- bzw. L-Selectrid: Kalium- bzw. Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid. Superhydrid: Lithiumtriethylborhydrid. DIBAL-H: Diisobutylaluminiumhydrid. Red-Al: Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid. Li-Npt: Lithium-Naphthalenid.

¹⁸⁸ Die Zuordnung der relativen Konfiguration an C4 erfolgte durch die Röntgenkristallstrukturanalyse des Alkohols **144** sowie NOE-Studien am Beispiel der Cyclohepta[*e*]hydrindanoide **139** und **140**.

¹⁸⁹ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.

¹⁹⁰ Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897–2904.

¹⁹¹ (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926. (c) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.

¹⁹² Lane, C. F. *Aldrichimica Acta* **1975**, *8*, 20–23.

Selectrid¹⁹³ (Eintrag 9), L-Selectrid¹⁹⁴ (Eintrag 10) und Superhydrid¹⁹⁵ (Eintrag 11) keine Reaktion beobachtet.

Die Reduktion unter Verwendung von LiAlH₄¹⁹⁶ (Eintrag 12) oder DIBAL-H¹⁵⁷ in CH₂Cl₂ (Eintrag 13) ergab nur einen geringen Diastereomerenüberschuss. Bemerkenswerterweise führte die Behandlung von **122** mit DIBAL-H¹⁵⁷ in einem koordinierenden Lösungsmittel (Einträge 14 und 15) zu nützlichen Diastereomerenverhältnissen. Bei Durchführung der Reaktion mit einem zweifachen Überschuss DIBAL-H¹⁵⁷ in THF bei -78 °C (Eintrag 14) wurde zwar kein vollständiger Umsatz des Eduktes **122** erreicht, der 4*S*-konfigurierte Alkohol **126** lag aber bereits in einem Verhältnis von 4:1 vor. Der Einsatz eines zehnfachen Reagenzüberschusses und die Durchführung der Reaktion bei tieferer Temperatur (-100 °C) (Eintrag 15) führten zu einer deutlichen Erhöhung der Ausbeute (98%) sowie der Diastereoselektivität (dr = 9:1). Die Behandlung von **122** mit einem At-Komplex aus DIBAL-H und *n*-BuLi¹⁹⁷ (Eintrag 16), Red-Al¹⁹⁸ (Eintrag 17) oder LiAlH(*O*-*t*-Bu)₃¹⁹⁹ (Eintrag 18) zeigte keine Wirkung. Schließlich wurde unter Verwendung der Ein-Elektronen-Reduktionsmittel SmI₂²⁰⁰ (Eintrag 19) und Lithium-Naphthalenid²⁰¹ (Eintrag 20) eine schwache Beeinflussung der Diastereoselektivität zugunsten des 4*R*-konfigurierten Diastereomers von **126** beobachtet.

Nach Abschluss der explorativen Studien zur diastereoselektiven Reduktion des *cis*-Hydrindan-4-on **122** wurde die Reaktion im Gramm-Maßstab unter den zuvor ermittelten Bedingungen (Tab. 4, Eintrag 15) durchgeführt. Das langsame Auftauen einer Lösung von **122** in THF-CH₂Cl₂ (5:1)²⁰² von -100 °C auf -50 °C in Anwesenheit eines Überschusses DIBAL-H¹⁵⁷ lieferte den 4*S*-konfigurierten Alkohol **126** mit einer vergleichbar hohen Diastereoselektivität (dr = 85:15) in quantitativer Ausbeute (Abb. 40).

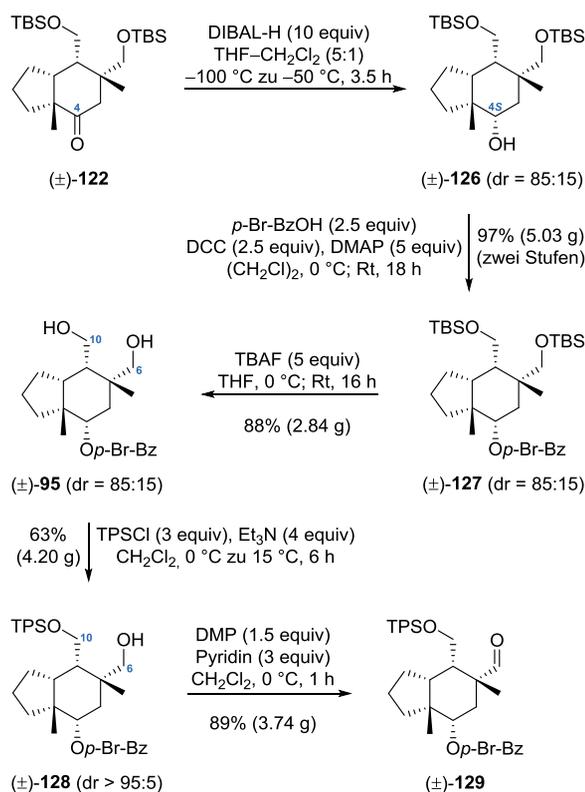


Abbildung 40. Diastereoselektive Reduktion des C4-Ketons **122** und regioselektive Monosilylierung des Diols **95** zur Differenzierung der primären Hydroxylgruppen an C6 und C10.

Der C4-Alkohol **126** wurde anschließend mit *para*-Brombenzoesäure (*p*-Br-BzOH) in Anwesenheit von DCC²⁰³ und DMAP unter Steglich-Bedingungen²⁰⁴ verestert. Es wurde ein Überschuss DMAP eingesetzt, um den *O*-Acylisoharnstoff von DCC und *p*-Br-BzOH möglichst vollständig in das entsprechende *N*-Acylpyridiniumion zu überführen.²⁰⁵ Die Steglich-Veresterung lieferte das C4-*para*-Brombenzoat **127** als Gemisch der Diastereomere (dr = 85:15) in einer exzellenten Ausbeute von 97% (5.03 g isolierte Masse) ausgehend von **122**.

¹⁹³ Brown, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4100–4102.

¹⁹⁴ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159–7161.

¹⁹⁵ Brown, H. C.; Kim, S. C.; Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1–12.

¹⁹⁶ Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197–1199.

¹⁹⁷ Kim, S.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1717–1724.

¹⁹⁸ Bajwa, N.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3638–3641.

¹⁹⁹ (a) Brown, H. C.; McFarlin, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 252–252. (b) Wheeler, O. H.; Mateos, J. L. *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 1431–1435.

²⁰⁰ Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.

²⁰¹ Zhang, H.; Karasawa, T.; Yamada, H.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3076–3079.

²⁰² Der Anteil an CH₂Cl₂ im Lösungsmittelgemisch stammte aus der kommerziell erhältlichen Lösung von DIBAL-H (1 M in CH₂Cl₂).

²⁰³ Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067–1068.

²⁰⁴ (a) Steglich, W.; Neises, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524. (b) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.

²⁰⁵ Das Ergebnis der Steglich-Veresterung hing stark von der korrekten Zugabereihenfolge der Reagenzien ab. Zu einer Suspension von *para*-Brombenzoesäure und 1,2-Dichlorethan wurde bei 0 °C DMAP gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare Lösung entstand. DCC wurde bei 0 °C zugegeben und die resultierende Suspension für 15 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Eine Lösung des Alkohols **126** in 1,2-Dichlorethan wurde bei 0 °C zugegeben und das Kühlbad entfernt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Abweichungen von dieser Zugabereihenfolge und/oder der Einsatz geringerer Mengen DMAP führten zu Ausbeuteeinbußen durch die vermehrte Bildung des *N*-Acylharnstoffs von DCC und *para*-Brombenzoesäure durch eine 1,3-Umlagerung des entsprechenden *O*-Acylisoharnstoffs.

Der Aufbau des siebengliedrigen C-Rings erforderte eine Differenzierung der primären Hydroxylgruppen an C6 und C10. Zunächst wurden Versuche zur regio-selektiven Monodesilylierung durchgeführt. Unglücklicherweise führte ein Screening von fluoridbasierten Reagenzien (TBAF in THF,⁶⁴ TBAF-AcOH in THF,²⁰⁶ HF-Pyridin in THF,²⁰⁷ HF-H₂O in CH₃CN²⁰⁸ und NH₄F in MeOH²⁰⁹) oder Brønsted-Säuren (*p*-TsOH in MeOH,²¹⁰ CSA in MeOH,²¹¹ PPTS in MeOH,²¹² ClCH₂CO₂H in MeOH,²¹³ TFA-H₂O-THF (5:1:10)²¹⁴ und HCO₂H-H₂O-MeOH (5:1:10)²¹⁵) zu Mischungen der monosilylierten Konstitutionsisomere und des entsprechenden Diols. Infolgedessen wurde eine regioselektive Monosilylierung zur Differenzierung der primären Hydroxylgruppen an C6 und C10 durchgeführt. Hierzu wurde der Bis-TBS-Ether **127** zunächst mit TBAF in THF⁶⁴ umgesetzt, um das Diol **95** in einer sehr guten Ausbeute von 88% und als Gemisch der Diastereomere (dr = 85:15) zu erhalten (Abb. 40). Die anschließende Behandlung von **95** mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TPSCI) und Et₃N in CH₂Cl₂^{216,217} lieferte den C10-TPS-Ether **128** nach säulenchromatographischer Reinigung als einziges Diastereomer (dr > 95:5) in einer Ausbeute von 63%. Der C10-TPS-Ether **128** war erfreulicherweise nur mit Spuren des C6-TPS-Ethers (5%) verunreinigt.²¹⁸ Unter den Reaktionsbedingungen wurde kein Hinweis auf eine Wanderung der Silylgruppen gefunden, da die Umsetzung des Produktgemisches mit Et₃N das ursprüngliche Produktverhältnis nicht veränderte. Die Einführung der sterisch anspruchsvollen TPS-Schutzgruppe²¹⁹ ermöglichte eine vollständige Trennung des 4*R*-konfigurierten Minderdiastereomers von **128** und

eine weitgehende Trennung des C6-TPS-Ethers durch Säulenchromatographie. Die Verwendung anderer Schutzgruppen (TBS, TIPS und Trityl) ergab Produktgemische, die nicht säulenchromatographisch getrennt werden konnten. So lieferte die Umsetzung des Diols **95** (dr = 85:15) mit TBSCl, TIPSCl, TIPSOTf oder TrCl in Anwesenheit von Aminbasen (Et₃N, Imidazol, 2,6-Lutidin oder Pyridin) die entsprechenden C10-monogeschützten Produkte, welche nach Säulenchromatographie als Diastereomeregemisch (dr = 85:15) vorlagen und mit den C6-monogeschützten Produkten (13–26%) verunreinigt waren.

Nachdem die Differenzierung der Hydroxylgruppen an C6 und C10 abgeschlossen war, wurde nach Bedingungen für eine Kettenverlängerung an C6 durch Einführung einer Isopentenylgruppe in Gegenwart des C4-*para*-Brombenzoats gesucht.²²⁰ Die Behandlung des C10-TPS-Ethers **128** mit Dess-Martin-Periodinan (DMP)¹⁰² in Anwesenheit von Pyridin lieferte den analytisch reinen C6-Aldehyd **129** in einer sehr guten Ausbeute von 89% (Abb. 40). Die Umsetzung von **129** mit Isopentenyllithium, hergestellt durch Lithium-Halogen-Austausch von *tert*-Butyllithium und Isopentenylobromid,²²¹ lieferte komplexe Gemische, welche die Produkte einer Benzoatspaltung enthielten. Die Verwendung eines Isopentenylcerreagenzes, das durch Transmetallierung von Isopentenyllithium und Cer(III)-chlorid hergestellt wurde,²²² unterdrückte die Spaltung des Benzoats, führte jedoch nicht zur gewünschten Produktbildung. Die Behandlung des C6-Aldehyds **129** mit einem Überschuss des Grignard-Reagenzes **85**¹⁰⁴ bei niedriger Temperatur lieferte schließlich das gewünschte Produkt **130** als Gemisch der Diastereomere (dr = 89:11) in einer Ausbeute von 70% (2.91 g isolierte Masse) und ohne nachweisbare Spaltung des Benzoats (Abb. 41).

²⁰⁶ Hanessian, S.; Desilets, D.; Bennani, Y. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3098–3103.

²⁰⁷ Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *Synthesis*, **1986**, 453–461.

²⁰⁸ Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Finch, M. A. W.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3981–3982.

²⁰⁹ Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180.

²¹⁰ Masse, C. E.; Yang, M.; Solomon, J.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123–4134.

²¹¹ Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16403–16416.

²¹² Prakash, C.; Saleh, S.; Blair, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 19–22.

²¹³ Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106–8125.

²¹⁴ Eisenberg, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3760–3761.

²¹⁵ Chandra, T.; Broderick, W. E.; Broderick, J. B. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2009**, *28*, 1016–1029.

²¹⁶ Für die regioselektive Monosilylierung eines Diols mit TPSCI und Et₃N in CH₂Cl₂ siehe: Johnson, C. R.; Kozak, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2910–2912.

²¹⁷ Ein Überschuss an TPSCI und Et₃N war erforderlich, um eine vollständige Umsetzung des Diols **95** zu erreichen.

²¹⁸ Der C10-TPS-Ether **128** lag im Gemisch mit dem konstitutionsisomeren C6-TPS-Ether (etwa 5%) vor. Die Bestimmung erfolgte aus dem ¹H NMR-Spektrum von **128**.

²¹⁹ Hanessian, S.; Lavalley, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.

²²⁰ Versuche zur Kettenverlängerung an C6 durch die Aldoladdition der mutmaßlichen Lithium-, Di-*n*-butylbor- und Dicyclohexylbor-enolate von 3-Methylbut-3-en-2-on und des C6-Aldehyds scheiterten. Es wurde keine gewünschte Produktbildung beobachtet und das Edukt zurückgewonnen (60–85%). Aus diesem Grund wurde die Einführung einer Isopentenylgruppe durch die nukleophile Addition eines geeigneten metallorganischen Reagenzes anvisiert.

²²¹ (a) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1–46. (b) Seyferth, D. *Organometallics* **2006**, *25*, 2–24.

²²² (a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1042–1044. (b) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904–3912. (c) Imamoto, T. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 747–752.

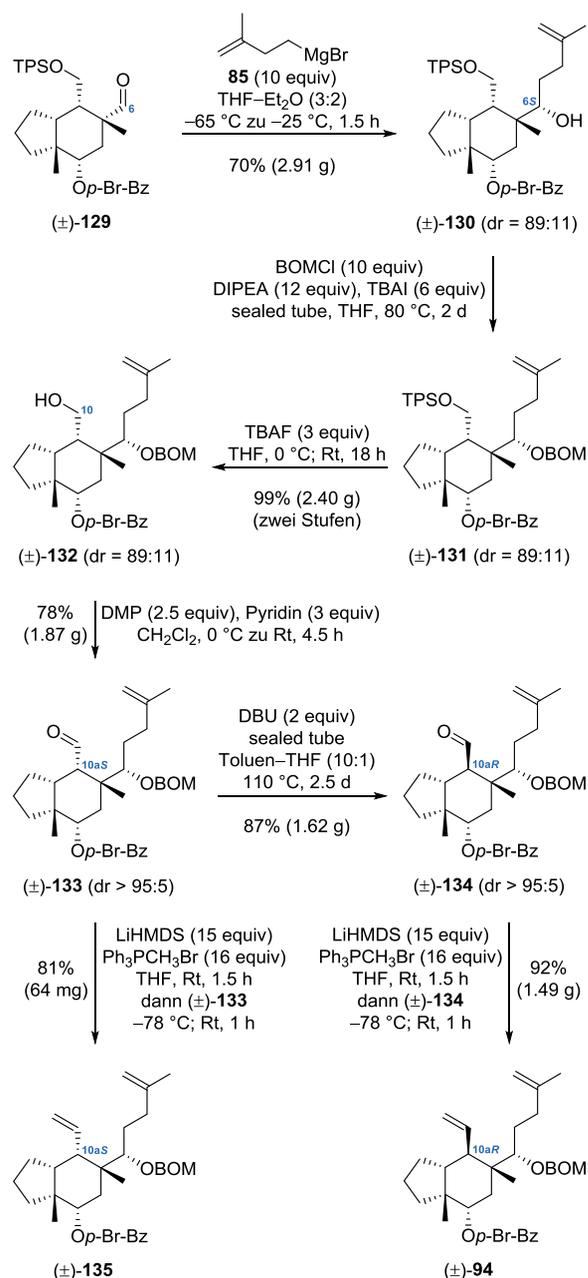


Abbildung 41. Synthese des 10a*S*-konfigurierten Diens **135** und des 10a*R*-konfigurierten Diens **94**.

Die Grignard-Reaktion¹⁰³ lieferte den 6*S*-konfigurierten Alkohol **130** als Hauptdiastereomer und somit die unerwünschte relative Konfiguration an C6. Ein Versuch zur Inversion der Konfiguration an C6 unter Mitsunobu-Bedingungen²²³ in Anwesenheit von Diisopropylazodicarboxylat (DIAD), PPh₃ und *para*-Nitrobenzoesäure scheiterte, es wurde keine Reaktion des C6-Alkohols **130** beobachtet.²²⁴

²²³ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382. (b) Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427–3430.

²²⁴ Versuche zur Veresterung des C6-Alkohols scheiterten ebenfalls, es wurde kein Umsatz des Eduktes erreicht. Dazu wurden eingesetzt: (a) *p*-Br-BzOH, DCC, DMAP. (b) PivOH, DCC, DMAP. (c)

Im Sinne einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie wurde der C6-Alkohol **130** mit Benzyloxymethylchlorid (BOMCl) in Anwesenheit von Diisopropylethylamin (DIPEA) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI) in das entsprechende BOM-Acetal **131** umgewandelt.^{225,226} In der Reaktion war ein großer Überschuss TBAI zur Umhalogenierung von BOMCl erforderlich,²²⁷ um eine vollständige Acetalisierung von **130** durch Reaktivitätssteigerung des Reagenzes zu erreichen. Eine anschließende Desilylierung von **131** mit TBAF in THF⁶⁴ lieferte den C10-Alkohol **132** als Gemisch der Diastereomere (dr = 89:11) in einer exzellenten Ausbeute von 99% über zwei Stufen.²²⁸ Die Dess–Martin-Oxidation¹⁰² von **132** ergab den entsprechenden 10a*S*-konfigurierten Aldehyd **133** nach Säulenchromatographie als einziges Diastereomer (dr > 95:5) in einer guten Ausbeute von 78%. Die Synthese des 10a*S*-konfigurierten Diens **135** wurde durch Wittig-Methylierung¹⁰⁷ von **133** mit frisch hergestelltem LiHMDS unter Hochverdünnungsbedingungen (*c* = 5 mM) durchgeführt, um die Spaltung des Benzoats zu vermeiden. Das 10a*S*-konfigurierte Dien **135** wurde in einer Ausbeute von 81% erhalten und ermöglichte die *cis*-Anellierung des siebengliedrigen C-Rings durch Ringschlussmetathese. Die Diversifizierung der Konfiguration an C10a wurde durch eine 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)-vermittelte Epimerisierung von **133** in Toluol–THF (10:1)²²⁹ ermöglicht.²³⁰ Der entsprechende 10a*R*-konfigurierte Aldehyd **134** wurde als einziges Diastereomer (dr > 95:5) in einer sehr guten Ausbeute von 87% erhalten. Die anschließende Wittig-Methylierung lieferte das 10a*R*-konfigurierte Dien **94** in sehr guter Ausbeute von 92% (1.49 g isolierte Masse) und ermöglichte die *trans*-Anellierung des C-Rings.

PivOH, 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid, DMAP, Et₃N. (d) PivCl, Pyridin. (e) Bz₂O, DMAP, Et₃N. (f) Bz₂O, TMSOTf.

²²⁵ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526.

²²⁶ Das BOM-Acetal **131** enthielt Verunreinigungen des Reaktionsgemisches, welche nicht säulenchromatographisch getrennt werden konnten (siehe Experimenteller Teil). Aus diesem Grund wurde **131** ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung in der Desilylierung eingesetzt, um die Verunreinigungen auf der Stufe des Alkohols **132** abzutrennen.

²²⁷ Finkelstein, H. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1528–1532.

²²⁸ Erfolgte die Spaltung des C10-Silyl ethers in Gegenwart eines C6-Ketons, wurde eine spontane Cyclisierung des entsprechenden γ -Hydroxyketons beobachtet. Dabei wurde das fünfgliedrige Lactol in einer Ausbeute von 88% isoliert.

²²⁹ THF wurde benötigt, um die Löslichkeit des Substrats sicherzustellen. Versuche in reinem Toluol führten zu einer geringeren Ausbeute des 10a*R*-konfigurierten Aldehyds **134** (67%).

²³⁰ Für ein Beispiel zur DBU-vermittelten Epimerisierung eines Aldehyds in Toluol siehe: Willot, M.; Radtke, L.; Könnig, D.; Fröhlich, R.; Gessner, V. H.; Strohmann, C.; Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9105–9108.

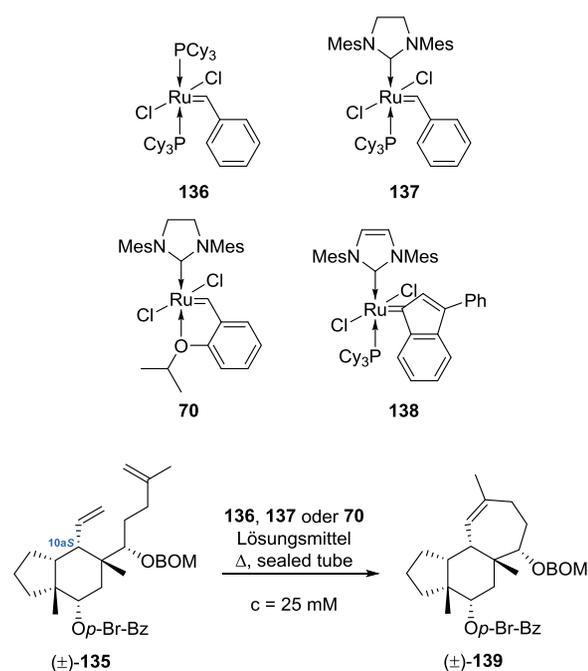
Ringschlussmetathese

Mit den diastereomeren Dienen **135** und **94** wurde der Aufbau des Cyclohepta[*e*]hydrindan-Grundgerüsts von Gagunin E durch Anellierung des siebengliedrigen C-Rings mit Hilfe einer Ringschlussmetathese (RCM) anvisiert.⁸³ Eine Literaturrecherche ergab, dass Ruthenium-Carben-Komplexe die RCM zur Synthese von Cycloheptenoiden katalysieren können, welche eine tri- oder sogar tetrasubstituierte Doppelbindung enthalten.^{231,232} Demzufolge wurden die kommerziell erhältlichen Ruthenium-Carben-Komplexe Grubbs-Katalysator 1. Generation **136**,²³³ Grubbs-Katalysator 2. Generation **137**,²³⁴ Hoveyda-Grubbs-Katalysator 2. Generation **70**⁸⁴ und der catMETium-Katalysator RF1 **138**²³⁵ in den Studien zur RCM der Diene **135** und **94** eingesetzt (Tab. 5 und 6). Alle Versuche wurden in Argon-gesättigten Lösungsmitteln unter Verwendung verschleißbarer Glasdruckgefäße bei Konzentrationen von 25 mM durchgeführt. Die relativ hohe Verdünnung wurde gewählt, um einer Dimerisierung der Diene entgegenzuwirken.^{231b}

Die *cis*-Anellierung des siebengliedrigen C-Rings wurde zuerst untersucht. Zu diesem Zweck wurde das 10a*S*-konfigurierte Dien **135** den Ruthenium-Carben-Komplexen **136**, **137** oder **70** bei erhöhten Temperaturen ausgesetzt (Tab. 5). Komplex **136** in CH₂Cl₂ war unwirksam und das Edukt **135** wurde zurückgewonnen (Eintrag 1). Komplex **137** in CH₂Cl₂ katalysierte die Substratumwandlung unter Bildung des gewünschten A-B-*cis*,B-C-*cis*-anellierten Cyclohepta[*e*]hydrindanoids **139** in sehr guter Ausbeute (Eintrag 2).²³⁶ Komplex **70** in CH₂Cl₂ führte ebenfalls zur Bildung

von **139**, wenn auch in etwas geringerer Ausbeute (Eintrag 3). Um den Verbrauch des Katalysators zu verringern, wurde der Einsatz des perfluorierten aromatischen Lösungsmittels C₆F₆ untersucht.²³⁷ In diesem Fall war eine deutliche Verringerung der Katalysatorbelastung des Komplexes **70** (0.1 equiv) sowie der Reaktionszeit möglich und das gewünschte RCM-Produkt **139** wurde in einer sehr guten Ausbeute von 90% erhalten (Eintrag 4).

Tabelle 5. Ringschlussmetathese des 10a*S*-konfigurierten Diens **135**.^a



Eintrag	Katalysator (equiv) ^b	Lösungsmittel	t (d)	Ausbeute ^c (%) (mg)
1	136 (2 × 0.2 + 0.4)	CH ₂ Cl ₂	3.5	– ^d
2	137 (3 × 0.1)	CH ₂ Cl ₂	6.0	92 (29)
3	70 (0.1 + 0.2)	CH ₂ Cl ₂	5.5	84 (8)
4	70 (0.1)	C ₆ F ₆	4.5	90 (20)

^a Die Reaktionen wurden in Argon-gesättigten Lösungsmitteln bei einer Konzentration von 25 mM in verschleißbaren Glasdruckgefäßen (Ace pressure tube) bei Ölbadtemperaturen von 60 °C für CH₂Cl₂ oder 100 °C für C₆F₆ durchgeführt. ^b Der Katalysator wurde portionsweise, wie in den Klammern angezeigt, zugegeben. ^c Isolierte Ausbeuten. ^d Kein Umsatz; 86% (3 mg) des Edukts **135** wurde isoliert.

²³¹ (a) Maier, M. E.; Langenbacher, D.; Rebien, F. *Liebigs Ann.* **1995**, 1843–1848. (b) Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310–7318. (c) Nakashima, K.; Inoue, K.; Sono, M.; Tori, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6034–6040. (d) Neipp, C. E.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1779–1782. (e) Paquette, L. A.; Arbit, R. M.; Funel, J.-A.; Bolshakov, S. *Synthesis* **2002**, 2105–2109.

²³² (a) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787–4790. (b) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204–2207. (c) Nosse, B.; Chhor, R. B.; Jeong, W. B.; Böhm, C.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 941–944.

²³³ (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181. (b) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039–2041. (c) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.

²³⁴ (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956. (b) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250.

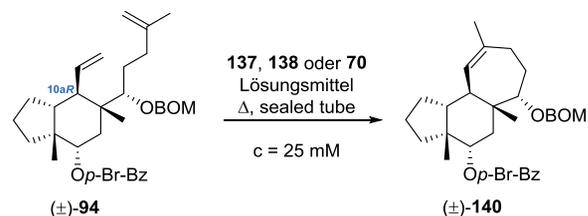
²³⁵ Kadyrov, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1002–1012.

²³⁶ Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **139** beruht auf der Interpretation eines ¹H NMR NOESY-Experiments.

²³⁷ (a) Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968–5971. (b) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrov, R.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2008**, 6282–6284. (c) Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323–9329.

Die Möglichkeiten zur *trans*-Anellierung des 10a*R*-konfigurierten Diens **94** durch RCM wurden als nächstes untersucht (Tab. 6).

Tabelle 6. Ringschlussmetathese des 10a*R*-konfigurierten Diens **94**.^a



Eintrag	Katalysator (equiv) ^b	Lösungsmittel	t (d)	Ausbeute ^c (%) (mg)
1	137 (3 × 0.1)	CH ₂ Cl ₂	6.0	78 (11)
2	137 (3 × 0.1)	(CH ₂ Cl) ₂	6.0	92 (11)
3	138 (3 × 0.1)	(CH ₂ Cl) ₂	6.0	89 (11)
4	70 (0.1)	C ₆ F ₆	2.5	97 (42)
5	137 (0.1)	C ₆ F ₆	3.0	27 (15) ^d
6	70 (0.1)	C ₆ F ₆	2.5	96 (172)
7	70 (0.1)	C ₆ H ₆	4.0	78 (195) ^d
8	70 (0.1)	C ₆ H ₅ CH ₃	4.0	46 (170) ^d
9	70 (2 × 0.05)	C ₆ F ₆	5.5	96 (437)

^a Die Reaktionen wurden in Argon-gesättigten Lösungsmitteln bei einer Konzentration von 25 mM in verschließbaren Glasdruckgefäßen (Ace pressure tube) bei Ölbadtemperaturen von 60 °C für CH₂Cl₂ oder 100 °C für (CH₂Cl)₂, C₆F₆, C₆H₆ und C₆H₅CH₃ durchgeführt. ^b Der Katalysator wurde portionsweise, wie in den Klammern angezeigt, zugegeben. ^c Isolierte Ausbeuten. ^d Unvollständiger Umsatz: Prozentuale Ausbeuten wurden aus den ¹H NMR-Spektren der nicht trennbaren Gemische von **94** und **140** ermittelt.

Die Behandlung von **94** mit einer Lösung des Komplexes **137** in CH₂Cl₂ bei erhöhter Temperatur (60 °C) führte zum gewünschten A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[*e*]hydrindanoid **140** in brauchbarer Ausbeute (Eintrag 1).²³⁸ Die Durchführung der Reaktion in (CH₂Cl)₂ bei weiter erhöhter Temperatur (100 °C) verbesserte die Ausbeute, aber eine substöchiometrische Katalysatorbelastung war immer noch für den vollständigen Verbrauch des Eduktes **94** erforderlich (Eintrag 2). Der strukturell verwandte, aber kostengünstigere²³⁹ Komplex **138** katalysierte

ebenfalls die Bildung des Tricarbocyclus **140** in sehr guter Ausbeute (Eintrag 3).

Ein Vergleich der Ergebnisse aus den Tabellen 5 und 6 verdeutlicht, dass die Katalysatorbelastungen und Reaktionszeiten für die *cis*- oder *trans*-Anellierung in chlorierten Kohlenwasserstoffen als Lösungsmitteln unerwarteterweise vergleichbar sind. Um den Katalysatorverbrauch zu verringern, wurde wieder auf C₆F₆ umgestellt. Die Behandlung von **94** mit einer Lösung des Komplexes **70** (0.1 equiv) in C₆F₆ führte zu einer bemerkenswerten Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit bei einer verminderten Katalysatorbelastung, so dass **140** nach 2.5 Tagen in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurde (Eintrag 4). Die Durchführung der Reaktion mit dem Komplex **137** unter ansonsten identischen Bedingungen führte zu einer unvollständigen Umsetzung (Eintrag 5).

Nach der Identifizierung geeigneter Bedingungen für die *trans*-Anellierung auf einer explorativen Skala, wurde die RCM als nächstes im größeren Maßstab untersucht (Tab. 6). Die Umsetzung von **94** mit einer Lösung des Komplexes **70** (0.1 equiv) in C₆F₆ bei 100 °C für 2.5 Tage lieferte **140** in einer exzellenten Ausbeute von 96% (Eintrag 6). Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit wurde die Eignung nicht-fluorierter aromatischer Lösungsmittel erforscht. Die Durchführung der RCM in C₆H₆ oder C₆H₅CH₃ führte allerdings zu unvollständigen Umwandlungen von **94** bei vergleichbaren Reaktionszeiten und Katalysatorbelastungen (Einträge 7 und 8). Die RCM in C₆F₆ wurde anschließend weiter auf 0.5 g des Diens **94** hochskaliert (Eintrag 9). In diesem Fall wurde der Hoveyda–Grubbs-Komplex **70** in zwei Portionen zugegeben und die Reaktionszeit verlängert, um eine vollständige Umsetzung von **94** sicherzustellen. Das B–C-*trans*-anellierte RCM-Produkt **140** wurde nach Reinigung durch Säulenchromatographie in analytisch reiner Form mit sichtbaren Verunreinigungen durch Rutheniumspezies aus dem Metathesekatalysator als blass bernsteinfarbenes Öl in einer ausgezeichneten Ausbeute von 96% (437 mg isolierte Masse) erhalten.

Transanullare Veretherung

Nach dem Aufbau des A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[*e*]hydrindan-Grundgerüsts wurde die Gaganin E-artige Ausarbeitung des C-Rings in Angriff genommen. Die Verwendung der maskierten Hydroxylgruppe an C6 als Ausgangspunkt für die oxidative C-Ring-Funktionalisierung erforderte eine chemose-

²³⁸ Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **140** beruht auf der Interpretation von ¹H¹H NOESY-Experimenten am Beispiel der Verbindungen **140** und **141**.

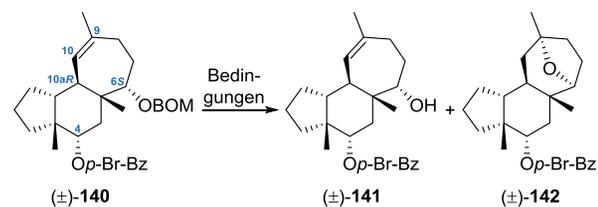
²³⁹ Strem Chemicals: 100 mg **138**: 35.00 € (30.10.2017). Sigma-Aldrich: 100 mg **137**: 85.50 € (30.10.2017).

lektive Entfernung der BOM-Schutzgruppe in Gegenwart des C4-*para*-Brombenzoats und der elektrophilen trisubstituierten C9/C10-Doppelbindung (Tab. 7). Die Reaktion von **140** mit Bortrifluorid-diethyletherat und Thiophenol in CH₂Cl₂ lieferte den gewünschten Alkohol **141** in einer Ausbeute von 49%, begleitet vom Ether **142** in 36% Ausbeute (Eintrag 1).²⁴⁰ Das zunächst unerwartete tetracyclische Produkt **142** wurde durch transannulare Veretherung von **141** gebildet.²⁴¹ Eine sequentielle Zugabe von F₃B·OEt₂ unterdrückte nicht die Bildung des Ethers **142** und führte lediglich zu einer geringfügigen Steigerung der Ausbeute des Alkohols **141** (Eintrag 2).²⁴² Unter den Reaktionsbedingungen erschien eine durch Brønsted-Säuren ausgelöste transannulare Veretherung naheliegend, daher wurde Dimethylsulfid zum Abfangen elektrophiler Abbauprodukte eingesetzt. In diesem Fall wurde die Bildung von **142** unterdrückt und der gewünschte Alkohol **141** in 60% Ausbeute als einziges Produkt isoliert (Eintrag 3). Eine erhöhte Lewis-Acidität wurde von BCl₃ erwartet.²⁴³ Die Behandlung von **140** mit Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex in CH₂Cl₂ führte zu einem effektiveren Spaltungsprozess und lieferte **141** in einer Ausbeute von 75% auf einer explorativen Skala (Eintrag 4).²⁴⁴ Die Ausbeute von **141** wurde in brauchbarem Maßstab auf 92% (319 mg isolierte Masse) verbessert, indem ein großer Überschuss an Cl₃B·SMe₂ verwendet,²⁴⁵ die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und das Lösungsmittel auf Diethylether umgestellt wurde (Eintrag 5).

Die Spaltung des BOM-Acetals durch Hydrogenolyse wurde als eine brauchbare Alternative zum Einsatz eines großen Überschusses an Cl₃B·SMe₂ angesehen. In diesem Fall ergab die Exposition von **140** gegenüber Pd(OH)₂/C (Pearlman-Katalysator) unter einer

Wasserstoffatmosphäre (Ballon) in EtOH²⁴⁶ oder EtOAc²⁴⁷ komplexe Gemische, die Produkte aus der Hydrierung der C9/C10-Doppelbindung enthielten.

Tabelle 7. Chemoselektive BOM-Acetal-Spaltung des A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[*e*]hydrindanoids **140**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute ^a (%) (mg)	
		(±)- 141	(±)- 142
1	F ₃ B·OEt ₂ (2 equiv) PhSH (10 equiv) CH ₂ Cl ₂ , –30 °C zu Rt, 1 h F ₃ B·OEt ₂ (3 × 1 equiv) ^b	49 (52)	36 (38)
2	PhSH (10 equiv) CH ₂ Cl ₂ , –30 °C zu Rt, 3 h F ₃ B·OEt ₂ (2 equiv)	56 (8.0)	18 (2.5)
3	SMe ₂ (10 equiv) CH ₂ Cl ₂ , –30 °C zu Rt, 0.5 h	60 (4.5)	–
4	Cl ₃ B·SMe ₂ (2 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 0.5 h	75 (5.0)	–
5	Cl ₃ B·SMe ₂ (20 equiv) Et ₂ O, Rt, 19 h	92 (319)	–

^a Isolierte Ausbeuten. ^b Nach der Zugabe eines Äquivalents F₃B·OEt₂ wurde das Reaktionsgemisch für 1 h gerührt und dabei langsam von –30 °C auf Rt erwärmt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt, bis der vollständige Umsatz des BOM-Acetals **140** festgestellt wurde.

Die Neigung des A–B-*cis*,B–C-*cis*-anellierten Tricarbocyclus **139** zur transannularen Veretherung wurde kurz untersucht (Abb. 42). Die Behandlung von **139** mit wässriger Salzsäure in THF löste die Spaltung des BOM-Acetals und die transannulare Veretherung aus, um **143** als einziges Produkt in einer Ausbeute von 78% zu liefern.²⁴⁸ Die Verwendung von Bortrifluorid-diethyletherat und Thiophenol in CH₂Cl₂ steigerte die Wirksamkeit der transannularen Veretherung und **143** wurde in 95% Ausbeute isoliert.²⁴⁹

²⁴⁰ (a) Suzuki, K.; Tomooka, K.; Katayama, E.; Matsumoto, T.; Tsuchihashi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5221–5229. (b) Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Bal Reddy, K.; DeFrees, S. A.; Reddy, D. R.; Awartani, R. A.; Conley, S. R.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227–10238.

²⁴¹ Interessanterweise führte die Reaktion des 6*R*-konfigurierten Diastereomers von **140** mit F₃B·OEt₂ und Thiophenol in CH₂Cl₂ zur Bildung des entsprechenden Alkohols in einer Ausbeute von 76% (12.5 mg isolierte Masse) und ohne nachweisbare Bildung des tetracyclischen Ethers durch transannulare Veretherung. In diesem Fall ist die geringere Cyclisierungsneigung eine Folge der konformativ eingeschränkten Zugänglichkeit der C9/C10-Doppelbindung.

²⁴² Das Produkt der transannularen Veretherung **142** wurde bereits nach der Zugabe des ersten Äquivalents Lewis-Säure beobachtet.

²⁴³ Lü, R.; Zhao, Y.; Lin, J.; Zhao, X. *Chem. Phys. Lett.* **2015**, *636*, 117–120.

²⁴⁴ Congreve, M. S.; Davison, E. C.; Fuhry, M. A. M.; Holmes, A. B.; Payne, A. N.; Robinson, R. A.; Ward, S. E. *Synlett* **1993**, 663–664.

²⁴⁵ Der große Überschuss an Cl₃B·SMe₂ war nötig, um eine vollständige Umwandlung des BOM-Acetals **140** zu erreichen.

²⁴⁶ Takahashi, H.; Kittaka, H.; Ikegami, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2705–2716.

²⁴⁷ Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4395–4406.

²⁴⁸ (a) Meyers, A. I.; Durandetta, J. L.; Munavu, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2025–2029. (b) Wender, P. A.; Correia, C. R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2523–2525.

²⁴⁹ Die Reaktion des 6*R*-konfigurierten Diastereomers von **139** mit F₃B·OEt₂ und Thiophenol in CH₂Cl₂ lieferte den entsprechenden

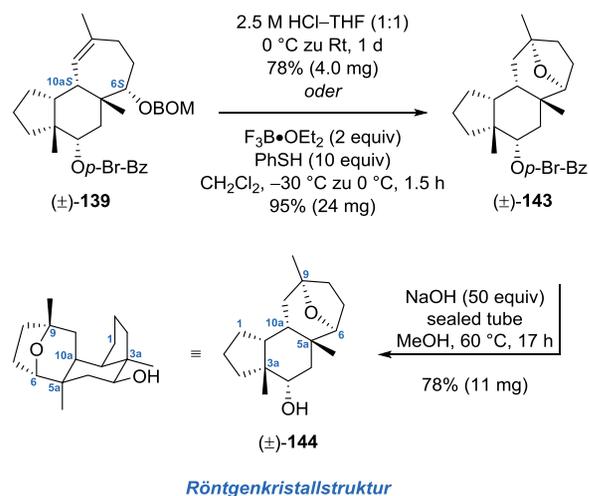


Abbildung 42. BOM-Acetal-Spaltung und transannulare Veretherung des A–B-*cis*, B–C-*cis*-anelierten Cyclohepta[*e*]hydrindanoids **139**.

Bei der Umsetzung des BOM-Acetals **139** mit dem stark sauren Kationenaustauscherharz Amberlyst 15 (trocken) in trockenem MeOH bei 50 °C wurde eine 2:3-Mischung des tetracyclischen Ethers **143** und des entsprechenden MOM-Acetals von **139** in einer Ausbeute von 73% (7 mg isolierte Masse) erhalten.²⁵⁰ Dieses Ergebnis stellt eine direkte Umwandlung des BOM-Acetals in ein MOM-Acetal unter wasserfreien methanolischen Bedingungen dar.²⁵¹ Unterwirft man das obige 2:3-Gemisch von **143** und dem MOM-Acetal Amberlyst 15 (trocken) in wässrigem MeOH bei erhöhten Temperaturen, erhält man **143** in 75% Ausbeute (5 mg isolierte Masse).²⁵² Die Verwendung von Lithium-Naphthalenid in THF bei -78 °C zur Entfernung der BOM-Schutzgruppe in **139** führte zur Bildung einer komplexen Mischung, die Produkte aus der Spaltung des C6-BOM-Acetals als auch des C4-Benzoats enthielt.²⁵³

Um die strukturelle Zuordnung zu untermauern, erfolgte die Spaltung des C4-*para*-Brombenzoats **143** mit methanolischer NaOH-Lösung (1% w/w NaOH) bei erhöhten Temperaturen,²⁵⁴ welche das kristalline 6,9-Epoxycyclohepta[*e*]hydrindan-4-ol **144** in einer guten Ausbeute von 78% ergab (Abb. 42). Eine

Kristallisation von **144** aus Diethylether ergab farblose Platten des Monohydrats von **144**, dessen relative Konfiguration eindeutig durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt wurde.²⁵⁵ Die Strukturaufklärung steht im Einklang mit den Ergebnissen der NOE-Studien am Beispiel des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids **139**.

Die zunächst unerwartete transannulare Veretherung stellt einerseits eine Bedrohung für synthetische Passagen zu den tricyclischen Gagnuninen dar, bietet andererseits aber auch einmalige Möglichkeiten zur strukturellen Diversifizierung im Rahmen der biologischen Untersuchungen (siehe Evaluation von MDR-Modulatoren).

Derivatisierung durch Veresterung

In Anbetracht meines Interesses an Terpenoid-abgeleiteten Verbindungen mit Multidrug Resistance (MDR)-modulierenden Eigenschaften wurde ein Ensemble von Estern auf der Basis des A–B-*cis*, B–C-*trans*-anelierten Cyclohepta[*e*]hydrindan-Grundgerüsts synthetisiert. Gemäß den Prinzipien des Liganden-basierten Wirkstoffdesigns²⁵⁶ wurde die strukturelle Diversifizierung durch die Leitverbindungsstruktur **141** bestimmt, die einen respektablen IC₅₀-Wert (2.9 μM) in der Inhibition von ABCG2 (BCRP) aufweist (siehe Evaluation von MDR-Modulatoren). Die Ester **149–151** repräsentieren strukturelle Analoga von **141** in Bezug auf die C4-Estersubstitution und wurden ausgehend vom RCM-Produkt **140** über drei Stufen zugänglich gemacht (Abb. 43).

Die Behandlung von **140** mit einer methanolischen NaOH-Lösung (1% w/w NaOH) bei 60 °C ergab den entsprechenden C4-Alkohol **145**²⁵⁷ durch Umesterung des Brombenzoats.²⁵⁴ Die anschließende Veresterung von **145** mit 2-Naphthoesäure, Chinolin-6-carbonsäure oder Anissäure (4-Methoxybenzoesäure) wurde unter Steglich-Bedingungen²⁰⁴ mit dem wasserlöslichen Kupplungsreagenz *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC)²⁵⁸ und einem

Alkohol (70% Ausbeute, 11 mg isolierte Masse). Eine transannulare Veretherungsreaktion wurde nicht beobachtet. Die geringere Cyclisierungsneigung ist eine Folge der konformativ eingeschränkten Zugänglichkeit der C9/C10-Doppelbindung.

²⁵⁰ Roush, W. R.; Michaelides, M. R.; Tai, D. F.; Chong, W. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7575–7577.

²⁵¹ Fujioka, H.; Minamitsuji, Y.; Kubo, O.; Senami, K.; Maegawa, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2949–2960.

²⁵² Seto, H.; Mander, L. N. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2823–2828.

²⁵³ Liu, H.-J.; Yip, J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253–2256.

²⁵⁴ Mashimo, K.; Sato, Y. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 803–812.

²⁵⁵ Schäfer, A.; Golz, C.; Preut, H.; Strohmam, C.; Hiersemann, M. *Acta Cryst.* **2015**, *E71*, o690–o691.

²⁵⁶ (a) Baig, M. H.; Ahmad, K.; Roy, S.; Ashraf, J. M.; Adil, M.; Siddiqui, M. H.; Khan, S.; Kamal, M. A.; Provaznik, I.; Choi, I. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 572–581. (b) Lee, C.-H.; Huang, H.-C.; Juan, H.-F. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 5304–5318. (c) Acharya, C.; Coop, A.; Polli, J. E.; MacKerell Jr., A. D. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* **2011**, *7*, 10–22.

²⁵⁷ Der Alkohol **145** enthielt NMR-sichtbare, aber säulenchromatographisch nicht trennbare Verunreinigungen (etwa 10%). Eine vollständige Charakterisierung von **145** erfolgte daher nicht.

²⁵⁸ Sheehan, J.; Cruickshank, P.; Boshart, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525–2528.

Überschuss des nukleophilen Katalysators DMAP bei erhöhten Temperaturen (40 °C) durchgeführt und verlief reibungslos.²⁵⁹ Die Spaltung des BOM-Acetals der Ester **146–148** wurde unter den zuvor etablierten Bedingungen unter Verwendung von $\text{Cl}_3\text{B}\cdot\text{SMe}_2$ in Diethylether durchgeführt,²⁴⁴ um die C6-Alkohole **149–151** in nützlichen Ausbeuten von 70–78% über drei Stufen ausgehend von **140** zu erhalten.

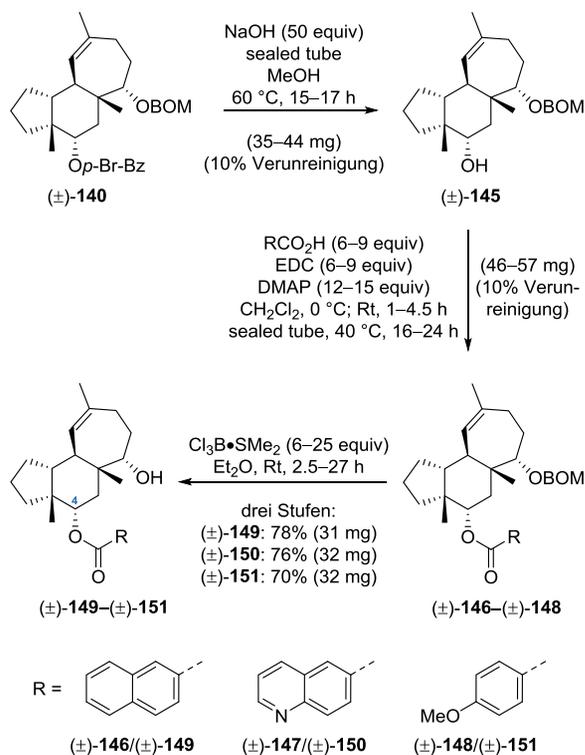


Abbildung 43. Synthese der C4-Ester-Derivate **149–151** durch Benzoat-Spaltung, Veresterung und BOM-Acetal-Spaltung.

Die Leitverbindung **141** wurde durch Umesterung²⁵⁴ des Brombenzoats und Veresterung²⁰⁴ des Diols **152** unter Verwendung eines Überschusses an Chinolin-6-carbonsäure in das Bis-Chinolincarboxylat **153** in einer moderaten Ausbeute von 65% ausgehend von **141** umgewandelt (Abb. 44). Die Regioselektivität der Monoveresterung wurde kurz untersucht, indem das Diol **152** einem Äquivalent der durch EDC und DMAP aktivierten Chinolin-6-carbonsäure ausgesetzt wurde. In diesem Fall ließ die Bildung einer Produktmischung auf eine vergleichbare Reaktivität der Hydroxylgruppen an C4 und C6 schließen. Aus diesem Grund wurde das resultierende Reaktionsgemisch einem Überschuss des Veresterungsreagenzes ausgesetzt, um das Bis-Chinolincarboxylat **153** zu erhalten.

²⁵⁹ Die Ester **146–148** enthielten NMR-sichtbare, aber säulenchromatographisch nicht trennbare Verunreinigungen (etwa 10%). Eine vollständige Charakterisierung von **146–148** erfolgte daher nicht.

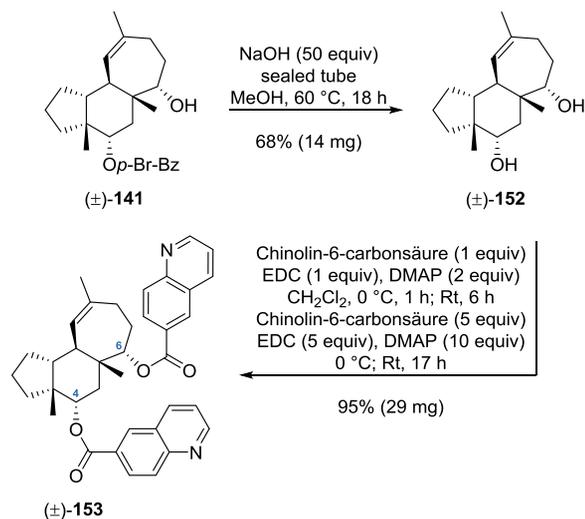


Abbildung 44. Synthese des Bis-Chinolincarboxylats **153** durch Benzoat-Spaltung und Veresterung.

Die Derivatisierung des 6,9-Epoxycyclohepta[e]hydrindanoids **142** aus der transannularen Veretherung wurde durch Spaltung des Benzoats²⁵⁴ und anschließender Veresterung²⁰⁴ unter Bildung des Chinolincarboxylats **155** in einer sehr guten Ausbeute von 82% über zwei Stufen erreicht (Abb. 45).

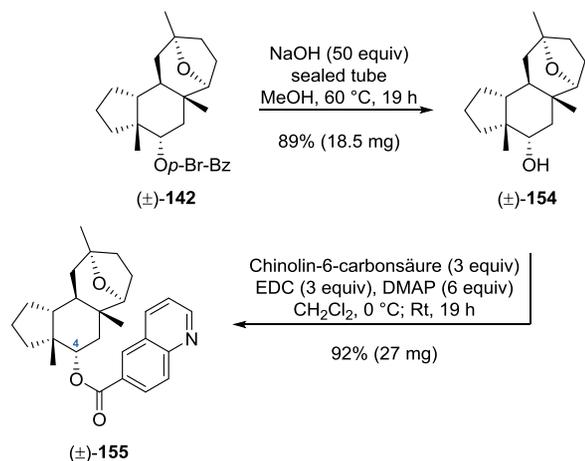


Abbildung 45. Synthese des Chinolincarboxylats **155** durch Benzoat-Spaltung und Veresterung.

Für ein Kontrollexperiment (siehe Evaluation von MDR-Modulatoren) wurde der einfache, aber bislang noch nicht publizierte Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester (**157**) durch Veresterung²⁰⁴ von Cyclohexanol (**156**) mit Chinolin-6-carbonsäure in einer exzellenten Ausbeute von 96% hergestellt (Abb. 46).

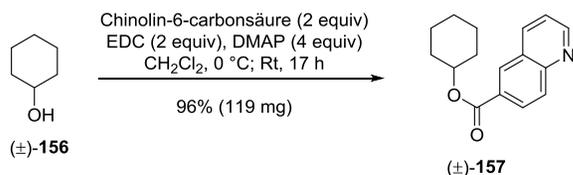


Abbildung 46. Synthese des Kontrollsubstrats **157** durch Veresterung von Cyclohexanol (**156**).

Ausarbeitung des B–C-Ringsegments

Mit dem tricyclischen A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[e]hydrindan-6-ol **141** in Händen wurden die Bemühungen in Richtung der Gagunin E-artigen Ausarbeitung des B–C-Ringsegments fortgesetzt. Zu diesem Zweck sollte das Dienon **159** als Schlüsselintermediat für eine weitere oxidative Funktionalisierung des C-Rings dienen (Abb. 47).

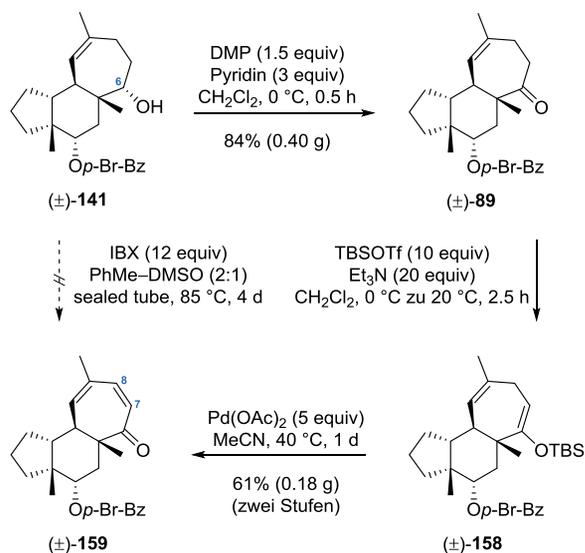


Abbildung 47. Synthese des Dienons **159** durch Saegusa-Oxidation des Silylenolethers **158** und Versuch zur einstufigen Synthese von **159**.

Erste Versuche, den Bis-Homoallylalkohol **141** auf direktem Wege in das Dienon **159** umzuwandeln, wobei **141** in einem 2:1-Gemisch aus Toluol–DMSO gelöst und mit einem großen Überschuss an 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) für 4 Tage bei 85 °C behandelt wurde,²⁶⁰ waren nicht erfolgreich und das Keton **89** wurde als einziges Produkt isoliert. Aus diesem Grund wurde ein Zugang zum Tricarbo-cyclus **159** aus **141** über eine Saegusa-Oxidation¹⁰⁶ in Betracht gezogen. Demzufolge wurde der Alkohol **141** mit Dess–Martin-Periodinan (DMP)¹⁰² in Anwesenheit von Pyridin in einer

²⁶⁰ Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597.

sehr guten Ausbeute von 84% in das Keton **89** überführt. Die Umwandlung von **89** in den entsprechenden Silylenolether **158** wurde mit einem großen Überschuss an TBSOTf und Et₃N erreicht.¹²⁰ Nach einem Screening zahlreicher Bedingungen war die Saegusa-Oxidation des Silylenolethers **158** nur unter Verwendung eines Überschusses an Pd(OAc)₂ (5 equiv) in CH₃CN bei 40 °C unter Bildung des gewünschten Dienons **159** (61% Ausbeute über zwei Stufen, 0.18 g isolierte Masse) verlässlich und reproduzierbar zu verwirklichen.²⁶¹ Die Durchführung der Reaktion bei 80 °C löste eine unspezifische Zersetzung von **158** aus und in Anwesenheit von K₂CO₃²⁶² wurde keine Reaktion beobachtet. Ein Wechsel des Lösungsmittels zu THF²⁶³ führte zu verminderten Ausbeuten des Dienons **159** (44%) und die Durchführung der Reaktion in DMSO²⁶⁴ ergab keinen Umsatz.

Die Wirksamkeit des Versuchsprotokolls der Saegusa-Oxidation von **158** war sehr stark von der Natur und der Herkunft des Pd(II)-Reagenzes abhängig. So führte die Verwendung von Pd(tfa)₂(DMSO)₂ (6–15 equiv) in THF bei 40 °C zunächst zu vielversprechenden Ausbeuten (67–78%).²⁶⁵ Die Verwendung von Pd(tfa)₂ aus einer neu erworbenen Verpackungseinheit führte jedoch zu verminderten Ausbeuten aufgrund einer konkurrierenden Silylenolether-Hydrolyse, somit war die Reproduzierbarkeit des Protokolls nicht mehr gegeben. Interessanterweise führte die Umsetzung des Silylenolethers **158** mit Pd(tfa)₂ (3–5 equiv) in THF bei 40 °C zum raschen Verbrauch des Substrats unter Bildung eines orangefarbenen Niederschlags. Eine anschließende Zugabe von DBU (15–50 equiv) bei 40 °C führte zu Homogenität, gefolgt von der Bildung des Dienons **159** (36–53%) und der Präzipitation von elementarem Palladium.²⁶⁶

²⁶¹ (a) Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983–14992. (b) Barrett, A. G. M.; Blaney, F.; Campbell, A. D.; Hamprecht, D.; Meyer, T.; White, A. J. P.; Witty, D.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2735–2750. (c) Toyooka, N.; Okumura, M.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6078–6081. (d) Hiraoka, S.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3871–3874. (e) Lo Re, D.; Zhou, Y.; Mucha, J.; Jones, L. F.; Leahy, L.; Santocanale, C.; Krol, M.; Murphy, P. V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18109–18121.

²⁶² (a) Williams, D. R.; Turske, R. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3217–3220. (b) Hu, X.-D.; Tu, Y. Q.; Zhang, E.; Gao, S.; Wang, S.; Wang, A.; Fan, C.-A.; Wang, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1823–1825.

²⁶³ Harris, R. M.; Andrews, B. I.; Clark, S.; Cooke, J. W. B.; Gray, J. C. S.; Ng, S. Q. Q. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1239–1246.

²⁶⁴ Li, C.; Dian, L.; Zhang, W.; Lei, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12414–12417.

²⁶⁵ (a) Diao, T.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566–14569. (b) Diao, T.; White, P.; Guzei, I.; Stahl, S. S. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 11898–11909.

²⁶⁶ Reber, K. P.; Xu, J.; Guerrero, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2397–2406.

Eine Alternative zur oxidativen Funktionalisierung des C-Rings über das Dienon **159** stellt die regioselektive allylische Oxidation der Cyclohepta[*e*]hydrindanoide an C8 oder eine α -Hydroxyketon (Acyloin)-Synthese ausgehend vom C6-Keton **89** dar. Auf diesem Wege wäre es möglich, die benötigten Hydroxylgruppen an C7 und C8 direkt einzuführen und nicht den Umweg über die Dihydroxylierung einer C7/C8-ungesättigten Verbindung zu gehen. Um die Realisierbarkeit dieses Ansatzes zu überprüfen, wurde zunächst das B-C-*cis*-anellierte RCM-Produkt **139** den Bedingungen einer Riley-Oxidation unterworfen (Abb. 48).²⁶⁷ Unglücklicherweise lieferte die Behandlung von **139** mit SeO₂ und T-HYDRO (70% *t*-BuOOH in H₂O) komplexe Produktgemische, die Verbindungen aus der Oxidation der 9-Methylgruppe und nicht das C8-hydroxylierte Produkt **160** enthielten.²⁶⁸

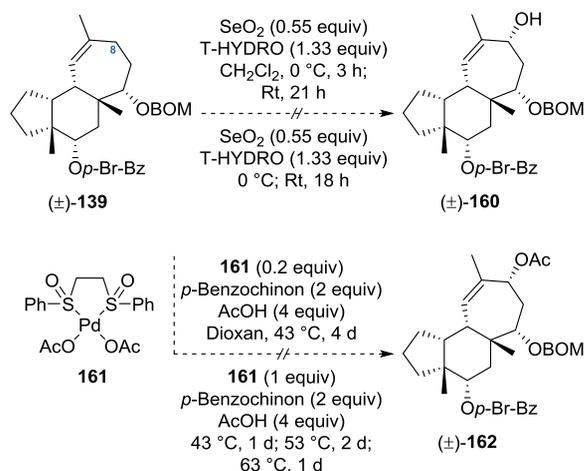


Abbildung 48. Versuche zur Allyl-Oxidation des B-C-*cis*-anellierten RCM-Produkts **139** nach Riley (SeO₂) und White (White-Katalysator **161**).

Unterzieht man **139** dem White-Katalysator **161** und *p*-Benzochinon unter essigsäuren Bedingungen, erhält man den tetracyclischen Ether **143** in 34% Ausbeute (3.5 mg isolierte Masse) durch BOM-Acetal-Spaltung und transannulare Veretherung.²⁶⁹ Das gewünschte C8-acetoxylierte Produkt **162** konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 48).

Das Verhalten des B-C-*trans*-anellierten RCM-Produkts **140** in der allylischen Oxidation wurde als

nächstes untersucht (Abb. 49). Die Umsetzung von **140** mit Dirhodiumtetracaprolactamat (Rh₂(cap)₄) und T-HYDRO (70% *t*-BuOOH in H₂O) führte zu einem komplexen Gemisch, das Produkte aus der Oxidation des C6-BOM-Acetals enthält.²⁷⁰ Die Behandlung von **140** mit CrO₃ und 3,5-Dimethylpyrazol (3,5-DMP) ergab ein komplexes Gemisch, welches Verbindungen aus der Oxidation der 9-Methylgruppe enthält.²⁷¹ Das ersehnte Enon **163** wurde nicht beobachtet.

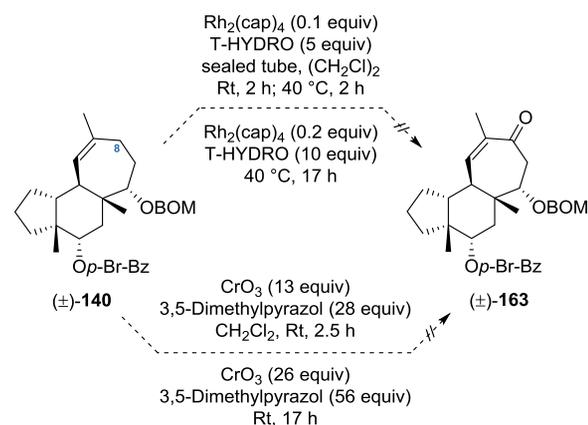


Abbildung 49. Versuche zur Rh₂(cap)₄-katalysierten sowie CrO₃·3,5-DMP-vermittelten Allyl-Oxidation des B-C-*trans*-anellierten RCM-Produkts **140**.

Um eine Reaktion des C6-BOM-Acetals unter den Bedingungen der Rh₂(cap)₄-katalysierten Allyl-Oxidation zu vermeiden, wurde der Versuch mit dem B-C-*trans*-anellierten Alkohol **141** durchgeführt (Abb. 50).²⁷⁰ Die Umsetzung lieferte wiederum ein komplexes Produktgemisch, welches nicht das Enon **164** enthält.

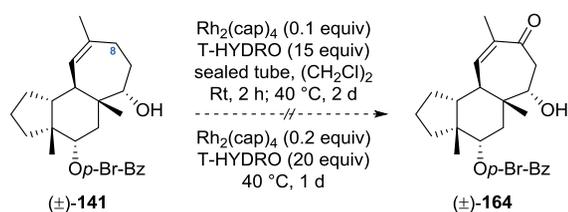


Abbildung 50. Versuch zur Rh₂(cap)₄-katalysierten Allyl-Oxidation des Alkohols **141**.

Anschließend wurde die Eignung des Silylenolethers **158** zur Allyl-Oxidation unter den Bedingungen von Corey geprüft (Abb. 51).²⁷² Zu diesem Zweck wurde

²⁶⁷ (a) Riley, H. L.; Morley, J. F.; Friend, N. A. *C. J. Chem. Soc.* **1932**, 1875–1883. (b) Guillemonat, A. *Annali di Chimica Applicata* **1939**, *11*, 143–211.

²⁶⁸ (a) Corey, E. J.; Wu, L. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9327–9328. (b) Fürstner, A.; Gastner, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2467–2470.

²⁶⁹ (a) Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347. (b) Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970–6971.

²⁷⁰ (a) Catino, A. J.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622–13623. (b) Choi, H.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5349–5352. (c) McLaughlin, E. C.; Choi, H.; Wang, K.; Chiou, G.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 730–738.

²⁷¹ Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057–2059.

²⁷² Yu, J.-Q.; Wu, H.-C.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1415–1417.

158 in Anwesenheit von Cs_2CO_3 und des Pearlman-Katalysators ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) mit *t*-BuOOH (5M in *n*-Decan) umgesetzt, um die Dienone **166** oder **159** zu erhalten. In diesem Fall wurde eine unspezifische Zersetzung des Eduktes **158** festgestellt.

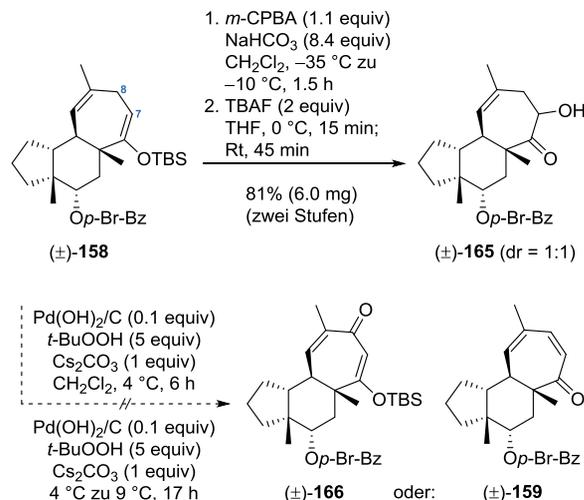


Abbildung 51. Rubottom-Oxidation des Silylenol-ethers **158** und Versuch zur Allyl-Oxidation von **158** unter Verwendung der Bedingungen von Corey.

Die Rubottom-Oxidation des Silylenolethers **158** zur Einführung einer Hydroxylgruppe an C7 wurde als nächstes untersucht (Abb. 51).²⁷³ Hierzu wurde **158** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA)²⁷⁴ in einer Prileschajew-Reaktion²⁷⁵ in das entsprechende Epoxid überführt, dessen Behandlung mit TBAF in THF das Acyloin **165**²⁷⁶ als 1:1-Gemisch der C7-Diastereomere in einer guten Ausbeute von 81% ausgehend von **158** lieferte. Versuche zur Synthese des diastereomerenreinen 7*S*-konfigurierten Acyloins **167** durch asymmetrische Hydroxylierung des Natriumenolats von **89** mit (–)-(8,8-Dichlorcampherylsulfonyl)oxaziridin nach Davis führten unglücklicherweise zur Zersetzung des Ketons **89** (Abb. 52).²⁷⁷

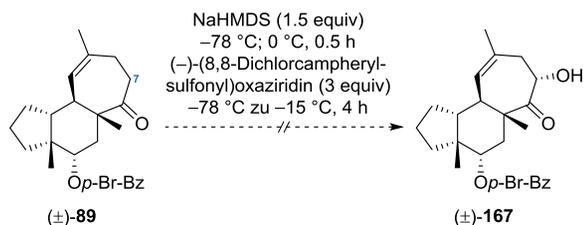


Abbildung 52. Versuch zur asymmetrischen Hydroxylierung des Natriumenolats von **89** nach Davis.

Nachdem die regioselektive allylische Oxidation der Cyclohepta[*e*]hydrindanoide **139**, **140**, **141** sowie **158** scheiterte und die asymmetrische α -Hydroxyketon-Synthese ausgehend vom C6-Keton **89** fehlschlug, wurde die Gagunin E-artige Ausarbeitung des B–C-Ringsegments ausgehend vom Dienon **159** fortgesetzt und ein geeignetes Substrat zur Dihydroxylierung der C7/C8-Doppelbindung synthetisiert (Abb. 53). Hierzu wurde zunächst nach Bedingungen für eine diastereoselektive 1,2-Reduktion des Dienons **159** gesucht, um das benötigte 6*R*-konfigurierte Dienol **168** zu erhalten. Die Corey–Bakshi–Shibata-Reduktion¹⁹¹ unter Verwendung des (*S*)-Me-CBS-Katalysators und $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{THF}$ ergab keinen Umsatz des Eduktes **159**. Die Behandlung von **159** mit NaBH_4 ⁹⁵ in MeOH ergab das 6*R*-konfigurierte Dienol **168** (dr = 85:15) in einer Ausbeute von 25%. Das Hauptprodukt der Reaktion war allerdings der C7/C8-gesättigte C6-Alkohol **141** (dr = 65:35) in 59% Ausbeute durch 1,4-Reduktion und anschließende 1,2-Reduktion. Die Umsetzung von **159** unter Luche-Bedingungen⁷² unterdrückte die 1,4-Reduktion und das 6*R*-konfigurierte Dienol **168** wurde in einer Ausbeute von 70% isoliert, jedoch wurde nur ein geringer Diastereomerenüberschuss (dr = 60:40) erreicht. Schließlich lieferte eine diastereoselektive 1,2-Reduktion durch Auftauen einer Lösung von **159** in THF von -78°C auf -20°C in Anwesenheit eines Überschusses DIBAL- H ¹⁵⁷ das nahezu diastereomerenreine 6*R*-konfigurierte Dienol **168**²⁷⁸ (dr = 95:5) in einer sehr guten Ausbeute von 83% (0.17 g isolierte Masse).²⁷⁹ Die anschließende Behandlung von **168** mit TBSOTf und 2,6-Lutidin ergab den entsprechenden Silylether **169**,²⁸⁰ welcher durch reduktive Spaltung des C4-Benzoats mit DIBAL- H ¹⁵⁷ bei Raumtemperatur in den C4-Alkohol **170** umgewandelt wurde. Eine Veresterung von **170** mit Buttersäureanhydrid nach

²⁷³ Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319–4322.

²⁷⁴ Anderson, W. K.; Veysoglu, T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2267–2268.

²⁷⁵ Prileschajew, N. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 4811–4815.

²⁷⁶ Die Zuordnung der Konstitution des Acyloins **165** beruht auf der Interpretation von ^1H NMR-, ^{13}C NMR-, ^1H COSY- und $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Experimenten. Eine vollständige Charakterisierung von **165** erfolgte nicht.

²⁷⁷ (a) Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B.-C.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6679–6690. (b) Davis, F. A.; Chen, B.-C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934.

²⁷⁸ Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **168** beruht auf der Interpretation eines ^1H NOESY-Experiments.

²⁷⁹ Das 6*S*-konfigurierte Minderdiastereomer von **168** wurde weiter stromabwärts transportiert, bis eine Trennung durch Säulenchromatographie nach der Dihydroxylierung von **88** möglich wurde.

²⁸⁰ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.

Steglich und Höfle²⁸¹ lieferte das C4-Butyrat **88** und ermöglichte eine nicht-gerichtete Dihydroxylierung der weniger substituierten C7/C8-Doppelbindung von der leichter zugänglichen (\pm)-(7*Si*,8*Re*)-Seite²⁸² zur Einführung der Hydroxylgruppen an C7 und C8. Die OsO₄-katalysierte Dihydroxylierung des Diens **88** unter Upjohn-Bedingungen¹⁰⁵ in Anwesenheit von Methansulfonamid²⁸³ in THF-*t*-BuOH-H₂O (1:1:1) bei Raumtemperatur²⁸⁴ verlief erfreulicherweise regio- und diastereoselektiv und ergab das gewünschte 7*S*,8*S*-konfigurierte Diol **171**²⁸⁵ als einziges Diastereomer (dr > 95:5) in einer Ausbeute von 73% (0.12 g isolierte Masse).²⁸⁶

Mit dem Diol **171** in Händen wurde die Gagunin E-artige Funktionalisierung des C-Rings durch regio-selektive Veresterung der Hydroxylgruppen an C7 und C8 in Angriff genommen (Abb. 53). Eine vollständig regio-selektive Acetylierung der allylischen Hydroxylgruppe an C8 wurde durch die Behandlung von **171** mit einem Überschuss an Essigsäureanhydrid sowie katalytischen Mengen DMAP erreicht und der Bis-Ester **172** wurde in einer sehr guten Ausbeute von 88% isoliert.^{281,287} Die Veresterung der verbleibenden Hydroxylgruppe an C7 erforderte einen großen Überschuss Buttersäureanhydrid und DMAP bei erhöhter Temperatur (CH₂Cl₂, 60 °C, verschlossenes Gefäß), um den gewünschten Tris-Ester **173** in 86% Ausbeute zu liefern.^{281,288}

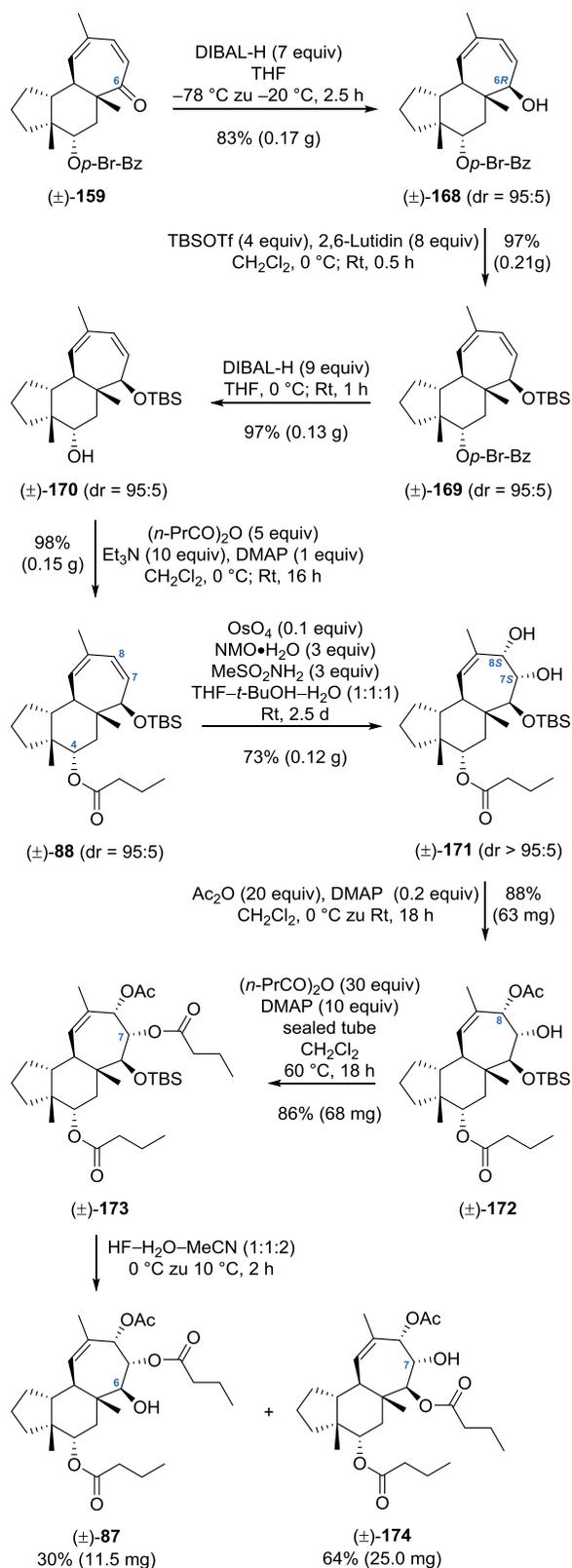


Abbildung 53. Ausarbeitung des B-C-Ringsegments durch Dihydroxylierung der C7/C8-Doppelbindung sowie Veresterung der Alkohole an C4, C7 und C8 zur Synthese des Gagunin E-Analogon **87**.

Eine scheinbar einfache Spaltung des C6-TBS-Ethers in **173** wurde benötigt, um die Gagunin E-artige Funk-

²⁸¹ (a) Steglich, W.; Höfle, G. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 1001–1001. (b) Steglich, W.; Höfle, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981–981. (c) Höfle, G.; Steglich, W. *Synthesis* **1972**, 619–621. (d) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583.

²⁸² (a) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943–3946. (b) Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947–3950.

²⁸³ Junttila, M. H.; Hormi, O. O. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038–3047.

²⁸⁴ Die Durchführung der Reaktion bei 40 °C führte weder zu einer Erhöhung der Ausbeute von **171** (68% Ausbeute, 11 mg isolierte Masse) noch zu einer Verkürzung der Reaktionszeit (2.5 d).

²⁸⁵ Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **171** beruht auf der Interpretation von ¹H NMR NOESY-Experimenten am Beispiel der Verbindungen **171**–**173** sowie der Naturstoff-Analoga **87** und **174**.

²⁸⁶ Die Upjohn-Dihydroxylierung des Dienols **168** unter identischen Reaktionsbedingungen lieferte das entsprechende 7*S*,8*S*-konfigurierte Triol in einer sehr guten Ausbeute von 90% (7.5 mg isolierte Masse) als einziges Diastereomer (dr > 95:5). Interessanterweise ergab die asymmetrische Dihydroxylierung von **168** nach Sharpless mit dem AD-mix- β in *t*-BuOH-H₂O (1:1) nicht das entsprechende Triol, sondern das Dienon **159** in einer Ausbeute von 73% (4.0 mg isolierte Masse) durch einfache Oxidation des C6-Alkohols.

²⁸⁷ In Abwesenheit von DMAP erfolgte kein Umsatz des Diols **171**.

²⁸⁸ Die Veresterung von **172** mit Buttersäureanhydrid in Anwesenheit katalytischer Mengen TMSOTf führte zur Bildung des entsprechenden Tetra-Esters (66% Ausbeute, 5.5 mg isolierte Masse) durch Spaltung des C6-TBS-Ethers und Veresterung der Hydroxylgruppen an C6 und C7.

tionalisierung des B–C-Ringsegments abzuschließen (Abb. 53). Diese Schutzgruppenoperation stellte sich jedoch als deutlich anspruchsvoller als erwartet heraus: Die Umsetzung des Silyl-geschützten Tris-Esters **173** mit TBAF in THF⁶⁴ lieferte ein komplexes Gemisch von vier Produkten, während verschiedene saure Bedingungen zu keiner Umwandlung führten (HF·Pyridin in THF,²⁰⁷ TBAF–AcOH in THF,²⁰⁶ TAS-F in THF,²⁸⁹ NH₄F in HFIP,²⁹⁰ NH₄F–HF in DMF–NMP²⁹¹ und CeCl₃·7H₂O in CH₃CN²⁹²) oder eine unspezifische Zersetzung von **173** auslösten (HCl in MeOH²⁹³). Einige saure Bedingungen ergaben eine langsame Umwandlung von **173**, aber die Produktbildung wurde von einer schnellen Umesterung des C7-Butyrats begleitet, um **174** als Hauptprodukt zu liefern (TBAF–NH₄F in THF,²⁹⁴ TBAF–HF in THF²⁹⁵ und HCO₂H–H₂O–THF (1:1:2)²⁹⁶). Die Behandlung von **173** in einem Gemisch von HF–H₂O–CH₃CN (1:1:2),²⁰⁸ welches langsam von 0 °C auf 10 °C aufgetaut wurde, führte zu einer effektiven TBS-Etherspaltung und lieferte ein säulenchromatographisch trennbares Gemisch der Tris-Ester **87** (30% Ausbeute, 11 mg isolierte Masse) und **174** (64% Ausbeute, 25 mg isolierte Masse). Interessanterweise spiegelt sich das Verhältnis der Tris-Ester **87** und **174** im Verhältnis der Gagunine E (**20**) und F (**21**) aus *Phorbas* sp. wieder,²⁴ die sich ebenfalls nur durch die Position des Butyrat-Restes unterscheiden.

Evaluation von MDR-Modulatoren

Die Vertreter meiner Substanzbibliothek von nicht-natürlichen Homoverrucosanoid-abgeleiteten Estern wurden als Modulatoren der MDR-assoziierten Transportproteine ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) und ABCC1 (MRP1) untersucht. Hierzu wurden die in Abbildung 54 dargestellten Cyclohepta[e]hydrindanoide und das Kontrollsubstrat **157**, als auch die Referenz-Inhibitoren Cyclosporin A (Cs A) (**175**) und das Fumitremorgin-Analogon Ko 143 (**176**) (Abb. 55) den entsprechenden biologischen Studien unterzogen. Um die inhibitorische Aktivität gegenüber ABCG2 zu unter-

suchen, wurde der Hoechst 33342 Akkumulations-Assay unter Verwendung der ABCG2-überexprimierenden MDCK II BCRP-Zelllinie durchgeführt.²⁹⁷ Der Fluoreszenz-Farbstoff Hoechst 33342 ist ein Substrat von ABCG2 und weist eine deutlich höhere Fluoreszenz-Intensität auf, wenn er an DNA gebunden ist.²⁹⁸ Die inhibitorische Aktivität gegenüber ABCB1 und ABCC1 wurde mit Hilfe des Calcein-Acetoxy-methylester (AM) Akkumulations-Assays unter Verwendung von ABCB1-überexprimierenden A2780ADR-Zellen bzw. ABCC1-überexprimierenden H69AR-Zellen ermittelt.²⁹⁷ Der nicht-fluoreszierende Farbstoff Calcein-AM ist ein Substrat von ABCB1 und ABCC1. Nach der Diffusion durch die Plasmamembran werden die Acetoxy-methylester durch unspezifische Esterasen gespalten und das fluoreszierende Calcein-Anion verbleibt in der Zelle.²⁹⁹ Die beobachtete Fluoreszenz in den Akkumulations-Assays korreliert mit einer erhöhten intrazellulären Konzentration des Farbstoffs und demzufolge mit der inhibitorischen Aktivität des Modulators. Die relative Fluoreszenz-Intensität wurde in Gegenwart des Modulators bei Konzentrationen bis 30 µM gemessen. Konzentrations–Wirkungs-Kurven wurden erzeugt, indem die Fluoreszenz-Werte gegen logarithmische Konzentrationen der Modulatoren aufgetragen wurden, um die IC₅₀-Werte für jede Verbindung zu berechnen (Abb. 56).

Die Studien in Bezug auf die Aktivität von ABCC1 zeigten, dass nur das Chinolincarboxylat **155** den ABCC1-vermittelten Efflux von Calcein-AM in Konzentrationen bis 30 µM inhibierte. Verbindung **155** zeigte eine 4,5-fach schwächere Potenz (IC₅₀ ± SD = 13.2 ± 4.5 µM) als die Referenz-Verbindung Cyclosporin A (**175**) (IC₅₀ ± SD = 2.97 ± 0.38 µM).

²⁸⁹ Scheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436–6437.

²⁹⁰ Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.

²⁹¹ Seki, M.; Kondo, K.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *Synlett* **1995**, 609–611.

²⁹² Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *Synlett* **1998**, 209–211.

²⁹³ Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797–4798.

²⁹⁴ Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817–2825.

²⁹⁵ Koukal, P.; Kitora, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7408–7412.

²⁹⁶ Kende, A. S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258–8270.

²⁹⁷ Für die experimentelle Durchführung der Akkumulations- und Zytotoxizitäts-Assays siehe: Schäfer, A.; Köhler, S. C.; Lohe, M.; Wiese, M.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10504–10522. Die Durchführung orientierte sich, bis auf kleine Änderungen, an bereits etablierten Prozeduren, siehe: (a) Köhler, S. C.; Wiese, M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3910–3921. (b) Müller, H.; Kassack, M. U.; Wiese, M. *J. Biomol. Screen* **2004**, *9*, 506–515.

²⁹⁸ (a) Durand, R. E. *J. Histochem. Cytochem.* **1982**, *30*, 117–122. (b) Shapiro, A. B.; Ling, V. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 16167–16175. (c) Tawar, U.; Jain, A. K.; Dwarakanath, B. S.; Chandra, R.; Singh, Y.; Chaudhury, N. K.; Khaitan, D.; Tandon, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3785–3792.

²⁹⁹ (a) Feller, N.; Broxterman, H. J.; Währer, D. C.; Pinedo, H. M. *FEBS Lett.* **1995**, *368*, 385–388. (b) Tiberghien, F.; Loor, F. *Anti-Cancer Drugs* **1996**, *7*, 568–578. (c) Homolya, L.; Holló, M.; Müller, M.; Mechetner, E. B.; Sarkadi, B. *Br. J. Cancer* **1996**, *73*, 849–855. (d) Karászi, E.; Jakab, K.; Homolya, L.; Szakács, G.; Holló, Z.; Telek, B.; Kiss, A.; Rejtő, L.; Nahajevszky, S.; Sarkadi, B.; Kappelmayer, J. *Br. J. Haematol.* **2001**, *112*, 308–314.

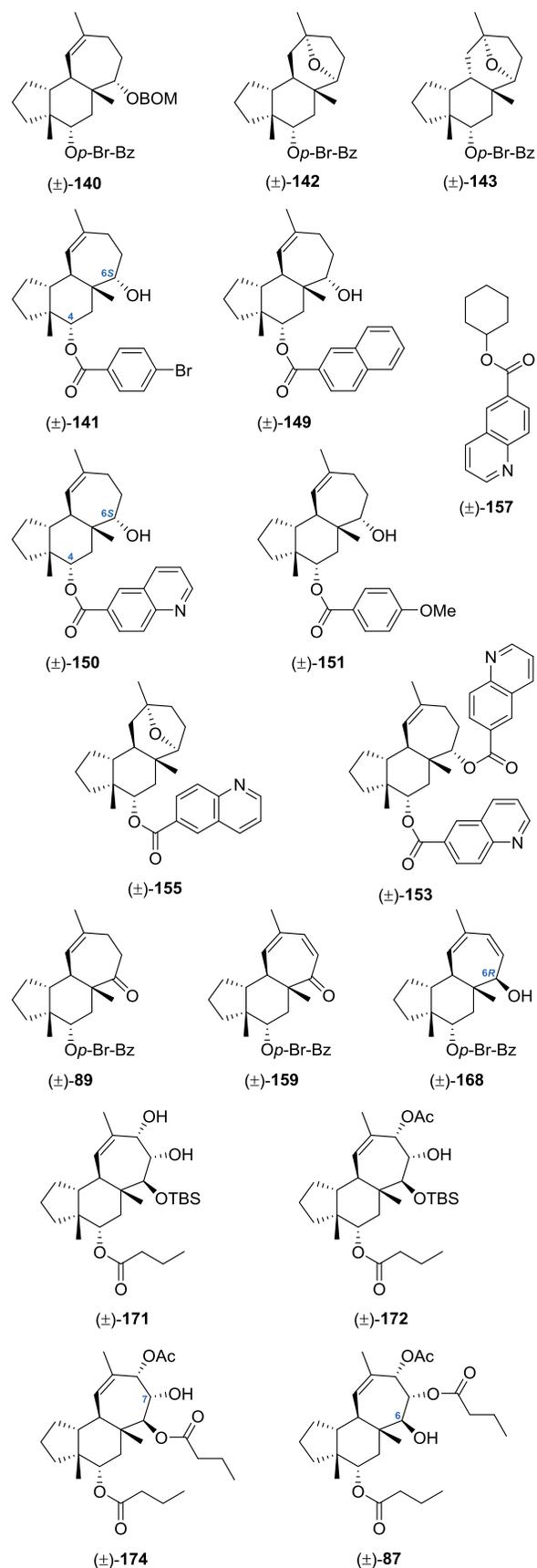


Abbildung 54. Übersicht der MDR-Modulatoren.³⁰⁰

³⁰⁰ Die Cyclohepta[e]hydrindanoide **169**, **170**, **88** und **173** wurden ebenfalls auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber den Transport-

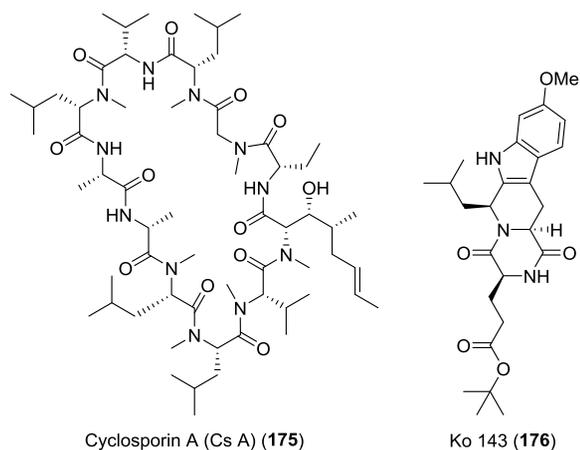


Abbildung 55. Die Referenz-Inhibitoren Cyclosporin A (Cs A) (**175**) (dualer ABCB1/ABCC1-Inhibitor) und das Fumitremorgin-Analogon Ko 143 (**176**) (selektiver ABCG2-Inhibitor).

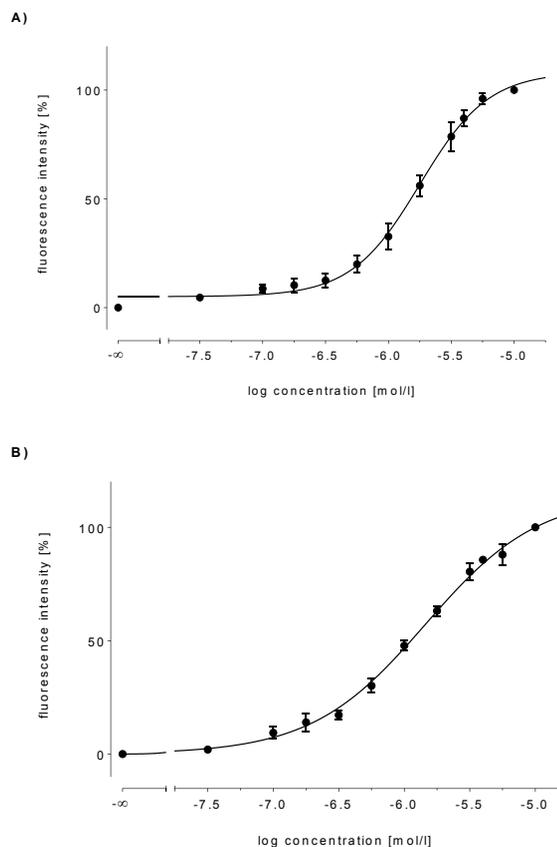


Abbildung 56. Konzentrations-Wirkungs-Kurven am Beispiel von **150** gegenüber ABCG2 (A: MDCK II BCRP-Zellen, Hoechst 33342-Assay) und ABCB1 (B: A2780ADR-Zellen, Calcein-AM-Assay).

proteinen ABCB1, ABCG2 und ABCC1 untersucht. Es wurde keine Hemmung bis zu einer Konzentration von 30 μ M festgestellt.

Die IC_{50} -Werte für die Hemmung von ABCG2 und ABCB1 sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Bemerkenswerterweise zeigte der Homoverrucosanoid-abgeleitete Chinolin-6-carbonsäureester **150** (Eintrag 6) eine inhibitorische Aktivität gegenüber ABCB1 ($IC_{50} = 1.39 \mu\text{M}$), welche vergleichbar mit der von Cyclosporin A (**175**) ($IC_{50} = 1.21 \mu\text{M}$), einem MDR-Modulator der ersten Generation, ist. Darüber hinaus führte **150** zu einer effizienten Inhibition des ABCG2-vermittelten Efflux von Hoechst 33342 ($IC_{50} = 1.56 \mu\text{M}$). Der analoge 4-Brombenzoesäureester **141** (Eintrag 2) inhibierte die ABCG2-Aktivität ($IC_{50} = 2.91 \mu\text{M}$), ohne den ABCB1-vermittelten Efflux bis $30 \mu\text{M}$ zu beeinflussen. *Somit stellt das Chinolincarboxylat **150** den potentesten dualen ABCG2/ABCB1-Inhibitor und das Brombenzoat **141** den potentesten selektiven ABCG2-Inhibitor meiner Substanzbibliothek dar.*

Tabelle 8. Inhibitorische Aktivitäten der Homoverrucosanoid-abgeleiteten Ester und der Referenz-Verbindungen gegenüber ABCG2 (MDCK II BCRP-Zelllinie, Hoechst 33342-Assay) und ABCB1 (A2780ADR-Zelllinie, Calcein-AM-Assay).

Eintrag	Verbindung	ABCG2	ABCB1
		$IC_{50} \pm SD [\mu\text{M}]^a$	$IC_{50} \pm SD [\mu\text{M}]^a$
1	(±)- 140	k.E. ^b	k.E.
2	(±)- 141	2.91 ± 0.24	k.E.
3	(±)- 142	25.8 ± 3.9	k.E.
4	(±)- 143	k.E.	17.9 ± 4.6
5	(±)- 149	5.07 ± 1.13	k.E.
6	(±)- 150	1.56 ± 0.16	1.39 ± 0.16
7	(±)- 151	2.47 ± 0.22	6.23 ± 1.91
8	(±)- 153	k.E.	6.00 ± 1.77
9	(±)- 155	3.34 ± 0.33	2.02 ± 0.47
10	(±)- 157	16.1 ± 1.7	27.8 ± 6.6
11	(±)- 89	7.11 ± 1.24	k.E.
12	(±)- 159	10.1 ± 3.8	k.E.
13	(±)- 168	23.1 ± 6.8	k.E.
14	(±)- 171	27.2 ± 0.8	k.E.
15	(±)- 172	27.8 ± 7.9	k.E.
16	(±)- 174	16.4 ± 1.3	8.52 ± 0.71
17	(±)- 87	8.10 ± 2.12	7.10 ± 1.73
18	Ko 143 (176)	0.221 ± 0.024	–
19	Cs A ^c (175)	–	1.21 ± 0.16

^a $n = 3$. ^b k.E. = kein inhibitorischer Effekt bis zu einer Konzentration von $30 \mu\text{M}$. ^c Cs A: Cyclosporin A

Im Allgemeinen scheint die inhibitorische Aktivität der synthetischen Cyclohepta[*e*]hyrindanoide gegenüber ABCG2 in Gegenwart eines aromatischen Esters an C4 und eines *S*-konfigurierten, unmaskierten Alkohols an C6 zuzunehmen. Erste Studien zeigten, dass das C4-Brombenzoat **141** (C6-OH) (Eintrag 2) den ABCG2-vermittelten Efflux effizient hemmte ($IC_{50} = 2.91 \mu\text{M}$). Im Vergleich dazu hatte die Vorstufe **140** (C6-OBOM) (Eintrag 1) keine inhibitorische Wirkung bis $30 \mu\text{M}$ und der Ether **142** (C6-O-C9) (Eintrag 3) war fast inaktiv ($IC_{50} = 25.8 \mu\text{M}$). Die C6-Ketone **89** und **159** (Einträge 11 und 12) besaßen eine verminderte inhibitorische Aktivität gegenüber ABCG2 mit IC_{50} -Werten von $7.11 \mu\text{M}$ und $10.1 \mu\text{M}$. Interessanterweise hatte das 6*R*-konfigurierte Dienol **168** (C6-OH) (Eintrag 13) fast keine inhibitorische Potenz ($IC_{50} = 23.1 \mu\text{M}$), was die Bedeutung einer 6*S*-Konfiguration für eine effektive ABCG2-Hemmung unterstreicht. Die Maskierung der 6-OH-Gruppe durch Veresterung (**153**, Eintrag 8) führte zu einem vollständigen Verlust der Aktivität gegenüber ABCG2, jedoch beeinflusste **153** den ABCB1-vermittelten Efflux von Calcein-AM.

Betrachtet man **141** als Leitverbindung, wurden die Ester **149–151** (C6-OH), welche strukturelle Analoga von **141** in Bezug auf die C4-Estersubstitution darstellen, als nächstes untersucht (Einträge 5–7). Die Einführung einer Naphthoyl-Einheit (**149**, Eintrag 5) verringerte den inhibitorischen Effekt auf ABCG2 ($IC_{50} = 5.07 \mu\text{M}$). Das Chinolincarboxylat **150** (Eintrag 6) zeigte die höchste inhibitorische Aktivität gegenüber ABCG2 in dieser Studie ($IC_{50} = 1.56 \mu\text{M}$). Allerdings wurde ein Verlust der Selektivität beobachtet: **150** hemmte den ABCB1-vermittelten Efflux ($IC_{50} = 1.39 \mu\text{M}$) in einer mit Cyclosporin A (**175**) vergleichbaren Rate. Das Methoxybenzoat **151** (Eintrag 7) zeigte ein ähnliches Verhalten und inhibierte die Aktivität von ABCG2 ($IC_{50} = 2.47 \mu\text{M}$) und ABCB1 ($IC_{50} = 6.23 \mu\text{M}$) bei geringfügig höheren Konzentrationen.

Die Einführung eines Chinolincarboxylats an C4 verbesserte die inhibitorische Wirkung der Modulatoren gegenüber ABCG2 signifikant, jedoch wurde eine Kreuzreaktivität mit ABCB1 beobachtet (**150**). Eine vollständige Umkehr der Selektivität wurde mit dem C4/C6-Bis-Chinolincarboxylat **153** (Eintrag 8) erreicht, welches ausschließlich die ABCB1-Aktivität hemmte ($IC_{50} = 6.0 \mu\text{M}$). Der Vergleich zwischen dem Chinolincarboxylat **155** (Eintrag 9) und seinem nahezu inaktiven analogen Brombenzoat **142** (Eintrag 3) unterstreicht die positive Wirkung der Chinolin-Einheit auf die Ligand-Protein-Wechselwirkung: **155** führte zu einer effizienten Inhibition des durch

ABCG2 ($IC_{50} = 3.34 \mu\text{M}$) und ABCB1 ($IC_{50} = 2.02 \mu\text{M}$) vermittelten Efflux. Darüber hinaus war **155** in der Lage, die Aktivität von ABCC1 zu modulieren ($IC_{50} = 13.2 \mu\text{M}$). Das Brønsted-basische Stickstoffatom der Chinolincarboxylate dient als Wasserstoffbrücken-Akzeptor und fördert die spezifische Bindung der Modulatoren in der Bindungsregion der ABC-Transporter.¹⁹ Die Chinolin-Einheit ist ein wichtiges Strukturelement für die molekulare Erkennung und häufig in ABCB1- und/oder ABCG2-modulierenden Verbindungen wie Tariquidar (**1**), Zosuquidar (**3**), Laniquidar (**4**) und Tariquidar-Analoga wie XR9577 (**10**) oder Methyl-4-((4-(2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethyl) phenyl)aminocarbonyl)-2-(chinolin-2-carboxylamino)benzoat³⁰¹ vorhanden.

Die Evaluation der MDR-modulierenden Eigenschaften der C10a-Diastereomere **142** und **143** (Einträge 3 und 4) zeigte eine Abhängigkeit der Transporter-Selektivität von der Anellierung des Ringsystems: Das B–C-*trans*-konfigurierte Brombenzoat **142** beeinflusste ABCG2 ($IC_{50} = 25.8 \mu\text{M}$), während sein B–C-*cis*-konfiguriertes Diastereomer **143** mit der Aktivität von ABCB1 interferierte ($IC_{50} = 17.9 \mu\text{M}$).

Für das einfache Kontrollsubstrat **157** (Eintrag 10) wurden IC_{50} -Werte von $16.1 \mu\text{M}$ und $27.8 \mu\text{M}$ in der Hemmung von ABCG2 bzw. ABCB1 ermittelt. Die verminderte inhibitorische Aktivität von **157** im Vergleich zum Chinolincarboxylat **150** unterstreicht die Bedeutung des Cyclohepta[e]hydrindan-Grundgerüsts für die molekulare Erkennung. Die Octanol–Wasser-Verteilungskoeffizienten ($C \log P$) der getesteten Verbindungen wurden berechnet.³⁰² Eine einfache Korrelation zwischen der Lipophilie und dem Ausmaß der ABCG2/ABCB1-Modulation wurde nicht festgestellt. Auffallend war aber, dass die $C \log P$ -Werte der Homoverrucosanoid-abgeleiteten Ester im Bereich von 5.66–9.04 liegen, wohingegen der $C \log P$ -Wert von Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester (**157**) 4.14 beträgt. Die schwächere Lipophilie von **157** kann als Erklärung für dessen verringerte inhibitorische Aktivität gegenüber den ABC-Transportern herangezogen werden. Lipophile Substrate und Modulatoren gelangen direkt aus der Plasmamembran in die Bindungsregion der Proteine.⁶ Infolgedessen weisen lipophile Inhibitoren, die sich in der Lipiddoppelschicht ansam-

eln, eine erhöhte Affinität auf. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Ligand–Protein-Interaktion hauptsächlich hydrophober Natur ist und lipophile Modulatoren stärker binden.¹⁷

Das simplifizierte Gagunin E-Analogon **87** (C6-OH) (Eintrag 17) zeigte eine 2-fach höhere inhibitorische Aktivität gegenüber ABCG2 ($IC_{50} = 8.1 \mu\text{M}$) als sein Konstitutionsisomer **174** (C6-Butyrat) ($IC_{50} = 16.4 \mu\text{M}$) (Eintrag 16), was die Bedeutung eines unmaskierten Alkohols an C6 für eine effiziente ABCG2-Inhibition hervorhebt. Des Weiteren beeinflussten beide Verbindungen den ABCB1-vermittelten Efflux bei vergleichbaren Raten (**87**: $IC_{50} = 7.1 \mu\text{M}$; **174**: $IC_{50} = 8.5 \mu\text{M}$). Im Vergleich zu den aktivsten Inhibitoren **141** und **150** weisen die Naturstoff-Analoga **87** und **174** einen stärker oxidierten bzw. höher funktionalisierten C-Ring auf, jedoch sind sie weniger wirksam in der Hemmung der ABCG2- und ABCB1-Aktivität.

Der MTT Zytotoxizitäts-Assay³⁰³ wurde verwendet, um die intrinsische Zytotoxizität der Modulatoren zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden die aktivsten Verbindungen **141** und **150** sowie das am weitesten ausgearbeitete Gagunin E-Analogon **87** ausgewählt. Die Zelllinien MDCK II BCRP und A2780ADR sowie ihre entsprechenden Wild-Typen wurden für eine Dauer von 72 Stunden unterschiedlichen Konzentrationen der Modulatoren ausgesetzt.²⁹⁷ Für alle verwendeten Zelllinien sind repräsentative Konzentrations–Zellviabilitäts-Kurven für Verbindung **150** in Abbildung 57 dargestellt. Sie wurden erzeugt, indem die Zellviabilität in Prozent gegen logarithmische Konzentrationen der Modulatoren aufgetragen wurde, um die GI_{50} zu berechnen (Tab. 9).

Tabelle 9. Intrinsische Zytotoxizität der Verbindungen (\pm)-**141**, (\pm)-**150** und (\pm)-**87** an MDCK II-Zellen (BCRP und Wild-Typ) und A2780-Zellen (ADR und Wild-Typ) aus dem MTT Zytotoxizitäts-Assay.

Ein-Verbin- dung	MDCK II-Zelllinie		A2780-Zelllinie	
	$GI_{50} \pm SD [\mu\text{M}]^a$		$GI_{50} \pm SD [\mu\text{M}]^a$	
	BCRP	Wild-Typ	ADR	Wild-Typ
1 (\pm)- 141	25.8 ± 2.3	30.6 ± 4.5	11.2 ± 2.6	14.3 ± 5.3
2 (\pm)- 150	13.9 ± 1.2	18.0 ± 2.9	11.6 ± 3.7	10.0 ± 4.2
3 (\pm)- 87	13.9 ± 3.6	17.1 ± 1.6	11.4 ± 2.7	9.3 ± 3.0

^a $n = 3$.

³⁰¹ Kühnle, M.; Egger, M.; Müller, C.; Mahringer, A.; Bernhardt, G.; Fricker, G.; König, B.; Buschauer, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1190–1197.

³⁰² Die $C \log P$ -Werte wurden mit dem Programm Chem3D 15.0 von PerkinElmer berechnet.

³⁰³ Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63.

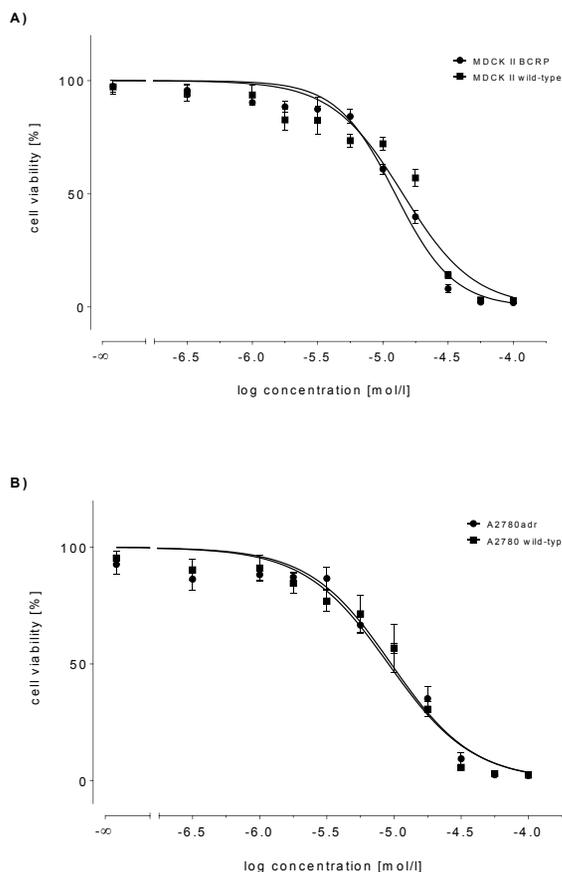


Abbildung 57. Repräsentative Konzentrations–Zellviabilitäts-Kurven des aktivsten ABCG2/ABCB1-Modulators **150** aus dem MTT Zytotoxizitäts-Assay mit **A:** MDCK II-Zellen (transfiziert und Wild-Typ) und **B:** A2780-Zellen (resistent und Wild-Typ).

Im Allgemeinen tolerierten beide aus der Hundenerie stammenden Zelllinien (MDCK II) etwas höhere Konzentrationen der untersuchten Verbindungen als beide menschlichen Eierstockkrebs-Zelllinien (A2780). Das simplifizierte Gagunin E-Analogon **87** (Eintrag 3) zeigte eine intrinsische Zytotoxizität mit GI_{50} -Werten von $GI_{50,BCRP} = 13.9 \mu\text{M}$ und $GI_{50,Wild-Typ} = 17.1 \mu\text{M}$ gegenüber den MDCK II-Zelllinien, welche etwa 2-fach höher waren als dessen $IC_{50,ABCG2}$ -Wert ($8.1 \mu\text{M}$). Im Gegensatz dazu wurden GI_{50} -Werte an A2780-Zellen ($GI_{50,ADR} = 11.4 \mu\text{M}$ und $GI_{50,Wild-Typ} = 9.3 \mu\text{M}$) ermittelt, welche in einem ähnlichen Bereich des $IC_{50,ABCB1}$ -Wertes von **87** liegen ($7.1 \mu\text{M}$).

Der potenteste selektive ABCG2-Inhibitor **141** (Eintrag 1) zeigte die niedrigste Zytotoxizität gegenüber den MDCK II-Zelllinien mit GI_{50} -Werten von $GI_{50,BCRP} = 25.8 \mu\text{M}$ und $GI_{50,Wild-Typ} = 30.6 \mu\text{M}$, die etwa 10-fach höher waren als dessen $IC_{50,ABCG2}$ -Wert von $2.91 \mu\text{M}$. Im Vergleich dazu war der zytotoxische

Effekt von **141** gegenüber den A2780-Zellen etwa doppelt so hoch, da GI_{50} -Werte von $GI_{50,ADR} = 11.2 \mu\text{M}$ für die resistenten und $GI_{50,Wild-Typ} = 14.3 \mu\text{M}$ für die Wild-Typ Zellen ermittelt wurden. Der potenteste duale ABCG2/ABCB1-Inhibitor **150** (Eintrag 2) hatte ähnliche Wirkungen auf die Zellviabilität wie Verbindung **87** mit GI_{50} -Werten von $GI_{50,BCRP} = 13.9 \mu\text{M}$ und $GI_{50,Wild-Typ} = 18.0 \mu\text{M}$ für MDCK II-Zellen sowie $GI_{50,ADR} = 11.6 \mu\text{M}$ und $GI_{50,Wild-Typ} = 10.0 \mu\text{M}$ für A2780-Zellen, welche etwa 8 bis 10-fach höher waren als dessen IC_{50} -Werte in der Inhibition von ABCG2 ($1.56 \mu\text{M}$) bzw. ABCB1 ($1.39 \mu\text{M}$). Die Wirkung von **141** und **150** auf die Zellviabilität war etwa 10-fach schwächer als ihre inhibitorische Aktivität, jedoch sind weit größere GI_{50}/IC_{50} -Verhältnisse erforderlich, um ABC-Transporter-Inhibitoren mit geringerer Toxizität für therapeutische Anwendungen zu erhalten.

Zusammenfassung & Ausblick

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierte Cyclohepta[*e*]hydrindan-Kern eines Gagunin E-Analogs mit einem vollständig funktionalisierten B–C-Ringsegment über 39 Stufen synthetisiert. Das marine Homoverrucosan-Diterpenoid Gagunin E (**20**) wurde im Jahre 2002 von Shin und Mitarbeitern aus einem Schwamm der Gattung *Phorbac* isoliert. Das tricyclobicyclische Naturstoff-Analogon **87** wurde ausgehend vom anpassungsfähigen und leicht zugänglichen A-Ring-Baustein **79** durch eine (4 + 2)-Cycloaddition zur Anellierung des B-Rings sowie einer Ringschlussmetathese zum Aufbau des sieben-gliedrigen C-Rings zugänglich gemacht. Die angularen Methylgruppen an C3a und C5a wurden durch elektrophile Cyclopropanierung und anschließende Ringöffnung eingeführt. Eine Substanzbibliothek basierend auf der aktivsten Leitverbindung wurde durch Veresterung der Terpenole mit handelsüblichen Säuren hergestellt. Eine transannulare Veretherung ermöglichte den Zugang zu tetracyclischen Derivaten der synthetischen Inhibitoren. Die Vertreter der Substanzbibliothek von nicht-natürlichen Homoverrucosanoid-abgeleiteten Estern wurden als Modulatoren der membranständigen Transportproteine ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) und ABCC1 (MRP1) untersucht, die an der Entstehung der Multidrug Resistance (MDR) in der Chemotherapie gegen Krebs beteiligt sind.

Die Synthese des Gagunin E-Analogs begann mit der Herstellung des Silylenolethers **79**⁸⁹ über vier Stufen ausgehend von Cyclohexan-1,2-diol (**99**) (Abb. 58). Der A-Ring-Baustein **79** diente als elektronenreiche Dien-Komponente in einer (4 + 2)-Cycloaddition mit Dimethylacetylendicarboxylat (**98**) zur Synthese des Hydrindan-Grundgerüsts.¹¹¹ Der bicyclische Silylenolether **97** wurde einer regio- und diastereoselektiven Cyclopropanierung der C3a/C4-Doppelbindung unter Furukawa-Bedingungen unterzogen,¹⁰⁰ um das Siloxycyclopropan **110** zu erhalten. Ein Angriff des Cyclopropanierungsreagenzes von der leichter zugänglichen konvexen Seite des Bicyclus ermöglichte die *cis*-Anellierung des A–B-Ringsegments. Die Protonolyse⁹¹ des Cyclopropanrings in **110** zur Synthese der angularen Methylgruppe an C3a verlief unter Doppelbindungs-isomerisierung¹⁴⁰ und Bildung des 10a*S*-konfigurier-

ten Enons **111**. Eine chemoselektive Reduktion unter Luche-Bedingungen,⁷² gefolgt von einer DIBAL-H-Reduktion des entsprechenden TMS-Ethers **117** mit anschließender TBS-Schätzung lieferte den Tris-Silyl-ether **96**. Die Umsetzung von **96** unter Furukawa-Bedingungen führte zur diastereoselektiven Cyclopropanierung der C5/C5a-Doppelbindung¹⁶¹ von der konvexen Seite des Bicyclus und lieferte den Tricyclobicyclus **119**.¹⁰⁰

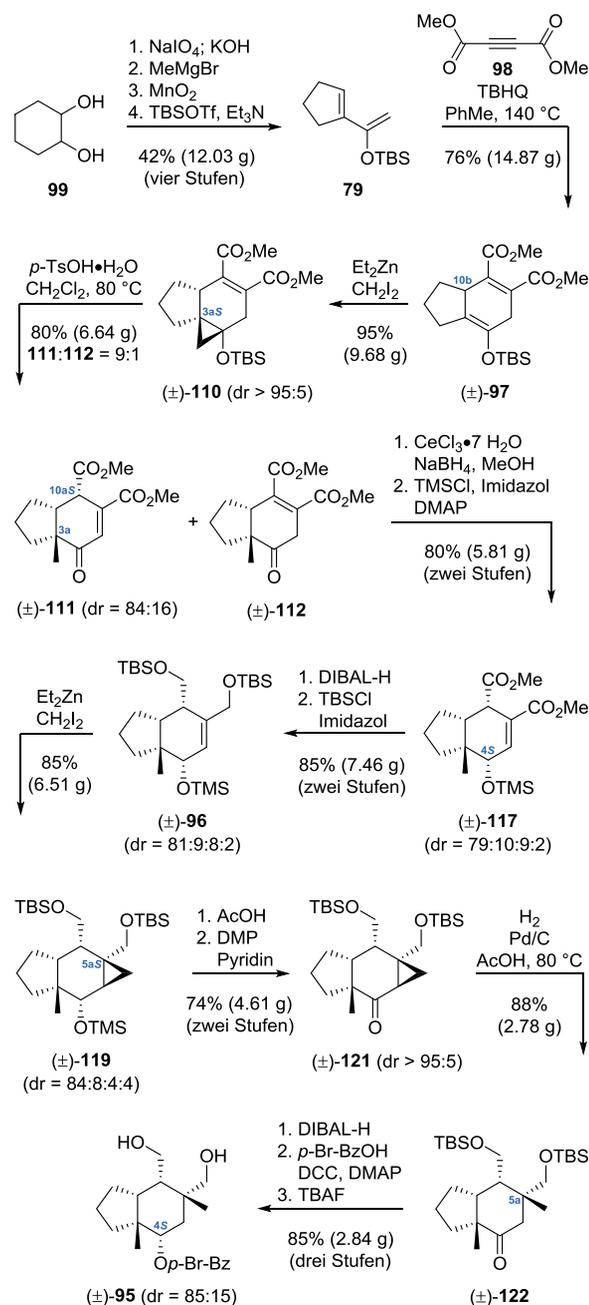


Abbildung 58. Synthese des A–B-Ringsegments durch (4 + 2)-Cycloaddition und Einführung der angularen Methylgruppen an C3a und C5a.

Eine chemoselektive Spaltung des TMS-Ethers¹⁶³ und anschließende Oxidation ergaben das α -Cyclopropyl-

keton **121**. Die reduktive Cyclopropanringöffnung von **121** zur Synthese der angularen Methylgruppe an C5a wurde in einer regioselektiven Palladium-katalysierten Hydrogenolyse realisiert,¹¹³ welche das β -Methylketon **122** lieferte. Ferner konnte **121** auf einer explorativen Skala durch photochemisch induzierten Elektronentransfer (PET) in **122** umgewandelt werden.^{181,182} Eine diastereoselektive Reduktion des C4-Ketons **122** von der konvexen Seite des Bicyclus mit DIBAL-H¹⁵⁷ in THF lieferte den 4*S*-konfigurierten Alkohol, welcher unter Steglich-Bedingungen²⁰⁴ in das entsprechende *para*-Brombenzoat umgewandelt wurde. Versuche zur regioselektiven Monodesilylierung der primären TBS-Ether zur Differenzierung der Hydroxylgruppen an C6 und C10 scheiterten, daher wurde die Synthese über das Diol **95** fortgesetzt.

Eine regioselektive Monosilylierung²¹⁶ des Diols **95** mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TPSCI) und Et₃N ergab den entsprechenden C10-TPS-Ether, der durch Oxidation des C6-Alkohols in den Aldehyd **129** überführt wurde (Abb. 59). Die Kettenverlängerung an C6 durch Einführung einer Isopentenylgruppe wurde in einer Grignard-Reaktion¹⁰³ mit dem Magnesiumorganyl **85**¹⁰⁴ erreicht, welche den 6*S*-konfigurierten Alkohol **130** lieferte. Im Sinne einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie erfolgte die Maskierung des C6-Alkohols als BOM-Acetal. Die Spaltung des C10-TPS-Ethers und folgende Oxidation mit Dess–Martin-Periodinan (DMP)¹⁰² ergaben den 10*aS*-konfigurierten Aldehyd **133**. Um die gewünschte 10*aR*-Konfiguration zu erzeugen, wurde eine 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)-vermittelte Epimerisierung²³⁰ durchgeführt und **134** als einziges Diastereomer erhalten. Die Wittig-Methylenierung¹⁰⁷ von **134** ergab das 10*aR*-konfigurierte Dien **94** und ermöglichte die *trans*-Anellierung des siebengliedrigen C-Rings durch Ringschlussmetathese (RCM). Die RCM⁸³ von **94** wurde am besten mit dem Hoveyda–Grubbs-Katalysator 2. Generation **70**⁸⁴ in dem perfluorierten aromatischen Lösungsmittel C₆F₆²³⁷ bei 100 °C ausgeführt, um das A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierte Cyclohepta[*e*]hydrindan-Grundgerüst **140** von Gagunin E zu erhalten. Der entsprechende A–B-*cis*,B–C-*cis*-anellierte Tricarbo-cyclus wurde ebenfalls durch Wittig-Reaktion und RCM ausgehend von **133** synthetisiert.

Nach dem Aufbau des A–B-*cis*,B–C-*trans*-anellierten Cyclohepta[*e*]hydrindan-Grundgerüsts **140** wurde die Gagunin E-artige Funktionalisierung des B–C-Ring-segments ausgearbeitet. Die chemoselektive Spaltung des BOM-Acetals wurde durch Behandlung von **140** mit Cl₃B·SMe₂ erreicht.²⁴⁴ Die Verwendung von Thio-

phenol und F₃B·OEt₂²⁴⁰ führte hingegen zu einer unerwarteten transannularen Veretherung des C6-Alkohols unter Bildung eines tetracyclischen Konstitutionsisomers. Eine Dess–Martin-Oxidation¹⁰² des C6-Alkohols ergab das Keton **89**, welches in den entsprechenden Silylenolether überführt wurde. Die anschließende Saegusa-Oxidation¹⁰⁶ des Silylenolethers lieferte das Dienon **159**, welches als Schlüsselintermediat für eine weitere oxidative C-Ring-Funktionalisierung diente.

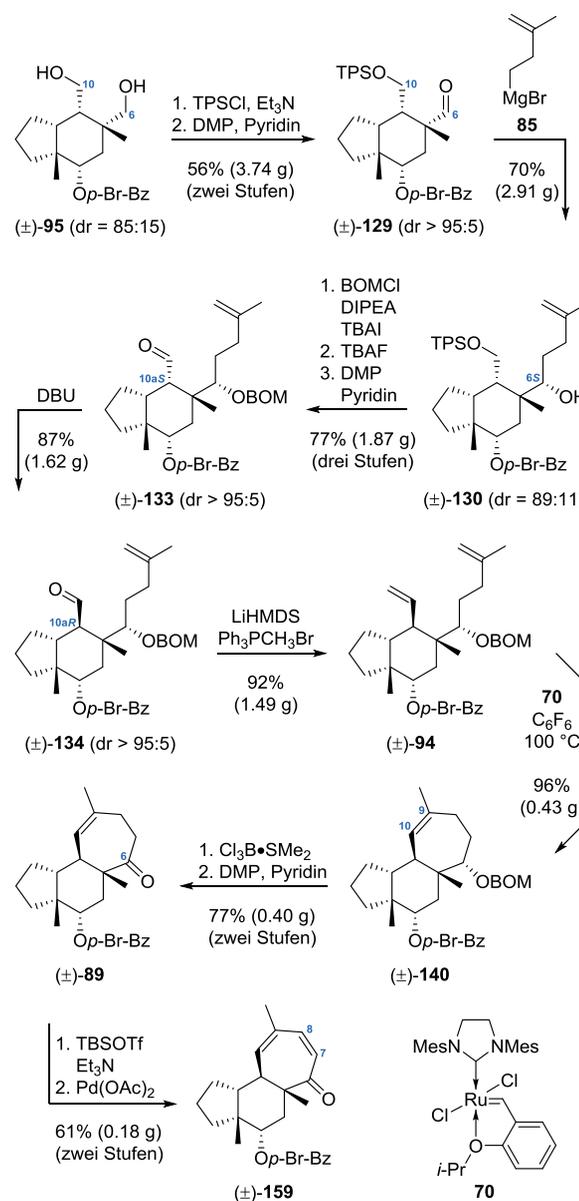


Abbildung 59. Differenzierung der primären Hydroxylgruppen an C6 und C10 sowie Synthese des B–C-Ringsegments durch RCM.

Das Dienon **159** wurde einer diastereoselektiven 1,2-Reduktion mit DIBAL-H¹⁵⁷ in THF unterzogen, um die gewünschte 6*R*-Konfiguration zu erzeugen (Abb. 60). Das resultierende Dienol wurde in den entsprechenden C6-TBS-Ether umgewandelt und das C4-

para-Brombenzoat reduktiv gespalten. Eine Veresterung mit Buttersäureanhydrid nach Steglich und Höfle²⁸¹ lieferte das C4-Butyrat **88** und ermöglichte eine nicht-gerichtete Dihydroxylierung²⁸² der C7/C8-Doppelbindung. Erfreulicherweise verlief die OsO₄-katalysierte Dihydroxylierung des Diens **88** regio- und diastereoselektiv und ergab das gewünschte 7*S*,8*S*-konfigurierte Diol **171** als einziges Diastereomer.^{105,283} Eine regioselektive Acetylierung der allylischen Hydroxylgruppe an C8 und Einführung des Buttersäureesters an C7 lieferten den Tris-Ester **173**.²⁸¹ Die Spaltung des C6-TBS-Ethers in **173** unter Verwendung von Flusssäure in Acetonitril wurde von einer schnellen Umesterung des C7-Butyrats begleitet, um ein trennbares Gemisch des Gagunin E-Analogen **87** und des Gagunin F-Analogen **174** zu erhalten.²⁰⁸

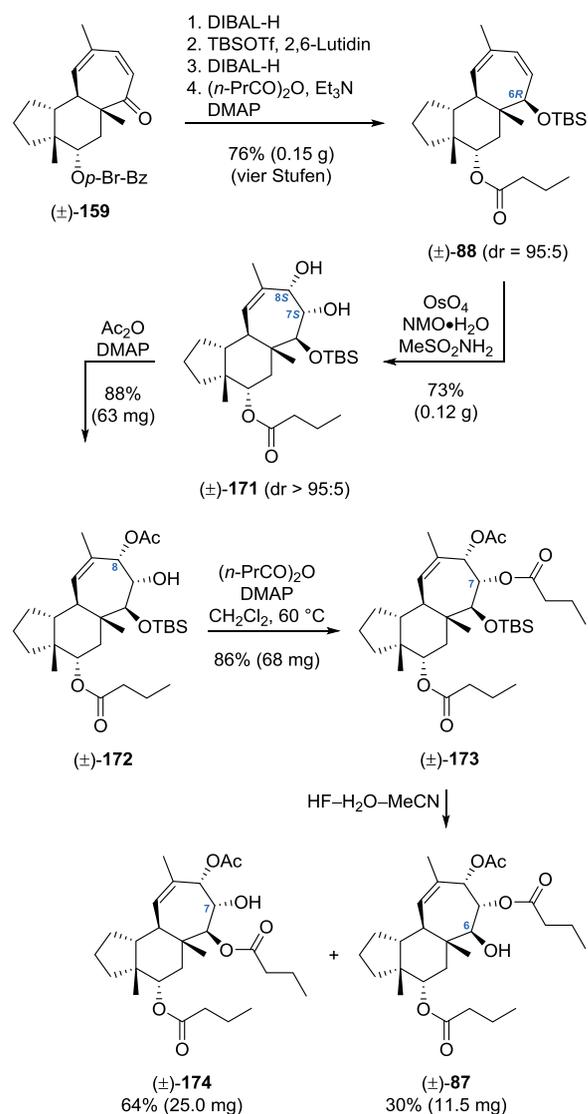


Abbildung 60. Funktionalisierung des B–C-Ring-segments zur Synthese des Gagunin E-Analogen **87** und des Gagunin F-Analogen **174**.

Interessanterweise spiegelt sich das Verhältnis der Tris-Ester **87** und **174** im Verhältnis von Gagunin E (**20**) und F (**21**) aus *Phorbas* sp. wieder,²⁴ die sich ebenfalls nur durch die Position des Butyrat-Restes unterscheiden.

Die Synthese eines Ensembles von nicht-natürlichen Homoverrucosanoid-abgeleiteten Estern bot die Möglichkeit, sie als MDR-Modulatoren in Bezug auf die Transportproteine ABCB1, ABCG2 und ABCC1 zu evaluieren. Struktur–Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass die spezifische molekulare Konstitution und Konfiguration sowie die allgemeine Lipophilie des Homoverrucosan-Grundgerüsts wichtige Faktoren für eine effektive molekulare Erkennung sind. Die Gegenwart eines *S*-konfigurierten Alkohols an C6 und eines Chinolin-6-carbonsäureesters an C4 sind am vorteilhaftesten für eine Bindung an ABCG2 und ABCB1. Das Chinolin-6-carboxylat **150** stellt den potentesten dualen ABCG2/ABCB1-Inhibitor der Substanzbibliothek dar und zeigte eine inhibitorische Aktivität gegenüber ABCB1, welche vergleichbar mit der des Standard-Inhibitors Cyclosporin A (**175**) ist (Abb. 61).

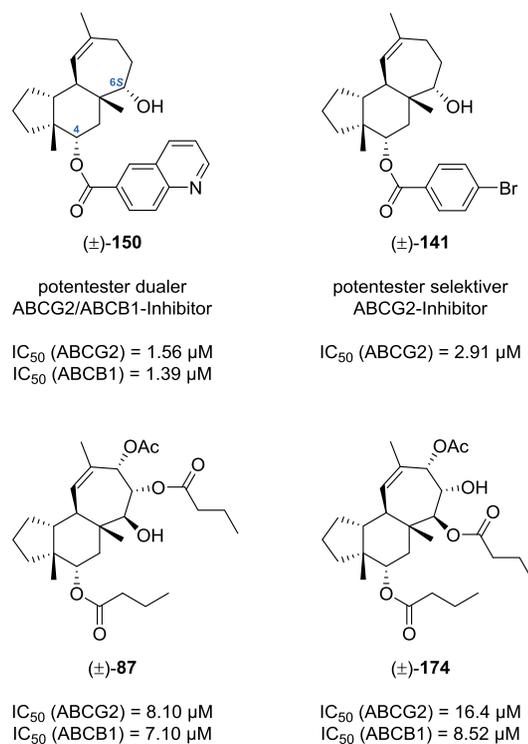


Abbildung 61. Ergebnisse der Evaluation von MDR-Modulatoren am Beispiel der potentesten Inhibitoren **150** und **141** sowie der Gagunin-Analoga **87** und **174**.

Das analoge 4-Brombenzoat **141** zeigte die stärkste inhibitorische Wirkung auf ABCG2, ohne den ABCB1-vermittelten Efflux zu beeinflussen. Die Naturstoff-Analoga **87** und **174** erwiesen sich als moderate

Inhibitoren der ABC-Transporter. Die synthetischen Modulatoren wiesen eine bis zu 10-fach niedrigere Zytotoxizität als ihre inhibitorische Aktivität auf und können als Leitstrukturen für die zukünftige Entwicklung potenter Inhibitoren auf Basis des polycyclischen Homoverrucosan-Grundgerüsts dienen.

Ausblick

Für die geplante Totalsynthese des Homoverrucosan-Diterpenoids (+)-Gagunin E (**20**) sollte eine Strategie entwickelt werden, welche die Funktionalisierung des A-Rings auf einer frühen Stufe ermöglicht, um die Ausarbeitung des B–C-Ringsegments in Analogie zu meinen Arbeiten durchzuführen. Weiterhin ist der Zugang zu enantiomerenreinem Material wünschenswert, um die bislang unbekannt absolute Konfiguration des Naturstoffs **20** aufzuklären. Beide Vorhaben sollen durch die Verwendung eines nicht-racemischen Diens mit geeigneter Substitution erreicht werden, welches eine asymmetrische Induktion³⁰⁴ in der initialen (4 + 2)-Cycloaddition ermöglicht. Erste Ergebnisse zur Entwicklung einer enantioselektiven Totalsynthese von **20** wurden von Lohe erbracht.³⁰⁵ Ihm gelang die asymmetrische Synthese des Diens **180** durch Verwendung von enantiomerenangereichertem (1*R*,2*S*)-Cyclohex-3-en-1,2-diol (**177**) (Abb. 62). Das optisch aktive Diol **177** wurde durch eine Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung von Cyclohexadien hergestellt.³⁰⁶ Die Umacetalisierung von **177** mit 2,2-Dimethoxypropan (2,2-DMP) lieferte das Isopropyliden-Acetal **178**.³⁰⁷ Eine Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung ergab den entsprechenden Dialdehyd und schaffte die Voraussetzung für den Aufbau des A-Rings durch eine intramolekulare Aldolkondensation unter Corey's Bedingungen.^{123,124} Hierzu wurde der Dialdehyd mit Dibenzylammoniumtrifluoacetat behandelt, um den entsprechenden Cyclopentencarbaldehyd zu erhalten. Eine anschließende Grignard-Reaktion¹⁰³ mit Methylmagnesiumbromid lieferte den Allylalkohol **179**. Die Oxidation von **179** mit aktiviertem Mangan(IV)-oxid¹¹⁹ ergab das entsprechende Enon, welches mit TBSOTf and Et₃N in den Silylenol-ether **180** umgewandelt wurde.¹²⁰ Mit dem bicyclischen Dien **180** wurde die asymmetrische (4 + 2)-

Cycloaddition mit Dimethylacetylendicarboxylat (**98**) untersucht.³⁰⁴ Erfreulicherweise lieferte die Reaktion den tricyclischen Silylenol-ether **181** als einziges Diastereomer mit der gewünschten relativen Konfiguration an C10b. Die Umsetzung des Cycloaddukts **181** in einer Simmons–Smith-Reaktion⁷³ unter Furukawa-Bedingungen¹⁰⁰ führte zur regio- und diastereoselektiven Cyclopropanierung der C3a/C4-Doppelbindung von der leichter zugänglichen konvexen Seite des Hydrindan-Grundgerüsts unter Bildung des Siloxycyclopropan **182**.³⁰⁸ Die Behandlung von **182** mit *p*-TsOH·H₂O zur Erzeugung des *cis*-Hydrindan-4-on-1,2-diol **183** durch Ringöffnung des Siloxycyclopropan⁹¹ und gleichzeitiger Spaltung des Isopropyliden-Acetals führte jedoch zur Bildung von komplexen Produktgemischen, aus denen **183** leider nicht isoliert werden konnte.

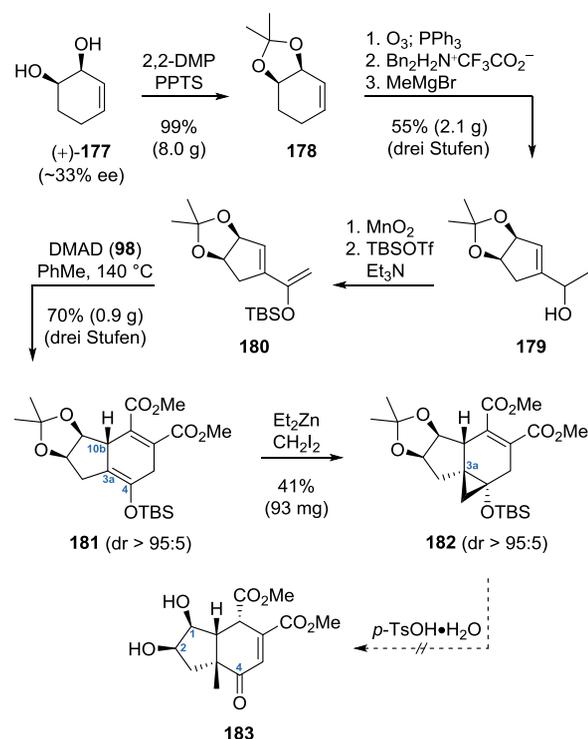


Abbildung 62. Asymmetrische (4 + 2)-Cycloaddition des nicht-racemischen Diens **180** und diastereoselektive Cyclopropanierung des Tricyclus **181**.

In zukünftigen Arbeiten zur enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Gagunin E (**20**) sollte eine säurestabile Schutzgruppe anstelle des Isopropyliden-Acetals gewählt werden, um die Probleme in der Ringöffnung des Siloxycyclopropan zu umgehen. Hierzu soll die Einführung eines Carbonats auf der Stufe des Diols

³⁰⁴ Fisher, M. W.; Hehre, W. J.; Kahn, S. D.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4625–4633.

³⁰⁵ Lohe, M. *Studien zur Totalsynthese des marinen Diterpenoids Gagunin E* Masterarbeit, Technische Universität Dortmund, **2016**.

³⁰⁶ (a) Takano, S.; Yoshimitsu, T.; Ogasawara, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 54–57. (b) Takano, S.; Yoshimitsu, T.; Ogasawara, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1478–1478.

³⁰⁷ Tymann, D.; Klüppel, A.; Hiller, W.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4062–4065.

³⁰⁸ Das Siloxycyclopropan **182** wurde im Gemisch (10:1) mit dem entsprechenden 2,3-Dihydro-1*H*-inden isoliert, welches durch eine unerwünschte oxidative Aromatisierung von **181** entstand.

177 erfolgen. Die Umsetzung von enantiomerenreinem³⁰⁹ **177** mit Carbonyldiimidazol (CDI) soll das Carbonat **184** ergeben,³¹⁰ welches der von Lohe etablierten Synthesesequenz unterworfen werden soll, um das bicyclische Dien **185** zu erhalten (Abb. 63). Eine asymmetrische (4 + 2)-Cycloaddition von **185** mit DMAD (**98**) soll zum Aufbau des B-Rings dienen und das (4 + 2)-Cycloaddukt **186** als einziges Diastereomer ergeben.³⁰⁴ Die regio- und diastereoselektive Cyclopropanierung¹⁰⁰ der C3a/C4-Doppelbindung von **186** mit anschließender Brønsted-Säure-vermittelter Ringöffnung des Siloxycyclopropan⁹¹ unter Doppelbindungsisomerisierung soll das Enon **187** liefern.¹⁴⁰ Die Reduktion der elektronenanziehenden Gruppen in **187** und Silylierung der Hydroxylgruppen soll den entsprechenden Tris-Silylether ergeben und die diastereoselektive Cyclopropanierung der C5/C5a-Doppelbindung ermöglichen.¹⁰⁰ Der resultierende Tricarbo-cycclus **188** soll mit Phenyllithium behandelt werden, um das Carbonat regioselektiv zu spalten und das Hydroxybenzoat **189** als einziges Konstitutionsisomer zu erhalten.³¹¹ Im Anschluss soll der Alkohol an C1 oxidiert und das resultierende Keton mit dem Petasis-Reagenz **190**³¹² umgesetzt werden, um das Cyclopropyliden **191** zu liefern.³¹³ Die Behandlung von **191** mit Wasserstoff in Essigsäure unter Verwendung von PtO₂ soll zur Hydrierung der Cyclopropyliden-Doppelbindung von der leichter zugänglichen konvexen Seite des *cis*-Hydrindan-Grundgerüsts führen und die regio-selektive Hydrogenolyse der zwei Cyclopropanringe ermöglichen.^{165,313} Anschließend soll das C2-Benzoat in **192** reduktiv mit DIBAL-H gespalten und der resultierende Alkohol nach Mitsunobu unter Inversion der Konfiguration in das Benzoat überführt werden.²²³ Eine chemoselektive Spaltung des TMS-Ethers¹⁶³ und Steglich-Veresterung²⁰⁴ des C4-Alkohols sollen das Bis-Benzoat **193** liefern. Ausgehend von **193** soll nach der etablierten Syntheseroute zum Aufbau des C-Rings, dessen oxidativer Funktionalisierung und der Gagunin E-artigen Ausarbeitung des Cyclohepta[e]hydrindanoids durch Veresterung der Hydroxylgruppen verfahren werden. Eine Abweichung von der etablierten Route stellt die Wahl eines BOM-Acetals anstelle eines TBS-Ethers zum Schutz der Hydroxylgruppe an C6 dar. Auf diesem Wege soll die unerwünschte Umesterung des Buttersäureesters an C7 in der finalen

Entschützung unter milden aprotischen Bedingungen mit Cl₃B·SMe₂ unterdrückt und der Naturstoff (+)-Gagunin E (**20**) als einziges Konstitutionsisomer erhalten werden.²⁴⁴

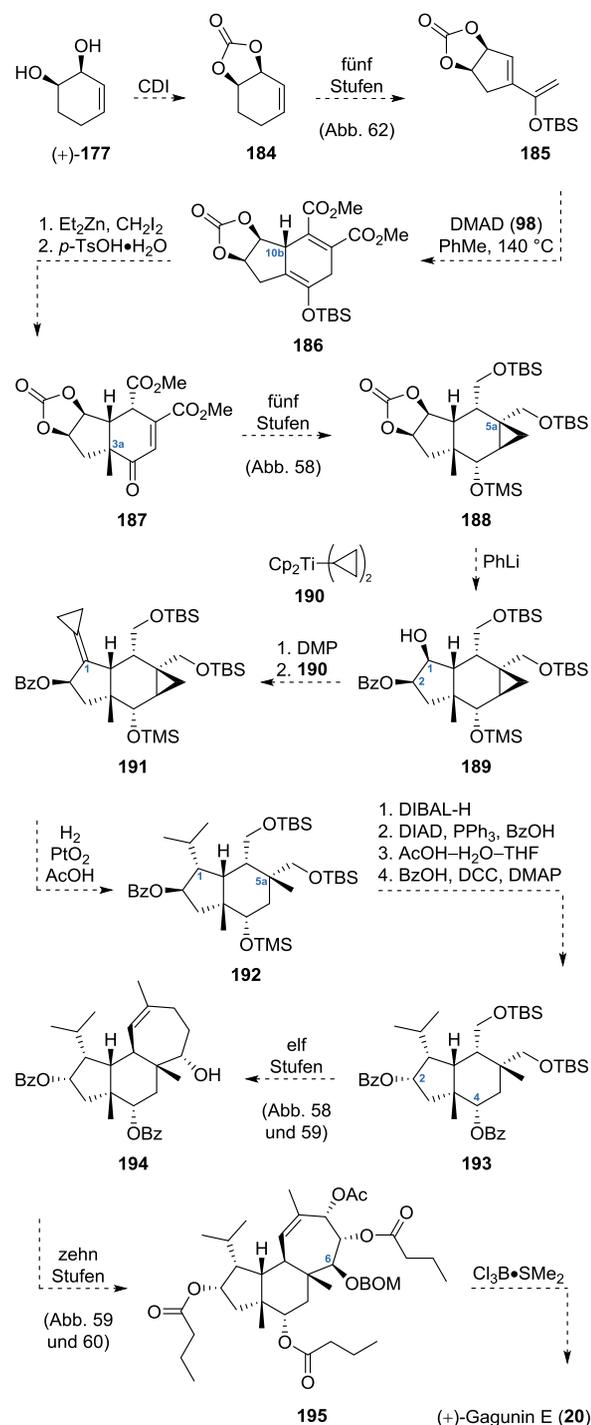


Abbildung 63. Geplante asymmetrische Totalsynthese von (+)-Gagunin E (**20**) ausgehend von enantiomerenreinem (1*R*,2*S*)-Cyclohex-3-en-1,2-diol (**177**).

³⁰⁹ Für die Synthese von enantiomerenreinem **177** siehe: Tsarev, V. N.; Wolters, D.; Gais, H.-J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2904–2915.

³¹⁰ Kutney, J. P.; Ratcliffe, A. H. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 47–52.

³¹¹ Nicolaou, K. C.; Claiborne, C. F.; Paulvannan, K.; Postema, M. H. D.; Guy, R. K. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 399–409.

³¹² (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394. (b) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 943–946.

³¹³ Taber, D. F.; Tian, W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7560–7564.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Die verwendeten handelsüblichen Reagenzien, Katalysatoren und Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Triethylamin (Et_3N) und Pyridin wurden durch Destillation über Calciumhydrid und Methanol (MeOH) durch Destillation über Magnesium getrocknet und über aktiviertem³¹⁴ 3 Å Molekularsieb unter Argon-Atmosphäre gelagert. Deuteriochloroform (CDCl_3) wurde zur Reinigung durch eine Glassäule mit basischem Aluminiumoxid geschickt und über aktiviertem³¹⁴ 4 Å Molekularsieb gelagert. Toluol (PhMe), Dichlormethan (CH_2Cl_2), 1,2-Dichlorethan ($(\text{CH}_2\text{Cl})_2$), Acetonitril (MeCN), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether (Et_2O) und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) wurden über das Lösungsmitteltrocknungssystem MB SPS 800 der Firma M. Braun GmbH absolutiert. Die Entnahme erfolgte im Stickstoff-Strom aus Glasvorlagen, welche zuvor dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet wurden.

Tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf) wurde gemäß Literaturvorschrift aus *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) hergestellt und im Gefrierschrank unter Argon-Atmosphäre gelagert.³¹⁵ Dess–Martin-Periodinan (DMP) wurde gemäß Literaturvorschrift aus 2-Iodobenzoesäure hergestellt und im Kühlschrank gelagert.¹⁰² 4-Brom-2-methylbut-1-en wurde gemäß Literaturvorschrift aus Isoprenol hergestellt und im Kühlschrank unter Argon-Atmosphäre gelagert.³¹⁶ Wässrige Phosphatpufferlösung (pH 7) wurde durch die Zugabe von wässriger Natriumdihydrogenphosphat-Lösung (0.1 M NaH_2PO_4 , 430 mL) zu wässriger Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung (0.1 M Na_2HPO_4 , 1000 mL) hergestellt.

Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in Normalschliff-Glasapparaturen oder verschließbaren Glasdruckgefäßen unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Apparaturen wurden zuvor mit einem Heißluftfön (630 °C) im Argon-Strom ausgeheizt und mit einem Septum verschlossen. Ausnahmen sind Reaktionen in wässriger Lösung sowie die Luche-Reduktion. Reaktionen unter Verwendung von Flusssäure wurden in verschließbaren Polypropylen-Reaktionsgefäßen durchgeführt. Die Zugabe von Flüssigkeiten und Lösungen erfolgte mit Einwegspritzen und Einwegkanülen. Feststoffe wurden im Argon-Gegenstrom zugegeben, mit Ausnahme von Palladium auf aktiviertem Kohlenstoff, welches ausschließlich mit dem Argon-Strom in die Apparatur gegeben wurde.

Präparative Bestrahlungen wurden in einem Photoreaktor der Firma Luzchem (Modell: LZC-4V), ausgestattet mit 14 Fluoreszenzlampen (Luzchem, Modell: LZC-UVC, 8 Watt, zentriert bei 254 nm), in verschließbaren Quarzgefäßen (10 mL Volumen) durchgeführt.

Prozentangaben beziehen sich im Allgemeinen auf Gewichtsprozent, die Mischungsverhältnisse der Laufmittel hingegen auf Volumenprozent. Die berechneten Ausbeuten beziehen sich immer auf die als Minderkomponente eingesetzte Substanz.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden in Glassäulen mit einer Länge von 20–50 cm und einem Durchmesser von 1–10 cm unter Anlegen eines Überdrucks mittels Pressluft durchgeführt (Flash-Chromatographie).³¹⁷ Als stationäre Phase diente kommerziell erhältliches Kieselgel 60 mit einer Partikelgröße von 40–63 µm. Als mobile Phase wurden Gemische von Cyclohexan und Ethylacetat verwendet. Die technischen Lösungsmittel wurden vor der Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert.

Zur Entfernung von Lösungsmitteln wurden Rotationsverdampfer des Typs Rotavapor R-200 der Firma Büchi bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C und entsprechendem Unterdruck verwendet. Die vollständige Entfernung von Lösungsmitteln erfolgte im Feinvakuum (0.05 mbar) mit einer Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5M). Die Druckeinstellung wurde mit einem RVC 300 der Firma Pfeiffer geregelt. Für Kugelrohr-Destillationen wurden die Pumpe Duo 5M, der Druckregler RVC 300 und ein Ofen der Firma Büchi (Modell: GKR-51) verwendet, dabei wurden die Vorlagen mit Eis gekühlt.

³¹⁴ Das Molekularsieb wurde bei 250 °C und 0.05 mbar für 1–2 Stunden aktiviert.

³¹⁵ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455–3458.

³¹⁶ Berkowitz, W. F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1536–1539.

³¹⁷ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923–2925.

Die analytische Dünnschichtchromatographie zur Kontrolle des Reaktionsfortschritts und zur Detektion der säulenchromatographisch getrennten Substanzen erfolgte auf vorbeschichteten DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck, welche auf eine Länge von 4 cm zugeschnitten wurden. Als mobile Phase wurden Gemische von Cyclohexan und Ethylacetat verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Analyse unter UV-C-Licht ($\lambda = 254$ nm) und anschließender Anfärbung mit dem Kägi-Miescher-Reagenz³¹⁸ (2.53% v/v *p*-Anisaldehyd, 3.45% v/v konz. H₂SO₄, 0.96% v/v Essigsäure, 93.06% v/v Ethanol) oder dem KMnO₄-Reagenz (3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 5 mL NaOH (5% w/v in H₂O), 300 mL H₂O) bei einer Temperatur von 180–230 °C.

Die Aufnahme von ¹H NMR-, ¹³C NMR- und 2D NMR-Spektren erfolgte mit Spektrometern des Typs DRX 300/DRX 400/DRX 500/AV 400/AV 500/AV 600/AV 700 der Firma Bruker oder dem Inova 500 der Firma Varian. Die Auswertung der NMR-Daten erfolgte mit der Prozessierungs- und Analysesoftware ACD/NMR Processor Academic Edition 12.01. Die ¹H NMR-Spektren wurden bei 300 MHz, 400 MHz, 500 MHz, 600 MHz oder 700 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zum Restprotonensignal von Chloroform (CHCl₃: δ 7.26 ppm) angegeben.³¹⁹ Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, br s = breites Singulett, m = Multipllett oder Überlappung nicht äquivalenter Resonanzen. Die Kopplungskonstanten (J) werden in Hz, wie von der NMR-Analysesoftware ausgewertet, angegeben. Die ¹³C NMR-Spektren wurden ¹H-breitbandentkoppelt bei 50 MHz, 76 MHz, 101 MHz, 126 MHz, 151 MHz oder 176 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu den Lösungsmittelsignalen von Deuteriochloroform (CDCl₃: δ 77.16 ppm) oder Deuteroaceton ((CD₃)₂CO: δ 29.84 ppm und δ 206.26 ppm) angegeben.³¹⁹ Die Gesamtzahl der angegebenen ¹³C-Atomsignale kann aufgrund von identischen chemischen Verschiebungen, selbst bei konstitutopenen oder diastereotopen Kohlenstoffatomen, unter die erwartete Anzahl fallen. Die Zuordnung der NMR-Signale sowie die Zuordnung der relativen Konfiguration basiert auf der Interpretation von ¹³C DEPT-, ¹H¹³C HSQC-, ¹H¹H COSY- und ¹H¹H NOESY-Experimenten. Die Atom-Nummerierung der Verbindungen basiert auf dem Homoverrucosan-Nummerierungssystem (Abb. 5).

Für die Aufnahme von FT-IR-Spektren wurden die Proben als Reinsubstanz zwischen zwei KBr-Platten (Impact 400D der Firma Nicolet) oder auf einem Diamantkristall (Tensor 27 und Platinum ATR der Firma Bruker) aufgebracht. Die gemessenen Absorptionsbanden sind in reziproken Wellenlängen ν (cm⁻¹) angegeben und wurden auf 0 oder 5 cm⁻¹ auf- bzw. abgerundet. Für die relative Intensität der Absorptionsbanden werden folgende Abkürzungen verwendet: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

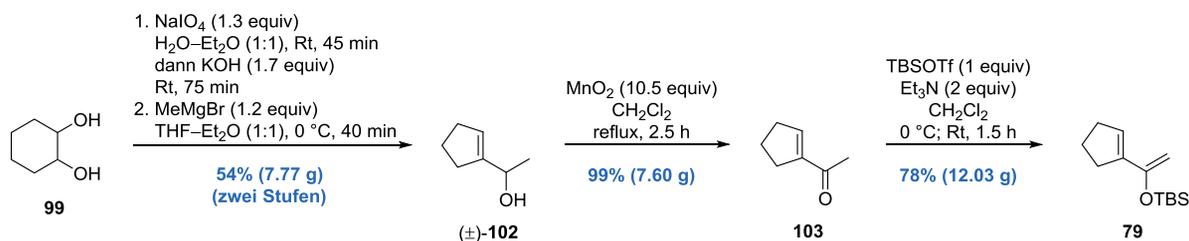
Der Nachweis der elementaren Zusammensetzung und Reinheit der synthetisierten Verbindungen (C-,H-,N-Gehalt) erfolgte durch Verbrennungsanalytik (Elementaranalyse) unter Verwendung der Elementaranalysatoren Leco CHNS-932 oder Elementar Vario Micro Cube. Die Messung von hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) erfolgte an einem LTQ Orbitrap Massenspektrometer der Firma Thermo Electron mittels Elektrospray-Ionisation (ESI). Schmelzpunkte wurden mit dem Kapillarschmelzpunktmessgerät Melting-Point B-540 der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

³¹⁸ (a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 743–752. (b) Miescher, K.; Kägi, H. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 761–769. (c) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatog.* **1961**, *5*, 351–355.

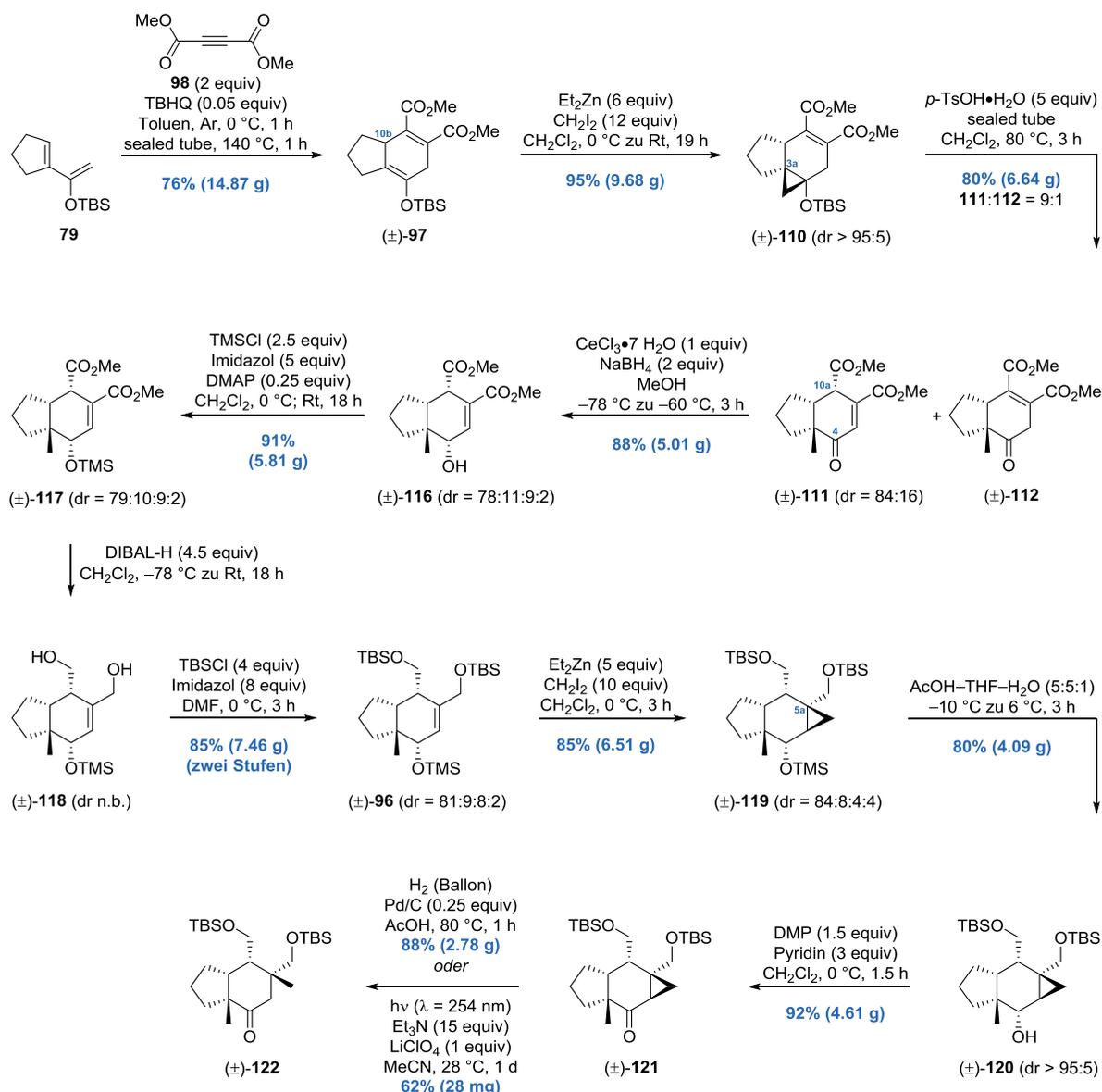
³¹⁹ (a) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515. (b) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.

Syntheseübersicht

Dien-Synthese

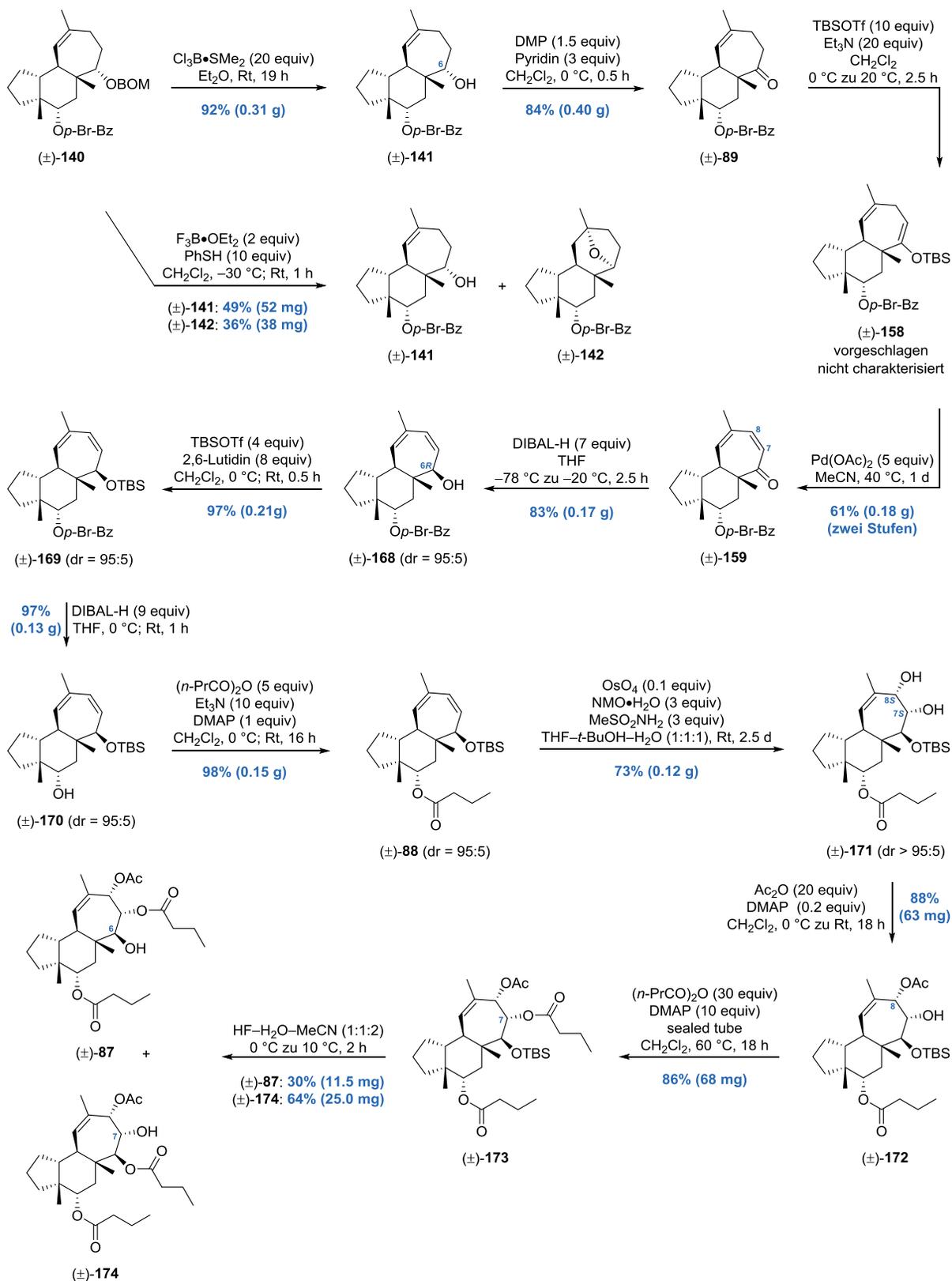


(4 + 2)-Cycloaddition und Ausarbeitung des B-Rings



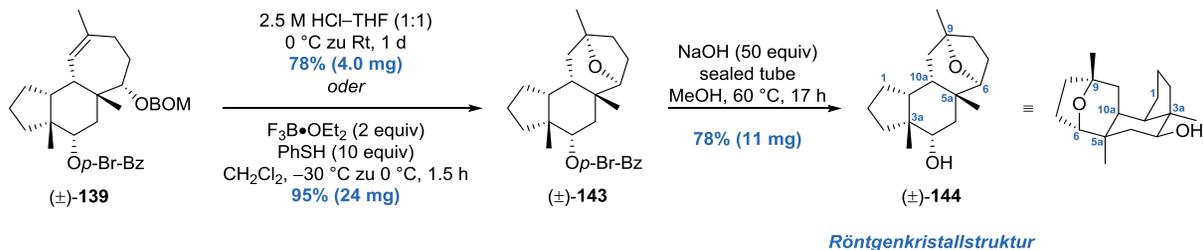
Die angegebenen Massen beziehen sich auf isolierte Massen nach der Reinigung durch Chromatographie.
Die Diastereoselektivitäten wurden aus ¹H NMR-Spektren bestimmt.

Ausarbeitung des C-Rings

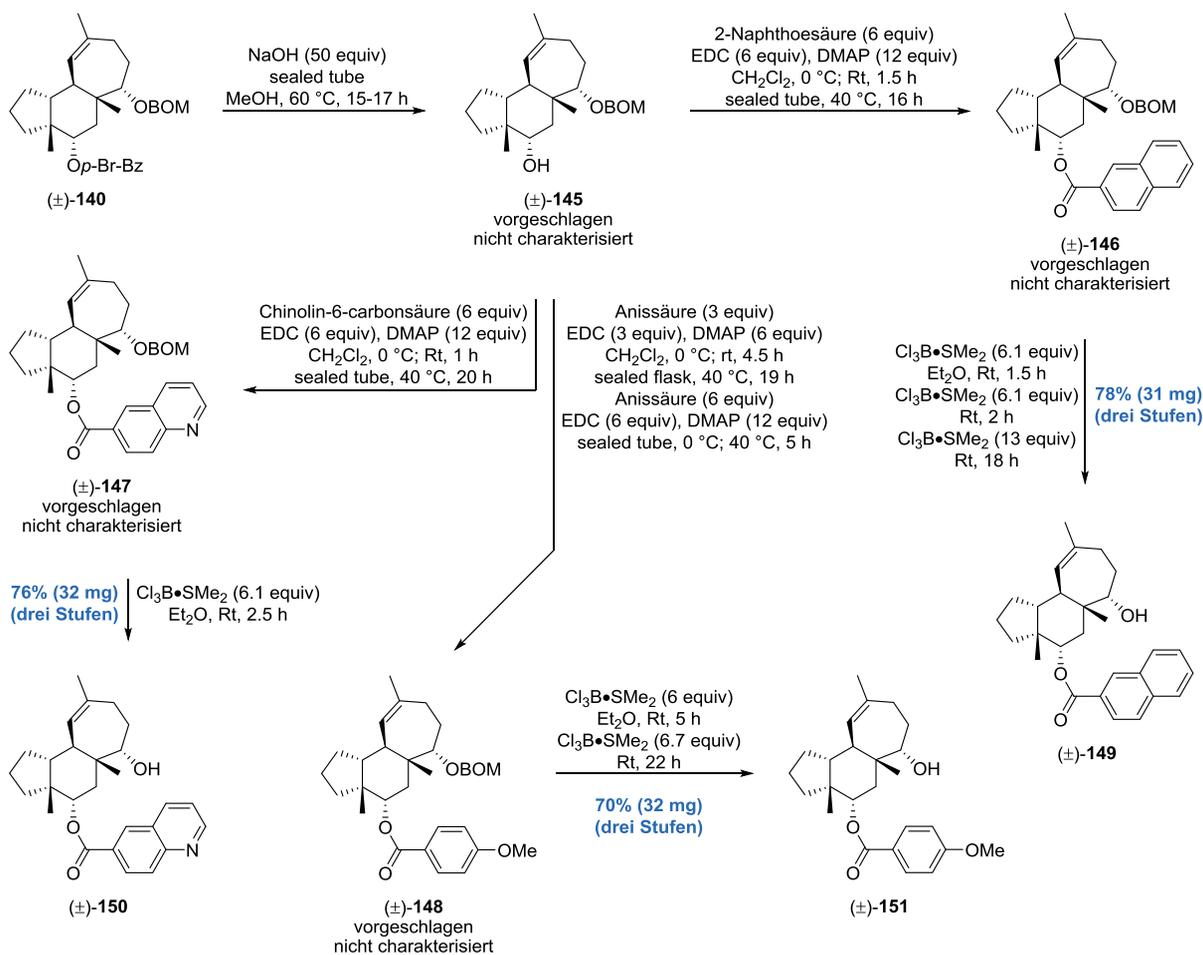


Die angegebenen Massen beziehen sich auf isolierte Massen nach der Reinigung durch Chromatographie.
Die Diastereoselektivitäten wurden aus ^1H NMR-Spektren bestimmt.

Röntgenkristallstrukturanalyse

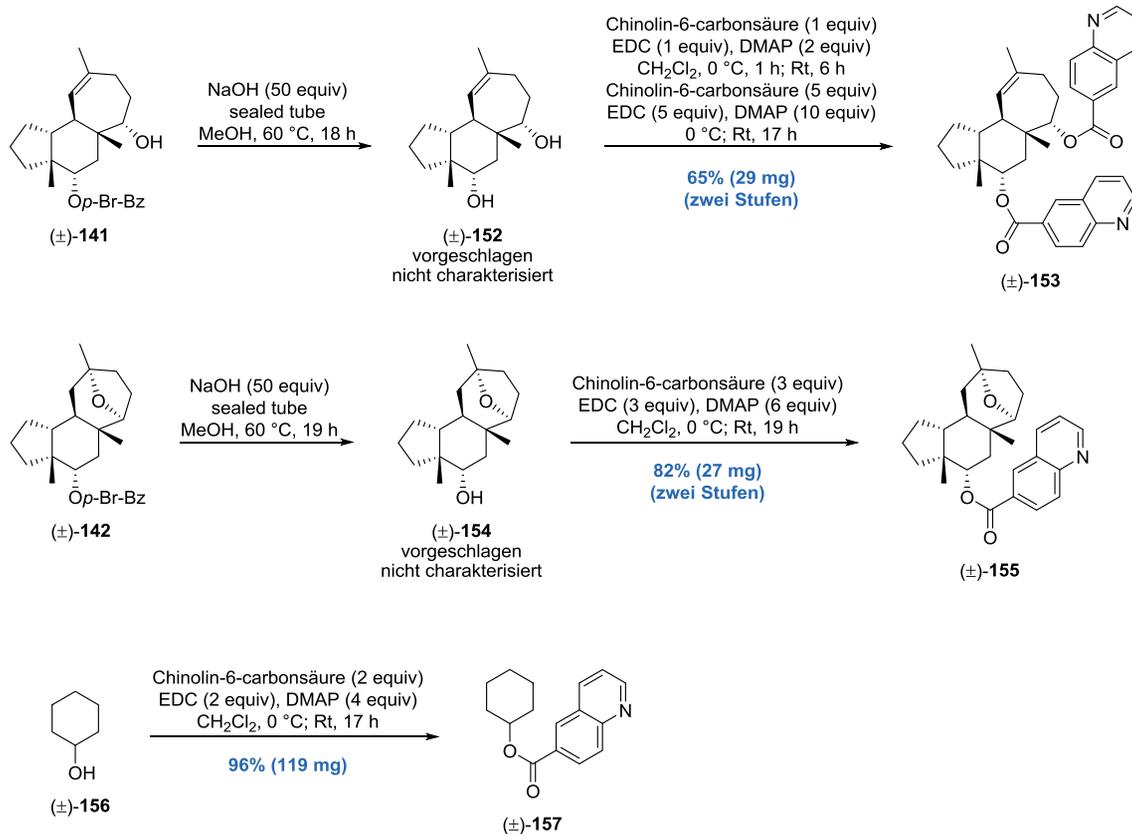


Derivat-Synthese



Die angegebenen Massen beziehen sich auf isolierte Massen nach der Reinigung durch Chromatographie.

Derivat-Synthese (Fortsetzung)



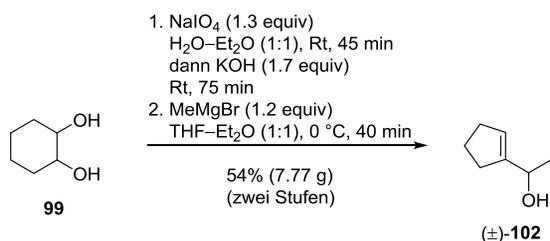
Die angegebenen Massen beziehen sich auf isolierte Massen nach der Reinigung durch Chromatographie.

Charakterisierungs-Checkliste

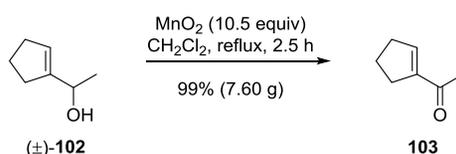
Verbindung	Identität							Reinheit				
	neu	bekannt	Schmelzpunkt	Siedepunkt	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	2-D NMR	LRMS	HRMS	NMR-Kopie in SI	Elementaranalyse
Allylalkohol (±)-102		x			x	x	x				x	
Enon 103		x		x	x	x	x				x	
Silylenolether 79		x		x	x	x	x				x	
(4 + 2)-Cycloaddukt (±)-97	x		x		x	x	x		x	x	x	x
Siloxycyclopropan (±)-110	x				x	x	x				x	x
Enone (±)-111 und (±)-112	x				x	x	x				x	x
Allylalkohol (±)-116	x				x	x	x				x	x
TMS-Ether (±)-117	x				x	x	x				x	x
Diol (±)-118	x				x	x	x				x	x
Tris-Silylether (±)-96	x				x	x	x				x	x
Tricarboclus (±)-119	x				x	x	x				x	x
Cyclopropylalkohol (±)-120	x				x	x	x				x	x
Cyclopropylketon (±)-121	x		x		x	x	x				x	x
Cis -Hydrindanon (±)-122	x				x	x	x				x	x
Alkohol (±)-126	x				x	x	x				x	x
Brombenzoat (±)-127	x				x	x	x				x	x
Diol (±)-95	x				x	x	x				x	x
TPS-Ether (±)-128	x				x	x	x		x	x	x	x
Aldehyd (±)-129	x				x	x	x				x	x
Alkohol (±)-130	x				x	x	x		x	x	x	
Alkohol (±)-132	x				x	x	x				x	x
Aldehyd (±)-133	x				x	x	x				x	x
Aldehyd (±)-134	x				x	x	x				x	x
Dien (±)-94	x				x	x	x		x	x	x	
RCM-Produkt (±)-140	x				x	x	x	x		x	x	
Alkohol (±)-141	x				x	x	x	x		x	x	
Ether (±)-142	x				x	x	x			x	x	
Keton (±)-89	x		x		x	x	x		x	x	x	
Dienon (±)-159	x				x	x	x		x	x	x	
Dienol (±)-168	x				x	x	x	x	x	x	x	

Verbindung	Identität										Reinheit	
Verbindung	neu	bekannt	Schmelzpunkt	Siedepunkt	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	2-D NMR	LRMS	HRMS	NMR-Kopie in SI	Elementaranalyse
TBS-Ether (±)- 169	×				×	×	×		×	×	×	
Alkohol (±)- 170	×				×	×	×		×	×	×	
Butyrat (±)- 88	×				×	×	×		×	×	×	
Diol (±)- 171	×				×	×	×	×		×	×	
Bis-Ester (±)- 172	×				×	×	×	×	×	×	×	
Tris-Ester (±)- 173	×				×	×	×	×	×	×	×	
Tris-Ester (±)- 87	×		×		×	×	×	×		×	×	
Tris-Ester (±)- 174	×		×		×	×	×	×	×	×	×	
Dien (±)- 135	×				×	×	×		×	×	×	
RCM-Produkt (±)- 139	×				×	×	×	×		×	×	
Ether (±)- 143	×				×	×	×			×	×	
Alkohol (±)- 144	×		×		×	×	×		×	×	×	×
Naphthoat (±)- 149	×				×	×	×		×	×	×	
Chinolincarboxylat (±)- 150	×				×	×	×		×	×	×	
Methoxybenzoat (±)- 151	×				×	×	×		×	×	×	
Bis-Chinolincarboxylat (±)- 153	×				×	×	×		×	×	×	
Chinolincarboxylat (±)- 155	×				×	×	×		×	×	×	
Chinolincarboxylat (±)- 157	×		×		×	×	×		×	×	×	

Versuchsvorschriften



Allylalkohol (±)-102^{118,320}: Zu einer Lösung von Natriumperodat (NaIO₄, 213.89 g/mol, 35.80 g, 167.38 mmol, 1.3 equiv) in H₂O (300 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von *cis/trans*-Cyclohexan-1,2-diol (**99**) (C₆H₁₂O₂, 116.16 g/mol, 15.00 g, 129.13 mmol, 1 equiv) in Et₂O (300 mL) gegeben. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde gemessen und durch die Zugabe von wässriger HNO₃ (25% v/v) auf pH 4 eingestellt. Das zweiphasige farblose Reaktionsgemisch wurde für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung (20% w/v, 60.0 mL) von Kaliumhydroxid (KOH, 56.11 g/mol, 12.00 g, 213.87 mmol, 1.7 equiv) in H₂O wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Die trübe dunkelgelbe Reaktionslösung wurde für 75 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 900 mbar und einer Wasserbadtemperatur von 40 °C auf ein Volumen von etwa 150 mL eingengt. Die etherische gelbe Lösung wurde mit THF (150 ml) verdünnt und mit aktiviertem³¹⁴ 4 Å Molekularsieb (20 g, Perlen) versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und langsam Methylmagnesiumbromid (CH₃MgBr, 1 M in THF, 155.0 mL, 155.0 mmol 1.2 equiv) über einen Zeitraum von 40 Minuten zugegeben. Die resultierende dunkelrote Suspension wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (200 mL) und H₂O (200 mL) verdünnt und für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des öligen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) ergab **(±)-102** (C₇H₁₂O, 112.17 g/mol, 7.77 g, 69.27 mmol, 54%, zwei Stufen von **99**) als klares farbloses Öl. R_f 0.48 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.86 (tt, J₁ = J₂ = 7.6 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 4.6 Hz, 1H, OH), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 4.37 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 22.1 (CH₃), 23.5 (CH₂), 31.5 (CH₂), 32.3 (CH₂), 67.2 (CH), 124.1 (CH), 148.4 (C); IR ν 3345 (s), 2970 (s), 2950 (s), 2930 (s), 2845 (s), 1445 (m), 1365 (m), 1295 (m), 1155 (w), 1070 (s), 1040 (w), 1005 (w), 945 (w), 895 (m), 820 (w) cm⁻¹.

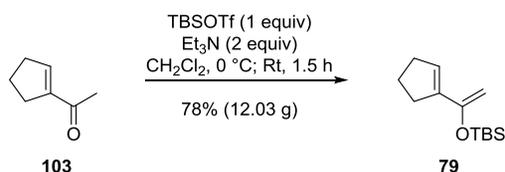


Enon 103³²¹: Eine Lösung von **(±)-102** (112.17 g/mol, 7.77 g, 69.27 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (165 mL) wurde bei Raumtemperatur mit vorbehandeltem (zwei Tage im Trockenschrank bei 150 °C und Normaldruck) Mangan-dioxid (90% w/w MnO₂, 86.94 g/mol, 70.43 g, 63.39 g MnO₂, 729.09 mmol, 10.5 equiv) versetzt. Die schwarze Suspension wurde für 2.5 Stunden unter Rückfluss und kräftigem Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß (30–35 °C) durch Celite[®] gefiltert und der Filterkuchen mit CH₂Cl₂ (350 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 800 mbar und einer Badtemperatur von 40 °C auf ein Volumen von etwa 50 mL eingengt. Gemäß ¹H NMR-Analyse enthielt die hellgelbe Lösung

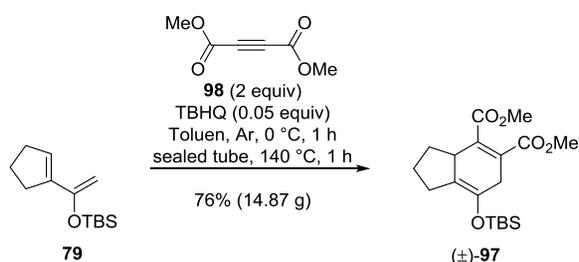
³²⁰ (a) Knapp, S.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1359–1362. (b) Jacquet, O.; Legros, J.-Y.; Coliboeuf, M.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6530–6536.

³²¹ (a) Tamura, R.; Sato, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4368–4375. (b) Knölker, H.-J.; Foitzik, N.; Goesmann, H.; Graf, R.; Jones, P. G.; Wanzl, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 538–551. (c) Schramm, M. P.; Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4274–4277.

das Enon **103** (C₇H₁₀O, 110.15 g/mol, 7.60 g, 69.00 mmol, 99%) in ausreichender Reinheit für die folgende Transformation. Zu analytischen Zwecken wurde eine Probe von **103** am Rotationsverdampfer konzentriert und durch Kugelrohr-Destillation gereinigt. Zunächst wurden klare Lösungen von **103** in CH₂Cl₂ (10 mbar, 25–50 °C) erhalten. Anschließend wurde das reine Enon **103** (10 mbar, 90 °C) als klare farblose Flüssigkeit isoliert. R_f 0.63 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); Sdp. 10 mbar, 90 °C (Lit.^{321a} 16.7 mbar (12.5 Torr), 105 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.92 (tt, J₁ = J₂ = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.48–2.60 (m, 4H), 6.72 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 23.1 (CH₂), 26.8 (CH₃), 30.7 (CH₂), 34.1 (CH₂), 144.5 (CH), 146.3 (C), 196.9 (C); IR ν 2955 (s), 2855 (m), 1705 (s), 1665 (s), 1615 (s), 1435 (m), 1375 (s), 1295 (s), 1270 (s), 1190 (w), 1090 (w), 1045 (w), 970 (m), 930 (w), 875 (m) cm⁻¹.

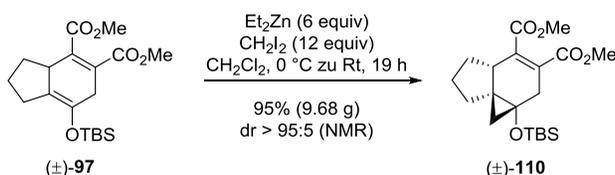


Silylenolether 79⁹²: Eine Lösung von **103** (110.15 g/mol, 7.55 g, 68.54 mmol, 1 equiv) und Triethylamin (C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.7255 g/mL, 19.12 mL, 13.87 g, 137.08 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (685 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und langsam *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, C₇H₁₅F₃O₃SSi, 264.33 g/mol, 1.151 g/mL, 15.74 mL, 18.12 g, 68.54 mmol, 1 equiv) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare hellgelbe Lösung für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und ein öliger zweiphasiger Rückstand erhalten. Die untere trübe dunkelbraune Phase wurde verworfen und die obere klare braune Phase durch Kugelrohr-Destillation gereinigt. Der Silylenolether **79** (C₁₃H₂₄OSi, 224.41 g/mol, 12.030 g, 53.61 mmol, 78%) wurde bei 0.65 mbar und 95–105 °C als trübes blassgelbes Öl erhalten. **79** wurde unter Argon-Atmosphäre bei –30 °C gelagert und innerhalb von vier Wochen verbraucht. R_f 0.83 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); Sdp. 0.65 mbar, 95–105 °C (Lit.^{92a} 0.66 mbar (0.5 mmHg), 105 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.93 (tt, J₁ = J₂ = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 4.26 (br s, 2H), 5.99 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 76 MHz) δ –4.5 (CH₃), 18.4 (C), 23.7 (CH₂), 26.0 (CH₃), 32.3 (CH₂), 33.1 (CH₂), 92.7 (CH₂), 128.9 (CH), 141.4 (C), 154.1 (C); IR ν 2955 (s), 2930 (s), 2895 (m), 2855 (s), 1630 (m), 1585 (m), 1470 (m), 1465 (m), 1390 (w), 1365 (s), 1305 (s), 1255 (s), 1200 (w), 1090 (s), 1015 (s), 835 (s), 810 (s), 780 (s) cm⁻¹.

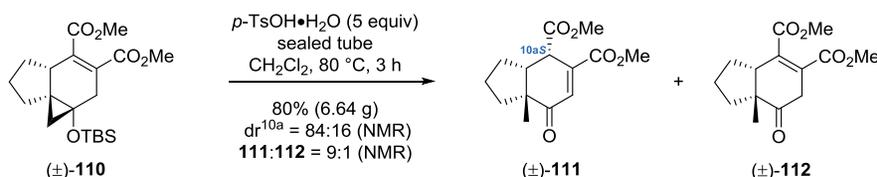


(4 + 2)-Cycloaddukt (±)-97: Eine Lösung von **79** (224.41 g/mol, 12.030 g, 53.61 mmol, 1 equiv) in Toluol (100 mL) wurde in einem verschließbaren Glasdruckgefäß auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden *tert*-Butylhydrochinon (TBHQ, C₁₀H₁₄O₂, 166.22 g/mol, 446 mg, 2.68 mmol, 0.05 equiv) und Acetylendicarbonsäuredimethylester (**98**) (DMAD, C₆H₆O₄, 142.11 g/mol, 1.156 g/mL, 15.236 g, 13.180 mL, 107.21 mmol, 2 equiv) zugegeben. Die klare hellgelbe Lösung wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt, während ein schwacher Argon-Strom (ca. 1–2 Blasen pro Sekunde) durch das Reaktionsgemisch geleitet wurde. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (140 °C) platziert. Nach Rühren für eine Stunde bei 140 °C wurde die gelbe Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (50 mL) in einen Rundkolben überführt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe gelbe Öl in Cyclohexan gelöst. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) und anschließende Entfernung von überschüssigem **98** im Vakuum (0.05 mbar, 50–60 °C, acht Stunden) ergaben (±)-**97** (C₁₉H₃₀O₅Si, 366.52 g/mol, 14.875 g, 40.58 mmol, 76%) als farblosen Feststoff. R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethyl-

acetat: 5:1); Smp. 75 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.34 (dddd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = J_3 = 11.6$ Hz, $J_4 = 8.0$ Hz, 1H), 1.58–1.68 (m, 1H), 1.76–1.82 (m, 1H), 1.97 (ddd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 6.6$ Hz, 1H), 2.14–2.21 (m, 1H), 2.44 (dddd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 8.0$ Hz, $J_4 = 1.5$ Hz, 1H), 2.95–3.07 (m, 2H), 3.26–3.34 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ -3.9 (CH_3), -3.8 (CH_3), 18.2 (C), 23.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.8 (CH_3), 31.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 44.6 (CH), 52.2 (CH_3), 52.3 (CH_3), 117.5 (C), 128.6 (C), 137.5 (C), 140.8 (C), 166.9 (C), 169.5 (C); IR ν 2955 (s), 2860 (s), 1730 (s), 1650 (m), 1590 (w), 1465 (m), 1435 (s), 1375 (m), 1340 (m), 1260 (s), 1220 (s), 1180 (m), 1140 (m), 1100 (m), 1075 (s), 1035 (w), 960 (m), 860 (s), 835 (s), 780 (s) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$: C, 62.3; H, 8.3; gefunden: C, 62.4; H, 8.3; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 367.19353; gefunden: 367.19406; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{NaSi}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 389.17547; gefunden: 389.17584.

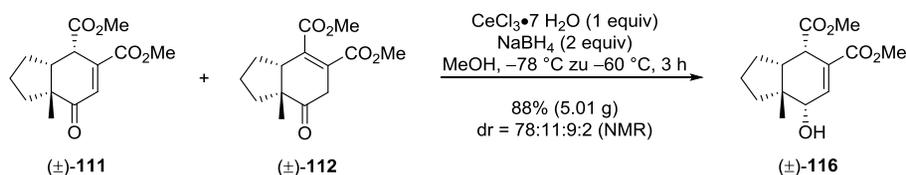


Siloxycyclopropan (±)-110: Zu einer Lösung von (±)-**97** (366.52 g/mol, 9.796 g, 26.73 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (570 mL) wurden bei 0 °C nacheinander CH_2I_2 (267.84 g/mol, 3.325 g/mL, 25.83 mL, 85.88 g, 320.66 mmol, 12 equiv) und Et_2Zn (1.5 M in Toluol, 106.90 mL, 160.35 mmol, 6 equiv) gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde geöffnet und die klare hellgelbe Lösung für 30 Minuten bei 0 °C unter Umgebungsatmosphäre gerührt, bis eine hellgelbe Suspension entstand. Das Gefäß wurde mit einem Gummiseptum verschlossen und mit einer Entlüftungskanüle ausgestattet. Die Suspension wurde für 19 Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde bei 0 °C durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (400 mL) verdünnt. Die schlammige Suspension wurde weiter durch die Zugabe von H_2O (400 mL) und CH_2Cl_2 (400 mL) verdünnt und für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung extrahiert und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe gelbe Öl in Cyclohexan gelöst. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) wurde (±)-**110** ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$, 380.55 g/mol, 9.688 g, 25.46 mmol, dr > 95:5, 95%) als zähes blaugelbes Öl erhalten. R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.08 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.70 (br s, 2H), 0.87 (s, 9H), 1.36 (dddd, $J_1 = J_2 = 11.7$ Hz, $J_3 = 10.6$ Hz, $J_4 = 8.1$ Hz, 1H), 1.60 (ddd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, $J_3 = 4.0$ Hz, 1H), 1.68–1.78 (m, 1H), 1.79–1.89 (m, 1H), 2.05–2.15 (m, 2H), 2.69 (ddd, $J_1 = 18.1$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, 1H), 2.75–2.83 (m, 1H), 2.96 (dd, $J_1 = 18.1$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ -3.7 (CH_3), -3.1 (CH_3), 18.0 (C), 19.6 (CH_2), 24.9 (CH_2), 25.8 (CH_3), 27.1 (CH_2), 30.2 (C), 33.7 (CH_2), 34.1 (CH_2), 45.5 (CH), 52.3 (CH_3), 52.4 (CH_3), 57.5 (C), 130.8 (C), 137.5 (C), 168.2 (C), 169.2 (C); IR ν 2955 (s), 2895 (m), 2860 (s), 1725 (s), 1650 (m), 1470 (m), 1435 (s), 1380 (m), 1260 (s), 1235 (s), 1190 (s), 1155 (s), 1075 (s), 995 (s), 955 (m), 870 (s), 835 (s), 775 (s) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$: C, 63.1; H, 8.5; gefunden: C, 63.4; H, 8.5.

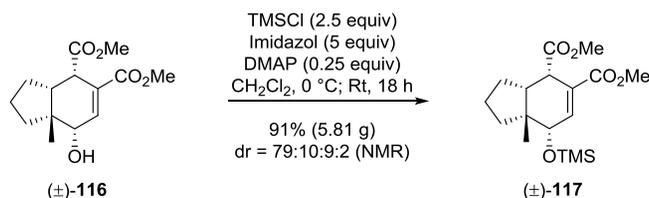


α,β -Enon (±)-111 und β,γ -Enon (±)-112: Die Synthese des Gemisches von **111** und **112** wurde parallel in drei verschließbaren Glasdruckgefäßen unterschiedlicher Größe [1×200 mL und 2×100 mL Volumen] durchgeführt. Die Gefäße wurden mit Lösungen von (±)-**110** (380.55 g/mol, 11.830 g insgesamt [1×5.91 g und 2×2.96 g], 31.09 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (176 mL [1×88 mL und 2×44 mL]) befüllt. In jedes Reaktionsgefäß wurde bei Raumtemperatur *para*-Toluensulfonsäure-Monohydrat (*p*- $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$, 190.22 g/mol, 29.55 g [1×14.77 g und 2×7.39 g], 155.35 mmol, 5 equiv) in einer Portion gegeben. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und in vorgeheizten Ölbädern (80 °C) platziert. Die klaren hellgelben

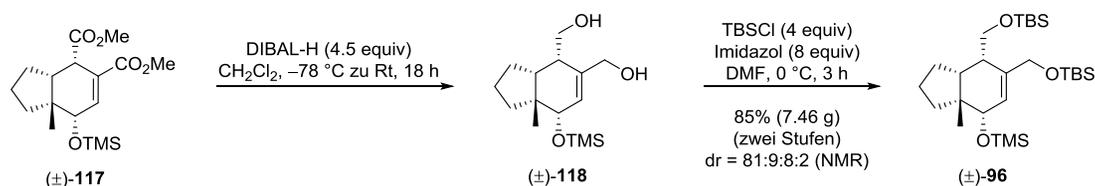
Reaktionsgemische wurden für drei Stunden bei 80 °C kräftig gerührt. Die resultierenden dunkelbraunen Suspensionen wurden auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH₂Cl₂ (700 mL) in einem Rundkolben vereinigt. Anschließend wurde wässrige NaOH-Lösung (0.2 M in H₂O, 815 mL, 163.0 mmol, 5.2 equiv) zugegeben und das zweiphasige Gemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7) extrahiert und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das rohe tieforange Öl in Cyclohexan gelöst. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) ergab ein untrennbares Gemisch der Enone (±)-**111** und (±)-**112** (C₁₄H₁₈O₅, 266.29 g/mol, 6.640 g, 24.94 mmol, dr^{10a} = 84:16, **111**:**112** = 9:1, 80%) als klares leuchtend gelbes Öl. Das Verhältnis der Isomere wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 6.63 ppm (±)-(10a*S*)-**111**, 6.79 ppm (±)-(10a*R*)-**111** und 3.13 ppm (±)-**112** ermittelt. Da NOE-Studien nicht schlüssig waren, wurde die relative Konfiguration an C10a vorläufig zugeteilt und auf der Stufe des Alkohols (±)-**144** durch eine Analyse der Röntgenkristallstruktur bestätigt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptisomer (±)-(10a*S*)-**111** angegeben: R_f 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.17 (s, 3H), 1.30–1.39 (m, 1H), 1.40–1.60 (m, 4H), 2.46 (dddd, J₁ = 11.6 Hz, J₂ = J₃ = 6.0 Hz, J₄ = 1.6 Hz, 1H), 2.51–2.60 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 20.1 (CH₂), 21.7 (CH₃), 26.6 (CH₂), 34.9 (CH₂), 41.9 (CH), 47.1 (CH), 52.4 (CH₃), 52.8 (CH₃), 53.2 (C), 131.1 (CH), 142.0 (C), 167.0 (C), 172.4 (C), 203.2 (C); IR ν 2955 (s), 2870 (w), 1730 (s), 1680 (s), 1435 (s), 1375 (w), 1320 (s), 1255 (s), 1195 (s), 1175 (s), 1150 (s), 1040 (m), 910 (w), 790 (w) cm⁻¹; Anal. berechnet für C₁₄H₁₈O₅: C, 63.2; H, 6.8; gefunden: C, 63.3; H, 6.9.



Allylalkohol (±)-116: Zu einer Lösung des Gemisches von (±)-**111** und (±)-**112** (266.29 g/mol, 5.650 g, 21.22 mmol, 1 equiv) in MeOH (technische Qualität, 424 mL) wurde bei 0 °C Certrichlorid-Heptahydrat (CeCl₃•7 H₂O, 372.58 g/mol, 7.906 g, 21.22 mmol, 1 equiv) gegeben. Nach fünfminütigem Rühren bei 0 °C wurde die klare Lösung auf -78 °C gekühlt und vorsichtig Natriumborhydrid (NaBH₄, 37.84 g/mol, 1.606 g, 42.44 mmol, 2 equiv) in mehreren Portionen zugegeben. Die resultierende Suspension wurde für drei Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf -60 °C erwärmt, bis die Reaktionskontrolle (DC) den vollständigen Umsatz der Edukte anzeigte. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C erwärmt und durch die Zugabe von wässriger NH₄Cl-Lösung verdünnt. Nach Rühren für 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde das einphasige Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und mit CH₂Cl₂ (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1 zu 2:1) wurde ein Gemisch der Diastereomere von (±)-**116** (C₁₄H₂₀O₅, 268.31 g/mol, 5.013 g, 18.68 mmol, dr = 78:11:9:2, 88%) als trübes farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 6.87 ppm (±)-(4*S*,10a*S*)-**116** und 7.06 ppm, 7.09 ppm sowie 7.12 ppm für die drei C4/C10-Minderdiastereomere von **116** ermittelt. Eine diastereomerenreine Probe von (±)-(4*S*,10a*S*)-**116** wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1 zu 2:1) erhalten. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (±)-(4*S*,10a*S*)-**116** angegeben: R_f 0.30 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.93 (s, 3H), 1.35–1.46 (m, 2H), 1.51 (dddd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 8.2 Hz, J₃ = 7.8 Hz, J₄ = 3.8 Hz, 1H), 1.63–1.78 (m, 2H), 1.88 (br s, 1H, OH), 2.04 (ddd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 8.2 Hz, J₃ = 4.2 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J₁ = 13.3 Hz, J₂ = 7.8 Hz, J₃ = 7.2 Hz, 1H), 3.63–3.67 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.17 (br s, 1H), 6.86 (dd, J₁ = J₂ = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 18.0 (CH₃), 19.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 35.9 (CH₂), 41.6 (CH), 45.8 (C), 46.9 (CH), 52.0 (CH₃), 52.1 (CH₃), 69.0 (CH), 127.2 (C), 142.0 (CH), 167.0 (C), 173.7 (C); IR ν 3445 (s), 2955 (s), 2880 (m), 1715 (s), 1650 (s), 1435 (m), 1375 (w), 1325 (m), 1260 (s), 1195 (m), 1175 (m), 1140 (w), 1090 (m), 1040 (m), 775 (w), 730 (w) cm⁻¹; Anal. berechnet für C₁₄H₂₀O₅: C, 62.7; H, 7.5; gefunden: C, 62.5; H, 7.3.



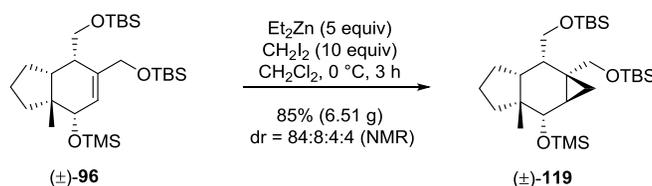
TMS-Ether (±)-117: Zu einer Lösung von (±)-**116** (268.31 g/mol, 5.013 g, 18.68 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (467 mL) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 6.360 g, 93.42 mmol, 5 equiv) und *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 571 mg, 4.67 mmol, 0.25 equiv) gegeben. Die Mischung wurde für fünf Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Trimethylsilylchlorid (TMSCl, C₃H₉ClSi, 108.64 g/mol, 0.85 g/mL, 5.97 mL, 5.075 g, 46.71 mmol, 2.5 equiv, verwendet wie gekauft) wurde bei 0 °C zugegeben und das Kühlbad entfernt. Die weiße Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und durch die Zugabe von wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7) verdünnt. Nach Rühren für 30 Minuten bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase einmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 10:1) ergab ein Gemisch der Diastereomere von (±)-**117** (C₁₇H₂₈O₅Si, 340.49 g/mol, 5.815 g, 17.08 mmol, dr = 79:10:9:2, 91%) als farbloses Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 6.74 ppm (±)-(4*S*,10*aS*)-**117** und 6.77 ppm, 6.85 ppm sowie 6.94 ppm für die drei C4/C10-Minderdiastereomere von **117** ermittelt. Eine diastereomerenreine Probe von (±)-(4*S*,10*aS*)-**117** wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 50:1 zu 10:1) erhalten. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (±)-(4*S*,10*aS*)-**117** angegeben: R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.15 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 1.31 (ddd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 11.0 Hz, J₃ = 8.9 Hz, 1H), 1.38–1.47 (m, 1H), 1.52 (dddd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 8.9 Hz, J₃ = 8.2 Hz, J₄ = 3.4 Hz, 1H), 1.59–1.74 (m, 2H), 1.89 (ddd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 8.2 Hz, J₃ = 3.4 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 7.8 Hz, J₃ = 7.2 Hz, 1H), 3.62–3.66 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.14 (dd, J₁ = J₂ = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J₁ = J₂ = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 0.3 (CH₃), 18.4 (CH₃), 19.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 35.9 (CH₂), 41.6 (CH), 46.4 (C), 46.4 (CH), 51.9 (CH₃), 52.0 (CH₃), 68.8 (CH), 126.5 (C), 143.5 (CH), 167.1 (C), 173.8 (C); IR ν 2955 (s), 2880 (m), 1745 (s), 1660 (m), 1435 (s), 1380 (m), 1320 (m), 1255 (s), 1170 (s), 1100 (s), 1050 (s), 1010 (w), 905 (s), 880 (s), 840 (s), 800 (m), 755 (s), 725 (w), 685 (w), 590 (w), 420 (w) cm⁻¹; Anal. berechnet für C₁₇H₂₈O₅Si: C, 60.0; H, 8.3; gefunden: C, 59.8; H, 8.6.



Diol (±)-118 und Tris-Silylether (±)-96: Zu einer Lösung von (±)-**117** (340.49 g/mol, 5.815 g, 17.08 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (512 mL) wurde bei -78 °C vorsichtig DIBAL-H (1 M in CH₂Cl₂, 76.85 mL, 76.85 mmol, 4.5 equiv) in einem kontinuierlichen Fluss entlang der Gefäßwand über einen Zeitraum von zehn Minuten gegeben. Das trübe farblose Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf Raumtemperatur erwärmt, bis die Reaktionskontrolle (DC) den vollständigen Umsatz der Edukte anzeigte. Die klare Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und vorsichtig durch die tropfenweise Zugabe von H₂O (18.02 g/mol, 1.00 g/mL, 13.85 mL, 13.85 g, 768.6 mmol, 45 equiv) verdünnt. Die trübe Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit MgSO₄ (100 g) versetzt. Die resultierende weiße Suspension wurde für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und durch eine Glasfritte gefiltert. Der Filterkuchen wurde gründlich mit Ethylacetat (6×150 mL) gewaschen und die organischen Phasen vereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Diol (±)-**118** (C₁₅H₂₈O₃Si, 284.47 g/mol, 5.136 g [verunreinigt mit Ethylacetat]) als zähes farbloses Wachs erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde nicht ermittelt. Eine analysen- und diastereomerenreine Probe von (±)-(4*S*,10*aS*)-**118** wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1 zu 1:1) erhalten. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (±)-(4*S*,10*aS*)-**118** angegeben: R_f 0.35 (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.13 (s, 9H), 0.90 (s, 3H),

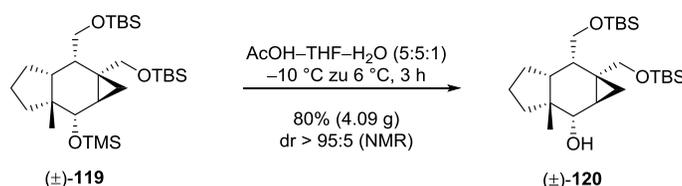
1.17–1.28 (m, 1H), 1.32–1.42 (m, 1H), 1.60–1.72 (m, 3H), 1.77–1.85 (m, 2H), 2.60–2.66 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H, OH), 3.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.99 (br s, 1H), 4.08 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J_1 = J_2 = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 0.4 (CH_3), 18.7 (CH_3), 20.2 (CH_2), 25.7 (CH_2), 36.0 (CH_2), 39.2 (CH), 45.9 (C), 49.1 (CH), 64.8 (CH_2), 66.7 (CH_2), 69.4 (CH), 130.5 (CH), 136.6 (C); IR ν 3345 (s), 2955 (s), 2875 (s), 1455 (m), 1380 (m), 1315 (w), 1250 (s), 1170 (w), 1105 (s), 1080 (s), 1055 (s), 1010 (s), 895 (s), 840 (s), 745 (m), 685 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$: C, 63.3; H, 9.9; gefunden: C, 63.3; H, 9.9.

Zu einer Lösung von Imidazol ($\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, 68.08 g/mol, 9.301 g, 136.62 mmol, 8 equiv) in DMF (280 mL) wurde bei 0 °C *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{ClSi}$, 150.72 g/mol, 10.296 g, 68.31 mmol, 4 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung des rohen Diols (\pm)-**118** (284.47 g/mol, 5.136 g [verunreinigt mit Ethylacetat], 17.08 mmol angenommen, 1 equiv) in DMF (60 mL) wurde bei 0 °C zugegeben. Die klare Reaktionslösung wurde für drei Stunden bei 0 °C gerührt und mit Ethylacetat (680 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Zur vollständigen Entfernung von DMF wurde das einphasige Gemisch sorgfältig mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5×600 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der ölige Rückstand in Cyclohexan gelöst. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 100:1) wurde ein Gemisch der Diastereomere von (\pm)-**96** ($\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_3$, 512.99 g/mol, 7.468 g, 14.56 mmol, dr = 81:9:8:2, 85%, zwei Stufen von (\pm)-**117**) als farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 5.51 ppm (\pm)-(4*S*,10*aS*)-**96** und 5.61 ppm, 5.66 ppm sowie 5.69 ppm für die drei C4/C10-Minderdiastereomere von **96** ermittelt. Eine diastereomerenreine Probe von (\pm)-(4*S*,10*aS*)-**96** wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 100:1) erhalten. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(4*S*,10*aS*)-**96** angegeben: R_f 0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.13 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.23 (ddd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 9.6$ Hz, 1H), 1.31–1.42 (m, 1H), 1.59–1.68 (m, 2H), 1.68–1.77 (m, 1H), 1.78–1.89 (m, 2H), 2.50–2.57 (m, 1H), 3.47 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H), 4.02 (br s, 1H), 4.07 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ -5.4 (CH_3), -5.25 (CH_3), -5.20 (CH_3), -5.1 (CH_3), 0.4 (CH_3), 18.3 (C), 18.5 (C), 18.9 (CH_3), 20.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 26.05 (CH_3), 26.10 (CH_3), 36.4 (CH_2), 38.7 (CH), 45.7 (C), 48.3 (CH), 64.1 (CH_2), 64.9 (CH_2), 69.8 (CH), 125.6 (CH), 136.2 (C); IR ν 2955 (s), 2860 (s), 1470 (m), 1385 (w), 1360 (w), 1250 (s), 1125 (s), 1090 (s), 1075 (s), 1055 (s), 1005 (w), 900 (s), 835 (s), 775 (s), 665 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_3$: C, 63.2; H, 11.0; gefunden: C, 63.1; H, 10.9.

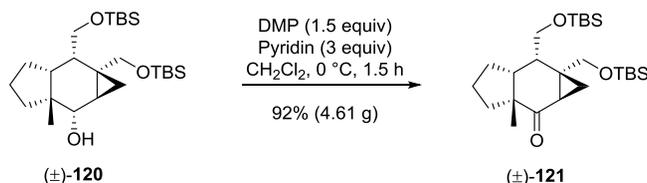


Tricycclus (\pm)-119: Zu einer Lösung von (\pm)-**96** (512.99 g/mol, 7.468 g, 14.56 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (364 mL) wurden bei 0 °C nacheinander CH_2I_2 (267.84 g/mol, 3.325 g/mL, 11.73 mL, 39.0 g, 145.62 mmol, 10 equiv) und Et_2Zn (1.5 M in Toluol, 48.53 mL, 72.79 mmol, 5 equiv) gegeben. Die resultierende weiße Suspension wurde für drei Stunden bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C durch die Zugabe von wässriger NaHCO_3 -Lösung (0.57 M in H_2O , 400 mL) verdünnt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung extrahiert und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Öl in Cyclohexan gelöst. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 100:1) lieferte ein Gemisch der Diastereomere von (\pm)-**119** ($\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{Si}_3$, 527.01 g/mol, 6.519 g, 12.37 mmol, dr = 84:8:4:4, 85%) als blaugelbes Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 0.50/0.53 ppm (\pm)-(4*S*,5*R*,5*aS*,10*aS*)-**119** und 0.25/0.34 ppm, 0.30/0.37 ppm sowie 0.66/0.70 ppm für die drei Minderdiastereomere von **119** ermittelt. Eine diastereomerenreine Probe von (\pm)-(4*S*,5*R*,5*aS*,10*aS*)-**119** wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 100:1) erhalten. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(4*S*,5*R*,5*aS*,10*aS*)-**119** angegeben: R_f 0.44 (Cyclohexan–Ethylacetat: 50:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ -0.01 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.09 (s, 9H), 0.50 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 0.53 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, J_2

= 4.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, $J_3 = 5.2$ Hz, 1H), 1.15–1.21 (m, 1H), 1.45–1.73 (m, 7H), 3.47 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ -5.35 (CH_3), -5.30 (CH_3), -5.2 (CH_3), -5.1 (CH_3), 0.2 (CH_3), 16.9 (CH_2), 18.40 (C), 18.45 (C), 21.2 (CH_3), 21.5 (C), 24.1 (CH_2), 26.10 (CH_3), 26.15 (CH_3), 26.3 (CH), 28.4 (CH_2), 38.9 (CH_2), 41.7 (CH), 44.3 (CH), 47.0 (C), 63.8 (CH_2), 67.5 (CH_2), 70.0 (CH); IR ν 2955 (s), 2925 (s), 2855 (s), 1470 (m), 1390 (w), 1360 (w), 1250 (s), 1090 (s), 1005 (w), 970 (w), 885 (s), 835 (s), 775 (s), 665 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{Si}_3$: C, 63.8; H, 11.1; gefunden: C, 63.6; H, 10.7.

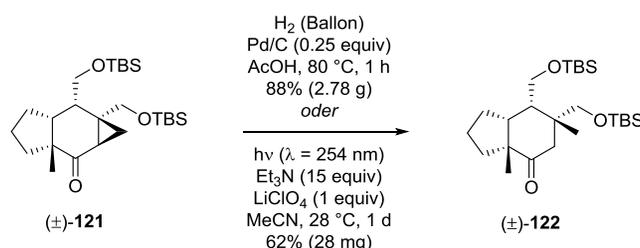


Cyclopropylalkohol (\pm)-120: Eine Lösung von (\pm)-119 (527.01 g/mol, 5.95 g, 11.29 mmol, 1 equiv) in THF (282 mL) wurde bei Raumtemperatur mit H_2O (56 mL) versetzt und für fünf Minuten gerührt. Die klare Lösung wurde auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und Essigsäure ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, 60.05 g/mol, 1.05 g/mL, 282 mL, 296.1 g, 4.931 mol, 437 equiv) in einem kontinuierlichen Fluss über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben. Die trübe Reaktionslösung wurde für drei Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf $6\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, bis die Reaktionskontrolle (DC) den vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte. Die klare Lösung wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durch die Zugabe von CH_2Cl_2 (600 mL) und H_2O (200 mL) verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ unter kräftigem Rühren durch die tropfenweise Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (8 M in H_2O , 617 mL, 4.935 mol, 437 equiv) über einen Zeitraum von 100 Minuten verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7) extrahiert und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der ölige farblose Rückstand in Cyclohexan gelöst. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) wurde der diastereomerenreine Cyclopropylalkohol (\pm)-120 ($\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$, 454.83 g/mol, 4.087 g, 8.99 mmol, dr > 95:5, 80%) als klares farbloses Öl erhalten. R_f 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ -0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.52 (dd, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 0.59 (dd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 1.14 (br s, 1H, OH), 1.17–1.24 (m, 2H), 1.50–1.72 (m, 6H), 1.83 (ddd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 2.2$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ -5.35 (CH_3), -5.30 (CH_3), -5.20 (CH_3), -5.19 (CH_3), 16.3 (CH_2), 18.35 (C), 18.40 (C), 22.1 (CH), 22.6 (CH_2), 22.7 (C), 23.5 (CH_3), 26.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 27.2 (CH_2), 39.5 (CH_2), 41.6 (CH), 45.9 (C), 46.1 (CH), 63.7 (CH_2), 67.5 (CH_2), 69.3 (CH); IR ν 3460 (w), 2955 (s), 2930 (s), 2885 (s), 2855 (s), 1470 (s), 1390 (m), 1360 (m), 1255 (s), 1090 (s), 1005 (s), 940 (m), 835 (s), 775 (s), 740 (s), 665 (m) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 66.0; H, 11.1; gefunden: C, 66.0; H, 10.9.



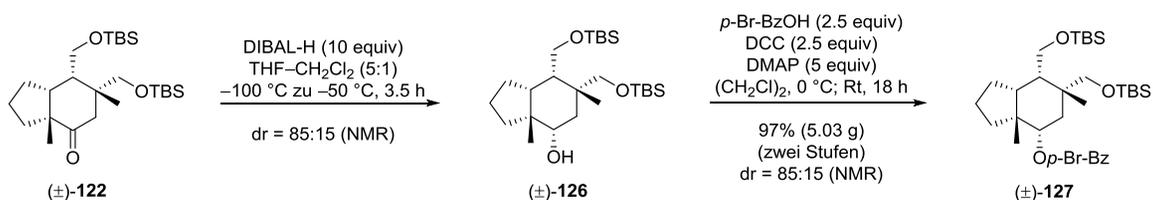
Cyclopropylketon (\pm)-121: Zu einer Lösung von (\pm)-120 (454.83 g/mol, 5.042 g, 11.09 mmol, 1 equiv) und Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 79.10 g/mol, 0.98 g/mL, 2.68 mL, 2.626 g, 33.20 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (277 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ Dess–Martin-Periodinan ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$, 424.14 g/mol, 7.053 g, 16.63 mmol, 1.5 equiv) in mehreren Portionen über einen Zeitraum von fünf Minuten gegeben. Die weiße Suspension wurde für 1.5 Stunden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (300 mL), H_2O (300 mL) und CH_2Cl_2 (100 mL) verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde bei

Raumtemperatur gerührt, bis eine klare organische Phase entstand (etwa eine Stunde). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 75:1) ergab (\pm)-**121** ($\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$, 452.81 g/mol, 4.61 g, 10.18 mmol, 92%) als farbloses Öl, welches bei der Lagerung im Kühlschrank erstarrte. R_f 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); Smp. 46–48 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.00 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.20 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J_1 = J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.43–1.51 (m, 1H), 1.51–1.62 (m, 2H), 1.66 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.67–1.75 (m, 1H), 1.89–1.98 (m, 1H), 1.99–2.05 (m, 1H), 2.05–2.10 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 4.2$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ –5.42 (CH_3), –5.40 (CH_3), –5.38 (CH_3), –5.3 (CH_3), 18.28 (C), 18.32 (C+ CH_2), 21.5 (CH_2), 25.95 (CH_3), 26.00 (CH_3), 26.9 (CH_3), 27.7 (CH_2), 28.9 (CH), 33.1 (C), 37.7 (CH_2), 40.1 (CH), 46.6 (CH), 53.3 (C), 62.1 (CH_2), 65.5 (CH_2), 215.0 (C); IR ν 2955 (s), 2925 (s), 2885 (s), 2855 (s), 1685 (s), 1470 (m), 1385 (w), 1360 (w), 1255 (m), 1085 (s), 1005 (w), 940 (w), 835 (s), 775 (s), 660 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 66.3; H, 10.7; gefunden: C, 66.2; H, 10.4.



Cis-Hydrindanon (\pm)-122: Cyclopropanringöffnung durch Hydrogenolyse. Zu einer Lösung von (\pm)-**121** (452.81 g/mol, 3.155 g, 6.97 mmol, 1 equiv) in Eisessig ($\geq 99.7\%$ w/w $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, 209 mL) wurde bei Raumtemperatur Pd/C (10% w/w Palladium auf aktiviertem Kohlenstoff, Typ 487, trocken, 106.42 g/mol, 1.854 g, 1.74 mmol, 0.25 equiv) in mehreren Portionen gegeben. *Vorsicht! Es ist strengstens darauf zu achten, dass die Zugabe von Pd/C mit dem Argon-Strom erfolgt, da es bei der Zugabe im Argon-Gegenstrom zur Entzündung der pyrophoren Substanz kommen kann!* Bei Raumtemperatur wurde ein kräftiger Wasserstoff-Strom aus einem Ballon (Fußballblase) über einen Zeitraum von zehn Minuten mit Hilfe einer Kanüle durch die gerührte Suspension geleitet (eine Ballon-Füllung). Das Reaktionsgefäß wurde anschließend in ein vorgeheiztes Ölbad (80 °C) abgesenkt. Die schwarze Suspension wurde für eine Stunde bei 80 °C gerührt, während ein kräftiger Wasserstoff-Strom kontinuierlich durch das Reaktionsgemisch geleitet wurde (sechs Ballon-Füllungen). Zur Entfernung von überschüssigem Wasserstoff wurde ein Argon-Strom für einige Minuten durch das Reaktionsgemisch geleitet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die schwarze Suspension durch Celite® gefiltert und der Filterkuchen mit Ethylacetat (300 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer und Feinvakuum) entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 75:1) wurde (\pm)-**122** ($\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$, 454.83 g/mol, 2.78 g, 6.11 mmol, 88%) als klares farbloses Öl erhalten. **Cyclopropanringöffnung durch photochemisch induzierten Elektronentransfer (PET).** Ein verschließbares Quartzgefäß wurde mit einer Lösung von (\pm)-**121** (452.81 g/mol, 45.3 mg, 100.0 μmol , 1 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.7255 g/mL, 0.21 mL, 152 mg, 1.506 mmol, 15 equiv) in Argon-gesättigtem MeCN (0.05 M, 2.0 mL, vor der Verwendung wurde ein schwacher Argon-Strom für eine halbe Stunde durch das Lösungsmittel geleitet) befüllt. Lithumperchlorat (LiClO_4 , 106.39 g/mol, 10.6 mg, 99.6 μmol , 1 equiv) wurde bei Raumtemperatur in einer Portion zugegeben. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem Luzchem Photoreaktor platziert. Die Bestrahlung der farblosen Suspension erfolgte bei 254 nm unter Rühren für einen Tag bei 28 °C. Die resultierende hellgelbe Suspension wurde in einen Scheidetrichter überführt und das Quartzgefäß mit Ethylacetat ausgespült. Die organische Phase wurde nacheinander mit wässriger NaHSO_4 -Lösung (0.5 M, 1 \times), wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7, 1 \times) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1 \times) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des öligen gelben Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 75:1) lieferte (\pm)-**122** ($\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$, 454.83 g/mol, 28.0 mg, 61.6 μmol , 62%) als klares farbloses Öl. R_f 0.55

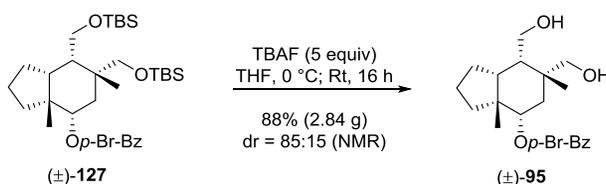
(Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ –0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.31 (ddd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.8$ Hz, 1H), 1.47–1.64 (m, 3H), 1.74–1.83 (m, 1H), 2.10 (ddd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.32–2.40 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ –5.6 (CH_3), –5.5 (CH_3), –5.20 (CH_3), –5.18 (CH_3), 18.3 (C), 18.4 (C), 23.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 26.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.8 (CH_3), 28.0 (CH_2), 36.8 (CH_2), 43.5 (C), 46.8 (CH), 48.7 (CH_2), 50.1 (CH), 55.0 (C), 62.5 (CH_2), 67.9 (CH_2), 216.8 (C); IR ν 2955 (s), 2925 (s), 2885 (s), 2855 (s), 1710 (s), 1470 (s), 1390 (w), 1360 (w), 1255 (s), 1090 (s), 1005 (m), 940 (w), 835 (s), 775 (s), 710 (m), 665 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 66.0; H, 11.1; gefunden: C, 66.1; H, 10.7.



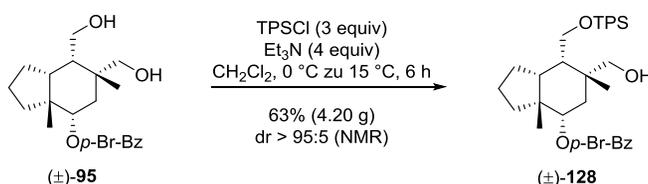
Alkohol (\pm)-126 und Brombenzoat (\pm)-127: Zu einer Lösung von (\pm)-**122** (454.83 g/mol, 3.680 g, 8.09 mmol, 1 equiv) in THF (405 mL) wurde bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig DIBAL-H (1 M in CH_2Cl_2 , 80.90 mL, 80.90 mmol, 10 equiv) in einem kontinuierlichen Fluss entlang der Gefäßwand über einen Zeitraum von zehn Minuten gegeben. Das trübe farblose Reaktionsgemisch wurde für 3.5 Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, bis die Reaktionskontrolle (DC) den vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte. Die klare Lösung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und vorsichtig durch die tropfenweise Zugabe von H_2O (18.02 g/mol, 1.00 g/mL, 14.58 mL, 14.58 g, 809 mmol, 100 equiv) verdünnt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch weiter durch die Zugabe von THF (200 mL) verdünnt. Die resultierende trübe Lösung wurde für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit MgSO_4 (100 g) versetzt. Die weiße Suspension wurde für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und durch eine Glasfritte gefiltert. Der Filterkuchen wurde mit Ethylacetat (2×200 mL) gewaschen und die organischen Phasen vereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der rohe Alkohol (\pm)-**126** als Gemisch der C4-Diastereomere ($\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2$, 456.85 g/mol, 3.823 g [verunreinigt mit Ethylacetat], dr = 85:15) in Form eines farblosen Öls erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der $^1\text{H NMR}$ -Signale bei 3.78 ppm (\pm)-(4*S*)-**126** und 3.83 ppm (\pm)-(4*R*)-**126** ermittelt. Eine analysenreine Probe von **126** wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) erhalten. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(4*S*)-**126** angegeben: R_f 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.02 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.20 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H), 1.24–1.54 (m, 4H, 3H+OH), 1.61–1.84 (m, 6H), 3.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ –5.42 (CH_3), –5.40 (CH_3), –5.3 (CH_3), –5.2 (CH_3), 18.3 (C), 18.4 (C), 24.9 (CH_2), 26.05 (CH_3), 26.10 (CH_3), 27.2 (CH_3), 28.3 (CH_3), 31.2 (CH_2), 34.0 (CH_2), 38.2 (C), 38.8 (CH_2), 44.4 (CH), 44.8 (C), 49.6 (CH), 63.0 (CH_2), 69.4 (CH_2), 74.5 (CH); IR ν 3370 (w), 2955 (s), 2850 (s), 1470 (s), 1390 (w), 1360 (w), 1255 (s), 1085 (s), 1030 (m), 940 (w), 835 (s), 775 (s), 665 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2$: C, 65.7; H, 11.5; gefunden: C, 65.7; H, 11.3.

Zu einer Suspension von *para*-Brombenzoesäure ($\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$, 201.02 g/mol, 4.066 g, 20.23 mmol, 2.5 equiv) und 1,2-Dichlorethan (300 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 4.942 g, 40.45 mmol, 5 equiv) in einer Portion gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis eine klare hellgelbe Lösung entstand. *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 206.33 g/mol, 4.174 g, 20.23 mmol, 2.5 equiv) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und die resultierende Suspension für 15 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Eine Lösung des rohen Alkohols (\pm)-**126** (456.85 g/mol, 3.823 g [verunreinigt mit Ethylacetat], 8.09 mmol angenommen, 1 equiv, dr = 85:15) in 1,2-Dichlorethan (64 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und das Kühlbad entfernt. Die hellgelbe Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite[®] gefiltert und der Filterkuchen mit CH_2Cl_2 (200 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Kieselgel (30 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das

Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Anschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 50:1) ergab ein Gemisch der C4-Diastereomere von (\pm)-**127** ($C_{32}H_{55}BrO_4Si_2$, 639.85 g/mol, 5.031 g, 7.86 mmol, dr = 85:15, 97%, zwei Stufen von (\pm)-**122**) als farbloses Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der 1H NMR-Signale bei 5.05 ppm (\pm)-(4*S*)-**127** und 5.14 ppm (\pm)-(4*R*)-**127** ermittelt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(4*S*)-**127** angegeben: R_f 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.37 (dd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H), 1.40–1.54 (m, 2H), 1.58–1.68 (m, 1H), 1.69–1.85 (m, 3H), 1.88 (dd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 5.1$ Hz, 1H), 1.98–2.05 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H), 7.54–7.59 (m, 2H), 7.85–7.89 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ -5.5 (CH₃), -5.20 (CH₃), -5.15 (CH₃), 18.3 (C), 18.4 (C), 24.7 (CH₂), 26.0 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.9 (CH₃), 28.1 (CH₃), 31.0 (CH₂), 35.3 (CH₂), 35.7 (CH₂), 38.3 (C), 43.9 (C), 44.6 (CH), 49.3 (CH), 62.8 (CH₂), 69.1 (CH₂), 78.6 (CH), 127.9 (C), 130.1 (C), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 165.8 (C); IR ν 2955 (s), 2855 (s), 1715 (s), 1590 (s), 1485 (m), 1465 (s), 1395 (m), 1270 (s), 1170 (w), 1100 (s), 1010 (m), 940 (w), 835 (s), 775 (s), 755 (s), 735 (s), 680 (m), 665 (m) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $C_{32}H_{55}BrO_4Si_2$: C, 60.1; H, 8.7; gefunden: C, 59.9; H, 8.7.

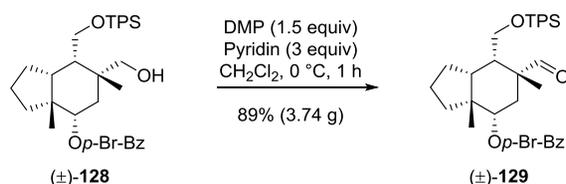


Diol (\pm)-95: Zu einer Lösung von (\pm)-**127** (639.85 g/mol, 5.031 g, 7.86 mmol, 1 equiv) in THF (315 mL) wurde bei 0 °C Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF, 1 M in THF, 39.31 mL, 39.31 mmol, 5 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare hellgelbe Lösung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Kieselgel (50 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Anschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1 zu 0:1) lieferte ein Gemisch der Diastereomere von (\pm)-**95** ($C_{20}H_{27}BrO_4$, 411.33 g/mol, 2.848 g, 6.92 mmol, dr = 85:15, 88%) als zähes farbloses Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der 1H NMR-Signale bei 5.13 ppm (\pm)-(4*S*)-**95** und 5.05 ppm (\pm)-(4*R*)-**95** ermittelt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(4*S*)-**95** angegeben: R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:2); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.07 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.38 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H), 1.45–1.61 (m, 3H), 1.65 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, 1H), 1.69–1.75 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, $J_3 = 4.0$ Hz, 1H), 1.80–1.96 (m, 3H), 3.06 (br s, 2H, OH), 3.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J_1 = 11.8$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H), 7.54–7.59 (m, 2H), 7.82–7.87 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 24.2 (CH₂), 25.8 (CH₃), 27.8 (CH₃), 30.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 34.6 (CH₂), 39.0 (C), 44.2 (CH), 44.9 (C), 50.2 (CH), 63.5 (CH₂), 70.1 (CH₂), 77.8 (CH), 128.1 (C), 129.7 (C), 131.1 (CH), 131.9 (CH), 165.8 (C); IR ν 3375 (s), 2955 (s), 2870 (s), 1715 (s), 1590 (s), 1485 (w), 1450 (w), 1400 (m), 1285 (s), 1175 (m), 1115 (s), 1105 (s), 1070 (m), 1015 (s), 910 (m), 760 (s), 735 (s) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $C_{20}H_{27}BrO_4$: C, 58.4; H, 6.6; gefunden: C, 58.4; H, 6.8.

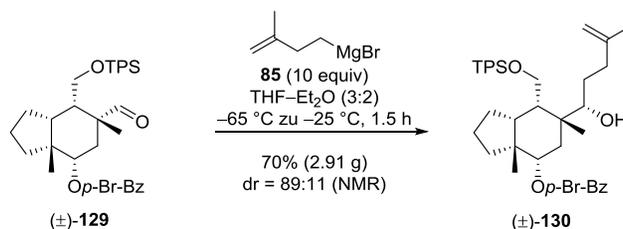


TPS-Ether (\pm)-128: Zu einer Lösung von (\pm)-**95** (411.33 g/mol, 4.260 g, 10.36 mmol, 1 equiv) und Triethylamin ($C_6H_{15}N$, 101.19 g/mol, 0.7255 g/mL, 5.78 mL, 4.193 g, 41.44 mmol, 4 equiv) in CH_2Cl_2 (362 mL) wurde

bei 0 °C *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TPSCl, C₁₆H₁₉ClSi, 274.86 g/mol, 1.057 g/mL, 8.08 mL, 8.54 g, 31.07 mmol, 3 equiv) tropfenweise über einen Zeitraum von 20 Minuten gegeben. Die klare Lösung wurde für sechs Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf 15 °C erwärmt, bis die Reaktionskontrolle (DC) den vollständigen Umsatz des Eduktes (Hauptdiastereomer (±)-(4*S*)-**95**) anzeigte. Das Gemisch wurde bei 15 °C durch die Zugabe von wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7) verdünnt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des öligen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 50:1 zu 15:1) ergab den diastereomerenreinen TPS-Ether (±)-**128** (C₃₆H₄₅BrO₄Si, 649.74 g/mol, 4.207 g, 6.47 mmol, dr > 95:5, 63%) als zähes farbloses Öl. R_f 0.36 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.99 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.24–1.32 (m, 1H), 1.35–1.45 (m, 4H), 1.58–1.69 (m, 2H), 1.71–1.81 (m, 2H), 1.86–1.96 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H, OH), 3.35 (dd, J₁ = 11.0 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 7.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J₁ = 11.5 Hz, J₂ = 3.4 Hz, 1H), 7.39–7.49 (m, 6H), 7.54–7.59 (m, 2H), 7.66–7.72 (m, 4H), 7.81–7.86 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ 19.2 (C), 23.5 (CH₂), 24.6 (CH₃), 27.0 (CH₃), 27.3 (CH₃), 29.8 (CH₂), 33.5 (CH₂), 33.6 (CH₂), 39.2 (C), 44.7 (CH), 44.8 (C), 48.6 (CH), 63.9 (CH₂), 70.3 (CH₂), 77.9 (CH), 127.96 (CH), 127.98 (CH), 128.00 (C), 129.7 (C), 130.05 (CH), 130.10 (CH), 131.1 (CH), 131.8 (CH), 132.95 (C), 133.00 (C), 135.7 (CH), 135.8 (CH), 165.7 (C); IR ν 3480 (w), 3070 (w), 2955 (s), 2860 (m), 1715 (s), 1590 (m), 1470 (m), 1425 (m), 1395 (m), 1270 (s), 1170 (w), 1115 (s), 1045 (m), 1010 (m), 975 (w), 910 (m), 825 (w), 760 (m), 735 (s), 700 (s), 615 (w), 505 (m) cm⁻¹; Anal. berechnet für C₃₆H₄₅BrO₄Si: C, 66.6; H, 7.0; gefunden: C, 66.6; H, 7.1; HRMS (ESI) berechnet für C₃₆H₄₆BrO₄Si ([M+H]⁺): 649.23433; gefunden: 649.23541; HRMS (ESI) berechnet für C₃₆H₄₆⁸¹BrO₄Si ([M+H]⁺): 651.23228; gefunden: 651.23360.

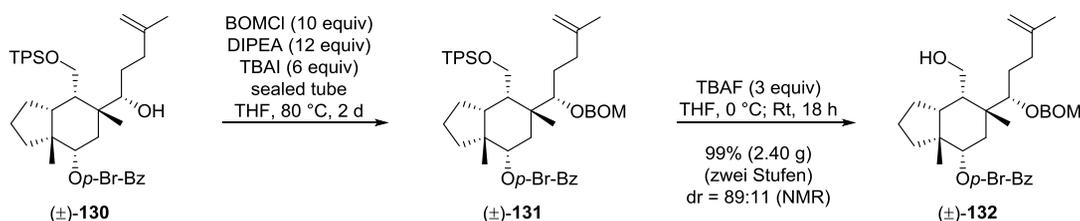


Aldehyd (±)-129: Zu einer Lösung von (±)-**128** (649.74 g/mol, 4.207 g, 6.47 mmol, 1 equiv) und Pyridin (C₅H₅N, 79.10 g/mol, 0.98 g/mL, 1.57 mL, 1.539 g, 19.45 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (259 mL) wurde bei 0 °C Dess–Martin-Periodinan (C₁₃H₁₃IO₈, 424.14 g/mol, 4.119 g, 9.71 mmol, 1.5 equiv) in mehreren Portionen über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben. Die weiße Suspension wurde für 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare organische Phase entstand (etwa 30 Minuten). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 50:1) wurde (±)-**129** (C₃₆H₄₃BrO₄Si, 647.72 g/mol, 3.743 g, 5.78 mmol, 89%) als zähes farbloses Öl erhalten. R_f 0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.07 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.33–1.43 (m, 1H), 1.44–1.55 (m, 2H), 1.49 (dd, J₁ = 14.2 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H), 1.57–1.66 (m, 1H), 1.68–1.77 (m, 1H), 1.86–1.95 (m, 1H), 1.98 (ddd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 5.3 Hz, J₃ = 4.6 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J₁ = 11.6 Hz, J₂ = 7.4 Hz, J₃ = 4.6 Hz, 1H), 2.34 (dd, J₁ = 14.2 Hz, J₂ = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 5.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H), 7.38–7.48 (m, 6H), 7.55–7.60 (m, 2H), 7.65–7.70 (m, 4H), 7.79–7.83 (m, 2H), 9.57 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 19.3 (C), 23.7 (CH₂), 23.9 (CH₃), 27.0 (CH₃), 27.1 (CH₃), 29.8 (CH₂), 33.5 (CH₂), 35.8 (CH₂), 43.9 (C), 45.9 (CH), 47.6 (C), 48.3 (CH), 63.1 (CH₂), 77.2 (CH), 127.88 (CH), 127.90 (CH), 128.2 (C), 129.4 (C), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 131.2 (CH), 131.9 (CH), 133.6 (C), 135.7 (CH), 135.8 (CH), 165.7 (C), 204.9 (CH); IR ν 2955 (w), 2930 (w), 2860 (w), 1715 (s), 1590 (w), 1470 (w), 1460 (w), 1425 (w), 1395 (w), 1270 (s), 1170 (w), 1100 (s), 1070 (m), 1010 (m), 995 (w), 980 (w), 910 (m), 845 (w), 825 (w), 755 (m), 730 (s), 700 (s), 690 (m), 615 (w), 500 (s), 490 (m) cm⁻¹; Anal. berechnet für C₃₆H₄₃BrO₄Si: C, 66.8; H, 6.7; gefunden: C, 66.6; H, 6.8.



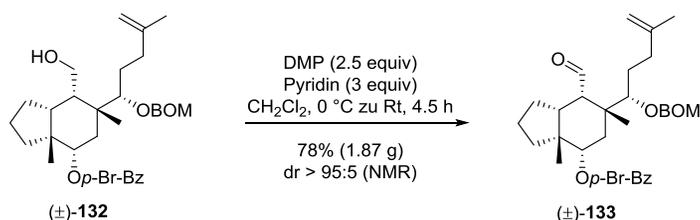
Alkohol (\pm)-130: Eine Suspension von Magnesium-Pulver (Mg, 24.31 g/mol, 3.045 g, 125.26 mmol, 21.7 equiv) und Et₂O (65 mL) wurde bei Raumtemperatur mit 20 Tropfen Brom versetzt. Die gelbe Suspension wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis eine vollständige Entfärbung der organischen Phase auftrat (etwa zehn Minuten). Ein Aliquot (50 mL) einer Lösung von 4-Brom-2-methylbut-1-en (C₅H₉Br, 149.03 g/mol, 18.669 g, 125.27 mmol, 21.7 equiv) in Et₂O (185 mL) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt, bis das Auftreten einer leichten Trübung und die Entwicklung von Blasen die Bildung des Grignard-Reagenzes anzeigte (etwa fünf Minuten). Die verbleibende Lösung von 4-Brom-2-methylbut-1-en in Et₂O (150 mL) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten so zugegeben, dass die Reaktionsmischung unter leichtem Rückfluss gehalten wurde. Die trübe Suspension wurde in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der Magnetrührer entfernt. Um eine vollständige Sedimentation von Restmagnesium zu ermöglichen, wurde die trübe graue Lösung bei Raumtemperatur für 1.5 Stunden stehen gelassen. Die überstehende klare Lösung des Grignard-Reagenzes **85** (0.47 M in Et₂O [unter Annahme eines vollständigen Umsatzes der Edukte]) wurde umgehend in der folgenden Grignard-Reaktion eingesetzt.

Zu einer Lösung von (\pm)-**129** (647.72 g/mol, 3.743 g, 5.78 mmol, 1 equiv) in THF (185 mL) wurde bei -65 °C eine Lösung von **85** in Et₂O (0.47 M, 124.5 mL, 58.52 mmol, 10.1 equiv) in einem kontinuierlichen Fluss entlang der Gefäßwand über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben. Die resultierende farblose Suspension wurde für 1.5 Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf -25 °C erwärmt, bis die Reaktionskontrolle (DC) den vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte. Das hellgelbe Reaktionsgemisch wurde bei -25 °C vorsichtig durch die Zugabe von wässriger NH₄Cl-Lösung (3.5 M, 300 mL) und CH₂Cl₂ (400 mL) verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Öl in Cyclohexan gelöst. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat: 1:0 zu 50:1) ergab ein Gemisch der C₆-Diastereomere von (\pm)-**130** (C₄₁H₅₃BrO₄Si, 717.86 g/mol, 2.915 g, 4.06 mmol, dr = 89:11, 70%) als zähes farbloses Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 2.38 ppm (\pm)-(6*S*)-**130** und 2.29 ppm (\pm)-(6*R*)-**130** ermittelt. Das ¹H-breitbandenkoppelte ¹³C NMR-Spektrum von **130** zeigte eine starke Linienverbreiterung, daher wurde die Auflistung der chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome übergangen. Eine Kopie des ¹³C NMR-Spektrums wird als Teil des Spektrenanhangs bereitgestellt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(6*S*)-**130** angegeben: R_f 0.26 (Cyclohexan-Ethylacetat: 20:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.89 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.24–1.46 (m, 5H), 1.48–1.64 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.77–1.88 (m, 2H), 2.03–2.15 (m, 2H), 2.39 (ddd, J₁ = 14.2 Hz, J₂ = 9.4 Hz, J₃ = 5.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H, OH), 4.72 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.21 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.40–7.51 (m, 6H), 7.52–7.57 (m, 2H), 7.67–7.74 (m, 4H), 7.80–7.85 (m, 2H); IR ν 3480 (w), 2955 (m), 2880 (w), 1715 (s), 1590 (m), 1465 (w), 1425 (m), 1395 (w), 1270 (s), 1170 (w), 1115 (s), 1105 (s), 1055 (s), 1010 (s), 970 (m), 910 (s), 885 (m), 845 (w), 820 (m), 810 (m), 755 (m), 730 (s), 700 (s), 615 (m), 500 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₄₁H₅₄BrO₄Si ([M+H]⁺): 717.29693; gefunden: 717.29818; HRMS (ESI) berechnet für C₄₁H₅₄⁸¹BrO₄Si ([M+H]⁺): 719.29488; gefunden: 719.29613.



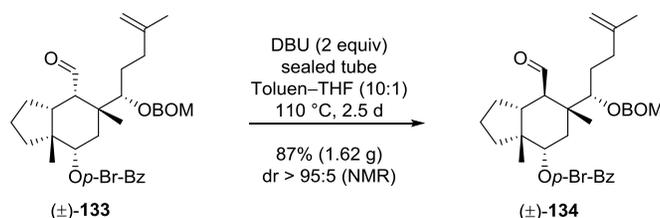
BOM-Acetal (±)-131 und Alkohol (±)-132: Zwei verschließbare Glasdruckgefäße [2×200 mL Volumen] wurden mit Lösungen von (±)-**130** (717.86 g/mol, 2.915 g insgesamt [2×1.4575 g], 4.06 mmol, 1 equiv) in THF (203 mL [2×101.5 mL]) befüllt. In jedes Reaktionsgefäß wurden bei 0 °C nacheinander *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, C₈H₁₉N, 129.24 g/mol, 0.76 g/mL, 8.29 mL [2×4.145 mL], 6.30 g, 48.75 mmol, 12 equiv), Benzylchloromethylether (BOMCl, 75% w/w C₈H₉ClO, 156.61 g/mol, 1.13 g/mL, 7.50 mL [2×3.75 mL], 8.475 g, 40.59 mmol, 10 equiv) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI, C₁₆H₃₆IN, 369.36 g/mol, 9.00 g [2×4.50 g], 24.37 mmol, 6 equiv) gegeben. Die hellgelben Suspensionen wurden für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (80 °C) platziert. Die klaren hellgelben Lösungen wurden für zwei Tage bei 80 °C gerührt. Die resultierenden trüben braunen Reaktionsgemische wurden auf Raumtemperatur abgekühlt und mit MeOH (44 mL [2×22 mL]) verdünnt. Die klaren braunen Lösungen wurden für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit Ethylacetat (100 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde nacheinander mit wässriger NaHSO₄-Lösung (0.5 M, 1×300 mL), wässriger Phosphatpufferlösung (pH 7, 1×300 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1×300 mL) extrahiert und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der ölige gelbe Rückstand in Cyclohexan gelöst. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 50:1) wurde das rohe BOM-Acetal (±)-**131** (C₄₉H₆₁BrO₅Si, 838.01 g/mol, 10.200 g [verunreinigt mit BnOH und BOM(OMe)]) als klares hellgelbes Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde nicht ermittelt. **131** wurde ohne weitere Aufreinigung oder Charakterisierung in der folgenden Reaktion eingesetzt. R_f 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1).

Zu einer Lösung des rohen BOM-Acetals (±)-**131** (838.01 g/mol, 10.200 g [verunreinigt mit BnOH und BOM(OMe)], 4.06 mmol angenommen, 1 equiv) in THF (162 mL) wurde bei 0 °C Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF, 1 M in THF, 12.18 mL, 12.18 mmol, 3 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare hellgelbe Lösung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Kieselgel (35 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Anschließende Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) ergab ein Gemisch der C₆-Diastereomere von (±)-**132** (C₃₃H₄₃BrO₅, 599.60 g/mol, 2.408 g, 4.02 mmol, dr = 89:11, 99%, zwei Stufen von (±)-**130**) als klares hellgelbes Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 5.24 ppm (±)-**(6S)**-**132** und 5.06 ppm (±)-**(6R)**-**132** ermittelt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (±)-**(6S)**-**132** angegeben: R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.04 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.44–1.55 (m, 2H), 1.55–1.65 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.69–1.91 (m, 6H), 1.91–2.07 (m, 3H), 2.23 (ddd, J₁ = 14.2 Hz, J₂ = 10.6 Hz, J₃ = 5.2 Hz, 1H), 3.46–3.66 (m, 3H, 2H+OH), 3.92 (dd, J₁ = 10.2 Hz, J₂ = 7.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.66 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.82 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.24 (dd, J₁ = 11.8 Hz, J₂ = 4.3 Hz, 1H), 7.22–7.36 (m, 5H), 7.55–7.59 (m, 2H), 7.83–7.87 (m, 2H); ¹³C NMR ((CD₃)₂CO, 50 MHz) δ 22.8 (CH₃), 23.5 (CH₃), 24.6 (CH₂), 28.2 (CH₃), 30.6 (CH₂), 30.9 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.7 (CH₂), 36.7 (CH₂), 42.7 (C), 45.1 (C), 47.9 (CH), 49.3 (CH), 62.0 (CH₂), 71.0 (CH₂), 79.1 (CH), 87.0 (CH), 96.9 (CH₂), 110.6 (CH₂), 128.3 (C), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 131.0 (C), 132.1 (CH), 132.8 (CH), 139.3 (C), 146.8 (C), 166.0 (C), das ¹H-breitbandentkoppelte ¹³C NMR-Spektrum von **132** in CDCl₃; zeigte eine starke Linienverbreiterung; IR ν 3510 (m), 2955 (s), 2875 (s), 1715 (s), 1645 (w), 1590 (s), 1485 (m), 1455 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1275 (s), 1170 (m), 1155 (m), 1100 (s), 1055 (s), 1010 (s), 980 (m), 890 (m), 845 (m), 755 (s), 700 (m), 685 (w) cm⁻¹; Anal. berechnet für C₃₃H₄₃BrO₅: C, 66.1; H, 7.2; gefunden: C, 65.7; H, 7.3.



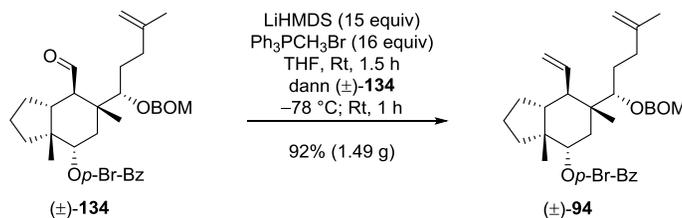
Aldehyd (±)-133: Zu einer Lösung von (±)-**132** (599.60 g/mol, 2.408 g, 4.02 mmol, 1 equiv) und Pyridin (C₅H₅N, 79.10 g/mol, 0.98 g/mL, 0.97 mL, 0.951 g, 12.02 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (160 mL) wurde bei 0 °C Dess–Martin-Periodinan (C₁₃H₁₃IO₈, 424.14 g/mol, 2.555 g, 6.03 mmol, 1.5 equiv) in mehreren Portionen über

einen Zeitraum von fünf Minuten gegeben. Die weiße Suspension wurde unter Rühren über einen Zeitraum von 1.5 Stunden auf 5 °C erwärmt. Zusätzliches Dess–Martin-Periodinan ($C_{13}H_{13}IO_8$, 424.14 g/mol, 852 mg, 2.01 mmol, 0.5 equiv) wurde bei 5 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rühren über einen Zeitraum von 30 Minuten auf 10 °C erwärmt. Das Kühlbad wurde entfernt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Weiteres Dess–Martin-Periodinan ($C_{13}H_{13}IO_8$, 424.14 g/mol, 852 mg, 2.01 mmol, 0.5 equiv) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und die Suspension für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$ -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur kräftig gerührt, bis eine klare organische Phase entstand (etwa 30 Minuten). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 20:1) ergab den diastereomerenreinen Aldehyd (\pm)-**133** ($C_{33}H_{41}BrO_5$, 597.58 g/mol, 1.872 g, 3.13 mmol, dr > 95:5, 78%) als farbloses Öl. R_f 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.08 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.48–1.86 (m, 8H), 1.65 (s, 3H), 1.98 (ddd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, 1H), 2.08 (dddd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz, $J_3 = J_4 = 7.2$ Hz, 1H), 2.17–2.36 (m, 4H), 3.29 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 7.20–7.36 (m, 5H), 7.55–7.60 (m, 2H), 7.84–7.89 (m, 2H), 9.92 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 20.6 (CH_2), 21.1 (CH_3), 22.6 (CH_3), 27.0 (CH_3), 27.7 (CH_2), 28.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 33.3 (CH_2), 35.4 (CH_2), 43.8 (C), 45.9 (C), 46.6 (CH), 57.1 (CH), 70.5 (CH_2), 78.0 (CH), 87.8 (CH), 96.6 (CH_2), 110.5 (CH_2), 127.75 (CH), 127.80 (CH), 128.2 (C), 128.5 (CH), 129.5 (C), 131.2 (CH), 131.9 (CH), 137.7 (C), 145.3 (C), 165.7 (C), 204.4 (CH); IR ν 2960 (s), 2880 (s), 1715 (s), 1650 (w), 1590 (s), 1485 (m), 1455 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1285 (s), 1170 (m), 1100 (s), 1025 (s), 1010 (s), 965 (m), 890 (m), 850 (m), 755 (s), 735 (m), 700 (m), 470 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $C_{33}H_{41}BrO_5$: C, 66.3; H, 6.9; gefunden: C, 66.7; H, 7.1.



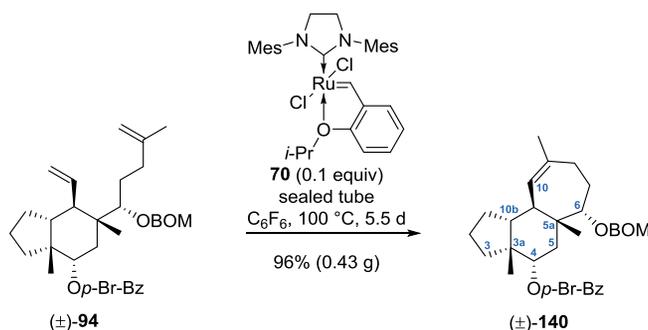
Aldehyd (\pm)-134: Drei verschließbare Glasdruckgefäße [3×200 mL Volumen] wurden mit Lösungen von (\pm)-**133** (597.58 g/mol, 1.872 g insgesamt [3×624 mg], 3.13 mmol, 1 equiv) in THF (31.2 mL [3×10.4 mL]) befüllt. Jede der Lösungen wurde bei Raumtemperatur durch die Zugabe von Toluol (313.2 mL [3×104.4 mL]) verdünnt. In jedes Reaktionsgefäß wurde bei Raumtemperatur 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, $C_9H_{16}N_2$, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 0.936 mL [3×0.312 mL], 0.955 g, 6.27 mmol, 2 equiv) gegeben. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (110 °C) platziert. Die klaren farblosen Lösungen wurden für 2.5 Tage bei 110 °C gerührt. Die klaren blaugelben Reaktionsgemische wurden auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (150 mL) in einem Rundkolben vereinigt. Die Lösung wurde mit Kieselgel (10 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 20:1) lieferte den diastereomerenreinen Aldehyd (\pm)-**134** ($C_{33}H_{41}BrO_5$, 597.58 g/mol, 1.621 g, 2.71 mmol, dr > 95:5, 87%) als farbloses Öl. R_f 0.52 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.08 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.44 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 11.9$ Hz, 1H), 1.51 (ddd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, $J_3 = 3.3$ Hz, 1H), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.73–1.92 (m, 6H), 1.93–2.08 (m, 3H), 2.32 (ddd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, $J_3 = 4.7$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.69 (br s, 1H), 5.34 (dd, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.24–7.36 (m, 5H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.84–7.89 (m, 2H), 9.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 14.9 (CH_3), 19.9 (CH_2), 22.7 (CH_3), 25.9 (CH_3), 26.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 30.1 (CH_2), 35.1 (CH_2), 35.2 (CH_2), 42.6 (CH), 44.2 (C), 46.0 (C), 57.7 (CH), 70.5 (CH_2), 76.8 (CH), 88.4 (CH), 96.6 (CH_2), 110.3 (CH_2), 127.75 (CH), 127.85 (CH), 128.2 (C), 128.5 (CH), 129.5 (C), 131.2 (CH), 131.9 (CH), 138.0 (C), 145.6 (C), 165.7 (C), 202.4 (CH); IR ν 2960 (s), 2880 (s), 1715 (s), 1650 (w), 1590 (s), 1485 (m), 1455 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1285 (s), 1170 (m), 1100 (s),

1025 (s), 1010 (s), 965 (m), 890 (m), 850 (m), 755 (s), 735 (m), 700 (m), 470 (w) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{BrO}_5$: C, 66.3; H, 6.9; gefunden: C, 66.4; H, 7.0.

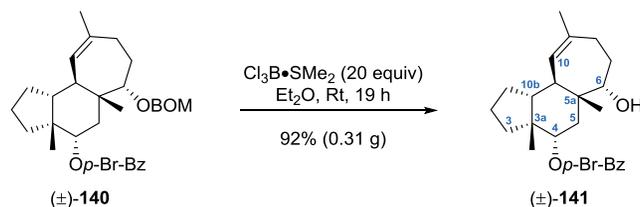


Dien (±)-94: Zu einer Lösung von Hexamethyldisilazan (HMDS, $\text{C}_6\text{H}_{19}\text{NSi}_2$, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 10.32 mL, 8.05 g, 49.9 mmol, 18.4 equiv) in THF (20 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorsichtig *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, 2.5 M in *n*-Hexan, 20.0 mL, 50.0 mmol, 18.4 equiv) gegeben. Die resultierende klare farblose Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS, 1 M in THF-*n*-Hexan (5:4) [unter Annahme eines vollständigen Umsatzes der Edukte]) wurde für 20 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und umgehend in der folgenden Wittig-Reaktion eingesetzt.

Die Synthese von **94** wurde parallel in zwei Rundkolben [$2 \times 1\text{ L}$ Volumen] durchgeführt. Die Gefäße wurden mit Suspensionen von Methyltriphenylphosphoniumbromid ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrP}$, 357.22 g/mol, 15.504 g [$2 \times 7.752\text{ g}$], 43.40 mmol, 16 equiv) und THF (442 mL [$2 \times 221\text{ mL}$]) befüllt. In jedes Reaktionsgefäß wurde bei Raumtemperatur unter Rühren Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS, 1 M in THF-*n*-Hexan (5:4), 40.70 mL [$2 \times 20.35\text{ mL}$], 40.70 mmol, 15 equiv) gegeben. Die resultierenden leuchtend gelben Suspensionen wurden für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu jeder Suspension wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Lösungen des Aldehyds **(±)-134** (597.58 g/mol, 1.621 g insgesamt [$2 \times 810.5\text{ mg}$], 2.71 mmol, 1 equiv) in THF (100 mL [$2 \times 50\text{ mL}$]) in einem kontinuierlichen Fluss entlang der Gefäßwände gegeben. Die Kühlbäder wurden entfernt und die Reaktionsgemische für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die hellgelben Suspensionen wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung und H_2O verdünnt. Die zweiphasigen Gemische wurden für 30 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt und mit Ethylacetat (100 mL) in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan-Ethylacetat: 150:1 zu 20:1) wurde **(±)-94** ($\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{BrO}_4$, 595.61 g/mol, 1.488 g, 2.50 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.48 (Cyclohexan-Ethylacetat: 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.03 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.44–1.57 (m, 2H), 1.59–1.70 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.72–1.86 (m, 5H), 1.89 (dd, $J_1 = 12.5\text{ Hz}$, $J_2 = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 1.95 (ddd, $J_1 = 14.4\text{ Hz}$, $J_2 = 11.5\text{ Hz}$, $J_3 = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 2.05 (ddd, $J_1 = 12.5\text{ Hz}$, $J_2 = 9.8\text{ Hz}$, $J_3 = 9.4\text{ Hz}$, 1H), 2.30 (ddd, $J_1 = 14.4\text{ Hz}$, $J_2 = 11.5\text{ Hz}$, $J_3 = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 3.26 (dd, $J_1 = 9.4\text{ Hz}$, $J_2 = 1.4\text{ Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.74 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.80 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (dd, $J_1 = 17.2\text{ Hz}$, $J_2 = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 5.14 (dd, $J_1 = 10.3\text{ Hz}$, $J_2 = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 5.33 (dd, $J_1 = 11.9\text{ Hz}$, $J_2 = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 5.44 (ddd, $J_1 = 17.2\text{ Hz}$, $J_2 = 10.3\text{ Hz}$, $J_3 = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H), 7.55–7.59 (m, 2H), 7.86–7.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 17.9 (CH_3), 19.8 (CH_2), 22.9 (CH_3), 26.3 (CH_3), 27.4 (CH_2), 28.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 43.2 (C), 46.2 (C), 47.9 (CH), 48.4 (CH), 70.3 (CH_2), 77.9 (CH), 87.9 (CH), 97.3 (CH_2), 109.9 (CH_2), 118.1 (CH_2), 127.7 (CH), 127.90 (CH), 127.92 (C), 128.5 (CH), 130.0 (C), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 138.1 (C), 138.3 (CH), 146.3 (C), 165.7 (C); IR ν 3070 (w), 2960 (s), 2880 (s), 1715 (s), 1650 (w), 1590 (s), 1485 (m), 1455 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1275 (s), 1170 (m), 1155 (m), 1115 (s), 1035 (s), 1010 (s), 965 (m), 915 (m), 845 (m), 755 (s), 735 (s), 695 (s), 470 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{BrO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 595.24175; gefunden: 595.24218; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{44}^{81}\text{BrO}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 597.23970; gefunden: 597.24008; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{BrO}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 617.22369; gefunden: 617.22442; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{43}^{81}\text{BrO}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 619.22165; gefunden: 619.22261.

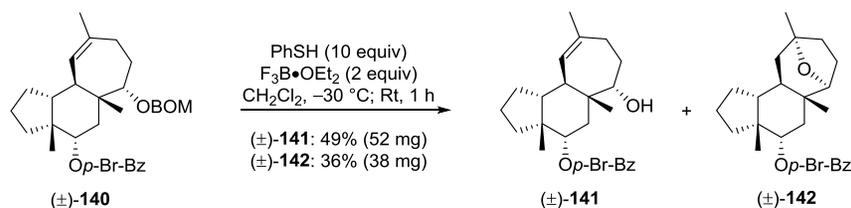


Cyclohepta[e]hydrindanoid (±)-140: In einem verschließbaren Glasdruckgefäß wurde eine Lösung von (±)-**94** (595.61 g/mol, 476 mg, 0.799 mmol, 1 equiv) in Hexafluorbenzen (32 mL, verwendet-wie-gekauft C_6F_6 wurde entgast, indem ein Argon-Strom für eine Stunde durch das Lösungsmittel geleitet wurde) bei Raumtemperatur mit dem Hoveyda–Grubbs-Katalysator 2. Generation (**70**) ($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$, 626.62 g/mol, 25 mg, 39.9 μmol , 0.05 equiv) versetzt. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (100 °C) platziert. Die klare hellgrüne Lösung wurde für 2.5 Tage bei 100 °C gerührt. Die resultierende trübe braune Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zusätzlicher Katalysator **70** ($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$, 626.62 g/mol, 25 mg, 39.9 μmol , 0.05 equiv) zugegeben. Das Gefäß wurde wieder verschlossen und weitere drei Tage bei 100 °C gerührt. Die dunkelbraune Suspension wurde mit CH_2Cl_2 in einen Rundkolben überführt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe dunkelbraune Öl in Cyclohexan gelöst. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 200:1 zu 50:1) ergab (±)-**140** ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{BrO}_4$, 567.55 g/mol, 437 mg, 0.770 mmol, 96%) als blass bernsteinfarbenes Öl. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Interpretation eines ^1H NOESY-Experiments; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a- CH_3 und 4-H/6-H/10-H/10b-H/5- H^{Re} , 3a- CH_3 und 4-H/10b-H/3- H^{Si} /1- H^{Re} , 10-H und 10b-H/1- H^{Si} , 5- H^{Re} und 6-H, sowie 5- H^{Si} und 3- H^{Re} . R_f 0.48 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.97 (s, 3H, 5a- CH_3), 1.00 (s, 3H, 3a- CH_3), 1.40 (dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H, 5- CH_2^{Re}), 1.44 (ddd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz, 1H, 3- CH_2^{Si}), 1.51 (ddd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 3.1$ Hz, 1H, 1- CH_2^{Si}), 1.60 (dd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H, 8- CH_2^{Si}), 1.64 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H, 10b-CH), 1.68–1.89 (m, 4H, 2- CH_2 +7- CH_2), 1.75 (s, 3H, 9- CH_3), 1.97 (dddd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz, $J_3 = 7.6$ Hz, $J_4 = 6.6$ Hz, 1H, 1- CH_2^{Re}), 2.10 (ddd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, $J_3 = 8.6$ Hz, 1H, 3- CH_2^{Re}), 2.28 (dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H, 5- CH_2^{Si}), 2.35 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H, 10a-CH), 2.69 (dd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 12.2$ Hz, 1H, 8- CH_2^{Re}), 3.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 6-CH), 4.63 (s, 2H, 6'- CH_2), 4.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 6'- CH_2), 4.80 (br s, 1H, 10-CH), 4.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 6'- CH_2), 5.33 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H, 4-CH), 7.20–7.29 (m, 5H, Ph-CH), 7.54–7.59 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-CH}$), 7.85–7.89 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-CH}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 18.2 (5a- CH_3), 20.0 (2- CH_2), 25.5 (7- CH_2), 25.9 (3a- CH_3), 26.2 (9- CH_3), 26.6 (8- CH_2), 29.0 (1- CH_2), 29.9 (3- CH_2), 35.2 (5- CH_2), 38.5 (10a-CH), 41.4 (3a- or 5a-C), 46.0 (3a- or 5a-C), 51.3 (10b-CH), 70.2 (6'- CH_2), 78.1 (4-CH), 85.7 (6-CH), 95.0 (6'- CH_2), 127.76 (Ph-CH), 127.84 (Ph-CH), 127.86 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-C}$), 128.5 (Ph-CH), 129.7 (10-CH), 130.0 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-C}$), 131.2 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-CH}$), 131.8 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-CH}$), 138.0 (Ph-C), 139.5 (9-C), 165.8 (Ester-Carbonyl-C); IR ν 2960 (s), 2930 (s), 2875 (s), 1715 (s), 1590 (m), 1485 (m), 1455 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1285 (s), 1170 (m), 1115 (s), 1040 (s), 1015 (s), 965 (m), 910 (m), 845 (m), 760 (m), 735 (s), 695 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{BrO}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 589.19239; gefunden: 589.19242; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}^{81}\text{BrO}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 591.19035; gefunden: 591.19027.



Alkohol (±)-141: Zu einer Lösung von (±)-**140** (567.55 g/mol, 437 mg, 0.770 mmol, 1 equiv) in Et_2O (77 mL) wurde bei Raumtemperatur Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in CH_2Cl_2 , 7.70 mL, 15.40 mmol, 20 equiv) gegeben. Die trübe weiße Reaktionslösung wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das

resultierende Reaktionsgemisch bestand aus einem an der Gefäßwand anhaftenden farblosen Feststoff und einer überstehenden klaren Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, H₂O und Et₂O verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 75:1 zu 20:1) wurde (±)-**141** (C₂₄H₃₁BrO₃, 447.41 g/mol, 319 mg, 0.713 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Interpretation eines ¹H¹H NOESY-Experiments; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a-CH₃ und 4-H/6-H/10b-H/5-H^{Re}, 3a-CH₃ und 4-H/10b-H/3-H^{Si}/1-H^{Re}, 10-H und 10b-H, 5-H^{Re} und 6-H, sowie 5-H^{Si} und 3-H^{Re}. R_f 0.26 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (s, 3H, 5a-CH₃), 0.99 (s, 3H, 3a-CH₃), 1.37 (dd, J₁ = 12.7 Hz, J₂ = 4.9 Hz, 1H, 5-CH₂^{Re}), 1.43 (ddd, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 9.4 Hz, J₃ = 3.2 Hz, 1H, 3-CH₂^{Si}), 1.49 (ddd, J₁ = 13.1 Hz, J₂ = 9.5 Hz, J₃ = 3.6 Hz, 1H, 1-CH₂^{Si}), 1.54–1.68 (m, 4H, 8-CH₂^{Si}+7-CH₂^{Si}+10b-CH+6-OH), 1.68–1.89 (m, 3H, 2-CH₂+7-CH₂^{Re}), 1.74 (s, 3H, 9-CH₃), 1.96 (dddd, J₁ = 13.1 Hz, J₂ = 11.1 Hz, J₃ = 7.2 Hz, J₄ = 6.8 Hz, 1H, 1-CH₂^{Re}), 2.08 (ddd, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 11.0 Hz, J₃ = 8.8 Hz, 1H, 3-CH₂^{Re}), 2.25 (dd, J₁ = 12.7 Hz, J₂ = 12.2 Hz, 1H, 5-CH₂^{Si}), 2.28 (dd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 4.0 Hz, 1H, 10a-CH), 2.61 (dd, J₁ = 14.4 Hz, J₂ = 12.4 Hz, 1H, 8-CH₂^{Re}), 3.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 6-CH), 4.80 (br s, 1H, 10-CH), 5.30 (dd, J₁ = 12.2 Hz, J₂ = 4.9 Hz, 1H, 4-CH), 7.53–7.58 (m, 2H, C₆H₄Br-CH), 7.84–7.89 (m, 2H, C₆H₄Br-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 18.2 (5a-CH₃), 20.0 (2-CH₂), 25.7 (8-CH₂), 25.9 (3a-CH₃), 26.1 (9-CH₃), 28.6 (7-CH₂), 29.0 (1-CH₂), 29.8 (3-CH₂), 35.2 (5-CH₂), 37.7 (10a-CH), 41.1 (3a- or 5a-C), 45.9 (3a- or 5a-C), 51.4 (10b-CH), 78.1 (4-CH), 78.3 (6-CH), 127.9 (C₆H₄Br-C), 129.9 (C₆H₄Br-C), 130.1 (10-CH), 131.2 (C₆H₄Br-CH), 131.8 (C₆H₄Br-CH), 139.5 (9-C), 165.9 (Ester-Carbonyl-C); IR ν 3520 (m), 2960 (s), 2930 (s), 2875 (s), 1715 (s), 1590 (s), 1485 (m), 1445 (m), 1395 (m), 1375 (m), 1285 (s), 1235 (m), 1170 (m), 1115 (s), 1105 (s), 1050 (m), 1010 (s), 965 (m), 910 (m), 845 (m), 760 (s), 735 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₃₁BrO₃Na ([M+Na]⁺): 469.1349; gefunden: 469.1392; HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₃₁⁸¹BrO₃Na ([M+Na]⁺): 471.1332; gefunden: 471.1363.

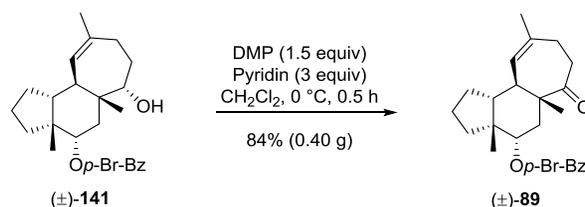


Alkohol (±)-141 und Ether (±)-142: Zu einer Lösung von (±)-**140** (C₃₂H₃₉BrO₄, 567.55 g/mol, 134.0 mg, 236.1 μmol, 1 equiv) und Thiophenol (C₆H₆S, 110.18 g/mol, 1.08 g/mL, 0.24 mL, 259 mg, 2.353 mmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (28 mL) wurde bei -30 °C Bortrifluoriddiethyletherat (F₃B·OEt₂, C₄H₁₀BF₃O, 141.93 g/mol, 1.12 g/mL, 60 μL, 67.2 mg, 47% w/w BF₃, 67.81 g/mol, 32.1 mg BF₃, 473.5 μmol, 2 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und H₂O verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 35:1) ergab (±)-**141** (C₂₄H₃₁BrO₃, 447.41 g/mol, 52.0 mg, 116.2 μmol, 49%) und (±)-**142** (C₂₄H₃₁BrO₃, 447.41 g/mol, 38.0 mg, 84.9 μmol, 36%) als farblose Öle.

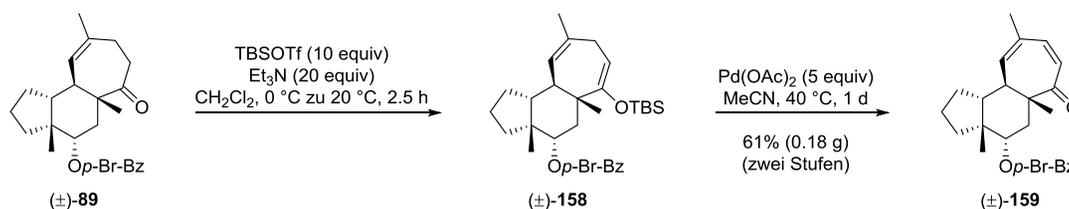
(±)-**141**: R_f 0.26 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); für Charakterisierungsdaten siehe obere Prozedur.

(±)-**142**: R_f 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.88 (s, 3H), 0.97 (dd, J₁ = J₂ = 12.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.43 (ddd, J₁ = J₂ = 12.5 Hz, J₃ = 4.8 Hz, 1H), 1.41–1.89 (m, 12H), 1.95 (ddd, J₁ = 12.2 Hz, J₂ = 9.1 Hz, J₃ = 2.7 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 10.5 Hz, J₃ = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.31 (dd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 6.1 Hz, 1H), 7.54–7.60 (m, 2H), 7.83–7.89 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 15.3 (CH₃), 19.8 (CH₂), 26.45 (CH₃), 26.50 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.4 (CH₃), 30.5 (CH₂), 35.6 (CH), 37.9 (C), 39.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.6 (CH₂), 47.0 (C), 47.1 (CH), 78.8 (C), 79.0 (CH), 83.5 (CH), 128.0 (C), 129.9 (C), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 165.8 (C); IR ν 2960 (m), 2925 (m), 2875 (w), 1715 (s), 1590 (m), 1485 (w), 1455 (w), 1375 (w), 1285 (s), 1270 (s), 1170 (m), 1115 (m), 1100 (s), 1070 (m), 1010 (m), 975

(m), 955 (m), 910 (m), 845 (m), 755 (m), 730 (s) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrO}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 469.1349; gefunden: 469.1351; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}^{81}\text{BrO}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 471.1332; gefunden: 471.1315.



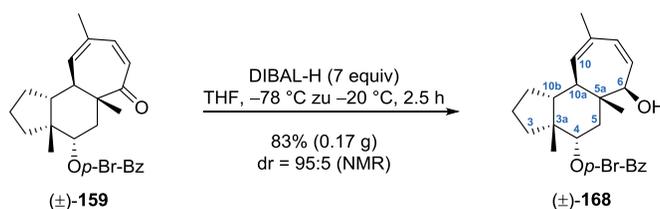
Keton (±)-89: Zu einer Lösung von (±)-141 (447.41 g/mol, 480 mg, 1.073 mmol, 1 equiv) und Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 79.10 g/mol, 0.98 g/mL, 0.26 mL, 255 mg, 3.219 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (43 mL) wurde bei 0 °C langsam Dess–Martin-Periodinan ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$, 424.14 g/mol, 683 mg, 1.610 mmol, 1.5 equiv) gegeben. Die resultierende weiße Suspension wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare organische Phase entstand (etwa eine Stunde). Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 50:1) wurde (±)-89 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$, 445.40 g/mol, 403 mg, 0.905 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten, welches bei der Lagerung im Kühlschrank erstarrte. R_f 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); Smp. 51–53 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.01 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.49 (ddd, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, $J_3 = 3.6$ Hz, 1H), 1.60 (ddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.70 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 1.73–1.85 (m, 4H), 2.02 (dddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz, $J_4 = 6.6$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J_1 = 13.3$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, $J_3 = 5.0$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 5.0$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, $J_3 = 5.0$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J_1 = 11.8$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, $J_3 = 5.8$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 7.54–7.58 (m, 2H), 7.82–7.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 15.5 (CH_3), 19.7 (CH_2), 25.5 (CH_3), 25.9 (CH_3), 28.5 (CH_2), 30.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 37.2 (CH_2), 40.3 (CH), 46.2 (C), 49.8 (CH), 54.8 (C), 76.7 (CH), 128.0 (C), 128.3 (CH), 129.6 (C), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 136.3 (C), 165.5 (C), 216.0 (C); IR ν 2960 (m), 2875 (w), 1715 (s), 1590 (m), 1485 (w), 1450 (w), 1395 (w), 1375 (w), 1270 (s), 1170 (m), 1100 (s), 1070 (m), 1010 (s), 965 (m), 910 (m), 845 (m), 755 (s), 730 (s), 680 (w), 470 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 445.13728; gefunden: 445.13774; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}^{81}\text{BrO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 447.13524; gefunden: 447.13518.



Silylenolether (±)-158 und Dienon (±)-159: Zu einer Lösung von (±)-89 (445.40 g/mol, 300 mg, 0.674 mmol, 1 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.7255 g/mL, 1.88 mL, 1.364 g, 13.479 mmol, 20 equiv) in CH_2Cl_2 (34 mL) wurde bei 0 °C *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 264.33 g/mol, 1.151 g/mL, 1.55 mL, 1.784 g, 6.749 mmol, 10 equiv) in einem kontinuierlichen Fluss entlang der Gefäßwand gegeben. Die klare farblose Lösung wurde für 2.5 Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf 20 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 bei 20 °C verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für 30 Minuten bei 20 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (basisches Aluminiumoxid, Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 100:1) ergab ein zähes farbloses Öl (371 mg, in der Annahme des Silylenolethers (±)-158), welches ohne Nachweis der Struktur

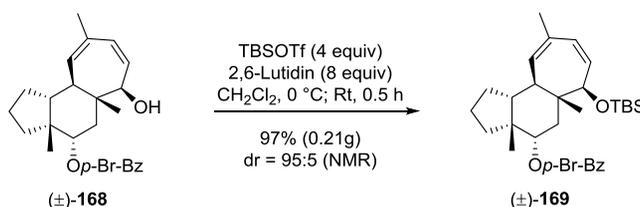
oder Reinheit von (\pm)-**158** in der folgenden Saegusa-Oxidation eingesetzt wurde. R_f 0.73 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1).

Zu einer Lösung des rohen Silylenolethers (\pm)-**158** (371 mg) in MeCN (40 mL) wurde bei Raumtemperatur Palladiumdiacetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Pd}$, 47% w/w Pd, 224.50 g/mol, 744 mg, 3.314 mmol, 4.92 equiv – basierend auf der initialen Menge (\pm)-**89**) gegeben. Das Gefäß wurde mit einem Kunststoffstopfen verschlossen und die klare hellbraune Lösung für einen Tag bei 40 °C gerührt. Das resultierende Reaktionsgemisch bestand aus einem an der Gefäßwand anhaftenden Palladiumspiegel und einer überstehenden trüben braunen Lösung. Das Gemisch wurde mit Kieselgel (10 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 50:1) ergab (\pm)-**159** ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrO}_3$, 443.38 g/mol, 181 mg, 0.408 mmol, 61%, zwei Stufen von (\pm)-**89**) als farbloses Öl. R_f 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.42 (ddd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 5.8$ Hz, 1H), 1.50 (dddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 5.8$ Hz, $J_4 = 1.0$ Hz, 1H), 1.70–1.80 (m, 2H), 1.83 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 1.83–1.90 (m, 1H), 1.91 (dd, $J_1 = J_2 = 1.5$ Hz, 3H), 1.93–2.11 (m, 3H), 2.36 (ddd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H), 5.62 (ddd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J_1 = 12.2$ Hz, 1H), 6.39 (ddd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 2H), 7.81–7.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 15.3 (CH_3), 20.5 (CH_2), 22.9 (CH_3), 26.2 (CH_3), 29.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 41.7 (CH), 46.1 (C), 49.3 (CH), 54.5 (C), 76.4 (CH), 128.0 (C), 129.6 (C), 130.5 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 133.9 (C), 137.7 (CH), 140.5 (CH), 165.5 (C), 206.3 (C); IR ν 2960 (m), 2875 (w), 1715 (s), 1655 (m), 1590 (m), 1485 (w), 1450 (w), 1395 (w), 1375 (w), 1270 (s), 1170 (m), 1100 (s), 1070 (m), 1010 (s), 980 (w), 965 (w), 950 (w), 915 (w), 845 (m), 815 (w), 755 (s), 730 (m), 680 (w), 630 (w), 540 (w), 465 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 443.12163; gefunden: 443.12150; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}^{81}\text{BrO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 445.11959; gefunden: 445.11943.

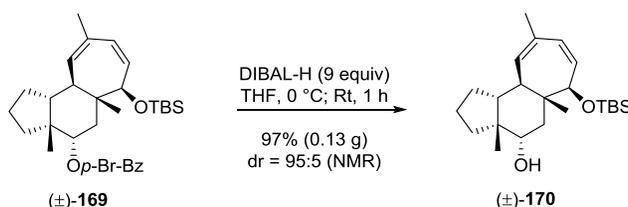


Diol (\pm)-168: Zu einer Lösung von (\pm)-**159** (443.38 g/mol, 210 mg, 0.474 mmol, 1 equiv) in THF (38 mL) wurde bei -78 °C langsam DIBAL-H (1 M in CH_2Cl_2 , 3.32 mL, 3.32 mmol, 7 equiv) in einem kontinuierlichen Fluss entlang der Gefäßwand gegeben. Die klare farblose Lösung wurde für 2.5 Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf -20 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -20 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger Natriumkaliumtartrat-Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 50:1 zu 10:1) lieferte ein Gemisch der C6-Diastereomere von (\pm)-**168** ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$, 445.40 g/mol, 176 mg, 0.395 mmol, dr = 95:5, 83%) als farbloses Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 5.66 ppm (\pm)-(6R)-**168** und 5.86 ppm (\pm)-(6S)-**168** ermittelt. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Interpretation eines $^1\text{H}^1\text{H}$ NOESY-Experiments; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a- CH_3 und 4-H/10-H/10b-H/5- H^{Re} , 3a- CH_3 und 4-H/10b-H/3- $\text{H}^{Si}/1-\text{H}^{Re}$, 10-H und 10b-H/1- H^{Si} , 5- H^{Si} und 6-H/3- H^{Re} , sowie 10a-H und 6-H. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(6R)-**168** angegeben: R_f 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.96 (s, 3H, 5a- CH_3), 1.03 (s, 3H, 3a- CH_3), 1.45 (ddd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 5.3$ Hz, 1H, 3- CH_2^{Si}), 1.49 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 11.7$ Hz, 1H, 5- CH_2^{Si}), 1.57 (d, $J_1 = 8.4$ Hz, 1H, 6-OH), 1.62 (ddd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 5.5$ Hz, 1H, 1- CH_2^{Si}), 1.69 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 1H, 10b-CH), 1.72–1.80 (m, 2H, 2- CH_2), 1.79 (dd, $J_1 = J_2 = 1.5$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.95–2.01 (m, 2H, 10a-CH+3- CH_2^{Re}), 2.06 (dddd, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, $J_3 = 8.6$ Hz, $J_4 = 6.9$ Hz, 1H, 1- CH_2^{Re}), 2.19 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H, 5- CH_2^{Re}), 4.04 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H, 6-CH), 5.10 (br s, 1H, 10-CH), 5.28 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H, 4-CH), 5.56 (dd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H, 7-CH), 5.66 (ddd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 1.5$ Hz, 1H, 8-CH), 7.54–7.59 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$

CH), 7.83–7.88 (m, 2H, C₆H₄Br-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 13.4 (5a-CH₃), 20.2 (2-CH₂), 25.6 (9-CH₃), 26.3 (3a-CH₃), 29.1 (1-CH₂), 30.2 (3-CH₂), 38.5 (5-CH₂), 38.8 (3a- or 5a-C), 42.9 (10a-CH), 46.1 (3a- or 5a-C), 50.7 (10b-CH), 77.2 (4-CH), 80.2 (6-CH), 127.9 (8-CH), 128.0 (C₆H₄Br-C), 129.8 (C₆H₄Br-C), 131.2 (C₆H₄Br-CH), 131.3 (9-C), 131.8 (C₆H₄Br-CH), 132.1 (10-CH), 133.8 (7-CH), 165.7 (Ester-Carbonyl-C); IR ν 3490 (w), 2960 (m), 2875 (w), 1715 (s), 1590 (m), 1485 (w), 1455 (w), 1395 (m), 1375 (w), 1270 (s), 1170 (m), 1115 (s), 1100 (s), 1070 (m), 1010 (s), 975 (m), 965 (m), 910 (m), 845 (m), 825 (w), 755 (s), 730 (s), 680 (w), 535 (w), 470 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₂₈BrO₂ ([M-OH]⁺): 427.12672; gefunden: 427.12656; HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₂₈⁸¹BrO₂ ([M-OH]⁺): 429.12467; gefunden: 429.12451.

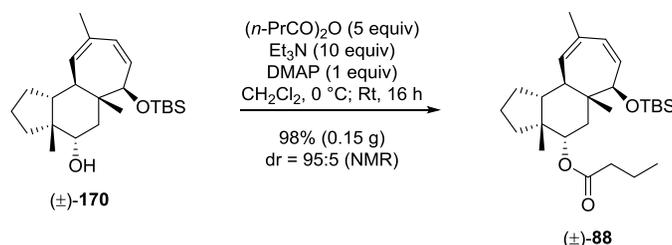


TBS-Ether (±)-169: Zu einer Lösung von (±)-**168** (445.40 g/mol, 174 mg, 0.391 mmol, 1 equiv) und 2,6-Lutidin (C₇H₉N, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 0.363 mL, 335 mg, 3.127 mmol, 8 equiv) in CH₂Cl₂ (19.5 mL) wurde bei 0 °C *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, C₇H₁₅F₃O₃Si, 264.33 g/mol, 1.151 g/mL, 0.360 mL, 414 mg, 1.568 mmol, 4 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare farblose Lösung für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 100:1) wurde ein Gemisch der C6-Diastereomere von (±)-**169** (C₃₀H₄₃BrO₃Si, 559.66 g/mol, 213 mg, 0.381 mmol, dr = 95:5, 97%) als farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 5.58 ppm (±)-(6*R*)-**169** und 5.84 ppm (±)-(6*S*)-**169** ermittelt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (±)-(6*R*)-**169** angegeben: R_f 0.81 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ -0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.31 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 11.6 Hz, 1H), 1.44 (ddd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 6.9 Hz, J₃ = 5.5 Hz, 1H), 1.64 (ddd, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 7.1 Hz, J₃ = 5.5 Hz, 1H), 1.68 (dd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 6.9 Hz, 1H), 1.71–1.78 (m, 2H), 1.79 (dd, J₁ = J₂ = 1.5 Hz, 3H), 1.92–2.10 (m, 3H), 2.16 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 5.27 (dd, J₁ = 11.6 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, J₁ = 12.5 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 5.58 (ddd, J₁ = 12.5 Hz, J₂ = J₃ = 1.5 Hz, 1H), 7.55–7.59 (m, 2H), 7.85–7.89 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ -4.5 (CH₃), -3.8 (CH₃), 13.7 (CH₃), 18.2 (C), 20.3 (CH₂), 25.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.4 (CH₃), 29.2 (CH₂), 30.4 (CH₂), 38.5 (CH₂), 38.9 (C), 43.5 (CH), 46.1 (C), 50.6 (CH), 77.7 (CH), 80.4 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (C), 130.0 (C), 131.1 (CH), 131.2 (C), 131.4 (CH), 131.8 (CH), 135.2 (CH), 165.6 (C); IR ν 2955 (m), 2855 (w), 1715 (s), 1590 (m), 1460 (w), 1395 (w), 1270 (s), 1170 (m), 1110 (s), 1100 (s), 1070 (s), 1055 (s), 1010 (s), 955 (m), 835 (s), 775 (s), 755 (s), 735 (m), 680 (m), 630 (w), 465 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z konnte nicht detektiert werden; Eine Kopie des HRMS-Spektrums wird als Teil des Spektrenanhangs bereitgestellt.



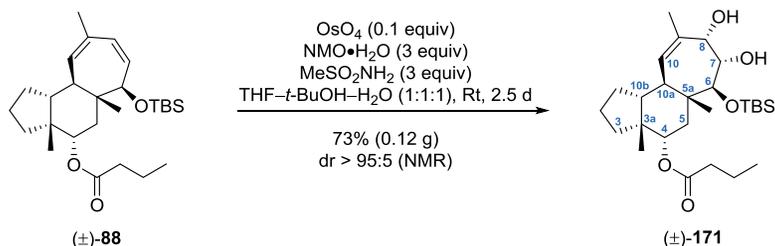
Alkohol (±)-170: Zu einer Lösung von (±)-**169** (559.66 g/mol, 211 mg, 0.377 mmol, 1 equiv) in THF (26 mL) wurde bei 0 °C DIBAL-H (1 M in CH₂Cl₂, 3.39 mL, 3.39 mmol, 9 equiv) gegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare farblose Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das

zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des öligen Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) lieferte ein Gemisch der C6-Diastereomere von (\pm)-**170** ($\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$, 376.66 g/mol, 138 mg, 0.366 mmol, dr = 95:5, 97%) als klares farbloses Öl. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 5.55 ppm (\pm)-(6*R*)-**170** und 5.81 ppm (\pm)-(6*S*)-**170** ermittelt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(6*R*)-**170** angegeben: R_f 0.35 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.11 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 12.0$ Hz, 1H), 1.17 (br s, 1H, OH), 1.24–1.30 (m, 1H), 1.53 (dd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H), 1.57–1.65 (m, 1H), 1.65–1.75 (m, 3H), 1.77 (dd, $J_1 = J_2 = 1.5$ Hz, 3H), 1.86 (ddd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H), 1.98–2.06 (m, 1H), 2.02 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 5.41 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 5.55 (ddd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ -4.3 (CH_3), -3.8 (CH_3), 13.5 (CH_3), 18.3 (C), 19.8 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.3 (CH_3), 28.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 38.6 (C), 42.7 (CH_2), 43.5 (CH), 47.5 (C), 50.8 (CH), 73.3 (CH), 80.6 (CH), 126.4 (CH), 130.8 (C), 131.9 (CH), 135.3 (CH); IR ν 3405 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1460 (m), 1380 (w), 1315 (w), 1255 (m), 1075 (s), 1055 (s), 1020 (m), 955 (w), 880 (m), 835 (s), 775 (s), 730 (w), 675 (m), 540 (w), 455 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 377.28703; gefunden: 377.28713.

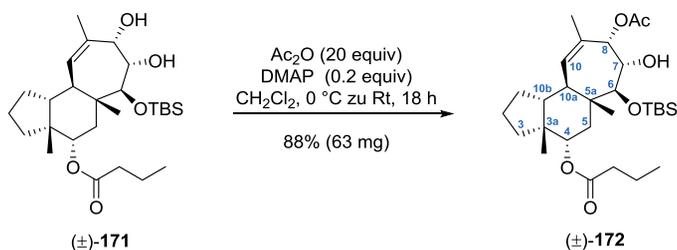


Butyrat (\pm)-88: Zu einer Lösung von (\pm)-**170** (376.66 g/mol, 136 mg, 0.361 mmol, 1 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.7255 g/mL, 0.50 mL, 363 mg, 3.585 mmol, 10 equiv) in CH_2Cl_2 (18 mL) wurde bei Raumtemperatur *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 44 mg, 0.360 mmol, 1 equiv) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und Buttersäureanhydrid ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$, 158.19 g/mol, 0.963 g/mL, 0.297 mL, 286 mg, 1.808 mmol, 5 equiv) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare farblose Lösung für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:0 zu 100:1) wurde ein Gemisch der C6-Diastereomere von (\pm)-**88** ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}$, 446.75 g/mol, 158 mg, 0.354 mmol, dr = 95:5, 98%) als farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 5.55 ppm (\pm)-(6*R*)-**88** und 5.81 ppm (\pm)-(6*S*)-**88** ermittelt. Charakterisierungsdaten werden für das Hauptdiastereomer (\pm)-(6*R*)-**88** angegeben: R_f 0.70 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.02 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.15 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 11.7$ Hz, 1H), 1.30 (ddd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 5.2$ Hz, 1H), 1.57–1.74 (m, 4H), 1.64 (qt, $J_1 = J_2 = 7.4$ Hz, 2H), 1.77 (dd, $J_1 = J_2 = 1.5$ Hz, 3H), 1.83 (ddd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J_1 = 11.6$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H), 1.96–2.04 (m, 1H), 2.03 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 2.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.03 (dd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.41 (dd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 5.55 (ddd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 1.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ -4.6 (CH_3), -3.8 (CH_3), 13.5 (CH_3), 13.9 (CH_3), 18.3 (C), 18.9 (CH_2), 20.1 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.0 (CH_3), 26.2 (CH_3), 29.0 (CH_2), 30.0 (CH_2), 36.8 (CH_2), 38.6 (C), 38.7 (CH_2), 43.5 (CH), 45.8 (C), 50.7 (CH), 75.9 (CH), 80.5 (CH), 126.5 (CH), 131.0 (C), 131.6 (CH), 135.2 (CH), 173.5 (C); IR ν 2960 (m), 2930 (m), 2855 (w), 1730 (s), 1460 (w), 1380 (w),

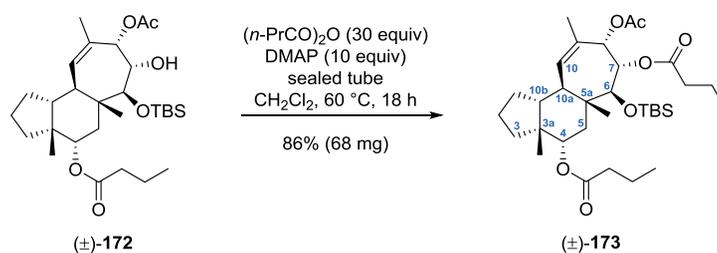
1255 (s), 1180 (s), 1075 (s), 1055 (s), 990 (m), 875 (m), 835 (s), 775 (s), 675 (w), 455 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 469.31084; gefunden: 469.31044.



Diol (\pm)-171: Zu einer Lösung von (\pm)-**88** (446.75 g/mol, 156 mg, 0.349 mmol, 1 equiv) in THF (8 mL), *t*-BuOH (8 mL) und H_2O (8 mL) wurden bei Raumtemperatur nacheinander Methansulfonamid ($\text{CH}_3\text{NO}_2\text{S}$, 95.13 g/mol, 100 mg, 1.051 mmol, 3 equiv), *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat ($\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 135.17 g/mol, 142 mg, 1.051 mmol, 3 equiv) und Osmiumtetroxid (2.5% w/w OsO_4 in *t*-BuOH, 8.875 mg OsO_4 , 254.33 g/mol, 355 mg, 34.9 μmol , 0.1 equiv) gegeben. Die klare farblose homogene Lösung wurde für 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger Na_2SO_3 -Lösung, H_2O und Ethylacetat verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (4 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und mit Kieselgel (5 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 15:1 zu 2:1) ergab das diastereomerenreine Diol (\pm)-**171** ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$, 480.76 g/mol, 123 mg, 0.256 mmol, $\text{dr} > 95:5$, 73%) als farbloses Öl. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Interpretation eines ^1H NOESY-Experiments; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a- CH_3 und 4-H/7-H/10b-H/5- H^{Re} , 3a- CH_3 und 4-H/10b-H/3- H^{Si} /1- H^{Re} , 10-H und 10b-H/1- H^{Si} , 6-H und 10a-H/5- H^{Si} , sowie 7-H und 8-H. R_f 0.59 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.09 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.15 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.86 (s, 3H, 5a- CH_3), 0.91 (s, 9H, TBS- CH_3), 0.92 (s, 3H, 3a- CH_3), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, Butyroxyl- γ - CH_3), 1.21 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 12.1$ Hz, 1H, 5- CH_2^{Si}), 1.27 (ddd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz, 1H, 3- CH_2^{Si}), 1.45 (ddd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz, 1H, 1- CH_2^{Si}), 1.52 (dd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H, 10b-CH), 1.63 (qdd, $J_1 = J_2 = J_3 = 7.4$ Hz, 2H, Butyroxyl- β - CH_2), 1.66–1.78 (m, 2H, 2- CH_2), 1.81 (dd, $J_1 = J_2 = 1.5$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.86 (ddd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H, 3- CH_2^{Re}), 1.95 (dddd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 7.5$ Hz, $J_4 = 6.7$ Hz, 1H, 1- CH_2^{Re}), 2.03 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H, 5- CH_2^{Re}), 2.08 (br s, 1H, 8-OH), 2.18 (ddd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H, 10a-CH), 2.23 (dt, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H, Butyroxyl- α - CH_2), 2.26 (dt, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H, Butyroxyl- α - CH_2), 2.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 7-OH), 3.50 (ddd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1H, 7-CH), 3.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 6-CH), 4.15 (dddd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, $J_3 = J_4 = 1.0$ Hz, 1H, 8-CH), 4.99 (dd, $J_1 = 12.1$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H, 4-CH), 5.10 (ddd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 1.5$ Hz, 1H, 10-CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ -3.3 (TBS- CH_3), -3.1 (TBS- CH_3), 12.3 (5a- CH_3), 13.9 (Butyroxyl- γ - CH_3), 18.8 (Butyroxyl- β - CH_2), 18.9 (TBS-C), 19.8 (2- CH_2), 25.2 (9- CH_3), 25.8 (3a- CH_3), 26.4 (TBS- CH_3), 29.2 (1- CH_2), 29.6 (3- CH_2), 36.7 (Butyroxyl- α - CH_2), 38.6 (5- CH_2), 40.2 (10a-CH), 44.7 (3a- or 5a-C), 45.6 (3a- or 5a-C), 52.0 (10b-CH), 72.0 (7-CH), 75.5 (8-CH), 75.6 (4-CH), 82.9 (6-CH), 135.5 (10-CH), 135.6 (9-C), 173.5 (Butyroxyl-Carbonyl-C); IR ν 3445 (w), 2960 (s), 2930 (m), 2875 (m), 1730 (m), 1710 (m), 1460 (w), 1380 (w), 1250 (s), 1185 (s), 1075 (s), 1045 (s), 985 (m), 965 (m), 870 (m), 835 (s), 775 (s), 735 (w), 695 (w), 675 (w), 470 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 481.33438; gefunden: 481.33394.

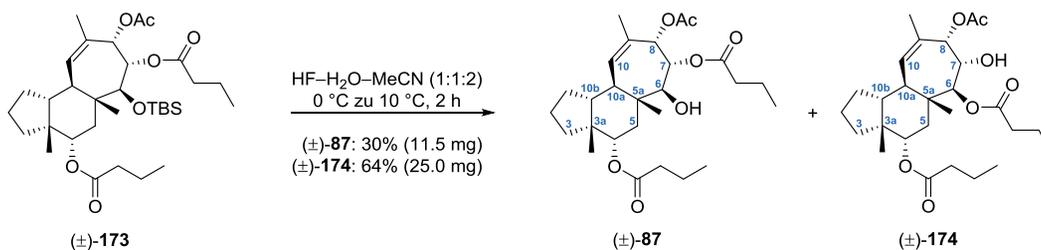


Bis-Ester (±)-172: Zu einer Lösung von (±)-171 (480.76 g/mol, 66 mg, 0.137 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (13.5 mL) wurde bei Raumtemperatur *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 3.4 mg, 27.8 μmol, 0.2 equiv) gegeben. Die resultierende klare Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und frisch destilliertes Essigsäureanhydrid (C₄H₆O₃, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 0.26 mL, 281 mg, 2.751 mmol, 20 equiv) zugegeben. Die klare farblose Lösung wurde über Nacht gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 50:1 zu 10:1) wurde (±)-172 (C₂₉H₅₀O₆Si, 522.80 g/mol, 63 mg, 0.121 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Interpretation eines ¹H NMR NOESY-Experiments; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a-CH₃ und 4-H/7-H/10b-H/5-H^{Re}, 3a-CH₃ und 4-H/10b-H/3-H^{Si}/1-H^{Re}, 10-H und 10b-H/1-H^{Si}, 6-H und 10a-H/5-H^{Si}, 4-H und 5-H^{Re}, sowie 7-H und 8-H. R_f 0.42 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.10 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.14 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.88 (s, 3H, 5a-CH₃), 0.91 (s, 9H, TBS-CH₃), 0.93 (s, 3H, 3a-CH₃), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, Butyroxyl-γ-CH₃), 1.24 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 11.9 Hz, 1H, 5-CH₂^{Si}), 1.31 (ddd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 9.6 Hz, J₃ = 3.3 Hz, 1H, 3-CH₂^{Si}), 1.35 (ddd, J₁ = 13.3 Hz, J₂ = 9.2 Hz, J₃ = 2.6 Hz, 1H, 1-CH₂^{Si}), 1.52 (dd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 6.5 Hz, 1H, 10b-CH), 1.60–1.67 (m, 1H, 2-CH₂^{Re}), 1.64 (qdd, J₁ = J₂ = J₃ = 7.4 Hz, 2H, Butyroxyl-β-CH₂), 1.69–1.76 (m, 1H, 2-CH₂^{Si}), 1.87 (dd, J₁ = J₂ = 1.0 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.89 (ddd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 11.8 Hz, J₃ = 8.3 Hz, 1H, 3-CH₂^{Re}), 1.93 (dddd, J₁ = 13.3 Hz, J₂ = 10.9 Hz, J₃ = 8.0 Hz, J₄ = 6.5 Hz, 1H, 1-CH₂^{Re}), 2.07 (s, 3H, Acetoxyl-α-CH₃), 2.08 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 4.7 Hz, 1H, 5-CH₂^{Re}), 2.13 (ddd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 5.0 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10a-CH), 2.23 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 7-OH), 2.23 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 2.26 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 3.60 (ddd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 3.3 Hz, J₃ = 1.2 Hz, 1H, 7-CH), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 6-CH), 4.99 (dd, J₁ = 11.9 Hz, J₂ = 4.7 Hz, 1H, 4-CH), 5.01 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H, 8-CH), 5.04 (ddd, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ -3.35 (TBS-CH₃), -3.30 (TBS-CH₃), 12.7 (5a-CH₃), 13.9 (Butyroxyl-γ-CH₃), 18.8 (Butyroxyl-β-CH₂), 18.9 (TBS-C), 19.9 (2-CH₂), 21.0 (Acetoxyl-α-CH₃), 24.0 (9-CH₃), 25.8 (3a-CH₃), 26.4 (TBS-CH₃), 29.3 (1-CH₂), 29.6 (3-CH₂), 36.7 (Butyroxyl-α-CH₂), 38.9 (5-CH₂), 40.0 (10a-CH), 44.9 (3a- or 5a-C), 45.5 (3a- or 5a-C), 51.8 (10b-CH), 70.3 (7-CH), 75.4 (4-CH), 77.8 (8-CH), 83.6 (6-CH), 134.9 (9-C), 135.7 (10-CH), 170.5 (Acetoxyl-Carbonyl-C), 173.4 (Butyroxyl-Carbonyl-C); IR ν 3500 (w), 2960 (m), 2930 (m), 2875 (w), 1735 (s), 1460 (w), 1370 (w), 1240 (s), 1185 (m), 1085 (s), 1050 (m), 1025 (w), 985 (m), 965 (m), 940 (w), 870 (m), 835 (s), 775 (m), 675 (w), 570 (w), 470 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₂₉H₅₁O₆Si ([M+H]⁺): 523.34494; gefunden: 523.34460.



Tris-Ester (±)-173: In einem verschließbaren Glasdruckgefäß wurde eine Lösung von (±)-172 (522.80 g/mol, 70 mg, 0.134 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (13.5 mL) bei Raumtemperatur mit *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 164 mg, 1.342 mmol, 10 equiv) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Anschließend wurde Buttersäureanhydrid (C₈H₁₄O₃, 158.19 g/mol, 0.963 g/mL, 0.66 mL, 636 mg, 4.018 mmol, 30 equiv) bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Die klare farblose Lösung wurde über Nacht bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstands durch

Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) lieferte (\pm)-**173** ($C_{33}H_{56}O_7Si$, 592.89 g/mol, 68 mg, 0.115 mmol, 86%) als farbloses Öl. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Interpretation eines 1H NOESY-Experiments; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a-CH₃ und 4-H/7-H/10-H/10b-H/5-H^{Re}, 3a-CH₃ und 4-H/10b-H/3-H^{Si}/1-H^{Re}, 10-H und 10b-H/1-H^{Si}, 6-H und 10a-H/5-H^{Si}, sowie 4-H und 5-H^{Re}. R_f 0.54 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); 1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 0.06 (s, 6H, TBS-CH₃), 0.84 (s, 9H, TBS-CH₃), 0.92 (s, 3H, 5a-CH₃), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, Butyroxyl- γ -CH₃), 0.93 (s, 3H, 3a-CH₃), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, Butyroxyl- γ -CH₃), 1.25 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1H, 5-CH₂^{Si}), 1.31 (ddd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 9.6 Hz, J₃ = 3.1 Hz, 1H, 3-CH₂^{Si}), 1.35 (ddd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 9.2 Hz, J₃ = 2.8 Hz, 1H, 1-CH₂^{Si}), 1.54 (dd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 6.5 Hz, 1H, 10b-CH), 1.58–1.68 (m, 5H, 2-CH₂^{Re}+Butyroxyl- β -CH₂+Butyroxyl- β -CH₂), 1.68–1.77 (m, 1H, 2-CH₂^{Si}), 1.85 (dd, J₁ = J₂ = 1.0 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.90 (ddd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 11.1 Hz, J₃ = 7.9 Hz, 1H, 3-CH₂^{Re}), 1.95 (dddd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 10.9 Hz, J₃ = 8.0 Hz, J₄ = 6.5 Hz, 1H, 1-CH₂^{Re}), 2.06 (s, 3H, Acetoxy- α -CH₃), 2.13 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 4.7 Hz, 1H, 5-CH₂^{Re}), 2.19 (ddd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10a-CH), 2.23 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl- α -CH₂), 2.26 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl- α -CH₂), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Butyroxyl- α -CH₂), 3.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6-CH), 4.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 7-CH), 4.98 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 4.7 Hz, 1H, 4-CH), 5.00 (br s, 1H, 8-CH), 5.10 (ddd, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 1.5 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10-CH); ^{13}C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ -3.3 (TBS-CH₃), -3.1 (TBS-CH₃), 12.8 (5a-CH₃), 13.8 (Butyroxyl- γ -CH₃), 13.9 (Butyroxyl- γ -CH₃), 18.4 (Butyroxyl- β -CH₂), 18.7 (TBS-C), 18.8 (Butyroxyl- β -CH₂), 20.0 (2-CH₂), 21.0 (Acetoxy- α -CH₃), 23.6 (9-CH₃), 25.8 (3a-CH₃), 26.3 (TBS-CH₃), 29.3 (1-CH₂), 29.6 (3-CH₂), 36.7 (Butyroxyl- α -CH₂), 36.9 (Butyroxyl- α -CH₂), 39.0 (5-CH₂), 39.7 (10a-CH), 45.5 (3a- or 5a-C), 45.6 (3a- or 5a-C), 51.9 (10b-CH), 72.9 (7-CH), 75.4 (4-CH), 75.8 (8-CH), 79.8 (6-CH), 133.9 (9-C), 136.6 (10-CH), 170.0 (Acetoxy-Carbonyl-C), 173.4 (Butyroxyl-Carbonyl-C), 173.6 (Butyroxyl-Carbonyl-C); IR v 2960 (m), 2930 (m), 2880 (w), 1735 (s), 1460 (w), 1370 (m), 1305 (w), 1230 (s), 1175 (s), 1090 (s), 1055 (m), 1005 (w), 975 (m), 940 (w), 865 (m), 835 (s), 775 (s), 690 (w), 605 (w), 485 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₃₃H₅₇O₇Si ([M+H]⁺): 593.38681; gefunden: 593.38670; HRMS (ESI) berechnet für C₃₃H₅₆O₇SiNa ([M+Na]⁺): 615.36875; gefunden: 615.36856.

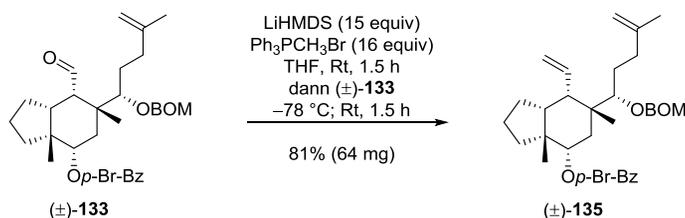


Tris-Ester (\pm)-87** und (\pm)-**174**:** Eine Lösung von (\pm)-**173** (592.89 g/mol, 48 mg, 81.0 μ mol, 1 equiv) in MeCN (9.7 mL) wurde in einem verschließbaren Polypropylen-Reaktionsgefäß auf 0 °C gekühlt. Fluorwasserstoffsäure (48–51% w/w HF in H₂O, 9.7 mL) wurde bei 0 °C zugegeben und das Gefäß mit einem Polypropylen-Schraubverschluss verschlossen. Die klare farblose Lösung wurde für zwei Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf 10 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 10 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 \times) und H₂O (1 \times) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des rohen farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1 zu 2:1) ergab (\pm)-**87** (C₂₇H₄₂O₇, 478.63 g/mol, 11.5 mg, 24.0 μ mol, 30%) und (\pm)-**174** (C₂₇H₄₂O₇, 478.63 g/mol, 25.0 mg, 52.2 μ mol, 64%) als farblose Öle, welche bei der Lagerung im Kühlschrank erstarrten. Die Zuordnung der Konstitution von **87** und **174** beruht auf der Interpretation von 1H NMR-, ^{13}C NMR-, ^{13}C DEPT-, 1H COSY- und $^1H^{13}C$ HSQC-Experimenten; Die Konstitutionsisomere **87** und **174** wurden durch die chemische Verschiebung und COSY-Korrelationen von 6-H (**87**: 3.84 ppm [dd: $^3J_{6-H-7-H}/^3J_{6-H-6-OH}$]; **174**: 5.15 ppm [d: $^3J_{6-H-7-H}$]) und 7-H (**87**: 4.84 ppm [dd: $^3J_{7-H-6-H}/^3J_{7-H-8-H}$]; **174**: 3.66 ppm [ddd: $^3J_{7-H-6-H}/^3J_{7-H-7-OH}/^3J_{7-H-8-H}$]) unterschieden. Die Zuordnung der relativen Konfiguration von **87** und **174** beruht auf der Interpretation von 1H NOESY-Experimenten; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a-CH₃ und 4-H/7-H/10b-H/5-H^{Re}, 3a-CH₃

und 4-H/10b-H/1-H^{Re}, 10-H und 10b-H/1-H^{Si}, 6-H und 10a-H/5-H^{Si}, 5-H^{Si} und 3-H^{Re}, 5-H^{Re} und 4-H, sowie 7-H und 8-H für **87** und **174**.

(±)-**87**: R_f 0.64 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); Smp. 54–56 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.94 (s, 3H, 3a-CH₃), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, Butyroxyl-γ-CH₃), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, Butyroxyl-γ-CH₃), 0.95 (s, 3H, 5a-CH₃), 1.31 (ddd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 9.4 Hz, J₃ = 3.2 Hz, 1H, 3-CH₂^{Si}), 1.35 (ddd, J₁ = 13.3 Hz, J₂ = 8.9 Hz, J₃ = 2.8 Hz, 1H, 1-CH₂^{Si}), 1.44 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 12.2 Hz, 1H, 5-CH₂^{Si}), 1.57 (dd, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 6.5 Hz, 1H, 10b-CH), 1.59–1.69 (m, 5H, 2-CH₂^{Re}+Butyroxyl-β-CH₂+Butyroxyl-β-CH₂), 1.69–1.79 (m, 1H, 2-CH₂^{Si}), 1.88 (dd, J₁ = J₂ = 1.0 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.88–1.94 (m, 1H, 3-CH₂^{Re}), 1.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 6-OH), 1.95 (dddd, J₁ = 13.3 Hz, J₂ = 10.7 Hz, J₃ = 8.2 Hz, J₄ = 6.5 Hz, 1H, 1-CH₂^{Re}), 2.07 (s, 3H, Acetoxyl-α-CH₃), 2.19 (ddd, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 5.1 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10a-CH), 2.21 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 4.6 Hz, 1H, 5-CH₂^{Re}), 2.25 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 2.28 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 2.29 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 2.32 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 3.84 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H, 6-CH), 4.84 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H, 7-CH), 5.04 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H, 8-CH), 5.05 (dd, J₁ = 12.2 Hz, J₂ = 4.6 Hz, 1H, 4-CH), 5.12 (ddd, J₁ = 5.1 Hz, J₂ = 1.2 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 12.2 (5a-CH₃), 13.7 (Butyroxyl-γ-CH₃), 13.9 (Butyroxyl-γ-CH₃), 18.5 (Butyroxyl-β-CH₂), 18.7 (Butyroxyl-β-CH₂), 19.9 (2-CH₂), 21.0 (Acetoxyl-α-CH₃), 24.0 (9-CH₃), 25.8 (3a-CH₃), 29.2 (1-CH₂), 29.5 (3-CH₂), 36.4 (Butyroxyl-α-CH₂), 36.8 (Butyroxyl-α-CH₂), 37.7 (5-CH₂), 40.0 (10a-CH), 44.5 (3a- or 5a-C), 45.7 (3a- or 5a-C), 51.4 (10b-CH), 72.5 (7-CH), 75.0 (4-CH), 75.4 (8-CH), 78.4 (6-CH), 134.1 (9-C), 136.5 (10-CH), 170.1 (Acetoxyl-Carbonyl-C), 173.55 (Butyroxyl-Carbonyl-C), 173.60 (Butyroxyl-Carbonyl-C); IR ν 3530 (w), 2965 (m), 2875 (w), 1730 (s), 1460 (w), 1370 (m), 1305 (w), 1235 (s), 1180 (s), 1085 (m), 1045 (m), 975 (m), 700 (w), 605 (w), 490 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₄₃O₇ ([M+H]⁺): 479.30033; gefunden: 479.29998; HRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₄₂O₇Na ([M+Na]⁺): 501.28227; gefunden: 501.28178.

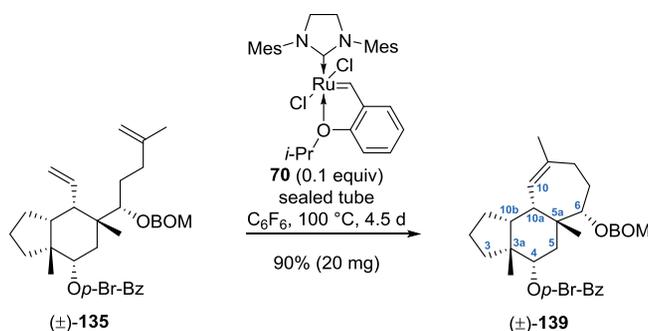
(±)-**174**: R_f 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); Smp. 57–59 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.92 (s, 3H, 3a-CH₃), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, Butyroxyl-γ-CH₃), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H, Butyroxyl-γ-CH₃), 0.97 (s, 3H, 5a-CH₃), 1.29 (ddd, J₁ = 13.1 Hz, J₂ = 9.6 Hz, J₃ = 3.2 Hz, 1H, 3-CH₂^{Si}), 1.35 (ddd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 9.2 Hz, J₃ = 2.7 Hz, 1H, 1-CH₂^{Si}), 1.39 (dd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1H, 5-CH₂^{Si}), 1.53 (dd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 6.5 Hz, 1H, 10b-CH), 1.58–1.68 (m, 5H, 2-CH₂^{Re}+Butyroxyl-β-CH₂+Butyroxyl-β-CH₂), 1.68 (dd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 4.7 Hz, 1H, 5-CH₂^{Re}), 1.69–1.76 (m, 1H, 2-CH₂^{Si}), 1.86–1.92 (m, 1H, 3-CH₂^{Re}), 1.88 (dd, J₁ = J₂ = 1.0 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.94 (dddd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 10.8 Hz, J₃ = 8.1 Hz, J₄ = 6.5 Hz, 1H, 1-CH₂^{Re}), 2.11 (s, 3H, Acetoxyl-α-CH₃), 2.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 7-OH), 2.20 (ddd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 5.2 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10a-CH), 2.22 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 2.25 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 2.33 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 2.35 (dt, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H, Butyroxyl-α-CH₂), 3.66 (ddd, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 6.0 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 7-CH), 4.96 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 4.7 Hz, 1H, 4-CH), 5.00 (dd, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 1.0 Hz, 1H, 8-CH), 5.08 (ddd, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 1.5 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10-CH), 5.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 6-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 13.3 (5a-CH₃), 13.8 (Butyroxyl-γ-CH₃), 18.6 (Butyroxyl-β-CH₂), 18.7 (Butyroxyl-β-CH₂), 19.9 (2-CH₂), 21.0 (Acetoxyl-α-CH₃), 24.2 (9-CH₃), 25.8 (3a-CH₃), 29.2 (1-CH₂), 29.5 (3-CH₂), 36.4 (Butyroxyl-α-CH₂), 36.7 (Butyroxyl-α-CH₂), 37.1 (5-CH₂), 39.9 (10a-CH), 44.0 (3a- or 5a-C), 45.6 (3a- or 5a-C), 51.3 (10b-CH), 69.3 (7-CH), 74.8 (4-CH), 78.9 (8-CH), 81.9 (6-CH), 134.8 (9-C), 135.6 (10-CH), 170.6 (Acetoxyl-Carbonyl-C), 173.7 (Butyroxyl-Carbonyl-C), 174.9 (Butyroxyl-Carbonyl-C); IR ν 3495 (w), 2965 (m), 2875 (w), 1730 (s), 1460 (w), 1370 (m), 1305 (w), 1235 (s), 1185 (s), 1085 (m), 1045 (m), 1025 (m), 990 (s), 975 (m), 695 (w), 605 (w), 575 (w), 485 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₂₇H₄₃O₇ ([M+H]⁺): 479.30033; gefunden: 479.30005.



Dien (±)-135: Zu einer Lösung von Hexamethyldisilazan (HMDS, C₆H₁₉NSi₂, 161.39 g/mol, 0.78 g/mL, 0.518 mL, 404 mg, 2.50 mmol, 18.8 equiv) in THF (1.0 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, 2.5 M

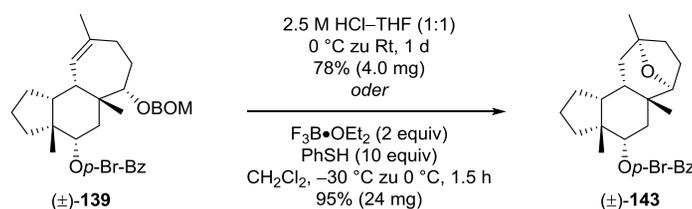
in *n*-Hexan, 1.0 mL, 2.50 mmol, 18.8 equiv) gegeben. Die resultierende klare farblose Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS, 1 M in THF-*n*-Hexan (5:4) [unter Annahme eines vollständigen Umsatzes der Edukte]) wurde für 20 Minuten bei 0 °C gerührt und umgehend in der folgenden Wittig-Reaktion eingesetzt.

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (Ph₃PCH₃Br, C₁₉H₁₈BrP, 357.22 g/mol, 760 mg, 2.13 mmol, 16 equiv) und THF (22.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS, 1 M in THF-*n*-Hexan (5:4), 2.0 mL, 2.0 mmol, 15 equiv) gegeben. Die resultierende leuchtend gelbe Suspension wurde für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung von (±)-**133** (597.58 g/mol, 79.5 mg, 0.133 mmol, 1 equiv) in THF (4 mL) wurde bei -78 °C in einem kontinuierlichen Fluss entlang der Gefäßwand zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hellgelbe Suspension wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und mit Kieselgel (10 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan-Ethylacetat: 200:1 zu 100:1) wurde (±)-**135** (C₃₄H₄₃BrO₄, 595.61 g/mol, 64 mg, 0.107 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.30 (Cyclohexan-Ethylacetat: 20:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.01 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.48 (dd, J₁ = 12.2 Hz, J₂ = 9.9 Hz, 1H), 1.53–1.79 (m, 8H), 1.64 (s, 3H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.15 (dd, J₁ = J₂ = 7.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J₁ = 14.2 Hz, J₂ = 10.9 Hz, J₃ = 5.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J₁ = 7.1 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, J₁ = 16.8 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 7.4 Hz, 1H), 5.88 (ddd, J₁ = 16.8 Hz, J₂ = 10.8 Hz, J₃ = 10.1 Hz, 1H), 7.22–7.36 (m, 5H), 7.55–7.60 (m, 2H), 7.85–7.90 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 18.1 (CH₃), 20.9 (CH₂), 22.7 (CH₃), 27.7 (CH₃), 28.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 33.2 (CH₂), 35.9 (CH₂), 43.5 (C), 45.9 (C), 47.0 (CH), 50.3 (CH), 70.1 (CH₂), 78.7 (CH), 87.3 (CH), 97.0 (CH₂), 110.1 (CH₂), 118.2 (CH₂), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (C), 128.4 (CH), 129.9 (C), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 138.1 (CH), 138.2 (C), 146.0 (C), 165.8 (C); IR ν 3070 (w), 2960 (s), 2875 (s), 1715 (s), 1650 (w), 1590 (s), 1485 (m), 1455 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1285 (s), 1170 (s), 1115 (s), 1040 (s), 1010 (s), 965 (m), 915 (m), 845 (m), 755 (s), 735 (s), 695 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₃₄H₄₄BrO₄ ([M+H]⁺): 595.24175; gefunden: 595.24221; HRMS (ESI) berechnet für C₃₄H₄₄⁸¹BrO₄ ([M+H]⁺): 597.23970; gefunden: 597.24013; HRMS (ESI) berechnet für C₃₄H₄₃BrO₄Na ([M+Na]⁺): 617.22369; gefunden: 617.22449; HRMS (ESI) berechnet für C₃₄H₄₃⁸¹BrO₄Na ([M+Na]⁺): 619.22165; gefunden: 619.22267.



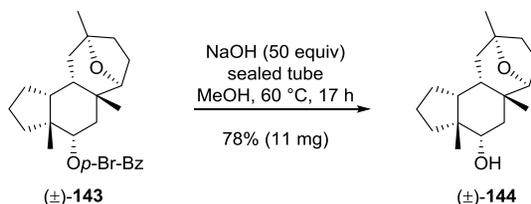
Cyclohepta[e]hydrindanoid (±)-139: In einem verschließbaren Glasdruckgefäß wurde eine Lösung von (±)-**135** (595.61 g/mol, 24 mg, 40.3 μmol, 1 equiv) in Hexafluorbenzen (2 mL, verwendet-wie-gekauft C₆F₆ wurde entgast, indem ein Argon-Strom für eine Stunde durch das Lösungsmittel geleitet wurde) bei Raumtemperatur mit dem Hoveyda-Grubbs-Katalysator 2. Generation (**70**) (C₃₁H₃₈Cl₂N₂ORu, 626.62 g/mol, 2.5 mg, 4.0 μmol, 0.1 equiv) versetzt. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (100 °C) platziert. Die klare hellgrüne Lösung wurde für 4.5 Tage bei 100 °C gerührt. Die resultierende dunkelbraune Suspension wurde mit CH₂Cl₂ in einen Rundkolben überführt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das rohe dunkelbraune Öl in Cyclohexan gelöst. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat: 200:1 zu 100:1) ergab (±)-**139** (C₃₂H₃₉BrO₄, 567.55 g/mol, 20.5 mg, 36.1 μmol, 90%) als farbloses Öl. Die Zuordnung der relativen Konfiguration beruht auf der Interpretation eines ¹H NMR

NOESY-Experiments; NOE-Korrelationen sind sichtbar zwischen 5a-CH₃ und 4-H/6-H/10a-H/10b-H/5-H^{Re}, 3a-CH₃ und 4-H/10b-H/3-H^{Si}, 10-H und 2-H^{Re}/3-H^{Re}, sowie 10a-H und 10b-H. R_f 0.24 (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.03 (s, 3H, 3a-CH₃), 1.14 (s, 3H, 5a-CH₃), 1.50 (ddd, J₁ = 12.9 Hz, J₂ = 4.9 Hz, J₃ = 1.2 Hz, 1H, 5-CH₂^{Re}), 1.50–1.57 (m, 1H, 3-CH₂^{Si}), 1.66–1.72 (m, 1H, 1-CH₂^{Si}), 1.73 (s, 3H, 9-CH₃), 1.74–1.90 (m, 3H, 2-CH₂+7-CH₂^{Si}), 1.95–2.07 (m, 4H, 1-CH₂^{Re}+5-CH₂^{Si}+7-CH₂^{Re}+8-CH₂^{Si}), 2.07–2.16 (m, 2H, 10b-CH+3-CH₂^{Re}), 2.16–2.24 (m, 1H, 8-CH₂^{Re}), 2.42 (dd, J₁ = J₂ = 5.7 Hz, 1H, 10a-CH), 3.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 6-CH), 4.60 (s, 2H, 6''-CH₂), 4.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 6'-CH₂), 4.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 6'-CH₂), 5.21 (ddd, J₁ = 5.7 Hz, J₂ = 1.5 Hz, J₃ = 1.0 Hz, 1H, 10-CH), 5.35 (dd, J₁ = 12.3 Hz, J₂ = 4.9 Hz, 1H, 4-CH), 7.22–7.33 (m, 5H, Ph-CH), 7.54–7.59 (m, 2H, C₆H₄Br-CH), 7.85–7.90 (m, 2H, C₆H₄Br-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 22.7 (2-CH₂), 24.9 (7-CH₂), 25.5 (5a-CH₃), 27.1 (9-CH₃), 27.9 (3a-CH₃), 28.6 (1-CH₂), 29.0 (8-CH₂), 30.5 (5-CH₂), 33.2 (3-CH₂), 43.2 (10a-CH), 44.2 (3a- or 5a-C), 46.1 (3a- or 5a-C), 48.0 (10b-CH), 70.1 (6''-CH₂), 79.3 (4-CH), 85.2 (6-CH), 95.1 (6'-CH₂), 124.0 (10-CH), 127.80 (Ph-CH), 127.85 (C₆H₄Br-C), 127.90 (Ph-CH), 128.5 (Ph-CH), 130.1 (C₆H₄Br-C), 131.2 (C₆H₄Br-CH), 131.8 (C₆H₄Br-CH), 138.08 (9- or Ph-C), 138.10 (9- or Ph-C), 165.8 (Ester-Carbonyl-C); IR ν 2955 (s), 2875 (s), 1715 (s), 1590 (s), 1485 (m), 1455 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1285 (s), 1170 (m), 1115 (s), 1035 (s), 970 (m), 925 (w), 910 (w), 845 (m), 755 (s), 735 (s), 695 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₄₃BrO₄N ([M+NH₄]⁺): 584.23700; gefunden: 584.23885; HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₄₃⁸¹BrO₄N ([M+NH₄]⁺): 586.23495; gefunden: 586.23672. HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₃₉BrO₄Na ([M+Na]⁺): 589.19239; gefunden: 589.19485; HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₃₉⁸¹BrO₄Na ([M+Na]⁺): 591.19035; gefunden: 591.19291.

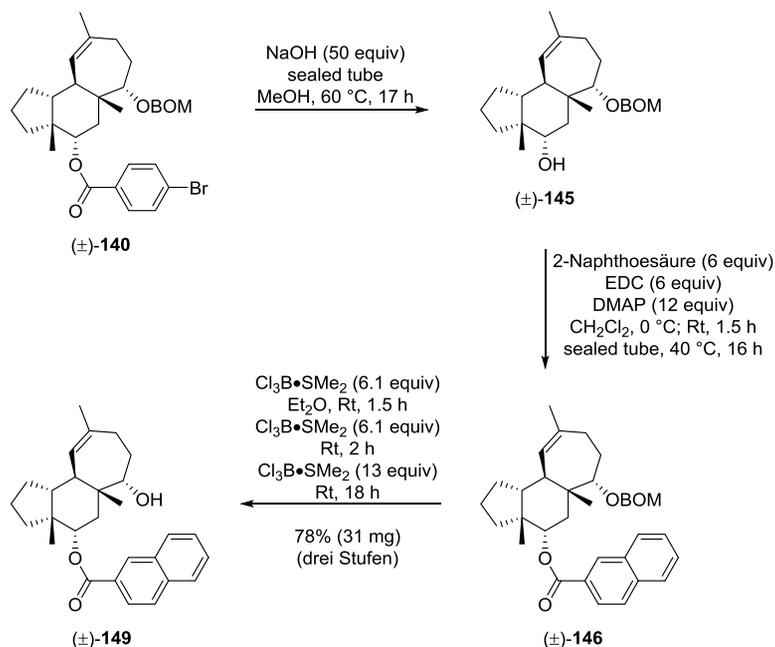


Ether (±)-143: Transannulare Veretherung vermittelt durch wässrige HCl-THF. Zu einer Lösung von (±)-139 (567.55 g/mol, 6.5 mg, 11.45 μmol, 1 equiv) in THF (2 mL) und H₂O (1 mL) wurde bei 0 °C wässrige HCl-Lösung (5 M in H₂O, 1 mL) gegeben. Das Kühlbad wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die klare farblose Lösung für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Das einphasige Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und Et₂O verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (2×) extrahiert und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der farblose Rückstand durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) gereinigt, um (±)-143 (C₂₄H₃₁BrO₃, 447.41 g/mol, 4.0 mg, 8.94 μmol, 78%) als farbloses Öl zu erhalten. **Transannulare Veretherung vermittelt durch Bortrifluoriddiethyletherat und Thiophenol.** Zu einer Lösung von (±)-139 (567.55 g/mol, 32 mg, 56.4 μmol, 1 equiv) und Thiophenol (C₆H₆S, 110.18 g/mol, 1.08 g/mL, 58 μL, 63 mg, 568 μmol, 10 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde bei -30 °C Bortrifluoriddiethyletherat (F₃B•OEt₂, C₄H₁₀BF₃O, 47% w/w BF₃, 7.5 mg BF₃, 141.93 g/mol, 1.12 g/mL, 14 μL, 15.7 mg, 110.5 μmol, 2 equiv) gegeben. Die klare Lösung wurde für 1.5 Stunden gerührt und dabei langsam im Kühlbad auf 0 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 15 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 20:1) wurde (±)-143 (C₂₄H₃₁BrO₃, 447.41 g/mol, 24 mg, 53.6 μmol, 95%) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.96 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (dd, J₁ = 12.2 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 1.41 (ddd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 5.4 Hz, J₃ = 1.3 Hz, 1H), 1.47–1.68 (m, 7H), 1.71–1.81 (m, 1H), 1.82–1.93 (m, 2H), 1.94–2.06 (m, 2H), 2.12 (dd, J₁ = J₂ = 7.3 Hz, 1H), 2.29 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 12.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 5.4 Hz, 1H), 7.55–7.59 (m, 2H), 7.85–7.89 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 20.8 (CH₃), 21.4 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 27.0 (CH₃), 28.3 (CH₃), 31.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.2 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.1 (CH), 39.0 (C), 46.1 (CH), 46.6 (C), 79.2

(CH), 80.6 (C), 84.4 (CH), 127.9 (C), 130.0 (C), 131.2 (CH), 131.8 (CH), 165.9 (C); IR ν 2965 (m), 2925 (m), 2880 (m), 1715 (s), 1590 (s), 1470 (m), 1450 (m), 1395 (m), 1380 (m), 1285 (s), 1235 (m), 1170 (m), 1115 (s), 1085 (s), 1035 (s), 1010 (s), 960 (m), 920 (m), 850 (m), 810 (w), 755 (s), 735 (s) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BrO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 447.15293; gefunden: 447.15161; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}^{81}\text{BrO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 449.15089; gefunden: 449.14954; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrO}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 469.13488; gefunden: 469.13412; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}^{81}\text{BrO}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 471.13283; gefunden: 471.13195.



Alkohol (±)-144: In einem verschließbaren Glasdruckgefäß wurde frisch gemörseretes Natriumhydroxid (NaOH, 40.00 g/mol, 107 mg, 2.68 mmol, 50 equiv) mit trockenem MeOH (6.8 mL) versetzt. Die Suspension wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Bei 0 °C wurde eine Lösung von (±)-**143** ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrO}_3$, 447.41 g/mol, 24.0 mg, 53.6 μmol , 1 equiv) in trockenem MeOH (6.8 mL) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach Rühren für 17 Stunden bei 60 °C wurde die hellgelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und mit Kieselgel (1 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1 zu 1:1) lieferte (±)-**144** ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$, 264.41 g/mol, 11.0 mg, 41.6 μmol , 78%) als farblosen Feststoff. Die Kristallisation von **144** aus Et_2O (5 mL) durch langsame Verdunstung unter Umgebungsatmosphäre ergab farblose Platten des Monohydrats von **144**.²⁵⁵ R_f 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); Smp. (Monohydrat) 117–119 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.83 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.22 (ddd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, 1H), 1.30–1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.42–1.76 (m, 9H), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.92–1.99 (m, 2H), 2.13 (dd, $J_1 = 13.0$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 21.0 (CH_3), 21.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 27.1 (CH_3), 28.3 (CH_3), 31.6 (CH_2), 34.2 (CH_2), 35.0 (CH_2), 37.0 (CH_2), 37.3 (CH), 38.9 (C), 45.8 (CH), 48.2 (C), 75.0 (CH), 80.5 (C), 84.6 (CH); IR ν 3435 (m), 2955 (s), 2925 (s), 2870 (s), 1470 (s), 1450 (s), 1375 (s), 1340 (w), 1255 (w), 1235 (m), 1165 (w), 1100 (m), 1085 (s), 1030 (s), 1010 (s), 1000 (m), 925 (w), 865 (w), 810 (m), 730 (m) cm^{-1} ; Anal. berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 72.3; H, 10.7; gefunden: C, 72.1; H, 10.4; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 265.21621; gefunden: 265.21672.

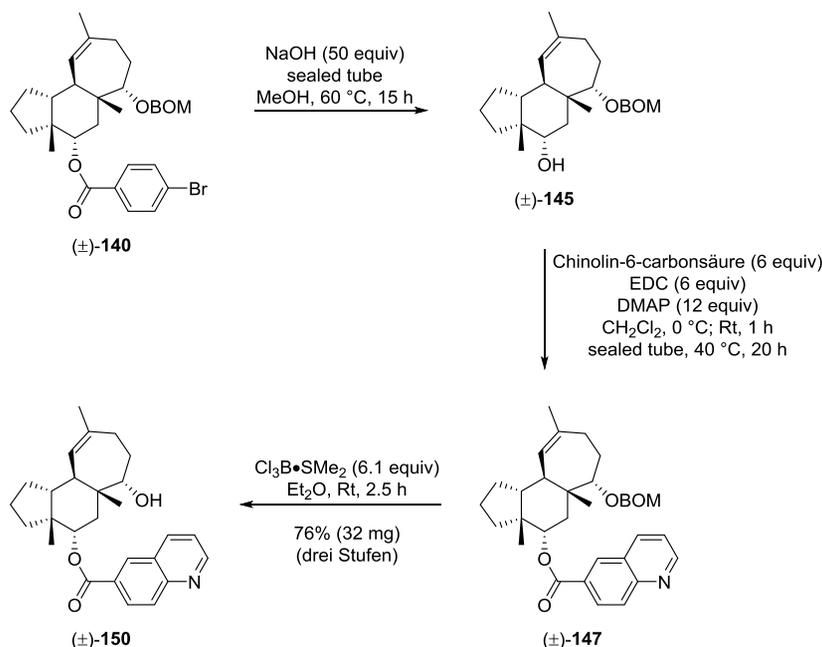


Napthoat (±)-149: Die folgende Prozedur wurde einmalig durchgeführt und ist nicht optimiert. Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde bei Raumtemperatur mit einer Suspension von frisch gemörsertem Natriumhydroxid (NaOH, 40.00 g/mol, 190 mg, 4.75 mmol, 50 equiv) und trockenem MeOH (12 mL) befüllt. Das Gemisch wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung von (±)-140 (C₃₂H₃₉BrO₄, 567.55 g/mol, 54.0 mg, 95.1 μmol, 1 equiv) in trockenem MeOH (12 mL) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach Rühren für 17 Stunden bei 60 °C wurde die hellgelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt. Das zweiphasige Gemisch wurde einmal mit wässriger NH₄Cl-Lösung (3.5 M in H₂O) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und mit Kieselgel (1 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) wurde (±)-145 (C₂₅H₃₆O₃, 384.56 g/mol, 35.0 mg) als farbloses Öl erhalten, welches NMR-sichtbare, aber untrennbare Verunreinigungen (etwa 10%) enthält. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1).

In einem verschließbaren Glasdruckgefäß wurde eine Suspension von 2-Napthoesäure (C₁₁H₈O₂, 172.18 g/mol, 94 mg, 545.9 μmol, 6 equiv) und CH₂Cl₂ (2 mL) bei Raumtemperatur mit *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 133 mg, 1.089 mmol, 12 equiv) versetzt. Das Gemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Bei 0 °C wurde *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, C₈H₁₈ClN₃, 191.70 g/mol, 105 mg, 547.7 μmol, 6 equiv) zugegeben und die resultierende Suspension für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung von (±)-145 (384.56 g/mol, 35.0 mg, Reinsubstanz angenommen, 91.0 μmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurde bei 0 °C zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare Reaktionslösung für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (40 °C) platziert. Nach Rühren für 16 Stunden bei 40 °C wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 100:1 zu 50:1) ergab (±)-146 (C₃₆H₄₂O₄, 538.73 g/mol, 48.0 mg) als farbloses Öl, welches NMR-sichtbare, aber untrennbare Verunreinigungen (etwa 10%) enthält. R_f 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1).

Zu einer Lösung von (±)-146 (538.73 g/mol, 48.0 mg, Reinsubstanz angenommen, 89.1 μmol, 1 equiv) in Et₂O (9 mL) wurde bei Raumtemperatur Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in CH₂Cl₂, 0.27 mL, 540 μmol,

6.1 equiv) gegeben. Die trübe weiße Reaktionslösung wurde für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zusätzlicher Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in CH_2Cl_2 , 0.27 mL, 540 μmol , 6.1 equiv) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Weiterer Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in CH_2Cl_2 , 0.58 mL, 1.160 mmol, 13 equiv) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Reaktionsgemisch bestand aus einem an der Gefäßwand anhaftenden farblosen Feststoff und einer überstehenden klaren Lösung. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 50:1 zu 20:1) wurde (\pm)-**149** ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_3$, 418.58 g/mol, 31.0 mg, 74.1 μmol , 78%, drei Stufen von (\pm)-**140**) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.24 (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.97 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.44 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, $J_3 = 3.1$ Hz, 1H), 1.52–1.71 (m, 3H+OH), 1.68 (dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 1.71–1.90 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.99 (dddd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 7.4$ Hz, $J_4 = 6.8$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 12.1$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J_1 = 11.5$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, 1H), 3.46 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 5.39 (dd, $J_1 = 12.1$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 18.2 (CH_3), 20.0 (CH_2), 25.7 (CH_2), 26.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 28.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 35.3 (CH_2), 37.7 (CH), 41.1 (C), 46.0 (C), 51.4 (CH), 77.7 (CH), 78.4 (CH), 125.4 (CH), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 128.20 (CH), 128.25 (CH), 128.30 (C), 129.5 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 132.6 (C), 135.6 (C), 139.5 (C), 166.8 (C); IR ν 3505 (w), 2960 (m), 2925 (m), 2875 (w), 1695 (s), 1470 (w), 1375 (m), 1285 (s), 1230 (s), 1195 (s), 1130 (m), 1095 (m), 1050 (w), 1020 (w), 965 (m), 910 (m), 865 (w), 825 (w), 780 (s), 760 (m), 730 (s), 475 (m) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 419.25807; gefunden: 419.25795.

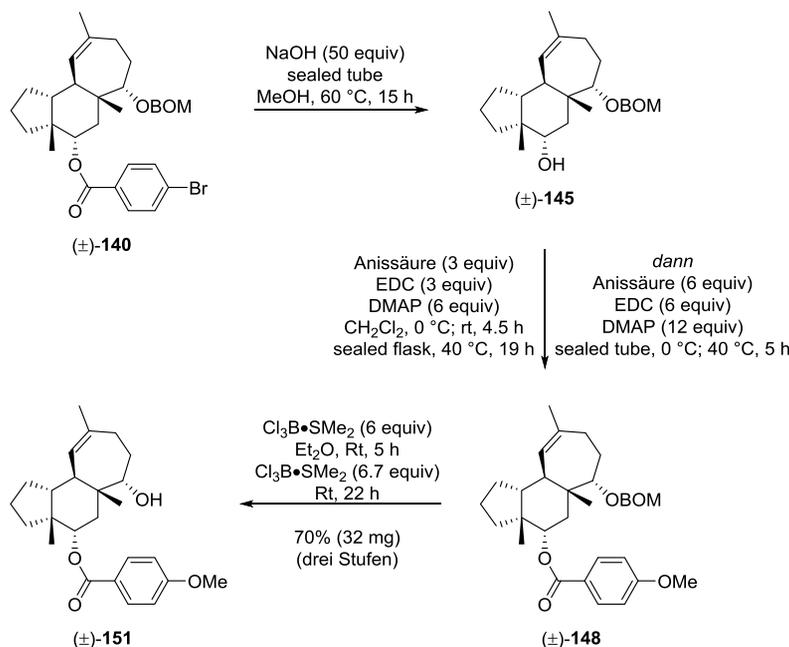


Chinolincarboxylat (\pm)-150: Die folgende Prozedur wurde einmalig durchgeführt und ist nicht optimiert. Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde bei Raumtemperatur mit einer Suspension von frisch gemörsertem Natriumhydroxid (NaOH , 40.00 g/mol, 200 mg, 5.00 mmol, 50 equiv) und trockenem MeOH (12.5 mL) befüllt. Das Gemisch wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung von (\pm)-**140** ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{BrO}_4$, 567.55 g/mol, 57.0 mg, 100.4 μmol , 1 equiv) in trockenem MeOH (13 mL) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach Rühren für 15 Stunden bei 60 °C wurde die hellgelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt. Das zweiphasige

Gemisch wurde einmal mit wässriger NH_4Cl -Lösung (3.5 M in H_2O) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und mit Kieselgel (1 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) wurde (\pm)-**145** ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3$, 384.56 g/mol, 38.0 mg) als farbloses Öl erhalten, welches NMR-sichtbare, aber untrennbare Verunreinigungen (etwa 10%) enthält. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1).

In einem verschließbaren Glasdruckgefäß wurde eine Suspension von Chinolin-6-carbonsäure ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$, 173.17 g/mol, 103 mg, 594.8 μmol , 6 equiv) und CH_2Cl_2 (2 mL) bei Raumtemperatur mit *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 145 mg, 1.187 mmol, 12 equiv) versetzt. Das Gemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Bei 0 °C wurde *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClN}_3$, 191.70 g/mol, 114 mg, 594.7 μmol , 6 equiv) zugegeben und die resultierende Suspension für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Eine Lösung von (\pm)-**145** (384.56 g/mol, 38.0 mg, Reinsubstanz angenommen, 98.8 μmol , 1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde bei 0 °C zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (40 °C) platziert. Nach Rühren für 20 Stunden bei 40 °C wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und mit Kieselgel (1 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) ergab (\pm)-**147** ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_4$, 539.72 g/mol, 46.0 mg) als farbloses Öl, welches NMR-sichtbare, aber untrennbare Verunreinigungen (etwa 10%) enthielt. R_f 0.47 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1).

Zu einer Lösung von (\pm)-**147** (539.72 g/mol, 46.0 mg, Reinsubstanz angenommen, 85.2 μmol , 1 equiv) in Et_2O (8.5 mL) wurde bei Raumtemperatur Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in CH_2Cl_2 , 0.26 mL, 520 μmol , 6.1 equiv) gegeben. Die trübe weiße Reaktionslösung wurde für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Reaktionsgemisch bestand aus einem an der Gefäßwand anhaftenden farblosen Feststoff und einer überstehenden klaren Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1 zu 2:1) wurde (\pm)-**150** ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3$, 419.57 g/mol, 32.0 mg, 76.3 μmol , 76%, drei Stufen von (\pm)-**140**) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.40 (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.97 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.44 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, $J_3 = 3.0$ Hz, 2H), 1.56–1.72 (m, 3H+OH), 1.72–1.90 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.99 (dddd, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz, $J_4 = 6.8$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 12.2$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 12.4$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J_1 = J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 5.40 (dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.00 (dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 18.2 (CH_3), 19.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.2 (CH_3), 28.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 35.3 (CH_2), 37.7 (CH), 41.1 (C), 46.0 (C), 51.4 (CH), 78.2 (CH), 78.3 (CH), 121.9 (CH), 127.5 (C), 129.0 (C), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.1 (CH), 130.9 (CH), 137.6 (CH), 139.5 (C), 150.1 (C), 152.5 (CH), 166.1 (C); IR ν 3370 (w), 2960 (m), 2925 (m), 2875 (w), 1710 (s), 1625 (w), 1460 (w), 1375 (m), 1360 (w), 1325 (m), 1275 (s), 1245 (s), 1190 (m), 1120 (w), 1095 (m), 1055 (w), 1020 (w), 965 (m), 910 (m), 850 (m), 800 (w), 785 (s), 730 (s) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 420.25332; gefunden: 420.25350.

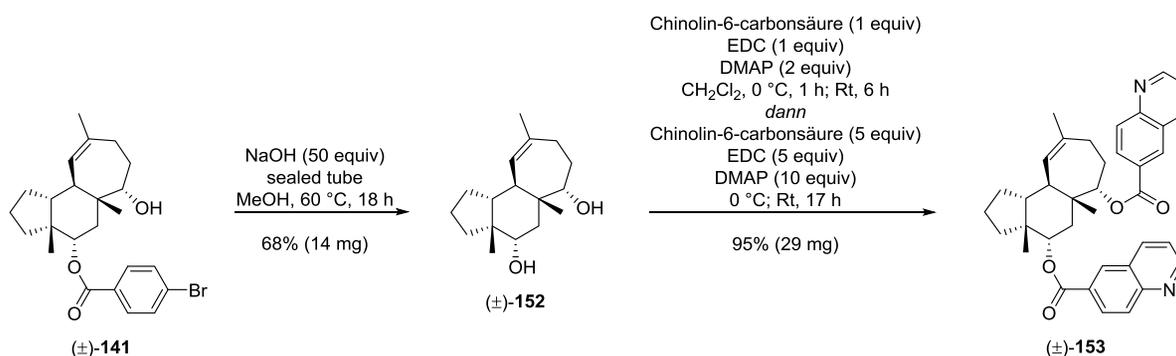


Methoxybenzoat (±)-151: Die folgende Prozedur wurde einmalig durchgeführt und ist nicht optimiert. Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde bei Raumtemperatur mit einer Suspension von frisch gemörsertem Natriumhydroxid (NaOH, 40.00 g/mol, 229 mg, 5.725 mmol, 50 equiv) und trockenem MeOH (14.5 mL) befüllt. Das Gemisch wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung von (±)-140 (C₃₂H₃₉BrO₄, 567.55 g/mol, 65.0 mg, 114.5 μmol, 1 equiv) in trockenem MeOH (14.5 mL) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach Rühren für 15 Stunden bei 60 °C wurde die hellgelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH₂Cl₂ in einen Scheidetrichter überführt. Das zweiphasige Gemisch wurde einmal mit wässriger NH₄Cl-Lösung (3.5 M in H₂O) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und mit Kieselgel (1 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) wurde (±)-145 (C₂₅H₃₆O₃, 384.56 g/mol, 44.0 mg) als farbloses Öl erhalten, welches NMR-sichtbare, aber untrennbare Verunreinigungen (etwa 10%) enthielt. R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1).

Zu einer Suspension von Anissäure (C₈H₈O₃, 152.15 g/mol, 52 mg, 341.8 μmol, 3 equiv) und CH₂Cl₂ (2 mL) wurde bei Raumtemperatur *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 84 mg, 687.6 μmol, 6 equiv) gegeben. Das Gemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Bei 0 °C wurde *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, C₈H₁₈ClN₃, 191.70 g/mol, 66 mg, 344.3 μmol, 3 equiv) zugegeben und die resultierende Suspension für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung von (±)-145 (384.56 g/mol, 44.0 mg, Reinsubstanz angenommen, 114.4 μmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) wurde bei 0 °C zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die klare Reaktionslösung für 4.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gefäß wurde mit einem Kunststoffstopfen verschlossen und das Reaktionsgemisch für 19 Stunden bei 40 °C gerührt. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC) einen unvollständigen Umsatz des Eduktes anzeigte, wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C mit CH₂Cl₂ (1 mL) in ein verschließbares Glasdruckgefäß überführt, welches einen Überschuss an Reagenzien enthielt [Anissäure (C₈H₈O₃, 152.15 g/mol, 104 mg, 683.5 μmol, 6 equiv); DMAP (C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 168 mg, 1.375 mmol, 12 equiv); EDC (C₈H₁₈ClN₃, 191.70 g/mol, 132 mg, 688.6 μmol, 6 equiv); hergestellt in CH₂Cl₂ (2 mL), wie oben beschrieben]. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (40 °C) platziert. Nach Rühren für fünf Stunden bei 40 °C wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung, H₂O und CH₂Cl₂ verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und mit Kieselgel (1 g) versetzt, um eine Suspension zu

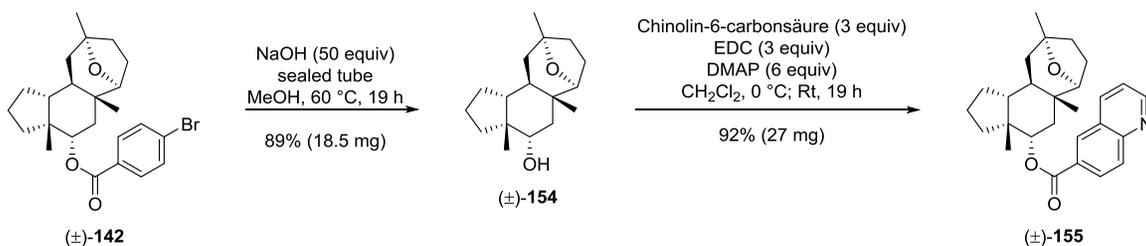
erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 50:1 zu 20:1) ergab (\pm)-**148** ($C_{33}H_{42}O_5$, 518.69 g/mol, 57.0 mg) als farbloses Öl, welches NMR-sichtbare, aber untrennbare Verunreinigungen (etwa 10%) enthielt. R_f 0.44 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1).

Zu einer Lösung von (\pm)-**148** (518.69 g/mol, 57.0 mg, Reinsubstanz angenommen, 109.9 μ mol, 1 equiv) in Et_2O (11 mL) wurde bei Raumtemperatur Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in CH_2Cl_2 , 0.33 mL, 660 μ mol, 6 equiv) gegeben. Die trübe weiße Reaktionslösung wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zusätzlicher Bortrichlorid-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in CH_2Cl_2 , 0.37 mL, 740 μ mol, 6.7 equiv) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und das Reaktionsgemisch für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Reaktionsgemisch bestand aus einem an der Gefäßwand anhaftenden farblosen Feststoff und einer überstehenden klaren Lösung. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 10:1) wurde (\pm)-**151** ($C_{25}H_{34}O_4$, 398.54 g/mol, 32.0 mg, 80.3 μ mol, 70%, drei Stufen von (\pm)-**140**) als farbloses Öl erhalten. R_f 0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat: 5:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.94 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.38 (dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 1.44 (ddd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, $J_3 = 2.4$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz, 1H), 1.53–1.68 (m, 3H+OH), 1.68–1.88 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.96 (dddd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, $J_3 = 7.3$ Hz, $J_4 = 6.8$ Hz, 1H), 2.08 (ddd, $J_1 = 12.4$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J_1 = 12.7$ Hz, $J_2 = 12.1$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J_1 = J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.80 (br s, 1H), 5.28 (dd, $J_1 = 12.1$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 6.88–6.93 (m, 2H), 7.94–7.99 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 18.2 (CH_3), 19.9 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.1 (CH_3), 28.5 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 35.3 (CH_2), 37.7 (CH), 41.0 (C), 45.9 (C), 51.3 (CH), 55.5 (CH_3), 77.1 (CH), 78.3 (CH), 113.6 (CH), 123.4 (C), 130.2 (CH), 131.6 (CH), 139.4 (C), 163.3 (C), 166.4 (C); IR ν 3305 (w), 2960 (m), 2925 (m), 2875 (w), 1690 (m), 1605 (s), 1510 (m), 1445 (w), 1375 (w), 1315 (m), 1285 (s), 1255 (s), 1165 (s), 1105 (s), 1030 (m), 965 (m), 910 (m), 845 (m), 770 (s), 730 (s), 695 (m), 605 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $C_{25}H_{35}O_4$ ($[M+H]^+$): 399.25299; gefunden: 399.25366.



Bis-Chinolin-carboxylat (\pm)-153: Die folgende Prozedur wurde einmalig durchgeführt und ist nicht optimiert. Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde bei Raumtemperatur mit einer Suspension von frisch gemörsertem Natriumhydroxid ($NaOH$, 40.00 g/mol, 156 mg, 3.90 mmol, 49.9 equiv) und trockenem MeOH (9.9 mL) befüllt. Das Gemisch wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung von (\pm)-**141** ($C_{24}H_{31}BrO_3$, 447.41 g/mol, 35.0 mg, 78.2 μ mol, 1 equiv) in trockenem MeOH (9.9 mL) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach Rühren für 18 Stunden bei 60 °C wurde die hellgelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt. Das zweiphasige Gemisch wurde einmal mit wässriger NH_4Cl -Lösung (3.5 M in H_2O) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1 zu 1:1) wurde (\pm)-**152** ($C_{17}H_{28}O_2$, 264.41 g/mol, 14.0 mg, 53.0 μ mol, 68%) als farbloser Feststoff erhalten. R_f 0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:1); Smp. nicht bestimmt.

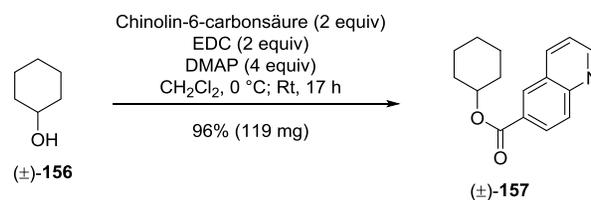
Zu einer Suspension von Chinolin-6-carbonsäure ($C_{10}H_7NO_2$, 173.17 g/mol, 9.2 mg, 53.1 μ mol, 1 equiv) und CH_2Cl_2 (1 mL) wurde bei Raumtemperatur *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, $C_7H_{10}N_2$, 122.17 g/mol, 12.9 mg, 105.6 μ mol, 2 equiv) gegeben. Das Gemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Bei 0 °C wurde *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, $C_8H_{18}ClN_3$, 191.70 g/mol, 10.2 mg, 53.2 μ mol, 1 equiv) zugegeben und die resultierende Suspension für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Eine Lösung von (\pm)-**152** (264.41 g/mol, 14.0 mg, 53.0 μ mol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) wurde bei 0 °C zugegeben. Die klare Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei 0 °C und für sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC) die Bildung zweier Mono-Ester und des Bis-Esters (\pm)-**153** anzeigte, wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C mit CH_2Cl_2 (1 mL) in einen Rundkolben überführt, welcher einen Überschuss an Reagenzien enthielt [Chinolin-6-carbonsäure ($C_{10}H_7NO_2$, 173.17 g/mol, 45.8 mg, 264.5 μ mol, 5 equiv); DMAP ($C_7H_{10}N_2$, 122.17 g/mol, 64.7 mg, 529.6 μ mol, 10 equiv); EDC ($C_8H_{18}ClN_3$, 191.70 g/mol, 50.7 mg, 264.5 μ mol, 5 equiv); hergestellt in CH_2Cl_2 (1 mL), wie oben beschrieben]. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune Lösung wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und mit Kieselgel (1 g) versetzt, um eine Suspension zu erhalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende pulverförmige Feststoff auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1 zu 0:1) ergab (\pm)-**153** ($C_{37}H_{38}N_2O_4$, 574.72 g/mol, 29.0 mg, 50.5 μ mol, 95%; 65%, zwei Stufen von (\pm)-**141**) als farbloses Öl. R_f 0.32 (Ethylacetat); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.06 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.54 (ddd, $J_1 = 12.5$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 1.62–1.73 (m, 2H), 1.77 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.84–2.17 (m, 6H), 2.04 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 12.1$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 5.02 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J_1 = 12.1$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.17–8.22 (m, 3H), 8.26 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 9.02 (dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz) δ 18.0 (CH₃), 20.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.9 (CH₃), 26.2 (CH₃), 26.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 35.1 (CH₂), 38.8 (CH), 40.7 (C), 46.1 (C), 51.4 (CH), 77.2 (CH), 81.7 (CH), 121.9 (CH), 122.1 (CH), 127.4 (C), 127.7 (C), 128.7 (C), 128.8 (C), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 137.50 (CH), 137.55 (CH), 139.9 (C), 150.1 (C), 150.2 (C), 152.5 (CH), 152.8 (CH), 165.0 (C), 166.0 (C); IR ν 2960 (w), 2930 (w), 2875 (w), 1710 (s), 1625 (w), 1460 (w), 1360 (w), 1325 (m), 1270 (s), 1245 (s), 1180 (s), 1120 (m), 1095 (m), 970 (m), 905 (m), 845 (m), 785 (m), 730 (s), 645 (w), 475 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $C_{37}H_{39}N_2O_4$ ($[M+H]^+$): 575.29043; gefunden: 575.29150.



Chinolincarboxylat (\pm)-155: Die folgende Prozedur wurde einmalig durchgeführt und ist nicht optimiert. Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde bei Raumtemperatur mit einer Suspension von frisch gemörsertem Natriumhydroxid (NaOH, 40.00 g/mol, 156 mg, 3.90 mmol, 49.9 equiv) und trockenem MeOH (9.9 mL) befüllt. Das Gemisch wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare farblose Lösung entstand. Eine Lösung von (\pm)-**142** ($C_{24}H_{31}BrO_3$, 447.41 g/mol, 35.0 mg, 78.2 μ mol, 1 equiv) in trockenem MeOH (9.9 mL) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach Rühren für 19 Stunden bei 60 °C wurde die hellgelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter überführt. Das zweiphasige Gemisch wurde einmal mit wässriger NH_4Cl -Lösung (3.5 M in H_2O) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und

die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1 zu 2:1) wurde (\pm)-**154** ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$, 264.41 g/mol, 18.5 mg, 70.0 μmol , 89%) als farbloser Feststoff erhalten. R_f 0.41 (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:1); Smp. nicht bestimmt.

Zu einer Suspension von Chinolin-6-carbonsäure ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$, 173.17 g/mol, 36.3 mg, 209.6 μmol , 3 equiv) und CH_2Cl_2 (1.5 mL) wurde bei Raumtemperatur *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 51.3 mg, 419.9 μmol , 6 equiv) gegeben. Das Gemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Bei 0 °C wurde *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClN}_3$, 191.70 g/mol, 40.2 mg, 209.7 μmol , 3 equiv) zugegeben und die resultierende Suspension für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Eine Lösung von (\pm)-**154** (264.41 g/mol, 18.5 mg, 70.0 μmol , 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) wurde bei 0 °C zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune Lösung wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 10:1 zu 2:1) ergab (\pm)-**155** ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3$, 419.57 g/mol, 27.0 mg, 64.4 μmol , 92%; 82%, zwei Stufen von (\pm)-**142**) als farbloses Öl. R_f 0.50 (Cyclohexan–Ethylacetat: 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.91 (s, 3H), 0.98 (dd, $J_1 = J_2 = 12.8$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.47 (ddd, $J_1 = J_2 = 12.5$ Hz, $J_3 = 4.8$ Hz, 1H), 1.48–1.91 (m, 12H), 1.96 (ddd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, $J_3 = 2.9$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, $J_3 = 8.4$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.00 (dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 15.3 (CH₃), 19.8 (CH₂), 26.45 (CH₃), 26.50 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.4 (CH₃), 30.5 (CH₂), 35.5 (CH), 37.9 (C), 39.6 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.6 (CH₂), 47.1 (CH), 47.1 (C), 78.8 (C), 79.2 (CH), 83.5 (CH), 121.9 (CH), 127.5 (C), 129.0 (C), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 130.9 (CH), 137.8 (CH), 149.9 (C), 152.4 (CH), 166.0 (C); IR ν 2960 (m), 2925 (m), 2875 (w), 1710 (s), 1625 (w), 1460 (w), 1375 (w), 1360 (w), 1325 (m), 1275 (s), 1245 (m), 1190 (m), 1120 (w), 1090 (m), 1025 (m), 1000 (w), 975 (m), 965 (m), 910 (m), 850 (w), 785 (m), 730 (s) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 420.25332; gefunden: 420.25365.



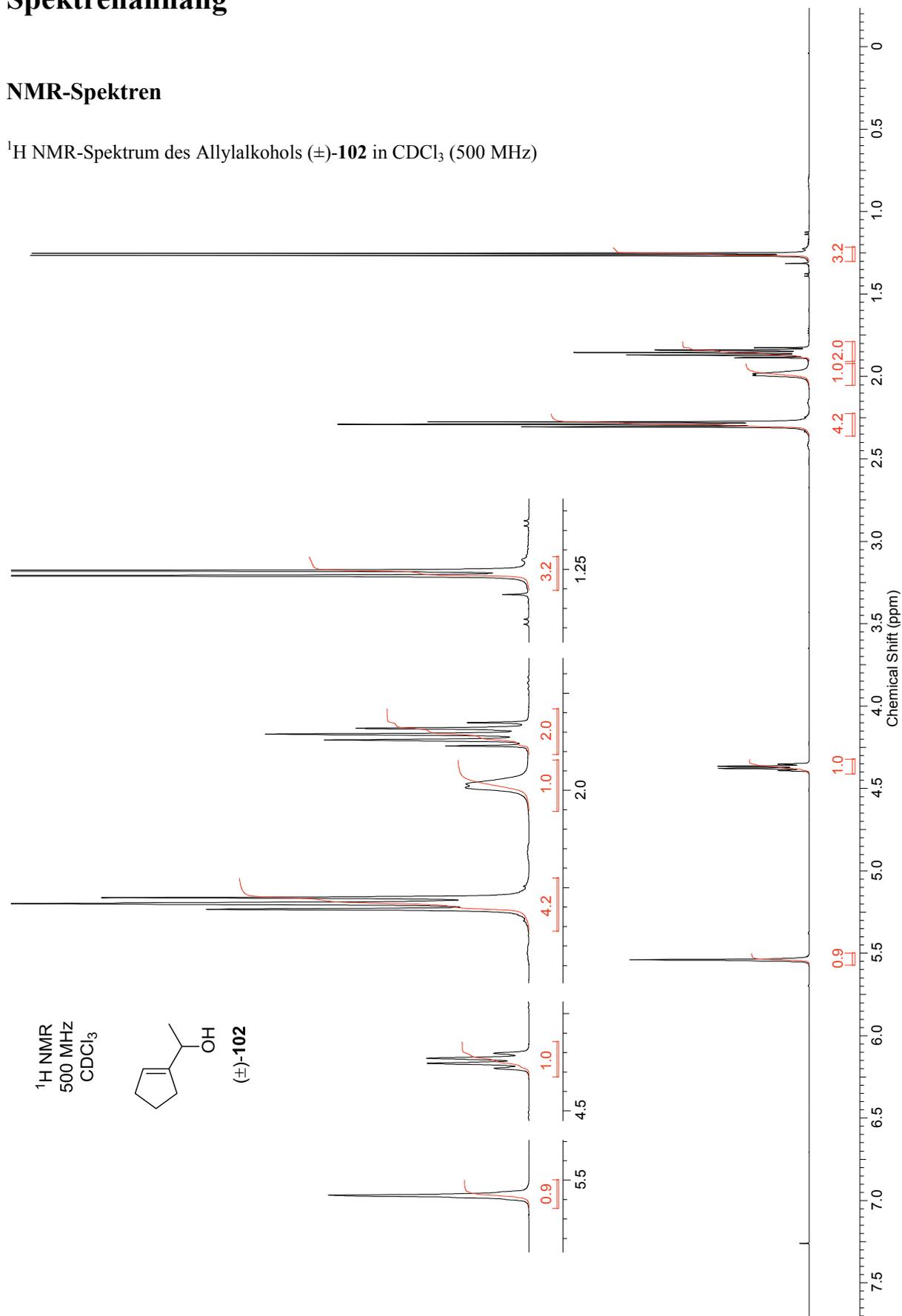
(\pm)-Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester ((\pm)-157**):** Die folgende Prozedur wurde einmalig durchgeführt und ist nicht optimiert. Zu einer Suspension von Chinolin-6-carbonsäure ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$, 173.17 g/mol, 167 mg, 0.964 mmol, 2 equiv) und CH_2Cl_2 (23 mL) wurde bei Raumtemperatur *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 235 mg, 1.924 mmol, 4 equiv) gegeben. Das Gemisch wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Bei 0 °C wurde *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC, $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClN}_3$, 191.70 g/mol, 185 mg, 0.965 mmol, 2 equiv) zugegeben und die resultierende Suspension für zehn Minuten bei 0 °C gerührt, bis eine klare hellbraune Lösung entstand. Eine Lösung von (\pm)-Cyclohexanol ((\pm)-**156**) ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$, 100.16 g/mol, 0.951 g/mL, 0.051 mL, 48.5 mg, 0.484 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde bei 0 °C zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune Lösung wurde bei Raumtemperatur nacheinander durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung, H_2O und CH_2Cl_2 verdünnt. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat: 20:1 zu 5:1) ergab (\pm)-**157** ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 255.32 g/mol, 119 mg, 0.466 mmol, 96%) als farblosen Feststoff. R_f 0.35 (Cyclohexan–Ethylacetat: 2:1); Smp. 96–98 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500

MHz) δ 1.31–1.41 (m, 1H), 1.46 (dddd, $J_1 = 13.4$ Hz, $J_2 = J_3 = 10.0$ Hz, $J_4 = J_5 = 3.5$ Hz, 2H), 1.55–1.68 (m, 3H), 1.77–1.86 (m, 2H), 1.95–2.03 (m, 2H), 5.08 (dddd, $J_1 = J_2 = 9.0$ Hz, $J_3 = J_4 = 3.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.99 (dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) δ 23.8 (CH_2), 25.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 73.7 (CH), 121.9 (CH), 127.5 (C), 129.1 (C), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.9 (CH), 137.4 (CH), 150.1 (C), 152.5 (CH), 165.6 (C); IR ν 2935 (m), 2860 (w), 1710 (s), 1625 (m), 1500 (w), 1450 (m), 1325 (m), 1275 (s), 1240 (s), 1180 (s), 1120 (m), 1095 (s), 1015 (m), 960 (m), 910 (m), 850 (m), 785 (s), 745 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 256.13321; gefunden: 256.13322.

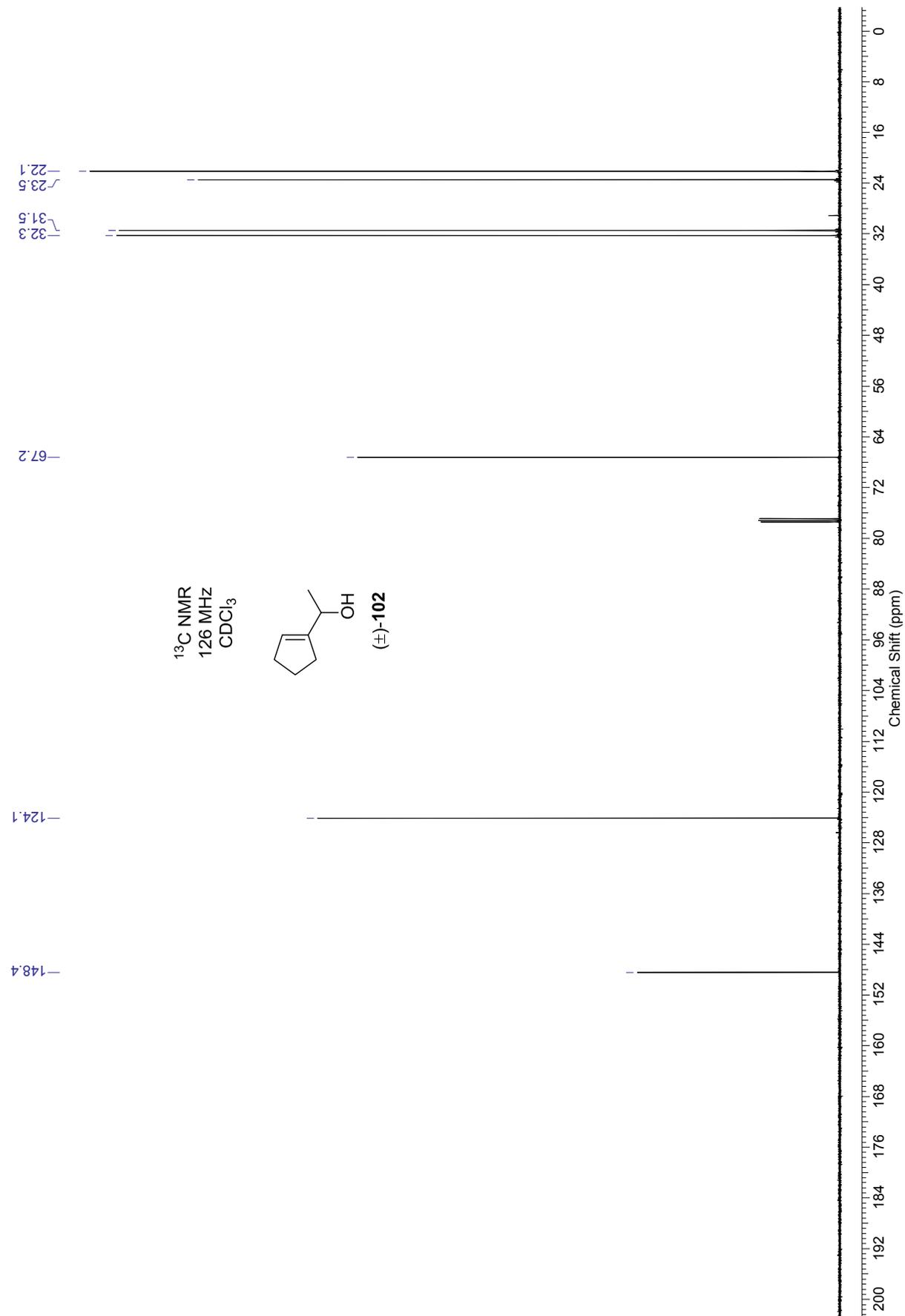
Spektrenanhang

NMR-Spektren

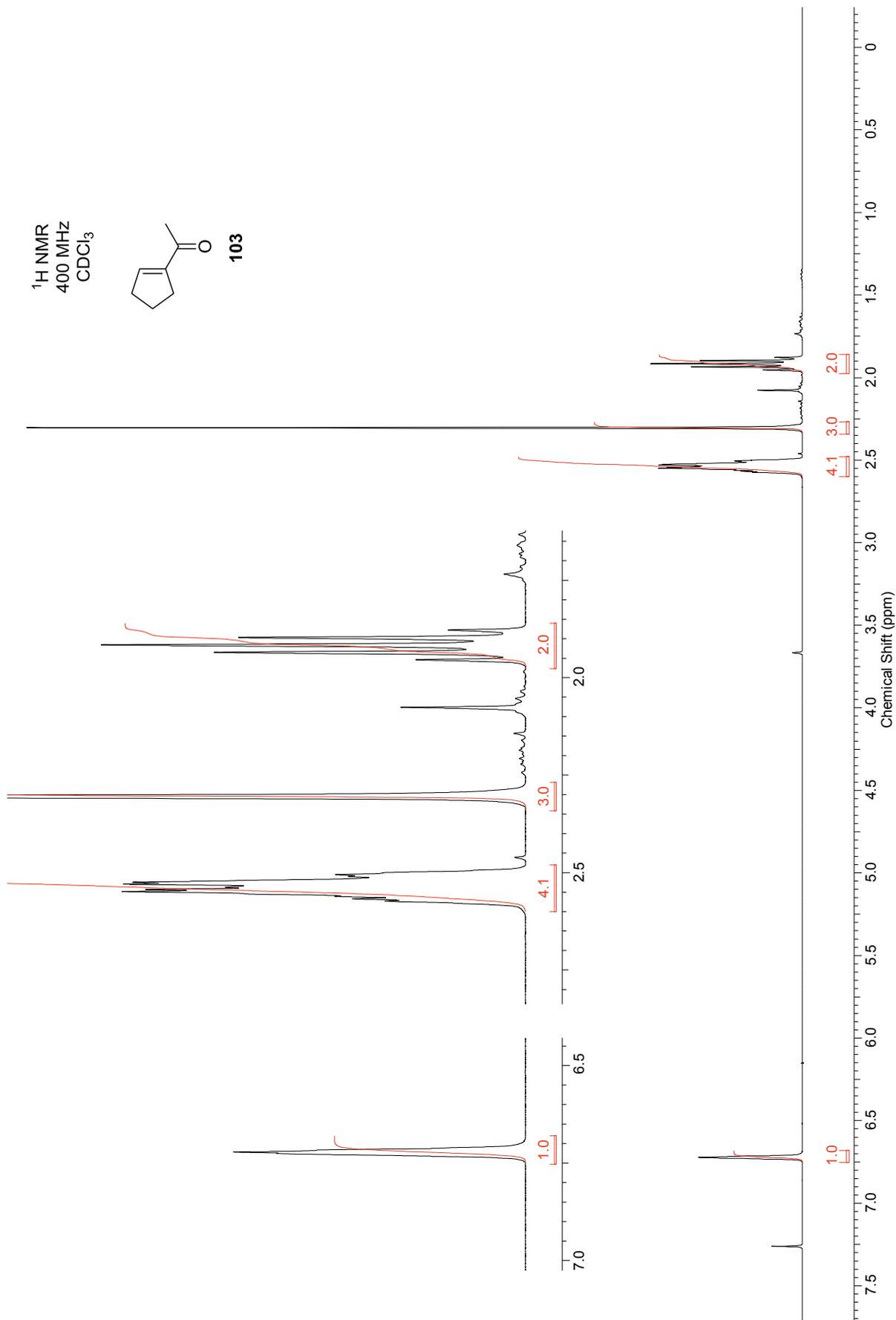
^1H NMR-Spektrum des Allylkohols (\pm)-**102** in CDCl_3 (500 MHz)



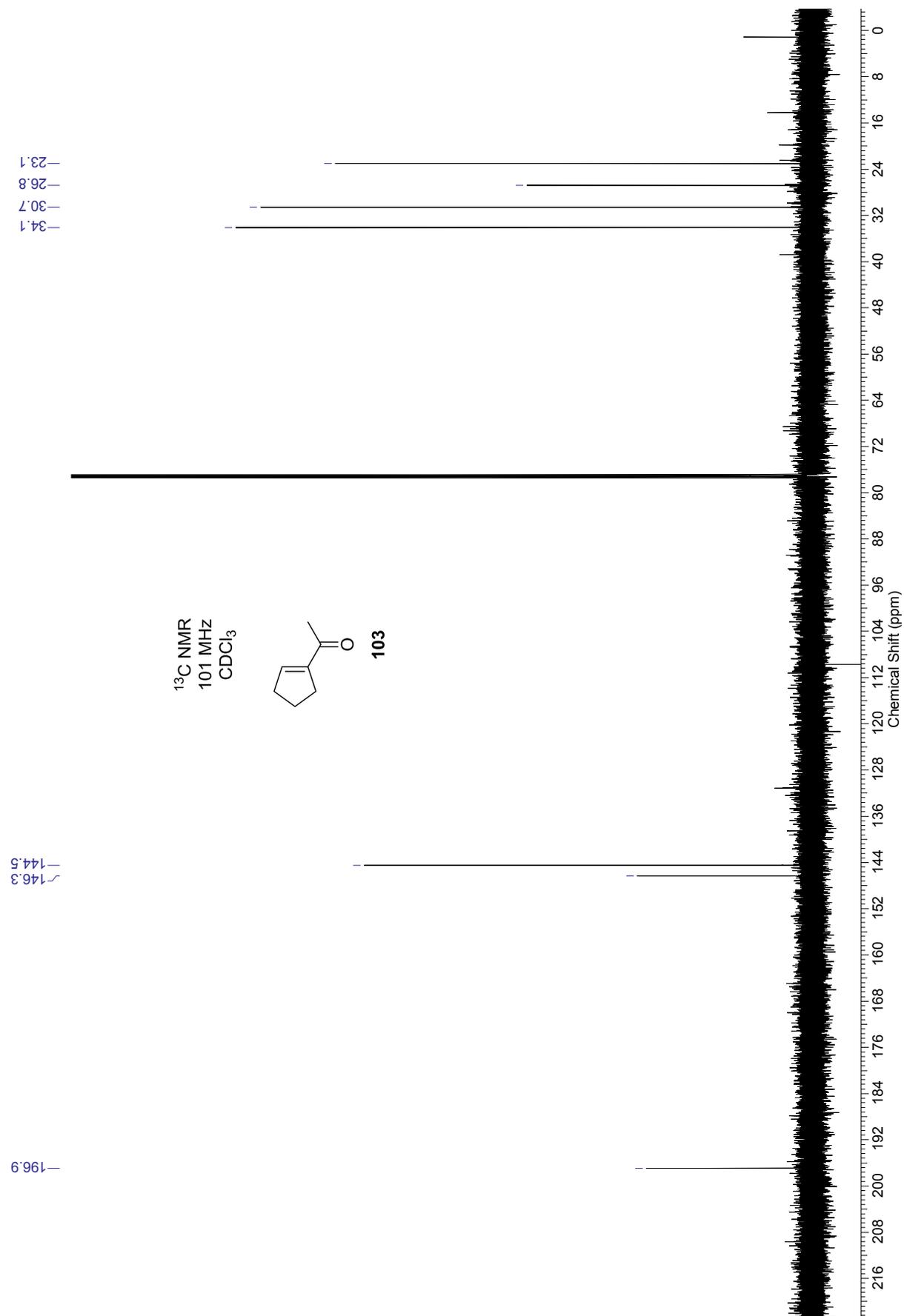
^{13}C NMR-Spektrum des Allylalkohols (\pm)-**102** in CDCl_3 (126 MHz)



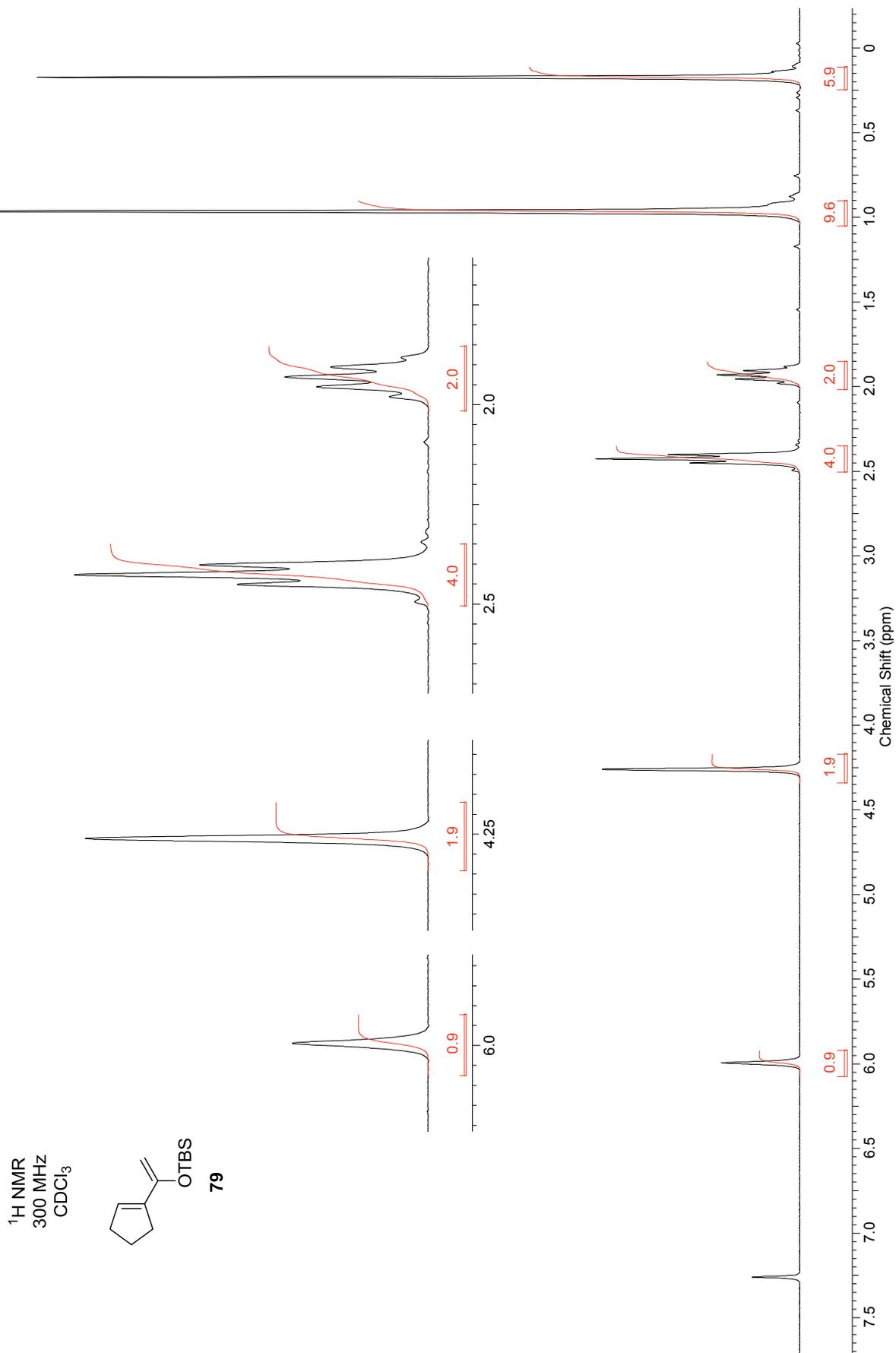
^1H NMR-Spektrum des Enons **103** in CDCl_3 (400 MHz)



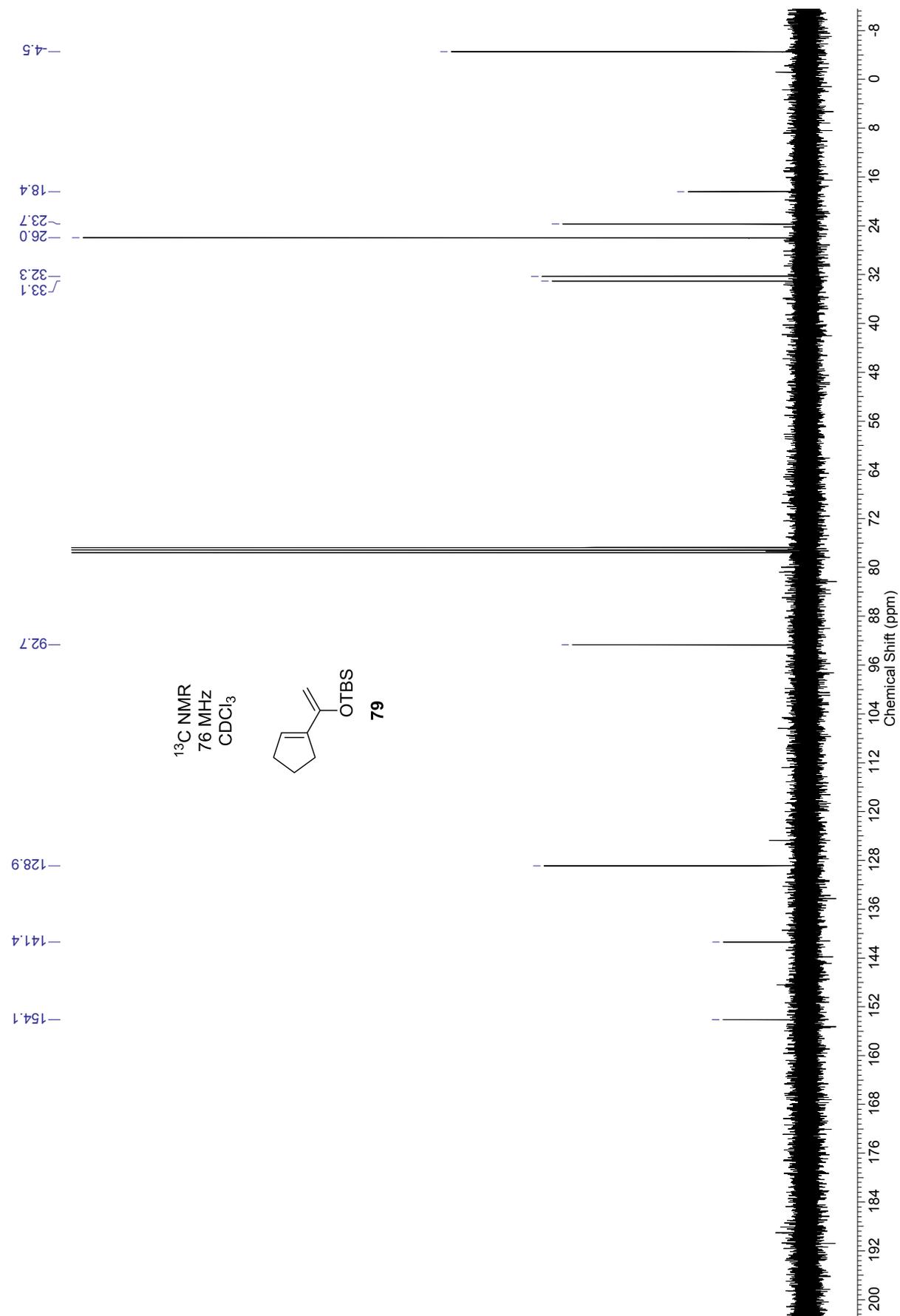
^{13}C NMR-Spektrum des Enons **103** in CDCl_3 (101 MHz)



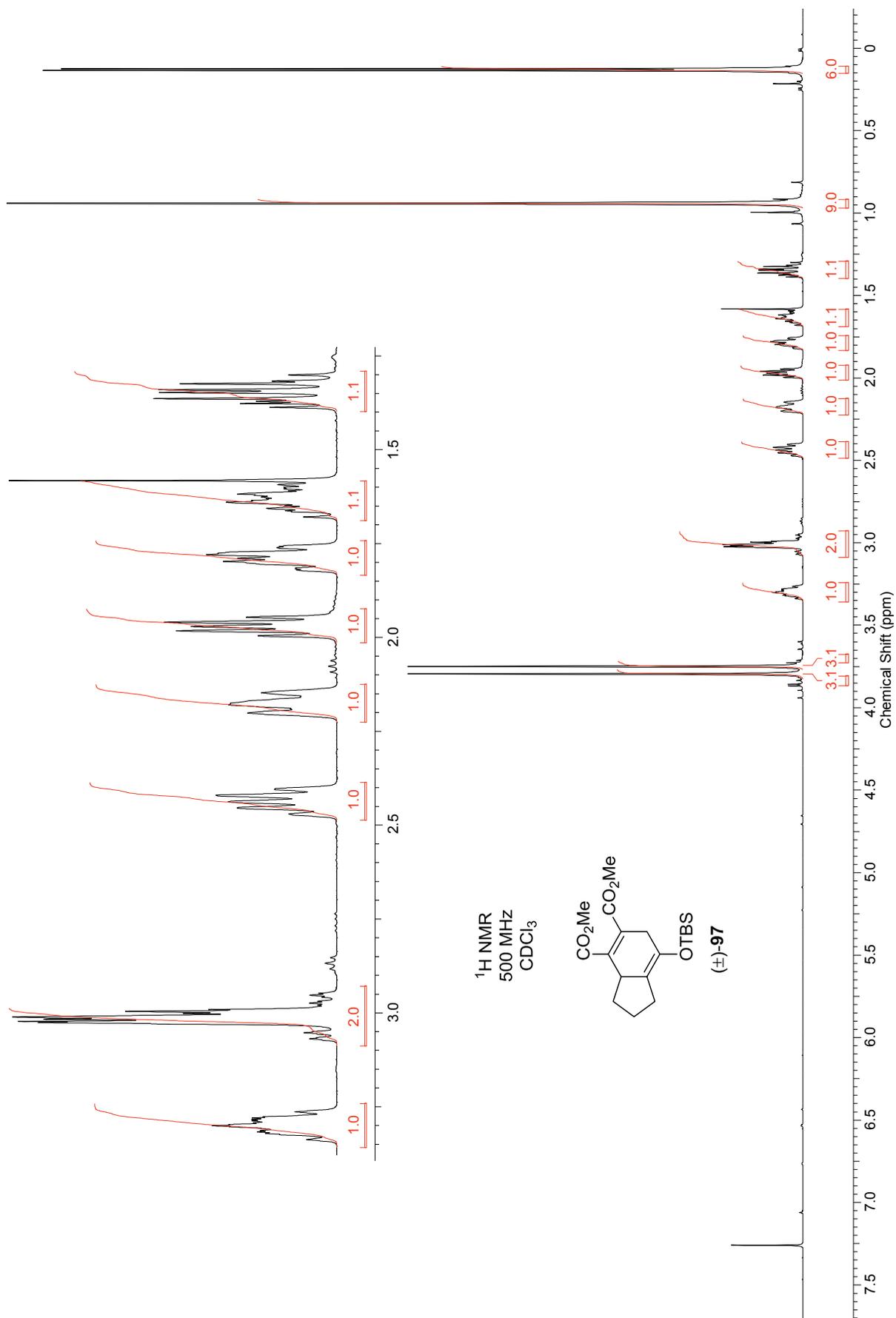
^1H NMR-Spektrum des Silylenolethers **79** in CDCl_3 (300 MHz)



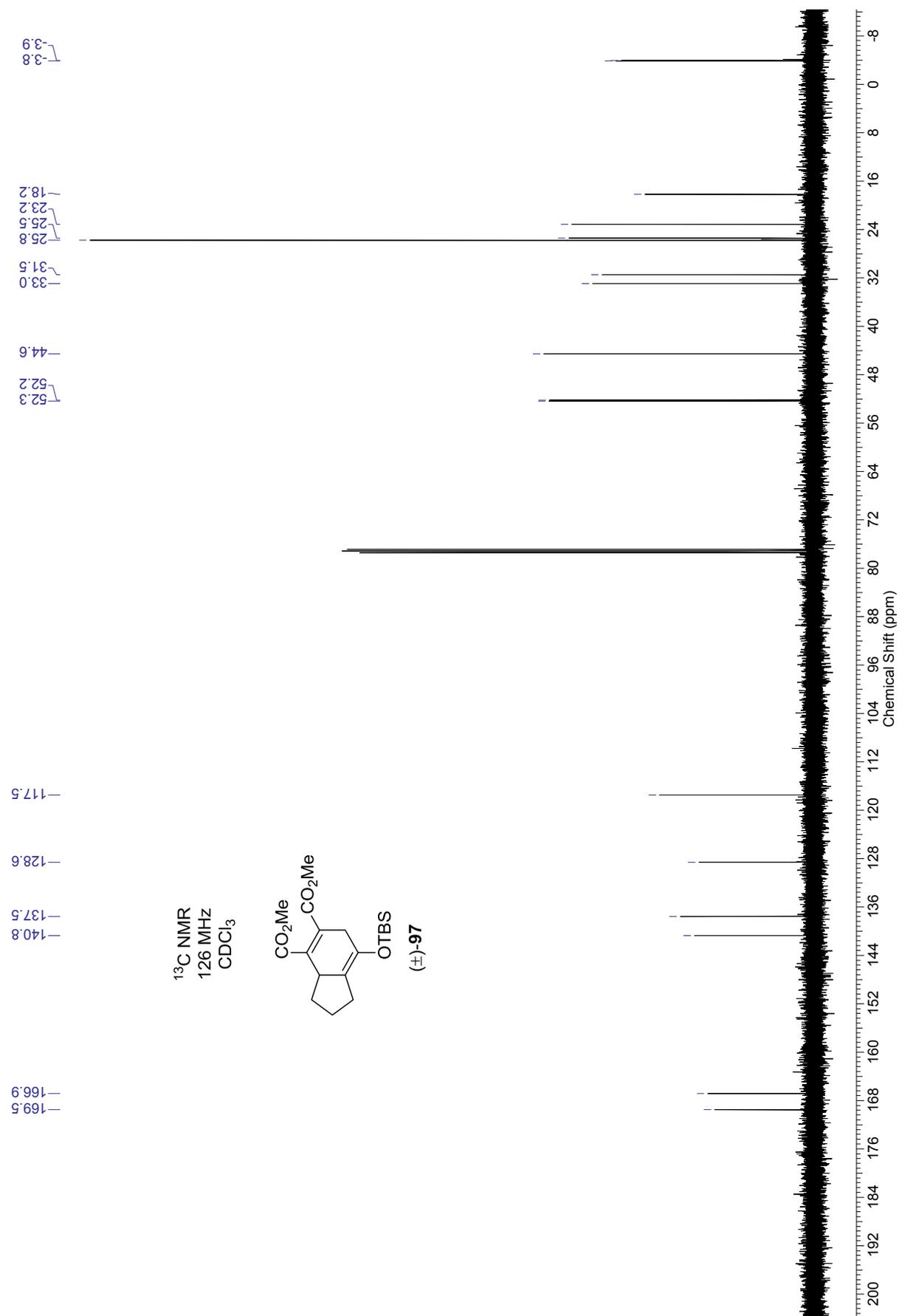
^{13}C NMR-Spektrum des Silylenoethers **79** in CDCl_3 (76 MHz)



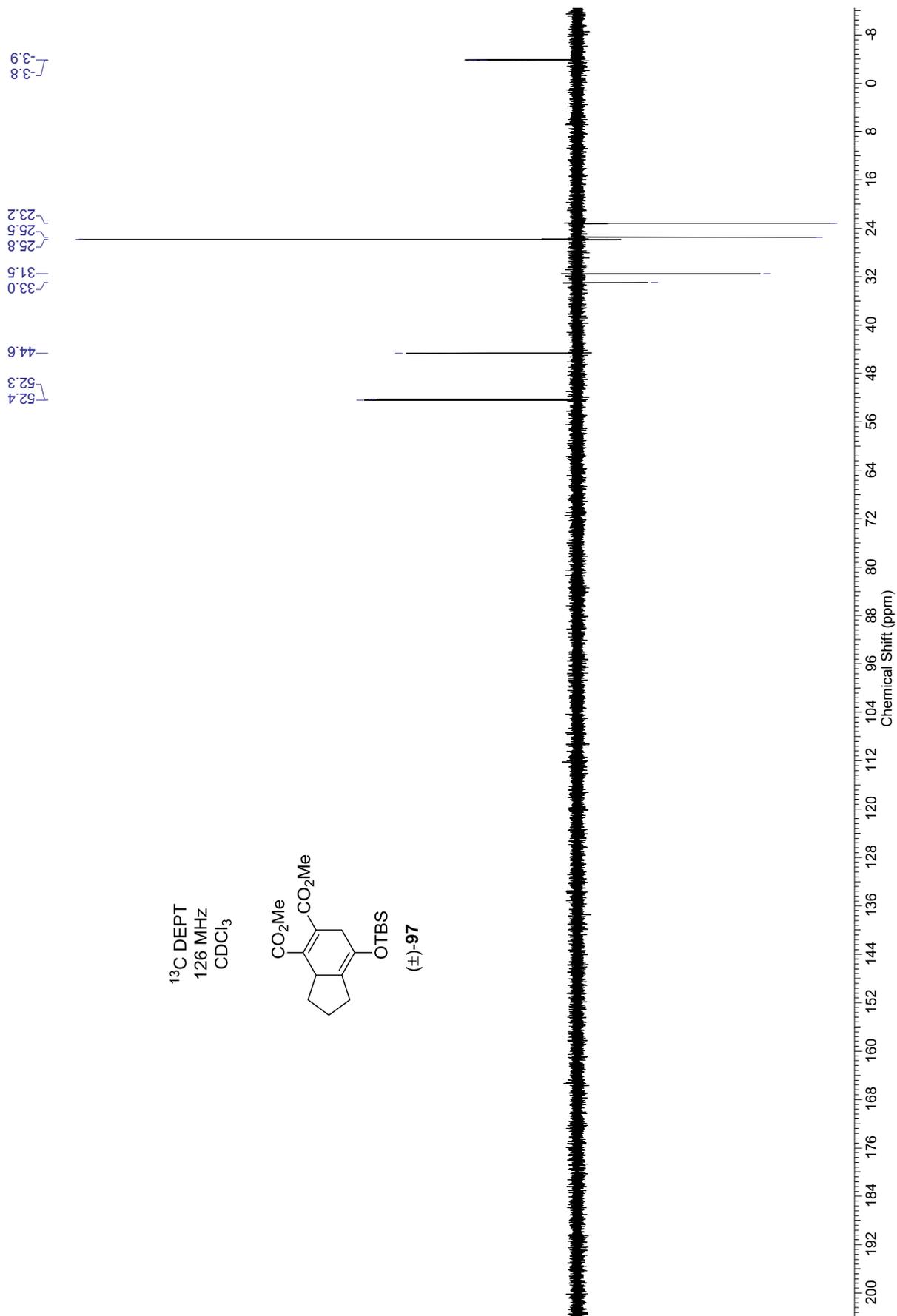
^1H NMR-Spektrum des (4 + 2)-Cycloaddukts (\pm)-**97** in CDCl_3 (500 MHz)



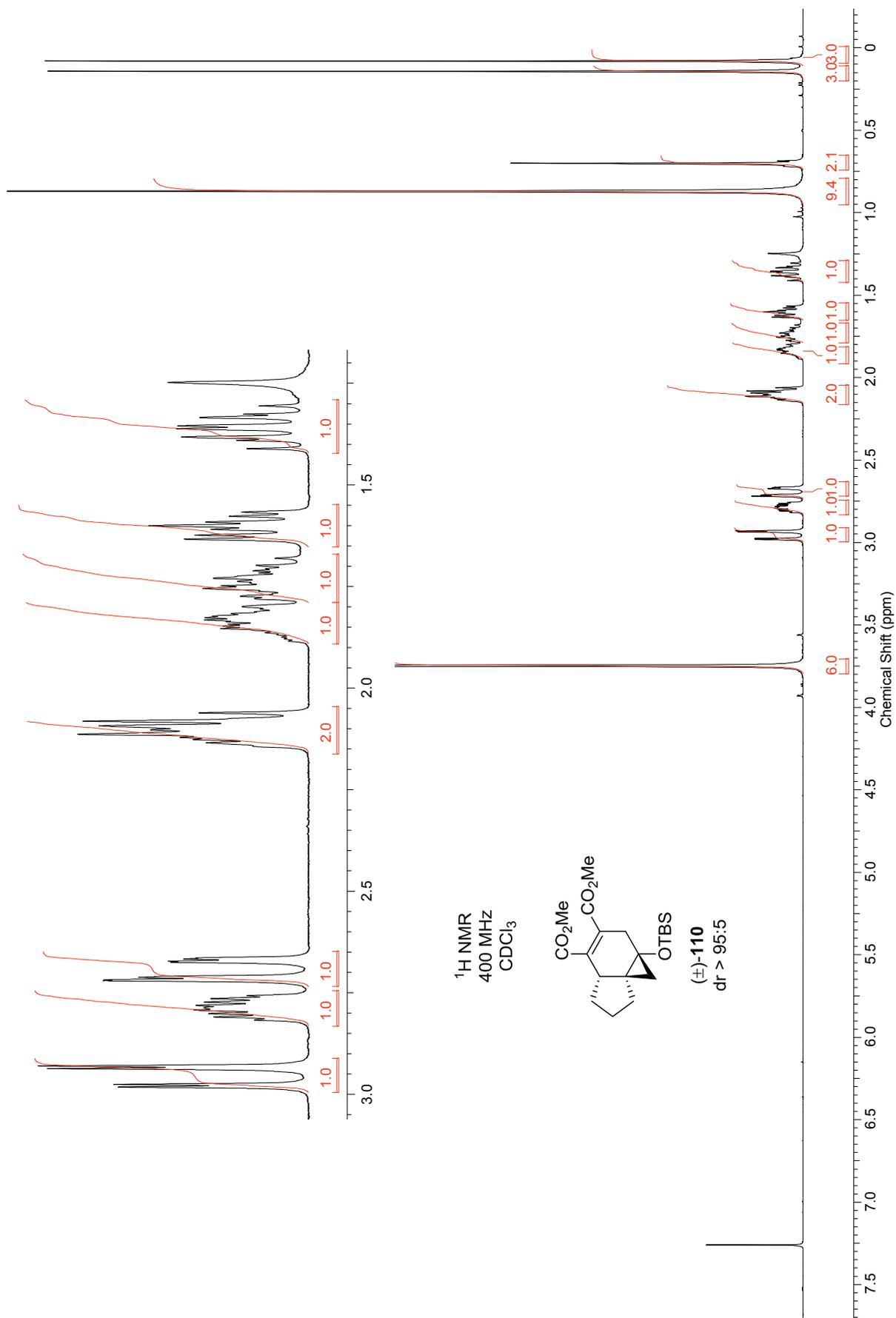
^{13}C NMR-Spektrum des (4 + 2)-Cycloaddukts (\pm)-**97** in CDCl_3 (126 MHz)



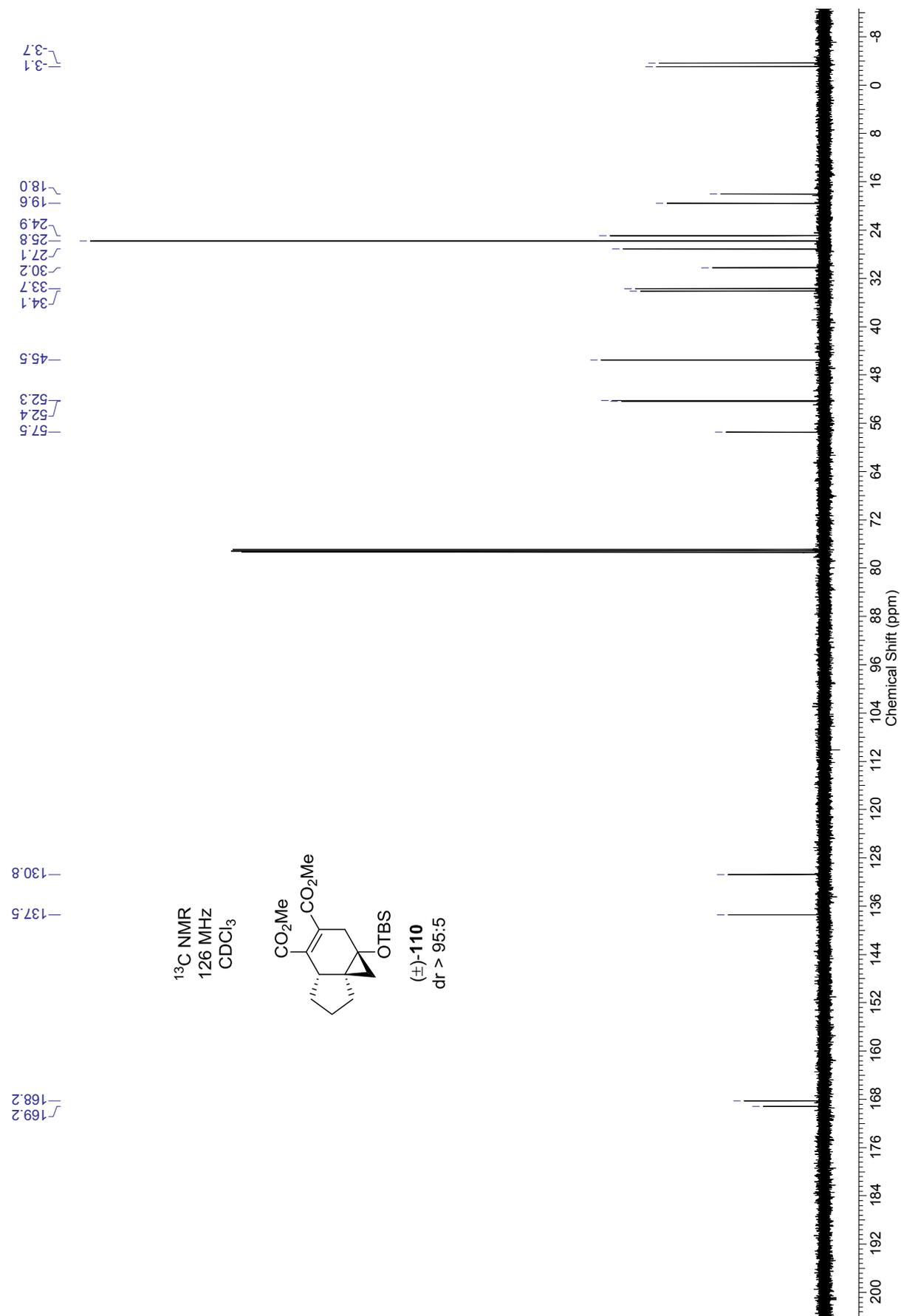
^{13}C DEPT-Spektrum des (4 + 2)-Cycloaddukts (\pm)-**97** in CDCl_3 (126 MHz)



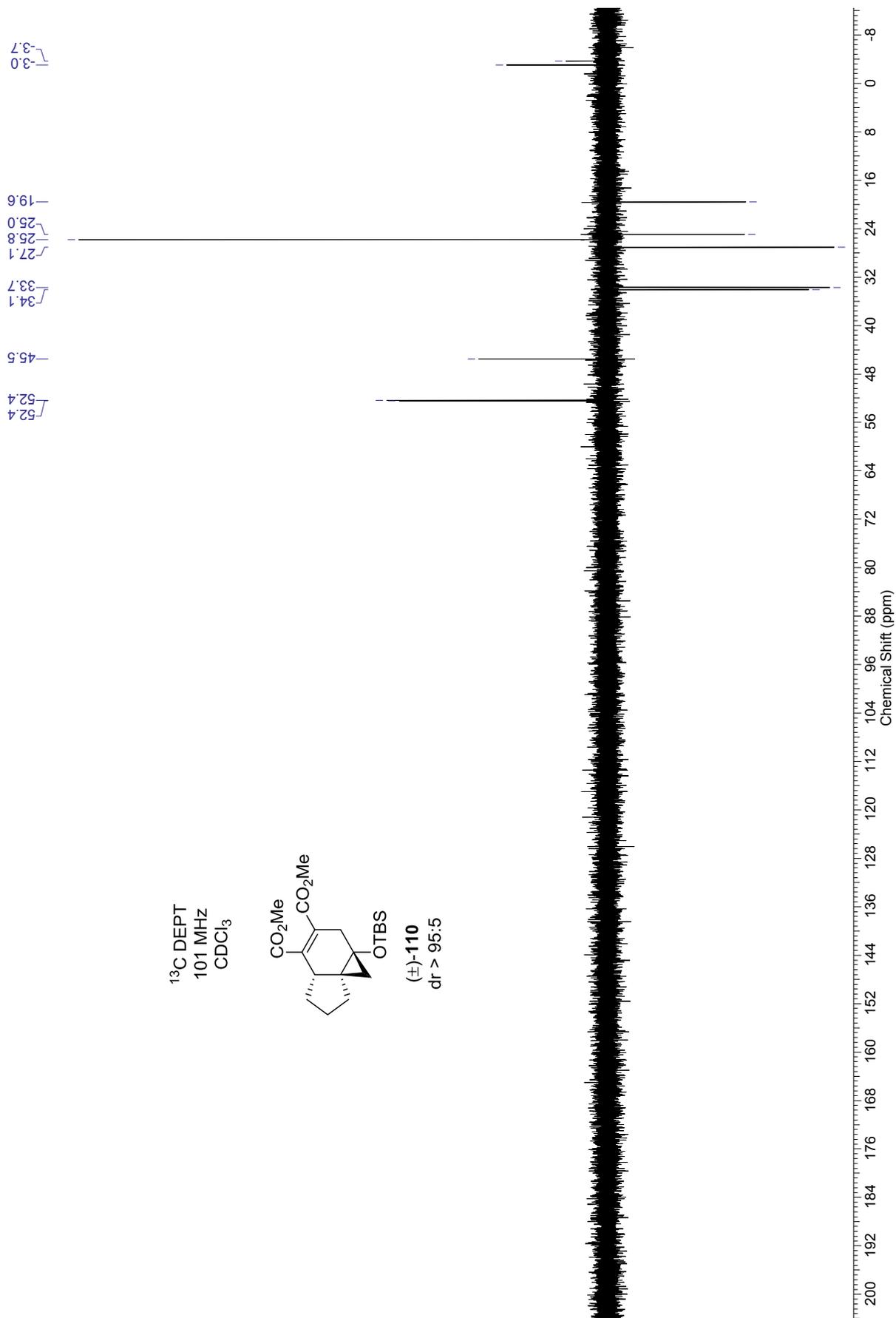
^1H NMR-Spektrum des Siloxycyclopropan (\pm)-**110** in CDCl_3 (400 MHz)



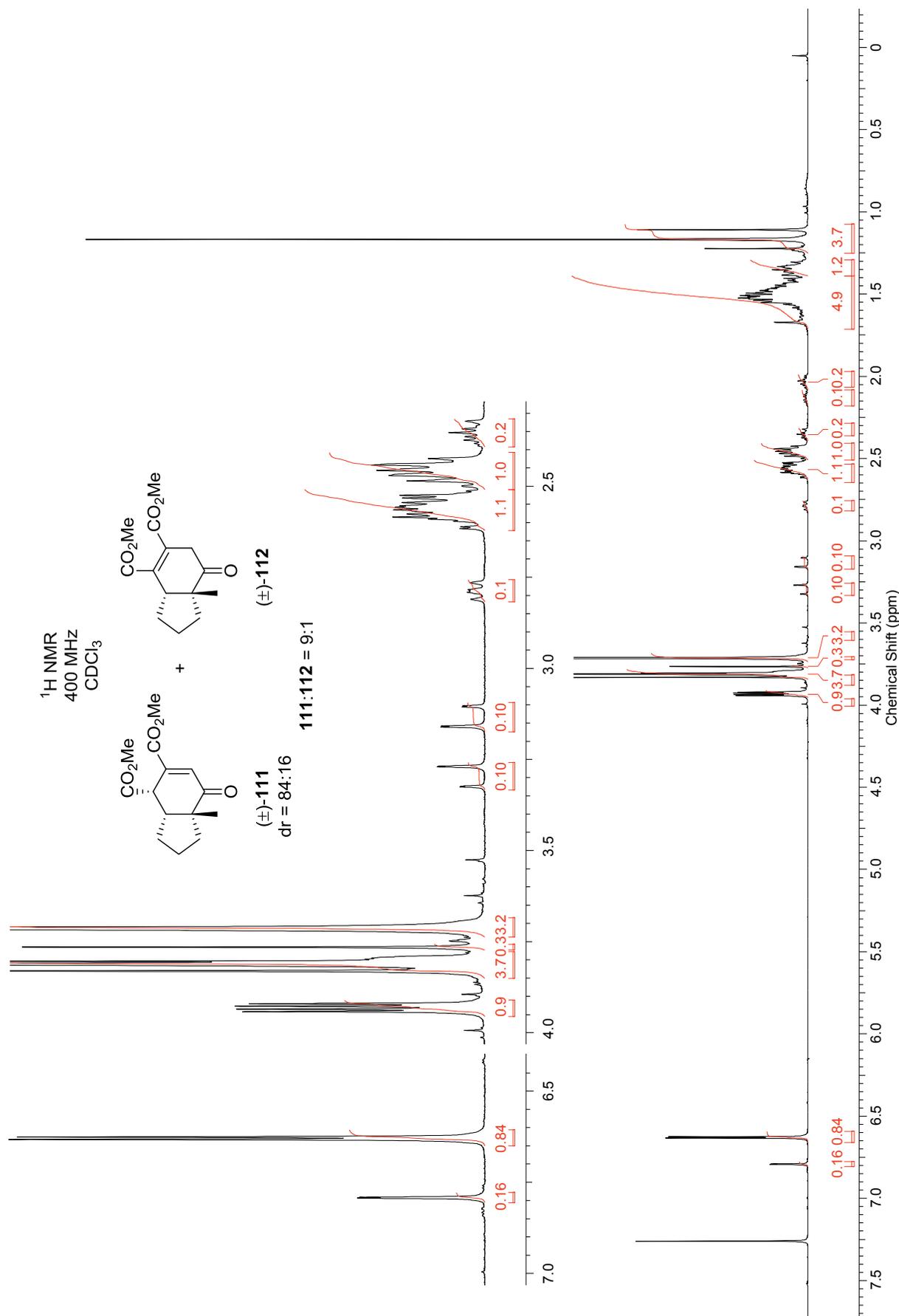
^{13}C NMR-Spektrum des Siloxycyclopropans (\pm)-**110** in CDCl_3 (126 MHz)



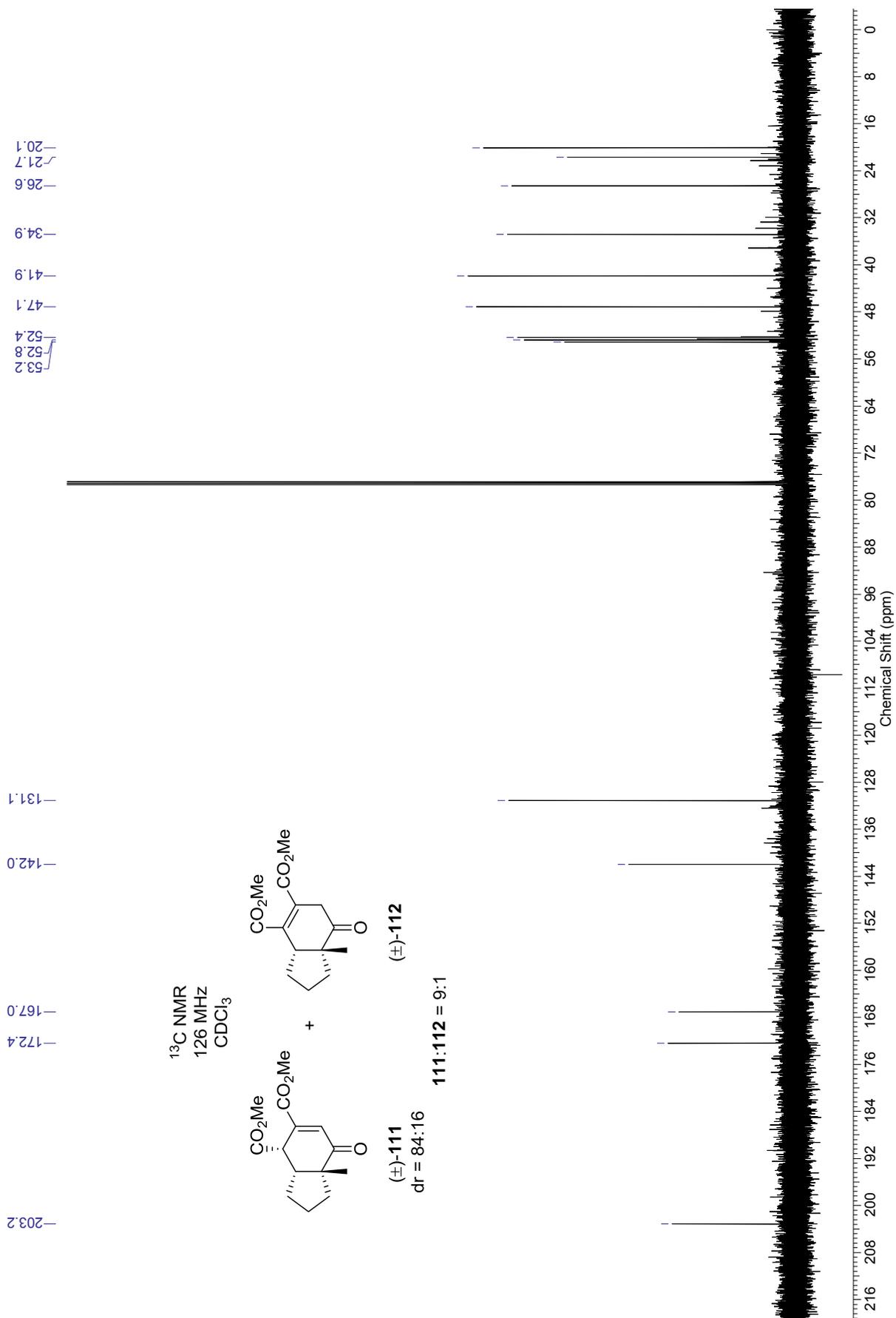
^{13}C DEPT-Spektrum des Siloxycyclopropans (\pm)-**110** in CDCl_3 (101 MHz)



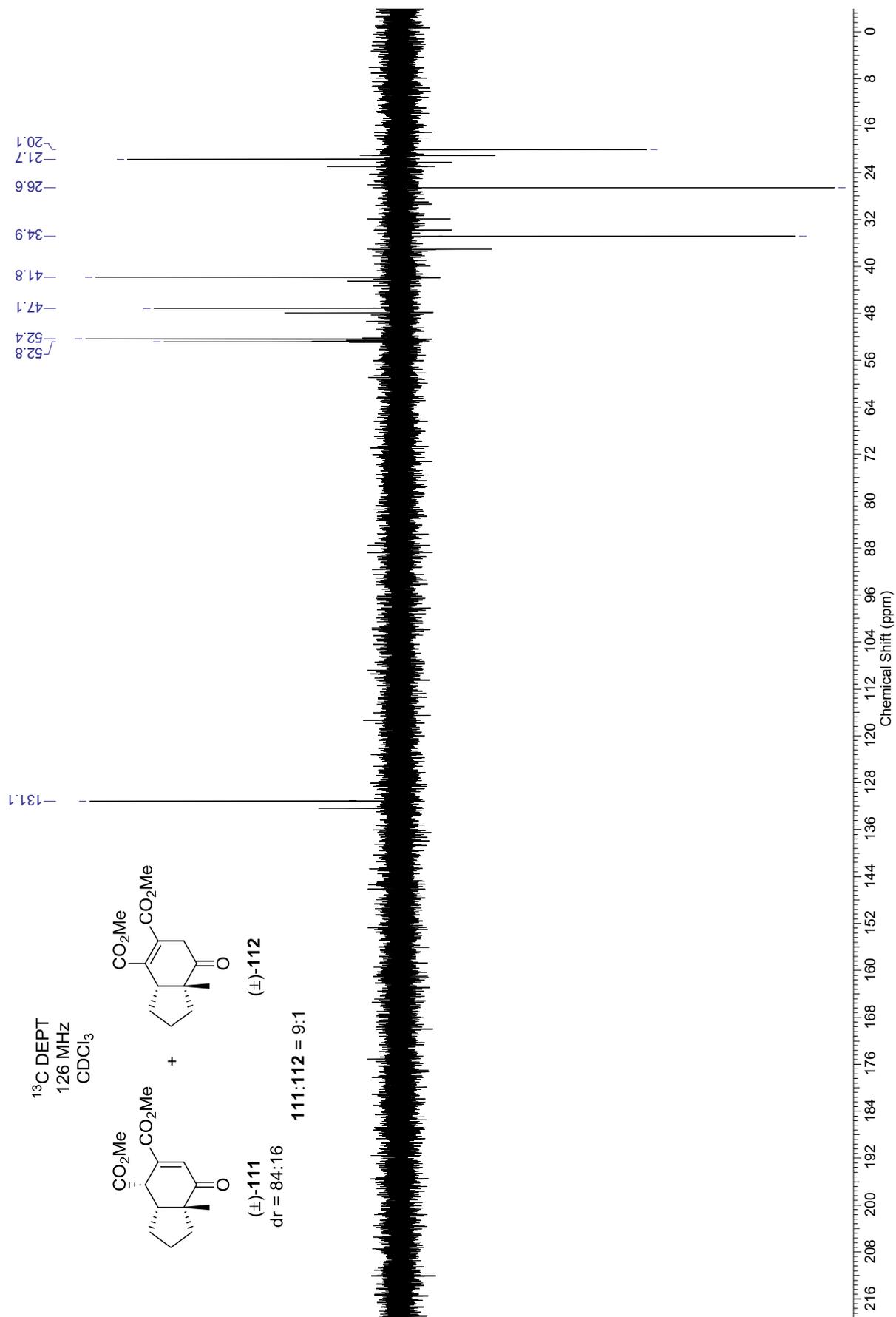
^1H NMR-Spektrum der Enone (\pm)-**111** und (\pm)-**112** in CDCl_3 (400 MHz)



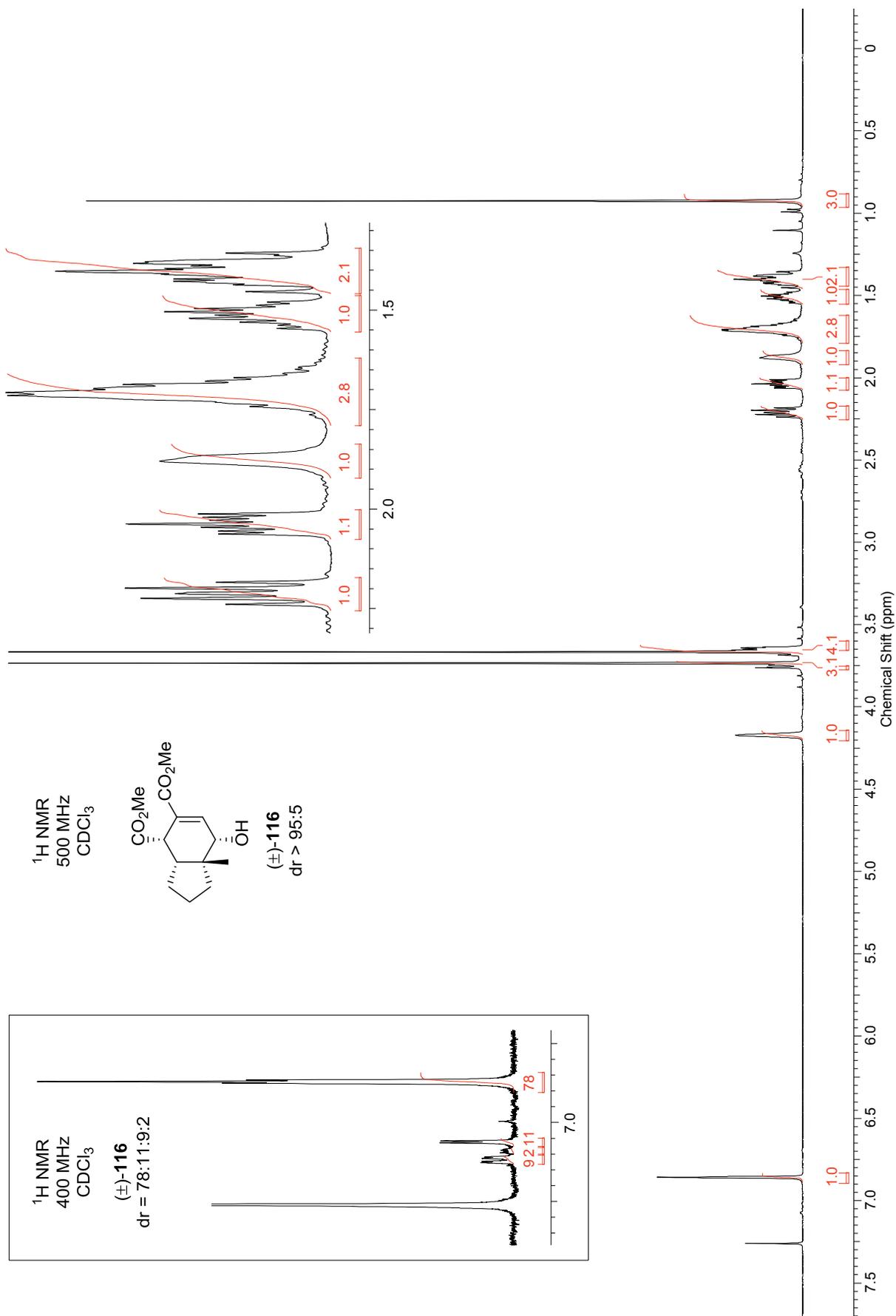
^{13}C NMR-Spektrum der Enone (\pm)-111 und (\pm)-112 in CDCl_3 (126 MHz)



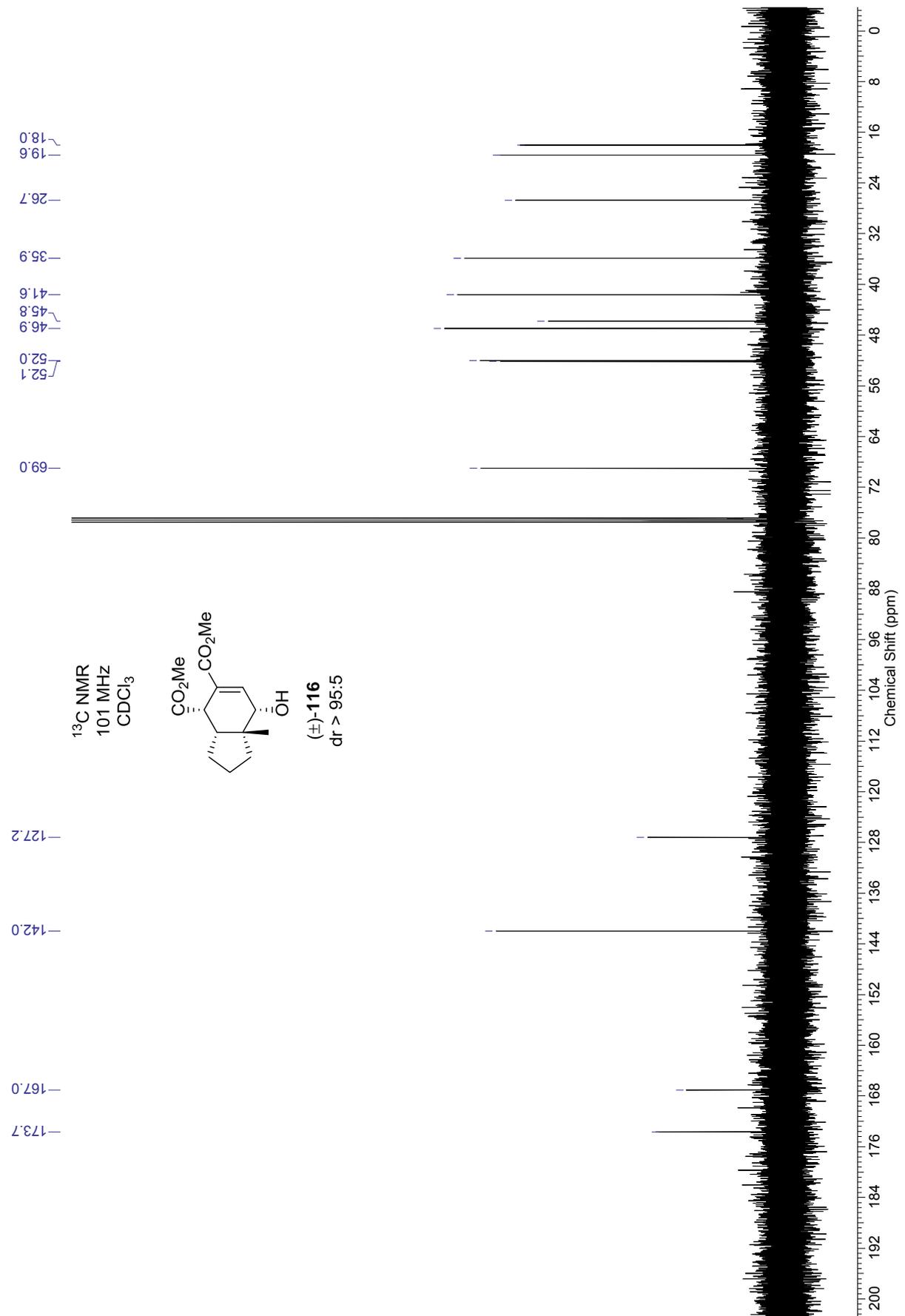
^{13}C DEPT-Spektrum der Enone (\pm)-111 und (\pm)-112 in CDCl_3 (126 MHz)



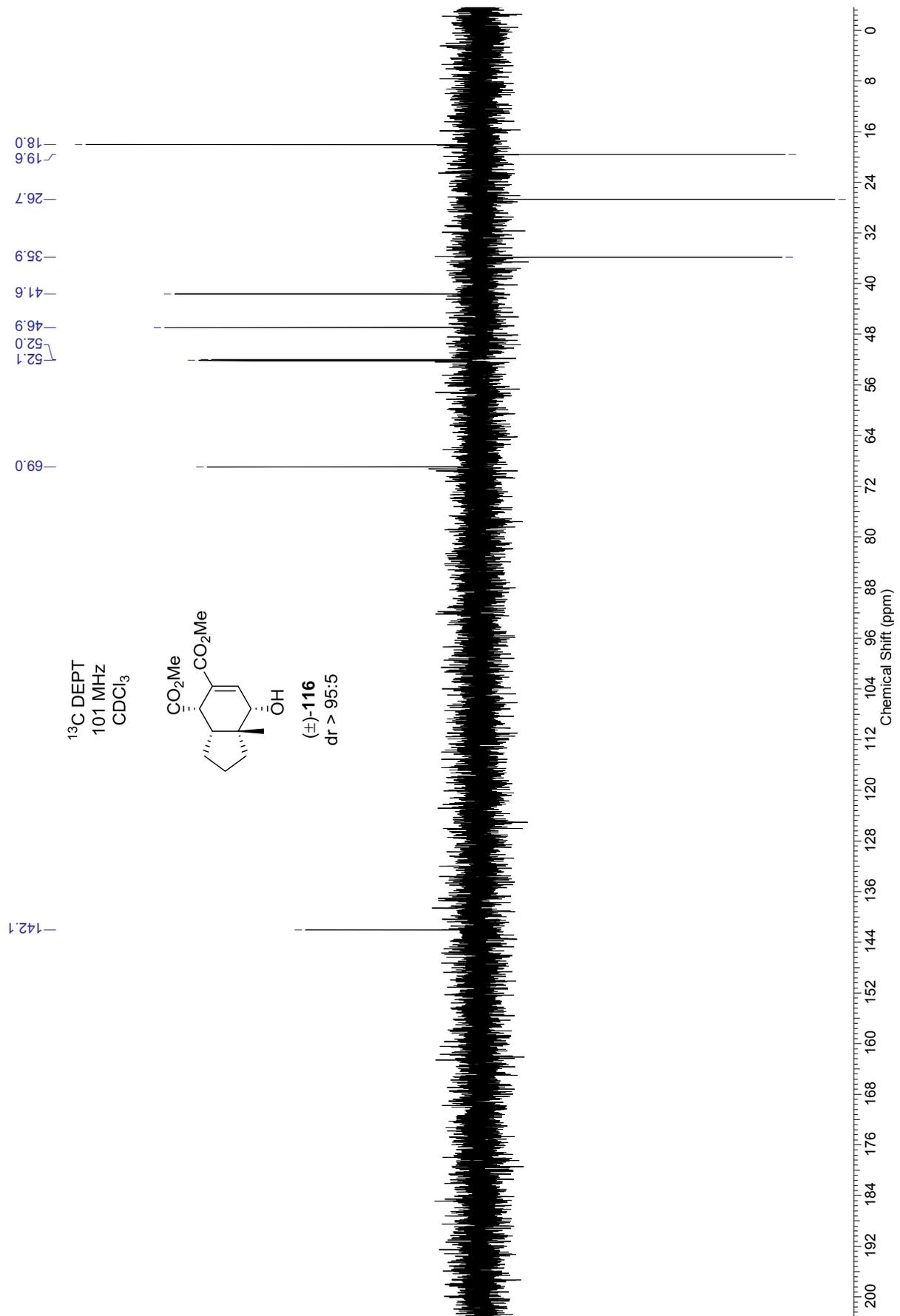
^1H NMR-Spektrum des Allylalkohols (\pm)-**116** in CDCl_3 (500 MHz)



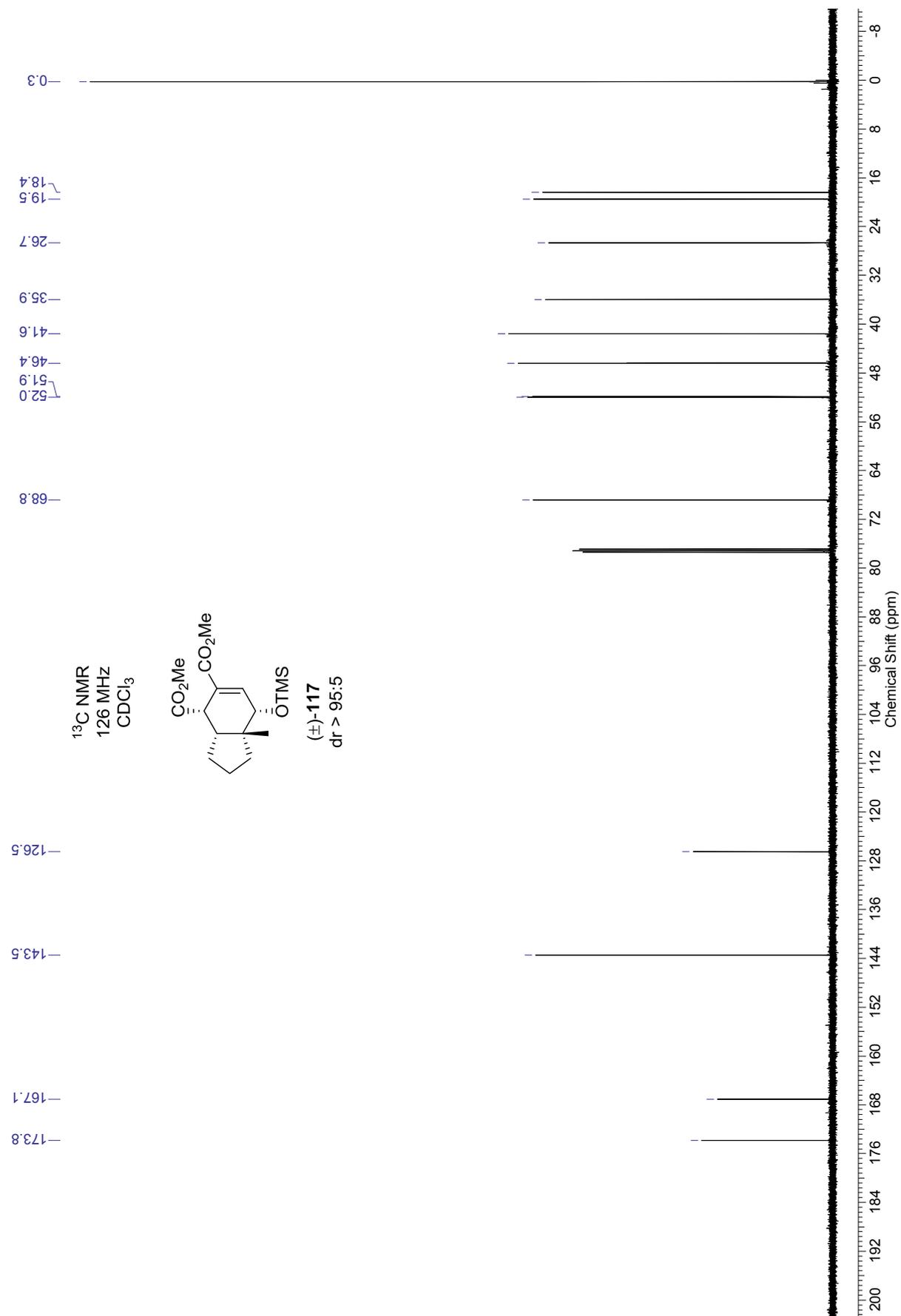
^{13}C NMR-Spektrum des Allylkohols (\pm)-**116** in CDCl_3 (101 MHz)



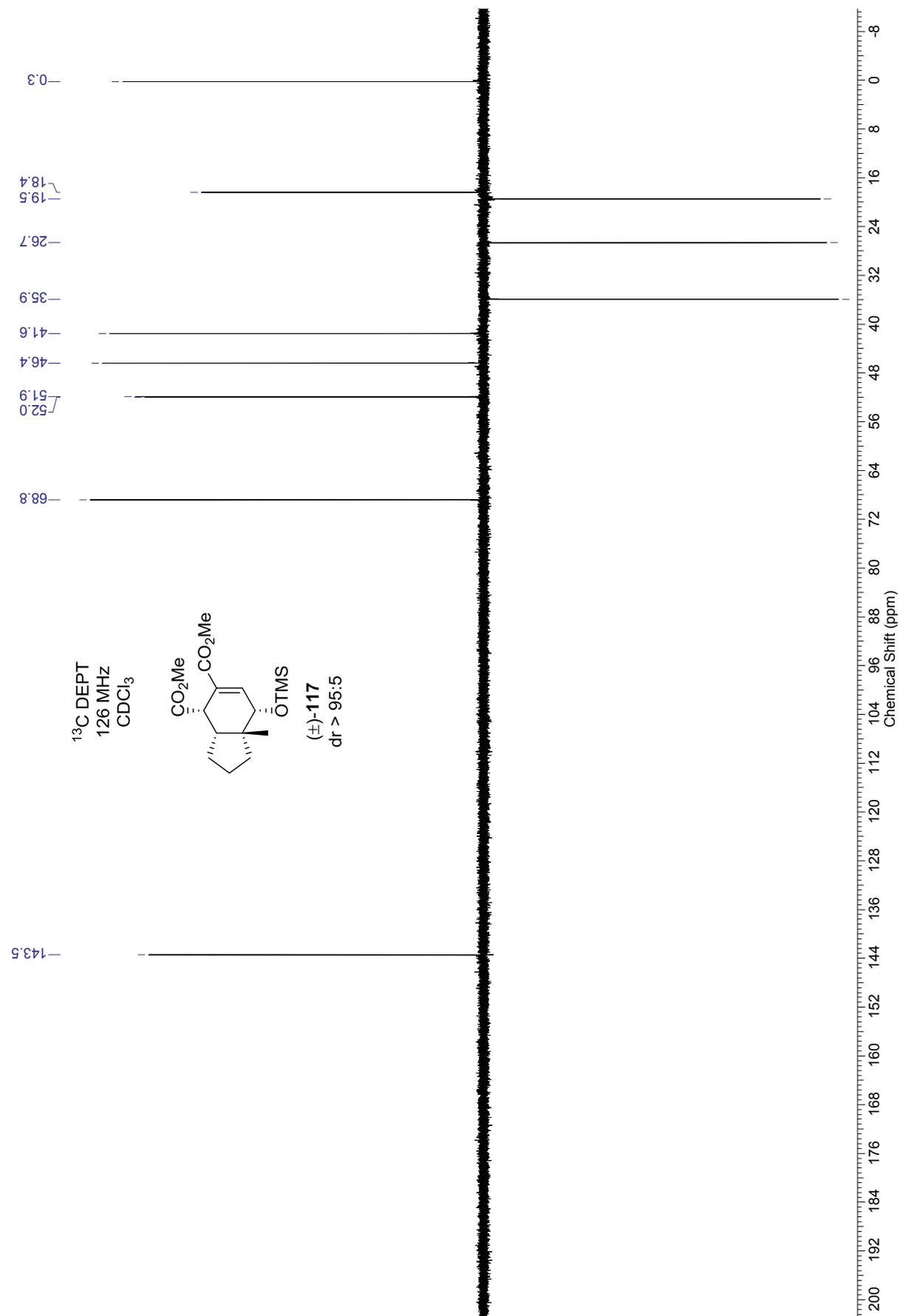
^{13}C DEPT-Spektrum des Allylkohols (\pm)-**116** in CDCl_3 (101 MHz)



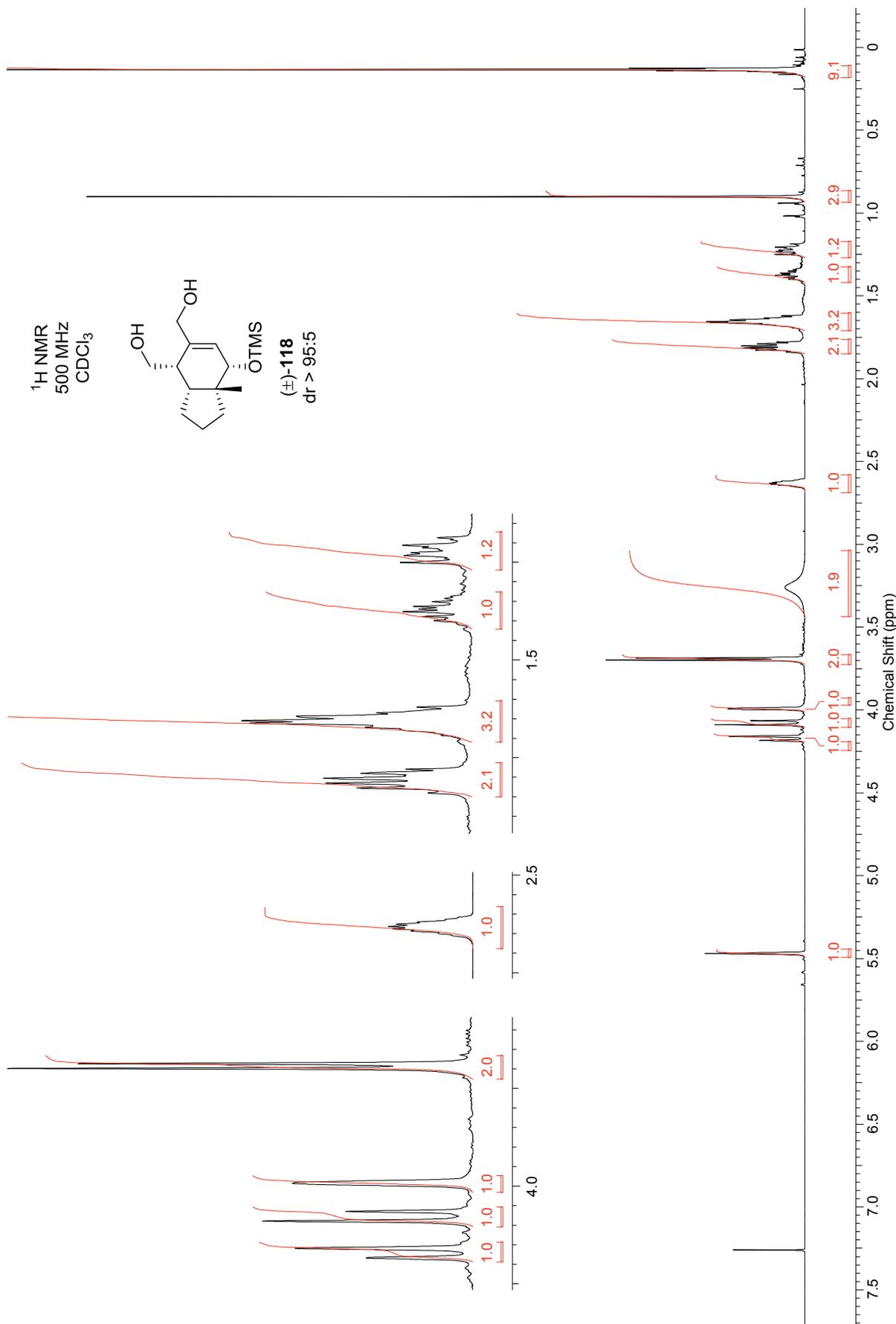
^{13}C NMR-Spektrum des TMS-Ethers (\pm)-**117** in CDCl_3 (126 MHz)



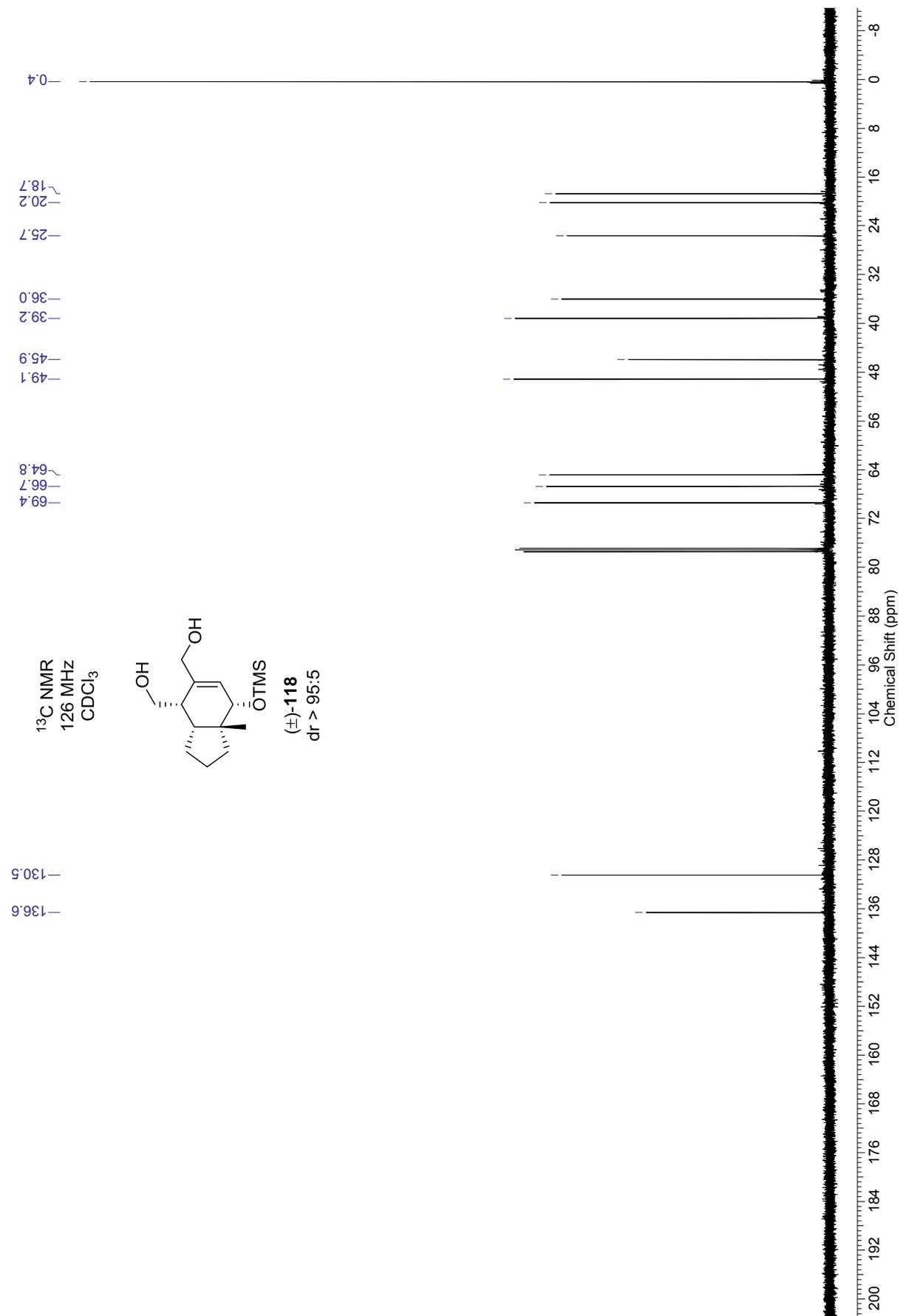
^{13}C DEPT-Spektrum des TMS-Ethers (\pm)-**117** in CDCl_3 (126 MHz)



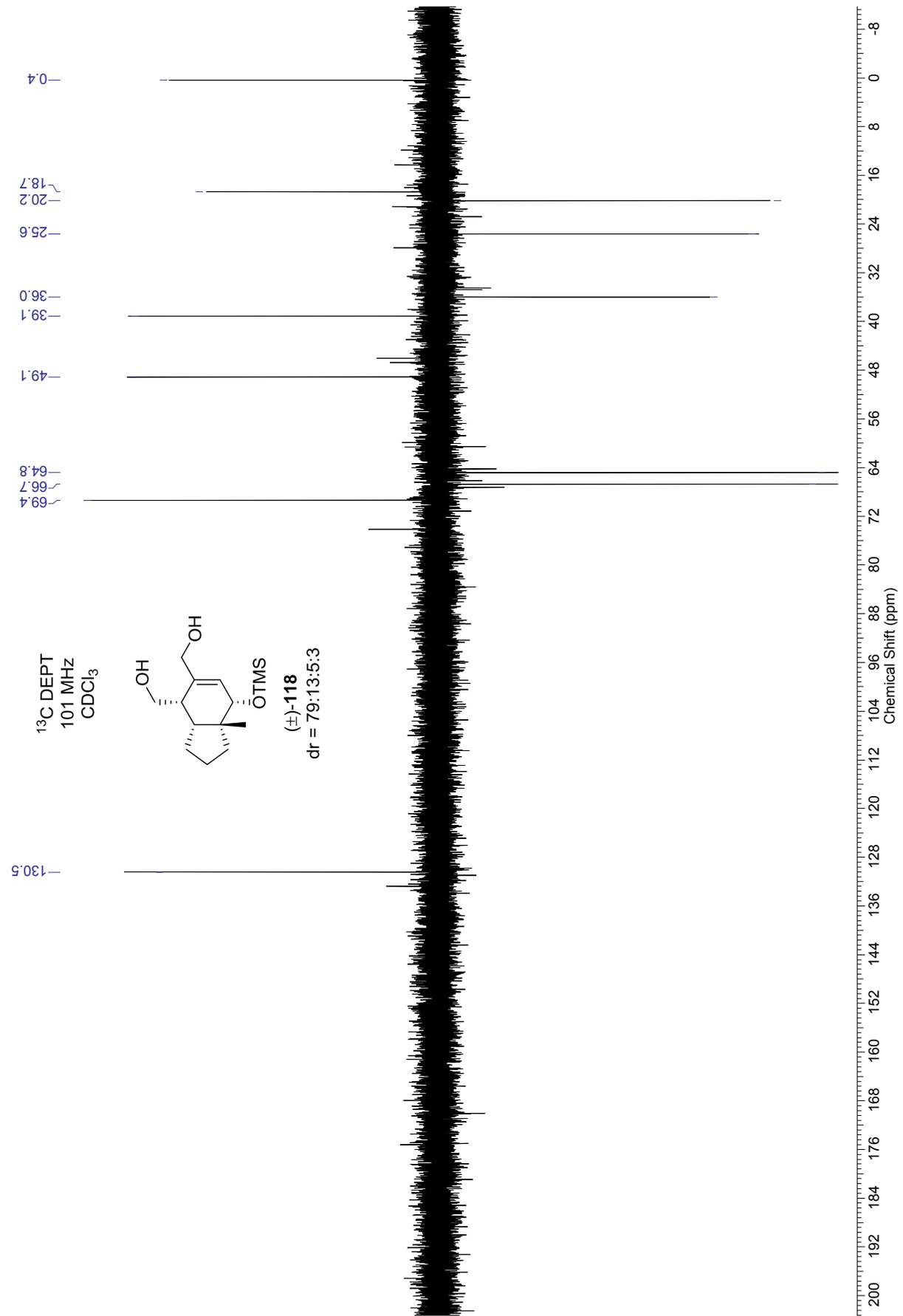
^1H NMR-Spektrum des Diols (\pm)-**118** in CDCl_3 (500 MHz)



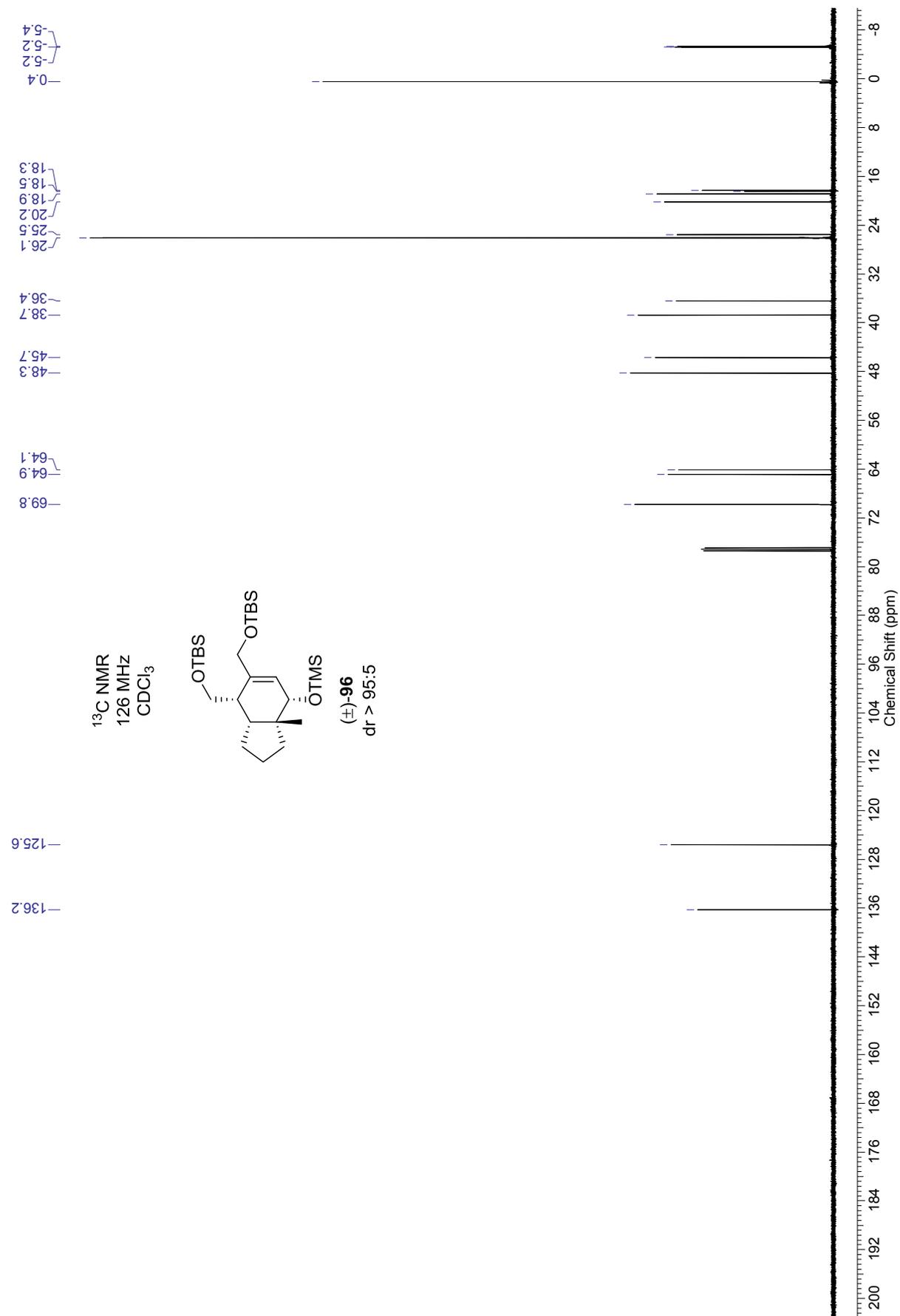
^{13}C NMR-Spektrum des Diols (\pm)-**118** in CDCl_3 (126 MHz)



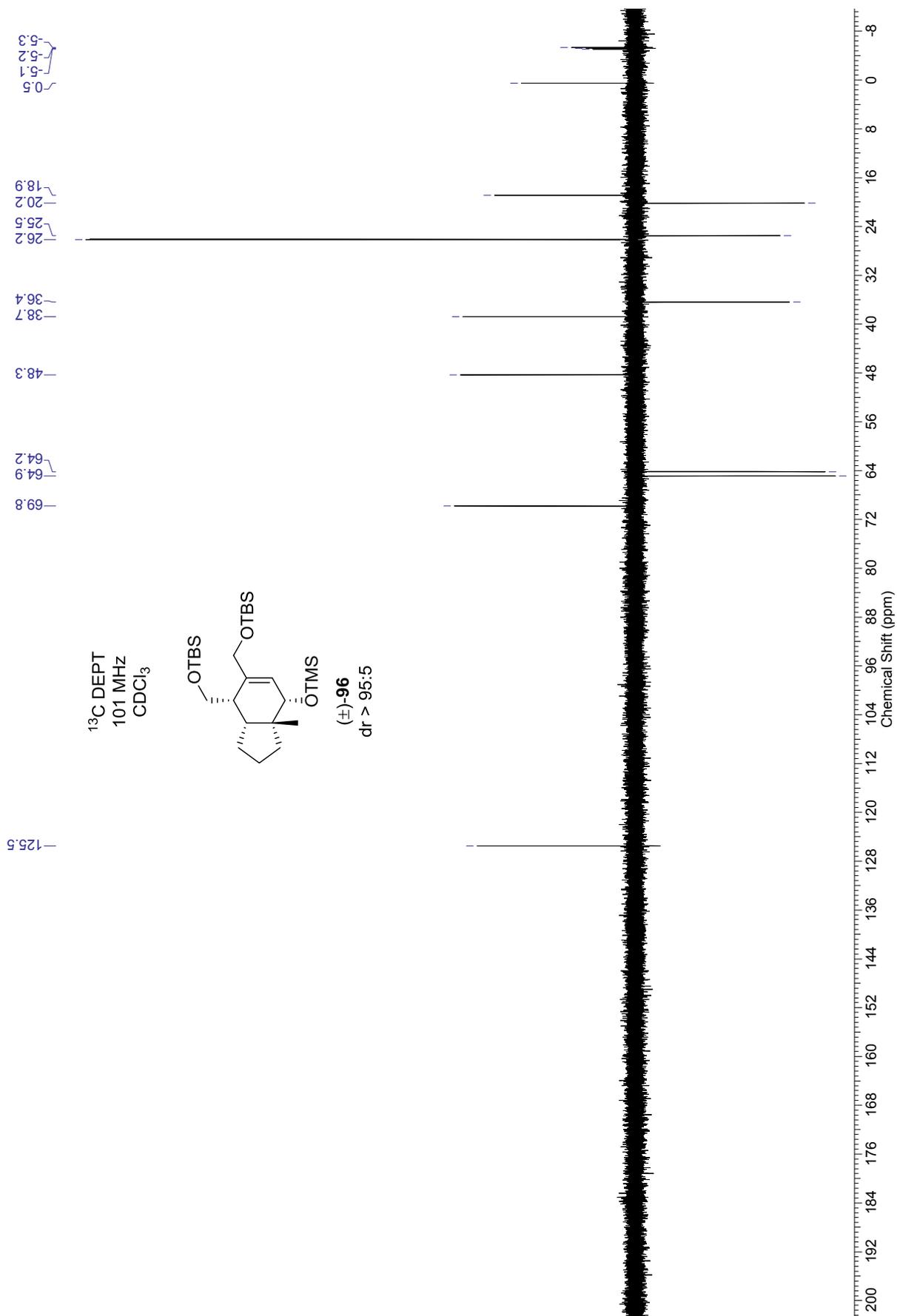
^{13}C DEPT-Spektrum des Diols (\pm)-**118** in CDCl_3 (101 MHz)



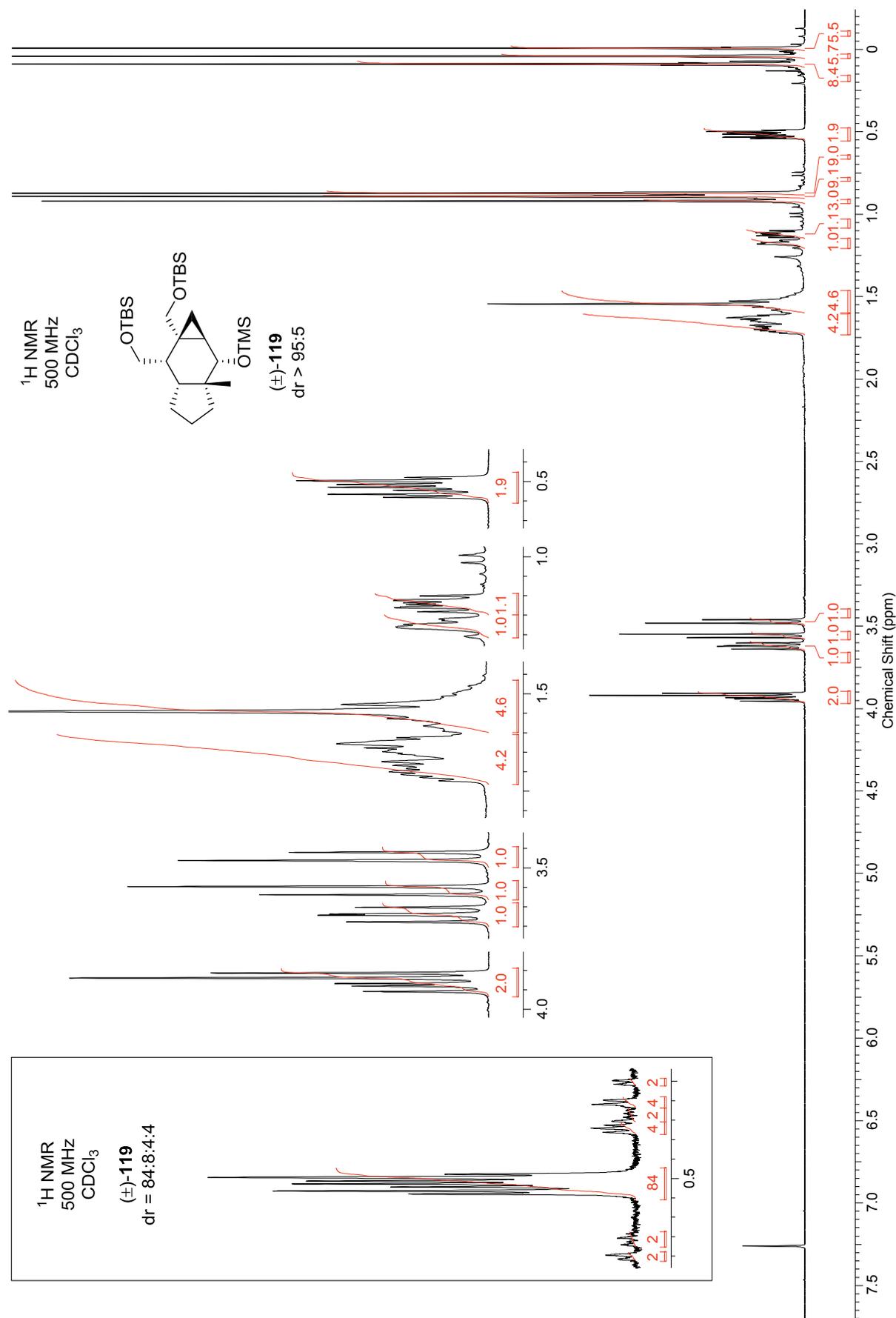
^{13}C NMR-Spektrum des Tris-Silylethers (\pm)-**96** in CDCl_3 (126 MHz)



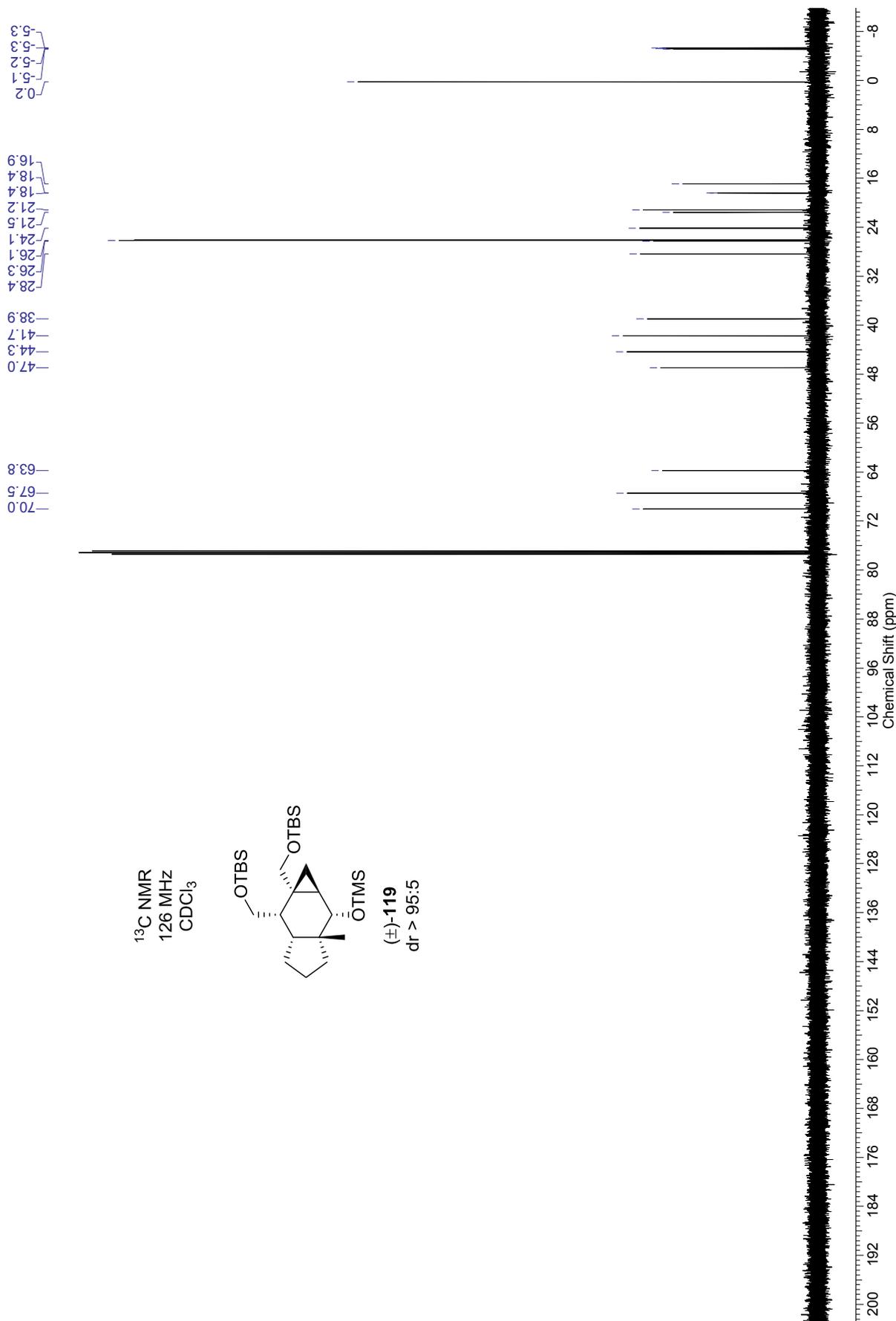
^{13}C DEPT-Spektrum des Tris-Silylethers (\pm)-**96** in CDCl_3 (101 MHz)



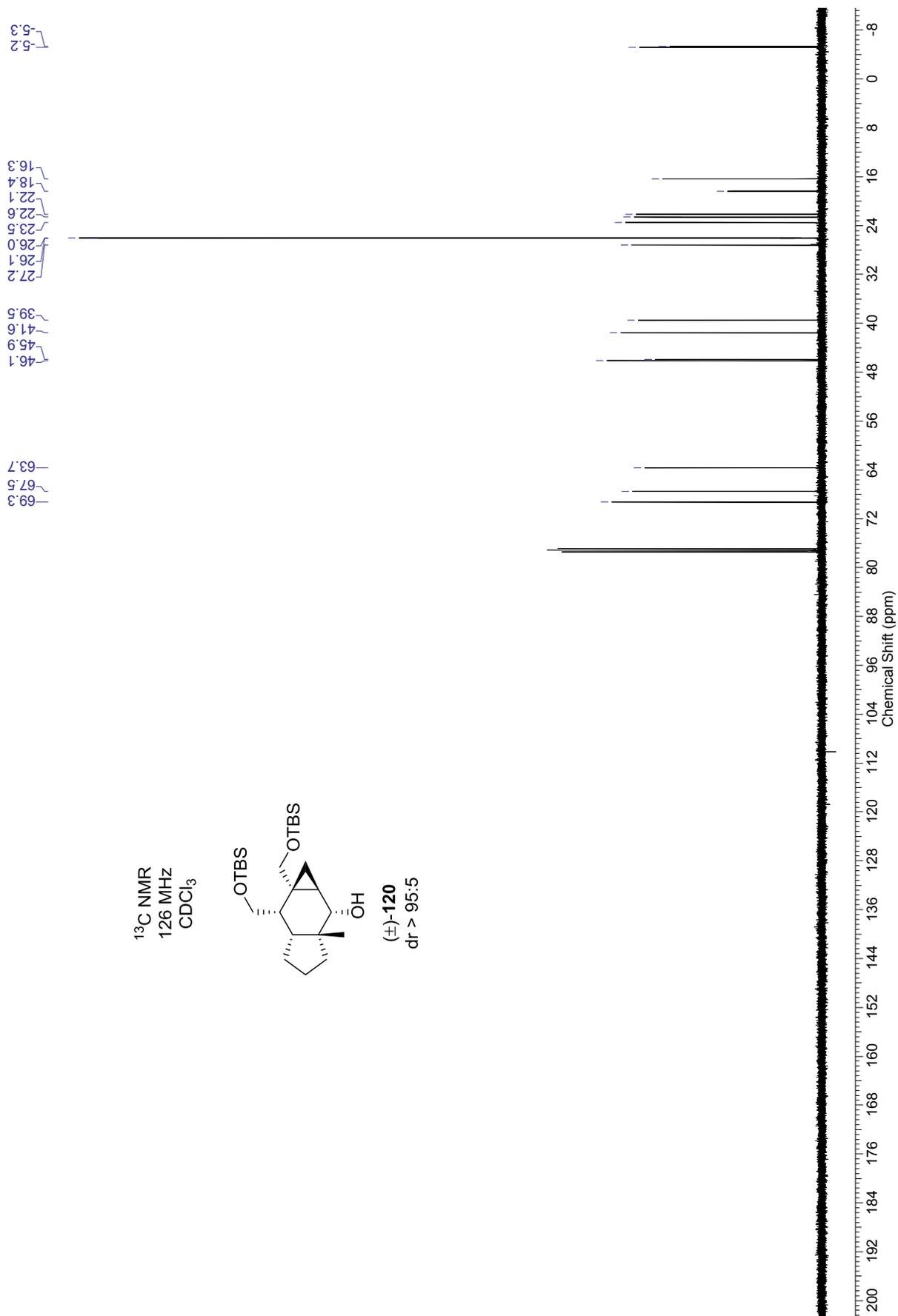
^1H NMR-Spektrum des Tricarbyclus (\pm)-**119** in CDCl_3 (500 MHz)



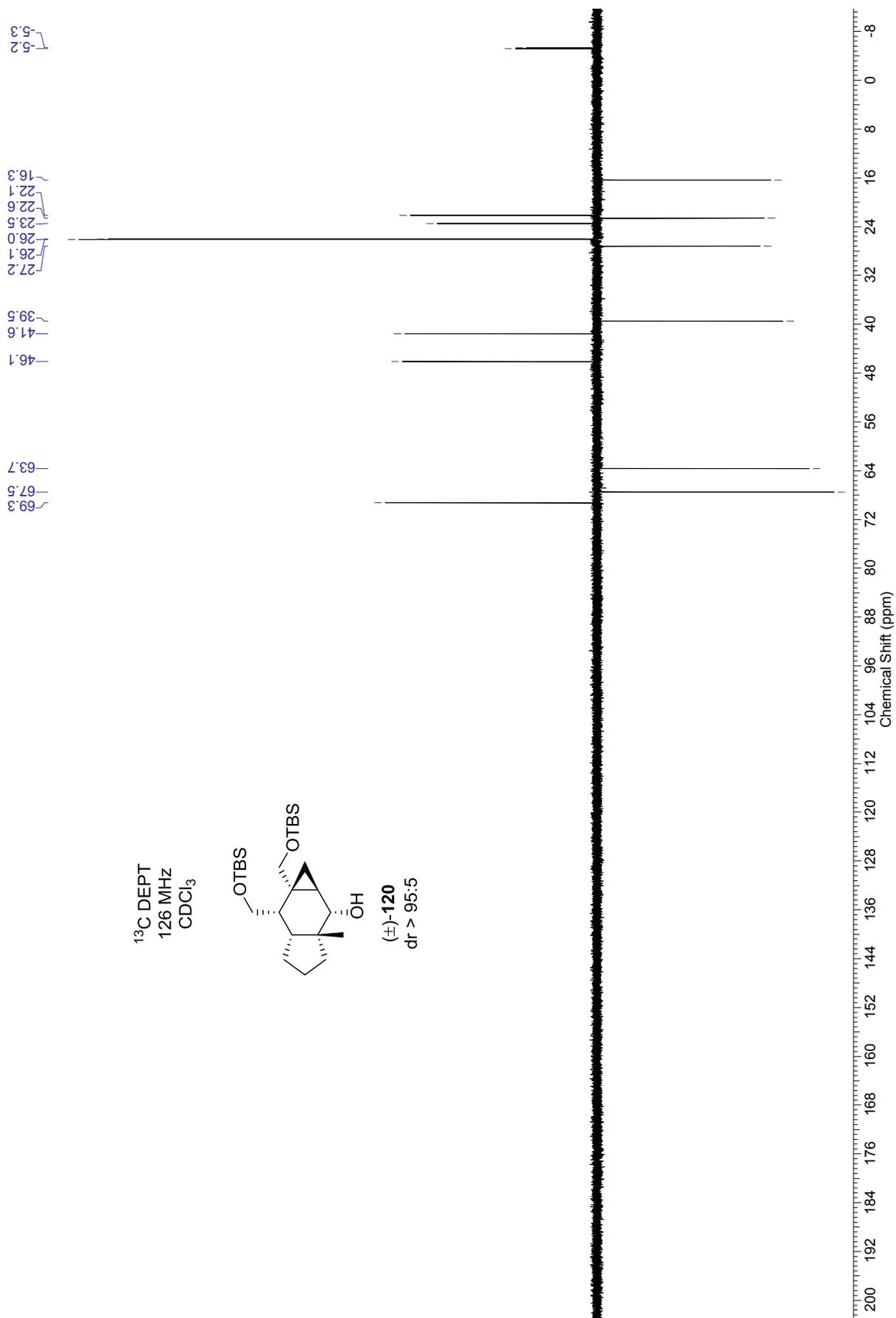
^{13}C NMR-Spektrum des Tricarboocyclus (\pm)-**119** in CDCl_3 (126 MHz)



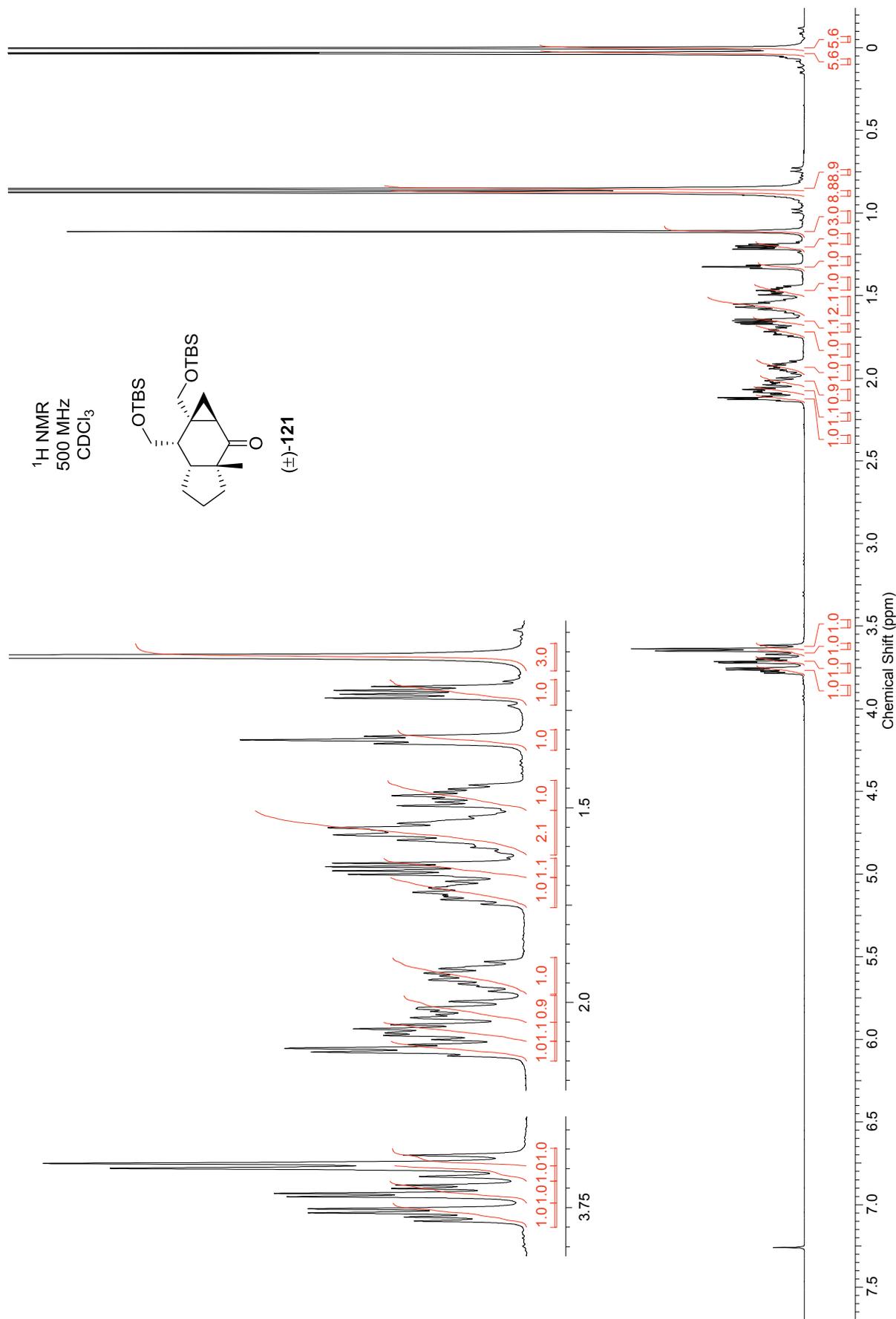
^{13}C NMR-Spektrum des Cyclopropylalkohols (\pm)-**120** in CDCl_3 (126 MHz)



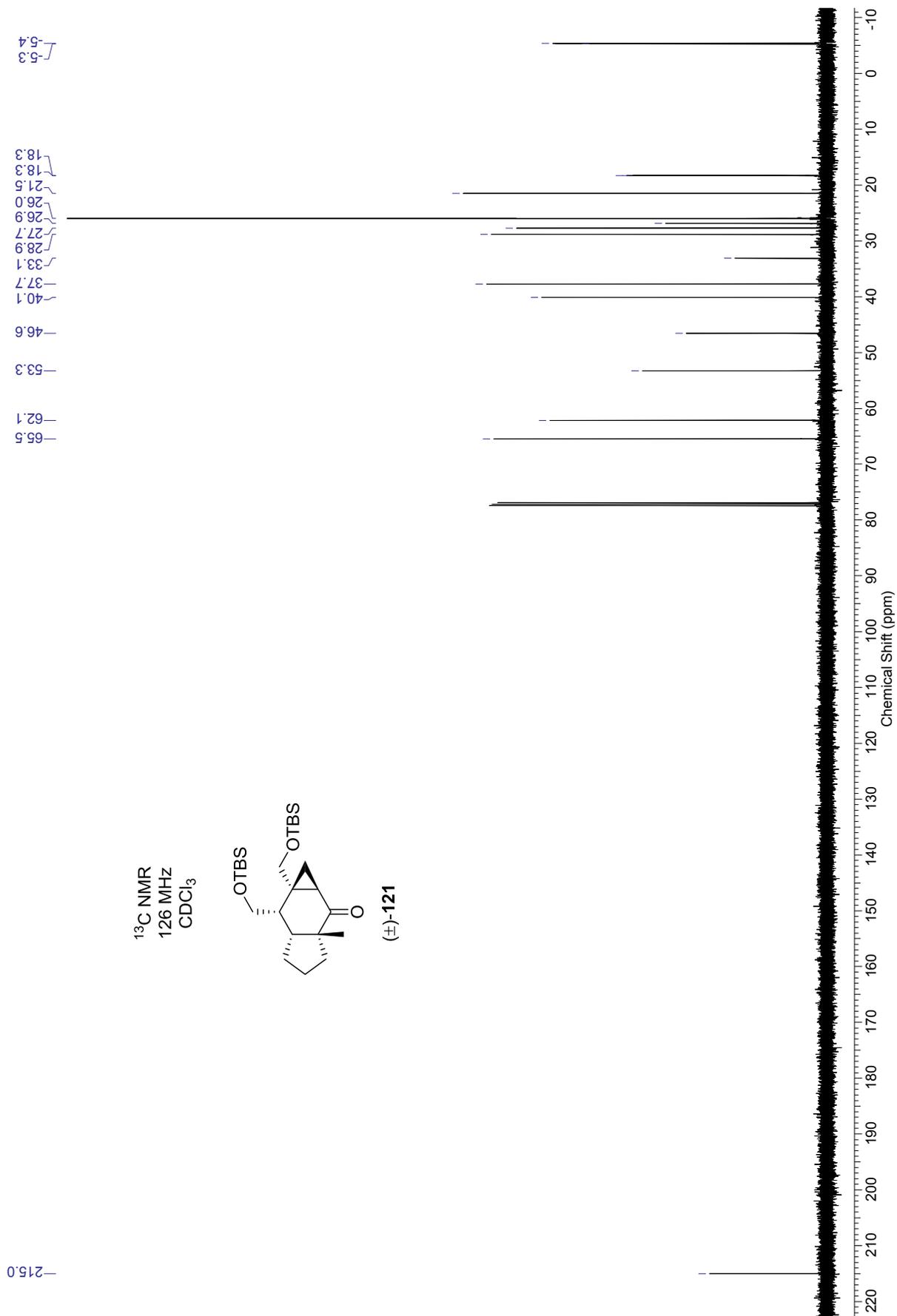
^{13}C DEPT-Spektrum des Cyclopropylalkohols (\pm)-**120** in CDCl_3 (126 MHz)



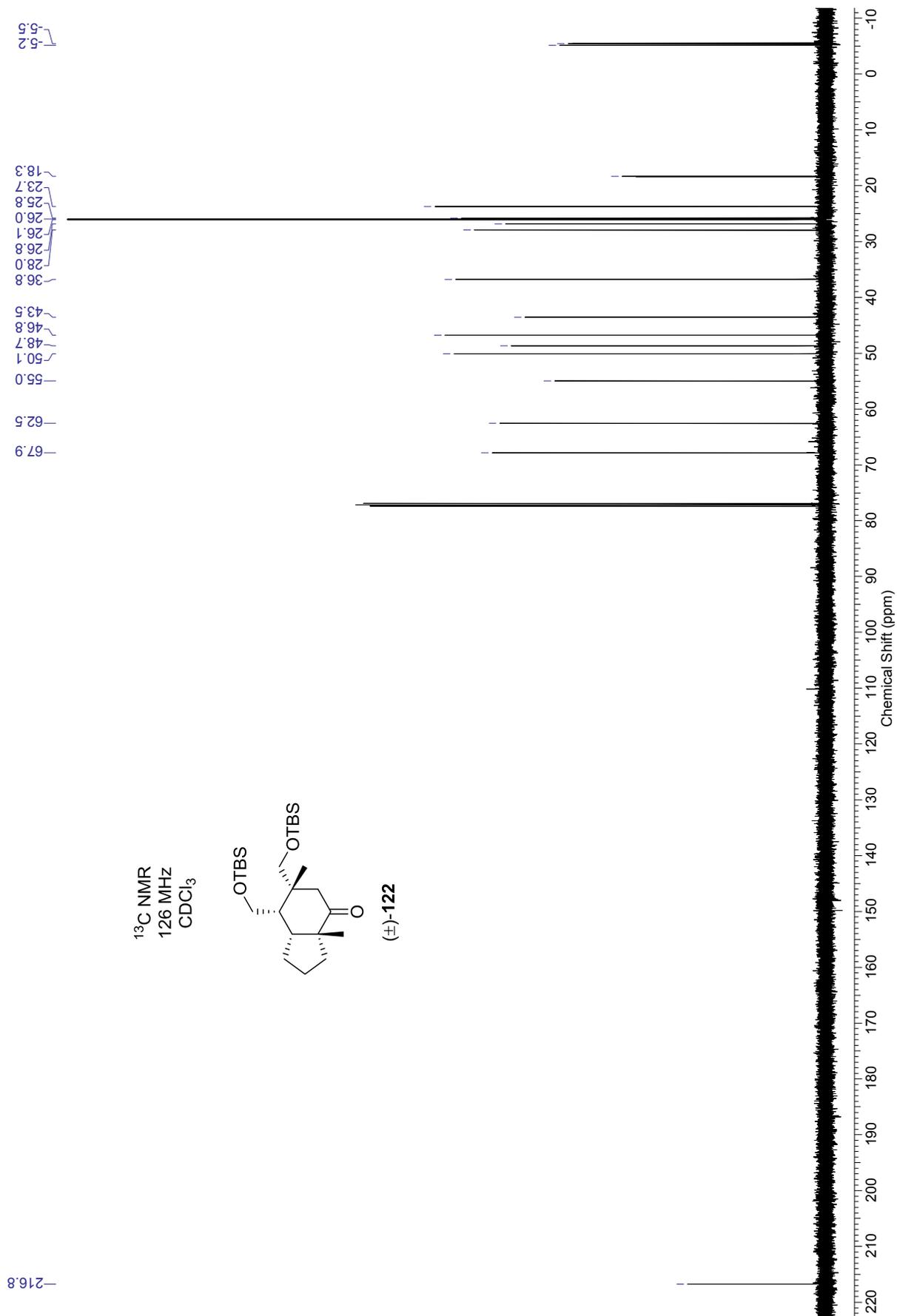
^1H NMR-Spektrum des Cyclopropylketons (\pm)-121 in CDCl_3 (500 MHz)



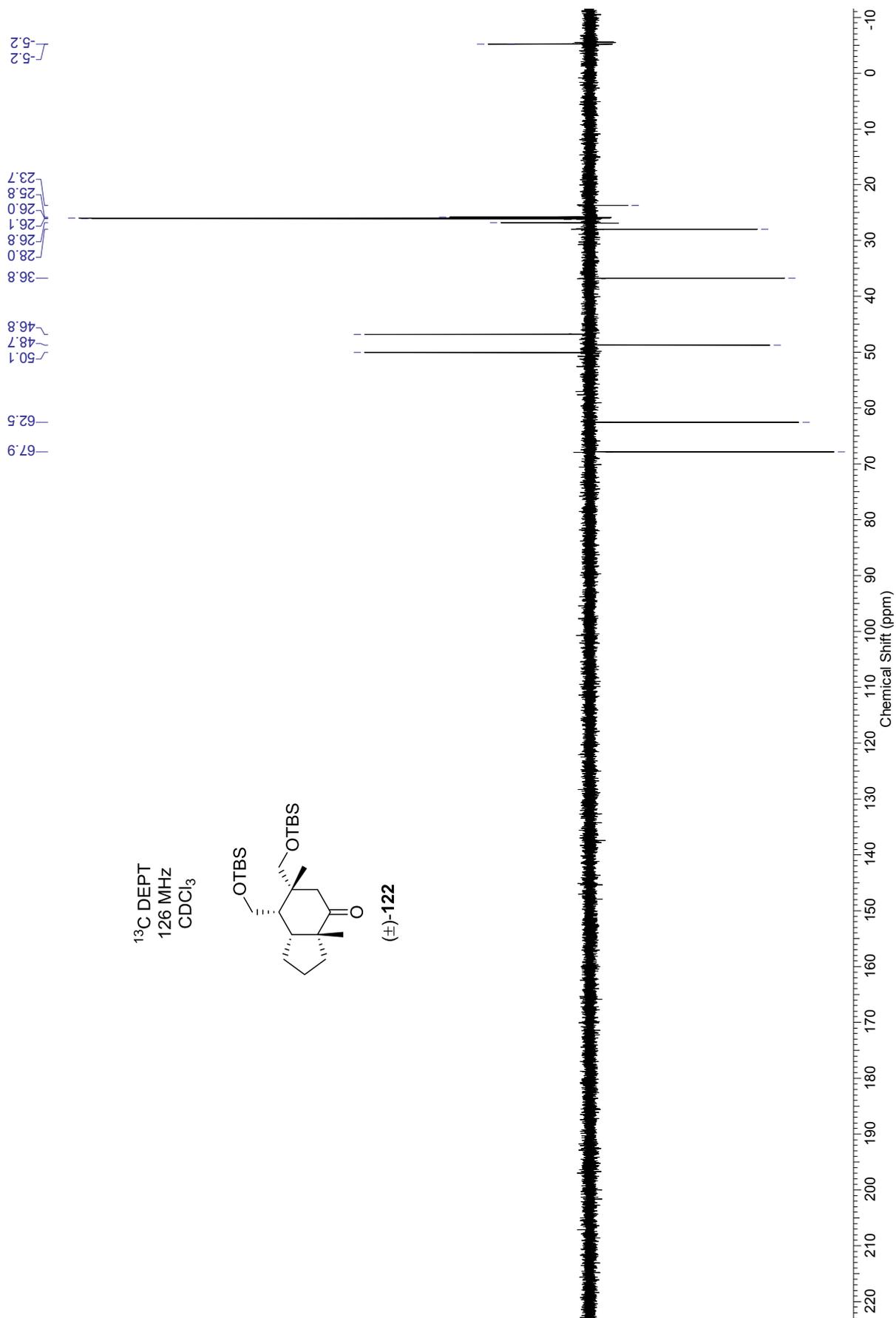
^{13}C NMR-Spektrum des Cyclopropylketons (\pm)-**121** in CDCl_3 (126 MHz)



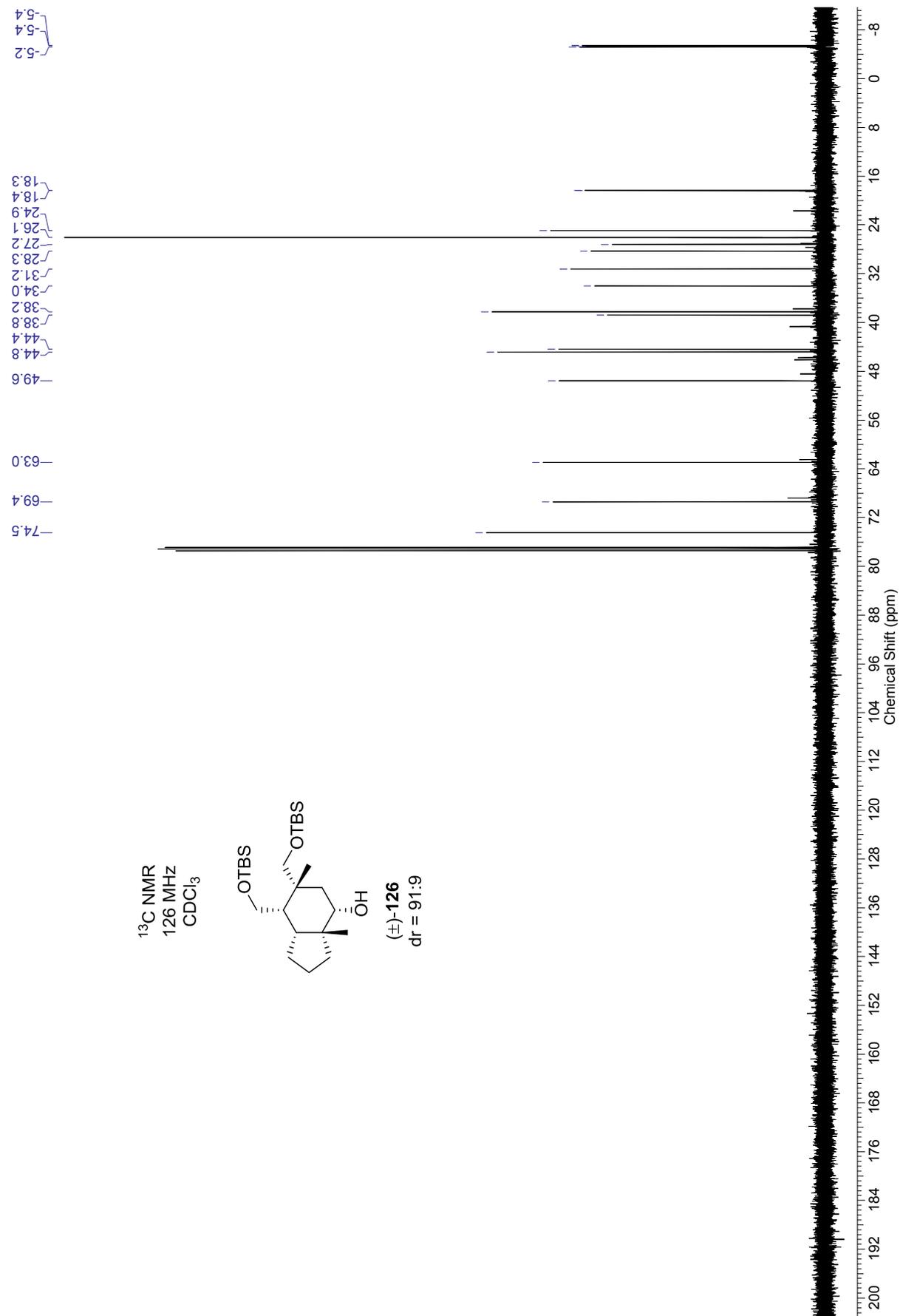
^{13}C NMR-Spektrum des *cis*-Hydrindanon (\pm)-**122** in CDCl_3 (126 MHz)



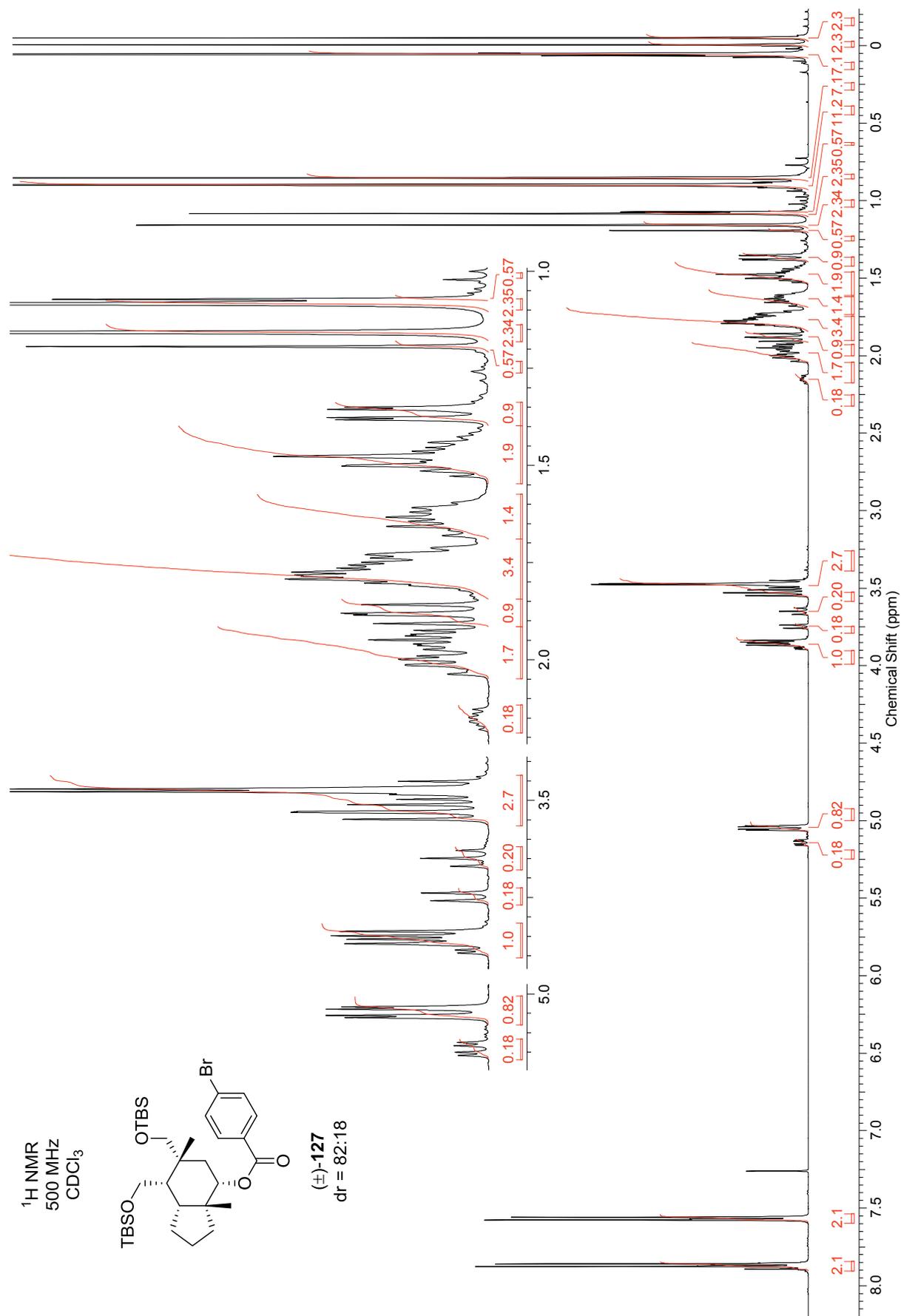
^{13}C DEPT-Spektrum des *cis*-Hydrindanons (\pm)-**122** in CDCl_3 (126 MHz)



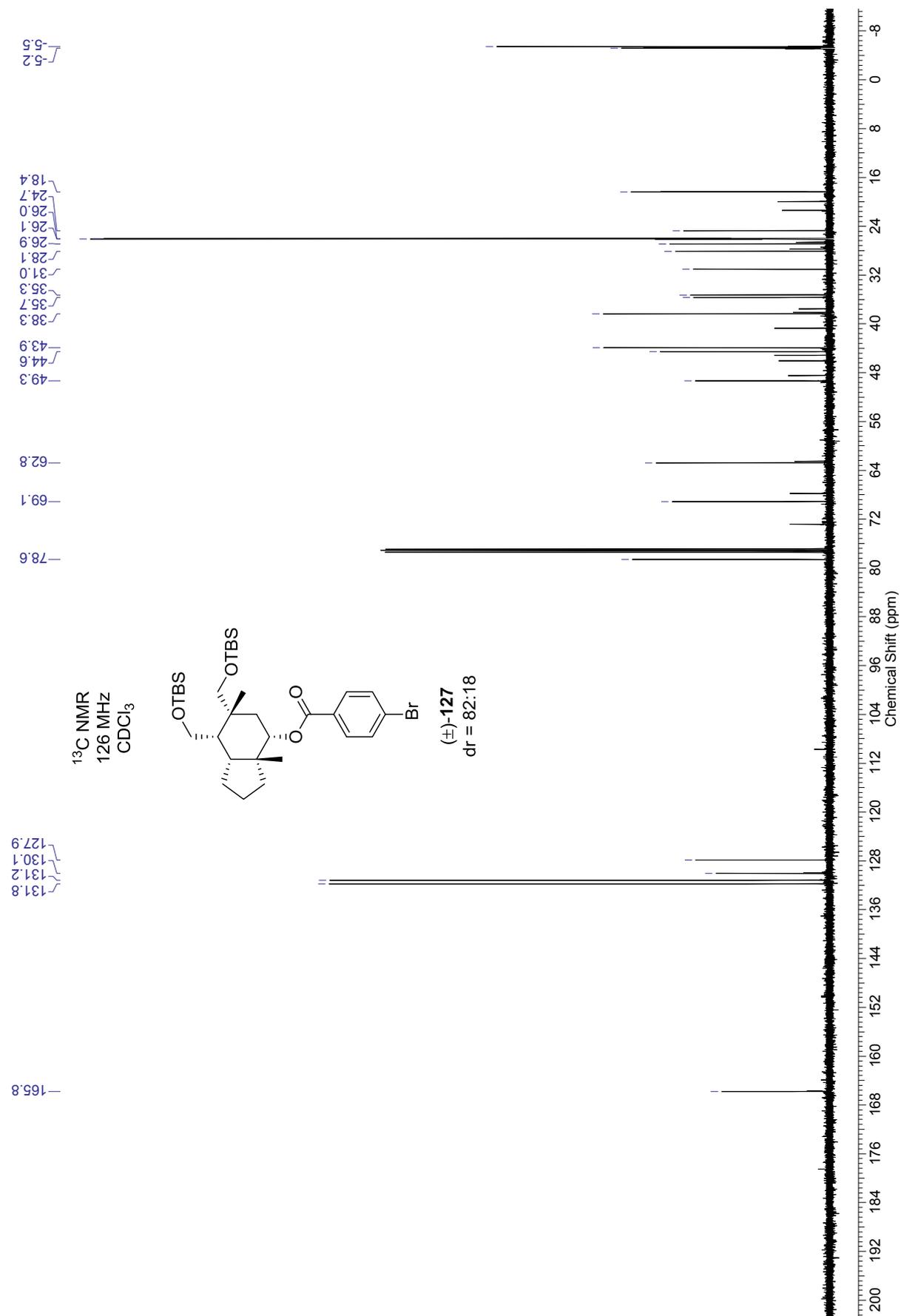
^{13}C NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**126** in CDCl_3 (126 MHz)



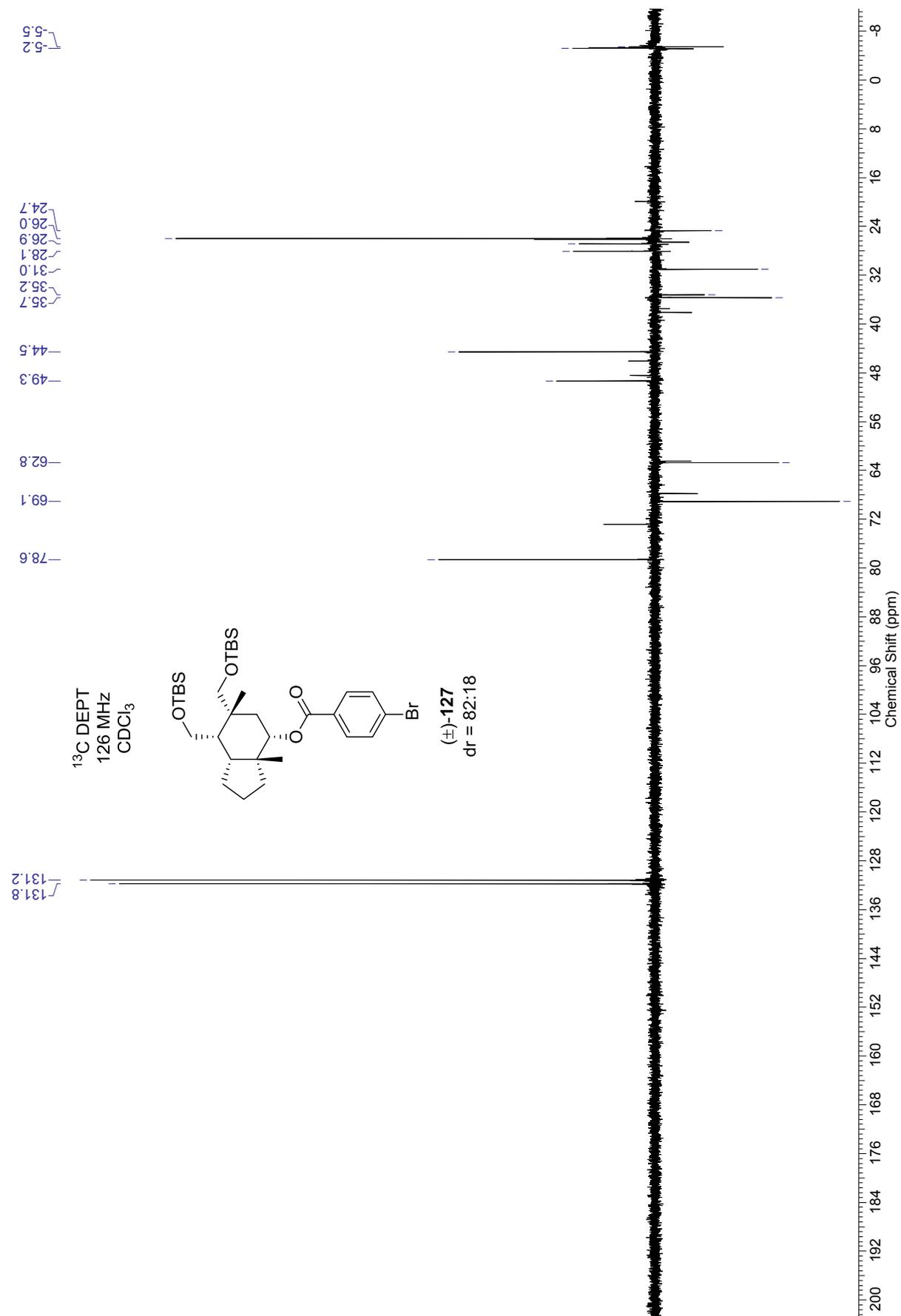
^1H NMR-Spektrum des Brombenzoats (\pm)-**127** in CDCl_3 (500 MHz)



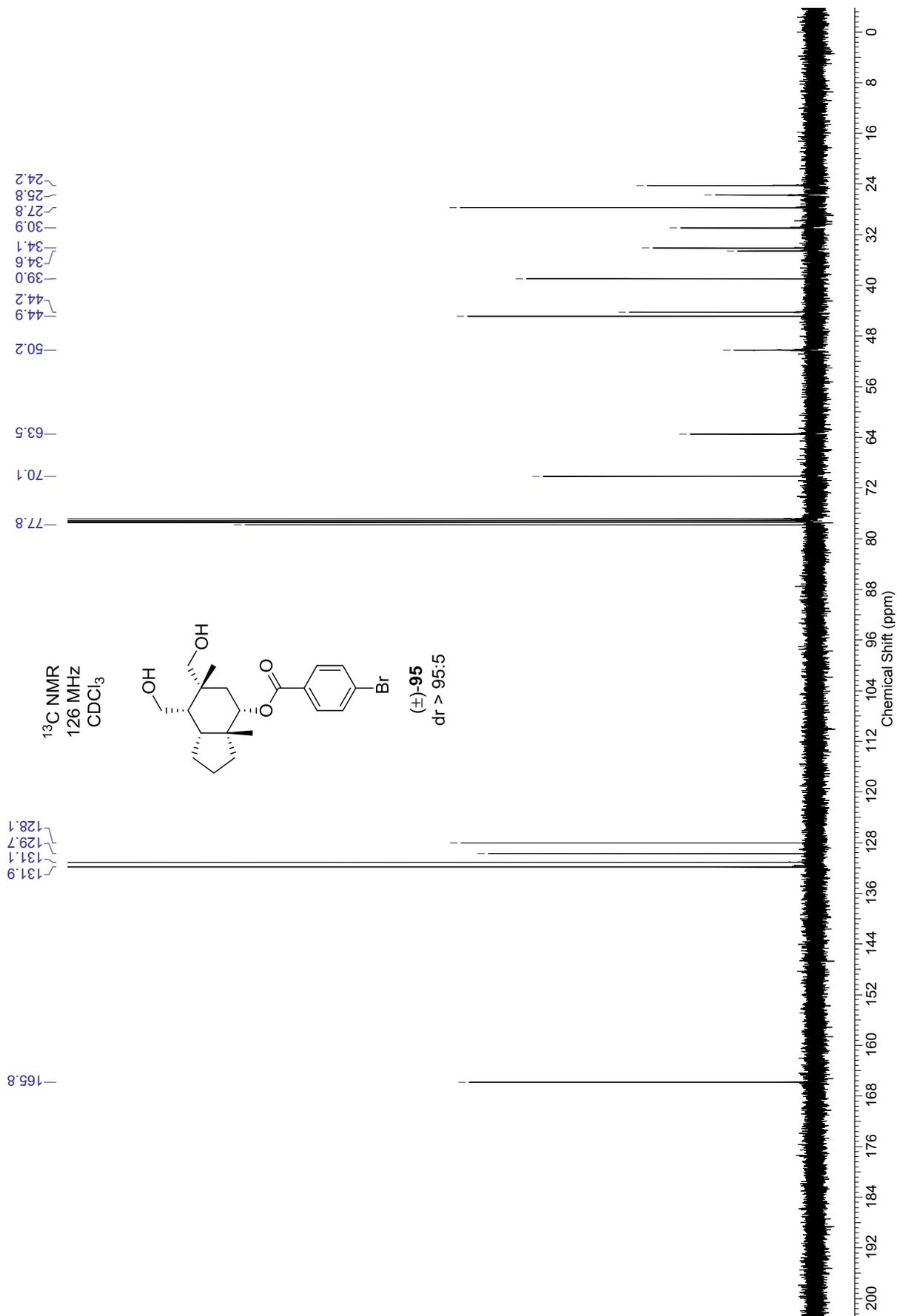
^{13}C NMR-Spektrum des Brombenzoats (\pm)-**127** in CDCl_3 (126 MHz)



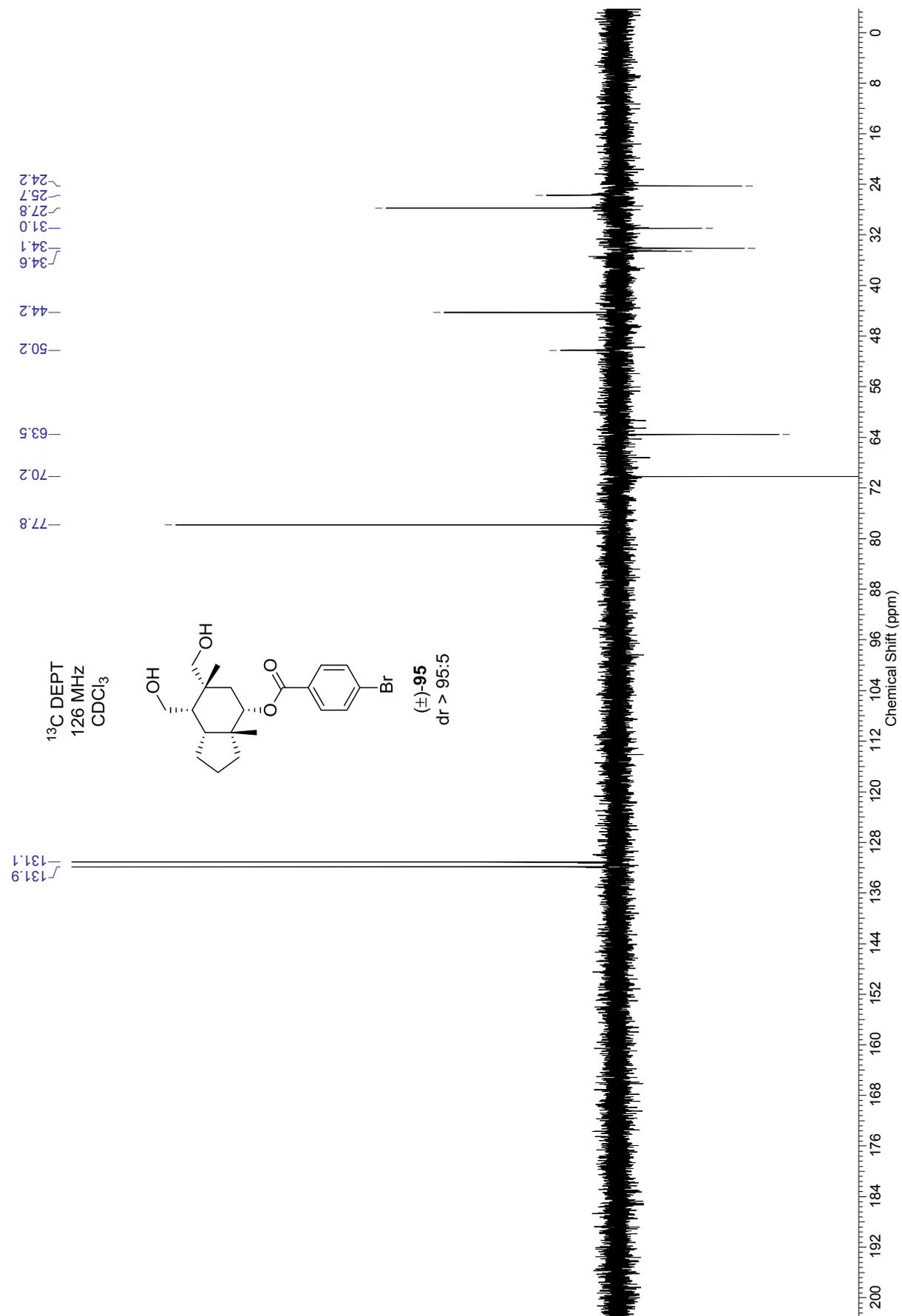
^{13}C DEPT-Spektrum des Brombenzoats (\pm)-**127** in CDCl_3 (126 MHz)



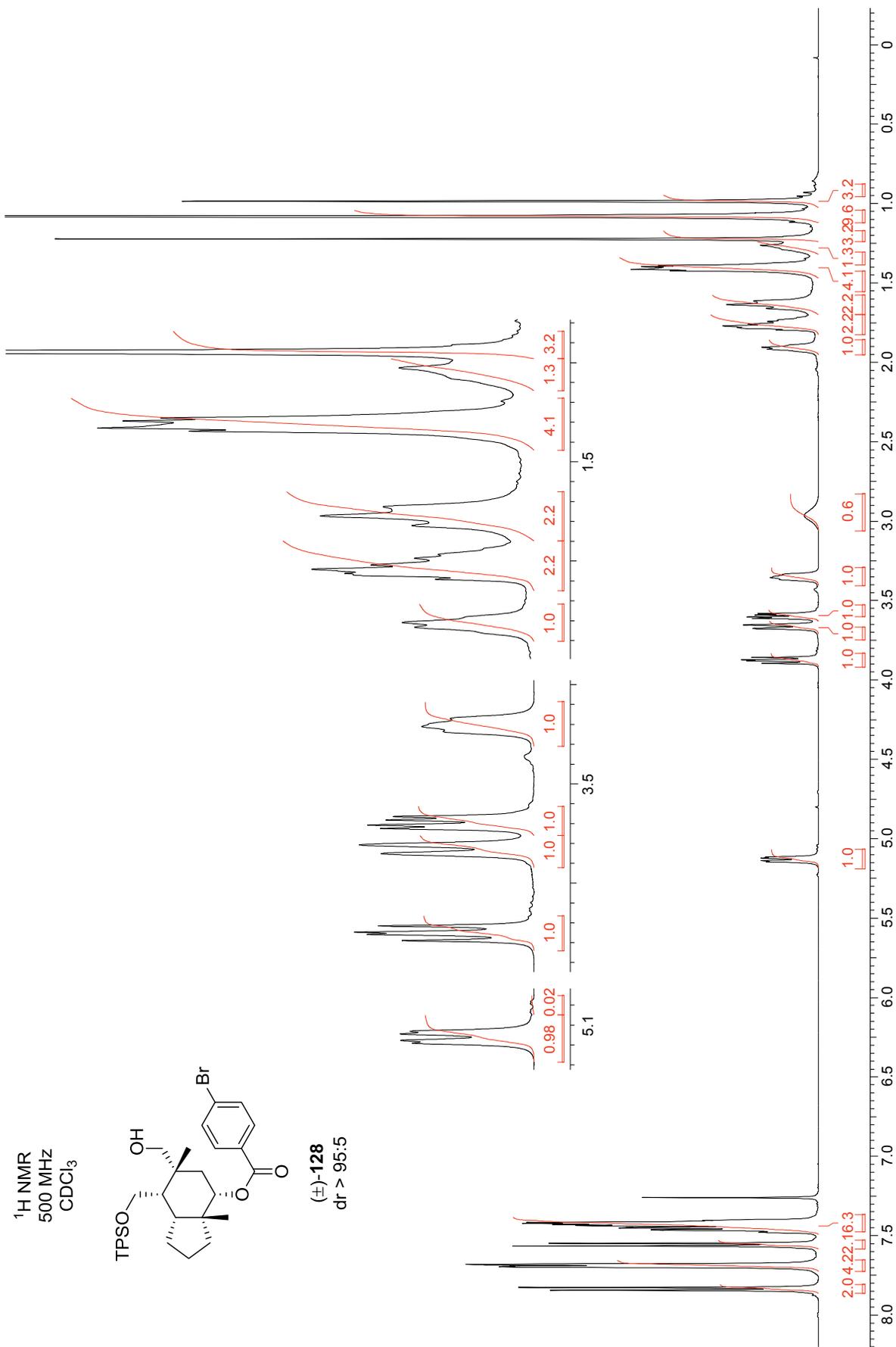
^{13}C NMR-Spektrum des Diols (\pm)-**95** in CDCl_3 (126 MHz)



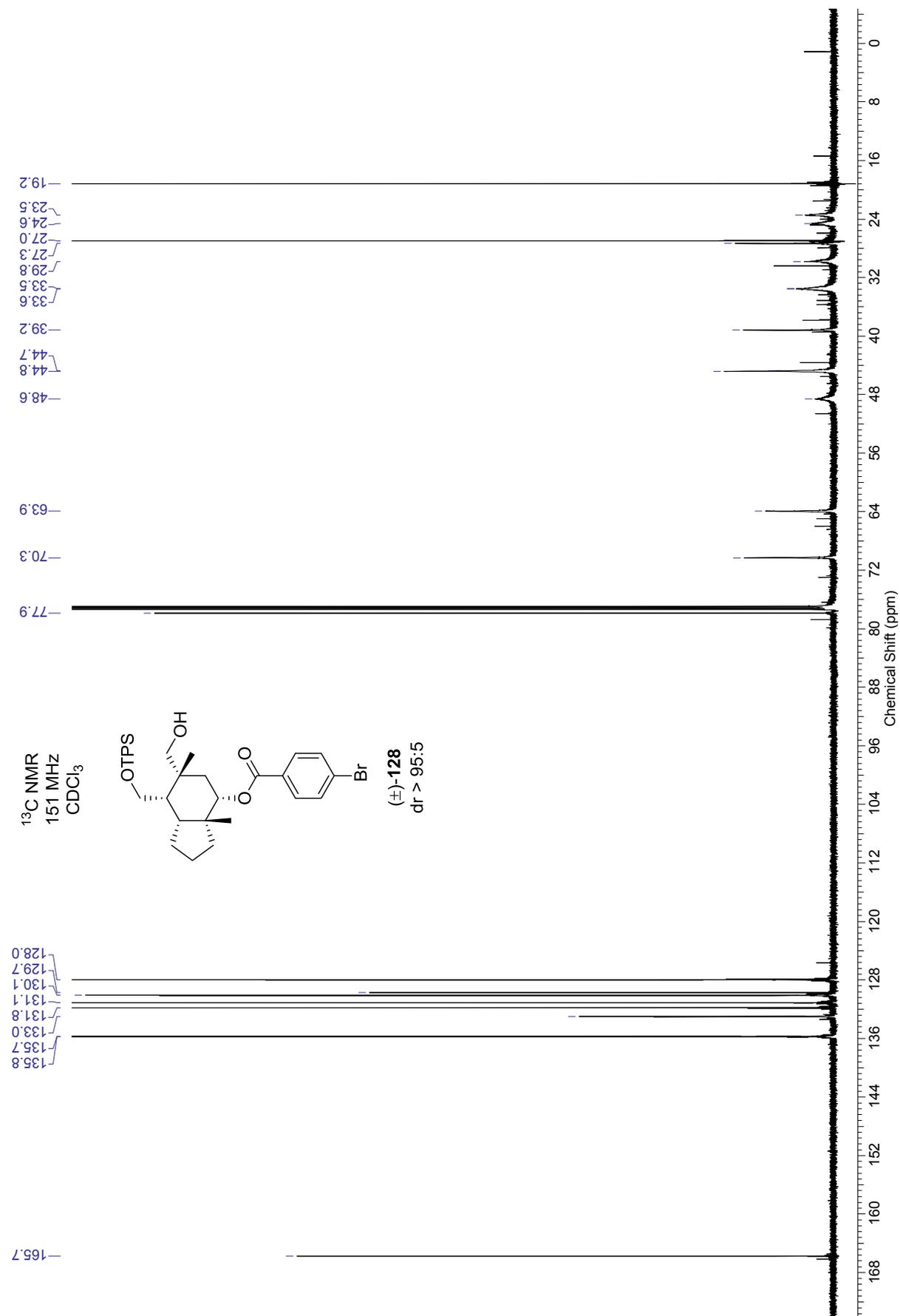
^{13}C DEPT-Spektrum des Diols (\pm)-**95** in CDCl_3 (126 MHz)



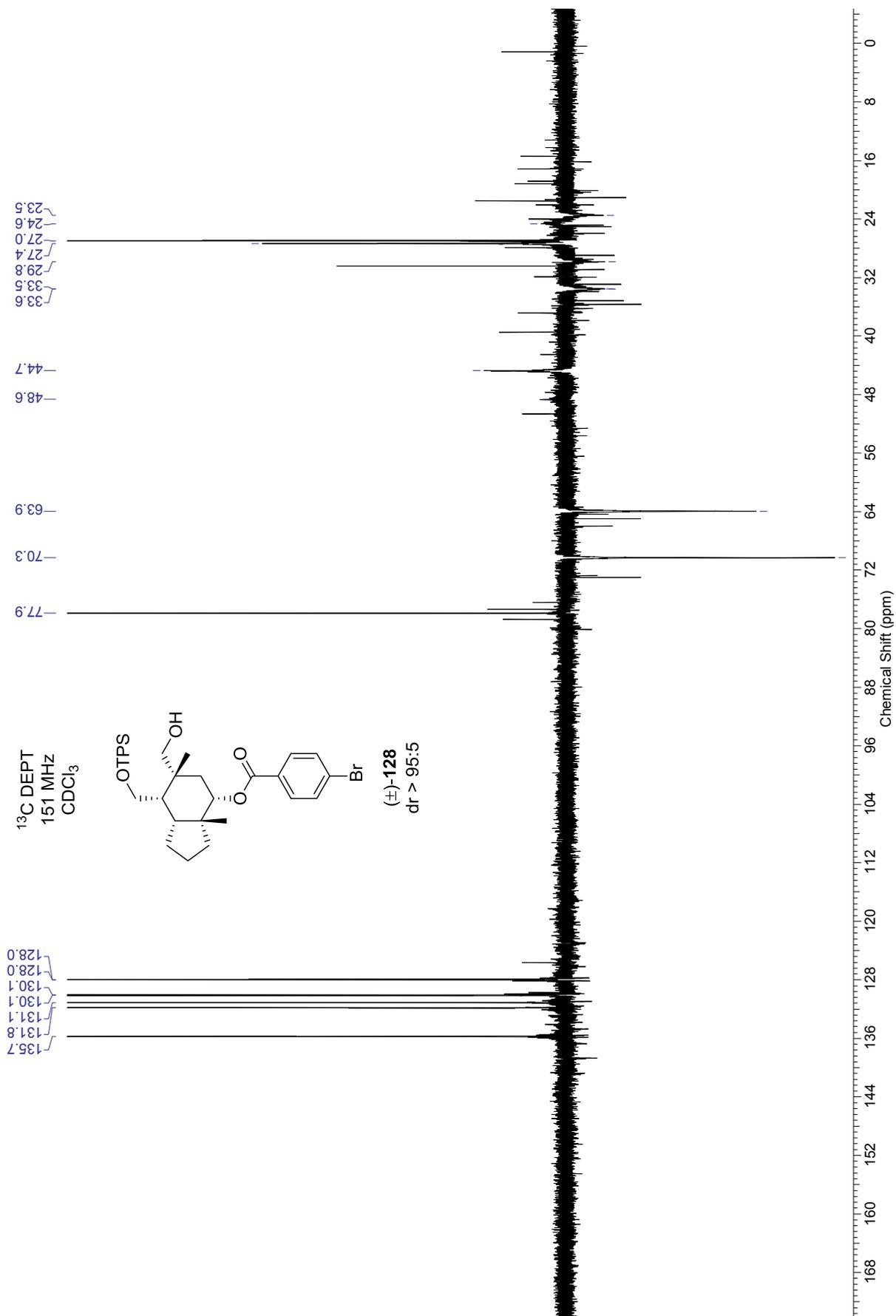
^1H NMR-Spektrum des TPS-Ethers (\pm)-128 in CDCl_3 (500 MHz)



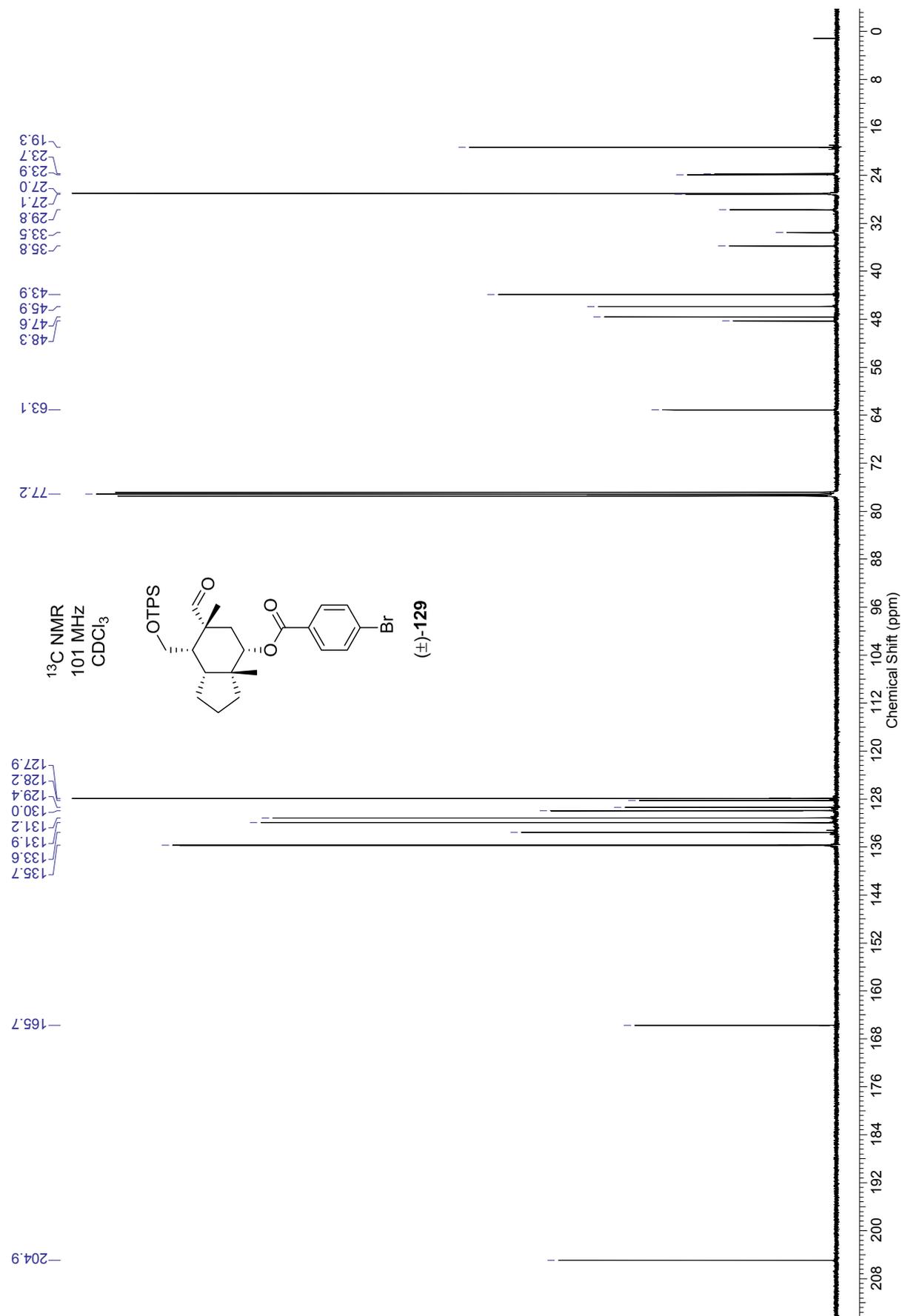
^{13}C NMR-Spektrum des TPS-Ethers (\pm)-**128** in CDCl_3 (151 MHz)



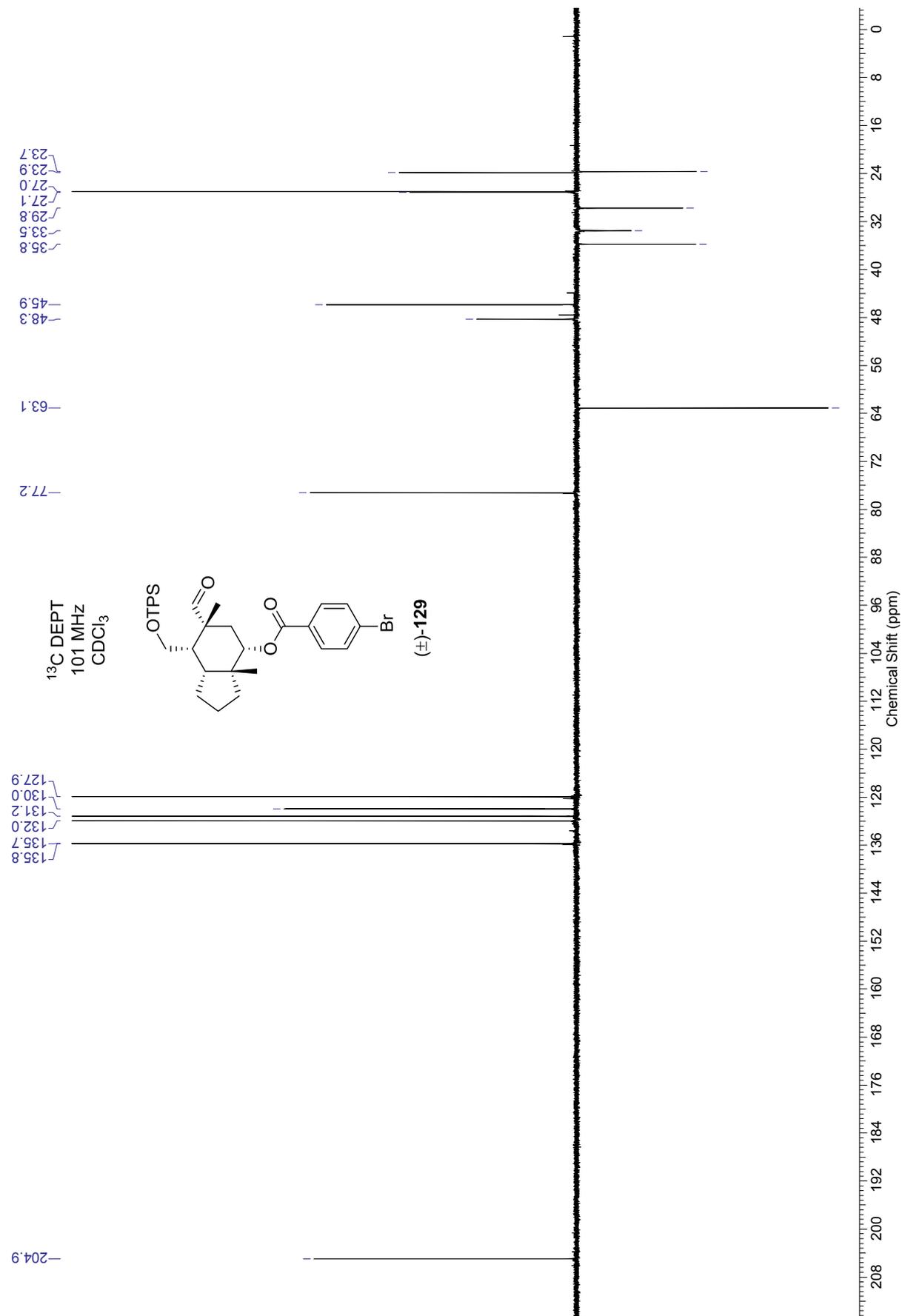
^{13}C DEPT-Spektrum des TPS-Ethers (\pm)-**128** in CDCl_3 (151 MHz)



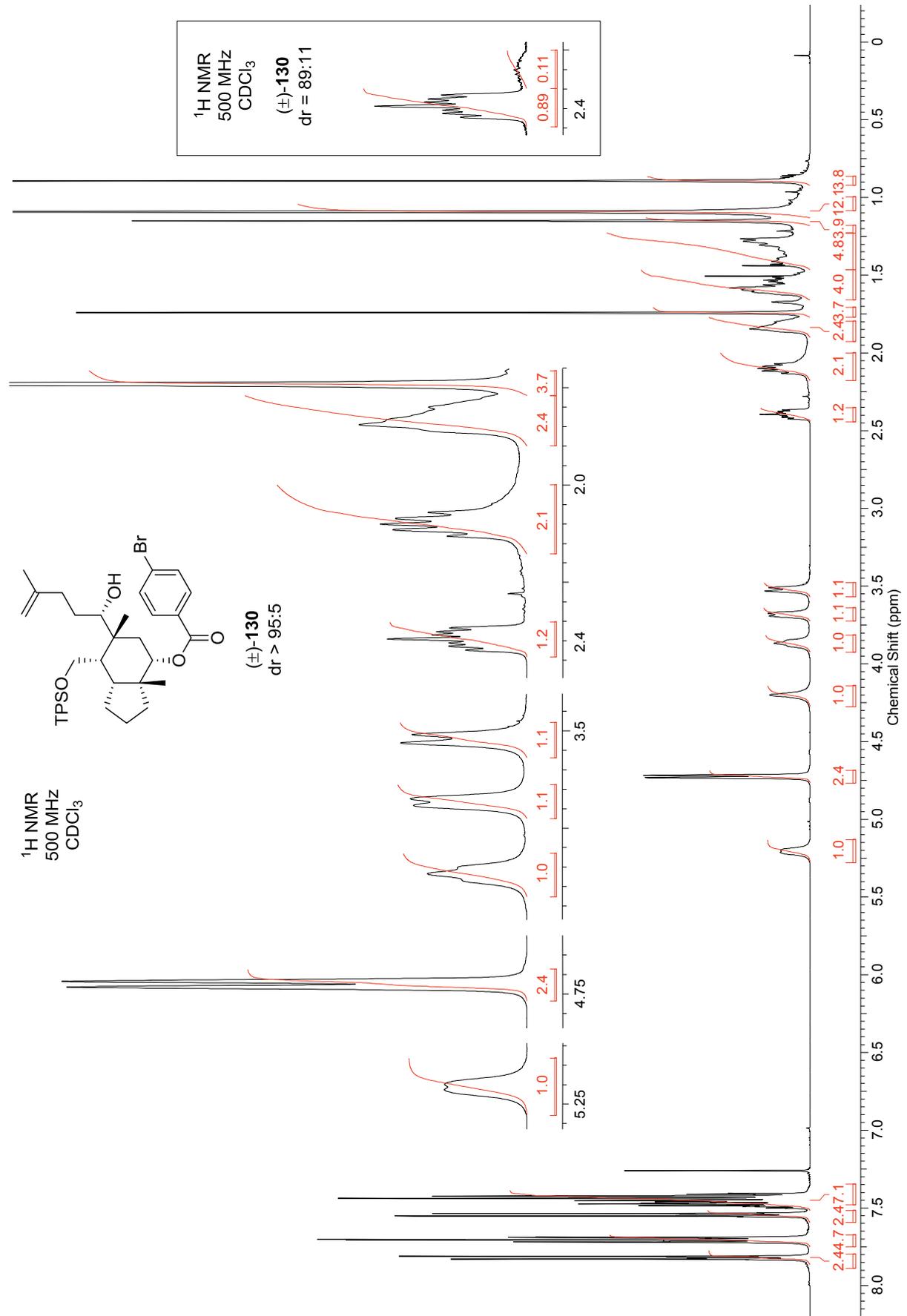
^{13}C NMR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**129** in CDCl_3 (101 MHz)



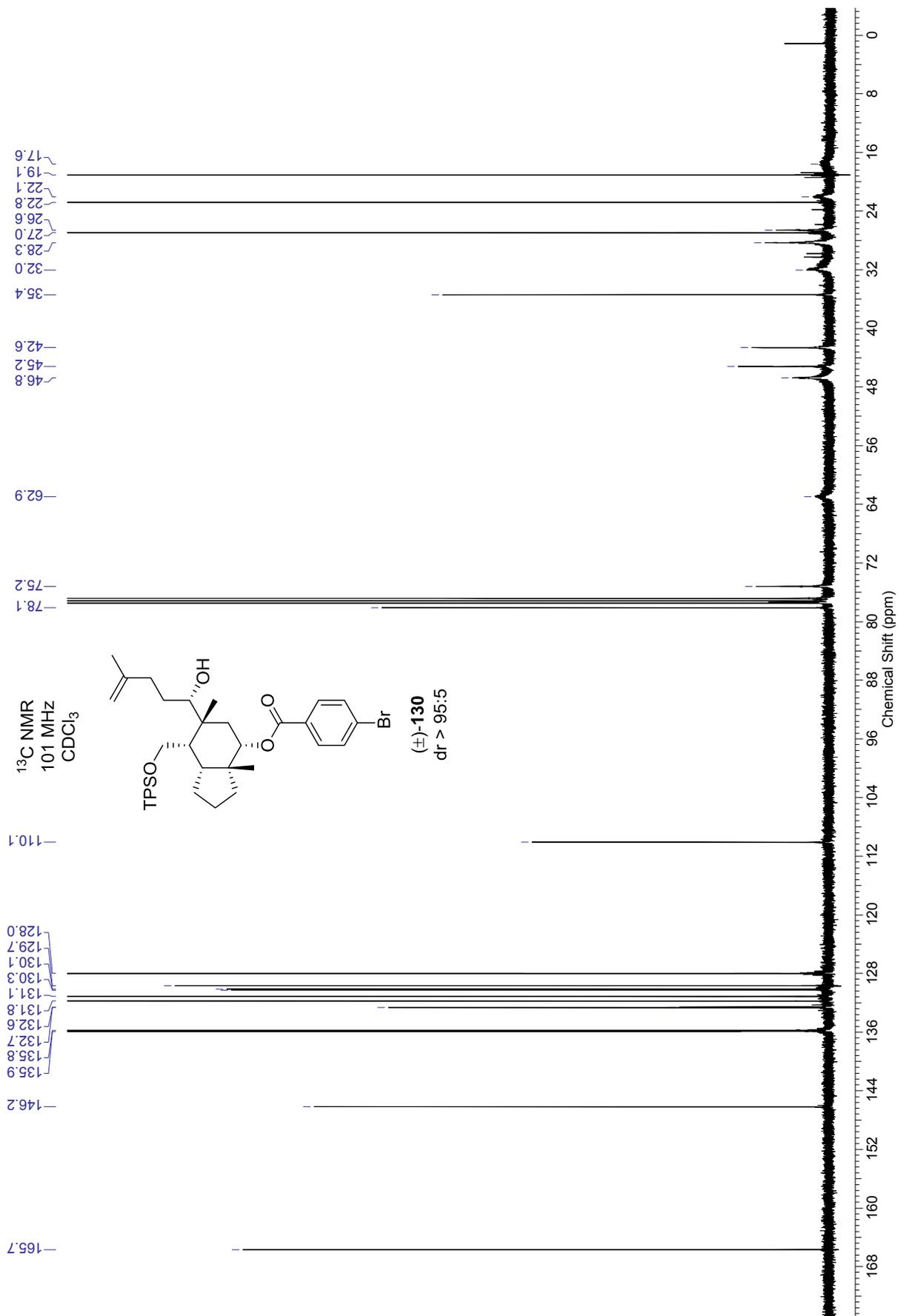
^{13}C DEPT-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**129** in CDCl_3 (101 MHz)



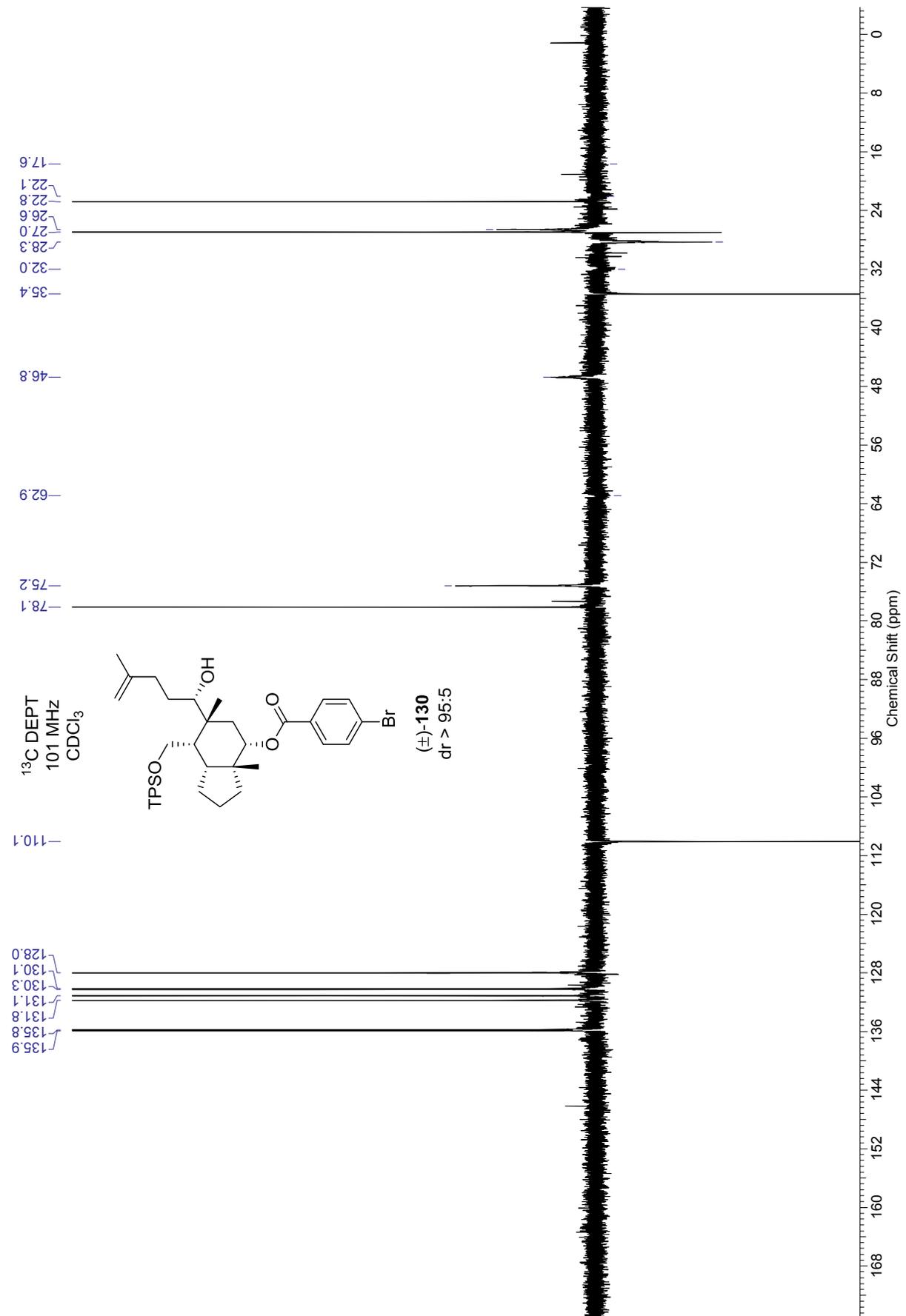
^1H NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**130** in CDCl_3 (500 MHz)



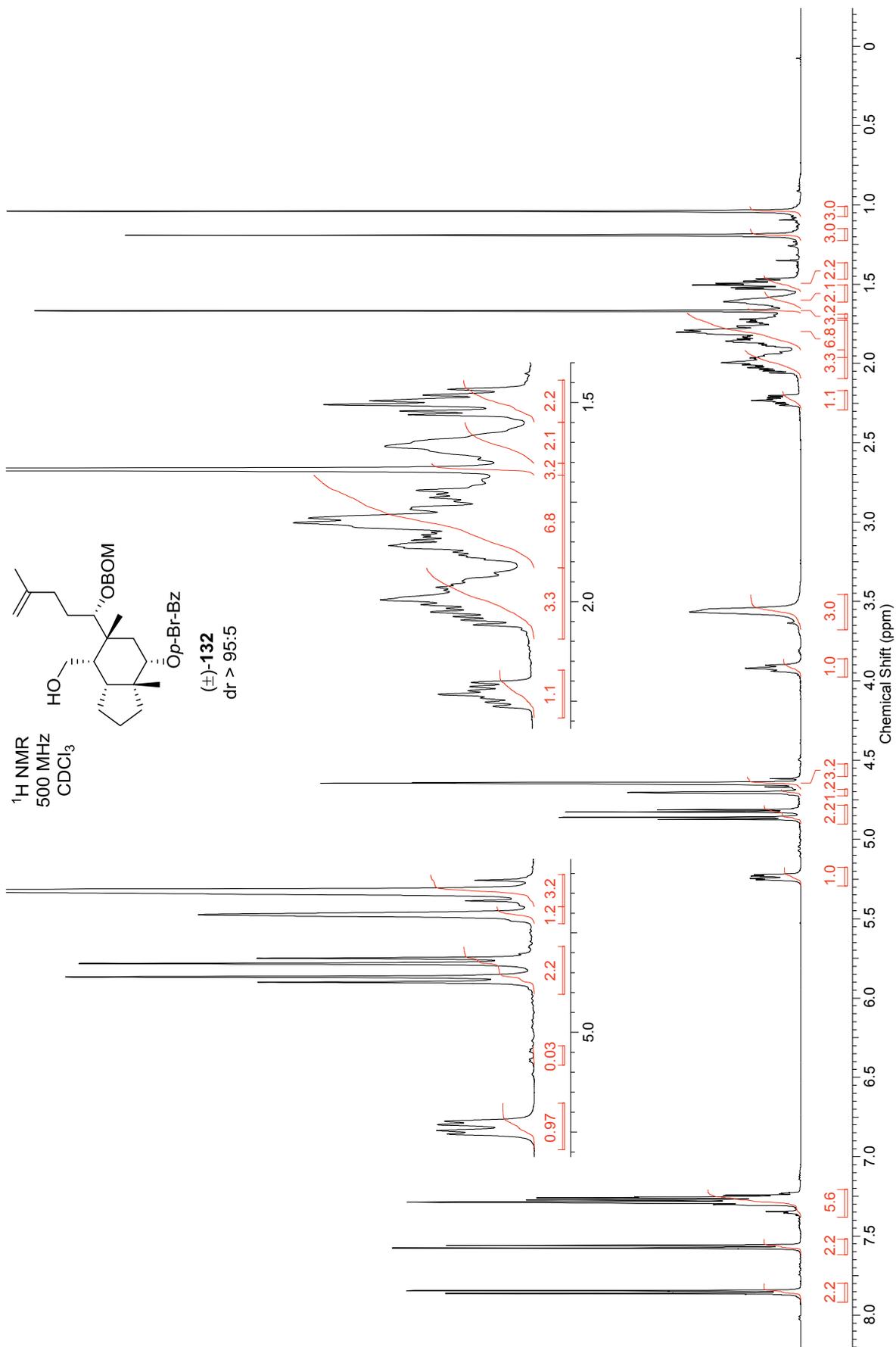
^{13}C NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**130** in CDCl_3 (101 MHz)



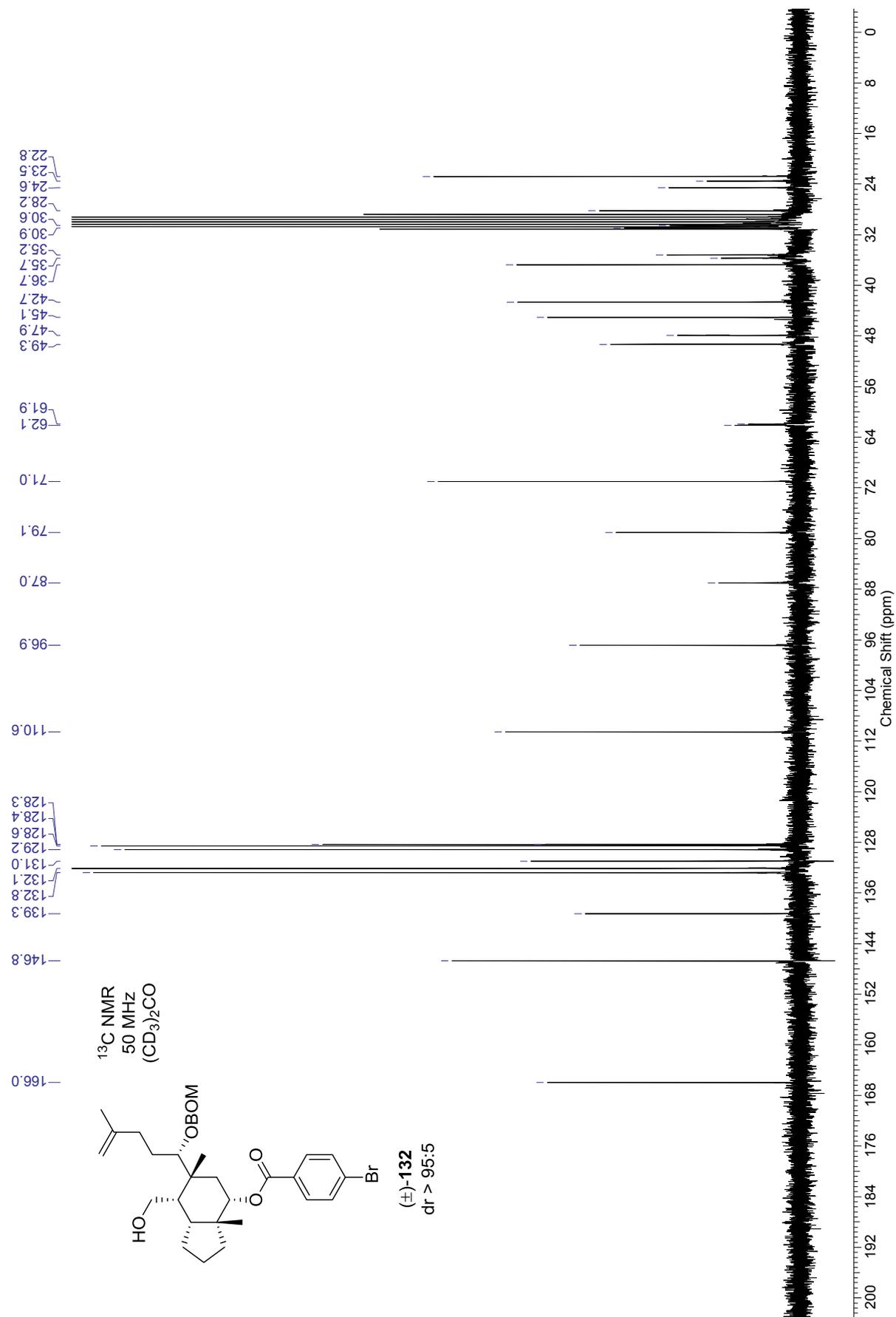
^{13}C DEPT-Spektrum des Alkohols (\pm)-**130** in CDCl_3 (101 MHz)



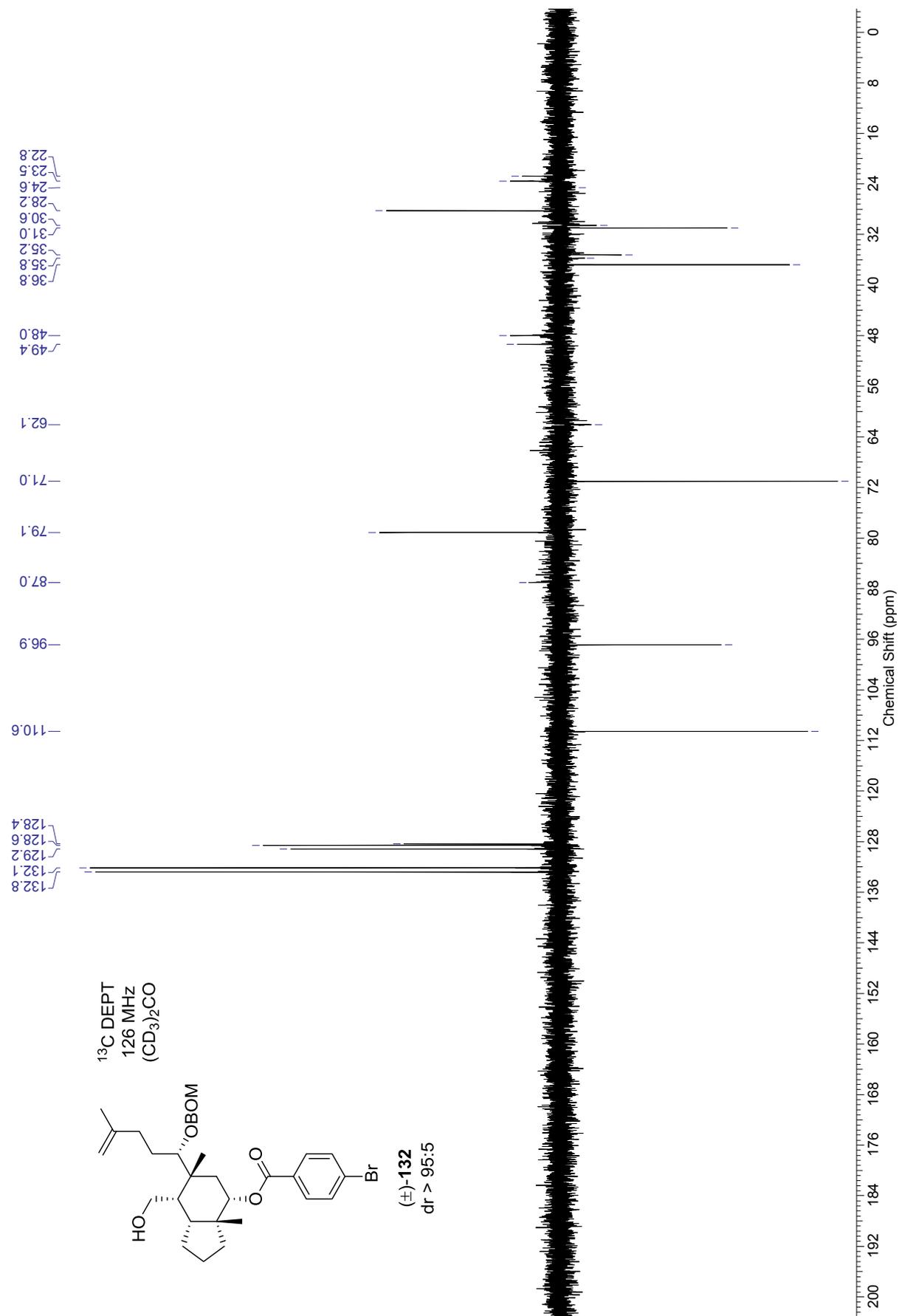
^1H NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**132** in CDCl_3 (500 MHz)



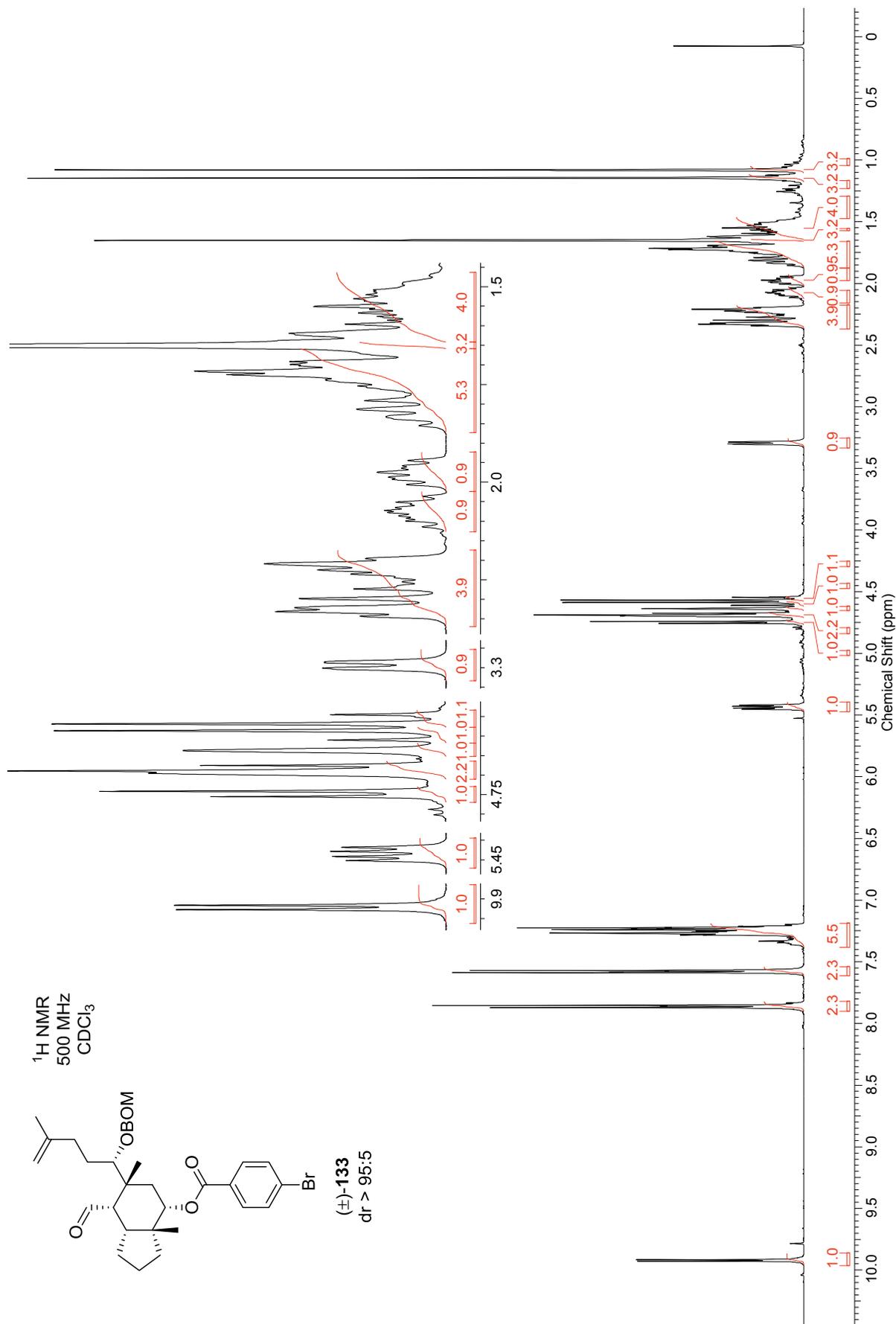
^{13}C NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**132** in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (50 MHz)



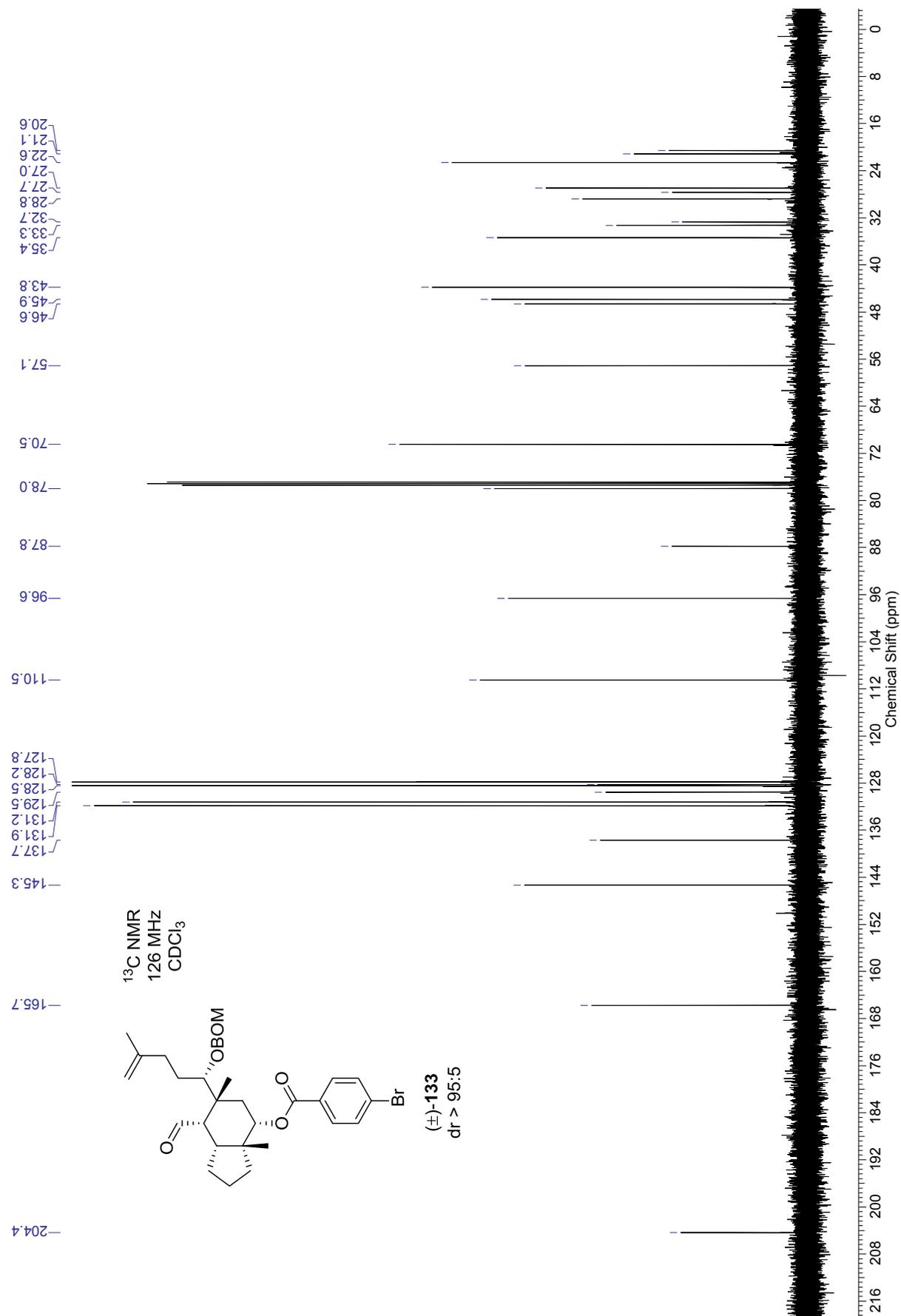
^{13}C DEPT-Spektrum des Alkohols (\pm)-**132** in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (126 MHz)



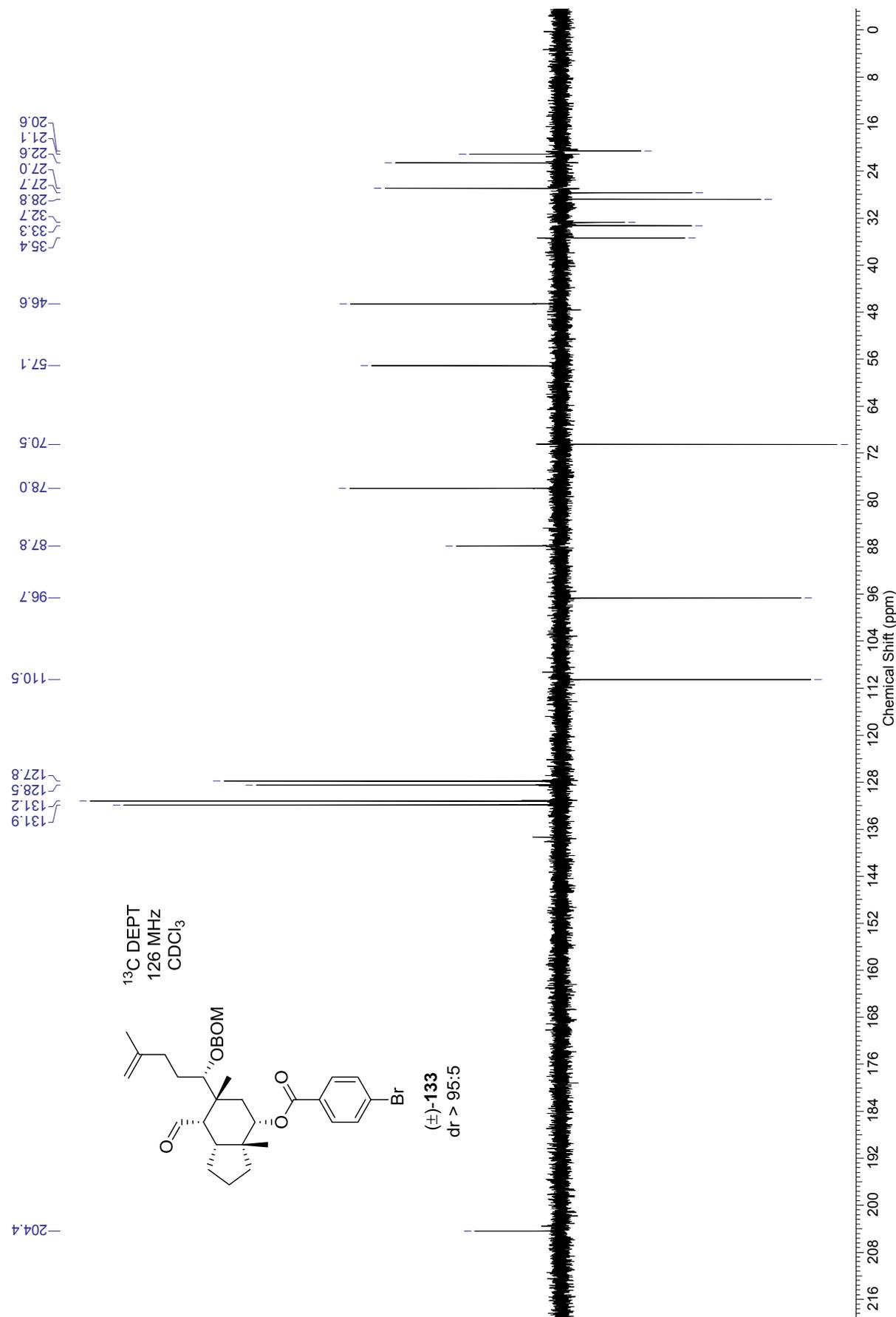
^1H NMR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**133** in CDCl_3 (500 MHz)



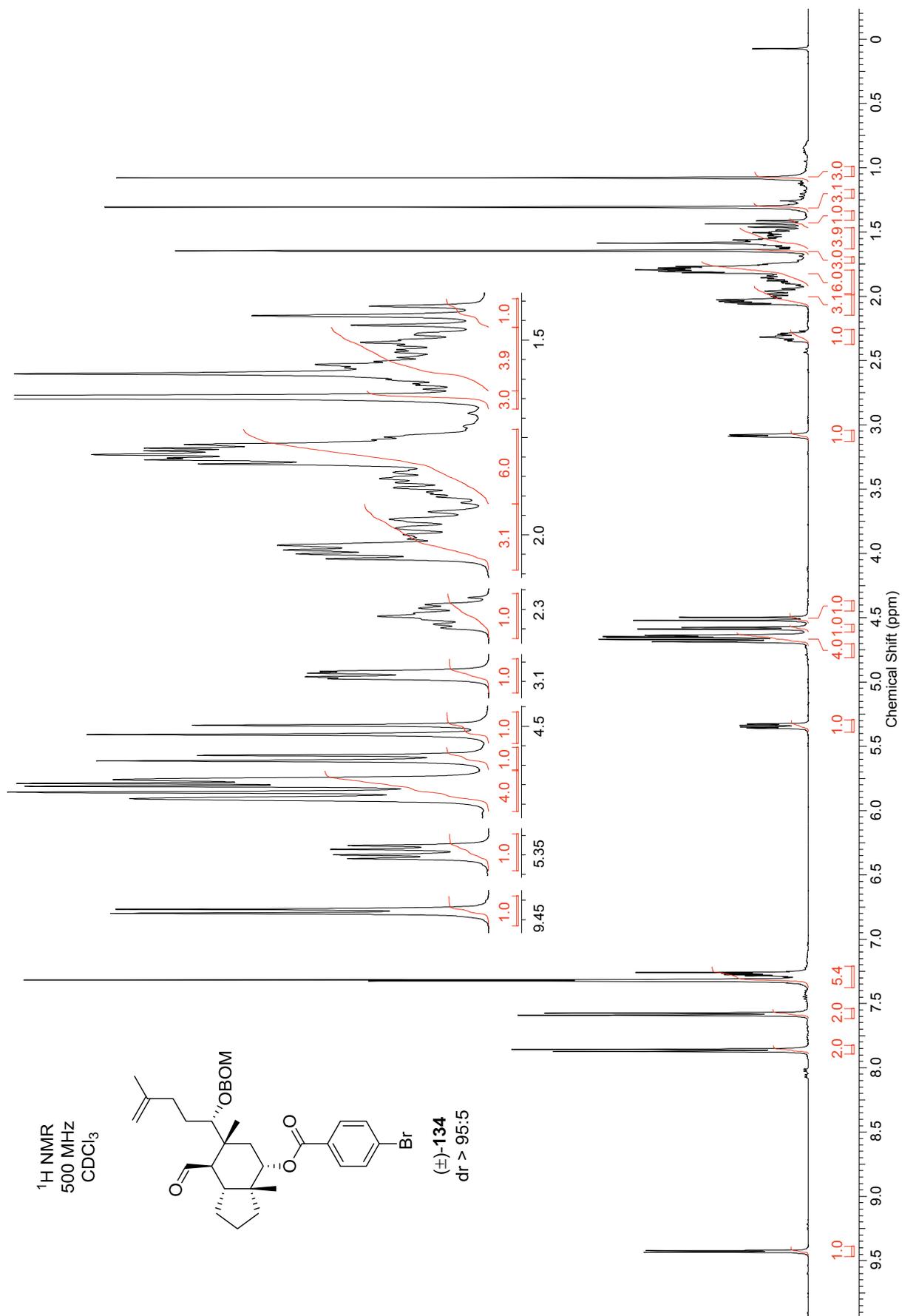
^{13}C NMR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**133** in CDCl_3 (126 MHz)



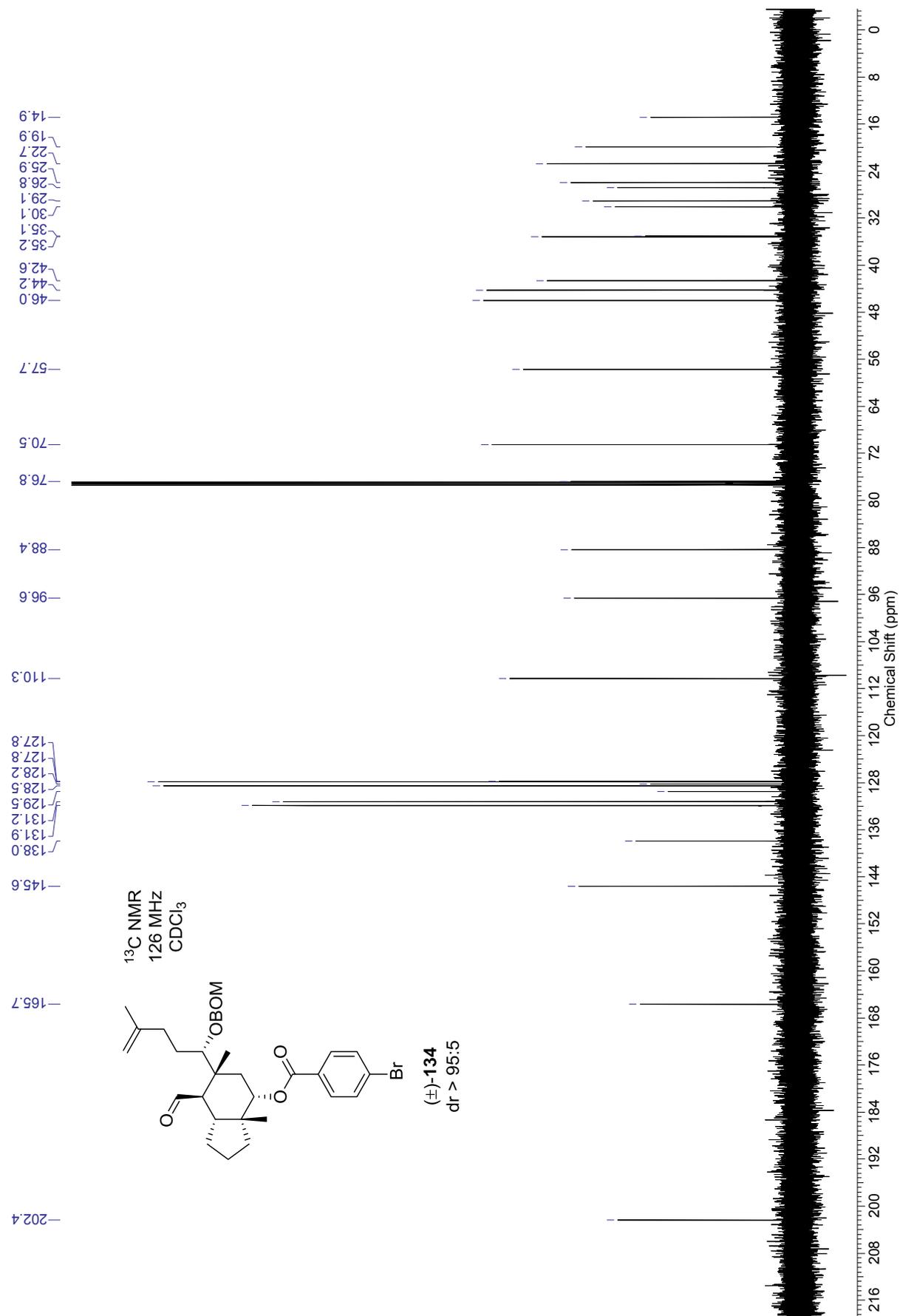
^{13}C DEPT-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**133** in CDCl_3 (126 MHz)



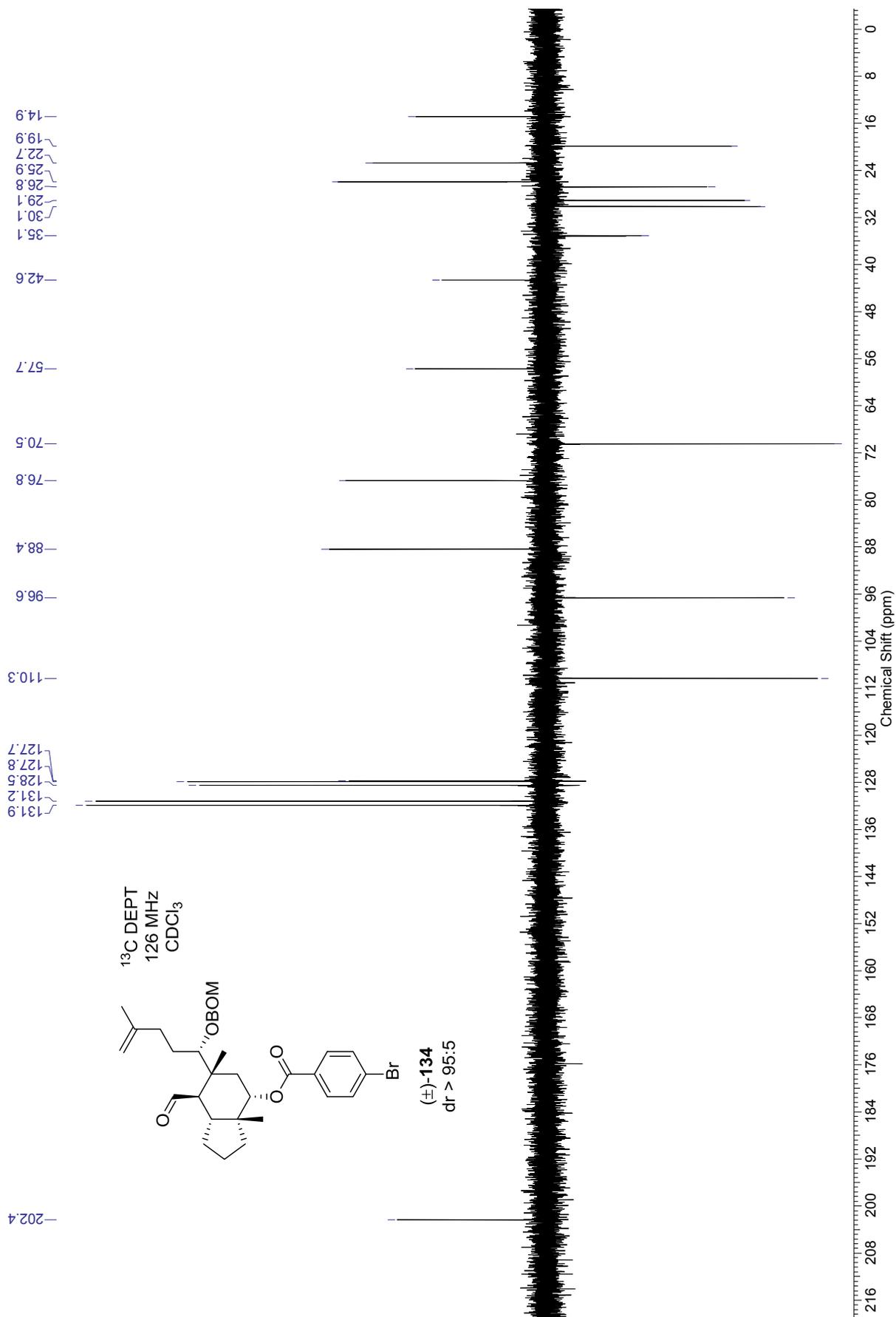
^1H NMR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**134** in CDCl_3 (500 MHz)



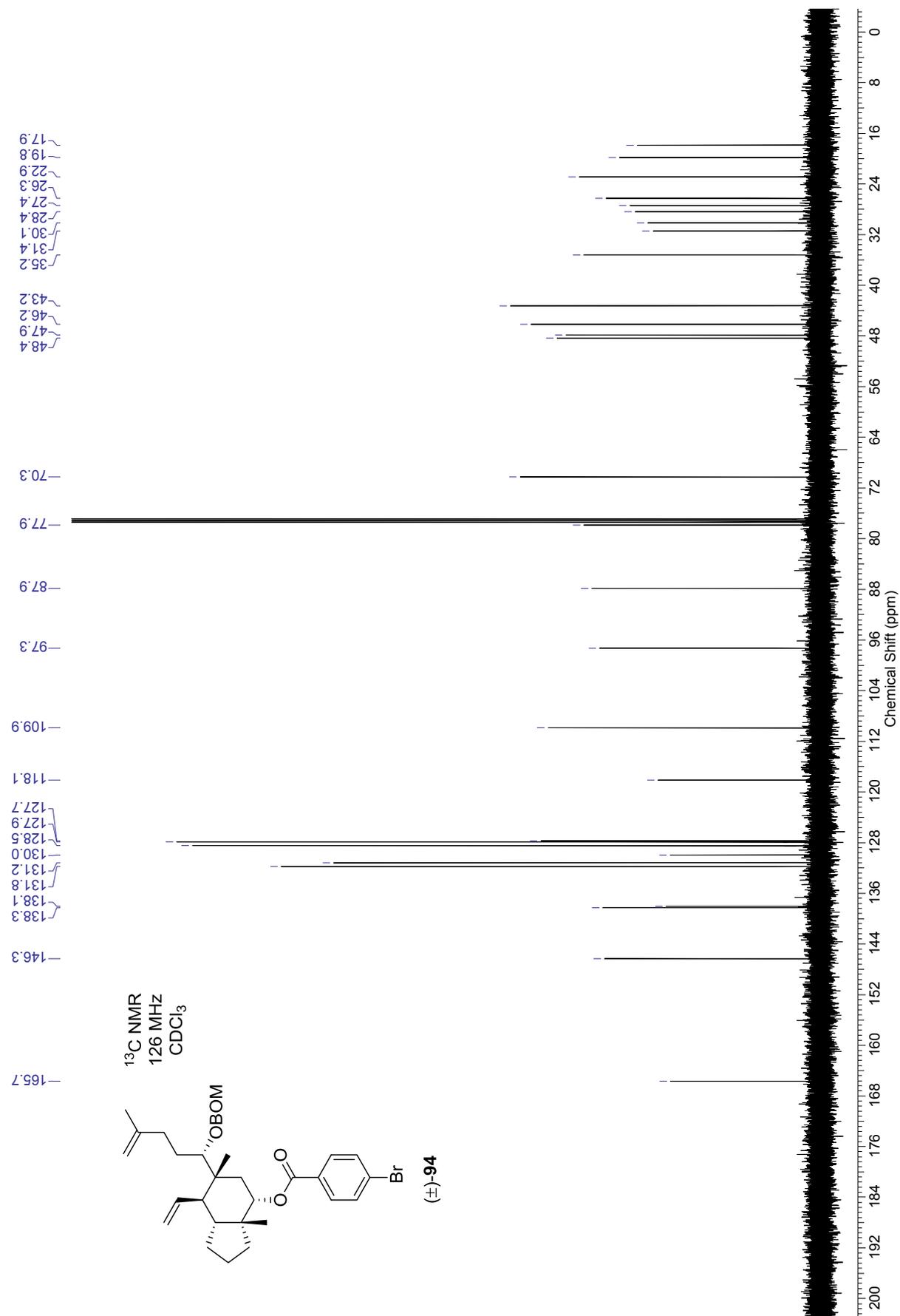
^{13}C NMR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**134** in CDCl_3 (126 MHz)



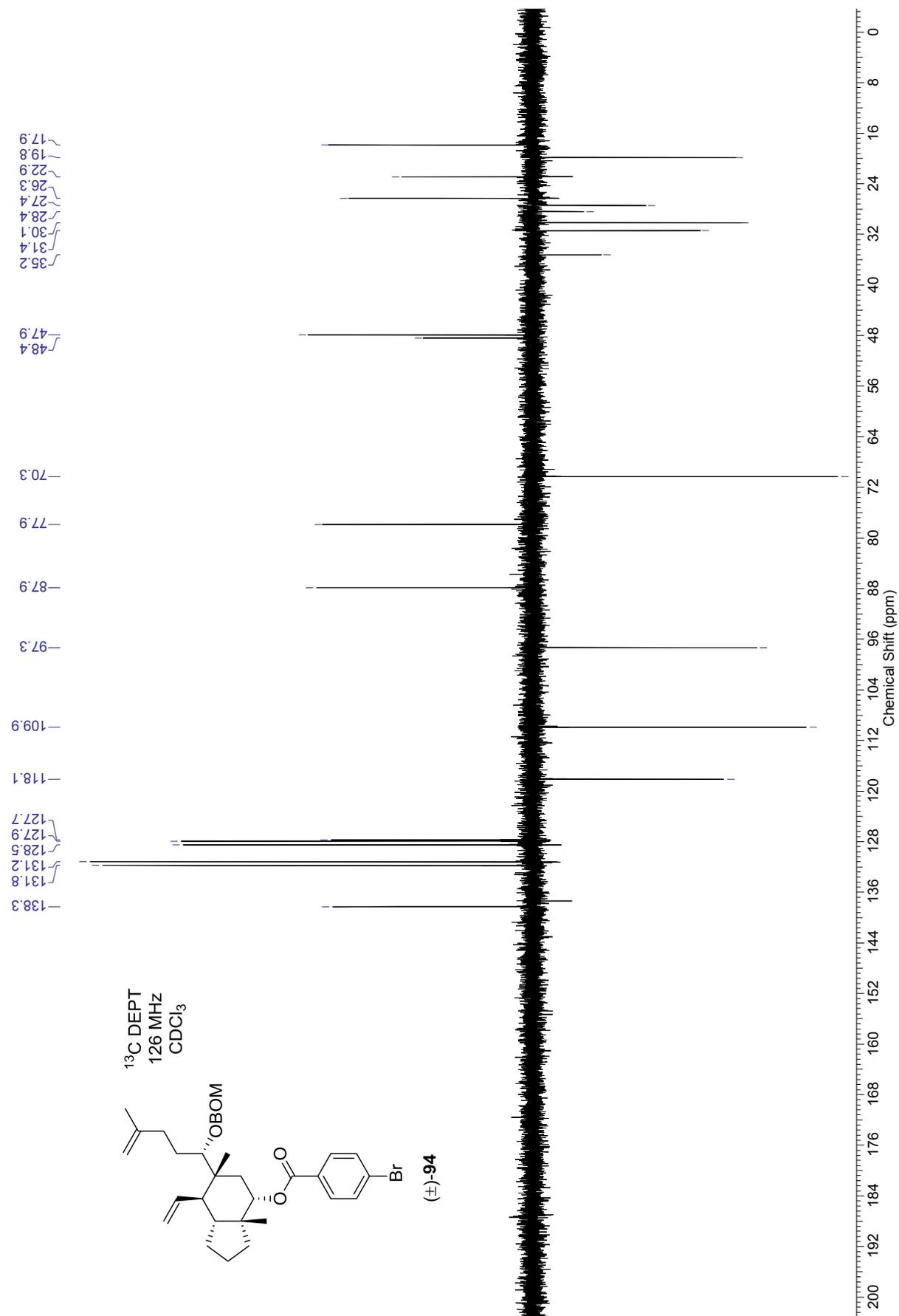
^{13}C DEPT-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**134** in CDCl_3 (126 MHz)



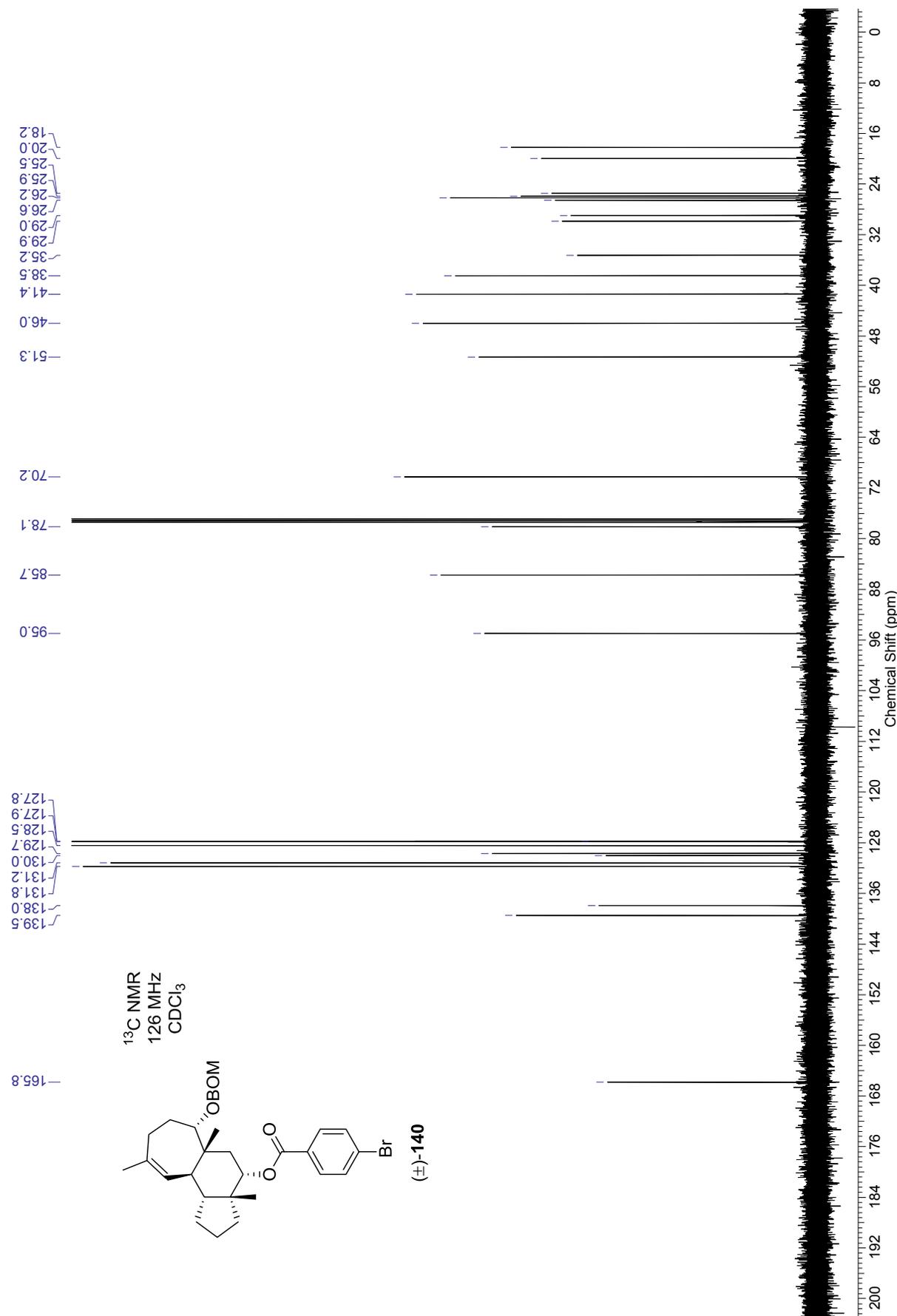
^{13}C NMR-Spektrum des Diens (\pm)-**94** in CDCl_3 (126 MHz)



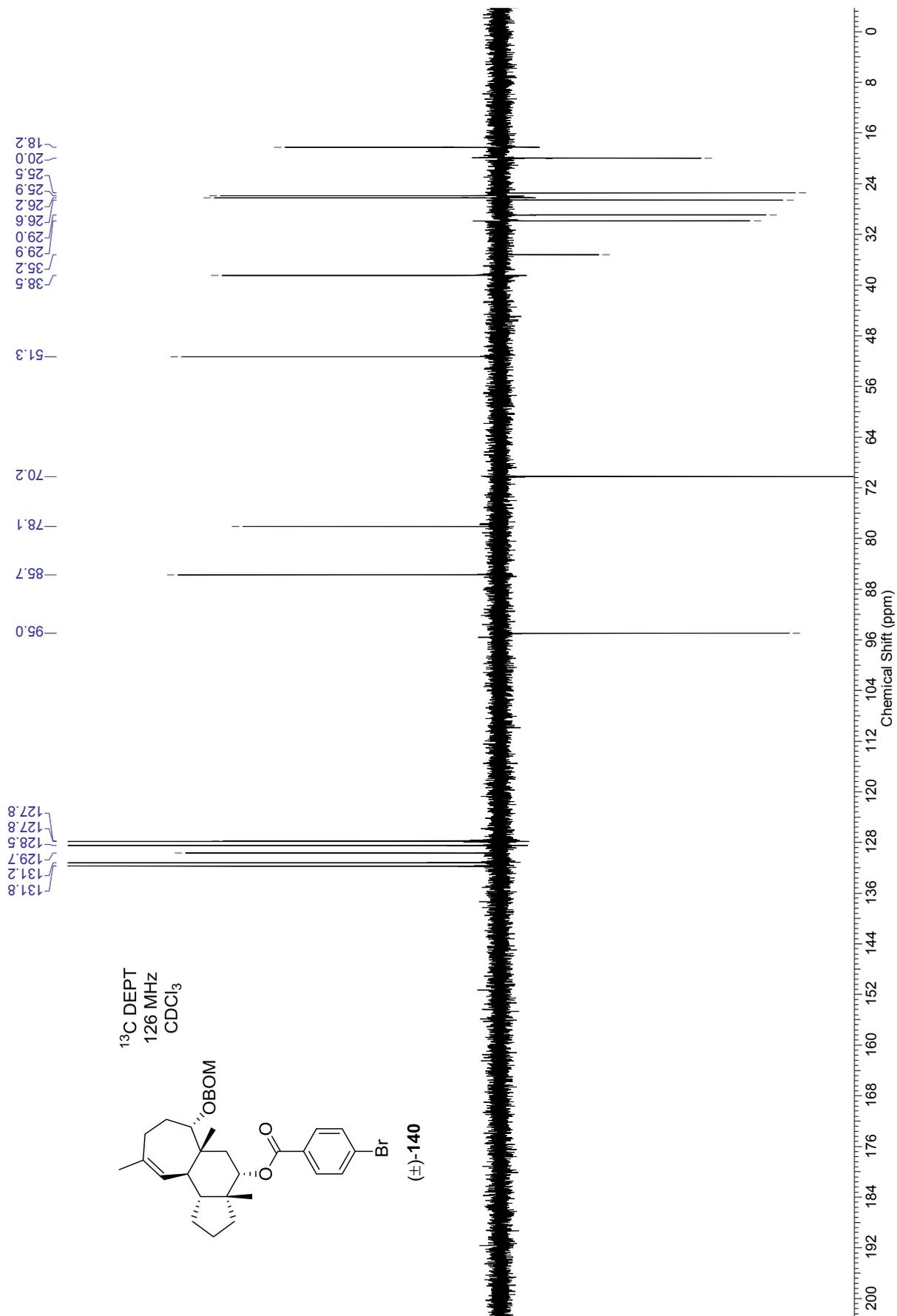
^{13}C DEPT-Spektrum des Diens (\pm)-**94** in CDCl_3 (126 MHz)



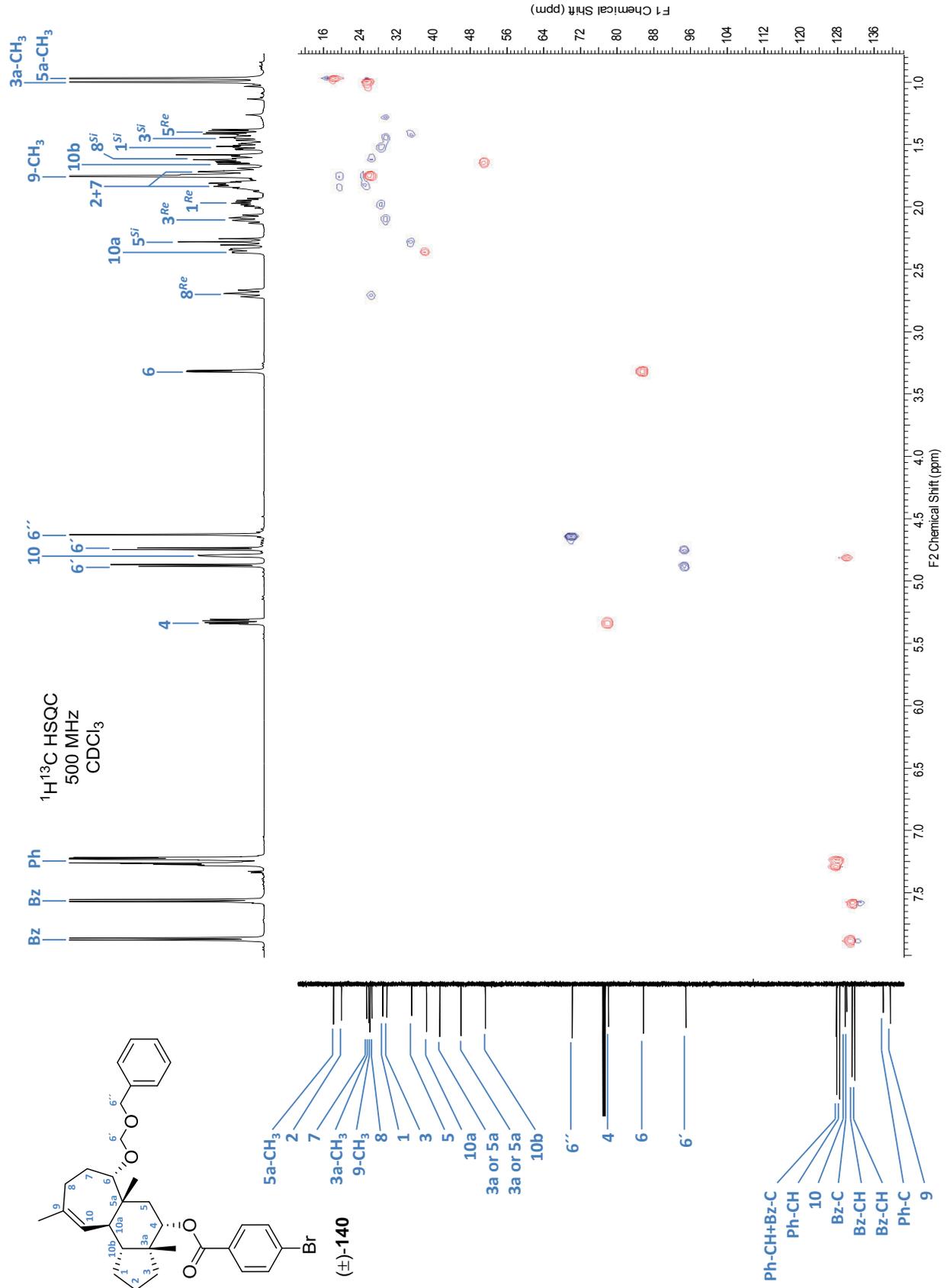
^{13}C NMR-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**140** in CDCl_3 (126 MHz)



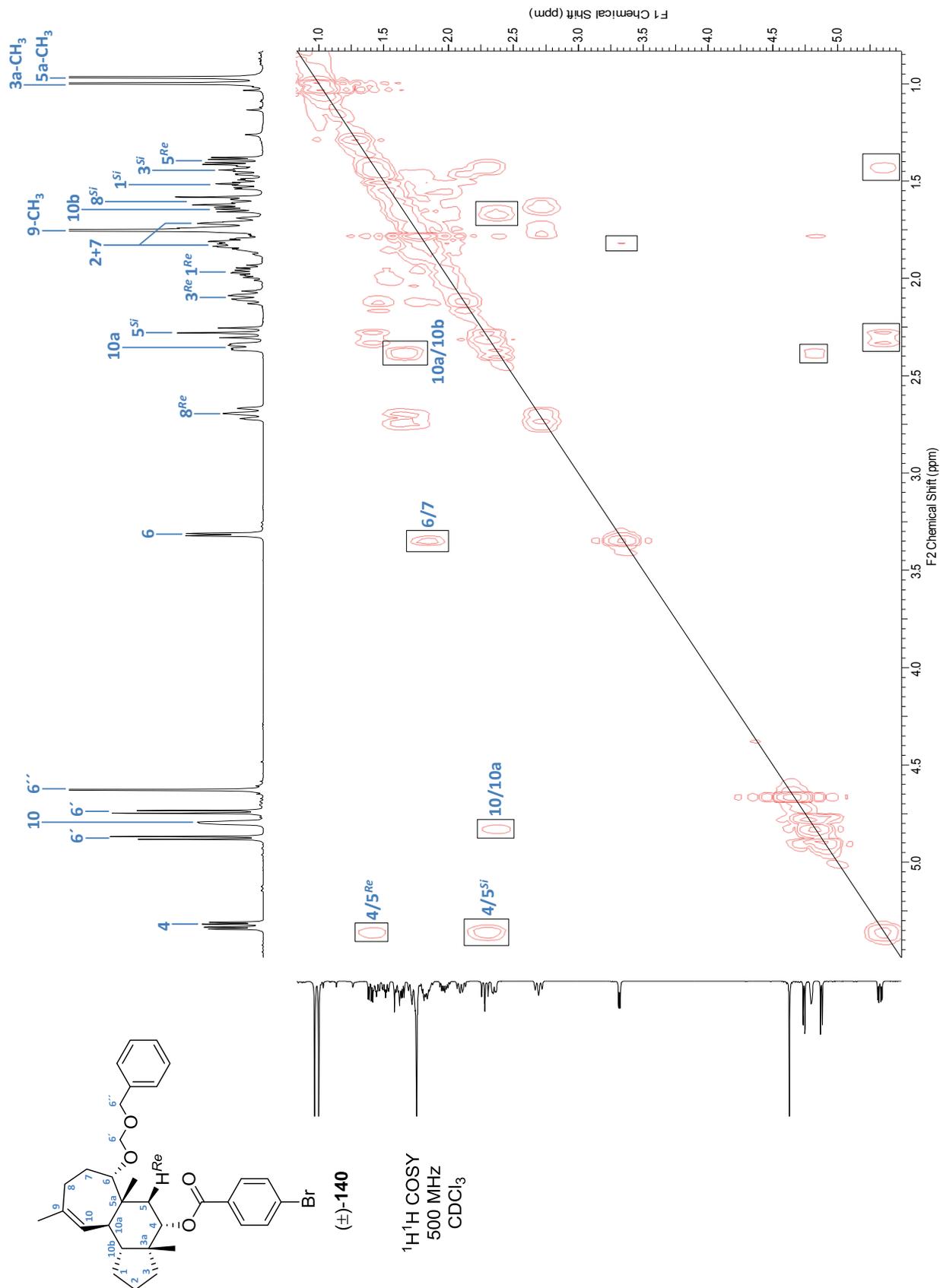
^{13}C DEPT-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**140** in CDCl_3 (126 MHz)



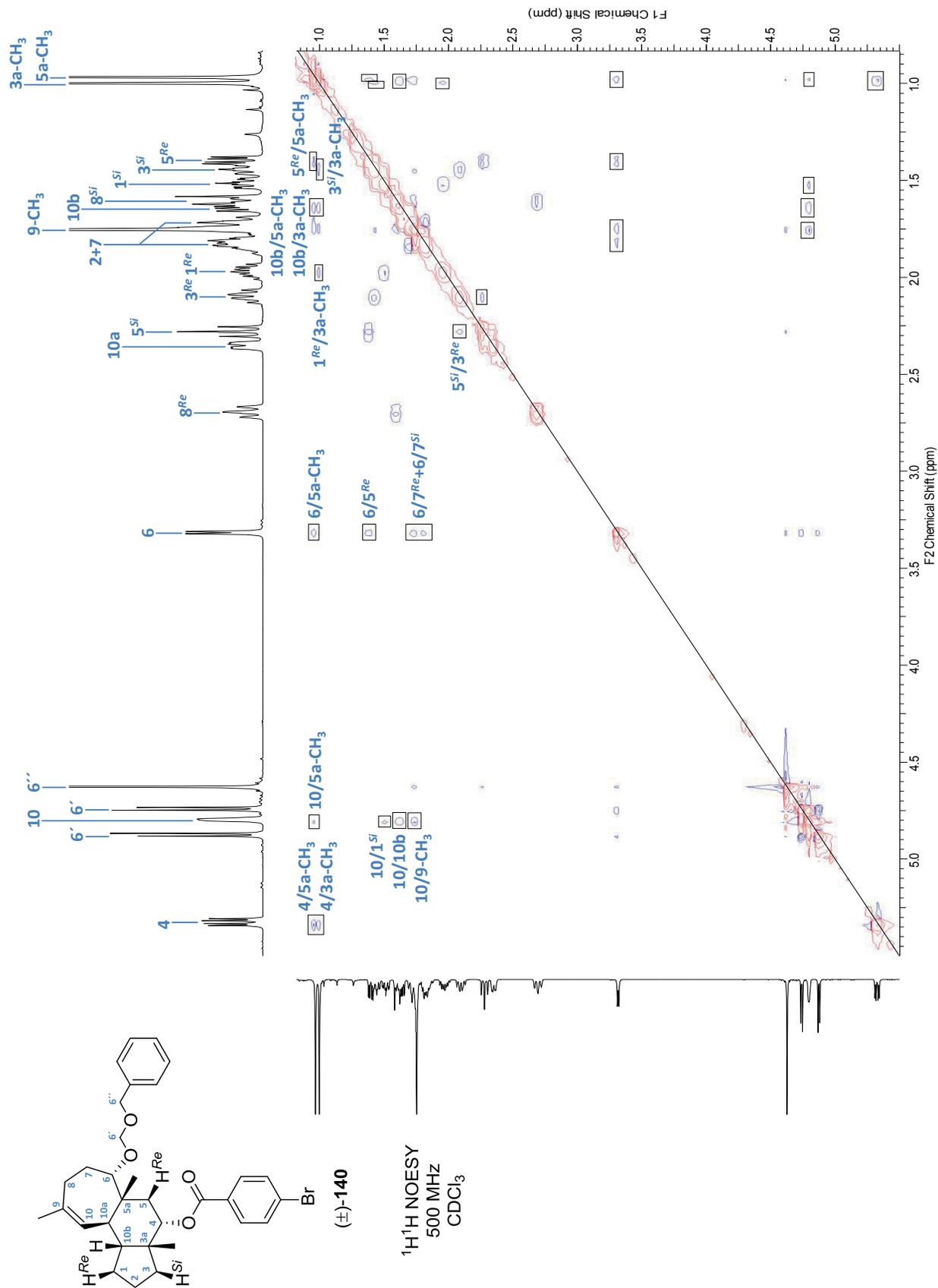
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**140** in CDCl_3 (500 MHz)



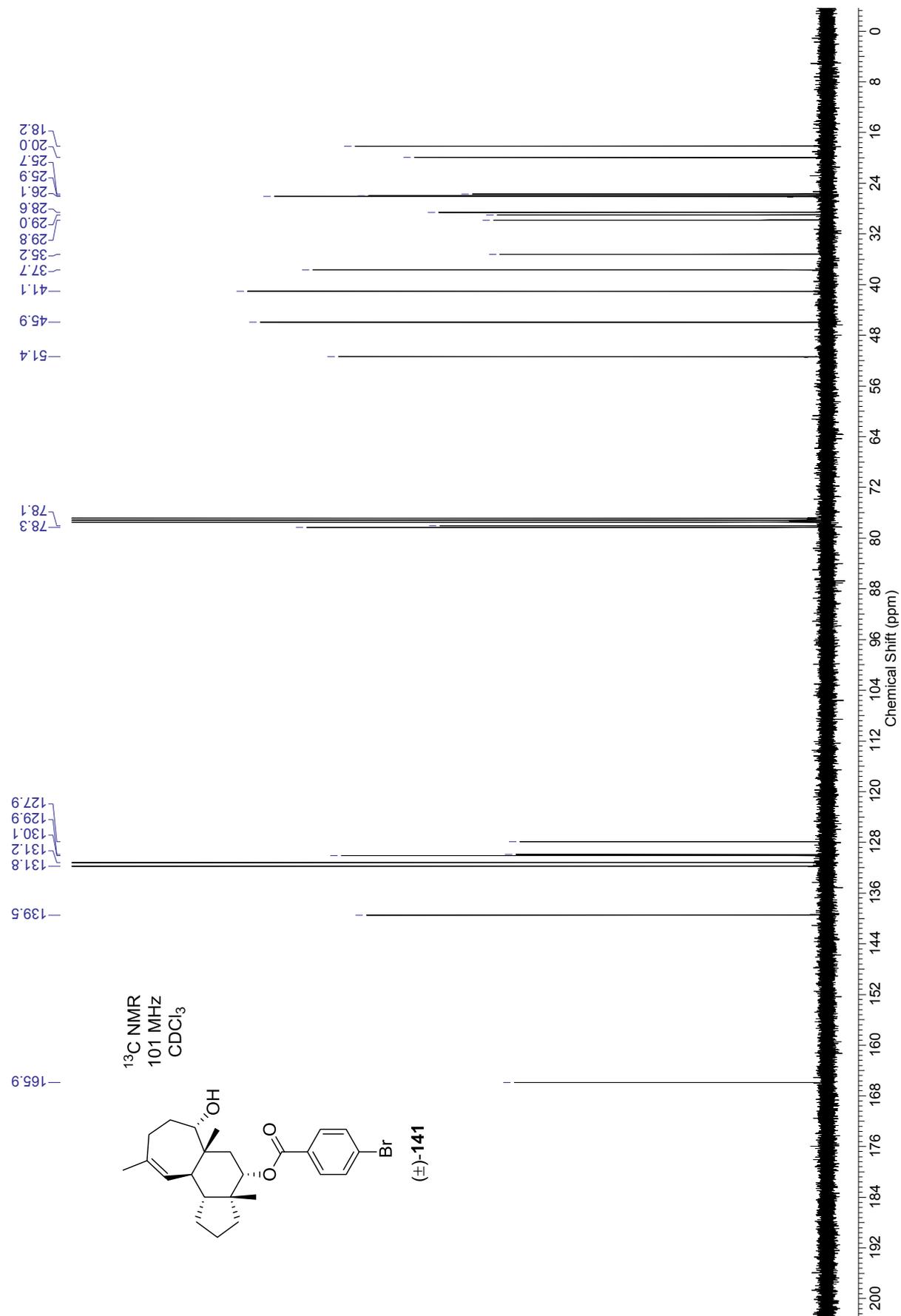
^1H COSY-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**140** in CDCl_3 (500 MHz)



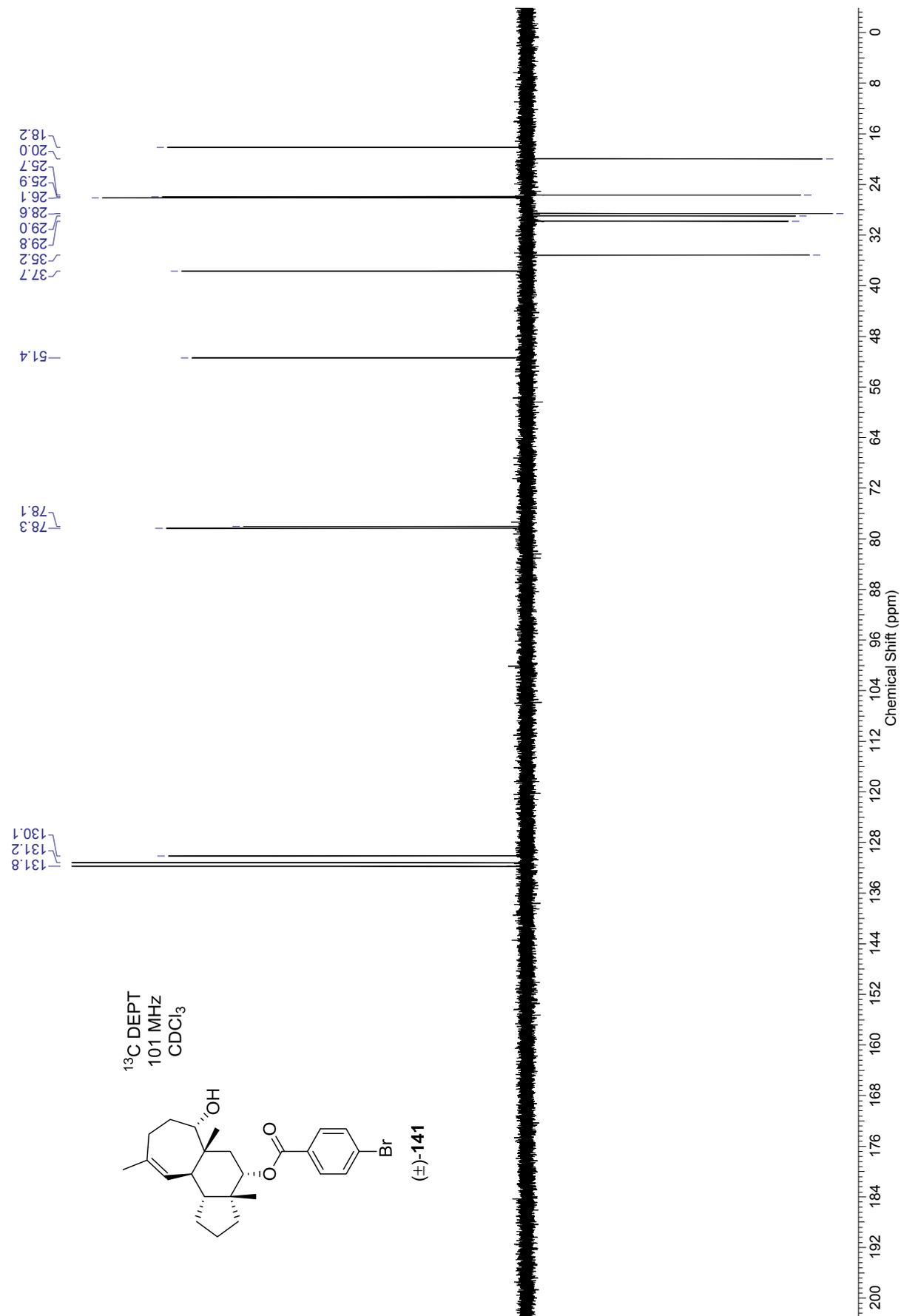
^1H NOESY-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**140** in CDCl_3 (500 MHz)



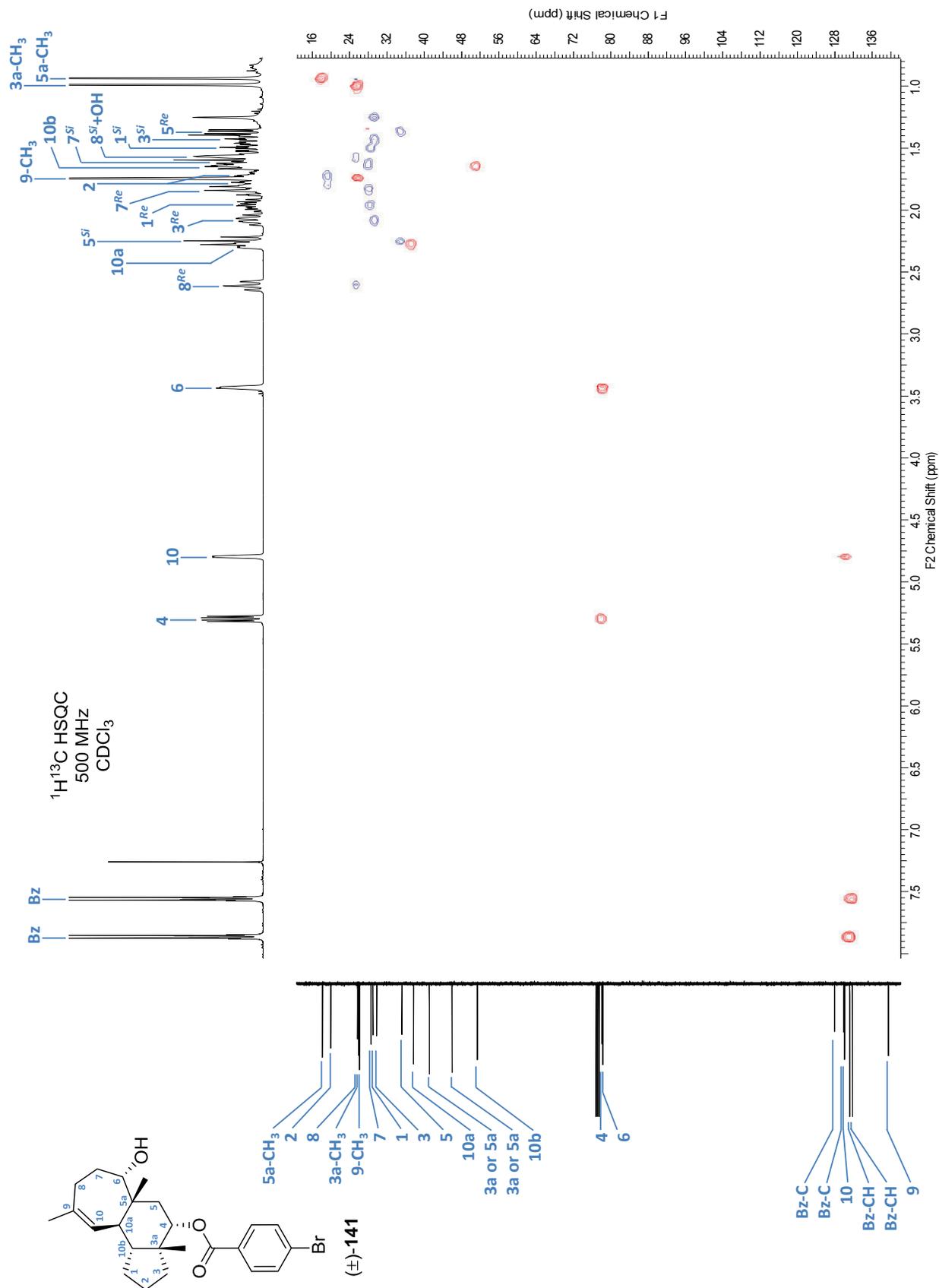
^{13}C NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**141** in CDCl_3 (101 MHz)



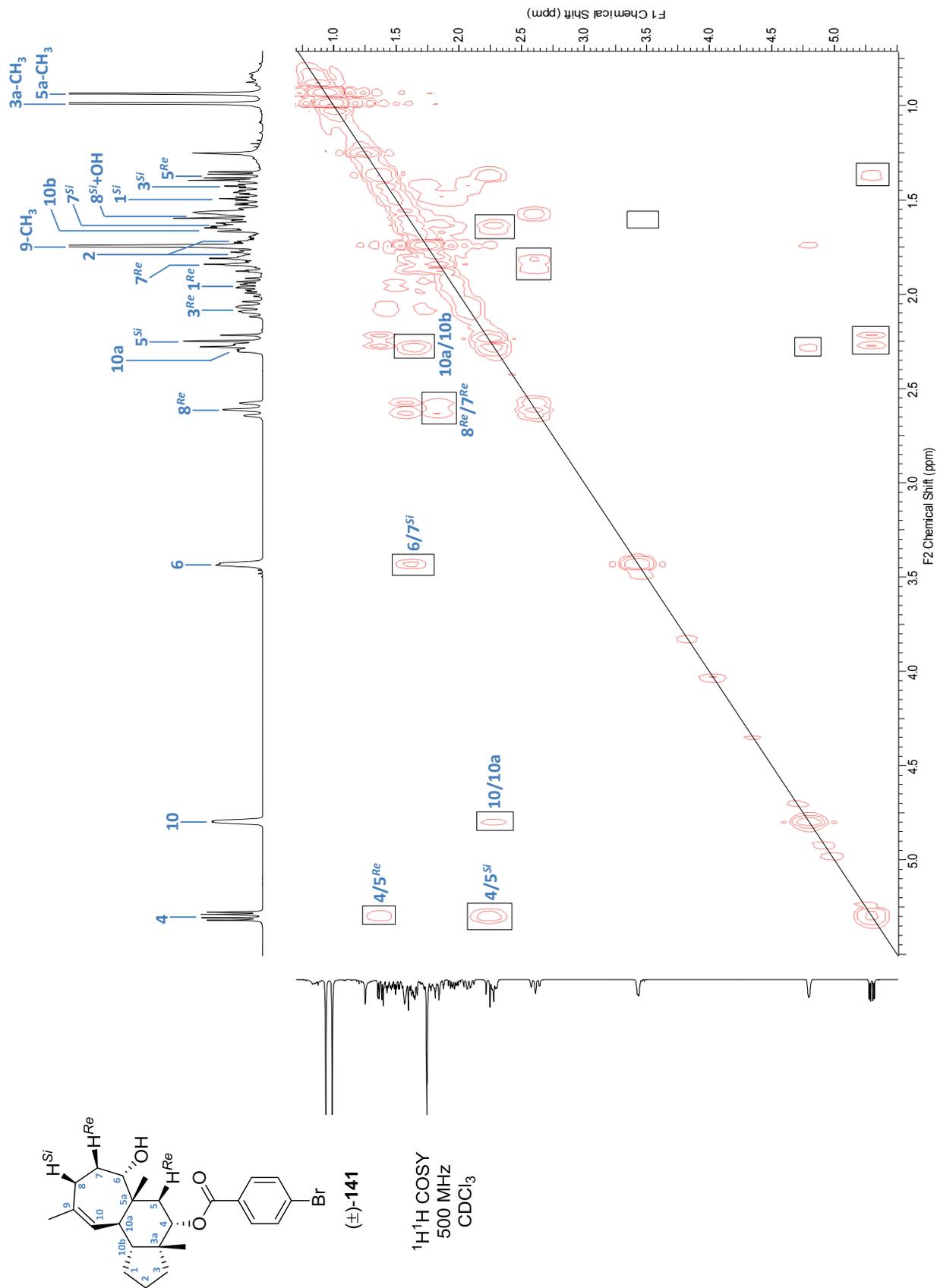
^{13}C DEPT-Spektrum des Alkohols (\pm)-**141** in CDCl_3 (101 MHz)



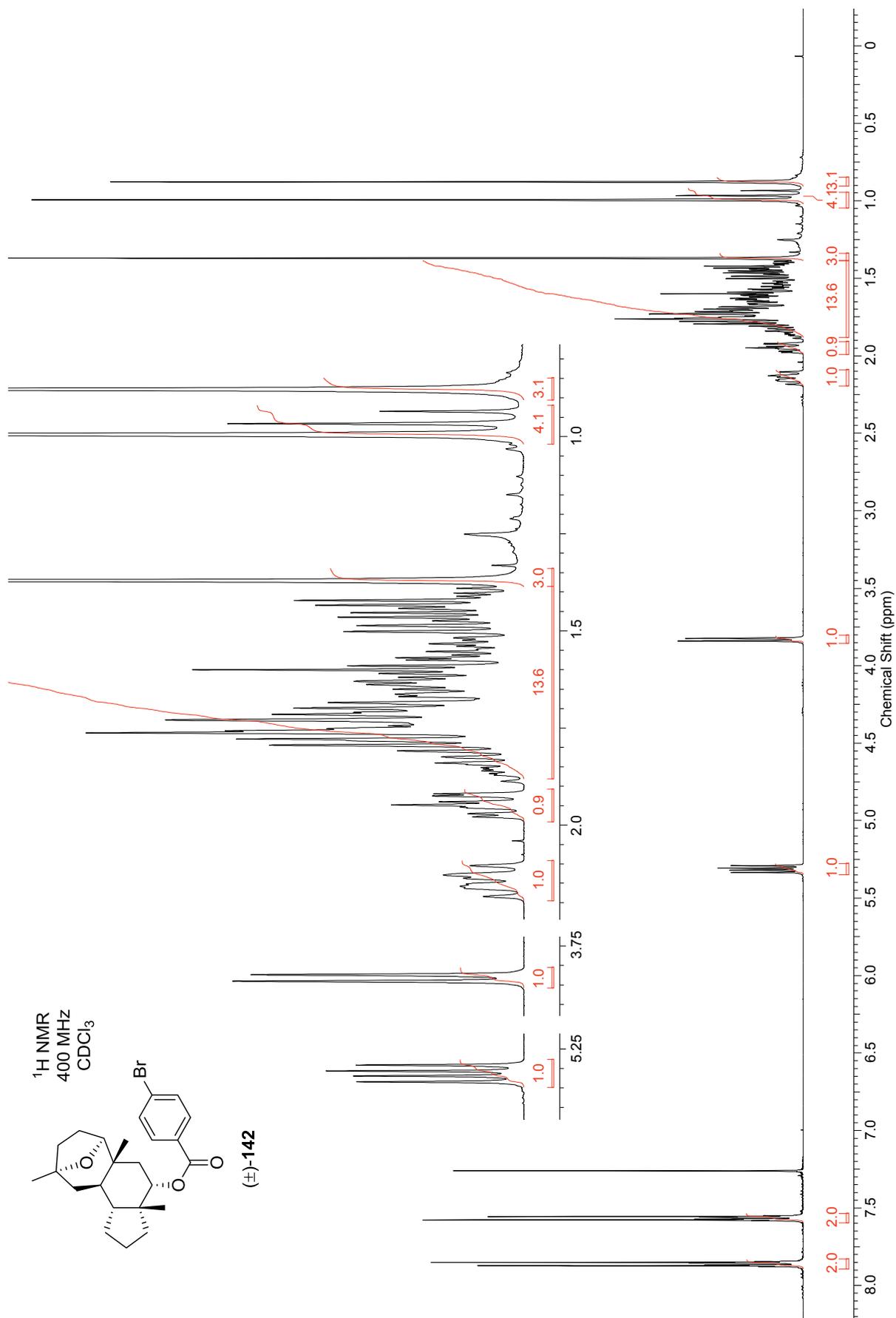
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Alkohols (\pm)-**141** in CDCl_3 (500 MHz)



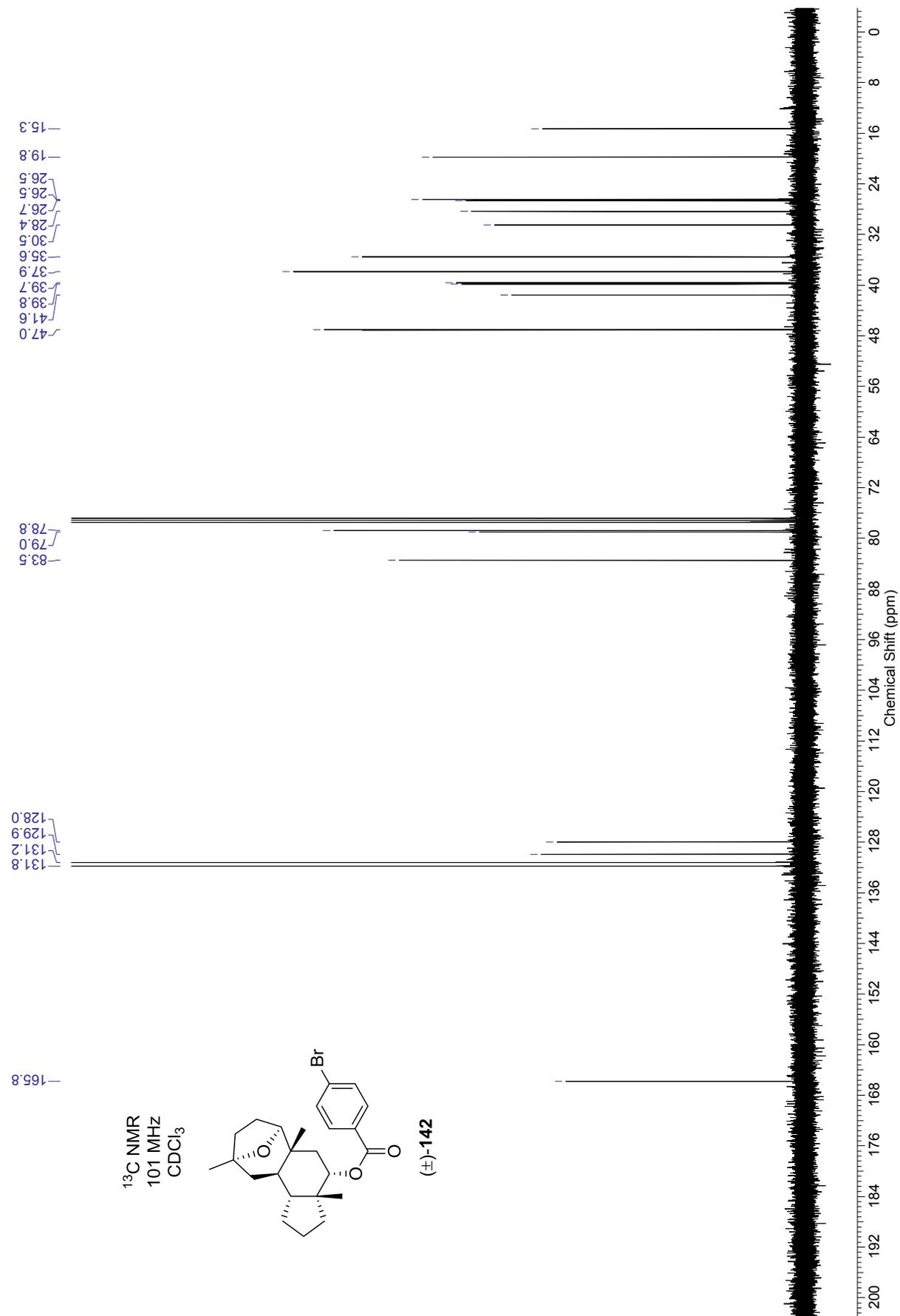
^1H COSY-Spektrum des Alkohols (\pm)-141 in CDCl_3 (500 MHz)



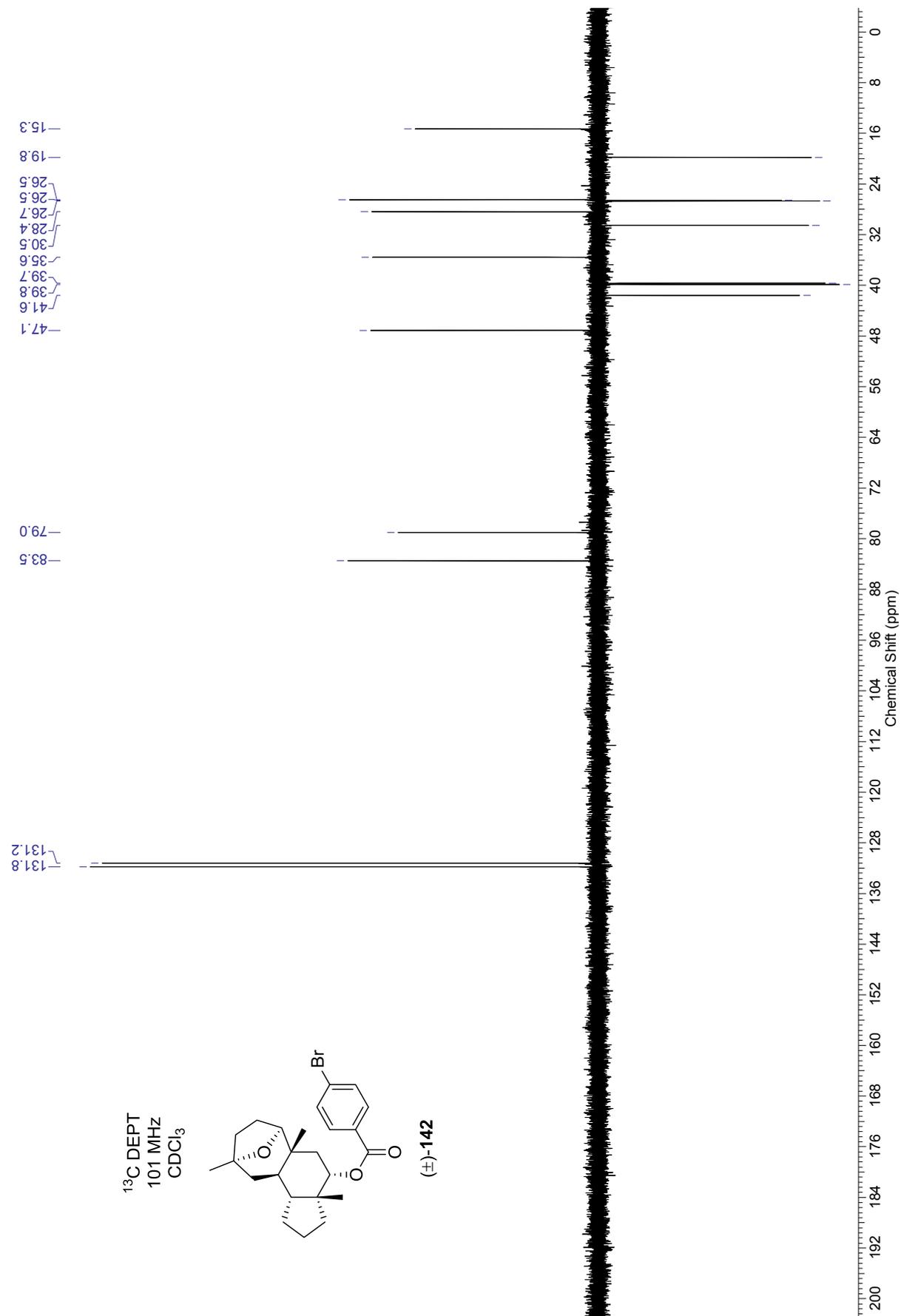
^1H NMR-Spektrum des Ethers (\pm)-**142** in CDCl_3 (400 MHz)



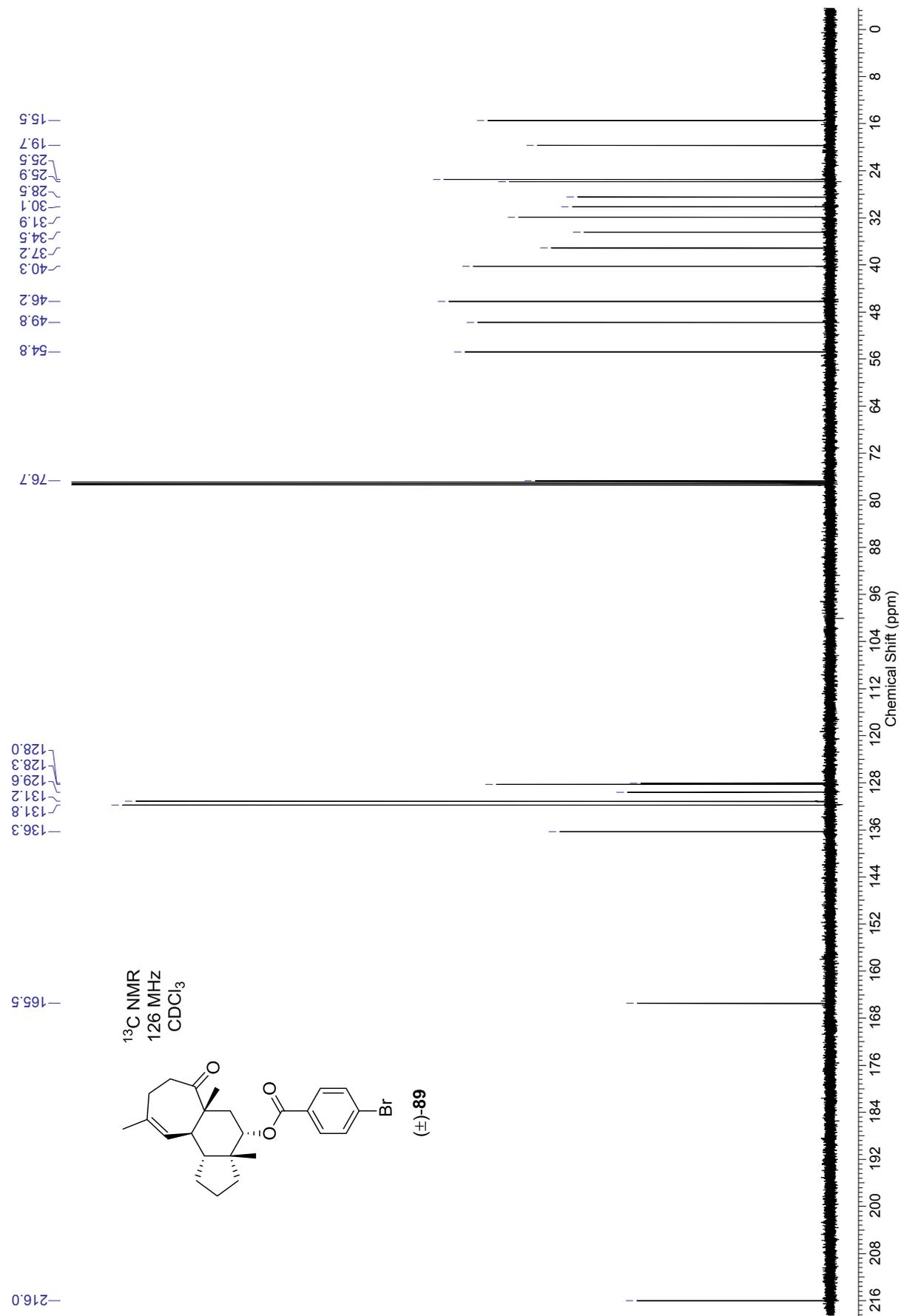
^{13}C NMR-Spektrum des Ethers (\pm)-142 in CDCl_3 (101 MHz)



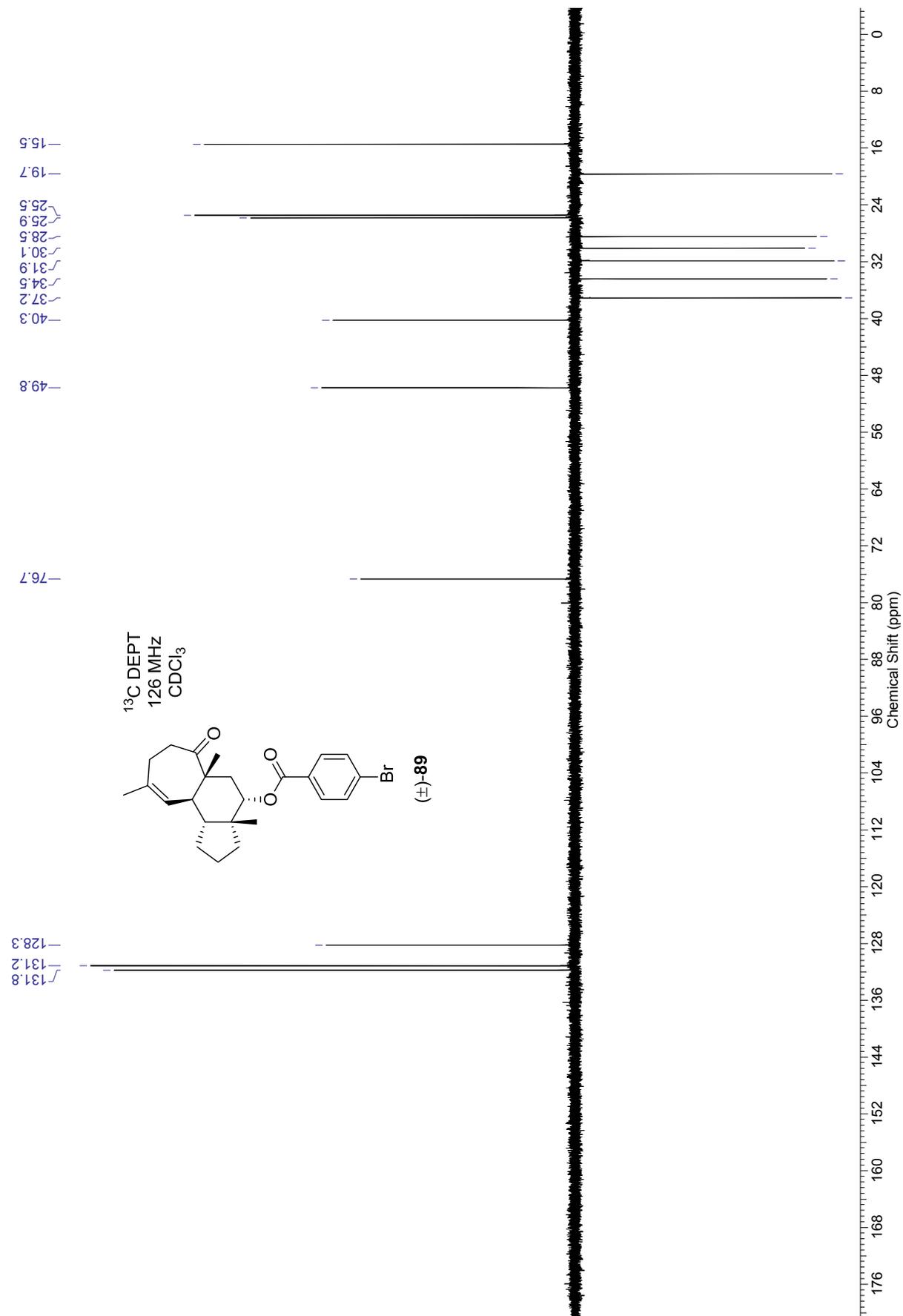
^{13}C DEPT-Spektrum des Ethers (\pm)-**142** in CDCl_3 (101 MHz)



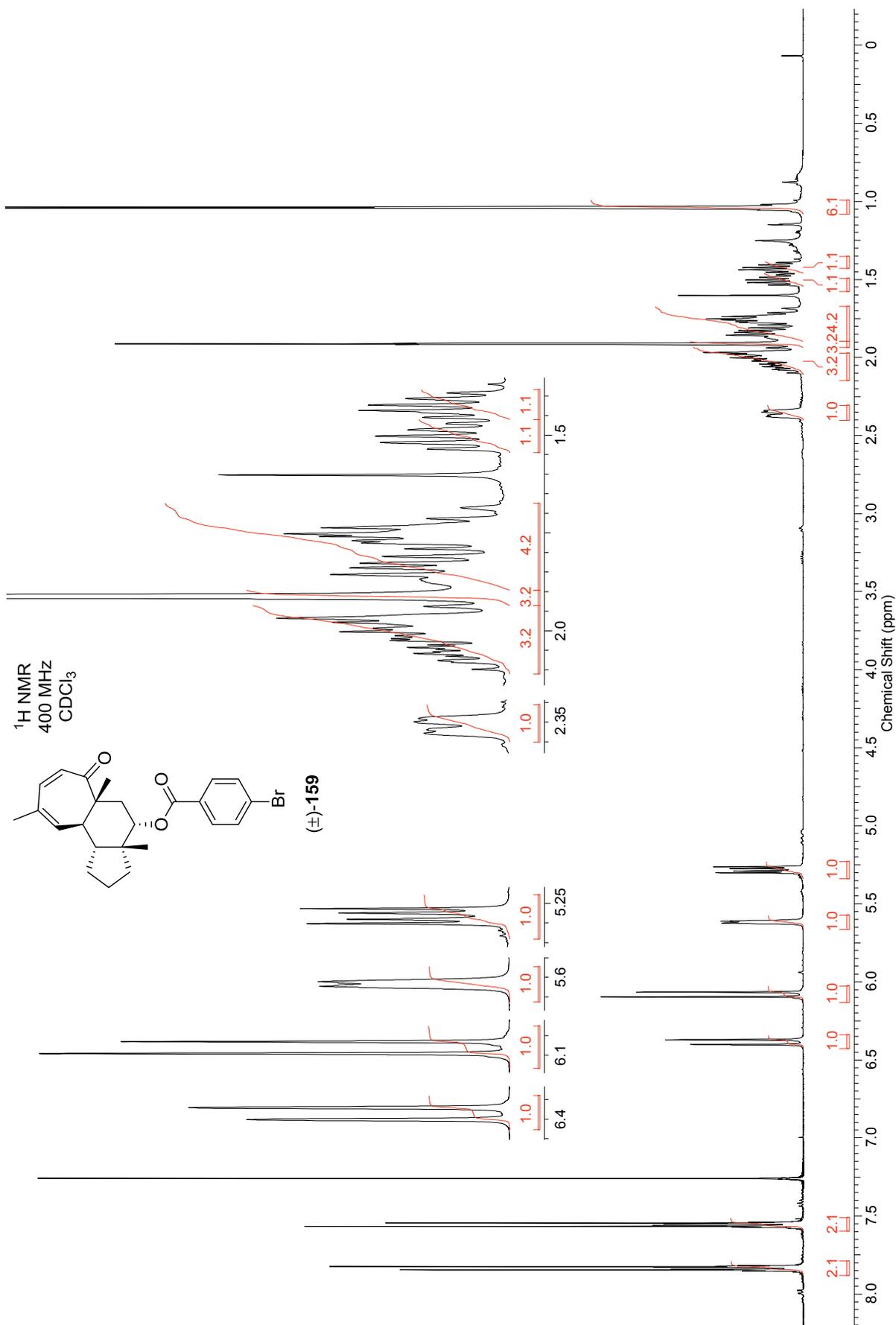
^{13}C NMR-Spektrum des Ketons (\pm)-**89** in CDCl_3 (126 MHz)



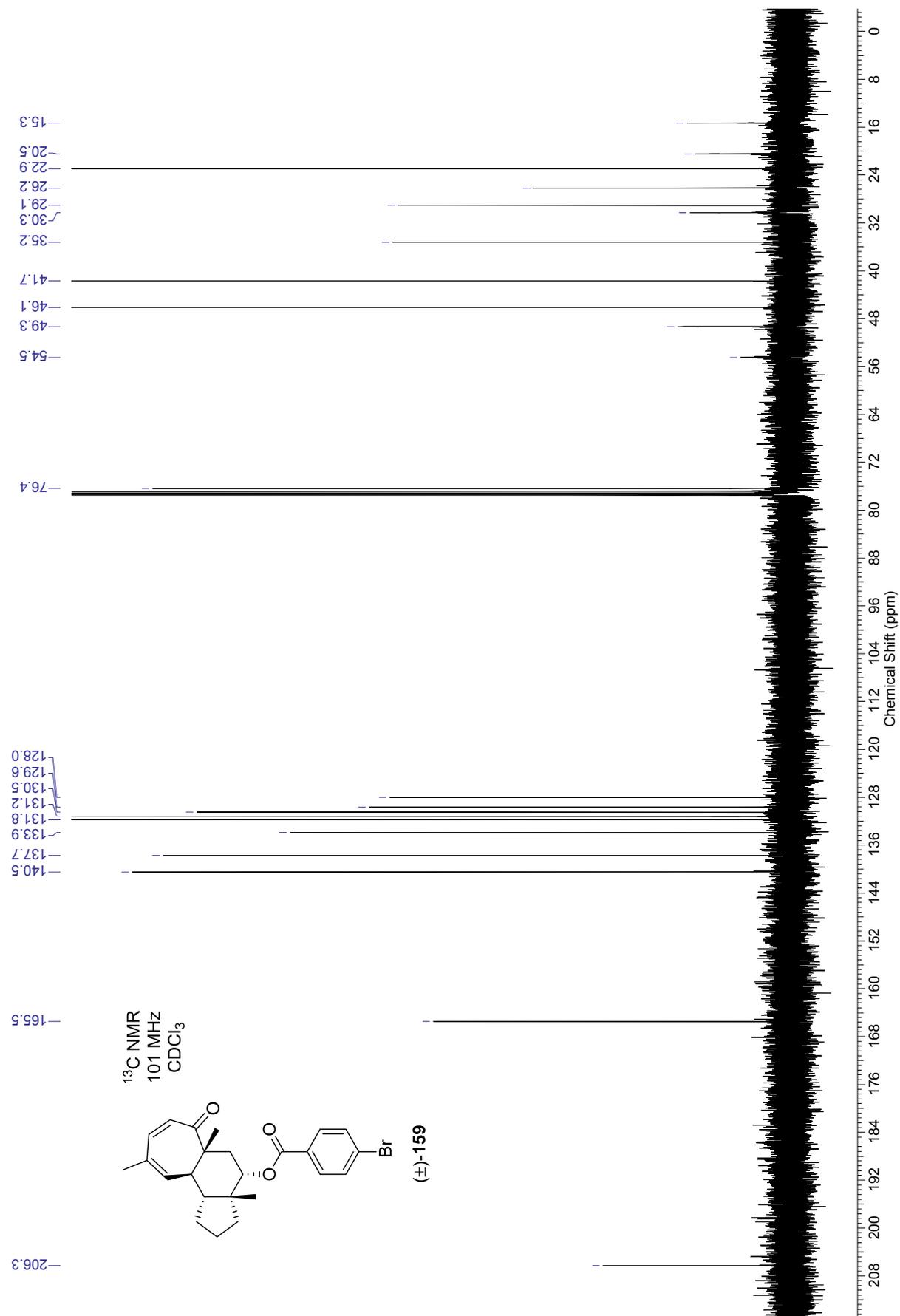
^{13}C DEPT-Spektrum des Ketons (\pm)-**89** in CDCl_3 (126 MHz)



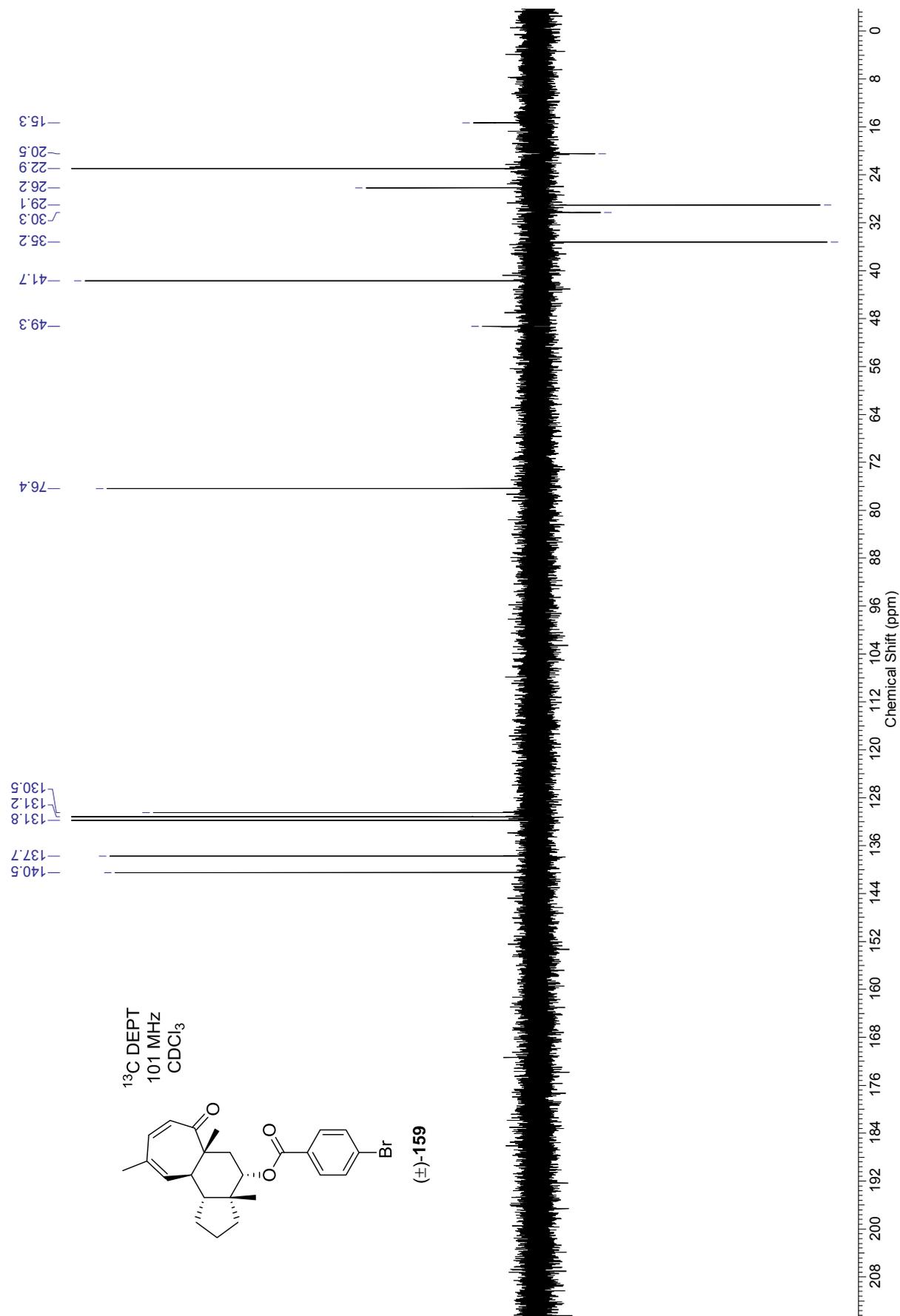
^1H NMR-Spektrum des Dienons (\pm)-**159** in CDCl_3 (400 MHz)



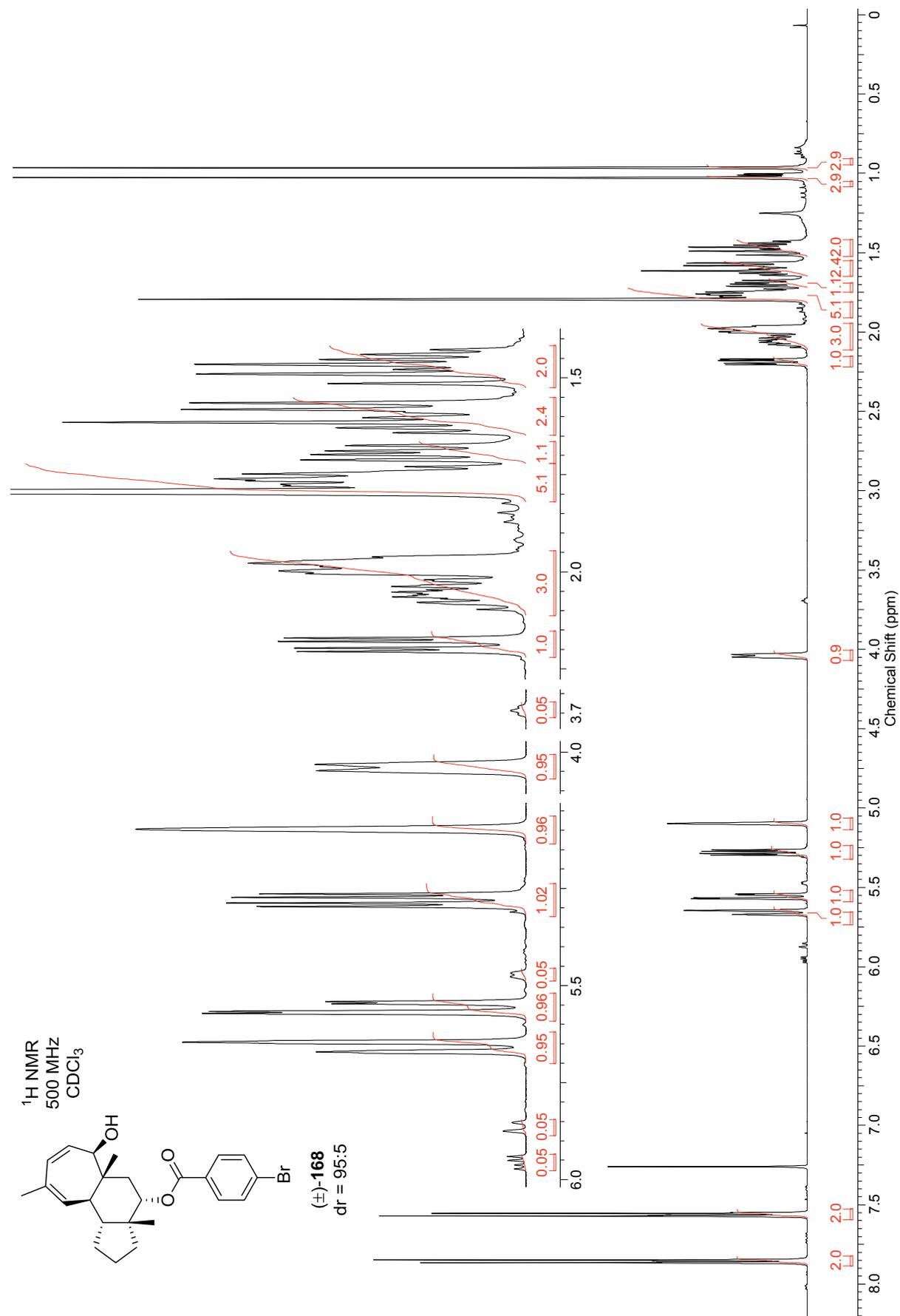
^{13}C NMR-Spektrum des Dienons (\pm)-**159** in CDCl_3 (101 MHz)



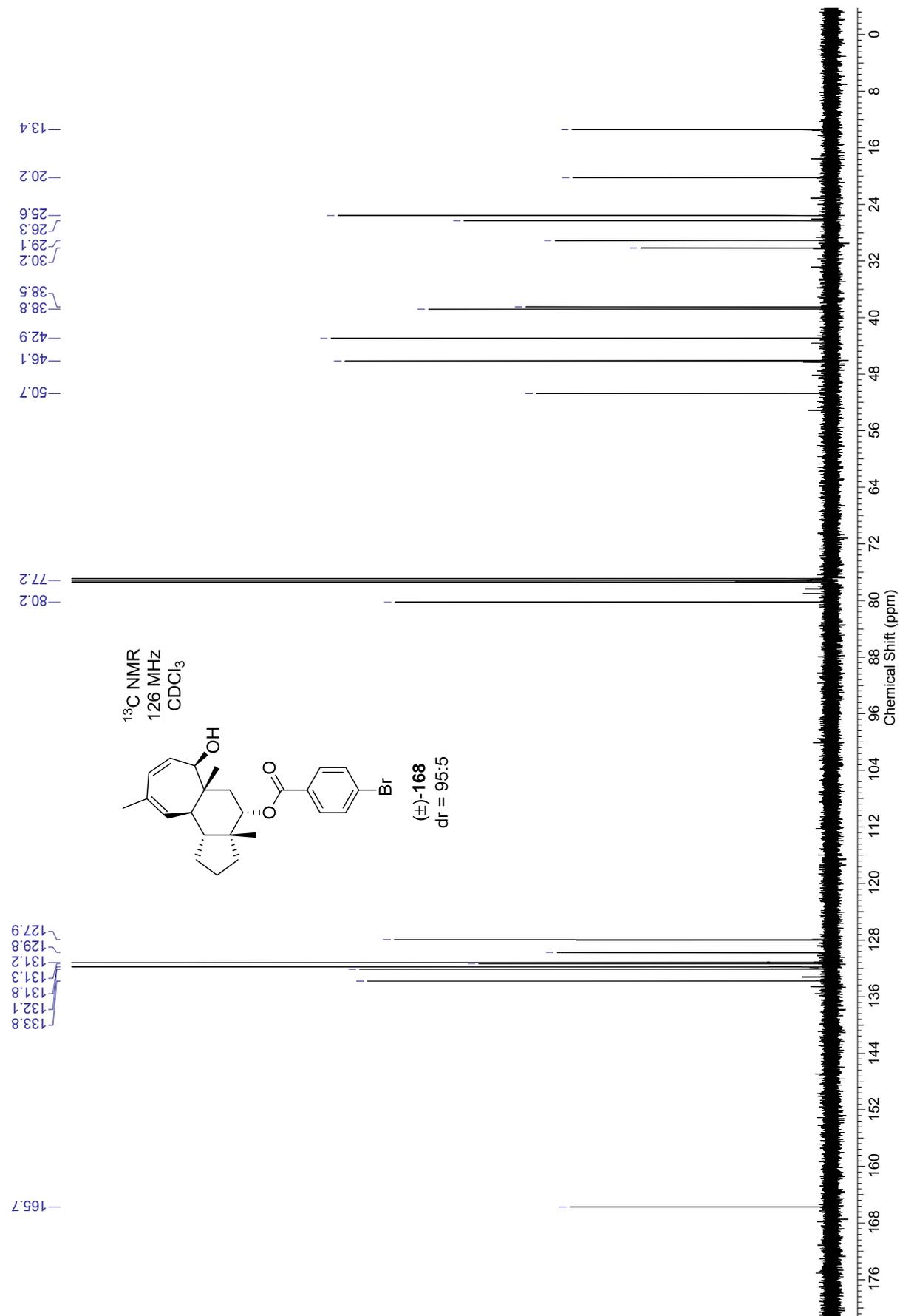
^{13}C DEPT-Spektrum des Dienons (\pm)-**159** in CDCl_3 (101 MHz)



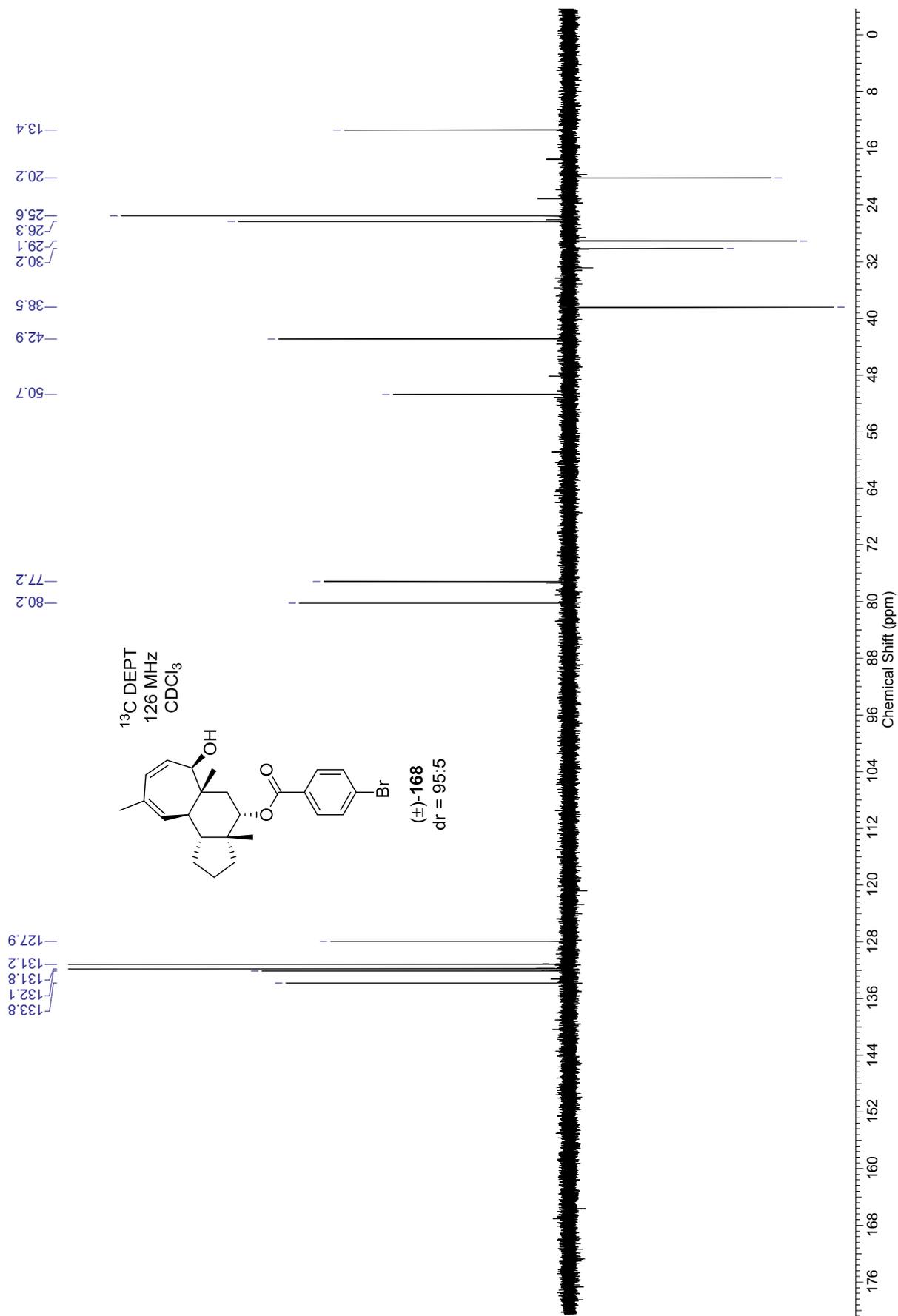
^1H NMR-Spektrum des Dienols (\pm)-**168** in CDCl_3 (500 MHz)



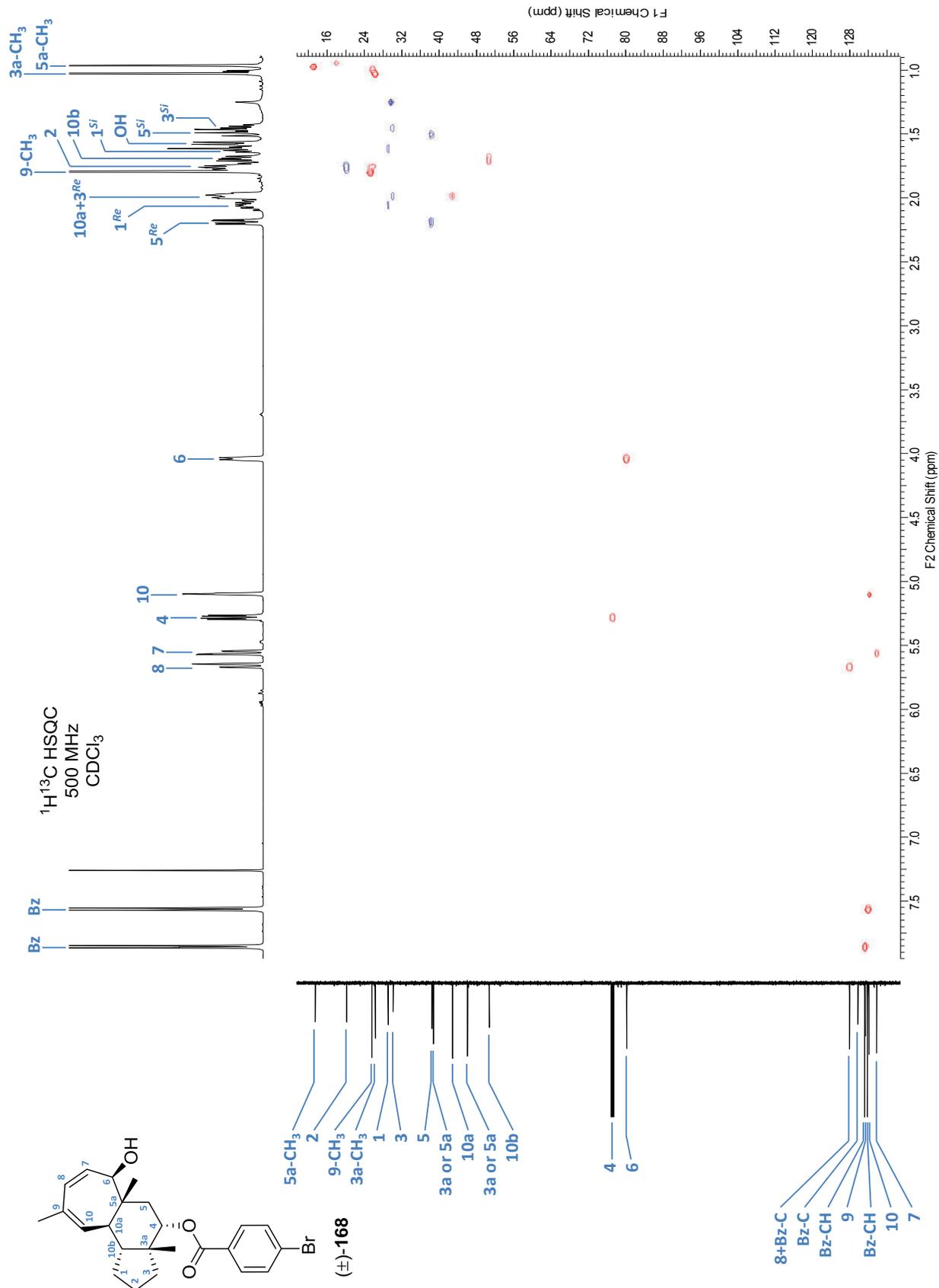
^{13}C NMR-Spektrum des Dienols (\pm)-**168** in CDCl_3 (126 MHz)



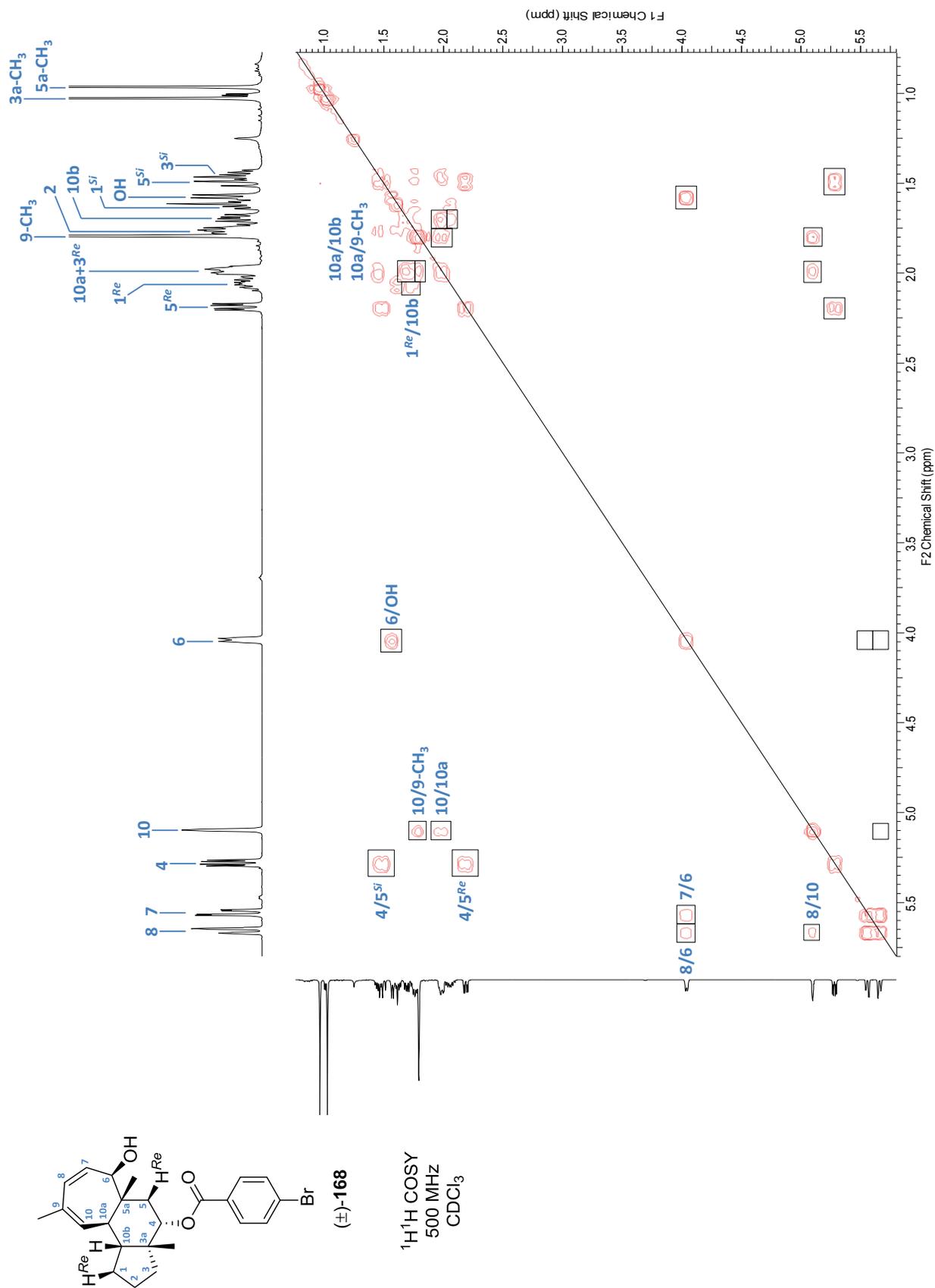
^{13}C DEPT-Spektrum des Dienols (\pm)-**168** in CDCl_3 (126 MHz)



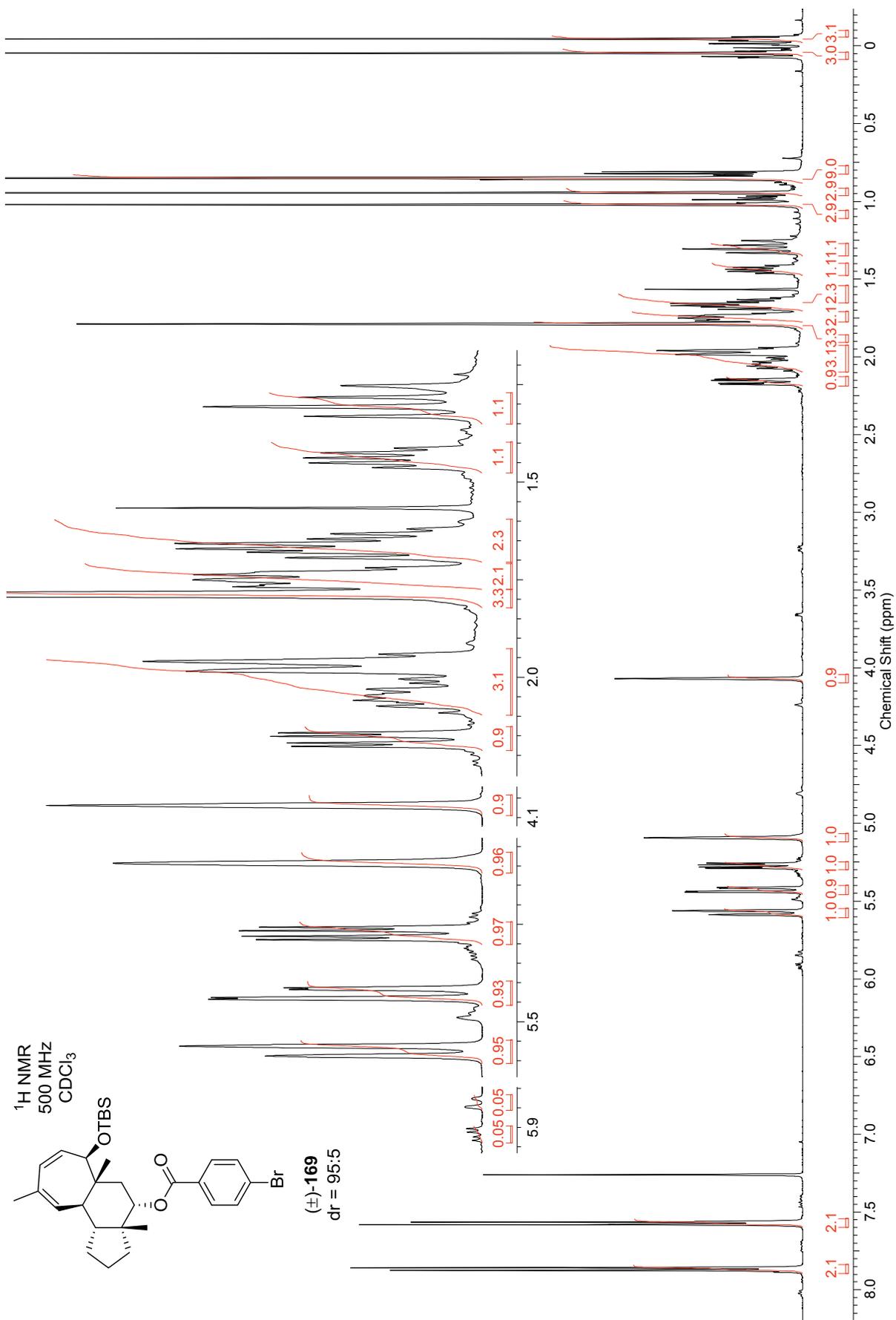
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Dienols (\pm)-**168** in CDCl_3 (500 MHz)



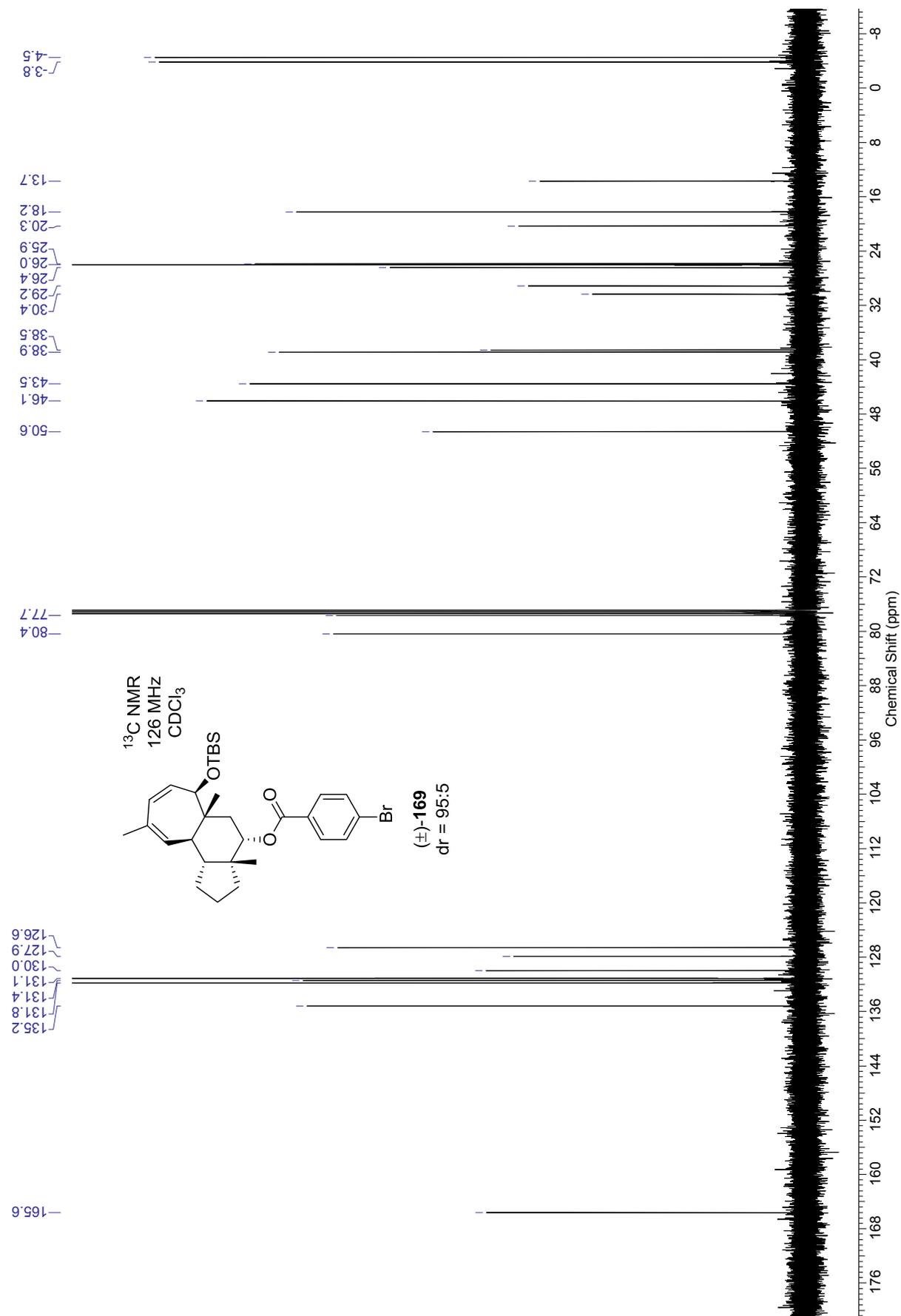
^1H COSY-Spektrum des Dienols (\pm)-**168** in CDCl_3 (500 MHz)



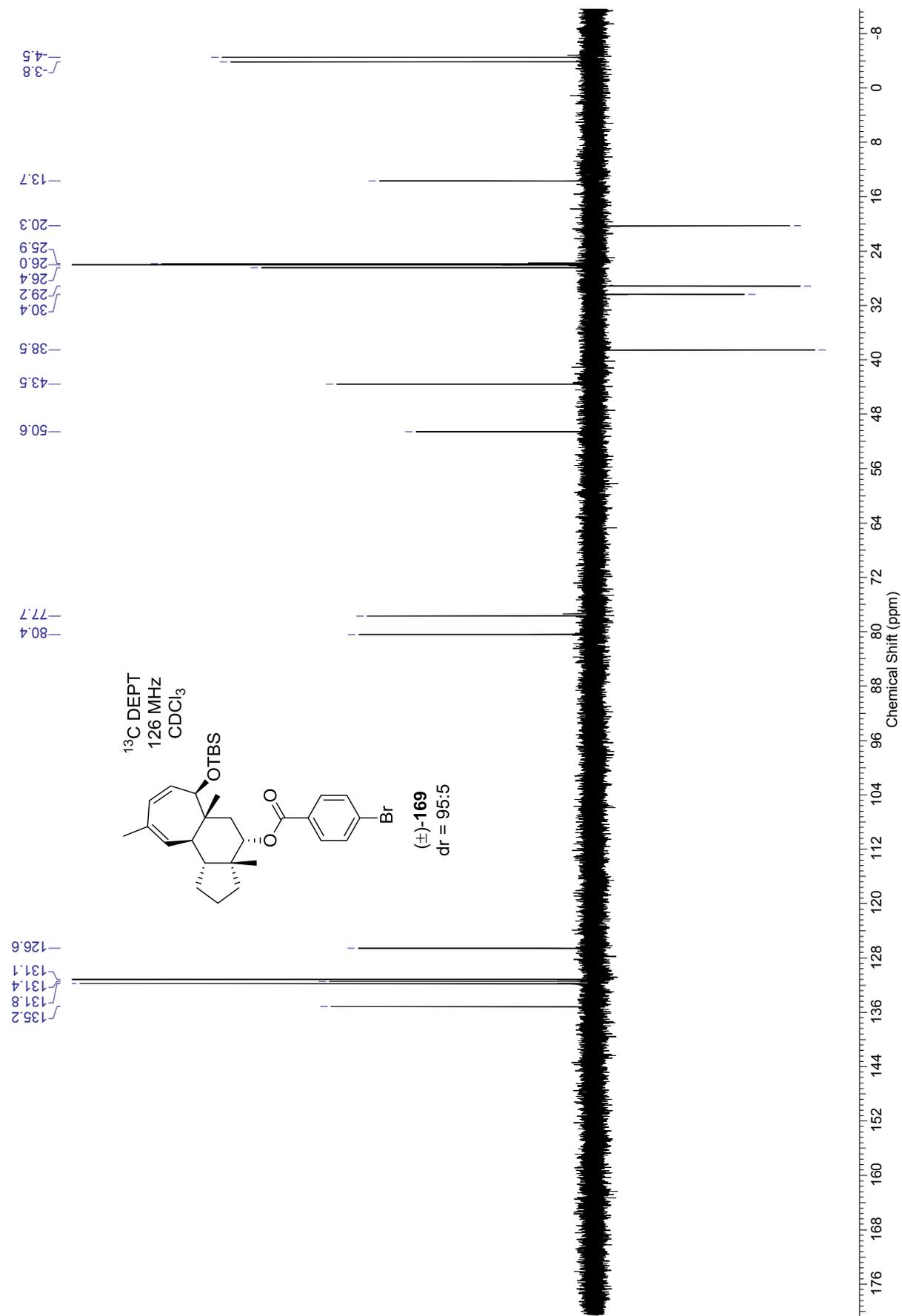
^1H NMR-Spektrum des TBS-Ethers (\pm)-**169** in CDCl_3 (500 MHz)



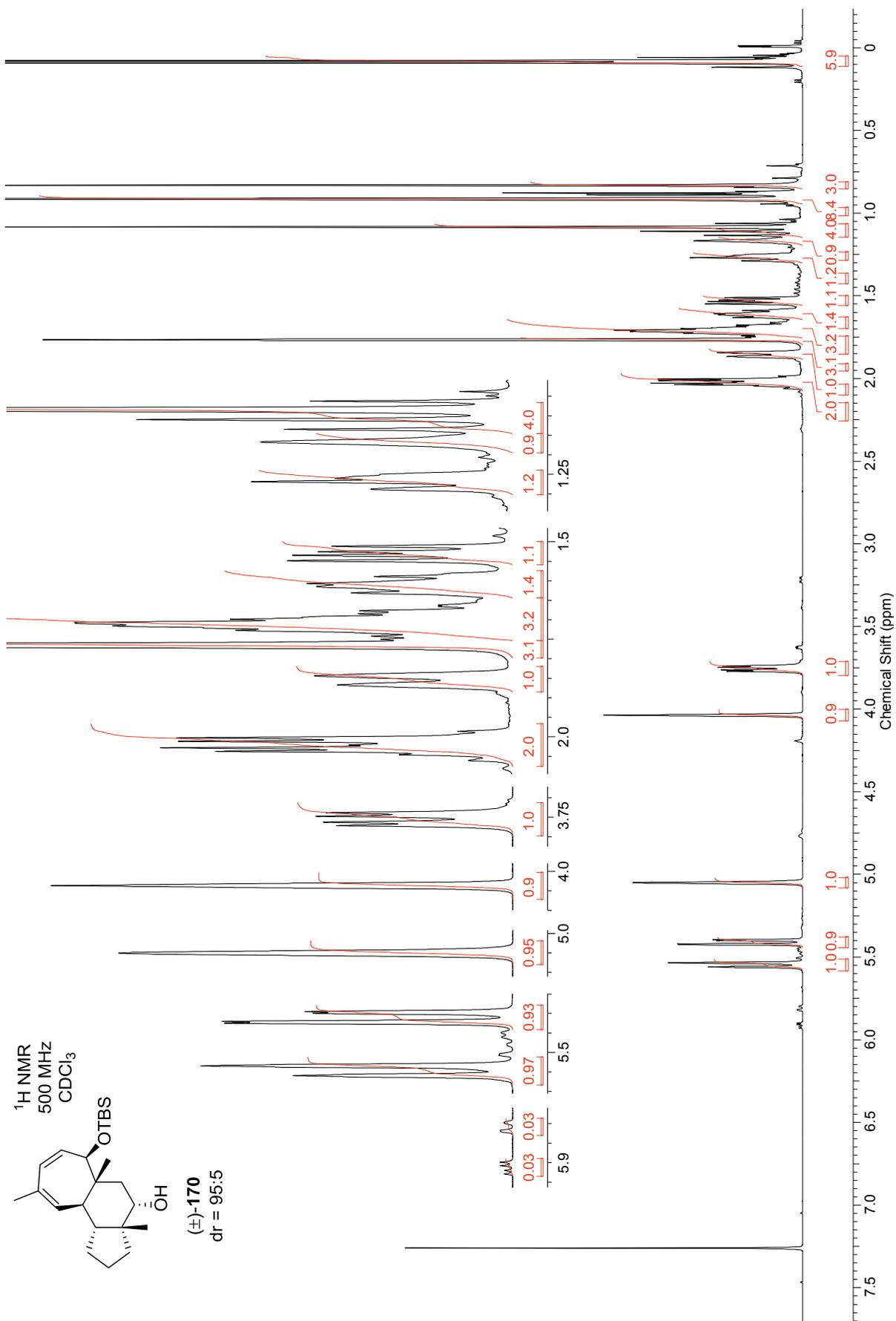
^{13}C NMR-Spektrum des TBS-Ethers (\pm)-**169** in CDCl_3 (126 MHz)



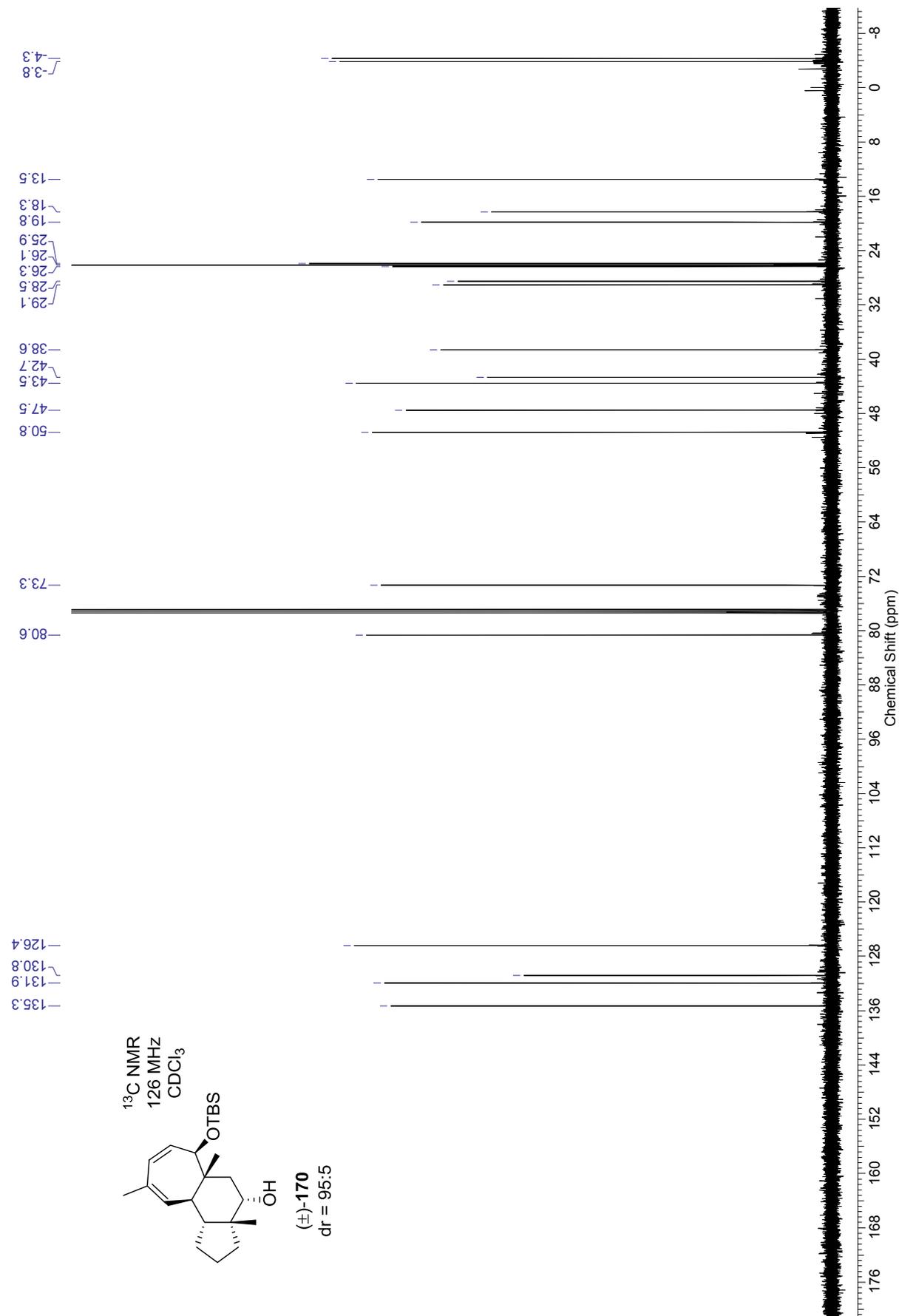
^{13}C DEPT-Spektrum des TBS-Ethers (\pm)-**169** in CDCl_3 (126 MHz)



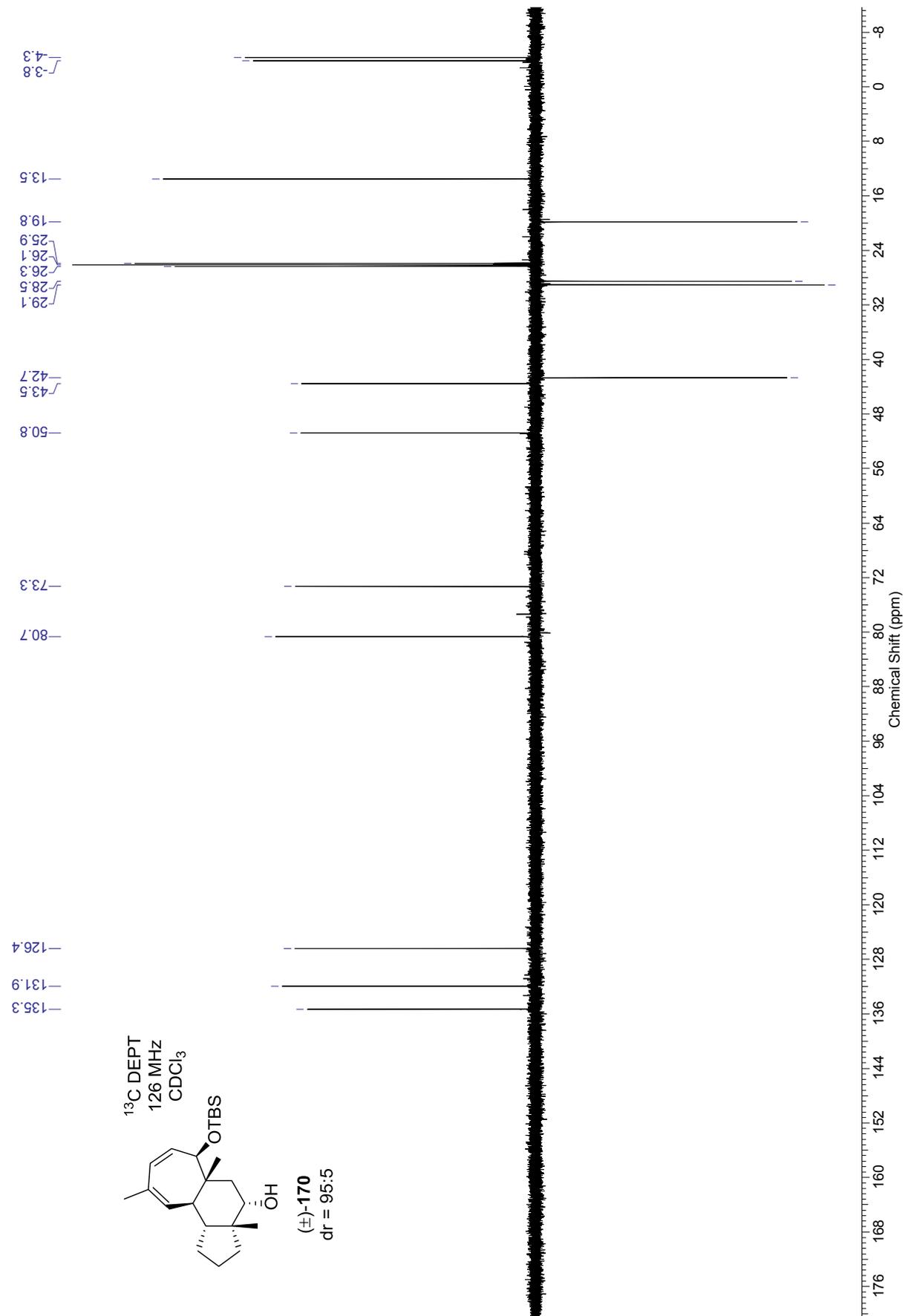
^1H NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**170** in CDCl_3 (500 MHz)



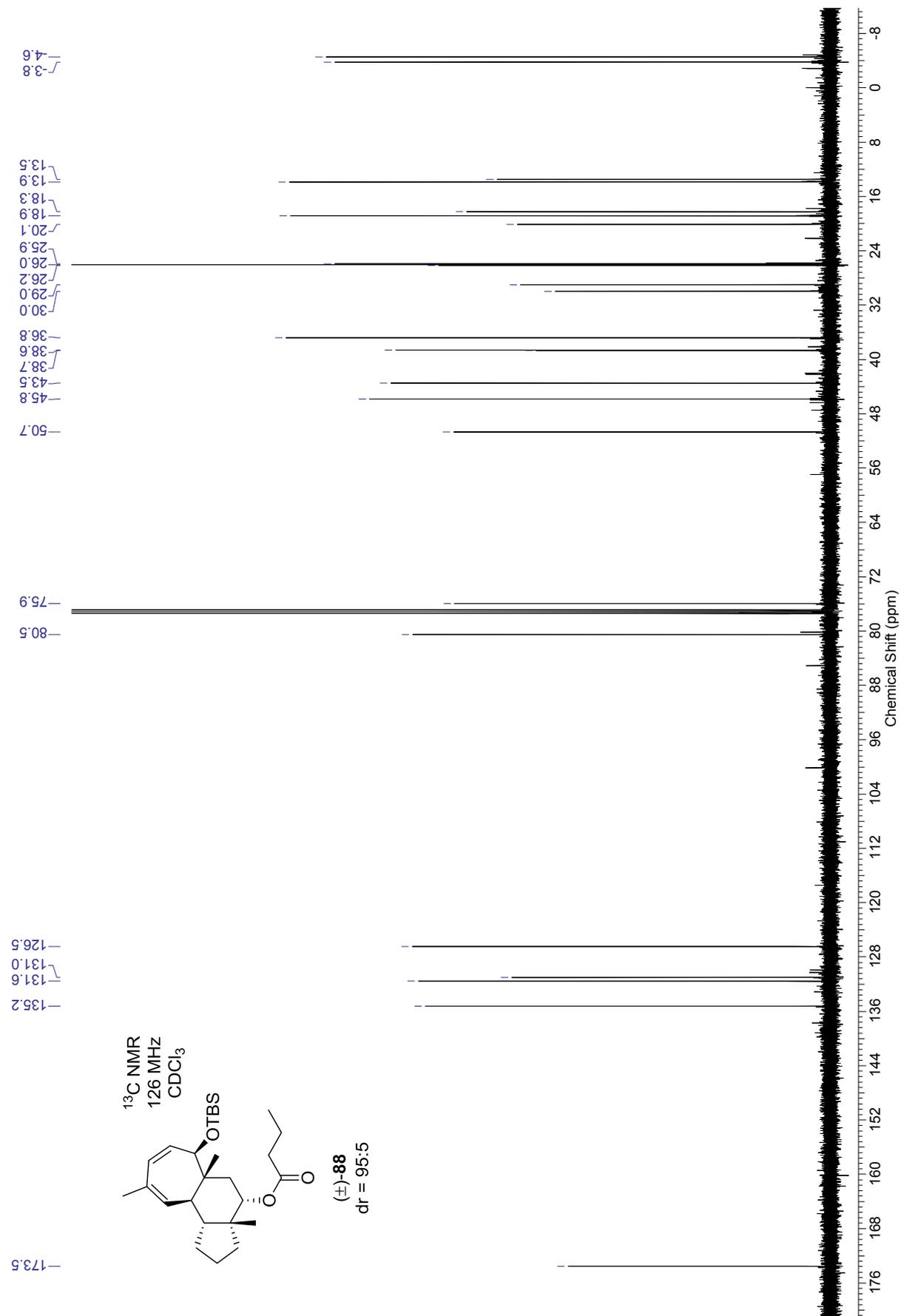
^{13}C NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**170** in CDCl_3 (126 MHz)



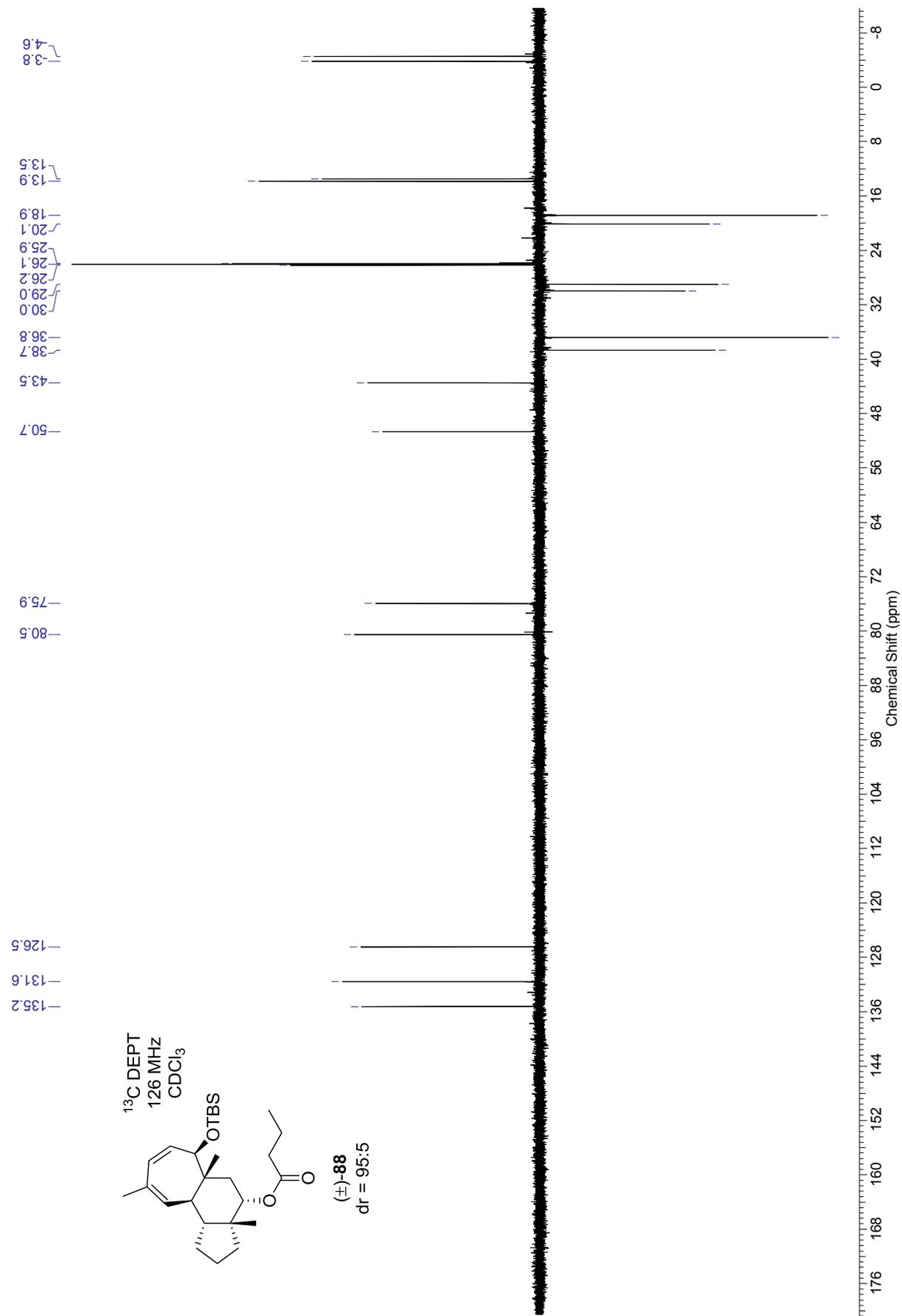
^{13}C DEPT-Spektrum des Alkohols (\pm)-**170** in CDCl_3 (126 MHz)



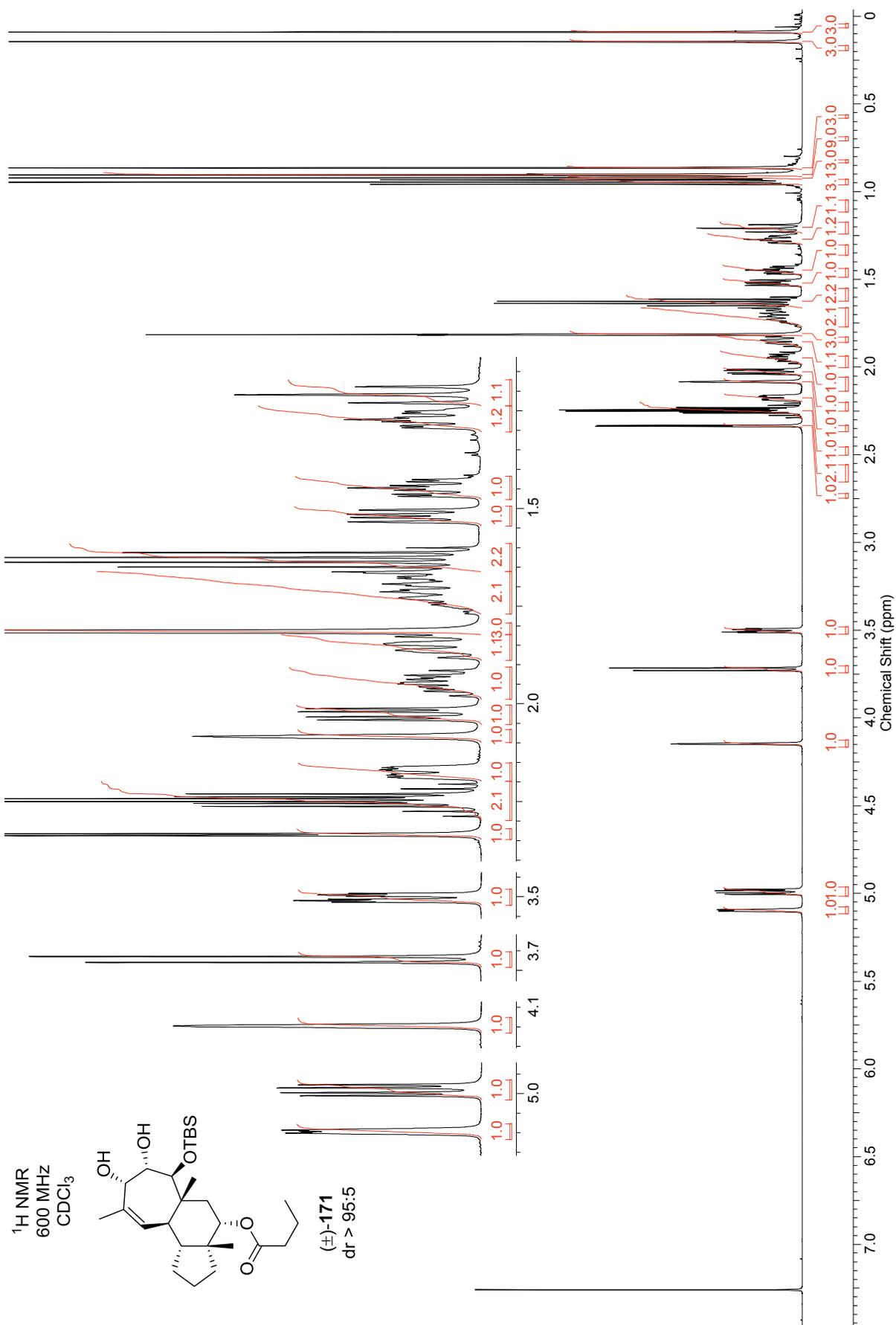
^{13}C NMR-Spektrum des Butyrats (\pm)-**88** in CDCl_3 (126 MHz)



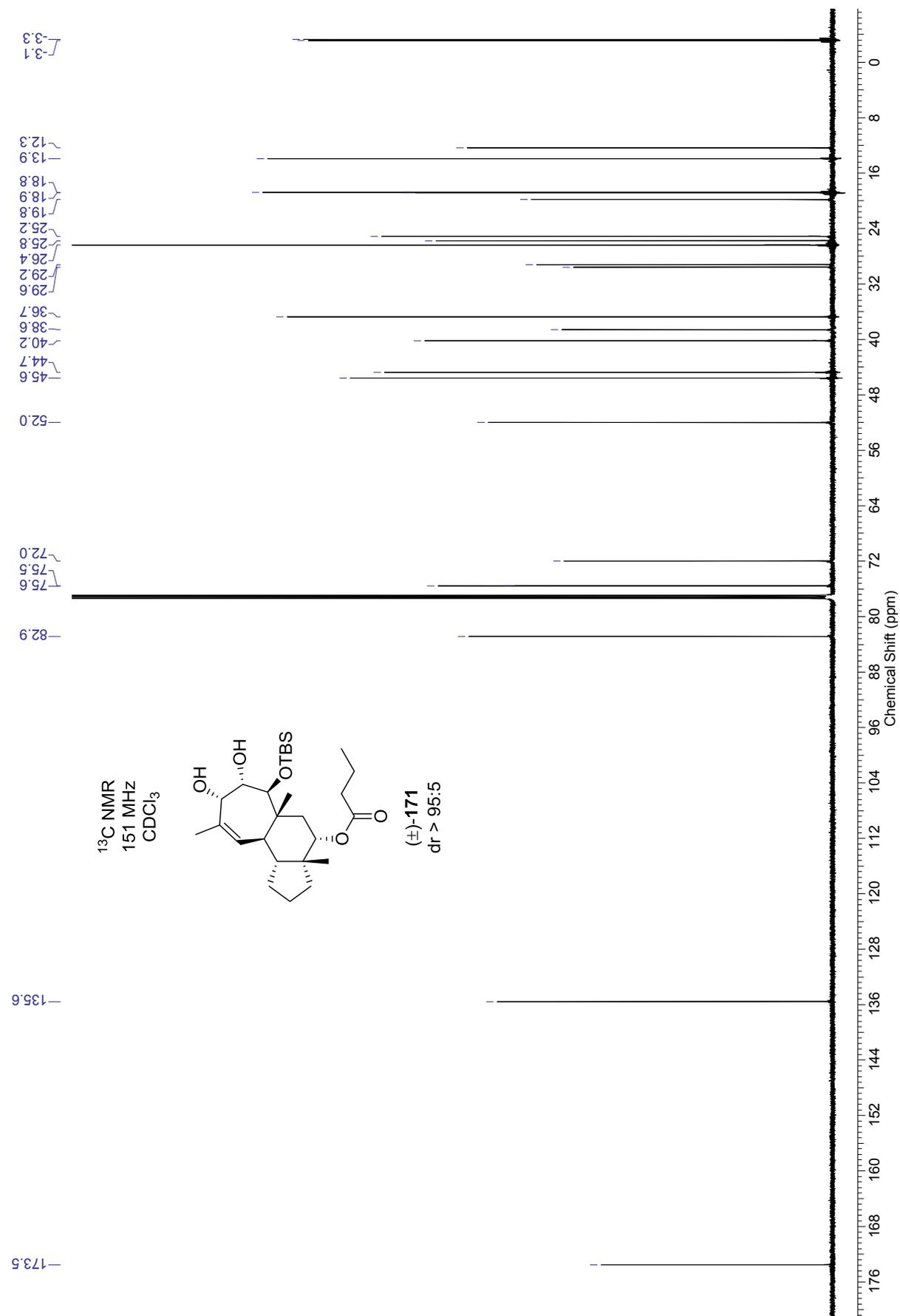
^{13}C DEPT-Spektrum des Butyrats (\pm)-**88** in CDCl_3 (126 MHz)



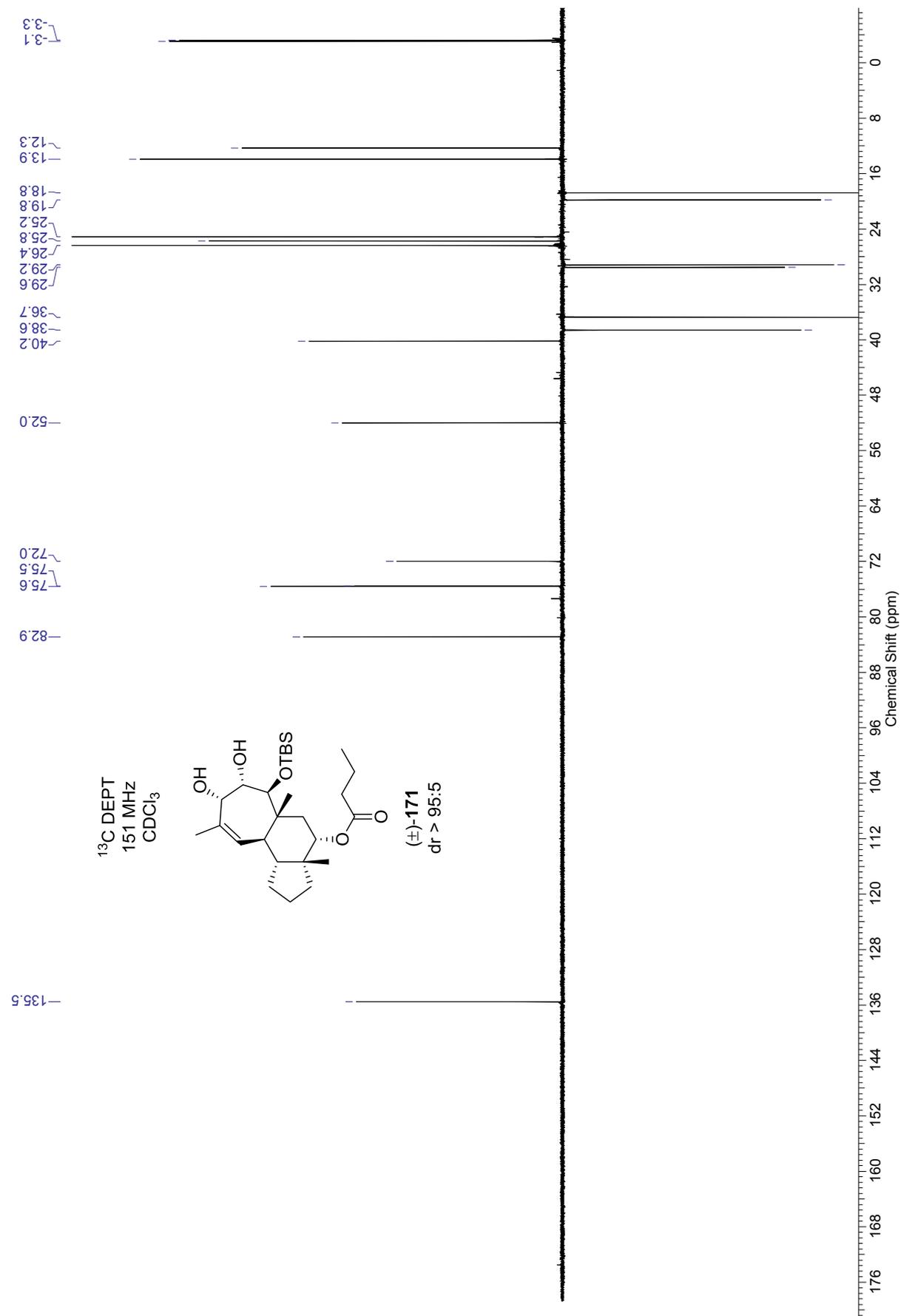
^1H NMR-Spektrum des Diols (\pm)-**171** in CDCl_3 (600 MHz)



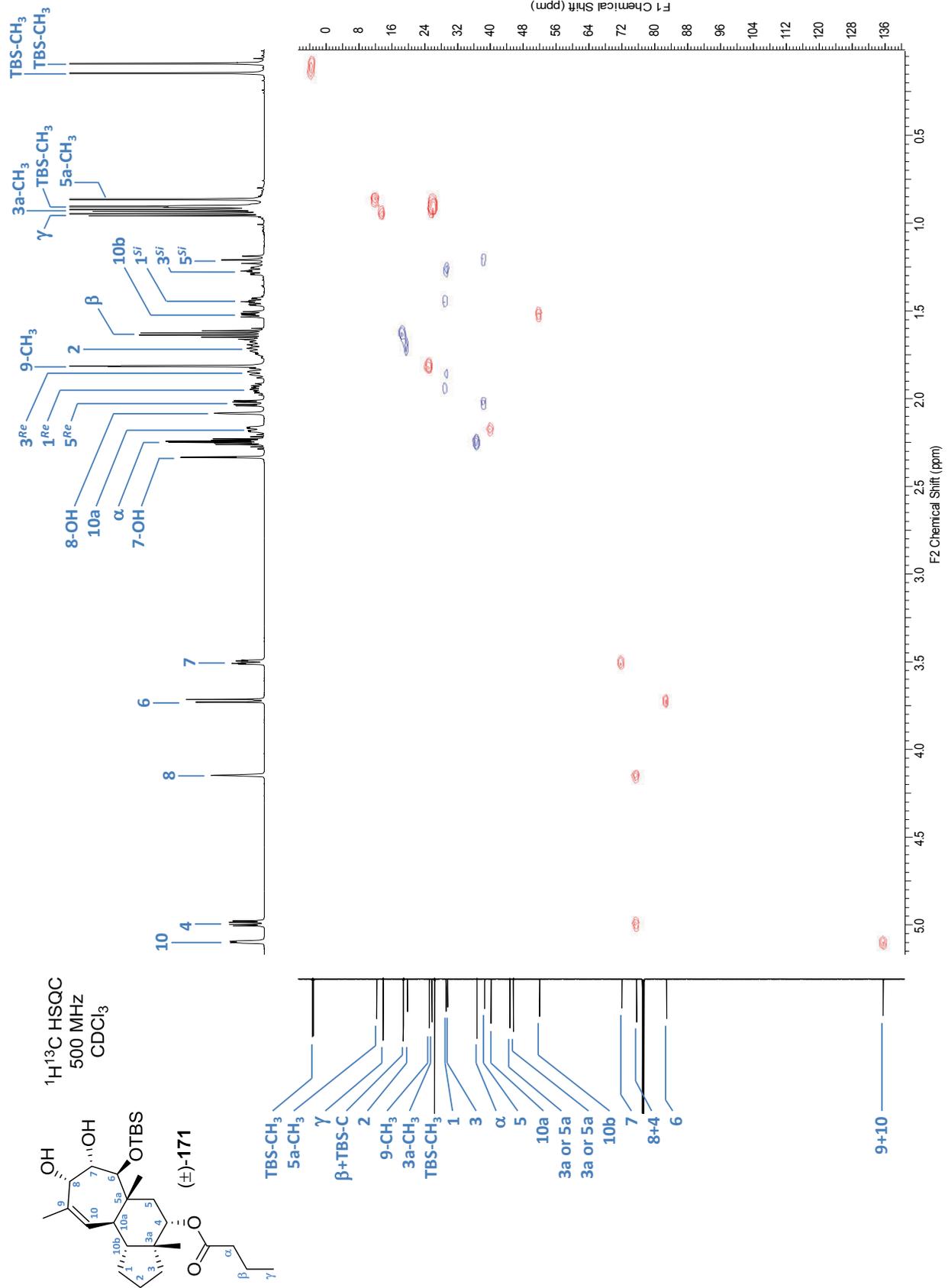
^{13}C NMR-Spektrum des Diols (\pm)-**171** in CDCl_3 (151 MHz)



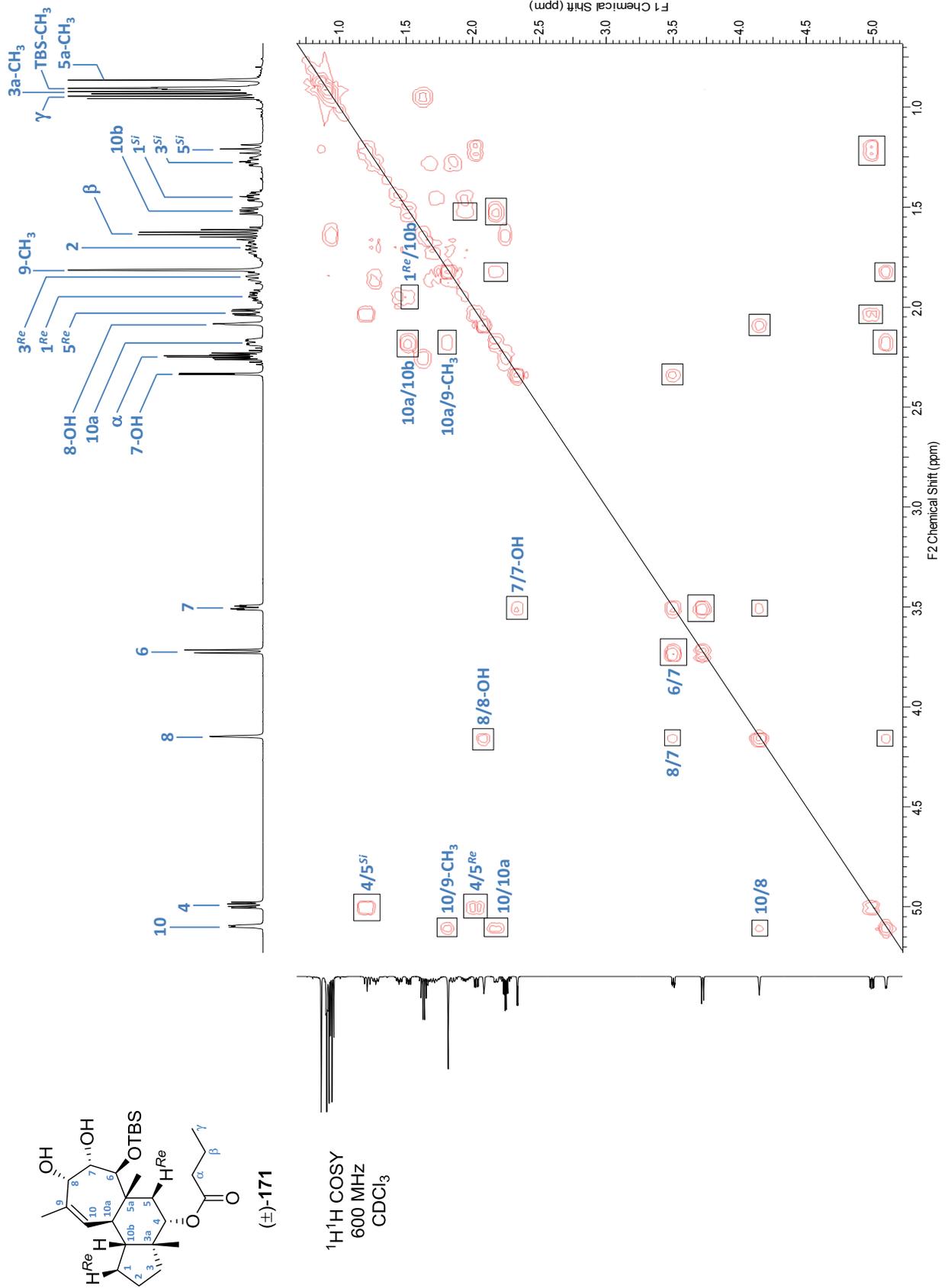
^{13}C DEPT-Spektrum des Diols (\pm)-**171** in CDCl_3 (151 MHz)



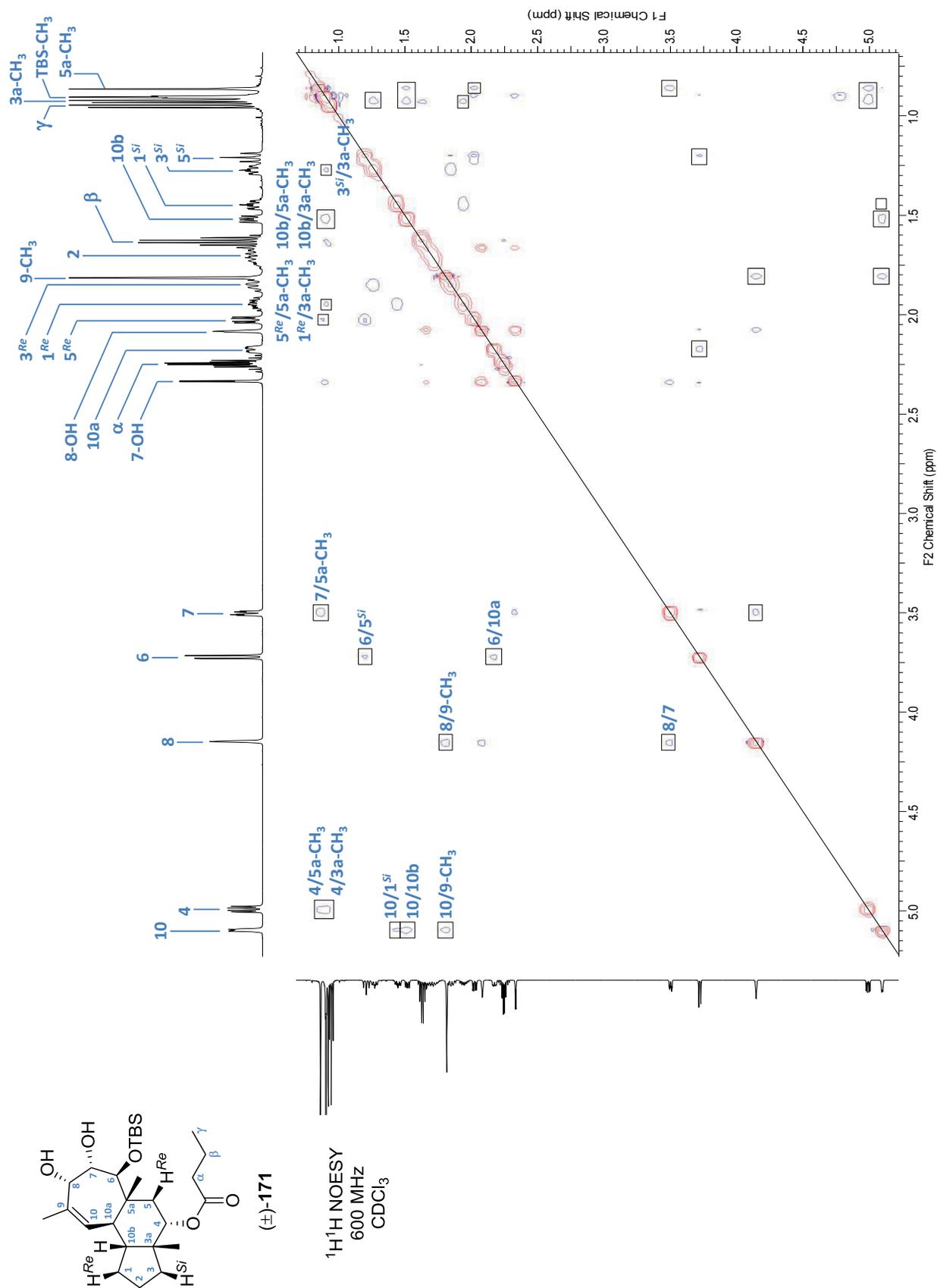
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Diols (\pm)-171 in CDCl_3 (500 MHz)



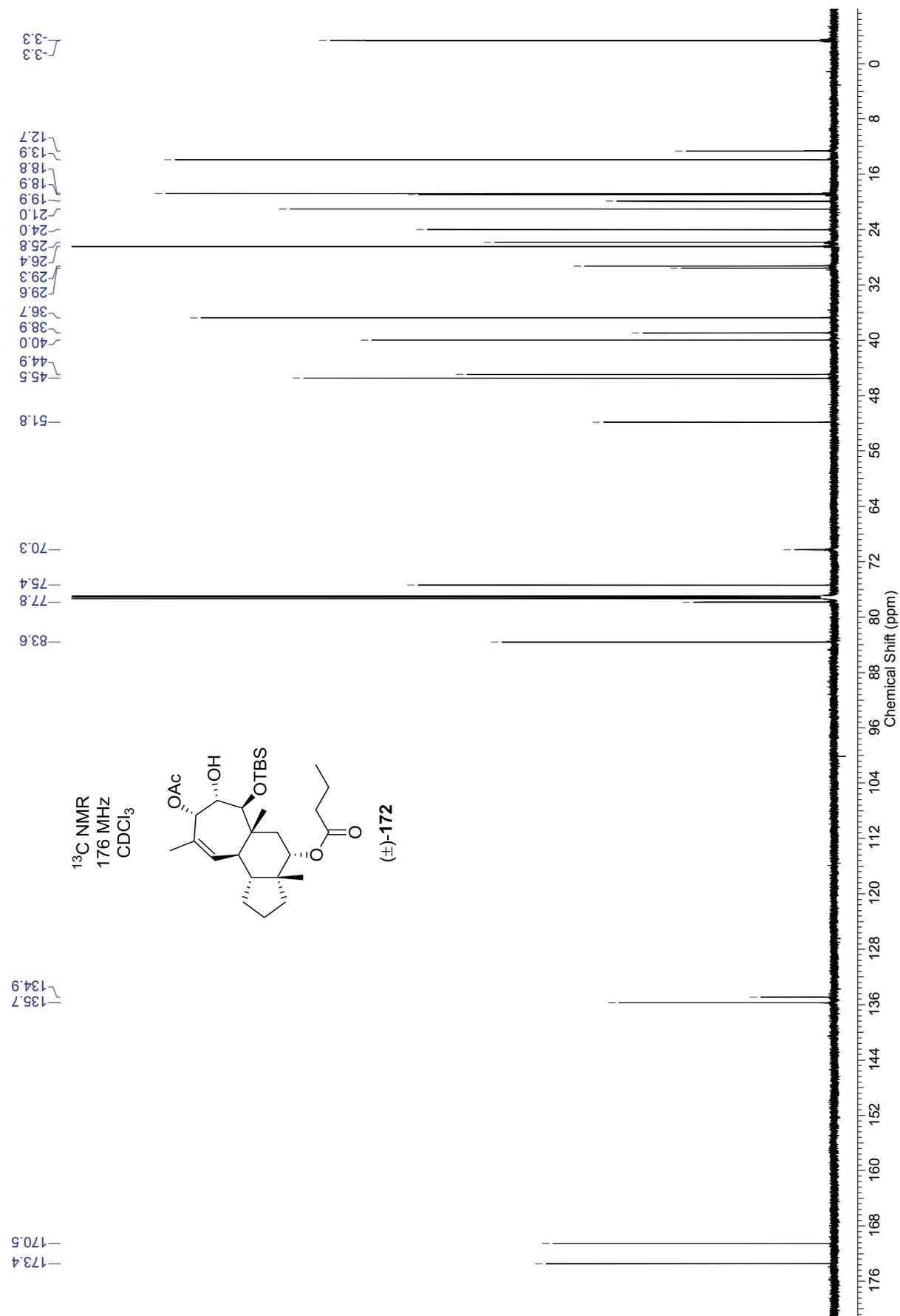
^1H COSY-Spektrum des Diols (\pm)-**171** in CDCl_3 (600 MHz)



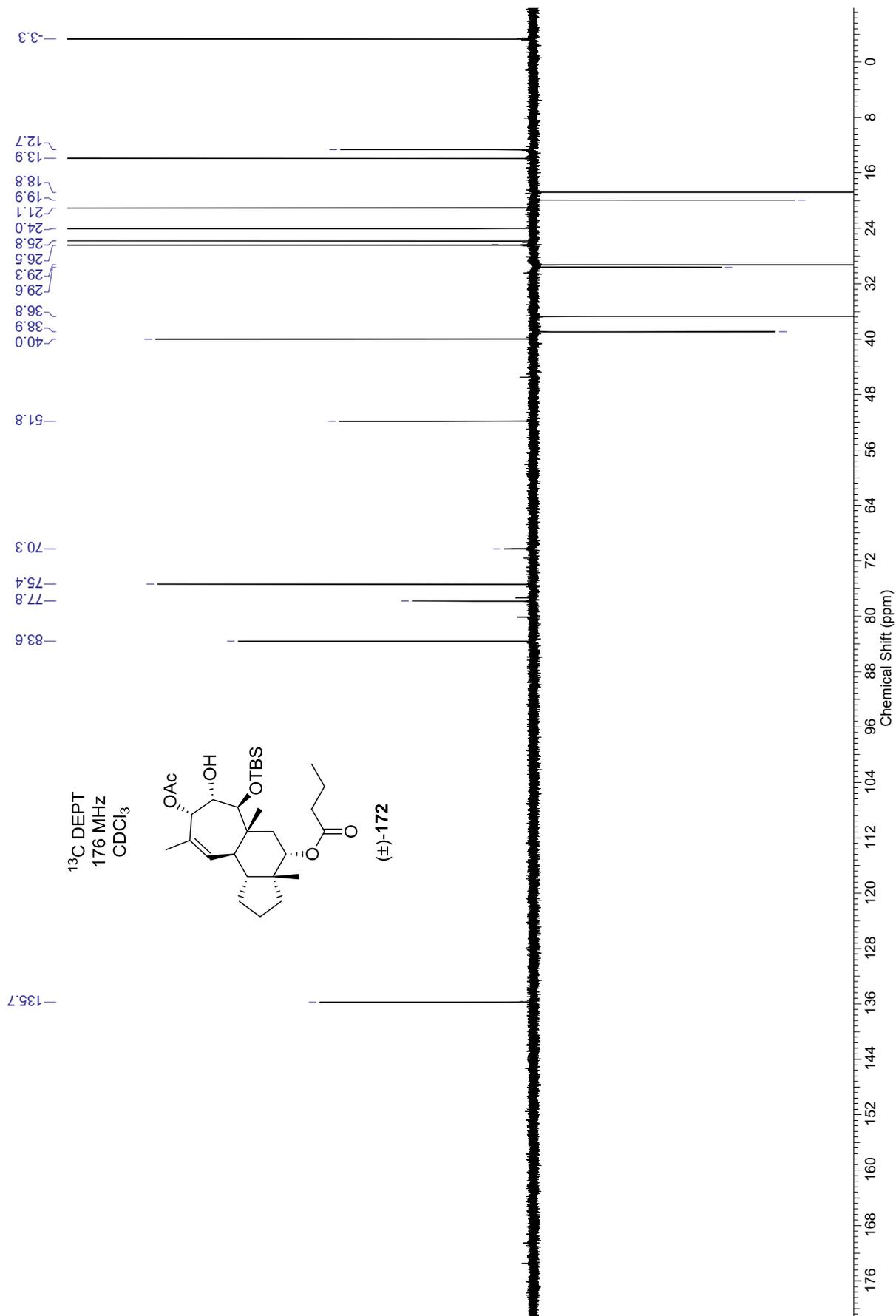
^1H NOESY-Spektrum des Diols (\pm)-**171** in CDCl_3 (600 MHz)



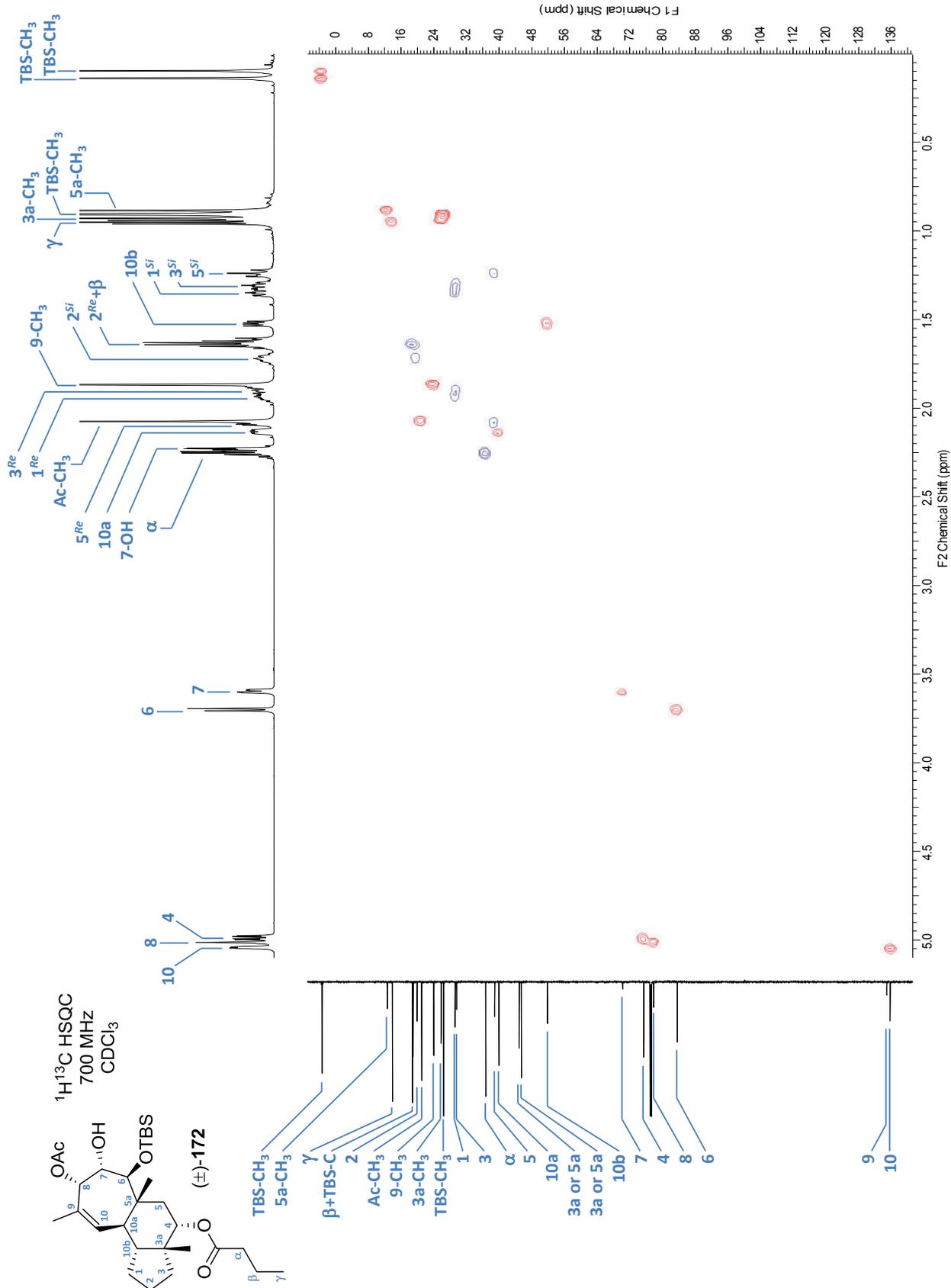
^{13}C NMR-Spektrum des Bis-Esters (\pm)-**172** in CDCl_3 (176 MHz)



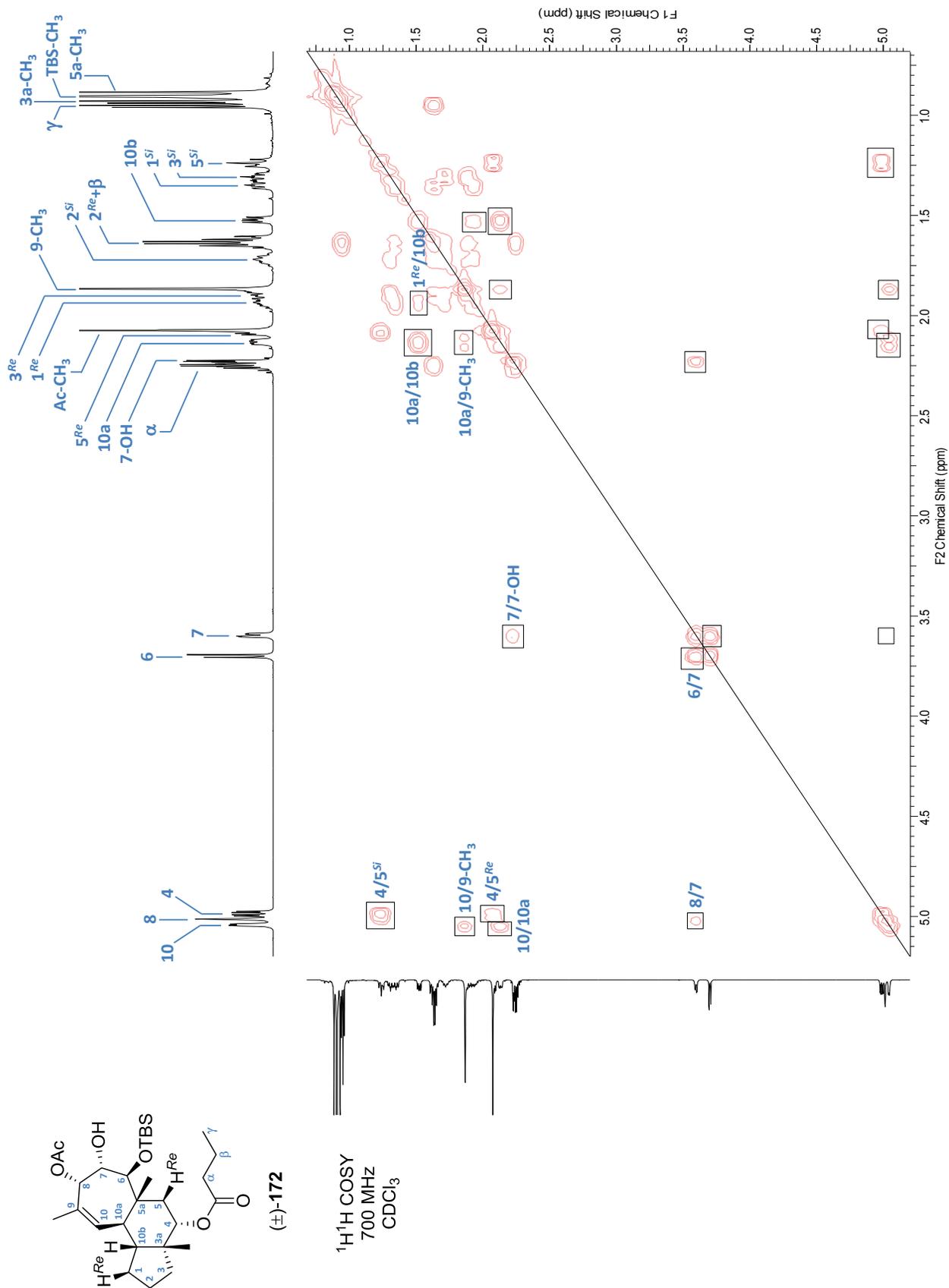
^{13}C DEPT-Spektrum des Bis-Esters (\pm)-**172** in CDCl_3 (176 MHz)



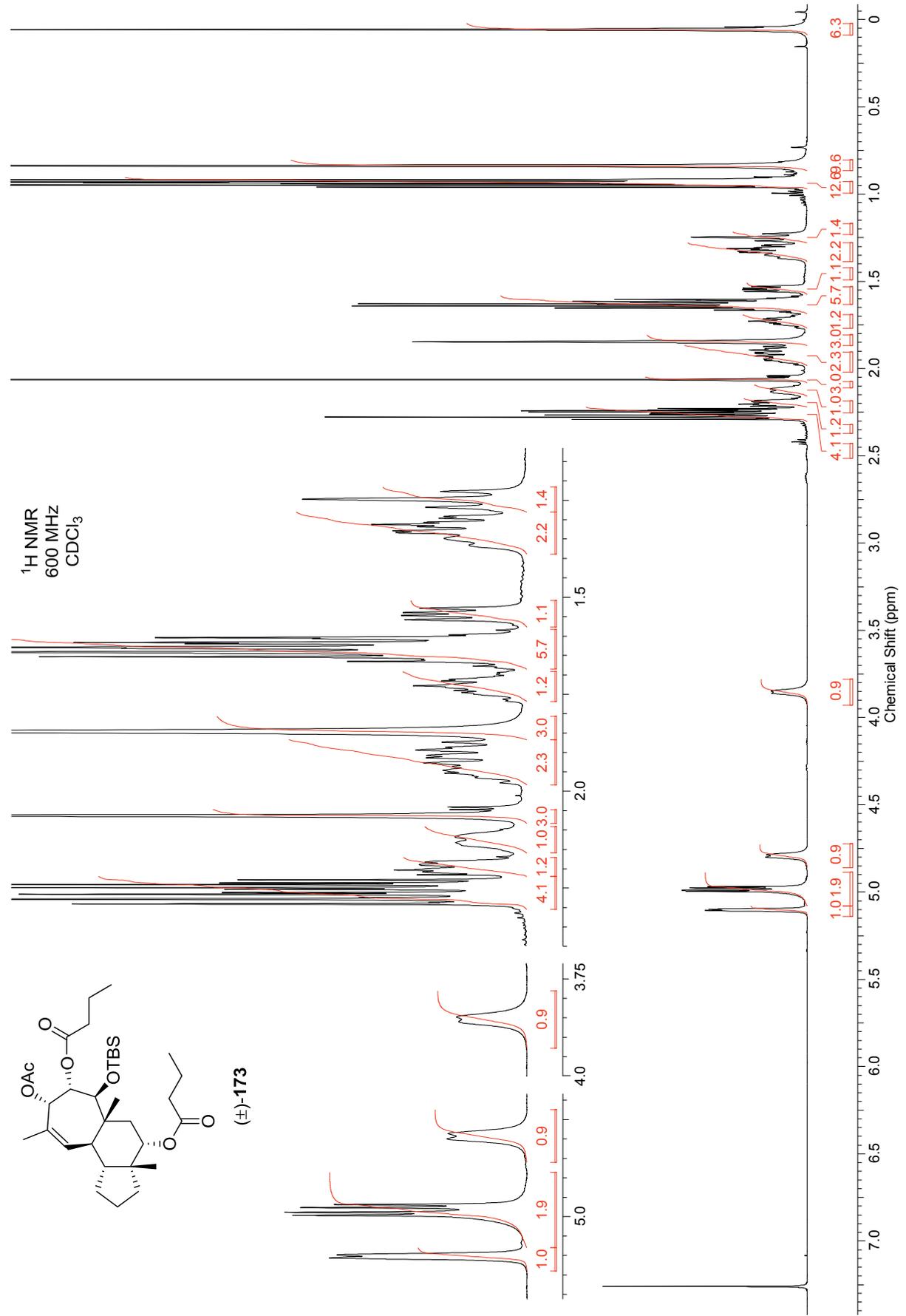
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Bis-Esters (\pm)-**172** in CDCl_3 (700 MHz)



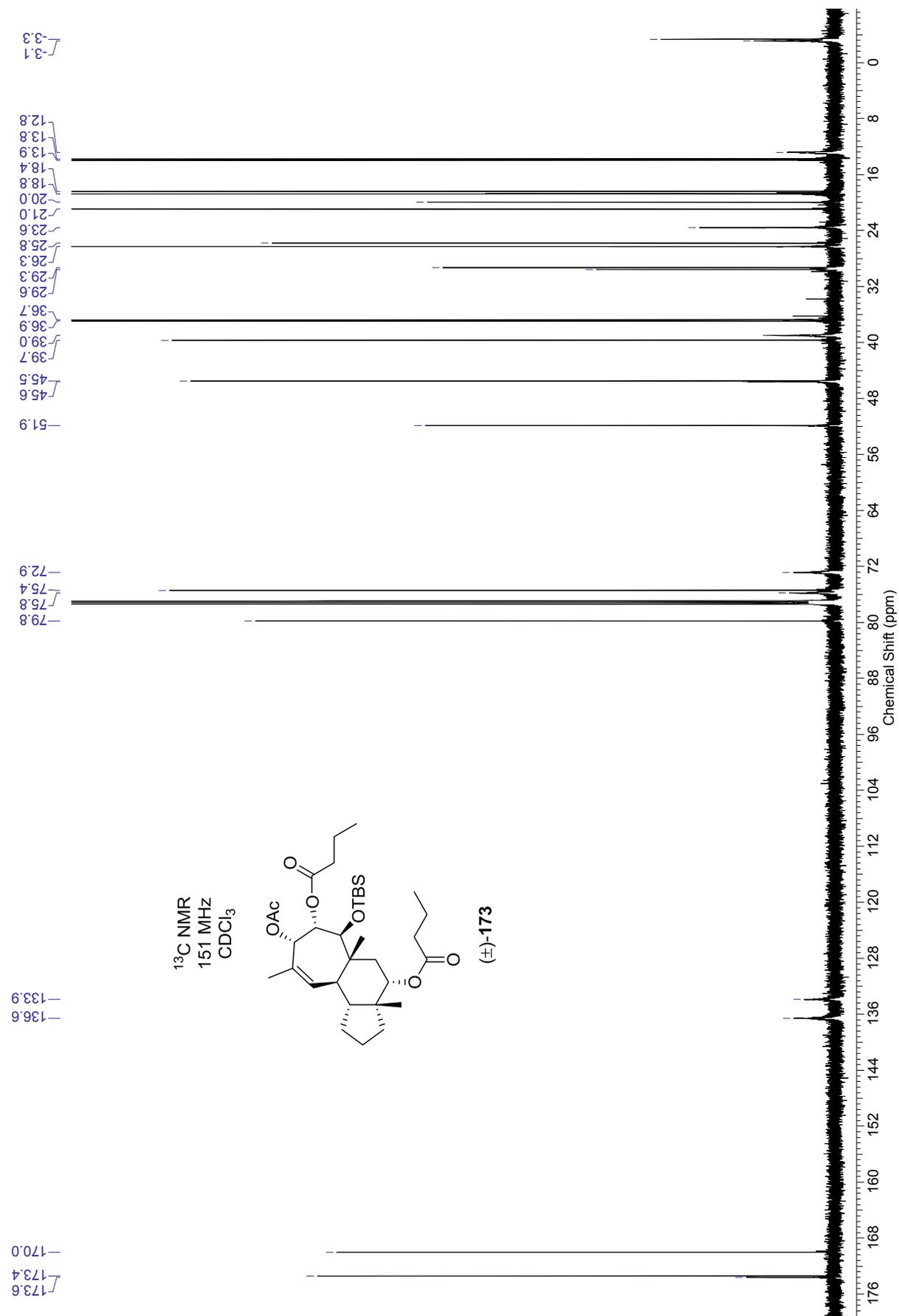
^1H COSY-Spektrum des Bis-Esters (\pm)-**172** in CDCl_3 (700 MHz)



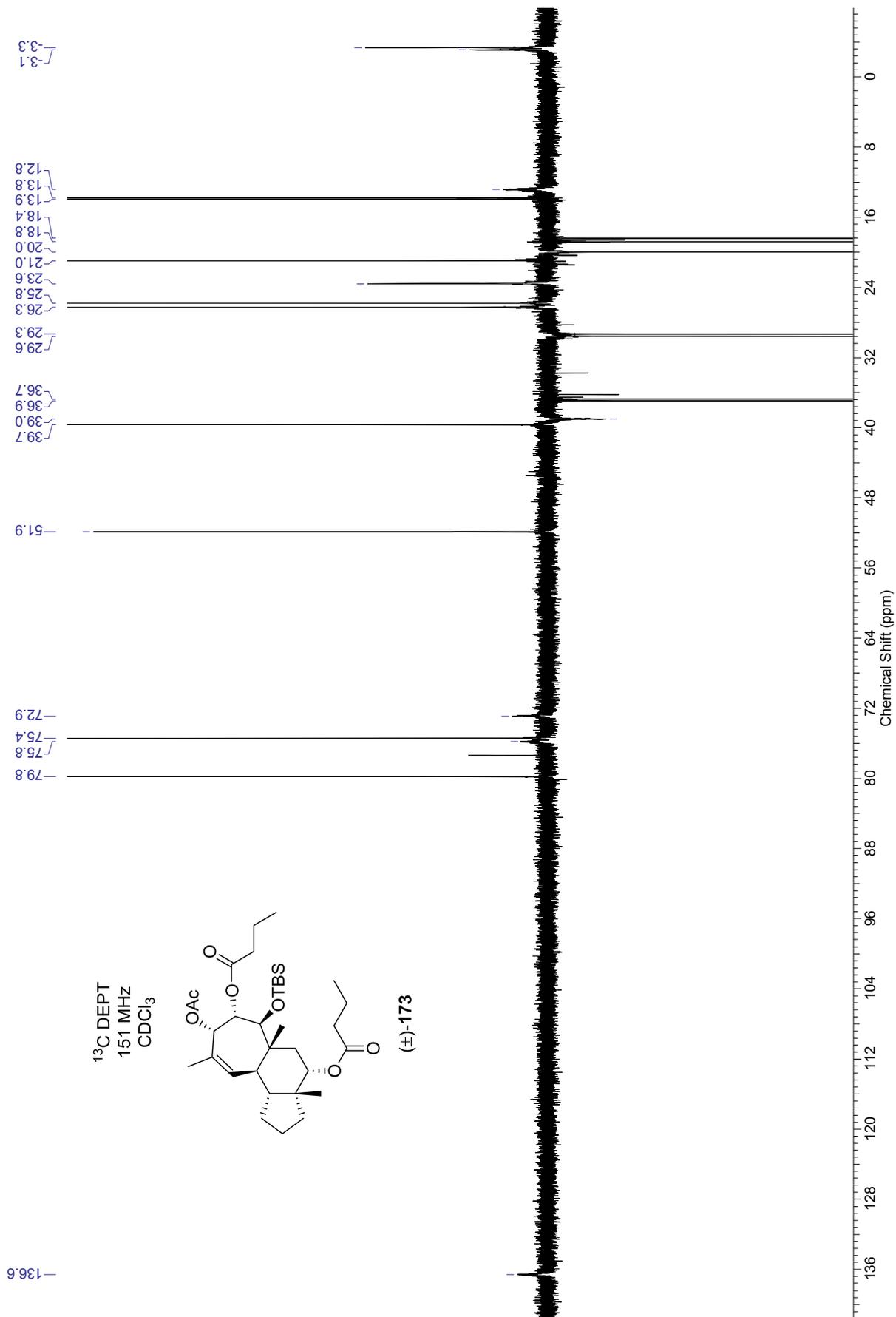
^1H NMR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-173 in CDCl_3 (600 MHz)



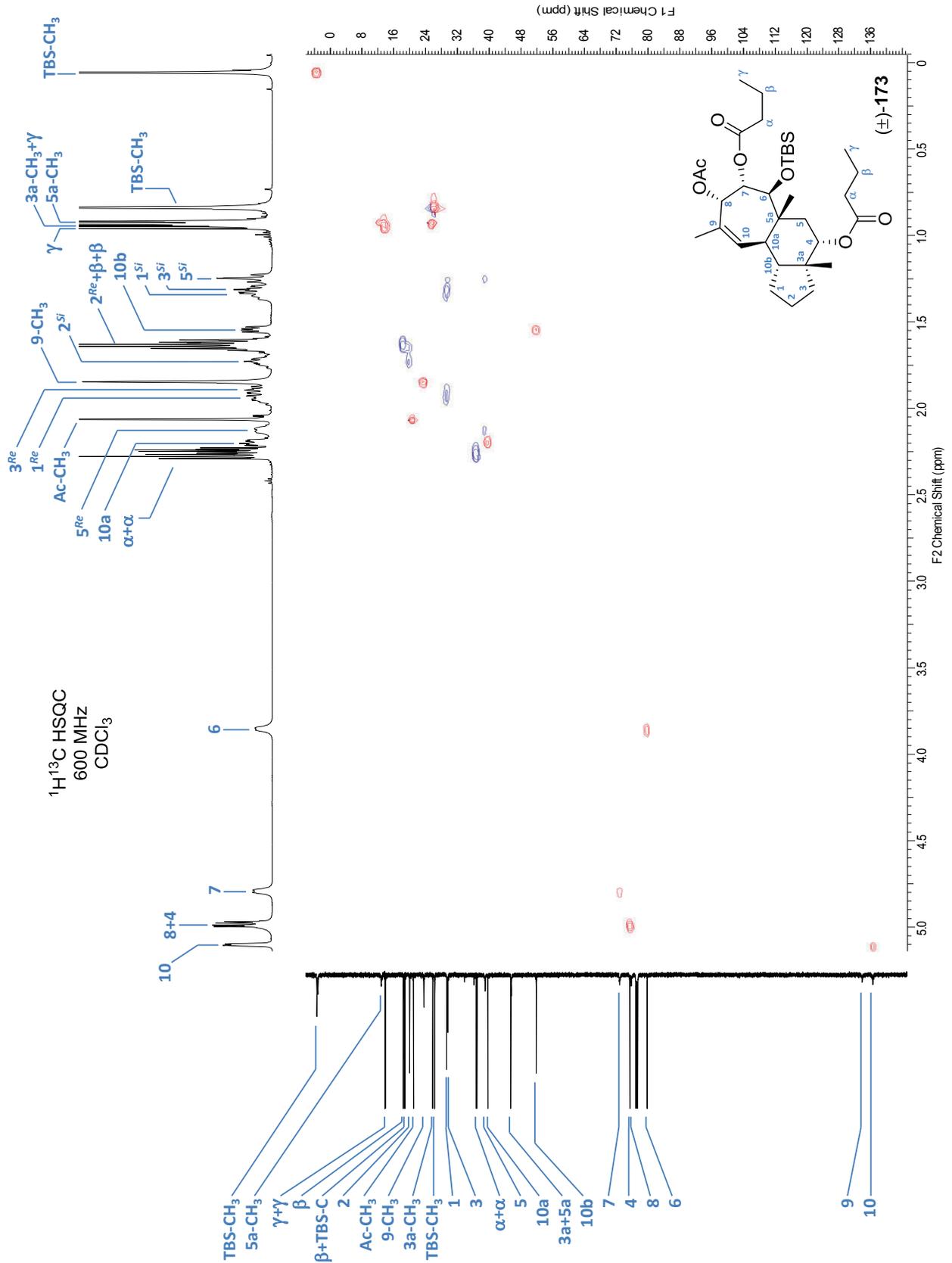
^{13}C NMR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**173** in CDCl_3 (151 MHz)



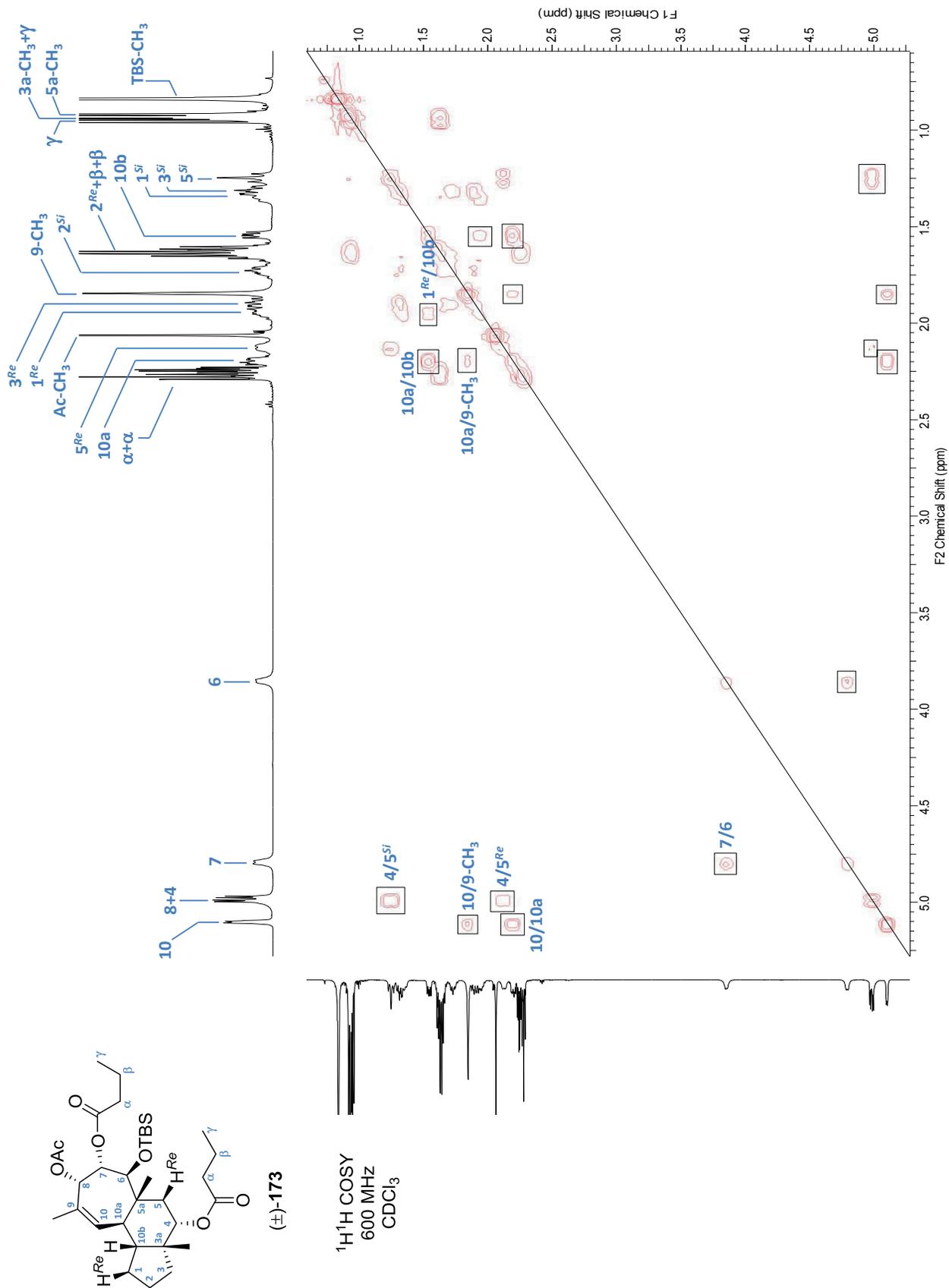
^{13}C DEPT-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**173** in CDCl_3 (151 MHz)



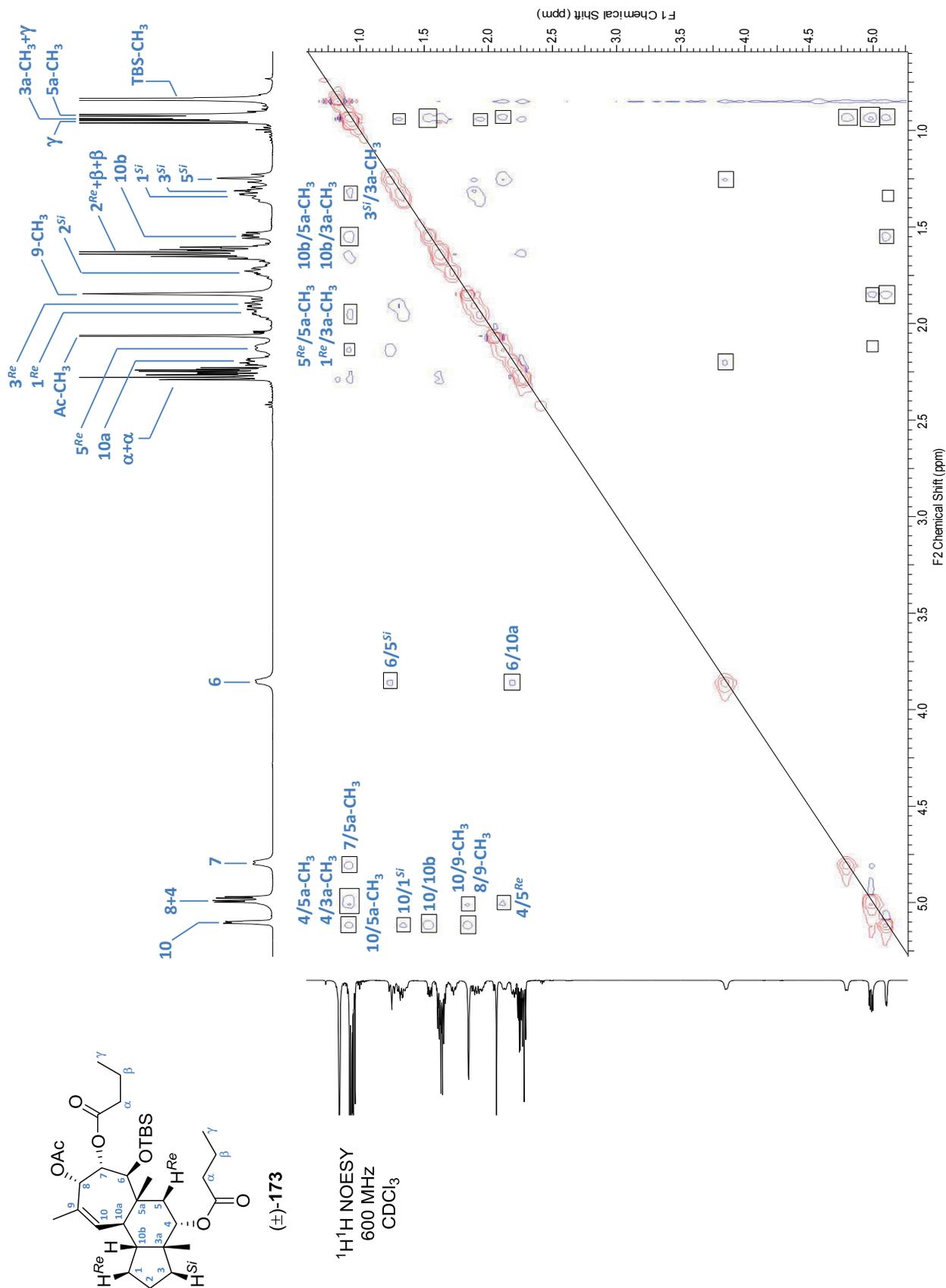
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**173** in CDCl_3 (600 MHz)



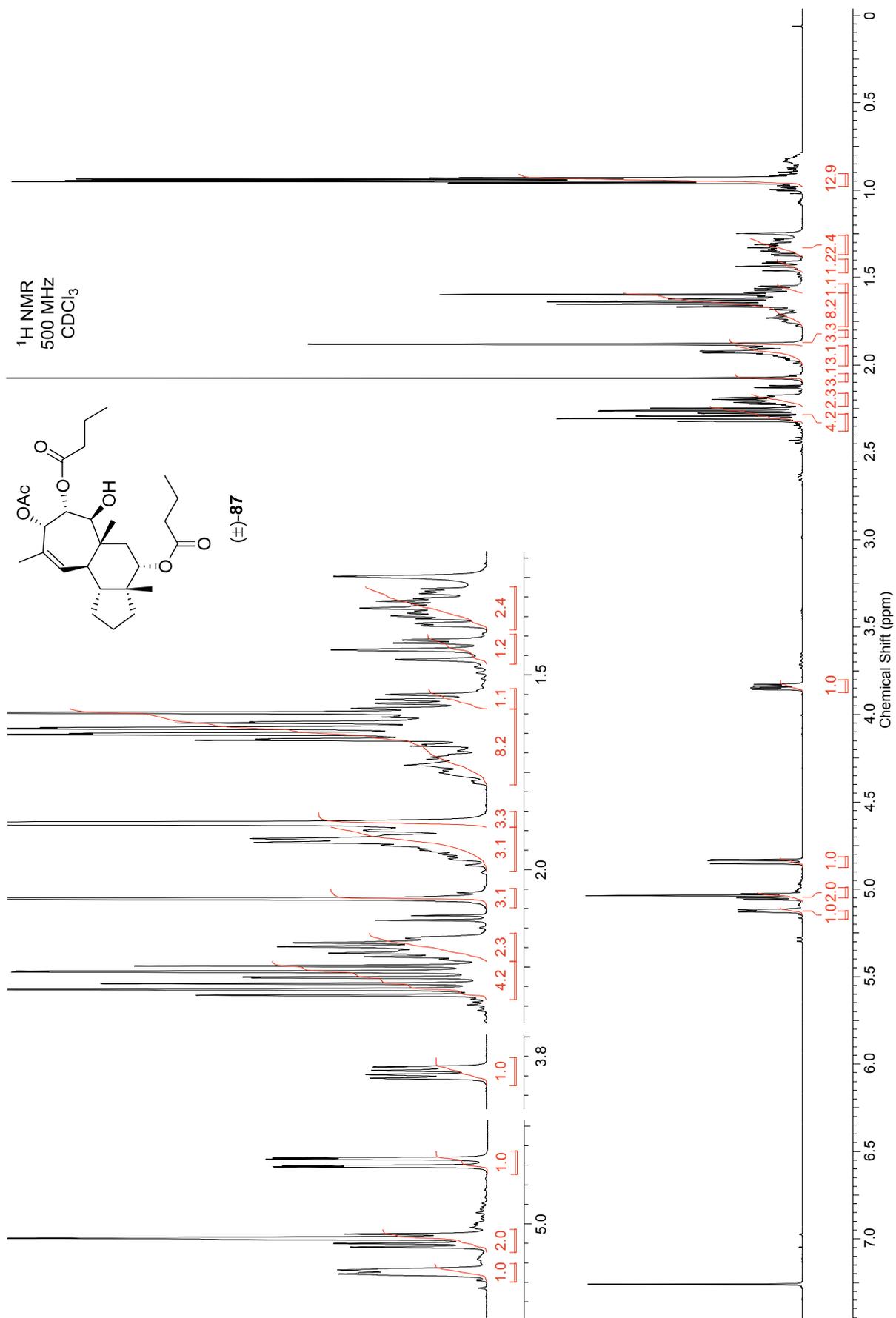
^1H COSY-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**173** in CDCl_3 (600 MHz)



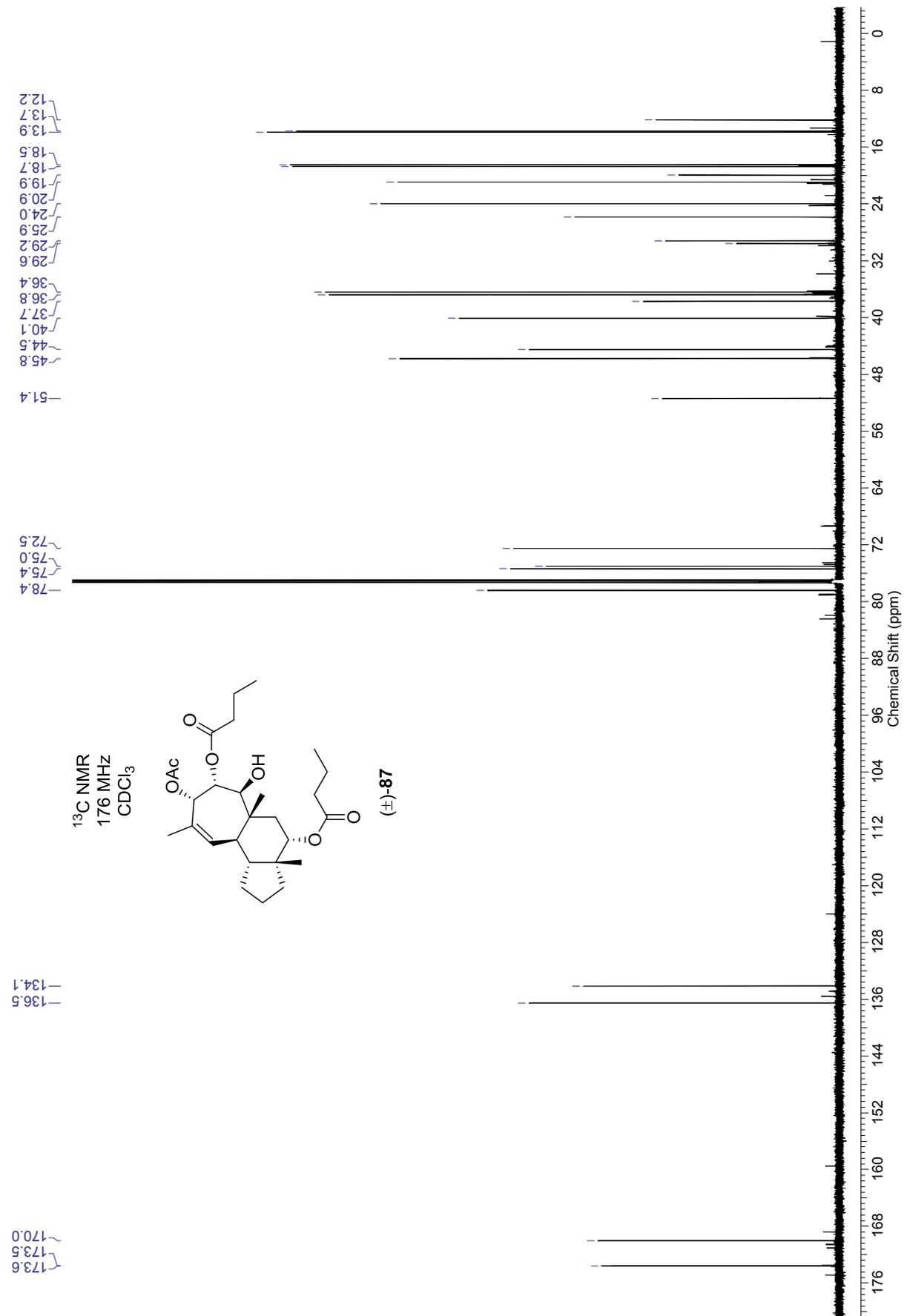
^1H NOESY-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**173** in CDCl_3 (600 MHz)



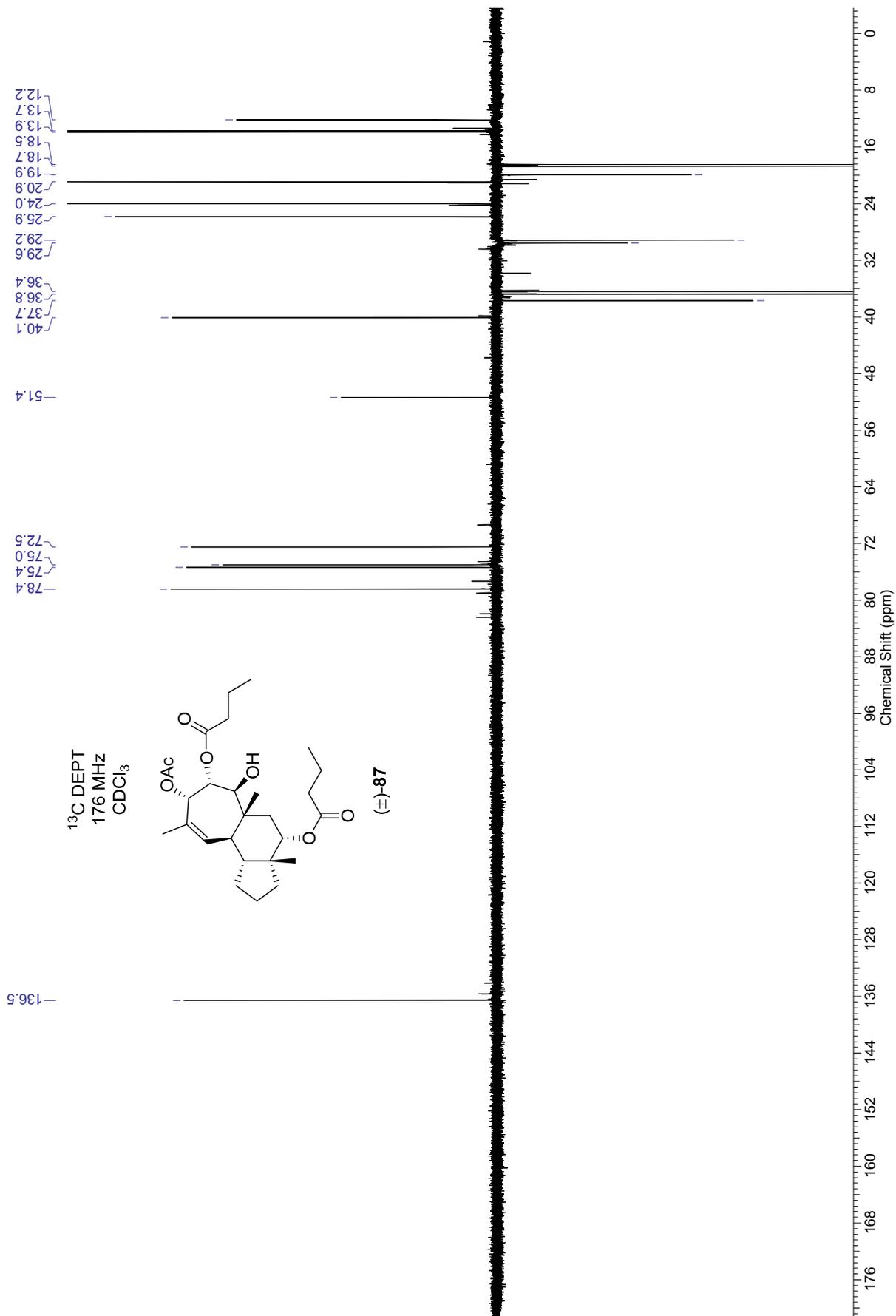
^1H NMR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**87** in CDCl_3 (500 MHz)



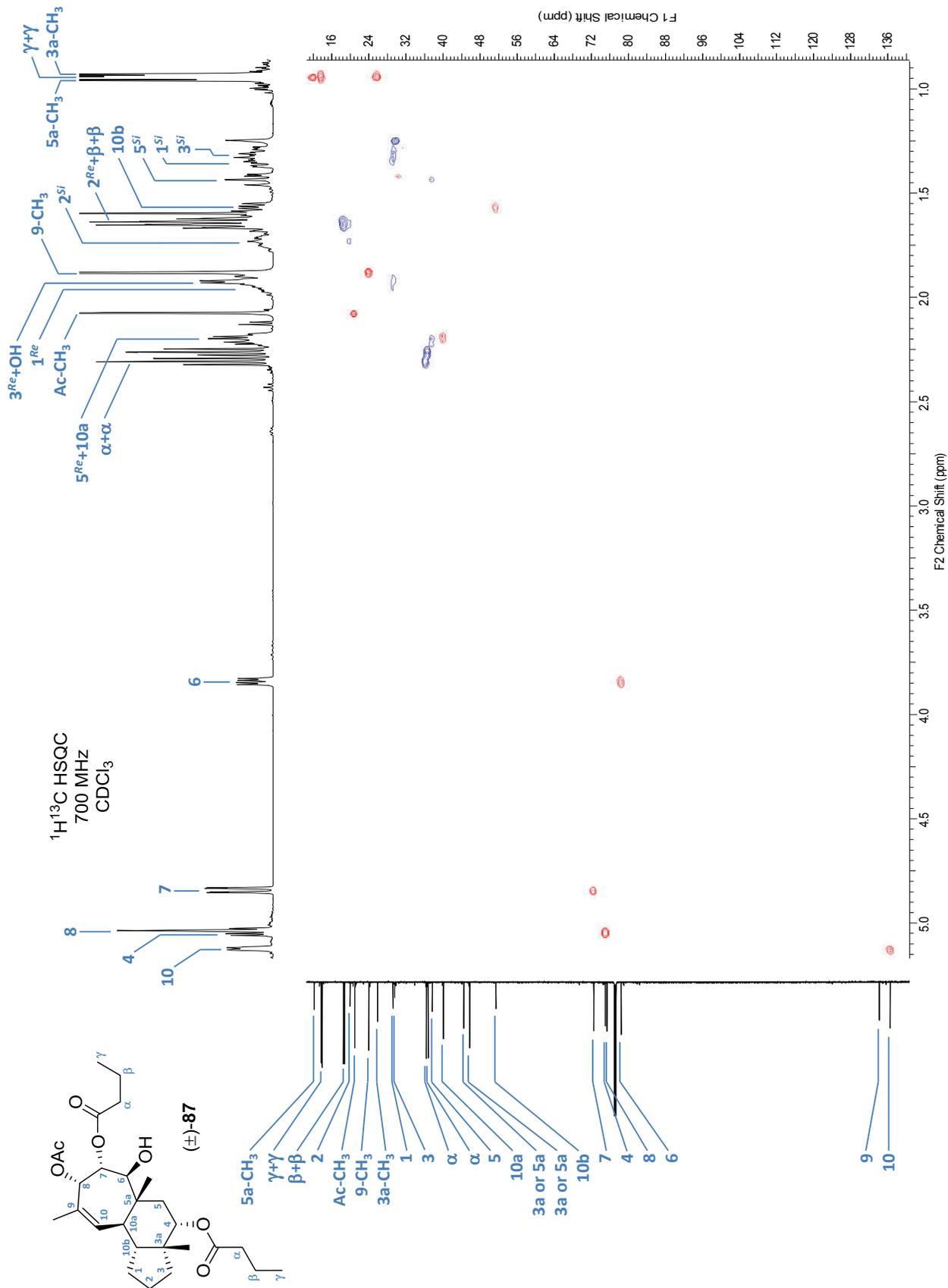
^{13}C NMR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**87** in CDCl_3 (176 MHz)



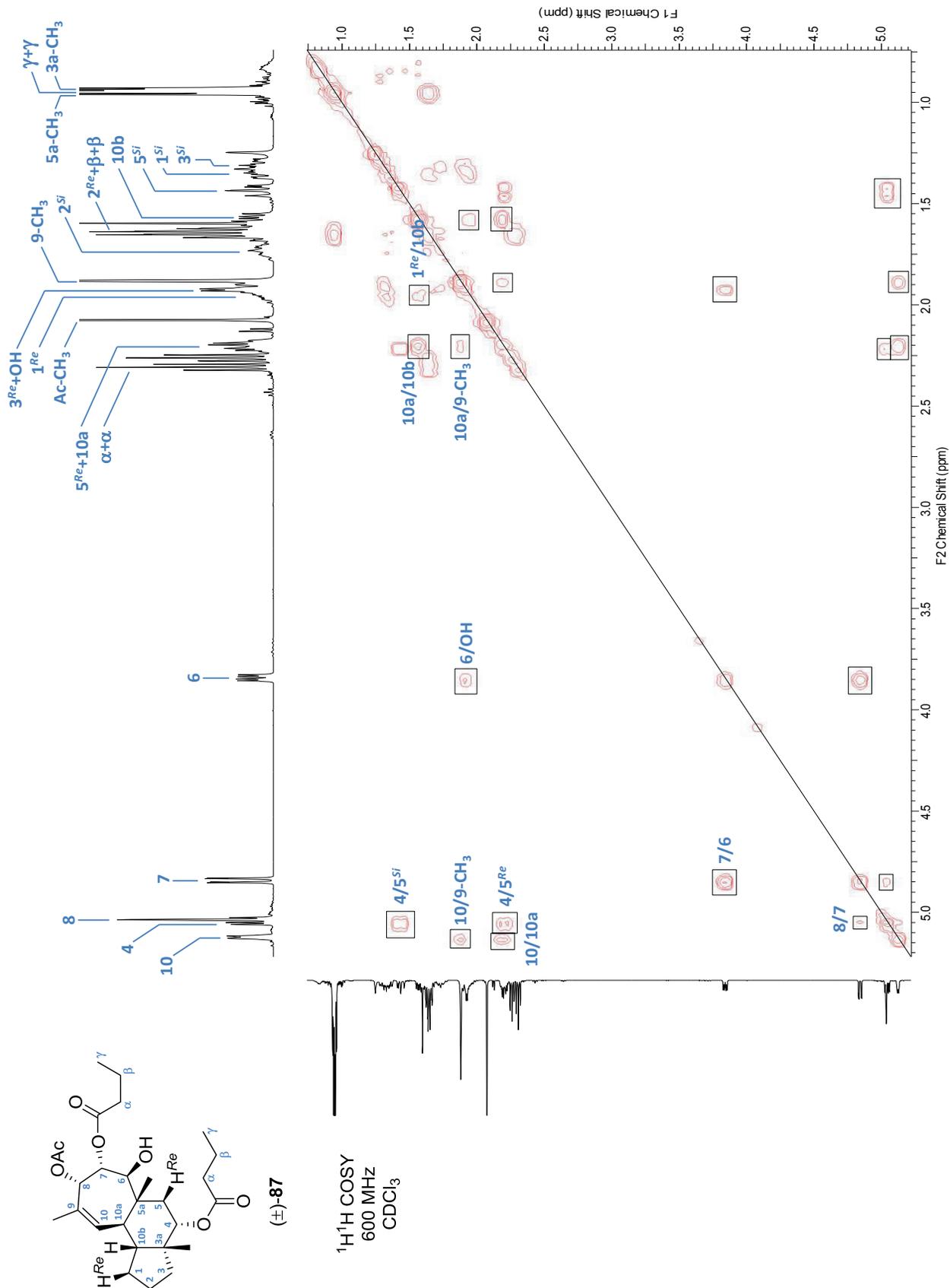
^{13}C DEPT-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**87** in CDCl_3 (176 MHz)



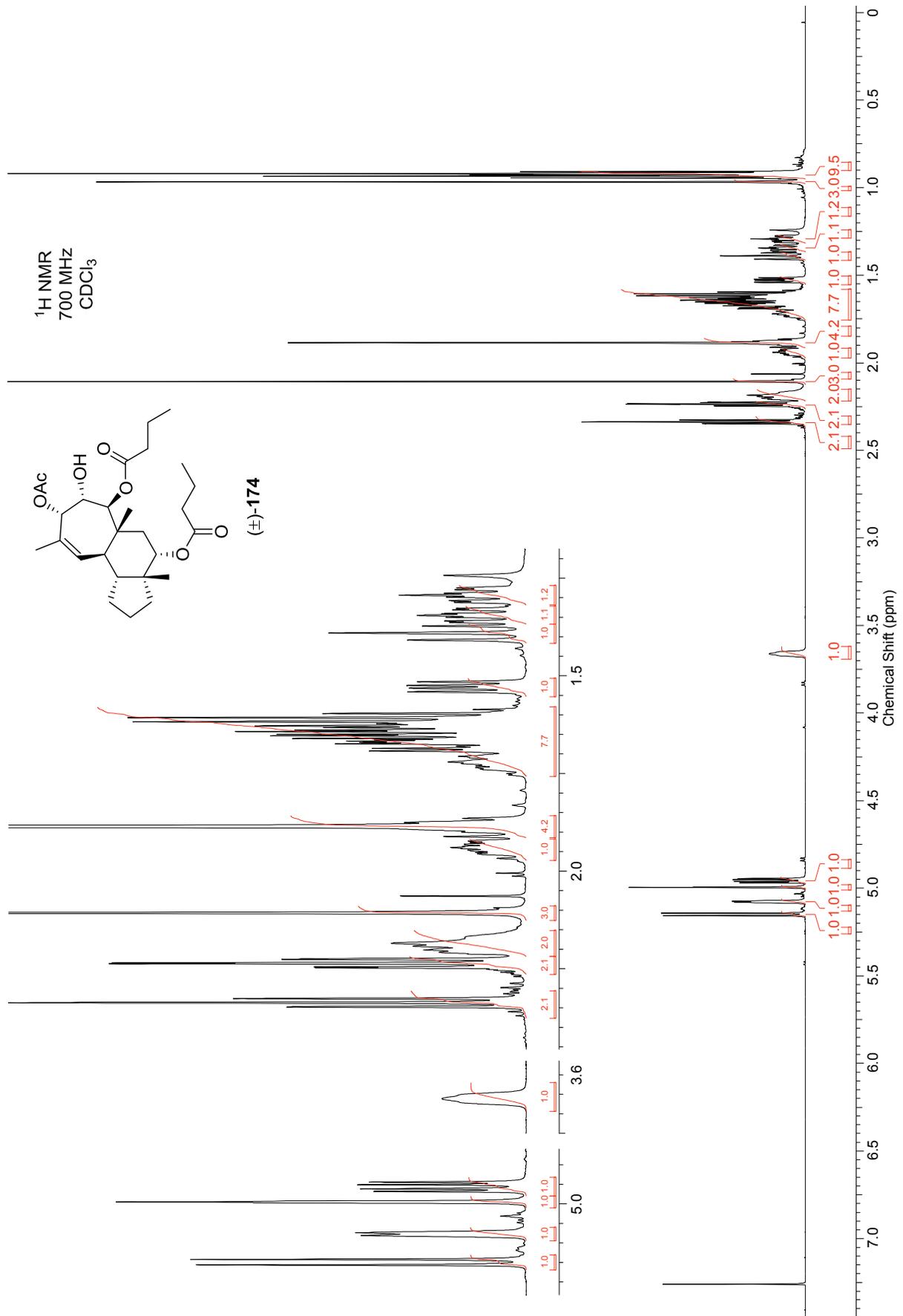
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**87** in CDCl_3 (700 MHz)



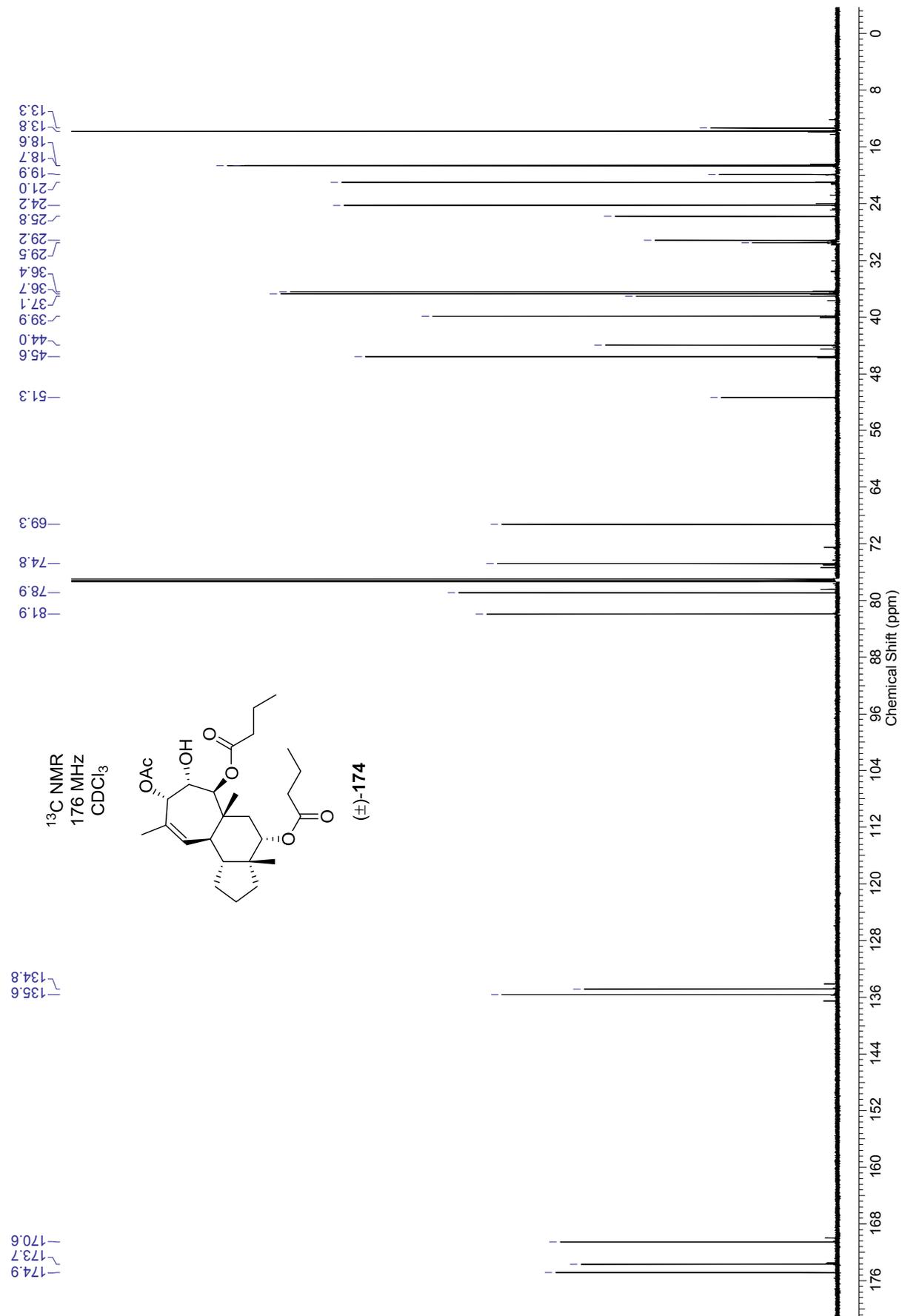
^1H COSY-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**87** in CDCl_3 (600 MHz)



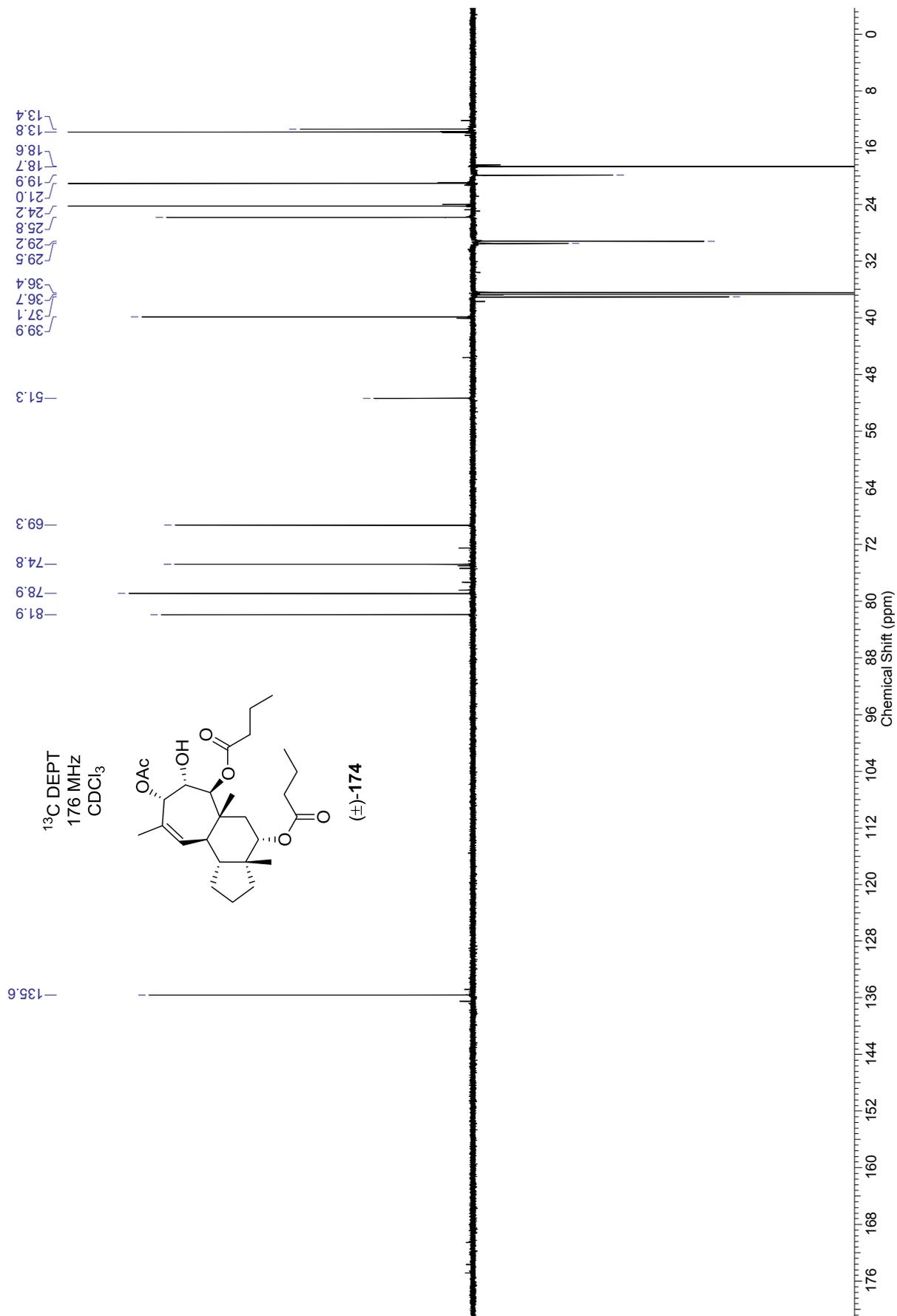
^1H NMR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**174** in CDCl_3 (700 MHz)



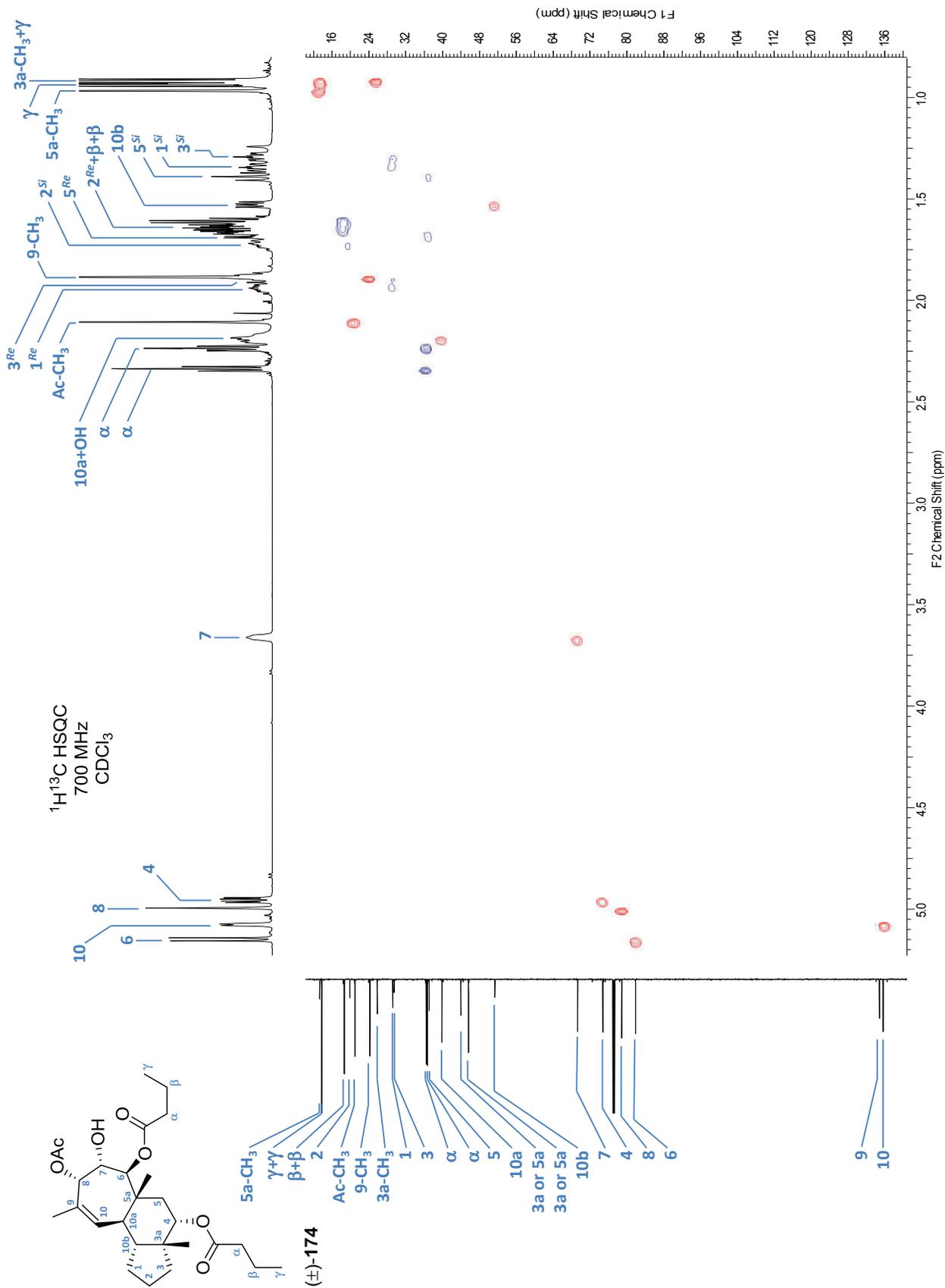
^{13}C NMR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**174** in CDCl_3 (176 MHz)



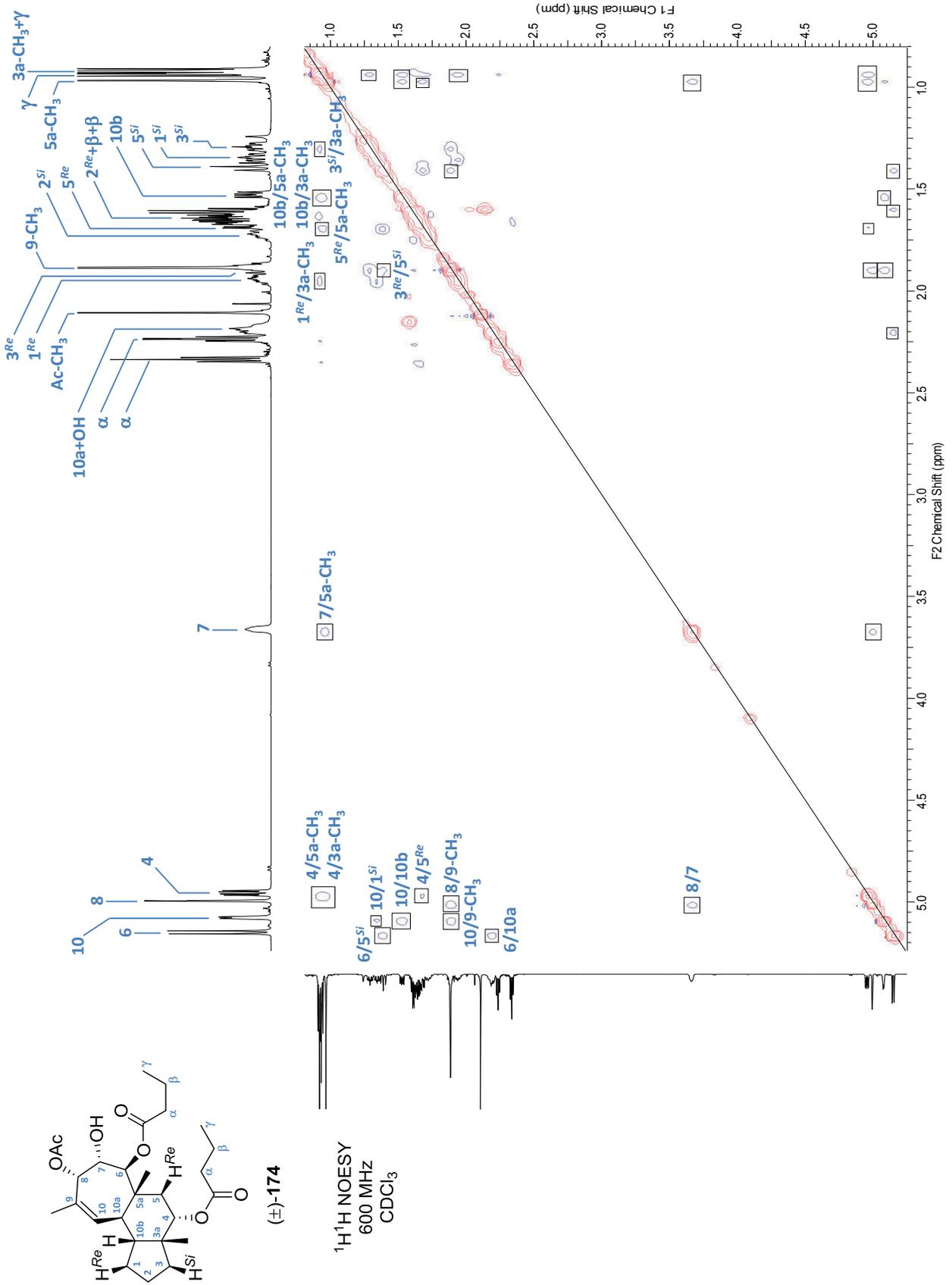
^{13}C DEPT-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**174** in CDCl_3 (176 MHz)



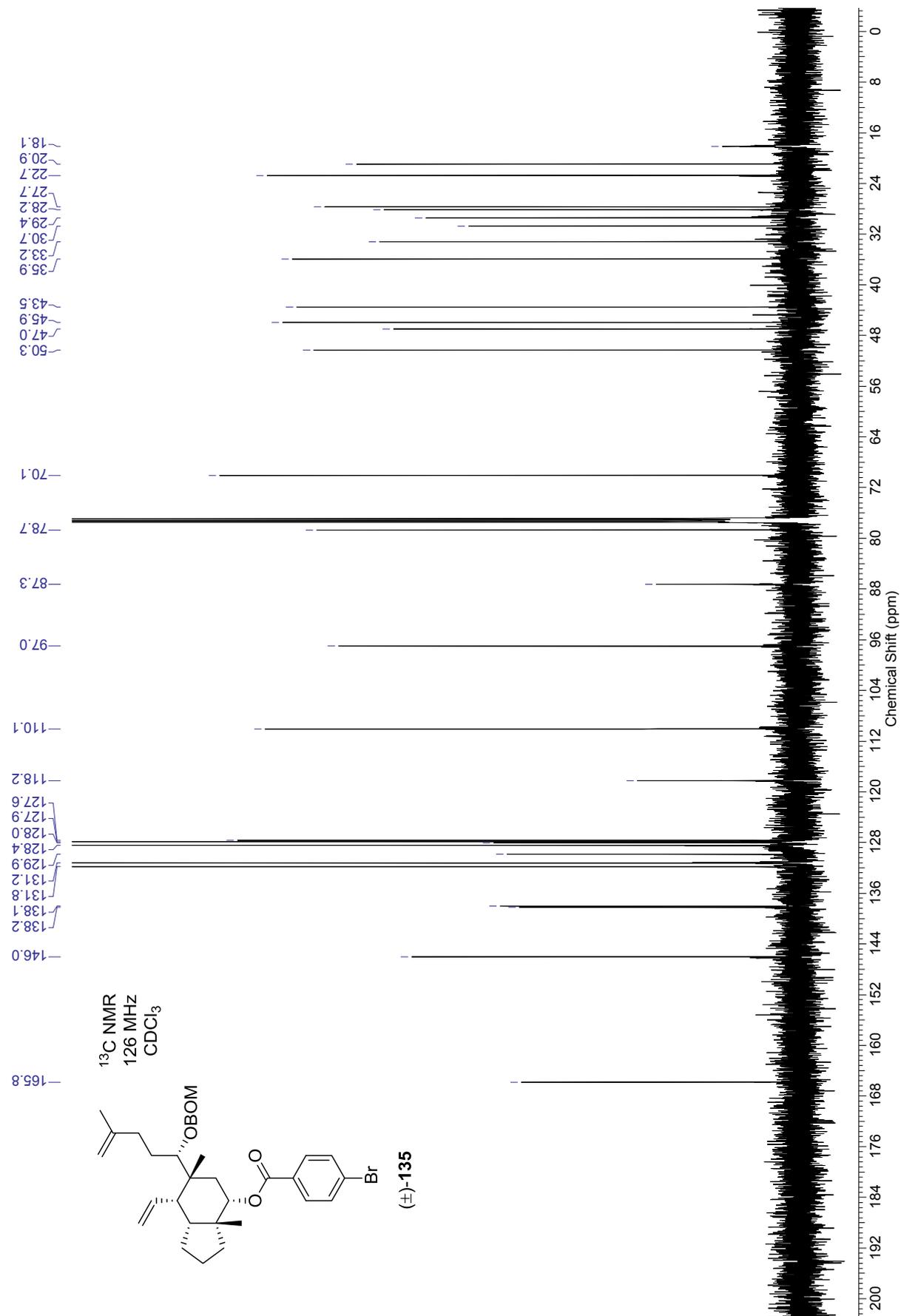
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**174** in CDCl_3 (700 MHz)



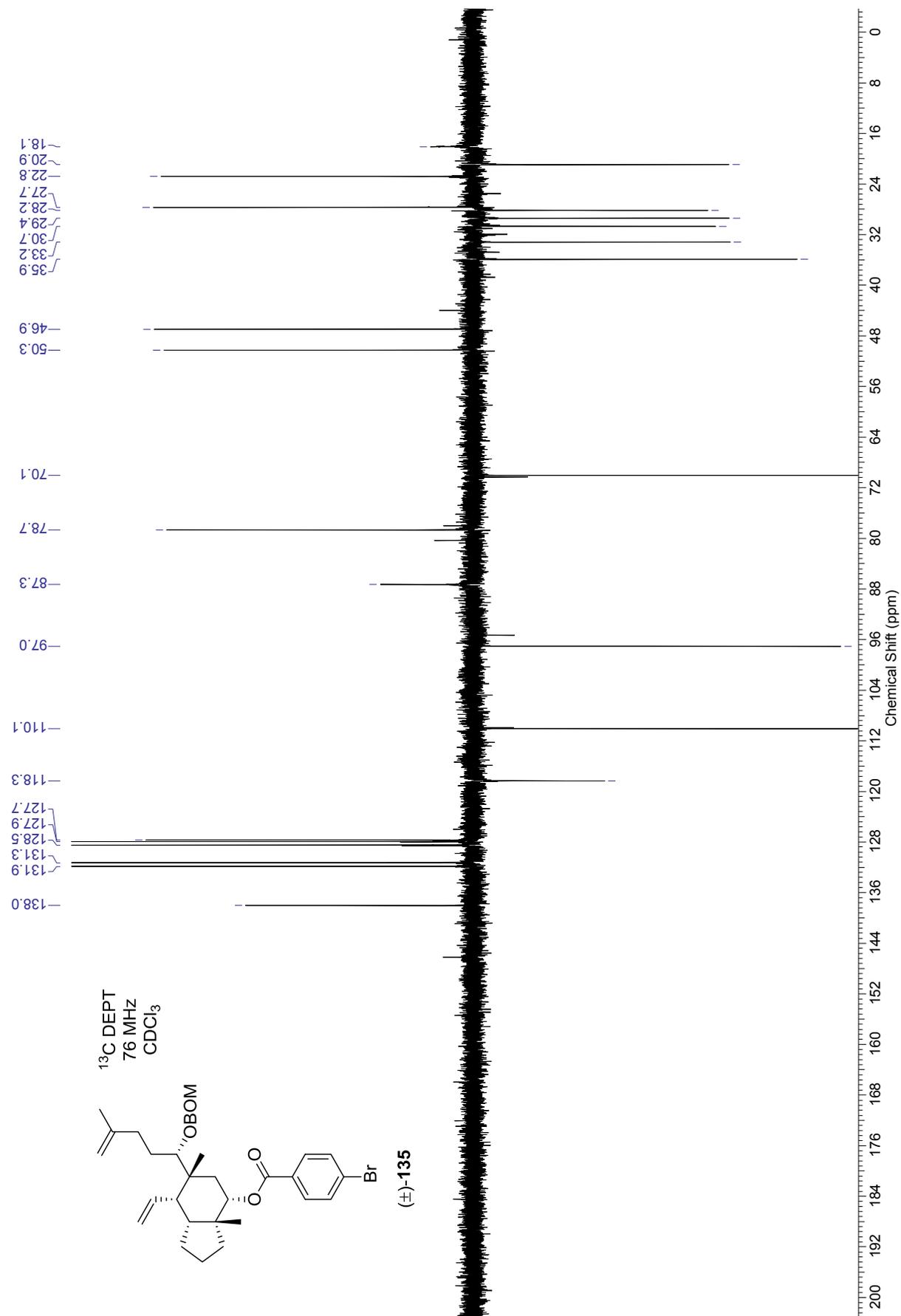
^1H NOESY-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-174 in CDCl_3 (600 MHz)



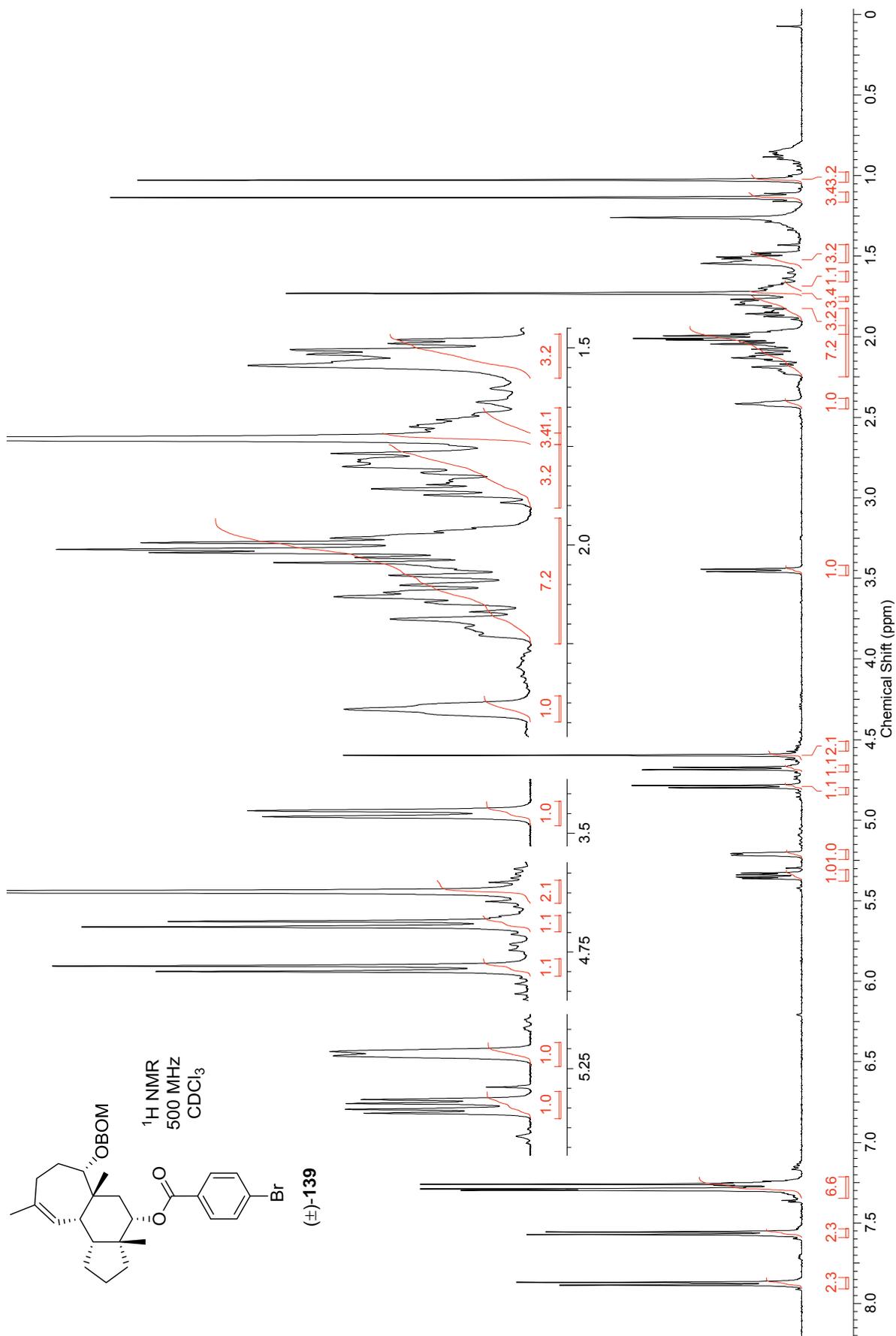
^{13}C NMR-Spektrum des Diens (\pm)-**135** in CDCl_3 (126 MHz)



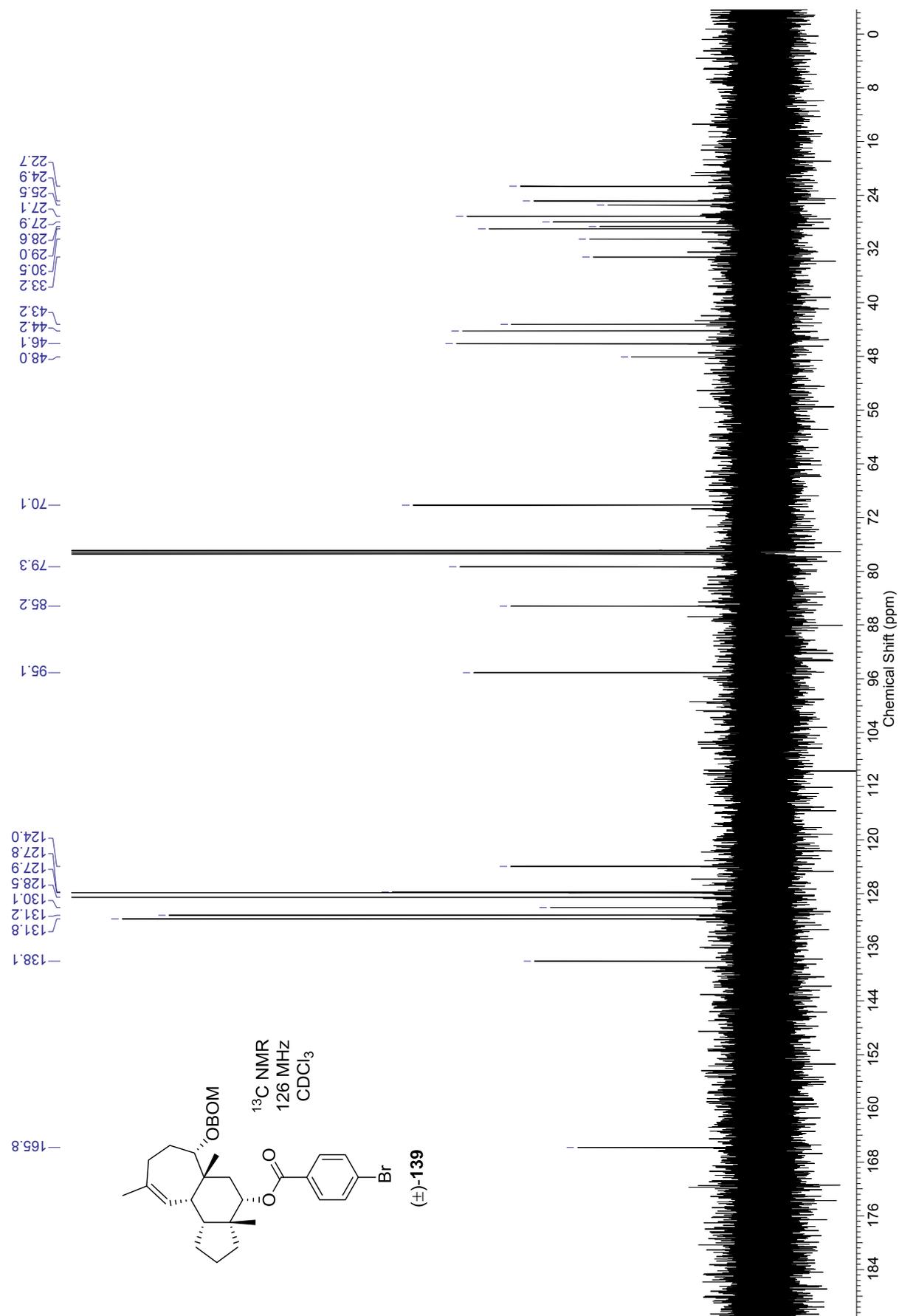
^{13}C DEPT-Spektrum des Diens (\pm)-135 in CDCl_3 (76 MHz)



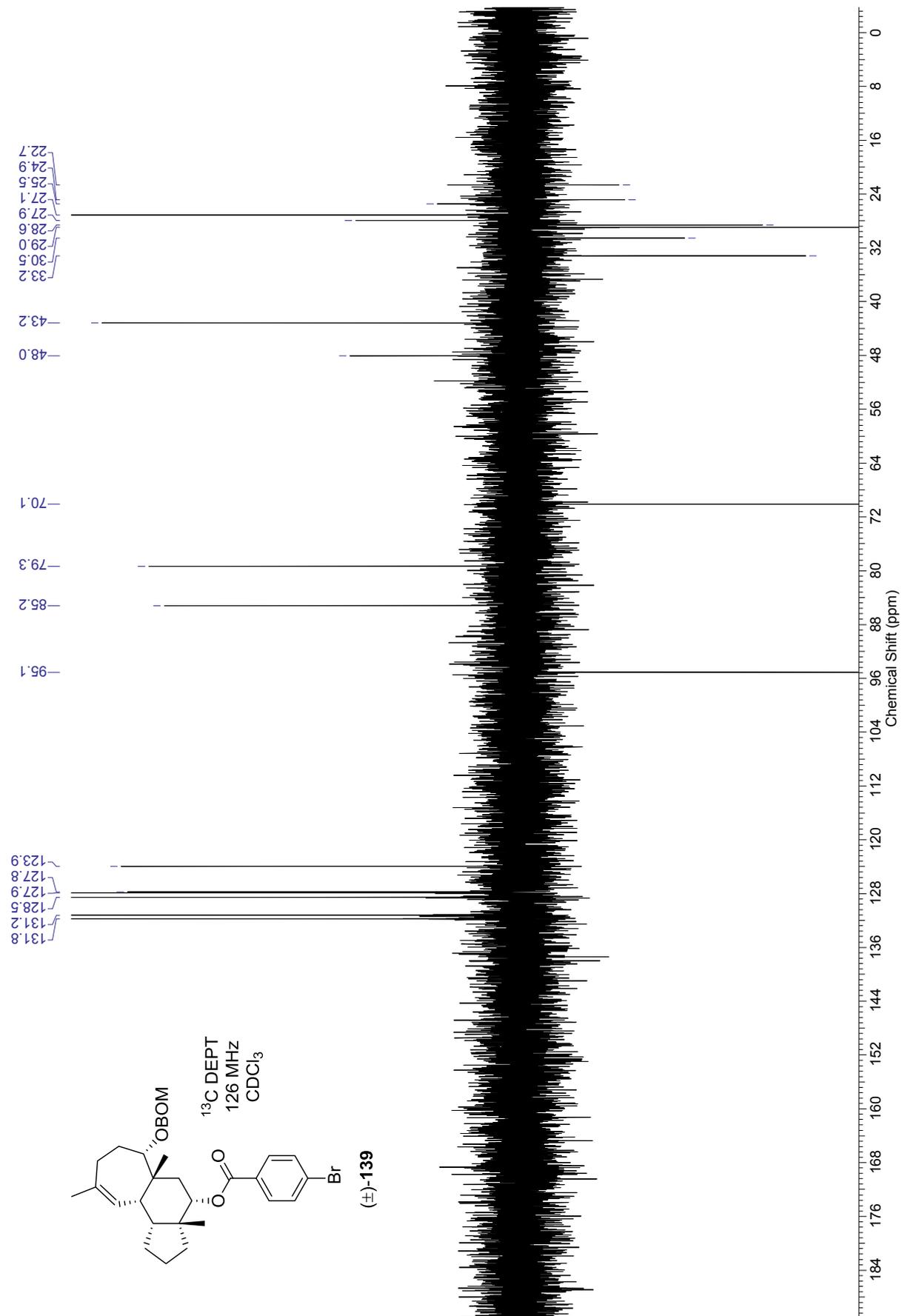
^1H NMR-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**139** in CDCl_3 (500 MHz)



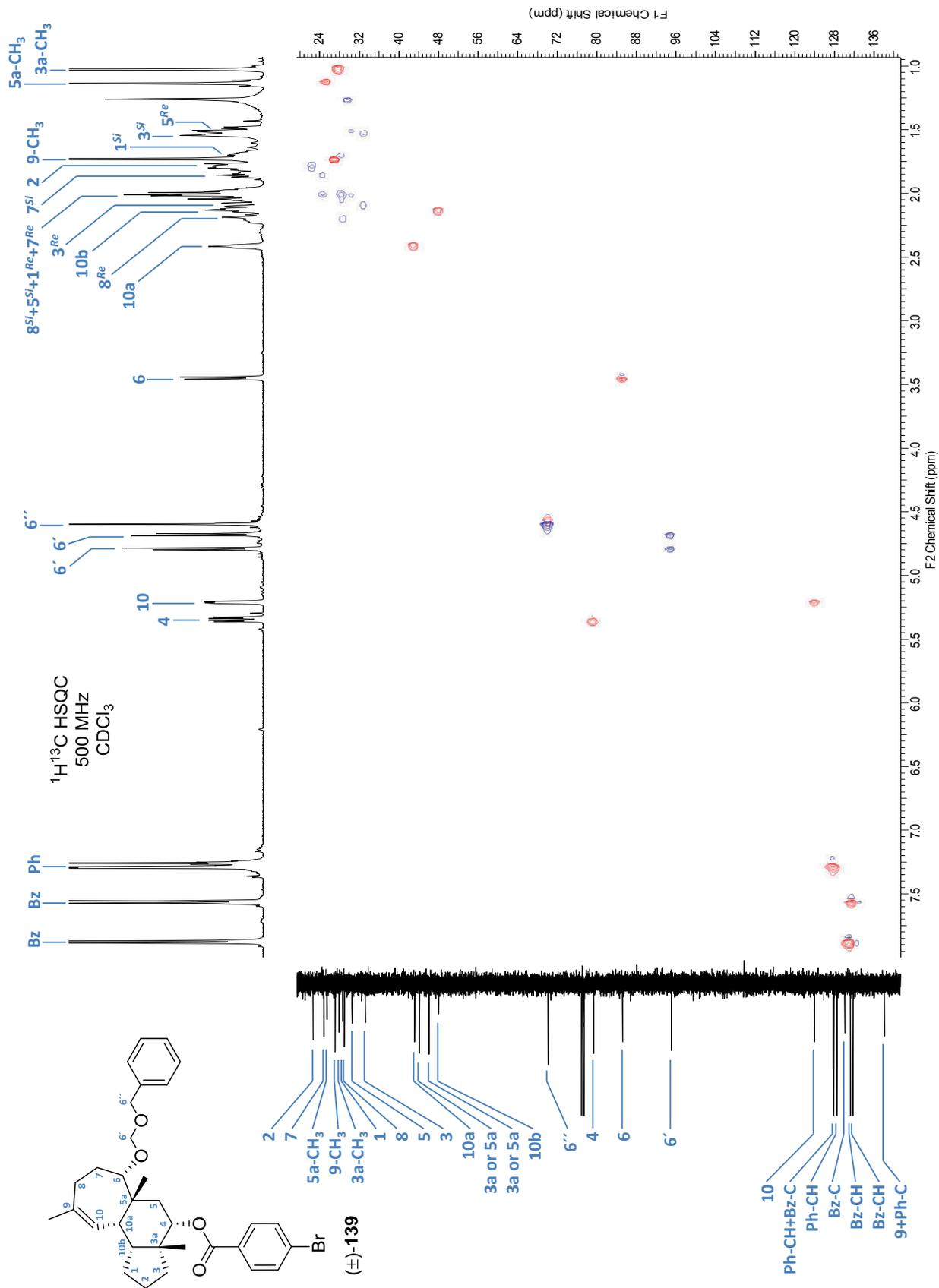
^{13}C NMR-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**139** in CDCl_3 (126 MHz)



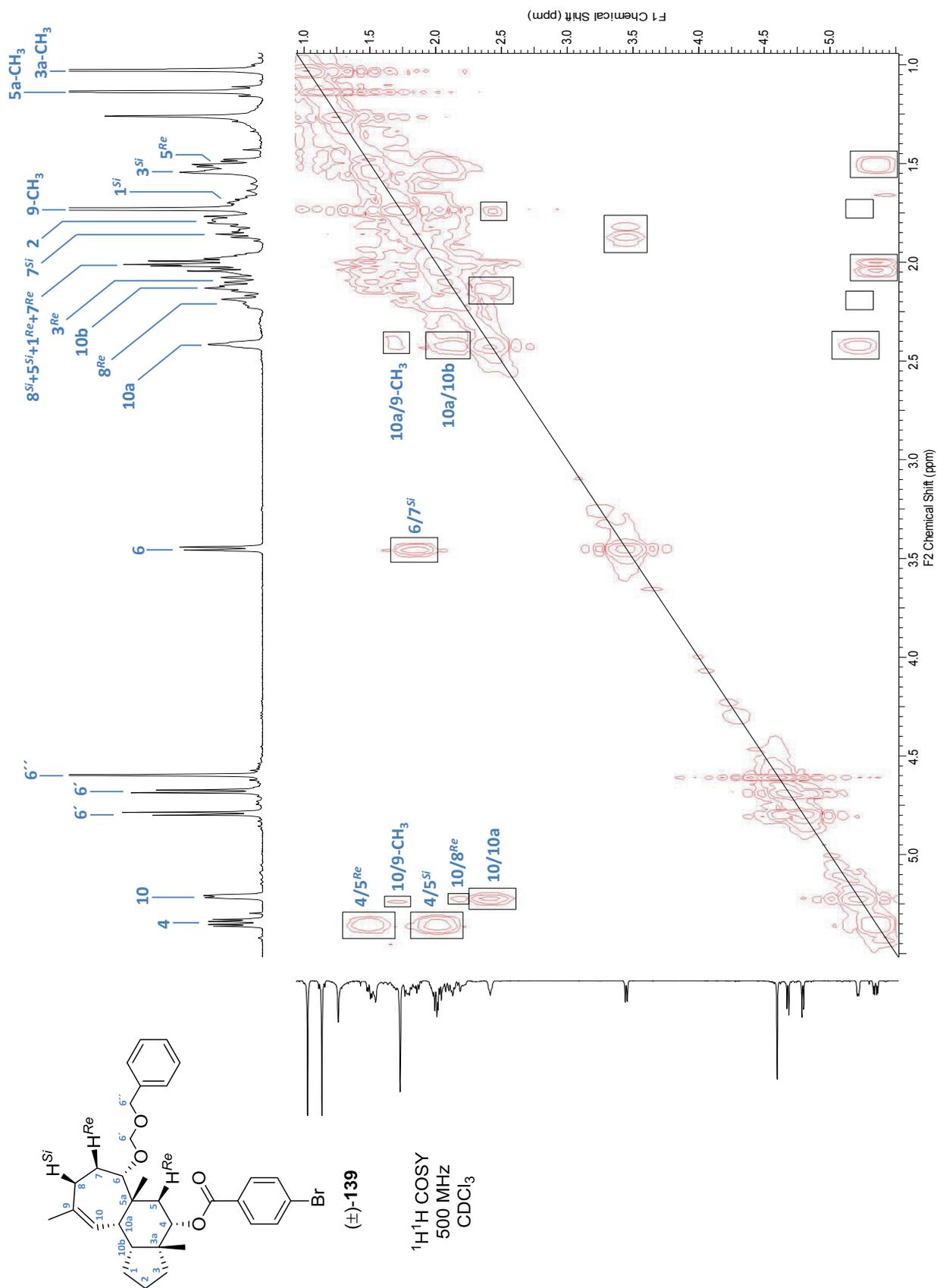
^{13}C DEPT-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**139** in CDCl_3 (126 MHz)



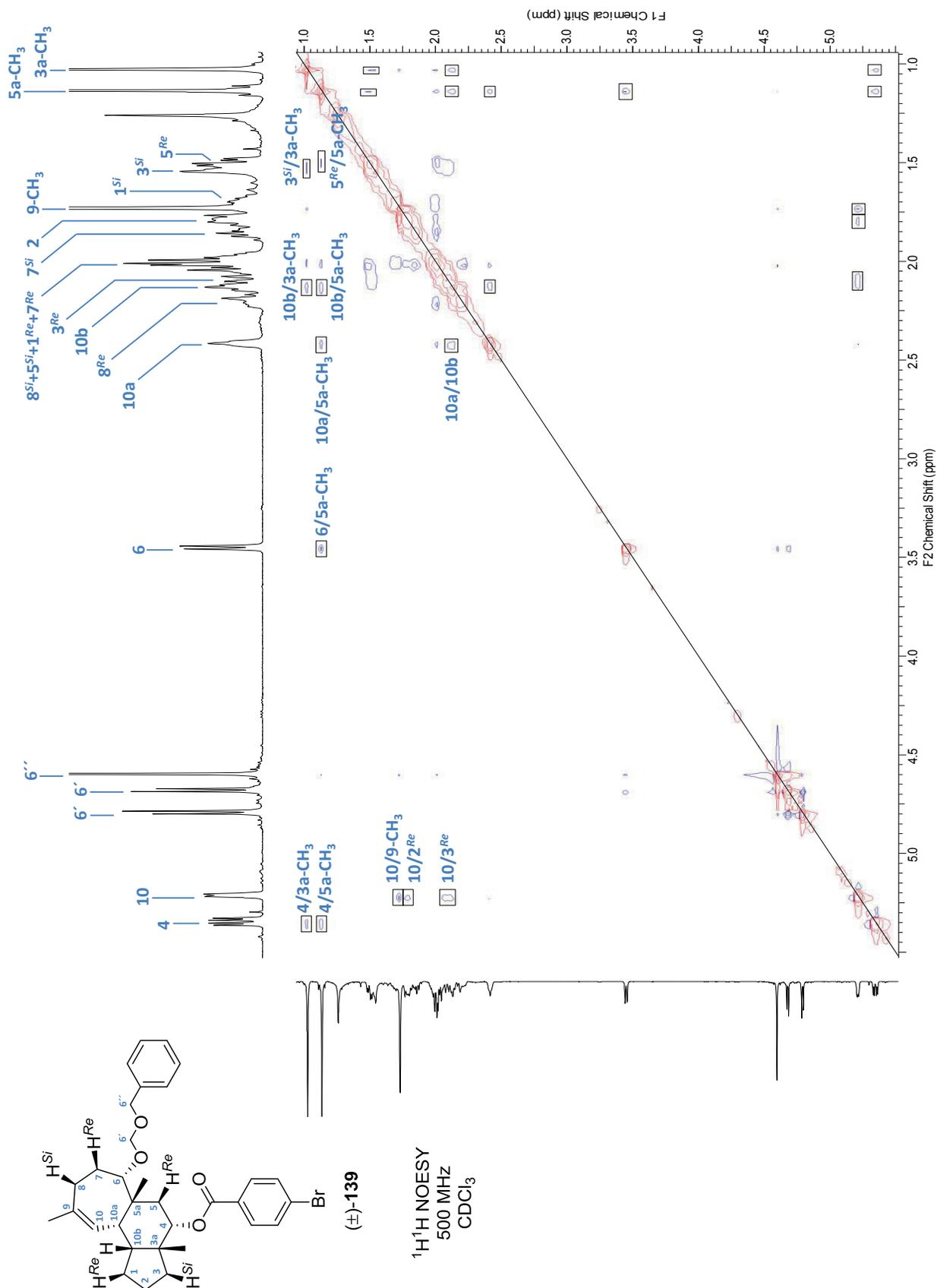
$^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**139** in CDCl_3 (500 MHz)



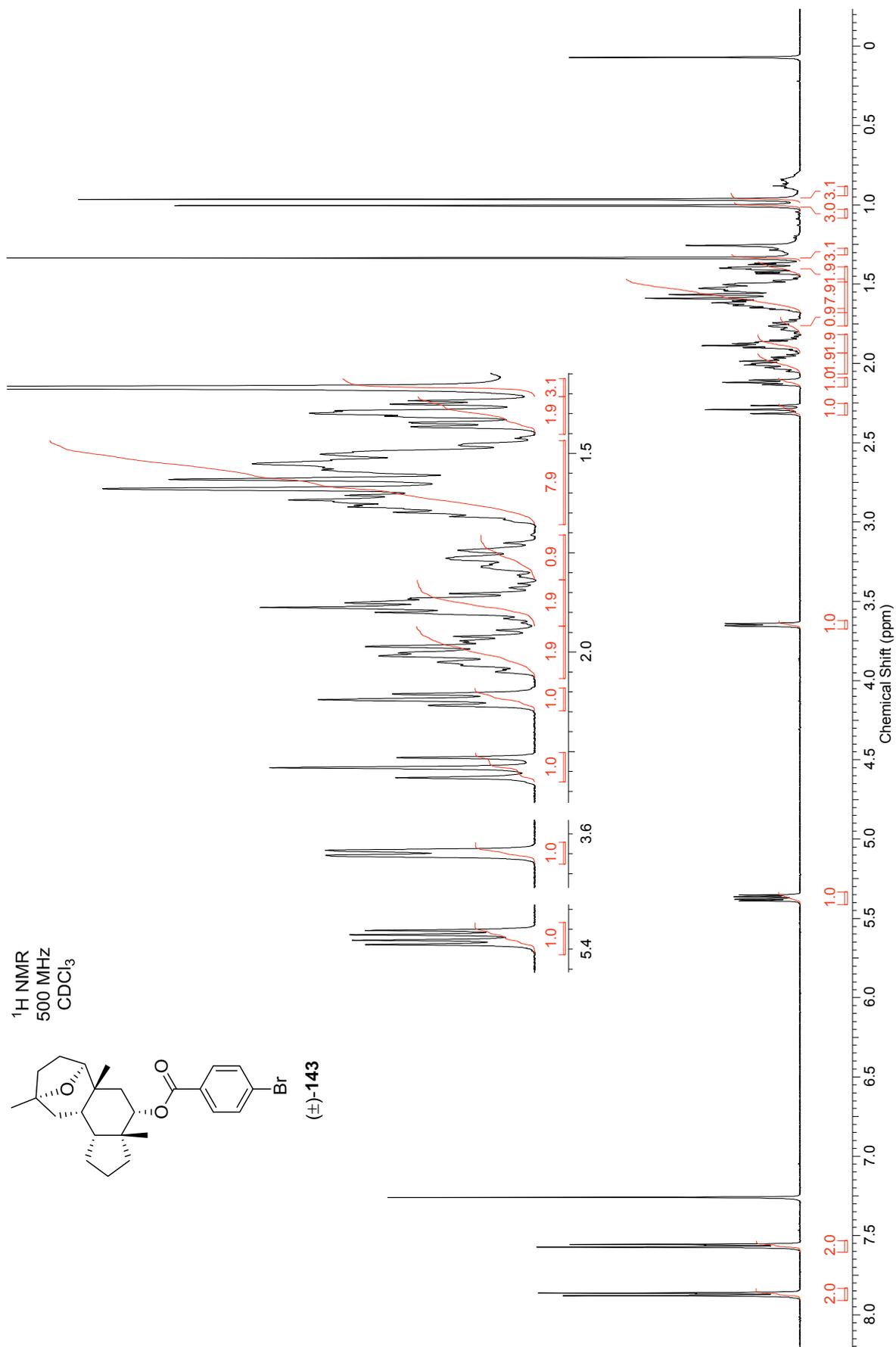
^1H COSY-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**139** in CDCl_3 (500 MHz)



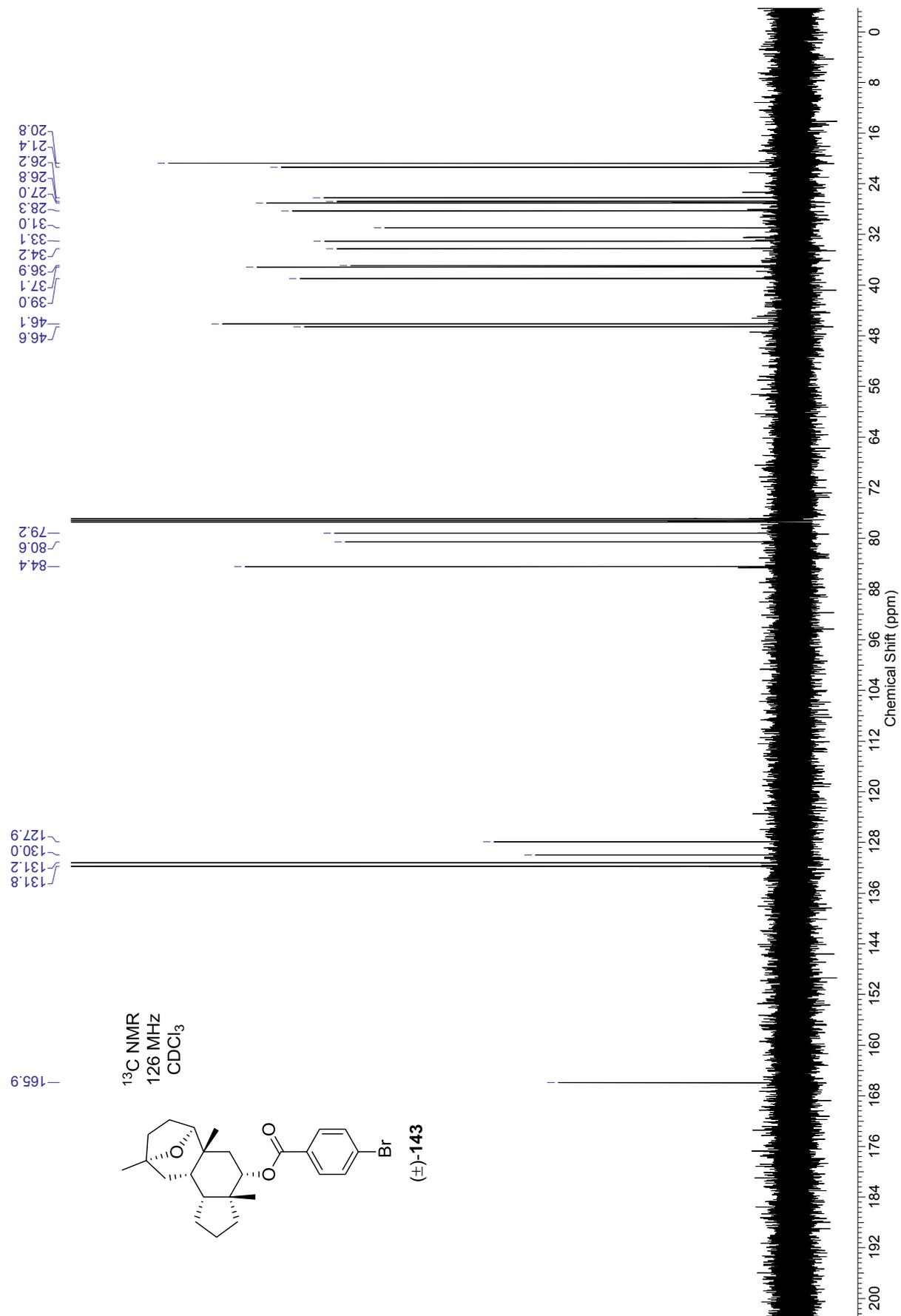
^1H NOESY-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (\pm)-**139** in CDCl_3 (500 MHz)



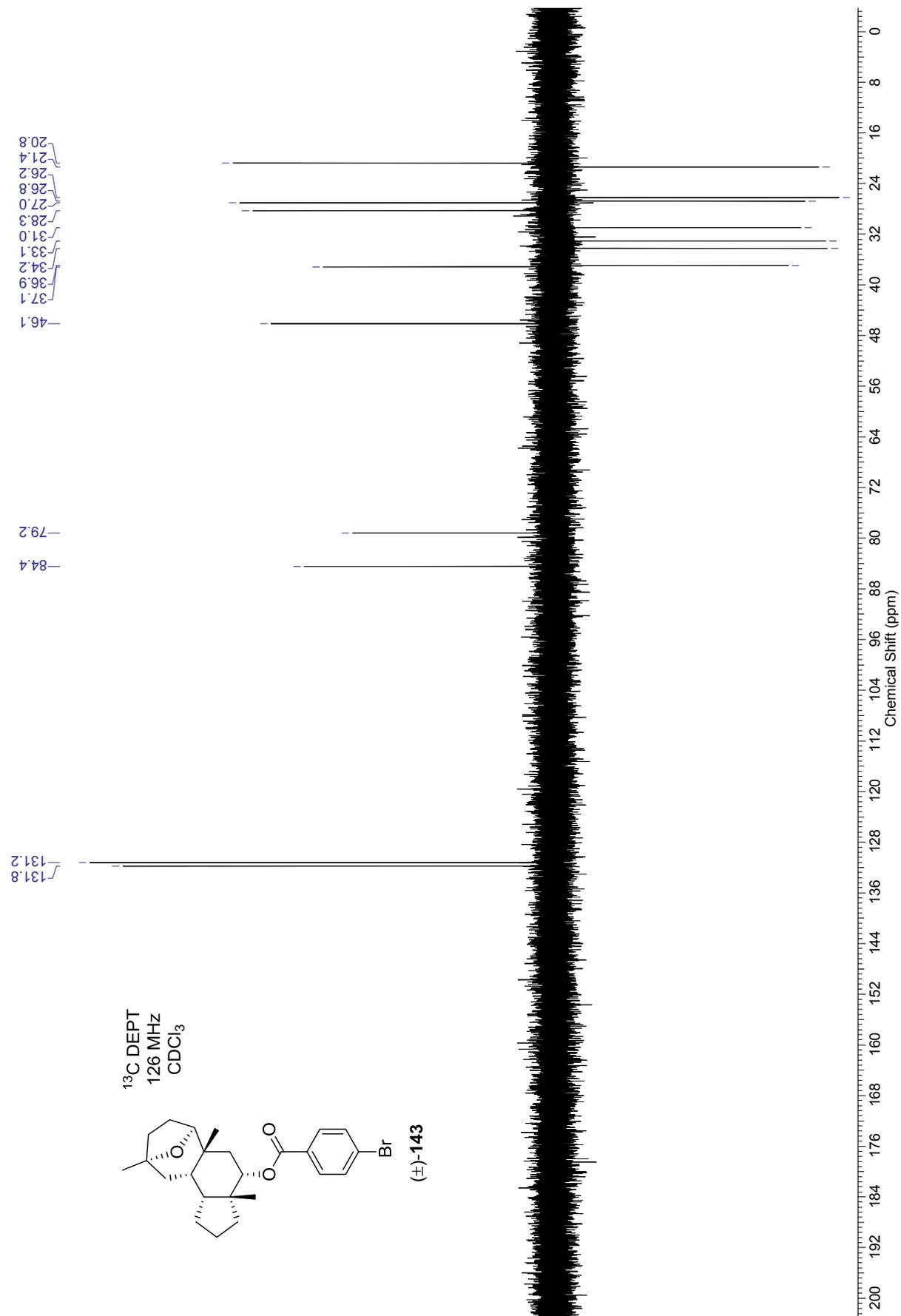
^1H NMR-Spektrum des Ethers (\pm)-**143** in CDCl_3 (500 MHz)



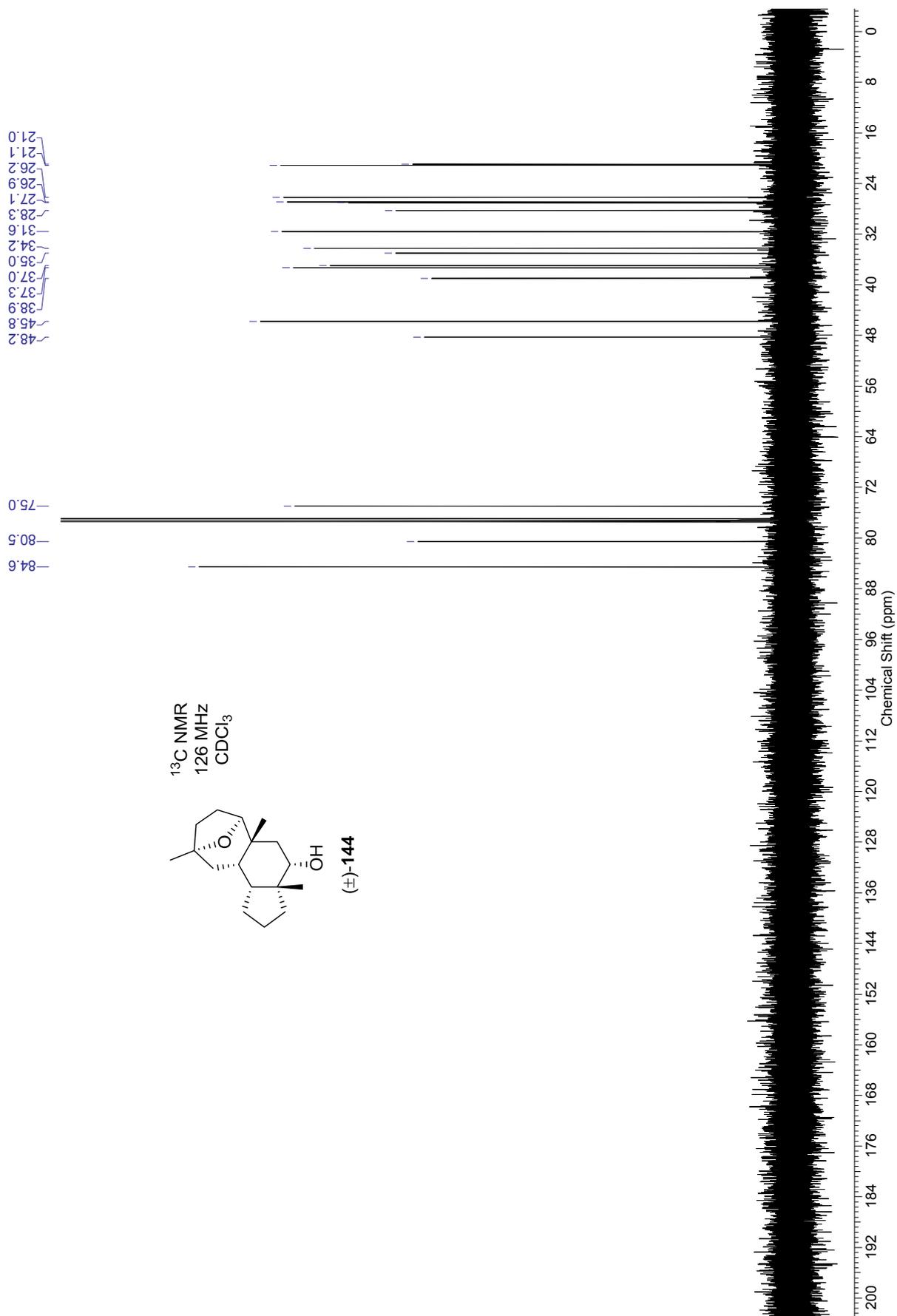
^{13}C NMR-Spektrum des Ethers (\pm)-**143** in CDCl_3 (126 MHz)



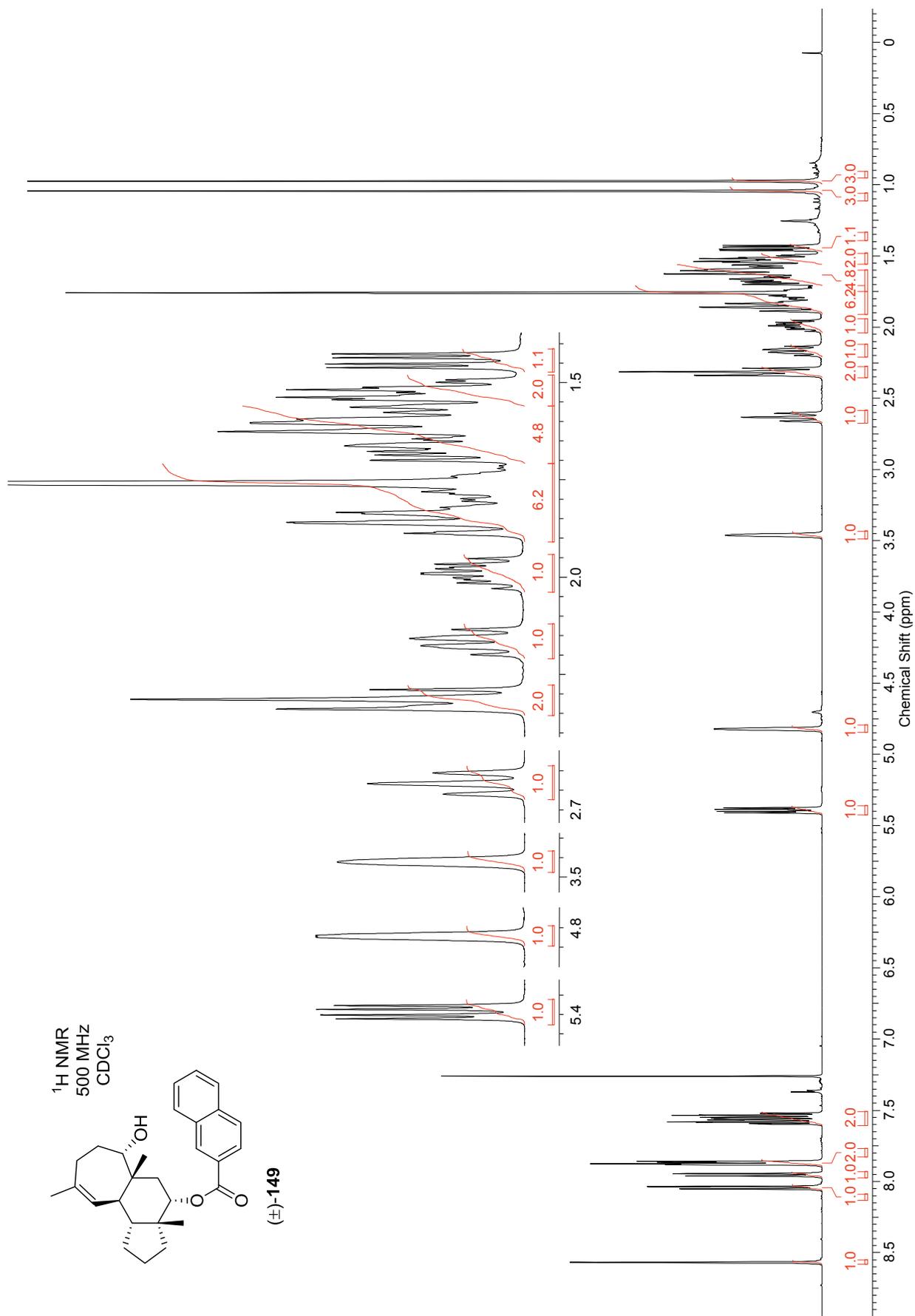
^{13}C DEPT-Spektrum des Ethers (\pm)-**143** in CDCl_3 (126 MHz)



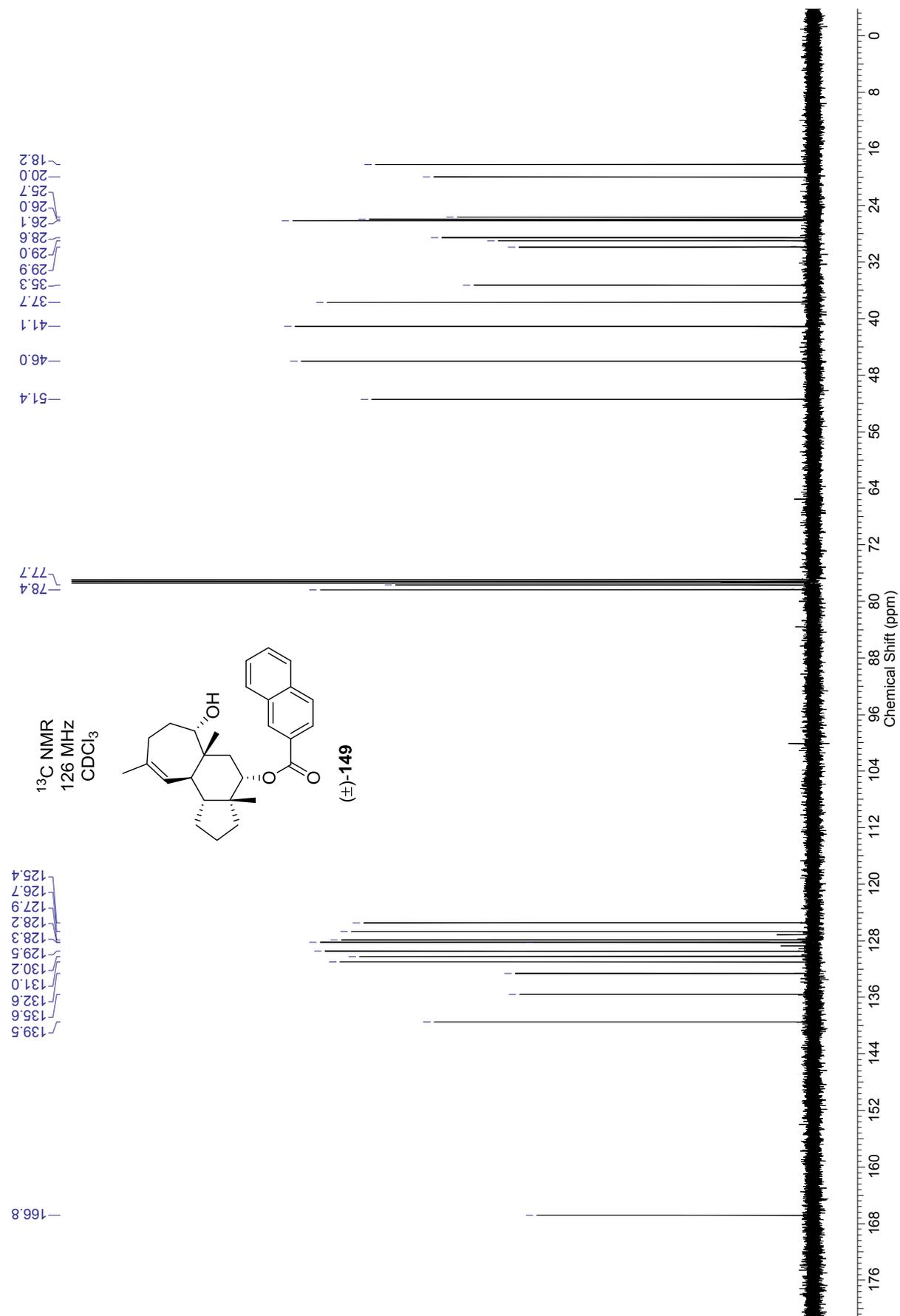
^{13}C NMR-Spektrum des Alkohols (\pm)-144 in CDCl_3 (126 MHz)



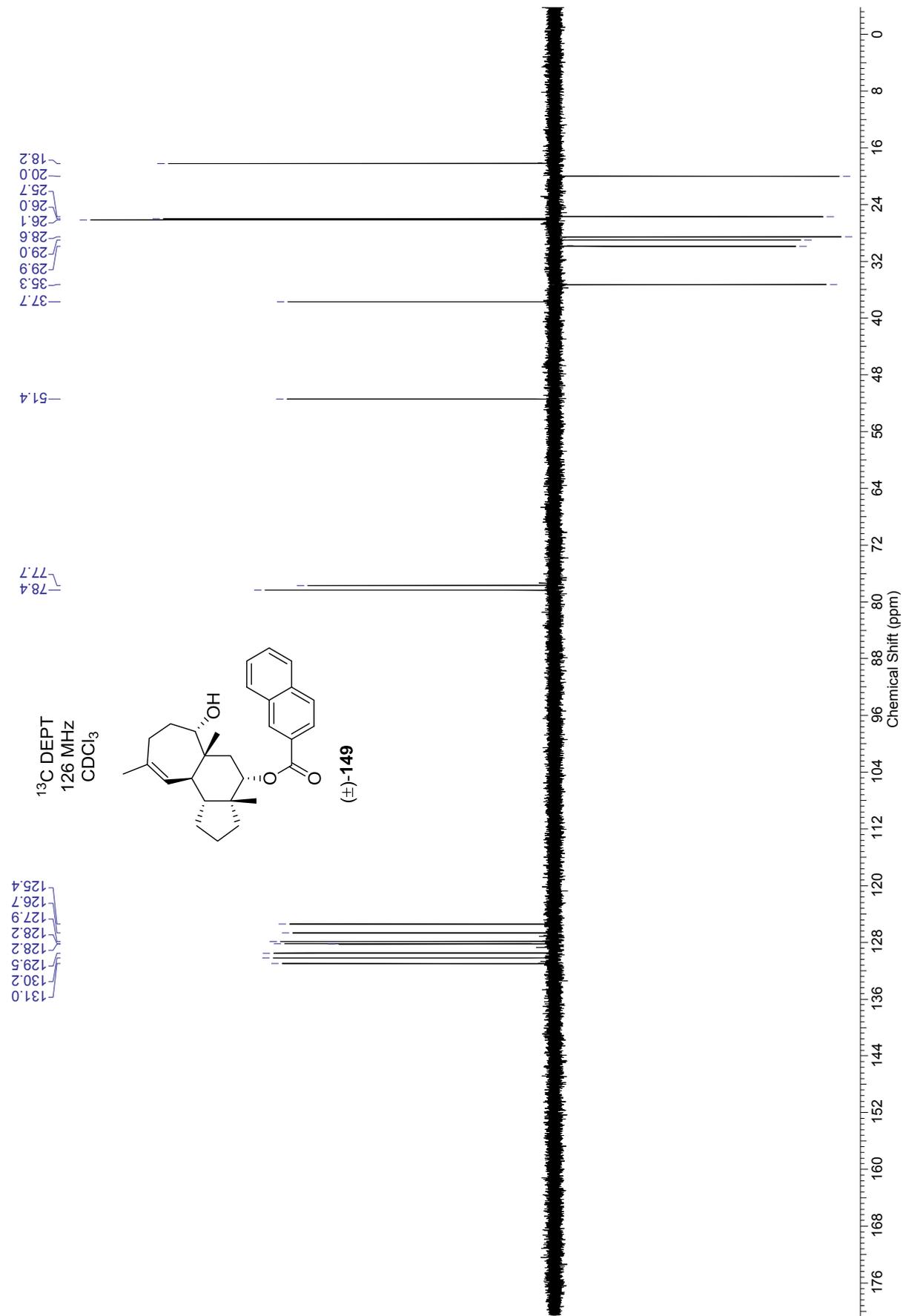
^1H NMR-Spektrum des Naphthoats (\pm)-149 in CDCl_3 (500 MHz)



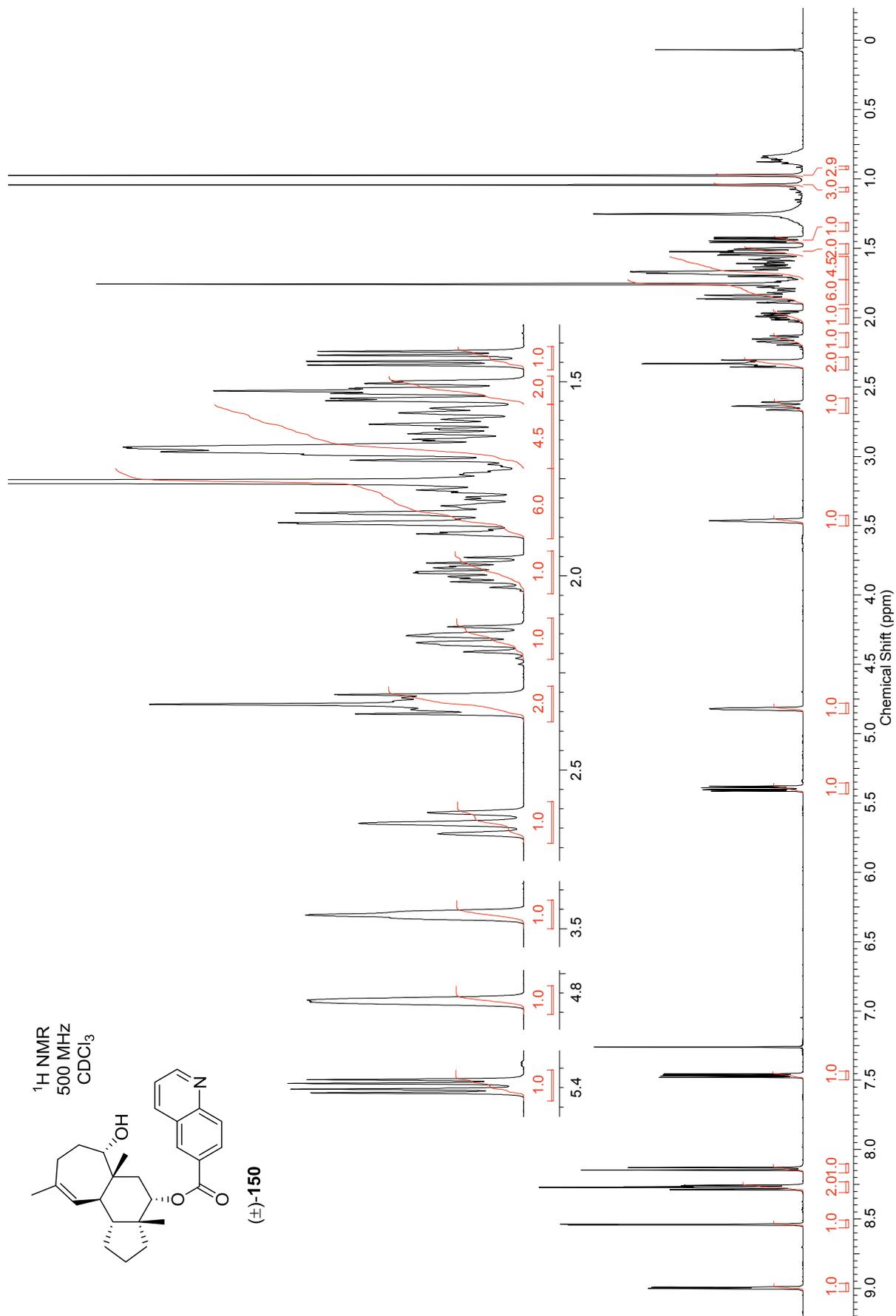
^{13}C NMR-Spektrum des Naphthoats (\pm)-**149** in CDCl_3 (126 MHz)



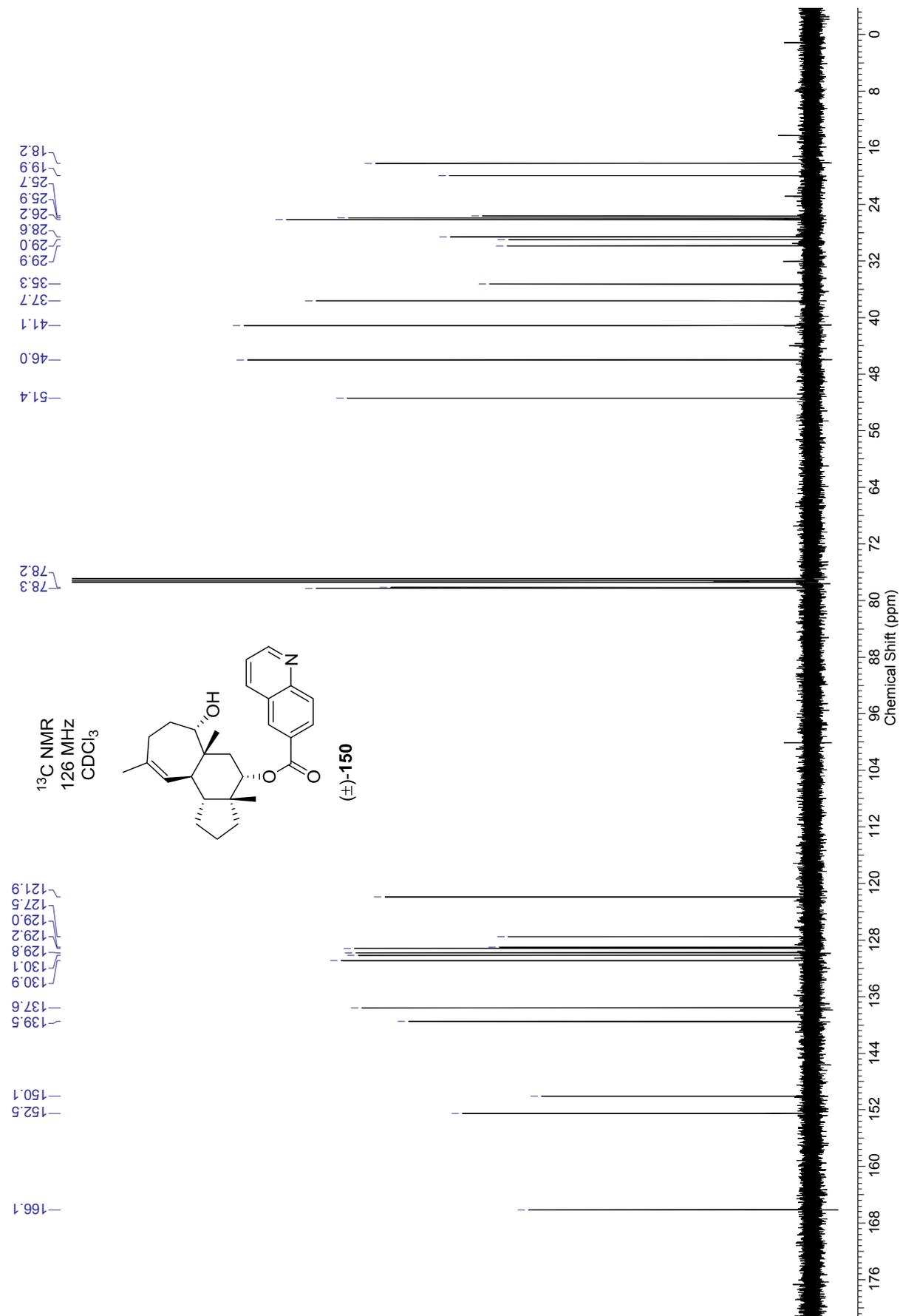
^{13}C DEPT-Spektrum des Naphthoats (\pm)-149 in CDCl_3 (126 MHz)



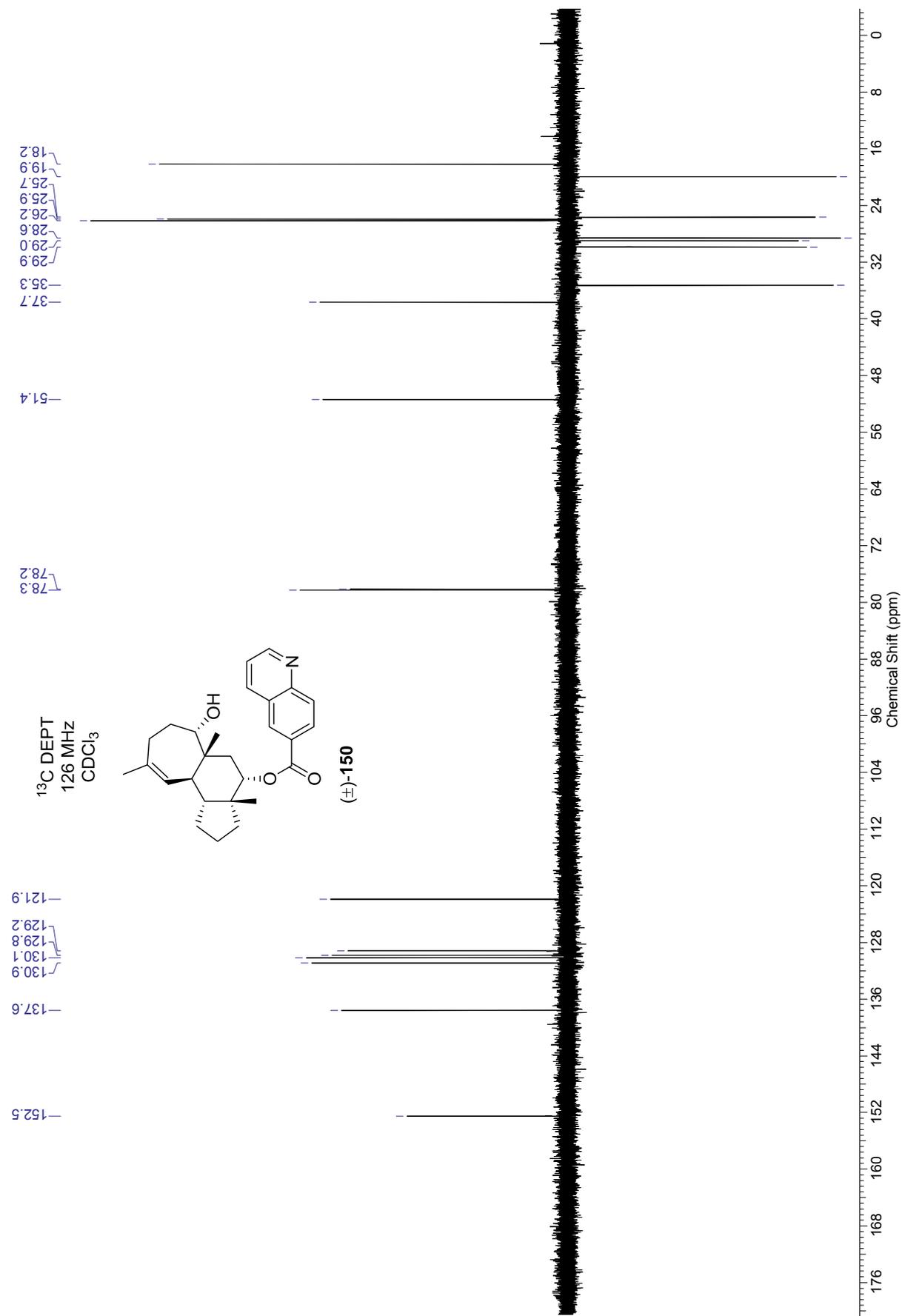
^1H NMR-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-**150** in CDCl_3 (500 MHz)



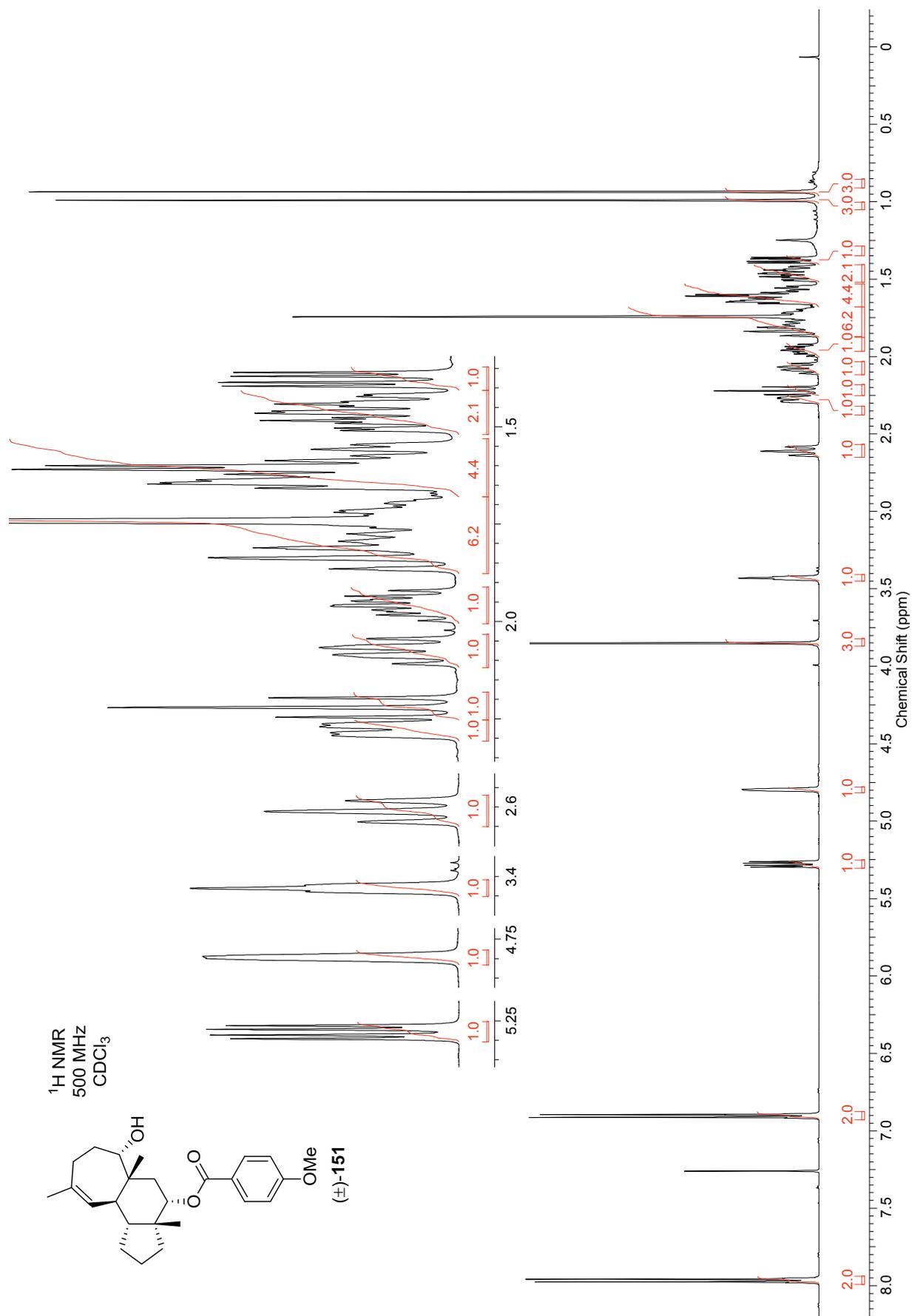
^{13}C NMR-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-**150** in CDCl_3 (126 MHz)



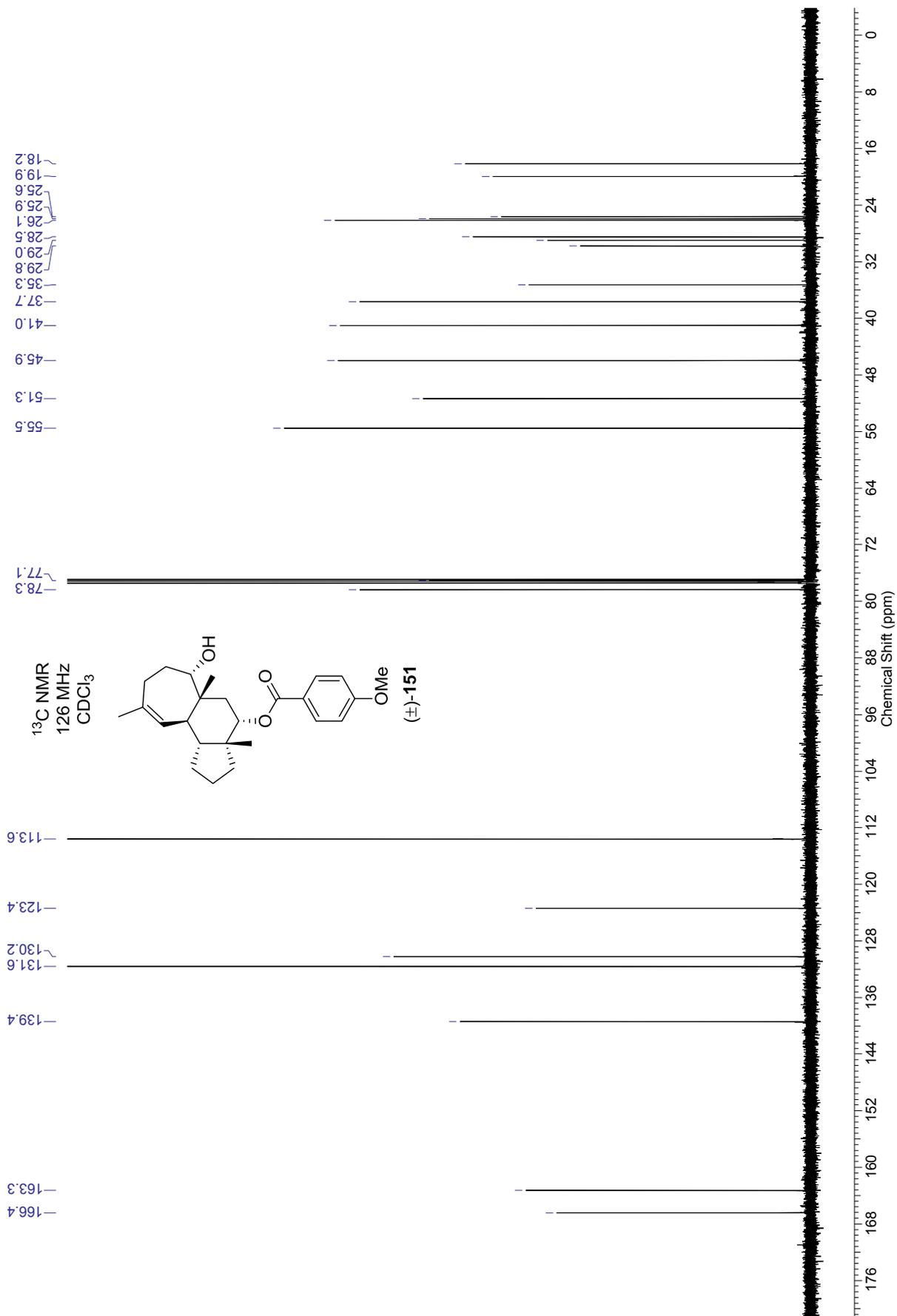
^{13}C DEPT-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-**150** in CDCl_3 (126 MHz)



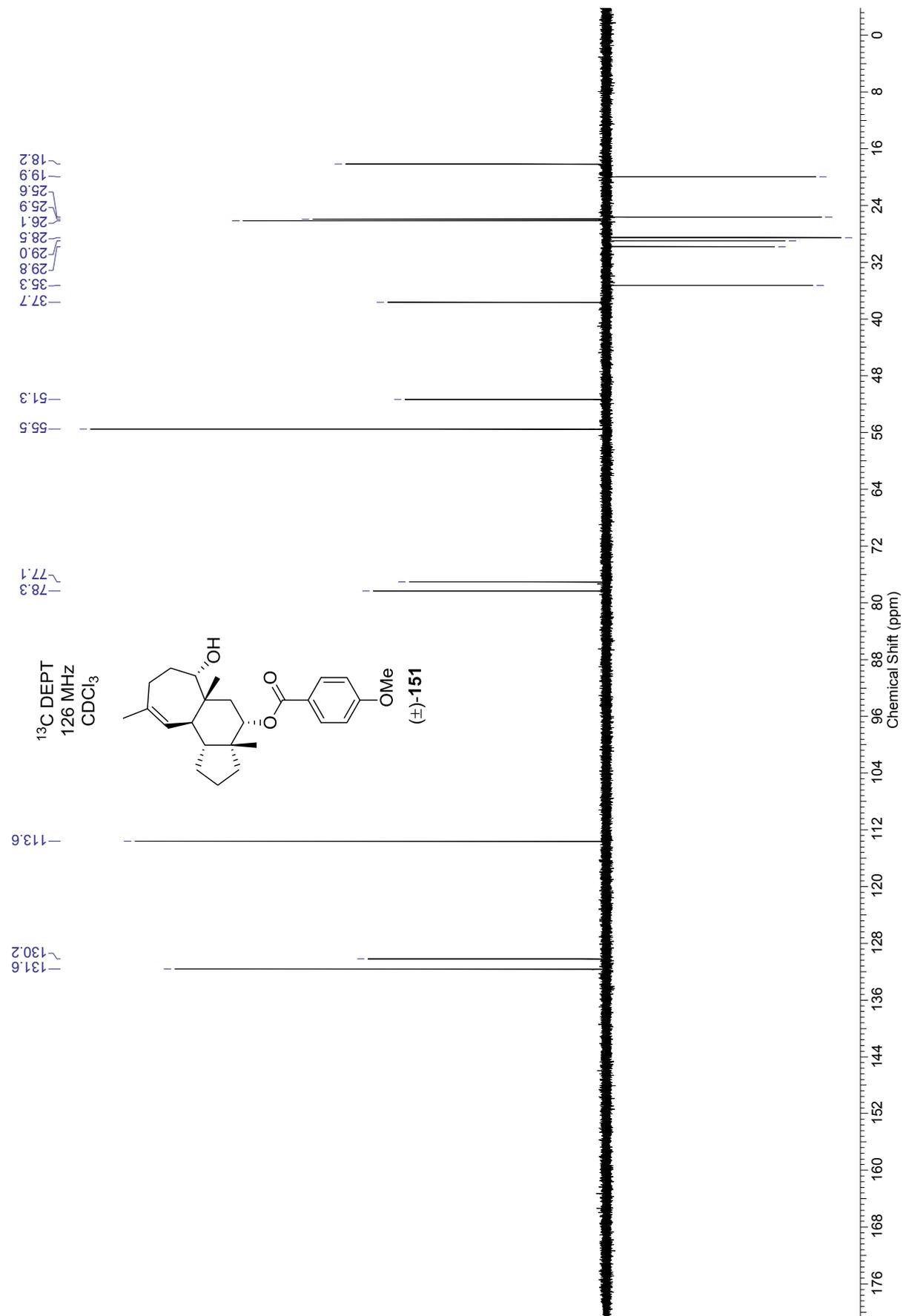
^1H NMR-Spektrum des Methoxybenzoats (\pm)-**151** in CDCl_3 (500 MHz)



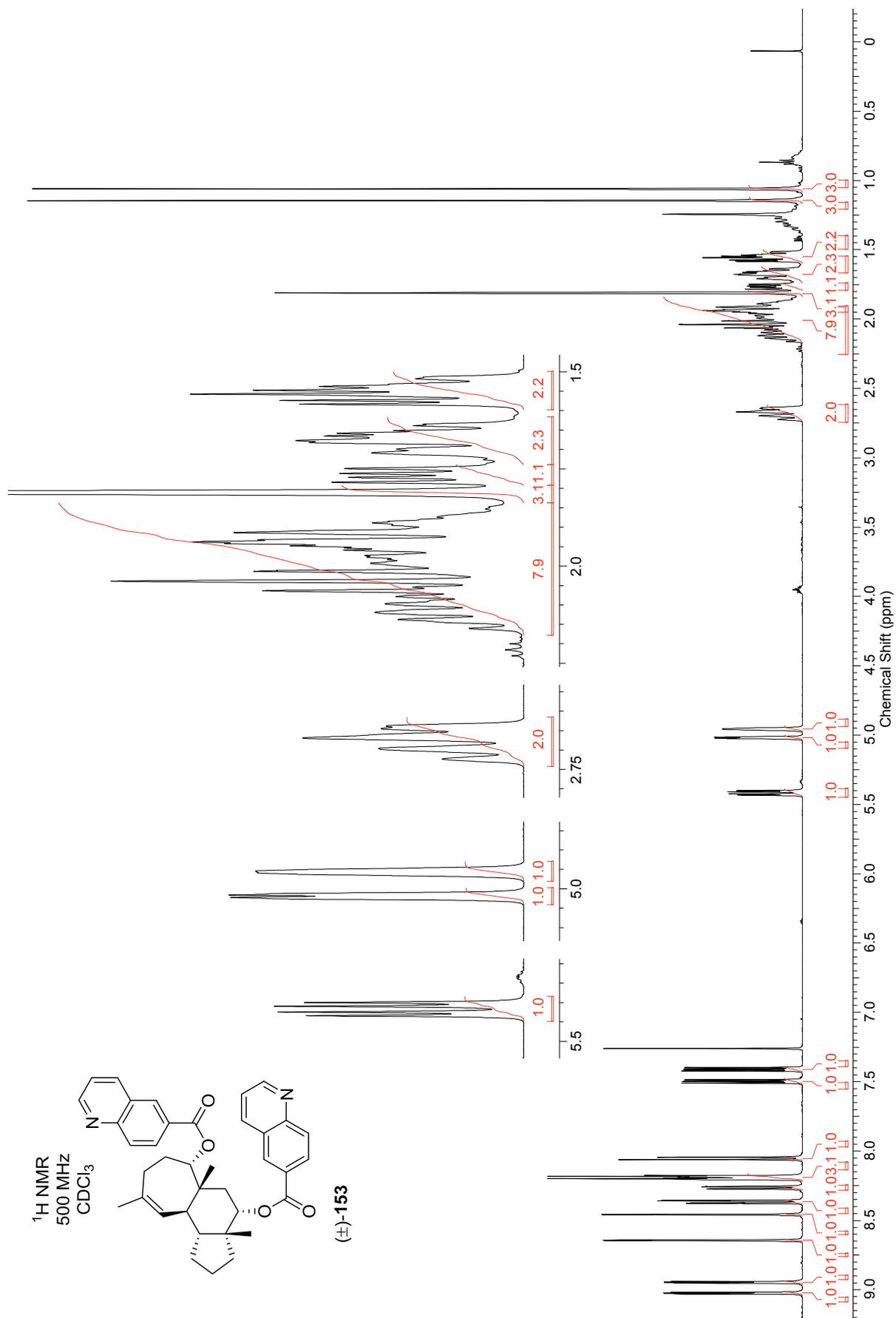
^{13}C NMR-Spektrum des Methoxybenzoats (\pm)-**151** in CDCl_3 (126 MHz)



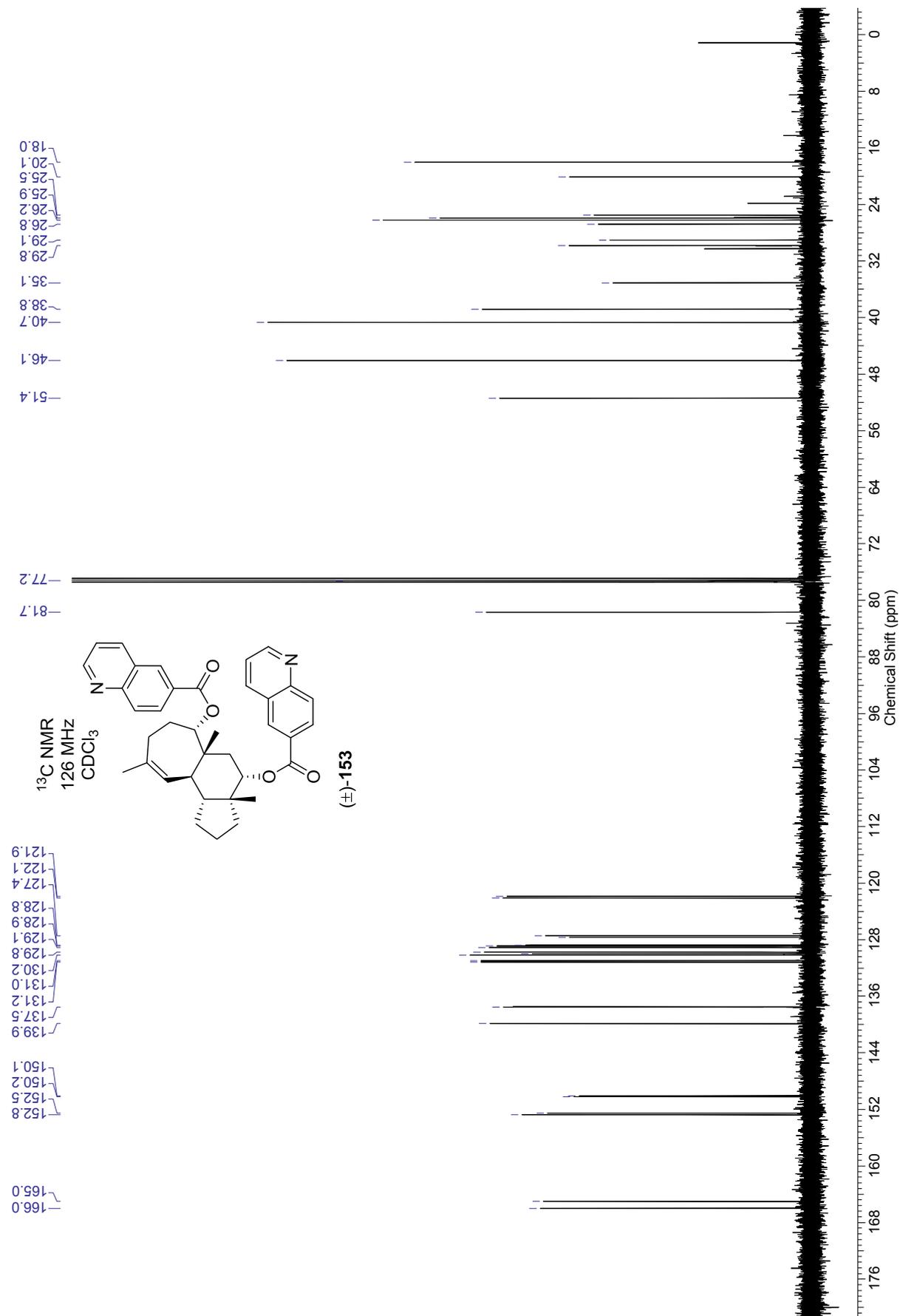
^{13}C DEPT-Spektrum des Methoxybenzoats (\pm)-**151** in CDCl_3 (126 MHz)



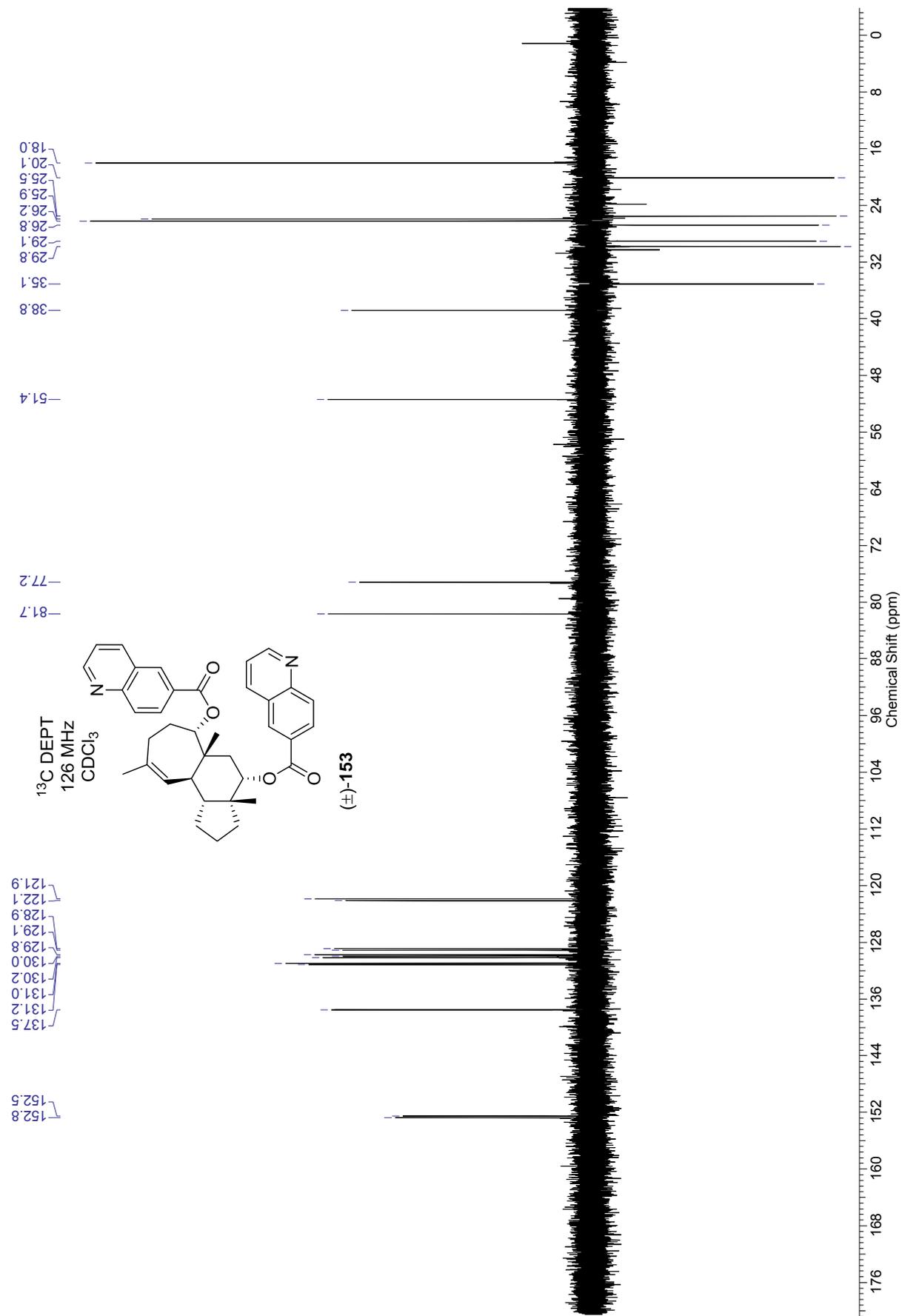
^1H NMR-Spektrum des Bis-Chinolincarboxylats (\pm)-**153** in CDCl_3 (500 MHz)



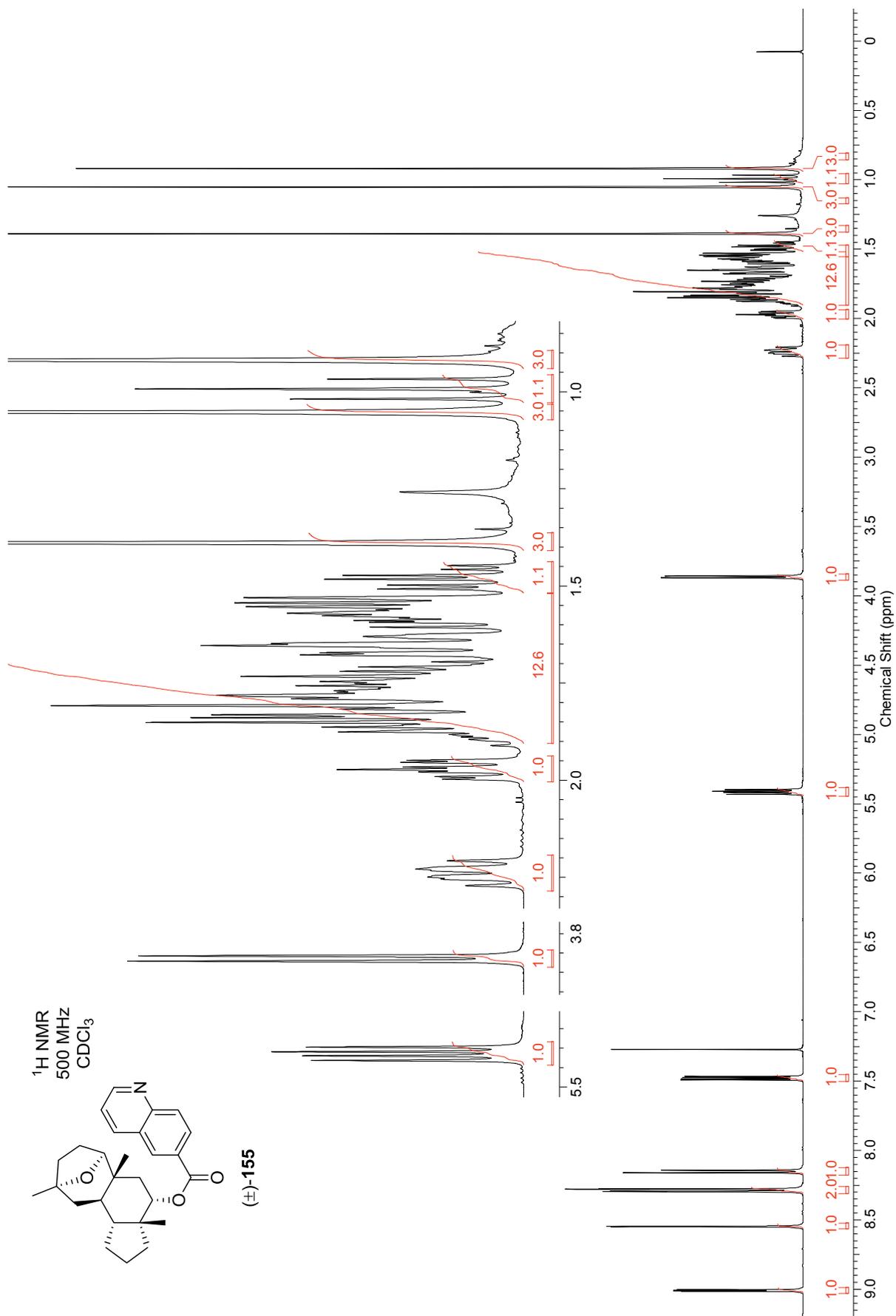
^{13}C NMR-Spektrum des Bis-Chinolincarboxylats (\pm)-**153** in CDCl_3 (126 MHz)



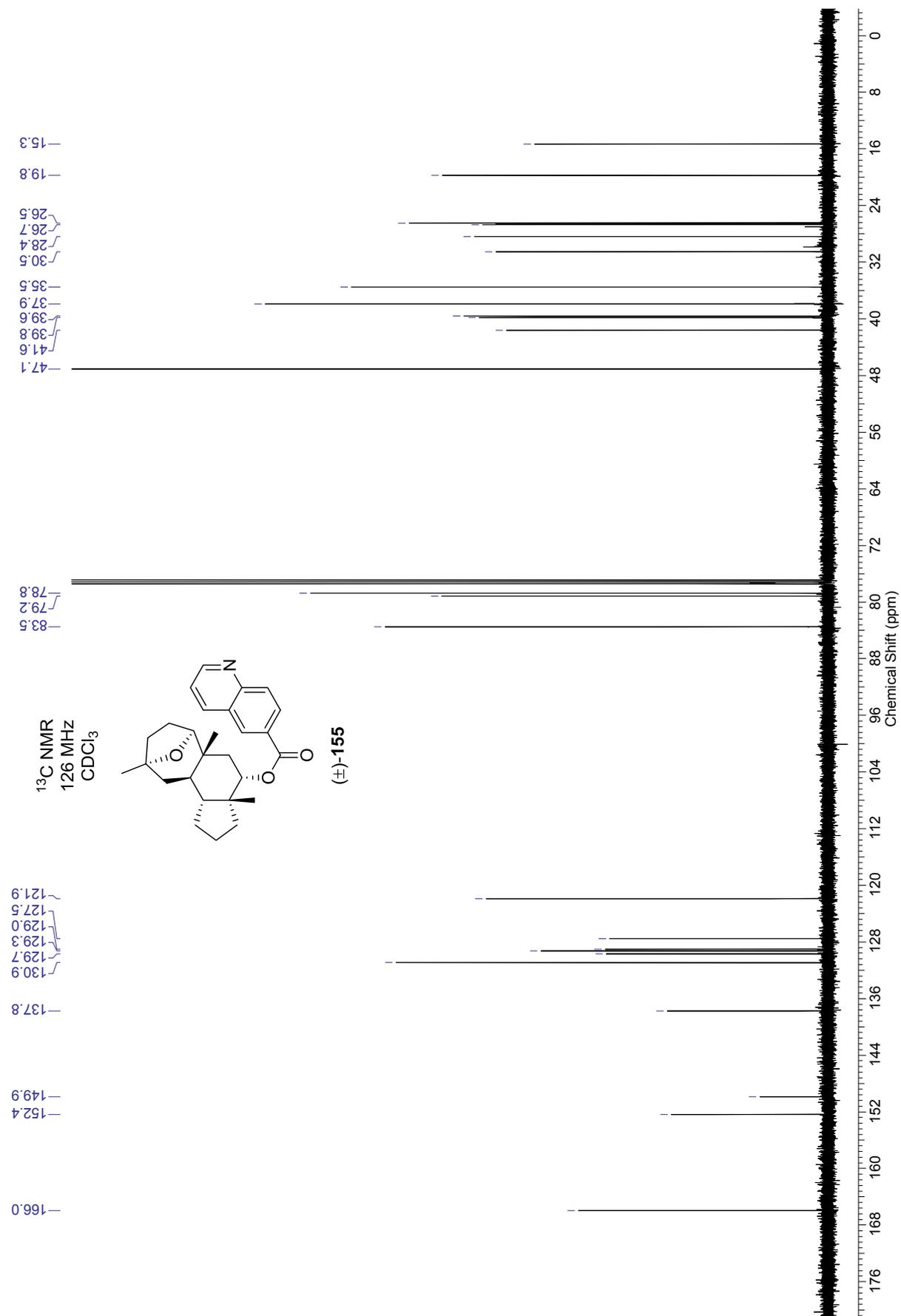
^{13}C DEPT-Spektrum des Bis-Chinolincarboxylats (\pm)-**153** in CDCl_3 (126 MHz)



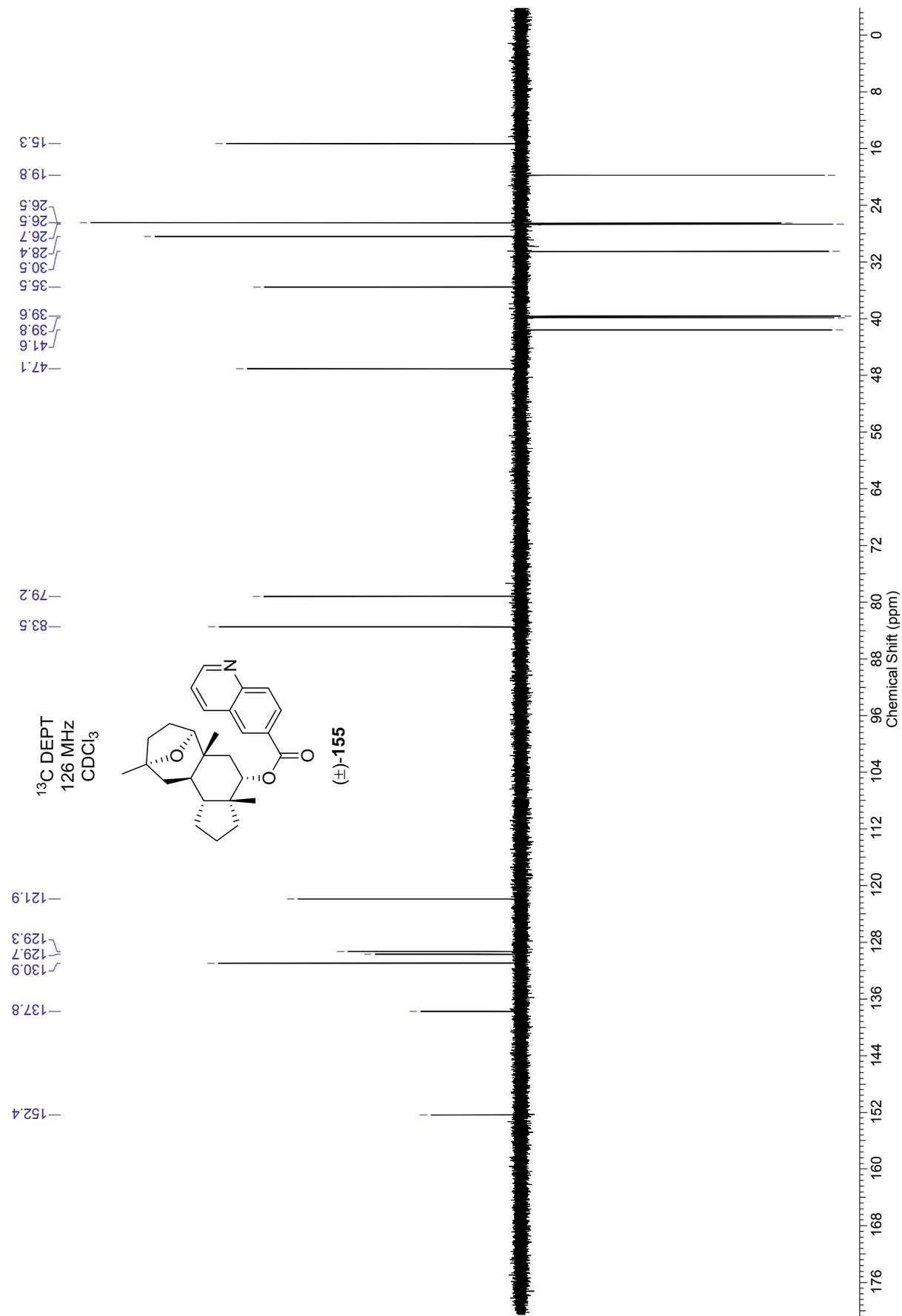
^1H NMR-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-**155** in CDCl_3 (500 MHz)



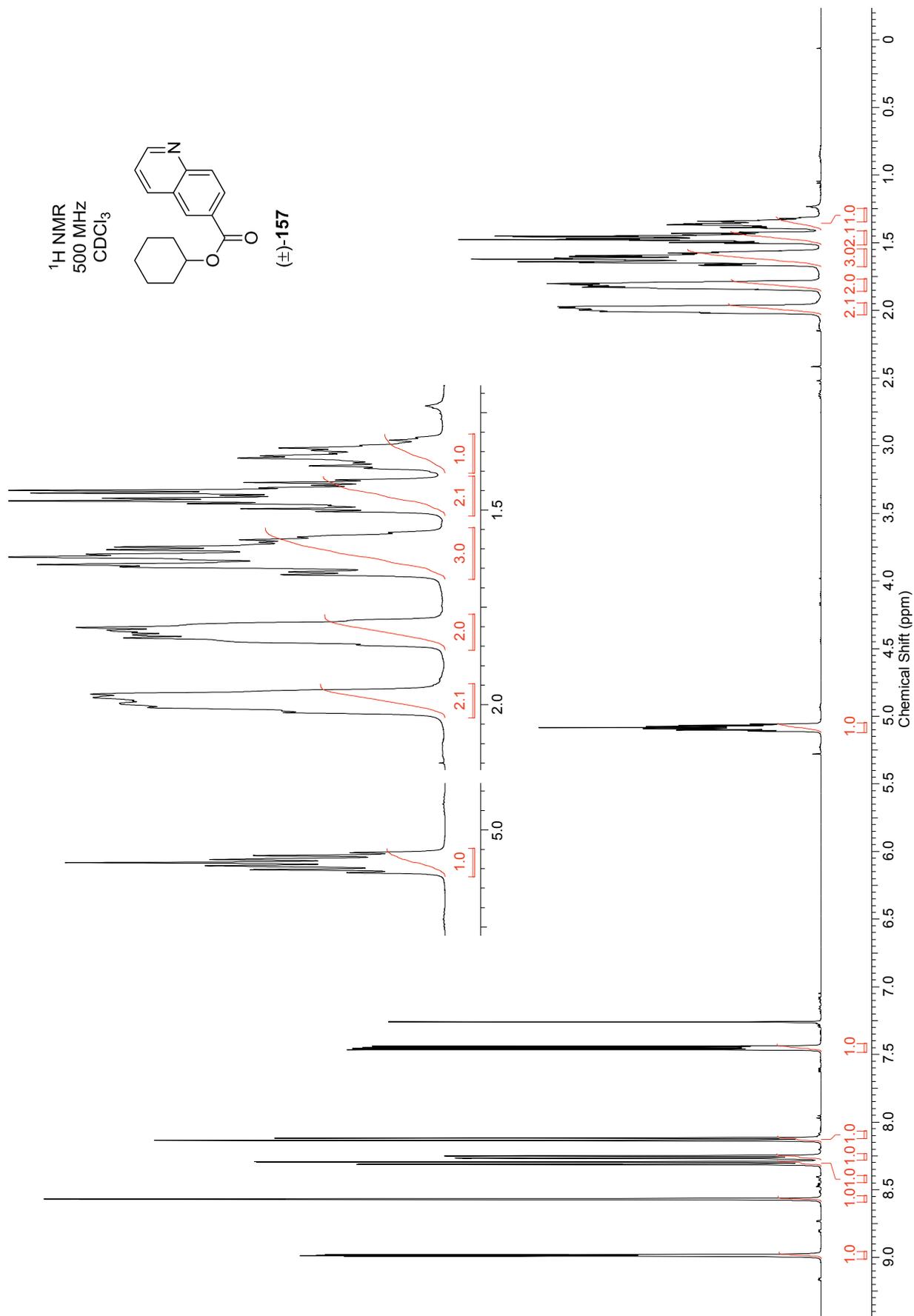
^{13}C NMR-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-**155** in CDCl_3 (126 MHz)



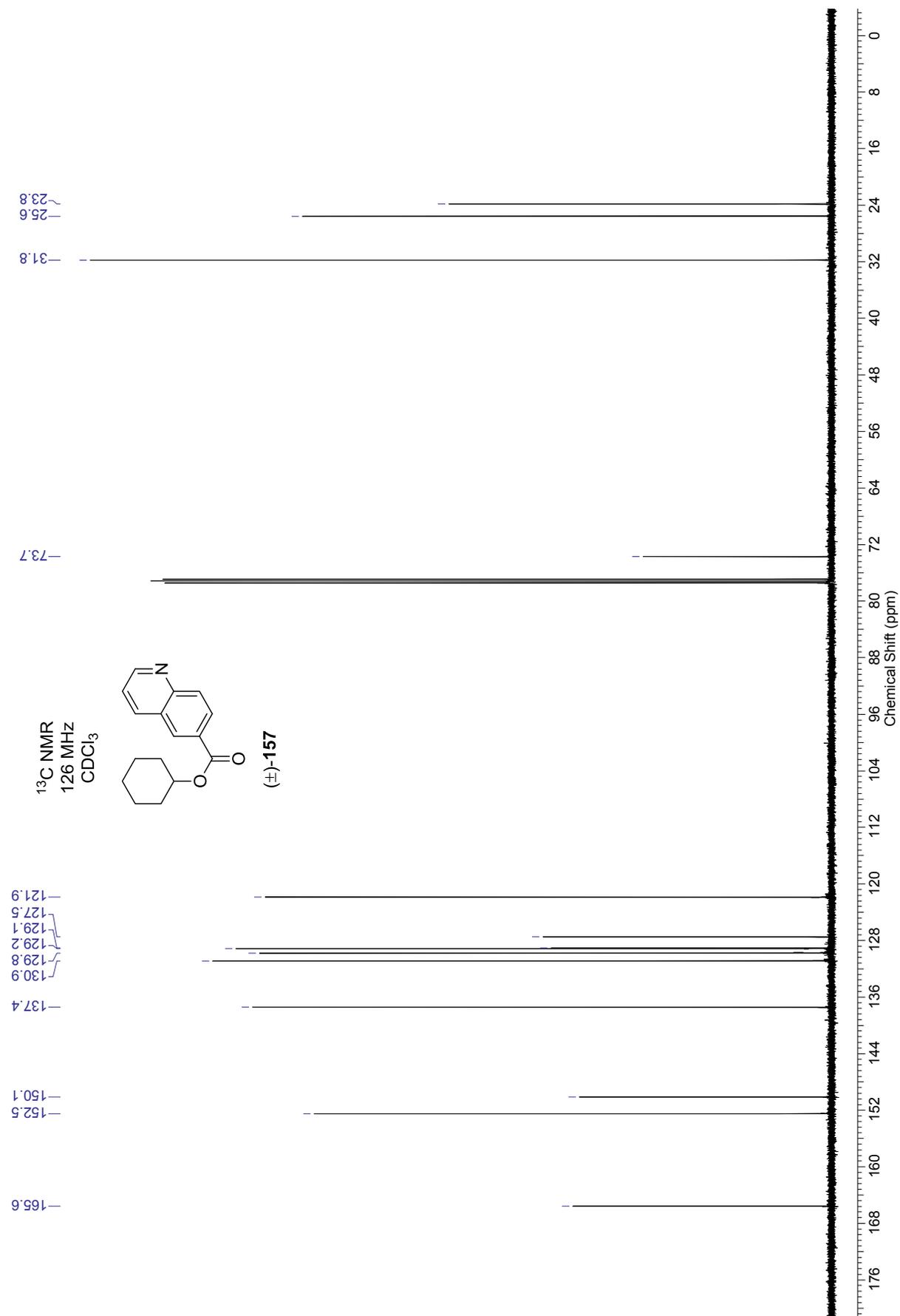
^{13}C DEPT-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-**155** in CDCl_3 (126 MHz)



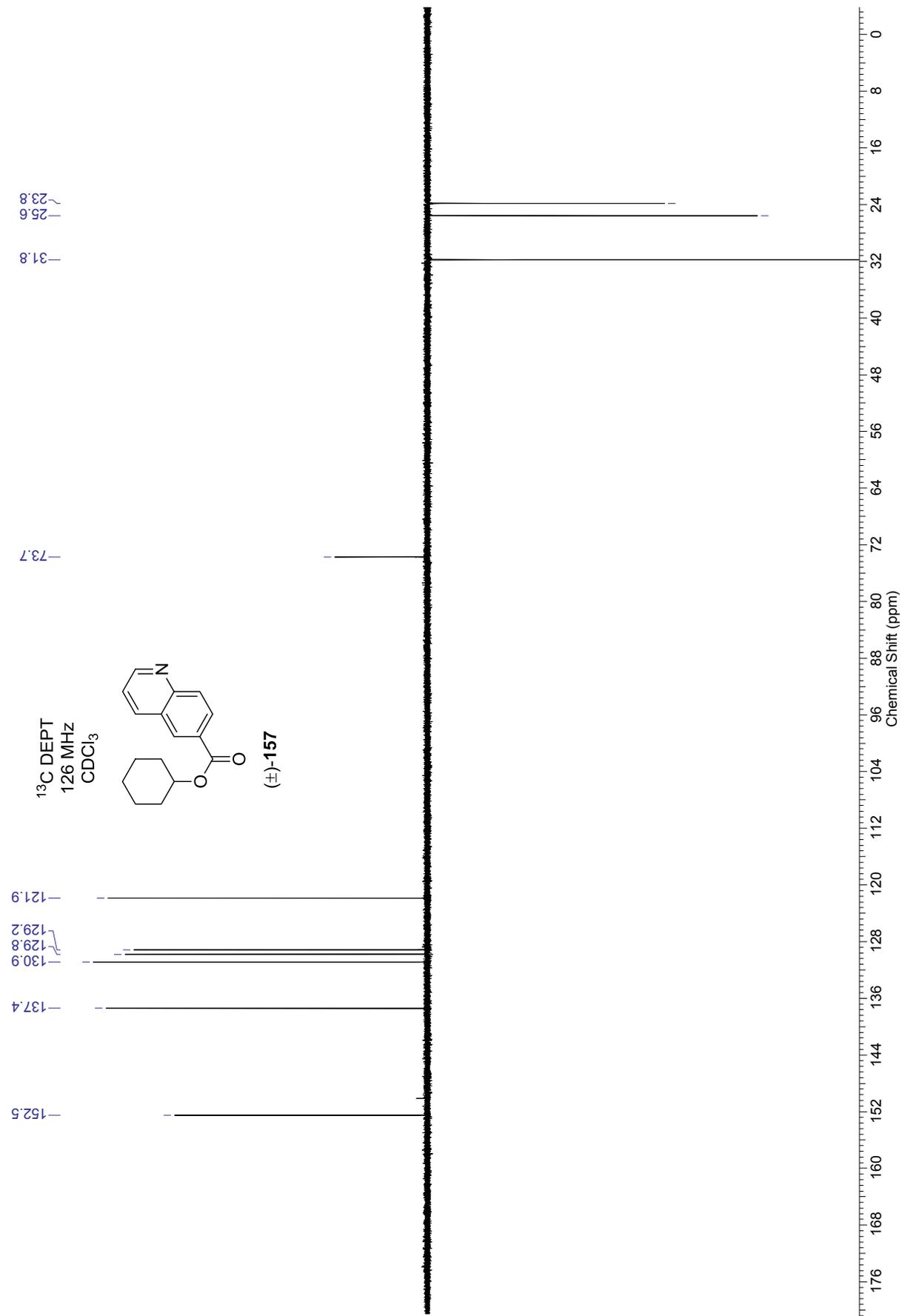
^1H NMR-Spektrum von (\pm)-Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester ((\pm)-**157**) in CDCl_3 (500 MHz)



^{13}C NMR-Spektrum von (\pm)-Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester ((\pm)-**157**) in CDCl_3 (126 MHz)

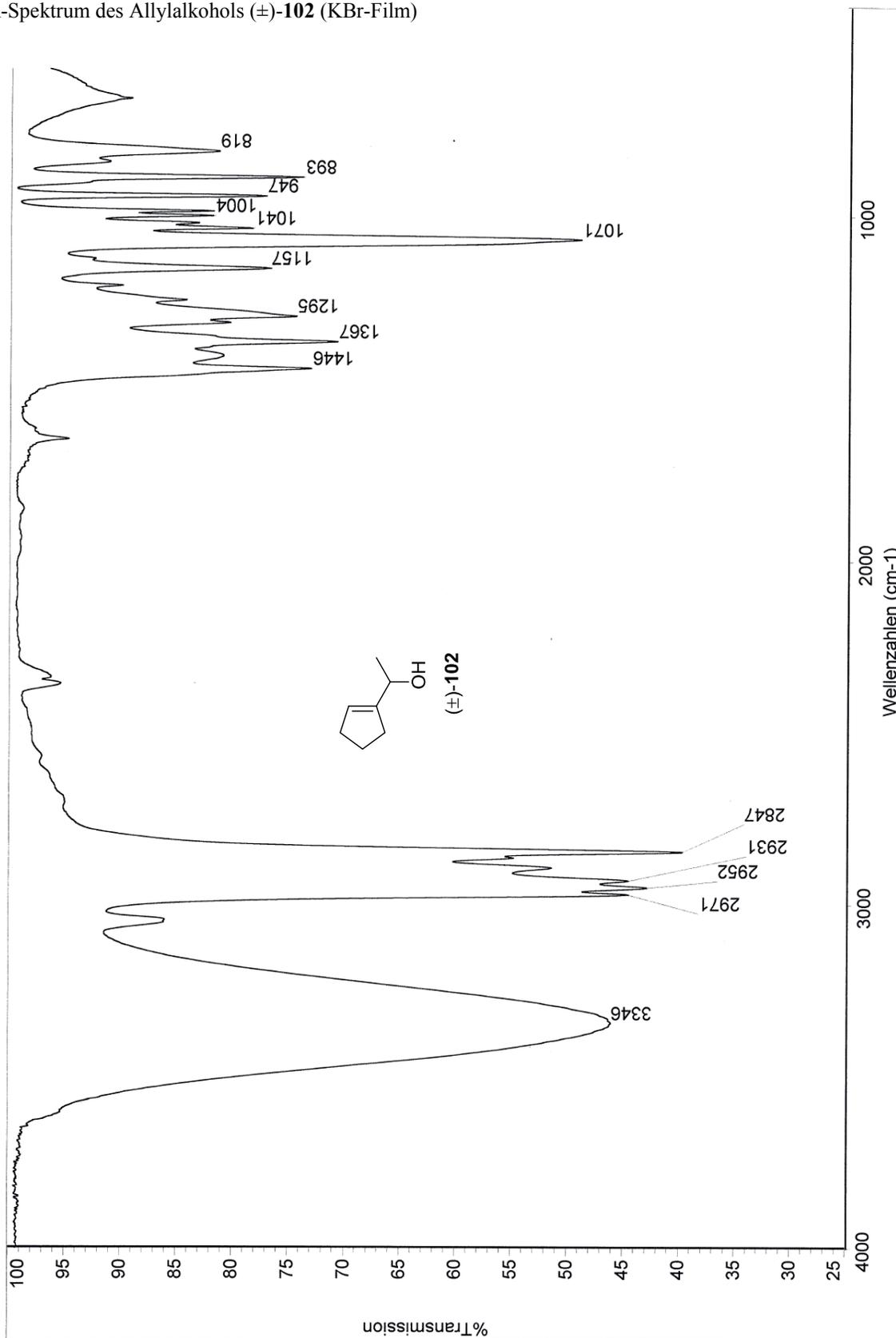


^{13}C DEPT-Spektrum von (\pm)-Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester ((\pm)-**157**) in CDCl_3 (126 MHz)

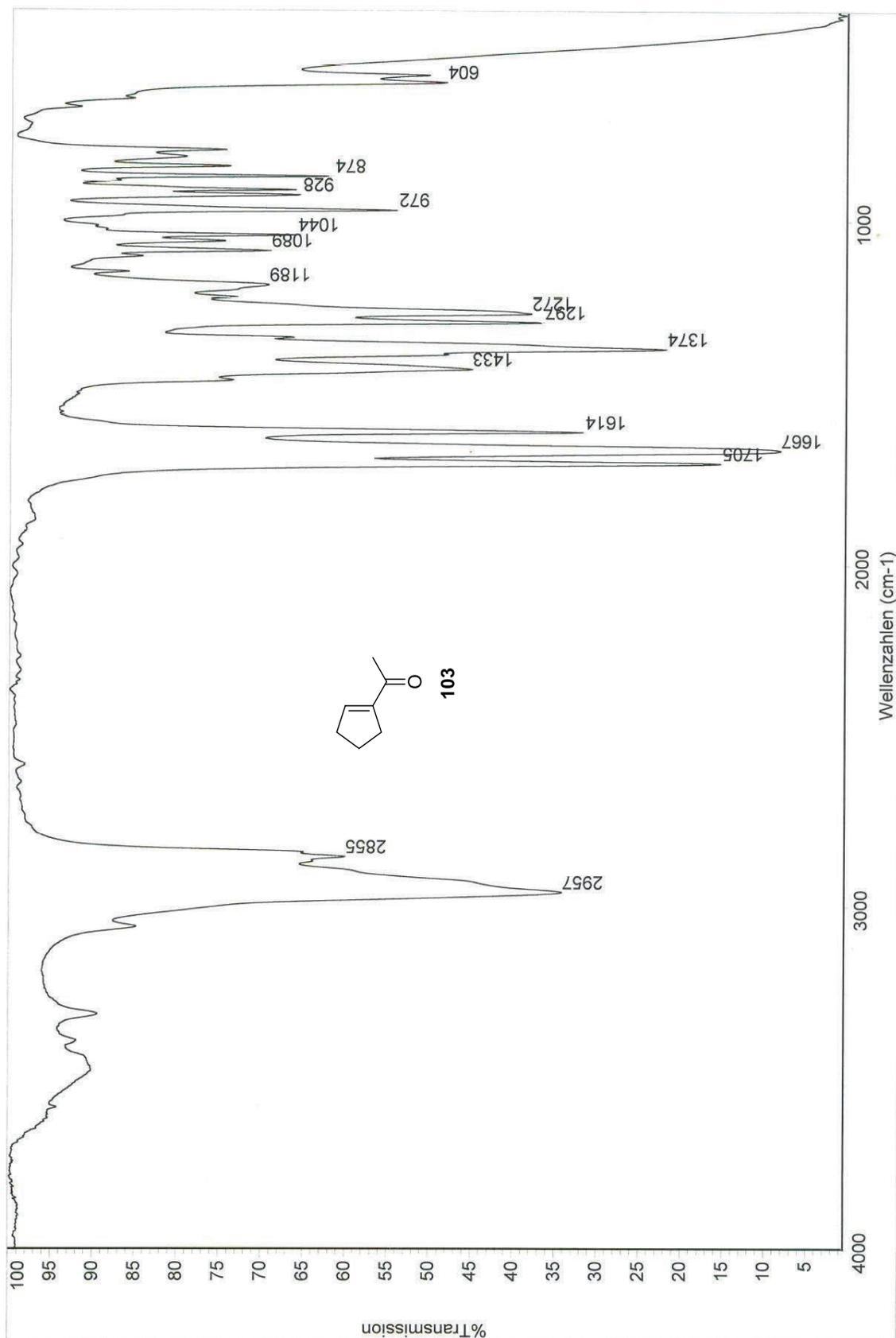


IR-Spektren

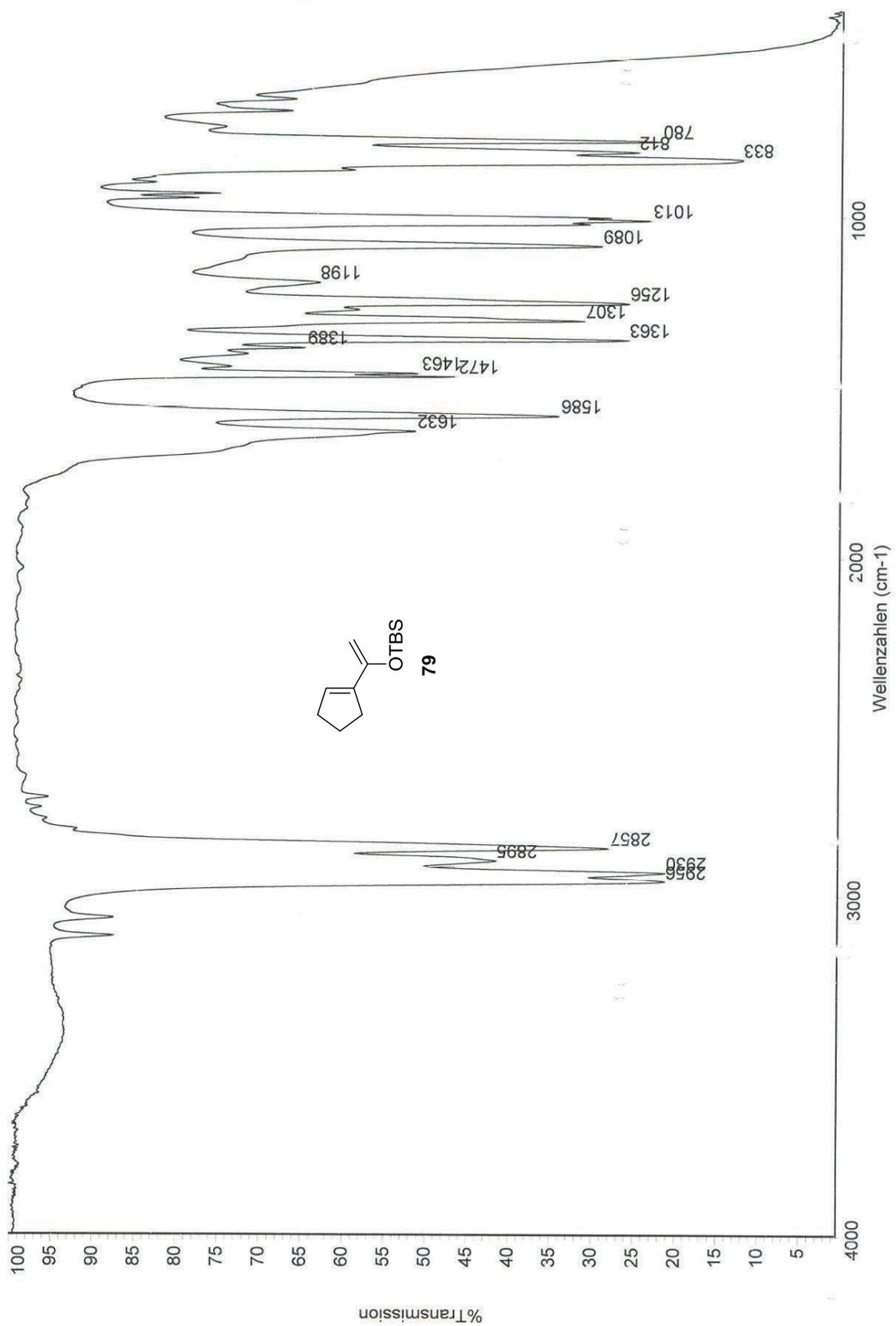
IR-Spektrum des Allylalkohols (\pm)-**102** (KBr-Film)



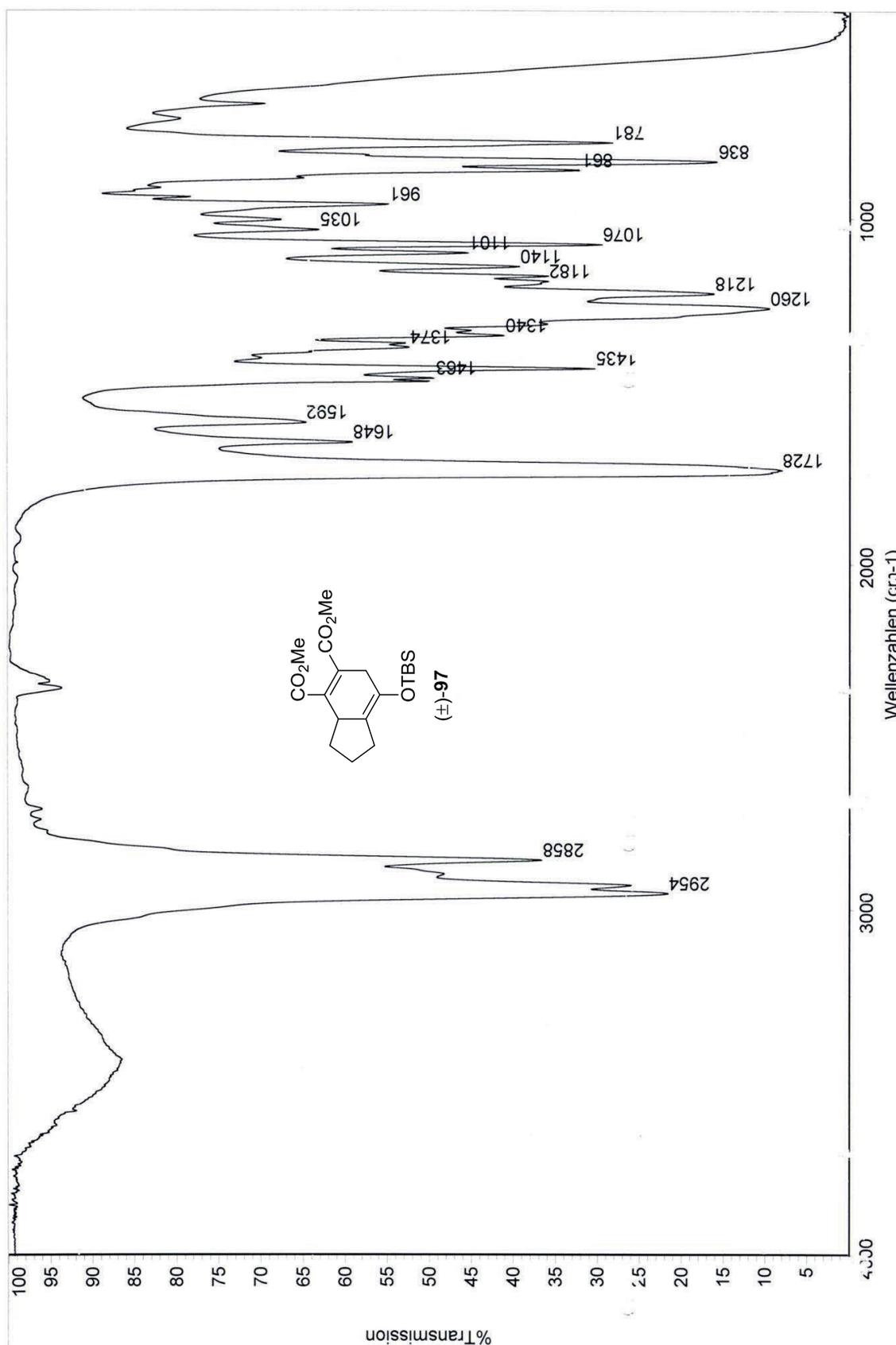
IR-Spektrum des Enons **103** (KBr-Film)



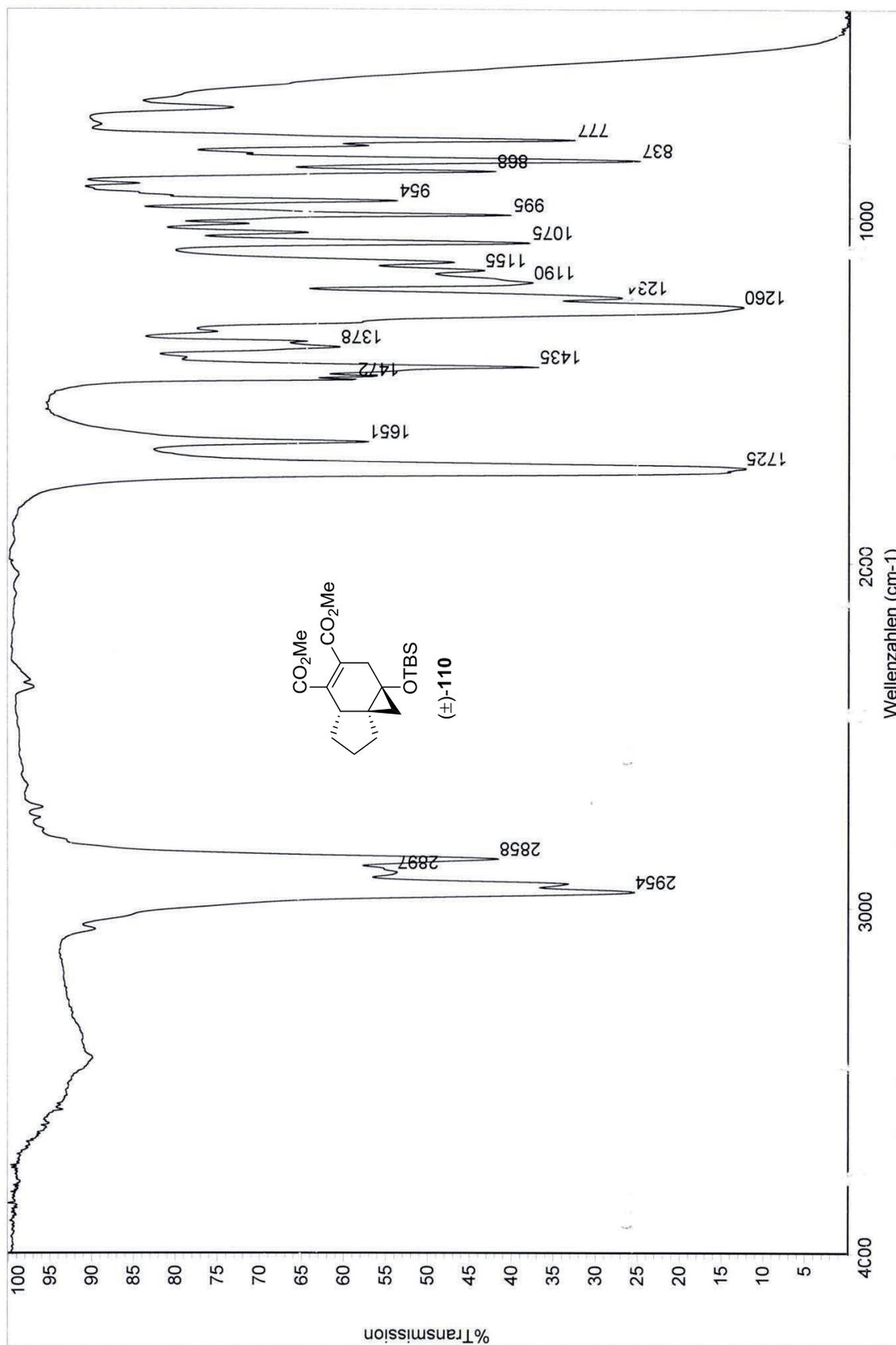
IR-Spektrum des Silylenolethers **79** (KBr-Film)



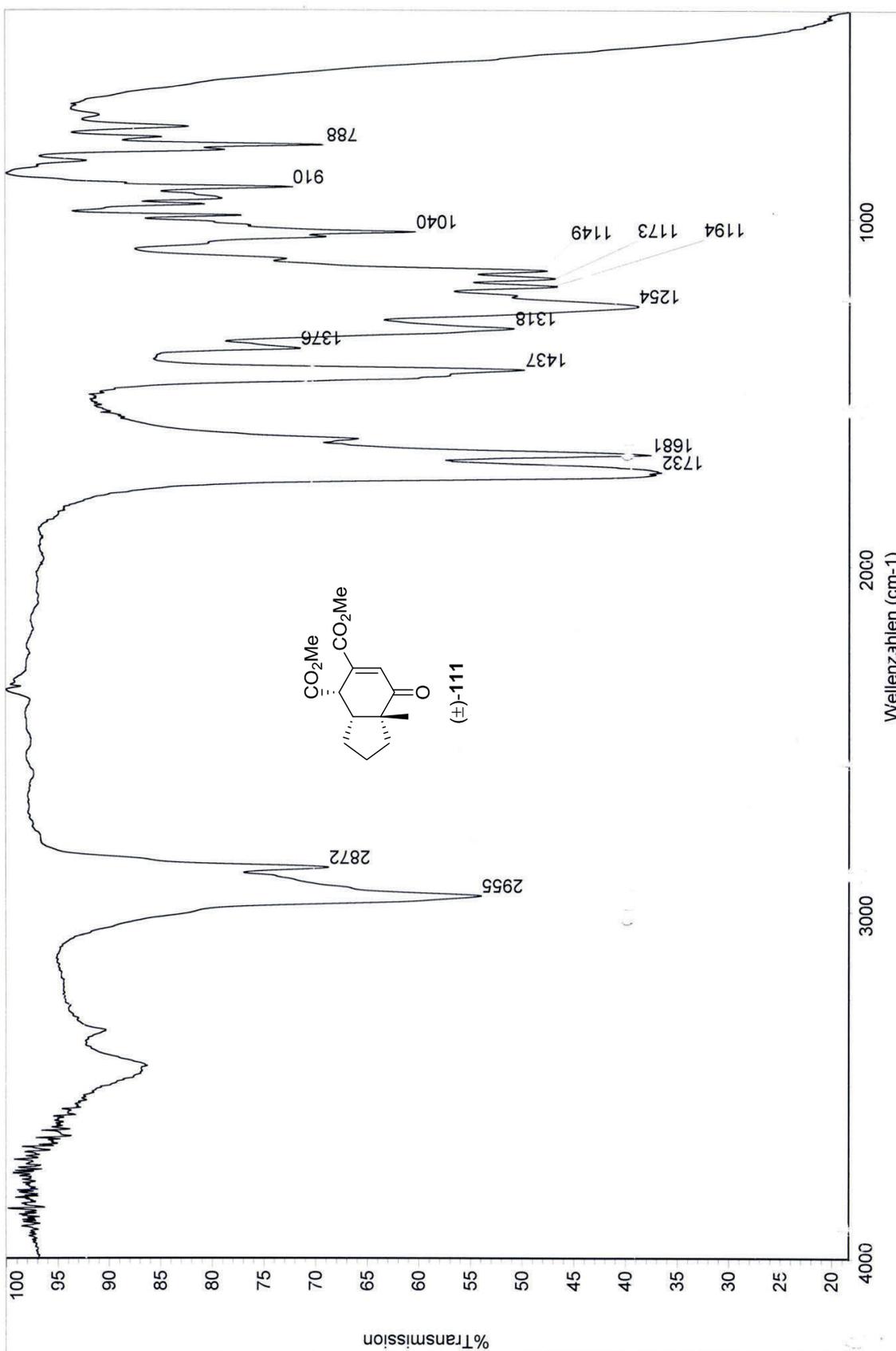
IR-Spektrum des (4 + 2)-Cycloaddukts (\pm)-**97** (KBr-Film)



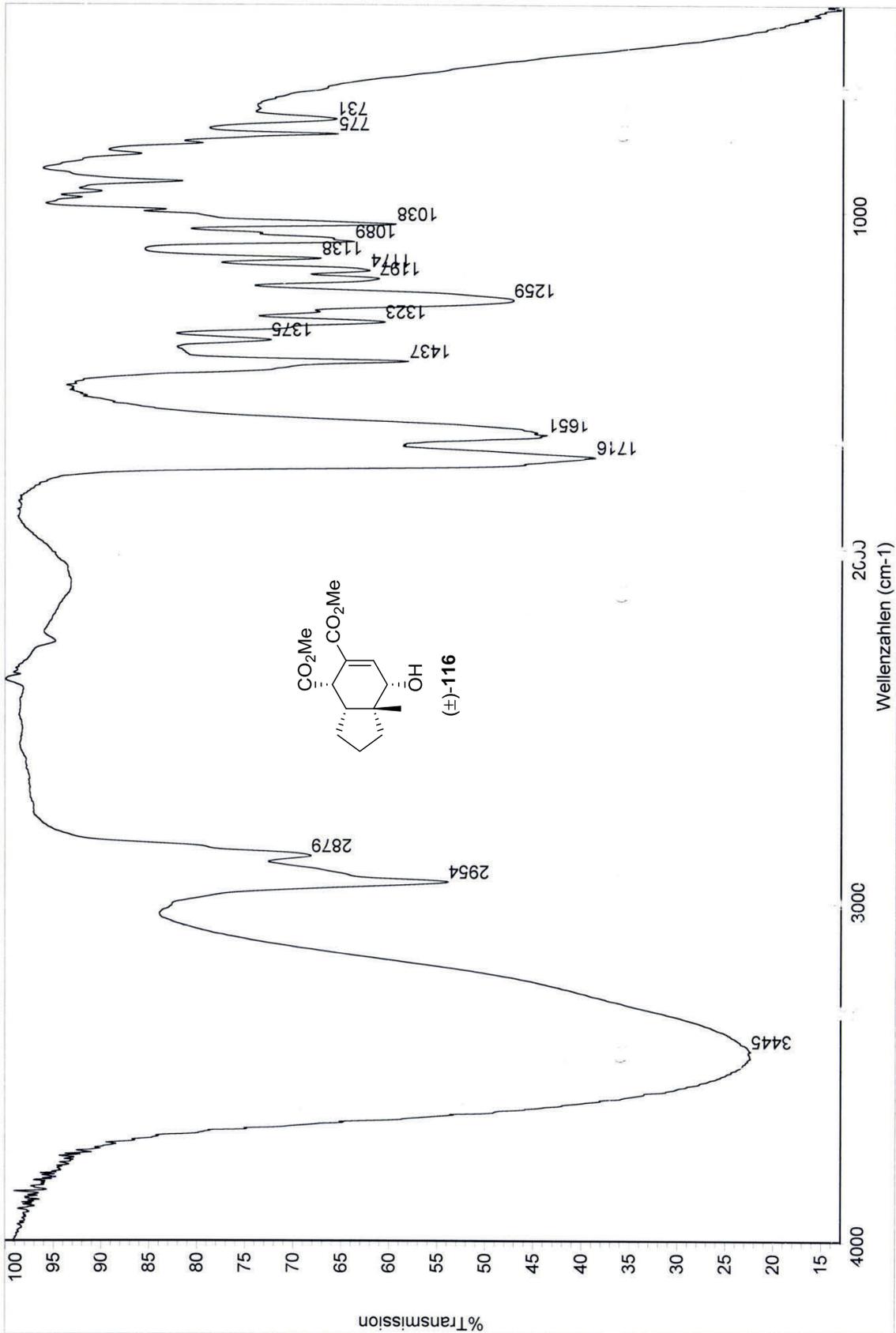
IR-Spektrum des Siloxycyclopropans (\pm)-**110** (KBr-Film)



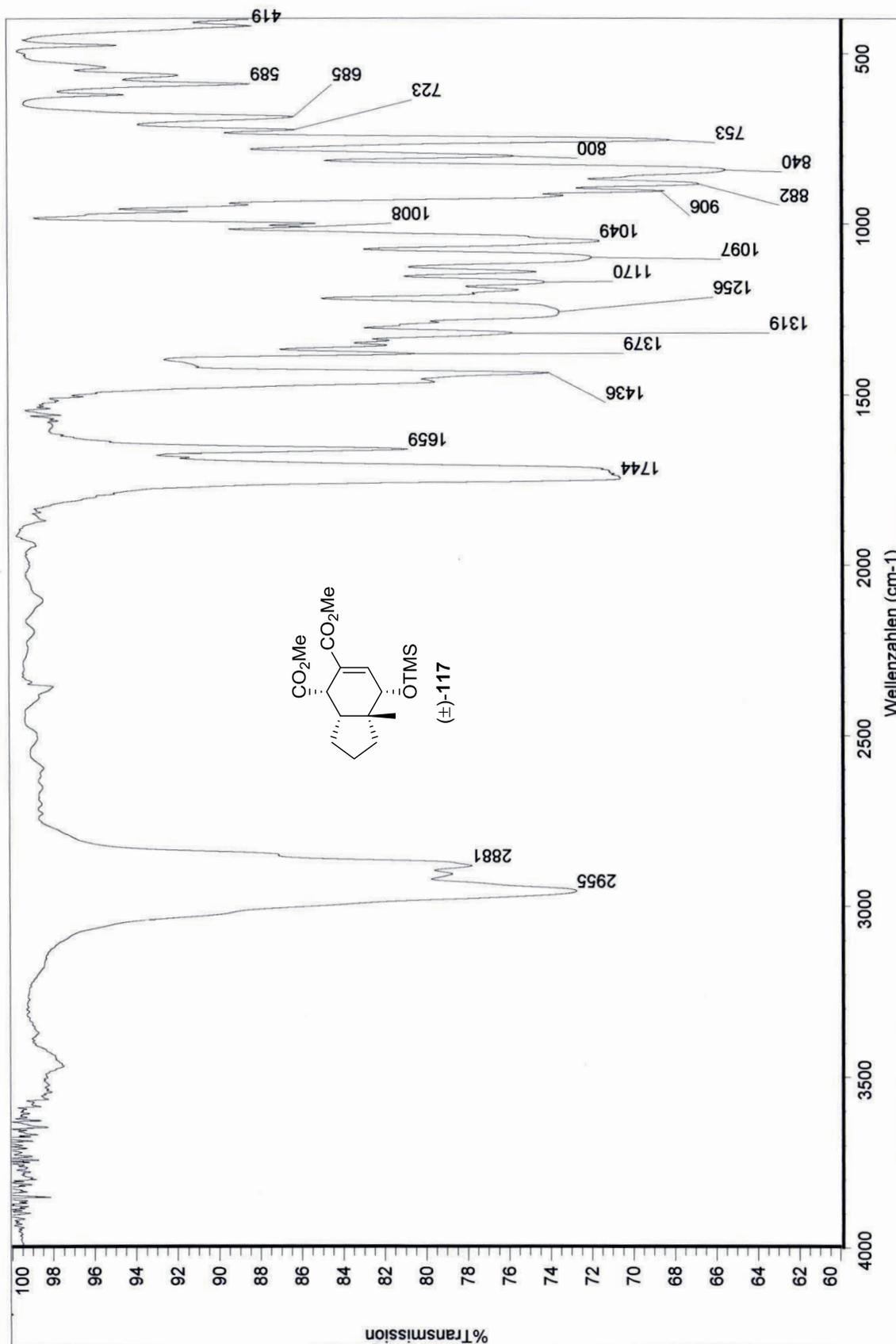
IR-Spektrum des Enons (\pm)-111 (KBr-Film)



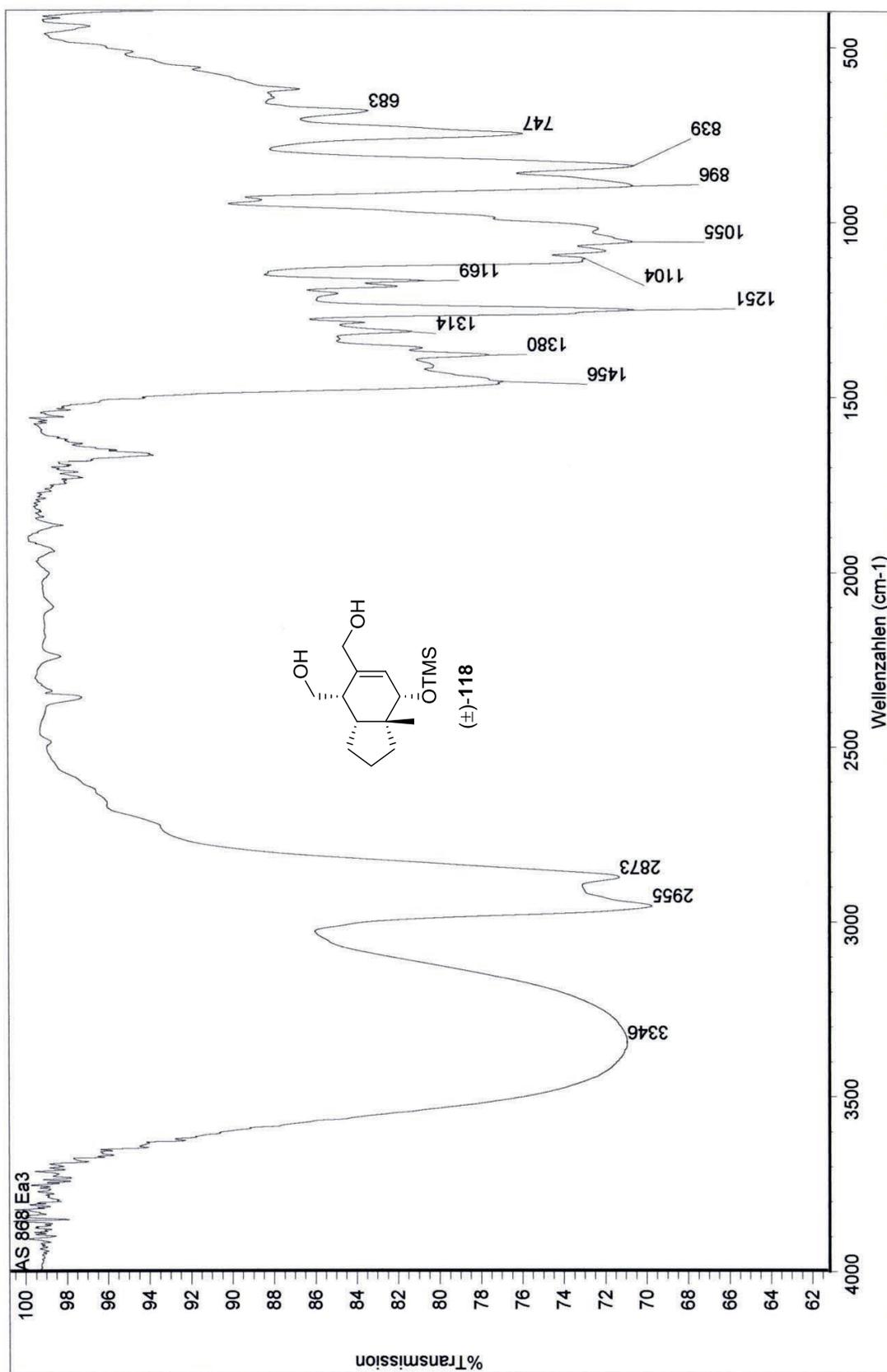
IR-Spektrum des Allylkohols (\pm)-116 (KBr-Film)



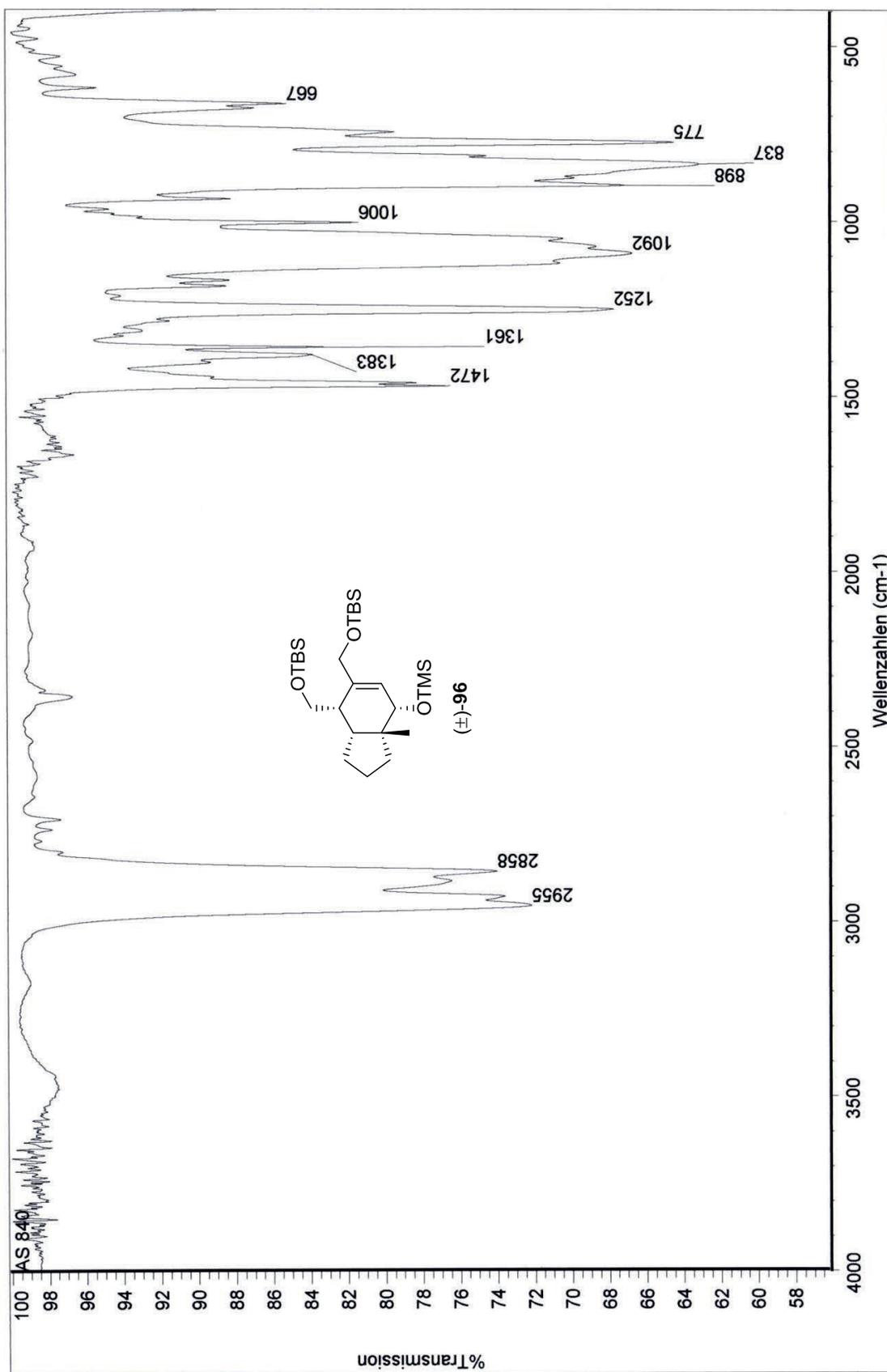
IR-Spektrum des TMS-Ethers (\pm)-117 (KBr-Film)



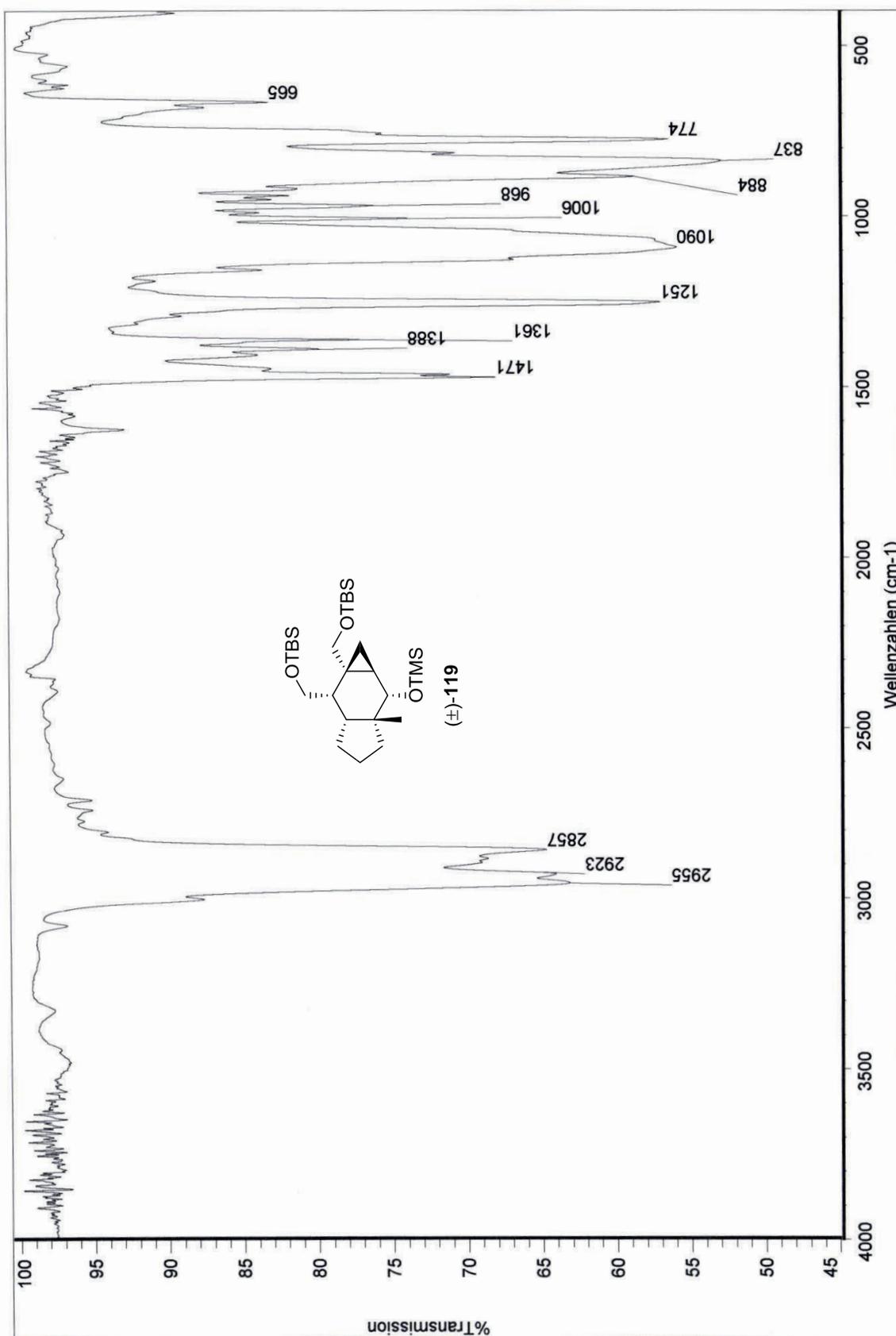
IR-Spektrum des Diols (\pm)-118 (KBr-Film)



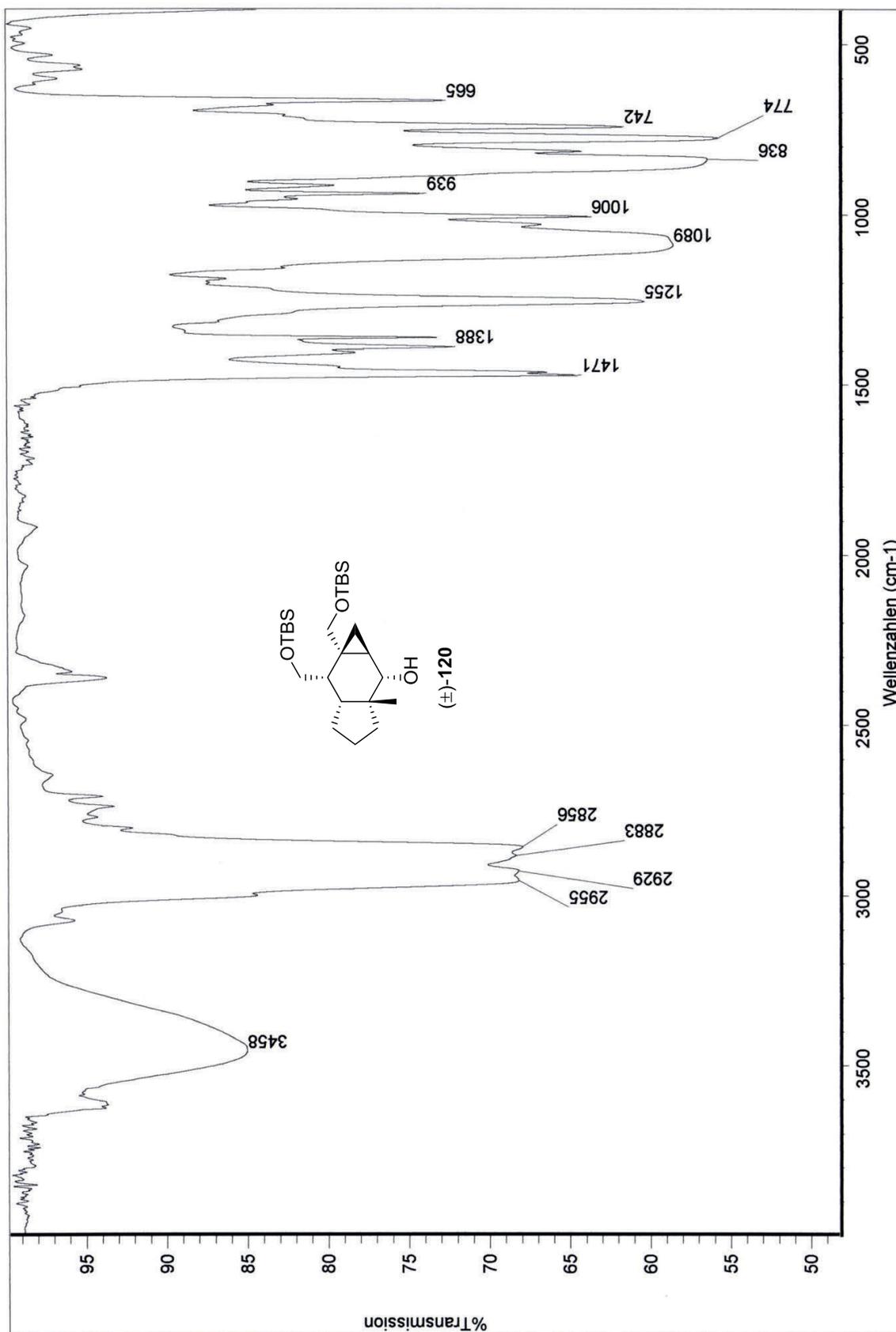
IR-Spektrum des Tris-Silylethers (\pm)-**96** (KBr-Film)



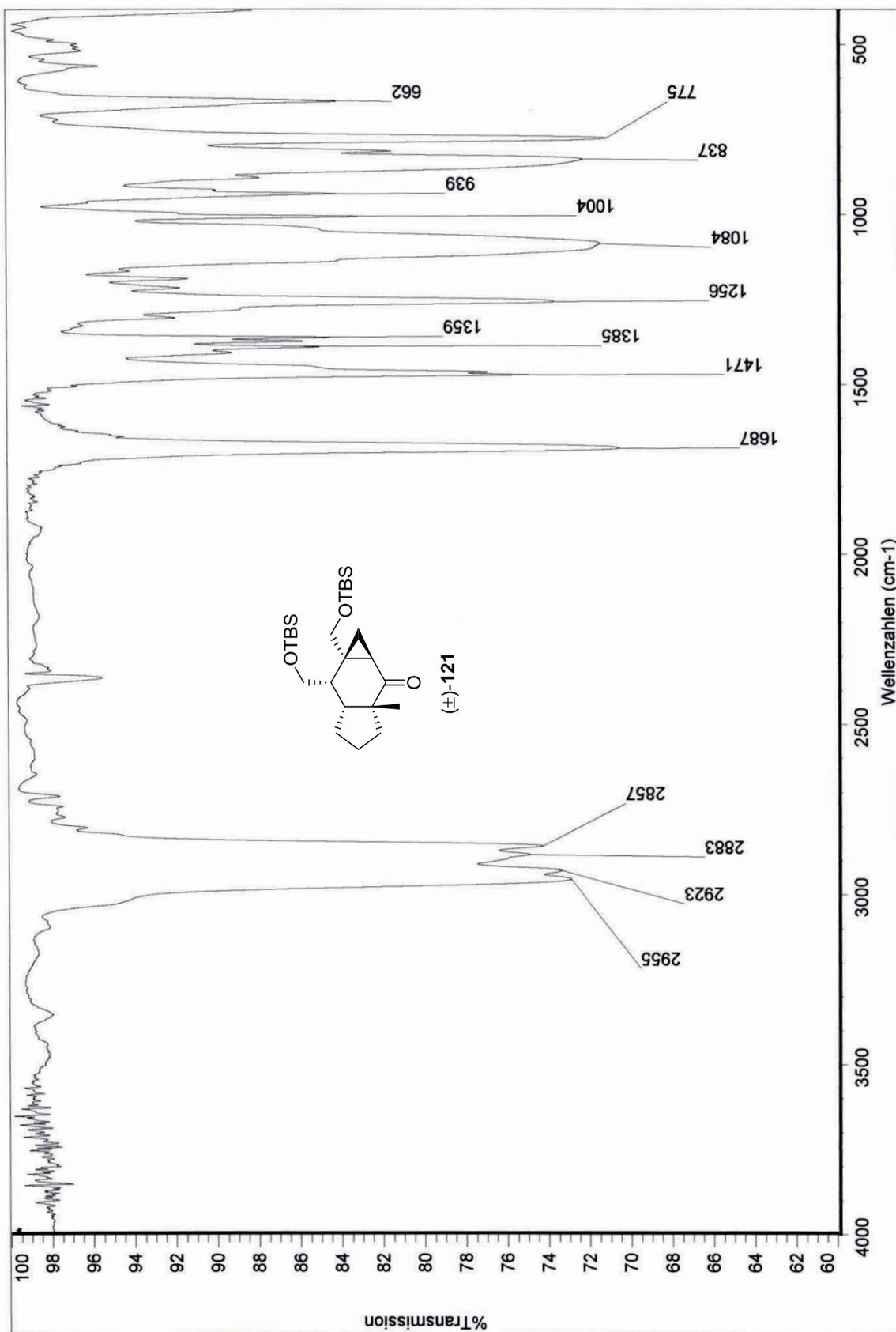
IR-Spektrum des Tricarboocyclus (\pm)-119 (KBr-Film)



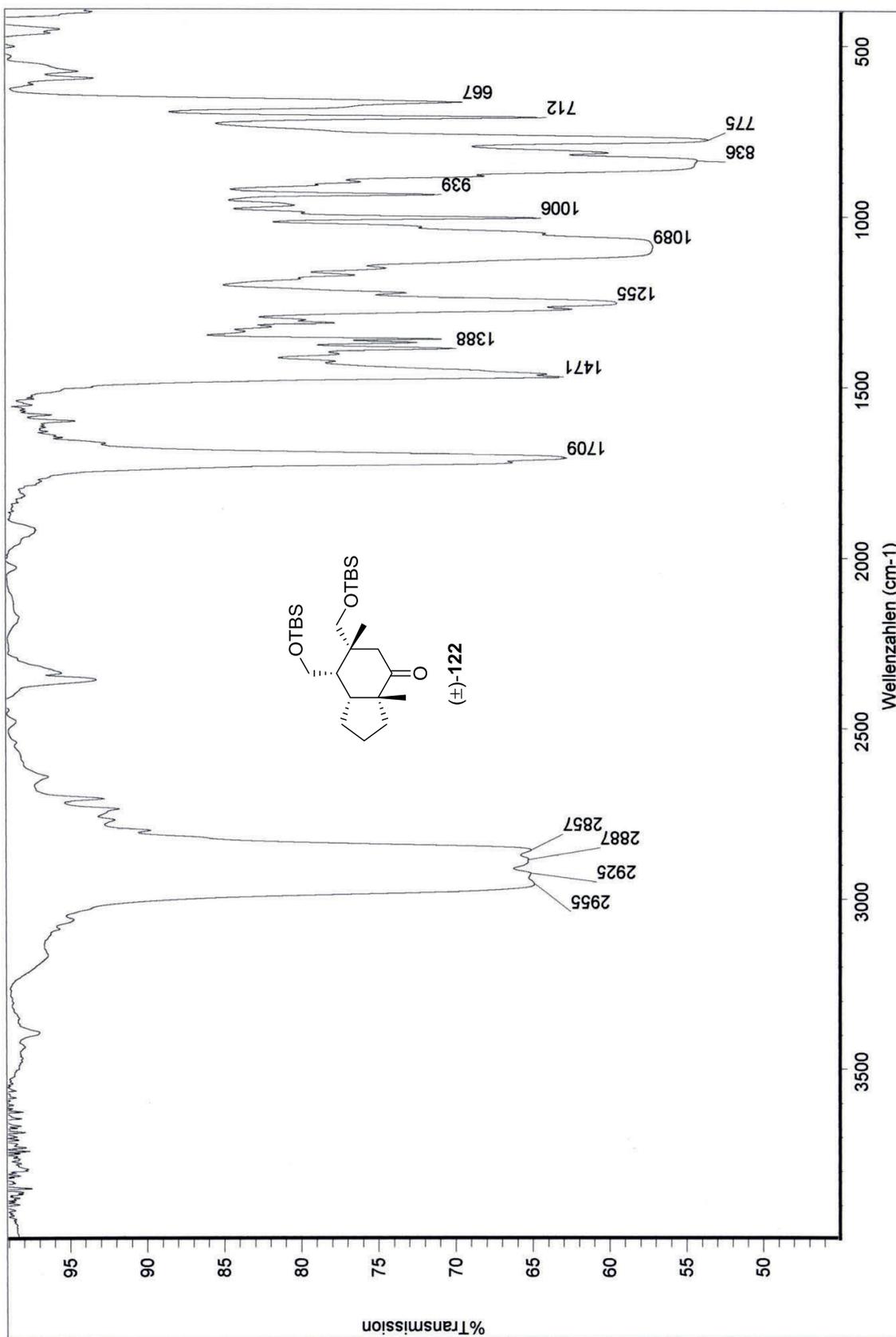
IR-Spektrum des Cyclopropylalkohols (\pm)-120 (KBr-Film)



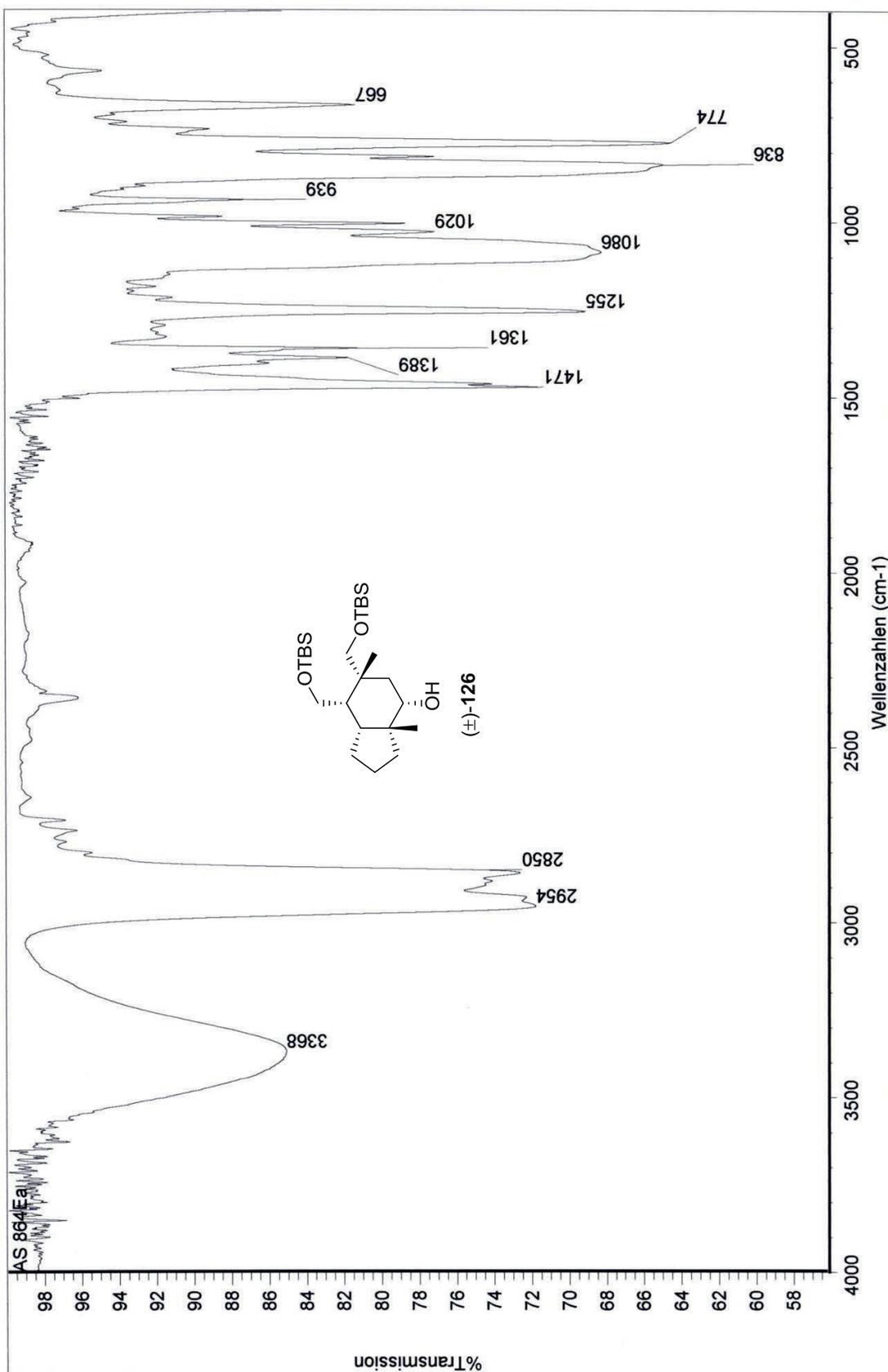
IR-Spektrum des Cyclopropylketons (\pm)-121 (KBr-Film)



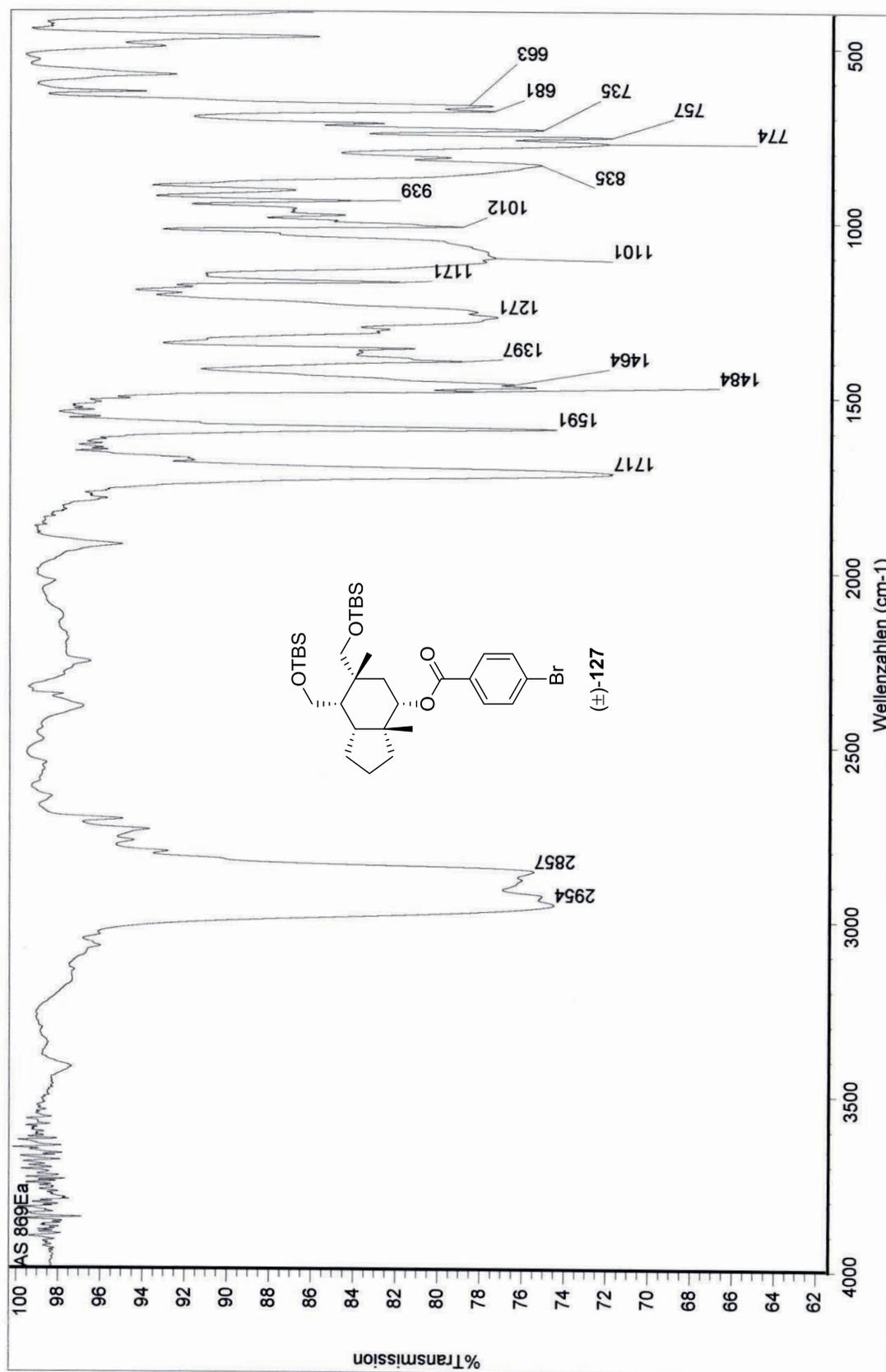
IR-Spektrum des *cis*-Hydrindanons (\pm)-122 (KBr-Film)



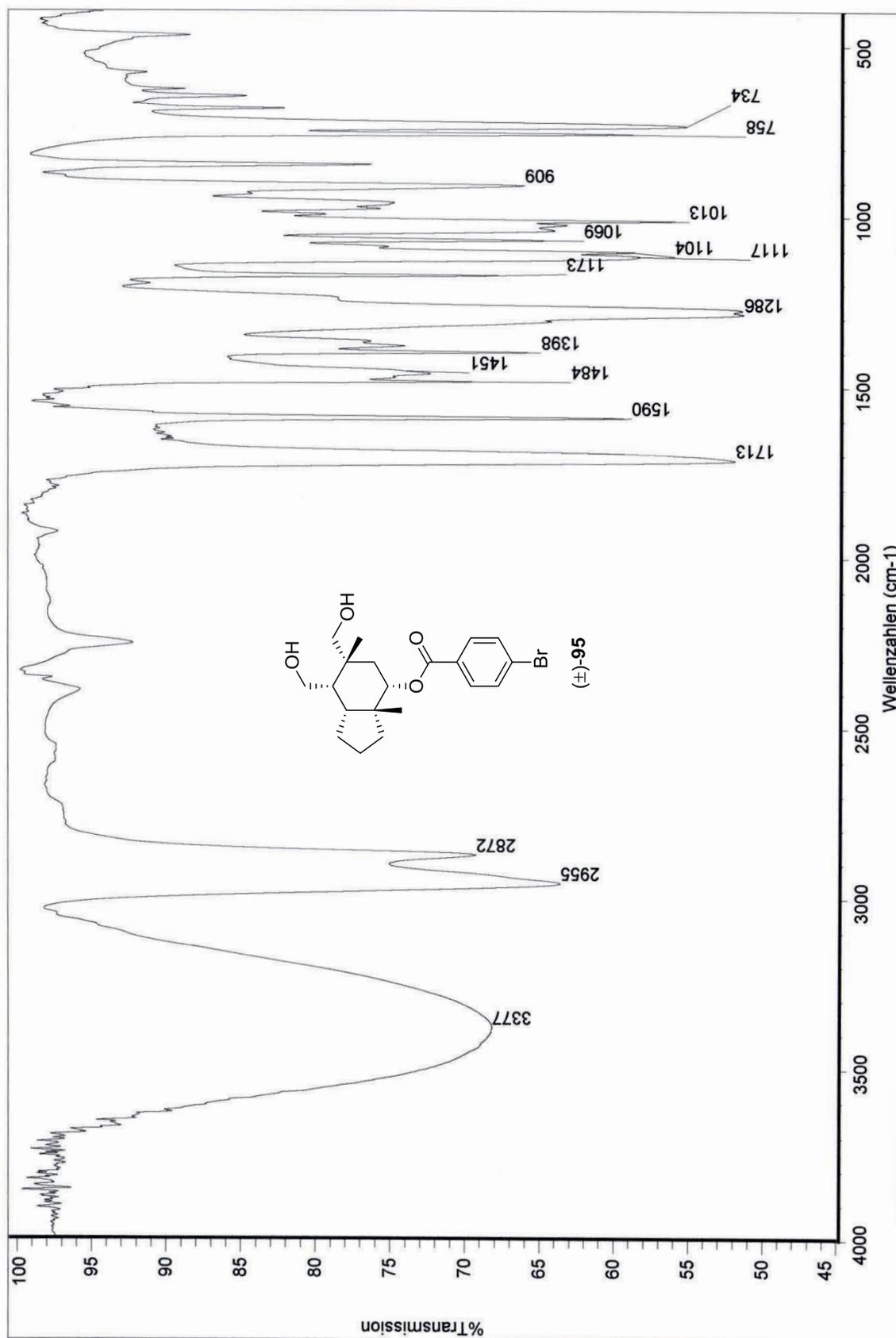
IR-Spektrum des Alkohols (\pm)-126 (KBr-Film)



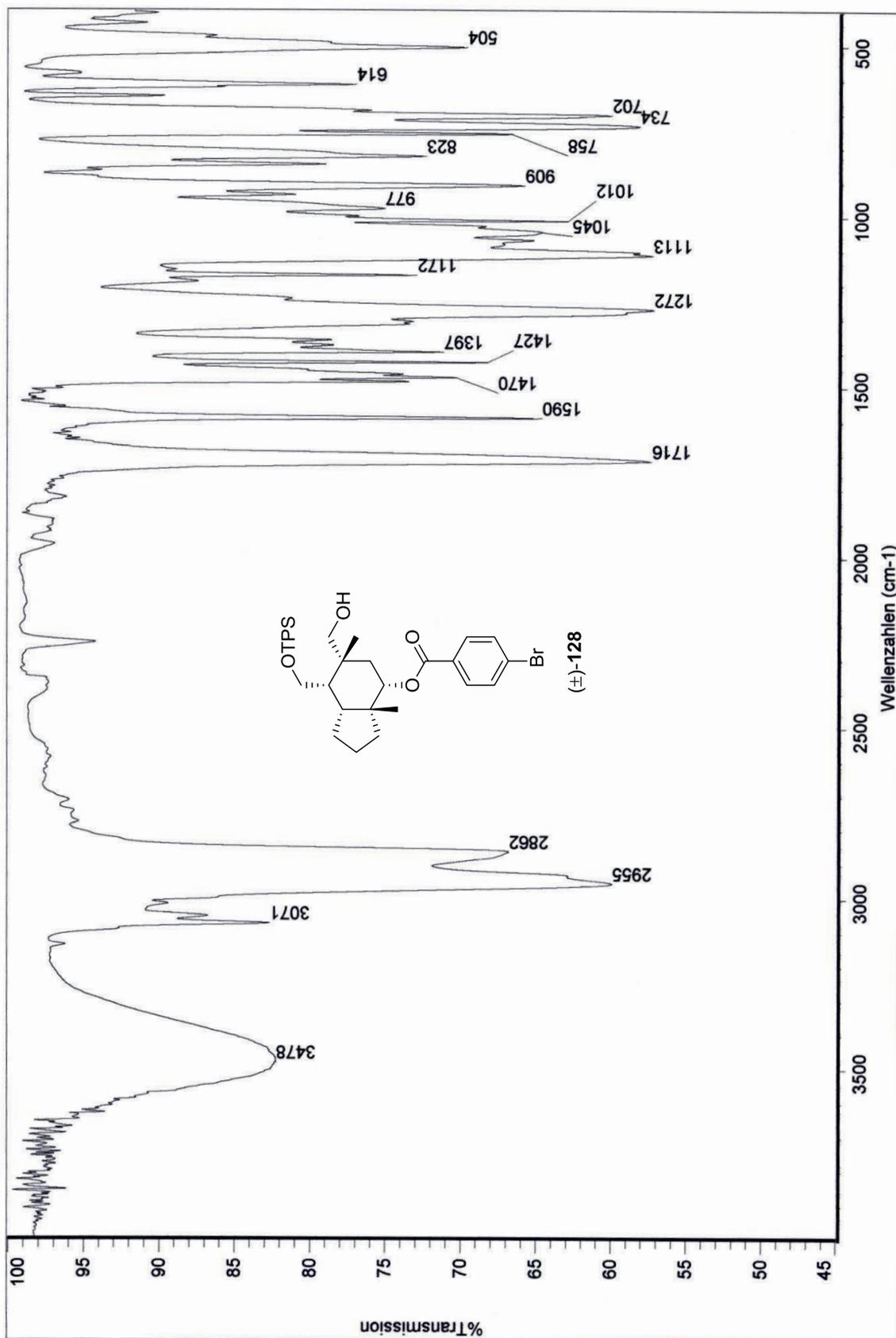
IR-Spektrum des Brombenzoats (\pm)-127 (KBr-Film)



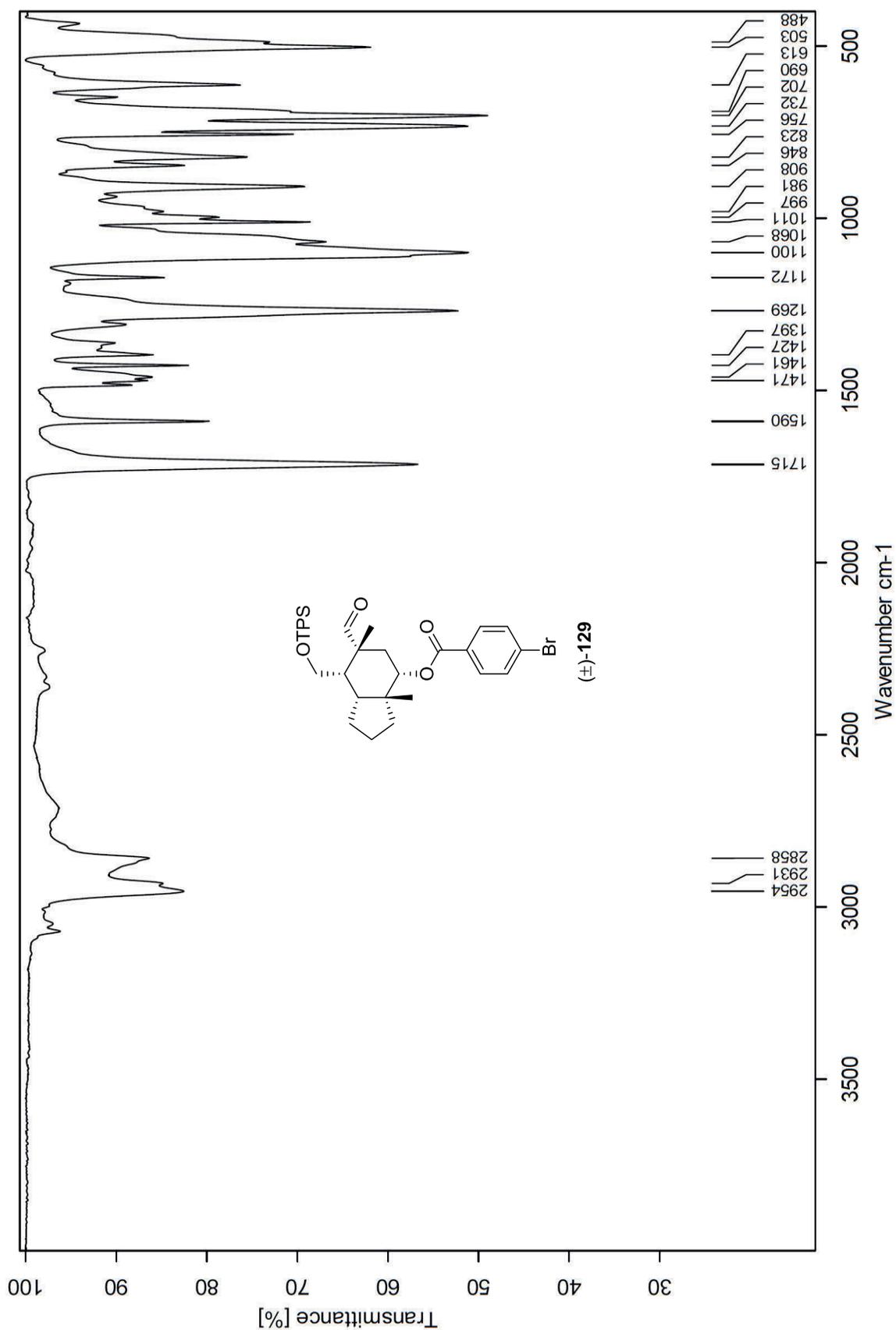
IR-Spektrum des Diols (\pm)-**95** (KBr-Film)



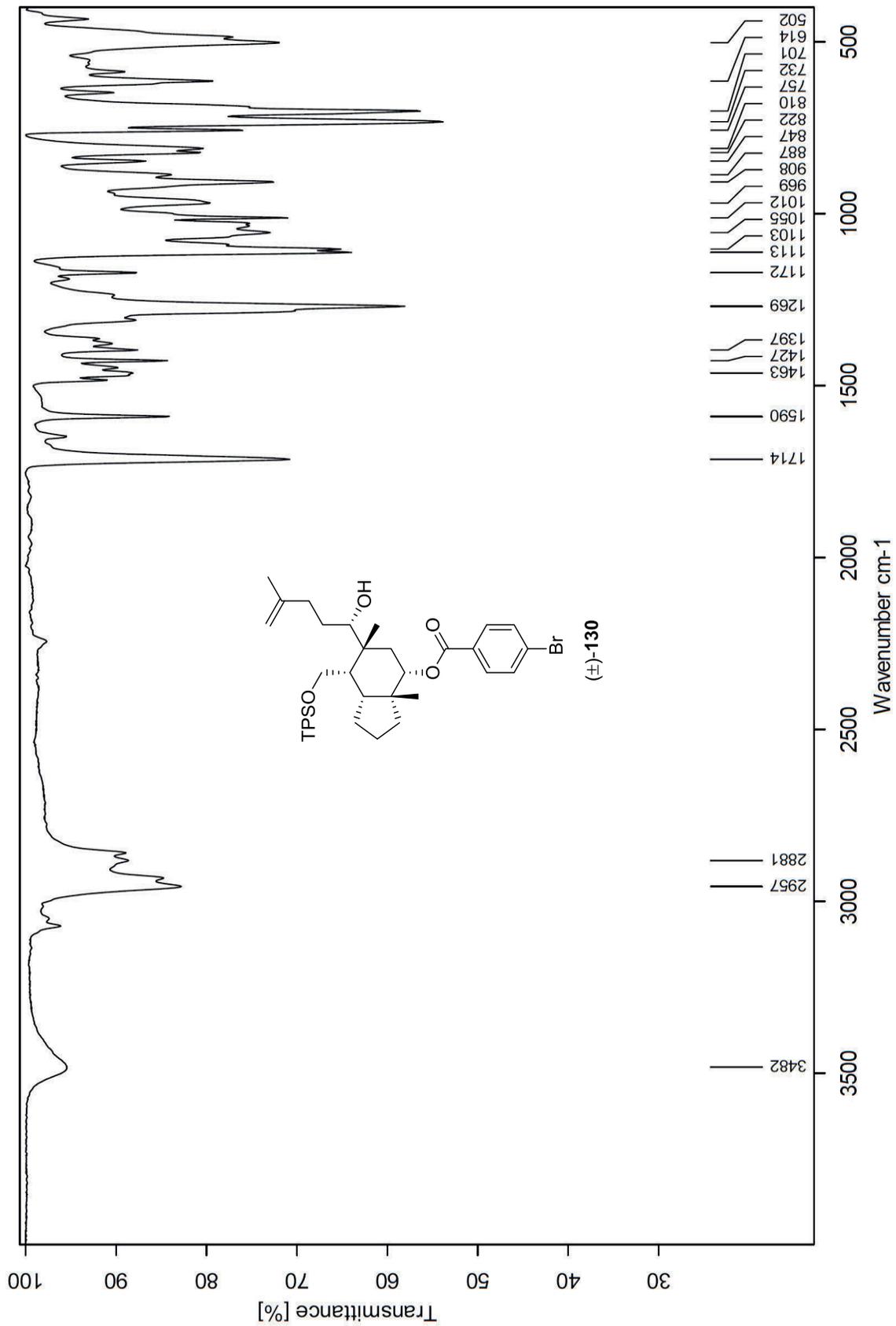
IR-Spektrum des TPS-Ethers (\pm)-128 (KBr-Film)



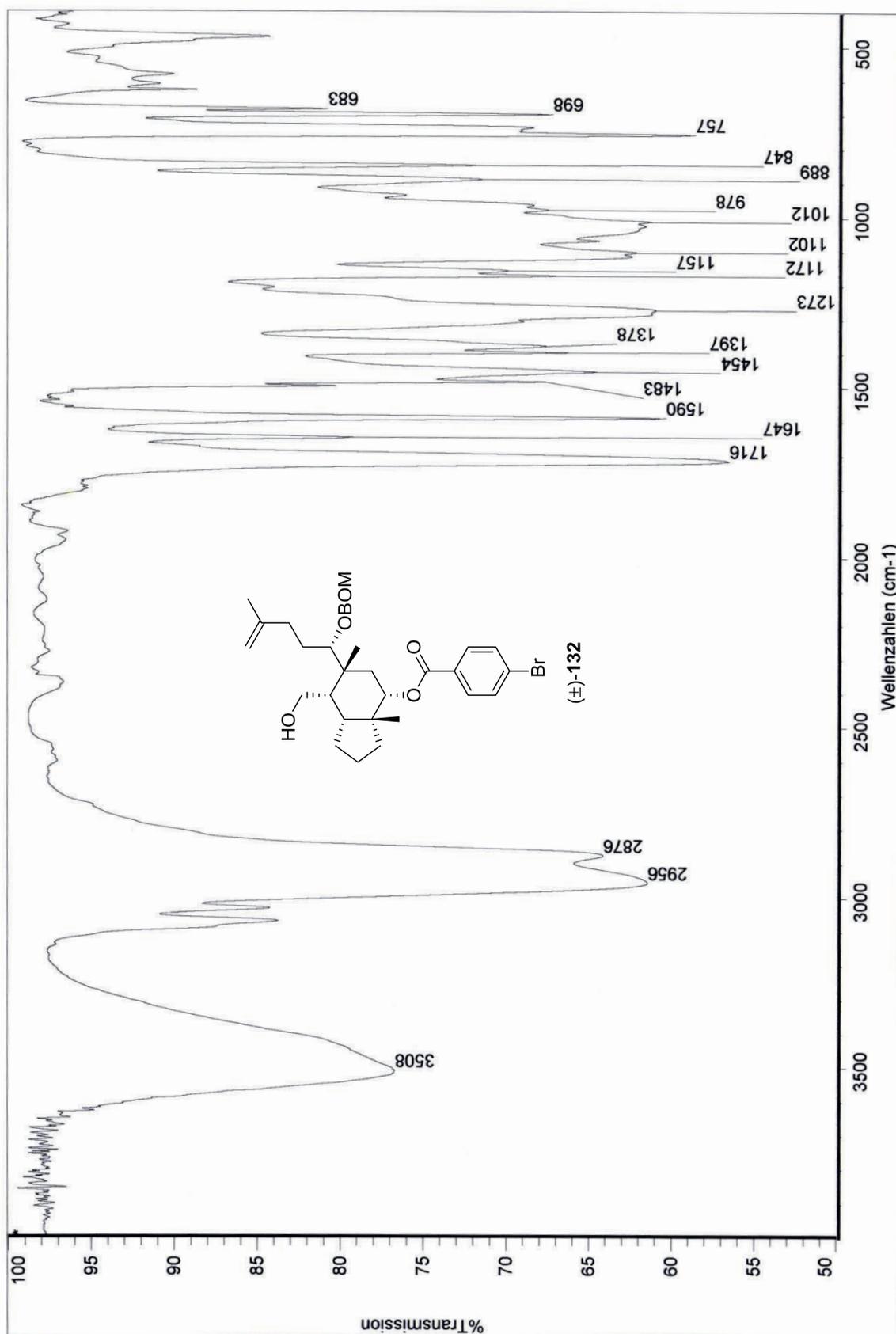
IR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-**129** (Kristall-Film)



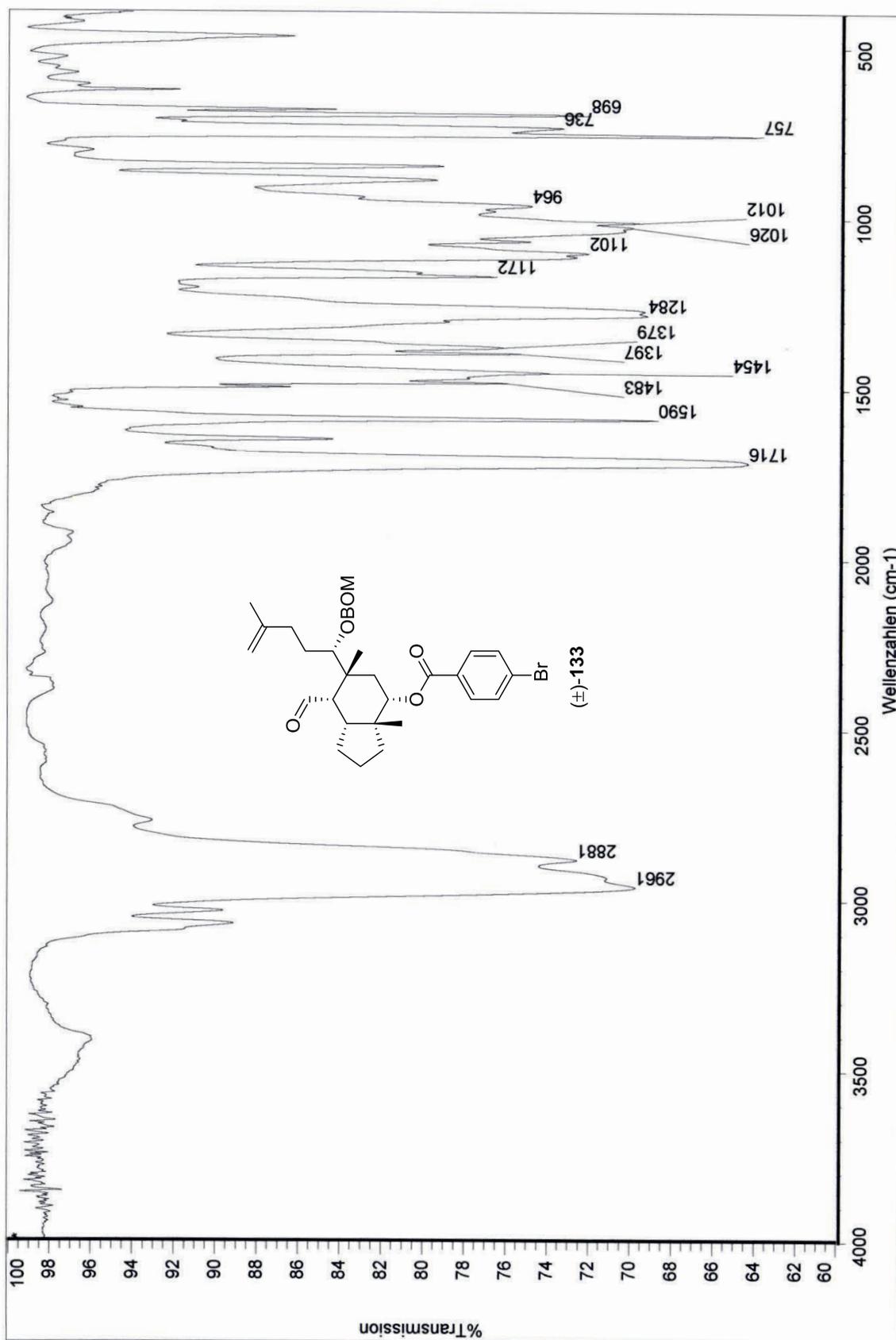
IR-Spektrum des Alkohols (\pm)-**130** (Kristall-Film)



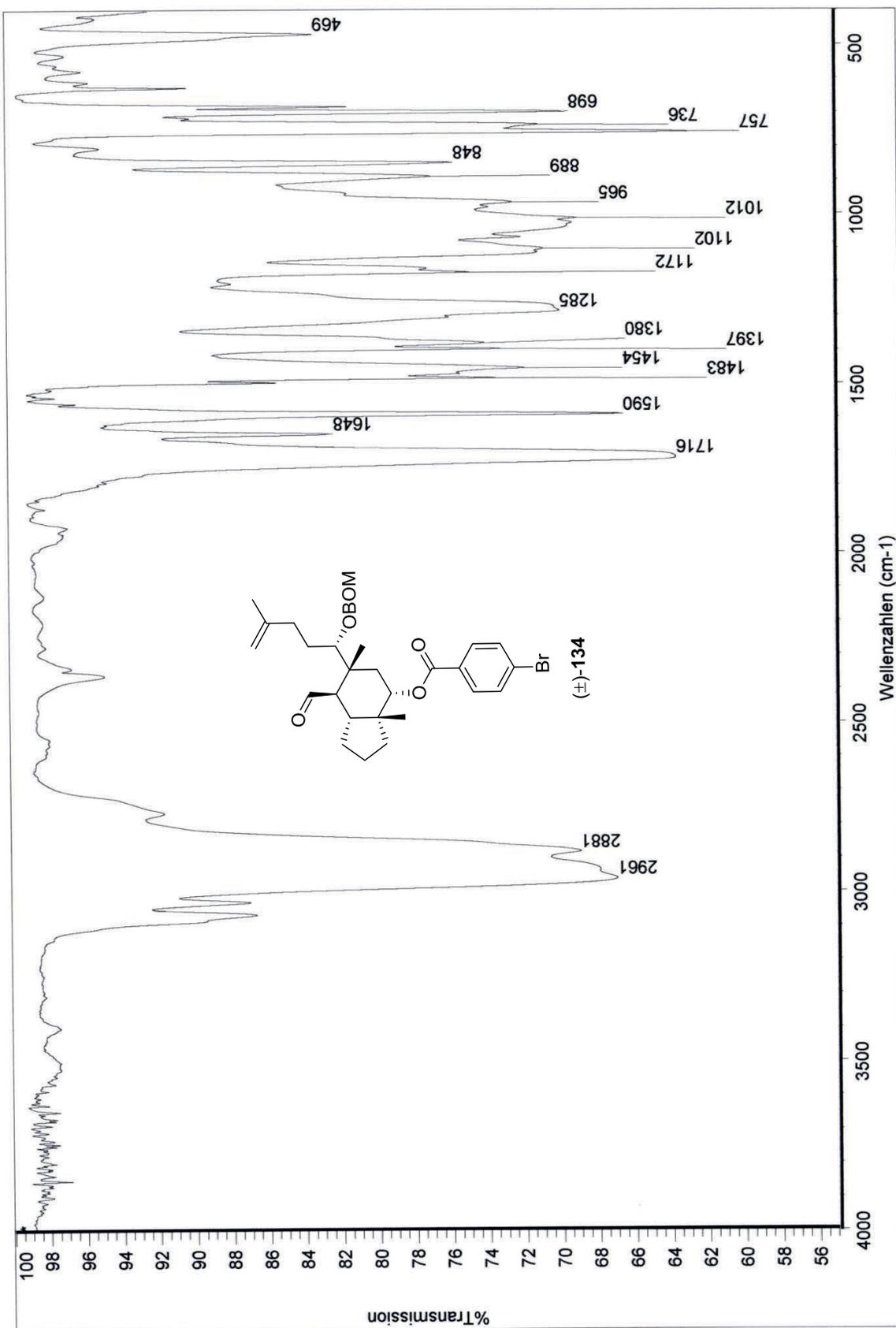
IR-Spektrum des Alkohols (\pm)-132 (KBr-Film)



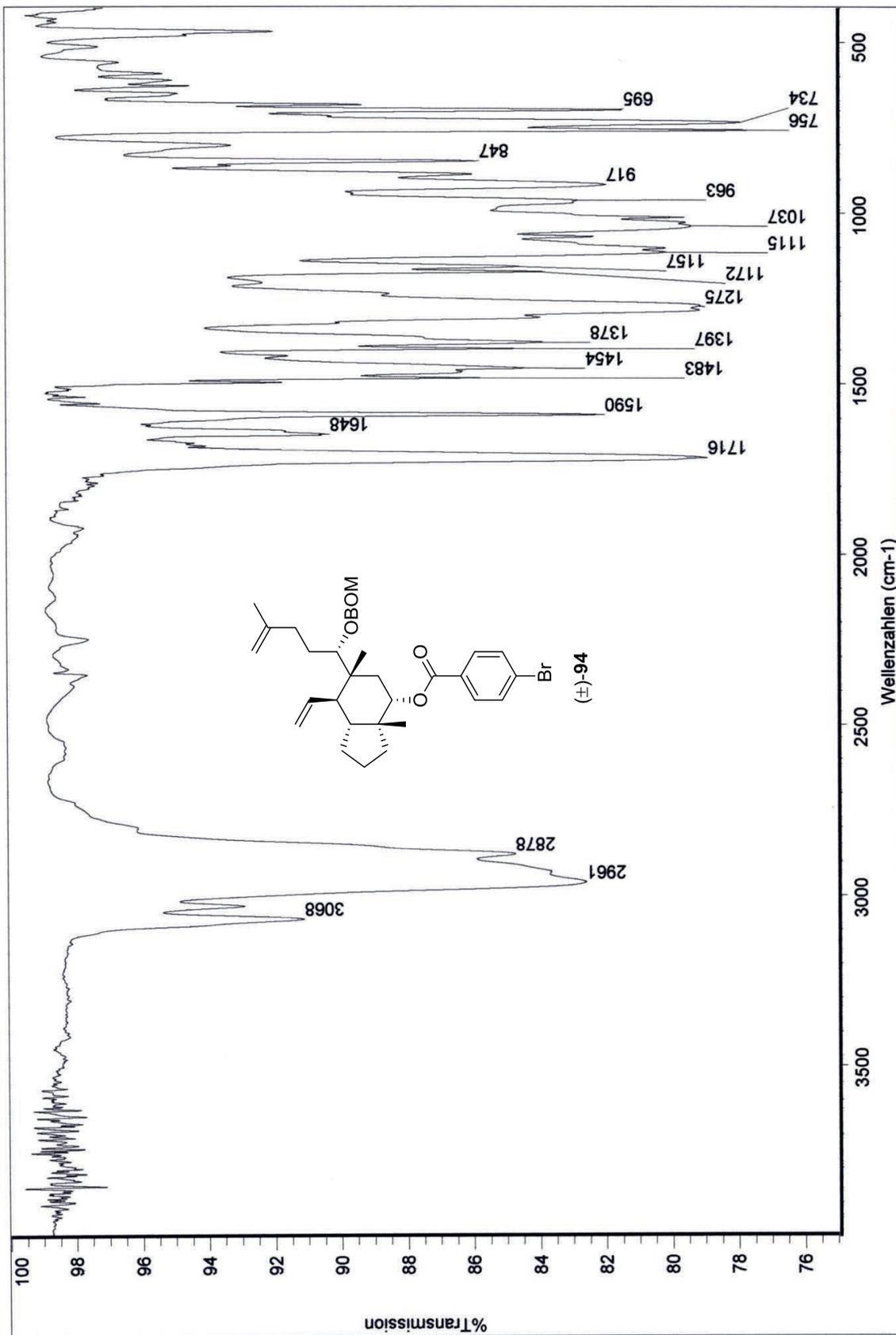
IR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-133 (KBr-Film)



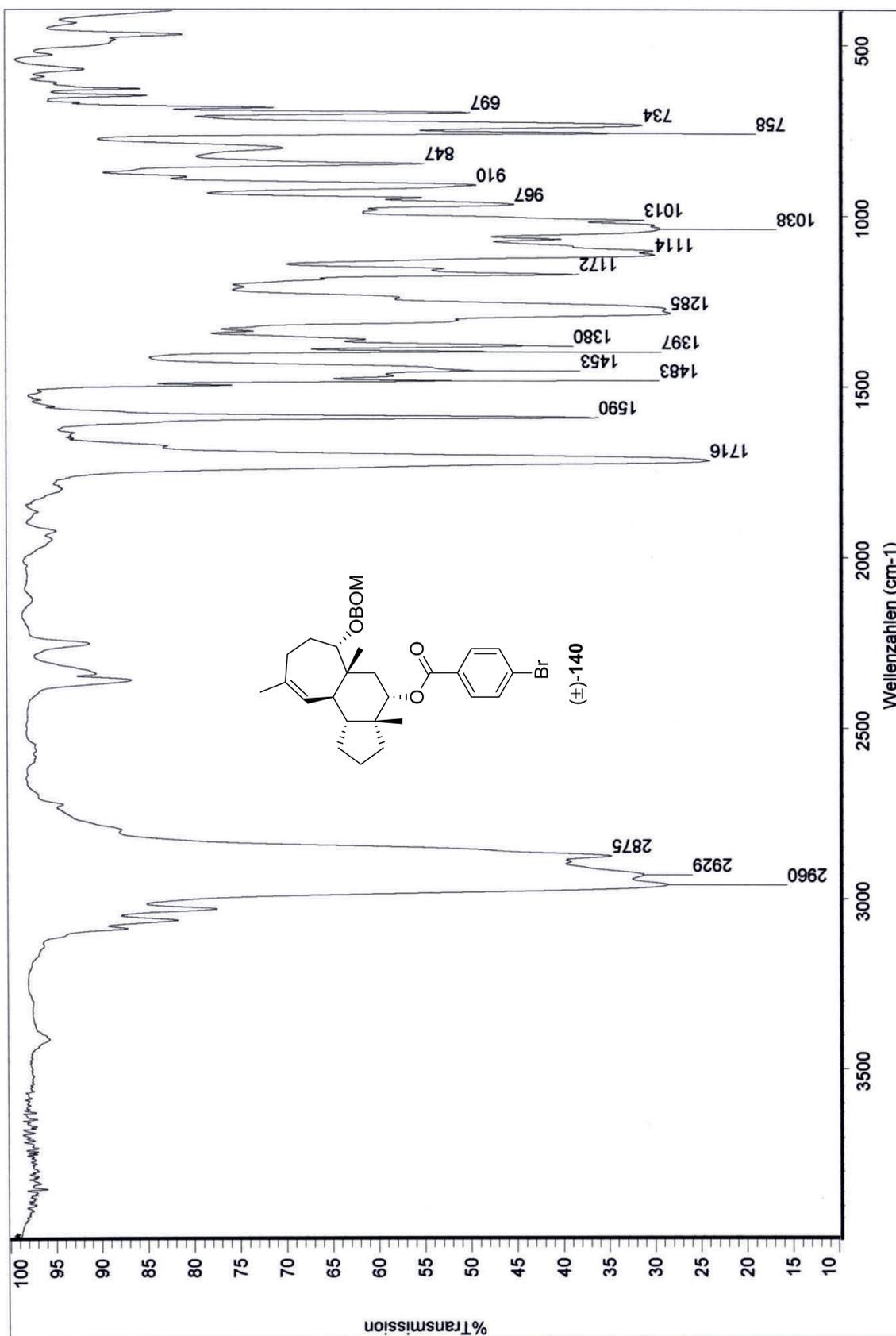
IR-Spektrum des Aldehyds (\pm)-134 (KBr-Film)



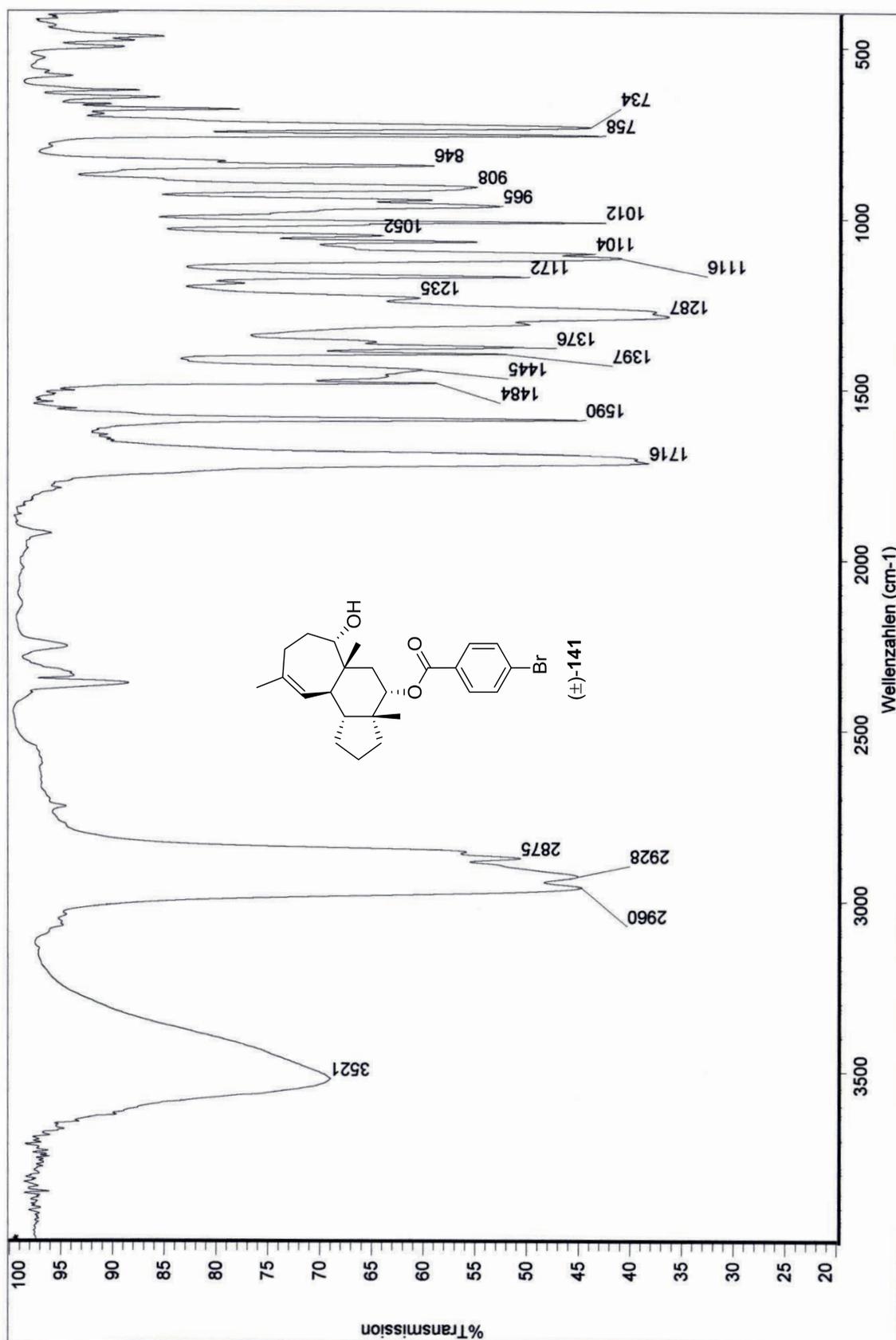
IR-Spektrum des Diens (\pm)-94 (KBr-Film)



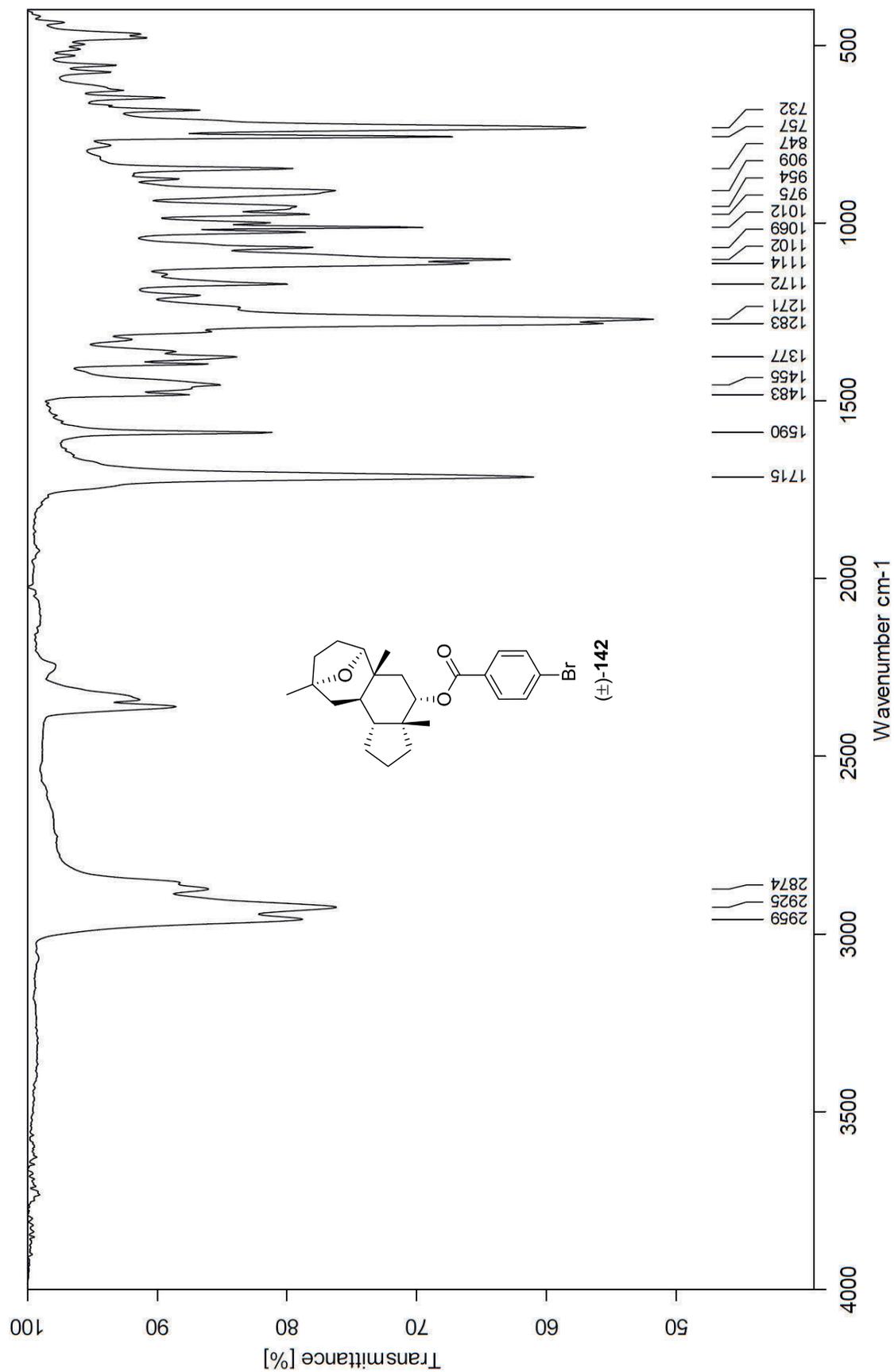
IR-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (±)-140 (KBr-Film)



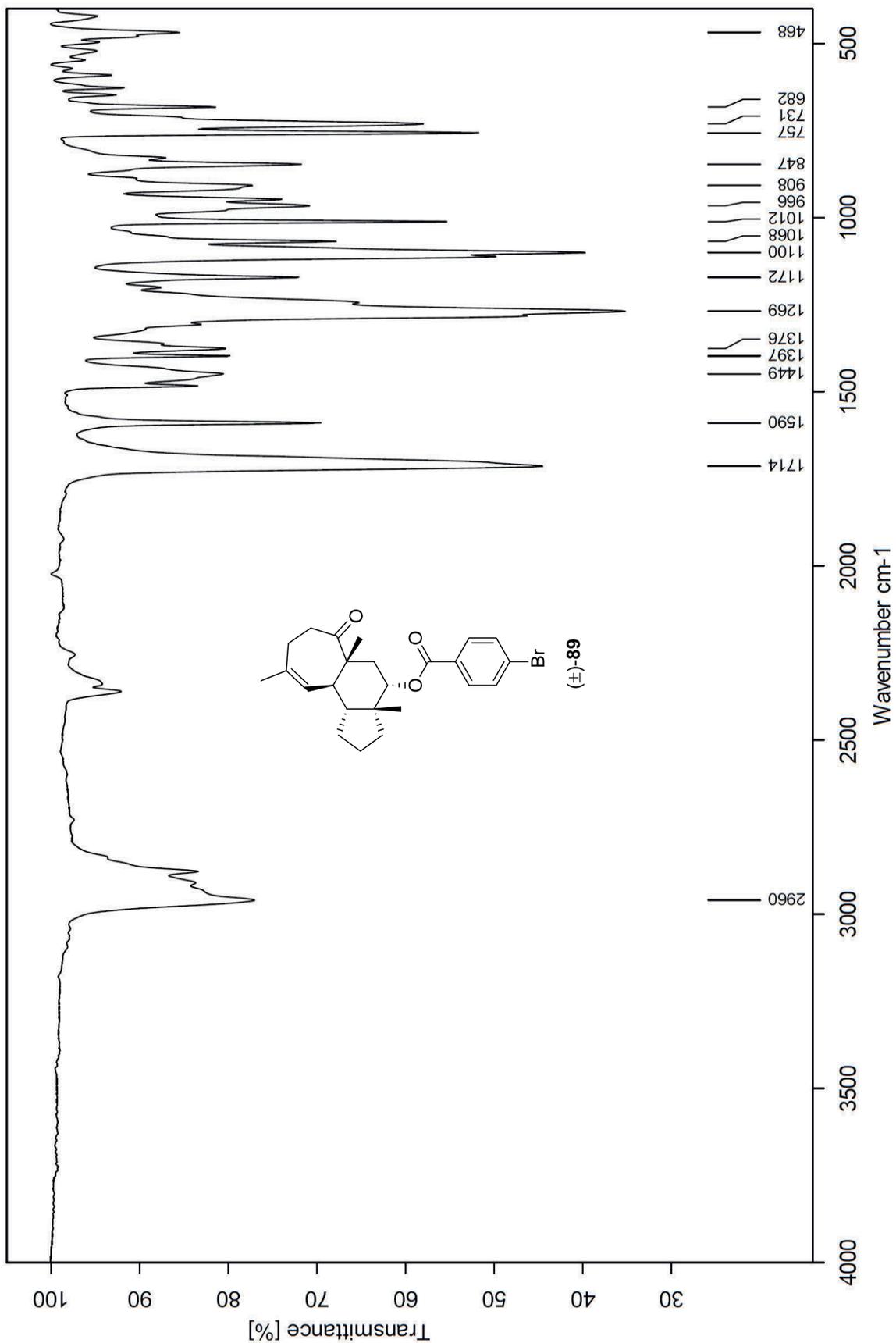
IR-Spektrum des Alkohols (\pm)-141 (KBr-Film)



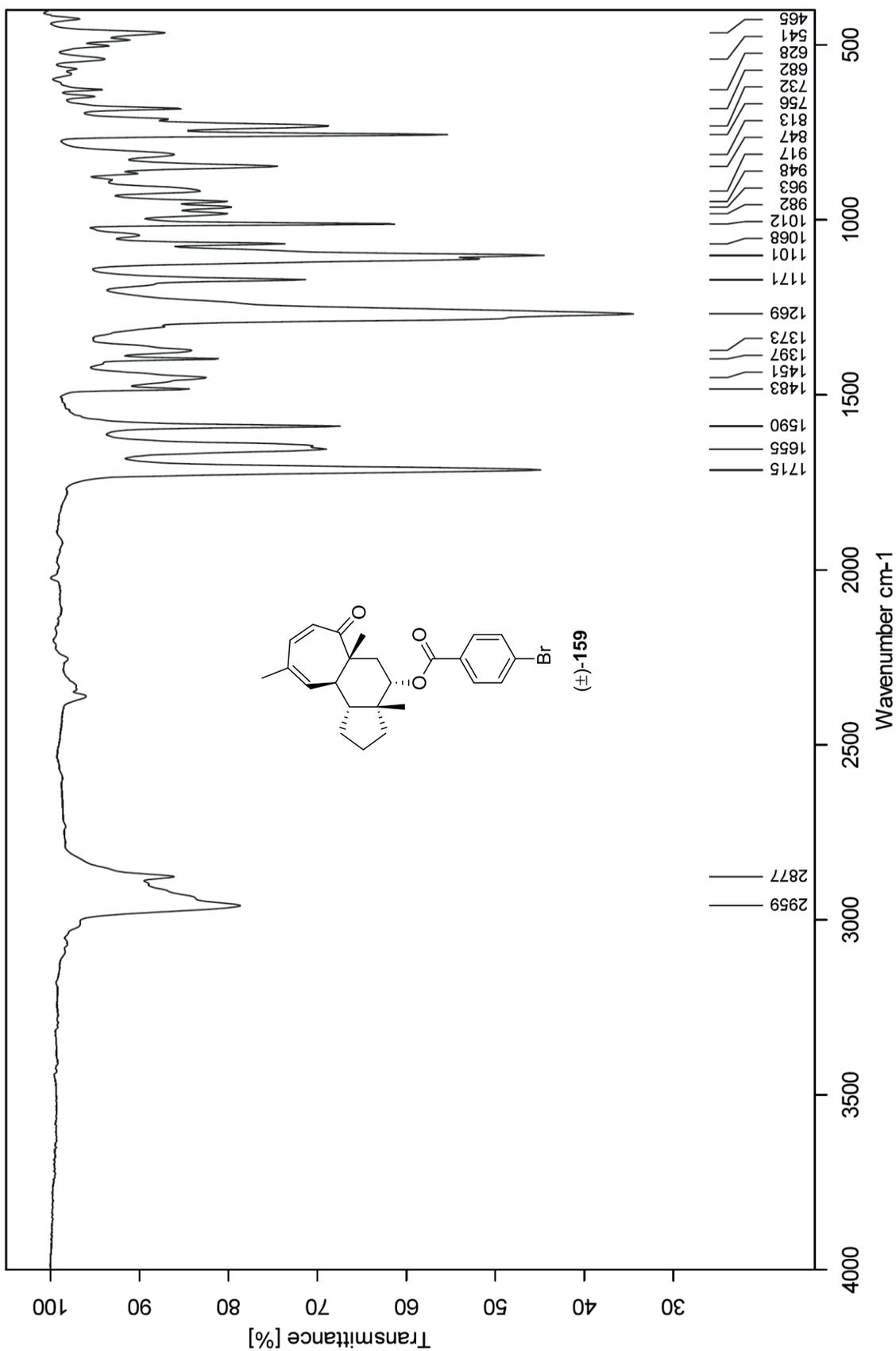
IR-Spektrum des Ethers (±)-142 (Kristall-Film)



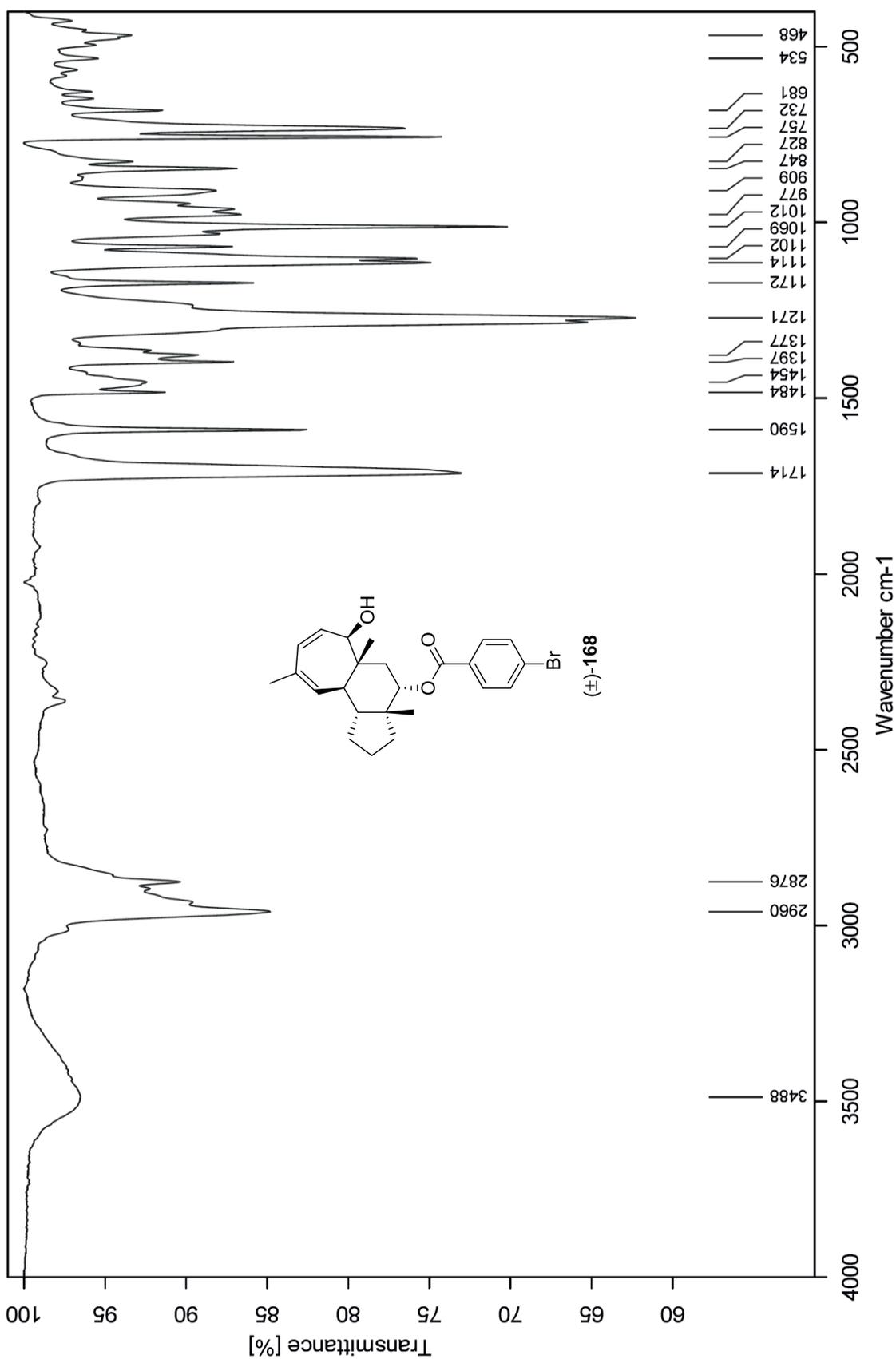
IR-Spektrum des Ketons (\pm)-**89** (Kristall-Film)



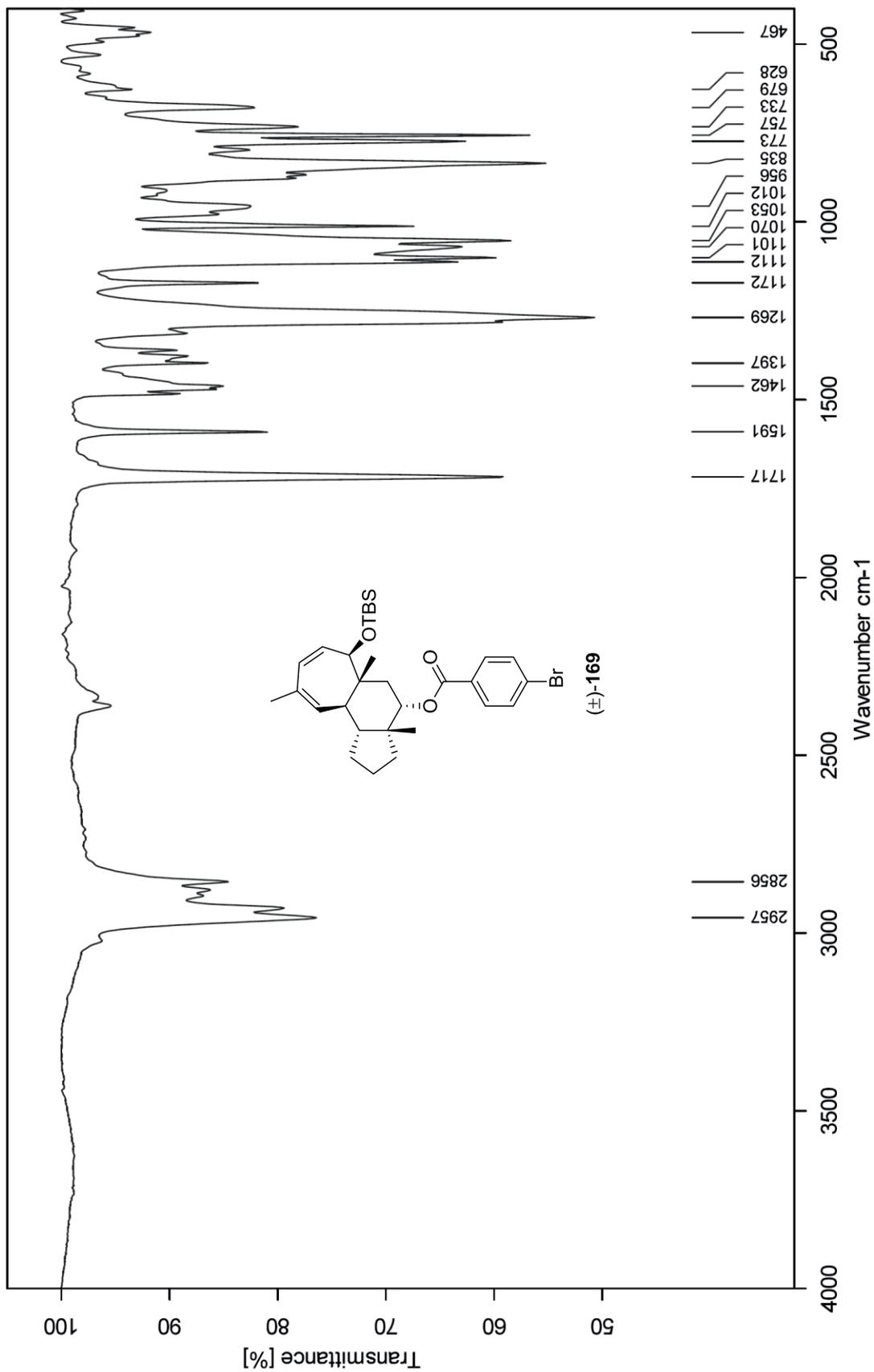
IR-Spektrum des Dienons (\pm)-**159** (Kristall-Film)



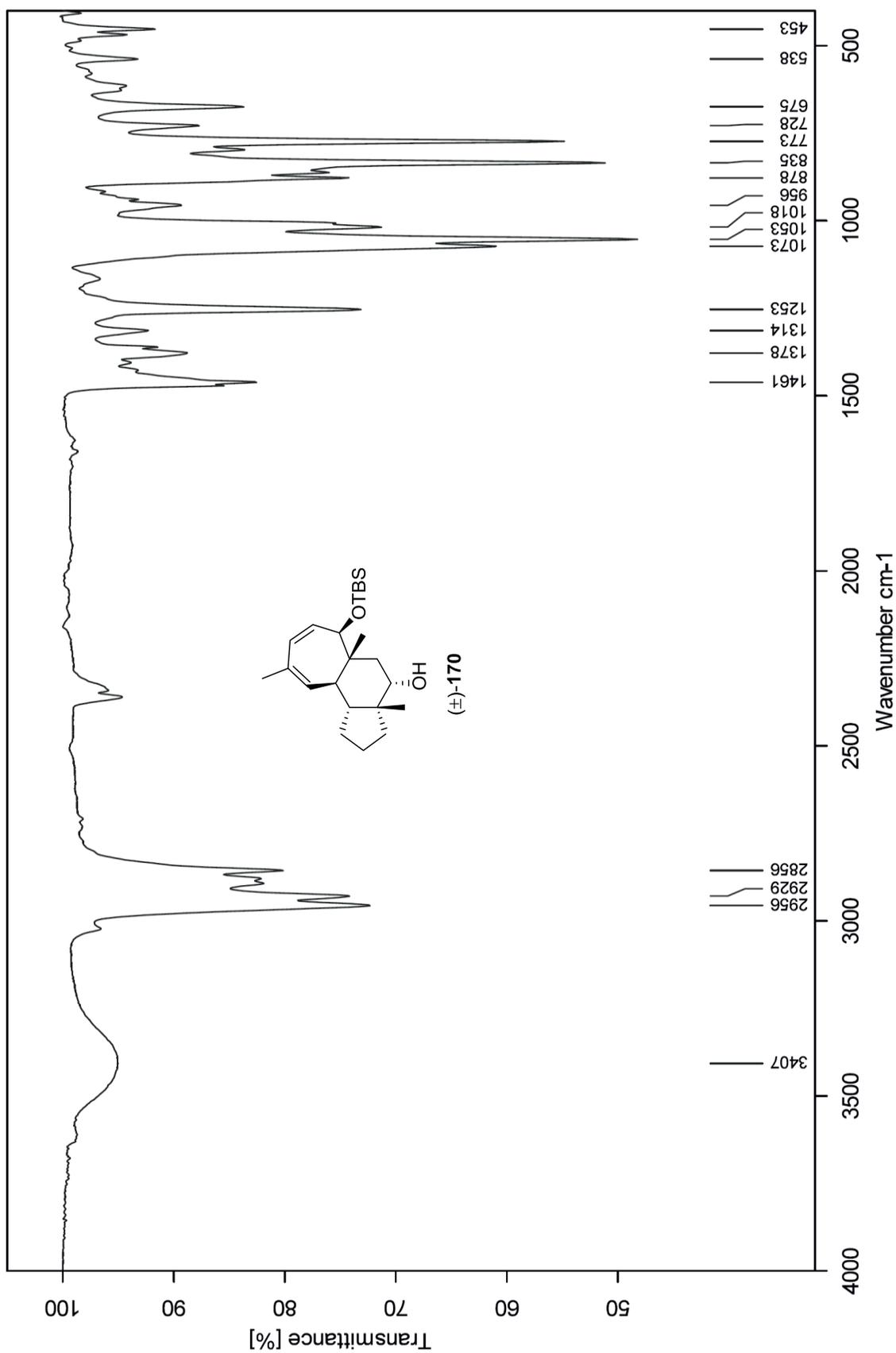
IR-Spektrum des Dienols (\pm)-168 (Kristall-Film)



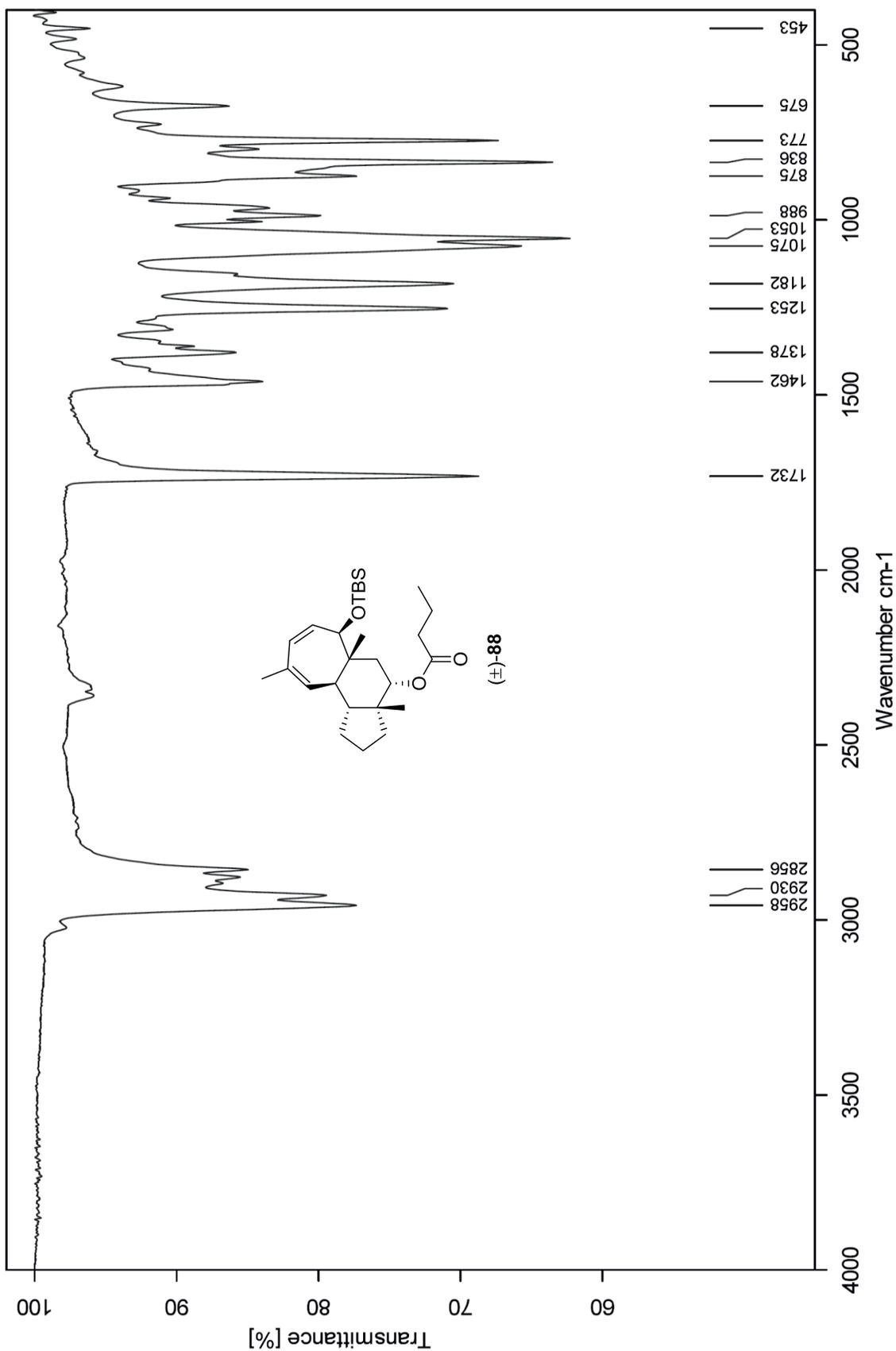
IR-Spektrum des TBS-Ethers (\pm)-**169** (Kristall-Film)



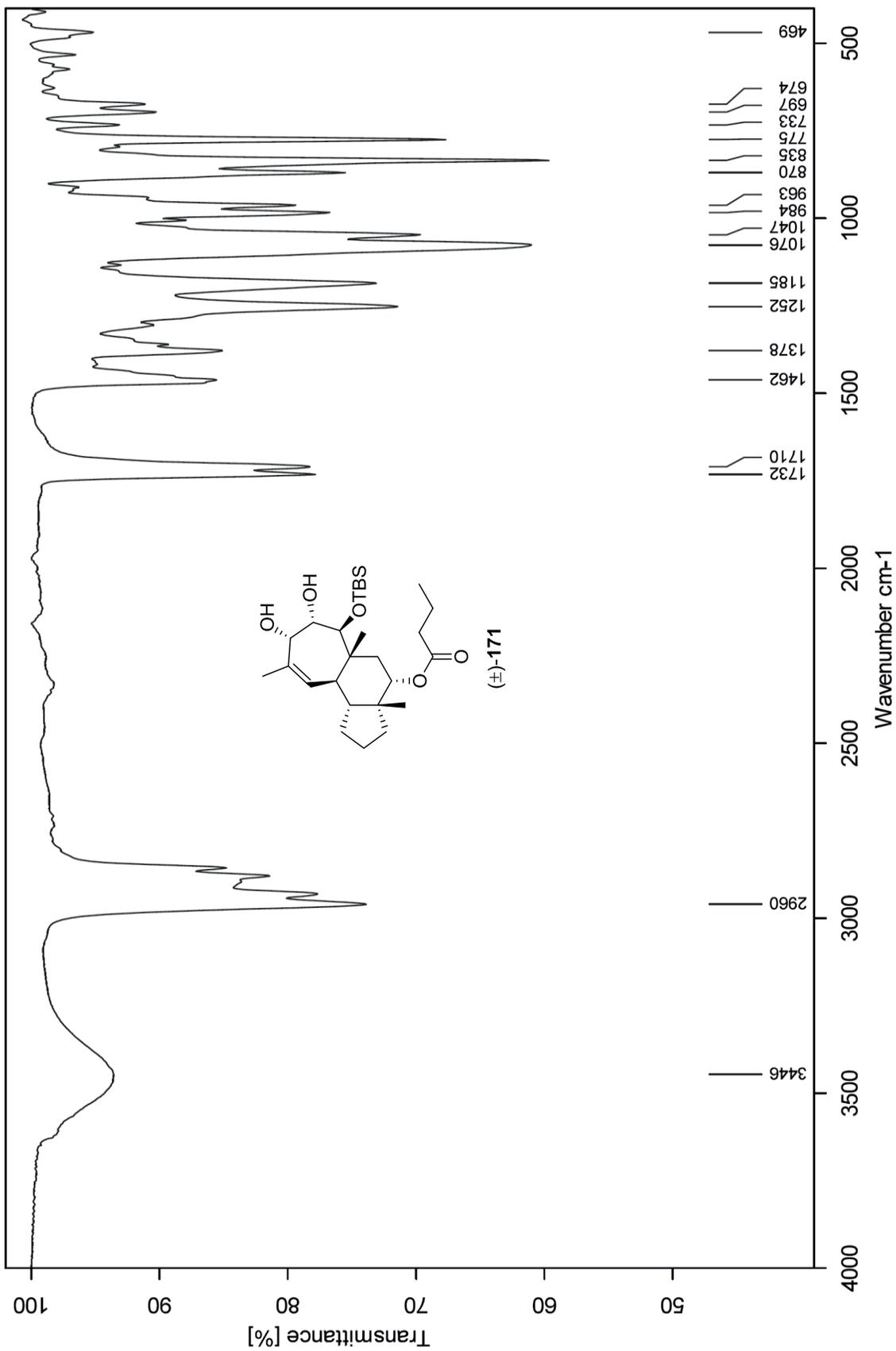
IR-Spektrum des Alkohols (\pm)-170 (Kristall-Film)



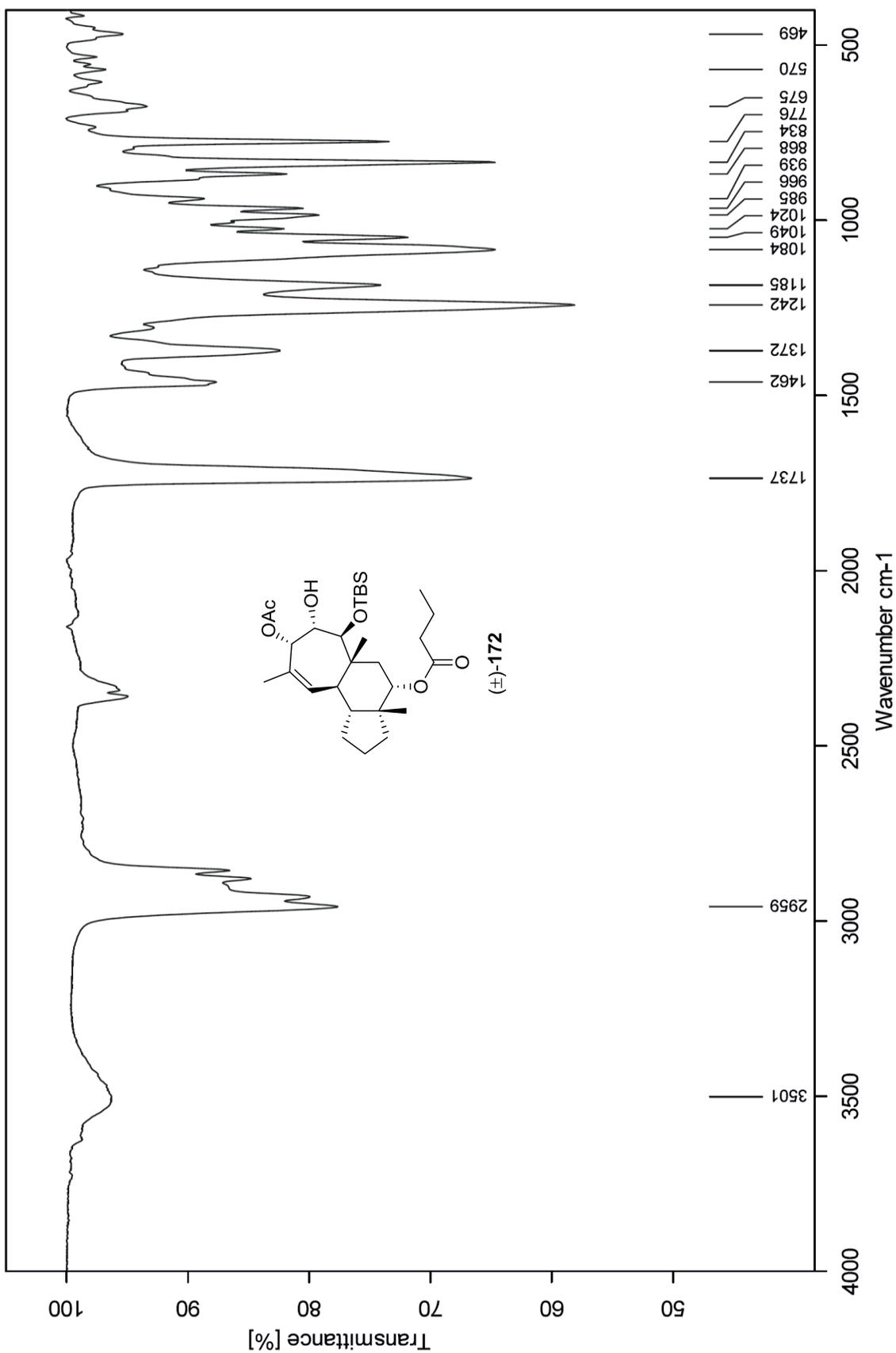
IR-Spektrum des Butyrats (\pm)-**88** (Kristall-Film)



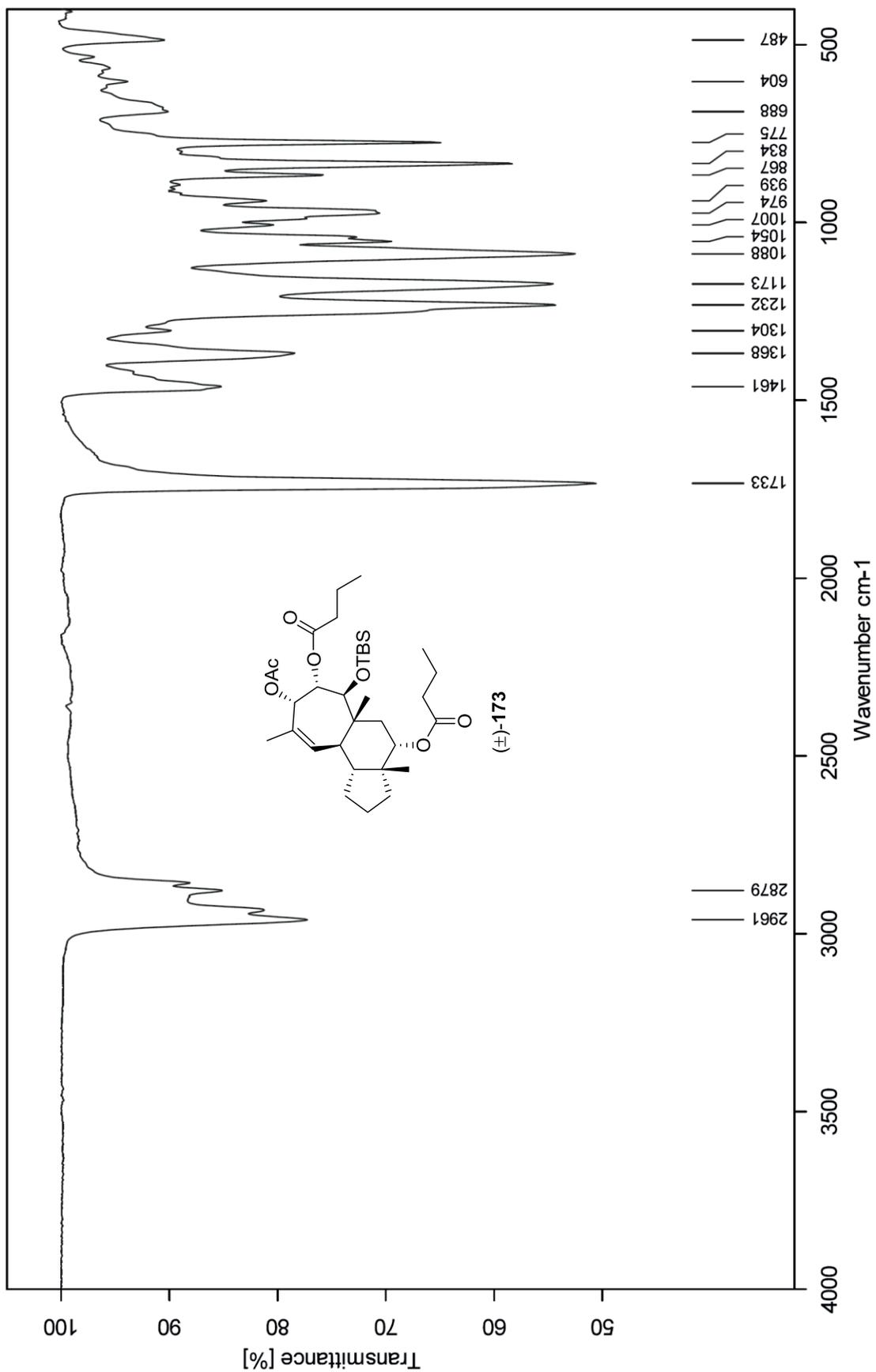
IR-Spektrum des Diols (\pm)-171 (Kristall-Film)



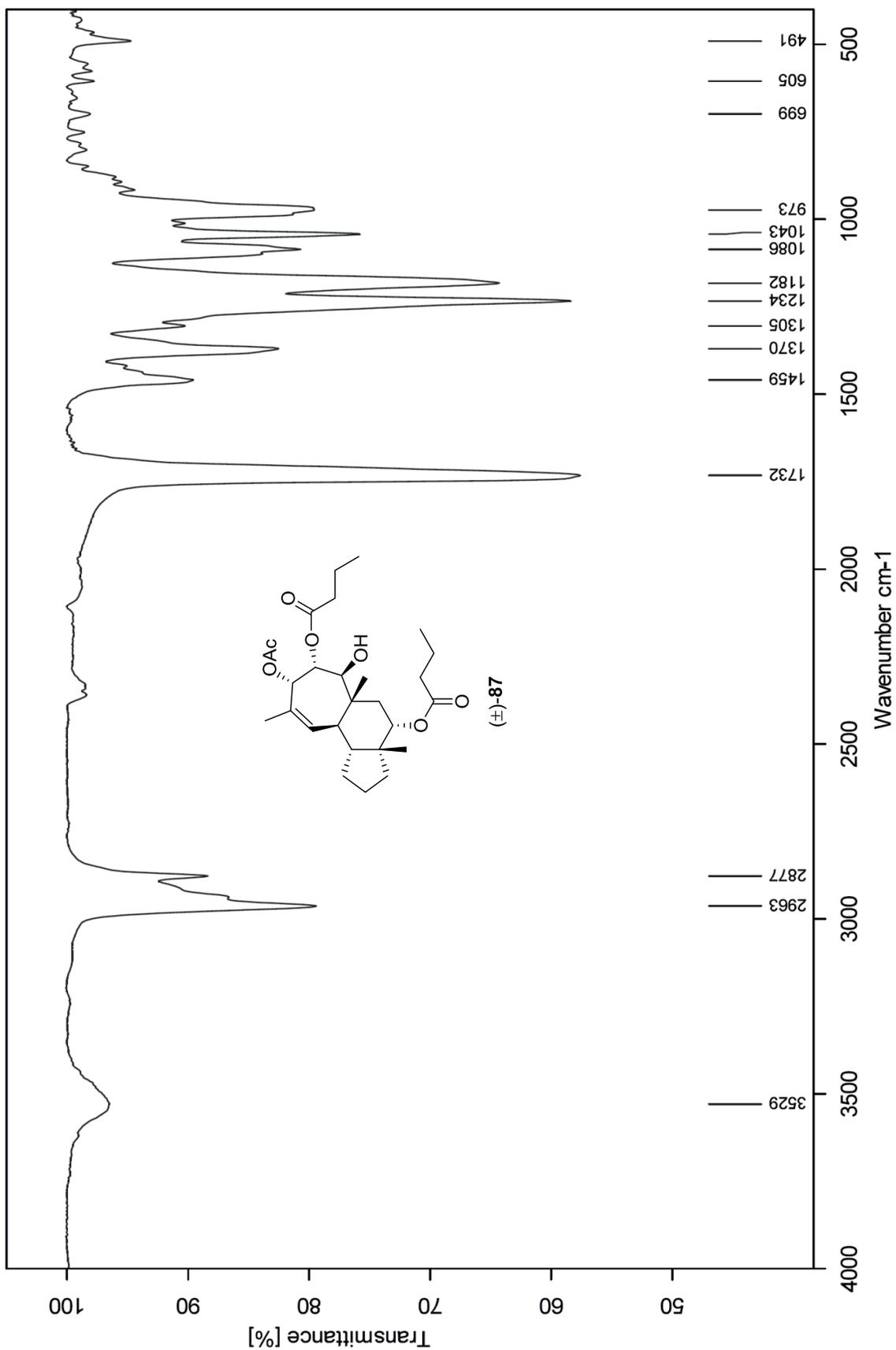
IR-Spektrum des Bis-Esters (\pm)-172 (Kristall-Film)



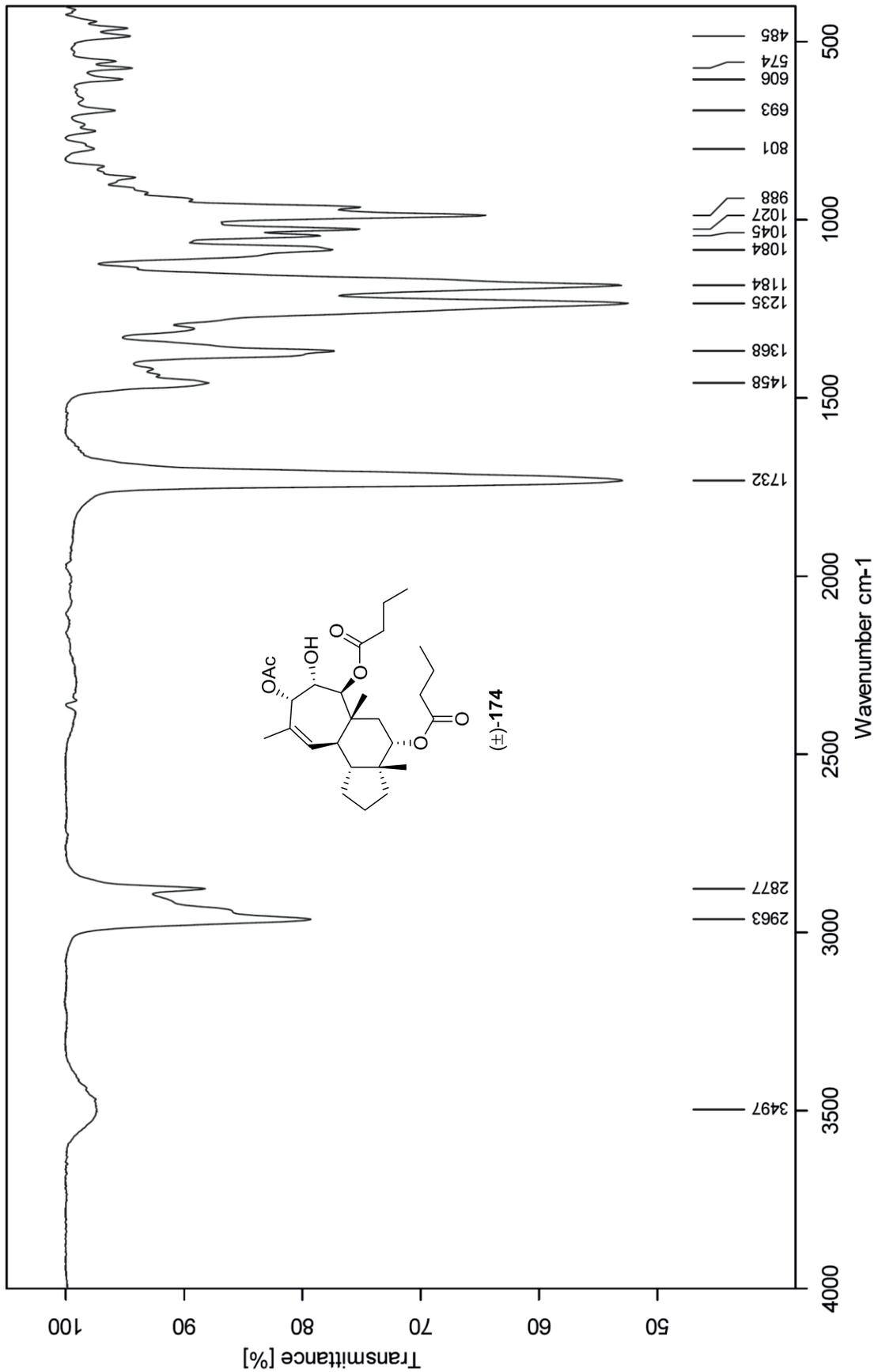
IR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**173** (Kristall-Film)



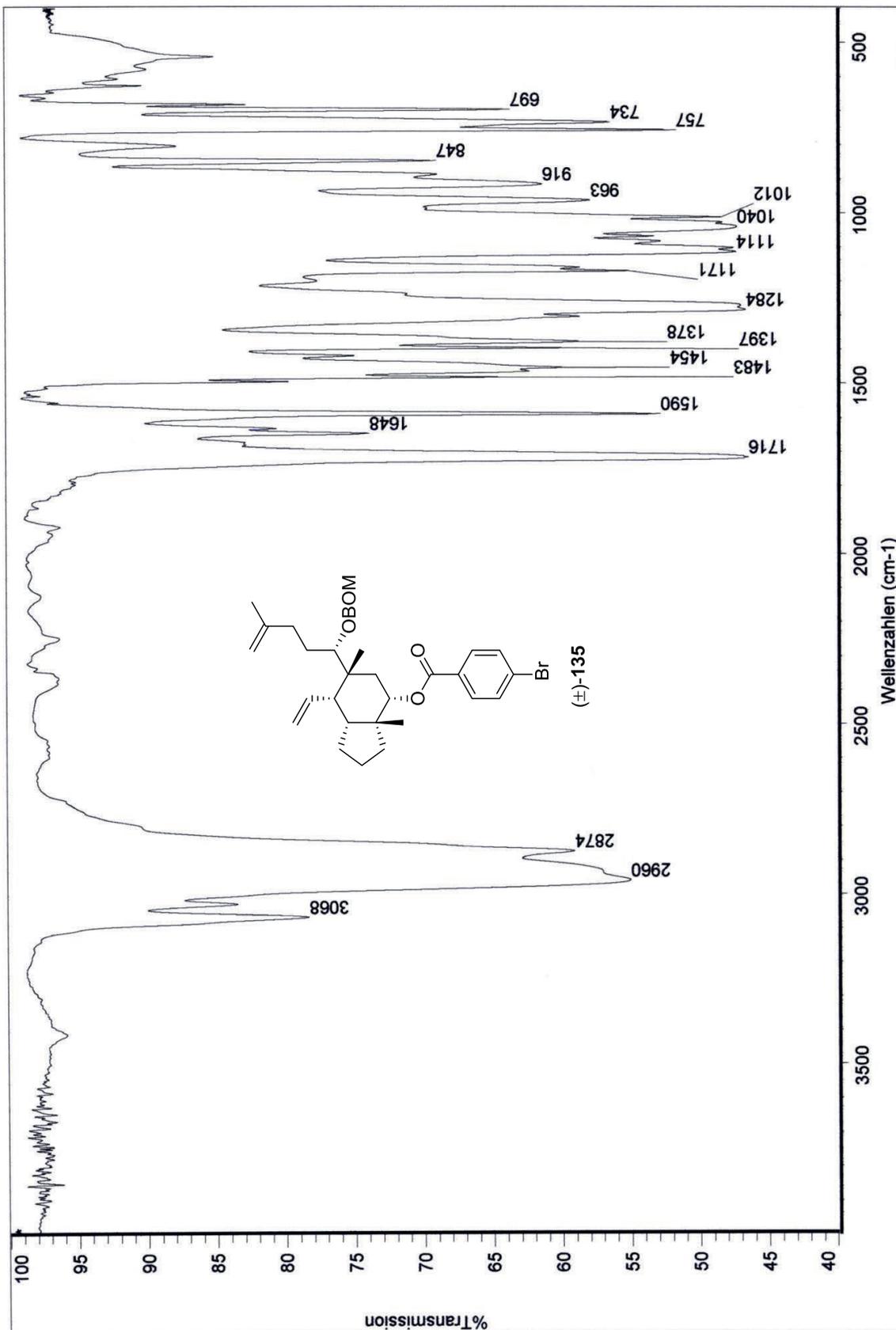
IR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**87** (Kristall-Film)



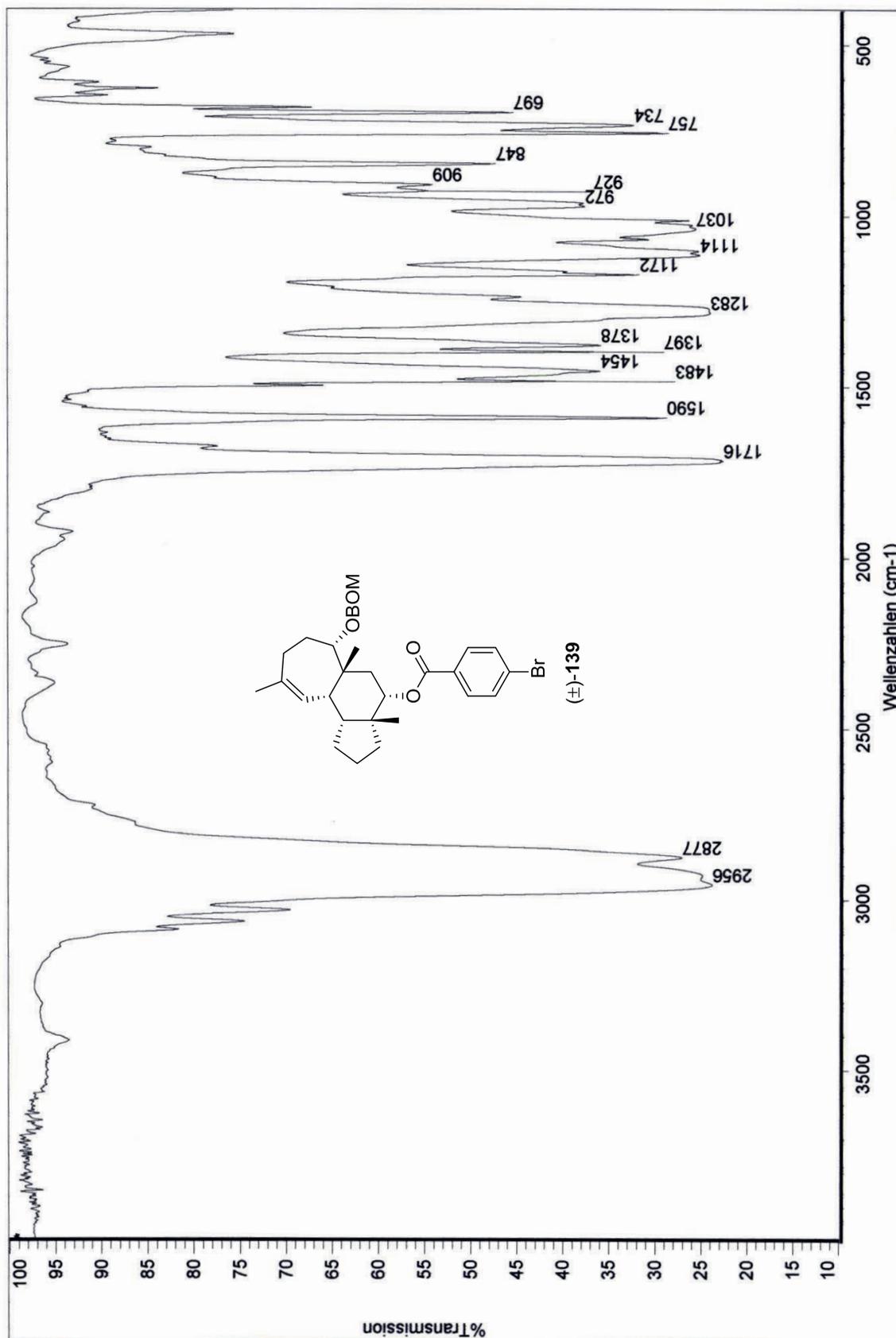
IR-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-**174** (Kristall-Film)



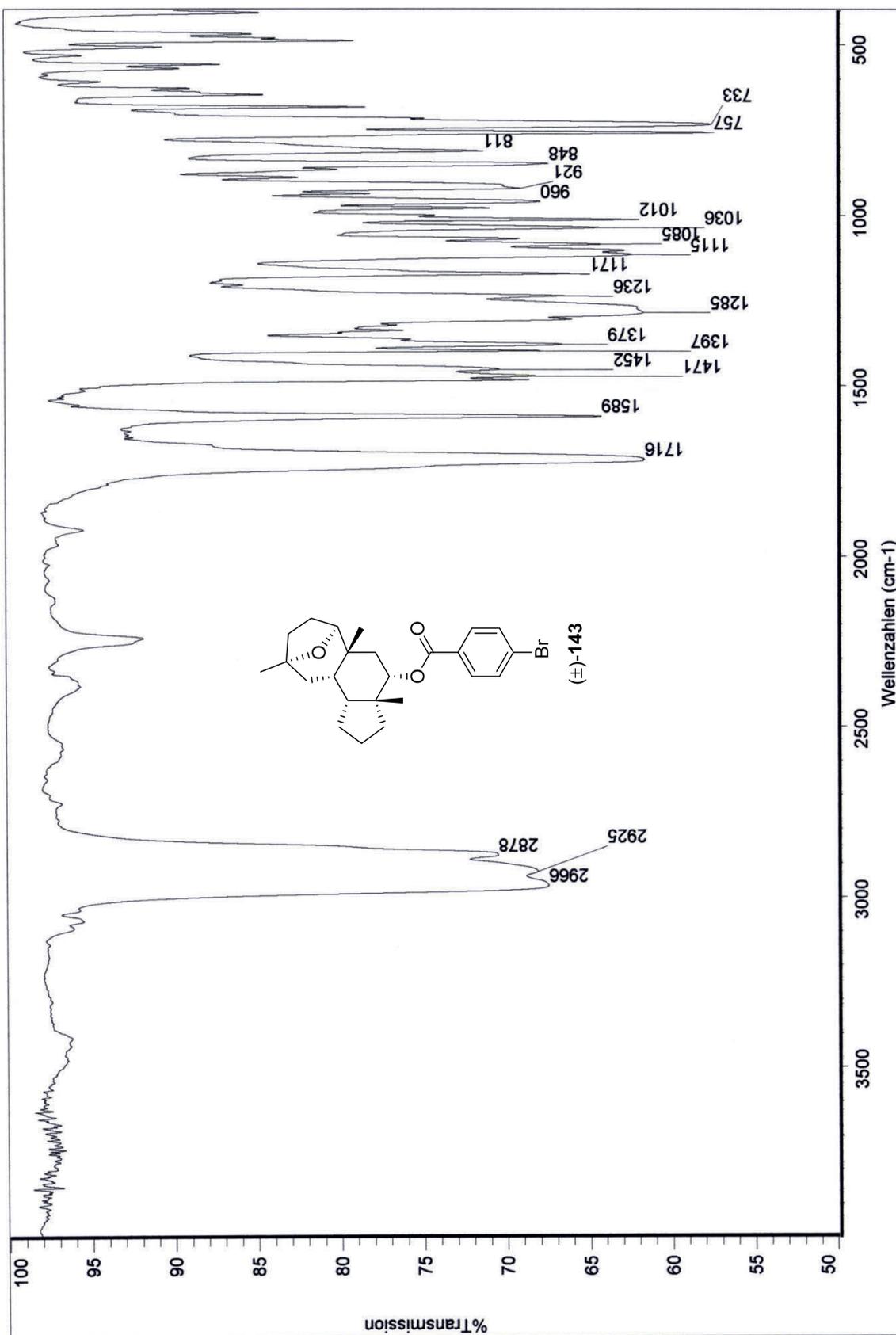
IR-Spektrum des Diens (\pm)-135 (KBr-Film)



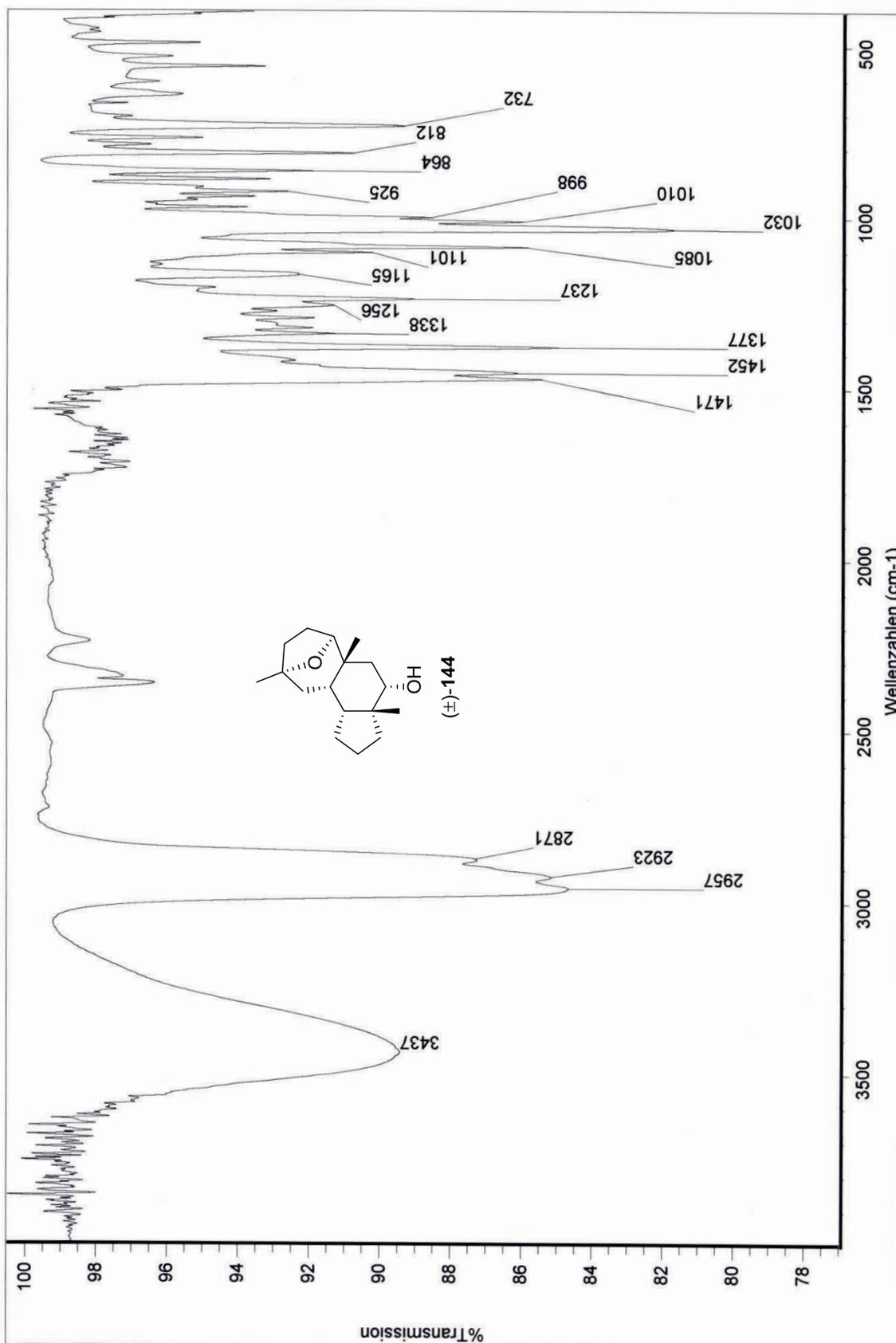
IR-Spektrum des Cyclohepta[*e*]hydrindanoids (±)-139 (KBr-Film)



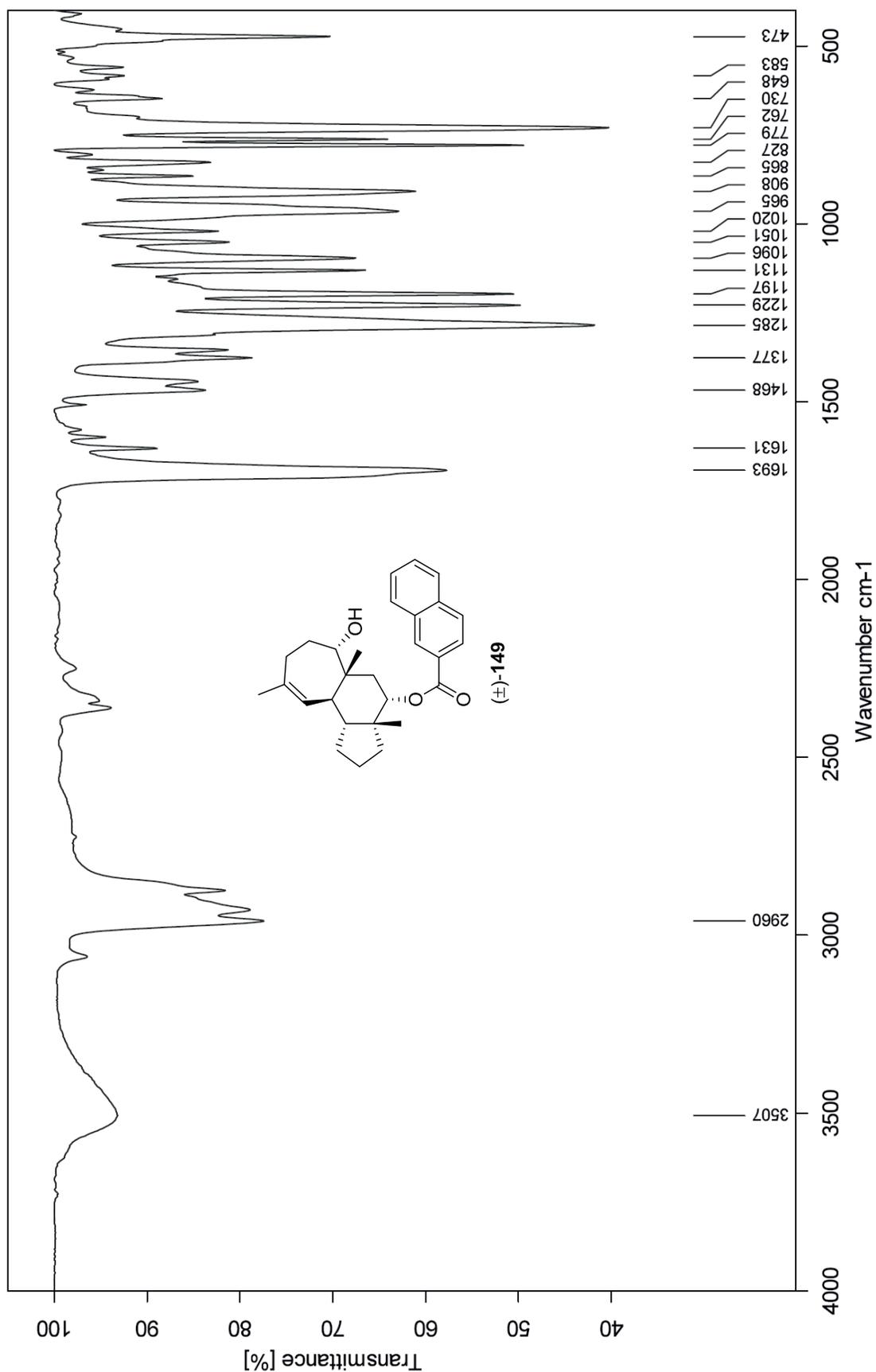
IR-Spektrum des Ethers (±)-143 (KBr-Film)



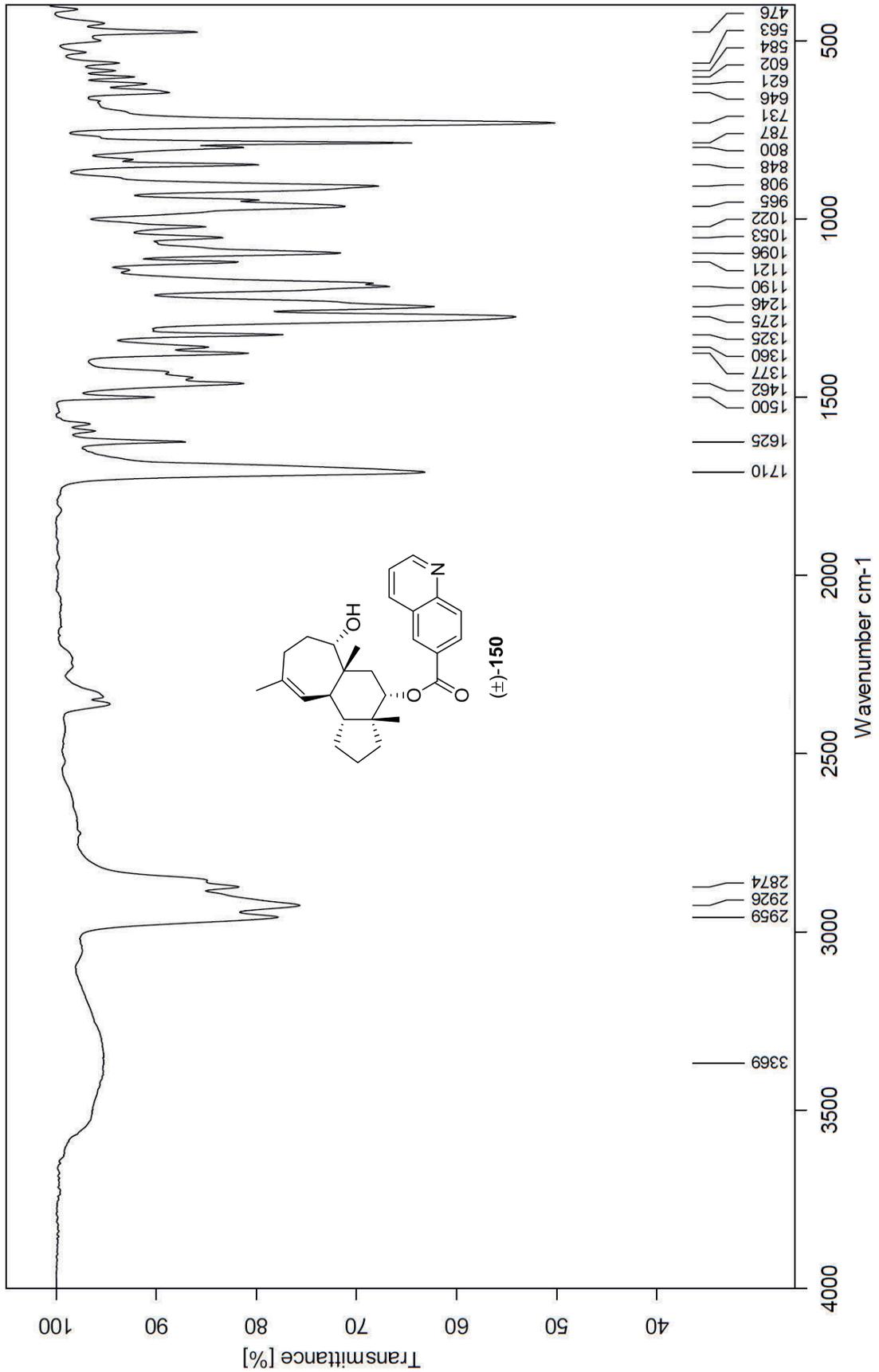
IR-Spektrum des Alkohols (\pm)-144 (KBr-Film)



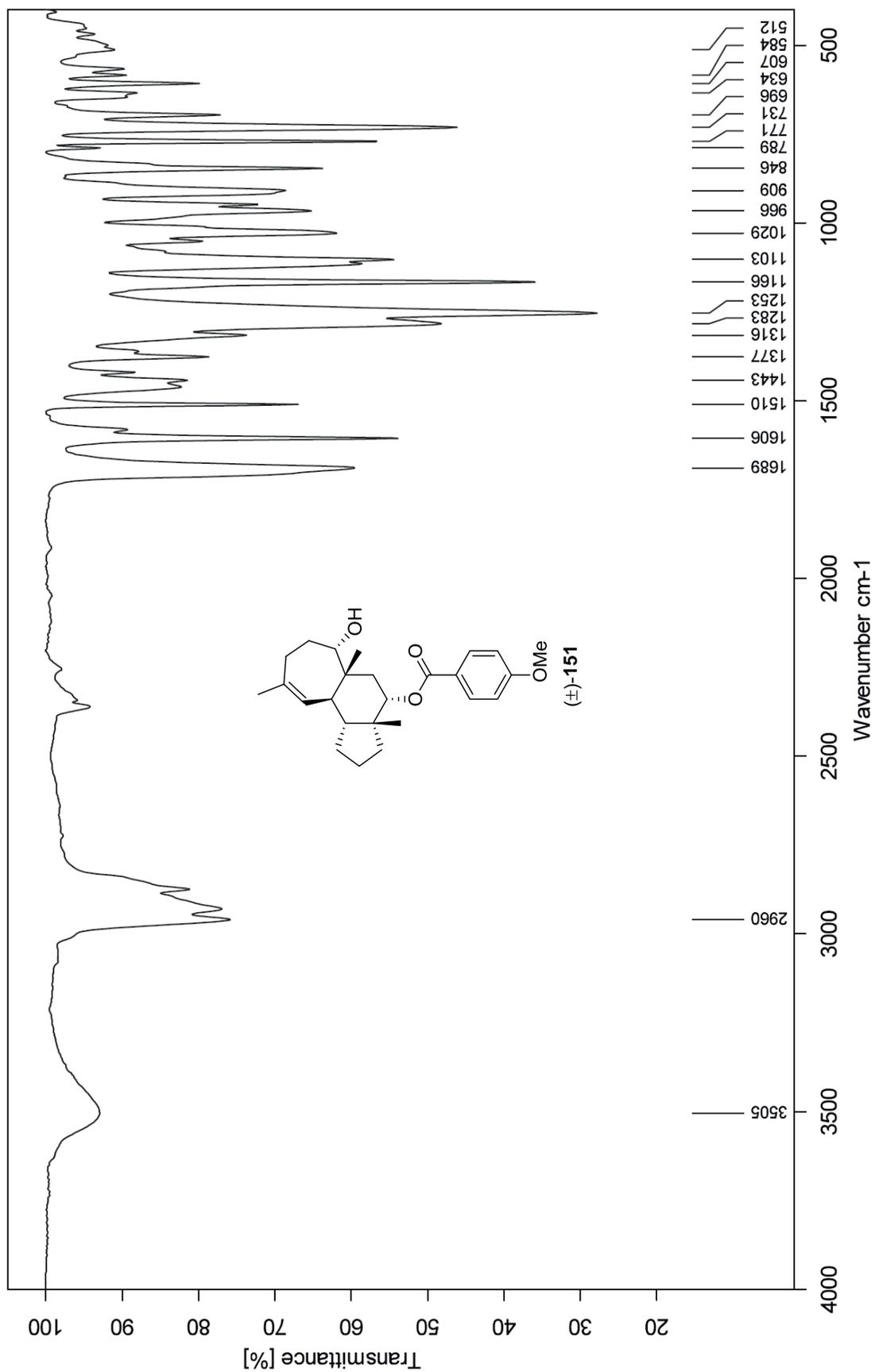
IR-Spektrum des Naphthoats (\pm)-**149** (Kristall-Film)



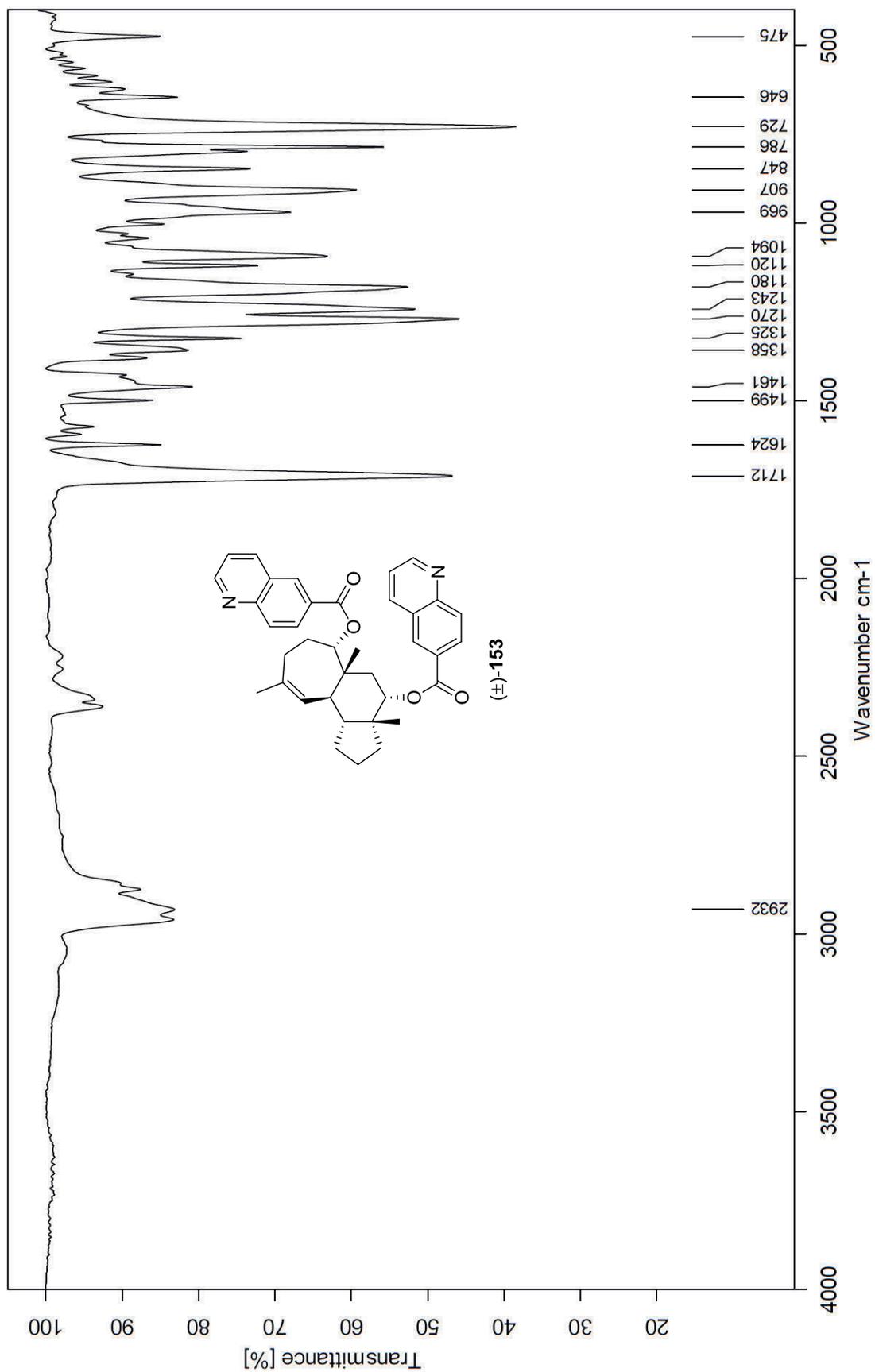
IR-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-**150** (Kristall-Film)



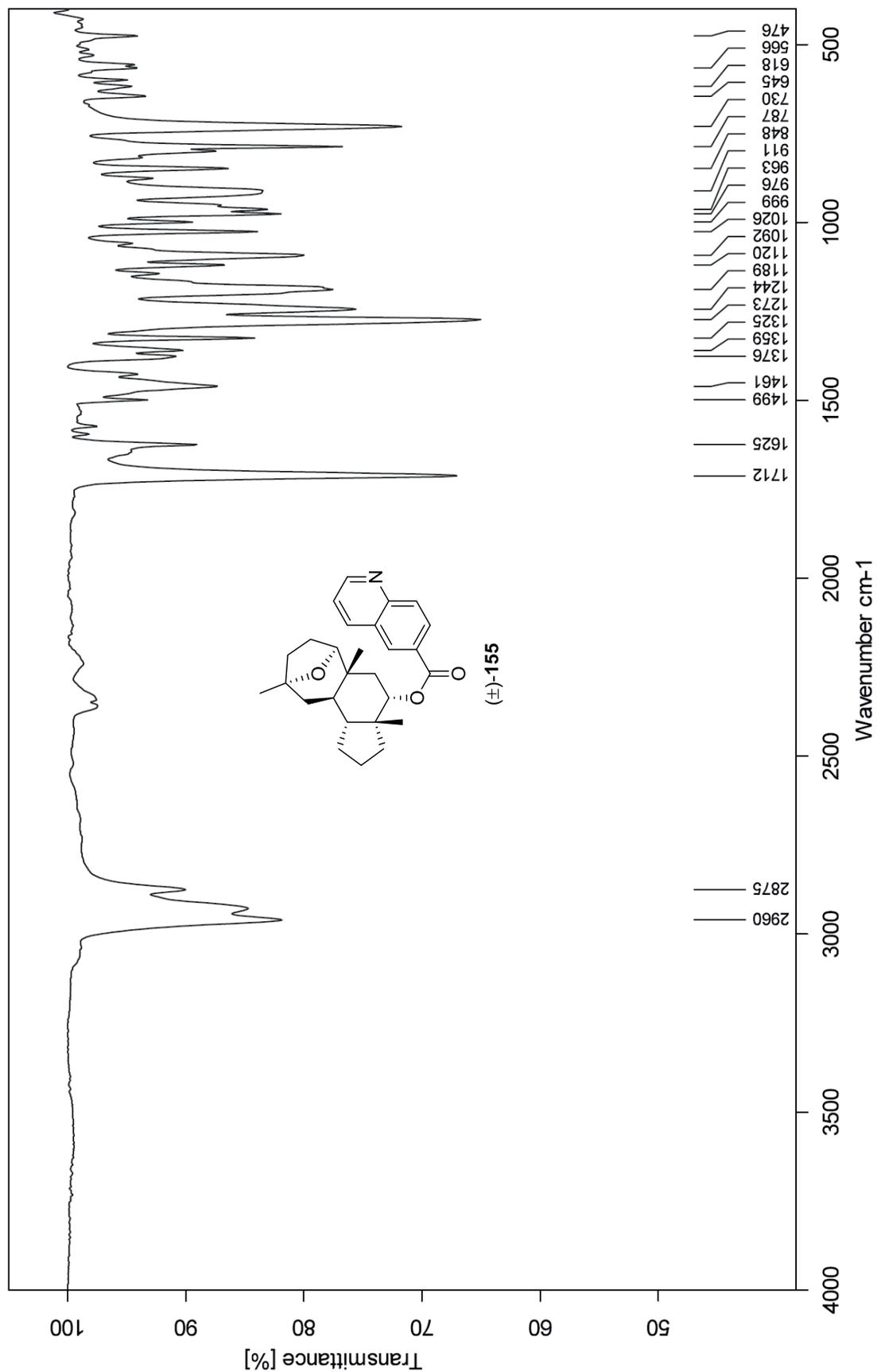
IR-Spektrum des Methoxybenzoats (\pm)-**151** (Kristall-Film)



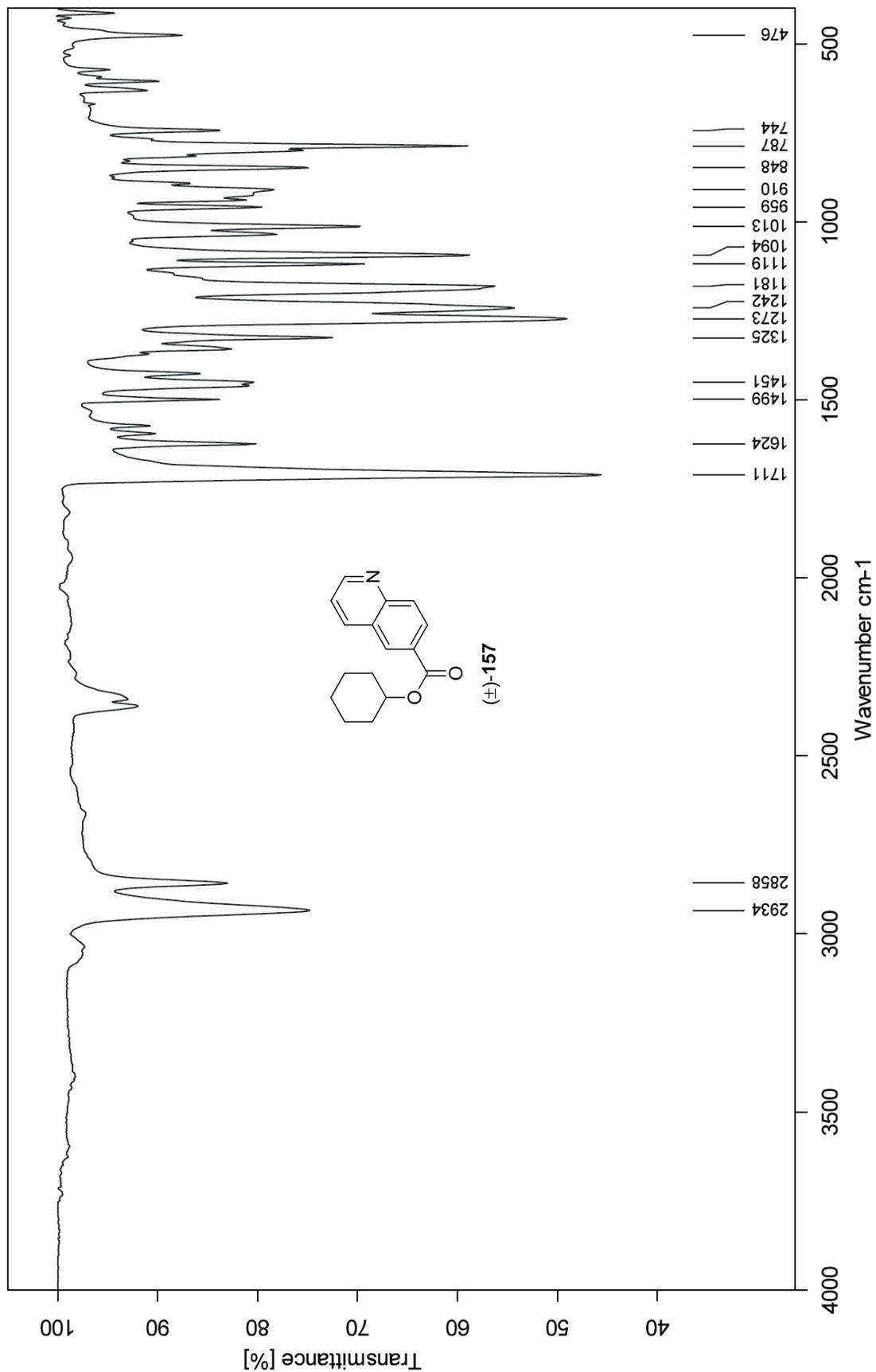
IR-Spektrum des Bis-Chinolinocarboxylats (\pm)-**153** (Kristall-Film)



IR-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-155 (Kristall-Film)

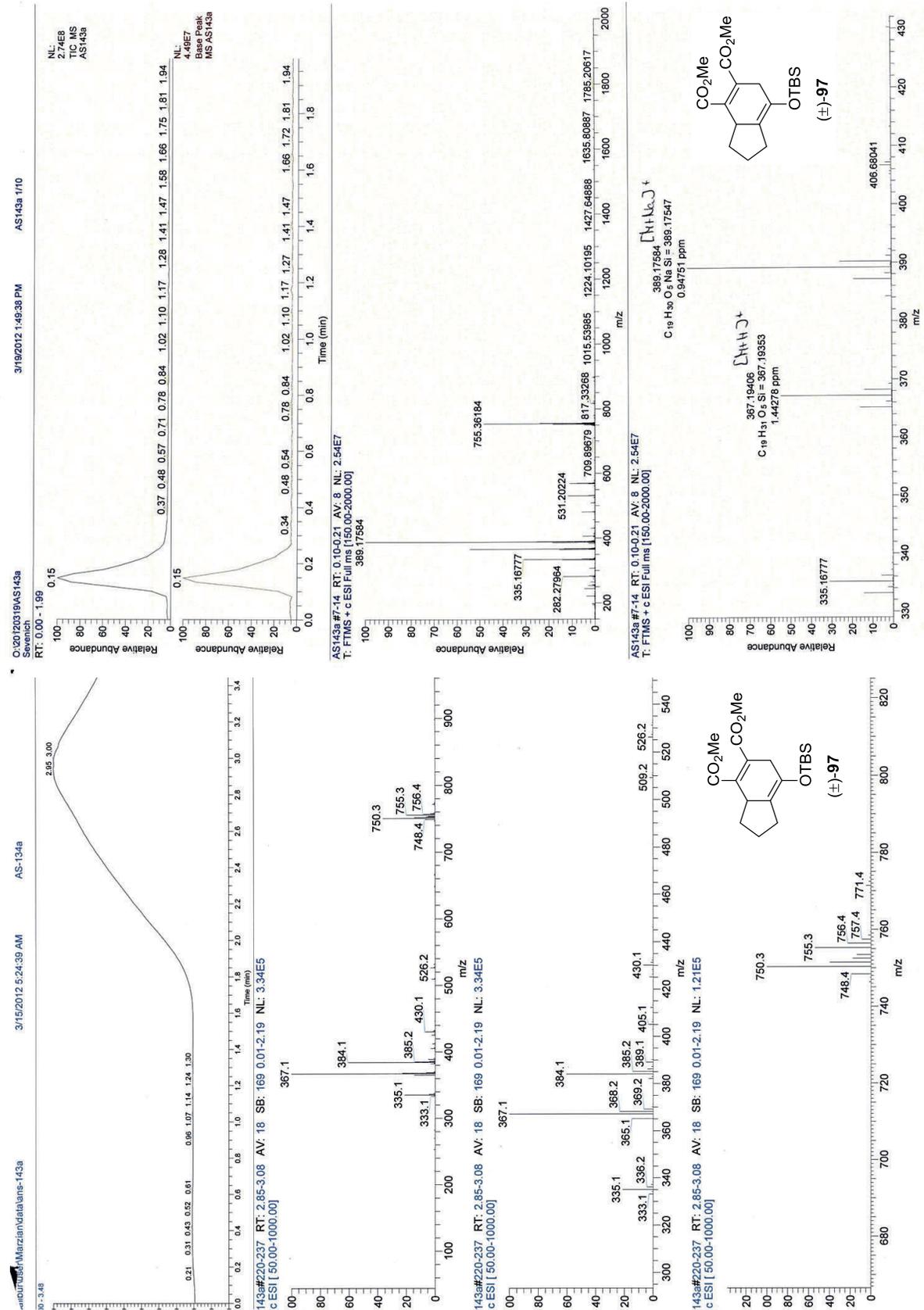


IR-Spektrum von (±)-Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester ((±)-**157**) (Kristall-Film)

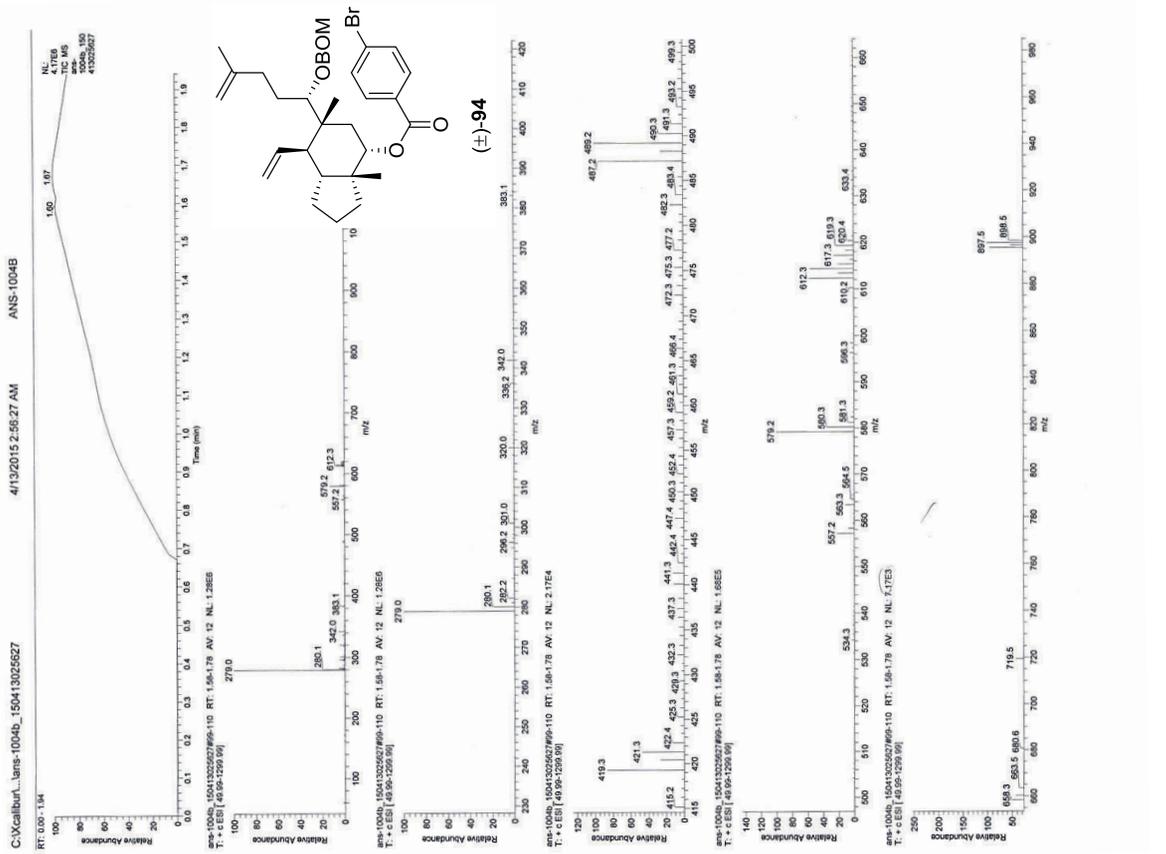
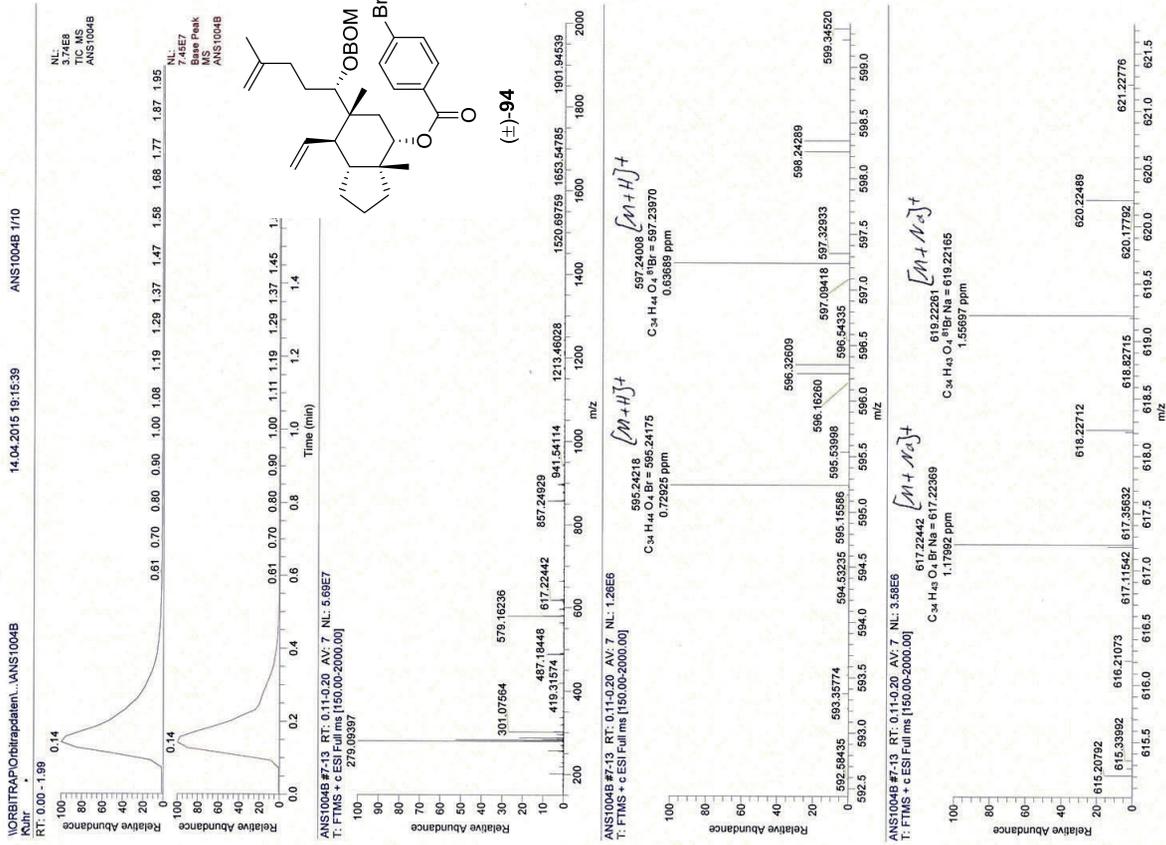


MS-Spektren

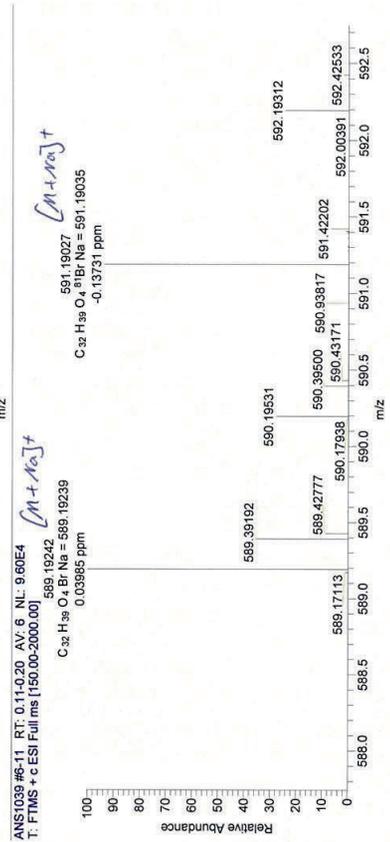
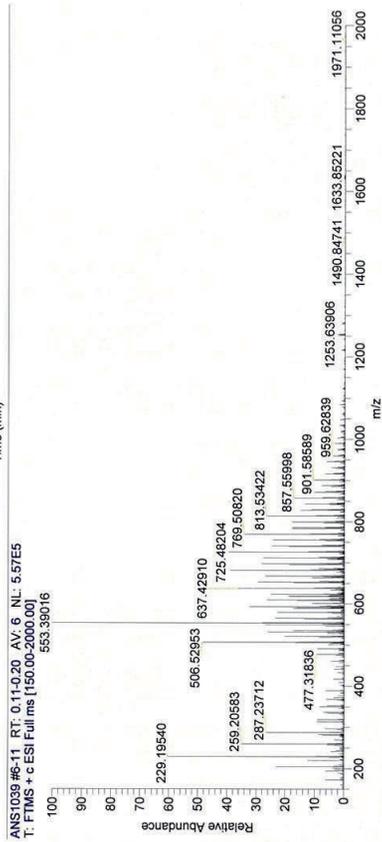
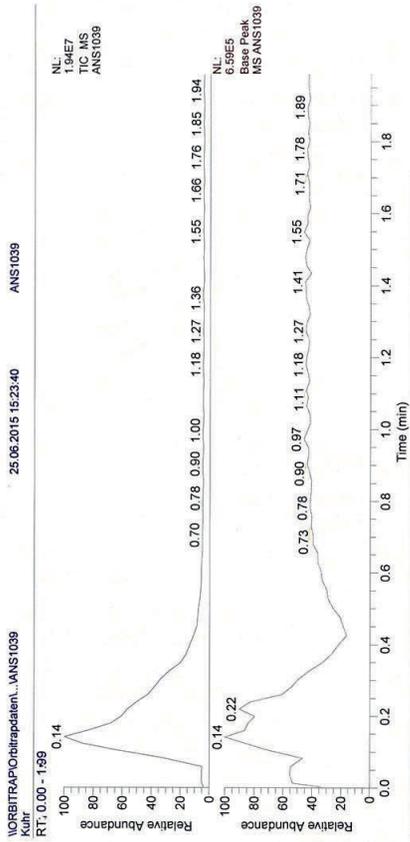
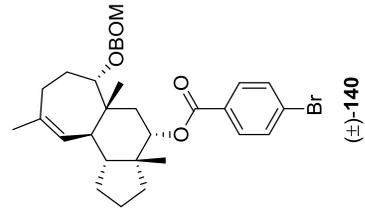
LRMS- und HRMS-Spektrum des (4 + 2)-Cycloaddukts (\pm)-97



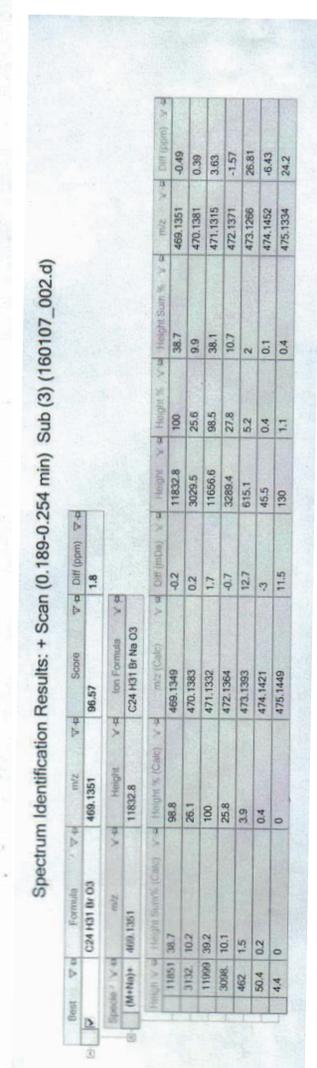
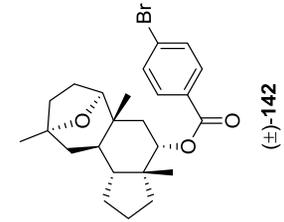
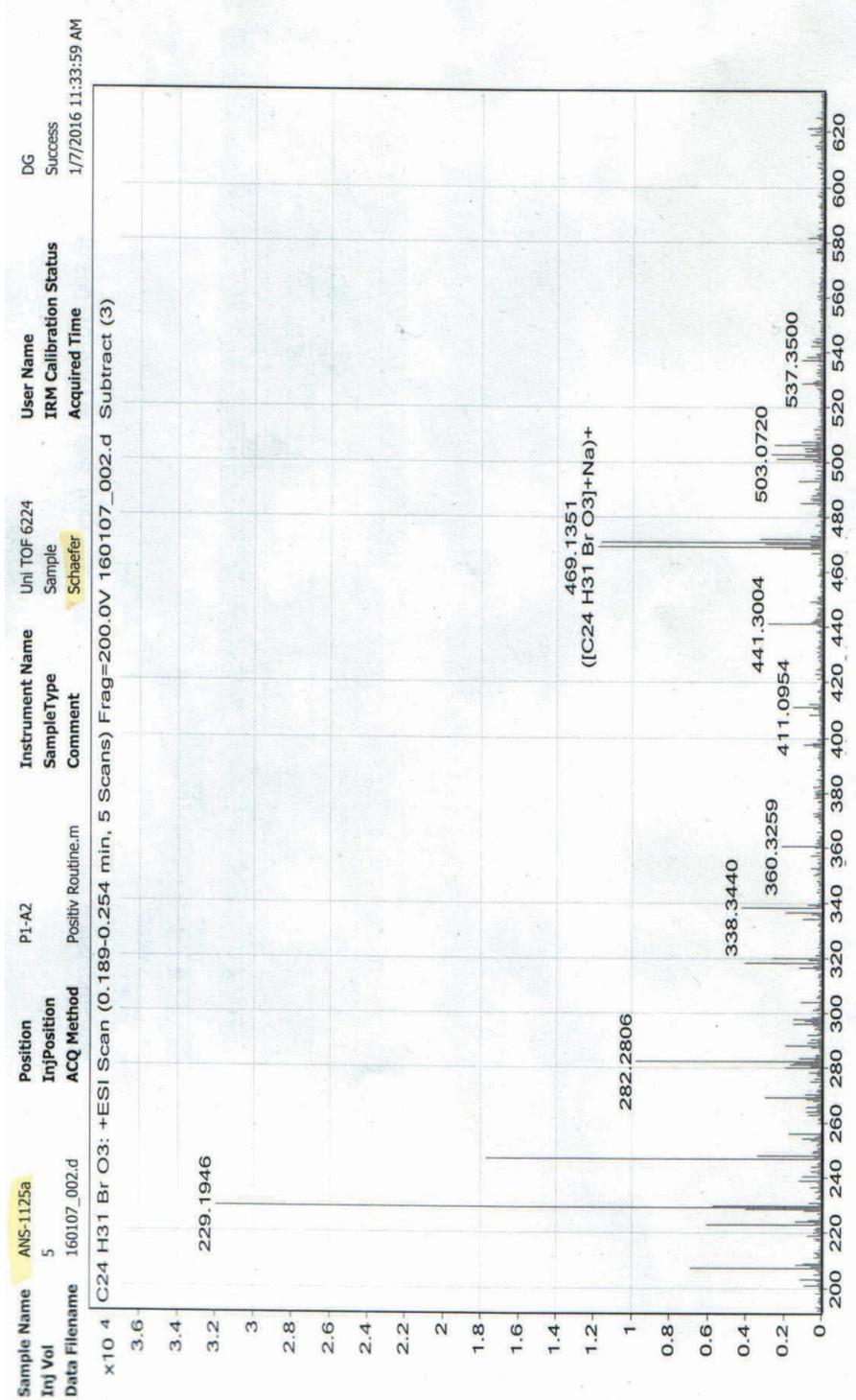
LRMS- und HRMS-Spektrum des Diens (\pm)-94



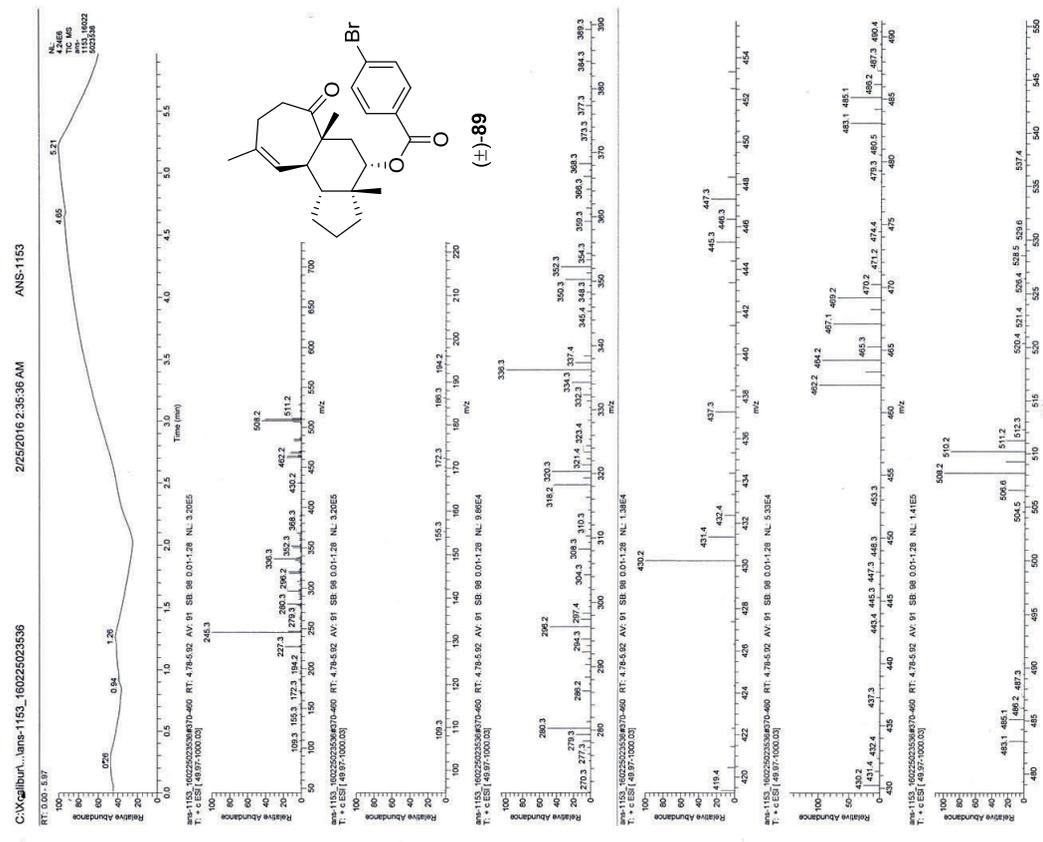
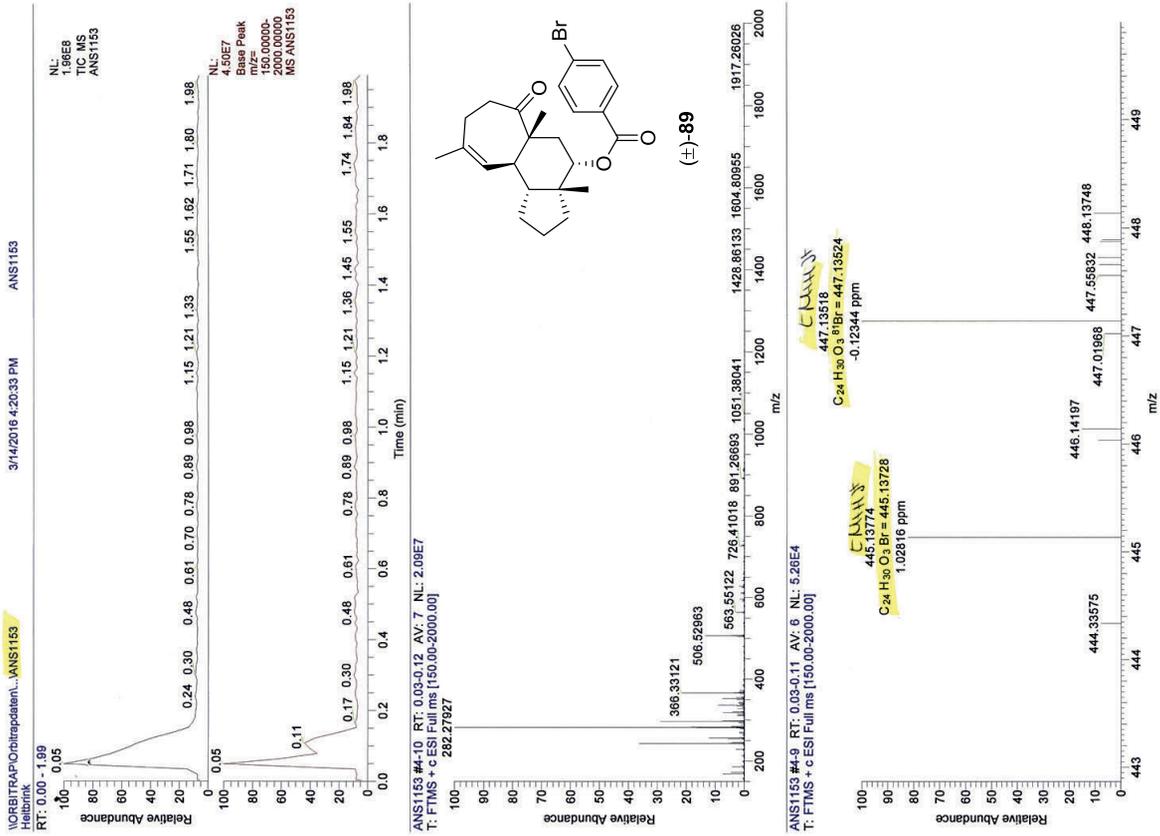
HRMS-Spektrum des Cyclohepta[e]hydrindanoids (±)-140



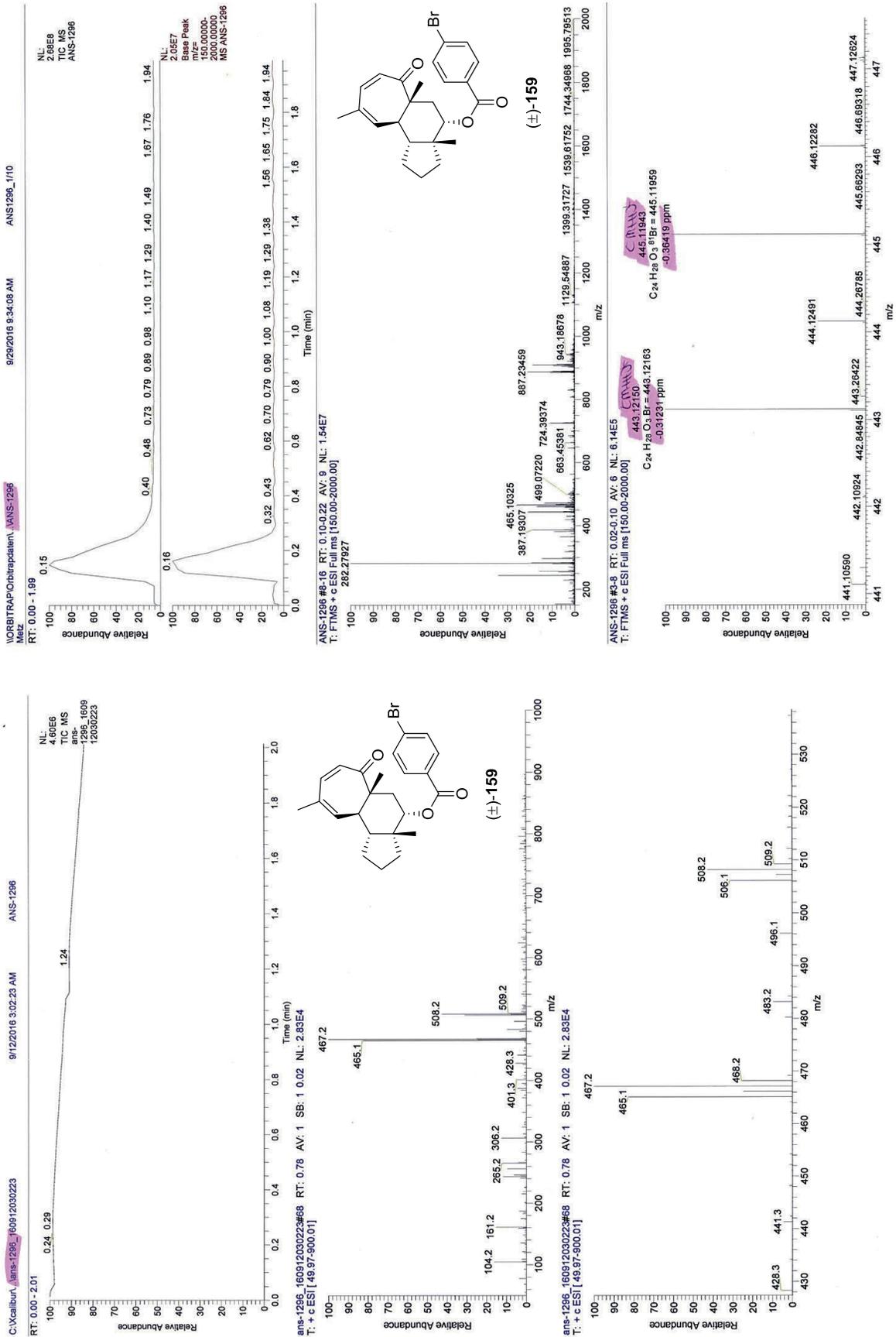
HRMS-Spektrum des Ethers (±)-142



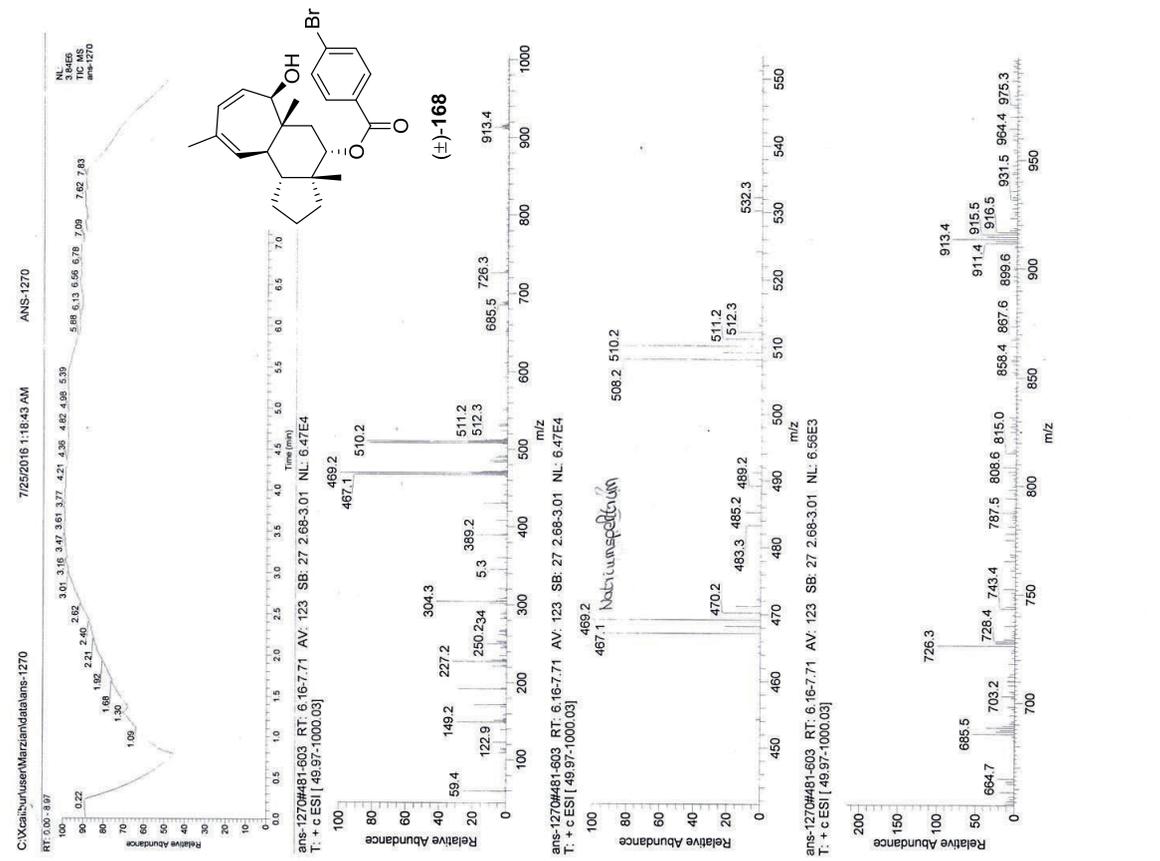
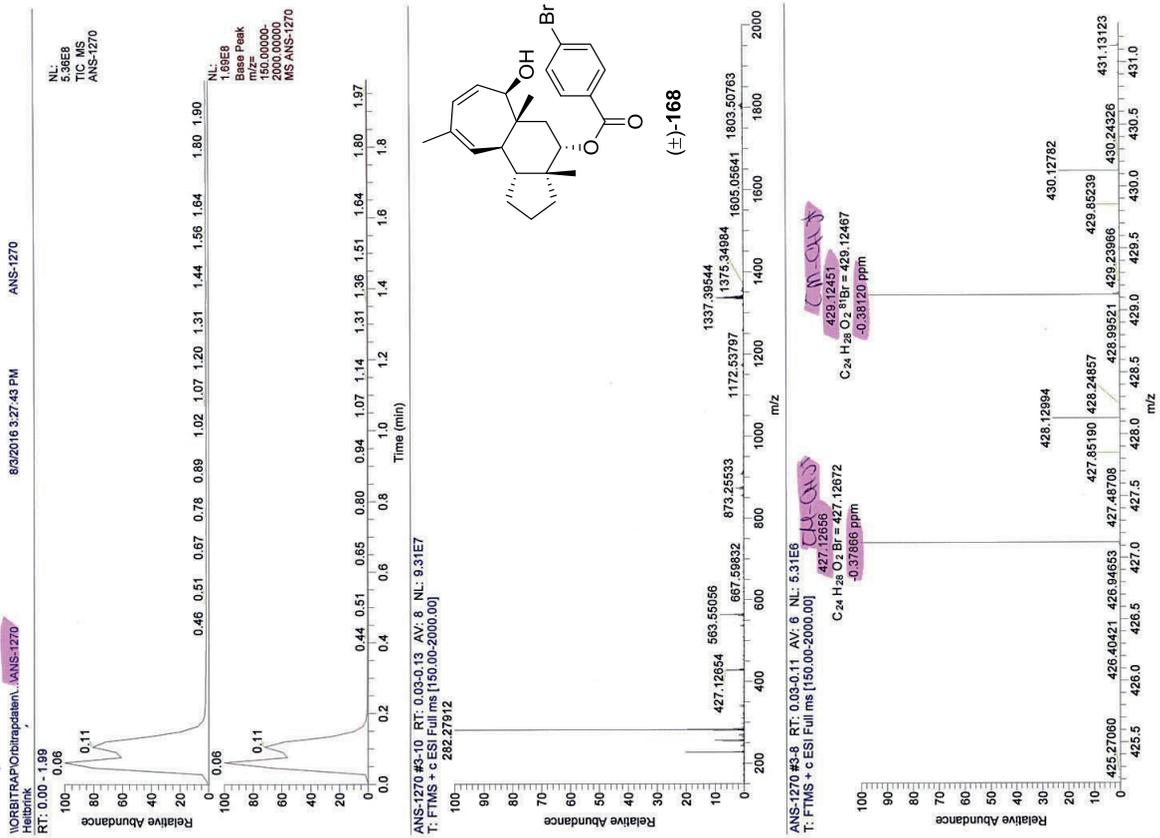
LRMS- und HRMS-Spektrum des Ketons (\pm)-89



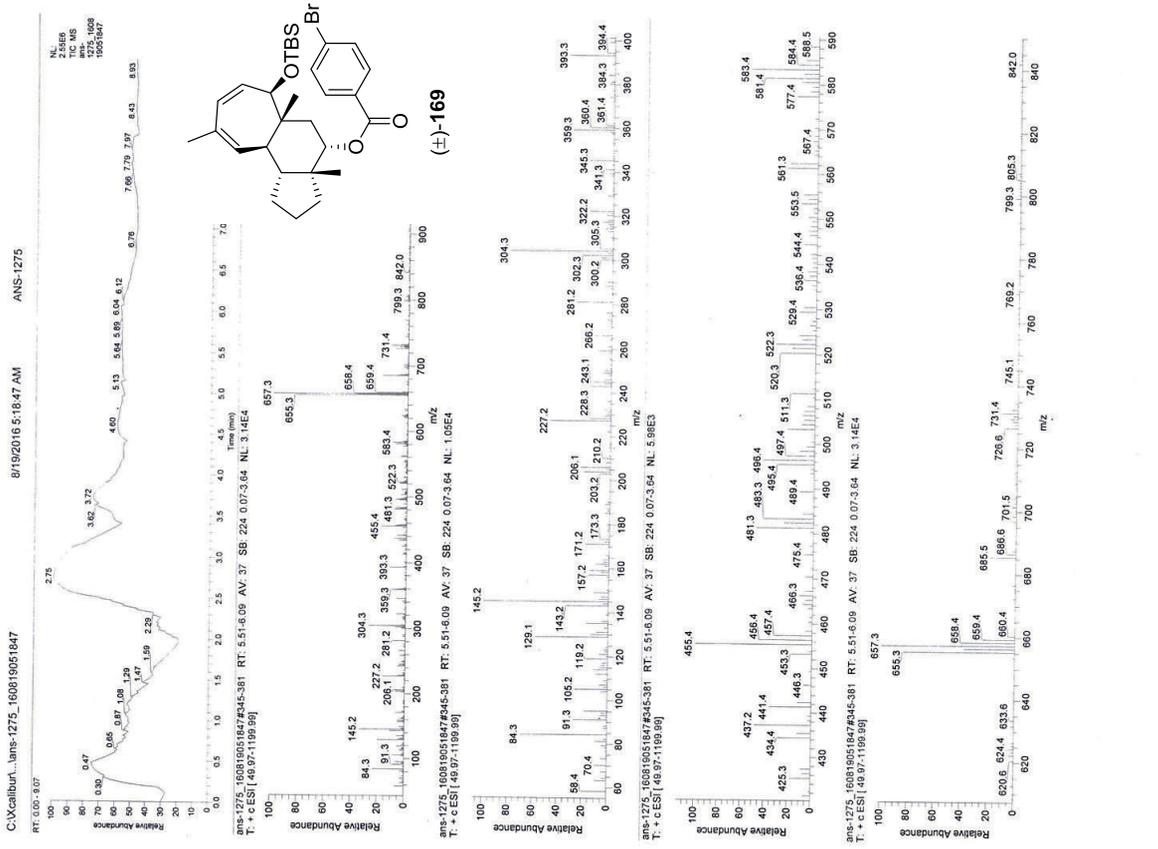
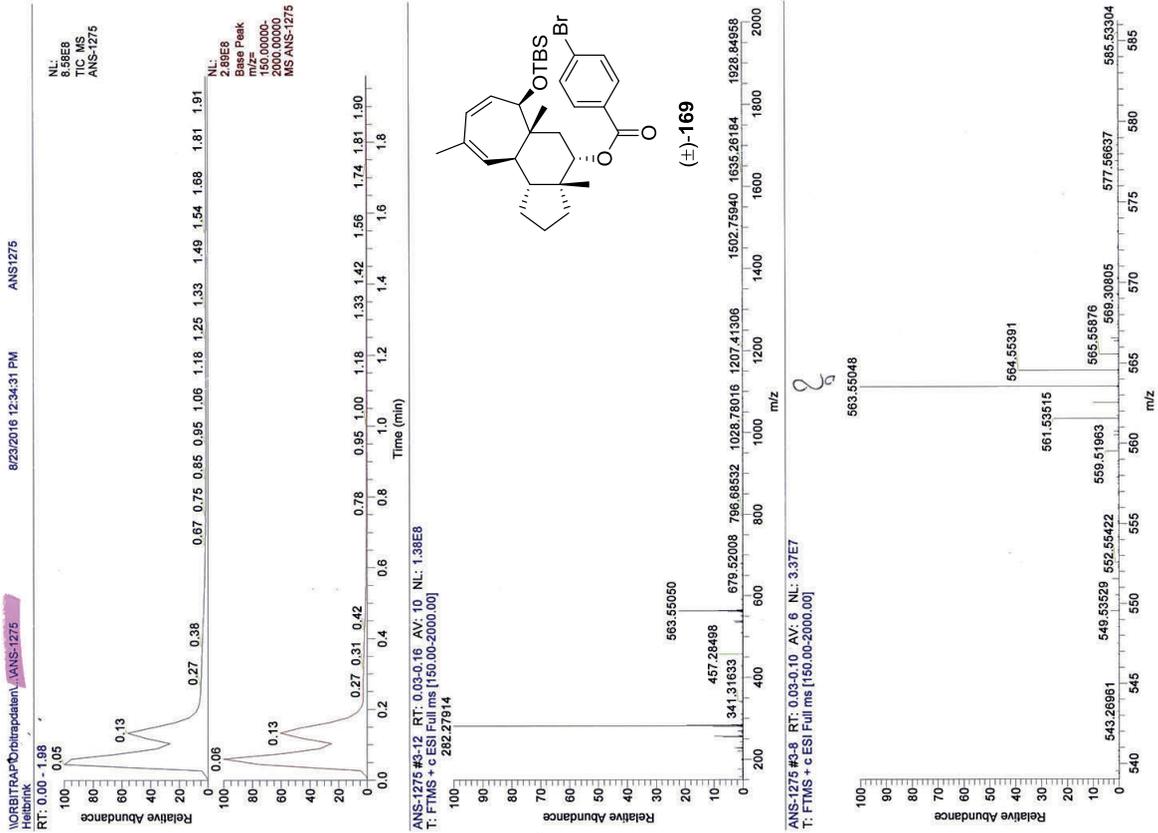
LRMS- und HRMS-Spektrum des Dienons (\pm)-159



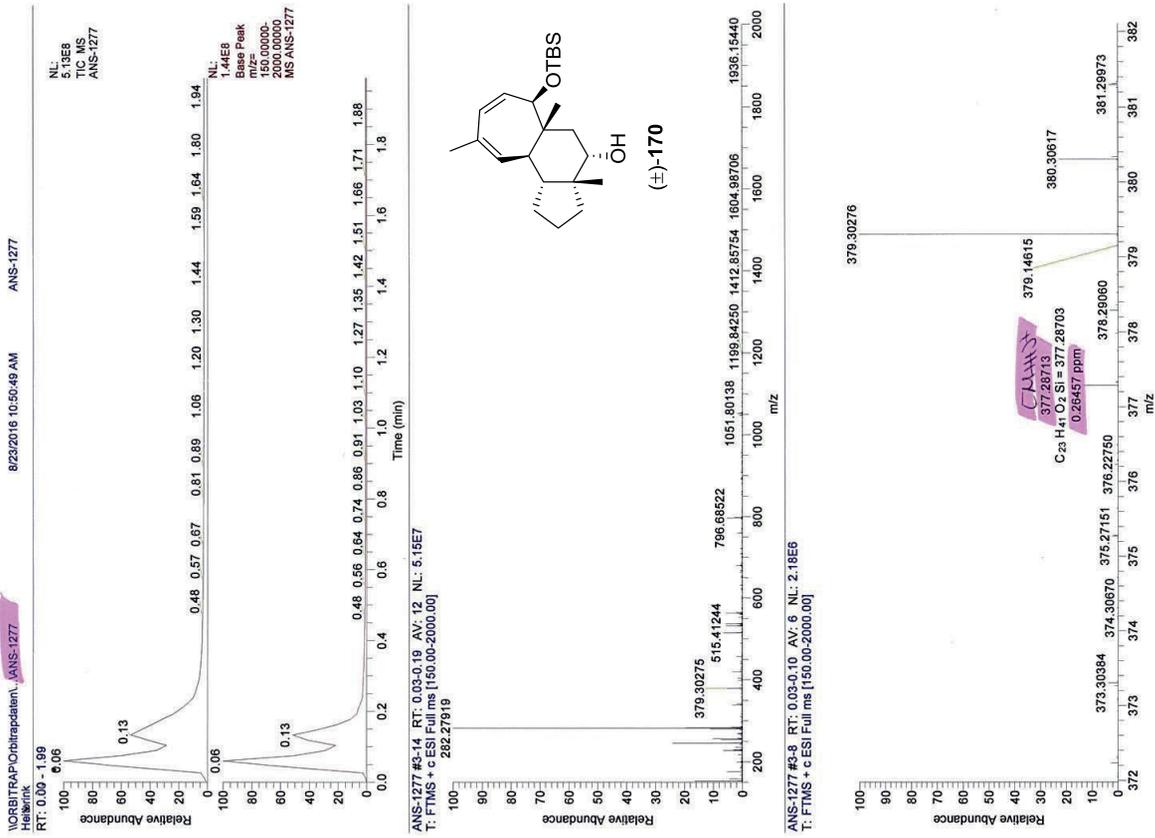
LRMS- und HRMS-Spektrum des Dienols (\pm)-168



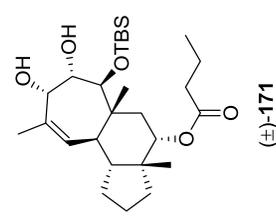
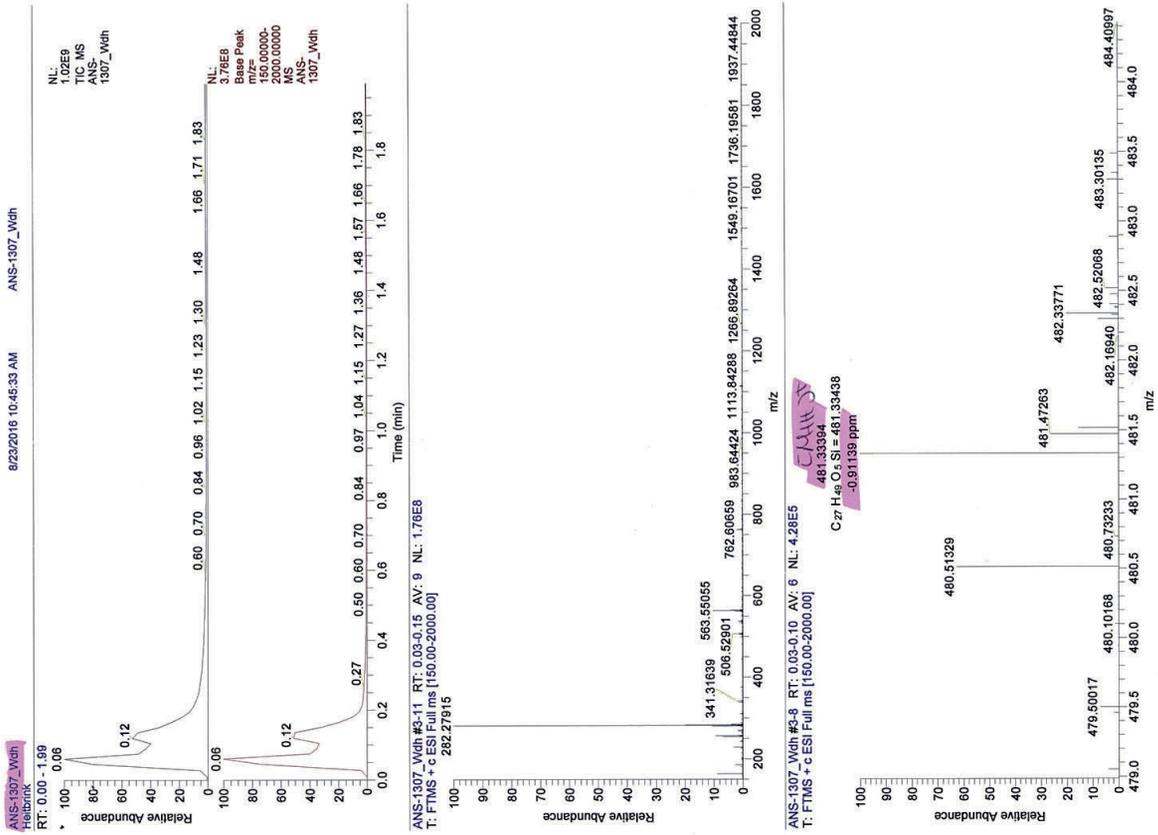
LRMS- und HRMS-Spektrum des TBS-Ethers (\pm)-169



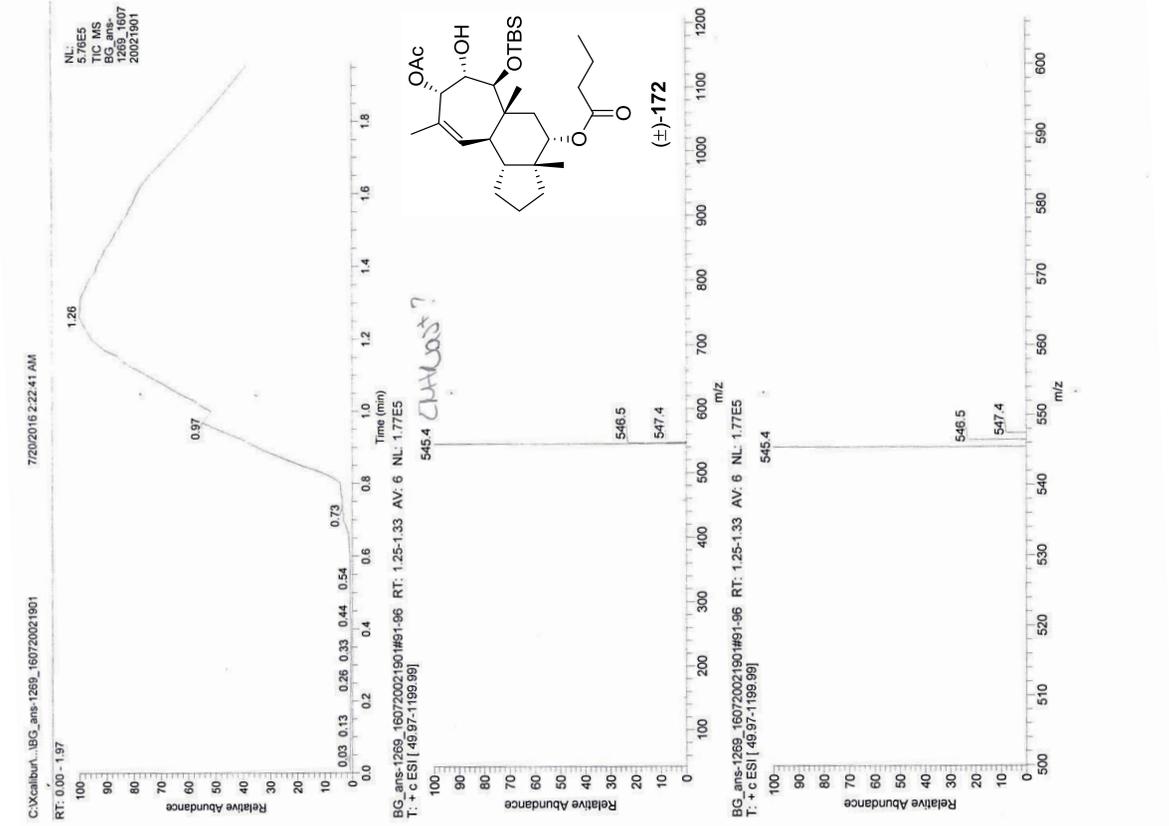
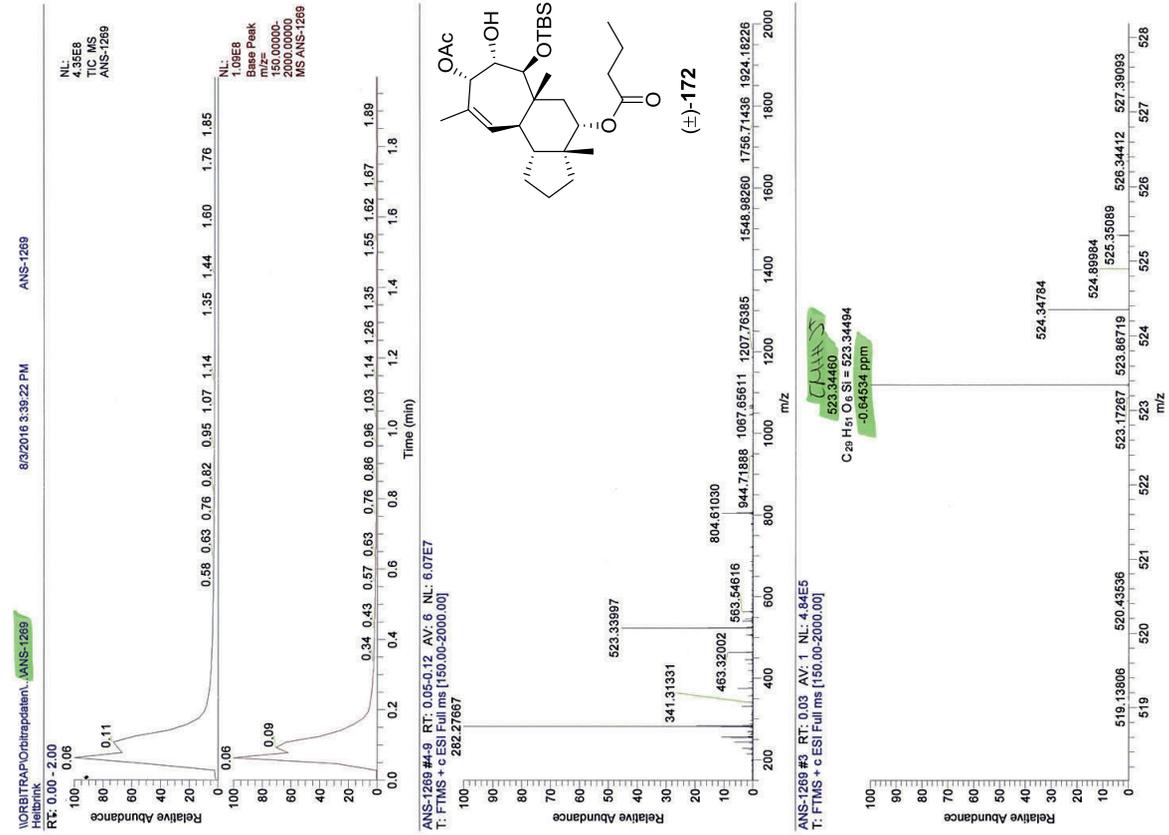
LRMS- und HRMS-Spektrum des Alkohols (\pm)-170



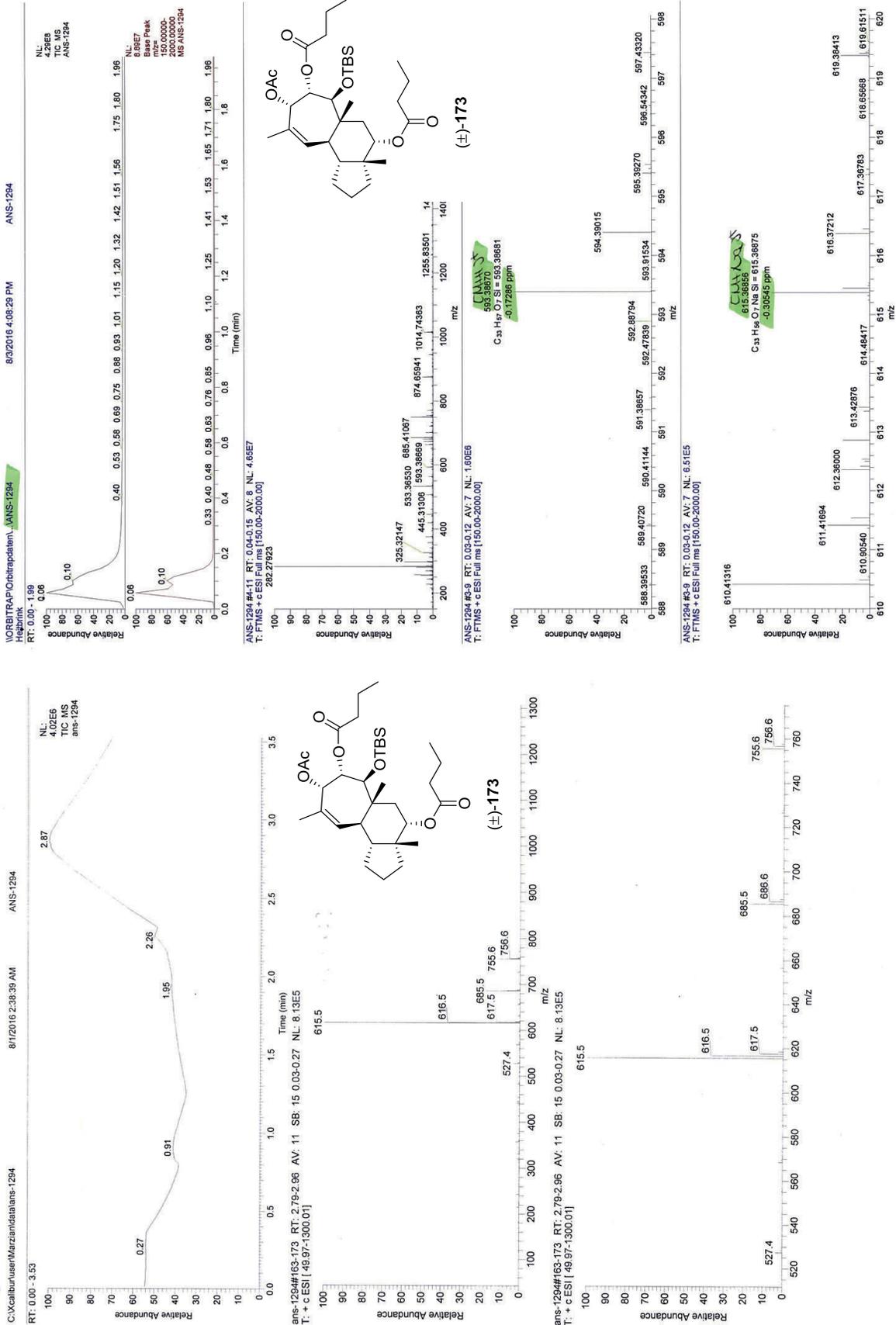
HRMS-Spektrum des Diols (\pm)-171



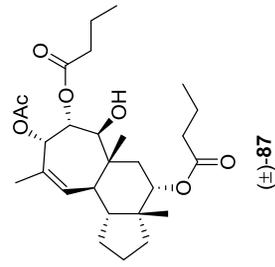
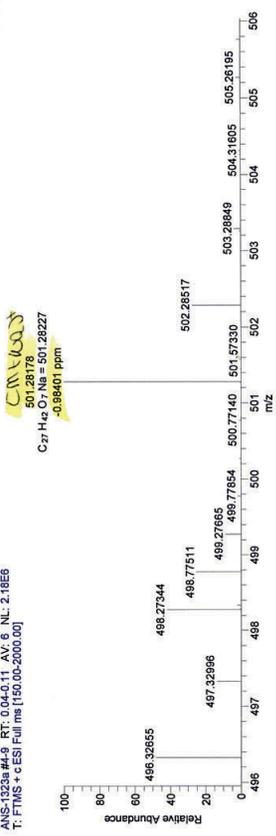
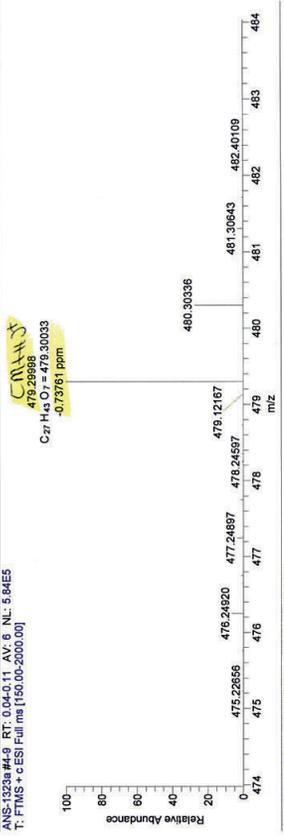
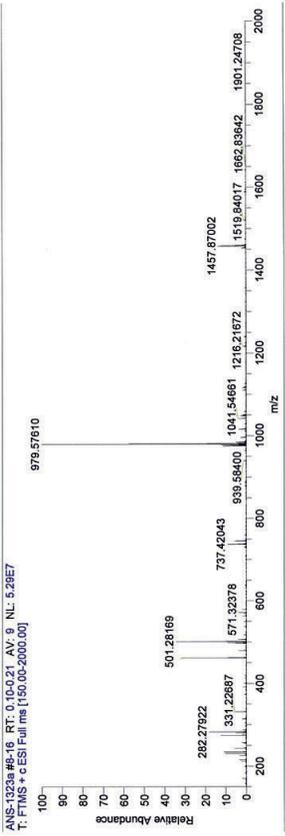
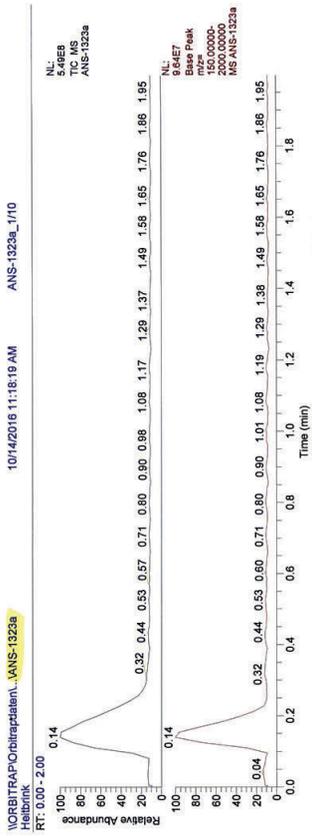
LRMS- und HRMS-Spektrum des Bis-Esters (\pm)-172



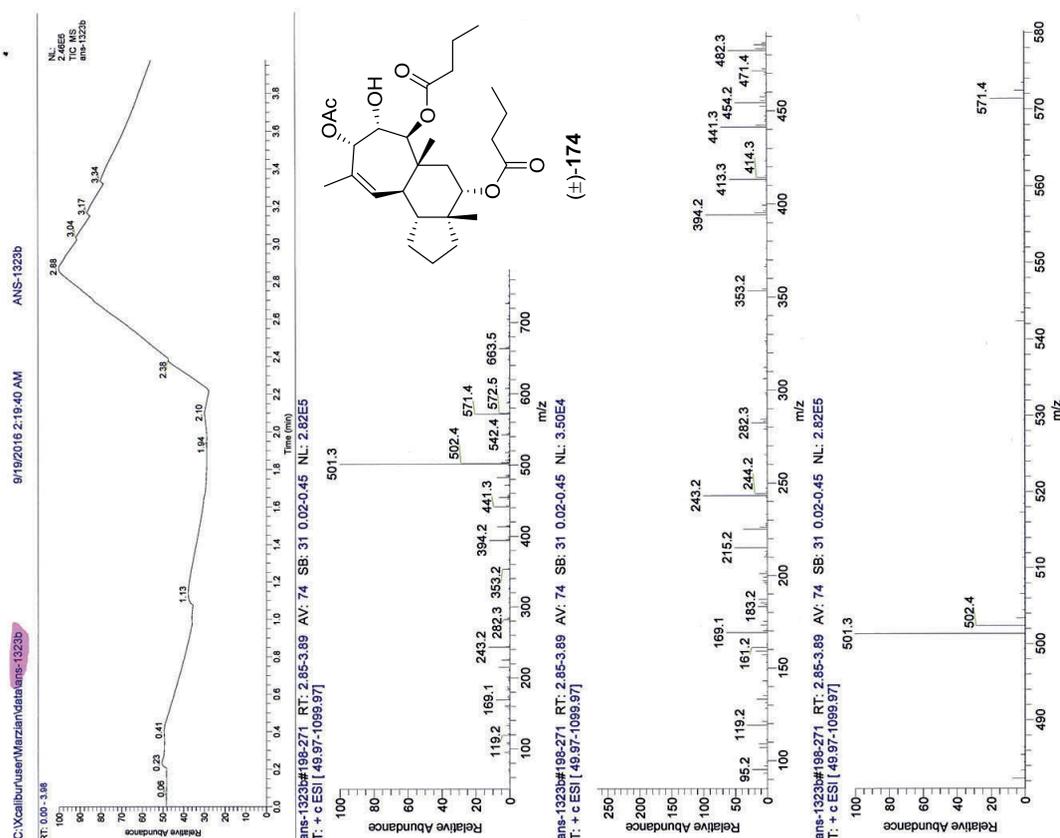
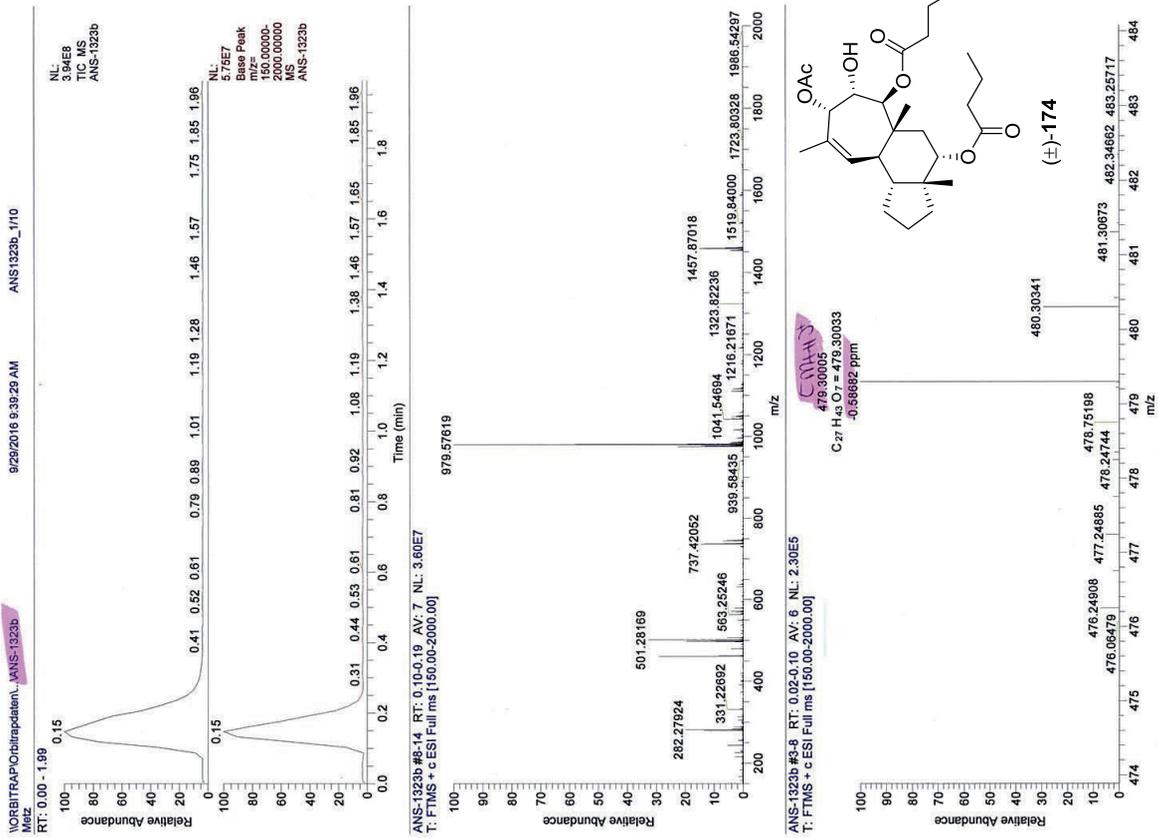
LRMS- und HRMS-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-173



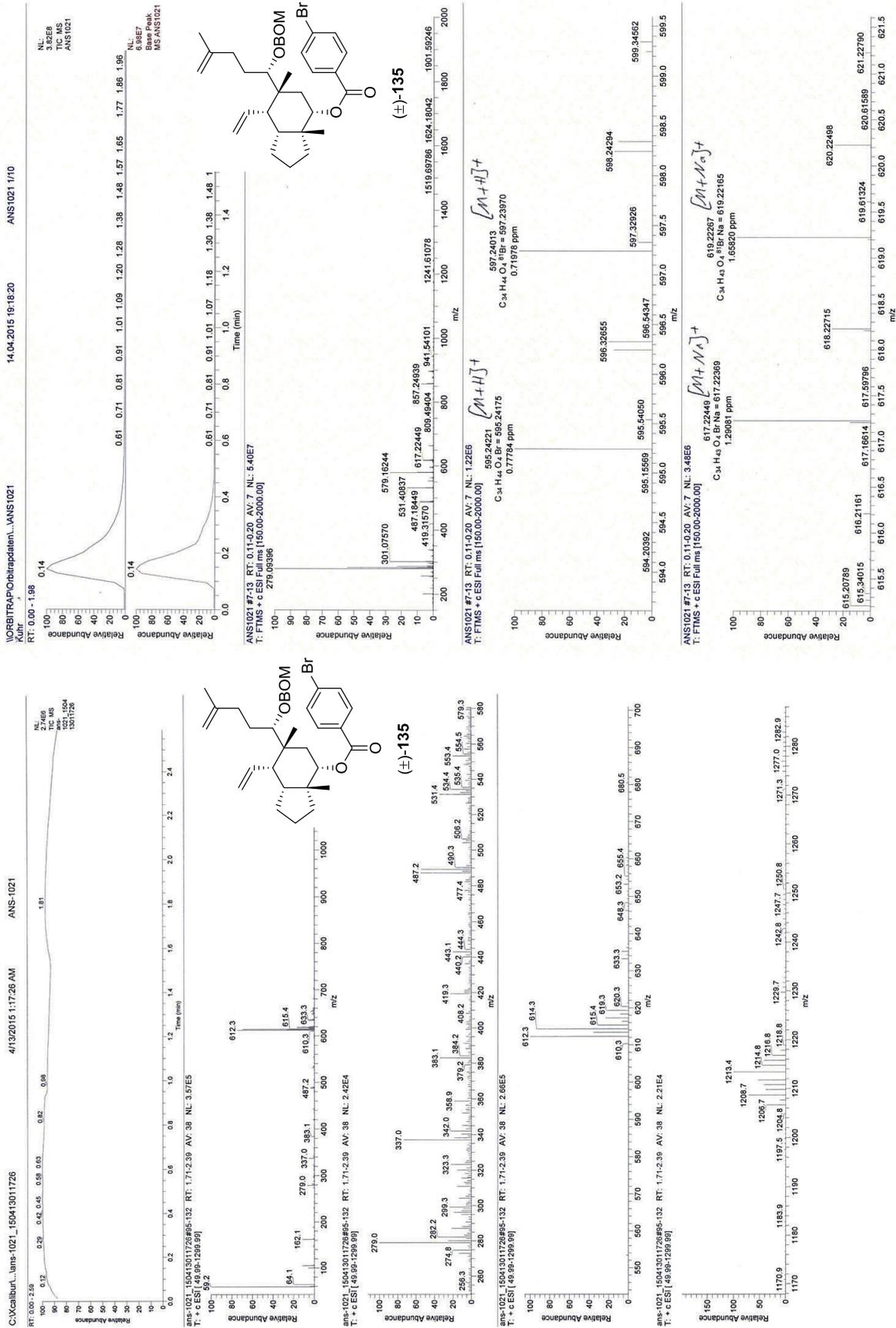
HRMS-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-87



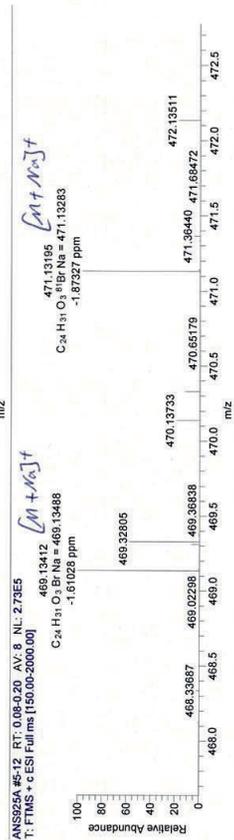
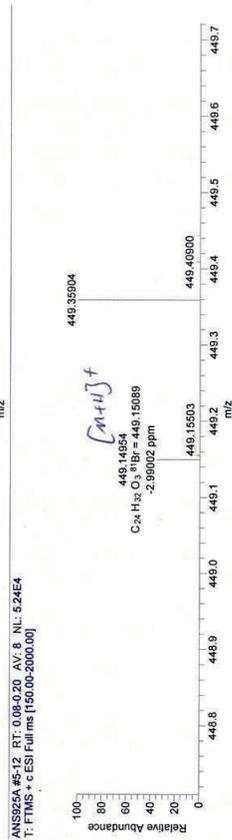
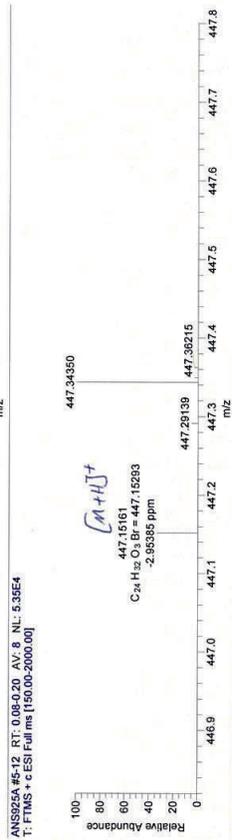
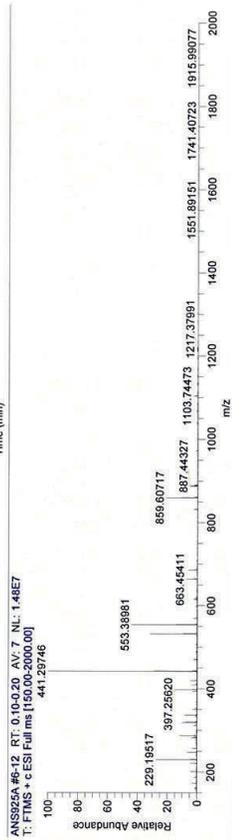
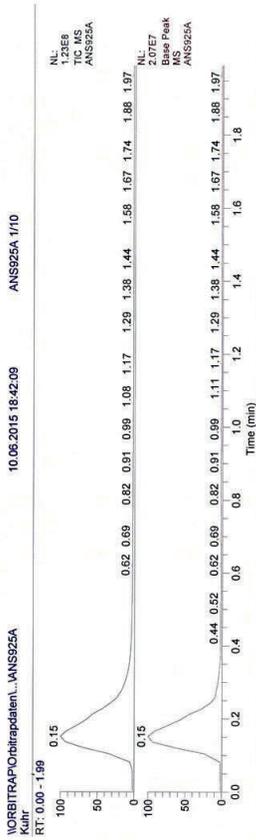
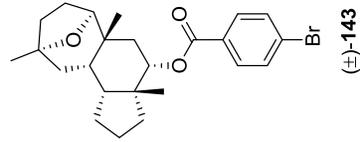
LRMS- und HRMS-Spektrum des Tris-Esters (\pm)-174



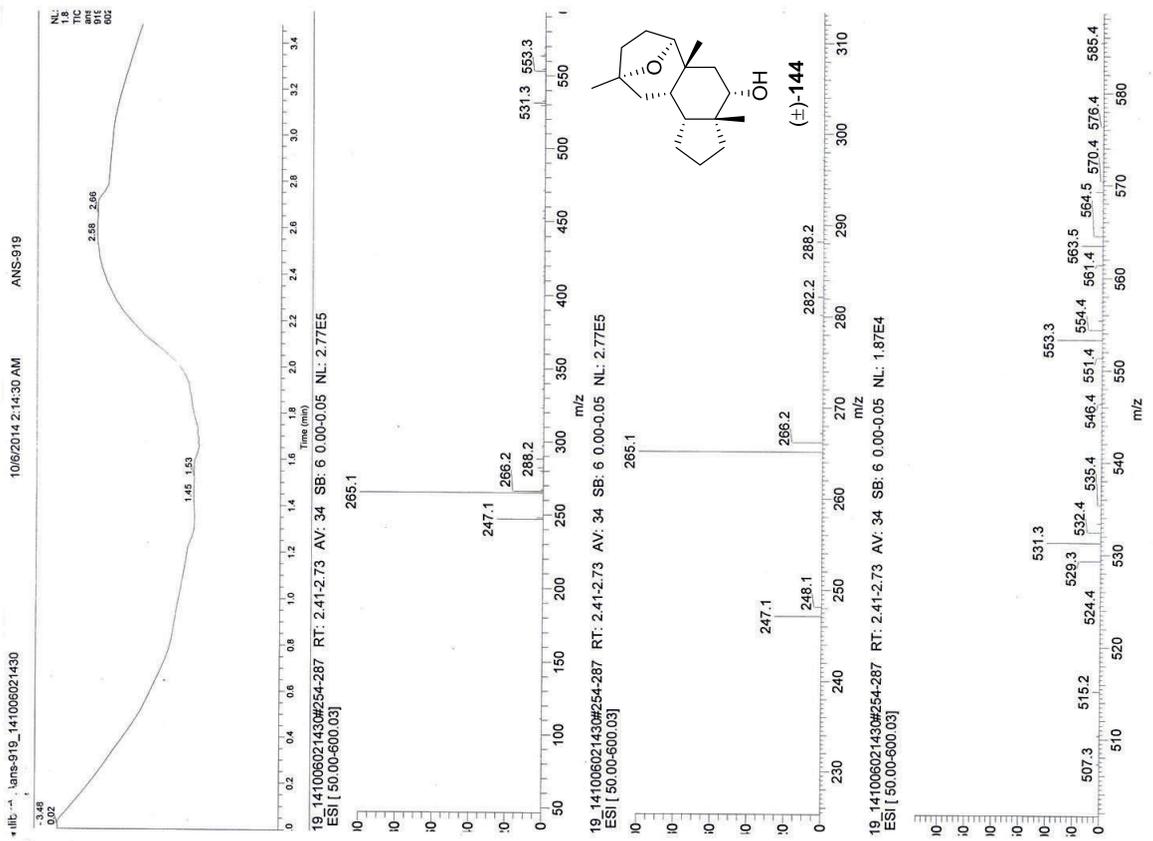
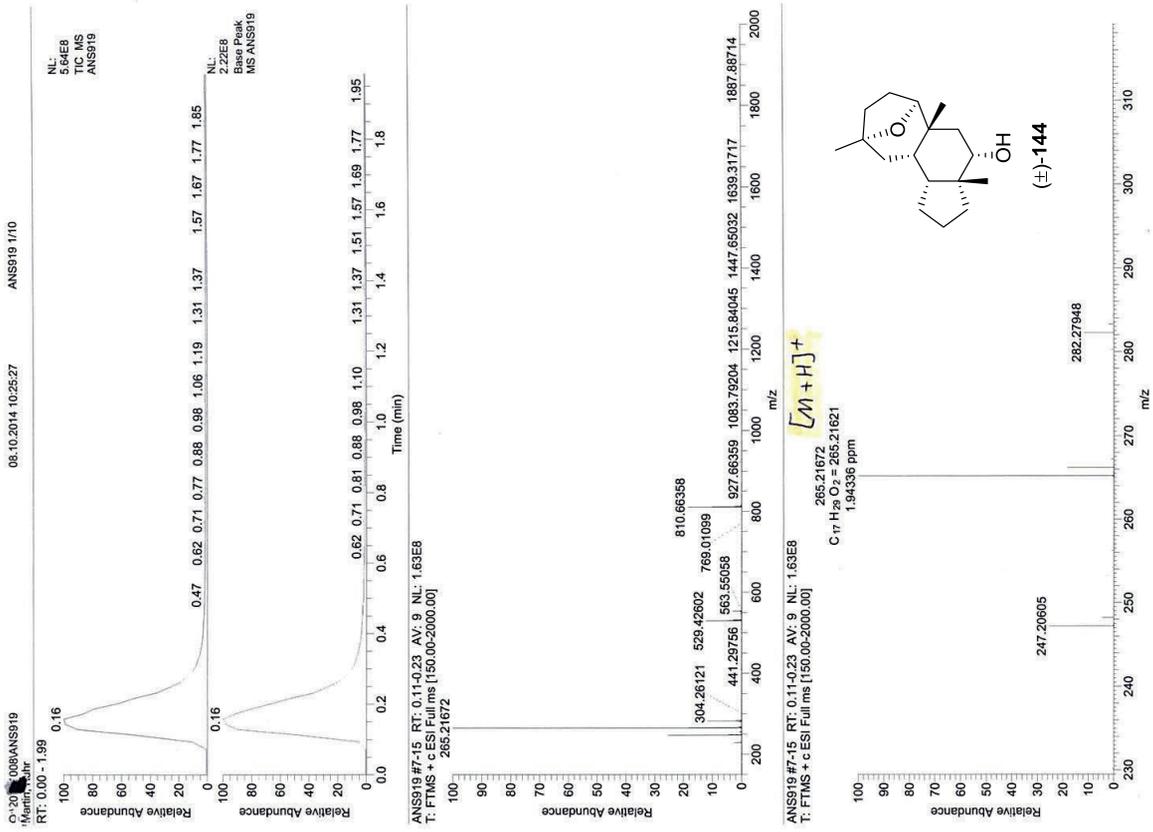
LRMS- und HRMS-Spektrum des Diens (\pm)-135



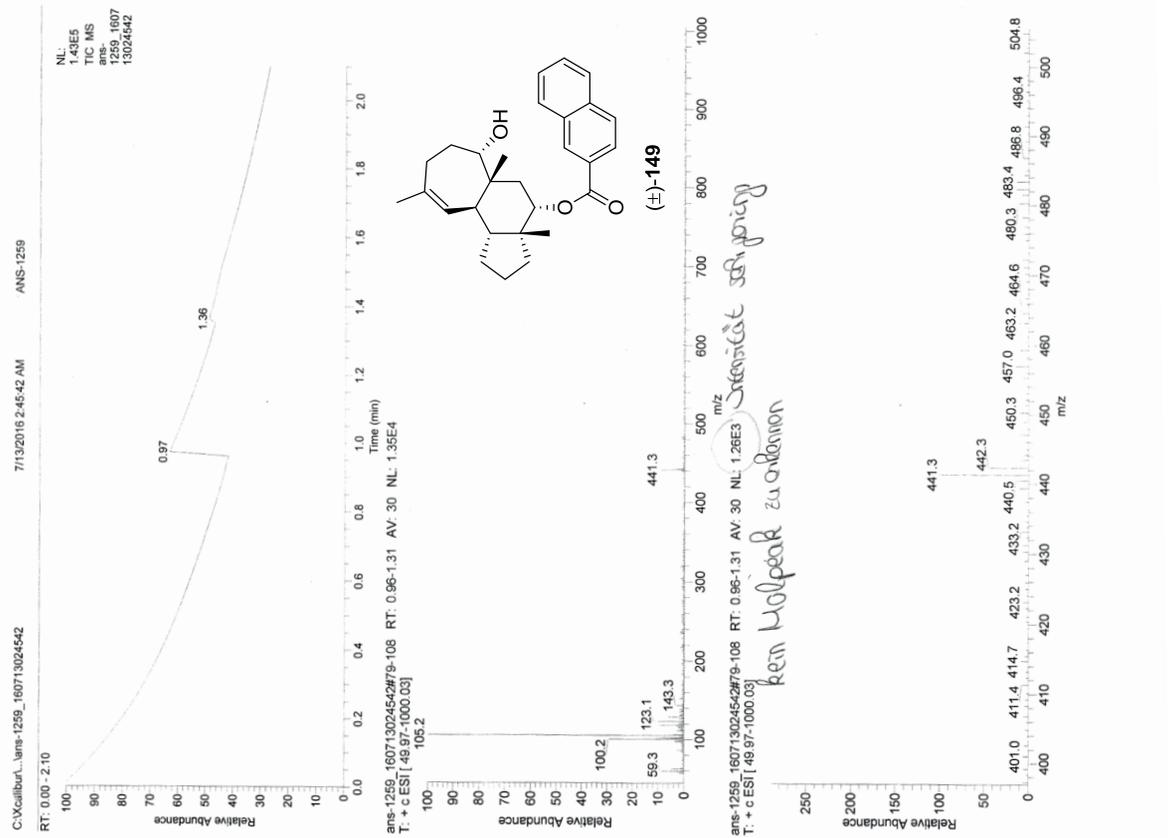
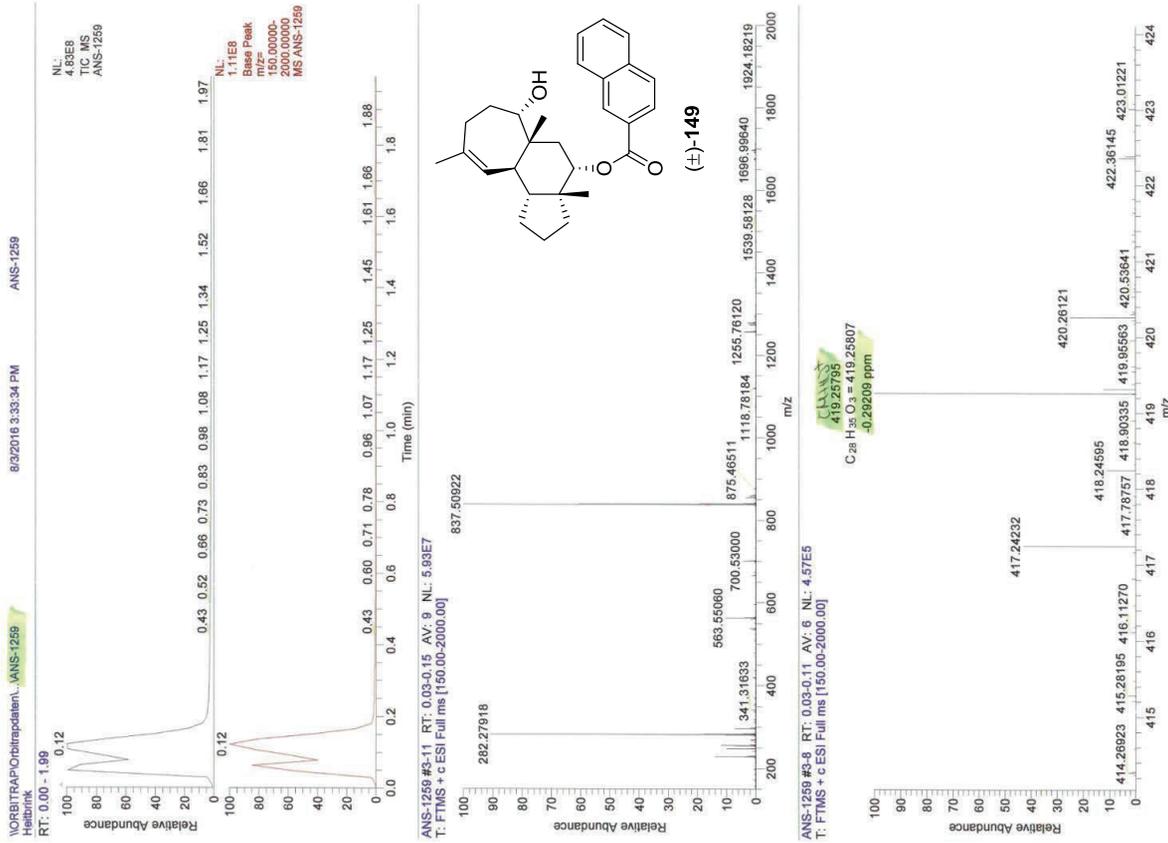
HRMS-Spektrum des Ethers (±)-143



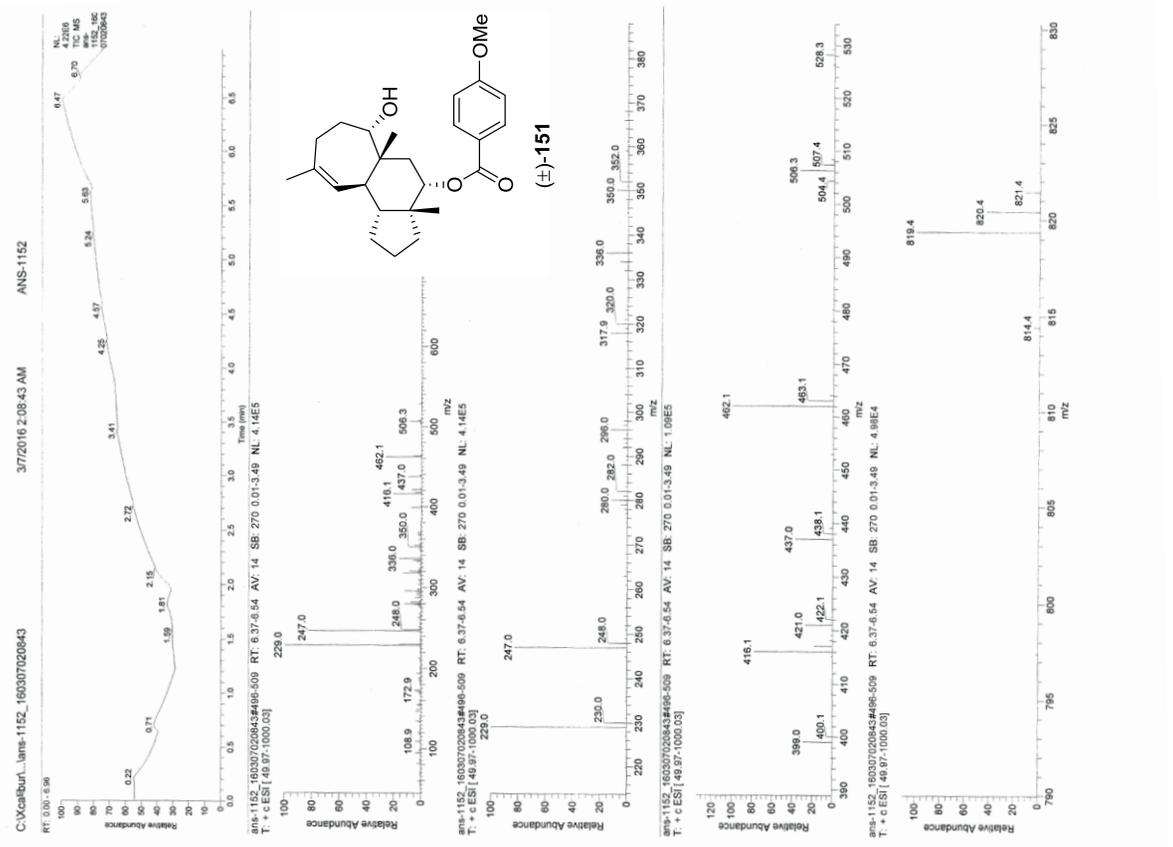
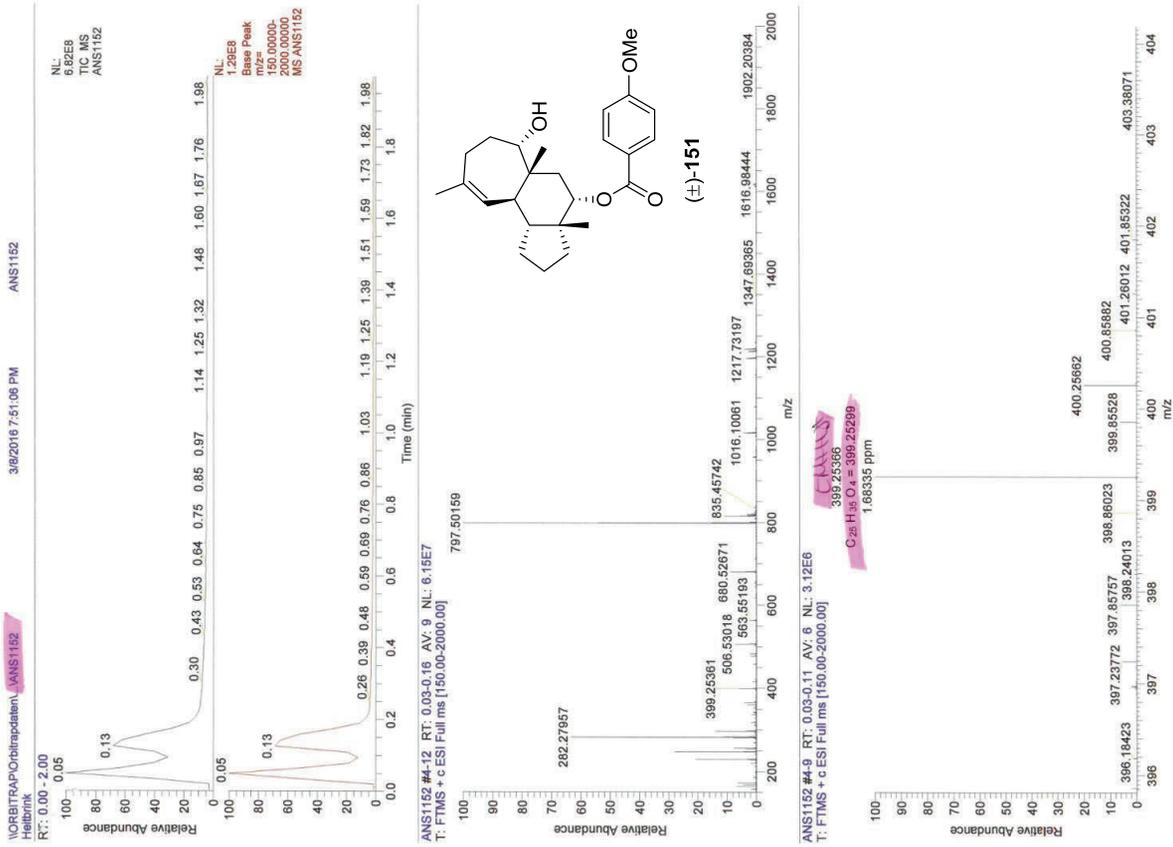
LRMS- und HRMS-Spektrum des Alkohols (\pm)-144



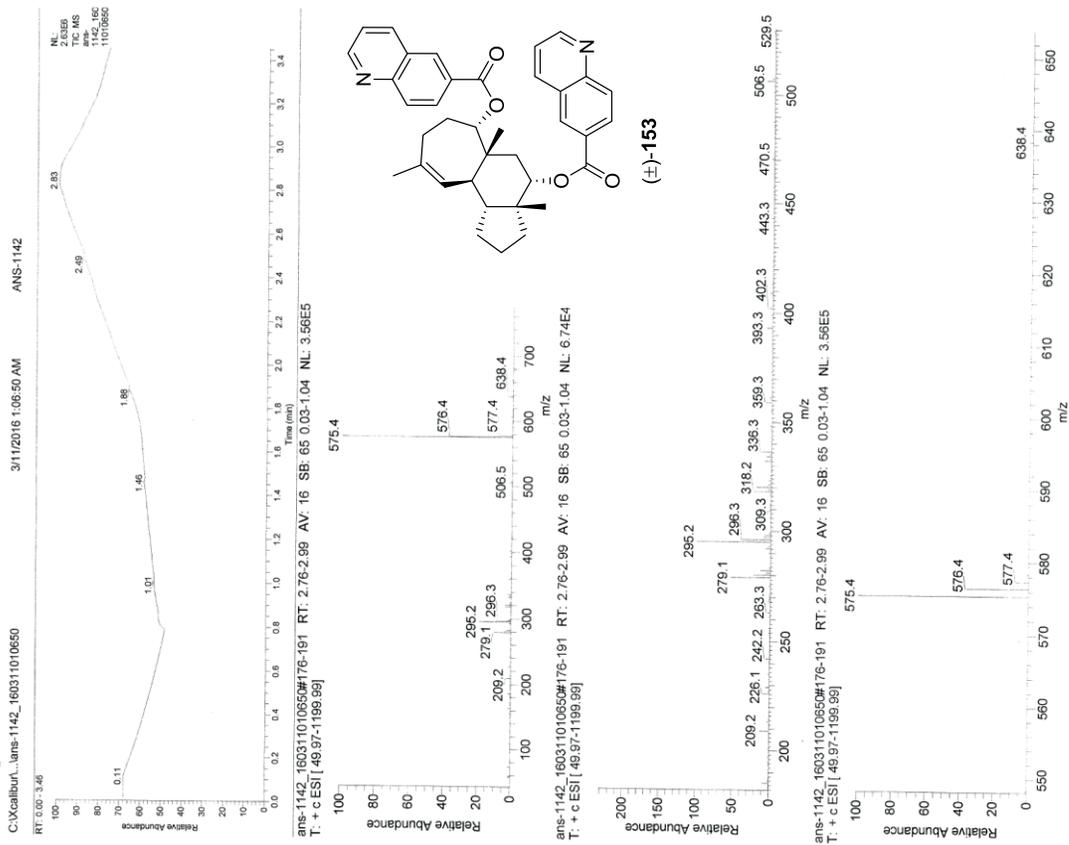
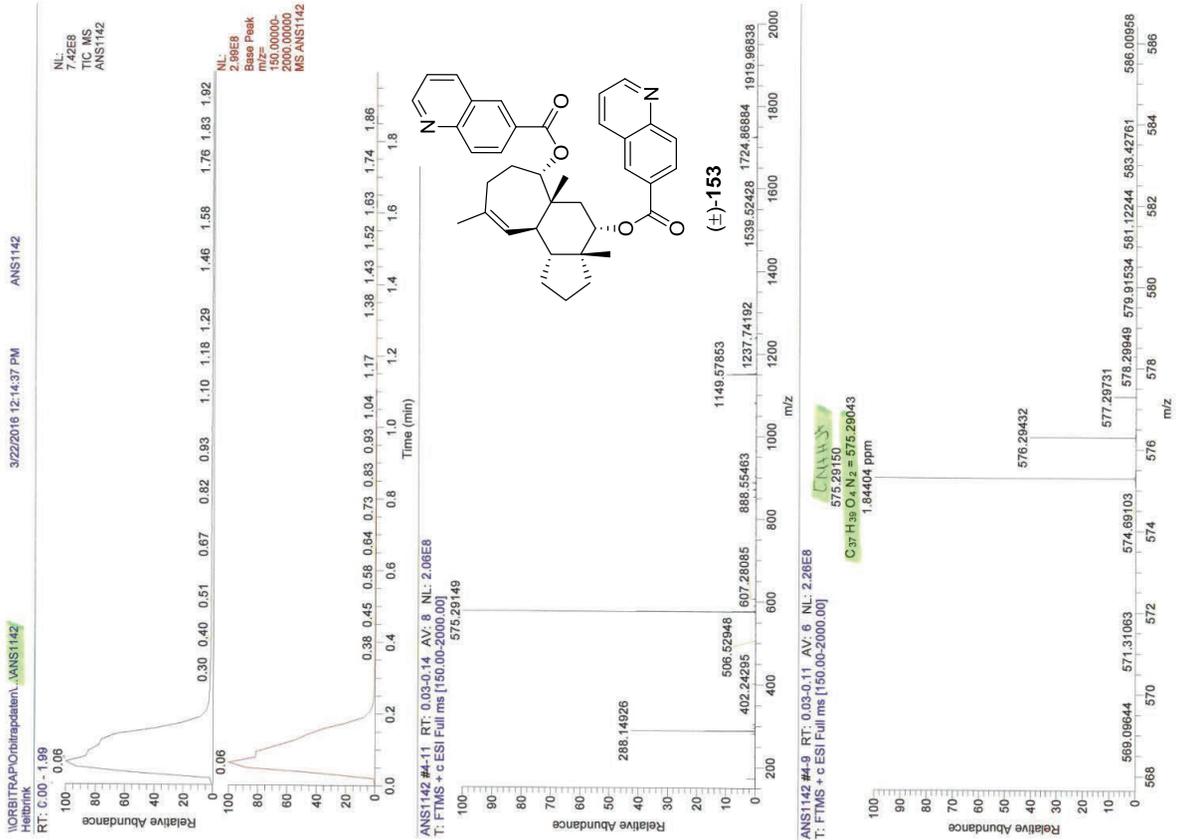
LRMS- und HRMS-Spektrum des Napthoats (\pm)-149



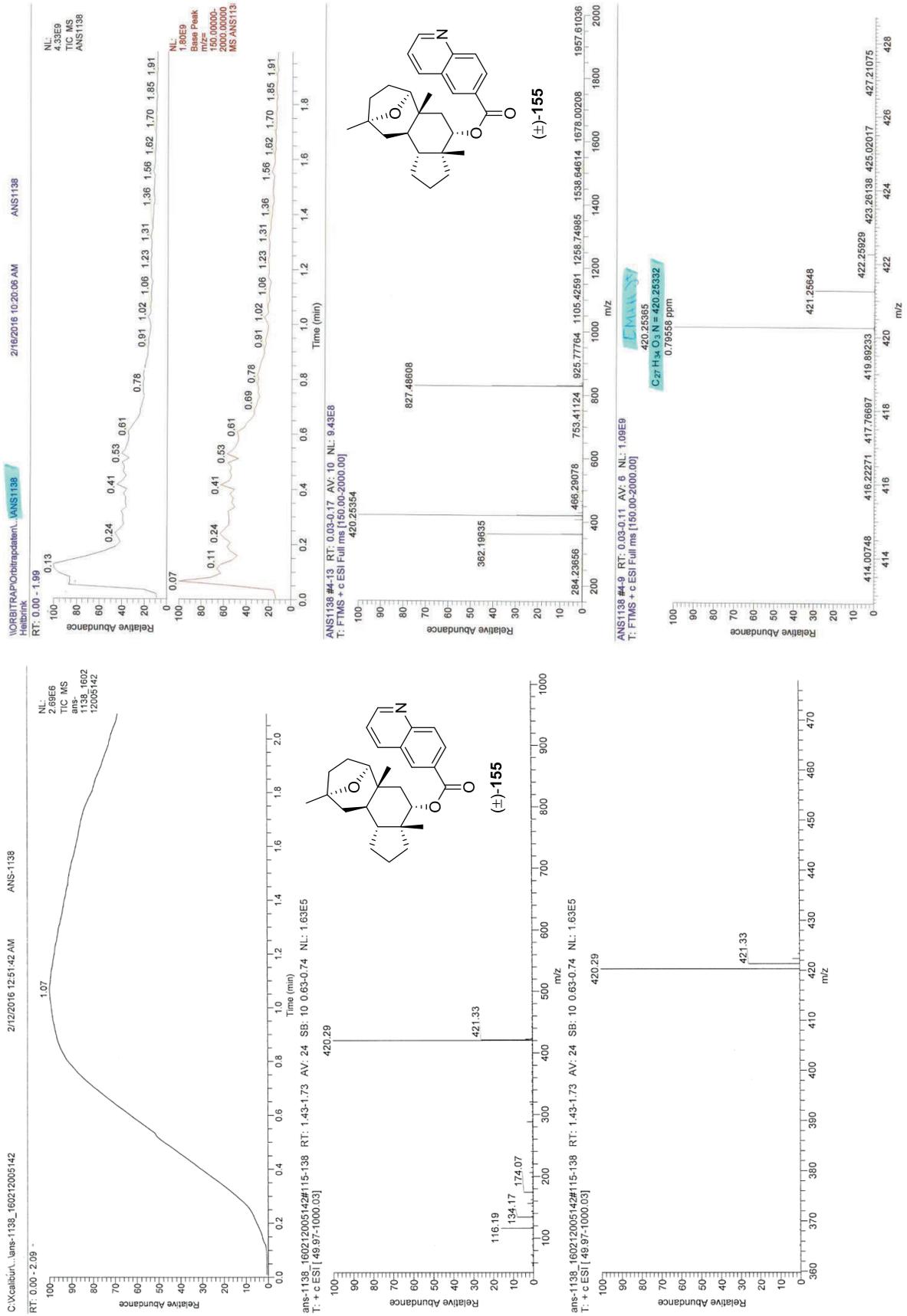
LRMS- und HRMS-Spektrum des Methoxybenzoats (\pm)-151



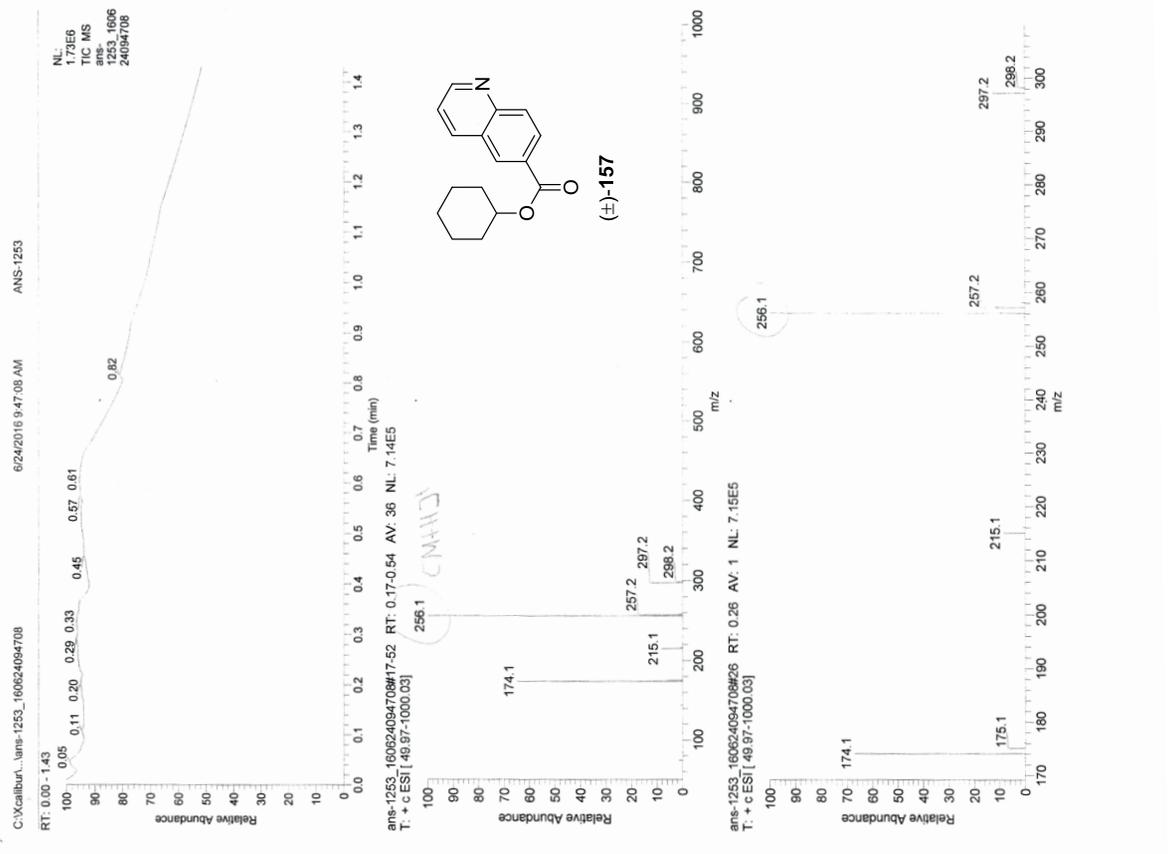
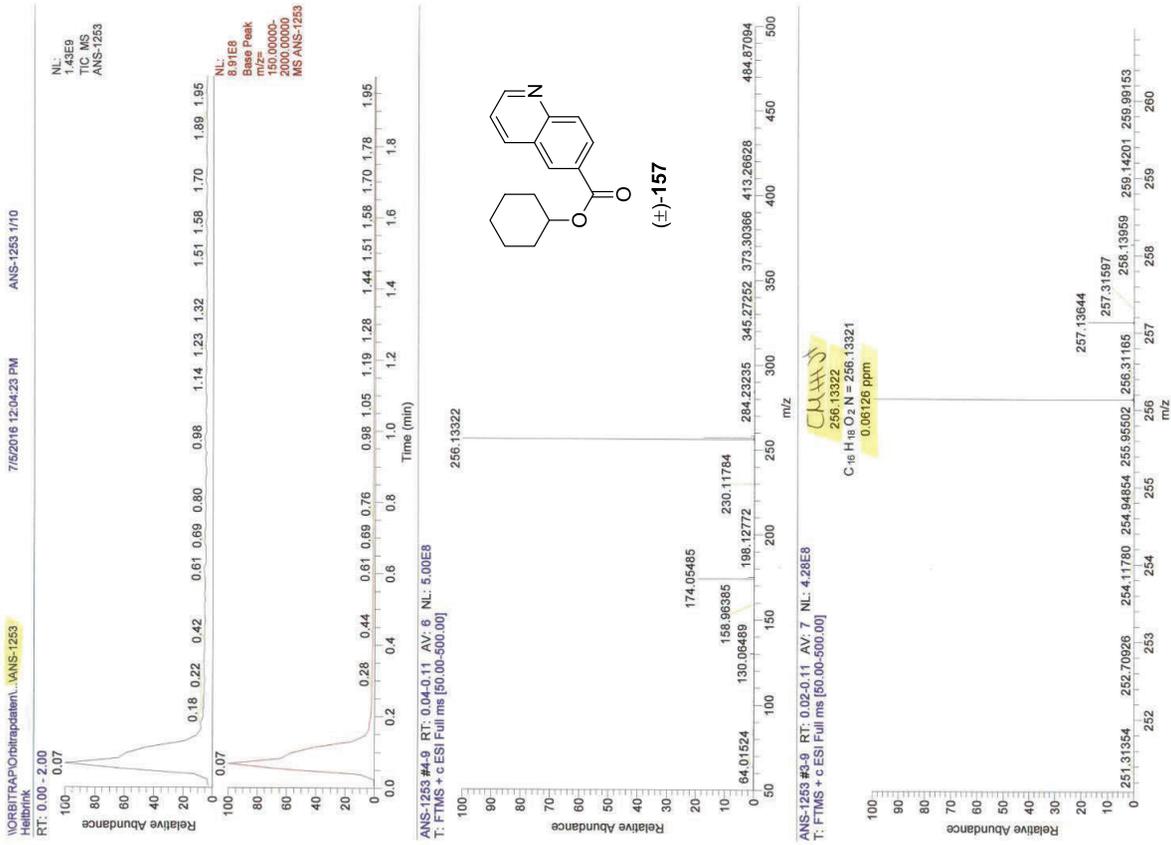
LRMS- und HRMS-Spektrum des Bis-Chinolincarboxylats (\pm)-153



LRMS- und HRMS-Spektrum des Chinolincarboxylats (\pm)-155



LRMS- und HRMS-Spektrum von (±)-Chinolin-6-carbonsäurecyclohexylester ((±)-157)



Elementaranalyse des TMS-Ethers (±)-117, des Diols (±)-118, des Tris-Silylethers (±)-96 und des Tricarbo-cyclus (±)-119

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3895
Tel.: Schäfer 3895
Datum: 26.5.14
Probenbezeichnung: AS-868 Ex 5 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf? ja

Luftempfindlich:
Hygroskopisch:

Bemerkungen:

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 2,556 **a** 63,33 **a** 63,4

b) 1,225 **b** 63,3 **b** 63,3

% C: 63,33
% H: 9,92
% N: —

Chemical structure: C[C@H]1[C@@H](OC(C)(C)C)C[C@@H](O)C1 (±)-118

Arbeitskreisleiter: Hiesemann
Datum der Ausführung: 26.14 H. Schäfer

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3895
Tel.: Schäfer 3895
Datum: 29.8.14
Probenbezeichnung: AS-930 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf? ja

Luftempfindlich:
Hygroskopisch:

Bemerkungen:

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 1,022 **a** 63,81 **a** 63,6

b) 1,179 **b** 63,5 **b** 10,6

% C: 63,81
% H: 11,09
% N: —

Chemical structure: C[C@H]1[C@@H](OC(C)(C)C)C[C@@H](OC(C)(C)C)C1 (±)-119

Arbeitskreisleiter: Hiesemann
Datum der Ausführung: 18.9.14 H. Schäfer

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3895
Tel.: Schäfer 3895
Datum: 31.3.14
Probenbezeichnung: AS-8286 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf? ja

Luftempfindlich:
Hygroskopisch:

Bemerkungen:

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 1,333 **a** 59,97 **a** 59,6

b) 0,864 **b** 8,29 **b** 8,6

% C: 59,97
% H: 8,29
% N: —

Chemical structure: C[C@H]1[C@@H](OC(C)(C)C)C[C@@H](C(=O)C)C1 (±)-117

Arbeitskreisleiter: Hiesemann
Datum der Ausführung: 2.7.14 H. Schäfer

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3895
Tel.: Schäfer 3895
Datum: 7.4.14
Probenbezeichnung: AS-840 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf? ja

Luftempfindlich:
Hygroskopisch:

Bemerkungen:

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 0,976 **a** 63,22 **a** 63,1

b) 1,123 **b** 11,00 **b** 10,9

% C: 63,22
% H: 11,00
% N: —

Chemical structure: C[C@H]1[C@@H](OC(C)(C)C)C[C@@H](OC(C)(C)C)C1 (±)-96

Arbeitskreisleiter: Hiesemann
Datum der Ausführung: 11.4.14 H. Schäfer

Elementaranalyse des Cyclopropylalkohols (\pm)-120, des Cyclopropylketons (\pm)-121, des *cis*-Hydrindanons (\pm)-122 und des Alkohols (\pm)-126

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3895 Tel. 3.4.14 Datum 3.4.14
 Probenbezeichnung: AS-834 Ea3 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: M Smp: auf Abruf? ja Sdp: Bemerkungen:

Luftempfindlich: Hygroskopisch:

Einwaage: **theor.** **prax.**
 a) 1,215 a) 66,2
 b) 2,392 b) 66,5
 % C: 66,31
 % H: 10,68
 % N: —

10,4
 10,2
 —

Arbeitskreisleiter: Hiersemann
 Datum der Ausführung: 9.4.14 H. Hiersemann

C1CC1C(=O)C(C1)OC(C)(C)C (\pm)-121

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3895 Tel. 12.5.14 Datum 12.5.14
 Probenbezeichnung: AS-864 Ea (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: M Smp: auf Abruf? ja Sdp: Bemerkungen:

Luftempfindlich: Hygroskopisch:

Einwaage: **theor.** **prax.**
 a) 1,927 a) 65,6
 b) 2,451 b) 65,7
 % C: 65,73
 % H: 11,47
 % N: —

11,3
 11,3
 —

Arbeitskreisleiter: Hiersemann
 Datum der Ausführung: 20.5.14 H. Hiersemann

C1CC(O)C(C1)OC(C)(C)C (\pm)-126

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3897 Tel. 25.9.13 Datum 25.9.13
 Probenbezeichnung: AS-692 Ea (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: M Smp: auf Abruf? ja Sdp: Bemerkungen:

Luftempfindlich: Hygroskopisch:

Einwaage: **theor.** **prax.**
 a) 2,259 a) 65,8
 b) 1,887 b) 66,0
 % C: 66,02
 % H: 11,08
 % N: —

10,7
 10,9
 —

Arbeitskreisleiter: Hiersemann
 Datum der Ausführung: 1.10.13 H. Hiersemann

C1CC(O)C1C(=O)C(C)OC(C)(C)C (\pm)-120

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3897 Tel. 7.10.13 Datum 7.10.13
 Probenbezeichnung: AS-696 Ea (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: M Smp: auf Abruf? ja Sdp: Bemerkungen:

Luftempfindlich: Hygroskopisch:

Einwaage: **theor.** **prax.**
 a) 2,560 a) 66,1
 b) 1,321 b) 66,7
 % C: 66,02
 % H: 11,08
 % N: —

10,7
 11,0
 —

Arbeitskreisleiter: Hiersemann
 Datum der Ausführung: 15.10.13 H. Hiersemann

C1CC(=O)C1C(=O)C(C)OC(C)(C)C (\pm)-122

Elementaranalyse des Brombenzoats (\pm)-127, des Diols (\pm)-95, des TPS-Ethers (\pm)-128 und des Aldehyds (\pm)-129

Elementaranalyseauftrag	Probenbezeichnung	Chemical Structure	Einwaage	theor.	prax.	Ergebnisse	Datum	Arbeitskreisleiter
Schäfer 3897	AS-876 Ea		a) 2.114 b) 2.004	58.40 6.62	58.5 6.8	% C: 58.4 % H: 6.8	26.8.14	H. K. Schäfer
Schäfer 3897	AS-872 Ea3		a) 1.230 b) 1.215	60.07 8.66	59.9 8.6	% C: 59.9 % H: 8.6	5.6.2004	H. K. Schäfer
Schäfer 3897	AS-1107		a) 2.507 b) 1.835	66.55 6.98	66.6 7.1	% C: 66.6 % H: 7.1	20.10.15	H. K. Schäfer
Schäfer 3897	AS-116		a) 1.045 b) 2.265	66.76 6.69	66.5 7.0	% C: 66.5 % H: 7.0	8.11.15	H. K. Schäfer

Elementaranalysen des Alkohols (±)-132, des Aldehyds (±)-133,
des Aldehyds (±)-134 und des Alkohols (±)-144

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3897 Tel. _____ Datum: 20.2.15
 Probenbezeichnung: AS-9816a S. 2 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf? ja

Luftempfindlich:
 Hygroskopisch:

Bemerkungen: *op. Brz.*

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 1.133 *a* 66.7
 b) *b* 7.1
 % C: 66.33
 % H: 6.92
 % N:

Arbeitskreisleiter: *Hersmann*
 Datum der Ausführung: 23.2.15 *H. Schäfer*

(±)-133

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3897 Tel. _____ Datum: 7.10.14
 Probenbezeichnung: AS-919 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf?

Luftempfindlich:
 Hygroskopisch:

Bemerkungen: *OH•H₂O*

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 1.155 *a* 72.0
 b) 1.178 *b* 10.4
 % C: 72.30
 % H: 10.71
 % N:

Arbeitskreisleiter: *Hersmann*
 Datum der Ausführung: 8.10.14 *H. Schäfer*

(±)-144•H₂O

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3897 Tel. _____ Datum: 23.2.15
 Probenbezeichnung: AS-9886a (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf? ja

Luftempfindlich:
 Hygroskopisch:

Bemerkungen: *op. Brz.*

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 1.874 *a* 65.7
 b) 1.226 *b* 7.3
 % C: 66.10
 % H: 7.23
 % N:

Arbeitskreisleiter: *Hersmann*
 Datum der Ausführung: 23.2.15 *H. Schäfer*

(±)-132

Elementaranalysenauftrag

Auftraggeber: Schäfer 3897 Tel. _____ Datum: 24.2.15
 Probenbezeichnung: AS-993 (max. 7 Stellen)

Die Substanz enthält: auf Abruf? ja

Luftempfindlich:
 Hygroskopisch:

Bemerkungen: *op. Brz.*

Einwaage: **theor.** **prax.**

a) 0.846 *a* 66.3
 b) 1.258 *b* 7.0
 % C: 66.33
 % H: 6.92
 % N:

Arbeitskreisleiter: *Hersmann*
 Datum der Ausführung: 27.2.15 *H. Schäfer*

(±)-134