



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

ENANTIOSELEKTIVE TOTALSYNTHESE VON VIRGINIAE BUTANOLID A

DISSERTATION

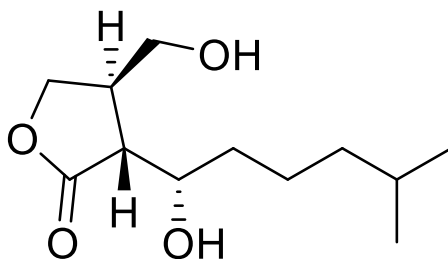
ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“
IM PROMOTIONSFACH CHEMIE

AM FACHBEREICH CHEMIE, PHARMAZIE, GEOGRAPHIE UND
GEOWISSENSCHAFTEN
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

VORGELEGT VON

JONAS DONGES

GEBOREN IN RÜSSELSHEIM AM MAIN



MAINZ, NOVEMBER 2022

Dekan: 

1. Berichterstatter: 

2. Berichterstatter: 

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 2023

Die vorliegende Arbeit wurde am Department für Chemie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter Anleitung von [REDACTED]
im Zeitraum von November 2017 bis November 2022 angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

J. Donges, S. Hofmann, J. C. Walter, J. Reichertz, M. Brüggemann, A. Frank,
U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2021**, 53, 2632–2642.

J. Donges, S. Hofmann, M. Brüggemann, A. Frank, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer,
Eur. J. Org. Chem. **2021**, 2021, 3345–3358.

Für 

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn [REDACTED] für sein Vertrauen, die herzliche und familiäre Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie die Bereitstellung dieses hochinteressanten Forschungsthemas. Ich danke ihm für seine außerordentlich engagierte Betreuung, für sämtliche Diskussionen über möglichen Synthesestrategien sowie das Einbringen von wichtigen Syntheseideen. Weiterhin möchte ich ihm für seinen Humor und die Unterhaltungen über die wunderbare Welt des Fußballs danken.

Ein großer Dank gilt [REDACTED] für die Weitergabe seiner Laborerfahrung und für seine außerordentlich wertvollen Ratschläge. Ebenso danke ich ihm für seine Hilfsbereitschaft und das Verbreiten seiner guten Laune sowie für seine ausgetüftelten Scherze und Späße. Danke für den noch regelmäßigen Kontakt auch nach seiner aktiven Arbeitsgruppen-Zeit.

[REDACTED] danke ich für das Vermitteln der HPLC-Technik sowie für ihre sorgfältigen analytischen und präparativen Trennung von diversen Substanzen. Ohne ihre Hilfe wäre die vorliegende Arbeit in diesem Umfang nicht möglich gewesen.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Departments Chemie, die zur Strukturaufklärung beitrugen. Hierzu sind der NMR-Abteilung unter Leitung von [REDACTED], der massenspektrometrischen Abteilung unter Leitung von [REDACTED] sowie [REDACTED] für die Messung und Auswertung der angegebenen Röntgenkristallstrukturen zu danken.

Ein besonderer Dank gilt [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für das gemeinsame Austüfteln von möglichen Synthesestrategien, die den Synthesefortschritt dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst haben. Ebenso danke ich [REDACTED] für die sehr aufmerksame und ausführliche Korrektur der vorliegenden Arbeit. Weiterhin möchte ich Nadine für das Vermitteln ihrer äußerst akribischen Arbeitsweise danken.

Ich bedanke mich bei [REDACTED] für das angenehme Arbeitsklima, ihre lustige Art, die gemeinsamen Späße und die engagierte Korrektur dieser Arbeit.

[REDACTED] gilt der Dank für die außerfachlichen Diskussionen, die privaten Gespräche bei Spaziergängen durch den botanischen Garten, sowie das gemeinsame Lernen für die Abschlussprüfung.

Ein großer Dank gilt [REDACTED] für die besonders gründliche Korrektur der vorliegenden Arbeit, die Unterstützung bei der Suche von diversen Formulierungen sowie die angenehme Zeit.

Ich danke [REDACTED] für die regelmäßigen Laborbesuche nach ihrer aktiven Zeit, für ihr Interesse am wöchentlichen Laborfortschritt sowie für die Korrektur dieser Arbeit.

[REDACTED] möchte ich für ihre lustige sowie offene Art danken, die den Laboralltag besonders auflockerte und amüsante Mittagspausen bescherte.

Danke an [REDACTED] für die Unterstützung bei der Erarbeitung einer Synthesestrategie im Rahmen seines betreuten Arbeitsgruppen-Praktikums.

[REDACTED] sei gedankt für seine technische Unterstützung.

Ich danke allen aktiven und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für das gemeinsame wöchentliche Knobeln im Arbeitsgruppenseminar, ihre stetige Hilfsbereitschaft sowie die angenehme Arbeitsatmosphäre innerhalb der Arbeitsgruppe, aus der über die Jahre viele Freundschaften entstanden sind. Gerne blicke ich auf sämtliche gemeinsame Aktivitäten zurück.

Weiterhin danke ich [REDACTED] für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ebenso danke ich [REDACTED] und [REDACTED] für die großartige Unterstützung und den fortlaufenden Zuspruch.

Insbesondere möchte ich mich bei [REDACTED] bedanken, die mir meine akademische Ausbildung ermöglicht und mich jederzeit bedingungslos unterstützt haben.

Danke

Kurzzusammenfassung

Streptomyces ist eine über 500 grampositive Actinobakterien umfassende Gattung der Familie der Streptomycetaceae. 60% der aktuell weltweit eingesetzten Antibiotika sind auf *Streptomyces* zurückzuführen. Für die Regulierung der Antibiotika-Produktion sind bestimmte Signalmoleküle verantwortlich. Diese lassen sich durch ein 3,4-disubstituiertes Butanolid-Grundgerüst beschreiben und unterscheiden sich durch ihre Konfiguration sowie die Länge und Verzweigung der Seitenkette.

Streptomyces virginiae und *Streptomyces coelicolor* sind für die Antibiotika-Produktion von Virginiamycin bzw. Coelimumycin A, Actinorhodin und Undecylprodigiosin verantwortlich und werden jeweils durch die Signalmoleküle Virginiae Butanolid A (VB-A) bzw. *Streptomyces coelicolor* Butanolid 5 (SCB-5) reguliert.

In der vorliegenden Arbeit wurden der Naturstoff VB-A sowie dessen Diastereomere SCB-5 und *ent*-SCB-5 erfolgreich synthetisiert. Die Sicherung der Strukturen erfolgte über NOE-Experimente bzw. Röntgenstrukturanalysen von diversen Derivaten und Zwischenstufen.

Die benötigte Seitenkette der Butanolide wurde über einen Aldehyd-Baustein durch die Kupplung mit einem Auxiliar-tragenden Alkin eingebracht. Das *N*-Allylamin konnte mit einem Säurefluorid in einer zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung umgesetzt werden, welche es über eine Substrat- und Auxiliar-Kontrolle ermöglicht gezielte Stereozentren aufzubauen. Über die Substrat-Kontrolle wurde selektiv ausschließlich jeweils ein Stereoisomer erhalten. Dieses Amid wurde in mehrstufigen Sequenzen von Iodcyclisierungen und Ozonolyse-Reaktionen zum gewünschten γ -Butyrolacton umgesetzt. Durch Verwendung beider *N*-Allylamin-Diastereomeren konnten in separaten Routen SCB-5 und *ent*-SCB-5 synthetisiert werden. Gezielte Inversion des Stereozentrums an der Seitenkette führte zur erfolgreichen Herstellung von VB-A.

Abstract

Streptomyces is a genus of the Streptomycetaceae family comprising over 500 gram-positive actinobacteria. 60% of the antibiotics currently used worldwide are due to *Streptomyces*. Certain signaling molecules are responsible for regulating antibiotic production. These can be described by a 3,4-disubstituted butanolide backbone and differ in their configuration as well as the length and branching of the side chain.

Streptomyces virginiae is responsible for the antibiotic production of virginiamycin and is regulated by the signal molecule Virginiae butanolide A (VB-A). Coelimycin A, actinorhodin and undecylprodigiosin are produced by *Streptomyces coelicolor*, which is controlled by *Streptomyces coelicolor* Butanolide 5 (SCB-5).

In the present work, the natural product VB-A and its diastereomers SCB-5 and *ent*-SCB-5 were successfully synthesized. The structures obtained were secured by NOE experiments or X-ray structure analysis of various derivatives and intermediates.

The required side chain of the butanolides was introduced via an aldehyde building block by coupling with an auxiliary-bearing alkyne. The obtained *N*-allylamine could be reacted with an acid fluoride in a zwitterionic aza-*Claisen* rearrangement, which allowed to build targeted stereocenters via substrate and auxiliary control. Only one stereoisomer was selectively obtained in each case via the substrate control. This amide was converted to the desired γ -butyrolactone in multistep sequences of iodocyclizations and ozonolysis reactions. By using both *N*-allylamine diastereomers, SCB-5 and *ent*-SCB-5 could be synthesized in separate routes. Selective inversion of the stereocenter on the side chain allowed the successful preparation of VB-A.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeiner Teil.....	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Generierung von Sekundärmetaboliten durch <i>Streptomyces</i>	3
1.3	Aktueller Stand der Forschung.....	4
1.3.1	Anfänge und Entdeckung.....	5
1.3.2	Untersuchungen zur Totalsynthese durch <i>K. Mori et al.</i>	7
1.3.3	Revision der Stereozentren durch Yamada	13
1.3.4	Biosynthese von <i>Virginiae Butanolid A</i>	16
1.3.5	Klassifizierung der Butanolide.....	18
1.3.6	Frühere Arbeiten zum Thema „Enantioselektive Synthese von <i>Virginiae Butanolid A</i> “ in der Arbeitsgruppe U. Nubbemeyer.....	21
1.4	<i>Claisen</i> -Umlagerung.....	33
1.4.1	Verschiedene Varianten der <i>Claisen</i> -Umlagerung	36
1.4.2	<i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	39
1.4.3	Zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung	40
1.4.4	Auxiliar-kontrollierte zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	42
1.4.5	Substrat-kontrollierte zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung	45
1.4.6	Kombination von Auxiliar- und Substrat-kontrollierter zwitterionischer <i>Aza-Claisen</i> - Umlagerung.....	47
2	Spezieller Teil	50
2.1	Aufgabenstellung.....	50
2.2	Retrosynthese	51
2.3	Syntheseplan.....	53
2.4	Betrachtungen der einzelnen Syntheseschritte	61
2.4.1	Synthese des Aldehyds	61
2.4.2	Synthese des Alkins	66
2.4.3	Synthese des <i>N-Allylamins</i>	68
2.4.4	Synthese des Säurefluorids	109
2.4.5	Zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung	111

2.4.6	Amidspaltung durch Iodlactonisierung und Aufklärung der absoluten Konfiguration	118
2.4.7	Synthese der 2-Methyliden-Tetrahydrofurane	129
2.4.8	Synthese von SCB-5 und <i>ent</i> -SCB-5	152
2.4.9	Synthese von VB-A.....	167
2.5	Zusammenfassung	199
2.6	Ausblick	205
2.6.1	Fertigstellung der Synthese von <i>ent</i> -VB-A	205
2.6.2	Variation der Umlagerung unter Auxiliar-Kontrolle	206
2.6.3	Ausweitung der erprobten Synthese auf die weiteren Virginiae Butanolide.....	208
2.6.4	Synthese der weiteren Virginiae Butanolide durch späte Variation der Seitenkette	211
3	Experimenteller Teil	212
3.1	Materialien und Methoden	212
3.1.1	Präparative Verfahren und verwendete Reagenzien.....	212
3.1.2	Analytische Verfahren zur Strukturaufklärung	213
3.1.3	Chromatographie	216
3.2	Synthesevorschriften	219
3.2.1	Synthese des Aldehyds	219
3.2.2	Synthese des Alkins	222
3.2.3	Synthese des <i>N</i> -Allylamins	228
3.2.4	Synthese des Säurefluorids	274
3.2.5	Zwitterionische Aza- <i>Claisen</i> -Umlagerung	278
3.2.6	Amidspaltung durch Iodlactonisierung und Aufklärung der absoluten Konfiguration	282
3.2.7	Synthese der 2-Methyliden-Tetrahydrofurane	292
3.2.8	Ringschluss zum 2-Methyliden-Tetrahydrofuran über Selenether-Cyclisierung.....	297
3.2.9	Ringschluss zum 2-Methyliden-Tetrahydrofuran über Iodether-Cyclisierung.....	308
3.2.10	Versuche zur Iodwasserstoff-Eliminierung	317
3.2.11	Synthese von SCB-5 und <i>ent</i> -SCB-5	326

3.2.12	Synthese von VB-A.....	359
4	Röntgenstrukturanalysen.....	407
5	Literaturverzeichnis.....	415
6	Abkürzungsverzeichnis.....	426
7	Schemataverzeichnis.....	431
8	Abbildungsverzeichnis.....	439
9	Tabellenverzeichnis.....	448
10	Spektrenanhang.....	450
11	Eigenständigkeitserklärung.....	551

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Heilpflanzen werden seit mehreren tausend Jahren zur Linderung von Krankheiten eingesetzt. Ihre heilende Wirkung ist auf chemische Substanzen, welche dem pflanzlichen Stoffwechsel entstammen, zurückzuführen.^[1] Diese werden den Naturstoffen zugeordnet. Allgemein wird der Begriff „Naturstoff“ nicht nur für pflanzliche Stoffwechselprodukte, sondern auch für solche von Menschen, Tieren, Pilzen und Mikroorganismen verwendet.^[2]

Den bislang ältesten Nachweis zur Verwendung von Heilpflanzen liefert eine Neandertaler-Grabstätte in Shanidar (Irak). Dort wurden ca. 60000 Jahre alte fossile Pollen von verschiedenen Pflanzen, wie etwa Schafgarbe (*Achillea* spp., Asteraceae) oder Eibisch (*Althaea* spp., Malvaceae) als Gabbeigaben, gefunden.^[1]

Die bisher ältesten schriftlichen Aufzeichnungen über die Anwendung von Heilpflanzen sind auf 2600 v. Chr. datiert. Hierbei handelt es sich um vierzig Tontafeln aus Mesopotamien. Auf diesen sind Eintragungen zum Gebrauch mehrerer hundert Pflanzen zu finden. Darunter z. B. auch zum Schlafmohn (*Papaver somniferum*), dessen Naturstoff (-)-Morphin auch heute noch als Schmerzmittel verwendet wird.^[1]

Der *Papyrus Ebers* aus ägyptischen Königsgräbern wurde 1874 von dem Leipziger Ägyptologen G. Ebers erworben. Seine Entstehung wird auf etwa 1600 v. Chr. geschätzt. Auch er enthält frühe Aufzeichnungen über den Gebrauch von Pflanzen zur medizinischen Behandlung.^[3]

Ein weiterer Beleg für die bereits frühe Verwendung von Heilpflanzen sind die bei der 5300 Jahre alten Gletschermumie „Ötzi“ gefundenen Pilze der Art Birkenporling (*Piptoporus betulinus*). Diesem wird heute eine antibiotische Wirkung zugeschrieben.^[1] Im Jahr 2016 wurde das Bakterium *Helicobacter pylori* im Magen der Mumie nachgewiesen, sodass auf einen bereits damals medizinischen Einsatz des Birkenporlings geschlossen werden kann.^[4]

Der griechische Arzt P. Dioskurides verfasste während römischer Feldzüge im ersten Jh. n. Chr. das erste europäische Heilpflanzenbuch, die *Materia Medica*, mit über tausend Arzneipflanzen. Dieses gilt als das einflussreichste Werk über Arzneimittel in der Antike und beschreibt viele empirisch bestimmte Wirkungen, die mittlerweile wissenschaftlich verifiziert wurden.^[5]

Im Laufe der voranschreitenden Forschungszeit zur heilenden Wirkung von Pflanzen diente die Pflanze nicht mehr als gesamter Organismus als Untersuchungsobjekt. Vielmehr wurden einzelne Inhaltsstoffe, die Naturstoffe, isoliert und folgend separat voneinander untersucht.^[6]

Eines der ersten untersuchten in der Natur vorkommenden Antibiotika ist Penicillin G (**1**) (Abbildung 1). Es handelt sich um einen mykotischen Naturstoff des Pilzes *Penicillium chrysogenum*. Mit der Entdeckung der antibiotischen Wirkung von Penicillin während seiner Arbeit mit Staphylokokken leitete A. Fleming^[7] „the golden age of antibiotics“^[8] ein. Im Jahr 1928 wurde er für diese Forschungsarbeit mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Penicillin G (**1**) gehört zur Klasse der β -Lactam-Antibiotika und findet noch heute medizinische Anwendung.^[9]

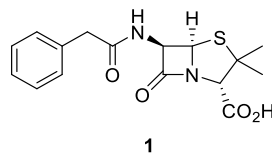


Abbildung 1: Struktur von Penicillin G (**1**).^[9]

Antibiotika lassen sich nach ihrer großtechnischen Fertigungsweise in drei Kategorien gliedern: Naturstoffe, semisynthetische Antibiotika und im weiteren Sinne vollsynthetische Antibiotika. Es handelt sich um Naturstoffe, wenn die großtechnische Fermentation von Bakterien oder Pilzen im Vordergrund steht. Semisynthetische Antibiotika werden ausgehend von einem Naturstoff mittels chemischer Synthese dargestellt. Bei vollsynthetischen Antibiotika handelt es sich um Wirkstoffe, die ausschließlich synthetisch hergestellt werden.^[9]

Bis heute ist die schnelle Resistenzentwicklung pathogener Bakterien problematisch in der Medikamentenanwendung. Deshalb müssen stets neue Wirkstoffe erforscht und bestehende derivatisiert werden, um deren Wirksamkeit aufrecht zu erhalten.^[10]

Aufgrund ihres weitreichenden medizinischen Anwendungsgebiets ist die Bereitstellung von Naturstoffen sowie die Sicherung der Bioverfügbarkeit aus pharmakologischer Sicht von enormer Wichtigkeit. Reines Isolieren reicht mengenmäßig oft nicht aus, sodass die chemische Synthese von Naturstoffen eine aus vielen Perspektiven wichtige Rolle spielt.^[11]

Die Totalsynthese von Naturstoffen ist eine bis heute einzigartige Methode zur Wirkstoffdarstellung und -erforschung sowie zur Optimierung von Medikamenten. Sie ermöglicht die Entwicklung stereospezifischer Syntheserouten sowie die flexible Derivatisierung von Naturstoffen, wodurch Wirkstoffe mit variablen und optimierten biochemischen Eigenschaften gewonnen werden können, sodass ein noch größerer Anwendungsbereich eröffnet wird.^[12]

1.2 Generierung von Sekundärmetaboliten durch *Streptomyces*

Sekundärmetaboliten sind Produkte des Sekundärstoffwechsels von Tieren, Pflanzen, Pilzen oder Bakterien. Im Gegensatz zu den Primärmetaboliten, die im Grundstoffwechsel (Primärstoffwechsel) entstehen, sind sie für die jeweiligen Organismen jedoch nicht lebensnotwendig. Die Funktionen von Sekundärmetaboliten sind vielfältig. Da sie unter anderem biochemische Auswirkungen auf die Signaltransduktion haben, stellen sie für die pharmazeutische Chemie ein hochrelevantes Forschungsgebiet dar.^[1]

Streptomyces ist eine über 500 grampositive Actinobakterien umfassende Gattung der Familie der Streptomycetaceae.^[13] Sie leben in Erdböden und bilden bei geeigneten Bedingungen Keimfäden sowie fadenförmige Hyphen bzw. Sporen aus.^[10]

Dabei produzieren sie Sekundärmetaboliten, denen antikanzerogene und antibiotische Wirkung zugesprochen wird. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen zu der Bakterien-Gattung *Streptomyces* sowohl aus biochemischer und medizinischer als auch aus wirtschaftlicher Perspektive von großem Interesse.^[13]

Streptomycin wurde im Jahr 1943 als erstes Antibiotikum aus der Gattung *Streptomyces* von S. A. Waksman *et al.*^[14] entdeckt, wofür S. A. Waksman 1952 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Virginiamycin stammt aus der Spezies der *Streptomyces virginiae*^[15,16] und wurde im Jahr 1952 von W. E. Grundy *et al.*^[17] gefunden.^[18] Die Virginiamycine werden in zwei Hauptklassen unterteilt. Hierbei handelt es sich erstens um das ungesättigte Makrolacton Virginiamycin M₁ (**2**) von Streptogramin Typ A sowie zweitens um das cyclische Hexadepsipeptid Virginiamycin S₁ (**3**) des Streptogramin Typs B (Abbildung 2).^[19–22]

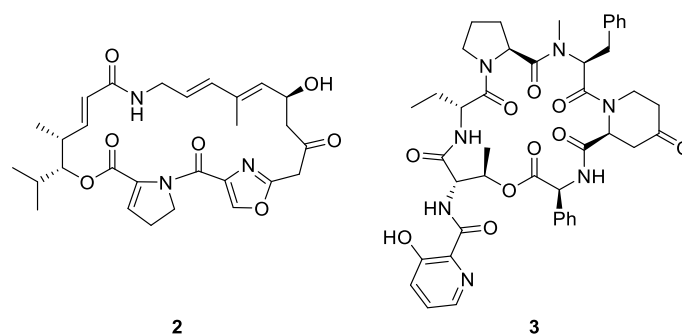


Abbildung 2: Virginiamycin M₁ (**2**) und S₁ (**3**).^[19,23]

Die beiden Virginiamycine M₁ (**2**) und S₁ (**3**) wirken antibakteriell. Ein Mischungsverhältnis von 70:30 in Bezug auf M₁/S₁ führt zu einem synergetischen Effekt, woraus eine verstärkte antibiotische Wirkung gegen grampositive Bakterien und multiresistente Pathogene hervorgerufen wird.

Die bakterienhemmende Wirkung resultiert aus einer Bindung der Virginiamycine an die ribosomale 50S-Untereinheit, wodurch die Proteinbiosynthese stark gehemmt und die Zellvermehrung unterdrückt wird.^[9,20,21] Aufgrund des strukturellen Aufbaus sind die Virginiamycine nur geringfügig wasserlöslich, weshalb sie nur begrenzt einsetzbar sind.^[9,21] 60% der aktuell weltweit eingesetzten Antibiotika sind auf *Streptomyces* zurückzuführen, was die wichtige Bedeutung dieser Gattung unterstreicht.^[24]

Für die Regulierung der Produktion von Sekundärmetaboliten sind bestimmte Signalmoleküle verantwortlich.^[25] Diese werden von den jeweiligen *Streptomyces* selbst erzeugt. Durch gezieltes Einbringen dieser Signalmoleküle im Nanomol-Bereich kann die Antibiotikabildung reguliert werden.^[26] Die hier genannten Signalmoleküle lassen sich durch ein 3,4-disubstituiertes Butanolid-Grundgerüst beschreiben und unterscheiden sich durch die Länge und Verzweigung ihrer Seitenkette in C-3-Position (Abbildung 3). Durch ihre drei Stereozentren besitzen diese γ -Butyrolactone eine große Variation an biologischer Aktivität und stellen interessante Grundbausteine für die Synthese vielversprechender Wirkstoffe dar.^[10,23,27]

In der vorliegenden Arbeit wurde die folgende Furan-Nomenklatur für die Nummerierung der Atome des Grundkörpers der Virginiae Butanolide und deren Stereoisomeren angewandt (Abbildung 3). Diese weicht von der historisch verwendeten Butanolid-Nummerierung nach *K. Mori et al.*^[28] und *Y. Yamada et al.*^[15] ab.

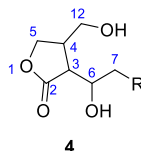


Abbildung 3: Nummerierung der Atome für die Benennung des Grundgerüsts der γ -Lactone.

1.3 Aktueller Stand der Forschung

Im folgenden Abschnitt wird die Entdeckung und Charakterisierung der Virginiae Butanolide sowie deren analoge Vertreter und die der entsprechenden Vorstufen chronologisch dargestellt. Es ist zu beachten, dass die Konfiguration der nachfolgend dargestellten Verbindungen von der Erstpublikation bis zum heutigen Zeitpunkt in der Literatur mehrfach widerrufen und korrigiert wurde. In diesem Abschnitt bezieht sich die Darstellung der jeweiligen Substanzen auf die Struktur der jeweils zitierten Quelle. Diese sind in der vorliegenden Arbeit unkorrigiert dargestellt.

1.3.1 Anfänge und Entdeckung

A. S. Khokhlov *et al.*^[29] leisteten 1967 Pionierarbeit durch ihr erstmaliges Berichten eines Faktors, der sowohl die Sporulation als auch die Streptomycin-Produktion induziert. M. Yamagimoto und G. Terui konnten 1971 in ihrer Veröffentlichung zur Untersuchung über *Streptomyces virginiae*^[15,16] von einem Faktor berichten, der die Generierung von Virginiamycin steuert. Sie bezeichneten diesen Faktor als *inducing material* (IM) und versuchten dessen Struktur aufzuklären. Sie beschrieben IM zunächst lediglich als δ - oder γ -Lacton, funktionalisiert mit zwei Hydroxy-Gruppen. Zusätzlich stellten sie fest, dass die strukturverwandten Verbindungen γ -Nonalacton und γ -Undecalacton ähnliche Aktivität wie IM auf *Streptomyces virginiae*^[15,16] aufweisen, welche jedoch deutlich geringer als die des natürlichen Faktors ausfällt.^[30] Sie versuchten im gleichen Jahr die Struktur eines Faktors aus *Streptomyces griseus*^[31] zu beschreiben, wobei in dieser Veröffentlichung bezüglich der Konfiguration lediglich das Stereozentrum an C-4 definiert wurde. Über die Konfiguration an C-3 wurde zu diesem Zeitpunkt noch keine Aussage getroffen.^[31,32] Es handelt sich hierbei um A-Faktor (5), einen Induktor der Biosynthese von Streptomycin, der aus inaktiven Mutanten von *Streptomyces griseus* gewonnen wurde.^[32] A. S. Khokhlov *et al.*^[31] veröffentlichten 1976 zunächst für A-Faktor (5) eine mittels Klyne-Lacton-Sektor-Regel^[33] bestimmte (3*S*,4*R*)-Konfiguration.^[31] Diese korrigierten sie 1980 zur (3*S*,4*S*)-Konfiguration (Abbildung 4).^[34]

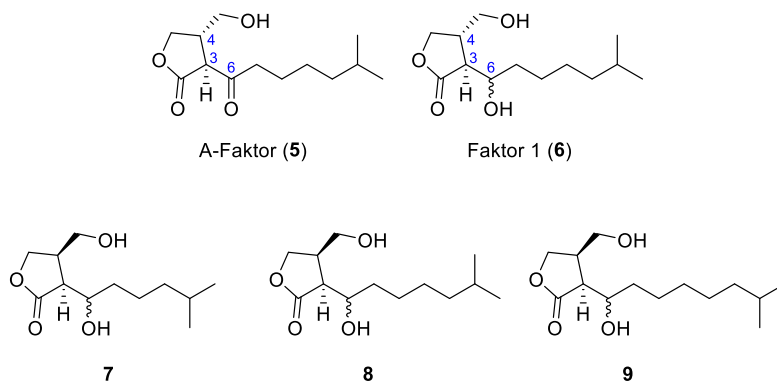


Abbildung 4: Einige entdeckte Faktoren unter der Berücksichtigung der damals teilweise inkorrekt bestimmten Stereozentren.

Es folgte die Entdeckung und Identifizierung weiterer Auto-Regulatoren. Faktor 1 (6) aus *Streptomyces viridochromogenes*^[35] unterscheidet sich vom A-Faktor (5) durch die Hydroxy-Funktion an C-6 und hat ebenso eine *trans*-Konfiguration bezüglich der Protonen H-3 und H-4.^[35] U. Gräfe *et al.*^[36] isolierten 1983 die Faktoren 7, 8 und 9 aus *Streptomyces bikiniensis*^[36] bzw. *Streptomyces cyaneofuscatus*^[36]. Sie bestimmten bei diesen Vertretern die Kopplungskonstante der vicinalen Spin-Spin-Kopplung zwischen den Protonen H-3 und H-4 mittels ¹H-NMR-Spektroskopie (200 MHz), um die relative Konfiguration dieser beiden Protonen zu ermitteln, wobei sich die Faktoren 7 und 8 nicht vollständig voneinander trennen

ließen und im Gemisch von etwa 5:4 vorlagen. Bei der Bestimmung der Kopplungskonstanten von Faktor **9** lag dieser mit **7** und **8** im Verhältnis von 3:4:6 vor, wodurch die Interpretation der NMR-Spektren weiter erschwert wurde. Sie stellten fest, dass die von ihnen gemessenen Kopplungskonstanten mit ${}^3J_{3,4} = 7.3$ Hz kleiner ausfallen als die bekannter gesättigter Fünfring-Lactone mit 3,4-*trans*-System, wie z. B. Faktor 1 (**6**) mit ${}^3J_{3,4} = 9.4$ Hz. Hieraus folgerten sie, dass die Protonen *H*-3 und *H*-4 bei den von ihnen isolierten Faktoren **7**, **8** und **9** *cis*-konfiguriert vorliegen müssen. Die absolute Konfiguration sowie die Stereozentren an **C**-6 wurden bis zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht aufgeklärt.^[35–37]

Y. Yamada *et al.*^[15] isolierten weitere einzigartige Vertreter der γ -Lactone und bezeichneten sie erstmalig in ihrer Veröffentlichung 1987 als Virginiae Butanolide A, B und C (VB-A (**10**), VB-B (**11**), VB-C (**12**)) (Abbildung 5).^[15] Während ihrer Forschungsarbeit kultivierten sie *Streptomyces virginiae*^[15,16] im 1150 L-Maßstab. Nach mehrmaliger Extraktion und anschließender Hydrolyse konnten sie 167 g des Rückstands erhalten, der mehrmalig mittels Säulenchromatographie und HPLC getrennt wurde. Sie konnten 0.8 mg VB-A (**10**), 1.3 mg VB-B (**11**) sowie 1.2 mg VB-C (**12**) isolieren und daraufhin NMR-spektroskopisch analysieren. Die Kopplungskonstanten der Protonen *H*-3 und *H*-4 wurden jeweils mit ${}^3J_{3,4} = 7.3$ Hz bestimmt. Wegen der Übereinstimmung mit den Ergebnissen von U. Gräfe *et al.*^[36] definierten sie die relative Konfiguration der Seitenketten an **C**-3 und **C**-4 analog zu den Faktoren **7**, **8** und **9** nach U. Gräfe *et al.*^[36] zunächst als *cis*-ständig. Der Unterschied zwischen den drei durch Y. Yamada *et al.* gefundenen Vertretern liegt in der Länge und Art der Verzweigung der Kohlenstoffkette in **C**-3-Position. Y. Yamada *et al.*^[15] bestimmten für die drei Butanolide die gleiche positive Elliptizität von 215 - 217 nm mittels CD-Spektren. Sie führten dies auf die gleiche, aber zu diesem Zeitpunkt noch unbestimmte, absolute Konfiguration der drei Vertreter zurück. Sie vermuteten, dass durch Epimerisierung des Stereozentrums an **C**-4 eine verringerte biologische Aktivität resultieren würde. Da unter basischen Bedingungen jedoch keine Aktivitätsminderung beobachtet wurde, folgerten sie, dass das Stereozentrum an **C**-4 durch Ringöffnung und anschließende Relactonisierung nicht epimerisierungsgefährdet ist.^[15]

Es zeigte sich die Ähnlichkeit der Struktureigenschaften von VB-A (**10**) und Faktor **7** nach U. Gräfe *et al.* Da Faktor **7** durch U. Gräfe *et al.* nicht rein isoliert wurde, konnte nicht endgültig aufgeklärt werden, ob die beiden Verbindungen vollkommen identisch sind und es sich somit in beiden Fällen um VB-A (**10**) handelt.^[15]

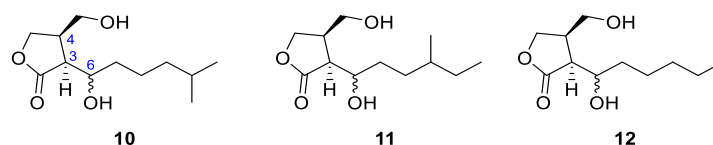


Abbildung 5: Ursprüngliche Definition der relativen Konfiguration von VB-A, B und C mit derzeitig noch inkorrekten Stereozentren nach Y. Yamada *et al.*^[15]

Y. Yamada *et al.*^[16] veröffentlichten 1989 die Isolierung weiterer Vertreter der γ -Butyrolactone, welche sie als Virginiae Butanolid D (**13**) und E (**14**) bezeichneten. Diese unterscheiden sich von den bisher gefundenen Virginiae Butanoliden lediglich in ihrer Seitenkette (Abbildung 6).^[16]

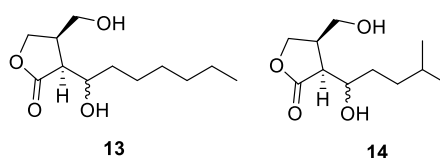
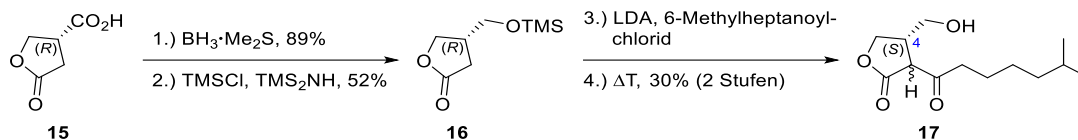


Abbildung 6: Ursprüngliche Definition der relativen Konfigurationen von Virginiae Butanolid D (**13**) und E (**14**) mit derzeitig noch inkorrekt bestimmten Stereozentren nach Y. Yamada *et al.*^[16]

Daraufhin verglichen sie die biologischen Aktivitäten der fünf Butanolide in Bezug auf die Virginiamycin-Produktion. VB-A (**10**) hat die höchste Aktivität mit einer Minimumkonzentration von 0.6 ng/mL. Der Schwellenwert von VB-D (**13**) beträgt mit 1.0 ng/mL nur 60% der Aktivität von VB-A. VB-E (**14**) zeigt eine ähnliche Aktivität wie VB-B (**11**), welche jedoch nur 10% der von VB-A (**10**) und 25% der von VB-C (**12**) entspricht.^[16]

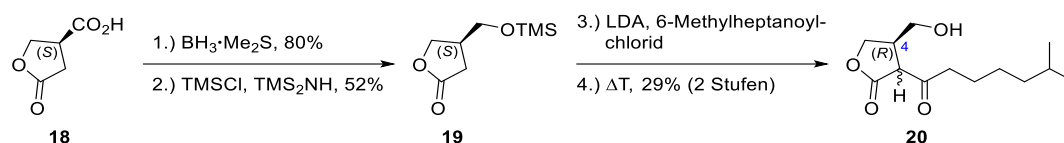
1.3.2 Untersuchungen zur Totalsynthese durch K. Mori *et al.*

K. Mori *et al.*^[28] veröffentlichten im Jahr 1982 ihre ersten Untersuchungen zum Aufbau des Grundgerüsts von A-Faktor (**17**) ausgehend vom Racemat der Paraconsäure. Dieses trennten sie durch Kristallisation mit (*R*)-(-)- bzw. (*S*)-(+)- α -Phenylethylamin, wobei das Isolieren nach der Racematspaltung mit einer Ausbeute von lediglich 3% gelang. Zum damaligen Zeitpunkt wurde (+)-Paraconsäure als (*S*)-Isomer und (-)-Paraconsäure (**15**) als (*R*)-Isomer nach J.-F. Toccanne und C. Asselineau^[38] beschrieben. Aufgrund dieser Zuordnung erfolgte die Synthese des (4*S*)-Derivats von A-Faktor (**17**) ausgehend von (-)-Paraconsäure (**15**), die durch Bestimmung der Drehwerte beider Enantiomere identifiziert wurde. (-)-Paraconsäure (**15**) wurde zunächst in den Silylether **16** überführt und nachfolgend A-Faktor (**17**) erhalten (Schema 1).^[28]



Schema 1: Erste Syntheseveruche von A-Faktor (17) nach *K. Mori et al.*^[28]

Die Darstellung von (4*R*)-A-Faktor (20) erfolgte analog ausgehend von der entsprechenden (+)-Carbonsäure 18 über den Silylether 19 (Schema 2).

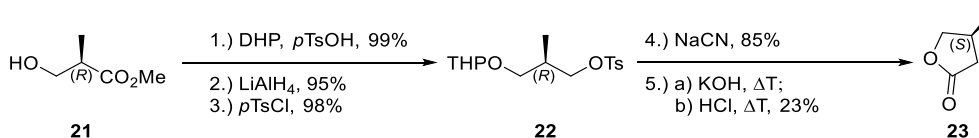


Schema 2: Erste Syntheseveruche von (4*R*)-A-Faktor (20) nach *K. Mori et al.*^[28]

Durch Vergleich von CD-Spektren der in der Synthese resultierenden (4*R*)- und (4*S*)-Derivate mit dem aus der Natur isolierten A-Faktor (17), zeigte sich, dass der natürliche A-Faktor (17) ausgehend von (*R*)-(-)-Paraconsäure (15) erhalten wurde. Hierdurch wurde das Stereozentrum des natürlichen A-Faktors (17) mit (4*S*) bestimmt und die Ergebnisse von *A. S. Khokhlov et al.*^[34] bestätigt.^[28]

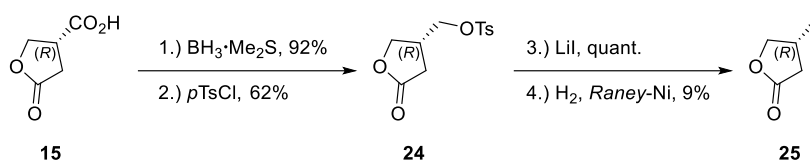
Im Jahr darauf revidierten *K. Mori et al.*^[32] jedoch ihre bisherigen Ergebnisse. Bereits 1968 korrigierten *J.-F. Toccanne* und *C. Asselineau* die Zuordnung der Stereozentren von (+)- und (-)-Paraconsäure.^[39] Da es weitere Diskrepanzen zu anderen Untersuchungen gab, derivatisierten *K. Mori et al.* die Paraconsäure, um deren Stereoinformation sicher bestimmen und auf A-Faktor (17) eindeutig übertragen zu können. Dadurch, dass die Konfigurationen der Butanolide 23 bzw. 25 durch mikrobiologische Umsetzung^[40] und asymmetrische Synthese^[41] bereits sicher aufgeklärt wurden, dienten diese als geeignete Referenzsubstanzen mit sicher definierter Stereoinformation.^[32]

Sie starteten vom (*R*)-konfigurierten Roche-Ester 21, der nach mikrobiologischer Oxidation von Isobutyrsäure mit *Candida rugosa* IFO 0750 und anschließender Methylierung in 97%ee zur Verfügung stand.^[42] Über drei Stufen wurde Ether 22 erhalten, welcher in zwei Stufen zum (*S*)-konfigurierten Lacton 23 umgesetzt wurde. Es konnte ein Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = -22.96^\circ$ (MeOH) bestimmt werden (Schema 3).^[32]



Schema 3: Darstellung des Lactons 23 mit bekanntem Stereozentrum.^[32]

Daraufhin setzten *K. Mori et al.*^[32] (+)-Paraconsäure **15** zum tosylierten Alkohol **24** um, der in zwei weiteren Stufen zum 3-Methyl-4-butanolid **25** führte (Schema 4) und bestimmten den Drehwert mit $[\alpha]_D^{22} = +22.97^\circ$ (MeOH). Somit konnten sie durch Vergleich des Drehwerts mit dem des (S)-konfigurierten Lactons **23** zeigen, dass (+)-Paraconsäure **15** (R)- und nicht (S)-konfiguriert ist.^[32]



Schema 4: Derivatisierung der (+)-Paraconsäure.^[32]

Da sie in ihrer bisherigen Veröffentlichung^[28] versuchten, den natürlichen A-Faktor ausgehend von (-)-Paraconsäure zu erhalten, diese nach neuen Erkenntnissen aber nicht (R)-, sondern (S)-konfiguriert ist, folgte die Korrektur zur (4R)-Konfiguration für den natürlichen A-Faktor (**20**) (Abbildung 7).

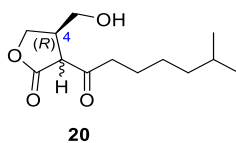
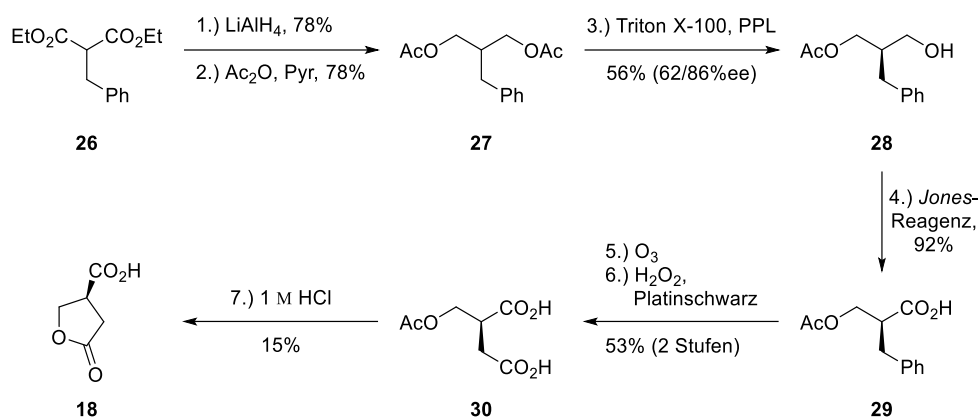


Abbildung 7: A-Faktor (**20**) nach *K. Mori et al.* mit (4R)-Konfiguration (1983).^[32]

Es wurden Probleme bei der Anwendbarkeit der *Klyne*-Lacton-Sektor-Regel vermutet, da bei A-Faktor (**20**) auch Enolisierung bzw. Epimerisierung aufgetreten sein könnte. In diesem Fall wären die Ergebnisse von *A. S. Khokhlov et al.*^[31] eventuell als nicht eindeutig zu werten.^[32]

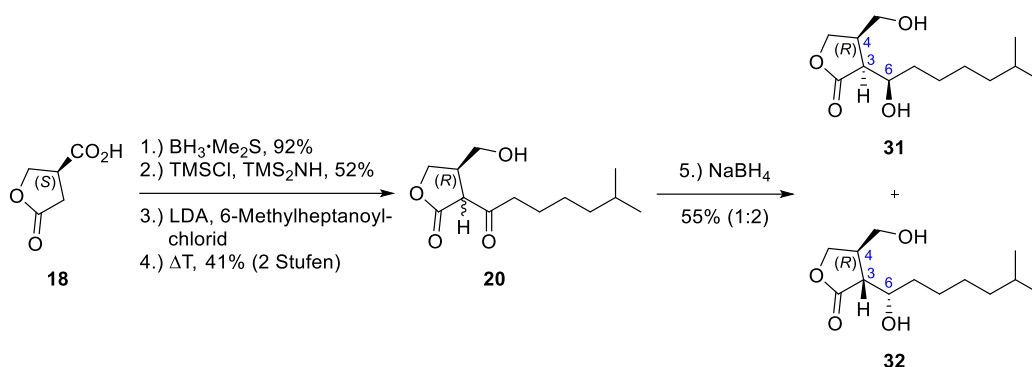
Aufgrund des neu bestimmten (4R)-Stereozyentrums^[34] von A-Faktor (**20**) veröffentlichten *K. Mori et al.*^[43] 1989 die weitere Synthese ausgehend von (S)-(-)-Paraconsäure (**18**). Wegen der niedrigen Ausbeute mittels Racematspaltung^[28] entwickelten diese zunächst eine neue Route, um die Paraconsäure **18** asymmetrisch aufzubauen (Schema 5).^[43]



Schema 5: Synthese von (S)-(-)-Paraconsäure (**18**) nach *K. Mori et al.*^[43]

Hierzu wurde von Benzylmalonsäurediethylester **26** ausgegangen, der nach Reduktion in das Diacetat **27** überführt wurde. Es folgte die enzymatische Desymmetrisierung mit Schweine-Pankreaslipase (PPL), um den (R)-Alkohol **28** zu erhalten. Zunächst ist bei der Auswertung eine optische Reinheit von 86%ee durch Drehwertvergleiche angegeben, wohingegen im experimentellen Teil durch Derivatisierung zum (R)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylacetat ein Enantiomerenüberschuss von 62% bestimmt wurde. Somit kann die vorliegende Selektivität aktuell nicht nachvollzogen werden. Es folgte die Jones-Oxidation zur Carbonsäure **29**, welche über zwei weitere Stufen in die Disäure **30** überführt wurde. Durch Cyclisierung konnte (S)-(-)-Paraconsäure (**18**) hergestellt werden. Das mit einer Ausbeute von 83% erhaltene Rohprodukt wurde durch nachfolgende Racematspaltung mit (S)-(+)- α -Phenylethylamin aufgereinigt und die Carbonsäure **18** mit einer Ausbeute von 15% isoliert. *K. Mori et al.* konnten somit eine Gesamtausbeute von 3% über sieben Stufen erzielen.^[43]

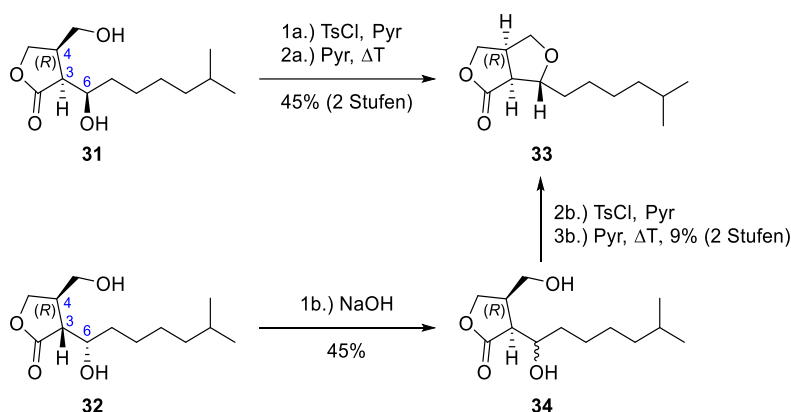
Im Jahr 1990 veröffentlichten *K. Mori et al.*^[44] den zweiten Teil ihrer Synthese von A-Faktor (**20**) sowie die Synthesen der resultierenden Virginiae Butanolide **31** und **32** (Schema 6). Sie stellten zunächst in Anlehnung an ihre bisherige Veröffentlichung^[28] aus der (S)-(-)-Paraconsäure (**18**) über zwei Stufen den TMS-geschützten Alkohol mit einer Ausbeute von 48% her. Es folgte die Acylierung mit 6-Methylheptanoylchlorid, um A-Faktor (**20**) nach Entschützen des Alkohols zu erhalten. Zur weiteren Strukturaufklärung folgte die Reduktion mit Natriumborhydrid, wobei die beiden Stereoisomere **31** mit 18% und **32** mit 37% isoliert wurden.^[44]



Schema 6: Synthese von A-Faktor (**20**) und dessen Reduktion nach *K. Mori et al.* (1990).^[44]

Durch die Verwendung von (S)-(-)-Paraconsäure (**18**) als Schlüsselbaustein konnte die (4R)-Konfiguration auf die synthetisch hergestellten Faktoren **31** und **32** übertragen werden.

Zur Aufklärung des Stereozentrums in C-6-Position wurde das Butanolid **31** in zwei Stufen in Tetrahydrofuran **33** überführt und NMR-spektroskopisch untersucht (Schema 7). Die Kopplungskonstanten wurden mit $^3J_{3,4} = 7.5 \text{ Hz}$ und $^3J_{3,6} = 9.2 \text{ Hz}$ bestimmt. Dadurch wurde auf eine 3,4-*syn*- und 3,6-*anti*-Konfiguration für **33** geschlossen. Da der Ringschluss unter Erhalt der Konfiguration erfolgte, resultierte die (3S,4R,6R)-Stereotriade für Lacton **31**. Anschließend wurde **32** laut *Mori et al.*^[44] basenkatalysiert in C-3-Position zu Diastereomer **34** epimerisiert. Es folgte analog die Umsetzung zum Bicyclus **33** mit lediglich 9% Ausbeute, woraus geschlossen wurde, dass der Großteil des Epimerengemischs (3S,4R,6S)-konfiguriert vorlag. Somit handelte es sich bei **32** um das (3R,4R,6S)-Lacton.^[44]



Schema 7: Derivatisierung von Faktor **31** und **32** zur Strukturaufklärung nach *K. Mori et al.*^[44]

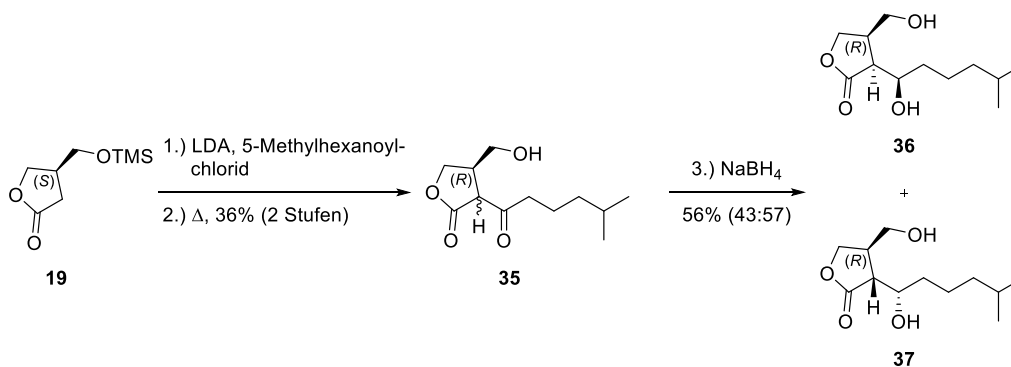
Die von *Mori et al.*^[44] vermutete Epimerisierung von Alkohol **32** zu **34** an C-6 unter den vorliegenden Bedingungen ist fragwürdig. Stattdessen wäre die Ringöffnung des Lactons unter den basischen Bedingungen möglich. Hieraus würde durch erneuten Ringschluss die Epimerisierung in C-4-Position resultieren. Weiterhin könnte das Stereozentrum in C-3-Position unter diesen basischen Bedingungen epimerisieren. Ausgehend von Lacton **32** würde

unter Durchführung der weiteren Stufen folglich ohne Epimerisierung der C-6-Position das Enantiomer von Ether **33** erhalten werden. Da *Mori et al.*^[44] jedoch die Lactone **31** und **32** jeweils im Enantiomergemisch mit einer Reinheit von lediglich 60%ee eingesetzt hat, kann dies nicht belegt werden.

Eine weitere Erklärung der Bildung von Ether **33** ausgehend von Lacton **32** wäre eine Retro-Aldol-Reaktion. In diesem Schritt wird die Bindung zwischen C-3 und C-6 unter Verlust deren Stereozentren gebrochen. Der freigesetzte Aldehyd könnte unter Bildung des Lacton-Gemischs von **31** und **32** addiert werden. Folglich wurde Lacton **32** teilweise zu **31** überführt, welches die Veretherung zu **33** eingeht. Über die in Schema 7 nach *Mori et al.*^[44] dargestellte Methode können die Konfigurationen von **31** und **32** in Folge von diversen Möglichkeiten der Epimerisierung nicht zweifelsfrei belegt werden.

Nach Silylierung der primären Hydroxy-Gruppe der Lactone **31** und **32** folgte die *Mosher*-Ester-Analyse^[45] des sekundären Alkohols, um die bisherigen Ergebnisse zu verifizieren.

Analog zur Synthese der Butanolide **31** und **32** (Schema 6) wurde das synthetische VB-A (**36**) bzw. (**37**) dargestellt. Das Diastereomergemisch konnte aus dem Silyl-geschützten Alkohol **19** unter Verwendung von 5-Methylhexanoylchlorid und Reduktion des Ketons **35** mit einer Gesamtausbeute von 20% über drei Stufen erhalten werden (Schema 8).^[44]



Schema 8: Synthese von VB-A **36** und **37** nach *K. Mori et al.* (1990).^[44]

Die erhaltenen NMR- und CD-Spektren von **36** stimmten mit den von *Y. Yamada et al.* zur Verfügung gestellten Daten des natürlichen Virginiae Butanolids A (**36**) überein. Mit der hier beschriebenen Methode gelang es *K. Mori et al.* somit, die absolute Konfiguration des Lactons **36** bzw. **37** zu bestimmen, welche durch *Y. Yamada et al.* zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht vollständig definiert werden konnte.

Die dargestellten Untersuchungen wurden analog für VB-B und VB-C durchgeführt, wobei die identischen Ergebnisse bezüglich der absoluten Konfiguration erhalten wurden.^[44]

1.3.3 Revision der Stereozentren durch Yamada

Y. Yamada *et al.* zeigten in ihren Veröffentlichungen 1987^[15] und 1989^[16] zunächst die 3,4-*cis*-Konfiguration für die Virginiae Butanolide (vgl. Abbildung 5 und 6) sowie die *trans*-Anordnung eines weiteren Faktors, IM-2 (**38**) (Abbildung 8), wobei sie jeweils keine Angabe über die Aufklärung des Stereozentrums in C-6 Position machten.^[15,16,46]

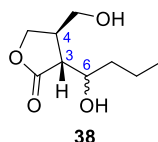
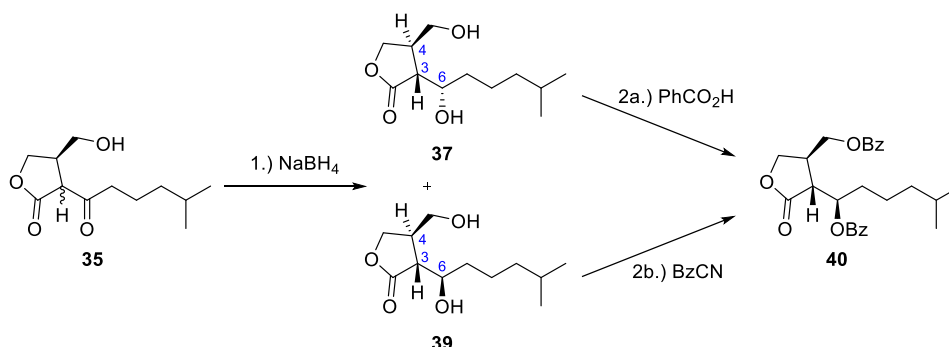


Abbildung 8: Ursprüngliche Definition der relativen Konfiguration von IM-2 (**38**) mit derzeit noch inkorrekten Stereozentren nach Y. Yamada *et al.*^[46]

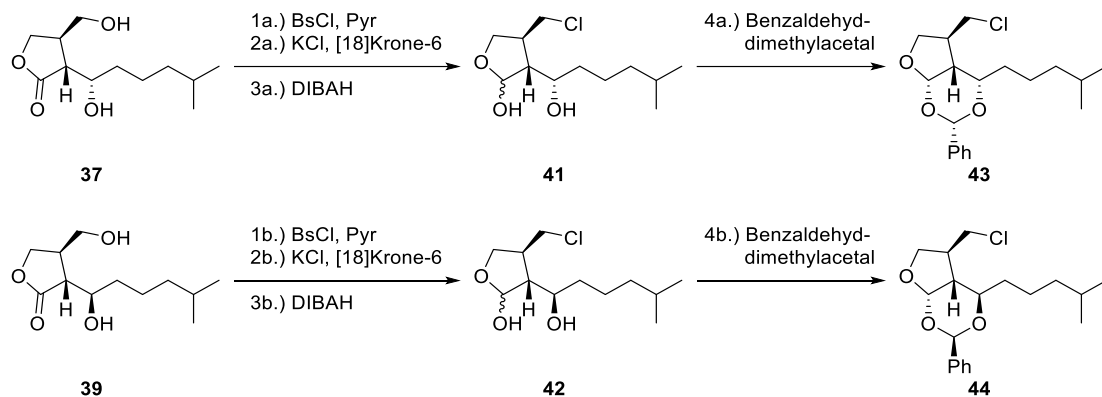
Während weiteren Untersuchungen zur Biosynthese von VB-A^[47] veröffentlichten sie 1991 eine Strukturaufklärung der zuvor isolierten Virginiae Butanolide und revidierten hiermit die bisherigen Strukturergebnisse. Zunächst gingen sie vom analog zu K. Mori *et al.*^[43,44] dargestellten Keton **35** aus. Es folgte die Reduktion zu den beiden Diastereomeren **37** und **39**. Durch eine anschließende NOE-Analyse^[48] konnte jeweils eine 3,4-*trans*-Konfiguration bestimmt werden. Da dies ihren bisherigen Ergebnissen widersprach, untersuchten sie die neuen Befunde näher. Hierzu setzten sie **37** mit Benzoesäure in einer Mitsunobu-Reaktion^[49] um, wobei die Inversion in C-6 resultierte (Schema 9). Weiterhin veresterten sie den Alkohol **39** mit Benzoylcyanid unter Erhalt der Stereoinformation. Sie konnten feststellen, dass die spektroskopischen Daten der über beide Wege erhaltenen Ester **40** identisch waren. Daraus konnte geschlossen werden, dass **37** und **39** Epimere sind und sich lediglich in ihrer C-6-Konfiguration unterscheiden. Sie folgerten somit daraus, dass die Protonen beider Lactone **37** und **39** in C-3- und C-4-Position, wie in der NOE-Analyse aufgeklärt, *anti* angeordnet sein müssen.^[50]



Schema 9: Derivatisierung zur Strukturaufklärung der Virginiae Butanolide nach Y. Yamada *et al.*^[50]

Da bisher keine Kristallstrukturanalyse der synthetischen Lactone **37** und **39** bzw. der natürlichen Butanolide gelang, setzten Y. Yamada *et al.*^[50] die Alkohole **37** und **39** zur weiteren

Verifizierung der Stereozentren in separaten Routen zu den Lactolen **41** und **42** um, die anschließend in die 1,3-Dioxane **43** und **44** überführt wurden (Schema 10).^[50]



Schema 10: Weitere Derivatisierung zur Strukturaufklärung der Virginiae Butanolide nach Y. Yamada *et al.*^[50]

Durch die Bildung des anellierten Sechsrings ist die Rotation um Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen stark eingeschränkt. Zusätzlich resultiert aus der äquatorialen Anordnung des großen Phenyl-Rests am gebildeten Sechsring die Fixierung einer Sesselkonformation. Somit ergaben sich weitere Möglichkeiten für die Untersuchung der relativen Konfigurationen. Zum einen konnten Spin-Spin-Kopplungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt werden. Zum anderen ermöglichte die Nähe von Protonen im Raum die Untersuchung mittels NOE-Spektroskopie.

Y. Yamada *et al.*^[50] gelang es daraus resultierend, die relativen Konfigurationen zu bestimmen. Die dafür wichtigen Kopplungen sind in Abbildung 9 dargestellt, wobei die bei der ^1H -NMR-Auswertung relevanten Kopplungen blau und die für die NOE-Spektroskopie violett gekennzeichnet sind.^[50]

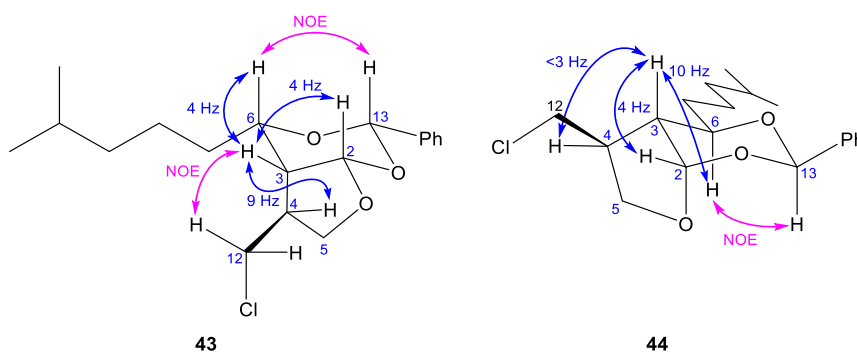


Abbildung 9: Relative Stereochemie nach Y. Yamada *et al.*^[50]

Sowohl bei **43** als auch **44** zeigte sich der NOE-Kontakt zwischen H-6 und H-13 , sodass bei beiden Diastereomeren auf eine erfolgreiche Bildung des Sechsrings geschlossen wurde. Bei

Dioxan **43** konnte zwischen den Protonen *H*-3 und *H*-4 eine Kopplungskonstante von ${}^3J_{3,4} = 9$ Hz gemessen werden. Dies ließ darauf schließen, dass diese beiden Protonen *trans* zueinander stehen. Zwischen den Protonen *H*-2 und *H*-3 sowie *H*-3 und *H*-6 wurden Kopplungskonstanten von jeweils ${}^3J_{2,3} = {}^3J_{3,6} = 4$ Hz festgestellt. Daraus konnten Y. Yamada *et al.*^[50] folgern, dass diese Protonen *cis*-ständig sind.

Bei Dioxan **44** wurde zwischen *H*-2 und *H*-3 die gleiche Kopplungskonstante wie bei **43** bestimmt, sodass auch hier die Protonen in *cis*-Stellung angeordnet sind. Im Gegensatz dazu wurde zwischen den Protonen *H*-3 und *H*-6 eine Kopplung von ${}^3J_{3,6} = 10$ Hz gefunden. Dies ließ darauf schließen, dass sie hier *trans*-konfiguriert sind. Die Kopplungskonstante zwischen den Protonen *H*-3 und *H*-4 wurde als ${}^3J_{3,4} < 3$ Hz bestimmt. Dieser kleine Wert ist sowohl für eine *cis*- als auch für eine *trans*-Stellung ungewöhnlich. Y. Yamada *et al.*^[50] erklärten dies jedoch durch einen Torsionswinkel von annähernd 90° , weshalb auch hier eine *trans*-Stellung bestimmt wurde.

Y. Yamada *et al.*^[50] konnten somit die relative Konfiguration beider Diastereomere aufklären. Durch nachfolgendes Hinzuziehen der Ergebnisse von K. Mori *et al.*^[44], welche die (4*R*)-Konfiguration beider Diastereomere durch die Verwendung von (S)-Paraconsäure belegten, konnten Y. Yamada *et al.*^[50] die absoluten Konfigurationen bestimmen. Sie identifizierten somit die absolute Konfiguration von Lacton **37** als (3*R*,4*R*,6*S*) und von Lacton **39** als (3*R*,4*R*,6*R*). Ersteres zeigt spektroskopische Übereinstimmung mit dem natürlichen VB-A **37**. Das zweite Lacton **39** wurde später als *Streptomyces coelicolor* Butanolid SCB-5 (**39**) identifiziert (vgl. Abschnitt 1.3.5).^[51] Die Ergebnisse konnten anschließend auf die weiteren Butanolide übertragen werden und sind nachfolgend in der 1991 von Y. Yamada *et al.*^[50] korrigierten Konfiguration dargestellt (Abbildung 10).^[50] Hierbei ist anzumerken, dass die von U. Gräfe *et al.*^[36] gefundenen Faktoren **50**, **51** und **52** nie vollständig voneinander isoliert wurden und lediglich als Gemisch spektroskopisch untersucht wurden, weshalb deren Strukturen nicht sicher belegt werden können.^[52]

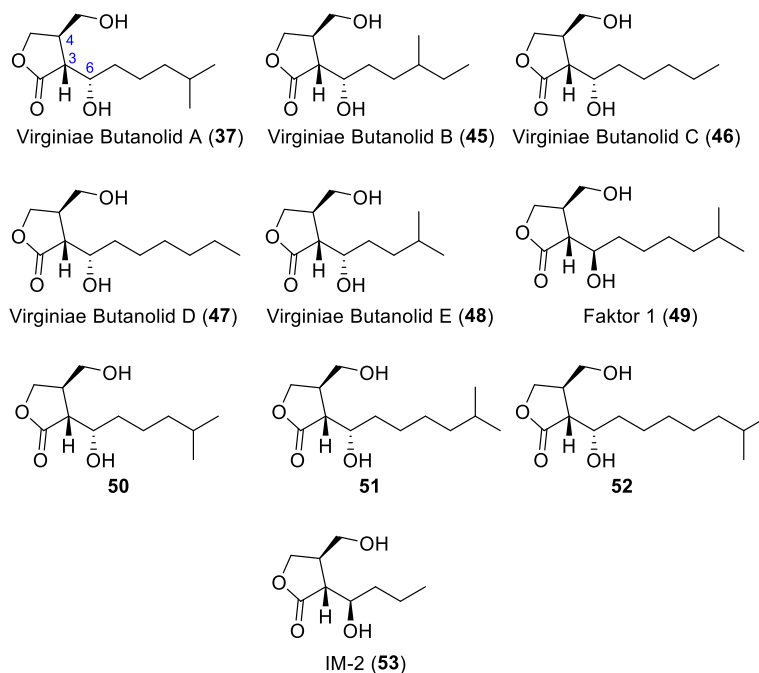
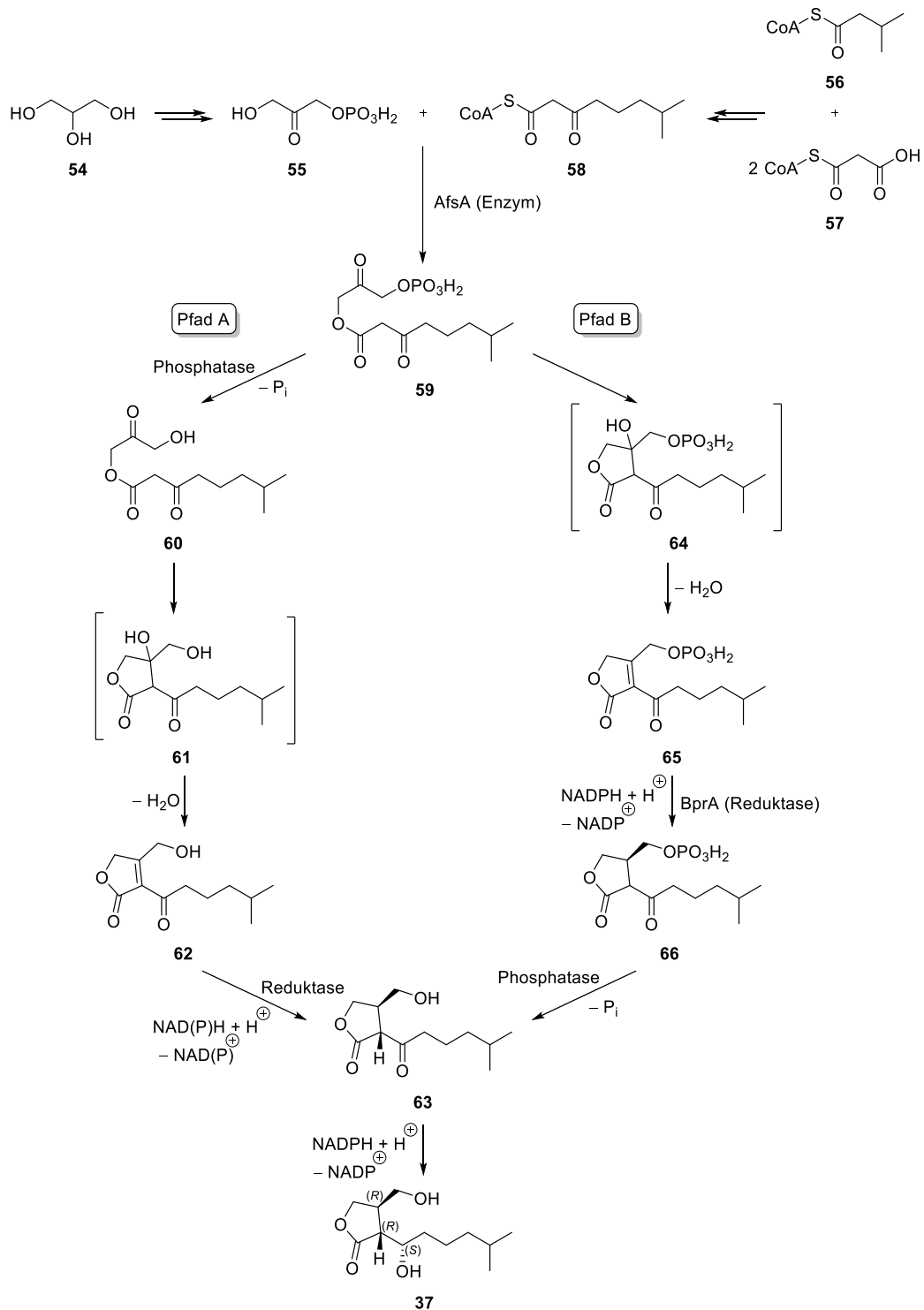


Abbildung 10: Durch *Y. Yamada et al.* korrigierte Stereoinformationen der Butanolide.^[50]

Im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit wurden die in Abbildung 10 dargestellten absoluten Konfigurationen herangezogen.

1.3.4 Biosynthese von Virginiae Butanolid A

Y. Yamada et al.^[47] veröffentlichten 1990 erste Ergebnisse ihrer Untersuchung zur Biosynthese von VB-A (**37**). Sie konnten zeigen, dass der Aufbau aus den ¹³C-markierten Bausteinen Glycerin, Isovaleraldehyd und Natriumacetat (2x) erfolgte.^[47] 1992 folgte ihre weitere Aufklärung zur Biosynthese im zellfreien System, welche sie 1993 vervollständigten.^[53,54] Sie formulierten zwei theoretisch mögliche Wege (Pfad A und B) für die Synthese von VB-A (**37**), die sich lediglich in der Abfolge einzelner Reaktionsschritte unterscheiden (Schema 11).



Schema 11: Biosynthese von VB-A (37) nach Y. Yamada *et al.*[23,52–55]

Glycerin (54) wurde zunächst zum Phosphat 55 umgesetzt, das als C₃-Grundbaustein diente. Weiterhin wurde Isovaleryl-CoA (56) mit Malonyl-CoA (57) in das Diketon 58 überführt. Aus beiden Bausteinen folgte die enzymkatalysierte Kondensation mit AfsA zum β-Ketoester 59. Nachfolgend wurden zwei mögliche Routen beschrieben. Über Pfad A erfolgte zunächst die Abspaltung der Phosphat-Gruppe mittels Phosphatase zum Alkohol 60, gefolgt von einer

intramolekularen Aldolkondensation, die das Olefin **62** lieferte. Durch NAD(P)H-abhängige Reduktase wurde es in das 6-Dehydro-Virginiae Butanolid A (**63**) überführt. Im Gegensatz hierzu läuft über Pfad B zunächst die nichtenzymatische intramolekulare Aldolkondensation zum Butanolid **65** ab. Daraufhin wurde mittels NADPH-abhängiger Reduktase BprA das Lacton **66** erhalten. Dieses wurde enzymatisch zum 6-Dehydro-VB-A (**63**) dephosphoryliert.^[53,54,56] Abschließend konnten *T. Nihira et al.* 1999 belegen, dass die stereoselektive Reduktion zum VB-A mittels NADPH-abhängiger Reduktase erfolgte, wodurch die (6*S*)-Konfiguration resultierte.^[52] *S. Horinouchi et al.*^[55] konnten mit ihrer Veröffentlichung 2007 den genauen Weg der Biosynthese von VB-A aufklären. Nach ihren Erkenntnissen läuft sie über den von *Y. Yamada et al.*^[54] vorgeschlagenen Pfad B ab.^[55]

1.3.5 Klassifizierung der Butanolide

Bei den aufgeführten Butanoliden handelt es sich um kleine Signalmoleküle, welche die Antibiotika-Produktion in verschiedenen Bakterien steuern.^[57] Diese lassen sich nach ihren strukturellen Unterschieden in die folgenden drei dominierenden Gruppen einteilen:^[52,58]

i) A-Faktor-Typ:

Charakteristisch für die A-Faktor-Gruppe sind die Keto-Funktion in C-6-Position sowie eine (4*R*)-Konfiguration. Der aus *Streptomyces griseus*^[31,59] gewonnene A-Faktor (**20**) ist die bislang einzige bekannte Verbindung dieser Gruppe (Abbildung 11). Er induziert die Produktion des Antibiotikums Streptomycin.^[60]

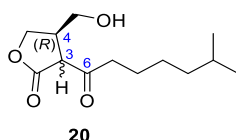
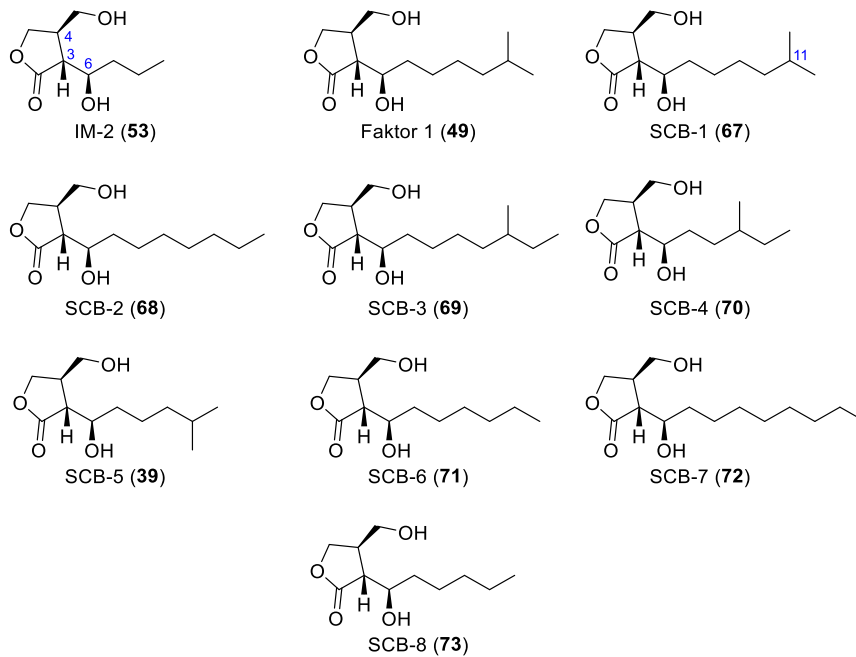


Abbildung 11: Strukturformel von A-Faktor aus *Streptomyces griseus*.

ii) IM-2-Typ:

Kennzeichen für diesen Typ ist eine Hydroxy-Gruppe in C-6-Position des Butanolid-Grundgerüsts, das durch die absolute Konfiguration (3*R*,4*R*,6*R*) definiert ist. Der zuerst entdeckte Vertreter der Gruppe war IM-2 (**53**)^[46] (Abbildung 12). Er ist Namensgeber dieser Klasse und kommt in *Streptomyces* sp. FRI-5 vor.^[60] Weitere Vertreter sind Faktor 1 (**49**) aus *Streptomyces viridochromogenes*^[37] sowie die *Streptomyces coelicolor* Butanolide (SCB-1 bis 8) aus *Streptomyces coelicolor*^[37,51,61,62]. Es zeigte sich, dass die Strukturen für Faktor 1 (**49**) und SCB-1 (**67**) identisch sind.^[51,63]

Abbildung 12: Strukturformeln der IM-2-Typ Faktoren.^[51,62,63]

Takano et al.^[62] verglichen die biologische Aktivität von SCB-1 (**67**) mit *Gräfes* Faktor **50** sowie den Enantiomeren beider Verbindungen. Sie konnten über ein Kanamycin Bioassay zeigen, dass SCB-1 (**67**) die höchste biologische Aktivität dieser vier Diastereomere bezüglich des γ -Butyrolacton-Rezeptors ScbR aufweist. Weiterhin untersuchten sie den Zusammenhang zwischen der biologischen Aktivität und dem strukturellen Aufbau der Seitenkette an C-3. Sie stellten fest, dass eine Kettenlänge von sieben bis neun Kohlenstoffatomen die höchste Aktivität liefert, wobei eine Methyl-Gruppe in C-11 (SCB-1 (**67**)) diese deutlich erhöht und in C-12-Position herabsetzt. Die Forschung von *Takano et al.*^[62] zeigte somit, dass die biologische Aktivität sowohl von der absoluten Konfiguration als auch der Struktur der Seitenkette abhängt.^[62]

iii) Virginiae Butanolid-Typ:

Die Vertreter des Virginiae Butanolid-Typs haben eine (3*R*,4*R*,6*S*)-Konfiguration mit Hydroxy-Gruppe in C-6-Position. Zu dieser Gruppierung gehören die Virginiae Butanolide A bis E aus *Streptomyces virginiae*^[15,16] (Abbildung 13) sowie die drei Faktoren **50**, **51** und **52** nach *U. Gräfe* aus *Streptomyces bikiniensis*^[36] und *Streptomyces cyaneofuscatus*^[36] (Abbildung 14). VB-A (**37**) und *Gräfes* Faktor **50** weisen unter der angenommenen Konfiguration die identische Struktur auf.

1.3.6 Frühere Arbeiten zum Thema „Enantioselektive Synthese von Virginiae

Butanolid A“ in der Arbeitsgruppe U. Nubbemeyer

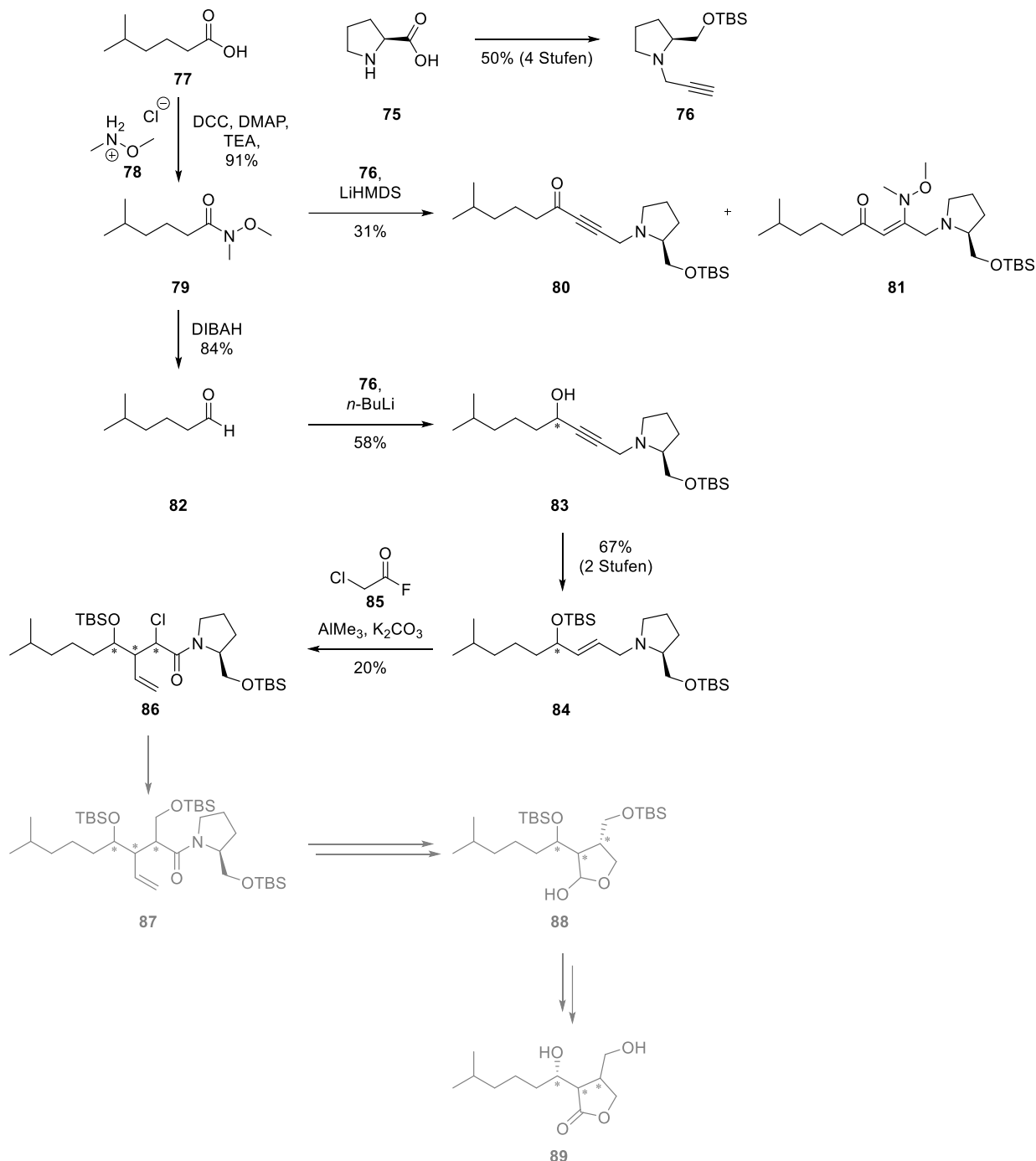
Die vorliegende Arbeit baut auf den im Arbeitskreis *U. Nubbemeyer* angefertigten Arbeiten von *M. Brüggemann*^[69,70], *L. Kersting*^[71], *M. Scholz*^[72], *J. M. Reichertz*^[73], *J. C. Walter*^[74], *S. Wegmann*^[75], sowie der eigenen Masterarbeit^[23] auf und soll einen weiteren Beitrag zur Totalsynthese von VB-A und SCB-5 mittels zwitterionischer *Aza-Claisen-Umlagerung* leisten. Nachfolgend sind die bisherigen Ergebnisse der genannten Arbeiten zusammengefasst. Die jeweils nicht erfolgreich durchgeführten Stufen wurden grau gekennzeichnet.

1.3.6.1 Übersicht der Ergebnisse zur Totalsynthese von Virginiae Butanolid A nach *M. Brüggemann* (Diplomarbeit)

Im Arbeitskreis *U. Nubbemeyer* begann *M. Brüggemann*^[69] mit der Forschungsarbeit zur Totalsynthese von VB-A (**37**). Er veröffentlichte 2010 zu diesem Thema seine Diplomarbeit (Schema 12). Zum Aufbau der Stereotriade sollte die in der Arbeitsgruppe bereits erprobte zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselschritt dienen. *M. Brüggemann* stellte nach Vorschriften von *C. Heescher*^[76] zunächst aus L-Prolin (**75**) über vier Stufen das *N*-Propargylamin **76** unter Verwendung einer TBS-Schutzgruppe dar. 5-Methylhexansäure **77** wurde zum *Weinreb*-Amid **79** umgesetzt. Letzteres fungierte als Baustein zur Einführung der Seitenkette des Zielmoleküls. Das mit LiHMDS deprotonierte Alkin **76** konnte mit *Weinreb*-Amid **79** zum Keton **80** mit einer Ausbeute von lediglich 31% gekuppelt werden. Weiterhin konnte das Addukt **81** als Nebenprodukt isoliert werden. Daraufhin wurde dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt. Um die Ausbeute an Kupplungsprodukt zu steigern, wurde das *Weinreb*-Amid **79** zum Aldehyd **82** reduziert und mit dem Alkin **76** zum Diastereomerengemisch des Propargylalkohols **83** umgesetzt. Die Diastereomere **83** konnten mittels präparativer HPLC jedoch nicht getrennt werden. Deshalb musste das Epimerengemisch weiter umgesetzt werden. Es folgte zunächst die Reduktion der Dreifachbindung mit Red-Al® zur Doppelbindung unter Verlust der TBS-Schutzgruppe. Daraufhin wurde das Diol mit TBSCl als zweifacher Silyl-Ether **84** geschützt. Das *N*-Allylamin **84** wurde anschließend in einer zwitterionischen *Aza-Claisen-Umlagerung* mit Chloracetylfluorid (**85**) nach einer Vorschrift von *M. Vanecek*^[77] zum Amid **86** mit einer Ausbeute von lediglich 20% überführt. Da die Umlagerung ausgehend von einem Diastereomerengemisch durchgeführt wurde, konnte keine Aussage über die Selektivität während der Umlagerung getroffen werden.

Um das Lactol **88** zu erhalten, sah der weitere Synthesepfad die folgenden nicht durchgeführten Stufen vor. Das Chloralkan **86** sollte in einer *Reformatski*-Reaktion^[78] unter Verwendung von Formaldehyd zum Alkohol überführt werden, welcher zum Silylether **87**

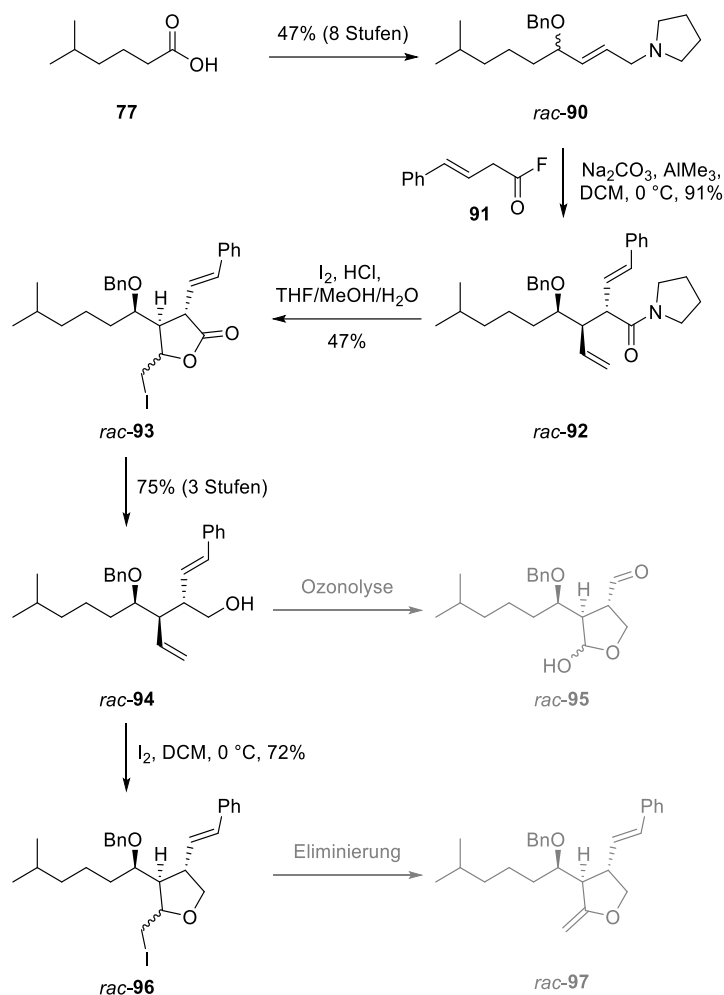
geschützt werden sollte. Nach der Spaltung des Amids hätte die Ozonolyse der Doppelbindung durchgeführt werden sollen. Durch Oxidation des Lactols **88** und Entschützen der Hydroxy-Gruppen sollte die Zielverbindung Lacton **89**, ein Stereoisomer von VB-A (**37**), erhalten werden.



Schema 12: Übersicht der Ergebnisse der Diplomarbeit von *M. Brüggemann*.^[69]

1.3.6.2 Übersicht der Ergebnisse zur Totalsynthese von Virginiae Butanolid A nach M. Brüggemann (Dissertation)

M. Brüggemann^[70] verfolgte im Rahmen seiner Dissertation im Zeitraum von 2010 bis 2020 den Aufbau der Virginiae Butanolid A-Grundstruktur über einen racemischen Weg ohne dirigierende Auxiliar-Kontrolle (Schema 13). Zunächst wurde von 5-Methylhexansäure (**77**) ausgegangen, die über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 47% in den racemischen Benzylether *rac*-**90** überführt wurde.



Schema 13: Übersicht der Ergebnisse der Dissertation von M. Brüggemann.^[70]

Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit dem Säurefluorid **91** unter Substrat-Kontrolle lieferte diastereoselektiv Amid *rac*-**92**. Dieses wurde durch Überführung in die entsprechenden Diastereomere der Iodlactone *rac*-**93** gespalten. Die relative Anordnung bezüglich Styryl- und Vinyl-Rest des Amids *rac*-**92** konnte über NOE-Analyse der Iodlactone *rac*-**93** als *trans* identifiziert werden. Durch die bisherigen Erfahrungen mit der Substrat-Kontrolle wurde die in *rac*-**92** dargestellte *anti-syn*-Anordnung angenommen, welche jedoch nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte, da sich ein Stereozentrum der Stereotriade an der Seitenkette

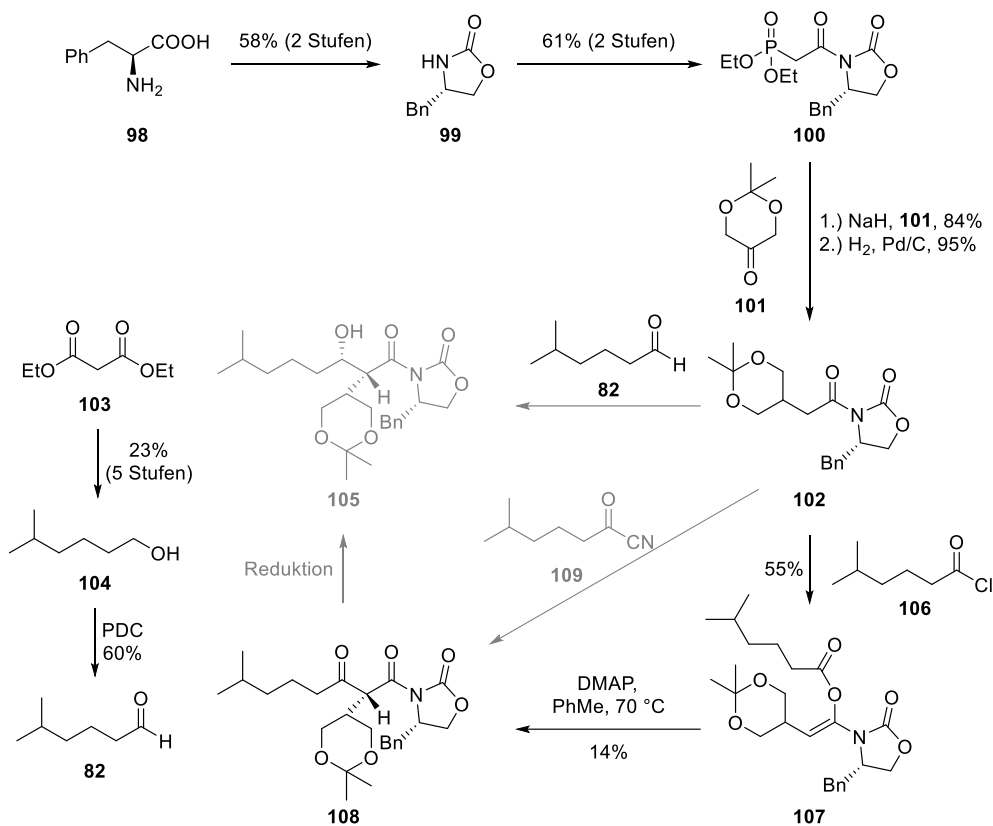
befindet und deren Flexibilität sowie Drehbarkeit keinen relativen Bezug mittels NOE-Analyse ermöglichte. Es folgte die Ringöffnung des Iodlactons *rac-93* zur Carbonsäure. Diese wurde durch O-Methylierung mit Diazomethan und nachfolgender DIBAH-Reduktion des resultierenden Esters zum Alkohol *rac-94* umgesetzt. Die direkte Reduktion der Carbonsäure zum Alkohol *rac-94* ergab demgegenüber nur eine Ausbeute von 41%. Daraufhin folgte der Versuch der Ozonolyse beider Doppelbindungen zum Dialdehyd, wobei das Lactol *rac-95* nach intramolekularem Ringschluss nicht erhalten werden konnte. Es wurde vermutet, dass durch die gleichzeitige Spaltung beider Doppelbindungen und somit das Auftreten von vier Aldehyden eine Reihe von Nebenreaktionen ermöglicht werden.

Um den benötigten Fünfring wieder zu schließen und nachfolgend eine Iodwasserstoff-Eliminierung zum Enoether *rac-97* durchzuführen, wurde der Alkohol *rac-94* durch Umsetzung mit Iod in den entsprechenden Iodether *rac-96* überführt. Diverse Eliminierungsversuche blieben unter Verwendung von DBU, LiHMDS, KHMDS bzw. Natriummethanolat erfolglos. Aus diesem Grund konnten keine weiteren Untersuchungen zur Darstellung des Lactons mittels Ozonolyse stattfinden.

1.3.6.3 Übersicht der Ergebnisse zur Synthese von Virginiae Butanolid A-Vorstufen nach L. Kersting

L. Kersting^[71] untersuchte die Synthese von VB-A-Vorstufen im Rahmen ihrer Diplomarbeit 2016 unter Einplanung einer enantioselektiven *Evans*-Aldolreaktion^[79] als Schlüsselschritt. Hierzu stellte sie zunächst aus L-Phenylalanin (**98**) das *Evans*-Auxiliar **99** her (Schema 14). Es folgte die Umsetzung zum Phosphonat **100**. Durch *Horner*-Olefinierung^[80–82] mit Dioxanon **101** und abschließender Hydrierung resultierte Imid **102**. 5-Methylhexanol **104** wurde über fünf Stufen ausgehend von Malonsäurediethylester **103** mit einer Gesamtausbeute von 23% hergestellt. Bei der Umsetzung von Alkohol **104** zum Aldehyd **82** wurde die PDC-Oxidation gewählt. Im Vergleich zur zweistufigen Synthese von M. Brüggemann^[69] kann hierdurch auf die Verwendung der teuren 5-Methylhexansäure **77** verzichtet werden. Die anschließende Additionsreaktion zum Alkohol **105** ausgehend von Amid **102** und dem Aldehyd **82** gelang nicht. Alternativ wurde eine *Claisen*-Kondensation unter Verwendung von Säurechlorid **106** getestet. Die Reaktion lief zunächst über eine O-Acylierung ab, weshalb der Enolester **107** statt dem benötigten β -Ketoamid **108** hergestellt wurde. Durch einen nachfolgend durchgeführten DMAP-katalysierten Acyl-Transfer konnte der Enolester **107** in das gewünschte Keton **108** überführt werden. Um das Problem der O-Acylierung zu umgehen, wurde versucht das Carbonsäurechlorid **106** in das Carbonsäurecyanid **109** zu überführen. Da die Aufreinigung jedoch scheiterte, wurde Carbonsäurecyanid **109** jedoch nicht eingesetzt.

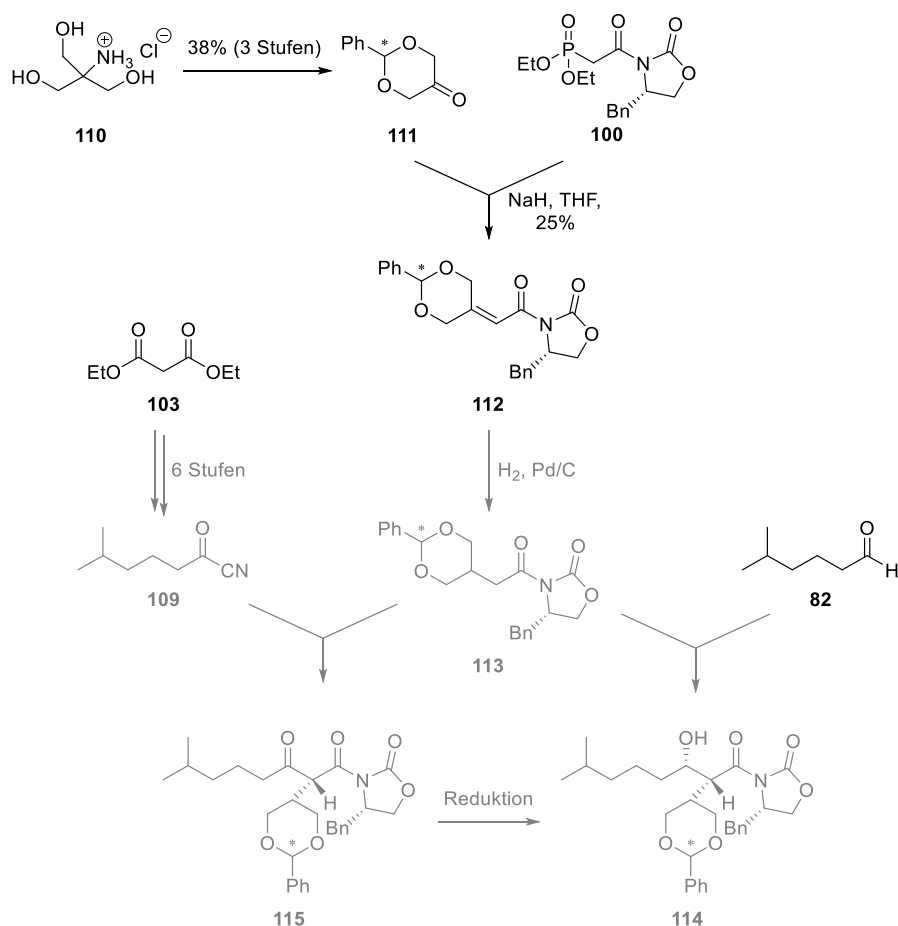
Aus zeitlichen Gründen konnte das zuvor hergestellte β -Ketoamid **108** nicht mehr in den entsprechenden Alkohol **105** überführt werden.



Schema 14: Übersicht der Ergebnisse von *L. Kersting*.^[71]

1.3.6.4 Übersicht der Ergebnisse zur Synthese von Virginiae Butanolid A-Vorstufen nach *M. Scholz*

Die 2017 von *M. Scholz*^[72] veröffentlichte Masterarbeit baut direkt auf den Ergebnissen von *L. Kersting*^[71] auf. Das Keton **111** wurde als zweiter Baustein für die folgende *Horner-Olefinierung*^[80–82] benötigt und konnte aus dem Triol **110** über drei Stufen erhalten werden (Schema 15). In der *Horner*-Reaktion konnte für Alken **112** eine Ausbeute von 25% unter Bildung von Diastereomeren erzielt werden. Da die anschließende Hydrierung zum Imid **113** nicht erfolgreich durchgeführt wurde, konnte die nachfolgende Kupplung zum Alkohol **114** mit dem Aldehyd **82** nicht getestet werden. Diesbezüglich ist die chemoselektive Hydrierung neben dem Benzylidenacetal problematisch. Weiterhin war die Herstellung des Säurecyanids **109** nicht erfolgreich. Folglich wurde das Keton **115** nicht erhalten und die Reduktion zum Alkohol **114** konnte nicht untersucht werden.

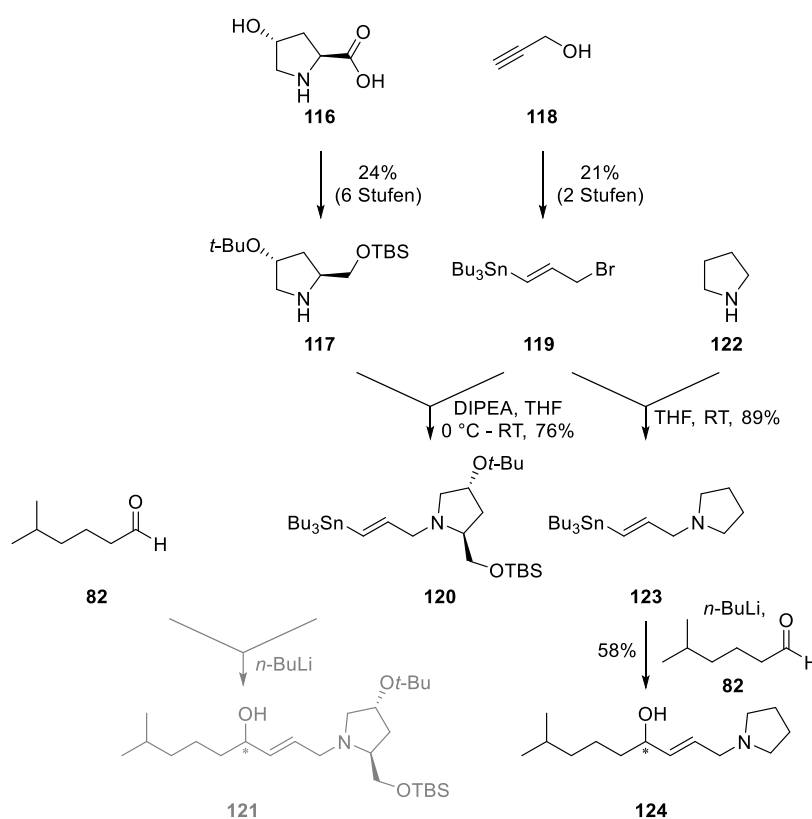


Schema 15: Übersicht der Ergebnisse von *M. Scholz*.^[72]

1.3.6.5 Übersicht der Ergebnisse zur Synthese von Virginiae Butanolid A-Vorstufen nach *J. M. Reichertz*

J. M. Reichertz^[73] untersuchte im Rahmen ihrer Masterarbeit 2015 die Darstellung von VB-A-Vorstufen. Primärziel war die Herstellung definierter *N*-Allylamine. Diese sollten anschließend in zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen eingesetzt werden. Im Fokus der Untersuchungen stand die Entwicklung eines Baukastensystems zur Herstellung der *N*-Allylpyrrolidine mit definierten Substitutionsmustern und stereogenen Zentren. Geeignete *N*-Allylpyrrolidine sollten direkt durch Kupplung metallierter Olefinbausteine und Aldehyd **82** hergestellt werden. Das von *N. Friedemann*^[83] erprobte Auxiliar **117** wurde ausgehend von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin (**116**) über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% hergestellt und mit dem zuvor aus Propargylalkohol (**118**) dargestellten Allylbromid **119** zum Vinylstannan **120** umgesetzt (Schema 16). Die ausstehende Kupplung von Vinylstannan **120** und Aldehyd **82** scheiterte, was auf die sterisch anspruchsvollen Reste des Auxiliars **117** zurückgeführt wurde. Alternativ wurde das Stannan **120** mit Iod zunächst zum Vinyliodid substituiert. Die nachfolgende Kupplung wurde nach Halogen-Metall-Austausch erneut

getestet, jedoch konnte auch hier das angestrebte Produkt **121** nicht erhalten werden. Als Modellversuch für die Kupplung ohne dirigierende Auxiliar-Komponente wurde Pyrrolidin (**122**) in Allylamin **123** überführt, welches mit dem Aldehyd **82** zum racemischen Allylalkohol **124** gekuppelt werden konnte. Es wurde somit gezeigt, dass die Umsetzung des Pyrrolidin-tragenden Vinylstannan **123** mit dem Aldehyd **82** durchgeführt werden kann. Bezüglich dieser Kupplung wurde jedoch von einer schlechten Reproduzierbarkeit berichtet, da die Ausbeuten dieser Reaktion schwankten und darüber hinaus nur wenige Ansätze überhaupt zum Produkt führten. Die nachfolgende Schützung des Alkohols **124** mit TBSCl war nicht erfolgreich. Die angestrebte *Claisen*-Umlagerung zum Aufbau der Stereotriade für VB-A konnte aus diesem Grund nicht durchgeführt werden.



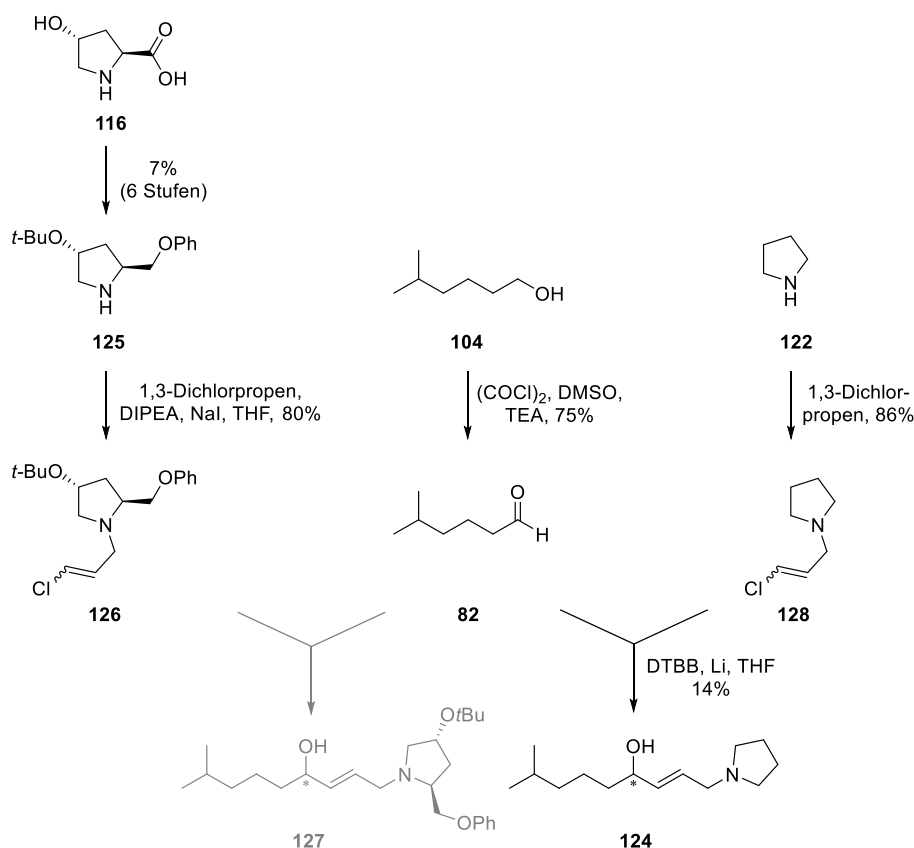
Schema 16: Übersicht der Ergebnisse von *J. M. Reichertz*.^[23,73]

1.3.6.6 Übersicht der Ergebnisse zur Synthese von Virginiae Butanolid A-Vorstufen nach *J. C. Walter*

J. C. Walter^[74] stellte im Rahmen seiner Masterarbeit 2016 analog zur Synthese von *J. M. Reichertz*^[73] zunächst das Auxiliar **125** über sechs Stufen ausgehend von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin (**116**) her. Es folgte die Umsetzung mit 1,3-Dichlorpropen zum Vinylchlorid **126** (Schema 17). Der benötigte Aldehyd **82** wurde im Gegensatz zur Synthesesequenz von

L. Kersting^[71] aufgrund der geringeren Toxizität über eine Swern-Oxidation^[84] hergestellt. Die Kupplung aus beiden Bausteinen zum Allylamin **134** gelang letztendlich nicht.

Um die grundsätzliche Darstellung eines Allylamin wie **124** über diese Route testen, wurde das sterisch weniger gehinderte Vinylchlorid **128** hergestellt. Dieses konnte mit dem Aldehyd **82** zum racemischen Allylamin **124** mit einer Ausbeute von lediglich 14% umgesetzt werden.



Schema 17: Übersicht der Ergebnisse von J. C. Walter.^[23,74]

Die auftretenden Probleme bei der Kupplung zwischen einem Allylamin **126** bzw. **128** und dem Aldehyd **82** wurden durch eine mögliche Komplexierung des *N*-Allylamins **129** nach einem Halogen-Metall-Austausch erklärt, die eine anschließende Addition an den Aldehyd **82** verhinderte (Abbildung 16). Alternativ könnte das Vinylolithiumintermediat auch als Brønsted-Base das Nucleophil deprotonieren, dessen Enolat dann für die Kupplung nicht mehr geeignet ist.

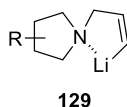
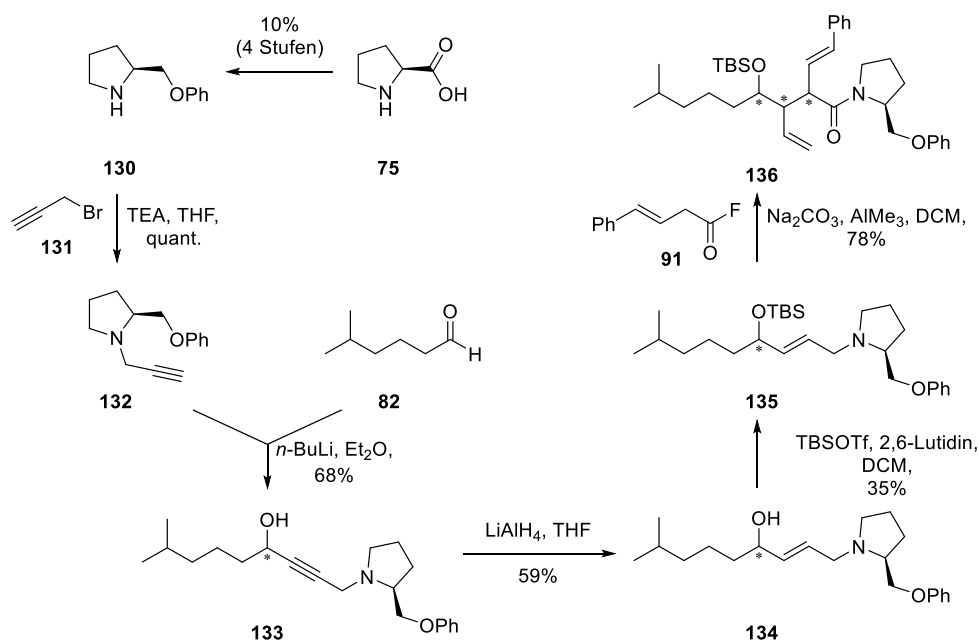


Abbildung 16: Komplexierung des Allylamins.^[23,74]

1.3.6.7 Übersicht der Ergebnisse zur Synthese von Virginiae Butanolid A-Vorstufen nach S. Wegmann

Da die von J. C. Walter^[74] festgestellte Chelatisierung und die damit einhergehende Desaktivierung von lithiierten Allylaminen **129** bei der Kupplung mittels Alkinylierung von M. Brüggemann^[69] nicht beobachtet werden konnte, konzentrierte sich S. Wegmann^[75] während ihrer Masterarbeit 2017 auf die Addition von *N*-Propargylpyrrolidin. Da zusätzlich Probleme bei den von J. M. Reichertz^[73] und J. C. Walter^[74] eingesetzten 2,4-substituierten Pyrrolidinen auftraten, verwendete S. Wegmann das lediglich in 2-Position substituierte und damit sterisch weniger anspruchsvolle Auxiliar **130** ausgehend von L-Prolin (**75**). Im Gegensatz zu M. Brüggemann^[69] wurde der Alkohol zum Phenylether **130** umgesetzt, der mittels Propargylbromid (**131**) in das Propargylamin **132** überführt werden konnte (Schema 18). Die nachfolgende Kupplung zum Propargylalkohol **133** unter Bildung eines Diastereomerengemischs konnte erfolgreich durchgeführt werden und folglich die Problematik der Komplexbildung von J. M. Reichertz^[73] und J. C. Walter^[74] umgangen werden. Nach Reduktion zum *trans*-Olefin **134** erfolgte die Schützung des Alkohols mit TBSOTf, da übereinstimmend mit den Ergebnissen von J. M. Reichertz^[73] kein Umsatz mit TBSCl erzielt werden konnte. Daraufhin wurde erstmalig die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung unter Verwendung des *N*-Allylamins **135** durch Einsatz des Säurefluorids **91** erfolgreich durchgeführt.



Schema 18: Übersicht der Ergebnisse von S. Wegmann.^[23,75]

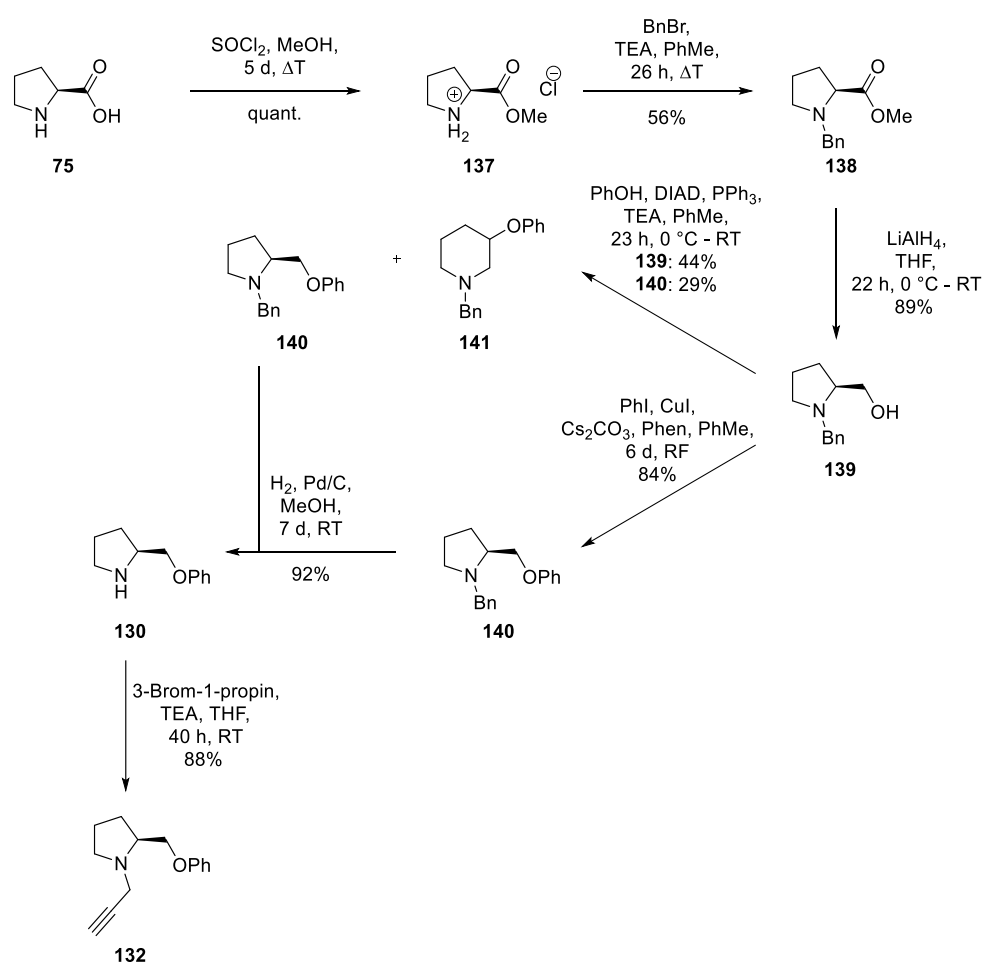
Da die Route ab der Kupplungsreaktion zu den Propargylalkoholen **133** im Diastereomerengemisch durchgeführt wurde und nach der Umlagerung keine Trennung

möglich war, konnten die aus der Umlagerung resultierenden Diastereoselektivitäten sowie die Konfiguration der Amide **136** nicht aufgeklärt werden.

1.3.6.8 Übersicht der Ergebnisse aus der eigenen Masterarbeit

Die eigene Masterarbeit^[23] baute 2017 auf den Ergebnissen von S. Wegmann^[75] auf. Im Gegensatz zur Arbeit von S. Wegmann^[75] wurde das bei der Kupplung erhaltene Diastereomerenmisch der Propargylalkohole **133a** und **133b** getrennt, um die Selektivitäten während der Umlagerung bestimmen und Rückschlüsse auf die Auxiliar- bzw. Substrat-Kontrolle ziehen zu können. Hierzu wurden die Umlagerungsprodukte in die entsprechenden Iodlactone überführt, um die relative Konfiguration zu bestimmen.

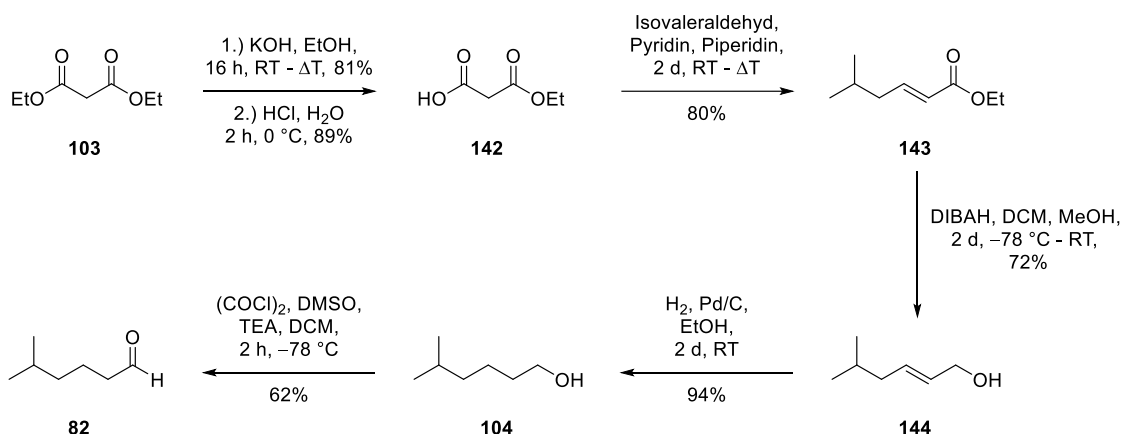
L-Prolin (**75**) wurde zunächst in den Methylester **137** überführt und daraufhin das Benzylamin **138** hergestellt. Es folgte die Reduktion zu Prolinol **139** (Schema 19).



Schema 19: Übersicht der Darstellung des Alkyns **132** unter Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe.^[23]

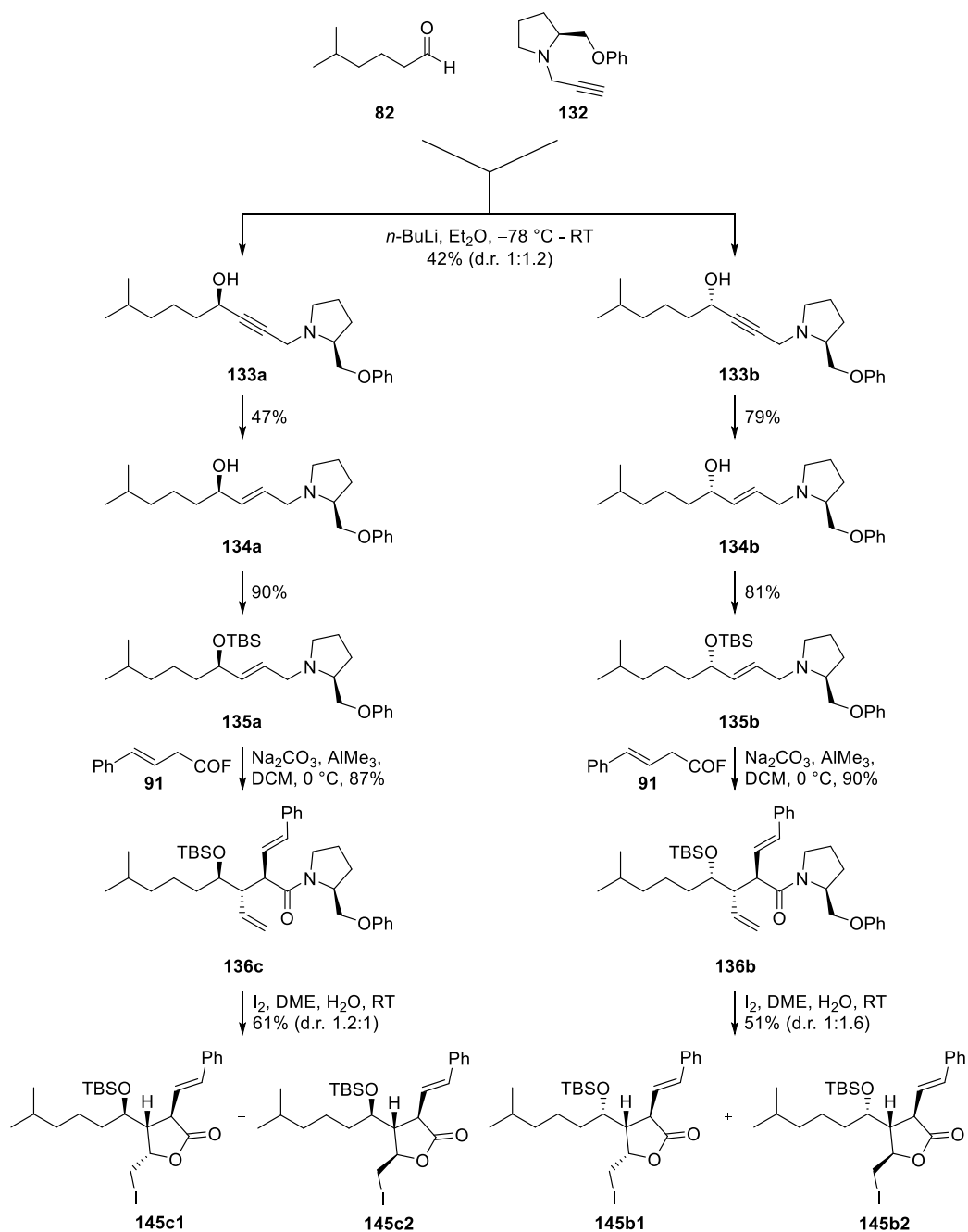
Für die weitere Synthese galt es sowohl eine mögliche Rotameren-Bildung sowie die von *J. M. Reichertz* vermutete Carbamat-Bildung^[73] unter den Bedingungen der *Mitsunobu*-Reaktion^[49] zu verhindern. Aus diesem Grund wurde im Vergleich zu *S. Wegmann*^[75] statt mit einer BOC-Schutzgruppe in dieser Arbeit mit einer Benzyl-Schutzgruppe gearbeitet. Für den Aufbau des Phenylethers **140** erwiesen sich *Ullmann*-ähnliche Bedingungen^[85] in mit Phenyljodid und Kupfer(I)-iodid als geeignete Lösung. Sowohl die sonst zuverlässige *Mitsunobu*-Reaktion^[49] als auch die Veretherung nach *Williamson*^[86] ergaben nur niedrige Ausbeuten und teils erhebliche Mengen an Nebenprodukt **141**. Nach dem Entschützen konnte das *O*-Phenylprolinol **130** als benötigter Auxiliar-Baustein mit einer Gesamtausbeute von 39% über fünf Stufen isoliert werden. Dieser wurde mit Propargylbromid zum Alkin **132** überführt.

Weiterhin wurde der Aldehyd **82** nach Vorschriften von *S. Wegmann* über sechs Stufen ausgehend von Malonsäurediethylester (**103**) mit einer Gesamtausbeute von 30% hergestellt (Schema 20). Zunächst erfolgte die Verseifung zur Carbonsäure **142**. Die nachfolgende *Knoevenagel*-Reaktion lieferte Alken **143**. Reduktion und Hydrierung ergaben die Alkohole **144** bzw. **104**. Abschließend konnte der Aldehyd **82** über eine *Swern*-Oxidation^[84] hergestellt werden.



Schema 20. Übersicht der Herstellung von 5-Methylhexanal (**82**).^[23]

Die in der nachfolgenden Kupplung gemäß *S. Wegmann*^[75] hergestellten Diastereomere **133a** und **133b** wurden mittels präparativer HPLC voneinander getrennt und in separaten Routen weiter umgesetzt (Schema 21).


 Schema 21: Übersicht der Ergebnisse der eigenen Masterarbeit.^[23]

Es folgte die Reduktion zur Doppelbindung mit Lithiumaluminiumhydrid. Die resultierenden Alkohole **134a** und **134b** wurden zur Bestimmung der Stereozentren mit (*R*)-Mosher-Säure^[45] umgesetzt. Durch die relativen Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum konnte für Alkohol **134a** eine (*R*)- bzw. für **134b** eine (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden. Nach der Strukturauflärung wurden die Alkohole unter Verwendung von TBSOTf mit einer Silyl-Schutzgruppe versehen. Die Umlagerung mit dem Säurefluorid **94** konnte an beiden Diastereomeren **135a** und **135b** erfolgreich durchgeführt werden und lieferten jeweils diastereoselektiv die Amide **136c** bzw. **136b**. Die Spaltung der Pyrrolidinamide erfolgte mittels Iodlactonisierung

und wässriger Aufarbeitung. Es entstanden jeweils die Diastereomerenpaare **145c1** und **145c2** bzw. **145b1** und **145b2**, die mittels HPLC getrennt wurden.

Die relativen Konfigurationen der Iodlactone wurden mittels NOE-Analyse bestimmt. Dabei wurde festgestellt, dass sowohl ausgehend vom (*R*)- als auch vom (*S*)-Alkohol je ein Iodlacton mit *anti-syn*- und ein Iodlacton mit *anti-anti*-Konfiguration in Bezug auf die Ringprotonen erhalten wurde. Da keine Einkristallstruktur vorlag, wurde versucht die Konfiguration der Iodlactone über die gemessenen Drehwerte ableiten zu können. Diese sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Übersicht der im Rahmen der Masterarbeit gemessenen Drehwerte der Iodlactone^[23]

Verbindung	$[\alpha]_D^{25} / ^\circ$	Konzentration / g/100 mL
Iodlacton 145c1	-121.5	0.51
Iodlacton 145c2	-19.3	0.46
Iodlacton 145b1	+32.2	0.50
Iodlacton 145b2	+13.0	0.44

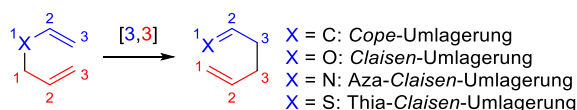
Die gemessenen, stark differenzierenden Drehwerte ließen vermuten, dass die Iodlactone **145c1** und **145b1** bzw. **145c2** und **145b2** jeweils keine Enantiomere zueinander sind. Daraus resultierend konnte das Ablaufen einer Substrat-kontrollierten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung ausgeschlossen werden. Folglich wurde postuliert, dass die Umlagerung Auxiliär-kontrolliert abgelaufen war, sodass die in Schema 21 dargestellten Konfigurationen zugeordnet wurden.

1.4 Claisen-Umlagerung

L. Claisen^[87] berichtete erstmalig 1912 von einer Umlagerung an Allylarylethern. Er konnte zeigen, dass unter Verwendung entsprechender Alkylether gegenüber den Allylethern keine Umlagerung erfolgt. Bei der Claisen-Umlagerung^[87] handelt es sich um eine thermisch ablaufende [3,3]-sigmatrope Umlagerung. Inzwischen wurde sie auf Allylvinylother erweitert und zählt zu einer der leistungsstärksten Reaktionen für den gezielten Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen.^[88]

Die ursprüngliche Claisen-Umlagerung kann vielfältig variiert werden. Mittlerweile haben sich viele verschiedene Modifikationen etabliert. Einige von ihnen werden unter anderem zum stereoselektiven Aufbau von Naturstoffen eingesetzt.

[3,3]-sigmatrope Umlagerungen lassen sich anhand der beteiligten Heteroatome klassifizieren. Bei der klassischen *Claisen*-Umlagerung handelt es sich formal um eine Oxa-Variante der erst 28 Jahre später entdeckten *Cope*-Umlagerung, welche die reine Kohlenstoff-Variante ohne Heteroatom beschreibt.^[89] Die Stickstoff-Variante wird *Aza-Claisen*-Umlagerung genannt. Handelt es sich beim Heteroatom um Schwefel, wird sie als *Thia-Claisen*-Umlagerung bezeichnet (Schema 22). Die Standard-*Claisen*-Umlagerungen laufen im Gegensatz zur *Cope*-Umlagerung irreversibel ab. Dies lässt sich durch die höhere Bindungsenthalpie der jeweiligen Heteroatom-Kohlenstoff-Doppelbindung erklären. Hieraus resultiert der stark exotherme Verlauf und die Triebkraft während der Umlagerung.^[83,90,91]



Schema 22: [3,3]-sigmatrope Umlagerung.^[83]

Mittlerweile ist bekannt, dass diese konzertierten pericyclischen Reaktionen unter Orbitalkontrollierter [3,3]-Verschiebung einer σ -Bindung entlang zweier Allylsysteme unter Umorganisation des π -Systems ablaufen. Dabei werden hochgeordnete sechsgliedrige Übergangszustände durchlaufen.^[92] Bei einer *supra-supra*-facialen bzw. *antara-antara*-facialen Überlappung sind diese Reaktionen nach den *Woodward-Hoffmann*-Regeln^[93] erlaubt. Im zweiten Fall ist die Verschiebung jedoch stark erschwert.^[92,94]

Der Übergangszustand von offenkettigen Systemen kann über die im Vergleich zur Wannenform energieärmere und somit meist bevorzugte Sesselform beschrieben werden (Abbildung 17).^[90,95] Sterisch anspruchsvolle Reste nehmen nach Möglichkeit die äquatorialen Positionen ein.^[96]

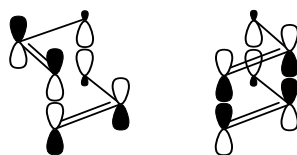
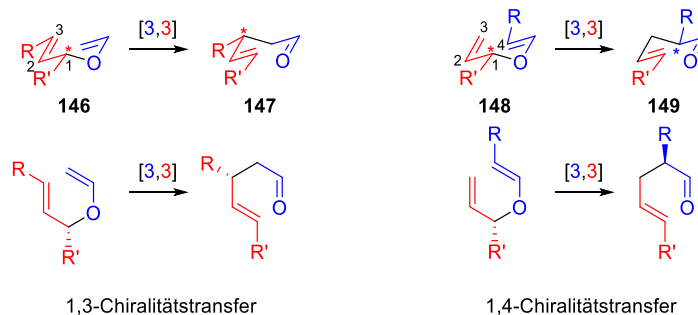


Abbildung 17: Orbitalbetrachtung für [3,3]-sigmatrope Umlagerungen (links: sesselförmiger Übergangszustand, rechts: wannenförmiger Übergangszustand).^[94,97]

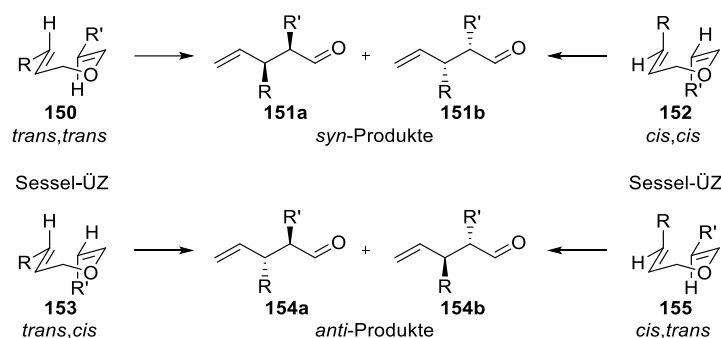
Im Substrat vorhandene Stereozentren können bei der *Claisen*-Umlagerung unter Verwendung von chiralen Ausgangsmaterialien gezielt übertragen werden. Ist ein Allylvinylderivat **146** 1,3-funktionalisiert, wird die Stereoinformation von der 1- auf die 3-Position über zwei Bindungen übertragen und der Aldehyd **147** erhalten. Es handelt sich um einen 1,3-Chiralitätstransfer. Liegt das Chiralitätszentrum im Substrat **148** in 1-Position vor und der

weitere Rest befindet sich am Terminus der Vinyl-doppelbindung, wird die chirale Information in einem 1,4-Chiralitätstransfer weitergegeben. Folglich resultiert Aldehyd **149** (Schema 23).



Schema 23: Chiralitätstransfer bei *Claisen*-Umlagerungen.^[23,83]

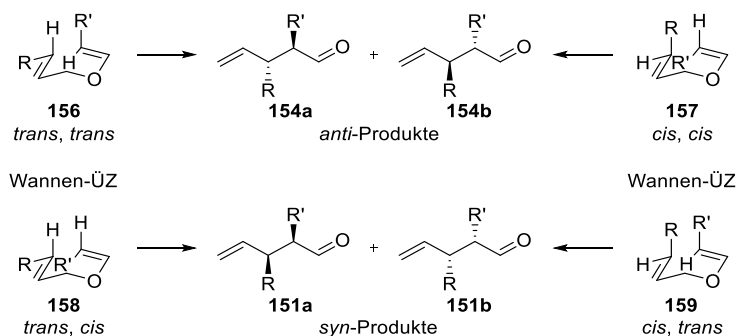
Die hieraus resultierende Selektivität wird als simple Diastereoselektivität der Umlagerung bezeichnet, da die Informationen der Doppelbindungsgeometrie diastereoselektiv in die beiden neu erzeugten Stereozentren übertragen werden. Bei Betrachtung der Sesselform des Übergangszustands resultieren aus einer *trans,trans*- **150** und einer *cis,cis*-Anordnung **152** die *syn*-Produkte **151a** und **151b** (Schema 24). Liegt das Substrat in einer *trans,cis* **153** bzw. *cis,trans*-Konfiguration **155** vor, werden die *anti*-Produkte **154a** und **154b** erhalten. Es zeigt sich, dass die beiden *syn*-Produkte **151a** und **151b**, genau wie die *anti*-Produkte **154a** und **154b**, enantiomorph zueinander erwartet werden.^[23,83]



Schema 24: Simple Diastereoselektivität bei *Claisen*-Umlagerungen für Sessel-Übergangszustände.^[23,77]

Im direkten Vergleich hierzu ergeben sich aus der *trans,trans*- **156** bzw. *cis,cis*-Anordnung **157** bei wannenförmigen Übergangszuständen die *anti*-Produkte **154a** und **154b**. Wird ein *trans,cis*- **158** oder *cis,trans*-konfiguriertes Substrat **159** eingesetzt, werden die *syn*-Produkte **151a** und **151b** erhalten (Schema 25). Es zeigt sich somit, dass bei identischer Substrat-Konfiguration abhängig vom durchlaufenen Sessel- bzw. Wannen-Übergangszustand unterschiedlich konfigurierte Produkte erhalten werden. Um die Gefahr der Bildung von *syn*- und *anti*-Produktgemischen zu verringern, sollten die Substituenten bei der

Umlagerung nach Möglichkeit so gewählt werden, dass nur ein bevorzugter Übergangszustand eingenommen wird.

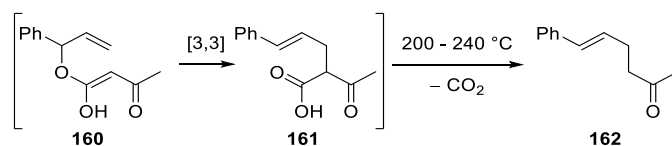


Schema 25: Simple Diastereoselektivität bei *Claisen*-Umlagerungen für Wannen-Übergangszustände.^[23,77]

1.4.1 Verschiedene Varianten der *Claisen*-Umlagerung

Die klassische thermische *Claisen*-Umlagerung nach *L. Claisen*^[87] war zunächst auf schwerer herstellbare Allylvinyl- und wenige Arylallylether sowie hohe Reaktionstemperaturen von teilweise über 200 °C und somit thermisch stabile Substrate beschränkt. Im Laufe der Zeit wurden weitere Varianten der *Claisen*-Umlagerung gefunden. Nachfolgend werden die wichtigsten Vertreter aufgeführt.

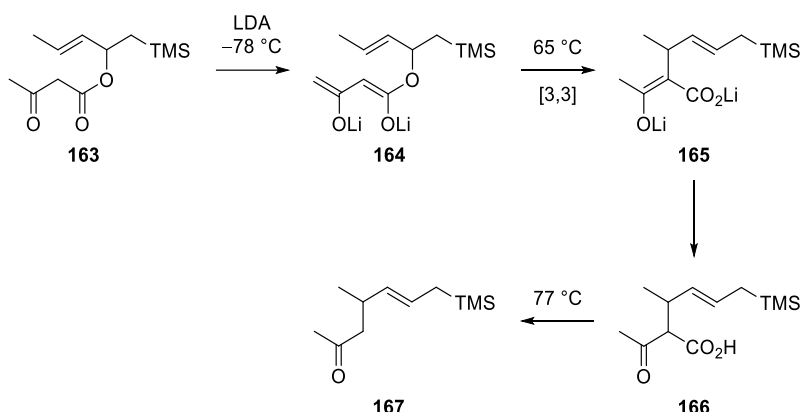
Die thermisch induzierte *Carroll*-Umlagerung wurde 1940 erstmalig von *M. F. Carroll*^[98] veröffentlicht. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde 1943 von *A. C. Cope* näher beschrieben.^[99] Hierbei handelt es sich um die Umsetzung von Acetessigsäureallylestern **160** ohne Verwendung von Katalysatoren bei hohen Temperaturen von über 200 °C (Schema 26). Das Umlagerungsprodukt **161** kann unter Decarboxylierung in Keton **162** überführt werden.



Schema 26: Thermisch induzierte *Carroll*-Umlagerung.^[90,99]

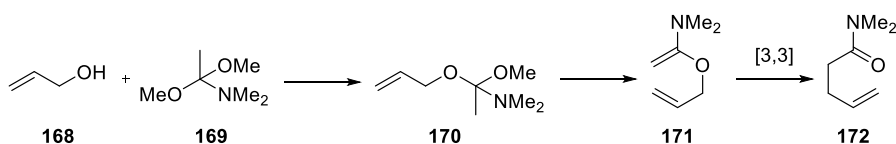
In Schema 27 ist beispielhaft die anionische Umlagerung eines β -Ketoallylesters **163** zur β -Ketosäure **166** dargestellt, die zum γ,δ -ungesättigten Keton **167** decarboxyliert werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass durch Verwendung von starken Basen, wie LDA, die Umlagerung des gebildeten Dianions **164** zum Carboxylat **165** bei deutlich milderen Bedingungen durchgeführt werden kann, wodurch das Substratspektrum auf thermolabilere

Substanzen grundlegend erweitert werden konnte und die Anwendbarkeit in der chemischen Synthese deutlich vereinfacht wurde.



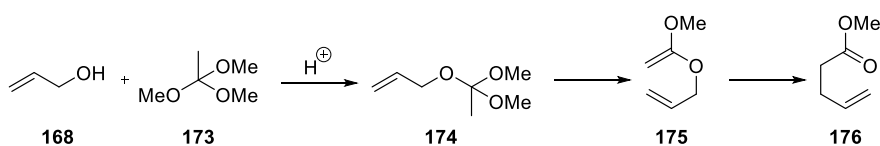
Schema 27: Carroll-Umlagerung.^[100]

Die Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung wurde 1961 erstmalig von H. Meerwein^[101] bei der Untersuchung von Amidacetalen entdeckt und 1964 von A. Eschenmoser^[102] optimiert, woraufhin sie erst praktische Anwendung in der Synthese fand. Sie beschreibt beispielsweise die Umsetzung eines Allylkohols **168** mit Dimethylacetamidimidmethylacetal **169** unter Säurekatalyse zum Allylether **170** der durch Eliminierung von Methanol in das Dien **171** überführt wird und in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung das γ, δ -ungesättigte Amid **172** bildet (Schema 28). Anstelle von Allylkoholen werden häufig Substrate wie Benzylalkohole, Propargylalkohole oder Allenylcarbinole eingesetzt.^[90]



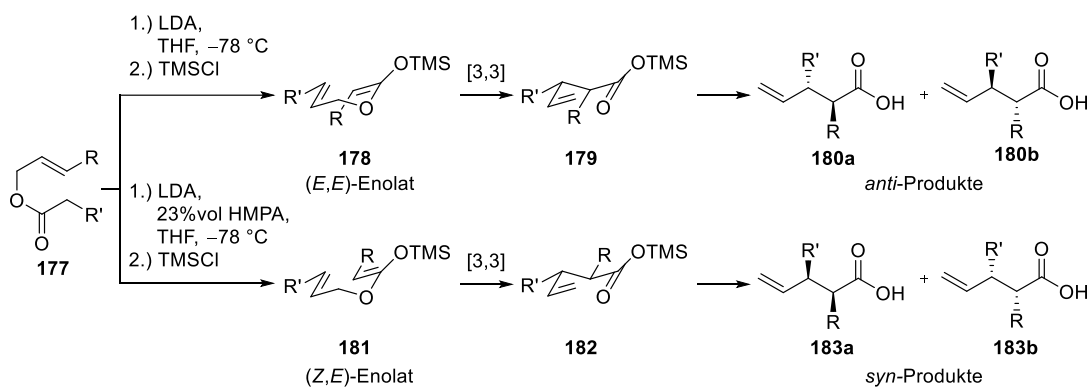
Schema 28: Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung.^[23,90]

Bei der 1970 von W. S. Johnson^[103] publizierten Claisen-Johnson-Orthoester-Umlagerung findet im Gegensatz zur Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung Trimethoxyethan (**173**) Anwendung, um Allylkohole **168** in Orthoester **174** zu überführen. Nach Eliminierung von Methanol zum Acetal **175** findet die [3,3]-sigmatrope Umlagerung unter Bildung des γ, δ -ungesättigten Esters **176** statt (Schema 29).



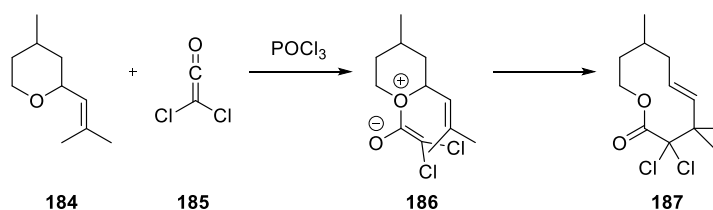
Schema 29: Claisen-Johnson-Orthoester-Umlagerung.^[23,90]

R. E. Ireland veröffentlichte 1972 die *Ireland-Claisen-Umlagerung*^[104], welche einige Vorteile gegenüber den bisher in dieser Arbeit aufgezeigten Vertretern der *Claisen-Umlagerungen* aufweist. Sie nutzt leicht zugängliche Allylester **177**, die durch Variation der Reaktionsbedingungen gezielt in die Esterenolate **178** bzw. **181** überführt werden können (Schema 30). Durch den starken Einfluss eines Lösungsmittelleffekts auf die Enolatgeometrie kann die Bildung von (*E,E*)-**178** bzw. (*Z,E*)-Enolaten **181** dirigiert werden, weshalb durch die [3,3]-sigmatrope Umlagerung die Silylester **179** bzw. **182** erhalten werden. Folglich können die *anti*-**180a** und **180b** bzw. *syn*-Produkte **183a** und **183b** gezielt dargestellt werden. Aufgrund der resultierenden Mesomerie-Stabilisierung, die neben der Bildung einer Carbonylbindung als weitere Triebkraft wirkt, wird durch die sehr niedrige Reaktionstemperatur unter milden Bedingungen eine hohe relative Stereokontrolle ermöglicht.^[90]



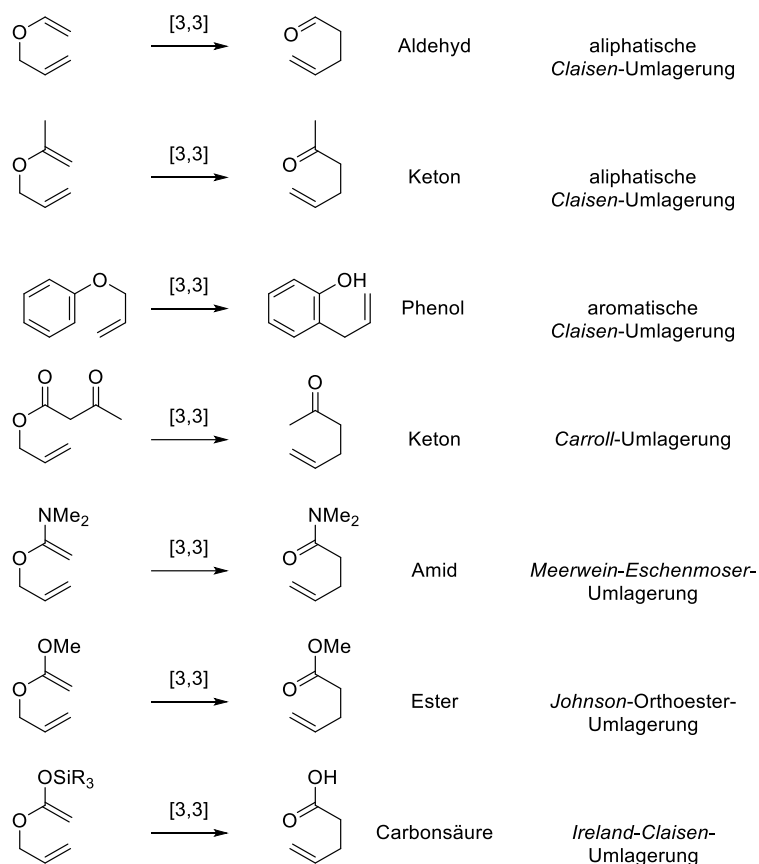
Schema 30: *Ireland-Claisen-Umlagerung*.^[23,83,105]

G. Bellus beschrieb erstmalig 1978 die *Keten-Claisen-Umlagerung*.^[106] Durch Addition eines Allylethers **184** an Dichlorketen **185** wurde das zwitterionische Intermediat **186** erhalten, das unter intramolekularem Ladungsausgleich und Bildung der Carbonylbindung zum Ester **187** umgelagert werden kann (Schema 31). Neben den dargestellten Allylethern findet diese Umlagerung auch unter Einsatz von Thioallylethern Anwendung.^[90,106,107]



Schema 31: *Keten-Claisen-Umlagerung*.^[23,90]

In Schema 32 ist eine Übersicht der bisher gezeigten Varianten der *Claisen-Umlagerung* sowie die daraus resultierenden Substanzklassen dargestellt.

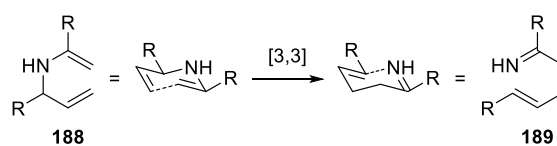


Schema 32: Übersicht der bisher dargestellten *Claisen-Umlagerungen*.^[90]

1.4.2 Aza-Claisen-Umlagerung

Die klassische thermische *Aza-Claisen-Umlagerung* wurde 1961 erstmalig von *S. Marcinkiewicz*^[108] beschrieben. Es handelt sich um eine 3-Aza-Variante der *Claisen-Umlagerung*. Im Vergleich zur Oxa-Variante sind jedoch deutlich höhere Reaktions-temperaturen von teilweise 200 - 350 °C nötig, weshalb die Anwendbarkeit dieser Umlagerung stark eingeschränkt ist und nur wenige Veröffentlichungen zu dieser Reaktion resultierten.^[90,108]

In Schema 33 ist der grundlegende Verlauf der *Aza-Claisen-Umlagerung* bei der Umsetzung eines Diens **188** zum Imin **189** dargestellt.



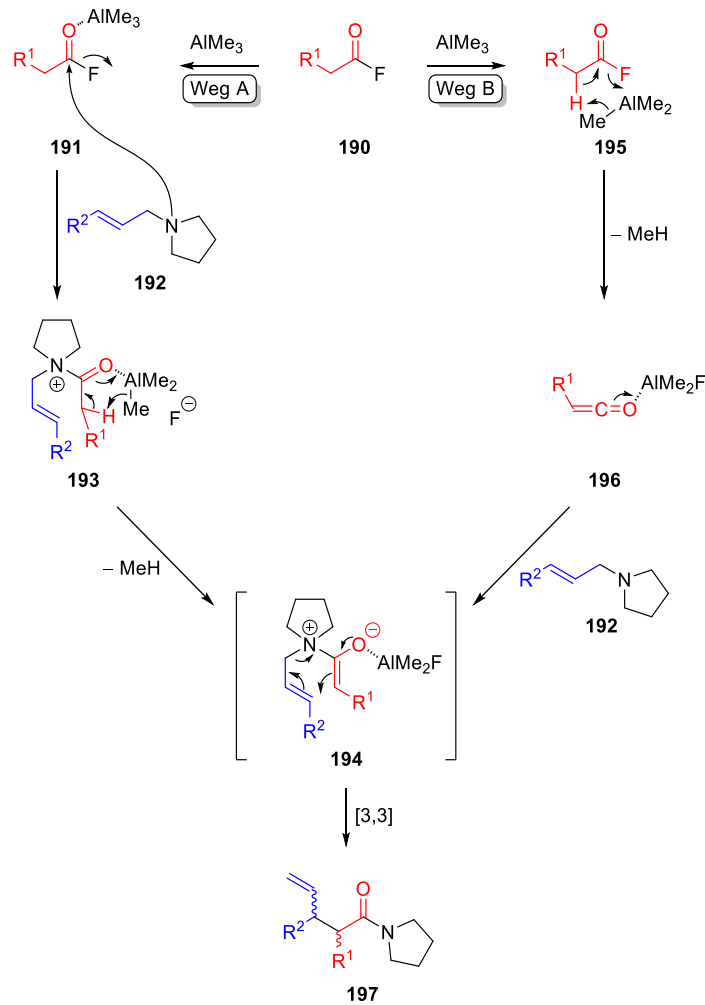
Schema 33: Schematischer Verlauf der klassischen *Aza-Claisen-Umlagerung*.^[23,90]

Der Durchbruch der *Aza-Claisen-Umlagerung* gelang erst unter Anwendung des Stickstoffatoms zur Koordination von Katalysatoren wie Protonen, *Lewis*-Säuren oder zum Einbringen von chiralen Auxiliaren auf Prolin-Basis. Der Einsatz von *Lewis*-Säuren, wie Bortrifluorid-Etherat oder Aluminiumchlorid, führte zu einer signifikanten Beschleunigung der Reaktion. Daher konnte die Reaktionstemperatur deutlich abgesenkt werden. Durch die Verwendung dieser wesentlich milderen Reaktionsbedingungen konnte die *Aza-Claisen-Umlagerung* in der organischen Synthese etabliert werden.^[90]

1.4.3 Zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung*

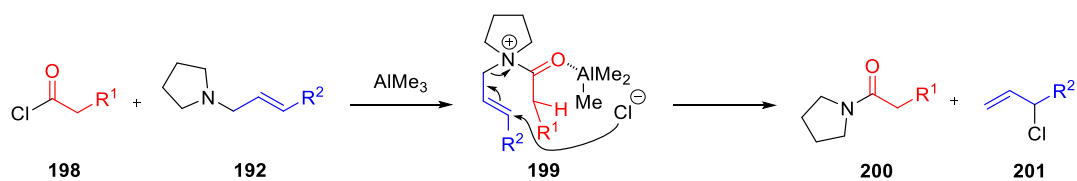
Die zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung* nutzt, wie die *Keten-Claisen-Umlagerung*, zwitterionische Intermediate. Durch den intramolekularem Ladungsausgleich resultiert eine starke Triebkraft während der Reaktion. Im Vergleich zu den hohen Temperaturen der bisherigen Vertreter der *Claisen-Umlagerungen* bzw. der stark basischen Bedingungen bei der *Ireland-Claisen-Umlagerung* findet die Reaktion bei deutlich milderen Bedingungen statt. Dadurch kann eine hohe Stereoselektivität erreicht werden.^[90]

Im folgenden Abschnitt sollen die verschiedenen Aspekte der in dieser Arbeit als Schlüsselstufe eingesetzten zwitterionischen *Aza-Claisen-Umlagerung* näher beschrieben und verglichen werden. Üblicherweise erfolgt die Umsetzung von *N*-Allylaminen mit Säurefluoriden unter Zugabe von Trimethylaluminium.^[109,110] Der Mechanismus für die Bildung des zwitterionischen Intermediats **194** während der Umlagerung kann über zwei mögliche Wege erklärt werden (Schema 34). Bei Betrachtung von Weg A wird zunächst der Sauerstoff des Säurefluorids **190** durch die *Lewis*-Säure Trimethylaluminium koordiniert und hiermit die Carbonylaktivität erhöht. Es folgt der nucleophile Angriff des (*E*)-konfigurierten *N*-Allylamins **192** unter Ausbildung des Intermediats **193**. Durch Methan-Abspaltung wird das acylierte zwitterionische Intermediat **194** erhalten. Im Vergleich hierzu resultiert über Weg B aus dem Säurefluorid **190** durch Zugabe von Trimethylaluminium zunächst die Abspaltung von Methan, sodass das aktivierte Keten **196** erzeugt wird. Dieses kann *in situ* von Amin **192** angegriffen werden, weshalb das zwitterionische Intermediat **194** resultiert. Die anschließende Umlagerung zu den γ,δ -ungesättigten Amiden **197** wird in den nachfolgenden Abschnitten näher erläutert.



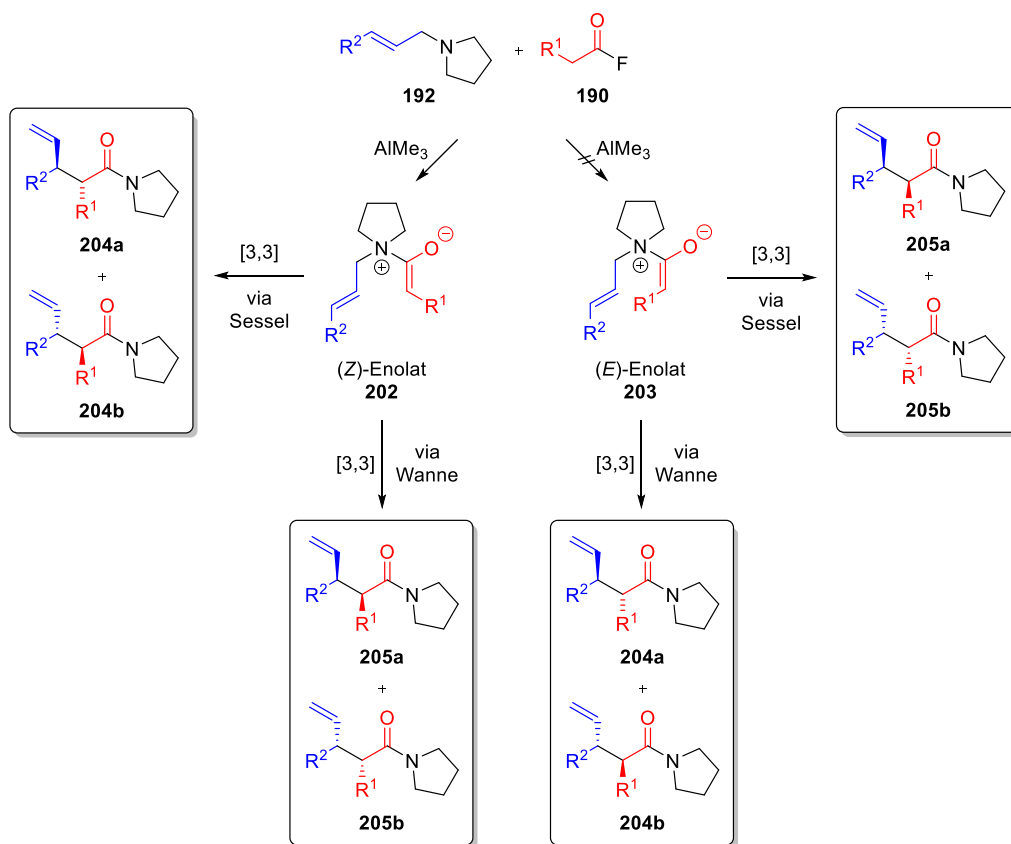
Schema 34: Mechanismus der Bildung des zwitterionischen Intermediats.^[23,77]

Es besteht die Gefahr, dass ein Acylammoniumion **193** oder auch das zwitterionische Intermediat **194** mit geeigneten Nucleophilen Konkurrenzreaktionen eingeht. Bei Verwendung von Säurechloriden **198** statt Säurefluoriden **190** kann das freigesetzte Chlorid-Ion das zwitterionische Intermediat **199** vinylog unter Abspaltung von Allylchlorid **201** angreifen (Schema 35).^[111,112] Dieser von *Braun*-Abbau^[113] kann durch den Einsatz von Säurefluoriden unterbunden werden, da das Fluorid- im Gegensatz zum Chlorid-Ion durch die deutlich höhere Bindungsenergie^[114,115] zum Aluminium nicht frei vorliegt und damit deutlich weniger nucleophil ist.^[83,114,116]



Schema 35: Der von *Braun*-Abbau als mögliche Nebenreaktion.^[23,83]

Das während der Umlagerung gebildete zwitterionische Intermediat kann grundsätzlich als (*Z*)-**202** oder (*E*)-konfiguriertes Enolat **203** vorliegen (Schema 36). Es wird angenommen, dass das (*E*)-Enolat **203** wegen den erhöhten repulsiven 1,2-Wechselwirkungen zwischen dem Alkyl-Rest -R¹ sowie dem verzweigten *N*-Zentrum des Allylamins nicht auftritt.^[117] Das deshalb bevorzugt gebildete (*Z*)-Enolat **202** kann nachfolgend über einen Sessel-Übergangszustand in die *anti*-Umlagerungsprodukten **204a** und **204b** überführt werden, wohingegen über die Wannenform *syn*-Umlagerungsprodukte **205a** und **205b** resultieren würden. Hierbei beziehen sich die Bezeichnungen *syn* und *anti* auf die relative Anordnung bezüglich Vinyl-Rest und -R¹.^[77]



Schema 36: Selektivität durch die Enolatbildung.^[23,77]

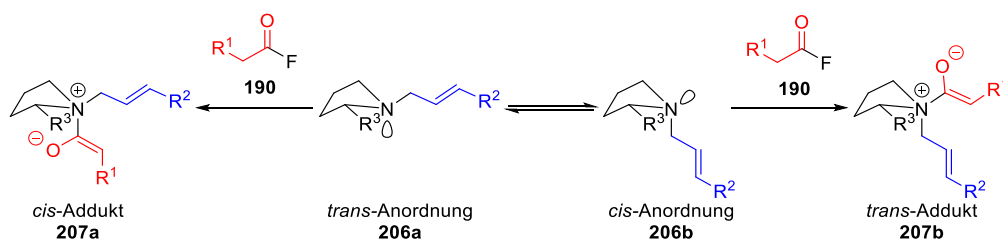
Es ist zu beachten, dass ohne dirigierende Wirkung, wie durch eine Auxiliar- bzw. eine Substrat-Kontrolle oder einem chiralen Katalysator Enantiomeren-Gemische der *syn*- oder *anti*-Umlagerungsprodukte gebildet werden.

1.4.4 Auxiliar-kontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Bei der Reaktionsführung der Auxiliar-kontrollierten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung wird der Stickstoff des *N*-Allylamins als Anker für chirale Gruppen genutzt. Hierdurch kann eine

Stereoselektivität während der Umlagerung erreicht werden und das Auxiliar nach dem erfolgten Aufbau der Stereozentren wieder abgespalten werden. In diesem Zusammenhang wurden bisher einige Auxiliare auf Basis von L-Prolin für die zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung* in der Arbeitsgruppe *U. Nubbemeyer* etabliert.^[109,110,118]

Bei der Verwendung eines chiralen Auxiliars müssen die in Schema 36 dargelegten Betrachtungen bezüglich der Enolatbildung erweitert werden. Da der Fünfring eine chirale Gruppe trägt, resultieren zwei diastereotopie Seiten des Stickstoffs. Die beiden möglichen Hauptkonformationen **206a** und **206b** stehen miteinander im Gleichgewicht (Schema 37), unterscheiden sich jedoch bezüglich der Position der Allyl-Seitenkette. Diese kann *trans* oder *cis* im Bezug zur Auxiliar-Seitenkette $-R^3$, welche äquatorial angenommen wird, stehen. Bevorzugt ist vermutlich die *trans*-Anordnung **206a**, da sich hierdurch ebenso eine äquatoriale Ausrichtung für die Allyl-Seitenkette ergibt. Durch die Acylierung von der jeweils freien Seite des Stickstoffs resultiert aus **206a** das *cis*-Addukt **207a** und aus **206b** das *trans*-Addukt **207b** in Bezug auf den Acyl-Rest und $-R^3$. Die beiden diastereomeren Addukte sind in dieser Form nicht mehr ineinander überführbar. Die weiteren Betrachtungen der Auxiliar-kontrollierten Umlagerung basieren demzufolge auf dem bevorzugt auftretenden *cis*-Addukt **207a**.^[83]

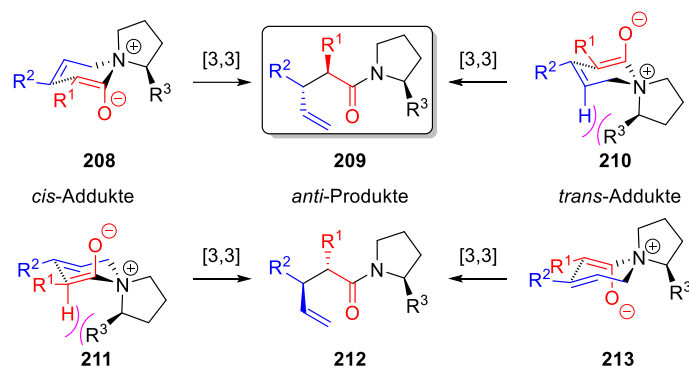


Schema 37: Bildung des zwitterionischen Intermediats.^[23,83]

Die aufgezeigte zwitterionische *Claisen-Umlagerung* kann prinzipiell über sessel- oder wannenförmige Übergangszustände verlaufen. Erstere sind jedoch häufig energieärmer und werden für die betrachtete Umlagerung als bevorzugt angenommen. Neben der bereits diskutierten (*Z*)-Enolat-Geometrie wird für den sechsgliedrigen Übergangszustand erwartet, dass die großen Reste $-R^1$ sowie $-R^2$ äquatoriale Positionen einnehmen. Es sind somit die in Schema 38 dargestellten sesselförmigen Übergangszustände prinzipiell denkbar.

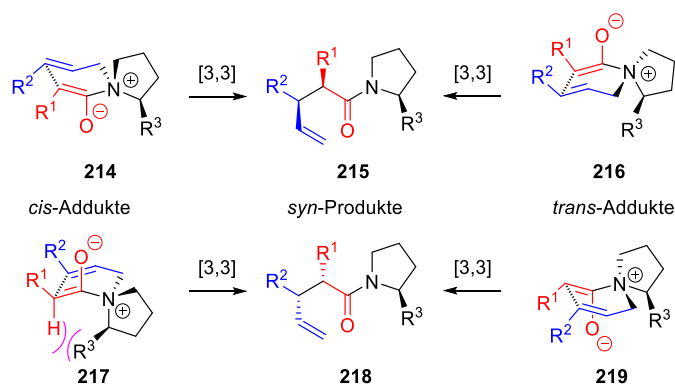
Bei *cis*-Addukt **208** ist die große kettenverzweigte Pyridiniumring-Position äquatorial platziert. Im Vergleich hierzu resultiert für *cis*-Addukt **211** die sterisch ungünstige 1,3-Interaktion zum verzweigten Substituenten, weshalb diese Konformation als benachteiligt betrachtet wird. Übergangszustände **210** und **213** resultieren aus den, wie im vorherigen Abschnitt diskutierten, benachteiligten *trans*-Addukten, wobei der Abstand zwischen $-R^2$ und $-R^3$ von **213** größer ausfällt. Folglich wird das Amid **209** aus dem vorwiegend durchlaufenen *cis*-Addukt **208**

bei der Auxiliar-kontrollierten zwitterionischen *Aza-Claisen-Umlagerung* über sesselförmige Übergangszustände erhalten. Amid **212** wird hingegen als nicht bevorzugt erwartet.



Schema 38: Auxiliar-kontrollierte zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung* über sesselförmige Übergangszustände.

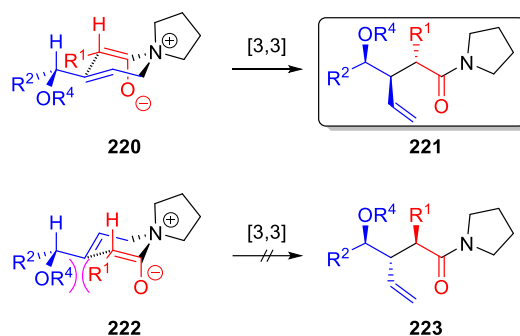
Ebenso ist theoretisch denkbar, dass die beiden *cis*- und *trans*-Addukte wannenförmige Übergangszustände durchlaufen, wodurch sich die *syn*-Produkte **215** und **218** ergeben würden (Schema 39). Die betrachteten Übergangszustände **214**, **216**, **217** und **219** zeigen im Vergleich zu den sesselförmigen Übergangszuständen hohe repulsive Wechselwirkungen zwischen $-R^1$ und $-R^2$, weshalb sie als stark benachteiligt angesehen werden. Umlagerungsprodukte, die *syn*-konfiguriert sind, wurden von *N. Friedemann* lediglich in Spuren nachgewiesen, wobei **215** und **218** in ähnlichem Verhältnis entstanden.^[83,109,119] Im Vergleich hierzu konnte *M. Sperner* hohe Anteile der Bildung von *syn*-Produkten über wannenförmige Übergangszustände beobachten.^[120]



Schema 39: Auxiliar-kontrollierte zwitterionische *Aza-Claisen-Umlagerung* über wannenförmige Übergangszustände.

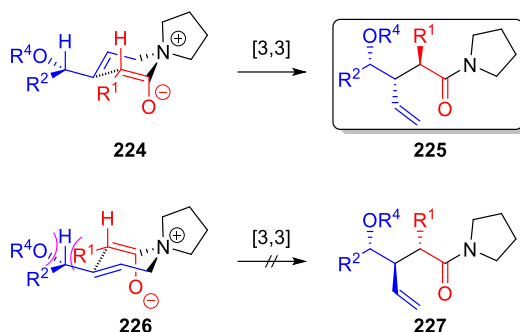
1.4.5 Substrat-kontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung kann als Substrat-kontrolliert beschrieben werden, wenn das *N*-Allylamin in δ -Position zum Stickstoff ein definiertes Stereozentrum trägt. Die bei der Umlagerung resultierende Diastereoselektivität beruht auf der Differenzierung zwischen der *Re*- und *Si*-Seite durch den hohen sterischen und elektronischen Anspruch des Restes $-OR^4$. In Schema 40 sind zunächst die sesselförmigen Übergangszustände ausgehend von (*R*)-konfiguriertem Allylether dargestellt. Es zeigt sich, dass bei Übergangszustand **220** sowie dem hypothetischen Übergangszustand **222** der vordere Halbraum abgeschirmt ist. Aufgrund der hohen repulsiven Wechselwirkungen wird Übergangszustand **222** nicht durchlaufen. Die Bildung von Amid **223** ist somit folglich als nicht bevorzugt anzusehen. Aus diesen Überlegungen resultiert das bevorzugte Entstehen von Amid **221** mit *syn*-Konfiguration bezüglich $-OR^4$ und dem Vinyl-Rest, sowie *anti*-Konfiguration bezüglich Vinyl-Rest und $-R^1$. Durch das Einbringen eines definierten Stereozentrums in α -Position zur Doppelbindung kann diesbezüglich durch die Umlagerung eine Stereotriade mit absoluter Konfiguration gezielt aufgebaut werden.^[69,90,110,111]



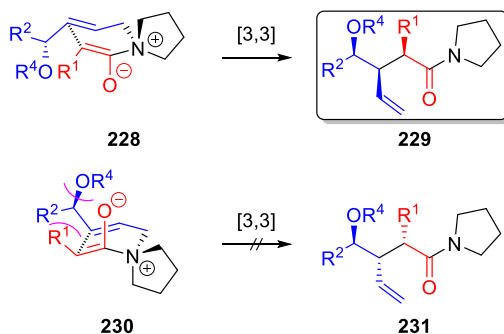
Schema 40: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung über Sessel-Übergangszustände ausgehend von (*R*)-konfigurierten *N*-Allylaminen.^[23,90]

In Schema 41 ist die Steuerung ausgehend von (*S*)-konfiguriertem Substrat für sesselförmige Übergangszustände dargestellt. Aus **224** resultiert das Amid **225** mit *syn*-Konfiguration bezüglich $-OR^4$ und dem Vinyl-Rest, sowie *anti*-Konfiguration bezüglich Vinyl-Rest und $-R^1$. Es handelt sich demnach um die inverse absolute Struktur im Vergleich zur Substrat-Kontrolle durch (*R*)-konfigurierte Allylether. Der Übergangszustand **226** wird wegen den repulsiven Wechselwirkungen nicht durchlaufen, weshalb Amid **227** nicht erwartet wird.



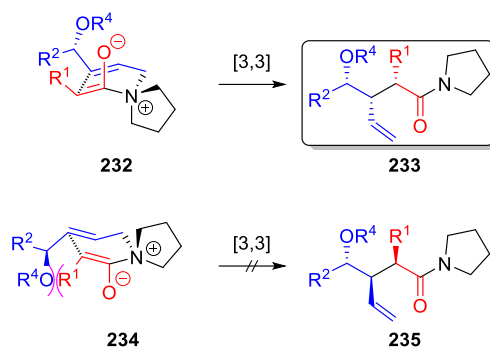
Schema 41: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung über Sessel-Übergangszustände ausgehend von (*S*)-konfigurierten *N*-Allylaminen.^[23,90]

Zur Vollständigkeit sind die im Vergleich zur Sesselform energetisch ungünstigen wannenförmigen Übergangszustände mit den daraus resultierenden Amidien nachfolgend dargestellt. In Schema 42 wird die dirigierende Wirkung des (*R*)-konfigurierten Substrats beschrieben. Es zeigt sich, dass das *syn-syn*-Amid **229** auftritt, falls die Wannenform eingenommen wird. Für den Übergangszustand **228** resultieren deutlich geringere repulsive Wechselwirkungen als für den hypothetischen Übergangszustand **230**. Folglich wird Amid **231** nicht erhalten.



Schema 42: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung über Wannen-Übergangszustände ausgehend von (*R*)-konfigurierten *N*-Allylaminen.

Unter Verwendung von (*S*)-konfiguriertem Substrat wird das Amid **233** erwartet, welches die enantiomorphe Stereotriade im Vergleich zu **229** enthält (Schema 43). Der Übergangszustand **234** wird wegen den hohen repulsiven Wechselwirkungen nicht durchlaufen und Amid **235** nicht gebildet.



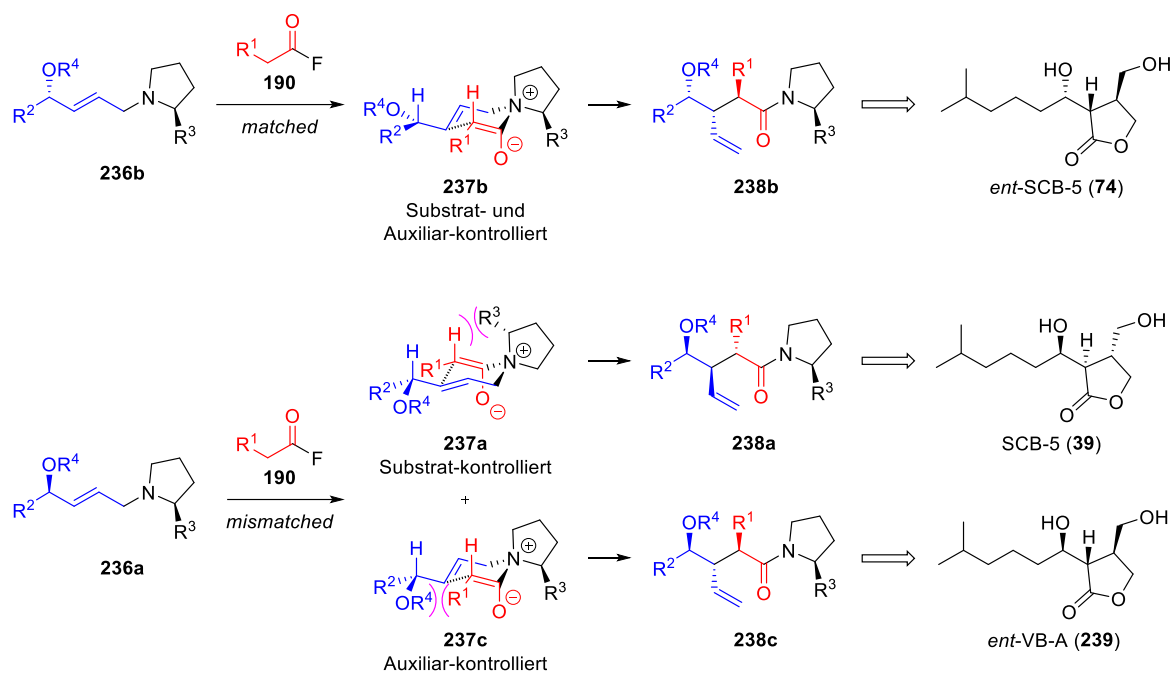
Schema 43: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung über Wannen-Übergangszustände ausgehend von (*S*)-konfigurierten *N*-Allylaminen.

1.4.6 Kombination von Auxiliar- und Substrat-kontrollierter zwitterionischer Aza-Claisen-Umlagerung

In den Abschnitten 1.4.4 und 1.4.5 wurde die dirigierende Wirkung von geeignetem Auxiliar bzw. Substrat erläutert. In diesem Abschnitt wird das Zusammenwirken von Auxiliar- und Substrat-Kontrolle beschrieben, wobei lediglich die bisher bevorzugt gebildeten Amide, welche Sesselübergangszustände durchlaufen haben, betrachtet werden.

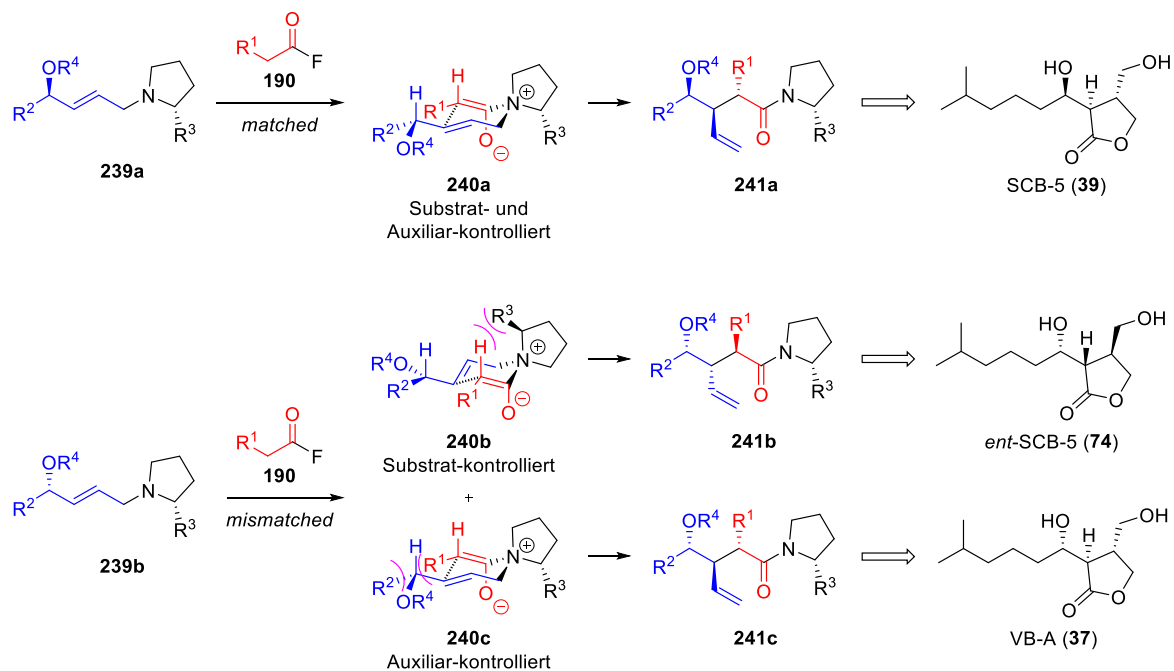
Unter Einsatz von (*S*)-konfiguriertem Substrat **236b** und dem auf L-Prolin basierendem Auxiliar resultiert die sogenannte *matched*-Kombination, da die beiden dirigierenden Einflüsse das *anti-syn*-Amid **238b** begünstigen. Sowohl die Auxiliar- als auch die Substrat-Kontrolle fördern die Bildung des gleichen Umlagerungsprodukts **238b**. Es kann eine doppelte stereochemische Induktion erreicht werden, da nur ein einziger Reaktionspfad ermöglicht wird. Die erhaltene Stereotriade würde zu *ent*-SCB-5 (**74**) führen (Schema 44).

Es ist ersichtlich, dass durch die Verwendung von (*R*)-konfiguriertem Substrat **236a** das *anti-syn*-Amid **238a** begünstigt auftritt, wohingegen durch das aus L-Prolin aufgebaute Auxiliar das *anti-anti*-Amid **238c** erwartet wird (Schema 44). Es handelt sich beim Zusammenwirken dieser Effekte um eine *mismatched*-Kombination, da beide dirigierende Wirkungen verschiedene Reaktionspfade begünstigen, wodurch die unterschiedlichen Amid-Konfigurationen von **238a** und **238c** erhalten werden können. Die Stereotriade von **238a** würde zu SCB-5 (**39**) führen, wohingegen *ent*-VB-A (**239**) aus Amid **238c** resultiert. Bei dieser Reaktionsführung stellt sich die Frage, ob mit Produktgemischen gerechnet werden muss, oder ob einer der beiden Einflüsse dominiert und folglich bevorzugt nur eines der beiden Amide **238a** bzw. **238c** erhalten wird.



Schema 44: Kombination von Auxiliar- und Substrat-Kontrolle in der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung ausgehend von L-Prolin.^[23,69,75]

Unter Verwendung von D-Prolin als Startmaterial für das Pyrrolidin-Auxiliar, statt dem bisher diskutierten natürlich vorkommenden L-Prolin, resultieren die jeweiligen Enantiomere der in Schema 44 dargestellten Amide. Bei der nun vorliegenden *matched*-Kombination würde das zu **238a** enantiomere Amid **241a** erwartet werden, welches zu SCB-5 (**39**) führt (Schema 45).



Schema 45: Kombination von Auxiliar- und Substrat-Kontrolle in der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung ausgehend von D-Prolin.

Beim Einsatz von (*S*)-konfiguriertem Allylalkohol **239b** würde dagegen im *mismatched*-Fall unter Substrat-Kontrolle das Amid **241b** bzw. unter Auxiliar-Kontrolle das Amid **241c** resultieren. Amid **241b** führt zu *ent*-SCB-5 (**74**), wohingegen Amid **241c** die Stereotriade für VB-A (**37**) enthält.

Die aufgezeigten Kombinationen sind nachfolgend in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Übersicht der bei der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung resultierenden Stereoisomere der Butanolide

Butanolid	Kombination	Substrat	Auxiliar
VB-A (37)	<i>mismatched</i> unter Auxiliar-Kontrolle	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)
<i>ent</i> -VBA (239)	<i>mismatched</i> unter Auxiliar-Kontrolle	(<i>R</i>)	(<i>S</i>)
SCB-5 (39)	<i>mismatched</i> unter Substrat-Kontrolle	(<i>R</i>)	(<i>S</i>)
SCB-5 (39)	<i>matched</i>	(<i>R</i>)	(<i>R</i>)
<i>ent</i> -SCB-5 (74)	<i>matched</i>	(<i>S</i>)	(<i>S</i>)
<i>ent</i> -SCB-5 (74)	<i>mismatched</i> unter Substrat-Kontrolle	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)

Die möglichen Zielverbindungen dieser Arbeit, welche durch die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung resultieren, wurden in Abbildung 18 dargestellt.

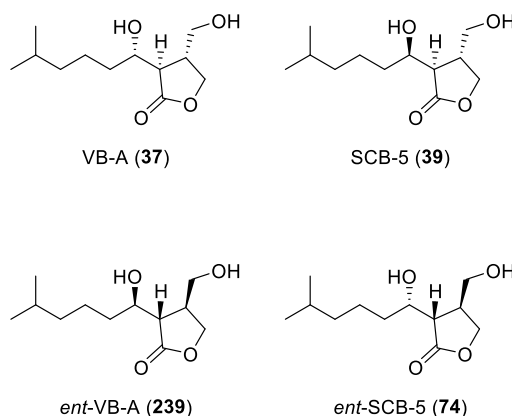


Abbildung 18: Mögliche Zielverbindungen in der geplanten Synthese.

Neben dem direkten Aufbau der Stereozentren durch die angewendete zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung kann durch Inversion der Stereoinformation des -OR⁴-tragenden Kohlenstoffzentrums der Amide **238a** und **241a** bzw. dem Lacton SCB-5 (**39**) ebenso die (*2R,3R,6S*)-Stereotriade von VB-A (**37**) erhalten werden.

2 Spezieller Teil

2.1 Aufgabenstellung

Beide Enantiomere von VB-A (**37**) sowie deren Diastereomere sind hoch interessante Schlüsselsubstanzen für die Antibiotika-Produktion.

Ihre chemischen Eigenschaften und biochemischen Wirkungsweisen sind bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt.^[121] Wegen ihrer besonders hohen biologischen Aktivität stellen diese Butanolide attraktive Ziele für die medizinische, biomedizinische und chemische Forschung dar.

Nachdem die vorgeschlagenen relativen und absoluten Konfigurationen der stereogenen Zentren dieser Vertreter in der Vergangenheit häufiger korrigiert werden mussten, sollen über Totalsynthesen mit gezielt eingeführten Stereoinformationen die aktuell anerkannten chemischen Strukturen bestätigt werden.

Die ursprünglich geplante Synthesestrategie knüpft direkt an die Ergebnisse der eigenen Masterarbeit^[23] an und soll die stereoselektive Synthese von VB-A (**37**) sowie dessen Diastereomeren über die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung als Schlüsselschritt ermöglichen.

Die Stereotriade der Umlagerungsprodukte **136b** und **136c** (vgl. Schema 21) sollen verifiziert werden, um die daraus ableitbaren Zielverbindungen der Route zu bestimmen. Durch nähere Erkenntnisse über die Einflussfaktoren auf den Verlauf der Umlagerung sollen somit Anpassungen der Synthesesequenz zur Herstellung des Primärziels VB-A (**37**), dem wichtigsten Vertreter der entsprechenden Butanolid-Stereoisomere, ermöglicht werden.

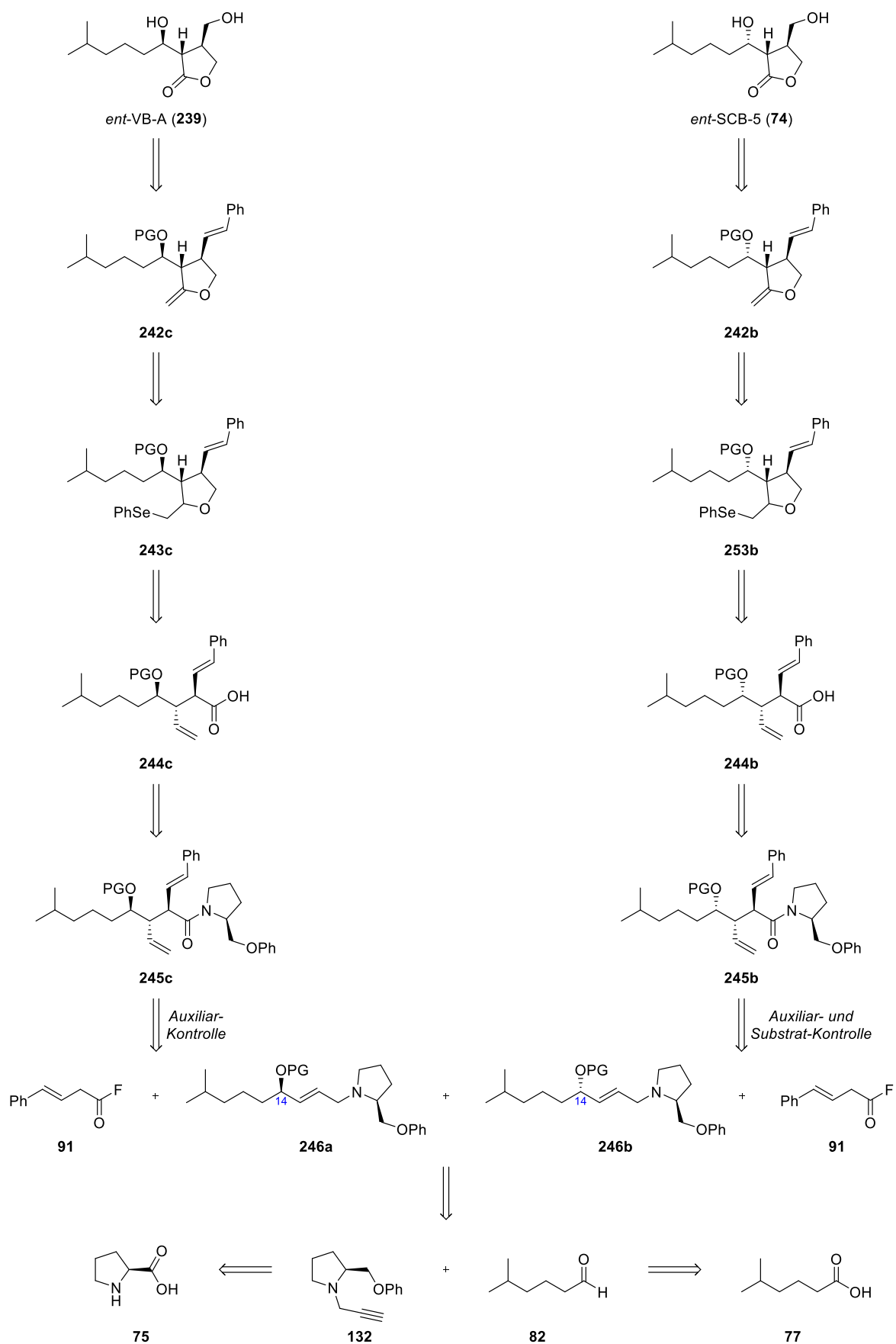
Optimal wäre die Dominanz der Auxiliar-Kontrolle zum Aufbau der *anti-anti*-Stereotriade, wie sie in den Zielmolekülen VB-A (**37**) und *ent*-VB-A (**239**) auftritt. Mit Hilfe des Auxiliars aus L-Prolin wäre *ent*-VB-A (**239**), mit dem aus D-Prolin das natürliche VB-A (**37**) herzustellen (vgl. Schema 45).

Dominiert die Substrat-Kontrolle, so entstünde jeweils die *anti-syn*-Triade, welche die Synthese der SCB-Zielmoleküle SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) ermöglichen würde. Für die Herstellung von VB-A (**37**) müsste in diesem Fall die Inversion des Stereozentrums der Seitenkette in C-6-Position erfolgen.

2.2 Retrosynthese

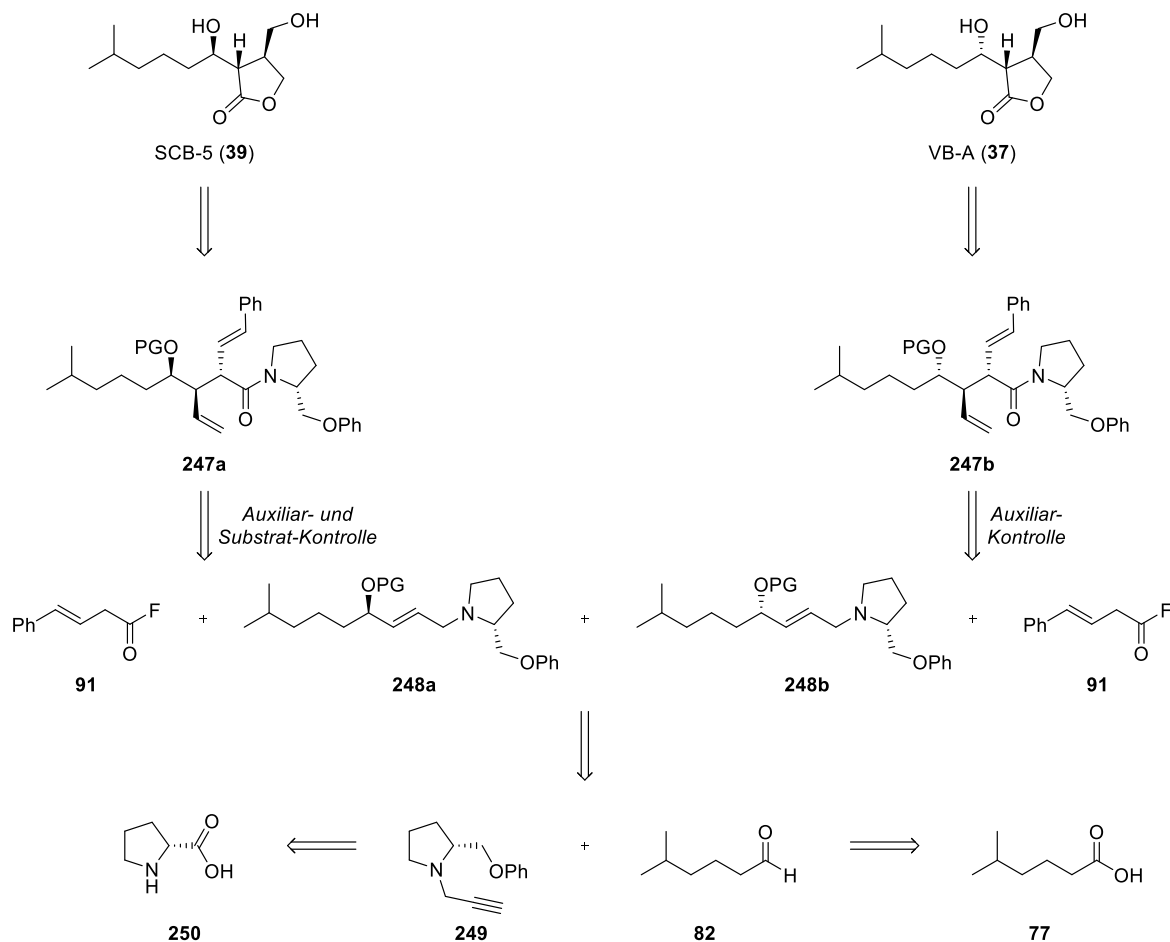
Die Retrosynthese von *ent*-VB-A (**239**) und *ent*-SCB-5 (**74**) sieht zunächst die Ozonolyse^[122] der beiden Doppelbindungen der Diene **242c** bzw. **242b** vor (Schema 46). Durch Reduktion des Aldehyds und Abspaltung der Schutzgruppe können die Alkohole **239** (*ent*-VB-A) bzw. **74** (*ent*-SCB-5) abgeleitet werden. Die Diene **242c** bzw. **242b** gehen durch *syn*-Eliminierung aus den Selenylethern **243c** bzw. **243b** nach deren Oxidation hervor. Diese sind das Produkt einer Cyclisierung mit einer Selenylkomponente. Die hierzu benötigten Alkohole können auf die Carbonsäuren **244c** und **244b** zurückgeführt werden, welche ihrerseits die Hydrolyseprodukte der Amide **245c** bzw. **245b** sind. Die Amide **245c** bzw. **245b** sind die Produkte einer Auxiliar-kontrollierten *Aza-Claisen*-Umlagerung.

Die beiden stereogenen Zentren der Umlagerungsprodukte **245c** bzw. **245b** können selektiv durch den Schlüsselschritt der Synthesesequenz über eine Auxiliar-gesteuerte zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung ausgehend vom *N*-Allylamin **246a** bzw. **246b** und dem Säurefluorid **91** eingeführt werden. Das dritte Stereozentrum befindet sich in α -Position zur Doppelbindung des *N*-Allylamins **246a** bzw. **246b** in C-14-Position und kann hierbei eine mögliche Substrat-Kontrolle genutzt werden. Aufgrund der α -Hydroxyfunktion der Allylamine **246a** bzw. **246b** können diese als das Resultat der Addition eines Acetylens **132** an den Aldehyd **82** mit anschließender Diastereomeren-Trennung sowie Hydrierung betrachtet werden. Die Struktur von Alkin **132** kann retrosynthetisch auf L-Prolin (**75**), einem Baustein aus dem chiral-Pool, zurückgeführt werden. Aldehyd **82** kann aus Carbonsäure **77** zugänglich gemacht werden.



Schema 46: Retrosynthesen von *ent*-VB-A (**239**) über eine dominierende Auxiliar-Kontrolle sowie von *ent*-SCB-5 (**74**) über eine Auxiliar- und Substrat-Kontrolle.

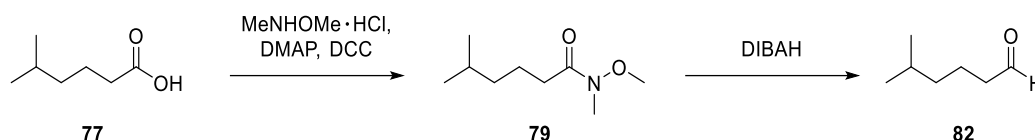
Analog der vorherigen Beschreibung zur Retrosynthese von *ent*-VB-A (**239**) und *ent*-SCB-5 (**74**) lassen sich SCB-5 (**39**) und VB-A (**37**) auf die Amide **247a** und **247b** zurückführen (Schema 47). Diese können über die bereits vorherig dargestellten retrosynthetischen Überlegungen unter anderem auf die Allylamine **248a** und **248b** bzw. das Auxiliar-tragende Alkin **249** zurückgeführt werden, das von D-Prolin (**250**) ausgeht.



Schema 47: Retrosynthese von SCB-5 (**39**) über eine Auxiliar- und Substratkontrolle sowie von VB A (**37**) über eine dominierende Auxiliar-Kontrolle.

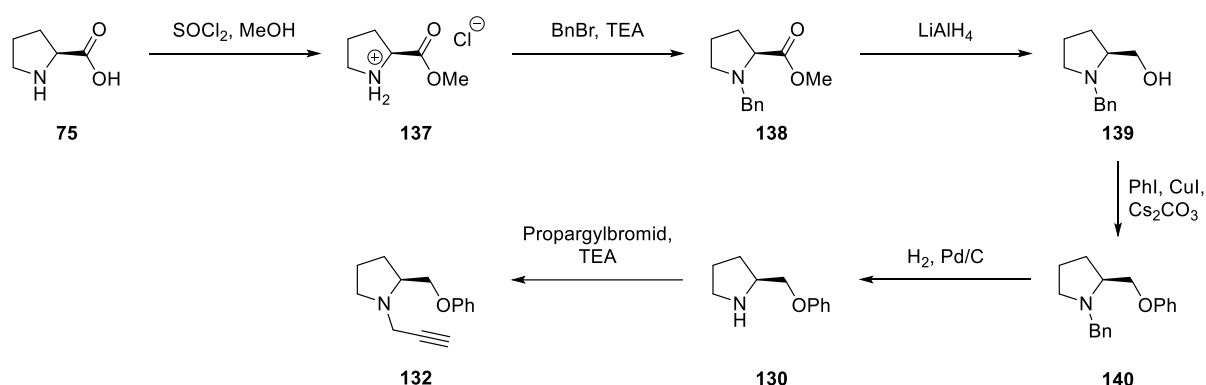
2.3 Syntheseplan

Die Herstellung des Aldehyds **82** erfolgte während der Masterarbeit über eine aufwändige sechsstufige Synthese (vgl. Schema 20). Deshalb soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine deutlich kürzere Route entwickelt werden. Diese soll zunächst in Anlehnung an die zweistufige Synthese von *M. Brüggemann*^[69] durchgeführt werden. Zunächst würde 5-Methylhexansäure (**77**) in das *Weinreb*-Amid **79** überführt und anschließend selektiv zu 5-Methylhexanal (**82**) reduziert werden (Schema 48). Eine wichtige Optimierung wäre die Isolierung des Aldehyds **82**, welche bisher große Schwierigkeiten bereitete.



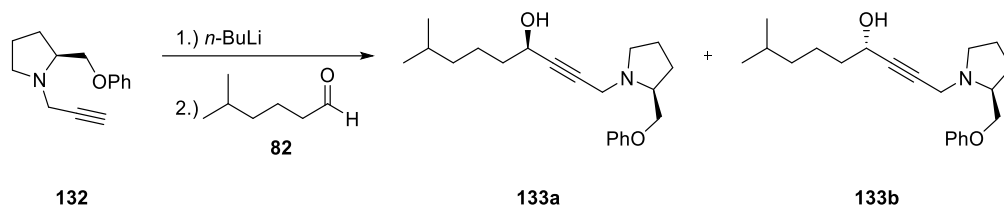
Schema 48: Synthesepfad des Aldehyds **82**.

Weiterhin soll die bereits im Rahmen der Masterarbeit entwickelte Auxiliar-Synthese erneut Anwendung finden (vgl. Schema 19). Der Naturstoff L-Prolin (**75**) soll zunächst unter Verwendung von Thionylchlorid mit Methanol zum Methylester **137** überführt und daraufhin das Amin Benzyl-geschützt werden (Schema 49). Nachfolgend soll die Reduktion von Methylester **138** zum primären Alkohol **139** mit Lithiumaluminiumhydrid folgen und daraus der Phenylether **140** durch eine *Ullmann-Kupplung*^[85] aufgebaut werden. Abschließend soll die Schutzgruppe abgespalten werden, um das Auxiliar **130** zu erhalten. Abschließende *N*-Funktionalisierung durch nucleophile Substitution an Propargylbromid würde das Auxiliar-tragende Alkin **132** als zweiten Kupplungsbaustein liefern (Schema 49). Bei dieser *ex-chiral*-Pool-Synthese stehen insbesondere Ausbeuteoptimierungen im Vordergrund.



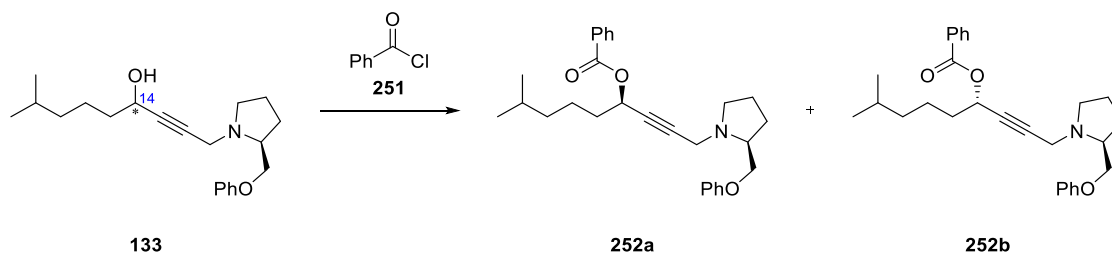
Schema 49: Synthesepfad des Auxiliar tragenden Alkins **132**.

Die Propargylamine **133a** und **133b** sollen aus den beiden zuvor dargestellten Grundbausteinen **82** und **132**, analog dem Syntheseweg der Masterarbeit^[23], erhalten werden (Schema 50). Aufgrund des *sp*-Charakters der Dreifachbindung resultiert eine hohe Acidität des Alkin-Protons in **132**. Die entstehende negative Ladung des korrespondierenden Carbanions ist in Kernnähe stabilisiert.^[123] Die Deprotonierung kann deshalb mit *n*-Butyllithium bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgen und das Acetylid mit dem Aldehyd **82** in einer *Grignard*-ähnlichen Kupplung umgesetzt werden, um die Propargylalkohole **133a** und **133b** zu generieren.



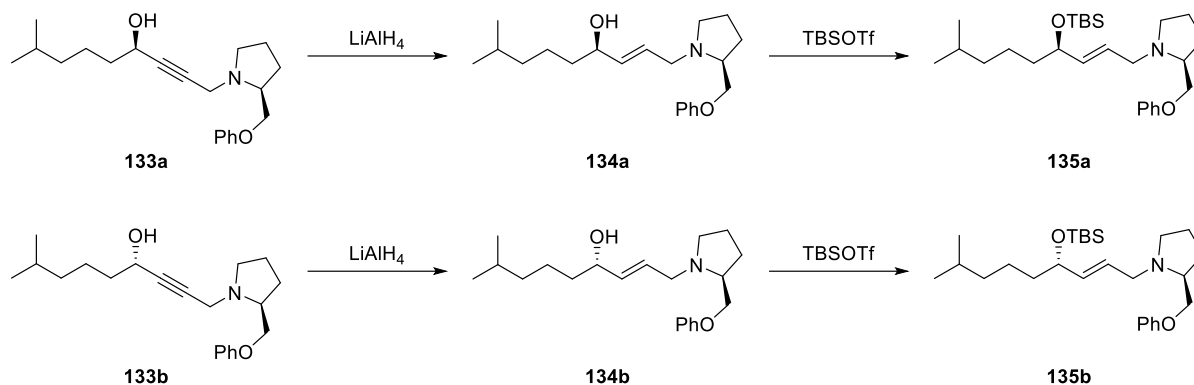
Schema 50: Synthesepfad der Kupplungsreaktion zu den Propargylalkoholen **133a** und **133b**.

Die aus dem weiteren Stereozentrum in C-14-Position resultierenden Diastereomere **133a** und **133b** sollen vor der weiteren Umsetzung chromatographisch getrennt werden. Im Vergleich zur Masterarbeit^[23] soll an dieser Stelle insbesondere die Optimierung der Diastereomeren-trennung im Vordergrund stehen. Diese könnte durch Derivatisierung der Alkohole **133a** und **133b** mit Benzoylchlorid (**251**) erfolgen (Schema 51). Durch Überführen der Hydroxy-Gruppen in deren entsprechende Ester **252a** und **252b** könnte eine bessere Trennleistung erzielt werden. Nach erfolgreicher Trennung könnten diese unter *Zemplén*-Bedingungen^[124,125] in die ursprünglichen Propargylalkohole **133a** und **133b** zurück überführt werden.



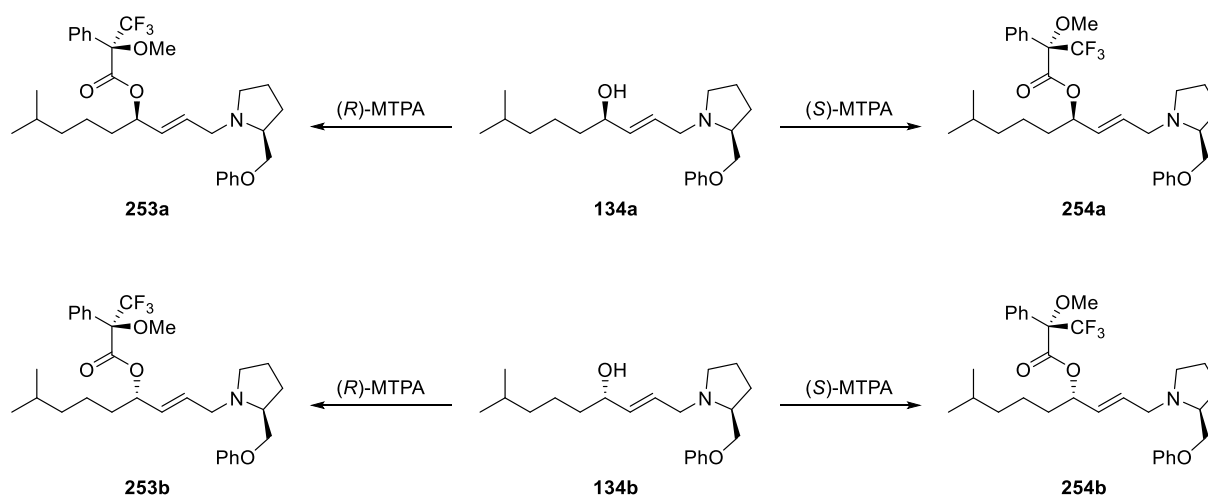
Schema 51: Synthesepfad zur Optimierung der Diastereomeren-Trennung.

Anschließend sollen die Reduktionen der Alkine **133a** bzw. **133b** zu den *trans*-Olefinen **134a** bzw. **134b** mit Lithiumaluminiumhydrid erfolgen. Die Hydroxy-Funktionen der *N*-Allylamine **134a** bzw. **134b** sollen anschließend als Silyl-Ether **135a** bzw. **135b** geschützt werden, um eine *O*-Acylierung während der angestrebten Umlagerung auszuschließen (Schema 52).



Schema 52: Synthesepfad zur Herstellung der Silyl-geschützten *N*-Allylamine **135a** und **135b**.

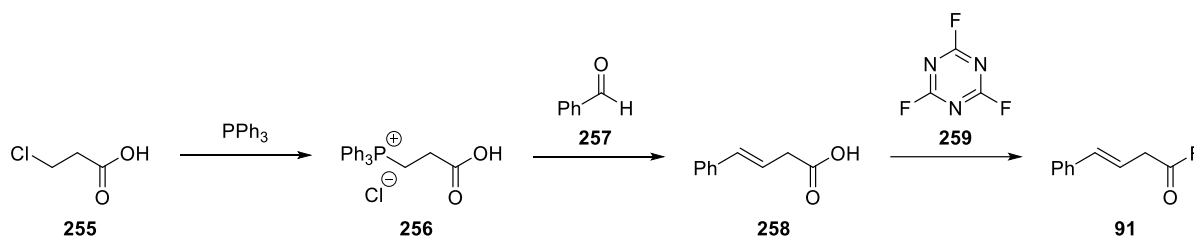
Im Rahmen der Masterarbeit wurden die Allylalkohole **134a** und **134b** jeweils mit der (*R*)-Mosher-Säure^[45] umgesetzt, um über die Analyse der Ester **253a** und **253b** die Konfiguration der beiden Alkohole zuordnen zu können. Die Ergebnisse der Konfigurationsaufklärung sollen nachfolgend verifiziert werden. Beide Alkohole **134a** und **134b** sollen hierzu auch jeweils mit der (*S*)-Mosher-Säure^[45] zu den Estern **254a** und **254b** umgesetzt werden (Schema 53). Daraufhin können die chemischen Verschiebungen der resultierenden ¹H-NMR-Spektren der neu erhaltenen Mosher-Ester **254a** und **254b** mit denen der bereits bekannten Derivate **253a** und **253b** verglichen und so die Konfiguration der Alkohole **134a** und **134b** gesichert werden.



Schema 53: Synthesepfad für die Mosher-Ester-Analyse.

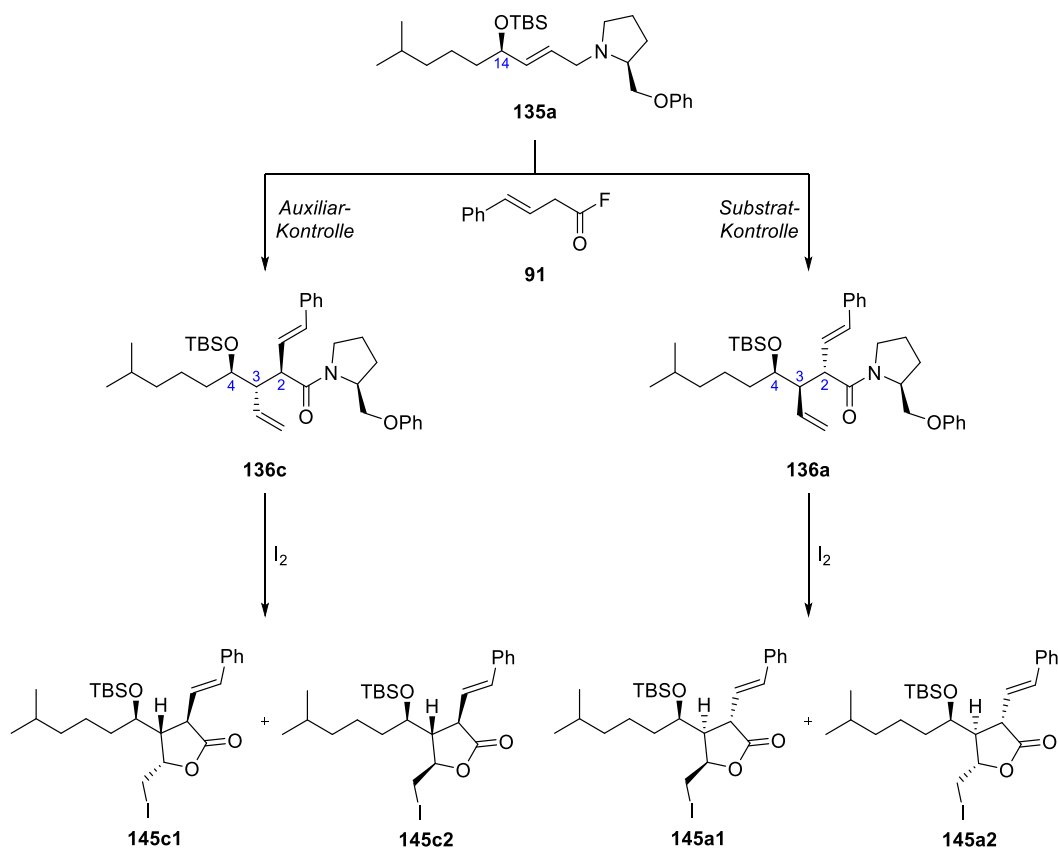
Für die Synthese des Säurefluorids **91** soll zunächst das Triphenylphosphonium-Salz **256** aus 3-Chlorpropionsäure (**255**) hergestellt und in einer Wittig-Olefinierung^[126] mit Benzaldehyd (**257**) zum Alken **258** umgesetzt werden (Schema 54). Die Säure **258** kann mit Cyanurfluorid (**259**) in das Säurefluorid **91** überführt werden. Es wurde analog der Synthesesequenz in der Masterarbeit^[23] das Säurefluorid **91** gewählt, das als Synthon für den

primären Alkohol des Zielmoleküls dient. Des Weiteren unterstützt die Doppelbindung in β, γ -Position das Entstehen des für die Umlagerung benötigten Ketens.



Schema 54: Synthesepfad des Säurefluorids **91**.

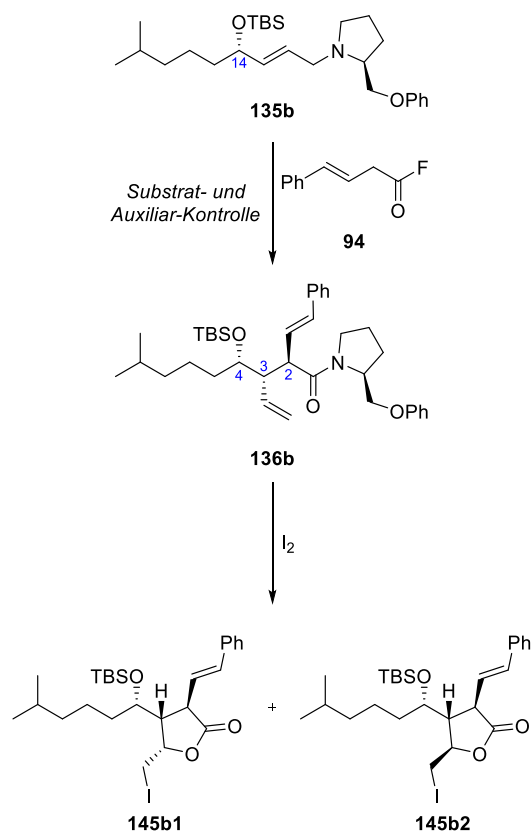
Die *N*-Allylamine **135a** und **135b** sollen mit dem Säurefluorid **91** in einer Auxiliar-kontrollierten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung in die Amide **136c** und **136a** (Schema 55) bzw. **136a** und **136b** (Schema 56) überführt werden. Es resultieren die weiteren beiden benötigten Stereozentren in C-2- und C-3-Position, welche während der Umlagerung generiert werden. Die erhaltene Stereotriade würde nachfolgend in einer linearen Syntheseroute zu den Butanoliden *ent*-VB-A (**239**), SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) führen.



Schema 55: Synthesepfad der Iodlactone **145c1**, **145c2**, **145a1** und **145a2**.

Zunächst ist jedoch die Sicherung der erhaltenen Strukturen von großer Bedeutung. Deshalb sollen die Amide **136c** und **136b** bzw. **136a** und **136b** durch Auxiliar-Abspaltung unter milden

Bedingungen mit Iod in die Iodlactone **145c1**, **145c2**, **145b1** und **145b2** bzw. **145a1**, **145a2**, **145b1** und **145b2** überführt werden. Der Ringschluss kann von beiden Seiten der Edukte **136c** und **136b** bzw. **136a** und **136b** erfolgen, weshalb je zwei epimere Iodlactone erwartet werden. Im Gegensatz zur Masterarbeit sollen diese mittels HPLC gereinigt werden, um die im Rahmen der Masterarbeit bestimmten Drehwerte verifizieren zu können. Es soll somit ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Iodlactonen um Enantiomere handelt. Mit Hilfe dieser Ergebnisse soll der stereochemische Verlauf der Schlüsselreaktion bestätigt werden.



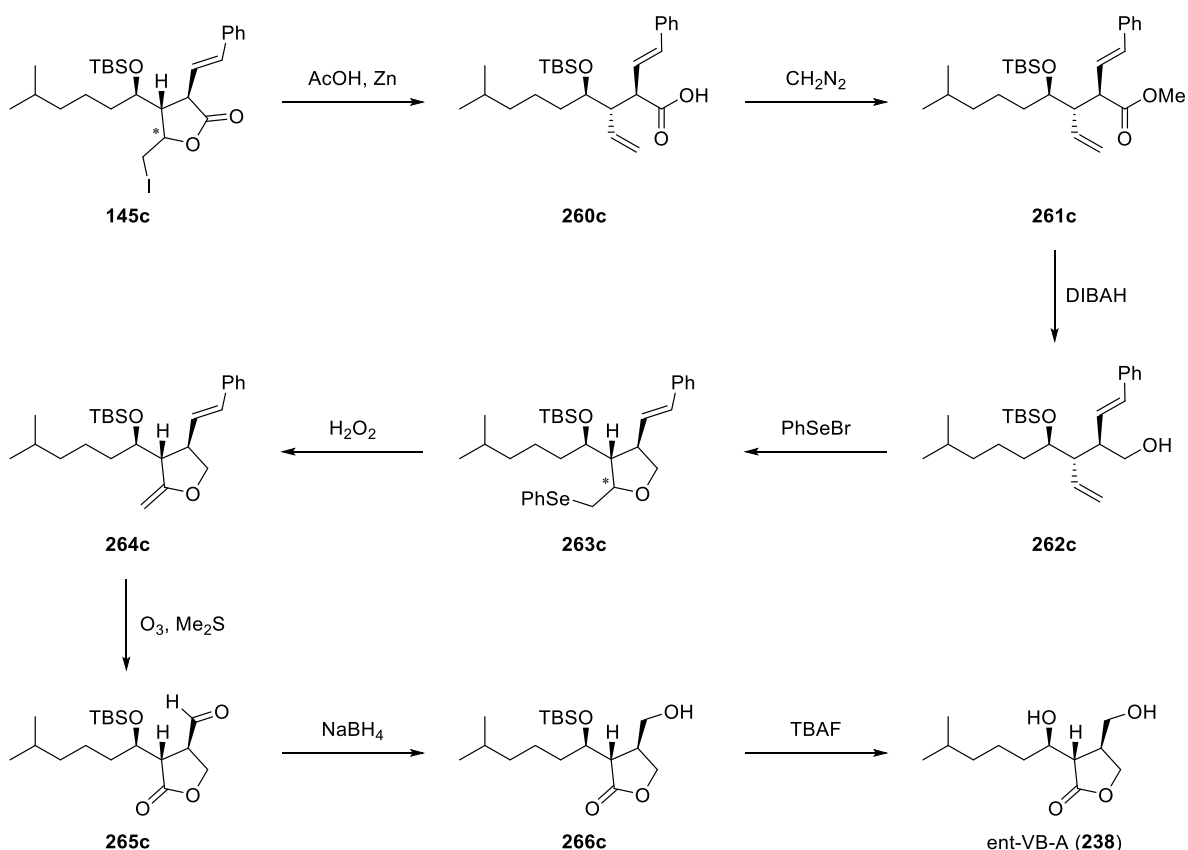
Schema 56: Synthesepfad der Iodlactone **145b1** und **145b2**.

Die nachfolgenden Syntheserouten sind zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit nacheinander dargestellt.

Die Iodlactone **145c1** und **145c2** sollen nachfolgend reaktiv geöffnet werden. Da das durch Ringschluss entstandene Stereozentrum wieder entfernt wird, kann vom Diastereomerenmisch **145c** ausgegangen werden (Schema 57). Die Carbonsäure **260c** soll mit Diazomethan zu **261c** verestert werden, um unter mildereren Bedingungen zum Alkohol **262c** reduziert werden zu können.

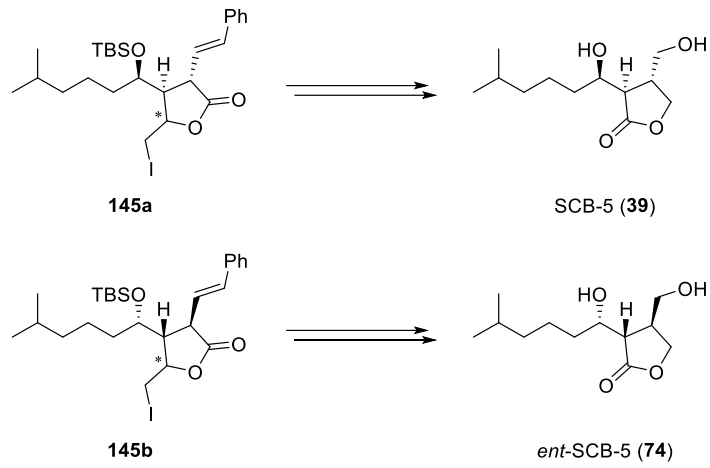
Der benötigte Fünfring der Ziel-Lactone soll durch eine erneute Cyclisierung aufgebaut werden. *M. Brüggemann*^[70] konnte nach Umwandlung von Alkohol *rac-94* zu Iodether *rac-96* keine *anti*-Eliminierung erreichen (vgl. Schema 13). Aus diesem Grund soll in der hier

vorliegenden Arbeit stattdessen versucht werden, eine *syn*-Eliminierung über eine *Reich*-Reaktion^[127–129] zu erzielen. Der Selenylether **263c** soll oxidiert werden und unter thermischer *syn*-Eliminierung den Enolether **264c** liefern. Durch zweifache Ozonolyse soll sowohl die Lacton-Struktur erhalten als auch die styrylische Doppelbindung gespalten werden. Die anschließende Reduktion des Aldehyds **265c** würde den Alkohol **266c** ergeben. Abschließend soll die Silyl-Schutzgruppe abgespalten und damit *ent*-VB-A (**238**) erhalten werden.



Schema 57: Synthesepfad zur Herstellung von *ent*-VB-A (**238**).

Analog der Synthesepfadung aus Schema 57 soll ausgehend von den Iodlactonen **145a** und **145b** die Route zu SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) durchgeführt werden (Schema 58).



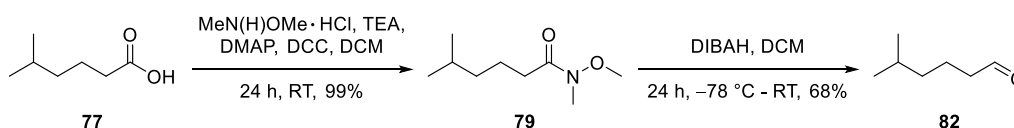
Schema 58: Schematischer Synthesepfad zur Herstellung von SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**).

2.4 Betrachtungen der einzelnen Syntheseschritte

2.4.1 Synthese des Aldehyds

5-Methylhexanal (**82**) soll als Grundbaustein mit dem Auxiliar-tragenden Alkin **132** gekuppelt werden. Eine Synthese des Aldehyds wurde bereits im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[23] in Anlehnung an die Syntheserouten von *J. C. Walter*^[74] (vgl. Schema 17) und *S. Wegmann*^[75] (vgl. Schema 18) mit einer Gesamtausbeute von 24% über sechs Stufen durchgeführt. Problem dieser damaligen Route stellten die *Swern*-Oxidation^[84] sowie die Umsetzung mit PDC als letzte Stufe dar. Diese waren nur schlecht reproduzierbar und der Aldehyd **82** konnte nicht ausreichend gereinigt werden, sodass das Rohprodukt wegen der geringen Lagerstabilität direkt weiter umgesetzt werden musste.^[23] Um die oben genannten Schwierigkeiten zu umgehen, wurde eine neue Syntheseroute entwickelt. Hierzu wurde zunächst auf eine zweistufige Synthese von *M. Brüggemann*^[69] über das *Weinreb*-Amid **79** zurückgegriffen, welche jedoch teure Reagenzien benötigt (vgl. Schema 12).

Bei der Synthese wurde von kommerziell erwerbbarer 5-Methylhexansäure (**77**) ausgegangen. Diese wurde zunächst nach einer Vorschrift von *A. K. Ghosh und G. Gong*^[130] in das *Weinreb*-Amid **79** überführt (Schema 59). Von Vorteil bei dieser Methode ist, dass das *Weinreb*-Amid **79** nicht nur säulenchromatographisch, sondern auch destillativ, isoliert werden kann. Letzteres ermöglicht es, die Reaktion auch in großen Ansätzen durchzuführen. So konnte bei einer Ansatzgröße von 17.8 g der 5-Methylhexansäure (**77**) mittels Säulenchromatographie das *Weinreb*-Amid **79** mit einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Zudem gelang bei einem 100 g Ansatz die Isolierung von 97% des lagerstabilen *Weinreb*-Amids **79** mittels fraktionierter Vakuumdestillation.



Schema 59: Zweistufige Darstellung von 5-Methylhexanal (**82**) über das *Weinreb*-Amid **79**.

S. Nahm und *S. M. Weinreb* zeigten bereits 1981 die Möglichkeit der selektiven Reduktion von *Weinreb*-Amiden zu Aldehyden unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid sowie DIBALH^[131], wobei letzteres Reduktionsmittel zu bevorzugen sei.^[132] Ziel der Darstellung des *Weinreb*-Amids **79** war es, dieses selektiv zum Aldehyd **82** zu reduzieren. Vorteil dieser Methode ist auch, dass im Vergleich zur direkten Reduktion der Carbonsäure **77** keine Umsetzung bis zum Alkohol stattfinden kann, sodass keine schwierig trennbaren Produktgemische entstehen.

M. Brüggemann^[69] führte in seiner Diplomarbeit bereits die Reduktion des *Weinreb*-Amids **79** in DCM unter Verwendung von DIBAH (1.1 M in Cyclohexan) durch. Er konnte durch Quenchen mit 2 M Salzsäure, Trennen der Phasen und Reinigen durch Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung den Aldehyd mit einer Ausbeute von 84% ohne weitere Aufreinigung isolieren.^[69]

In Anlehnung an die Vorschrift von *M. Brüggemann*^[69] wurde zunächst der Aldehyd **82** mit DIBAH (1.2 M in Toluol) in DCM aus *Weinreb*-Amid **79** dargestellt, das Rohprodukt analog mit 2 M Salzsäure aufgearbeitet und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Das Produkt **82** konnte jedoch auf diesem Wege nicht in zufriedenstellender Reinheit isoliert werden. Deshalb wurde eine fraktionierte Vakuumdestillation unter Verwendung einer Kolonne und Aceton-Trockeneis- sowie flüssiger Stickstoff-Kühlfalle durchgeführt. Bei 200 mbar konnte selbst durch stufenweises Erhitzen von 30 °C bis 170 °C kein Produkt isoliert werden. Es resultierte ein zähflüssiges Öl im Destillationssumpf, das nicht näher charakterisiert werden konnte. Dieses könnte auf Aldol-Kondensations-Reaktionen zurückzuführen sein.

Da der Aldehyd **82** unter Normaldruck leichtflüchtig ist, wurde im Folgenden versucht diesen in geeigneter Lösung zu erzeugen und *in situ* wieder einzusetzen. Für diese von *A. K. Ghosh und G. Gong*^[130] demonstrierte Variante muss das gewählte Lösungsmittel sowohl bei der durchgeführten DIBAH-Reduktion als auch bei der nachfolgenden Kupplung mit *n*-Butyllithium ausreichend stabil sein. Um die Bildung von Chlorcarbenen unter stark basischen Bedingungen zu verhindern und somit entsprechende Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde zunächst auf DCM als Lösungsmittel verzichtet.^[133] Die Reduktion wurde deshalb jeweils in Toluol, Tetrahydrofuran bzw. Diethylether mit DIBAH (1.2 M in Toluol) durchgeführt. Nach Quenchen mit gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung wurde mit Magnesiumsulfat versetzt und nach Rühren über eine P4-Glasfritte abgesaugt. Die jeweils erhaltenen Aldehyd-Lösungen wurden in der nachfolgenden Kupplungsreaktion unter Verwendung von *n*-Butyllithium eingesetzt (vgl. Abschnitt 2.4.3.2).

Da die Folgereaktion mit der eingesetzten Aldehyd-Lösung ohne weitere Aufreinigung nicht zufriedenstellend durchgeführt werden konnte, wurde auf höher siedende Lösungsmittel verzichtet. Der Ansatz wurde in DCM unter Verwendung von DIBAH (1.0 M in DCM) wiederholt, um das Lösungsmittel bei schwächerem Vakuum bis 750 mbar abtrennen zu können. Es wurde analog der bereits getesteten Methode mit 2 M Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgearbeitet. Statt der Destillation wurde mittels Bisulfit-Addukt-Extraktion aufgereinigt, wobei das Isolieren des Aldehyds **82** erneut scheiterte.

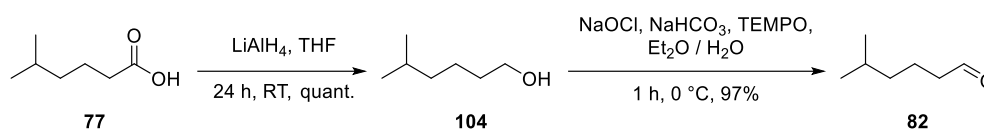
Aus diesem Grund wurde versucht, den Aldehyd **82** stattdessen durch Destillation bei milderer Bedingungen zu isolieren. Der Ansatz wurde wiederholt und statt mit 2 M Salzsäure mit

gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung gequenchet sowie mit DCM extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde über eine Kurzweg-Destillation versucht den Aldehyd bei möglichst niedrigen Temperaturen destillativ zu reinigen. Um dies mit einem möglichst kleinen Temperaturgradienten durchführen zu können, wurde auf eine Kolonne verzichtet. Das Rohprodukt wurde bei 100 mbar bis 60 °C erhitzt. Anschließend wurde das Vakuum schrittweise bis auf 1 mbar abgesenkt, wobei keine Substanz überging. Im Reaktionssumpf konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Gemisch vieler Aldehyde bestimmt werden, die vermutlich aus thermisch begünstigten Kondensationsreaktionen resultierten. Die bei diesen Temperaturen einhergehende Kettenverlängerung würde den hohen Siedepunkt erklären, weshalb kein Produkt durch Destillation erhalten werden konnte.

Da der Aldehyd **82** weder als Lösung in der folgenden Stufe erfolgreich eingesetzt werden konnte, noch eine Aufreinigung mittels Bisulfit-Addition oder fraktionierter Vakuumdestillation gelang, wurde auf Säulenchromatographie als Trennmethode zurückgegriffen. Bereits in der eigenen Masterarbeit wurde der Aldehyd **82** durch säulenchromatographische Aufreinigung isoliert. In der hier vorliegenden Arbeit wurde das identische niedrig siedende Lösungsmittelgemisch von Petrolether und DCM (4:1) verwendet, wodurch eine Ausbeute von 51% erzielt werden konnte. Der Ausbeuteverlust ist angesichts der Leichtflüchtigkeit des Produkts **82** durch die große Menge an Lösungsmittel des Eluats, welches nach der säulenchromatographischen Trennung destillativ wieder abgetrennt werden musste, zu erklären.

Es wurden verschiedene Optimierungsversuche unternommen. Ein Versuch bestand darin, statt dem zuvor verwendeten Laufmittel ein Gemisch aus *n*-Pentan und Diethylether als Eluenten zu verwenden. Die Komponenten dieses Lösungsmittelgemischs haben einen noch niedrigeren Siedepunkt, sodass bei der späteren destillativen Abtrennung der Lösungsmittel ein geringerer Ausbeuteverlust zu erwarten war. Aufgrund der Leichtflüchtigkeit des Aldehyds wurde das Vakuum bei der destillativen Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bis 650 mbar so schwach und kurzzeitig gewählt, dass möglichst wenig Substanz verloren ging. Der Aldehyd wurde so mit einem Restanteil von 1.3 Äquivalenten Diethylether erhalten. Dieser wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Integralverhältnis berechnet. Die errechnete Ausbeute betrug 68%, wobei der Aldehyd mit dem Restanteil an Diethylether erfolgreich in der folgenden Stufe eingesetzt werden konnte.

Da der Aldehyd **82** nicht mit zufriedenstellender Ausbeute erhalten werden konnte, folgte die Untersuchung zur Herstellung durch selektive Oxidation des Alkohols **104** statt der Reduktion des *Weinreb*-Amids **79** (Schema 60).



Schema 60: Zweistufige Darstellung von 5-Methylhexanal (**82**) über den Alkohol **104**.

Hierzu wurde 5-Methylhexansäure (**77**) mit Lithiumaluminiumhydrid in Anlehnung an die Vorschriften von *J. L. Roizen et al.*^[134] und *R. J. Bushby et al.*^[135] zum 5-Methylhexanol (**104**) reduziert. Kleinere Ansätze bis 1.1 g wurden nach der *Fieser*-Methode^[136] durch Quenchen mit entionisiertem Wasser und 15%iger Natriumhydroxid-Lösung sowie anschließender Zugabe von Magnesiumsulfat durchgeführt. Nach Filtration über Kieselgur (Celite® 535) und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck bis 1 mbar konnte der Alkohol **104** mit quantitativer Ausbeute isoliert werden. Im Gegensatz hierzu wurde die Ansatzgröße von 62.5 g mit gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung aufgearbeitet. Nach Rühren für 4.5 Stunden im Zwei-Phasen-System mit Diethylether und nachfolgender Extraktion wurde der Alkohol **104** mit einer Ausbeute von 97% isoliert, was ein einfaches Upscaling dieser Methode verdeutlicht.

Die in der Masterarbeit durchgeführte *Swern*-Oxidation^[84] lieferte lediglich moderate Ergebnisse und die Verwendung von PDC führte zu Überoxidation.^[72] Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit eine andere Reaktion getestet, um den Alkohol **104** in den Aldehyd **82** zu überführen.

Vorteil der von *P. N. Anelli et al.*^[137] entwickelten TEMPO-Oxidation^[138,139,137] ist die Verwendung von TEMPO in lediglich katalytischen Mengen. Dies wird durch die Zugabe des günstigen Co-Oxidationsmittels Natriumhypochlorit/Kaliumbromid in stöchiometrischen Mengen erreicht, welches im gepufferten System das Oxopiperidiniumion als Primär-Oxidationsmittel immer wieder neu generiert. Besonders an dieser Oxidationsmethode ist, dass die Reaktion in einem Zwei-Phasen-System durchgeführt wird. In der wässrigen Phase befinden sich die Oxidationsmittel und in der organischen Phase (DCM) liegen der Alkohol **104** sowie der resultierende Aldehyd **82** vor. Da die TEMPO-Reaktion zum Aldehyd **82** lediglich an der Phasengrenze stattfindet, gilt sie als besonders mild. Durch die Zugabe von Kaliumbromid in katalytischen Mengen wird *in situ* Hypobromid erzeugt. Dieses dient als Oxidationskatalysator und erlaubt kürzere Reaktionszeiten.^[138,140] Bei der Reaktionsführung ist darauf zu achten, dass das Reaktionsgemisch ausreichend gekühlt und die Reaktionszeit möglichst kurz gehalten wird. Außerdem soll ein möglichst geringer Überschuss an Natriumhypochlorit zugegeben werden, damit eine Überoxidation zur Carbonsäure verhindert wird.^[141,137]

Die Reaktion wurde zunächst in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. N. Anelli et al.*^[137] unter Verwendung von DCM als organisches Lösungsmittel des Zwei-Phasen-Systems

durchgeführt. Die Reaktionskontrolle erfolgte über den intensiven Farbumschlag. Aus diesem Grund wurde die Natriumhypochlorit-Lösung jeweils nur in kleinen Mengen zugegeben. Wegen des intensiv farbigen Oxopiperidiniumions färbte sich die Reaktionslösung bei Zugabe der Natriumhypochlorit-Lösung sofort dunkelrot bis braun. Innerhalb weniger Minuten verblasste die intensive Farbe des Reaktionsgemischs, da das stark gefärbte Oxopiperidiniumion zum blassgelb gefärbten Piperidinol abreagierte und es erfolgte die weitere Zugabe an Natriumhypochlorit. Nach vollständiger Umsetzung des Alkohols **104** blieb die dunkle Färbung des Oxopiperidiniumions bestehen und die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol gequencht. Da das Oxidationsmittel in der wässrigen Phase vorlag, konnte dieses mittels Extraktion leicht abgetrennt werden. Auf eine säulenchromatographische Auftrennung konnte daher verzichtet werden. Wegen der Leichtflüchtigkeit des Aldehyds **82** wurde das Lösungsmittel zunächst bei 500 mbar (35 °C) über einen Zeitraum von fünf Minuten abdestilliert. Dabei konnte dieses jedoch nicht vollständig entfernt werden. Mittels der Integralverhältnisse in ¹H-NMR-Spektren konnte die Ausbeute des Aldehyds **82** mit 95% berechnet werden, wobei zusätzlich 0.7 Äquivalente Diethylether und 0.6 Äquivalente DCM vorlagen. Nach weiteren fünf Minuten bei 300 mbar konnte der Diethylether vollständig abgetrennt werden, jedoch sank die Ausbeute auf 78%, wobei zusätzlich 0.3 Äquivalente DCM enthalten blieben. Es zeigte sich somit, dass durch die Abtrennung von Lösungsmittel, wie Diethylether und insbesondere DCM, deutliche Ausbeuteverluste zu verzeichnen sind. Schlussfolgernd war es nicht möglich das Lösungsmittel vollständig abzutrennen, ohne noch stärkere Ausbeuteverluste zu verzeichnen. Aus diesem Grund wurde die Reaktionsführung abgewandelt und die Umsetzung in Diethylether anstelle von DCM durchgeführt. Zum einen ist der Ether unter den basischen Bedingungen der folgenden Stufe inert und musste deshalb nicht vollständig abgetrennt werden. Zum anderen handelt es sich um ein noch niedriger siedendes Lösungsmittel, weshalb die Destillation unter schwächerem Vakuum durchgeführt werden konnte.

Die Verwendung von mit BHT stabilisiertem Diethylether erschwerte die Reaktionsführung deutlich. Bei Anwesenheit von 5 mg/L BHT konnte kein Farbumschlag beobachtet und somit auch der Reaktionsfortschritt nicht überprüft werden. Aus diesem Grund wurde der im Diethylether enthaltene Stabilisator im weiteren Verlauf unmittelbar vor dem Einsatz des Ethers destillativ abgetrennt. Nach vollständiger Oxidation zum Aldehyd **82** folgte die Extraktion. Der Ether wurde mittels Rotationsverdampfer bei lediglich 750 mbar (35 °C) abdestilliert. Sobald kein Kondensat mehr am Rückflusskühler beobachtet werden konnte, wurde der Vorgang beendet. Der Aldehyd **82** konnte mit einer rechnerischen Ausbeute von 97% erhalten werden, wobei zusätzlich 3.7 Äquivalente Diethylether enthalten blieben. In dieser Zusammensetzung wurde er erfolgreich in den folgenden Stufen weiter umgesetzt.

Weiterhin wurde versucht, den Aldehyd **82** zur eindeutigen Charakterisierung bei 750 mbar (35 °C) mittels Rotationsverdampfer vollständig lösungsmittelfrei zu erhalten (Tabelle 3). Nach Destillieren für weitere zwei Minuten wurde der enthaltene Rest an Diethylether zwar auf 0.9 Äquivalente gesenkt. Gleichzeitig war jedoch auch ein Ausbeuteverlust von weiteren zehn Prozentpunkten zu verzeichnen. Nach weiteren vier Minuten sank die Ausbeute sogar auf 78%. Bis der Aldehyd **82** vollständig vom Lösungsmittel befreit werden konnte, ließ sich lediglich eine Ausbeute von 69% erzielen, was einem Ausbeuteverlust von 28 Prozentpunkten entspricht.

Tabelle 3: Ausbeuteverlust bei der vollständigen Entfernung des Lösungsmittels mittels Rotationsverdampfer

Dauer	Ausbeute	Et ₂ O
	97%	3.7 Äq.
2 Minuten	87%	0.9 Äq.
6 Minuten	78%	0.1 Äq.
10 Minuten	69%	-

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass für eine möglichst hohe Ausbeute auf eine vollständige destillative Aufreinigung verzichtet und die aus der Extraktion erhaltene Aldehyd-Lösung mit entsprechendem Restanteil an Diethylether in der folgenden Reaktion eingesetzt werden sollte.

Zusätzlich konnte eine höhere Lagerstabilität des Aldehyds **82** im Vergleich zur Route mittels *Swern*-Oxidation oder DIBAH-Reduktion des *Weinreb*-Amids **79** festgestellt werden. Während der Aldehyd **82** über die bisherigen beiden Routen unter Argonatmosphäre bei -32 °C nicht lagerstabil war und bereits über Nacht Zersetzung beobachtet werden konnte, war der über TEMPO-Oxidation dargestellte Aldehyd **82** selbst mit Restanteil an Diethylether sowohl bei -32 °C als auch bei Raumtemperatur lagerstabil.

2.4.2 Synthese des Alkins

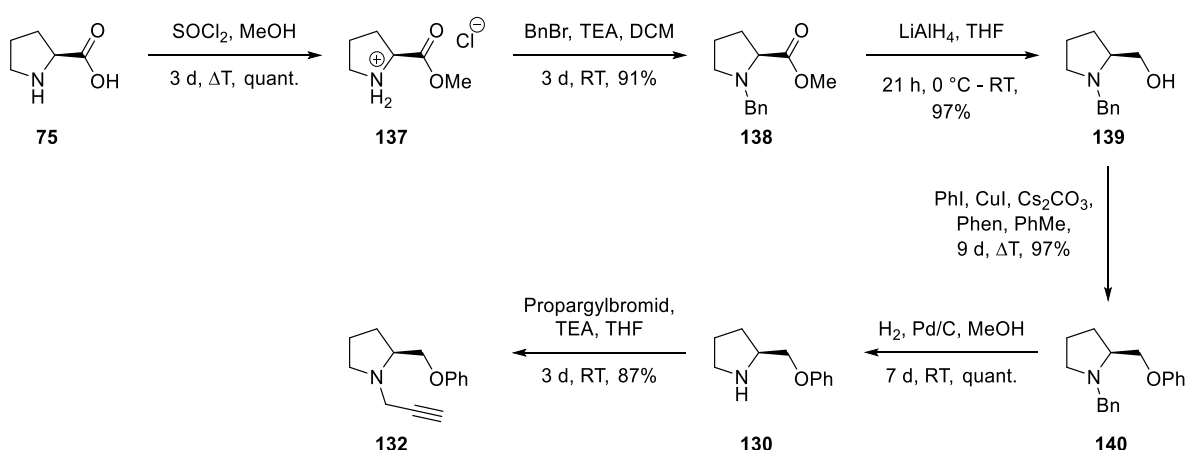
Die Synthese des Alkins **132** wurde in Anlehnung an die bereits in der Masterarbeit^[23] (vgl. Schema 19) erprobte Syntheseroute unter Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe über sechs Stufen durchgeführt. Zunächst wurde vom günstig und in großem Maßstab erwerbbaaren Naturstoff L-Prolin (**75**) ausgegangen, der als chiraler Grundbaustein für die Synthese dient. Analog der Masterarbeit wurde L-Prolin (**75**) nach einer Vorschrift von *M. Vanecek*^[77] sauer mit

Methanol zu **137** verestert (Schema 61). Daraufhin folgte die Benzyl-Schützung desamins in Anlehnung an die Vorschrift von *E. Juaristi et al.*^[142]. Im Vergleich zur Masterarbeit konnte die Ausbeute von 56% auf 91% gesteigert werden. Dies resultiert zum einen aus dem größeren Überschuss an Benzylbromid und zum anderen aus den milder gewählten Reaktionsbedingungen. Statt 26 Stunden Reaktionsdauer unter Rückfluss in Toluol wurde DCM als Lösungsmittel eingesetzt und die Reaktion bei Raumtemperatur und verlängerter Reaktionszeit von drei Tagen durchgeführt. Durch die Verwendung von DCM verbesserte sich zudem die Trennleistung der nachfolgenden Extraktion erheblich.

Es folgte die Reduktion des Methylesters **138** zum Alkohol **139** analog der Masterarbeit in Anlehnung an eine Vorschrift von *F. Sartillo-Piscil et al.*^[143]. Die Darstellung des Phenylethers **140** wurde durch die in der Masterarbeit erprobte Methode der *Ullmann-Kupplung*^[85] in Anlehnung an eine Vorschrift von *F. Bohland*^[144] durchgeführt. Im Gegensatz zur *Mitsunobu-Reaktion*^[49] kann die Bildung von 1-Benzyl-3-phenoxy-piperidin (**141**) durch Ringaufweitung unter Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe umgangen werden (vgl. Schema 19).^[23]

Der Überschuss an Iodbenzol konnte durch Destillation reisoliert werden, wodurch der dargestellte Phenylether **140** ohne weitere säulenchromatographische Aufreinigung erhalten wurde. Die Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe wurde analog der Masterarbeit in Anlehnung an eine Vorschrift von *E. Hedenström et al.*^[145] durchgeführt, wodurch das entschützte Amin **130** mit quantitativer Ausbeute erzielt wurde.

Die Ausbeute des Auxiliars **130** konnte im Vergleich zur Masterarbeit mit 39% über fünf Stufen auf eine Gesamtausbeute von 86% deutlich optimiert werden.



Schema 61: Syntheseroute des Alkins **132**.

Die Funktionalisierung zum Propargylamin **132** als weiterer wichtiger Kupplungsbaustein erfolgte analog zur Durchführung in der Masterarbeit^[23] nach einer Vorschrift von

S. Wegmann^[75] durch nucleophile Substitution. Bei dieser Umsetzung konnte die in der Masterarbeit erzielte Ausbeute reproduziert werden.

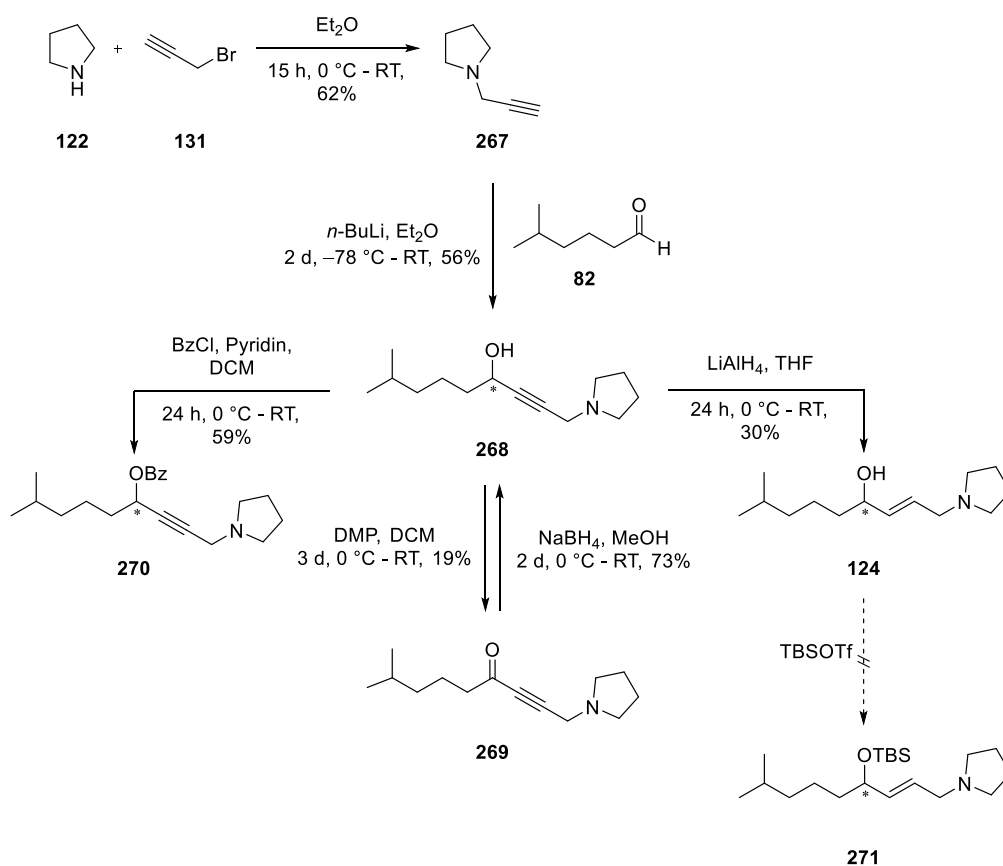
2.4.3 Synthese des *N*-Allylamins

2.4.3.1 Synthese des Propargylamins ohne chirale Auxiliar-Komponente

Wie bereits in Abschnitt 1.4.5 gezeigt, führt die Substrat-kontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung über sesselförmige Übergangszustände ausgehend vom (*R*)-konfigurierten Alkohol direkt zur benötigten Stereotriade von SCB-5 (**39**) (vgl. Schema 40). Wird zusätzlich ein Auxiliar auf Basis von L-Prolin eingesetzt, resultiert die *mismatched*-Kombination über eine mögliche Auxiliar-Kontrolle (vgl. Schema 44), weshalb Produktgemische bei der Umlagerung entstehen könnten.

Um die *mismatched*-Kombination zu umgehen, wurde versucht ein zu Alkin **132** analoges Amin ohne chirale Auxiliar-Komponente **267** herzustellen und in den folgenden Stufen für die Synthese von SCB-5 (**39**) zu etablieren.

Zunächst wurde das Allylamin **267** aus Propargylbromid (**131**) und Pyrrolidin (**122**) in Anlehnung an eine Vorschrift von M. P. Pollastri et al.^[177] hergestellt (Schema 62). Zur Aufreinigung wurde das Rohprodukt destilliert. Es ist insbesondere auf den niedrigen Siedepunkt von 45 °C (bei 20 mbar) zu achten. Es folgte die Addition des Alkins **267** an den Aldehyd **82**. Das Racemat **268** wurde mit *Dess-Martin*-Periodinan zum Alkinylketon **269** oxidiert und sollte selektiv reduziert werden. Die durchgeführte *Corey-Bakshi-Shibata*-Reduktion^[178,179] scheiterte jedoch. Um mit dem Substrat weiterarbeiten zu können, wurde das Keton **269** racemisch mit Natriumborhydrid reduziert. Zur Trennung der Enantiomere wurde mit Benzoylchlorid verestert. Durch Einbringen des aromatischen Rings konnte eine analytische Menge der Ester **270** über die gewonnene UV-Aktivität mittels chiraler HPLC für die Charakterisierung getrennt werden. Eine präparative Trennung in größerem Maßstab scheiterte jedoch. Anschließend wurde der Propargylalkohol **268** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Allylalkohol **124** reduziert. Die nachfolgende Silylierung zum Ether **271**, einem Baustein für die Substrat-kontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung, wurde jedoch nicht mehr durchgeführt.



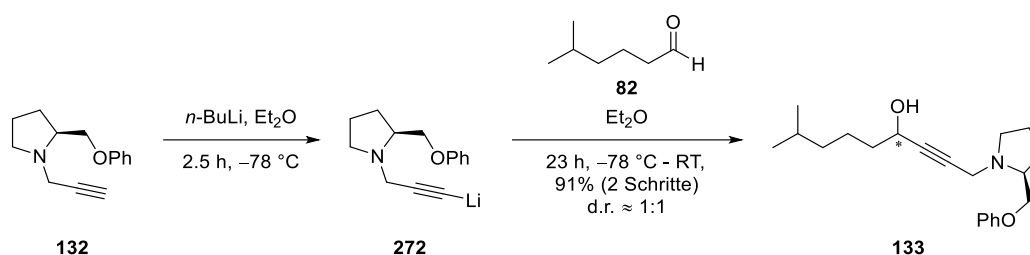
Schema 62: Übersicht der Synthese des *N*-Allylamins ohne chirale Auxiliar-Komponente.

Es stellte sich heraus, dass durch die Verwendung von Pyrrolidin (**122**) gewisse präparative Schwierigkeiten resultieren. Die Polaritäten der Pyrrolidine **124**, **268**, **269** und **270** waren im Vergleich zu deren Phenylether-Derivaten deutlich höher. Aus diesem Grund mussten für die säulenchromatographischen Trennungen deutlich polarere Laufmittel verwendet werden. Für die Trennung der Amine **124** bzw. **268** konnten erst unter Verwendung des Lösungsmittelgemischs Essigsäureethylester/Methanol 5:1 bzw. 3:1 geeignete Retentionsfaktoren erzielt werden. Hierdurch resultierte jeweils eine größere Menge an gelöstem Kieselgel, das vom Eluat aufwändig abgetrennt werden musste.

Im weiteren Verlauf der Synthese konnte zusätzlich festgestellt werden, dass die durchgeführte zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung trotz Verwendung eines chiralen Auxiliars ausschließlich über die dominierende Substrat-Kontrolle abläuft (vgl. Abschnitt 2.4.5) und somit zu keinen Produktgemischen führt. Aus diesem Grund wurde die mehrstufige Synthese des chiralen Auxiliars **130** hingenommen und im weiteren Verlauf der Route mit dem bereits erprobten Amin **132** gearbeitet.

2.4.3.2 Synthese des Propargylamins ohne dirigierende Komponente

Bereits im Rahmen der Masterarbeit^[23] wurde Baustein **132** in Anlehnung an eine Vorschrift von *B. M. Trost et al.*^[146] mit *n*-Butyllithium deprotoniert, um die Kupplung mit 5-Methylhexanal (**82**) zum Propargylalkohol **133** durchzuführen (vgl. Schema 21). Da die damalige Umsetzung mit einer Ausbeute von lediglich 42% durchgeführt werden konnte, wurde in dieser Arbeit versucht die Kupplung weiter zu optimieren. Problematisch bei der zweigeteilten Stufe ist der Schritt der Deprotonierung des Alkins. Zunächst wird das Alkin **132** durch Versetzen mit *n*-Butyllithium lithiiert. Anschließend erfolgt im zweiten Abschnitt durch Zugabe von Aldehyd **82** die Addition (Schema 63).



Schema 63: Kupplung von Alkin **132** mit Aldehyd **82** zum Propargylalkohol **133**.

Wegen der hohen Reaktivität von lithiumorganischen Verbindungen, wie **272**, kann kein Reaktionsfortschritt des ersten Schritts über DC-Reaktionskontrolle ermittelt werden. Um die optimalen Bedingungen für die Kupplung zu ermitteln, wurde eine Testreihe unter Variation der Reaktionsparameter durchgeführt. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Da nicht sämtliche Ansätze mittels HPLC getrennt wurden, erfolgte der Vergleich der Ausbeuten als Diastereomergemisch **133** direkt nach der Säulenchromatographie.

Tabelle 4: Variation der Reaktionsparameter bei der Kupplungsreaktion zwischen Alkin **132** und Aldehyd **82** zu Propargylalkohol **133**

Ansatz	Äq. Alkin 132	Äq. Aldehyd 82	Äq. <i>n</i> -BuLi	t_1	Reihenfolge	LM	Ausbeute
a	1.0	4.0	1.5	120 min	A	PhMe	kein Umsatz
b	1.0	4.0	1.5	120 min	A	THF	38%
c	1.0	4.0	1.5	120 min	A	Et ₂ O	48%
d	1.0	2.2	1.5	90 min	A	Et ₂ O	20%
e	1.0	2.0	1.5	130 min	A	Et ₂ O	64%
f	1.0	2.0	1.5	150 min	A	Et ₂ O	85%
g	1.0	3.2	1.5	150 min	A	Et ₂ O	91%
h	1.0	4.3	1.4	150 min	B	Et ₂ O	46%
i	1.0	4.4	1.0	150 min	B	Et ₂ O	33%
j	1.2	1.0	1.1	150 min	B	Et ₂ O	kein Umsatz

Zunächst wurde der Einfluss der Lösungsmittel Toluol, THF bzw. Diethylether getestet (Ansätze a, b und c). Unter Verwendung von Toluol konnte kein Umsatz nachgewiesen werden, wohingegen die beste Ausbeute mit Diethylether erzielt wurde. Aus diesem Grund wurden die weiteren Reaktionsparameter unter Verwendung von Diethylether untersucht. Es folgte die Bestimmung des Einflusses der Reaktionsdauer t_1 . Hierbei handelt es sich um die Reaktionszeit der Lithiierung von Alkin **132** durch Zugabe von *n*-Butyllithium, bevor der Aldehyd **82** zugetropft wurde (Reihenfolge A). Es wurde festgestellt, dass eine Reaktionsdauer t_1 von 150 Minuten die höchste Ausbeute mit 85% ergab (Ansätze d, e und f).

Problematisch ist nicht abreagiertes *n*-Butyllithium aus dem Schritt der Lithierungsreaktion, das im zweiten Schritt nucleophil an das Carbonylzentrum des dann zugegebenen Aldehyds **82** addieren kann, oder als Brønsted-Base das Lithiumenolat des Aldehyds **82** bildet. Folglich reagiert der Aldehyd **82** durch diesen Prozess mit dem Überschuss an *n*-Butyllithium ab, weshalb ein noch größerer Überschuss an Aldehyd **82** einzusetzen ist. Deshalb wurden die Äquivalente des Aldehyds **82** bei Ansatz g im Vergleich zu Ansatz f weiter erhöht, wodurch die Ausbeute bei gleicher Reaktionszeit auf 91% gesteigert werden konnte.

Abschließend wurde der Einfluss der Äquivalente von Alkin **132** und *n*-Butyllithium unter Variation der Zugabereihenfolge (Reihenfolge B) im Vergleich zur zunächst durchgeführten

Reihenfolge A, ermittelt. Bei Reihenfolge B wurde der Aldehyd **82** vorgelegt und die Lösung des lithiierten Alkins **272** zugegeben (Ansätze h, i und j). Hierdurch sollte jeweils eine möglichst kleine Menge an lithiiertes Komponente **272** mit enthaltenem Überschuss an *n*-Butyllithium zum Aldehyd **82** getropft werden, um hohe Konzentrationen von *n*-Butyllithium zu verhindern und Nebenreaktionen mit dem Aldehyd **82** zu minimieren. Es resultierten jedoch drastische Ausbeuteeinbrüche im Vergleich zur Zugabereihenfolge A. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Lösung der lithiierten Alkin-Komponente nicht unter Kühlung vorgelegt wurde, sondern durch langsames Zutropfen die Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht gehalten werden konnte. Durch diese Erwärmung sind Nebenreaktionen oder Zersetzung denkbar. Ebenso konnte die Zugabe von Alkin **132** und *n*-Butyllithium im Verhältnis von 1:1 (Ansatz i) nicht den gewünschten Erfolg liefern. In diesem Fall sollte das *n*-Butyllithium mit dem Alkin **132** vollständig abreagieren, wodurch keine Nebenreaktion von *n*-Butyllithium mit dem Aldehyd möglich ist. Unter Verwendung von Aldehyd **82** im Unterschuss konnte kein Umsatz beobachtet werden, weshalb diese Variante im weiteren Verlauf verworfen wurde (Ansatz j).

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Lithiierungsdauer von 150 Minuten unter Verwendung von Diethylether zu bevorzugen ist. Ebenso ist wegen dem *n*-Butyllithium-Überschuss ein entsprechend größerer Überschuss an Aldehyd **82** erforderlich (Ansatz g).

Es ist anzumerken, dass der nicht umgesetzte Teil des Alkin-Edukts **132** jeweils zum großen Teil mittels Säulenchromatographie reisoliert werden konnte. Im Vergleich hierzu wurde bezüglich der Aldehyd-Komponente **82** lediglich Zersetzung beobachtet. Da der Aldehyd **82** über die in dieser Arbeit entwickelte zweistufige Synthese in großem Maßstab leicht hergestellt werden kann (vgl. Abschnitt 2.4.1), wurde dieser zugunsten einer höheren Ausbeute bei der Kupplungsreaktion bevorzugt im entsprechenden Überschuss eingesetzt.

Das Verhältnis der Propargylalkohole **133a** und **133b** im Produktgemisch konnte an dieser Stelle nicht noch eindeutig aufgeklärt werden, da diese sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum nahezu deckungsgleich sind.

Zusammenfassend konnte die Herstellung der Propargylalkohole **133** im Diastereomeren-gemisch durch Optimierung auf eine Ausbeute von 91% gesteigert werden.

2.4.3.3 Synthese des Propargylamins durch stereoselektive Kupplung

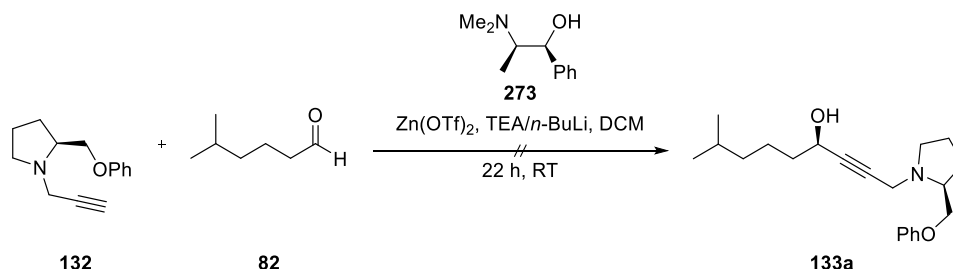
Bisher konnte die nucleophile Addition von Alkin **132** an den Aldehyd **82** ohne dirigierende Wirkung nahezu im Diastereomerenverhältnis von 1:1 erfolgreich durchgeführt werden. Da jedoch lediglich eines der beiden Diastereomere **133** für die Synthese von *ent*-VB-A (**239**)

benötigt wird, wurde nachfolgend untersucht, ob die Kupplung durch geeignete Bedingungen selektiv den benötigten Propargylalkohol **133a** liefern könnte.

K. Soai et al.^[171] berichteten 1990 erstmals von einer katalytischen asymmetrischen Addition von Zinkalkinen an Aldehyde unter Verwendung von enantiomerenreinen Aminoalkoholen wie *N,N*-Dialkylnorephedrinen und Diethylzink mit moderaten Enantiomerenüberschüssen bis 43%ee.

Eine von *E. M. Carreira et al.*^[172–176] erstmalig 2000 veröffentlichte Variante ermöglicht hingegen die enantioselektive Addition von Alkinylzink an Aldehyde. Diese nutzt stöchiometrische Mengen des chiralen Aminoalkohols *N*-Methylephedrin **273** für die stereochemische Kontrolle. Für den Umsatz von terminalen Alkinen mit Aldehyden unter Verwendung von Zinktriflat und Triethylamin konnten diverse Propargylalkohole bis 99%ee bei Raumtemperatur erzielt werden. Durch die Wahl von (1*S*,2*R*)-(+)-*N*-Methylephedrin (**273**) bzw. dessen (1*R*,2*S*)-(–)-Enantiomer kann darüber hinaus die Bildung des Chiralitätszentrums gezielt gesteuert werden.

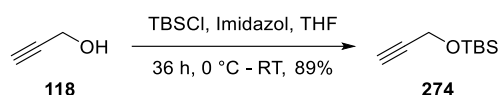
Nach Vorschriften von *E. M. Carreira et al.*^[172,173] erfolgte die Untersuchung auf die Anwendbarkeit der stereoselektiven Addition von Alkin **132** an den Aldehyd **82** (Schema 64). Trotz Variation der Reaktionsbedingungen konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.



Schema 64: Stereoselektive Addition von Alkin **132** an Aldehyd **82** unter Verwendung von *N*-Methylephedrin **273** nach *E. M. Carreira et al.*^[172,173].

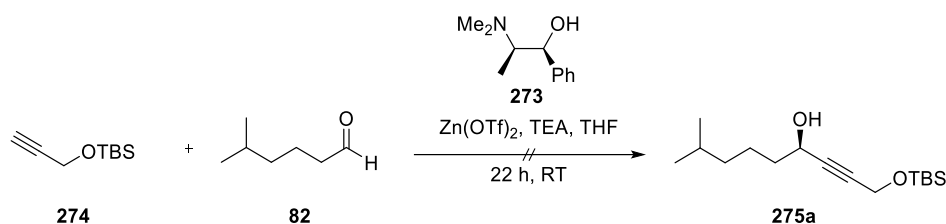
Da die bisherigen Untersuchungen zur Addition des Alkins **132** an den Aldehyd scheiterten, wurde vermutet, dass das basische Amin des Auxiliars Probleme durch Koordination bzw. Komplexbildung des Zinksalzes bereiten könnte.

Deshalb wurde der Propargylalkohol (**118**) zunächst mit TBSCl nach einer Vorschrift von *C. Heescher*^[76] umgesetzt (Schema 65). Aufgrund des niedrigen Siedepunkts des Silyl-ethers **274** (Lit.: 37 - 39 °C bei 5 mbar)^[158] wurde mit Pentan extrahiert, um das Lösungsmittel bei schwachem Vakuum (30 °C bei 500 mbar) abtrennen zu können.



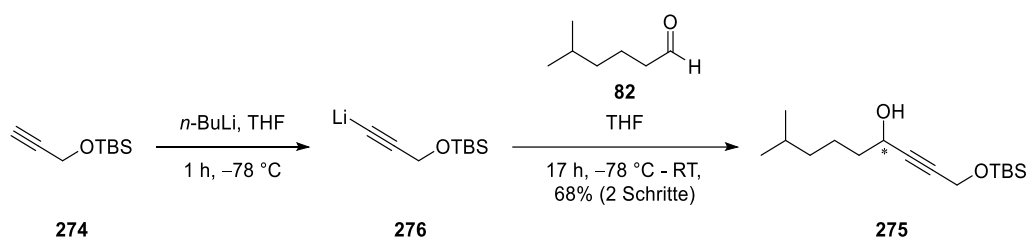
Schema 65: Herstellung des TBS-geschützten Propargylalkohols.

Durch Einsatz des Amin-freien Substrats **274** konnte jedoch unter Variation der Reaktionsbedingungen ebenso kein Erfolg erzielt werden (Schema 66).



Schema 66: Stereoselektive Addition von Alkin **274** an Aldehyd **82** unter Verwendung von *N*-Methylephedrin **273** nach *E. M. Carreira et al.*^[172,173].

Um die Propargylalkohole **275** charakterisieren zu können, erfolgte die Durchführung in Anlehnung an die zuvor hergestellten Alkohole auf Auxiliar-Basis **133**. Das Enantiomeren-gemisch **275** wurde mit einer Ausbeute von 68% erhalten (Schema 67).



Schema 67: Kupplung von Alkin **274** mit Aldehyd **82** zum Propargylalkohol **275**.

Die durch *E. M. Carreira et al.*^[172–175] erarbeiteten Bedingungen konnten somit nicht auf das in dieser Arbeit benötigte System von Alkin **132** bzw. **274** und Aldehyd **82** übertragen werden. Aus diesem Grund wurde der Weg der stereoselektiven Kupplung im weiteren Verlauf der Synthese verworfen.

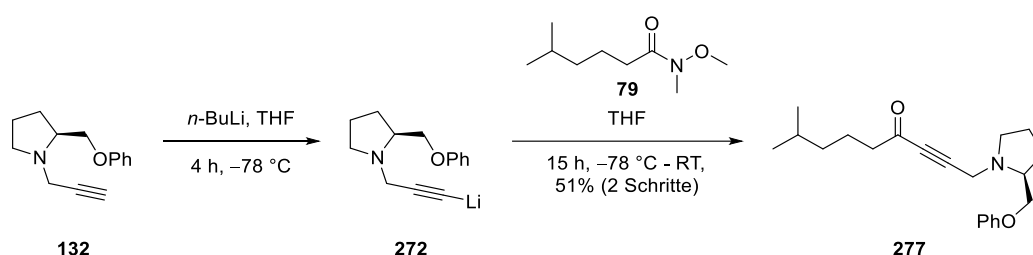
2.4.3.4 Synthese des Alkinylketons durch Kupplung

Aufgrund des Scheiterns der selektiven Kupplung wurde nachfolgend untersucht den Alkohol **131a** durch stereoselektive Reduktion des Ketons **277** herzustellen. Zunächst wurde versucht das Keton **277** durch Kupplung mit dem Weinrebamid **79** zu erhalten.

Die Kupplung erfolgte in Anlehnung an die Durchführung von *M. Brüggemann*^[70], welcher den entsprechenden TBS-Ether statt dem in dieser Arbeit eingesetzten Phenylether **132**

verwendete. Durch Umsetzung in THF unter Verwendung von LiHMDS als Base konnte *M. Brüggemann*^[70] eine Ausbeute von 31% erzielen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde *n*-Butyllithium als Base eingesetzt.^[156]

Bei der Lithiierung des Alkins **132** und der folgenden Umsetzung mit dem *Weinreb*-Amid **79** handelt es sich, analog zur bisherigen Kupplung mit dem Aldehyd **82** (vgl. Abschnitt 2.4.3.2), um eine zweigeteilte Stufe, deren Reaktionskontrolle aufgrund der hohen Instabilität der lithiumorganischen Verbindung **272** mittels Dünnschichtchromatographie nicht durchgeführt werden kann (Schema 68).



Schema 68: Kupplung von Alkin **132** mit *Weinreb*-Amid **79** zum Keton **277**.

Aus diesem Grund wurde erneut versucht, die Reaktionsbedingungen über eine Testreihe zu optimieren, in der die Reaktionsdauer der Lithiierung in THF untersucht wurde (Tabelle 5).

Tabelle 5: Variation der Reaktionsparameter bei der Kupplungsreaktion zwischen Alkin **132** und *Weinreb*-Amid **79** zu Alkynylketon **277**

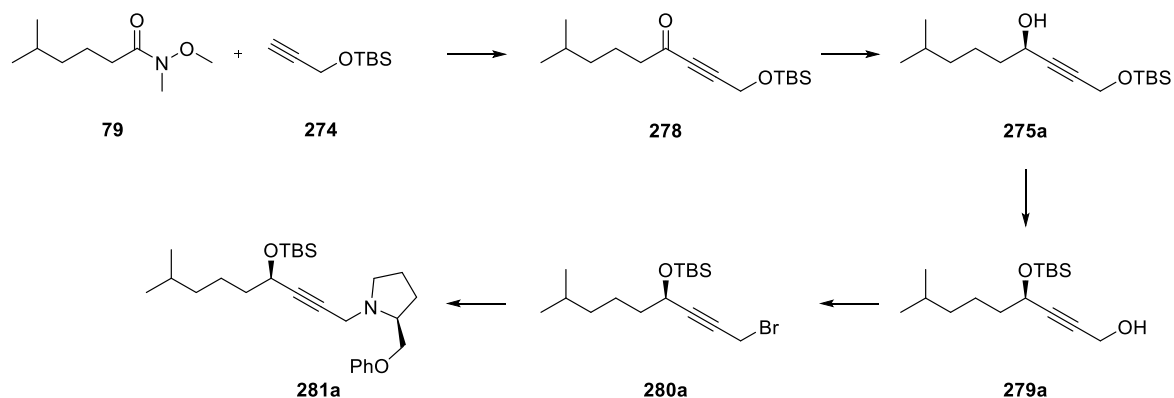
Ansatz	Äq. Alkin 132	Äq. <i>Weinreb</i> -Amid 79	Äq. <i>n</i> -BuLi	t_1	Reihenfolge	LM	Ausbeute
a	1.0	1.4	1.9	1 h	A	THF	kein Umsatz
b	1.0	1.4	1.8	2 h	A	THF	15%
c	1.0	1.4	1.9	3 h	A	THF	40%
d	1.0	1.4	1.9	4 h	A	THF	51%
e	1.0	1.4	1.9	5 h	A	THF	2%
f	1.0	4.3	1.8	4 h	A	THF	50%

Unter Variation der Reaktionsdauer der Lithiierung t_1 konnte festgestellt werden, dass die höchste Ausbeute der Carbonylverbindung **277** nach einer Reaktionszeit von vier Stunden erhalten wurde (Ansätze a bis e). Ebenso ist zu entnehmen, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit auf fünf Stunden zu einem drastischen Ausbeuteverlust führt (Ansatz e).

Abschließend wurde analog zur Kupplung mit dem Aldehyd **82** versucht die Ausbeute über einen größeren Überschuss an *Weinreb*-Amid **79** zu steigern (Ansatz f). In diesem Fall konnte jedoch keine Verbesserung erzielt werden. Als optimal wurden somit zusammenfassend die Bedingungen von Ansatz d ermittelt. Diese führten zu einer Ausbeute von 51%.

Die Aufreinigung des Ketons **277** erfolgte über Säulenchromatographie und HPLC-Trennung. Hierbei konnte ein Anteil an eingesetztem Alkin **132** sowie dem *Weinreb*-Amid **79** reisoliert werden (vgl. Abschnitt 3.2.3.5.1). Aufgrund der niedrigeren Ausbeute im Vergleich zur Kupplung mit dem Aldehyd **82** und der somit großen Menge an nicht abreagierten und abzutrennenden Reagenzien erwies sich diese Methode jedoch als äußerst aufwendig.

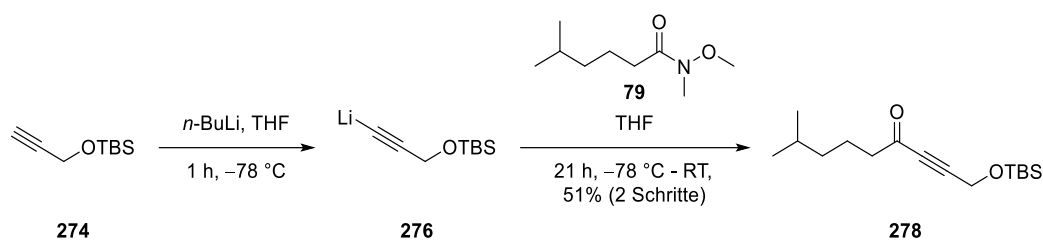
Da vermutet wurde, dass das Amin der Auxiliar-Komponente **132** aufgrund von Koordination Probleme bei der Kupplung bereiten könnte, wurde die mögliche Reaktionssequenz ausgehend von Silyl-geschütztem Propargylalkohol **274** entworfen (Schema 69).



Schema 69: Mögliche Synthese des Propargylamins **281a** über den Silyl-geschützten Propargylalkohol **274**.

Dieser abgewandelte Synthesepfad sieht die Addition von Alkin **274** an das *Weinreb*-Amid **79** vor. Danach würde die Möglichkeit bestehen, das Keton **278** selektiv zu reduzieren und die Alkohole **275** über entsprechende Ester-Derivate zu trennen. Nach Umschüttung zu **279a** würde über *Appel*-Halogenierung^[157] das Bromalkin **280a** erhalten werden, das dann mit Amin **130** zum Propargylamin **281a** substituiert werden könnte.

Zunächst erfolgte die Kupplung des Alkins **274** mit dem *Weinreb*-Amid **79** analog zur vorherigen Umsetzung unter Variation der Reaktionszeiten (Schema 70).



Schema 70: Kupplung von Alkin **274** mit *Weinreb*-Amid **79** zum Keton **278**.

Die höchste Ausbeute wurde nach einer Reaktionszeit t_1 von 90 Minuten für die Lithiierung zu Alkin **276** erreicht. Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit resultierte kein signifikanter Unterschied (Tabelle 6).

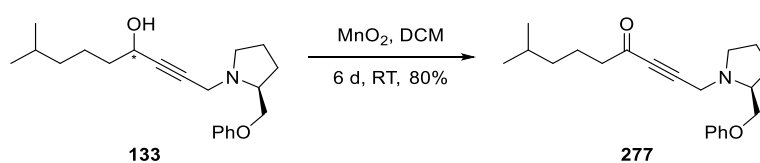
Tabelle 6: Variation der Reaktionsparameter bei der Kupplungsreaktion zwischen Alkin **274** und *Weinreb*-Amid **79** zu Alkinylketon **278**

Ansatz	Äq. Alkin 274	Äq. <i>Weinreb</i> -Amid 79	Äq. <i>n</i> -BuLi	t_1	Reihenfolge	LM	Ausbeute
a	1.0	1.2	1.8	30 min	A	THF	16%
b	1.0	1.2	1.8	60 min	A	THF	28%
c	1.0	1.2	1.8	90 min	A	THF	51%
d	1.0	1.2	1.8	120 min	A	THF	50%

2.4.3.5 Synthese des Alkinylketons durch Oxidation

Da die direkte Synthese der Alkinylketone **277** bzw. **278** durch die Kupplung mit dem *Weinreb*-Amid **79** sich als schwierig herausstellte, wurde stattdessen versucht, das Diastereomerenmisch der Alkohole **133a** und **133b** zur Carbonylverbindung **277** zu oxidieren.

Prinzipiell eignet sich synthetischer Braunstein als mildes, überstöchiometrisches Oxidationsmittel für die selektive Umsetzung von Propargyl-, Allyl- und Benzylalkoholen zu den Ketonen unter Tolerierung von Amin-Gruppen.^[159,160] Braunstein wurde hierfür in Anlehnung an eine Vorschrift von *J. M. Cook*^[161] in großem Überschuss eingesetzt. Nach vollständigem Umsatz konnte das Reagenz mit geringem präparativem Aufwand durch Filtration über Kieselgur (Celite® 535) abgetrennt werden (Schema 71).



Schema 71: Oxidation des Alkohols **133** zum Keton **277**.

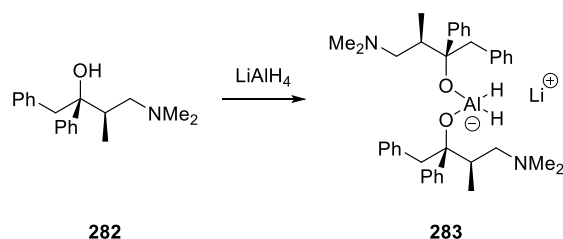
Das Keton **277** wurde durch die Braunstein-Oxidation mit ausreichender Reinheit isoliert und konnte ohne weitere Aufreinigung in der folgenden Stufe eingesetzt werden. Es wurde somit eine deutliche Optimierung im Vergleich zur benötigten säulenchromatographischen Trennung bei vergleichbarer Ausbeute in der Syntheseroute von *M. Brüggemann* erreicht. Dieser führte die Oxidation zum TBS-analogen Ether **278** mit einer Ausbeute von 83% unter Verwendung von *Dess-Martin*-Periodinan durch.^[70]

Zusammenfassend liefert der Weg über die Kupplung des Alkins **132** mit dem Aldehyd **82** zum Alkohol **133** und die anschließende Braunstein-Oxidation zum Keton **277** als zweistufige Synthese eine Gesamtausbeute von 73%. Diese fällt deutlich höher aus als die direkte Kupplung mit dem *Weinreb*-Amid **79** zur Carbonylverbindung **277**, weshalb der um eine Stufe längere Weg für die Syntheseroute bevorzugt gewählt wurde.

2.4.3.6 Synthese des Propargylamins durch stereoselektive Reduktion

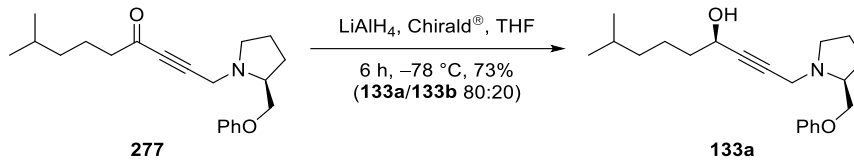
Nachfolgend wurde versucht, das Keton **277** stereoselektiv zu reduzieren, um das für die Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung benötigte Stereozentrum für die Totalsynthese von SCB-5 (**39**) bzw. VB-A (**37**) zu generieren.

Zunächst wurde eine von *S. Yamaguchi und H. S. Mosher*^[162] entwickelte Methode angewandt. Diese ermöglicht die stereoselektive Reduktion von konjugierten Enonen bzw. Alkinonen auf Basis von Lithiumaluminiumhydrid und Chiralid® (**282**). Hierzu wurde zunächst *in situ* das chirale Reduktionsmittel **283** hergestellt (Schema 72).



Schema 72: Darstellung des chiralen Reagenzes **283** aus Chiralid® (**282**) und Lithiumaluminiumhydrid.^[163]

Die Durchführung der Reduktion von Alkinon **277** erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *J. A. Marshall und A. W. Garofalo*^[164] (Schema 73). Im Gegensatz zur klassischen Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion wird lediglich das Keton reduziert, wohingegen die Dreifachbindung inert ist.



Schema 73: Stereoselektive Reduktion des Alkinons **277** mit ChiralD[®] und Lithiumaluminiumhydrid.

Die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie gestaltete sich als schwierig. Das Diastereomergemisch der Propargylalkohole **133** konnte nicht vollständig von ChiralD[®] abgetrennt werden. Aus diesem Grund wurde die Ausbeute an Alkinol **133** über das Rohprodukt und deren ¹H-NMR-Integralverhältnisse berechnet.

Das Gemisch wurde über analytische HPLC untersucht und das Diastereomerenverhältnis der Propargylalkohole **133a** und **133b** über Integration mit 80:20 bestimmt (Abbildung 19).

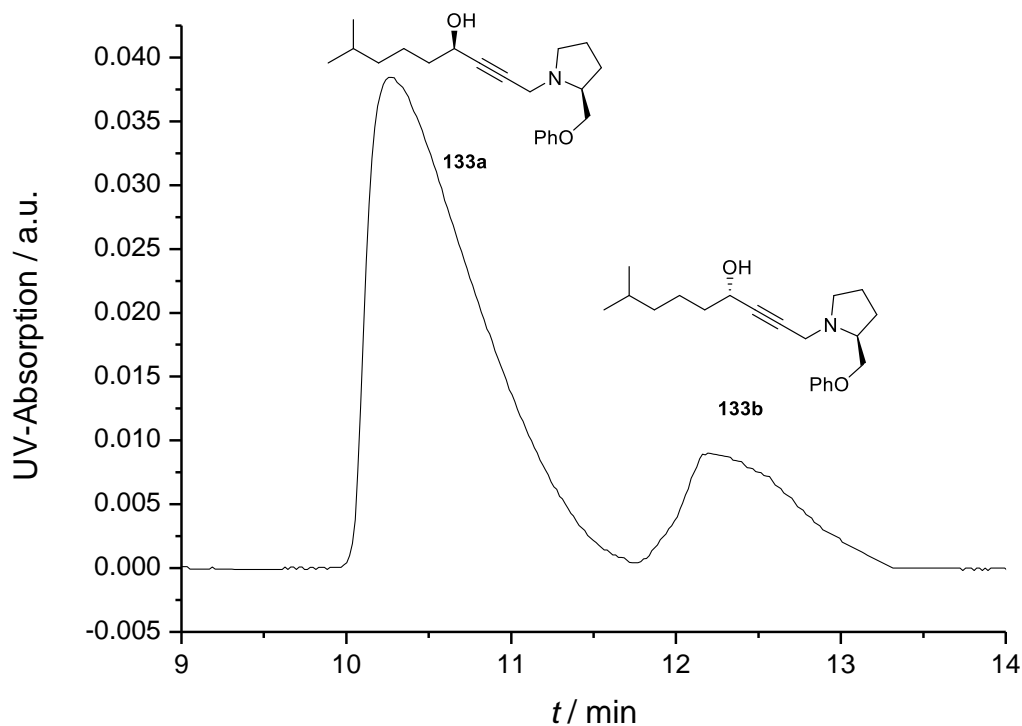


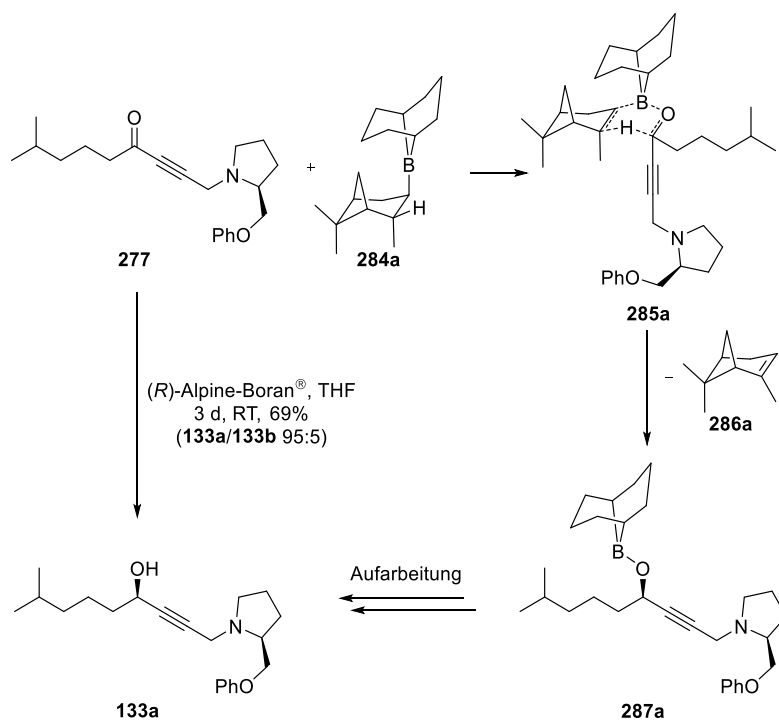
Abbildung 19: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Propargylalkohols **133** nach stereoselektiver Reduktion unter Verwendung von ChiralD[®] und Lithiumaluminiumhydrid (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 2 mL/min, 52 bar).

Schlussfolgernd konnte lediglich ein Diastereomerenüberschuss von 60%de erzielt werden. Aus diesem Grund wurde der Weg über diese Reduktion nicht weiterverfolgt und keine präparative Trennung mittels HPLC durchgeführt.

Da die vorherige stereoselektive Reduktion nur mit moderatem Diastereomerenüberschuss durchgeführt werden konnte, wurde die *Midland-Alpine-Boran*[®]-Reduktion angewendet. Es handelt sich ebenso um eine stereoselektive Reduktion von Alkynyl-Ketonen zu chiralen Propargylalkoholen.^[165,166] Das chirale Reduktionsmittel *Alpine-Boran*[®] **284a** kann durch Hydroborierung^[167] aus α -Pinen mit 9-BBN hergestellt werden und steht mit beiden Enantiomeren zur Verfügung.^[166,168]

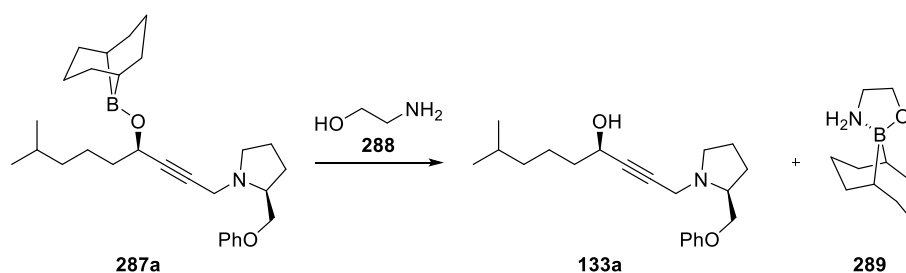
Die definierte Konfiguration des (+)- α -Pinsens **286a** sowie der hohe sterische Anspruch des 9-BBN-Rests ermöglicht die Koordination der Carbonyl-Komponente über einen hochgeordneten wannenförmigen Übergangszustand **285a** (Schema 74). Für diese stereochemische Kontrolle sind die Substratreste von großer Bedeutung. Der sterisch weniger anspruchsvolle Alkin-Rest, welcher durch die *sp*-hybridisierten Kohlenstoffatome der linearen Dreifachbindung besonders wenig Raum in der ersten und zweiten Sphäre einnimmt, steht wegen der geringeren 1,3-diaxialen Wechselwirkung zur Methyl-Gruppe des Pinen-Rests axial. Der größere, gesättigte Alkyl-Rest trägt in der α - und β -Position Protonen und ist dementsprechend äquatorial ausgerichtet. Die β -Hydrid-Übertragung findet im so gebildeten wannenförmigen Übergangszustand vom Pinen-Rest zum Carbonyl-Zentrum statt und ermöglicht effektiv den selektiven Aufbau von chiralen Propargylalkoholen.

In der vorliegenden Arbeit wurde (*R*)-*Alpine-Boran*[®] **284a** eingesetzt. Deshalb wird ausgehend von Alkynylketon **277** der (*R*)-konfigurierte Propargylalkohol **133a** als Produkt erwartet.



Schema 74: Übersicht der stereoselektiven *Midland-Alpine-Boran*[®]-Reduktion unter Verwendung des (*R*)-konfigurierten Reduktionsmittels.^[169]

Zur Aufarbeitung ausgehend von Borinat **287a** wurden zwei bekannte Methoden getestet. Zunächst erfolgte die Aufarbeitung in Anlehnung an eine Vorschrift nach *H. C. Brown*^[170] unter Verwendung von Acetaldehyd. Dessen Carbonyl-Gruppe ist im Vergleich zum eingesetzten Keton **277** besonders leicht zugänglich, weshalb der Überschuss an Alpine-Boran® schnell abreagiert. Einer der Vorteile dieser Methode ist das einfache Abtrennen des eingesetzten Acetaldehyds sowie des durch Reduktion erhaltenen Ethanolts durch Destillation unter vermindertem Druck. Der Propargylalkohol **133** kann durch Zugabe von Ethanolamin **288** besonders mild freigesetzt werden, da das Ethanolamin **288** mit 9-BBN das stabile Addukt **289** bildet und das Boran deshalb mit dem Alkohol **133a** keine koordinativen Bindungen eingehen kann (Schema 75). Das entstandene Addukt fällt aus und konnte leicht über Kieselgur (Celite® 535) abfiltriert werden. Bei dieser nicht-oxidativen Aufarbeitungsmethode mit Acetaldehyd und Ethanolamin **288** ist von besonderem Vorteil, dass auf die Zugabe von Wasserstoffperoxid verzichtet werden kann, weshalb diese als besonders mild gilt.^[170] Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der Propargylalkohol **133a** mit einer Ausbeute von 55% erhalten werden.



Schema 75: Freisetzung von Propargylalkohol **133a** unter Bildung von Addukt **289**.^[170]

Bei der zweiten durchgeführten Aufarbeitungsmethode wurde im Vergleich hierzu in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. M. Midland* und *R. S. Graham*^[166] mit Natriumhydroxid-Lösung und Wasserstoffperoxid versetzt. Die Lösung wurde auf 40 °C erhitzt und anschließend extrahiert, um den Alkohol unter Abspaltung des Borats frei zu setzen. Nachteil dieser Methode ist die Bildung von Isopinocampheol aus Alpine-Boran® **284a**, welche die Aufreinigung erschwert.^[170] Nach aufwändiger säulenchromatographischer Aufreinigung konnte der Propargylalkohol **133a** mit einer Ausbeute von 69% erhalten werden.

Daraufhin folgte die Untersuchung der Zusammensetzung des Diastereomergemischs der Propargylalkohole **133** über analytische HPLC (Abbildung 20).

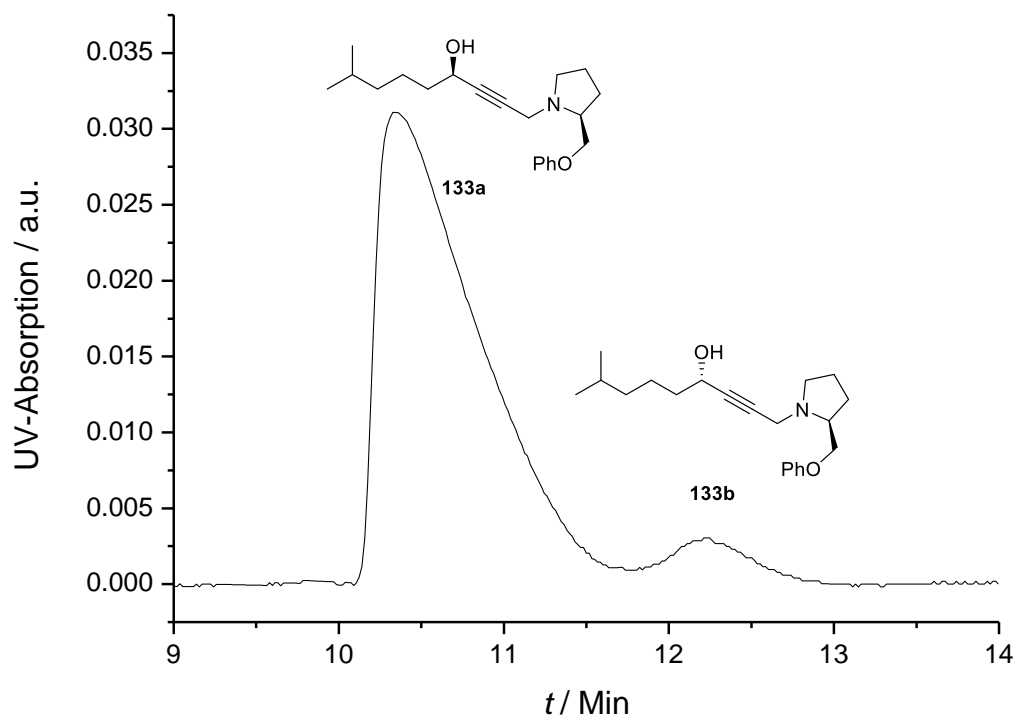


Abbildung 20: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Propargylalkohols **133** nach der *Midland-Alpine-Boran*[®]-Reduktion (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 2 mL/min, 52 bar).

Es folgte die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses über zwei Methoden. Zunächst wurden die Flächen der Peaks aus Abbildung 20 direkt integriert und ein Diastereomerenverhältnis von 93:7 für **133a** und **133b** bestimmt. Da keine Grundlinientrennung erzielt werden konnte, ist diese Methode jedoch fehleranfällig. Durch Tailing des (*R*)-konfigurierten Alkohols des ersten Peaks resultiert eine Überlagerung im zweiten Peak, weshalb dessen Integral möglicherweise fehlerhaft zu hoch bestimmt wird. Aus diesem Grund wurde das Diastereomerenverhältnis nach der präparativen HPLC-Trennung erneut bestimmt.

Ein Großteil des (*R*)-konfigurierten Alkohols **133a** wurde abgetrennt und rein isoliert (56.9 mg, 0.173 mmol). Zusätzlich wurde ein geringer Anteil als Mischfraktion des Diastereomerenpaares erhalten (5.5 mg, 17 μ mol). Das Verhältnis der Mischfraktion wurde erneut mittels Integration des neu aufgenommenen analytischen HPLC-Spektrums berechnet. Da die Mischfraktion im Vergleich zur ebenso hinzugezogenen Reinfraction deutlich kleiner ausfällt, ist der Fehler durch Überlagerung im analytischen HPLC-Spektrum geringer gewichtet. Es konnte folglich eine rechnerische Gesamtausbeute von 59.0 mg (0.179 mmol, 65%) für den (*R*)-Alkohol **133a** und 3.4 mg (10 μ mol, 4%) für den (*S*)-Alkohol **133b** bestimmt werden. Dies entspricht einem Diastereomerenverhältnis von 95:5.

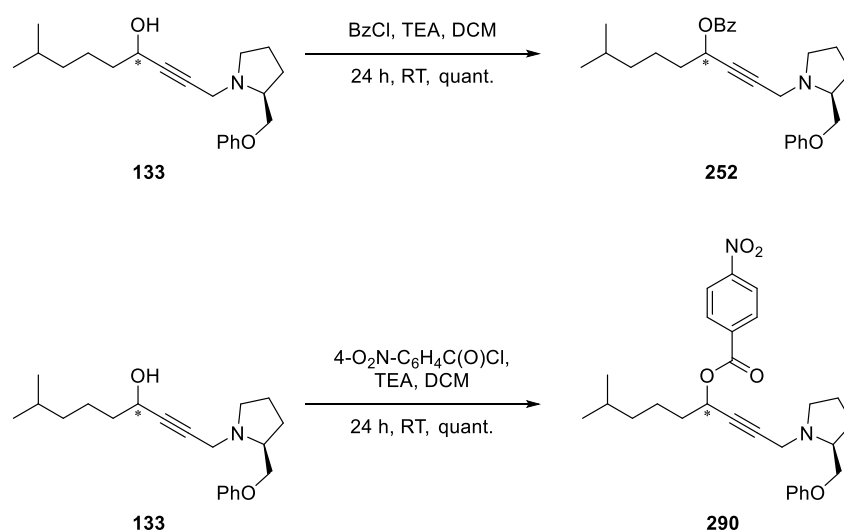
Hierbei handelt es sich um ein nahezu übereinstimmendes Ergebnis im Vergleich zur direkten Integrationsmethode des Diastereomerenmischs, wobei zweite Messmethode als aussagekräftiger angenommen wurde.

Zusammenfassend konnte die stereoselektive *Midland-Alpine-Boran*[®]-Reduktion erfolgreich durchgeführt und ein Diastereomerenverhältnis der Alkohole **133a/133b** von 95:5 erzielt werden. Für vollständig diastereomerenreine Allylalkohole **133** erfolgte die im folgenden Abschnitt entwickelte Methode zur HPLC-Trennung.

2.4.3.7 Präparative Trennung der Diastereomere

In diesem Abschnitt steht die vollständige präparative Trennung der diastereomeren Propargylalkohole **133a** und **133b** im Vordergrund, da diese in separaten Routen zu den Butanolid-Stereoisomeren umgesetzt werden müssen. Bereits in der Masterarbeit^[23] stellte sich deren HPLC-Trennung als problematisch heraus, da selbst in kleinem Maßstab Nachtrennungen aufgrund der jeweils entstandenen Mischfraktionen nötig waren. Für diese Arbeit war es somit von essenziellem Interesse, die Trennung der Diastereomere **133a** und **133b** zu optimieren, sowie den hohen Aufwand insbesondere bei Ansatzgrößen im Gramm-Maßstab zu minimieren.

Im Verlauf der Arbeit wurde versucht, das Trennverhalten durch Derivatisierung zu verbessern und eine praktikable Trennmethode zu entwickeln. Hierzu wurde zunächst die Hydroxy-Gruppe der Alkohole **133** mit quantitativer Ausbeute in die entsprechenden Benzoate überführt (Schema 76).



Schema 76: Übersicht zur Herstellung der Benzoate **252** und **290**.

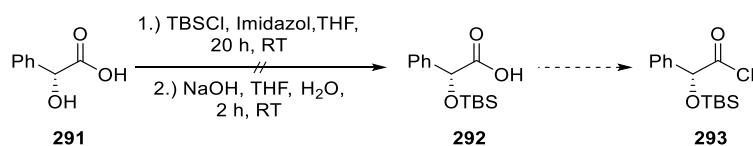
Die Diastereomere der Benzoate **252** bzw. **290** konnten jedoch mittels HPLC jeweils nicht voneinander getrennt werden. Eine Kristallisation aus Petrolether/Essigsäureethylester, Acetonitril bzw. *iso*-Propanol für eine mögliche Trennung scheiterte ebenso.

Das Diastereomerenverhältnis konnte durch Integration der ^{13}C -NMR-Spektren, die hierfür zusätzlich im Inverse Gated Modus aufgenommen wurden, mit 57:43 für **252** bzw. mit 55:45 für **290** bestimmt werden. Da jeweils quantitative Ausbeute erzielt wurde und somit die Edukte **133** vollständig in die Ester **252** bzw. **290** überführt wurden, kann das Integralverhältnis auf das Diastereomerenverhältnis der Alkohole **133** direkt übertragen werden. Bei welchen der beiden Komponenten es sich um das (*R*)- bzw. (*S*)-Diastereomer handelt, konnte an dieser Stelle jedoch noch nicht aufgeklärt werden.

Durch das berechnete Integralverhältnis konnte somit gezeigt werden, dass die Addition des lithiierten Alkins **272** an den Aldehyd **82** nahezu ohne Diastereoselektivität abläuft. Durch die freie Drehbarkeit um die lineare Dreifachbindung und den großen Abstand zwischen dem Stereozentrum des Auxiliars sowie dem endständigen Alkin-Zentrum resultiert lediglich eine vernachlässigbar kleine dirigierende Wirkung.

Nachfolgend wurde der Einfluss eines weiteren Stereozentrums in räumlicher Nähe zum zu trennenden Chiralitätszentrum auf die Trennwirkung untersucht. Der deutlich kürzere Bindungsabstand im Vergleich zum Stereozentrum am Auxiliar kann durch Veresterung mit einer in α -Position chiralen Carbonsäure bzw. deren Säurechlorid-Derivat erreicht werden.

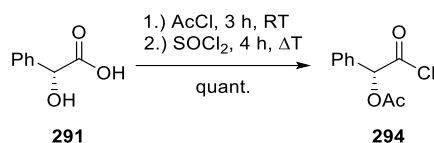
Hierzu wurde (*R*)-Mandelsäure **291** als vielversprechender Substrat-Baustein in Betracht gezogen. Vor der Veresterung musste dessen Hydroxy-Gruppe geschützt werden. Dies wurde nach Vorschriften von *E. J. Rastelli* und *M. Colthard*^[150] bzw. von *R. Riguera et al.*^[151] mit TBSCl und Imidazol durchgeführt (Schema 77). Da der Silylether **292** jedoch nicht mit ausreichender Reinheit isoliert werden konnte und eine säulenchromatographische Trennung auf Grund des diffusen Laufverhaltens scheiterte, wurde dieser mögliche Weg verworfen.



Schema 77: Untersuchte Silylierung von Mandelsäure **291**.

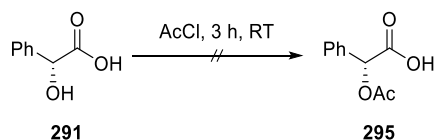
Stattdessen erfolgte die Untersuchung der Reinigung von Acetyl-geschützter Mandelsäure **294**. Nach einer Vorschrift von *S. Kaskel et al.*^[152] wurde die (*R*)-Mandelsäure **291** mit Acetylchlorid verestert und nach Abdestillation des Acetylchlorid-Überschusses *in situ* mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **294** in quantitativer Ausbeute über zwei Stufen

überführt (Schema 78). Das Produkt **294** konnte ohne weitere Aufreinigung NMR-rein isoliert werden.



Schema 78: Herstellung von Mandelsäurechlorid **294**.

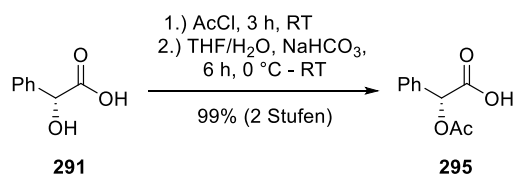
Zusätzlich wurde für eine mögliche *Steglich*-Veresterung^[148] versucht die Carbonsäure **295** zu erhalten. Bei dieser handelt es sich um die bisher nicht isolierte Zwischenstufe der zweiseitigen Synthese zum Säurechlorid **294**. Die Mandelsäure **291** wurde analog mit Acetylchlorid umgesetzt. Im Anschluss wurde versucht die Acetyl-geschützte Mandelsäure **295** durch Abdestillation des Reagenzes zu isolieren (Schema 79).



Schema 79: Gescheiterte Herstellung der Acetyl-geschützten Mandelsäure **295**.

Es konnte jedoch kein einheitliches Produkt erhalten werden. Der mehrfach auftretende Signalsatz in der NMR-Spektroskopie kann durch die vermutete Bildung von Anhydriden, z. B. mit Essigsäure, erklärt werden. S. *Kaske et al.*^[152] isolierten bisher nicht die Carbonsäure **295**, sondern setzten diese für die weitere Synthese direkt mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **294** um. Unter diesen Bedingungen können sowohl Carbonsäuren als auch Anhydride vollständig in die entsprechenden Säurechloride überführt werden, wodurch ausschließlich einheitliches Produkt nach dem zweiten Schritt (Schema 78) erhalten wurde.

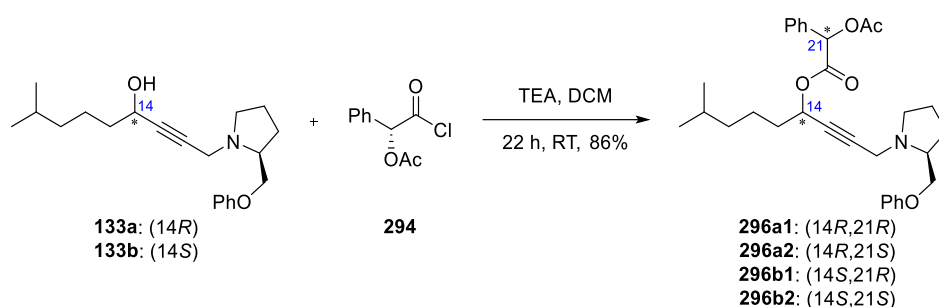
Da die Carbonsäure **295** unter Verwendung von Acetylchlorid zunächst nicht einheitlich hergestellt werden konnte, wurden die im Rohprodukt vermuteten Anhydride hydrolysiert. Hierzu wurde das Rohprodukt unter milden Bedingungen in Tetrahydrofuran und Wasser verseift, wobei der freigesetzte Chlorwasserstoff durch Verwendung von Natriumhydrogencarbonat abgefangen wurde (Schema 80).



Schema 80: Herstellung der Carbonsäure **295** durch zusätzliche Hydrolyse.

Nachfolgend wurde über Polarimetrie auf Enantiomerenreinheit geprüft. Da kein Literaturwert in DCM zur Verfügung stand, wurde die Messung des Drehwerts zusätzlich in Chloroform durchgeführt. Der bestimmte Drehwert ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -154.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.00$ g/100 mL) stimmt mit dem Literaturwert ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -154^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.01$ g/100 mL)^[153] überein. Die Carbonsäure **295** konnte somit über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 99% ausgehend von der Mandelsäure **291** erhalten werden.

Im Anschluss wurde die Veresterung des Diastereomerengemischs der Propargylalkohole **133** mit dem Säurechlorid **294** analog den Reaktionsbedingungen, welche die Benzoate **252** und **290** ergaben, unter Einwirkung von Triethylamin durchgeführt (Schema 81).



Schema 81: Herstellung von vier Mandelsäureester-Diastereomeren unter Verwendung von Mandelsäurechlorid aus dem Diastereomerengemisch von **133a** und **133b**.

Im ^1H -Roh-NMR-Spektrum konnte ein vierfacher Signalsatz des Produktgemischs erkannt werden. Es wurden mittels analytischer HPLC drei Peaks mit einem Integralverhältnis von 33:40:27 detektiert (Abbildung 21). Die Bezeichnung der Peaks erfolgt nach aufsteigender Retentionszeit.

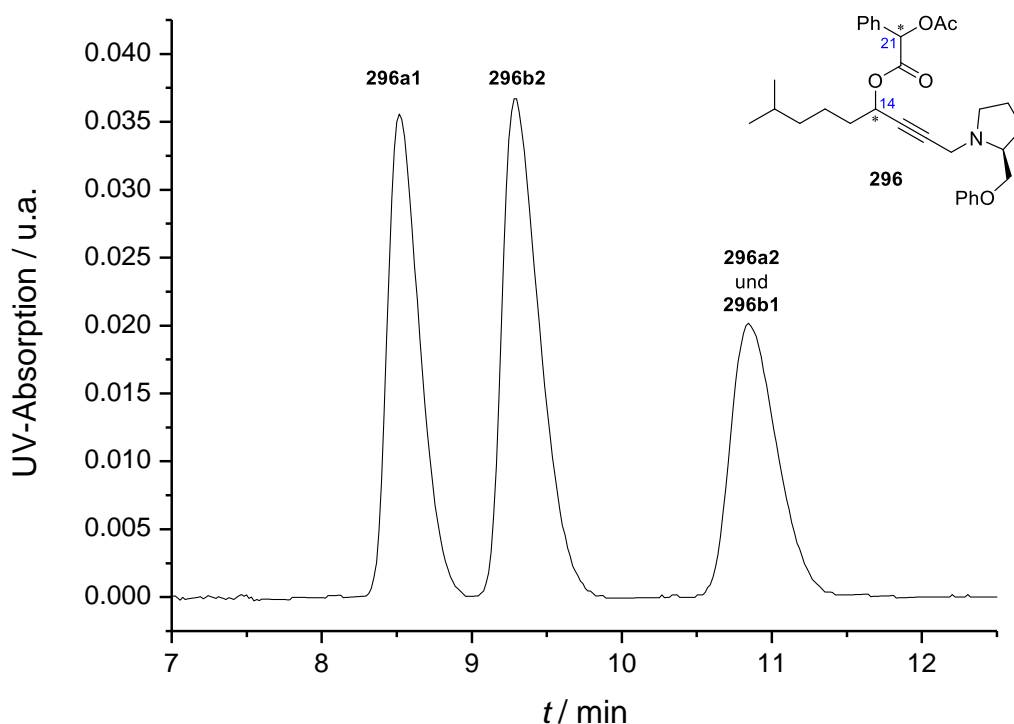
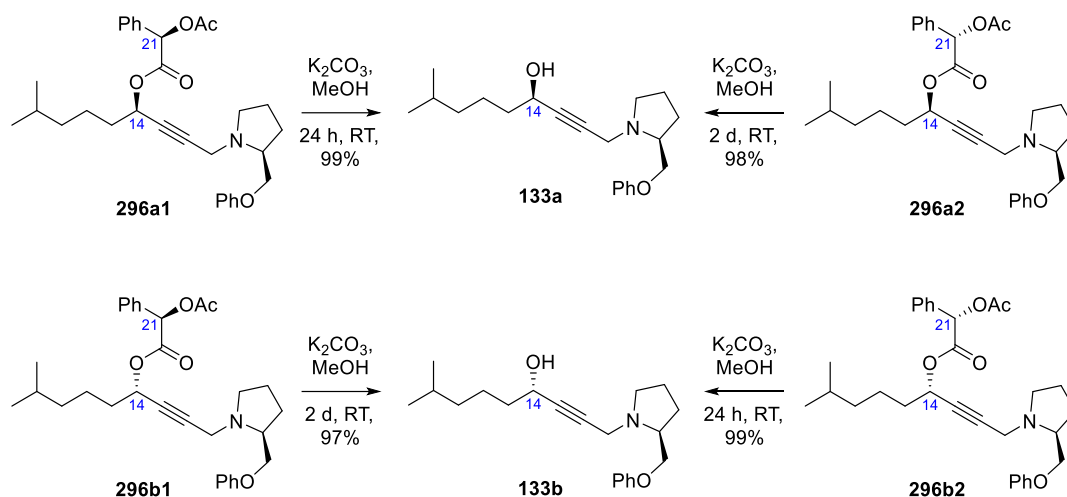


Abbildung 21: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Mandelsäureester-Gemischs **296** nach der Veresterung mit Mandelsäurechlorid **294** (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).

Durch präparative HPLC-Trennung wurde zunächst jeweils eine Substanz für Fraktion 1 und Fraktion 2 isoliert. Zusätzlich konnten für Fraktion 3 zwei weitere Substanzen nachgewiesen werden, welche über chirale HPLC in kleinem Maßstab für analytische Zwecke in die Fraktionen 3a und 3b aufgetrennt wurden. Mittels NMR-Spektroskopie konnte für alle vier Substanzen die identische Konstitution der Mandelsäureester **296** mit zunächst unbekannter Konfiguration bestimmt werden. Da bei der durchgeführten Umsetzung jedoch vier Diastereomere statt der erwarteten zwei Mandelsäureester **296a1** und **296b1** erhalten wurden, muss von einer unerwünschten Epimerisierung ausgegangen werden.

Nach Aufklärung der Konstitution über NMR-Spektroskopie wurde versucht die zunächst jeweils unbekannt Konfigurationen der vier Diastereomere zu bestimmen. Hierzu wurden die voneinander getrennten Mandelsäureester **296** durch Umesterung unter *Zemplén*-Bedingungen^[124,125] in Anlehnung an eine Vorschrift von *J.-M. Galano et al.*^[154] mit Kaliumcarbonat und Methanol in die bereits charakterisierten Alkohole **133a** und **133b** gespalten. Durch Verwendung von nicht getrocknetem Methanol resultierten als Nebenprodukte Mandelsäure sowie Essigsäure, die durch Waschen in die wässrige Phase entfernt wurden (Schema 82).



Schema 82: Übersicht der *Zemplén*-Umesterung^[124,125] von Mandelsäureestern mit zunächst unbekannter Konfiguration zur Aufklärung des Chiralitätszentrums in Propargylposition (C-14).

Die Alkohole **133a** und **133b** konnten über bereits bekannte HPLC-Daten zugeordnet und deren Stereoinformation auf das Chiralitätszentrum in Propargylposition (C-14) der Mandelsäureester übertragen werden (Tabelle 7). Die Zuordnung der Konfiguration in C-21-Position erfolgt erst im nachfolgenden Abschnitt, wurde jedoch zur besseren Darstellung bereits angegeben und in den Schemata eingezeichnet.

Tabelle 7: Übersicht der HPLC-Fractionen der Mandelsäureester und Zuordnung der Konfiguration in (C-14)-Position

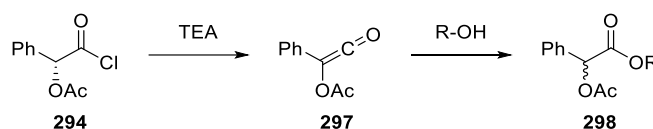
Fraktion	Bezeichnung der Ester	Konfiguration der Ester	Bezeichnung des Alkohols	Konfiguration der Alkohole
1	296a1	(14 <i>R</i> ,21 <i>R</i>)	133a	(14 <i>R</i>)
2	296b2	(14 <i>S</i> ,21 <i>S</i>)	133b	(14 <i>S</i>)
3a	296a2	(14 <i>R</i> ,21 <i>S</i>)	133a	(14 <i>R</i>)
3b	296b1	(14 <i>S</i> ,21 <i>R</i>)	133b	(14 <i>S</i>)

Es konnte festgestellt werden, dass die Mandelsäureester **296a1** sowie **296a2** aus dem (*R*)-konfigurierten Alkohol **133a** hervorgehen, wohingegen **296b1** und **296b2** in Propargylposition (*S*)-konfiguriert sind. Nach der Trennung kann somit der Ester **296a1** aus Fraktion 1 gespalten und der daraus enthaltene Alkohol **133a** mit (14*R*)-Konfiguration in der geplanten Route weiter umgesetzt werden.

Das (14*S*)-Diastereomer **296b2** wurde als Fraktion 2 isoliert. Fraktion 3 konnte lediglich in analytischen Mengen mittels erneuter HPLC über eine chirale Säule in die Fraktionen 3a und 3b getrennt werden. Es handelt sich somit bei Fraktion 3 um ein Gemisch der (14*R*)- und

(14S)-Diastereomere **296a2** und **296b1**. Diese konnten im größeren präparativen Maßstab nicht voneinander getrennt werden, weshalb im weiteren Verlauf der Synthese versucht werden sollte, die Veresterung der resultierenden Alkohole **133a** und **133b** ohne Auftreten einer Epimerisierung für eine nachfolgende Trennung erneut durchzuführen.

Anschließend wurde die beobachtete Epimerisierung des Säurechlorids **294** zu Ester **298** näher untersucht, um diese für folgende Reaktionen umgehen zu können. Grundsätzlich kann die Verwendung von Säurechloriden mit Triethylamin durch Eliminierung von Chlorwasserstoff zu Ketenen **297** führen. Dies ist insbesondere bei Chiralitätszentren in α -Position zum Carbonyl-Zentrum problematisch, da eine Racemisierung resultiert. Im vorliegenden Fall ist dieser Effekt besonders gravierend, da das entstehende Carbanion, welches durch Eliminierung zur Ketenbildung führt, durch Mesomerie über die Phenyl- sowie die Säurechlorid-Gruppe stabilisiert ist (Schema 83). Die Addition eines Alkohols in Carbonyl-Position führt zur Racemisierung der durch die ursprüngliche Mandelsäure eingebrachte Stereoinformation.

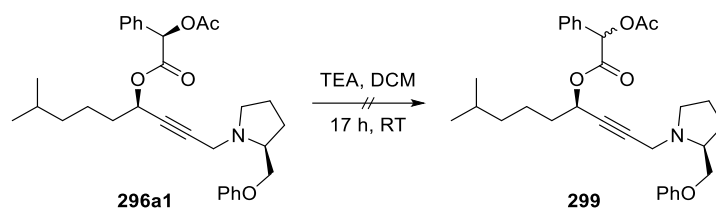


Schema 83: Verlust der Stereoinformation des Mandelsäurechlorids **294** unter Einfluss von Triethylamin.

Das Auftreten von vier Diastereomeren bei der durchgeführten Veresterung lässt sich dadurch erklären, dass die vorliegende Reaktionssequenz vermutlich auch über das Keten abgelaufen ist.

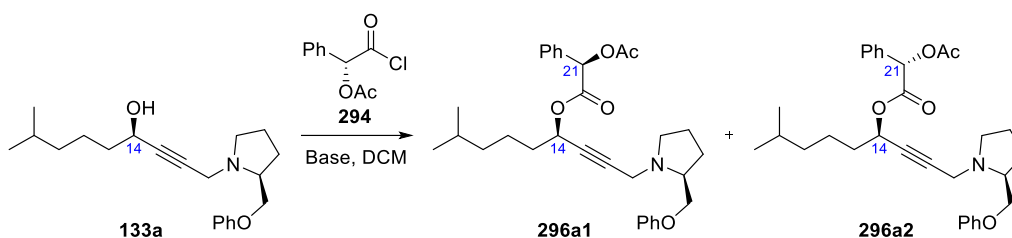
Im Vergleich hierzu trat eine Verdopplung der Produktanzahl bei der bereits durchgeführten Veresterung zu den Benzoaten **252** und **290** nicht auf, da diese durch das sp^2 -System planar aufgebaut sind und keine zusätzliche Stereoinformation einbringen.

Um auszuschließen, dass die Epimerisierung der Mandelsäureester **296** unter den vorliegenden basischen Bedingungen erst nach der Veresterung aufgetreten ist, wurde exemplarisch der diastereomerenreine Ester **296a1** unter identischen Bedingungen für 17 Stunden gerührt (Schema 84). Daraufhin konnte über NMR-Spektroskopie sowie analytische HPLC belegt werden, dass keine Epimerisierung zu Ester **299** aufgetreten ist. Der eingesetzte Mandelsäureester **296a1** ist somit nicht epimerisierungsgefährdet und der zuvor festgestellte Chiralitätsverlust muss vor der Veresterung, vermutlich über das Keten, stattgefunden haben.



Schema 84: Untersuchung eines möglichen Chiralitätsverlusts unter basischen Bedingungen.

Im folgenden Abschnitt wurden die basischen Bedingungen variiert, um deren Einfluss auf die Keten-Bildung zu analysieren (Schema 85).



Schema 85: Veresterung des (*R*)-konfigurierten Alkohols **133a** mit Mandelsäurechlorid **294** unter Variation der zugegebenen Basen.

Hierzu wurde der diastereomerenreine Alkohol **133a** mit dem Mandelsäurechlorid **294** umgesetzt und das Diastereomerenverhältnis der resultierenden Mandelsäureester **296a1** und **296a2** über deren $^1\text{H-NMR}$ -Integrale bestimmt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einfluss der Base auf das Diastereomerenverhältnis von **296a1** und **296a2** durch Epimerisierung der Benzyl-Position ausgehend von Propargylalkohol **133a**

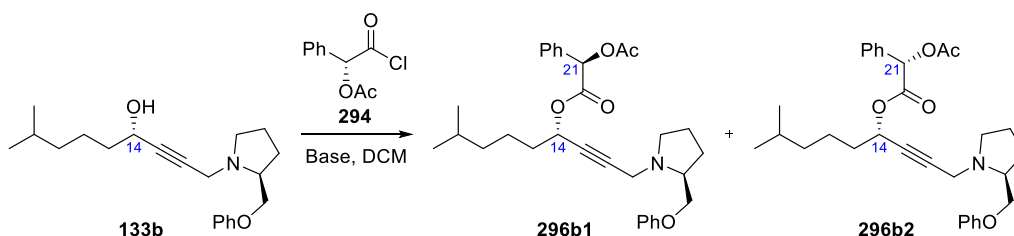
Ansatz	Basenzugabe	296a1/296a2
a	TEA	78:22
b	Pyridin	81:19
c	Keine	88:12

Zunächst wurde Triethylamin analog zu den bisherigen Veresterungen (vgl. Schema 81) eingesetzt und ein Diastereomerenverhältnis für **296a1/296a2** von 78:22 bestimmt (Ansatz a). Unter Verwendung von Pyridin als Base wurde lediglich eine geringfügige Änderung des Diastereomerenverhältnisses nachgewiesen (Ansatz b). Selbst ohne Zugabe einer Base (Ansatz c) konnte weiterhin Epimerisierung beobachtet werden. Problematisch ist diesbezüglich das Substrat selbst, welches ein Auxiliar auf Prolin-Basis trägt. Dieses Amin kann ebenso die Keten-Bildung einleiten, weshalb eine Epimerisierung ohne Basenzugabe möglich ist. Durch den hohen sterischen Anspruch im Vergleich zu Triethylamin ist der

geringere Epimerisierungsgrad mit einem resultierenden Diastereomerenverhältnis von 88:12 zu erklären.

An dieser Stelle wurde die Vermutung aufgestellt, dass der Überschusskomponente **296a1** bezüglich der drei Ansätze a, b und c (Tabelle 8) die (*R*)-Konfiguration des ursprünglich eingesetzten Mandelsäurechlorids in C-21-Position zugeordnet werden kann. Entsprechend müsste die Unterschusskomponente **296a2** durch Epimerisierung entstanden sein, weshalb diese als (21*S*)-konfiguriert angenommen wird.

Nachfolgend wurde die Messreihe analog mit dem (*S*)-konfigurierten Alkohol **133b** durchgeführt, um die resultierenden Mandelsäureester über deren mittels ¹H-NMR-Integralen bestimmten Epimerisierungsgrad zuzuordnen (Schema 86 und Tabelle 9).



Schema 86: Veresterung des (*S*)-konfigurierten Alkohols **133b** mit Mandelsäurechlorid **294** unter Variation der zugegebenen Basen.

Tabelle 9: Einfluss der Base auf das Diastereomerenverhältnis von **296b1** und **296b2** durch Epimerisierung der Benzyl-Position ausgehend von Propargylalkohol **133b**

Ansatz	Basenzugabe	296b1/296b2
d	TEA	28:72
e	Pyridin	82:18
f	Keine	89:11

Das Diastereomerenverhältnis der Ester **296b1/296b2** konnte bei Zugabe von Triethylamin mit 28:72 bestimmt werden (Ansatz d). Der durch Epimerisierung in C-21-Position entstandene Ester **296b2** liegt somit im Überschuss vor, wohingegen durch Umsetzen des (*R*)-konfigurierten Alkohols **133a** der durch Epimerisierung in C-21-Position entstandene Ester **296a2** als Unterschusskomponente bestimmt wurde (vgl. Tabelle 8). Der Epimerisierungsgrad steigt somit bei Veresterung des (*S*)-konfigurierten Alkohols **133b** unter Zugabe von Triethylamin drastisch an. Unter Verwendung von Pyridin kann die Epimerisierung in C-21-Position stark eingeschränkt werden (Tabelle 9, Ansatz e). Ohne Zugabe einer Base (Ansatz f) ist der Epimerisierungsgrad am geringsten. Die Ergebnisse für die Ansätze e und f

aus Tabelle 9 sind mit den Ansätzen b und c aus Tabelle 8 vergleichbar. Der Überschusskomponente **296b1** ohne Basenzugabe (Ansatz f) wird analog zum vorherigen Abschnitt die (*R*)-Konfiguration der Mandelsäure **291** zugeordnet. Entsprechend folgt für die Unterschusskomponente **296b2** ohne Basenzugabe (Ansatz f) die (2*S*)-Konfiguration durch Epimerisierung.

Folglich handelt es sich beim ersten Peak des analytischen HPLC-Spektrums (Abbildung 21) um Ester **296a1** mit (14*R*,21*R*)-Konfiguration, der ohne Epimerisierung auftritt. Der zweite Peak resultiert aus dem Ester **296b2** mit (14*S*,21*S*)-Konfiguration, welcher durch starke Epimerisierung hervorgeht. Aus diesen Daten lässt sich das Integralverhältnis von 33:40 für die Diastereomere **296a1** und **296b2** erklären, wohingegen das Integral für **296a2** mit (14*R*,21*S*)- und **296b1** mit (14*S*,21*R*)-Konfiguration in Summe geringer ausfällt (Abbildung 22).

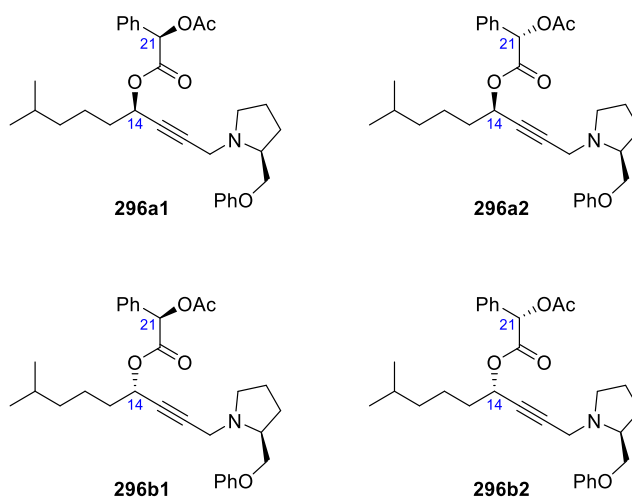
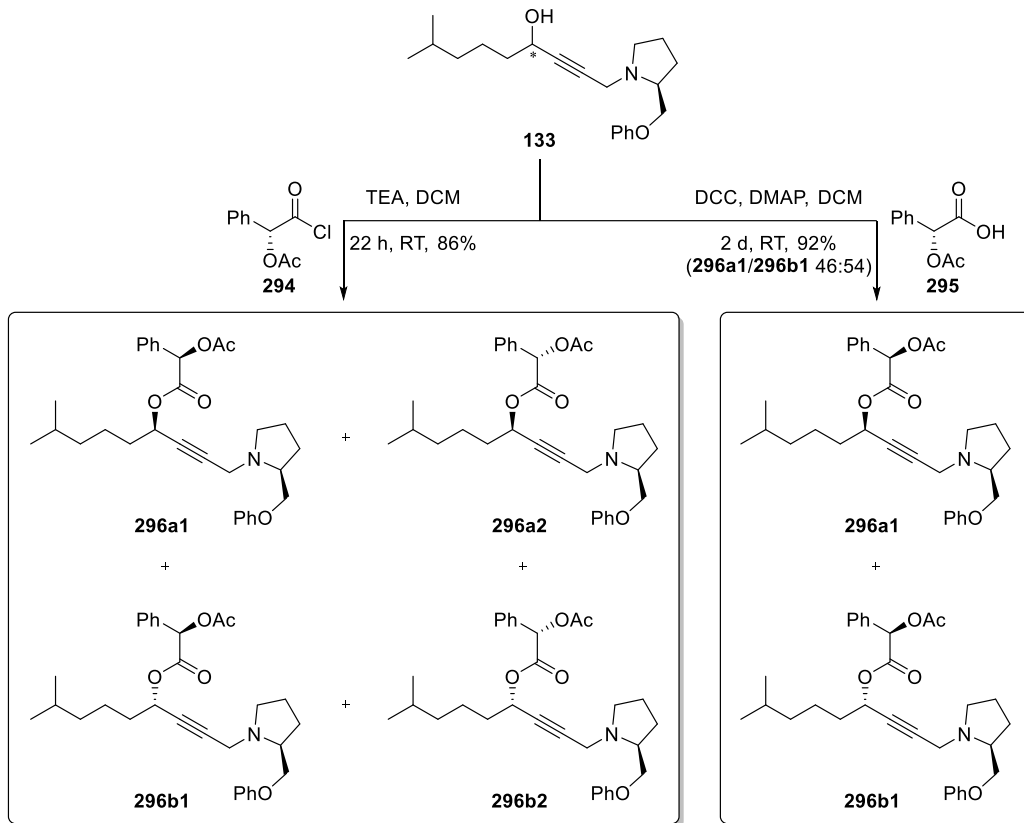


Abbildung 22: Übersicht der erhaltenen Mandelsäureester durch Veresterung unter Verwendung des Säurechlorids **294**.

Da die Veresterung auf Stufe des Säurechlorids **294** nicht ohne Epimerisierung des Mandelsäuresegments durchgeführt werden konnte, wurde nachfolgend versucht die entsprechende Carbonsäure **295** mit den Propargylalkoholen **133** unter *Steglich*-Bedingungen^[148] in Anlehnung an eine Vorschrift von *U. Koert et al.*^[155] zu verestern. Über diese milde Methode kann auf die Verwendung des Säurechlorids **294** verzichtet werden, wodurch die Bildung von Ketenen zurückgedrängt werden sollte.

Zur besseren Vergleichbarkeit beider Methoden wurde in der nachfolgenden Darstellung sowohl die Veresterung mit dem Säurechlorid (links), sowie die *Steglich*-Veresterung^[148] (rechts) mit deren jeweils resultierenden Mandelsäureestern **296** angegeben (Schema 87).



Schema 87: Übersicht zur Herstellung von vier Mandelsäureester-Diastereomeren unter Verwendung von Mandelsäurechlorid (links) bzw. zwei Mandelsäureester-Diastereomeren durch *Steglich*-Veresterung^[148] (rechts).

Aus dem Diastereomeregemisch der Propargylalkohole **133** resultierte über die *Steglich*-Veresterung^[148] lediglich ein doppelter Signalsatz im NMR-Spektrum. Ebenso konnten zwei Peaks über analytische HPLC identifiziert werden (Abbildung 23).

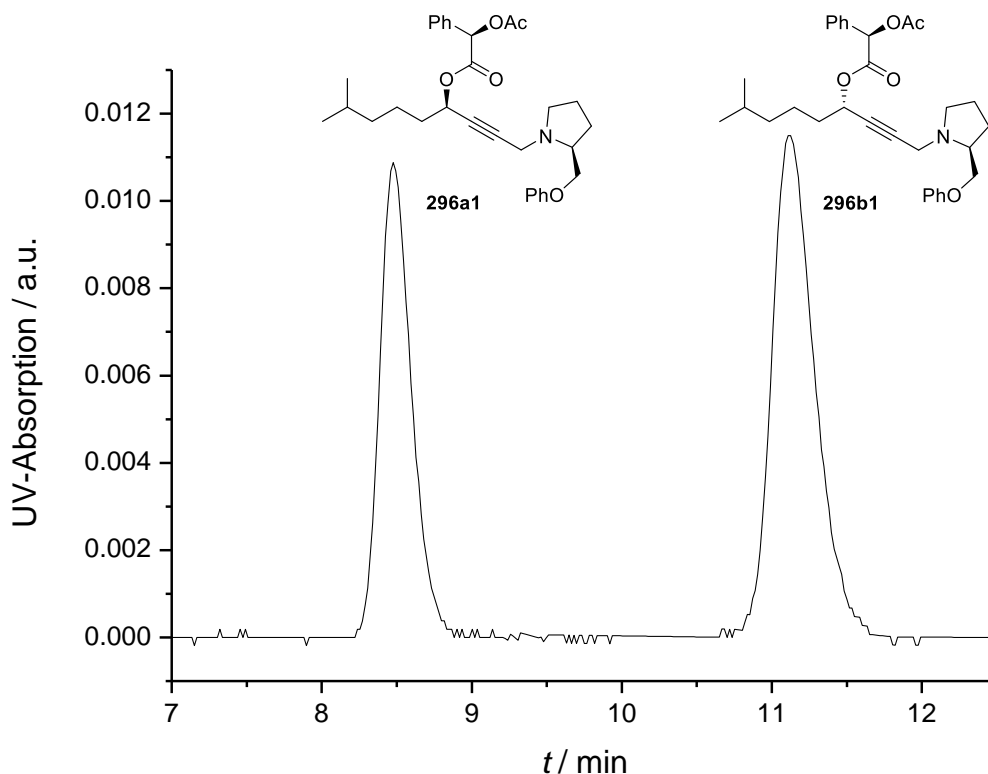


Abbildung 23: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Mandelsäureester-Gemischs **296a1** und **296b1** nach der Veresterung mit Mandelsäure **295** (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).

Die entwickelte Methode ermöglichte die vollständige HPLC-Trennung der Mandelsäureester **296a1** und **296b1** in großem Maßstab. So konnten 10.9 g des Diastereomergemischs innerhalb von einem Arbeitstag präparativ getrennt werden. Dies verdeutlicht die ausgezeichnete Anwendbarkeit des erarbeiteten Verfahrens. Weiterhin konnte durch den großen Unterschied der Retentionszeiten auf die Zugabe des Modifikator Triethylamin verzichtet werden, weshalb das anschließende Isolieren erleichtert wurde.

Die Qualitätskontrolle der präparativen HPLC-Trennung erfolgte über NMR-Spektroskopie sowie über analytische HPLC für **296a1** (Fraktion 1: Abbildung 24) und **296b1** (Fraktion 2: Abbildung 25).

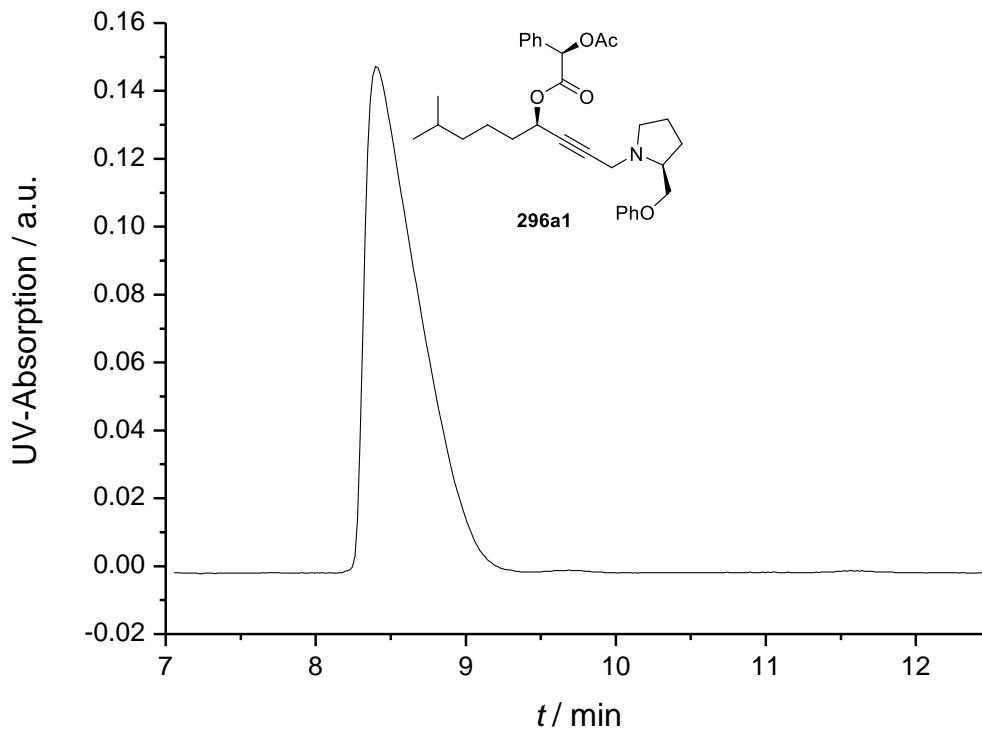


Abbildung 24: Qualitätskontrolle von **296a1** nach präparativer HPLC-Trennung durch analytische HPLC (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).

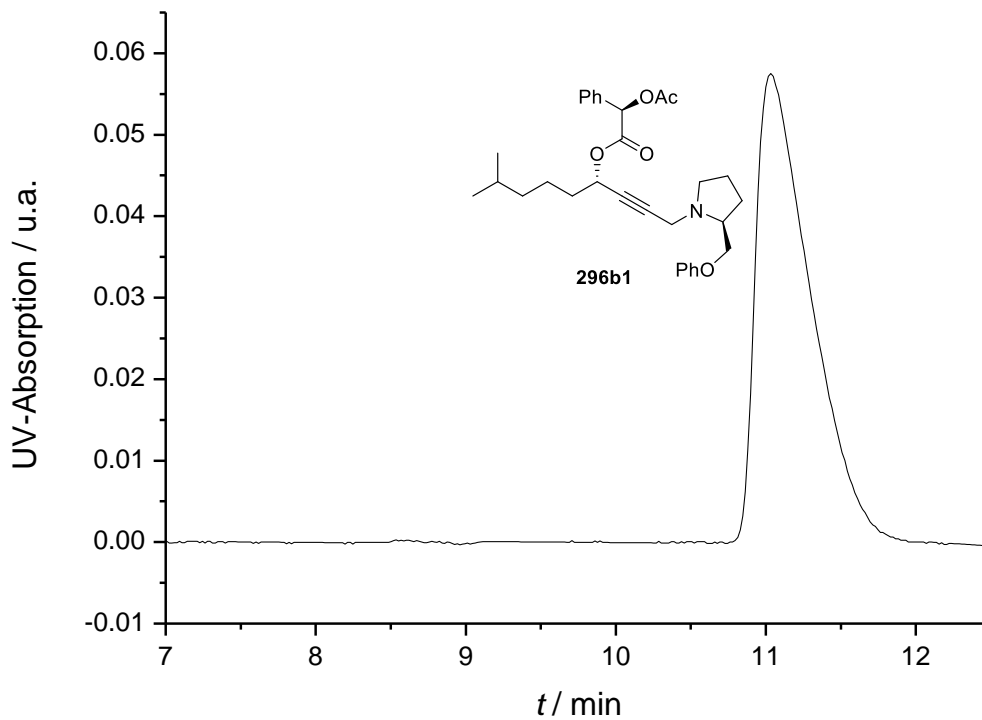
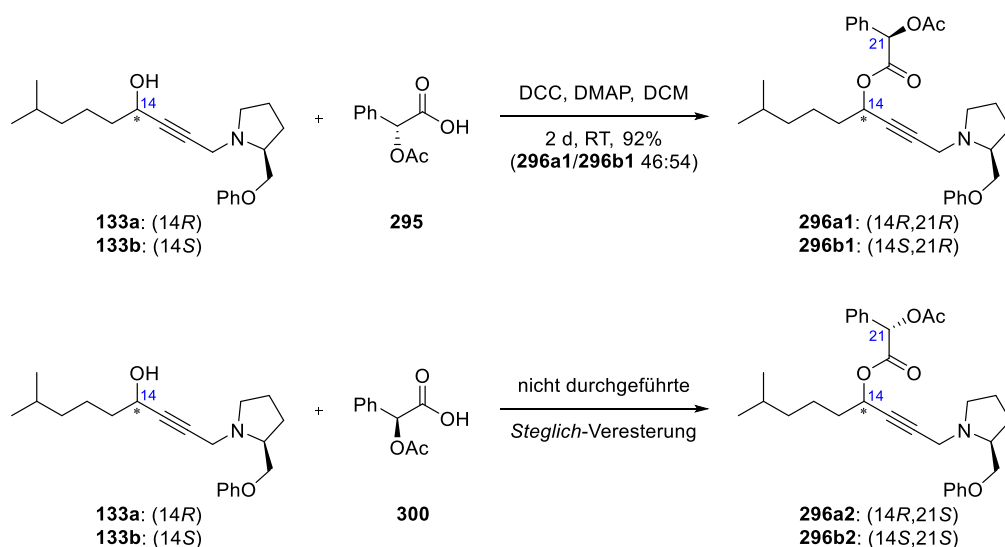


Abbildung 25: Qualitätskontrolle von **296b1** nach präparativer HPLC-Trennung durch analytische HPLC (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).

Da aus dem Diastereomengemisch der Propargylalkohole **133a** und **133b** durch die milde *Steglich*-Veresterung^[148] lediglich zwei Mandelsäureester erhalten wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die Epimerisierung erfolgreich unterbunden wurde. Die Stereoinformation in C-21-Position entspricht deshalb der Konfiguration der ursprünglich eingesetzten (*R*)-Mandelsäure **291**.

Dies deckt sich mit den Vermutungen des vorherigen Abschnitts. Dort wurden die ohne Zugabe einer zusätzlichen Aminbase im Überschuss erzielten Produkte, also mit geringerem Epimerisierungsgrad, (Ansätze c und f) bereits den Mandelsäureestern **296a1** und **296b1** zugeordnet (vgl. Abbildung 22). Durch übereinstimmende HPLC- und NMR-spektroskopische Daten kann die zum damaligen Zeitpunkt geäußerte Vermutung an dieser Stelle bestätigt werden.

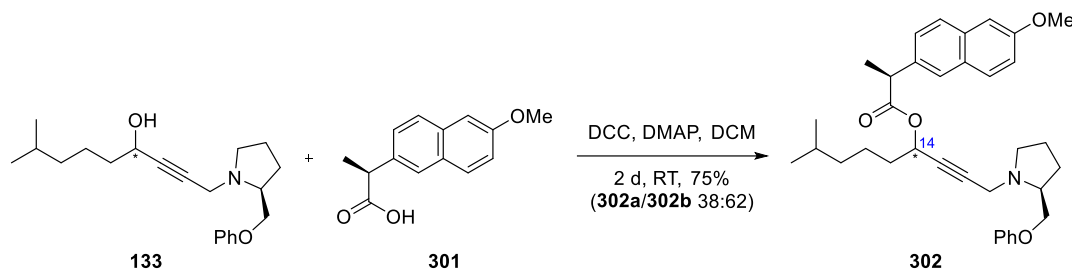
Durch Vergleich der HPLC-Daten der Ester **296a1** (Tabelle 7, Fraktion 1) und **296b1** (Fraktion 3b) im Vergleich zum Diastereomerenpaar **296b2** (Fraktion 2) und **296a2** (Fraktion 3a) kann weiterhin festgestellt werden, dass die bessere HPLC-Trennung der *Steglich*-Produkte^[148] ausgehend von der eingesetzten (*R*)-konfigurierten Mandelsäure **291** ermöglicht wird. Bei den Estern **296a2** und **296b2** handelt es sich bei der durchgeführten Synthese um die Epimere der ursprünglich eingesetzten (*R*)-Mandelsäure. Diese Diastereomere würden selektiv durch direkte Veresterung des (*S*)-Mandelsäurederivats ohne Epimerisierung über die *Steglich*-Veresterung^[148] resultieren (Schema 88). Es konnte somit gezeigt werden, dass sich die Derivatisierung mit der (*R*)-Mandelsäure im Vergleich zur analogen (*S*)-Mandelsäure für die HPLC-Trennung durch größere Unterschiede der Retentionsfaktoren besonders gut eignet.



Schema 88: Übersicht der resultierenden Mandelsäureester durch *Steglich*-Veresterung ausgehend vom (*R*)-konfigurierten Mandelsäurederivat **295** (oben) bzw. dem entsprechenden (*S*)-konfigurierten Enantiomer **300** (unten).

Abschließend wurden die voneinander getrennten Mandelsäureester **296a1** bzw. **296b1** durch Umesterung unter den bereits in Schema 82 dargestellten *Zemplén*-Bedingungen^[124,125] in die benötigten Propargylalkohole **133a** und **133b** überführt und entsprechend in der weiteren Syntheseroute eingesetzt.

Nach erfolgreicher Trennung der Propargylalkohole **133** durch Überführung in die Mandelsäureester **296a1** und **296b1** wurde zusätzlich eine alternative Derivatisierungsmethode mit der Carbonsäure **301** getestet (Schema 89).



Schema 89: *Steglich*-Veresterung^[148] der Diastereomere **133** mit der Carbonsäure **301**.

Die Carbonsäure **301** war ein interessanter Derivatisierungsbaustein, da durch den größeren Naphthyl-Rest, im Vergleich zum Phenyl-Rest der Mandelsäure, eine stärkere Differenzierung im Elutionsverhalten der beiden resultierenden Diastereomere **302a** und **302b** erwartet wurde. Zusätzlich ist das Proton von **301** in α -Position zum Carbonyl weniger acide, da die resultierende negative Ladung des Carbanions durch den +M-Effekt der Methoxy-Gruppe am Aromaten, sowie den +I-Effekt des Methyl-Rests weniger stark stabilisiert wird als bei der Acetyl-geschützten Mandelsäure **295**. Durch diese elektronischen Eigenschaften wird die Epimerisierungsgefahr somit vermindert. Ein weiterer Vorteil der Carbonsäure **301** besteht darin, dass diese ohne vorherige Derivatisierung direkt eingesetzt werden kann, wohingegen bei der Mandelsäure **291** zunächst die Hydroxy-Gruppe geschützt werden musste.

Die folgende analytische HPLC-Messung des Diastereomerengemischs von **302a** und **302b** lieferte zwei Peaks, deren Retentionszeiten sich jedoch für eine vollständige präparative Trennung nicht ausreichend voneinander unterscheiden (Abbildung 26). Da keine Grundlinientrennung erzielt werden konnte, und die Signale sich bei der präparativen HPLC-Trennung durch starke Peakverbreiterung noch weiter überlagerten, resultierte eine entsprechend große Mischfraktion.

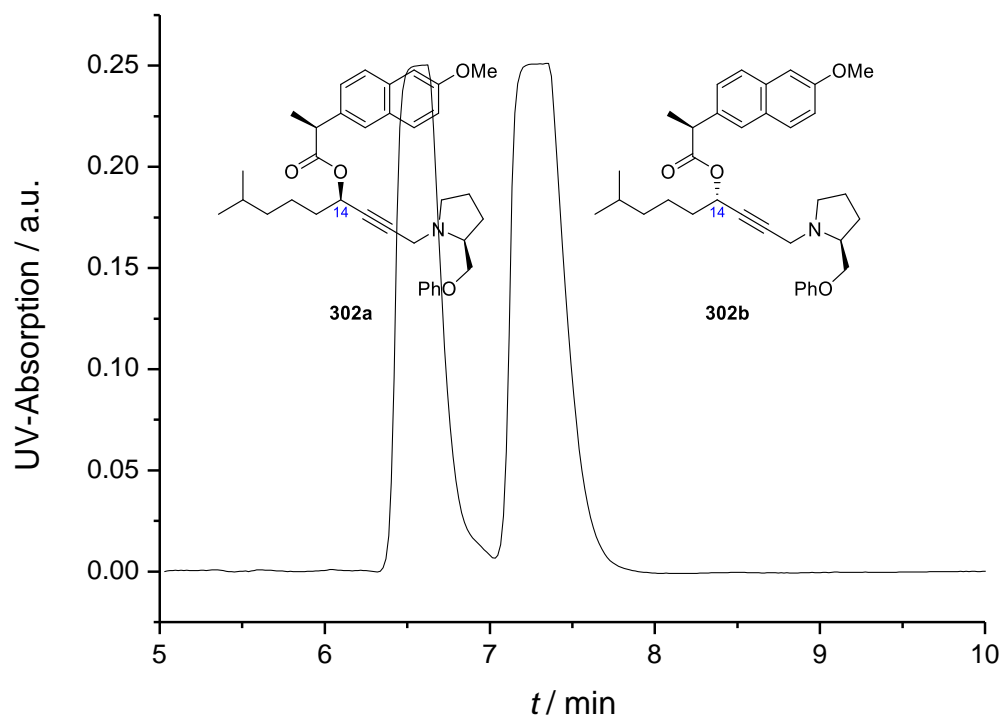


Abbildung 26: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Diastereomergemischs **302a** und **302b** nach der Veresterung mit Säure **301** (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).

Die Zuordnung beider Diastereomere **302a** und **302b** zu den (14*R*)- und (14*S*)-Estern erfolgte über Esterspaltung mittels *Zemplén*-Bedingungen^[124,125] und anschließendem Vergleich resultierenden (14*R*)- und (14*S*)-Alkohole **133a** und **133b** über analytische HPLC-Spektren. Diastereomer **302a** ist (14*R*)-konfiguriert, wohingegen es sich bei Diastereomer **302b** um den (14*S*)-Ester handelt.

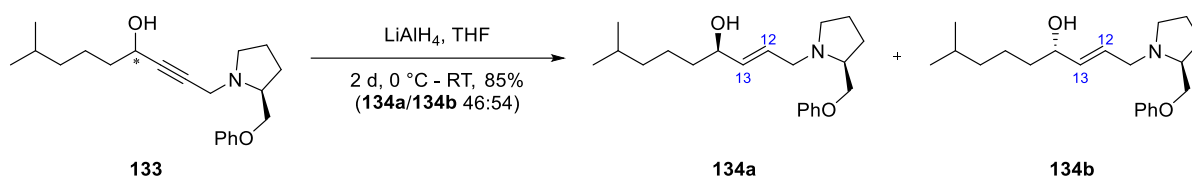
Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die resultierenden Ester **302a** und **302b** durch Verwendung der Carbonsäure **301** keine sinnvolle Verbesserung bezüglich einer Diastereomeren-Trennung im Vergleich zu den Mandelsäurederivaten **296a1** und **296b1** (vgl. Abbildung 23) darstellen. Aus diesem Grund wurde für die weitere Syntheseroute die bereits erarbeitete Trennung über die Mandelsäureester **296a1** und **296b1** bevorzugt, welche eine entscheidende Verbesserung im Vergleich zu den bisher getrennten Propargyl- **133** und Allylalkoholen **134** ermöglichen.

2.4.3.8 Reduktion der Propargylalkohole zu den Allylaminen

Zunächst erfolgte die Reduktion des Diastereomergemischs der Propargylalkohole **133a** und **133b** mit Lithiumaluminiumhydrid. Bei diesen Reaktionsbedingungen konnten *S. E. Denmark* und *T. K. Jones* bereits die höchste Selektivität zur Bildung von *trans*-

Allylkoholen feststellen.^[180] Diese *trans*-Konfiguration der Doppelbindung wurde durch die gemessene Kopplungskonstante von $^3J_{12,13} = 15.4$ Hz bestätigt.

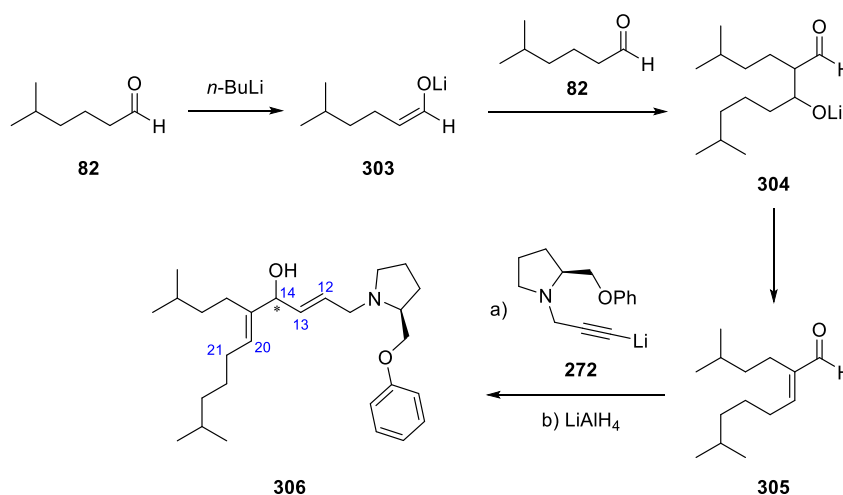
Nach einer aufwändigen HPLC-Trennung konnten Allylkohole **134a** und **134b** mit einer Gesamtausbeute von 85% isoliert werden. Deren Diastereomerenverhältnis wurde als 46:54 bestimmt (Schema 90). Dies deckt sich mit dem für die Benzoate **252** bzw. **290** im ^{13}C -NMR-Spektrum bestimmten Verhältnis (vgl. Schema 76).



Schema 90: Reduktion des Diastereomerenmischs **133** und Trennung zu den Allylkoholen **134a** und **134b**.

Mittels präparativer HPLC-Nachtrennung der Zwischenfraktion konnten zusätzlich jeweils die Diastereomere der Alkohole **306** mit einer Ausbeute von 3% bzw. 4% isoliert werden.

Eine mögliche Bildung kann durch nicht abreagiertes *n*-Butyllithium aus der Herstellung des lithiierten Alkins **272** resultieren. Durch Zugabe des Aldehyds **82** resultiert das Enolat **303**, das durch eine Aldolreaktion zum Aldehyd **304** führt. Nachfolgende Kondensation liefert Alken **305**. Addition des lithiierten Alkins **272** und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergeben die Allylkohole **306** (Schema 91).

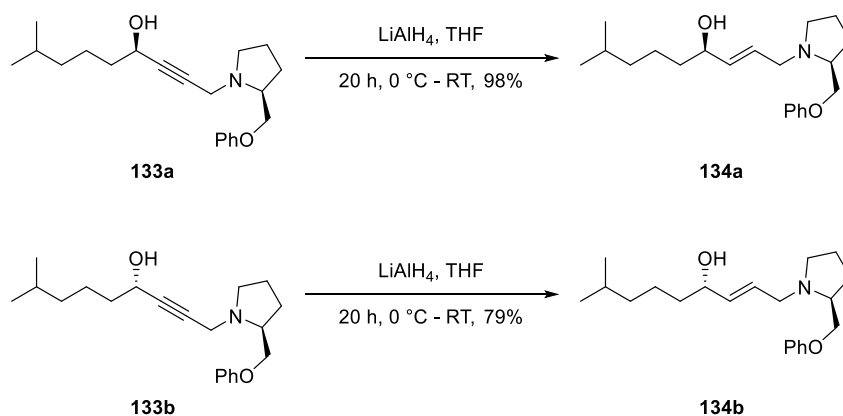


Schema 91: Mögliche Bildung der Nebenprodukte **306** über Aldolkondensation.

Eine mögliche Bildung dieser Nebenprodukte durch Aldolkondensation vermutete bereits *J. M. Reichertz*^[73] in ihrer Masterarbeit. Die Isolierung und Charakterisierung entsprechender Kondensationsprodukte erfolgten zum damaligen Zeitpunkt jedoch nicht.

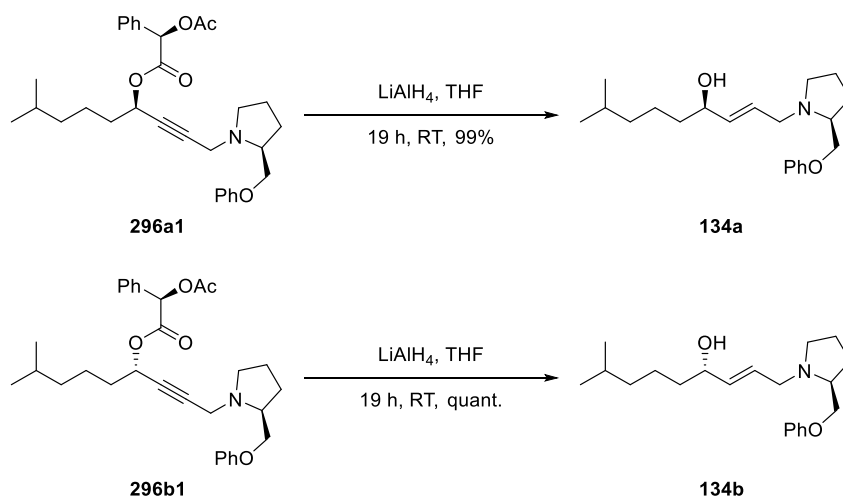
Die Konfiguration der durch Kondensation gebildeten Doppelbindung wurde über NOE-Analyse aufgeklärt. Es konnte eindeutig die Kopplung zwischen den Protonen *H*-13 und *H*-20 identifiziert werden. Im Gegensatz hierzu wurde keine Kopplung zwischen *H*-13 und *H*-21 bzw. zwischen *H*-12 und *H*-21 nachgewiesen. Eine Zuordnung zum (14*R*)- bzw. (14*S*)-Alkohol erfolgte nicht.

Auf identischem Reduktionsweg wurden die diastereomerenreinen Propargylalkohole **133a** und **133b**, die durch *Zemplén*-Reaktion^[124,125] aus den isolierten Mandelsäureestern **296a1** bzw. **296b1** erhalten werden konnten, erfolgreich in die Allylalkohole **134a** bzw. **134b** überführt (Schema 92).



Schema 92: Reduktion des Propargylalkohole **133a** bzw. **133b** zu den Allylalkoholen **134a** und **134b**.

Als weitere Optimierung wurden die getrennten Mandelsäureester **296a1** bzw. **296b1** statt der bisher gezeigten zweistufigen Variante über die Propargylalkohole **133a** bzw. **133b** in einem Schritt direkt zu den Allylalkoholen **134a** bzw. **134b** reduziert (Schema 93). Die erzielten Ausbeuten sind mit den über zwei Stufen des vorherigen Wegs vergleichbar.

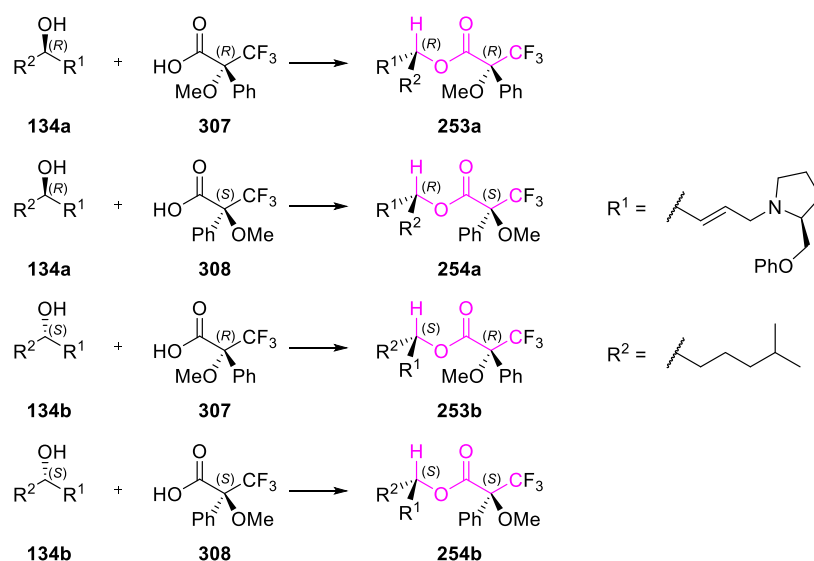


Schema 93: Reduktion des Mandelsäureesters **296a1** bzw. **296b1** zu den Allylalkoholen **134a** bzw. **134b**.

2.4.3.9 Konfigurationsbestimmung der Allylamine

Nach erfolgreicher Trennung der Propargylalkohole **133a** und **133b** und Reduktion zu den Allylalkohole **134a** und **134b** sollte deren absolute Konfiguration bestimmt werden.

Die von *H. S. Mosher et al.*^[45] entwickelte Methode sieht ursprünglich vor, einen sekundären diastereomerenreinen Alkohol **134a** oder **134b**, dessen Stereozentrum in *ipso*-Position aufgeklärt werden soll, jeweils mit der (*R*)- (**307**) und (*S*)-*Mosher*-Säure (**308**) in die beiden entsprechenden Ester **253a** und **254a** bzw. **253b** und **254b** zu überführen sowie deren ¹H-NMR-Spektren miteinander zu vergleichen (Schema 94).

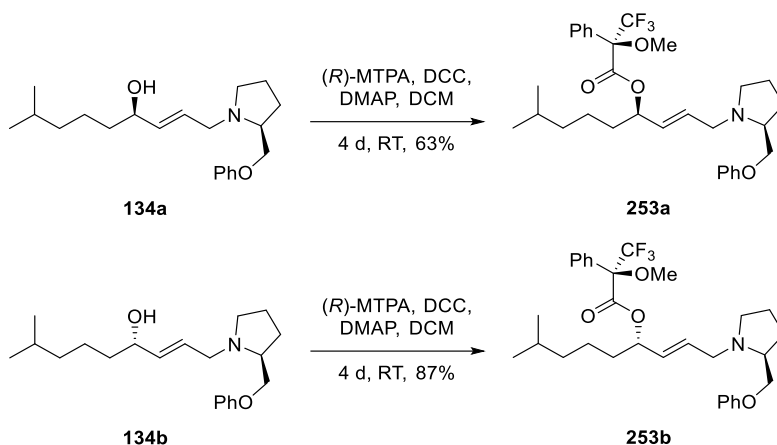


Schema 94: Allgemeine Darstellung zur Herstellung der *Mosher*-Ester.

H. S. Mosher et al.^[45] konnten empirisch bestimmen, dass die Atome der violett dargestellten Gruppierung eines *Mosher*-Esters aufgrund geringerer repulsiver Wechselwirkungen komplanar angeordnet sind. Es resultiert abhängig von der Konfiguration der *Mosher*-Säure **307** bzw. **308** sowie der Konfiguration des Alkohols **134a** bzw. **134b** eine räumliche Nähe der Protonen an den Alkylketten -R¹ oder -R² zum Phenyl-Ring.

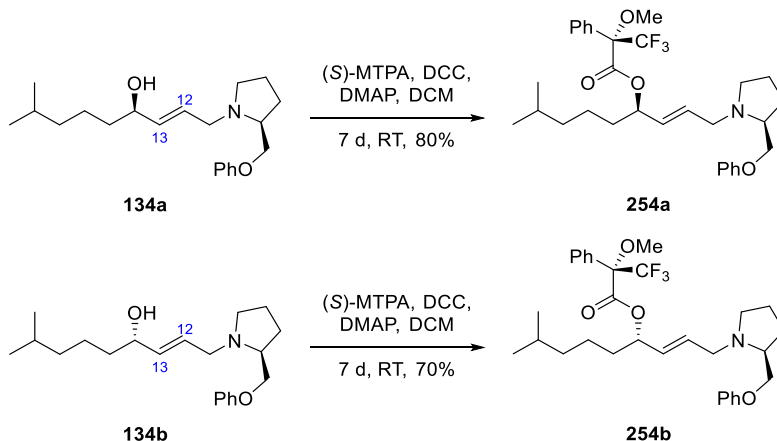
Protonen der Reste -R¹ bzw. -R² erfahren durch die Nähe zum Anisotropie-Kegel oberhalb und unterhalb des Phenyl-Rings eine stark abschirmende Wirkung, die sich durch eine Hochfeld-Verschiebung im ¹H-NMR äußert. Im Gegensatz hierzu erscheinen die Protonen in direkter Nähe zur Methoxy-Gruppe relativ zueinander betrachtet Tieffeld-verschoben. Durch den Vergleich der relativen chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum von beiden diastereomeren Estern, die jeweils aus der (*R*)- (**307**) bzw. der (*S*)-*Mosher*-Säure (**308**) resultieren, kann auf die Konfiguration des Alkohols geschlossen werden.^[147]

Im Rahmen der Masterarbeit^[23] wurden im Vergleich hierzu die Allylkohole **134a** und **134b** erstmalig jeweils mit der (*R*)-Mosher-Säure (**307**) unter *Steglich*-Bedingungen^[148] umgesetzt und die mittels ¹H-NMR-Spektroskopie erhaltenen chemischen Verschiebungen der resultierenden *Mosher*-Ester **253a** sowie **253b** miteinander verglichen (Schema 95). Es konnte in diesem Rahmen für Allylkohol **134a** eine (*R*)- sowie für **134b** eine (*S*)-Konfiguration bestimmt werden.



Schema 95: Im Rahmen der Masterarbeit durchgeführte Derivatisierungen für die *Mosher*-Ester-Analyse.^[23]

Die über diese Methode bestimmten Stereozentren sollen nun in der vorliegenden Arbeit durch die Analyse weiterer *Mosher*-Ester verifiziert werden. Diesbezüglich wurden die beiden Alkohole **134a** und **134b** mit der (*S*)-Mosher-Säure (**308**) in die *Mosher*-Ester **254a** und **254b** überführt (Schema 96).



Schema 96: Herstellung weiterer *Mosher*-Ester für die Aufklärung der Konfiguration.

Die Untersuchung wurde nicht auf der Stufe der Propargylalkohole **133** durchgeführt, da diese am Rest -R¹ in C-12- und C-13-Position keine Protonen tragen würden. Durch Analyse der Allylkohole **134a** und **134b** hingegen konnte die chemische Verschiebung dieser beiden

Protonen zusätzlich hinzugezogen werden. Folglich ist die Zuordnung der Diastereomere an Rest $-R^1$ aussagekräftiger.

Es resultiert für den Ester **253a** die räumliche Nähe von Protonen an $-R^1$ zur Methoxy-Gruppe sowie von Protonen an $-R^2$ zum Phenyl-Ring. Bei Betrachtung von Ester **254a** kann der geringe räumliche Abstand zwischen Protonen an $-R^1$ und dem Phenyl-Ring sowie zwischen $-R^2$ und der Methoxy-Gruppe zu Grunde gelegt werden. Dies ist den dargestellten *Newman*-Projektionen^[149] eindeutig zu entnehmen (Abbildung 27).

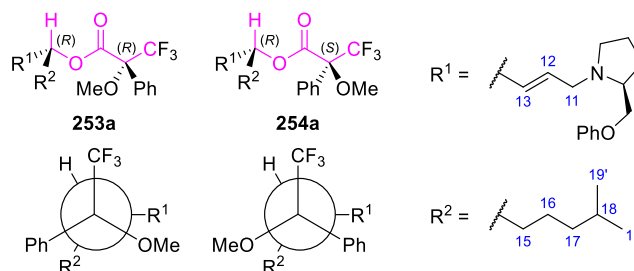


Abbildung 27: Schematische Darstellung der *Mosher*-Ester ausgehend von (*R*)-Alkohol **134a**.

Die chemischen Verschiebungen der *Mosher*-Ester **253a** und **254a** können in den resultierenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren schließlich miteinander verglichen und die entsprechende Konfiguration auf den ursprünglichen Alkohol **134a** übertragen werden. In Abbildung 28 ist der relevante Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums für den Rest $-R^1$ dargestellt. Im oberen Fall handelt es sich um die Veresterung des (*R*)-Alkohols **134a** mit der (*R*)-*Mosher*-Säure (**307**), wohingegen im unteren Fall die (*S*)-*Mosher*-Säure (**308**) bei gleichem Alkohol **134a** eingesetzt wurde. Es kann somit gezeigt werden, dass die Protonen *H*-12 und *H*-13 durch die räumliche Nähe zur Methoxy-Gruppe Tieffeld- (oben) und durch den Aromaten relativ zueinander Hochfeld-verschoben (unten) erscheinen.

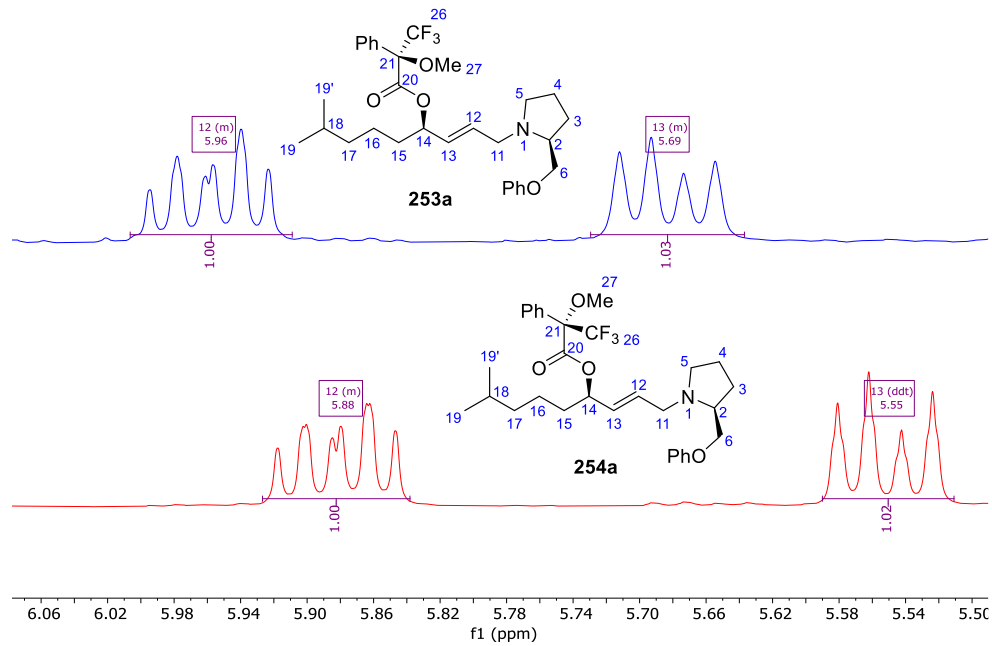


Abbildung 28: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest $-R^1$ durch Veresterung des (*R*)-Alkohols **134a** mit der (*R*)-Mosher-Säure (**307**) (oben, blau) und der (*S*)-Mosher-Säure (**308**) (unten, rot) im ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃).

Unter Betrachtung der relativen Verschiebungen der Protonen *H*-15a, *H*-15b, *H*-16, *H*-17, *H*-18, *H*-19 und *H*-19' in der $-R^2$ -Kette kann durch die räumliche Nähe zum Aromaten für den (*R*)-konfigurierten Alkohol **134a** durch Veresterung mit der (*R*)-konfigurierten Mosher-Säure (**307**) (oben) der Tieffeld-Shift bestätigt werden. Im Gegensatz dazu resultiert durch die (*S*)-konfigurierte Mosher-Säure (**308**) (unten) der Hochfeld-Shift (Abbildung 29).

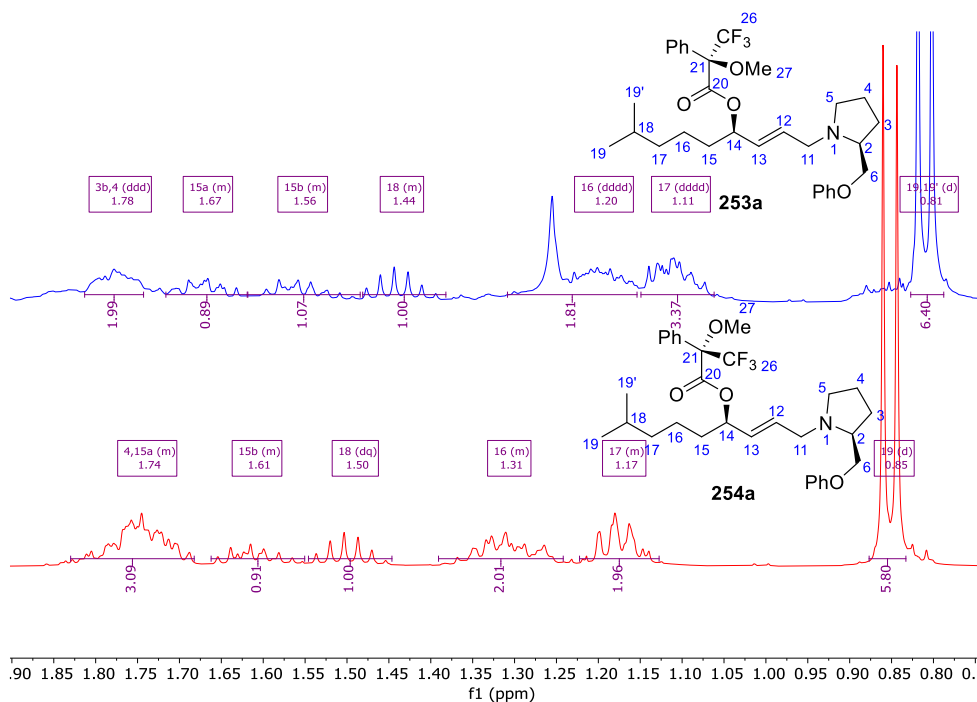


Abbildung 29: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest -R² durch Veresterung des (*R*)-Alkohols **134a** mit der (*R*)-Mosher-Säure (**307**) (oben, blau) und der (*S*)-Mosher-Säure (**308**) (unten, rot) im ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃).

Nachfolgend wurden die ¹H-NMR-Spektren der Ester **253b** sowie **254b** miteinander verglichen. Die erwartete räumliche Nähe der beiden Reste -R¹ und -R² ist in den folgenden Newman-Projektionen^[149] dargestellt (Abbildung 30).

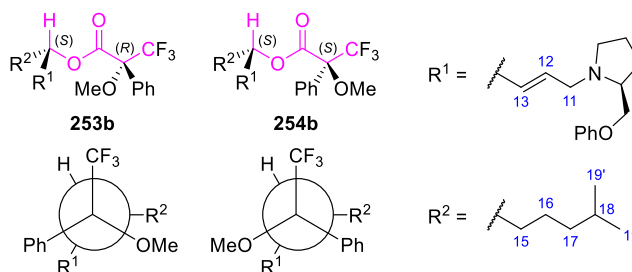


Abbildung 30: Schematische Darstellung der Mosher-Ester ausgehend von (*S*)-Alkohol **134b**.

Der Vergleich der chemischen Verschiebung der Protonen des Restes -R¹ ausgehend vom (*S*)-konfigurierten Alkohol **134b** (Abbildung 31) ergibt mit der (*R*)-konfigurierten Mosher-Säure (**307**) durch die räumliche Nähe zum Phenyl-Ring die Hochfeld-Verschiebung (oben, blau). Im Gegensatz hierzu resultiert für die Protonen am Rest -R¹ durch die (*S*)-konfigurierte Mosher-Säure (**308**) eine Tieffeld-Verschiebung (unten, rot).

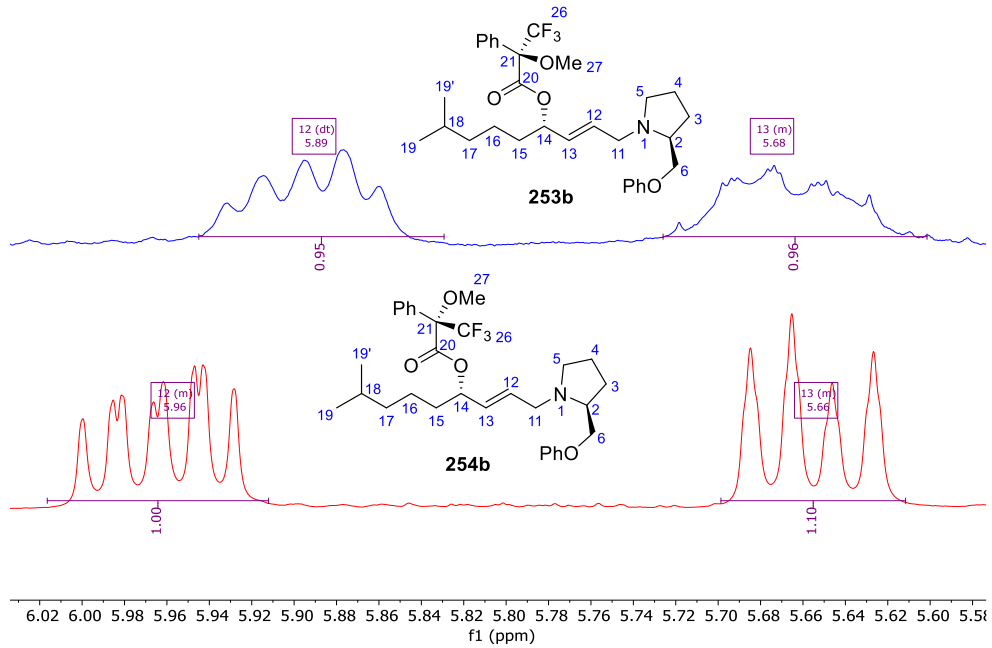


Abbildung 31: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest -R¹ durch Veresterung des (*S*)-Alkohols **134b** mit der (*R*)-Mosher-Säure (**307**) (oben, blau) und der (*S*)-Mosher-Säure (**308**) (unten, rot) im ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃).

Bei Betrachten der -R²-Gruppierung (Abbildung 32) kann beobachtet werden, dass durch die Veresterung mit (*R*)-Mosher-Säure (**307**) ein Tieffeld-Shift resultiert (oben, blau), wohingegen die (*S*)-Mosher-Säure (**308**) zum Hochfeld-Shift führt (unten, rot).

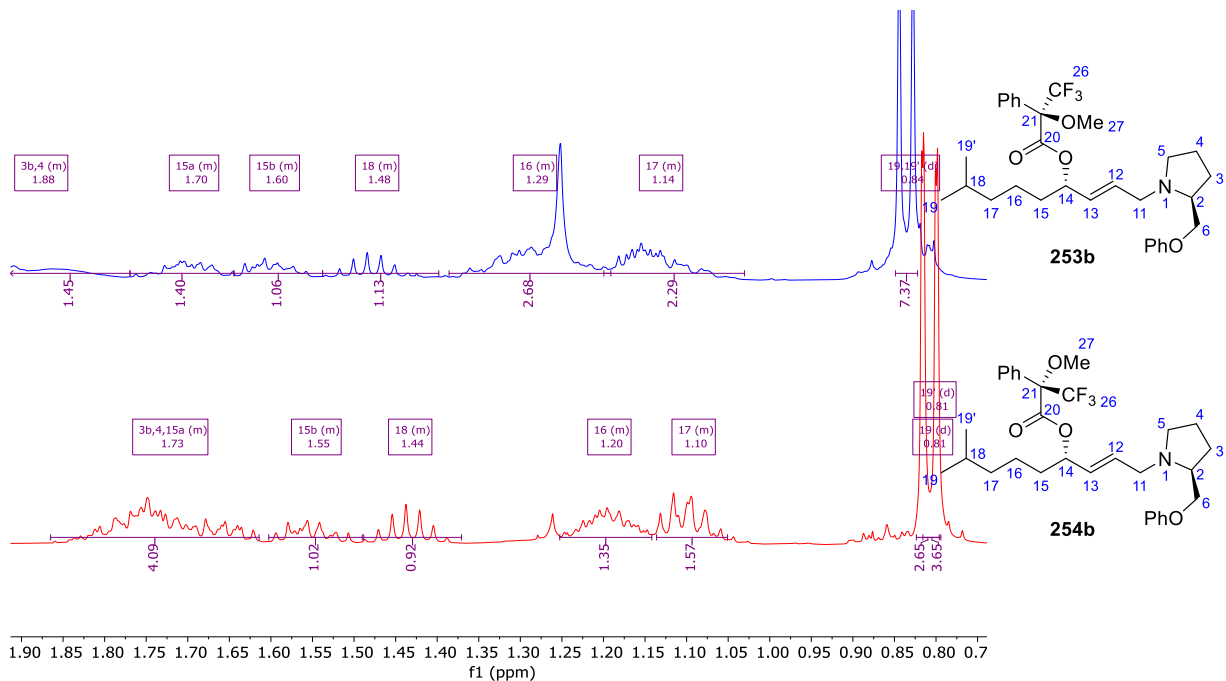
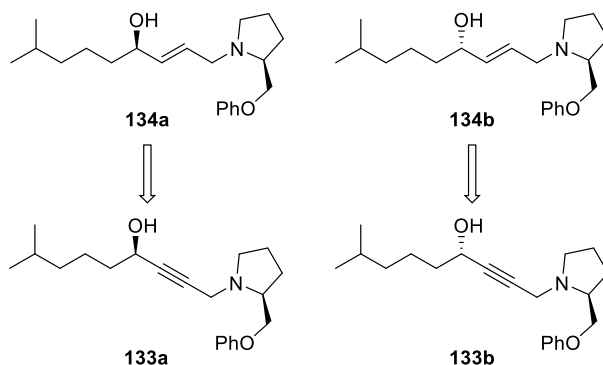


Abbildung 32: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest -R² durch Veresterung des (*S*)-Alkohols **134b** mit der (*R*)-Mosher-Säure (**307**) (oben, blau) und der (*S*)-Mosher-Säure (**308**) (unten, rot) im ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃).

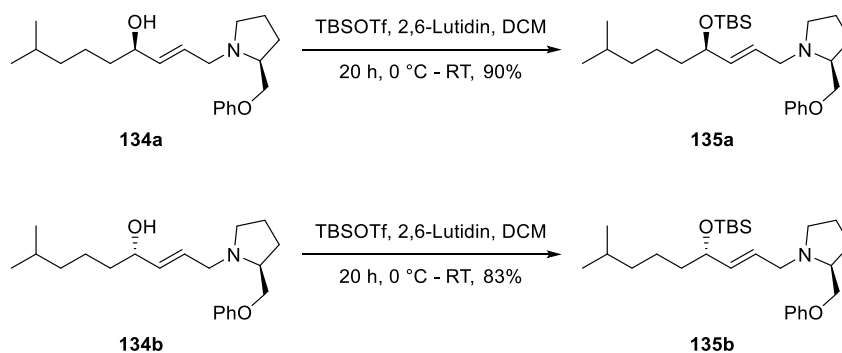
Die in dieser Arbeit durchgeführte *Mosher*-Ester-Analyse bestätigt somit die im Rahmen der Masterarbeit bestimmten Stereozentren der beiden Allylkohole **134a** und **134b**. Es handelt sich demnach beim Alkohol **134a** um das (*R*)-konfigurierte Diastereomer, wohingegen Alkohol **134b** als (*S*)-konfiguriert verifiziert werden konnte. Diese Stereoinformationen können direkt auf die Propargylalkohole **133a** und **133b** übertragen werden (Schema 97).



Schema 97: Verifizierte absolute Konfiguration der Allylkohole **134a** und **134b** über *Mosher*-Ester-Analyse und Übertragung der Stereoinformationen auf die Propargylalkohole **133a** und **133b**.

2.4.3.10 Synthese der Silylether

Zur Fertigstellung des *N*-Allylamin-Bausteins **135a** bzw. **135b** für die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung (vgl. Abschnitt 2.4.5) wurde die Schützung der Hydroxy-Gruppe der diastereomeren Allylkohole **134a** bzw. **134b** analog der Durchführung in der Masterarbeit^[23] in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Rancati et al.*^[181] mit TBSOTf unter reproduzierbaren Ausbeuten durchgeführt (Schema 98). Bereits *S. Wegmann*^[75] konnte im Rahmen ihrer Masterarbeit zeigen, dass das deutlich unreaktivere Reagenz TBSCl nicht für eine entsprechende Silylierung des verwendeten Substrats ausreicht. Deshalb wurde das Triflat eingesetzt.

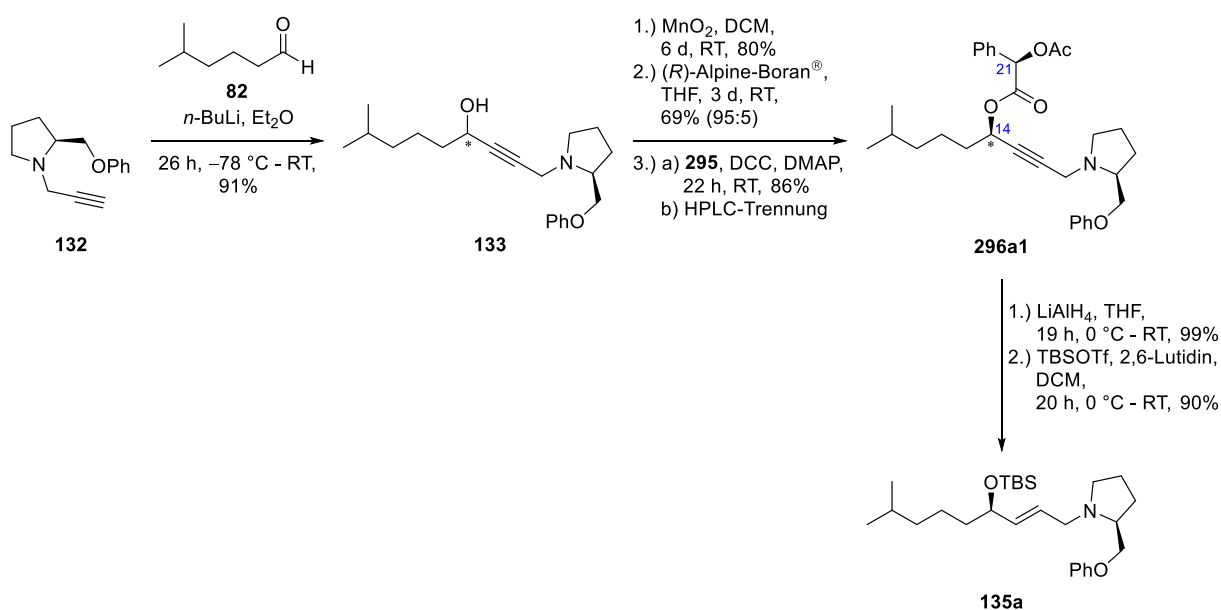


Schema 98: Übersicht der Silylierung zu den *N*-Allylaminen **135a** und **135b**.

Des Weiteren wurde die Durchführbarkeit der Trennung des Diastereomergemischs von **135a** und **135b** erprobt. Da die Retentionsfaktoren der Silylether sich jedoch nur geringfügig unterscheiden, wurde die Optimierung einer Trennung auf dieser Stufe nicht weiterverfolgt.

2.4.3.11 Zusammenfassung der *N*-Allylamin-Synthese

Nachfolgend ist die bisher erarbeitete Herstellung des (12*R*)-Silylethers **135a** in einer Übersicht zusammengefasst dargestellt (Schema 99). Die Addition des Alkins **132** an den Aldehyd **82** erfolgte ohne dirigierende Wirkung. Das Diastereomergemisch **133** wurde mit Braunstein zum Keton **277** oxidiert und dieses mit der *Midland-Alpine-Boran*[®]-Reduktion selektiv in den Propargylalkohol **133a** überführt. Es konnte ein Diastereomerenverhältnis von 95:5 erzielt werden. Für die vollständige Trennung der Diastereomere **133a** und **133b** wurde unter *Steglich*-Bedingungen^[148] mit der Acetyl-geschützten Mandelsäure **295** verestert. Nach präparativer HPLC-Trennung wurde der Mandelsäureester **296a1** erhalten. Dieser konnte durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in den Alkohol **134a** überführt werden. Die Strukturaufklärung erfolgte über *Mosher*-Ester-Analyse^[45] und die abschließende Silylierung ergab den Ether **135a**.



Schema 99: Zusammenfassung der Synthese von *N*-Allylamin **135a**.

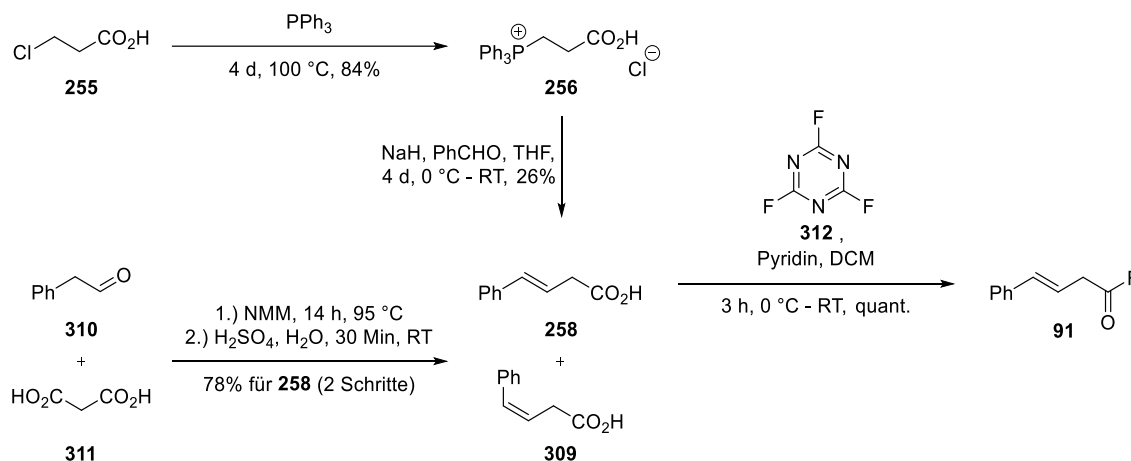
Zusammenfassend konnte der (12*R*)-Silylether **135a** mit einer Gesamtausbeute von 36% über sechs lineare Stufen hergestellt werden.

Für die weitere Synthese ausgehend vom entsprechenden (12*S*)-Silylether **135b** wurde das Diastereomergemisch **133** ohne die Oxidation und selektive *Alpine-Boran*[®]-Reduktion direkt

mit der Mandelsäure **295** umgesetzt und die resultierenden Ester **296a1** und **296b1** über HPLC voneinander getrennt.

2.4.4 Synthese des Säurefluorids

Als weiterer wichtiger Baustein für die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung wurde das Säurefluorid **91** hergestellt (Schema 100).

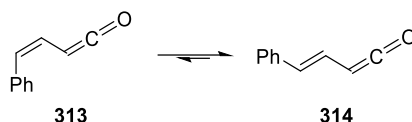


Schema 100: Herstellung des Säurefluorids **91**.

Zunächst wurde das bereits in der Masterarbeit^[23] eingesetzte *Wittig*-Salz **256** dargestellt. Abweichend der Vorschriften von *S. Wegmann*^[75] und *M. Brüggemann*^[70] wurde die Umsetzung in der Schmelze ohne Zugabe von weiterem Lösungsmittel durchgeführt. Es ergab sich somit der Vorteil, dass sich die nicht umgesetzte 3-Chlorpropionsäure **255** als amorpher Feststoff oberhalb der glasartig erstarrten Phase absetzte und durch Lösen mit Diethylether präparativ leicht abgetrennt werden konnte.

Daraufhin erfolgte die *Wittig*-Olefinierung^[126] mit Natriumhydrid und Benzaldehyd. Nachteil dieser Reaktion war das Anfallen von äquimolaren Mengen an Triphenylphosphinoxid, das die säulenchromatographische Aufreinigung durch das diffuse Elutionsverhalten deutlich erschwerte. Bereits in der Masterarbeit^[23] traten Probleme bei der Isolierung auf. Durch den entstandenen gummiartigen Feststoff resultierte viel eingeschlossenes Produkt, weshalb die Ausbeute bei lediglich 10% lag. In der hier vorliegenden Arbeit wurde das Abtrennen von Triphenylphosphinoxid durch mehrmaliges Lösen des Rückstands in Essigsäureethylester und Fällen durch Zugabe von Petrolether optimiert. Durch nachfolgende Filtration konnte das Triphenylphosphinoxid als feinkörniges Sediment vollständig entfernt werden.

Es resultierte ein (*E/Z*)-Gemisch für die Alkene **258/309** (50%) im Verhältnis von 83:17, von welchem weder *S. Wegmann*^[75] noch *M. Brüggemann*^[70] berichteten. Diese Isomerisierung ist für die Synthese zum Zielmolekül zwar irrelevant, da durch Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung sowohl aus der (*E*)- als auch aus der (*Z*)-Doppelbindung der identische primäre Alkohol **350** resultieren würde (vgl. Schema 132). Ebenso könnte bereits die Isomerisierung zur (*E*)-Doppelbindung durch die Bildung des Ketens im Rahmen der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung stattfinden (Schema 101).

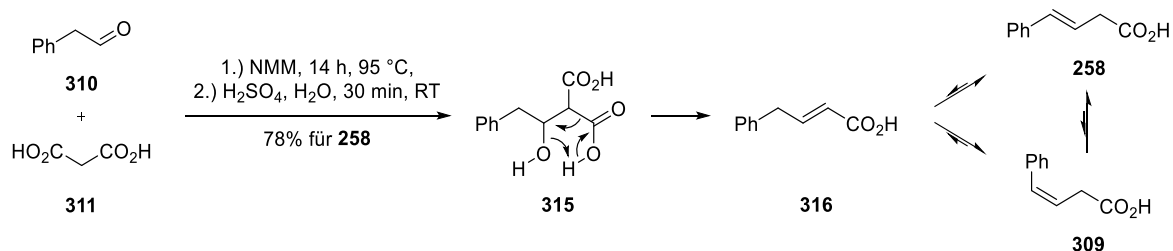


Schema 101: Mögliche (*Z/E*)-Isomerisierung des Ketens.

Da die Bildung von Produktgemischen bis zum Schritt der Ozonolyse jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, wurde das (*Z*)-Alken **309** zuvor abgetrennt. Durch Umkristallisation des (*E/Z*)-Gemischs aus Acetonitril konnte die *trans*-Carbonsäure **258** mit einer Ausbeute von lediglich 26% rein erhalten werden.

Aufgrund des großen präparativen Aufwands für die Aufreinigung der Carbonsäure **258** und der geringen Ausbeute von lediglich 22% über zwei Stufen, wurde eine abweichende Synthese entwickelt.

Nach einer Vorschrift von *S.-J. Zhang* und *W.-X. Hu*^[182] wurden Phenylacetaldehyd (**310**) und Malonsäure (**311**) in einer *Knoevenagel*-Kondensation^[183] umgesetzt. Nach Versetzen mit 12%iger Schwefelsäure wurde dehydratisiert und decarboxyliert (Schema 102). Die gebildete Doppelbindung der Phenylcrotonsäure **316** wanderte größtenteils in Konjugation zum aromatischen System und die Carbonsäure **258** wurde erhalten.



Schema 102: Herstellung der Carbonsäure **258** über eine *Knoevenagel*-Kondensation^[183].

Als Nebenprodukte wurden die (*Z*)-Carbonsäure **309** sowie die 4-Phenylcrotonsäure **316** identifiziert. Über ¹H-NMR-Integralverhältnisse der Mischung konnte die Zusammensetzung von **258/309/316** mit 92.5:2:5.5 bestimmt werden.

Bereits S.-J. Zhang und W.-X. Hu^[182] berichteten von der Bildung eines (*E/Z*)-Gemischs sowie der Bildung der Säure **316** im Verhältnis von 96:0.5:3.5 mit einer Ausbeute von 75% für **258**.

Die vollständige Isolierung der (*E*)-Carbonsäure **258** erfolgte durch Umkristallisation aus Acetonitril. Über diese Methode konnten in einem Schritt 98.2 g (78%) der benötigten Säure **258** erhalten werden, was besonders die Möglichkeit des Hochskalierens der verwendeten Methode verdeutlicht.

Die Charakterisierung der (*Z*)-Carbonsäure **309** wurde nach Umkristallisation im (*E/Z*)-Gemisch ohne Isolierung des Reinstoffs mittels NMR-Analytik durchgeführt. Die Phenylcrotonsäure **316** wurde hingegen ohne weitere Aufreinigung über Roh-NMR-Daten durch Vergleich mit Referenzwerten^[184] identifiziert.

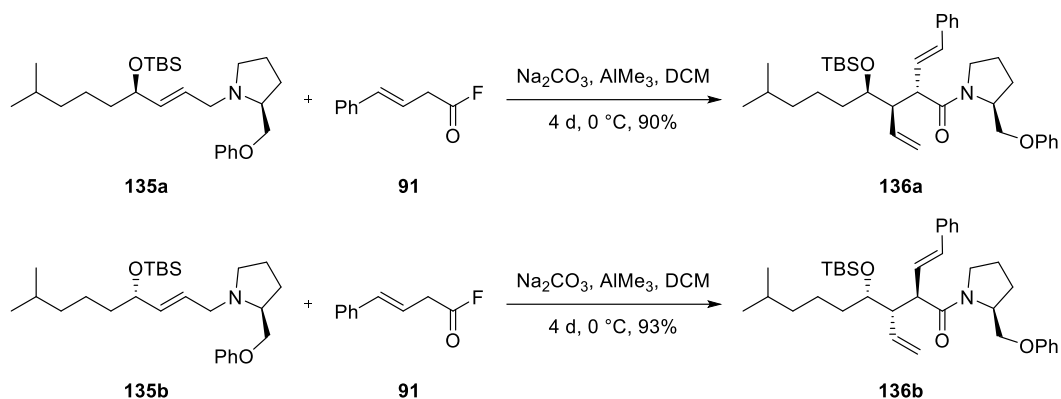
Es folgte die Umsetzung der Carbonsäure **258** mit dem bereits in der Arbeitsgruppe bewährten Fluorierungsmittel Cyanurfluorid zum Säurefluorid **91** in quantitativer Ausbeute nach Vorschrift von U. Nubbemeyer *et al.*^[185] (vgl. Schema 100).^[83,185,120] Durch Zugabe von Toluol wurde die entstandene Cyanursäure gefällt und konnte durch Filtration unter Schutzgasatmosphäre abgetrennt werden. Auf Grund der hohen Hydrolyseempfindlichkeit wurde das Säurefluorid **91** erst kurz vor der weiteren Umsetzung hergestellt und konnte als toluolische Lösung erfolgreich eingesetzt werden.

2.4.5 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung diente als Schlüsselstufe zum selektiven Aufbau von zwei weiteren Stereozentren der Stereotriade der Amide **136a** und **136b**.

Bereits in der Masterarbeit wurde das Reaktionsverhalten unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass je Umlagerung temperaturunabhängig bei 0 °C bzw. -10 °C kein Produktgemisch, sondern lediglich ein Amid-Diastereomer entsteht. Da kein Diastereoselektivitätsunterschied beider Varianten festgestellt werden konnte und die Ausbeuten bei 0 °C höher waren, wurden diese Bedingungen in der hier vorliegenden Arbeit angewandt. Die konstante Reaktionstemperatur wurde über einen Kryostaten erreicht.

Ausgehend vom (*R*)-konfigurierten Silylether **135a** resultierte durch Umsetzen mit dem Säurefluorid **91** unter Einwirkung von Trimethylaluminium das Amid **136a** mit einer Ausbeute von 90%. Im Vergleich hierzu wurde Amid **136b** aus dem (*S*)-konfigurierten Silylether **135b** erhalten (Schema 103).



Schema 103: Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.

Die absoluten Konfigurationen der Amide **136a** und **136b** werden im nachfolgenden Kapitel über die Bildung von Iodlactonen aufgeklärt (vgl. Abschnitt 2.4.6.1). Die dort bestimmten Stereoinformationen wurden jedoch bereits in diesem Abschnitt angegeben und sind im Vergleich zu den im Rahmen der Masterarbeit geäußerten Vermutungen (vgl. Schema 21) korrigiert.^[23]

Für die Amide **136a** bzw. **136b** resultierte in den NMR-Spektren jeweils ein doppelter Signalsatz. In Abbildung 33 ist der Ausschnitt eines ^1H -NMR-Spektrums von Amid **136a** dargestellt, der beispielhaft die Signaldopplung des Protons $H-10$ im Verhältnis von 4:1 zeigt. Diesbezüglich wurde das Kürzel A willkürlich der Hauptkomponente und B der Unterschusskomponente zugeordnet.

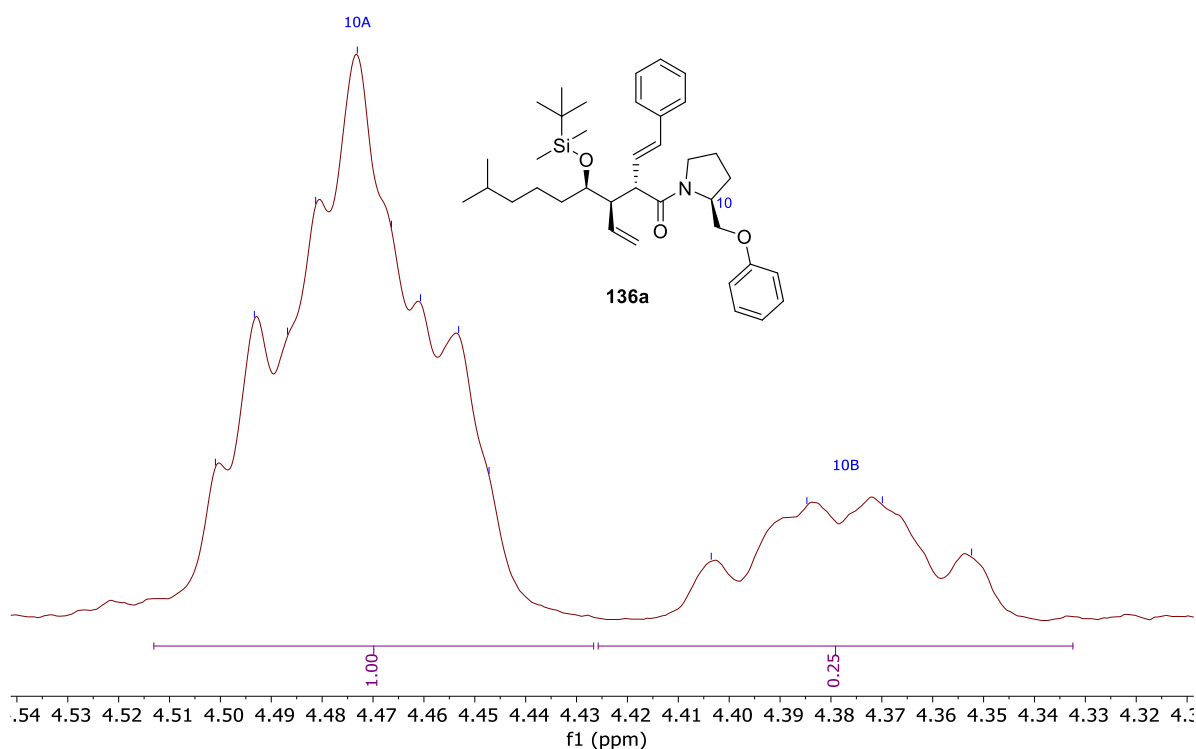
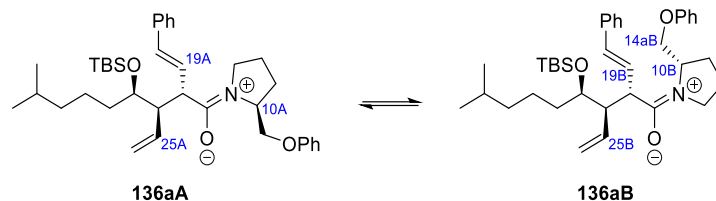


Abbildung 33: ¹H-NMR-Spektrum des Protons *H*-10 vom Amid **136a** im Verhältnis von 4:1 (400 MHz, CDCl₃).^[23]

NOE-Spektren beruhen auf dem Kern-*Overhauser*-Effekt^[48]. Es handelt sich um eine bereits im Arbeitskreis Nubbemeyer von *M. Sperner*^[120] angewandte Methode zur Detektion der Wechselwirkung von unterschiedlichen Protonen in räumlicher Nähe zueinander. Es resultieren Kreuzsignale, die in inverser Phase zur Hauptdiagonalen auftreten. Aufgrund der im Vergleich zu COSY-Experimenten deutlich längeren Mischzeiten, ermöglichen NOE-Experimente zusätzlich die Auflösung von dynamischen Gleichgewichten. Hierbei handelt es sich um Konformationsänderungen, wie sie bei Amid-Rotameren auftreten. Diese erscheinen in identischer Phase der Hauptdiagonalen.^[186]

Die Bildung eines doppelten Signalsatzes lässt sich durch die Bildung von Amid-Rotameren mit unsymmetrischem Stickstoffsubstitutionsmuster erklären. Durch entsprechende Rotationsbarrieren tritt das Molekül in beiden Rotamer-Formen im NMR-Spektrum auf, weshalb ein

doppelter Signalsatz resultiert. Dieser Effekt wurde beispielhaft für Amid **136a** dargestellt (Schema 104).



Schema 104: Darstellung der möglichen Amid-Rotamere von **136a**.

Aufgrund der häufig jeweils nur geringen chemischen Verschiebung zwischen den doppelten Protonen-Signalen durch Konformationsänderungen resultiert nur ein minimaler Abstand zwischen den Selbstaustauschsignalen und den Signalen der Hauptdiagonalen. Deshalb ist es häufig schwierig diese separat voneinander aufzulösen und die Bildung von Rotameren zu belegen.

Die nachfolgenden vier Abbildungen wurden bereits im Rahmen der Masterarbeit^[23] erstellt und zeigen jeweils relevante Ausschnitte des NOE-Spektrums von Amid **136a**.

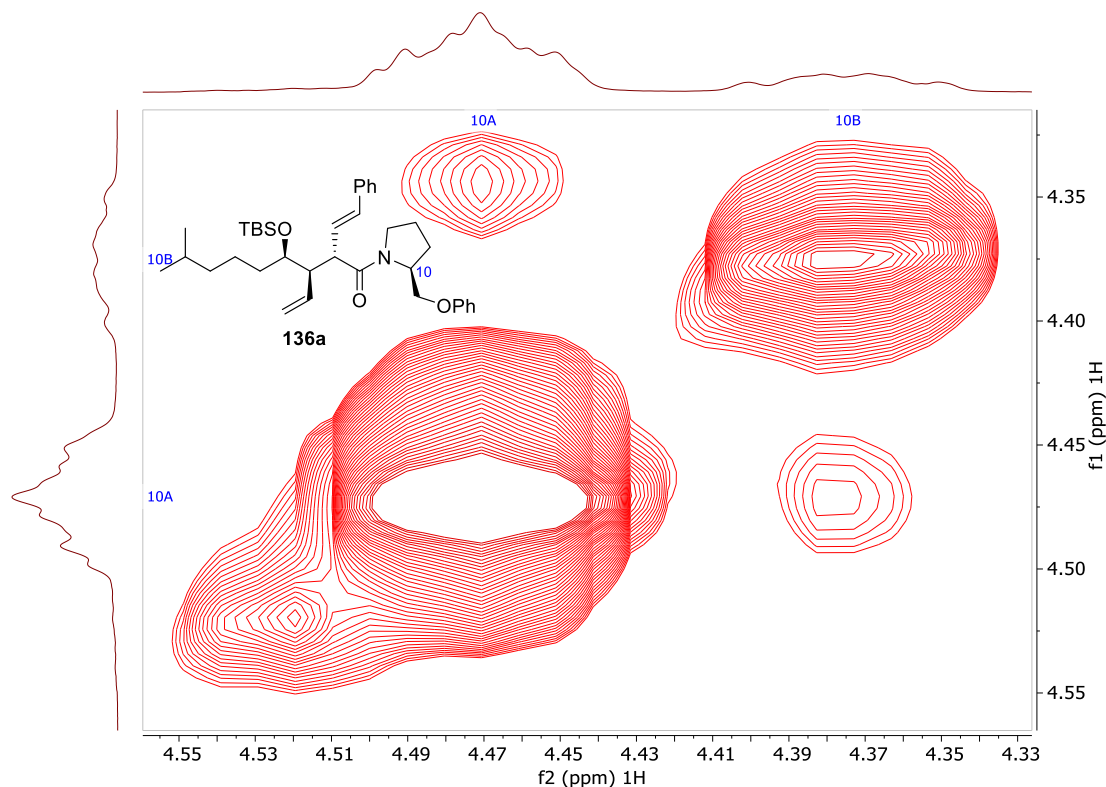


Abbildung 34: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale H -10A und H -10B von Amid **136a** (400 MHz, $CDCl_3$).^[23]

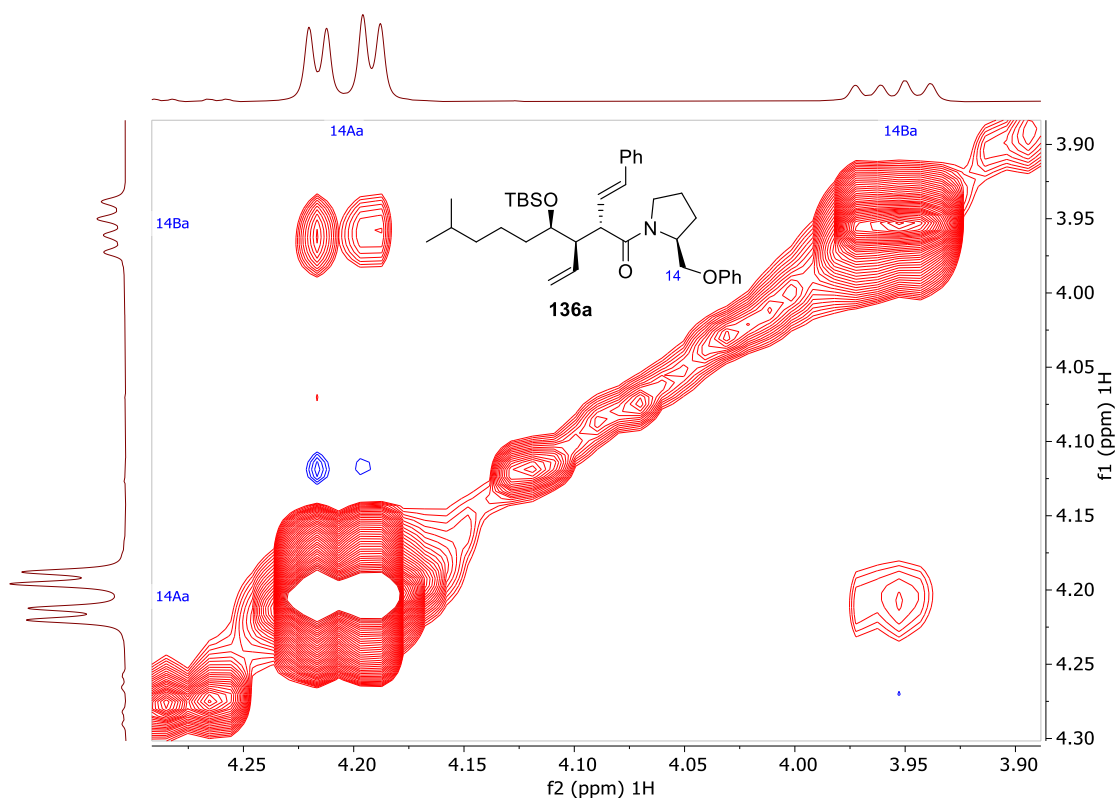


Abbildung 35: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale *H*-14Aa und *H*-14Ba von Amid **136a** (400 MHz, CDCl₃).^[23]

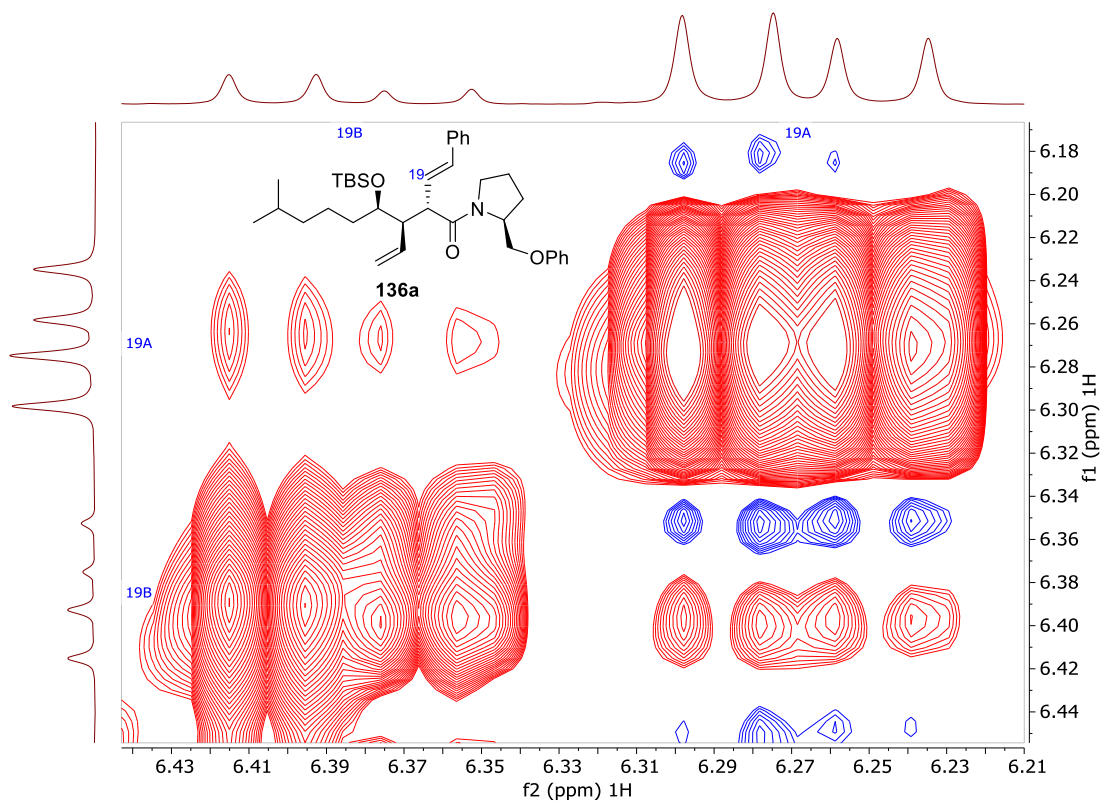


Abbildung 36: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale *H*-19A und *H*-19B von Amid **136a** (400 MHz, CDCl₃).^[23]

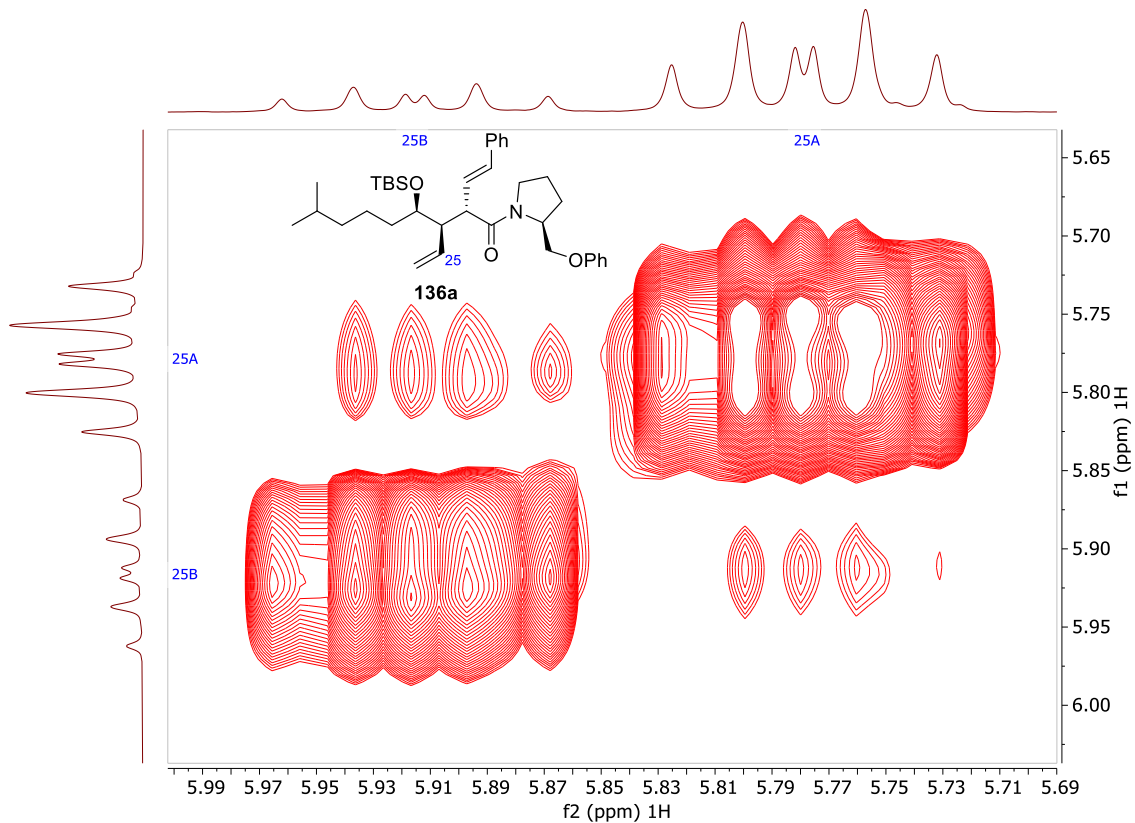
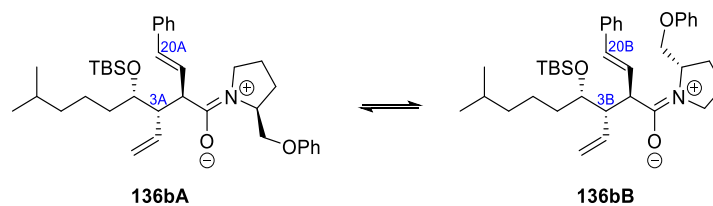


Abbildung 37: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale H -25A und H -25B von Amid **136a** (400 MHz, CDCl_3).^[23]

Über NOE-Spektren der Protonen H -10, H -14a, H -19 und H -25 konnte im Rahmen der Masterarbeit^[23] bereits die Ursache der Signaldopplungen durch Rotamere aufgeklärt werden.

Zusätzlich konnte im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit ein doppelter Signalsatz durch Rotamere für Amid **136b** nachgewiesen werden, die willkürlich den Kürzeln A und B zugeordnet wurden (Schema 105).



Schema 105: Darstellung der möglichen Amid-Rotamere von **136b**.

Die nachfolgenden zwei Abbildungen zeigen jeweils relevante Ausschnitte des NOE-Spektrums von Amid **136b**. Über die dargestellten Selbstaustauschsignale der Protonen H -3 und H -20 konnte so für Amid **136b** ebenso die Ursache der Signaldopplungen durch die Bildung von Rotameren eindeutig belegt werden.

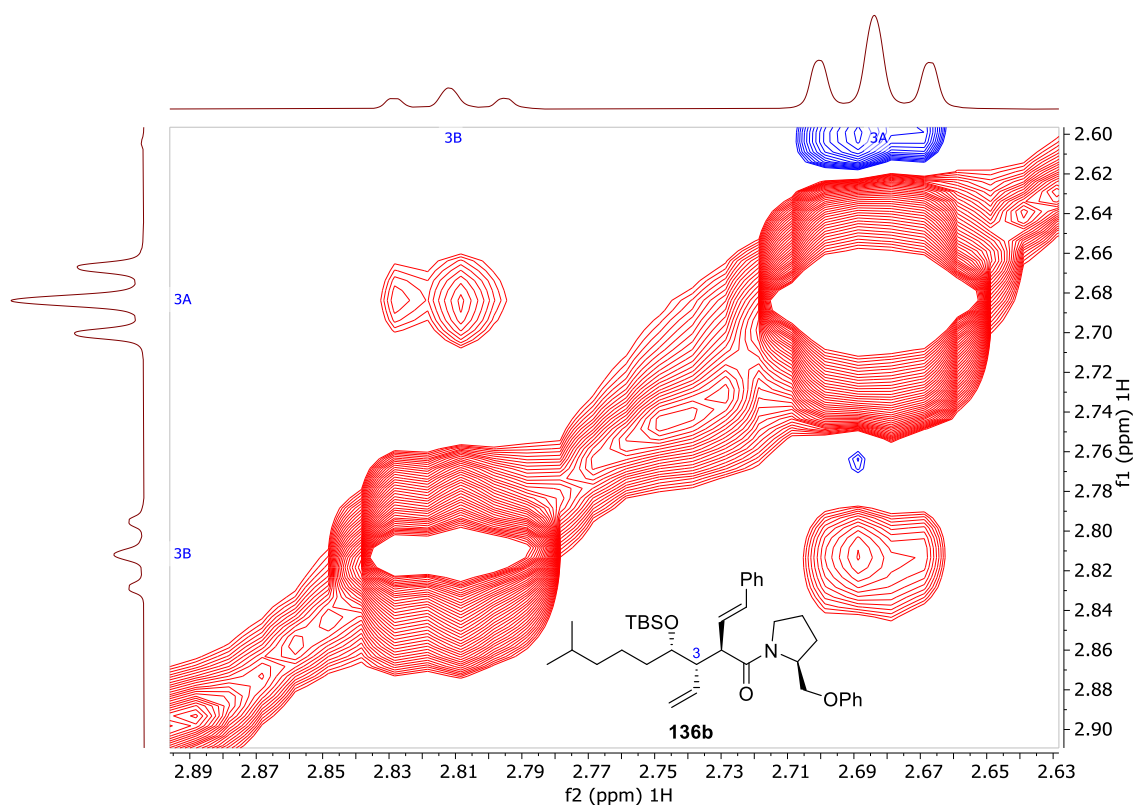


Abbildung 38: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale *H*-3A und *H*-3B von Amid **136b** (400 MHz, CDCl₃).

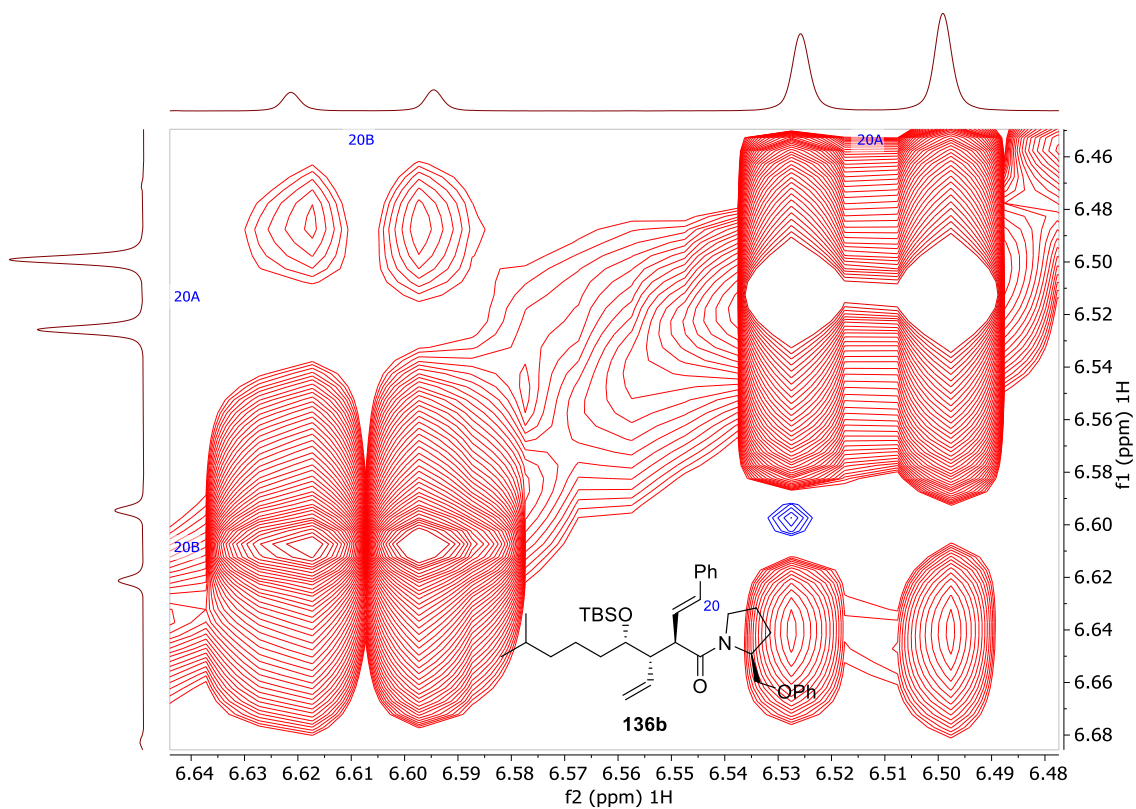
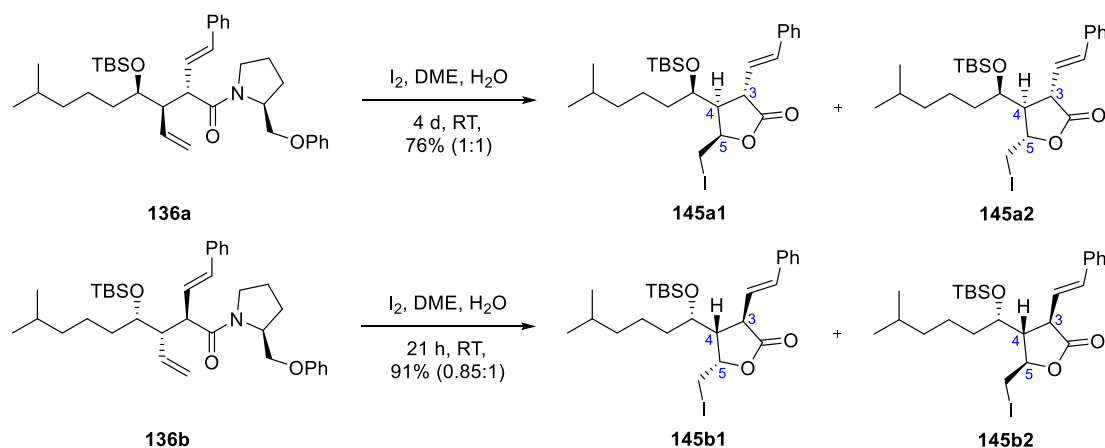


Abbildung 39: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale *H*-20A und *H*-20B von Amid **136b** (400 MHz, CDCl₃).

Zusammenfassend lag trotz Signaldopplung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum je Umlagerung lediglich ein Amid **136a** bzw. **136b** und offenbar kein Produktgemisch vor, was die hohe Stereoselektivität der durchgeführten Reaktion unterstreicht.

2.4.6 Amidspaltung durch Iodlactonisierung und Aufklärung der absoluten Konfiguration

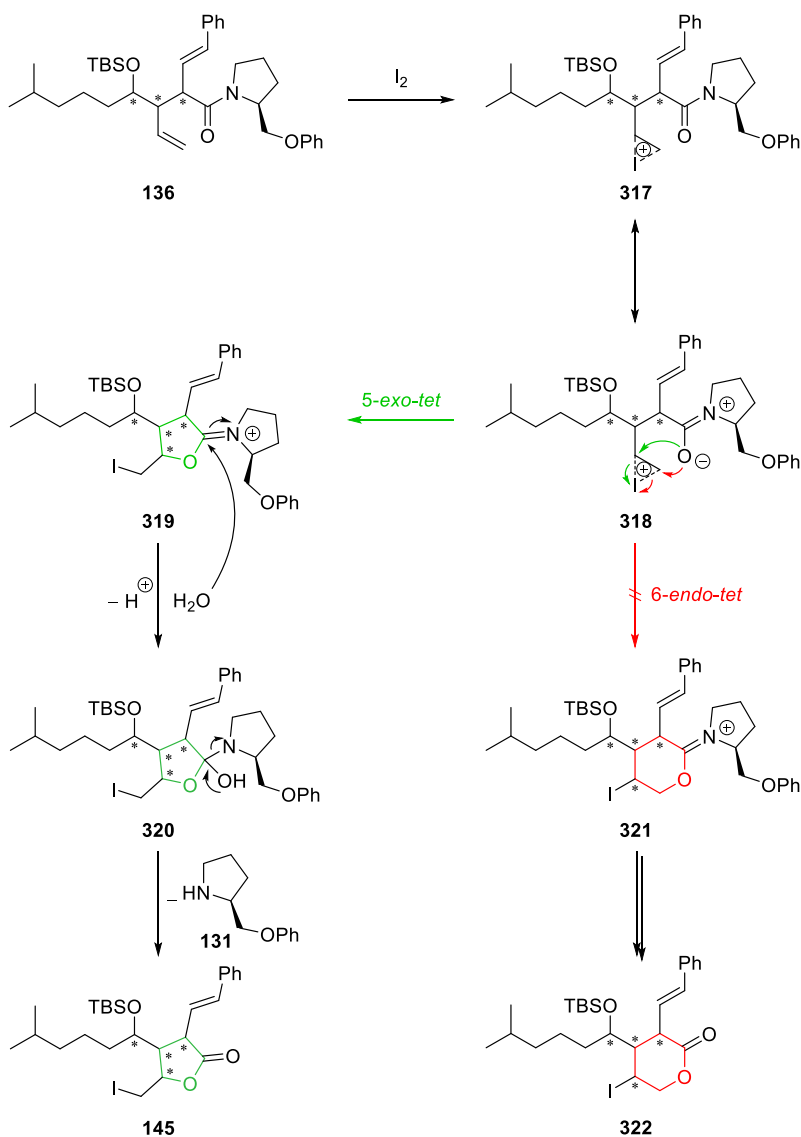
Die Amide **136** wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *U. Nubbemeyer et al.*^[109] unter Erhalt der Stereotriade in die entsprechenden Iodlactone **145** überführt.^[187] Es handelt sich um eine milde Methode zur Abspaltung des Pyrrolidin-Auxiliars^[188], die bereits in der eigenen Masterarbeit^[23] erprobt wurde.^[109,189] Im Vergleich hierzu konnte die Ausbeute von 61% bzw. 51% auf 76% bzw. 91% gesteigert werden (Schema 106). Da das umgesetzte Olefin prochiral ist und der Ringschluss von der Ober- oder Unterseite erfolgen kann, werden jeweils zwei Epimere erwartet. Die dargestellten Strukturen entsprechen bereits den im Vergleich zur Masterarbeit korrigierten Konfigurationen, deren Aufklärung in Abschnitt 2.4.6.1 erläutert ist.



Schema 106: Übersicht der Iodlactonisierung mit bereits korrigierter Konfiguration.

Zunächst lagert sich Iod an die vinyliche Doppelbindung von Amid **136** unter Bildung des Iodoniumions **145** an. Das am Carbonyl-Sauerstoff-Zentrum nucleophile Amid **136** kann einen intramolekularen Ringschluss eingehen (Schema 107). Bei diesem Reaktionstyp ist der 5-*exo-tet*-Übergangszustand nach den *Baldwin*-Regeln^[190] stark bevorzugt, wohingegen die 6-*endo-tet*-Position nicht eingenommen wird. Durch diese hohe Regioselectivität werden ausschließlich die Fünfringe **319** gebildet. Die entsprechenden Sechsringe **321** werden nicht gefunden. Nachfolgend wird das Auxiliar **130** unter Hydrolyse abgespalten und ausschließlich das Iodlacton **145** erhalten, wohingegen Iodlacton **322** nicht entsteht. Es ist anzumerken, dass sich jeweils beide Iodlactone **145a1** und **145a2** bzw. **145b1** und **145b2** drastisch in ihrem

chromatographischen Verhalten unterscheiden ($R_f = 0.18$ bzw. 0.26 bei PE/EE 30:1) und leicht voneinander getrennt werden konnten. Da das neu gebildete Stereozentrum in der nächsten Stufe der Route durch die Ringöffnung mit Zink wieder entfernt wird (vgl. Schema 108), und diesbezüglich keine Unterschiede im Reaktionsverhalten beider Diastereomere festgestellt werden konnten, wurden die Iodlacton-Diastereomere nach der vollständigen Charakterisierung im weiteren Verlauf der präparativen Synthese nicht mehr voneinander getrennt und das Diastereomerengemisch **145a** bzw. **145b** weiter eingesetzt.



Schema 107: Mechanismus der Iodlactonisierung.^[23]

Durch die gebildeten Fünfringe ist die Rotation um die entsprechenden Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen blockiert, weshalb sich prinzipiell eine NOE-Analyse für die Aufklärung der relativen Konfiguration der bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung neu erzeugten stereogenen Zentren anbietet (vgl. Abschnitt 2.4.6.1).

2.4.6.1 Aufklärung der absoluten Konfiguration

Im Rahmen der Masterarbeit^[23] konnte die relative Konfiguration der Iodlacton-Ringprotonen über NOE-Analyse bestimmt werden. Demnach liegt für die Iodlactone **145c1** und **145b1** eine 3,4-*anti*-4,5-*syn*-Konfiguration vor. Im Vergleich hierzu sind die Iodlactone **145c2** und **145b2** *anti-anti*-konfiguriert (Abbildung 40). Weiterhin war bereits die absolute Konfiguration des Stereozentrums in *ipso*-Position der Hydroxy-Gruppe über Mosher-Ester-Analyse bekannt. Aufgrund der freien Drehbarkeit der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in der Seitenkette konnte über dieses definierte Stereozentrum mittels NOE-Analyse jedoch nicht auf die absolute Konfiguration des Ringsystems geschlossen werden. Somit hätte bis hierhin sowohl eine Substrat- als auch eine Auxiliar-Kontrolle bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung zur Bildung der entsprechenden Amide **136a** und **136b** bzw. **136c** und **136b** führen können. Folglich würden für eine Auxiliar-Kontrolle die Iodlactone **145c1** und **145c2** bzw. **145b1** und **145b2** resultieren, wohingegen über eine Substrat-Kontrolle die Iodlactone **145a1** und **145a2** bzw. **145b1** und **145b2** erhalten werden würden (Abbildung 40).

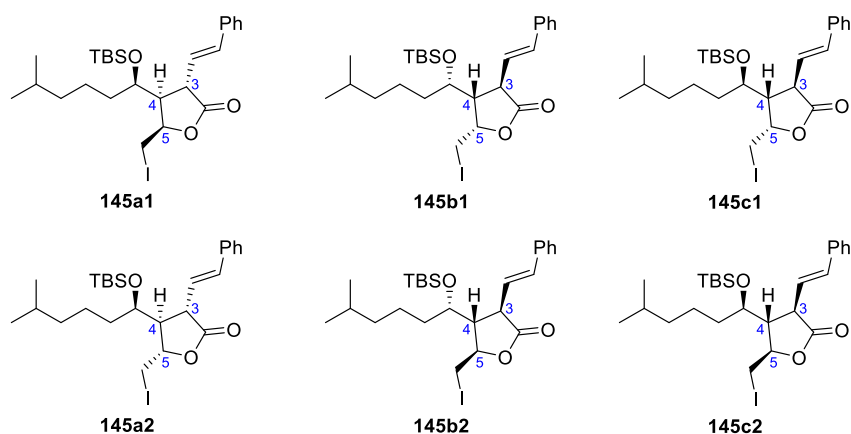


Abbildung 40: Übersicht der möglichen Iodlactone über eine Auxiliar- bzw. Substrat-Kontrolle.

Deshalb wurden die bestimmten Drehwerte der Iodlactone als Möglichkeit für die Strukturaufklärung im Rahmen der Masterarbeit^[23] hinzugezogen (vgl. Tabelle 1). Da diese vom Betrag her nicht identisch waren, was bei einer Substrat-Kontrolle durch die Bildung von Enantiomeren der Fall gewesen wäre, wurde vermutet, dass die Umlagerung Auxiliar-kontrolliert abgelaufen sein könnte. Folglich wurden im Rahmen der Masterarbeit^[23] die Strukturen der Iodlactone **145c1**, **145c2**, **145b1** und **145b2** (Abbildung 41) angenommen.

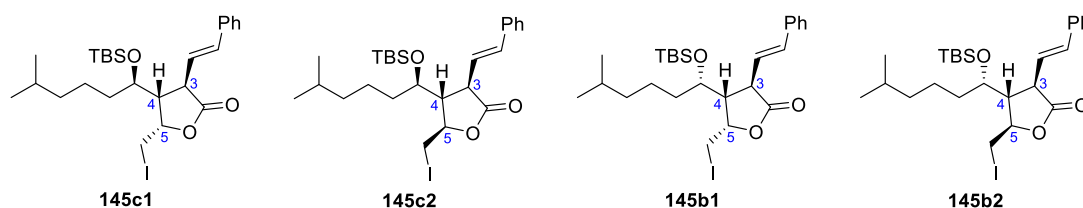


Abbildung 41: Im Rahmen der Masterarbeit angenommene Strukturen der Iodlactone **145c1**, **145c2**, **145b1** und **145b2** über eine dominierende Auxiliar-Kontrolle.^[23]

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit war es demzufolge zwingend erforderlich, die relative Konfiguration zu bestätigen sowie die absolute Konfiguration der Stereotriade von den bei der Umlagerung resultierenden Amiden zu bestimmen. Diesbezüglich wurden analytische Proben der Iodlactone mittels präparativer HPLC gereinigt, um die Messung der Drehwerte erneut durchführen zu können. Durch größere Substanzmengen sind zusätzlich die nun verwendeten Konzentrationen näher dem für Drehwertmessungen bekannten Optimum von $c = 1.00 \text{ g/100 mL}$, weshalb diese zuverlässiger bestimmbar und miteinander vergleichbar sind (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der neu bestimmten Drehwerte für die Iodlactone

Verbindung	$[\alpha]_D^T / ^\circ$	$T / ^\circ\text{C}$	$c / \text{g/100 mL}$
Iodlacton 145a1	-119.1	29	1.00
Iodlacton 145a2	-22.0	29	0.98
Iodlacton 145b1	+124.0	29	0.99
Iodlacton 145b2	+19.0	28	1.00

Wie der Tabelle 10 zu entnehmen ist, sind die Beträge der neu bestimmten Drehwerte der Iodlactone **145a1** und **145b1** sowie **145a2** und **145b2** sehr ähnlich. Dies legt nahe, dass, anders als in der Masterarbeit^[23] (Tabelle 1) angenommen, Enantiomere gebildet wurden und die Reaktion beider Diastereomere **135a** und **135b** zu den Amiden **136a** und **136b** folglich Substrat-kontrolliert abgelaufen ist. Hierfür sprechen zusätzlich auch die identischen HPLC-Daten der Paare von **145a1** und **145b1** sowie **145a2** und **145b2** bei der Trennung mittels Normalphase, deren Retentionsfaktoren sich erst bei chiraler Umgebung unterscheiden. Folglich wurden bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung die Amide **136a** und **136b** statt den im Rahmen der Masterarbeit^[23] angenommenen Amide **136c** und **136b** erhalten. Aus diesen resultieren somit über Substrat-Kontrolle die Iodlactone **145a1** und **145a2** sowie **145b1** und **145b2** (Abbildung 42) statt den über Auxiliar-Kontrolle erwarteten Iodlactonen **145c1** und **145c2** sowie **145b1** und **145b2**. Bei den zuvor angenommenen Iodlactonen **145c1** und **145c2** handelt es sich stattdessen schlussfolgernd um die Strukturen der Iodlactone **145a1** und **145a2**.

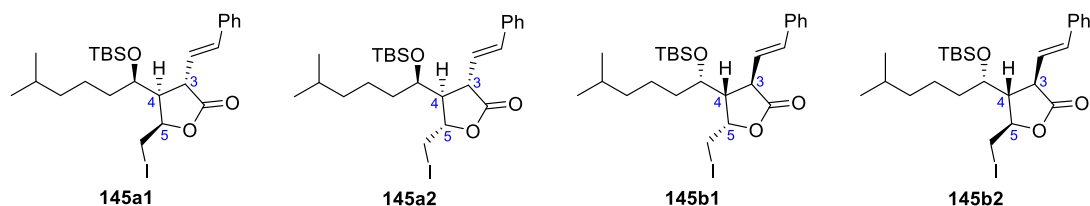
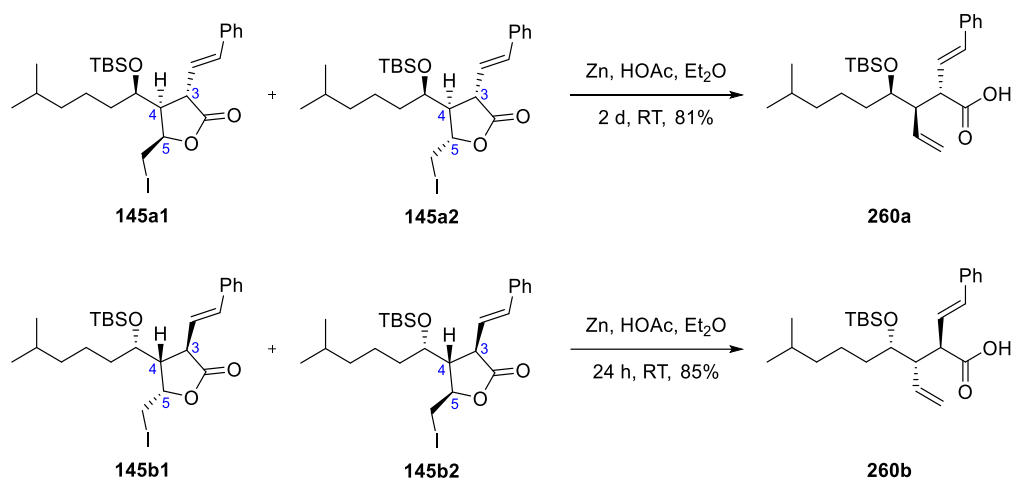


Abbildung 42: Korrigierte Konfigurationen der erhaltenen Iodlactone **145a1**, **145a2**, **145b1** und **145b2** über eine dominierende Substrat-Kontrolle.

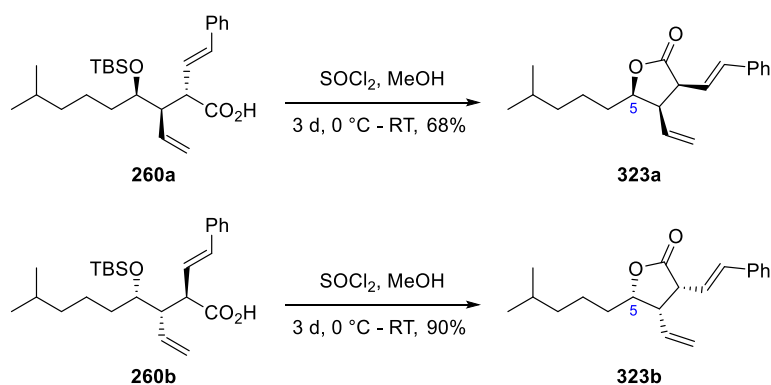
Die Diskrepanzen zwischen den während der Masterarbeit bestimmten Drehwerten und den hier vorliegenden könnten möglicherweise auf die Entstehung von Schwefel zurückzuführen sein, der in den Iodlacton-Proben verblieb und damit die Konzentration verfälschte. Schwefel könnte beim Quenchen von Iod mit Natriumthiosulfat entstanden sein und ist mittels durchgeführter NMR-Spektroskopie nicht nachweisbar. Weiterhin wurden bei der Isolierung der Iodlactone nach der Säulenchromatographie Kristalle erhalten und mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Es stellte sich heraus, dass es sich nicht um Einkristalle der Iodlactone sondern um Schwefel S_8 handelt. Es wird somit davon ausgegangen, dass Schwefel beim Quenchen nach der Iodlactonisierung entstanden ist, der erst nach einer HPLC-Trennung entfernt wurde. Es kann geschlussfolgert werden, dass die Iodlactone **145a1** und **145b1** sowie **145a2** und **145b2** jeweils als Enantiomerenpaare erhalten wurden und die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung mit beiden diastereomeren *N*-Allylalkoholen **135a** und **135b** vollständig Substrat-kontrolliert abläuft.

Die Iodlactone **145a1** und **145a2** bzw. **145b1** und **145b2** wurden üblicherweise jeweils nicht säulenchromatographisch voneinander getrennt, sondern im 1:1-Diastereomerengemisch direkt weiter eingesetzt, da das durch Iodlactonisierung aufgebaute Stereozentrum in C-5 durch die reduktive Ringöffnung mit Zink direkt wieder entfernt wird und ausgehend von beiden Iodlactonen **137a1** und **137a2** bzw. **137b1** und **137b2** jeweils die identischen Carbonsäure **260a** bzw. **260b** resultieren (Schema 108). Es wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. Metz und B. Hungerhoff*^[191] gearbeitet, die bereits im Arbeitskreis *U. Nubbemeyer* in den Arbeiten von *N. Friedemann*^[83,109,189] und *M. Brüggemann*^[70] Anwendung fand. Aktiviertes Zink wurde als heterogenes Reduktionsmittel im Überschuss eingesetzt. Nach Abschluss der Reaktion konnten die Carbonsäuren **260a** bzw. **260b** durch Filtration über Kieselgel erhalten werden. Trotz Zugabe von Essigsäure als Modifikator stellte sich die säulenchromatographische Aufreinigung durch das diffuse Elutionsverhalten als außerordentlich schwierig heraus. Aus diesem Grund wurden diese lediglich einmalig für die vollständige Charakterisierung mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und im weiteren Verlauf der Synthese das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.



Schema 108: Herstellung der Carbonsäuren **260a** und **260b**.

Für die Bestimmung der Konfiguration aller stereogenen Zentren über eine NOE-Analyse ist es notwendig, die freie Drehbarkeit auszuschließen. Dies ist dann gegeben, wenn sich das in seiner absoluten Konfiguration bekannte Stereozentrum im gemeinsamen Ringsystem mit den übrigen Zentren befindet. Dies kann durch Lactonisierung der Hydroxy-Gruppe erreicht werden. Durch nachfolgende Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe wurde unter sauren methanolischen Bedingungen mit Thionylchlorid lactonisiert, wobei unter Konfigurationserhalt nur jeweils ein Stereoisomer **323a** bzw. **323b** gebildet wurde (Schema 109).



Schema 109: Lactonisierung unter sauren Bedingungen.

Die über NOE-Analyse ermittelten relativen Stereozentren lassen somit durch die bereits bekannte Information in C-5-Position Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration zu. Das ausgewertete NOE-Spektrum für Lacton **323a** ist in Abbildung 43 dargestellt. Die relevanten, intensiven Kopplungen wurden in der angegebenen Struktur eingezeichnet.

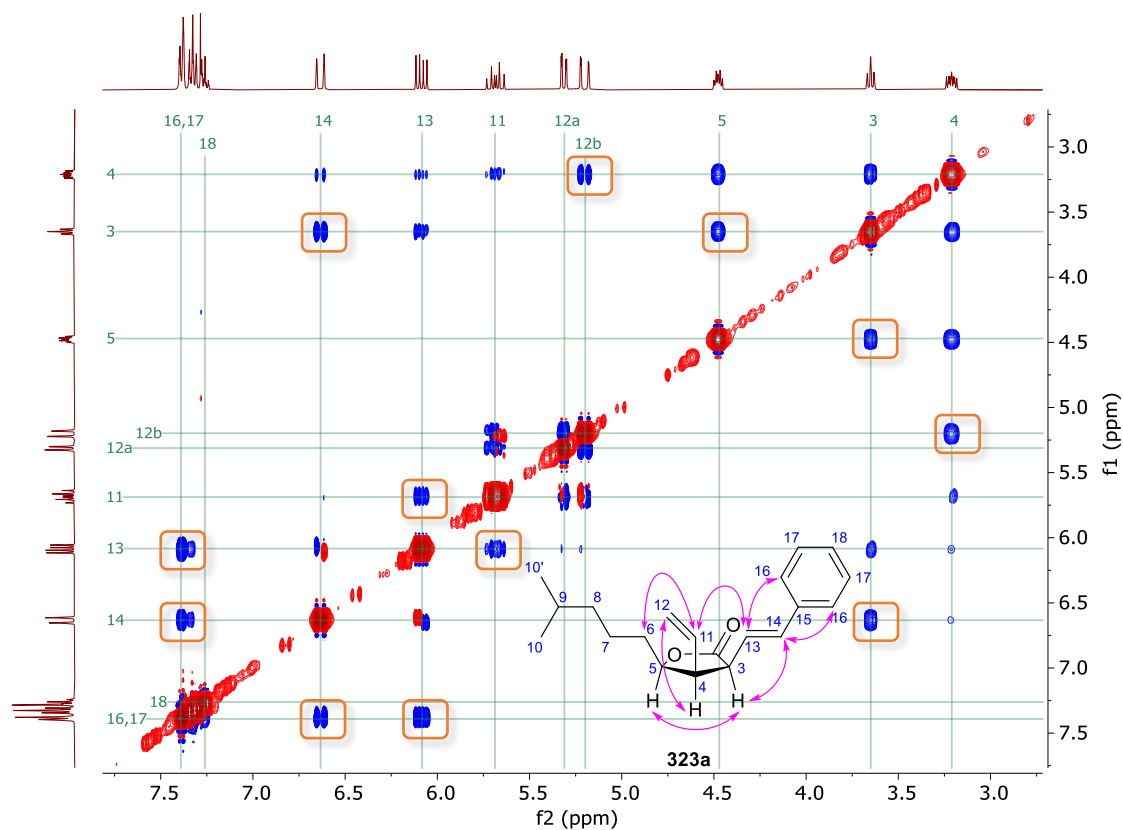


Abbildung 43: NOE-Spektrum des Lactons **323a** (400MHz, CDCl₃).

In Tabelle 11 sind alle im Spektrum auftretenden NOE-Kopplungen in Abhängigkeit ihrer relativen Intensitäten dargestellt (starke Signale: st, schwache Signale: w). Der Diagonalkontakt wurde mit D bezeichnet. 2J - und 3J -Kopplungen wurden für die Aufklärung der Stereozentren nicht hinzugezogen. Weiterhin wurden Kopplungen von Protonen der Seitenkette (*H*-6b bis *H*-10) wegen der starken Überlagerungen im ^1H -NMR-Spektrum nicht aufgeführt.

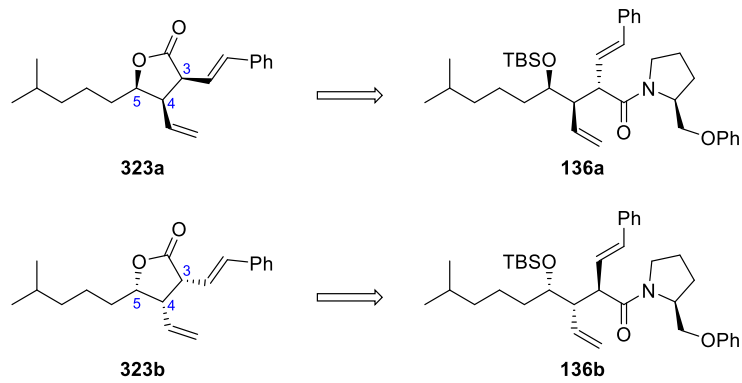
Tabelle 11: Übersicht der NOE-Kontakte von Lacton **323a** (400 MHz, CDCl₃)

	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-11	H-12a	H-12b	H-13	H-14	H-16
H-3	D	³ J	st					³ J	st	
H-4	³ J	D	³ J		³ J		st	w	w	
H-5	st	³ J	D	³ J						
H-6a			³ J	D	st					
H-11		³ J		st	D	³ J	³ J	st		
H-12a					³ J	D	² J			
H-12b		st			³ J	² J	D			
H-13	³ J	w			st			D	³ J	st
H-14	st	w						³ J	D	st
H-16								st	st	D

Besonders relevant sind die NOE-Kontakte zwischen den Protonen **H-3** und **H-5**. Wegen der absolut bekannten (*R*)-Stereoinformation an **C-5**, müssen beide Protonen auf der Unterseite der dargestellten Ringebene stehen. Weiterhin sind starke Kopplungen zwischen **H-11** und **H-13** zu beobachten. Da der Styryl-Rest oberhalb der Ringebene steht, resultiert für **H-4** die Ausrichtung nach unten. **H-3**, **H-4** und **H-5** befinden sich somit unterhalb der Ringebene. Dies wird durch die Kopplung zwischen **H-6a** und **H-11** bestätigt. Weiterhin kann durch die Kopplung zwischen **H-13** und **H-16** auf eine *trans*-Doppelbindung geschlossen werden.

Da es sich bei Lacton **323b** um das Enantiomer von Lacton **323a** handelt, resultieren die identischen Spektren und folglich identischen NOE-Kontakte.

Durch die bereits bekannte absolute Konfiguration des **C-5**-Stereozyentrums beider Lactone können deren absoluten Konfigurationen belegt werden. Lacton **323a** ist (3*S*,4*R*,5*R*)-konfiguriert, wohingegen die (3*R*,4*S*,5*S*)-Konfiguration für Lacton **323b** eindeutig bestimmt werden konnte. Diese Konfigurationen können direkt auf die Iodlactone **145a1** bis **145b2** bzw. die Amide **136a** und **136b** übertragen werden (Schema 110).



Schema 110: Übertragung der Stereozentren auf die Amide.

Die mittels NMR bestimmte Konfiguration sollte nach Möglichkeit durch entsprechende Röntgen-Kristallstrukturanalysen bestätigt werden. Diesbezüglich bieten sich grundsätzlich die Iodlactone an, da diese jeweils ein Schweratom aufweisen, sodass die röntgenkristallographische Bestimmung deutlich erleichtert wird.^[83]

Analytische Mengen der Iodlactone **145a2** und **145b2** wurden aus Essigsäureethylester/*n*-Heptan umkristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden konnten. Diese wurden röntgenkristallographisch analysiert (vgl. Abschnitt 4). Die entsprechenden Strukturen sind nachfolgend abgebildet (Abbildung 44).

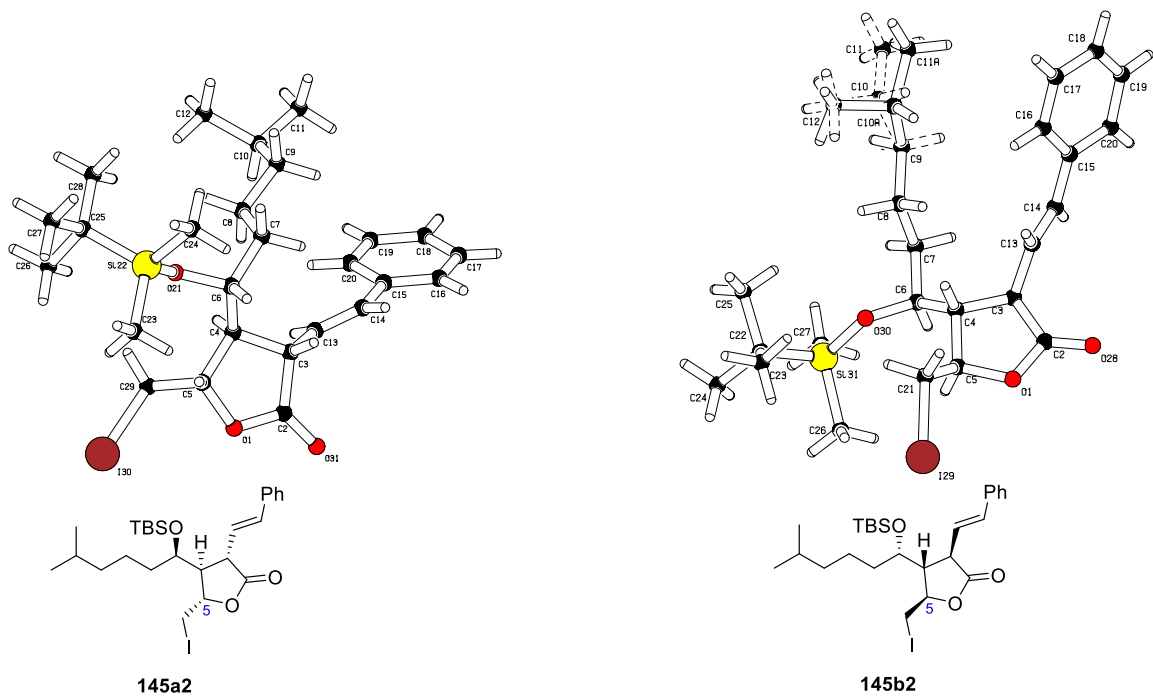


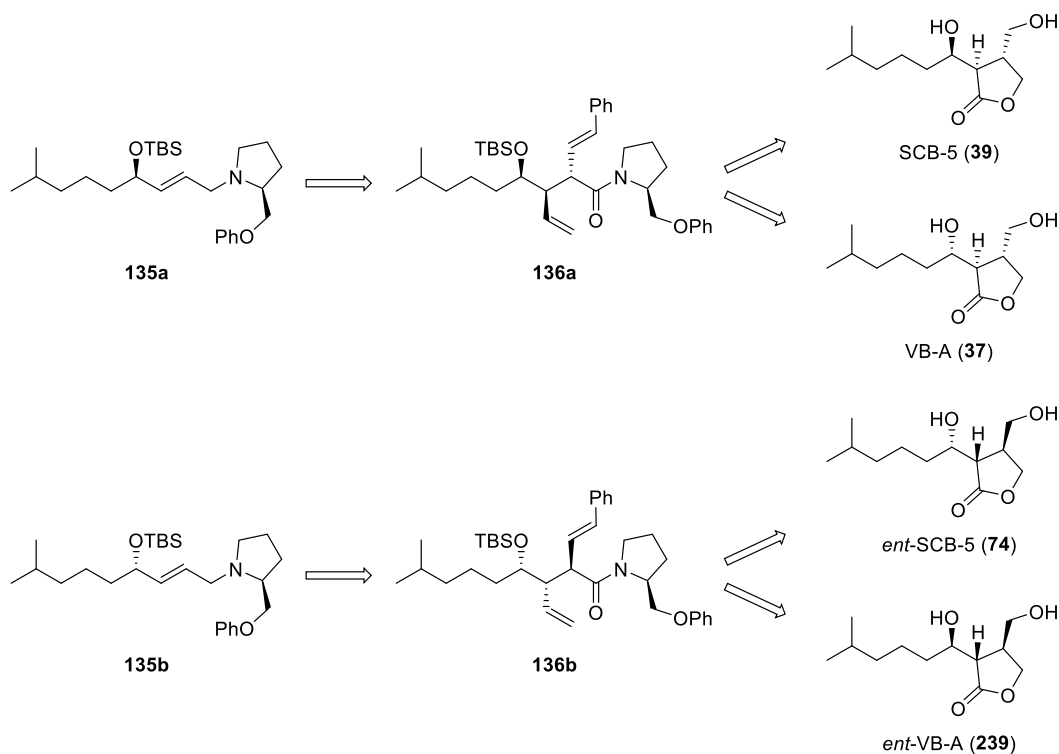
Abbildung 44: Kristallstrukturen der Iodlactone **145a2** (links) und **145b2** (rechts) mit den entsprechenden Strukturformeln.

Die mittels NOE-Spektroskopie bestimmte Konfigurationen der Lactone **145a2** und **145b2** stimmt mit den Stereoinformationen von **145a2** und **145b2**, welche aus der Kristallstruktur hervorgehen, überein. Weiterhin konnten die über *Mosher*-Ester^[45] charakterisierten Stereozentren der Allylalkohole **134a** und **134b** (vgl. Abschnitt 2.4.3.9) bestätigt werden. Durch die Kristallstrukturanalyse kann ebenso auf die absolute Struktur der Iodlactone **145a1** und **145b1** geschlossen werden, da diese sich im Vergleich zu ihren Epimeren **145a2** und **145b2** lediglich an jeweils einem Stereozentrum, in C-5 Position, unterscheiden (Schema 106).

Es kann abschließend eindeutig belegt werden, dass die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung über sesselförmige Übergangszustände ausschließlich Substrat-kontrolliert abgelaufen ist. Bei den Iodlactonen **145a1** und **145b1** bzw. **145a2** und **145b2** handelt es sich somit um Enantiomere (vgl. Schema 106). Dies bedeutet, dass bei der Verwendung des (*R*)-konfigurierten Substrats **135a** trotz *mismatched*-Kombination nur das Produkt über die dominierende Substrat-Kontrolle erhalten wurde (vgl. Abschnitt 1.4.6). Die in der Masterarbeit^[23] formulierte Vermutung zur Auxiliar-Kontrolle muss hiermit revidiert werden (vgl. Abschnitt 1.3.6.8).

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration von Iodlacton **145a1** bzw. **145a2** belegt zweifelsfrei, dass ausgehend vom (*R*)-konfigurierten Substrat **135a**, die für SCB-5 (**39**) benötigte Stereotriade durch die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung erhalten wird (Schema 111).

Eine nachfolgende Inversion des Stereozentrums der Seitenkette führt zur Grundstruktur von VB-A (**37**), wohingegen die Synthese ausgehend von (*S*)-konfiguriertem Substrat **135b** die Konfiguration von *ent*-SCB-5 (**74**) ergibt. Durch Inversion dessen Stereozentrums geht *ent*-VB-A (**239**) hervor.

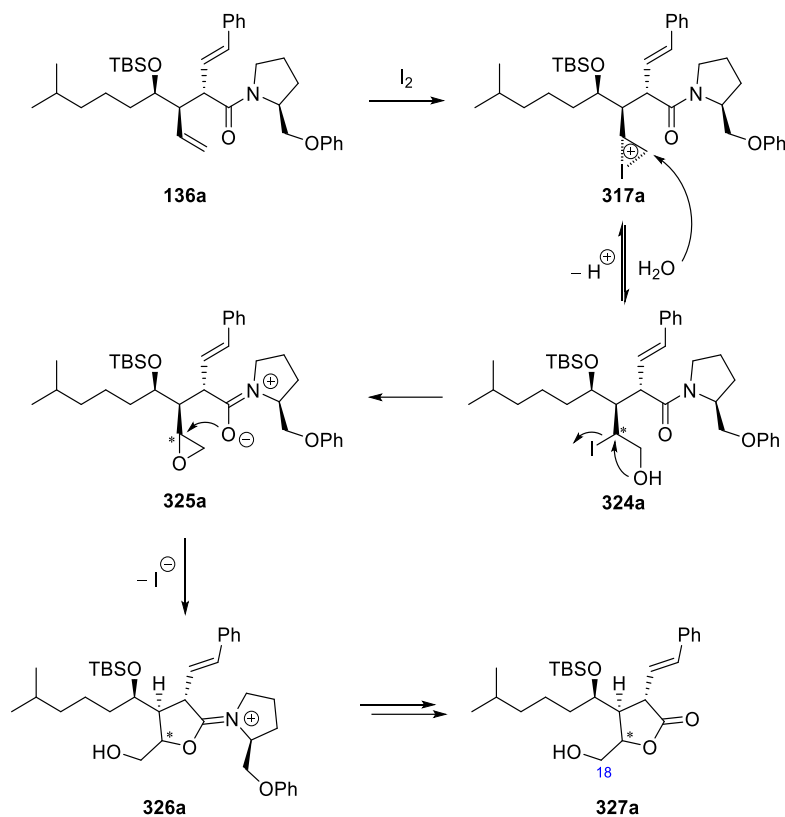


Schema 111: Zusammenfassung der gefundenen Stereotriaden.

2.4.6.2 Nebenprodukt bei der Iodlactonisierung

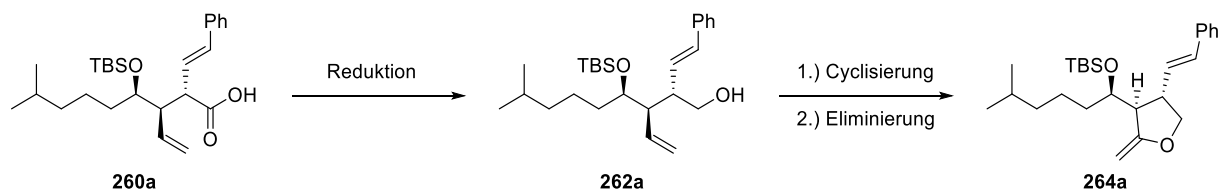
Bei größeren Ansätzen im Gramm-Maßstab konnten die Alkohole **327a** als Nebenprodukt der Iodlactonisierung identifiziert werden. Diese zeigen deutlich polarere Eigenschaften als die entsprechenden Iodlactone. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden diese im Diastereomeregemisch mit einer Ausbeute von 4% erhalten. Die Epimere konnten mittels analytischer HPLC nicht voneinander getrennt werden, weshalb diese im Diastereomeregemisch vorliegend charakterisiert wurden.

Da die Reaktion im wässrigen Medium durchgeführt wurde, könnte die Entstehung des Nebenproduktes **327a** durch Angriff von Wasser an das Iodoniumion **317a** erklärt werden (Schema 112). Ein intramolekularer Ringschluss führt durch Substitution der guten Fluchtgruppe Iodid unter Inversion zum Epoxid **325a**. Dies kann unter erneuter Inversion analog zur Iodlactonisierung (vgl. Schema 107) durch Angriff des nucleophilen Carbonyl-Sauerstoff-Zentrums zum Iminiumion **326a** geöffnet werden. Durch abschließende Hydrolyse resultiert der Alkohol **327a**.

Schema 112: Möglicher Mechanismus für die Bildung der Alkohole **327a**.

2.4.7 Synthese der 2-Methyliden-Tetrahydrofurane

Nach erfolgreichem Aufbau der für die Synthesen von SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) benötigten Stereotriaden sollten die 2-Methyliden-Tetrahydrofurane **264a** bzw. **264b** unter Erhalt der Konfiguration hergestellt werden. Nach Reduktion zu den Alkoholen **262a** bzw. **262b** sollten, diese durch eine Selen- oder Iodethercyclisierung mit anschließender Eliminierung in die Alkene **264a** bzw. **264b** überführt werden. Dieser Plan ist nachfolgend beispielhaft für Enolether **264a** dargestellt (Schema 113).

Schema 113: Geplante Umsetzung zum 2-Methyliden-Tetrahydrofuran **264a**.

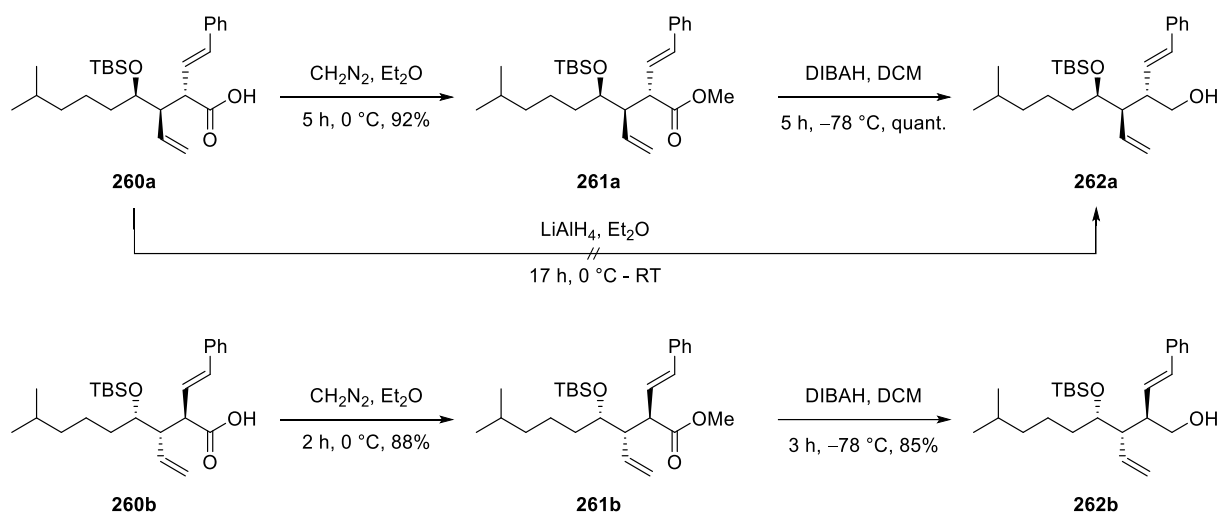
2.4.7.1 Reduktion zum Carbinol

Bereits *M. Brüggemann*^[70] untersuchte die direkte Umsetzung der Amide *rac-92* zu den entsprechenden Alkoholen *rac-94* (vgl. Schema 13) unter Verwendung von Lithiumtriethylborhydrid nach *H. C. Brown*^[192] oder Lithiumpyrrolidinyborhydrid bzw. Lithiumamidborhydrid in Anlehnung an die Vorschriften von *A. Scherrmann*^[193]. Diese Methoden scheiterten jedoch bei dessen Substrat ebenso wie die getestete Amidspaltung mit Salzsäure.

Aus diesem Grund wurde in der hier vorliegenden Arbeit nicht versucht, die Amide **136a** bzw. **136b** direkt zu den Alkoholen **262a** bzw. **262b** zu reduzieren, sondern die bereits hergestellten Carbonsäuren **260a** bzw. **260b** weiter umzusetzen.

Ebenso untersuchte *M. Brüggemann*^[70] die direkte Reduktion der Carbonsäure mit Lithiumaluminiumhydrid zum zu **262a** analogen Alkohol *rac-94*. Er berichtete von einer Ausbeute von 41%, jedoch konnte er eine Epimerisierung beobachten, die nicht näher belegt wurde.

Analog der Umsetzung von 5-Methylhexansäure (**77**) zu 5-Methylhexanol (**104**) (vgl. Schema 60) wurde zunächst versucht, die Carbonsäure **260a** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **262a** zu reduzieren. Es konnte jedoch kein gewünschtes Produkt **262a** nachgewiesen werden (Schema 114).



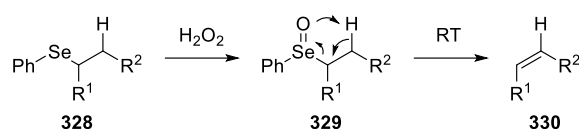
Schema 114: Synthese der Alkohole **262a** und **262b** ausgehend von den Carbonsäuren **260a** und **260b**.

Aus diesem Grund wurden die Carbonsäuren **260a** bzw. **260b** in Anlehnung an eine Vorschrift von *N. Friedemann*^[83] zunächst in die entsprechenden Methylester **261a** bzw. **261b** überführt, um diese anschließend unter mildereren Bedingungen reduzieren zu können. Zur Veresterung wurde eine aus *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff frisch hergestellte Diazomethan-Lösung mit den Carbonsäuren **260a** bzw. **260b** zur Reaktion gebracht.

In Anlehnung an eine Vorschrift von *N. J. Race* und *J. F. Bower*^[194] wurde der Methylester **261a** in einer DIBAH-Reduktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in quantitativer Ausbeute in den benötigten Alkohol **262a** überführt. Die enantiomere Säure **260b** wurde mit einer Ausbeute von 85% erhalten.

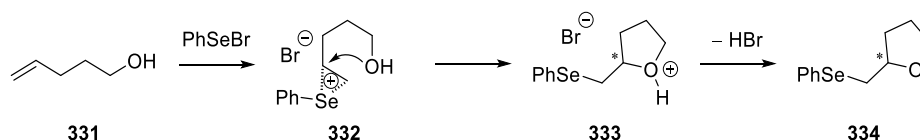
2.4.7.2 Ringschluss zum 2-Methylen-Tetrahydrofuran über Selenether-Cyclisierung

Die *Reich*-Reaktion^[127–129] zeichnet sich durch ihre milde Reaktionsführung aus, da ein Selenyl-Rest von **328** unter Kühlung durch Oxidation in eine gute Abgangsgruppe überführt wird und die anschließende *syn*-Eliminierung ausgehend von **329** zu einem Alken **330** üblicherweise spontan beim Aufwärmen auf Raumtemperatur auftritt (Schema 115).



Schema 115: Darstellung der *Reich*-Reaktion.^[129]

Z. M. Bugarčić et al.^[195] veröffentlichten bereits die Phenylselenyl-Veretherung unter Verwendung eines δ,ϵ -ungesättigten Alkohols **331** durch Umsetzung mit Phenylselenylbromid und Phenylselenylchlorid (Schema 116). Sie zeigen, dass die Ausbeuten des Selenylethers **334** durch Zugabe von Stickstoff-Basen (wie Triethylamin bzw. Pyridin) oder durch *Lewis*-Säuren (wie Zinn(II)-chlorid bzw. Cobalt(II)-chlorid) in katalytischen (0.1 Äq.) sowie äquimolaren Mengen gesteigert werden konnten.^[196] Mechanistisch betrachtet wird zunächst analog zur Iodcyclisierung ein Kation **332** gebildet, das durch intramolekularen Angriff der Hydroxy-Gruppe zum Fünfring **333** führt. Der Deprotonierungsschritt liefert den Selenylether **334**.

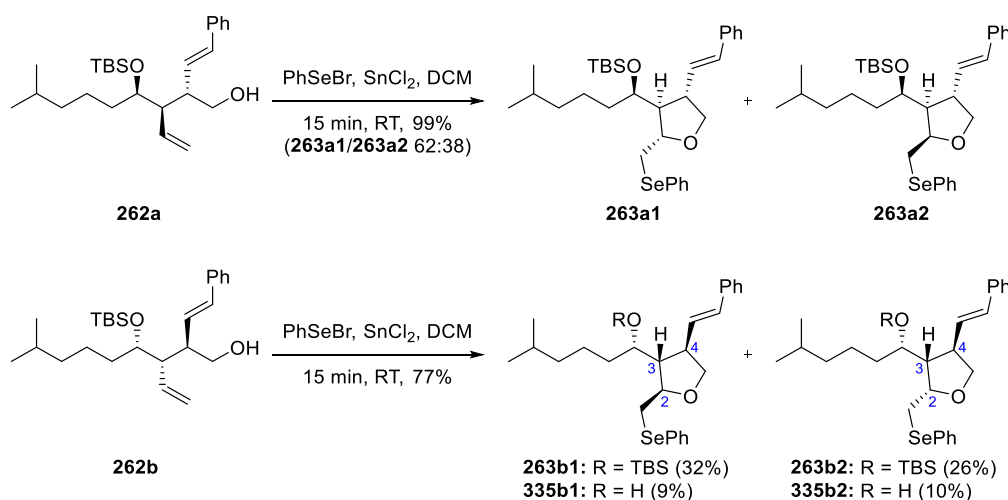


Schema 116: Bildung des Phenylselenylethers **334**.

Nach den *Baldwin*-Regeln^[190] ist der 5-*exo-trig* Übergangszustand zur Bildung der Fünfringe, analog der Iodlactonisierung (vgl. Abschnitt 2.4.6), bevorzugt. Diese wurden auch ausschließlich von *Z. M. Bugarčić et al.* erhalten.^[196]

Zunächst wurde die Selenyl-Veretherung des Alkohols **262a** unter Verwendung von Phenylselenenylbromid in DCM durchgeführt (Schema 117). Wegen der geringeren Nucleophilie des Bromid-Anions wirkt dieses im Vergleich zum Chlorid als bessere Abgangsgruppe bei der Koordination an die Doppelbindung. Als Zusatz diente Triethylamin, da durch Zugabe der Base die Nucleophilie der Hydroxy-Gruppe des Alkenols **262a** erhöht sowie sich bildender Bromwasserstoff teilweise abgefangen wird. Nach einer Reaktionsdauer von 2.5 Stunden konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

Durch Verwendung von wasserfreiem Zinn(II)-chlorid als *Lewis*-Säure statt der Zugabe von Triethylamin konnte bereits nach einminütiger Reaktionsdauer mittels Dünnschichtchromatographie vollständiger Umsatz detektiert werden.¹ Die *Lewis*-Säure steigert die Elektrophilie des Selenyl-Reagenzes und kann die Halogenid-Ionen koordinieren, sodass Nebenreaktionen unterdrückt werden können. Das Diastereomerenmisch der Selenylether **263a1** und **263a2** konnte im Verhältnis von 62:38 in hoher Reinheit mit quantitativer Ausbeute erhalten werden. Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wurde mittels ¹H-NMR-Integralverhältnisse der Doppelbindungsprotonen durchgeführt. Eine Trennung der Diastereomere mittels Säulenchromatographie über Kieselgel scheiterte. Es wurde Zersetzung beobachtet. Aus diesem Grund wurde die Charakterisierung im Diastereomerenmisch durchgeführt.



Schema 117: Phenylselenenyl-Veretherung ausgehend von den Alkoholen **262a** bzw. **262b**.

Nachfolgend wurden die Untersuchungen zur Phenylselenenyl-Veretherung ausgehend vom entsprechenden Enantiomer **262b** analog der bisherigen Ergebnisse mit Phenylselenenylbromid und Zinn(II)-chlorid durchgeführt. Da die bisherige säulenchromatographische Reinigung zur vollständigen Zersetzung führte, wurden die Diastereomere für analytische Zwecke mittels präparativer HPLC voneinander getrennt. Die beiden erwarteten Selenylether **263b1** und

¹ Aufgrund der Dauer der Dünnschichtchromatographie wurde die Reaktion üblicherweise nach 15 Minuten abgebrochen.

263b2 konnten mit einer Ausbeute von 32% und 26% isoliert werden. Weiterhin wurden die entsprechenden TBS-entschützten Alkohole **335b1** und **335b2** mit einer Ausbeute von 9% und 10% isoliert. Eine mögliche Erklärung für die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe wäre freigesetzter Chlorwasserstoff durch die Verwendung von Zinn(II)-chlorid. Entsprechende charakteristische Signale der Alkohole **335b1** und **335b2** konnten jedoch weder im ^1H -Roh-NMR-Spektrum identifiziert werden noch zeigte das IR-Spektrum der Roh-Substanz eine OH-Bande. Deshalb ist anzunehmen, dass die Abspaltung erst unter HPLC-Bedingungen stattfand. Weiterhin wurde deutliche Zersetzung durch Reinigung mittels HPLC festgestellt, die jedoch in geringerem Maße stattfindet als bei der klassischen Säulenchromatographie.

Mittels NOE-Analyse wurden die Stereozentren verifiziert und das durch den Ringschluss jeweils neu gebildete Chiralitätszentrum bestimmt.

Das ausgewertete NOE-Spektrum für den Selenylether **263b1** ist in Abbildung 45 dargestellt. Die relevanten, stark auftretenden Kopplungen wurden in der angegebenen Struktur eingezeichnet. Die Seitenkette wurde mit dem Rest -R abgekürzt.

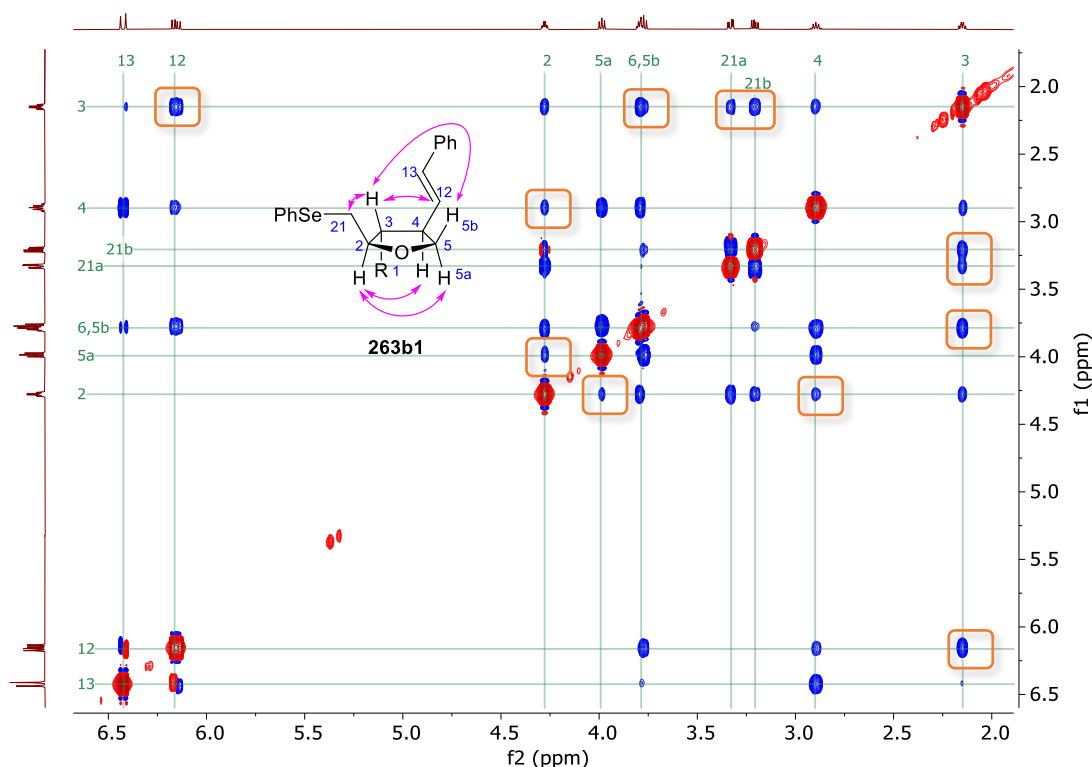


Abbildung 45: NOE-Spektrum des Selenylethers **263b1** (600 MHz, CDCl_3).

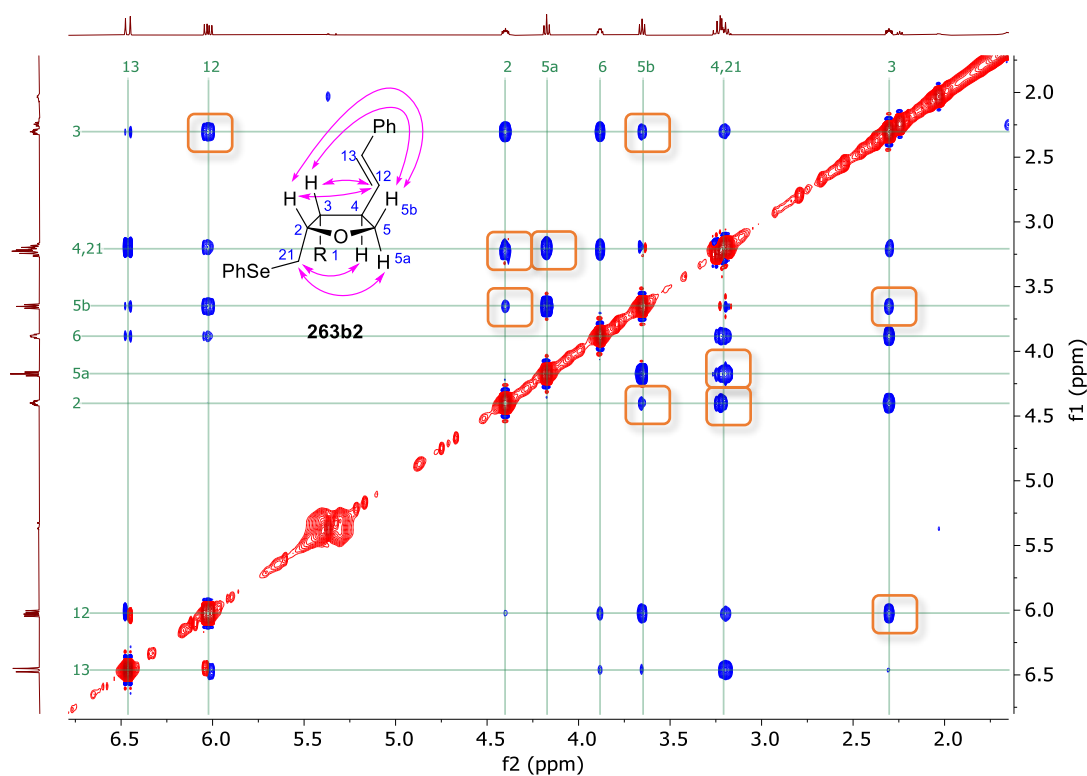
Die beobachteten Signale des NOE-Spektrums sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht der NOE-Kontakte von Selenylether **263b1** (600 MHz, CDCl₃)

	H-2	H-3	H-4	H-5a	H-5b	H-12	H-13	H-21a	H-21b
H-2	D	³ J	st	st				³ J	³ J
H-3	³ J	D	³ J		st	st		w	w
H-4	st	³ J	D	³ J	³ J	³ J	st		
H-5a	st		³ J	D	² J				
H-5b		st	³ J	² J	D	st		st	w
H-12		st	³ J		st	D	³ J		
H-13			st			³ J	D		
H-21a	³ J	w						D	² J
H-21b	³ J	w			w			² J	D

Die Stereozentren an **C-3** und **C-4** des Selenylethers **263b1** sind bereits als (3*R*,4*R*) bekannt. Aus diesem Grund kann auf die absolute Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums an **C-2** mittels NOE-Analyse geschlossen werden. Analog den vorherigen Auswertungen wurden die Kreuz-Signale der Seitenkettenprotonen **H-6** bis **H-11** (Rest -R) sowie die aromatischen Protonen vernachlässigt. ²J- und ³J-Kopplungen wurden für die Aufklärung des neu gebildeten Stereozentrums nicht hinzugezogen. Besonders relevant sind die NOE-Kontakte zwischen den Protonen **H-2** und **H-4** sowie **H-2** und **H-5a**. Durch das bereits bestimmte Stereozentrum (4*R*) stehen diese drei Protonen auf der Unterseite der Ringebene. Im Gegensatz hierzu sind die Protonen **H-3**, **H-5a**, **H-12** und **H-21** nach oben ausgerichtet. Dies ergibt sich aus der (3*R*)-Konfiguration und kann durch die Kopplungen von **H-3** und **H-5b**, **H-3** und **H-12** sowie **H-3** und **H-21** bestätigt werden. Es kann somit eindeutig belegt werden, dass die -CH₂SePh-Gruppe des Diastereomers **263b1** nach oben zeigt, wohingegen das Proton **H-2** nach unten ausgerichtet ist. Das durch den Ringschluss neu gebildete Stereozentrum wurde somit als (2*R*)-konfiguriert bestimmt.

Nachfolgend ist das ausgewertete NOE-Spektrum für den Selenylether **263b2** in Abbildung 46 dargestellt.

Abbildung 46: NOE-Spektrum des Selenylethers **263b2** (600 MHz, CDCl₃).

Die relevanten Signale des NOE-Spektrums sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Übersicht der NOE-Kontakte von Selenylether **263b2** (600 MHz, CDCl₃)

	H-2	H-3	H-4	H-5a	H-5b	H-12	H-13	H-21
H-2	D	³ J			st	w		³ J
H-3	³ J	D	³ J		st	st	w	
H-4		³ J	D	³ J	³ J	³ J	st	st
H-5a			³ J	D	² J			
H-5b	st	st	³ J	² J	D	st	w	
H-12	w	st	³ J		st	D	³ J	
H-13		w	st		w	³ J	D	
H-21	³ J		st					D

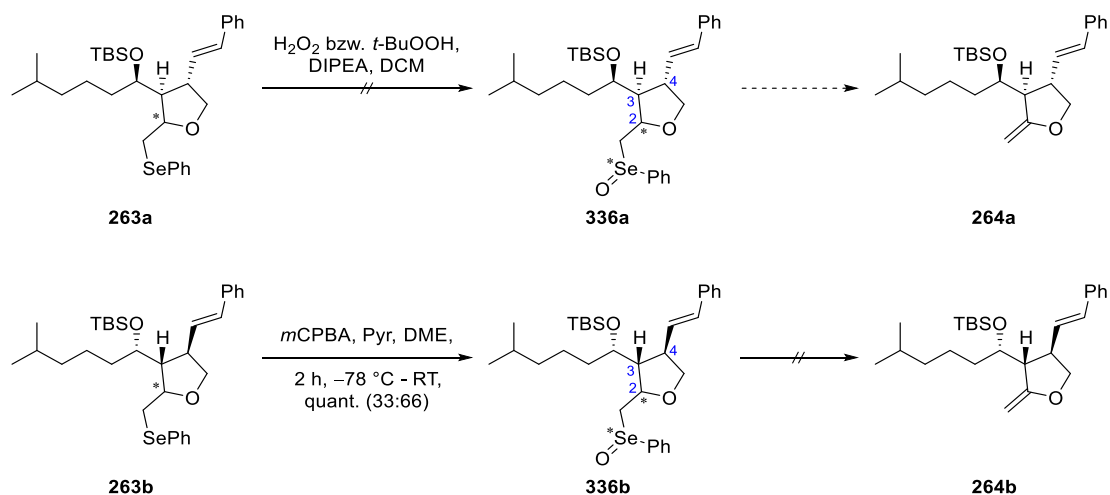
Die Stereozentren an **C-3** und **C-4** des Selenylethers **263b2** sind analog zum **263b1** als (3*R*,4*R*) bekannt. Aus diesem Grund kann ebenso die absolute Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums an **C-2** durch eine NOE-Analyse identifiziert werden. Besonders relevant sind die NOE-Kontakte zwischen den Protonen **H-2** und **H-5b**, **H-2** und **H-12**, **H-3** und **H-5b** sowie **H-3** und **H-12**. Durch das bereits bestimmte (4*R*)-Stereozentrum stehen diese vier

Protonen auf der oberen Seite der Ringebene. Im Gegensatz hierzu sind die Protonen *H*-4, *H*-5a und *H*-21 nach unten ausgerichtet. Dies kann durch die Kopplungen von *H*-4 und *H*-21 sowie *H*-5a und *H*-21 bestimmt werden. Es kann somit eindeutig belegt werden, dass die -CH₂SePh-Gruppe des Diastereomers **263b2** nach unten zeigt, wohingegen das Proton *H*-2 nach oben ausgerichtet ist. Das durch den Ringschluss neu gebildete Stereozentrum wurde folglich als (2*S*)-konfiguriert charakterisiert.

Nachdem die Konfigurationen der beiden Diastereomere **263b1** und **263b2** aufgeklärt werden konnten, wurden diese auf die entsprechenden Enantiomere **263a1** und **263a2** übertragen (vgl. Schema 117).

Die Konfiguration der Alkohole **335b1** und **335b2** wurde analog mittels NOE-Auswertung identifiziert. Hierbei konnte bestimmt werden, dass es sich bei **335b1** um das (2*R*)-Derivat handelt, wohingegen **335b2** (2*S*)-konfiguriert ist.

Es folgte die weitere Untersuchung zur Oxidation der Selenylether **263a** bzw. **263b** zu den Selenoxiden **336a** bzw. **336b** (Schema 118). Aufgrund von Zersetzung bei der chromatographischen Aufreinigung wurden die nicht lagerstabile Rohprodukte **263a** bzw. **263b** ohne Aufreinigung direkt oxidiert, um die so erhaltenen, vermutlich instabilen Zwischenprodukte **336a** bzw. **336b** *in situ* beim Erwärmen auf Raumtemperatur in einer *syn*-Eliminierung in die entsprechenden Enoether **264a** bzw. **264b** überführen zu können.

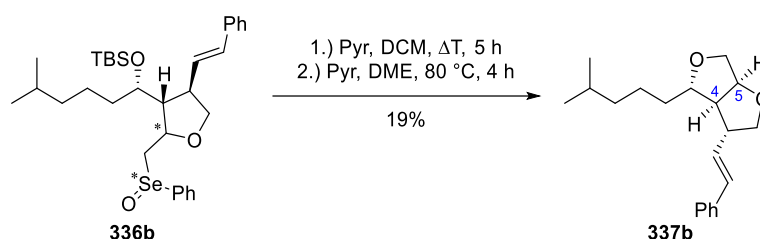


Schema 118: Untersuchung zur Phenylselenyl-Veretherung mit anschließender Oxidation.

Sowohl unter Verwendung von Wasserstoffperoxid (35%ig) in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. Kaiser et al.*^[197] als auch unter Einsatz von *tert*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Decan) konnte ausgehend von Selenylether **263a** unter Variation der Bedingungen bei Raumtemperatur kein Umsatz erzielt werden. Durch Erhitzen auf 50 °C wurde jeweils lediglich Zersetzung beobachtet.

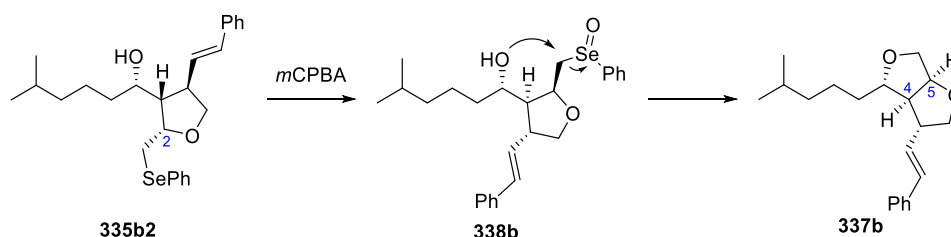
In Anlehnung an die Vorschriften von *A. G. Myers et al.*^[198] und *P. E. Floreancig et al.*^[199] erfolgte die weitere Untersuchung zur Oxidation von Selenylether **263b** mit *m*CPBA. Nachdem vollständiger Umsatz in Bezug auf den Selenylether **263b** festgestellt werden konnte, wurde aufgearbeitet, wobei jedoch das Selenoxid **336b** statt des erhofften Eliminierungsprodukts erhalten wurde. Das Oxid **336b** zeigt ausreichende Stabilität, um spektroskopische Untersuchungen im Diastereomergemisch durchführen zu können. Über Vergleich der ¹H-NMR-Integrale von Selenoxid **336b** konnte ein Verhältnis von 1:2 bestimmt werden, wobei nicht zugeordnet werden konnte, bei welchem der beiden Epimere es sich um das (2*R*)- bzw. (2*S*)-Diastereomer handelt. Aufgrund der vermuteten Instabilität wurde auf eine Trennung dieser Selenoxid-Diastereomere **336b** verzichtet.

Daraufhin folgte die Untersuchung zur *syn*-Eliminierung des Selenoxids **336b** bei höheren Temperaturen. Zunächst wurde das Diastereomergemisch des Selenoxids **336b** mit Pyridin in DCM unter Rückfluss erhitzt, wobei nach fünf Stunden kein Umsatz festgestellt werden konnte. Nachfolgend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Reaktionsgemisch bei erhöhter Pyridin-Konzentration in DME auf 80 °C erhitzt. Entgegen dem erwarteten Enolether **264b** wurde das Ditetrahydrofuran **337b** mit einer Ausbeute von 19% erhalten (Schema 119).



Schema 119: Herstellung des anellierten Fünfrings.

Dessen Entstehung ist vermutlich auf den teilweise vorliegenden entschützten Alkohol **335b2** zurückzuführen. In einer intramolekularen Reaktion kann das Selenoxid als gute Fluchtgruppe durch die freie Hydroxy-Gruppe substituiert werden, wodurch sich das Ditetrahydrofuran **337b** bildet (Schema 120).



Schema 120: Bildung des anellierten Fünfrings durch intramolekulare Substitution.

Bei diesem Produkt **337b** handelt es sich um eine weitere wichtige Struktur, die es ermöglicht, die absolute Konfiguration der relevanten Stereotriade zu verifizieren. Durch das gebildete anellierte Ringsystem ist die Rotation um die relevanten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen blockiert. Dies ermöglicht die Konfigurationsbestimmung über eine NOE-Analyse. Durch den intramolekularen Ringschluss über den entschützten Silylether **338b2** befindet sich das über *Mosher-Ester*^[45] aufgeklärte Stereozentrum analog zur Aufklärung der Lactone **323a** und **323b** (vgl. Schema 109) im Ringsystem, weshalb eine Verifizierung der absoluten Konfiguration möglich ist. Das NOE-Spektrum sowie die relevante Struktur von **337b** sind in Abbildung 47 dargestellt.

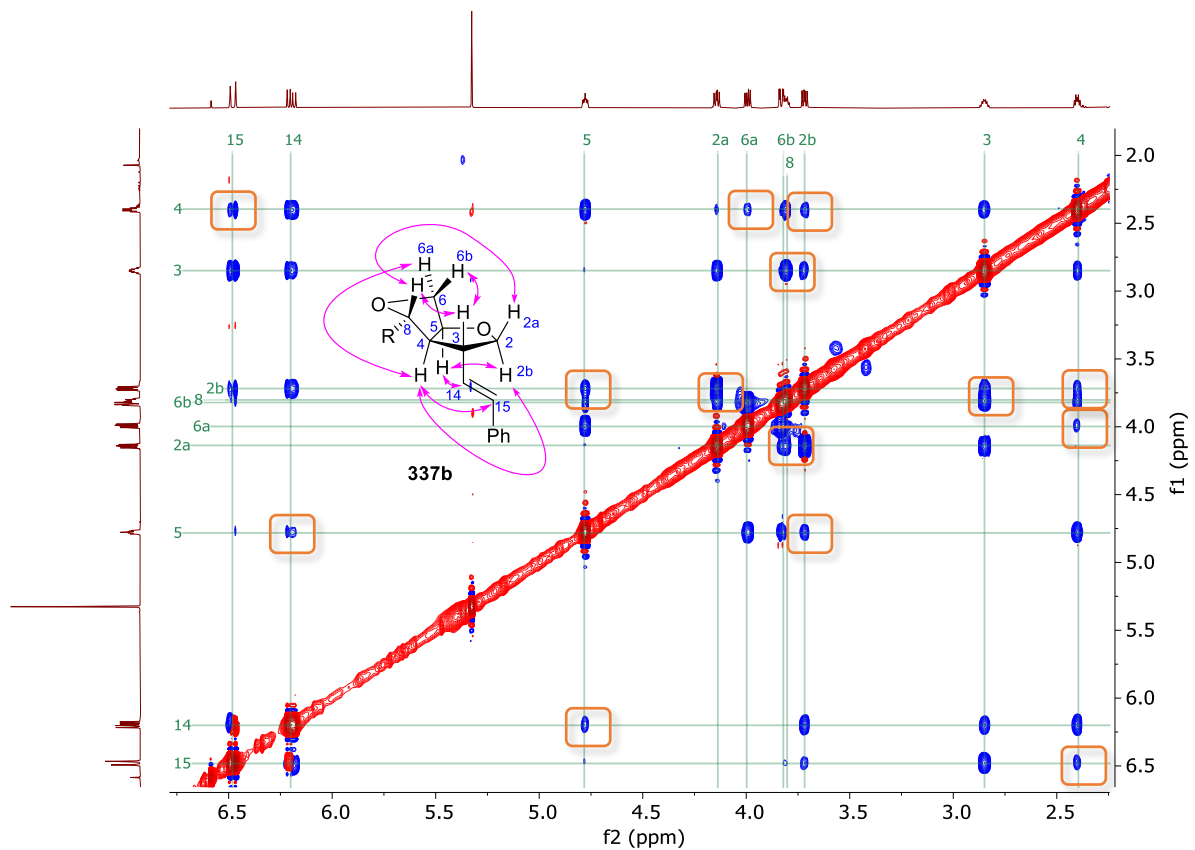


Abbildung 47: NOE-Spektrum des Ditetrahydrofurans **337b** (600 MHz, CDCl_3).

In Tabelle 14 sind die relevanten Signale des NOE-Spektrums aufgelistet.

Tabelle 14: Übersicht der NOE-Kontakte von Ditetrahydrofuran **337b** (600 MHz, CDCl₃)

	H-2a	H-2b	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	H-8	H-14	H-15
H-2a	D	² J	³ J					w		
H-2b	² J	D	³ J	w	st				st	w
H-3	³ J	³ J	D	³ J			w	st	st	st
H-4		w	³ J	D	³ J	w		³ J	st	w
H-5	st	st		³ J	D	³ J	³ J		w	w
H-6a				w	³ J	D	² J			
H-6b			w		³ J	² J	D			
H-8	w		st	³ J				D		
H-14		st	st	st	w				D	³ J
H-15		w	st	w	w				³ J	D

Im NOE-Spektrum von **337b** sind eindeutig die Kopplungen zwischen den Protonen **H-2a** und **H-8**, **H-3** und **H-6b** sowie **H-3** und **H-8** zu erkennen. Diese Protonen stehen auf der oberen Seite der Ringebene und befinden sich deshalb in räumlicher Nähe zueinander. Im Gegensatz hierzu sind die Protonen **H-2b**, **H-4**, **H-5**, **H-6a**, **H-14** und **H-15** auf der unteren Seite der Ringebenen. Dies kann durch die NOE-Kopplungen zwischen **H-2b** und **H-4**, **H-2b** und **H-5**, **H-4** und **H-6a**, **H-4** und **H-15** sowie **H-5** und **H-14** belegt werden. Die Protonen **H-4** und **H-5** sind deshalb *syn*-ständig.

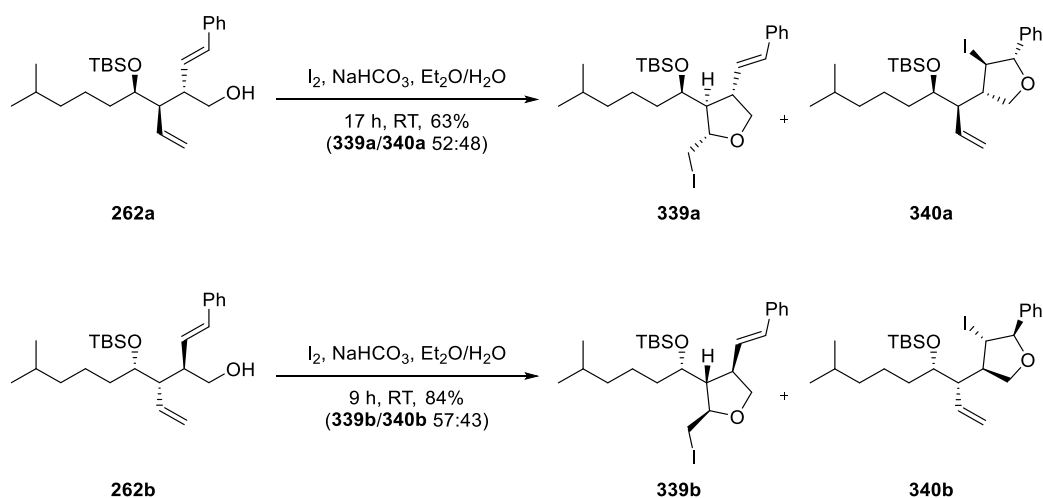
Obwohl von einem Diastereomerenmischung des Selenoxids **336b** ausgegangen wurde, konnte kein Diastereomerenmischung des Produktes nachgewiesen werden. Lediglich der Ringschluss zu Ether **337b** wurde beobachtet. Es ist ersichtlich, dass der durchgeführte Ringschluss aus sterischen Gründen nur ausgehend von dem Diastereomer stattfindet, welches zu den *cis*-ständigen Protonen **H-4** und **H-5** des anellierten Systems von **337b** führt. Dies konnte über die dargestellte NOE-Analyse belegt und bestätigt werden.

Während in der Literatur^[127–129] die Eliminierung üblicherweise durch Aufwärmen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur stattfand, konnte die *syn*-Eliminierung zur *exo*-Doppelbindung ausgehend vom Selenoxid **338b** nicht erfolgreich durchgeführt werden. Die Möglichkeit der Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie verdeutlicht die Stabilität des Selenoxids **336b** in Lösung bei Raumtemperatur. Die *syn*-Eliminierung konnte selbst durch Erhitzen auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht beobachtet werden.

2.4.7.3 Ringschluss zum 2-Methylen-Tetrahydrofuran über Iodether-Cyclisierung

Da die Eliminierung der entsprechenden Selenoxide scheiterte, wurde für den weiteren Verlauf der Synthese die Iodcyclisierung getestet, um nachfolgend die *anti*-Eliminierung zu untersuchen.

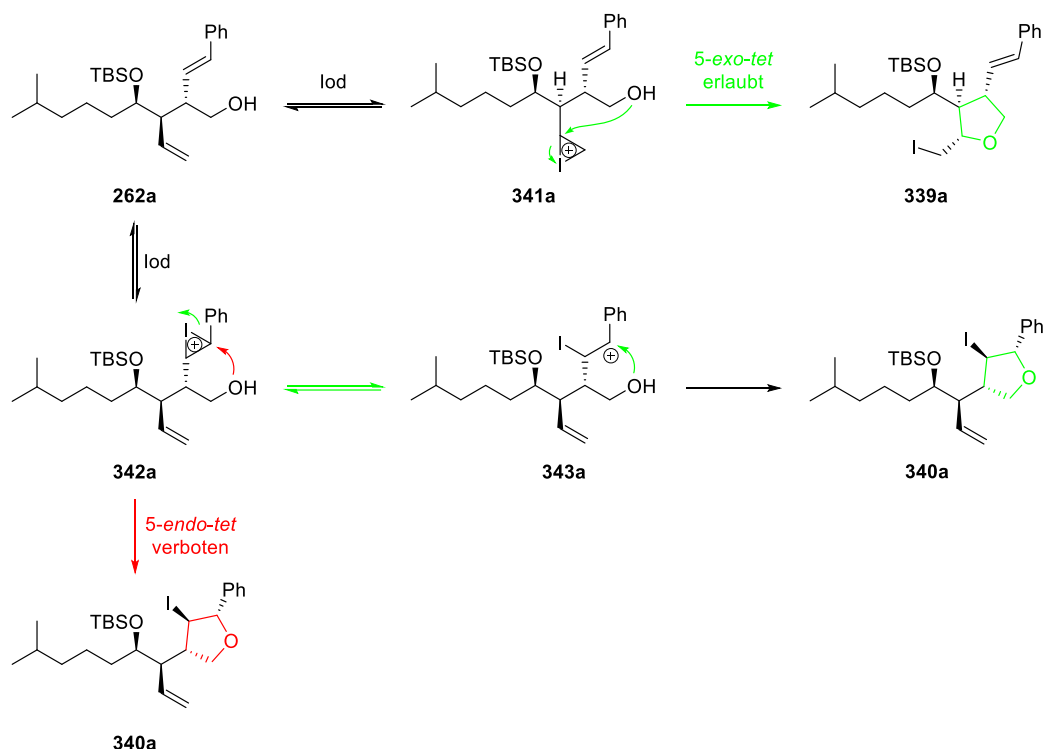
In Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Nanda et al.*^[200] wurden die Alkohole **262a** bzw. **262b** mit Iod umgesetzt. Es resultierten die Konstitutionsisomere **339a** und **340a** bzw. **339b** und **340b** im Verhältnis von 52:48 bzw. 57:53 (Schema 121).



Schema 121: Herstellung der Iodether **339a** und **340a** bzw. **339b** und **340b**.

Durch Ringschluss mit der vinylicen Doppelbindung wurde im Gegensatz zur Iodlactonisierung (vgl. Abschnitt 2.4.6) über die 5-*exo-tet*-Reaktion jeweils nur lediglich ein Diastereomer **339a** bzw. **339b** erhalten (Schema 122), dessen Strukturaufklärung in Abschnitt 2.4.7.3.1 aufgeführt ist. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von *M. Brüggemann*^[70], welcher ebenso nur ein Diastereomer isolierte, jedoch die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums nicht aufklärte (vgl. Schema 13).

Ausgehend von den Alkoholen **262a** bzw. **262b** wurde jedoch zusätzlich zum erwarteten Ringschluss jeweils ein weiteres Konstitutionsisomer **340a** bzw. **340b** erhalten, das über die Reaktion der styrylischen Doppelbindung resultiert und von *M. Brüggemann*^[70] nicht berichtet wurde. Die Bildung dieses Isomers wurde zur besseren Übersichtlichkeit nachfolgend lediglich ausgehend von Iodether **262a** dargestellt (Schema 122).



Schema 122: Möglicher Reaktionspfad zur Herstellung der Iodether **339a** und **340a**.

Unter Verwendung von Iod können sowohl die vinyliche als auch die styrylische Doppelbindung des Alkohols **262a** reversibel zum Iodonium reagieren. Ersteres führt über die leichter zugängliche Doppelbindung zum reaktiven Iodonium **341a**. Über einen 5-*exo-tet*-Übergang wird Iodether **339a** gebildet. Im Gegensatz hierzu liefert die Iodierung der styrylischen Doppelbindung das stabilere Iodonium **342a**. Den *Baldwin*-Regeln^[190] zufolge, sollte der direkte Ringschluss zu Iodether **340a** nicht über eine 5-*endo-tet*-Reaktion ablaufen. Stattdessen resultiert durch Ringöffnung das mesomeriestabilisierte Benzylkation **343a**. Die nachfolgende Cyclisierung ergibt schließlich Iodether **340a**. Ausgehend von Alkohol **262a** werden beide Reaktionspfade durchlaufen, weshalb das Regioisomeren-Gemisch der Iodether **339a** und **340a** resultiert. Im Vergleich hierzu führte die Iodlactonisierung (vgl. Schema 106) ausgehend von Amid **136a** lediglich zu dem Regioisomer, das über das schneller gebildete vinyliche Iodonium zu erklären ist. Durch die höhere Nucleophilie des Amids findet die Cyclisierung rascher statt, weshalb das leichter zugängliche Iodonium bevorzugt angegriffen wird.

Um die Nebenreaktion zu Iodether **340a** zu unterbinden, wurde das Iodierungsmittel variiert. Es wurden sterisch anspruchsvollere Reagenzien gewählt, um bevorzugt die leichter zugängliche Doppelbindung zu iodieren. Diesbezüglich wurde *N*-Iodsuccinimid (NIS) sowie 1,3-Diod-5,5-dimethylhydantoin (DIH) als Iod-Kation-Spender in Betracht gezogen (Tabelle 15).

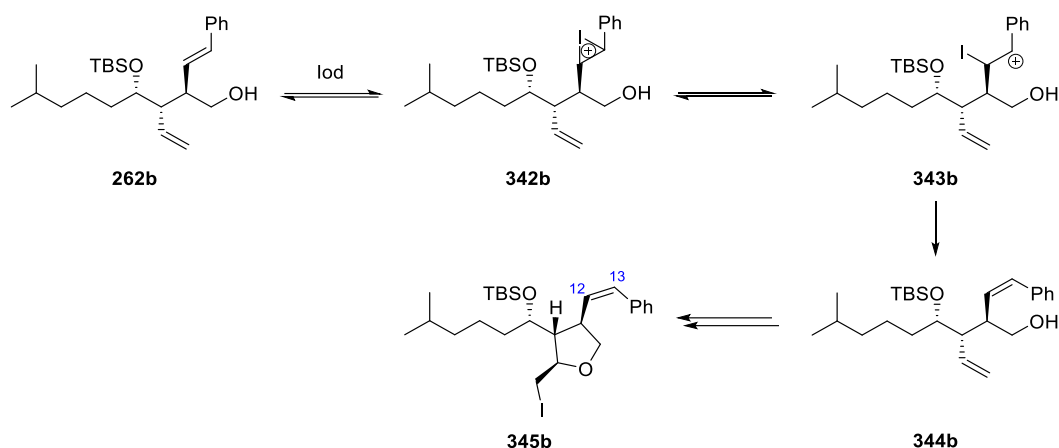
Tabelle 15: Variation der Iodierungsmittel zur Umsetzung von Alkohol **262a**

Ansatz	Äq. Alkohol 262a	Iodierungsmittel	Äq. Iodierungsmittel	LM	Ausbeute	Verhältnis 339a/340a
a	1.0	Iod	3.1	Et ₂ O	63%	52:48
b	1.0	NIS	15	Et ₂ O	54%	76:24
c	1.0	DIH	5.1	Et ₂ O	65%	74:26

Im Vergleich zur Reaktion mit Iod (Ansatz a) wurde unter Verwendung von *N*-Iodsuccinimid das Verhältnis der entstandenen Konstitutionsisomere **339a** und **340b** unter Ausbeuteverlust auf 76:24 optimiert (Ansatz b). Im Vergleich hierzu konnte mit 1,3-Diod-5,5-dimethylhydantoin in Anlehnung an eine Vorschrift von *H. E. Bertorello*^[201] eine Ausbeute von 65% erzielt werden (Ansatz c). Das optimierte Konstitutionsisomeren-Verhältnis von Ansatz b wurde reproduziert. Es konnte folglich gezeigt werden, dass sich das Iodierungsmittel 1,3-Diod-5,5-dimethylhydantoin besonders für die Herstellung von Iodether **339a** eignet.

Ausgehend von Alkohol **262b** konnte unter Verwendung von Iod zusätzlich nach HPLC-Trennung das *cis*-Alken **345b** in Spuren nachgewiesen werden. Dies wurde durch die deutlich kleinere Kopplungskonstante von $^3J_{12,13} = 11.5$ Hz identifiziert. NOE-Analyse ergab die identischen Kopplungen des Ringsystems wie von **339b**, weshalb die Stereoinformationen als unverändert bestätigt werden konnten.

Die Bildung des *cis*-Alkens **345b** kann ausgehend von Benzylkation **343b** (Schema 123) beschrieben werden, das aus dem Iodoniumion **342b** resultiert. Durch anschließende Abspaltung des Iod-Kations wird die Doppelbindung zurückerhalten. Wegen freier Drehbarkeit besteht die Möglichkeit bei *syn*-ständigen Resten die *cis*-Doppelbindung von **344b** zu bilden. Die folgende Iodcyclisierung mit der Vinyl-doppelbindung führt schließlich zum *cis*-Alken **345b**. Folglich ist die Bildung des Iodoniumions **342b** reversibel.



Schema 123: Mögliche Bildung des in Spuren erhaltenen *cis*-Iodethers **345b**.

2.4.7.3.1 Strukturaufklärung der Iodether über NOE-Analyse

Die Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren beider Iodether **339a** und **339b** konnten über NOE-Analyse aufgeklärt werden. Die Spektren wurden in den deuterierten Lösungsmitteln Chloroform und Benzol aufgenommen. Die Auswertung der NOE-Spektren erfolgte jeweils mit dem Lösungsmittel, in dem jeweils geringere Überlagerungen der Signale auftraten bzw. die Signale besser aufgelöst erschienen.

Das ausgewertete NOE-Spektrum für Iodether **339a** (Benzol- d_6) ist in Abbildung 48 dargestellt. Die relevanten, stark auftretenden Kopplungen wurden in der angegebenen Struktur eingezeichnet.

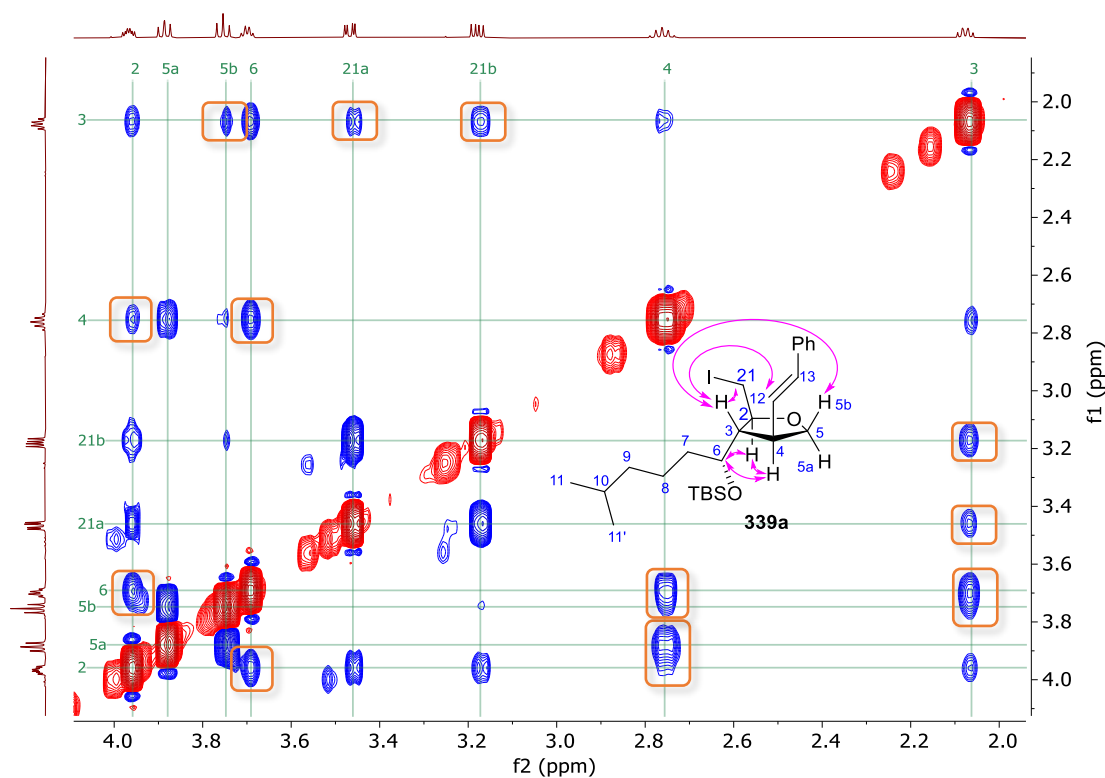


Abbildung 48: NOE-Spektrum des Iodethers **339a** (600 MHz, Benzol- d_6).

In Tabelle 16 wurden im Spektrum auftretenden NOE-Kopplungen in Abhängigkeit ihrer relativen Intensitäten dargestellt. 2J - und 3J -Kopplungen wurden für die Aufklärung der Stereozentren nicht hinzugezogen. Weiterhin wurden Kopplungen von Protonen der Seitenkette (H-7 bis H-11) wegen den starken Überlagerungen nicht aufgeführt.

Tabelle 16: Übersicht der NOE-Kontakte von Iodether **339a** (600 MHz, Benzol- d_6)

	H-2	H-3	H-4	H-5a	H-5b	H-6	H-12	H-13	H-21
H-2	D	3J	st			st			3J
H-3	3J	D	3J		st	3J	st		st
H-4	st	3J	D	3J	3J	st	3J	st	
H-5a			3J	D	2J				
H-5b		st	3J	2J	D				w
H-6	st	3J	st			D		w	
H-12		st	3J				D		
H-13			st			w		D	
H-21	3J	st			w				D

Besonders relevant sind die NOE-Kontakte zwischen den Protonen $H-3$ und $H-5b$, $H-3$ und $H-12$, sowie $H-3$ und $H-21$, welche oberhalb der dargestellten Ringebene stehen. Im Vergleich hierzu zeigen die Kopplungen zwischen $H-2$ und $H-4$, $H-2$ und $H-6$ sowie $H-4$ und $H-6$ jeweils die Anordnung unterhalb der Ringebene. Die Stereotriade, welche mittels Substratkontrollierter zwitterionischer *Aza-Claisen-Umlagerung* erhalten wurde, konnte somit bestätigt und das durch Ringschluss zum Iodether **339a** neu generierte Stereozentrum ($C-2$) bestimmt werden. Im Gegensatz zur Bildung der Iodlactone **137a1** und **137a2** (vgl. Abschnitt 2.4.6) bzw. der Selenylether **263a1** und **263a2** (vgl. Abschnitt 2.4.7.2) fand der Ringschluss nur zu einem Diastereomer statt.

Aufgrund von Überlagerungen der Signale von $H-5a$ und $H-5b$ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unter Verwendung von deuteriertem Benzol als Lösungsmittel wurde die Struktur des Iodethers **340a** nachfolgend unter Verwendung von deuteriertem Chloroform ausgewertet. Das NOE-Spektrum (CDCl_3) ist in Abbildung 49 dargestellt. Die relevanten, stark auftretenden Kopplungen wurden in der angegebenen Struktur eingezeichnet.

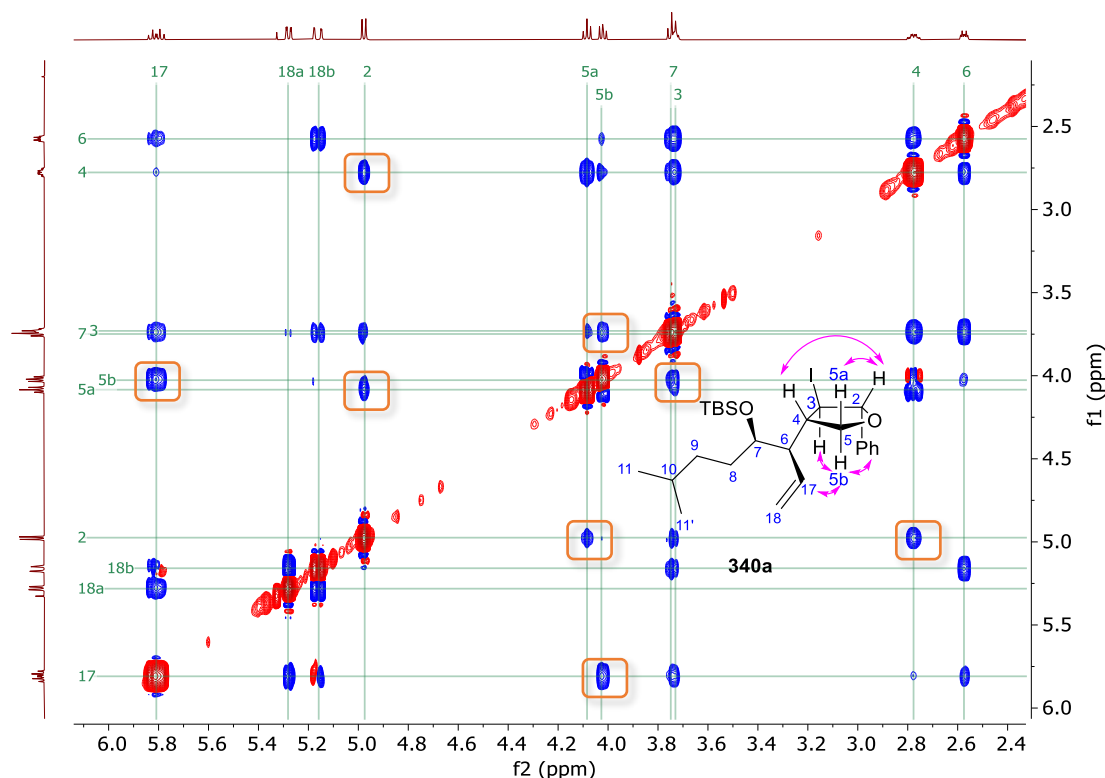


Abbildung 49: NOE-Spektrum des Iodethers **340a** (400 MHz, CDCl_3).

In Tabelle 17 werden die auftretenden Kopplungen veranschaulicht.

Tabelle 17: Übersicht der NOE-Kontakte von Iodether **340a** (600 MHz, CDCl₃)

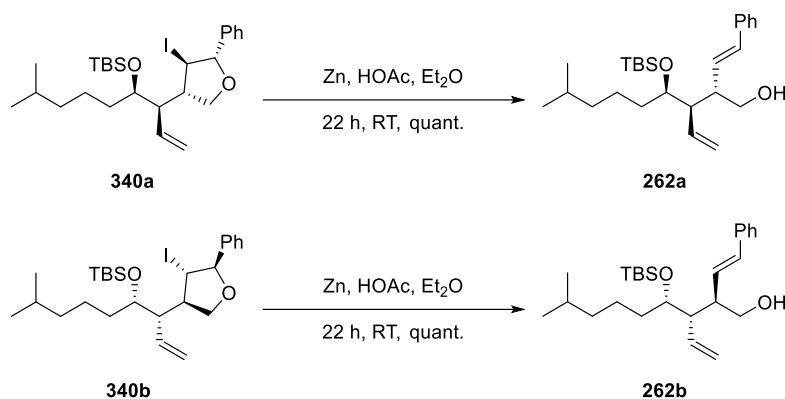
	H-2	H-3	H-4	H-5a	H-5b	H-6	H-17	H-18a	H-18b	H-Ar
H-2	D	³ J	st	st						
H-3	³ J	D	³ J		st					
H-4	st	³ J	D	³ J	³ J	³ J	w			
H-5a	st		³ J	D	² J					
H-5b		st	³ J	² J	D		st			w
H-6			³ J			D	³ J		st	
H-17			w		st	³ J	D	³ J	³ J	
H-18a							³ J	D	² J	
H-18b						st	³ J	² J	D	
H-Ar					w					D

Die starken Kopplungen zwischen den Protonen **H-2** und **H-5a** sowie **H-2** und **H-4** zeigen die relative Anordnung der Protonen oberhalb der dargestellten Ringebene. Im Gegensatz hierzu befinden sich, durch die Kopplungen zwischen **H-3** und **H-5b**, **H-5b** und **H-Ar**, sowie **H-5b** und **H-17**, diese Protonen unterhalb der Ringebene. Durch das bereits bekannte Stereozentrum in **C-4**-Position können die über NOE-Analyse ausgewerteten Stereozentren an **C-2** und **C-3** absolut bestimmt werden.

Die bestimmten Stereoinformationen der Iodether **339a** und **340a** konnten schließlich auf deren Enantiomere **339b** und **340b** direkt übertragen werden. Das Ringsystem von Iodether **339b** ist demzufolge (*2R,3R,4R*)-konfiguriert, wohingegen die (*2R,3S,4R*)-Konfiguration für Iodether **340b** bestimmt wurde.

2.4.7.3.2 Reduktive Ringöffnung der Iodether

Weiterhin wurde nach einer Möglichkeit zur Öffnung der nicht erwarteten Iodether **340a** und **340b** gesucht. Es wurde analog zur Öffnung der Iodlactone (vgl. Schema 114) gearbeitet. Die reduktive Eliminierung mit Zink und Essigsäure lieferte die Alkohole **262a** und **262b** in quantitativer Ausbeute (Schema 124).^[191]

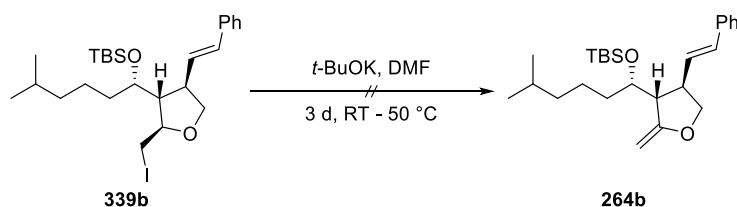


Schema 124: Ringöffnung der Iodether **340a** und **340b**.

2.4.7.4 Versuche zur Iodwasserstoff-Eliminierung

Nach erfolgreicher Herstellung der Iodether **339a** und **339b** wurde die *anti*-Eliminierung von Iodwasserstoff untersucht. Bereits *M. Brüggemann*^[70] führte einige Eliminierungsversuche unter Verwendung der Basen DBU, LiHMDS, KHMDS und Natriummethanolat im Rahmen seiner Dissertation durch. Es konnte jedoch kein gewünschtes Eliminierungsprodukt nachgewiesen werden. Durch Erhitzen bis teilweise 100 °C wurde lediglich Zersetzung beobachtet (Schema 13).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde deshalb für die Eliminierung von Iodether **339b** zum Enolether **264b** zunächst Kalium-*tert*-butanolat eingesetzt. Hierbei handelt es sich wegen der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Gruppe um eine nicht-nucleophile Base, weshalb die von *M. Brüggemann*^[70] vermutete Iodid-Substitution durch Natriummethanolat verhindert werden sollte. Es wurde zunächst in DMF gearbeitet. Durch schrittweises Erhöhen der Konzentration von Kalium-*tert*-butanolat auf 6.0 Äquivalente sowie stufenweises Erhitzen von Raumtemperatur auf bis zu 50 °C konnte über einen Reaktionszeitraum von drei Tagen nur geringfügiger Umsatz festgestellt werden (Schema 125).

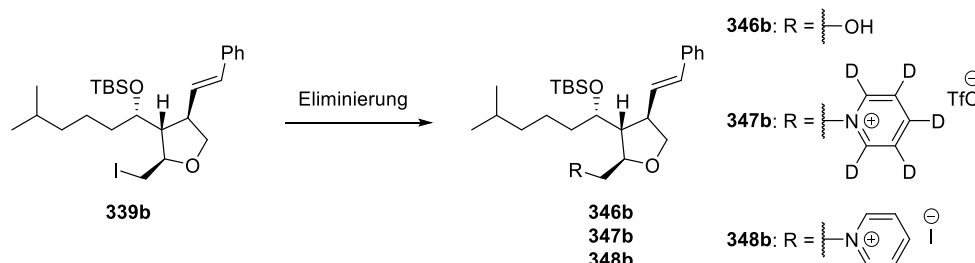


Schema 125: Gescheiterter Versuch der Iodwasserstoff-Eliminierung ausgehend von Iodether **339b**.

Aufreinigungen mittels Säulenchromatographie sowie HPLC scheiterten. Es konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden. Da diese bereits bei der DC-Reaktionskontrolle vermutet

wurde, erfolgten weitere Eliminierungsversuche in deuteriertem Lösungsmittel, um die Reaktionskontrolle mittels NMR-Spektroskopie durchführen zu können.

Zunächst wurden ausgehend von Iodether **339b** (Schema 126) die in Tabelle 18 angegebenen Bedingungen getestet.



Schema 126: Nebenreaktionen bei der Iodwasserstoff-Eliminierung ausgehend von Iodether **339b**.

Tabelle 18: Bedingungen der geplanten *anti*-Eliminierung von Iodether **339b**

Ansatz	Äq. Iodether 339b	Base	Äq. Base	Äq. AgOTf	LM	T	t	Ausbeute
a	1.0	KOtBu	4.0	4.6	MeCN- d_3	RT - 50 °C	7 d	99% von 346b
b	1.0	Pyridin- d_5	LM	3.5	Pyridin- d_5	50 °C	12 d	85% (44:56) von 346b/347b
c	1.0	Pyridin	LM	/	Pyridin	50 °C	14 d	90% von 348b

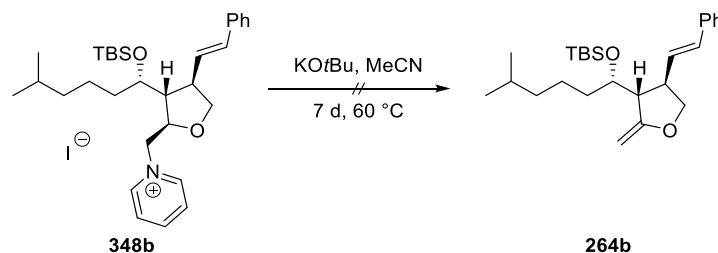
Zunächst wurde mit Kalium-*tert*-butanolat und Silbertriflat in deuteriertem Acetonitril gearbeitet (Ansatz a). Nach sechs Tagen bei Raumtemperatur konnte kein vollständiger Umsatz detektiert werden. Deshalb wurde für zwei weitere Tage bei 50 °C erhitzt. Abweichend der erwarteten Eliminierung wurde jedoch der Alkohol **346b** hergestellt. Bei einer $^1\text{H-NMR}$ -Vergleichsmessung des deuterierten Acetonitrils ohne weitere Substanzzugabe konnte ein hoher Wasseranteil nachgewiesen werden, der die Alkoholbildung erklärt.

Nachfolgend wurde die Umsetzung in deuteriertem Pyridin durchgeführt, das sowohl als Base als auch als deuteriertes Lösungsmittel diente (Ansatz b). Das Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch untersucht und es konnte ein doppelter Signalsatz mit identischem Verknüpfungsmuster im Integralverhältnis 56:44 bestimmt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde lediglich Alkohol **346b** mit einer Ausbeute von 47% erhalten. Dessen Bildung lässt sich auf einen Wasseranteil im eingesetzten deuterierten Pyridin zurückführen. Über hochaufgelöste Massenspektroskopie des Rohprodukts konnte das deuterierte Pyridiniumkation ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{D}_5\text{NO}_2\text{Si}^+$) identifiziert werden. Wegen der Deuterierung konnte die Pyridinium-Gruppe jedoch nicht im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen werden.

Zusätzlich fiel die Intensität der entsprechenden Kohlenstoff-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum so gering aus, dass diese nicht detektiert wurden. Das Salz **347b** konnte nach der Säulenchromatographie nicht mehr eluiert bzw. weiter analysiert werden.

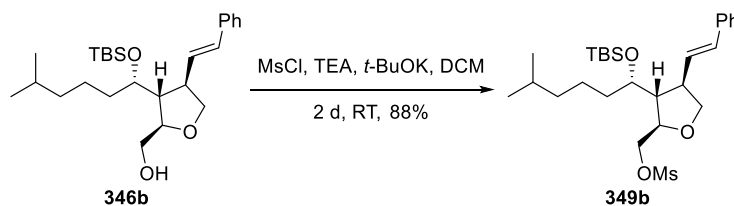
Um die Vermutung der Salzbildung zu bestätigen wurde der Ansatz in nicht-deutერიertem Pyridin wiederholt. Hieraus ergab sich die Detektierbarkeit sowohl in der ^1H - als auch in der ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Es wurde trockenes Pyridin eingesetzt, wodurch die Nebenreaktion zum Alkohol **346b** unterbunden und das Pyridiniumsalz **348b** mit einer Ausbeute von 90% in ausreichender Reinheit erhalten wurde.

Anschließend erfolgte der Versuch der Eliminierung von Pyridin unter Ladungsausgleich. Da bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde Kalium-*tert*-butanolat zugegeben und das Reaktionsgemisch bis auf $60\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Es konnte lediglich Zersetzung beobachtet werden. Die Eliminierung zu Alken **264b** wurde nicht erreicht (Schema 127).



Schema 127: Untersuchte Eliminierungsreaktion ausgehend von Pyridiniumium **348b**.

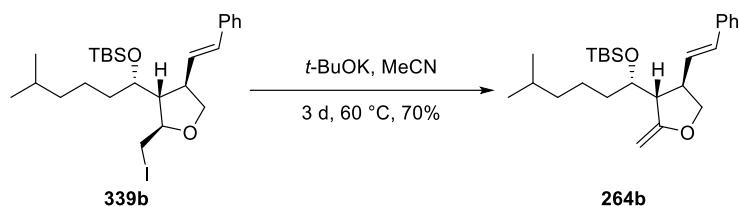
Ebenso wurde der Alkohol **346b** für weitere Eliminierungsmöglichkeiten in das entsprechende Mesylat **349b** überführt und *in situ* mit Kalium-*tert*-butanolat versetzt (Schema 128). Es konnte jedoch keine Eliminierung erreicht und lediglich das Mesylat **349b** isoliert werden.



Schema 128: Mesylierung des Alkohols **346b**.

Da bisherige Versuche der Eliminierung scheiterten, wurde weiter versucht den Iodether **339b** in Anlehnung an die Bedingungen von Ansatz a (Tabelle 18) zu eliminieren. Da mit weiterer Erhöhung der Äquivalente an Kalium-*tert*-butanolat die Salzlast in der Reaktionsmischung stieg und somit die direkte Reaktionskontrolle in deutერიertem Lösungsmittel mittels NMR-Spektroskopie deutlich erschwert wurde, folgte die weitere Untersuchung der Eliminierung

wieder in wasserfreien, nicht-deutierten Lösungsmitteln unter den in Tabelle 19 angegebenen Bedingungen (Schema 129).



Schema 129: Untersuchte Iodwasserstoff-Eliminierung zu Dien **264b**.

Tabelle 19: Weitere untersuchte Bedingungen zur *anti*-Eliminierung von Iodether **339b**

Ansatz	Äq. Iodalkan 339b	Äq. KO t Bu	Äq. AgOTf	LM	T	t	Ausbeute
d	1.0	8.2	/	MeCN	50 °C	3 d	kein Umsatz
e	1.0	8.5	4.5	MeCN	50 °C	3 d	kein Umsatz
f	1.0	8.0	/	MeCN	40 °C	9 d	72%
g	1.0	21	/	MeCN	50 °C	5 d	71%
h	1.0	19	/	MeCN	60 °C	3 d	70%
i	1.0	11	/	THF	50 °C	9 d	quant.

Im Vergleich zu den in Schema 125 gewählten Bedingungen wurde Acetonitril als Lösungsmittel gewählt und die Konzentration an Kalium-*tert*-butanolat auf 8.2 Äquivalente erhöht (Ansatz d). Es konnte kein Umsatz festgestellt werden.

In Anlehnung an bisherige Eliminierungsversuche (Tabelle 18, Ansätze a und b) wurde im folgenden Ansatz Silbertriflat zugegeben, um die Abgangstendenz der Fluchtgruppe Iodid zu erhöhen (Ansatz e). Es konnte entgegen der Erwartung kein Unterschied in der Reaktivität festgestellt werden, weshalb nachfolgend auf die Zugabe verzichtet wurde.

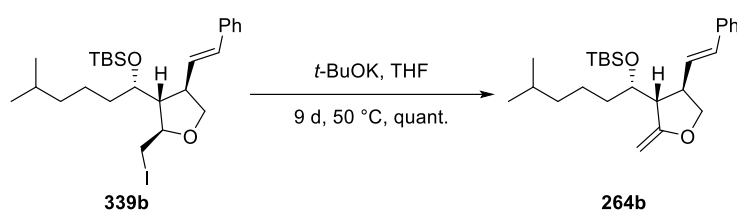
Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie erwies sich wegen diverser Zersetzungsprodukte als schwierig. Aus diesem Grund wurde jeweils auf $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zurückgegriffen. Es konnte Zersetzung in deuteriertem Chloroform mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bereits nach wenigen Stunden festgestellt werden, die durch Verwendung von deuteriertem Benzol für die Strukturaufklärung verhindert werden konnte. Ebenso wurde erneut vollständige Zersetzung durch Säulenchromatographie und HPLC festgestellt. Deshalb wurde in den folgenden Ansätzen zur Aufreinigung lediglich mit

entionisiertem Wasser gewaschen. Die vollständige Abtrennung von resultierendem *tert*-Butanol erfolgte durch azeotrope Destillation mit Benzol.^[202]

Es folgte die Umsetzung unter milderen Bedingungen. Es konnte nach neun Tagen bei 40 °C vollständiger Umsatz bestimmt und eine Ausbeute von 72% erzielt werden (Ansatz f).

Durch Erhöhung der Konzentration an Kalium-*tert*-butanolat konnte die Reaktionszeit bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C auf fünf Tage gesenkt werden (Ansatz g). Weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C verkürzte die Reaktionsdauer auf drei Tage, wobei ein erhöhter Anteil an Zersetzungsprodukt identifiziert werden konnten (Ansatz h).

Da die Umsetzung in Acetonitril jedoch keine reproduzierbaren Ergebnisse lieferte und zum Teil Zersetzungsprodukte auftraten, welche wegen der hohen Instabilität des Eliminierungsprodukts **264b** nicht mittels Chromatographie abgetrennt werden konnten, wurde nachfolgend THF als Lösungsmittel getestet (Schema 130).



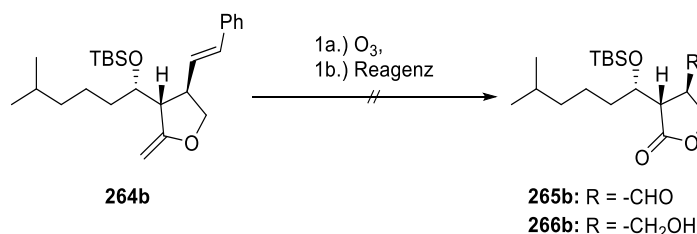
Schema 130: Erfolgreiche Iodwasserstoff-Eliminierung zu Dien **264b**.

Unter Verwendung von 11 Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat konnte bei 50 °C nach neun Tagen vollständiger Umsatz in quantitativer Ausbeute erzielt werden (Tabelle 19, Ansatz i). Das Dien **264b** konnte durch Extraktion ohne anschließende chromatographische Aufreinigung NMR-rein isoliert werden und wurde in der folgenden Stufe ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Bei lösungsmittelfreier Lagerung konnte bei -32 °C nach 90 Tagen keinerlei Zersetzung beobachtet werden.

2.4.8 Synthese von SCB-5 und *ent*-SCB-5

2.4.8.1 Ozonolyse des Diens

Nach erfolgreicher Eliminierung erfolgte die Untersuchung der zweifachen Ozonolyse des Diens **264b** (Schema 131) unter Variation der Reaktionsbedingungen (Tabelle 20).



Schema 131: Untersuchte Ozonolyse des Diens **264b** unter den in Tabelle 20 angegebenen Bedingungen.

Tabelle 20: Gewählte Bedingungen für die Ozonolyse des Diens **264b**

Ansatz	Äq. Dien 264b	LM	t_1	Reagenz	Äq. Reagenz	t_2	Ausbeute
a	1.0	MeOH	30 min	PPh ₃	1.6	1 h (-78 °C), 1.5 h (RT)	Zersetzung
b	1.0	DCM	20 min	Me ₂ S	2.0	0.5 h (-78 °C), 1 h (RT)	Zersetzung
c	1.0	DCM	20 min	Na(OAc) ₃ BH	11	1 h (-78 °C), 16 h (RT)	Zersetzung
d	1.0	MeOH	20 min	NaBH ₄	10	4 h (-78 °C), 14 h (RT)	Zersetzung

Es wurde zunächst versucht, das Lacton **265b** mit Aldehyd-Funktionalisierung über Zugabe von Triphenylphosphin (Ansatz a) bzw. Dimethylsulfid (Ansatz b) zu erhalten. Es konnte jeweils ausschließlich Zersetzung beobachtet werden. Problematisch ist die Bildung weiterer Aldehyde bei der gewählten Reaktionsführung. Die Ozonolyse der styrylischen Doppelbindung liefert neben dem gewünschten Aldehyd äquimolare Mengen an Benzaldehyd, wohingegen die Spaltung der *exo*-Doppelbindung neben der Lacton-Struktur Formaldehyd freisetzt. Es wurde vermutet, dass durch die Mischung von reaktiven Aldehyden diverse Nebenreaktionen ermöglicht wurden, wodurch die Reaktionsführung deutlich erschwert wurde.

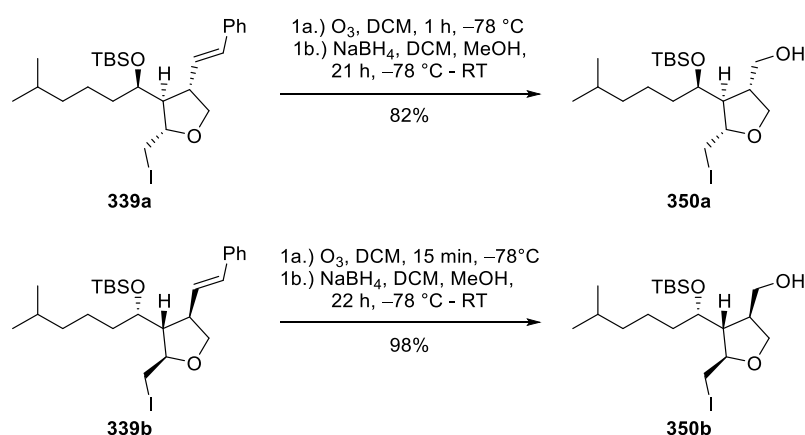
Deshalb folgte die weitere Untersuchung zur Ozonolyse unter reduktiven Bedingungen. Das Sekundärozonid wurde mit dem milden Reduktionsmittel Natriumtriacetoxyborhydrid aufgearbeitet (Ansatz c). Zielsetzung war die vollständige Reduktion der Aldehyd-Funktionalisierungen zu den deutlich stabileren Hydroxy-Gruppen. Im Roh-NMR-Spektrum

konnten jedoch weiterhin diverse Aldehyd-Protonen sowie vollständige Zersetzung des Substrats detektiert werden. Der Alkohol **266b** konnte nicht nachgewiesen werden.

Aus diesem Grund wurde das deutlich stärkere Reduktionsmittel Natriumborhydrid gewählt (Ansatz d). Der gewünschte Effekt blieb jedoch aus, sodass der Alkohol **266b** nicht erhalten wurde. Es konnte weiterhin lediglich Zersetzung beobachtet werden, weshalb die Synthese über die direkte zweifache Ozonolyse im weiteren Verlauf verworfen wurde.

2.4.8.2 Abbau der styrylischen Doppelbindung

Da die zweifache Ozonolyse des Diens **264b** scheiterte, wurde nachfolgend die schrittweise Ozonolyse untersucht. Durch den Ringschluss zum Iodether **339a** bzw. **339b** bleibt die ursprüngliche vinyliche Doppelbindung im Vergleich zum Dien **264b** gegenüber der Ozonolyse geschützt. Die Umsetzung erfolgt somit lediglich an der styrylischen Doppelbindung der Iodether **339a** bzw. **339b**. In Anlehnung an eine Vorschrift von *T. K. Lindhorst*^[204] konnten der primäre Alkohol **350a** unter Einsatz von großem Natriumborhydrid-Überschuss mit einer Ausbeute von 82%, bzw. dessen Enantiomer **350b** mit 98% Ausbeute isoliert werden (Schema 132).

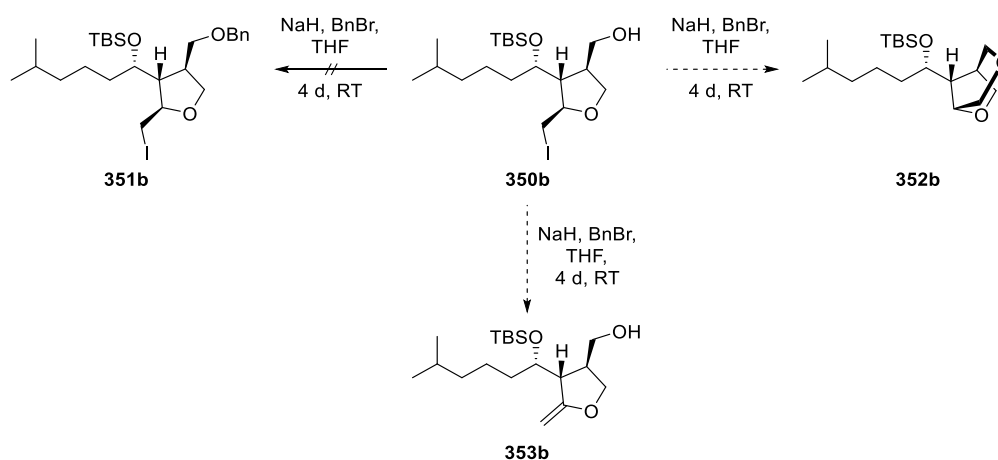


Schema 132: Ozonolyse der Iodether **339a** bzw. **339b** zu den primären Alkoholen **350a** bzw. **350b**.

Die über Ozonolyse hergestellten primären Alkohole **350a** und **350b** sollten für die nachfolgenden Syntheserouten geschützt werden. Da das Substrat nach der Spaltung der styrylischen Doppelbindung keine UV-Aktivität mehr aufwies, was die Detektion für weitere HPLC-Trennungen deutlich erschweren würde, wurde versucht, eine UV-aktive Schutzgruppe anzubringen.

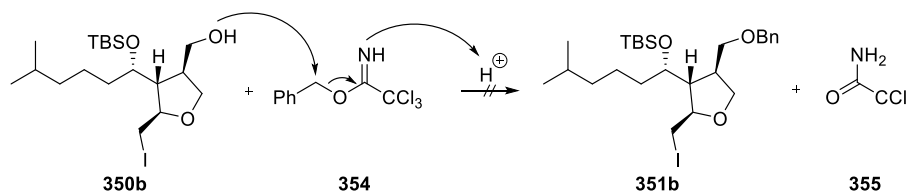
Zunächst wurde mit Natriumhydrid und Benzylbromid unter Bedingungen der *Williamson*-Ethersynthese^[86] gearbeitet (Schema 133). Bei der angewandten Methode besteht jedoch das

Problem, dass der Alkohol zunächst durch eine ausreichend starke Base deprotoniert werden muss. Anschließend resultiert eine Konkurrenzreaktion zwischen der intermolekularen Substitution an Benzylbromid zum Benzyl-geschützten Alkohol **351b** bzw. einer intramolekularen Iodid-Substitution zum Sechsring **352b**. Entgegen der gewünschten Benzylierung wurde Zersetzung beobachtet. Mittels hochauflösender Massenspektrometrie konnten der Benzylether **352b** sowie das intramolekulare Substitutionsprodukt **352b** lediglich in Spuren nachgewiesen werden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass möglicherweise durch die basischen Bedingungen Iodwasserstoff eliminiert wurde und der instabile Enoether **353b** bei der nachfolgenden Aufarbeitung zersetzt wurde.



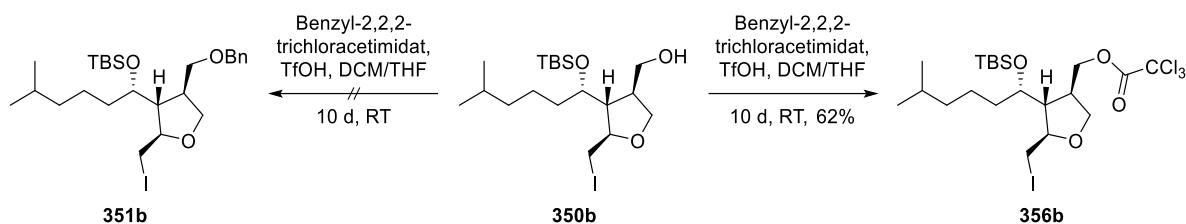
Schema 133: Untersuchung der Benzyl-Schätzung des Alkohols **350b**.

Nach Scheitern in basischer Umgebung folgte die Untersuchung der Umsetzung des Alkohols **350b** mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**354**) in Anlehnung an Vorschriften von Y. Shen^[205] sowie Q. Su und J. S. Panek^[206]. Hierbei handelt es sich um eine milde Methode zur Benzylierung unter Einsatz von Säure in katalytischer Menge (Schema 134).^[207]



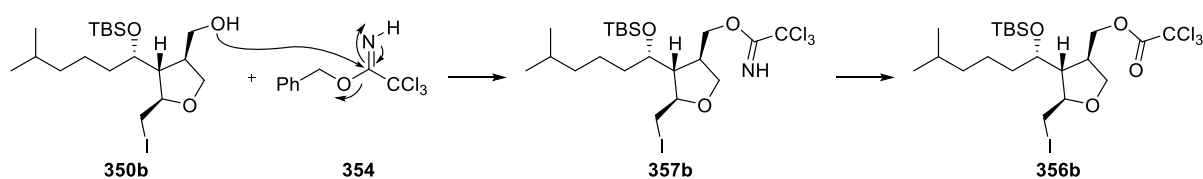
Schema 134: Erwartete Reaktion von Alkohol **350b** mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**354**).^[208]

Da durch katalytische Mengen von Trifluormethansulfonsäure kein Umsatz erzielt werden konnte, wurde die Konzentration schrittweise erhöht. Nach einer Reaktionsdauer von zehn Tagen resultierte jedoch entgegen der Erwartung nicht der Benzylalkohol **351b** (Schema 135), sondern der Ester **356b**.



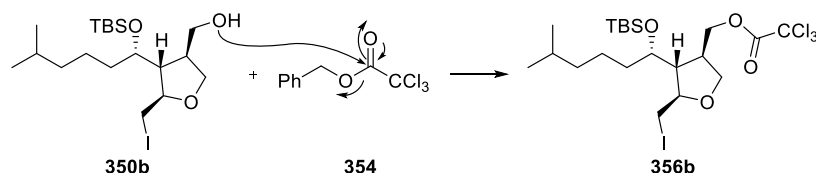
Schema 135: Untersuchung zur Benzyl-Schützung mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**354**).

Die Entstehung von Carbonsäureester **356b** kann durch Substitution am Imidsäureester **354** zu **357b** und anschließende Hydrolyse, z. B. unter wässriger Aufarbeitung, erklärt werden (Schema 136).



Schema 136: Mögliche Erklärung für die Entstehung von Ester **356b** ausgehend von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**354**).

Ebenso besteht die Möglichkeit, dass der Imidsäureester **354** zuerst zum entsprechenden Carbonsäureester **354** abreagiert ist und nachfolgend erst die Umesterung zu **356b** abläuft (Schema 137).

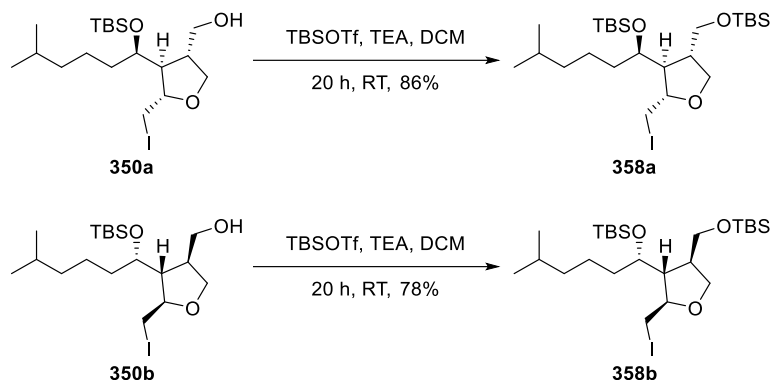


Schema 137: Mögliche Erklärung für die Entstehung von Ester **356b** ausgehend von Ester **354**.

Da die O-Benzilyerung unter den bisher getesteten Bedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde versucht die UV-Aktivität durch eine geeignete Silyl-Schutzgruppe einzubringen. Unter Verwendung von TBDPSCI konnte jedoch kein Umsatz erzielt werden. Durch die sich im Halbraum der zu schützenden Hydroxy-Funktion befindende Iodmethyl-Gruppe sowie die zusätzlich abschirmende, stark verzweigte TBS-Gruppe wurde ein sterisches Problem beim Einbringen mit der voluminösen TBDPS-Gruppe vermutet.

Deshalb wurde auf eine UV-aktive Schutzgruppe verzichtet und die Silylierung unter Verwendung von TBSOTf in Anlehnung an die bisher gewählten Bedingungen der *N*-Allylamine **135a** bzw. **135b** durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.4.3.10). Im Vergleich zur TBDPS-enthält die TBS-Gruppe zwei Methyl- statt zwei Phenyl-Reste, weshalb der sterische Anspruch

deutlich geringer ausfällt. Zusätzlich konnte durch die Verwendung des Triflat-Derivats mit deutlich höherer Reaktivität gerechnet werden. Die Silylether **358a** und **358b** konnten erfolgreich mit einer Ausbeute von 78% bzw. 86% isoliert werden (Schema 138).



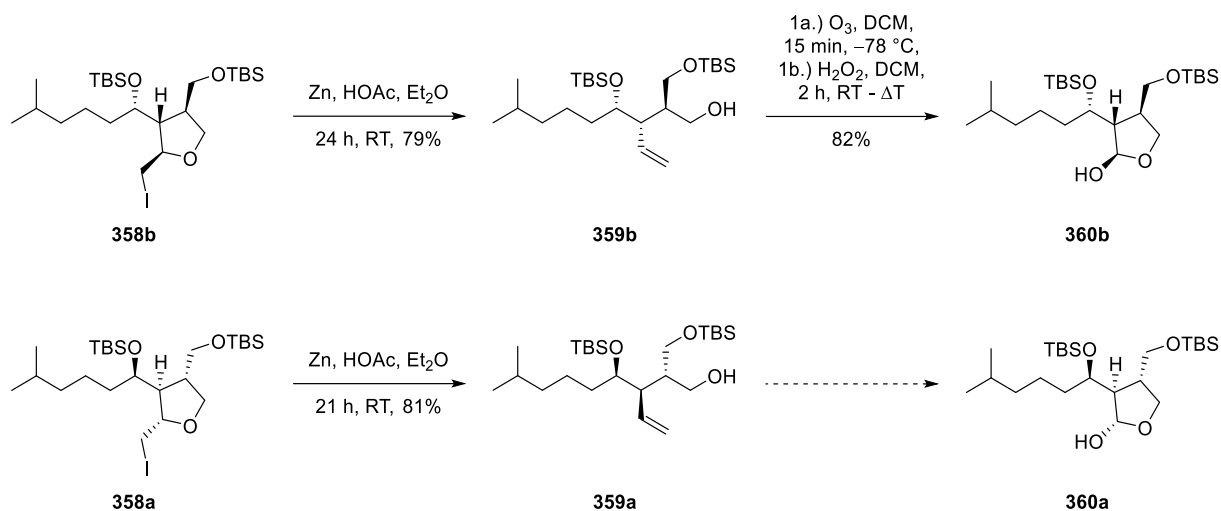
Schema 138: Silyl-Schutz der Alkohole **350a** und **350b**.

Durch Einbringen einer zweiten TBS-Schutzgruppe ergab sich der Vorteil, dass für beide Hydroxy-Gruppen dieselbe Schutzgruppe verwendet wurde und somit beide Silylether unter ähnlichen Bedingungen abgespalten werden können (vgl. Schema 142). Bei der Abspaltung von TBDPS müssten stattdessen durch die deutlich höhere Stabilität viel härtere Bedingungen im Vergleich zur TBS-Abspaltung gewählt werden,^[209] wohingegen die Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe unter reduktiven Bedingungen hätte erfolgen müssen (vgl. Schema 61).

2.4.8.3 Abbau des Iodethers unter Vermeidung des Enolethers

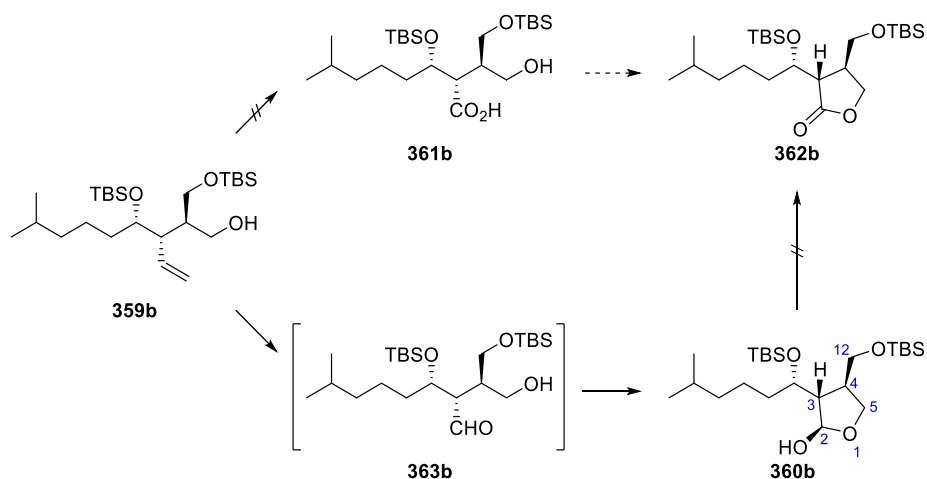
Nach erfolgreicher Ozonolyse der styrylischen Doppelbindung und nachfolgender Schützung zu den Silylethern **358a** und **358b** sollte das Lacton-Gerüst ausgehend von diesen Substanzen aufgebaut werden. Da bisherige Untersuchungen jedoch unter Bildung des Enolethers problematische Intermediate lieferten, wurde zunächst eine Methode entwickelt, die das Auftreten deren funktionellen Gruppen vermeidet.

Hierzu wurde versucht, die Iodether **358b** und **358a** unter Bildung der Alkohole **359b** bzw. **359a** zu öffnen und durch Ozonolyse in die benötigten Lactone **362b** bzw. **362a** zu überführen. Es wurde analog der Durchführung bisheriger Ringöffnungen der Iodether **340a** bzw. **340b** (vgl. Schema 124) mit Zink und Essigsäure gearbeitet. Die Alkohole **359b** bzw. **359a** konnten mit einer Ausbeute von 79% bzw. 81% erhalten werden (Schema 139).



Schema 139: Geplante Herstellung der Lactone **362b** bzw. **362a** ausgehend von den Iodethern **358b** bzw. **358a** über Ringöffnung und nachfolgende Ozonolyse.

In Anlehnung an eine Vorschrift von *J. A. Soderquist et al.*^[211] wurde die freigesetzte, Vinyl-Gruppe des Alkens **359b** mittels Ozonolyse gespalten und sollte durch die gewählten oxidativen Bedingungen mit Wasserstoffperoxid in die Carbonsäure **361b** überführt werden. Diese sollte durch den nun möglichen intramolekularen Ringschluss zum Lacton **362b** führen (Schema 139). Entgegen der Erwartung wurde jedoch lediglich das Lactol **360b** isoliert. Dessen Bildung kann durch eine unvollständige Oxidation erklärt werden. Das Lactol **360b** resultiert aus dem Ringschluss des primären Alkohols mit dem vermutlich entstandenen Aldehyd **363b** (Schema 140). Sowohl für die Oxidation des Aldehyds **363b** als auch des Lactols **360b** reichte das Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid offensichtlich nicht aus.



Schema 140: Mögliche Erklärung zur Entstehung des Lactols **360b** unter Verwendung von Wasserstoffperoxid.

Die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrum von Lactol **360b** wurde mittels NOE-Analyse als (2*R*) bestimmt. Dies konnte durch die Kopplungen zwischen *H*-2 und *H*-4, *H*-2 und *H*-5a, *H*-3 und *H*-12 sowie *H*-3 und *H*-5b verifiziert werden (Abbildung 50).

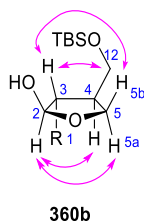
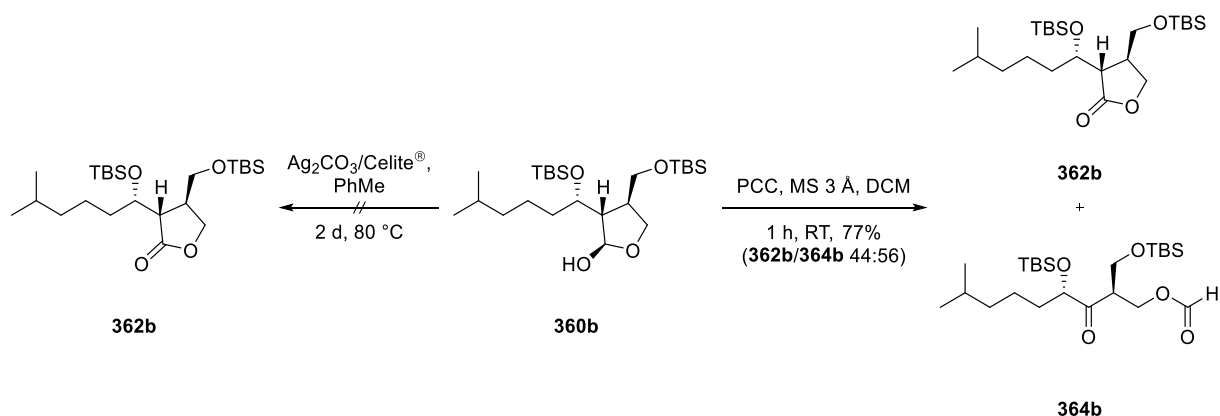


Abbildung 50: Mittels NOE-Analyse beobachtete Kopplungen für Lactol **360b** (600 MHz, Benzol-*d*₆).

Nachfolgend wurde versucht das Lactol **360b** zum Lacton **362b** zu oxidieren.

M. Fétizon et al.^[212] entwickelten eine besonders milde Methode zur Oxidation von Alkoholen. Das verwendete Reagenz besteht aus Silbercarbonat, welches auf Celite® adsorbiert ist. Die Oberflächenreaktion findet üblicherweise in aprotischen Lösungsmitteln wie Benzol oder Toluol unter Rückfluss statt, um eine Konkurrenz zwischen Lösungsmittel und der heterogenen Grenzfläche durch Chemisorption zu minimieren. Weiterer Vorteil dieser heterogenen Oxidation ist die leichte Abtrennbarkeit des Oxidationsmittels durch Filtration.^[159,213]

Die *Fétizon*-Oxidation wurde als eine besonders milde Methode zur Überführung von Lactolen in Lactone weiterentwickelt.^[213–215] In der vorliegenden Arbeit konnte die Oxidation des Lactols **360b** zum Lacton **362b** in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. J. Danishefsky et al.*^[215] jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 141). Lediglich das Edukt **360b** wurde reisoliert. Es wird vermutet, dass die räumliche Abschirmung der beiden Silyl-Gruppen sowie die lange Alkylkette zu sterischen Problemen bei der Anlagerung an die Oberfläche führte, weshalb die Oxidation ausblieb.



Schema 141: Oxidation von Lactol **360b** zu Lacton **362b**.

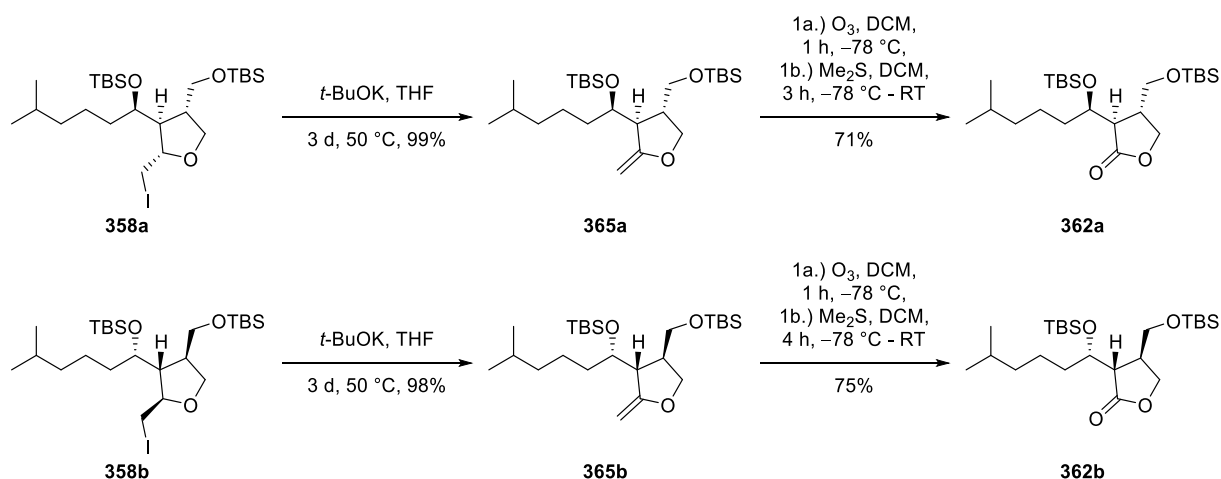
Alternativ wurde Carbinol **360b** in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. P. Vincent et al.*^[216] unter Verwendung des Corey-Reagenzes^[217] mit einer Ausbeute von lediglich 34% zum Lacton **362b** oxidiert. Bei Pyridiniumchlorochromat handelt es sich um ein deutlich stärkeres Oxidationsmittel als das zuvor getestete Silbercarbonat auf Celite®. Dies führte durch Überoxidation unter Ringöffnung zum Formiat **364b**, das mit einer Ausbeute von 43% entstand (**362b/364b** 44:56).

Lacton **362b** konnte mit einer Gesamtausbeute von 22% über drei Stufen ausgehend von Iodether **358b** erhalten werden.

2.4.8.4 Abbau des Iodethers unter Bildung des Enolethers

Da sich der Aufbau des Lactons **362b** durch Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung in der bisherigen Untersuchung als problematisch erwies, wurde ein Weg über die direkte Eliminierung der Iodether **358a** bzw. **358b** mit nachfolgender Ozonolyse erarbeitet.

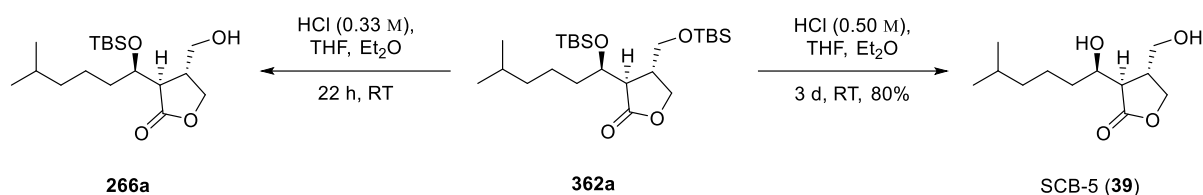
Die zweifach geschützten Iodether **358a** und **358b** wurden analog zu den zur Eliminierung von Iodalkan **359b** optimierten Reaktionsbedingungen (vgl. Tabelle 19) mit Kalium-*tert*-butanolat umgesetzt. Im Gegensatz zu diesen Bedingungen erfolgte die vollständige Eliminierung bereits bei 50 °C in THF (Schema 142). Nach wässriger Aufarbeitung konnten die Eliminierungsprodukte **365a** bzw. **365b** durch Extraktion mit nahezu quantitativer Ausbeute NMR-rein isoliert werden. Aufgrund der hohen Instabilität der Enolether **365a** bzw. **365b** wurde ebenso wie bei Enolether **264b** auf eine säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet und die NMR-Spektroskopie in deuteriertem Benzol durchgeführt.



Schema 142: Herstellung der Lactone **362a** bzw. **362b** ausgehend von den Iodethern **358a** bzw. **358b**.

Es folgte die Ozonolyse unter Verwendung von Dimethylsulfid im Überschuss zu den Lactonen **362a** bzw. **362b**. Mit einer Ausbeute von 71% bzw. 75% konnten die Carbonyl-Systeme erfolgreich aufgebaut werden.

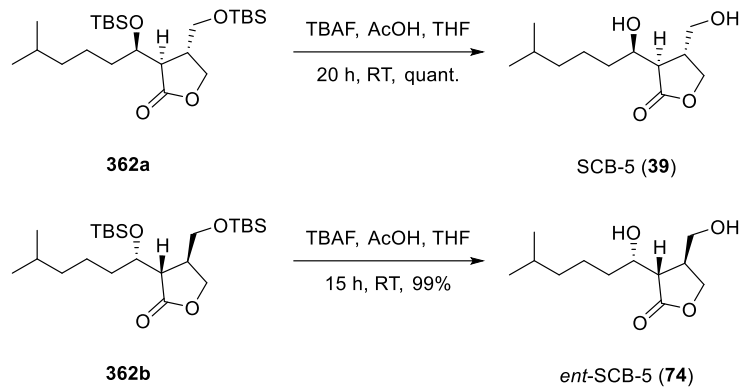
Daraufhin wurde die Entschützung beider Hydroxy-Gruppen als finaler Schritt untersucht. *Appayee et al.*^[210] führten die Desilylierung zum primären Alkohol in der Route von SCB-2 (**68**) und IM-2 (**53**) unter Verwendung von 1.0 M Chlorwasserstoff in wasserfreiem Diethylether durch. Analog dieser Vorschrift wurde versucht, den Silylether **362a** zu SCB-5 (**39**) entschützen (Schema 143).



Schema 143: Desilylierung zu SCB-5 (**39**) unter Verwendung von wasserfreiem Chlorwasserstoff.

Zunächst wurde in wasserfreiem Diethylether mit einer Konzentration von 0.05 M gearbeitet. Nach 24 Stunden konnte jedoch kein Umsatz nachgewiesen werden. Anschließend folgte die Umsetzung mit 0.33 M Chlorwasserstoff in Diethylether. Nach einer Reaktionsdauer von 22 Stunden wurde die einfache Desilylierung zum primären Alkohols **266a** festgestellt. Jedoch blieb der sekundäre Alkohol bei diesen Bedingungen weiterhin geschützt. Die zweifache Entschützung konnte nach einer weiteren Reaktionszeit von drei Tagen in 0.50 M Chlorwasserstoff (200 Äq.) in trockenem Diethylether mit einer Ausbeute von 80% erreicht werden.

Für eine Ausbeutenoptimierung wurde die Desilylierung mit TBAF im Essigsäure-Puffersystem wiederholt (Schema 144). Es wurde mit entsprechendem Überschuss gearbeitet, um sowohl die labilere primäre als auch die stabilere sekundäre Schutzgruppe in einem Schritt zu entfernen. Über diese Methode konnten SCB-5 (**39**) bzw. *ent*-SCB-5 (**74**) in quantitativer bzw. nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.



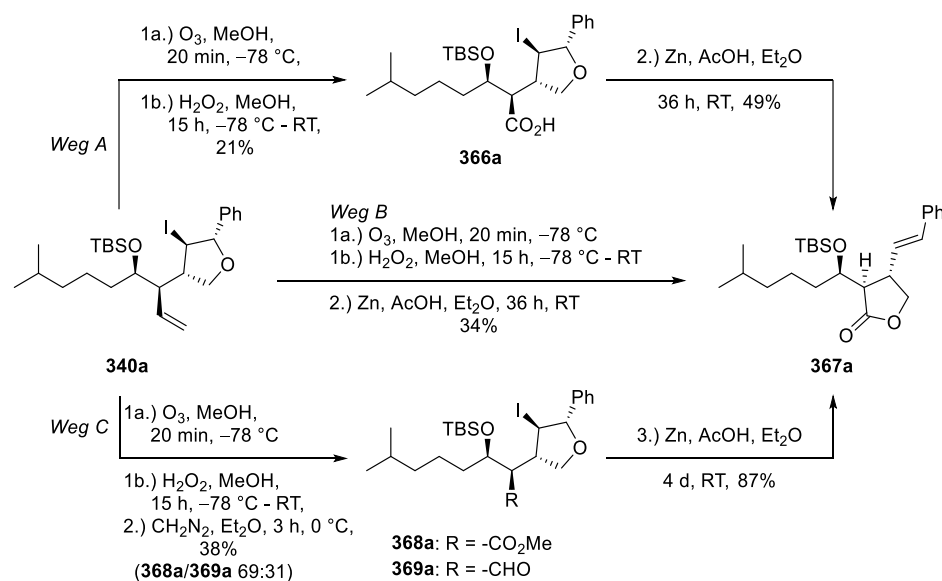
Schema 144: Desilylierung zu SCB-5 (**39**) bzw. *ent*-SCB-5 (**74**) unter Verwendung von TBAF.

SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) konnten zusammenfassend mit einer Gesamtausbeute von 70% bzw. 73% über drei Stufen ausgehend von den Iodethern **358a** bzw. **358b** als wichtige Zielverbindung dieser Arbeit erfolgreich hergestellt werden.

2.4.8.5 Abbau der Vinyl-Gruppe

Da bei der Iodcyclisierung neben dem Iodether **339a** auch das Regioisomer **340a** erhalten wurde, erfolgt ebenso die Untersuchung zum Abbau Vinyl-Gruppe des Iodethers **340a** durch Ozonolyse unter Bildung des Lactons **367a**.

Die ursprüngliche styrylische Doppelbindung ist durch den Iodcyclus geschützt, sodass an dieser Stelle lediglich die vinyliche Doppelbindung gespalten wird. Die Überführung in das Lacton **367a** wurde über drei verschiedene Wege untersucht (Schema 145).



Schema 145: Darstellung der möglichen Wege zur Herstellung von Lacton **367a**.

Über Weg A wurde zunächst das Alken **340a** ozonolysiert und unter oxidativen Bedingungen mit Wasserstoffperoxid in die Carbonsäure **366a** überführt. Die mit der Säure **366a** durchgeführte Säulenchromatographie stellte sich durch das diffuse Elutionsverhalten als problematisch heraus. Die Carbonsäure **366a** konnte mit einer Ausbeute von lediglich 21% isoliert werden. In der folgenden Stufe wurde der Iodether **366a** mit Zink und Essigsäure analog bisheriger Ringöffnungen (vgl. Schema 124) umgesetzt. Der resultierende primäre Alkohol wurde unter den gegebenen Bedingungen direkt mit der Carbonsäure unter Lactonbildung mit einer Ausbeute von 49% zu **367a** verestert. Es resultiert somit eine Gesamtausbeute von 10% über zwei Stufen.

Bei Weg B wurde ebenso von Alken **340a** ausgegangen, das durch analoge Bedingungen in die Carbonsäure **366a** überführt wurde. Das Rohprodukt wurde jedoch nicht säulenchromatographisch gereinigt, sondern direkt unter Verwendung von Zink und Essigsäure zum Lacton **367a** umgesetzt. Über diese Methode konnte eine Gesamtausbeute von 34% erzielt werden.

Über Weg C wurde das Alken **340a** ebenso zunächst zur Carbonsäure **366a** mittels Ozonolyse umgesetzt. Das Rohprodukt wurde daraufhin mit Diazomethan in den Methylester **368a** überführt.^[83] Hierzu wurde analog der Durchführung der bereits erprobten Veresterung (vgl. Abschnitt 2.4.7.1) vorgegangen. Anschließend konnte über Säulenchromatographie und HPLC getrennt werden. Der Methylester **368a** wurde mit einer Ausbeute von 26% hergestellt. Zusätzlich wurde als Nebenprodukt der Aldehyd **369a** isoliert. Dieser bleibt bei der offensichtlich unvollständigen Oxidation zur Säure **366a** erhalten und könnte in Nacharbeiten über eine *Pinnick-Oxidation*^[218] vollständig in die Säure **366a** überführt werden. Der Methylester **368a** wurde mit Zink und Essigsäure umgesetzt, wodurch das Lacton **367a** mit einer Ausbeute von 87% erhalten wurde. Ausgehend vom Iodether **340a** konnte somit eine Gesamtausbeute von 23% über drei Stufen erzielt werden.

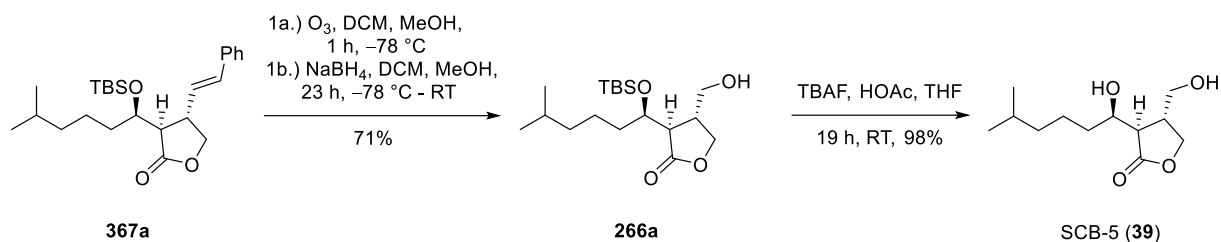
Schlussfolgernd wurde die beste Gesamtausbeute mit 34% über Weg B erreicht, der zusätzlich den niedrigsten präparativen Aufwand benötigt.

2.4.8.6 Ozonolyse unter Bildung des Alkohols

Nachdem der Lactonring von **367a** bereits erfolgreich aufgebaut wurde, folgte die Ozonolyse unter reduktiven Bedingungen (Schema 146). Diese wurden bereits bei der Ozonolyse der Alkene **339a** bzw. **339b** (vgl. Schema 132) erprobt. Davon abweichend wurde bei der Ozonolyse von Alken **367a** zunächst das mildere Reduktionsmittel Natriumtriacetoxyborhydrid in DCM eingesetzt, um das Risiko einer möglichen Reduktion der Lacton-Funktion im großen

Überschuss von Borhydrid zu minimieren. Die Reduktion zum Alkohol **266a** scheiterte jedoch. Deshalb wurde der Ansatz mit Natriumborhydrid wiederholt. Die Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung konnte schließlich mit einer Ausbeute von 71% erfolgreich durchgeführt werden.

Im weiteren Verlauf folgte die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe des sekundären Alkohols. Es wurden die Bedingungen der bereits durchgeführten zweifachen Entschützung gewählt (vgl. Schema 142). Die Schutzgruppenabspaltung zum Zielmolekül SCB-5 (**39**) wurde mit einer Ausbeute von 98% durchgeführt. Es konnte folglich eine Gesamtausbeute von 70% über zwei Stufen erreicht werden.



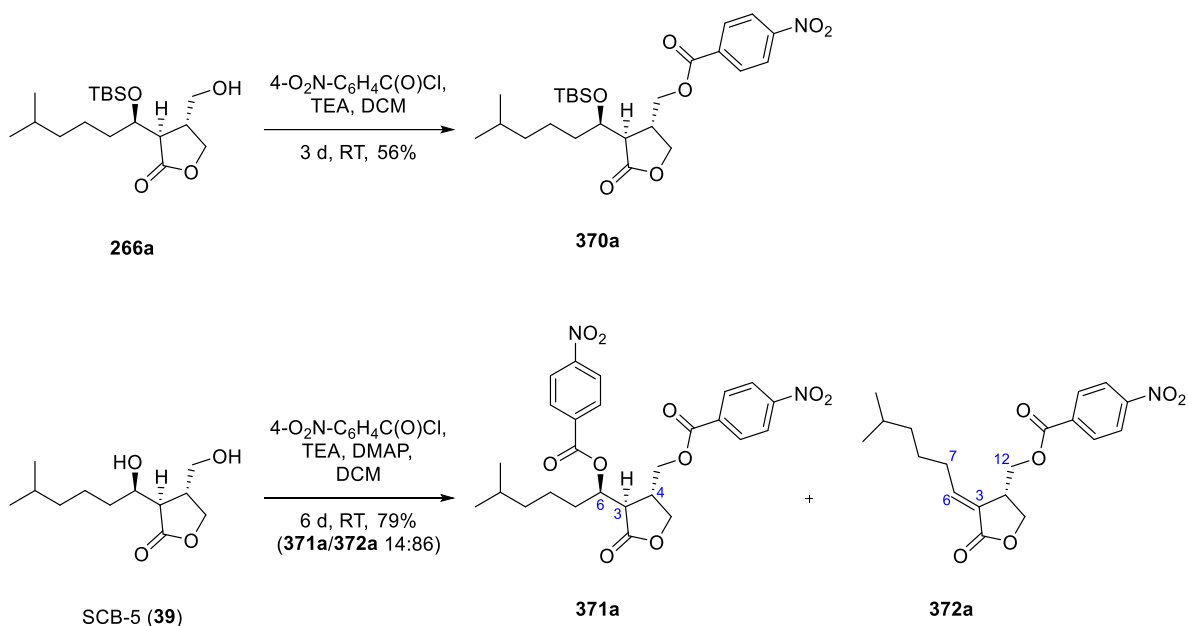
Schema 146: Ozonolyse der styrylischen Doppelbindung und nachfolgende Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe zur Herstellung von SCB-5 (**39**).

2.4.8.7 Strukturaufklärung von SCB-5 durch Kristallisation von Derivaten

Eine eindeutige Strukturaufklärung zur Bestätigung und Sicherung der Konfiguration des Lactons SCB-5 (**39**) erfolgte über Kristallisationen von Derivaten.

Zunächst wurde der Alkohol **266a** mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Triethylamin in das Benzoat **370a** überführt (Schema 147). Eine anschließende Kristallisation für die Röntgenstrukturanalyse scheiterte jedoch.

Deshalb folgte die Umsetzung von SCB-5 (**39**) mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Triethylamin. Das gewünschte Dibenzat **371a** konnte lediglich mit einer Ausbeute von 11% erhalten werden. Es fand in großem Maße die *anti*-Eliminierung zu Alken **372a** unter Verlust von zwei der drei aufwändig aufgebauten Stereozentren statt. Durch die Zugabe von Triethylamin kann unter den basischen Bedingungen das Proton *H*-3 von Dibenzat **371a**, das durch die α -Position zum Carbonyl acid Eigenschaften hat, abstrahiert werden. Unter Abspaltung des Benzoats in *C*-6-Position, welches als gute Fluchtgruppe fungiert, resultiert das α,β -ungesättigte System **372a**. Die Konfiguration der Doppelbindung konnte über NOE-Analyse aufgeklärt werden und wurde über die Kopplung zwischen *H*-7 und *H*-12 bestimmt.



Schema 147: Derivatisierung von Alkohol **266a** und SCB-5 (**39**) zu den entsprechenden Nitrobenzoaten.

Es wurden Kristalle des Dibenzoats **371a** und röntgenkristallographisch untersucht. Die bestimmte Struktur ist in Abbildung 51 dargestellt.

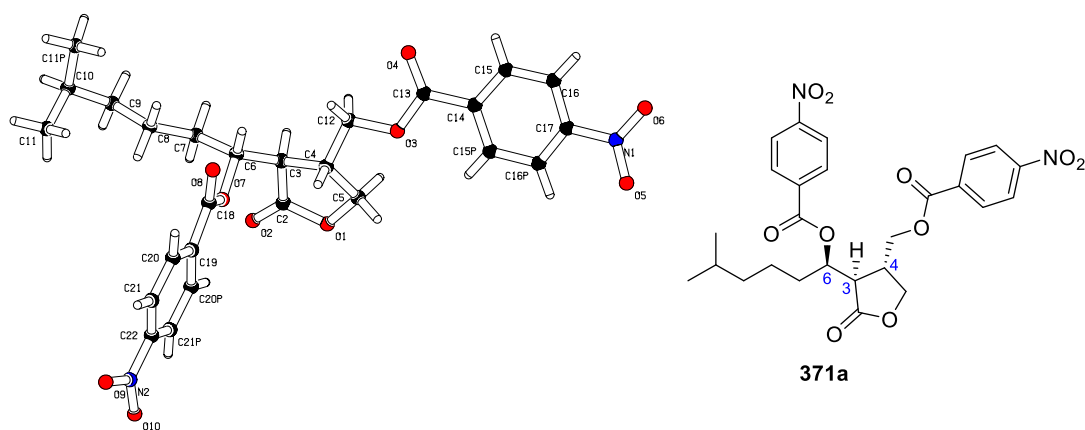


Abbildung 51: Darstellung der Kristallstruktur von Dibenzoat **371a**.

Die Konfiguration des Dibenzoats **371a** wurde mit (3*R*,4*S*,6*R*) identifiziert. Die Stereoinformationen können direkt auf die Struktur von SCB-5 (**39**) übertragen werden. Aufgrund der Prioritätsänderung in C-4-Position wurde die Stereotriade nach *Cahn-Ingold-Prelog*-Konvention^[219] als (3*R*,4*R*,6*R*)-konfiguriert bestätigt (Abbildung 52) und stimmt schlussfolgernd mit der zu erzielenden Stereotriade für SCB-5 (**39**) überein (vgl. Abbildung 12).

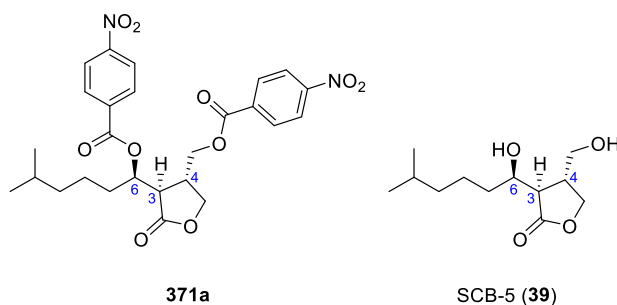


Abbildung 52: Darstellung der Konfigurationen für Dibenzoat **371a** mit (3*R*,4*S*,6*R*)- und SCB-5 (**39**) mit (3*R*,4*R*,6*R*)-Konfiguration.

2.4.8.8 Vergleich der physikalischen Daten von SCB-5

In Tabelle 21 sind die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten für SCB-5 (**39**) in deuteriertem Chloroform mit den von *K. Mori et al.*^[44] berichteten Daten gegenübergestellt. Die für die Zuordnung der Protonen verwendete Nummerierung ist in Abbildung 53 dargestellt.

Sowohl die chemischen Verschiebungen, als auch die Multiplizitäten und die Kopplungskonstanten stimmen überein. Lediglich die Protonen *H*-7 bis *H*-10 wurden im Report von *K. Mori et al.*^[44] als ein breites gemeinsames Multiplett angegeben. Ebenso sind die Hydroxygruppen nicht aufgeführt. Es kann zusammenfassend belegt werden, dass beide NMR-Datensätze übereinstimmen. Bei beiden charakterisierten Molekülen handelt es sich somit um die identische Struktur.

Der von *K. Mori et al.*^[44] zitierte Datensatz wurde als (3*R*,4*R*,6*S*)-konfiguriert angegeben. Diese Strukturangabe wurde jedoch bereits von *Y. Yamada et al.*^[50] zu (3*R*,4*R*,6*R*) korrigiert (vgl. Abschnitt 1.3.3) und stimmt mit der in Abschnitt 2.4.8.7 bestimmten Konfiguration für SCB-5 (**39**) überein.

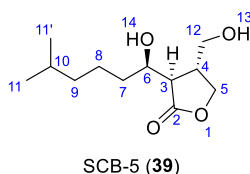


Abbildung 53: Struktur von SCB-5 (**39**) mit der Zuordnung der in Tabelle 21 angegebenen Protonen.

Tabelle 21: Vergleich der im Rahmen in dieser Arbeit ermittelten ^1H -NMR-spektroskopischen Daten von SCB-5 (**39**) (600 MHz, CDCl_3) mit den von *K. Mori et al.*^[44] berichteten Daten (300 MHz, CDCl_3)

Zuordnung	SCB-5 (39) in dieser Arbeit			SCB-5 (39) nach <i>Mori et al.</i> ^[44]		
	δ / ppm	Multiplizität	J / Hz	δ / ppm	Multiplizität	J / Hz
H-5a	4.41	dd	8.7, 8.7	4.42	dd	8.4, 8.4
H-6	4.01	ddd	9.3, 4.7, 3.1	4.00 – 4.05	m	
H-5b	3.97	dd	8.8, 8.7	3.98	dd	8.4, 8.4
H-12a	3.74	dd	10.7, 5.1	3.76	dd	10.7, 5.3
H-12b	3.66	dd	10.7, 6.7	3.69	dd	10.7, 6.3
H-13, H-14	2.83	br, s		/		
H-4	2.81 – 2.74	m		2.77	m	
H-3	2.65	dd	9.3, 4.7	2.64	dd	9.4, 4.7
H-7, H-8a, H-10	1.61 – 1.43	m		1.15 – 1.65	m	
H-8b	1.39 – 1.30	m		1.15 – 1.65	m	
H-9	1.27 – 1.13	m		1.15 – 1.65	m	
H-11	0.87	d	6.7	0.88	d	6.5
H-11'	0.87	d	6.7	0.88	d	6.5

Für SCB-5 (**39**) sind bis auf die in der eigenen Veröffentlichung des Arbeitskreises *U. Nubbemeyer*^[220] keine ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten literaturbekannt, weshalb diese nicht verglichen werden können.

Nachfolgend wurde der im Rahmen dieser Arbeit bestimmte Drehwert für SCB-5 (**39**) mit den von nach *K. Mori et al.*^[44] berichteten Daten verglichen. Um eine entsprechende Übereinstimmung zu überprüfen, wurde abweichend der bisherigen Stufen zusätzlich im von *K. Mori et al.*^[44] verwendeten Lösungsmittel Chloroform gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die ermittelten Drehwerte übereinstimmen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich des im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Drehwertes von SCB-5 (**39**) mit den von *K. Mori et al.*^[44] berichteten Daten

SCB-5 (39)	Drehwert
Eigene Messung	$[\alpha]_D^{19} = -2.2^\circ$ (CHCl ₃ , <i>c</i> = 1.00 g/100 mL).
Mori et al. ^[44]	$[\alpha]_D^{21} = -2.0^\circ$ (CHCl ₃ , <i>c</i> = 0.54 g/100 mL).

Da es sich bei *ent*-SCB-5 (**74**) um das entsprechende Enantiomer handelt, kann die Konfiguration mit (3*S*,4*S*,6*S*) übertragen werden.

Schlussfolgernd konnten in der vorliegenden Arbeit die beiden Vertreter des IM-2-Typs SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) erfolgreich hergestellt werden, sowie deren Strukturen durch Abgleich der physikalischen Daten und durch Derivatisierung eindeutig belegt werden.

2.4.9 Synthese von VB-A

Des Weiteren wurde versucht, das Diastereomer VB-A (**37**), als wichtigsten Vertreter der Virginiae Butanolide, zu synthetisieren. Der Unterschied zwischen SCB-5 (**39**) und VB-A (**37**) besteht lediglich in der Konfiguration in C-6-Position (Abbildung 54).

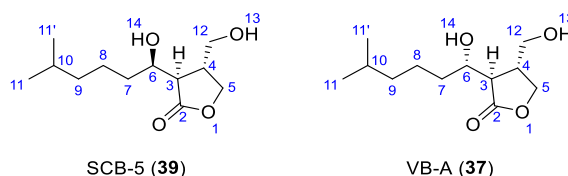


Abbildung 54: Vergleich der Strukturen von SCB-5 (**39**) und VB-A (**37**).

Aus diesem Grund wurde in den nachfolgenden Abschnitten versucht, dieses Stereozentrum zu invertieren.

Die direkte Inversion in C-6-Position auf Stufe von SCB-5 (**39**) wurde nicht in Betracht gezogen. Da die Hydroxy-Gruppe in eine Abgangsgruppe überführt werden muss, würde analog der Veresterung zum Dibenzoat **371a** (vgl. Schema 147) die Eliminierung zum α,β -ungesättigten System resultieren.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde versucht, die Inversion auf einer früheren Stufe der durchgeführten Synthese von SCB-5 (**39**), insbesondere vor der Bildung des Lacton-Rings bzw. dem Aufbau der Carbonyl-Funktion in α -Position zu H-3 zu vollziehen.

Prinzipiell kommen erst Stufen ab der Bildung des Amids **136a** (vgl. Schema 103) in Frage, da das zu invertierende Stereozentrum über die Substrat-Kontrolle der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung zum selektiven Aufbau der beiden weiteren benötigten Stereozentren dient (vgl. Abschnitt 1.4.5).

Weiterhin wurden instabile und schlecht zu reinigende Stufen wie die Carbonsäure **260a** (vgl. Schema 114) ausgeschlossen. Die Inversion auf Stufe des Iodethers **339a** bzw. des Iodlactons **136a** wurde zunächst nicht untersucht, da nach Entschützen des Alkohols prinzipiell eine intramolekulare Substitution der guten Fluchtgruppe Iodid unter Bildung eines Fünfrings möglich ist (vgl. Schema 119 bzw. Schema 133).

Aus diesem Grund wurde die Untersuchung der Inversion zunächst auf die Stufen des Amids **136a**, des Methylesters **261a** sowie des Alkohols **262a** beschränkt (Abbildung 55).

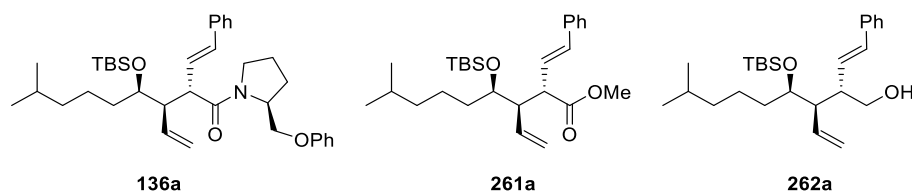
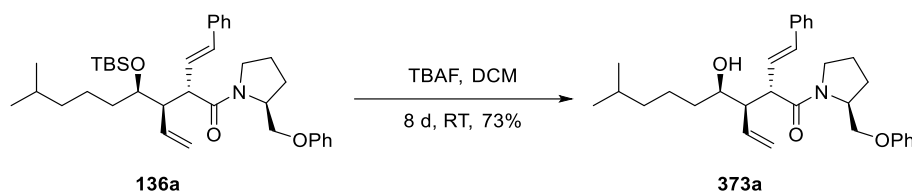


Abbildung 55: In Betracht gezogene Strukturen für die Inversion.

2.4.9.1 Versuche der Inversion auf Stufe des Amids

Zur Untersuchung der Inversion auf Stufe des Amids **136a** wurde zunächst der Silylether gespalten (Schema 148).



Schema 148: Entschützung auf Stufe des Amids **136a** zum Alkohol **373a** unter Verwendung von TBAF.

Es wurden die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Bedingungen getestet (Tabelle 23).

Tabelle 23: Gewählte Bedingungen für die Spaltung des Silylethers **136a**

Ansatz	Äq. Amid 136a	Reagenz	Äq. Reagenz	t	LM	Ausbeute
a	1.0	HCl	109	8 d	Et ₂ O	kein Umsatz
b	1.0	HF·Pyr	15	20 d	DCM	geringer Umsatz
c	1.0	TBAF, AcOH	10, 18	6 d	THF	kein Umsatz
d	1.0	TBAF	14	8 d	THF	73%

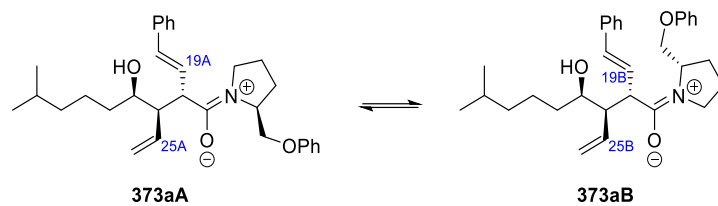
Es wurde mit wasserfreiem Chlorwasserstoff (1.0 M in Diethylether) versucht die Silyl-Schutzgruppe in Anlehnung an eine Vorschrift von C. Appayee^[210] abzuspalten. Trotz großem Überschuss konnte jedoch nach acht Tagen kein Umsatz festgestellt werden (Ansatz a).

Weiterhin wurde das *Olah*-Reagenz^[221] als mögliches Desilylierungs-Reagenz gewählt. Es handelt sich um einen flüssigen Komplex aus Fluorwasserstoff und Pyridin. Fluorwasserstoff bildet die Hauptkomponente mit einer Konzentration von 70%. Dieses Reagenz findet als weniger gefährliche und stabile Form von Fluorwasserstoff Anwendung bei der Entschützung silylierter Alkohole.^[209,222,223] Es muss jedoch beachtet werden, dass dieses Reagenz ebenso als Fluorierungsmittel von Alkoholen genutzt werden kann. Es besteht somit die Gefahr, dass der freigesetzte Alkohol direkt durch Fluorid substituiert wird.^[221] Es wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von K. C. Nicolaou und S. E. Webber^[223] gearbeitet. Nach einer Reaktionszeit von 20 Tagen wurde jedoch nur geringfügiger Umsatz zum Alkohol **373a** beobachtet, weshalb diese Methode verworfen wurde (Ansatz b).

Unter Verwendung von TBAF und Essigsäure konnte kein Umsatz erzielt werden. In diesem Fall wurde unter starker Verdünnung gearbeitet. TBAF lag in einer Konzentration von 0.01 M vor (Ansatz c).

Abschließend folgte die Untersuchung zur Entschützung mit TBAF (1.0 M in THF) ohne weitere Verdünnung (Ansatz d). Nach einer Reaktionsdauer von acht Tagen konnte eine Ausbeute von 73% erzielt werden (Schema 148).

Im ¹H- sowie ¹³C-NMR-Spektrum des isolierten Alkohols **373a** wurde ein doppelter Signalsatz im Verhältnis von 4:1 bestimmt. Dieser konnte analog zum Amid **136a** (vgl. 2.4.5) durch NOE-Auswertung auf Rotameren-Bildung zurückgeführt werden (Schema 149). Die Kürzel A und B wurden willkürlich zugeordnet.



Schema 149: Darstellung der möglichen Amid-Rotamere von **373a**.

Über die in den Ausschnitten des NOE-Spektrums dargestellten Selbstaustauschsignale der Protonen *H*-19 (Abbildung 56) und *H*-25 (Abbildung 57) konnte die Ursache der Signaldopplungen durch Rotamere eindeutig belegt werden.

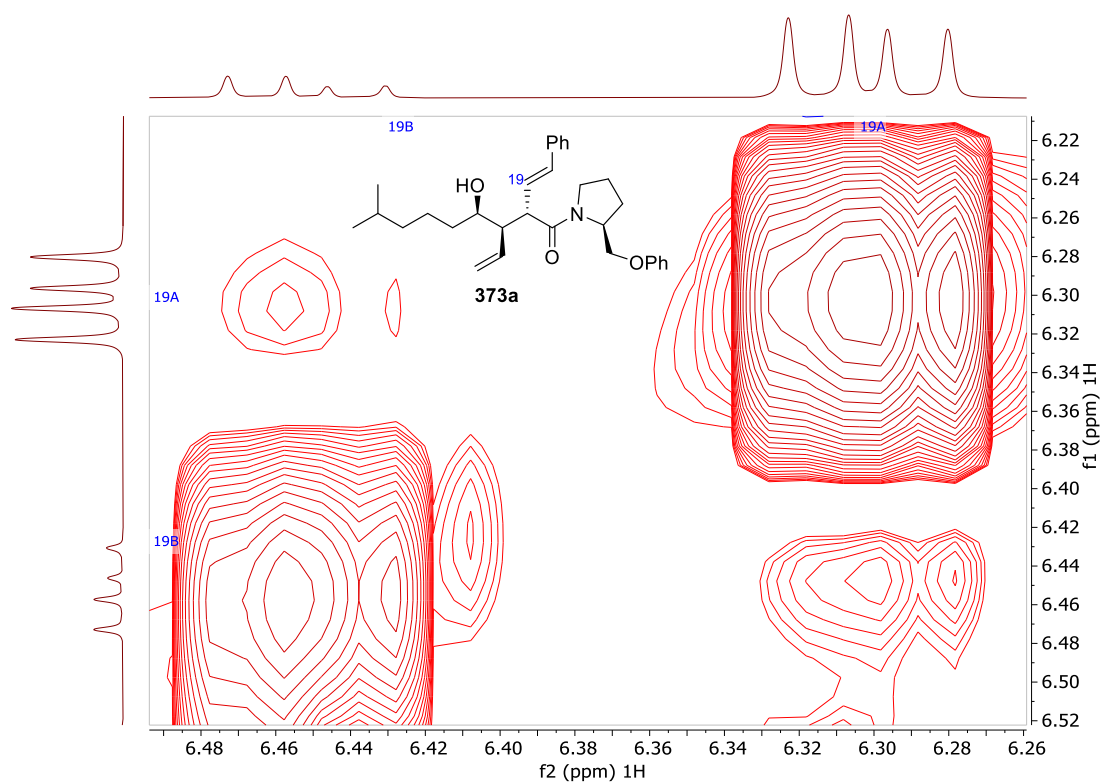


Abbildung 56: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale *H*-19A und *H*-19B von Amid **373a** (600 MHz, CDCl₃).

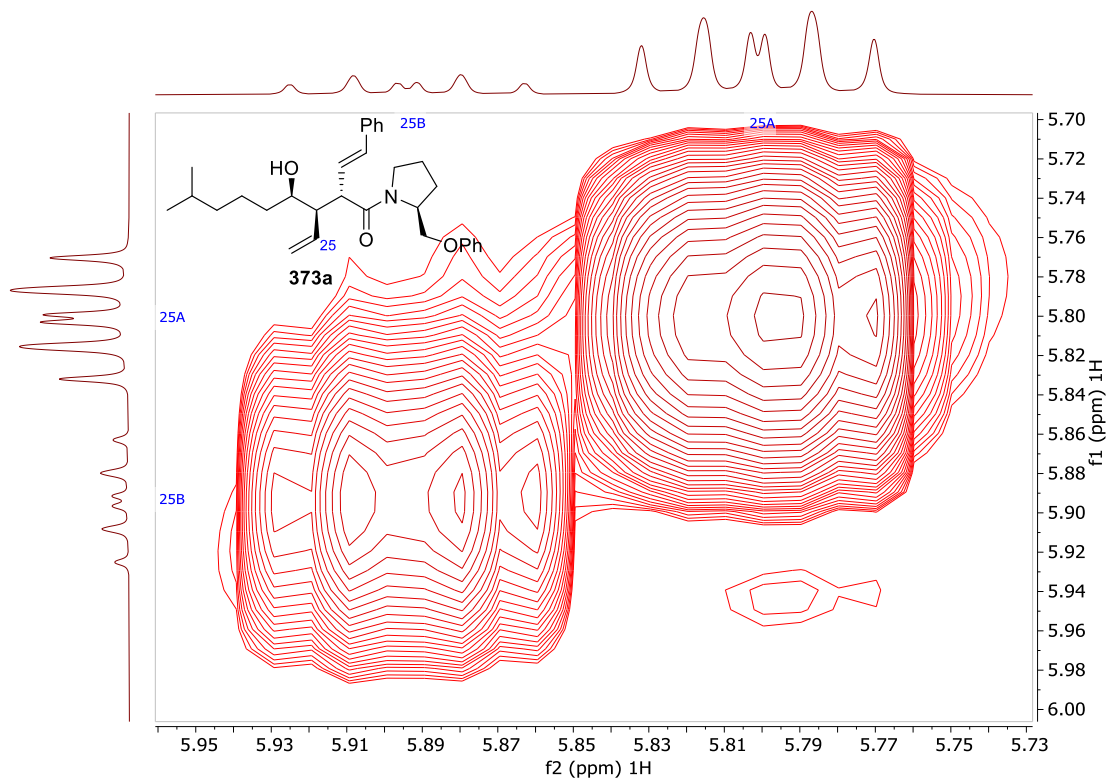
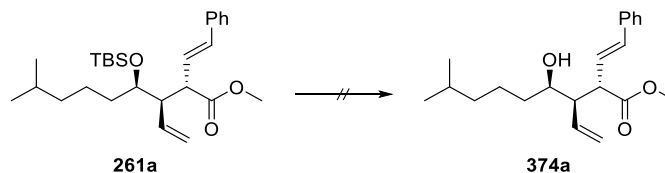


Abbildung 57: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale *H*-25A und *H*-25B von Amid **373a** (600 MHz, CDCl₃).

Wegen des doppelten Signalsatzes und der daraus resultierenden komplizierteren Auswertung der Spektren, die ebenso auf den folgenden Stufen vermutet wurde, erfolgte die weitere Untersuchung zur Inversion nicht auf Basis des Amids.

2.4.9.2 Versuche der Inversion auf Stufe des Methylesters

In Anlehnung an die Durchführungen des vorherigen Abschnitts folgte die Variation der Bedingungen (Tabelle 24) zur Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe auf Stufe des Methylesters **261a** (Schema 150).



Schema 150: Gescheiterte Entschützung auf Stufe des Methylesters **261a** zum Alkohol **374a** unter Variation der in Tabelle 24 angegebenen Bedingungen.

Tabelle 24: Gewählte Bedingungen für die Spaltung des Silylethers **261a**

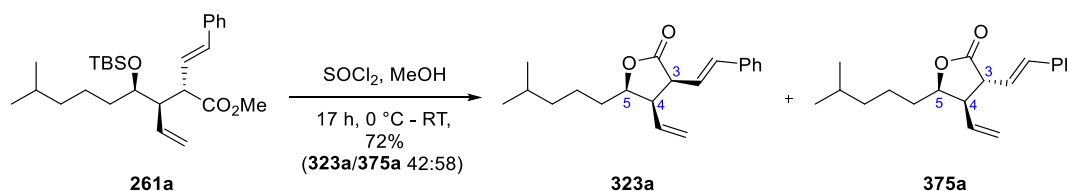
Ansatz	Äq. Ester 261a	Reagenz	Äq. Reagenz	t	LM	Ausbeute
a	1.0	TBAF	37	9 d	THF	kein Umsatz
b	1.0	TBAF, AcOH	10, 10	20 d	THF	geringer Umsatz
c	1.0	HF · Pyr	16	20 d	DCM	geringer Umsatz
d	1.0	SOCl ₂	17	18 h	MeOH, DCM	72% (42:58) 323a/375a

Grundsätzlich muss ebenso wie bei Amid **373a** darauf geachtet werden, dass unter Abspaltung der Silyl-Gruppe und Freisetzung des Alkohols **374a** der intramolekulare Ringschluss zum Lacton **323a** als Nebenreaktion auftreten kann (vgl. Schema 109).

Zunächst wurde mit TBAF (1.0 M in THF) gearbeitet, da die gewählten Bedingungen beim Amid **136a** die besten Ergebnisse lieferten. Die gewünschte Entschützung konnte jedoch nicht beobachtet werden (Ansatz a).

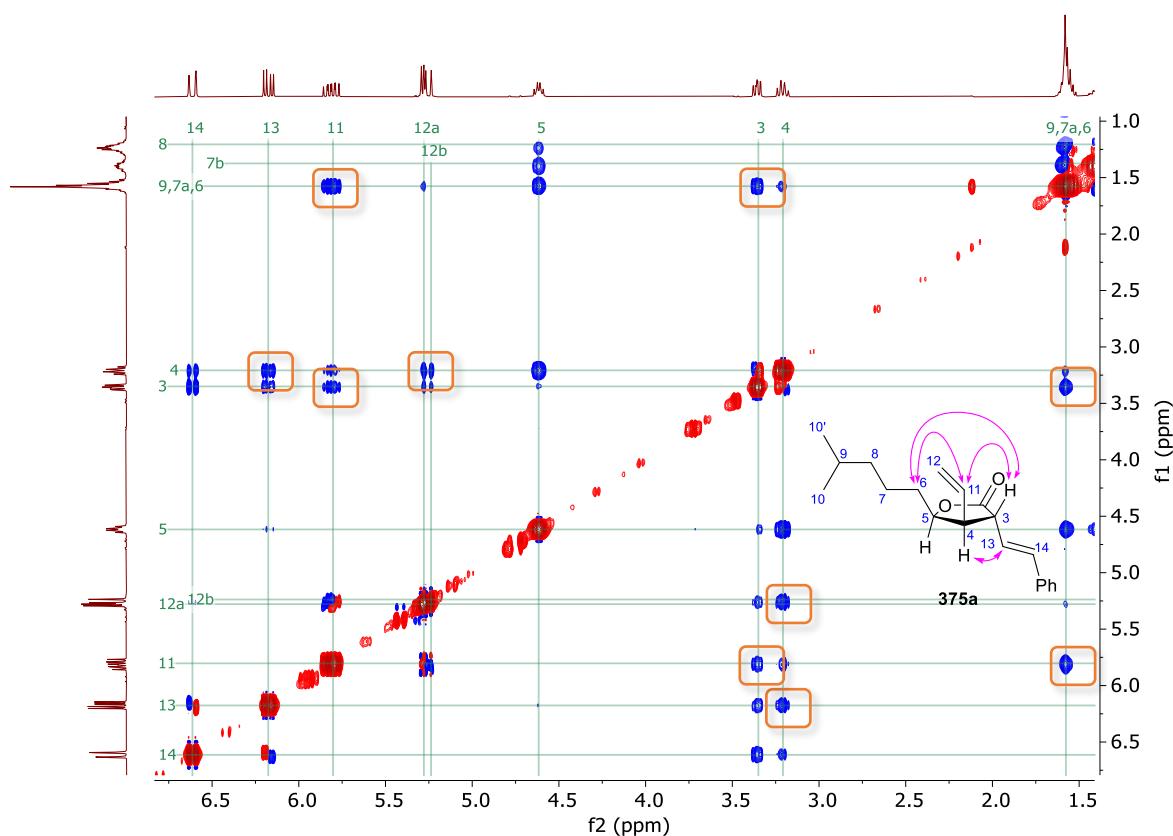
Stattdessen wurde mit TBAF (0.2 M in THF) und Essigsäure (Ansatz b) bzw. Fluorwasserstoff und Pyridin gearbeitet (Ansatz c). Es wurde jedoch nach 20 Tagen jeweils nur geringfügiger Umsatz festgestellt, weshalb diese Methoden verworfen wurden.

Es folgte die Umsetzung mit Thionylchlorid in Methanol (Schema 151). Dieses Vorgehen wurde bereits auf Stufe der Carbonsäure **260a** (vgl. Schema 109) zur gezielten Lactonbildung von **323a** unter Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe durchgeführt. Eine Umesterung unter *Zemplén*-Bedingungen^[124,125] würde durch Ringöffnung den gewünschten Alkohol **374a** ergeben.



Schema 151: Lactonisierung mit Thionylchlorid in Methanol unter partieller Epimerisierung an C-3-Position.

Im Gegensatz zur Carbonsäure **260a** wurde jedoch ausgehend vom Methylester **261a** ein doppelter Signalsatz im ¹H-NMR-Spektrum erhalten. Lacton **323a** konnte durch Abgleich der bereits bekannten spektroskopischen Daten zugeordnet werden. Das weitere Diastereomer **375a** wurde über NOE-Analyse identifiziert (Abbildung 58).

Abbildung 58: NOE-Spektrum des Lactons **375a** (400 MHz, CDCl_3).

In Tabelle 25 sind die auftretenden Kopplungen dargestellt.

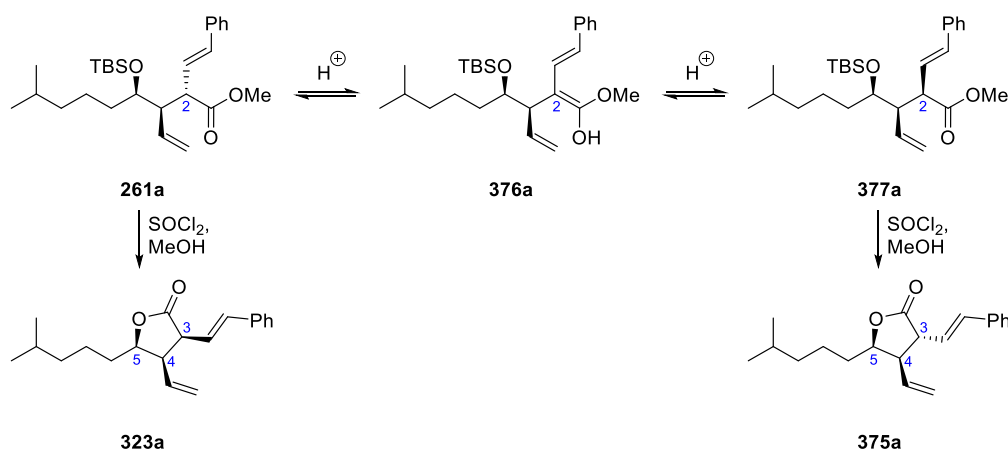
Tabelle 25: Übersicht der NOE-Kontakte von Lacton **375a** (400 MHz, CDCl_3)

	<i>H-3</i>	<i>H-4</i>	<i>H-5</i>	<i>H-11</i>	<i>H-12</i>	<i>H-13</i>	<i>H-14</i>
<i>H-3</i>	D	3J		st	w	3J	st
<i>H-4</i>	3J	D	3J	3J	st	st	w
<i>H-5</i>		3J	D				
<i>H-11</i>	st	3J		D	3J		
<i>H-12</i>	w	st		3J	D		
<i>H-13</i>	3J	st				D	3J
<i>H-14</i>	st	w				3J	D

Die starken Kopplungen zwischen den Protonen *H-3* und *H-6*, *H-3* und *H-11* sowie *H-6* und *H-11* zeigen die relative Anordnung der Protonen oberhalb der dargestellten Ringebene. Im Gegensatz hierzu befinden sich die Protonen *H-4* und *H-13* durch die Kopplung zueinander unterhalb der Ringebene. Im Vergleich zum nicht epimerisierten Lacton **323a** kann keine

Kopplung zwischen den Protonen *H*-3 und *H*-5, *H*-11 und *H*-13 sowie *H*-11 und *H*-14 beobachtet werden. Mit der bereits bekannten absoluten Konfiguration von *C*-4 und *C*-5 wurde die (3*R*,4*R*,5*R*)-Konfiguration für Lacton **375a** bestimmt.

Folglich stellt sich die Frage, weshalb die Epimerisierung lediglich ausgehend von Methylester **261a** aufgetreten ist und unter Einsatz der Carbonsäure **260a** nicht beobachtet werden konnte. Eine mögliche Erklärung wäre die bessere Enolisierbarkeit des Methylesters **261a** im Vergleich zur Carbonsäure **260a**. Neben der direkten Lactonisierung von Ester **261a** zu Lacton **342a** kann zunächst das Enol **376a** gebildet werden und zum in *C*-2-Position epimerisierten Ester **377a** führen. Aus diesem resultiert das Lacton **375a** mit *anti*-Konfiguration bezüglich der Styryl- und Vinyl-Gruppierung (Schema 152).



Schema 152: Epimerisierung in *C*-3-Position des Lactons **323a**.

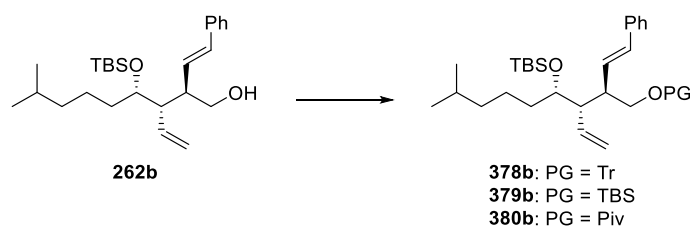
Weitere Optimierungsversuche wurden nicht vorgenommen. Aufgrund der Probleme der gescheiterten Desilylierung bzw. des Verlusts des Stereozentrums von Lacton **323a** in *C*-3-Position wurde die Idee der Entschützung auf Stufe des Methylesters **261a** nicht weiterverfolgt.

2.4.9.3 Versuche der Inversion auf Stufe des primären Alkohols

Da die Inversion auf Stufe des Amids **136a** und des Methylesters **261a** bereits bei der Untersuchung zur Desilylierung scheiterte, wurde im weiteren Verlauf versucht, diese ausgehend von Alkohol **262a** durchzuführen. Weiterer Vorteil des Alkohols **262a** als Substrat besteht darin, dass dieser keine Carbonyl-Gruppierung enthält, deren α -Kohlenstoffatome epimerisierungsgefährdet sein könnten.

2.4.9.3.1 Wahl der Schutzgruppen des primären Alkohols

Um die Inversion des sekundären Alkohols durchführen zu können, wurde vor der benötigten Desilylierung versucht, den freien primären Alkohol **262b** zu schützen (Schema 153).



Schema 153: Schützen des Alkohols **262b** unter Variation der in Tabelle 26 angegebenen Bedingungen.

Es wurden die folgenden Schutzgruppenoperationen an Alkohol **262b** getestet (Tabelle 26).

Tabelle 26: Gewählte Bedingungen für das Schützen des primären Alkohols **262b**

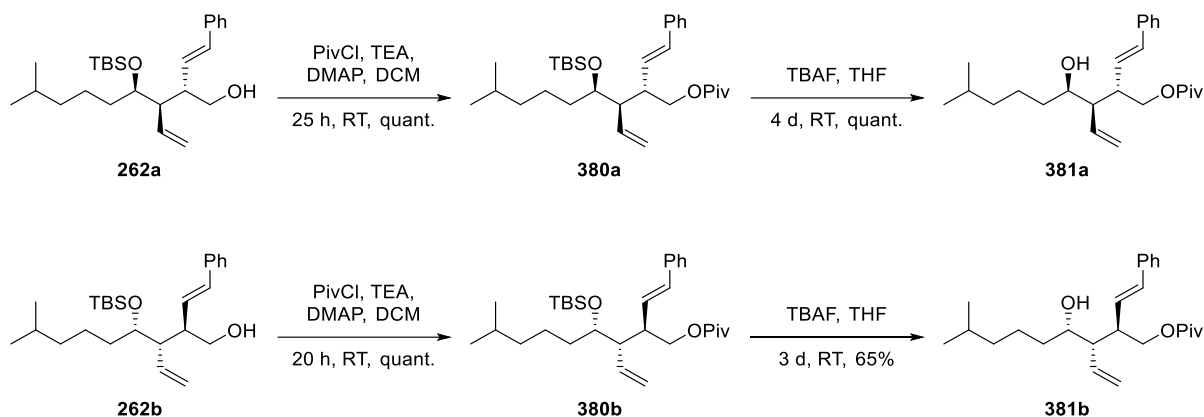
Ansatz	Äq. Alkohol 262b	Reagenz	Äq. Reagenz	t	LM	Ausbeute
a	1.0	PMBCl, NaH	11, 37	9 d	DMF	kein Umsatz
b	1.0	TrCl, TEA	4.6, 6.1	20 d	DCM	quant.
c	1.0	TBSOTf, TEA	7.1, 8.8	20 d	DCM	86%
d	1.0	PivCl, TEA	13, 17	2 d	DCM	geringer Umsatz
e	1.0	PivCl, TEA, DMAP	5.1, 7.1, kat.	20 h	DCM	quant.

Zunächst wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Omura et al.*^[224] versucht mit PMBCl eine UV-aktive Schutzgruppe anzubringen. Im Vergleich zur Schutzgruppenoperation des Alkohols **350b** nach der Ozonolyse (vgl. Schema 133) befindet sich in Alkohol **262b** keine Fluchtgruppe, weshalb das damalige Problem des intramolekularen Ringschlusses unter basischen Bedingungen ausgeschlossen werden konnte. Durch schrittweise Zugabe von Natriumhydrid und PMBCl konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden (Ansatz a).

Es folgte die Untersuchung zur Schützung mit einer Trityl-Gruppe. In Anlehnung an eine Vorschrift von *M. M. Meijler et al.*^[225] konnte unter Verwendung von Tritylchlorid quantitative Ausbeute für Ether **378b** erreicht werden, wobei nach der Säulenchromatographie noch geringe Mengen an Verunreinigungen vorhanden waren. Bei einer anschließenden Aufreinigung mittels HPLC wurde teilweise Zersetzung beobachtet (Ansatz b). Aufgrund der Säurelabilität wurde diese Schutzgruppe nicht weiter in Betracht gezogen.

Da bisherige Schutzgruppenoperationen ohne Erfolg blieben, wurde zunächst von der orthogonalen Schutzgruppenchemie abgewichen und getestet, ob eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe angebracht werden kann. Dies konnte unter Einsatz von TBSOTf erfolgreich durchgeführt werden (Ansatz c).

Die Untersuchung zur Herstellung von Ester **380a** und **380b** erfolgte unter Verwendung von Pivaloylchlorid und Triethylamin (Ansatz d). Trotz großem Überschuss wurde nach einer Reaktionsdauer von zwei Tagen nur geringfügiger Umsatz beobachtet. Durch Zugabe von katalytischen Mengen DMAP konnte die Veresterung mit quantitativer Ausbeute zu Pivalat **380a** bzw. **380b** durchgeführt werden (Ansatz e, Schema 154).



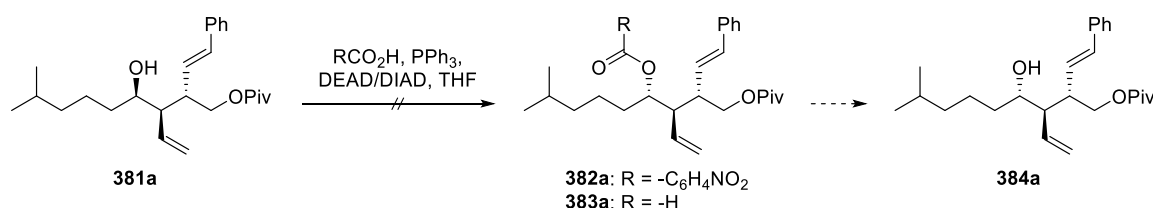
Schema 154: Schützung und Desilylierung des primären Alkohols **262a** unter Bildung des sekundären Alkohols **381a**.

Nach Erhalt der Pivalate **380a** bzw. **380b** wurde die Abspaltung der Silyl-Gruppe untersucht. Unter Verwendung einer 0.23 M TBAF-Lösung in THF nach drei Tagen nur teilweise Umsatz festgestellt werden. Bei erhöhter Konzentration erfolgte die vollständige Entschützung zu den Alkohole **381a** bzw. **381b** jeweils mit quantitativer Ausbeute.

2.4.9.3.2 Inversion des Stereozentrums über die Mitsunobu-Inversion

Die Mitsunobu-Reaktion^[49] dient als Methode zur Veresterung eines Alkohols unter Einsatz von Triphenylphosphin und DEAD bzw. DIAD. Befindet sich ein Stereozentrum in *ipso*-Position zur Hydroxy-Gruppe, resultiert eine Inversion. Der entsprechend gebildete Ester kann unter Erhalt des invertierten Stereozentrums verseift werden. Aus diesem Grund kann die Mitsunobu-Reaktion^[49] als gezielte Methode zur Inversion von Alkoholen eingesetzt werden.^[226]

Es wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von G. W. Wan *et al.*^[227] gearbeitet (Schema 155).

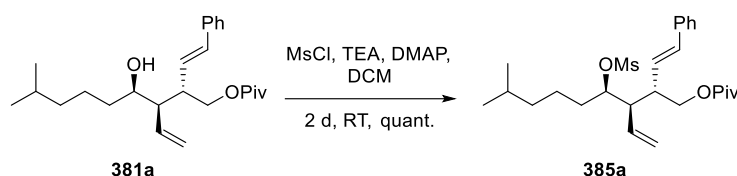


Schema 155: Übersicht der gescheiterten Mitsunobu-Inversion^[226].

Die Umsetzung von Alkohol **381a** scheiterte jedoch trotz vielfältiger Variation der gewählten Bedingungen unter Verwendung der Reagenzien DEAD, DIAD, 4-Nitrobenzoesäure und Ameisensäure. Dies ist vermutlich auf die sterische Hinderung der Verzweigung in α - und β -Position des Carbinols **381a** zurückzuführen.

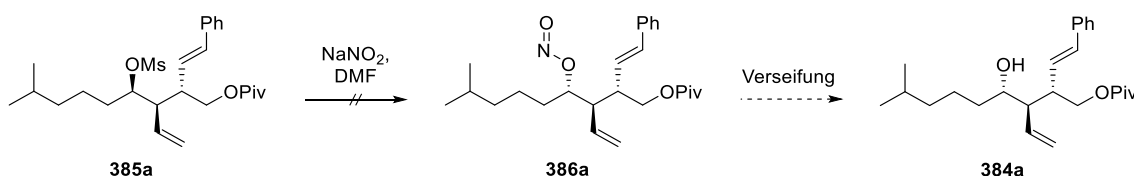
2.4.9.3.3 Inversion des Stereozentrums durch Substitution des Mesylats

Für eine mögliche nachfolgende Substitution wurde die Hydroxy-Gruppe des entschützten Alkohols **381a** mit Mesylchlorid in eine gute Abgangsgruppe überführt (Schema 156). Als problematisch erwies sich die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie, da sowohl der Alkohol **381a** als auch das Mesylat **385a** identisches Laufverhalten aufwiesen. Deshalb wurde die Reaktionskontrolle nach zwei Tagen mittels ^1H -Roh-NMR-Spektrum durchgeführt. Es konnte vollständiger Umsatz nachgewiesen werden. Das Mesylat **385a** wurde säulenchromatographisch gereinigt und mit quantitativer Ausbeute isoliert.



Schema 156: Mesylierung des Alkohols **381a**.

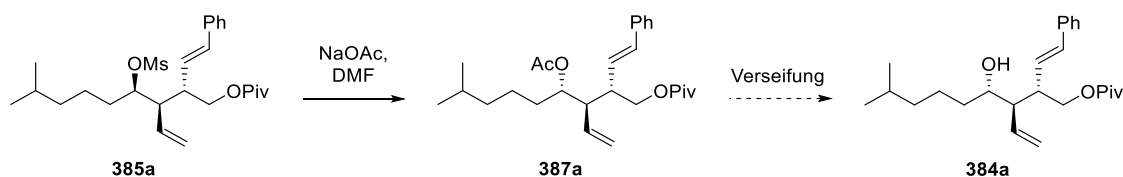
Es folgte die Untersuchung zur Substitution des Mesylats **385a**. Zunächst wurde eine Methode über den Salpetrigsäureester in Anlehnung an eine Vorschrift von *B. Radüchel*^[228] gewählt. Es handelt sich um eine literaturbekannte Methode zur Inversion von Stereozentren an sekundären Alkoholen. Das eingesetzte Nitrit kann grundsätzlich in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion als ambidenten Nucleophil umgesetzt werden. Nach *R. G. Pearson*^[229] reagiert es dem HSAB-Konzept entsprechend in einer hart-hart-Reaktion über das Sauerstoff-Zentrum. Der resultierende instabile Salpetrigsäureester **386a** könnte über wässrige Aufarbeitung verseift werden, weshalb der invertierte Alkohol **384a** erwartet wird (Schema 157).^[230]



Schema 157: Geplanter Weg der Inversion über den Salpetrigsäureester **386a**.

Jedoch konnte unter Variation der Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Natriumnitrit kein Umsatz festgestellt werden.

Es folgte die Untersuchung der Substitution von Mesylat **385a** durch Natriumacetat. Eine Verseifung der resultierenden Acetat-Gruppe würde unter Erhalt der Pivaloyl-Gruppe den invertierten Alkohol **384a** ergeben (Schema 158).



Schema 158: Geplanter Weg der Inversion über das Acetat **387a**.

Unter Verwendung von Natriumacetat im großen Überschuss konnte bei 40 °C lediglich geringfügiger Umsatz nachgewiesen werden. Weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C führte zum vollständigen Umsatz. Zusätzlich zum erwünschten Inversionsprodukt **387a** wurden jedoch auch der Ester **388a** sowie das Eliminierungsprodukt **389a** erhalten (Abbildung 59).

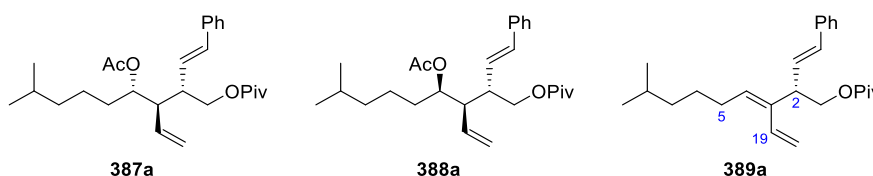


Abbildung 59: Produkte bei der untersuchten Inversion mit Natriumacetat.

Der S_N1 -Mechanismus gilt unter den gegebenen Bedingungen als unwahrscheinlich, da das sekundäre Carbeniumion nicht sonderlich stabilisiert ist. Stattdessen wird vermutet, dass Acetat **388a** durch Hydrolyse des Mesylats **385a** und anschließende Veresterung mit der durch Eliminierung zum Alken **389a** freigesetzten Essigsäure stattfand.

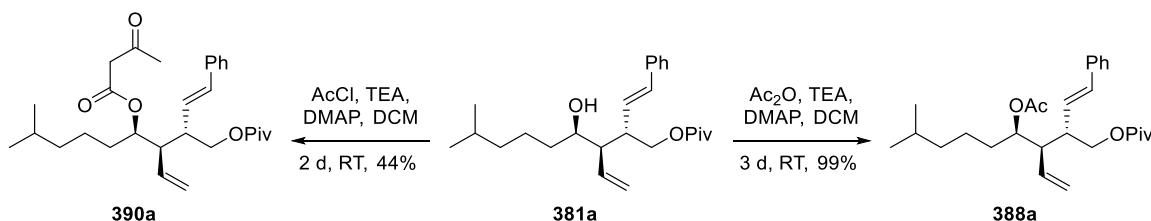
Für das Eliminierungsprodukt **389a** kann durch NOE-Analyse eine Kopplung zwischen den Protonen *H*-5 und *H*-19 nachgewiesen werden, welche für *H*-2 und *H*-5 nicht auftrat. Es resultiert somit die dargestellte (*E*)-Konfiguration für Alken **389a**.

Ob die Nebenreaktion zum Alken **389a** durch *anti*-Eliminierung auf Stufe des Acetats **388a** oder des Mesylats **385a** durch großen Überschuss an Natriumacetat stattfand, kann nicht bestimmt werden. Ebenso wäre eine *syn*-Eliminierung ausgehend von Inversionsprodukt **387a** denkbar, die jedoch aufgrund der relativ niedrigen Reaktionstemperaturen als unwahrscheinlicher angesehen wird.

Die vollständige Trennung der drei Isomere **387a**, **388a** und **389a** scheiterte. Aufgrund von mangelnder Reinheit wurde auf eine Ausbeuteangabe verzichtet. Das Verhältnis zwischen

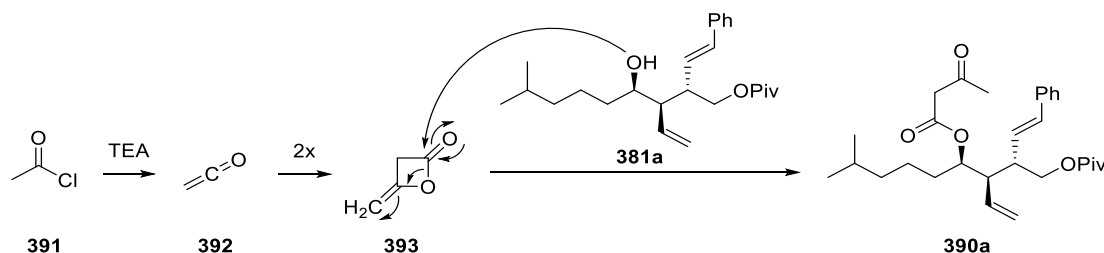
Diastereomer A, Diastereomer B und Eliminierungsprodukt **389a** wurde mit 50:17:33 über ^1H -Roh-NMR-Integrale bestimmt.

Zur Identifikation der Epimere **387a** und **388a** wurde versucht, den Alkohol **381a** unter Erhalt der Konfiguration mit einer Acetyl-Gruppe zu derivatisieren. Durch Umsetzung mit Acetylchlorid und Triethylamin wurde jedoch das Keton **390a** erhalten (Schema 159).



Schema 159: Untersuchung der Acetylierung von Alkohol **381a**.

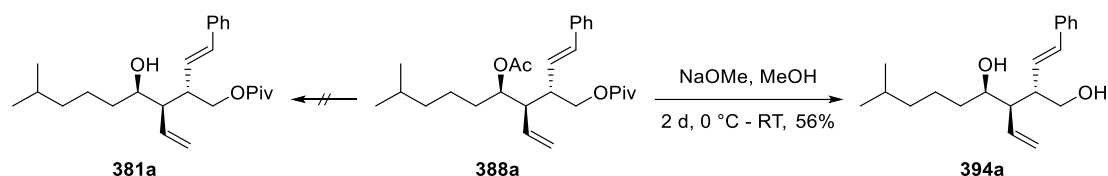
Dessen Entstehung lässt sich über die Bildung des Diketens **393** aus dem Keten **392** erklären. Dieses resultiert aus Acetylchlorid **391** unter Einwirkung von Triethylamin (Schema 160).



Schema 160: Mechanismus der Bildung des Ketons **390a**.

Unter Verwendung von Essigsäureanhydrid statt Acetylchlorid konnte das gewünschte Acetat **388a** mit einer Ausbeute von 99% als geeignete Referenzsubstanz isoliert werden (Schema 159). Ein Vergleich der NMR-Daten ergab Übereinstimmung mit Diastereomer B. Es konnte somit belegt werden, dass das Inversionsprodukt **387a** bei der Substitution mit Natriumacetat im Überschuss entstanden ist, wohingegen der Ester **388a** der Unterschusskomponente entspricht.

Es sollte getestet werden, unter welchen Bedingungen die Acetyl-Gruppe unter Erhalt der Pivalat-Gruppe gespalten werden kann. Da es sich sowohl bei der Acetat- als auch bei der Pivalat-Gruppe um einen Ester handelt, wurde die Reduktion zur selektiven Spaltung zunächst nicht in Betracht gezogen. Aufgrund der starken Verzweigung des Pivaloyl-Esters im Vergleich zur leichter zugänglichen Acetat-Gruppe wurde versucht, **388a** durch Umesterung mit dem Nucleophil Natriummethanolat zu Alkohol **381a** umzusetzen (Schema 161).



Schema 161: Untersuchung zur Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe von Acetat **388a**.

Hierzu wurden die folgenden Bedingungen untersucht (Tabelle 27).

Tabelle 27: Variation der Bedingungen zur Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe von Acetat **388a**

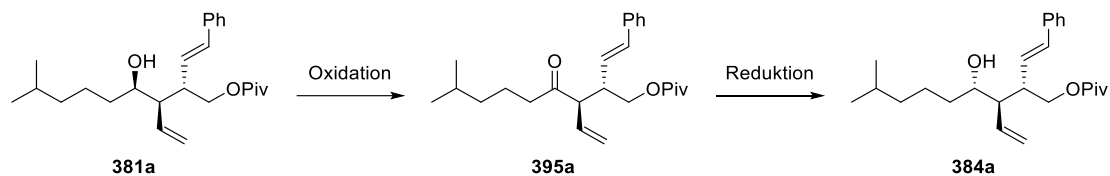
Ansatz	Äq. Acetat 388a	Reagenz	Äq. Reagenz	t	c / mm	LM	Ausbeute
a	1.0	K ₂ CO ₃	10	30 h	kat.	MeOH	kein Umsatz
b	1.0	NaOMe	0.9	20 h	6.6	MeOH	kein Umsatz
c	1.0	NaOMe	6.0	24 h	37	MeOH	minimaler Umsatz
d	1.0	NaOMe	6.0	5 d	37	MeOH	Gemisch (26:75) 381a/394a
e	1.0	NaOMe	23	2 d	83	MeOH	56% von 394a

Eine Umesterung unter *Zemplén*-Bedingungen^[124,125], die nur geringe Mengen Methanolat bildet, lieferte keinen Umsatz (Ansatz a). Deshalb wurde unter Zugabe von Natriummethanolat-Lösung in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. G. Wan et al.*^[227] gearbeitet. Nach Zugabe von 0.9 Äquivalenten konnte kein Umsatz festgestellt werden (Ansatz b). Erhöhung der Äquivalente von Natriummethanolat lieferte nur geringfügigen Umsatz (Ansatz c). Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf fünf Tage konnte fast vollständiger Umsatz detektiert werden (Ansatz d). Zum größten Anteil wurde jedoch nicht der gewünschte Alkohol **381a**, sondern das Diol **394a** erhalten. Es wurde mittels ¹H-Roh-NMR-Integrale ein Verhältnis von 26:75 für **381a/394a** berechnet. Für eine vollständige Charakterisierung von Alkohol **394a** wurde der im Unterschuss erhaltene Alkohol **381a**, welcher bereits charakterisiert wurde (vgl. Schema 154), unter Erhöhung der Konzentration von Natriummethanolat in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. G. Wan et al.*^[227] in das entsprechende Diol **394a** überführt (Ansatz e).

Bei den gewählten Bedingungen stellte es sich als problematisch heraus, die stark verzweigte Pivaloyl-Gruppe, welche sich auf einem primären Alkohol befindet, von der weniger sterisch anspruchsvollen Acetyl-Gruppe des sekundären Alkohols **388a** zu differenzieren. Die selektive Entschützung scheiterte somit unter den gewählten Bedingungen ebenso wie die selektive Inversion des Mesylats **385a** unter Einsatz von Natriumacetat. Der in diesem Abschnitt untersuchte Syntheseweg wurde somit verworfen.

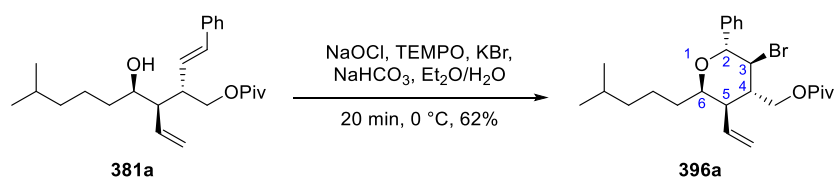
2.4.9.3.4 Inversion über Oxidation und Reduktion

Da die direkte Inversion des Alkohols **381a** mittels S_N2 -Reaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde versucht diesen zum Keton **395a** zu oxidieren und daraufhin zum invertierten Alkohol **384a** zu reduzieren (Schema 162).



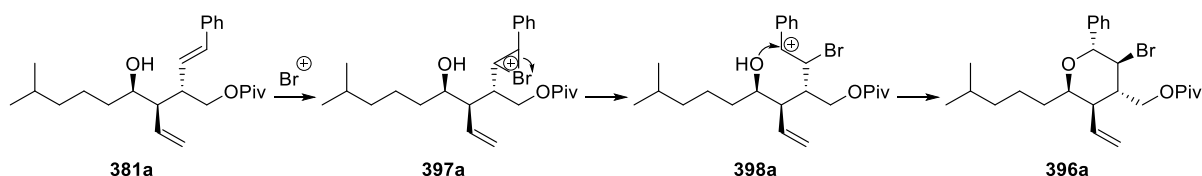
Schema 162: Plan zur Inversion des Alkohols **381a** über Oxidation und anschließende Reduktion.

Zunächst wurde versucht das Keton **395a** durch eine TEMPO-Oxidation in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. N. Anelli et al.*^[137] zu erhalten. Dabei resultierte jedoch das Brompyran **396a** (Schema 163).



Schema 163: TEMPO-Reaktion unter Bildung des Pyrans **396a**.

Vermutlich wurde Bromid durch Zugabe von Natriumhypochlorit zum Brom-Kation oxidiert. Dieses bildet das Bromoniumion **397a** durch Reaktion mit der styrylischen Doppelbindung von Alkohol **381a**. Ein direkter Ringschluss unter Öffnung des Bromoniumions in Benzyl-Position würde einem 6-*endo-tet*-Angriff entsprechen, der nach den *Baldwin-Regeln*^[190] ungünstig ist. Deshalb wird der Mechanismus zunächst über die Ringöffnung des Bromoniumions zum Benzylkation **398a** vermutet. Daraufhin resultiert das Bromalkan **396a** unter Bildung des Sechsrings durch Angriff der Hydroxy-Gruppe in Benzyl-Position (Schema 164).



Schema 164: Möglicher Mechanismus zur Bildung von Bromalkan **396a**.

Die Aufklärung der beiden durch den Ringschluss aufgebauten Stereozentren erfolgte über NOE-Analyse (Abbildung 60).

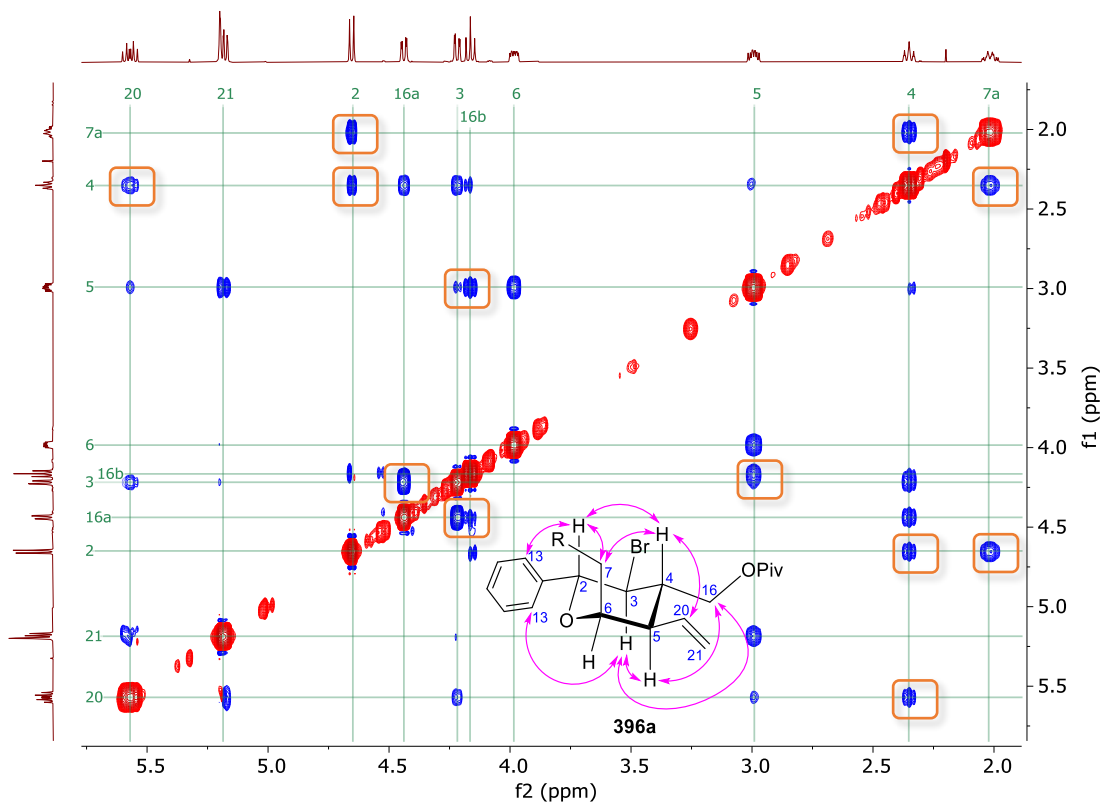


Abbildung 60: NOE-Spektrum des Bromalkans **396a** (600 MHz, CDCl_3).

In Tabelle 28 werden die auftretenden Kopplungen dargestellt.

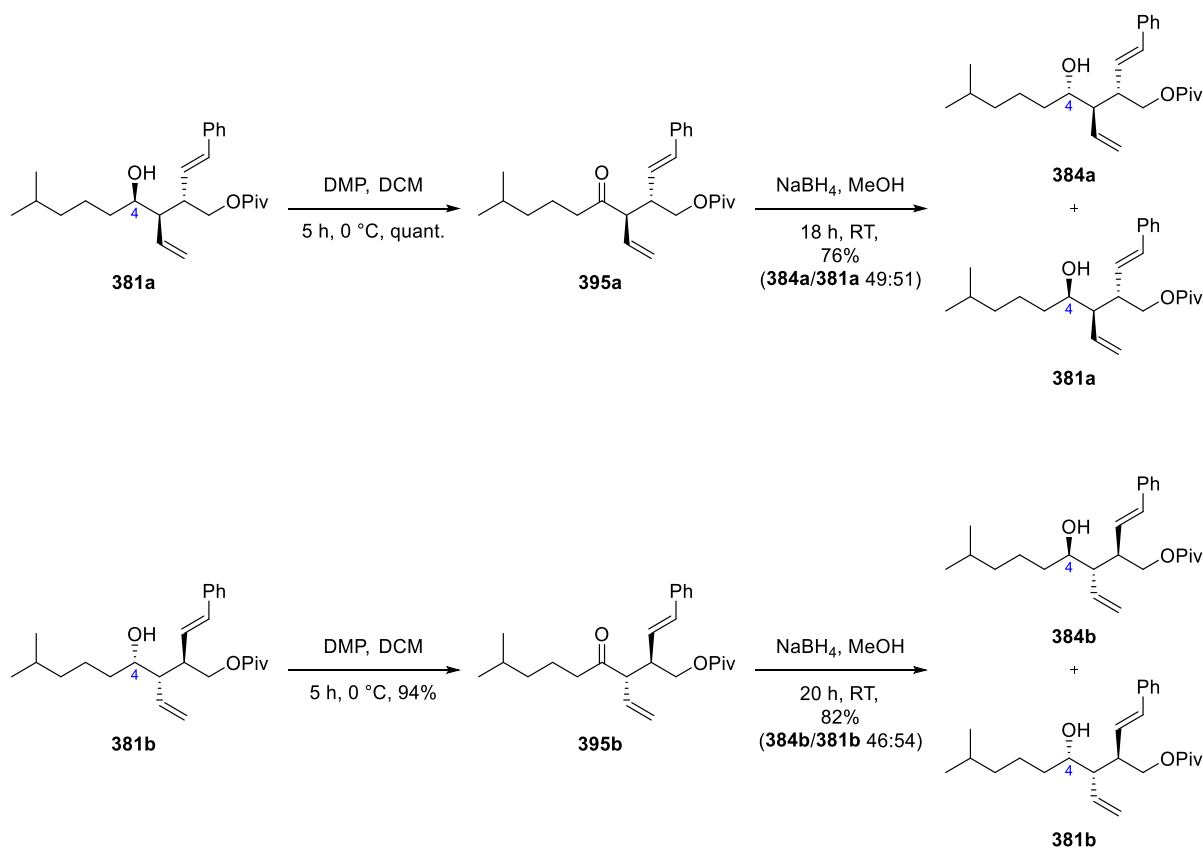
Tabelle 28: Übersicht der NOE-Kontakte von Bromalkan **396a** (600 MHz, CDCl_3)

	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7a	H-13	H-16b	H-20	H-21
H-2	D	3J	st			st	st			
H-3	3J	D	3J	st			st			
H-4	st	3J	D	3J		st		3J	st	
H-5		st	3J	D	3J			st	3J	st
H-6				3J	D					
H-7a	st		st			D				
H-13	st	st					D			
H-16b			3J	st				D	st	w
H-20			st	3J				st	D	3J
H-21				st				w	3J	D

Die energetisch günstigste Konformation des sechsgliedrigen Rings kann eingenommen werden, indem vier große Reste äquatorial stehen. Lediglich die Alkyl-Seitenkette muss axial angeordnet sein. Durch die Kopplungen zwischen den Protonen **H-2** und **H-4**, **H-2** und **H-7**,

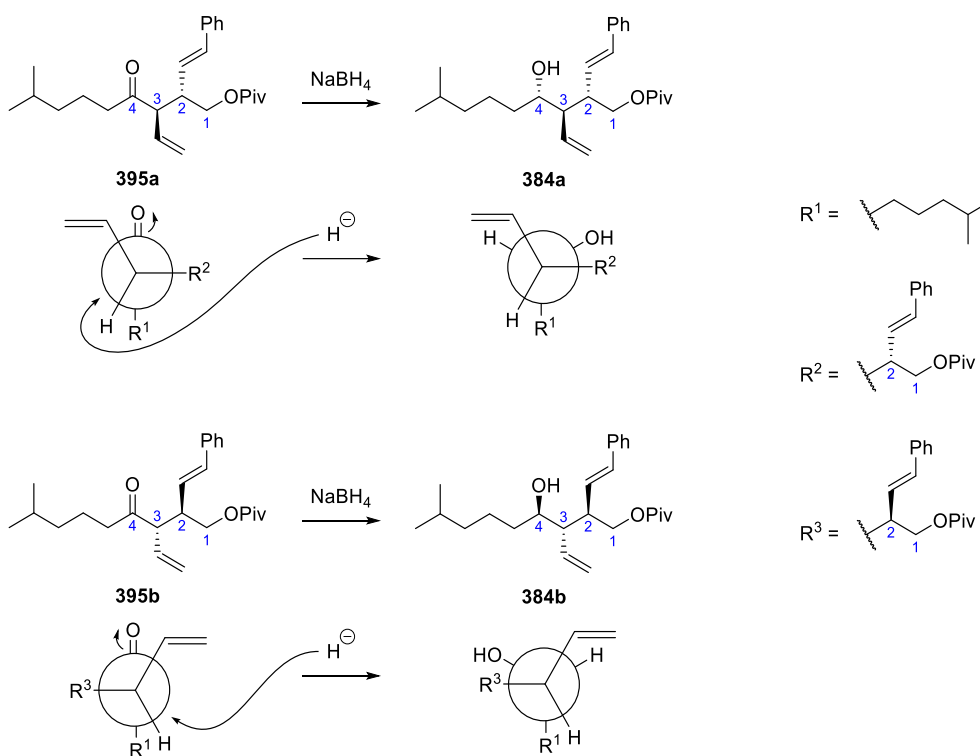
H-2 und *H*-13, *H*-4 und *H*-7 sowie *H*-4 und *H*-20 müssen diese oberhalb der Ringebene angeordnet sein. Im Vergleich hierzu resultiert durch die Kopplungen zwischen den Protonen *H*-3 und *H*-5, *H*-3 und *H*-13, *H*-3 und *H*-16 sowie *H*-5 und *H*-16 die Anordnung unterhalb der Ringebene. Die bisherige (4*S*,5*R*,6*R*)-Konfiguration wurde somit bestätigt. Zusätzlich konnten die beiden neu generierten Stereozentren als (2*R*,3*S*)-konfiguriert bestimmt werden.

Alternativ wurde *Dess-Martin*-Periodinan als weiteres Oxidationsmittel getestet (Schema 165). Dieses fand bereits bei der Route des *N*-Allylamins zur Oxidation des Alkohols **268** Anwendung (vgl. Schema 62). Die gewünschten Ketone **395a** bzw. **395b** konnten über diese Methode quantitativ bzw. mit einer Ausbeute von 94% isoliert werden.



Schema 165: Herstellung der invertierten Alkohole **384a** bzw. **384b** durch Oxidation und anschließende Reduktion ohne Diastereoselektivität.

Es folgte die Reduktion mit Natriumborhydrid (Schema 165). Nach dem *Felkin-Anh-Modell*^[231] wurde aufgrund einer möglichen Substrat-Kontrolle durch die dirigierende Wirkung der Vinyl-Gruppe vermutet, dass bevorzugt der (4*S*)-Alkohol **384a** bzw. dessen Enantiomer **384b** als Retentionsprodukte gebildet werden (Schema 166).



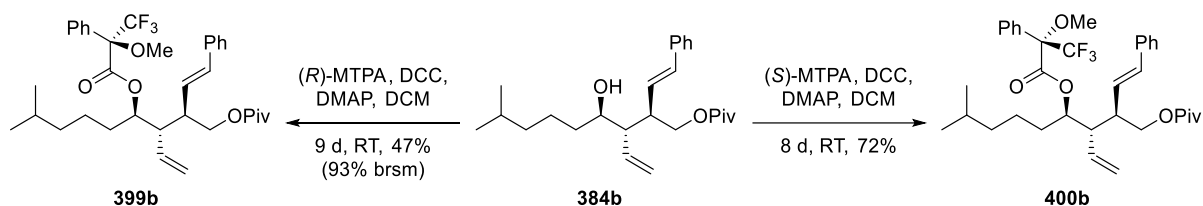
Schema 166: Theoretisch bevorzugter Angriff des Hydrids.

Durch die Reduktion wurden beide Diastereomere **384a** und **381a** bzw. **384b** und **381b** im Verhältnis von 1:1 erhalten. Die Reduktion lief somit ohne Einfluss einer Substrat-Kontrolle ab. Dies ist auf zu geringe Rotationsbarrieren bei den betrachteten *Newman*-Projektionen^[149] zurückzuführen.

Die Trennung von Inversions- und Retentionsprodukt erfolgte durch präparative HPLC. Die Retentionsprodukte **381a** bzw. **381b** wurden erneut oxidiert und reduziert, um die Produktionsmenge der Inversionsprodukte **384a** bzw. **384b** zu erhöhen.

Die Retentionsprodukte **381a** und **381b** konnten durch Vergleich der bereits vorliegenden NMR-Spektren direkt identifiziert werden.

Die Konfiguration der Inversionsprodukte **384a** und **384b** sollte über *Mosher*-Ester-Analyse^[45] verifiziert werden. Hierzu wurde Alkohol **384b** mit der (*R*)-konfigurierten *Mosher*-Säure **307** unter *Steglich*-Bedingungen^[148] in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. R. Hovey*^[147] zu Ester **399b** derivatisiert. Durch Umsetzen mit (*S*)-konfigurierter *Mosher*-Säure **308** konnte Ester **400b** dargestellt werden (Schema 167).



Schema 167: Herstellung der *Mosher*-Ester **399b** und **400b** für die Aufklärung der Konfiguration.

Es resultiert für den Ester **399b** die räumliche Nähe von Protonen an $-R^1$ zur Methoxy-Gruppe sowie von Protonen an $-R^2$ zum Phenyl-Ring. Bei Betrachtung von Ester **400b** kann der geringe räumliche Abstand zwischen Protonen an $-R^1$ und dem Phenyl-Ring sowie zwischen $-R^2$ und der Methoxy-Gruppe zu Grunde gelegt werden. Dies ist den dargestellten *Newman*-Projektionen^[149] eindeutig zu entnehmen (Abbildung 61).

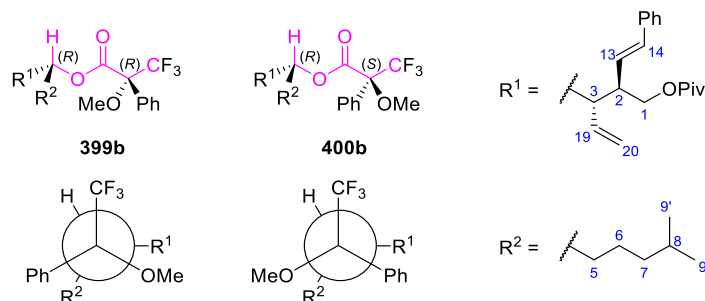


Abbildung 61: *Newman*-Projektionen der *Mosher*-Ester **399b** und **400b**.

Die chemischen Verschiebungen in beiden resultierenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren können schließlich miteinander verglichen werden und die entsprechende Konfiguration auf den Alkohol **399b** übertragen werden. In Abbildung 62 ist der relevante Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums für den Rest $-R^1$ dargestellt. Im oberen Fall handelt es sich um die Veresterung des (*R*)-Alkohols **384b** mit der (*R*)-*Mosher*-Säure **307** zu Ester **399b**, wohingegen im unteren Fall die (*S*)-*Mosher*-Säure **308** bei gleichem Alkohol eingesetzt wurde. Es kann festgestellt werden, dass die Protonen *H*-2 und *H*-3 durch die räumliche Nähe zur Methoxy-Gruppe Tieffeld- (oben) und durch den Aromaten relativ zueinander Hochfeld-verschoben (unten) erscheinen.

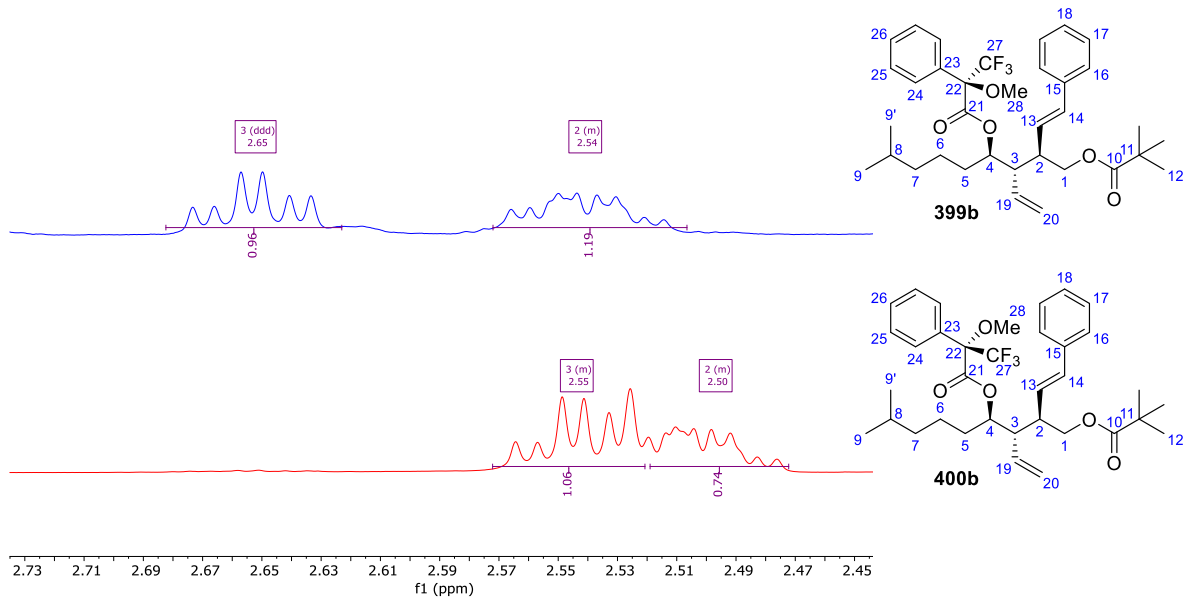


Abbildung 62: Vergleich der ¹H-NMR-Verschiebungen von H-2 und H-3' der Mosher-Ester **399b** (oben, blau) und **400b** (unten, rot) (600 MHz, CDCl₃).

Unter Betrachtung der relativen Verschiebungen der Protonen H-9 und H-9' in der -R²-Kette durch die räumliche Nähe zum Aromaten für den (*R*)-konfigurierten Alkohol durch Veresterung mit der (*R*)-konfigurierten Mosher-Säure **307** (oben) kann der Hochfeld-Shift bestätigt werden. Im Gegensatz dazu resultiert durch die (*S*)-konfigurierte Mosher-Säure **308** (unten) der Tieffeld-Shift (Abbildung 63).

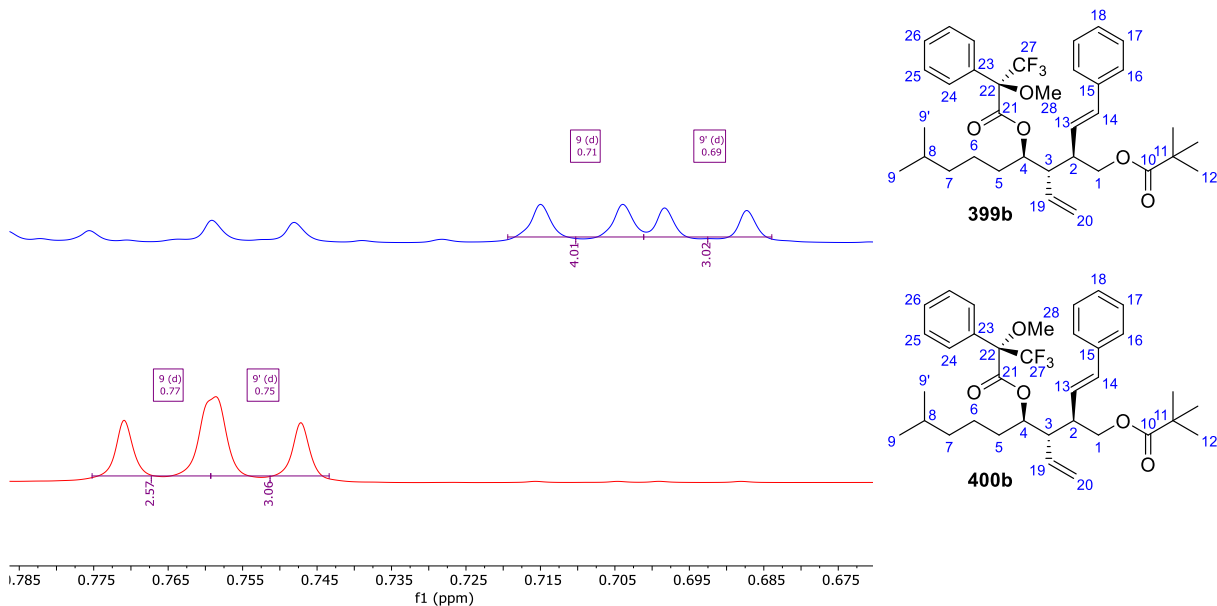
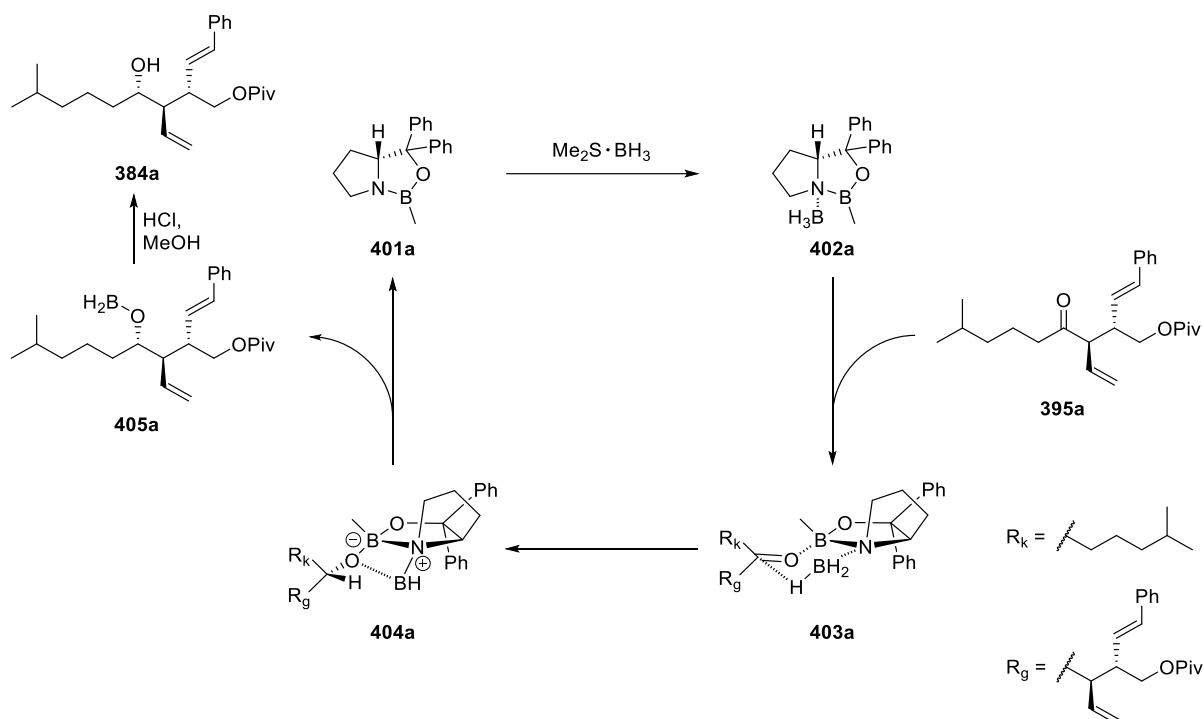


Abbildung 63: Vergleich der ¹H-NMR-Verschiebungen von H-9 und H-9' der Mosher-Ester **399b** (oben, blau) und **400b** (unten, rot) (600 MHz, CDCl₃).

Zusammenfassend kann belegt werden, dass der Alkohol **384b** (4*R*)-konfiguriert ist. Die ermittelte Stereoinformation kann auf den Alkohol **384a** übertragen werden, der somit (4*S*)-konfiguriert vorliegt. Die erfolgreiche Inversion des Stereozentrums konnte bestätigt werden.

Nach der Natriumborhydrid-Reduktion wurde versucht auch eine diastereoselektive Variante zu testen. Die von *E. J. Corey*, *R. Bakshi* und *S. Shibata*^[178,179] entwickelte CBS-Reduktion ist im Grunde eine enantioselective Methode zur Reduktion von Ketonen.

Der CBS-Katalysator kann ausgehend von Prolin erhalten werden und steht mit beiden Enantiomeren zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wurde das (*R*)-konfigurierte Reagenz **401a** eingesetzt (Schema 168).

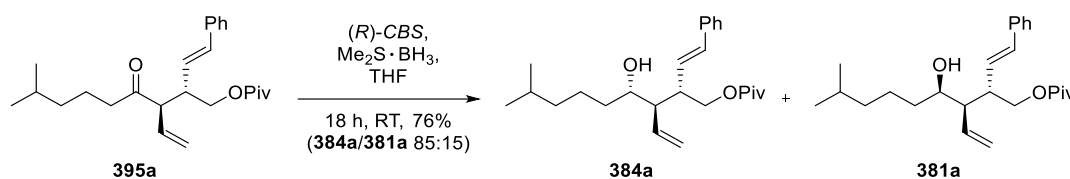


Schema 168: Mechanismus der CBS-Reduktion.^[232]

Stöchiometrisches Reduktionsmittel ist Boran, das in diesem Fall als Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Lösung verwendet wurde. Boran selbst reagiert mit Ketonen nur langsam und unselektiv. Koordination von Boran an den *Lewis*-basischen Stickstoff des Oxazaborolidin **401a** ergibt den Komplex **402a**. Das Boran wird somit als Hydrid-Donor aktiviert. Durch den *Lewis*-sauen Charakter des Bor-Atoms aus dem CBS-Reagenz **401a** erfolgt die Koordination des Carbonyl-Sauerstoffs von Keton **395a**. Für die Hydrid-Übertragung wird ein hochgeordneter sechsgliedriger Übergangszustand **403a** durchlaufen. Zum einen sind die Koordination vom Stickstoff zum Bor des Borans sowie des Carbonyl-Sauerstoffs zum Bor-Atom des CBS-Reagenzes **401a** *syn*-ständig. Zum anderen resultiert eine bevorzugte

Anlagerung des Ketons **395a** durch minimale repulsive Wechselwirkungen zwischen dem größeren Rest (R_g) des Ketons **395a** und dem sterisch anspruchsvollen anellierten CBS-Reagenzes **401a**. Der selektive Hydrid-Transfer führt zum Reduktionsprodukt **404a**. Nachfolgende Dissoziation setzt den CBS-Katalysator **401a** frei und bildet das Borinat **405a**. Durch abschließende wässrige Aufarbeitung resultiert Alkohol **384a**.

In der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. K. Jones et al.*^[233] gearbeitet (Schema 169). Die Alkohole **384a** und **381a** wurden im Gemisch mit einer Ausbeute von 76% erhalten. Über das $^1\text{H-NMR}$ -Integralverhältnis wurde das Diastereomerenverhältnis von **384a/381a** mit 85:15 bestimmt. Dies entspricht einem Diastereomerenüberschuss von 70%de.



Schema 169: Durchgeführte CBS-Reduktion von Keton **395a**.

Es ist zu beachten, dass ein enantiomerenreiner Katalysator zur Reduktion eines bereits optisch aktiven Ketons genutzt wurde, deren stereogenen Zentren in α - und β -Position des Carbinols **381a** den Verlauf der CBS-Reduktion beeinflussen können. Demzufolge resultieren *matched* und *mismatched*-Kombinationen.

Die Ausbeute in Bezug auf das Diastereomergemisch von **384a** und **381a** konnte im Vergleich zur nicht selektiven Reduktion mit Natriumborhydrid von 76% reproduziert werden. Durch die Selektivität unter Verwendung des CBS-Reagenzes konnte jedoch ein höherer Anteil an gewünschtem (4S)-Alkohol **384a** erreicht werden. Die Ausbeute des Inversionsprodukts **384a** konnte folglich durch die CBS-Reduktion von 37% auf 65% gesteigert werden (Tabelle 29).

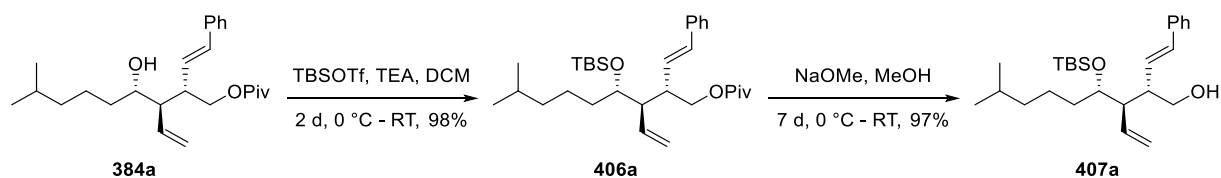
Tabelle 29: Vergleich der Ausbeuten zwischen der Reduktion ohne Diastereoselektivität und der stereoselektiven Reduktion

Reduktionsmittel	Gesamtausbeute	d.r. 384a/381a	Ausbeute 384a	Ausbeute 381a
NaBH_4	76%	49:51	37%	39%
(<i>R</i>)-CBS, BH_3	76%	85:15	65%	11%

2.4.9.3.5 Weitere Syntheseroute zur Zielverbindung VB-A

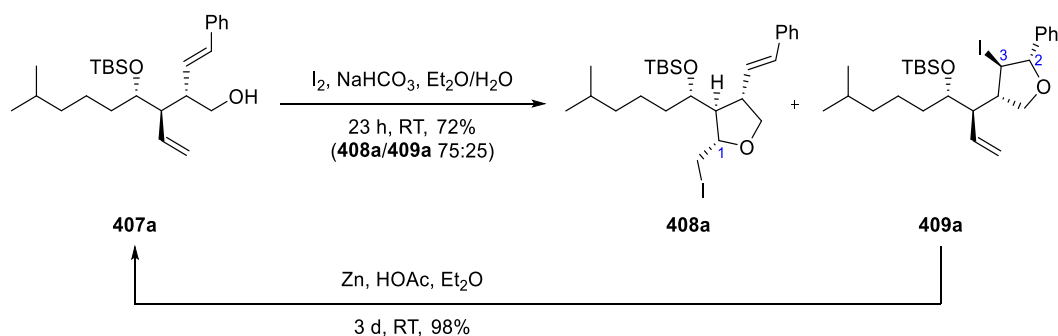
Nachdem die Inversion zum Alkohol **384a** erfolgreich durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.4.9.3.4) und somit die benötigte Stereotriade für VB-A (**37**) aufgebaut werden konnte, folgte der weitere Weg der Route zum Zielmolekül. Dieser wurde in Anlehnung an die Ergebnisse der erprobten Route zu SCB-5 (**39**) durchgeführt.

Zunächst wurde die freie Hydroxy-Gruppe des Alkohols **384a** Silyl-geschützt. Dies erfolgte nach der bereits erprobten Methode zur Schützung der sekundären Alkohole **134a** und **134b** bei der *N*-Allylamin-Synthese (vgl. Schema 98). Es folgte die Spaltung des Pivalats **406a**. Im Vergleich zu den in Tabelle 27 erprobten Bedingungen wurde direkt mit einer hohen Methanolat-Konzentration (0.49 M) im Überschuss gestartet, um die sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe abspalten zu können. Alkohol **407a** wurde über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 95% erhalten (Schema 170).



Schema 170: Schutzgruppenoperationen zu Alkohol **407a**.

Der Alkohol **407a** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Nanda et al.*^[200] mit Iod in einer Iodcyclisierung in die beiden Konstitutionsisomere **408a** und **409a** umgesetzt. Diese konnten mittels HPLC-Trennung isoliert werden. Entgegen den Ergebnissen der SCB-5 (**39**)-Route wurde kein Diastereomerenverhältnis von 1:1 erhalten, sondern hier fiel der Iodether **408a** im Überschuss an. Es wurde ein Diastereomerenverhältnis von 75:25 für **408a/409a** erzielt (Schema 171).



Schema 171: Iodcyclisierung und Ringöffnung.

Iodether **409a**, der im Unterschuss erhalten wurde, konnte mit Essigsäure und Zink wieder zum Edukt-Alkohol **407a** geöffnet werden. Der Ringschluss wurde erneut vollzogen, um die hergestellte Substanzmenge an Iodether **408a** für die weiteren Stufen der Route zu erhöhen.

Über die NOE-Kontakte zwischen den Protonen $H-3$ und $H-12$, $H-3$ und $H-5b$, $H-3$ und $H-21$, $H-5b$ und $H-21$, $H-5b$ und $H-13$ sowie $H-5b$ und $H-21$ kann festgestellt werden, dass diese sich relativ zueinander auf der oberen dargestellten Ringebene befinden. Die Protonen $H-2$ und $H-4$ sowie $H-2$ und $H-5a$ sind im Vergleich hierzu unterhalb der Ringebene angeordnet. Durch die bereits bekannten Stereozentren an $C-3$ und $C-4$ kann die absolute Konfiguration festgelegt werden. Im Vergleich zum Diastereomer **399a** (vgl. Schema 121) wurden die identischen Stereozentren des Ringsystems verifiziert. Folglich kann festgestellt werden, dass die Bildung des neuen Stereozentrums von Iodether **408a** in $C-2$ -Position unabhängig vom Stereozentrum $C-6$ der Seitenkette stattfinden.

Das ausgewertete NOE-Spektrum für Iodether **409a** ($CDCl_3$) ist in Abbildung 65 dargestellt. Die für die Auswertung relevanten, stark auftretenden Kopplungen wurden in der angegebenen Struktur eingezeichnet.

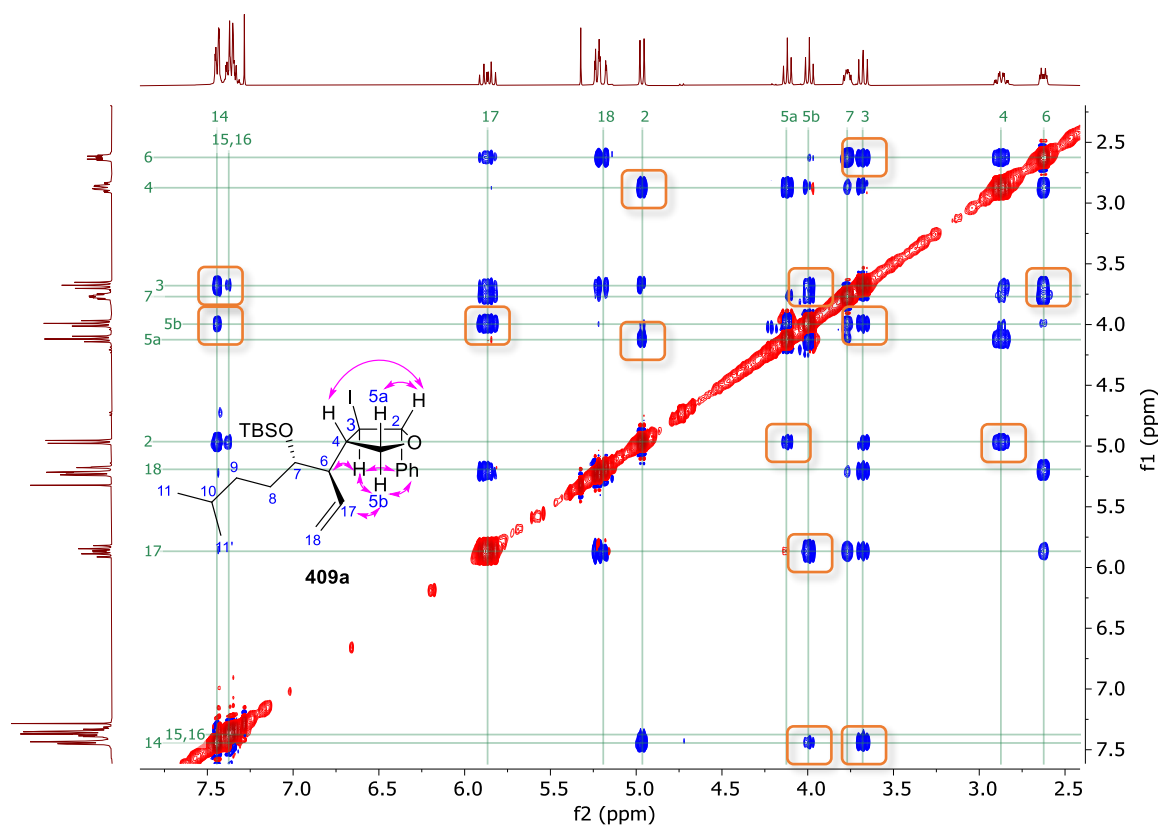


Abbildung 65: NOE-Spektrum des Iodethers **409a** (400 MHz, $CDCl_3$).

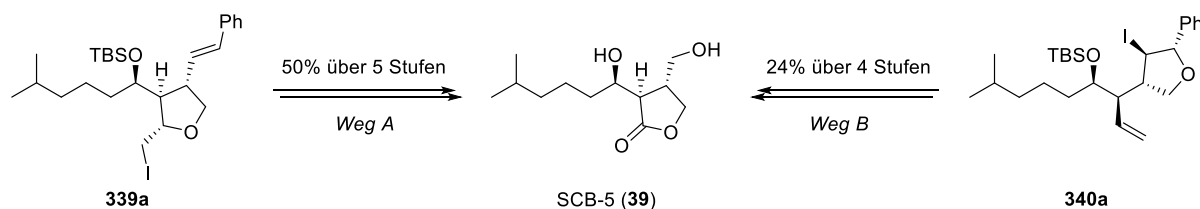
In Tabelle 31 werden die auftretenden Kopplungen veranschaulicht.

Tabelle 31: Übersicht der NOE-Kontakte von Iodether **409a** (400 MHz, CDCl₃)

	<i>H-2</i>	<i>H-3</i>	<i>H-4</i>	<i>H-5a</i>	<i>H-5b</i>	<i>H-6</i>	<i>H-17</i>	<i>H-18</i>	<i>H-Ar</i>
<i>H-2</i>	D	³ <i>J</i>	st	st					st
<i>H-3</i>	³ <i>J</i>	D	³ <i>J</i>		st	st	st	st	
<i>H-4</i>	st	³ <i>J</i>	D	³ <i>J</i>	³ <i>J</i>	³ <i>J</i>	w		
<i>H-5a</i>	st		³ <i>J</i>	D	² <i>J</i>				
<i>H-5b</i>		st	³ <i>J</i>	² <i>J</i>	D		st		w
<i>H-6</i>		st	³ <i>J</i>			D	³ <i>J</i>	st	
<i>H-17</i>		st			st	³ <i>J</i>	D	³ <i>J</i>	
<i>H-18</i>		st				st	³ <i>J</i>	D	
<i>H-Ar</i>	st				w				D

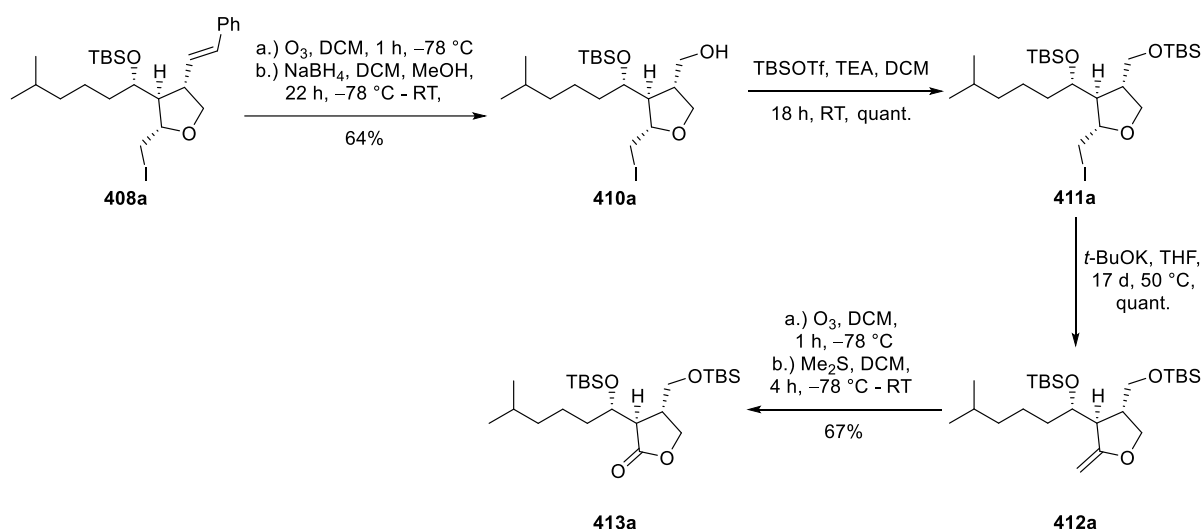
Durch die starken Kopplungen zwischen den Protonen *H-2* und *H-4* sowie *H-2* und *H-5a* kann die relative Anordnung der Protonen oberhalb der dargestellten Ringebene bestimmt werden. Im Gegensatz hierzu befinden sich, durch die Kopplungen zwischen *H-3* und *H-5b*, *H-5b* und *H-Ar*, sowie *H-5b* und *H-17*, diese Protonen unterhalb der Ringebene. Die über NOE-Analyse ausgewerteten Stereozentren an *C-2* und *C-3* ergeben durch das bereits bekannte Stereozentrum in *C-4*-Position auch die absolute Konfiguration. Im Vergleich zum Diastereomer **340a** (vgl. Schema 121) wurden die identischen Stereozentren des Ring-systems bestimmt.

Bei der bereits durchgeführten SCB-5 (**39**)-Route (Schema 172) stellte der Weg A ausgehend von Iodether **339a** die beste Gesamtausbeute von 50% über fünf Stufen zum Zielmolekül dar. Ebenfalls bereiteten die dort benötigten Stufen einen geringeren präparativen Aufwand im Vergleich zu Weg B ausgehend vom Iodether **340a**, der über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% in SCB-5 (**39**) überführt wurde.

Schema 172: Vergleich der bisherigen Ozonolyse-Routen zur Herstellung von SCB-5 (**39**).

Da bei der hier vorliegenden Route zu VB-A (**37**) der Iodether **408a** als Diastereomer von **339a** im Überschuss erhalten werden konnte, wurde zunächst versucht, diesen in Anlehnung an die offenbar präparativ einfachere Route (Weg A) zum Zielmolekül VB-A (**37**) zu überführen.

Alken **408a** wurde durch Ozonolyse unter reduktiven Bedingungen zum primären Alkohol **410a** umgesetzt. Dieser wurde mit TBSOTf Silyl-geschützt. Die folgende β -Eliminierung von Iodwasserstoff mit Kalium-*tert*-butanolat lieferte das Alken **412a** mit quantitativer Ausbeute, welches durch erneute Ozonolyse zum Lacton **413a** gespalten wurde. Das Silyl-geschützte Lacton **413a** konnte über vier lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 43% erhalten werden (Schema 173).



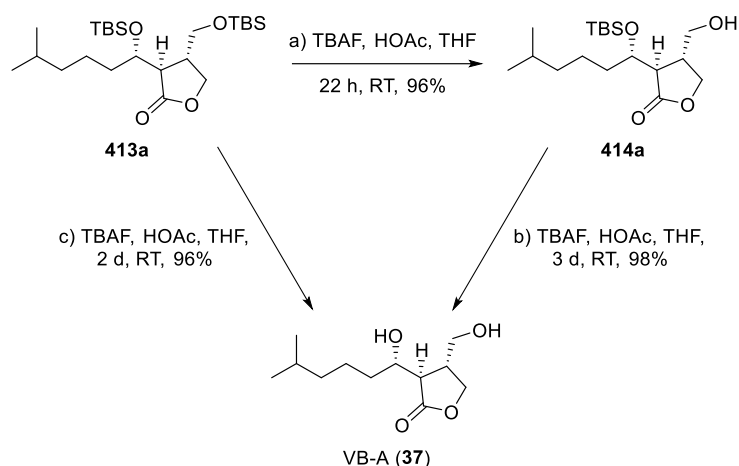
Schema 173: Herstellung des Silyl-geschützten Alkohols **413a** ausgehend von Iodether **408a**.

Abschließend sollten beide Silyl-Schutzgruppen abgespalten werden. Hierzu wurde das bereits in dieser Arbeit etablierte Reagenz TBAF eingesetzt (Tabelle 32).

Tabelle 32: Vergleich der gewählten Bedingungen zur Abspaltung von TBS-Schutzgruppen

Ansatz	Edukt	Äq. TBAF	Konz. TBAF	Äq. AcOH	t	Produkt	Ausbeute
a	413a	12	0.04 M	11	22 h	414a	96%
b	414a	108	0.42 M	12	2 d	37	98%
c	413a	110	0.44 M	11	2 d	37	96%

Zunächst wurden die für die Herstellung von SCB-5 (**39**) aus Silylether **362a** erarbeiteten Bedingungen gewählt (vgl. Schema 144). Ausgehend vom zweifach geschützten Alkohol **413a** konnte nach 22 Stunden unter Verwendung einer 0.04 M TBAF-Lösung vollständiger Umsatz festgestellt werden (Ansatz a). Entgegen den Erwartungen wurde jedoch nicht VB-A (**37**), sondern der einfach geschützte Alkohol **414a** erhalten (Schema 174).



Schema 174: Spaltung der Silylether zur Herstellung von VB-A (**37**).

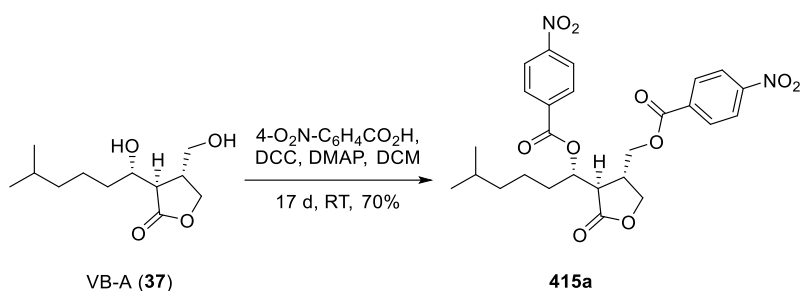
Die bisherigen Bedingungen reichten nicht aus, um den sekundären Alkohol ebenso zu entschützen, weshalb lediglich der primäre Alkohol desilyliert wurde. Deshalb wurde nachfolgend unter deutlich höheren Konzentrationen und unter Verwendung einer höheren Äquivalente-Zahl an TBAF gearbeitet. In einer 0.42 M TBAF-Lösung konnte der einfach geschützte Alkohol **414a** innerhalb von zwei Tagen vollständig desilyliert werden und das Zielmolekül dieser Arbeit, VB-A (**37**), erstmalig isoliert und charakterisiert werden (Ansatz b). Die Ausbeute über zwei Stufen ausgehend von Diether **413a** beträgt 94%.

Abschließend folgte die Untersuchung zur direkten zweifachen Entschützung des Silylethers **413a** (Ansatz c). Es wurde unter den erhöhten Konzentrationen von Ansatz b gearbeitet. Die zweifache Desilylierung konnte erfolgreich durchgeführt und VB-A (**37**) mit einer Ausbeute von 96% isoliert werden.

2.4.9.3.6 Derivatisierung von VB-A für mögliche Strukturaufklärung

SCB-5 (**39**) konnte für eine nachfolgende Kristallstrukturanalyse bereits erfolgreich in das Dibenzoat **371a** überführt werden (vgl. Schema 147). Da jedoch unter Verwendung von *p*-Nitrobenzoylchlorid und Triethylamin in großem Maße das Eliminierungsprodukt auftrat, wurde in diesem Abschnitt stattdessen versucht, VB-A (**37**) mit *p*-Nitrobenzoesäure unter *Steglich*-Bedingungen^[148] umzusetzen (Schema 175).

Die Eliminierung konnte unter den milden Bedingungen vollständig vermieden werden. Das gewünschte Dibenzoat **415a** wurde mit einer Ausbeute von 70% isoliert.



Schema 175: Derivatisierung von VB-A (37) zum Nitrobenzoat 415a.

Nachfolgende Kristallisationsversuche zum Erhalt von Einkristallen für eine mögliche Kristallstrukturanalyse scheiterten jedoch. Unter Verwendung der Lösungsmittel Acetonitril, DCM, Hexan, Essigsäureethylester sowie diversen Gemischen aus Essigsäureethylester und Hexan konnte keine Kristallisation erzielt werden, weshalb eine Kristallstrukturanalyse bisher nicht durchgeführt werden konnte.

2.4.9.4 Vergleich der physikalischen Daten von VB-A

In Tabelle 33 sind die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten für VB-A (37) in deuteriertem Chloroform mit den von *K. Mori et al.*^[44] berichteten Daten gegenübergestellt. Die für die Zuordnung der Protonen verwendete Nummerierung ist in Abbildung 66 dargestellt.

Sowohl die verglichenen chemischen Verschiebungen als auch die Multiplizitäten und die Kopplungskonstanten stimmen überein. Lediglich die Protonen *H*-7 bis *H*-10 wurden analog zu SCB-5 (39) im Report von *K. Mori et al.*^[44] als ein breites gemeinsames Multiplett angegeben. Weiterhin sind die Hydroxy-Gruppen nicht vorhanden. Es kann zusammenfassend belegt werden, dass beide $^1\text{H-NMR}$ -Datensätze übereinstimmen. Bei beiden charakterisierten Molekülen handelt es sich somit um die identische Struktur.

Der von *K. Mori et al.*^[44] zitierte Datensatz wurde als (3*S*,4*R*,6*R*)-konfiguriert angegeben. Diese Strukturangabe wurde jedoch bereits von *Y. Yamada et al.*^[50] zur (3*R*,4*R*,6*S*) korrigiert (vgl. Abschnitt 1.3.3) und stimmt mit der in Abschnitt 2.4.9.3.4 bestimmten Konfiguration nach Inversion mit der Stereotriade für VB-A (37) überein.

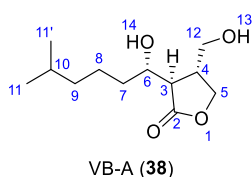


Abbildung 66: Struktur von VB-A (37) mit der Zuordnung der in Tabelle 33 angegebenen Protonen.

Tabelle 33: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten ^1H -NMR-spektroskopischen Daten von VB-A (**37**) (600MHz, CDCl_3) mit den von *K. Mori et al.*^[44] berichteten Daten (300 MHz, CDCl_3)

Zuordnung	VB-A (37) in dieser Arbeit			VB-A (37) nach <i>K. Mori et al.</i> ^[44]		
	δ / ppm	Multiplizität	J / Hz	δ / ppm	Multiplizität	J / Hz
H-5a	4.42	dd	8.7, 8.7	4.42	dd	8.4, 8.6
H-6	4.14 – 4.10	m		4.10 – 4.15	m	
H-5b	4.10	dd	8.7, 6.8	4.10	dd	8.6, 6.7
H-12a	3.75	dd	10.5, 5.6	3.76	dd	10.5, 6.0
H-12b	3.71	dd	10.5, 6.1	3.71	dd	10.5, 6.0
H-4	2.89 – 2.82	m		2.86	m	
H-3	2.57	dd	7.4, 3.7	2.57	dd	7.2, 3.7
H-13	2.27	br, s		/		
H-14	2.01	br, s		/		
H-7, H-8a, H-10	1.64 – 1.44	m		1.20 – 1.65	m	
H-8b	1.38 – 1.29	m		1.20 – 1.65	m	
H-9	1.27 – 1.16	m		1.20 – 1.65	m	
H-11	0.88	d	6.6	0.88	d	6.5
H-11'	0.88	d	6.6	0.88	d	6.5

In Tabelle 34 folgt der Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten für VB-A (**37**) mit den von *Y. Yamada et al.*^[67] berichteten Daten. Es kann eindeutig belegt werden, dass beide Datensätze identisch sind.

Tabelle 34: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten von VB-A (**37**) (151 MHz, CDCl_3) mit den von *Yamada et al.*^[67] berichteten Daten (68 MHz, CDCl_3)

	VB-A (37) in dieser Arbeit	VB-A (37) nach <i>Yamada et al.</i> ^[67]
Zuordnung	δ / ppm	δ / ppm
C-2	178.6	178.4
C-6	71.0	70.8
C-5	69.5	69.4
C-12	63.4	63.3
C-3	48.2	48.1
C-9	38.8	38.7
C-4	38.2	38.1
C-7	35.2	35.1
C-10	28.0	27.9
C-8	23.7	23.6
C-11	22.7	22.6
C-11'	22.7	22.5

Nachfolgend wurde der im Rahmen dieser Arbeit bestimmte Drehwert von VB-A (**37**) mit dem von nach *K. Mori et al.*^[44] berichteten Daten abgeglichen. Analog zur Messung von SCB-5 (**37**) erfolgte für bessere Vergleichbarkeit die Messung im von *K. Mori et al.*^[44] verwendeten Lösungsmittel Chloroform. Es konnte gezeigt werden, dass die ermittelten Drehwerte übereinstimmen (Tabelle 35).

Tabelle 35: Vergleich des im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Drehwertes von VB-A (**37**) mit den von *Mori et al.*^[44] berichteten Daten

VB-A (37)	Drehwert
Eigene Messung	$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.00$ g/100 mL).
<i>K. Mori et al.</i>^[44]	$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -11.0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.50$ g/100 mL).

Schlussfolgernd konnte VB-A (**37**) in dieser Arbeit erfolgreich hergestellt, sowie dessen Struktur durch Abgleich der physikalischen Daten eindeutig belegt werden.

2.4.9.5 Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von VB-A und SCB-5

Ebenso wurden ^1H -NMR-Spektren von VB-A (**37**) und SCB-5 (**39**) unter Verwendung von deuteriertem Chloroform miteinander verglichen (Abbildung 67).

Die charakteristischsten Unterschiede beider Diastereomere bestehen in den chemischen Verschiebungen der Protonen H -3, H -5b, H -6 und H -12b. Bei Betrachtung des Spektrums von VB-A (**37**) können die Signale der Protonen H -12a und H -12b besser voneinander getrennt aufgelöst werden. Im Vergleich hierzu überlagern die Protonen von H -3 und H -4 bei SCB-5 (**39**).

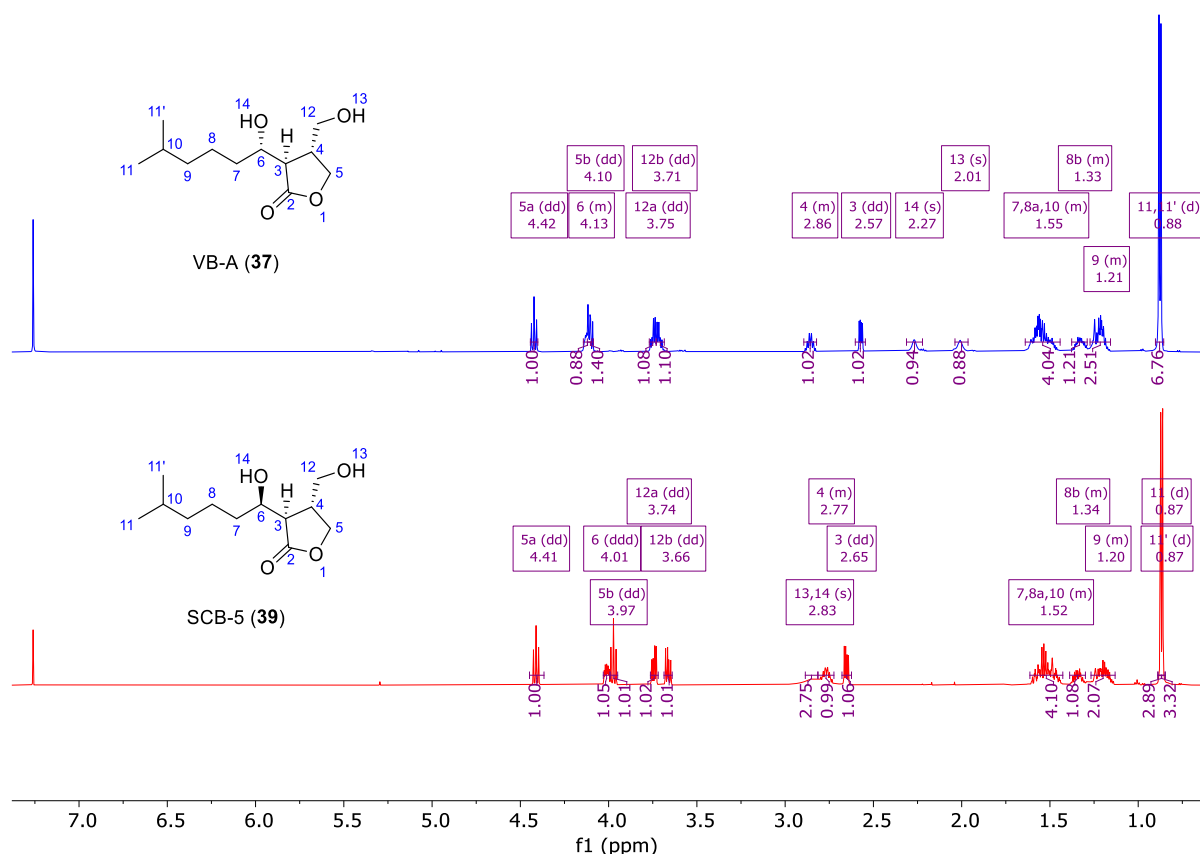


Abbildung 67: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren von VB-A (**37**) und SCB-5 (**39**) (600 MHz, CDCl_3).

Abschließend wurden die in C_6D_6 aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren von VB-A (**37**) und SCB-5 (**39**) miteinander verglichen (Abbildung 68).

Charakteristische Unterschiede der chemischen Verschiebungen zwischen beiden Diastereomeren bestehen insbesondere bei den Protonen H -4, H -5a, H -5b, H -6 und H -12a. Bei VB-A (**37**) können die Signale der Protonen H -12a und H -12b nicht getrennt voneinander aufgelöst werden. Die Protonen von H -3 und H -4 erscheinen bei SCB-5 (**39**) jedoch überlagert.

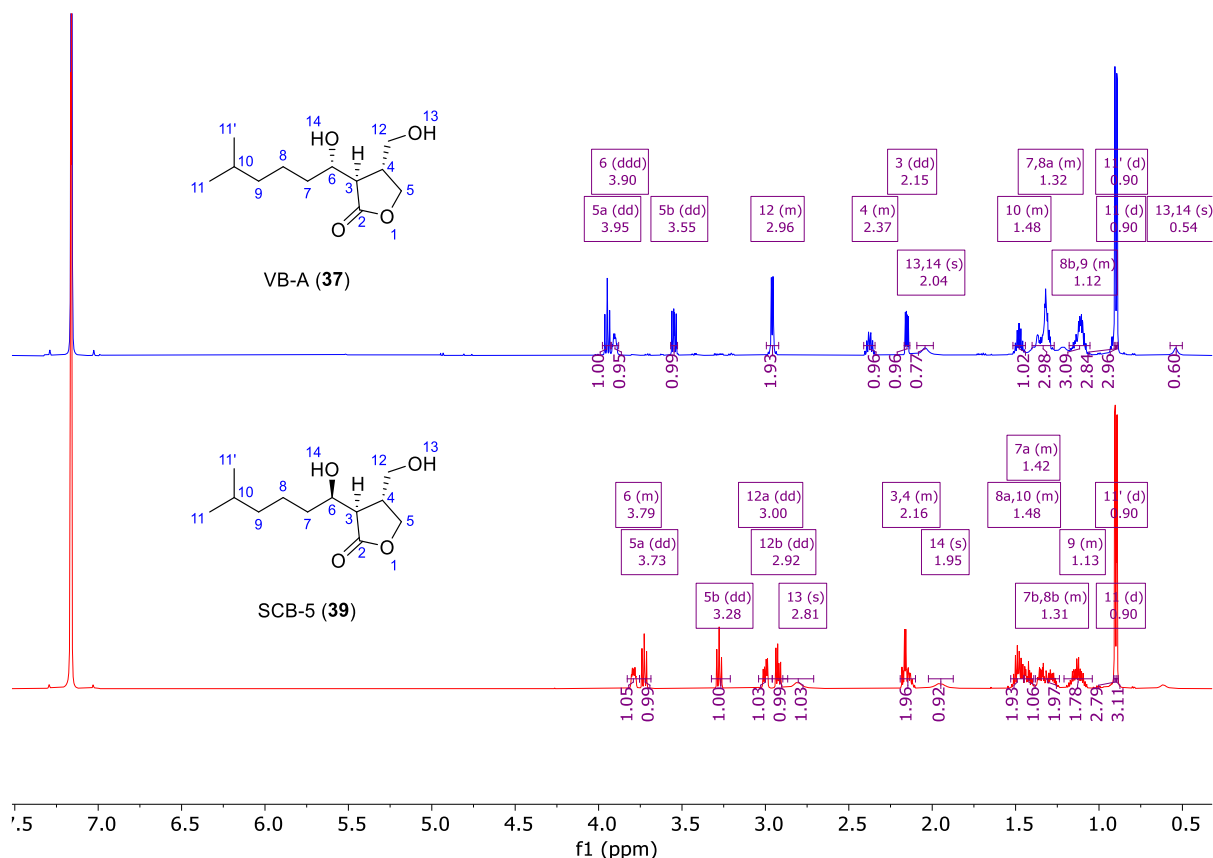
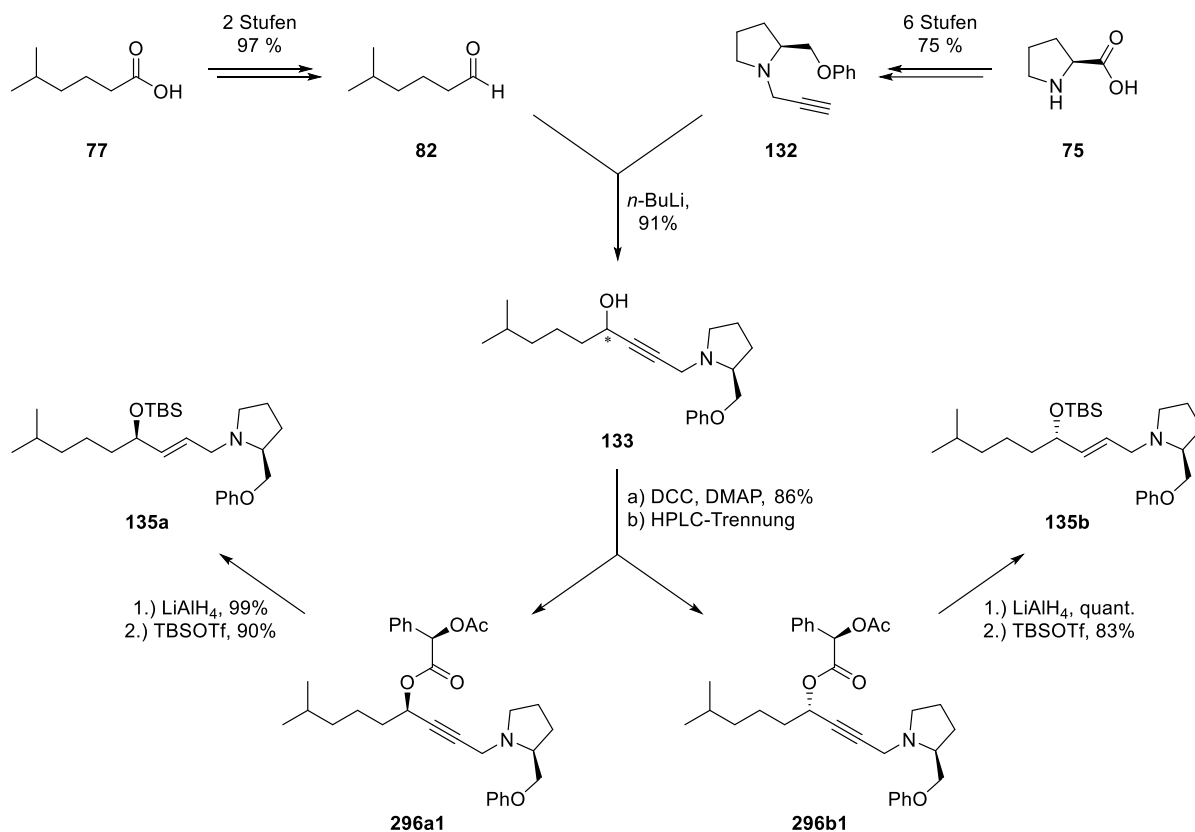


Abbildung 68: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren von VB-A (**37**) und SCB-5 (**39**) (600 MHz, C_6D_6).

2.5 Zusammenfassung

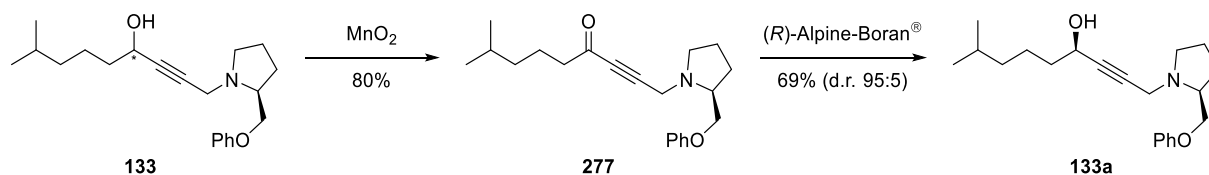
In der vorliegenden Arbeit gelang die Entwicklung einer stereoselektiven Totalsynthese für VB-A (**37**) sowie dessen Diastereomeren SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**).

Zunächst wurde die zweistufige Synthese des Aldehyds **82** ausgehend von Carbonsäure **77** optimiert (Schema 176). Die Synthese des Auxiliar-tragenden Alkins **132** wurde auf eine Gesamtausbeute von 75% über sechs Stufen ausgehend von L-Prolin (**75**) gesteigert. Die Ausbeute der nachfolgenden Kupplung zu den Propargylalkoholen **133** wurde auf 91% optimiert. Die Konfigurationen der beiden Epimere konnten über Mosher-Ester-Analyse^[45] bestimmt werden. Die präparative Trennung der Diastereomere gelang nach Veresterung mit Acetyl-geschützter Mandelsäure. Die Diastereomere **296a1** und **296b1** wurden mit einer Ausbeute von 86% isoliert und voneinander getrennt. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid konnte die Doppelbindung erhalten und die Ester **296a1** bzw. **296b1** zu den Alkoholen reduziert werden. Zur Fertigstellung der *N*-Allylamin-Bausteine **135a** bzw. **135b** für die Umlagerung erfolgte die Silylierung der Hydroxy-Gruppen.



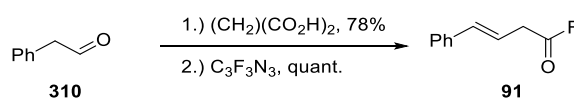
Schema 176: Zusammenfassung der Synthese zu den Allylaminen **135a** und **135b**.

Ein stereoselektiver Zugang zum Propargylalkohol **133a** gelang mittels Reagenz-kontrollierter diastereoselektiver Reduktion des korrespondierenden Alkynylketons **277** (Schema 177). Keton **277** wurde zunächst mittels Braunstein-Oxidation aus dem Diastereomergemisch der Carbinole **133a** und **133b** erzeugt. Für die anschließende Reduktion zu Alkohol **133a** erwies sich die Umsetzung mit Alpine-Boran[®] als Methode der Wahl.



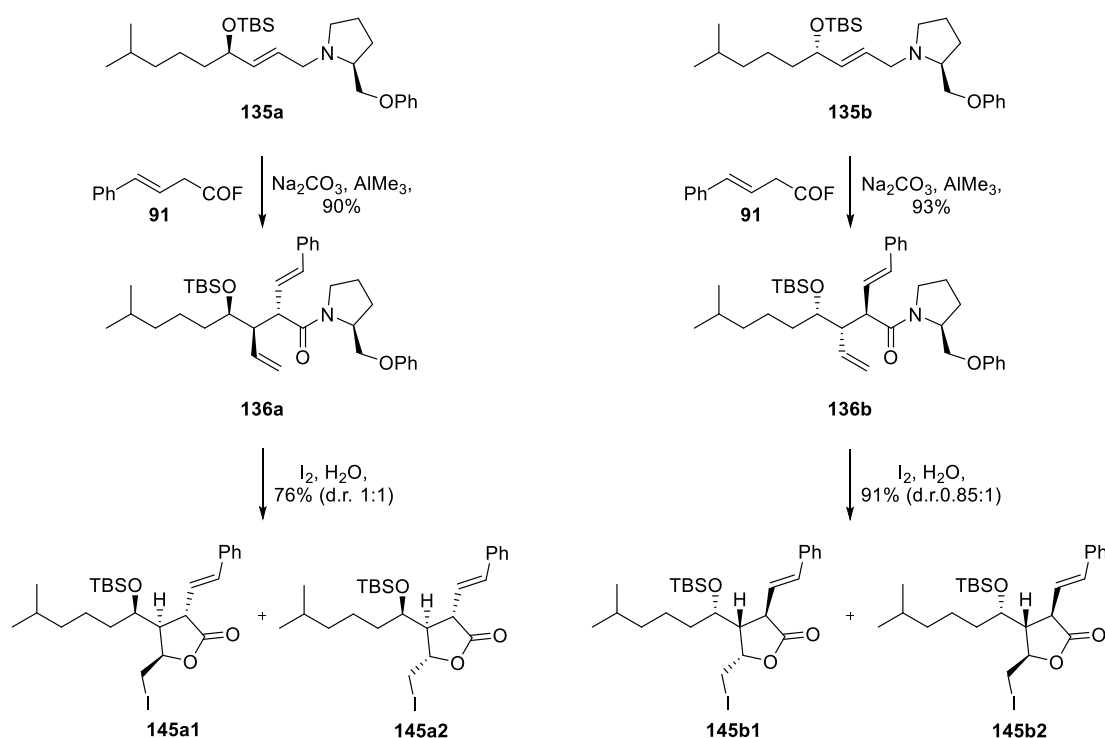
Schema 177: Zusammenfassung der stereoselektiven Reduktion zu Alkohol **133a**.

Das Säurefluorid **91** wurde über eine *Knoevenagel*-Reaktion^[183] ausgehend von Malonsäure und Phenylethanal **310** über zwei Stufen mit 78% Gesamtausbeute gewonnen (Schema 178).



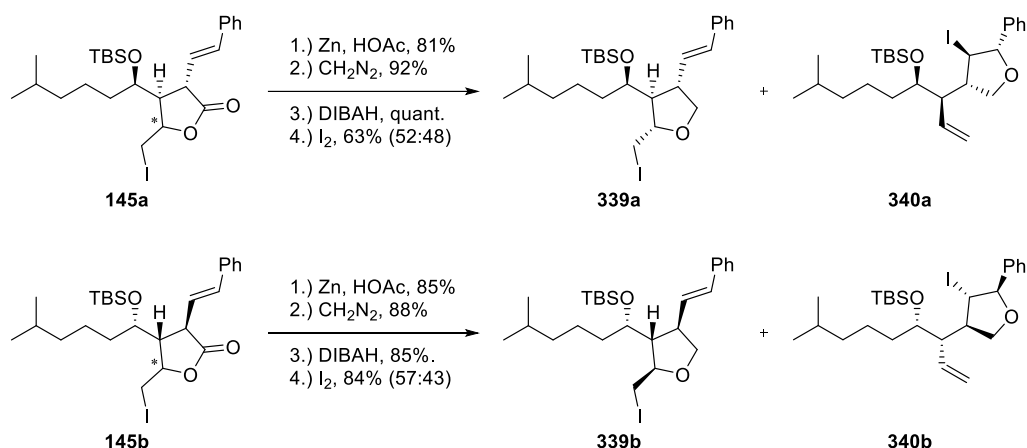
Schema 178: Zusammenfassung der Säurefluorid-Herstellung.

Das Säurefluorid **91** wurde mit den beiden *N*-Allylaminen **135a** bzw. **135b** in der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung umgesetzt (Schema 179). Die Ausbeuten der Amide **136a** und **136b** konnten auf über 90% gesteigert werden. Die Abspaltung des Auxiliars erfolgte über eine Iodlactonisierung. Durch Reinigung mittels HPLC konnte belegt werden, dass es sich bei den Iodlactonen **145a1** und **145b1** sowie **145a2** und **145b2** um Enantiomerenpaare handelt. Die Umlagerung lief somit zu den Amiden **136a** bzw. **136b** vollständig Substrat-kontrolliert ab. Dies konnte über Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Die auf den Drehwerten basierenden vorläufigen Zuordnungen der Masterarbeit konnten an diesem Punkt revidiert werden. Die durch die Umlagerung erhaltenen Stereotriaden sind jeweils die Basis für die Synthesen der beiden Enantiomere SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**).



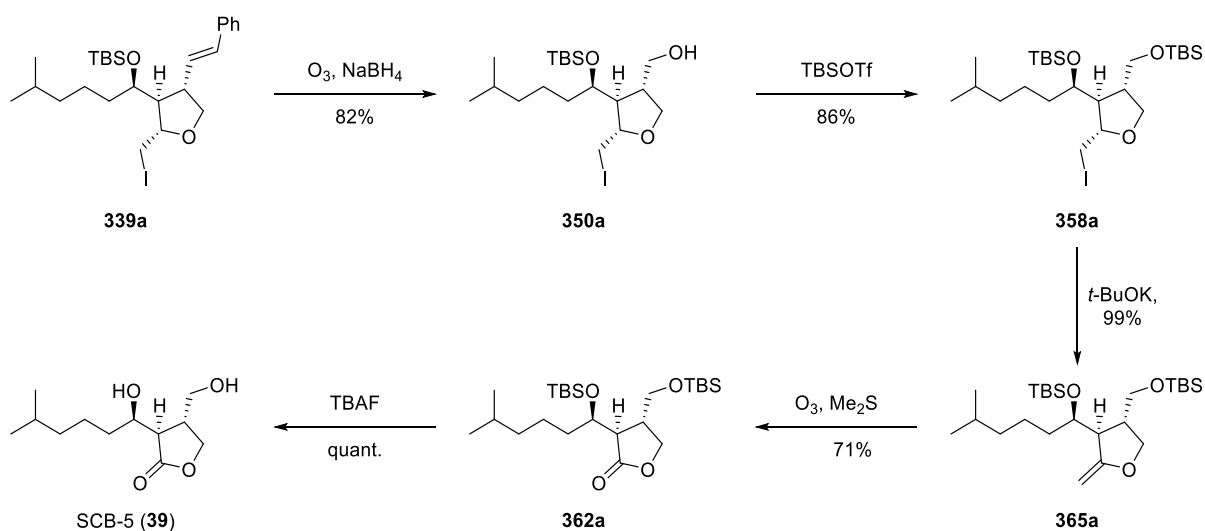
Schema 179: Zusammenfassung der Herstellung der Iodlactone.

Das Diastereomergemisch der Iodlactone **145a** wurde in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 47% in die beiden Iodether **339a** und **340a** überführt (Schema 180). Die entsprechenden Enantiomere **339b** und **340b** konnten über eine analoge Route mit einer Gesamtausbeute von 53% im Diastereomerenverhältnis **339b/340b** 57:43 erhalten werden.



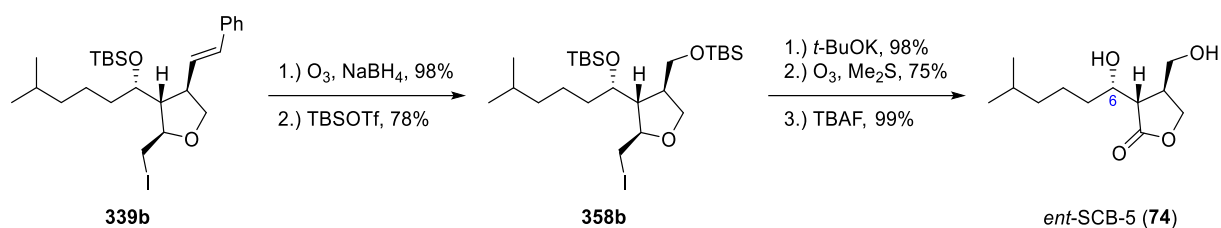
Schema 180: Zusammenfassung der Herstellung der Iodether **339a** und **340a** bzw. **339b** und **340b**.

Der Enolether **264b** konnte durch Eliminierung von Iodwasserstoff aus Iodether **339b** hergestellt werden. Jedoch scheiterte die geplante gleichzeitige Ozonolyse der beiden Doppelbindungen. Deshalb wurden die Ozonolysen abweichend vom Synthesepfad nacheinander durchgeführt. Die Spaltung der styrylischen Doppelbindung des Iodethers **339a** unter reduktiven Bedingungen lieferte den primären Alkohol **350a**. Die Silylierung führte zu Ether **358a** (Schema 181). Unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat wurde die Eliminierung zu Alken **365a** durchgeführt. Die Doppelbindung wurde erfolgreich in das Lacton **362a** überführt und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppen ergab das Zielmolekül SCB-5 (**39**), welches somit über fünf lineare Stufen ausgehend von Iodether **339a** mit einer Gesamtausbeute von 50% synthetisiert werden konnte.



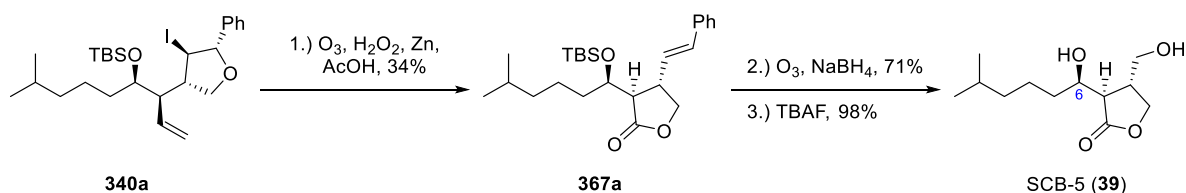
Schema 181: Zusammenfassung der Synthese zu SCB-5 (**39**) ausgehend von Iodether **339a**.

Analog konnte *ent*-SCB-5 (**74**) über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 56% ausgehend von Iodether **339b** erfolgreich hergestellt werden (Schema 182).



Schema 182: Zusammenfassung der Synthese zu *ent*-SCB-5 (**74**) ausgehend von Iodether **339b**.

Ebenso wurde der Iodether **340a** erfolgreich zu SCB-5 (**39**) umgesetzt (Schema 183). Zunächst erfolgte die Ozonolyse der vinylischen Doppelbindung mit nachfolgender Oxidation zur Carbonsäure. Öffnung des Iodethers führte zur Freisetzung des primären Alkohols, weshalb der Ringschluss zum Lacton **367a** *in situ* stattfand. Abschließende Ozonolyse und Spaltung des Silylethers ergaben Lacton **39**. Bei diesem Syntheseweg stellte sich jedoch die unvollständige Oxidation des Aldehyds zur Säure als problematisch heraus.



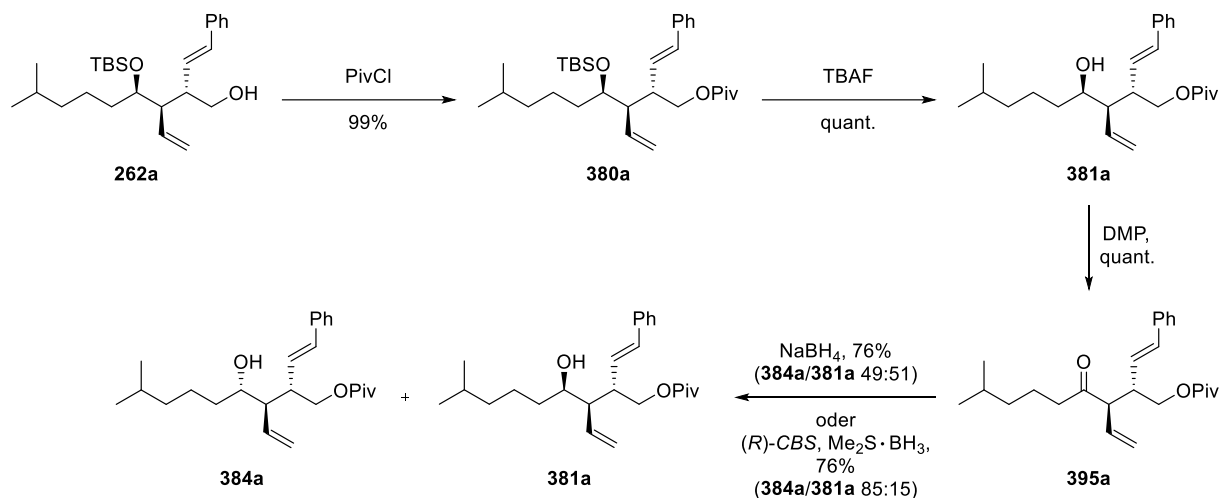
Schema 183: Zusammenfassung der Synthese zu SCB-5 (**39**) ausgehend von Iodether **340a**.

Es konnten erstmalig vollständige Datensätze von SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) in einer Veröffentlichung publiziert werden.^[220] Die bestimmten ¹H-NMR-Daten sowie die Drehwerte konnten mit den Literaturdaten von *K. Mori et al.*^[44] abgeglichen und deren Übereinstimmung bestätigt werden. Eine Derivatisierung zum Dibenzoat **371a** ermöglichte zusätzlich die Sicherung der Konfiguration von SCB-5 (**39**) mittels Röntgenstrukturanalyse.

Da die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung lediglich Stereotriaden lieferte, die den direkten Zugang zu SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) ermöglichte, war deren Inversion in C-6-Position für die Anwendung der VB-A (**37**)-Synthese erforderlich. Die Substitution der Hydroxyl-Gruppe scheiterte jedoch zunächst an diversen Derivaten.

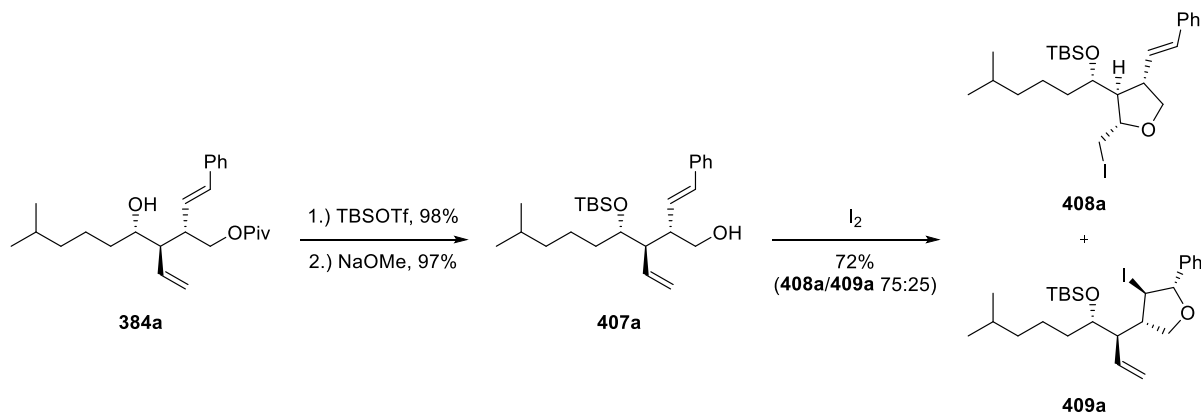
Schließlich konnte der primäre Alkohol **262a** geschützt und der resultierende Silylether **380a** gespalten werden (Schema 184). Der freigesetzte Alkohol **381a** wurde oxidiert und das Keton **395a** ermöglichte den Zugang zum invertierten Alkohol **384a** durch Reduktion. Diese erfolgte zunächst unter Verwendung von Natriumborhydrid. Die Alkohole **384a** und **381a** konnten mit einer Gesamtausbeute von 75% über vier lineare Stufen erhalten werden. Ebenso wurde eine selektive CBS-Reduktion durchgeführt. Bei identischer Gesamtausbeute konnte

ein Diastereomerenverhältnis von 85:15 zugunsten des Inversionsprodukts **384a** erzielt werden.



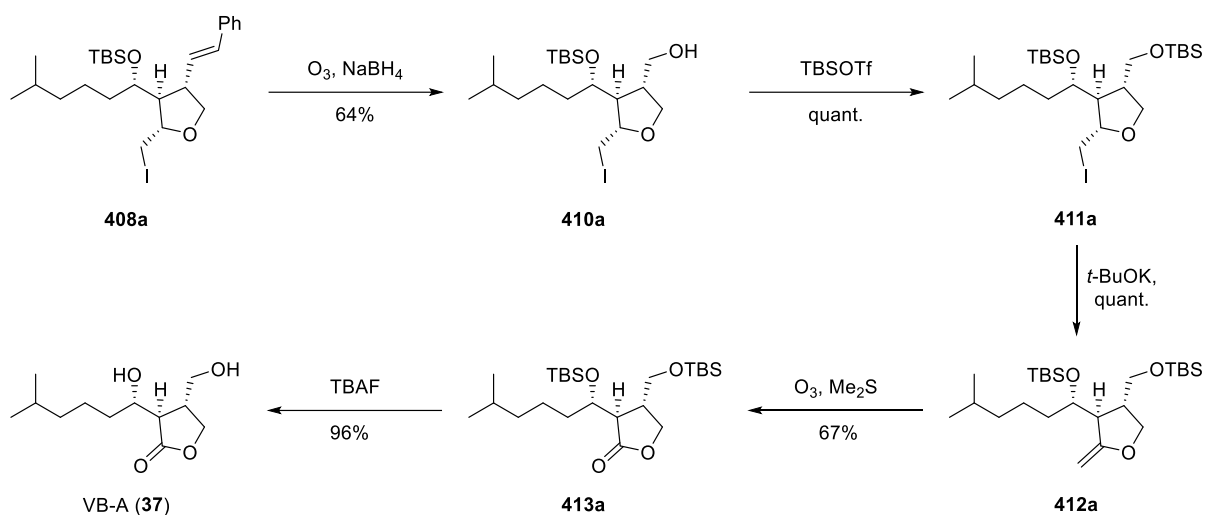
Schema 184: Zusammenfassung der Inversion zum Alkohol **384a**.

Nach erfolgreicher Inversion zum Alkohol **384a** folgte die erneute Schützung als Silylether und die Spaltung des Pivaloylesters zum Alkohol **407a** (Schema 185). Eine daraufhin folgende Iodcyclisierung lieferte die Iodether **408a** und **409a** im Verhältnis von 75:25 mit einer Gesamtausbeute von 68% über drei Stufen.



Schema 185: Zusammenfassung zur Herstellung der Iodether **408a** und **409a**.

Iodether **408a** wurde durch Ozonolyse in den Alkohol **410a** überführt (Schema 186). Es folgte die Silylierung zu Ether **411a** und die Eliminierung zu Alken **412a**. Nach Ozonolyse zu Lacton **413a** und Abspaltung der Silyl-Schutzgruppen konnte das Zielmolekül VB-A (**37**) erfolgreich hergestellt werden. Ausgehend von Iodether **408a** wurde eine Ausbeute von 41% über fünf Stufen erzielt.



Schema 186: Zusammenfassung der Synthese von VB-A (37).

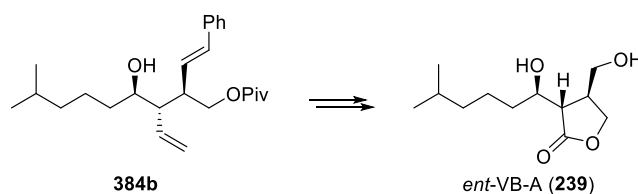
Es konnte erstmalig ein vollständiger Datensatz von VB-A (37) in einer Veröffentlichung publiziert werden. Die NMR-spektroskopischen Daten wurden mit denen von *K. Mori et al.*^[44] und *Y. Yamada et al.*^[15] verglichen und deren Übereinstimmung bestätigt.

2.6 Ausblick

Nach erfolgreicher Fertigstellung der stereoselektiven Totalsynthese des Naturstoffs VB-A (37) sowie dessen Diastereomere SCB-5 (39) und *ent*-SCB-5 (74) bestehen einige Optimierungsmöglichkeiten bezüglich der untersuchten Syntheseroute.

2.6.1 Fertigstellung der Synthese von *ent*-VB-A

Im Gegensatz zur Synthese von VB-A (37) steht die Fertigstellung der Enantiomerenroute zum literaturunbekannten *ent*-VB-A (74) noch aus (Schema 187). Diese wurde bereits bis zur Inversion des Stereozentrums in C-4-Position zum Alkohol 384b durchgeführt.



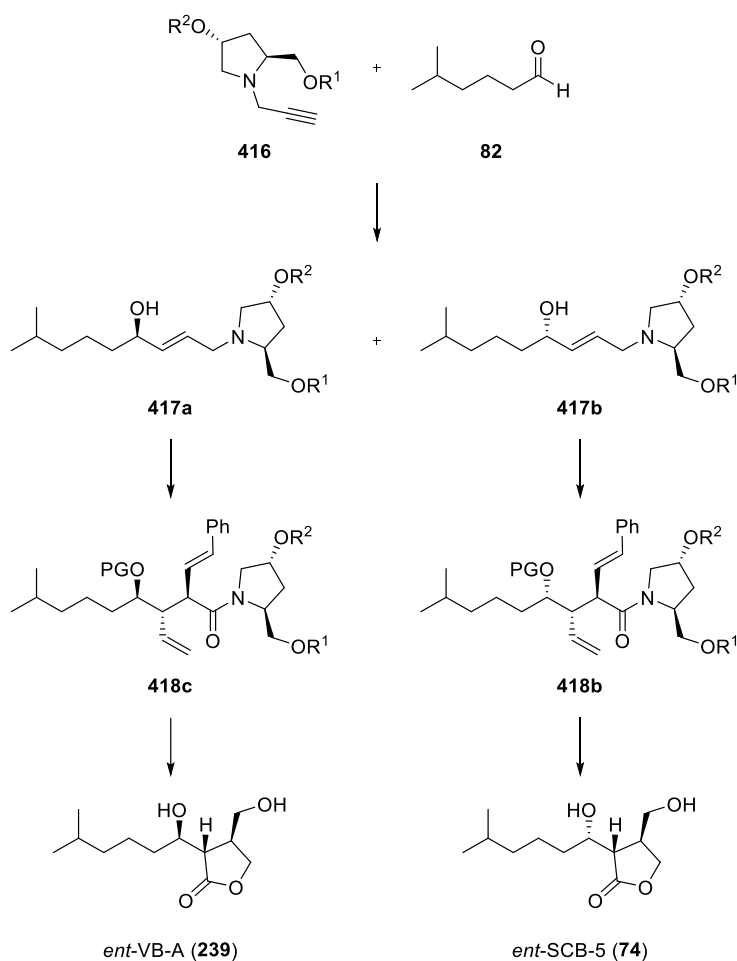
Schema 187: Fertigstellung der Enantiomerenroute zu *ent*-VB-A (239).

Da die folgenden Stufen zu *ent*-VB-A (239) mit achiralen Reagenzien durchgeführt werden, können die bereits erprobten Bedingungen der VB-A (37)-Route analog verwendet werden.

Im Anschluss könnten jeweils beide Enantiomere VB-A (**37**) und *ent*-VB-A (**239**) sowie SCB-5 (**39**) und *ent*-SCB-5 (**74**) bezüglich ihrer biologischen Aktivität untersucht werden.

2.6.2 Variation der Umlagerung unter Auxiliar-Kontrolle

Eine Variationsmöglichkeit der Synthese bietet die Optimierung des einzusetzenden Auxiliars. Entgegen dem ursprünglichen Plan lief die zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung vollständig Substrat-kontrolliert ab. Unter Auxiliar-Kontrolle würden aus den Allylaminen **416a** bzw. **416b** die Amide **417a** bzw. **417b** erhalten werden und folglich sowohl *ent*-VB-A (**239**) als auch *ent*-SCB-5 (**74**) resultieren (Schema 188).



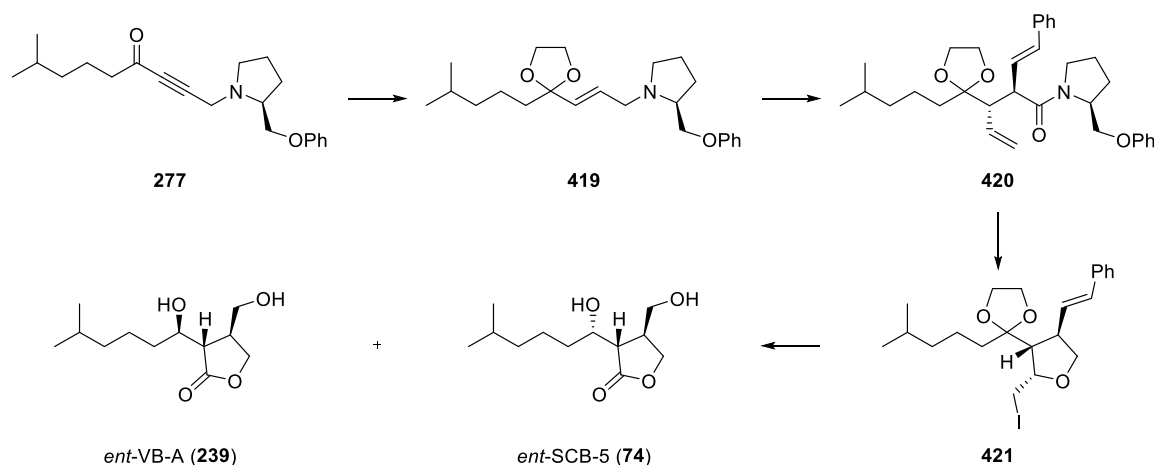
Schema 188: Mögliche Herstellung von *ent*-VB-A (**239**) und *ent*-SCB-5 (**74**) durch dominierende Auxiliar-Kontrolle.

Eine nachträgliche Inversion des Stereozentrums nach der Umlagerung wäre somit nicht mehr nötig. Hierfür müssten Auxiliare mit stärker dirigierender Wirkung eingesetzt werden. Es könnte der chirale Rest des verwendeten Prolin-Auxiliars variiert werden oder der Einsatz von beispielsweise 4-Hydroxy-Prolin-Derivaten **416**^[234], die bereits bei *N. Friedemann*^[109] und

M. Sperner^[120] Anwendung fanden, in der Umlagerung getestet werden. Vermutlich wäre jedoch durch die bisher starke Substrat-kontrollierende Wirkung bei einer *mismatched*-Kombination mit Substanzgemischen bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung zu rechnen.

Ebenso könnte auf eine achirale Substrat-Komponente zurückgegriffen werden, vom entsprechenden Acetal **419** ausgegangen wird (Schema 189). Da im Vergleich zu den bisherig durchgeführten Umlagerungs-Reaktionen keine Stereoinformation im Substrat vorhanden ist, würde keine Konkurrenz zwischen Substrat- und Auxiliar-Kontrolle auftreten. Lediglich das eingesetzte Auxiliar würde den Verlauf der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung beeinflussen.

Hierzu müsste Keton **277** als Acetal geschützt und in Form des Alkens **419** in der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung eingesetzt werden. Das Amid **420** könnte analog der bisher durchgeführten Route zum Iodether **421** überführt werden. Nach Spaltung des Acetals könnte das resultierende Keton reduziert werden, um die Stereotriade aufzubauen. Der (*R*)-konfigurierte Alkohol würde analog zu der in dieser Arbeit erarbeiteten Route zu *ent*-VB-A (**239**) führen, wohingegen die Reduktion zum (*S*)-Alkohol folglich *ent*-SCB-5 (**74**) liefert.

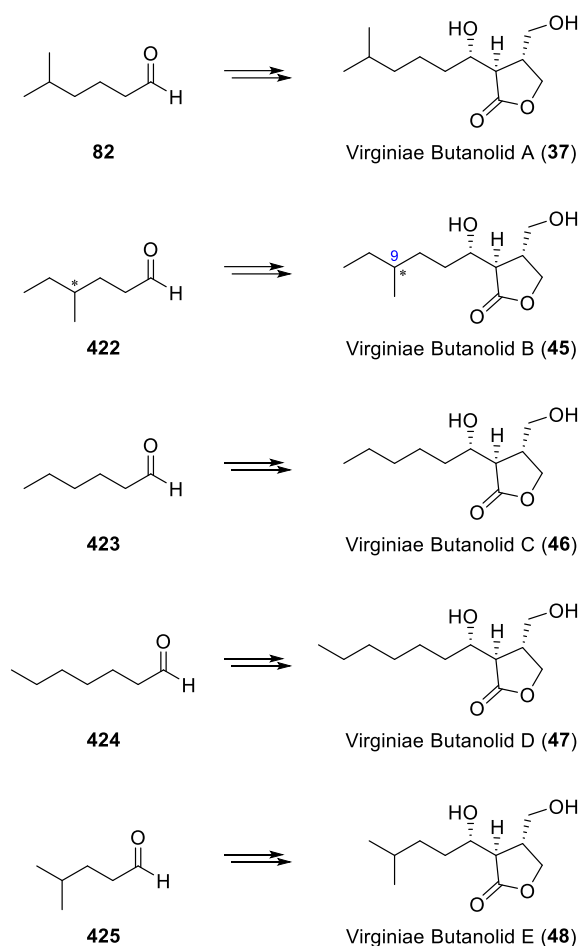


Schema 189: Variation der Umlagerungsbedingungen ohne chirale Substrat-Kontrolle.

Verwendung des Auxiliars auf Basis von D-Prolin würde entsprechend deren Enantiomere, VB-A (**37**) und SCB-5 (**39**) ergeben.

2.6.3 Ausweitung der erprobten Synthese auf die weiteren Virginiae Butanolide

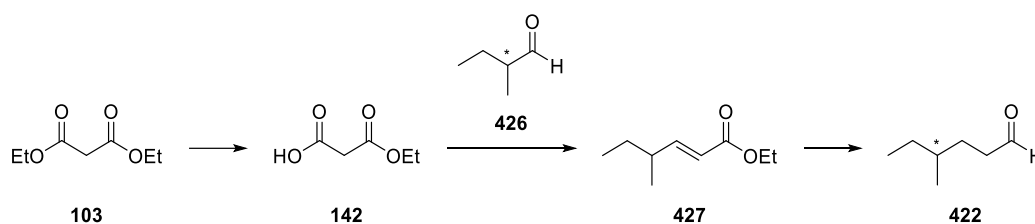
Ebenso könnte getestet werden, ob die weiteren Vertreter der Virginiae Butanolide B bis E über die Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Route hergestellt werden können. Die entsprechenden Butanolide unterscheiden sich lediglich in der Seitenkette, die durch den jeweiligen Aldehydbaustein in der Kupplung mit Alkin **132** (vgl. Schema 63) eingebaut werden müsste (Schema 190).



Schema 190: Übersicht zur Herstellung der weiteren Virginiae Butanolide.

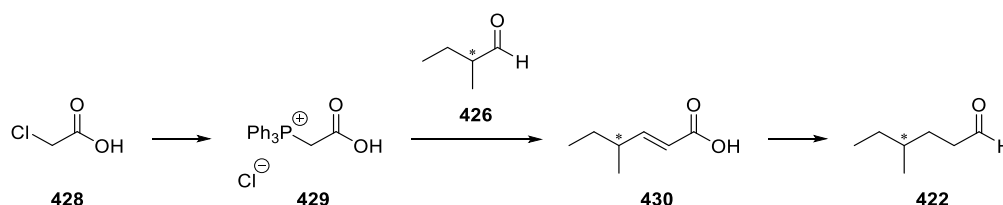
Für die Untersuchung zur Herstellung von Virginiae Butanolid B (**45**) ist zu beachten, dass die zusätzliche Stereoinformation in C-9-Position nicht literaturbekannt ist.^[15,50]

Der benötigte Aldehyd **422** könnte in Anlehnung an die bereits in der eigenen Masterarbeit durchgeführte Route zur Herstellung von 5-Methylhexanal (**82**) hergestellt werden (vgl. Schema 20). Abweichend der dortigen Durchführung müsste 2-Methylbutanal (**426**) statt Isovaleraldehyd eingesetzt werden (Schema 191).^[235] Analog zur damaligen Route würde der Ester **427** zum Aldehyd **422** führen.



Schema 191: Mögliche Synthese von Aldehyd **422** in Anlehnung an die bereits im Rahmen der Masterarbeit erprobten Route.

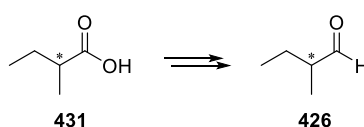
Ebenso könnte Aldehyd **422** mit aus Chloressigsäure (**428**) zugänglichen Salz **429** in einer *Wittig-Olefinierung*^[126] zu Alken **430** umgesetzt werden. Hydrierung und Reduktion würden analog zur bereits in Schema 191 dargestellten Route den Aldehyd **422** liefern (Schema 192).



Schema 192: Mögliche Herstellung von Aldehyd **422** über eine *Wittig-Olefinierung*.

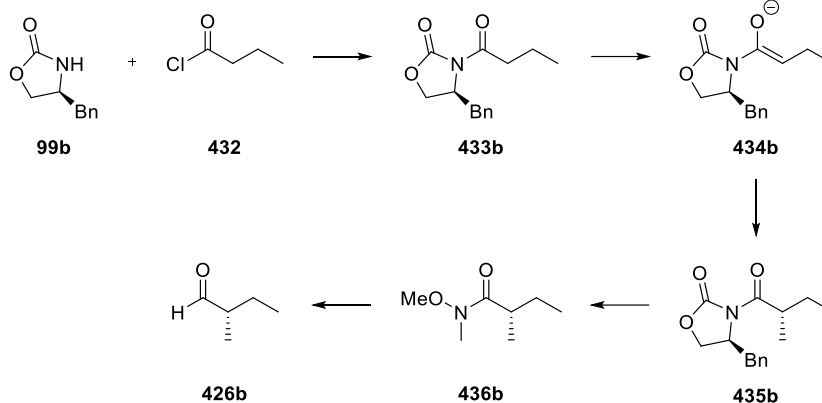
Da der benötigte Aldehyd **426** jedoch nicht kommerziell erwerbbar ist, könnte er möglicherweise über folgenden Weg hergestellt werden:

Ausgehend von der racemisch käuflichen 2-Methylbutansäure (**431**) kann zum Aldehyd **426** reduziert werden (Schema 193). Dies würde analog der bereits erprobten Synthese von 5-Methylhexanal (**82**) aus 5-Methylhexansäure (**77**) erfolgen (vgl. Abschnitt 2.4.1).



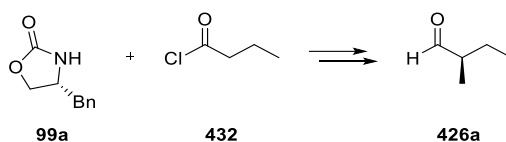
Schema 193: Mögliche Synthese von racemischem 2-Methylbutanal (**426**).

Ebenso könnte 2-Methylbutanal **426** enantiomerenrein hergestellt werden. Hierzu könnte zunächst das *Evans-Auxiliar* **99b** mit dem Säurechlorid **432** zum *N*-Acyloxazolidinon **433b** umgesetzt werden. Durch Deprotonierung wird Enolat **434b** gebildet, das mit Methyljodid zu **435b** führt. Durch Abspaltung des Auxiliars unter Verwendung von *N,O*-Dimethylhydroxylamin mit Aluminiumtrichlorid würde das *Weinreb*-Amid **436b** erhalten werden. Dies kann selektiv zum (*S*)-konfigurierten Aldehyd **426b** reduziert werden (Schema 194).



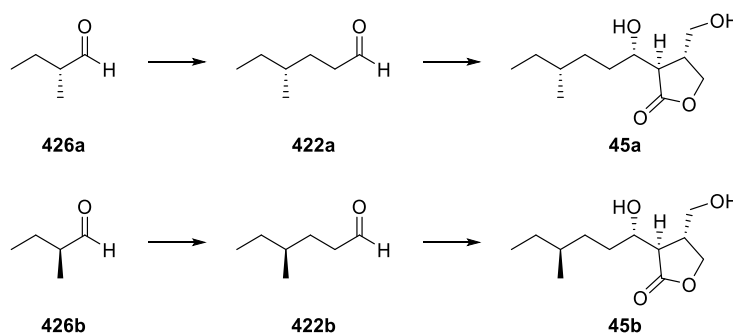
Schema 194: Mögliche Synthese von (*S*)-2-Methylbutanal (**426b**).

(*R*)-2-Methylbutanal (**426a**) ist dementsprechend ausgehend vom enantiomeren Auxiliar **99a** zugänglich (Schema 195).



Schema 195: Mögliche Synthese von (*R*)-2-Methylbutanal (**426a**).

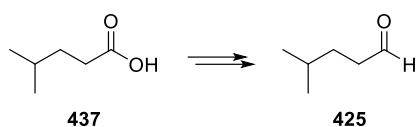
Folglich kann über die dargestellten Routen unter Einsatz von (*R*)-konfiguriertem Aldehyd **426a** das (*9R*)-Derivat **45a** erhalten werden. (*S*)-Aldehyd **426b** würde entsprechend zum (*9S*)-Derivat **45b** führen (Schema 196).



Schema 196: Mögliche Herstellung der beiden Diastereomere von VB-B **45a** bzw. **45b**.

Nachfolgend könnten die biologischen Aktivitäten beider Diastereomere **45a** und **45b** mit dem natürlichen VB-B (**45**) verglichen werden, um die Struktur zuordnen zu können.

Hexanal (**423**) und Heptanal (**424**) für die Synthese von Virginiae Butanolid C (**46**) und D (**47**) sind wiederum kommerziell erwerblich. 4-Methylpentanal (**425**) für die Herstellung von Virginiae Butanolid E (**48**) wäre durch Reduktion aus 4-Methylpentansäure (**437**) zugänglich (Schema 197).



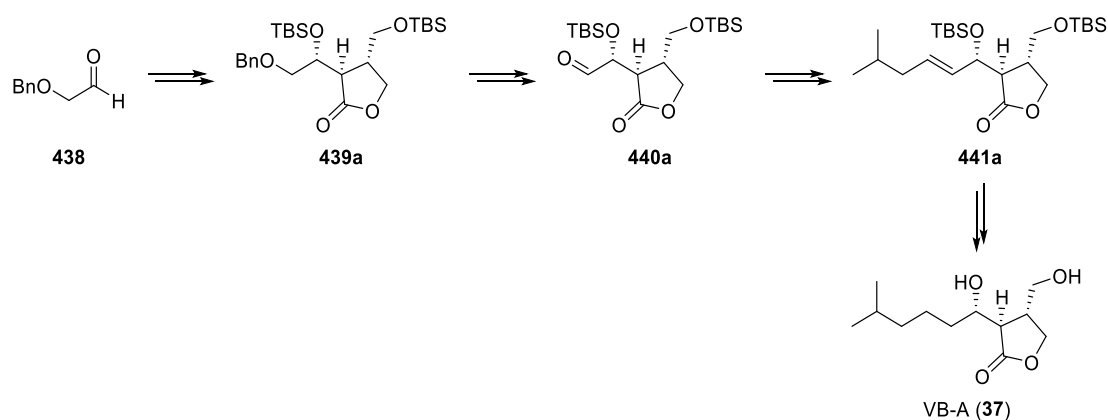
Schema 197: Mögliche Synthese von 4-Methylpentanal (**425**).

Über die aufgezeigten Wege könnten somit die weiteren Virginiae Butanolide B bis E (**45 - 48**) ebenso hergestellt werden.

2.6.4 Synthese der weiteren Virginiae Butanolide durch späte Variation der Seitenkette

Eine weitere Optimierung der Synthese zur Herstellung verschiedener Virginiae Butanolide wäre das Einbringen eines Rests, der erst nach dem erfolgreichen Aufbau des Butanolid-Gerüsts unter Erhalt der Stereoinformationen funktionalisiert werden würde. Folglich resultiert die Möglichkeit der Synthese der Virginiae Butanolide A bis E (**37** und **45** bis **48**) auf später Stufe.

Nachfolgend ist das Vorgehen am Beispiel von VB-A (**37**) dargestellt (Schema 198). Zunächst würde vom Benzyl-geschützten Ether **438** ausgegangen werden. Dieser könnte analog der in der vorliegenden Arbeit entwickelten Synthese zum Lacton **439a** umgesetzt werden. Entschützen des Alkohols und nachfolgende Oxidation würde Aldehyd **440a** liefern, der in einer *Horner*-Reaktion^[80–82] eingesetzt werden könnte. Durch Variation der Phosphonate würde die jeweilige Seitenkette der gewünschten Butanolide erhalten werden. Aus dem resultierende Alken **441a** könnte durch Hydrierung und Desilylierung die Zielstruktur **37** hergestellt werden.



Schema 198: Herstellung der unterschiedlichen Virginiae Butanolide durch späte Variation der Seitenkette.

3 Experimenteller Teil

3.1 Materialien und Methoden

3.1.1 Präparative Verfahren und verwendete Reagenzien

3.1.1.1 Eingesetzte Chemikalien und Lösungsmittel

Die in dieser Arbeit zur Synthese eingesetzten Feinchemikalien und Lösungsmittel wurden hauptsächlich von den Firmen *Sigma-Aldrich Corporation* (St. Louis, USA), *Acros Organics N.V.* (Geel, Belgien), *Merck KGaA* (Darmstadt), *TCI Deutschland GmbH* (Eschborn), *Carbolution Chemicals GmbH* (St Ingelbert), *Fluka Chemie GmbH* (Buchs, Schweiz), *Fisher Scientific GmbH* (Schwerte), *abcr-GmbH* (Karlsruhe) und *Riedel-de Haën Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH* (Seelze) bezogen. Die absoluten Lösungsmittel Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Toluol und Acetonitril wurden von der Firma *Sigma-Aldrich Corporation* (St. Louis, USA) bezogen und mittels Lösungsmitteltrockenanlage *MB SPS-800* der Firma *MBraun GmbH* (München) getrocknet und unter Argon-Atmosphäre entnommen. Methanol und Dimethylformamid wurden trocken von *Acros Organics N.V.* bezogen und über Molekularsieb gelagert. Die Lösungsmittel Petrolether, Cyclohexan und Essigsäureethylester wurden in technischer Reinheit bezogen und mittels Rotationsverdampfer destilliert. An dieser Stelle nicht erwähnte Lösungsmittel wurden als *pro analysi* Ware direkt eingesetzt.

3.1.1.2 Präparative Methoden

Reaktionen, die in nicht-wässrigen Medien durchgeführt wurden, erfolgten unter Verwendung von absoluten Lösungsmitteln unter Wasser- und Sauerstoffausschluss in Argon-Atmosphäre. Hierzu wurden die Apparaturen vor Verwendung unter Anwendung der *Schlenk*-Technik im Ölpumpenvakuum ($1 \cdot 10^{-3}$ mbar) dreimal mit einer Heißluftpistole ausgeheizt und mit Argon geflutet. Flüssigkeiten oder Lösungen wurden über ein Septum, das mittels Kanüle einer Einweg-Spritze durchstoichen wurde, zugegeben. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte hingegen im Argon-Gegenstrom. Über die Reaktionsdauer wurde mittels Argon-Ballon für Druckausgleich gesorgt. Falls nicht die Verwendung eines KPG-Rührers angegeben wurde, erfolgte die Homogenisierung des Reaktionsgemischs durch ein Magnetrührkern.

3.1.2 Analytische Verfahren zur Strukturaufklärung

3.1.2.1 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektroskopischen Untersuchungen wurden am Department für Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in der Abteilung für NMR-Spektroskopie durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur an Multikernresonanzspektrometern des Typs *Avance III HD 300*, *Avance II 400*, *Avance III HD 400* und *Avance III 600* der Firma *Bruker Corporation* (Karlsruhe). Die verwendeten Messfrequenzen der einzelnen Spektrometer sind in der folgenden Tabelle, sowie dem jeweiligen Spektrum, angefügt (Tabelle 36).

Tabelle 36: Übersicht der Messfrequenzen der verwendeten NMR-Spektrometer

	<i>Avance III HD 300</i>	<i>Avance II 400</i>	<i>Avance III HD 400</i>	<i>Avance III 600</i>
¹H-NMR	300.1 MHz	400.1 MHz	400.4 MHz	600.1 MHz
¹³C-NMR	75.4 MHz	100.6 MHz	100.7 MHz	150.9 MHz

Die Proben wurden in deuteriertem Lösungsmittel der Firma *Deutero GmbH* (Kastellaun) gelöst. CDCl₃ sowie C₆D₆ wurden über Molekularsieb gelagert. Weitere deuterierte Lösungsmittel wie DMSO-*d*₆, MeCN-*d*₃ und MeOD-*d*₄ wurden über ein Septum ohne weitere Trocknung direkt entnommen. Die NMR-Spektren wurden gemäß dem Restgehalt an nicht deuteriertem Lösungsmittel nach *Gottlieb et al.*^[236] kalibriert (Tabelle 37).

Tabelle 37: Übersicht der Referenzwerte für die bei der NMR-Spektroskopie verwendeten Lösungsmittel^[236]

Lösungsmittel	δ/ppm (für ¹ H-NMR)	δ/ppm (für ¹³ C-NMR)
Acetonitril-<i>d</i>₃	1.94	118.26
Benzol-<i>d</i>₆	7.16	128.06
Chloroform-<i>d</i>	7.26	77.16
Dimethylsulfoxid-<i>d</i>₆	2.50	39.52
Methanol-<i>d</i>₄	3.31	49.00

Die gemessenen chemischen Verschiebungen (δ)^[236] wurden vom tiefen ins hohe Feld als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm angegeben und bei ¹H-NMR- auf zwei Nachkommastellen bzw. bei ¹³C-NMR-Spektren auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale erfolgte mit Hilfe der Aufnahme von COSY-, HSQC-,

HMBC- und NOE-Spektren. Die bei der Signalzuordnung angegebene Nummerierung entspricht der in den Formelschemata angegebenen Bezifferung, die zwecks Einheitlichkeit und besseren Übersicht nicht mit der IUPAC-Nomenklatur übereinstimmen muss.

Für die Beschreibung der Multiplizitäten einfacher ^1H -NMR-Signale wurden die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) verwendet. Für komplexere Kopplungsmuster wurden Kombinationen dieser Abkürzungen dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplett), tt (Triplett vom Triplett), ddd (Dublett vom Dublett vom Dublett), ddt (Dublett vom Dublett vom Triplett), dddd (Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett) angegeben. Für breite Hydroxy-Banden wurde die Bezeichnung br (broad) angefügt. Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde der Signalschwerpunkt vermerkt. Signale höherer Ordnung oder mit nicht definierbarer Multiplizität wurden mit m (Multiplett) bezeichnet und deren Signalbereich angegeben.

Die Kopplungskonstanten $^nJ_{\text{AB}}$ wurden mit der Anzahl der eingeschlossenen Bindungen n zwischen den koppelnden Kernen A und B in der Einheit Hertz (Hz) bestimmt und auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Indices A und B wurden bei heteronuclearen Kopplungen angegeben und durch die Verwendung der jeweiligen Elemente bezeichnet. Bei einer 2J -Kopplung handelt es sich um eine geminale Kopplung, bei einer 3J -Kopplung liegt eine vicinale Kopplung vor und $n = 4$ sowie $n = 5$ gibt eine Fernkopplung an.

^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt gemessen, weshalb keine Kopplungen zwischen ^1H - und ^{13}C -Kernen auftreten. Aus diesem Grund erscheinen diese als Singulett, weshalb keine Multiplizität angegeben ist. Falls eine Kopplung mit ^{19}F oder ^{31}P aufgetreten ist, wurde die Multiplizität, sowie die Kopplungskonstante, analog der ^1H -NMR-Spektren aufgeführt.

Bei ^1H -NMR-Spektren von einem Substanzgemisch oder einem Gemisch zweier Rotamere wurde das Verhältnis über den teilweise doppelten Signalsatz bestimmt. Die Zuordnung erfolgte durch die Bezeichnung A für die Hauptkomponente und B für die Nebenkomponente, falls sich deren Signale im Spektrum differenzieren ließen. Zur besseren Übersicht wurden die im Gemisch vorliegenden Signale zusammen auf natürliche Zahlen normiert. Bei ^{13}C -Spektren wurde die chemische Verschiebung der Nebenkomponente in eckigen Klammern angegeben.

Bei der Auswertung von NOE-Spektren wurden die relativen Intensitäten der Signale (starke Signale: st, schwache Signale: w) angegeben. Der Diagonalkontakt wurde mit D bezeichnet. 2J - und 3J -Kopplungen wurden angegeben, jedoch für die Aufklärung der Stereozentren nicht hinzugezogen.

Zur Auswertung der Spektren wurde das Programm *MestReNova 14* der Firma *Mestrelab Research S.L.* (Santiago de Compostela, Spanien) verwendet.

3.1.2.2 Massenspektrometrie

Massenspektrometrische Untersuchungen wurden an der analytischen Abteilung für Massenspektrometrie am Department für Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

Die exakte Massenbestimmung mittels Elektrosprayionisation (ESI) sowie mittels Photoionisation bei Atmosphärendruck (APPI) wurde an einem G6545A Q-ToF (der Firma *Agilent GmbH*, Waldbronn) vorgenommen. Der Probeneinlass erfolgte über ein 1260 Infinity II HPLC-System (*Agilent GmbH*, Waldbronn) mit G7111B 1260 Quaternary Pump, G7129A 1260 Vialsampler und G7116A 1260 Multicolumn Thermostat. Die benötigte Kalibrierung wurde täglich mit der Messung eines externen Standards vorgenommen. Die resultierende Messgenauigkeit ist besser als 5 ppm.

Die verwendete Ionisationsmethode ist bei dem auf vier Nachkommastellen bestimmten Verhältnis von Masse zu Ladungsverhältnis (m/z) vermerkt. Weiterhin wurde die Summenformel sowie die berechnete Masse für die entsprechenden Ionen angegeben.

3.1.2.3 Infrarotspektroskopie

Die Infrarot-Spektren (IR-Spektren) wurden an einem Fourier-Transformations-Infrarot-spektrometer des Typs *FT/IR-4100 A* der Firma *Jasco* (Groß-Umstadt) mit einer „*single reflection horizontal ATR*“-Einheit der Firma *Jasco* (Groß-Umstadt) aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *Spectra Manager* der Firma *Jasco* (Groß-Umstadt). Die Intensität der Signale wurde durch die Abkürzungen vs = sehr stark (engl.: very strong), s = stark (engl.: strong), m = mittelstark (engl.: medium), w = schwach (engl.: weak) bzw. br = breit (engl.: broad) charakterisiert. Die gemessenen Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$) der Absorptionsbanden wurden in cm^{-1} , gerundet auf natürliche Zahlen, in absteigender Reihenfolge angegeben.

3.1.2.4 Schmelzpunkt

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit dem Schmelzpunktmessgerät *IA 9100* der Firma *Electrothermal Engineering Ltd.* (Stone, England), bestimmt. Bei literaturbekannten Substanzen wurde der Literaturwert mit dem entsprechenden Quellenverweis angegeben.

3.1.2.5 Polarimetrie

Bei chiralen Verbindungen wurden Drehwerte mit einem Polarimeter des Typs 241 MC der Firma *Perkin-Elmer* (Waltham, USA) bestimmt. Als Lösungsmittel wurde *Uvasol*[®]-Dichlormethan der Firma *Merck KGaA* (Darmstadt) verwendet. Konzentration und Messtemperatur wurden beim jeweils gemessenen Drehwert vermerkt. Es wurde unter Verwendung der Natrium-D-Linie bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589.3$ nm in einer Küvette mit einer Länge d von 10 cm gemessen. Der spezifische Drehwinkel $[\alpha]_D^T$ konnte mittels *Biot*-Gesetz bei nicht exakter Konzentration von $c = 1.00$ g/100 mL bestimmt werden.^[123,237]

$[\alpha]_D^T$ = spezifischer Drehwert bei Messtemperatur T in °C
unter Verwendung der Natrium-D-Linie

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha_{589.3} \cdot 100}{c \cdot d}$$

$\alpha_{589.3}$ = gemessener Drehwert in ° bei 589.3 nm

c = Probenkonzentration in g/100 mL

d = durchstrahlte Schichtdicke (Küvettenlänge = 1 dm)

3.1.2.6 Röntgenstrukturanalyse

Röntgenstrukturanalysen wurden von Einkristallen auf einem IPDS 2T-Diffraktometer der Firma *STOE & Cie GmbH* (Darmstadt) unter Verwendung eines Mo-K α Graphit-Monochromators durchgeführt. Die verwendete Software ist den jeweiligen Messergebnissen angefügt.

3.1.3 Chromatographie

3.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden zur Reaktionskontrolle, zur Identifikation von Substanzen bei der Säulenchromatographie sowie zur Bestimmung des Retentionsfaktors (R_f) durchgeführt. Es wurden DC-Fertigfolien *Alugram*[®] *Xtra SIL G/UV₂₅₄* der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* (Düren) verwendet. Hierbei handelt es sich um Kieselgel 60 mit einer Schichtdicke von 0.20 mm auf Aluminium mit Fluoreszenz-Indikator UV₂₅₄. Als mobile Phase dienten verschiedene Laufmittelgemische, meist aus Petrolether (PE) bzw. Cyclohexan (CY) und Essigsäureethylester (EE), deren Volumenverhältnisse jeweils bei der Angabe des R_f -Wertes vermerkt wurden. Die Detektion der Substanzen erfolgte mittels Fluoreszenzauslöschung unter UV-Licht bei einer Wellenlänge

von 254 nm und/oder durch Derivatisierung unter Zuhilfenahme von Tauchreagenzien (Tabelle 38).

Tabelle 38: Für die Dünnschichtchromatographie verwendete Tauchreagenzien

Tauchreagenz	Zusammensetzung	Anwendung
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün, 100 mL Ethanol, Zugabe 0.1 M Natriumhydroxid-Lösung bis Blaufärbung beginnt	Säuren (gelb), Basen (blau)
2,4-Dinitrophenyl- hydrazin	0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 72 mL entionisiertes Wasser, 28 mL 25%ige Salzsäure	Aldehyde, Ketone
Kaliumpermanganat	1.0 g Kaliumpermanganat, 100 mL entionisiertes Wasser	Leicht oxidierbare Substanzen
Ninhydrin	0.3 g Ninhydrin, 95 mL Isopropanol, 5.0 mL konz. Essigsäure	Amine
Seebach	1.0 g Cer(IV)-sulfat, 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8.0 mL konz. Schwefelsäure, 92 mL entionisiertes Wasser	Steroide, Alkaloide, Terpene, Aromaten
Vanillin	1.0 g Vanillin, 100 mL Ethanol, 2.0 mL konz. Schwefelsäure	Alkohole

3.1.3.2 Säulenchromatographie

Die präparative Reinigung von Substanzen wurde häufig mittels Säulenchromatographie durchgeführt. Als stationäre Phase diente Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* (Düren) mit einer Korngröße von 0.040 - 0.063 mm (*MN Kieselgel 60 M*). Als Eluent dienten Lösungsmittelgemische, wobei Petrolether bzw. Cyclohexan und Essigsäure-ethylester in verschiedenen Volumenverhältnissen eingesetzt wurden. Diese sind bei der jeweiligen Synthesevorschrift vermerkt.

3.1.3.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde angewendet, wenn Substanzgemische mittels präparativer Säulenchromatographie nicht getrennt werden konnten. Die Daten der für die Trennungen eingesetzten Säulen sind in Tabelle 39 angegeben.

Tabelle 39: Daten von HPLC-Säulen

Bezeichnung	Porengröße	Korngröße	Hersteller	analytisch	präparativ
Nucleosil 50-5	50 Å	5 µm	<i>Macherey-Nagel</i>	4.0 x 250 mm	32 x 250 mm
Nucleosil OH (Diol)	100 Å	7 µm	<i>Macherey-Nagel</i>	4.0 x 250 mm	32 x 250 mm
Gemini NX C18	110 Å	5 µm	<i>Phenomenex</i>	4.6 x 250 mm	30 x 250 mm
(S,S)-Whelk-O1	100 Å	5 µm	<i>Regis</i>	4.6 x 250 mm	20 x 250 mm
(R,R)-Whelk-O1	100 Å	5 µm	<i>Regis</i>	4.6 x 250 mm	/

Bei analytischen Trennungen wurde ein System bestehend aus einer Pumpe (*Knauer Pump 64*) der Firma *Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH* (Berlin), einem RI-Detektor (*Knauer Differential-Refractometer*) und einem UV-Detektor (*Knauer variable Wavelength Monitor*) verwendet.

Präparative Trennungen erfolgten an einem System bestehend aus einer Pumpe (*Knauer, preparative pump K-1800 well chrome*), einem UV- und RI-Detektor (siehe oben) sowie einem Fraktionssammler (*ABIMED fraction collector 201*) mit Fraktionscontroller (*fraction controller 201-202*) der Firma *Gilson Inc.* (Middleton, USA). Unter Verwendung der Säule *Nucleosil 50-5* (60 x 300 mm) wurde aufgrund des hohen Durchflusses der RI-Detektor entfernt und der UV-Detektor durch einen mit größerer Zelle ersetzt.

Die jeweils eingesetzten Lösungsmittel und Säulen, sowie die Flussrate, der Druck und der Retentionsfaktor wurden bei den jeweiligen Synthesvorschriften für die präparativen Trennungen angegeben. Der Retentionsfaktor k wurde durch die nachfolgende Gleichung aus der Retentionszeit t_R und der Totzeit t_0 über die Spektren der analytischen HPLC-Daten bestimmt.

k = Retentionsfaktor

$$k = \frac{t_R - t_0}{t_0}$$

t_R = Retentionszeit

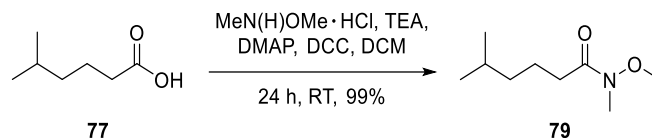
t_0 = Totzeit

Die angegebenen analytischen HPLC-Spektren wurden mit dem Programm *OriginPro 8.6* der Firma *OriginLab Corporation* (Northampton, USA) integriert.

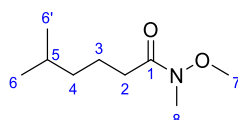
3.2 Synthesevorschriften

3.2.1 Synthese des Aldehyds

3.2.1.1 5-Methylhexansäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid



Nach einer Vorschrift von *A. K. Ghosh und G. Gong*^[130] wurde eine Lösung von 19.6 mL (17.8 g, 0.137 mol, 1.0 Äq.) 5-Methylhexansäure (**77**) in 300 mL trockenem DCM unter Kühlung bei 0 °C mit 19.4 g (0.199 mol, 1.5 Äq.) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid, 27.0 mL (19.7 g, 0.195 mol, 1.4 Äq.) Triethylamin, 2.41 g (19.7 mmol, 0.1 Äq.) DMAP sowie 40.4 g (0.196 mol, 1.4 Äq.) DCC versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde über eine Glasfritte mit Kieselgur (Celite® 535) abgesaugt und die organische Phase mit 175 mL einer 0.5 M Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 175 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 4:1) gereinigt und 23.4 g (0.135 mol, 99%) des Amids **79** konnten in Form einer farblosen Flüssigkeit isoliert erhalten werden.



MW: 173.2560 g/mol (C₉H₁₉NO₂).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

3.67 (s, 3H, *H*-7), 3.17 (s, 3H, *H*-8), 2.39 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 2H, *H*-2), 1.68 – 1.59 (m, 2H, *H*-3), 1.59 – 1.49 (m, 1H, *H*-5), 1.26 – 1.15 (m, 2H, *H*-4), 0.88 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-6, *H*-6').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

174.8 (*C*-1), 61.3 (*C*-7), 38.8 (*C*-4), 32.3 (*C*-2, *C*-8), 28.0 (*C*-5), 22.7 (*C*-3, *C*-6, *C*-6').

R_f-Wert:

0.42 (PE/EE 4:1, UV, KMnO₄-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2955 (s), 2871 (m), 1669 (vs), 1466 (m), 1415 (m), 1385 (m), 1178 (m), 994 (m),
741 (w), 622 (w), 611 (w), 592 (w).

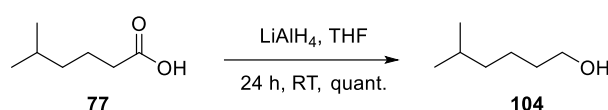
Sdp.: 107 – 109 °C (4 – 5 mbar).

HRMS [ESI]:

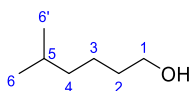
Berechnet: 174.1489

Gefunden: 174.1486 (C₉H₂₀NO₂⁺) [M+H]⁺.

3.2.1.2 5-Methylhexanol



Zu einer Suspension von 1.07 g (28.2 mmol, 3.4 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 10 mL trockenem THF wurden in Anlehnung an Vorschriften von *J. L. Roizen et al.*^[134] und *R. J. Bushby et al.*^[135] 1.20 mL (1.09 g, 8.34 mmol, 1.0 Äq.) 5-Methylhexansäure (**77**), gelöst in 10 mL trockenem THF, bei 0 °C getropft. Unter anfänglicher Eiswasser-Kühlung wurde für 24 Stunden gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurden zur Aufarbeitung bei 0 °C nacheinander 1.10 mL entionisiertes Wasser, 1.10 mL 15%ige Natriumhydroxid-Lösung sowie 3.30 mL entionisiertes Wasser zugetropft. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde für 5 Minuten gerührt, auf Raumtemperatur aufgewärmt und für weitere 30 Minuten gerührt. Es wurde Magnesiumsulfat zugegeben und für 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde über eine Glasfritte mit Kieselgur (Celite® 535) abgesaugt und mit Diethylether nachgespült. Nach Abdestillation des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnten 0.970 g (8.33 mmol, quant.) des Alkohols **104** als farblose Flüssigkeit isoliert werden.



MW: 116.2040 g/mol (C₇H₁₆O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

3.65 (td, ³J = 6.6 Hz, ³J = 5.2 Hz, 2H, *H*-1), 1.63 – 1.45 (m, 3H, *H*-2, *H*-5), 1.41 – 1.28 (m, 2H, *H*-3), 1.26 – 1.11 (m, 2H, *H*-4), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, *H*-6, *H*-6').

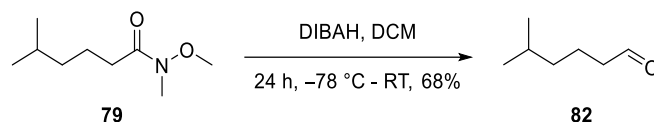
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

63.2 (*C*-1), 38.9 (*C*-4), 33.2 (*C*-2), 28.1 (*C*-5), 23.7 (*C*-3), 22.7 (*C*-6, *C*-6').

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23], *T. Berkenbusch* und *R. Brückner*^[238].

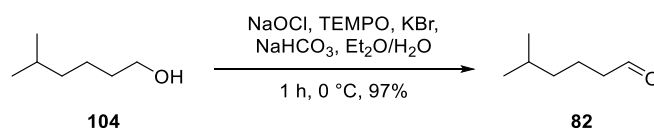
3.2.1.3 5-Methylhexanal

Darstellungsvariante 1:



Zu einer Lösung von 17.5 g (0.101 mol, 1.0 Äq.) des *Weinreb*-Amids **79** in 300 mL trockenem DCM wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. Brüggemann*^[69] 140 mL (0.140 mmol, 1.4 Äq.) einer DIBALH-Lösung (1.0 M in DCM) bei -78 °C getropft. Die Reaktionslösung wurde bei gleicher Temperatur für 2.5 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten weitergerührt. Daraufhin wurden zur Aufarbeitung 700 mL einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugegeben und das Gemisch wurde für 2 Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 150 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde bei 650 mbar abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 30:1) gereinigt und das Lösungsmittel bis 650 mbar abdestilliert. Es konnten 7.81 g (68.4 mmol, 68%) des Aldehyds **82** in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.²

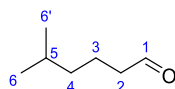
Darstellungsvariante 2:



Zu einer Lösung von 1.03 g (8.83 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **104** in 80 mL Diethylether wurden bei 0 °C in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. N. Anelli et al.*^[137] nacheinander 80 mL einer 5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 6.02 g (50.6 mmol, 5.7 Äq.) Kaliumbromid und 61.5 mg (0.394 mmol, 0.04 Äq.) TEMPO gegeben. Anschließend wurden 23 mL einer 1:1 Mischung aus 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 13%iger Natriumhypochlorit-Lösung in 1 mL-Schritten über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft, bis die

² Aufgrund der Leichtflüchtigkeit des Produktes wurde das Vakuum während der Destillation so schwach gewählt, dass ein Restanteil von 1.25 Äquivalenten Diethylether enthalten blieb, welcher bei der Ausbeutebestimmung mittels NMR-Integralverhältnisse bereits berücksichtigt wurde. Die erhaltene Substanz wurde *in situ* in der nächsten Stufe eingesetzt.

Braunfärbung für 10 Minuten erhalten blieb. Zum Quenchen wurden 2.00 mL Methanol der Reaktionsmischung zugegeben, woraufhin sich die Lösung vollständig entfärbte. Dann wurde für 5 Minuten weitergerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck bei 750 mbar abdestilliert. Es konnten 0.977 g (8.55 mmol, 97%) des Aldehyds **82** in Form einer gelblichen Flüssigkeit erhalten werden.³



MW: 114.1880 g/mol (C₇H₁₄O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

9.77 (t, ³J = 1.8 Hz, 1H, *H*-1), 2.41 (td, ³J = 7.4 Hz, ³J = 1.8 Hz, 2H, *H*-2), 1.72 – 1.46 (m, 3H, *H*-3, *H*-5), 1.28 – 1.12 (m, 2H, *H*-4), 0.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, *H*-6, *H*-6').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

203.1 (*C*-1), 44.3 (*C*-2), 38.5 (*C*-4), 28.0 (*C*-5), 22.6 (*C*-6, *C*-6'), 20.1 (*C*-3).

HRMS [ESI]:

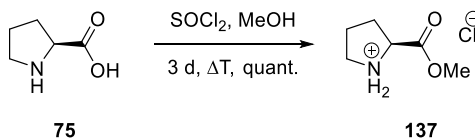
Berechnet: 115.1118

Gefunden: 115.1122 (C₇H₁₅O⁺) [M+H]⁺.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23], *S. M. Graham* und *G. D. Prestwich*^[239].

3.2.2 Synthese des Alkins

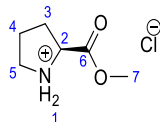
3.2.2.1 (S)-Prolinmethylesterhydrochlorid



Zu einer Lösung von 60.1 g (0.522 mol, 1.0 Äq.) L-Prolin (**75**) in 400 mL trockenem Methanol wurden nach einer Vorschrift von *M. Vanecek*^[77] bei 0 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten

³ Aufgrund der Leichtflüchtigkeit des Produktes wurde das Vakuum während der Destillation so schwach gewählt, dass ein Restanteil von 3.68 Äquivalenten Diethylether enthalten blieb, welcher bei der Ausbeutebestimmung mittels NMR-Integralverhältnisse bereits berücksichtigt wurde. Die erhaltene Substanz wurde *in situ* in der nächsten Stufe eingesetzt.

115 g (0.964 mol, 1.9 Äq.) Thionylchlorid getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillation des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnten 86.5 g (0.522 mol, quant.) des Methylesters **137** in quantitativer Ausbeute als zähflüssiges, farbloses Öl erhalten werden.



MW: 165.6170 g/mol (C₆H₁₂ClNO₂).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄, COSY): δ [ppm] =

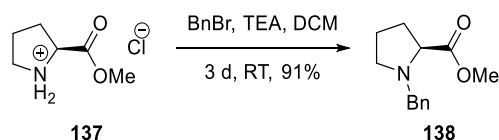
4.47 (dd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, *H*-2), 3.86 (s, 3H, *H*-7), 3.46 – 3.34 (m, 2H, *H*-5),
2.51 – 2.37 (m, 1H, *H*-3a), 2.20 – 2.02 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4).

¹³C-NMR (101 MHz, MeOD-*d*₄, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

170.5 (*C*-6), 60.7 (*C*-2), 53.9 (*C*-7), 47.1 (*C*-5), 29.3 (*C*-3), 24.5 (*C*-4).

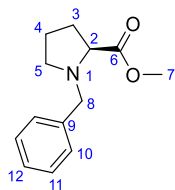
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23], *M. Vanecek*^[77] und *H.-G. Schmalz et al.*^[240].

3.2.2.2 *N*-Benzyl-(*S*)-prolinmethylester



Zu einer Lösung von 86.5 g (0.522 mol, 1.0 Äq.) des Hydrochlorids **137** in 1.5 L trockenem DCM wurden in Anlehnung an die Vorschrift von *E. Juaristi et al.*^[142] unter 0 °C Kühlung 300 mL (219 g, 2.16 mol, 4.1 Äq.) trockenes Triethylamin gegeben. Daraufhin wurden 216 g (1.26 mol, 2.4 Äq.) Benzylbromid über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 0 °C zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde für 3 Tage unter anfänglicher Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 300 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 300 mL Essigsäureethylester gelöst und mit 200 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 300 mL Essigsäureethylester extrahiert. Nach Vereinigen der organischen Phasen, Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels

unter vermindertem Druck konnten 104 g (0.474 mol, 91%) des Benzyl-geschützten Amins **138** als gelbes Öl erhalten werden.



MW: 219.2840 g/mol (C₁₃H₁₇NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

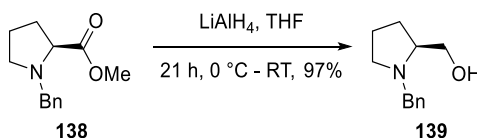
7.35 – 7.27 (m, 4H, *H*-10, *H*-11), 7.26 – 7.19 (m, 1H, *H*-12), 3.88 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, *H*-8a), 3.65 (s, 3H, *H*-7), 3.57 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, *H*-8b), 3.25 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, *H*-2), 3.10 – 3.01 (m, 1H, *H*-5a), 2.44 – 2.34 (m, 1H, *H*-5b), 2.19 – 2.07 (m, 1H, *H*-3a), 2.01 – 1.83 (m, 2H, *H*-4), 1.83 – 1.71 (m, 1H, *H*-3b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

174.4 (*C*-6), 137.9 (*C*-9), 129.4 (*C*-11), 128.3 (*C*-10), 127.3 (*C*-12), 65.2 (*C*-2), 58.7 (*C*-8), 53.3 (*C*-5), 51.9 (*C*-7), 29.4 (*C*-3), 23.0 (*C*-4).

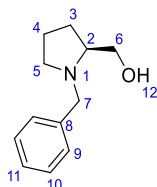
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23], *R. Gilmour et al.*^[241] und *R. Zhang et al.*^[242].

3.2.2.3 N-Benzyl-(S)-prolinol



Zu einer Suspension von 7.20 g (190 mmol, 2.1 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 150 mL trockenem THF wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *F. Sartillo-Piscil et al.*^[143] 20.2 g (91.9 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters **138**, gelöst in 75 mL trockenem THF, bei 0 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten getropft. Das Reaktionsgemisch wurde unter anfänglicher Kühlung für 20 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 100 mL THF verdünnt und es wurden 60 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter KPG-Rühren bei 0 °C zugetropft. Daraufhin wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und die Reaktionsmischung für 3 Stunden gerührt. Es wurde über eine P4-Glasfritte abgesaugt und mit 200 mL Essigsäureethylester nachgespült. Das Filtrat wurde zweimal mit je 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 100 mL

Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 17.1 g (189 mmol, 97%) des Alkohols **139** in Form einer gelben Flüssigkeit isoliert werden.



MW: 191.2740 g/mol (C₁₂H₁₇NO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

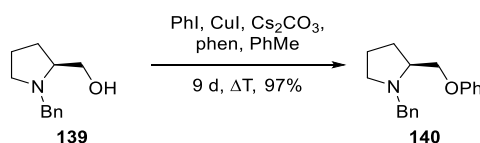
7.38 – 7.22 (m, 5H, *H*-9, *H*-10, *H*-11), 3.97 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 1H, *H*-7a), 3.66 (dd, ²*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1H, *H*-6a), 3.43 (dd, ²*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-6b), 3.36 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 1H, *H*-7b), 2.98 (ddd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, ³*J* = 3.3 Hz, 1H, *H*-5a), 2.92 – 2.81 (m, 1H, *H*-12), 2.78 – 2.67 (m, 1H, *H*-2), 2.37 – 2.23 (m, 1H, *H*-5b), 2.00 – 1.88 (m, 1H, *H*-3a), 1.88 – 1.77 (m, 1H, *H*-3b), 1.74 – 1.64 (m, 2H, *H*-4).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

138.8 (*C*-8), 129.0 (*C*-9), 128.5 (*C*-10), 127.3 (*C*-11), 64.6 (*C*-2), 61.8 (*C*-6), 58.7 (*C*-7), 54.5 (*C*-5), 27.8 (*C*-3), 23.6 (*C*-4).

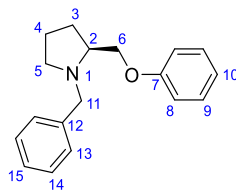
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23], *F. Sartillo-Piscil et al.*^[143] und *G. Mlostoń et al.*^[243].

3.2.2.4 *N*-Benzyl-(*S*)-prolinolphenylether



Zu einer Lösung von 47.7 g (0.249 mol, 1.0 Äq.) des Prolinols **139** in 1.0 L trockenem Toluol wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *F. Bohland*^[144] 162 g (0.498 mol, 2.0 Äq.) Cäsiumcarbonat, 47.7 g (0.251 mol, 1.0 Äq.) Kupfer(I)-iodid sowie 9.1 g (51 mmol, 0.2 Äq.) 1,10-Phenanthrolin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit 102 g (0.500 mol, 2.0 Äq.) Iodbenzol versetzt und für 9 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine P4-Glasfritte mit Kieselgel abgesaugt und mit 1 L DCM und 1 L Essigsäureethylester nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Überschuss an Iodbenzol wurde bei einer Übergangstemperatur von 58 - 62 °C unter Vakuum

bei 12 mbar abdestilliert. Es konnten 64.9 g (0.243 mol, 97%) des Phenylethers **140** in Form eines braunen Öls isoliert werden.



MW: 267.3720 g/mol (C₁₈H₂₁NO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

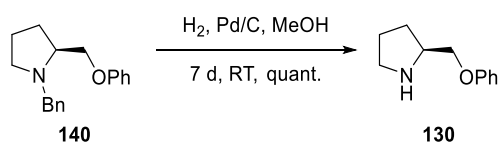
7.41 – 7.27 (m, 7H, *H*-9, *H*-13, *H*-14, *H*-15), 6.97 (tt, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, *H*-10), 6.94 – 6.88 (m, 2H, *H*-8), 4.17 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 1H, *H*-11a), 4.05 – 3.95 (m, 1H, *H*-6a), 3.93 – 3.82 (m, 1H, *H*-6b), 3.56 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 1H, *H*-11b), 3.10 – 2.95 (m, 2H, *H*-2, *H*-3a), 2.41 – 2.30 (m, 1H, *H*-3b), 2.15 – 1.97 (m, 1H, *H*-4a), 1.91 – 1.73 (m, 3H, *H*-4b, *H*-5).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

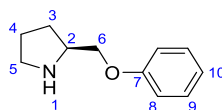
159.1 (*C*-7), 139.7 (*C*-12), 129.5 (*C*-9), 129.1 (*C*-13), 128.3 (*C*-14), 127.0 (*C*-15), 120.7 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 71.5 (*C*-6), 62.4 (*C*-2), 59.9 (*C*-11), 54.8 (*C*-3), 28.9 (*C*-4), 23.1 (*C*-5).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23].

3.2.2.5 (S)-2-(Phenoxymethyl)-pyrrolidin



Eine Lösung von 18.6 g (69.7 mmol, 1.0 Äq.) des Phenylethers **140** in 130 mL Methanol wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *E. Hedenström et al.*^[145] mit 0.223 g (2.10 mmol, 0.03 Äq.) Palladium (10%ig auf Aktivkohle) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre für 7 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine P4-Glasfritte mit Kieselgur (Celite® 535) abfiltriert und mit DCM nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 12.4 g (69.7 mmol, quant.) des entschützten Amins **130** in Form einer gelben Flüssigkeit isoliert werden.



MW: 177.2470 g/mol (C₁₁H₁₅NO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

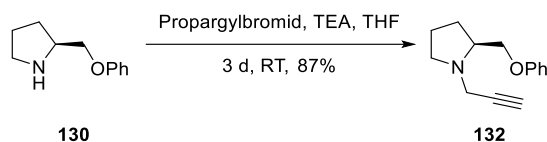
7.30 – 7.24 (m, 2H, *H*-9), 6.97 – 6.88 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 3.95 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 1H, *H*-6a), 3.89 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 1H, *H*-6b), 3.60 – 3.50 (m, 1H, *H*-2), 3.06 (ddd, ²*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1H, *H*-5a), 3.00 – 2.92 (m, 1H, *H*-5b), 2.02 – 1.90 (m, 1H, *H*-3a), 1.89 – 1.73 (m, 2H, *H*-4), 1.65 – 1.53 (m, 1H, *H*-3b).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

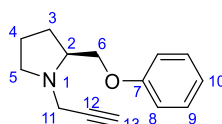
158.4 (*C*-7), 129.6 (*C*-9), 121.5 (*C*-10), 115.0 (*C*-8), 68.6 (*C*-6), 58.1 (*C*-2), 46.0 (*C*-5), 27.6 (*C*-3), 24.5 (*C*-4).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23] und *D. Lee et al.*^[244].

3.2.2.6 *N*-Propargyl-(*S*)-2-(phenoxymethyl)-pyrrolidin



Zu einer Lösung von 12.5 g (72.2 mmol, 1.0 Äq.) des Amins **130** in 500 mL trockenem THF wurden nach einer Vorschrift von *S. Wegmann*^[75] 19.5 mL (14.2 g, 140 mmol, 2.0 Äq.) trockenes Triethylamin sowie 16.0 mL (25.1 g, 211 mmol, 2.9 Äq.) Propargylbromid getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 400 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und das Gemisch wurde für 20 Minuten gerührt. Der feine Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat dreimal mit je 150 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit je 200 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 13.5 g (62.8 mmol, 87%) des Propargylamins **132** in Form eines braunen Öls isoliert werden.



MW: 215.2960 g/mol (C₁₄H₁₇NO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.30 – 7.24 (m, 2H, *H*-9), 6.95 (tt, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, *H*-10), 6.93 – 6.89 (m, 2H, *H*-8), 3.96 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-6a), 3.88 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1H, *H*-6b), 3.65 (dd, ⁴*J* = 2.4 Hz, ²*J* = 1.2 Hz, 2H, *H*-11), 3.18 – 3.11 (m, 1H, *H*-2), 3.07 (ddd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, 1H, *H*-5a), 2.74 – 2.67 (m, 1H, *H*-5b), 2.21 (t, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, *H*-13), 2.07 – 1.96 (m, 1H, *H*-3a), 1.92 – 1.68 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

158.9 (*C*-7), 129.5 (*C*-9), 120.9 (*C*-10), 114.7 (*C*-8), 79.1 (*C*-12), 73.2 (*C*-13), 70.8 (*C*-6), 60.3 (*C*-2), 53.6 (*C*-5), 42.1 (*C*-11), 28.6 (*C*-3), 23.2 (*C*-4).

Drehwert:

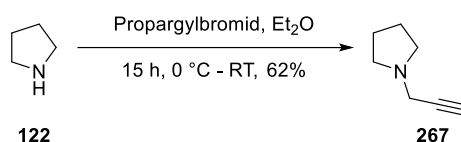
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -118.3^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23] und *S. Wegmann*^[75].

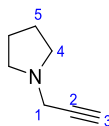
3.2.3 Synthese des *N*-Allylamins

3.2.3.1 Synthese des Propargylamins ohne chirale Auxiliar-Komponente

3.2.3.1.1 *N*-Propargylpyrrolidin



Zu einer Lösung von 32.0 g (0.450 mol, 3.0 Äq.) Pyrrolidin (**122**) in 60 mL Diethylether wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. P. Pollastri et al.*^[177] 18.0 g (0.151 mol, 1.0 Äq.) Propargylbromid bei 0 °C getropft. Unter anfänglicher Kühlung wurde das Reaktionsgemisch für 15 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung über Kieselgur (Celite® 535) abgesaugt. Das Filtrat wurde mit 100 mL entionisiertem Wasser gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde bei 40 °C bis 200 mbar abdestilliert. Das Rohprodukt wurde bei 45 °C (20 mbar) fraktioniert destilliert. Es konnten 10.1 g (92.9 mmol, 62%) des *N*-Propargylamins (**267**) als farblose Flüssigkeit isoliert werden.



MW: 109.1720 g/mol (C₇H₁₁N).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

3.42 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, *H*-1), 2.69 – 2.55 (m, 4H, *H*-4), 2.20 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, *H*-3),
1.87 – 1.74 (m, 4H, *H*-5).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

79.8 (C-2), 72.3 (C-3), 52.6 (C-4), 43.0 (C-1), 23.9 (C-5).

R_r-Wert:

0.36 (PE/EE 1:3, KMnO₄-Tauchreagenz).

Sdp:

45 °C (bei 20 mbar) (Lit.: 42 - 43 °C (bei 23 mbar))^[245].

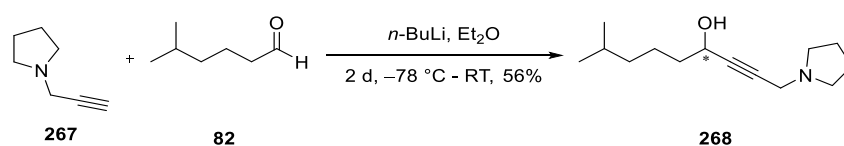
HRMS [ESI]:

Berechnet: 110.0964

Gefunden: 110.0964 (C₇H₁₂N⁺) [M+H]⁺.

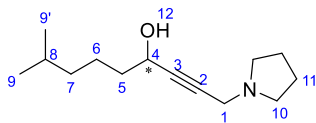
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe S. C. Jain *et al.*^[246] und V. G. Nenajdenko^[245].

3.2.3.1.2 (*R/S*)-8-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-ol



Eine Lösung von 3.81 g (34.9 mmol, 1.0 Äq.) des Alkins **267** in 250 mL trockenem Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von S. Wegmann^[75] mit 19.4 mL (52.4 mmol, 1.5 Äq.) einer *n*-BuLi-Lösung (2.7 M in Toluol) bei -78 °C versetzt und für 2.5 Stunden gerührt. Daraufhin wurden 7.85 g (68.8 mmol, 2.0 Äq.) des Aldehyds **82**, gelöst in 100 mL trockenem Diethylether, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter anfänglicher Kühlung für 2 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase mit 300 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurden dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (EE/MeOH 10:1 bis 5:1)

4.34 g (19.4 mmol, 56%) des Propargylalkohols **268** als Enantiomergemisch in Form eines gelblichen Öls isoliert werden, welches mittels präparativer HPLC nicht getrennt werden konnte.



MW: 223.3600 g/mol (C₁₄H₂₅NO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

4.39 (tt, ³J = 6.5 Hz, ⁵J = 1.7 Hz, 1H, *H*-4), 3.44 (d, ⁵J = 1.7 Hz, 2H, *H*-1), 2.66 – 2.56 (m, 4H, *H*-10), 1.93 (s, 1H, *H*-12), 1.85 – 1.77 (m, 4H, *H*-11), 1.72 – 1.61 (m, 2H, *H*-5), 1.59 – 1.50 (m, 1H, *H*-8), 1.50 – 1.38 (m, 2H, *H*-6), 1.24 – 1.16 (m, 2H, *H*-7), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

85.6 (C-3), 80.8 (C-2), 62.8 (C-4), 52.8 (C-10), 43.4 (C-1), 38.7 (C-7), 38.4 (C-5), 28.1 (C-8), 23.9 (C-11), 23.2 (C-6), 22.7 (C-9), 22.7 (C-9').

R_r-Wert:

0.13 (EE/MeOH 10:1, KMnO₄-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (vs), 2869 (s), 2805 (m), 1742 (m), 1676 (m), 1463 (s), 1324 (m), 1238 (m), 1201 (m), 1139 (s), 1048 (s), 740 (m), 632 (w), 588 (w).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 224.2009

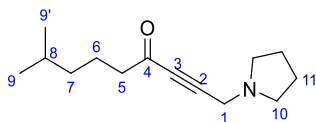
Gefunden: 224.2010 (C₁₄H₂₆NO⁺) [M+H]⁺.

3.2.3.1.3 8-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)non-2-in-4-on



Zu einer Lösung von 503 mg (2.24 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **268** als Enantiomergemisch in 25 mL trockenem DCM wurden 1.70 g (4.02 mmol, 1.8 Äq.) *Dess-Martin*-Periodinan bei 0 °C gegeben. Es wurde für 10 Minuten weitergerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Tage gerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde mit 60 mL einer 0.5 M Natriumhydroxid-Lösung

gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (EE) konnten 102 mg (0.463 mmol, 19%) des Ketons **269** in Form eines gelblichen Öls isoliert werden.



MW: 221.3440 g/mol (C₁₄H₂₃NO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

3.60 (s, 2H, *H*-1), 2.68 – 2.59 (m, 4H, *H*-10), 2.55 – 2.48 (m, 2H, *H*-5), 1.85 – 1.78 (m, 4H, *H*-11), 1.71 – 1.61 (m, 2H, *H*-6), 1.60 – 1.47 (m, 1H, *H*-8), 1.22 – 1.14 (m, 2H, *H*-7), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

188.1 (*C*-4), 88.6 (*C*-2), 84.6 (*C*-3), 52.7 (*C*-10), 45.9 (*C*-5), 43.2 (*C*-1), 38.3 (*C*-7), 27.9 (*C*-8), 23.9 (*C*-11), 22.6 (*C*-9, *C*-9'), 22.1 (*C*-6).

R_F-Wert:

0.25 (EE, KMnO₄-Tauchreagenz, DNPH-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

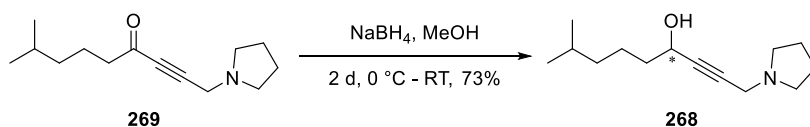
2954 (vs), 2870 (s), 2360 (w), 1713 (m), 1635 (m), 1537 (s), 1456 (s), 1384 (m), 1366 (m), 1338 (w), 1248 (m), 1170 (w), 1123 (w), 1043 (w), 840 (w), 778 (w), 741 (m), 699 (w), 581 (w).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 222.1852

Gefunden: 222.1850 (C₁₄H₂₄NO⁺) [M+H]⁺.

3.2.3.1.4 (*R/S*)-8-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-ol

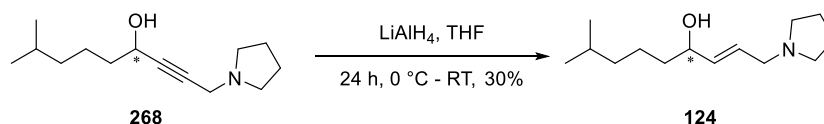


Zu einer Lösung von 10.0 mg (45.2 μmol, 1.0 Äq.) des Ketons **269** in 3 mL trockenem Methanol wurden 7.4 mg (0.20 mmol, 4.3 Äq.) Natriumborhydrid, gelöst in 2 mL trockenem

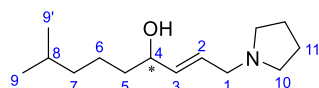
Methanol, bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter anfänglicher Kühlung für 2 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 1.00 mL einer wässrigen 5%igen Oxalsäure-Lösung zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 10 mL DCM gelöst und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 7.3 mg (33 μ mol, 73%) des Propargylalkohols **268** als Enantiomergemisch in Form eines leicht gelblichen Öls erhalten werden.

Analytik von Alkohol **268**: Siehe Abschnitt 3.2.3.1.2.

3.2.3.1.5 (*R/S,E*)-8-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-ol



Zu einer Suspension von 366 mg (9.64 mmol, 4.3 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 150 mL trockenem THF wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. E. Denmark* und *T. K. Jones*^[180] 501 mg (2.24 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **268** als Enantiomergemisch, gelöst in 50 mL trockenem THF, über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden nacheinander 0.35 mL entionisiertes Wasser, 0.35 mL 15%ige Natriumhydroxid-Lösung und 1.40 mL entionisiertes Wasser bei 0 °C über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft. Es wurde für 30 Minuten weitergerührt, bevor Magnesiumsulfat zugegeben und für 45 Minuten gerührt wurde. Daraufhin wurde über Kieselgel abgesaugt, mit 100 mL Essigsäureethylester, sowie 500 mL DCM und 500 mL Methanol nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in DCM gelöst und über einen Spritzenfilter von Kieselgel getrennt. Nach Abdestillation des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 151 mg (0.670 mmol, 30%) des Allylalkohols **124** als Enantiomergemisch in Form eines farblosen Öls erhalten.



MW: 225.3760 g/mol (C₁₄H₂₇NO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

5.88 – 5.71 (m, 2H, *H*-2, *H*-3), 4.17 – 4.08 (m, 1H, *H*-4), 3.34 (dd, ³*J* = 6.1 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, *H*-1), 2.88 – 2.82 (m, 4H, *H*-10), 1.95 – 1.88 (m, 4H, *H*-11), 1.59 – 1.45 (m, 3H, *H*-5, *H*-8), 1.45 – 1.23 (m, 2H, *H*-6), 1.22 – 1.14 (m, 2H, *H*-7), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

140.6 (*C*-2), 122.9 (*C*-3), 71.9 (*C*-4), 56.7 (*C*-1), 52.8 (*C*-10), 39.0 (*C*-7), 37.4 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 23.5 (*C*-11), 23.3 (*C*-6), 22.7 (*C*-9, *C*-9').

R_f-Wert:

0.35 (EE/MeOH 3:1, KMnO₄-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

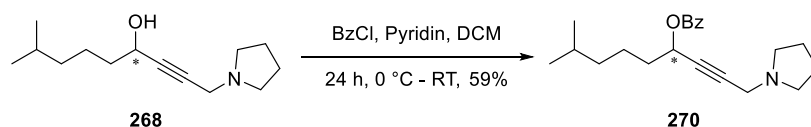
3344 (s, br), 2954 (vs), 2869 (s), 2359 (m), 1586 (m), 1461 (m), 1385 (m), 1142 (w), 1051 (m), 975 (m), 657 (m), 621 (w), 612 (w), 582 (w).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 226.2166

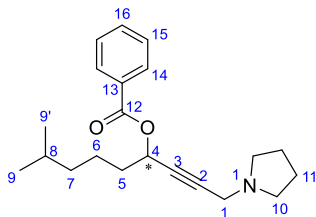
Gefunden: 226.2172 (C₁₄H₂₈NO⁺) [M+H]⁺.

3.2.3.1.6 (*R/S*)-(8-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-benzoat



Zu einer Lösung von 250 mg (1.12 mmol, 1.0 Äq.) des Propargylalkohols **268** als Enantiomerengemisch in 25 mL trockenem DCM wurden 0.54 mL (0.53 g, 6.7 mmol, 6.0 Äq.) trockenes Pyridin sowie 0.38 mL (0.46 g, 3.3 mmol, 3.0 Äq.) Benzoylchlorid bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wurde unter anfänglicher Kühlung für 24 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (EE) 217 mg (0.662 mmol, 59%) des Propargylalkohols **270** als Enantiomerengemisch in Form eines gelblichen Öls isoliert werden. Anschließend wurde eine analytische Menge mittels

HPLC ((S,S)-Whelk-O1, Hex/EE 98:2 + 1% TEA, 20 mL/min, 35 bar) zur vollständigen Charakterisierung in die Enantiomere getrennt.⁴



Analytik von Enantiomer **270A**:

MW: 327.4680 g/mol (C₂₁H₂₉NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

8.08 – 8.04 (m, 2H, *H*-14), 7.59 – 7.54 (m, 1H, *H*-16), 7.48 – 7.42 (m, 2H, *H*-15), 5.64 (tt, ³*J* = 6.5 Hz, ⁵*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-4), 3.46 (dd, ⁵*J* = 1.8 Hz, ²*J* = 1.1 Hz, 2H, *H*-1), 2.67 – 2.55 (m, 4H, *H*-10), 1.93 – 1.83 (m, 2H, *H*-5), 1.83 – 1.75 (m, 4H, *H*-11), 1.61 – 1.48 (m, 3H, *H*-6, *H*-8), 1.29 – 1.19 (m, 2H, *H*-7), 0.88 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

165.7 (*C*-12), 133.2 (*C*-16), 130.3 (*C*-13), 129.9 (*C*-14), 128.5 (*C*-15), 82.0 (*C*-3), 81.6 (*C*-2), 65.0 (*C*-4), 52.6 (*C*-10), 43.3 (*C*-1), 38.5 (*C*-7), 35.4 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 23.9 (*C*-11), 23.1 (*C*-6), 22.7 (*C*-9), 22.7 (*C*-9').

R_F-Wert:

0.33 (EE, UV, KMnO₄-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2953 (s), 2872 (m), 2804 (m), 1721 (vs), 1602 (w), 1452 (m), 1348 (w), 1316 (m), 1262 (vs), 1175 (w), 1104 (s), 1069 (m), 1026 (m), 952 (w), 714 (s), 688 (w), 632 (w), 612 (w), 601 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +26.7^\circ$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 328.2271

Gefunden: 328.2274 (C₂₁H₃₀NO₂⁺) [M+H]⁺.

⁴ Es wurde nicht bestimmt bei welchen der beiden isolierten Ester es sich jeweils um das (*R*)- bzw. (*S*)-Enantiomer handelt.

HPLC:

$t_0 = 1.15$ min, $k = 4.15$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 2:3 + 1% TEA, 2 mL/min, 104 bar).

$t_0 = 1.68$ min, $k = 2.91$ ((*R,R*)-Whelk-O1, Hex/EE 98:2 + 1% TEA, 2 mL/min, 54 bar).

Analytik von Enantiomer **270B**:

Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = -25.1^\circ$ (DCM, $c = 0.98$ g/100 mL).

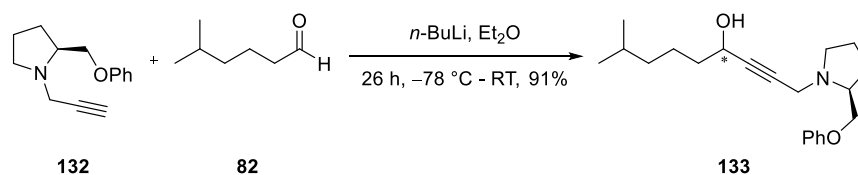
HPLC:

$t_0 = 1.68$ min, $k = 3.36$ ((*R,R*)-Whelk-O1, Hex/EE 98:2 + 1% TEA, 2 mL/min, 54 bar).

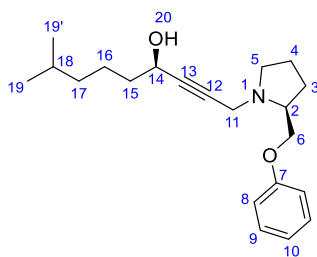
Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **270A** überein.

3.2.3.2 Synthese des Propargylamins ohne dirigierende Komponente

3.2.3.2.1 (*R/S*)-8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-ol



Eine Lösung von 435 mg (2.02 mmol, 1.0 Äq.) des Alkins **132** in 15 mL trockenem Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *B. M. Trost et al.*^[146] bei -78°C mit 1.12 mL (3.03 mmol, 1.5 Äq.) einer $n\text{-BuLi}$ -Lösung (2.7 M in Toluol) versetzt und für 2.5 Stunden bei -78°C gerührt. Daraufhin wurden 740 mg (6.48 mmol, 3.2 Äq.) des Aldehyds **82**, gelöst in 10 mL trockenem Diethylether, zugegeben. Und das Reaktionsgemisch wurde unter anfänglicher Kühlung für 23 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase mit 15 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 5:1 bis 1:1) konnten 603 mg (1.83 mmol, 91%) des Propargylalkohols **133** als Diastereomeregemisch in Form eines gelblichen Öls isoliert werden. Anschließend wurde eine analytische Menge mittels HPLC (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 30 mL/min, 34 bar) zur vollständigen Charakterisierung der Diastereomere getrennt.

Analytik von Propargylalkohol **133a**:

MW: 329.4840 g/mol (C₂₁H₃₁NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.30 – 7.23 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.87 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 4.36 (tt, ³*J* = 6.6 Hz, ⁵*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-14), 3.97 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-6a), 3.89 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-6b), 3.66 (d, ⁵*J* = 1.8 Hz, 2H, *H*-11), 3.16 – 3.03 (m, 2H, *H*-2, *H*-5a), 2.71 – 2.63 (m, 1H, *H*-5b), 2.31 (s, 1H, *H*-20), 2.06 – 1.95 (m, 1H, *H*-3a), 1.90 – 1.69 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.68 – 1.58 (m, 2H, *H*-15), 1.57 – 1.49 (m, 1H, *H*-18), 1.48 – 1.38 (m, 2H, *H*-16), 1.23 – 1.13 (m, 2H, *H*-17), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

159.0 (*C*-7), 129.5 (*C*-9), 120.8 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 86.3 (*C*-12), 80.2 (*C*-13), 70.9 (*C*-6), 62.7 (*C*-14), 60.1 (*C*-2), 53.7 (*C*-5), 42.4 (*C*-11), 38.7 (*C*-17), 38.4 (*C*-15), 28.7 (*C*-3), 28.0 (*C*-18), 23.2 (*C*-4, *C*-16), 22.7 (*C*-19), 22.7 (*C*-19').

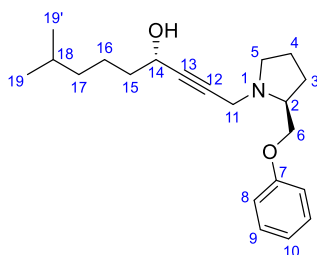
Drehwert:

[α]_D²² = -91.1° (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HPLC:

*t*₀ = 1.44 min, *k* = 7.00 (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 2 mL/min, 52 bar).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23].

Analytik von Propargylalkohol **133b**:

MW: 329.4840 g/mol (C₂₁H₃₁NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.32 – 7.22 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.88 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 4.37 (tt, ³*J* = 6.6 Hz, ⁵*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-14), 3.98 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1H, *H*-6a), 3.90 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1H, *H*-6b), 3.67 (d, ⁵*J* = 1.8 Hz, 2H, *H*-11), 3.16 – 3.03 (m, 2H, *H*-2, *H*-5a), 2.73 – 2.62 (m, 1H, *H*-5b), 2.07 – 1.94 (m, 1H, *H*-3a), 1.92 – 1.78 (m, 2H, *H*-4), 1.78 – 1.70 (m, 1H, *H*-3b), 1.69 – 1.58 (m, 2H, *H*-15), 1.58 – 1.49 (m, 1H, *H*-18), 1.49 – 1.38 (m, 2H, *H*-16), 1.24 – 1.14 (m, 2H, *H*-17), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

159.0 (*C*-7), 129.5 (*C*-9), 120.9 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 86.3 (*C*-12), 80.3 (*C*-13), 70.9 (*C*-6), 62.67 (*C*-14), 60.2 (*C*-2), 53.7 (*C*-5), 42.4 (*C*-11), 38.7 (*C*-17), 38.4 (*C*-15), 28.7 (*C*-18), 28.1 (*C*-3), 23.2 (*C*-4, *C*-16), 22.7 (*C*-19), 22.7 (*C*-19').

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -96.6^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

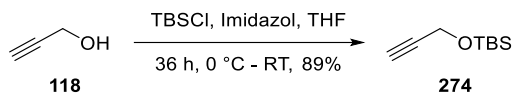
HPLC:

*t*₀ = 1.44 min, *k* = 7.67 (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 +1% TEA, 2 mL/min, 52 bar).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23].

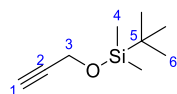
3.2.3.3 Synthese des Propargylamins durch stereoselektive Kupplung

3.2.3.3.1 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-propin



Zu einer Lösung von 6.74 g (44.7 mmol, 1.2 Äq.) TBS-Chlorid in 75 mL trockenem THF wurden nach einer Vorschrift von *C. Heescher*^[76] 6.23 g (91.5 mmol, 2.5 Äq.) Imidazol gegeben und unter Kühlung bei 0 °C 2.10 mL (2.04 g, 36.3 mmol, 1.0 Äq.) Propargylalkohol **118** getropft. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 38 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 100 mL *n*-Pentan zugegeben und es wurde zweimal mit je 100 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 75 mL *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel wurde bei 30 °C bis zu einem Druck von 500 mbar abdestilliert. Es konnten 5.50 g (32.3 mmol, 89%) des Silylethers **274** in Form einer farblosen Flüssigkeit isoliert werden.



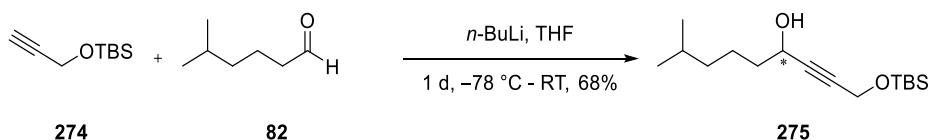
MW: 170.3270 g/mol (C₉H₈OSi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

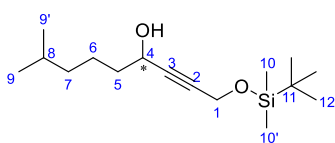
4.31 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2H, *H*-3), 2.38 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, *H*-1), 0.91 (s, 9H, *H*-6), 0.12 (s, 6H, *H*-4).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe C. Heescher^[76].

3.2.3.3.2 (*R/S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methylnon-2-in-4-ol



Eine Lösung von 58.8 mg (0.345 mmol, 1.0 Äq.) des Alkins **274** in 5 mL trockenem THF wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von S. Wegmann^[75] bei -78 °C mit 0.19 mL (0.52 mmol, 1.5 Äq.) einer *n*-BuLi-Lösung (2.7 M in Toluol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend wurden 160 mg (1.40 mmol, 4.1 Äq.) des Aldehyds **82**, gelöst in 2 mL trockenem THF, zugegeben. Nachfolgend wurde unter anfänglicher Kühlung für 23 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 20 mL DCM verdünnt und die organische Phase mit 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 40:1) wurden 66.4 mg (0.233 mmol, 68%) des Propargylalkohols **275** als Enantiomergemisch in Form eines gelblichen Öls isoliert, welches nicht mittels HPLC getrennt werden konnte.



MW: 284.5150 g/mol (C₁₆H₃₂O₂Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

4.40 (t, ³J = 6.4 Hz, 1H, H-4), 4.35 (d, ²J = 1.7 Hz, 2H, H-1), 1.76 (s, 1H, H-14), 1.72 – 1.62 (m, 2H, H-5), 1.59 – 1.50 (m, 1H, H-8), 1.50 – 1.38 (m, 2H, H-6), 1.27 – 1.14 (m, 2H, H-7), 0.91 (s, 9H, H-12), 0.88 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, H-9, H-9'), 0.12 (s, 6H, H-10, H-10').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

86.0 (C-3), 83.6 (C-2), 77.2, 62.7 (C-4), 51.9 (C-1), 38.7 (C-7), 38.1 (C-5), 28.1 (C-8), 25.9 (C-12), 23.1 (C-6), 22.7 (C-9) 22.7 (C-9'), 18.4 (C-11), –5.0 (C-10, C-10').

R_r-Wert:

0.11 (PE/EE 3:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3403 (s, br), 2954 (s), 2929 (s), 2859 (s), 1465 (m), 1366 (m), 1255 (m), 1146 (m), 1112 (m), 1083 (s), 1006 (m), 939 (w), 836 (vs), 778 (s), 724 (w), 663 (w), 635 (w), 616 (w), 595 (w), 583 (w).

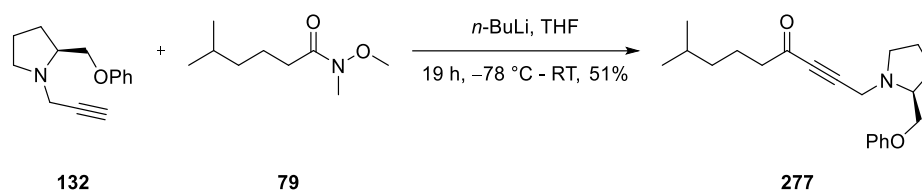
HRMS [ESI]:

Berechnet: 307.2064

Gefunden: 307.2066 (C₁₆H₃₂O₂SiNa⁺) [M+Na]⁺.

3.2.3.4 Synthese des Alkinylketons durch Kupplung

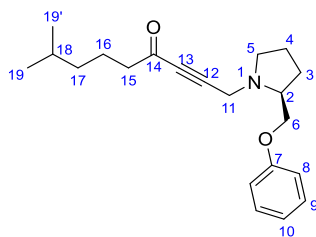
3.2.3.4.1 (S)-8-Methyl-1-(2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-on



Zu einer Lösung von 100 mg (0.465 mmol, 1.0 Äq.) des Propargylamins **132** in 5 mL trockenem THF wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. Brüggemann*^[70] 0.56 mL (0.89 mmol, 1.9 Äq.) einer *n*-BuLi-Lösung (1.55 M in Hexan) bei -78 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 Stunden bei -78 °C gerührt bevor 115 mg (0.663 mmol, 1.4 Äq.) des *Weinreb*-Amids **79**, gelöst in 3 mL trockenem THF, zugegeben wurden. Es wurde unter anfänglicher Kühlung für 15 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 30 mL DCM verdünnt und die organische Phase dreimal mit je 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1) und HPLC-Nachtrennung (Nucleosil 50-5, *i*-PrOH/Hex 1:99, 60 mL/min, 62 bar) wurden 76.9 mg (0.235 mmol, 51%) des Ketons **277** in Form eines gelblichen Öls rein isoliert.

Weiterhin wurde mittels säulenchromatographischer Trennung ein Gemisch beider Edukte erhalten. Nach HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, *i*-PrOH/Hex 1:99, 60 mL/min, 62 bar) konnten 15.4 mg (71.5 μ mol, 15%) des Alkins **132** sowie 36.5 mg (0.211 mmol, 32%) des *Weinreb*-Amids **79** reisoliert werden.



MW: 327.4680 g/mol (C₂₁H₂₉NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.30 – 7.24 (m, 2H, **H-9**), 6.94 (tt, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, **H-10**), 6.92 – 6.87 (m, 2H, **H-8**), 3.92 (d, ³*J* = 5.6 Hz, 2H, **H-6**), 3.84 (d, ²*J* = 9.2 Hz, 2H, **H-11**), 3.17 – 3.11 (m, 1H, **H-2**), 3.08 (ddd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ³*J* = 2.8 Hz, 1H, **H-5a**), 2.74 – 2.66 (m, 1H, **H-5b**), 2.51 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 2H, **H-15**), 2.08 – 1.97 (m, 1H, **H-3a**), 1.91 – 1.77 (m, 2H, **H-4**), 1.76 – 1.70 (m, 1H, **H-3b**), 1.70 – 1.61 (m, 2H, **H-16**), 1.60 – 1.48 (m, 1H, **H-18**), 1.23 – 1.15 (m, 2H, **H-17**), 0.88 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, **H-19**, **H-19'**).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

188.1 (**C-14**), 158.9 (**C-7**), 129.6 (**C-8**), 121.0 (**C-10**), 114.6 (**C-9**), 88.8 (**C-12**), 84.6 (**C-13**), 71.2 (**C-6**), 60.1 (**C-2**), 53.9 (**C-5**), 45.9 (**C-15**), 42.4 (**C-11**), 38.3 (**C-17**), 28.5 (**C-3**), 27.9 (**C-18**), 23.3 (**C-4**), 22.6 (**C-19**, **C-19'**), 22.1 (**C-16**).

R_F-Wert:

0.41 (PE/EE 4:1, UV, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

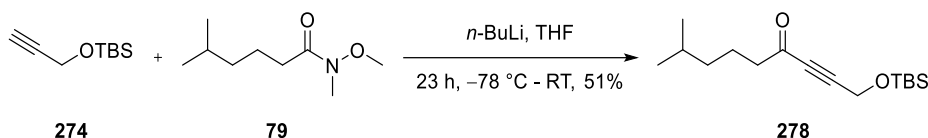
2954 (m), 2871 (m), 2210 (m), 1675 (s), 1600 (m), 1587 (m), 1498 (s), 1468 (m), 1366 (w), 1301 (w), 1243 (vs), 1153 (m), 1039 (m), 754 (s), 691 (m), 618 (w), 605 (w), 587 (w).

Drehwert:

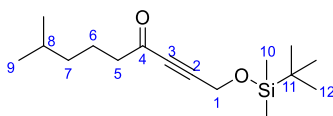
$[\alpha]_D^{22} = -96.5^\circ$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 328.2276

Gefunden: 328.2268 (C₂₁H₃₀NO₂⁺) [M+H]⁺.**HPLC:** $t_0 = 2.60$ min, $k = 4.00$ (Nucleosil 50-5, *i*-PrOH /Hex 1:99, 2 mL/min, 41 bar).**3.2.3.4.2 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methylnon-2-in-4-on**

Zu einer Lösung von 104 mg (0.612 mmol, 1.0 Äq.) des Alkins **274** in 3 mL trockenem THF wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. Brüggemann*^[70] 0.41 mL (1.1 mmol, 1.8 Äq.) einer *n*-BuLi-Lösung (2.7 M in Toluol) bei -78 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 90 Minuten bei -78 °C gerührt und nachfolgend wurden 128 mg (0.741 mmol, 1.2 Äq.) des Weinreb-Amids **79**, gelöst in 2 mL trockenem THF, zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde unter anfänglicher Kühlung für 21 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 30 mL DCM verdünnt und die organische Phase dreimal mit je 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 30:1) und präparativer HPLC-Trennung (Gemini NX C18, MeCN/H₂O 9:1, 30 mL/min, 32 bar) konnten 88.1 mg (0.312 mmol, 51%) des Ketons **278** als leicht gelbliches Öl isoliert werden.

**MW:** 282.4990 g/mol (C₁₆H₃₀O₂Si).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

4.46 (s, 2H, *H*-1), 2.55 – 2.49 (m, 2H, *H*-5), 1.72 – 1.60 (m, 2H, *H*-6), 1.60 – 1.46 (m, 1H, *H*-8), 1.23 – 1.13 (m, 2H, *H*-7), 0.91 (s, 9H, *H*-12), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9), 0.13 (s, 6H, *H*-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

187.9 (C-4), 90.3 (C-2), 84.0 (C-3), 51.6 (C-1), 45.7 (C-5), 38.3 (C-7), 27.9 (C-8), 25.8 (C-12), 22.6 (C-9), 22.0 (C-6), 18.4 (C-11), -5.1 (C-10).

R_f-Wert:

0.24 (PE/EE 30:1, KMnO_4 -Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2955 (m), 2931 (m), 2897 (m), 2858 (m), 2216 (m), 1679 (s), 1469 (m), 1408 (w), 1366 (m), 1255 (m), 1160 (m), 1103 (w), 1007 (w), 836 (vs), 780 (s), 732 (w), 670 (w), 622 (w), 608 (w), 592 (w).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 283.2088

Gefunden: 283.2085 ($\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC:

$t_0 = 1.28$ min, $k = 6.88$ (Gemini NX C18, MeCN/ H_2O 9:1, 2 mL/min, 113 bar).

3.2.3.5 Synthese des Alkynylketons durch Oxidation

3.2.3.5.1 (S)-8-Methyl-1-(2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-on

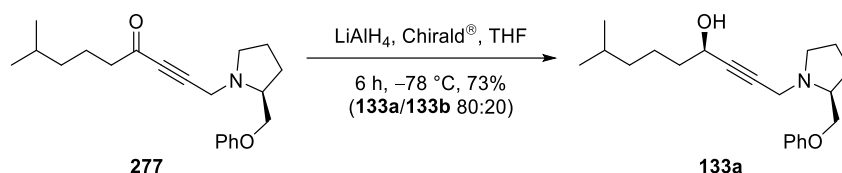


Eine Lösung von 112 mg (0.341 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **133** als Diastereomerenmischung in 3 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *J. M. Cook*^[161] mit 594 mg (6.84 mmol, 20 Äq.) Braunstein versetzt und für 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde über eine P4-Glasfritte mit Kieselgel abgesaugt und mit 100 mL Essigsäureethylester nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und es konnten 89.7 mg (0.274 mmol, 80%) des Ketons **277** in Form eines braunen Öls isoliert werden.

Analytik von Keton **277**: Siehe Abschnitt 3.2.3.4.1.

3.2.3.6 Synthese des Propargylamins durch stereoselektive Reduktion

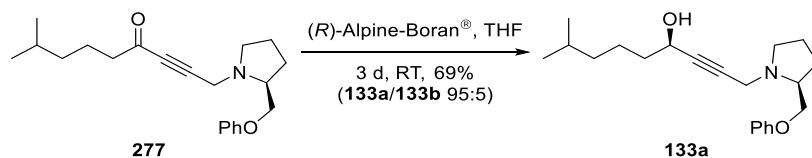
3.2.3.6.1 Stereoselektive Reduktion unter Verwendung von Chiralid® und Lithiumaluminiumhydrid



Eine Lösung von 84.7 mg (0.299 mmol, 3.5 Äq.) Chiralid® in 0.86 mL trockenem Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *J. A. Marshall* und *A. W. Garofalo*^[164] mit 0.10 mL (0.10 mmol, 1.2 Äq.) einer Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1.0 M in THF) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Anschließend wurden 27.7 mg (84.6 μmol , 1.0 Äq.) des Ketons **277**, gelöst in 3 mL trockenem THF, zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 5.5 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL Et_2O verdünnt und mit 10 mL gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung gequenchet. Es wurde unter Rühren auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 30 Minuten weitergerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 4:1 bis 1:1) konnte eine Ausbeute von 20.3 mg (61.6 μmol , 73%) des Alkohols **133** im Diastereomeren-gemisch berechnet werden.⁵ Über eine nachfolgende analytische HPLC-Trennung (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 2 mL/min, 95 bar) wurde ein Diastereomerenverhältnis der Propargylalkohole **133a** und **133b** im Verhältnis von 80:20 bestimmt.⁶

Analytik von (*R*)-Alkohol **133a** sowie (*S*)-Alkohol **133b**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.

3.2.3.6.2 Stereoselektive Midland-Alpine-Boran®-Reduktion



Ohne weitere Verdünnung wurden 90.1 mg (0.275 mmol, 1.0 Äq.) des Ketons **277** in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. M. Midland* und *R. S. Graham*^[166] mit 1.10 mL

⁵ Das Diastereomeregemisch **133** konnte über Säulenchromatographie nicht vollständig vom Reagenz Chiralid® abgetrennt werden. Die Ausbeute der Alkohole **133a** und **133b** erfolgte durch Berechnung über das $^1\text{H-NMR}$ -Integralverhältnis.

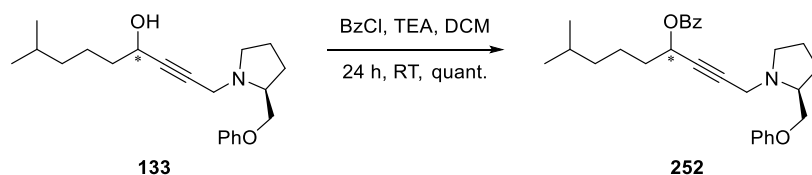
⁶ Das Diastereomerenverhältnis wurde über das HPLC-Integralverhältnis berechnet.

(0.550 mmol, 2.0 Äq.) einer (*R*)-Alpine-Boran[®]-Lösung (0.5 M in THF) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden bei 0 °C langsam 0.35 mL einer 2 M Natriumhydroxid-Lösung zugetropft und es wurde für 5 Minuten gerührt. Dann wurden 0.23 mL einer 35%igen Wasserstoffperoxid-Lösung zugetropft. Nach 5 Minuten Rühren wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch für weitere 5 Minuten gerührt. Daraufhin wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch für 3 Stunden auf 40 °C erhitzt. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 10 mL Diethylether verdünnt. Nachfolgend wurden weitere 4 mL einer 2 M Natriumhydroxid-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 1:1) und präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 60 mL/min, 105 bar) 56.9 mg (0.173 mmol, 63%) des (*R*)-Alkohols **133a** sowie 5.5 mg (17 µmol, 6%) einer Diastereomerenmischung der Alkohole **133a** und **133b** (38:62)⁷ erhalten werden. Es ergibt sich eine rechnerische Gesamtausbeute von 59.0 mg (0.179 mmol, 65%) für den (*R*)-Alkohol **133a** und 3.4 mg (10 µmol, 4%) für den (*S*)-Alkohol **133b** sowie ein Diastereomerenverhältnis von 95:5.

Analytik von (*R*)-Alkohol **133a** sowie (*S*)-Alkohol **133b**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.

3.2.3.7 Präparative Trennung der Diastereomere

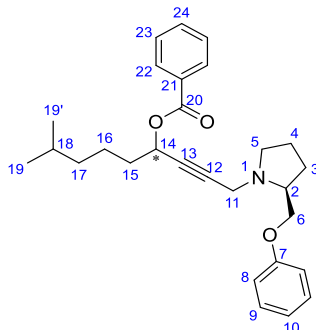
3.2.3.7.1 (*R/S*)-(8-Methyl-1-((*S*)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-benzoat



Zu einer Lösung von 68.3 mg (0.207 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **133** in 3 mL trockenem DCM wurden 0.10 mL (73 mg, 0.72 mmol, 3.5 Äq.) trockenes Triethylamin sowie 0.06 mL (0.07 g, 0.5 mmol, 2.4 Äq.) Benzoylchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat

⁷ Das Diastereomerenverhältnis der Mischfraktion wurde über das HPLC-Integralverhältnis berechnet.

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 5:1) konnten 90.5 mg (0.209 mmol, quant.) des Esters **252** als gelbliches Öl erhalten werden. Das Diastereomeren-gemisch (57:43)⁸ konnte mittels HPLC nicht getrennt werden.⁹



MW: 433.5920 g/mol (C₂₈H₃₅NO₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

8.10 – 8.02 (m, 2H, *H*-22), 7.61 – 7.52 (m, 1H, *H*-24), 7.49 – 7.40 (m, 2H, *H*-23), 7.29 – 7.21 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.85 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.68 – 5.59 (m, 1H, *H*-14), 4.03 – 3.94 (m, 1H, *H*-6a), 3.93 – 3.84 (m, 1H, *H*-6b), 3.73 – 3.66 (m, 2H, *H*-11), 3.24 – 3.11 (m, 1H, *H*-2), 3.14 – 3.02 (m, 1H, *H*-5a), 2.77 – 2.66 (m, 1H, *H*-5b), 2.09 – 1.93 (m, 1H, *H*-3a), 1.93 – 1.79 (m, 4H, *H*-4, *H*-15), 1.79 – 1.66 (m, 1H, *H*-3b), 1.60 – 1.48 (m, 3H, *H*-16, *H*-18), 1.31 – 1.18 (m, 2H, *H*-17), 0.88 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

165.7 (*C*-20), 159.0 (*C*-7), 133.2 (*C*-24), 130.3 (*C*-21), 129.9 (*C*-22), 129.5 (*C*-9), 128.5 (*C*-23), 120.8 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 82.7 (*C*-13), 81.25 [81.2] (*C*-12), 70.8 (*C*-6), 65.0 [65.0] (*C*-14), 60.2 [60.1] (*C*-2), 53.6 [53.5] (*C*-5), 42.4 [42.3] (*C*-11), 38.5 (*C*-17), 35.4 (*C*-15), 28.7 [28.7] (*C*-3), 28.0 (*C*-18), 23.3 (*C*-4), 23.1 (*C*-16), 22.7 [22.7] (*C*-19, *C*-19').

R_f-Wert:

0.27 (PE/EE 5:1, UV, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3064 (w), 3035 (w), 2954 (s), 2927 (s), 2869 (m), 1722 (s), 1601 (m), 1497 (m), 1453 (m), 1315 (m), 1265 (vs), 1248 (s), 1174 (m), 1106 (s), 1069 (m), 1027 (m), 754 (m), 713 (s), 691 (m), 622 (w), 608 (w), 592 (w).

⁸ Das Diastereomerenverhältnis wurde mittels der Signalverhältnisse des ¹³C-Spektrums bestimmt, welches für die Integrierbarkeit im Inverse Gated Modus aufgenommen wurde.

⁹ Die Analytik wurde mit dem erhaltenen Diastereomeren-gemisch durchgeführt.

Drehwert:

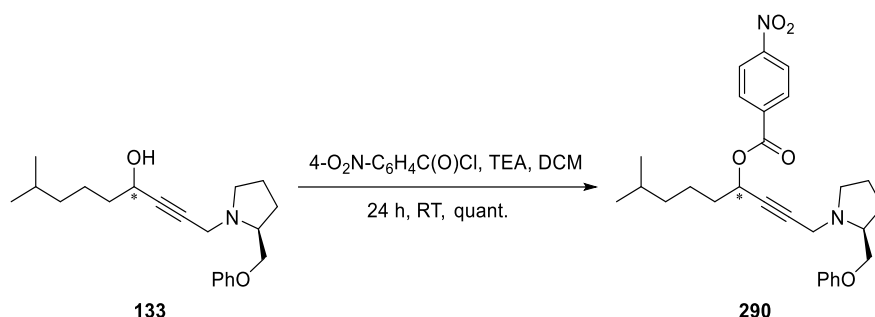
$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -55.3^{\circ} \text{ (DCM, } c = 1.00 \text{ g/100 mL)}.$$

HRMS [ESI]:

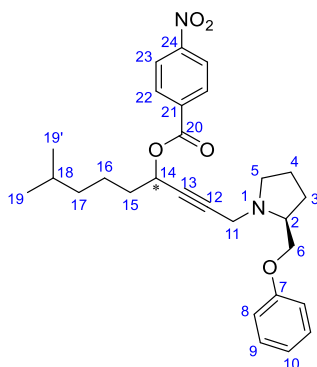
Berechnet: 434.2690

Gefunden: 434.2689 (C₂₈H₃₆NO₃⁺) [M+H]⁺.

3.2.3.7.2 (*R/S*)-(8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-4-nitrobenzoat



Analog zur vorherigen Vorschrift wurden 58.8 mg (0.178 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **133** mit 0.10 mL (73 mg, 0.72 mmol, 4.1 Äq.) trockenem Triethylamin sowie 63.2 mg (0.314 mmol, 1.9 Äq.) *p*-Nitrobenzoylchlorid in 3 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 5:1) getrennt. Es konnten 95.2 mg (0.178 mmol, quant.) des Esters **290** als gelbliches Öl erhalten werden. Das Diastereomerenmisch (55:45)¹⁰ konnte mittels HPLC nicht getrennt werden.¹¹



MW: 478.5890 g/mol (C₂₈H₃₄N₂O₅).

¹⁰ Das Diastereomerenverhältnis wurde mittels der Signalverhältnisse des ¹³C-Spektrums bestimmt, welches für die Integrierbarkeit im Inverse Gated Modus aufgenommen wurde.

¹¹ Die Analytik wurde mit dem erhaltenen Diastereomerenmisch durchgeführt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

8.32 – 8.27 (m, 2H, *H*-23), 8.25 – 8.21 (m, 2H, *H*-22), 7.31 – 7.22 (m, 2H, *H*-9), 6.97 – 6.92 (m, 1H, *H*-10), 6.91 – 6.87 (m, 2H, *H*-8), 5.70 – 5.63 (m, 1H, *H*-14), 4.01 – 3.95 (m, 1H, *H*-6a), 3.92 – 3.86 (m, 1H, *H*-6b), 3.73 – 3.69 (m, 2H, *H*-11), 3.17 – 3.04 (m, 2H, *H*-2, *H*-5a), 2.74 – 2.64 (m, 1H, *H*-5b), 2.07 – 1.96 (m, 1H, *H*-3a), 1.96 – 1.86 (m, 2H, *H*-15), 1.86 – 1.69 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.63 – 1.49 (m, 3H, *H*-16, *H*-18), 1.31 – 1.22 (m, 2H, *H*-17), 0.91 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

163.9 (*C*-20), 159.0 (*C*-7), 150.7 (*C*-24), 135.6 (*C*-21), 131.0 (*C*-22), 129.5 (*C*-9), 123.7 (*C*-23), 120.8 (*C*-10), 114.5 (*C*-8), 82.3 [82.2] (*C*-12), 81.8 (*C*-13), 71.0 (*C*-6), 66.2 [66.2] (*C*-14), 60.3 [60.2] (*C*-2), 53.8 [53.7] (*C*-5), 42.5 [42.5] (*C*-11), 38.4 (*C*-17), 35.3 (*C*-15), 28.7 [28.8] (*C*-3), 27.9 (*C*-18), 23.3 [23.3] (*C*-4), 23.1 (*C*-16), 22.6 (*C*-19), 22.6 (*C*-19').

R_F-Wert:

0.25 (PE/EE 5:1, UV, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (m), 2870 (m), 1728 (s), 1601 (s), 1587 (w), 1529 (s), 1498 (m), 1468 (w), 1345 (s), 1320 (m), 1266 (vs), 1244 (s), 1172 (w), 1100 (s), 1039 (w), 1014 (w), 874 (w), 754 (m), 721 (s), 692 (m), 629 (w), 614 (w), 603 (w), 592 (w).

Drehwert:

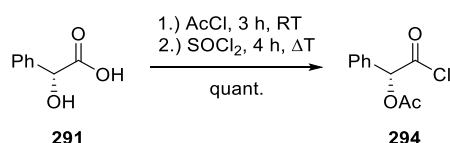
$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -55.2^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 479.2541

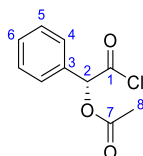
Gefunden: 479.2536 (C₂₈H₃₅N₂O₅⁺) [M+H]⁺.

3.2.3.7.3 (*R*)-*O*-Acetyl-Mandelsäurechlorid



Nach einer Vorschrift von *S. Kaskel et al.*^[152] wurden 1.02 g (6.71 mmol, 1.0 Äq.) (*R*)-Mandelsäure **291** mit 7.00 mL (7.70 g, 98.1 mmol, 15 Äq.) Acetylchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetylchlorid wurde abdestilliert und das Acetyl-geschützte Rohprodukt mit 5.00 mL (8.19 g, 68.8 mmol, 10 Äq.)

Thionylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Thionylchlorid wurde abdestilliert und es konnten 1.45 g (6.71 mmol, quant.) des Säurechlorids **294** als gelbe Flüssigkeit isoliert werden.



MW: 212.6290 g/mol (C₁₀H₉ClO₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.51 – 7.48 (m, 2H, *H*-4), 7.48 – 7.44 (m, 3H, *H*-5, *H*-6), 6.09 (s, 1H, *H*-2), 2.22 (s, 3H, *H*-8).

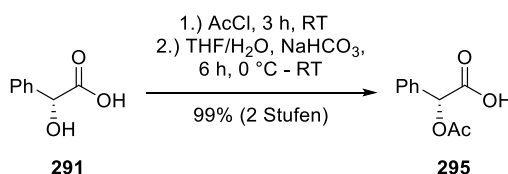
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

170.9 (C-1), 170.0 (C-7), 131.0 (C-3), 130.4 (C-6), 129.3 (C-5), 128.5 (C-4), 81.0 (C-2), 20.6 (C-8).

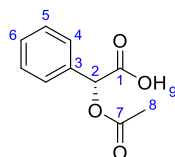
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -124.4^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

3.2.3.7.4 (*R*)-*O*-Acetyl-Mandelsäure



In Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Kaskel et al.*^[152] wurden 0.817 g (5.37 mmol, 1.0 Äq.) (*R*)-Mandelsäure **291** mit 5.60 mL (6.12 g, 78.5 mmol, 15 Äq.) Acetylchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetylchlorid wurde abdestilliert und das Acetyl-geschützte Rohprodukt, gelöst in 10 mL THF, bei 0 °C, zu 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 Stunden gerührt. Daraufhin wurde mit halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung neutralisiert und dreimal mit je 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 1.03 g (5.32 mmol, 99%) der Carbonsäure **295** als farbloses Öl erhalten werden.



MW: 194.1860 g/mol (C₁₀H₁₀O₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

11.28 (s, 1H, *H*-9), 7.52 – 7.44 (m, 2H, *H*-4), 7.44 – 7.36 (m, 3H, *H*-5, *H*-6), 5.94 (s, 1H, *H*-2), 2.20 (s, 3H, *H*-8).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

174.7 (*C*-1), 170.6 (*C*-7), 133.2 (*C*-3), 129.6 (*C*-6), 129.0 (*C*-5), 127.8 (*C*-4), 74.2 (*C*-2), 20.7 (*C*-8).

R_f-Wert:

0.41 (PE/EE 1:1 + 1% AcOH, UV, Seebach-Tauchreagenz, Bromkresolgrün-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3505 (m), 3038 (m), 2603 (m), 1832 (m), 1741 (s), 1498 (w), 1456 (w), 1373 (m), 1228 (s), 1182 (m), 1101 (m), 1081 (m), 1047 (s), 1003 (m), 954 (m), 912 (w), 820 (w), 726 (m), 697 (s), 646 (w), 634 (w), 615 (w), 608 (w), 592 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -153.5^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -154.6^{\circ}$ (CHCl₃, *c* = 1.00 g/100 mL).

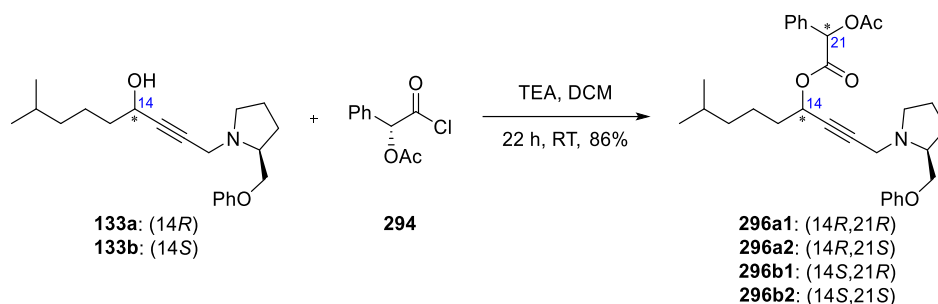
Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -154^{\circ}$ (CHCl₃, *c* = 1.01 g/100 mL).^[153]

HRMS [ESI]:

Berechnet: 193.0506

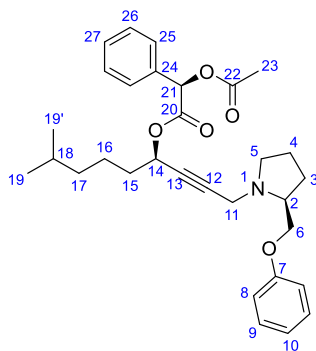
Gefunden: 193.0506 (C₁₀H₁₀O₄⁻) [M-H]⁻.

3.2.3.7.5 Mandelsäureester über Veresterung mit Säurechlorid



Zu einer Lösung von 20.4 g (62.0 mmol, 1.0 Äq.) des Propargylalkohols **133** in 400 mL trockenem DCM wurden 26.0 mL (19.0 g, 188 mmol, 3.0 Äq.) trockenes Triethylamin gegeben. Daraufhin wurden 17.1 g (80.5 mmol, 1.3 Äq.) Säurechlorid **294**, gelöst in 100 mL DCM, dem Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von 2.5 Stunden bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde unter anfänglicher Kühlung für 13 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 350 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 250 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1 bis 2:1) und anschließender präparativer HPLC-Trennung sowie der Nachtrennung der zunächst erhaltenen Mischfraktion (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 150 mL/min, 34 bar) konnten 6.29 g (12.4 mmol, 20%) **296a1** und 7.42 g (14.7 mmol, 24%) **296b2** isoliert werden. Zusätzlich wurden 7.43 g (14.7 mmol, 24%) einer Mischfraktion der beiden Diastereomere **296a1** und **296b2** erhalten. Des Weiteren resultierten 6.09 g (12.0 mmol, 19%) der Mischung der Diastereomere **296a2** und **296b1**, welche mittels präparativer HPLC für die eindeutige Charakterisierung lediglich in einer analytischen Menge mittels präparativer HPLC ((*S,S*)-Whelk-O1, *i*-PrOH/Hex 2:98, 20 mL/min, 32 bar) getrennt wurden.

Analytik von Mandelsäureester **296a1**:



MW: 505.6550 g/mol (C₃₁H₃₉NO₅).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.50 – 7.46 (m, 2H, H-26), 7.40 – 7.33 (m, 3H, H-25, H-27), 7.30 – 7.23 (m, 2H, H-9), 6.93 (tt, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H-10), 6.90 – 6.86 (m, 2H, H-8), 5.91 (s, 1H, H-21), 5.41 (tt, ³J = 6.6 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1H, H-14), 3.86 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 5.7 Hz, 1H, H-6a), 3.81 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, H-6b), 3.56 (dd, ²J = 2.6 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 2H, H-11), 3.02 – 2.93 (m, 1H, H-2), 2.88 (ddd, ²J = 9.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1H, H-5a), 2.50 (ddd, ²J = 9.0, ³J = 6.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, H-5b), 2.20 (s, 3H, H-23), 1.95 – 1.83 (m, 1H, H-3a), 1.82 – 1.61 (m, 5H, H-3b, H-4, H-15), 1.59 – 1.47 (m, 1H, H-18), 1.47 – 1.37 (m, 2H, H-16), 1.23 – 1.14 (m, 2H, H-17), 0.87 (d, ³J = 6.7 Hz, 6H, H-19, H-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

170.4 (C-22), 168.0 (C-20), 159.1 (C-7), 133.5 (C-24), 129.5 (C-9), 129.3 (C-27), 128.8 (C-25), 127.8 (C-26), 120.8 (C-10), 114.6 (C-8), 81.7 (C-12), 81.4 (C-13), 74.6 (C-21), 70.9 (C-6), 65.9 (C-14), 59.7 (C-2), 53.3 (C-5), 42.0 (C-11), 38.4 (C-17), 35.0 (C-15), 28.7 (C-3), 27.9 (C-18), 23.3 (C-4), 22.9 (C-16), 22.6 (C-19), 22.6 (C-19'), 20.8 (C-23).

R_f-Wert:

0.18 (PE/EE 4:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3035 (w), 2954 (m), 2869 (m), 1751 (s), 1601 (m), 1587 (w), 1497 (m), 1457 (m), 1371 (m), 1327 (w), 1233 (vs), 1206 (s), 1174 (s), 1082 (m), 1052 (m), 967 (w), 913 (w), 753 (s), 693 (m), 657 (w), 628 (w), 618 (w), 602 (w), 584 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -52.5^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

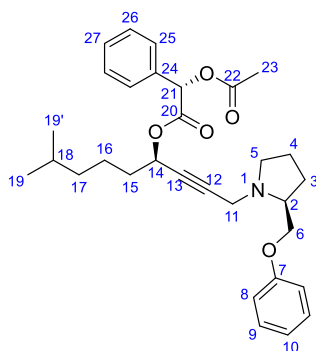
HRMS [ESI]:

Berechnet: 506.2901

Gefunden: 506.2898 (C₃₁H₄₀NO₅⁺) [M+H]⁺.

HPLC:

*t*₀ = 1.28 min, *k* = 5.25 (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 109 bar).

Analytik von Mandelsäureester **296a2**:

MW: 505.6550 g/mol (C₃₁H₃₉NO₅).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.49 – 7.45 (m, 2H, *H*-26), 7.41 – 7.33 (m, 3H, *H*-25, *H*-27), 7.30 – 7.23 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.88 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.95 (s, 1H, *H*-21), 5.39 (tt, ³*J* = 6.6 Hz, ⁵*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-14), 3.94 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-6a), 3.87 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1H, *H*-6b), 3.66 (dd, ⁵*J* = 1.8 Hz, ²*J* = 1.6 Hz, 2H, *H*-11), 3.15 – 3.07 (m, 1H, *H*-2), 3.01 (ddd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1H, *H*-5a), 2.64 (ddd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-5b), 2.19 (s, 3H, *H*-23), 2.04 – 1.92 (m, 1H, *H*-3a), 1.89 – 1.67 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.67 – 1.54 (m, 2H, *H*-15), 1.45 – 1.34 (m, 1H, *H*-18), 1.24 – 1.10 (m, 2H, *H*-16), 1.08 – 1.00 (m, 2H, *H*-17), 0.78 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19), 0.78 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

170.2 (*C*-22), 168.0 (*C*-20), 159.1 (*C*-7), 133.9 (*C*-24), 129.5 (*C*-9), 129.4 (*C*-27), 128.9 (*C*-25), 127.8 (*C*-26), 120.8 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 81.9 (*C*-12), 81.7 (*C*-13), 74.6 (*C*-21), 70.9 (*C*-6), 65.7 (*C*-14), 60.0 (*C*-2), 53.6 (*C*-5), 42.3 (*C*-11), 38.3 (*C*-17), 35.1 (*C*-15), 28.7 (*C*-3), 27.9 (*C*-18), 23.3 (*C*-4), 22.6 (*C*-16), 22.6 (*C*-19, *C*-19'), 20.8 (*C*-23).

R_F-Wert:

0.18 (PE/EE 4:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

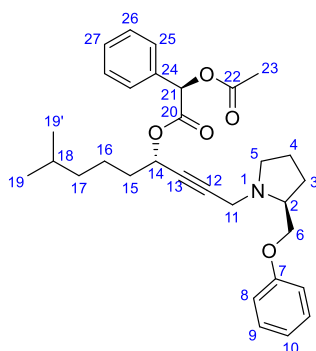
3064 (w), 3037 (w), 2953 (m), 2870 (m), 1747 (s), 1600 (m), 1497 (m), 1456 (w), 1371 (m), 1336 (m), 1291 (w), 1228 (vs), 1173 (s), 1111 (w), 1081 (w), 1041 (s), 964 (w), 915 (w), 851 (w), 753 (s), 693 (s), 654 (w), 626 (w), 611 (w), 586 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.0^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 506.2901

Gefunden: 506.2910 (C₃₁H₄₀NO₅⁺) [M+H]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.28$ min, $k = 7.10$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 109 bar). $t_0 = 1.68$ min, $k = 5.33$ ((S,S)-Whelk-O1, *i*-PrOH/Hex 2:98, 2 mL/min, 29 bar).Analytik von Mandelsäureester **296b1**:**MW:** 505.6550 g/mol (C₃₁H₃₉NO₅).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.50 – 7.44 (m, 2H, *H*-26), 7.41 – 7.33 (m, 3H, *H*-25, *H*-27), 7.31 – 7.23 (m, 2H, *H*-9),
 6.96 – 6.88 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.94 (s, 1H, *H*-21), 5.39 (tt, ³*J* = 6.6 Hz, ⁵*J* = 1.8 Hz,
 1H, *H*-14), 3.94 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-6a), 3.87 (dd, ²*J* = 9.4 Hz,
³*J* = 5.5 Hz, 1H, *H*-6b), 3.67 (dd, ⁵*J* = 1.8 Hz, ²*J* = 1.6 Hz, 2H, *H*-11), 3.14 – 2.99 (m,
 2H, *H*-2, *H*-5a), 2.67 (ddd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, *H*-5b), 2.19 (s, 3H,
H-23), 2.03 – 1.91 (m, 1H, *H*-3a), 1.90 – 1.66 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.65 – 1.56 (m, 2H,
H-15), 1.45 – 1.33 (m, 1H, *H*-18), 1.28 – 1.09 (m, 2H, *H*-16), 1.09 – 0.98 (m, 2H, *H*-17),
 0.78 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19), 0.78 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

170.2 (C-22), 168.0 (C-20), 159.1 (C-7), 133.9 (C-24), 129.5 (C-9), 129.4 (C-27), 128.9
 (C-25), 127.8 (C-26), 120.8 (C-10), 114.6 (C-8), 81.9 (C-12), 81.7 (C-13), 74.6 (C-21),
 70.8 (C-6), 65.7 (C-14), 60.0 (C-2), 53.5 (C-5), 42.3 (C-11), 38.2 (C-17), 35.0 (C-15),
 28.6 (C-3), 27.9 (C-18), 23.3 (C-4), 22.6 (C-16), 22.6 (C-19), 22.5 (C-19'), 20.8 (C-23).

R_F-Wert:

0.18 (PE/EE 4:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3064 (w), 3038 (w), 2953 (m), 2870 (m), 1747 (s), 1600 (m), 1497 (m), 1456 (w),
1371 (m), 1336 (m), 1291 (w), 1228 (vs), 1172 (s), 1110 (w), 1081 (w), 1041 (s),
964 (w), 925 (w), 753 (s), 693 (s), 654 (w), 626 (w), 612 (w), 598 (w), 586 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -123.1^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 506.2901

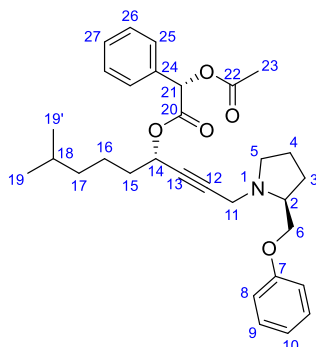
Gefunden: 506.2908 (C₃₁H₄₀NO₅⁺) [M+H]⁺.

HPLC:

$t_0 = 1.28$ min, $k = 7.10$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 109 bar).

$t_0 = 1.68$ min, $k = 6.67$ ((S,S)-Whelk-O1, *i*-PrOH/Hex 2:98, 2 mL/min, 29 bar).

Analytik von Mandelsäureester **296b2**:



MW: 505.6550 g/mol (C₃₁H₃₉NO₅).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.50 – 7.45 (m, 2H, **H-26**), 7.40 – 7.32 (m, 3H, **H-25**, **H-27**), 7.30 – 7.24 (m, 2H, **H-9**),
6.93 (tt, ³*J* = 7.3 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1H, **H-10**), 6.91 – 6.86 (m, 2H, **H-8**), 5.91 (s, 1H, **H-21**),
5.42 (tt, ³*J* = 6.6 Hz, ⁵*J* = 1.7 Hz, 1H, **H-14**), 3.86 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 1H,
H-6a), 3.80 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1H, **H-6b**), 3.56 (d, ⁵*J* = 1.7, 2H, **H-11**), 2.99
– 2.86 (m, 2H, **H-2**, **H-5a**), 2.56 – 2.44 (m, 1H, **H-5b**), 2.20 (s, 3H, **H-23**), 1.95 – 1.83
(m, 1H, **H-3a**), 1.82 – 1.61 (m, 5H, **H-3b**, **H-4**, **H-15**), 1.59 – 1.47 (m, 1H, **H-18**), 1.47 –
1.37 (m, 2H, **H-16**), 1.23 – 1.13 (m, 2H, **H-17**), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, **H-19**, **H-19'**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

170.4 (C-22), 168.0 (C-20), 159.1 (C-7), 133.6 (C-24), 129.5 (C-9), 129.3 (C-27), 128.8 (C-25), 127.8 (C-26), 120.8 (C-10), 114.6 (C-8), 81.7 (C-12), 81.4 (C-13), 74.6 (C-21), 70.9 (C-6), 65.9 (C-14), 59.7 (C-2), 53.3 (C-5), 42.1 (C-11), 38.4 (C-17), 35.0 (C-15), 28.7 (C-3), 27.9 (C-18), 23.3 (C-4), 22.9 (C-16), 22.6 (C-19), 22.6 (C-19'), 20.8 (C-23).

R_F-Wert:

0.18 (PE/EE 4:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2953 (m), 2924 (m), 2870 (m), 1751 (s), 1601 (m), 1587 (w), 1497 (m), 1457 (w), 1372 (m), 1327 (w), 1232 (vs), 1206 (s), 1174 (s), 1082 (m), 1044 (m), 966 (w), 914 (w), 753 (w), 693 (s), 647 (w), 631 (w), 621 (w), 591 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -41.3^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

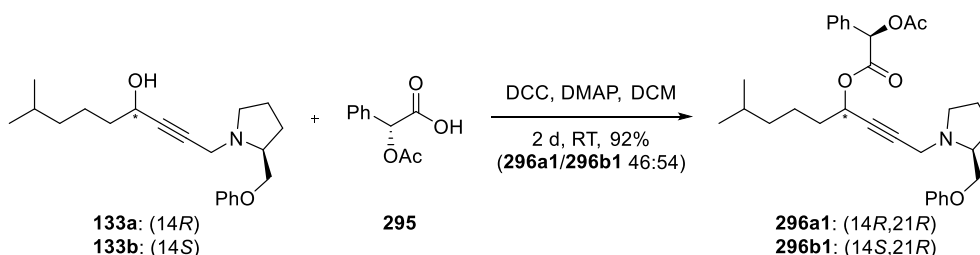
Berechnet: 506.2901

Gefunden: 506.2894 ($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_5^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC:

$t_0 = 1.28$ min, $k = 6.88$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 109 bar).

3.2.3.7.6 Mandelsäureester über Steglich-Veresterung

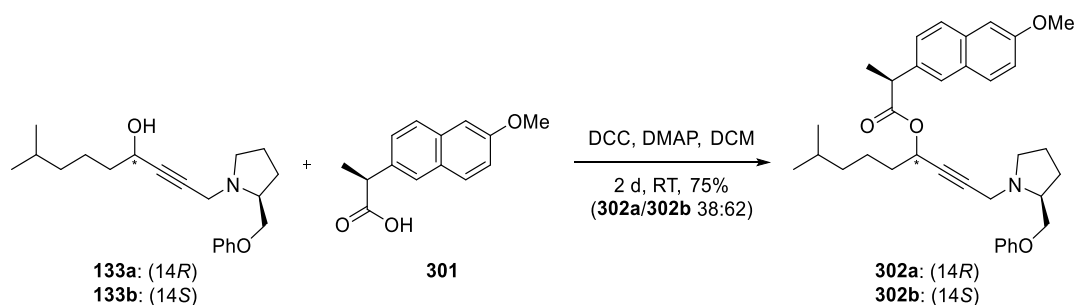


Eine Lösung von 34.4 mg (0.104 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **133** als Diastereomerengemisch in 6 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *U. Koert et al.*^[155] mit 46.0 mg (0.223 mmol, 4.1 Äq.) DCC, 12.8 mg (0.104 mmol, 1.0 Äq.) DMAP sowie 42.3 mg (0.218 mmol, 2.1 Äq.) (*R*)-*O*-Acetyl-Mandelsäure (**295**) (99%ee) versetzt und für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

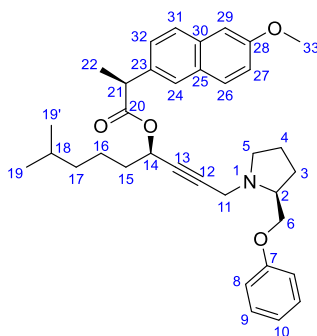
Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 4:1) und präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 60 mL/min, 63 bar) konnten 22.1 mg (43.7 μ mol, 42%) des Esters **296a1** und 26.5 mg (52.3 μ mol, 50%) des Esters **296b1** erhalten werden.

Analytik von Ester **296a1** sowie **296b1**: Siehe Abschnitt 3.2.3.7.5.

**3.2.3.7.7 (4R)-(8-Methyl-1-((S)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-
(2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-in)-propanoat und (4S)-(8-Methyl-1-
((S)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-(2S)-2-(6-
methoxynaphthalen-2-yl)-propanoat**



Zu einer Lösung von 68.3 mg (0.207 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **133** in 3 mL trockenem DCM wurden 183 mg (0.886 mmol, 4.3 Äq.) DCC, 104 mg (0.855 mmol, 4.1 Äq.) DMAP sowie 199 mg (0.863 mmol, 4.2 Äq.) der Carbonsäure **301** gegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 15 mL 2 M Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die resultierende wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 5:1) und präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 60 mL/min, 71 bar) konnten 13.6 mg (25.1 μ mol, 12%) des Esters **302a** und 33.2 mg (61.3 μ mol, 30%) des Esters **302b** sowie 36.8 mg (67.9 μ mol, 33%) als Diastereomergemisch beider Ester **302a** und **302b** im Verhältnis von 1:1 jeweils als farbloses Öl erhalten werden.

Analytik von Ester **302a**:

MW: 541.7320 g/mol (C₃₅H₄₃NO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.74 – 7.67 (m, 3H, *H*-24, *H*-26, *H*-31), 7.42 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-32), 7.33 – 7.25 (m, 2H, *H*-9), 7.15 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, *H*-27), 7.12 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1H, *H*-29), 6.99 – 6.94 (m, 1H, *H*-10), 6.92 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 2H, *H*-8), 5.44 – 5.36 (m, 1H, *H*-14), 3.93 (s, 3H, *H*-33), 4.10 – 3.85 (m, 3H, *H*-6, *H*-21), 3.79 – 3.65 (m, 2H, *H*-11), 3.24 – 3.12 (m, 1H, *H*-2), 3.11 – 3.02 (m, 1H, *H*-5a), 2.73 – 2.64 (m, 1H, *H*-5b), 2.06 – 1.94 (m, 1H, *H*-3a), 1.93 – 1.69 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.68 – 1.61 (m, 2H, *H*-15), 1.60 (d, ³*J* = 7.2 Hz, 3H, *H*-22), 1.39 – 1.30 (m, 1H, *H*-18), 1.30 – 1.17 (m, 2H, *H*-16), 1.08 – 1.00 (m, 2H, *H*-17), 0.74 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19), 0.74 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

173.7 (C-20), 159.0 (C-7), 157.8 (C-28), 135.6 (C-23), 133.8 (C-30), 129.5 (C-9), 129.4 (C-26), 129.0 (C-25), 127.2 (C-31), 126.3 (C-32), 126.1 (C-24), 120.9 (C-10), 119.1 (C-27), 114.6 (C-8), 105.7 (C-29), 70.6 (C-6), 64.5 (C-14), 60.3 (C-2), 55.4 (C-33), 53.5 (C-5), 45.6 (C-21), 42.3 (C-11), 38.3 (C-17), 35.1 (C-15), 28.6 (C-3), 27.8 (C-18), 23.2 (C-4), 22.8 (C-16), 22.5 (C-19, C-19'), 18.4 (C-22).¹²

R_F-Wert:

0.14 (PE/EE 5:1, UV, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (s), 2869 (m), 1736 (s), 1633 (w), 1604 (s), 1497 (s), 1464 (m), 1392 (w), 1326 (w), 1266 (m), 1242 (vs), 1174 (vs), 1150 (s), 1088 (m), 1035 (s), 923 (w), 853 (m), 814 (w), 754 (s), 692 (m), 667 (w), 632 (w), 606 (w), 587 (w).

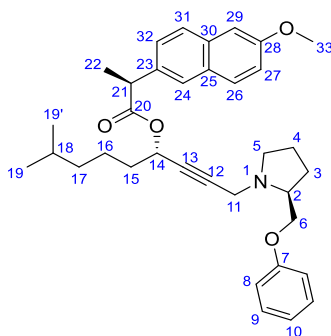
¹² Die Signale von C-12 und C-13 konnten aufgrund ihrer geringen Intensität nicht identifiziert werden.

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -39.4^{\circ} \text{ (DCM, } c = 1.00 \text{ g/100 mL).}$$

HRMS [ESI]:

Berechnet: 542.3265

Gefunden: 542.3260 (C₃₅H₄₄NO₄⁺) [M+H]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.18 \text{ min, } k = 4.44 \text{ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 94 bar).}$ **Analytik von Ester 302b:****MW:** 541.7320 g/mol (C₃₅H₄₃NO₄).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.71 – 7.66 (m, 3H, *H*-24, *H*-26, *H*-31), 7.43 (dd, ³*J* = 8.6 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, *H*-32), 7.30 – 7.23 (m, 2H, *H*-9), 7.12 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, *H*-27), 7.07 (d, ⁴*J* = 2.5 Hz, 1H, *H*-29), 6.93 (tt, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, *H*-10), 6.89 – 6.84 (m, 2H, *H*-8), 5.43 – 5.35 (m, 1H, *H*-14), 3.88 (s, 3H, *H*-33), 3.93 – 3.79 (m, 2H, *H*-6a, *H*-21), 3.73 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, *H*-6b), 3.57 (dd, ²*J* = 3.9 Hz, ⁵*J* = 1.8 Hz, 2H, *H*-11), 2.98 – 2.90 (m, 1H, *H*-2), 2.90 – 2.84 (m, 1H, *H*-5a), 2.54 – 2.45 (m, 1H, *H*-5b), 1.86 – 1.76 (m, 1H, *H*-3a), 1.76 – 1.65 (m, 3H, *H*-4a, *H*-15), 1.65 – 1.57 (m, 2H, *H*-3b, *H*-4b), 1.59 (d, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-22), 1.56 – 1.44 (m, 1H, *H*-18), 1.44 – 1.33 (m, 2H, *H*-16), 1.21 – 1.13 (m, 2H, *H*-17), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

173.7 (C-20), 159.0 (C-7), 157.7 (C-28), 135.4 (C-23), 133.8 (C-30), 129.5 (C-9), 129.4 (C-26), 129.0 (C-25), 127.1 (C-31), 126.4 (C-32), 126.1 (C-24), 120.8 (C-10), 119.0 (C-27), 114.6 (C-8), 105.6 (C-29), 82.4 (C-13), 80.8 (C-12), 70.7 (C-6), 64.7 (C-14), 59.8 (C-2), 55.4 (C-33), 53.3 (C-5), 45.5 (C-21), 42.1 (C-11), 38.4 (C-17), 35.1 (C-15), 28.5 (C-3), 27.9 (C-18), 23.2 (C-4), 23.0 (C-16), 22.6 (C-19), 22.6 (C-19'), 18.6 (C-22).

R_f-Wert:

0.14 (PE/EE 5:1, UV, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (s), 2870 (m), 1736 (s), 1634 (w), 1603 (s), 1497 (s), 1464 (m), 1392 (w), 1326 (w), 1264 (s), 1242 (vs), 1174 (vs), 1150 (vs), 1081 (m), 1035 (s), 924 (m), 888 (m), 852 (m), 810 (m), 753 (s), 691 (s), 669 (w), 605 (w), 587 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -76.4^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

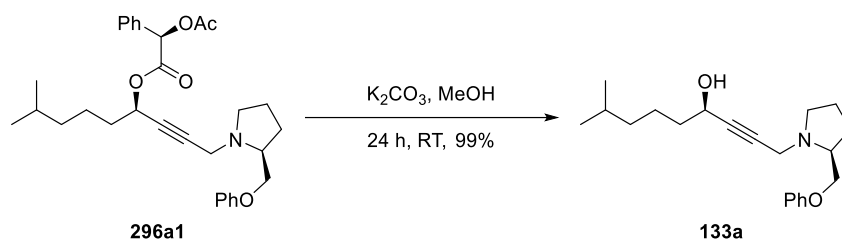
HRMS [ESI]:

Berechnet: 542.3265

Gefunden: 542.3263 (C₃₅H₄₄NO₄⁺) [M+H]⁺.

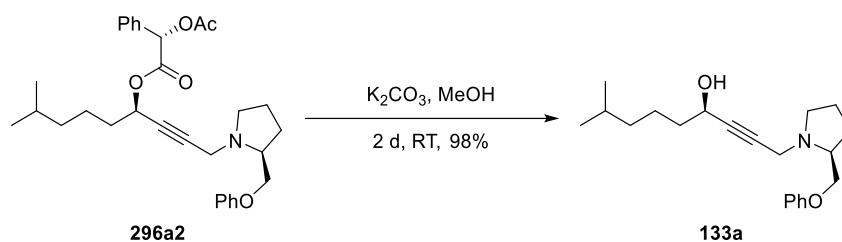
HPLC:

$t_0 = 1.18$ min, $k = 5.05$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 94 bar).

3.2.3.7.8 Spaltung des Mandelsäureesters mittels Zemplén-Bedingungen

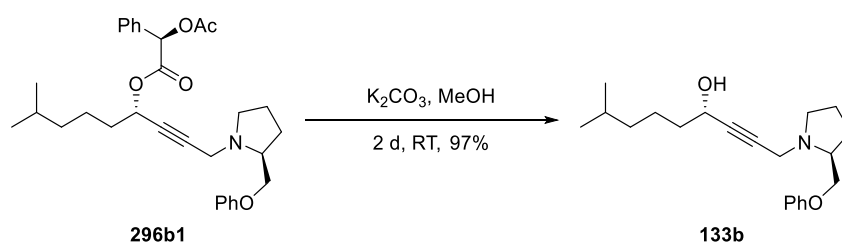
Eine Lösung von 6.29 g (12.4 mmol, 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **296a1** mit unbekannter Konfiguration wurde in 100 mL Methanol in Anlehnung an eine Vorschrift von *J.-M. Galano*^[154] mit 3.15 g (22.8 mmol, 1.8 Äq.) trockenem Kaliumcarbonat versetzt und für 24 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 150 mL DCM verdünnt und mit 150 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 150 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 4.06 g (12.3 mmol, 99%) des (*R*)-Alkohols **133a** erhalten werden, der mittels analytischer HPLC identifiziert werden konnte.

Analytik von (*R*)-Alkohol **133a**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.



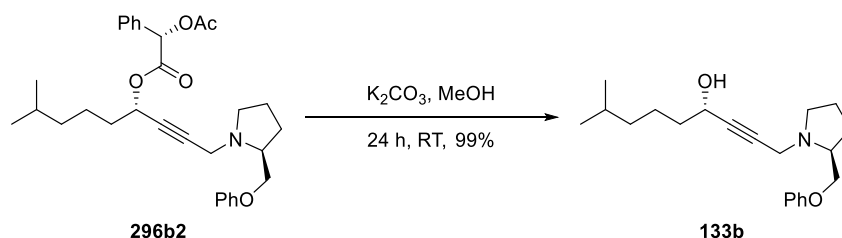
Analog der vorherigen Vorschrift wurden 32.4 mg (0.234 mmol, 6.4 Äq.) trockenes Kaliumcarbonat vorgelegt und mit 18.5 mg (36.6 μmol , 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **296a2** mit unbekannter Konfiguration, gelöst in 5 mL Methanol, umgesetzt. Nach 2 Tagen wurde extrahiert. Es konnten 11.8 mg (35.8 μmol , 98%) des (*R*)-Alkohols **133a** erhalten werden, der mittels analytischer HPLC identifiziert werden konnte.

Analytik von (*R*)-Alkohols **133a**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 45.3 mg (0.328 mmol, 4.8 Äq.) trockenes Kaliumcarbonat vorgelegt und mit 34.3 mg (67.8 μmol , 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **296b1** mit unbekannter Konfiguration, gelöst in 5 mL Methanol, umgesetzt. Nach 2 Tagen wurde extrahiert. Es konnten 21.6 mg (65.6 μmol , 97%) des (*S*)-Alkohols **133b** erhalten werden, der mittels analytischer HPLC identifiziert werden konnte.

Analytik von (*S*)-Alkohols **133b**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.

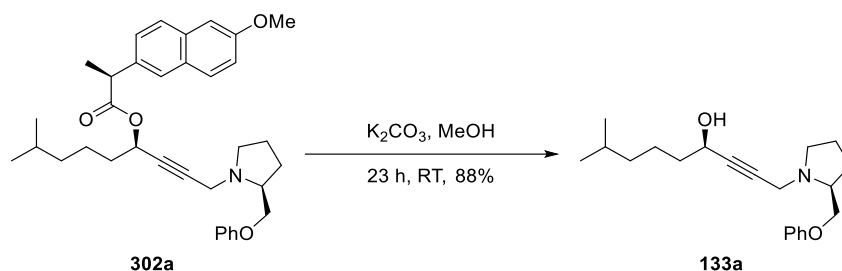


Analog der vorherigen Vorschrift wurden 3.71 g (26.9 mmol, 1.8 Äq.) trockenes Kaliumcarbonat vorgelegt und mit 7.42 g (14.7 mmol, 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **296b2** mit unbekannter Konfiguration, gelöst in 100 mL Methanol, umgesetzt. Nach 24 Stunden wurde

extrahiert. Es konnten 4.74 g (14.4 mmol, 99%) des (*S*)-Alkohols **133b** erhalten werden, der mittels analytischer HPLC identifiziert werden konnte.

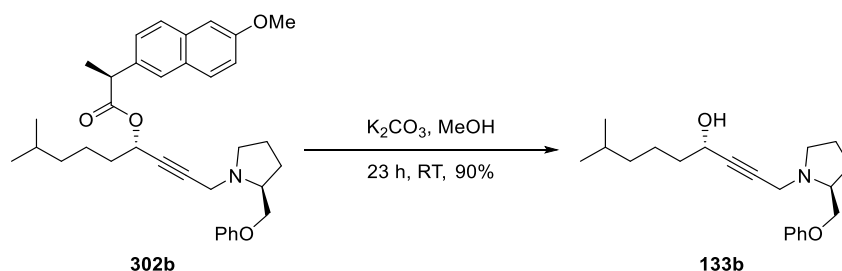
Analytik von (*S*)-Alkohols **133b**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.

3.2.3.7.9 Spaltung des Naphthylesters mittels *Zemplén*-Bedingungen



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 27.0 mg (0.195 mmol, 7.8 Äq.) trockenes Kaliumcarbonat vorgelegt und mit 13.6 mg (25.1 μ mol, 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **302a** mit unbekannter Konfiguration, gelöst in 5 mL Methanol, umgesetzt. Nach 23 Stunden wurde extrahiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 4:1 bis 1:1) getrennt. Es konnten 7.3 mg (22 μ mol, 88%) des (*R*)-Alkohols **133a** erhalten werden, der mittels analytischer HPLC identifiziert werden konnte.

Analytik von (*R*)-Alkohol **133a**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.



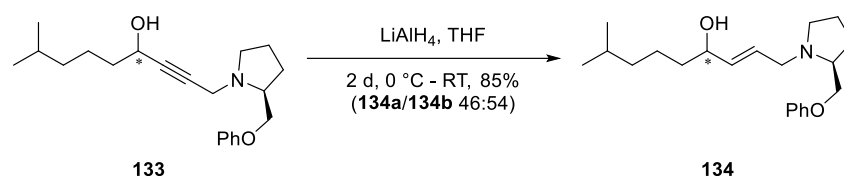
Analog der vorherigen Vorschrift wurden 53.9 mg (0.390 mmol, 6.4 Äq.) trockenes Kaliumcarbonat vorgelegt und mit 33.2 mg (61.2 μ mol, 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **302b** mit unbekannter Konfiguration, gelöst in 5 mL Methanol, umgesetzt. Nach 23 Stunden wurde extrahiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 4:1 bis 1:1) getrennt. Es konnten 18.2 mg (55.3 μ mol, 90%) des (*R*)-Alkohols **133b** erhalten werden, der mittels analytischer HPLC identifiziert werden konnte.

Analytik von (*S*)-Alkohol **133b**: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1.

3.2.3.8 Reduktion der Propargylalkohole zu den Allylaminen

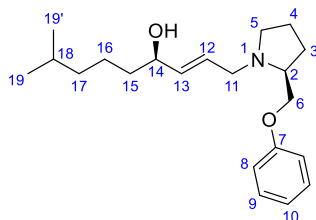
3.2.3.8.1 (*R/S,E*)-8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-ol

Darstellungsvariante 1:



Zu einer Suspension von 0.979 g (25.8 mmol, 3.9 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 150 mL trockenem THF wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. E. Denmark* und *T. K. Jones*^[180] bei 0 °C eine Lösung von 2.17 g (6.57 mmol, 1.0 Äq.) des Propargylalkohols **133** als Diastereomergemisch, gelöst in 50 mL trockenem THF, über einen Zeitraum von 10 Minuten getropft. Es wurde bei 0 °C für weitere 30 Minuten gerührt, die Kühlung entfernt und bei Raumtemperatur für 2 Tage weitergerührt. Bei 0 °C wurden zur Aufarbeitung langsam 1.00 mL entionisiertes Wasser, 1.00 mL 15%ige Natriumhydroxid-Lösung sowie 3.00 mL entionisiertes Wasser zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten gerührt. Die Kühlung wurde entfernt und bei Raumtemperatur für weitere 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur (Celite® 535) abgesaugt. Es wurde mit 400 mL Diethylether nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Mittels präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 3:2 + 0.2% TEA, 60 mL/min, 70 bar) konnten 0.846 g (2.55 mmol, 39%) des (*R*)-Allylalkohols **134a** und 1.00 g (3.02 mmol, 46%) des (*S*)-Allylalkohols **134b** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von (*R*)-Allylalkohol **134a**:



MW: 331.5000 g/mol (C₂₁H₃₃NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.32 – 7.22 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.87 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.82 – 5.73 (m, 1H, *H*-13), 5.69 – 5.61 (m, 1H, *H*-12), 4.11 – 4.04 (m, 1H, *H*-14), 4.00 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.3 Hz,

1H, *H*-6a), 3.85 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, *H*-6b), 3.57 (dd, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, *H*-11a), 3.15 – 3.02 (m, 2H, *H*-11b, *H*-5a), 2.95 – 2.87 (m, 1H, *H*-2), 2.38 – 2.29 (m, 1H, *H*-5b), 2.07 – 1.95 (m, 1H, *H*-3a), 1.85 – 1.71 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.57 – 1.40 (m, 3H, *H*-15, *H*-18), 1.40 – 1.24 (m, 2H, *H*-16), 1.20 – 1.14 (m, 2H, *H*-17), 0.86 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

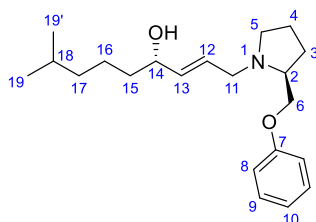
159.0 (*C*-7), 136.4 (*C*-12), 129.5 (*C*-9), 128.3 (*C*-13), 120.8 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 72.7 (*C*-14), 71.1 (*C*-6), 62.4 (*C*-2), 57.0 (*C*-11), 54.6 (*C*-5), 38.9 (*C*-17), 37.5 (*C*-15), 28.7 (*C*-3), 28.0 (*C*-18), 23.4 (*C*-16), 23.1 (*C*-4), 22.7 (*C*-19), 22.7 (*C*-19').

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -58.4^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.02$ g/100 mL).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23].

Analytik von (*S*)-Allylalkohol **134b**:



MW: 331.5000 g/mol ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

7.30 – 7.23 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.87 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.84 – 5.74 (m, 1H, *H*-13), 5.68 (ddt, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, *H*-12), 4.13 – 4.05 (m, 1H, *H*-14), 4.00 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, *H*-6a), 3.84 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, *H*-6b), 3.55 (dd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, *H*-11a), 3.18 – 3.06 (m, 2H, *H*-5a, *H*-11b), 2.99 – 2.88 (m, 1H, *H*-2), 2.41 – 2.31 (m, 1H, *H*-5b), 2.07 – 1.94 (m, 1H, *H*-3a), 1.87 – 1.69 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.57 – 1.41 (m, 3H, *H*-15, *H*-18), 1.41 – 1.21 (m, 2H, *H*-16), 1.20 – 1.09 (m, 2H, *H*-17), 0.85 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

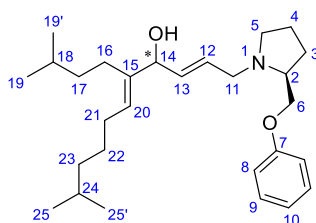
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -58.1^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.02$ g/100 mL).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23].

Als der Ansatz im Diastereomeregemisch analog zur obigen Vorschrift mit 9.41 g (28.6 mmol, 1.0 Äq.) des Propargylalkohols **133** und 4.50 g (0.119 mmol, 4.2 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt wurde, konnten zusätzlich zu den Allylalkoholen **134a** und **134b** durch erneute Nachtrennung der Zwischenfraktion mittels präparativer HPLC (Nucleosil 50-5, Hex/EE 5:1 + 0.2% TEA, 100 mL/min, 123 bar) 0.308 g (0.720 mmol, 3%) des Alkohols **306a** und 0.511 g (1.20 mmol, 4%) des Alkohols **306b** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.¹³

Analytik von (*R/S,2E,5E*)-5-Isopentyl-10-methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-undeca-2,5-dien-4-ol **306a**:



MW: 427.6730 g/mol (C₂₈H₄₅NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.32 – 7.22 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.87 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.81 (dddd, ³*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, *H*-12), 5.65 (ddt, ³*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, *H*-13), 5.44 (td, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1H, *H*-20), 4.51 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, *H*-14), 3.97 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, *H*-6a), 3.83 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, *H*-6b), 3.59 (dd, ²*J* = 13.4 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1H, *H*-11a), 3.12 – 3.02 (m, 2H, *H*-5a, *H*-11b), 2.95 – 2.86 (m, 1H, *H*-2), 2.38 – 2.27 (m, 1H, *H*-5b), 2.10 – 1.90 (m, 6H, *H*-3, *H*-16, *H*-21), 1.86 – 1.69 (m, 2H, *H*-4), 1.58 – 1.46 (m, 2H, *H*-18, *H*-24), 1.39 – 1.29 (m, 2H, *H*-22), 1.29 – 1.21 (m, 2H, *H*-17a, *H*-23a), 1.21 – 1.13 (m, 2H, *H*-17b, *H*-23b), 0.88 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-19, *H*-19'/*H*-25, *H*-25'), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-19, *H*-19'/*H*-25, *H*-25').¹⁴

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

159.1 (*C*-7), 141.1 (*C*-15), 134.6 (*C*-13), 129.5 (*C*-9), 129.0 (*C*-12), 126.8 (*C*-20), 120.8 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 76.6 (*C*-14), 71.3 (*C*-6), 62.2 (*C*-2), 57.1 (*C*-11), 54.7 (*C*-5), 39.0

¹³ Es wurde nicht aufgeklärt, bei welchem der beiden Diastereomeren **306a** bzw. **306b** es sich um den (*R*)- bzw. (*S*)-Alkohol handelt.

¹⁴ Die Signale von *H*-19 und *H*-19' sowie *H*-25 und *H*-25' konnten aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Verschiebung nicht differenziert zugeordnet werden.

(C-17), 38.9 (C-23), 28.8 (C-3), 28.7 (C-18), 28.0 (C-21), 27.9 (C-24), 27.7 (C-22), 25.9 (C-16), 23.2 (C-4), 22.8, 22.8, 22.7, 22.6 (C-19, C-19', C-25, C-25').¹⁵

R_f-Wert:

0.14 (PE/EE 2:3, UV, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3389 (m, br), 2954 (s), 2927 (s), 2829 (m), 1601 (m), 1498 (s), 1468 (m), 1366 (m), 1300 (m), 1244 (vs), 1172 (s), 1039 (m), 975 (m), 879 (w), 752 (s), 691 (m), 628 (w), 618 (w), 599 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{23} = -34.4^\circ$ (DCM, $c = 0.98$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

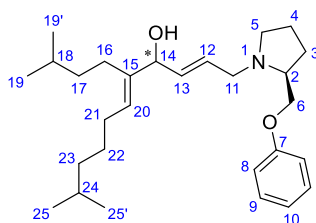
Berechnet: 428.3523

Gefunden: 428.3525 (C₂₈H₄₆NO₂⁺) [M+H]⁺.

HPLC:

$t_0 = 1.40$ min, $k = 8.96$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1 + 0.1% TEA, 2 mL/min, 94 bar).

Analytik von (*R/S,2E,5E*)-5-Isopentyl-10-methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-undeca-2,5-dien-4-ol **306b**:



MW: 427.6730 g/mol (C₂₈H₄₅NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.29 – 7.23 (m, 2H, H-9), 6.96 – 6.87 (m, 3H, H-8, H-10), 5.88 – 5.76 (m, 1H, H-12), 5.70 – 5.63 (m, 1H, H-13), 5.46 – 5.40 (m, 1H, H-20), 4.51 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-14), 3.96 (dd, ²J = 9.2 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H, H-6a), 3.81 (dd, ²J = 9.2 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-6b), 3.56 (dd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, H-11a), 3.19 – 3.03 (m, 2H, 5a, H-11b), 2.99 – 2.82 (m, 1H, H-2), 2.34 (ddd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 9.4 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-5b),

¹⁵ Die Signale von C-19, C-19', C-25 und C-25' konnten aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht eindeutig zugeordnet werden.

2.11 – 1.87 (m, 6H, *H*-3, *H*-16, *H*-21), 1.86 – 1.69 (m, 2H, *H*-4), 1.61 – 1.44 (m, 2H, *H*-18, *H*-24), 1.40 – 1.30 (m, 2H, *H*-22), 1.30 – 1.19 (m, 2H, *H*-17a, *H*-23a), 1.19 – 1.12 (m, 2H, *H*-17b, *H*-23b), 0.89 – 0.84 (m, 12H, *H*-19, *H*-19', *H*-25, *H*-25').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

159.1 (C-7), 141.1 (C-15), 134.6 (C-13), 129.5 (C-9), 128.6 (C-12), 127.1 (C-20), 120.7 (C-10), 114.6 (C-8), 76.6 (C-14), 71.2 (C-6), 62.2 (C-2), 57.1 (C-11), 54.7 (C-5), 39.0 (C-17), 38.9 (C-23), 28.8 (C-3), 28.7 (C-18), 28.0 (C-21), 27.9 (C-24), 27.7 (C-22), 25.8 (C-16), 23.2 (C-4), 22.8, 22.6 (C-19, C-19', C-25, C-25').¹⁶

R_f-Wert:

0.14 (PE/EE 2:3, UV, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3389 (m, br), 2953 (s), 2935 (s), 2869 (m), 1600 (m), 1497 (s), 1468 (m), 1384 (w), 1365 (w), 1300 (w), 1243 (vs), 1172 (w), 1078 (m), 1039 (s), 977 (m), 882 (w), 753 (s), 691 (s), 597 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -46.5^\circ$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

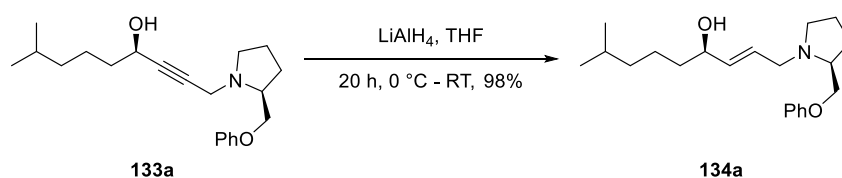
Berechnet: 428.3523

Gefunden: 428.3533 (C₂₈H₄₆NO₂⁺) [M+H]⁺.

HPLC:

*t*₀ = 1.40 min, *k* = 9.53 (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1 + 0.1% TEA, 2 mL/min, 94 bar).

Darstellungsvariante 2:



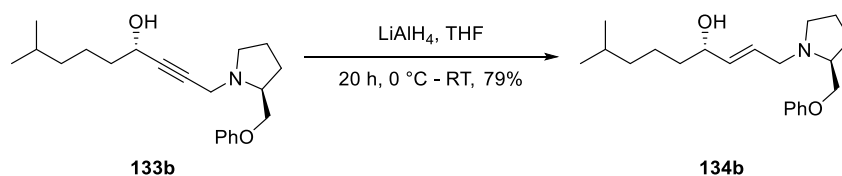
Analog zur Darstellungsvariante 1 wurden 4.93 g (15.0 mmol, 1.0 Äq.) des diastereomerenreinen Propargylalkohols **133a** mit 2.80 g (73.8 mmol, 4.9 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid

¹⁶ Die Signale von C-19, C-19', C-25 und C-25' konnten aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht differenziert zugeordnet werden.

umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurden 2.00 mL gesättigter Kaliumnatriumtartrat-Lösung bei 0 °C zugetropft. Nachdem die starke Gasentwicklung beendet war, wurde die Kühlung entfernt. Es wurden weitere 500 mL der gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung sowie 500 mL DCM zugegeben und das Zwei-Phasen-Gemisch für 90 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit je 200 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 4.86 g (14.7 mmol, 98%) des (*R*)-konfigurierten Alkohols **134a** als farbloses Öl erhalten werden.

Analytik von Alkohol **134a**: Siehe im oberen Teil dieses Abschnitts.

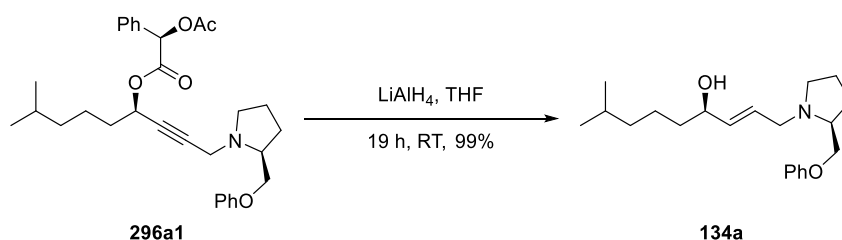
Darstellungsvariante 3:



Analog zur Darstellungsvariante 1 wurden 100 mg (0.305 mmol, 1.0 Äq.) des diastereomerenreinen Propargylalkohols **133b** mit 46.1 mg (1.21 mmol, 4.0 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde analog zur Darstellungsvariante 2 wurden 0.20 mL entionisiertes Wasser, 0.20 mL 15%ige Natriumhydroxid-Lösung und 0.80 mL entionisiertes Wasser zugetropft. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel im Laufmittel Petrolether/Essigsäureethylester 2:3 konnten 79.4 mg (0.240 mmol, 79%) des (*R*)-konfigurierten Alkohols **134b** als farbloses Öl erhalten werden.

Analytik von Alkohol **134b**: Siehe im oberen Teil dieses Abschnitts.

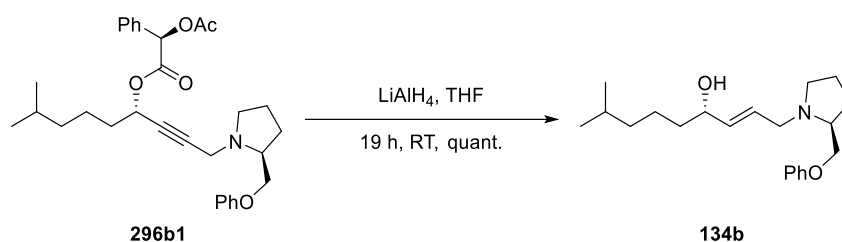
3.2.3.8.2 Reduktion des Mandelsäureesters durch Lithiumaluminiumhydrid



Zu einer Suspension aus 12.6 mg (0.332 mmol, 11 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 1 mL trockenem THF wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von S. E. Denmark und T. K. Jones^[180]

14.8 mg (29.3 μmol , 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **296a1**, gelöst in 3 mL trockenem THF, getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden langsam 0.10 mL entionisiertes Wasser zugetropft, um eine zu starke Gasentwicklung zu vermeiden. Anschließend wurden 0.10 mL einer 3 M Natriumhydroxid-Lösung sowie 0.30 mL entionisiertes Wasser zugetropft. Das Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt, mit Magnesiumsulfat versetzt und für weitere 30 Minuten gerührt. Daraufhin wurde filtriert und die resultierende Lösung mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 9.6 mg (29 μmol , 99%) des (*R*)-Allylalkohols **134a** erhalten werden.

Analytik von (*R*)-Allylalkohol **134a**: Siehe Abschnitt 3.2.3.8.1.

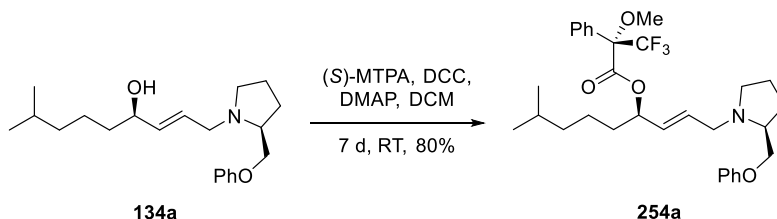


Analog der vorherigen Vorschrift wurden 21.7 mg (42.9 μmol , 1.0 Äq.) des Mandelsäureesters **296b1** mit 18.6 mg (0.490 mmol, 11 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 5 mL trockenem THF umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 19 Stunden wurde aufgearbeitet. Es konnten 14.2 mg (42.8 μmol , quant.) des (*S*)-Allylalkohols **134b** erhalten werden.

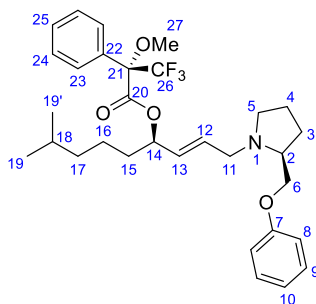
Analytik von (*S*)-Allylalkohol **134b**: Siehe Abschnitt 3.2.3.8.1.

3.2.3.9 Konfigurationsbestimmung der Allylamine

3.2.3.9.1 (*R,E*)-(8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-yl)-(*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat



Eine Lösung von 22.7 mg (68.5 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **134a** in 1 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. R. Hoye*^[147] nacheinander mit je einer Lösung von 67.8 mg (0.290 mmol, 4.2 Äq.) (S)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenyllessigsäure, 59.9 mg (0.290 mmol, 4.2 Äq.) DCC sowie 33.5 mg (0.274 mmol, 4.0 Äq.) DMAP in 1 mL DCM versetzt und für 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 10 mL Diethylether aufgenommen. Es wurde mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 4:1) konnten 29.8 mg (54.4 μmol , 80%) des Esters **254a** als gelbliches Öl erhalten werden.



MW: 547.6592 g/mol ($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_4$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

7.55 – 7.48 (m, 2H, *H*-24), 7.42 – 7.33 (m, 3H, *H*-23, *H*-25), 7.31 – 7.23 (m, 2H, *H*-9), 6.94 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, *H*-10), 6.93 – 6.86 (m, 2H, *H*-8), 5.94 – 5.82 (m, 1H, *H*-12), 5.55 (ddt, $^3J = 15.3$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, *H*-13), 5.49 – 5.39 (m, 1H, *H*-14), 3.95 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, *H*-6a), 3.82 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, *H*-6b), 3.58 – 3.51 (m, 1H, *H*-11a), 3.55 (s, 3H, *H*-27), 3.10 – 3.04 (m, 1H, *H*-11b), 3.04 – 2.99 (m, 1H, *H*-5a), 2.95 – 2.84 (m, 1H, *H*-2), 2.33 – 2.25 (m, 1H, *H*-5b), 2.05 – 1.93 (m, 1H, *H*-3a), 1.85 – 1.67 (m, 3H, *H*-4, *H*-15a), 1.68 – 1.54 (m, 1H, *H*-15b), 1.56 – 1.43 (m, 1H, *H*-18), 1.39 – 1.23 (m, 2H, *H*-16), 1.22 – 1.12 (m, 2H, *H*-17), 0.85 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, *H*-19, *H*-19').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

166.0 (*C*-20), 158.8 (*C*-7), 132.4 (*C*-22), 131.5 (*C*-13), 130.8 (*C*-12), 129.7 (*C*-25), 129.6 (*C*-9), 128.5 (*C*-23), 127.5 (*C*-24), 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.6$ Hz, *C*-26), 121.0 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 84.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz, *C*-21), 77.3 (*C*-14), 70.4 (*C*-6), 62.4 (*C*-2), 56.0 (*C*-11), 55.6 (*C*-27), 54.1 (*C*-5), 38.5 (*C*-17), 34.4 (*C*-15), 28.5 (*C*-3), 27.9 (*C*-18), 23.0 (*C*-4), 22.9 (*C*-16), 22.6 (*C*-19, *C*-19').

R_f-Wert:

0.47 (PE/EE 2:1, UV, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2952 (s), 2870 (m), 2792 (w), 1745 (s), 1600 (m), 1585 (m), 1497 (m), 1468 (w),
1243 (vs), 1169 (vs), 1121 (m), 1080 (w), 1027 (m), 992 (m), 917 (w), 884 (w), 754 (m),
718 (m), 692 (m), 623 (m).

Drehwert:

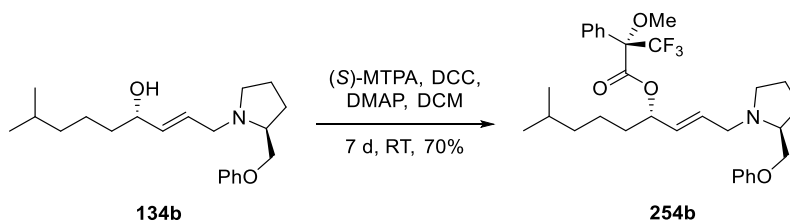
$[\alpha]_D^{22} = -60.1^\circ$ (DCM, $c = 0.99$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

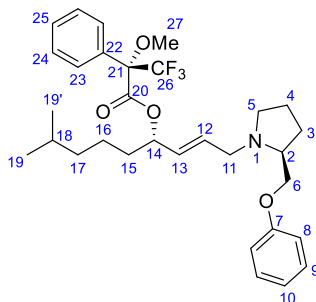
Berechnet: 548.2982

Gefunden: 548.2980 (C₃₁H₄₁F₃NO₄⁺) [M+H]⁺.

3.2.3.9.2 (S,E)-(8-Methyl-1-((S)-2-(phoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-yl)-(S)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat



Analog zur vorherigen Vorschrift wurden 22.7 mg (68.5 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **134b** mit 68.7 mg (0.293 mmol, 4.3 Äq.) (S)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenylelessigsäure, 61.4 mg (0.298 mmol, 4.4 Äq.) DCC und 33.6 mg (0.275 mmol, 4.0 Äq.) DMAP in 2 mL DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 7 Tagen wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 4:1) getrennt. Es konnten 26.1 mg (47.7 μ mol, 70%) des Esters **254b** als gelbliches Öl erhalten werden.



MW: 547.6592 g/mol (C₃₁H₄₀F₃NO₄).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

7.56 – 7.48 (m, 2H, *H*-24), 7.40 – 7.34 (m, 3H, *H*-23, *H*-25), 7.31 – 7.23 (m, 2H, *H*-9), 6.94 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, *H*-10), 6.91 – 6.87 (m, 2H, *H*-8), 6.02 – 5.91 (m, 1H, *H*-12), 5.70 – 5.61 (m, 1H, *H*-13), 5.47 (td, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, *H*-14), 3.95 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, *H*-6a), 3.82 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, *H*-6b), 3.64 – 3.57 (m, 1H, *H*-11a), 3.54 (s, 3H, *H*-27), 3.11 – 3.02 (m, 2H, *H*-5a, *H*-11b), 2.94 – 2.85 (m, 1H, *H*-2), 2.34 – 2.24 (m, 1H, *H*-5b), 2.06 – 1.93 (m, 1H, *H*-3a), 1.87 – 1.61 (m, 4H, *H*-3b, *H*-4, *H*-15a), 1.60 – 1.49 (m, 1H, *H*-15b), 1.49 – 1.37 (m, 1H, *H*-18), 1.25 – 1.14 (m, 2H, *H*-16), 1.14 – 1.05 (m, 2H, *H*-17), 0.81 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-19), 0.81 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-19').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

165.8 (*C*-20), 158.9 (*C*-7), 133.1 (*C*-12), 132.6 (*C*-22), 129.8 (*C*-13), 129.5 (*C*-25), 129.4 (*C*-9), 128.3 (*C*-23), 127.3 (*C*-24), 123.40 (qA, $^1J_{\text{CF}} = 288.5$ Hz, *C*-26), 120.7 (*C*-10), 114.5 (*C*-8), 84.42 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.3$ Hz, *C*-21), 77.4 (*C*-14), 71.2 (*C*-6), 62.0 (*C*-2), 56.6 (*C*-11), 55.4 (*C*-27), 54.4 (*C*-5), 38.4 (*C*-17), 34.3 (*C*-15), 28.6 (*C*-3), 27.8 (*C*-18), 23.1 (*C*-4), 22.6 (*C*-16), 22.5 (*C*-19, *C*-19').

R_f -Wert:

0.39 (PE/EE 2:1, UV, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2952 (s), 2870 (m), 2793 (w), 1745 (s), 1600 (m), 1587 (w), 1497 (m), 1468 (m), 1243 (vs), 1169 (vs), 1122 (m), 1080 (w), 1018 (m), 992 (m), 889 (w), 754 (m), 717 (m), 692 (m), 623 (m).

Drehwert:

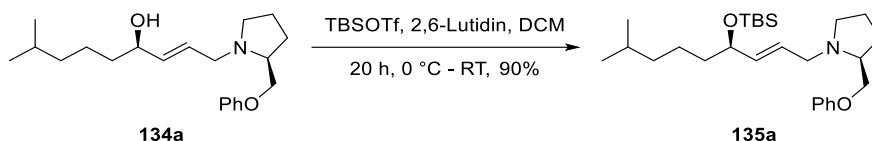
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -70.7^\circ$ (DCM, $c = 0.99$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

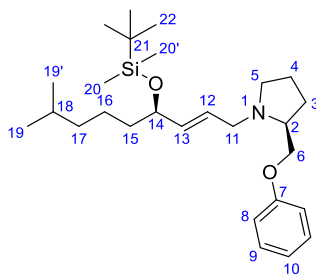
Berechnet: 548.2982

Gefunden: 548.2988 ($\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_4^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.3.10 Synthese der Silylether

3.2.3.10.1 (*R,E*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((*S*)-2-(phenoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en

Zu einer Lösung von 211 mg (0.635 mmol, 1.0 Äq.) des (*R*)-Allylkohols **134a** in 20 mL trockenem DCM wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Rancati et al.*^[181] 0.16 mL (0.15 g, 1.4 mmol, 2.2 Äq.) 2,6-Lutidin und 0.30 mL (0.35 g, 1.3 mmol, 2.1 Äq.) TBSOTf bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden unter anfänglicher Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 20 mL DCM verdünnt und mit 40 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1) konnten 255 mg (0.572 mmol, 90%) des Silylethers **135a** als gelbes Öl isoliert werden.



MW: 445.7630 g/mol (C₂₇H₄₇NO₂Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.31 – 7.22 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.88 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.73 – 5.57 (m, 2H, *H*-12, *H*-13), 4.11 – 4.05 (m, 1H, *H*-14), 4.04 – 3.96 (m, 1H, *H*-6a), 3.83 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, *H*-6b), 3.54 (dd, ²*J* = 13.3 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, *H*-11a), 3.15 – 3.03 (m, 2H, *H*-5a, *H*-11b), 2.96 – 2.86 (m, 1H, *H*-2), 2.41 – 2.30 (m, 1H, *H*-5b), 2.06 – 1.95 (m, 1H, *H*-3a), 1.86 – 1.71 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.57 – 1.37 (m, 3H, *H*-15, *H*-18), 1.37 – 1.17 (m, 2H, *H*-16), 1.17 – 1.08 (m, 2H, *H*-17), 0.88 (s, 9H, *H*-22), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19, *H*-19'), 0.04 (s, 3H, *H*-20), 0.02 (s, 3H, *H*-20').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

159.1 (*C*-7), 137.0 (*C*-12), 129.5 (*C*-9), 126.8 (*C*-13), 120.7 (*C*-10), 114.6 (*C*-8), 73.3 (*C*-14), 71.2 (*C*-6), 61.9 (*C*-2), 57.0 (*C*-11), 54.4 (*C*-5), 39.0 (*C*-17), 38.7 (*C*-15), 28.9

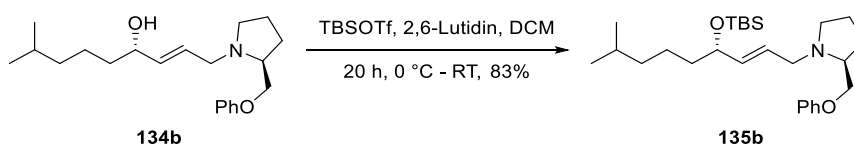
(C-3), 28.1 (C-18), 26.1 (C-22), 23.3 (C-16), 23.2 (C-4), 22.7 (C-19), 22.7 (C-19'), 18.4 (C-21), -4.1 (C-20), -4.6 (C-20').

HPLC:

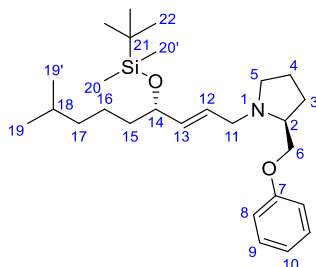
$t_0 = 1.00$ min, $k = 4.00$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 103 bar).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23].

3.2.3.10.2 (S,E)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((S)-2-(phenoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 899 mg (2.71 mmol, 1.0 Äq.) des (S)-Allylalkohols **134b** mit 0.69 mL (0.64 g, 6.0 mmol, 2.2 Äq.) 2,6-Lutidin und 1.25 mL (1.43 g, 5.43 mmol, 2.0 Äq.) TBSOTf in 30 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) getrennt. Es konnten 1.01 g (2.26 mmol, 83%) des Silylethers **135b** als gelbes Öl isoliert werden.



MW: 445.7630 g/mol (C₂₇H₄₇NO₂Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.31 – 7.22 (m, 2H, *H*-9), 6.96 – 6.88 (m, 3H, *H*-8, *H*-10), 5.73 – 5.57 (m, 2H, *H*-12, *H*-13), 4.11 – 4.05 (m, 1H, *H*-14), 4.04 – 3.96 (m, 1H, *H*-6a), 3.83 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, *H*-6b), 3.54 (dd, ²*J* = 13.3 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, *H*-11a), 3.15 – 3.03 (m, 2H, *H*-11b, *H*-5a), 2.96 – 2.86 (m, 1H, *H*-2), 2.41 – 2.30 (m, 1H, *H*-5b), 2.06 – 1.95 (m, 1H, *H*-3a), 1.86 – 1.71 (m, 3H, *H*-3b, *H*-4), 1.58 – 1.49 (m, 1H, *H*-18), 1.48 – 1.37 (m, 2H, *H*-15), 1.37 – 1.17 (m, 2H, *H*-16), 1.17 – 1.08 (m, 2H, *H*-17), 0.88 (s, 9H, *H*-22), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19), 0.84 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-19'), 0.04 (s, 3H, *H*-20), 0.02 (s, 3H, *H*-20').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

159.1 (C-7), 137.0 (C-12), 129.5 (C-9), 126.9 (C-13), 120.8 (C-10), 114.6 (C-8), 73.4 (C-14), 71.1 (C-6), 62.2 (C-2), 57.1 (C-11), 54.5 (C-5), 39.0 (C-17), 38.7 (C-15), 28.9 (C-3), 28.1 (C-18), 26.1 (C-22), 23.2 (C-4, C-16), 22.8 (C-19), 22.7 (C-19'), 18.4 (C-21), -4.1 (C-20), -4.6 (C-20').

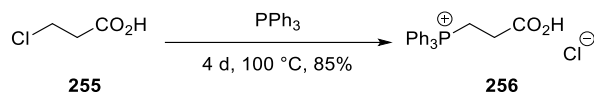
HPLC:

$t_0 = 1.00$ min, $k = 4.50$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 103 bar).

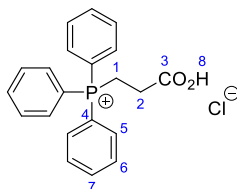
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23].

3.2.4 Synthese des Säurefluorids

3.2.4.1 (2-Carboxyethyl)-triphenylphosphoniumchlorid



Ohne weitere Lösungsmittelzugabe wurden 145 g (0.553 mol, 1.0 Äq.) Triphenylphosphin in Anlehnung an die Vorschrift von *M. Brüggemann*^[70] mit 63.3 g (0.584 mol, 1.1 Äq.) 3-Chlorpropionsäure (**255**) versetzt und auf 100 °C erhitzt. Die Schmelze wurde für 4 Tage gerührt. Es resultierte ein farbloser, glasartiger Feststoff mit wenig amorphem farblosen Überstand. Dieser Überstand wurde mit Diethylether aufgenommen und entfernt. Anschließend wurde der glasartige Feststoff in 150 mL DCM gelöst und auf 1.5 L Diethylether gegossen. Innerhalb von 30 Minuten fiel ein farbloser Feststoff aus, der daraufhin abgesaugt und bei 60 °C im Vakuum bei $1 \cdot 10^{-3}$ mbar für 10 Stunden getrocknet wurde. Es konnten 174 g (0.468 mol, 85%) des Wittig-Salzes **256** als farbloses Pulver erhalten werden.



MW: 370.8128 g/mol ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClO}_2\text{P}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

11.63 (s, 1H, H-8), 7.84 – 7.65 (m, 15H, H-5, H-6, H-7), 3.79 – 3.67 (m, 2H, H-1), 3.14 – 3.02 (m, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

171.6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 14.8$ Hz, C-3), 135.5 (d, $^4J_{\text{CP}} = 3.0$ Hz, C-7), 133.8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 10.0$ Hz, C-6), 130.8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12.7$ Hz, C-5), 117.6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 86.5$ Hz, C-4), 28.4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 2.8$ Hz, C-2), 19.4 (d, $^1J_{\text{CP}} = 54.9$ Hz, C-1).

Smb:

198 - 199 °C (DCM, Et_2O) (Lit.: 196 - 198 °C (Xylol))^[247].

HRMS [ESI]:

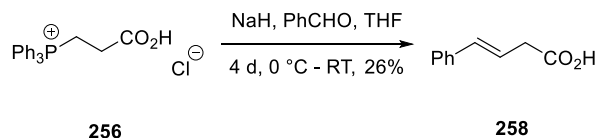
Berechnet: 335.1195

Gefunden: 335.1199 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}^+$) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *K. S. Narayanan* und *K. D. Berlin*^[247] bzw. *S.-L. Luo*^[248].

3.2.4.2 (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäure

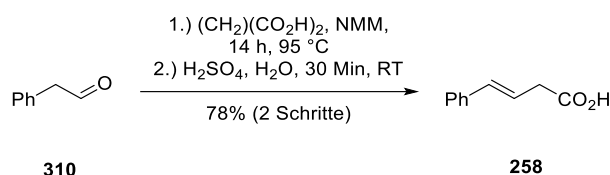
Darstellungsvariante 1:



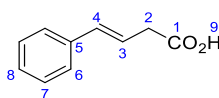
Zu einer Suspension von 229 g (0.618 mol, 1.4 Äq.) Wittig-Salz **256** in 1.2 L trockenem THF wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Wegmann*^[75] 22.9 g (0.955 mol, 2.2 Äq.) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) bei 0 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Nach Zugabe von 46.2 g (0.435 mmol, 1.0 Äq.) Benzaldehyd wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurden langsam 300 mL 2 M Natriumhydroxid-Lösung bei 0 °C zugetropft und die wässrige Phase wurde mit 300 mL Diethylether, 200 mL Toluol und dreimal mit 200 mL DCM gewaschen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 6 M Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dreimal mit je 200 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene beige, gummiartige Feststoff wurde in 150 mL Essigsäureethylester aufgenommen und für 30 Minuten gerührt. Daraufhin wurden zur Fällung 450 mL Petrolether zugegeben. Es wurde für 10 Minuten gerührt und die Lösung über einen Faltenfilter dekantiert. Der Vorgang wurde mit dem Sediment neunmal wiederholt, bis ein feinkörniger Rückstand resultierte. Die resultierenden Lösungen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 35.1 g (0.217 mol, 50%) eines (*E/Z*)-Gemischs im Verhältnis

von 83:17 erhalten werden. Das Rohprodukt wurde aus Acetonitril umkristallisiert und 18.3 g (0.113 mol, 26%) der *trans*-Carbonsäure **258** wurden in Form von farblosen nadelförmigen Kristallen isoliert.

Darstellungsvariante 2:



Nach einer Vorschrift von *S.-J. Zhang* und *W.-X. Hu*^[182] wurden 93.8 g (0.781 mol, 1.0 Äq.) 2-Phenylethanal (**310**) mit 94.3 g (0.932 mol, 1.2 Äq.) *N*-Methylmorpholin und 97.8 g (0.940 mol, 1.2 Äq.) Malonsäure versetzt und für 14 Stunden bei 95 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 380 mL 12%iger Schwefelsäure versetzt. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 Minuten gerührt, während ein gelblicher Feststoff ausflockte. Zur Aufarbeitung wurden 200 mL DCM zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 200 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 150 mL entionisiertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 127 g (0.780, quant.) eines (*E/Z*)-Gemischs im Verhältnis von 96:4 erhalten. Das gelbe Rohprodukt wurde aus Acetonitril umkristallisiert und die Kristalle mit kaltem *n*-Pentan gewaschen. Es konnten 98.2 g (0.606 mol, 78%) der *trans*-Carbonsäure **258** in Form von farblosen nadelförmigen Kristallen isoliert werden.



MW: 162.1880 g/mol (C₁₀H₁₀O₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

11.59 (s, 1H, *H*-8), 7.42 – 7.20 (m, 5H, *H*-6, *H*-7, *H*-8), 6.53 (dt, ³*J* = 15.8 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, *H*-4), 6.29 (dt, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-3), 3.31 (dd, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 2H, *H*-2).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

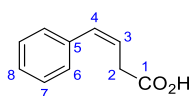
177.9 (*C*-1), 136.8 (*C*-5), 134.2 (*C*-4), 128.7 (*C*-7), 127.9 (*C*-8), 126.5 (*C*-6), 120.9 (*C*-3), 38.1 (*C*-2).

Smb:

77 - 78 °C (MeCN) (Lit.: 78 - 80 °C (Heptan))^[249].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. Donges*^[23], *S. E. Denmark* und *M. G. Edwards*^[250].

Zusätzlich zur isolierten *trans*-Carbonsäure **258** wurde über Darstellungsvariante 1 (*Z*)-4-Phenylbut-3-ensäure **309** als Nebenprodukt im Verhältnis von 91:9 (*E/Z*) und über Darstellungsvariante 2 im Verhältnis von 83:17 erhalten, welche jedoch nicht isoliert wurde.¹⁷



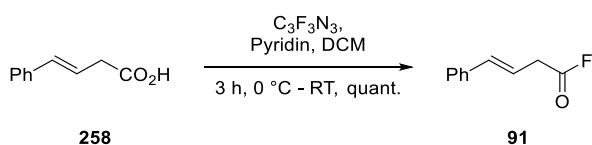
MW: 162.1880 g/mol (C₁₀H₁₀O₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.30 – 7.16 (m, 5H, *H*-6, *H*-7, *H*-8), 6.68 (dt, ³J = 11.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, *H*-4), 5.89 (dt, ³J = 11.6 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1H, *H*-3), 3.40 (dd, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 2H, *H*-2).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *G.-D. Yu et al.*^[251].

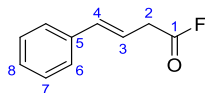
3.2.4.3 (*E*)-4-Phenylbut-3-ensäurefluorid



Zu einer Lösung von 6.57 g (40.5 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **258** in 50 mL trockenem DCM wurden nach einer Vorschrift von *U. Nubbemeyer et al.*^[185] 2.00 mL (1.96 g, 24.8 mmol, 0.6 Äq.) trockenes Pyridin sowie 1.75 mL (2.75 g, 20.4 mmol, 0.5 Äq.) Cyanurfluorid bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 10 Minuten weitergerührt, die Kühlung entfernt und bei Raumtemperatur für 2.5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck bei 35 °C abdestilliert und der Reaktionskolben mit Argon geflutet. Das Rohprodukt wurde in 50 mL trockenem Toluol aufgenommen und der resultierende Feststoff mit Hilfe einer Umkehrfritte unter Argon-Atmosphäre abgetrennt. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter

¹⁷ Die NMR-Spektroskopie erfolgte im Gemisch mit dem (*E*)-Alken.

vermindertem Druck bei 35 °C abdestilliert und es konnten 6.65 g (40.5 mmol, quant.) des Carbonsäurefluorids **91** isoliert werden.



MW: 164.1794 g/mol (C₁₀H₉FO).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =

7.40 – 7.27 (m, 6H, *H*-6, *H*-7, *H*-8), 6.58 (dt, ³*J* = 15.9 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, *H*-4), 6.21 (dt, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, *H*-3), 3.45 (ddd, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, ⁴*J*_{HF} = 0.8 Hz, 2H, *H*-2).

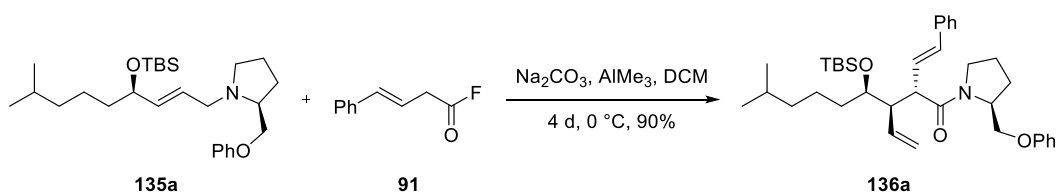
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

160.30 (d, ¹*J*_{CF} = 362.0 Hz, *C*-1), 136.17 (*C*-5), 135.64 (d, ⁴*J*_{CF} = 1.1 Hz, *C*-4), 128.79 (*C*-7), 128.28 (*C*-8), 126.56 (*C*-6), 118.07 (d, ³*J*_{CF} = 3.0 Hz, *C*-3), 36.09 (d, ²*J*_{CF} = 54.5 Hz, *C*-2).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *M. Brüggemann*^[70], *J. Donges*^[23] und *S. Wegmann*^[75].

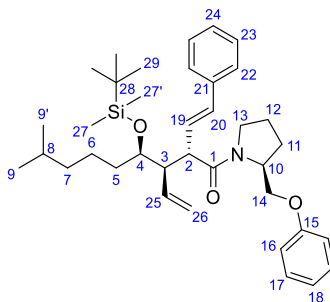
3.2.5 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

3.2.5.1 (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((*S*)-2-(phenoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-((*E*)-phenethenyl)-3-vinylnonan-1-on



Zu einer Lösung von 0.636 g (1.43 mmol, 1.0 Äq.) des *N*-Allylamins **135a** in 30 mL trockenem DCM wurden nach einer Vorschrift von *S. Wegmann*^[75] 0.901 g (8.50 mmol, 6.0 Äq.) ausgeheiztes Natriumcarbonat gegeben. Dem Reaktionsgemisch wurden 0.747 g (4.55 mmol, 3.2 Äq.) des Säurefluorids **91**, gelöst in 10 mL trockenem DCM, bei 0 °C zugetropft. Daraufhin wurden 2.3 mL (4.6 mmol, 3.2 Äq.) einer Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Toluol) über einen Zeitraum von 30 Minuten langsam zugetropft. Es wurde für 4 Tage bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und es wurden langsam 2 mL entionisiertes Wasser und 15 mL gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Stunden gerührt. Es wurden weitere 100 mL

Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1 bis 4:1) konnten 0.759 g (1.29 mmol, 90%) des Amids **136a** als gelbes Öl isoliert werden.



MW: 589.9360 g/mol (C₃₇H₅₅NO₃Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, 4:1 Gemisch von Rotameren): δ [ppm] =

7.41 – 7.37 (m, 1.6H, *H*-22A), 7.35 – 7.21 (m, 5.4H, *H*-17, *H*-22B, *H*-23, *H*-24), 7.01 – 6.89 (m, 2.6H, *H*-16A, *H*-18), 6.87 – 6.83 (m, 0.4H, *H*-16B), 6.52 (d, ³*J* = 16.0 Hz, 0.8H, *H*-20A), 6.49 (d, ³*J* = 16.0 Hz, 0.2H, *H*-20B), 6.39 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, 0.2H, *H*-19B), 6.27 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, 0.8H, *H*-19A), 5.98 – 5.86 (m, 0.2H, *H*-25B), 5.84 – 5.72 (m, 0.8H, *H*-25A), 5.22 – 5.10 (m, 0.4H, *H*-26B), 5.12 (dd, ³*J* = 17.3 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 0.8H, *H*-26Aa), 4.95 (dd, ³*J* = 10.3 Hz, ²*J* = 2.3 Hz, 0.8H, *H*-26Ab), 4.52 – 4.43 (m, 0.8H, *H*-10A), 4.43 – 4.33 (m, 0.2H, *H*-10B), 4.20 (dd, ²*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, 0.8H, *H*-14Aa), 3.96 (dd, ²*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, 0.2H, *H*-14Ba), 3.85 – 3.75 (m, 2H, *H*-4, *H*-14b), 3.74 – 3.40 (m, 3H, *H*-2, *H*-13), 2.70 – 2.63 (m, 0.8H, *H*-3A), 2.65 – 2.59 (m, 0.2H, *H*-3B), 2.19 – 2.05 (m, 2H, *H*-11a, *H*-12a), 2.02 – 1.87 (m, 2H, *H*-11b, *H*-12b), 1.53 – 1.42 (m, 2H, *H*-5a, *H*-8), 1.41 – 1.32 (m, 1H, *H*-5b), 1.26 – 1.17 (m, 1H, *H*-6a), 1.16 – 1.05 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.97 (s, 7.2H, *H*-29A), 0.89 (s, 1.8H, *H*-29B), 0.83 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.07 (s, 2.4H, *H*-27A), 0.05 (s, 2.4H, *H*-27A'), 0.03 (s, 0.6H, *H*-27B), -0.02. (s, 0.6H, *H*-27B').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC, 4:1 Gemisch von Rotameren): δ [ppm] =

171.9 [172.6] (*C*-1), 158.7 [158.5] (*C*-15), 136.8 (*C*-21), 134.1 [134.3] (*C*-25), 132.9 [132.7] (*C*-20), 129.5 (*C*-17), 128.6 [128.5] (*C*-23), 128.0 [128.9] (*C*-19), 127.5 [127.4] (*C*-24), 126.3 [126.3] (*C*-22), 120.6 [121.1] (*C*-18), 119.0 [118.8] (*C*-26), 114.5 [114.4] (*C*-16), 71.4 [71.2] (*C*-4), 66.6 [68.6] (*C*-14), 55.7 [56.7] (*C*-10), 50.9 [51.4] (*C*-3), 49.6 [49.8] (*C*-2), 47.2 [45.7] (*C*-13), 39.1 [39.1] (*C*-7), 36.0 [36.0] (*C*-5), 27.9 [27.8] (*C*-8), 27.3 [28.7] (*C*-11), 26.2 [26.0] (*C*-29), 24.0 [21.8] (*C*-12), 23.0 [23.0] (*C*-6), 22.4 (*C*-9), 22.7 (*C*-9') 18.3 [18.2] (*C*-28), -3.1 [-3.1] (*C*-27), -4.4 [-4.6] (*C*-27').

R_f-Wert:

0.31 (PE/EE 15:1, UV, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3063 (w), 3027 (w), 2952 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1636 (s), 1600 (m), 1496 (m), 1462 (w), 1417 (s), 1361 (w), 1299 (w), 1244 (s), 1172 (w), 1152 (w), 1083 (m), 1042 (m), 1004 (w), 971 (w), 914 (w), 835 (s), 810 (w), 773 (m), 752 (vs), 691 (s), 662 (w), 612 (w), 601 (w), 583 (w), 572 (w), 554 (m), 546 (m), 536 (m).

Drehwert:

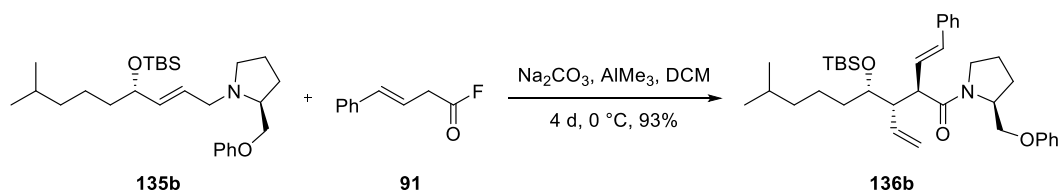
$[\alpha]_D^{22} = -29.7^\circ$ (CH₂Cl₂, c = 1.01 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

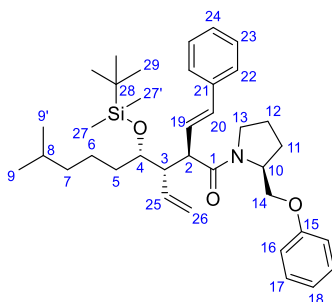
Berechnet: 590.4024

Gefunden: 590.4005 (C₃₇H₅₆NO₃Si⁺) [M+H]⁺.

3.2.5.2 (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((*S*)-2-(phenoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-2-((*E*)-phenethenyl)-3-vinylnonan-1-on



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 1.01 g (2.26 mmol, 1.0 Äq.) des *N*-Allylamins **135b** mit 1.45 g (13.6 mmol, 6.0 Äq.) Natriumcarbonat, 0.904 g (5.51 mmol, 2.4 Äq.) des Säurefluorids **91** und 2.75 mL (5.50 mmol, 2.4 Äq.) einer Trimethylaluminium-Lösung (2.0 M in Toluol) in 40 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Tagen wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) getrennt. Es konnten 1.23 g (2.09 mmol, 93%) des Amids **136b** als gelbes Öl isoliert werden.



MW: 589.9360 g/mol (C₃₇H₅₅NO₃Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, 4:1 Gemisch von Rotameren): δ [ppm] =

7.41 – 7.16 (m, 7H, *H*-17, *H*-22, *H*-23, *H*-24), 7.00 – 6.83 (m, 3H, *H*-16, *H*-18), 6.59 (d, ³*J* = 16.1 Hz, 0.2H, *H*-20B), 6.49 (d, ³*J* = 16.0 Hz, 0.8H, *H*-20A), 6.26 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 9.2 Hz, 0.8H, *H*-19A), 6.22 (dd, ³*J* = 16.1 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 0.2H, *H*-19B), 5.91 – 5.78 (m, 1H, *H*-25), 5.30 – 5.20 (m, 0.4H, *H*-26B), 5.21 – 5.10 (m, 1.6H, *H*-26A), 4.42 – 4.33 (m, 1H, *H*-10), 4.22 (dd, ²*J* = 9.7 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, 0.8H, *H*-14Aa), 4.02 (dd, ²*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 0.2H, *H*-14Ba), 3.89 (dd, ²*J* = 9.7 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, 0.8H, *H*-14Ab), 3.86 – 3.79 (m, 1H, *H*-4), 3.78 – 3.70 (m, 0.2H, *H*-14Bb), 3.70 – 3.62 (m, 1H, *H*-2), 3.61 – 3.43 (m, 2H, *H*-13), 2.85 – 2.75 (m, 0.2H, *H*-3B), 2.71 – 2.63 (m, 0.8H, *H*-3A), 2.12 – 2.04 (m, 2H, *H*-11a, *H*-12a), 1.98 – 1.88 (m, 2H, *H*-11b, *H*-12b), 1.54 – 1.43 (m, 2H, *H*-5a, *H*-8), 1.43 – 1.32 (m, 1H, *H*-5b), 1.30 – 1.16 (m, 1H, *H*-6a), 1.15 – 1.04 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.96 (s, 7.2H, *H*-29A), 0.83 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.74 (s, 1.8H, *H*-29B), 0.06 (s, 2.4H, *H*-27A), 0.05 (s, 2.4H, *H*-27A'), -0.02 (s, 1.2H, *H*-27B, *H*-27B').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC, 4:1 Gemisch von Rotameren): δ [ppm] =

172.5 [171.6] (*C*-1), 158.8 [158.6] (*C*-15), 137.0 [136.9] (*C*-21), 134.7 [134.7] (*C*-25), 132.8 [133.0] (*C*-20), 129.5 [129.6] (*C*-17), 128.7 [128.7] (*C*-23), 128.4 [128.2] (*C*-19), 127.6 [127.7] (*C*-24), 126.5 [126.4] (*C*-22), 120.7 [121.2] (*C*-18), 119.1 [119.6] (*C*-26), 114.8 [114.4] (*C*-16), 71.6 [71.7] (*C*-4), 67.1 [68.5] (*C*-14), 56.0 [56.5] (*C*-10), 50.5 [50.3] (*C*-3), 50.1 [49.7] (*C*-2), 47.5 [46.2] (*C*-13), 39.2 [39.3] (*C*-7), 36.1 [36.2] (*C*-5), 28.0 [28.0] (*C*-8), 27.6 [29.0] (*C*-11), 26.3 [26.0] (*C*-29), 24.2 [21.8] (*C*-12), 23.1 [23.1] (*C*-6), 22.8 [22.9] (*C*-9), 22.6 (*C*-9'), 18.4 [18.2] (*C*-28), -3.0 [-3.1] (*C*-27), -4.3 [-4.5] (*C*-27').

R_r-Wert:

0.29 (PE/EE 15:1, UV, Ninhydrin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2953 (s), 2927 (s), 2853 (m), 1727 (w), 1637 (s), 1600 (m), 1497 (s), 1469 (m), 1415 (s), 1245 (s), 1088 (m), 1038 (w), 1004 (m), 964 (w), 914 (m), 836 (s), 775 (s), 752 (vs), 691 (s), 617 (m).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -16.8^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

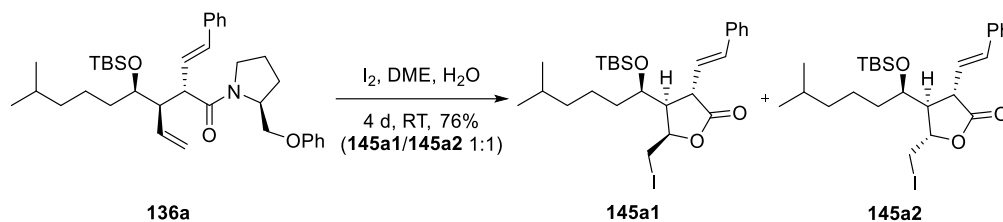
Berechnet: 590.4024

Gefunden: 590.4003 (C₃₇H₅₆NO₃Si⁺) [M+H]⁺.

3.2.6 Amidspaltung durch Iodlactonisierung und Aufklärung der absoluten

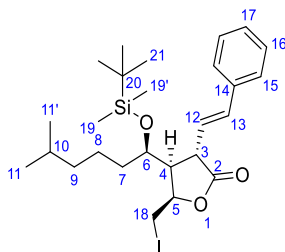
Konfiguration

3.2.6.1 (3*S*,4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on und (3*S*,4*S*,5*S*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on



Zu einer Lösung von 160 mg (0.271 mmol, 1.0 Äq.) des Amids **136a** in 6.4 mL DME und 1.6 mL entionisiertem Wasser wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *U. Nubbemeyer et al.*^[109] 212 mg (0.835 mmol, 3.1 Äq.) Iod gegeben und die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss für 4 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 5 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, wodurch sich die tiefbraune Reaktionslösung entfärbte. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 30:1) konnten 57.8 mg (0.104 mmol, 38%) des Iodlactons **145a1** sowie 57.0 mg (0.102 mmol, 38%) des Iodlactons **145a2** als gelbes Öl isoliert werden. Nach Umkristallisation einer analytischen Menge von Iodlacton **145a2** aus einem Gemisch von Petrolether und Essigsäureethylester konnten farblose Nadeln erhalten werden, die röntgenkristallographisch untersucht wurden.

Analytik von Iodlacton **145a1**:



MW: 556.6005 g/mol ($C_{26}H_{41}IO_3Si$).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.38 – 7.30 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.29 – 7.24 (m, 1H, *H*-17), 6.61 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-13), 6.00 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, *H*-12), 4.87 – 4.77 (m, 1H, *H*-5), 4.01 – 3.92 (m, 1H, *H*-6), 3.66 – 3.52 (m, 2H, *H*-3, *H*-18a), 3.31 (dd, ²*J* = 11.3 Hz, ³*J* = 9.7 Hz, 1H, *H*-18b), 2.75 – 2.65 (m, 1H, *H*-4), 1.65 – 1.43 (m, 3H, *H*-7, *H*-10), 1.36 – 1.22 (m, 2H, *H*-8), 1.20 – 1.04 (m, 2H, *H*-9), 0.91 (s, 9H, *H*-21), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.84 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-19), 0.10 (s, 3H, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

175.7 (*C*-2), 136.1 (*C*-14), 135.8 (*C*-13), 128.8 (*C*-15), 128.3 (*C*-17), 126.6 (*C*-16), 122.9 (*C*-12), 80.3 (*C*-5), 69.8 (*C*-6), 49.7 (*C*-4), 44.4 (*C*-3), 39.0 (*C*-9), 35.5 (*C*-7), 28.1 (*C*-10), 26.0 (*C*-21), 23.3 (*C*-8), 22.7 (*C*-11), 22.6 (*C*-11'), 18.1 (*C*-20), 4.3 (*C*-18), -3.7 (*C*-19), -4.4 (*C*-19').

R_r-Wert:

0.18 (PE/EE 30:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2952 (m), 2931 (m), 2856 (w), 1779 (vs), 1496 (w), 1469 (m), 1385 (w), 1327 (w), 1254 (m), 1169 (w), 1132 (m), 1079 (s), 1006 (m), 962 (m), 888 (w), 835 (s), 805 (m), 775 (s), 745 (s), 692 (s), 614 (w), 602 (w), 586 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -119.1^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

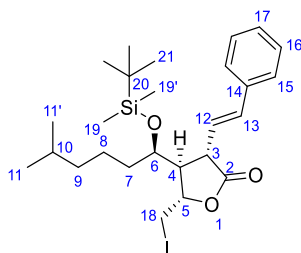
Berechnet: 579.1759

Gefunden: 579.1762 (C₂₆H₄₁INaO₃Si⁺) [M+Na]⁺.

HPLC:

*t*₀ = 1.28 min, *k* = 4.50 (Nucleosil 50-5; Hex/EE 95:5, 2 mL/min, 102 bar).

*t*₀ = 1.60 min, *k* = 12.30 ((*S,S*)-Whelk-O1; Hex/EE 92:8, 2 mL/min, 50 bar).

Analytik von Iodlacton **145a2**:

MW: 556.6005 g/mol (C₂₆H₄₁IO₃Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.41 – 7.36 (m, 2H, *H*-16), 7.36 – 7.30 (m, 2H, *H*-15), 7.31 – 7.22 (m, 1H, *H*-17), 6.59 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-13), 6.17 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, *H*-12), 4.37 – 4.30 (m, 1H, *H*-5), 3.81 – 3.77 (m, 1H, *H*-6), 3.65 (dd, ²*J* = 11.1 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, *H*-18a), 3.42 – 3.33 (m, 2H, *H*-3, *H*-18b), 2.54 – 2.46 (m, 1H, *H*-4), 1.64 – 1.27 (m, 5H, *H*-7, *H*-8, *H*-10), 1.16 – 1.07 (m, 2H, *H*-9), 0.91 (s, 9H, *H*-21), 0.84 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.83 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.13 (s, 3H, *H*-19), 0.11 (s, 3H, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

175.3 (*C*-2), 136.2 (*C*-14), 135.1 (*C*-13), 128.7 (*C*-15), 128.2 (*C*-17), 126.7 (*C*-16), 123.9 (*C*-12), 77.3 (*C*-5), 72.2 (*C*-6), 51.0 (*C*-4), 47.5 (*C*-3), 39.1 (*C*-9), 35.6 (*C*-7), 29.8 (*C*-8), 28.0 (*C*-10), 26.0 (*C*-21), 22.7 (*C*-11), 22.6 (*C*-11'), 18.2 (*C*-20), 11.1 (*C*-18), -3.8 (*C*-19), -4.2 (*C*-19').

R_f-Wert:

0.26 (PE/EE 30:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2952 (s), 2926 (s), 2854 (m), 1778 (vs), 1496 (w), 1463 (m), 1412 (w), 1362 (w), 1256 (m), 1163 (s), 1063 (m), 963 (m), 901 (w), 835 (s), 805 (m), 775 (s), 745 (s), 692 (s), 624 (w), 613 (w), 587 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -22.0^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.98 g/100 mL).

Smb:

77 – 79 °C (EE/PE).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 579.1762

Gefunden: 579.1745 (C₂₆H₄₁INaO₃Si⁺) [M+Na]⁺.

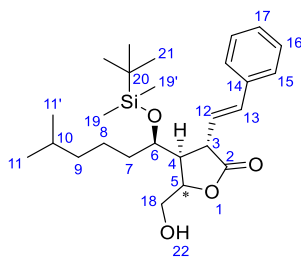
HPLC:

$t_0 = 1.70$ min, $k = 3.25$ (Nucleosil 50-5; Hex/EE 95:5, 2 mL/min, 102 bar).

$t_0 = 1.49$ min, $k = 4.57$ ((*S,S*)-Whelk-O1; Hex/EE 92:8, 2 mL/min, 50 bar).

Als der Ansatz analog zur obigen Vorschrift mit 0.799 g (1.29 mmol, 1.0 Äq.) des Amids **136a** und 1.59 g (6.25 mmol, 4.9 Äq.) Iod durchgeführt wurde, konnten zusätzlich zu den Iodlactonen **145a1** (170 mg, 0.342 mmol, 27%) und **145a2** (213 mg, 0.383 mmol, 30%) durch säulenchromatographische Nachtrennung der Zwischenfraktion über Kieselgel (PE/EE 8:1 bis 6:1) 32.9 mg (73.7 μ mol, 4%) des Alkohols **327a** als Nebenprodukt in Form eines Diastereomerengemischs als farbloses Öl erhalten werden, welches mittels präparativer HPLC nicht getrennt werden konnte.

Analytik von (3*S*,4*S*,5*R/S*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(hydroxymethyl)-3-((*E*)-styryl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on **327a**:



MW: 446.7030 g/mol (C₂₆H₄₂O₄Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.45 – 7.21 (m, 5H, *H*-15, *H*-16, *H*-17), 6.62 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-13), 5.97 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, *H*-12), 4.64 (ddd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, *H*-5), 3.97 (ddd, ³*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, *H*-6), 3.93 – 3.86 (m, 2H, *H*-18), 3.59 (ddd, ³*J* = 12.6 Hz, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, *H*-3), 3.22 (s, 1H, *H*-22), 2.78 (ddd, ³*J* = 12.6 Hz, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, *H*-4), 1.73 – 1.59 (m, 2H, *H*-7), 1.59 – 1.45 (m, 1H, *H*-10), 1.35 – 1.23 (m, 2H, *H*-8), 1.20 – 1.06 (m, 2H, *H*-9), 0.94 (s, 9H, *H*-21), 0.86 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.15 (s, 3H, *H*-19), 0.13 (s, 3H, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

176.6 (*C*-2), 136.3 (*C*-14), 136.1 (*C*-13), 128.7 (*C*-16), 128.2 (*C*-17), 123.9 (*C*-12), 79.9 (*C*-5), 70.5 (*C*-6), 62.6 (*C*-18), 48.2 (*C*-4), 44.8 (*C*-3), 39.0 (*C*-9), 35.7 (*C*-7), 28.0 (*C*-10), 26.0 (*C*-21), 23.6 (*C*-8), 22.6 (*C*-11), 22.6 (*C*-11'), 18.2 (*C*-20), -3.9 (*C*-19), -4.4 (*C*-19').

R_f-Wert:

0.10 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3465 (s), 3030 (w), 2953 (s), 2927 (s), 2852 (m), 1774 (s), 1640 (m), 1600 (w), 1498 (m), 1464 (m), 1363 (m), 1254 (m), 1167 (m), 1073 (m), 1037 (m), 965 (m), 909 (m), 836 (s), 806 (m), 775 (s), 732 (vs), 692 (s), 648 (w), 620 (w), 596 (w).

Drehwert:

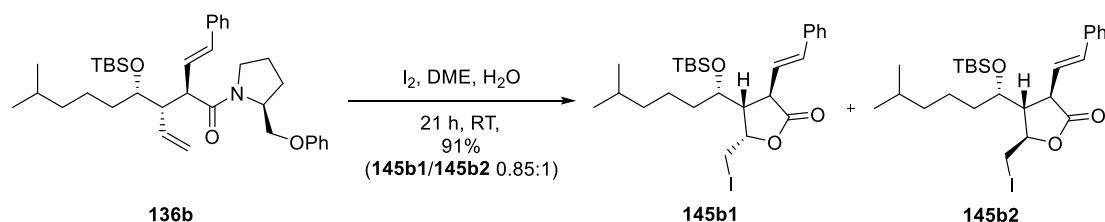
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -43.8^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.99 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 447.2925

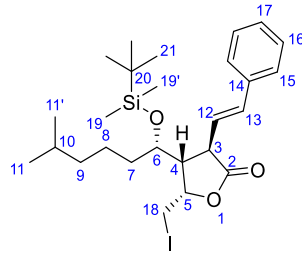
Gefunden: 447.2921 (C₂₆H₄₃O₄Si⁺) [M+H]⁺.

3.2.6.2 (3*R*,4*R*,5*S*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on und (3*R*,4*R*,5*R*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 2.79 g (4.73 mmol, 1.0 Äq.) des Amids **136b** mit 3.61 g (14.2 mmol, 3.0 Äq.) Iod in 40 mL DME und 10 mL entionisiertem Wasser umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 21 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) getrennt. Es konnten 2.39 g (4.30 mmol, 91%) des Iodlactons **145b1** und **145b2** als Diastereomergemisch im Verhältnis von 64:54 in Form eines gelben Öls isoliert werden. Es wurde eine analytische Menge mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (PE/EE 20:1) zur vollständigen Charakterisierung der Diastereomere getrennt. Nach Umkristallisation einer analytischen Menge von Iodlacton **145b2** aus einem Gemisch von Petrolether und Essigsäureethylester konnten farblose Nadeln erhalten werden, die röntgenkristallographisch untersucht wurden.

Analytik von Iodlacton **145b1**:



Drehwert:

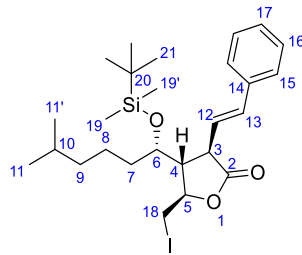
$$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +124.0^{\circ} (\text{CH}_2\text{Cl}_2, c = 0.99 \text{ g}/100 \text{ mL}).$$

HPLC:

$$t_0 = 1.60 \text{ min}, k = 15.60 ((S,S)\text{-Whelk O1; Hex/EE 92:8, 2 mL/min, 50 bar}).$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **145a1** überein.

Analytik von Iodlacton **145b2**:



Drehwert:

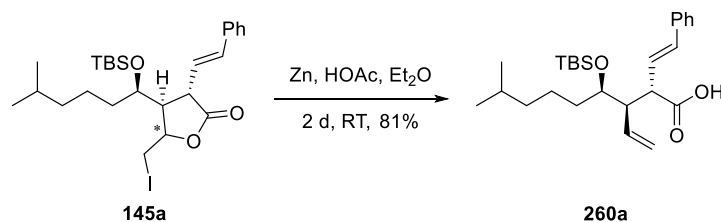
$$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +19.0^{\circ} (\text{CH}_2\text{Cl}_2, c = 1.00 \text{ g}/100 \text{ mL}).$$

HPLC:

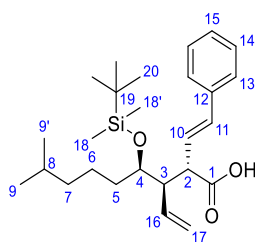
$$t_0 = 1.49 \text{ min}, k = 20.42 ((S,S)\text{-Whelk-O1, Hex/EE 9:1, 2 mL/min, 50 bar}).$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **145a2** überein.

3.2.6.3 (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonansäure



Zu einer Lösung von 60.4 mg (0.109 mmol, 1.0 Äq.) des Iodlactons **145a** in 5 mL trockenem Diethylether wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. Metz und B. Hungerhoff*^[191] 2.1 g Zinkstaub¹⁸ sowie 0.12 mL (0.13 g, 2.2 mmol, 20 Äq.) Essigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Aufarbeitung über Kieselgel abgesaugt und mit 300 mL DCM nachgespült. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1 bis 10:1 + 0.1% AcOH) konnten 38.0 mg (88.2 µmol, 81%) der Carbonsäure **260a** als leicht gelbliches Öl isoliert werden.



MW: 430.7040 g/mol (C₂₆H₄₂O₃Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.39 – 7.29 (m, 4H, *H*-13, *H*-14), 7.28 – 7.22 (m, 1H, *H*-15), 6.59 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-11), 6.10 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.5 Hz, 1H, *H*-10), 5.85 (ddd, ³*J* = 17.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-16), 5.19 – 5.08 (m, 2H, *H*-17), 3.77 (ddd, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, ³*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*-4), 3.45 – 3.37 (m, 1H, *H*-2), 2.53 – 2.44 (m, 1H, *H*-3), 1.62 – 1.44 (m, 2H, *H*-5a, *H*-8), 1.44 – 1.28 (m, 1H, *H*-5b), 1.28 – 1.17 (m, 1H, *H*-7a), 1.16 – 1.07 (m, 3H, *H*-6, *H*-7b), 0.92 (s, 9H, *H*-20), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.02 (s, 3H, *H*-18), 0.01 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.2 (*C*-1), 136.7 (*C*-12), 134.7 (*C*-16), 134.5 (*C*-11), 128.7 (*C*-14), 127.9 (*C*-15), 126.5 (*C*-13), 125.8 (*C*-10), 119.0 (*C*-17), 71.2 (*C*-4), 51.9 (*C*-2), 50.6 (*C*-3), 39.2 (*C*-6),

¹⁸ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

35.9 (C-5), 28.0 (C-8), 26.2 (C-20), 23.1 (C-7), 22.8 (C-9), 22.6 (C-9'), 18.4 (C-19), -3.2 (C-18), -4.2 (C-18').

R_f-Wert:

0.25 (PE/EE 10:1 + 0.1% AcOH, UV, Seebach-Tauchreagenz, Bromkresolgrün-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2955 (s), 2928 (s), 2858 (s), 1708 (vs), 1498 (s), 1463 (m), 1422 (w), 1365 (w), 1255 (m), 1090 (s), 1004 (m), 968 (m), 919 (m), 835 (vs), 810 (m), 774 (s), 745 (s), 692 (m), 666 (w), 635 (w), 623 (w).

Drehwert:

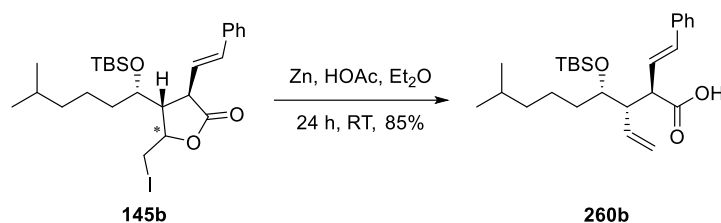
$[\alpha]_D^{22} = -24.3^\circ$ (CH₂Cl₂, c = 1.01 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 431.2976

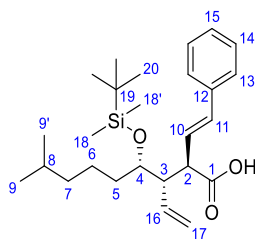
Gefunden: 431.2973 (C₂₆H₄₃O₃Si⁺) [M+H]⁺.

3.2.6.4 (2R,3S,4S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonansäure



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 43.3 mg (77.8 μmol, 1.0 Äq.) des Iodlactons **145b** mit 1.7 g Zinkstaub¹⁹ sowie 0.12 mL (0.13 g, 2.2 mmol, 28 Äq.) Essigsäure in 5 mL trockenem Diethylether umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 20:1 bis 10:1 + 0.1% AcOH) getrennt. Es konnten 28.5 mg (66.2 μmol, 85%) der Carbonsäure **260b** als leicht gelbliches Öl isoliert werden.

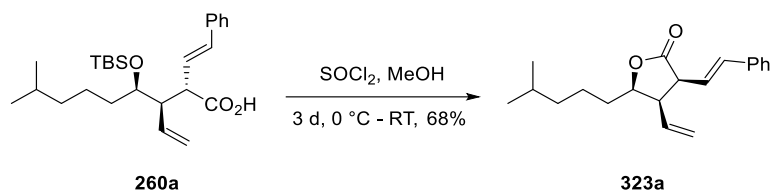
¹⁹ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

**Drehwert:**

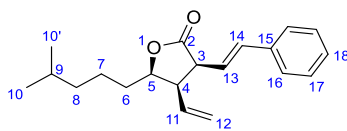
$$[\alpha]_D^{23} = +23.8^\circ \text{ (CH}_2\text{Cl}_2, c = 0.99 \text{ g/100 mL)}.$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **260a** überein.

3.2.6.5 (3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-Methylpentyl)-3-((*E*)-2-phenylethenyl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-on



Zu einer Lösung von 20.5 mg (47.6 μmol , 1.0 Äq.) der Carbonsäure **260a** in 2.0 mL trockenem DCM und 2.0 mL trockenem Methanol wurden 30.2 mg (0.254 mmol, 5.3 Äq.) Thionylchlorid, in 1.5 mL trockenem Methanol, bei 0 °C getropft. Das Gemisch wurde unter anfänglicher Eiswasser-Kühlung für 3 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 5 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1) konnten 9.7 mg (33 μmol , 68%) des Lactons **323a** als gelbliches Öl erhalten werden.



MW: 298.4260 g/mol (C₂₀H₂₆O₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.39 – 7.27 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.27 – 7.19 (m, 1H, *H*-18), 6.61 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, *H*-14), 6.06 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, *H*-13), 5.66 (ddd, ³*J* = 16.9 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 7.1 Hz 1H, *H*-11), 5.29 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz,

^1H , *H*-12a), 5.18 (dd, $^3J = 16.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, *H*-12b), 4.45 (ddd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz 1H, *H*-5), 3.63 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, *H*-3), 3.19 (m, 1H, *H*-4), 1.76 – 1.65 (m, 1H, *H*-6a), 1.61 – 1.40 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7a, *H*-9), 1.40 – 1.26 (m, 1H, *H*-7b), 1.25 – 1.16 (m, 2H, *H*-8), 0.88 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-10), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-10').

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

176.5 (*C*-2), 136.6 (*C*-15), 135.8 (*C*-14), 131.4 (*C*-11), 128.6 (*C*-17), 128.0 (*C*-18), 126.6 (*C*-16), 121.6 (*C*-13), 120.7 (*C*-12), 82.1 (*C*-5), 50.8 (*C*-4), 49.3 (*C*-3), 38.8 (*C*-8), 31.3 (*C*-6), 27.9 (*C*-9), 23.4 (*C*-7), 22.7 (*C*-10), 22.6 (*C*-10').

R_F-Wert:

0.23 (PE/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2953 (s), 2927 (s), 2869 (m), 1774 (vs), 1495 (w), 1466 (w), 1366 (w), 1293 (w), 1173 (s), 1127 (m), 979 (m), 923 (m), 741 (m), 694 (m), 623 (w), 601 (w), 592 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -42.7^\circ$ (DCM, $c = 0.74$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

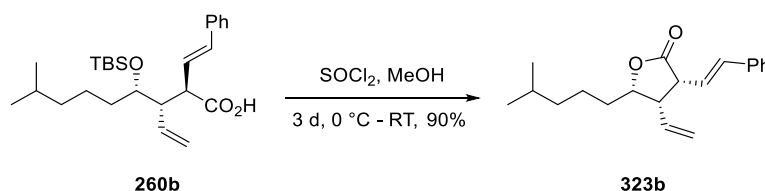
Berechnet: 321.1825

Gefunden: 321.1820 ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}^+$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HPLC:

$t_0 = 1.27$ min, $k = 4.13$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 95:5, 2 mL/min, 130 bar).²⁰

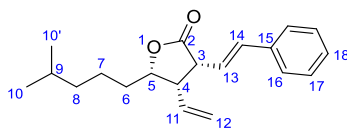
3.2.6.6 (3*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-Methylpentyl)-3-((*E*)-2-phenylethenyl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-on



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 23.7 mg (55.0 μmol , 1.0 Äq.) der Carbonsäure **260b** mit 36.9 mg (0.310 mmol, 5.6 Äq.) Thionylchlorid in 2.0 mL trockenem DCM und 5.0 mL trockenem Methanol umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen wurde aufgearbeitet

²⁰ Siehe Abschnitt: 3.2.12.1.2.

und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 20:1) getrennt. Es konnten 14.7 mg (49.3 μmol , 90%) des Lactons **323b** als gelbliches Öl erhalten werden.



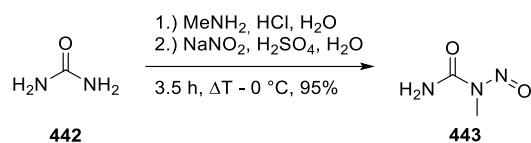
Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +39.9^\circ \text{ (DCM, } c = 0.86 \text{ g/100 mL)}.$$

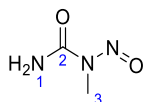
Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **323a** überein.

3.2.7 Synthese der 2-Methyliden-Tetrahydrofurane

3.2.7.1 Darstellung von *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff



Eine wässrige Lösung von 46.6 g (1.50 mol, 1.0 Äq.) Methylamin in 300 mL entionisiertem Wasser wurde in Anlehnung an Vorschriften von *H. G O Becker*, *W. Berger* und *G Domschke*^[252] sowie *A. Arndt*^[253] mit 155 mL einer 37%igen wässrigen Salzsäure sowie 300 g (5.00 mol, 3.3 Äq.) Harnstoff (**442**) versetzt und unter Rückfluss für 3 Stunden gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurden 110 g (1.60 mol, 1.1 Äq.) Natriumnitrit zugegeben und es wurde für 15 Minuten gerührt. In einem Erlenmeyerkolben wurden 600 g Eis und 60 mL konz. Schwefelsäure vorgelegt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Rühren langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für weitere 20 Minuten gerührt. Daraufhin wurde abgesaugt und an der Luft getrocknet. Es konnten 147 g (1.43 mol, 95%) des Nitrosoharnstoffs **443** als leicht gelbliches Pulver erhalten werden.



MW: 103.0810 g/mol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

6.90 (s, 1H, *H*-1a), 5.52 (s, 1H, *H*-1b), 3.19 (s, 3H, *H*-3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, COSY): δ [ppm] =
8.14 (s, 1H, *H*-1a), 7.82 (s, 1H, *H*-1b), 3.06 (s, 3H, *H*-3).

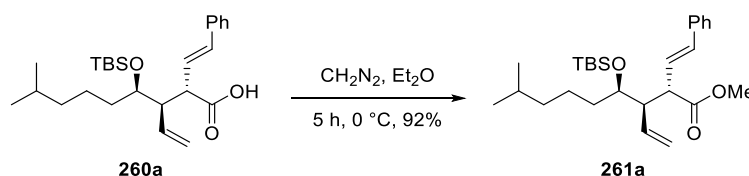
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =
77.4 (*C*-2), 26.5 (*C*-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] =
153.9 (*C*-2), 26.5 (*C*-3).

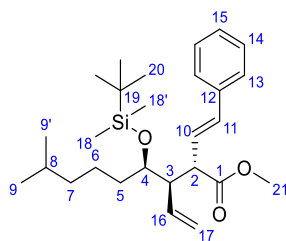
Aufgrund der Instabilität der isolierten Substanz wurde auf eine Messung des Schmelzpunktes verzichtet.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe *J. K. Snyder* und *M. L. Stock*^[254] sowie *T. Carell et al.*^[255].

3.2.7.2 (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonansäuremethylester



In Anlehnung an eine Vorschrift von *N. Friedemann*^[83] wurden 48.8 mg (0.137 mmol, 1.0 Äq.) der Carbonsäure **260a** in 5 mL Diethylether vorgelegt und mit einer aus 300 mg (2.91 mmol, 21 Äq.) *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (**443**) frisch hergestellten Diazomethan-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 5 Stunden gerührt. Zum Quenchen wurden 0.12 mL (0.12 g, 2.1 mmol, 15 Äq.) Essigsäure zugegeben. Nach Rühren für 30 Minuten wurde mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE bis PE/EE 50:1) konnten 56.1 mg (0.126 mmol, 92%) des Methylesters **261a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 444.7310 g/mol ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.39 – 7.29 (m, 4H, *H*-13, *H*-14), 7.27 – 7.22 (m, 1H, *H*-15), 6.56 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-11), 6.12 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.6 Hz, 1H, *H*-10), 5.85 (ddd, ³*J* = 17.3 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-16), 5.13 (dd, ³*J* = 10.3 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-17a), 5.07 (dd, ³*J* = 17.3 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-17b), 3.76 (ddd, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, *H*-4), 3.62 (s, 3H, *H*-21), 3.49 – 3.40 (m, 1H, *H*-2), 2.49 (ddd, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, *H*-3), 1.55 – 1.47 (m, 1H, *H*-8), 1.49 – 1.25 (m, 2H, *H*-5), 1.25 – 1.16 (m, 1H, *H*-6a), 1.19 – 1.05 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.93 (s, 9H, *H*-20), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.03 (s, 3H, *H*-18), 0.02 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

173.8 (*C*-1), 136.8 (*C*-12), 135.3 (*C*-16), 134.0 (*C*-11), 128.7 (*C*-14), 127.8 (*C*-15), 126.5 (*C*-13), 126.4 (*C*-10), 118.4 (*C*-17), 71.2 (*C*-4), 52.1 (*C*-2), 51.7 (*C*-21), 50.8 (*C*-3), 39.2 (*C*-7), 36.0 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 26.2 (*C*-20), 23.1 (*C*-6), 22.9 (*C*-9), 22.6 (*C*-9'), 18.4 (*C*-19), -3.2 (*C*-18), -4.2 (*C*-18').

R_F-Wert:

0.25 (PE/EE 50:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (s), 2931 (s), 2858 (m), 1740 (vs), 1471 (m), 1434 (m), 1363 (w), 1256 (s), 1155 (s), 1090 (s), 1002 (w), 969 (m), 919 (m), 836 (vs), 774 (s), 751 (m), 690 (m), 605 (w).

Drehwert:

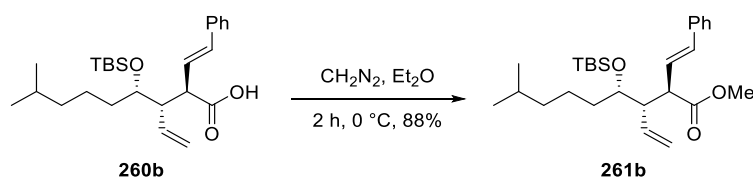
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -30.7^\circ$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.99 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

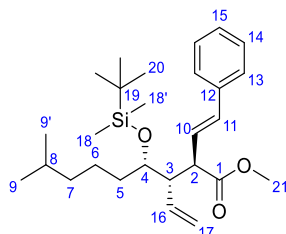
Berechnet: 445.3132

Gefunden: 445.3135 (C₂₇H₄₅O₃Si⁺) [M+H]⁺.

3.2.7.3 (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonansäuremethylester



Analog der vorherigen Vorschrift 28.5 mg (66.2 μmol , 1.0 Äq.) der Carbonsäure **260b** mit einer aus 140 mg (1.35 mmol, 21 Äq.) *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (**443**) frisch hergestellten Diazomethan-Lösung versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE bis PE/EE 50:1) getrennt. Es konnten 25.8 mg (58.0 μmol , 88%) des Methylesters **261b** als farbloses Öl isoliert werden.

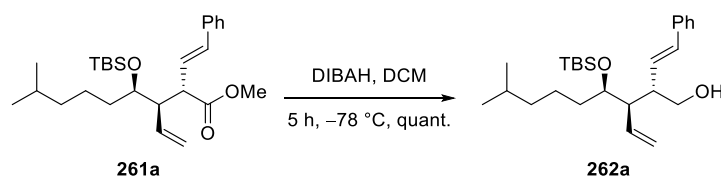


Drehwert:

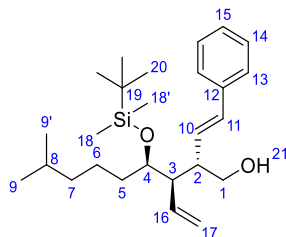
$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +28.4^{\circ} \text{ (CH}_2\text{Cl}_2, c = 1.01 \text{ g/100 mL).}$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **261a** überein.

3.2.7.4 (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol



Zu einer Lösung von 2.24 g (5.05 mmol, 1.0 Äq.) des Esters **261a** in 80 mL trockenem DCM wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *N. J. Race* und *J. F. Bower*^[194] 14.0 mL (14.0 mmol, 2.8 Äq.) einer DIBAL-Lösung (1.0 M in DCM) bei -78°C getropft und die Reaktionslösung wurde für 5 Stunden bei -78°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf 0°C erwärmt und es wurden 300 mL gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit je 250 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE bis PE/EE 20:1) konnten 2.08 g (4.99 mmol, quant.) des Alkohols **262a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 416.7210 g/mol (C₂₆H₄₄O₂Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.40 – 7.30 (m, 4H, *H*-13, *H*-14), 7.27 – 7.22 (m, 1H, *H*-15), 6.55 (d, ³*J* = 16.0 Hz, 1H, *H*-11), 6.00 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 1H, *H*-10), 5.85 (ddd, ³*J* = 17.4 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-16), 5.19 (dd, ³*J* = 10.1 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-17a), 5.08 (dd, ³*J* = 17.4 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-17b), 3.77 (ddd, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, ³*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*-4), 3.74 – 3.68 (m, 1H, *H*-1a), 3.45 (dd, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, *H*-1b), 2.69 – 2.58 (m, 1H, *H*-2), 2.14 (ddd, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*-3), 1.60 (s, 1H, *H*-21), 1.56 – 1.43 (m, 2H, *H*-5a, *H*-8), 1.40 – 1.31 (m, 1H, *H*-5b), 1.29 – 1.16 (m, 1H, *H*-6a), 1.15 – 1.06 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.91 (s, 9H, *H*-20), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.03 (s, 3H, *H*-18), 0.01 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.1 (*C*-12), 136.9 (*C*-16), 133.8 (*C*-11), 130.9 (*C*-10), 128.7 (*C*-14), 127.6 (*C*-15), 126.3 (*C*-13), 117.8 (*C*-17), 72.8 (*C*-4), 65.1 (*C*-1), 50.2 (*C*-3), 46.3 (*C*-2), 39.2 (*C*-7), 35.9 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 26.2 (*C*-20), 23.3 (*C*-6), 22.9 (*C*-9), 22.6 (*C*-9'), 18.4 (*C*-19), -3.3 (*C*-18), -4.2 (*C*-18').

R_F-Wert:

0.29 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3393 (br, m), 2954 (s), 2929 (s), 2857 (m), 1638 (w), 1494 (m), 1471 (m), 1386 (m), 1365 (m), 1254 (m), 1089 (s), 1057 (s), 1004 (m), 970 (m), 913 (m), 834 (vs), 807 (m), 773 (s), 748 (s), 692 (s), 665 (m), 614 (w), 601 (w), 592 (w).

Drehwert:

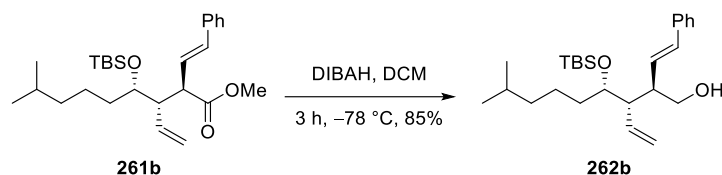
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.6^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 1.01 g/100 mL).

HRMS [APPI]:

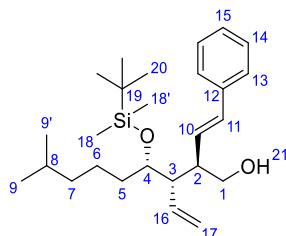
Berechnet: 416.3105

Gefunden: 416.3111 (C₂₆H₄₄O₂Si⁺⁺) [M]⁺⁺.

3.2.7.5 (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 133 mg (0.299 mmol, 1.0 Äq.) des Esters **261b** mit 0.82 mL (0.82 mmol, 2.7 Äq.) einer DIBAH-Lösung (1.0 M in DCM) in 2 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE bis PE/EE 20:1) getrennt. Es konnten 106 mg (0.254 mmol, 85%) des Alkohols **262b** als farbloses Öl isoliert werden.



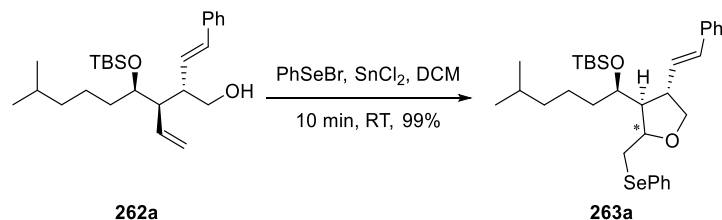
Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +0.6^\circ \text{ (CH}_2\text{Cl}_2, c = 0.99 \text{ g/100 mL).}$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **262a** überein.

3.2.8 Ringschluss zum 2-Methylen-Tetrahydrofuran über Selenether-Cyclisierung

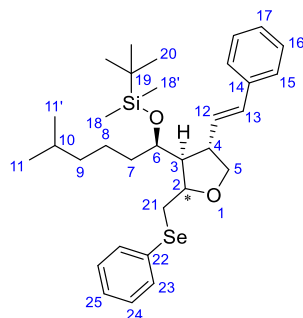
3.2.8.1 (2*R*/*S*,3*S*,4*S*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylselenylmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 13.6 mg (32.6 μmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **262a** in 2 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Z. M. Bugarić *et al.*^[195] mit 5.7 mg (30 μmol, 0.9 Äq.) Zinn(II)-chlorid sowie 19.7 mg (83.5 μmol, 2.6 Äq.) Phenylselenylbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 3 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 5 mL DCM zugegeben, die

Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 4 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 18.5 mg (32.4 μmol , 99%) Rohprodukt als Diastereomerengemisch **263a** im Verhältnis von 62:38 (2*S*)/(2*R*) erhalten werden, das nicht weiter aufgereinigt wurde.²¹

Die Analytik von Phenylselenid **263a** wurde mit dem Diastereomerengemisch durchgeführt:



MW: 571.7900 g/mol ($\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{SeSi}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.63 – 7.52 (m, 2H, *H*-23), 7.36 – 7.28 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.28 – 7.19 (m, 4H, *H*-17, *H*-24, *H*-25), 6.45 (d, $^3J = 15.7$ Hz, 0.38H, *H*-13A), 6.41 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 0.62H, *H*-13B), 6.13 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, 0.62H, *H*-12B), 6.00 (dd, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 0.38H, *H*-12A), 4.47 – 4.37 (m, 0.38H, *H*-2A), 4.32 – 4.23 (m, 0.62H, *H*-2B), 4.25 – 4.16 (m, 0.38H, *H*-5Aa), 3.98 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 0.62H, *H*-5Ba), 3.92 – 3.83 (m, 0.38H, *H*-6A), 3.82 – 3.72 (m, 1.24H, *H*-6B, *H*-5Bb), 3.70 – 3.62 (m, 0.38H, *H*-5Ab), 3.32 (dd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 0.62H, *H*-21Ba), 3.27 – 3.15 (m, 1.76H, *H*-4A, *H*-21A, *H*-21Bb), 2.94 – 2.82 (m, 0.62H, *H*-4B), 2.35 – 2.25 (m, 0.38H, *H*-3A), 2.18 – 2.09 (m, 0.62H, *H*-3B), 1.60 – 1.47 (m, 0.76H, *H*-7A), 1.49 – 1.36 (m, 1H, *H*-10), 1.36 – 1.11 (m, 3.24H, *H*-8, *H*-7B), 1.13 – 0.96 (m, 2H, *H*-9), 0.90 (s, 3.42H, *H*-20A), 0.87 (s, 5.58H, *H*-20B), 0.83 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1.14H, *H*-11A), 0.82 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1.14H, *H*-11'A), 0.78 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1.86H, *H*-11B), 0.76 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1.86H, *H*-11'B), 0.07 (s, 1.86H, *H*-18B), 0.07 (s, 1.14H, *H*-18A), 0.06 (s, 1.86H, *H*-18'B), 0.05 (s, 1.14H, *H*-18'A).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.2 (*C*-14B), 137.1 (*C*-14A), 132.7 (*C*-23B), 132.6 (*C*-23A), 131.2 (*C*-13B, *C*-16A), 131.1 (*C*-22A), 131.0 (*C*-22B), 130.5 (*C*-12B), 130.1 (*C*-125A), 129.2 (*C*-24A), 129.1

²¹ Die Substanz wies deutliche Verunreinigungen im Aromatenbereich auf, welche auf das Selenyl-Reagenz zurückzuführen sind. Die Analytik wurde mit dem Rohprodukt durchgeführt, das anschließend ohne chromatographische Aufreinigung weiter umgesetzt wurde (siehe Abschnitt 2.4.7.2).

(C-24B), 128.7 (C-16A), 128.7 (C-16B), 127.6 (C-17A), 127.5 (C-17B), 127.0 (C-25A), 126.9 (C-25B), 126.2 (C-15B), 126.2 (C-15A), 80.6 (C-2B), 79.6 (C-2A), 73.0 (C-6B), 72.8 (C-5B), 72.1 (C-5A), 70.3 (C-6A), 55.0 (C-3B), 53.3 (C-3A), 47.7 (C-4B), 43.2 (C-4A), 39.2 (C-9B), 39.2 (C-9A), 36.5 (C-7A), 35.9 (C-7B), 35.0 (C-21B), 31.9 (C-21A), 28.1 (C-10A), 28.0 (C-10B), 26.1 (C-20A), 26.1 (C-20B), 23.5 (C-8A), 22.7 (C-11A), 22.7 (C-11B), 22.7 (C-11'B), 22.6 (C-11'A), 22.2 (C-8B), 18.2 (C-19B), -3.7 (C-18A), -3.9 (C-18B), -4.1 (C-18'B), -4.2 (C-18'A).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3058 (m), 2953 (s), 2927 (s), 2856 (s), 1740 (s), 1577 (m), 1474 (s), 1437 (m), 1363 (w), 1255 (m), 1072 (s), 1021 (m), 999 (w), 966 (m), 910 (w), 835 (s), 805 (w), 774 (s), 734 (vs), 689 (s), 668 (m), 617 (m), 596 (m).

Drehwert:

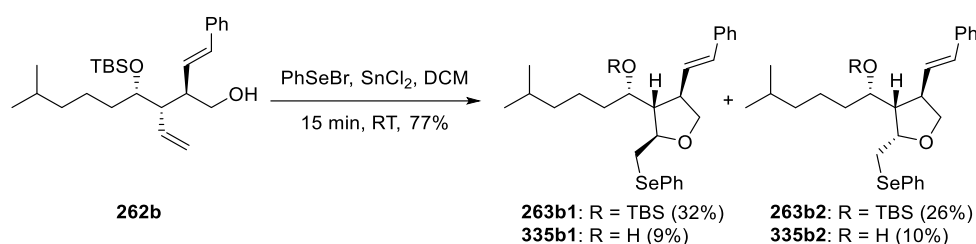
$[\alpha]_D^{22} = -31.0^\circ$ (DCM, $c = 0.98$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 595.2481

Gefunden: 595.2481 (C₃₂H₄₈O₂⁸⁰SeSiNa⁺) [M+Na]⁺.

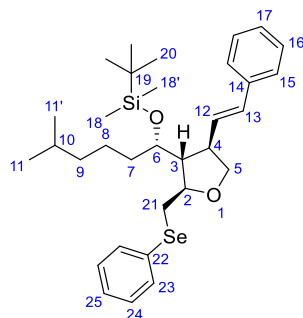
3.2.8.2 (2*R*/3*S*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylselenylmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran und ((2*R*/3*S*,3*S*,4*R*)-3-(((1*S*)-Hydroxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylselenylmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 11.9 mg (28.6 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **262b** mit 4.4 mg (23 μ mol, 0.8 Äq.) Zinn(II)-chlorid sowie 9.1 mg (39 μ mol, 1.4 Äq.) Phenylselenylbromid in 1.5 mL DCM über eine Reaktionszeit von 15 Minuten umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde über Kieselgur (Celite[®] 535) filtriert und präparativ mittels HPLC (Nucleosil 50-5, Hex/EE 85:15, 30 mL/min, 52 bar) getrennt. 9.4 mg (16 μ mol, 58%) des Phenylselenid-Diastereomergemischs **263b** und 1.4 mg (2.4 μ mol, 9%) des Alkohols **335b1** sowie 1.6 mg (2.8 μ mol, 10%) des Alkohols **335b2** wurden jeweils als farbloses Öl erhalten. Durch Nachtrennung des Phenylselenid-Diastereomergemischs **263b** mittels präparativer HPLC-

Trennung (Gemini NX C18, MeCN, 30 mL/min, 27 bar und (S,S)-Whelk-O1, Hex/EE 98:2, 30 mL/min, 63 bar) konnten 5.2 mg (9.1 μmol , 32%) des Phenylselenids **263b1** sowie 4.2 mg (7.3 μmol , 26%) des Phenylselenids **263b2** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Phenylselenid **263b1**:



MW: 571.7900 g/mol (C₃₂H₄₈O₂SeSi).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.58 – 7.54 (m, 2H, *H*-23), 7.36 – 7.27 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.26 – 7.19 (m, 4H, *H*-17, *H*-24, *H*-25), 6.40 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-13), 6.13 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, *H*-12), 4.29 – 4.21 (m, 1H, *H*-2), 3.96 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, *H*-5a), 3.80 – 3.72 (m, 2H, *H*-5b, *H*-6), 3.31 (dd, ²*J* = 12.3 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, *H*-21a), 3.18 (dd, ²*J* = 12.3 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, 1H, *H*-21b), 2.93 – 2.81 (m, 1H, *H*-4), 2.16 – 2.08 (m, 1H, *H*-3), 1.53 – 1.44 (m, 1H, *H*-7a), 1.44 – 1.37 (m, 1H, *H*-10), 1.37 – 1.31 (m, 1H, *H*-7b), 1.24 – 1.16 (m, 2H, *H*-8), 1.05 – 0.98 (m, 2H, *H*-9), 0.86 (s, 9H, *H*-20), 0.78 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.75 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.07 (s, 3H, *H*-18), 0.05 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.2 (*C*-14), 132.7 (*C*-23), 131.2 (*C*-13), 131.1 (*C*-22), 130.5 (*C*-12), 129.1 (*C*-24), 128.7 (*C*-16), 127.5 (*C*-17), 126.9 (*C*-25), 126.2 (*C*-15), 80.7 (*C*-2), 73.0 (*C*-6), 72.8 (*C*-5), 55.0 (*C*-3), 47.7 (*C*-4), 39.2 (*C*-9), 35.8 (*C*-7), 35.0 (*C*-21), 28.0 (*C*-10), 26.1 (*C*-20), 22.7 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 22.1 (*C*-8), 18.2 (*C*-19), -3.9 (*C*-18), -4.1 (*C*-18').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

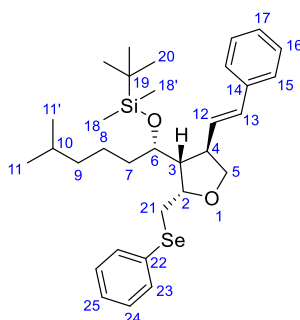
2954 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1579 (w), 1471 (m), 1438 (w), 1362 (w), 1256 (w), 1073 (s), 1049 (s), 967 (w), 939 (w), 912 (w), 835 (vs), 805 (w), 774 (s), 746 (s), 692 (s), 670 (w), 628 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +34.6^\circ$ (DCM, *c* = 0.37 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 595.2481

Gefunden: 595.2473 (C₃₂H₄₈O₂⁸⁰SeSiNa⁺) [M+Na]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.68$ min, $k = 2.64$ ((*R,R*)-Whelk-O1, Hex/EE 98:2, 2 mL/min, 51 bar).Analytik von Phenylselenid **263b2**:**MW:** 571.7900 g/mol (C₃₂H₄₈O₂SeSi).**¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.55 – 7.51 (m, 2H, *H*-23), 7.35 – 7.29 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.26 – 7.20 (m, 4H, *H*-17, *H*-24, *H*-25), 6.44 (d, ³*J* = 15.7 Hz, 1H, *H*-13), 6.00 (dd, ³*J* = 15.7 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, 1H, *H*-12), 4.37 (ddd, ³*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, *H*-2), 4.15 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.7 Hz 1H, *H*-5a), 3.86 (ddd, ³*J* = 7.6 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, *H*-6), 3.63 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, *H*-5b), 3.25 – 3.13 (m, 3H, *H*-4, *H*-21), 2.28 (ddd, ³*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, *H*-3), 1.56 – 1.48 (m, 1H, *H*-7a), 1.48 – 1.41 (m, 2H, *H*-7b, *H*-10), 1.37 – 1.17 (m, 2H, *H*-8), 1.13 – 1.03 (m, 2H, *H*-9), 0.89 (s, 9H, *H*-20), 0.82 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, *H*-11), 0.81 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, *H*-11'), 0.06 (s, 3H, *H*-18), 0.04 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.1 (*C*-14), 132.8 (*C*-23), 132.0 (*C*-13), 131.0 (*C*-22), 130.5 (*C*-12), 129.1 (*C*-24), 128.7 (*C*-16), 127.5 (*C*-17), 126.9 (*C*-25), 126.2 (*C*-15), 79.8 (*C*-2), 72.0 (*C*-5), 70.4 (*C*-6), 53.4 (*C*-3), 43.2 (*C*-4), 39.1 (*C*-9), 36.4 (*C*-7), 31.6 (*C*-21), 28.1 (*C*-10), 26.1 (*C*-20), 23.5 (*C*-8), 22.7 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 18.2 (*C*-19), -3.7 (*C*-18), -4.2 (*C*-18').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

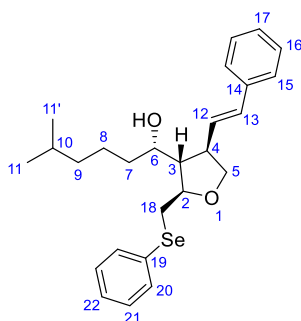
2954 (s), 2927 (vs), 2856 (vs), 1666 (w), 1579 (w), 1470 (m), 1385 (w), 1256 (m), 1074 (s), 1049 (s), 966 (m), 914 (w), 884 (w), 836 (s), 805 (w), 774 (s), 746 (s), 692 (s), 600 (m).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +39.7^\circ \text{ (DCM, } c = 0.30 \text{ g/100 mL)}.$$

HRMS [ESI]:

Berechnet: 595.2481

Gefunden: 595.2475 (C₃₂H₄₈O₂⁸⁰SeSiNa⁺) [M+Na]⁺.**HPLC:**
 $t_0 = 1.68 \text{ min, } k = 1.50 \text{ ((R,R)-Whelk-O1, Hex/EE 98:2, 2 mL/min, 51 bar)}.$
Analytik von Alkohol **335b1**:**MW:** 457.5270 g/mol (C₂₆H₃₄O₂Se).**¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.61 – 7.51 (m, 2H, **H-20**), 7.37 – 7.28 (m, 4H, **H-15**, **H-16**), 7.26 – 7.18 (m, 4H, **H-17**, **H-21**, **H-22**), 6.42 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H, **H-13**), 6.13 (dd, ³J = 15.8 Hz, ³J = 9.1 Hz, 1H, **H-12**), 4.27 (ddd, ³J = 6.8 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, **H-2**), 3.99 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, **H-5a**), 3.80 – 3.69 (m, 1H, **H-5b**), 3.68 – 3.62 (m, 1H, **H-6**), 3.33 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, **H-18a**), 3.20 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, **H-18b**), 2.91 – 2.84 (m, 1H, **H-4**), 2.02 – 1.98 (m, 1H, **H-3**), 1.54 – 1.48 (m, 1H, **H-7a**), 1.48 – 1.43 (m, 1H, **H-10**), 1.44 – 1.36 (m, 1H, **H-8a**), 1.37 – 1.32 (m, 1H, **H-7b**), 1.32 – 1.25 (m, 1H, **H-8b**), 1.18 – 1.02 (m, 2H, **H-9**), 0.82 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, **H-11**), 0.81 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, **H-11'**).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.0 (**C-14**), 132.6 (**C-20**), 131.5 (**C-13**), 130.8 (**C-19**), 130.3 (**C-12**), 129.2 (**C-21**), 128.7 (**C-16**), 127.6 (**C-17**), 127.0 (**C-22**), 126.3 (**C-15**), 81.2 (**C-2**), 73.1 (**C-6**), 72.7 (**C-5**), 56.7 (**C-3**), 48.0 (**C-4**), 38.9 (**C-9**), 36.6 (**C-7**), 34.4 (**C-18**), 28.1 (**C-10**), 23.4 (**C-8**), 22.7 (**C-11**), 22.7 (**C-11'**).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3486 (s, br), 2953 (vs), 2927 (vs), 2868 (s), 1718 (m), 1579 (m), 1477 (s), 1367 (m), 1242 (s), 1167 (m), 1072 (s), 967 (m), 911 (m), 845 (m), 737 (s), 693 (s), 632 (w), 621 (w), 594 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +7.5^{\circ}$ (DCM, $c = 0.12$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

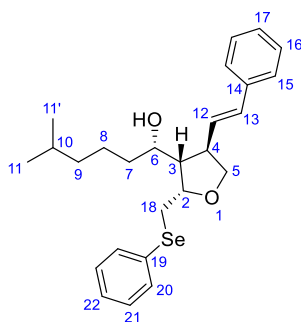
Berechnet: 459.1797

Gefunden: 459.1800 (C₂₆H₃₅O₂⁸⁰Se⁺) [M+H]⁺.

HPLC:

$t_0 = 1.21$ min, $k = 4.01$ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 77 bar).

Analytik von Alkohol **335b2**:



MW: 457.5270 g/mol (C₂₆H₃₄O₂Se).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.59 – 7.52 (m, 2H, *H*-20), 7.35 – 7.28 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.26 – 7.20 (m, 4H, *H*-17, *H*-21, *H*-22), 6.43 (d, ³*J* = 15.7 Hz, 1H, *H*-13), 6.02 (dd, ³*J* = 15.7 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, *H*-12), 4.52 – 4.44 (m, 1H, *H*-2), 4.14 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, *H*-5a), 3.78 – 3.76 (m, 1H, *H*-6), 3.61 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, *H*-5b), 3.33 (dd, ²*J* = 12.2 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, *H*-18a), 3.19 (dd, ²*J* = 12.2 Hz, ³*J* = 9.6 Hz, 1H, *H*-18b), 3.01 – 2.92 (m, 1H, *H*-4), 2.30 – 2.23 (m, 1H, *H*-3), 1.67 – 1.59 (m, 1H, *H*-7a), 1.49 – 1.43 (m, 1H, *H*-10), 1.44 – 1.40 (m, 1H, *H*-8a), 1.39 – 1.36 (m, 1H, *H*-7b), 1.36 – 1.29 (m, 1H, *H*-8b), 1.16 – 1.04 (m, 2H, *H*-9), 0.81 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 3H, *H*-11), 0.80 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, *H*-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.0 (C-14), 132.7 (C-20), 131.9 (C-13), 130.8 (C-19), 130.5 (C-12), 129.2 (C-21), 128.7 (C-16), 127.6 (C-17), 126.9 (C-22), 126.2 (C-15), 80.8 (C-2), 72.4 (C-5), 71.1 (C-6), 54.7 (C-3), 45.0 (C-4), 38.8 (C-9), 36.4 (C-7), 28.1 (C-10), 23.1 (C-8), 22.7 (C-11, C-11').

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3446 (s, br), 2951 (vs), 2931 (vs), 2868 (s), 1779 (m), 1721 (m), 1579 (w), 1467 (m), 1366 (m), 1242 (s), 1169 (s), 1073 (s), 968 (m), 910 (m), 737 (s), 693 (s), 627 (w), 615 (m), 601 (w), 591 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +26.2^\circ$ (DCM, $c = 0.13$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

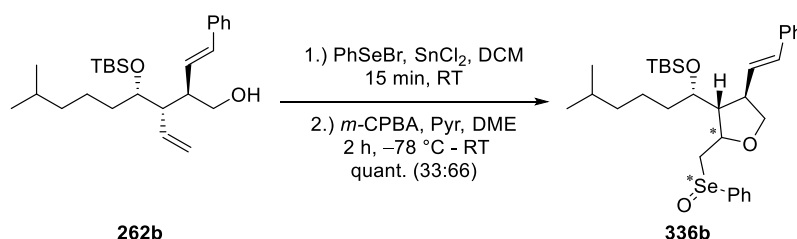
Berechnet: 459.1797

Gefunden: 459.1795 ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_2^{80}\text{Se}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC:

$t_0 = 1.21$ min, $k = 1.88$ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 77 bar).

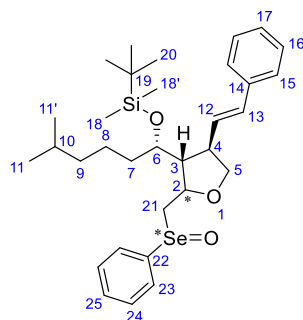
3.2.8.3 (2*R*/*S*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylseleninylmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran



Analog zur Vorschrift von Abschnitt 3.2.8.2 wurden 11.2 mg (26.9 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **262b** in 1.5 mL trockenem DCM gelöst und mit 4.4 mg (23 μmol , 0.9 Äq.) Zinn(II)-chlorid sowie 8.6 mg (36 μmol , 1.4 Äq.) Phenylselenenylbromid umgesetzt. Nach analoger Aufarbeitung konnten 17.4 mg Rohprodukt erhalten werden. Statt weiterer Auftrennung mittels HPLC wurde das Rohprodukt des Selenylethers **263b** als Diastereomeregemisch direkt weiter umgesetzt. Hierzu wurde in 1 mL trockenem DME gelöst und mit 0.03 mL (0.03 g, 0.4 mmol, 15 Äq.) trockenem Pyridin versetzt. Daraufhin wurden 12.5 mg (72.6 μmol , 2.7 Äq.) *m*CPBA, gelöst in 1 mL trockenem DME, bei -78°C zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur für 30 Minuten gerührt. Nach Entfernung der Kühlung wurde für

weitere 90 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 4 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und es wurde fünfmal mit je 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 5 mL 1 M Salzsäure gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 15.3 mg (26.0 μmol , 97%) des Rohprodukts **336b** als leicht gelbliches Öl in Form eines Diastereomerengemischs im Verhältnis A/B von 33:66 erhalten werden, das aufgrund der hohen Instabilität nicht weiter aufgereinigt wurde.²²

Die Analytik von Selenoxid **336b** wurde mit dem Diastereomerengemisch durchgeführt:



MW: 587.7890 g/mol ($\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SeSi}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

8.00 – 7.92 (m, 2H, *H*-23A, *H*-23B), 7.56 – 7.47 (m, 3H, *H*-24A, *H*-24B, *H*-25A, *H*-25B), 7.41 – 7.19 (m, 5H, *H*-15A, *H*-15B, *H*-16A, *H*-16B, *H*-17A, *H*-17B), 6.55 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 0.34H, *H*-13A), 6.49 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 0.66H, *H*-13B), 6.13 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 0.66H, *H*-12B), 6.00 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 0.34H, *H*-12A), 5.34 – 5.24 (m, 0.34H, *H*-2A), 5.03 (ddd, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 0.66H, *H*-2B), 4.87 – 4.76 (m, 0.34H, *H*-21Aa), 4.72 – 4.63 (m, 0.66H, *H*-21Ba), 4.60 – 4.51 (m, 0.34H, *H*-5Aa), 4.47 – 4.39 (m, 1H, *H*-21Ab, *H*-21Bb), 4.15 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 0.66H, *H*-5Ba), 4.04 – 3.94 (m, 0.66H, *H*-5Bb), 3.97 – 3.88 (m, 0.34H, *H*-6A), 3.90 – 3.80 (m, 0.66H, *H*-6B), 3.82 – 3.74 (m, 0.34H, *H*-5Ab), 3.44 – 3.30 (m, 0.34H, *H*-4A), 3.08 – 2.95 (m, 0.66H, *H*-4B), 2.53 (ddd, $^3J = 11.4$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 0.34H, *H*-3A), 2.23 (ddd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 0.66H, *H*-3B), 1.67 – 1.53 (m, 1H, *H*-7A, *H*-7B), 1.53 – 1.38 (m, 1H, *H*-10A, *H*-10B), 1.38 – 1.19 (m, 2H, *H*-8A, *H*-8B), 1.19 – 0.99 (m, 2H, *H*-9A, *H*-9B), 0.98 (s, 3.06H, *H*-20A), 0.92 (s, 5.94H, *H*-20B), 0.88 – 0.83 (m, 2.04H, *H*-11A, *H*-11'A), 0.78 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1.98H, *H*-11B), 0.75 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1.98H, *H*-11'B), 0.15 (s, 1.02H, *H*-18A), 0.15 (s, 1.98H, *H*-18B), 0.09 (s, 1.02H, *H*-18'A), 0.09 (s, 1.98H, *H*-18'B).

²² Es konnte nicht festgestellt werden, bei welchem der beiden Diastereomere A bzw. B es sich um das (2*S*)- bzw. (2*R*)-Epimer handelt.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

141.5 (C-22B), 141.1 (C-22A), 136.8 (C-14), 133.6 (C-13A), 132.5 (C-13B), 131.6 (C-25B), 131.5 (C-25A), 130.0 (C-24), 129.8 (C-23B), 129.4 (C-39A), 128.8 (C-12B), 128.7 (C-16B), 128.7 (C-16A), 128.4 (C-12A), 127.8 (C-17A), 127.7 (C-17B), 126.3 (C-15), 76.4 (C-2B), 74.6 (C-2A), 73.3 (C-5B), 72.8 (C-5A), 72.6 (C-6B), 71.5 (C-21A), 70.7 (C-21B), 69.5 (C-6A), 56.9 (C-3B), 53.5 (C-3A), 48.5 (C-4B), 42.7 (C-4A), 39.1 (C-9B), 39.0 (C-9A), 37.7 (C-7A), 35.7 (C-7B), 28.1 (C-10B), 27.9 (C-10A), 26.3 (C-20A), 26.2 (C-20B), 23.7 (C-8A), 22.8 (C-11A), 22.6 (C-11'A), 22.6 (C-11B), 22.5 (C-11'B), 21.6 (C-8B), 18.3 (C-19), -3.6 (C-18B), -3.8 (C-18A), -4.1 (C-18'B), -4.1 (C-18'A).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

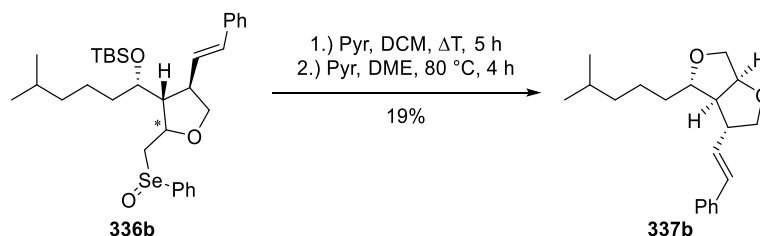
2956 (vs), 2927 (vs), 2856 (s), 1463 (m), 1383 (w), 1256 (m), 1076 (s), 1042 (s), 967 (m), 837 (s), 776 (s), 738 (s), 693 (s), 680 (s), 623 (w), 613 (w), 600 (w), 589 (w).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 589.2611

Gefunden: 589.2613 (C₃₂H₄₉O₃⁸⁰SeSi⁺) [M+H]⁺.

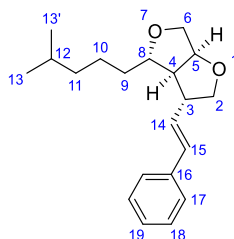
3.2.8.4 (3*R*,3*aS*,4*S*,6*aS*)-4-(4-Methylpentyl)-3-((*E*)-styryl)-hexahydrofuro-[3,4-*b*]furan



Das Selenoxid **336b** (Abschnitt 3.2.8.3)²³ wurde als Rohprodukt in 2 mL trockenem DCM gelöst, mit 0.03 mL (0.03 g, 0.3 mmol, 15 Äq.) trockenem Pyridin versetzt und für 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Da kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Anschließend wurde der Rückstand in 2 mL trockenem DME gelöst und mit 0.30 mL (0.29 g, 3.7 mmol, 149 Äq.) trockenem Pyridin versetzt. Es wurde für 4 Stunden bei 80 °C gerührt, bis vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte. Zur Aufarbeitung wurde mit 5 mL DCM verdünnt und mit 5 mL 1 M Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter

²³ Die eingesetzten Äquivalente wurden auf Alkohol **262b**, das Edukt der vorherigen Stufe, bezogen.

vermindertem Druck abdestilliert Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 30:1 bis 20:1) konnten 1.5 mg (5.0 μmol , 19%) des Ethers **337b** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 300.4420 g/mol ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.37 – 7.34 (m, 2H, *H*-17), 7.31 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, *H*-18), 7.25 – 7.21 (m, 1H, *H*-19), 6.45 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, *H*-15), 6.17 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, *H*-14), 4.75 (ddd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, *H*-5), 4.12 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, *H*-2a), 3.97 (dd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, *H*-6a), 3.81 (dd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, *H*-6b), 3.79 – 3.76 (m, 1H, *H*-8), 3.69 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, *H*-2b), 2.85 – 2.80 (m, 1H, *H*-3), 2.38 (ddd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, *H*-4), 1.57 – 1.47 (m, 2H, *H*-9a, *H*-12), 1.46 – 1.37 (m, 2H, *H*-9b, *H*-11a), 1.38 – 1.29 (m, 1H, *H*-11b), 1.21 – 1.16 (m, 2H, *H*-10), 0.86 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-13), 0.85 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.0 (*C*-16), 130.8 (*C*-15), 129.9 (*C*-14), 128.7 (*C*-18), 127.6 (*C*-19), 126.3 (*C*-17), 84.6 (*C*-5), 84.6 (*C*-8), 74.0 (*C*-2), 72.7 (*C*-6), 56.9 (*C*-4), 49.1 (*C*-3), 39.0 (*C*-10), 34.6 (*C*-9), 28.1 (*C*-12), 24.0 (*C*-11), 22.7 (*C*-13), 22.7 (*C*-13').

R_f -Wert:

0.25 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2954 (s), 2927 (vs), 2854 (s), 1736 (m), 1600 (w), 1466 (s), 1365 (m), 1258 (w), 1086 (s), 965 (10), 909 (w), 836 (w), 747 (s), 693 (s), 668 (w), 641 (w), 630 (w), 614 (w), 601 (w).

Drehwert:

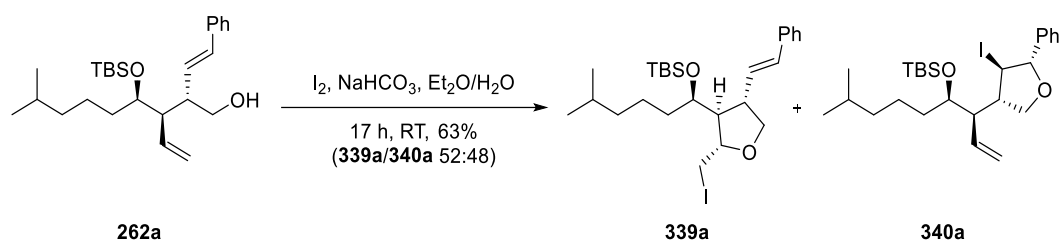
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +47.7^\circ$ (DCM, $c = 0.13$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 301.2168

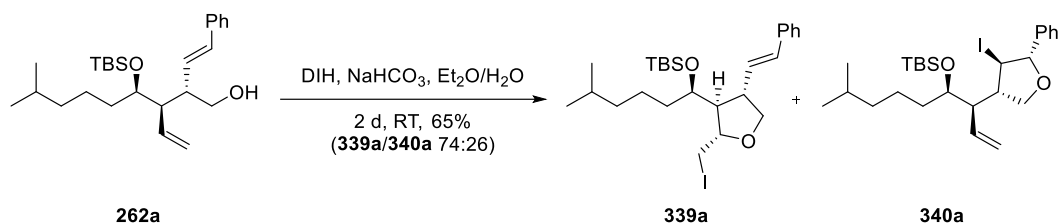
Gefunden: 301.2159 (C₂₀H₂₉O₂⁺) [M+H]⁺.**3.2.9 Ringschluss zum 2-Methyliden-Tetrahydrofuran über Iodether-Cyclisierung****3.2.9.1 (2S,3S,4S)-3-(((1R)-tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodmethyl)-4-((E)-styryl)-tetrahydrofuran und (2S,3R,4S)-4-(((2R)-tert-Butyldimethylsilyloxy)-(1R)-ethenyl-6-methylheptyl)-3-iod-2-phenyl-tetrahydrofuran**

Darstellungsvariante 1:

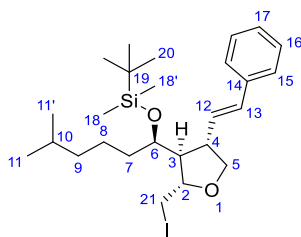


Eine Lösung von 2.24 g (5.38 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **262a** in 40 mL Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von S. Nanda *et al.*^[200] mit 50 mL entionisiertem Wasser sowie 25 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Zum Zwei-Phasen-System wurden 4.20 g (16.5 mmol, 3.1 Äq.) Iod zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur für 17 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 100 mL Diethylether verdünnt. Nachfolgend wurden 100 mL einer 10%igen Natriumsulfid-Lösung zugegeben, wodurch sich das tiefbraune Reaktionsgemisch entfärbte. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 150 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in Essigsäureethylester aufgenommen, über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach anschließender präparativer HPLC-Trennung (Gemini NX C18, MeCN, 40 mL/min, 37 bar) konnten 946 mg (1.74 mmol, 32%) des Iodethers **339a** sowie 891 mg (1.64 mmol, 31%) des Iodethers **340a** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Darstellungsvariante 2:



In Anlehnung an eine Vorschrift von *H. E. Bertorello*^[201] wurden 9.3 mg (22 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **262a** in 2 mL Diethylether gelöst und mit 11.8 mg (0.111 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat versetzt. 43.3 mg (0.114 mmol, 5.1 Äq.) 1,3-Diod-5,5-dimethylhydantoin wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL Diethylether verdünnt. Dann wurden 3 mL einer 10%igen Natriumsulfit-Lösung zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und viermal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in Essigsäureethylester aufgenommen, über Kieselgel filtriert und nachfolgend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach präparativer HPLC-Trennung (Gemini NX C18, MeCN, 30 mL/min, 27 bar) konnten 5.8 mg (11 μmol , 48%) des Iodethers **339a** sowie 2.1 mg (3.9 μmol , 17%) des Iodethers **340a** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Iodether **339a**:

MW: 542.6175 g/mol ($\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{IO}_2\text{Si}$).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.38 – 7.26 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.27 – 7.18 (m, 1H, *H*-17), 6.42 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, *H*-13), 6.13 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, *H*-12), 3.99 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.94 (ddd, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, *H*-2), 3.85 – 3.75 (m, 2H, *H*-5b, *H*-6), 3.56 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, *H*-21a), 3.32 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, *H*-21b), 3.00 – 2.88 (m, 1H, *H*-4), 2.08 – 1.99 (m, 1H, *H*-3), 1.63 – 1.42

(m, 3H, *H*-7, *H*-10), 1.42 – 1.16 (m, 2H, *H*-8), 1.13 – 1.01 (m, 2H, *H*-9), 0.91 (s, 9H, *H*-20), 0.81 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.79 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-18), 0.08 (s, 3H, *H*-18').

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.38 – 7.26 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.08 – 7.02 (m, 1H, *H*-17), 6.34 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, *H*-13), 6.06 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, *H*-12), 4.00 – 3.94 (m, 1H, *H*-2), 3.89 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.78 – 3.73 (m, 1H, *H*-5b), 3.73 – 3.67 (m, 1H, *H*-6), 3.47 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, *H*-21a), 3.18 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, *H*-21b), 2.80 – 2.72 (m, 1H, *H*-4), 2.08 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, *H*-3), 1.55 – 1.45 (m, 1H, *H*-7a), 1.47 – 1.39 (m, 1H, *H*-10), 1.41 – 1.31 (m, 2H, *H*-7b, *H*-8a), 1.33 – 1.23 (m, 1H, *H*-8b), 1.10 – 1.01 (m, 2H, *H*-9), 0.97 (s, 9H, *H*-20), 0.83 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.81 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.10 (s, 3H, *H*-18), 0.06 (s, 3H, *H*-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.1 (*C*-14), 131.6 (*C*-13), 129.9 (*C*-12), 128.7 (*C*-15), 127.6 (*C*-17), 126.3 (*C*-16), 80.9 (*C*-2), 72.8 (*C*-6), 72.8 (*C*-5), 55.3 (*C*-3), 47.9 (*C*-4), 39.2 (*C*-9), 36.0 (*C*-7), 28.1 (*C*-10), 26.1 (*C*-20), 22.7 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 22.0 (*C*-8), 18.2 (*C*-19), 13.0 (*C*-21), -3.9 (*C*-18), -4.1 (*C*-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.4 (*C*-14), 131.9 (*C*-13), 130.3 (*C*-12), 128.9 (*C*-16), 127.7 (*C*-17), 126.5 (*C*-15), 81.2 (*C*-2), 73.4 (*C*-6), 72.8 (*C*-5), 55.7 (*C*-3), 48.1 (*C*-4), 39.5 (*C*-9), 35.9 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.2 (*C*-20), 22.8 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 22.2 (*C*-8), 18.3 (*C*-19), 13.1 (*C*-21), -3.9 (*C*-18), -4.1 (*C*-18').

R_f -Wert:

0.19 (PE/EE 100:1, UV, *Seebach*-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

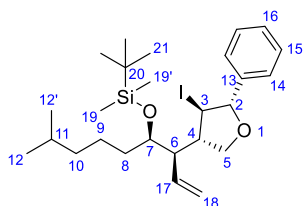
3027 (w), 2954 (s), 2929 (s), 2899 (m), 2857 (s), 1740 (m), 1600 (w), 1493 (w), 1471 (m), 1411 (w), 1385 (w), 1364 (w), 1255 (s), 1075 (s), 1051 (s), 1006 (w), 967 (s), 938 (w), 835 (vs), 807 (m), 774 (vs), 747 (s), 693 (s), 615 (w), 597 (w), 585 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -13.6^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 565.1969

Gefunden: 565.1970 (C₂₆H₄₃INaO₂Si⁺) [M+Na]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.33$ min, $k = 2.09$ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 73 bar).Analytik von Iodether **340a**:**MW:** 542.6175 g/mol (C₂₆H₄₃IO₂Si).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.43 – 7.39 (m, 2H, **H-15**), 7.37 – 7.30 (m, 3H, **H-14**, **H-16**), 5.79 (ddd, ³ $J = 17.2$ Hz, ³ $J = 10.2$ Hz, ³ $J = 9.9$ Hz, 1H, **H-17**), 5.26 (dd, ³ $J = 10.2$ Hz, ² $J = 2.1$ Hz, 1H, **H-18a**), 5.14 (dd, ³ $J = 17.2$ Hz, ² $J = 2.1$ Hz, 1H, **H-18b**), 4.96 (d, ³ $J = 9.0$ Hz, 1H, **H-2**), 4.07 (dd, ² $J = 8.8$ Hz, ³ $J = 8.7$ Hz, 1H, **H-5a**), 4.00 (dd, ² $J = 8.8$ Hz, ³ $J = 7.5$ Hz, 1H, **H-5b**), 3.78 – 3.67 (m, 2H, **H-3**, **H-7**), 2.81 – 2.71 (m, 1H, **H-4**), 2.55 (ddd, ³ $J = 9.9$ Hz, ³ $J = 3.8$ Hz, ³ $J = 3.8$ Hz, 1H, **H-6**), 1.59 – 1.52 (m, 1H, **H-11**), 1.51 – 1.42 (m, 1H, **H-8a**), 1.43 – 1.30 (m, 1H, **H-8b**), 1.29 – 1.18 (m, 2H, **H-9**), 1.18 – 1.10 (m, 2H, **H-10**), 0.91 (s, 9H, **H-21**), 0.88 (d, ³ $J = 6.6$ Hz, 3H, **H-12**), 0.88 (d, ³ $J = 6.6$ Hz, 3H, **H-12'**), 0.11 (s, 3H, **H-19**), 0.08 (s, 3H, **H-19'**).

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.58 – 7.54 (m, 2H, **H-14**), 7.19 – 7.15 (m, 2H, **H-15**), 7.11 – 7.08 (m, 1H, **H-16**), 5.74 – 5.66 (m, 1H, **H-17**), 5.07 (d, ³ $J = 8.8$ Hz, 1H, **H-2**), 5.06 – 4.99 (m, 2H, **H-18**), 4.05 – 3.98 (m, 2H, **H-5**), 3.89 (dd, ³ $J = 8.8$ Hz, ³ $J = 8.8$ Hz, 1H, **H-3**), 3.68 (ddd, ³ $J = 6.1$ Hz, ³ $J = 6.1$ Hz, ³ $J = 3.8$ Hz, 1H, **H-7**), 2.86 – 2.80 (m, 1H, **H-4**), 2.63 (ddd, ³ $J = 9.8$ Hz, ³ $J = 4.0$ Hz, ³ $J = 3.8$ Hz, 1H, **H-6**), 1.54 – 1.44 (m, 2H, **H-8a**, **H-11**), 1.41 – 1.20 (m, 3H, **H-8b**, **H-9**), 1.17 – 1.10 (m, 2H, **H-10**), 1.00 (s, 9H, **H-21**), 0.90 (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3H, **H-12**), 0.90 (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3H, **H-12'**), 0.14 (s, 3H, **H-19**), 0.08 (s, 3H, **H-19'**).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

138.9 (C-13), 133.9 (C-17), 128.6 (C-14), 128.5 (C-16), 126.9 (C-15), 120.1 (C-18),
88.0 (C-2), 75.0 (C-7), 69.0 (C-5), 51.8 (C-4), 48.6 (C-6), 39.2 (C-10), 35.4 (C-8), 34.8
(C-3), 28.0 (C-11), 26.2 (C-21), 23.1 (C-9), 22.8 (C-12), 22.7 (C-12'), 18.3 (C-20), -3.8
(C-19), -3.8 (C-19').

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

139.6 (C-13), 134.2 (C-17), 128.6 (C-15), 128.3 (C-16), 126.9 (C-14), 119.7 (C-18),
88.2 (C-2), 74.9 (C-7), 68.7 (C-5), 51.8 (C-4), 49.2 (C-6), 39.2 (C-10), 35.4 (C-8), 35.3
(C-3), 28.1 (C-11), 26.1 (C-21), 23.2 (C-9), 22.7 (C-12), 22.6 (C-12'), 18.2 (C-20), -3.9
(C-19), -4.0 (C-19').

R_f-Wert:

0.15 (PE/EE 100:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3068 (w), 2954 (s), 2929 (s), 2895 (m), 2860 (s), 1741 (m), 1636 (w), 1492 (w),
1471 (m), 1382 (w), 1365 (w), 1255 (s), 1086 (s), 1050 (s), 1027 (s), 1005 (m),
922 (m), 874 (w), 836 (vs), 807 (m), 774 (vs), 759 (s), 733 (w), 698 (s), 612 (w),
597 (w), 586 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +43.0^{\circ}$ (CH₂Cl₂, c = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

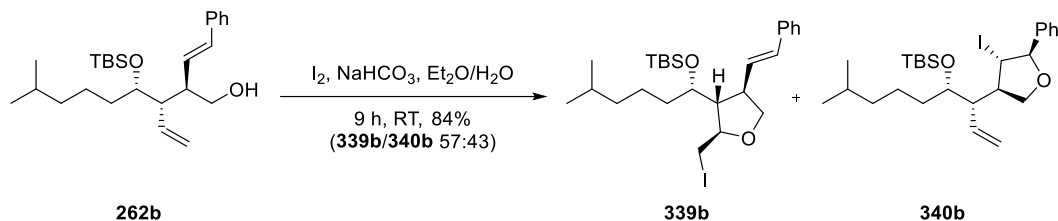
Berechnet: 543.2150

Gefunden: 543.2156 (C₂₆H₄₄IO₃Si⁺) [M+H]⁺.

HPLC:

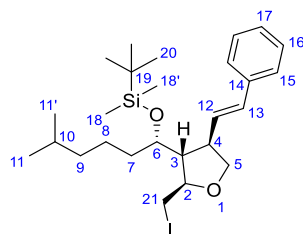
$t_0 = 1.33$ min, $k = 3.01$ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 73 bar).

3.2.9.2 (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-iodmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran und (2*R*,3*S*,4*R*)-4-(((2*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(1*S*)-ethenyl-6-methylheptyl)-3-iod-2-phenyl-tetrahydrofuran



Analog der vorherigen Vorschrift (Darstellungsvariante 1) wurden 541 mg (1.30 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **262b** mit 997 mg (3.93 mmol, 3.0 Äq.) Iod in 10 mL Diethylether, 12 mL entionisiertem Wasser sowie 6 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung über eine Reaktionszeit von 9 Stunden umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 100:1) und präparativer HPLC-Trennung (Gemini NX C18, MeCN, 30 mL/min, 20 bar) konnten 334.9 mg (0.6172 mmol, 48%) des Iodethers **339b** sowie 251 mg (0.462 mmol, 36%) des Iodethers **340b** jeweils als farbloses Öl isoliert werden. Weiterhin wurden 7.7 mg (14 µmol, 1%) des (*Z*)-Alkens **345b** als farbloses Öl isoliert.

Analytik von Iodether **339b**:



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.36 – 7.32 (m, 2H, *H*-16), 7.32 – 7.28 (m, 2H, *H*-15), 7.25 – 7.20 (m, 1H, *H*-17), 6.42 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-13), 6.12 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, *H*-12), 3.98 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, *H*-5a), 3.94 (ddd, ³*J* = 6.6 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1H, *H*-2), 3.82 – 3.76 (m, 2H, *H*-5b, *H*-6), 3.56 (dd, ²*J* = 10.5 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1H, *H*-21a), 3.32 (dd, ³*J* = 10.5 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, *H*-21b), 2.97 – 2.89 (m, 1H, *H*-4), 2.06 – 2.00 (m, 1H, *H*-3), 1.60 – 1.51 (m, 1H, *H*-7a), 1.49 – 1.43 (m, 1H, *H*-10), 1.43 – 1.38 (m, 1H, *H*-7b), 1.37 – 1.28 (m, 1H, *H*-8a), 1.27 – 1.19 (m, 1H, *H*-8b), 1.09 – 1.01 (m, 2H, *H*-9), 0.90 (s, 9H, *H*-20), 0.80 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.78 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-18), 0.08 (s, 3H, *H*-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.0 (C-14), 131.6 (C-13), 129.9 (C-12), 128.7 (C-15), 127.6 (C-17), 126.2 (C-16), 80.9 (C-2), 72.8 (C-6), 72.8 (C-5), 55.3 (C-3), 47.9 (C-4), 39.2 (C-9), 36.0 (C-7), 28.1 (C-10), 26.1 (C-20), 22.7 (C-11), 22.7 (C-11'), 22.0 (C-8), 18.2 (C-19), 13.1 (C-21), -3.9 (C-18), -4.1 (C-18').

Drehwert:

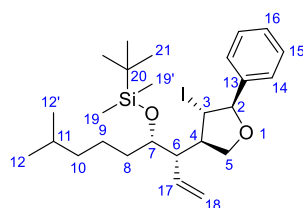
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +12.2^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.99$ g/100 mL).

HPLC:

$t_0 = 1.23$ min, $k = 2.50$ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 81 bar).

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **339a** überein.

Analytik von Iodether **340b**:



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.44 – 7.38 (m, 2H, H-15), 7.36 – 7.29 (m, 3H, H-14, H-16), 5.78 (ddd, $^3J = 17.2$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-17), 5.25 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H, H-18a), 5.14 (dd, $^3J = 17.2$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H, H-18b), 4.95 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H-2), 4.06 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, H-5a), 4.00 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-5b), 3.74 – 3.69 (m, 2H, H-3, H-7), 2.79 – 2.71 (m, 1H, H-4), 2.55 (ddd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H-6), 1.54 – 1.49 (m, 1H, H-11), 1.49 – 1.41 (m, 1H, H-8a), 1.39 – 1.30 (m, 1H, H-8b), 1.30 – 1.20 (m, 2H, H-9), 1.17 – 1.11 (m, 2H, H-10), 0.90 (s, 9H, H-21), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, H-12), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, H-12'), 0.11 (s, 3H, H-19), 0.07 (s, 3H, H-19').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

138.9 (C-13), 133.9 (C-17), 128.6 (C-14), 128.5 (C-16), 126.9 (C-15), 120.1 (C-18), 87.9 (C-2), 75.0 (C-7), 69.0 (C-5), 51.8 (C-4), 48.5 (C-6), 39.2 (C-10), 35.4 (C-8), 34.8 (C-3), 28.0 (C-11), 26.2 (C-21), 23.1 (C-9), 22.8 (C-12), 22.7 (C-12'), 18.3 (C-20), -3.8 (C-19), -3.8 (C-19').

Drehwert:

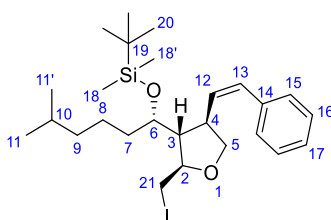
$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -43.3^{\circ} (\text{CH}_2\text{Cl}_2, c = 0.98 \text{ g}/100 \text{ mL}).$$

HPLC:

$$t_0 = 1.23 \text{ min}, k = 3.80 (\text{Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 81 bar}).$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **340a** überein.

Analytik von (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodmethyl)-4-((*Z*)-styryl)-tetrahydrofuran **345b**:



MW: 542.6175 g/mol (C₂₆H₄₃I₂O₂Si).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.35 – 7.30 (m, 2H, *H*-15), 7.26 – 7.23 (m, 1H, *H*-17), 7.20 – 7.17 (m, 2H, *H*-16), 6.53 (d, ³*J* = 11.5 Hz, 1H, *H*-13), 5.63 (dd, ³*J* = 11.5 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, 1H, *H*-12), 4.05 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, *H*-5a), 3.86 (ddd, *J* = 6.7, ³*J* = 6.5 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1H, *H*-2), 3.80 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-5b), 3.62 – 3.56 (m, 1H, *H*-6), 3.55 (dd, ²*J* = 10.5 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1H, *H*-21a), 3.31 (dd, ²*J* = 10.5 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, *H*-21b), 3.27 – 3.19 (m, 1H, *H*-4), 1.98 – 1.93 (m, 1H, *H*-3), 1.53 – 1.45 (m, 1H, *H*-10), 1.31 – 1.24 (m, 4H, *H*-7, *H*-8), 1.08 – 1.02 (m, 2H, *H*-9), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.87 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.82 (s, 9H, *H*-20), -0.05 (s, 3H, *H*-18), -0.16 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.0 (*C*-14), 132.5 (*C*-12), 130.8 (*C*-13), 128.7 (*C*-16), 128.5 (*C*-15), 127.2 (*C*-17), 81.5 (*C*-2), 73.3 (*C*-6), 72.9 (*C*-5), 56.4 (*C*-3), 43.1 (*C*-4), 39.3 (*C*-9), 35.7 (*C*-7), 28.0 (*C*-10), 26.0 (*C*-20), 22.9 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 21.7 (*C*-8), 18.1 (*C*-19), 12.9 (*C*-21), -4.1 (*C*-18), -4.6 (*C*-18').

R_r-Wert:

0.19 (PE/EE 100:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (s), 2931 (s), 2857 (m), 1494 (w), 1463 (m), 1407 (w), 1363 (m), 1255 (m),
1173 (w), 1069 (s), 917 (w), 835 (vs), 805 (m), 774 (vs), 699 (s), 622 (s), 596 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = +25.1^\circ$ (CH₂Cl₂, c = 0.51 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

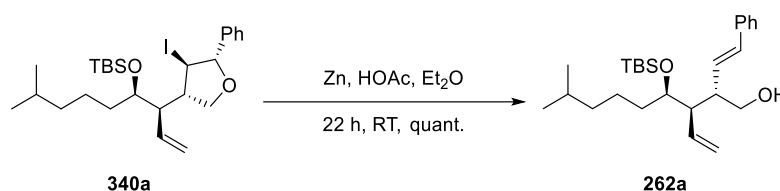
Berechnet: 565.1969

Gefunden: 565.1965 (C₂₆H₄₃INaO₂Si⁺) [M+Na]⁺.

HPLC:

$t_0 = 1.23$ min, $k = 2.90$ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 81 bar).

3.2.9.3 (2S,3R,4R)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol

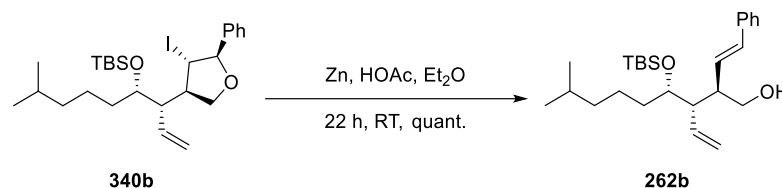


Eine Lösung von 424 mg (0.782 mmol, 1.0 Äq.) des Iodethers **340a** in 30 mL trockenem Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. Metz und B. Hungerhoff*¹⁹¹¹ mit 30 g Zinkstaub²⁴ sowie 0.39 mL (0.28 g, 2.7 mmol, 3.5 Äq.) Essigsäure versetzt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 22 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel abfiltriert. Nach Abdestillation des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 100 mL DCM aufgenommen und mit 100 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 75 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 359 mg (0.782 mmol, quant.) des Alkohols **262a** als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Alkohol **262a**: Siehe Abschnitt: 3.2.7.4

²⁴ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

3.2.9.4 (2*R*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol

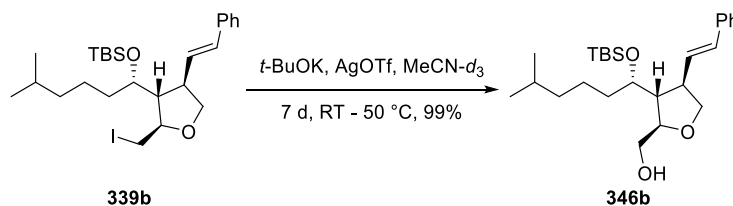


Analog der vorherigen Vorschrift wurden 240 mg (0.442 mmol, 1.0 Äq.) des Iodethers **340b** mit 3.0 g Zinkstaub²⁵ sowie 0.09 mL (0.1 g, 2 mmol, 4.5 Äq.) Essigsäure in 10 mL trockenem Diethylether umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 22 Stunden wurde aufgearbeitet. Es konnten 184 mg (0.442 mmol, quant.) des Alkohols **262b** als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Alkohol **262b**: Siehe Abschnitt: 3.2.7.5.

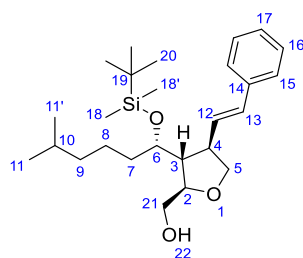
3.2.10 Versuche zur Iodwasserstoff-Eliminierung

3.2.10.1 (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(hydroxymethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 11.1 mg (21.4 µmol, 1.0 Äq.) des Ethers **339b** in 0.5 mL deuteriertem Acetonitril wurde mit 9.7 mg (87 µmol, 4.0 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat sowie 25.2 mg (98.0 µmol, 4.6 Äq.) Silbertriflat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 6 Tage bei Raumtemperatur und für 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL DCM sowie 10 mL entionisiertes Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 9.2 mg (21 µmol, 99%) des Alkohols **346b** als farbloses Öl erhalten werden.

²⁵ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.



MW: 432.7200 g/mol ($C_{31}H_{48}IO_2Si$).

1H -NMR (400 MHz, MeCN- d_3 , COSY): δ [ppm] =

7.42 – 7.38 (m, 2H, H -15), 7.36 – 7.29 (m, 2H, H -16), 7.27 – 7.21 (m, 1H, H -17), 6.49 (d, 3J = 15.8 Hz, 1H, H -13), 6.21 (dd, 3J = 15.8 Hz, 3J = 9.0 Hz, 1H, H -12), 3.99 (ddd, 3J = 6.7 Hz, 3J = 6.7 Hz, 3J = 3.1 Hz, 1H, H -2), 3.89 (dd, 2J = 8.5 Hz, 3J = 7.3 Hz, 1H, H -5a), 3.87 – 3.81 (m, 1H, H -6), 3.61 (dd, 2J = 8.5 Hz, 3J = 8.4 Hz, 1H, H -5b), 3.58 – 3.49 (m, 2H, H -21), 3.15 (t, 3J = 5.8 Hz, 1H, H -22), 2.91 – 2.79 (m, 1H, H -4), 2.03 (ddd, 3J = 8.5 Hz, 3J = 6.7 Hz, 3J = 5.7 Hz, 1H, H -3), 1.63 – 1.53 (m, 1H, H -7a), 1.52 – 1.40 (m, 2H, H -7b, H -10), 1.37 – 1.25 (m, 2H, H -9), 1.14 – 0.99 (m, 2H, H -8), 0.92 (s, 9H, H -20), 0.80 (d, 3J = 6.7 Hz, 3H, H -11), 0.77 (d, 3J = 6.7 Hz, 3H, H -11'), 0.13 (s, 3H, H -18), 0.11 (s, 3H, H -18').

1H -NMR (600 MHz, C_6D_6 , COSY): δ [ppm] =

7.26 – 7.21 (m, 2H, H -15), 7.14 – 7.10 (m, 2H, H -16), 7.08 – 6.99 (m, 1H, H -17), 6.38 (d, 3J = 15.8 Hz, 1H, H -13), 5.97 (dd, 3J = 15.8 Hz, 3J = 9.1 Hz, 1H, H -12), 4.28 – 4.23 (m, 1H, H -2), 3.92 (dd, 2J = 8.5 Hz, 3J = 7.4 Hz, 1H, H -5a), 3.79 (dd, 2J = 11.4 Hz, 3J = 3.2 Hz, 1H, H -21a), 3.76 – 3.70 (m, 1H, H -6), 3.62 (dd, 2J = 11.4 Hz, 3J = 6.1 Hz, 1H, H -21b), 3.54 (dd, 2J = 8.6 Hz, 3J = 8.6 Hz, 1H, H -5b), 2.81 – 2.73 (m, 1H, H -4), 2.12 – 2.05 (m, 1H, H -3), 1.56 – 1.45 (m, 1H, H -7a), 1.46 – 1.34 (m, 2H, H -7b, H -10), 1.34 – 1.19 (m, 2H, H -9), 1.10 – 0.98 (m, 2H, H -8), 0.98 (s, 9H, H -20), 0.81 (d, 3J = 6.6 Hz, 3H, H -11), 0.79 (d, 3J = 6.6 Hz, 3H, H -11'), 0.11 (s, 3H, H -18), 0.06 (s, 3H, H -18').

^{13}C -NMR (101 MHz, MeCN- d_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.4 (C -14), 130.8 (C -13), 130.6 (C -12), 128.5 (C -16), 127.2 (C -17), 126.0 (C -15), 82.5 (C -2), 72.9 (C -6), 71.8 (C -5), 64.5 (C -21), 50.6 (C -3), 47.0 (C -4), 38.8 (C -8), 35.4 (C -7), 27.7 (C -10), 25.3 (C -20), 21.8 (C -11), 21.8 (C -11'), 21.6 (C -9), 17.7 (C -19), -4.8 (C -18), -5.2 (C -18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.1 (C-14), 131.5 (C-13), 130.0 (C-12), 128.5 (C-16), 127.3 (C-17), 126.2 (C-15), 82.4 (C-2), 73.0 (C-6), 72.3 (C-5), 65.1 (C-21), 50.7 (C-3), 47.4 (C-4), 39.1 (C-8), 35.8 (C-7), 27.9 (C-10), 25.8 (C-20), 22.4 (C-11), 22.4 (C-11'), 21.9 (C-9), 18.0 (C-19), -4.1 (C-18), -4.6 (C-18').

R_r-Wert:

0.34 (PE/EE 5:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3433 (s, br), 2953 (s), 2927 (s), 2856 (s), 2102 (w), 1619 (w), 1578 (w), 1464 (m), 1384 (m), 1253 (s), 1237 (s), 1212 (m), 1138 (m), 1052 (s), 966 (m), 939 (w), 910 (w), 835 (vs), 806 (w), 774 (s), 747 (s), 693 (m), 615 (w), 588 (w).

Drehwert:

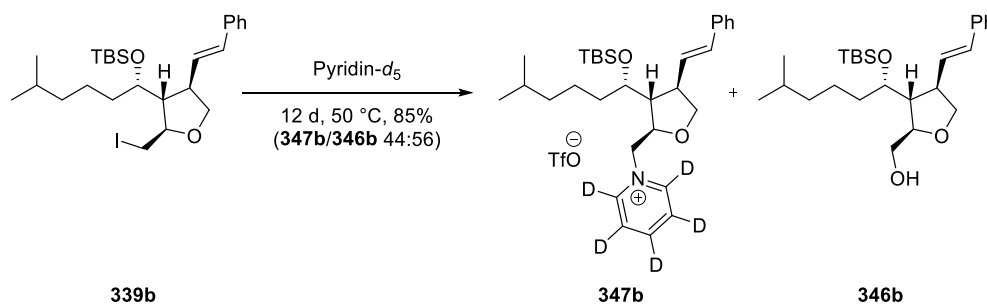
$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +38.7^\circ$ (DCM, $c = 0.61$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 455.2952

Gefunden: 455.2955 ($\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{IO}_2\text{SiNa}^+$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.2.10.2 (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*E*)-styryl)-2-tetrahydrofuranlyl)-*N*-methyl-2,3,4,5,6-*d*₅-pyridiniumtriflat

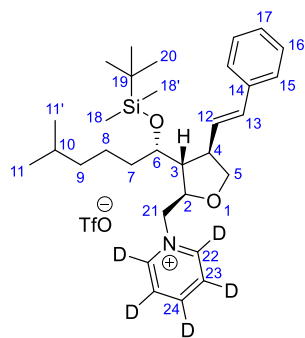


Eine Lösung von 11.4 mg (21.0 μmol , 1.0 Äq.) des Ethers **339b** in 3 mL deuteriertem Pyridin wurde mit 20.8 mg (81.0 mmol, 3.9 Äq.) Silbertriflat versetzt und die Reaktionsmischung für 12 Tage bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und es wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Als Rohprodukt konnten 9.3 mg des deuterierten Pyridinium-Salzes **347b** mit dem Alkohol **346b** im Verhältnis von 44:56 erhalten

werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EE 5:1)²⁶ konnten 4.3 mg (9.9 μmol , 47%) des Alkohols **346b** in Form eines farblosen Öls erhalten werden.²⁷

Analytik von Alkohol **346b**: Siehe Abschnitt 3.2.10.1.

Analytik von Pyridinium-Salz **347b**:



MW: 648.9087 g/mol ($\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{D}_5\text{F}_3\text{NO}_5\text{SSi}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

6.43 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, H-13), 6.17 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-12), 5.59 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, H-21a), 4.83 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H-21b), 4.30 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H-2), 4.12 – 4.05 (m, 1H, H-5a), 3.98 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, H-5b), 3.89 – 3.82 (m, 1H, H-6), 2.98 – 2.80 (m, 1H, H-4), 2.24 – 2.14 (m, 1H, H-3), 1.66 – 1.38 (m, 2H, H-7), 1.39 – 1.18 (m, 2H, H-9), 1.16 – 0.99 (m, 2H, H-8), 0.90 (s, 9H, H-20), 0.77 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, H-11), 0.77 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, H-11'), 0.12 (s, 3H, H-18), 0.10 (s, 3H, H-18').²⁸

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

136.7 (C-14), 132.7 (C-13), 128.7 (C-16), 128.2 (C-12), 127.7 (C-17), 126.4 (C-15), 79.8 (C-2), 72.5 (C-5), 72.5 (C-6), 65.1 (C-21), 53.5 (C-3), 47.7 (C-4), 39.1 (C-8), 36.3

²⁶ Zum Zeitpunkt der Säulenchromatographie war noch nicht bekannt, dass es sich bei einer von beiden zu isolierenden Komponenten um ein Salz handelt, welches nicht eluiert werden konnte.

²⁷ Bei der angegebenen Ausbeute für das Pyridinium-Salz **347b** handelt es sich um einen berechneten Wert, der durch das NMR-Integralverhältnis von 44:56 des Rohprodukt-Spektrums und die Ausbeute des isolierten Alkohols **346b** nach der Säulenchromatographie bestimmt wurde.

²⁸ Die NMR-Spektroskopie des Pyridinium-Salzes **347b** wurde im Gemisch mit dem Alkohol **346b** durchgeführt. Da die Signale des Alkohols bereits zugeordnet wurden (siehe Abschnitt 3.2.10.1), sind diese im Spektrum nicht mit angegeben.

(C-7), 28.1 (C-10), 26.2 (C-20), 22.7 (C-11), 22.7 (C-11'), 22.3 (C-9), 18.3 (C-19), -3.6 (C-18), -4.0 (C-18').²⁹

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2952 (s), 2870 (m), 2792 (w), 1745 (s), 1600 (m), 1585 (m), 1497 (m), 1468 (w), 1243 (s), 1169 (s), 1121 (m), 1080 (w), 1027 (m), 992 (m), 917 (w), 884 (w), 754 (m), 718 (m), 692 (m), 623 (m).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 499.3763

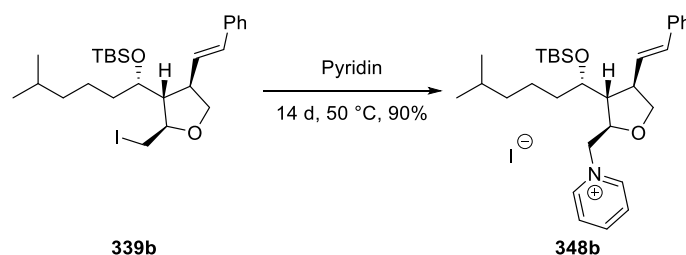
Gefunden: 499.3765 (C₃₁H₄₃D₅NO₂Si⁺) [M-OTf]⁺.

HRMS [ESI]:

Berechnet: 148.9526

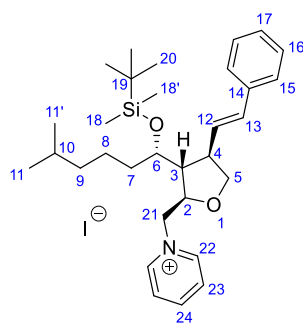
Gefunden: 148.9529 (CF₃O₃S⁻) [TfO]⁻.

3.2.10.3 (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*E*-styryl)-2-tetrahydrofuranyl)-*N*-methylpyridiniumiodid



Eine Lösung von 9.5 mg (18 μ mol, 1.0 $\ddot{\text{A}}$ q.) des Ethers **339b** in 3 mL trockenem Pyridin wurde für 14 Tage bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL entionisiertes Wasser zugegeben und dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 9.8 mg (16 μ mol, 90%) des Pyridinium-Salzes **348b** in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

²⁹ Die ¹³C-Signale des deuterierten Pyridinium-Restes konnten wegen ihrer sehr geringen Intensität nicht zugeordnet werden (siehe Abschnitt 2.4.7.4). Weiterhin konnte das ¹³C-Signal des Triflats nicht zugeordnet werden.



MW: 621.7195 g/mol (C₃₁H₄₈IO₂Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

9.32 – 9.20 (m, 2H, **H-22**), 8.47 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, **H-24**), 8.09 – 7.99 (m, 2H, **H-23**), 7.39 – 7.32 (m, 2H, **H-15**), 7.34 – 7.26 (m, 2H, **H-16**), 7.26 – 7.18 (m, 1H, **H-17**), 6.44 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H, **H-13**), 6.17 (dd, ³J = 15.8 Hz, ³J = 9.0 Hz, 1H, **H-12**), 5.67 – 5.49 (m, 1H, **H-21a**), 4.86 – 4.78 (m, 1H, **H-21b**), 4.34 – 4.26 (m, 1H, **H-2**), 4.14 – 4.05 (m, 1H, **H-5a**), 4.02 – 3.93 (m, 1H, **H-5b**), 3.90 – 3.82 (m, 1H, **H-6**), 2.98 – 2.83 (m, 1H, **H-4**), 2.25 – 2.11 (m, 1H, **H-3**), 1.66 – 1.51 (m, 2H, **H-7**), 1.50 – 1.39 (m, 1H, **H-10**), 1.41 – 1.25 (m, 2H, **H-8**), 1.17 – 0.94 (m, 2H, **H-9**), 0.90 (s, 9H, **H-20**), 0.79 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, **H-11**), 0.76 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, **H-11'**), 0.12 (s, 3H, **H-18**), 0.11 (s, 3H, **H-18'**).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

145.7 (**C-22**), 145.3 (**C-24**), 136.7 (**C-14**), 132.7 (**C-13**), 128.7 (**C-16**), 128.2 (**C-12**), 128.0 (**C-23**), 127.7 (**C-17**), 126.4 (**C-15**), 79.8 (**C-2**), 72.6 (**C-5**), 72.5 (**C-6**), 65.2 (**C-21**), 53.5 (**C-3**), 47.7 (**C-4**), 39.1 (**C-9**), 36.3 (**C-7**), 28.1 (**C-10**), 26.2 (**C-20**), 22.7 (**C-11**), 22.7 (**C-11'**), 22.3 (**C-8**), 18.3 (**C-19**), -3.6 (**C-18**), -4.0 (**C-18'**).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3395 (m), 2953 (m), 2928 (s), 2857 (m), 1635 (m), 1489 (m), 1471 (m), 1363 (w), 1255 (m), 1180 (w), 1077 (s), 1053 (m), 940 (m), 836 (vs), 803 (w), 775 (s), 747 (m), 692 (m), 617 (w), 591 (w).

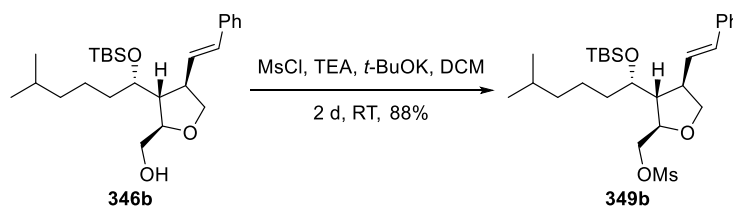
HRMS [ESI]:

Berechnet: 494.3449
Gefunden: 494.3450 (C₃₁H₄₈O₂Si)⁺ [M-I]⁺.

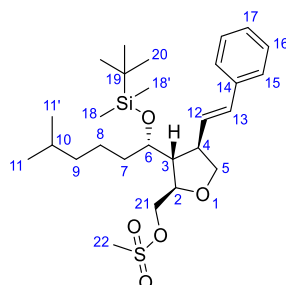
HRMS [ESI]:

Berechnet: 126.9050
Gefunden: 126.9046 [I]⁻.

3.2.10.4 (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(methanesulfonyloxymethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran



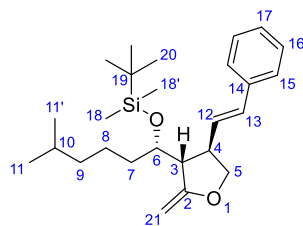
Eine Lösung von 7.4 mg (17 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **346b** in 4 mL trockenem DCM wurde mit 17.2 mg (0.170 mmol, 10 Äq.) Triethylamin, gelöst in 0.32 mL trockenem DCM, und 13.5 mg (0.118 mmol, 9.0 Äq.) Mesylchlorid, gelöst in 0.18 mL trockenem DCM, bei 0 °C versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter anfänglicher Kühlung für 24 Stunden gerührt. Daraufhin wurden 39.9 mg (0.329 mmol, 19 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 22 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 5 mL entionisiertem Wasser gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 15:1) konnten 7.7 mg (15 μ mol, 88%) des mesylierten Alkohols **349b** als gelbliches Öl isoliert werden.



MW: 510.8050 g/mol (C₂₇H₂₄O₅SSi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.36 – 7.28 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.25 – 7.20 (m, 1H, *H*-17), 6.45 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-13), 6.04 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, 1H, *H*-12), 4.38 – 4.24 (m, 2H, *H*-21), 4.31 – 4.25 (m, 1H, *H*-2), 4.00 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.3 Hz, 1H, *H*-5a), 3.79 (ddd, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 6.1 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1H, *H*-6), 3.66 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ²*J* = 8.7 Hz, 1H, *H*-5b), 3.09 (s, 3H, *H*-22), 2.92 – 2.81 (m, 1H, *H*-4), 2.02 (ddd, ³*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 6.1 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1H, *H*-3), 1.62 – 1.48 (m, 2H, *H*-7), 1.48 – 1.37 (m, 1H, *H*-10), 1.35 – 1.15 (m, 2H, *H*-8), 1.12 – 0.98 (m, 2H, *H*-9), 0.90 (s, 9H, *H*-20), 0.79 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.77 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-18), 0.08 (s, 3H, *H*-18').



MW: 414.7050 g/mol (C₂₆H₄₂O₂Si).

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆, COSY): δ [ppm] =

7.22 – 7.19 (m, 2H, *H*-15), 7.14 – 7.11 (m, 2H, *H*-16), 7.06 – 7.02 (m, 1H, *H*-17), 6.33 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-13), 6.07 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 8.9 Hz, 1H, *H*-12), 4.71 (dd, ⁴*J* = 1.7 Hz, ²*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*-21a), 4.06 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.3 Hz, 1H, *H*-5a), 3.98 (dd, ²*J* = 1.6 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, *H*-21b), 3.94 (ddd, ³*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, ³*J* = 2.5 Hz, 1H, *H*-6), 3.73 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1H, *H*-5b), 3.11 – 3.04 (m, 1H, *H*-4), 2.93 – 2.89 (m, 1H, *H*-3), 1.73 – 1.64 (m, 1H, *H*-7a), 1.64 – 1.56 (m, 1H, *H*-8a), 1.56 – 1.51 (m, 1H, *H*-10), 1.51 – 1.42 (m, 1H, *H*-7b), 1.35 – 1.26 (m, 1H, *H*-8b), 1.25 – 1.18 (m, 1H, *H*-9a), 1.18 – 1.11 (m, 1H, *H*-9b), 0.95 (s, 9H, *H*-20), 0.91 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.91 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.08 (s, 3H, *H*-18), 0.04 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

164.1 (*C*-2), 137.5 (*C*-14), 131.1 (*C*-12), 130.9 (*C*-13), 128.8 (*C*-16), 126.6 (*C*-15), 81.3 (*C*-21), 74.8 (*C*-6), 74.5 (*C*-5), 55.1 (*C*-3), 43.0 (*C*-4), 39.2 (*C*-9), 33.3 (*C*-7), 28.4 (*C*-10), 26.1 (*C*-20), 24.9 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 18.3 (*C*-19), -3.9 (*C*-18), -4.5 (*C*-18').

R_f-Wert:

0.36 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3027 (w), 2953 (s), 2931 (s), 2899 (m), 2857 (m), 1667 (s), 1601 (w), 1471 (s), 1385 (m), 1364 (m), 1255 (s), 1215 (m), 1071 (m), 1048 (s), 1006 (w), 964 (s), 886 (w), 835 (vs), 799 (s), 774 (vs), 746 (s), 692 (s), 622 (w), 608 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +17.9^\circ$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

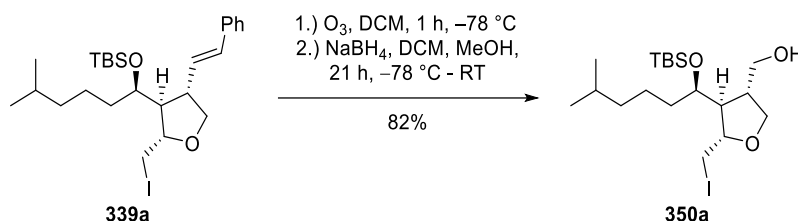
Berechnet: 415.3027

Gefunden: 415.3032 (C₂₆H₄₃O₂Si)⁺ [M+H]⁺.

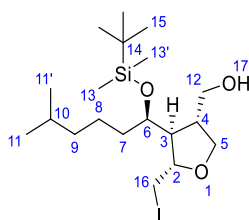
3.2.11 Synthese von SCB-5 und *ent*-SCB-5

3.2.11.1 Abbau der styrylischen Doppelbindung

3.2.11.1.1 ((2*S*,3*S*,4*R*)-3-((*R*)-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 946 mg (1.74 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens **339a** in 90 mL trockenem DCM wurde auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. K. Lindhorst*^[204] für 10 Minuten mit Argon durchströmt. Anschließend wurde für eine Stunde ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, woraufhin sich die Lösung blau färbte. Es wurde für 15 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen. Dabei entfärbte sich die Lösung vollständig. Dann wurde eine Lösung von 799 mg (21.1 mmol, 12 Äq.) Natriumborhydrid in 50 mL trockenem Methanol auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und dem Reaktionsgemisch zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 21 Stunden unter anfänglicher $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ -Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 100 mL halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 6:1) konnten 671 mg (1.43 mmol, 82%) des Alkohols **350a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 470.5075 g/mol ($\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{IO}_3\text{Si}$).

¹H-NMR (400 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

3.70 (dd, $^2J = 8.9 \text{ Hz}$, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5a), 3.67 – 3.57 (m, 3H, *H*-2, *H*-5b, *H*-6), 3.42 – 3.33 (m, 2H, *H*-12), 3.29 (dd, $^2J = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H, *H*-16a), 3.04 (dd, $^2J = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, *H*-16b), 2.29 – 2.18 (m, 1H, *H*-4), 1.86 (ddd, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, $^3J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, *H*-3), 1.70 (s, 1H, *H*-17), 1.58 – 1.47 (m, 1H, *H*-10), 1.47 – 1.35 (m, 2H, *H*-7a, *H*-8a), 1.33 – 1.20 (m, 2H, *H*-7b, *H*-8b), 1.16 – 1.07 (m, 2H, *H*-9),

0.97 (s, 9H, *H*-15), 0.91 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11), 0.91 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-13), 0.06 (s, 3H, *H*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

80.6 (*C*-2), 73.6 (*C*-6), 70.1 (*C*-5), 64.3 (*C*-12), 54.3 (*C*-3), 45.3 (*C*-4), 39.4 (*C*-9), 34.9 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.1 (*C*-15), 23.5 (*C*-8), 22.9 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 18.3 (*C*-14), 11.7 (*C*-16), -3.9 (*C*-13), -4.2 (*C*-13').

R_f-Wert:

0.25 (PE/EE 5:1, Vanillin-Tauchreagenz, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3421 (m, br), 2954 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1648 (w), 1471 (m), 1412 (w), 1385 (w), 1363 (m), 1255 (m), 1178 (w), 1069 (s), 1005 (m), 907 (w), 836 (vs), 806 (m), 775 (vs), 725 (w), 676 (w), 627 (w), 608 (w), 591 (w).

Drehwert:

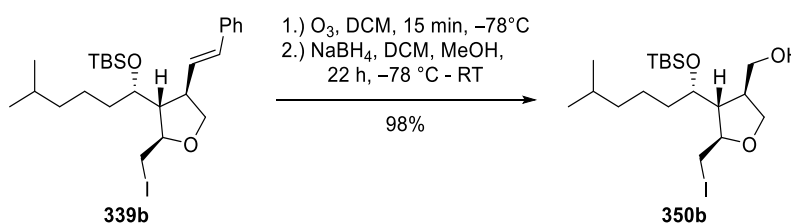
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +12.8^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

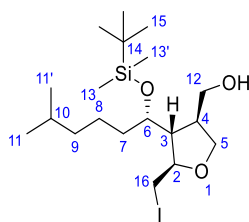
Berechnet: 471.1786

Gefunden: 471.1793 ($\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{IO}_3\text{Si}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.11.1.2 ((2*R*,3*R*,4*S*)-3-((*S*)-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran



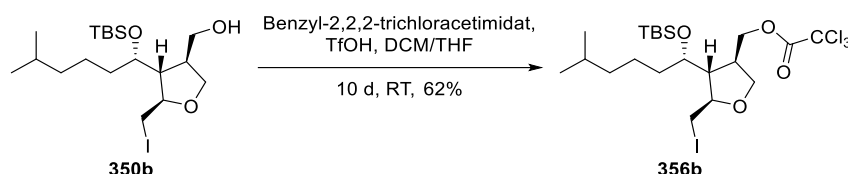
Analog der vorherigen Vorschrift wurden 85.1 mg (0.157 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens **339b** in 10 mL trockenem DCM gelöst und für eine Zeitdauer von 15 Minuten mit Ozon umgesetzt. Nach Zugabe von 68.6 mg (1.81 mmol, 12 Äq.) Natriumborhydrid, gelöst in 4 mL trockenem Methanol, wurde das Reaktionsgemisch für 22 Stunden gerührt. Nach der Aufarbeitung konnten 72.8 mg (0.155 mmol, 99%) des Alkohols **350b** als farbloses Öl isoliert werden.

**Drehwert:**

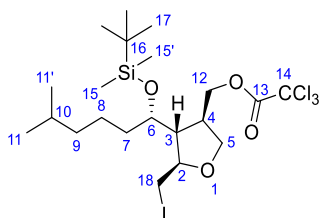
$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.7^{\circ} \text{ (DCM, } c = 1.01 \text{ g/100 mL)}.$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **350a** überein.

3.2.11.1.3 (((2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodomethyl)-tetrahydrofuran-4-yl)-methyl)-2,2,2-trichloracetat



Eine Lösung von 4.6 mg (9.8 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **350b** in 2 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an Vorschriften von *Y. Shen*^[205] sowie *Q. Su und J. S. Panek*^[206] mit 8.1 mg (32 μmol , 3.3 Äq.) Benzyl-2,2,2-trichloroacetimidat, gelöst in 0.15 mL trockenem DCM, sowie 1.5 mg (10 μmol , 1.0 Äq.) Trifluormethansulfonsäure, gelöst in 0.20 mL trockenem DCM, versetzt und für 10 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 60:1) konnten 3.7 mg (6.0 μmol , 62%) des Esters **356b** als gelbliches Öl erhalten werden.



MW: 615.8705 g/mol ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{IO}_4\text{Si}$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6 , COSY): δ [ppm] =

4.17 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, *H*-12a), 3.98 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, *H*-12b), 3.66 – 3.58 (m, 4H, *H*-2, *H*-5, *H*-6), 3.28 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1H,

H-18a), 2.98 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, *H*-18b), 2.36 – 2.28 (m, 1H, *H*-4), 1.84 (ddd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, *H*-3), 1.54 – 1.48 (m, 1H, *H*-10), 1.38 – 1.19 (m, 4H, *H*-7, *H*-8), 1.16 – 1.07 (m, 2H, *H*-9), 0.94 (s, 9H, *H*-17), 0.91 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11), 0.91 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.05 (s, 3H, *H*-15), 0.04 (s, 3H, *H*-15').

^{13}C -NMR (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

161.9 (C-13), 90.4 (C-14), 79.5 (C-2), 73.3 (C-6), 70.2 (C-12), 69.5 (C-5), 52.0 (C-3), 42.3 (C-4), 39.4 (C-9), 35.5 (C-7), 28.3 (C-10), 26.1 (C-17), 23.2 (C-8), 22.9 (C-11), 22.7 (C-11'), 18.2 (C-16), 11.7 (C-18), -4.1 (C-15), -4.1 (C-15').

R_r-Wert:

0.24 (PE/EE 30:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2956 (s), 2924 (vs), 2855 (s), 1769 (s), 1601 (w), 1494 (w), 1464 (m), 1371 (w), 1249 (s), 1174 (w), 1064 (m), 992 (m), 838 (s), 775 (m), 755 (w), 683 (m), 644 (w), 622 (w), 606 (w), 594 (w).

Drehwert:

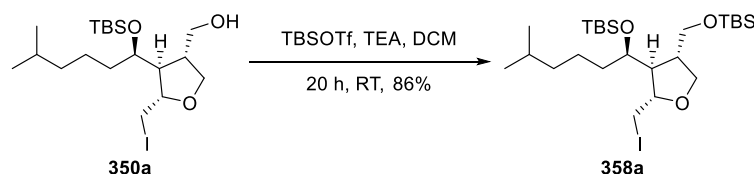
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2.8^\circ$ (DCM, $c = 0.25$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 615.0722

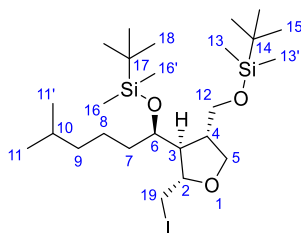
Gefunden: 615.0695 ($\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{IO}_4\text{Si}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.11.1.4 (2*S*,3*S*,4*S*)-3-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 601 mg (1.28 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **350a** in 90 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Rancati et al.*^[181] mit 1.43 mL (10.3 mmol, 8.1 Äq.) trockenem Triethylamin sowie 2.03 mL (8.84 mmol, 6.9 Äq.) TBSOTf versetzt und bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 80 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach

säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 100:1) konnten 643 mg (1.10 mmol, 86%) des Silylethers **358a** als farbloses Öl erhalten werden.



MW: 584.7705 g/mol ($C_{25}H_{53}IO_3Si_2$).

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6 , COSY): δ [ppm] =

3.89 (dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.86 – 3.77 (m, 2H, *H*-2, *H*-5b), 3.75 – 3.69 (m, 1H, *H*-6), 3.64 – 3.58 (m, 2H, *H*-12), 3.42 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, *H*-19a), 3.14 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, *H*-19b), 2.36 – 2.26 (m, 1H, *H*-4), 2.01 – 1.94 (m, 1H, *H*-3), 1.61 – 1.48 (m, 1H, *H*-10), 1.48 – 1.32 (m, 4H, *H*-7, *H*-8), 1.19 – 1.10 (m, 2H, *H*-9), 0.97 (s, 9H, *H*-18), 0.96 (s, 9H, *H*-15), 0.92 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, *H*-11, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-16), 0.08 (s, 3H, *H*-16'), 0.07 (s, 6H, *H*-13, *H*-13').

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

80.4 (*C*-2), 74.0 (*C*-6), 70.3 (*C*-5), 64.9 (*C*-12), 52.1 (*C*-3), 46.0 (*C*-4), 39.6 (*C*-9), 35.6 (*C*-7), 28.4 (*C*-10), 26.2 (*C*-15), 26.2 (*C*-18), 23.3 (*C*-8), 22.9 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 18.5 (*C*-17), 18.3 (*C*-14), 12.2 (*C*-19), -3.9 (*C*-16), -4.0 (*C*-16'), -5.2 (*C*-13), -5.2 (*C*-13').

R_f -Wert:

0.20 (PE/EE 50:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2954 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1471 (m), 1411 (w), 1386 (m), 1362 (m), 1255 (s), 1176 (w), 1093 (s), 1073 (s), 1006 (m), 938 (w), 915 (w), 835 (vs), 774 (vs), 726 (w), 666 (m), 630 (w), 617 (w), 607 (w), 588 (w).

Drehwert:

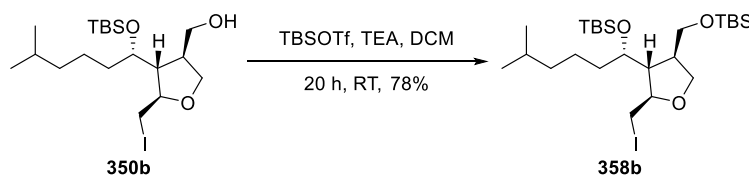
$[\alpha]_D^{23} = +4.0^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

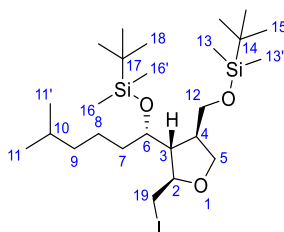
Berechnet: 585.2651

Gefunden: 585.2654 ($C_{25}H_{54}IO_3Si_2^+$) $[M+H]^+$.

3.2.11.1.5 (2*R*,3*R*,4*R*)-3-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 55.3 mg (0.118 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **350b** mit 0.12 mL (0.87 mmol, 7.4 Äq.) trockenem Triethylamin sowie 0.14 mL (0.61 mmol, 5.2 Äq.) TBSOTf in 3 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 100:1) getrennt. Es konnten 53.8 mg (92.0 μ mol, 78%) des Silylethers **358b** als gelbliches Öl erhalten werden.



¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆, COSY): δ [ppm] =

3.90 (dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.83 (dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.79 (ddd, $^3J = 5.3$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, *H*-2), 3.75 – 3.70 (m, 1H, *H*-6), 3.64 – 3.58 (m, 2H, *H*-12), 3.42 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, *H*-19a), 3.14 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, *H*-19b), 2.36 – 2.28 (m, 1H, *H*-4), 2.00 – 1.96 (m, 1H, *H*-3), 1.59 – 1.49 (m, 1H, *H*-10), 1.48 – 1.40 (m, 1H, *H*-7a), 1.40 – 1.31 (m, 3H, *H*-7b, *H*-8), 1.20 – 1.10 (m, 2H, *H*-9), 0.98 (s, 9H, *H*-18), 0.97 (s, 9H, *H*-15), 0.93 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.93 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-16), 0.08 (s, 3H, *H*-16'), 0.07 (s, 6H, *H*-13, *H*-13').

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

80.4 (*C*-2), 74.1 (*C*-6), 70.3 (*C*-5), 64.9 (*C*-12), 52.1 (*C*-3), 46.0 (*C*-4), 39.6 (*C*-9), 35.6 (*C*-7), 28.4 (*C*-10), 26.2 (*C*-15), 26.2 (*C*-18), 23.3 (*C*-8), 22.9 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 18.5 (*C*-14/17), 18.3 (*C*-14/17), 12.2 (*C*-19), -4.0 (*C*-16), -4.0 (*C*-16'), -5.2 (*C*-13), -5.2 (*C*-13').

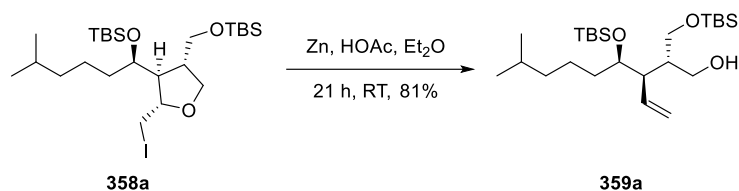
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -1.2^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

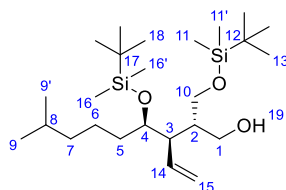
Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **358a** überein.

3.2.11.2 Abbau des Iodethers unter Vermeidung des Enolethers

3.2.11.2.1 (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-8-methyl-3-vinylnonan-1-ol



Eine Lösung von 559 mg (0.957 mmol, 1.0 Äq.) des Ethers **358a** in 30 mL trockenem Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. Metz und B. Hungerhoff*¹⁹¹ mit 30 g Zinkstaub³⁰ sowie 0.36 mL (0.38 g, 6.3 mmol, 6.6 Äq.) Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 21 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde über Kieselgel abgesaugt, mit Essigsäureethylester sowie DCM nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 100:1 bis 50:1) gereinigt. 354 mg (0.772 mmol, 81%) des Alkohols **359a** konnten als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 458.8740 g/mol (C₂₅H₅₄O₃Si₂).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, COSY): δ [ppm] =

5.89 (ddd, ³J = 17.1 Hz, ³J = 10.7 Hz, ³J = 10.2 Hz, 1H, *H*-14), 5.14 – 5.06 (m, 2H, *H*-15), 3.98 – 3.91 (m, 2H, *H*-4, *H*-10a), 3.91 – 3.84 (m, 2H, *H*-1a, *H*-10b), 3.70 (dd, J = 10.7, 6.8, 1H, *H*-1b), 2.43 (ddd, ³J = 10.2 Hz, ³J = 8.9 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1H, *H*-3), 2.05 (s, 1H, *H*-19), 2.02 – 1.93 (m, 1H, *H*-2), 1.73 – 1.61 (m, 1H, *H*-5a), 1.61 – 1.46 (m, 2H, *H*-5b, *H*-8), 1.42 – 1.25 (m, 2H, *H*-6), 1.21 – 1.14 (m, 2H, *H*-7), 0.99 (s, 9H, *H*-18), 0.97 (s, 9H, *H*-13), 0.90 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, *H*-9), 0.89 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, *H*-9'), 0.12 (s, 3H, *H*-16), 0.12 (s, 3H, *H*-16'), 0.10 (s, 3H, *H*-11), 0.09 (s, 3H, *H*-11').

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.5 (*C*-14), 117.7 (*C*-15), 73.4 (*C*-4), 63.5 (*C*-1, *C*-10), 46.5 (*C*-3), 43.0 (*C*-2), 39.5 (*C*-7), 36.3 (*C*-5), 28.3 (*C*-8), 26.2 (*C*-18), 26.1 (*C*-13), 23.7 (*C*-6), 22.9 (*C*-9), 22.7 (*C*-9'), 18.5 (*C*-17), 18.4 (*C*-12), -3.4 (*C*-16), -4.3 (*C*-16'), -5.4 (*C*-11), -5.4 (*C*-11').

³⁰ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

R_f-Wert:

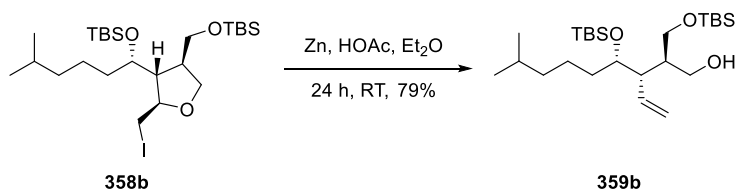
0.10 (PE/EE 50:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

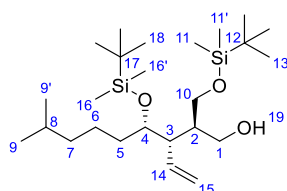
3493 (br, m), 2954 (s), 2929 (s), 2892 (m), 2857 (m), 1732 (w), 1638 (w), 1471 (m), 1382 (w), 1363 (m), 1255 (s), 1100 (m), 1082 (m), 1055 (s), 1006 (m), 938 (w), 913 (m), 834 (vs), 774 (vs), 711 (w), 665 (w), 641 (w), 611 (w), 596 (w), 587 (w).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +12.5^{\circ}$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).**HRMS [ESI]:**

Berechnet: 481.3503

Gefunden: 481.3508 (C₂₅H₅₄O₃Si₂Na⁺) [M+Na]⁺.**3.2.11.2.2 (2R,3S,4S)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(tert-butylidimethylsilyloxy)-oxymethyl)-8-methyl-3-vinylnonan-1-ol**

Analog der vorherigen Vorschrift wurden 36.1 mg (61.7 μmol , 1.0 Äq.) des Ethers **358b** mit 2.5 g Zinkstaub³¹ sowie 0.06 mL (0.06 g, 1 mmol, 16 Äq.) Essigsäure in 5 mL trockenem Diethylether umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE bis PE/EE 20:1) getrennt. Es konnten 22.5 mg (49.0 μmol , 79%) des Alkohols **359b** als gelbliches Öl erhalten werden.

**¹H-NMR** (600 MHz, C₆D₆, COSY, NOESY): δ [ppm] =

5.90 (ddd, ³J = 17.1 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 10.3 Hz, 1H, *H*-14), 5.13 (dd, ³J = 10.3 Hz, ²J = 2.4 Hz, 1H, *H*-15a), 5.11 (dd, ³J = 17 Hz, ²J = 2.4 Hz, 1H, *H*-15b), 3.99 – 3.93 (m, 2H, *H*-4, *H*-10a), 3.93 – 3.86 (m, 2H, *H*-1a, *H*-10b), 3.72 (dd, J=10.7, 6.8, 1H, *H*-1b),

³¹ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

2.45 (ddd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1H, *H*-3), 2.03 – 1.97 (m, 1H, *H*-2), 1.93 (s, 1H, *H*-19), 1.73 – 1.64 (m, 1H, *H*-5a), 1.61 – 1.56 (m, 1H, *H*-5b), 1.56 – 1.49 (m, 1H, *H*-8), 1.43 – 1.27 (m, 2H, *H*-6), 1.22 – 1.15 (m, 2H, *H*-7), 1.00 (s, 9H, *H*-18), 0.97 (s, 9H, *H*-13), 0.90 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-9), 0.90 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-9'), 0.13 (s, 3H, *H*-16), 0.13 (s, 3H, *H*-16'), 0.10 (s, 3H, *H*-11), 0.09 (s, 3H, *H*-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

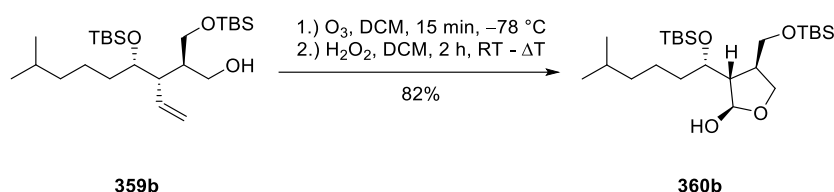
137.4 (*C*-14), 117.7 (*C*-15), 73.4 (*C*-4), 63.6 (*C*-1), 63.6 (*C*-10), 46.5 (*C*-3), 43.0 (*C*-2), 39.5 (*C*-7), 36.3 (*C*-5), 28.3 (*C*-8), 26.2 (*C*-18), 26.1 (*C*-13), 23.7 (*C*-6), 22.9 (*C*-9), 22.6 (*C*-9'), 18.5 (*C*-17), 18.4 (*C*-12), -3.4 (*C*-16), -4.3 (*C*-16'), -5.4 (*C*-11), -5.4 (*C*-11').

Drehwert:

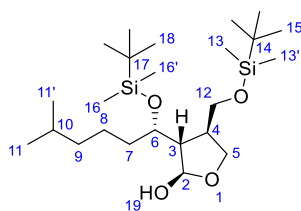
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.5^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **359a** überein.

3.2.11.2.3 (2*R*,3*S*,4*R*)-3-((*S*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-tetrahydrofuran-2-ol



Eine Lösung von 22.5 mg (49.0 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **359b** in 5 mL trockenem DCM wurde auf -78°C gekühlt und in Anlehnung an eine Vorschrift von *J. A. Soderquist et al.*^[211] für 10 Minuten mit Argon durchströmt. Anschließend wurde für 15 Minuten ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, woraufhin sich die Lösung blau färbte. Dann wurde für 15 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen, wobei die Lösung sich vollständig entfärbte. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nachfolgend wurden 0.04 mL (0.4 mmol, 8.2 Äq.) einer 35%igen wässrigen Wasserstoffperoxid-Lösung zugetropft. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur und daraufhin für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 20:1) gereinigt. Es konnten 18.5 mg (40.1 μmol , 82%) des Lactols **360b** als gelbliches Öl erhalten werden.



MW: 460.8460 g/mol ($C_{24}H_{52}O_4Si_2$).

1H -NMR (600 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

8.77 (s, 1H, *H*-19), 5.87 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, *H*-2), 4.10 (dd, $^2J = 8.2$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.83 – 3.79 (m, 1H, *H*-6), 3.78 (dd, $^3J = 9.6$ Hz, $^2J = 8.2$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.58 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, *H*-12a), 3.51 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, *H*-12b), 2.52 – 2.43 (m, 1H, *H*-4), 2.18 – 2.12 (m, 1H, *H*-3), 1.62 – 1.53 (m, 2H, *H*-7), 1.53 – 1.45 (m, 1H, *H*-10), 1.41 – 1.33 (m, 2H, *H*-8), 1.18 – 1.07 (m, 2H, *H*-9), 0.99 (s, 9H, *H*-18), 0.96 (s, 9H, *H*-15), 0.90 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, *H*-11), 0.89 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.09 (s, 3H, *H*-16), 0.07 (s, 3H, *H*-16'), 0.03 (s, 3H, *H*-13), 0.03 (s, 3H, *H*-13').

^{13}C -NMR (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

110.3 (*C*-2), 72.2 (*C*-6), 70.8 (*C*-5), 64.0 (*C*-12), 50.9 (*C*-3), 43.9 (*C*-4), 39.3 (*C*-9), 36.6 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.1 (*C*-15), 26.1 (*C*-18), 23.7 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 18.4 (*C*-14), 18.3 (*C*-17), -3.8 (*C*-16), -4.4 (*C*-16'), -5.4 (*C*-13), -5.4 (*C*-13').

R_f -Wert:

0.16 (PE/EE 20:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3331 (m), 2953 (s), 2928 (s), 2899 (w), 2857 (s), 1736 (w), 1471 (m), 1388 (w), 1362 (s), 1255 (m), 1092 (s), 1006 (m), 939 (s), 836 (vs), 775 (s), 669 (w), 612 (w), 596 (w).

Drehwert:

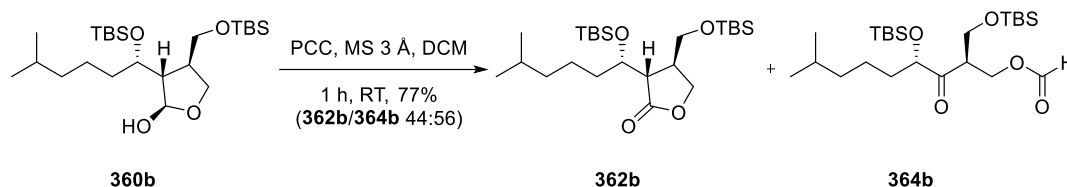
$[\alpha]_D^{23} = +1.8^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 483.3290

Gefunden: 483.3296 ($C_{24}H_{52}O_4Si_2Na^+$) $[M+Na]^+$.

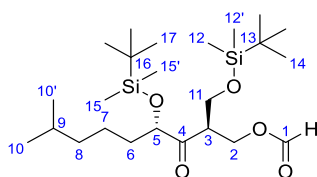
3.2.11.2.4 (3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on und (2*R*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1-formyloxy-8-methylnonan-3-on



Eine Lösung von 17.9 mg (38.8 μmol , 1.0 Äq.) des Lactols **360b** in 4 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. P. Vincent et al.*^[216] mit 32.5 mg (0.151 mmol, 3.9 Äq.) PCC versetzt. Molekularsieb (3 Å) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde über Kieselgur (Celite® 535) abgesaugt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL DCM gelöst und die organische Phase mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 100:1) konnten 6.0 mg (13 μmol , 34%) des Lactons **362b** sowie 8.0 mg (17 μmol , 43%) des Formiat **364b** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Lacton **362b**: Siehe Abschnitt 3.2.11.3.4.

Analytik von Formiat **364b**:



MW: 474.8290 g/mol ($\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$).

¹H-NMR (600 MHz, C_6D_6 , COSY): δ [ppm] =

7.52 (s, 1H, *H*-1), 4.48 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, *H*-2a), 4.43 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, *H*-2b), 4.17 (dd, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, *H*-5), 3.91 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, *H*-11a), 3.71 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, *H*-11b), 3.58 – 3.52 (m, 1H, *H*-3), 1.75 – 1.68 (m, 2H, *H*-6),

1.53 – 1.47 (m, 1H, *H*-9), 1.47 – 1.24 (m, 2H, *H*-7), 1.18 – 1.12 (m, 2H, *H*-8), 0.98 (s, 9H, *H*-14), 0.92 (s, 9H, *H*-17), 0.88 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-10), 0.88 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-10'), 0.10 (s, 3H, *H*-12), 0.03 (s, 3H, *H*-12'), 0.01 (s, 3H, *H*-15), 0.01 (s, 3H, *H*-15').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

209.8 (*C*-4), 160.0 (*C*-1), 79.3 (*C*-5), 61.8 (*C*-2), 61.3 (*C*-11), 48.9 (*C*-3), 39.1 (*C*-8), 34.6 (*C*-6), 28.2 (*C*-9), 26.0 (*C*-14), 26.0 (*C*-17), 23.2 (*C*-7), 22.8 (*C*-10), 22.7 (*C*-10'), 18.4 (*C*-13), 18.4 (*C*-16), -4.6 (*C*-12), -4.6 (*C*-12'), -5.5 (*C*-15), -5.5 (*C*-15').

R_r-Wert:

0.20 (PE/EE 50:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2954 (s), 2928 (s), 2857 (m), 1735 (s), 1515 (w), 1465 (m), 1386 (w), 1363 (w), 1256 (m), 1170 (m), 1106 (m), 1039 (w), 1006 (w), 937 (w), 837 (vs), 777 (vs), 714 (w), 668 (w), 596 (w), 586 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1.1^\circ$ (DCM, $c = 0.35$ g/100 mL).

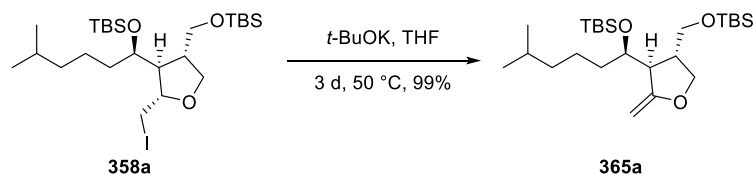
HRMS [ESI]:

Berechnet: 475.3270

Gefunden: 475.3278 ($\text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{Si}_2^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

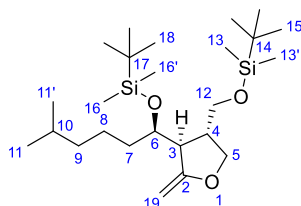
3.2.11.3 Abbau des Iodethers unter Bildung des Enolethers

3.2.11.3.1 (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(methyliden)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 55.5 mg (94.9 μmol , 1.0 Äq.) des Iodethers **358a** in 30 mL trockenem THF wurde mit 129 mg (1.15 mmol, 12 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat versetzt und bei 50 °C für 3 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 10 mL Diethylether gelöst und die organische Phase mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 42.8 mg (93.7 μ mol, 99%) des Olefins **365a** als gelbliches Öl isoliert werden.



MW: 456.8580 g/mol ($C_{25}H_{52}O_3Si_2$).

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.63 (dd, $^4J = 1.6$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, **H-19a**), 4.15 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, **H-5a**), 4.07 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, **H-5b**), 3.90 (dd, $^2J = 1.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, **H-19b**), 3.89 – 3.85 (m, 1H, **H-6**), 3.71 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, **H-12a**), 3.45 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, **H-12b**), 2.73 – 2.69 (m, 1H, **H-3**), 2.68 – 2.59 (m, 1H, **H-4**), 1.68 – 1.60 (m, 1H, **H-7a**), 1.60 – 1.54 (m, 1H, **H-8a**), 1.54 – 1.46 (m, 1H, **H-10**), 1.45 – 1.34 (m, 1H, **H-7b**), 1.33 – 1.24 (m, 1H, **H-8b**), 1.24 – 1.05 (m, 2H, **H-9**), 0.99 (s, 9H, **H-18**), 0.94 (s, 9H, **H-15**), 0.90 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, **H-11**), 0.90 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, **H-11'**), 0.09 (s, 3H, **H-16**), 0.07 (s, 3H, **H-16'**), 0.04 (s, 6H, **H-13**, **H-13'**).

^{13}C -NMR (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

164.3 (**C-2**), 80.9 (**C-19**), 75.1 (**C-6**), 73.0 (**C-5**), 65.7 (**C-12**), 51.1 (**C-3**), 41.9 (**C-4**), 39.2 (**C-9**), 33.2 (**C-7**), 28.4 (**C-10**), 26.1 (**C-18**), 26.1 (**C-15**), 24.9 (**C-8**), 22.8 (**C-11**), 22.8 (**C-11'**), 18.5 (**C-14**), 18.3 (**C-17**), -4.0 (**C-16**), -4.5 (**C-16'**), -5.3 (**C-13**), -5.3 (**C-13'**).

R_f -Wert:

0.19 (PE/EE 20:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2954 (s), 2929 (s), 2896 (m), 2857 (m), 1732 (w), 1667 (m), 1602 (w), 1471 (m), 1386 (m), 1363 (m), 1256 (s), 1092 (s), 1066 (s), 1006 (m), 939 (w), 889 (w), 837 (vs), 798 (m), 775 (vs), 713 (w), 666 (w), 625 (w), 613 (w), 605 (w), 594 (w).

Drehwert:

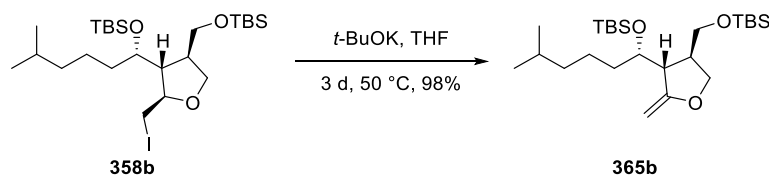
$[\alpha]_D^{25} = +2.6^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

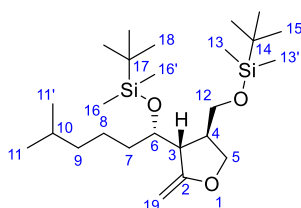
Berechnet: 479.3347

Gefunden: 479.3359 ($C_{25}H_{52}O_3Si_2Na^+$) $[M+Na]^+$.

3.2.11.3.2 (3*R*,4*S*)-3-((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(methyliden)-tetrahydrofuran



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 17.9 mg (30.6 μmol , 1.0 Äq.) des Iodethers **358b** mit 50.0 mg (0.446 mmol, 15 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat in 10 mL trockenem THF umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen konnten 13.7 mg (30.0 μmol , 98%) des Olefins **365b** als gelbliches Öl isoliert werden.



MW: 456.8580 g/mol ($\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}_2$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.63 (dd, $^4J = 1.6$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, *H*-19a), 4.14 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, *H*-5a), 4.06 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.89 (dd, $^2J = 1.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, *H*-19b), 3.86 (ddd, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, *H*-6), 3.70 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, *H*-12a), 3.44 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 1H, *H*-12b), 2.72 – 2.68 (m, 1H, *H*-3), 2.66 – 2.59 (m, 1H, *H*-4), 1.68 – 1.60 (m, 1H, *H*-7a), 1.60 – 1.54 (m, 1H, *H*-8a), 1.53 – 1.47 (m, 1H, *H*-10), 1.42 – 1.35 (m, 1H, *H*-7b), 1.31 – 1.22 (m, 1H, *H*-8b), 1.20 – 1.07 (m, 2H, *H*-9), 0.99 (s, 9H, *H*-18), 0.94 (s, 9H, *H*-15), 0.90 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11), 0.90 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.09 (s, 3H, *H*-16), 0.07 (s, 3H, *H*-16'), 0.04 (s, 6H, *H*-13, *H*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

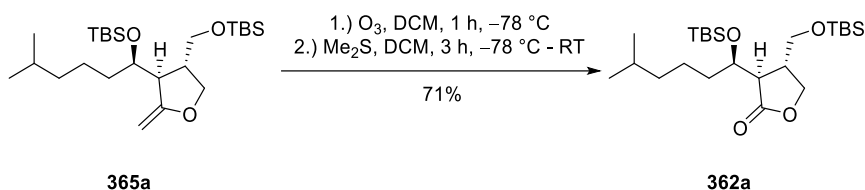
164.3 (*C*-2), 80.9 (*C*-19), 75.1 (*C*-6), 73.0 (*C*-5), 65.6 (*C*-12), 51.1 (*C*-3), 41.9 (*C*-4), 39.2 (*C*-9), 33.2 (*C*-7), 28.4 (*C*-10), 26.1 (*C*-18), 26.1 (*C*-15), 24.9 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 18.5 (*C*-14), 18.3 (*C*-17), -4.0 (*C*-16), -4.5 (*C*-16'), -5.3 (*C*-13), -5.3 (*C*-13').

Drehwert:

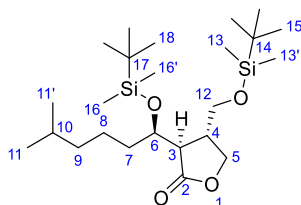
$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -4.1^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **365a** überein.

3.2.11.3.3 (3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on



Eine Lösung von 42.8 mg (93.7 μmol , 1.0 Äq.) des Alkens **365a** in 20 mL trockenem DCM wurde auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und für 10 Minuten mit Argon durchströmt. Anschließend wurde für eine Stunde ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, wobei sich die Lösung bläulich färbte. Dann wurde für 20 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen, wodurch sich die Lösung vollständig entfärbte. 0.50 mL (0.43 g, 6.8 mmol, 73 Äq.) Dimethylsulfid wurden zugetropft. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch für 2 Stunden bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, die Kühlung entfernt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 50:1) konnten 30.5 mg (66.5 μmol , 71%) des Lactons **362a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 458.8300 g/mol ($\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.20 (ddd, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^3J = 4.8 \text{ Hz}$, $^3J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, *H*-6), 4.09 – 4.02 (m, 1H, *H*-5a), 3.77 (dd, $^2J = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5b), 3.50 (dd, $^2J = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H, *H*-12a), 3.30 (dd, $^2J = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, *H*-12b), 2.59 – 2.52 (m, 2H, *H*-3, *H*-4), 1.77 – 1.69 (m, 1H, *H*-7a), 1.54 – 1.43 (m, 3H, *H*-7b, *H*-8a, *H*-10), 1.35 – 1.26 (m, 1H, *H*-8b), 1.20 – 1.14 (m, 1H, *H*-9a), 1.14 – 1.06 (m, 1H, *H*-9b), 0.94 (s, 9H, *H*-18), 0.92 (s, 9H, *H*-15), 0.90 (d, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, *H*-11), 0.89 (d, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, *H*-11'), 0.05 (s, 3H, *H*-16), 0.02 (s, 3H, *H*-16'), 0.00 (s, 3H, *H*-13), -0.01 (s, 3H, *H*-13').

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.34 (dd, $^2J = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5a), 4.09 (dd, $^2J = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5b), 4.05 (ddd, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J = 5.2 \text{ Hz}$, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, *H*-6), 3.73 (dd, $^2J = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, *H*-12a), 3.58 (dd, $^2J = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H, *H*-12b), 2.75 – 2.69 (m, 1H, *H*-4), 2.61 (dd, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, *H*-3), 1.60 – 1.53 (m, 1H, *H*-7a),

1.55 – 1.49 (m, 1H, *H*-10), 1.49 – 1.42 (m, 1H, *H*-7b), 1.42 – 1.33 (m, 1H, *H*-8a), 1.32 – 1.26 (m, 1H, *H*-8b), 1.24 – 1.17 (m, 1H, *H*-9a), 1.17 – 1.09 (m, 1H, *H*-9b), 0.88 (s, 9H, *H*-18), 0.88 (s, 9H, *H*-15), 0.86 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.86 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.09 (s, 3H, *H*-16), 0.07 (s, 3H, *H*-16'), 0.05 (s, 3H, *H*-13), 0.05 (s, 3H, *H*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

175.7 (*C*-2), 72.9 (*C*-6), 69.5 (*C*-5), 64.8 (*C*-12), 48.3 (*C*-3), 39.5 (*C*-4), 39.1 (*C*-9), 34.4 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.0 (*C*-18), 26.0 (*C*-15), 24.6 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 18.4 (*C*-14), 18.2 (*C*-17), -4.3 (*C*-16), -4.5 (*C*-16'), -5.4 (*C*-13), -5.4 (*C*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

177.0 (*C*-2), 72.5 (*C*-6), 69.9 (*C*-5), 64.3 (*C*-12), 47.8 (*C*-3), 39.5 (*C*-4), 39.0 (*C*-9), 34.2 (*C*-7), 28.1 (*C*-10), 25.9 (*C*-15, *C*-18), 24.2 (*C*-8), 22.7 (*C*-11), 22.6 (*C*-11'), 18.3 (*C*-14), 18.1 (*C*-17), -4.2 (*C*-16), -4.4 (*C*-16'), -5.4 (*C*-13), -5.4 (*C*-13').

R_f-Wert:

0.15 (PE/EE 50:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2954 (s), 2928 (s), 2857 (s), 1776 (m), 1471 (m), 1386 (w), 1363 (w), 1255 (m), 1172 (m), 1097 (m), 1088 (m), 1076 (m), 1006 (m), 938 (w), 838 (vs), 811 (w), 776 (s), 720 (w), 682 (w), 663 (w), 621 (w), 596 (w).

Drehwert:

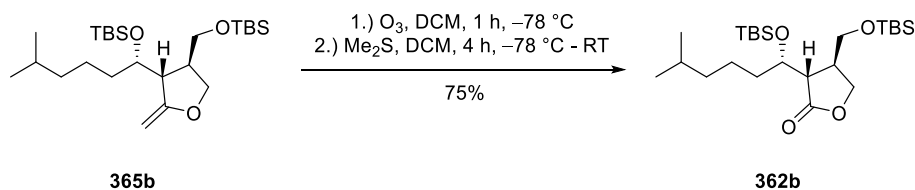
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.2^\circ$ (DCM, $c = 0.50$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 459.3321

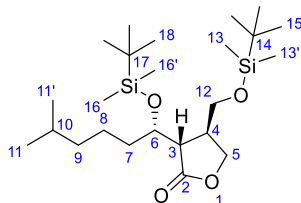
Gefunden: 459.3332 ($\text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{Si}_2^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.11.3.4 (3*S*,4*R*)-3-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 13.7 mg (30.0 μmol , 1.0 Äq.) des Alkens **365b** in 10 mL trockenem DCM gelöst und für eine Zeitdauer von einer Stunde mit Ozon umgesetzt.

0.33 mL (0.28 g, 4.4 mmol, 146 Äq.) Dimethylsulfid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 50:1) konnten 10.3 mg (22.5 µmol, 75%) des Lactons **362b** als farbloses Öl isoliert werden.

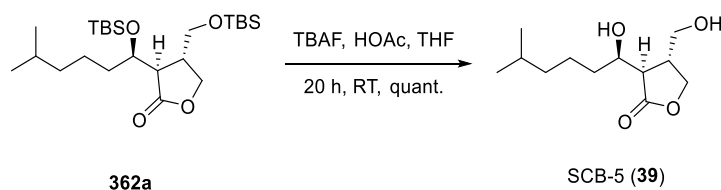


Drehwert:

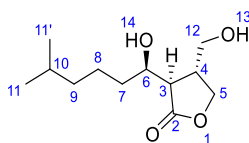
$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30.5^\circ \text{ (DCM, } c = 0.21 \text{ g/100 mL)}.$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **362a** überein.

3.2.11.3.5 (3*R*,4*R*)-3-((*R*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (SCB-5)



Eine Lösung von 7.9 mg (17 µmol, 1.0 Äq.) des Silylethers **362a** in 8 mL trockenem THF wurde mit 11.9 mg (0.198 mmol, 12 Äq.) Essigsäure, gelöst in 0.16 mL trockenem THF, sowie 0.18 mL (0.18 mmol, 11 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) versetzt und für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL Diethylether versetzt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1 bis 1:1) konnten 3.9 mg (17 µmol, quant.) des Lactons **39** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 230.3040 g/mol (C₁₂H₂₂O₄).

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆, COSY, NOESY): δ [ppm] =

3.80 – 3.74 (m, 1H, *H*-6), 3.73 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ²*J* = 7.8 Hz, 1H, *H*-5a), 3.28 (dd, ²*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, *H*-5b), 3.00 (dd, ²*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 4.8 Hz, 1H, *H*-12a), 2.92 (dd, ²*J* = 10.6 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, *H*-12b), 2.81 (s, 1H, *H*-13), 2.16 – 2.07 (m, 2H, *H*-3, *H*-4), 1.95 (s, 1H, *H*-14), 1.52 – 1.43 (m, 2H, *H*-8a, *H*-10), 1.43 – 1.31 (m, 2H, *H*-7), 1.31 – 1.22 (m, 1H, *H*-8b), 1.18 – 1.05 (m, 2H, *H*-9), 0.89 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, *H*-11), 0.89 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, *H*-11').

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.41 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, *H*-5a), 4.01 (ddd, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1H, *H*-6), 3.97 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ²*J* = 8.7 Hz, 1H, *H*-5b), 3.74 (dd, ²*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, *H*-12a), 3.66 (dd, ²*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, *H*-12b), 2.83 (br, s, 2H, *H*-13, *H*-14), 2.81 – 2.72 (m, 1H, *H*-4), 2.65 (dd, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, 1H, *H*-3), 1.61 – 1.43 (m, 4H, *H*-7, *H*-8a, *H*-10), 1.39 – 1.30 (m, 1H, *H*-8b), 1.27 – 1.13 (m, 2H, *H*-9), 0.87 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, *H*-11), 0.87 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, *H*-11').

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

176.9 (*C*-2), 70.9 (*C*-6), 67.9 (*C*-5), 62.9 (*C*-12), 49.4 (*C*-3), 40.1 (*C*-4), 39.1 (*C*-9), 34.4 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 24.1 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.8 (*C*-11').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

177.5 (*C*-2), 70.9 (*C*-6), 68.5 (*C*-5), 63.1 (*C*-12), 49.4 (*C*-3), 40.2 (*C*-4), 38.8 (*C*-9), 34.2 (*C*-7), 28.0 (*C*-10), 23.8 (*C*-8), 22.7 (*C*-11), 22.7 (*C*-11').

R_f-Wert:

0.20 (PE/EE 1:1, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3421 (s, br), 2953 (s), 2923 (s), 2869 (s), 1767 (s), 1666 (w), 1467 (m), 1388 (m), 1260 (m), 1222 (w), 1179 (s), 1132 (m), 1027 (vs), 906 (w), 846 (w), 804 (w), 680 (w), 651 (w), 625 (w), 613 (w), 597 (w), 583 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -10.4^{\circ}$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.2^{\circ}$ (CHCl₃, *c* = 1.00 g/100 mL).

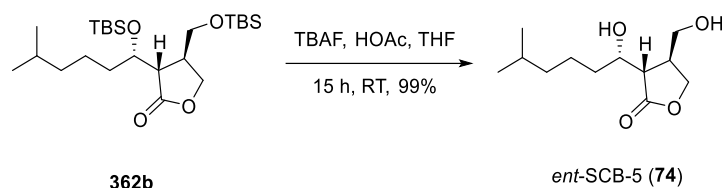
Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -2.0^{\circ}$ (CHCl₃, *c* = 0.54 g/100 mL).^[44]

HRMS [ESI]:

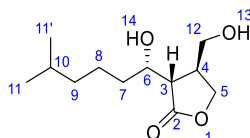
Berechnet: 231.1592

Gefunden: 231.1591 (C₁₂H₂₃O₄⁺) [M+H]⁺.

3.2.11.3.6 (3*S*,4*S*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (*ent*-SCB-5)



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 10.3 mg (22.5 μmol , 1.0 Äq.) des Silyl ethers **362b** mit 16.8 mg (0.280 mmol, 13 Äq.) Essigsäure, gelöst in 0.20 mL trockenem THF, sowie 0.23 mL (0.23 mmol, 10 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) in 4 mL trockenem THF umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 15 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1 bis 1:1) getrennt. Es konnten 5.1 mg (22 μmol , 99%) des Lactons **74** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 230.3040 g/mol ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

3.83 – 3.75 (m, 1H, **H-6**), 3.73 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^2J = 7.8$ Hz, 1H, **H-5a**), 3.28 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, $^2J = 7.8$ Hz, 1H, **H-5b**), 3.00 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, **H-12a**), 2.92 (dd, $^2J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, **H-12b**), 2.81 (br, s, 1H, **H-13**), 2.19 – 2.10 (m, 2H, **H-3**, **H-4**), 1.95 (br, s, 1H, **H-14**), 1.53 – 1.45 (m, 2H, **H-8a**, **H-10**), 1.45 – 1.39 (m, 1H, **H-7a**), 1.38 – 1.24 (m, 2H, **H-7b**, **H-8b**), 1.21 – 1.04 (m, 2H, **H-9**), 0.90 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, **H-11**), 0.90 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, **H-11'**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

177.0 (**C-2**), 71.0 (**C-6**), 67.9 (**C-5**), 62.9 (**C-12**), 49.4 (**C-3**), 40.1 (**C-4**), 39.1 (**C-9**), 34.4 (**C-7**), 28.3 (**C-10**), 24.1 (**C-8**), 22.8 (**C-11**), 22.8 (**C-11'**).

R_f -Wert:

0.20 (PE/EE 1:1, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

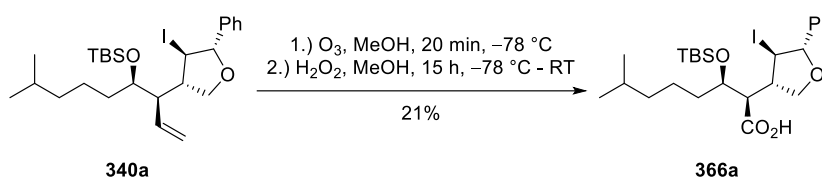
3411 (s, br), 2953 (s), 2927 (s), 2870 (s), 1751 (vs), 1615 (w), 1468 (m), 1386 (m), 1366 (m), 1337 (m), 1179 (s), 1131 (w), 1071 (w), 1027 (s), 911 (w), 851 (w), 755 (w), 692 (w), 630 (w), 619 (w), 605 (w).

Drehwert:

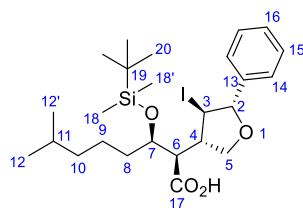
$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +13.5^{\circ} \text{ (DCM, } c = 0.50 \text{ g/100 mL).}$$

HRMS [ESI]:

Berechnet: 253.1410

Gefunden: 253.1408 (C₁₂H₂₂O₄Na⁺) [M+Na]⁺.**3.2.11.4 Abbau der Vinyl-Gruppe****3.2.11.4.1 (2R,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-((1S,2R,3S)-4-iod-1-phenyltetrahydrofuran-3-yl)-7-methyloctansäure**

Eine Lösung von 29.0 mg (53.5 μmol , 1.0 $\text{\AA}\text{q.}$) des Alkens **340a** in 10 mL trockenem Methanol wurde auf -78°C gekühlt und in Anlehnung an eine Vorschrift von *J. A. Soderquist et al.*^[211] für 10 Minuten mit Argon durchströmt. Anschließend wurde für 20 Minuten ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, woraufhin sich die Lösung bläulich färbte. Dann wurde für 15 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen. Dabei entfärbte sich die Lösung vollständig. Nach Zugabe von 0.12 mL (1.2 mmol, 23 $\text{\AA}\text{q.}$) einer wässrigen 35%igen Wasserstoffperoxid-Lösung wurde das Reaktionsgemisch für 15 Stunden unter anfänglicher -78°C -Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde aufkonzentriert, in 15 mL DCM gelöst und mit 15 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1) konnten 6.2 mg (11 μmol , 21%) der Carbonsäure **366a** als farbloses Öl isoliert werden.

**MW:** 560.5885 g/mol (C₂₅H₄₁IO₄Si).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, COSY): δ [ppm] =

7.58 – 7.52 (m, 2H, *H*-14), 7.19 – 7.14 (m, 2H, *H*-15), 7.12 – 7.06 (m, 1H, *H*-16), 5.00 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, *H*-2), 4.31 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, 1H, *H*-5a), 4.17 – 4.14 (m, 1H, *H*-7), 4.11 (dd, ³*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.7 Hz, 1H, *H*-3), 3.95 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, *H*-5b), 3.20 (dd, ³*J* = 5.7 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-6), 3.01 – 2.90 (m, 1H, *H*-4), 1.65 – 1.55 (m, 1H, *H*-8a), 1.54 – 1.46 (m, 1H, *H*-11), 1.45 – 1.26 (m, 3H, *H*-8b, *H*-9), 1.17 – 1.10 (m, 2H, *H*-10), 0.98 (s, 9H, *H*-20), 0.90 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-12, *H*-12'), 0.17 (s, 3H, *H*-18), 0.09 (s, 3H, *H*-18').

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

175.6 (*C*-17), 139.1 (*C*-13), 128.8 (*C*-15), 128.6 (*C*-16), 127.0 (*C*-14), 89.4 (*C*-2), 72.3 (*C*-7), 69.3 (*C*-5), 51.6 (*C*-6), 49.6 (*C*-4), 39.4 (*C*-10), 35.4 (*C*-8), 33.2 (*C*-3), 28.3 (*C*-11), 26.1 (*C*-20), 22.8 (*C*-12), 22.8 (*C*-12'), 22.5 (*C*-9), 18.3 (*C*-19), -4.2 (*C*-18), -4.3 (*C*-18').

R_r-Wert:

0.32 (PE/EE 5:1 + 1% AcOH, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3389 (br, m), 2953 (s), 2929 (s), 2895 (m), 2858 (m), 1709 (m), 1471 (m), 1385 (w), 1365 (w), 1273 (m), 1256 (s), 1096 (s), 1052 (s), 1027 (s), 1004 (m), 837 (vs), 806 (m), 775 (vs), 698 (s), 629 (w), 608 (w), 593 (w).

Drehwert:

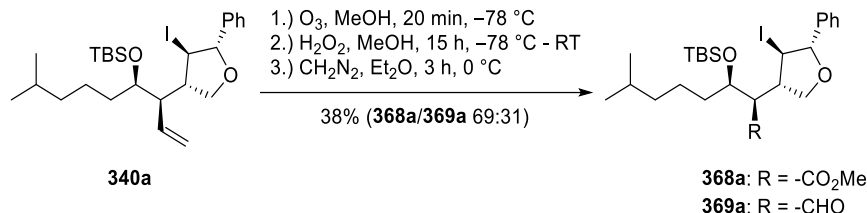
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +33.2^{\circ}$ (DCM, *c* = 0.51 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 561.1892

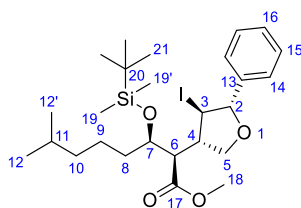
Gefunden: 561.1895 (C₂₅H₄₂IO₄Si⁺) [M+H]⁺.

3.2.11.4.2 Methyl-(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iod-1-phenyltetrahydrofuran-3-yl)-7-methyloctanoat und (2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iod-1-phenyltetrahydrofuran-3-yl)-7-methyloctanal



Eine Lösung von 103 mg (0.196 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens **340a** in 25 mL trockenem Methanol wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *J. A. Soderquist et al.*^[211] auf -78 °C gekühlt und für 15 Minuten mit Argon durchströmt. Anschließend wurde für eine Stunde ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, woraufhin sich die Lösung bläulich färbte. Dann wurde für 15 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen, wobei die Lösung sich vollständig entfärbte. Nach Zugabe von 0.45 mL (4.5 mmol, 24 Äq.) einer wässrigen 35%igen Wasserstoffperoxid-Lösung wurde das Reaktionsgemisch für 22 Stunden unter anfänglicher -78 °C-Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 15 mL DCM verdünnt und mit 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 120 mg der Carbonsäure **366a** als Rohprodukt erhalten werden.

Die Carbonsäure **366a** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *N. Friedemann*^[83] mit einer aus 560 mg (4.43 mmol, 23 Äq.) *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (**443**) frisch hergestellten Diazomethan-Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch für 3 Stunden gerührt. Zum Quenchen wurden 0.50 mL Essigsäure zugegeben. Es wurde für 30 Minuten gerührt, mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) gereinigt. Mittels präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 98:2, 60 mL/min, 63 bar) konnten 28.1 mg (48.9 µmol, 26%) des Esters **368a** und 11.9 mg (21.9 µmol, 21%) des Aldehyds **369a** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik des Methylesters **368a**:

MW: 574.6155 g/mol (C₂₆H₄₃I₂O₄Si).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, COSY): δ [ppm] =

7.56 – 7.52 (m, 2H, *H*-14), 7.18 – 7.12 (m, 2H, *H*-15), 7.11 – 7.06 (m, 1H, *H*-16), 4.99 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1H, *H*-2), 4.37 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, *H*-5a), 4.19 – 4.14 (m, 1H, *H*-7), 4.00 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, *H*-3), 3.93 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, *H*-5b), 3.26 (s, 3H, *H*-18), 3.25 – 3.21 (m, 1H, *H*-6), 2.92 (dddd, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, ³*J* = 5.2 Hz, 1H, *H*-4), 1.62 – 1.36 (m, 5H, *H*-8, *H*-9, *H*-11), 1.20 – 1.12 (m, 2H, *H*-10), 0.98 (s, 9H, *H*-21), 0.92 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-12), 0.91 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-12'), 0.16 (s, 3H, *H*-19), 0.11 (s, 3H, *H*-19').

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

172.2 (*C*-17), 139.3 (*C*-13), 128.8 (*C*-15), 128.6 (*C*-16), 127.0 (*C*-14), 89.2 (*C*-2), 72.1 (*C*-7), 68.9 (*C*-5), 51.3 (*C*-6/*C*-18), 51.1 (*C*-6/*C*-18), 49.9 (*C*-4), 39.5 (*C*-10), 35.1 (*C*-8), 33.5 (*C*-3), 28.3 (*C*-11), 26.1 (*C*-21), 22.9 (*C*-12), 22.8 (*C*-12'), 22.0 (*C*-9), 18.3 (*C*-20), –4.2 (*C*-19), –4.4 (*C*-19').³²

R_f-Wert:

0.27 (PE/EE 30:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2953 (s), 2932 (s), 2898 (m), 2858 (m), 1736 (vs), 1495 (w), 1471 (m), 1436 (m), 1386 (w), 1365 (m), 1255 (s), 1195 (m), 1169 (s), 1148 (m), 1078 (m), 1050 (s), 1026 (m), 1005 (m), 910 (w), 837 (vs), 807 (m), 776 (s), 760 (m), 736 (w), 699 (w), 668 (w), 618 (w), 608 (w), 593 (w).

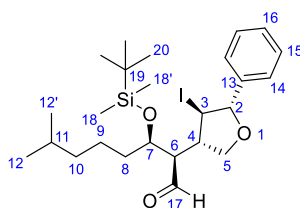
Drehwert:

$[\alpha]_D^{19} = +39.6^\circ$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

³² Die Signale von *C*-6 und *C*-18 können aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht eindeutig zugeordnet werden.

HRMS [ESI]:

Berechnet: 575.2048

Gefunden: 575.2050 (C₂₆H₄₄IO₄Si⁺) [M+H]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.33$ min, $k = 2.71$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 98:2, 2 mL/min, 97 bar).Analytik des Aldehyds **369a**:**MW:** 544.5895 g/mol (C₂₅H₄₁IO₃Si).**¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, COSY): δ [ppm] =

9.54 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, **H-17**), 7.54 – 7.49 (m, 2H, **H-14**), 7.18 – 7.12 (m, 2H, **H-15**), 7.11 – 7.06 (m, 1H, **H-16**), 5.00 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, **H-2**), 4.06 – 4.02 (m, 1H, **H-7**), 4.02 – 3.91 (m, 3H, **H-3**, **H-5**), 2.98 – 2.90 (m, 1H, **H-4**), 2.66 (ddd, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, **H-6**), 1.49 – 1.42 (m, 1H, **H-11**), 1.42 – 1.36 (m, 2H, **H-8**), 1.29 – 1.15 (m, 2H, **H-9**), 1.11 – 1.03 (m, 2H, **H-10**), 0.94 (s, 9H, **H-20**), 0.88 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, **H-12**), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, **H-12'**), 0.10 (s, 3H, **H-18**), 0.05 (s, 3H, **H-18'**).

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

201.2 (**C-17**), 139.2 (**C-13**), 128.8 (**C-15**), 128.6 (**C-16**), 126.9 (**C-14**), 89.6 (**C-2**), 72.2 (**C-7**), 69.8 (**C-5**), 57.4 (**C-6**), 49.3 (**C-4**), 39.2 (**C-10**), 36.5 (**C-8**), 33.2 (**C-3**), 28.3 (**C-11**), 26.1 (**C-20**), 23.2 (**C-9**), 22.8 (**C-12**), 22.7 (**C-12'**), 18.3 (**C-19**), -4.0 (**C-18**), -4.0 (**C-18'**).

R_F-Wert:

0.27 (PE/EE 30:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (s), 2931 (s), 2899 (m), 2858 (s), 1725 (s), 1471 (m), 1364 (m), 1255 (m), 1136 (m), 1096 (m), 1052 (s), 1027 (m), 1006 (m), 911 (w), 837 (vs), 806 (m), 776 (vs), 760 (m), 733 (m), 699 (s), 648 (w), 630 (w), 618 (w), 606 (w), 594 (w), 584 (w).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +10.7^{\circ} \text{ (DCM, } c = 1.00 \text{ g/100 mL)}.$$

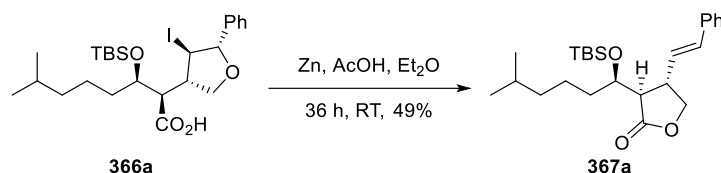
HRMS [ESI]:

Berechnet: 545.1943

Gefunden: 545.1948 (C₂₅H₄₂IO₃Si⁺) [M+H]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.33 \text{ min, } k = 3.00 \text{ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 98:2, 2 mL/min, 97 bar)}.$

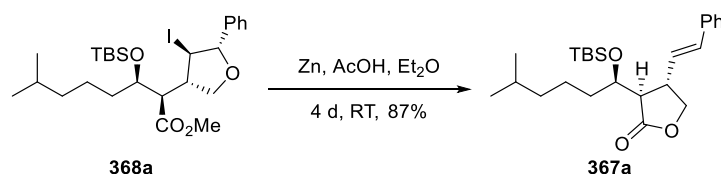
3.2.11.4.3 (3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*E*-styryl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on

Darstellungsvariante 1:



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 6.0 mg (11 μmol , 1.0 \AA q.) der Carbonsäure **366a** mit 1.0 g Zinkstaub³³ und 0.12 mL (0.13 g, 2.2 mmol, 197 \AA q.) Essigsäure in 10 mL trockenem Diethylether umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 36 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 20:1) getrennt. Es konnten 2.2 mg (5.3 μmol , 49%) des Lactons **367a** als farbloses Öl isoliert werden.

Darstellungsvariante 2:



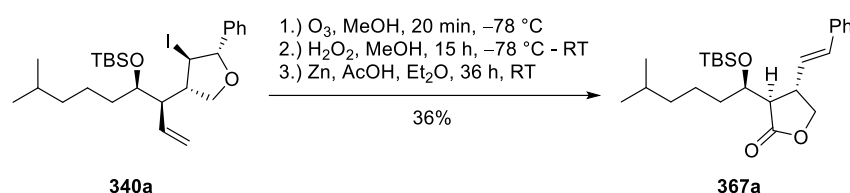
Eine Lösung von 28.1 mg (48.9 μmol , 1.0 \AA q.) des Methylesters **368a** in 20 mL trockenem Diethylether wurde mit 2.7 g Zinkstaub³⁴, sowie 0.12 mL (0.13 g, 2.2 mmol, 45 \AA q.) Essigsäure versetzt und bei Raumtemperatur für 4 Tage gerührt. Daraufhin wurde über Kieselgel abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter

³³ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

³⁴ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 10 mL DCM aufgenommen und die organische Phase mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1) konnten 17.7 mg (42.5 μ mol, 87%) des Lactons **367a** als farbloses Öl isoliert werden.

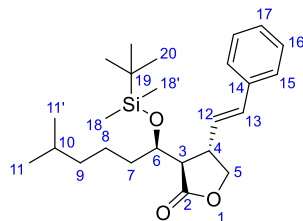
Darstellungsvariante 3:



Eine Lösung von 78.5 mg (0.145 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens **340a** in 10 mL trockenem Methanol wurde auf -78 °C gekühlt und für 10 Minuten mit Argon durchströmt. Anschließend wurde für 20 Minuten ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, woraufhin sich die Lösung bläulich färbte. Dann wurde für 15 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen, wobei die Lösung sich vollständig entfärbte. Es wurden 0.32 mL (3.2 mmol, 22 Äq.) einer wässrigen 35%igen Wasserstoffperoxid-Lösung zugetropft und das Reaktionsgemisch für 15 Stunden unter anfänglicher -78 °C-Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde aufkonzentriert, in 15 mL DCM gelöst und mit 15 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 10 mL trockenem Diethylether gelöst und mit 3.3 g Zinkstaub³⁵, sowie 0.62 mL (0.65 g, 11 mmol, 76 Äq.) Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Daraufhin wurde über Kieselgel abgesaugt und mit Essigsäureethylester sowie DCM nachgespült. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 10 mL DCM aufgenommen und die organische Phase mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck

³⁵ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1) konnten 20.7 mg (49.7 μmol , 34%) des Lactons **367a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 416.6770 g/mol ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , COSY): δ [ppm] =

7.23 – 7.18 (m, 2H, *H*-15), 7.17 – 7.12 (m, 2H, *H*-16), 7.09 – 7.03 (m, 1H, *H*-17), 6.25 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, *H*-13), 5.71 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, *H*-12), 4.18 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, *H*-6), 3.90 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.41 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^2J = 8.7$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.16 – 3.06 (m, 1H, *H*-4), 2.45 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, *H*-3), 1.89 – 1.79 (m, 1H, *H*-7a), 1.65 – 1.56 (m, 1H, *H*-7b), 1.56 – 1.48 (m, 1H, *H*-10), 1.48 – 1.38 (m, 1H, *H*-8a), 1.38 – 1.25 (m, 1H, *H*-8b), 1.25 – 1.08 (m, 2H, *H*-9), 0.90 (s, 9H, *H*-20), 0.89 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.88 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.06 (s, 3H, *H*-18), 0.03 (s, 3H, *H*-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

175.0 (*C*-2), 136.9 (*C*-14), 132.5 (*C*-13), 128.9 (*C*-16), 128.6 (*C*-12), 127.9 (*C*-17), 126.6 (*C*-15), 71.9 (*C*-6), 69.9 (*C*-5), 51.5 (*C*-3), 41.4 (*C*-4), 39.2 (*C*-9), 34.6 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.0 (*C*-20), 24.5 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 18.2 (*C*-19), -4.1 (*C*-18), -4.3 (*C*-18').

R_f -Wert:

0.19 (PE/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2954 (s), 2928 (s), 2856 (m), 1775 (vs), 1470 (m), 1384 (m), 1367 (m), 1257 (m), 1168 (m), 1133 (w), 1080 (s), 1027 (m), 966 (m), 930 (w), 837 (vs), 775 (s), 747 (m), 711 (w), 694 (m), 666 (w), 648 (w), 631 (w), 618 (w), 607 (w), 587 (w).

Drehwert:

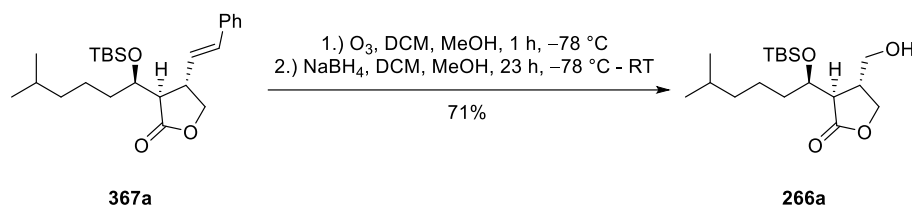
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -78.1^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

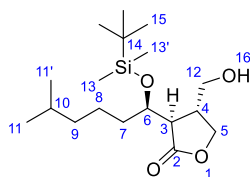
Berechnet: 439.2639

Gefunden: 439.2639 ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}^+$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.2.11.5 Ozonolyse unter Bildung des Alkohols

3.2.11.5.1 (3*R*,4*R*)-3-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on

Eine Lösung von 18.2 mg (43.7 μmol , 1.0 $\text{\AA}\text{q.}$) des Alkens **367a** in 15 mL trockenem DCM wurde auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. K. Lindhorst*^[204] für 20 Minuten mit Argon durchströmt. Dann wurde für eine Stunde ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, bis sich die Lösung bläulich färbte. Es wurde für 20 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen, wobei die Lösung sich vollständig entfärbte. Nach Zugabe von 20.0 mg (0.525 mmol, 12 $\text{\AA}\text{q.}$) Natriumborhydrid, gelöst in 8 mL trockenem Methanol, wurde das Reaktionsgemisch unter anfänglicher $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ -Kühlung für 23 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und das Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1) konnten 10.6 mg (30.8 μmol , 71%) des Alkohols **266a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 344:5670 g/mol ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.31 (ddd, $^3J = 6.5 \text{ Hz}$, $^3J = 6.2 \text{ Hz}$, $^3J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H, *H*-6), 3.73 (dd, $^2J = 8.8 \text{ Hz}$, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5a), 3.24 (dd, $^2J = 8.8 \text{ Hz}$, $^3J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5b), 3.18 (ddd, $^2J = 10.6 \text{ Hz}$, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, *H*-12a), 3.09 (ddd, $^2J = 10.6 \text{ Hz}$, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, $^3J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, *H*-12b), 2.49 – 2.39 (m, 1H, *H*-4), 2.35 (dd, $^3J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H, *H*-3), 2.29 (dd, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, *H*-16), 1.56 – 1.40 (m, 4H, *H*-7, *H*-8a, *H*-10), 1.32 – 1.16 (m, 1H, *H*-8b), 1.16 – 1.00 (m, 2H, *H*-9), 0.92 (s, 9H, *H*-15), 0.88 (d,

$^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.04 (s, 3H, *H*-13), 0.02 (s, 3H, *H*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

175.3 (*C*-2), 72.2 (*C*-6), 67.6 (*C*-5), 63.6 (*C*-12), 51.2 (*C*-3), 39.9 (*C*-4), 39.1 (*C*-9), 34.5 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.0 (*C*-15), 24.6 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 18.2 (*C*-14), -4.4 (*C*-13), -4.6 (*C*-13').

R_r-Wert:

0.15 (PE/EE 5:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3467 (m, br), 2954 (s), 2927 (s), 2856 (s), 1769 (m), 1660 (w), 1464 (m), 1382 (m), 1365 (m), 1255 (m), 1230 (w), 1173 (m), 1069 (s), 1006 (m), 937 (w), 837 (vs), 809 (w), 776 (s), 713 (w), 666 (w), 619 (w), 605 (w), 589 (w).

Drehwert:

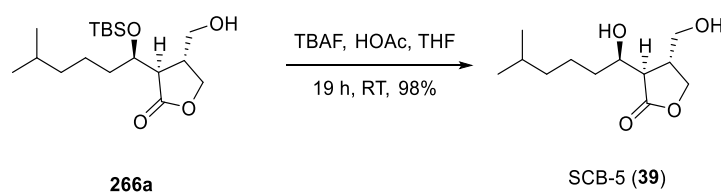
$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -3.7^\circ$ (DCM, $c = 0.33$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 345.2456

Gefunden: 345.2451 ($\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

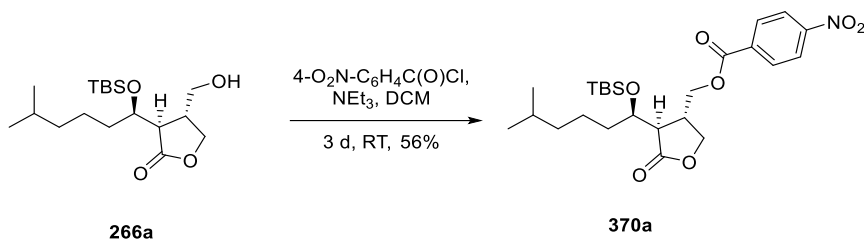
3.2.11.5.2 (3*R*,4*R*)-3-((*R*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (SCB-5)



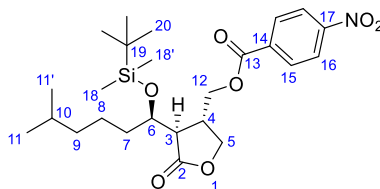
Analog der vorherigen Vorschrift wurden 10.6 mg (30.8 μmol , 1.0 Äq.) des Silyl ethers **266a** mit 21.0 mg (0.350 mmol, 12 Äq.) Essigsäure, gelöst in 0.20 mL trockenem THF, sowie 0.31 mL (0.31 mmol, 10 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) in 5 mL trockenem THF umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 19 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1 bis 1:1) getrennt. Es konnten 7.0 mg (30 μmol , 98%) des Lactons **39** als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Lacton **39**: Siehe Abschnitt 3.2.11.3.5.

3.2.11.6 Strukturaufklärung von SCB-5 durch Kristallisation von Derivaten

3.2.11.6.1 (3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on

Eine Lösung von 3.9 mg (11 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **266a** in 2 mL trockenem DCM wurde mit 10.3 mg (0.102 mmol, 9.3 Äq.) trockenem Triethylamin, gelöst in 0.72 mL trockenem DCM, sowie 9.6 mg (68 μmol , 6.2 Äq.) *p*-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in 1.5 mL trockenem DCM, versetzt und für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM versetzt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1) konnten 3.0 mg (6.1 μmol , 56%) des Esters **370a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 493.6720 g/mol ($\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{Si}$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.72 – 7.64 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 4.20 – 4.15 (m, 2H, *H*-6, *H*-12a), 3.93 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, *H*-12b), 3.88 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.53 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, *H*-5b), 2.59 – 2.53 (m, 1H, *H*-4), 2.52 (dd, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, *H*-3), 1.69 – 1.59 (m, 1H, *H*-7a), 1.54 – 1.42 (m, 3H, *H*-7b, *H*-8a, *H*-10), 1.41 – 1.22 (m, 1H, *H*-8b), 1.22 – 1.15 (m, 1H, *H*-9a), 1.15 – 1.08 (m, 1H, *H*-9b), 0.93 (s, 9H, *H*-20), 0.89 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.89 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.03 (s, 3H, *H*-18), –0.02 (s, 3H, *H*-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

174.9 (*C*-2), 164.3 (*C*-13), 150.8 (*C*-17), 134.5 (*C*-14), 130.5 (*C*-15), 123.7 (*C*-16), 72.5 (*C*-6), 68.9 (*C*-5), 66.7 (*C*-12), 48.7 (*C*-3), 39.1 (*C*-9), 36.6 (*C*-4), 34.3 (*C*-7), 28.3

(C-10), 25.9 (C-20), 24.5 (C-8), 22.8 (C-11), 22.7 (C-11'), 18.1 (C-19), -4.3 (C-18), -4.6 (C-18').

R_f-Wert:

0.10 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2953 (s), 2927 (s), 2856 (s), 1775 (s), 1732 (s), 1608 (w), 1530 (s), 1467 (m), 1415 (w), 1349 (m), 1274 (vs), 1176 (w), 1103 (m), 1015 (m), 838 (s), 777 (m), 720 (s), 670 (w), 658 (w), 624 (w), 611 (w), 594 (w).

Drehwert:

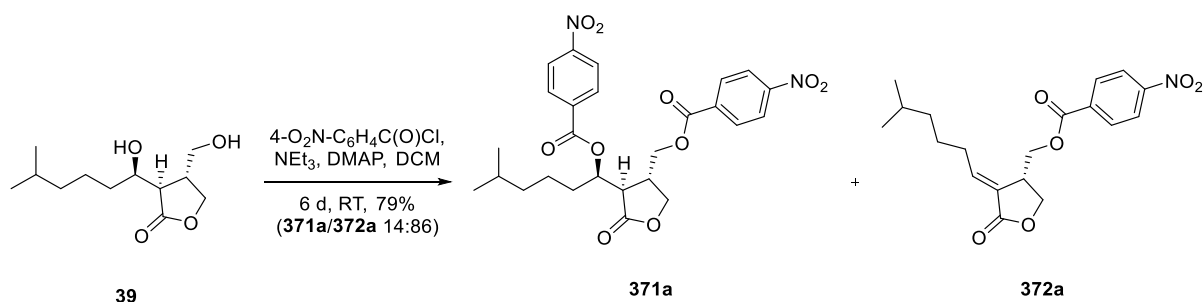
$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -34.2^\circ$ (DCM, $c = 0.19$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 516.2388

Gefunden: 516.2389 (C₂₅H₃₉NO₇SiNa⁺) [M+Na]⁺.

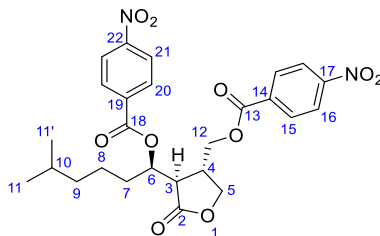
3.2.11.6.2 (3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-(5-Methyl-(4-nitrobenzoyloxy)-hexyl)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on und (*S*,*E*)-(4-(5-Methylhexyliden)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 7.8 mg (34 μ mol, 1.0 Äq.) des Diols **39** mit 50.8 mg (0.502 mmol, 15 Äq.) trockenem Triethylamin, gelöst in 0.52 mL trockenem DCM, 59.4 mg (0.406 mmol, 12 Äq.) *p*-Nitrobenzoylchlorid sowie einer katalytischen Menge DMAP in 3 mL trockenem DCM für einen Zeitraum von 3 Stunden umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 40:1) getrennt. Nach präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 85:15, 20 mL/min, 55 bar) konnten 2.0 mg (3.8 μ mol, 11%) des Dibenzoats **371a** sowie 8.2 mg (23 μ mol, 68%) des Olefins **372a** jeweils als farbloses Öl isoliert werden. Nach Umkristallisation einer analytischen Menge von Dibenzoat **371a** aus

Acetonitril konnten farblose Nadeln erhalten werden, die röntgenkristallographisch untersucht wurden.

Analytik von Dibenzoat **371a**:



MW: 528.5140 g/mol ($C_{26}H_{28}N_2O_{10}$).

1H -NMR (600 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.80 – 7.77 (m, 2H, *H*-Ar), 7.74 – 7.67 (m, 4H, *H*-Ar), 7.61 – 7.58 (m, 2H, *H*-Ar), 5.51 (ddd, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, *H*-6), 3.79 – 3.71 (m, 2H, *H*-12), 3.64 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.29 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, *H*-5b), 2.39 (dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, *H*-3), 2.26 – 2.20 (m, 1H, *H*-4), 2.11 – 2.04 (m, 1H, *H*-7a), 1.80 – 1.72 (m, 1H, *H*-7b), 1.46 – 1.36 (m, 1H, *H*-10), 1.33 – 1.25 (m, 2H, *H*-8), 1.19 – 1.12 (m, 1H, *H*-9a), 1.12 – 1.04 (m, 1H, *H*-9b), 0.81 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.81 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11').³⁶

^{13}C -NMR (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

173.5 (*C*-2), 164.4 (*C*-13/*C*-18), 164.2 (*C*-13/*C*-18), 150.9 (*C*-22), 150.9 (*C*-17), 134.3 (*C*-14/*C*-19), 134.2 (*C*-14/*C*-19), 130.6 (*C*-15/*C*-20), 130.5 (*C*-15/*C*-20), 123.8 (*C*-16/*C*-21), 123.7 (*C*-16/*C*-21), 74.6 (*C*-6), 68.0 (*C*-5), 65.6 (*C*-12), 45.9 (*C*-3), 38.6 (*C*-9), 37.8 (*C*-4), 32.0 (*C*-7), 28.1 (*C*-10), 23.9 (*C*-8), 22.6 (*C*-11), 22.6 (*C*-11').³⁷

R_f -Wert:

0.10 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3114 (w), 2953 (s), 2924 (s), 2855 (m), 2360 (w), 2110 (w), 1776 (s), 1727 (vs), 1607 (m), 1528 (vs), 1466 (w), 1349 (s), 1320 (m), 1271 (vs), 1174 (m), 1102 (s), 1014 (m), 873 (m), 842 (m), 784 (m), 719 (vs), 678 (w), 666 (w), 653 (w), 621 (w), 610 (w), 595 (w), 584 (w).

³⁶ Die Protonen der beiden Aromaten konnten nicht näher zugeordnet werden.

³⁷ Die Kohlenstoffatome *C*-13 und *C*-18, *C*-14 und *C*-19, *C*-15 und *C*-20 sowie *C*-16 und *C*-21 konnten aufgrund ihrer jeweils ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht eindeutig voneinander getrennt zugeordnet werden.

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -60.0^\circ \text{ (DCM, } c = 0.17 \text{ g/100 mL)}.$$

Smb:

154 - 155 °C (MeCN).

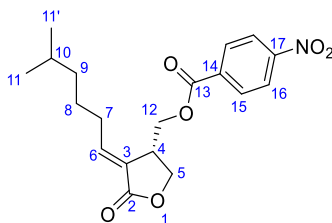
HRMS [ESI]:

Berechnet: 529.1817

Gefunden: 529.1803 (C₂₆H₂₉N₂O₁₀⁺) [M+H]⁺.

HPLC:

$t_0 = 1.10 \text{ min}$, $k = 6.86$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 80:20, 2 mL/min, 112 bar).

Analytik von Olefin 372a:

MW: 528.5140 g/mol (C₁₉H₂₃NO₆).

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.70 – 7.67 (m, 2H, *H*-15), 7.63 – 7.60 (m, 2H, *H*-16), 6.81 (ddd, ³*J* = 7.8 Hz, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, *H*-6), 3.92 (dd, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, *H*-12a), 3.80 (dd, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, *H*-12b), 3.71 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 1H, *H*-5a), 3.56 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, *H*-5b), 2.65 – 2.60 (m, 1H, *H*-4), 1.81 – 1.76 (m, 2H, *H*-7), 1.39 – 1.31 (m, 1H, *H*-10), 1.16 – 1.09 (m, 2H, *H*-8), 1.03 – 0.92 (m, 2H, *H*-9), 0.82 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.81 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-11').

¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

169.6 (*C*-2), 164.4 (*C*-13), 150.8 (*C*-17), 143.0 (*C*-6), 134.4 (*C*-14), 130.5 (*C*-15), 126.2 (*C*-3), 123.7 (*C*-16), 67.6 (*C*-5), 66.1 (*C*-12), 38.8 (*C*-9), 36.7 (*C*-4), 30.2 (*C*-7), 28.1 (*C*-10), 26.6 (*C*-8), 22.6 (*C*-11), 22.6 (*C*-11').

R_r-Wert:

0.10 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3112 (w), 2954 (s), 2924 (s), 2868 (m), 2109 (w), 1760 (vs), 1729 (vs), 1678 (m), 1608 (m), 1529 (vs), 1467 (m), 1411 (w), 1350 (s), 1320 (m), 1272 (vs), 1211 (s), 1190 (s), 1103 (s), 1014 (s), 874 (m), 858 (w), 785 (m), 719 (vs), 678 (w), 666 (w), 651 (w), 637 (w), 621 (w), 612 (w), 593 (w), 585 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{19} = -98.0^\circ$ (DCM, $c = 0.67$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 384.1417

Gefunden: 384.1414 (C₁₉H₂₃NO₆Na⁺) [M+Na]⁺.

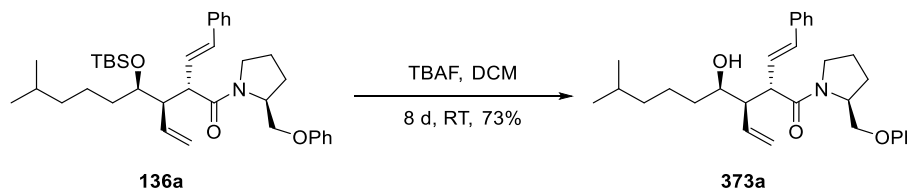
HPLC:

$t_0 = 1.10$ min, $k = 4.86$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 80:20, 2 mL/min, 112 bar).

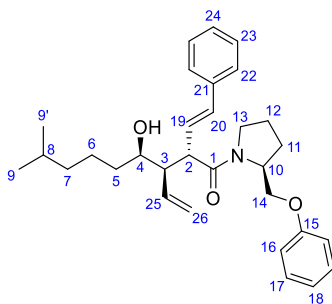
3.2.12 Synthese von VB-A

3.2.12.1 Inversion des Stereozentrums

3.2.12.1.1 (2*S*,3*R*,4*R*)-4-Hydroxy-8-methyl-1-((*S*)-2-(phenoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-on



99.0 mg (0.170 mmol, 1.0 Äq.) des Silylethers **136a** wurden mit 2.40 mL (2.40 mmol, 14 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 8 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL Diethylether versetzt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1 bis 4:1) konnten 58.9 mg (0.124 mmol, 73%) des Alkohols **373a** als farbloses Pulver isoliert werden.



MW: 475.6730 g/mol (C₃₁H₄₄NO₃).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY, 4:1 Gemisch von Rotameren): δ [ppm] =

7.42 – 7.39 (m, 1.6H, *H*-22A), 7.35 – 7.21 (m, 4.4H, *H*-17, *H*-22B, *H*-23), 6.99 – 6.90 (m, 2.6H, *H*-16A, *H*-18), 6.88 – 6.85 (m, 0.4H, *H*-16B), 6.58 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 0.8H, *H*-20A), 6.52 (d, ³*J* = 16.0 Hz, 0.2H, *H*-20B), 6.43 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 0.2H, *H*-19B), 6.28 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.7 Hz, 0.8H, *H*-19A), 5.87 (ddd, ³*J* = 17.1 Hz, ³*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 0.2H, *H*-25B), 5.78 (ddd, ³*J* = 17.3 Hz, ³*J* = 10.4 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 0.8H, *H*-25A), 5.18 – 5.16 (m, 0.2H, *H*-26Ba), 5.14 (dd, ³*J* = 10.9 Hz, ²*J* = 2.0 Hz, 0.2H, *H*-26Bb), 5.08 (dd, ³*J* = 17.3 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 0.8H, *H*-26Aa), 4.97 (dd, ³*J* = 10.4 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 0.8H, *H*-26Ab), 4.49 – 4.45 (m, 0.8H, *H*-10A), 4.44 – 4.39 (m, 0.2H, *H*-10B), 4.16 (dd, ²*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 0.8H, *H*-14Aa), 4.02 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, 0.2H, *H*-14Ba), 3.86 (dd, ²*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 0.8H, *H*-14Ab), 3.82 – 3.75 (m, 1H, *H*-4), 3.76 – 3.70 (m, 0.2H, *H*-14Bb), 3.70 – 3.65 (m, 1H, *H*-2), 3.63 – 3.58 (m, 0.8H, *H*-13A), 3.51 – 3.47 (m, 0.2H, *H*-13B), 2.68 (ddd, ³*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 0.8H, *H*-3A), 2.62 (ddd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, 0.2H, *H*-3B), 2.19 – 2.03 (m, 2H, *H*-11a, *H*-12a), 2.02 – 1.87 (m, 2H, *H*-11b, *H*-12b), 1.52 – 1.43 (m, 1H, *H*-8), 1.44 – 1.27 (m, 2.8H, *H*-5, *H*-6Aa), 1.27 – 1.19 (m, 1H, *H*-6Ab, *H*-6Ba), 1.15 – 1.09 (m, 2.2H, *H*-6Bb, *H*-7), 0.83 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 0.6H, *H*-9B, *H*-9'B), 0.82 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 5.4H, *H*-9A, *H*-9'A).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC, 4:1 Gemisch von Rotameren): δ [ppm] =

171.6 [172.5] (*C*-1), 158.8 [158.5] (*C*-15), 136.8 (*C*-21), 134.0 [134.1] (*C*-25), 133.3 [132.9] (*C*-20), 129.6 [129.7] (*C*-17), 128.7 [128.6] (*C*-23), 127.8 [127.7] (*C*-24), 127.4 [128.6] (*C*-19), 126.5 (*C*-22), (18B), [121.4] (*C*-18), 119.2 [119.1] (*C*-26), 114.6 [114.7] (*C*-16), 70.6 [70.4] (*C*-4), 66.8 [68.6] (*C*-14), 56.0 [56.8] (*C*-10), 51.2 [52.2] (*C*-3), 50.5 [50.7] (*C*-2), 47.4 [45.9] (*C*-13), 39.1 [39.1] (*C*-7), 36.5 [36.4] (*C*-5), 28.0 [28.0] (*C*-8), 27.4 [28.8] (*C*-11), 24.1 (*C*-12), 23.8 [23.7] (*C*-6), 22.7 (*C*-9), 22.6 (*C*-9').

R_f-Wert:

0.28 (PE/EE 4:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3412 (m, br), 3061 (w), 3027 (w), 2952 (s), 2935 (s), 2870 (m), 2238 (w), 1618 (vs), 1600 (s), 1497 (s), 1434 (s), 1365 (w), 1299 (m), 1243 (s), 1195 (m), 1172 (m), 1131 (w), 1079 (m), 1042 (s), 1000 (m), 972 (m), 910 (s), 882 (w), 846 (w), 752 (vs), 732 (vs), 690 (vs), 645 (w), 629 (w), 608 (w), 589 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{19} = -68.2^\circ$ (CH₂Cl₂, *c* = 1.00 g/100 mL).

Smb:

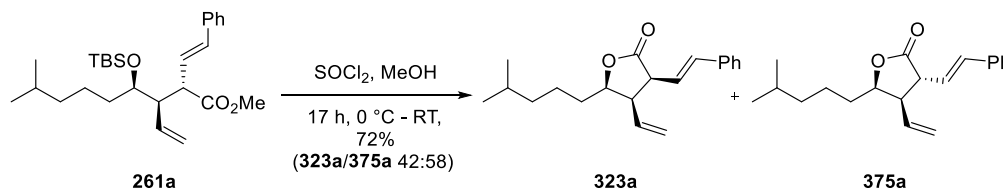
132 - 134 °C (DCM).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 498.2978

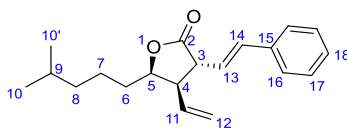
Gefunden: 498.2974 (C₃₁H₄₁NO₃Na⁺) [M+Na]⁺.

3.2.12.1.2 (3*R*,4*R*,5*R*)-5-(4-Methylpentyl)-3-((*E*)-styryl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-on und (3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-Methylpentyl)-3-((*E*)-styryl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-on



Eine Lösung von 21.7 mg (48.5 μ mol, 1.0 Äq.) des Methylesters **261a** in 6 mL trockenem Methanol wurde bei 0 °C mit 98.4 mg (0.827 mmol, 17 Äq.) Thionylchlorid versetzt und unter anfänglicher Eiswasser-Kühlung für 17 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 30:1) und präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 95:5, 30 mL/min, 86 bar) konnten 3.7 mg (12 μ mol, 26%) des Lactons **323a** sowie 5.2 mg (17 μ mol, 36%) des Lactons **375a** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Lacton **323a**: Siehe Abschnitt 3.2.6.5.

Analytik von Lacton **375a**:

MW: 298.4260 g/mol (C₂₀H₂₆O₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.40 – 7.34 (m, 2H, *H*-16), 7.34 – 7.28 (m, 2H, *H*-17), 7.27 – 7.22 (m, 1H, *H*-18), 6.59 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, *H*-14), 6.15 (dd, ³*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, *H*-13), 5.79 (ddd, ³*J* = 16.9 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, 1H, *H*-11), 5.27 – 5.25 (m, 1H, *H*-12a), 5.25 – 5.21 (m, 1H, *H*-12b), 4.62 – 4.56 (m, 1H, *H*-5), 3.33 (ddd, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, *H*-3), 3.18 (ddd, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, *H*-4), 1.60 – 1.49 (m, 4H, *H*-6, *H*-7a, *H*-9), 1.44 – 1.31 (m, 1H, *H*-7b), 1.28 – 1.13 (m, 2H, *H*-8), 0.88 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-10, *H*-10').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

176.3 (*C*-2), 136.4 (*C*-15), 134.5 (*C*-14), 133.6 (*C*-11), 128.7 (*C*-17), 128.1 (*C*-18), 126.6 (*C*-16), 123.0 (*C*-13), 119.5 (*C*-12), 81.6 (*C*-5), 50.0 (*C*-4), 47.7 (*C*-3), 38.8 (*C*-8), 31.4 (*C*-6), 28.0 (*C*-9), 23.8 (*C*-7), 22.7 (*C*-10), 22.7 (*C*-10').

R_r-Wert:

0.13 (PE/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3083 (w), 3027 (w), 2953 (s), 2868 (m), 1771 (vs), 1714 (m), 1643 (w), 1600 (w), 1579 (w), 1497 (w), 1467 (m), 1385 (w), 1365 (m), 1164 (s), 1135 (m), 996 (m), 963 (s), 924 (m), 845 (w), 807 (w), 745 (s), 693 (s), 650 (w), 618 (w), 604 (w), 587 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +134.7^\circ$ (DCM, *c* = 0.43 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

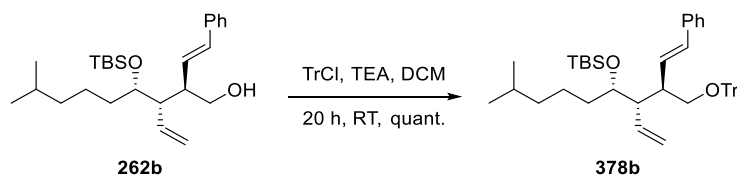
Berechnet: 321.1825

Gefunden: 321.1815 (C₂₀H₂₆NaO₂Na⁺) [M+Na]⁺.

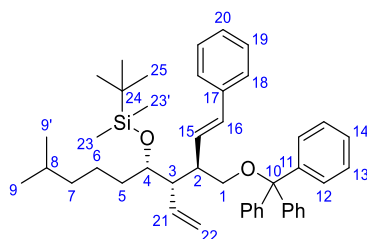
HPLC:

*t*₀ = 1.27 min, *k* = 2.13 (Nucleosil 50-5, Hex/EE 95:5, 2 mL/min, 130 bar).

3.2.12.1.3 (2R,3S,4S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-styryl-1-trityloxy-3-vinylnonan



Eine Lösung von 19.5 mg (46.8 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **262b** in 4 mL trockenem DCM wurde bei 0 °C in Anlehnung an eine Vorschrift von *M. M. Meijler et al.*^[225] mit 29.2 mg (0.289 mmol, 6.1 Äq.) Triethylamin sowie 60.1 mg (0.216 mmol, 4.6 Äq.) Tritylchlorid versetzt und für 20 Stunden unter anfänglicher Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 50:1) konnten 30.8 mg (46.7 μmol , quant.) des Silylethers **378b** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 659.0420 g/mol ($\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{O}_2\text{Si}_2$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

7.45 – 7.42 (m, 8H, *H*-12, *H*-19), 7.38 – 7.34 (m, 2H, *H*-18), 7.27 – 7.18 (m, 9H, *H*-13, *H*-14), 7.15 – 7.12 (m, 1H, *H*-20), 6.53 (d, $^3J = 15.9$ Hz, 1H, *H*-16), 6.28 (dd, $^3J = 15.9$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, *H*-15), 5.59 – 5.52 (m, 1H, *H*-21), 4.91 – 4.84 (m, 2H, *H*-22), 3.82 – 3.78 (m, 1H, *H*-4), 3.24 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, *H*-1a), 3.00 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, *H*-1b), 2.66 – 2.60 (m, 1H, *H*-2), 2.39 – 2.33 (m, 1H, *H*-3), 1.57 – 1.50 (m, 1H, *H*-8), 1.50 – 1.42 (m, 1H, *H*-5a), 1.39 – 1.32 (m, 1H, *H*-5b), 1.26 – 1.21 (m, 1H, *H*-6a), 1.21 – 1.09 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.89 (s, 9H, *H*-25), 0.89 – 0.87 (m, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.02 (s, 3H, *H*-23), -0.00 (s, 3H, *H*-23').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

144.5 (*C*-11), 138.1 (*C*-17), 136.2 (*C*-21), 133.1 (*C*-15), 131.9 (*C*-16), 129.6 (*C*-20), 129.0 (*C*-12), 128.7 (*C*-18), 127.7 (*C*-13), 126.9 (*C*-14), 126.2 (*C*-19), 117.7 (*C*-22),

86.3 (C-10), 72.5 (C-4), 66.5 (C-1), 49.5 (C-3), 44.2 (C-2), 39.1 (C-7), 36.0 (C-5), 28.1 (C-8), 26.2 (C-25), 23.3 (C-6), 22.9 (C-9), 22.6 (C-9'), 18.4 (C-24), -3.3 (C-23), -4.2 (C-23').

R_f-Wert:

0.27 (PE/EE 50:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3086 (w), 3063 (w), 3957 (w), 3025 (w), 2952 (s), 2931 (s), 2856 (m), 1736 (w), 1598 (w), 1493 (s), 1471 (m), 1447 (m), 1365 (w), 1294 (w), 1253 (m), 1213 (w), 1154 (w), 1090 (s), 1062 (s), 1033 (s), 974 (w), 915 (m), 898 (m), 835 (s), 807 (m), 774 (s), 747 (s), 699 (vs), 635 (m), 608 (w), 597 (w), 584 (w).

Drehwert:

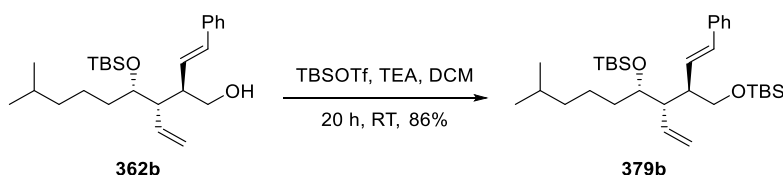
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -19.5^\circ$ (DCM, $c = 1.47$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

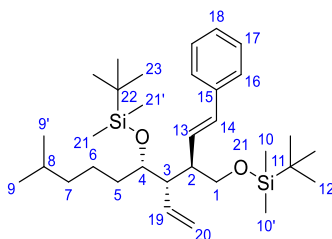
Berechnet: 681.4098

Gefunden: 681.4102 (C₄₅H₅₈O₂Si₂Na⁺) [M+Na]⁺.

3.2.12.1.4 (2R,3S,4S)-1,4-Di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-styryl-3-vinylnonan



Eine Lösung von 10.2 mg (24.7 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **362b** in 3 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Rancati et al.*^[181] bei 0 °C mit 21.9 mg (0.216 mmol, 8.8 Äq.) Triethylamin und 46.0 mg (0.174 mmol, 7.1 Äq.) TBSOTf versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden unter anfänglicher Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 100:1) konnten 11.2 mg (21.1 μmol , 86%) des Silylethers **379b** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 530.9840 g/mol ($C_{32}H_{58}O_2Si_2$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY): δ [ppm] =

7.37 – 7.32 (m, 2H, *H*-16), 7.33 – 7.28 (m, 2H, *H*-17), 7.24 – 7.18 (m, 1H, *H*-18), 6.45 (d, $^3J = 15.9$ Hz, 1H, *H*-14), 6.09 (dd, $^3J = 15.9$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, *H*-13), 5.77 (ddd, $^3J = 17.3$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, *H*-19), 5.15 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 2.4$ Hz, 1H, *H*-20a), 5.05 (dd, $^3J = 17.3$ Hz, $^2J = 2.4$ Hz, 1H, *H*-20b), 3.80 – 3.73 (m, 1H, *H*-4), 3.67 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, *H*-1a), 3.59 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, *H*-1b), 2.52 – 2.44 (m, 1H, *H*-2), 2.29 – 2.21 (m, 1H, *H*-3), 1.53 – 1.43 (m, 2H, *H*-5a, *H*-8), 1.39 – 1.30 (m, 1H, *H*-5b), 1.24 – 1.13 (m, 1H, *H*-6a), 1.13 – 1.06 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.90 (s, 9H, *H*-12/*H*-23), 0.87 (s, 9H, *H*-12/*H*-23), 0.85 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-9), 0.84 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-9'), 0.02 (s, 3H, *H*-10/*H*-10'/*H*-21/*H*-21'), -0.01 (s, 3H, *H*-10/*H*-10'/*H*-21/*H*-21'), -0.01 (s, 3H, *H*-10/*H*-10'/*H*-21/*H*-21'), -0.03 (s, 3H, *H*-10/*H*-10'/*H*-21/*H*-21').³⁸

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

138.1 (*C*-15), 136.9 (*C*-19), 132.6 (*C*-13), 131.8 (*C*-14), 128.6 (*C*-17), 126.9 (*C*-18), 126.1 (*C*-16), 117.6 (*C*-20), 72.7 (*C*-4), 65.6 (*C*-1), 49.1 (*C*-3), 45.7 (*C*-2), 39.1 (*C*-7), 36.0 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 26.2 (*C*-12/*C*-23), 26.0 (*C*-12/*C*-23), 23.2 (*C*-6), 22.9 (*C*-9), 22.6 (*C*-9'), 18.4 (*C*-11/*C*-22), 18.4 (*C*-11/*C*-22), -3.3 (*C*-21), -4.2 (*C*-21'), -5.2 (*C*-10), -5.3 (*C*-10').³⁹

R_f -Wert:

0.17 (PE/EE 100:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3070 (w), 3027 (w), 2954 (s), 2928 (s), 2899 (m), 2857 (m), 1600 (w), 1495 (w), 1471 (m), 1362 (w), 1254 (s), 1090 (s), 1075 (m), 1005 (m), 972 (w), 914 (m), 895 (w), 834 (vs), 774 (s), 746 (m), 692 (m), 669 (w), 632 (w), 621 (w), 589 (w).

³⁸ Die Protonen *H*-12 und *H*-23 bzw. *H*-10, *H*-10', *H*-21 und *H*-21' konnten aufgrund ihrer jeweils ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht eindeutig voneinander getrennt zugeordnet werden.

³⁹ Die Kohlenstoffatome *C*-11 und *C*-22 bzw. *C*-12 und *C*-23 konnten aufgrund ihrer jeweils ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht eindeutig voneinander getrennt zugeordnet werden.

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -5.6^{\circ} \text{ (DCM, } c = 0.75 \text{ g/100 mL).}$$

HRMS [ESI]:

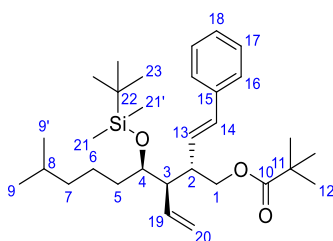
Berechnet: 553.3867

Gefunden: 553.3874 (C₃₂H₅₈O₂Si₂Na⁺) [M+Na]⁺.

3.2.12.1.5 (2*S*,3*R*,4*R*)-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat



Eine Lösung von 8.4 mg (20 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) des Alkohols **262a** in 3 mL trockenem DCM wurde mit 12.4 mg (0.122 mmol, 6.1 $\text{\AA}q.$) Triethylamin, 12.1 mg (99.9 μmol , 5.0 $\text{\AA}q.$) Pivaloylchlorid sowie einer katalytischen Menge an DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM versetzt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 50:1) konnten 10.0 mg (20.0 μmol , quant.) des Pivalats **380a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 500.8390 g/mol (C₃₁H₅₂O₃Si).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.37 – 7.29 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.27 – 7.20 (m, 1H, *H*-18), 6.48 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-14), 5.99 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 1H, *H*-13), 5.82 (ddd, ³*J* = 17.3 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-19), 5.19 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-20a), 5.06 (dd, ³*J* = 17.3 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-20b), 4.13 – 4.08 (m, 2H, *H*-1), 3.81 (ddd, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, ³*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*-4), 2.83 – 2.70 (m, 1H, *H*-2), 2.26 – 2.15

(m, 1H, *H*-3), 1.60 – 1.46 (m, 2H, *H*-5a, *H*-8), 1.45 – 1.29 (m, 1H, *H*-5b), 1.29 – 1.21 (m, 1H, *H*-6a), 1.17 (s, 9H, *H*-12), 1.20 – 1.05 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.93 (s, 9H, *H*-23), 0.86 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.05 (s, 3H, *H*-21), 0.03 (s, 3H, *H*-21').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.4 (*C*-10), 137.5 (*C*-15), 136.2 (*C*-19), 132.9 (*C*-14), 130.6 (*C*-13), 128.7 (*C*-17), 127.3 (*C*-18), 126.2 (*C*-16), 118.2 (*C*-20), 72.5 (*C*-4), 66.6 (*C*-1), 50.0 (*C*-3), 42.9 (*C*-2), 39.1 (*C*-7), 38.9 (*C*-11), 35.9 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 27.4 (*C*-12), 26.2 (*C*-23), 23.2 (*C*-6), 22.8 (*C*-9), 22.6 (*C*-9'), 18.4 (*C*-22), -3.3 (*C*-21), -4.2 (*C*-21').

R_r-Wert:

0.31 (PE/EE 50:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2955 (s), 2928 (s), 2857 (m), 1732 (vs), 1479 (m), 1463 (m), 1397 (w), 1364 (w), 1283 (m), 1255 (m), 1157 (vs), 1092 (m), 1064 (m), 1039 (m), 1005 (m), 969 (m), 914 (m), 836 (vs), 808 (m), 774 (s), 748 (s), 693 (m), 666 (w), 617 (w), 596 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +10.7^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.83$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

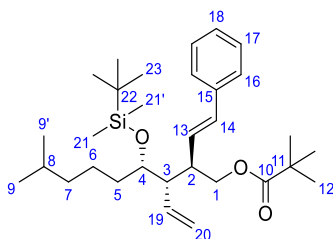
Berechnet: 523.3578

Gefunden: 523.3566 ($\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{SiNa}^+$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.2.12.1.6 (2*R*,3*S*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 141 mg (0.339 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **262b** mit 0.33 mL (0.24 g, 2.4 mmol, 7.1 Äq.) Triethylamin, 207 mg (1.72 mmol, 5.1 Äq.) Pivaloylchlorid sowie einer katalytischen Menge von DMAP in 6 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 50:1) getrennt. Es konnten 170 mg (0.339 mmol, quant.) des Pivalats **380b** als farbloses Öl isoliert werden.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.36 – 7.28 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.25 – 7.20 (m, 1H, *H*-18), 6.46 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-14), 5.98 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 1H, ³*J* = 13), 5.82 (ddd, ³*J* = 17.3 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-19), 5.18 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-20a), 5.04 (dd, ³*J* = 17.3 Hz, ²*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-20b), 4.11 – 4.07 (m, 2H, *H*-1), 3.79 (ddd, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, *H*-4), 2.80 – 2.69 (m, 1H, *H*-2), 2.23 – 2.15 (m, 1H, *H*-3), 1.58 – 1.31 (m, 3H, *H*-5, *H*-8), 1.26 – 1.06 (m, 4H, *H*-6, *H*-7), 1.15 (s, 9H, *H*-12), 0.91 (s, 9H, *H*-23), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9'), 0.04 (s, 3H, *H*-21), 0.01 (s, 3H, *H*-21').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

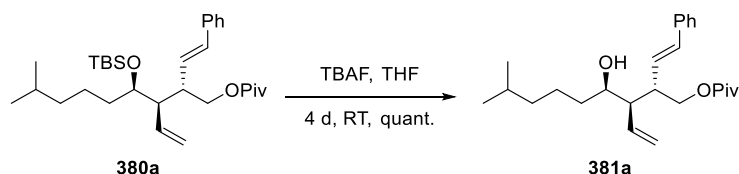
178.4 (*C*-10), 137.6 (*C*-15), 136.2 (*C*-19), 132.9 (*C*-14), 130.6 (*C*-13), 128.7 (*C*-17), 127.3 (*C*-18), 126.2 (*C*-16), 118.2 (*C*-20), 72.5 (*C*-4), 66.7 (*C*-1), 50.1 (*C*-3), 42.9 (*C*-2), 39.1 (*C*-7), 38.9 (*C*-11), 35.9 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 27.4 (*C*-12), 26.2 (*C*-23), 23.2 (*C*-6), 22.8 (*C*-9), 22.6 (*C*-9'), 18.4 (*C*-22), -3.3 (*C*-21), -4.2 (*C*-22).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -11.8^\circ$ (CH₂Cl₂, *c* = 1.00 g/100 mL).

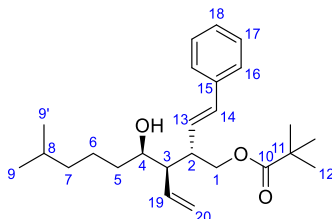
Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **380a** überein.

3.2.12.1.7 (2*S*,3*R*,4*R*)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat



Eine Lösung von 10.0 mg (20.0 μmol, 1.0 Äq.) des Silylethers **380a** in 2 mL trockenem THF wurde mit 2.60 mL (2.60 mmol, 130 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) versetzt und für 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL Diethylether versetzt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 10:1) konnten 7.6 mg (20 μ mol, quant.) des Alkohols **381a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 386.5760 g/mol (C₂₅H₃₈O₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.38 – 7.28 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.25 – 7.20 (m, 1H, *H*-18), 6.52 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-14), 6.06 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.6 Hz, 1H, *H*-13), 5.79 (ddd, ³*J* = 17.2 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-19), 5.25 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-20a), 5.10 (dd, ³*J* = 17.2 Hz, ²*J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-20b), 4.16 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, *H*-1a), 4.10 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, *H*-1b), 3.80 – 3.72 (m, 1H, *H*-4), 2.88 – 2.74 (m, 1H, *H*-2), 2.17 – 2.07 (m, 1H, *H*-3), 1.58 – 1.46 (m, 1H, *H*-8), 1.46 – 1.28 (m, 3H, *H*-5, *H*-6a), 1.28 – 1.19 (m, 1H, *H*-6b), 1.15 (s, 9H, *H*-12), 1.19 – 1.10 (m, 2H, *H*-7), 0.85 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.5 (*C*-10), 137.2 (*C*-15), 135.2 (*C*-19), 132.9 (*C*-14), 130.0 (*C*-13), 128.7 (*C*-17), 127.5 (*C*-18), 126.3 (*C*-16), 119.3 (*C*-20), 71.5 (*C*-4), 66.2 (*C*-1), 51.1 (*C*-3), 43.8 (*C*-2), 39.1 (*C*-7), 38.9 (*C*-11), 36.2 (*C*-5), 28.0 (*C*-8), 27.4 (*C*-12), 23.8 (*C*-6), 22.7 (*C*-9), 22.7 (*C*-9').

R_F-Wert:

0.20 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

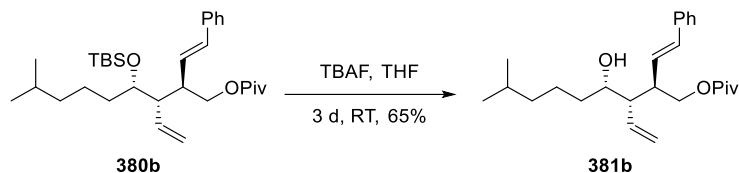
3491 (m, br), 3076 (w), 3025 (w), 2954 (s), 2931 (s), 2870 (m), 1730 (vs), 1480 (m), 1462 (m), 1397 (w), 1365 (m), 1285 (s), 1163 (vs), 1032 (m), 1004 (m), 969 (m), 917 (m), 772 (w), 748 (w), 694 (w), 666 (w), 629 (w), 616 (w), 602 (w).

Drehwert:

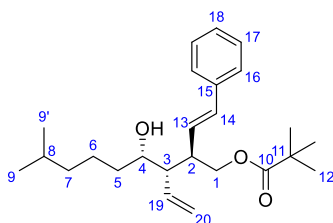
$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +5.7^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.63 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 409.2713

Gefunden: 409.2709 (C₂₅H₃₈O₃Na⁺) [M+Na]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.42$ min, $k = 6.33$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 95:5, 2 mL/min, 104 bar).**3.2.12.1.8 (2R,3S,4S)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((E)-styryl)-3-vinylonyl)-pivalat**

Analog der vorherigen Vorschrift wurden 170 mg (0.339 mmol, 1.0 Äq.) des Silylethers **380b** mit 10.2 mL (10.2 mmol, 30 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) getrennt. Es konnten 84.6 mg (0.219 mmol, 65%) des Alkohols **381b** als farbloses Öl isoliert werden.

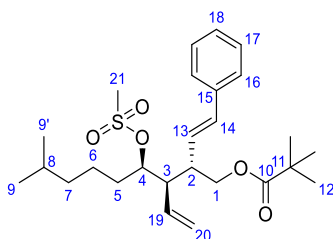
**Drehwert:** $[\alpha]_D^{19} = -9.8^\circ$ (CH₂Cl₂, $c = 1.00$ g/100 mL).

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **381a** überein.

3.2.12.1.9 (2S,3R,4R)-(8-Methyl-4-(methanolsulfonyloxy)-2-((E)-styryl)-3-vinylonyl)-pivalat

Eine Lösung von 9.7 mg (25 µmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **381a** in 2 mL trockenem DCM wurde bei 0 °C mit 43.8 mg (0.433 mmol, 17 Äq.) trockenem Triethylamin, 29.6 mg (0.258 mmol,

10 Äq.) Mesylchlorid und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wurde destillativ entfernt und der Rückstand in 10 mL Diethylether gelöst. Es wurde mit 20 mL halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1) konnten 11.6 mg (25.0 mmol, quant.) des Mesylats **385a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 464.6610 g/mol (C₂₆H₄₀O₅S).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.38 – 7.34 (m, 2H, *H*-16), 7.33 – 7.28 (m, 2H, *H*-17), 7.25 – 7.20 (m, 1H, *H*-18), 6.64 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-14), 5.97 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-13), 5.72 (ddd, ³*J* = 17.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, 1H, *H*-19), 5.30 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-20a), 5.16 (dd, ³*J* = 17.2 Hz, ²*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-20b), 4.92 (ddd, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-4), 4.10 (d, *J* = 5.5, 2H, *H*-1), 3.02 (s, 3H, *H*-21), 2.85 – 2.76 (m, 1H, *H*-2), 2.37 (ddd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-3), 1.82 – 1.72 (m, 1H, *H*-5a), 1.72 – 1.62 (m, 1H, *H*-5b), 1.56 – 1.45 (m, 1H, *H*-8), 1.32 – 1.22 (m, 2H, *H*-6), 1.16 (s, 9H, *H*-12), 1.20 – 1.11 (m, 2H, *H*-7), 0.84 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9), 0.84 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.4 (*C*-10), 137.2 (*C*-15), 134.7 (*C*-14), 133.8 (*C*-19), 128.7 (*C*-17), 128.3 (*C*-13), 127.6 (*C*-18), 126.5 (*C*-16), 120.4 (*C*-20), 83.5 (*C*-4), 65.9 (*C*-1), 49.0 (*C*-3), 42.8 (*C*-2), 39.6 (*C*-21), 39.0 (*C*-11), 38.6 (*C*-7), 33.2 (*C*-5), 27.8 (*C*-8), 27.4 (*C*-12), 23.0 (*C*-6), 22.7 (*C*-9), 22.5 (*C*-9').

R_F-Wert:

0.20 (PE/EE 10:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3025 (w), 2956 (m), 2927 (m), 2855 (m), 2364 (w), 1729 (s), 1467 (m), 1339 (m), 1284 (m), 1174 (vs), 1035 (w), 972 (m), 909 (s), 788 (w), 750 (m), 694 (m), 673 (w), 639 (w), 619 (m), 608 (m), 590 (w).

Drehwert:

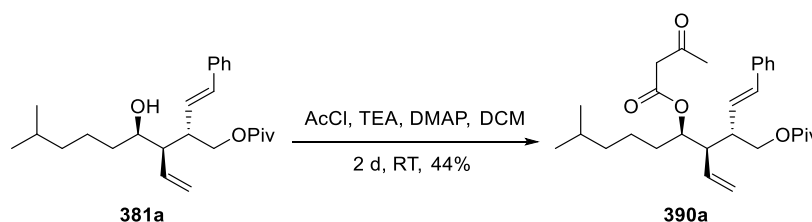
$[\alpha]_D^{20} = +9.7^\circ$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.65 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

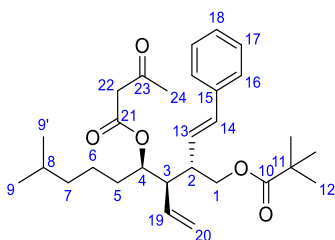
Berechnet: 487.2488

Gefunden: 487.2475 (C₂₆H₄₀O₅SNa⁺) [M+Na]⁺.

3.2.12.1.10 (3*S*,4*R*,5*R*,*E*)-(9-Methyl-1-phenyl-3-(pivaloyloxymethyl)-4-vinyldec-1-en-5-yl)-3-oxobutanoat



Eine Lösung von 7.6 mg (20 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **381a** in 2 mL trockenem DCM wurde mit 21.9 mg (0.216 mmol, 11 Äq.) trockenem Triethylamin, 11.0 mg (0.140 mmol, 7.1 Äq.) Acetylchlorid sowie einer katalytischen Mengen DMAP versetzt und für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM versetzt und mit 10 mL einer 1 M Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1) konnten 4.1 mg (8.7 μ mol, 44%) des Esters **390a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 470.6500 g/mol (C₂₉H₄₂O₅).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.34 – 7.27 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.23 – 7.19 (m, 1H, *H*-18), 6.45 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-14), 5.96 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-13), 5.71 (ddd, ³*J* = 17.2 Hz, ³*J* = 10.2, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-19), 5.25 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-20a), 5.14 – 5.07 (m, 2H, *H*-4, *H*-20b), 4.12 – 4.07 (m, 2H, *H*-1), 3.47 (s, 2H, *H*-22), 2.65 – 2.55 (m, 1H, *H*-2), 2.34 – 2.27 (m, 1H, *H*-3), 2.26 (s, 2H, *H*-24), 1.59 – 1.52 (m, 1H, *H*-5a), 1.52 – 1.39 (m, 2H, *H*-5b, *H*-8), 1.27 – 1.18 (m, 2H, *H*-6), 1.16 (s, 9H, *H*-12), 1.15 – 1.06 (m, 2H, *H*-7), 0.83 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9), 0.82 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

200.8 (*C*-32), 178.4 (*C*-10), 166.4 (*C*-21), 137.3 (*C*-15), 134.8 (*C*-19), 133.8 (*C*-14), 128.7 (*C*-13), 128.6 (*C*-17), 127.5 (*C*-18), 126.4 (*C*-16), 119.7 (*C*-20), 75.3 (*C*-4), 65.9 (*C*-1), 50.5 (*C*-22), 49.1 (*C*-3), 43.2 (*C*-2), 39.0 (*C*-11), 38.8 (*C*-7), 32.8 (*C*-5), 30.5 (*C*-24), 27.9 (*C*-8), 27.4 (*C*-12), 23.0 (*C*-6), 22.7 (*C*-9), 22.5 (*C*-9').

R_F-Wert:

0.18 (PE/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2955 (s), 2927 (s), 2869 (m), 1727 (vs), 1645 (m), 1480 (m), 1463 (m), 1398 (w), 1364 (m), 1282 (s), 1237 (s), 1154 (vs), 1031 (m), 999 (m), 971 (m), 921 (m), 750 (s), 694 (s), 634 (w), 614 (w), 607 (w), 592 (w).

Drehwert:

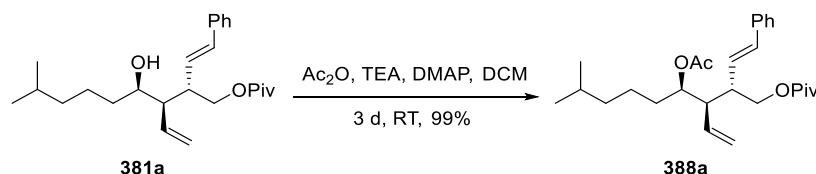
$[\alpha]_D^{19} = +4.1^\circ$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.34 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

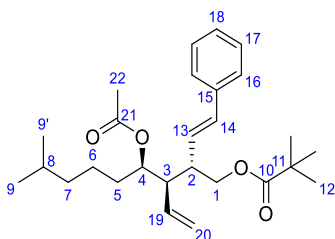
Berechnet: 493.2924

Gefunden: 493.2913 (C₂₉H₄₂O₅Na⁺) [M+Na]⁺.

3.2.12.1.11 (2*S*,3*R*,4*R*)-(4-Acetoxy-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylonyl)-pivalat



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 8.5 mg (22 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) des Alkohols **381a** mit 36.5 mg (0.361 mmol, 16 \ddot{A} q.) trockenem Triethylamin sowie mit 21.6 mg (0.212 mmol, 9.6 \ddot{A} q.) Essigsäureanhydrid und einer katalytischen Menge DMAP in 3 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 20:1) getrennt. Es konnten 9.3 mg (22 μ mol, quant.) des Esters **388a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 428.6130 g/mol (C₂₇H₄₀O₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.36 – 7.27 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.24 – 7.18 (m, 1H, *H*-18), 6.37 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-14), 5.96 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-13), 5.77 (ddd, ³*J* = 17.2 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-19), 5.25 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-20a), 5.11 (dd, ³*J* = 17.2 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-20b), 5.06 – 5.00 (m, 1H, *H*-4), 4.16 – 4.05 (m, 2H, *H*-1), 2.62 – 2.53 (m, 1H, *H*-2), 2.32 – 2.25 (m, 1H, *H*-3), 2.06 (s, 3H, *H*-22), 1.60 – 1.37 (m, 3H, *H*-5, *H*-8), 1.29 – 1.08 (m, 4H, *H*-6, *H*-7), 1.16 (s, 9H, *H*-12), 0.83 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9), 0.82 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.4 (C-10), 170.4 (C-21), 137.4 (C-15), 135.2 (C-19), 133.4 (C-14), 129.0 (C-13), 128.6 (C-17), 127.5 (C-18), 126.4 (C-16), 119.4 (C-20), 73.9 (C-4), 65.9 (C-1), 49.2 (C-3), 43.5 (C-2), 39.0 (C-11), 38.9 (C-7), 32.9 (C-5), 27.9 (C-8), 27.4 (C-12), 23.1 (C-6), 22.7 (C-9), 22.6 (C-9'), 21.4 (C-22).

R_F-Wert:

0.25 (PE/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

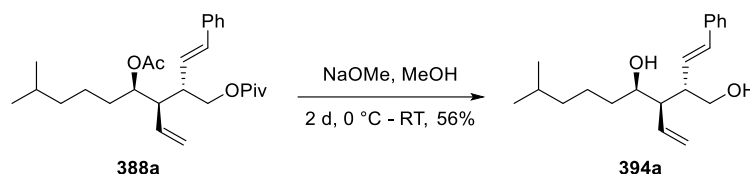
3078 (w), 3026 (w), 2955 (w), 2928 (s), 2870 (m), 2361 (w), 1732 (vs), 1480 (m), 1462 (m), 1397 (w), 1368 (m), 1282 (s), 1236 (s), 1155 (s), 1023 (m), 969 (m), 919 (m), 749 (s), 694 (m), 641 (w), 629 (w), 614 (w), 592 (w).

Drehwert:

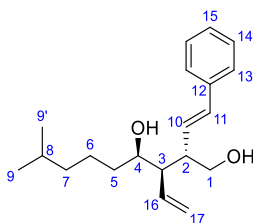
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +16.9^\circ$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.66 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 429.3000

Gefunden: 429.2999 (C₂₇H₄₁O₄⁺) [M+H]⁺.**3.2.12.1.12 (2S,3R,4R)-8-Methyl-2-((E)-styryl)-3-vinylnonan-1,4-diol**

Eine Lösung von 9.3 mg (22 μ mol, 1.0 Äq.) des Esters **388a** in 3 mL trockenem Methanol wurde bei 0 °C in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. G. Wan et al.*^[227] mit 1.00 mL (0.500 mmol, 23 Äq.) einer Natriummethanolat-Lösung (0.5 M in Methanol) versetzt und für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 4:1) konnten 3.7 mg (12 μ mol, 56%) des Diols **394a** als farbloses Öl isoliert werden.

**MW:** 302.4580 g/mol (C₂₀H₃₀O₂).**¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.41 – 7.37 (m, 2H, *H*-13), 7.34 – 7.30 (m, 2H, *H*-14), 7.26 – 7.23 (m, 1H, *H*-15), 6.58 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-11), 6.08 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.6 Hz, 1H, *H*-10), 5.84 (ddd, ³*J* = 17.3 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-16), 5.26 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-17a), 5.12 (dd, ³*J* = 17.3 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-17b), 3.78 – 3.73 (m, 2H, *H*-1a, *H*-4), 3.52 (dd, ²*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, *H*-1b), 2.70 – 2.63 (m, 1H, *H*-2), 2.15 – 2.10 (m, 1H, *H*-3), 1.55 – 1.47 (m, 1H, *H*-8), 1.47 – 1.39 (m, 1H, *H*-5a), 1.38 – 1.31 (m, 2H, *H*-5b, *H*-6a), 1.29 – 1.19 (m, 1H, *H*-6b), 1.17 – 1.12 (m, 3H, *H*-7), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6H, *H*-9, *H*-9').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

136.9 (C-12), 135.3 (C-16), 133.3 (C-11), 130.2 (C-10), 128.8 (C-14), 127.7 (C-15),
126.4 (C-13), 119.2 (C-17), 72.3 (C-4), 64.5 (C-1), 51.5 (C-3), 47.7 (C-2), 39.1 (C-7),
36.2 (C-5), 28.0 (C-8), 23.9 (C-6), 22.8 (C-9), 22.7 (C-9').

R_f -Wert:

0.15 (PE/EE 4:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3456 (s, br), 2953 (m), 2930 (m), 2875 (m), 2363 (w), 1675 (s), 1601 (s), 1577 (m),
1509 (m), 1457 (m), 1419 (m), 1360 (m), 1308 (w), 1258 (vs), 1173 (s), 1028 (s),
958 (w), 917 (w), 836 (s), 808 (w), 749 (w), 701 (s), 653 (w), 625 (w), 598 (w), 587 (w).

Drehwert:

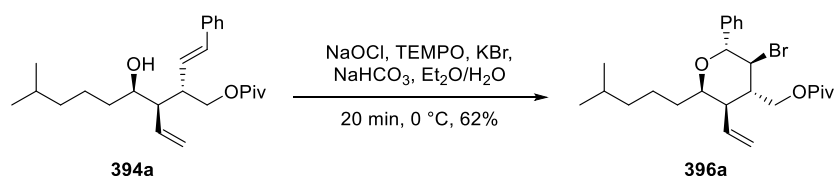
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -6.4^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.25$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 303.2319

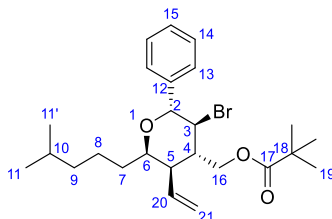
Gefunden: 303.2324 ($\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.12.1.13 ((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-((3-Brom-6-(4-methylpentyl)-2-phenyl-5-vinyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-methyl)-pivalat



Eine Lösung von 9.0 mg (23 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **394a** in 5 mL DCM wurde bei 0 °C in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. N. Anelli et al.*^[137] mit 5 mL einer 5%igen Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 27.5 mg (0.231 mmol, 9.9 Äq.) Kaliumbromid und 0.5 mg (3 μmol , 0.1 Äq.) TEMPO versetzt. Anschließend wurden 0.1 mL einer 1:1 Mischung aus 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 13%iger Natriumhypochlorit-Lösung über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft, bis die Braunfärbung für 10 Minuten erhalten blieb. Zum Quenchen wurden 0.20 mL Methanol der Reaktionsmischung zugegeben, woraufhin sich die Lösung vollständig entfärbte. Dann wurde für 5 Minuten weitergerührt, mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter

vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 50:1) und präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 98:2, 20 mL/min, 54 bar) konnten 6.4 mg (14 μ mol, 62%) des Brompyrans **396a** in Form eines farblosen Öls isoliert werden.



MW: 465.4720 g/mol (C₂₅H₃₇BrO₃).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.41 – 7.33 (m, 5H, *H*-13, *H*-14, *H*-15), 5.55 (ddd, ³*J* = 16.6 Hz, ³*J* = 10.0 Hz, ³*J* = 10.0 Hz, 1H, *H*-20), 5.20 – 5.13 (m, 2H, *H*-21), 4.63 (d, ³*J* = 10.6 Hz, 1H, *H*-2), 4.41 (dd, ²*J* = 11.4 Hz, ³*J* = 2.6 Hz, 1H, *H*-16a), 4.19 (dd, ²*J* = 11.4 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H, *H*-16b), 4.14 (dd, ³*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 10.6 Hz, 1H, *H*-3), 3.96 (ddd, ³*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, 1H, *H*-6), 2.97 (ddd, ³*J* = 11.7 Hz, ³*J* = 10.0 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1H, *H*-5), 2.36 – 2.29 (m, 1H, *H*-4), 2.03 – 1.95 (m, 1H, *H*-7a), 1.56 – 1.49 (m, 1H, *H*-10), 1.49 – 1.38 (m, 2H, *H*-7b, *H*-8a), 1.32 – 1.26 (m, 1H, *H*-8b), 1.25 (s, 9H, *H*-19), 1.24 – 1.20 (m, 2H, *H*-9), 0.87 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3H, *H*-11), 0.86 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3H, *H*-11').

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.2 (*C*-17), 139.8 (*C*-12), 135.9 (*C*-20), 128.8 (*C*-15), 128.6 (*C*-14), 127.8 (*C*-13), 119.4 (*C*-21), 77.8 (*C*-6), 76.4 (*C*-2), 63.4 (*C*-16), 54.5 (*C*-3), 47.9 (*C*-5), 43.2 (*C*-4), 39.2 (*C*-18), 39.0 (*C*-9), 28.0 (*C*-10), 27.4 (*C*-19), 25.5 (*C*-7), 23.4 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.6 (*C*-11').

R_F-Wert:

0.16 (PE/EE 50:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

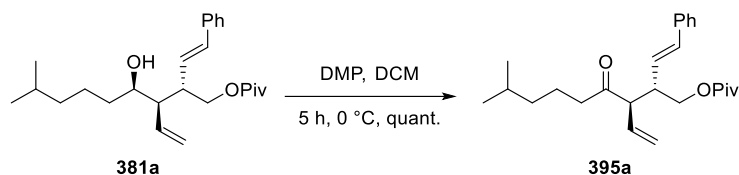
2954 (s), 2939 (m), 2931 (m), 2869 (m), 1733 (vs), 1548 (m), 1479 (s), 1465 (s), 1397 (w), 1366 (m), 1283 (s), 1156 (vs), 1055 (s), 998 (m), 922 (m), 799 (w), 759 (m), 733 (s), 698 (s), 662 (w), 654 (w), 638 (w), 620 (w), 608 (m), 585 (m).

Drehwert:

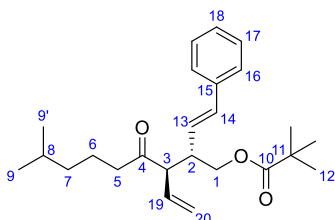
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -27.0^{\circ}$ (DCM, *c* = 0.53 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 465.1999

Gefunden: 465.1999 (C₂₅H₃₈BrO₃⁺) [M+H]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.43$ min, $k = 2.06$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 98:2, 2 mL/min, 104 bar).**3.2.12.1.14 (2S,3R)-(8-Methyl-4-oxo-2-((E)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat**

Eine Lösung von 599 mg (1.55 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **381a** in 40 mL trockenem DCM wurde bei 0 °C mit 2.71 g (6.38 mmol, 4.1 Äq.) *Dess-Martin-Periodinan* versetzt und für 5 Stunden unter Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 75 mL DCM verdünnt und mit 100 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 30:1) konnten 596 mg (1.55 mmol, quant.) des Ketons **395a** als farbloses Öl isoliert werden.

**MW:** 384.5600 g/mol (C₂₅H₃₆O₃).**¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.31 – 7.26 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.24 – 7.19 (m, 1H, *H*-18), 6.42 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, *H*-14), 6.01 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, 1H, *H*-13), 5.76 – 5.69 (m, 1H, *H*-19), 5.25 – 5.24 (m, 1H, *H*-20a); 5.23 – 5.21 (m, 1H, *H*-20b), 4.13 – 4.11 (m, 2H, *H*-1), 3.37 – 3.32 (m, 1H, *H*-3), 3.06 – 2.98 (m, 1H, *H*-2), 2.46 (ddd, ²*J* = 17.3 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, *H*-5a), 2.32 (ddd, ²*J* = 17.3 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, 1H, *H*-5b), 1.53 – 1.40 (m, 3H, *H*-6, *H*-8), 1.18 (s, 9H, *H*-12), 1.07 – 1.01 (m, 2H, *H*-7), 0.78 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 2H, *H*-9), 0.77 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

209.6 (C-4), 178.4 (C-10), 137.0 (C-15), 134.3 (C-19), 133.3 (C-14), 128.6 (C-17), 127.7 (C-13), 127.6 (C-18), 126.3 (C-16), 119.9 (C-20), 65.1 (C-1), 59.9 (C-3), 43.7 (C-2), 43.3 (C-5), 39.0 (C-11), 38.4 (C-7), 27.9 (C-8), 27.3 (C-12), 22.5 (C-9), 22.5 (C-9'), 21.2 (C-6).

R_f -Wert:

0.21 (CY/EE 30:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2958 (m), 2940 (m), 2872 (m), 1731 (s), 1717 (s), 1634 (w), 1480 (m), 1464 (m), 1398 (m), 1366 (w), 1282 (s), 1223 (w), 1154 (vs), 1098 (m), 1036 (m), 969 (m), 920 (m), 868 (w), 814 (w), 787 (w), 749 (s), 694 (s), 668 (m), 639 (w), 631 (w), 614 (w), 605 (w).

Drehwert:

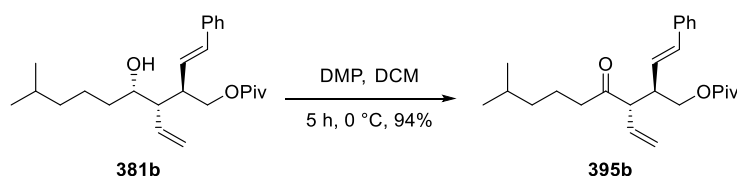
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +85.9^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

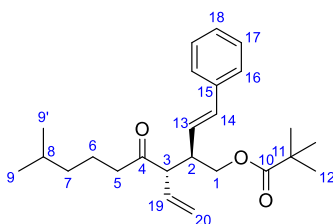
Berechnet: 407.2556

Gefunden: 407.2560 ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}^+$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.2.12.1.15 (2R,3S)-(8-Methyl-4-oxo-2-((E)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 64.3 mg (0.166 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **381b** mit 182 mg (0.428 mmol, 2.6 Äq.) *Dess-Martin*-Periodinan in 10 mL trockenem DCM umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 30:1) getrennt. Es konnten 60.1 mg (0.156 mmol, 94%) des Ketons **395b** als farbloses Öl isoliert werden.



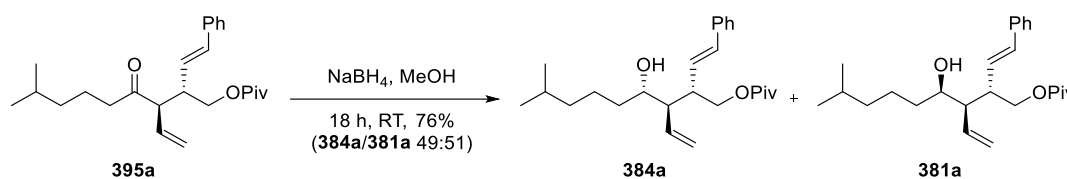
Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -84.3^\circ \text{ (DCM, } c = 0.44 \text{ g/100 mL).}$$

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **395a** überein.

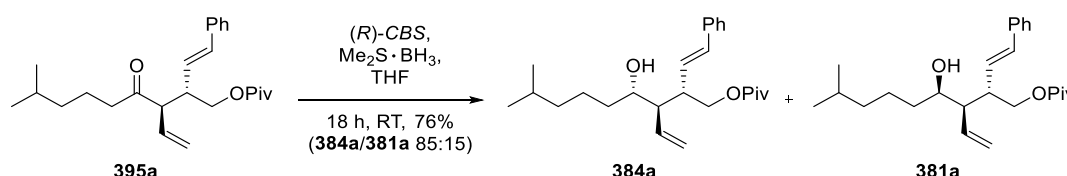
**3.2.12.1.16 (2S,3R,4S)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((E)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat
und (2S,3R,4R)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((E)-styryl)-3-vinylnonyl)-
pivalat**

Darstellungsvariante 1:



Eine Lösung von 591 mg (1.54 mmol, 1.0 Äq.) des Ketons **395a** in 300 mL trockenem Methanol wurde bei 0 °C mit 291 mg (7.69 mmol, 5.0 Äq.) Natriumborhydrid, gelöst in 40 mL Methanol, versetzt und unter anfänglicher Kühlung für 18 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 300 mL DCM verdünnt und mit 300 mL halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 150 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 10:1) und präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 95:5, 60 mL/min, 63 bar) konnten 224 mg (0.579 mmol, 38%) des Alkohols **384a** als Inversionsprodukt sowie 227 mg (0.588 mmol, 38%) des Alkohols **381a** als Retentionsprodukt jeweils in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

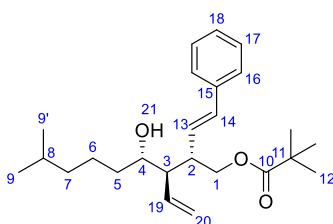
Darstellungsvariante 2:



Eine Lösung von 10.0 mg (26.0 µmol, 1.0 Äq.) des Ketons **395a** in 3 mL trockenem THF wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. K. Jones et al.*^[233] bei 0 °C mit 0.7 mg (3 µmol, 0.1 Äq.) (R)-CBS-Reagenz, in 0.10 mL Toluol, sowie 4.0 mg (52 µmol, 2.0 Äq.) Borandimethylsulfid, in 1.00 mL trockenem THF, versetzt und unter anfänglicher Kühlung für 18 Stunden gerührt. Zur

Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 10:1) konnten 7.6 mg (20 μ mol, 76%) der Alkohole **384a** und **381a** im Diastereomerenmischungs im Verhältnis von 85:15 (**384a**:**381a**) erhalten werden.⁴⁰

Analytik von Alkohol **384a**:



MW: 386.5760 g/mol (C₂₅H₃₈O₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.35 – 7.27 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.25 – 7.20 (m, 1H, *H*-18), 6.43 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-14), 6.07 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-13), 5.64 (ddd, ³*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-19), 5.24 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-20a), 5.17 (dd, ³*J* = 17.0 Hz, ²*J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-20b), 4.25 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, *H*-1a), 4.02 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, *H*-1b), 3.68 (ddd, ³*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 6.1 Hz, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, *H*-4), 2.77 – 2.66 (m, 1H, *H*-2), 2.40 – 2.30 (m, 1H, *H*-3), 1.74 (s, 1H, *H*-21), 1.59 – 1.44 (m, 3H, *H*-5a, *H*-6a, *H*-8), 1.34 – 1.05 (m, 4H, *H*-5b, *H*-6b, *H*-7), 1.16 (s, 9H, *H*-12), 0.82 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9), 0.82 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.8 (C-10), 137.2 (C-15), 135.9 (C-19), 132.6 (C-14), 129.7 (C-13), 128.7 (C-17), 127.5 (C-18), 126.3 (C-16), 119.9 (C-20), 71.9 (C-4), 65.9 (C-1), 53.3 (C-3), 44.0 (C-2), 39.0 (C-7), 39.0 (C-11), 33.3 (C-5), 28.0 (C-8), 27.3 (C-12), 23.8 (C-6), 22.7 (C-9), 22.7 (C-9').

⁴⁰ Das Diastereomerenverhältnis wurde mittels ¹H-NMR-Integralverhältnis bestimmt.

R_f-Wert:

0.17 (CY/EE 10:1, UV, *Seebach*-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3461 (m, br), 3077 (w), 3030 (w), 2955 (m), 2935 (m), 2927 (m), 2871 (m), 1727 (s),
1599 (w), 1480 (m), 1461 (m), 1398 (w), 1365 (w), 1285 (s), 1162 (vs), 1033 (m),
968 (m), 917 (m), 861 (w), 826 (w), 770 (w), 750 (s), 692 (s), 645 (w), 633 (w), 614 (m).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18.5^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 409.2713

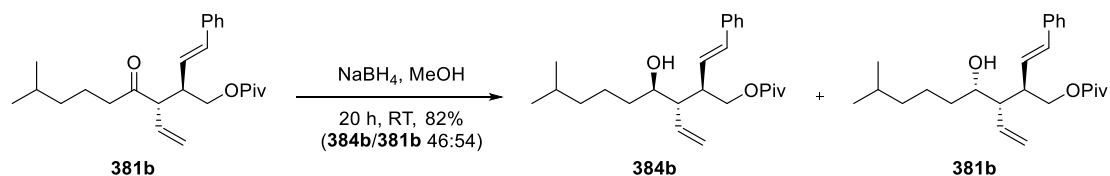
Gefunden: 409.2702 (C₂₅H₃₈O₃Na⁺) [M+Na]⁺.

HPLC:

$t_0 = 1.42$ min, $k = 7.67$ (Nucleosil 50-5, Hex/EE 95:5, 2 mL/min, 104 bar).

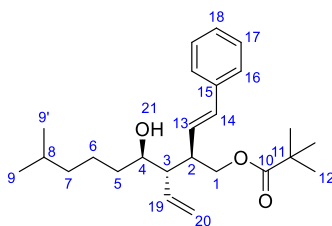
Analytik von Alkohol **381a**: Siehe Abschnitt 3.2.12.1.7.

**3.2.12.1.17 (2*R*,3*S*,4*R*)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat
und (2*R*,3*S*,4*S*)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonyl)-
pivalat**



Analog der vorherigen Vorschrift (Darstellungsvariante 1) wurden 66.3 mg (0.172 mmol, 1.0 Äq.) des Ketons **381b** in 100 mL trockenem Methanol mit 32.6 mg (0.862 mmol, 5.0 Äq.) Natriumborhydrid, gelöst in 20 mL trockenem Methanol, für einen Zeitraum von 20 Stunden umgesetzt. Es wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 10:1) getrennt. Nach präparativer HPLC-Trennung (Nucleosil 50-5, Hex/EE 95:5, 60 mL/min, 65 bar) konnten 25.2 mg (65.2 μ mol, 38%) des Alkohols **384b** als Inversionsprodukt sowie 29.2 mg (75.5 μ mol, 44%) des Alkohols **381b** als Retentionsprodukt jeweils in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

Analytik von Alkohol **384b**:



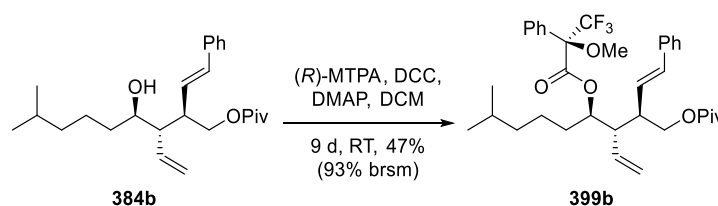
Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +17.7^{\circ} \text{ (DCM, } c = 1.00 \text{ g/100 mL)}.$$

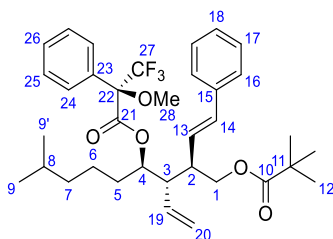
Die weiteren analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **384a** überein.

Analytik von Alkohol **381b**: Siehe Abschnitt 3.2.12.1.8.

3.2.12.1.18 (2*R*,3*S*,4*S*)-(8-Methyl-2-styryl-4-((*R*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy)-3-vinylnonyl)-pivalat



Eine Lösung von 14.6 mg (37.8 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **384b** in 2 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. R. Hoye*^[147] mit 33.2 mg (0.161 mmol, 4.3 Äq.) DCC, einer katalytischen Menge DMAP sowie einer Lösung von 39.1 mg (0.167 mmol, 4.4 Äq.) (*R*)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenylelessigsäure, in 1 mL trockenem DCM, versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 9 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (PE/EE 20:1) konnten 7.2 mg (19 μmol , 49%, 93% brsm) des Esters **399b** als gelbliches Öl erhalten sowie 10.7 mg (17.8 μmol , 47%) des Alkohols **384b** reisoliert werden.



MW: 602.7352 g/mol ($C_{35}H_{45}F_3O_5$).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.44 – 7.41 (m, 3H, *H*-24, *H*-26), 7.40 – 7.34 (m, 4H, *H*-16, *H*-25), 7.34 – 7.30 (m, 2H, *H*-17), 7.26 – 7.22 (m, 1H, *H*-18), 6.39 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, *H*-14), 6.11 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.7$ Hz, 1H, *H*-13), 5.69 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, *H*-19), 5.22 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H, *H*-20a), 5.20 – 5.15 (m, 1H, *H*-4), 5.04 (dd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H, *H*-20b), 4.13 (dd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, *H*-1a), 4.01 (dd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, *H*-1b), 3.54 – 3.51 (m, 3H, *H*-28), 2.65 (ddd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, *H*-3), 2.57 – 2.51 (m, 1H, *H*-2), 1.56 – 1.49 (m, 2H, *H*-5), 1.38 – 1.30 (m, 1H, *H*-8), 1.30 – 1.19 (m, 2H, *H*-6), 1.14 (s, 9H, *H*-12), 1.11 – 0.92 (m, 2H, *H*-7), 0.71 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-9), 0.69 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-9').

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.4 (*C*-10), 166.6 (*C*-21), 136.9 (*C*-15), 134.2 (*C*-19), 133.3 (*C*-14), 132.2 (*C*-23), 128.9 (*C*-25), 128.7 (*C*-24), 128.6 (*C*-26), 128.5 (*C*-17), 127.6 (*C*-18), 126.5 (*C*-16), 123.4 (q, $^1J_{CF} = 291.2$ Hz, *C*-27), 120.4 (*C*-20), 84.7 (q, $^2J_{CF} = 28.0$ Hz, *C*-22), 78.5 (*C*-4), 65.6 (*C*-1), 55.7 (*C*-28), 48.8 (*C*-3), 43.9 (*C*-2), 38.9 (*C*-11), 38.5 (*C*-7), 28.7 (*C*-5), 27.8 (*C*-8), 27.3 (*C*-12), 23.1 (*C*-6), 22.6 (*C*-9), 22.4 (*C*-9').

R_f -Wert:

0.31 (PE/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

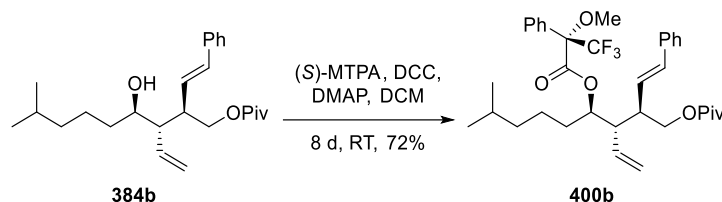
2931 (m), 2858 (m), 1717 (s), 1666 (m), 1498 (m), 1452 (m), 1346 (w), 1257 (m), 1222 (w), 1185 (vs), 1167 (vs), 1123 (m), 1081 (w), 1023 (m), 998 (m), 910 (m), 820 (w), 766 (m), 729 (s), 697 (m), 682 (w), 653 (m), 643 (w), 631 (m), 599 (m), 585 (w).

Drehwert:

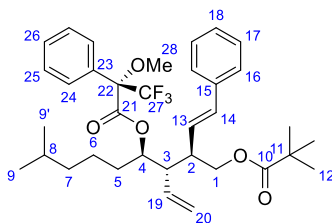
$[\alpha]_D^{24} = +28.3^\circ$ (DCM, $c = 0.65$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 625.3111

Gefunden: 625.3087 (C₃₅H₄₅F₃O₅Na⁺) [M+Na]⁺.**3.2.12.1.19 (2R,3S,4S)-(8-Methyl-2-styryl-4-((S)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy)-3-vinylnonyl)-pivalat**

Analog der vorherigen Vorschrift wurden 14.6 mg (37.8 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols **384b**, in 2 mL trockenem DCM, mit 33.0 mg (0.155 mmol, 4.1 Äq.) DCC, einer katalytischen Menge DMAP sowie 36.8 mg (0.157 mmol, 4.2 Äq.) (S)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenylelessigsäure, in 1 mL trockenem DCM, umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 8 Tagen wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EE 20:1) getrennt. Es konnten 14.6 mg (27.2 μ mol, 72%) des Esters **400b** als gelbliches Öl erhalten werden.

**MW:** 602.7352 g/mol (C₃₅H₄₅F₃O₅).**¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.45 – 7.41 (m, 2H, *H*-24), 7.41 – 7.37 (m, 3H, *H*-25, *H*-26), 7.36 – 7.33 (m, 2H, *H*-16), 7.31 (dd, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 2H, *H*-17), 7.26 – 7.21 (m, 1H, *H*-18), 6.35 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-14), 6.09 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, 1H, *H*-13), 5.55 (ddd, ³*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, 1H, *H*-19), 5.21 – 5.16 (m, 1H, *H*-4), 5.05 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.6 Hz, 1H, *H*-20a), 4.76 – 4.71 (m, 1H, *H*-20b), 4.09 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, *H*-1a), 3.98 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, *H*-1b), 3.56 – 3.54 (m, 3H, *H*-28), 2.57 – 2.52 (m, 1H, *H*-3), 2.52 – 2.47 (m, 1H, *H*-2), 1.62 – 1.56 (m, 2H, *H*-5), 1.46 – 1.39 (m, 1H, *H*-8), 1.35 – 1.27 (m, 1H, *H*-6a), 1.15 (s, 9H, *H*-12), 1.14 – 1.08 (m, 1H, *H*-6b), 1.08 – 1.00 (m, 1H, *H*-7a), 0.90 – 0.80 (m, 1H, *H*-7b), 0.77 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9), 0.75 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.4 (C-10), 166.6 (C-21), 137.0 (C-15), 133.7 (C-19), 133.2 (C-14), 132.4 (C-23), 128.9 (C-26), 128.7 (C-25), 128.6 (C-13), 128.5 (C-17), 127.7 (C-18), 127.4 (C-24), 126.4 (C-16), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 290.5$ Hz, C-27), 120.2 (C-20), 84.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz, C-22), 78.1 (C-4), 65.6 (C-1), 55.7 (C-28), 48.6 (C-3), 43.7 (C-2), 38.9 (C-11), 38.6 (C-7), 28.8 (C-5), 27.8 (C-8), 27.3 (C-12), 23.4 (C-6), 22.6 (C-9), 22.5 (C-9').

R_f -Wert:

0.33 (PE/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2931 (m), 2857 (m), 1716 (s), 1666 (m), 1546 (w), 1498 (m), 1452 (m), 1346 (w), 1258 (s), 1227 (w), 1183 (vs), 1166 (vs), 1122 (m), 1080 (m), 1015 (m), 997 (s), 910 (m), 819 (w), 766 (m), 753 (s), 729 (s), 717 (s), 668 (w), 655 (w), 644 (w), 632 (m), 622 (w), 605 (m), 593 (m).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -12.8^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

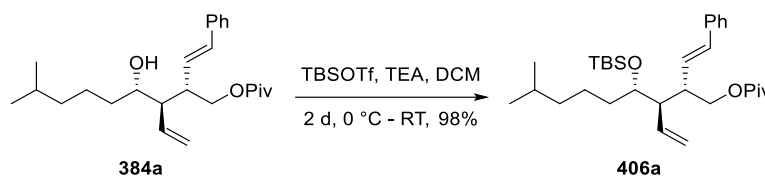
HRMS [ESI]:

Berechnet: 625.3111

Gefunden: 625.3101 ($\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}^+$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

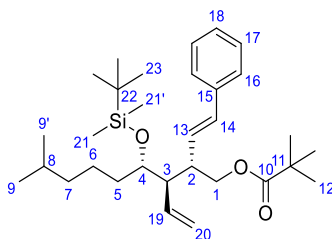
3.2.12.2 Weitere Syntheseroute zur Zielverbindung VB-A

3.2.12.2.1 (2S,3R,4S)-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat



Eine Lösung von 51.0 mg (0.132 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **384a** in 5 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Rancati et al.*^[181] bei 0 °C mit 0.15 mL (0.11 g, 1.1 mmol, 8.2 Äq.) trockenem Triethylamin sowie 0.18 mL (0.21 g, 0.78 mmol, 5.9 Äq.) TBSOTf versetzt und für 2 Tage unter anfänglicher Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter

vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 50:1) konnten 64.5 mg (0.129 mmol, 98%) des Silylethers **406a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 500.8390 g/mol (C₃₁H₅₂O₃Si).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.36 – 7.26 (m, 4H, *H*-16, *H*-17), 7.27 – 7.18 (m, 1H, *H*-18), 6.39 (d, ³*J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-14), 6.04 (dd, ³*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 9.5 Hz, 1H, *H*-13), 5.69 (ddd, ³*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-19), 5.18 (dd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 2.1 Hz, 1H, *H*-20a), 5.12 – 5.06 (m, 1H, *H*-20b), 4.15 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1H, *H*-1a), 4.07 (dd, ²*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, *H*-1b), 3.78 (ddd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1H, *H*-4), 2.73 – 2.61 (m, 1H, *H*-2), 2.41 – 2.31 (m, 1H, *H*-3), 1.56 – 1.26 (m, 4H, *H*-5, *H*-6a, *H*-8), 1.14 (s, 9H, *H*-12), 1.24 – 1.03 (m, 3H, *H*-6b, *H*-7), 0.90 (s, 9H, *H*-23), 0.82 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9), 0.81 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-9'), 0.08 (s, 3H, *H*-21), 0.03 (s, 3H, *H*-21').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.5 (C-10), 137.5 (C-15), 135.9 (C-19), 132.2 (C-14), 130.2 (C-13), 128.7 (C-17), 127.4 (C-18), 126.2 (C-16), 118.7 (C-20), 73.1 (C-4), 65.7 (C-1), 52.3 (C-3), 43.3 (C-2), 39.2 (C-7), 38.9 (C-11), 32.6 (C-5), 28.0 (C-8), 27.4 (C-12), 26.1 (C-23), 23.2 (C-6), 22.7 (C-9, C-9'), 18.3 (C-22), -4.1 (C-21), -4.1 (C-21').

R_F-Wert:

0.25 (CY/EE 50:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

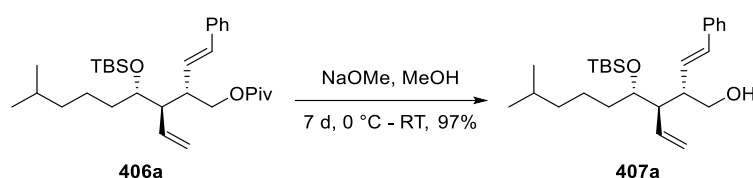
3080 (w), 3037 (w), 2952 (s), 2937 (s), 1858 (m), 1731 (vs), 1479 (m), 1471 (m), 1463 (m), 1363 (w), 1283 (s), 1255 (m), 1156 (vs), 1058 (s), 967 (m), 916 (m), 858 (m), 836 (vs), 803 (w), 773 (vs), 749 (s), 693 (s), 660 (w), 649 (w), 632 (m), 615 (w).

Drehwert:

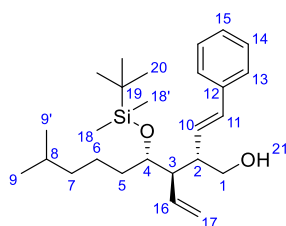
$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -37.6^\circ$ (DCM, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 501.3759

Gefunden: 501.3749 (C₃₁H₅₃O₃Si⁺) [M+H]⁺.**3.2.12.2.2 (2S,3R,4S)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((E)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol**

Eine Lösung von 1.21 g (2.41 mmol, 1.0 Äq.) des Esters **406a** in 5 mL trockenem Methanol wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. G. Wan et al.*^[227] bei 0 °C mit 200 mL (100 mmol, 42 Äq.) einer Natriummethanolat-Lösung (0.5 M in Methanol) versetzt und das Reaktionsgemisch für 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 200 mL halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit 200 mL DCM verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 20:1) konnten 0.971 mg (2.33 mmol, 97%) des Alkohols **407a** als farbloses Öl isoliert werden.

**MW:** 416.7210 g/mol (C₂₄H₄₄O₂Si).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY): δ [ppm] =

7.39 – 7.27 (m, 4H, *H*-13, *H*-14), 7.28 – 7.19 (m, 1H, *H*-15), 6.48 (d, ³*J* = 15.9 Hz, 1H, *H*-11), 6.04 (dd, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, 1H, *H*-10), 5.86 (ddd, ³*J* = 17.0 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, 1H, *H*-16), 5.20 (dd, ³*J* = 10.1 Hz, ²*J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-17a), 5.11 (dd, ³*J* = 17.0 Hz, ²*J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-17b), 3.83 – 3.71 (m, 2H, *H*-1a, *H*-4), 3.45 (dd, ²*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 1H, *H*-1b), 2.77 (s, 1H, *H*-21), 2.70 – 2.59 (m, 1H, *H*-2), 2.34 (ddd, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, *H*-3), 1.68 – 1.57 (m, 1H, *H*-5a), 1.56 – 1.40 (m, 2H, *H*-5b, *H*-8), 1.40 – 1.28 (m, 1H, *H*-6a), 1.27 – 1.07 (m, 3H, *H*-6b,

$H-7$), 0.93 (s, 9H, $H-20$), 0.85 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $H-9$), 0.85 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, $H-9'$), 0.11 (s, 3H, $H-18$), 0.07 (s, 3H, $H-18'$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.2 (C-12), 136.6 (C-16), 132.2 (C-11), 130.6 (C-10), 128.7 (C-14), 127.5 (C-15), 126.3 (C-13), 118.3 (C-17), 74.7 (C-4), 63.5 (C-1), 52.0 (C-3), 45.7 (C-2), 39.1 (C-7), 33.6 (C-5), 28.0 (C-8), 26.1 (C-20), 23.4 (C-6), 22.7 (C-9), 22.7 ($\text{C-9}'$), 18.3 (C-19), -4.1 (C-18), -4.2 ($\text{C-18}'$).

R_f -Wert:

0.16 (CY/EE 20:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3062 (w), 3027 (w), 2951 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1471 (m), 1362 (w), 1255 (m), 1106 (m), 1093 (m), 1064 (s), 1053 (s), 1004 (m), 967 (m), 915 (m), 878 (w), 835 (vs), 803 (m), 773 (s), 748 (s), 727 (w), 692 (s), 663 (m), 646 (w), 630 (s), 604 (m), 595 (w).

Drehwert:

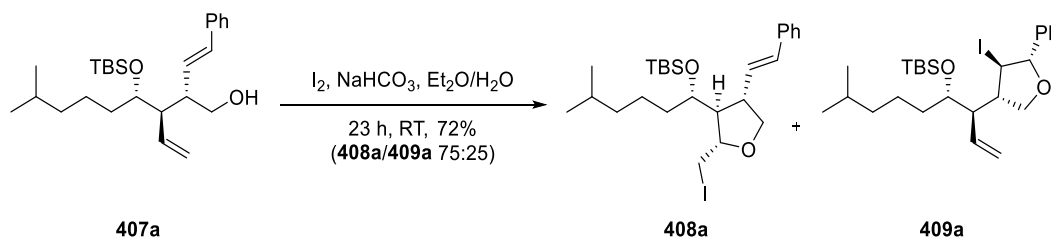
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.1^\circ$ (DCM, $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 417.3184

Gefunden: 417.3183 ($\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{Si}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

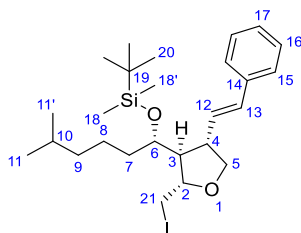
3.2.12.2.3 (2S,3S,4S)-3-(((1S)-tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodomethyl)-4-((E)-styryl)-tetrahydrofuran und (2S,3R,4S)-4-(((2S)-tert-Butyldimethylsilyloxy)-(1R)-ethenyl-6-methylheptyl)-3-iod-2-phenyl-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 50.5 mg (0.121 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **407a** in 15 mL Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *S. Nanda et al.*^[200] mit 6 mL entionisiertem Wasser sowie 3 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Zugabe von 108 mg (0.424 mmol, 3.5 Äq.) Iod wurde das Reaktionsgemisch unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur für 23 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 30 mL Diethylether verdünnt.

Anschließend wurden 30 mL einer 10%igen Natriumsulfit-Lösung zugegeben, wodurch sich das tiefbraune Reaktionsgemisch entfärbte. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 50:1) und präparativer HPLC-Trennung (Gemini NX C18, MeCN, 40 mL/min, 37 bar) konnten 35.3 mg (65.1 μ mol, 54%) des Iodethers **408a** sowie 11.8 mg (21.8 μ mol, 18%) des Iodethers **409a** jeweils als farbloses Öl isoliert werden.

Analytik von Iodether **408a**:



MW: 542.6175 g/mol ($C_{26}H_{43}IO_2Si$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.37 – 7.28 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 7.25 – 7.20 (m, 1H, *H*-17), 6.44 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, *H*-13), 6.18 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, *H*-12), 4.02 – 3.96 (m, 1H, *H*-5a), 3.87 – 3.82 (m, 1H, *H*-2), 3.81 – 3.76 (m, 2H, *H*-5b, *H*-6), 3.48 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, *H*-21a), 3.31 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, *H*-21b), 3.25 – 3.16 (m, 1H, *H*-4), 2.02 (ddd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1H, *H*-3), 1.66 – 1.55 (m, 1H, *H*-7a), 1.52 – 1.41 (m, 2H, *H*-7b, *H*-10), 1.38 – 1.17 (m, 2H, *H*-8), 1.17 – 1.06 (m, 2H, *H*-9), 0.92 (s, 9H, *H*-20), 0.82 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.81 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.09 (s, 3H, *H*-18), 0.08 (s, 3H, *H*-18').

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.23 – 7.18 (m, 2H, *H*-15), 7.14 – 7.09 (m, 2H, *H*-16), 7.06 – 7.01 (m, 1H, *H*-17), 6.33 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, *H*-13), 6.11 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, *H*-12), 3.97 – 3.87 (m, 2H, *H*-2, *H*-5a), 3.80 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, *H*-6), 3.72 (dd, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.26 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, *H*-21a), 3.24 – 3.17 (m, 1H, *H*-4), 3.15 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, *H*-21b), 2.09 – 2.03 (m, 1H, *H*-3), 1.69 – 1.59 (m, 1H, *H*-7a), 1.55 – 1.38 (m, 2H, *H*-7b, *H*-10), 1.38 – 1.19 (m, 2H, *H*-8), 1.13 – 1.05 (m, 2H, *H*-9), 1.00 (s, 9H, *H*-20), 0.83 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.82 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.09 (s, 3H, *H*-18), 0.07 (s, 3H, *H*-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.3 (C-14), 131.5 (C-12), 131.0 (C-13), 128.7 (C-16), 127.4 (C-17), 126.2 (C-15), 80.2 (C-2), 73.4 (C-5), 71.7 (C-6), 56.1 (C-3), 44.9 (C-4), 39.1 (C-9), 35.5 (C-7), 28.0 (C-10), 26.1 (C-20), 23.8 (C-8), 22.7 (C-11), 22.6 (C-11'), 18.2 (C-19), 10.7 (C-21), -3.9 (C-18), -4.2 (C-18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

137.6 (C-14), 131.8 (C-12), 131.3 (C-13), 128.8 (C-16), 127.6 (C-17), 126.5 (C-15), 80.3 (C-2), 73.4 (C-5), 72.3 (C-6), 56.3 (C-3), 45.1 (C-4), 39.3 (C-9), 36.0 (C-7), 28.2 (C-10), 26.2 (C-20), 24.0 (C-8), 22.8 (C-11), 22.7 (C-11'), 18.3 (C-19), 11.0 (C-21), -3.8 (C-18), -4.2 (C-18').

R_f -Wert:

0.26 (CY/EE 50:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3024 (w), 2955 (s), 2930 (s), 2899 (m), 2858 (m), 1494 (w), 1471 (m), 1463 (m), 1417 (w), 1385 (w), 1363 (w), 1256 (m), 1140 (w), 1095 (m), 1071 (s), 1063 (s), 1006 (w), 996 (m), 934 (w), 836 (vs), 804 (w), 774 (vs), 747 (m), 693 (s), 669 (m), 645 (w), 635 (w), 626 (w), 615 (w), 604 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.5^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

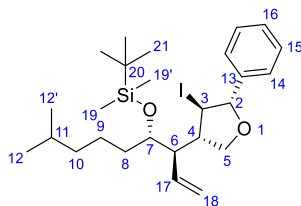
Berechnet: 543.2150

Gefunden: 543.2153 ($\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{IO}_2\text{Si}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC:

$t_0 = 1.43$ min, $k = 2.17$ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 70 bar).

Analytik von Iodether **409a**:



MW: 542.6175 g/mol ($\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{IO}_2\text{Si}$).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.42 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, H-14), 7.38 – 7.29 (m, 4H, H-15, H-16), 5.92 – 5.78 (m, 1H, H-17), 5.24 – 5.13 (m, 2H, H-18), 4.95 (d, ³J = 9.5 Hz, 1H, H-2), 4.10 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1H, H-5a), 3.97 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1H, H-5b), 3.78 – 3.73 (m, 1H, H-7), 3.69 – 3.63 (m, 1H, H-3), 2.90 – 2.81 (m, 1H, H-4), 2.64 – 2.58 (m, 1H, H-6), 1.62 – 1.47 (m, 3H, H-8, H-11), 1.46 – 1.24 (m, 2H, H-9), 1.23 – 1.16 (m, 2H, H-10), 0.92 (s, 9H, H-21), 0.91 – 0.89 (m, 6H, H-12, H-12'), 0.07 (s, 3H, H-19), 0.06 (s, 3H, H-19').

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, COSY, NOESY): δ [ppm] =

7.60 – 7.55 (m, 2H, H-14), 7.20 – 7.14 (m, 2H, H-15), 7.13 – 7.07 (m, 1H, H-16), 5.76 (ddd, ³J = 17.1 Hz, ³J = 10.1 Hz, ³J = 10.0 Hz, 1H, H-17), 5.08 – 5.02 (m, 2H, H-2, H-18a), 5.00 (dd, ³J = 10.1 Hz, ²J = 2.0 Hz, 1H, H-18b), 4.13 (dd, ³J = 8.9 Hz, ²J = 8.8 Hz, 1H, H-5a), 4.06 (dd, ²J = 8.8, ³J = 8.7 Hz, 1H, H-5b), 3.82 (dd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 9.8 Hz, 1H, H-3), 3.71 – 3.65 (m, 1H, H-7), 2.96 – 2.87 (m, 1H, H-4), 2.73 – 2.66 (m, 1H, H-6), 1.62 – 1.40 (m, 4H, H-8, H-9a, H-11), 1.38 – 1.26 (m, 1H, H-9b), 1.23 – 1.12 (m, 2H, H-10), 0.97 (s, 9H, H-21), 0.93 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, H-12, H-12'), 0.04 (s, 3H, H-19), 0.03 (s, 3H, H-19').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

139.0 (C-13), 135.3 (C-17), 128.5 (C-15), 128.5 (C-16), 127.0 (C-14), 119.1 (C-18), 87.5 (C-2), 74.9 (C-7), 68.9 (C-5), 48.8 (C-4), 46.7 (C-6), 39.3 (C-10), 35.6 (C-8), 34.8 (C-3), 28.1 (C-11), 26.1 (C-21), 22.8 (C-12), 22.8 (C-12'), 22.6 (C-9), 18.2 (C-20), -4.1 (C-19), -4.4 (C-19').

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

139.8 (C-13), 135.4 (C-17), 128.7 (C-15), 128.5 (C-16), 127.2 (C-14), 119.1 (C-18), 87.9 (C-2), 75.0 (C-7), 68.7 (C-5), 49.5 (C-4), 47.5 (C-6), 39.5 (C-10), 35.7 (C-8), 35.6 (C-3), 28.3 (C-11), 26.2 (C-21), 22.9 (C-12), 22.8 (C-12'), 22.7 (C-9), 18.3 (C-20), -4.1 (C-19), -4.4 (C-19').

R_f-Wert:

0.31 (CY/EE 50:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2954 (m), 2929 (s), 2856 (m), 1470 (m), 1364 (m), 1256 (m), 1211 (w), 1088 (m), 1051 (s), 1027 (m), 1005 (m), 921 (m), 871 (m), 837 (vs), 808 (m), 775 (s), 730 (m), 698 (s), 679 (w), 669 (w), 641 (w), 632 (w), 620 (w), 607 (m), 597 (w), 582 (w).

Drehwert:

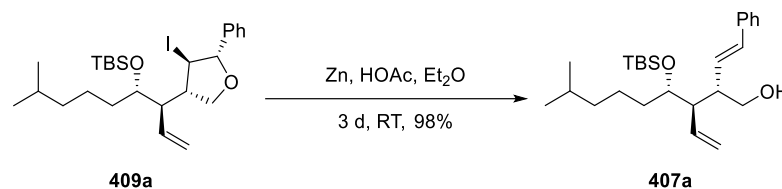
$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +56.5^{\circ} \text{ (CH}_2\text{Cl}_2, c = 1.00 \text{ g/100 mL)}.$$

HRMS [ESI]:

Berechnet: 543.2150

Gefunden: 543.2143 (C₂₆H₄₄IO₂Si⁺) [M+H]⁺.**HPLC:** $t_0 = 1.43 \text{ min, } k = 3.16 \text{ (Gemini NX C18, MeCN, 2 mL/min, 70 bar)}.$

3.2.12.2.4 (2S,3R,4S)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol

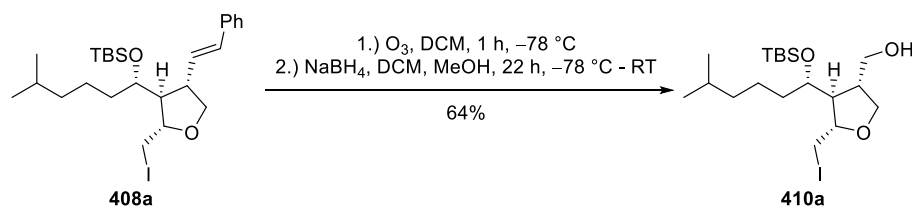


Eine Lösung von 427 mg (0.787 mmol, 1.0 Äq.) des Iodethers **409a** in 40 mL trockenem Diethylether wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *P. Metz und B. Hungerhoff*¹⁹¹ mit 15 g Zinkstaub⁴¹ sowie 0.54 mL (0.57 g, 9.4 mmol, 12 Äq.) Essigsäure versetzt und bei Raumtemperatur für 3 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel abfiltriert. Nach Abdestillation des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 50 mL DCM aufgenommen und mit 100 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 75 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 323 mg (0.774 mmol, 98%) des Alkohols **407a** als farbloses Öl isoliert werden.

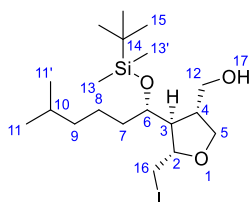
Analytik von Alkohol **407a**: Siehe Abschnitt: 3.2.12.2.2.

⁴¹ Da es sich um eine Oberflächenreaktion handelt, wurde auf eine Stoffmengenangabe verzichtet.

3.2.12.2.5 ((2S,3S,4R)-3-((S)-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(iodomethyl)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 35.3 mg (65.1 μmol , 1.0 Äq.) des Alkens **408a** in 10 mL trockenem DCM wurde auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und in Anlehnung an eine Vorschrift von *T. K. Lindhorst*^[204] für 10 Minuten mit Argon durchströmt. Anschließend wurde für eine Stunde ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch durchgeleitet, wobei sich die Lösung blau färbte. Es wurde für 15 Minuten mit Argon durchströmt, um das überschüssige Ozon zu verdrängen. Dabei entfärbte sich die Lösung vollständig. Dann wurde eine Lösung von 29.5 mg (0.781 mmol, 12 Äq.) Natriumborhydrid in 5 mL trockenem Methanol auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und dem Reaktionsgemisch zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 22 Stunden unter anfänglicher $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ -Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 10:1) konnten 19.6 mg (41.7 μmol , 64%) des Alkohols **410a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 470.5075 g/mol ($\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{IO}_3\text{Si}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

3.88 (dd, $^2J = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5a), 3.82 (dd, $^2J = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, *H*-5b), 3.76 – 3.67 (m, 2H, *H*-2, *H*-6), 3.62 (d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, *H*-12), 3.41 (dd, $^2J = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, *H*-16a), 3.27 (dd, $^2J = 10.4 \text{ Hz}$, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, *H*-16b), 2.57 – 2.48 (m, 1H, *H*-4), 1.82 – 1.77 (m, 1H, *H*-3), 1.65 (s, 1H, *H*-17), 1.59 – 1.44 (m, 3H, *H*-7, *H*-10), 1.36 – 1.25 (m, 2H, *H*-8), 1.21 – 1.13 (m, 2H, *H*-9), 0.89 (s, 9H, *H*-15), 0.88 (d, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 9H, *H*-11, *H*-11'), 0.08 (s, 6H, *H*-13, *H*-13').

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, COSY): δ [ppm] =

3.80 – 3.71 (m, 3H, *H*-2, *H*-5), 3.71 – 3.66 (m, 1H, *H*-6), 3.32 – 3.28 (m, 2H, *H*-12), 3.22 (dd, ²*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, *H*-16a), 3.11 (dd, ²*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H, *H*-16b), 2.39 – 2.30 (m, 1H, *H*-4), 1.81 (ddd, ³*J* = 6.9 Hz, ³*J* = 4.3 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1H, *H*-3), 1.59 – 1.47 (m, 1H, *H*-10), 1.47 – 1.38 (m, 2H, *H*-7), 1.38 – 1.23 (m, 2H, *H*-8), 1.20 – 1.11 (m, 2H, *H*-9), 0.96 (s, 9H, *H*-15), 0.92 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, *H*-11), 0.92 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, *H*-11'), 0.82 (dd, ³*J* = 4.7 Hz, ³*J* = 4.7 Hz, 1H, *H*-17), 0.09 (s, 3H, *H*-13), 0.07 (s, 3H, *H*-13').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

80.6 (*C*-2), 72.7 (*C*-6), 71.1 (*C*-5), 65.5 (*C*-12), 52.3 (*C*-3), 43.6 (*C*-4), 39.2 (*C*-9), 36.1 (*C*-7), 28.1 (*C*-10), 26.1 (*C*-15), 23.5 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 18.2 (*C*-14), 9.9 (*C*-16), -3.9 (*C*-13), -4.1 (*C*-13').

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

80.6 (*C*-2), 73.4 (*C*-6), 71.0 (*C*-5), 65.1 (*C*-12), 52.6 (*C*-3), 43.8 (*C*-4), 39.4 (*C*-9), 36.2 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.2 (*C*-15), 23.9 (*C*-8), 22.9 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 18.3 (*C*-14), 10.5 (*C*-16), -3.9 (*C*-13), -4.1 (*C*-13').

R_r-Wert:

0.26 (CY/EE 10:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3447 (br, m), 2953 (s), 2929 (s), 2892 (m), 2862 (m), 1471 (m), 1385 (m), 1365 (m), 1256 (m), 1094 (m), 1072 (s), 1060 (s), 1006 (m), 978 (w), 940 (w), 909 (w), 880 (w), 835 (vs), 808 (w), 774 (vs), 739 (w), 716 (w), 698 (m), 680 (m), 652 (m), 642 (w), 626 (w), 617 (w), 603 (m), 594 (m).

Drehwert:

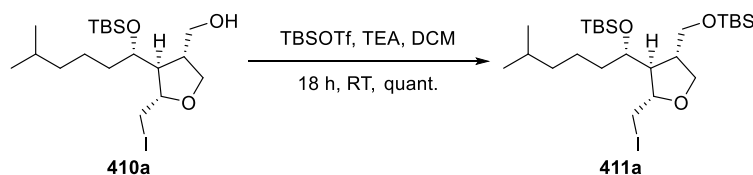
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +11.0^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 1.00 g/100 mL).

HRMS [ESI]:

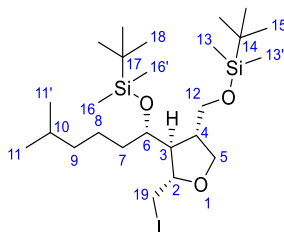
Berechnet: 471.1786

Gefunden: 471.1785 (C₁₉H₄₀IO₃Si⁺) [M+H]⁺.

3.2.12.2.6 (2S,3S,4S)-3-((S)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 199 mg (0.423 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **410a** in 30 mL trockenem DCM wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *R. Rancati et al.*^[181] mit 0.50 mL (0.37 g, 3.6 mmol, 8.5 Äq.) trockenem Triethylamin sowie 0.68 mL (0.78 g, 3.0 mmol, 7.1 Äq.) TBSOTf versetzt und bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 30 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 20 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 50:1) konnten 247 mg (0.423 mmol, quant.) des Silylethers **411a** als farbloses Öl erhalten werden.



MW: 584.7705 g/mol (C₂₅H₅₃I O₃ Si₂).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, COSY, NOESY): δ [ppm] =

3.83 (dd, ²J = 8.8 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1H, *H*-5a), 3.78 (dd, ²J = 8.8 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, *H*-5b), 3.76 – 3.71 (m, 2H, *H*-2, *H*-6), 3.60 – 3.49 (m, 2H, *H*-12), 3.39 (dd, ²J = 10.3 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1H, *H*-19a), 3.25 (dd, ²J = 10.3 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1H, *H*-19b), 2.50 – 2.43 (m, 1H, *H*-4), 1.77 (ddd, ³J = 7.2 Hz, ³J = 4.6 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1H, *H*-3), 1.57 – 1.50 (m, 1H, *H*-10), 1.50 – 1.41 (m, 2H, *H*-7), 1.37 – 1.29 (m, 1H, *H*-8a), 1.29 – 1.21 (m, 1H, *H*-8b), 1.19 – 1.14 (m, 2H, *H*-9), 0.89 (s, 9H, *H*-15), 0.89 (s, 9H, *H*-18), 0.87 (d, ³J = 6.6 Hz, 6H, *H*-11, *H*-11'), 0.07 (s, 3H, *H*-16), 0.07 (s, 3H, *H*-16'), 0.05 (s, 6H, *H*-13, *H*-13').

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, COSY, NOESY): δ [ppm] =

3.94 – 3.83 (m, 2H, *H*-5), 3.83 – 3.78 (m, 1H, *H*-2), 3.78 – 3.74 (m, 1H, *H*-6), 3.62 – 3.52 (m, 2H, *H*-12), 3.29 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, *H*-19a), 3.16 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H, *H*-19b), 2.58 – 2.49 (m, 1H, *H*-4), 1.93 (ddd, ³J = 6.6 Hz, ³J = 4.5 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1H, *H*-3), 1.60 – 1.36 (m, 4H, *H*-7, *H*-8a, *H*-10), 1.36 – 1.27

(m, 1H, *H*-8b), 1.23 – 1.15 (m, 2H, *H*-9), 0.97 (s, 9H, *H*-18), 0.96 (s, 9H, *H*-15), 0.93 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 6H, *H*-11, *H*-11'), 0.11 (s, 3H, *H*-16), 0.09 (s, 3H, *H*-16'), 0.07 (s, 6H, *H*-13, *H*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

80.6 (C-2), 72.9 (C-6), 70.8 (C-5), 65.1 (C-12), 52.0 (C-3), 43.8 (C-4), 39.2 (C-9), 35.8 (C-7), 28.1 (C-10), 26.1 (C-18), 26.0 (C-15), 23.8 (C-8), 22.8 (C-11), 22.7 (C-11'), 18.5 (C-14), 18.2 (C-17), 10.6 (C-19), -4.0 (C-16), -4.1 (C-16'), -5.2 (C-13), -5.2 (C-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

80.8 (C-2), 73.5 (C-6), 70.9 (C-5), 65.4 (C-12), 52.4 (C-3), 44.2 (C-4), 39.5 (C-9), 36.2 (C-7), 28.4 (C-10), 26.2 (C-18), 26.2 (C-15), 24.1 (C-8), 22.9 (C-11), 22.8 (C-11'), 18.6 (C-14), 18.3 (C-17), 10.9 (C-19), -3.9 (C-16), -4.0 (C-16'), -5.2 (C-13), -5.2 (C-13').

R_F-Wert:

0.22 (CY/EE 50:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2954 (s), 2930 (s), 2894 (w), 2858 (m), 1471 (m), 1388 (w), 1362 (w), 1256 (m), 1102 (s), 1089 (s), 1069 (m), 1021 (m), 1005 (m), 939 (w), 919 (w), 836 (vs), 815 (w), 774 (vs), 725 (w), 712 (w), 692 (w), 681 (w), 670 (w), 649 (w), 638 (w), 627 (m), 619 (m), 611 (m), 599 (m), 589 (w).

Drehwert:

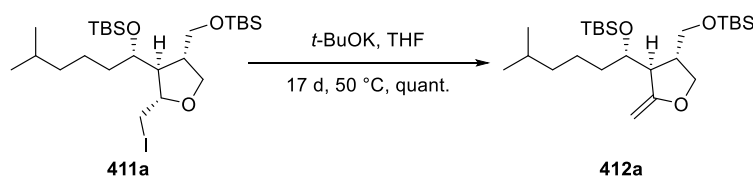
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.0^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.00$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

Berechnet: 585.2651

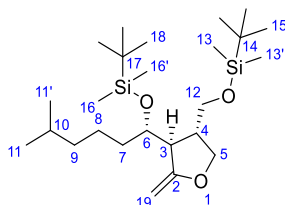
Gefunden: 585.2646 ($\text{C}_{25}\text{H}_{54}\text{IO}_3\text{Si}_2^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.12.2.7 (3*S*,4*R*)-3-((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(methyliden)-tetrahydrofuran



Eine Lösung von 111 mg (0.189 mmol, 1.0 Äq.) des Iodethers **411a** in 60 mL trockenem THF wurde mit 307 mg (2.73 mmol, 15 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat versetzt und bei 50 °C für

17 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 50 mL Diethylether gelöst und die organische Phase mit 30 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Es konnten 86.3 mg (0.189 mmol, quant.) des Olefins **412a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 456.8580 g/mol (C₂₅H₅₂O₃Si₂).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.64 (dd, ²J = 1.2 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1H, *H*-19a), 4.23 (dd, ²J = 8.3 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, *H*-5a), 4.02 (dd, ²J = 1.2 Hz, ³J = 1.3 Hz, 1H, *H*-19b), 3.94 – 3.87 (m, 2H, *H*-5b, *H*-6), 3.44 – 3.38 (m, 2H, *H*-12), 2.71 – 2.67 (m, 1H, *H*-3), 2.63 – 2.55 (m, 1H, *H*-4), 1.72 – 1.59 (m, 1H, *H*-7a), 1.59 – 1.47 (m, 2H, *H*-7b, *H*-10), 1.47 – 1.24 (m, 2H, *H*-8), 1.24 – 1.15 (m, 2H, *H*-9), 1.01 (s, 9H, *H*-18), 0.93 (s, 9H, *H*-15), 0.92 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, *H*-11), 0.91 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, *H*-11'), 0.21 (s, 3H, *H*-16), 0.13 (s, 3H, *H*-16'), 0.01 (s, 6H, *H*-13, *H*-13').

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

166.4 (*C*-2), 80.5 (*C*-19), 76.6 (*C*-6), 72.6 (*C*-5), 65.0 (*C*-12), 49.8 (*C*-3), 41.7 (*C*-4), 39.5 (*C*-9), 36.7 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.3 (*C*-18), 26.1 (*C*-15), 24.1 (*C*-8), 22.9 (*C*-11), 22.8 (*C*-11'), 18.5 (*C*-14), 18.4 (*C*-17), -3.9 (*C*-16), -4.4 (*C*-16'), -5.3 (*C*-13), -5.3 (*C*-13').

R_F-Wert:

0.18 (CY/EE 20:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2955 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1667 (m), 1471 (m), 1363 (w), 1256 (m), 1225 (m), 1135 (m), 1096 (s), 1054 (m), 1006 (m), 911 (w), 878 (w), 836 (vs), 804 (m), 776 (vs), 747 (w), 721 (w), 701 (w), 691 (w), 661 (w), 651 (w), 632 (m), 608 (w), 590 (w), 582 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +5.1^\circ$ (CH₂Cl₂, *c* = 1.00 g/100 mL).

1.43 (m, 3H, *H*-7, *H*-10), 1.35 – 1.21 (m, 2H, *H*-8), 1.21 – 1.14 (m, 2H, *H*-9), 0.88 (s, 9H, *H*-15), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.87 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.85 (s, 9H, *H*-18), 0.06 (s, 3H, *H*-16), 0.05 (s, 3H, *H*-13), 0.05 (s, 3H, *H*-13'), 0.03 (s, 3H, *H*-16').

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

4.38 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, *H*-6), 4.13 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.81 (dd, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.29 – 3.23 (m, 2H, *H*-12), 2.74 – 2.65 (m, 1H, *H*-4), 2.42 (dd, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H, *H*-3), 1.60 – 1.50 (m, 1H, *H*-7a), 1.50 – 1.45 (m, 1H, *H*-10), 1.44 – 1.34 (m, 2H, *H*-7b), 1.33 – 1.15 (m, 1H, *H*-8a), 1.15 – 1.08 (m, 3H, *H*-8b, *H*-9), 0.97 (s, 9H, *H*-18), 0.88 (s, 9H, *H*-15), 0.87 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11), 0.86 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, *H*-11'), 0.23 (s, 3H, *H*-16), 0.12 (s, 3H, *H*-16'), -0.04 (s, 3H, *H*-13), -0.05 (s, 3H, *H*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

179.6 (*C*-2), 72.4 (*C*-6), 70.3 (*C*-5), 64.2 (*C*-12), 47.4 (*C*-3), 39.0 (*C*-9), 37.0 (*C*-4), 36.7 (*C*-7), 28.1 (*C*-10), 25.9 (*C*-15, *C*-18), 23.7 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.6 (*C*-11'), 18.4 (*C*-14), 18.1 (*C*-17), -4.3 (*C*-16), -4.8 (*C*-16'), -5.4 (*C*-13), -5.4 (*C*-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.1 (*C*-2), 72.7 (*C*-6), 69.6 (*C*-5), 64.4 (*C*-12), 47.5 (*C*-3), 39.3 (*C*-9), 37.3 (*C*-4), 37.1 (*C*-7), 28.3 (*C*-10), 26.1 (*C*-18), 26.0 (*C*-15), 24.0 (*C*-8), 22.8 (*C*-11), 22.7 (*C*-11'), 18.4 (*C*-14), 18.3 (*C*-17), -4.3 (*C*-16), -4.5 (*C*-16'), -5.4 (*C*-13), -5.5 (*C*-13').

R_f -Wert:

0.15 (CY/EE 50:1, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2956 (s), 2932 (s), 2857 (m), 1774 (s), 1471 (m), 1362 (w), 1256 (s), 1178 (m), 1089 (s), 1040 (m), 1008 (m), 836 (vs), 776 (vs), 738 (w), 704 (w), 678 (w), 668 (w), 644 (w), 617 (w), 602 (w), 584 (w).

Drehwert:

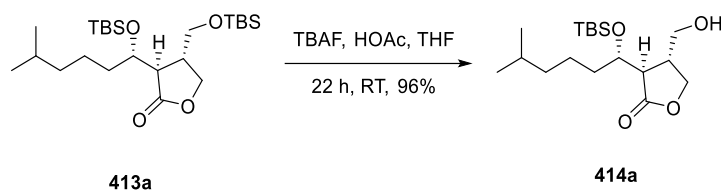
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -13.8^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.81$ g/100 mL).

HRMS [ESI]:

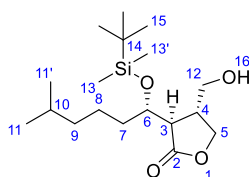
Berechnet: 459.3321

Gefunden: 459.3314 ($\text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{Si}_2^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.2.12.2.9 (3*R*,4*R*)-3-((*S*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on



Eine Lösung von 9.7 mg (21 μmol , 1.0 Äq.) des Silyl ethers **413a** in 5 mL trockenem THF wurde mit 14.7 mg (0.245 mmol, 12 Äq.) Essigsäure, gelöst in 0.89 mL trockenem THF, sowie mit 0.22 mL (0.22 mmol, 11 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) versetzt und für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL Diethylether versetzt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 10:1 bis 1:1) konnten 7.0 mg (20 μmol , 96%) des Alkohols **414a** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 344.5670 g/mol ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY): δ [ppm] =

4.37 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, *H*-5a), 4.27 – 4.20 (m, 1H, *H*-6), 4.16 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.75 – 3.63 (m, 2H, *H*-12), 2.95 – 2.85 (m, 1H, *H*-4), 2.52 – 2.47 (m, 1H, *H*-3), 1.86 (s, 1H, *H*-16), 1.60 – 1.46 (m, 3H, *H*-7, *H*-10), 1.33 – 1.13 (m, 4H, *H*-8, *H*-9), 0.92 – 0.82 (m, 15H, *H*-11, *H*-11', *H*-15), 0.07 (s, 3H, *H*-13), 0.04 (s, 3H, *H*-13').

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , COSY): δ [ppm] =

4.42 – 4.30 (m, 1H, *H*-6), 4.07 (dd, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, *H*-5a), 3.74 – 3.64 (m, 1H, *H*-5b), 3.02 – 2.92 (m, 2H, *H*-12), 2.59 – 2.49 (m, 1H, *H*-4), 2.37 – 2.27 (m, 1H, *H*-3), 1.55 – 1.41 (m, 2H, *H*-7a, *H*-10), 1.41 – 1.25 (m, 1H, *H*-7b), 1.23 – 1.06 (m, 4H, *H*-8, *H*-9), 0.96 (s, 9H, *H*-15), 0.93 – 0.84 (m, 6H, *H*-11, *H*-11'), 0.21 (s, 3H, *H*-13), 0.11 (s, 3H, *H*-13').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

179.4 (C-2), 72.5 (C-6), 70.3 (C-5), 64.3 (C-12), 47.6 (C-3), 39.0 (C-9), 36.8 (C-4), 36.6 (C-7), 28.0 (C-10), 25.9 (C-15), 23.6 (C-8), 22.7 (C-11), 22.6 (C-11'), 18.1 (C-14), -4.3 (C-13), -4.8 (C-13').

¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆, HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.3 (C-2), 72.7 (C-6), 69.5 (C-5), 63.7 (C-12), 47.6 (C-3), 39.3 (C-9), 36.9 (C-7), 36.8 (C-4), 28.2 (C-10), 26.1 (C-15), 23.8 (C-8), 22.8 (C-11), 22.7 (C-11'), 18.3 (C-14), -4.3 (C-13), -4.5 (C-13').

R_r-Wert:

0.27 (CY/EE 4:1, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

3462 (s, br), 2955 (s), 2928 (vs), 2860 (s), 1759 (s), 1672 (m), 1645 (m), 1465 (m), 1385 (m), 1365 (m), 1254 (m), 1184 (m), 1136 (w), 1088 (s), 1068 (m), 1030 (m), 1005 (m), 941 (w), 892 (w), 839 (s), 810 (m), 778 (s), 714 (w), 683 (w), 663 (m), 653 (w), 634 (w), 624 (w), 609 (m), 600 (m), 583 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.4^{\circ}$ (CH₂Cl₂, *c* = 0.58 g/100 mL).

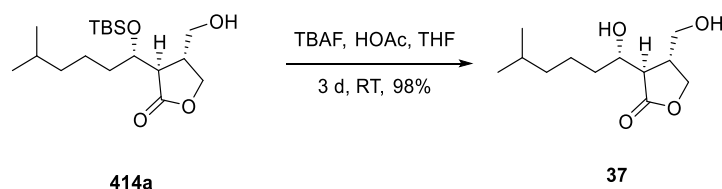
HRMS [ESI]:

Berechnet: 367.2275

Gefunden: 367.2272 (C₁₈H₃₆O₄SiNa⁺) [M+Na]⁺.

3.2.12.2.10 (3*R*,4*R*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (VB-A)

Darstellungsvariante 1:



Analog der vorherigen Vorschrift wurden 7.0 mg (20 μmol, 1.0 Äq.) des Silylethers **414a** mit 14.7 mg (0.245 mmol, 12 Äq.) Essigsäure, gelöst in 0.89 mL trockenem THF, sowie 2.20 mL (2.20 mmol, 108 Äq.) einer TBAF-Lösung (1.0 M in THF) in 3 mL trockenem THF umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen wurde aufgearbeitet und säulenchromatographisch

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.6 (C-2), 71.0 (C-6), 69.5 (C-5), 63.4 (C-12), 48.2 (C-3), 38.8 (C-9), 38.2 (C-4), 35.2 (C-7), 28.0 (C-10), 23.7 (C-8), 22.7 (C-11), 22.7 (C-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

178.1 (C-2), 70.9 (C-6), 69.0 (C-5), 63.3 (C-12), 48.4 (C-3), 39.1 (C-9), 38.2 (C-4), 35.6 (C-7), 28.3 (C-10), 24.0 (C-8), 22.8 (C-11), 22.8 (C-11').

R_f -Wert:

0.18 (CY/EE 1:1, Seebach-Tauchreagenz, Vanillin-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

3412 (s, br), 2954 (s), 2926 (s), 2869 (m), 1754 (vs), 1662 (m), 1468 (m), 1193 (s), 1110 (m), 1090 (m), 1062 (m), 1030 (s), 1019 (s), 982 (m), 906 (m), 868 (w), 835 (w), 778 (w), 729 (m), 711 (w), 686 (m), 674 (m), 666 (m), 653 (m), 634 (s), 619 (w), 611 (w), 601 (m), 586 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -12.1^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.00$ g/100 mL).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1.00$ g/100 mL).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -11.0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.50$ g/100 mL).^[44]

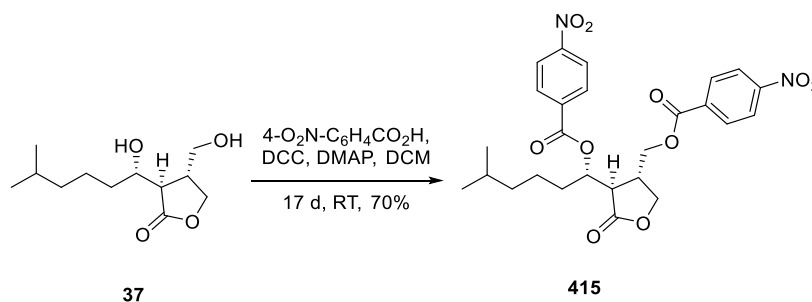
HRMS [ESI]:

Berechnet: 231.1591

Gefunden: 231.1591 ($\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_4^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

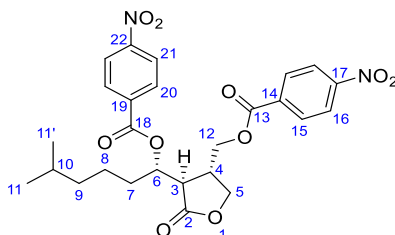
3.2.12.3 Derivatisierung von VB-A zur Strukturaufklärung

3.2.12.3.1 (3R,4S)-3-((S)-1-(5-Methyl-(4-nitrobenzoyloxy)-hexyl)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3H)-on



Eine Lösung von 6.8 mg (30 μmol , 1.0 Äq.) des Diols **37** in 3 mL trockenem DCM wurde mit 57.7 mg (0.280 mmol, 9.5 Äq.) DCC, 48.0 mg (0.287 mmol, 9.7 Äq.) *p*-Nitrobenzoesäure

sowie einer katalytischen Menge DMAP versetzt und für 17 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel (CY/EE 4:1) konnten 10.9 mg (20.6 μmol , 70%) des Dibenzoats **415** als farbloses Öl isoliert werden.



MW: 528.5140 g/mol ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY): δ [ppm] =

8.34 – 8.29 (m, 4H, *H*-16, *H*-21), 8.21 – 8.16 (m, 4H, *H*-15, *H*-20), 5.65 – 5.60 (m, 1H, *H*-6), 4.59 – 4.55 (m, 2H, *H*-5a, *H*-12a), 4.48 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, *H*-12b), 4.26 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, *H*-5b), 3.21 – 3.14 (m, 1H, *H*-4), 2.91 (dd, $^3J = 6.3$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, *H*-3), 2.00 – 1.92 (m, 1H, *H*-7a), 1.87 – 1.76 (m, 1H, *H*-7b), 1.52 – 1.44 (m, 1H, *H*-10), 1.44 – 1.30 (m, 2H, *H*-8), 1.24 – 1.17 (m, 2H, *H*-9), 0.83 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11), 0.82 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, *H*-11').⁴²

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC): δ [ppm] =

175.1 (*C*-2), 164.5 (*C*-13/*C*-18), 163.9 (*C*-13/*C*-18), 151.0 (*C*-17/*C*-22), 150.9 (*C*-17/*C*-22), 135.0 (*C*-14/*C*-19), 134.5 (*C*-14/*C*-19), 131.0 (*C*-15/*C*-20), 130.9 (*C*-15/*C*-20), 124.0 (*C*-16/*C*-21), 123.9 (*C*-16/*C*-21), 74.2 (*C*-6), 69.2 (*C*-5), 66.3 (*C*-12), 46.3 (*C*-3), 38.5 (*C*-9), 36.5 (*C*-4), 32.6 (*C*-7), 27.9 (*C*-10), 23.4 (*C*-8), 22.6 (*C*-11), 22.5 (*C*-11').⁴³

R_f -Wert:

0.10 (CY/EE 4:1, UV, Seebach-Tauchreagenz).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] =

2942 (m), 2932 (m), 2925 (m), 2865 (m), 2854 (m), 1774 (m), 1727 (m), 1607 (m), 1526 (s), 1467 (w), 1410 (w), 1347 (m), 1320 (m), 1268 (vs), 1179 (m), 1101 (s),

⁴² Die Protonen der beiden Aromaten konnten nicht näher zugeordnet werden.

⁴³ Die Kohlenstoffatome *C*-13 und *C*-18, *C*-14 und *C*-19, *C*-15 und *C*-20, *C*-16 und *C*-21 sowie *C*-17 und *C*-22 konnten aufgrund ihrer jeweils ähnlichen chemischen Verschiebungen nicht eindeutig voneinander getrennt zugeordnet werden.

1029 (m), 1014 (m), 911 (m), 872 (m), 856 (m), 843 (m), 784 (m), 719 (s), 675 (w),
659 (w), 628 (w), 617 (w), 610 (w), 588 (m).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -16.0^\circ$ (DCM, $c = 0.65$ g/100 mL).

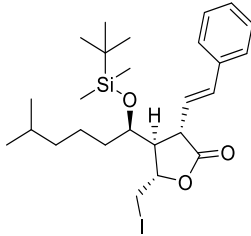
HRMS [ESI]:

Berechnet: 529.1817

Gefunden: 529.1818 (C₂₆H₂₉N₂O₁₀⁺) [M+H]⁺.

4 Röntgenstrukturanalysen

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on (145a2)



Summenformel	C ₂₆ H ₄₁ IO ₃ Si
Molgewicht	556.58 g·mol ⁻¹
Raumgruppe	<i>I</i> 2 (monoklin)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 1.175 \text{ mm}^{-1}$
Transmission	$T_{\min} = 0.6198, T_{\max} = 0.9129$
Kristallgröße	0.10 x 0.13 x 0.74 mm ³ (farblose Nadel)
Gitterkonstanten (berechnet aus 8568 Reflexen mit $2.3^\circ < \theta < 28.2^\circ$)	a = 29.1697(17) Å b = 6.5918(5) Å c = 15.1519(10) Å $\beta = 98.490(5)^\circ$ V = 2881.5(3) Å ³ z = 4 F(000) = 1152
Temperatur	-80 °C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.283 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$

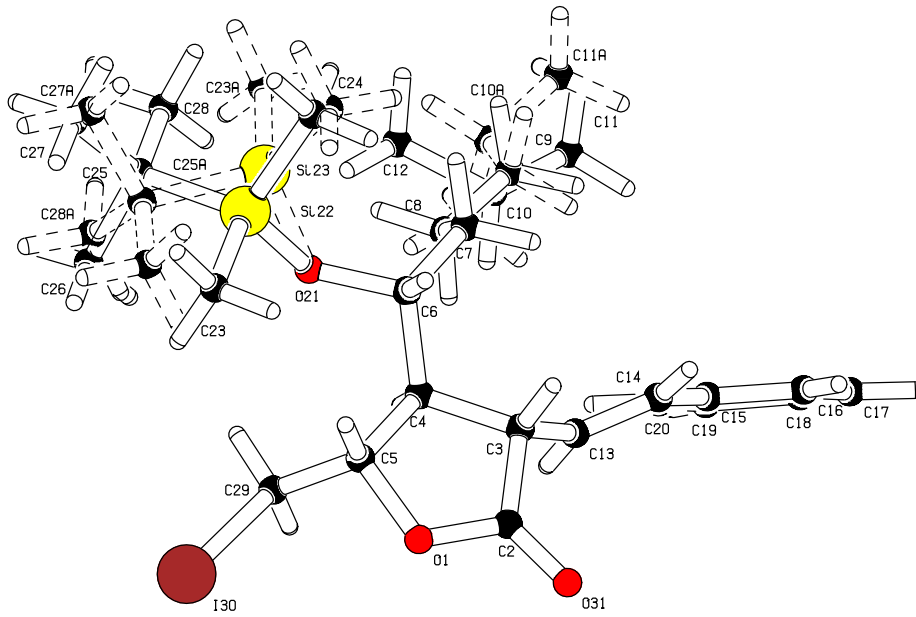
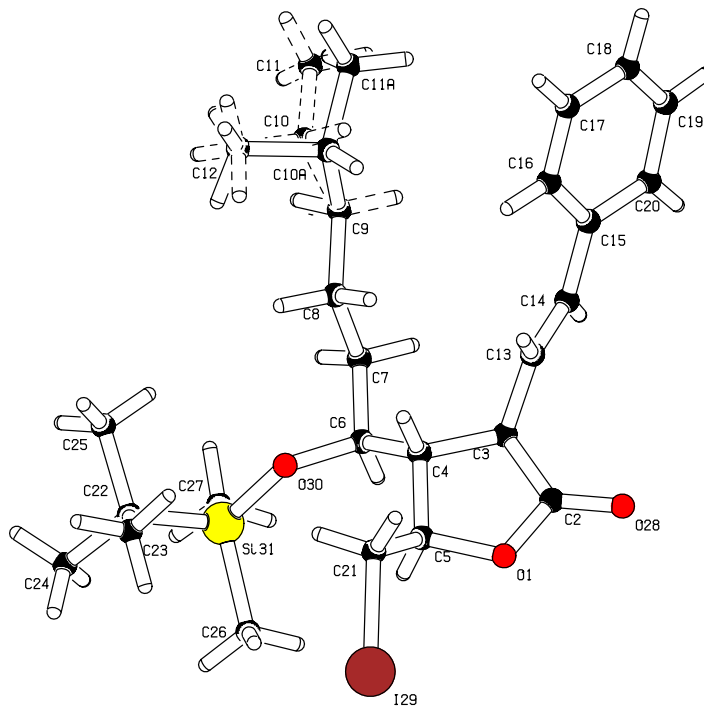
Datensammlung:

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K _α Graphitmonochromator
Scan-Typ	ω scans
Scan-Breite	1°
Messbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-38 \leq h \leq 38$ $-8 \leq k \leq 8$ $-20 \leq l \leq 19$
Reflexzahl	gemessen 10501 unabhängige 7050 ($R_{\text{int}} = 0.0362$)

beobachtete 4240 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung:

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXT-2018 (Vollmatrixverfahren), 330 verfeinerte Parameter
gewichtete Verfeinerung	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0601 \cdot P)^2 + 5.39 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1368 (R1 = 0.0495 für beobachtete Reflexe, 0.1020 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.985
Flack-Parameter	x = -0.03(3)
maximale Änderung der Parameter	0.001·e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.41, -0.61 e·Å ⁻³
Anmerkung	Die Struktur ist ungeordnet bei C-10 – C-12 sowie Si-22 – C-28.

Abbildung 69: Kristallstruktur von Iodlacton **145a2** (Darstellung 1).Abbildung 70: Kristallstruktur von Iodlacton **145a2** (Darstellung 2).

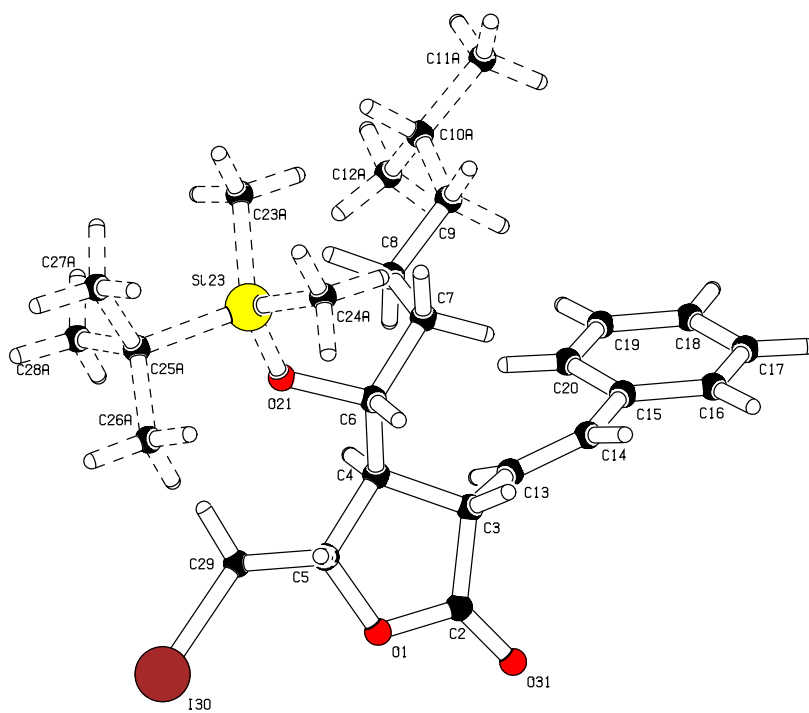
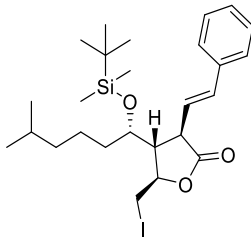


Abbildung 71: Kristallstruktur von Iodolacton **145a2** (Darstellung 3).

((3*R*,4*R*,5*R*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on (145b2)



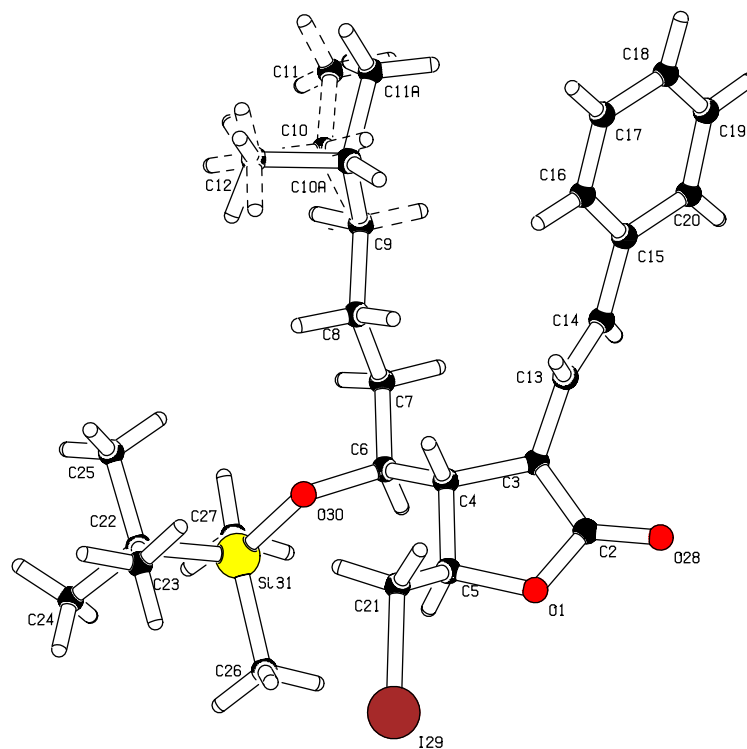
Summenformel	C ₂₆ H ₄₁ IO ₃ Si
Molgewicht	556.58 g·mol ⁻¹
Raumgruppe	I2 (monoklin)
Absorptionskoeffizient	μ = 1.175 mm ⁻¹
Kristallgröße	0.02 x 0.05 x 0.21 mm ³ (farblose Nadel)
Gitterkonstanten (berechnet aus 5845 Reflexen mit 2.68° < θ < 26.8°)	a = 29.170(2) Å b = 6.5888(5) Å c = 15.1534(9) Å β = 98.450(6)° V = 2880.8(4) Å ³ z = 4 F(000) = 1152
Temperatur	-80 °C
Dichte	d _{rön} = 1.283 g·cm ⁻³

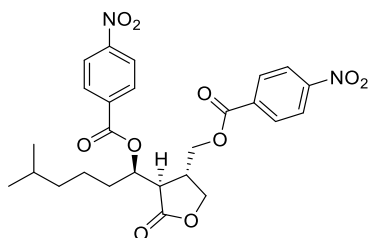
Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K _α Graphitmonochromator
Scan-Typ	ω scans
Scan-Breite	1°
Messbereich	2° ≤ θ ≤ 28° -38 ≤ h ≤ 3 -8 ≤ k ≤ 8 -20 ≤ l ≤ 20
Reflexzahl	gemessen 11461 unabhängige 7125 (R _{int} = 0.067) beobachtete 3399 (F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren), 306 verfeinerte Parameter
gewichtete Verfeinerung	$w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0517 \cdot P)^2 + 25.41 \cdot P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2 \cdot F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.2195 (R1 = 0.0868 für beobachtete Reflexe, 0.1926 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.096
Flack-Parameter	x = 0.07(4)
maximale Änderung der Parameter	0.001·e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.91, -0.59 e·Å ⁻³
Bemerkung	Struktur ist fehlgeordnet

Abbildung 72: Kristallstruktur von Iodolacton **145b2**.

(R)-5-Methyl-1-((3R,4S)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-hexyl-4-nitrobenzoat (371a)

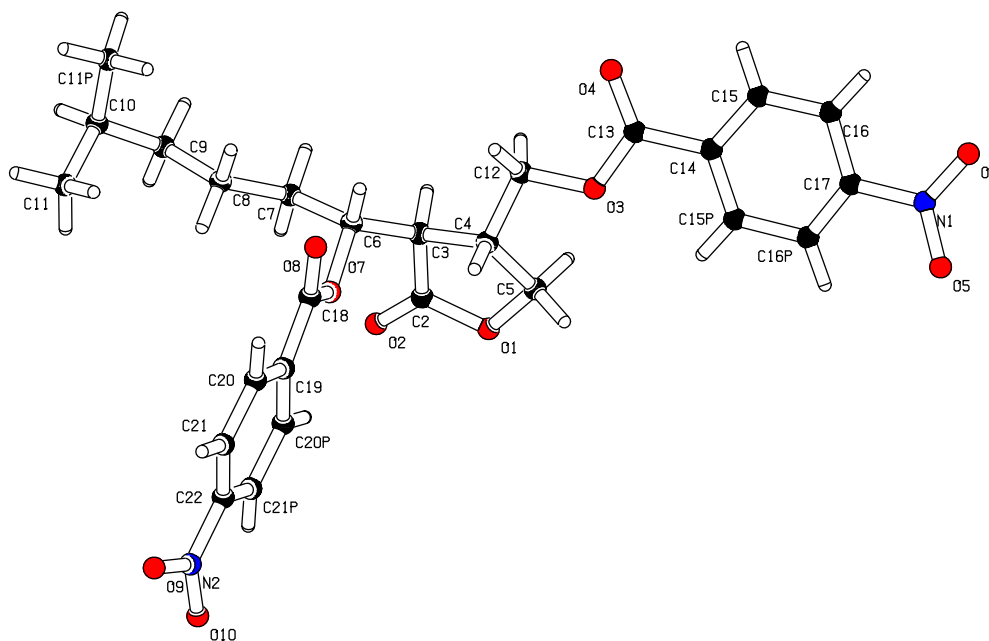
Summenformel	$C_{26}H_{30}N_2O_{10}$
Molgewicht	530.52 g·mol ⁻¹
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2_1$ (orthorhombisch)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 0.932 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.010 x 0.030 x 0.370 mm ³ (farblose Nadel)
Gitterkonstanten (berechnet aus 13923 Reflexen mit 5.03° < θ < 65.46°)	a = 6.2985(3) Å b = 17.5880(10) Å c = 22.2598(11) Å $\beta = 98.450(6)^\circ$ V = 2465.9(2) Å ³ z = 4 F(000) = 1120
Temperatur	-153 °C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.429 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Cu-K α (1.54178 Å)
Maximale Transmission	0.9907
Minimale Transmission	0.8421
Messbereich	3.202° ≤ θ ≤ 68.188° -7 ≤ h ≤ 7 -20 ≤ k ≤ 20 -23 ≤ l ≤ 26
Reflexzahl:	gemessen 19564 unabhängige 4443 ($R_{\text{int}} = 0.1064$) beobachtete 3399

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Integration
Vollständigkeit bei $\theta_{\max} = 67.7^\circ$	99.7%
Verfeinerungsmethode	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren für F^2)
Reflexe / Restraints / Parameter	4443 / 0 / 346
Fitgüte für F^2	1.654
Abschließende R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.1461, wR2 = 0.3544
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.2088, wR2 = 0.4461
Absoluter Strukturparameter	0.0(5) Absolute Konfiguration nicht bestimmbar
Maximum der diff. Map	1.348 eÅ ⁻³
Minimum der diff. Map	-0.831 eÅ ⁻³

Abbildung 73: Kristallstruktur von Benzoat **371a**.

5 Literaturverzeichnis

- [1] P. Proksch, *Pharmazeutische Wissenschaft* **2004**, 4–14.
- [2] G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie*, 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, **2008**.
- [3] U. Bühring, *Praxis-Lehrbuch Heilpflanzenkunde*, 4. Aufl., Haug, Stuttgart, **2014**.
- [4] a) W. Clauss, C. Clauss, *Humanbiologie*, Spektrum, Heidelberg, **2009**; b) F. Maixner, B. Krause-Kyora, D. Turaev, A. Herbig, M. R. Hoopmann, J. L. Hallows, U. Kusebauch, E. E. Vigl, P. Malfertheiner, F. Megraud et al., *Science* **2016**, *351*, 162–165.
- [5] W. U. Eckart, *Geschichte der Medizin. Fakten, Konzepte, Haltungen*, 6. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, **2009**.
- [6] G. Klebe, *Wirkstoffdesign*, 2. Aufl., Spektrum, Heidelberg, **2009**.
- [7] A. Fleming, *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.
- [8] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234.
- [9] P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8840–8869.
- [10] H. M. Atta, *J. Saudi Chem. Soc.* **2015**, *19*, 12–22.
- [11] a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2678–2720.
- [12] C. H. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3. Aufl., Elsevier, Amsterdam, **2008**.
- [13] R. E. de Lima Procópio, I. R. da Silva, M. K. Martins, J. L. de Azevedo, J. M. de Araújo, *Braz. J. Infect Dis.* **2012**, *16*, 466–471.
- [14] A. Schatz, E. Bugie, S. A. Waksman, *Exp. Biol. Med.* **1944**, *55*, 66–69.
- [15] Y. Yamada, K. Sugamura, K. Kondo, M. Yanagimoto, H. Okada, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 496–504.
- [16] K. Kondo, Y. Higuchi, S. Sakuda, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1873–1876.
- [17] W. E. Grundy, A. L. Whitman, E. G. Rdzok, E. J. Rdzok, M. E. Hanes, J. C. Sylvester, *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 399–408.
- [18] B. Lanoot, M. Vancanneyt, B. Hoste, M. C. Cnockaert, M. Piecq, F. Gosselé, J. Swings, *Syst. Appl. Microbiol.* **2005**, *28*, 77–84.
- [19] N. Pulsawat, S. Kitani, T. Nihira, *Gene* **2007**, *393*, 31–42.
- [20] N. Pulsawat, S. Kitani, E. Fukushima, T. Nihira, *Microbiology* **2009**, *155*, 1250–1259.
- [21] C. Cocito, *Microbiol. Rev.* **1979**, 145–192.
- [22] P. Crooy, R. de Neys, *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 371–372.
- [23] J. Donges, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2017**.

- [24] N. Arefa, A. K. Sarker, M. A. Rahman, *BMC microbiol.* **2021**, *21*, 116–128.
- [25] N. B. Thao, S. Kitani, H. Nitta, T. Tomioka, T. Nihira, *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 1004–1008.
- [26] a) W. Namwat, Y. Kamioka, H. Kinoshita, Y. Yamada, T. Nihira, *Gene* **2002**, *286*, 283–290; b) E. Takano, *Curr. Op. Microbiol.* **2006**, *9*, 287–294.
- [27] E. L. Grimm, H.-U. Reissig, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 242–244.
- [28] K. Mori, K. Yamane, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2919–2921.
- [29] A. S. Khokhlov, I. I. Tovarova, L. N. Borisova, S. A. Pliner, L. N. Shevchenko, E. I. Kornitskaia, N. S. Ivkina, I. A. Rapoport, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1967**, *177*, 232–235.
- [30] a) M. Yanagimoto, G. Terui, *J. Ferment. Technol.* **1971**, *49*, 604–610; b) M. Yanagimoto, G. Terui, *J. Ferment. Technol.* **1971**, *49*, 611–618.
- [31] E. M. Kleiner, S. A. Pliner, V. S. Soifer, V. V. Onoprienko, T. A. Balashova, B. V. Rosynov, A. S. Khokhlov, *Bioorg. Chem.* **1976**, *2*, 1142–1147.
- [32] K. Mori, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3107–3109.
- [33] J. P. Jennings, K. Klyne, P. M. Scopes, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7211–7229.
- [34] A. S. Khokhlov, *Problems of studies of specific cell autoregulators. In Frontiers of Bioorganic Chemistry and Molecular Biology*, Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- [35] U. Gräfe, W. Schade, I. Eritt, W. F. Fleck, L. Radics, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1722–1723.
- [36] U. Gräfe, G. Reinhardt, W. Schade, I. Eritt, W. F. Fleck, L. Radics, *Biotechnol. Lett.* **1983**, *5*, 591–596.
- [37] U. Gräfe, G. Reinhardt, W. Schade, D. Krebs, I. Eritt, W. F. Fleck, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 609–614.
- [38] J.-F. Toccanne, C. Asselineau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 3346.
- [39] J.-F. Toccanne, C. Asselineau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 2103.
- [40] H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, R. Barner, M. Schmid, R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 455–463.
- [41] T. Mukiyama, K. Fujimoto, T. Hirose, T. Tekeda, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 635–638.
- [42] J. Hasegawa, M. Ogura, S. Hamaguchi, M. Shimazaki, H. Kawaharada, K. Watanabe, *J. Ferment. Technol.* **1981**, *59*, 203–208.
- [43] K. Mori, N. Chiba, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 957–962.
- [44] K. Mori, N. Chiba, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1990*, 31–37.
- [45] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [46] K. Sato, T. Nihira, S. Sakuda, M. Yanagimoto, Y. Yamada, *J. Ferment. Bioeng.* **1989**, *68*, 170–173.
- [47] S. Sakuda, A. Higashi, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 898–899.
- [48] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5250–5251.
- [49] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [50] S. Sakuda, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1817–1820.

- [51] J. D. Sidda, V. Poon, L. Song, W. Wang, K. Yang, C. Corre, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6390–6393.
- [52] N. Shikura, T. Nihira, Y. Yamada, *FEMS Microbiol. Lett.* **1999**, *171*, 183–189.
- [53] S. Sakuda, A. Higashi, S. Tanaka, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 663–668.
- [54] S. Sakuda, S. Tanaka, K. Mizuno, O. Sukcharoen, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, *19*, 2309–2316.
- [55] J.-Y. Kato, N. Funai, H. Watanabe, Y. Ohnsihi, S. Horinouchi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 2378–2383.
- [56] D. A. Hopwood, J. D. Sidda, C. Corre, *Methods in Enzymology. Natural Product Biosynthesis by Microorganisms and Plants Part C*, Elsevier, San Diego, **2012**.
- [57] C. Corre, L. Song, S. O'Rourke, K. F. Chater, G. L. Challis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 17510–17515.
- [58] S.-U. Choi, C.-K. Lee, Y.-I. Hwang, H. Kinoshita, T. Nihira, *Arch Microbiol* **2003**, *180*, 303–307.
- [59] K. Mizuno, S. Sakuda, T. Nihira, Y. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10849–10858.
- [60] M. Kawabuchi, Y. Hara, T. Nihira, Y. Yamada, *FEMS Microbiol. Lett.* **1997**, *157*, 81–85.
- [61] E. Takano, T. Nihira, Y. Hara, J. J. Jones, C. J. Gershter, Y. Yamada, M. Bibb, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 11010–11016.
- [62] N.-H. Hsiao, S. Nakayama, M. E. Merlo, M. de Vries, R. Bunet, S. Kitani, T. Nihira, E. Takano, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 951–960.
- [63] Y. Zhang, M. Wang, J. Tian, J. Liu, Z. Guo, W. Tang, Y. Chen, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2020**, *104*, 1695–1705.
- [64] a) H. Kinoshita, H. Ipposhi, S. Okamoto, H. Nakano, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Bacteriol.* **1997**, *179*, 6986–6993; b) Y. Ohnsihi, S. Kameyama, H. Onaka, S. Horinouchi, *Mol. Microbiol.* **1999**, *34*, 102–111; c) S. Mak, Y. Xu, J. R. Nodwell, *Mol. Microbiol.* **2014**, *93*, 391–402.
- [65] N. Shikura, J. Yamamura, T. Nihira, *J. Bacteriol.* **2002**, *184*, 5151–5157.
- [66] T. Nihira, Y. Shimizu, Y. S. Kim, Y. Yamada, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1828–1837.
- [67] H. Ohashi, Y.-H. Zheng, T. Nihira, Y. Yamada, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1191–1195.
- [68] N. Shikura, T. Nihira, Y. Yamada, *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1475*, 329–336.
- [69] M. Brüggemann, *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2010**.
- [70] M. Brüggemann, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2020**.
- [71] L. Kersting, *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2016**.
- [72] M. Scholz, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2017**.
- [73] J. M. Reichertz, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2015**.
- [74] J. C. Walter, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2016**.

- [75] S. Wegmann, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2017**.
- [76] C. Heescher, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2013**.
- [77] M. Vanecek, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2009**.
- [78] S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210–1211.
- [79] a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129; b) D. A. Evans, H. P. Ng, J. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127–2142; c) D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, N. Mandel, G. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154–1156.
- [80] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63.
- [81] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.
- [82] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [83] N. Friedemann, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2012**.
- [84] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [85] F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*.
- [86] A. Williamson, *Philos. Mag.* **1850**, *37*, 350–356.
- [87] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157–3166.
- [88] E. A. Ilardi, C. E. Stivala, A. Zakarian, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3133–3148.
- [89] A. C. Cope, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441–444.
- [90] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement. Methods and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [91] A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
- [92] U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, *7*, 961–1008.
- [93] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511–2513; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395–397.
- [94] I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley-VCH, Chichester, **2009**.
- [95] a) M. M. Khaledy, M. Y. S. Kalani, K. S. Khuong, K. N. Houk, V. Aviyente, R. Neier, N. Soldermann, J. Velker, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572–577; b) S. Gül, F. Schoenebeck, V. Aviyente, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2115–2118; c) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452; d) M. J. S. Dewar, E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7127–7131.
- [96] R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572–3582.
- [97] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organische Chemie*, 2. Aufl., Springer-Spektrum, Berlin, **2013**.
- [98] a) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704–706; b) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1266–1268.
- [99] W. Kimel, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1992–1998.

- [100] S. R. Wilson, M. F. Price, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722–725.
- [101] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *641*, 1–39.
- [102] a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425–2429; b) D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030–1042.
- [103] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, J. D. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [104] a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898; b) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868–2877.
- [105] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen. Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl., Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2015**.
- [106] R. Malherbe, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3096–3099.
- [107] R. Malherbe, G. Rist, D. Bellus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860–869.
- [108] S. Marcinkiewicz, J. Green, P. Mamalis, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 208–222.
- [109] N. M. Friedemann, A. Härter, S. Brandes, S. Groß, D. Gerlach, W. Münch, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2346–2358.
- [110] C. Heescher, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4399–4404.
- [111] U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3773–3780.
- [112] M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1026–1028.
- [113] a) J. v. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1900**, *33*, 1438–1452; b) J. v. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1904**, *37*, 3210–3213.
- [114] S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer, *Synlett* **1999**, *1*, 25–28.
- [115] B. de B. Darwent, *Bond Dissociation Energies in Simple Molecules*, Washington D. C., **1970**.
- [116] U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677–3686.
- [117] M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 894–900.
- [118] a) S. Laabs, W. Münch, J. W. Bats, U. Nubbemeyer, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1317–1334; b) N. Zhang, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2002**, *2002*, 242–252.
- [119] N. Friedemann, *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2009**.
- [120] M. Sperner, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2018**.
- [121] M. J. Bibb, *Curr. Op. Microbiol.* **2005**, *8*, 208–215.
- [122] C. Harries, *Eur. J. Org. Chem.* **1905**, *343*, 311–344.
- [123] N. Wiberg, E. Wiberg, A. F. Holleman, G. Fischer, *Anorganische Chemie*, 103. Aufl., De Gruyter, Berlin, **2017**.
- [124] G. Zemplén, E. Pacsu, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1929**, *62*, 1613–1614.

- [125] G. Zemplén, A. Gerecs, I. Hadácsy, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1936**, 69, 1827–1829.
- [126] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318–1330.
- [127] H. J. Reich, I. L. Reich, J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5813–5815.
- [128] H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2133–2135.
- [129] H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow, D. F. Wendelborn, *J. Org. Chem.* **1987**, 43, 1697–1705.
- [130] A. K. Ghosh, G. Gong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1437–1440.
- [131] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818.
- [132] M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 417–524.
- [133] a) G. L. Closs, L. E. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5723–5728; b) T. J. Katz, P. J. Garratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5194–5202.
- [134] A. L. G. Kanegusuku, T. Castanheiro, S. K. Ayer, J. L. Roizen, *Org. Lett.* **2019**, 21, 6089–6095.
- [135] D. J. Tate, R. Anemian, R. J. Bushby, S. Nanan, S. L. Warriner, A. B. J. Whitaker, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 120–128.
- [136] M. Fieser, L. F. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 1. Aufl., Wiley, New York, **1967**.
- [137] P. C. Anelli, R. Montanari, S. Quici, *Org. Synth.* **1990**, 69, 212–217.
- [138] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559–2562.
- [139] J. A. Cella, J. A. Kelley, E. F. Kenehan, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1860–1862.
- [140] R. A. Sheldon., I. W. C. E. Arends., G.-J. Ten Brink, A. Dijksman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 774–781.
- [141] F. Montanari, M. Penso, S. Quici, P. Vigano, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4888–4893.
- [142] E. Juaristi, J. Vargas-Caporalí, C. Cruz-Hernández, *Heterocycles* **2012**, 86, 1275–1300.
- [143] U. Osorio-Nieto, D. Chamorro-Arenas, L. Quintero, H. Hopfl, F. Sartillo-Piscil, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 8625–8632.
- [144] F. Bohland, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2013**.
- [145] E. Hedenström, F. Andersson, M. Hjalmarsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1513–1518.
- [146] B. M. Trost, M. C. Ryan, M. Rao, T. Z. Markovic, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17422–17425.
- [147] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2451–2458.
- [148] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 522–524.
- [149] M. S. Newman, *J. Chem. Educ.* **1955**, 32, 344–347.
- [150] E. J. Rastelli, D. M. Coltart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14070–14074.
- [151] O. Kuisle, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8063–8075.

- [152] P. Müller, V. Bon, I. Sekovaska, K. D. Nguyen, S. Kaskel, *Polyhedron* **2019**, *159*, 382–386.
- [153] M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 2085–2091.
- [154] A. Guy, C. Oger, J. Heppekausen, C. Signorini, C. De Felice, A. Fürstner, T. Durand, J.-M. Galano, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6374–6380.
- [155] R. Bartholomäus, J. Bachmann, C. Mang, L. O. Haustedt, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 180–190.
- [156] D. K. Friel, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9942–9951.
- [157] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [158] M. W. Logue, K. Teng, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2549–2553.
- [159] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. A guide to current common practice*, 1. Aufl., Springer, New York, **2006**.
- [160] A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11415–11420.
- [161] R. V. Edwankar, C. R. Edwankar, J. Deschamps, J. M. Cook, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5216–5219.
- [162] a) S. Yamaguchi, H. S. Mosher, A. Pohland, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9254–9255; b) S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870–1877.
- [163] A. N. Collins, G. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry II: Developments in the commercial manufacture and applications of optically active compounds*, Wiley, Chichester, **1997**.
- [164] J. A. Marshall, A. W. Garofalo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675–3680.
- [165] a) M. M. Midland, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553–1561; b) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867–869; c) M. M. Midland, A. Tramontano, A. Kazubski, R. S. Graham, D. J. S. Tsai, D. B. Cardin, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371–1380.
- [166] M. M. Midland, R. S. Graham, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 57–61.
- [167] H. C. Brown, *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117–138.
- [168] M. M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5211–5213.
- [169] a) J. J. Li, *Name Reactions - A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, 4. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, **2009**; b) A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London, **1988**; c) E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH-Verl., Weinheim, **2009**.
- [170] H. C. Brown, G. G. Pai, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384–1394.
- [171] S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943.
- [172] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807.
- [173] D. Boyall, F. Lopez, H. Sasaki, D. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233–4236.

- [174] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245–11246.
- [175] N. K. Anand., E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688.
- [176] Y. S. Molina, J. Ruchti, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 743–745.
- [177] J. L. Woodring, R. Behera, A. Sharma, J. Wiedeman, G. Patel, B. Singh, P. Guyett, E. Amata, J. Erath, N. Roncal et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 996–1001.
- [178] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [179] E. J. Corey, S. Shibata, Raman K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.
- [180] S. E. Denmark, T. K. Jones, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–5497.
- [181] F. Rancati, A. Rizzi, G. Amari, M. Biagetti, I. Linney, WO2012/168359 A1.
- [182] S.-J. Zhang, W.-X. Hu, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3093–3100.
- [183] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596–2619.
- [184] J. M. Concellón, C. Concellón, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1728–1731.
- [185] S. Groß, S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, N. Zhang, U. Nubbemeyer, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711–714.
- [186] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie. Eine Einführung*, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [187] a) W. E. Barnett, W. H. Sohn, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *18*, 1777–1780; b) W. E. Barnett, W. H. Sohn, *Chem. Commun.* **1972**, *8*, 472.
- [188] M. S. Oderinde, H. N. Hunter, S. W. Bremner, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 175–182.
- [189] N. M. Kaluza, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 357–366.
- [190] J. E. Baldwin, *Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [191] P. Metz, B. Hungerhoff, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4442–4448.
- [192] H. C. Brown, S. C. Kim, *Synthesis* **1977**, *1977*, 635–636.
- [193] A. Scherrmann, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2007**.
- [194] N. J. Race, J. F. Bower, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4616–4619.
- [195] Z. M. Bugarčić, M. P. Gavrilović, V. M. Divac, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 149–151.
- [196] M. D. Rvovic, V. M. Divac, N. Radenkovic, Z. M. Bugarcic, *Z. Naturforsch.* **2011**, *66b*, 1275–1277.
- [197] J. Clerc, B. Schellenberg, M. Groll, A. S. Bachmann, R. Huber, R. Dudler, M. Kaiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3991–4003.
- [198] A. G. Myers, D. Y. Gin, D. H. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4697–4718.
- [199] C. Lee, P. E. Floreancig, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7193–7196.
- [200] J. Halder, D. Das, S. Nanda, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2549–2575.
- [201] O. O. Orazi, R. A. Corral, H. E. Bertorello, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1101–1104.
- [202] Y. Demirel, *Thermochim. Acta* **1999**, *339*, 79–85.

- [203] W. Yu, Z. Zhao, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7726–7730.
- [204] M. M. K. Boysen, K. Elsner, O. Sperling, T. K. Lindhorst, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4376–4386.
- [205] F. Yang, L. Feng, N. Wang, X. Liu, J. Li, Y. Shen, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9463–9468.
- [206] Q. Su, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425–2430.
- [207] S. S. Lopez, G. B. Dudley, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 44.
- [208] P. Eckenberg, U. Groth, H. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619–1624.
- [209] R. D. Crouch, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833–5871.
- [210] A. M. Sarkale, A. Kumar, C. Appayee, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4167–4172.
- [211] E. Canales, E. Hernandez, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8712–8713.
- [212] M. Fétizon, M. Golfier, J.-M. Louis, *J. Chem. Soc.* **1969**, 1102.
- [213] Z. Wang (Hrsg.) *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, Chichester, **2010**.
- [214] F. J. Kakis., M. Fetizon, N. Douchkine, M. Golfier, P. Mourgues, T. Prange, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 523–533.
- [215] R. E. Zelle, M. P. DeNinno, H. G. Selnick, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5032–5036.
- [216] C. J.-M. Frédéric, A. Tikad, J. Fu, W. Pan, R. B. Zheng, A. Koizumi, X. Xue, T. L. Lowary, S. P. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15913–15920.
- [217] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647–2650.
- [218] a) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096; b) B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.
- [219] a) R. S. Cahn, Sir. C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385–415; b) V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567–583.
- [220] J. Donges, S. Hofmann, M. Brüggemann, A. Frank, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3345–3358.
- [221] G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881.
- [222] a) D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001–7031; b) T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, *1996*, 1031–1069; c) P. J. Kocienski, *Protecting Groups, 3rd Edition 2005*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2014**.
- [223] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, *1986*, 453–461.
- [224] T. Nagamitsu, D. Takano, T. Fukuda, K. Otaguro, I. Kuwajima, Y. Harigaya, S. Omura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1865–1867.

- [225] A. Mandabi, H. Ganin, P. Krief, J. Rayo, M. M. Meijler, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5322–5325.
- [226] O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 40, 2380–2382.
- [227] Z.-X. Zhang, B. Wu, B. Wang, T.-H. Li, P.-F. Zhang, L.-N. Guo, W.-J. Wang, W. Zhao, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3802–3804.
- [228] B. Radüchel, *Synthesis* **1980**, 1980, 292–295.
- [229] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533–3539.
- [230] A. Skrabal, A. Zahorka, K. Weimann, *Z. Phys. Chem.* **1939**, 183A, 345–352.
- [231] a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199–2204; b) N. T. Anh, O. Eisenstein, J. M. Lefour, M.-E. Tran Huu Dau, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6146–6147.
- [232] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1986–2012.
- [233] T. K. Jones, J. J. Mohan, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, D. J. Mathre, P. Sohar, E. T. T. Jones, R. A. Reamer, R. E. Roberts, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 763–769.
- [234] J. Donges, S. Hofmann, J. C. Walter, J. Reichertz, M. Brüggemann, A. Frank, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2021**, 53, 2632–2642.
- [235] B. List, A. Doehring, M. T. Hechavarría Fonseca, A. Job, R. Rios Torres, *Tetrahedron* **2006**, 62, 476–482.
- [236] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.
- [237] J.-B. Biot, *Introduction aux recherches de mécanique chimique, dans lesquelles la lumière polarisée est employée auxiliairement comme réactif*, Mallet Bachelier, Paris, **1850**.
- [238] T. Berkenbusch, R. Brückner, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11461–11470.
- [239] S. M. Graham, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2956–2966.
- [240] C. Reuter, P. Huy, J.-M. Neudörfl, R. Kühne, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12037–12044.
- [241] C. Sparr, E.-M. Tanzer, J. Bachmann, R. Gilmour, *Synthesis* **2010**, 8, 1394–1397.
- [242] M. P. Sibi, R. Zhang, S. Manyem, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9306–9307.
- [243] G. Mlostoń, A. Wróblewska, E. Obijalska, H. Heimgartner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 958–965.
- [244] D. Lee, S. A. Long, J. H. Murray, J. L. Adams, M. E. Nuttall, D. P. Nadeau, W. E. De Wolf Jr. et al., *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2015–2026.
- [245] A. S. Galstyan, A. I. Martiryan, K. R. Grigoryan, A. G. Ghazaryan, M. A. Samvelyan, T. V. Ghochikyan, V. G. Nenajdenko, *Molecules* **2018**, 23, 2991–3003.
- [246] K. Kushwaha, N. Kaushik, Lata, S. C. Jain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1795–1801.

-
- [247] K. S. Narayanan: K. D. Berlin, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2240–2243.
- [248] W.-L. Dai, B. Jin, S.-L. Luo, X.-B. Luo, X.-M. Tu, C.-T. Au, *Appl. Catal.* **2014**, *470*, 183–188.
- [249] J. Thibonnet, M. Abarbri, J.-L. Parrain, A. Duchêne, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4433–4441.
- [250] S. E. Denmark, M. G. Edwards, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7293–7306.
- [251] D.-G. Yu et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17338–17342.
- [252] H. G. O. Becker, G. D. W. Berger (Hrsg.) *Organikum*, Wiley-VCH, Dresden, **2009**.
- [253] F. Arndt, *Org. Synth.* **1945**, *2*, 461.
- [254] J. K. Snyder, L. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1990–1999.
- [255] C. Schneider, S. Becker, H. Okamura, A. Crisp, T. Amatov, M. Stadlmeier, T. Carell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5943–5946.

6 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AfsA	engl.: A-factor biosynthesis enzyme (Enzym)
Ar	Aromat
ATR	engl.: attenuated total reflection
Äq.	Moläquivalente
BarA	engl.: butyrolactone autoregulator receptor (Enzym)
BHT	3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluol
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
a.u.	engl.: arbitrary unit (willkürliche Einheit)
BprA	engl.: butenolide phosphate reductase (Enzym)
br	engl.: broad (breites Signal im Infrarotspektrum)
brsm	engl.: based on recovered starting material
Bs	<i>para</i> -Bromphenylsulfonyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CD	Circulardichroismus
cm	Zentimeter
CoA	Coenzym A
COSY	correlation spectroscopy
CY	Cyclohexan
d	Tage
d	Dublett (NMR-Spektroskopie)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett vom Dublett (NMR-Spektroskopie)
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett (NMR-Spektroskopie)
dddd	Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett (NMR-Spektroskopie)
ddt	Dublett vom Dublett vom Triplet (NMR-Spektroskopie)
de	engl.: diastereomeric excess (Diastereomerenüberschuss)

DEAD	Diethylazodicarboxylat
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIH	1,3-Diiod-5,5-dimethylhydantoin
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (<i>Hünig</i> -Base)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMSO	<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
d.r.	engl.: diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
dt	Dublett vom Triplett (NMR-Spektroskopie)
DTBB	4,4'-Di- <i>tert</i> -butylbiphenyl
δ	chemische Verschiebung
ee	engl.: enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EE	Essigsäureethylester
<i>ent</i>	Enantiomer
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	lat.: et alii (und andere)
g	Gramm
h	Stunden
Hex	Hexan
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HSAB	engl.: hard and soft acids and bases (harte und weiche Säuren und Basen)
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
IM	inducing material
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
${}^nJ_{AB}$	Kopplungskonstante der koppelnden Kerne A und B über <i>n</i> Bindungen
Jh.	Jahrhundert
kg	Kilogramm

KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
M	molare Masse
M	Stoffmengenkonzentration
m	Meter
m	Multiplett (NMR-Spektroskopie)
m	engl.: medium (mittelstarkes Signal im Infrarotspektrum)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
mL	Milliliter
mol	Mol
MS	Molekularsieb
Ms	Methansulfonyl
MTPA	2-Methoxy-2-trifluormethylphenylelessigsäure (<i>Mosher</i> -Säure)
MW	engl.: molecular weight (Molmasse)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
n. Chr.	nach Christi Geburt
NADPH	Nicotinsäureamidadenindinukleotidphosphat (hydrierte Form)
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NOE	engl.: nuclear <i>Overhauser</i> effect
NOESY	engl.: nuclear <i>Overhauser</i> and exchange spectroscopy
NMR	engl.: nuclear magnetic resonance (Kernmagnetische Resonanz)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
PG	engl.: protecting group (allgemeine Schutzgruppe)
Ph	Phenyl

Phen	1,10-Phenanthrolin
Piv	Pivaloyl (2,2-Dimethylpropanoyl)
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PPL	engl.: porcine pancreatic lipase (Schweinepankreas-Lipase)
ppm	parts per million
Pyr	Pyridin
q	Quartett (NMR-Spektroskopie)
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch
Red-Al [®]	Natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy)-aluminium-dihydrid
ΔT	Rückflusstemperatur
R_f	Retentionsfaktor
RI	eng.: Refractive Index (Brechungsindex)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR-Spektroskopie)
s	engl.: strong (starkes Signal im Infrarotspektrum)
SCB	<i>Streptomyces coelicolor</i> Butanolid
Smb	Schmelzbereich
S_N1	nucleophile Substitution erster Ordnung
S_N2	nucleophile Substitution zweiter Ordnung
spp.	<i>species pluralis</i>
T	Temperatur
t	Triplett (NMR-Spektroskopie)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
<i>tert.</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonat
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran(yl)
TMS	Trimethylsilyl
Tr	Trityl
Ts	Tosyl

tt	Triplett vom Triplett (NMR-Spektroskopie)
VB	Virginiae Butanolid
vs	engl.: very strong (sehr starkes Signal im Infrarotspektrum)
v. Chr.	vor Christi Geburt
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm^{-1}
w	engl.: weak (schwaches Signal im Infrarotspektrum)
z. B.	zum Beispiel
4-NBA	<i>para</i> -Nitrobenzoesäure
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
μ	mikro
%	Prozent

Für Abkürzungen der chemischen Elemente wurden die entsprechenden Symbole des Periodensystems verwendet.

7 Schemataverzeichnis

Schema 1: Erste Syntheseversuche von A-Faktor (17) nach <i>K. Mori et al.</i> ^[28]	8
Schema 2: Erste Syntheseversuche von (4 <i>R</i>)-A-Faktor (20) nach <i>K. Mori et al.</i> ^[28]	8
Schema 3: Darstellung des Lactons 23 mit bekanntem Stereozentrum. ^[32]	8
Schema 4: Derivatisierung der (+)-Paraconsäure. ^[32]	9
Schema 5: Synthese von (<i>S</i>)-(-)-Paraconsäure (18) nach <i>K. Mori et al.</i> ^[43]	10
Schema 6: Synthese von A-Faktor (20) und dessen Reduktion nach <i>K. Mori et al.</i> (1990). ^[44]	11
Schema 7: Derivatisierung von Faktor 31 und 32 zur Strukturaufklärung nach <i>K. Mori et al.</i> ^[44]	11
Schema 8: Synthese von VB-A 36 und 37 nach <i>K. Mori et al.</i> (1990). ^[44]	12
Schema 9: Derivatisierung zur Strukturaufklärung der Virginiae Butanolide nach <i>Y. Yamada et al.</i> ^[50]	13
Schema 10: Weitere Derivatisierung zur Strukturaufklärung der Virginiae Butanolide nach <i>Y. Yamada et al.</i> ^[50]	14
Schema 11: Biosynthese von VB-A (37) nach <i>Y. Yamada et al.</i> ^[23,52-55]	17
Schema 12: Übersicht der Ergebnisse der Diplomarbeit von <i>M. Brüggemann</i> . ^[69]	22
Schema 13: Übersicht der Ergebnisse der Dissertation von <i>M. Brüggemann</i> . ^[70]	23
Schema 14: Übersicht der Ergebnisse von <i>L. Kersting</i> . ^[71]	25
Schema 15: Übersicht der Ergebnisse von <i>M. Scholz</i> . ^[72]	26
Schema 16: Übersicht der Ergebnisse von <i>J. M. Reichertz</i> . ^[23,73]	27
Schema 17: Übersicht der Ergebnisse von <i>J. C. Walter</i> . ^[23,74]	28
Schema 18: Übersicht der Ergebnisse von <i>S. Wegmann</i> . ^[23,75]	29
Schema 19: Übersicht der Darstellung des Alkins 132 unter Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe. ^[23]	30
Schema 20: Übersicht der Herstellung von 5-Methylhexanal (82). ^[23]	31
Schema 21: Übersicht der Ergebnisse der eigenen Masterarbeit. ^[23]	32
Schema 22: [3,3]-sigmatrope Umlagerung. ^[83]	34
Schema 23: Chiralitätstransfer bei <i>Claisen</i> -Umlagerungen. ^[23,83]	35
Schema 24: Simple Diastereoselektivität bei <i>Claisen</i> -Umlagerungen für Sessel-Übergangszustände. ^[23,77]	35
Schema 25: Simple Diastereoselektivität bei <i>Claisen</i> -Umlagerungen für Wannen-Übergangszustände. ^[23,77]	36
Schema 26: Thermisch induzierte <i>Carroll</i> -Umlagerung. ^[90,99]	36
Schema 27: <i>Carroll</i> -Umlagerung. ^[100]	37
Schema 28: <i>Meerwein-Eschenmoser-Claisen</i> -Umlagerung. ^[23,90]	37

Schema 29: <i>Claisen-Johnson-Orthoester-Umlagerung</i> . ^[23,90]	37
Schema 30: <i>Ireland-Claisen-Umlagerung</i> . ^[23,83,105]	38
Schema 31: Keten- <i>Claisen-Umlagerung</i> . ^[23,90]	38
Schema 32: Übersicht der bisher dargestellten <i>Claisen-Umlagerungen</i> . ^[90]	39
Schema 33: Schematischer Verlauf der klassischen <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> . ^[23,90]	39
Schema 34: Mechanismus der Bildung des zwitterionischen Intermediats. ^[23,77]	41
Schema 35: Der <i>von Braun-Abbau</i> als mögliche Nebenreaktion. ^[23,83]	41
Schema 36: Selektivität durch die Enolatbildung. ^[23,77]	42
Schema 37: Bildung des zwitterionischen Intermediats. ^[23,83]	43
Schema 38: Auxiliar-kontrollierte zwitterionische <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> über sesselförmige Übergangszustände.	44
Schema 39: Auxiliar-kontrollierte zwitterionische <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> über wannenförmige Übergangszustände.	44
Schema 40: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> über Sessel-Übergangszustände ausgehend von (<i>R</i>)-konfigurierten <i>N-Allylaminen</i> . ^[23,90]	45
Schema 41: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> über Sessel-Übergangszustände ausgehend von (<i>S</i>)-konfigurierten <i>N-Allylaminen</i> . ^[23,90]	46
Schema 42: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> über Wannen-Übergangszustände ausgehend von (<i>R</i>)-konfigurierten <i>N-Allylaminen</i>	46
Schema 43: Substrat-Kontrolle bei der zwitterionischen <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> über Wannen-Übergangszustände ausgehend von (<i>S</i>)-konfigurierten <i>N-Allylaminen</i>	47
Schema 44: Kombination von Auxiliar- und Substrat-Kontrolle in der zwitterionischen <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> ausgehend von L-Prolin. ^[23,69,75]	48
Schema 45: Kombination von Auxiliar- und Substrat-Kontrolle in der zwitterionischen <i>Aza-Claisen-Umlagerung</i> ausgehend von D-Prolin.	48
Schema 46: Retrosynthesen von <i>ent</i> -VB-A (239) über eine dominierende Auxiliar-Kontrolle sowie von <i>ent</i> -SCB-5 (74) über eine Auxiliar- und Substrat-Kontrolle.	52
Schema 47: Retrosynthese von SCB-5 (39) über eine Auxiliar- und Substratkontrolle sowie von VB A (37) über eine dominierende Auxiliar-Kontrolle.	53
Schema 48: Synthesepplan des Aldehyds 82	54
Schema 49: Synthesepplan des Auxiliar tragenden Alkins 132	54
Schema 50: Synthesepplan der Kupplungsreaktion zu den Propargylalkoholen 133a und 133b	55
Schema 51: Synthesepplan zur Optimierung der Diastereomeren-Trennung.	55
Schema 52: Synthesepplan zur Herstellung der Silyl-geschützten <i>N-Allylamine</i> 135a und 135b	56
Schema 53: Synthesepplan für die <i>Mosher-Ester-Analyse</i>	56

Schema 54: Synthesepfad des Säurefluorids 91	57
Schema 55: Synthesepfad der Iodlactone 145c1 , 145c2 , 145a1 und 145a2	57
Schema 56: Synthesepfad der Iodlactone 145b1 und 145b2	58
Schema 57: Synthesepfad zur Herstellung von <i>ent</i> -VB-A (238).	59
Schema 58: Schematischer Synthesepfad zur Herstellung von SCB-5 (39) und <i>ent</i> -SCB-5 (74).	60
Schema 59: Zweistufige Darstellung von 5-Methylhexanal (82) über das <i>Weinreb</i> -Amid 79	61
Schema 60: Zweistufige Darstellung von 5-Methylhexanal (82) über den Alkohol 104	64
Schema 61: Syntheseroute des Alkins 132	67
Schema 62: Übersicht der Synthese des <i>N</i> -Allylamins ohne chirale Auxiliär-Komponente. ..	69
Schema 63: Kupplung von Alkin 132 mit Aldehyd 82 zum Propargylalkohol 133	70
Schema 64: Stereoselektive Addition von Alkin 132 an Aldehyd 82 unter Verwendung von <i>N</i> -Methylephedrin 273 nach <i>E. M. Carreira et al.</i> ^[172,173]	73
Schema 65: Herstellung des TBS-geschützten Propargylalkohols.	74
Schema 66: Stereoselektive Addition von Alkin 274 an Aldehyd 82 unter Verwendung von <i>N</i> -Methylephedrin 273 nach <i>E. M. Carreira et al.</i> ^[172,173]	74
Schema 67: Kupplung von Alkin 274 mit Aldehyd 82 zum Propargylalkohol 275	74
Schema 68: Kupplung von Alkin 132 mit <i>Weinreb</i> -Amid 79 zum Keton 277	75
Schema 69: Mögliche Synthese des Propargylamins 281a über den Silyl-geschützten Propargylalkohol 274	76
Schema 70: Kupplung von Alkin 274 mit <i>Weinreb</i> -Amid 79 zum Keton 278	77
Schema 71: Oxidation des Alkohols 133 zum Keton 277	77
Schema 72: Darstellung des chiralen Reagenzes 283 aus Chiral [®] (282) und Lithiumaluminiumhydrid. ^[163]	78
Schema 73: Stereoselektive Reduktion des Alkinons 277 mit Chiral [®] und Lithiumaluminiumhydrid.	79
Schema 74: Übersicht der stereoselektiven <i>Midland</i> -Alpine-Boran [®] -Reduktion unter Verwendung des (<i>R</i>)-konfigurierten Reduktionsmittels. ^[169]	80
Schema 75: Freisetzung von Propargylalkohol 133a unter Bildung von Addukt 289 . ^[170]	81
Schema 76: Übersicht zur Herstellung der Benzoate 252 und 290	83
Schema 77: Untersuchte Silylierung von Mandelsäure 291	84
Schema 78: Herstellung von Mandelsäurechlorid 294	85
Schema 79: Gescheiterte Herstellung der Acetyl-geschützten Mandelsäure 295	85
Schema 80: Herstellung der Carbonsäure 295 durch zusätzliche Hydrolyse.	85
Schema 81: Herstellung von vier Mandelsäureester-Diastereomeren unter Verwendung von Mandelsäurechlorid aus dem Diastereomergemisch von 133a und 133b	86

Schema 82: Übersicht der <i>Zemplén</i> -Umesterung ^[124,125] von Mandelsäureestern mit zunächst unbekannter Konfiguration zur Aufklärung des Chiralitätszentrums in Propargylposition (C-14).	88
Schema 83: Verlust der Stereoinformation des Mandelsäurechlorids 294 unter Einfluss von Triethylamin.....	89
Schema 84: Untersuchung eines möglichen Chiralitätsverlusts unter basischen Bedingungen.	90
Schema 85: Veresterung des (<i>R</i>)-konfigurierten Alkohols 133a mit Mandelsäurechlorid 294 unter Variation der zugegebenen Basen.	90
Schema 86: Veresterung des (<i>S</i>)-konfigurierten Alkohols 133b mit Mandelsäurechlorid 294 unter Variation der zugegebenen Basen.	91
Schema 87: Übersicht zur Herstellung von vier Mandelsäureester-Diastereomeren unter Verwendung von Mandelsäurechlorid (links) bzw. zwei Mandelsäureester-Diastereomeren durch <i>Steglich</i> -Veresterung ^[148] (rechts).	93
Schema 88: Übersicht der resultierenden Mandelsäureester durch <i>Steglich</i> -Veresterung ausgehend vom (<i>R</i>)-konfigurierten Mandelsäurederivat 295 (oben) bzw. dem entsprechenden (<i>S</i>)-konfigurierten Enantiomer 300 (unten).....	96
Schema 89: <i>Steglich</i> -Veresterung ^[148] der Diastereomere 133 mit der Carbonsäure 301	97
Schema 90: Reduktion des Diastereomeregemischs 133 und Trennung zu den Allylalkoholen 134a und 134b	99
Schema 91: Mögliche Bildung der Nebenprodukte 306 über Aldolkondensation.	99
Schema 92: Reduktion des Propargylalkohole 133a bzw. 133b zu den Allylalkoholen 134a und 134b	100
Schema 93: Reduktion des Mandelsäureesters 296a1 bzw. 296b1 zu den Allylalkoholen 134a bzw. 134b	100
Schema 94: Allgemeine Darstellung zur Herstellung der <i>Mosher</i> -Ester.....	101
Schema 95: Im Rahmen der Masterarbeit durchgeführte Derivatisierungen für die <i>Mosher</i> -Ester-Analyse. ^[23]	102
Schema 96: Herstellung weiterer <i>Mosher</i> -Ester für die Aufklärung der Konfiguration.	102
Schema 97: Verifizierte absolute Konfiguration der Allylalkohole 134a und 134b über <i>Mosher</i> -Ester-Analyse und Übertragung der Stereoinformationen auf die Propargylalkohole 133a und 133b	107
Schema 98: Übersicht der Silylierung zu den <i>N</i> -Allylaminen 135a und 135b	107
Schema 99: Zusammenfassung der Synthese von <i>N</i> -Allylamin 135a	108
Schema 100: Herstellung des Säurefluorids 91	109
Schema 101: Mögliche (<i>Z/E</i>)-Isomerisierung des Ketens.	110

Schema 102: Herstellung der Carbonsäure 258 über eine <i>Knoevenagel</i> -Kondensation ^[183]	110
Schema 103: Zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.	112
Schema 104: Darstellung der möglichen Amid-Rotamere von 136a	114
Schema 105: Darstellung der möglichen Amid-Rotamere von 136b	116
Schema 106: Übersicht der Iodlactonisierung mit bereits korrigierter Konfiguration.	118
Schema 107: Mechanismus der Iodlactonisierung. ^[23]	119
Schema 108: Herstellung der Carbonsäuren 260a und 260b	123
Schema 109: Lactonisierung unter sauren Bedingungen.	123
Schema 110: Übertragung der Stereozentren auf die Amide.	126
Schema 111: Zusammenfassung der gefundenen Stereotriaden.	128
Schema 112: Möglicher Mechanismus für die Bildung der Alkohole 327a	129
Schema 113: Geplante Umsetzung zum 2-Methylen-Tetrahydrofuran 264a	129
Schema 114: Synthese der Alkohole 262a und 262b ausgehend von den Carbonsäuren 260a und 260b	130
Schema 115: Darstellung der <i>Reich</i> -Reaktion. ^[129]	131
Schema 116: Bildung des Phenylselenylethers 334	131
Schema 117: Phenylselenyl-Veretherung ausgehend von den Alkoholen 262a bzw. 262b	132
Schema 118: Untersuchung zur Phenylselenyl-Veretherung mit anschließender Oxidation.	136
Schema 119: Herstellung des anellierten Fünfrings.	137
Schema 120: Bildung des anellierten Fünfrings durch intramolekulare Substitution.	137
Schema 121: Herstellung der Iodether 339a und 340a bzw. 339b und 340b	140
Schema 122: Möglicher Reaktionspfad zur Herstellung der Iodether 339a und 340a	141
Schema 123: Mögliche Bildung des in Spuren erhaltenen <i>cis</i> -Iodethers 345b	143
Schema 124: Ringöffnung der Iodether 340a und 340b	147
Schema 125: Gescheiterter Versuch der Iodwasserstoff-Eliminierung ausgehend von Iodether 339b	147
Schema 126: Nebenreaktionen bei der Iodwasserstoff-Eliminierung ausgehend von Iodether 339b	148
Schema 127: Untersuchte Eliminierungsreaktion ausgehend von Pyridinium 348b	149
Schema 128: Mesylierung des Alkohols 346b	149
Schema 129: Untersuchte Iodwasserstoff-Eliminierung zu Dien 264b	150
Schema 130: Erfolgreiche Iodwasserstoff-Eliminierung zu Dien 264b	151
Schema 131: Untersuchte Ozonolyse des Diens 264b unter den in Tabelle 20 angegebenen Bedingungen.	152

Schema 132: Ozonolyse der Iodether 339a bzw. 339b zu den primären Alkoholen 350a bzw. 350b	153
Schema 133: Untersuchung der Benzyl-Schätzung des Alkohols 350b	154
Schema 134: Erwartete Reaktion von Alkohol 350b mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (354). ^[208]	154
Schema 135: Untersuchung zur Benzyl-Schätzung mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (354).	155
Schema 136: Mögliche Erklärung für die Entstehung von Ester 356b ausgehend von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (354).	155
Schema 137: Mögliche Erklärung für die Entstehung von Ester 356b ausgehend von Ester 354	155
Schema 138: Silyl-Schutz der Alkohole 350a und 350b	156
Schema 139: Geplante Herstellung der Lactone 362b bzw. 362a ausgehend von den Iodethern 358b bzw. 358a über Ringöffnung und nachfolgende Ozonolyse.	157
Schema 140: Mögliche Erklärung zur Entstehung des Lactols 360b unter Verwendung von Wasserstoffperoxid.....	157
Schema 141: Oxidation von Lactol 360b zu Lacton 362b	158
Schema 142: Herstellung der Lactone 362a bzw. 362b ausgehend von den Iodethern 358a bzw. 358b	159
Schema 143: Desilylierung zu SCB-5 (39) unter Verwendung von wasserfreiem Chlorwasserstoff.....	160
Schema 144: Desilylierung zu SCB-5 (39) bzw. <i>ent</i> -SCB-5 (74) unter Verwendung von TBAF.	161
Schema 145: Darstellung der möglichen Wege zur Herstellung von Lacton 367a	161
Schema 146: Ozonolyse der styrylischen Doppelbindung und nachfolgende Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe zur Herstellung von SCB-5 (39).	163
Schema 147: Derivatisierung von Alkohol 266a und SCB-5 (39) zu den entsprechenden Nitrobenzoaten.....	164
Schema 148: Entschätzung auf Stufe des Amids 136a zum Alkohol 373a unter Verwendung von TBAF.	168
Schema 149: Darstellung der möglichen Amid-Rotamere von 373a	170
Schema 150: Gescheiterte Entschätzung auf Stufe des Methylesters 261a zum Alkohol 374a unter Variation der in Tabelle 24 angegebenen Bedingungen.	171
Schema 151: Lactonisierung mit Thionylchlorid in Methanol unter partieller Epimerisierung an C-3-Position.	172
Schema 152: Epimerisierung in C-3-Position des Lactons 323a	174

Schema 153: Schützen des Alkohols 262b unter Variation der in Tabelle 26 angegebenen Bedingungen.	175
Schema 154: Schützung und Desilylierung des primären Alkohols 262a unter Bildung des sekundären Alkohols 381a	176
Schema 155: Übersicht der gescheiterten <i>Mitsunobu</i> -Inversion ^[226]	176
Schema 156: Mesylierung des Alkohols 381a	177
Schema 157: Geplanter Weg der Inversion über den Salpetrigsäureester 386a	177
Schema 158: Geplanter Weg der Inversion über das Acetat 387a	178
Schema 159: Untersuchung der Acetylierung von Alkohol 381a	179
Schema 160: Mechanismus der Bildung des Ketons 390a	179
Schema 161: Untersuchung zur Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe von Acetat 388a	180
Schema 162: Plan zur Inversion des Alkohols 381a über Oxidation und anschließende Reduktion.	181
Schema 163: TEMPO-Reaktion unter Bildung des Pyrans 396a	181
Schema 164: Möglicher Mechanismus zur Bildung von Bromalkan 396a	181
Schema 165: Herstellung der invertierten Alkohole 384a bzw. 384b durch Oxidation und anschließende Reduktion ohne Diastereoselektivität.	183
Schema 166: Theoretisch bevorzugter Angriff des Hydrids.	184
Schema 167: Herstellung der <i>Mosher</i> -Ester 399b und 400b für die Aufklärung der Konfiguration.	185
Schema 168: Mechanismus der CBS-Reduktion. ^[232]	187
Schema 169: Durchgeführte CBS-Reduktion von Keton 395a	188
Schema 170: Schutzgruppenoperationen zu Alkohol 407a	189
Schema 171: Iodcyclisierung und Ringöffnung.	189
Schema 172: Vergleich der bisherigen Ozonolyse-Routen zur Herstellung von SCB-5 (39).	192
Schema 173: Herstellung des Silyl-geschützten Alkohols 413a ausgehend von Iodether 408a	193
Schema 174: Spaltung der Silylether zur Herstellung von VB-A (37).	194
Schema 175: Derivatisierung von VB-A (37) zum Nitrobenzoat 415a	195
Schema 176: Zusammenfassung der Synthese zu den Allylaminen 135a und 135b	200
Schema 177: Zusammenfassung der stereoselektiven Reduktion zu Alkohol 133a	200
Schema 178: Zusammenfassung der Säurefluorid-Herstellung.	200
Schema 179: Zusammenfassung der Herstellung der Iodlactone.	201
Schema 180: Zusammenfassung der Herstellung der Iodether 339a und 340a bzw. 339b und 340b	202

Schema 181: Zusammenfassung der Synthese zu SCB-5 (39) ausgehend von Iodether 339a	202
Schema 182: Zusammenfassung der Synthese zu <i>ent</i> -SCB-5 (74) ausgehend von Iodether 339b	203
Schema 183: Zusammenfassung der Synthese zu SCB-5 (39) ausgehend von Iodether 340a	203
Schema 184: Zusammenfassung der Inversion zum Alkohol 384a	204
Schema 185: Zusammenfassung zur Herstellung der Iodether 408a und 409a	204
Schema 186: Zusammenfassung der Synthese von VB-A (37).	205
Schema 187: Fertigstellung der Enantiomerenroute zu <i>ent</i> -VB-A (239).	205
Schema 188: Mögliche Herstellung von <i>ent</i> -VB-A (239) und <i>ent</i> -SCB-5 (74) durch dominierende Auxiliar-Kontrolle.	206
Schema 189: Variation der Umlagerungsbedingungen ohne chirale Substrat-Kontrolle.	207
Schema 190: Übersicht zur Herstellung der weiteren Virginiae Butanolide.	208
Schema 191: Mögliche Synthese von Aldehyd 422 in Anlehnung an die bereits im Rahmen der Masterarbeit erprobten Route.	209
Schema 192: Mögliche Herstellung von Aldehyd 422 über eine <i>Wittig</i> -Olefinierung.	209
Schema 193: Mögliche Synthese von racemischem 2-Methylbutanal (426).	209
Schema 194: Mögliche Synthese von (<i>S</i>)-2-Methylbutanal (426b).	210
Schema 195: Mögliche Synthese von (<i>R</i>)-2-Methylbutanal (426a).	210
Schema 196: Mögliche Herstellung der beiden Diastereomere von VB-B 45a bzw. 45b	210
Schema 197: Mögliche Synthese von 4-Methylpentanal (425).	211
Schema 198: Herstellung der unterschiedlichen Virginiae Butanolide durch späte Variation der Seitenkette.	211

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Penicillin G (1). ^[9]	2
Abbildung 2: Virginiamycin M ₁ (2) und S ₁ (3). ^[19,23]	3
Abbildung 3: Nummerierung der Atome für die Benennung des Grundgerüsts der γ -Lactone.	4
Abbildung 4: Einige entdeckte Faktoren unter der Berücksichtigung der damals teilweise inkorrekt bestimmten Stereozentren.	5
Abbildung 5: Ursprüngliche Definition der relativen Konfiguration von VB-A, B und C mit derzeitig noch inkorrekten Stereozentren nach <i>Y. Yamada et al.</i> ^[15]	7
Abbildung 6: Ursprüngliche Definition der relativen Konfigurationen von Virginiae Butanolid D (13) und E (14) mit derzeitig noch inkorrekt bestimmten Stereozentren nach <i>Y. Yamada et al.</i> ^[16]	7
Abbildung 7: A-Faktor (20) nach <i>K. Mori et al.</i> mit (4 <i>R</i>)-Konfiguration (1983). ^[32]	9
Abbildung 8: Ursprüngliche Definition der relativen Konfiguration von IM-2 (38) mit derzeitig noch inkorrekten Stereozentren nach <i>Y. Yamada et al.</i> ^[46]	13
Abbildung 9: Relative Stereochemie nach <i>Y. Yamada et al.</i> ^[50]	14
Abbildung 10: Durch <i>Y. Yamada et al.</i> korrigierte Stereoinformationen der Butanolide. ^[50]	16
Abbildung 11: Strukturformel von A-Faktor aus <i>Streptomyces griseus</i>	18
Abbildung 12: Strukturformeln der IM-2-Typ Faktoren. ^[51,62,63]	19
Abbildung 13: Strukturformeln der Virginiae Butanolide A bis E aus <i>Streptomyces virginiae</i> . ^[50]	20
Abbildung 14: Strukturformeln der Faktoren nach <i>U. Gräfe</i> aus <i>Streptomyces bikiniensis</i> und <i>Streptomyces cyaneofuscatus</i> . ^[52]	20
Abbildung 15: Übersicht der Butanolide.....	20
Abbildung 16: Komplexierung des Allylamins. ^[23,74]	28
Abbildung 17: Orbitalbetrachtung für [3,3]-sigmatrope Umlagerungen (links: sesselförmiger Übergangszustand, rechts: wannennenförmiger Übergangszustand). ^[94,97]	34
Abbildung 18: Mögliche Zielverbindungen in der geplanten Synthese.	49
Abbildung 19: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Propargylalkohols 133 nach stereoselektiver Reduktion unter Verwendung von Chiral [®] und Lithiumaluminiumhydrid (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 2 mL/min, 52 bar).	79
Abbildung 20: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Propargylalkohols 133 nach der <i>Midland-Alpine-Boran</i> [®] -Reduktion (Nucleosil OH (Diol), Hex/EE 85:15 + 1% TEA, 2 mL/min, 52 bar).	82

Abbildung 21: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Mandelsäureester-Gemischs 296 nach der Veresterung mit Mandelsäurechlorid 294 (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).....	87
Abbildung 22: Übersicht der erhaltenen Mandelsäureester durch Veresterung unter Verwendung des Säurechlorids 294	92
Abbildung 23: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Mandelsäureester-Gemischs 296a1 und 296b1 nach der Veresterung mit Mandelsäure 295 (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).	94
Abbildung 24: Qualitätskontrolle von 296a1 nach präparativer HPLC-Trennung durch analytische HPLC (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).....	95
Abbildung 25: Qualitätskontrolle von 296b1 nach präparativer HPLC-Trennung durch analytische HPLC (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).....	95
Abbildung 26: Ausschnitt eines analytischen HPLC-Spektrums des Diastereomeren-gemischs 302a und 302b nach der Veresterung mit Säure 301 (Nucleosil 50-5, Hex/EE 4:1, 2 mL/min, 97 bar).	98
Abbildung 27: Schematische Darstellung der <i>Mosher</i> -Ester ausgehend von (<i>R</i>)-Alkohol 134a	103
Abbildung 28: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest -R ¹ durch Veresterung des (<i>R</i>)-Alkohols 134a mit der (<i>R</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (307) (oben, blau) und der (<i>S</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (308) (unten, rot) im ¹ H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl ₃).	104
Abbildung 29: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest -R ² durch Veresterung des (<i>R</i>)-Alkohols 134a mit der (<i>R</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (307) (oben, blau) und der (<i>S</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (308) (unten, rot) im ¹ H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl ₃).	105
Abbildung 30: Schematische Darstellung der <i>Mosher</i> -Ester ausgehend von (<i>S</i>)-Alkohol 134b	105
Abbildung 31: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest -R ¹ durch Veresterung des (<i>S</i>)-Alkohols 134b mit der (<i>R</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (307) (oben, blau) und der (<i>S</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (308) (unten, rot) im ¹ H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl ₃).	106
Abbildung 32: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen an Rest -R ² durch Veresterung des (<i>S</i>)-Alkohols 134b mit der (<i>R</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (307) (oben, blau) und der (<i>S</i>)- <i>Mosher</i> -Säure (308) (unten, rot) im ¹ H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl ₃).	106
Abbildung 33: ¹ H-NMR-Spektrum des Protons <i>H</i> -10 vom Amid 136a im Verhältnis von 4:1 (400 MHz, CDCl ₃). ^[23]	113
Abbildung 34: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -10A und <i>H</i> -10B von Amid 136a (400 MHz, CDCl ₃). ^[23]	114
Abbildung 35: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -14Aa und <i>H</i> -14Ba von Amid 136a (400 MHz, CDCl ₃). ^[23]	115

Abbildung 36: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -19A und <i>H</i> -19B von Amid 136a (400 MHz, CDCl ₃). ^[23]	115
Abbildung 37: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -25A und <i>H</i> -25B von Amid 136a (400 MHz, CDCl ₃). ^[23]	116
Abbildung 38: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -3A und <i>H</i> -3B von Amid 136b (400 MHz, CDCl ₃).....	117
Abbildung 39: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -20A und <i>H</i> -20B von Amid 136b (400 MHz, CDCl ₃).....	117
Abbildung 40: Übersicht der möglichen Iodlactone über eine Auxiliar- bzw. Substrat-Kontrolle.	120
Abbildung 41: Im Rahmen der Masterarbeit angenommene Strukturen der Iodlactone 145c1 , 145c2 , 145b1 und 145b2 über eine dominierende Auxiliar-Kontrolle. ^[23]	121
Abbildung 42: Korrigierte Konfigurationen der erhaltenen Iodlactone 145a1 , 145a2 , 145b1 und 145b2 über eine dominierende Substrat-Kontrolle.....	122
Abbildung 43: NOE-Spektrum des Lactons 323a (400MHz, CDCl ₃).	124
Abbildung 44: Kristallstrukturen der Iodlactone 145a2 (links) und 145b2 (rechts) mit den entsprechenden Strukturformeln.	126
Abbildung 45: NOE-Spektrum des Selenylethers 263b1 (600 MHz, CDCl ₃).	133
Abbildung 46: NOE-Spektrum des Selenylethers 263b2 (600 MHz, CDCl ₃).	135
Abbildung 47: NOE-Spektrum des Ditetrahydrofurans 337b (600 MHz, CDCl ₃).....	138
Abbildung 48: NOE-Spektrum des Iodethers 339a (600 MHz, Benzol- <i>d</i> ₆).....	144
Abbildung 49: NOE-Spektrum des Iodethers 340a (400 MHz, CDCl ₃).	145
Abbildung 50: Mittels NOE-Analyse beobachtete Kopplungen für Lactol 360b (600 MHz, Benzol- <i>d</i> ₆).	158
Abbildung 51: Darstellung der Kristallstruktur von Dibenzoat 371a	164
Abbildung 52: Darstellung der Konfigurationen für Dibenzoat 371a mit (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- und SCB-5 (39) mit (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-Konfiguration.....	165
Abbildung 53: Struktur von SCB-5 (39) mit der Zuordnung der in Tabelle 21 angegebenen Protonen.	165
Abbildung 54: Vergleich der Strukturen von SCB-5 (39) und VB-A (37).....	167
Abbildung 55: In Betracht gezogene Strukturen für die Inversion.	168
Abbildung 56: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -19A und <i>H</i> -19B von Amid 373a (600 MHz, CDCl ₃).....	170
Abbildung 57: Ausschnitt des NOE-Spektrums der Signale <i>H</i> -25A und <i>H</i> -25B von Amid 373a (600 MHz, CDCl ₃).....	171
Abbildung 58: NOE-Spektrum des Lactons 375a (400 MHz, CDCl ₃).	173
Abbildung 59: Produkte bei der untersuchten Inversion mit Natriumacetat.	178

Abbildung 60: NOE-Spektrum des Bromalkans 396a (600 MHz, CDCl ₃).	182
Abbildung 61: <i>Newman</i> -Projektionen der <i>Mosher</i> -Ester 399b und 400b	185
Abbildung 62: Vergleich der ¹ H-NMR-Verschiebungen von <i>H</i> -2 und <i>H</i> -3' der <i>Mosher</i> -Ester 399b (oben, blau) und 400b (unten, rot) (600 MHz, CDCl ₃).....	186
Abbildung 63: Vergleich der ¹ H-NMR-Verschiebungen von <i>H</i> -9 und <i>H</i> -9' der <i>Mosher</i> -Ester 399b (oben, blau) und 400b (unten, rot) (600 MHz, CDCl ₃).....	186
Abbildung 64: NOE-Spektrum des Iodethers 408a (400 MHz, CDCl ₃).	190
Abbildung 65: NOE-Spektrum des Iodethers 409a (400 MHz, CDCl ₃).	191
Abbildung 66: Struktur von VB-A (37) mit der Zuordnung der in Tabelle 33 angegebenen Protonen.	195
Abbildung 67: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen ¹ H-NMR-Spektren von VB-A (37) und SCB-5 (39) (600 MHz, CDCl ₃).....	198
Abbildung 68: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen ¹ H-NMR-Spektren von VB-A (37) und SCB-5 (39) (600 MHz, C ₆ D ₆).....	199
Abbildung 69: Kristallstruktur von Iodlacton 145a2 (Darstellung 1).	409
Abbildung 70: Kristallstruktur von Iodlacton 145a2 (Darstellung 2).	409
Abbildung 71: Kristallstruktur von Iodlacton 145a2 (Darstellung 3).	410
Abbildung 72: Kristallstruktur von Iodlacton 145b2	412
Abbildung 73: Kristallstruktur von Benzoat 371a	414
Abbildung 74: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 300 MHz) von Verbindung 79	450
Abbildung 75: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 75 MHz) von Verbindung 79	450
Abbildung 76: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 400 MHz) von Verbindung 104	451
Abbildung 77: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 101 MHz) von Verbindung 104	451
Abbildung 78: ¹ H-NMR-Spektrum (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) von Verbindung 137	452
Abbildung 79: ¹³ C-NMR-Spektrum (MeOD- <i>d</i> ₄ , 101 MHz) von Verbindung 137	452
Abbildung 80: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 400 MHz) von Verbindung 138	453
Abbildung 81: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 101 MHz) von Verbindung 138	453
Abbildung 82: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 400 MHz) von Verbindung 139	454
Abbildung 83: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 101 MHz) von Verbindung 139	454
Abbildung 84: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 400 MHz) von Verbindung 140	455
Abbildung 85: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 101 MHz) von Verbindung 140	455
Abbildung 86: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 400 MHz) von Verbindung 130	456
Abbildung 87: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 101 MHz) von Verbindung 130	456
Abbildung 88: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 400 MHz) von Verbindung 132	457
Abbildung 89: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 101 MHz) von Verbindung 132	457
Abbildung 90: ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 400 MHz) von Verbindung 133a	458
Abbildung 91: ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 101 MHz) von Verbindung 133a	458

Abbildung 92: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 133b	459
Abbildung 93: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 133b	459
Abbildung 94: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 277	460
Abbildung 95: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 277	460
Abbildung 96: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 278	461
Abbildung 97: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 278	461
Abbildung 98: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 252	462
Abbildung 99: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 252	462
Abbildung 100: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 290	463
Abbildung 101: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 290	463
Abbildung 102: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 294	464
Abbildung 103: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 294	464
Abbildung 104: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 295	465
Abbildung 105: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 295	465
Abbildung 106: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 296a1	466
Abbildung 107: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 296a1	466
Abbildung 108: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 296a2	467
Abbildung 109: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 296a2	467
Abbildung 110: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 296b1	468
Abbildung 111: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 296b1	468
Abbildung 112: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 296b2	469
Abbildung 113: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 296b2	469
Abbildung 114: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 302a	470
Abbildung 115: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 302a	470
Abbildung 116: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 302b	471
Abbildung 117: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 302b	471
Abbildung 118: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 134a	472
Abbildung 119: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 134a	472
Abbildung 120: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 134b	473
Abbildung 121: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 134b	473
Abbildung 122: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 306a	474
Abbildung 123: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 306a	474
Abbildung 124: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 306b	475
Abbildung 125: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 306b	475
Abbildung 126: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 254a	476
Abbildung 127: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 254a	476
Abbildung 128: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 254b	477

Abbildung 129: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 254b	477
Abbildung 130: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 135a	478
Abbildung 131: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 135a	478
Abbildung 132: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 135b	479
Abbildung 133: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 135b	479
Abbildung 134: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 258	480
Abbildung 135: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 258	480
Abbildung 136: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 91	481
Abbildung 137: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 91	481
Abbildung 138: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 136a	482
Abbildung 139: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 136a	482
Abbildung 140: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 136b	483
Abbildung 141: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 136b	483
Abbildung 142: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 145a1	484
Abbildung 143: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 145a1	484
Abbildung 144: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 145a2	485
Abbildung 145: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 145a2	485
Abbildung 146: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 260a	486
Abbildung 147: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 260a	486
Abbildung 148: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 323a	487
Abbildung 149: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 323a	487
Abbildung 150: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 443	488
Abbildung 151: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 443	488
Abbildung 152: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 261a	489
Abbildung 153: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 261a	489
Abbildung 154: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 262a	490
Abbildung 155: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 262a	490
Abbildung 156: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 263b1	491
Abbildung 157: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 263b1	491
Abbildung 158: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 263b2	492
Abbildung 159: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 263b2	492
Abbildung 160: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 335b1	493
Abbildung 161: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 335b1	493
Abbildung 162: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 335b2	494
Abbildung 163: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 335b2	494
Abbildung 164: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 336b	495
Abbildung 165: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 336b	495

Abbildung 166: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 337b	496
Abbildung 167: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 337b	496
Abbildung 168: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 339a	497
Abbildung 169: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 339a	497
Abbildung 170: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 339a	498
Abbildung 171: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 339a	498
Abbildung 172: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 340a	499
Abbildung 173: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 340a	499
Abbildung 174: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 340a	500
Abbildung 175: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 340a	500
Abbildung 176: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 345b	501
Abbildung 177: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 345b	501
Abbildung 178: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 346b	502
Abbildung 179: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 346b	502
Abbildung 180: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 348b	503
Abbildung 181: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 348b	503
Abbildung 182: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 349b	504
Abbildung 183: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 349b	504
Abbildung 184: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 264b	505
Abbildung 185: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 264b	505
Abbildung 186: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 350a	506
Abbildung 187: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 350a	506
Abbildung 188: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 358a	507
Abbildung 189: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 358a	507
Abbildung 190: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 359a	508
Abbildung 191: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 359a	508
Abbildung 192: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 360b	509
Abbildung 193: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 360b	509
Abbildung 194: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 364b	510
Abbildung 195: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 364b	510
Abbildung 196: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 362a	511
Abbildung 197: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 362a	511
Abbildung 198: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 362a	512
Abbildung 199: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 362a	512
Abbildung 200: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 365a	513
Abbildung 201: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 365a	513
Abbildung 202: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 39	514

Abbildung 203: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 39	514
Abbildung 204: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 39	515
Abbildung 205: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 39	515
Abbildung 206: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 366a	516
Abbildung 207: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 366a	516
Abbildung 208: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 368a	517
Abbildung 209: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 368a	517
Abbildung 210: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 369a	518
Abbildung 211: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 369a	518
Abbildung 212: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 367a	519
Abbildung 213: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 367a	519
Abbildung 214: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 266a	520
Abbildung 215: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 266a	520
Abbildung 216: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 370a	521
Abbildung 217: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 370a	521
Abbildung 218: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 371a	522
Abbildung 219: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 371a	522
Abbildung 220: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 372a	523
Abbildung 221: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 372a	523
Abbildung 222: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 373a	524
Abbildung 223: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 373a	524
Abbildung 224: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 375a	525
Abbildung 225: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 375a	525
Abbildung 226: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) von Verbindung 380a	526
Abbildung 227: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz) von Verbindung 380a	526
Abbildung 228: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 381a	527
Abbildung 229: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 381a	527
Abbildung 230: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 385a	528
Abbildung 231: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 385a	528
Abbildung 232: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 390a	529
Abbildung 233: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 390a	529
Abbildung 234: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 388a	530
Abbildung 235: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 388a	530
Abbildung 236: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 396a	531
Abbildung 237: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 396a	531
Abbildung 238: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 395a	532
Abbildung 239: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 395a	532

Abbildung 240: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 384a	533
Abbildung 241: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 384a	533
Abbildung 242: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 406a	534
Abbildung 243: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 406a	534
Abbildung 244: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 407a	535
Abbildung 245: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 407a	535
Abbildung 246: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 408a	536
Abbildung 247: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 408a	536
Abbildung 248: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 408a	537
Abbildung 249: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 408a	537
Abbildung 250: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 409a	538
Abbildung 251: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 409a	538
Abbildung 252: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 409a	539
Abbildung 253: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 409a	539
Abbildung 254: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 410a	540
Abbildung 255: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 410a	540
Abbildung 256: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 410a	541
Abbildung 257: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 410a	541
Abbildung 258: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 411a	542
Abbildung 259: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 411a	542
Abbildung 260: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 411a	543
Abbildung 261: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 411a	543
Abbildung 262: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 412a	544
Abbildung 263: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 412a	544
Abbildung 264: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 413a	545
Abbildung 265: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 413a	545
Abbildung 266: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung 413a	546
Abbildung 267: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung 413a	546
Abbildung 268: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung 414a	547
Abbildung 269: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung 414a	547
Abbildung 270: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 37	548
Abbildung 271: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 37	548
Abbildung 272: ^1H -NMR-Spektrum (D_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung 37	549
Abbildung 273: ^{13}C -NMR-Spektrum (D_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung 37	549
Abbildung 274: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 415	550
Abbildung 275: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 415	550

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der im Rahmen der Masterarbeit gemessenen Drehwerte der Iodlactone ^[23]	33
Tabelle 2: Übersicht der bei der zwitterionischen <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung resultierenden Stereoisomere der Butanolide	49
Tabelle 3: Ausbeuteverlust bei der vollständigen Entfernung des Lösungsmittels mittels Rotationsverdampfer	66
Tabelle 4: Variation der Reaktionsparameter bei der Kupplungsreaktion zwischen Alkin 132 und Aldehyd 82 zu Propargylalkohol 133	71
Tabelle 5: Variation der Reaktionsparameter bei der Kupplungsreaktion zwischen Alkin 132 und <i>Weinreb</i> -Amid 79 zu Alkinylketon 277	75
Tabelle 6: Variation der Reaktionsparameter bei der Kupplungsreaktion zwischen Alkin 274 und <i>Weinreb</i> -Amid 79 zu Alkinylketon 278	77
Tabelle 7: Übersicht der HPLC-Fractionen der Mandelsäureester und Zuordnung der Konfiguration in (C-14)-Position.....	88
Tabelle 8: Einfluss der Base auf das Diastereomerenverhältnis von 296a1 und 296a2 durch Epimerisierung der Benzyl-Position ausgehend von Propargylalkohol 133a	90
Tabelle 9: Einfluss der Base auf das Diastereomerenverhältnis von 296b1 und 296b2 durch Epimerisierung der Benzyl-Position ausgehend von Propargylalkohol 133b	91
Tabelle 10: Vergleich der neu bestimmten Drehwerte für die Iodlactone	121
Tabelle 11: Übersicht der NOE-Kontakte von Lacton 323a (400 MHz, CDCl ₃).....	125
Tabelle 12: Übersicht der NOE-Kontakte von Selenylether 263b1 (600 MHz, CDCl ₃)	134
Tabelle 13: Übersicht der NOE-Kontakte von Selenylether 263b2 (600 MHz, CDCl ₃)	135
Tabelle 14: Übersicht der NOE-Kontakte von Ditetrahydrofuran 337b (600 MHz, CDCl ₃)...	139
Tabelle 15: Variation der Iodierungsmittel zur Umsetzung von Alkohol 262a	142
Tabelle 16: Übersicht der NOE-Kontakte von Iodether 339a (600 MHz, Benzol- <i>d</i> ₆).....	144
Tabelle 17: Übersicht der NOE-Kontakte von Iodether 340a (600 MHz, CDCl ₃)	146
Tabelle 18: Bedingungen der geplanten <i>anti</i> -Eliminierung von Iodether 339b	148
Tabelle 19: Weitere untersuchte Bedingungen zur <i>anti</i> -Eliminierung von Iodether 339b	150
Tabelle 20: Gewählte Bedingungen für die Ozonolyse des Diens 264b	152
Tabelle 21: Vergleich der im Rahmen in dieser Arbeit ermittelten ¹ H-NMR-spektroskopischen Daten von SCB-5 (39) (600 MHz, CDCl ₃) mit den von <i>K. Mori et al.</i> ^[44] berichteten Daten (300 MHz, CDCl ₃).....	166
Tabelle 22: Vergleich des im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Drehwertes von SCB-5 (39) mit den von <i>K. Mori et al.</i> ^[44] berichteten Daten	167
Tabelle 23: Gewählte Bedingungen für die Spaltung des Silylethers 136a	169

Tabelle 24: Gewählte Bedingungen für die Spaltung des Silylethers 261a	172
Tabelle 25: Übersicht der NOE-Kontakte von Lacton 375a (400 MHz, CDCl ₃).....	173
Tabelle 26: Gewählte Bedingungen für das Schützen des primären Alkohols 262b	175
Tabelle 27: Variation der Bedingungen zur Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppe von Acetat 388a	180
Tabelle 28: Übersicht der NOE-Kontakte von Bromalkan 396a (600 MHz, CDCl ₃)	182
Tabelle 29: Vergleich der Ausbeuten zwischen der Reduktion ohne Diastereoselektivität und der stereoselektiven Reduktion	188
Tabelle 30: Übersicht der NOE-Kontakte von Iodether 408a (400 MHz, CDCl ₃)	190
Tabelle 31: Übersicht der NOE-Kontakte von Iodether 409a (400 MHz, CDCl ₃)	192
Tabelle 32: Vergleich der gewählten Bedingungen zur Abspaltung von TBS-Schutzgruppen	193
Tabelle 33: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten ¹ H-NMR-spektroskopischen Daten von VB-A (37) (600MHz, CDCl ₃) mit den von <i>K. Mori et al.</i> ^[44] berichteten Daten (300 MHz, CDCl ₃).....	196
Tabelle 34: Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten ¹³ C-NMR-spektroskopischen Daten von VB-A (37) (151 MHz, CDCl ₃) mit den von <i>Yamada et al.</i> ^[67] berichteten Daten (68 MHz, CDCl ₃).....	197
Tabelle 35: Vergleich des im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Drehwertes von VB-A (37) mit den von <i>Mori et al.</i> ^[44] berichteten Daten	197
Tabelle 36: Übersicht der Messfrequenzen der verwendeten NMR-Spektrometer.....	213
Tabelle 37: Übersicht der Referenzwerte für die bei der NMR-Spektroskopie verwendeten Lösungsmittel ^[236]	213
Tabelle 38: Für die Dünnschichtchromatographie verwendete Tauchreagenzien	217
Tabelle 39: Daten von HPLC-Säulen.....	218

10 Spektrenanhang

5-Methylhexansäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid (**79**):

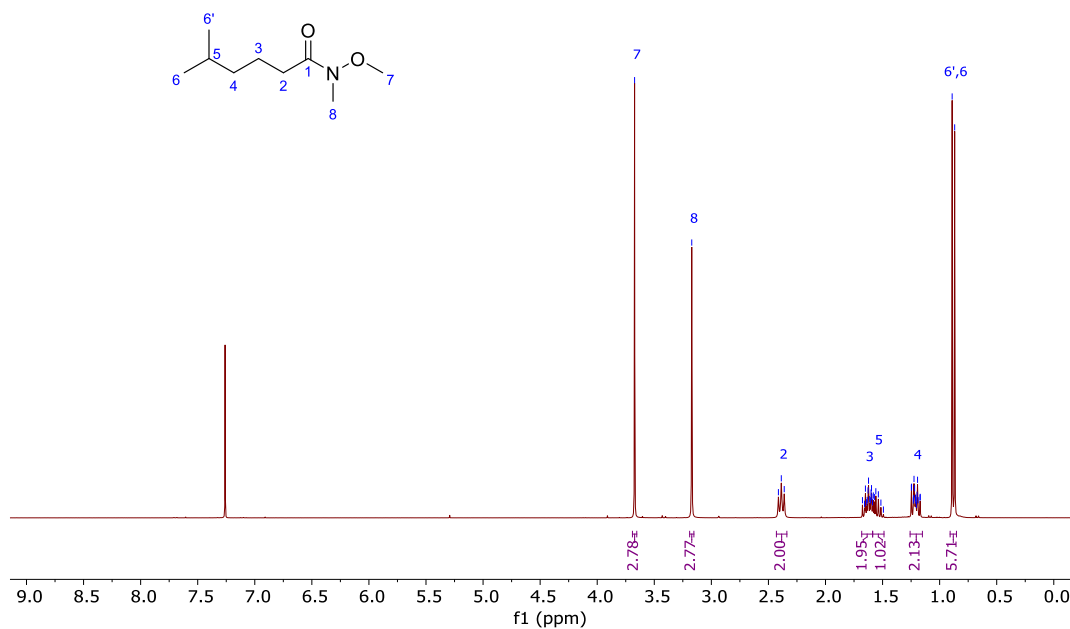


Abbildung 74: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) von Verbindung **79**.

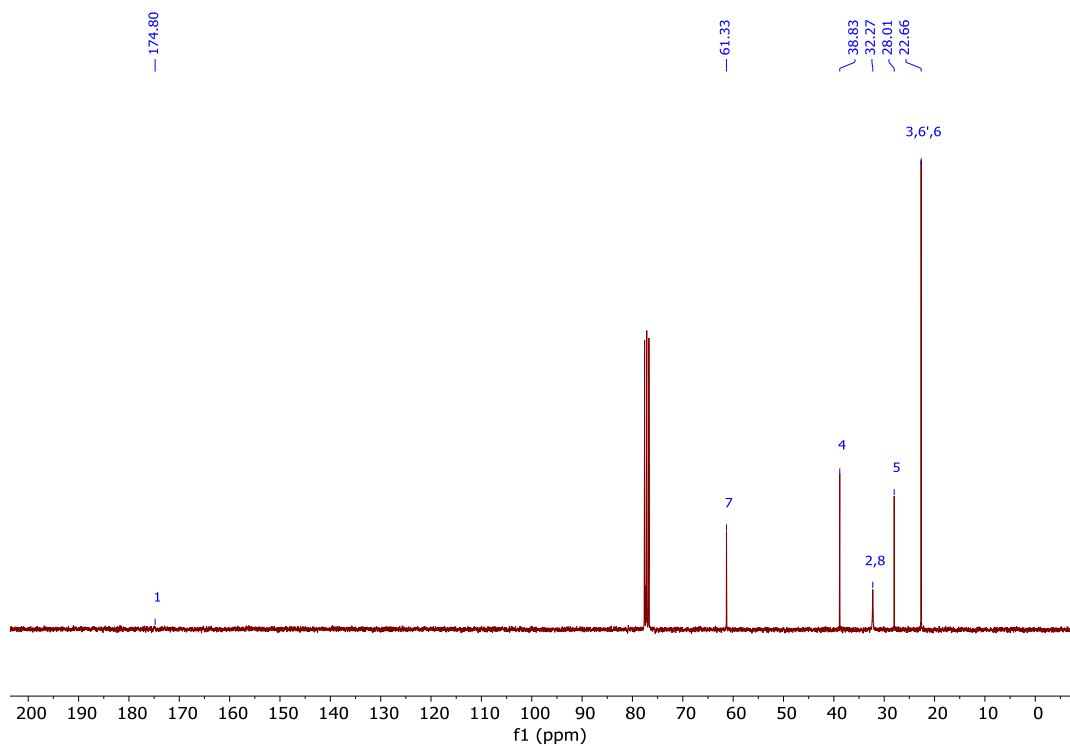
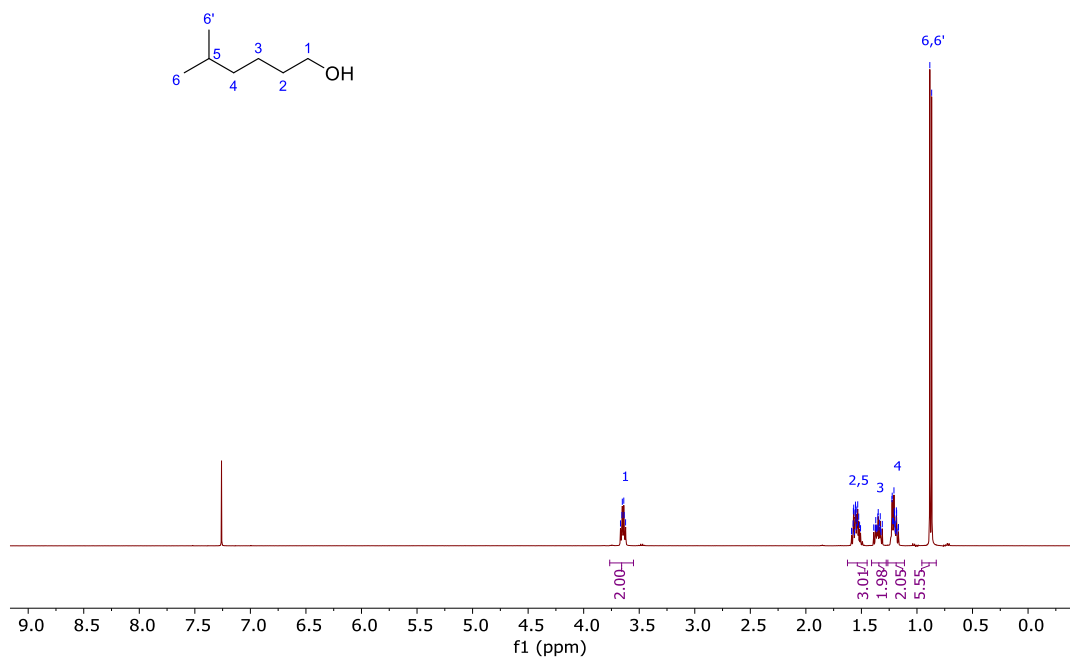
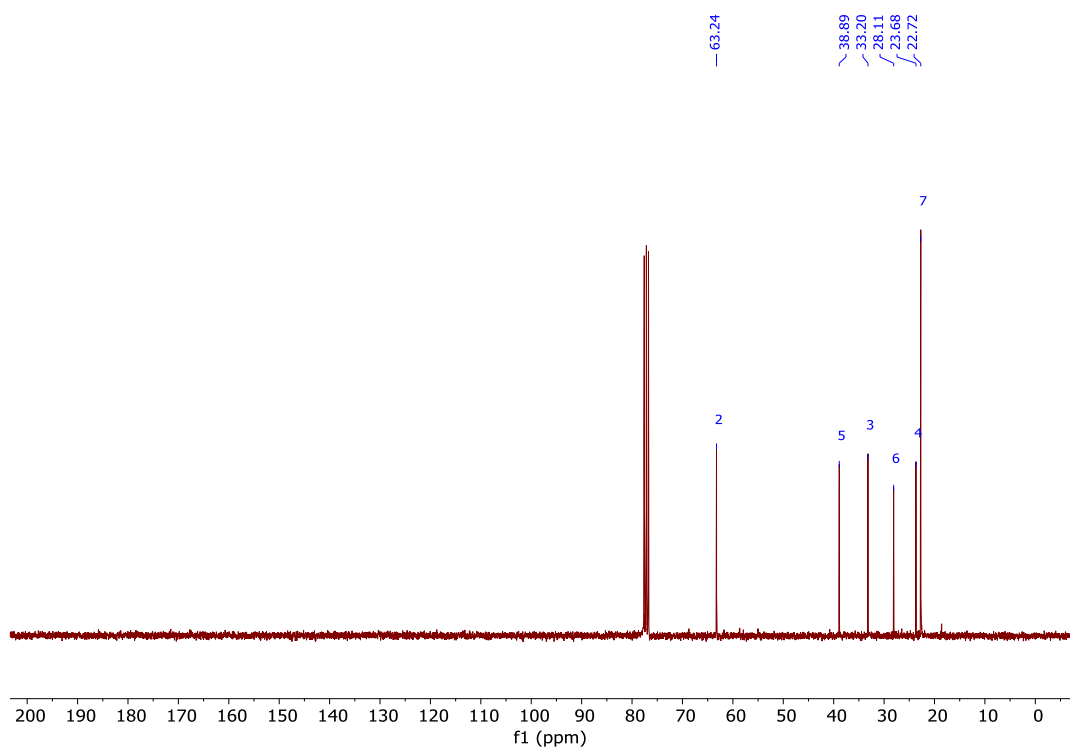
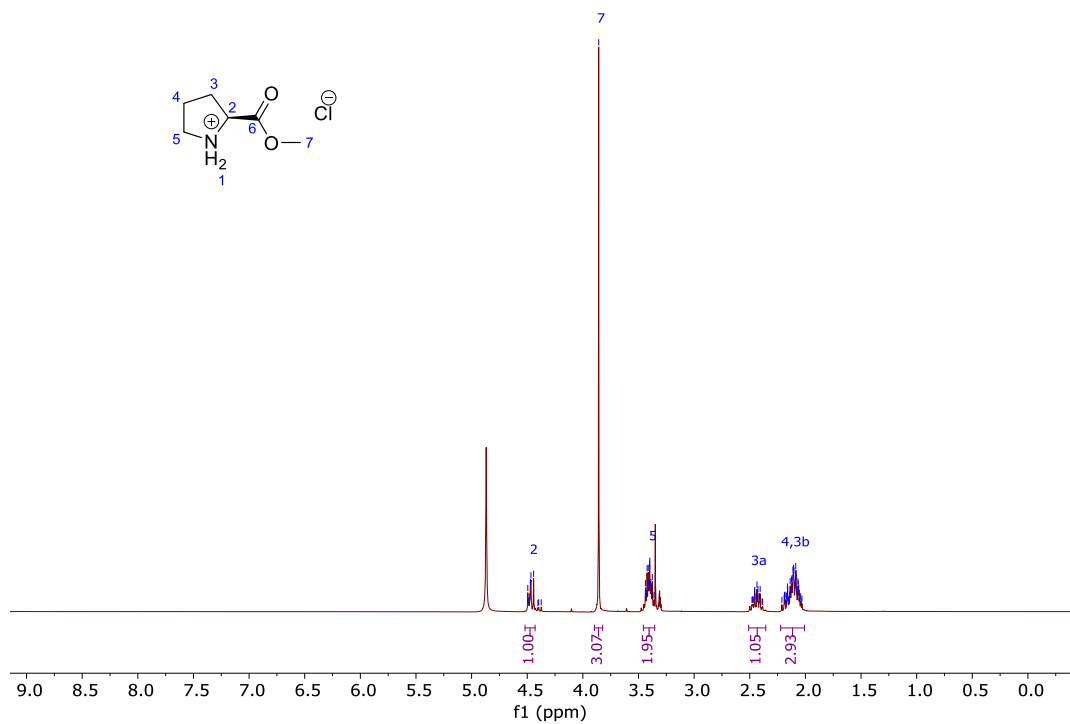
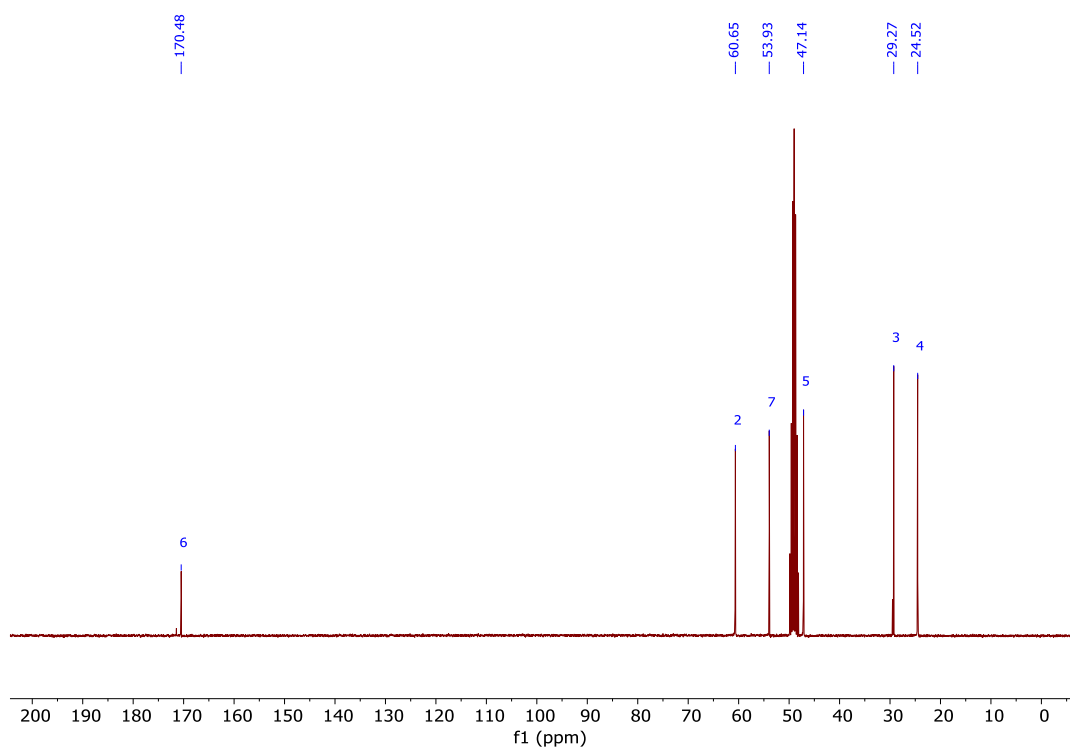
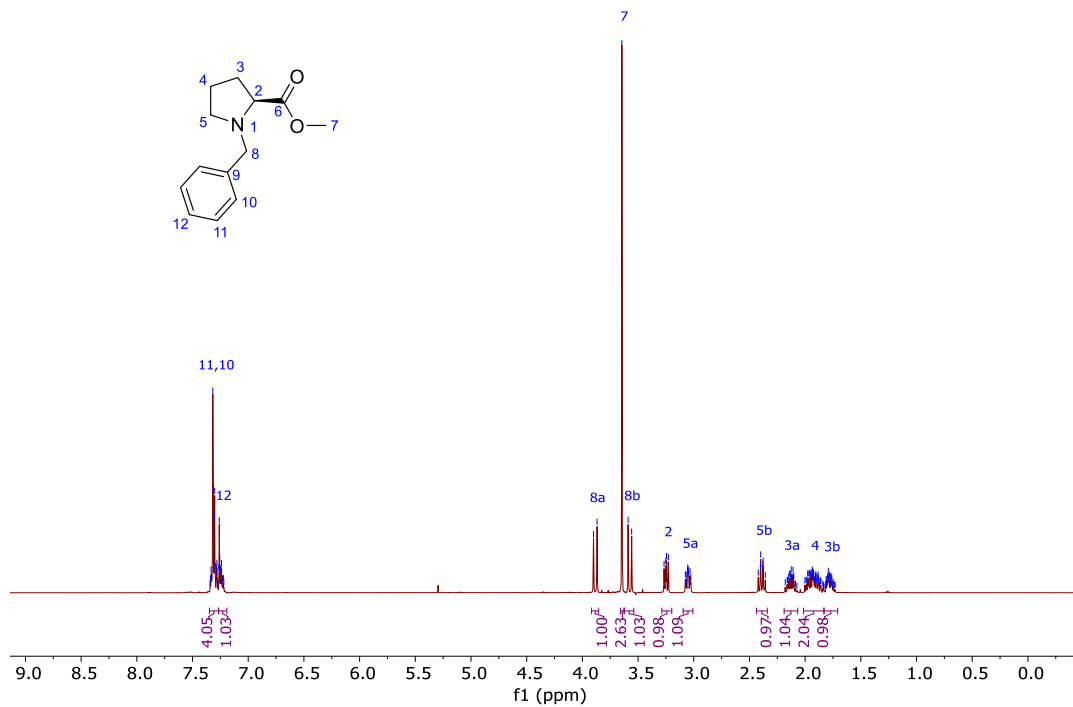
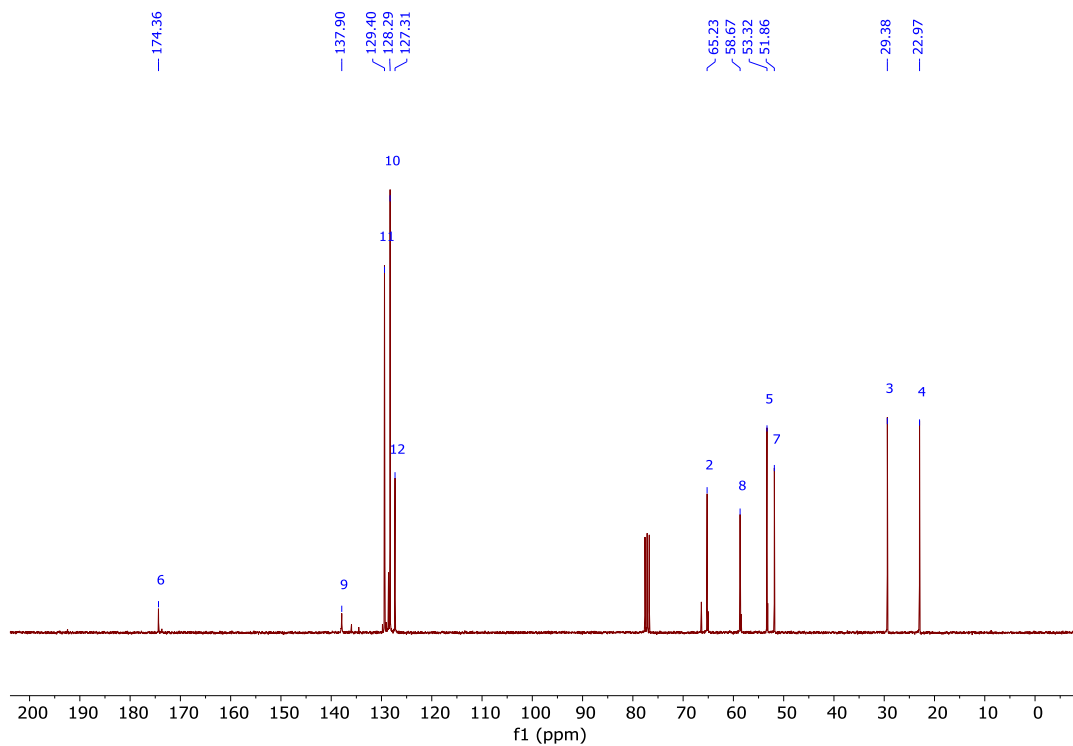
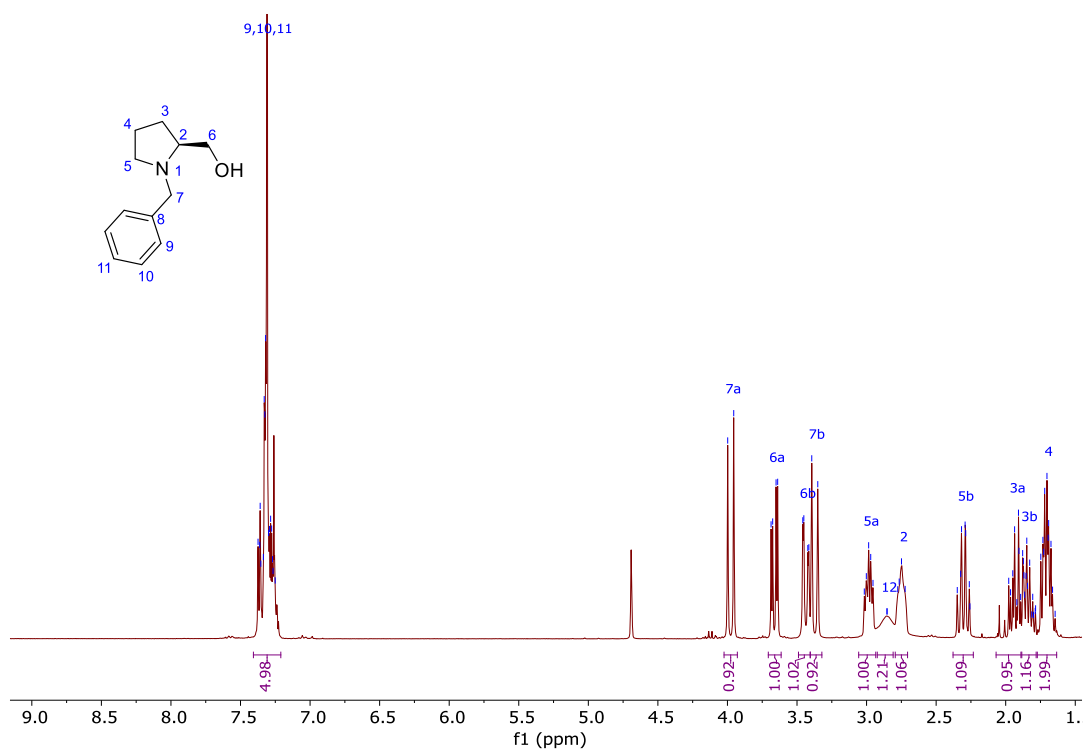
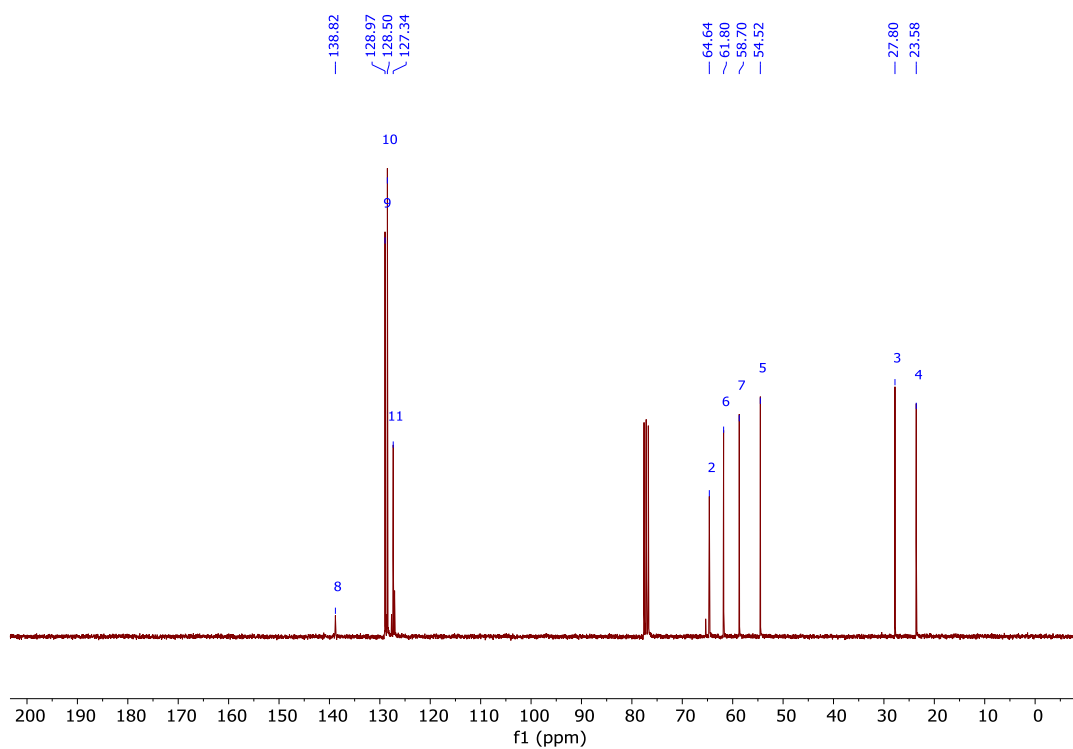


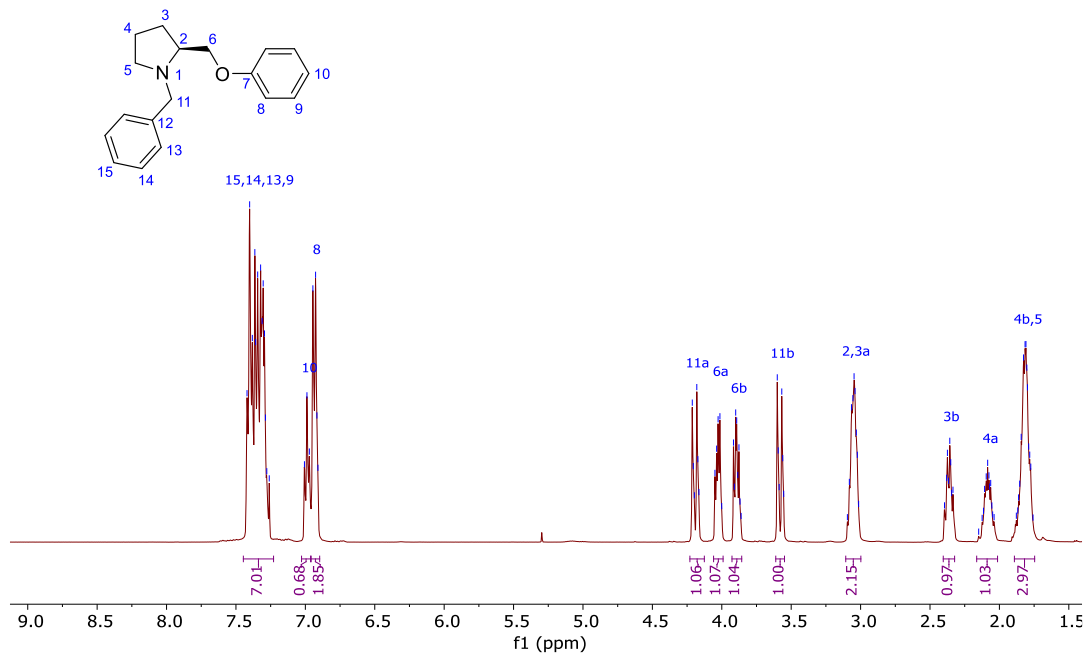
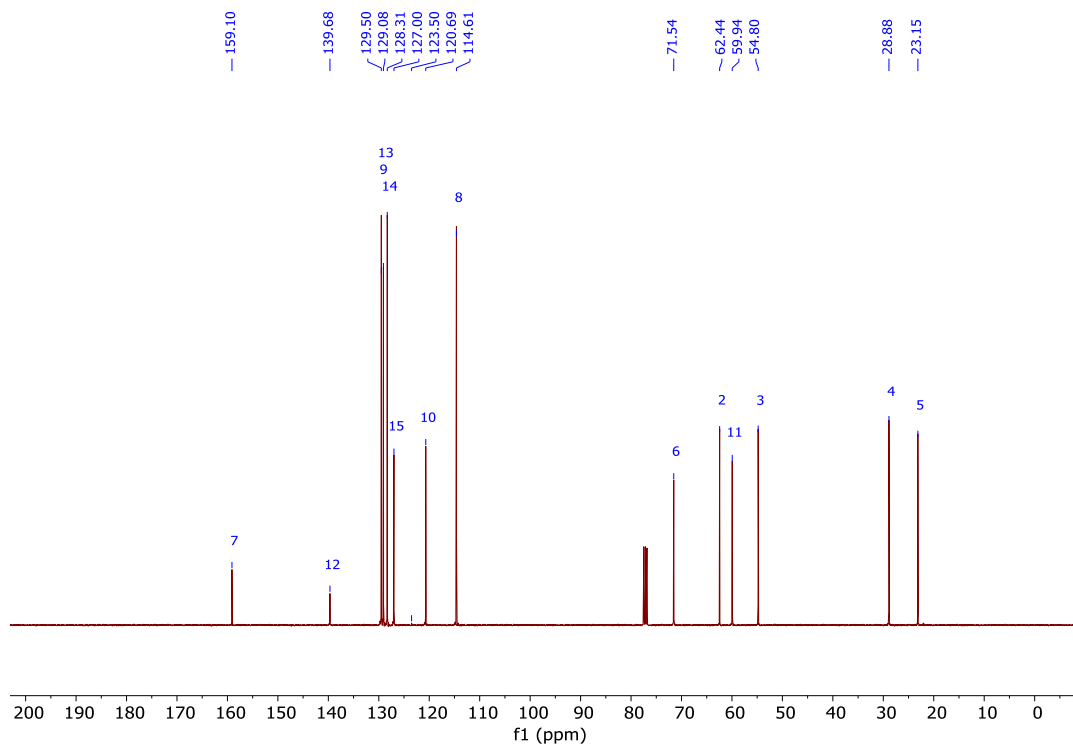
Abbildung 75: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz) von Verbindung **79**.

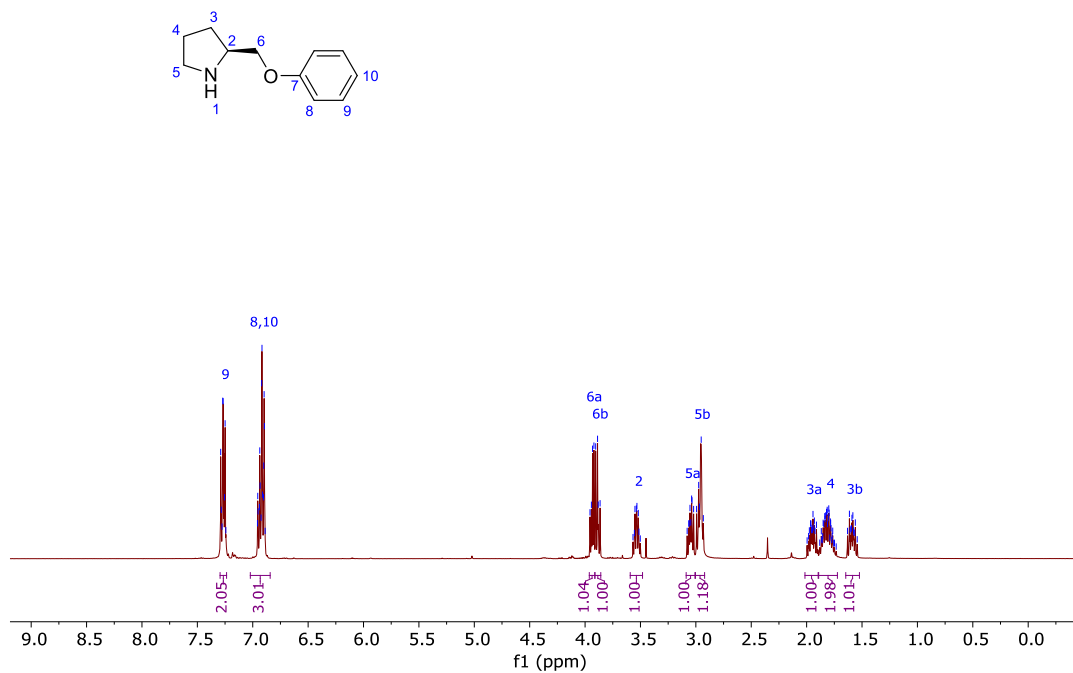
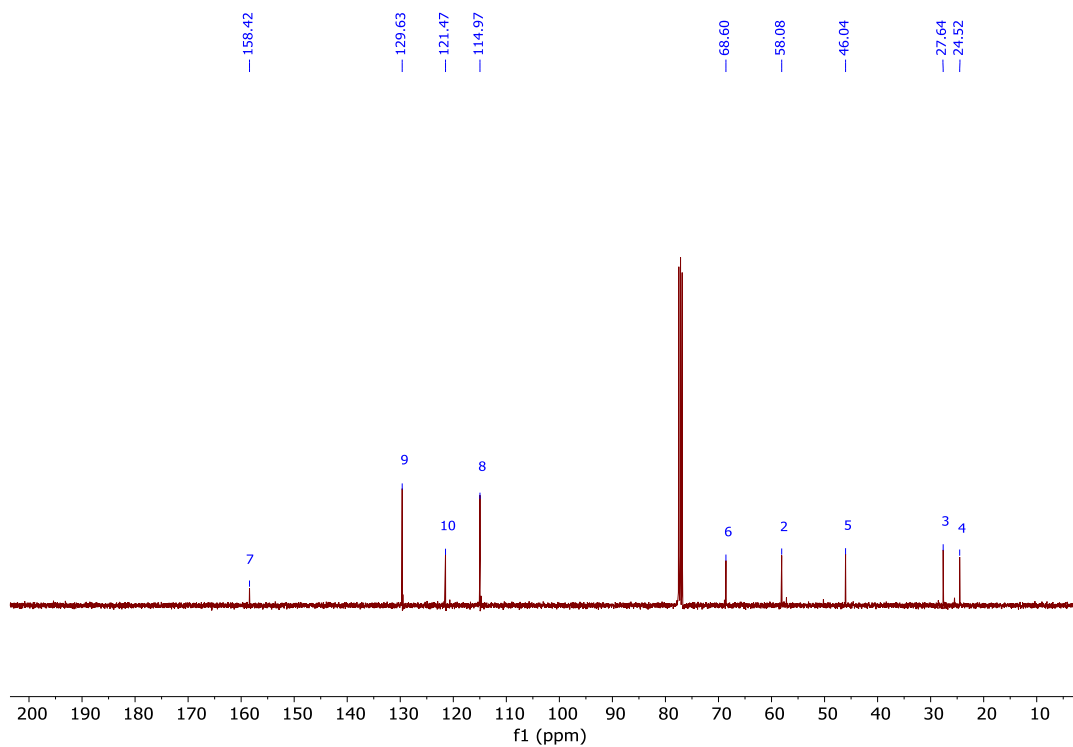
5-Methylhexanol (**104**):Abbildung 76: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **104**.Abbildung 77: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **104**.

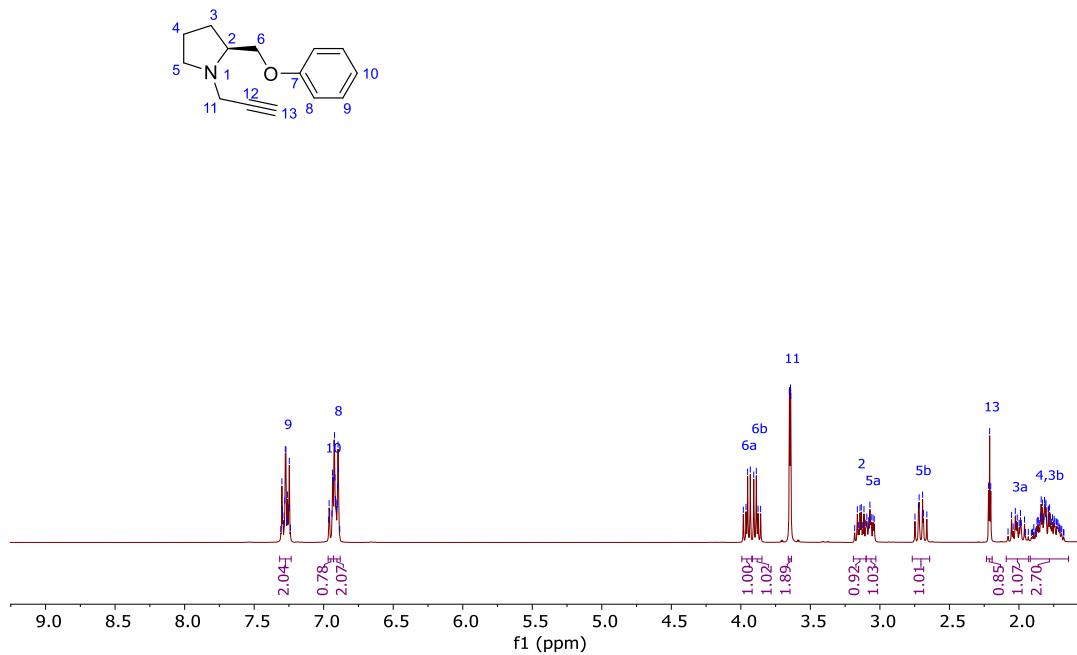
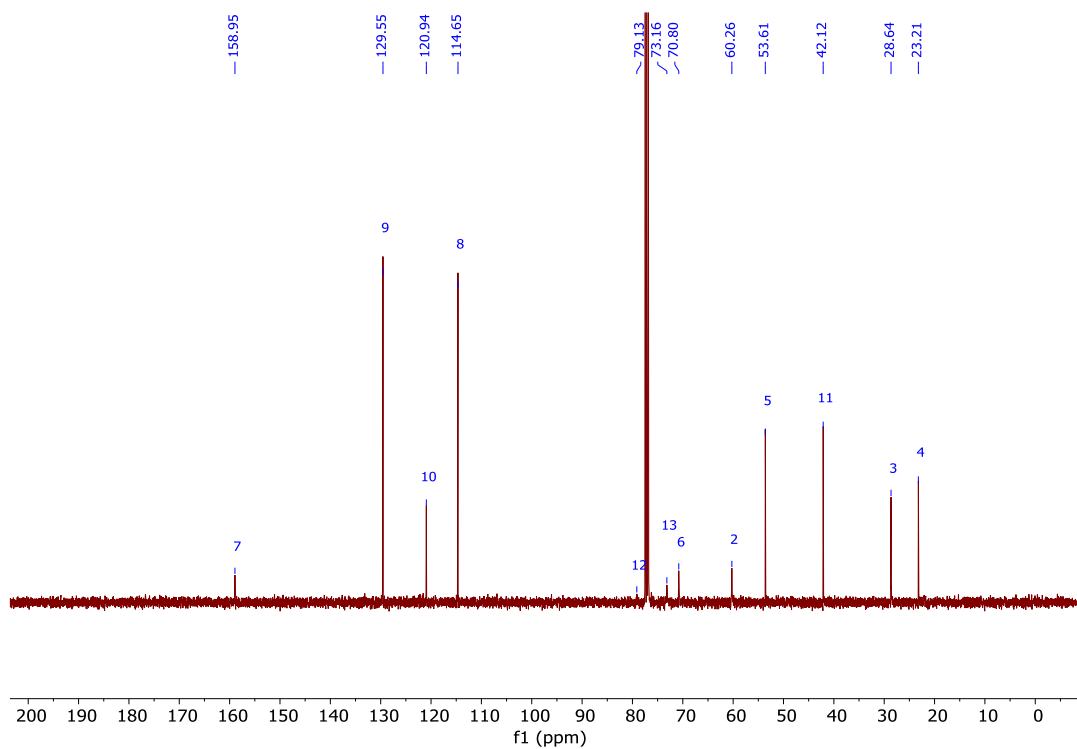
(S)-Prolinmethylesterhydrochlorid (**137**):Abbildung 78: ¹H-NMR-Spektrum (MeOD-*d*₄, 400 MHz) von Verbindung **137**.Abbildung 79: ¹³C-NMR-Spektrum (MeOD-*d*₄, 101 MHz) von Verbindung **137**.

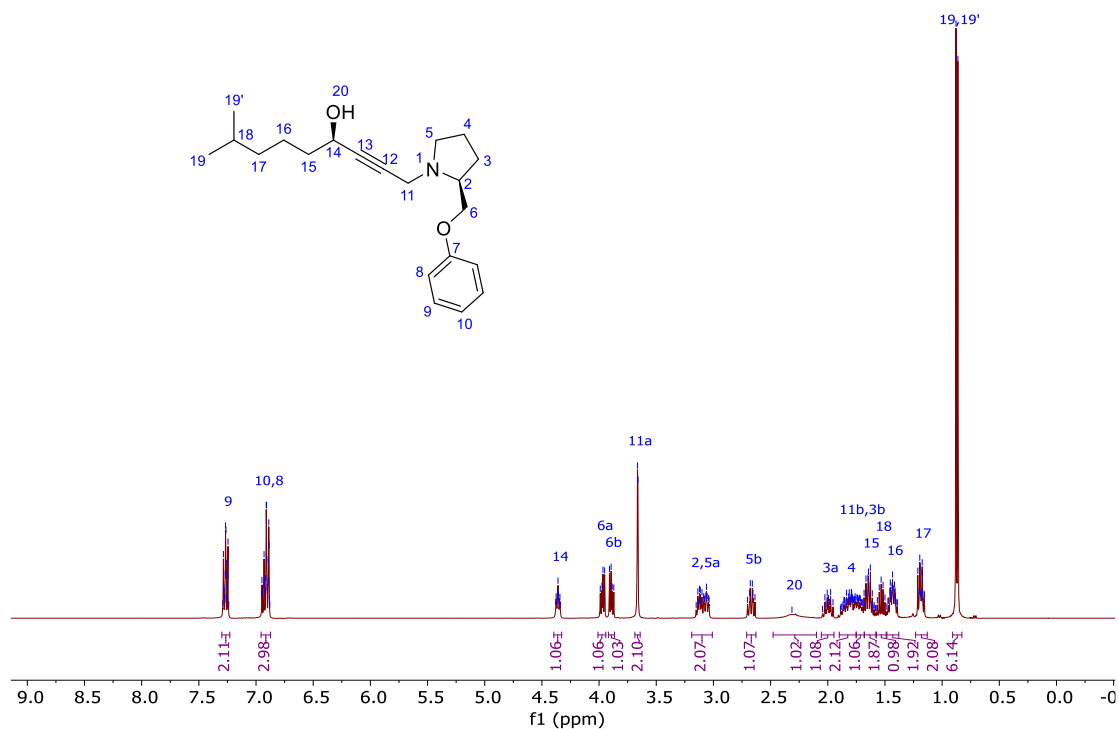
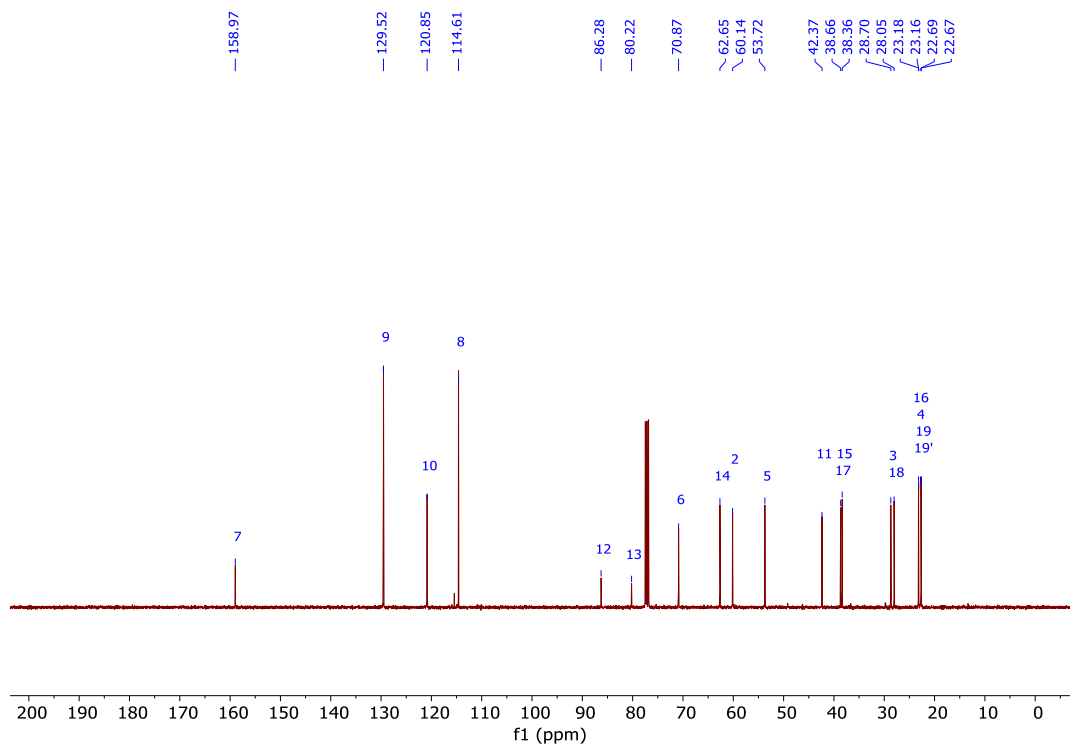
N-Benzyl-(S)-prolinmethylester (**138**):Abbildung 80: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **138**.Abbildung 81: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **138**.

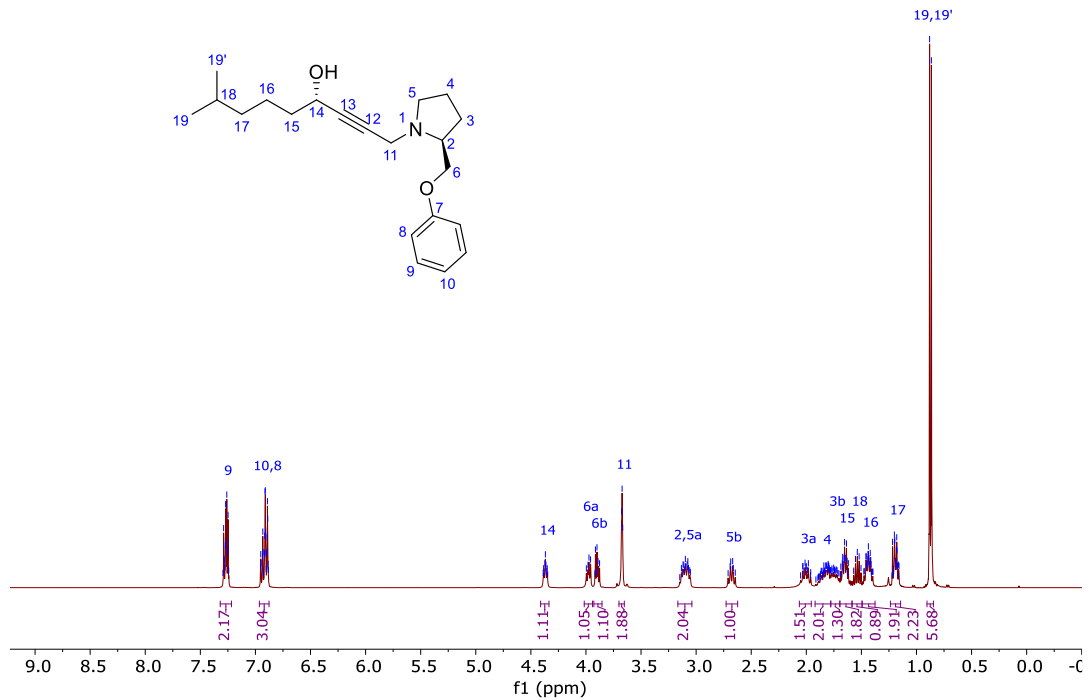
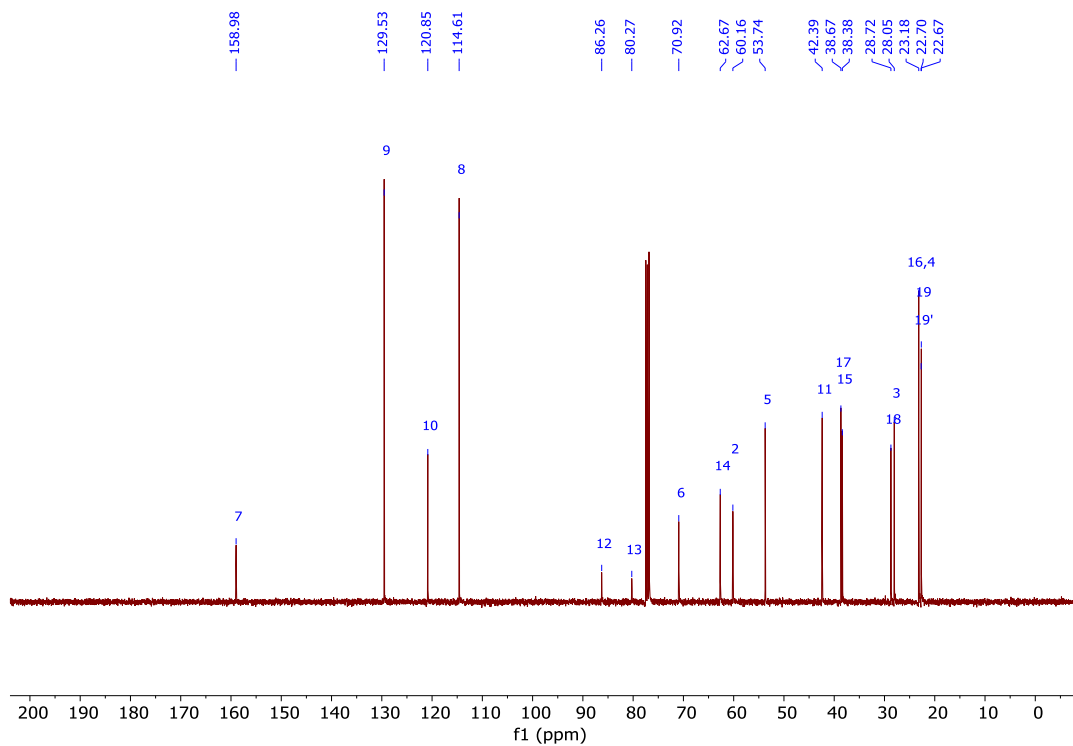
N-Benzyl-(*S*)-prolinol (**139**):Abbildung 82: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **139**.Abbildung 83: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **139**.

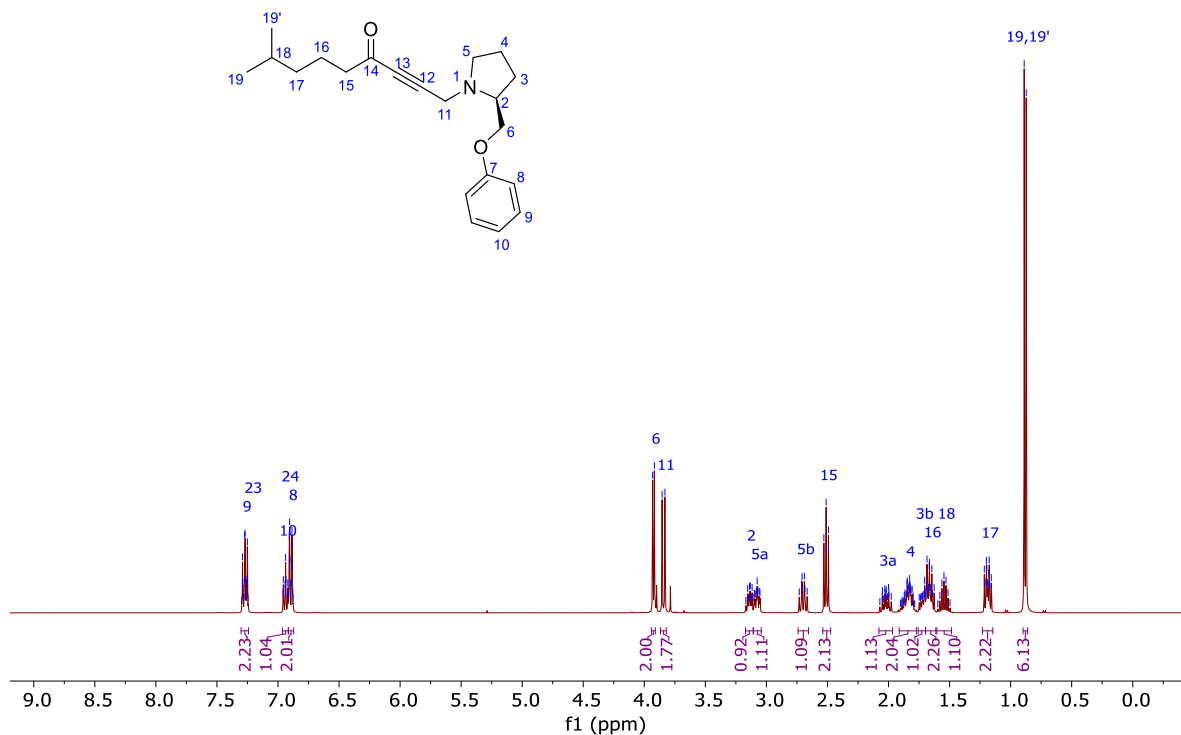
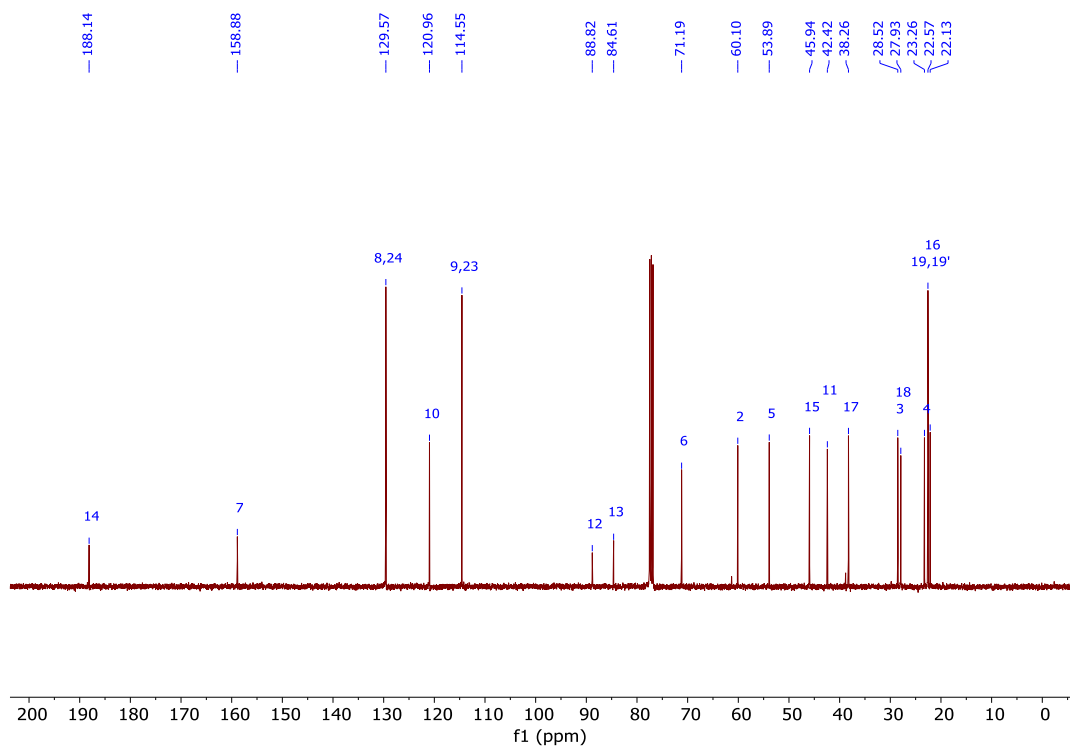
N-Benzyl-(*S*)-prolinolphenylether (**140**):Abbildung 84: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **140**.Abbildung 85: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **140**.

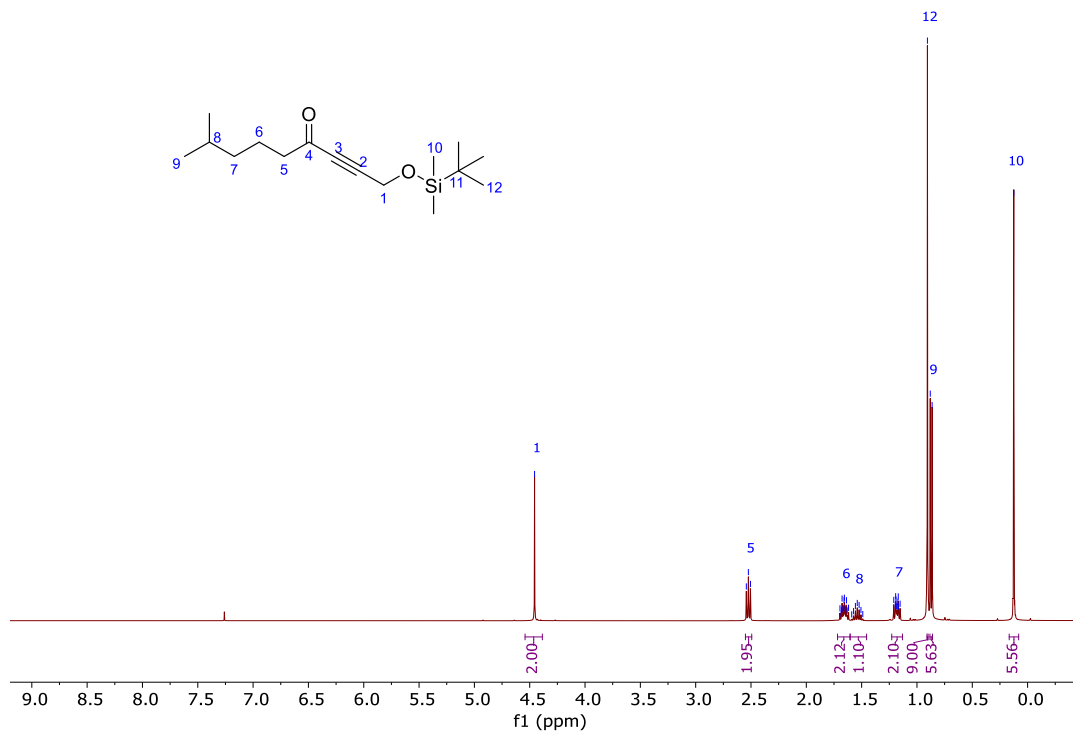
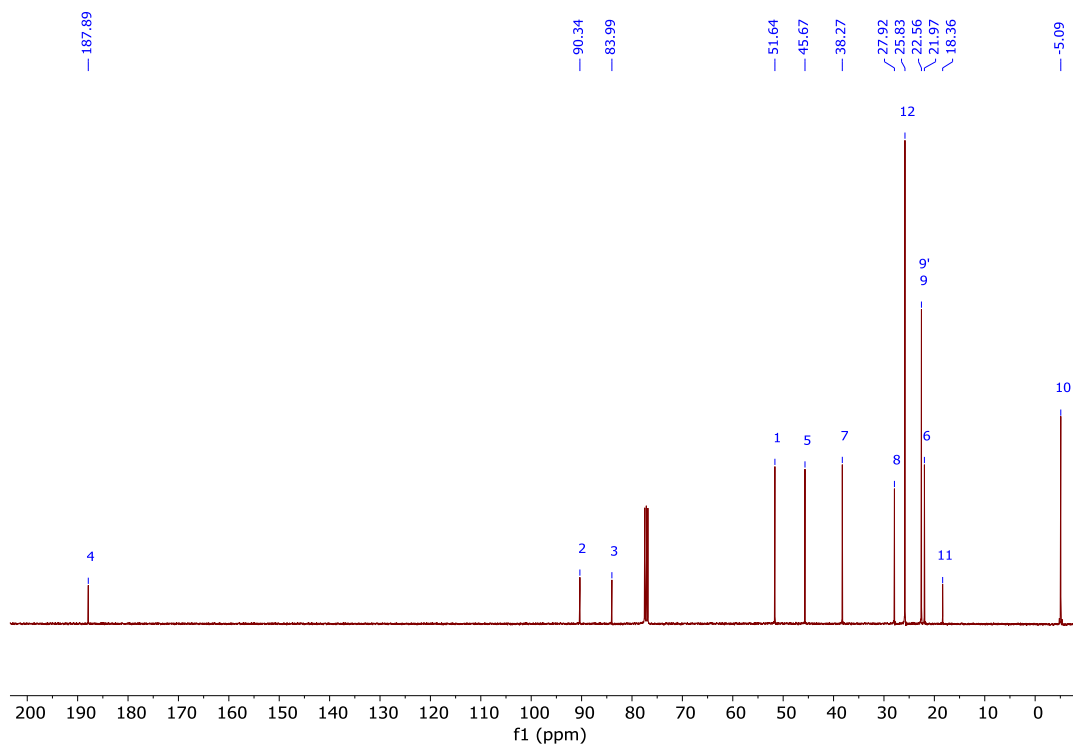
(S)-2-(Phenoxymethyl)-pyrrolidin (**130**):Abbildung 86: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **130**.Abbildung 87: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **130**.

N-Propargyl-(*S*)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin (**132**):Abbildung 88: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **132**.Abbildung 89: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **132**.

(R)-8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-ol (**133a**):Abbildung 90: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **133a**.Abbildung 91: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **133a**.

(S)-8-Methyl-1-((S)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-ol (**133b**):Abbildung 92: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **133b**.Abbildung 93: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **133b**.

(S)-8-Methyl-1-(2-(phenoxy)methyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-on (**277**):Abbildung 94: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **277**.Abbildung 95: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **277**.

1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methylnon-2-in-4-on (**278**):Abbildung 96: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **278**.Abbildung 97: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **278**.

(*R/S*)-(8-Methyl-1-((*S*)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-yn-4-yl)-benzoat (**252**):

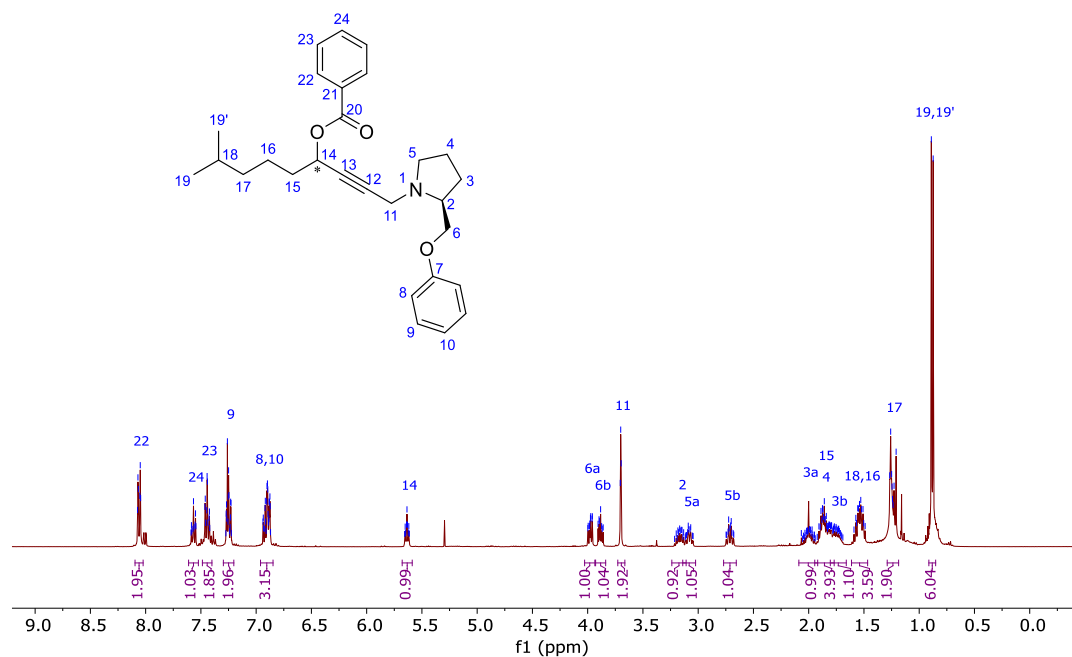


Abbildung 98: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **252**.

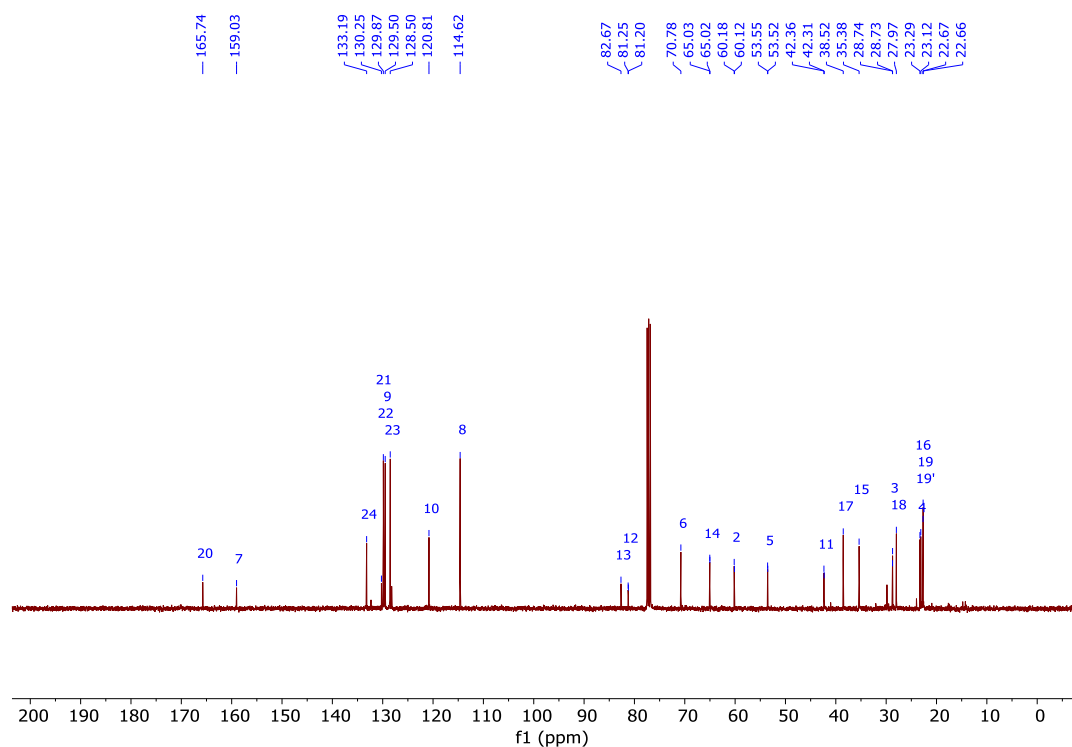


Abbildung 99: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **252**.

(*R/S*)-(8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-4-nitrobenzoat (**290**):

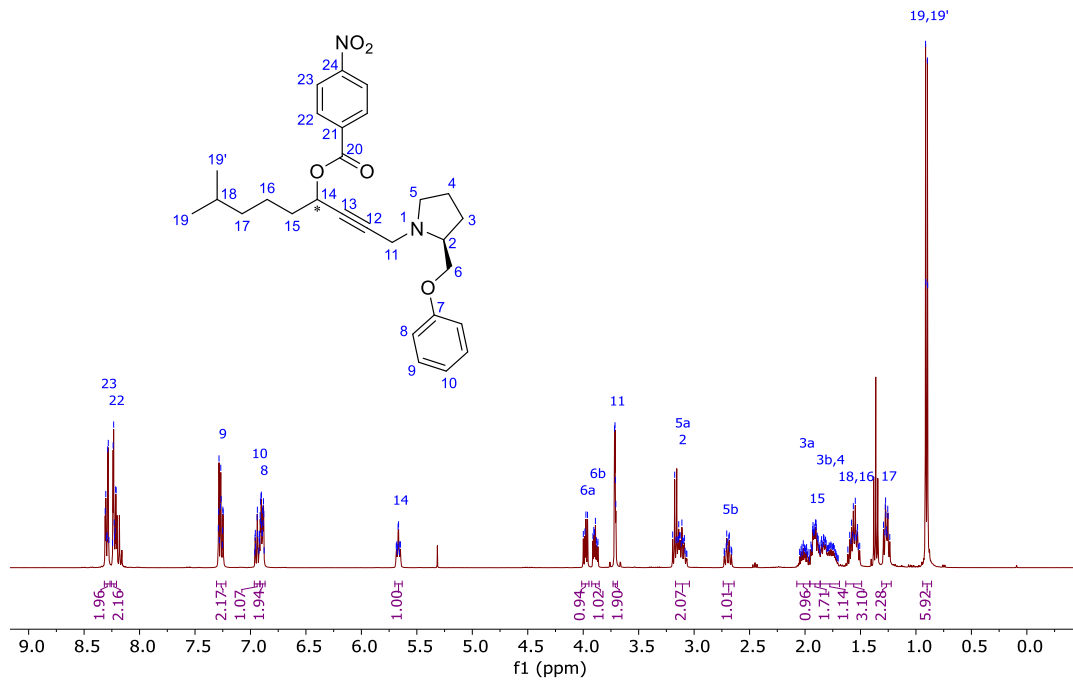


Abbildung 100: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **290**.

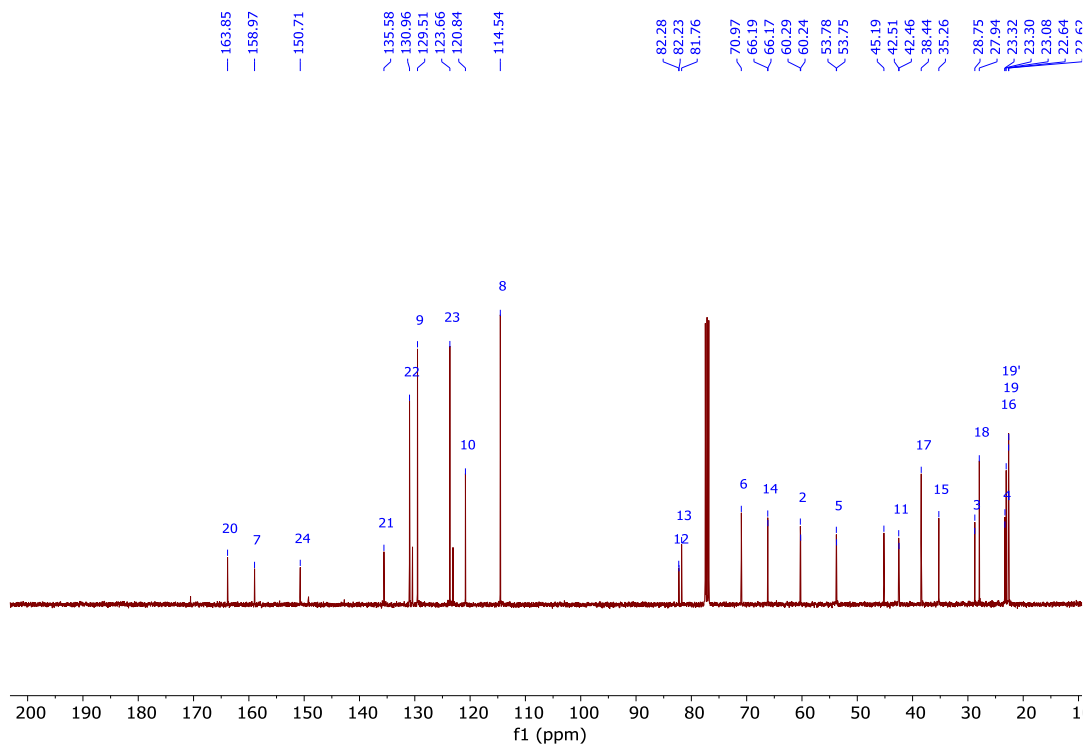


Abbildung 101: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **290**.

(*R*)-*O*-Acetyl-Mandelsäurechlorid (**294**):

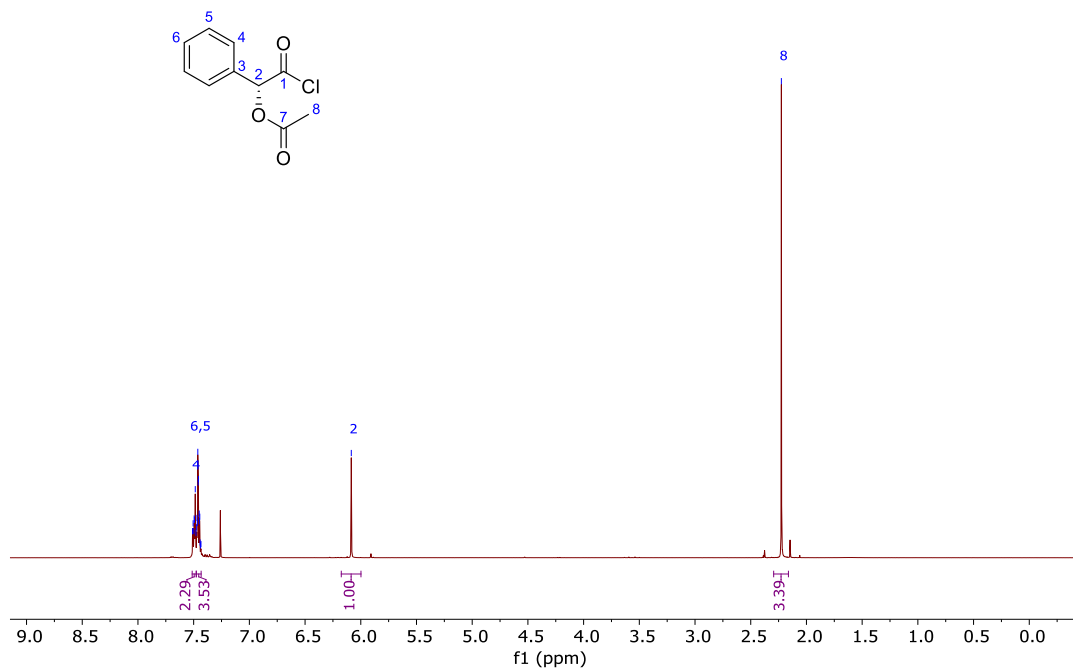


Abbildung 102: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **294**.

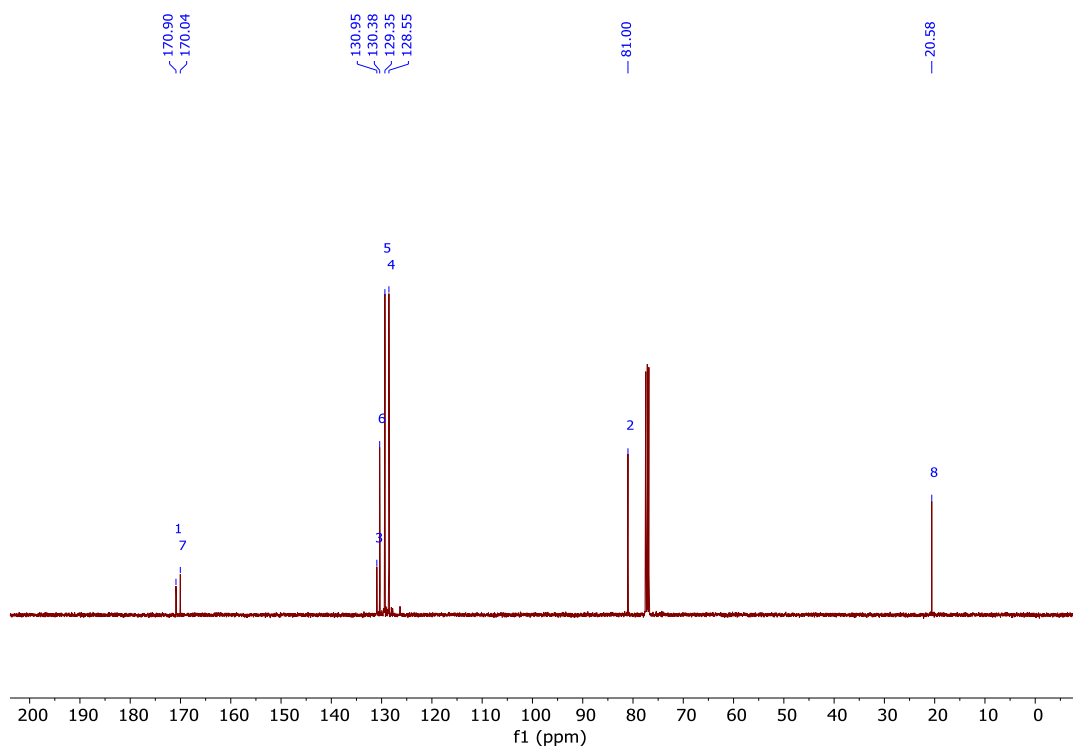
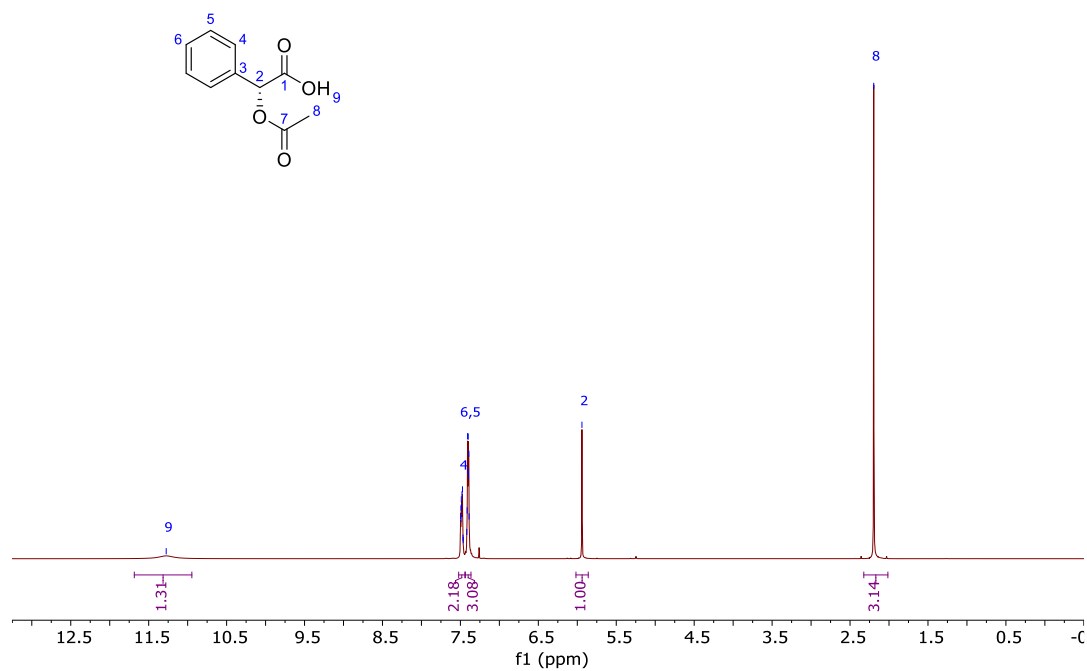
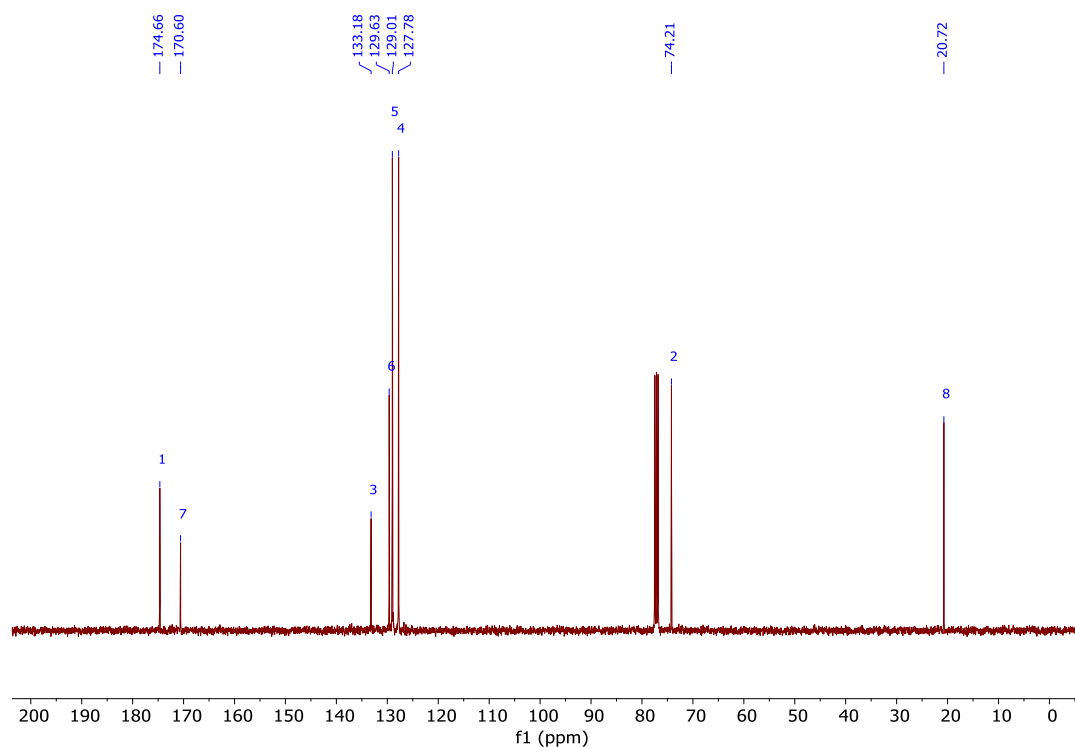


Abbildung 103: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **294**.

(R)-O-Acetyl-Mandelsäure (295):Abbildung 104: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **295**.Abbildung 105: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **295**.

(*R*)-8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl-(2*R*)-2-acetoxy-2-phenylacetat (**296a1**):

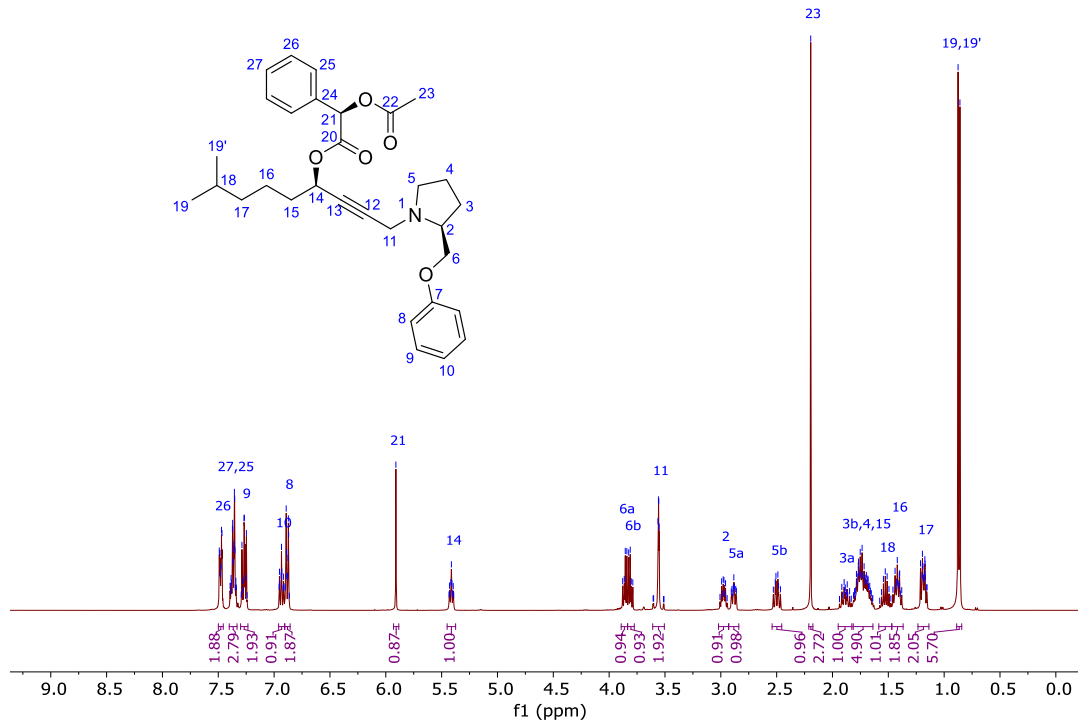


Abbildung 106: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **296a1**.

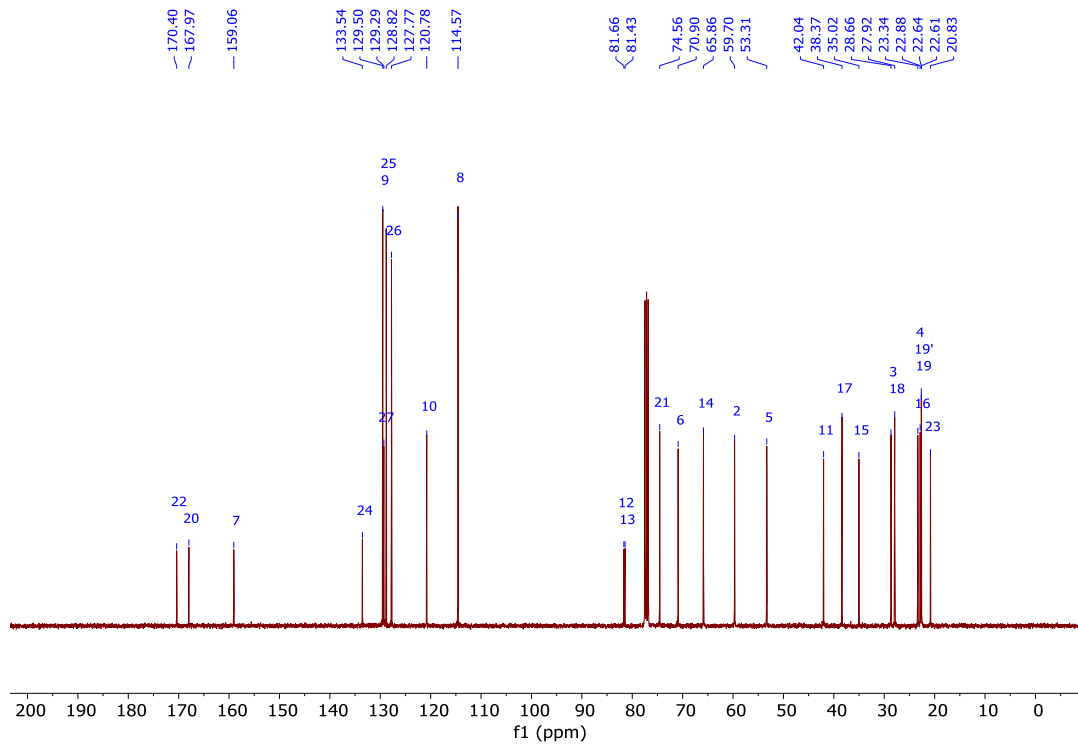


Abbildung 107: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **296a1**.

(*R*)-8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl-(2*S*)-2-acetoxy-2-phenylacetat (**296a2**):

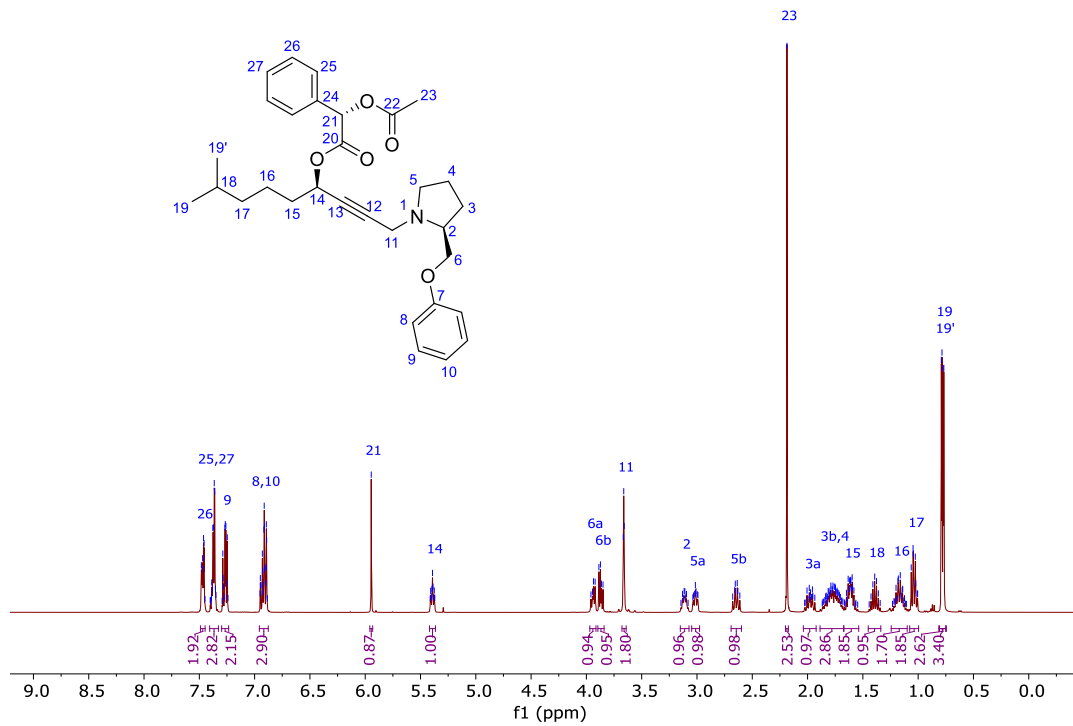


Abbildung 108: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **296a2**.

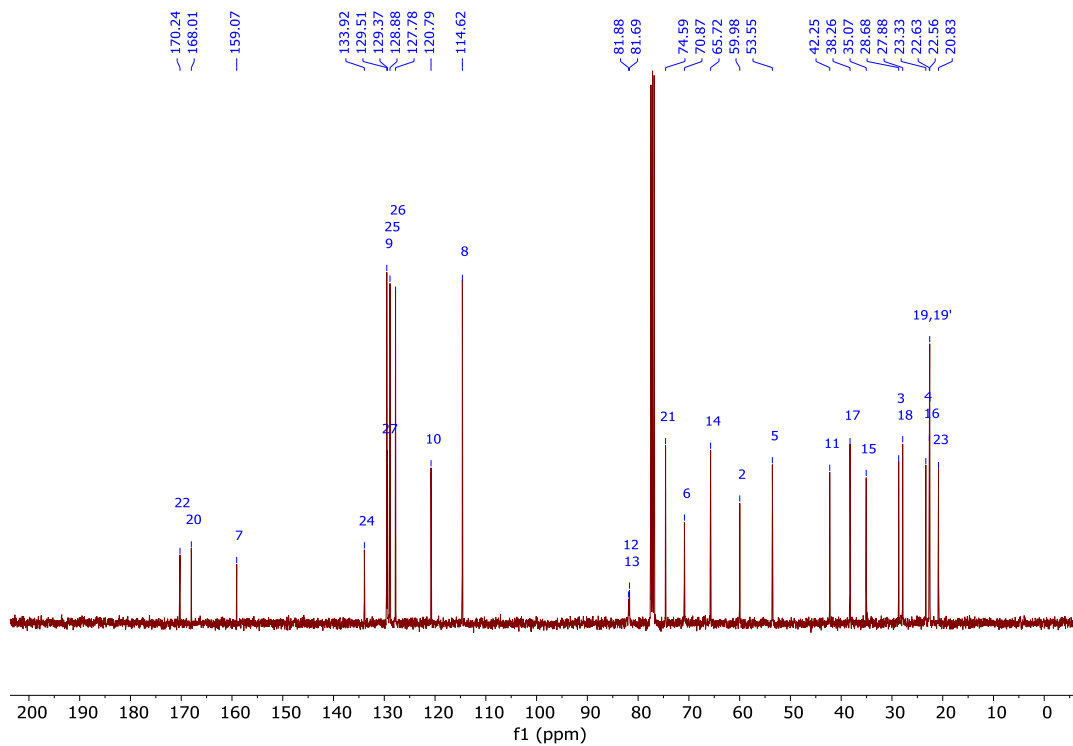


Abbildung 109: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **296a2**.

(S)-[8-Methyl-1-((S)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-(2R)-2-acetoxy-2-phenylacetat (**296b1**):

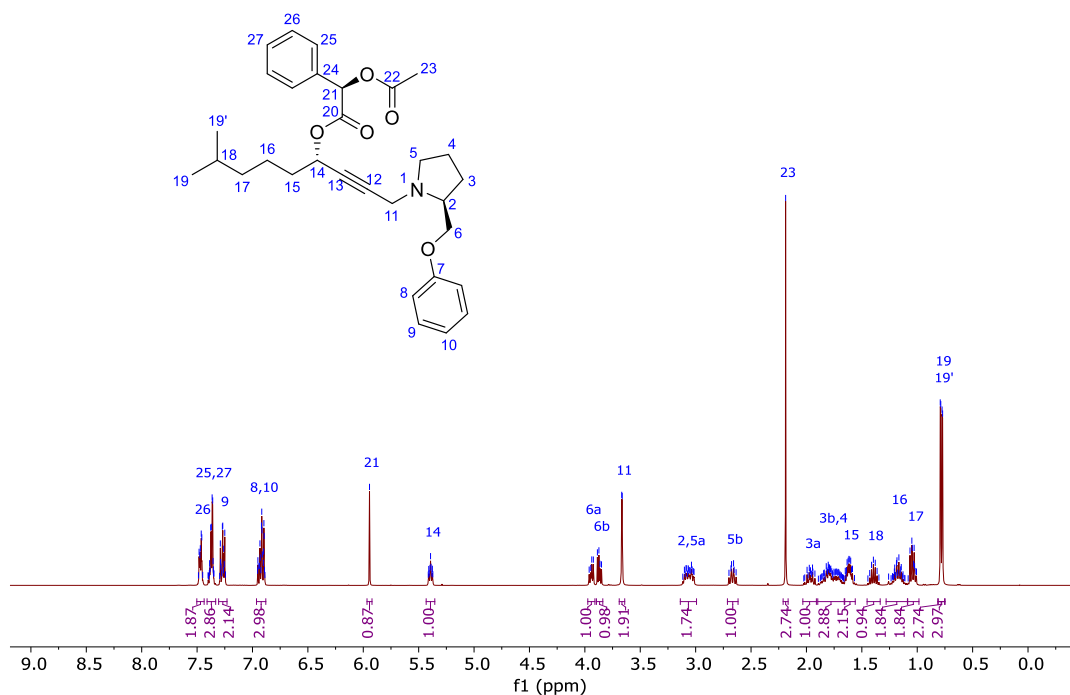


Abbildung 110: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **296b1**.

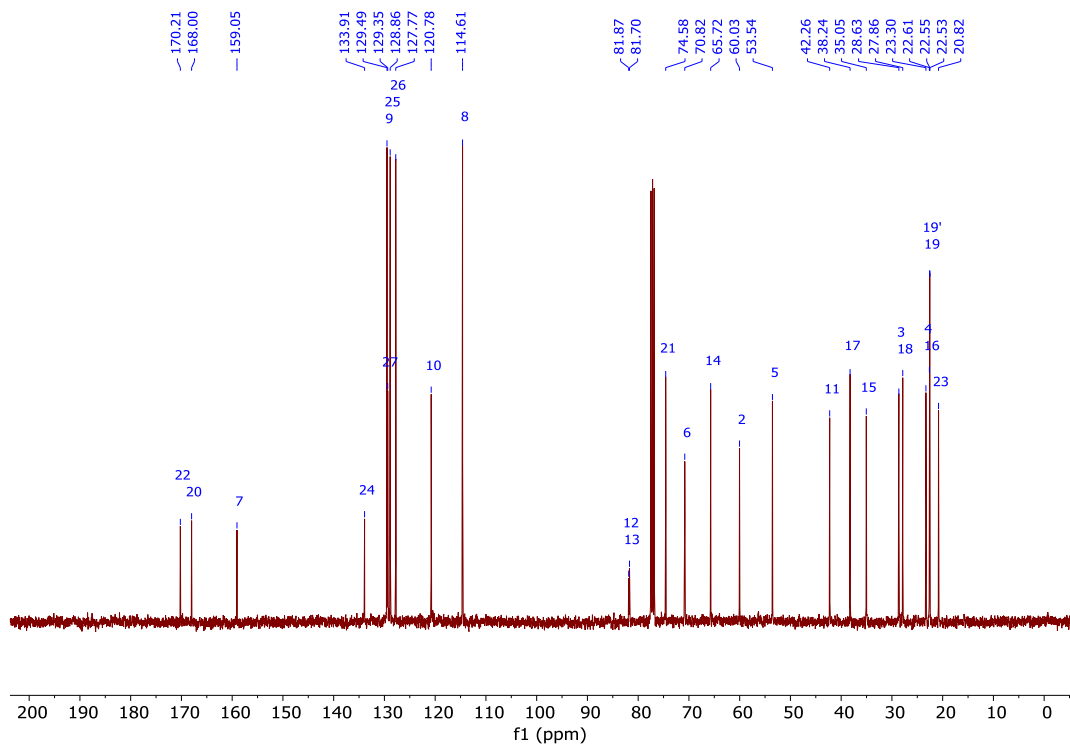


Abbildung 111: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **296b1**.

(S)-8-Methyl-1-((S)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl-(2S)-2-acetoxy-2-phenylacetat (**296b2**):

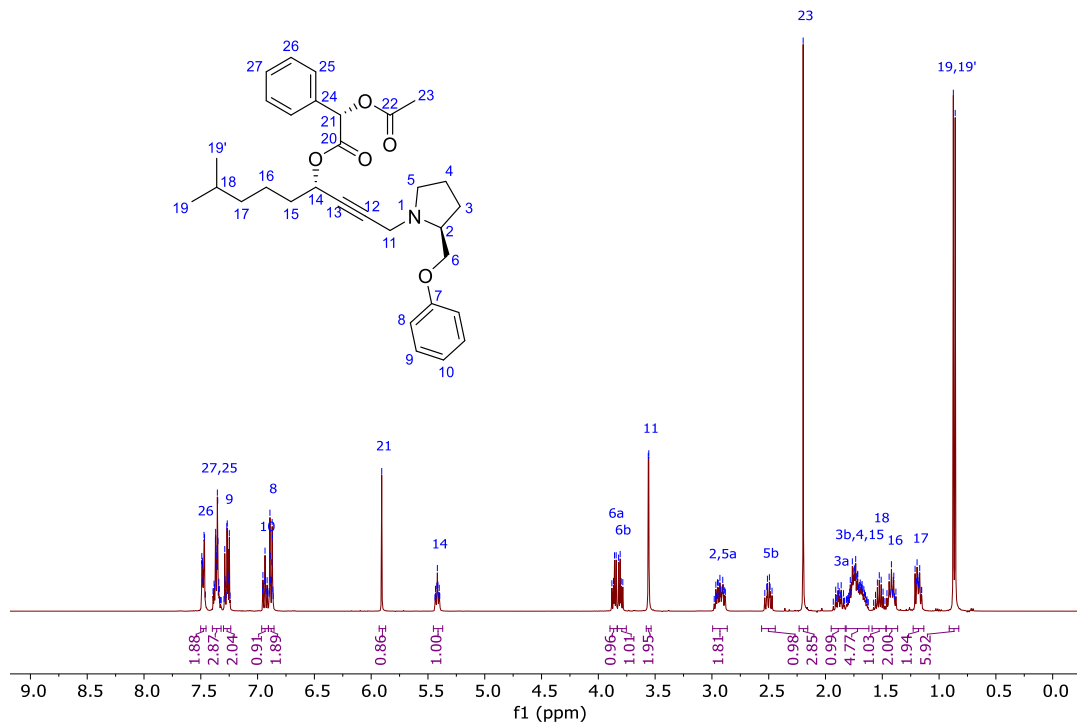


Abbildung 112: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **296b2**.

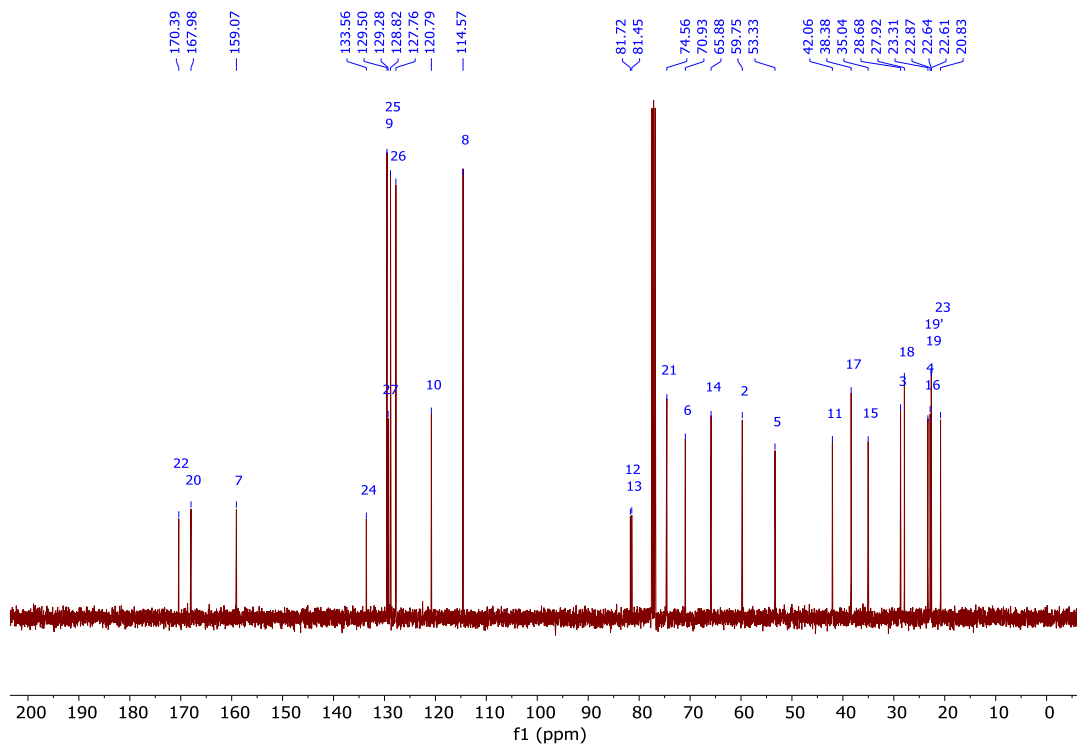


Abbildung 113: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **296b2**.

(*R*)-8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl)-(2*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-propanoat (**302a**):

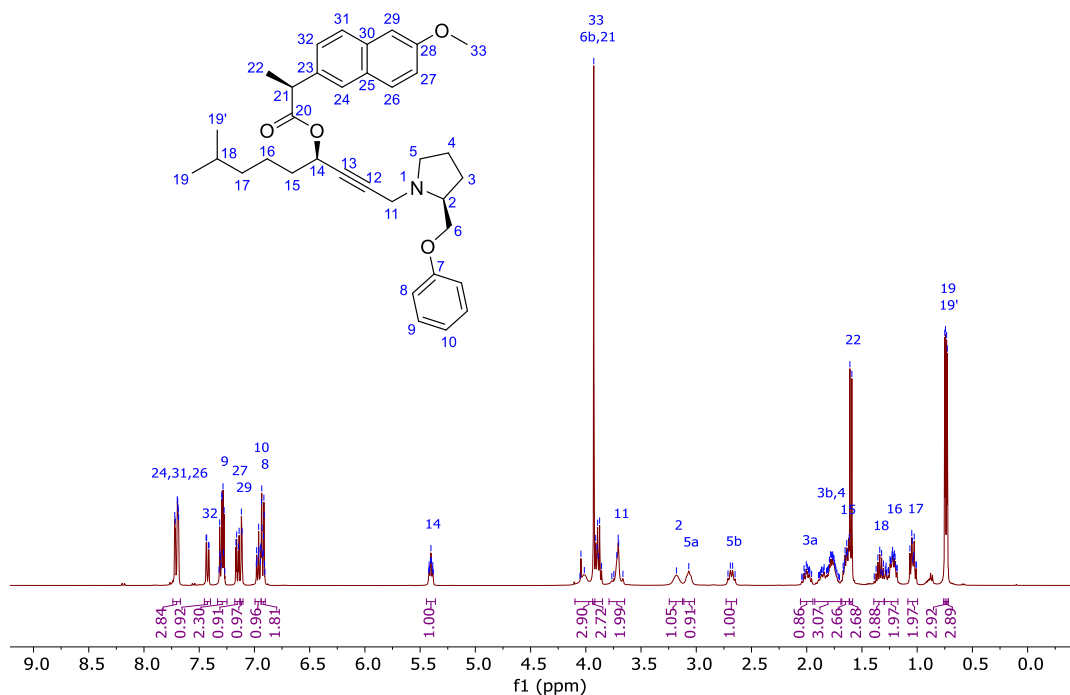


Abbildung 114: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **302a**.

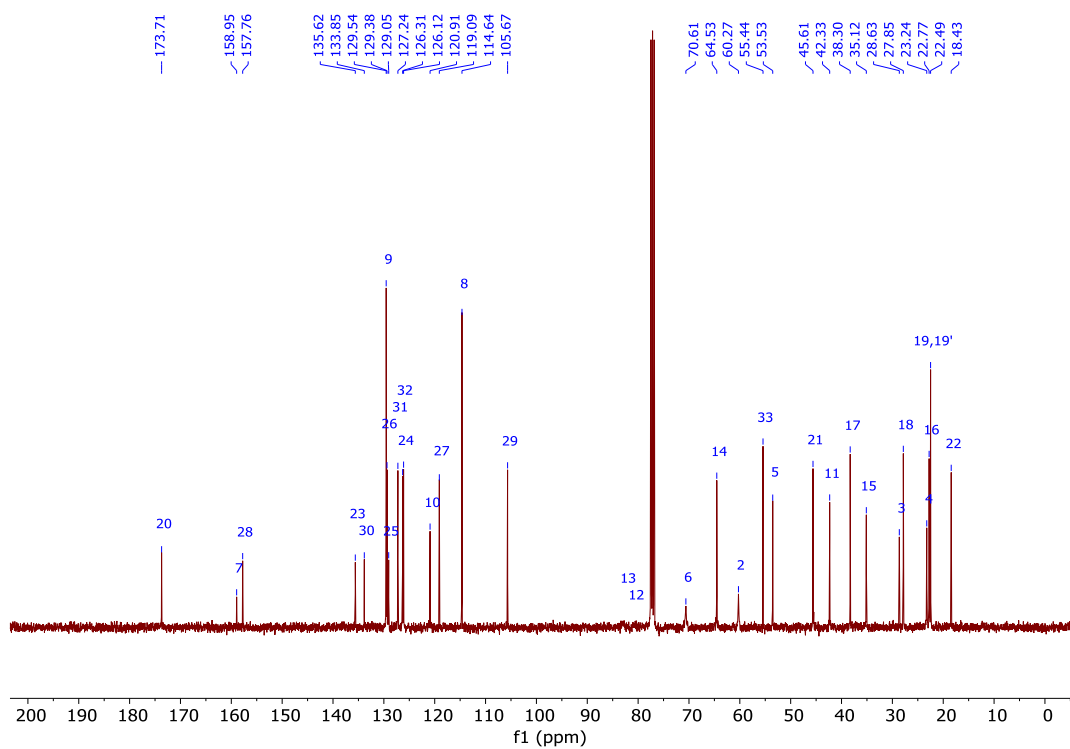


Abbildung 115: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **302a**.

(S)-8-Methyl-1-((S)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-in-4-yl-(2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-propanoat (**302b**):

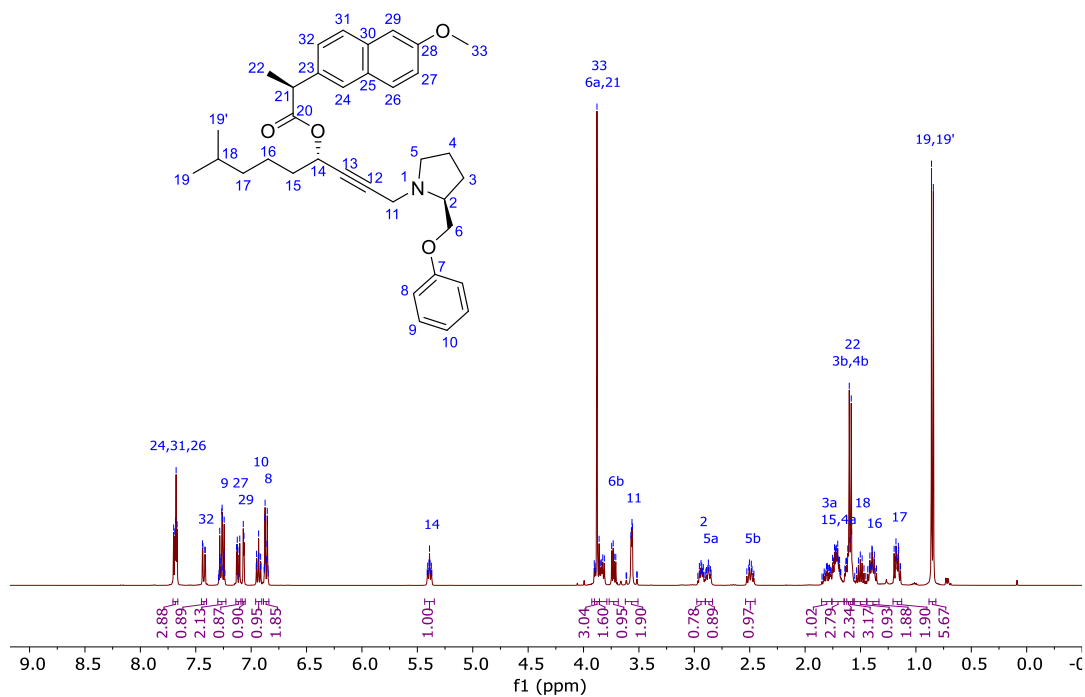


Abbildung 116: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **302b**.

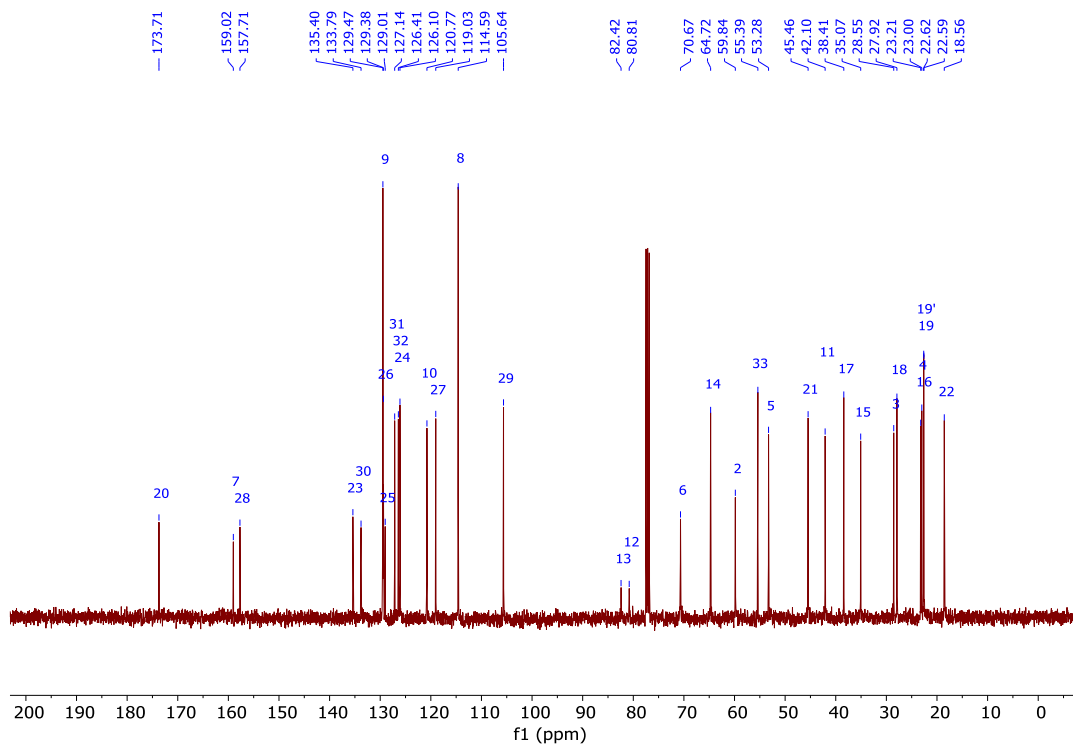
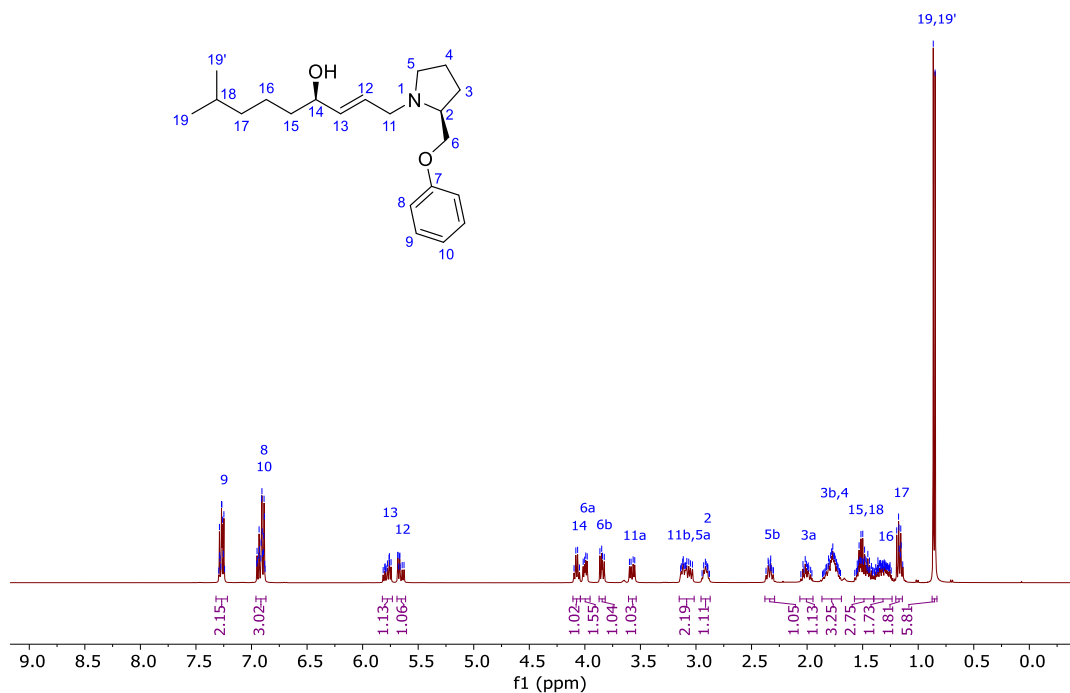
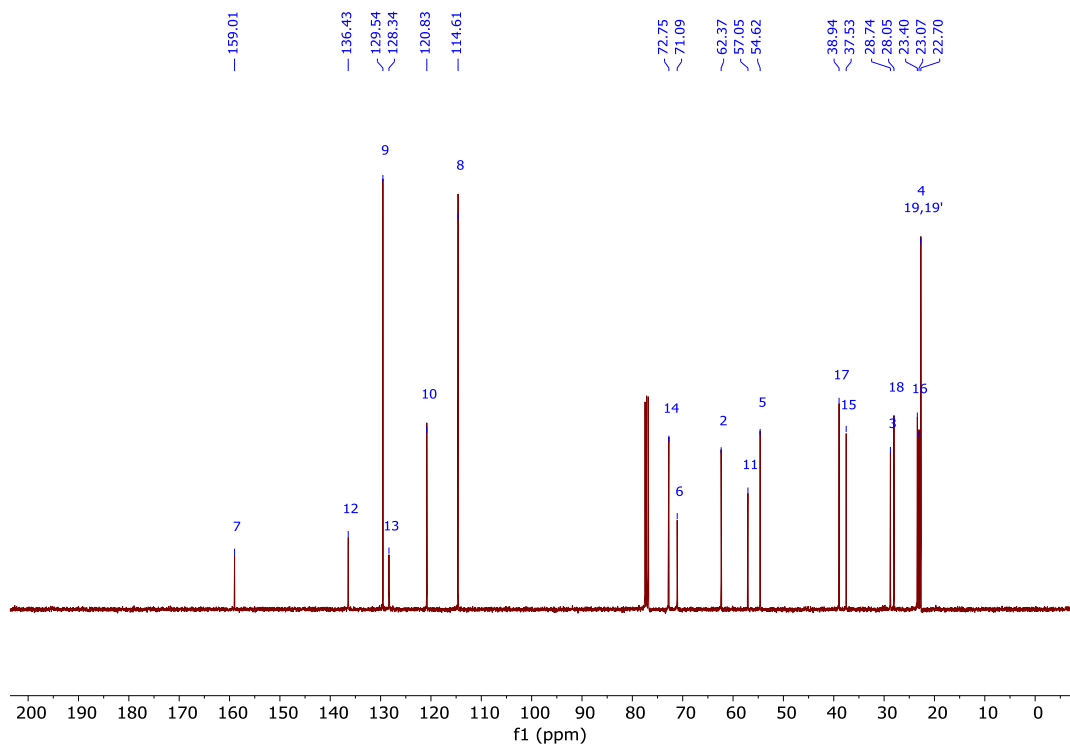
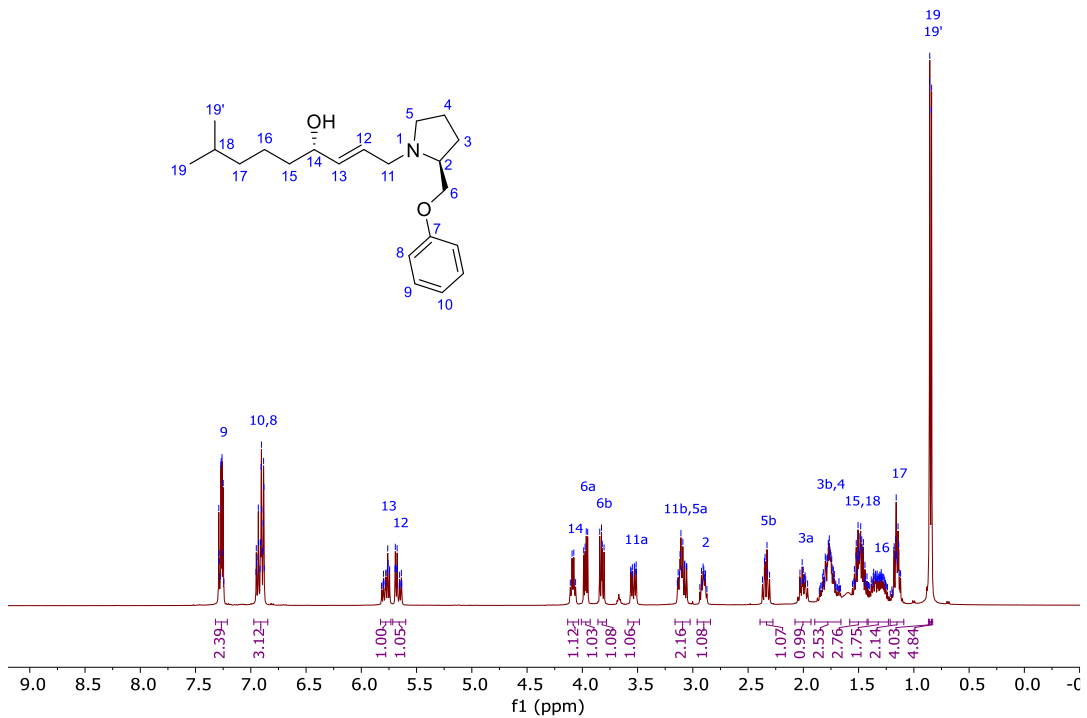
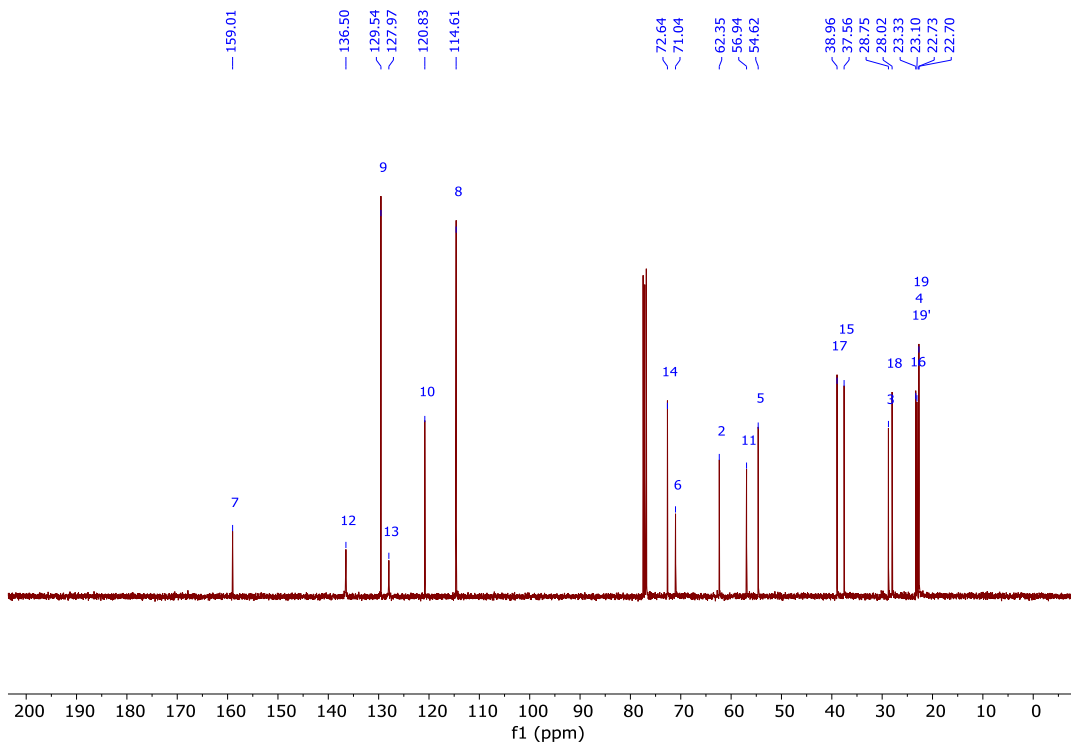


Abbildung 117: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **302b**.

(R,E)-8-Methyl-1-((S)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-ol (**134a**):Abbildung 118: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **134a**.Abbildung 119: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **134a**.

(S,E)-8-Methyl-1-((S)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-ol (**134b**):Abbildung 120: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **134b**.Abbildung 121: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **134b**.

(*R/S,2E,5E*)-5-Isopentyl-10-methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-undeca-2,5-dien-4-ol (**306a**):

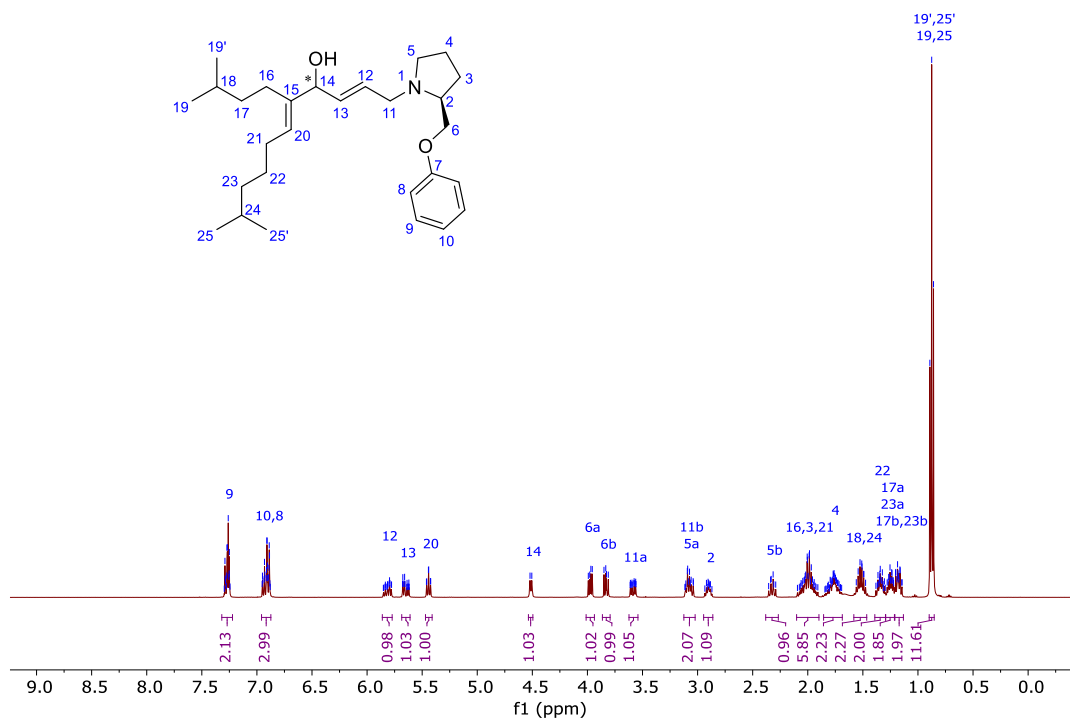


Abbildung 122: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **306a**.

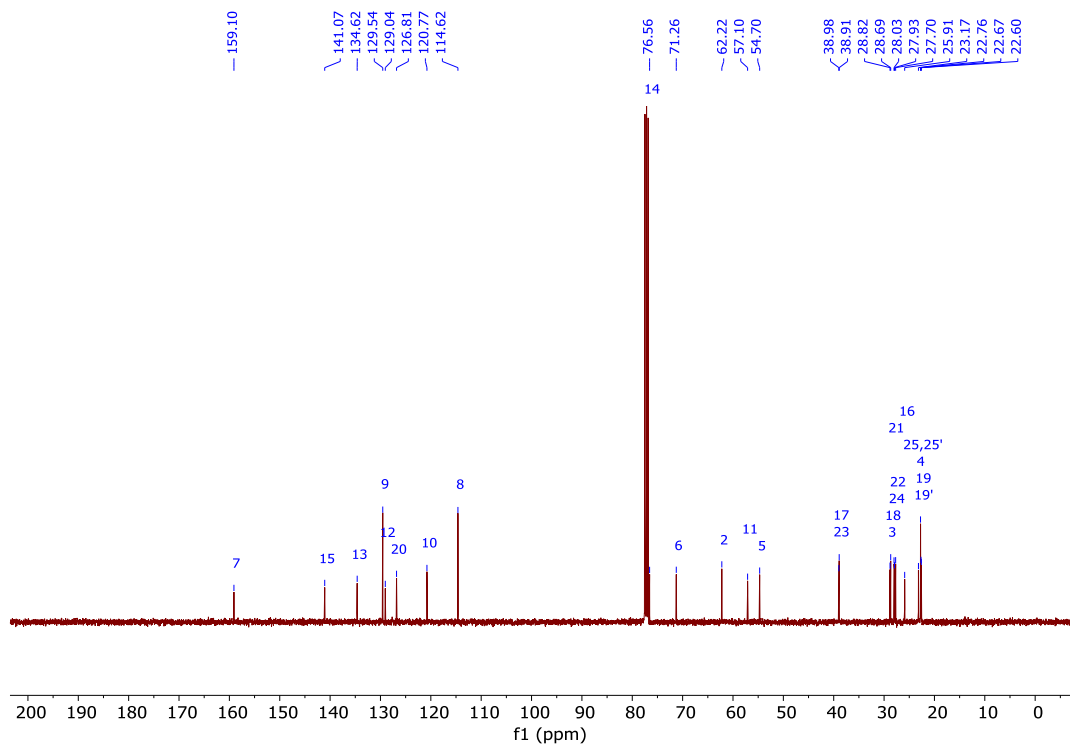


Abbildung 123: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **306a**.

(*R/S,2E,5E*)-5-Isopentyl-10-methyl-1-((*S*)-2-(phenoxy)methyl)-pyrrolidin-1-yl)-undeca-2,5-dien-4-ol (**306b**):

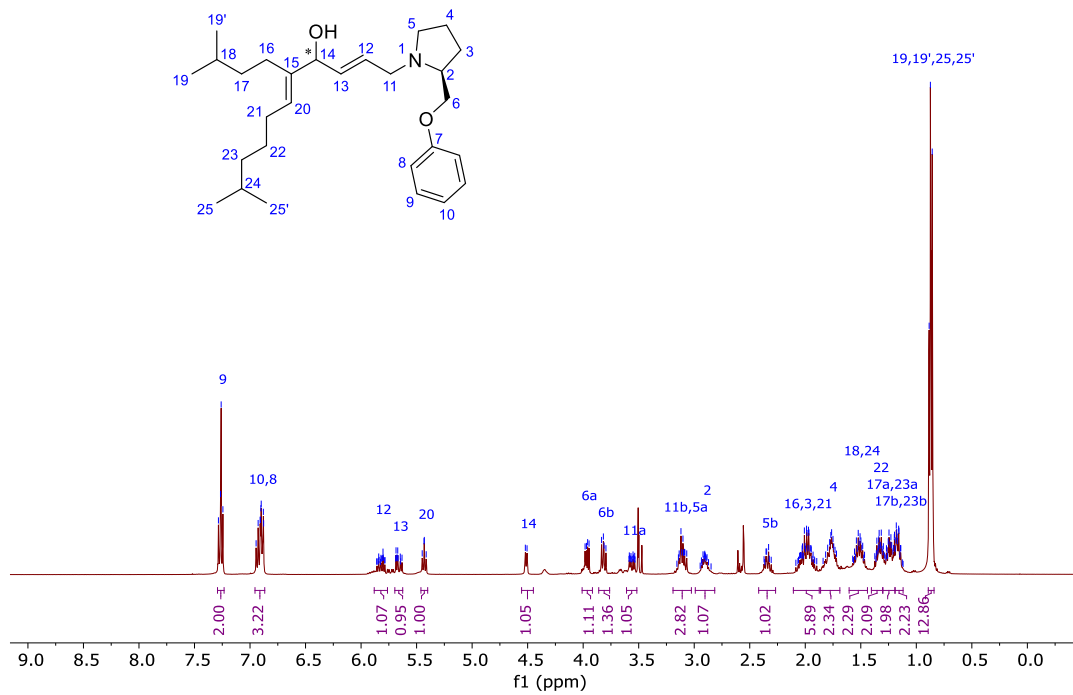


Abbildung 124: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **306b**.

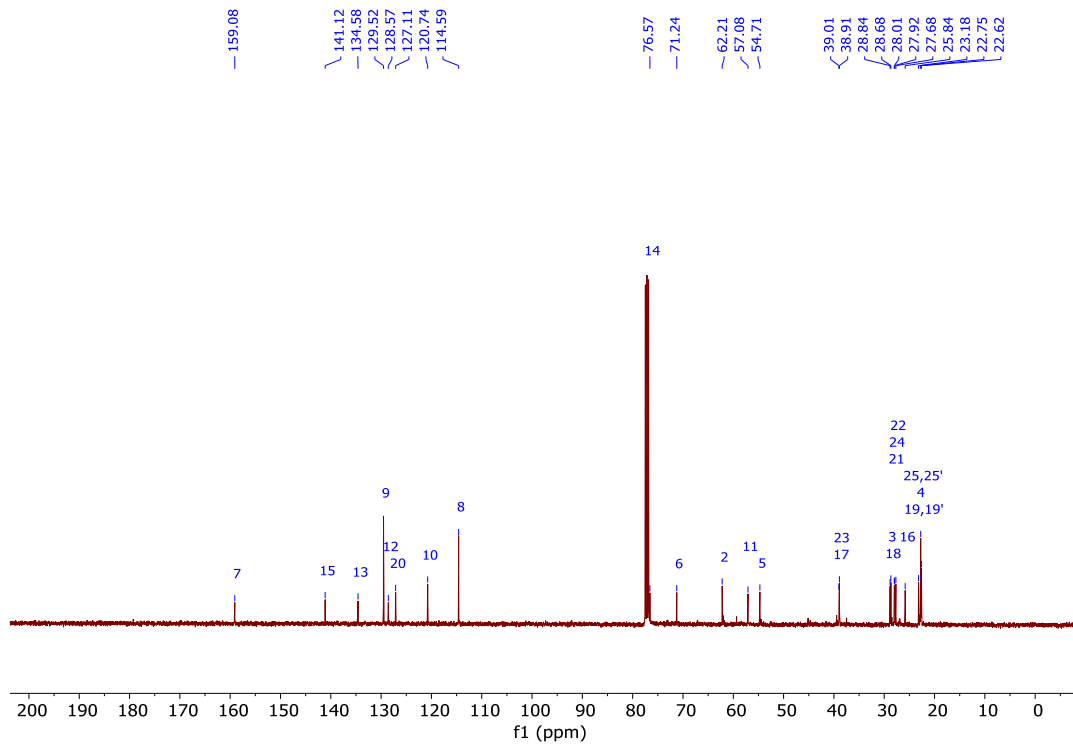


Abbildung 125: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **306b**.

(*R,E*)-(8-Methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-yl)-(*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (**254a**):

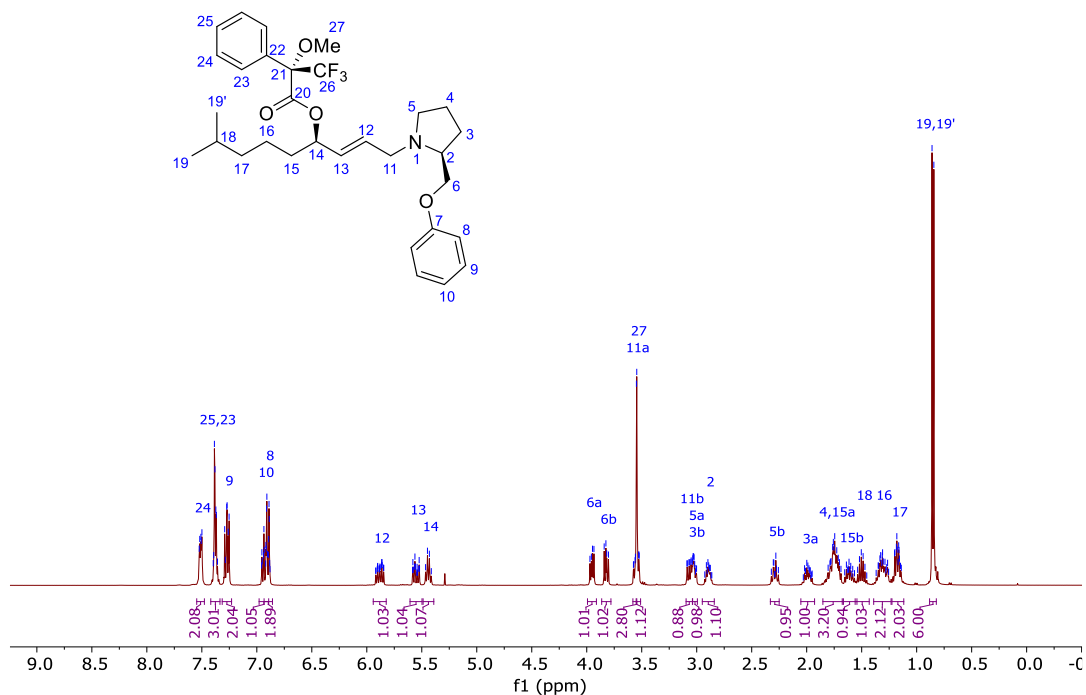


Abbildung 126: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **254a**.

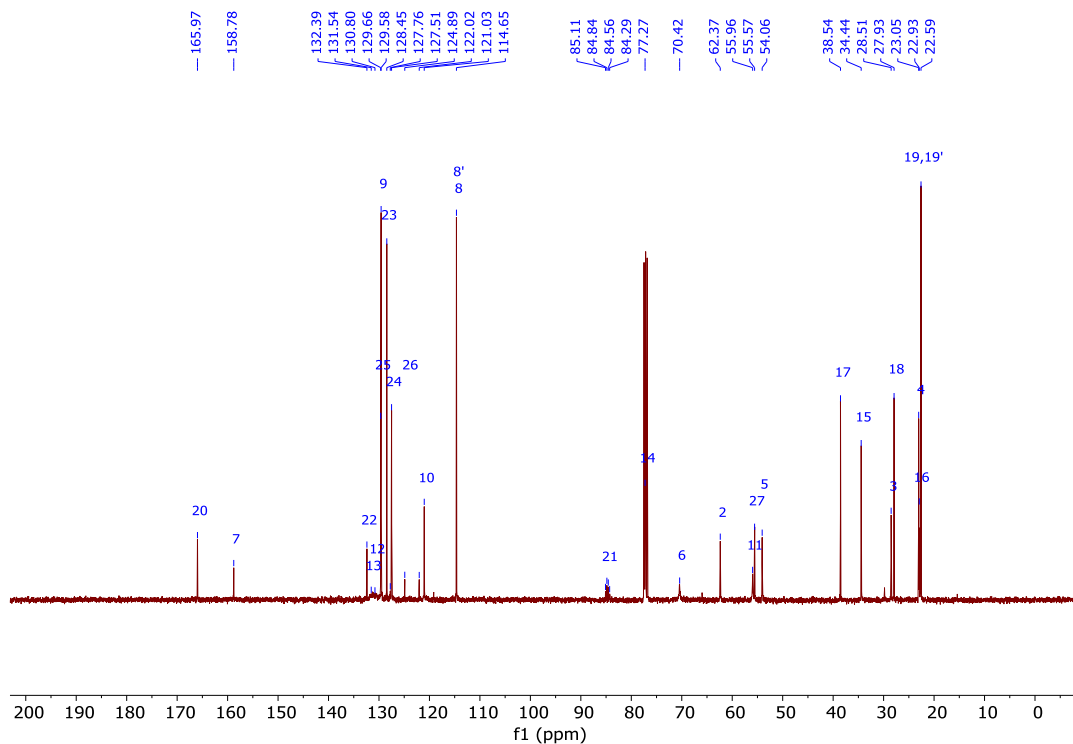


Abbildung 127: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **254a**.

(*S,E*)-(8-Methyl-1-((*S*)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en-4-yl)-(*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (**254b**):

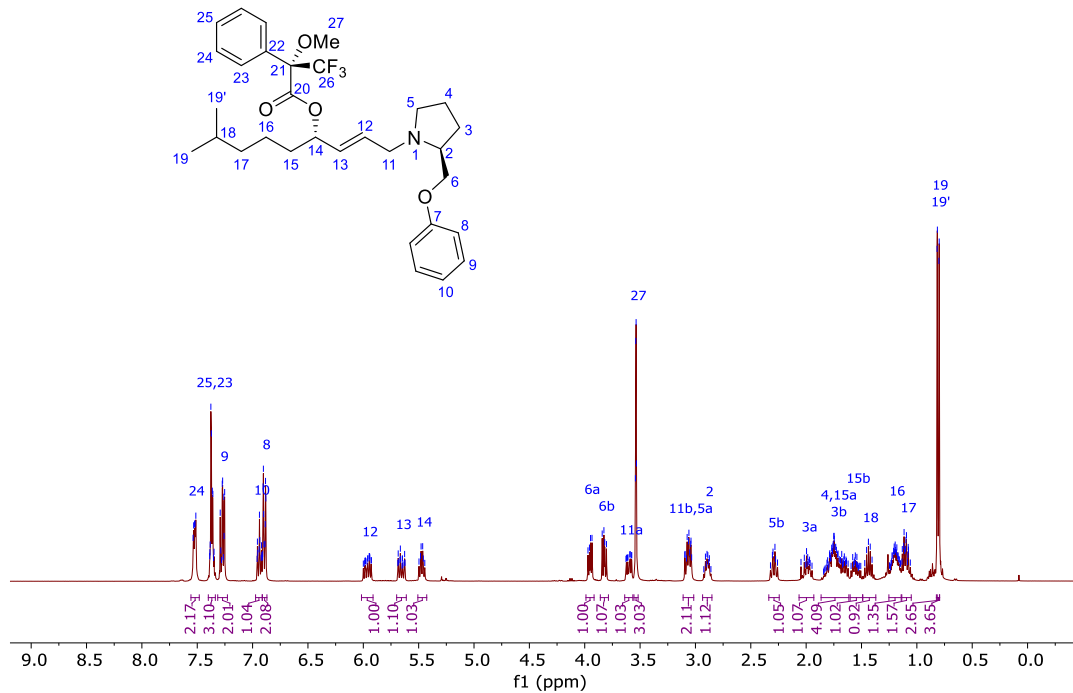


Abbildung 128: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **254b**.

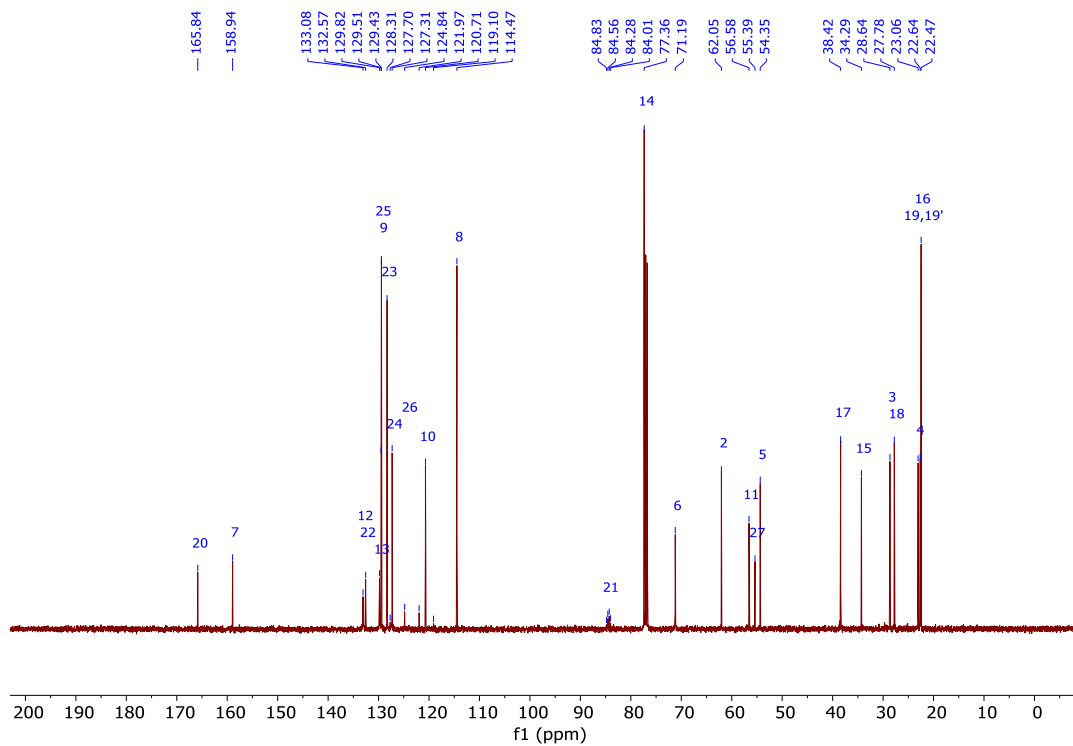


Abbildung 129: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **254b**.

(*R,E*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en (**135a**):

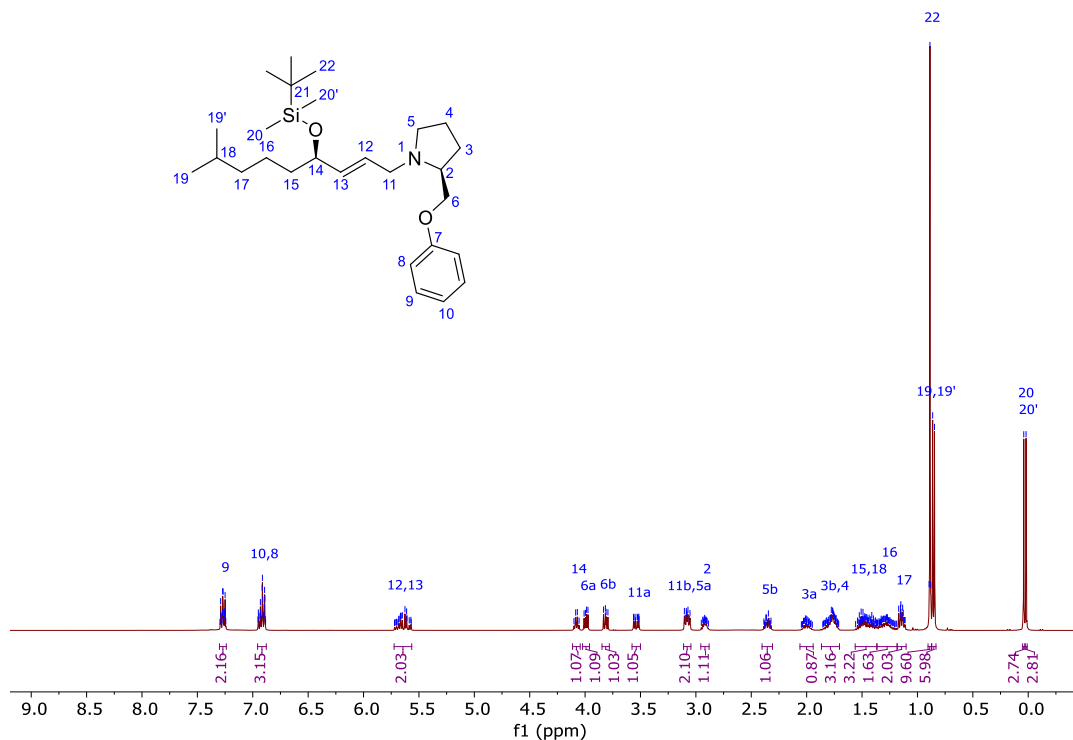


Abbildung 130: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **135a**.

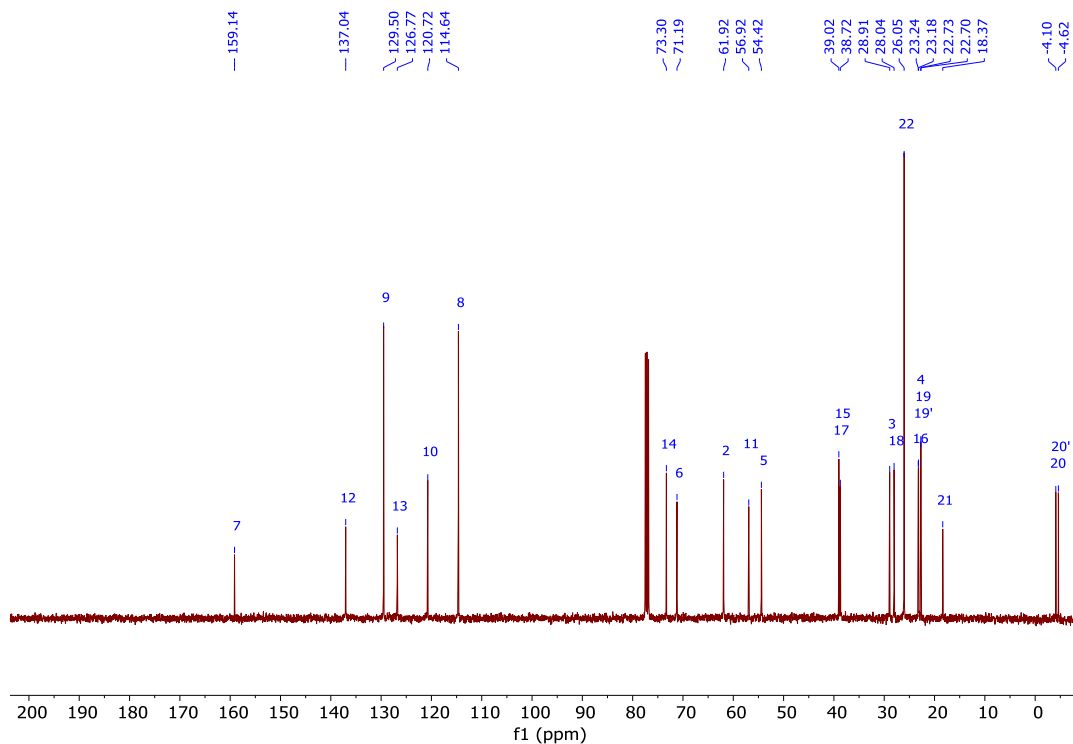


Abbildung 131: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **135a**.

(*S,E*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-non-2-en (**135b**):

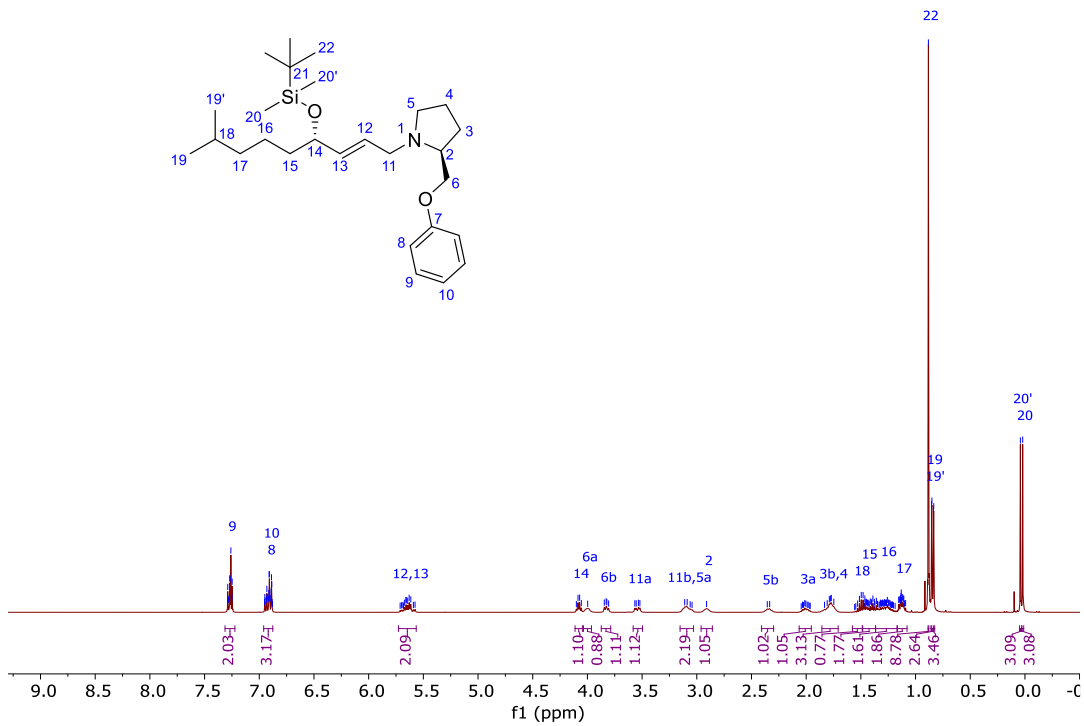


Abbildung 132: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **135b**.

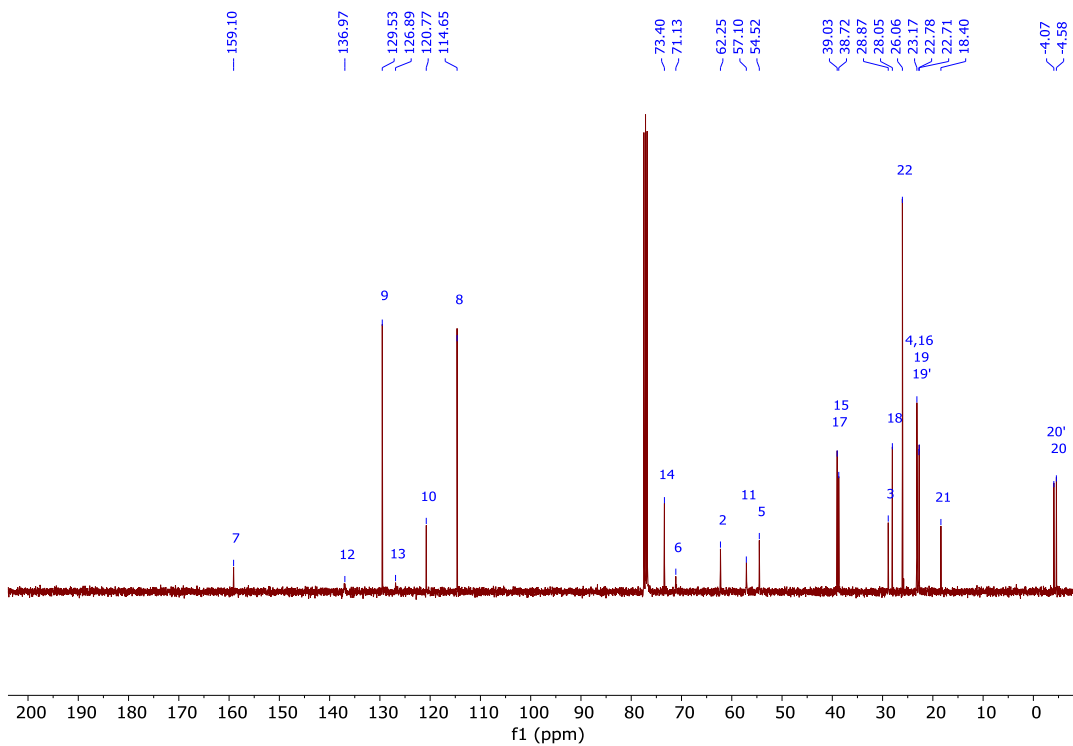
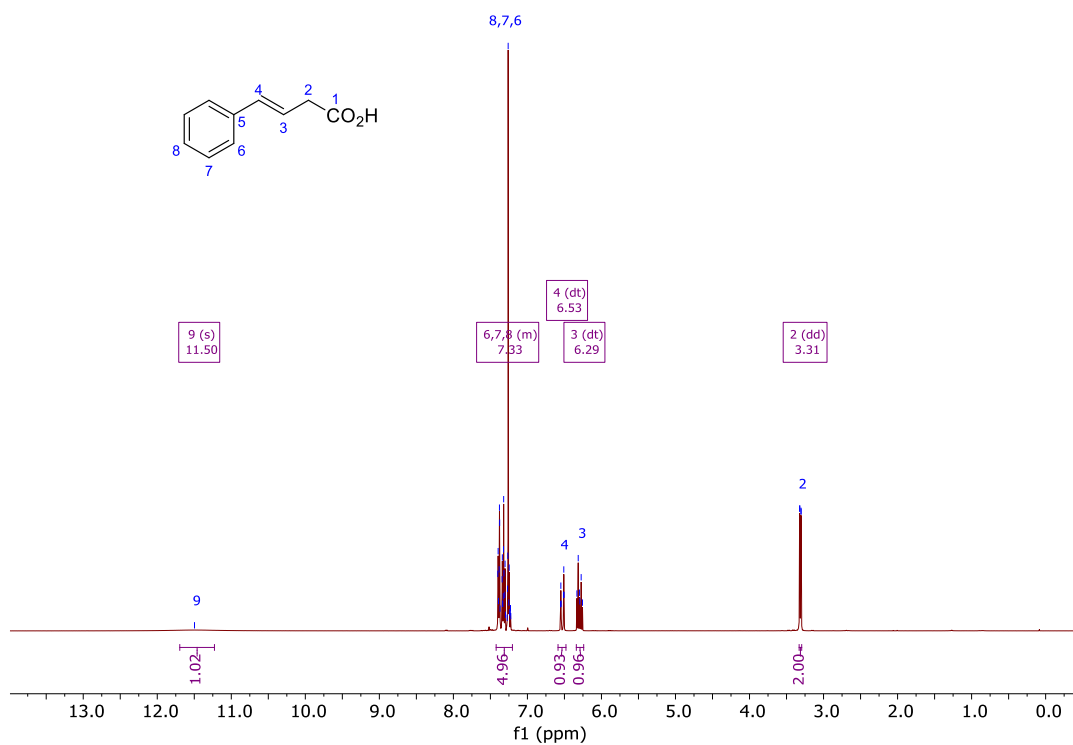
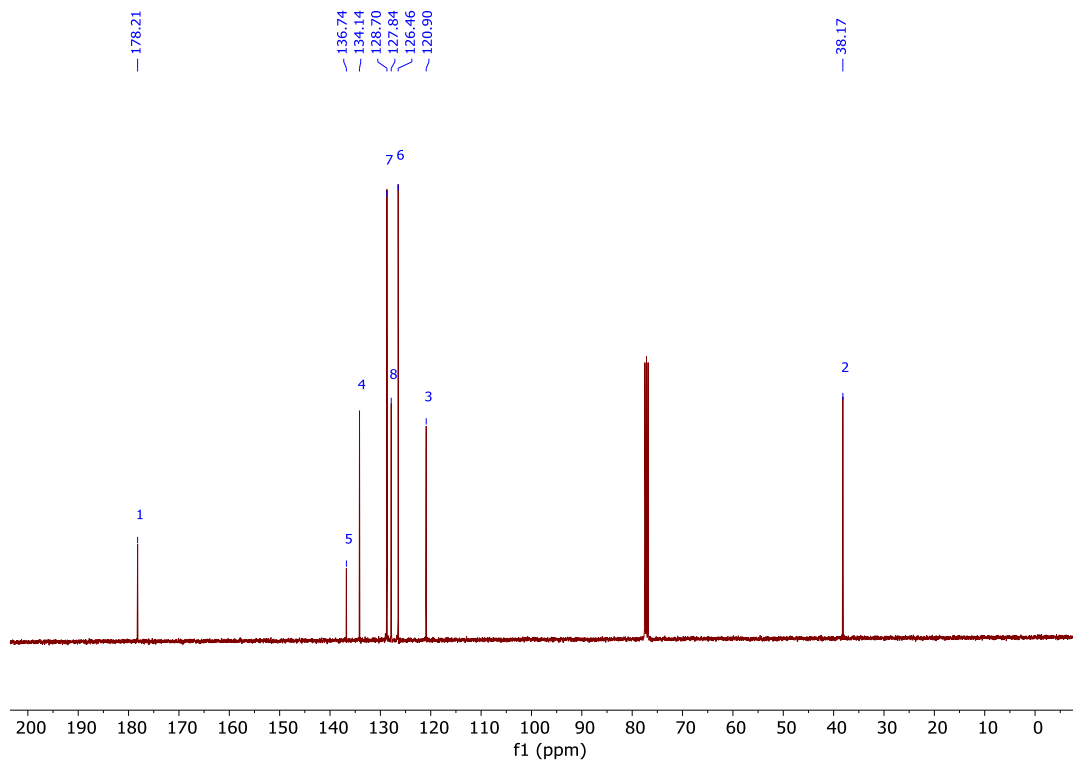


Abbildung 133: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **135b**.

(E)-4-Phenylbut-3-ensäure (258):Abbildung 134: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **258**.Abbildung 135: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **258**.

(*E*)-4-Phenylbut-3-ensäurefluorid (**91**):

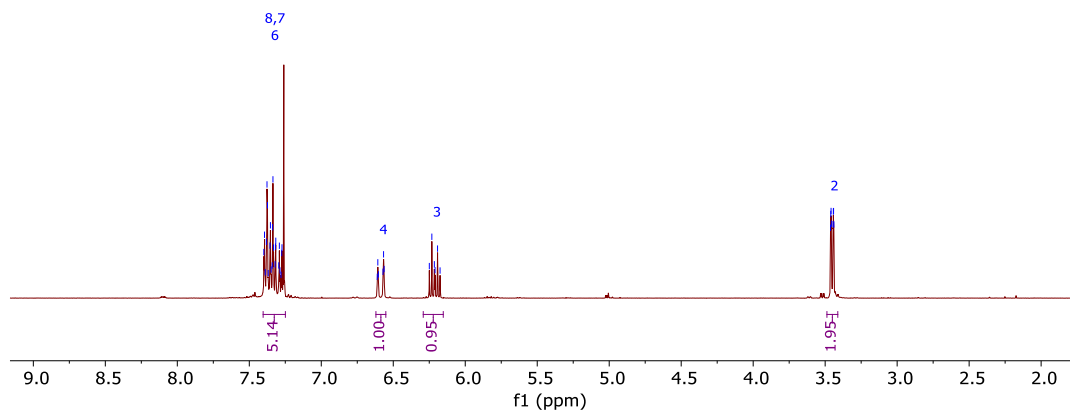
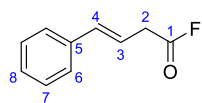


Abbildung 136: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **91**.

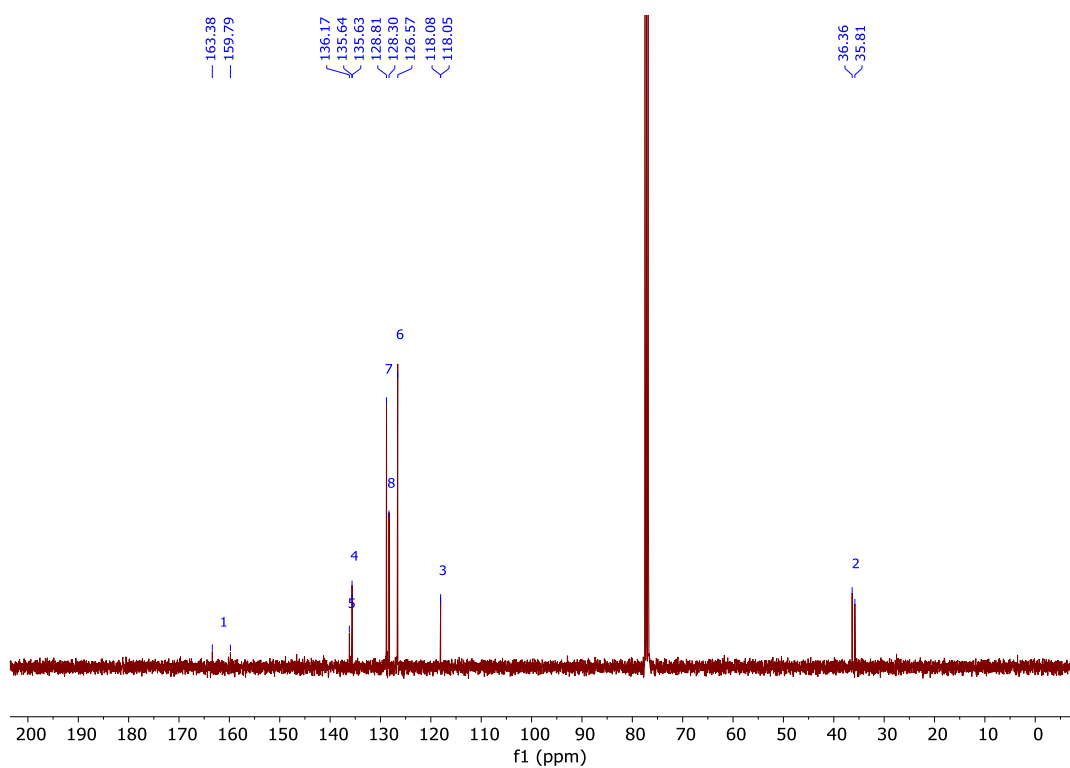


Abbildung 137: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **91**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((*S*)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin-1-yl)-2-((*E*)-phenethyl)-3-vinylnonan-1-on (**136a**):

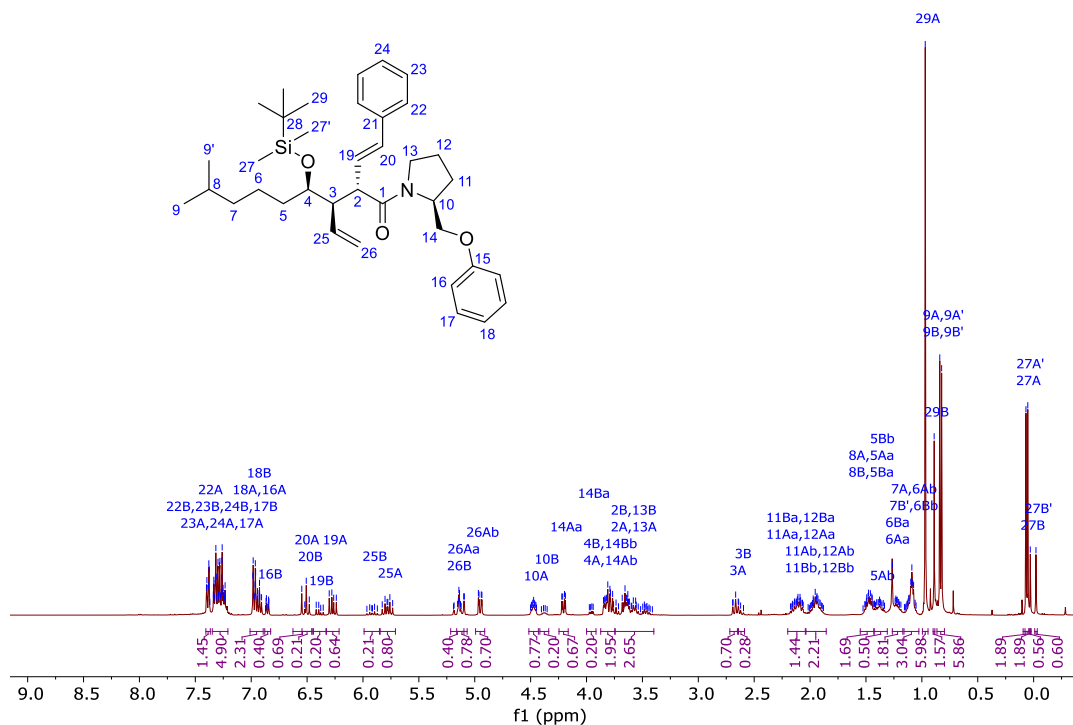


Abbildung 138: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **136a**.

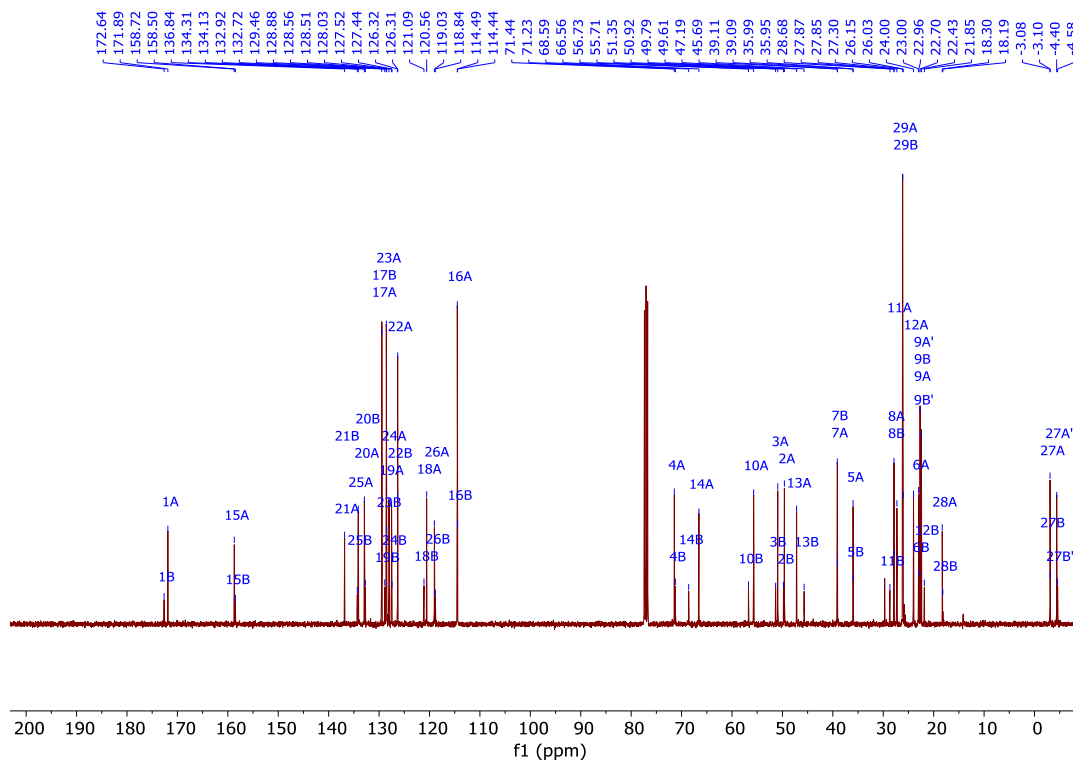


Abbildung 139: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **136a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-((*E*)-phenethenyl)-3-vinylnonan-1-on (**136b**):

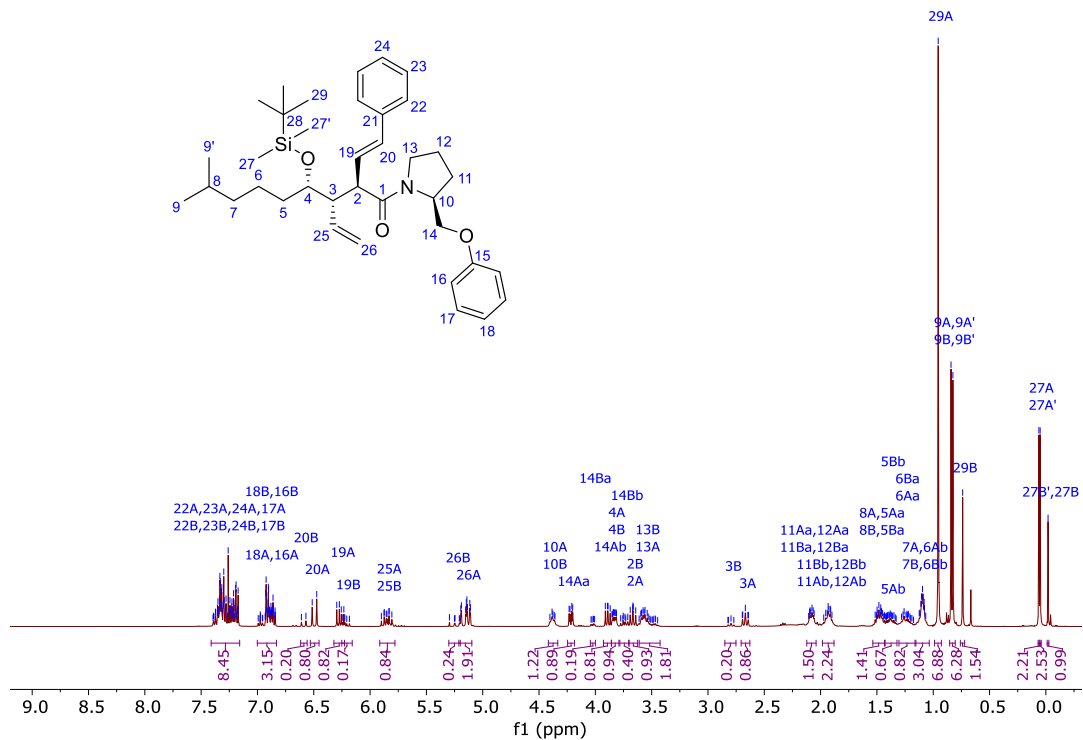


Abbildung 140: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **136b**.

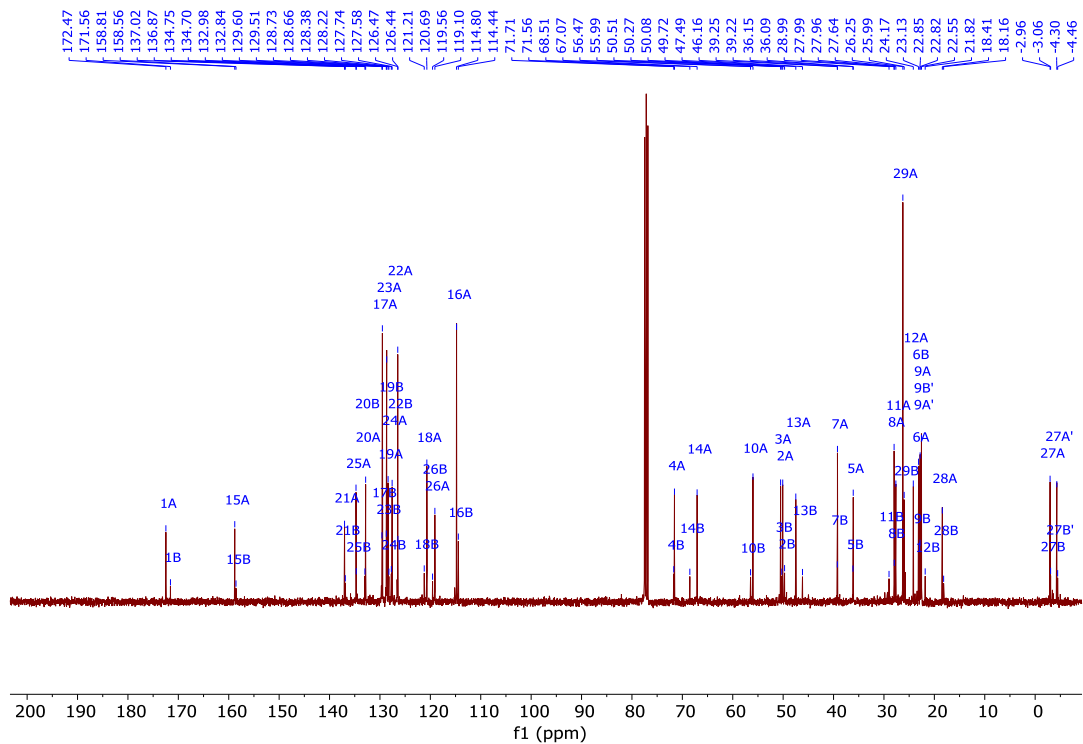


Abbildung 141: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **136b**.

(3*S*,4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on (**145a1**):

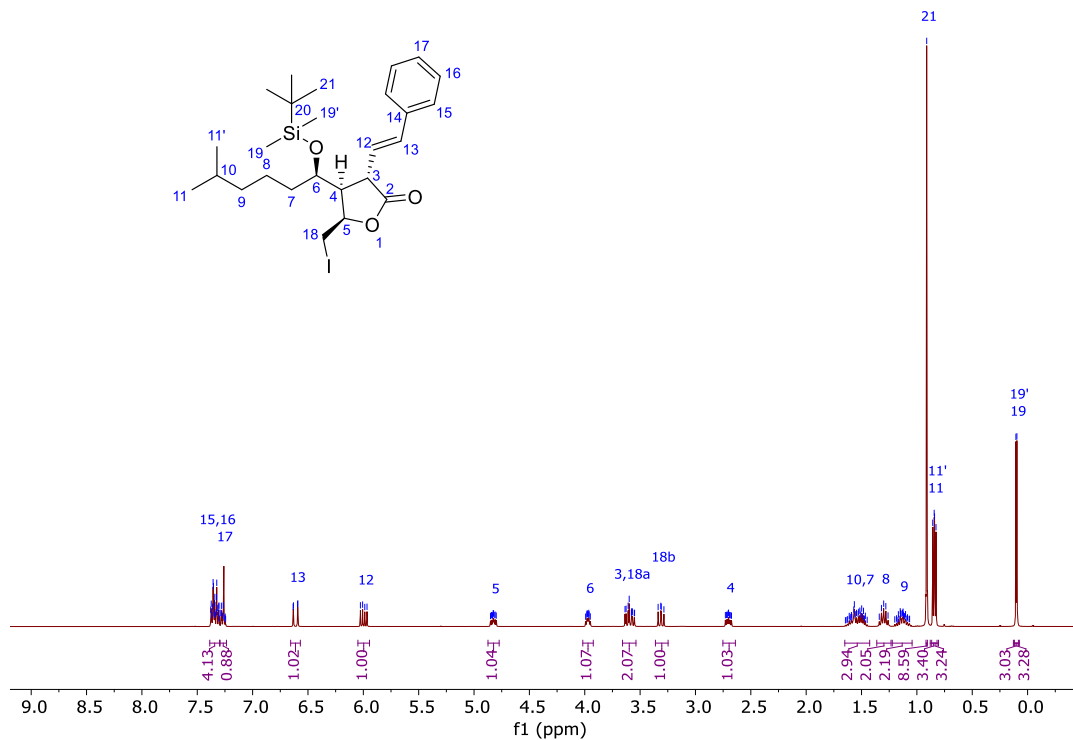


Abbildung 142: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **145a1**.

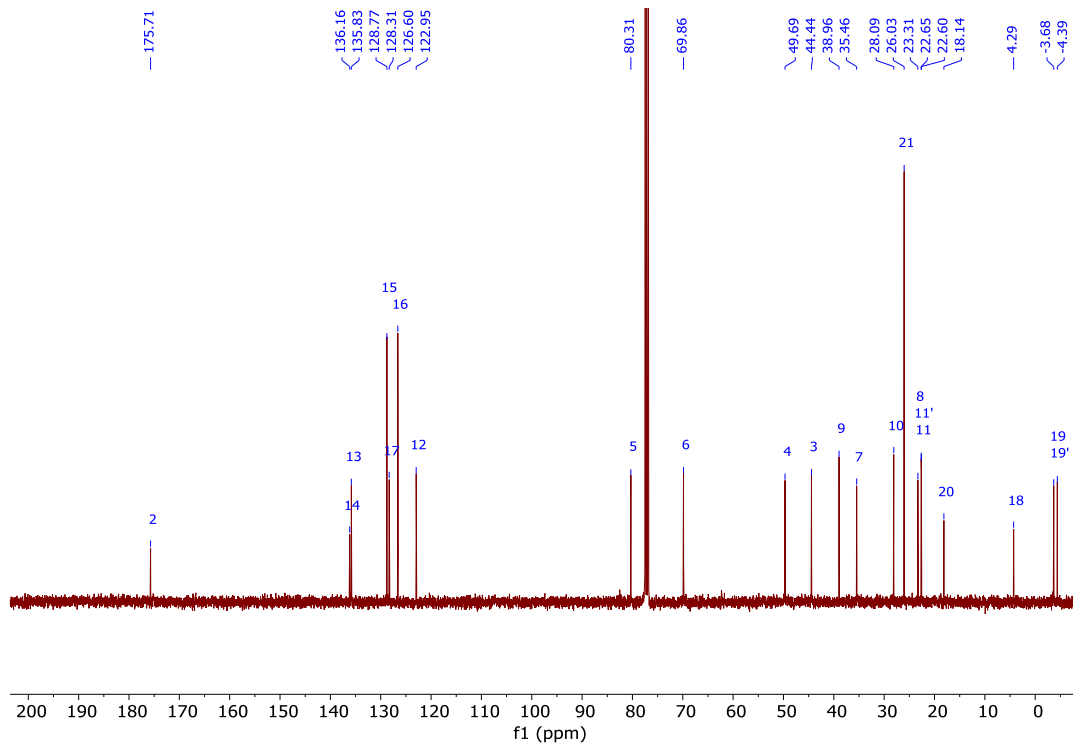


Abbildung 143: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **145a1**.

(3*S*,4*S*,5*S*)-4-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-5-(iodmethyl)-3-((*E*)-phenethenyl)-furan-2(3*H*)-on (**145a2**):

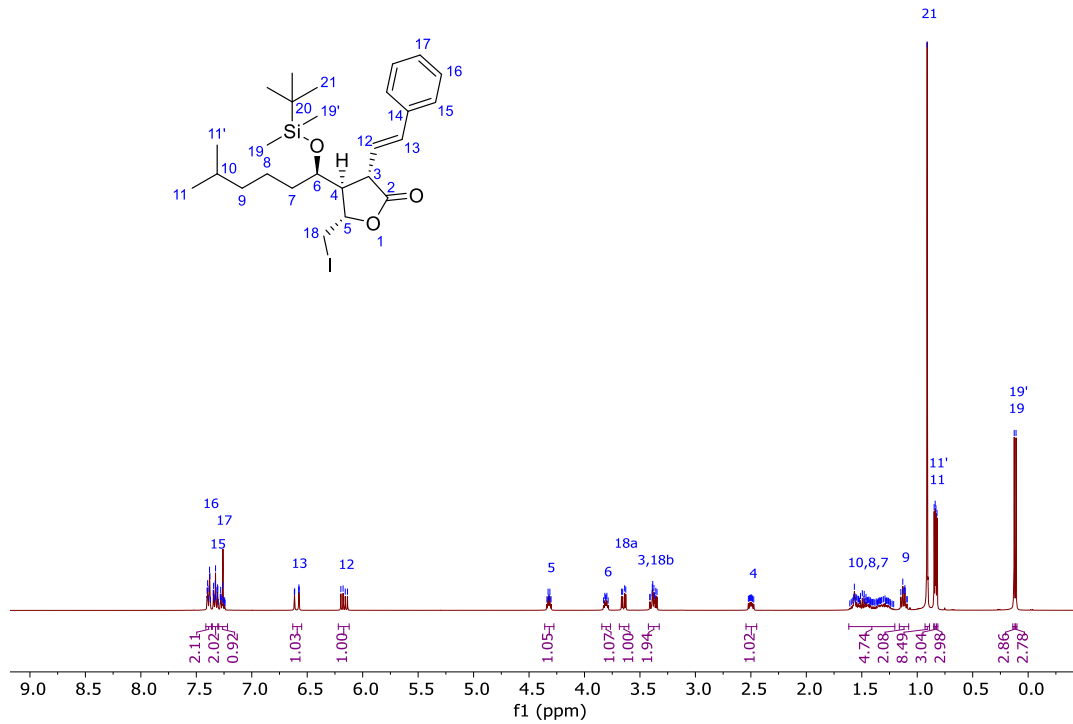


Abbildung 144: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **145a2**.

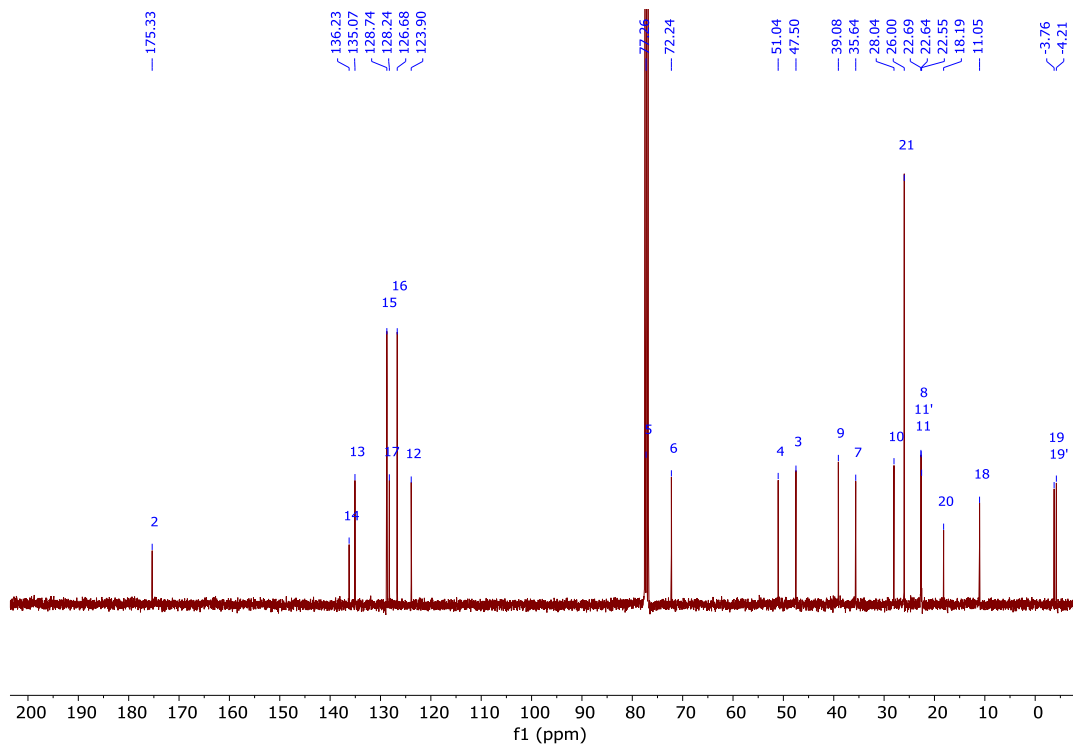


Abbildung 145: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **145a2**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*-styryl)-3-vinylnonansäure (**260a**):

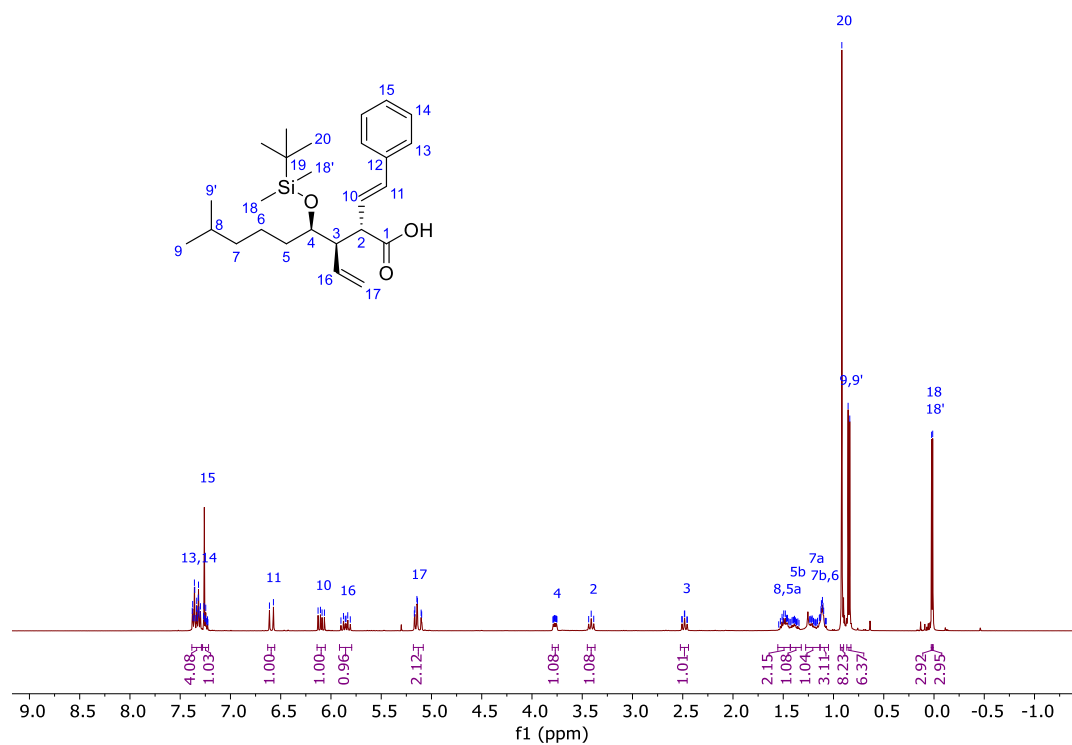


Abbildung 146: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **260a**.

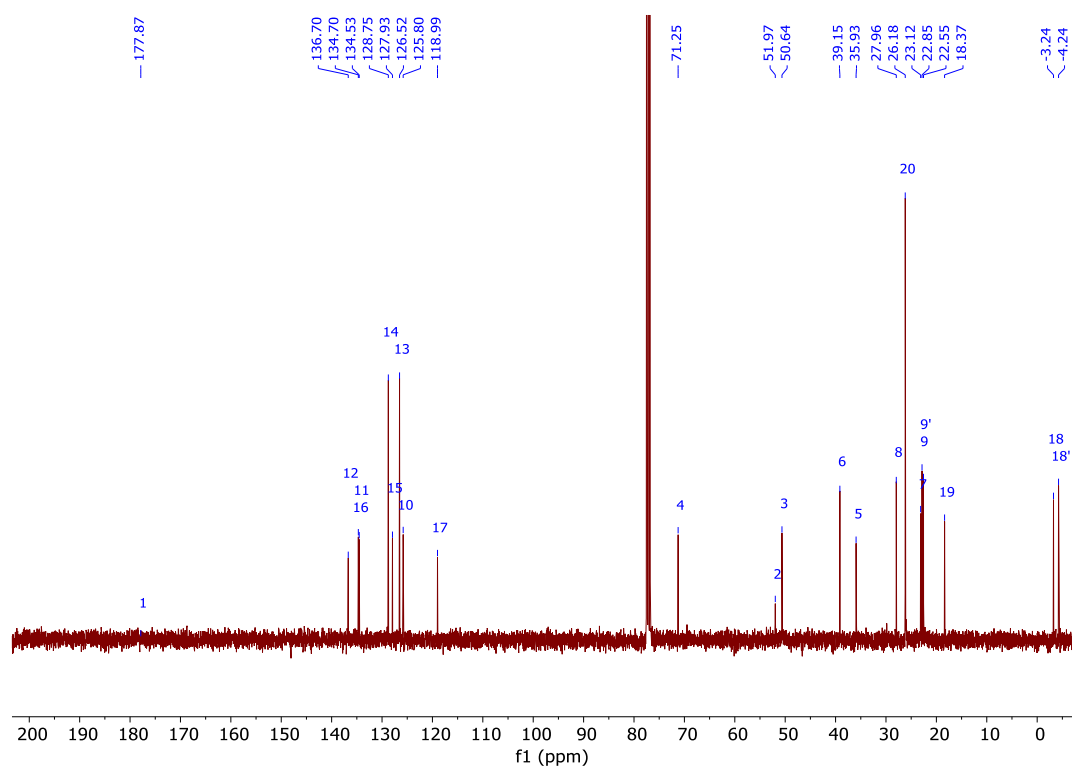


Abbildung 147: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **260a**.

(3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-Methylpentyl)-3-((*E*)-2-phenylethenyl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-on (**323a**):

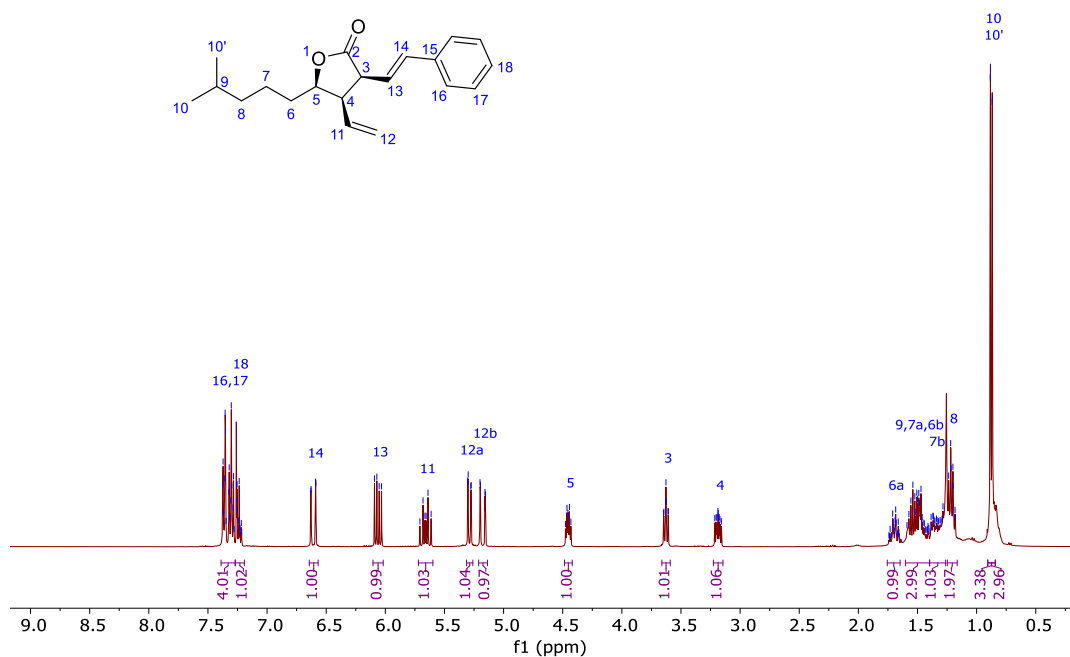


Abbildung 148: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **323a**.

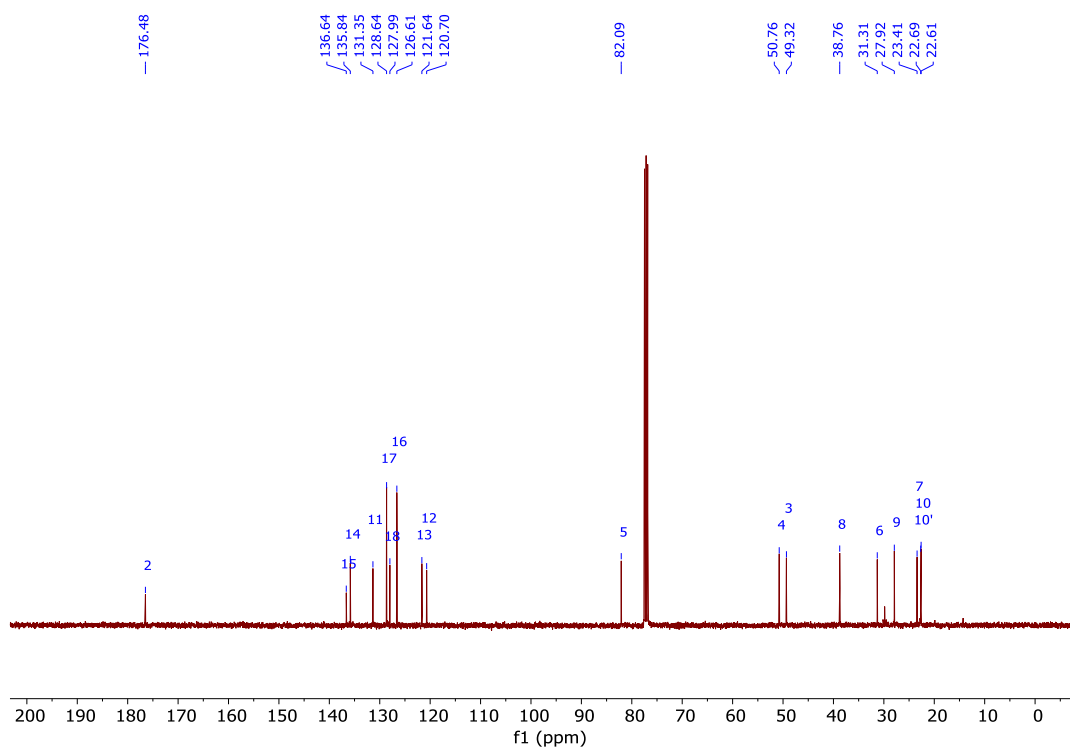
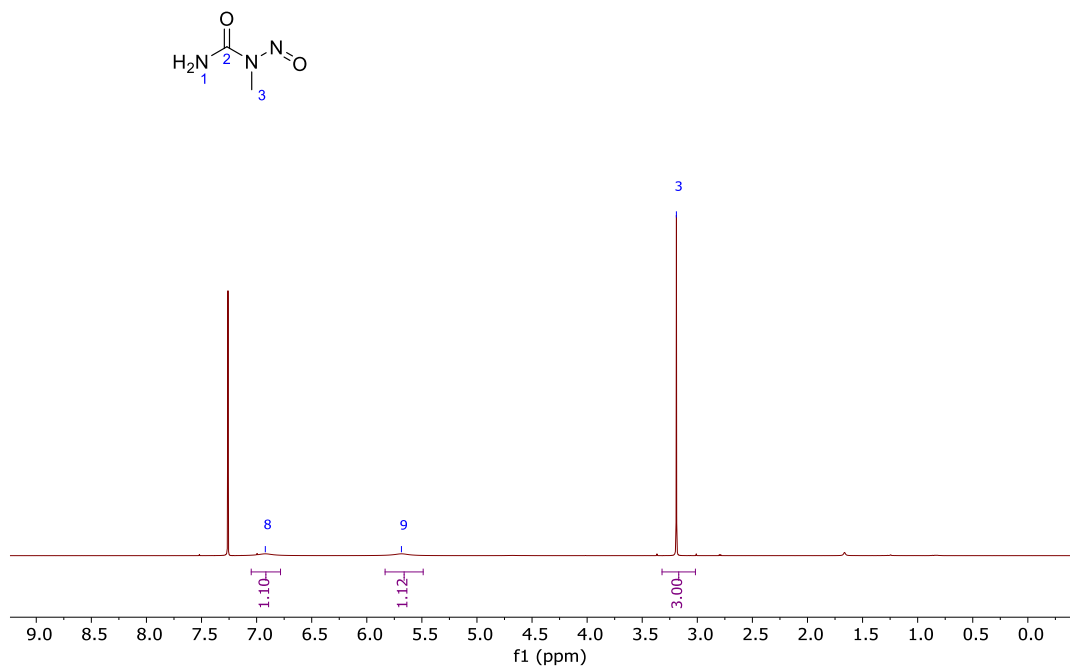
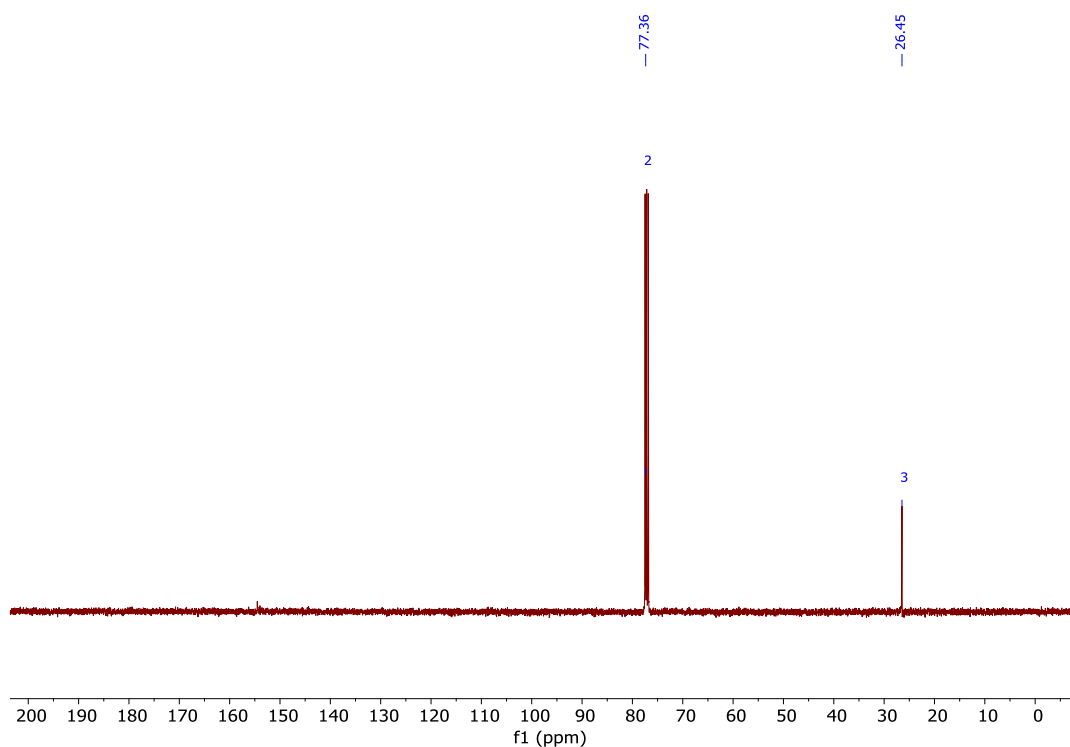


Abbildung 149: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **323a**.

N-Methyl-*N*-Nitrosoharnstoff (**443**):Abbildung 150: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **443**.Abbildung 151: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **443**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*-styryl)-3-vinylnonansäure-methylester (**261a**):

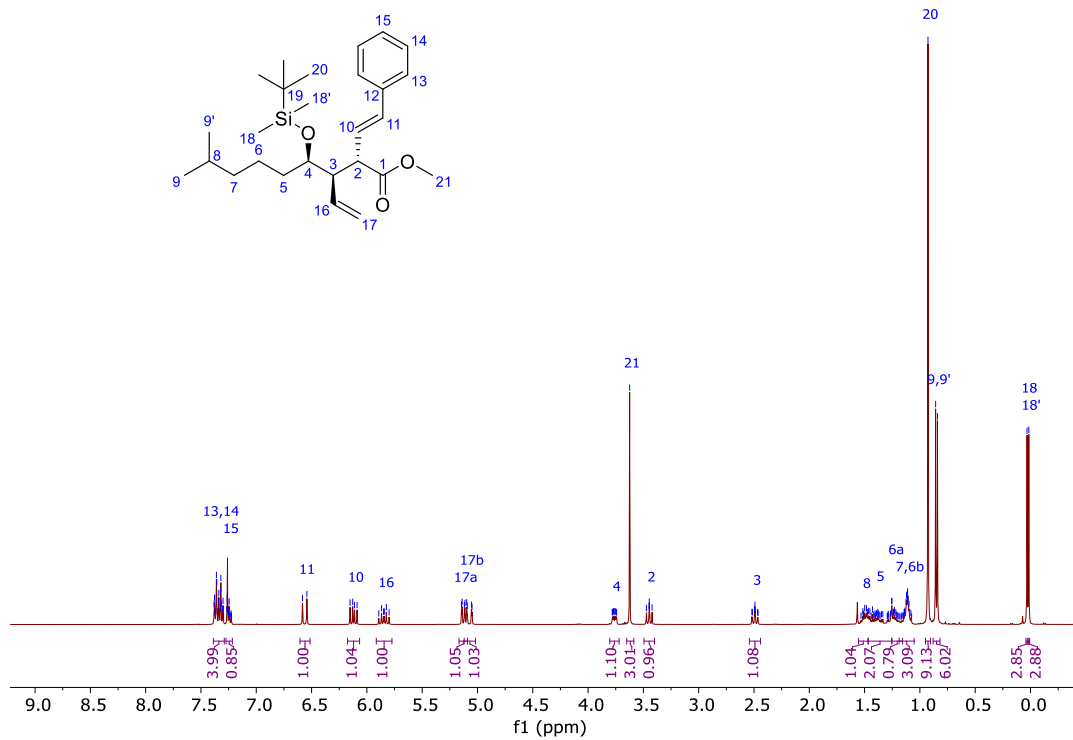


Abbildung 152: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **261a**.

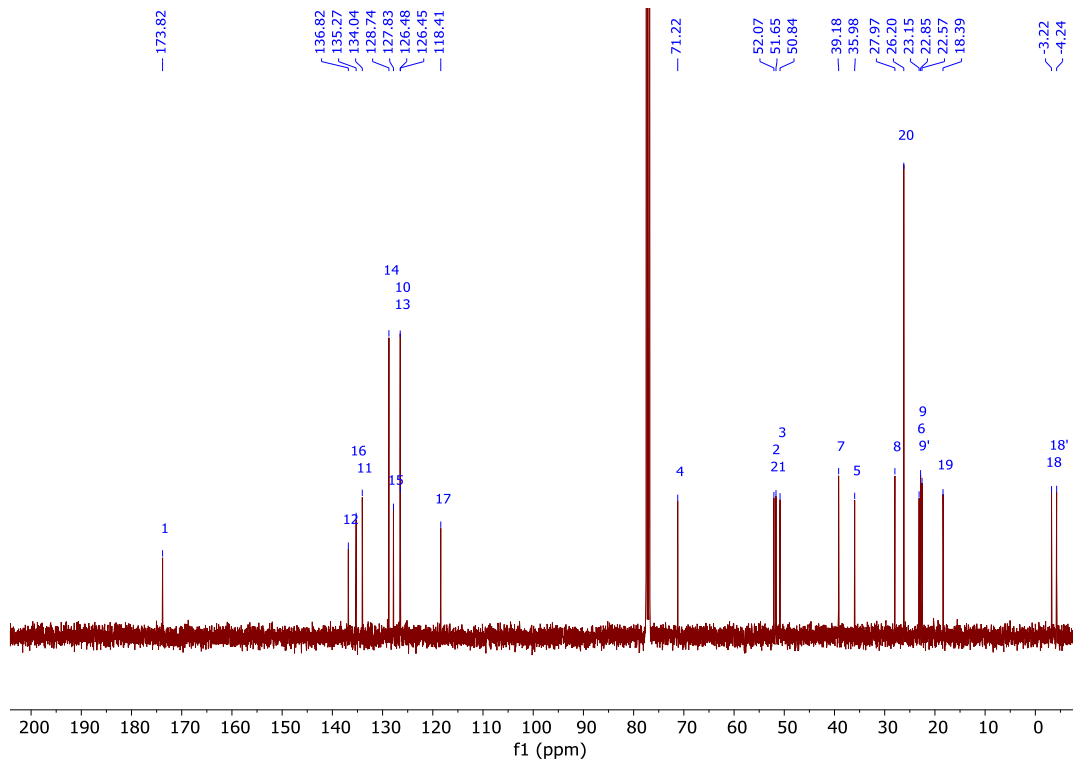


Abbildung 153: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **261a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol (**262a**):

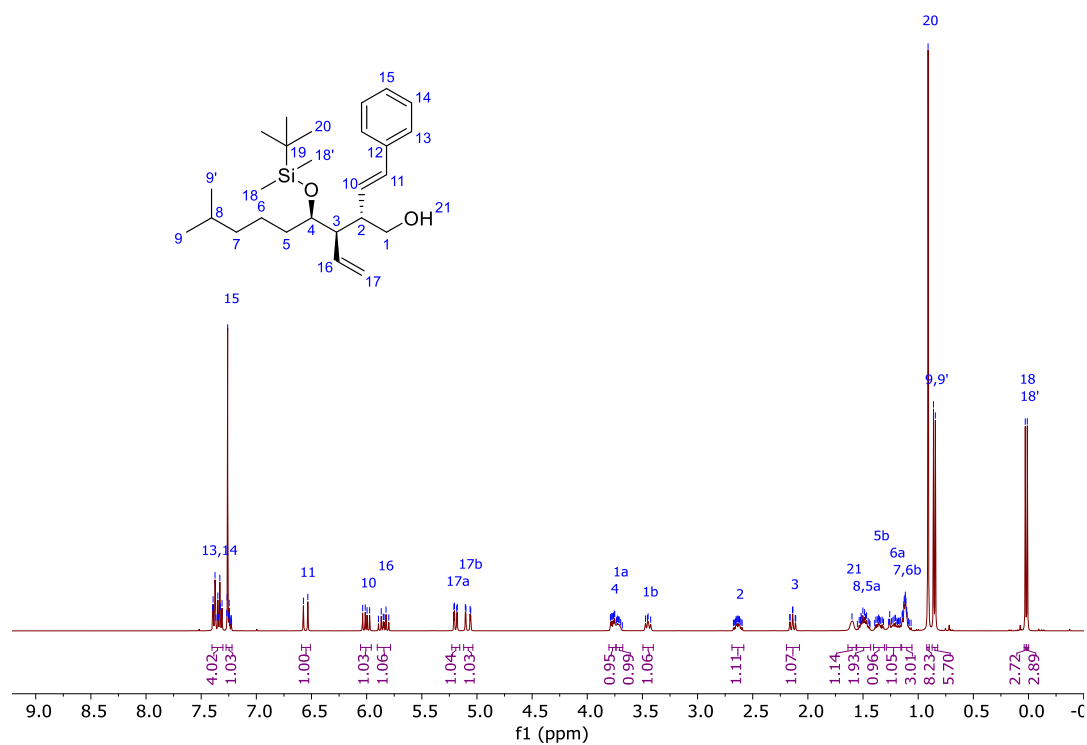


Abbildung 154: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **262a**.

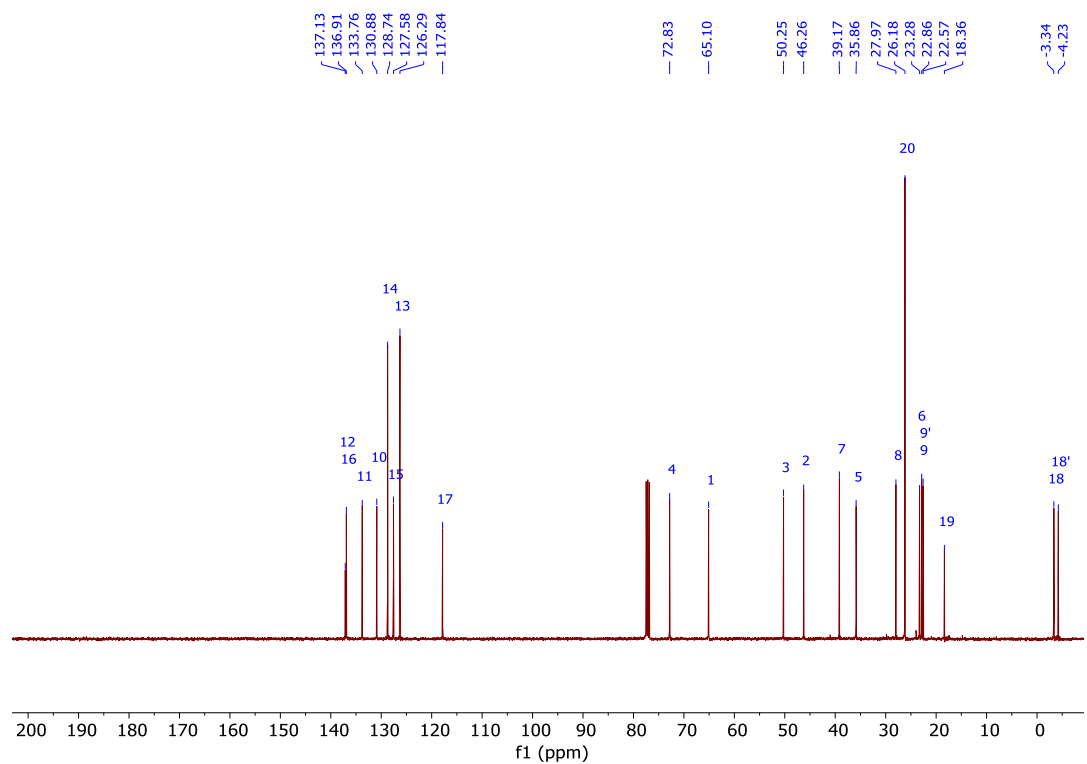


Abbildung 155: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **262a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylselenylmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**263b2**):

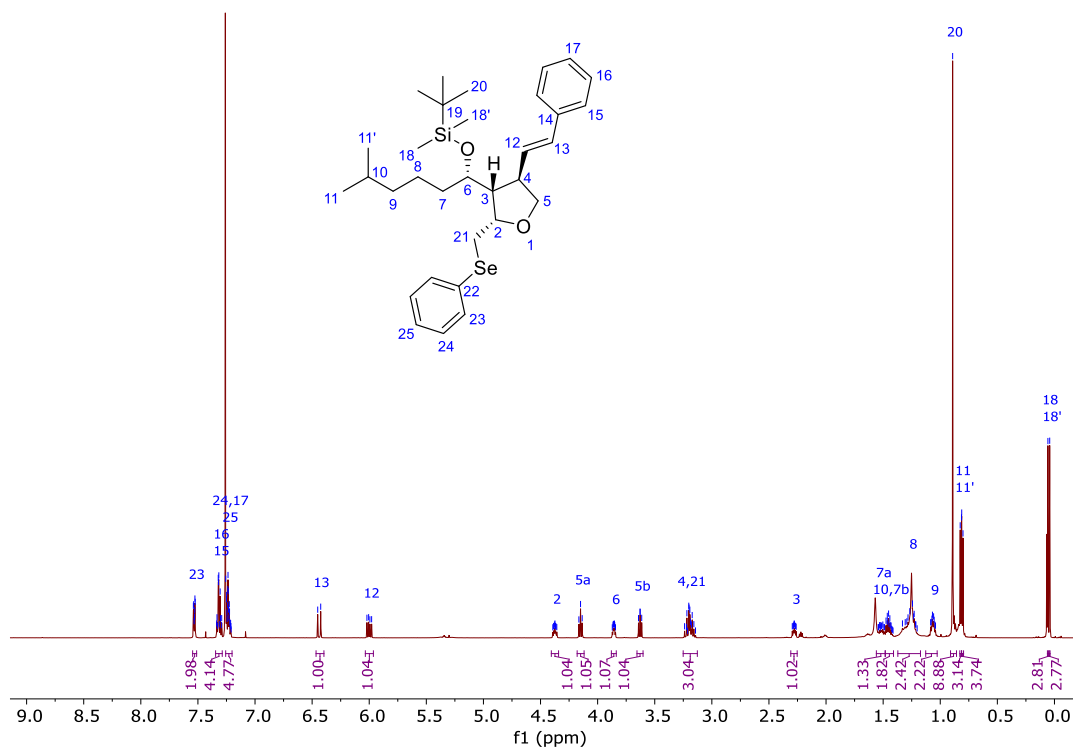


Abbildung 158: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung **263b2**.

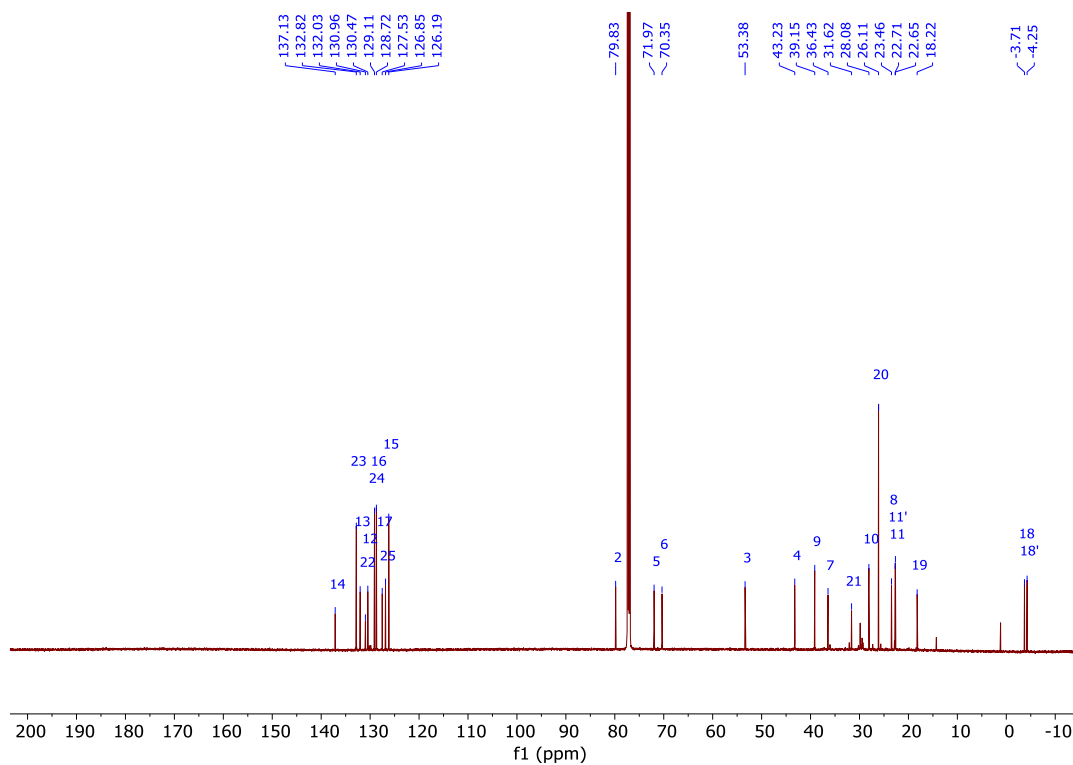


Abbildung 159: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung **263b2**.

((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(((1*S*)-Hydroxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylselenylmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**335b1**):

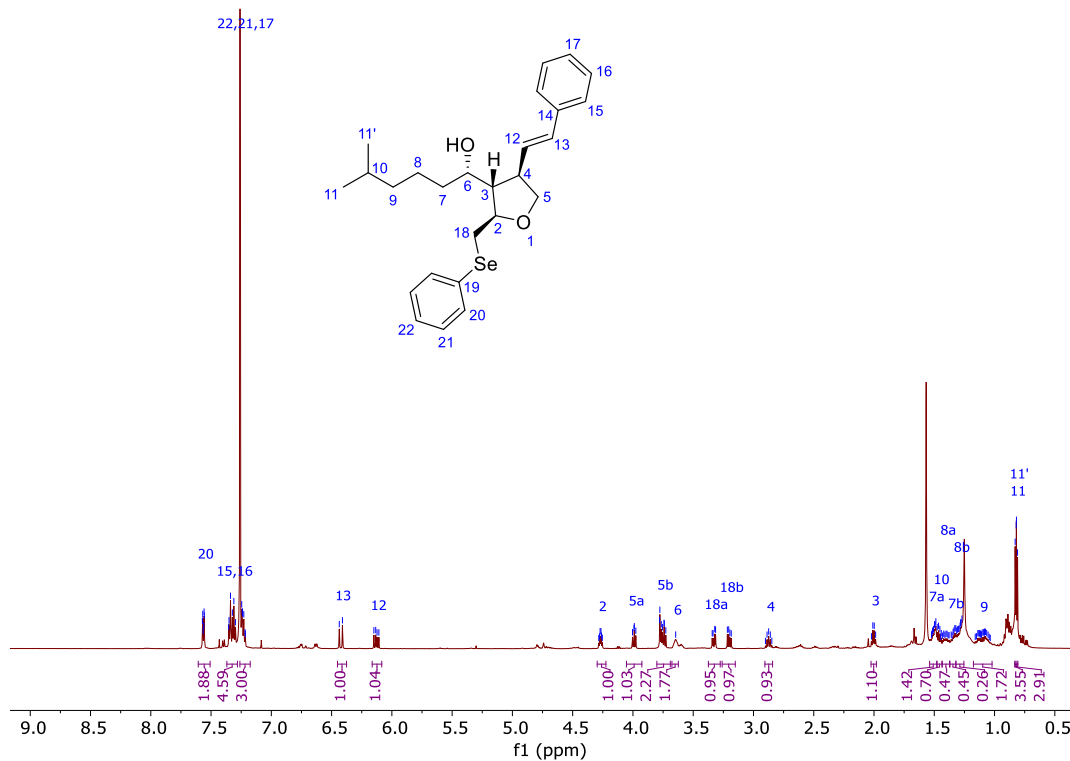


Abbildung 160: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **335b1**.

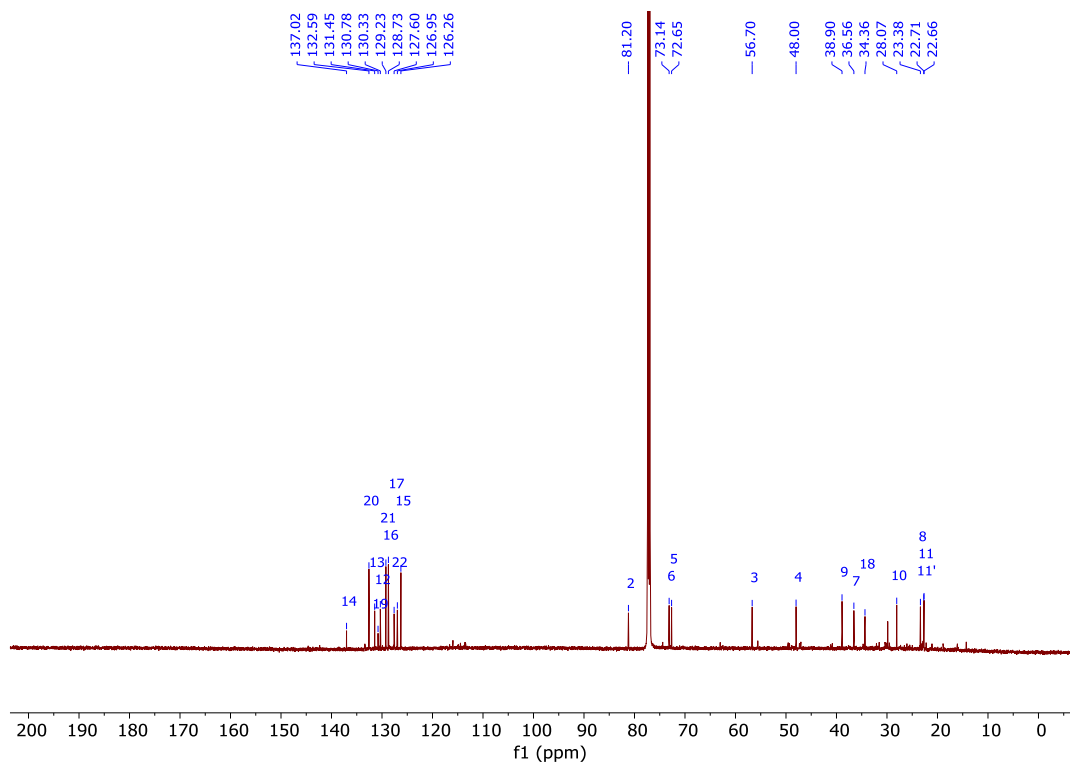


Abbildung 161: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **335b1**.

(2*S*,3*S*,4*R*)-3-(((1*S*)-Hydroxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylselanyl)methyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**335b2**):

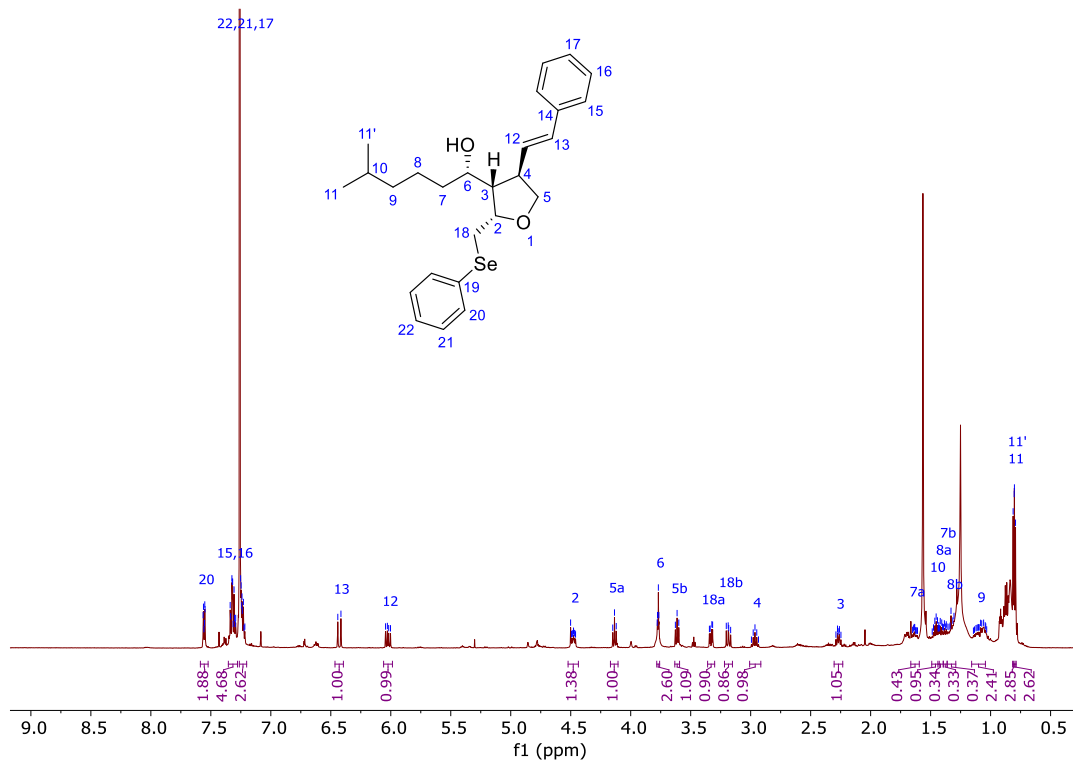


Abbildung 162: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **335b2**.

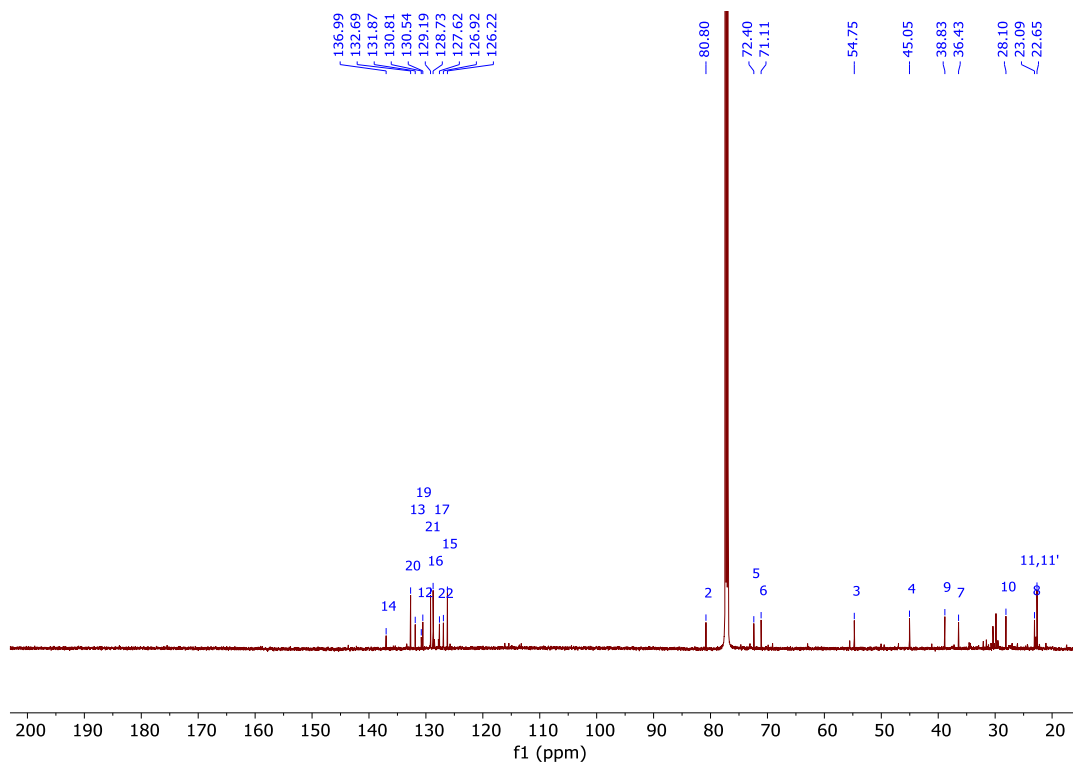


Abbildung 163: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **335b2**.

(2*R*/*S*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(phenylseleninylmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**336b**):

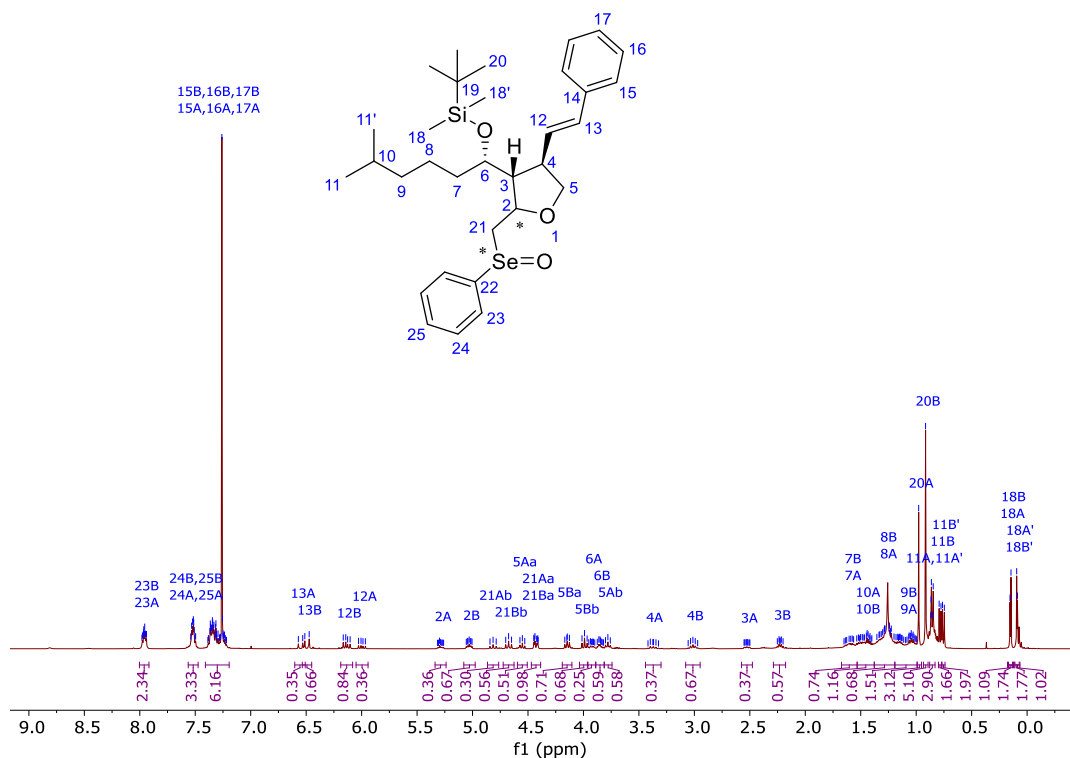


Abbildung 164: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **336b**.

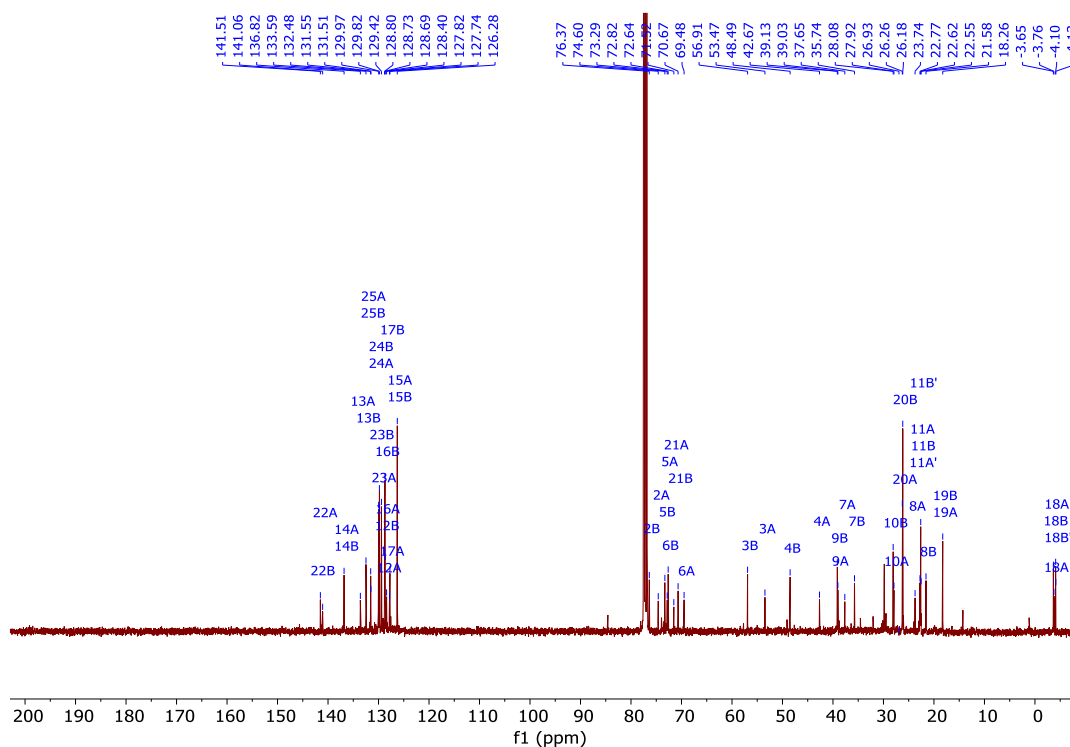


Abbildung 165: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **336b**.

(3*R*,3*aS*,4*S*,6*aS*)-4-(4-Methylpentyl)-3-((*E*-styryl)-hexahydrofuro[3,4-*b*]furan (**337b**):

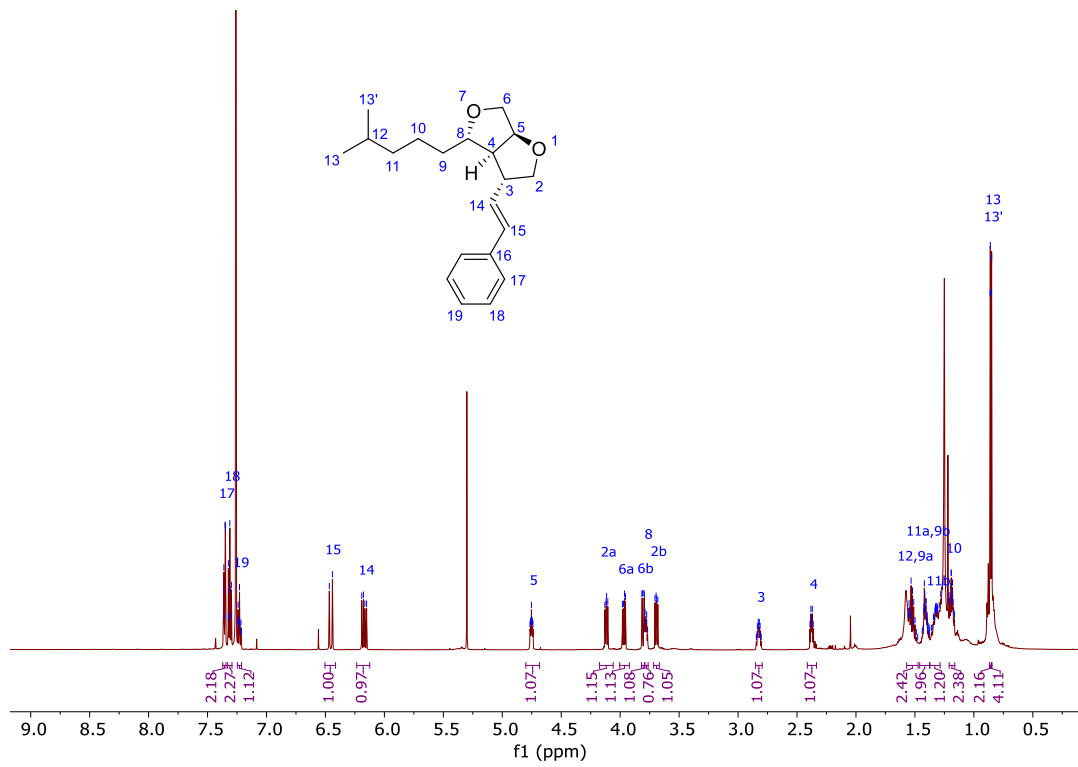


Abbildung 166: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **337b**.

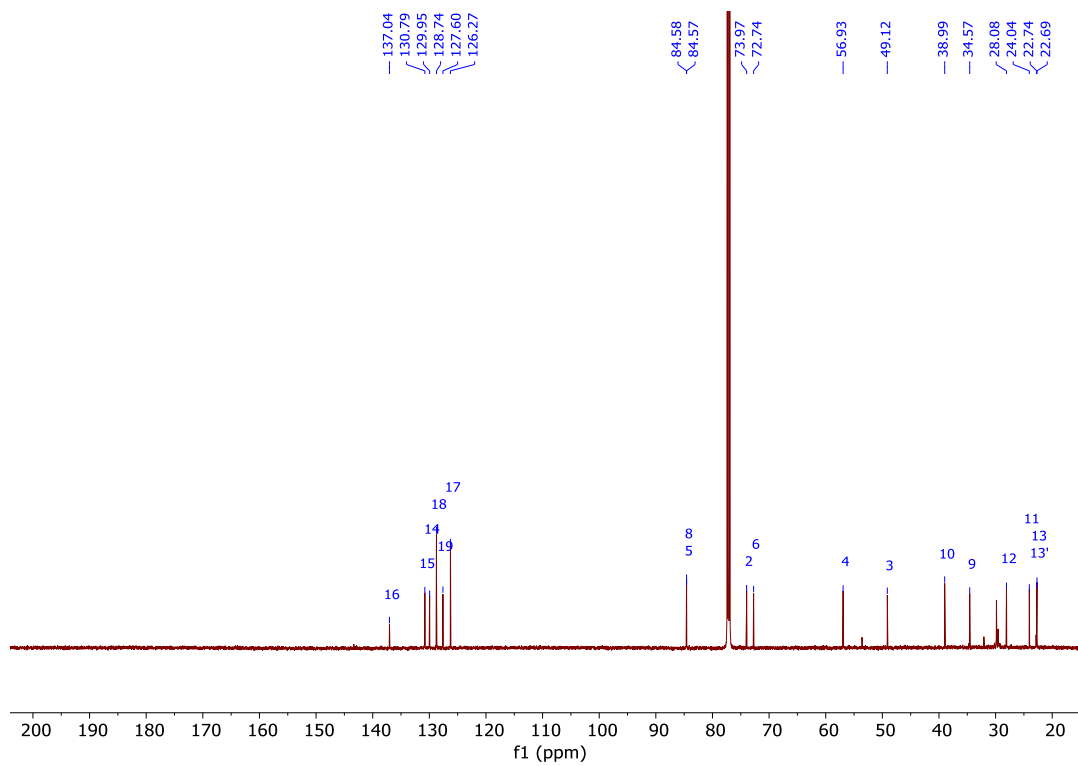


Abbildung 167: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **337b**.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(((1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**339a**):

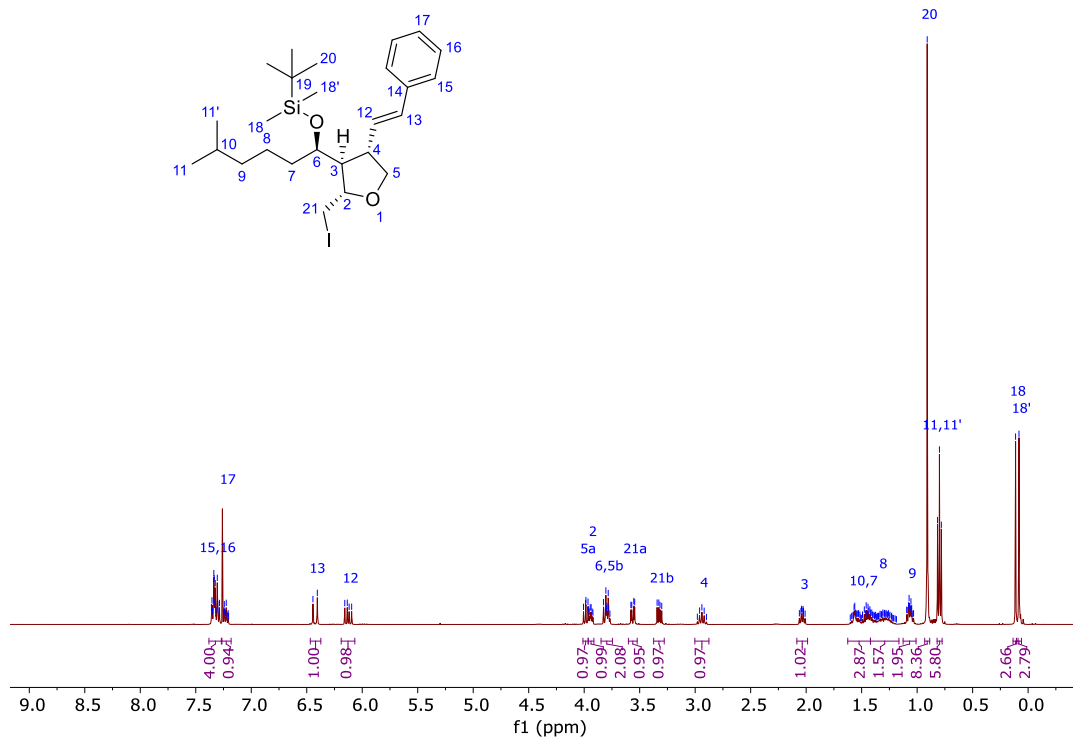


Abbildung 168: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **339a**.

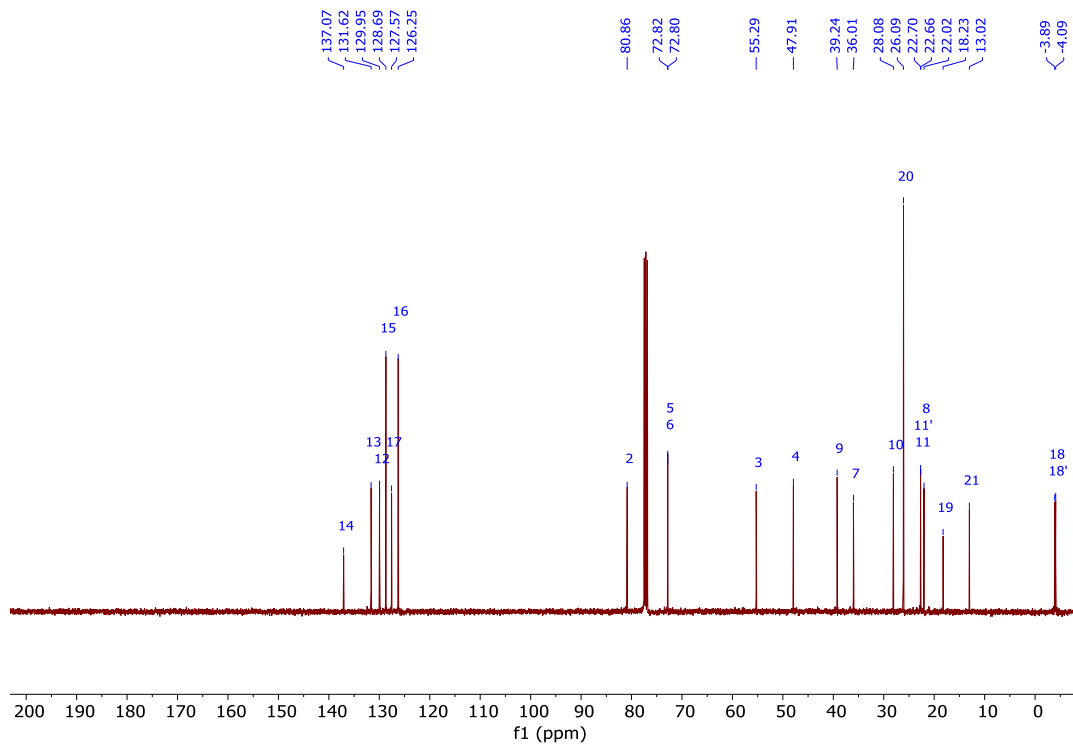


Abbildung 169: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **339a**.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(((1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**339a**):

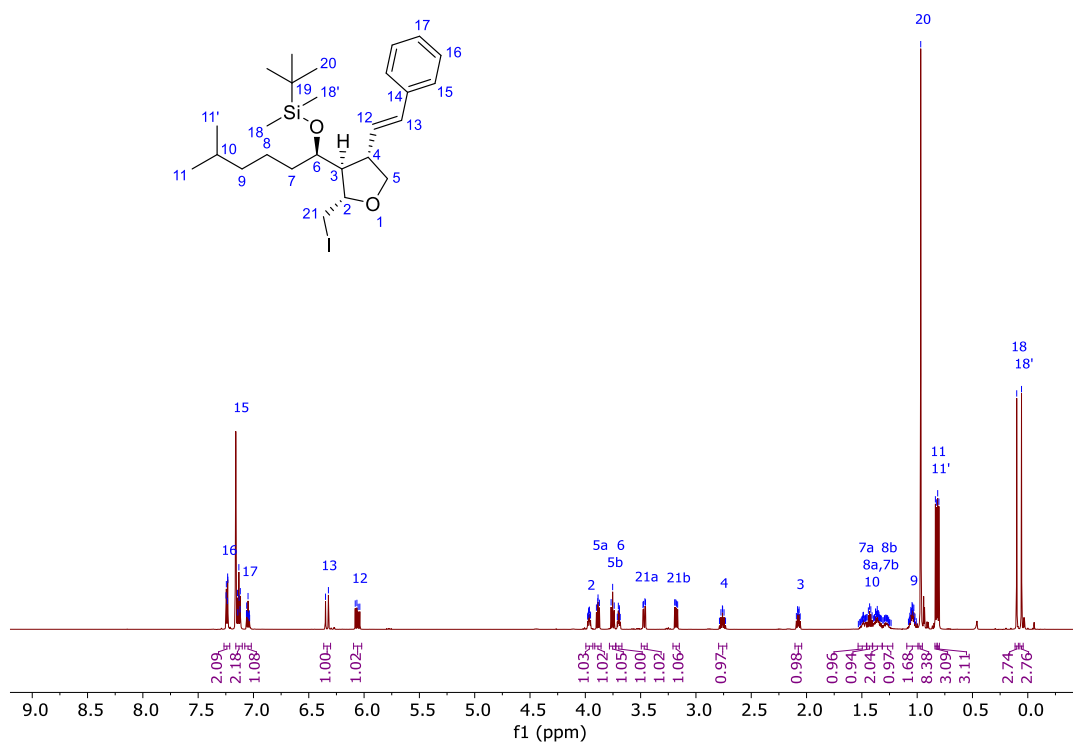


Abbildung 170: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 600 MHz) von Verbindung **339a**.

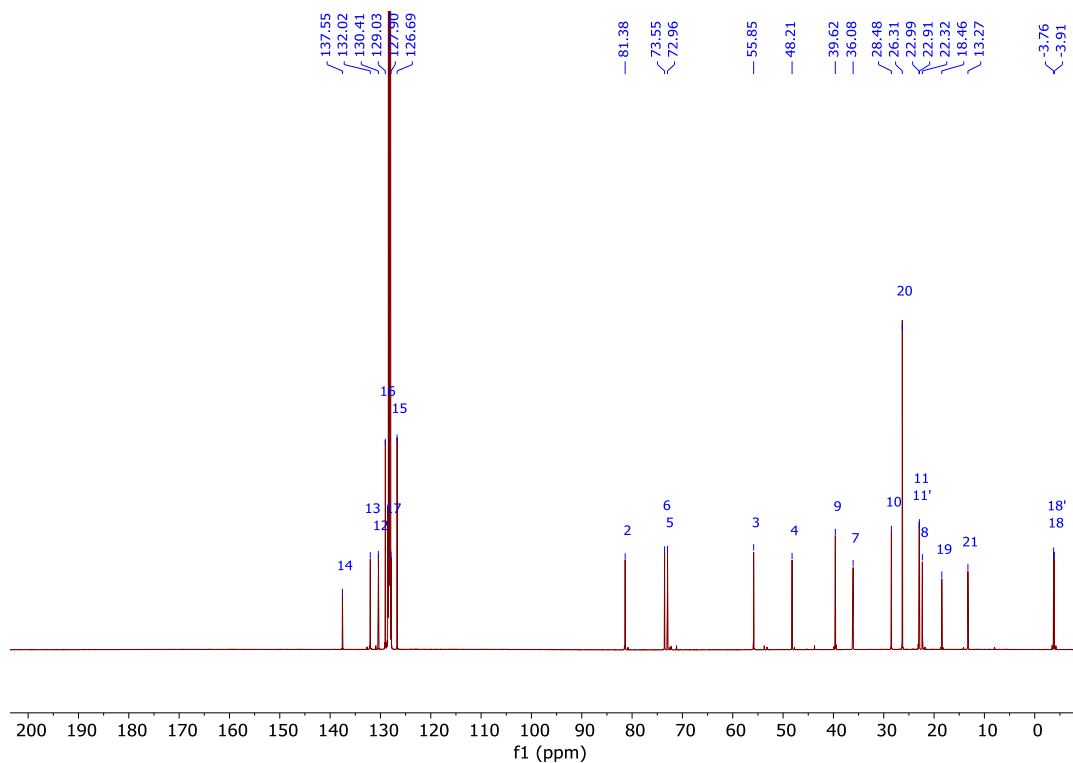


Abbildung 171: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 151 MHz) von Verbindung **339a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(((2*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(1*R*)-ethenyl-6-methylheptyl)-3-iod-2-phenyl-tetrahydrofuran (**340a**):

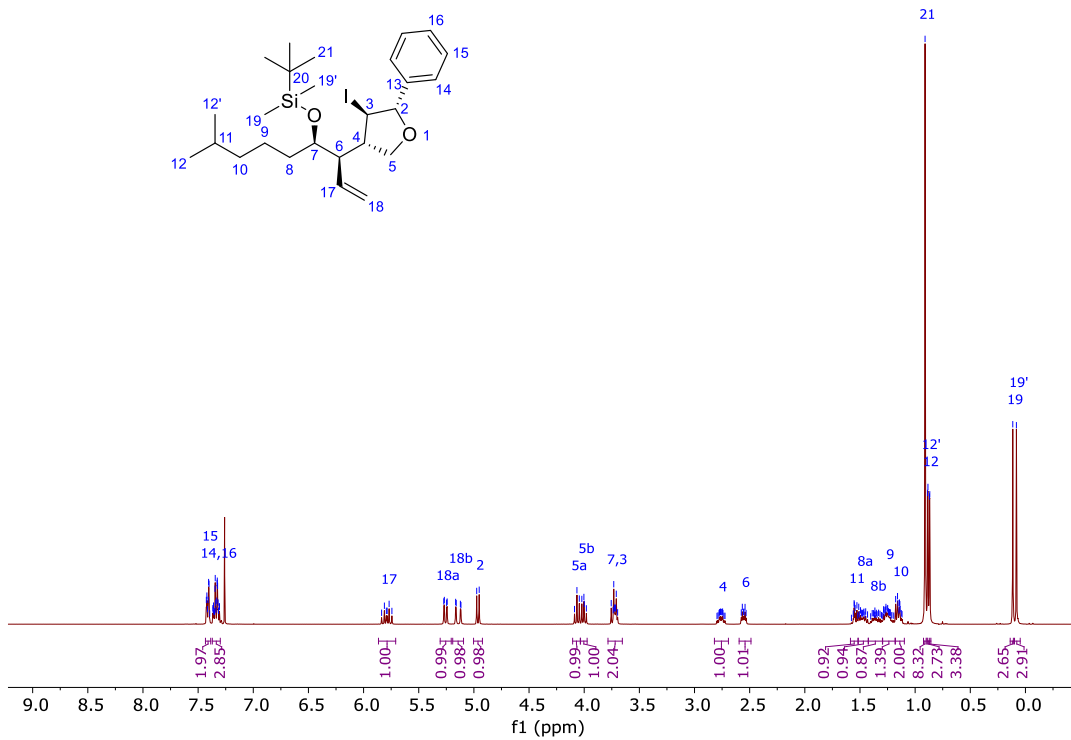


Abbildung 172: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **340a**.

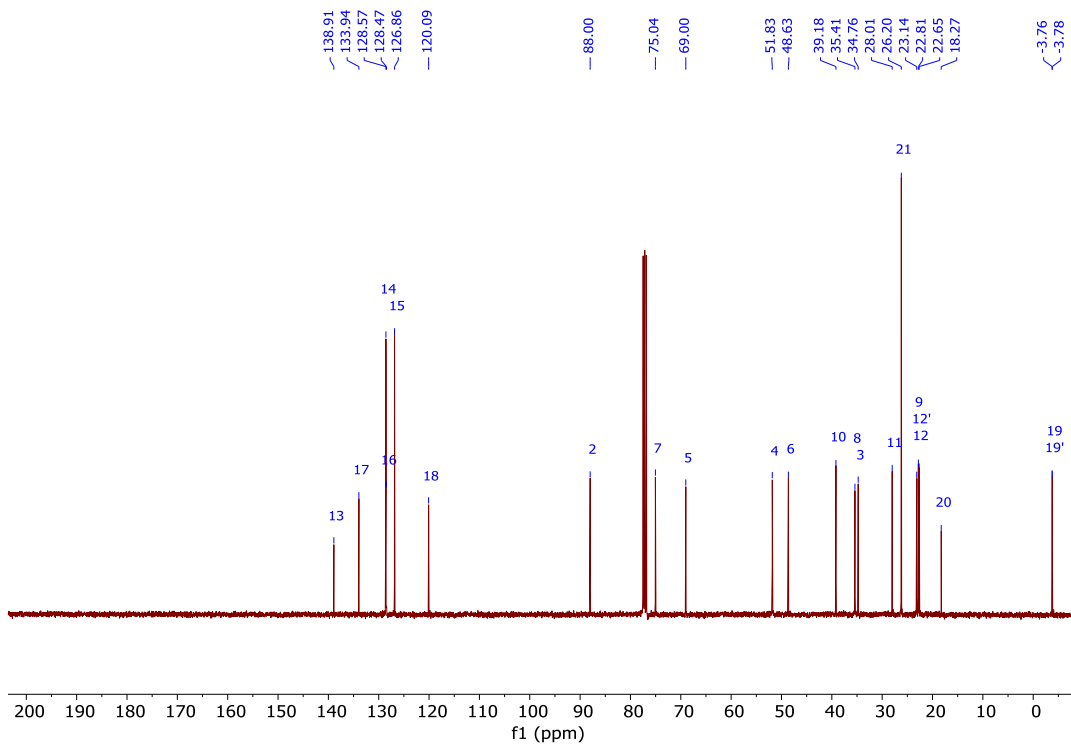


Abbildung 173: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **340a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(((2*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(1*R*)-ethenyl-6-methylheptyl)-3-iod-2-phenyl-tetrahydrofuran (**340a**):

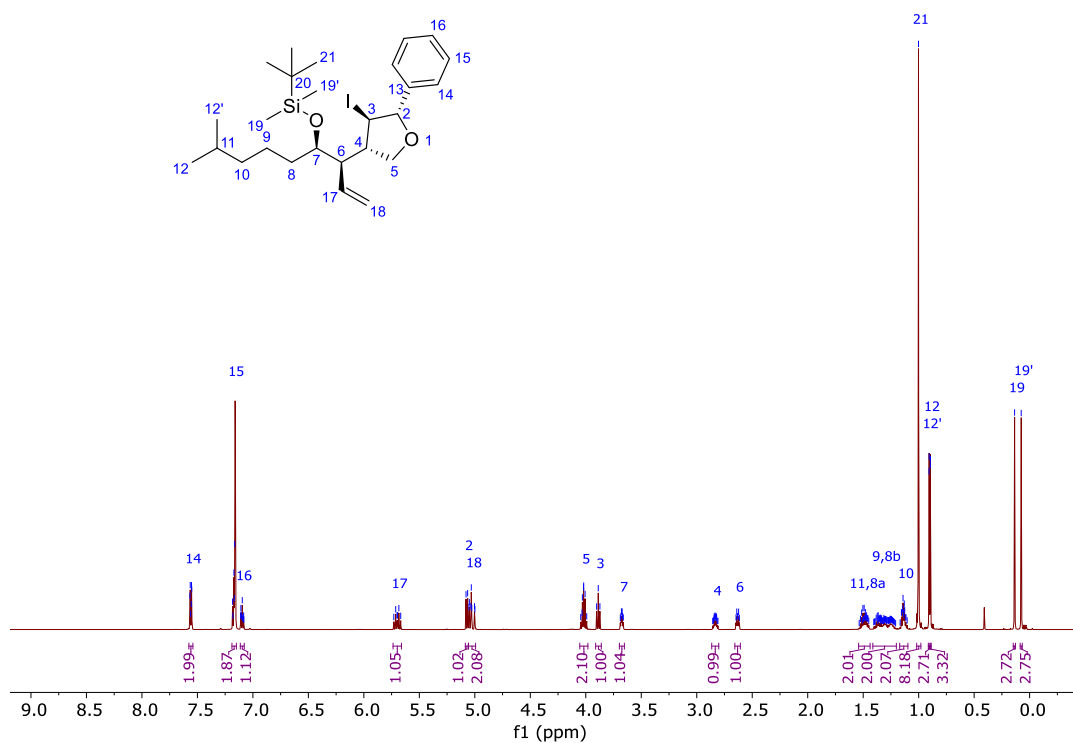


Abbildung 174: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung **340a**.

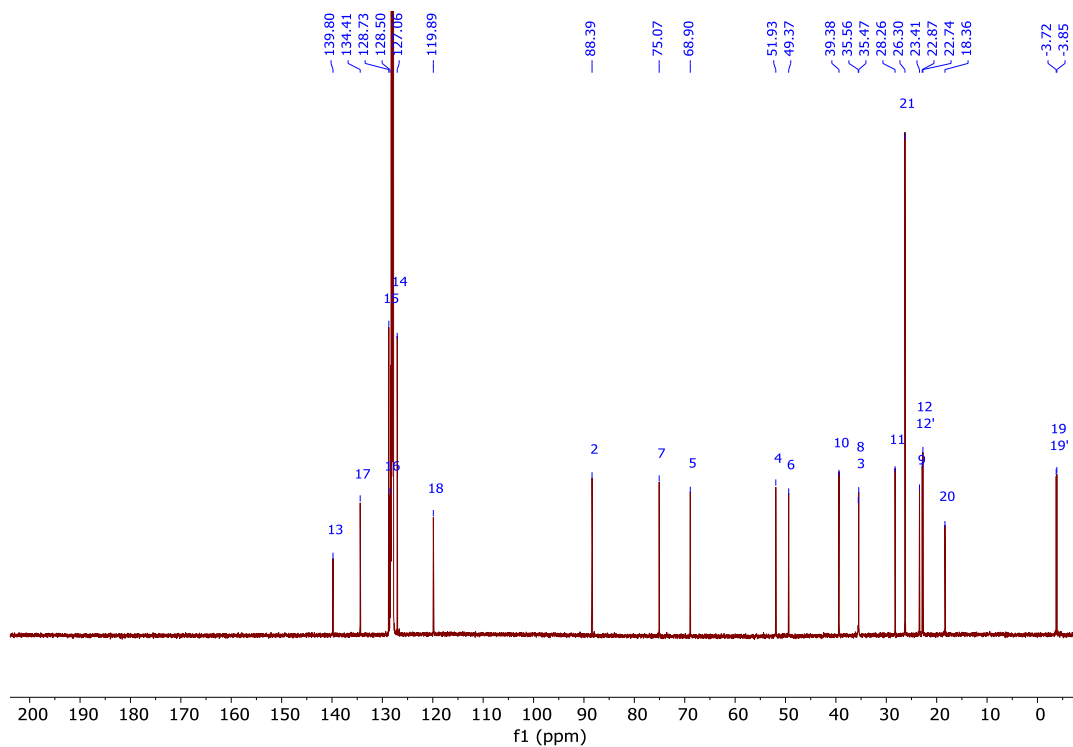


Abbildung 175: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung **340a**.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodmethyl)-4-((*Z*)-styryl)-tetrahydrofuran (**345b**):

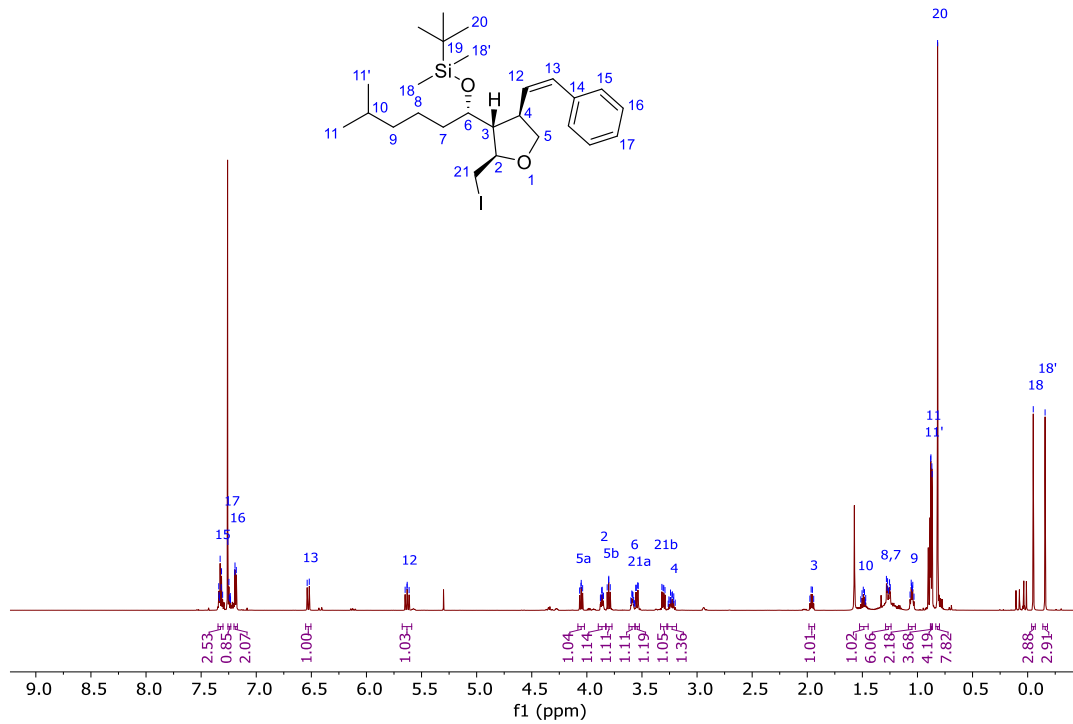


Abbildung 176: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **345b**.

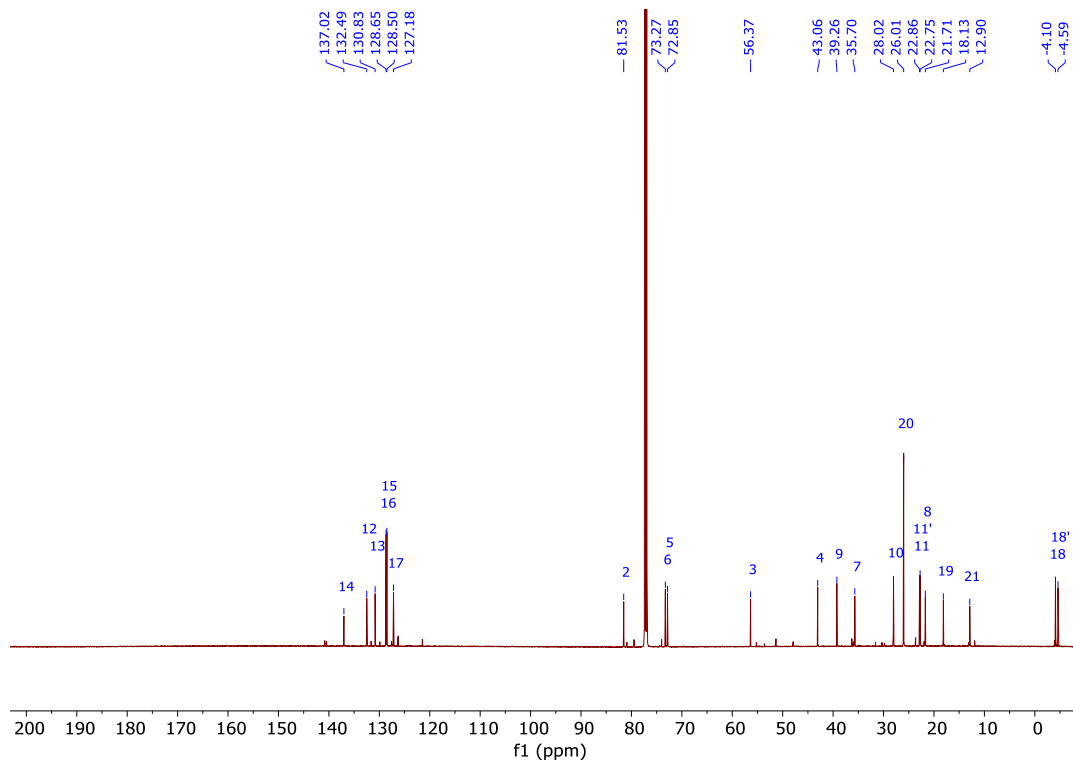


Abbildung 177: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **345b**.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(hydroxymethyl)-4-((*E*-styryl)-tetrahydrofuran (**346b**):

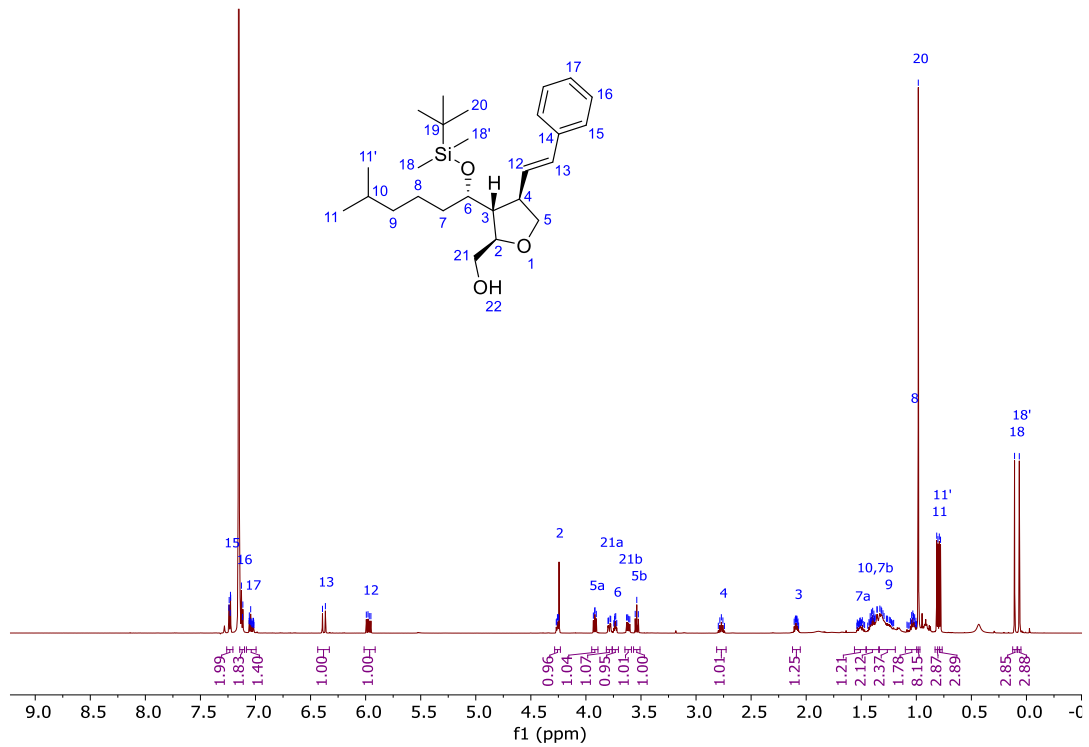


Abbildung 178: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 600 MHz) von Verbindung **346b**.

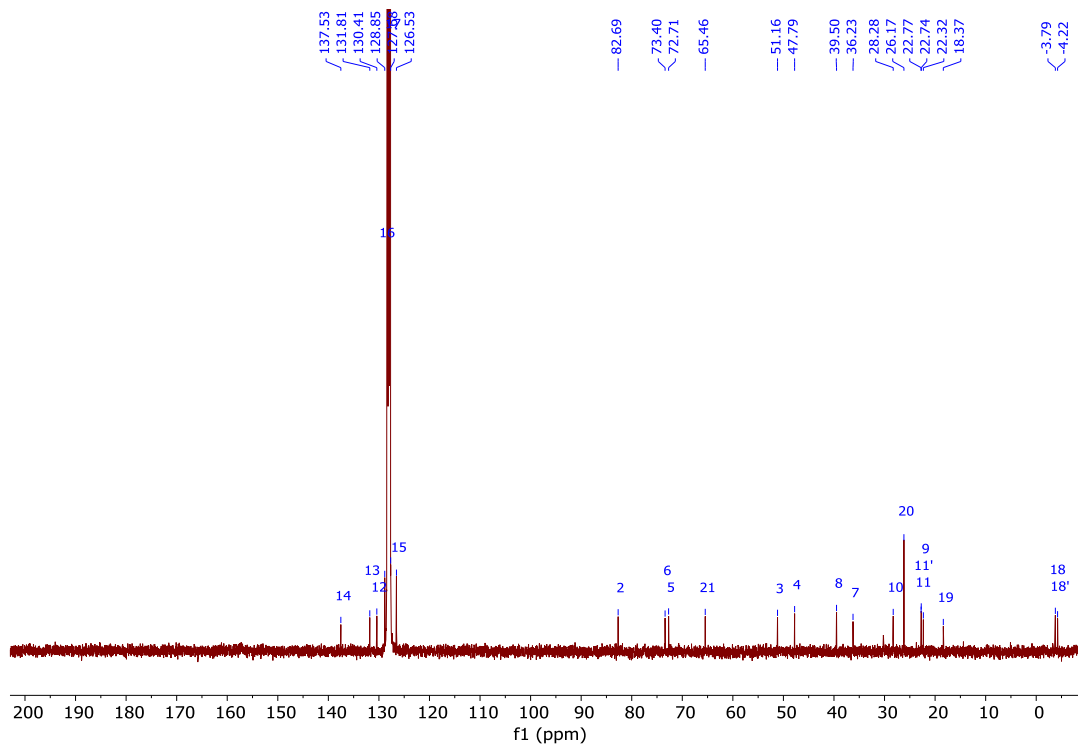


Abbildung 179: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 151 MHz) von Verbindung **346b**.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*E*)-styryl)-2-tetrahydrofuranyl)-*N*-methylpyridiniumiodid (**348b**):

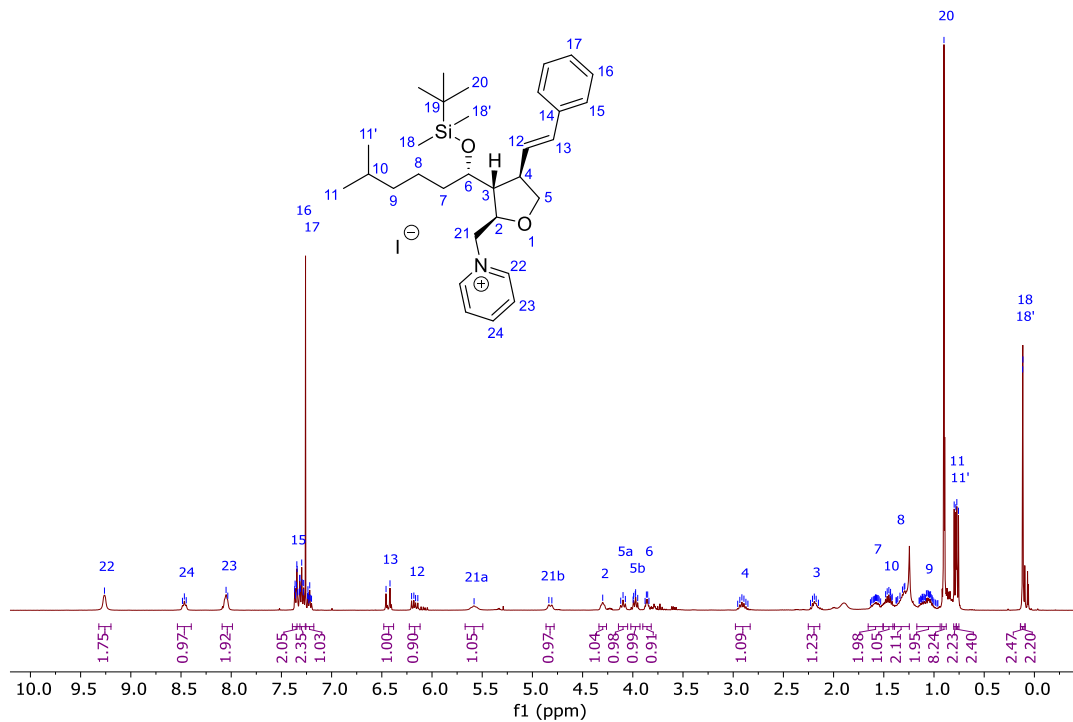


Abbildung 180: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **348b**.

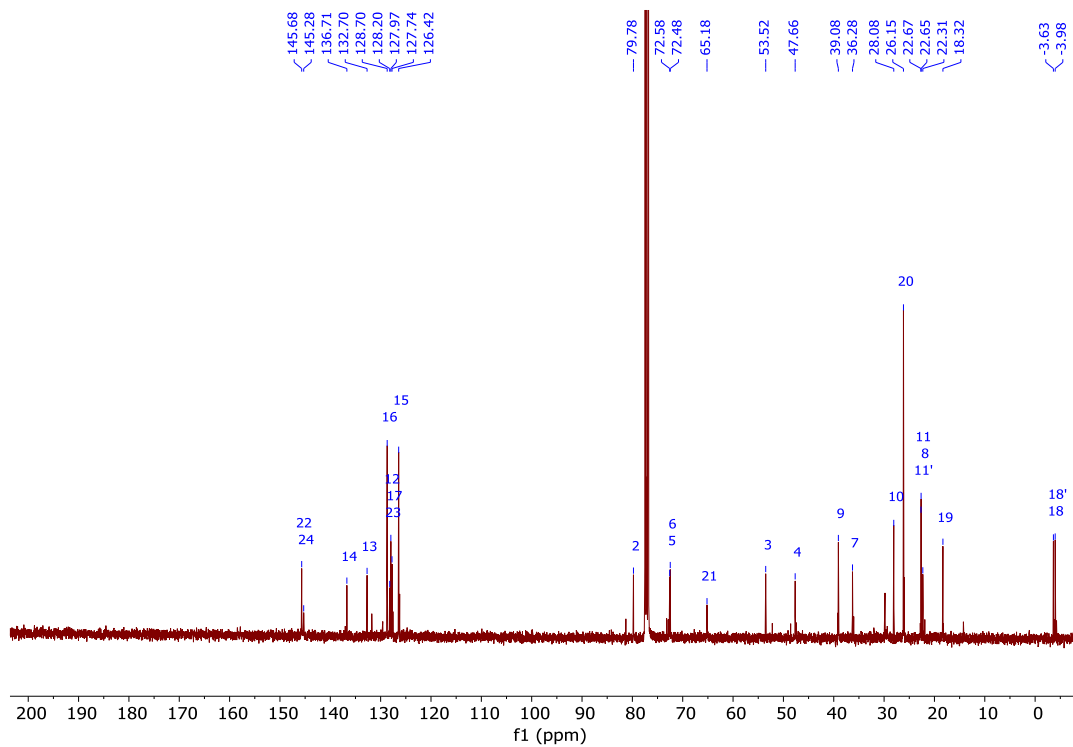


Abbildung 181: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **348b**.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(methanesulfonyloxy-methyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**349b**):

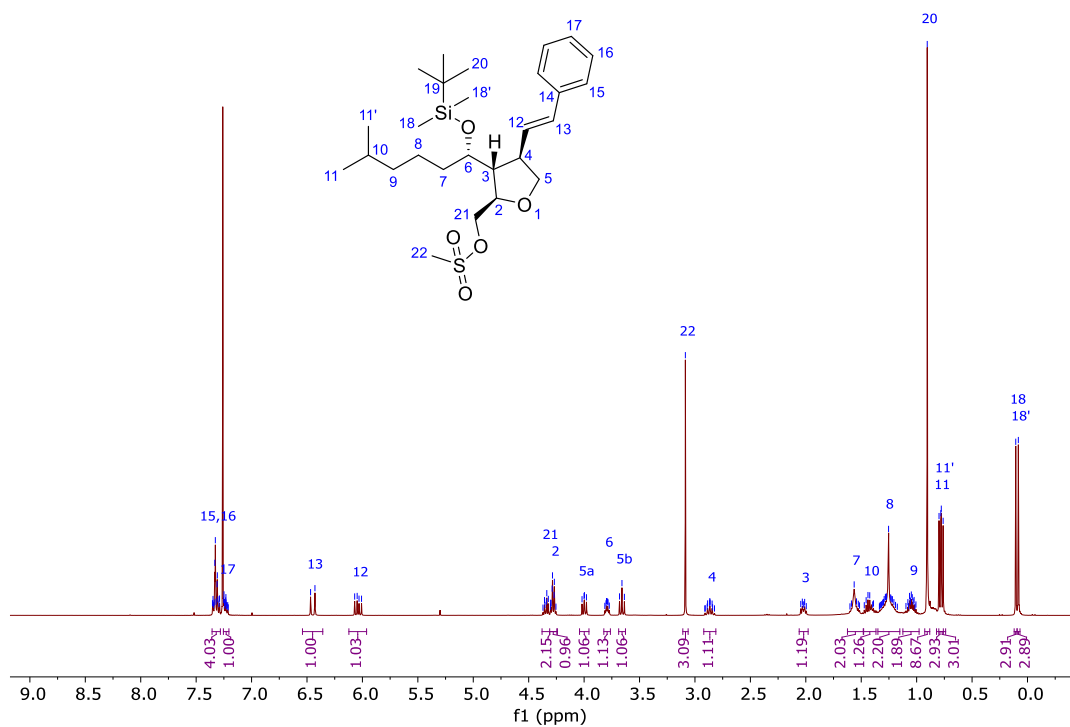


Abbildung 182: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **349b**.

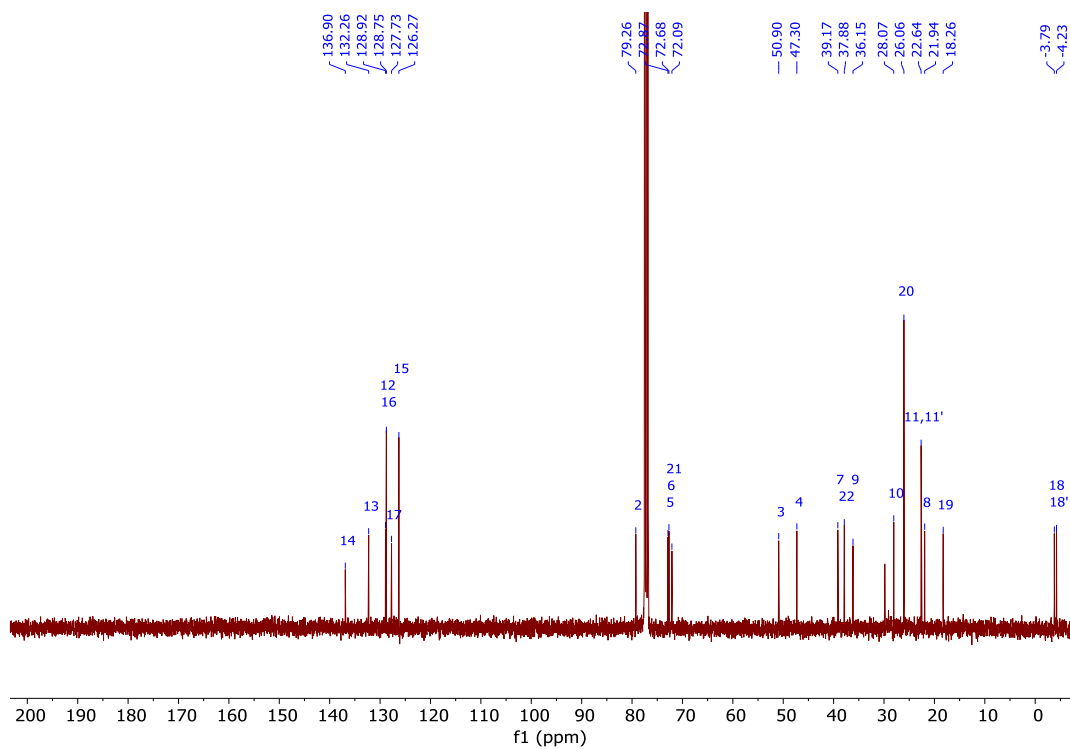


Abbildung 183: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **349b**.

(3*S*,4*R*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(methyliden)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**264b**):

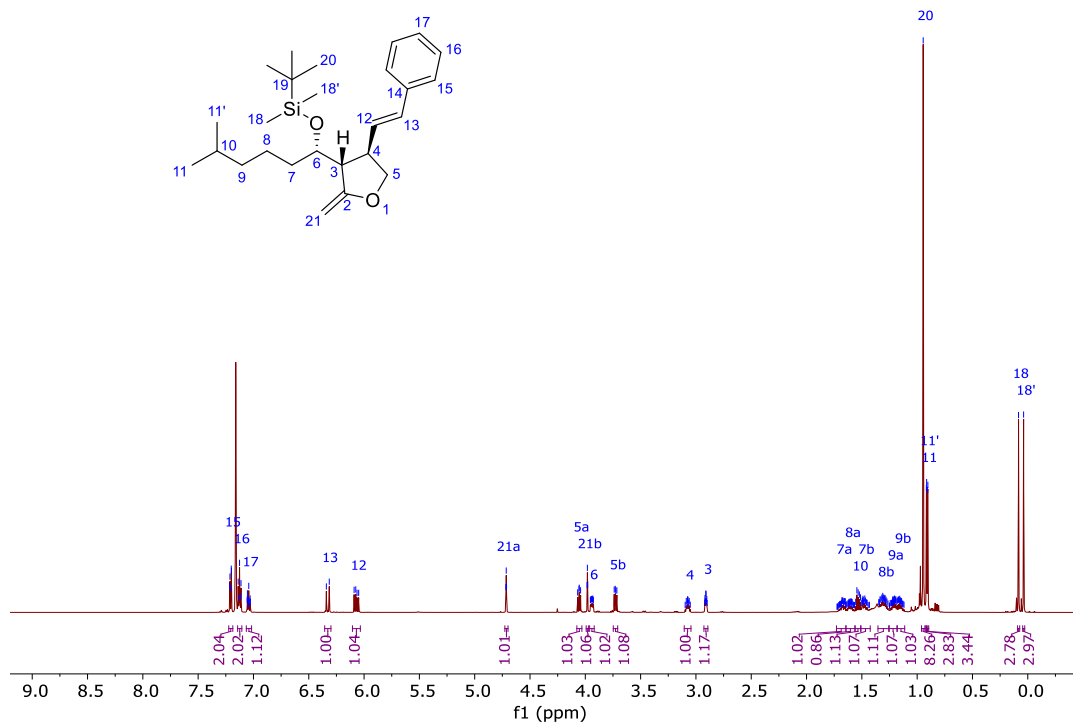


Abbildung 184: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 600 MHz) von Verbindung **264b**.

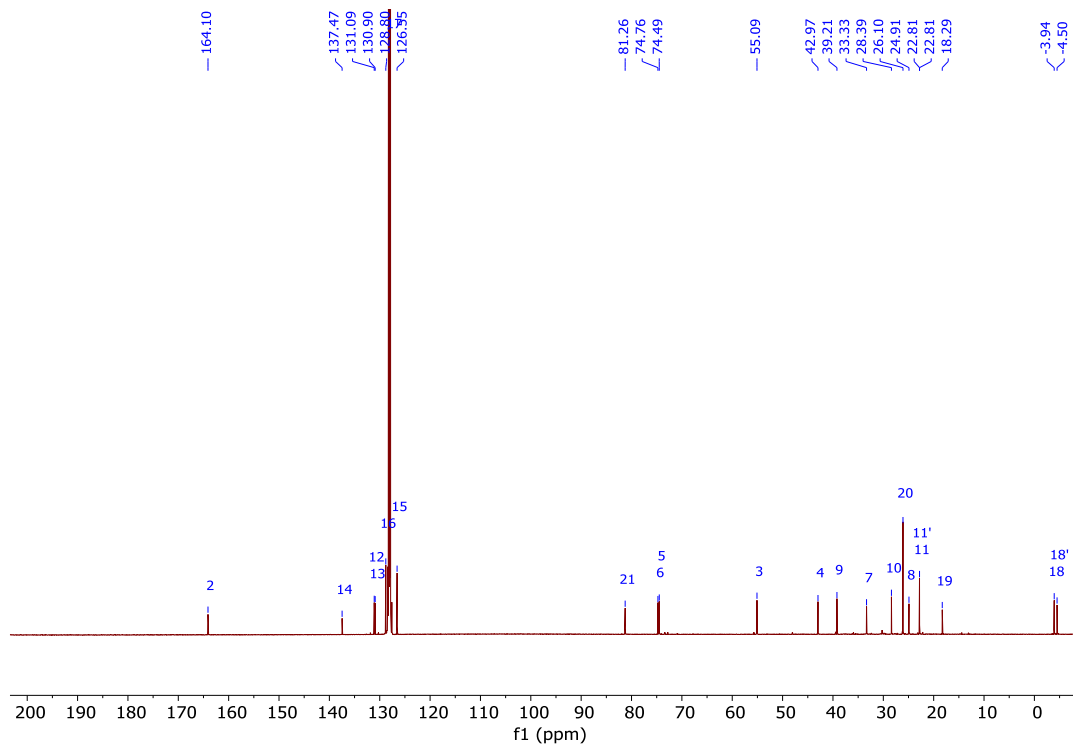


Abbildung 185: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 151 MHz) von Verbindung **264b**.

((2*S*,3*S*,4*R*)-3-((*R*)-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(iodomethyl)-tetrahydrofuran (**350a**):

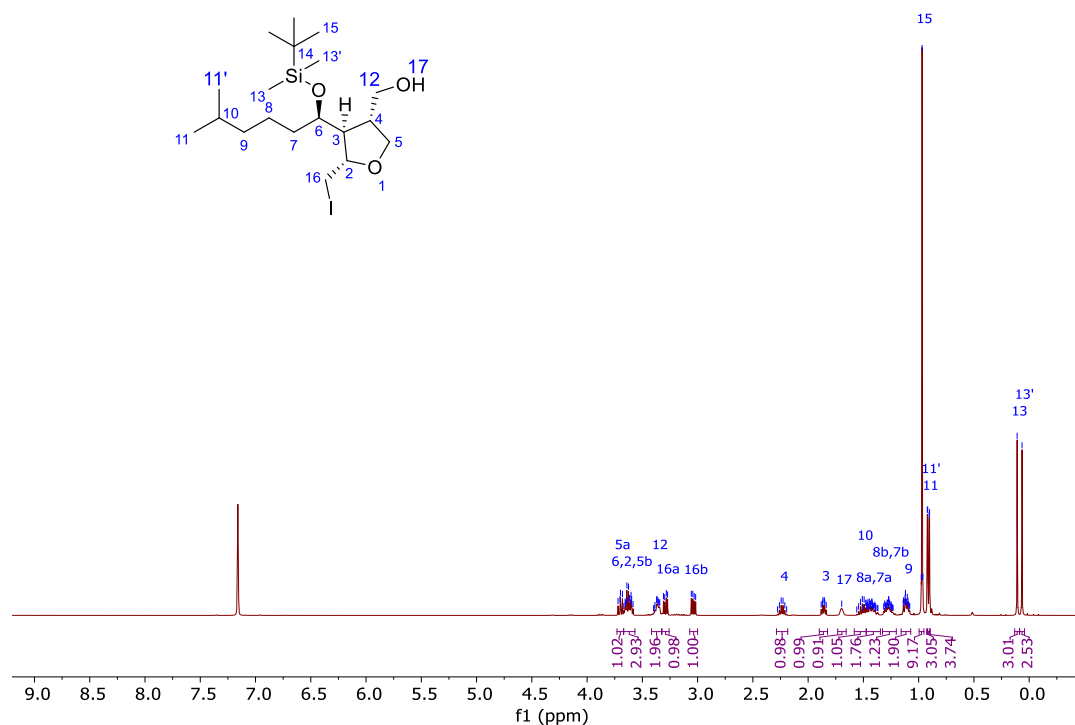


Abbildung 186: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung **350a**.

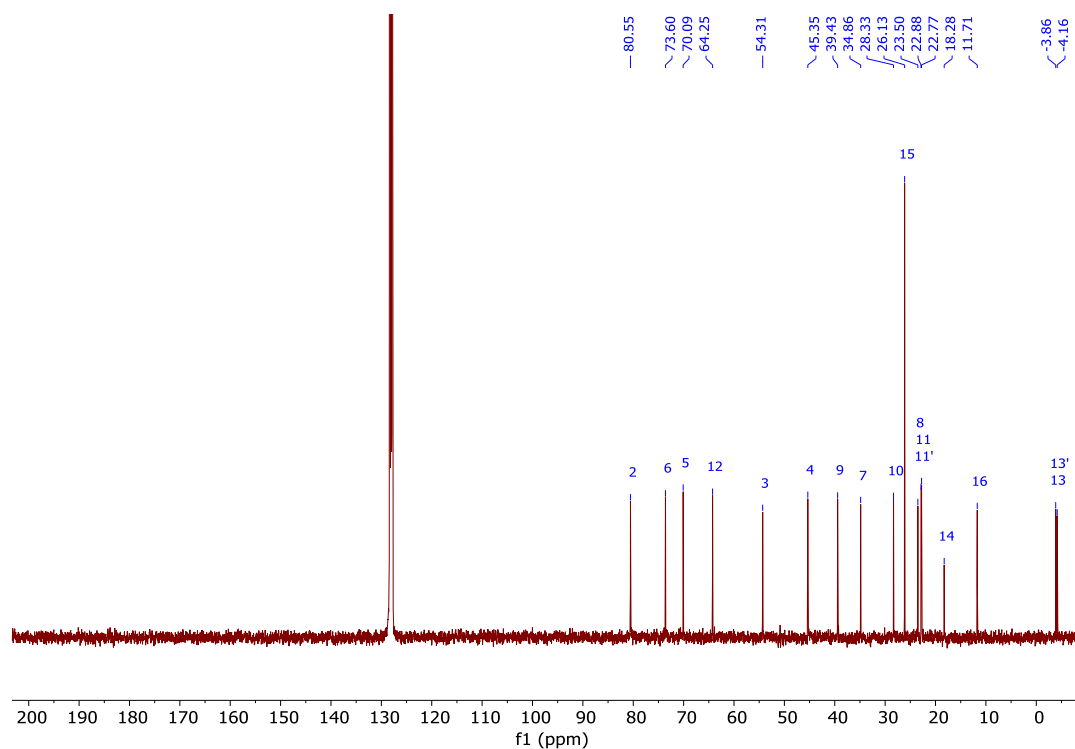


Abbildung 187: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung **350a**.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-*tert*-(butyldimethylsilyloxy)-methyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran (**358a**):

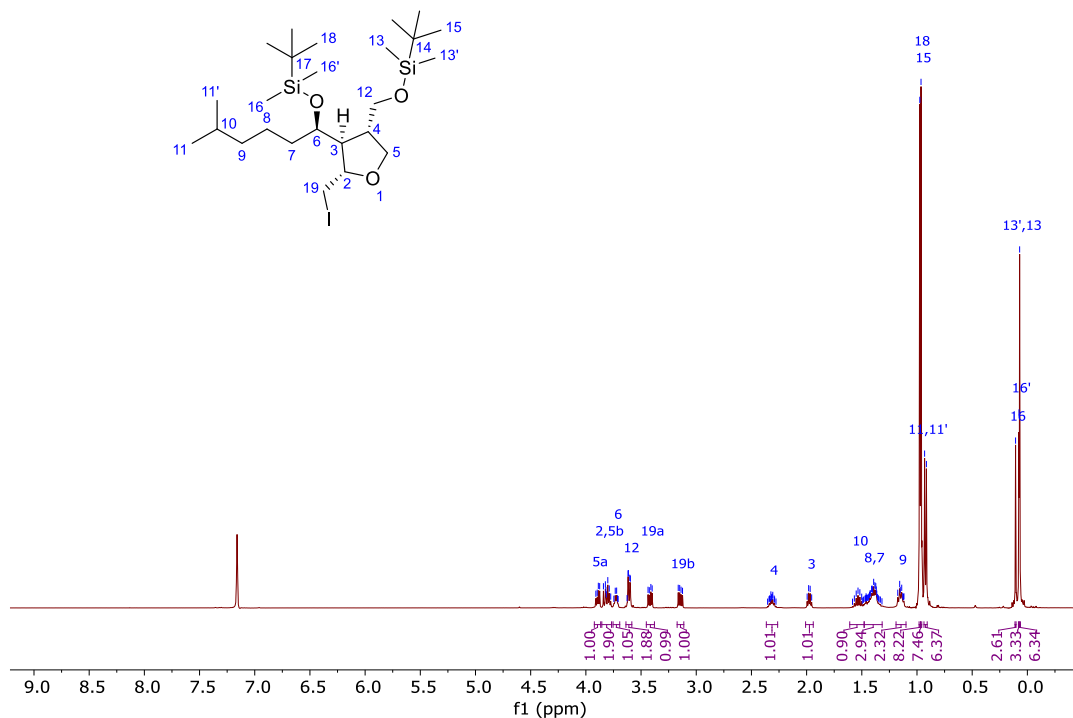


Abbildung 188: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **358a**.

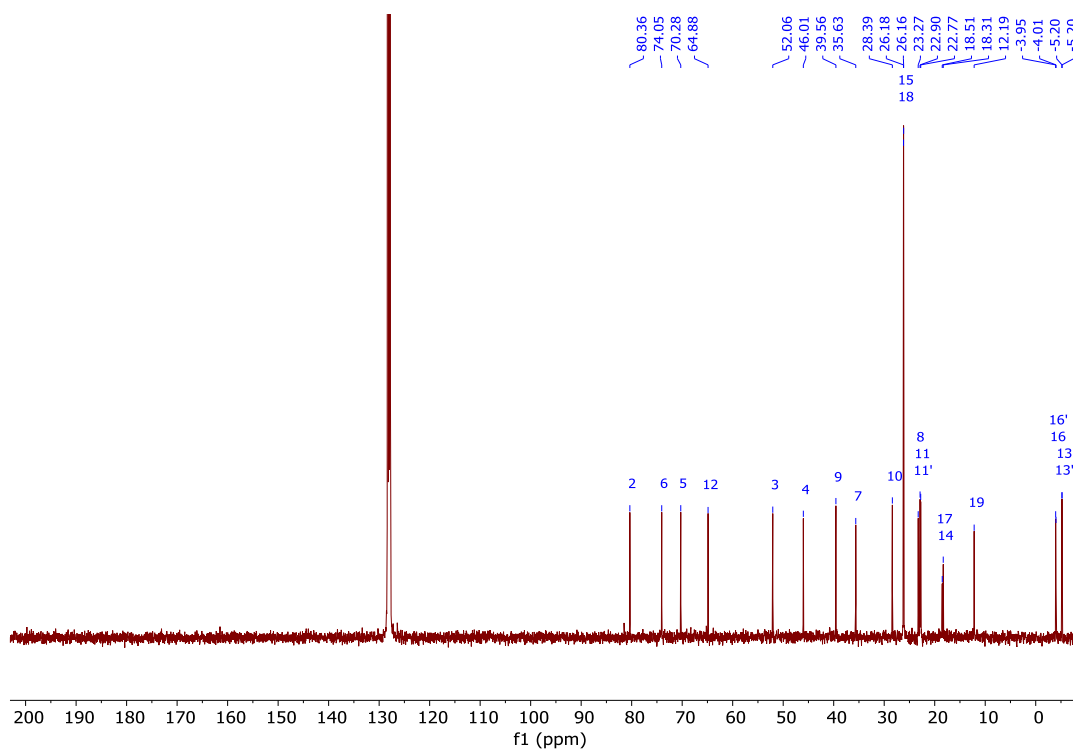


Abbildung 189: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **358a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-8-methyl-3-vinylnonan-1-ol (**359a**):

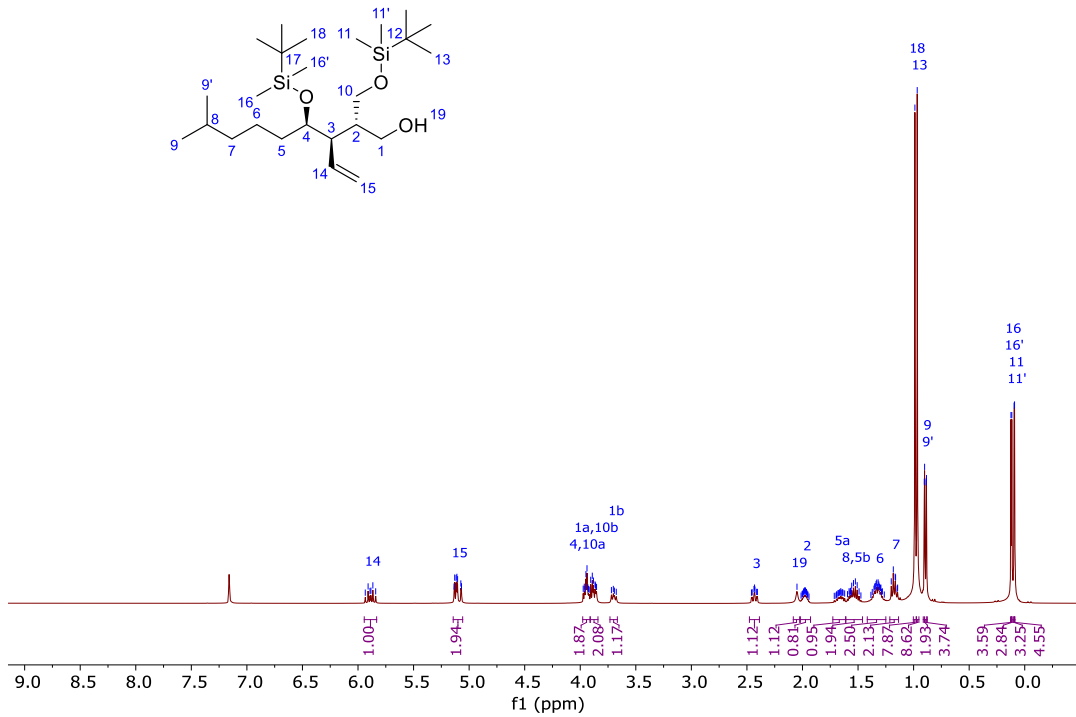


Abbildung 190: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung **359a**.

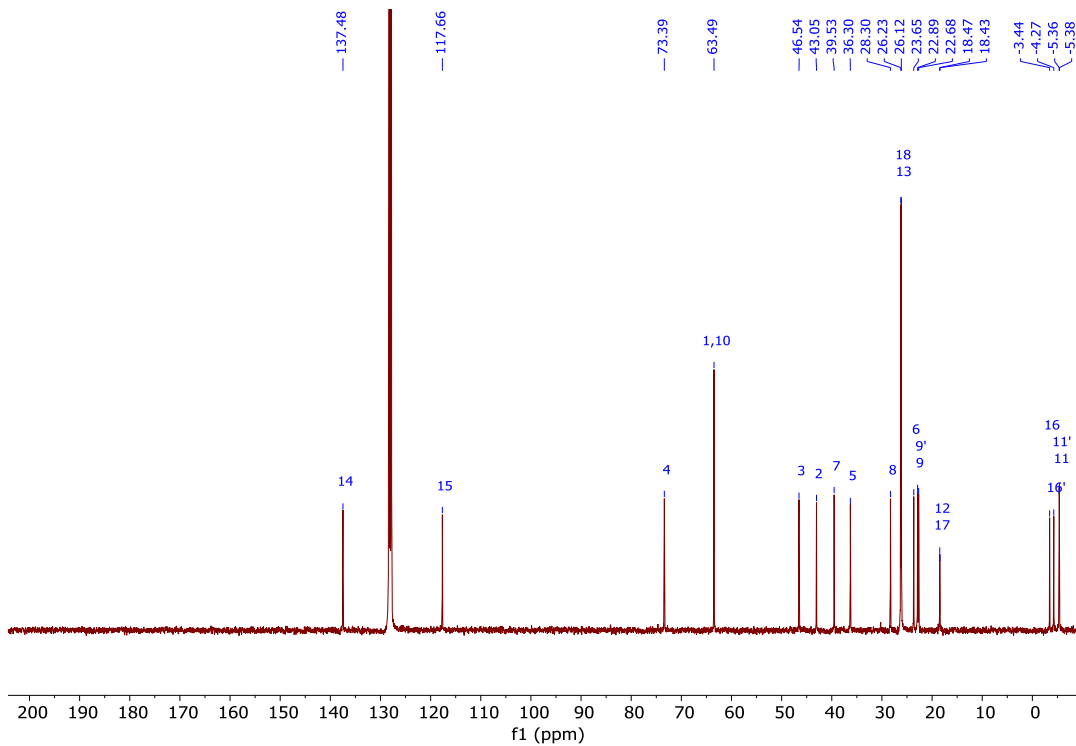


Abbildung 191: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung **359a**.

(2*R*,3*S*,4*R*)-3-((*S*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-tetrahydrofuran-2-ol (**360b**):

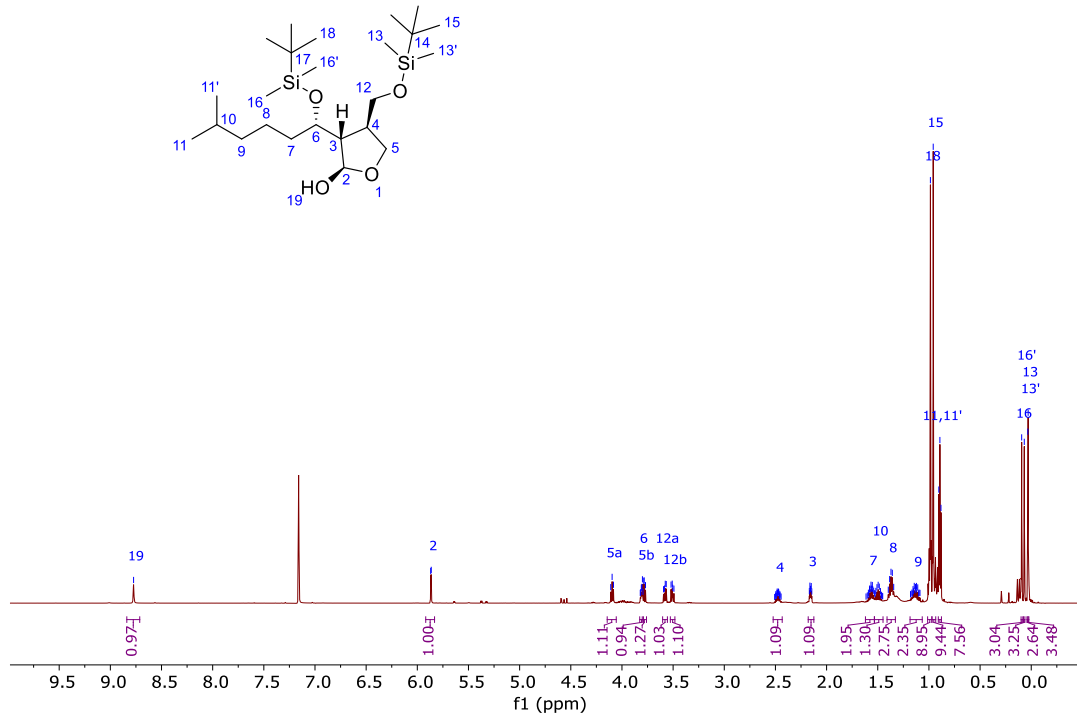


Abbildung 192: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung **360b**.

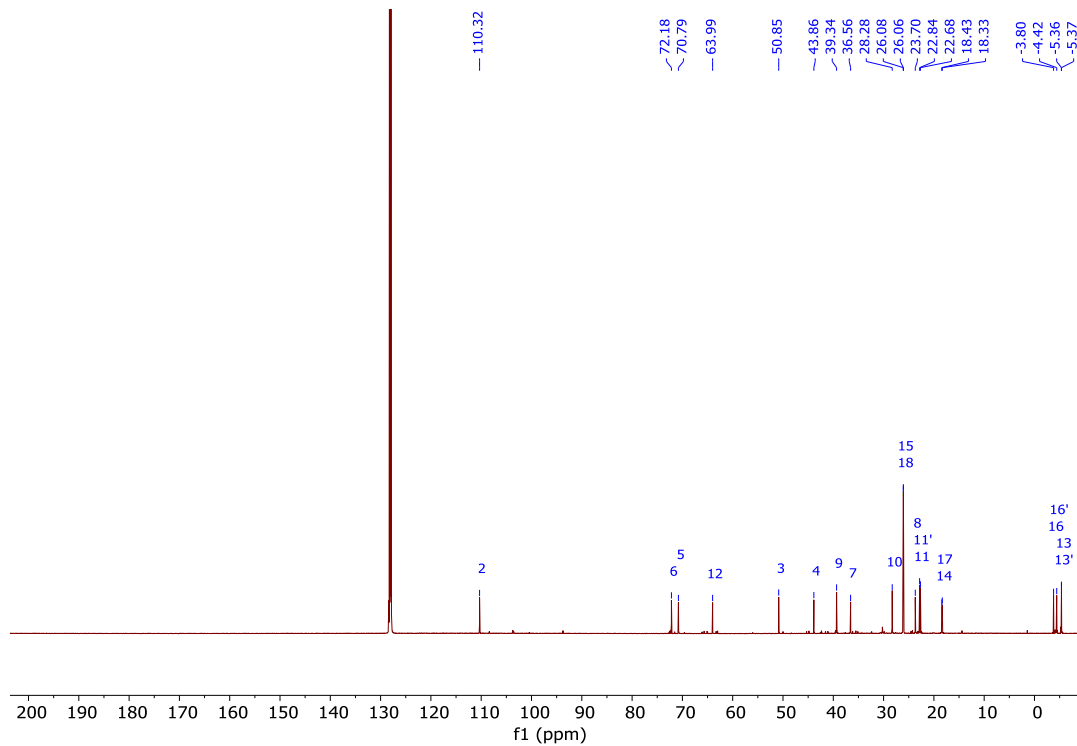


Abbildung 193: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung **360b**.

(2*R*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1-formyloxy-8-methylnonan-3-on (**364b**):

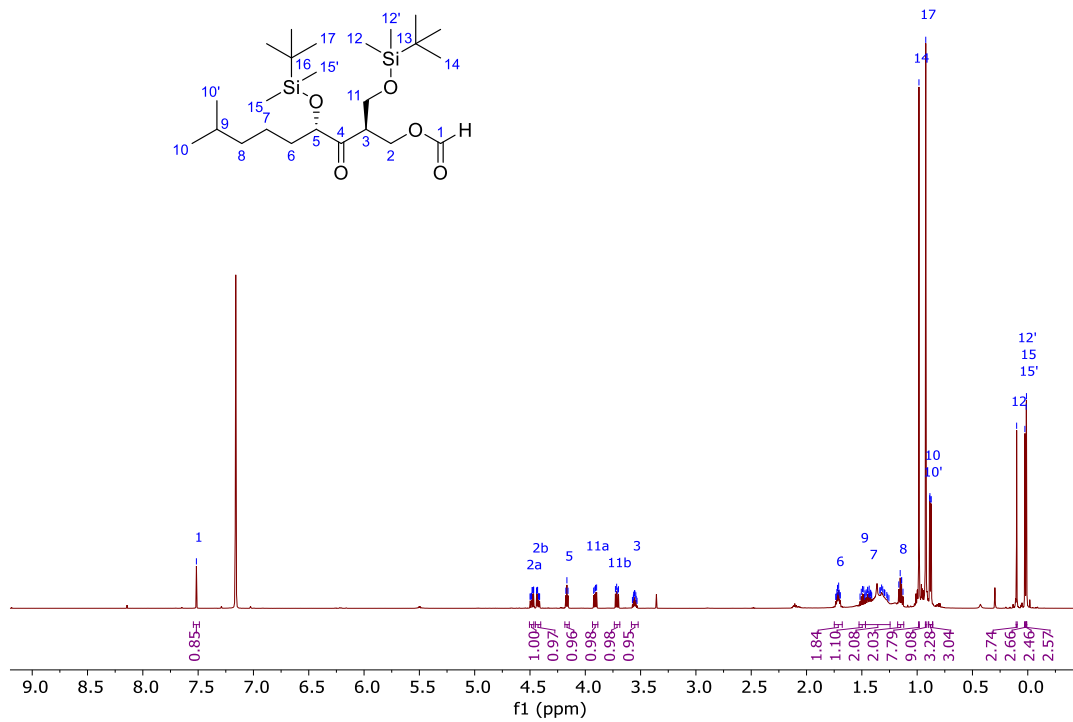


Abbildung 194: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 600 MHz) von Verbindung **364b**.

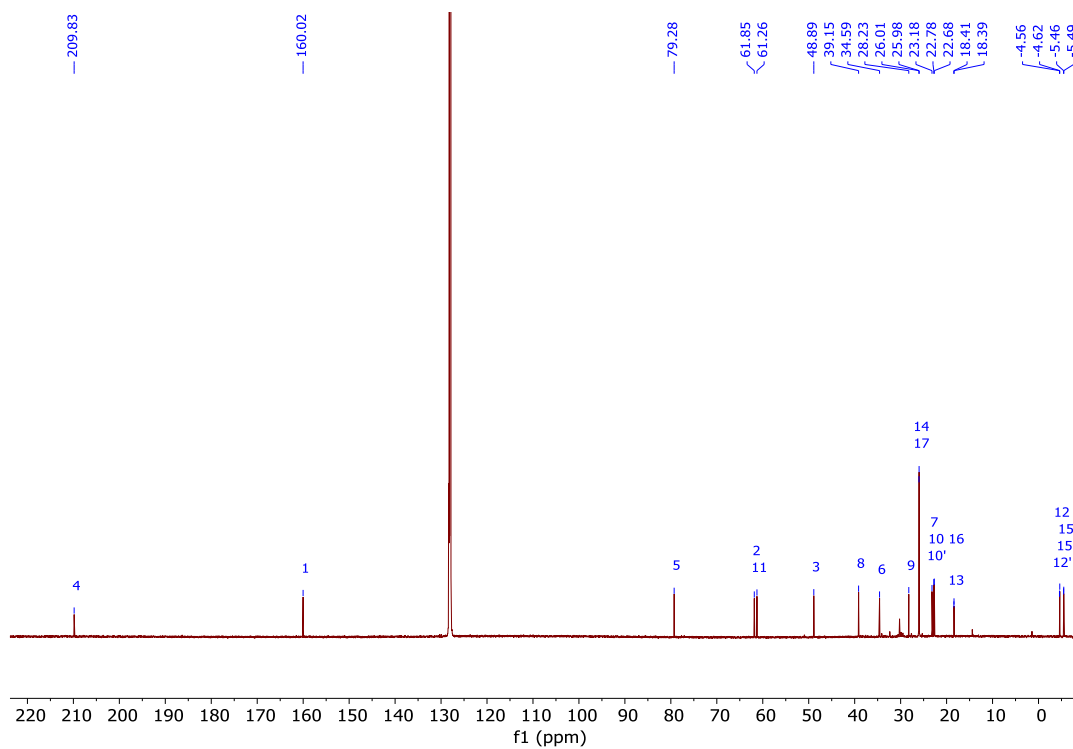


Abbildung 195: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 151 MHz) von Verbindung **364b**.

(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**362a**):

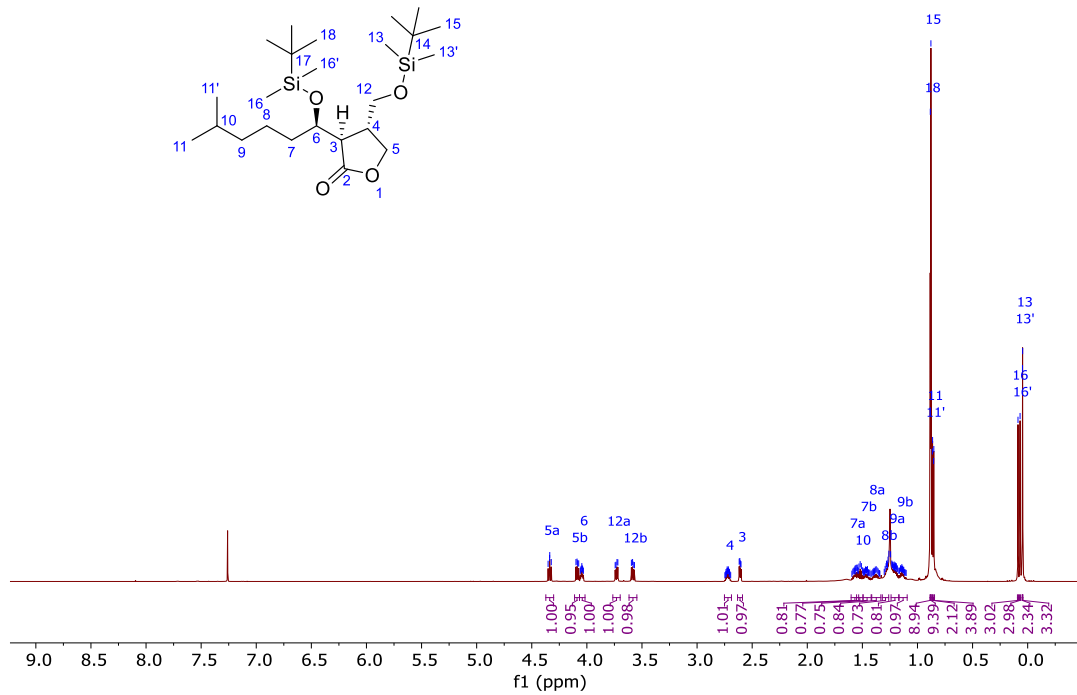


Abbildung 196: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **362a**.

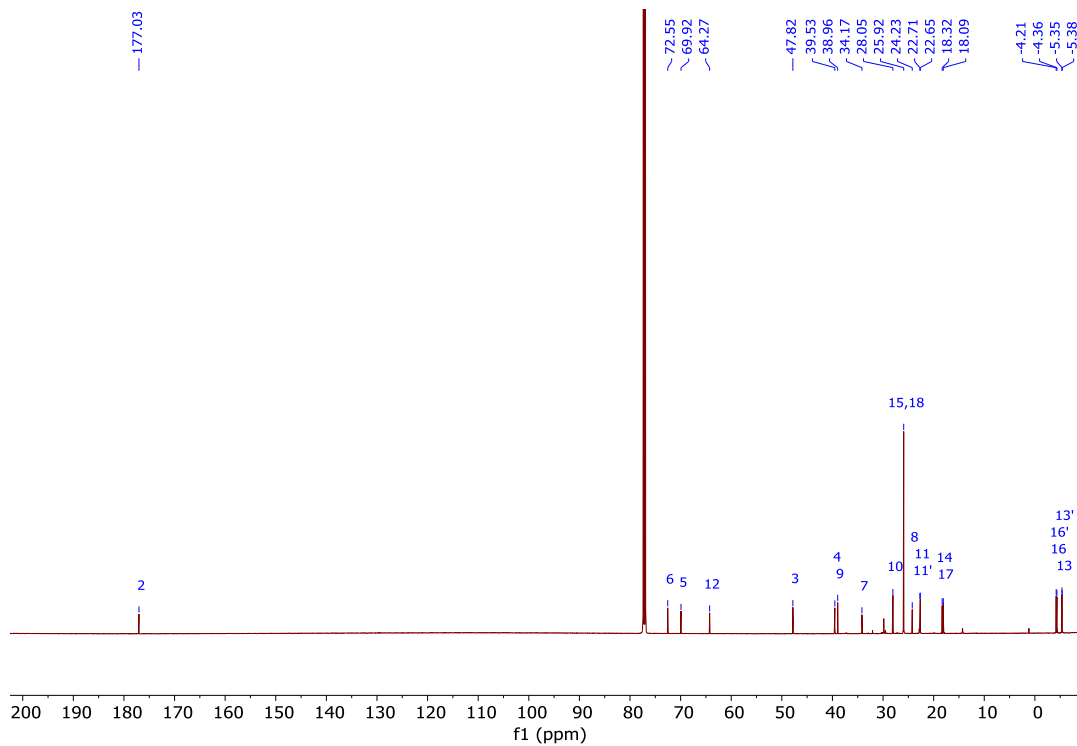


Abbildung 197: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **362a**.

(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**362a**):

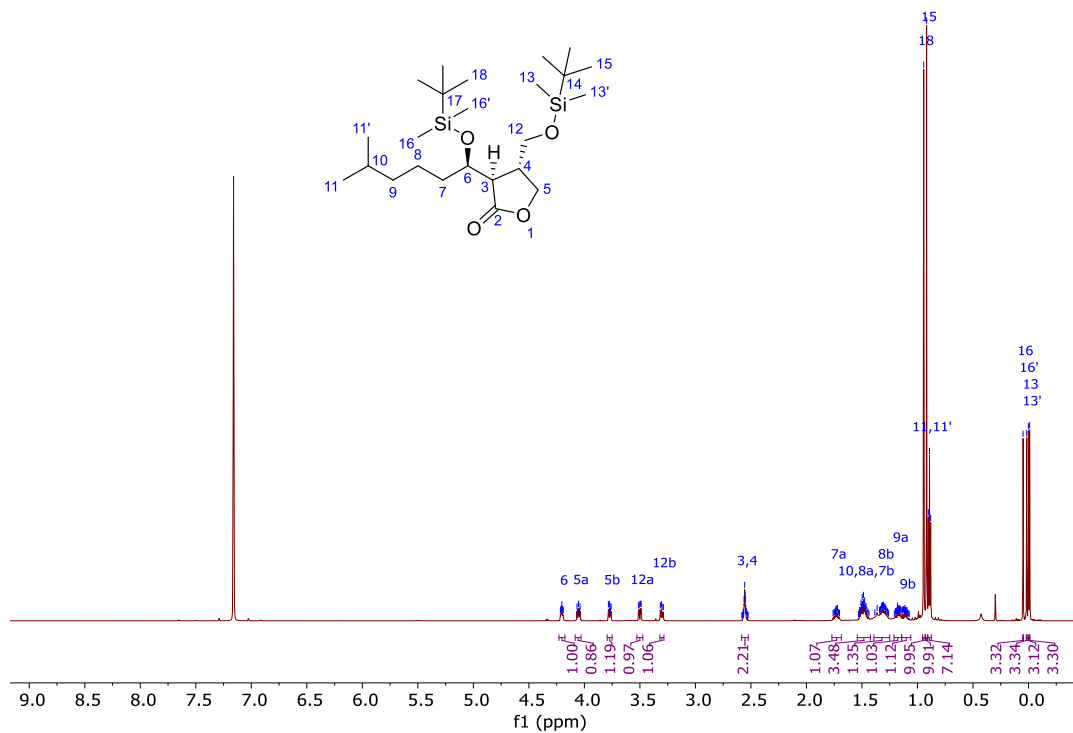


Abbildung 198: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung **362a**.

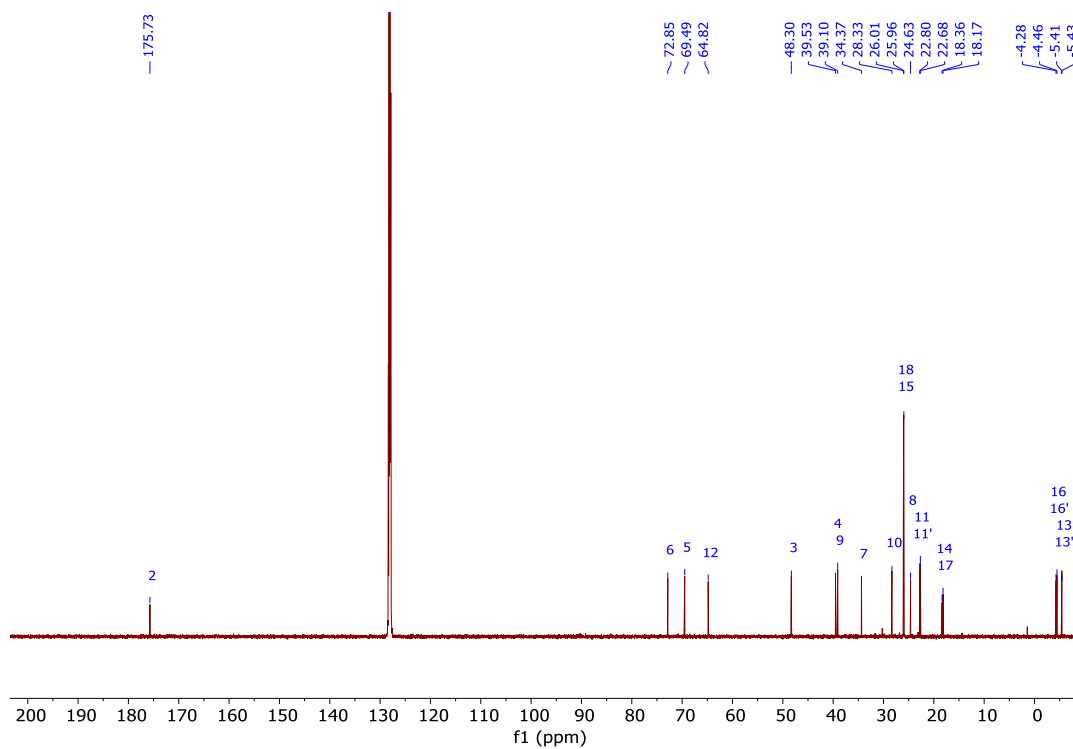


Abbildung 199: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung **362a**.

(3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(methyliden)-tetrahydrofuran (**365a**):

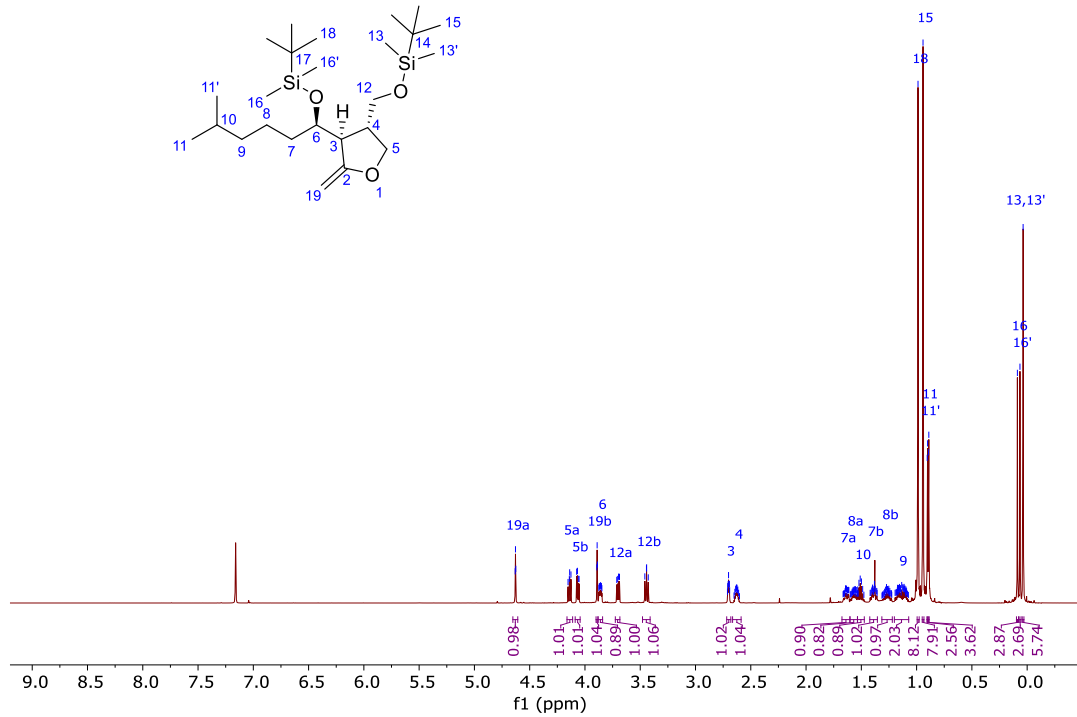


Abbildung 200: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 600 MHz) von Verbindung **365a**.

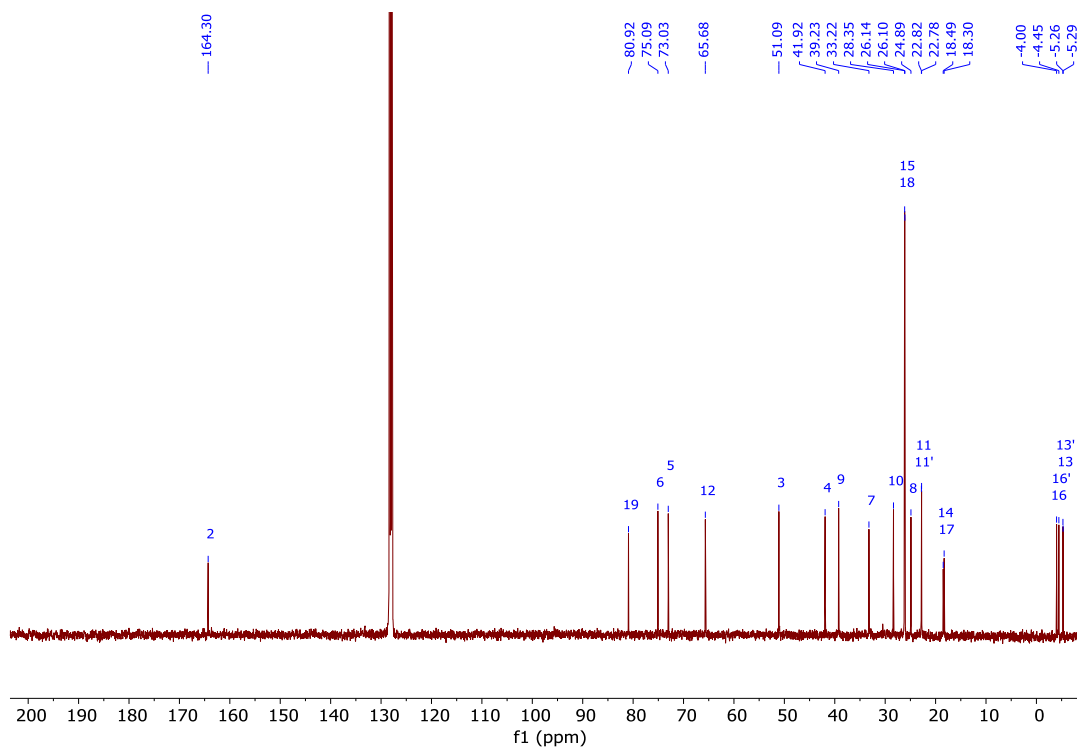


Abbildung 201: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 151 MHz) von Verbindung **365a**.

(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on
(SCB 5) (**39**):

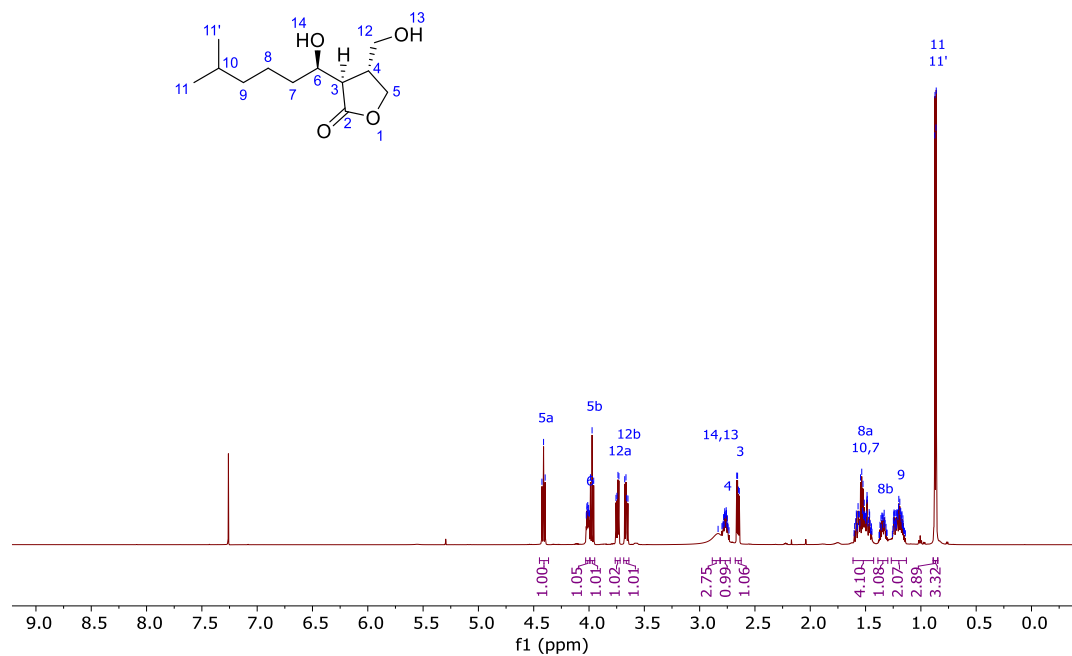


Abbildung 202: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **39**.

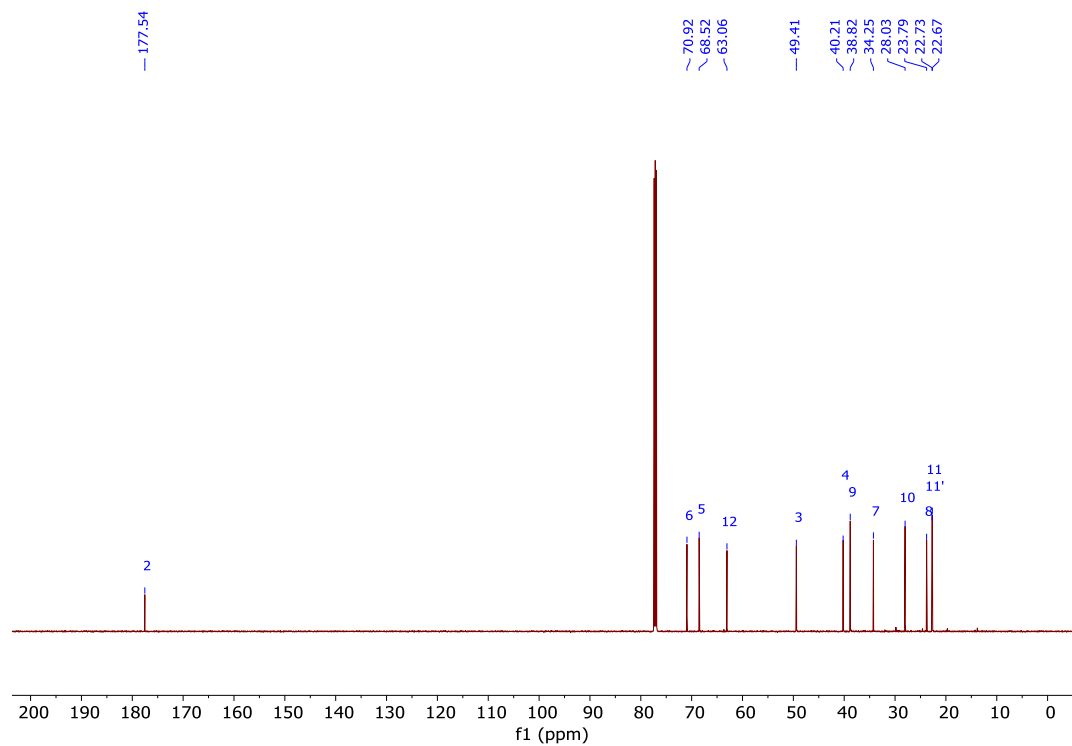


Abbildung 203: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **39**.

(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on
(SCB-5) (**39**):

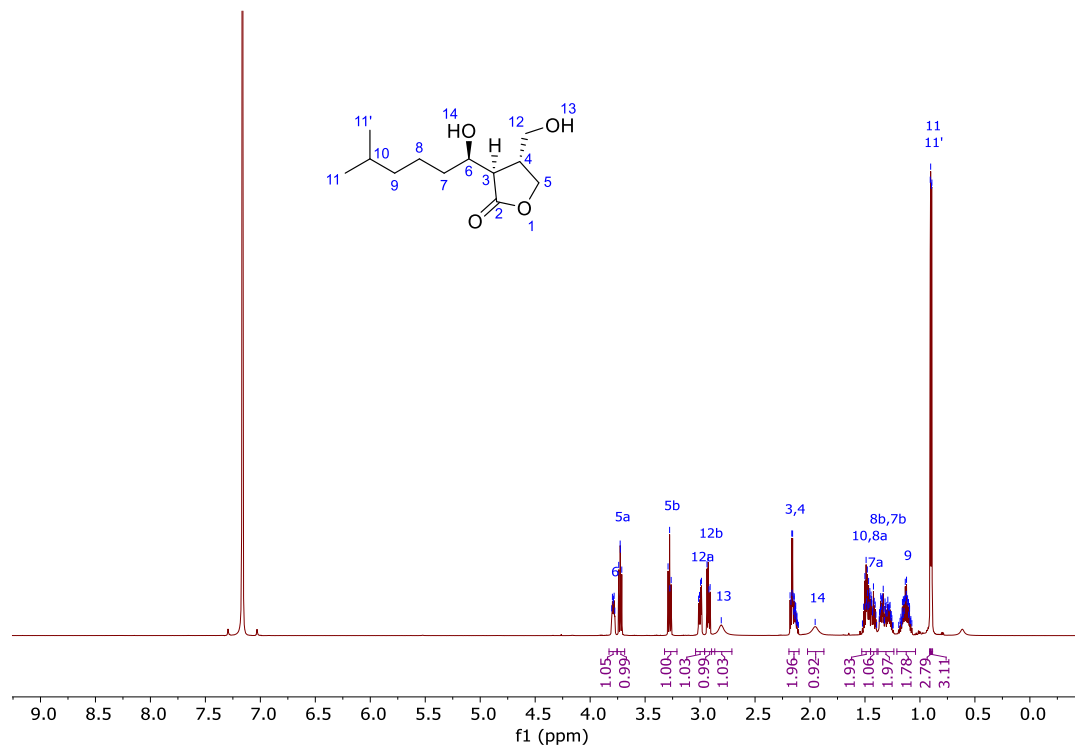


Abbildung 204: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung **39**.

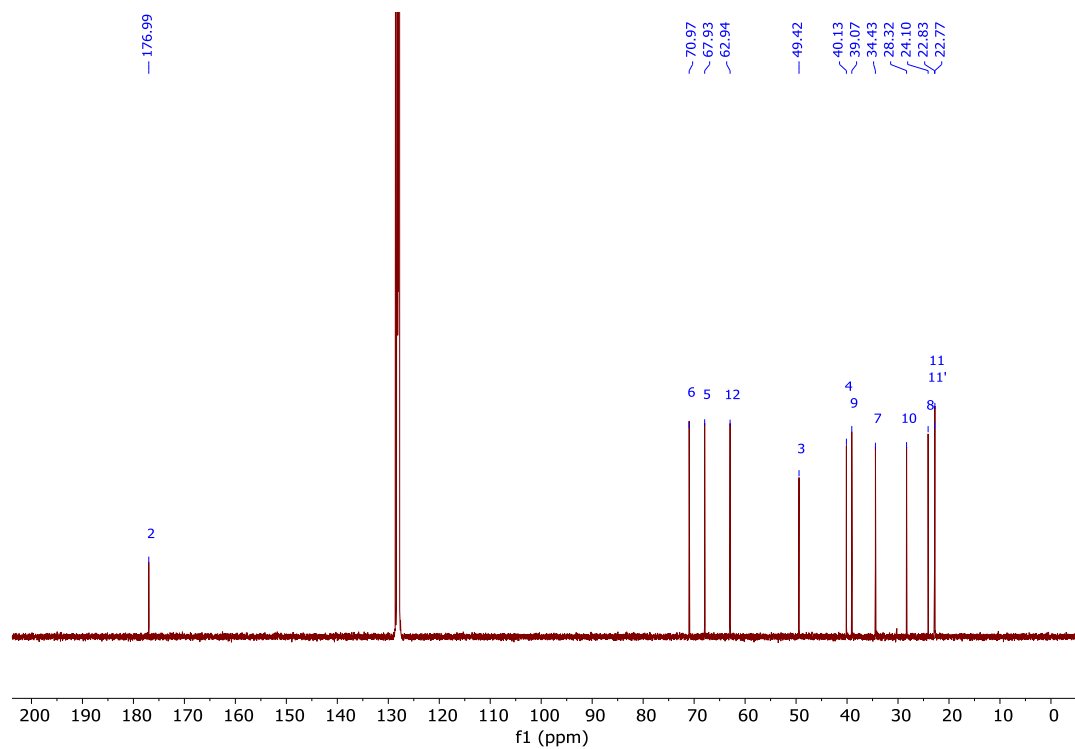


Abbildung 205: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung **39**.

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iod-1-phenyltetrahydrofuran-3-yl)-7-methyloctanosäure (**366a**):

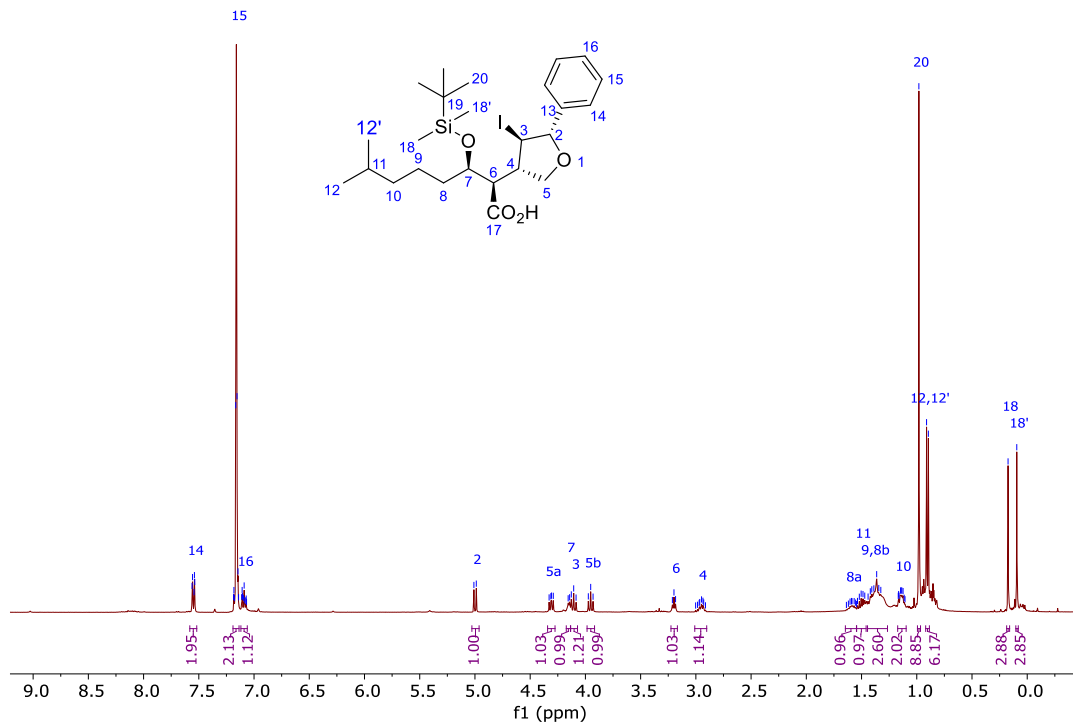


Abbildung 206: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung **366a**.

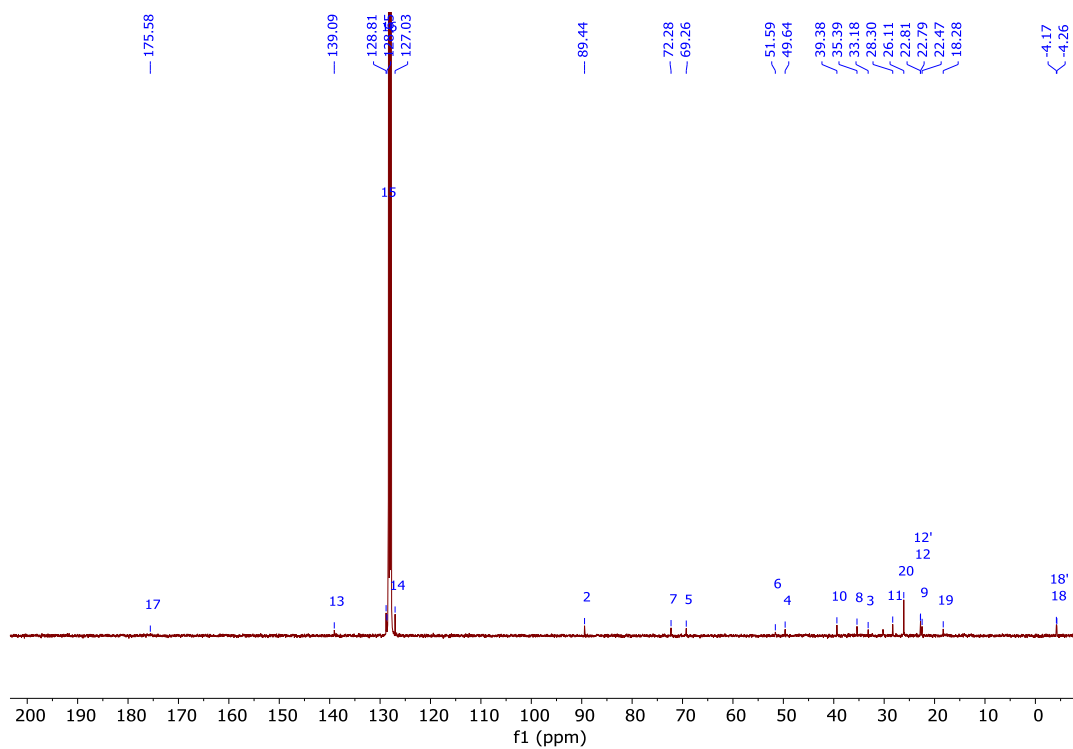


Abbildung 207: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung **366a**.

Methyl-(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iod-1-phenyltetrahydrofuran-3-yl)-7-methyloctanoat (**368a**):

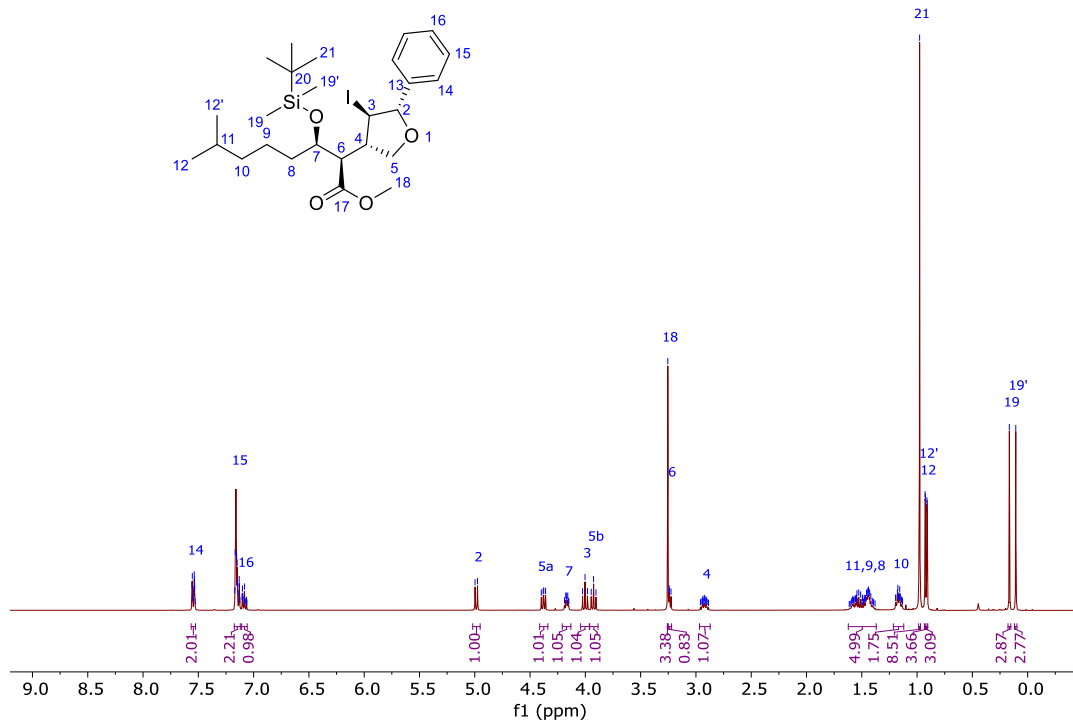


Abbildung 208: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **368a**.

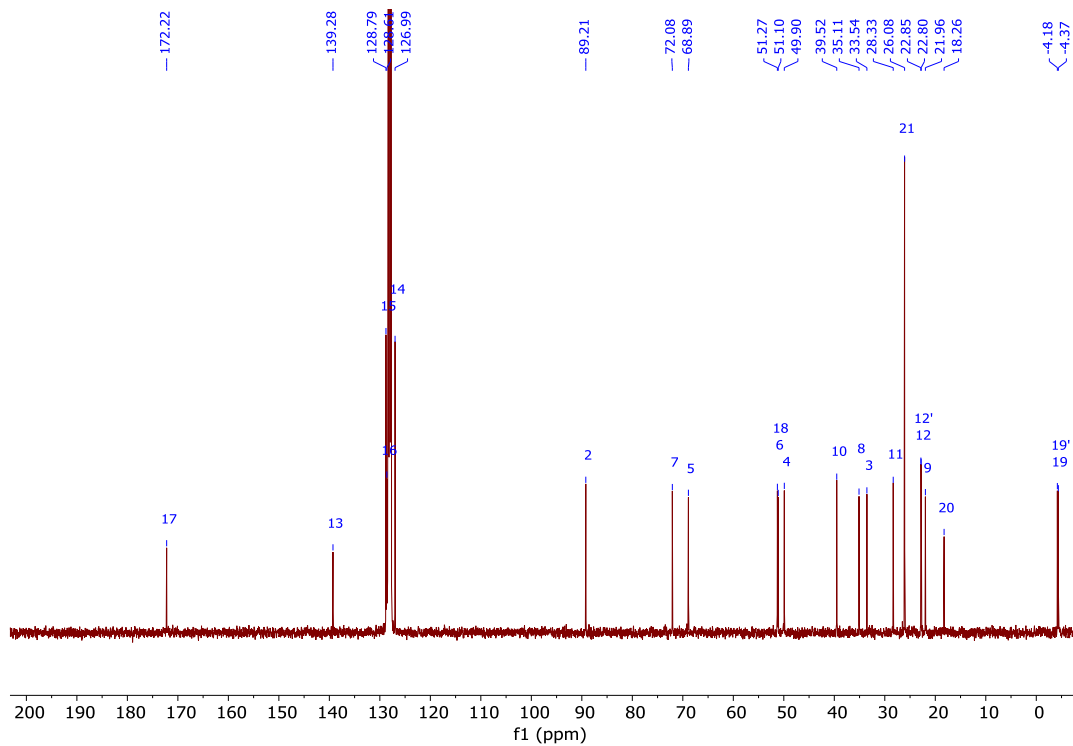


Abbildung 209: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **368a**.

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-((1*S*,2*R*,3*S*)-2-iod-1-phenyltetrahydrofuran-3-yl)-7-methyloctanal (**369a**):

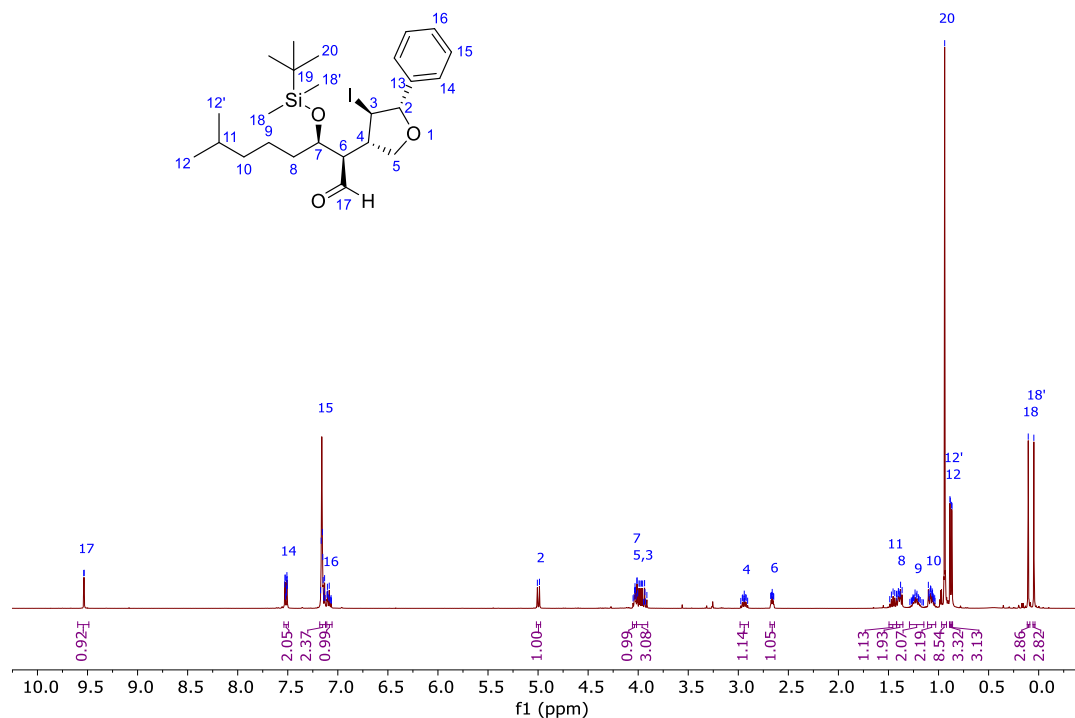


Abbildung 210: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **369a**.

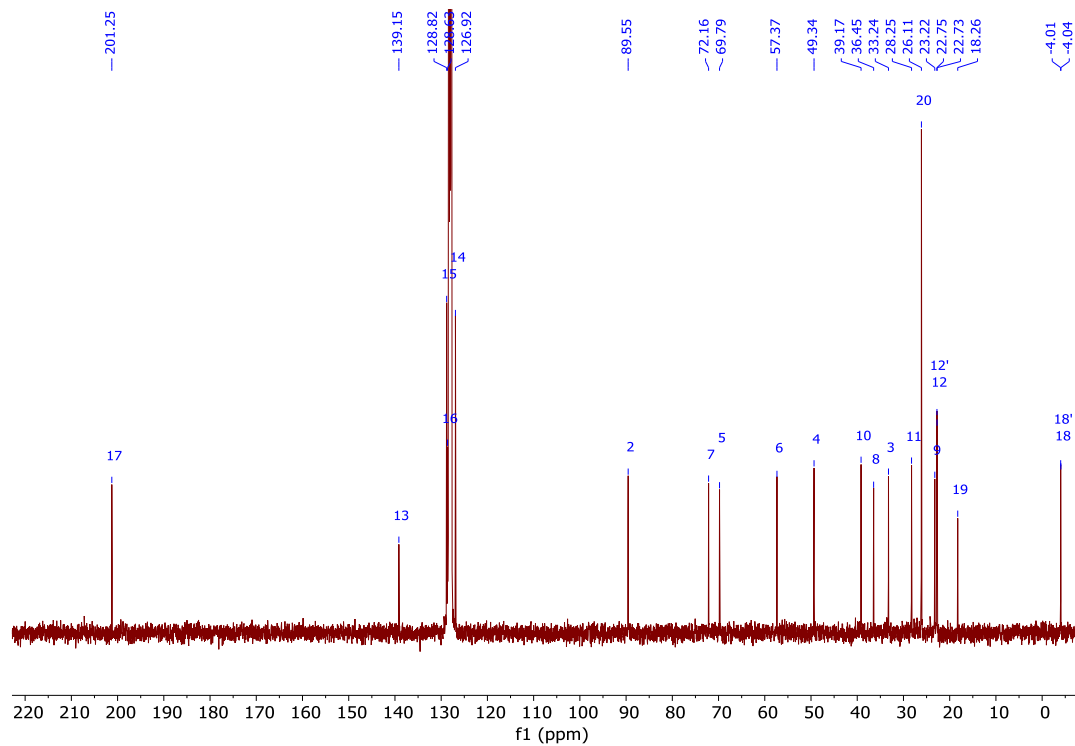


Abbildung 211: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **369a**.

(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*E*)-styryl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**367a**):

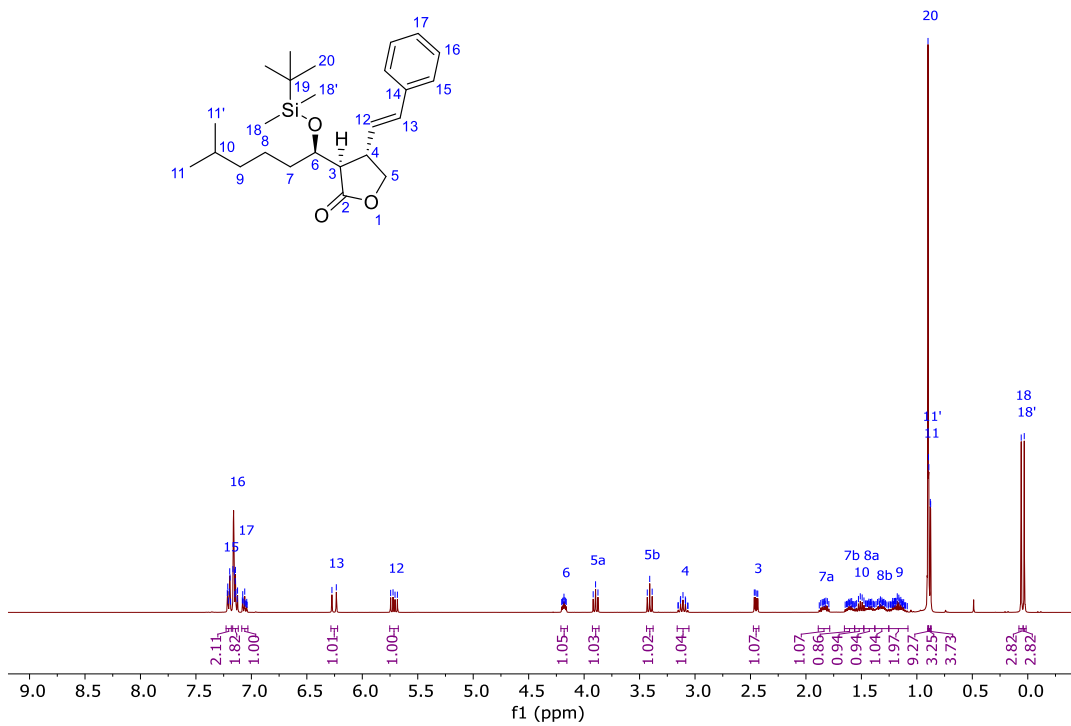


Abbildung 212: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **367a**.

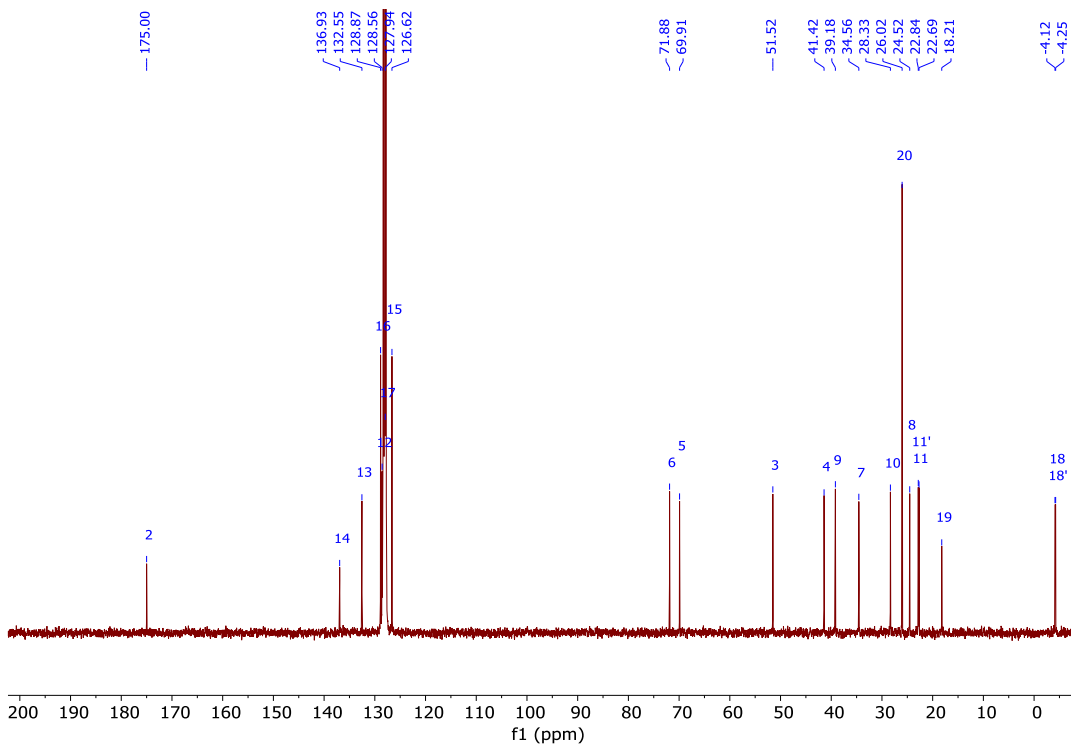


Abbildung 213: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **367a**.

(3*R*,4*R*)-3-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**266a**):

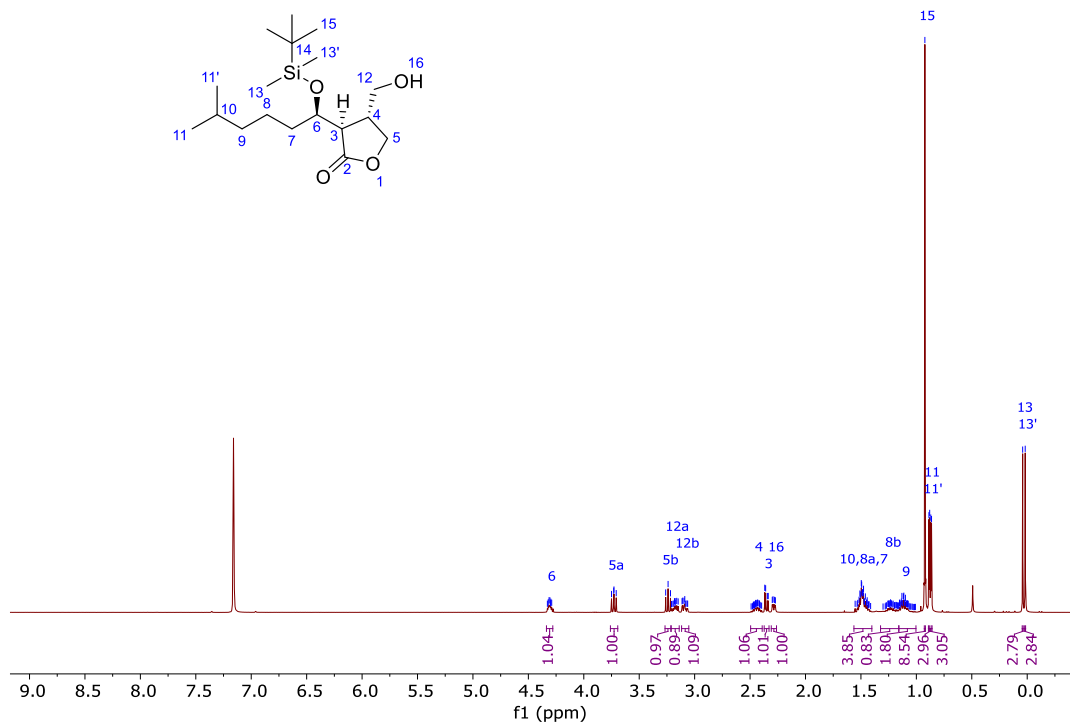


Abbildung 214: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **266a**.

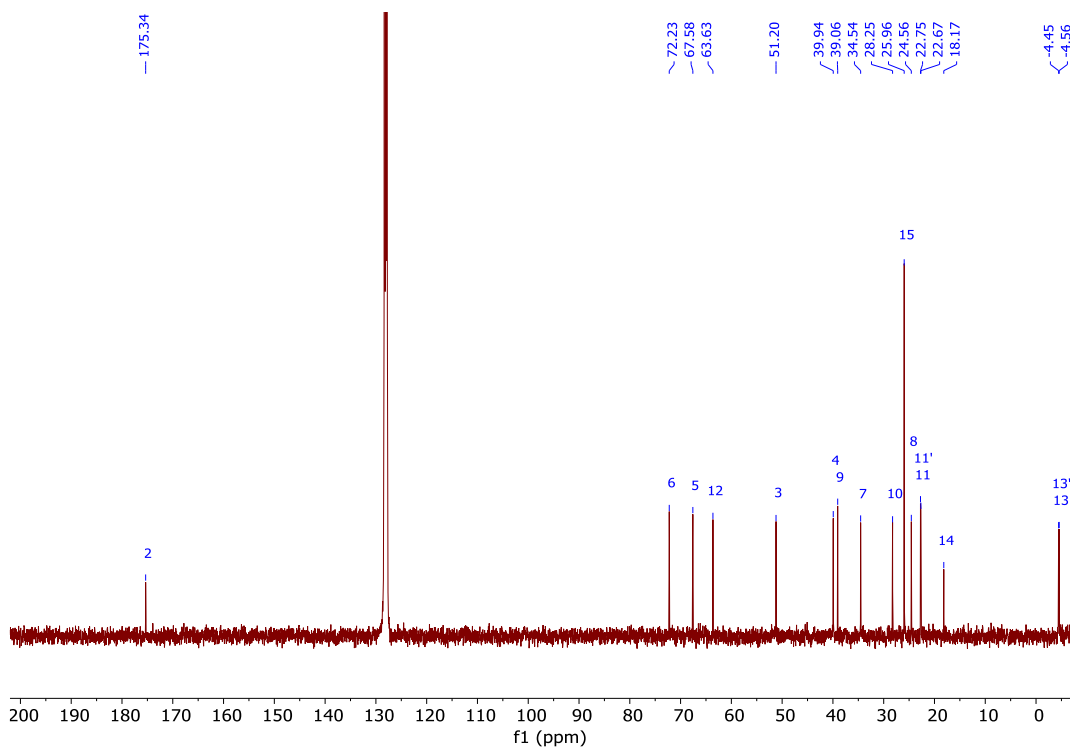


Abbildung 215: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **266a**.

(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**370a**):

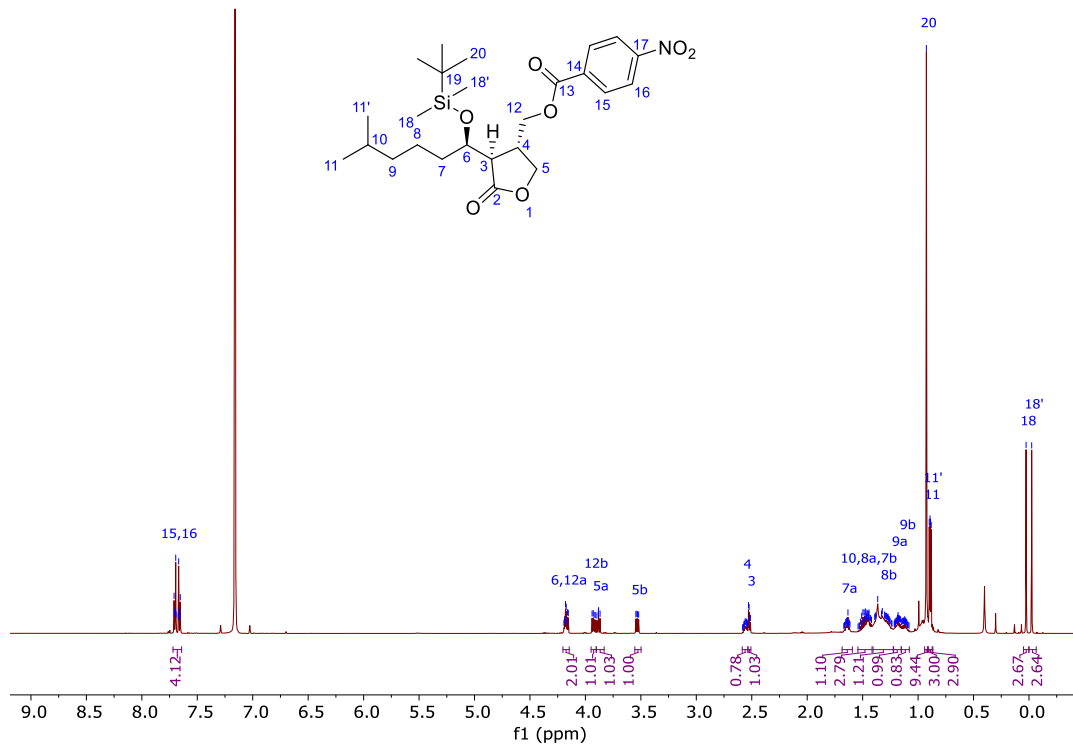


Abbildung 216: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 600 MHz) von Verbindung **370a**.

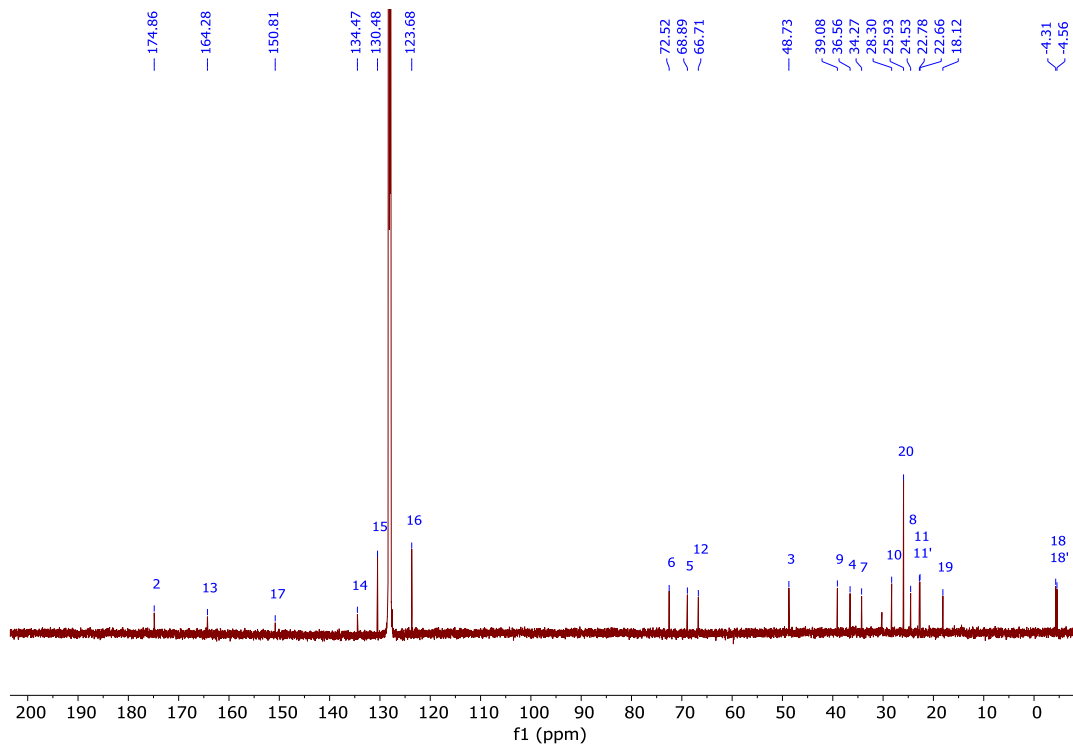


Abbildung 217: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 151 MHz) von Verbindung **370a**.

(3*R*,4*S*)-3-((*R*)-1-(5-Methyl-(4-nitrobenzoyloxy)-hexyl)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**371a**):

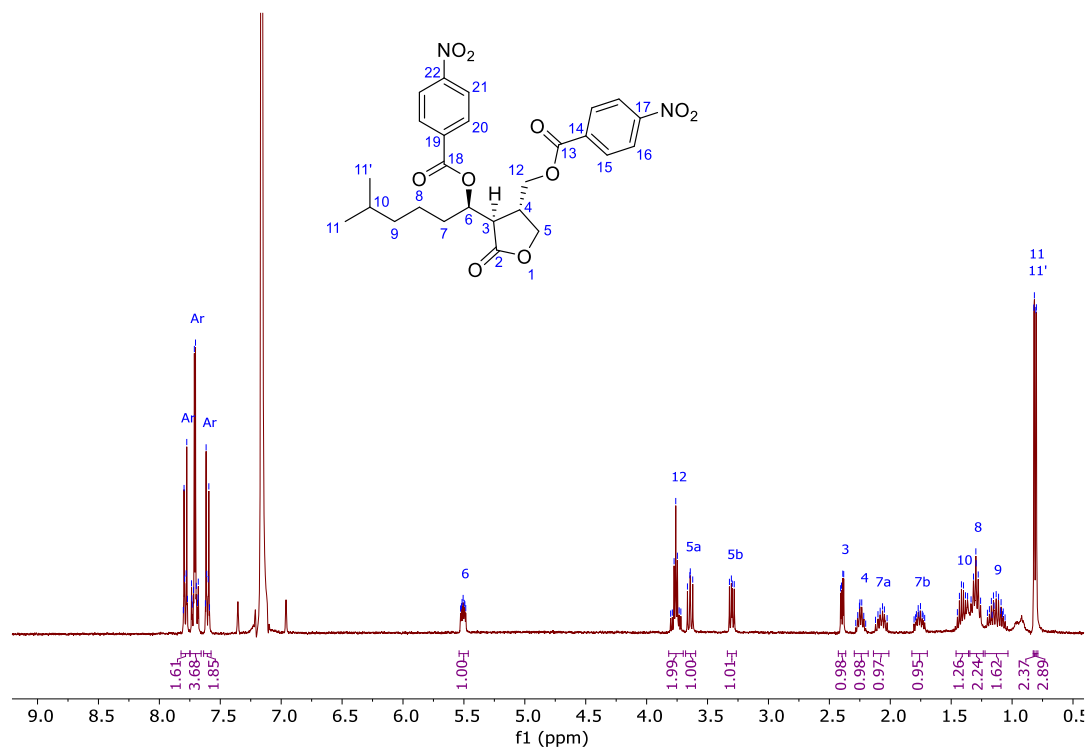


Abbildung 218: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung **371a**.

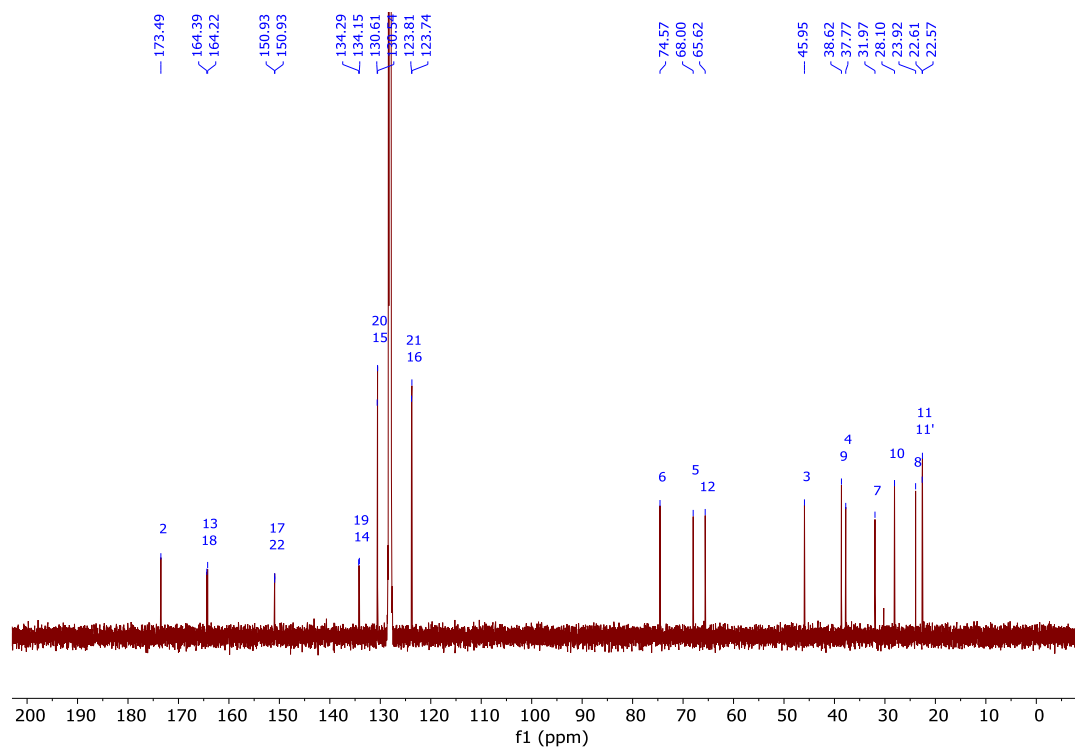


Abbildung 219: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung **371a**.

(*S,E*)-4-(5-Methylhexyliden)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**372a**):

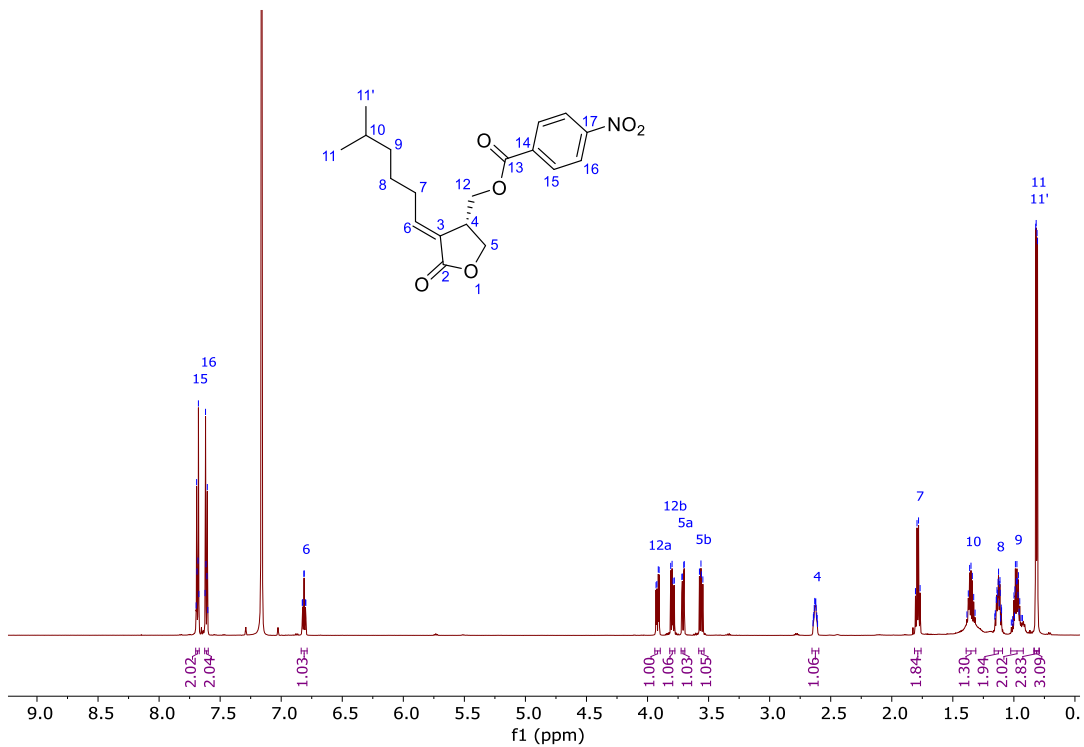


Abbildung 220: ^1H -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 600 MHz) von Verbindung **372a**.

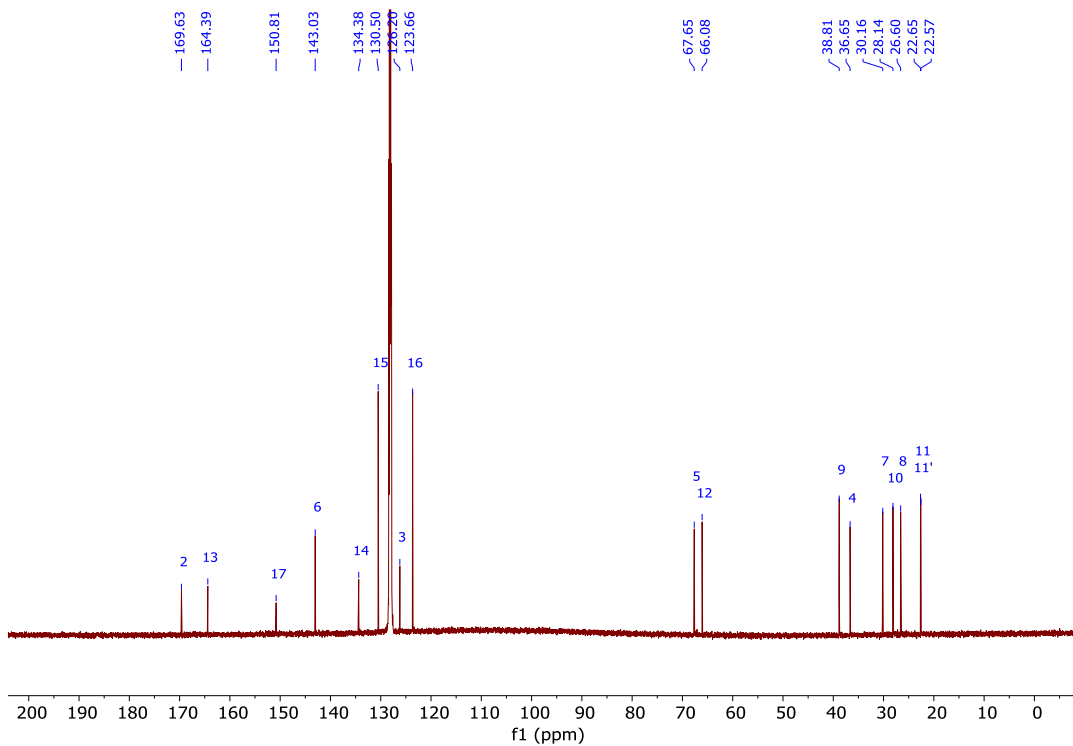


Abbildung 221: ^{13}C -NMR-Spektrum (C_6D_6 , 151 MHz) von Verbindung **372a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-Hydroxy-8-methyl-1-((*S*)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin-1-yl)-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-on (373a):

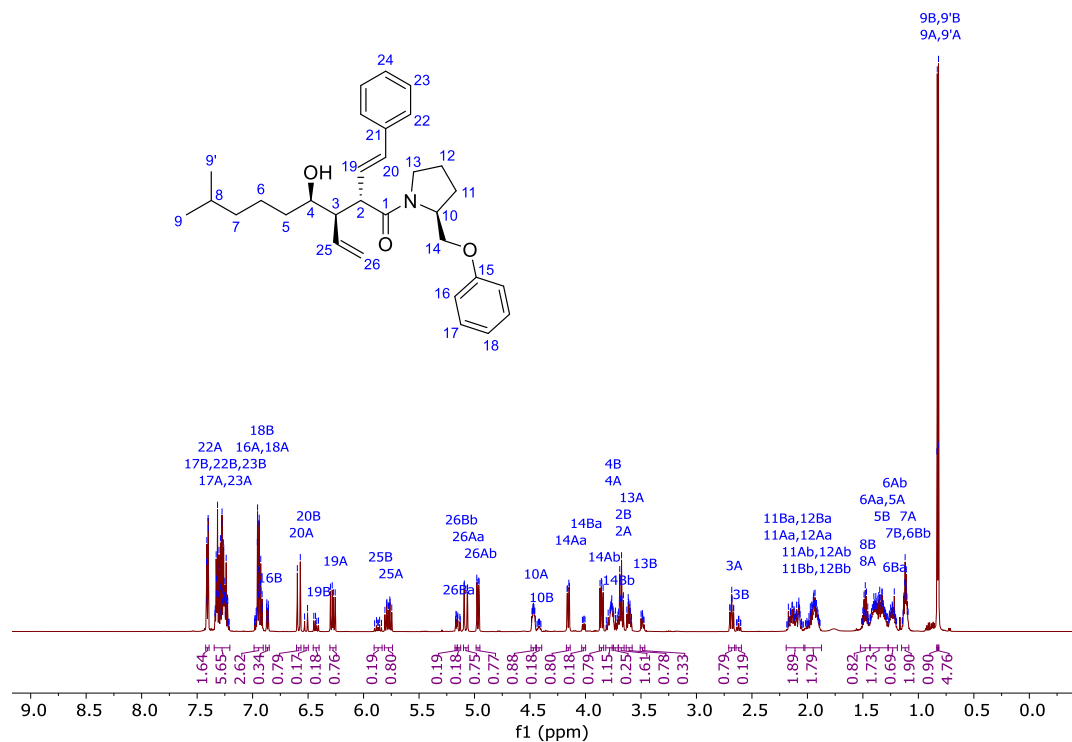


Abbildung 222: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung 373a.

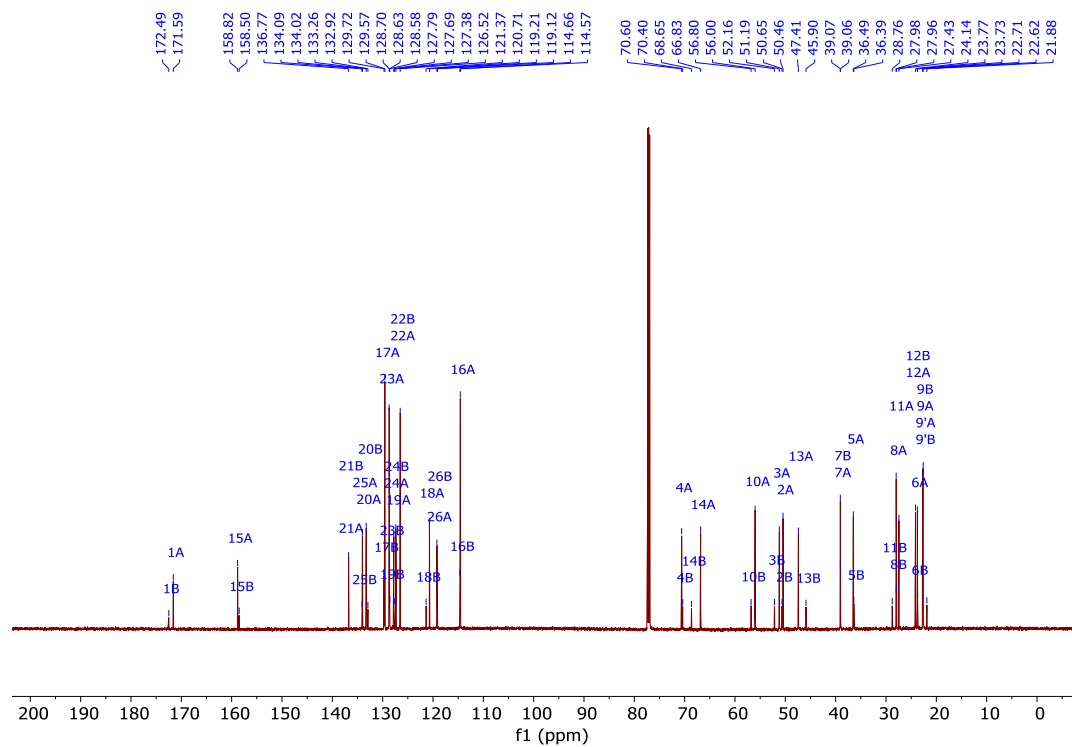


Abbildung 223: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung 373a.

(3*R*,4*R*,5*R*)-5-(4-Methylpentyl)-3-((*E*-styryl)-4-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-on (**375a**):

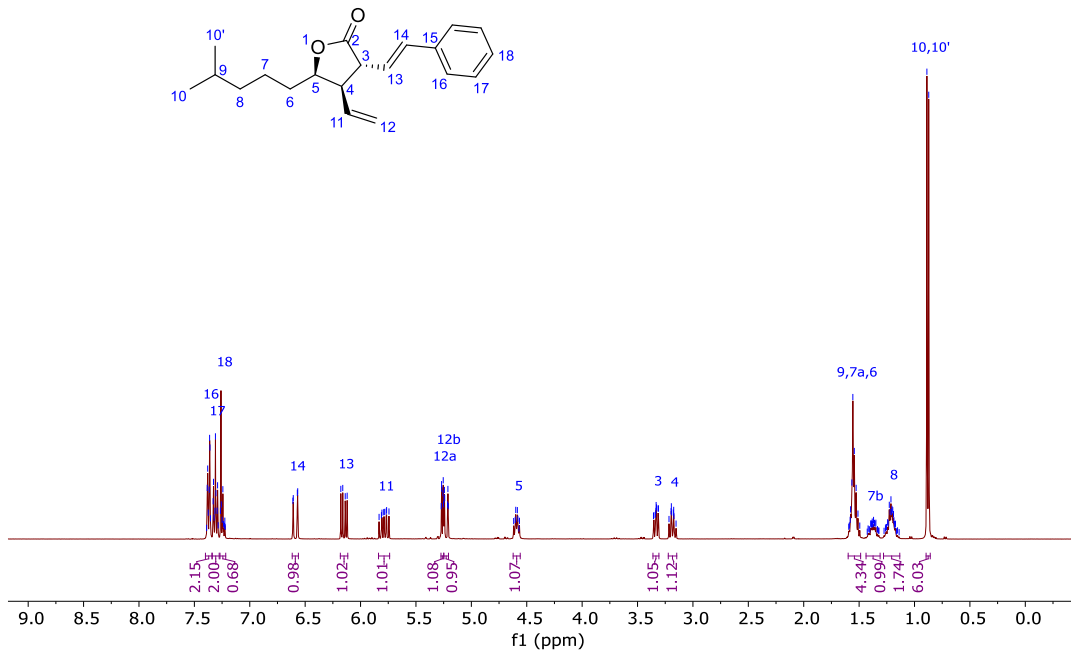


Abbildung 224: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **375a**.

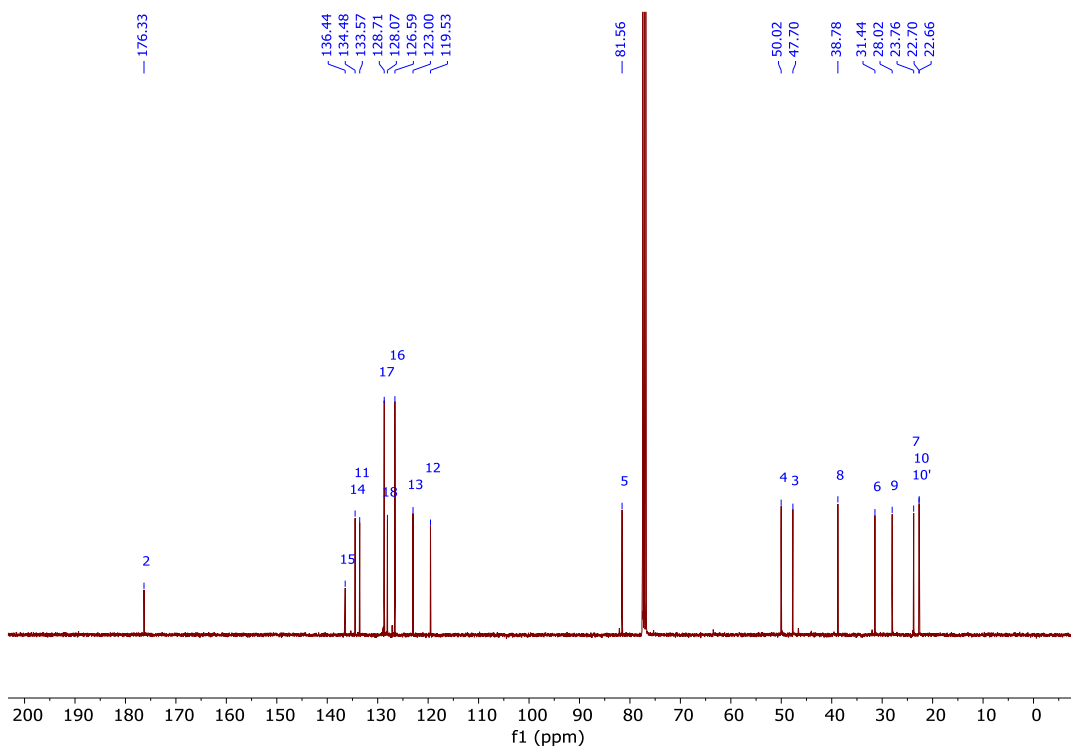


Abbildung 225: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **375a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat (**380a**):

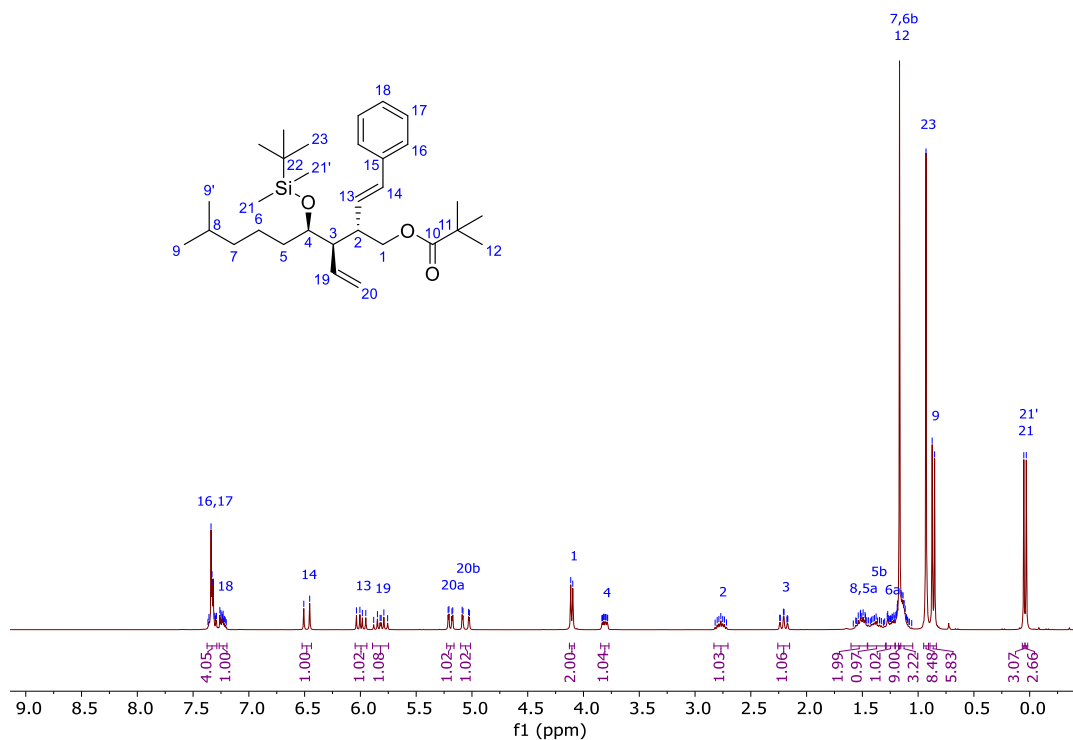


Abbildung 226: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz) von Verbindung **380a**.

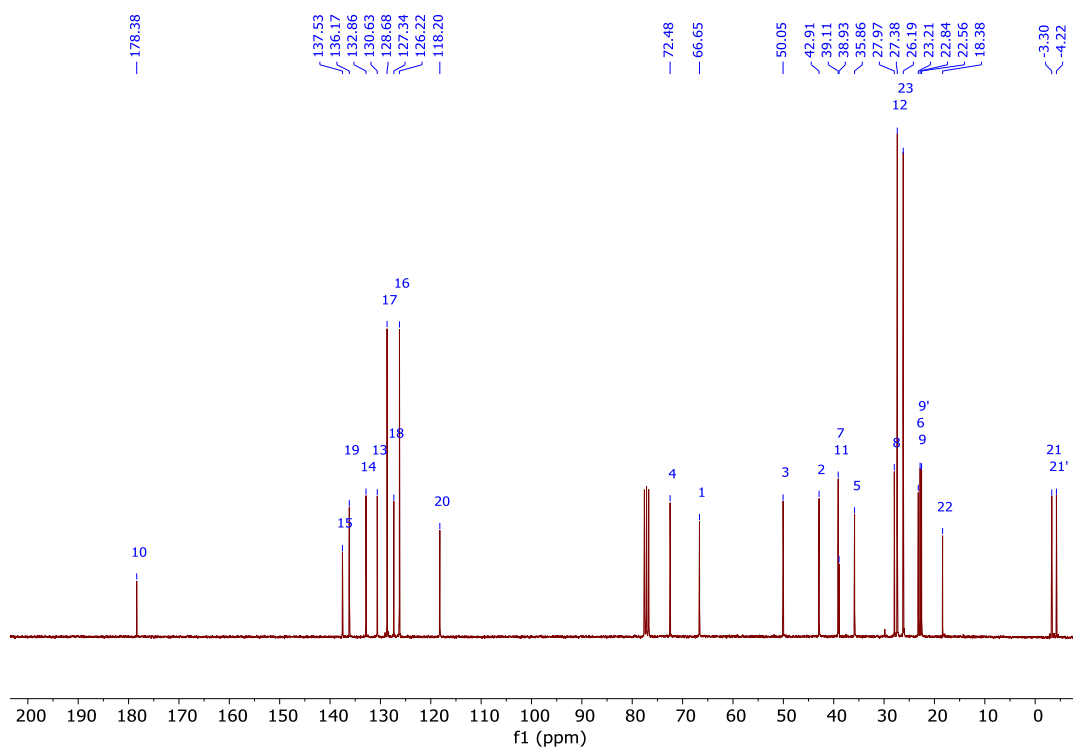
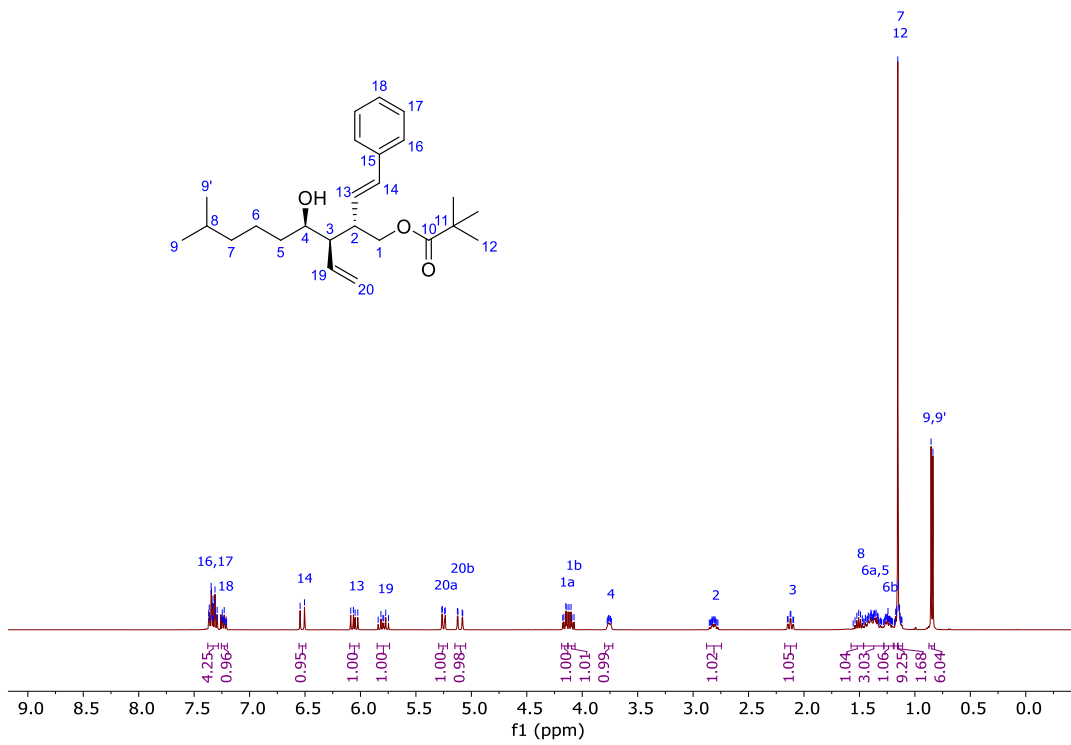
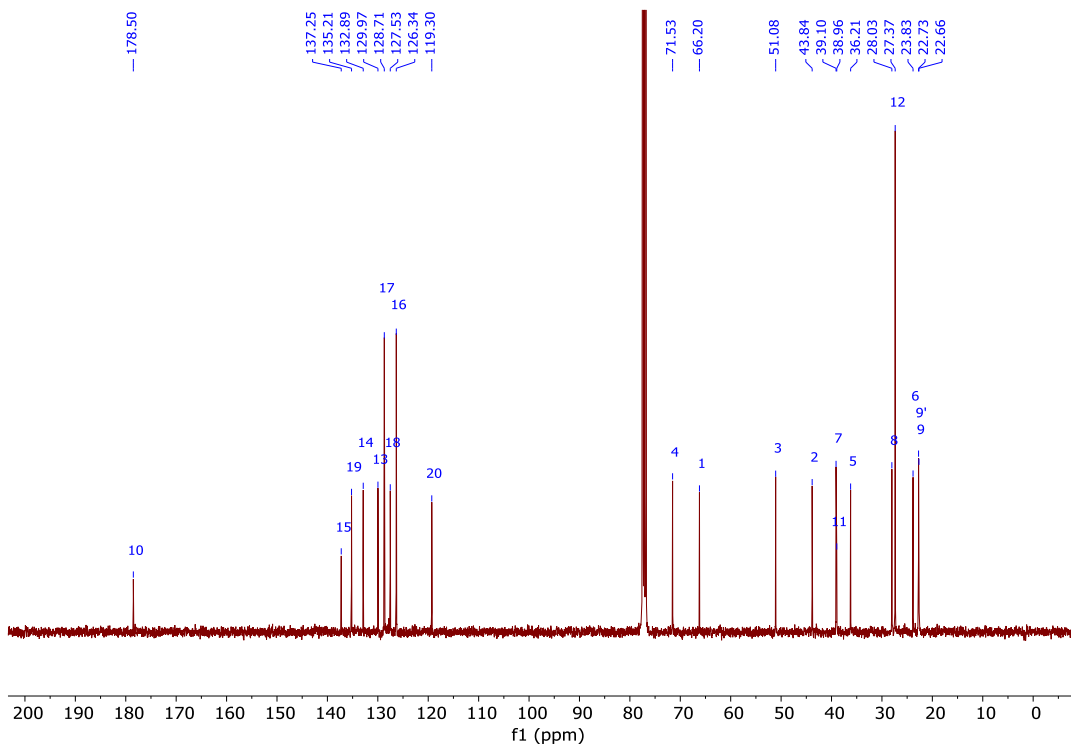
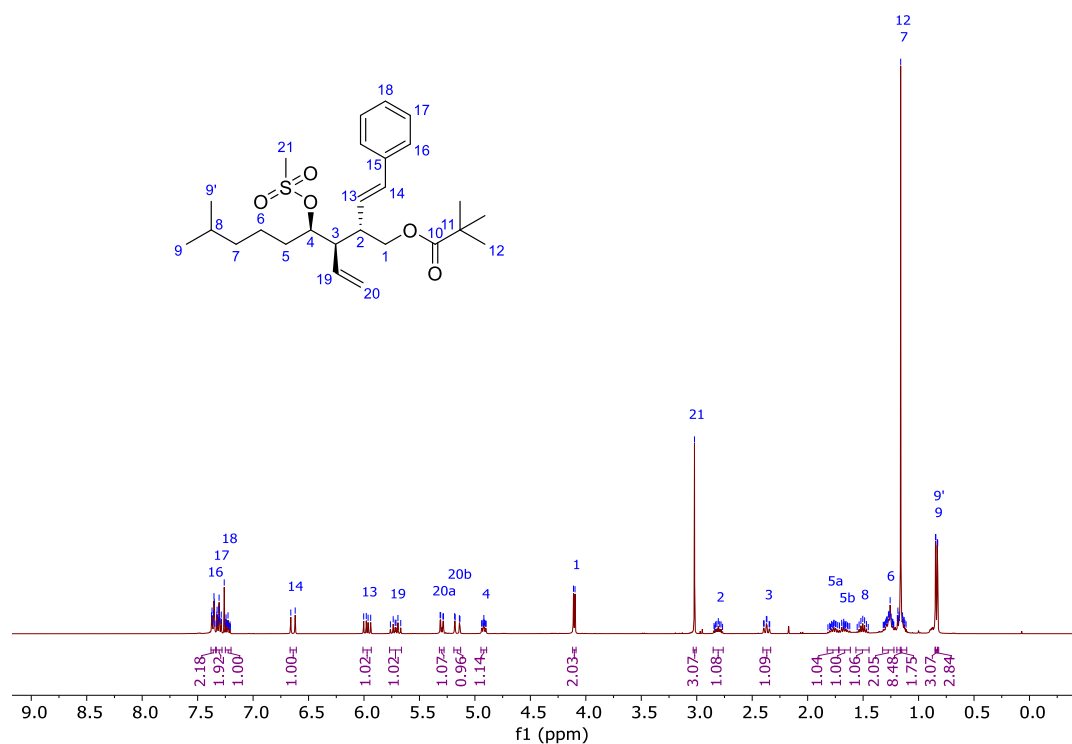
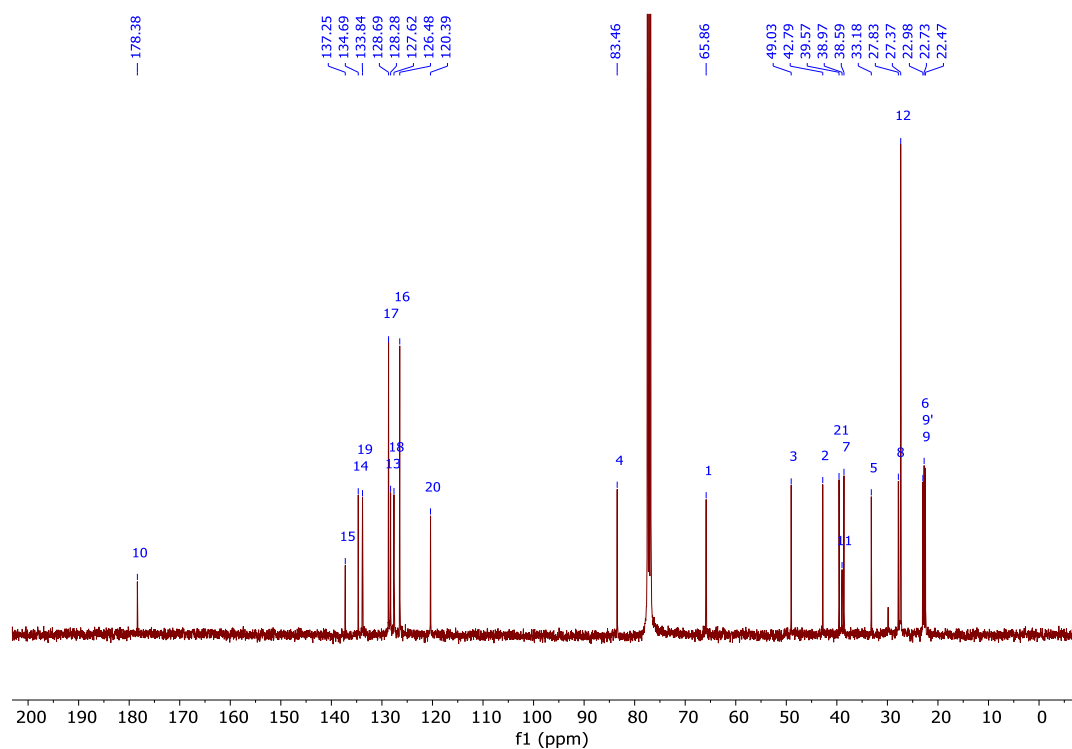


Abbildung 227: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 75 MHz) von Verbindung **380a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((*E*-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat (**381a**):Abbildung 228: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **381a**.Abbildung 229: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **381a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-(8-Methyl-4-(methylsulfonyloxy)-2-((*E*)-styryl)-3-vinylonyl)-pivalat (**385a**):Abbildung 230: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **385a**.Abbildung 231: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **385a**.

(3*S*,4*R*,5*R*,*E*)-(9-Methyl-1-phenyl-3-(pivaloyloxymethyl)-4-vinyldec-1-en-5-yl)-3-oxobutanoat (**390a**):

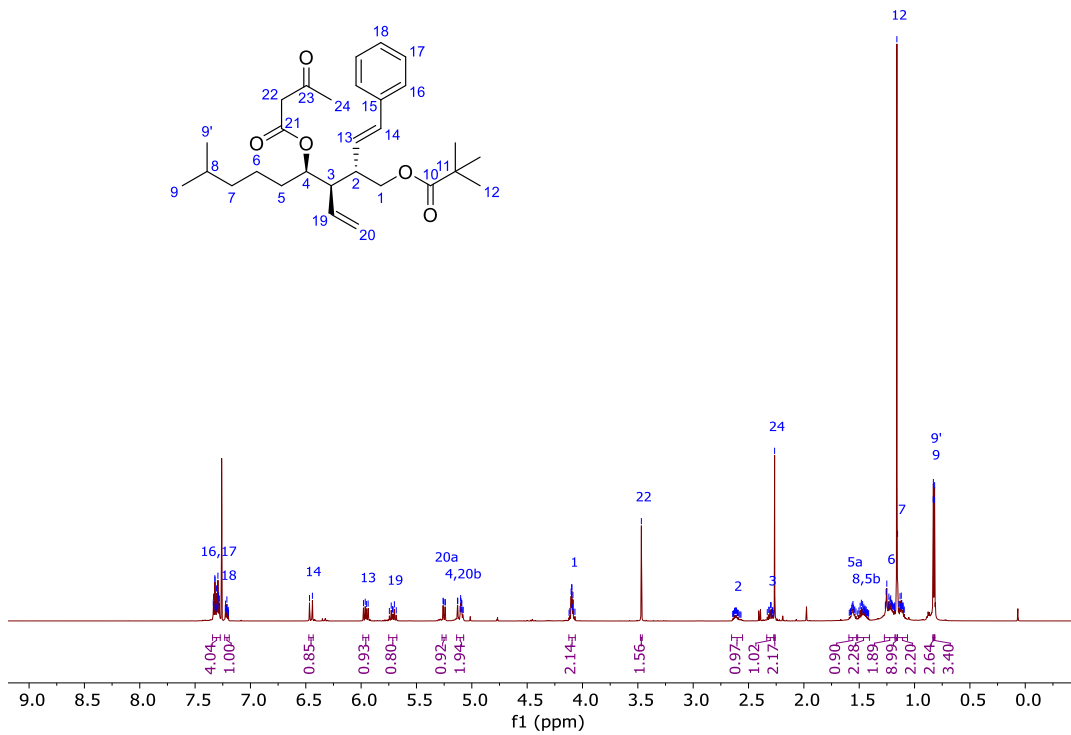


Abbildung 232: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung **390a**.

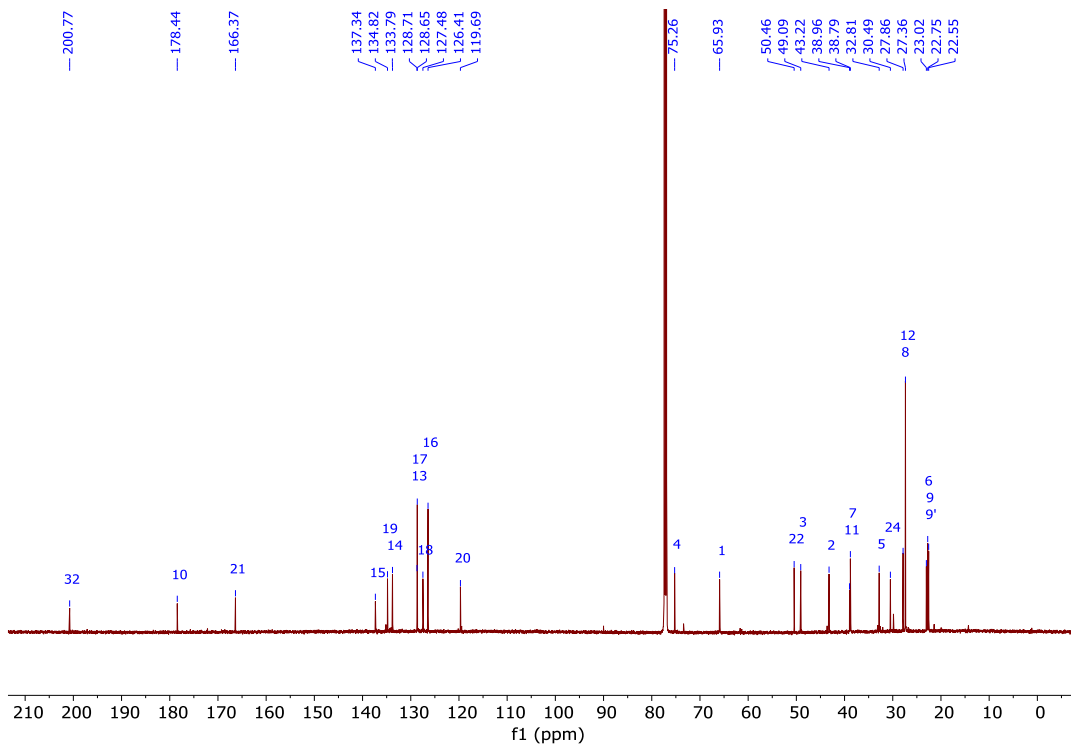
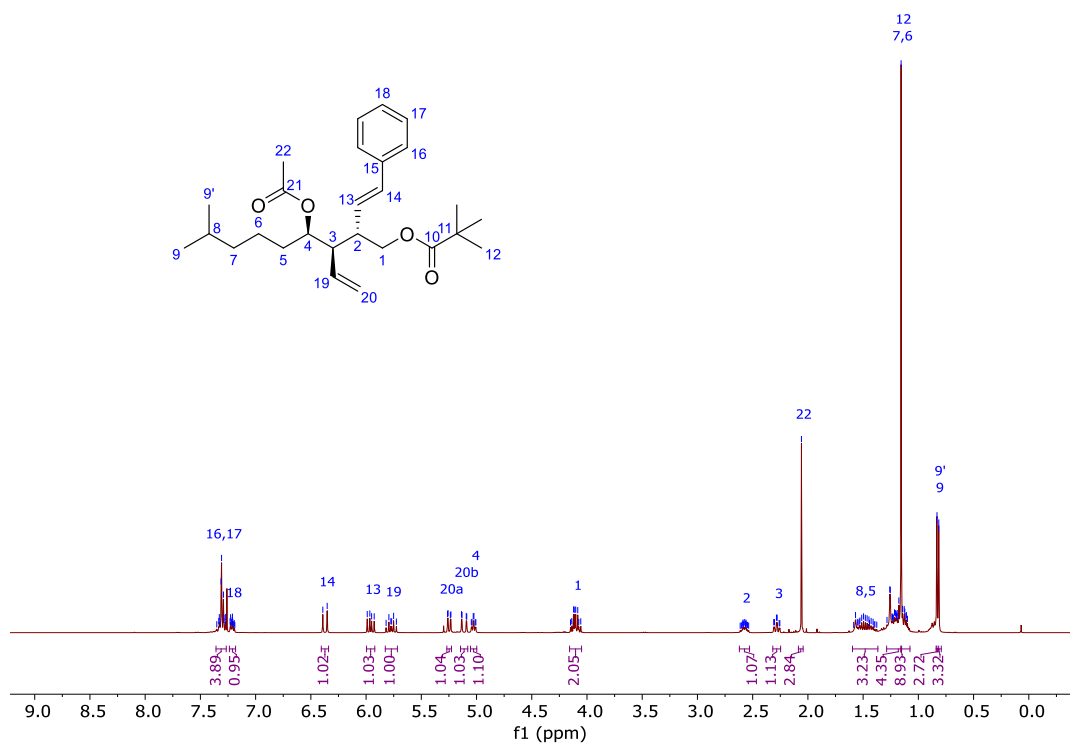
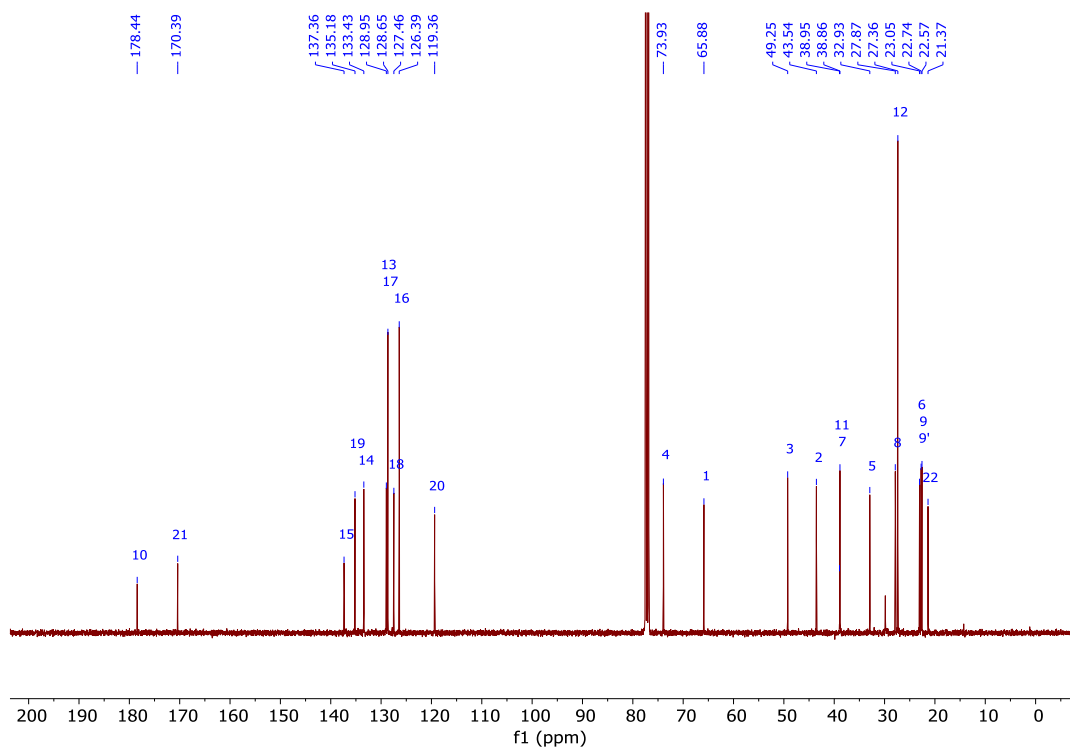


Abbildung 233: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung **390a**.

(2*S*,3*R*,4*R*)-(4-Acetoxy-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylonyl)-pivalat (**388a**):Abbildung 234: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **388a**.Abbildung 235: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **388a**.

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-((3-Brom-6-(4-methylpentyl)-2-phenyl-5-vinyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-methyl)-pivalat (**396a**):

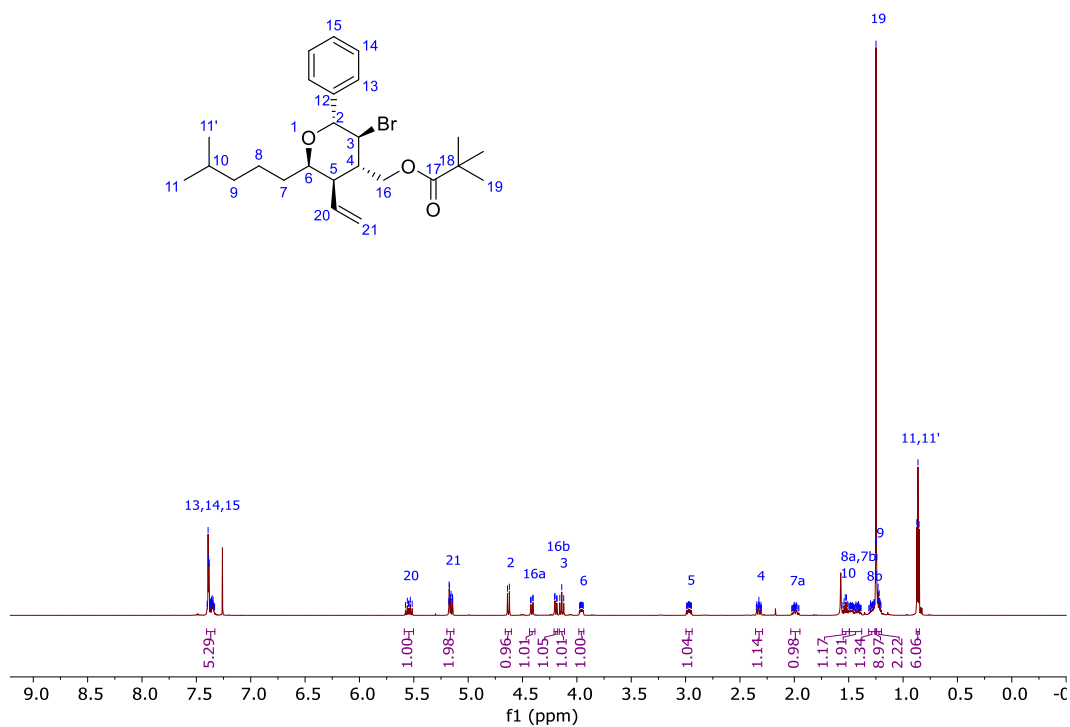


Abbildung 236: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **396a**.

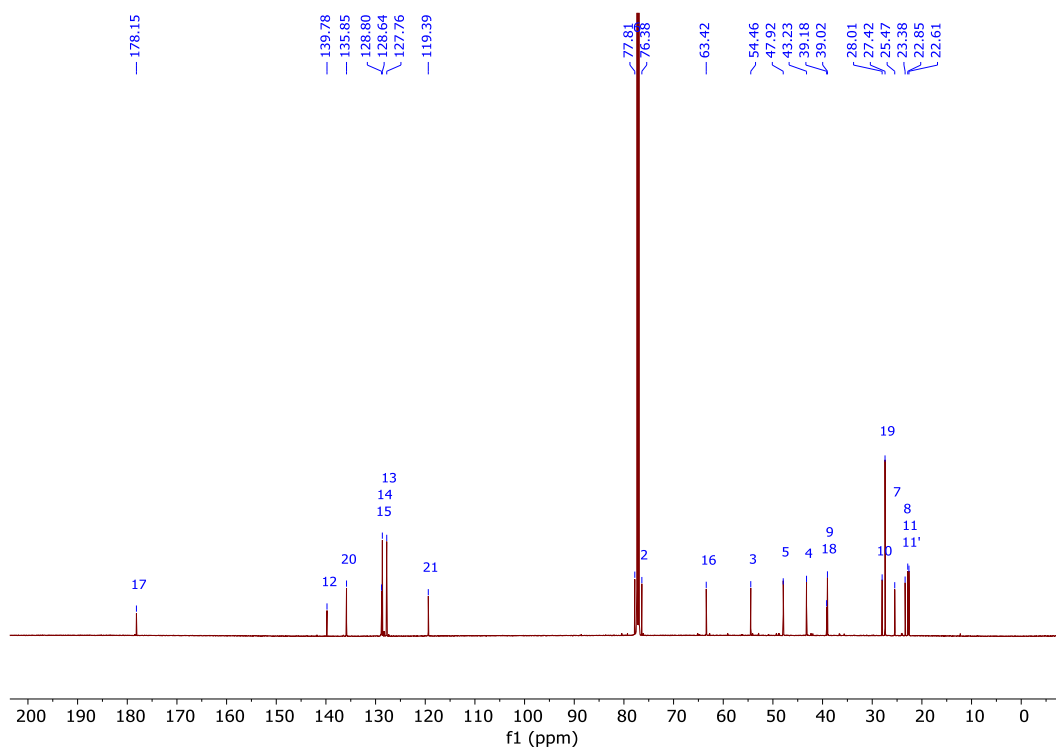
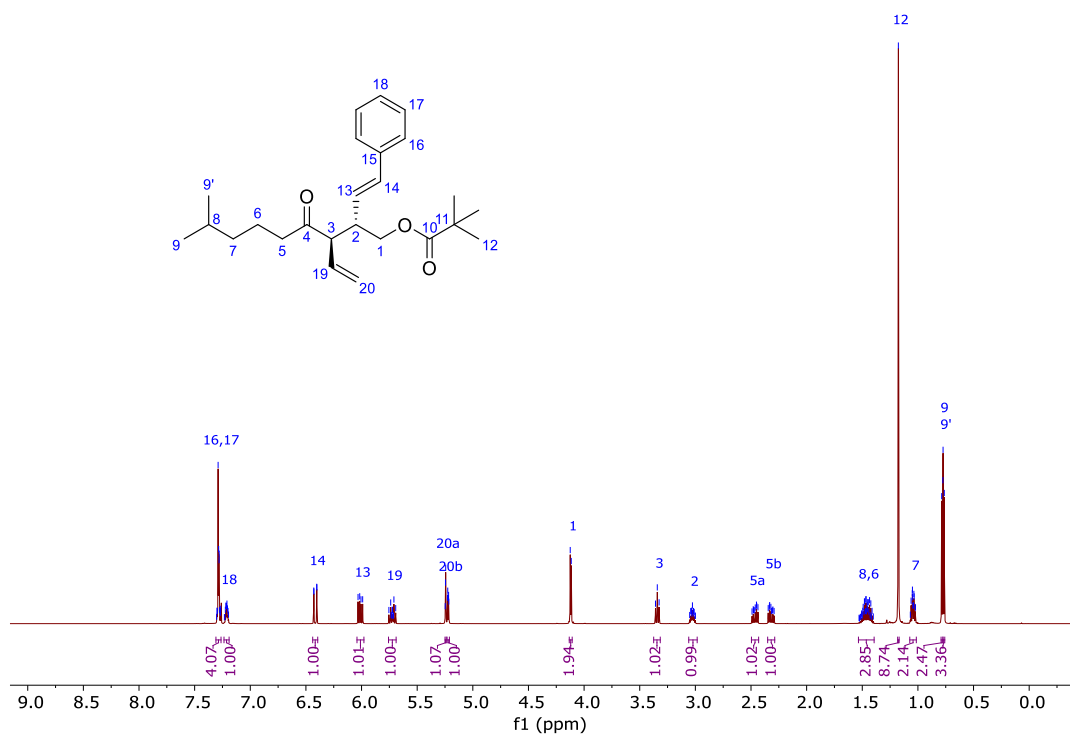
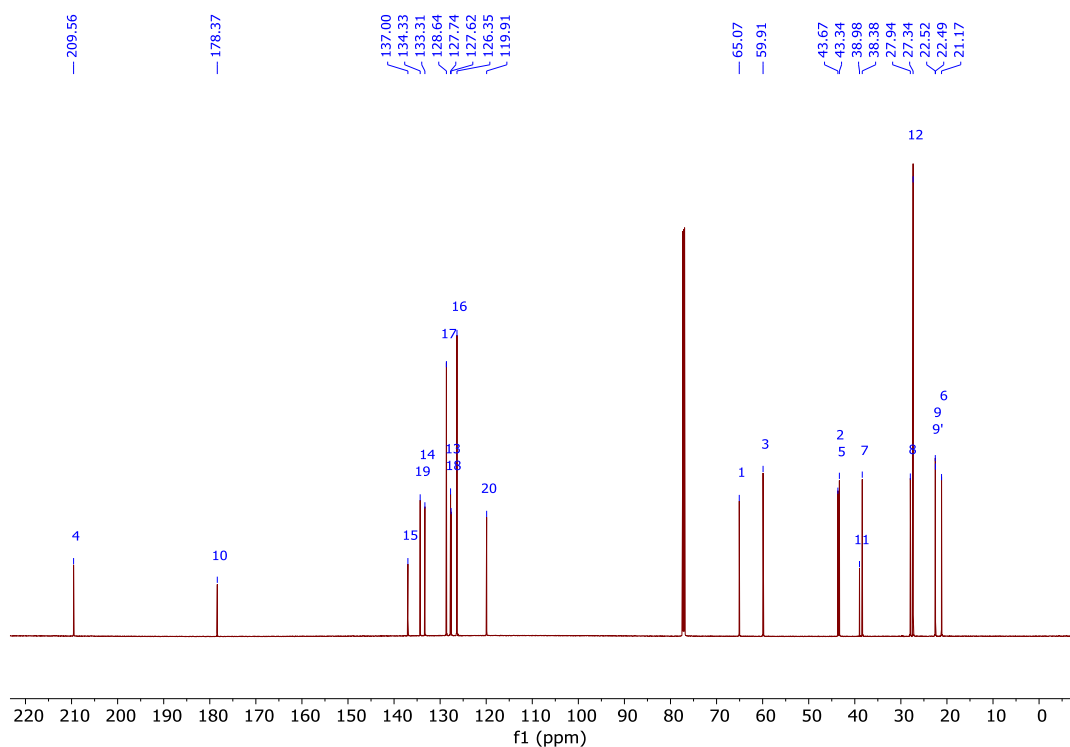
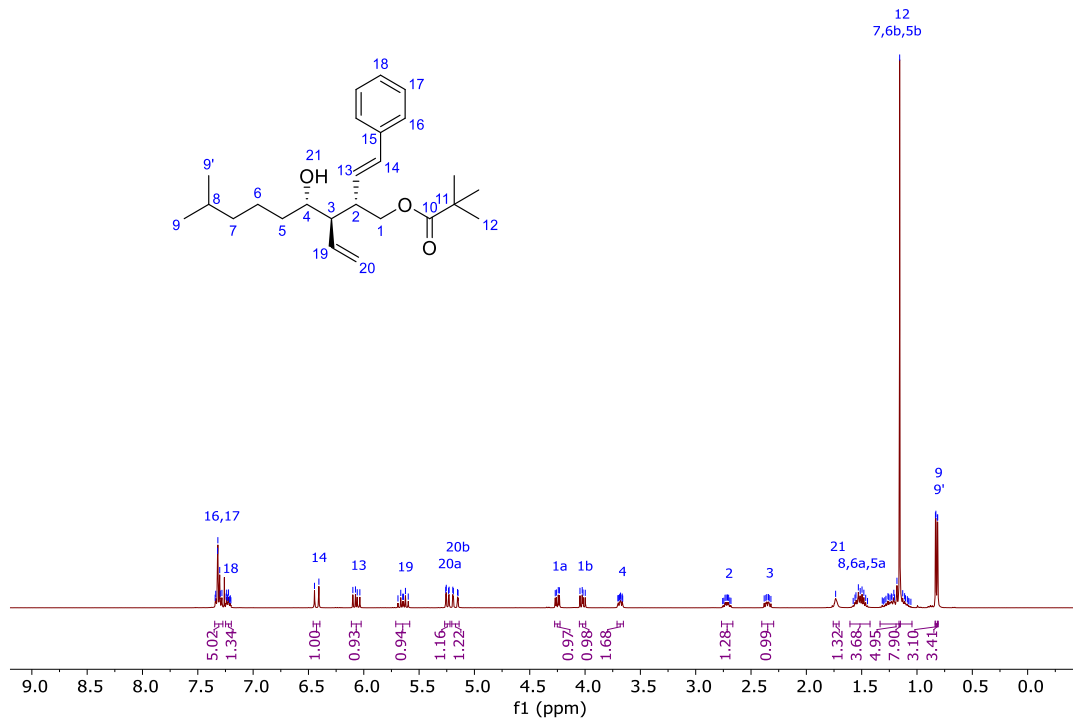
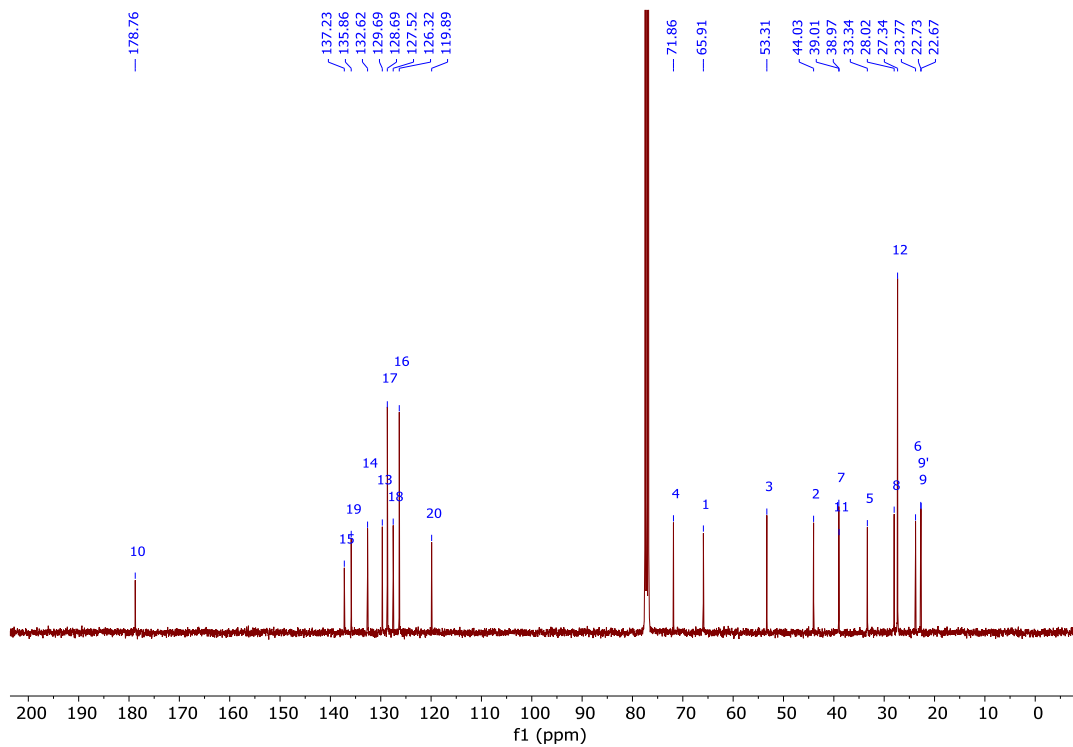


Abbildung 237: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **396a**.

(2*S*,3*R*)-(8-Methyl-4-oxo-2-((*E*-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat (**395a**):Abbildung 238: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Verbindung **395a**.Abbildung 239: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung **395a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-(4-Hydroxy-8-methyl-2-((*E*-styryl)-3-vinylnonyl)-pivalat (**384a**):Abbildung 240: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **384a**.Abbildung 241: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **384a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylonyl)-pivalat (**406a**):

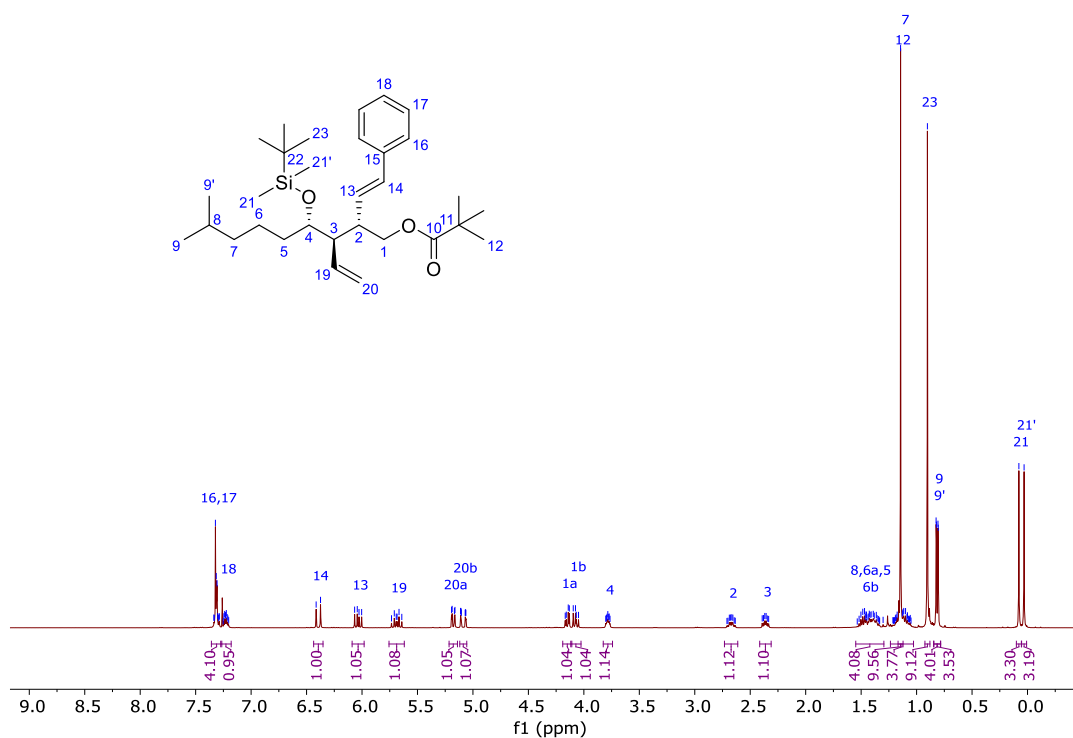


Abbildung 242: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **406a**.

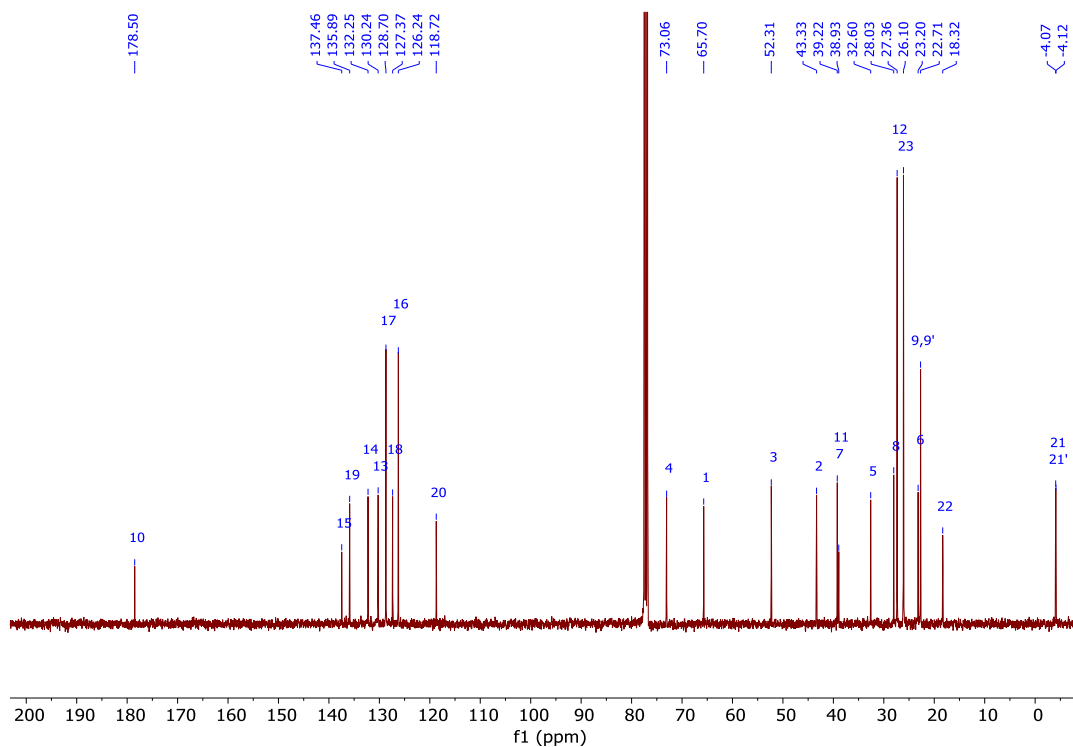


Abbildung 243: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 151 MHz) von Verbindung **406a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-methyl-2-((*E*)-styryl)-3-vinylnonan-1-ol (**407a**):

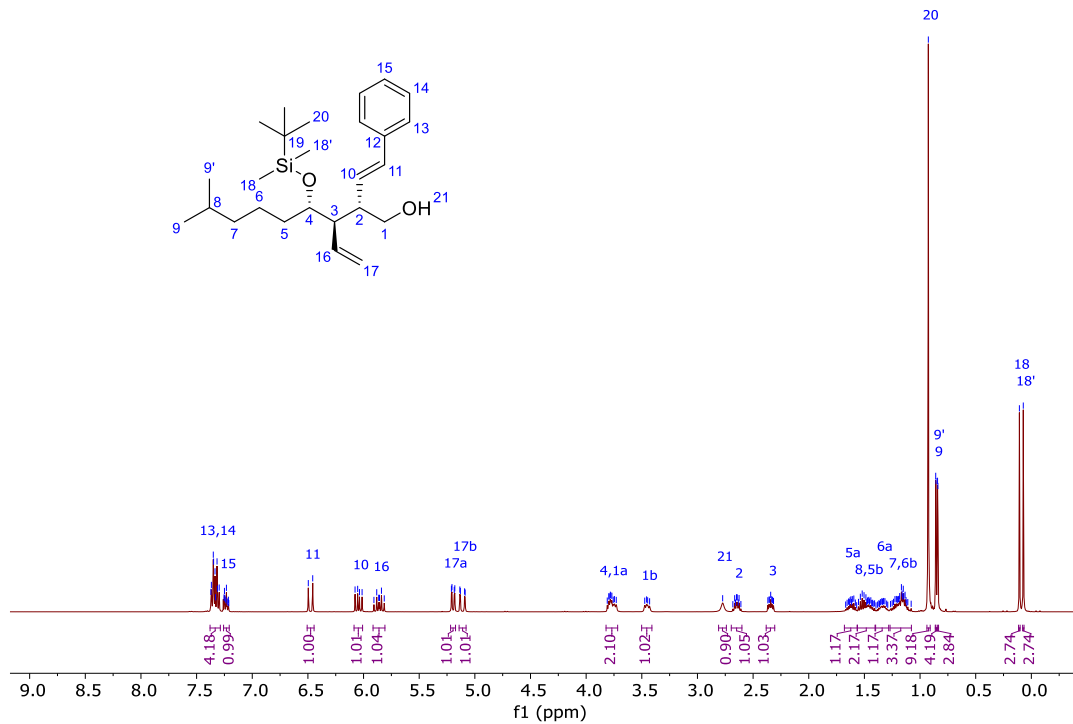


Abbildung 244: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **407a**.

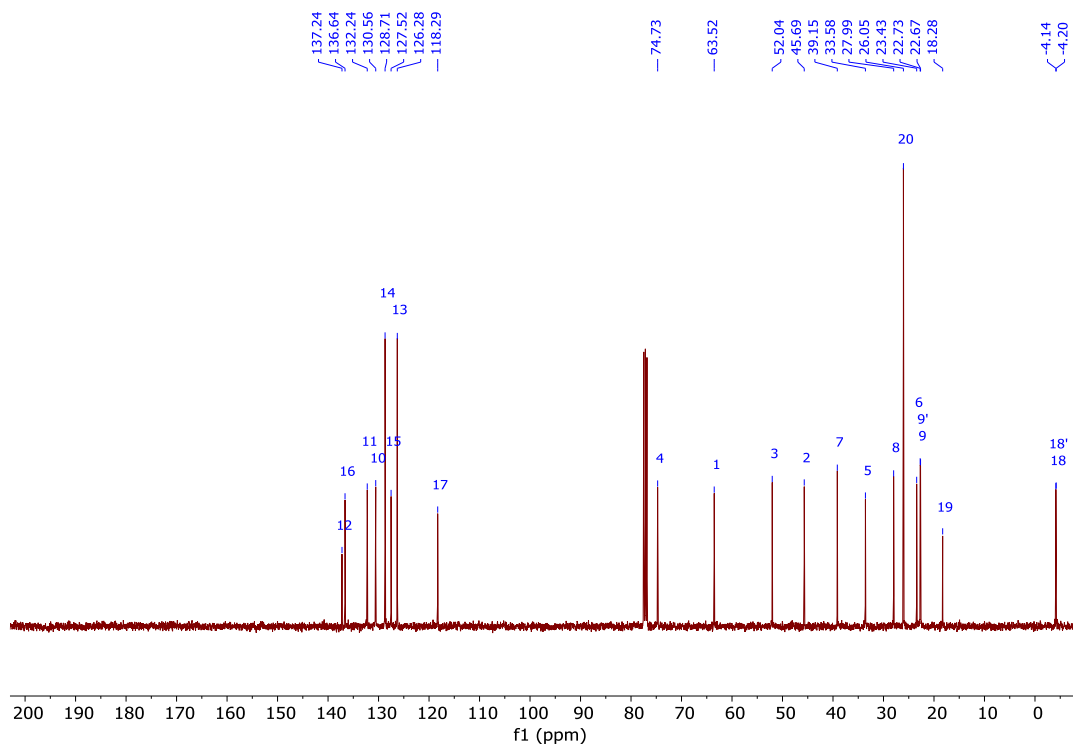


Abbildung 245: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **407a**.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**408a**):

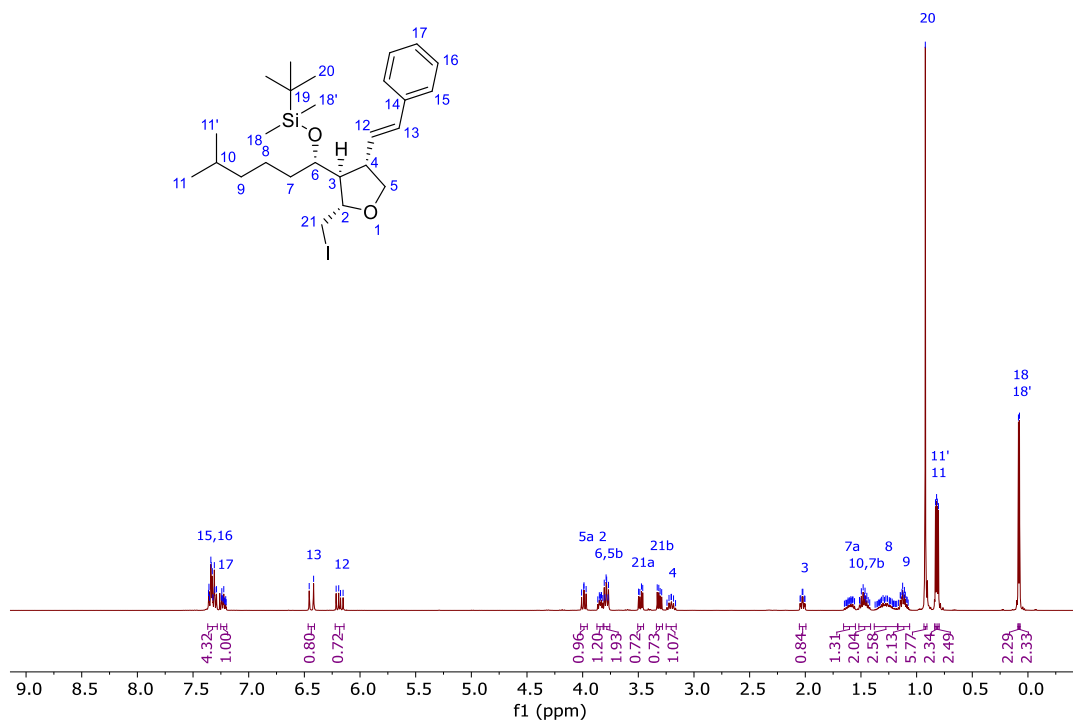


Abbildung 246: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **408a**.

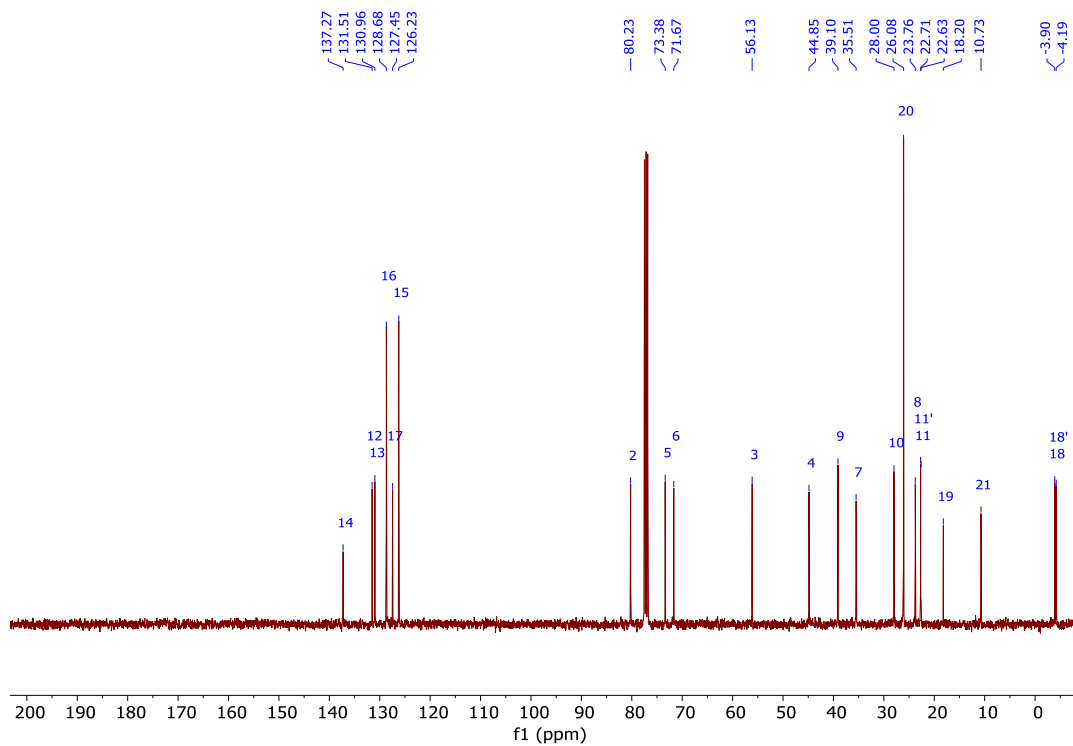


Abbildung 247: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **408a**.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-2-(iodmethyl)-4-((*E*)-styryl)-tetrahydrofuran (**408a**):

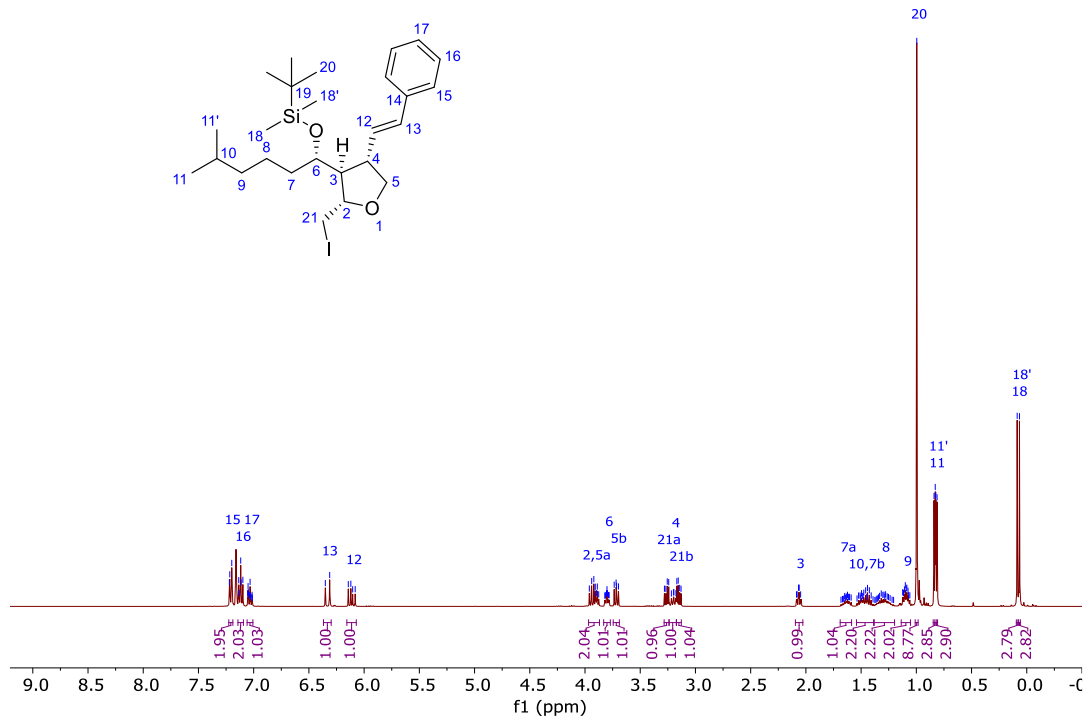


Abbildung 248: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **408a**.

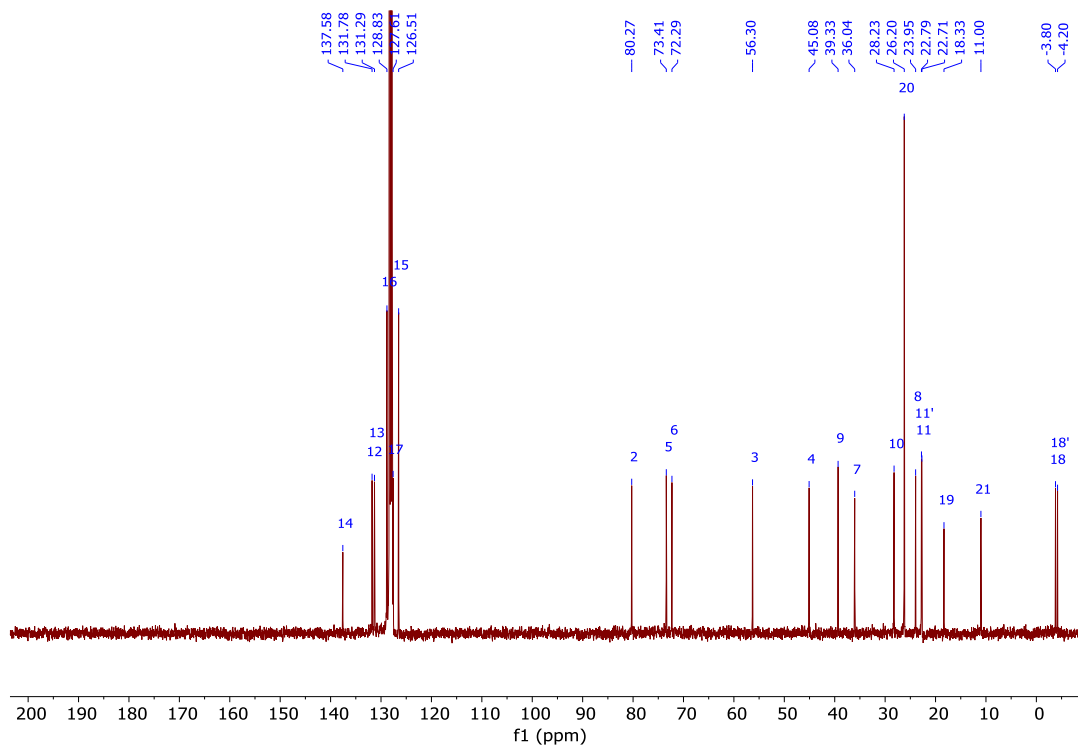


Abbildung 249: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **408a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(((2*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(1*R*)-ethenyl-6-methylheptyl)-3-iod-2-phenyl-tetrahydrofuran (**409a**):

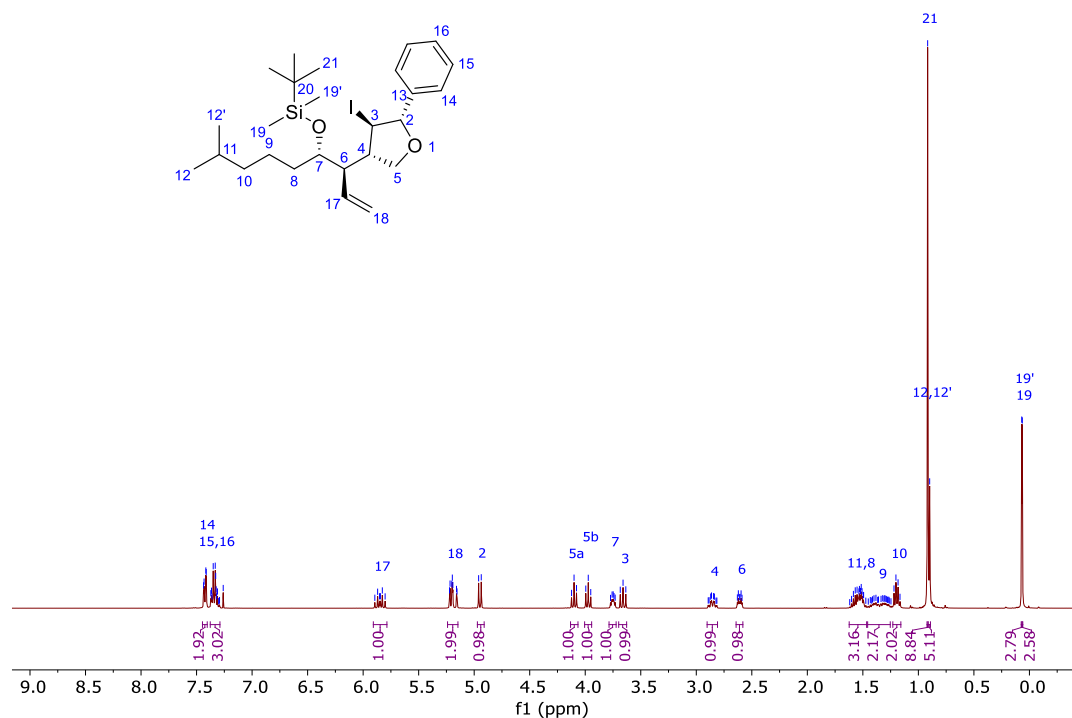


Abbildung 250: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz) von Verbindung **409a**.

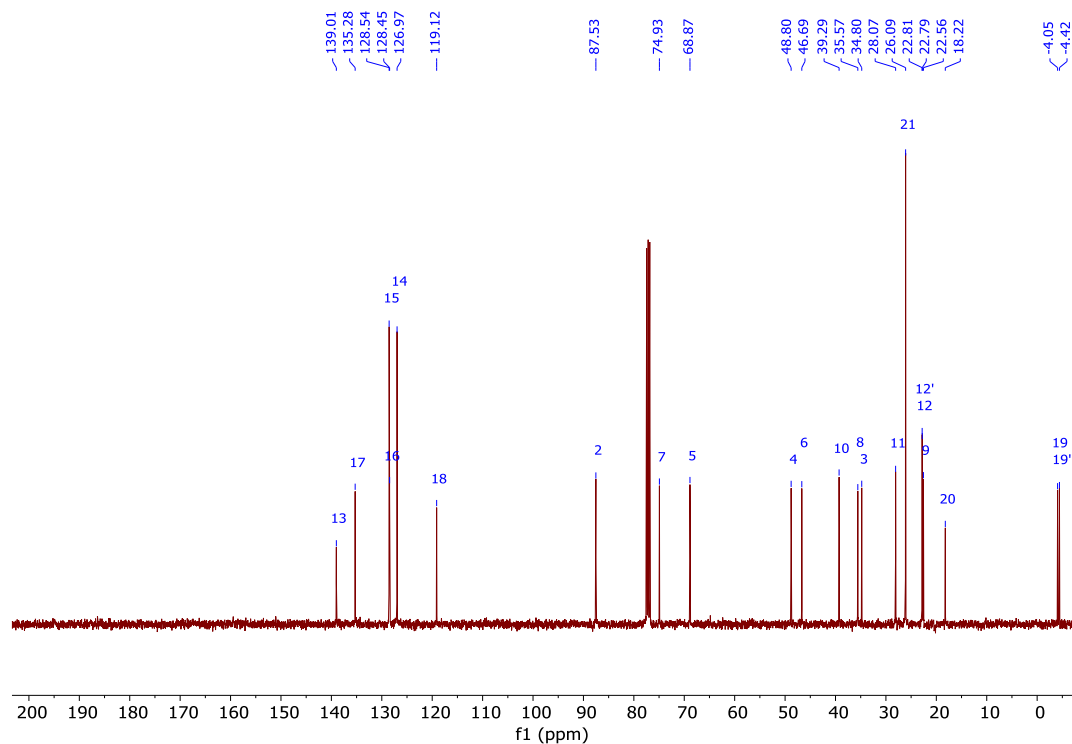


Abbildung 251: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 101 MHz) von Verbindung **409a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(((2*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(1*R*)-ethenyl-6-methylheptyl)-3-iod-2-phenyl-tetrahydrofuran (**409a**):

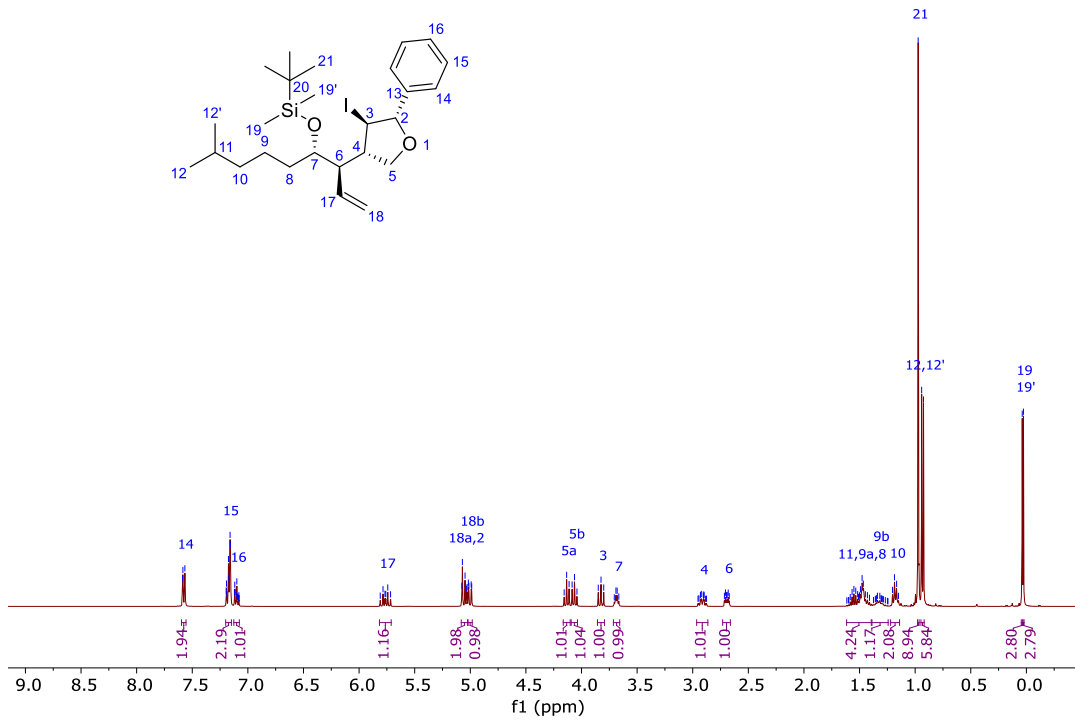


Abbildung 252: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **409a**.

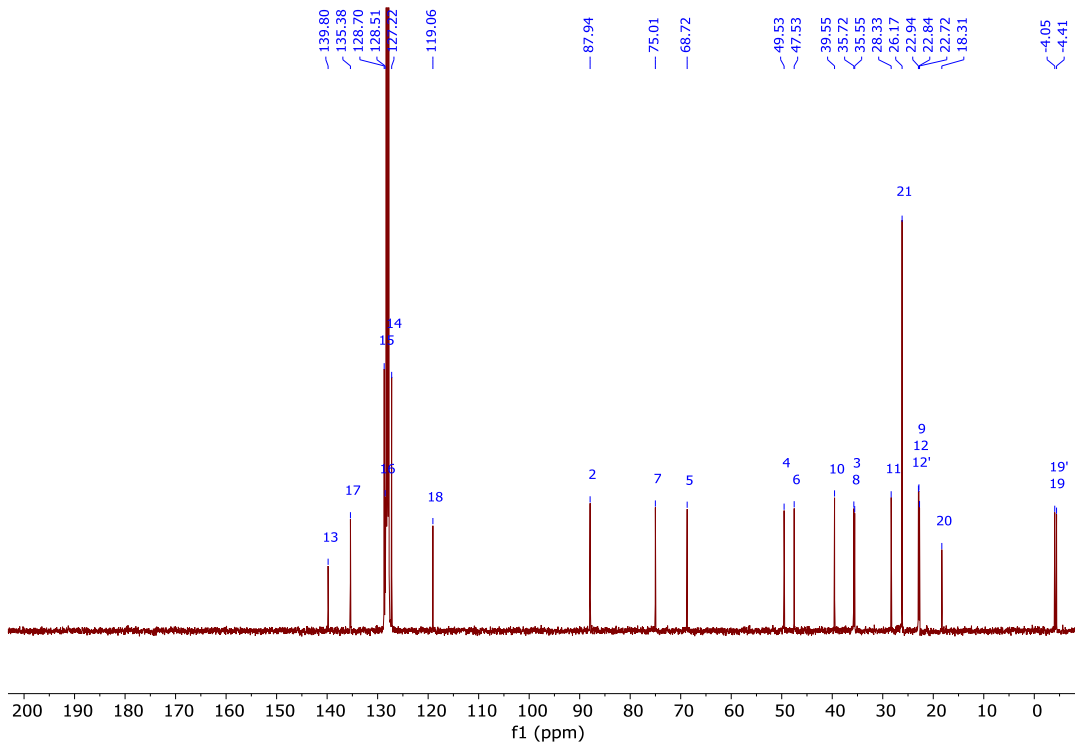


Abbildung 253: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **409a**.

((2*S*,3*S*,4*R*)-3-((*S*)-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(iodomethyl)-tetrahydrofuran (**410a**):

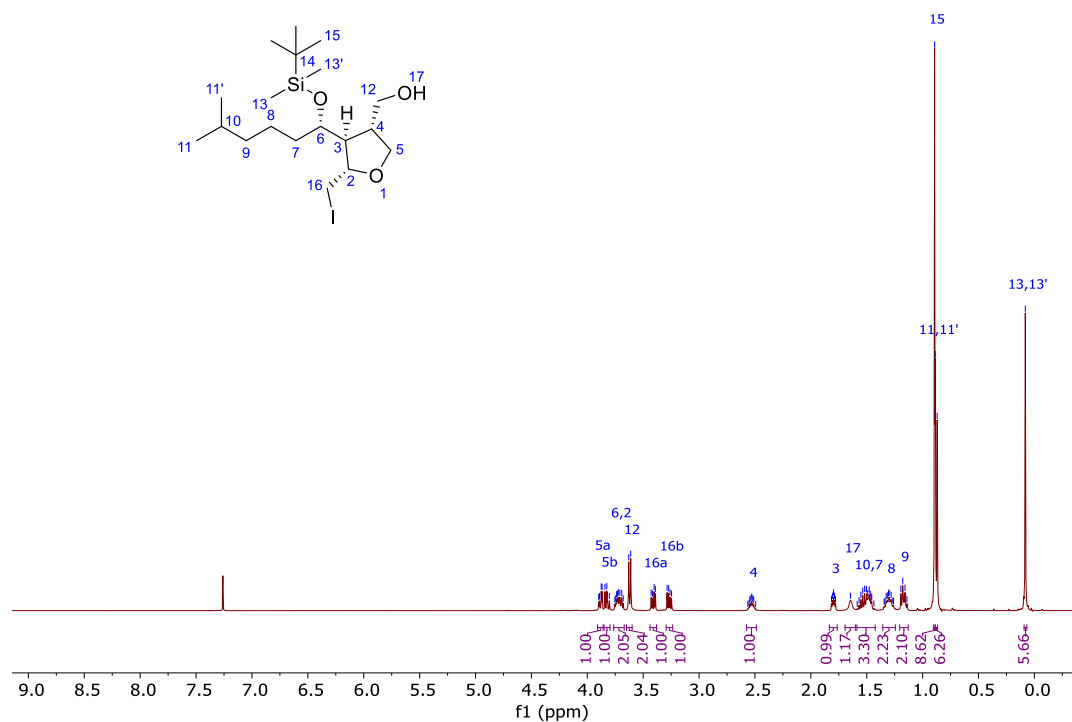


Abbildung 254: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **410a**.

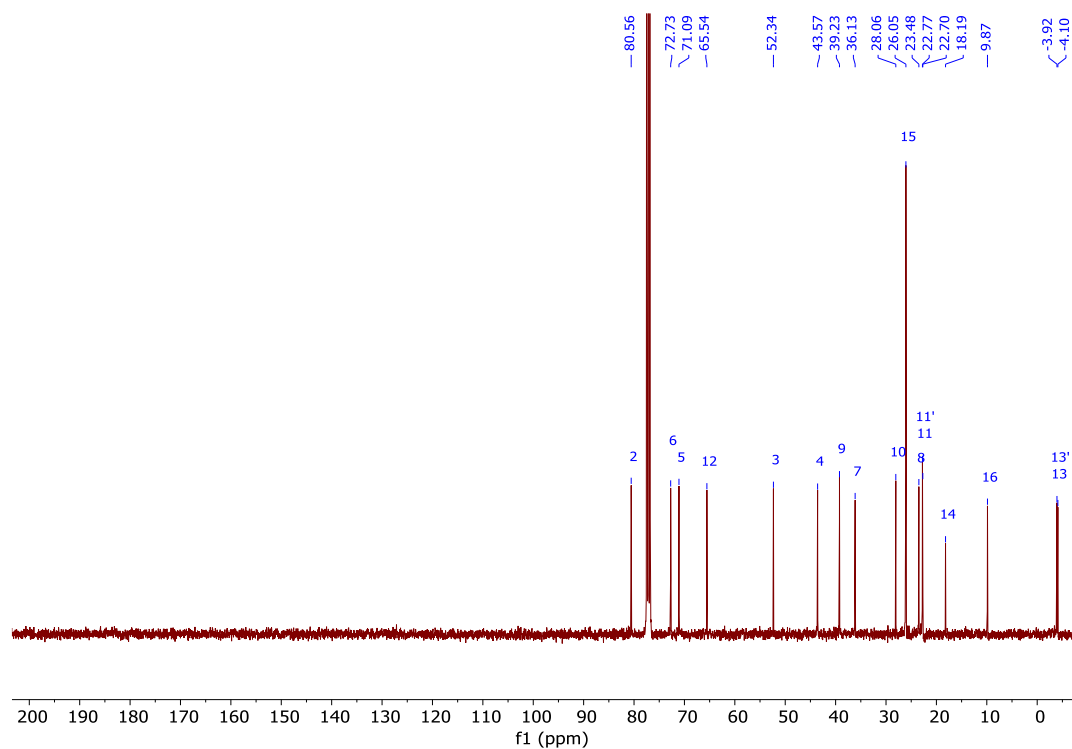


Abbildung 255: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **410a**.

((2*S*,3*S*,4*R*)-3-((*S*)-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran (**410a**):

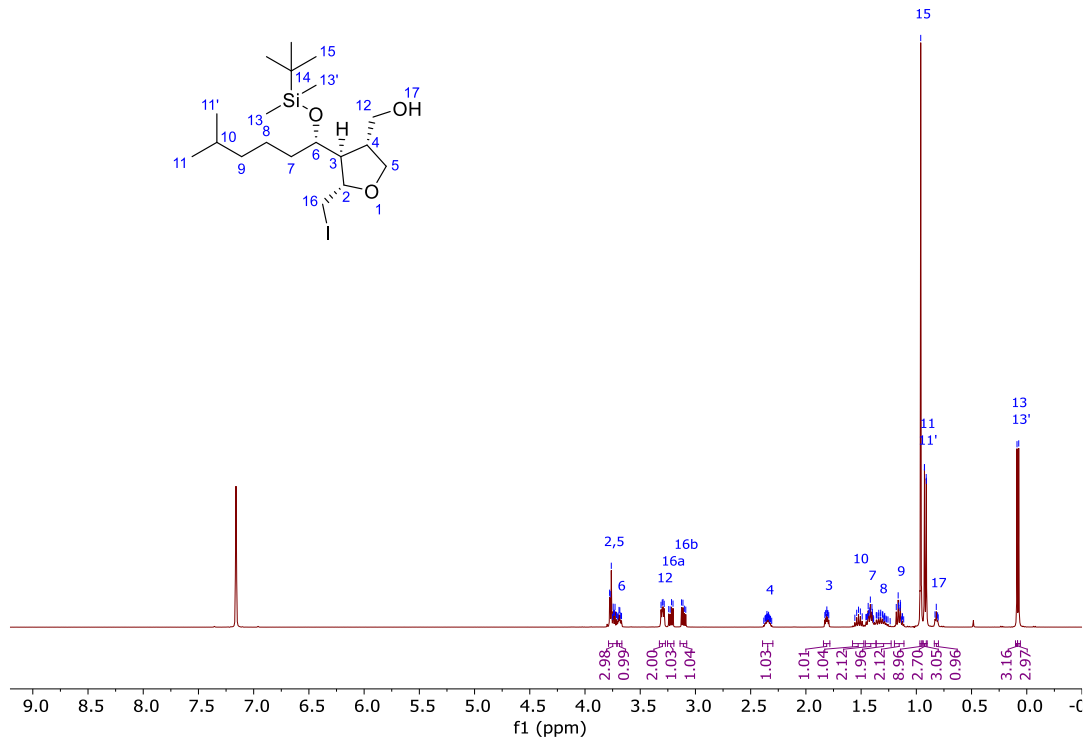


Abbildung 256: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 400 MHz) von Verbindung **410a**.

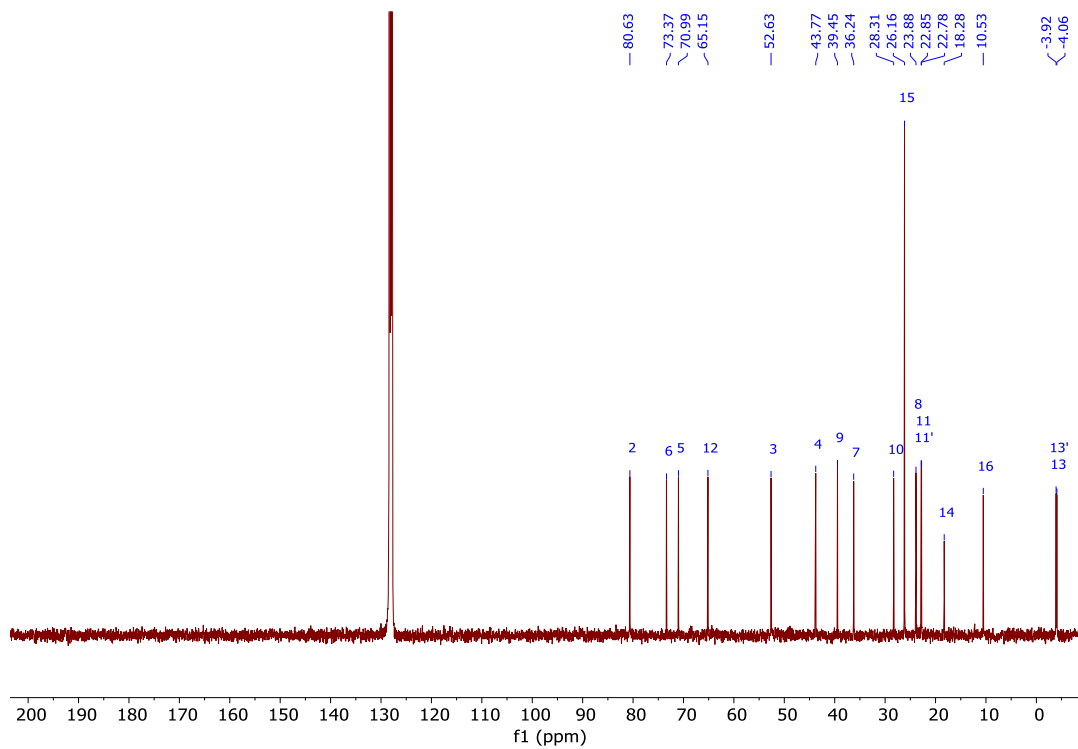


Abbildung 257: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (C_6D_6 , 101 MHz) von Verbindung **410a**.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran (**411a**):

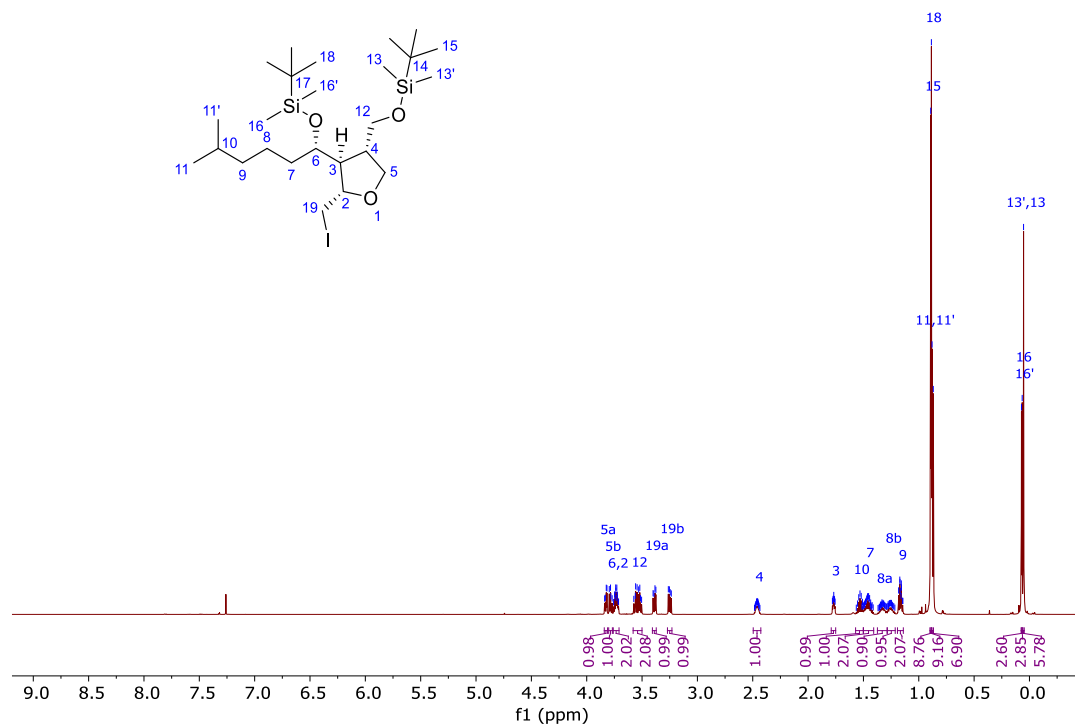


Abbildung 258: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **411a**.

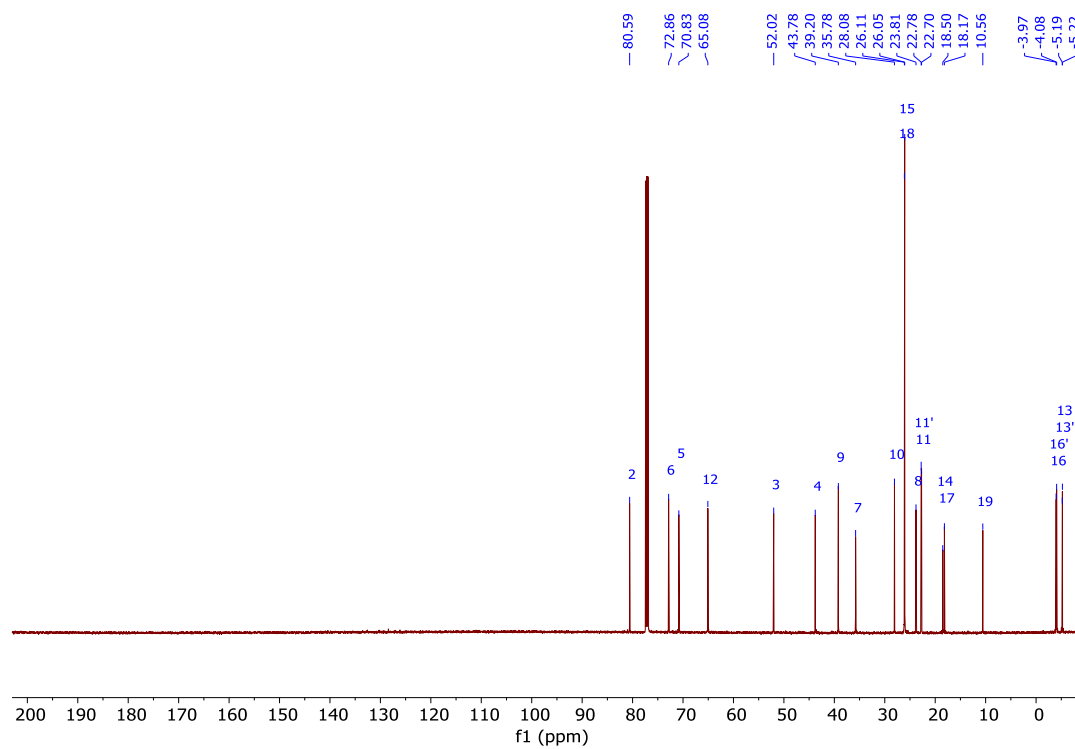


Abbildung 259: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **411a**.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(iodmethyl)-tetrahydrofuran (**411a**):

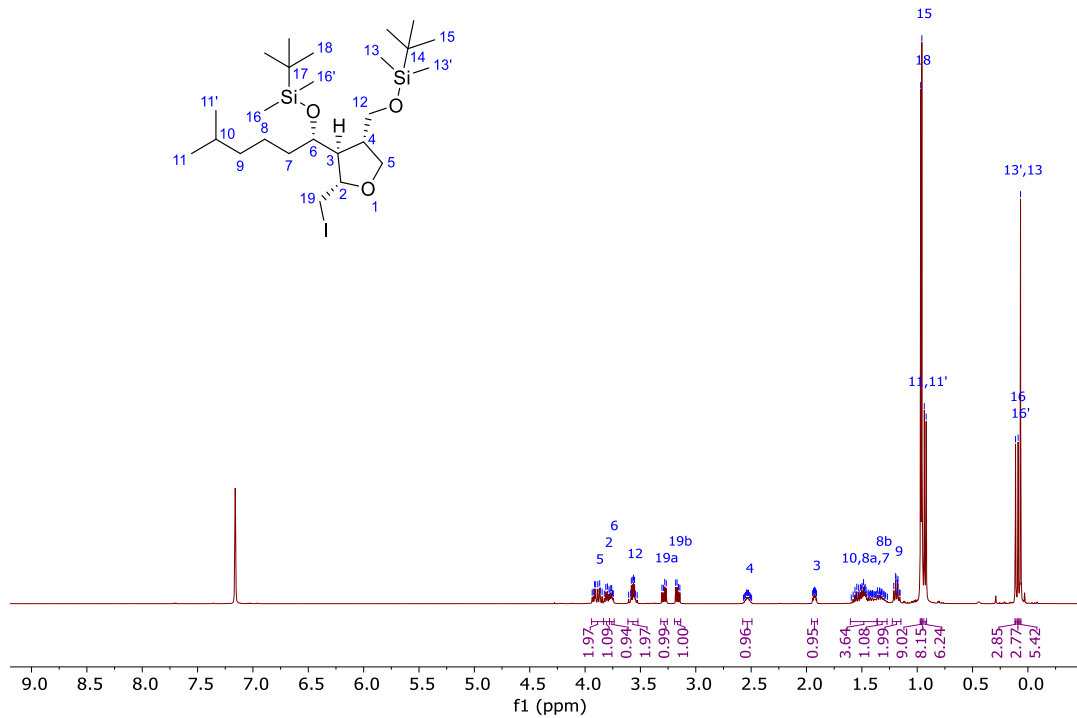


Abbildung 260: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **411a**.

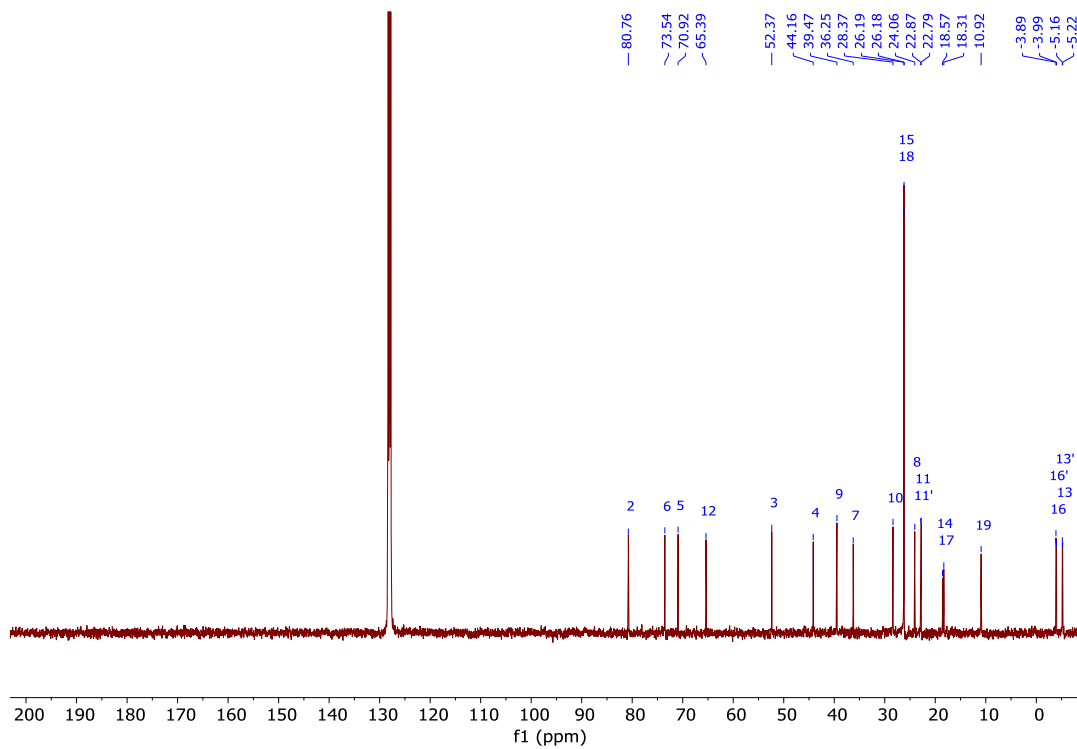


Abbildung 261: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **411a**.

(3*S*,4*R*)-3-((1*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(methyliden)-tetrahydrofuran (**412a**):

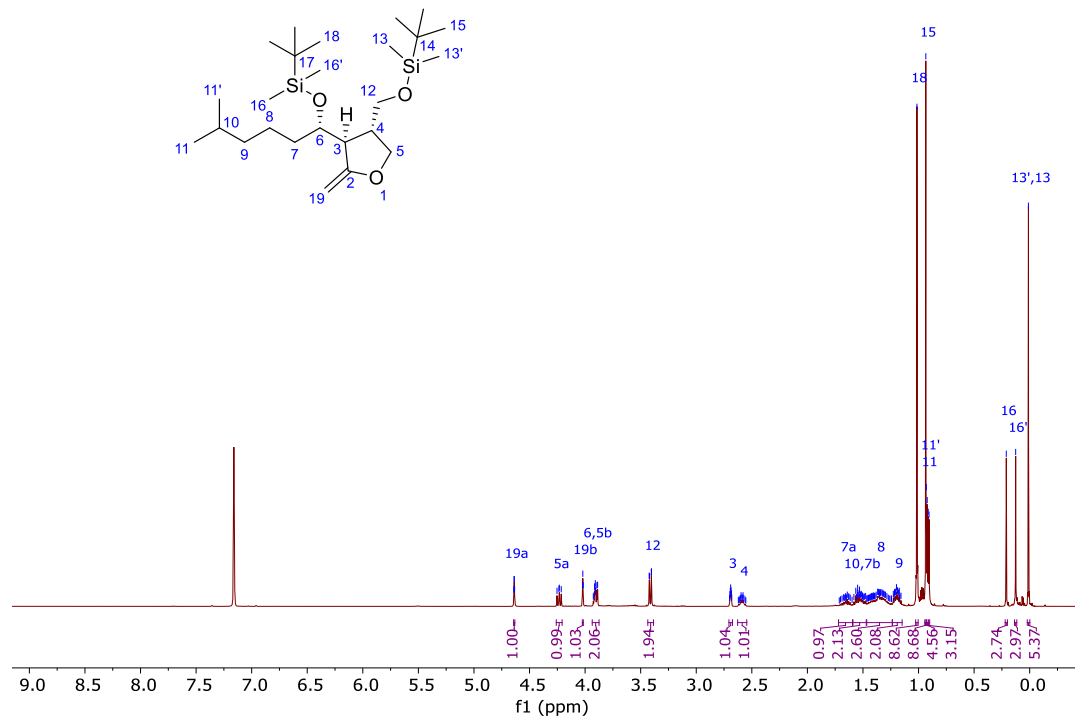


Abbildung 262: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **412a**.

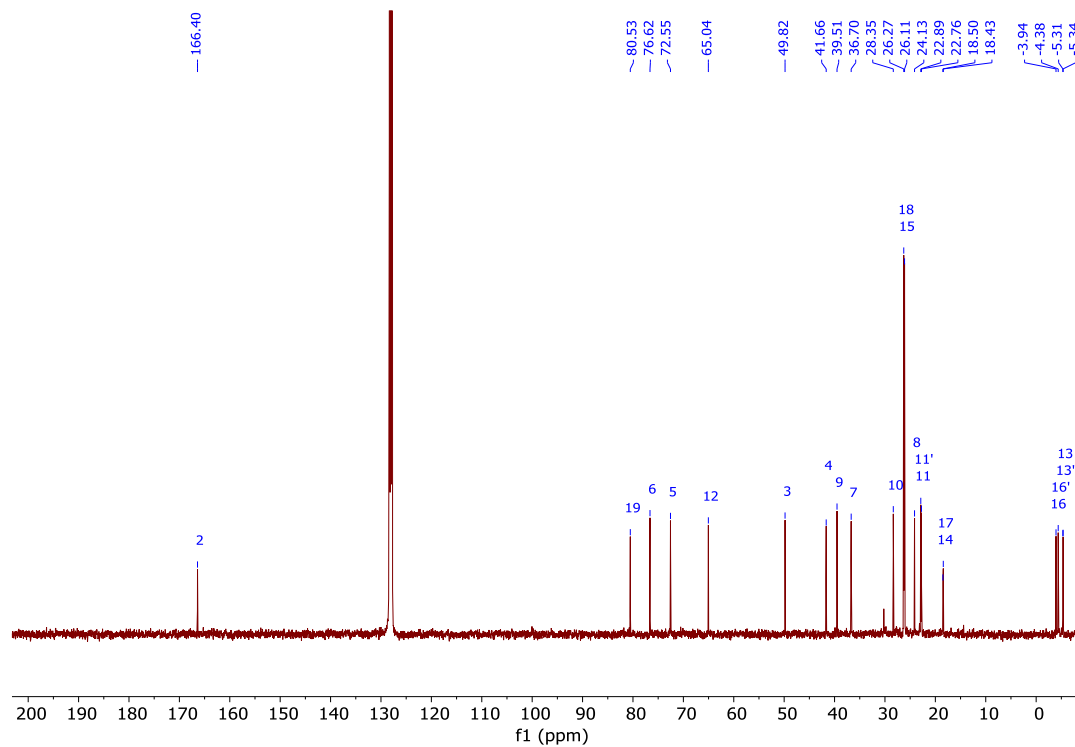


Abbildung 263: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **412a**.

(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2-(3*H*)-on (**413a**):

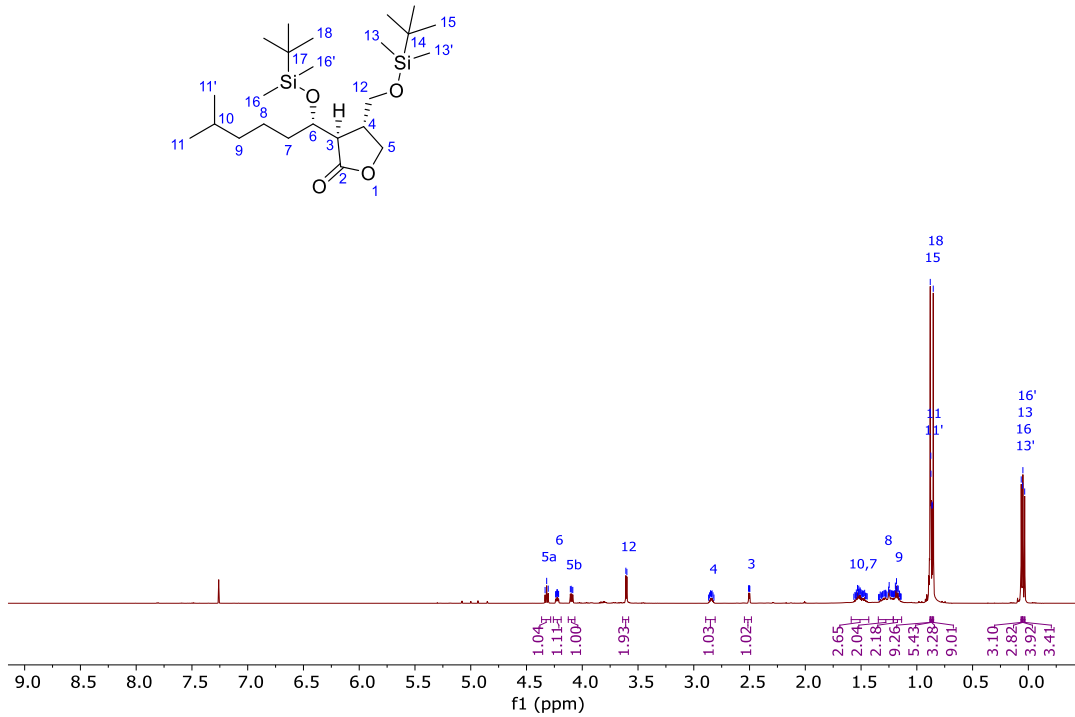


Abbildung 264: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **413a**.

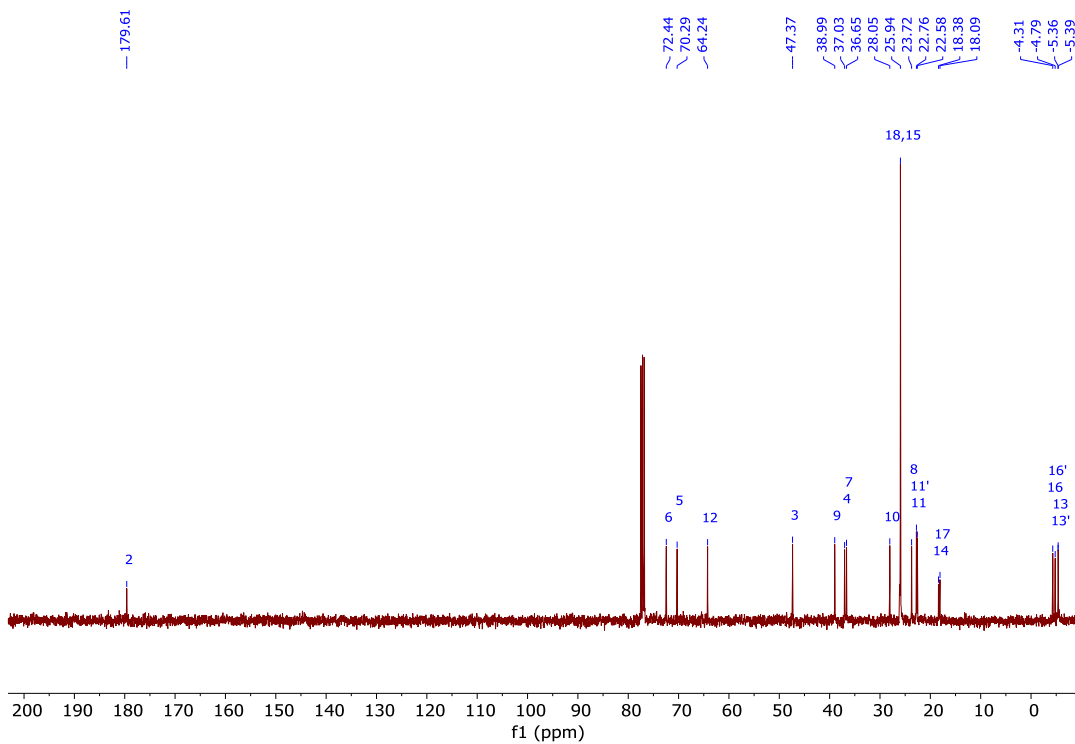


Abbildung 265: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **413a**.

(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-dihydrofuran-2-(3*H*)-on (**413a**):

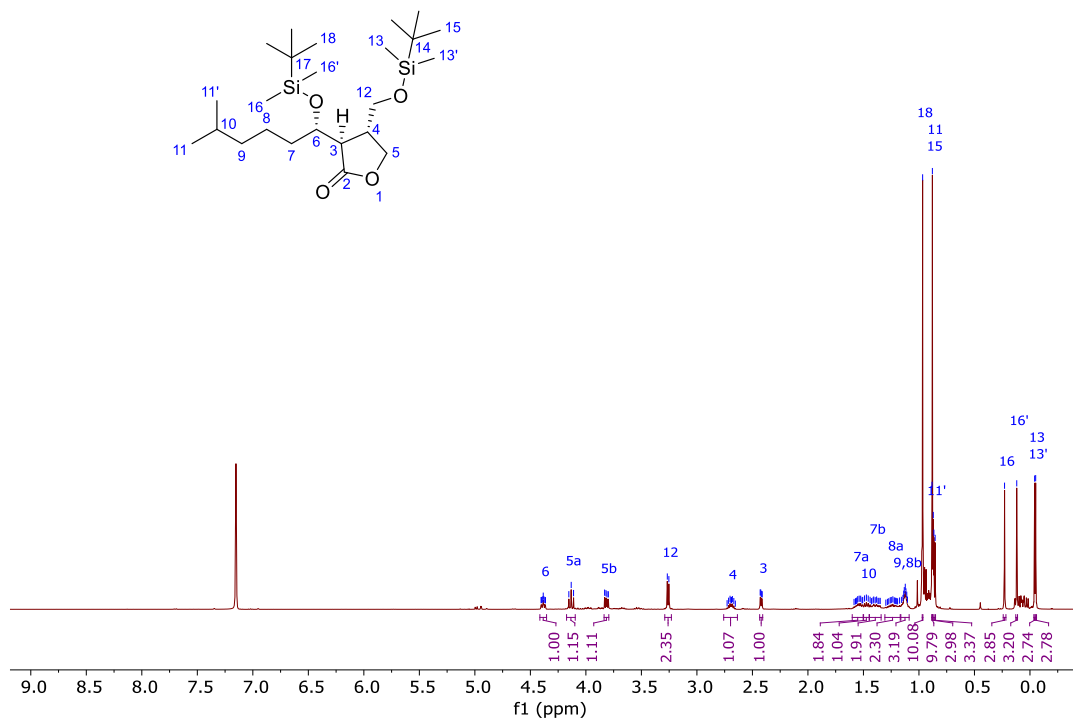


Abbildung 266: ¹H-NMR-Spektrum (C₆D₆, 400 MHz) von Verbindung **413a**.

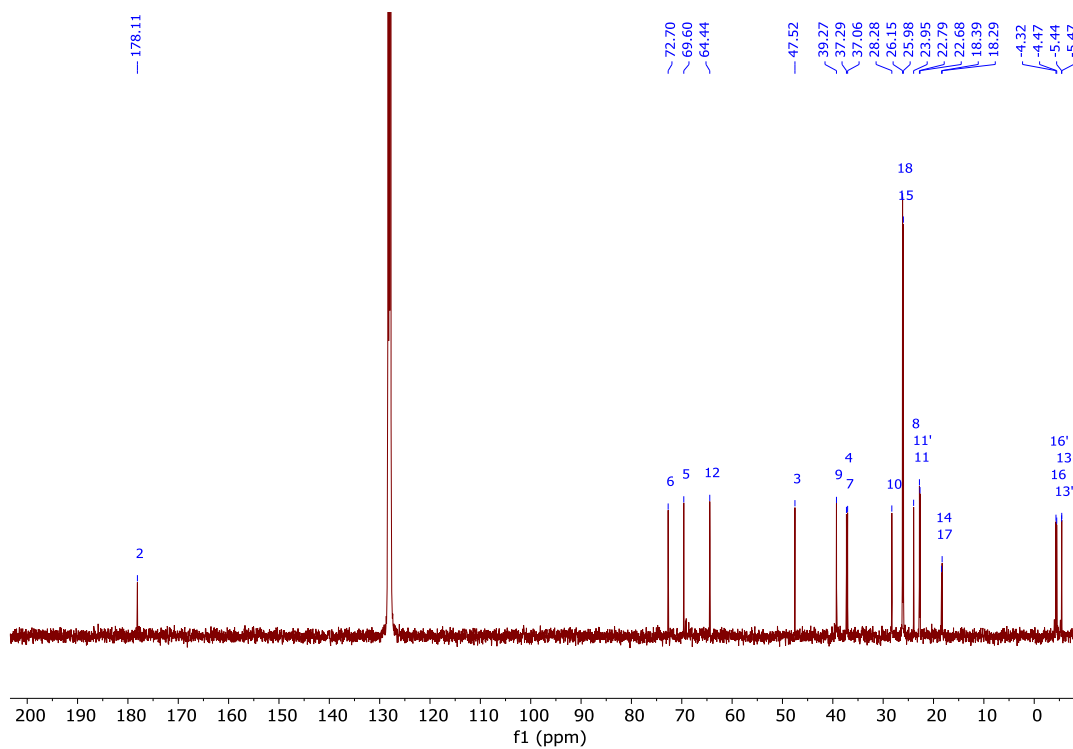


Abbildung 267: ¹³C-NMR-Spektrum (C₆D₆, 101 MHz) von Verbindung **413a**.

(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**414a**):

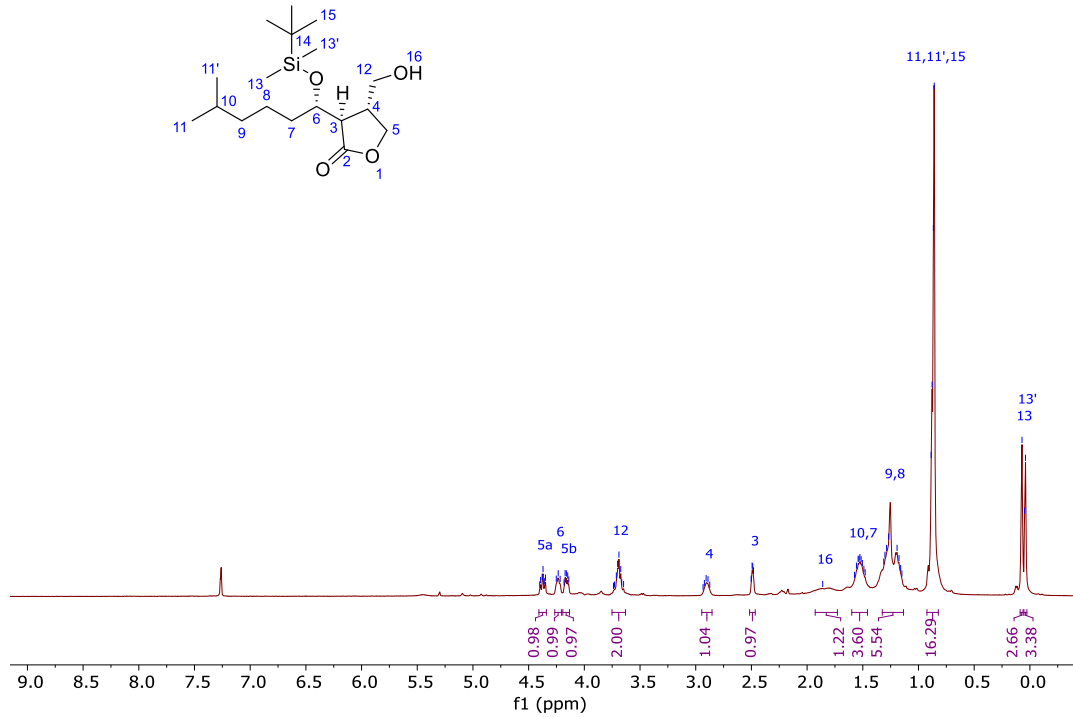


Abbildung 268: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von Verbindung **414a**.

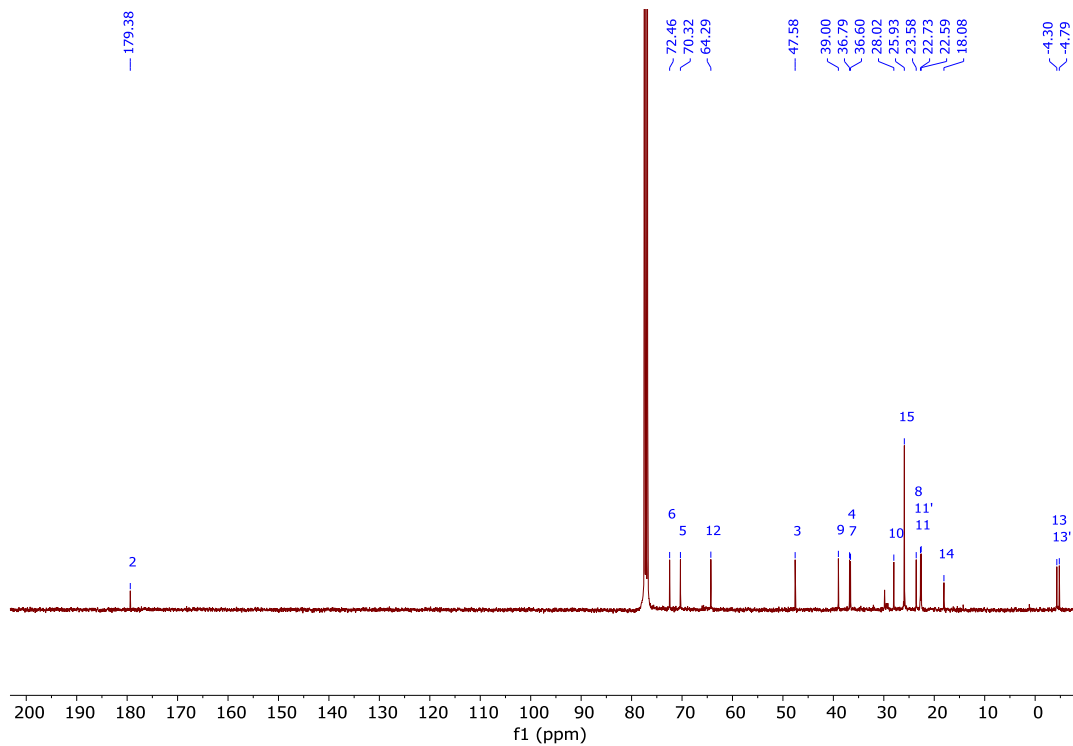


Abbildung 269: ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 101 MHz) von Verbindung **414a**.

(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (VB-A) (**37**):

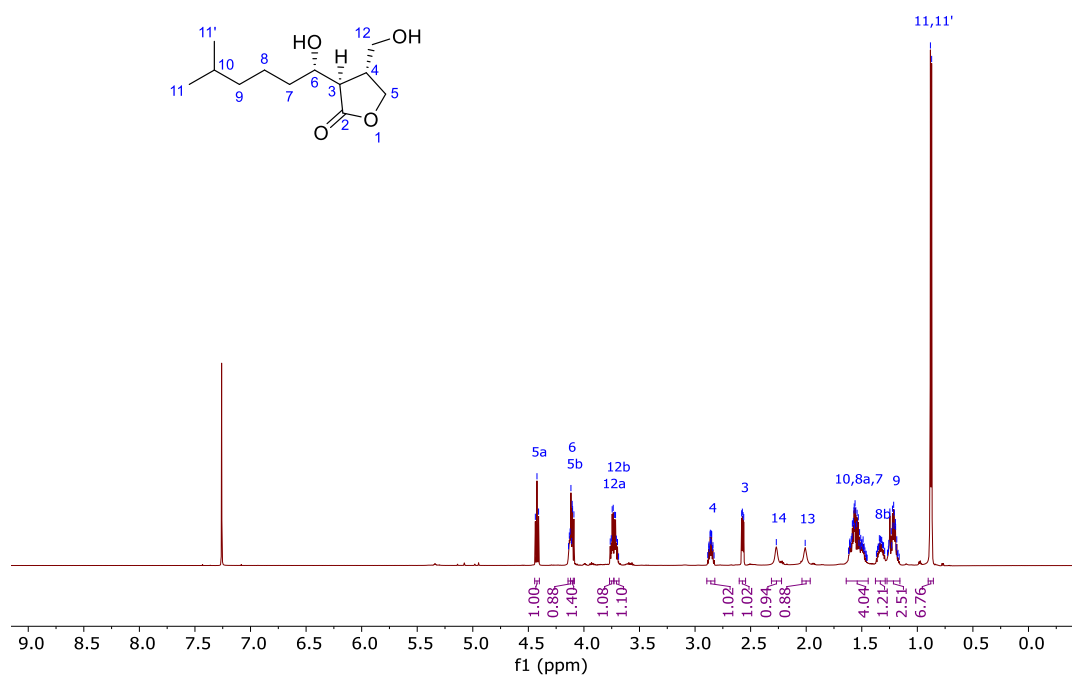


Abbildung 270: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **37**.

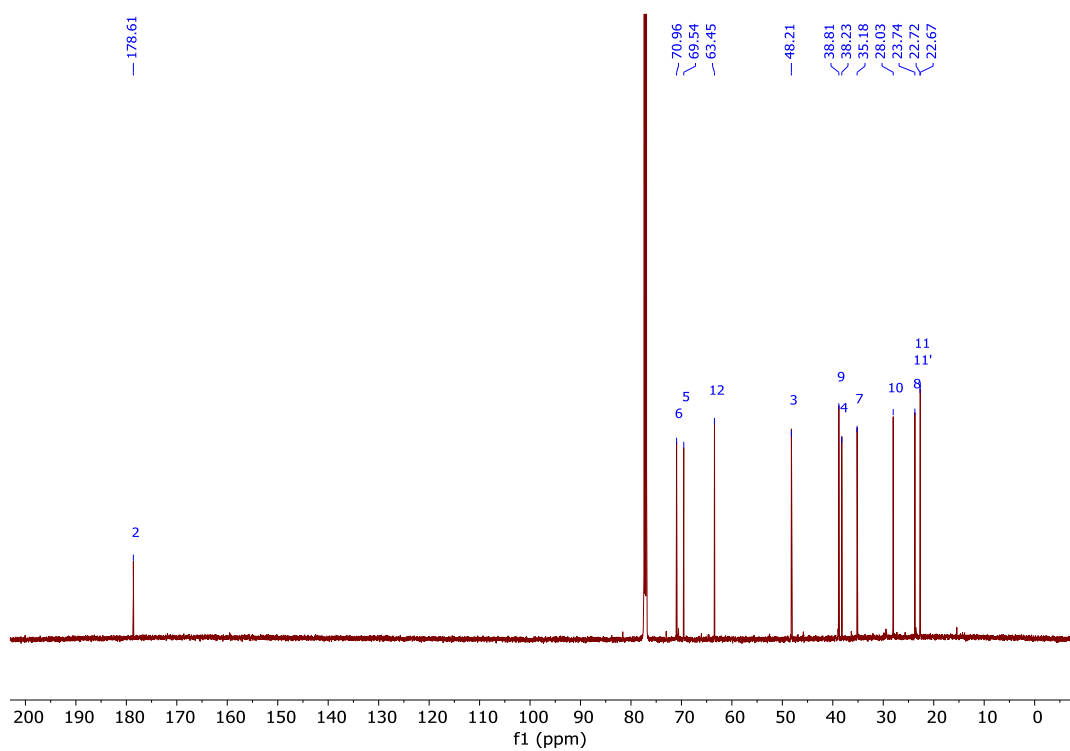


Abbildung 271: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **37**.

(3*R*,4*R*)-3-((*S*)-1-Hydroxy-5-methylhexyl)-4-(hydroxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (VB-A) (**37**):

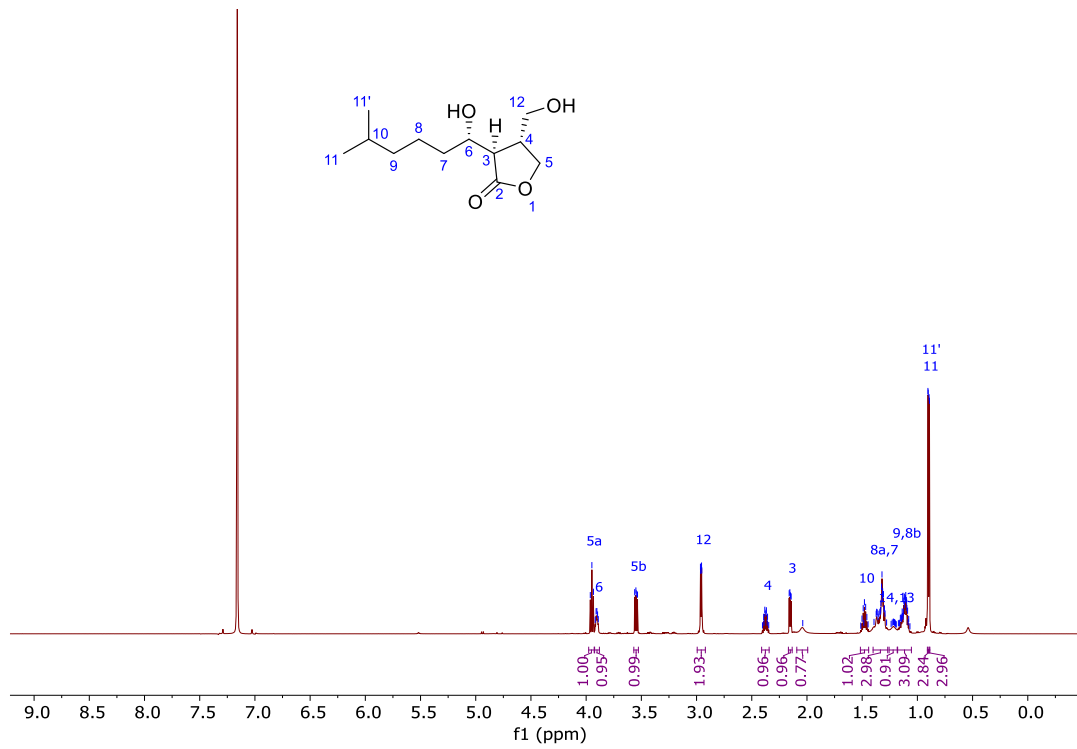


Abbildung 272: ¹H-NMR-Spektrum (D₆D₆, 600 MHz) von Verbindung **37**.

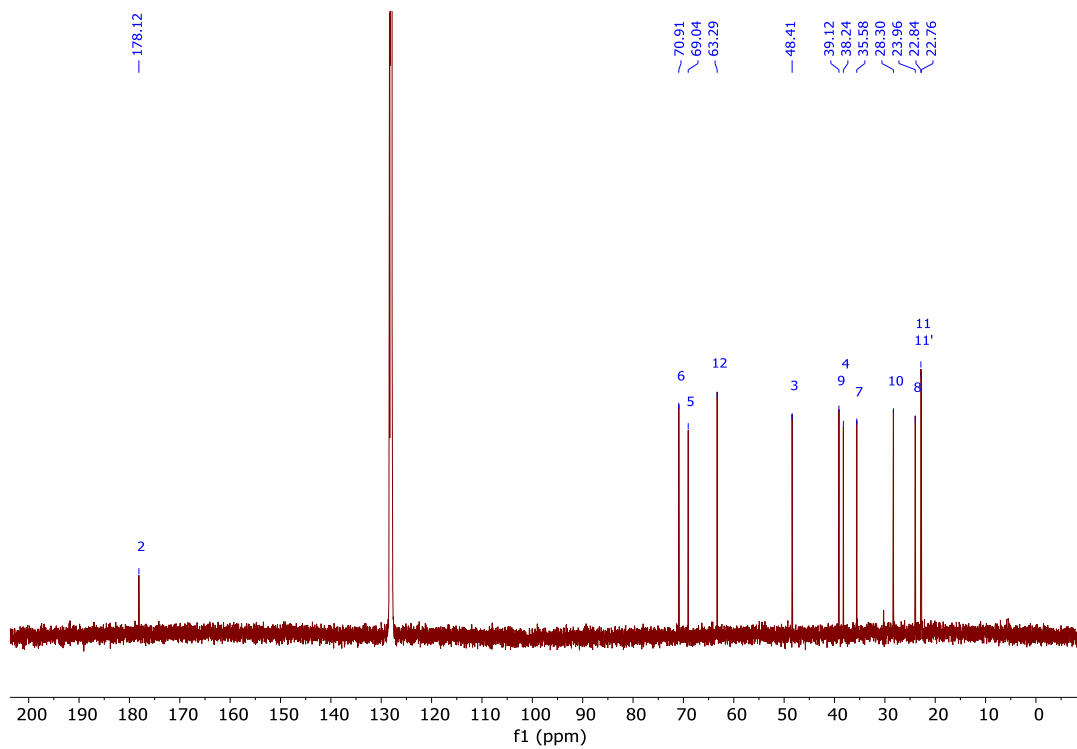


Abbildung 273: ¹³C-NMR-Spektrum (D₆D₆, 151 MHz) von Verbindung **37**.

(3*R*,4*S*)-3-((*S*)-1-(5-Methyl-(4-nitrobenzoyl)-oxyhexyl)-4-(4-nitrobenzoyloxymethyl)-dihydrofuran-2(3*H*)-on (**415**):

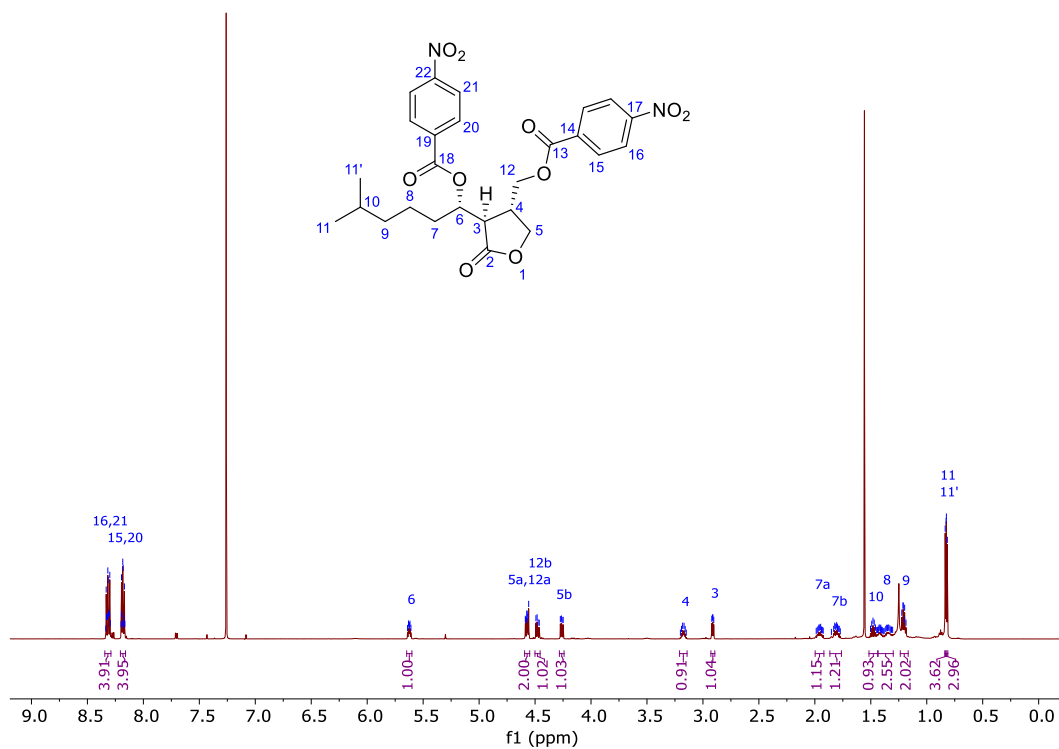


Abbildung 274: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 600 MHz) von Verbindung **415**.

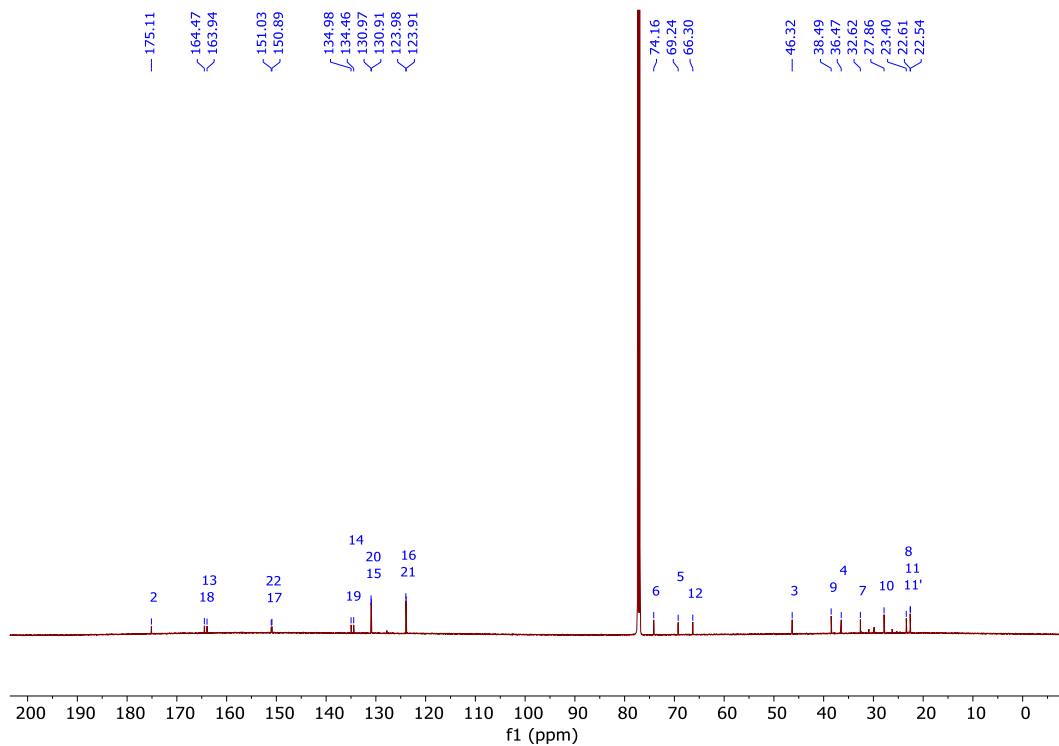


Abbildung 275: ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 151 MHz) von Verbindung **415**.

11 Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet. Ich versichere, dass alle wörtlich oder dem Sinn gemäßen Ausführungen, die aus anderen Arbeiten entnommen wurden, als solche gekennzeichnet sind.

Mainz, den 04.11.2022

(Ort, Datum)

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials 'JD' followed by a surname, written over a horizontal line.

(Jonas Donges)