

Studien zur Synthese von Mollipilin E und F
sowie
Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie
Universität Hamburg

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

M. Sc. Leona Johanna Gross

Hamburg, den 06. Juli 2016

1. Gutachter: Prof. Dr. Christian B. W: Stark

2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

Tag der Disputation: 22. Juli 2016

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2012 bis Juli 2016 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Christian B. W. Stark am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. Christian B. W. Stark für die interessante und herausfordernde Aufgabenstellung und für die Möglichkeit, meine Promotion in seinem Arbeitskreis durchzuführen.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Joachim Thiem für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Gunnar Ehrlich, der mir während meiner Promotion immer mit Rat und Tat zur Seite stand und mir bei der Korrektur der Arbeit geholfen hat.

Des Weiteren danke ich meinen Kollegen Juliane Adrian, Johannes Arp, Tobias Herrmann, Karin Chin, Lena Carstensen, Mauricio Coderch, Philipp Merkel, Jonas Müller, André Behnk, Jens Schmidt, Alexander Roth, Sophie Zimmermann und natürlich Kirsten Geisler und Lilia Marcinkiewicz für eine tolle Zeit im Labor und viele anregende Gespräche.

Darüber hinaus möchte ich auch allen Praktikanten und Bachelorstudenten, die mich mit ihrer Arbeit unterstützt haben, danken: Eva Gjuzi, Boris Nshimyumuremyi, Wiebke Dammann, Sabrina Saidi, Betül Aslan, Denise Ötzmann, Timm Koller und Henning Berens.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meinen Freunden, vor allem bei Marlene und Liam bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, Mareile und Ulrich, und meinen Schwestern Celina und Isa dafür bedanken, dass sie mich die ganze Zeit über unterstützt haben, ohne euch hätte ich es nicht so weit geschafft.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung.....	4
1.1 Polyketide	4
1.1.1 Allgemeines	4
1.1.2 Biosynthese der Polyketide (Polyketidweg).....	8
1.1.3 Chemische Synthese ausgewählter Polyketide.....	11
1.2 Spiroketale.....	15
1.2.1 Allgemeines zum Strukturmerkmal.....	15
1.2.2 Naturstoffe mit spiro-Strukturmotiv	16
1.2.3 Darstellung von Spiroketalen	18
1.3 Mollipiline.....	22
1.4 Dehydratisierung von Alkoholen zur Synthese von 2-Vinyl-THF-Derivaten	26
1.4.1 Allgemeines	26
1.4.2 Dehydratisierungsreagenzien	28
2. Zielsetzung.....	30
3. Ergebnisse und Diskussion	31
3.1 Testsysteme zur Untersuchung der oxidativen Zyklisierung	31
3.1.1 Retrosynthetischer Ansatz für die Totalsynthese von Mollipilin E bzw. F	31
3.1.2 Darstellung von Silylenolether-Testsystemen.....	32
3.1.3 Darstellung von Enolester- und Alkylenolether-Testsystemen	39
3.1.4 Oxidative Zyklisierung der dargestellten Testsubstrate.....	42
3.2 Synthesestudien zu Mollipilin E/F ausgehend von 4-Pentensäure.....	46
3.2.1 Erste Retrosynthese von Mollipilin E bzw. F	46
3.2.2 Synthese des (2 <i>H</i>)-Furanons 166	46

Inhaltsverzeichnis

3.2.3 Weiterführende Reaktionen mit (2 <i>H</i>)-Furanon 166 bezüglich der Mollipilin E/F Synthese	49
3.3 Synthesestudien von Mollipilin E/F ausgehend von L-Äpfelsäure	55
3.3.1 Zweite Retrosynthese von Mollipilin E bzw. F	55
3.3.2 Synthese des Iodids 196 und Versuche zur C-C-Knüpfung	55
3.4 Synthesestudien von Mollipilin E/F ausgehend von L-Glutaminsäure	58
3.4.1 Dritte Retrosynthese von Mollipilin E bzw. F	58
3.4.2 Synthese des Dihydroxyalkylfurans 208	59
3.4.3 Weitere Reaktionen mit Dihydroxyalkylfuran 208 und Synthese des Tritylgeschützten Dihydroxyalkylfuran 214	64
3.4.4 Synthese des Spiroketals 216	66
3.4.5 Versuche zur Vervollständigung der Naturstoffsynthese	70
3.5 Beitrag zur Totalsynthese von Greek Tobacco Lacton	75
3.6 Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten	82
3.6.1 Untersuchungen zur Wahl eines geeigneten Dehydratisierungsreagenzes	82
3.6.2 Entwicklung eines Dehydratisierungsprotokolls unter Verwendung von Burgess' Reagenz	88
4. Zusammenfassung und Ausblick	95
4.1 Zusammenfassung.....	95
4.1.1 Studien zur Synthese von Mollipilin E/F.....	95
4.1.2 Beitrag zur Synthese von Greek Tobacco Lacton	98
4.1.3 Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THFs und Derivaten.....	98
4.2 Summary	100
4.2.1 Studies towards the synthesis of Mollipilin E/F	100
4.2.2 Contribution to the synthesis of Greek Tobacco Lactone.....	102
4.2.3 Dehydration of α -hydroxymethyl-THFs and derivatives.....	103
4.3 Ausblick.....	104

Inhaltsverzeichnis

4.3.1 Synthese von Mollipilin E/F	104
4.3.2 Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten	107
5. Experimentalteil	108
5.1 Allgemeines	108
5.2 Synthese von Reagenzien.....	111
5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	115
5.4 Teil 1: Studien zur Synthese von Mollipilin E/F	120
5.4.1 Synthesen der Testsysteme und oxidative Zyklisierung	120
5.4.2 Synthesen ausgehend von 4-Pentensäure.....	148
5.4.3 Synthesen ausgehend von L-Äpfelsäure	154
5.4.4 Synthesen ausgehend von L-Glutaminsäure.....	158
5.5 Synthesen zum Greek Tobacco Lacton	171
5.6 Synthesen und Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten und α -Hydroxymethyl-THP-Derivaten	175
6. Anhang.....	192
6.1 Verwendete Gefahrstoffe	192
6.2 Lebenslauf	200
Eidesstattliche Erklärung.....	202

Abkürzungsverzeichnis

α	optischer Drehwert	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift	dest.	destilliert
Abb.	Abbildung	DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
Ac	Acetyl	dm	Dezimeter
acac	Acetylacetonat	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
Äq.	Äquivalente	DMF	Dimethylformamid
brsm	basierend auf reisoliertem Startmaterial	DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
Bn	Benzyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
Bz	Benzoyl	EE	Essigsäureethylester
bzw.	beziehungsweise	EI	Elektronenstoßionisation
c	Konzentration	ESI	Elektrosprayionisation
CAN	Cerammoniumnitrat	Et	Ethyl
CoA	Coenzym A	EtOAc	Ethylacetat
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>	Et ₂ O	Diethylether
CSA	Camphersulfonsäure	g	Gramm
d	Dublett	GC	Gaschromatographie
δ	chemische Verschiebung	GI ₅₀	mittlere wachstumshemmende Konzentration (<i>growth inhibition</i>)
DBU	Diazabicycloundecen	h	Stunden
DC	Dünnschichtchromatographie	HCl	Chlorwasserstoff
DCM	Dichlormethan	HDAC	Histon-Deacetylase

Abkürzungsverzeichnis

HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
		Me	Methyl
HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid	MeCN	Acetonitril
		MeOH	Methanol
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>	min	Minuten
		mg	Milligramm
HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i>	MgSO ₄	Magnesiumsulfat
		MHz	Megahertz
Hz	Hertz	mmol	Millimol
IBX	2-Iodoxybenzoesäure	Ms	Mesyl
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration	MS	Massenspektrometrie
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl	NAD	Nicotinamidadenin-dinukleotid
IR	Infrarot	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>	ng	Nanogramm
<i>J</i>	Kopplungskonstante	NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Kap.	Kapitel	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
kg	Kilogramm	NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
KO ^t Bu	Kalium- <i>tert</i> -Butanolat	NOESY	<i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
l	Küvettenlänge in dm	Nu	Nucleophil
LD ₅₀	mittlere letale Dosis	PCC	Pyridiniumchlorochromat
LDA	Lithiumdiisopropylamin	PE	Petrolether
m	mittel (IR); Multiplett	Ph	Phenyl
M	Molar		

Abkürzungsverzeichnis

PKS	Polyketidsynthase	TBDPS	Tertbutyldiphenylsilyl
PMP	<i>para</i> -Methylphenyl	TES	Triethylsilyl
ppm	<i>parts per million</i>	<i>tert.</i>	tertiär
q	Quartett	THF	Tetrahydrofuran
quin	Quintett	THP	Tetrahydropyran
<i>quant.</i>	quantitativ	TIPS	Triisopropylsilyl
R _f	Retentionsfaktor	TMS	Trimethylsilyl
RT	Raumtemperatur	TPAP	Tetrapropylammonium- perruthenat
s	stark (IR); Singulett	Ts	Tosyl
SG	Schutzgruppe	u.a.	unter anderem
Smp.	Schmelzpunkt	u.v.m.	und viele mehr
s. o.	siehe oben	UV	Ultraviolett
t	Triplett; Tonne	w	schwach (IR)
Tab.	Tabelle	W	Watt
TBAF	Tetrabutylammonium- fluorid	z.B.	zum Beispiel
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid		
TBS	Tertbutyldimethylsilyl		

1. Einleitung

Die Naturstoffe Mollipilin E und F, mit deren Synthese sich der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt, gehören der Stoffklasse der Polyketide an. Ihr Hauptstrukturmotiv sind zwei miteinander *spiro*-verknüpfte Tetrahydrofuranringe. Im Folgenden wird daher u.a. genauer auf Polyketide und Spiroketale eingegangen.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten. Aus diesem Grund wird dieses Thema ebenfalls einleitend erörtert.

1.1 Polyketide

1.1.1 Allgemeines

Die Naturstoffklasse der Polyketide zeichnet sich durch ihre immense strukturelle und funktionelle Vielfalt aus.¹ Obgleich die unter diese Kategorie fallenden Naturstoffe alle aus den gleichen einfachen Grundeinheiten aufgebaut sind, wird ihre Diversität durch etliche Modifikationen in der Biosynthese gewährleistet. Die Polyketide weisen auch ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten auf, das von antibiotischer über antifungizide und antiparasitäre bis hin zu extrem toxischer Wirkung für Mensch und Tier reicht.²

Polyketide kommen als Sekundärmetabolite in Pflanzen und Tieren, marinen Organismen, Pilzen und Bakterien vor. Eine große Gruppe der pflanzlichen Polyketide, mit mehr als 400 Naturstoffen, bilden die Acetogenine,^{3,4} wobei sie biosynthetisch aus langkettigen Fettsäuren aufgebaut werden.⁵ Die Acetogenine stammen aus Annonengewächsen (*Annonaceae*) und bestehen aus einem ca. 32-34 C-Atome umfassenden gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit einem endständigen Butenolidrest sowie einem Tetrahydrofuran-Diol-Strukturmotiv

¹ Gunatilaka, A. L. *Natural Products in Chemical Biology* **2012**, 3–30.

² Ray, L.; Moore, B. S. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 150–161.

³ Alali, F. Q.; Liu, X.-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504-540.

⁴ Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M.-C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269-303.

⁵ Gallimore, A. R. *J. Nat. Prod.* **2009**, *26*, 266-280.

1. Einleitung

(Beispiel in Abb. 1.1.1). Interessant sind die Acetogenine besonders durch ihre potentielle medizinische Anwendbarkeit u.a. aufgrund ihrer anti-tumoralen Wirkung. Neben den ungesättigten Acetogeninen, wie z. B. Annonacin (**1**), treten auch aromatische Vertreter der Polyketide in Pflanzen auf, wie z. B. Emodin (**2**), ein Vertreter der Anthranoide, deren Biosynthese in Kap. 1.1.2 kurz aufgegriffen wird.¹

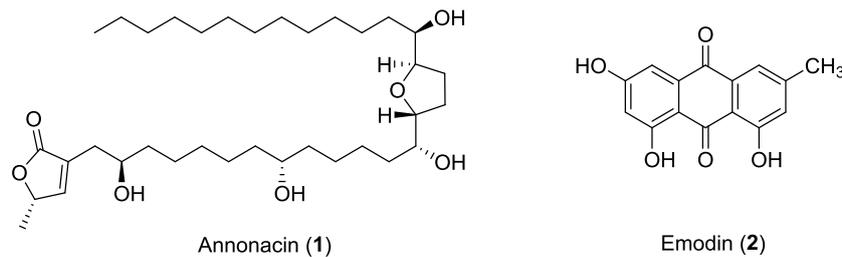


Abb. 1.1.1 Aliphatische und aromatische Polyketide aus Pflanzen

Aufgrund ihrer weichen äußeren Form und dem Mangel an physischen Waffen machen sich viele marine Organismen ihre Sekundärmetabolite oft als Abwehrmechanismus gegen Fressfeinde zunutze. So findet man eines der toxischsten Polyketide in Dinoflagellaten, Maitotoxin (**3**), mit einem LD₅₀-Wert von 50 ng/kg. Die giftige Wirkung von Maitotoxin (**3**) beruht auf seiner Aktivierung von Ca²⁺-Ionen-Kanälen in Zellmembranen.⁶ Eine geringfügig verminderte Toxizität weisen die etwas weniger komplexen marinen Polyether der Gruppe der Brevetoxine auf, die ebenfalls das Membranpotential durch Beeinflussung von Na⁺-Ionen-Kanälen verändern.

Einige Makrolide weisen dagegen Eigenschaften auf, die man sich in der Medizin zunutze macht, so wie das 26-gliedrige, zyklische Amphidinolid N (**4**), welches einen IC₅₀-Wert von 0.05 ng/mL gegen L1210 Leukämiezellen aufweist.⁷ Ebenfalls interessant ist das 16-gliedrige Macrolid Pelorusid A (**5**), das LD₅₀-Werte im niedrigen nanomolaren Bereich für einige

⁶ Martinez-Francois, J. R.; Morales-Tlalpan, V.; Vaca, L. J. *Physiol.* **2002**, 538.1, 79–86.

⁷ Fusetani, N. *Natural Products in Chemical Biology* **2012**, 31–64.

1. Einleitung

Krebszelllinien besitzt⁸, da es die Mikrotubuli im Zellzyklus stabilisiert, wodurch die Zellteilung zum Erliegen kommt.

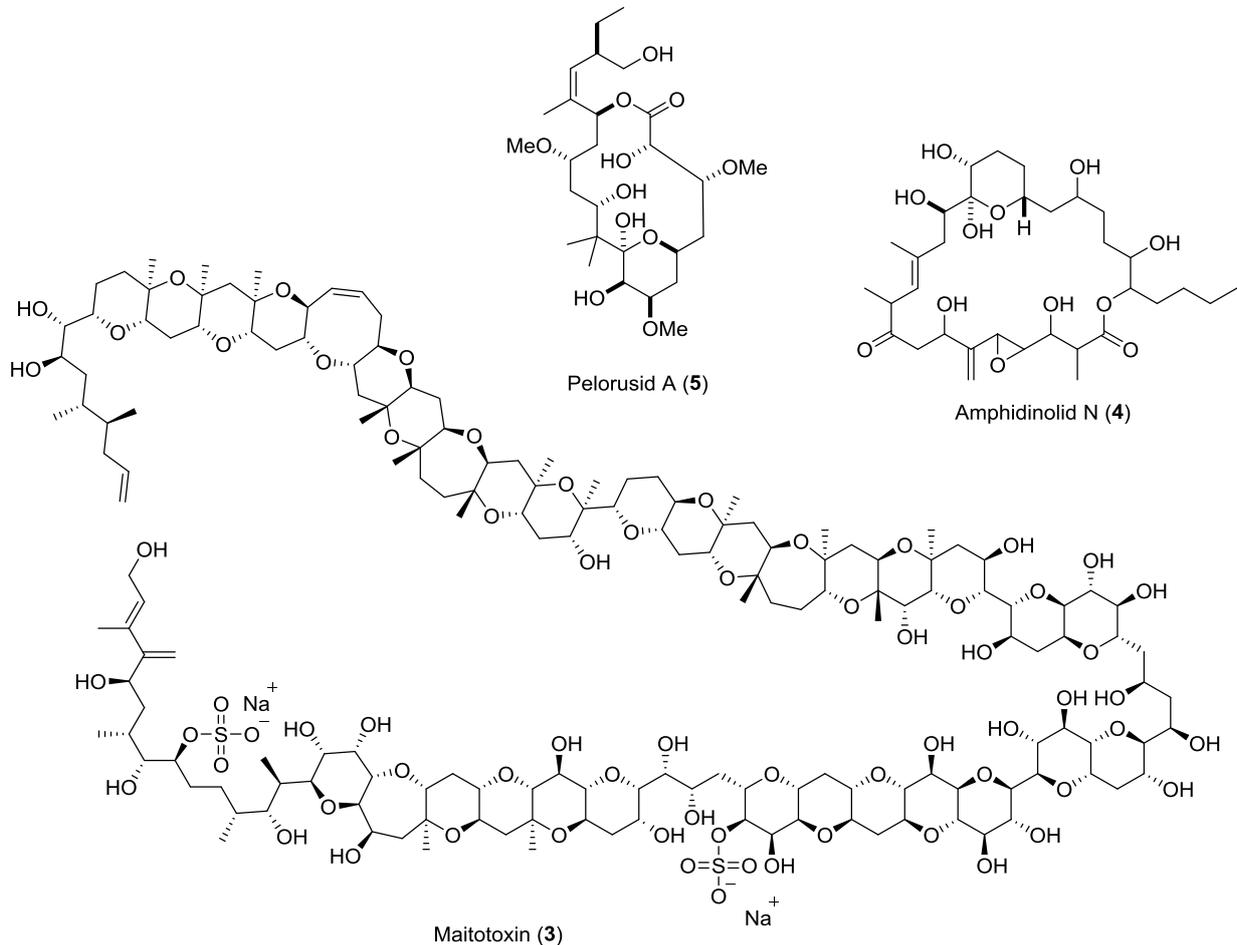


Abb. 1.1.2 Marine Macrolide und der strukturell komplexe Polyether Maitotoxin

In Pilzen findet man eines der einfachsten Polyketide, die Orsellinsäure (6), als Sekundärmetabolit aus Gießkannenschimmel (*Aspergillus nidulans*).⁹ Dieses zyklisierte Tetraketid bildet den Vorläufer von vielen weiteren Polyketiden, die durch Spaltung und/oder Umlagerung der präformierten Strukturen oxidativ modifiziert werden. Ein sehr bekannter Vertreter ist das Aflatoxin B₁ (7), welches durch ebensolche Umwandlungen aus

⁸ Hoyer, T. R.; Jeon, J.; Kopel, L. C.; Ryba, T. D.; Tennakoon, M. A.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6151–6155.

⁹ Sanchez, J. F.; Chiang, Y.-M.; Szweczyk, E.; Davidson, A. D.; Ahuja, M.; Oakley, E.; Woo Bok, J.; Keller, N.; Oakley, B. R.; Wang, C. C. *Mol. Biosyst.* **2010**, *6*, 587–593.

1. Einleitung

Norsolorinsäure (einem Anthranoid) entsteht.¹⁰ Es wurde aus dem Schimmelpilz *Aspergillus flavus* isoliert und gehört zu den natürlich vorkommenden Pilzgiften, den Mykotoxinen. Durch ihre karzinogene Wirkung auf Mensch und Tier bereiten Aflatoxine Probleme in der Agrarwirtschaft durch Kontaminierung der erzeugten Lebensmittel.¹⁰

Andere fungale Polyketide weisen allerdings auch nutzbringende Eigenschaften auf. So ist Lovastatin (**8**) ein bekanntes Arzneimittel für die Kontrolle des Cholesterinspiegels für Herzerkrankungen. Man findet Lovastatin hauptsächlich in Schimmelpilzen (*Aspergillus terreus*), aber auch in Austerseitlingen (*Pleurotus*).¹¹ Fungale Metabolite und ihre pharmazeutischen und agrochemischen Derivate erzeugen einen Umsatz von mehreren 10 Mrd. € pro Jahr.¹⁰

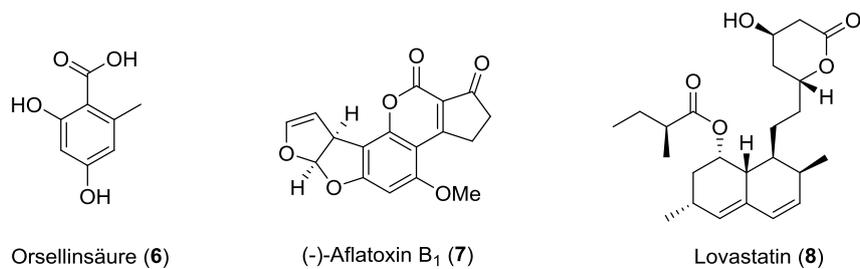


Abb. 1.1.3 Fungale Polyketide mit vielfältigen Eigenschaften und Anwendungen

Besonders wichtige Arzneimittel stellen einige der aus Bakterien stammenden Polyketide dar. Dazu gehören die Epothilone, die 1996 erstmals von Reichenbach und Höfle aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert wurden (Abb. 1.1.4).¹² Die 16-gliedrigen Makrolide weisen eine sehr hohe zytostatische Wirkung gegenüber Brust- und Darmkrebszellen auf. Ihr Wirkmechanismus ähnelt dem des Taxols, eines derzeit verwendeten Krebsmedikaments, wobei die Bindungsaffinität der Epothilone A und B zu den Microtubuli höher ist als beim Taxol und dieses zusätzlich verdrängt.¹³

¹⁰ Simpson, T. J.; Cox, R. J. *Natural Products in Chemical Biology* **2012**, 143–161.

¹¹ Römpp Online, *Lovastatin*, Georg-Thieme-Verlag, **04/2016**.

¹² Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673.

¹³ Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974–7991.

1. Einleitung

Erythromycin A (**10**) wurde aus *Saccharopolyspora erythraea* isoliert und findet als Antibiotikum Verwendung, indem es die tRNA in der Proteinbiosynthese hemmt.¹⁴ Eine strukturelle Besonderheit dieses Makrolids sind die zwei enthaltenen Zuckereinheiten, L-Cladinose und D-Desosamin.¹⁵ Aus *Streptomyces* wurden u.a. zwei weitere Polyketide mit bedeutender pharmakologischer Wirkung isoliert, zum einen das Makrolid Rapamycin welches als Immunsuppressivum dient¹⁶ und zum anderen der Polyether Monensin A (**11**), der als Antibiotikum eine große Rolle in der Veterinärmedizin findet.¹⁷

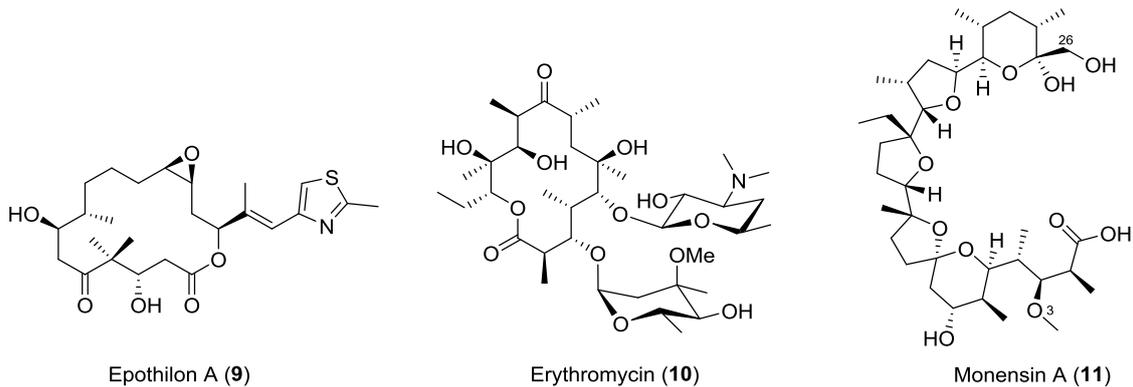


Abb. 1.1.4 Polyketide bakteriellen Ursprungs als heute verwendete Arzneistoffe

1.1.2 Biosynthese der Polyketide (Polyketidweg)

Die Biogenese der Polyketide verläuft über den Polyketidweg.¹⁸ Formal setzen sie sich aus von Coenzym A (CoA) aktivierten Acetateinheiten zusammen. Diese C₂-Bausteine werden meist von CoA-gebundenen Malonyl- und Acetyleinheiten bereitgestellt. Malonyl-CoA (**12**) wird *in situ* decarboxyliert und bildet die Enolatkomponente für die C-C-Knüpfung, die über eine Claisen-Kondensation mit dem Thioester Acetyl-CoA (**13**) erfolgt.¹⁹ Die Kettenverlängerung ähnelt der der Fettsäuresynthese, es wird ein Poly-β-ketoacyl-CoA (**15**) gebildet (Schema 1.1.1). Die Polyketide werden letztendlich durch weitere Enzymreaktionen aus den Poly-β-ketoacyl-CoA-Vorläufern gebildet; es finden diverse Modifikationen wie

¹⁴ Minas, W.; *Encyclopedia of Industrial Biotechnology* **2010**, 4, 2310–2324.

¹⁵ Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210–3213.

¹⁶ Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. *J. Antibiot.* **1975**, 28, 721–726.

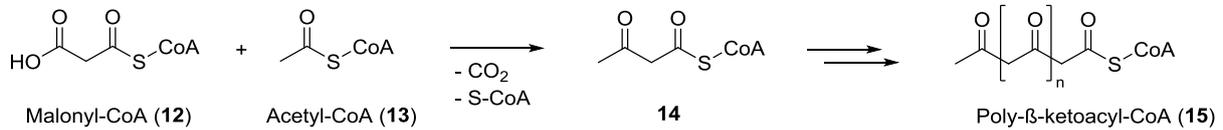
¹⁷ Lowicki, D.; Huczynski, A. *BioMed. Res. Int.* **2013**, 1–14.

¹⁸ Habermehl, G.; Hammann, P. E.; Krebs, H. C. *Naturstoffchemie* **2002**, 2. Aufl., Springer Verlag.

¹⁹ Rittner, A.; Grninger, M. *Chem. Bio. Chem.* **2014**, 15, 2489–2493.

1. Einleitung

C-Methylierung, C-Prenylierung, Oxygenierung, Hydrierung, Dehydratisierung u.v.m. statt, durch die sich der endgültige Naturstoff ergibt.¹



Schema 1.1.1 Polyketidweg zum Coenzym A-gebundenen Vorläufer

Polyketidsynthasen (PKS) werden in Typ I und II Paradigmen eingeteilt. Als Typ I bezeichnet man hochkomplexe multifunktionelle Enzyme, auch Megasyntasen genannt, in denen die Polyketidbiosynthese stattfindet. Typ-II-PKS synthetisieren Polyketide durch separate, monofunktionelle Enzyme.¹⁹

Man unterscheidet außerdem zwischen modularen und iterativen Polyketidsynthasen. Modulare PKS bestehen aus einem Enzym mit mehreren funktionellen Untereinheiten. Die Substrate (Acetyl- und Malonyl-CoA) werden durch eine Acyltransferase-Domäne selektiert und auf eine Acyl-Carrier-Protein- und Ketosynthase-Domäne übertragen. Die Ketosynthase führt dann die C-C-Knüpfung aus, danach erfolgen weitere Modifikationen durch Ketoreduktase, Enoylreduktase, Dehydrolase und Thioesterase. Ein Beispiel für eine modulare PKS stellt die 6-Deoxyerythronolid B Synthase (DEBS) dar (Abb. 1.1.5), die zunächst einen Vorläufer (**16**) synthetisiert, aus dem durch weitere Umwandlungen letztendlich Erythromycin entsteht. DEBS besteht aus mehreren Proteineinheiten (Module), die jeweils mindestens 3 Domänen zur Katalyse der Kettenverlängerung beinhalten. Dieses Multienzym arbeitet als sogenannte „molecular assembly line“, einer Serie von aktiven Zentren entlang des Enzyms, an denen das Polyketid gebildet wird. Während der gesamten Biosynthesesequenz ist die Polyketidkette an die PKS gebunden.²⁰

²⁰ Staunton, J.; Weissman, K. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.

1. Einleitung

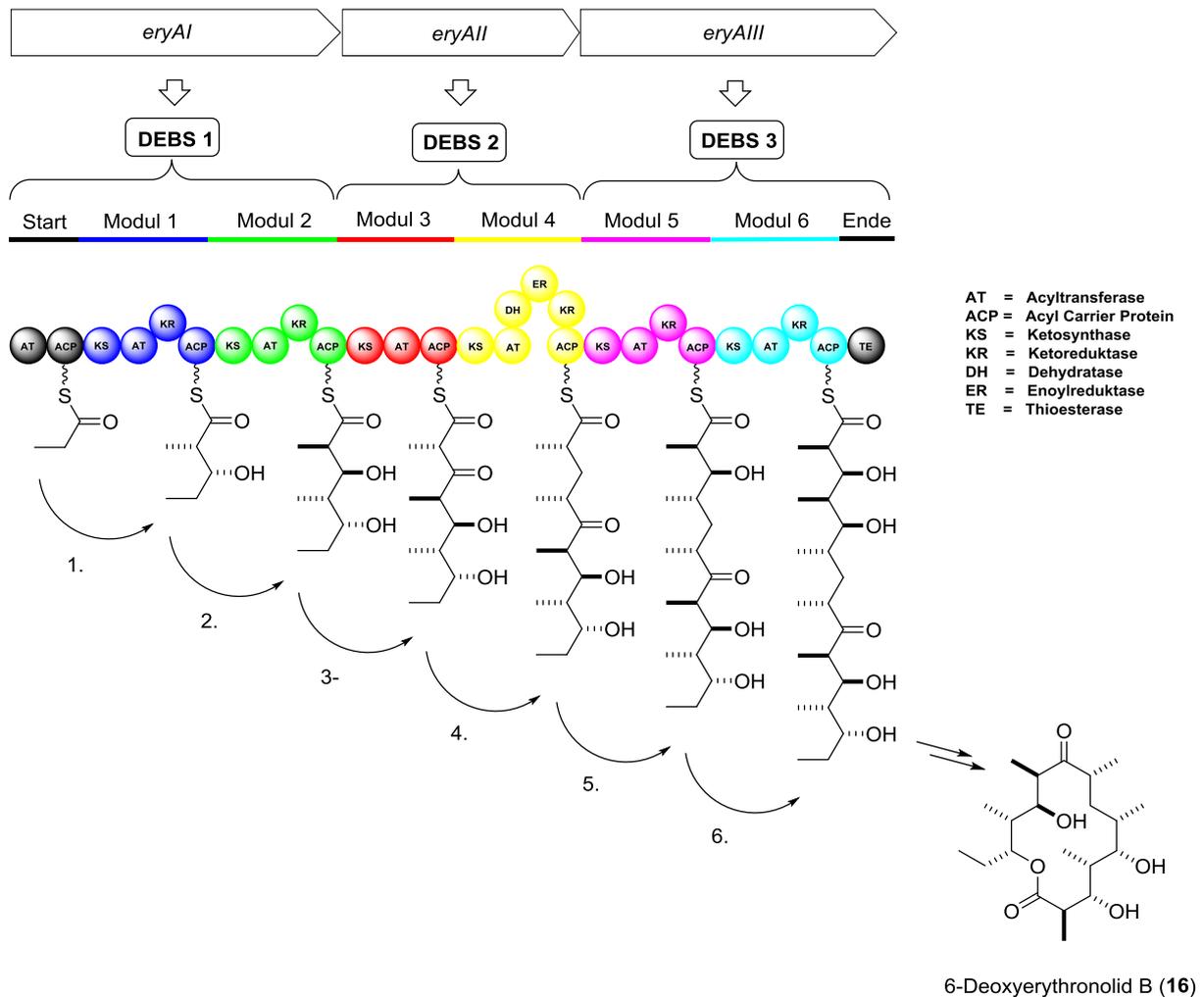


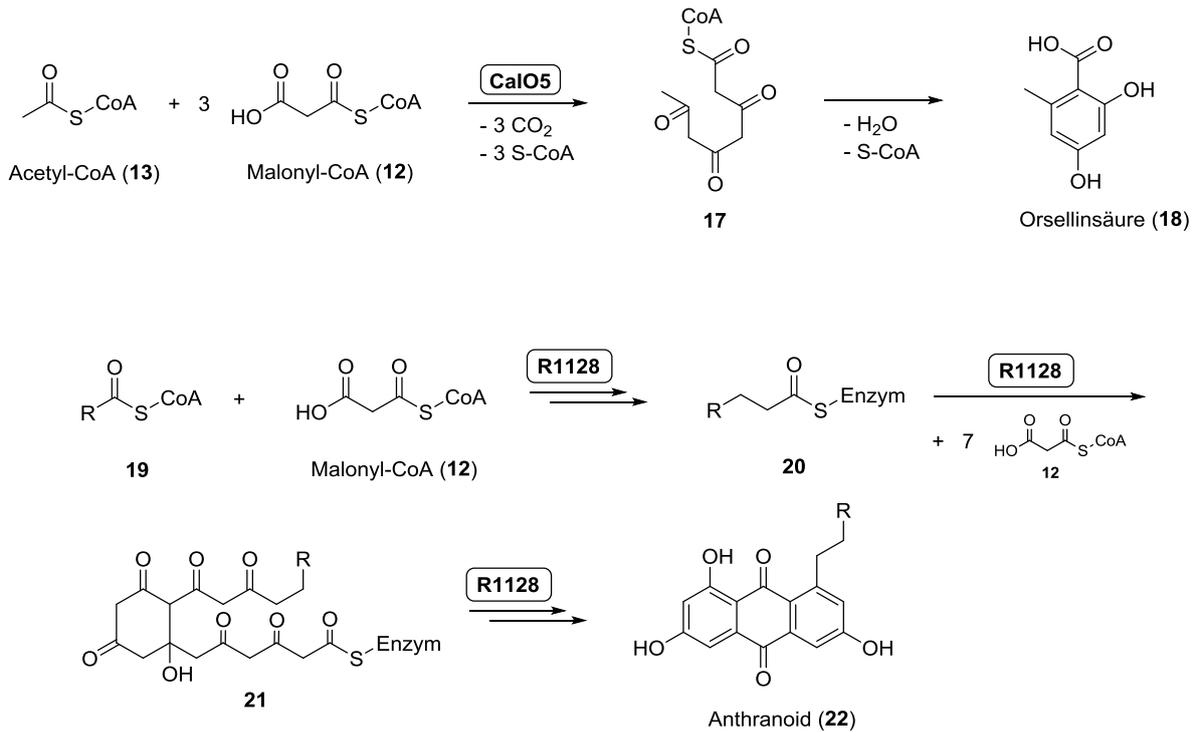
Abb. 1.1.5 Schematische Funktionsweise der modularen Erythromycin-Polyketidsynthase DEBS²⁰

In iterativen PKS gibt es nur eine einzelne Untereinheit (Modul), die von dem entstehenden Polyketid nach jedem Zyklus der Kettenverlängerung erneut durchlaufen wird. Diese Enzyme können zwischen unterschiedlichen Kettenlängen unterscheiden, um das Zielmolekül zu synthetisieren, der genaue Mechanismus hierzu ist jedoch noch nicht bekannt. Ein Beispiel für ein iterativ arbeitendes System ist die Lovastatin-PKS.²⁰ Auch die Biogenese aromatischer Polyketide findet meist in iterativen PKS statt, beispielsweise die Orsellinsäuresynthase (CaIO5)²¹ oder auch R1128²², eine Anthranoidsynthase (Schema 1.1.2).

²¹ Shen, B. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7, 285–295.

²² Das, A.; Khosla, C. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 631–639.

1. Einleitung



Schema 1.1.2 Iterative PKS katalysieren die Biosynthese von aromatischen Polyketiden^{21,22}

Zusätzlich durchlaufen einige Polyketide schlussendlich noch eine post-PKS-Synthese. Hierbei finden weitere Modifikationen des *prä*-Naturstoffs statt, wie z. B. Oxygenierung oder Alkylierung. Ein Beispiel für ein Polyketid, das durch entsprechende abschließende Umwandlungen entsteht, ist Monensin A (**11**). Die letzten beiden Schritte der Biosynthese sind die Hydroxylierung an C26 und die Methylierung von O3 (siehe Beschriftung Abb. 1.1.4).²³

1.1.3 Chemische Synthese ausgewählter Polyketide

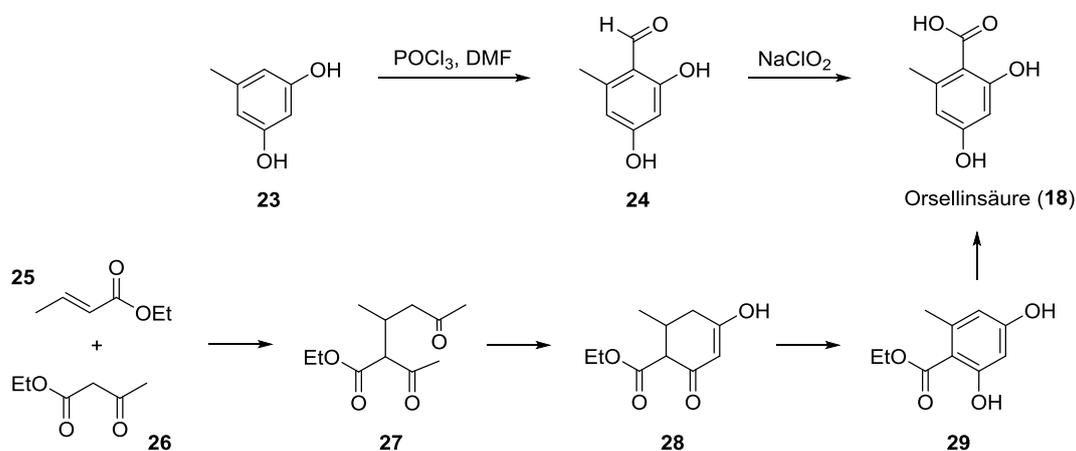
Ebenso wie die Polyketide strukturell extrem vielfältig und unterschiedlich komplex sind, gibt es auch die unterschiedlichsten Totalsynthesen, in Abhängigkeit von der Molekülgröße.

Wie zu erwarten bildet das kleine Tetraketid Orsellinsäure ein Beispiel für ziemlich kurze Synthesen, ausgehend von leicht zugänglichen Chemikalien (Schema 1.1.3). So kann man durch Carboxylierung von Orcin (**23**) in zwei Syntheseschritten zum gewünschten Produkt

²³ Hüttel, W.; Spencer, J. B.; Leadlay, P. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 361–368.

1. Einleitung

kommen.²⁴ Verwendet man als noch einfachere Ausgangsstoffe Crotonsäureethylester (**25**) und Acetessigester (**26**), so können diese in einer Michael-Addition²⁵ mit darauffolgender Claisen-Kondensation zu einem Ester (**28**) zyklisiert werden. Nach dehydrierender Aromatisierung und Esterspaltung erhält man dann Orsellinsäure (**18**).²⁶



Schema 1.1.3 Synthese der Orsellinsäure

Die erste Totalsynthese von Erythromycin erfolgte 1981 von Woodward (Schema 1.1.4).^{15,27,28} Ausgehend von Thian **30** wird in mehreren Schritten, darunter einer stereoselektiven Aldol-Addition²⁹ zur Zyklisierung, der Bicyclus **31** erhalten, aus welchem durch Swern-Oxidation³⁰ Keton **32** und durch Grieco-Dehydratisierung³¹ Aldehyd **33** dargestellt werden. Diese werden miteinander in einer weiteren Aldol-Addition verknüpft und dann durch diverse weitere Modifikationen in den Alkohol **35** überführt, der durch eine Corey-Nicolaou-Makrolactonisierung³² das Grundgerüst des Erythromycins (**10**) bildet. Durch Glykosylierung kann in weiteren Schritten der Naturstoff erhalten werden. Insgesamt umfasst Woodwards Totalsynthese 50 Syntheseschritte mit einer Gesamtausbeute von $7.55 \cdot 10^{-5}\%$ und ist somit ein Beispiel einer äußerst langen und komplexen Syntheseroute.

²⁴ Wang, P.; Zhang, Z.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8884–8889.

²⁵ Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009–2016.

²⁶ Santesson, J. *Act. Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3373–3378.

²⁷ Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215.

²⁸ Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217.

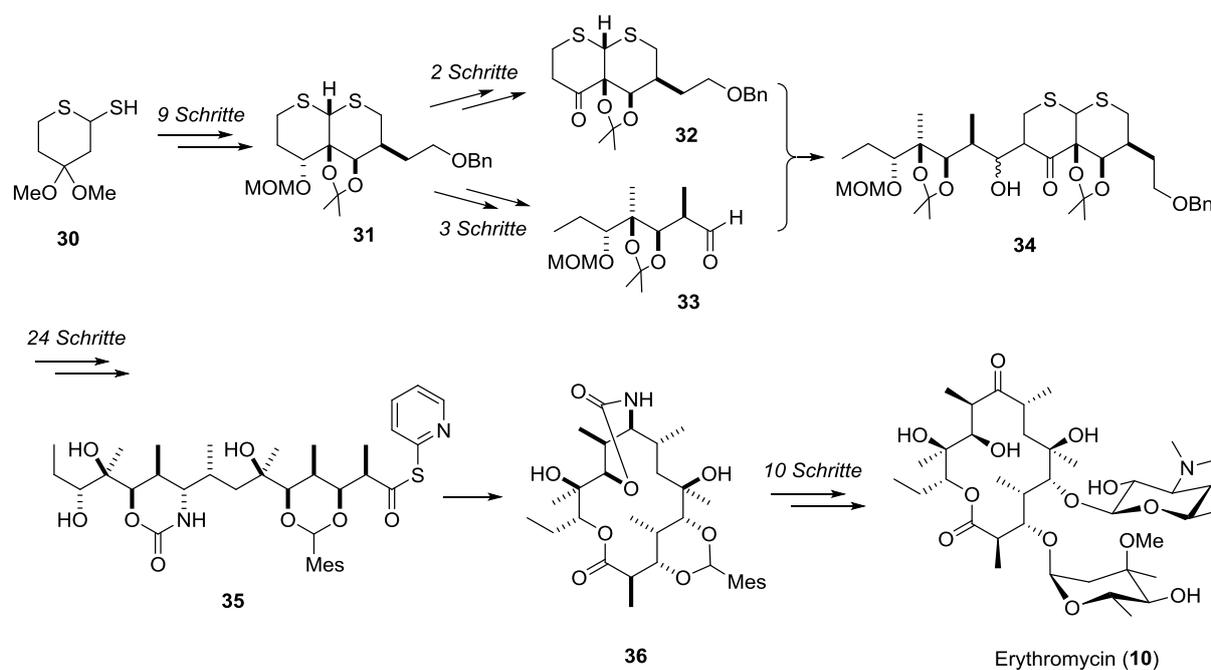
²⁹ Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525.

³⁰ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.

³¹ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.

³² Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616.

1. Einleitung



Schema 1.1.4 Erste Totalsynthese von Erythromycin nach Woodward

Das THF-Diol-Strukturmotiv der Acetogenine (siehe Kapitel 1.1.1) wird heutzutage meist durch eine Übergangsmetall-katalysierte oxidative Zyklisierung von 1,5-Dienen (bzw. ihren 5,6-Dihydroxyalken-Derivaten) dargestellt,³³ ein Beispiel dafür ist das *mono*-THF-Acetogenin *cis*-Solamin.^{34,35,36} Die von Stark *et al.* entwickelte Totalsynthese³⁶ geht vom kommerziell erhältlichen Cyclododecatrien **37** aus, welches durch Mono-Dihydroxylierung, Glykospaltung³⁷, Reduktion und anschließender Silylierung in Dien **38** überführt wird. Die Ruthenium-katalysierte oxidative Zyklisierung zum meso-THF-Diol **39** verläuft diastereoselektiv. Durch Enzym-katalysierte Desymmetrisierung kann ein enantiomerenreines Produkt erhalten werden, und nach weiteren Modifikationen (Oxidation, Olefinierung, Reduktion und C-C-Knüpfung) wird *cis*-Solamin (**40**) erhalten.

³³ Review Adrian, J.; Gross, L. J.; Stark, C. B. W. **2016**, zur Veröffentlichung eingereicht.

³⁴ Cecil, A. R. L.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3715–3718.

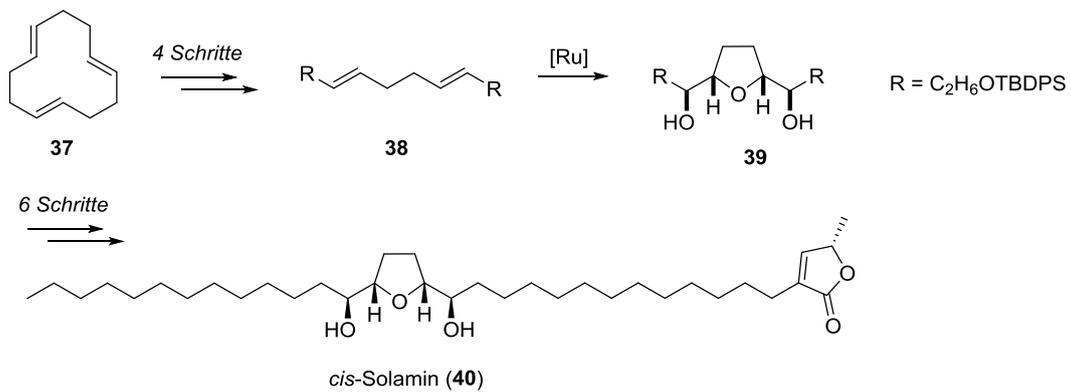
³⁵ Donohoe, T. J.; Butterworth, S. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4844–4867; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4766–4768.

³⁶ Göksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433–3436.

³⁷ Schmidt, A. K. C.; Stark, C. B. W. *Synthesis* **2014**, *46*, 3283–3308.

1. Einleitung

In den letzten 50 Jahren haben Polyketide und ihre Derivate eine immer wichtigere Rolle in der Human- und Veterinärmedizin gespielt. Ihr Markt übersteigt dabei jährlich die 10 Mrd. US-Dollar Marke.²⁰ Die chemische Synthese der Polyketide steht somit stark im Fokus, und neue, effizientere Synthesen werden stets entwickelt.



Schema 1.1.5 *cis*-Solamin-Synthese mittels [Ru]-katalysierter oxidativer Zyklisierung nach Stark

1. Einleitung

1.2 Spiroketale

1.2.1 Allgemeines zum Strukturmerkmal

Spiroketale bilden ein interessantes Strukturmotiv in vielen Naturstoffen verschiedensten Ursprungs (Insekten, Mikroben, Pflanzen, Pilze und marine Organismen).³⁸ Spiroketale weisen vielfältige biologische Eigenschaften auf und Verbindungen mit diesem Strukturmotiv sind von großem Interesse für die unterschiedlichsten medizinischen Anwendungen. Im Fokus der Forschung stehen [6,6]-, [5,6]- und [5,5]-Spiroketale als die am meisten verbreiteten Motive in Spiroketal-Naturstoffen (Abb. 1.2.1).³⁸

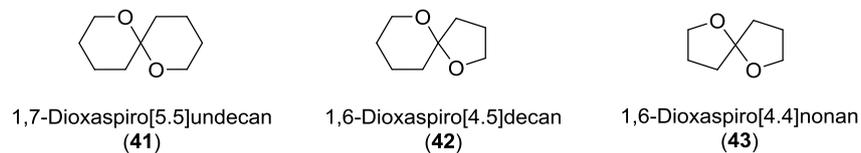


Abb. 1.2.1 Die am häufigsten in Naturstoffen auftretenden Spiroketalstrukturen

Der anomere Effekt spielt eine wichtige Rolle bei der räumlichen Anordnung der Spiroketale, insbesondere bei [6,6]-Spiroketalen (Abb. 1.2.2).³⁹ Der OR-Substituent kann in Bezug auf die zweite C-O-Bindung im Spiroketal entweder axial oder äquatorial stehen. Große Reste stehen in Ringsystemen bevorzugt in äquatorialer Stellung, allerdings wird die axiale Position in Spiroketalen (und allgemein in Acetalen) durch den anomeren Effekt (Hyperkonjugation) stabilisiert. Die (*gauche/gauche*)-Konformation (**A**) eines [6,6]-Spiroketals wird durch zwei $n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}'}$ Hyperkonjugationen stabilisiert; die gemischten Konformationen **B** und **B'** werden durch nur jeweils einen anomeren Effekt stabilisiert, und in der (*anti/anti*)-Konformation **C** kann keine Hyperkonjugation stattfinden, da beide $n(\text{O})$ -Orbitale senkrecht zum jeweiligen σ^* -Orbital der anderen C-O'-Bindung stehen.³⁹

In Spiroketalen können *gauche*-Konformere das Molekül stabilisieren, allerdings nur bis zu einem gewissen Grad, da andere destabilisierende Effekte auch überwiegen können. So

³⁸ Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617–1661.

³⁹ Favre, S.; Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S. *Molecules* **2008**, *13*, 2570–2600.

1. Einleitung

findet man zum Beispiel auch (*gauche, anti*)- oder (*anti, anti*)-Konformere (siehe Spongistatin 1, Kap. 1.2.2) in der Natur. Solche Spiroketalen können aufgrund von zusätzlichen stabilisierenden Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen oder sterischen Effekten, die eine höhere thermodynamische Stabilität als der anomere Effekt mit sich bringen, bevorzugt werden. Eine kinetische Kontrolle bei der Bildung des Spiroketals kann ebenfalls zu Produkten führen, die durch weniger als zwei anomeren Effekten stabilisiert sind.⁴⁰

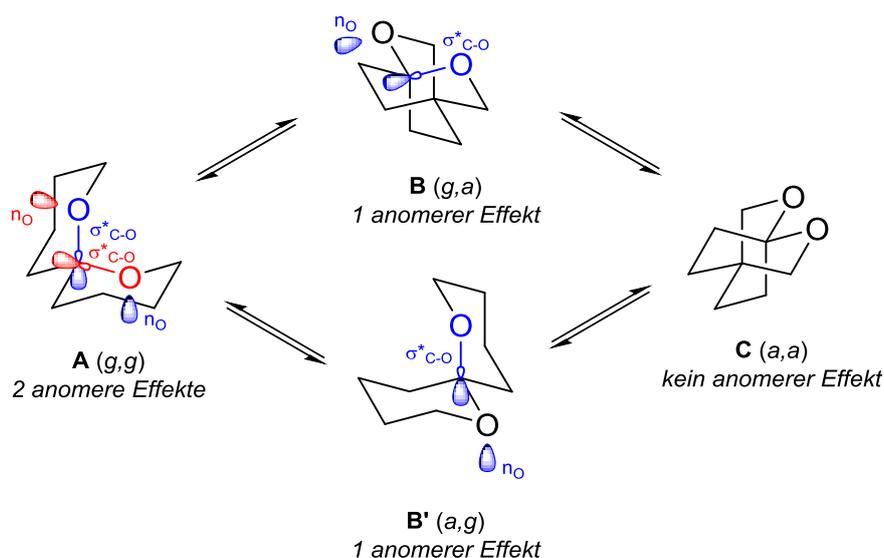


Abb. 1.2.2 Sesselkonformationen von [6,6]-Spiroketalen³⁸

1.2.2 Naturstoffe mit spiro-Strukturmotiv

Die ersten Spiroketal-Naturstoffe wurden in den 30iger Jahren in den USA und Mexiko isoliert. Es handelte sich hierbei um Saponine und Sapogenine, die eine steroidale Struktur gemein haben und der D-Ring eine *spiro*-Struktureinheit aufweist.³⁸ Ein Beispiel hierfür ist das 1934 aus der Sarsaparilla-Wurzel isolierte Sarsasapogenin (**44**),⁴¹ das zum einen wegen seiner medizinischen Relevanz bezüglich Diabetes und Alzheimer⁴² von Interesse ist, und zum anderen für den Aufbau weiterer Steroide verwendet wird.⁴³

⁴⁰ Zinzalla, G; Milroy, L.-G.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1977–2002.

⁴¹ Jacobs, W. A.; Simpson, J. C. E. *J. Biol. Chem.* **1934**, *105*, 501–510.

⁴² Hu, Y.; Xia, Z.; Sun, Q.; Orsi, A.; Rees, D. *Brain Res.* **2005**, *1060*, 26–39.

⁴³ Dryden, H. L.; Markos, C. S. US 4057543, **1977**.

1. Einleitung

Die Pectenotoxine sind eine Gruppe von Polyethertoxinen, die von Plankton hergestellt werden und in vielen Küstenregionen der Erde gefunden wurden. Es handelt sich um Makrolide, die eine [5,6]-Spiroketalstruktureinheit beinhalten (Abb. 1.2.3) und hochtoxisch sind.⁴⁴ Zu Nahrungszwecken verwendete marine Organismen, wie z.B. Jacobsmuscheln, weisen z.T. Kontaminationen mit diesen Biotoxinen auf, da sie sich von Plankton ernähren. Aus diesem Grund sind für diese Grenzwerte festgelegt worden, um die Unbedenklichkeit für die Verbraucher zu gewährleisten.⁴⁵

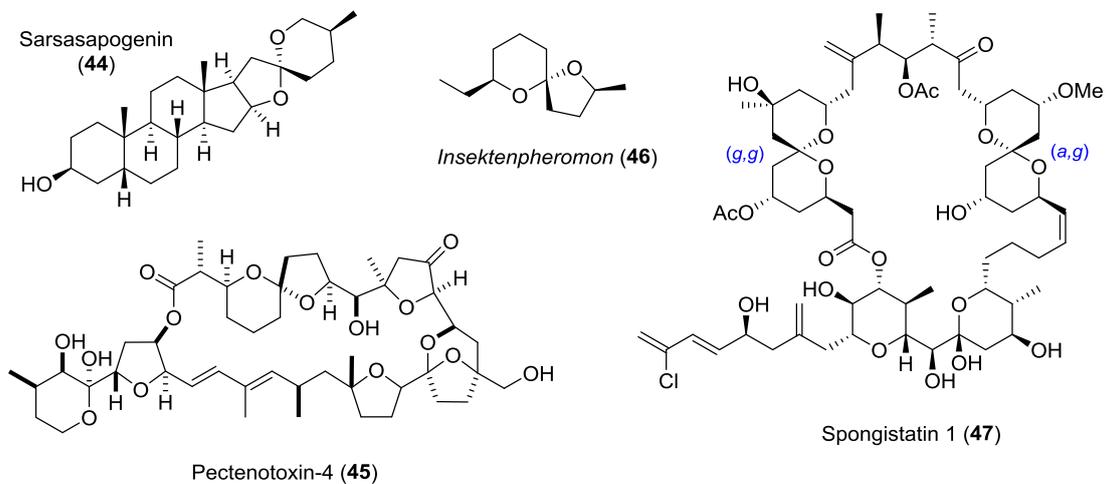


Abb. 1.2.3 Ausgewählte Naturstoffe mit Spiroketal-Strukturmotiv

Eine weitere marine Makrolidgruppe bilden die aus Meeresschwämmen stammenden Spongistatine, die durch ihre antitumoralen Eigenschaften von medizinischem Interesse sind. Sie beinhalten zwei stark funktionalisierte [6,6]-Spiroketalstrukturen, von denen in Spongistatin 1 (47) die eine durch zwei anomere Effekte stabilisiert wird und die andere nur durch einen (Abb. 1.2.3).³⁹

Viele Insektenpheromone stellen kleinere, strukturell vereinfachte Spiroketale dar.⁴⁶ Dabei findet man oft Stereo- und Strukturisomere eines Spiroketals in demselben Organismus. Zusätzlich zu den allgemein in Naturstoffen am häufigsten vertretenen Strukturen (Abb.

⁴⁴ Shin, D. Y.; Kim, G. Y.; Kim, N. D.; Jung, J. H.; Kim, S. K.; Hang, H. S.; Choi, Y. H. *Oncol. Rep.* **2008**, *19*, 517 – 526.

⁴⁵ Scientific Opinion; *The EFSA Journal* **2009**, *1109*, 1–47.

⁴⁶ Francke, W. *Mitt. Dtsch. Ges. allg. angew. Entomol.* **1981**, *2*, 248–251.

1. Einleitung

1.2.1) gibt es auch [5,7]- und [6,7]-Spiroketale unter den Insektenpheromonen, die **46** strukturell ähneln (Abb. 1.2.3).³⁸

1.2.3 Darstellung von Spiroketalen

Der klassische Ansatz zur Synthese von Spiroketalen folgt einer Säure-katalysierten Acetalisierung von Dihydroxyketonen **48** unter Wasserabspaltung. Hierbei wird das thermodynamisch stabilste Spiroketal gebildet. Die Bildung von Spiroketalen, die nicht durch einen anomeren Effekt stabilisiert sind, ist daher kaum zu realisieren. Einen weiteren limitierenden Faktor stellen Säure-labile Funktionsgruppen dar, die unter diesen Bedingungen nicht toleriert werden.⁴⁷

In den letzten 30 Jahren wurden viele Übergangsmetall-katalysierte Synthesestrategien entwickelt, um die Toleranz gegenüber verschiedenen im Substrat enthaltenen Funktionalitäten zu gewährleisten und so die harschen Bedingungen der Säurekatalyse zu ersetzen (Schema 1.2.1).⁴⁸ So lassen sich Spiroketale durch Gold(I)-, Gold(III)-, Quecksilber(II)-, Palladium(II)-, Platin(II)-, Rhodium(I)- und Iridium(I)-Katalyse aus Alkindiolen **49**^{49,50,51} oder auch ungesättigte Spiroketale aus 1,3-Enindiolen⁵² darstellen. Des Weiteren können aus Dienonen **51** Methoxycarbonyl-substituierte Spiroketale **52** dargestellt werden. Dazu werden katalytische Mengen an Palladium(II) in Anwesenheit von Kupfer(II)chlorid, Kohlenstoffmonoxid, Methanol und Trimethylorthoformiat benötigt.⁵³

Spiroketale lassen sich zudem durch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen darstellen.⁵⁴ Dazu wird ein α,β -ungesättigtes Keton **53** als Dien und ein cyclischer Enolether **54** als Dienophil mit Zink(II)chlorid zum ungesättigten Spirozyklus **55** umgesetzt. Problematisch hierbei ist die Isomerisierung des exo-Vinylethers, durch die unter leicht sauren Bedingungen bevorzugt der stabilere endo-Vinylether entsteht.⁵⁵ Eine weitere Möglichkeit zur Synthese

⁴⁷ Quach, R.; Chorley, D. F.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7423–7432.

⁴⁸ Palmes, J. A.; Aponik, A. *Synthesis* **2012**, *44*, 3699–3721.

⁴⁹ Utimoto, K. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845–1852.

⁵⁰ Blanco Jaimes, M. C.; Böhlting, C. R. N.; Serrano-Becerra, J. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7963–7966.

⁵¹ Minkler, S. R. K.; Isley, N. A.; Lippincott, D. J.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 724–726.

⁵² Zhdanko, A.; Maier, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *16*, 3411–3422.

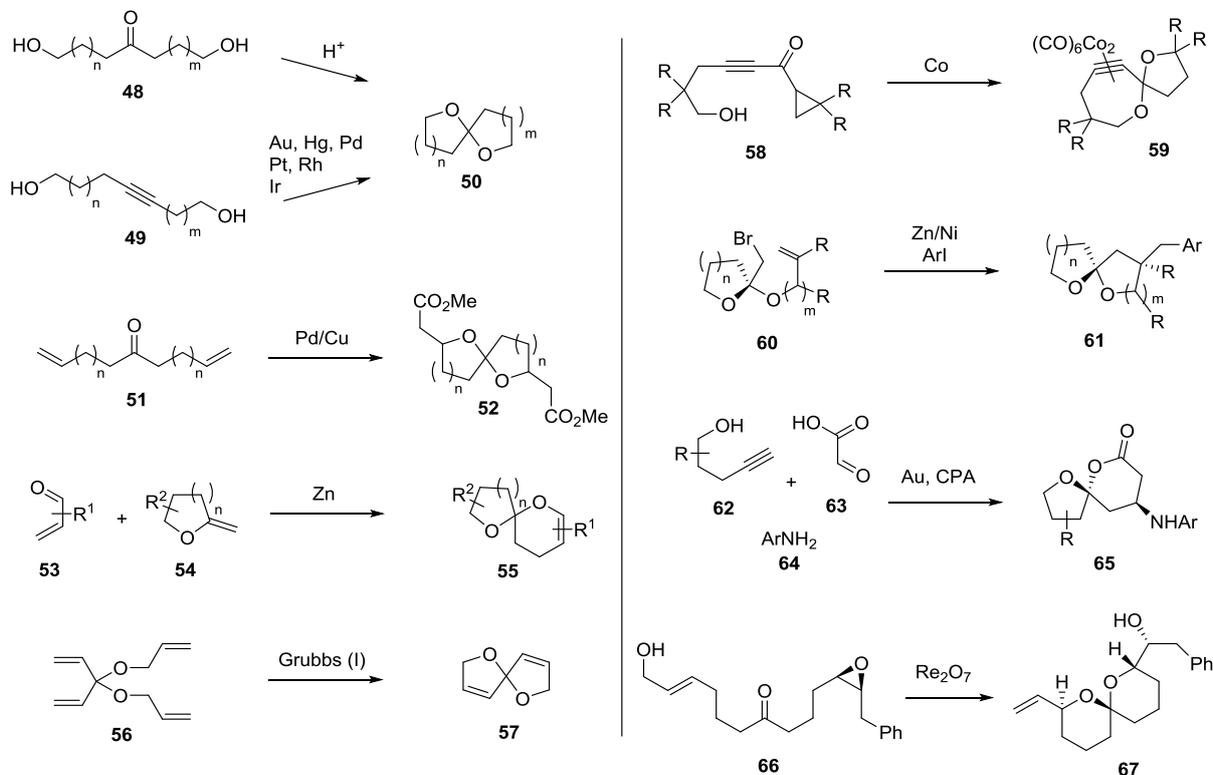
⁵³ Yadav, J. S.; Sreenivasa Rao, E.; Sreenivasa Rao, V.; Choudary, B. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2491–2492.

⁵⁴ Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2947–2950.

⁵⁵ Rizzacasa, M. A.; Pollex, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1053–1059.

1. Einleitung

ungesättigter Spiroketalen bietet die Ringschlussmetathese von Tetraenen **56** unter Verwendung des Grubbs-Katalysators erster Generation.⁵⁶



Schema 1.2.1 Klassische und ausgewählte Übergangsmetall-katalysierte Synthesen von Spiroketalen

Außerdem können Spiroketalen aus α -Cyclopropylketonen **58** über eine Nicholas-Reaktion⁵⁷ mittels eines Cobalt(II)-Alkin-Komplexes synthetisiert werden. Dies ist eine wichtige Methode zur selektiven Synthese von [5,7]-Spiroketalen, da meistens bevorzugt 5- bzw. 6-gliedrige Ringe gebildet werden.⁵⁸

Eine Methode zur Herstellung von diastereo- und enantiomerenreinen Produkten bietet die Tandemzyklisierung und Kreuzkupplung von β -Bromketalen **60** mit Aryliodiden.⁵⁹ Das Ketal und somit auch das Stereozentrum ist bereits ausgebildet und wird dann durch einen Nickel(I)-Katalysator zusammen mit einem Überschuss Zink mit dem Aryliodid verknüpft.

⁵⁶ Bassindale, M. J.; Hamley, P.; Leitner, A.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3247–3250.

⁵⁷ Nicholas, K. M.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *37*, 3475–3478.

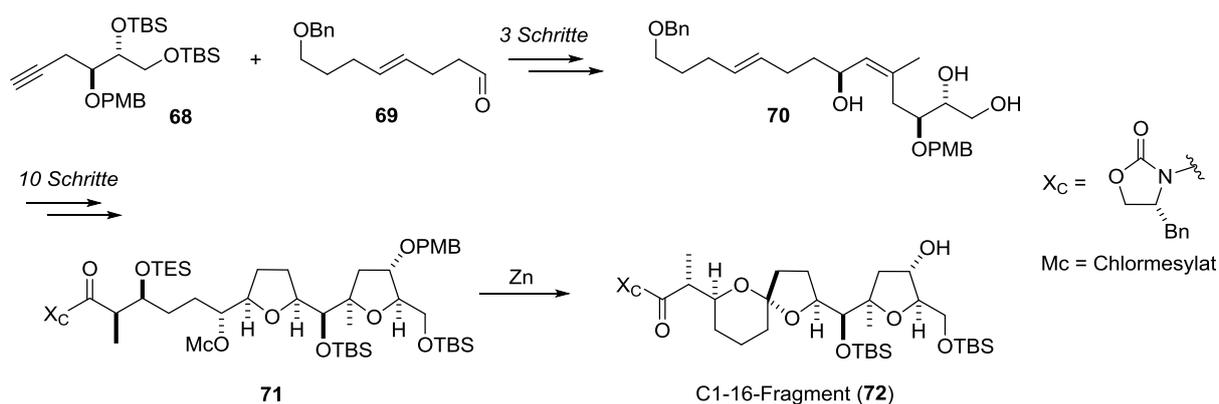
⁵⁸ Mukai, C.; Kojima, T.; Kawamura, T.; Inagaki, F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7659–7669.

⁵⁹ Peng, Y.; Xu, X.; Xiao, J.; Wang, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 472–474.

1. Einleitung

Man geht von einem radikalischen Mechanismus aus, in dem zunächst ein Bromatom abgespalten wird und sich in einem zweiten Schritt dann die Spiroverbindung ausbildet.⁵⁹ Spiroketale können zudem stereoselektiv durch eine 3-Komponenten-Kupplungskaskade dargestellt werden. Unter Gold(I)-Katalyse und Verwendung einer chiralen, sterisch anspruchsvollen Phosphorsäure werden ein Alkinol **62**, Glyoxylsäure **63** und ein Arylamin **64** miteinander zu [5,5]- und [5,6]-Spiroketalen verknüpft.⁶⁰ Die Rhenium(VII)oxid-katalysierte Synthese von chiralen Spiroketalen liefert das thermodynamisch bevorzugte Produkt.⁶¹ Hierbei wird aus dem Epoxyketon **66** zunächst ein chirales Oxocarbeniumion durch Epoxidöffnung generiert. Der allylische Alkohol lagert sich Rhenium-katalysiert um und wird von dem Oxocarbeniumion abgefangen, wodurch sich das [6,6]-Spiroketal ausbildet.⁶¹

Ein Beispiel für die Anwendung einer klassischen Synthesestrategie ist die Synthese des C1-C16-Fragments von Pectenotoxin-4 (**45**) (Schema 1.2.2).⁶² Die synthetisch in wenigen Schritten zugänglichen Bausteine Alkin **68** und Aldehyd **69** werden durch eine Carreira-Reaktion⁶³ verknüpft und durch Methylierung anschließend in das (*Z*)-Olefin **70** überführt. Es folgt eine Osmium(VIII)-katalysierte oxidative Kaskaden-Zyklisierung und die Installation eines Evans-Auxiliars.⁶⁴ Die Bildung des gewünschten Spiroketalfragments **72** kann letztendlich durch eine Zink-vermittelte Hydridverschiebung erreicht werden.



Schema 1.2.2 Synthese des C1-C16-Fragments von Pectenotoxin-4 nach Donohoe

⁶⁰ Cala, L.; Mendoza, A.; Fananas, F. J.; Rodriguez, F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2715–2717.

⁶¹ Xie, Y.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 625–628.

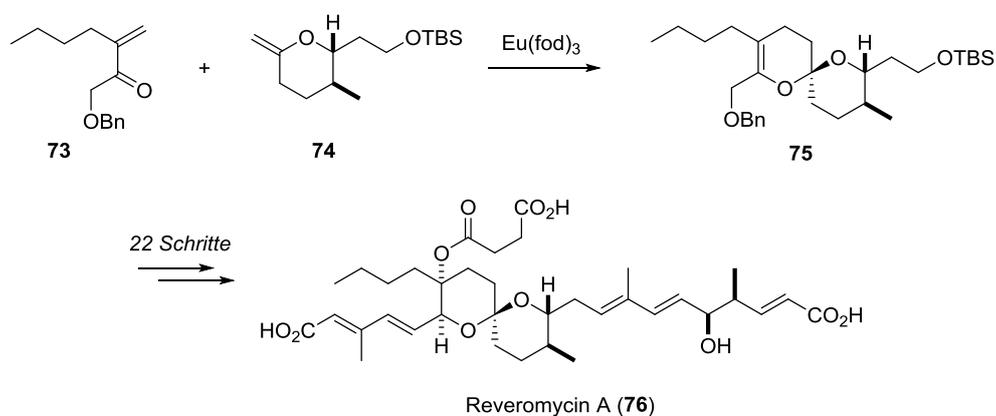
⁶² Donohoe, T. J.; Lipinski, R. M. *Angew. Chem.* **2013**, 52, 2491–2494.

⁶³ Frantz, D. E.; Fassler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806–1807.

⁶⁴ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127–2129.

1. Einleitung

Reveromycin A ist ein mit ungesättigten Seitenketten funktionalisiertes Spiroketal, welches sich durch seine antitumoralen und antifungalen Eigenschaften auszeichnet. In der Totalsynthese nach Rizzacasa wird die [6,6]-Spiroketaleinheit durch eine ungewöhnliche Lanthanoid-Katalyse dargestellt (Schema 1.2.3).⁶⁵ Durch eine Europium(III)-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion wird das ungesättigte Spiroketal erhalten. Die Reaktion läuft allerdings ebenso unter Zink-Katalyse ab (siehe zum Vergleich Schema 1.2.1). Der Naturstoff kann in 22 darauffolgenden Syntheseschritten erhalten werden.



Schema 1.2.3 Totalsynthese von Reveromycin A nach Rizzacasa

⁶⁵ El Sous, M.; Ganame, D.; Zanatta, S.; Rizzacasa, M. A. *Arkivoc* **2006**, 20, 105–119.

1. Einleitung

1.3 Mollipiline

Die Mollipiline sind ungesättigte Polyketide, die 2012 von Asai *et al.* aus der Schimmelpilz-Spezies *Chaetomium mollipilium* isoliert wurden (Abb. 1.3.1).⁶⁶ Darunter befand sich auch das bereits 1992 aus *Chaetomium cochlioides* isolierte Mollipilin F (**82**), bei dem damals die Stereochemie nicht eindeutig bestimmt werden konnte.⁶⁷ Durch Kultivierung mit Nicotinamid produzierte der Pilz diese neuartigen C13-Metabolite, die zusammen mit dem bereits bekannten Aureonitol (**83**) (erstmalig 1979 in *Helichrysum aureonitens* gefunden) isoliert werden konnten.^{68,69} Nicotinamid fungiert in diesem Zusammenhang als NAD⁺-abhängiger Histon-Deacetylase (HDAC) Inhibitor. HDACs regulieren die DNA-Transkription, indem sie Acetylgruppen von acetylierten Lysin-Resten am N-Terminus von Histonen entfernen. Dadurch entstehen positive Ladungen, die das negativ geladene Phosphatrückgrat der DNA stärker binden. Die DNA ist nun für Transkriptionsfaktoren schlechter zugänglich und kann nicht abgelesen werden. Ein HDAC-Inhibitor bewirkt somit eine erhöhte Transkription, wodurch diverse Sekundärmetaboliten gebildet werden können, die der Organismus ansonsten nicht produzieren würde.

Mollipilin A und B wurden auf ihre Eigenschaften gegenüber humanen HCT-116 Zellen (Darmkrebsepithelzellen) untersucht. Dabei wiesen sie eine moderat wachstumshemmende Wirkung auf mit GI₅₀-Werten von 1.8 und 3.7 µM.⁶⁶

⁶⁶ Asai, T.; Morita, S.; Shirata, N.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Sakurai, H.; Ozeki, T.; Oshima, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5456–5459.

⁶⁷ Abraham, W.-R.; Arfmann, H.-A. *Phytochem.* **1992**, *31*, 2405–2408.

⁶⁸ Bohlmann, F.; Ziesche, J. *Phytochem.* **1979**, *18*, 664–665.

⁶⁹ Saito, M.; Seto, H.; Yonehara, H. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 2935–2937.

1. Einleitung

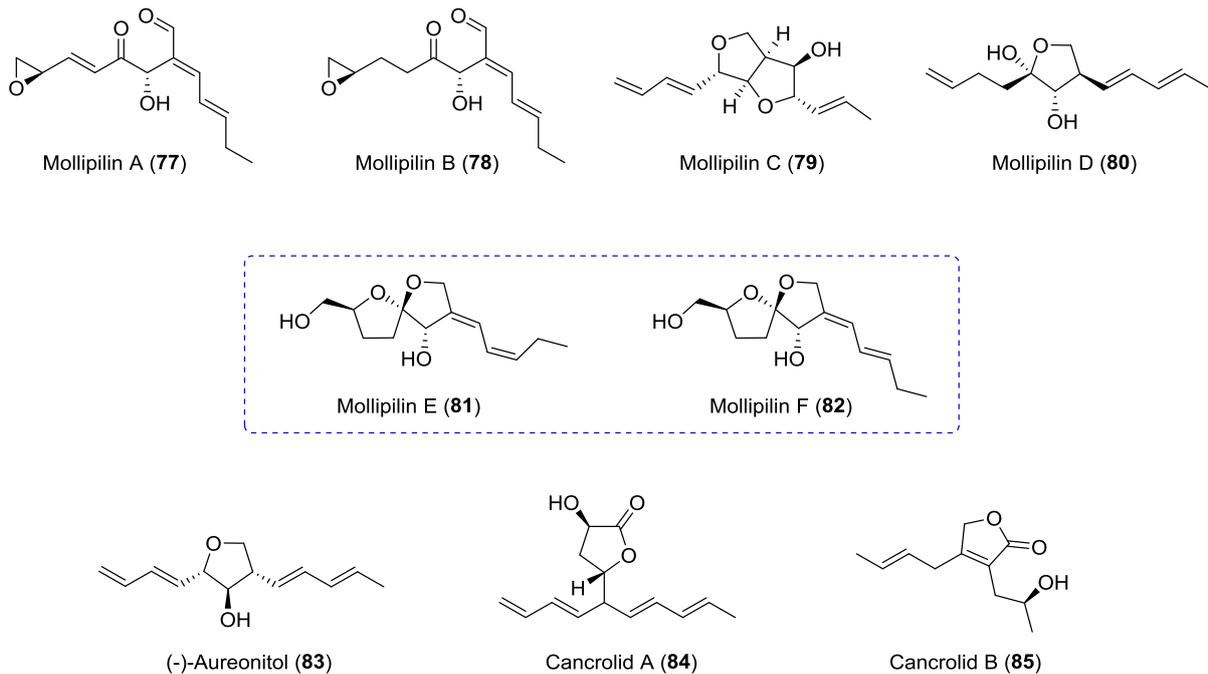


Abb. 1.3.1 Mollipiline und weitere aus *Chaetomium* isolierte Polyketid-Metaboliten

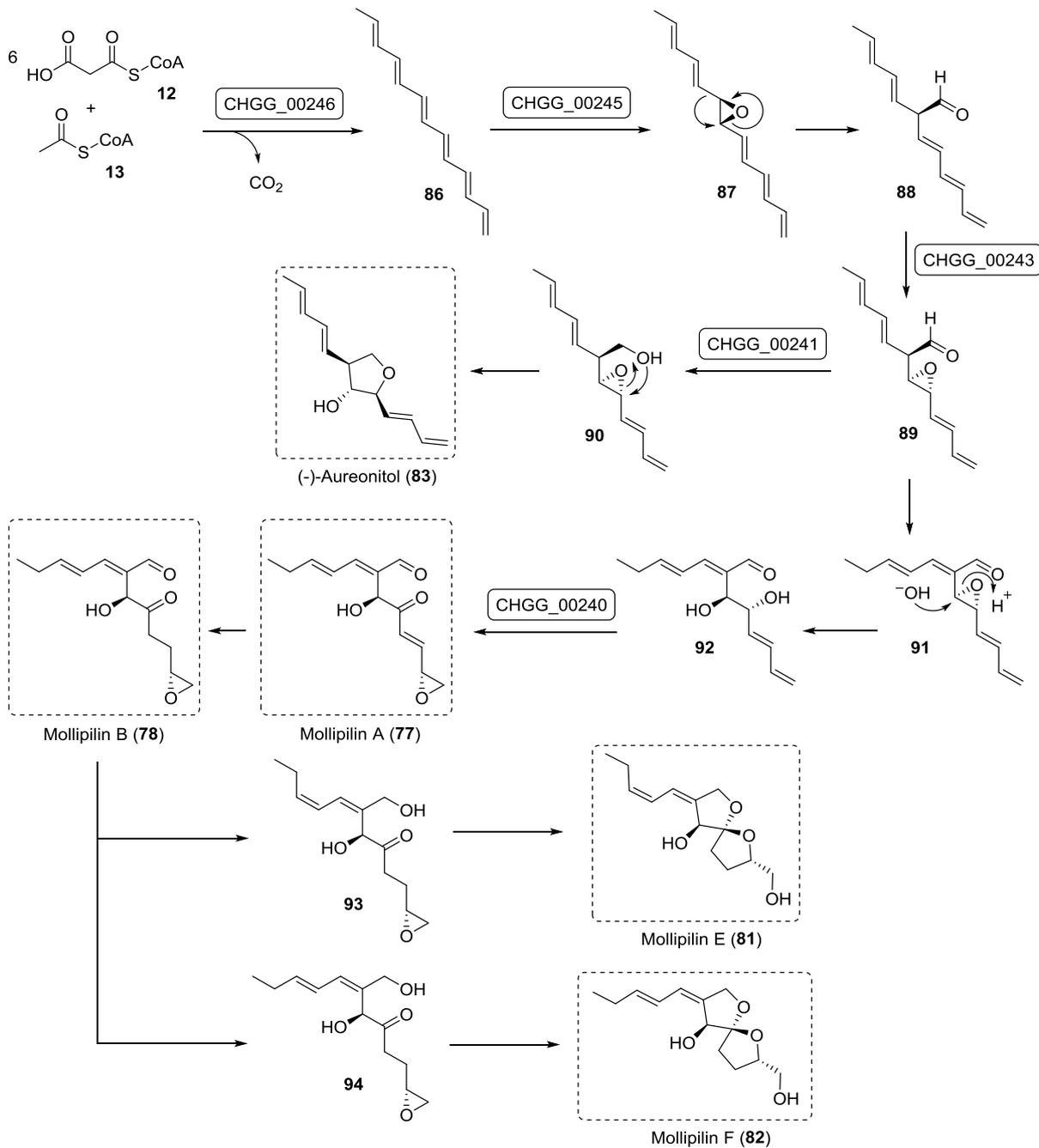
Darüber hinaus wurden Mollipilin A, B und Aureonitol 2013 von Watanabe *et al.* aus einem Schimmelpilz derselben Gattung, *Chaetomium globosum*, isoliert.⁷⁰ Durch Manipulation der fungalen Transkription konnten verschiedene Gencluster identifiziert werden und Aufschluss über die Biosynthese der isolierten Naturstoffe geben. Durch Entfernen eines Gens konnten Mollipilin A (77) und B (78) isoliert werden, dies ging jedoch mit der Isolierung einer verringerten Menge an Aureonitol (83) einher. Dies kann durch den gemeinsamen Biosynthesevorläufer 89 erklärt werden (Schema 1.3.1). Außerdem konnte Aureonitol als Transkriptionsregulator für bestimmte Gencluster, die die Biosynthese von etwas komplexeren, heterozyklischen Polyketiden codieren, identifiziert werden.

Asai *et al.* postulierten zunächst einen Mechanismus für die Biosynthese der Mollipiline und von Aureonitol.⁶⁶ Dieser wurde von Watanabe *et al.* bezüglich Aureonitol und Mollipilin A und B genauer aufgeklärt (Schema 1.3.1).⁷⁰ Zunächst bildet die iterative Polyketidsynthase CHGG_00246 aus 6 Malonyleinheiten (12) und einer Acetyleinheit (13) unter CO₂-Bildung ein 6-fach ungesättigtes, konjugiertes Alken 86. Dieses wird dann von der Cytochrom P450 Monooxygenase CHGG_00245 selektiv epoxidiert. Nach Umlagerung des Epoxids 87 wird ein

⁷⁰ Nakazawa, T.; Ishiuchi, K.; Sato, M.; Tsunematsu, Y.; Sugimoto, S.; Gotanda, Y.; Noguchi, H.; Hotta, K.; Watanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13446–13455.

1. Einleitung

Aldehyd **88** gebildet, der durch CHGG_00243 erneut selektiv epoxidiert wird. Der Epoxyaldehyd **89** kann nun einerseits durch die Oxidoreduktase CHGG_00241 reduziert werden. Der sich daraus ergebende Epoxyalkohol **90** bildet mittels Epoxidöffnung das THF-Derivat Aureonitol (**83**). Andererseits kann aus **89** auch durch Isomerisierung und Epoxidöffnung Diol **92** gebildet werden, welches dann durch die Monooxygenase CHGG_00240 in Mollipilin A (**77**) überführt wird.



Schema 1.3.1 Biosynthese von Aureonitol und Mollipilin A, B, E und F nach Watanabe und Asai

1. Einleitung

Eine Oxidoreduktase, vermutlich CHGG_00239, überführt Mollipilin A (**77**) in Mollipilin B (**78**). Durch Reduktion des Aldehyds und Isomerisierung der Doppelbindung im Fall von Mollipilin E (**81**) werden dann die Vorläufer **93** und **94** gebildet, aus denen dann durch zweifache Zyklisierung die Spiroketale Mollipilin E (**81**) und Mollipilin F (**82**) entstehen.

Des Weiteren konnten 2016 von Asai *et al.* unter Verwendung der bereits 2012 angewendeten Bedingungen zur Isolierung der Mollipiline weitere neuartige Polyketide aus *Chaetomium cancroideum* extrahiert werden.⁷¹ Unter den gefundenen Naturstoffen befanden sich auch die strukturell den Mollipilinen ähnlichen ungesättigten Lactonderivate Cancrolid A und B (Abb. 1.3.1). Die Biosynthese von Cancrolid A (**84**) ähnelt der der Mollipiline, da auch zunächst ein Aldehydvorläufer gebildet wird (allerdings aus einer Acetyleinheit und nur 5 Malonyleinheiten), der mit einer oxidierten Äpfelsäureeinheit (durch Glykolyse aus D-Glukose verfügbar) verknüpft wird. Cancrolid B (**85**) wird dementsprechend aus einem Dialdehydvorläufer und der oxidierten Äpfelsäureeinheit biosynthetisch hergestellt. Dies konnte durch Fütterungsexperimente verifiziert werden.

Bisher existiert nur eine Totalsynthese von Cox *et al.* von Aureonitol (**83**). Dieses wird in 14 Schritten aus (*S*)-Serin dargestellt, wobei eine säurevermittelte intramolekulare Allylierung den Schlüsselschritt der Synthese bildet.⁷² Alle Mollipiline sowie die Cancrolide A und B (Abb. 1.3.1) wurden bis dato noch nicht synthetisiert.

⁷¹ Asai, T.; Morita, S.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Oshima, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 646–651.

⁷² Jervis, P. J.; Cox, L. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7616–7624.

1.4 Dehydratisierung von Alkoholen zur Synthese von 2-Vinyl-THF-Derivaten

1.4.1 Allgemeines

Die Eliminierung von Wasser (kurz Dehydratisierung) stellt eine einfache Möglichkeit dar, in einem Schritt aus Alkoholen Olefine herzustellen. Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Schwerpunkt auf der Synthese von 2-Vinyl-THF-Derivaten lag, werden im Folgenden verschiedene Dehydratisierungsreaktionen diskutiert. Diese ist unter anderem relevant für eine biomimetische Totalsynthese von Naturstoffen, sofern möglichst viele andere Funktionalitäten toleriert werden und die Dehydratisierung selektiv das gewünschte Produkt liefert. In Abb. 1.4.1 sind beispielhaft Naturstoffe, die ein 2-Vinyl-THF Motiv beinhalten, gezeigt. Unter diesen befinden sich die große Naturstoffgruppe der Cembranolide⁷³ (**96** und **99**), die von dem 14-gliedrigen, zyklischen Diterpen Cembren A⁷⁴ abgeleitet sind. Außerdem gibt es auch unter den Flavonoiden⁷⁵ Vertreter, die dieses Strukturmotiv aufweisen (z. B. **98**). Ein Beispiel für die Alkaloide ist das Cyclopamin⁷⁶ (**95**), ein steroidales Teratogen, welches in Kornlilien (*Veratrum californicum*) gefunden werden kann. Seinen Namen hat der Naturstoff dadurch bekommen, dass er Zyklopie (die Ausbildung eines einzelnen Auges) in der Embryonalentwicklung von Schafen verursacht.

⁷³ Tius, M. A. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 719–732.

⁷⁴ Vanderah, D. J.; Ruthledge, N.; Schmitz, F. J.; Ciereszko, L. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1614–1616.

⁷⁵ Cazarolli, L. H.; Zanatta, L.; Alberton, E. H.; Figueiredo, M. S.; Folador, P.; Damazio, R. G.; Pizzolatti, M.G.; Silva F. R. *Min. Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1429–1440.

⁷⁶ Bar, E. E.; Chaudhry, A.; Lin, A.; Fan, X.; Schreck, K.; Matsui, W.; Piccirillo, S.; Vescovi, A. L.; DiMeco, F.; Olivi, A.; Eberhart, C. G. *Stem Cells* **2007**, *25*, 2524–2533.

1. Einleitung

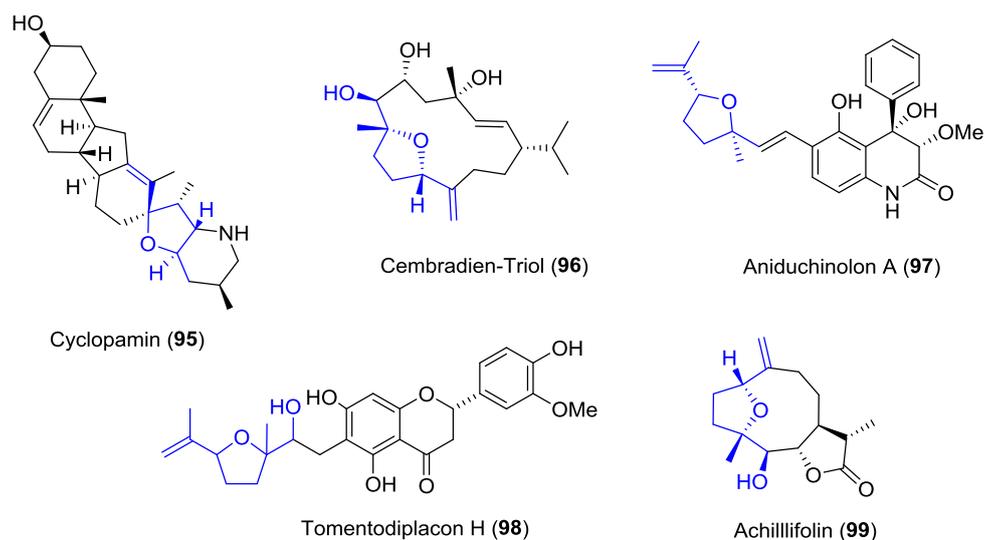
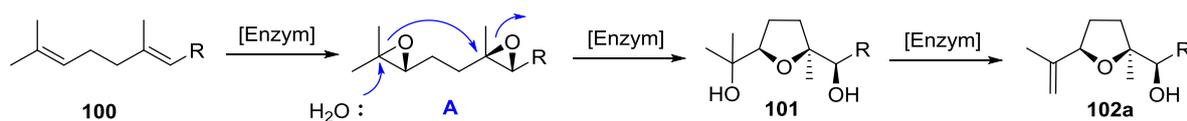


Abb. 1.4.1 Ausgewählte Naturstoffe mit 2-Vinyl-THF Strukturmotiv

Ein denkbarer Biosyntheseweg zur Bildung von 2-Vinyl-THF-Derivaten geht von einem 1,5-Dienvorläufer **100** aus (Schema 1.4.1): Zunächst erfolgt eine Enzym-katalysierte Epoxidierung zum Diepoxid **A**, welches in einer Epoxidöffnungs-Zyklisierungskaskade^{77,78} zu THF-Diol **101** umgesetzt wird. Eine selektive, enzymatische Dehydratisierung liefert anschließend das 2-Vinyl-THF-Produkt **102a**.



Schema 1.4.1 Mögliche Biosynthese von 2-Vinyl-THF-Derivaten

⁷⁷ Für Reviews zu Polyepoxid-Zyklisierungskaskaden in Naturstoffbiosynthesen siehe: (a) Ueberbacher, B. T.; Hall, M.; Faber, K. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 337–350. (b) McDonald, F. E.; Tong, R.; Valentine, J. C.; Bravo, F. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 281–291.

⁷⁸ Für aktuelle Beispiele zu biomimetischen Polyepoxid-Zyklisierungskaskaden siehe: (a) Hüttel, W.; Spencer, J. B.; Leadlay, P. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 361–368. (b) Schmidt, J.; Stark, C. B. W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1920–1928. (c) Morimoto, Y.; Takeuchi, E.; Kambara, H.; Kodama, T.; Tachi, Y.; Nishikawa, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2966–2969. (d) Schmidt, J.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4042–4045.

1. Einleitung

1.4.2 Dehydratisierungsreagenzien

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war vorgesehen, eine allgemeine Methode zur Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten zur Darstellung von 2-Vinyl-THF-Derivaten zu entwickeln. Zu diesem Zweck werden im Folgenden mit unterschiedliche, gebräuchliche Dehydratisierungsreagenzien diskutiert. Die Dehydratisierung von Alkoholen ist eine einfache Grundreaktion der organischen Chemie, für die es jedoch eine Vielzahl unterschiedlich reaktiver und selektiver Reagenzien gibt. Klassisch kann ein Alkohol unter Verwendung einer starken Säure wie Schwefelsäure oder Phosphorsäure bei hohen Temperaturen (120-170 °C) dehydratisiert werden. Dabei wird zunächst ein Alkoxoniumion gebildet, welches dann über einen E1-Mechanismus Wasser abspaltet. Es kann auch ein Lewis-Säure-Katalysator wie z. B. Aluminiumoxid zur Dehydratisierung in der Gasphase bei hohen Temperaturen (350-400°C) eingesetzt werden.⁷⁹

Indem die Brönsted-Säure (z. B. Oxalsäure, *p*-Toluolsulfonsäure) oder Lewissäure (z. B. Borsäure, Iod) variiert wird, können auch mildere Reaktionstemperaturen gewählt werden. Weitere saure Dehydratisierungsmittel stellen saure Salze (z. B. Kaliumhydrogensulfat), Säureanhydride (z. B. Phosphorpentoxid, Essigsäureanhydrid) oder Chloride (z. B. Phosphoroxychlorid, Zinkchlorid, *p*-Toluolsulfonsäurechlorid) dar. Oxalsäure wird meist in wasserfreier Form eingesetzt und unter Einsatz eines Wasserabscheiders kann das Olefin erhalten werden. *p*-Toluolsulfonsäure wird hauptsächlich zur Dehydratisierung von Arylcarbinolen verwendet. Für eine milde Dehydratisierung von tertiären Alkoholen eignet sich Iod als schwache Lewissäure. Kaliumhydrogensulfat wird in geschmolzenem Zustand zur Dehydratisierung von sekundären und tertiären Alkoholen verwendet. Phosphorpentoxid bildet ebenfalls bei hohen Temperaturen (120-200°C) aus Alkoholen Olefine, die durch Destillation gewonnen werden. Essigsäureanhydrid wird zur Bildung von ungesättigten Carbonsäurederivaten und Nitroolefinen verwendet. Die Dehydratisierung von tertiären Alkoholen mittels Phosphoroxychlorid und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid findet in Pyridin bei 0°C statt.⁷⁹ Des Weiteren können Alkohole, die in β -Stellung zur Hydroxygruppe ein acides Proton aufweisen, basisch katalysiert dehydratisiert werden. So können β -Arylalkohole mit Kalium- und/oder Natriumhydroxid bei hohen Temperaturen (170-250 °C) in die entsprechenden ungesättigten Verbindungen überführt werden.⁷⁹

⁷⁹ Askani, R. *Alkenes, Cycloalkenes, Arylalkenes*, Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Vol. V/1b, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1972**, 44–104.

1. Einleitung

Eine Möglichkeit, um primäre Alkohole zu dehydratisieren, bietet die Grieco-Dehydratisierung.⁸⁰ Der Alkohol wird hierbei über eine Mukaiyama-Redoxkondensation⁸⁰ zunächst in ein Selenid überführt, welches in einem zweiten Schritt oxidiert wird und dann über eine thermische *syn*-Eliminierung das terminale Alken bildet.

Moderne Dehydratisierungsmittel stellen das Martin-Sulfuran (**103**)⁸¹ und Burgess' Reagenz (**104**)⁸² sowie Derivate (z.B. **105**) desselben dar (Abb. 1.4.2). Das Martin-Sulfuran (**103**) reagiert mit sekundären und tertiären Alkoholen zu Olefinen und Diphenylsulfoxid sowie zweimal Bis(trifluor)methyl-phenylmethanol. Die Reaktion mit primären Alkoholen führt zur Etherbildung. Das Martin-Sulfuran (**103**) ist stark hygroskopisch und oxidationsempfindlich, was die Handhabung dieses Reagenzes erschwert.

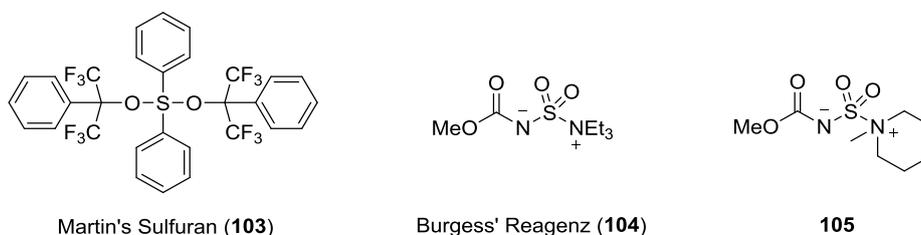


Abb. 1.4.2 Kommerziell erhältliche, moderne Dehydratisierungsreagenzien

Burgess' Reagenz (**104**) ist kostengünstiger als das Martin-Sulfuran (**103**) und wird hauptsächlich zur Dehydratisierung von sekundären und tertiären Alkoholen verwendet. Primäre Alkohole reagieren mit Burgess' Reagenz (**104**) zu Urethanen. Die Wassereliminierung folgt dabei einem intramolekularen Mechanismus und verläuft *syn*-selektiv. Außerdem können mithilfe von Burgess' Reagenz (**104**) aus primären Aminen Nitrile, aus Formamiden Isocyanide und aus Nitroalkanen Nitriloxide dargestellt werden. Des Weiteren können aus den entsprechenden Edukten auch Oxazoline bzw. Thiazoline hergestellt werden. Derivate mit unterschiedlichen Ammoniumresten können auch verwendet werden.

⁸⁰ Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5590–5614.

⁸¹ Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327–4329.

⁸² Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.

2. Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation befasst sich zum einen mit einem Thema aus dem Bereich der Naturstoffsynthese und zum anderen mit einer methodischen Studie und besteht daher aus zwei Teilen.

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Totalsynthese von Mollipilin E bzw. F. Das Ziel bestand darin, eine Synthese zu entwickeln, in der das THF-Diol Strukturmotiv des Naturstoffs über eine Ruthenium-katalysierte oxidative Zyklisierung aufgebaut wird. Dabei war vorgesehen, zwei der drei in Mollipilin E/F vorhandenen Stereozentren mithilfe dieser Reaktion aufzubauen und das dritte Stereozentrum bereits vorher zu generieren. Zur Untersuchung der oxidativen Zyklisierung erschien es sinnvoll, zunächst ein geeignetes Testsystem zu entwickeln.

Als kleiner Exkurs war es geplant, in Kooperation mit Prof. Dr. M. Christmann (FU Berlin) einige Schritte für die Totalsynthese des Greek Tobacco Lactons genauer zu untersuchen. Dazu sollten insbesondere mehrere Epoxidierungsmethoden in Bezug auf ihre Diastereoselektivität erforscht werden.

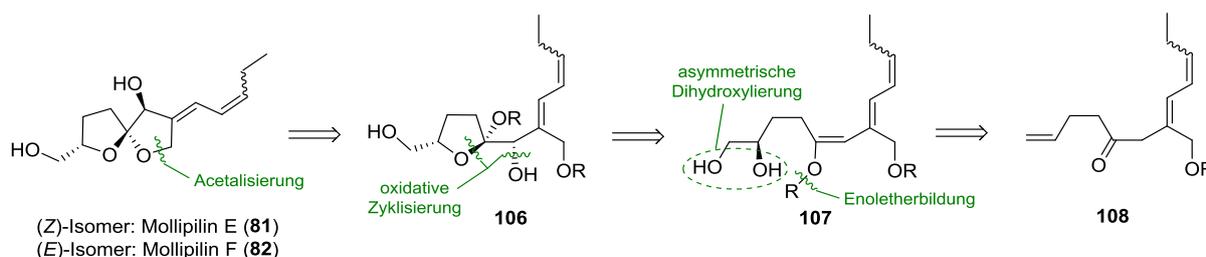
Im zweiten Teil dieser Arbeit war geplant, eine Methode zur Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten (und α -Hydroxymethyl-THP-Derivaten) zu entwickeln. Die Aufgabe bestand darin, zunächst ein geeignetes Dehydratisierungsreagenz zu finden und im nächsten Schritt ein Protokoll zu entwickeln, das bei milden Reaktionsbedingungen eine hohe Ausbeute sowie Regioselektivität zugunsten der endständigen Doppelbindung garantiert. Anschließend war vorgesehen, die Methode auf ihre Anwendbarkeit zu überprüfen, indem ein breites Substratspektrum getestet wird.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Testsysteme zur Untersuchung der oxidativen Zyklisierung

3.1.1 Retrosynthetischer Ansatz für die Totalsynthese von Mollipilin E bzw. F

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Totalsynthese von Mollipilin E/F untersucht. Dazu wurde zunächst eine Retrosynthese entwickelt, in der die von Stark *et al.* entwickelte TPAP-katalysierte oxidative Zyklisierung⁸³ den Schlüsselschritt der Totalsynthese bildet (Schema 3.1.1). Dabei wird Mollipilin E bzw. F auf einen THF-Diol-Vorläufer **106** zurückgeführt, der durch eine Acetalisierung den Naturstoff bilden soll. **106** kann durch die bereits erwähnte oxidative Zyklisierung aus 5,6-Dihydroxyenoether **107** dargestellt werden. Dieses wiederum sollte sich via Dihydroxylierung und Enolisierung auf den Keton-Vorläufer **108** zurückführen lassen. Der Fokus lag bei der Naturstoffsynthese auf der Anwendung der oxidativen Zyklisierung an einem Enoether. Da es für diese Reaktion bisher keine Beispiele in der Literatur gibt, war geplant, die oxidative Zyklisierung dieser Substratklasse zu untersuchen.



Schema 3.1.1 Retrosynthetischer Ansatz für Mollipilin E bzw. F mit oxidativer Zyklisierung als Schlüsselschritt der Synthese

Um die passenden Bedingungen für eine diastereoselektive oxidative Zyklisierung von 5,6-Dihydroxyenoethern auszuwählen, sollte ein geeignetes Testsystem entwickelt werden. Dieses sollte dem Diolvorläufer **107** ähneln, um die Anwendung in der Synthese zu

⁸³ Cheng, H.; Stark, C. B. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1587–1590.

3. Ergebnisse und Diskussion

gewährleisten. Anstelle der ungesättigten Seitenkette wurde als ein einfaches aromatisches System ein Phenylsubstituent ausgewählt, um einerseits die konjugierten Doppelbindungen zu imitieren und andererseits eine einfache Handhabung des Testsubstrats (Detektion durch UV-Aktivität, nicht flüchtig) zu ermöglichen (Abb. 3.1.1).

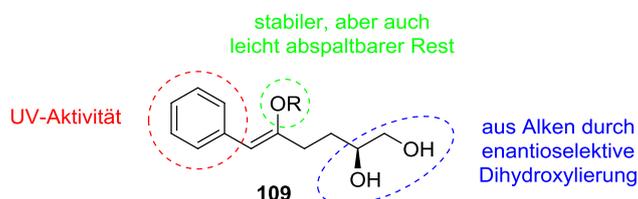
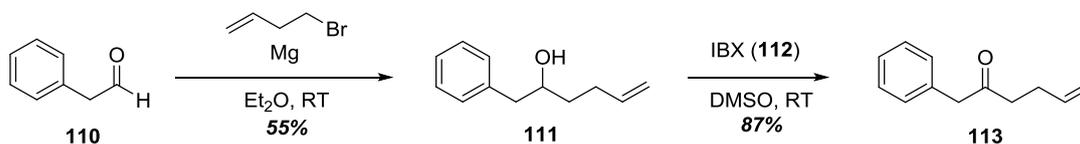


Abb. 3.1.1 Testsubstrat zur Untersuchung der TPAP-katalysierten oxidativen Zyklisierung

3.1.2 Darstellung von Silylenolether-Testsystemen

Einen einfachen Weg, um in wenigen Syntheseschritten zum gewünschten Testsubstrat zu gelangen, stellt die Synthese ausgehend von Phenylacetaldehyd (**110**) dar (Schema 3.1.2).⁸⁴ Durch die Umsetzung mit dem *in situ* hergestellten ungesättigten Grignard-Reagenz konnte in moderater Ausbeute eine C-C-Knüpfung zum Alkohol **111** erreicht werden. Die in der Literatur beschriebene Ausbeute von 95%⁸⁴ konnte nicht erreicht werden, dies ist vermutlich auf Ausbeuteverluste während der Aufarbeitung der Reaktion zurückzuführen. Um das entsprechende Keton **113** zu synthetisieren, wurde eine Oxidation mittels Iodoxybenzoesäure (IBX) (**112**) gewählt. Diese Methode gewährleistet besonders milde Bedingungen und eine einfache Reaktionsdurchführung.⁸⁵



Schema 3.1.2 Synthese des Ketons **113**

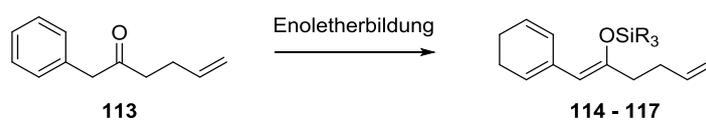
⁸⁴ Voelker, T.; Xia, H.; Fandrick, K.; Johnson, R.; Janowsky, A.; Cashman, J. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2047–2068.

⁸⁵ Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.

3. Ergebnisse und Diskussion

Durch α -Deprotonierung des Ketons und Abfangen des entstehenden Enolats mit einer Silylgruppe sollten verschiedene Silylenolether dargestellt werden. Diese unterschieden sich voneinander durch ihre Stabilität und ihren sterischen Anspruch (Tab. 3.1.1). Die Darstellung des TMS-Enolethers **114** erfolgte nach Standardbedingungen unter Verwendung von DMPU, welches Lithiumionen solvatisiert und somit die Deprotonierung des Ketons **113** beschleunigt.⁸⁶ Das Produkt war allerdings leicht flüchtig, wodurch Ausbeuteverluste während des Entferns des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entstanden sind und nur 25% des Produkts isoliert werden konnten. Außerdem ist **114** sehr instabil und hatte sich nach 24 h vollständig zersetzt. Daher wurde die Verwendung einer TMS-Gruppe zum Abfangen des Enolats an diesem Punkt ausgeschlossen. Die Darstellung des TBS-Enolethers **115** verlief in quantitativer Ausbeute unter Verwendung von TBS-Triflat und Lutidin als Base.

Tab. 3.1.1 Synthese der Silylenolether aus Keton **113**



Eintrag	SiR ₃ (Substrat)	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	TMS (114)	LDA ^a (1.2 Äq.), TMSCl (1.5 Äq) DMPU (1.2 Äq.), THF, -78 °C	25 ^b
2	TBS (115)	TBSOTf (3.0 Äq.) 2,6-Lutidin (7.0 Äq.), DCM, -78 °C	quant.
3	TES (116)	LDA ^a (1.2 Äq.), TESCl (1.5 Äq) Et ₃ N (4.5 Äq.), THF, -78 °C	94
4	TIPS (117)	LDA ^a (1.2 Äq.), TIPSOTf (1.5 Äq) Et ₃ N (4.5 Äq.), THF, -78 °C	77

^a *in situ* aus Diisopropylamin (1.2 Äq.) und *n*-Butyllithium (1.2 Äq.) in THF (0.25 M) bei -78 °C. ^b Das Produkt ist leichtflüchtig und instabil (es erfolgt die Zersetzung innerhalb von 24 h).

⁸⁶ Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774–3789.

3. Ergebnisse und Diskussion

Für die Bildung des TES-Enolethers **116** und des TIPS-Enolethers **117** wurden sogenannte „internal quench“-Bedingungen gewählt.^{87,88} Hierbei ist ein Überschuss des Silyl-Elektrophils bereits während der Deprotonierung der α -ständigen, benzyllischen CH₂-Gruppe des Ketons **113** durch LDA anwesend, um das Enolat direkt nach der Bildung abzufangen. Triethylamin wurde der Reaktionsmischung zugefügt, um das Silyl-Elektrophil zu generieren bzw. stabilisieren und außerdem einen alkalischen pH-Wert zu gewährleisten und eine säurekatalysierte Hydrolyse des Silylenolethers zu vermeiden. Der TES-Enolether **116** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 94% dargestellt werden. Die verminderte Ausbeute des TIPS-Enolethers **117** von 77% lässt sich durch die sterische Hinderung durch die Isopropylsubstituenten erklären. Am vielversprechendsten erwiesen sich die mit mittelgroßen Resten substituierten Silylenolether **115** und **116**, da diese eine ausreichende Stabilität für Folgereaktionen aufwiesen und einfach darzustellen waren.

Um zu den gewünschten Testsystemen zu gelangen, sollten die dargestellten Diene **114-117** asymmetrisch nach Sharpless^{89,90} dihydroxyliert werden (Tab. 3.1.2). Hierbei wurde der AD-mix- α (Ligand: (DHQ)₂PHAL) verwendet, um das dem Mollipilin E bzw. F entsprechend (S)-konfigurierte Stereozentrum aufzubauen.

⁸⁷ Bambridge, K.; Clark, B. P.; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, *20*, 2535–2541.

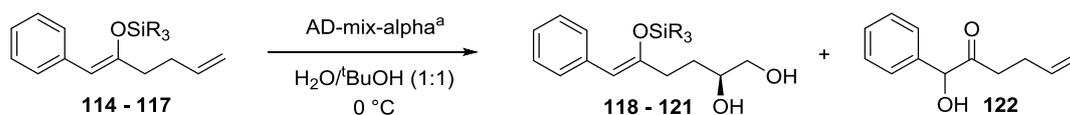
⁸⁸ Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495–498.

⁸⁹ Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265.

⁹⁰ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.1.2 Sharpless-Dihydroxylierung der 1,5-Diene **114-117**



Eintrag	SiR ₃ (Substrat)	Produkt ^b	Ausbeute (%)
1	TMS (114)	 118	- (118) 41 (122)
2	TBS (115)	 119	- (119) 4 (122)
3	TES (116)	 120	n.i. (120) ^c
4	TIPS (117)	 121	5 (121)

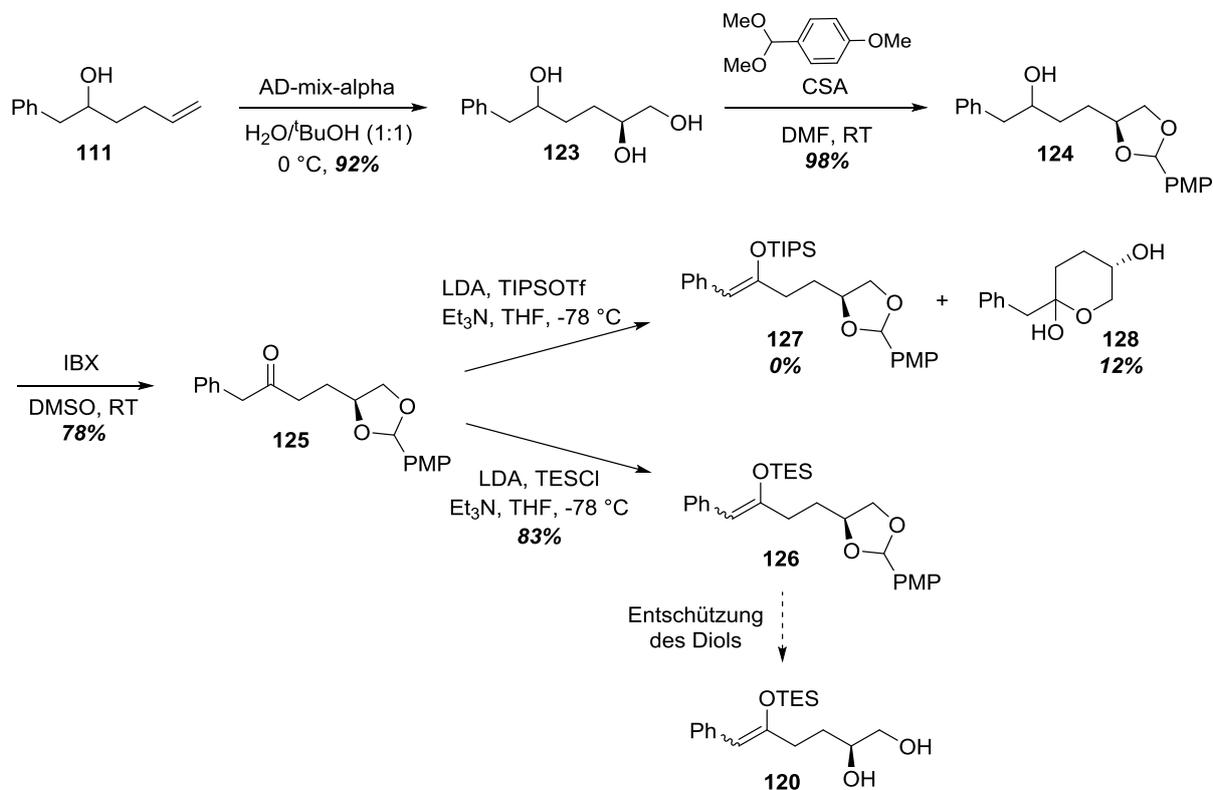
^a K₂CO₃ (3.0 Äq.), K₃Fe(CN)₆ (3.0 Äq.), Methansulfonamid (1.0 Äq.), (DHQD)₂PHAL (1.0 mol%), K₂OsO₄·2 H₂O (0.5 mol%). ^b es wurde kein e.e. bestimmt. ^c nicht isolierbar, mittels HRMS ([M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₀NaO₃Si: 345.1856, gefunden 345.1853) detektiert.

Es zeigte sich jedoch, dass hauptsächlich die elektronenreichere Enol-Doppelbindung dihydroxyliert wurde und nicht wie gewünscht die endständige Doppelbindung. Dadurch entstand insbesondere beim TMS-Substrat **114** und auch in geringen Mengen beim TBS-Substrat **115** Hydroxyketon **122** als Nebenprodukt der Reaktion. Lediglich beim TES-Substrat **116** konnten Spuren des gewünschten Produkts **120** massenspektrometrisch detektiert werden, während das TIPS-geschützte Dihydroxylierungsprodukt **121** in sehr geringen Mengen (5%) isoliert werden konnte (Tab. 3.1.2). Aufgrund der ungünstigen Chemoselektivität der Dihydroxylierung wurde im Folgenden nach einer Möglichkeit, das endständige, vicinale Diol bereits früher aufzubauen, gesucht.

Die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless^{89,90} wurde daher am Alkohol **111** durchgeführt (Schema 3.1.3). Der Vorteil hierbei besteht darin, dass **111** nur eine ungesättigte Funktion aufweist und es daher zu keinem Chemoselektivitätsproblem kommen kann. Versuche, das Keton **113** (Tab. 3.1.2) zu dihydroxylieren, scheiterten an der *in situ*

3. Ergebnisse und Diskussion

unmittelbar darauffolgenden Lactolbildung, die zwischen einer der beiden Hydroxyfunktionen und der Carbonylgruppe stattfindet. Eine Enolisierung des wohlmöglich im Gleichgewicht zu dem gebildeten 5- bzw. 6-Ring offenkettig vorliegenden Ketons war unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht möglich. Triol **123** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 92% dargestellt werden, wobei der Enantiomerenüberschuss des Produkts nicht bestimmt wurde, da es sich lediglich um die Synthese eines Testsystems handelte (Schema 3.1.3). Um die selektive Oxidation der 5-Hydroxygruppe zu ermöglichen, wurde das endständige Diol zunächst durch eine Umacetalisierung mit einer *para*-Methoxyphenyl-schutzgruppe (PMP) versehen. Versuche zur Acetalbildung mit Anisaldehyd lieferten nur Spuren des Produkts. Die Verwendung von Anisaldehyddimethylacetal in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure und lieferte das Produkt in moderater Ausbeute (43%). Letztendlich erwies sich die Verwendung von Camphersulfonsäure und Anisaldehyddimethylacetal als ideal, das Acetal **124** wurde dabei in exzellenter Ausbeute (98%) erhalten.



Schema 3.1.3 Synthese des PMP-geschützten 5,6-Dihydroxysilylenolethers **126** und dessen geplante Entschützung.

3. Ergebnisse und Diskussion

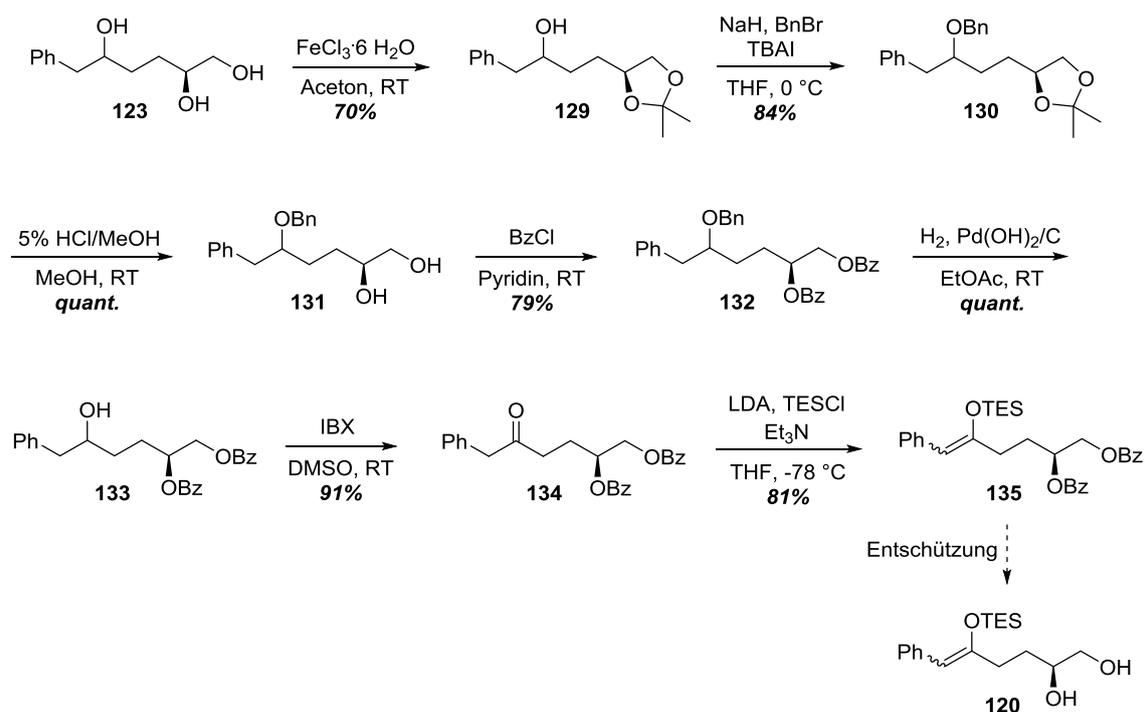
Die darauffolgende IBX-vermittelte Oxidation des sekundären Alkohols lieferte das säurelabile Keton **125** in einer guten Ausbeute von 78%. Die Synthese des TES-Enolethers **126** konnte durch die oben beschriebenen „internal quench“-Bedingungen^{87,88} mit einer guten Ausbeute von 83% erfolgreich durchgeführt werden. Der Silylenolether **126** wurde dabei als Isomergemisch der säulenchromatographisch nicht voneinander trennbaren (*E*- und (*Z*)-Alkene erhalten. Zahlreiche Versuche zur Entschützung des Acetals **126**, um zum gewünschten TES-Testsubstrat **120** zu gelangen, verliefen nicht erfolgreich: Sowohl die Verwendung von Essigsäure zur Entfernung der Acetalschutzgruppe als auch der Versuch der Hydrogenolyse des Acetals **126** durch Wasserstoff und Pd-Katalyse unter sauren Bedingungen schlugen fehl. Eine oxidative Entschützung mittels DDQ (u.a. mit darauffolgender Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des entstehenden PMP-Ethers) oder Cerammoniumnitrat (CAN), sowie die Abspaltung der Acetalschutzgruppe via Birch-Reduktion⁹¹ lieferten ebenfalls nicht das gewünschte Produkt. In allen Fällen wurde zunächst die TES-Gruppe des folglich sehr labilen Silylenolethers abgespalten. Zudem kam es zur Bildung diverser Folgeprodukte, die durch mögliche Lactolbildungen nach erfolgter Acetalspaltung zu erklären sind.

Daraufhin sollte der entsprechende, sterisch anspruchsvollere und weniger labile TIPS-Enolether **127** dargestellt werden. Allerdings verlief die Synthese von **127** nicht erfolgreich. Unter Verwendung von TIPS-Triflat (Schema 3.1.3) konnte lediglich das Lactol **128** als Nebenprodukt in einer geringen Ausbeute von 12% isoliert werden. Die Bildung von **128** lässt sich durch die Entschützung des terminalen Diols und die darauffolgende nucleophile Addition der primären Hydroxygruppe an die Carbonylgruppe erklären.

Infolgedessen sollte ein letzter Versuch zur Synthese des gewünschten Silylenolether-Testsubstrats gestartet werden, in dem die Hydroxygruppen des vicinalen Diols als Benzoat geschützt sind (Schema 3.1.4). Die Benzoylgruppen sollten dann im letzten Schritt unter basischen Bedingungen abgespalten werden, um die Stabilität des Silylenolethers zu gewährleisten.

⁹¹ Birch, J. A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 553–556.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.1.4 Synthese des doppelt Benzoyl-geschützten TES-Enoethers **135** und dessen geplante Entschützung

Die Synthese erfolgte nach der Strategie von Mori und Furukawa, um die selektive Schützung der gewünschten Hydroxygruppen zu gewährleisten.⁹² Damit lediglich die Hydroxygruppen des endständigen Diols mit Benzoylschutzgruppen versehen werden können, musste die 5-Hydroxygruppe zuerst geschützt werden. Um dies zu erreichen, wurde Triol **123** zunächst in guter Ausbeute (70%) mittels Eisen(III)chlorid-Katalyse als Acetonid **129** geschützt (Schema 3.1.4). Dann konnte die freie 5-Hydroxygruppe mittels Natriumhydrid und Benzylbromid mit einer Ausbeute von 84% als Benzylether **130** geschützt werden. Unter sauren Bedingungen konnte Diol **131** quantitativ erhalten werden. Die freien Hydroxygruppen wurden daraufhin in einer guten Ausbeute von 79% als Benzoyl ester **132** geschützt. Durch Hydrogenolyse des Benzylethers konnte Alkohol **133** quantitativ synthetisiert werden und mittels IBX-Oxidation in sehr guter Ausbeute (91%) zum Keton **134** umgewandelt. Der TES-Enoether **135** wurde schlussendlich erneut unter „internal quench“-Bedingungen^{87,88} in 81% Ausbeute dargestellt.

⁹² Mori, Y.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6725–6738.

3. Ergebnisse und Diskussion

Das gewünschte TES-Substrat **120**, welches durch die Entschützung des Benzoylestere **135** dargestellt werden sollte, konnte nicht isoliert werden. Mittels Natriumhydroxid in Methanol zersetzte sich der Silylenolether und die Anwendung von mild-basischen Bedingungen unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Methanol resultierten in Reisolierung von 29% Edukt und Zersetzung des restlichen Substrats. Auch der Versuch nach Watanabe *et al.*, die Benzoyl-ester mittels Grignard-Reagenz (Ethylmagnesiumbromid) in Gegenwart von sensiblen funktionellen Gruppen zu spalten,⁹³ scheiterte, es konnte lediglich die Zersetzung des Edukts beobachtet werden. Letztendlich wurden erneut reduktive Bedingungen angewendet, diesmal unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL), nach Nicolaou *et al.*, der in seiner Fragment-Synthese des Oligosaccharids von Calicheamicin ebenfalls einen Benzoyl-ester in Gegenwart eines Silylenolethers mittels DIBAL reduzierte.⁹⁴ Das TES-Diol **120** konnte dabei nicht isoliert werden, wurde allerdings *in situ* für die TPAP-katalysierte oxidative Zyklisierung (siehe Kap. 3.1.4) eingesetzt.

3.1.3 Darstellung von Enolester- und Alkylenolether-Testsystemen

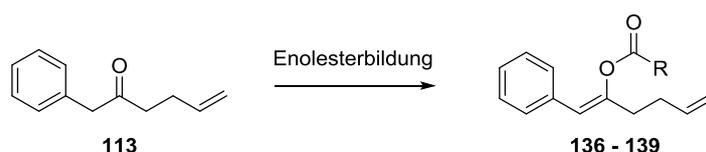
Um die Anwendbarkeit der TPAP-katalysierten oxidativen Zyklisierung auf 5,6-Dihydroxyenolsysteme zu untersuchen, wurde im weiteren Verlauf vorgesehen, zusätzlich zu den Silylenolether-Substraten **118-121** die Sulfonylenolester-Substrate **136-138**, ein Alkylenolester **139** sowie ein Alkylenolether **148** zu synthetisieren. Zunächst sollte das Keton **113** erneut zum jeweiligen Enolester **136-139** umgesetzt werden (Tab. 3.1.3). Die anschließende Dihydroxylierung der Diene **136-139** sollte in diesem Falle chemoselektiv an der endständigen Doppelbindung stattfinden, da die Enol-Doppelbindung durch die elektronenziehende Estergruppe elektronenärmer ist.

⁹³ Watanabe, Y.; Fujimoto, T.; Ozaki, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 681–683.

⁹⁴ Nicolaou, K. C.; Groneberg, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4085–4086.

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.1.3 Synthese der Enolester aus Keton **113**



Eintrag	CO ₂ R (Substrat)	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	Tf (136)	LDA ^a (1.2 Äq.), Tf ₂ NPh (1.5 Äq.) Et ₃ N (4.5 Äq.) THF, -78 °C	35
2	Ms (137)	Ms ₂ O (1.2 Äq.), KO ^t Bu (1.1 Äq.) THF, -20 °C	30
3	Ts (138)	Ts ₂ O (1.2 Äq.), KO ^t Bu (1.1 Äq.) THF, -20 °C	74
4	Piv (139)	Piv ₂ O (1.2 Äq.), KO ^t Bu (1.1 Äq.) THF, -20 °C	40

^a *in situ* aus Diisopropylamin (1.2 Äq.) und *n*-Butyllithium (1.2 Äq.) in THF (0.25 M) bei -78 °C.

Der Trifluormethansulfonsäureenolester **136** wurde unter Verwendung des milden Reagenzes *N*-Phenylbis(trifluormethansulfonyl)imid⁹⁵ und „internal quench“-Bedingungen^{87,88} aus Keton **113** in moderater Ausbeute (35%) dargestellt. Dabei konnten die Doppelbindungsisomere **136** voneinander getrennt werden, es wurde ein Verhältnis von 35:65 zwischen (*Z*)- und (*E*)-Isomer gefunden. Die Konfiguration der Doppelbindung wurde dabei mithilfe von zweidimensionalen NOE-NMR-Experimenten ermittelt. Die analoge Anwendung dieser Bedingungen zur Synthese des Methansulfonsäureenolesters **137** resultierte lediglich in der Zurückgewinnung des Edukts. Durch die Verwendung des Mesylanhydrids in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat (KO^tBu) konnten 30% des Ms-Enolesters **137** synthetisiert werden. Unter analogen Bedingungen wurde der Toluolsulfonsäureenolester **138** in guter Ausbeute (74%) und der Pivaloylenolester **139** in moderater Ausbeute (40%) dargestellt (Tab. 3.1.3).

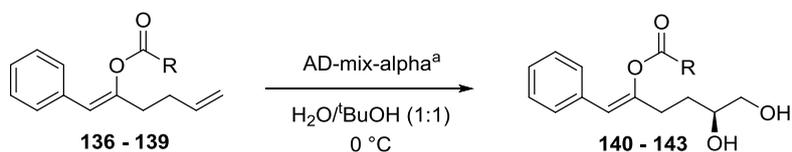
Die asymmetrische Dihydroxylierung der hergestellten Diene **136-139** führte zu den gewünschten Produkten (Tab. 3.1.4). Es wurde lediglich die endständige Doppelbindung

⁹⁵ Crisp, G. T.; Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500–7506.

3. Ergebnisse und Diskussion

dihydroxyliert und die Bildung von Hydroxyketon **122** konnte nicht beobachtet werden. Die Enolester-Testsubstrate **140-143** konnten in guten Ausbeuten dargestellt werden.

Tab. 3.1.4 Sharpless-Dihydroxylierung der 1,5-Diene **136-139**



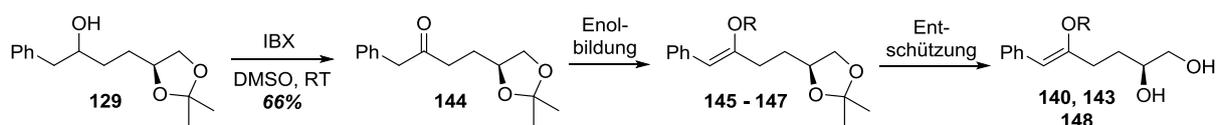
Eintrag	CO ₂ R (Substrat)	Produkt ^b	Ausbeute (%)
1	Tf ((<i>E</i>)- 136)		76
2	Ms (137)		54
3	Ts (138)		66 (86 brsm)
4	Piv (139)		72

^a K₂CO₃ (3.0 Äq.), K₃Fe(CN)₆ (3.0 Äq.), Methansulfonamid (1.0 Äq.), (DHQ)₂PHAL (1.0 mol%), K₂OsO₄·2 H₂O (0.5 mol%). ^b es wurde kein e.e. bestimmt.

Parallel zum obigen Ansatz wurden die Enolester **140** und **143** zusammen mit dem Methylenolether **148** ausgehend von Alkohol **129**, der die 5,6-Dihydroxygruppen bereits beinhaltet, synthetisiert (Tab. 3.1.5). Dafür wurde zunächst mittels IBX-Oxidation Keton **144** in 66% Ausbeute dargestellt.

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.1.5 Synthese der Testsysteme **140**, **143** und **148**



Eintrag	R	Enolbildung	Entschützung
1	Tf	32% (42% brsm)	88%
2	Piv	80%	quant.
3	Me	19% (41% brsm)	n.i. ^a

^a nicht isolierbar, mittels ¹³C-NMR ((75 MHz, CDCl₃): δ = 135.4, 130.4, 128.3, 126.8, 109.8, 79.5, 65.3, 48.7, 40.2, 34.6) detektiert.

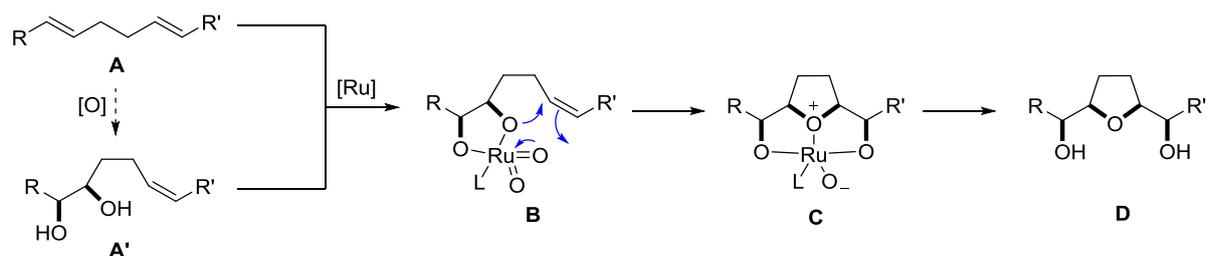
Der Triflat-Enolester **145** konnte in einer mäßigen Ausbeute (32%, 42% brsm), die vergleichbar mit der der Synthese von Dien **136** (35%) ist, dargestellt werden. Die darauffolgende Entschützung des Acetonids lieferte Diol **140** in einer sehr guten Ausbeute von 88%. Die Synthese des Pivaloyl-Enolesters **146** ergab im Vergleich zur Synthese von Dien **139** (40%) eine höhere Ausbeute von 80% und stellte zusammen mit der quantitativen Entschützung eine stark verbesserte Synthesemöglichkeit des Pivaloyl-Testsubstrats **143** dar. Die Darstellung des Alkylenolethers **147** erwies sich als schwierig. Unter sauren Bedingungen und Verwendung von Trimethylorthoformiat konnte kein Produkt erhalten werden, vermutlich durch Abspaltung der Acetonidgruppe und folgende Lactolisierung. Die versuchte Synthese mittels Methyltriflat und verschiedenen, u. a. sterisch anspruchsvollen, Basen scheiterte ebenfalls. Schließlich führten die Verwendung von Methyltosylat unter „internal quench“-Bedingungen^{87,88} in mäßiger Ausbeute (19%, 41% brsm) zum Methylenolether **147**. Dieser wurde anschließend entschützt, um zum gewünschten Testsubstrat **148** zu gelangen, allerdings konnte das Produkt hierbei nicht isoliert werden.

3.1.4 Oxidative Zyklisierung der dargestellten Testsubstrate

Den Schlüsselschritt der Naturstoffsynthese sollte die Ruthenium-katalysierte oxidative Zyklisierung bilden. Sie verläuft diastereoselektiv wobei zwei verschiedene Varianten unterschieden werden. Ausgehend von einem 1,5-Dien **A** kann ein diastereomerenreines

3. Ergebnisse und Diskussion

Produkt erhalten werden. Bei Verwendung von 5,6-Dihydroxyolefinen **A'** können auch enantiomerenreine Produkte dargestellt werden (Schema 3.1.5). Zunächst wird ein Rutheniumdiester **B** gebildet, der diastereoselektiv durch Addition an die zweite Doppelbindung einen Bicyklus **C** bildet, aus dem nach Hydrolyse das THF-Diol **D** freigesetzt wird.



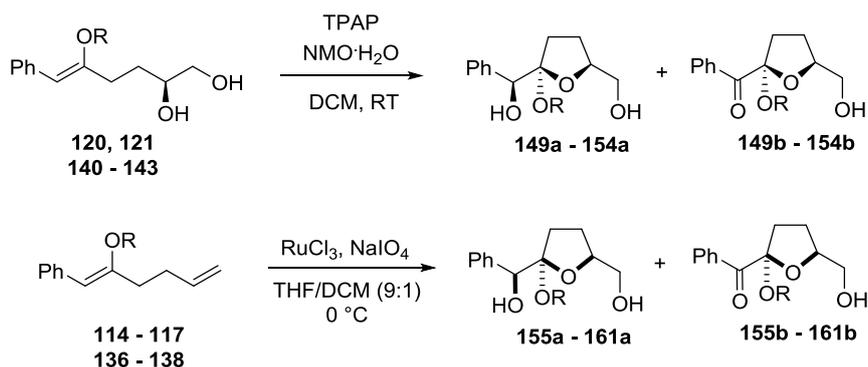
Schema 3.1.5 Mechanismus der [Ru]-katalysierten oxidativen Zyklisierungen nach Stark *et al.*^{83,96}

Die Silylenolether-Testsubstrate konnten aufgrund ihrer Instabilität nicht oder nur *in situ* (TES-Enolether **120**) bzw. in sehr geringen Mengen im Falle des sterisch anspruchsvolleren TIPS-Enolethers **121** dargestellt werden. Sowohl die Sulfonylenolester-Testsubstrate **140-142** als auch der Pivaloylenolester **143** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Der Methylenolether **148** erwies sich als instabil und konnte nicht synthetisiert werden. TES-Enolether **120** wurde *in situ* oxidativ zyklisiert, dabei konnte das gewünschte THF-Diol **149a** jedoch nicht isoliert werden (Schema 3.1.6), allerdings konnten Spuren des vermutlich in benzylicher Position überoxidierten Produkts **149b** massenspektrometrisch detektiert werden (MS $[M+Na]^+ = 359$). Die TPAP-Zyklisierung des TIPS-Enolethers **121** lieferte das THF-Diol **150a**, welches im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identifiziert und per HRMS detektiert (HRMS $[M+Na]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$: 403.2275, gefunden 403.2277), allerdings aufgrund der geringen Menge an Substrat nicht rein isoliert werden konnte. Die TPAP-Zyklisierung der Sulfonylenolester **140-143** verlief nicht erfolgreich. Beim Triflat **140** konnten 32% Edukt reisoliert werden und Spuren des überoxidierten Produkts **151b** massenspektrometrisch detektiert werden (MS $[M+Na]^+ = 355$). Die oxidative Zyklisierung des Mesylat **141** resultierte lediglich in der Reisolierung von 33% Edukt. Ähnlich verhielt es

⁹⁶ Roth, S.; Göhler, S.; Cheng, H.; Stark, C. B. W. *Eur. J. Chem.* **2005**, *19*, 4109–4118.

3. Ergebnisse und Diskussion

sich mit dem Tosylat **142**, es wurden 30% Edukt reisoliert. Der Pivaloylenolester **143** konnte ebenfalls nicht erfolgreich zyklisiert werden, es wurden ähnlich den Sulfonylenolester-Substraten 30% Edukt reisoliert und Spuren des überoxidierten Produkts **154b** im Massenspektrum gefunden ((HRMS $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{17}H_{22}NaO_5$: 329.1359, gefunden 329.1360).

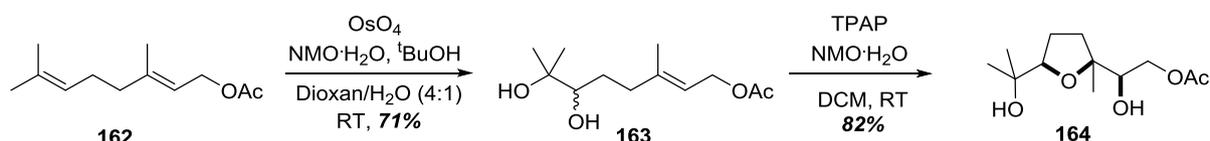


Schema 3.1.6 Oxidative Zyklisierung der 5,6-Dihydroxyalken- sowie der 1,5-Dien-Testsubstrate

Zusätzlich zur TPAP-Zyklisierung wurde die oxidative Zyklisierung der Silyloxydiene **114-117** sowie der Sulfonyloxydiene **136-138** untersucht (Schema 3.1.6). Das TMS-Substrat **114** sowie das TBS-Substrat **115** erwiesen sich als zu instabil, und die versuchte Zyklisierung verlief unter Bildung eines komplexen Produktgemisches. Die oxidative Zyklisierung des TES-Substrats **116** lieferte das überoxidierte Produkt **157b** in einer geringen Ausbeute von 9% und das TIPS-Substrat **117** dementsprechend **158b** in 10% Ausbeute. Triflat **136** konnte in das entsprechende THF-Diol **159a** überführt, aber nicht isoliert werden; **159a** konnte im ¹H-NMR-Spektrum identifiziert und massenspektrometrisch detektiert werden (MS $[M+Na]^+$ = 379). Bei dem Mesylat **137** und dem Tosylat **138** verhielt es sich ähnlich, die gewünschten Produkte **160a** und **161a** konnten im ¹H-NMR-Spektrum identifiziert und massenspektrometrisch detektiert (MS $[M+Na]^+$ = 325 für **160a**, 401 für **161a**), jedoch nicht isoliert werden. Die Isolierung der Zyklisierungsprodukte **159a-161a** erwies sich als schwierig, da diese eine geringe Stabilität aufwiesen und sich beim Versuch der Reinigung zersetzten.

3. Ergebnisse und Diskussion

Da lediglich bei der oxidativen Zyklisierung der Silyloxydiene **116** und **117** Zyklisierungsprodukte isoliert werden konnten und nicht bei der TPAP-Methode, die die Darstellung von enantiomerenreinen Produkten gewährleisten würde, sollte überprüft werden, ob der TPAP-Katalysator aktiv war. Um eine beispielhafte TPAP-Zyklisierung durchführen zu können, wurde Geranylacetat (**162**) dihydroxyliert, um anschließend zyklisiert werden zu können (Schema 3.1.7). Die Osmium-katalysierte Dihydroxylierung lieferte selektiv das racemische Diol **163** in guter Ausbeute (71%), und durch die anschließende TPAP-Zyklisierung konnte das gewünschte THF-Diol **164** in sehr guter Ausbeute (82%) dargestellt werden. Dies diente als Beweis dafür, dass der hergestellte TPAP-Katalysator aktiv war und somit in der Lage war, die Zyklisierung erfolgreich zu katalysieren.



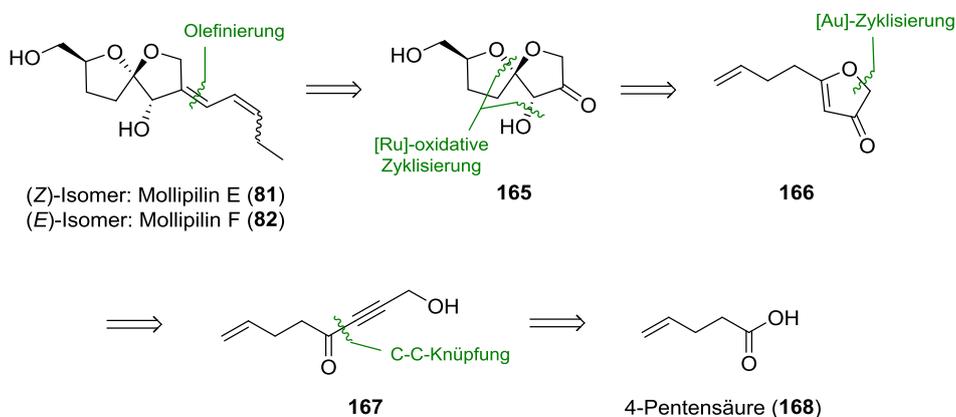
Schema 3.1.7 TPAP-Zyklisierung von 5,6-Dihydroxy-Geranylacetat **163**

Zusammenfassend erwiesen sich die Silylenolether sowie der Alkylenolether nicht als geeignetes Testsystem, da sie sehr instabil und somit schwer zu synthetisieren waren. Der Alkylenolester sowie die Sulfonsäureenolester waren hingegen auf kurzem Wege synthetisierbar, konnten allerdings aufgrund ihrer elektronenarmen Doppelbindung nicht in einem zufriedenstellenden Maße zyklisiert werden und eigneten sich daher ebenfalls nicht als Testsystem für die oxidative Zyklisierung. Außerdem wäre als interessante, weitere Verwendungsmöglichkeit der Sulfonenolester eine anschließende Kreuzkupplung denkbar, um beispielsweise einen Arylsubstituenten in vinyli-scher Position zu installieren.

3.2 Synthesestudien zu Mollipilin E/F ausgehend von 4-Pentensäure

3.2.1 Erste Retrosynthese von Mollipilin E bzw. F

Der erste retrosynthetische Ansatz sah vor, dass die ungesättigte Seitenkette des Naturstoffs im letzten Schritt der Synthese durch eine Olefinierung (z.B. Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons) eingebracht werden sollte (Schema 3.2.1). Dies bietet den Vorteil, dass beide Mollipiline (E und F) über dieselbe Syntheseroute dargestellt werden können und in einer letzten Modifikation durch die Wahl des entsprechenden Olefinierungsreagenzes gezielt synthetisiert werden können. Somit lassen sich Mollipilin E (**81**) und F (**82**) auf das Keton **165** zurückführen. Dieses kann im Schlüsselschritt der Synthese durch eine Ruthenium-katalysierte oxidative Zyklisierung auf (2*H*)-Furanon **166** zurückgeführt werden. **166** sollte wiederum mittels Gold-katalysierter Zyklisierung nach Egi *et al.*⁹⁷ aus dem Alkin **167** zugänglich sein. **167** sollte in wenigen Schritten aus kommerziell erhältlicher 4-Pentensäure (**168**) synthetisiert werden.



Schema 3.2.1 Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von Mollipilin E und F ausgehend von 4-Pentensäure

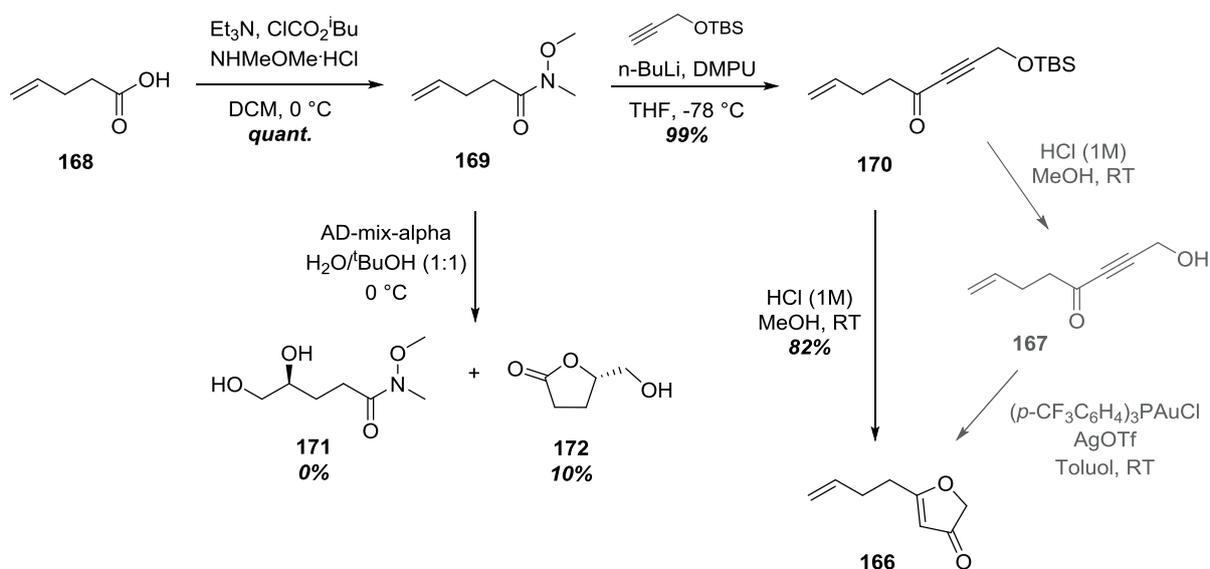
3.2.2 Synthese des (2*H*)-Furanons **166**

Um 4-Pentensäure (**168**) in das Alkinon **167** zu überführen, wurde eine Weinreb-Amid-Ketonsynthese durchgeführt. Durch die 1981 von Weinreb und Nahn entwickelte Methode

⁹⁷ Egi, M.; Azechi, K.; Saneto, M.; Shimizu, K.; Akai, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2123–2126.

3. Ergebnisse und Diskussion

können Carbonsäuren in Ketone (oder Aldehyde) umgewandelt werden.⁹⁸ Im Gegensatz zu der Addition von Organometallreagenzien an Acylgruppen (z.B. Ketonsynthese nach Gilman und van Ess⁹⁹) bildet sich ein Chelat-stabilisiertes Halbaminal, wodurch keine Überaddition, die zu unerwünschten Nebenprodukten führen würde, stattfinden kann.



Schema 3.2.2 Synthese von (2H)-Furanon **166** mittels säurekatalysierter Zyklisierung

(2H)-Furanon **166** konnte in nur drei Syntheseschritten, anstelle der ursprünglich geplanten vier, dargestellt werden (Schema 3.2.2). Zuerst wurde 4-Pentensäure (**168**) zum Weinreb-Amid **169** in quantitativer Ausbeute umgesetzt (Schema 3.2.2). Darauf folgte die C-C-Knüpfung zur Synthese des Alkinons **170**, die ebenfalls in exzellenter Ausbeute (99%) durchgeführt werden konnte. Es stellte sich dabei heraus, dass die Reaktion nur dann erfolgreich ablief, wenn als TBS-Silylether geschützter Propargylalkohol verwendet wurde, andernfalls konnte lediglich Edukt reisoliert werden. Um das endständige Diol mit der gewünschten Stereochemie einzuführen, sollte eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung bereits vor der Zyklisierung von Alkinon **170** durchgeführt werden. Nach Dihydroxylierung von 4-Pentensäure (**168**) konnte das entsprechende Diol nicht erhalten werden, da mehrere, nicht voneinander trennbare Folgeprodukte durch Zyklisierung

⁹⁸ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818.

⁹⁹ Gilman, H.; van Ess, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1258–1261.

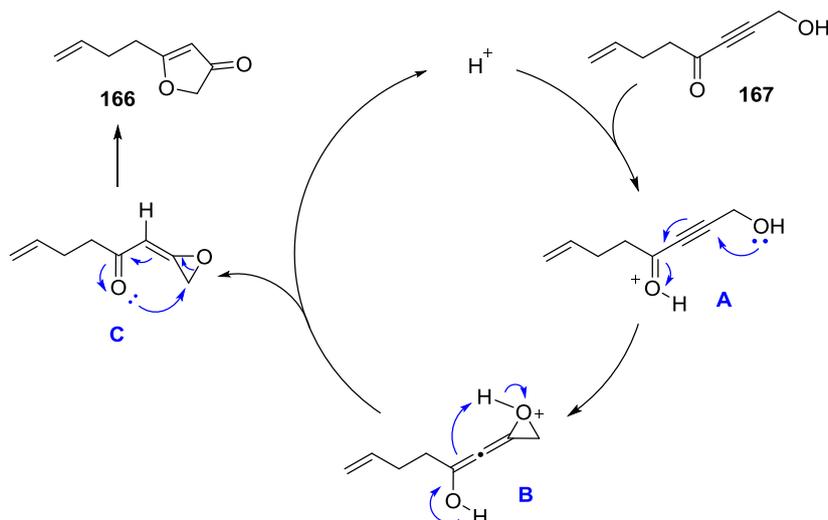
3. Ergebnisse und Diskussion

entstanden sind. Weinreb-Amid **169** zersetzte sich unter Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen, es konnten lediglich 10% des Lacton-Nebenprodukts **172** gewonnen werden. Das gleiche Problem trat bei dem Versuch Alkinon **170** zu dihydroxylieren auf, das gewünschte Diol konnte nicht isoliert werden, stattdessen bildeten sich Lactolnebenprodukte.

Das TBS-geschützte Alkinon **170** sollte im folgenden Schritt entschützt werden, um das γ -Hydroxyalkinon **167** für die darauffolgende Gold-katalysierte Zyklisierung nach Egi *et al.*⁹⁷ zum (2*H*)-Furanon **166** darzustellen (Schema 3.2.2). Zunächst wurde eine TBAF-vermittelte Entschützung angestrebt, allerdings führte diese schnell zur Zersetzung des Edukts, und es konnten nur Spuren des Produkts **167** in den NMR-Spektren (¹H und ¹³C) detektiert werden. Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Entschützung mittels Bortribromid bei -78°C. Neben Spuren von **167**, die ebenfalls via NMR detektiert werden konnten, kam es hauptsächlich zur Zersetzung des Edukts **170**. Die saure Entschützung mittels CSA resultierte in reisolierem Edukt, es konnte kein Umsatz beobachtet werden. Aus diesem Grund wurden etwas stärker saure Bedingungen (1M Salzsäure) gewählt. Es erfolgte jedoch nicht wie zunächst angenommen nur die Entschützung des Alkohols, sondern auch direkt die Zyklisierung zum (2*H*)-Furanon **166**, welches in sehr guter Ausbeute (82%) isoliert werden konnte. Der Mechanismus der säurekatalysierten Zyklisierung nach Spaltung des TBS-Silylenolethers läuft vermutlich ähnlich ab wie der von Egi *et al.* vorgeschlagene Mechanismus zur Gold(I)-Katalyse (Schema 3.2.3).⁹⁷ Dabei wird die Carbonylgruppe des *in situ* hergestellten γ -Hydroxyalkinons **167** protoniert. Das so entstehende Intermediat **A** bildet durch Elektronenpaarverschiebungen das Epoxyallen **B**, das sich über eine 1,3-Protonenverschiebung zu Epoxyketon **C** umlagert wobei ein Proton freigesetzt wird, das den Katalysezyklus erneut starten kann. **C** zyklisiert direkt zum (2*H*)-Furanon **166** (¹H und ¹³C-NMR Spektren werden in Kap. 3.4.2, Abb. 3.4.1 gezeigt).

Für den dargestellten Retrosynthesevorläufer **166** ergab sich eine exzellente Gesamtausbeute von 81% über drei Stufen, ausgehend von 4-Pentensäure (**168**).

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.2.3 Vorgeschlagener Mechanismus zur H^+ -katalysierten Zyklisierung zum (2H)-Furanon **166**

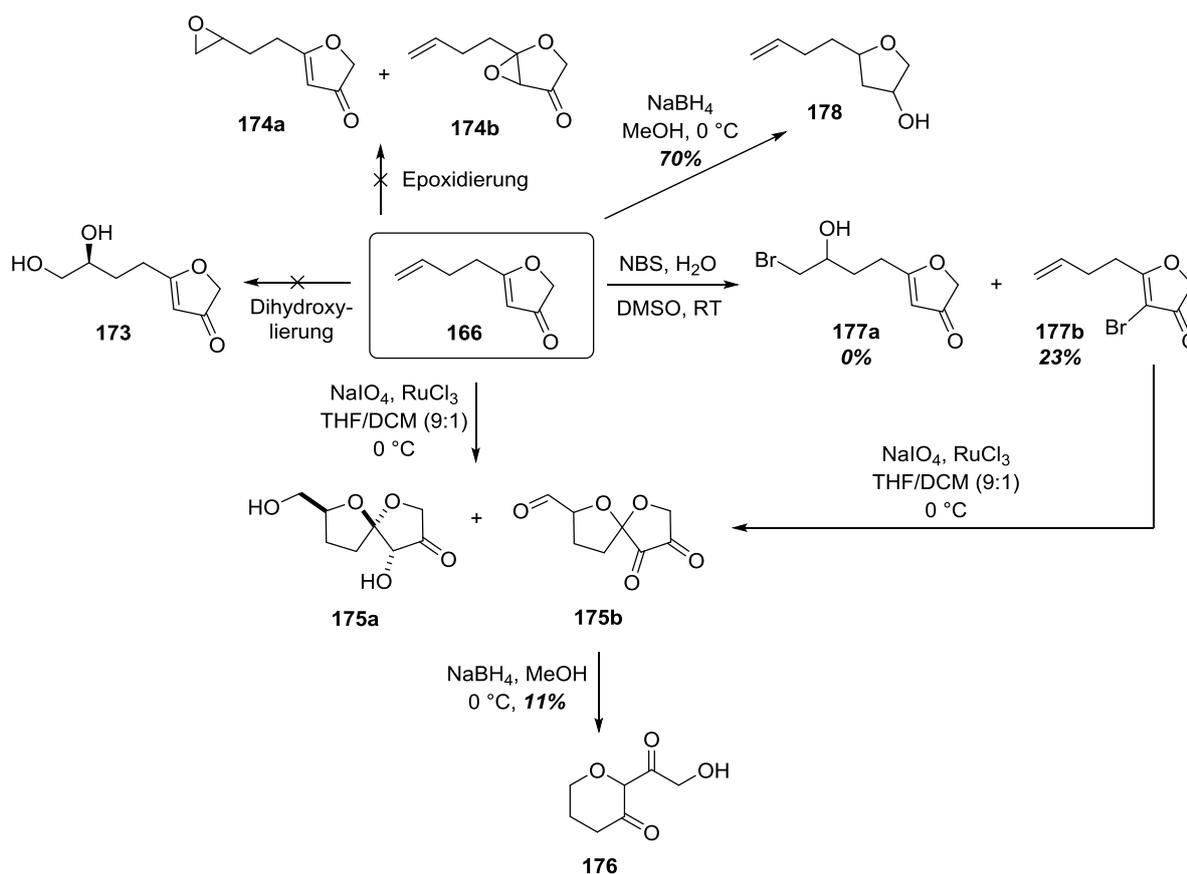
3.2.3 Weiterführende Reaktionen mit (2H)-Furanon **166** bezüglich der Mollipilin E/F Synthese

Um von **166** zum gewünschten Naturstoff zu gelangen, musste durch Zyklisierung die Spiroketalstruktur aufgebaut werden und zum Einbringen der ungesättigten Seitenkette eine Olefinierung des Ketons durchgeführt werden (siehe Retrosynthese, Schema 3.2.1).

(2H)-Furanon **166** sollte zunächst dihydroxyliert werden, um die TPAP-katalysierte oxidative Zyklisierung des entstehenden 5,6-Dihydroxyolefins **173** zu ermöglichen (Schema 3.2.4). Die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung sowie die unselektive Variante führten hauptsächlich zur Zersetzung des Edukts. Eine Epoxidierung von **166** führt zu den möglichen einfach epoxidierten Produkten **174a** und **174b**. Die Verwendung von *m*-CPBA in DCM bei Raumtemperatur führte lediglich zur Zersetzung des Edukts. Auch die Durchführung einer Weitz-Scheffer-Epoxidierung¹⁰⁰ mit Wasserstoffperoxid und 1-molarer Natronlauge in Methanol verlief nicht erfolgreich. Ein Grund hierfür könnte eine konkurrierende Bayer-Villiger-Reaktion sein, allerdings konnte auch unter Verwendung von nur 1.05 Äq. Wasserstoffperoxid und THF als Lösungsmittel kein Produkt isoliert werden (bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C wurde 91% Edukt reisoliert, und bei RT zersetzte es sich).

¹⁰⁰ Weitz, E.; Scheffer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2327–2344.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.2.4 Reaktionen bezüglich der Zyklisierung von (2H)-Furanon **166**

Die Anwendung der Methode der Ruthenium-katalysierten oxidativen Zyklisierung von 1,5-Dienen an (2H)-Furanon **166** resultierte in der Zurückgewinnung von 23% Edukt und, anstelle des antizipierten Zyklisierungsprodukts **175a**, der Bildung des überoxidierten Tricarbonyl-Zyklisierungsprodukts **175b** (Schema 3.2.4). **175b** konnte mittels ^{13}C -NMR ((100 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.6, 199.0, 192.9, 104.5, 75.5, 53.6, 39.5, 23.3$), HRMS ($[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{NaO}_5$: 207.0324, gefunden 207.0264) und GC-MS (4.675 min, MS $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2]^+ = 112$) detektiert werden, allerdings aufgrund seiner hohen Instabilität nicht isoliert werden. Dass Verbindung **175b** nicht in der Ascorbinsäure-ähnlichen Enolform vorliegt (dann würde die chemische Verschiebung von C-6 und C-7 ca. 140-150 ppm betragen), wird durch das Vorhandensein dreier Carbonyl-Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR-Spektrum ersichtlich (Abb. 3.2.1).

3. Ergebnisse und Diskussion

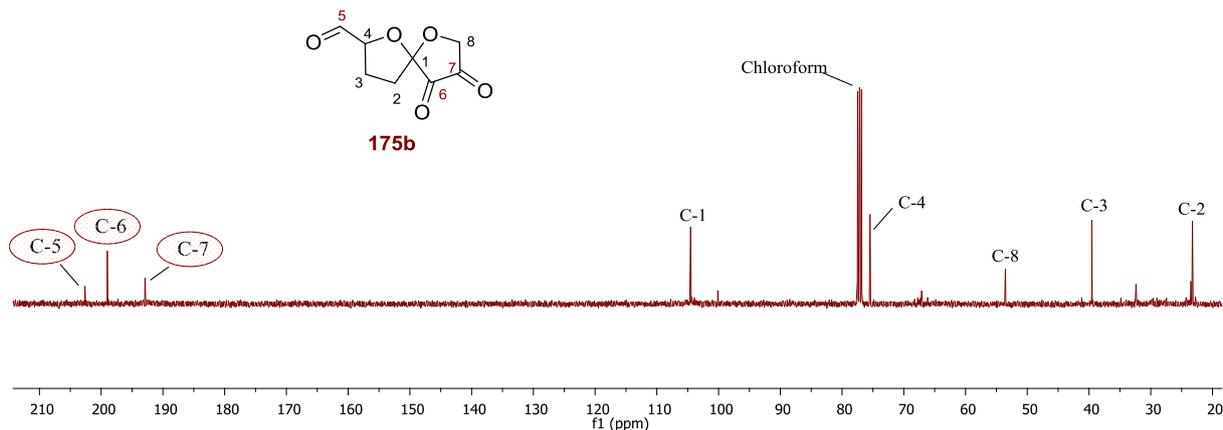
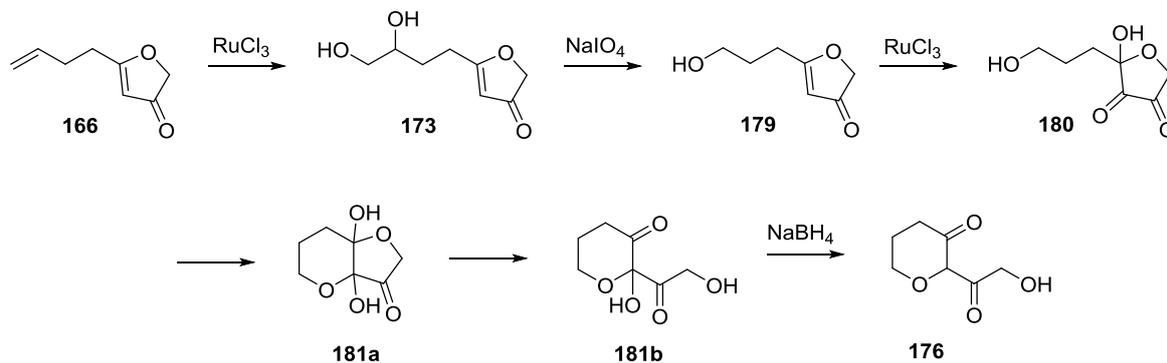


Abb. 3.2.1 ^{13}C -NMR Spektrum von Tricarbonylverbindung **175b** in CDCl_3

Bei der Umsetzung von **175b** aus dem Rohgemisch der oxidativen Zyklisierung von (2H)-Furanon **166** *in situ* mit Natriumborhydrid, um es zum gewünschten THF-Diol **175a** zurück zu reduzieren, wurde Pyranon **176** in einer Ausbeute von 11% isoliert. Die Bildung von **176** ist vermutlich auf Folgendes zurückzuführen (Schema 3.2.5): Zuerst erfolgte eine Dihydroxylierung der endständigen Doppelbindung von (2H)-Furanon **166** mit anschließender Glykolspaltung; dann wurde die noch vorhandene Doppelbindung dihydroxyliert und zum Keton **180** oxidiert, worauf ein intramolekularer Ringschluss folgte; durch anschließende Ketalöffnung und Reduktion wird **176** gebildet.



Schema 3.2.5 Vorgeschlagener Reaktionsverlauf zur Bildung von Nebenprodukt **176**

3. Ergebnisse und Diskussion

Im Versuch, das Bromhydrin **177a** *in situ* aus (2*H*)-Furanon **166** nach einer Methode von Dalton *et al.*¹⁰¹ zu bilden, und unter basischen Bedingungen zum Epoxid umzusetzen, bildete sich lediglich das bromierte Produkt **177b** in einer geringen Ausbeute von 23% (Schema 3.2.4). Analog zu den Ergebnissen mit (2*H*)-Furanon **166** resultierte dessen Sharpless-Dihydroxylierung in Zersetzung des Edukts, und die oxidative Zyklisierung von **177b** lieferte ebenfalls das zweifach überoxidierte Produkt **175b**, welches aus den oben bereits genannten Gründen nicht isoliert werden konnte.

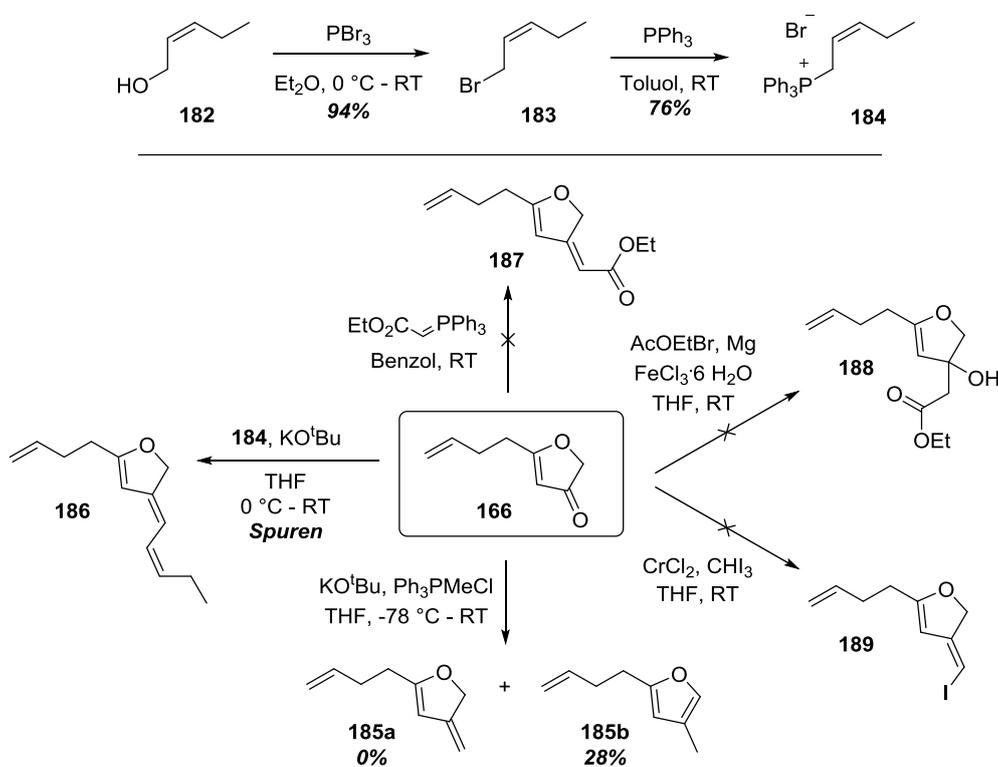
Um zu untersuchen, ob selektiv die Carbonylgruppe des (2*H*)-Furanons **166** reduziert werden kann (da das Michael-System durch seine elektronischen Eigenschaften vermutlich die oxidative Zyklisierung erschwert), wurde eine Reduktion mit Natriumborhydrid durchgeführt. Dabei wurde allerdings das doppelt reduzierte THF-Derivat **178** in guter Ausbeute (70%) erhalten (Schema 3.2.4).

Da sich die Darstellung des Spiroketal **165** als schwierig erwies, weil anstelle des gewünschten Produkts lediglich das zweifach überoxidierte, sehr instabile Produkt **175b** gefunden wurde, sollte überprüft werden, ob eine vorgezogene Olefinierung letztendlich zum Naturstoff führt (siehe Retrosynthese, Schema 3.2.1). Um die Durchführbarkeit einer Wittig-Reaktion zu testen, sollte zunächst eine Methylgruppe eingeführt werden (Schema 3.2.6). Dabei stellte sich heraus, dass anstelle des antizipierten Produkts **185a** das isomerisierte, aromatische Produkt **185b** in einer Ausbeute von 28% dargestellt wurde. Um die ungesättigte Seitenkette von Mollipilin E (**81**) einführen zu können, wurde (*E*)-Pent-2-enol (**182**) mit sehr guter Ausbeute (94%) in Bromid **183** überführt (Schema 3.2.6). Das Wittig-Salz **184** konnte im nächsten Schritt in einer guten Ausbeute von 74% synthetisiert werden. Durch eine Wittig-Reaktion von (2*H*)-Furanon **166** mit dem dargestellten Reagenz **184** konnte das Olefinierungsprodukt **186** nicht erfolgreich dargestellt werden. Neben diversen, nicht identifizierbaren Nebenprodukten konnten Spuren von **186** im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen und per GC-MS (9.32 min, MS [M]⁺ = 190; [M-C₂H₅]⁺ = 162) detektiert werden. Die Methyl-Wittig-Variante zeigte bereits eine mögliche Isomerisierung des Produkts auf, die in **186** ebenfalls denkbar ist. Außerdem weist die geringe Ausbeute des methylierten Produkts **185b** darauf hin, dass die Olefinierung von **166** erschwert ist; vermutlich durch die elektronischen Verhältnisse innerhalb des (2*H*)-Furanonrings, die eine

¹⁰¹ Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5498–5501.

3. Ergebnisse und Diskussion

vorliegende Enolatform von **166** durch mehrere mesomere Grenzstrukturen ermöglichen („push“-Effekt durch elektronenschiebenden Ring-Sauerstoff und „pull“-Effekt durch den Carbonylsauerstoff).



Schema 3.2.6 Reaktionen bezüglich der Olefinierung von (2H)-Furanon **166**

Außerdem wurden drei weitere Methoden zur Olefinierung von **166** untersucht. Eine Variante der Wittig-Reaktion mithilfe eines stabilisierten Ylids führte nicht zum gewünschten Produkt **187**, das Edukt ließ sich bei RT auch nach 4 Tagen nicht umsetzen und zerfiel bei höheren Temperaturen. Der Versuch, via Reformatzky-Reaktion nach Chattopadhyay *et al.*¹⁰² zunächst Alkohol **188** darzustellen, um diesen nach Dehydratisierung in **187** zu überführen, resultierte in der Zersetzung des Edukts. Eine versuchte Takai-Olefinierung¹⁰³ hatte das gleiche Ergebnis zur Folge, Iodid **189** konnte nicht dargestellt werden.

¹⁰² Chattopadhyay, A.; Dubey, A. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9357–9359.

¹⁰³ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.

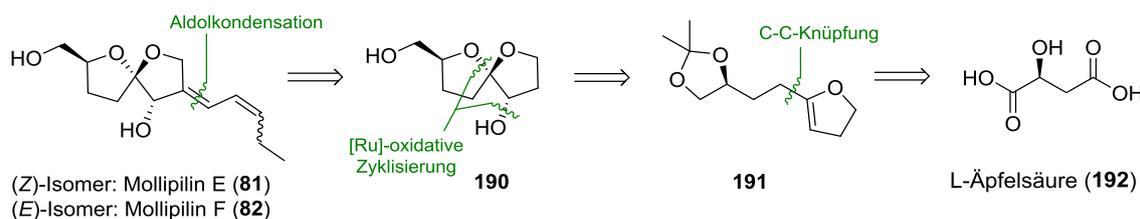
3. Ergebnisse und Diskussion

Basierend auf den obigen Ergebnissen wurde im Folgenden nach einer Möglichkeit gesucht, die dihydroxylierte Seitenkette mit dem gewünschten Stereozentrum bereits von vorneherein mitzubringen. Dies sollte dann den Aufbau des Spiroketal-Grundgerüsts von Mollipilin E/F gewährleisten.

3.3 Synthesestudien von Mollipilin E/F ausgehend von L-Äpfelsäure

3.3.1 Zweite Retrosynthese von Mollipilin E bzw. F

In einem weiteren retrosynthetischen Ansatz ist eines der drei in Mollipilin E/F vorhandenen Stereozentren bereits im Ausgangsmaterial enthalten, und die anderen beiden Stereozentren sollten einerseits durch die oxidative Zyklisierung und andererseits durch selektive Reduktion im letzten Schritt aufgebaut werden (Schema 3.3.1). Der Naturstoff sollte dann in einigen Schritten z. B. über eine Aldolkondensation aus dem THF-Diol **190** erhalten werden, welches sich wiederum durch die TPAP-katalysierte Zyklisierung nach Diol-Entschützung aus **191** darstellen lassen sollte. Durch C-C-Knüpfung mit 2,3-Dihydrofuran sollte **191** in wenigen Schritten aus der enantiomerenreinen L-Äpfelsäure (**192**) synthetisiert werden.



Schema 3.3.1 Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von Mollipilin E und F ausgehend von L-Äpfelsäure

3.3.2 Synthese des Iodids **196** und Versuche zur C-C-Knüpfung

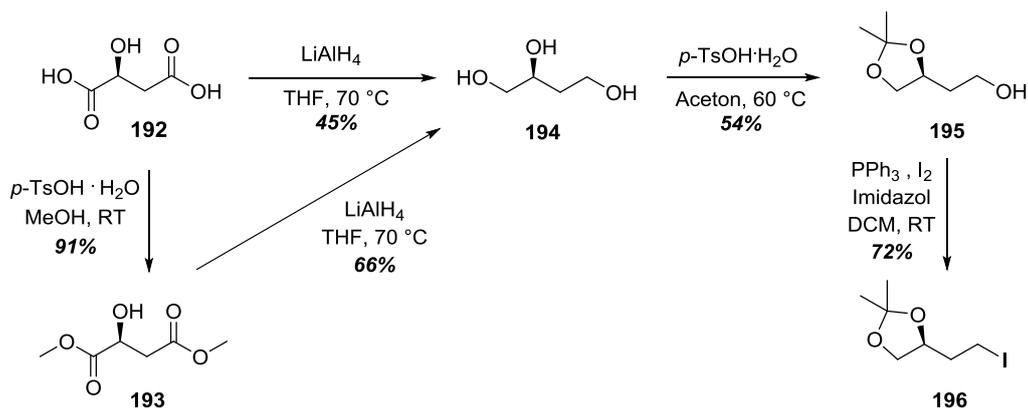
Zur Darstellung von Triol **194** wurde L-Äpfelsäure (**192**) in den Dimethylester **193** in sehr guter Ausbeute umgewandelt (Schema 3.2.2).¹⁰⁴ **193** konnte mit einem Überschuss Lithiumaluminiumhydrid vollständig zum Triol **194** reduziert werden,¹⁰⁴ es ergab sich eine Ausbeute von 60% über beide Syntheseschritte. Die direkte Reduktion von **192** zum Triol **194** in nur einem Schritt, ebenfalls mittels Lithiumaluminiumhydrid, ergab eine deutlich schlechte Ausbeute von 45%.¹⁰⁵ Durch Acetonidschützung des endständigen, vicinalen Diols

¹⁰⁴ Yadav, M.; Raghupathy, R.; Saikam, V.; Dara, S.; Singh, P.P.; Sawant, S. D.; Mayor, S.; Vishwakarma, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *12*, 1163–1172.

¹⁰⁵ Kühnert, S. M.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643–646.

3. Ergebnisse und Diskussion

konnte **195** in 54% Ausbeute dargestellt werden.¹⁰⁴ Dabei ergab sich eine höhere Ausbeute durch die Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure anstelle von Eisen(III)chlorid als Katalysator der Ketalbildung. Die dennoch moderate, isolierte Ausbeute lässt sich durch die hohe Flüchtigkeit des Produkts **195** erklären. Im darauffolgenden Schritt kann Iodid **196** mittels Mukaiyama-Redoxreaktion⁸⁰ in guter Ausbeute von 72% dargestellt werden.¹⁰⁴



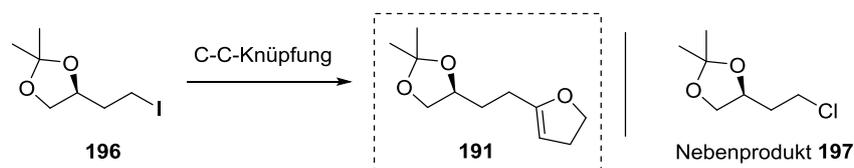
Schema 3.3.2 Synthese von Iodid **196** aus L-Äpfelsäure

Als nächstes sollte die C-C-Knüpfung mit 2,3-Dihydrofuran zum Retrosynthesevorläufer **191** erfolgen (Tab. 3.3.1). Diverse Versuche mittels Lithiierung von 2,3-Dihydrofuran und anschließender Substitution des Iodids nach S_N2 führten nicht zur Isolierung des gewünschten Produkts **191**. Aus der Variation der Temperatur (bei -60 °C fand eine unvollständige Lithiierung statt und bei RT zersetzte sich das Iodid **196** komplett) und der eingesetzten Äquivalente an lithiiertem 2,3-Dihydrofuran ergaben sich keine erfolgreichen Reaktionsbedingungen; bei einer Reaktionstemperatur von -30 °C konnten lediglich Spuren des Produkts **191** via GC-MS (Tab. 3.3.1, Eintrag 1) neben mehreren Folgeprodukten detektiert werden. Der Zusatz von Trispyrrolidinphosphinoxid als HMPA-Ersatzstoff zur Verbesserung der Reaktivität führte lediglich zur Zersetzung des Edukts (Tab. 3.3.1, Eintrag 2). Letztendlich wurde eine Negishi-Kupplung zwischen dem Iodid **196** und dem aus 2,3-Dihydrofuran *in situ* dargestellten Zink-Organyl untersucht (Tab. 3.3.1, Eintrag 3). Auch diese Reaktion verlief nicht erfolgreich, es konnten 67% des durch das verwendete Zinkchlorid Chlor-substituierten Produkts **197** (die analytischen Daten entsprechen dem

3. Ergebnisse und Diskussion

literaturbekanntes Chlorid **197**¹⁰⁶) isoliert werden, das restliche Edukt zersetzte sich. Die Synthese des C-C-Knüpfungsprodukts **191** konnte nicht erfolgreich abgeschlossen werden, die Lithiierung verlief zwar erfolgreich, und **191** konnte auch in Spuren gebildet werden, die Isolierung war jedoch nicht möglich. Dies ist vermutlich durch eine hohe Instabilität des Produkts zu begründen, da sich nach Acetonidabspaltung (z. B. durch das leicht saure Silicagel katalysiert) diverse Folgeprodukte via Zyklisierung und Ringöffnung bilden können. Obwohl das strukturell sehr ähnliche, am C-4 zweifach methylierte Iodid in der Literatur erfolgreich mit 2,3-Dihydrofuran verknüpft werden konnte,¹⁰⁷ konnte Iodid **196** nach diversen Versuchen nicht zum gewünschten Produkt **191** umgesetzt werden. Da die C-C-Knüpfung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurden die Untersuchungen hier nicht weitergeführt und stattdessen ein weiterer Ansatz gewählt, bei dem ebenfalls das Diol mit der gewünschten Stereochemie von vorneherein mitgebracht wird.

Tab. 3.3.1 Versuche zur C-C-Knüpfung zwischen Iodid **196** und 2,3-Dihydrofuran



Eintrag	Reaktionsbedingungen (Äq.)	Temperatur (°C)	Ausbeute (%)
1	2,3-Dihydrofuran (1.2-9.5), ^t BuLi (1.5-10), THF	-60 – RT	Spuren an 191 ^a
2	2,3-Dihydrofuran (9.5), ^t BuLi (10), PO(pyrrolidin) ₃ (9.5), THF	-30 – 0	-
3	2,3-Dihydrofuran (1.6), ^t BuLi (1.5), ZnCl ₂ (1.5), NMI (1.2), Pd ₂ (dba) ₃ (0.02), PCy ₃ (0.08), NMP/THF (1:2)	-30 – 80	67 (197)

^aDetektion via GC-MS (4.744 min, MS [M]⁺ = 198; [M-CH₃]⁺ = 183; [M-C₂H₆O]⁺ = 140; [M-C₅H₉O₂]⁺ = 97).

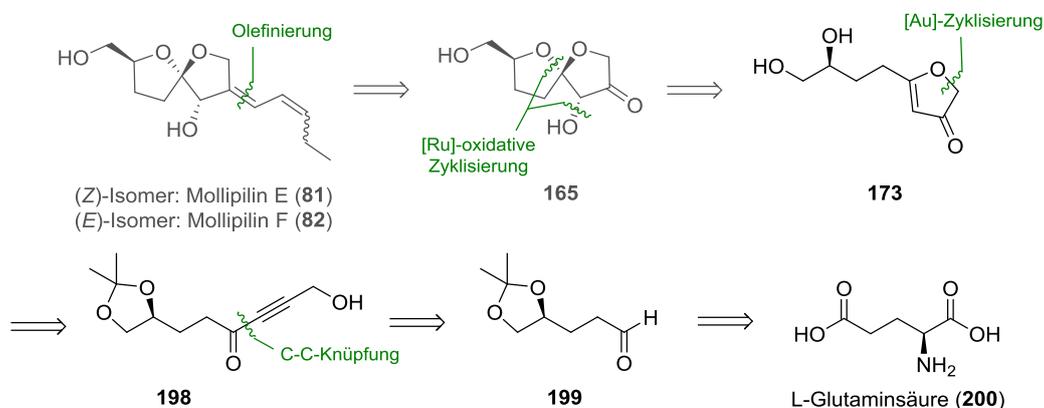
¹⁰⁶ Huerta, F.; Gomez, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8333–8340.

¹⁰⁷ Vidari, G.; Lanfranchi, G.; Sartori, P.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 2977–2990.

3.4 Synthesestudien von Mollipilin E/F ausgehend von L-Glutaminsäure

3.4.1 Dritte Retrosynthese von Mollipilin E bzw. F

Der letzte retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von Mollipilin E und F geht davon aus, dass die weiteren beiden Stereozentren des Naturstoffs diastereoselektiv im Schritt der oxidativen Zyklisierung gebildet werden (Schema 3.4.1). Die Synthese eines enantiomerenreinen Naturstoffs wird dabei das bereits im Ausgangsmaterial vorhandene Chiralitätszentrum gewährleistet. Mollipilin E (**81**) bzw. F (**82**) wird genau wie in der ersten Retrosynthese (Kap. 3.2.1) auf Spiroketal **165** zurückgeführt, welches sich durch TPAP-Zyklisierung aus 5,6-Dihydroxyalken **173** synthetisieren lassen sollte. **173** könnte wiederum durch eine Gold-katalysierte Zyklisierung nach Egi *et al.*⁹⁷ oder eine H⁺-katalysierte Zyklisierung (siehe Kap. 3.2.2, Schema 3.2.3) aus Alkinon **198** dargestellt werden, das durch C-C-Knüpfung aus Aldehyd **199** synthetisierbar ist. **199** kann wiederum über einige Syntheseschritte aus L-Glutaminsäure (**200**) dargestellt werden.



Schema 3.4.1 Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung von Mollipilin E und F, ausgehend von L-Glutaminsäure

3. Ergebnisse und Diskussion

3.4.2 Synthese des Dihydroxyalkylfurans **208**

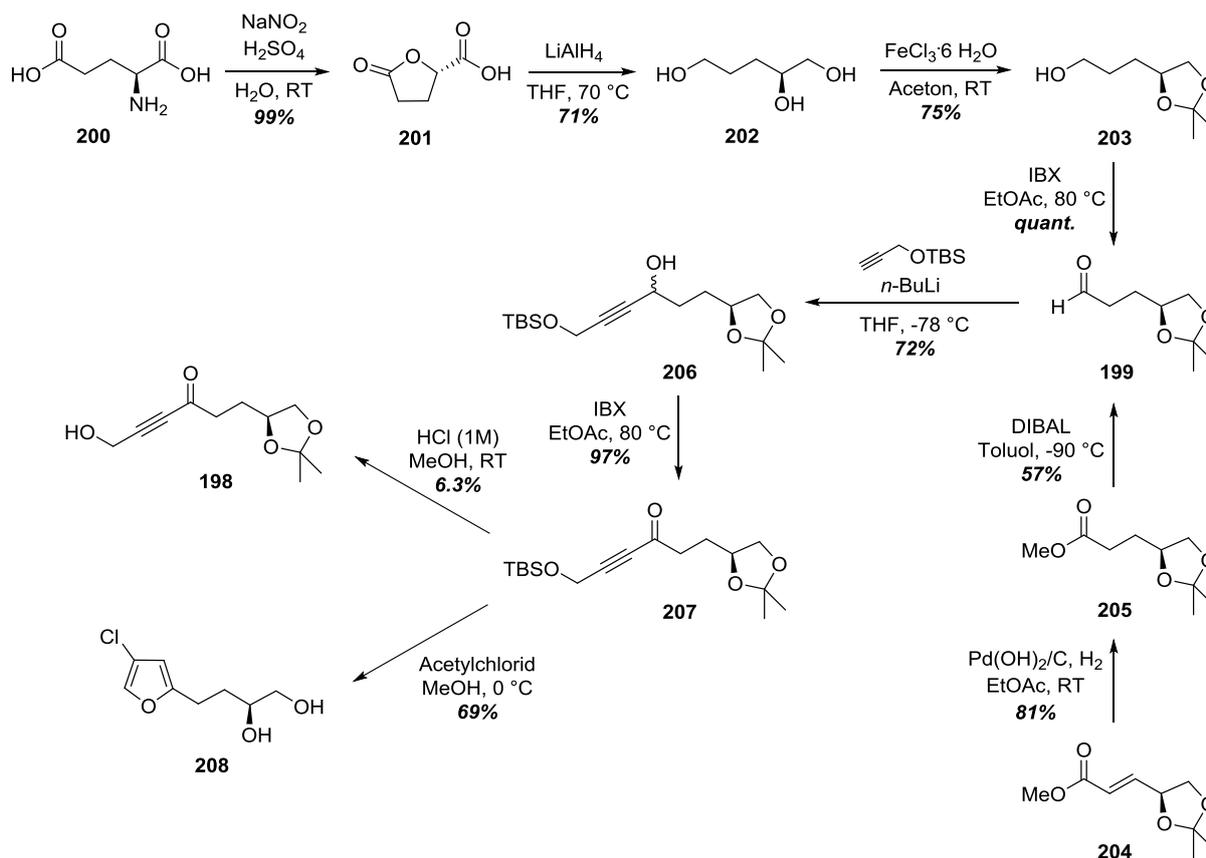
L-Glutaminsäure (**200**) wurde in zwei Schritten zu Triol **202** umgesetzt (Schema 3.4.2).¹⁰⁸ Dabei wurde zunächst Lacton **201** durch Diazotierung der Aminogruppe von **200** mit anschließender doppelter nucleophiler Substitution nach S_N2 unter Retention der Stereochemie in exzellenter Ausbeute (99%) gebildet (Literatur: 61%).¹⁰⁸ **201** wurde ohne Aufreinigung *in situ* mit Lithiumaluminiumhydrid vollständig reduziert, wobei Triol **202** in guter Ausbeute (71%) erhalten werden konnte, die der der Literatur entsprach (Literatur: 70%).¹⁰⁹ Eine versuchte Carbonatschützung von **202** mittels Triphosgen in Pyridin (zur Einführung einer säurestabilen Schutzgruppe) verlief nicht erfolgreich, da es vermutlich zu Konkurrenzreaktionen mit der anderen primären Hydroxygruppe kam. Das vicinale Diol wurde in Acetonid **203** in 75% Ausbeute überführt. Für die Darstellung des Retrosynthesevorläufers **199** erwies sich die Verwendung eines hohen Überschusses an IBX in refluxierendem Ethylacetat als ideale Bedingung¹¹⁰, bei der eine quantitative Ausbeute, im Gegensatz zur Verwendung von DMSO als Lösungsmittel bei RT (hier betrug die Ausbeute lediglich 25%), erzielt werden konnte. Eine Swern-Oxidation von Alkohol **203** resultierte ebenfalls in einer schlechteren Ausbeute von 62%. Ein großer Vorteil der IBX-Oxidation in EtOAc besteht darin, dass bei vollständigem Umsatz nach Filtration keine weitere Aufreinigung des Produkts erforderlich ist. Aldehyd **199** erwies sich als leichtflüchtig und relativ instabil (nach 2 Tagen bei RT unter Sauerstoffatmosphäre hatte **199** sich bereits zur Hälfte zersetzt), daher wurde **199** kühl gelagert und schnellst möglich weiterverwendet.

¹⁰⁸ Larcheveque, M.; Lalande, J. *Tetrahedron* **1994**, *40*, 1061–1065.

¹⁰⁹ Kühnert, S. M.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643–646.

¹¹⁰ More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.4.2 Synthese von Dihydroxyalkylfuran **208** mittels Acetylchlorid-vermittelter Zyklisierung

Eine weitere Möglichkeit, Aldehyd **199** darzustellen, bot die Synthese aus kommerziell erhältlichem, ungesättigtem Ester **204** (Schema 3.4.2). Dieser wurde zunächst hydriert, wobei Ester **205** in 81% Ausbeute isoliert werden konnte.¹¹¹ Durch Reduktion mit DIBAL konnte Aldehyd **199** in moderater Ausbeute (57%) erhalten werden. Die Synthese des Aldehyds **199** aus L-Glutaminsäure (**200**) in 4 Schritten weist allerdings eine höhere Gesamtausbeute von 53% auf (im Gegensatz zu 46% über zwei Stufen aus **204**) und wurde insbesondere durch das kostengünstige Startmaterial (**200**: 67.10 €/1 kg bei Sigma Aldrich versus **204**: 28.50 €/1 g bei Sigma Aldrich) bevorzugt.

Durch C-C-Knüpfung konnte Alkinol **206** in guter Ausbeute (72%) synthetisiert werden (Schema 3.4.2) und nachfolgend in einer exzellenten Ausbeute von 97% zu Alkinon **207** oxidiert werden (die Verwendung von IBX in DMSO bei RT resultierte lediglich in 48%

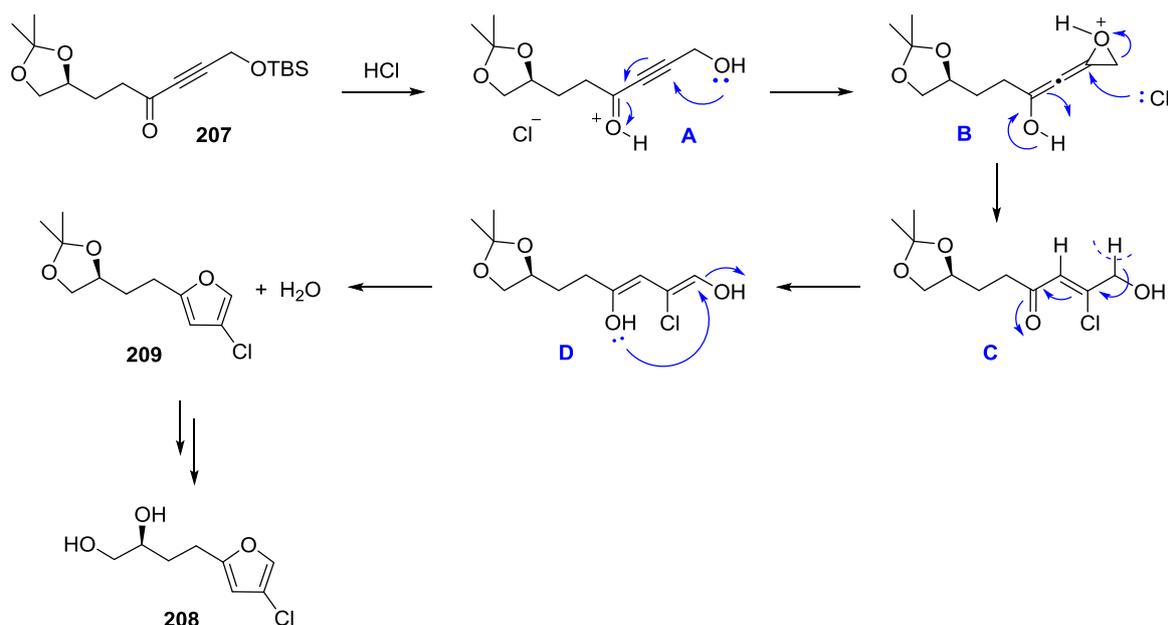
¹¹¹ Mulzer, J.; Berger, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891–898.

3. Ergebnisse und Diskussion

Ausbeute). Als nächstes sollte die Entschützung des Silylethers **207** erfolgen, um γ -Hydroxyalkinon **198** für die darauffolgende Gold-katalysierte Zyklisierung nach Egi *et al.*⁹⁷ zum entsprechenden (2*H*)-Furanon (siehe Retrosynthese, Schema 3.4.1) darzustellen. Eine selektive Abspaltung der TBS-Gruppe in Gegenwart des Acetonids mittels TBAF resultierte jedoch nur in der langsamen Zersetzung des Edukts. Unter Verwendung von CSA zur Entschützung von **207** wurde wie erwartet neben der TBS-Gruppe auch die Acetonid-Schutzgruppe des vicinalen Diols abgespalten, und es bildeten sich die nicht voneinander trennbaren Lactolprodukte. In einem weiteren Versuch, den Silylether säurekatalysiert zu spalten, konnten durch Einsatz von 1-molarer Salzsäure in Methanol immerhin 6% des γ -Hydroxyalkinons **198** isoliert werden. Der Grund für die schlechte Ausbeute ist hier ebenfalls eine Hydrolyse des Ketals, die hauptsächlich zu den Lactolprodukten führte. Es konnte allerdings kein zyklisches Produkt, wie im Falle des (2*H*)-Furanons **166** (Kap. 3.2.2), gefunden werden. Da die Reaktionsbedingungen denen der Zyklisierung von **170** zu **166** (Schema 3.2.2) entsprachen, kann dies nur durch den Einfluss der modifizierten Seitenkette (dihydroxyliert und als Acetonid geschützt) erklärt werden. Vermutlich kommt es zu einer sterischen Hinderung durch das Acetonid, weswegen die Zyklisierung (vorgeschlagener Mechanismus in Schema 3.2.3) nicht ablaufen kann. Sobald das Acetonid durch die sauren Bedingungen in das weniger sterisch anspruchsvolle Diol umgewandelt wird, läuft die Lactolbildung schneller ab, und es kommt nicht zur säurekatalysierten Zyklisierung zum gewünschten (2*H*)-Furanon **173** (Retrosynthese, Schema 3.4.1).

Als nächstes sollte HCl *in situ* unter wasserfreien Bedingungen erzeugt werden, um eine Hydrolyse des Acetonids zu vermeiden. Daher wurde Alkinon **207** mit Acetylchlorid in Methanol unter Feuchtigkeitsausschluss umgesetzt. Dabei konnte das chlorierte Dihydroxyalkylfuran **208** in 69% Ausbeute synthetisiert werden. Dies warf die Frage nach einem Mechanismus auf, im Hinblick zum einen auf die Bildung des chlorierten Furanrings und zum anderen auf die Spaltung des Acetonids zur Bildung des vicinalen Diols. Eine Erklärung liefert ein mechanistischer Vorschlag in Schema 3.4.3, der in Anlehnung an Egi *et al.*⁹⁷ und dem postulierten H⁺-katalysierten Mechanismus zur Bildung von (2*H*)-Furanon **166** (Schema 3.2.3) entstanden ist.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.4.3 Vorgeschlagener Mechanismus zur HCl-katalysierten Zyklisierung zum Dihydroxyalkylfuran **208**

Dabei wird zunächst die TBS-Gruppe von **207** abgespalten (Schema 3.4.3). Nach Protonierung der Carbonylgruppe bildet sich durch nucleophilen Angriff der primären Hydroxygruppe und Elektronenverschiebung Epoxyallen **B** aus. Ein Chlorid-Anion öffnet das Epoxid, und es entsteht β -Chlorenon **C**. Durch Keto-Enol-Tautomerie kann ein Proton verschoben werden, und Verbindung **D** liegt im Gleichgewicht zu **C** vor. Durch intramolekularen, nucleophilen Angriff der Enol-Hydroxygruppe bildet sich der Furanring aus, und Wasser wird abgespalten. Somit kann das Acetonid **209** hydrolysiert werden und Dihydroxyalkylfuran **208** wird gebildet. In der Gegenüberstellung der NMR-Spektren des (2*H*)-Furanons **166** und Dihydroxyalkylfuran **208** wird ersichtlich, dass sich die unterschiedlichen Ringstrukturen ausgebildet haben (Abb. 3.4.1).

3. Ergebnisse und Diskussion

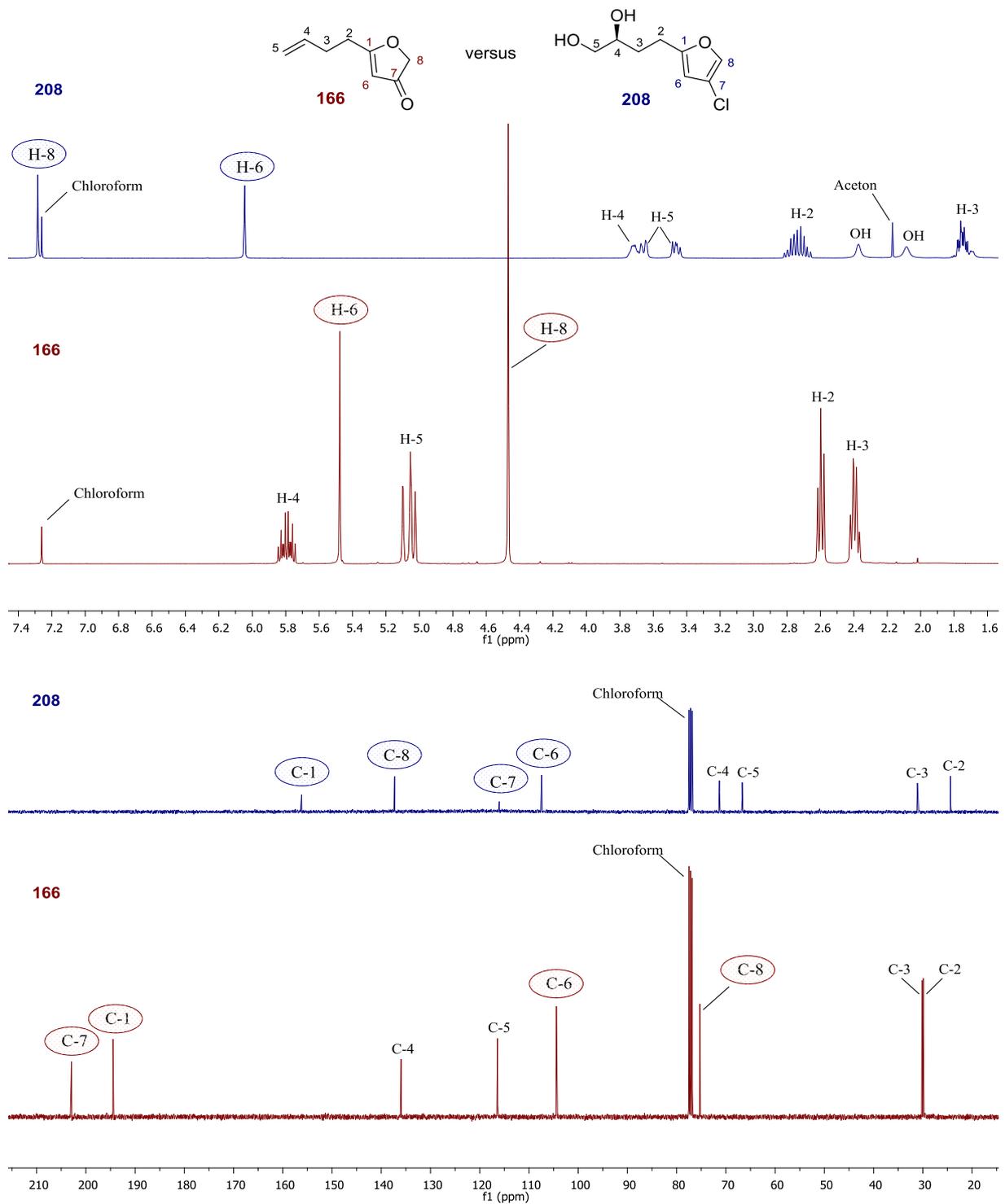


Abb. 3.4.1 Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren von Dihydroxyalkylfuran **208** mit (2H)-Furanon **166** in CDCl_3

Im Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (Abb. 3.4.1) kann man erkennen, dass das olefinische Proton (H-6) im Spektrum des Dihydroxyalkylfurans **208** etwas stärker tieffeldverschoben ist als im (2H)-Furanon **166** und bedingt durch die Aromatizität des Furanrings nun auch mit H-8

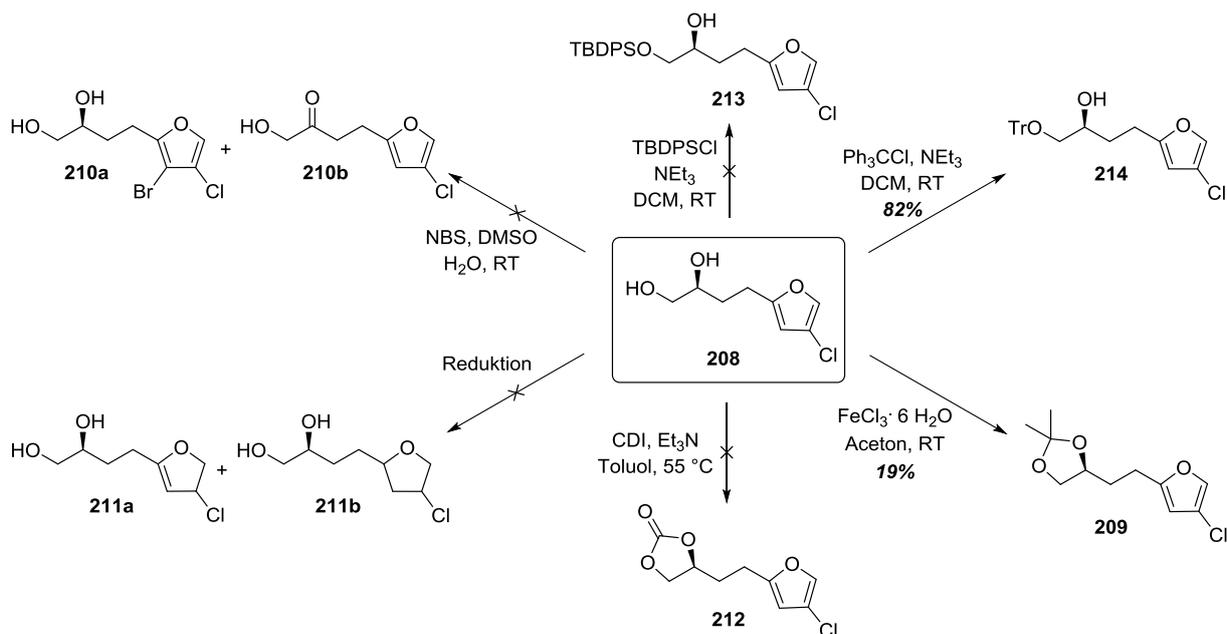
3. Ergebnisse und Diskussion

koppelt (H-6 (**208**): 6.05 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz) und H-6 (**166**): 5.48 (s, 1H)). Auch H-8 ist im Dihydroxyalkylfuran **208** deutlich stärker tieffeldverschoben als die entsprechende CH₂-Gruppe im (2H)-Furanon **166** (H-8 (**208**): 7.28 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz) und H-8 (**166**): 4.47 (s, 2H)). Im ¹³C-NMR-Spektrum von Dihydroxyalkylfuran **208** (Abb. 3.4.1) ist das Signal für C-6 gegenüber dem des (2H)-Furanons **166** ebenfalls ganz leicht zum Tieffeld verschoben, wobei C-8 stark tieffeldverschoben ist. Außerdem wird die Struktur des chlorierten Furanrings in **208** durch die chemische Verschiebung von C-1 und C-7 verdeutlicht, die entsprechenden Signale im ¹³C-NMR-Spektrum des (2H)-Furanons **166** sind durch das vorhandene Michael-System stark tieffeldverschoben (Abb. 3.4.1).

3.4.3 Weitere Reaktionen mit Dihydroxyalkylfuran **208** und Synthese des Tritylgeschützten Dihydroxyalkylfuran **214**

Zur Untersuchung der Reaktivität des Dihydroxyalkylfurans **208** wurde analog zum (2H)-Furanon **166** eine Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid durchgeführt (Schema 3.4.4), wobei getestet werden sollte, ob der Aromat bromiert werden würde (**210a**) oder ob eventuell der sekundäre Alkohol selektiv oxidiert werden würde (**210b**). Allerdings zersetzte sich das Edukt bei der Reaktion. Der Versuch, den Furanring zum THF-Derivat **211a** (um das aromatische System für die spätere oxidative Zyklisierung aufzubrechen) bzw. **211b** zu reduzieren, verlief ebenfalls ohne Erfolg, es kam lediglich zu einer langsamen Zersetzung des Edukts

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.4.4 Reaktionen des Dihydroxyalkylfurans **208** und die Einführung von Alkoholschutzgruppen

Zunächst sollte das vicinale Diol in **208** geschützt werden (Schema 3.4.4), um die chemische Modifikation des chlorierten Furanrings zu ermöglichen (z.B. durch Kreuzkupplung oder auch Substitution zur Erzeugung des entsprechenden Enols bzw. Ketons). Der Versuch, eine Carbonatschutzgruppe einzuführen, führte leider nicht zum gewünschten Produkt **212**. Mittels Carbonyldiimidazol unter basischen Bedingungen erfolgte keine Reaktion, es wurden 89% Edukt reisoliert. Die Verwendung von Triphosgen hingegen führte zur Zersetzung von **208**. Die Schützung des Diols als Acetonid **209** verlief erfolgreich, resultierte jedoch in einer geringen Ausbeute (19%). Dies ist durch eine hohe Instabilität des Produkts **209** zu erklären, das sich bei RT innerhalb von 12 h vollständig zersetzt. Dies war nicht zu erwarten, insbesondere da das freie Diol **208** bei RT ca. 1 Woche stabil ist und bei kühler Lagerung (-35 °C) bis zu mehreren Monaten.

Für weitere Reaktionen bezüglich der Zyklisierung zum Spiroketal (siehe Retrosynthese, Schema 3.4.1) sollte der primäre Alkohol des Dihydroxyalkylfurans **208** mit einer Schutzgruppe versehen werden, die die Aufreinigung der späteren Syntheseschritte erleichtern sollte (Schema 3.4.4). Daher sollte zunächst die UV-aktive TBDPS-Schutzgruppe zur Darstellung des Silylethers **213** eingeführt werden. Unter Standardbedingungen mittels

3. Ergebnisse und Diskussion

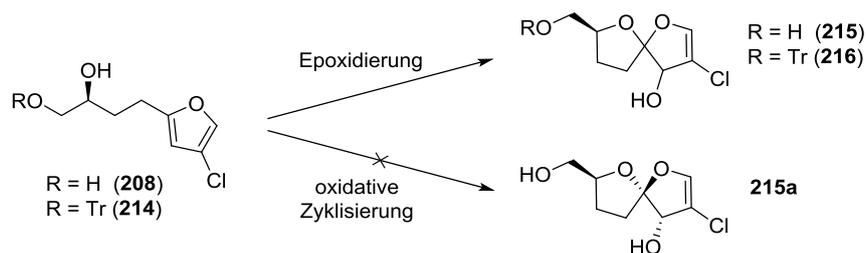
TBDPS-Chlorid und Triethylamin konnte **208** allerdings nicht umgesetzt werden. Stattdessen wurde dann eine Tritylschutzgruppe eingeführt, die eine hohe Stabilität gegenüber basischen Bedingungen (diese sind für eine Schützung der später gebildeten sekundären Hydroxygruppe vonnöten) gewährleistet und ebenfalls eine hohe UV-Aktivität aufweist. Das einfach geschützte Dihydroxyalkylfuran **214** konnte dabei in einer sehr guten Ausbeute von 82% dargestellt werden.

3.4.4 Synthese des Spiroketal **216**

Zunächst sollte die TPAP-Zyklisierung des Dihydroxyalkylfurans **208** untersucht werden, die zu Spiroketal **215a** führen sollte. Auf diese Weise sollten die weiteren beiden Stereozentren von Mollipilin E bzw. F aufgebaut werden. Leider konnte hierbei lediglich Edukt reisoliert werden (Tab. 3.4.1, Eintrag 1), bei höheren Reaktionstemperaturen zersetzte sich das Edukt. Daher sollte im Folgenden die Möglichkeit, das gewünschte Spiroketalmotiv mittels chemoselektiver Epoxidierung der nicht chlorierten Doppelbindung aufzubauen, genauer untersucht werden (Tab. 3.4.1).

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.4.1 Spiroketalsynthese durch Epoxidierung von Dihydroxyalkylfuranen **208** und **214**



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Dihydroxyalkylfuran 208	Tr-Dihydroxyalkylfuran 214
1	TPAP, NMO·H ₂ O DCM, RT	72% 208 reisoliert	-
2	H ₂ O ₂ , NaOH THF, 0 °C	99% 208 reisoliert	-
3	<i>m</i> -CPBA, DCM, RT	62% 215 ^a	-
4	DMDO, NaHCO ₃ Aceton/H ₂ O (3:2), 0 °C	n. i. ^b 215 ^a	32% + 26% (58% 216 ^c)
5	VO(acac) ₂ , TBHP, DCM, RT	43% 215 ^a	3% + 20% (23% 216 ^c)
6	VO(OEt) ₃ , TBHP, DCM, RT	-	15% + 10% (25% 216 ^c)
7	VO(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ , TBHP, DCM, RT	-	27% + 34% (61% 216 ^c)

^anicht trennbares Gemisch aus 4 Diastereomeren (4-facher Signalsatz im ¹³C-NMR-Spektrum, siehe 5.4.4). ^bnicht isoliert.

^cnicht trennbares Gemisch aus je 2 Diastereomeren (der erste Wert bezieht sich auf das unpolare Gemisch, siehe 5.4.4).

Die Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid unter basischen Bedingungen führte zu keinem Umsatz des Dihydroxyalkylfurans **208** (Tab. 3.4.1, Eintrag 2). Unter Verwendung von *m*-CPBA konnten 62% des Spiroketal **215** als Gemisch aus 4 Diastereomeren erhalten werden, eine Epoxidierung mittels *in situ* generiertem DMDO führte ebenfalls zur Bildung von **215**, und eine Vanadium-katalysierte Epoxidierung nach Hartung *et al.*¹¹² resultierte in einer geringeren Ausbeute von 43% (Tab. 3.4.1, Einträge 3-5). Da die gebildeten Diastereomere **215** nicht voneinander zu trennen waren und die Signale in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren somit nicht den einzelnen Diastereomeren zugeordnet werden konnten, konnte ihr Verhältnis nicht berechnet werden.

¹¹² Hartung, J.; Schmidt, P. *Synlett* **2000**, 3, 367–370.

3. Ergebnisse und Diskussion

Um eine einfachere säulenchromatographische Trennung und UV-Detektion der gebildeten Diastereomere zu gewährleisten, sollte das Trityl-geschützte Dihydroxyalkylfuran **214** ebenfalls epoxidiert werden. Mittels DMDO-Epoxidierung konnten das Spiroketal **216** zu 58% synthetisiert werden, es wurden jeweils 32% und 26% als Gemisch zweier Diastereomere voneinander getrennt (Tab. 3.4.1, Eintrag 4). In Abb. 3.4.2 sind beispielhaft die NMR-Spektren eines Gemischs zweier Diastereomere von **216** gezeigt, anhand derer die Spiroketalstruktur identifiziert werden kann. Im ^1H -NMR-Spektrum sind zwei Singulett-Signale für das olefinische H-8 bei 6.0 ppm zu erkennen. Das tertiäre H-6 bildet durch Kopplung mit der Hydroxygruppe jeweils ein Dublett bei 5.8 bzw. 5.4 ppm. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist z. T. nur ein Signal für die jeweiligen Kohlenstoffatome der beiden Diastereomere erkennbar. Die olefinischen Kohlenstoffatome C-7 und C-8 sind weit tieffeldverschoben, was neben ihrem Doppelbindungscharakter auch durch ihr Substitutionsmuster (β -Chlorenon, interner Enoether) begründet werden kann. Letztendlich beweist die chemische Verschiebung von 115 ppm das Vorliegen einer Spiroketalstruktur, da sie charakteristisch für das Ketalkohlenstoffatom C-5 ist.

3. Ergebnisse und Diskussion

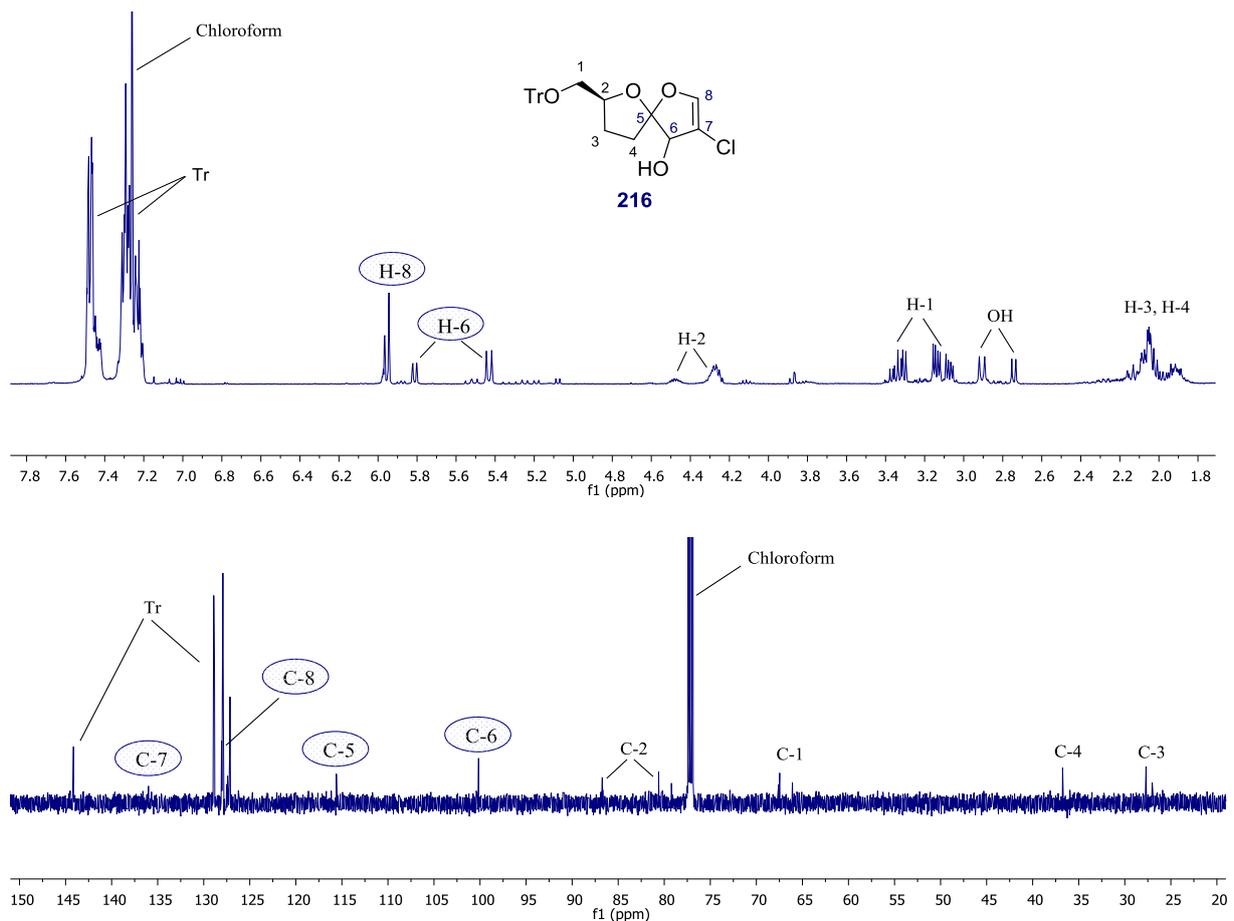
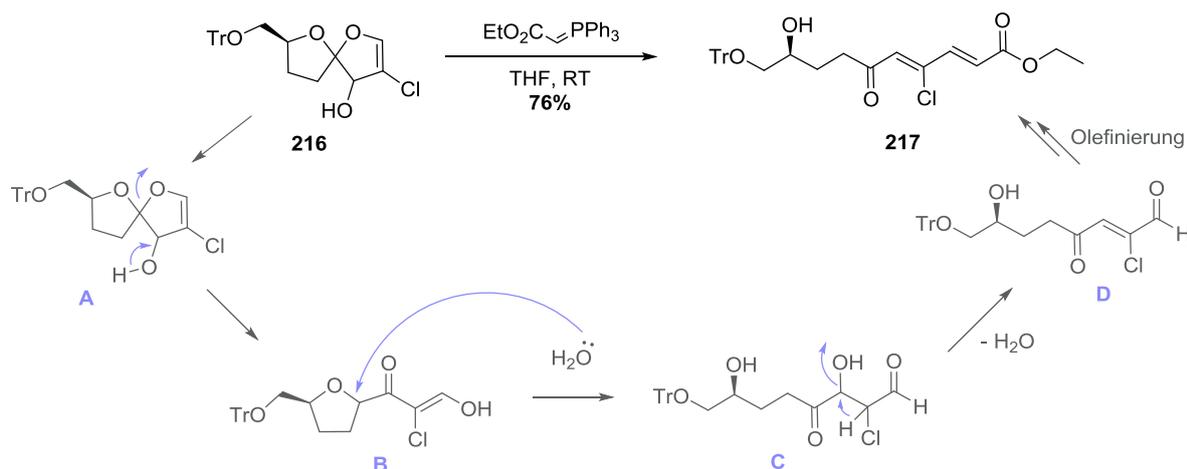


Abb. 3.4.2 ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum von Spiroketal **216** (2 Diastereomere) in CDCl_3

Zur Verbesserung der Ausbeute und des Diastereomerenverhältnisses wurde die Vanadiumkatalysierte Epoxidierung mittels *tert*-Butylhydroperoxid mit drei verschiedenen Vanadiumkatalysatoren (Tab. 3.4.1, Einträge 5-7) untersucht. Es ergaben sich im Falle von Bisacetylacetonvanadat und Triethoxyvanadat (23% bzw. 25%) schlechtere Gesamtausbeuten als bei der Verwendung von DMDO. Durch Einsatz von Triisopropoxyvanadat konnte die Gesamtausbeute auf 61% verbessert werden. Das Verhältnis der beiden jeweils als Gemisch aus 2 Diastereomeren isolierten Produkte variierte dabei stark, und es konnte keine Korrelation des Verhältnisses zu den eingesetzten Epoxidierungsreagenzien hergestellt werden. Dies ist durch die säurekatalysierte Öffnung des Ketals zu erklären (während der säulenchromatographischen Aufreinigung über Silica), wodurch sich nach erneutem Ringschluss ein Diastereomer in ein anderes umwandeln kann. Um den im Gleichgewicht offenkettig vorliegenden Aldehyd abzufangen, wurde mit einem stabilisierten Wittig-Reagenz olefiniert (Schema 3.4.5). Der Mechanismus zur Bildung des zweifach ungesättigten

3. Ergebnisse und Diskussion

Produkts **217** wird wie folgt vorgeschlagen: Zunächst bildet sich durch Öffnung des Ketals (**A**) und Keton **B**. Der zweite THF-Ring kann sich nun durch Wasseraddition öffnen und der endständige Enoether zum Aldehyd tautomerisieren (**C**). Durch Dehydratisierung wird das konjugierte, ungesättigte System **D** erhalten und mittels Wittig-Olefinierung anschließend das Produkt **217** in einer guten Ausbeute (76%) gebildet.



Schema 3.4.5 Abfangen der offenkettigen Form des Spiroketal **216** durch Olefinierung und vorgeschlagener Mechanismus zur Produktbildung

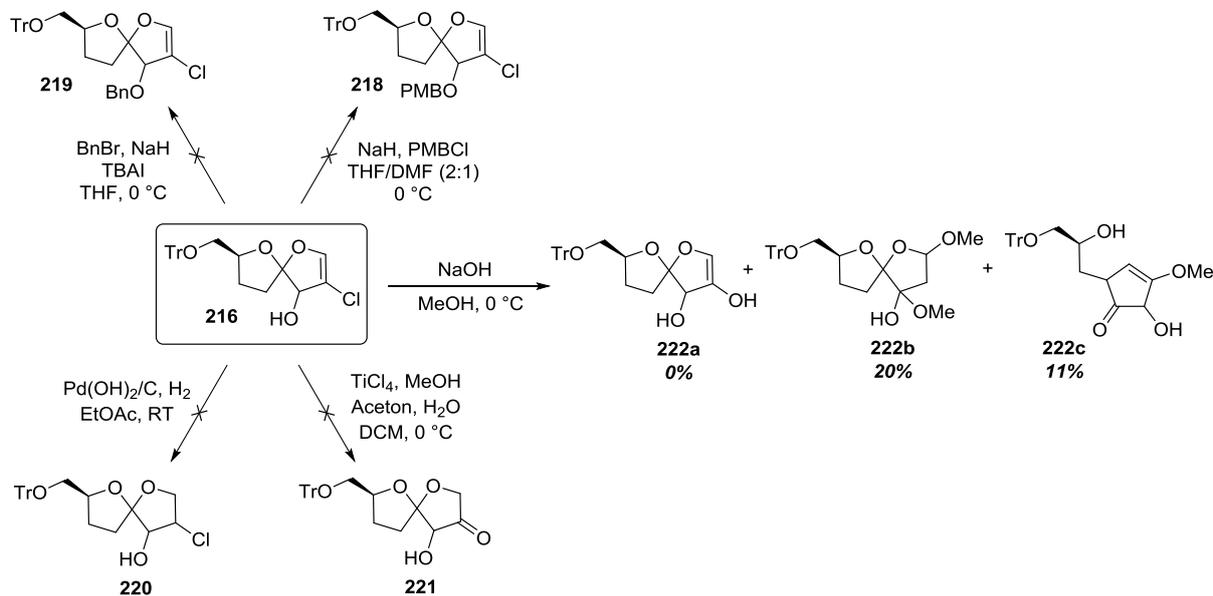
Das Vorliegen des Spiroketal im Gleichgewicht mit seiner offenkettigen Form unter allen untersuchten Bedingungen, und die damit verbundene mögliche Umkehr des Stereozentrums am Spiro-Kohlenstoff, erklärt die schlechte Trennbarkeit der gebildeten Diastereomere (für **215** und **216**). Die Verhältnisse der voneinander getrennten Gemische jeweils zweier Diastereomere sind aus diesem Grund nicht aussagekräftig, und es kann lediglich die Gesamtausbeute der untersuchten Epoxidierungen miteinander verglichen werden (Tab. 3.4.1).

3.4.5 Versuche zur Vervollständigung der Naturstoffsynthese

Um die Synthese von Mollipilin E bzw. F zu vervollständigen, sollte nun die ungesättigte Seitenkette des Naturstoffs eingefügt werden. Das Spiroketal **216** wurde bei allen untersuchten Reaktionen als Gemisch aus zwei Diastereomeren eingesetzt (siehe Kap. 3.4.4).

3. Ergebnisse und Diskussion

Zunächst sollte die freie Hydroxygruppe geschützt werden, um anschließend weitere Modifikationen am β -Chlorenon durchführen zu können (Schema 3.4.6). Die Einführung einer *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe verlief nicht erfolgreich, das gewünschte Produkt **218** konnte nicht erhalten werden. Die Verwendung einer Benzyl-Schutzgruppe führt ebenfalls nicht zum geschützten Produkt **219**. Beim Erwärmen der Reaktion auf RT zersetzte sich das Edukt. Es ist vermutlich zur basenkatalysierten Bildung von Ringöffnungs-Folgeprodukten gekommen. Des Weiteren sollte die Möglichkeit, die Seitenkette von Mollipilin E bzw. F mittels Kreuzkupplung einzuführen, untersucht werden. Dazu sollte **216** zunächst mittels Palladiumkatalyse hydriert werden (Schema 3.4.6). Allerdings konnte das Produkt **220** nicht identifiziert werden, es bildeten sich diverse, nicht voneinander trennbare Nebenprodukte. Deren Bildung kann durch das Gleichgewicht aus zyklischer und offenkettiger Form des Spiroketal und die folglich mögliche Hydrierung der verschiedenen vorliegenden Formen begründet werden. Eine weitere Erklärung ist die hydrogenolytische Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe¹¹³, wodurch der freie, primäre Alkohol entsteht, der nach Öffnung des Spiroketal die Bildung weiterer zyklischer Systeme ermöglicht.



Schema 3.4.6 Weitere Versuche mit Spiroketal **216**

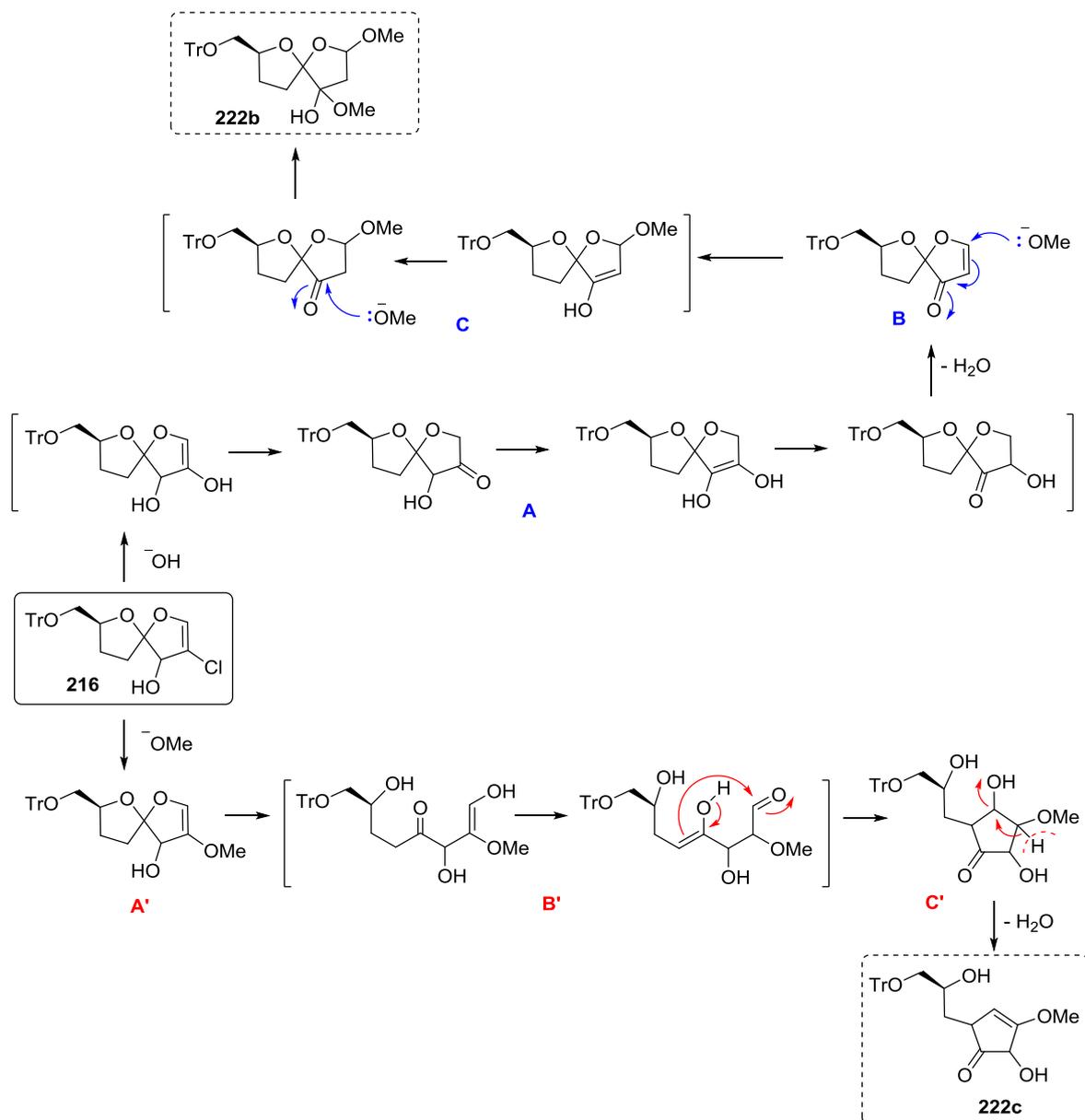
¹¹³ Hanessian, S.; Rancourt, G. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1201–1214.

3. Ergebnisse und Diskussion

Zusätzlich wurde die Möglichkeit, Vinylchloride mittels Titan-tetrachlorid nach Mukaiyama *et al.*¹¹⁴ in Ketone umzuwandeln, untersucht, um die Seitenkette des Naturstoffs letztendlich doch über eine Olefinierung einführen zu können. Leider führten die verwendeten Reaktionsbedingungen lediglich zur Zersetzung des Edukts, Keton **221** konnte nicht synthetisiert werden (Schema 3.4.6). Die Darstellung des entsprechenden Enolethers **222a** durch nucleophile Substitution resultierte lediglich in der Isolierung zweier unerwünschter Produkte **222b** (20%) und **222c** (11%). Bemerkenswert ist es, dass **222b** als Halbacetal isoliert wurde und nicht als Dimethylketal, welches eine höhere Stabilität aufweisen würde.

¹¹⁴ Mukaiyama, T.; Imamoto, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1973**, 261, 715–718.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.4.7 Vorgeschlagene Mechanismen zur Bildung der methoxylierten Produkte **222b** und **222c**

Die Bildung des zweifach methoxylierten Produkts **222b** kann folgendermaßen begründet werden (Schema 3.4.7, blau): Zunächst findet die geplante nucleophile Substitution zum Enolether statt, der dann durch Keto-Enol-Tautomerie in mehreren tautomeren Keto- und Enolformen vorliegen kann (**A**). Durch Dehydratisierung bildet sich das α,β -ungesättigte Keton **B**, das durch eine Michael-Addition zum Enolether **C** reagiert. **C** kann ebenfalls wieder in der Keton-Form vorliegen, an die dann ein weiteres Methanolat-Anion addieren kann und sich **222b** bildet. Das einfach methoxylierte Produkt **222c** hat sich vermutlich durch den folgenden Reaktionsverlauf gebildet (Schema 3.4.7, rot): Zuerst kommt es ebenfalls zu einer

3. Ergebnisse und Diskussion

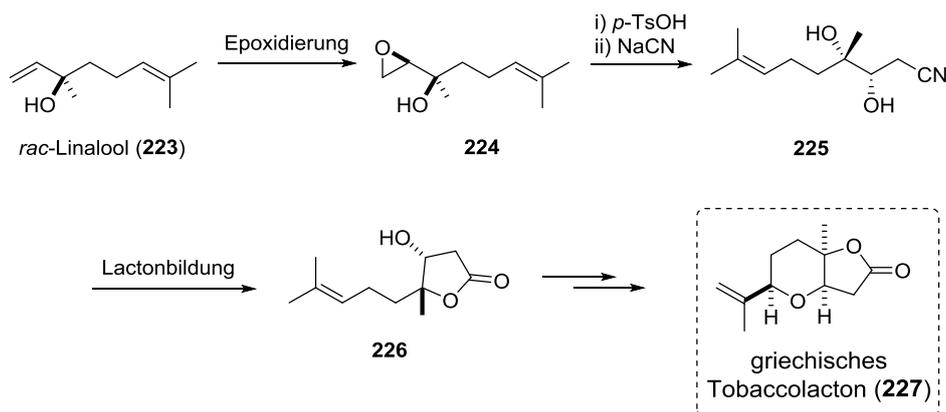
nucleophilen Substitution des Chlorids, dieses Mal allerdings durch ein Methanolat-Anion (**A'**). Die offenkettige Form des Spiroketals kann in der Keto- und der Enol-Form vorliegen (**B'**), und es kommt zu einer Aldoladdition, wodurch sich zunächst **C'** bildet, und durch basenkatalysierte Kondensation entsteht das Produkt **222c**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synthese des Spiroketals **216** erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Es ergibt sich eine Gesamtausbeute von 12.7% über 9 Syntheseschritte. Für eine vollständige Totalsynthese von Mollipilin E (**81**) bzw. F (**82**) müsste noch die jeweilige ungesättigte Seitenkette eingefügt werden und der primäre Alkohol geschützt werden.

3.5 Beitrag zur Totalsynthese von Greek Tobacco Lacton

Die folgenden Ergebnisse sind in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Christmann (FU Berlin) entstanden. Die angewendete Methode der Vanadium-katalysierten Epoxidierung in der vorletzten Stufe der Naturstoffsynthese liefert den Zusammenhang mit den Studien zur Totalsynthese von Mollipilin E/F (siehe Kap. 3.4.4). Die verwendete Dehydratisierung bildet wiederum den Übergang zum zweiten Teil dieser Arbeit, der sich mit der Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten beschäftigt (siehe Kap. 3.6).

Die Synthese des Greek Tobacco Lactons (**227**) nach Christmann¹¹⁵ erfolgt aus Linalool (**223**) in ca. 5-6 Syntheseschritten (Schema 3.5.1). Zunächst wird **224** durch diastereoselektive Epoxidierung erhalten, im Falle einer Racematspaltung oder der Verwendung von (*R*)-Linalool als Ausgangsmaterial kann auch der enantiomerenreine Naturstoff synthetisiert werden. Es erfolgt eine säurekatalysierte Zyklisierung, wobei das Epoxid terminal durch das Cyanid-Anion geöffnet wird und sich zunächst 3,4-Dihydroxynitril **225** bildet. Der tertiäre Alkohol bildet dann durch nucleophilen Angriff an das Nitril den 5-Ring und nach Hydrolyse wird Lacton **226** erhalten, welches dann zum Tobaccolacton (**227**) umgesetzt wird.



Schema 3.5.1 Synthese des Greek Tobacco Lactons (**227**) nach Christmann

¹¹⁵ bis dato unveröffentlichte Ergebnisse, Prof. Dr. M. Christmann, FU Berlin.

3. Ergebnisse und Diskussion

Die Aufgabe bestand einerseits darin, die Epoxidierung von *rac*-Linalool **223** in Bezug auf die Diastereoselektivität zu untersuchen. Andererseits sollten die Darstellung des Tobaccolactons (**227**), ausgehend von Dihydroxynitril **225** und Lacton **226** untersucht werden.

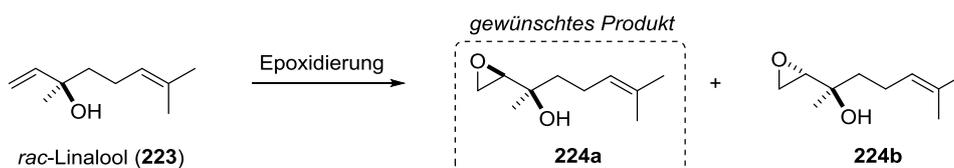
In der Literatur ist bereits die Bisacetylacetonat-katalysierte Epoxidierung von (*R*)-Linalool bekannt.¹¹⁶ Hierbei wurde bei einer Ausbeute von 80% nahezu kein Diastereomerenüberschuss erzielt (Tab. 3.5.1, Eintrag 1). Unter Verwendung eines chiralen Terpenliganden konnten Bryliakov *et al.* mittels Bisacetylacetonat-Katalyse in Toluol bei RT in exzellenter Ausbeute ein Diastereomerenüberschuss von 55% zugunsten des (2*S*,3*R*)-Produkts **224b** erzielen.¹¹⁷ Die Verwendung von sterisch anspruchsvolleren Vanadiumkatalysatoren (Tab. 3.5.1., Einträge 2 und 3) resultierte in höheren Diastereoselektivitäten, allerdings zugunsten des (2*S*,3*R*)-Produkts **224b** (**224a** ist das gewünschte Produkt für die Naturstoffsynthese). Die beiden Diastereomere konnten nicht voneinander getrennt werden, und ihr Verhältnis zueinander wurde jeweils aus dem ¹H-NMR-Spektrum berechnet (die Signale konnten den literaturbekannten jeweiligen Diastereomeren zugeordnet werden). Die Gesamtausbeuten verschlechterten sich ebenfalls, was einerseits durch die zunehmende Größe der Liganden am Metallzentrum des Katalysators erklärt werden kann und andererseits durch die schwierige Aufarbeitung der Produkte, bedingt durch ihre hohe Flüchtigkeit.

¹¹⁶ Langhanki, J.; Rudolph, K.; Erkel, G.; Opatz, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9707–9715.

¹¹⁷ Bryliakov, K. P.; Talsi, E. P.; Stas'ko, S. N.; Kholdeeva, O. A.; Popov, S. A.; Tkachev, A. V. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *194*, 79–88.

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.5.1 Vanadium-katalysierte Epoxidierung von *rac*-Linalool (**223**)



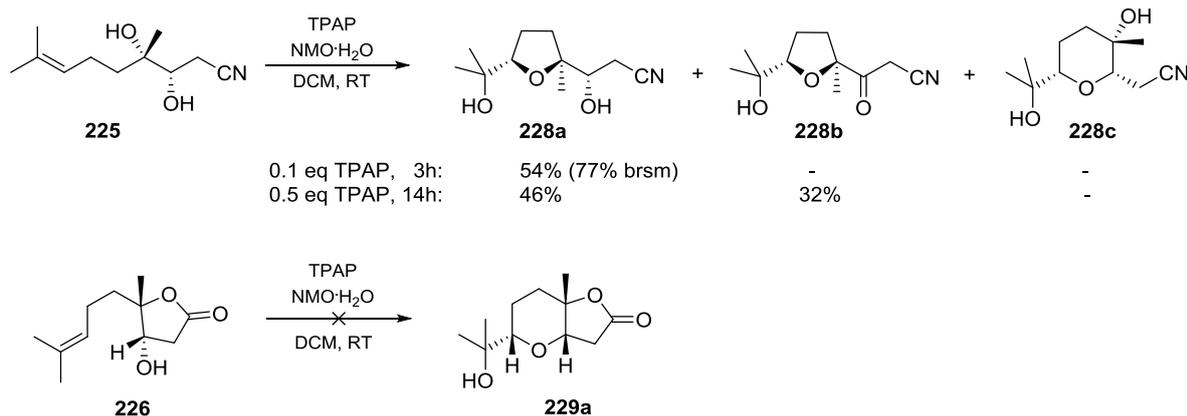
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Gesamtausbeute (%)	Diastereomerenverhältnis (224a:224b)
1	VO(acac) ₂ , TBHP, Benzol, 80 °C ^a	80 ^a	3 : 4 ^a
2	VO(OEt) ₃ , TBHP, DCM, RT	52	2 : 3 ^b
3	VO(O ⁱ Pr) ₃ , TBHP, DCM, RT	18	1 : 2

^aErgebnisse von Opatz und Mitarbeitern.^{116b} aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Mischung beider Diastereomere berechnet.

Die Favorisierung des (2*S*,3*R*)-Produkts **224b** ist vermutlich durch die elektronische Abstoßung zwischen der Hydroxygruppe und dem sich bildenden Epoxid zu erklären. Da sich durch Verwendung unterschiedlicher Vanadiumkatalysatoren die Diastereoselektivität zunehmend zugunsten des nicht gewünschten (2*S*,3*R*)-Produkts **224b** veränderte, wurde diese Methode als nicht geeignet zur selektiven Darstellung von (2*R*,3*R*)-Produkt **224a** befunden. Da vorgesehen war, lediglich eine Vanadium-katalysierte Epoxidierung von Linalool (**223**) zu untersuchen, wurden keine weiteren Epoxidierungen durchgeführt.

Zur Untersuchung der Synthese von Tobaccolacton (**227**) aus Lacton **226** und Dihydroxynitril **225** wurde zunächst eine oxidative Zyklisierung mittels TPAP erforscht (Schema 3.5.2). Die oxidative Zyklisierung von Dihydroxynitril **225** resultierte wie bereits erwartet in der Bildung von THF-Diol **228a**. Der THP-Ring **228c**, dessen Darstellung für die Synthese von Tobaccolacton (**227**) erwünscht wäre, konnte auf diese Weise nicht hergestellt werden. Bei Verwendung von 0.1 Äq. Katalysator konnte kein vollständiger Umsatz beobachtet werden, allerdings wurde **228a** in einer guten Ausbeute von 54% (77% brsm) synthetisiert. Der Versuch, einen vollständigen Umsatz durch Erhöhung der Katalysatormenge (0.5 Äq.) und Reaktionszeit zu erreichen, resultierte in einer verminderten Ausbeute an THF-Diol **228a** (46%) und einer Isolierung des einfach überoxidierten Produkts **228b** in 32%.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.5.2 TPAP-katalysierte oxidative Zyklisierung von Dihydroxynitril **225** und Lacton **226**

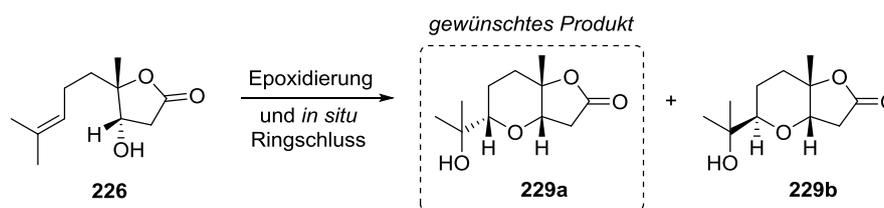
Die versuchte TPAP-Zyklisierung von (4*S*,5*S*)-Lacton **226** resultierte nicht in der Darstellung von Bicyklus **229** (wie bereits erwartet, da für diese Reaktion ein 5,6-Dihydroxyalkan benötigt wird), sondern lediglich in der Reisolierung des Edukts.

Daraufhin sollte die Synthese des Bicyklus **229a** über eine Vanadium-katalysierte Epoxidierung^{112,118} und *in situ* Zyklisierung durch Epoxidöffnung insbesondere bezüglich der Diastereoselektivität untersucht werden. Dabei wurden im Falle der beiden verwendeten Vanadium-Katalysatoren jeweils exzellente Ausbeuten von 95% und 99% erzielt (Tab. 3.5.2). Die Diastereoselektivität zugunsten des gewünschten (*S,S,S*)-konfigurierten Produkts **229a** konnte durch Verwendung von Triethoxyvanadat deutlich verbessert werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde jeweils aus den isolierten Ausbeuten der beiden Diastereomere berechnet. Die Triethoxyvanadat-katalysierte Epoxidierung des (4*R*,5*S*)-Isomers von **226** resultierte in einer verminderten Gesamtausbeute von 60% und einem viel schlechteren Diastereomerenverhältnis der Produkte von 2 : 1 (das Verhältnis wurde dabei aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Mischung beider Diastereomere berechnet, da diese nicht voneinander getrennt werden konnten).

¹¹⁸ Li, Z.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*, 506–518.

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.5.2 Vanadium-katalysierte Epoxidierung von Lacton **226**



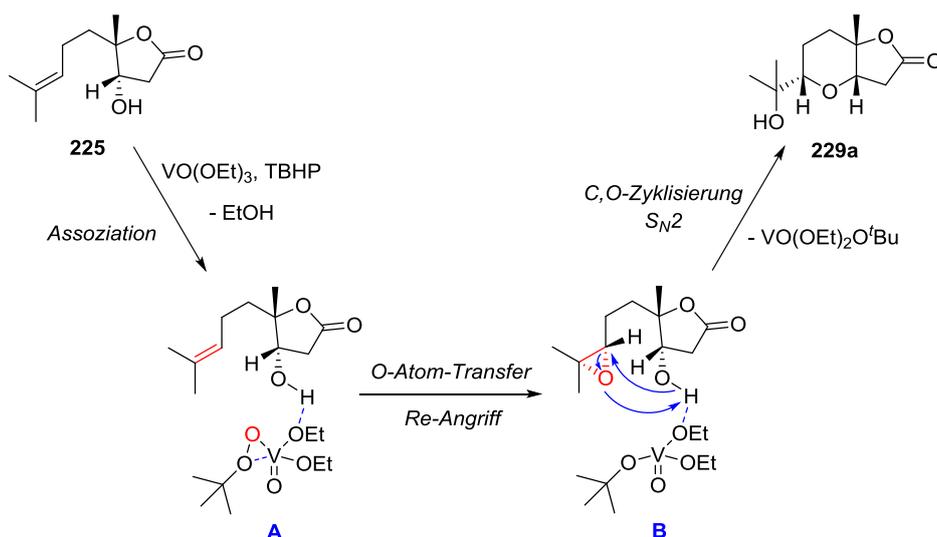
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Gesamtausbeute (%)	Diastereomeren- verhältnis (229a:229b)
1	VO(acac) ₂ , TBHP, DCM, RT	99	3 : 2 ^a
2	VO(OEt) ₃ , TBHP, DCM, RT	95	9 : 1 ^a

^adas Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Ausbeuten der getrennt voneinander isolierten Diastereomere berechnet.

Der Mechanismus der Vanadium-katalysierten Epoxidierung ist an den von Hartung und Mitarbeitern vorgeschlagenen Mechanismus angelehnt (Schema 3.5.3).¹¹⁹ Dabei bildet sich zunächst unter Ethanol-Abspaltung der aktive Katalysator-Komplex, der durch eine Wasserstoffbrücke und Überlappung eines freien Elektronenpaares der Hydroxygruppe mit dem Vanadiumzentrum an Lacton **225** assoziiert ist (**A**). Es erfolgt eine Re-seitige Epoxidierung des Olefins und es entsteht Epoxid **B**. Die anschließende Zyklisierung durch nukleophilen Angriff der Hydroxygruppe und Epoxidöffnung führt unter Inversion des Stereozentrums zum Bicyklus **229a**.

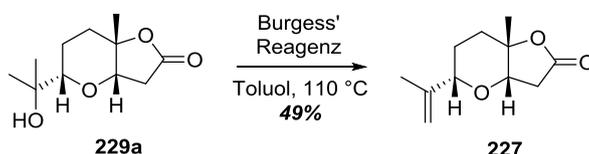
¹¹⁹ Dönges, M.; Amberg, M.; Niebergall, M. Hartung, J. J. *Inorg. Biochem.* **2015**, *147*, 204–220.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.5.3 Vorgeschlagener Mechanismus zur Vanadium-katalysierten Epoxidierung

Letztendlich konnte das (*S,S,S*)-Enantiomer des Greek Tobacco Lactons (**227**) durch Dehydratisierung von Bicyklus **229a** nach der gleichen Methode, die Siitonen und Pihko und ihrer Tobaccolacton-Totalsynthese anwenden¹²⁰, dargestellt werden (Schema 3.5.4).



Schema 3.5.4 Synthese von (*S,S,S*)-Tobaccolacton (**227**) durch Dehydratisierung nach Pihko

Die moderate Ausbeute von 49% (85% nach Pihko¹²⁰) ist vermutlich durch die geringe Ansatzgröße von ca. 90 μmol und den damit verbundenen Wägefehler sowie Schwierigkeiten bei der Aufreinigung der geringen Menge an Substanz zu erklären. Die durchgeführten Experimente bezüglich der Synthese von Greek Tobacco Lacton (**227**) haben gezeigt, dass die vorgestellte Synthese nach Christmann eine sehr gute Möglichkeit darstellt, den Naturstoff in wenigen Syntheseschritten aus kommerziell erhältlichem Linalool (**223**) darzustellen. Um enantiomerenreines Tobaccolacton (**227**) zu synthetisieren, empfiehlt es

¹²⁰ Siitonen, J. H.; Pihko, P. M. *Synlett* **2014**, 25, 1888–1890.

3. Ergebnisse und Diskussion

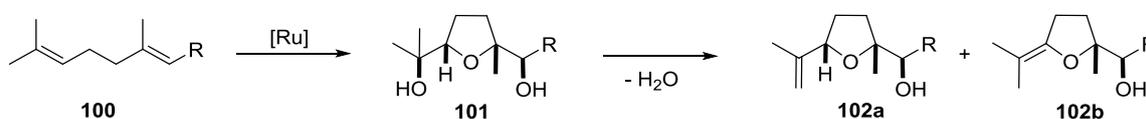
sich, ebenfalls enantiomerenreines (-)-Linalool (**223**) als Ausgangsmaterial zu benutzen und für die folgende Epoxidierung einen chiralen Liganden¹¹⁷ zu verwenden, der die Bildung des gewünschten Produkts **224a** begünstigt. Die Epoxidierung mittels Triethoxyvanadat mit anschließender *in situ* Zyklisierung verläuft in exzellenter Ausbeute und sehr guter Diastereoselektivität. Zusammen mit der darauffolgenden Dehydratisierung ergeben sich zwei effektive Schritte zur Synthese von Tobaccolacton (**227**) aus Lacton **226**.

3.6 Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten

3.6.1 Untersuchungen zur Wahl eines geeigneten Dehydratisierungsreagenzes

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung von 2-Isopropenyl-THF-Derivaten durch Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten. Dies ist auch in Bezug auf die Synthese von Mollipilin E/F aus dem ersten Teil dieser Arbeit relevant, da die exocyclische Doppelbindung des einen THF-Rings im Naturstoff, die sich in allylischer Position zum Ring-Sauerstoff befindet, durch eine Dehydratisierung aufgebaut werden könnte. Das 2-Vinyl-THF-Strukturmotiv ist in vielen Naturstoffen aus unterschiedlichen Klassen vertreten, z. B. in einigen Flavonoiden und der großen Gruppe der Cembranolide (siehe Kap. 1.4.1).

2-Vinyl-THF **102a** kann wie folgt in zwei Schritten dargestellt werden: Zunächst kann mittels der von Stark *et al.* entwickelten oxidativen Zyklisierung^{96,121} eines 1,5-Diens (**100**) diastereoselektiv THF-Diol **101** erhalten werden, welches dann in einem zweiten Schritt dehydratisiert wird (Schema 3.6.1). Hierbei ist die Bildung zweier Regioisomere als Produkte möglich. Die Dehydratisierung eines sekundären oder tertiären Alkohols verläuft über einen E1-Mechanismus, bei dem ein intermediäres Carbeniumion gebildet wird. Das höher substituierte Alken (Saytzeff-Produkt)¹²² ist das thermodynamisch bevorzugte Produkt, weswegen dieses als Hauptprodukt einer β -Eliminierung zu erwarten ist. Um das kinetische Hofmann-Produkt¹²³ zu erhalten, muss die Regioselektivität beeinflusst werden, indem Abgangsgruppe, Lösungsmittel und verwendete Base variiert werden.



Schema 3.6.1 Möglichkeit der Darstellung des 2-Vinyl-THF-Strukturmotivs

¹²¹ Göhler, S.; Roth, S.; Cheng, H.; Göksel, H.; Rupp, A.; Haustedt, L. O.; Stark, C. B. W. *Synthesis* **2007**, 17, 2751–2754.

¹²² Saytzeff, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1875**, 179, 296-301.

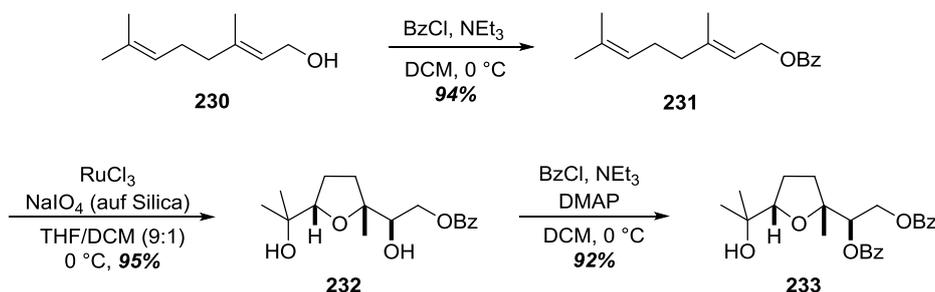
¹²³ Patai, S. *The Chemistry of the Functional Groups*, Wiley, New York, **1968**.

3. Ergebnisse und Diskussion

Um zu enantiomerenreinen Isopropenyl-THF-Produkten zu gelangen, kann man im vorherigen Syntheseschritt der oxidativen Zyklisierung auch ein 5,6-Dihydroxyolefin als Edukt verwenden, bei dem das bereits vorhandene Stereozentrum an der 5-Hydroxyfunktion die Bildung der zwei neuen Stereozentren steuert.⁸³

Zur Untersuchung der Regioselektivität der Reaktion (Schema 3.6.1) sollten zuerst verschiedene Reagenzien getestet werden. Dabei ist davon auszugehen, dass das gewünschte 2-Vinyl-THF-Regioisomer statistisch bevorzugt gebildet wird, das 2-Alkyliden-Regioisomer jedoch thermodynamisch bevorzugt ist. Außerdem sind beide Regioisomere vermutlich säureempfindlich und könnten sich durch lange Reaktionszeiten und hohe Temperaturen zersetzen oder zum thermodynamisch günstigeren Produkt isomerisieren.

Als Testsubstrat wurde der doppelte Benzylester **233** verwendet, da dieser in wenigen Schritten aus Geraniol zugänglich ist. Die Benzoylschutzgruppen wurden gewählt, weil sie unter den untersuchten Dehydratisierungsbedingungen stabil sein sollten und weil sie hinterher durch alkalische Hydrolyse leicht abzuspalten wären. Zur Herstellung von **233** wurde Geraniol (**230**) benzyliert (Schema 3.6.2). Geranylbenzoat **231** wurde daraufhin mittels Ruthenium-katalysierter oxidativer Zyklisierung nach Stark⁹⁶ in exzellenter Ausbeute (95%) zum THF-Diol **232** überführt. Die sekundäre Hydroxygruppe konnte anschließend ebenfalls in den Benzylester umgewandelt werden, und so wurde das Testsubstrat **233** in 3 Schritten aus Geraniol (**230**) mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 82% dargestellt.



Schema 3.6.2 Synthese des Benzylester-Testsubstrats **233**

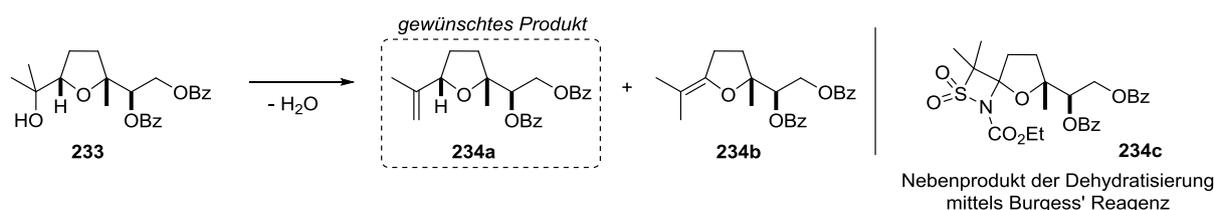
Zur Auswahl eines geeigneten Dehydratisierungsreagenzes, welches die Bildung des 2-Vinyl-Isomers **234a** begünstigen würde, sollten zunächst einige klassische Reagenzien untersucht

3. Ergebnisse und Diskussion

werden (Tab. 3.6.1, Einträge 1-4). Die Verwendung von Schwefelsäure resultierte, wie bereits vermutet, in der Zersetzung des Edukts nach 15 Minuten aufgrund der stark sauren Bedingungen. Durch Verwendung von Kaliumhydrogensulfat konnte bei hoher Temperatur zumindest 25% des gewünschten Regioisomers **234a** isoliert werden (die Bildung von **234b** wurde nicht beobachtet), der Umsatz war allerdings selbst nach 4 Tagen Reaktionszeit (nach 7 h konnten lediglich 5% isoliert werden) nicht vollständig. Aufgrund der langsamen Reaktion wurde dieses Reagenz für die Entwicklung einer geeigneten Dehydratisierungsmethode ausgeschlossen. Mithilfe von wasserfreiem Zinkchlorid konnten die gewünschten Produkte **234a** und **234b** nicht synthetisiert werden, nach 4 Tagen konnten noch 44% des Benzylesters **233** reisoliert werden. Außerdem kam es zur Bildung von diversen Nebenprodukten, die nicht getrennt voneinander isoliert werden konnten. Der Versuch, Benzylester **233** mittels Phosphorpentoxid zu dehydratisieren, resultierte in der vollständigen Zersetzung des Edukts nach 4 Tagen (es wurden hierbei 6 Äq. Phosphorpentoxid verwendet, da bei einer geringeren Menge kein vollständiger Umsatz des Edukts beobachtet werden konnte). Mithilfe der untersuchten klassischen Dehydratisierungsreagenzien konnte **234a** nicht in einem zufriedenstellenden Maße dargestellt werden, da die Reaktionsbedingungen entweder zu harsch waren oder das jeweilige Reagenz die Produktbildung von **234a** entweder gar nicht oder nur in geringem Maße gefördert hat.

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.6.1 Anwendung unterschiedlicher Reagenzien zur Dehydratisierung von Benzoyl ester **233**



Eintrag	Reaktionsbedingungen ^a	Menge Reagenz (Äq.)	Reaktionsdauer (h/min)	reisol. Edukt 233 (%) ^b	Ausbeute (%) ^b
1	H ₂ SO ₄ (20% in Essigsäure), 60 °C	2.0	15 min	-	-
2	KHSO ₄ , Toluol, 110 °C	2.0	96 h	38 ^c	25 (66 brsm) (234a)
3	ZnCl ₂ , Toluol, 110 °C	2.0	96 h	44	-
4	P ₂ O ₅ , Toluol, 110 °C	6.0	96 h	-	-
5	Martin's Sulfuran, DCM, 0 °C	1.0	15 h	41	51 (234a)
6	Martin's Sulfuran, DCM, 0 °C	2.5 ^d	15 h	-	55 (234a) 30 (234b)
7	Burgess' Reagenz, Toluol, 110 °C	4.0	5 min	-	39 (234a) 37 (234c)

^agenerelle Reaktionsbedingungen: 200 µmol Ansatz, c = 0.1 M. ^bisolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. ^cdie Ausbeute wurde mittels ¹H-NMR des Rohprodukts bestimmt. ^d90 µmol Ansatz.

Daher wurden zusätzlich die in der organischen Synthese gebräuchlichen Dehydratisierungsmittel, Martin's Sulfuran und Burgess' Reagenz (siehe Kap. 1.4.2), untersucht (Tab. 3.6.1, Einträge 5-7). Die Verwendung von 1.0 Äq. Martin's Sulfuran lieferte zwar vornehmlich das gewünschte 2-Vinyl-THF-Isomer **234a**, allerdings wurde selbst nach 15 h kein vollständiger Umsatz erreicht. Die Erhöhung der Reagenzmenge auf 2.5 Äq. resultierte in einem vollständigen Umsatz und einer höheren Gesamtausbeute (Tab. 3.6.1, Eintrag 6), allerdings ergab sich lediglich ein Diastereomerenverhältnis von < 2:1 für das gewünschte Isomer **234a**, da sich auch das thermodynamisch günstigere Isomer **234b** bildete. Die verminderte Diastereoselektivität ist nur durch den vorhandenen Überschuss an Martin's Sulfuran zu begründen, der anscheinend zu einer vermehrten Bildung von **234b** führt. Die

3. Ergebnisse und Diskussion

Verwendung von Burgess' Reagenz versprach eine bessere Diastereoselektivität, da unter den zunächst verwendeten Bedingungen (Tab. 3.6.1, Eintrag 7) nach bereits 5 Minuten nur 2-Vinyl-THF-Produkt **234a** gefunden werden konnte. Allerdings konnte außerdem Spiroverbindung **234c** als Nebenprodukt der Reaktion zu 37% isoliert werden. β -Sultam **234c** ist das Produkt einer Addition von überschüssigem Burgess-Reagenz an den Enolether **234b**, die Identifizierung des Produkts erfolgte dabei mithilfe von NMR-Spektren (Abb. 3.6.1) und dem IR-Spektrum, das ein starkes Signal der vorhandenen Carbonylbande bei 1719 cm^{-1} aufweist. Dass es zur Bildung solcher Addukte kommen kann, beschreiben Atkins und Burgess bereits bei der Untersuchung der Reaktion von Burgess' Reagenz mit Tetramethylallen, bei der ebenfalls ein β -Sultam-Cycloadditionsprodukt sowie ein 6-gliedriger Heterozyklus gebildet wird (Die Unterscheidung beider erfolgte durch einen IR-spektroskopischen Nachweis der Carbonylbande bzw. der C=N-Streckschwingung).^{124,125} Ein weiteres Beispiel eines Cycloadditionsprodukts des Burgess' Reagenzes sind zyklische Sulfamidate, die aus Diolen mit einem Überschuss des Reagenzes dargestellt werden können.¹²⁶

¹²⁴ Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744–4745.

¹²⁵ Burgess, E. M.; Williams, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4386–4387.

¹²⁶ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581–5606.

3. Ergebnisse und Diskussion

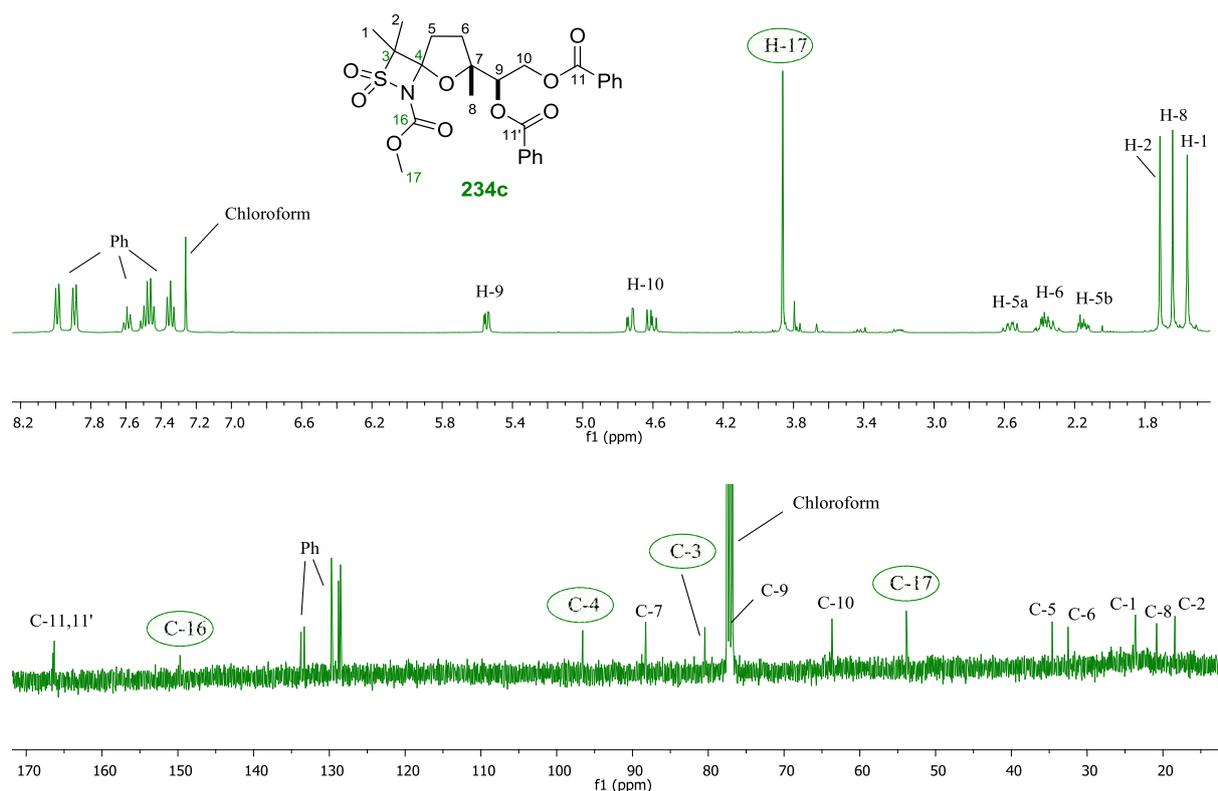
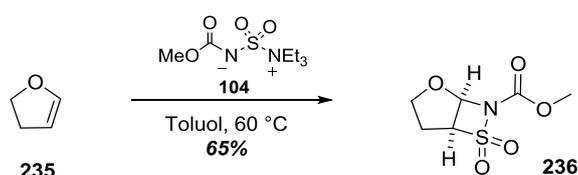


Abb 3.6.1 ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum von Thiazetidin **234c** in CDCl_3

Um die Annahme der Bildung von Thiazetidin **234c** aus dem 2-Alkyliden-Isomer **234b** der Dehydratisierung und einem weiteren Äquivalent an Burgess' Reagenz zu beweisen, wurde der zyklische Enolether 2,3-Dihydrofuran (**235**) mit einem Überschuss an Burgess Reagenz' (**104**, 2.0 Äq.) in Toluol unter Erwärmen auf 60 °C versetzt. Es entstand das erwartete bizyklische Thiazetidin **236** in guter Ausbeute (Schema 3.6.3). Die relative Konfiguration der Stereozentren konnte mittels NOE-NMR-Experiment bestimmt werden. Somit konnte gezeigt werden, dass Enolether eine *syn*-selektive Cycloaddition mit Burgess' Reagenz eingehen und ein 4-gliedriges Thiazetidin entsteht.



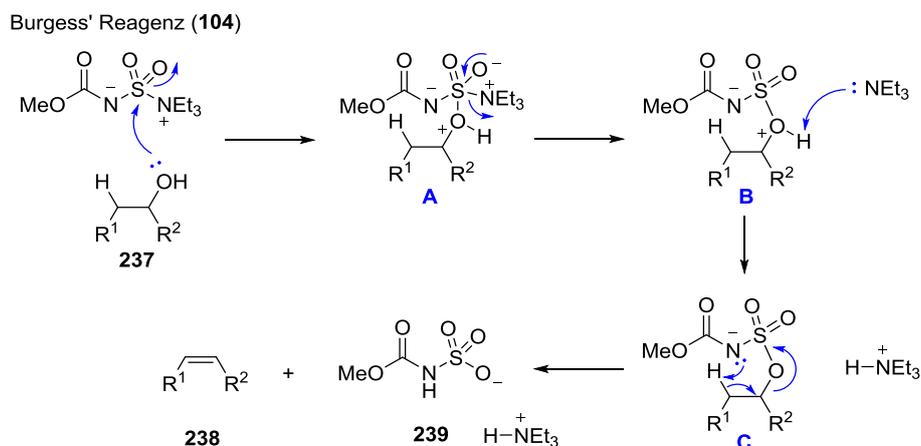
Schema 3.6.3 Synthese des Thiazetidins **236**

3. Ergebnisse und Diskussion

3.6.2 Entwicklung eines Dehydratisierungsprotokolls unter Verwendung von Burgess' Reagenz

Aufgrund der guten Ausbeute und der geringen Reaktionszeit bei der Verwendung von Burgess' Reagenz, sollte im Folgenden eine Methode zur Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten mithilfe von diesem Dehydratisierungsreagenz entwickelt werden, wobei die Regioselektivität der Reaktion zugunsten des kinetischen Produkts **234a** verbessert werden sollte.

Die Burgess' Reagenz-vermittelte Olefinsynthese verläuft über eine *syn*-selektive Eliminierung (Schema 3.6.4).⁸² Dabei wird zunächst durch nucleophilen Angriff des Alkohols **237** am Sulfonylimid **104** (Burgess' Reagenz) das Addukt **A** gebildet. Durch Freisetzung von Triethylamin kann sich **B** ausbilden und es erfolgt eine Deprotonierung. Im Sulfonester **C** kann nun durch den negativ geladenen Stickstoff intramolekular deprotoniert und gleichzeitig zum Alken **238** eliminiert werden.



Schema 3.6.4 *syn*-selektiver Eliminierungsmechanismus zur Synthese von Alkenen mittels Burgess' Reagenz

Für die Optimierung der Dehydratisierung wurde die eingesetzte Menge an Burgess' Reagenz, das Lösungsmittel, die Temperatur und die Reaktionszeit variiert (Tab. 3.6.2). Es wurden zuerst die Anzahl der Äquivalente an Burgess' Reagenz in Toluol als dem gebräuchlichen Lösungsmittel einer solchen Dehydratisierung¹²⁰ variiert (Tab. 3.6.2, Einträge 1-3). Dabei ergab sich ungefähr die gleiche Ausbeute an 2-Vinyl-THF **234a** bei 3.0 Äq. wie bei

3. Ergebnisse und Diskussion

der bereits untersuchten Verwendung von 4.0 Äq. (Tab. 3.6.1, Eintrag 7). Das ebenfalls gebildete Nebenprodukt **234c** wurde in diesem Fall (Tab. 3.6.2, Eintrag 1) nicht isoliert, da der Fokus auf der Synthese von **234a** lag. Es zeigte sich jedoch auch, dass ein großer Überschuss an Burgess' Reagenz vorhanden sein muss, damit sich Folgeprodukt **234c** bilden kann, denn bei einer Menge von 2.5 Äq. oder weniger konnte die Bildung von **234c** nicht beobachtet werden, stattdessen wurde nur **234b** isoliert (Tab. 3.6.2, Einträge 2 und 3). Die Verringerung der eingesetzten Menge an Burgess' Reagenz führte zu etwas längeren Reaktionszeiten, einer erhöhten Bildung von **234a** und einer verminderten Bildung des 2-Alkyliden-THF-Produkts **234b**. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine niedrigere Temperatur von 75 °C anstatt 110°C keinen Einfluss auf die Reaktionsdauer hat, wobei sich die Regioselektivität in diesem Fall auf < 2:1 belief (Tab. 3.6.2, Eintrag 2). Die Wahl von Dichlormethan bzw. Tetrahydrofuran als Lösungsmittel lieferte moderate Ausbeuten an **234a** von 45% bzw. 31% (Tab. 3.6.2, Einträge 4 und 5).

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.6.2 Optimierung der Burgess' Reagenz-vermittelten Dehydratisierung an Benzoyl ester **233**

Eintrag	Menge Burgess' Reagenz (Äq.) ^a	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Reaktionsdauer (h/min)	reisol. Edukt (233)	Verhältnis (234a : 234b) ^b (%) ^c
1	3.0	Toluol	110	20 min	-	37 ^c (234a)
2	2.5 ^d	Toluol	75	20 min	-	44 ^c (234a) 18 ^c (234b)
3	2.0	Toluol	110	30 min	-	61 ^c (234a) 4 ^c (234b)
4	4.0	DCM	40	50 min	-	45 ^c (234a)
5	2.0 ^d	THF	70	20 min	-	31 ^c (234a)
6	2.0 ^d	DMF	RT	24 h	ja	3 : 1
7	2.0 ^d	MeCN	RT	24 h	ja	3 : 1
8	2.0 ^d	Trifluor-toluol	RT	24 h	ja	2 : 1
9	2.0 ^d	CHCl ₃	60	24 h	-	4 : 1
10	2.0 ^d	Cyclohexan	60	24 h	ja	2.5 : 1
11	2.0 ^d	Aceton	60	24 h	-	4 : 1
12	2.0 ^d	EtOAc	60	20 min	-	7 : 1
13	2.0 ^d	1,4-Dioxan	RT	140 min	-	40 ^c (234a) 15 ^c (234b)
14	2.0 ^d	1,4-Dioxan	70	20 min	-	62 ^c (234a)
15	2.0	1,4-Dioxan	μWelle, 150 ^e	3 min	-	61 ^c (234a) 7 ^c (234b)
16	2.0	1,4-Dioxan	μWelle, 150 ^e	1 min	-	55 ^c (234a) 7 ^c (234b)

^agenerelle Reaktionsbedingungen: 200 μmol Ansatz, c = 0.1 M. ^bmittels GC-MS-Analyse bestimmt. ^cisolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. ^diterative Zugabe des Burgess' Reagenzes. ^ec = 0.2 M.

Das Screening unterschiedlicher weiterer Lösungsmittel zeigte eine erhöhte Regioselektivität zugunsten des 2-Vinyl-THF-Produkts **234a** mit ansteigender Polarität des Lösungsmittels (Tab. 3.6.2, Einträge 6-13). Außerdem resultierten niedrige Reaktionstemperaturen und

3. Ergebnisse und Diskussion

lange Reaktionszeiten in einer geringen Regioselektivität (Tab. 3.6.2, Einträge 6-11 und 13). Die Verwendung von 1,4-Dioxan lieferte die höchste isolierte Ausbeute des 2-Vinyl-THF-Produkts **234a** von 62% bei einer erhöhten Reaktionstemperatur von 70 °C (Tab. 3.6.2, Eintrag 14). Um die Reaktionszeit zu verringern und die Bildung des kinetischen dennoch durch hohe Reaktionstemperaturen zu begünstigen, wurde eine Methode zur Durchführung der Reaktion unter Mikrowelleneinstrahlung in 1,4-Dioxan entwickelt. Die Durchführung der Dehydratisierung in einem Mikrowellenreaktor bietet den Vorteil, die Reaktionsmischung in einer sehr geringen Zeitspanne gleichmäßig auf die gewünschte Temperatur zu heizen (unter der Durchführung in einem Druckbehälter können auch höhere Temperaturen angewendet werden) und so die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen, was wiederum zu einer Begünstigung des kinetischen Produkts führen sollte.¹²⁷ Unter Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel, 2.0 Äq. Burgess' Reagenz, einer Reaktionszeit von 3 Minuten und einer Reaktionstemperatur von 150 °C, die durch Mikrowelleneinstrahlung von 150 Watt für eine Minute erreicht wurden, konnte eine sehr gute Regioselektivität zugunsten des 2-Vinyl-THF-Produkts **234a** und eine gute Gesamtausbeute von 68% erreicht werden (Tab. 3.6.2, Eintrag 15). Die Verringerung der Reaktionsdauer auf 1 Minute resultierte in einer leicht verringerten Gesamtausbeute von 62% (Tab. 3.6.2, Eintrag 16).

3.6.3 Anwendung der entwickelten Dehydratisierungsmethode

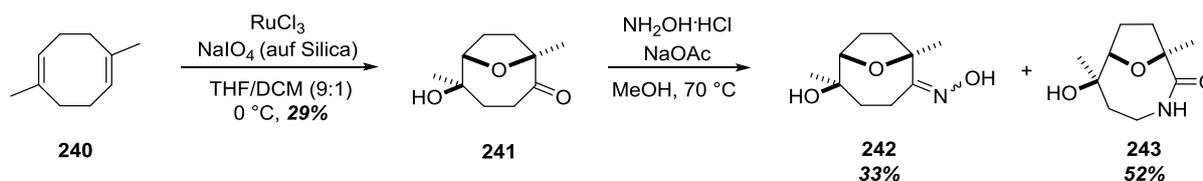
Schlussendlich sollte die entwickelte, Mikrowellen-unterstützte Dehydratisierungsmethode unter Verwendung von Burgess' Reagenz in Bezug auf seine Toleranz gegenüber verschiedenen Substraten untersucht werden. Dazu wurden zunächst [4.2.1]-Bizyklus **241** und [5.2.1]-Bizyklus **243** dargestellt (Schema 3.6.5). Des Weiteren wurden folgende vorrätige α -Hydroxymethyl-THF-Derivate und zwei α -Hydroxymethyl-THP-Derivate verwendet, die mit unterschiedlichen Schutzgruppen und Resten substituiert sind: Alkenyl-THF **244**, Iodalkyl-THF **246**, Benzoylalkyl-THF **248**, Mesylalkyl-THF **250**, Aryl-THF **252**, *spiro*-THF **254**¹²⁸, Benzoylalkyl-THP **256** und Alkyl-THP **258** (Tab. 3.6.3).

¹²⁷ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279–282.

¹²⁸ Alpers, D.; Gallhof, M.; Stark, C. B. W.; Brasholz, M. *Chem. Comm.* **2016**, 52, 1025–1028.

3. Ergebnisse und Diskussion

Zuerst wurde 1,5-Dimethylcycloocta-1,5-dien (**240**) oxidativ zyklisiert⁹⁶ wobei der [4.2.1]-Bicyklus **241** in einer Ausbeute von 29% dargestellt werden konnte (Schema 3.6.5). Eine Bildung des entsprechenden THF-Diols konnte nicht beobachtet werden, die Bildung eines überoxidierten Produkts wurde hingegen bisher vermehrt bei der oxidativen Zyklisierung von *cis*-konfigurierten Dienen festgestellt.⁹⁶ Die mäßige Ausbeute kann durch die Bildung diverser Zyklisierungs- und Oxidationsprodukte, die kaum voneinander zu trennen sind, erklärt werden. Anschließend sollte [4.2.1]-Bicyklus **241** einer Ringerweiterung unterzogen werden. So sollte ein Substrat erhalten werden, das einigen Cembranolidnaturstoffen, wie z. B. Achillifolin (**99**) (Kap. 1.4.1, Abb. 1.4.1), das ein [6.2.1]-bicyklisches Grundgerüst aufweist, strukturell ähnelt. Eine Bayer-Villiger-Oxidation konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, Keton **241** setzte sich bei Raumtemperatur unter Verwendung von *m*CPBA oder Trifluoressigsäureanhydrid und Wasserstoffperoxid nicht um; bei höheren Temperaturen kam es zur Zersetzung des Edukts. Daher wurde Keton **241** im Bestreben, eine Beckmann-Umlagerung durchzuführen, zum Oxim **242** umgesetzt (Schema 3.6.5). Das Oxim **242** konnte allerdings nur zu 33% als nicht trennbares Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Isomer isoliert werden, da gleichzeitig bereits 52% des Umlagerungsprodukts **243** dargestellt wurden. Dies ist durch die sauren Reaktionsbedingungen und die Reaktionstemperatur zu begründen, die eine Beckmann-Umlagerung *in situ* ermöglichen.

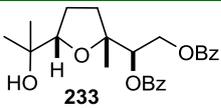
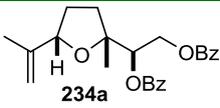
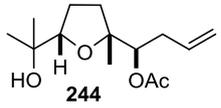
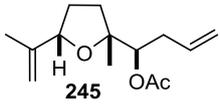
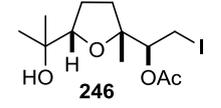
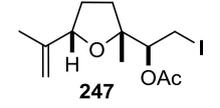
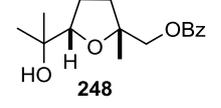
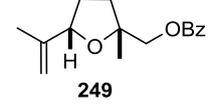
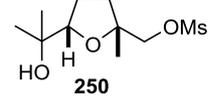
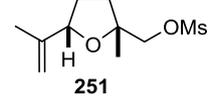
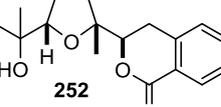
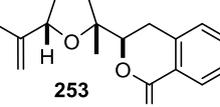
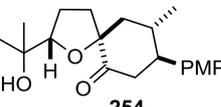
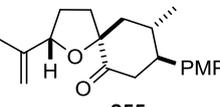
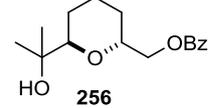
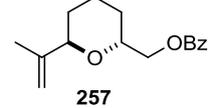
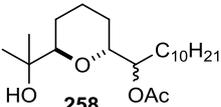
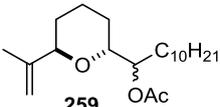
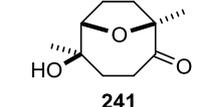
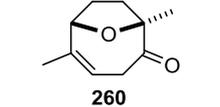
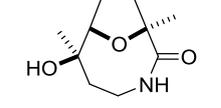
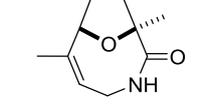


Schema 3.6.5 Synthese von [4.2.1]-Bicyklus **241** und [5.2.1]-Bicyklus **243**

Die Ergebnisse der Dehydratisierung sind in Tab. 3.6.3 zusammengefasst. Alle getesteten Substrate außer dem Modellsubstrat **233** zeigten die ausschließliche Bildung des jeweiligen 2-Vinyl-THF-Produkts. Dabei beliefen sich die Ausbeuten der Dehydratisierung für die Geranyl-basierten THF-Substrate **233**, **244**, **246** und **248** auf 60-70% (Tab. 3.6.3, Einträge 1-4).

3. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 3.6.3 Substratbreite der optimierten Dehydratisierung mittels Burgess' Reagenz

Eintrag	Substrat ^a	Produkt	Ausbeute (%) ^b
1	 233	 234a	61 + 4 (234b)
2	 244	 245	68
3	 246	 247	61
4	 248	 249	67
5	 250	 251	94
6	 252	 253	95
7 ^c	 254	 255	83
8	 256	 257	98
9	 258	 259	86
10	 241	 260	93
11	 243	 261	51

^agenerelle Reaktionsbedingungen: 200 μ mol Ansatz, 2.0 Äq. Burgess' Reagenz, c = 0.2 M in 1,4-Dioxan, 3 min Reaktionszeit, Mikrowelleneinstrahlung von 150 W, 150 °C. ^bisolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. ^cPMP = *para*-Methoxyphenyl.

3. Ergebnisse und Diskussion

Hingegen zeigten Mesylalkyl-THF-Substrat **250** und Aryl-THF-Substrat **252** sehr gute Ausbeuten der jeweiligen dehydratisierten Produkte **251** und **253** (Tab. 3.6.3, Einträge 5 und 6). Die *spiro*-Verbindung **255** konnte in einer guten Ausbeute von 83% aus dem tertiären Alkohol-Vorläufer **254** dargestellt werden (Tab. 3.6.3, Eintrag 7). Die THP-Substrate wiesen sehr gute bis exzellente Ausbeuten auf (Tab. 3.6.3, Einträge 8 und 9). Die Dehydratisierung des [4.2.1]-Bizyklus **241** resultierte ebenfalls in einer sehr guten Ausbeute, wohingegen der [5.2.1]-Bizyklus **243** in moderater Ausbeute dehydratisiert werden konnte (Tab. 3.6.3, Einträge 10 und 11). Anhand der beobachteten Regioselektivitäten der vorhergegangenen Experimente war das 2-Vinyl-Produkt mit exocyclischer Doppelbindung zu erwarten gewesen. Allerdings entstanden hierbei jeweils ausschließlich die endozyklischen Olefine **260** bzw. **261**. Die Alkenbildung lieferte selektiv das Regioisomer, welches der Bredt'schen Regel folgt, nach der sich in einem bizyklischen System aufgrund der vorhandenen Ringspannung keine Doppelbindung an einem Brückenkopf-Kohlenstoffatom befinden kann.¹²⁹ Allerdings gilt dies nicht mehr für größere Bizyklen, in denen die Summe der Brückenglieder mindestens 7 ergibt, daher wäre zumindest für den [5.2.1]-Bizyklus **243** ein solches „anti-Bredt“-Produkt denkbar gewesen.

Es konnte eine effiziente Methode zur Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF- und α -Hydroxymethyl-THP-Derivaten unter Verwendung von Burgess' Reagenz mittels Mikrowelleneinstrahlung entwickelt werden. Sie zeichnet sich durch ein kommerziell erhältliches Dehydratisierungsmittel, eine kurze Reaktionszeit, hohe Ausbeuten und Regioselektivität zugunsten des 2-Vinyl-THF (bzw. THP) Regioisomers und eine große, tolerierte Substratbreite aus.

¹²⁹ Bredt, J. *Liebigs Ann.* **1924**, 437, 1–13.

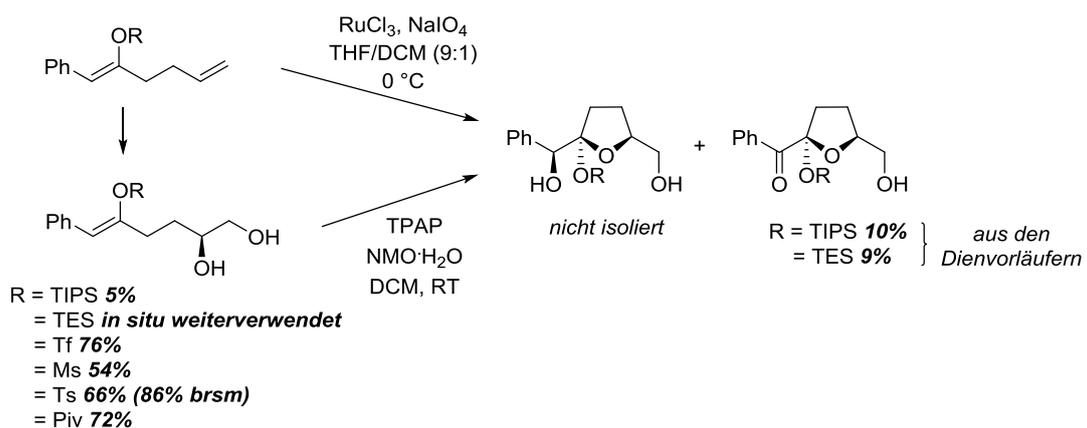
4. Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

4.1.1 Studien zur Synthese von Mollipilin E/F

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Synthese der C₁₃-Polyketide Mollipilin E bzw. F erarbeitet werden. Diese Naturstoffe sind aus medizinischer Sicht besonders interessant aufgrund ihrer potentiellen anti-tumoralen-Eigenschaften⁶⁶ und aus chemischer Sicht durch ihr Spiroketalstrukturmotiv, welches gleichzeitig eine THF-Diol-Struktur aufweist. Aus diesem Grund sollte die Synthese von Mollipilin E/F insbesondere im Hinblick auf die Anwendung einer Ruthenium-katalysierten oxidativen Zyklisierung untersucht werden. Diese Methode würde einen ganz neuen Zugang zu Spiroketalen liefern, insbesondere auch im Hinblick auf die Synthese von kinetischen Spiroketalen, die weniger als zwei anomere Effekte aufweisen.

Zunächst wurden geeignete Testsysteme entwickelt, um die oxidative Zyklisierung an dem gewünschten Strukturmotiv zu untersuchen und ein in α -Stellung am THF-Ring oxygeniertes THF-Diol zu erhalten (Schema 4.1.1).



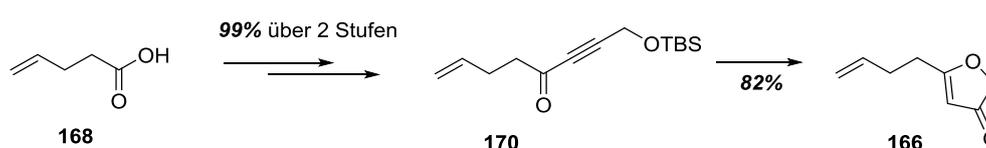
Schema 4.1.1 Versuche zur oxidativen Zyklisierung der synthetisierten Testsysteme

Die Silylenoether-Testsubstrate konnten in schlechten Ausbeuten synthetisiert werden (R = TES: wurde *in situ* für die oxidative Zyklisierung eingesetzt und R = TIPS konnte in lediglich

4. Zusammenfassung und Ausblick

5% durch Dihydroxylierung aus dem Dien-Vorläufer dargestellt werden), erwiesen sich jedoch als am vielversprechendsten in Bezug auf die oxidative Zyklisierung (die jeweiligen überoxidierten Produkte konnten in geringer Ausbeute aus den jeweiligen Dienvorläufern erhalten werden). Die Enolester-Testsubstrate (R = Tf, Ms, Ts, Piv) konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden, allerdings konnten die gewünschten THF-Diole nicht erhalten werden, da sich die enolische Doppelbindung durch den elektronenziehenden Effekt der Estersubstituenten als zu elektronenarm erwies und somit die oxidative Zyklisierung erschwerte.

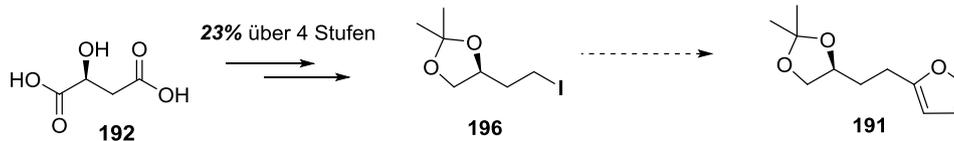
Daraufhin wurden drei verschiedene Ansätze zur Synthese von Mollipilin E/F untersucht. Ausgehend von 4-Pentensäure (**168**) konnte (2*H*)-Furanon **166** in drei Schritten mit einer exzellenten Gesamtausbeute von 81% dargestellt werden (Schema 4.1.2). Besonders hervorzuheben ist hierbei die Synthese von **166** aus Alkinon **170** durch *in situ* Entschützung und säurekatalysierte Umlagerung zum (2*H*)-Furanon. Eine oxidative Zyklisierung des (2*H*)-Furanons **166** resultierte in der Bildung des doppelt überoxidierten THF-Dions, welches sich als sehr instabil erwies; das gewünschte THF-Diol-Spiroketal konnte nicht synthetisiert werden. Diverse Olefinierungsversuche zur Einführung der ungesättigten Seitenkette des Naturstoffs verliefen nicht erfolgreich, es konnte lediglich eine Methylengruppe eingeführt werden, das Produkt lagerte sich jedoch zum Methylfuran um.



Schema 4.1.2 Synthese von (2*H*)-Furanon **166**

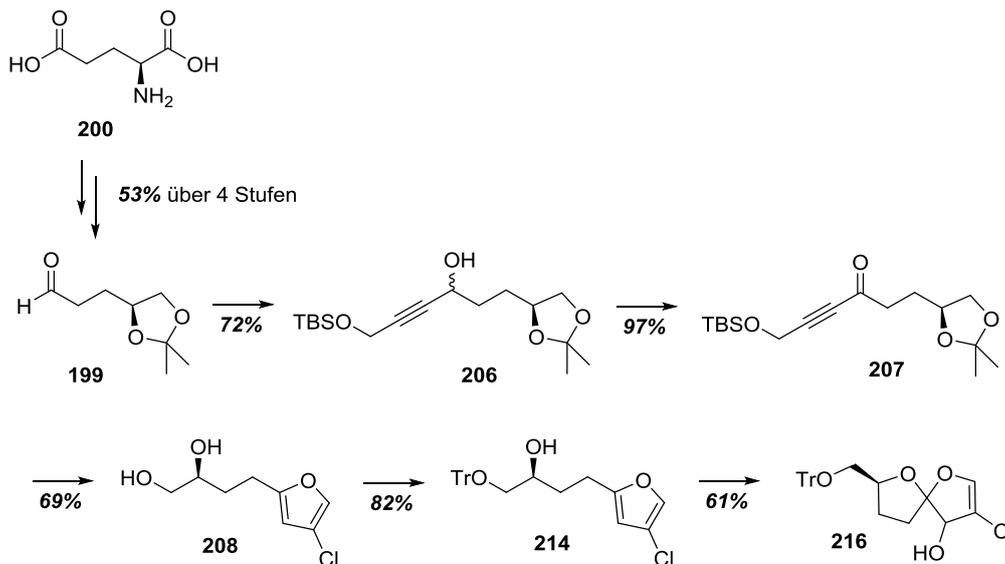
Der Versuch, Mollipilin E/F aus L-Äpfelsäure (**192**), in der bereits eines der drei benötigten Stereozentren vorhanden ist, zu synthetisieren, scheiterte an der C-C-Knüpfung von Iodid **196**¹⁰⁴ mit 2,3-Dihydrofuran (Schema 4.1.3). Diese konnte sowohl durch den Versuch der Lithiierung von 2,3-Dihydrofuran mit nachfolgender S_N2-Reaktion als auch durch eine Negishi-Kupplung nicht erfolgreich durchgeführt werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick



Schema 4.1.3 Synthese von Iodid **196**¹⁰⁴

Es erfolgte ein letzter Ansatz unter Verwendung von L-Glutaminsäure (**200**) als Ausgangsmaterial (Schema 4.1.4).¹⁰⁸ Dihydroxyalkylfuran **208** konnte ähnlich zu (2*H*)-Furanon **166** in einem Schritt aus Alkinon **207** dargestellt werden. Mittels TPAP-Zyklisierung von **208**, um wie geplant selektiv die zwei weiteren Stereozentren des Naturstoffs aufzubauen, konnte das Spiroketal-THF-Diol-Produkt nicht dargestellt werden. Daraufhin wurde **216** durch eine Vanadium-katalysierte Epoxidierung mit darauffolgendem Ringschluss dargestellt (das Spiroketal mit einem freien primären Alkohol konnte analog dazu aus **208** synthetisiert werden). Spiroketal **216** wurde als nicht trennbares Diastereomerengemisch mit einer Gesamtausbeute von 13% über 9 Stufen erhalten. Die Versuche, das β -Chlorenon-Strukturmotiv von **216** in das Keton zu überführen, um anschließend eine Olefinierung zum Einbringen der ungesättigten Seitenkette von Mollipilin E/F durchzuführen, verliefen erfolglos.



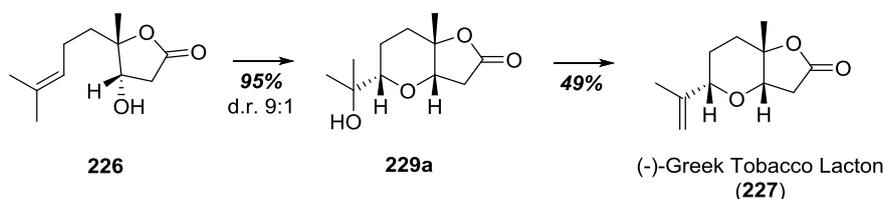
Schema 4.1.4 Synthese von Spiroketal **216**

4. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Mollipilin E bzw. F zwar nicht synthetisiert werden konnten, jedoch eine Synthese des Grundgerüsts der Naturstoffe entwickelt werden konnte. Um die Totalsynthese zu vervollständigen, muss noch die jeweilige Seitenkette von Mollipilin E oder F eingefügt werden und die Stereoselektivität der Spiroketalbildung genauer untersucht und optimiert werden.

4.1.2 Beitrag zur Synthese von Greek Tobacco Lacton

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Christmann (FU Berlin) konnten die letzten beiden Schritte der Totalsynthese von Greek Tobacco Lacton (**227**) entwickelt werden (Schema 4.1.5). Dabei ergab eine Triethoxyvanadat-katalysierte Epoxidierung mit anschließendem Ringschluss eine sehr gute Ausbeute von 95% und ein hohes Diastereomerenverhältnis zugunsten des (*S*)-konfigurierten Produkts.



Schema 4.1.5 Synthese von Greek Tobacco Lacton (**227**)

4.1.3 Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THFs und Derivaten

Im zweiten Teil dieser Arbeit konnte eine Methode zur Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten und α -Hydroxymethyl-THP-Derivaten entwickelt werden, bei der regioselektiv das Produkt mit der endständigen Doppelbindung gebildet wird. Eine Ausnahme dazu bildeten bicyclische Systeme, es wurden selektiv endocyclische Alkene erhalten. Als bestes Dehydratisierungsmittel erwies sich Burgess' Reagenz unter Mikrowelleneinstrahlung in Dioxan bei 150 °C. Ein breites Substratspektrum konnte mithilfe der entwickelten Methode umgesetzt werden (Abb. 4.1.1).

4. Zusammenfassung und Ausblick

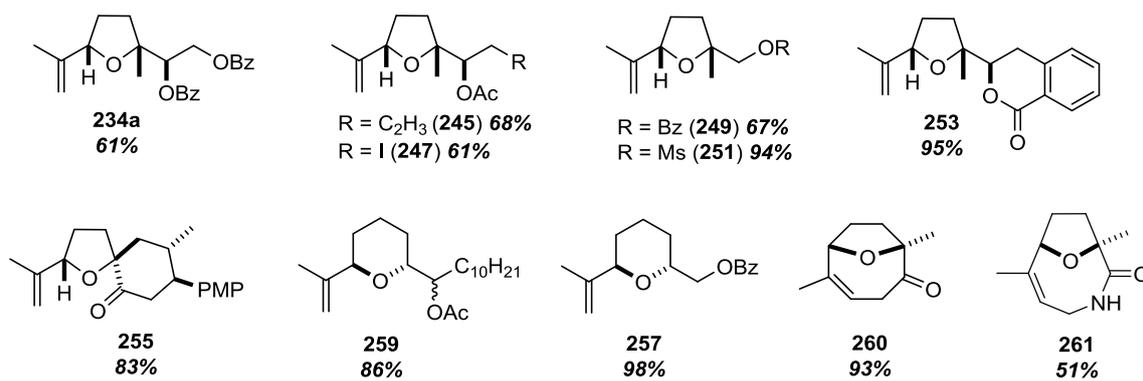


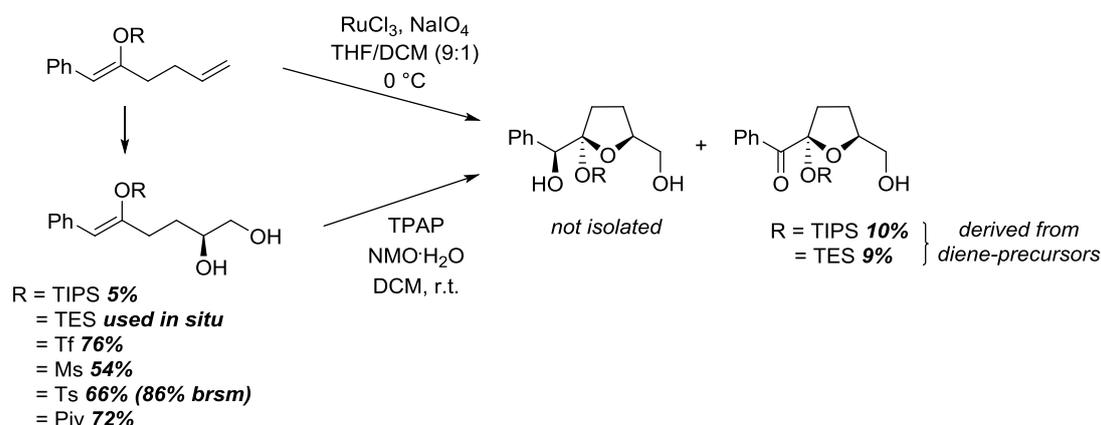
Abb. 4.1.1 Substratspektrum der Burgess' Reagenz vermittelten Dehydratisierung

4.2 Summary

4.2.1 Studies towards the synthesis of Mollipilin E/F

A synthesis of the C₁₃-polyketides Mollipilin E and F was to be investigated within the scope of this work. These natural products are of special interest from a medical standpoint, due to their potent antitumor activity⁶⁶. Parallel to that, its spiroketal core, holding a THF-diol structure, represents an interesting motive for organic synthesis. Therefore, a synthesis containing a Ruthenium-catalyzed oxidative cyclization protocol to assemble the structure motive, was to be investigated.

To begin with, suitable test systems were developed to investigate the oxidative cyclization for the desired structure motive and to yield a THF-diol which is oxygenated at the α -position of the THF-ring (Scheme 4.2.1).



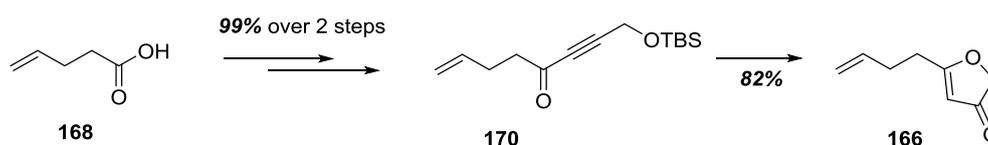
Scheme 4.2.1 Investigations on the oxidative cyclization of synthesized test systems

The silyl enol ether test substrates could be synthesized in very low yields (R = TES: was submitted *in situ* to the oxidative cyclization and R = TIPS could only be yielded in 5% via dihydroxylation of the diene-precursor), but proved to be most promising regarding the oxidative cyclization (the respective overoxidized products were obtained in low yields). The enol ester test substrates (R = Tf, Ms, Ts, Piv) could be synthesized in good to very good yields, but the subsequent THF-diols could not be obtained. This is due to the electron

4. Zusammenfassung und Ausblick

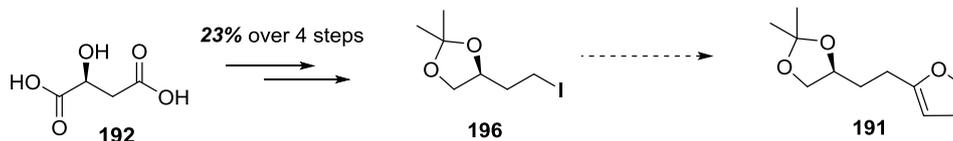
withdrawing effect of the ester substituents on the enol double bond, which caused the substrates to be too electron poor for the oxidative cyclization.

Subsequently, three different approaches towards the synthesis of Mollipilin E/F were explored. Starting from 4-pentenoic acid (**168**), (2*H*)-furanone **166** could be obtained in an excellent overall yield of 81% in three steps (Scheme 4.2.2). It is worth noting that **166** could be directly synthesized from alkyne **170** via *in situ* deprotection and subsequent acid-catalyzed rearrangement to the (2*H*)-furanone. An oxidative cyclization of (2*H*)-furanone **166** resulted in the formation of a double overoxidized THF-dione, which proved to be very unstable; the desired THF-diol could not be obtained. Various olefination attempts to introduce the unsaturated side chain of the natural product have not been successful. The introduction of a methyl-substituent resulted in the furan-product due to rearrangement.



Scheme 4.2.2 Synthesis of (2*H*)-furanone **166**

The attempt to synthesize Mollipilin E/F from L-malic acid (**192**), which already contains one of the three stereocentres, was not successful because the C-C-bond-formation between iodide **196**¹⁰⁴ and 2,3-dihydrofuran could not be carried out (Scheme 4.2.3). The lithiation of 2,3-dihydrofuran with subsequent S_N2-reaction as well as a Negishi-cross coupling reaction did not result in the desired product.

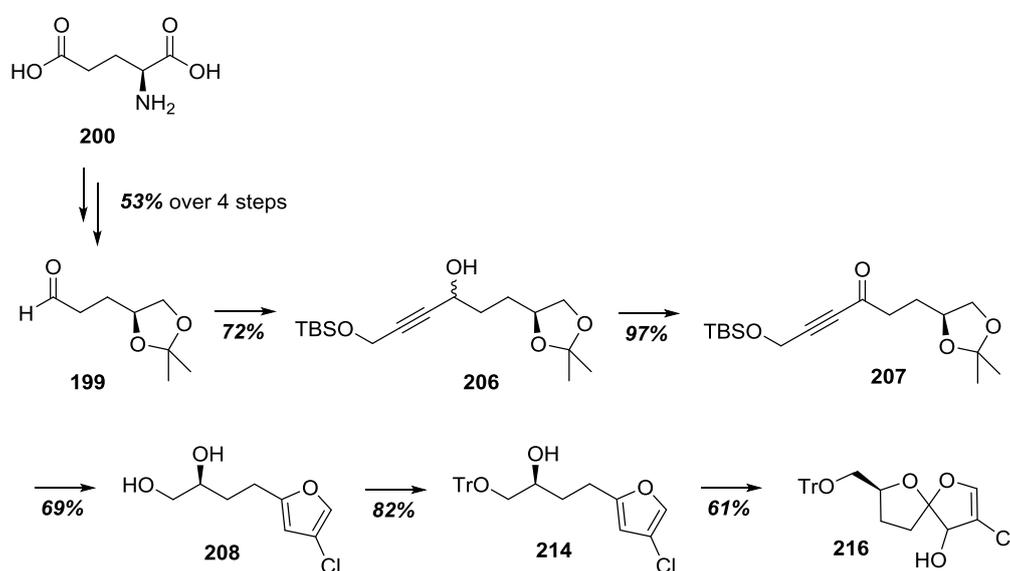


Scheme 4.2.3 Synthesis of iodide **196**¹⁰⁴

In a last approach, L-glutamic acid (**200**) was used as starting material (Scheme 4.2.4).¹⁰⁸ Dihydroxyalkylfuranone **208** could be synthesized from alkyne **207** in one step in a similar

4. Zusammenfassung und Ausblick

manner to (2*H*)-furanone **166**. The spiroketal THF-diol product could not be obtained as planned via TPAP-cyclization to build up the two remaining stereocentres. Therefore, **216** was synthesized via a Vanadium-catalyzed epoxidation with subsequent ring formation (the spiroketal with a free primary hydroxyl group was derived from **208** respectively). Spiroketal **216** could be obtained as a non-separable mixture of diastereoisomers with an overall yield of 13% over 9 steps. Attempts to convert the β -chloroenone structure motive of **216** in the ketone to carry out an olefination for introducing the unsaturated side chain of Mollipilin E/F, remained without success.



Scheme 4.2.4 Synthesis of spiroketal **216**

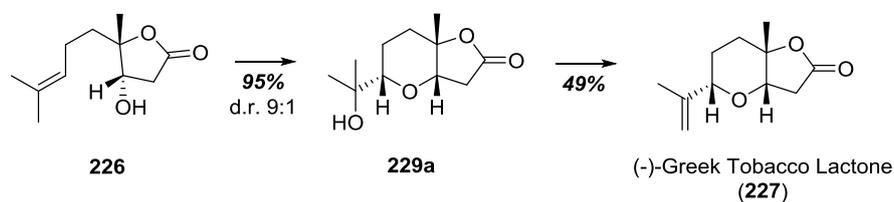
In summary, Mollipilin E/F could not be synthesized. Nevertheless, a synthesis of the core structure of the natural products was developed. The unsaturated side chain of the respective natural product has to still be introduced for completion of the total synthesis and the stereoselectivity of the spiroketal synthesis needs further investigation and optimization.

4.2.2 Contribution to the synthesis of Greek Tobacco Lactone

The last two steps of the total synthesis of Greek Tobacco Lactone (**227**) could be investigated in collaboration with the working group of Prof. Dr. M. Christmann (FU Berlin)

4. Zusammenfassung und Ausblick

(Scheme 4.2.5). A triethoxyvanadate-catalyzed epoxidation with subsequent ring closure gave a very good yield of 95% and a high diastereomeric ratio for the (*S*)-configured product.



Scheme 4.2.5 Synthesis of Greek Tobacco Lactone (**227**)

4.2.3 Dehydration of α -hydroxymethyl-THFs and derivatives

In the second part of this work, a method for dehydrating α -hydroxymethyl-THF-derivatives and α -hydroxymethyl-THP-derivatives was investigated. The products containing a terminal double bond were formed regioselectively with an exception to bicyclic compounds (endocyclic alkenes were obtained exclusively). The usage of Burgess' reagent gave the best results using microwave irradiation and dioxane at 150 °C. A wide range of substrates were tolerated by the developed method (Fig. 4.2.1).

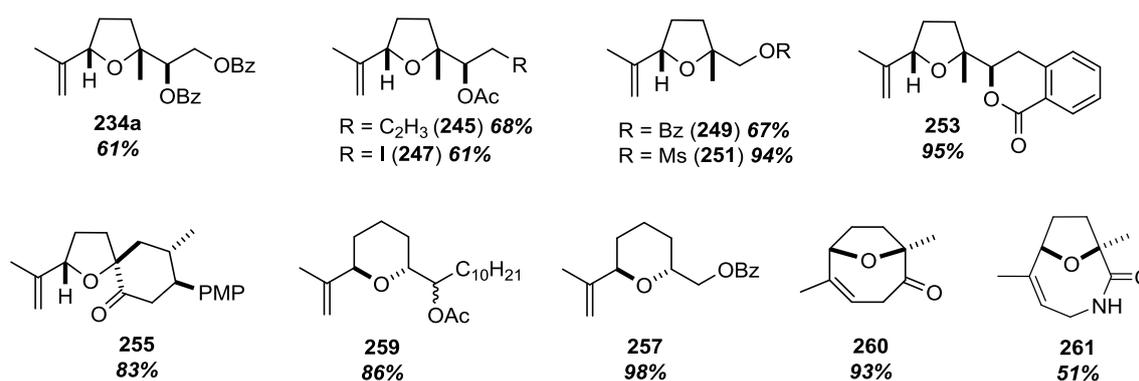
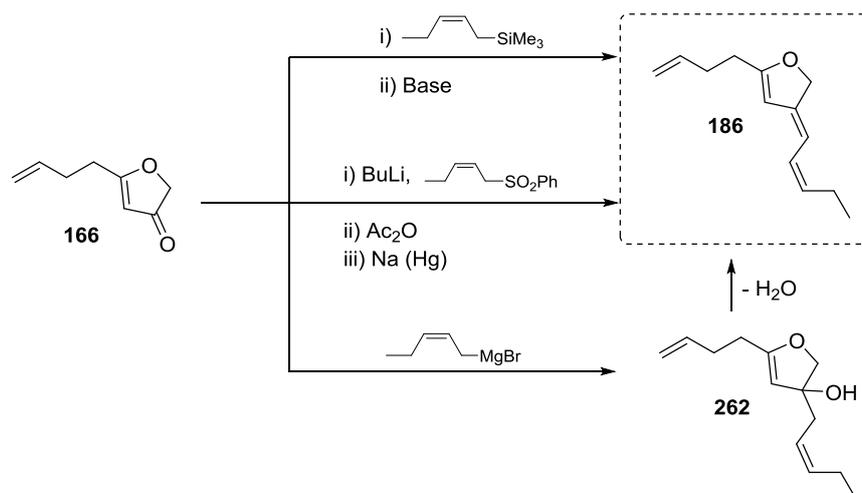


Fig. 4.2.1 Substrate scope of Burgess' reagent mediated dehydration

4.3 Ausblick

4.3.1 Synthese von Mollipilin E/F

Da (2*H*)-Furanon **166** leicht zugänglich ist (die Synthese ist kurz und besonders ergiebig mit 81% Ausbeute über 3 Syntheseschritte), ist es wünschenswert, die Synthese von Mollipilin E/F ausgehend von **166** zu vervollständigen. Da die direkte oxidative Zyklisierung von **166** ein instabiles Tricarbonyl-Spiroketal bildet, wäre es von Vorteil, zuerst die ungesättigte Seitenkette des Naturstoffs einzufügen und im zweiten Schritt das Spiroketal aufzubauen. Da eine Wittig-Olefinierung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, müssten weitere Olefinierungsmethoden, wie z. B. eine Peterson-Olefinierung¹³⁰, eine Julia-Olefinierung¹³¹ oder auch eine Grignard-Addition mit anschließender Eliminierung, untersucht werden (Schema 4.3.1).



Schema 4.3.1 Weitere Olefinierungen mit (2*H*)-Furanon **166**

Im Hinblick auf die C-C-Knüpfung von Iodid **196** mit 2,3-Dihydrofuran sollten weitere Kreuzkupplungen (Kumada-Kupplung¹³², Stille-Kupplung¹³³, wobei hier eine β -Hydrideliminierung auftreten kann, oder eine Cuprat-vermittelte Kupplung mittels

¹³⁰ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.

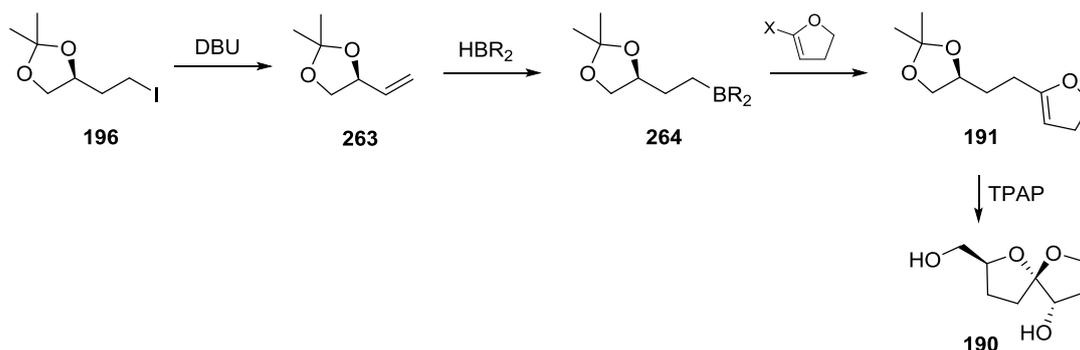
¹³¹ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.

¹³² Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.

¹³³ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Gilman's Reagenz¹³⁴) untersucht werden, um anschließend die TPAP-vermittelte oxidative Zyklisierung zum Spiroketal **190** durchführen zu können. Des Weiteren könnte Iodid **196** durch Eliminierung von Iodwasserstoff zum Alken **263** überführt werden, um nach darauffolgender Hydroborierung in einer Suzuki-Kupplung¹³⁵ zu **191** umgesetzt zu werden (Schema 4.3.2).



Schema 4.3.2 Suzuki-Kupplung und anschließende TPAP-Zyklisierung zum Spiroketal **190**

Aufgrund des Gleichgewichts zwischen offenkettiger und zyklischer Form des Spiroketals **216**, was einerseits durch die Olefinierung (Kap. 3.4.4, Schema 3.4.5) und andererseits durch das Auffinden zweier Nebenprodukte **222b** und **222c** (Kap. 3.4.5, Schema 3.4.7) beim Versuch der Substitution des vinylichen Chlorids bewiesen wurde, ist das Einbringen der ungesättigten Seitenkette vor der Darstellung von Spiroketal **216** wünschenswert. Dazu wäre die Synthese von (2*H*)-Furanon **173** und eine anschließende Wittig-Reaktion zum Anfügen der Seitenkette geeignet. Mollipilin E/F könnte nach anschließender Spiroketalisierung dargestellt werden. (2*H*)-Furanon **173** könnte z. B. aus TMS-Furan **268** dargestellt werden (Schema 4.3.3).¹³⁶ **268** könnte wiederum in drei Stufen aus 2,3-*bis*(TMS)Propen und Säurechlorid **265** nach Kang *et al.* synthetisiert werden.¹³⁷

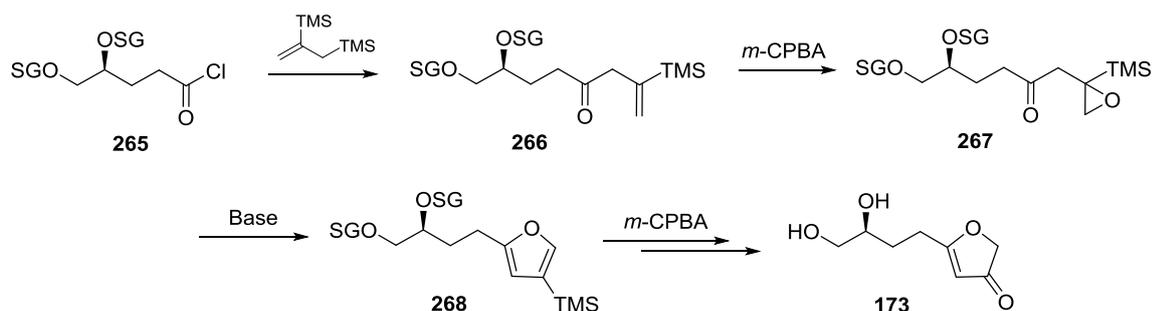
¹³⁴ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634.

¹³⁵ Miyaura, N. Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.

¹³⁶ Huang, B.; Guo, L.; Jia, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13599–13603.

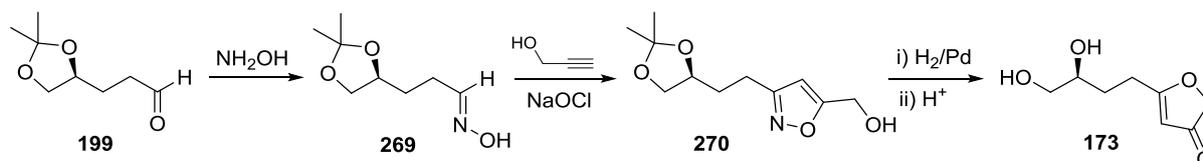
¹³⁷ Kang, K.-T.; Sun, J.; Hwang, S. S.; Jyung, K. K. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2915–2922.

4. Zusammenfassung und Ausblick



Schema 4.3.3 Mögliche Synthese von (2H)-Furanon **173** aus Säurechlorid **265**

Als weitere Möglichkeit zur Synthese von (2H)-Furanon **173** sollte eine Methode nach Varghese *et al.* untersucht werden¹³⁸, bei der Aldehyd **199** zunächst in Oxim **269** und dann mithilfe von Propargylalkohol in Isoxazol **270** überführt wird. Durch Hydrierung und saure Aufarbeitung kann anschließend (2H)-Furanon **173** erhalten werden (Schema 4.3.4).



Schema 4.3.4 Mögliche Synthese von (2H)-Furanon **173** aus Aldehyd **199**

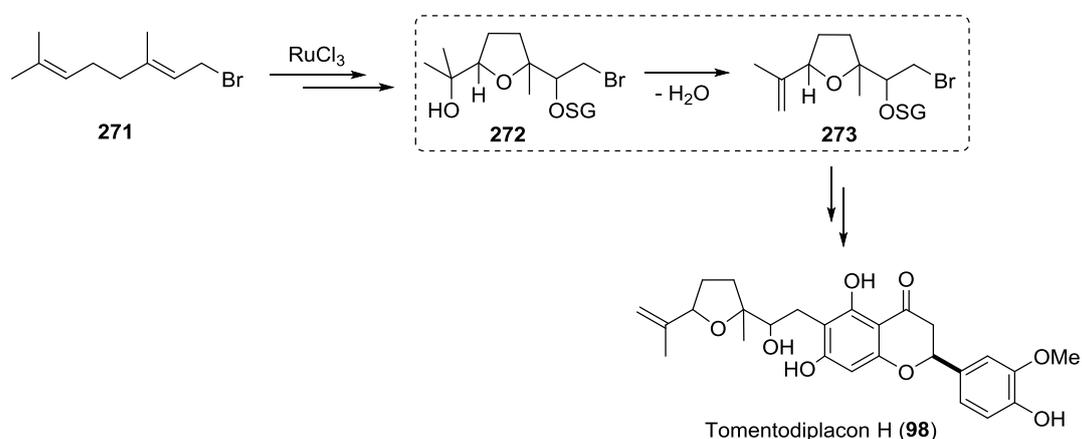
¹³⁸ Varghese, B.; Al-Busafi, S. N.; Suliman, F. O.; Al-Kindy, S. M. Z.; *New J. Chem.* **2015**, *39*, 6667–6676.

4. Zusammenfassung und Ausblick

4.3.2 Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten

Um die Anwendbarkeit der entwickelten Burgess' Reagenz-vermittelten Dehydratisierungsmethode weiter zu beweisen, wäre es wünschenswert, weitere Substrate mit noch nicht untersuchten Funktionalitäten zu testen, wie z.B. Ether, Chloride, Bromide, Silylether oder Alkine. Außerdem wäre es interessant, die Regioselektivität bei kleineren ([3.2.1]) und vor allem bei größeren bicyklischen Systemen ([6.2.1] und größer) zu untersuchen, da diese in vielen Cembranoliden auftreten (Kap. 1.4.1).

Des Weiteren sollte die entwickelte Dehydratisierung in einer Totalsynthese angewendet werden. Als einfachstes Beispiel würde eine Synthese des bisher noch nicht hergestellten Tomentodiplacon H (**98**) fungieren (Schema 4.3.5). Dabei würde man von Geranyl bromid (**271**) ausgehen, und dieses nach oxidativer Zyklisierung und Schützen des sekundären Alkohols in **272** umwandeln. Die Dehydratisierung liefert regioselektiv 2-Vinyl-THF **273**, und nach C-C-Knüpfung (z. B. durch Friedel-Crafts-Alkylierung) mit dem Flavonoid-Baustein (dieser ist kommerziell erhältlich, CAS: 446-71-9) kann der Naturstoff erhalten werden.



Schema 4.3.5 Anwendung der Dehydratisierung in der Synthese von Tomentodiplacon H (**98**)

5. Experimententeil

5.1 Allgemeines

Chemikalien und Lösungsmittel

Verwendete Chemikalien wurden von den Firmen Sigma Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, TCI Chemicals, ABCR, Merck und Chemos bezogen und ohne weitere Reinigung direkt verwendet. Lösungsmittel wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer destillativ gereinigt. Absolute Lösungsmittel wurden wie vom Hersteller bezogen verwendet (reinst $\geq 99.5\%$; absolut, über Molsieb $\text{H}_2\text{O} \leq 0.01\%$) oder aus einer Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma MBraun entnommen.

Chromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Silica beschichtete Aluminiumfolien der Firma Macherey-Nagel (ALUGRAM® - Xtra SIL G/UV₂₅₄, 0.20 mm) verwendet. Die Detektion der aufgetrennten Substanzen erfolgte entweder mittels UV-Licht (254 nm) oder durch Verwendung folgender Färbereagenzien: Kaliumpermanganat-Reagenz (3.0 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 300 mL H_2O), Cer-Reagenz (2.0 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_4$, 5.0 g 12-Molybdänphosphorsäure, 16 mL konz. H_2SO_4 , 200 mL H_2O) und Vanillin-Reagenz (1.7 g Vanillin, 33 mL AcOH , 17 mL, konz. H_2SO_4 , 300 mL MeOH).

Für die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte wurde Silicagel 60 (Korngröße 40-63 μm) der Firma Fluka verwendet. Die verwendeten Eluentengemische sind in Volumenanteilen angegeben und können den Versuchsvorschriften entnommen werden.

Analytische Gaschromatographie

Zur Verfolgung des Reaktionsverlaufs wurden GC-MS-Spektren an einem Agilent 6890N Chromatographen mit dazugehörigem Massendetektorsystem Agilent 5975B VL MSD aufgenommen. Helium diente dabei als Trägergas, bei einer Flussrate von 0.9 mL/min. Als

5. Experimentalteil

Säule wurde eine „HP-5 ms“ der Firma Agilent (Nr. 19091S-433) mit einer Länge von 30 m, einem Innendurchmesser von 0.25 mm und einer Schichtdicke von 0.25 μm verwendet.

Kernresonanzspektroskopie

^1H -, ^{13}C und 2D-NMR-Experimente wurden auf folgenden BRUKER Spektrometern durchgeführt: FT-300 (300 bzw. 75 MHz), Avance I-400 (400 bzw. 100 MHz), Avance II-400 (400 bzw. 100 MHz), DRX-500 (500 bzw. 125 MHz) und Avance III-600 (600 bzw. 150 MHz). Die genaue Zuordnung der Signale erfolgte bei unbekanntem Substanzen mithilfe von H,H-COSY, HSQC-, HMBC- und falls erforderlich NOESY-NMR-Spektren. Als interner Standard diente das Restprotonen-Signal des jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittels (CDCl_3-d_1 : $\delta = 7.26$ ppm; $\text{MeOH}-d_4$: $\delta = 3.31$ ppm; $\text{DMSO}-d_6$: $\delta = 2.50$ ppm; $\text{D}_2\text{O}-d_2$: $\delta = 4.79$ ppm). Die chemische Verschiebung δ ist in parts per million (ppm) angegeben und die Kopplungskonstante J ist in Hertz (Hz) angegeben. Die Multiplizitäten der Signale werden folgendermaßen abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipllett, br = verbreitertes Signal und Kombinationen davon. Die Nummerierung der Kohlenstoffatome ist in der jeweiligen Abbildung der Versuchsvorschrift angegeben und entspricht nicht den IUPAC-Regeln. Die NMR-Spektren wurden mit der Software MestReNova oder Topspin ausgewertet.

Massenspektrometrie

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden an einem Massenspektrometer „6224 ESI-TOF“ der Firma Agilent (Massenbereich: 110-3200 m/z), EI-Massenspektren an einem „VG 70S EI“ der Firma VG-Analytical aufgenommen.

Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden an einem ATR-FT-IR Spektrometer „ALPHA Platinum“ der Firma Bruker gemessen.

5. Experimentalteil

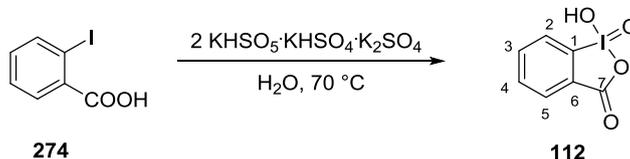
Schmelzpunktbestimmung

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem automatischen Schmelzpunktmessgerät „BÜCHI M-565“ der Firma Büchi bestimmt.

Drehwertbestimmung

Optische Drehwerte wurden mit einem P8000 Polarimeter der Firma A. Krüss GmbH bestimmt und mittels der Formel $[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$ in spezifische Drehwerte umgerechnet. Wobei α der optische Drehwert, c die Konzentration in g/100 mL und l die Küvettenlänge in dm ist.

5.2 Synthese von Reagenzien

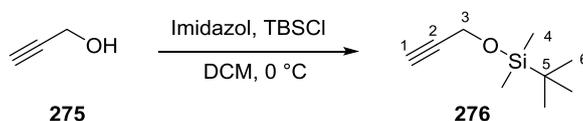
Synthese von 2-Iodoxybenzoesäure (IBX, 112)¹³⁹

Zu einer Suspension aus Oxone® (129 g, 209 mmol, 1.3 Äq.) in dest. Wasser (520 mL) wurde 2-Iodbenzoesäure (**262**, 39.9 g, 161 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und 3 h bei 70 °C gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und mit dest. Wasser (6x 100 mL) und Aceton (2x 80 mL) gewaschen. Das Produkt wurde nach Trocknung bei RT für 16 h als weißer Feststoff (38.8 g, 139 mmol, 86%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.14 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz, H-5), 8.06-7.95 (m, 2H, H-2, H-4), 7.84 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, H-3) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167.5 (C-7), 146.6 (C-6), 133.4 (C-1), 133.0 (C-5), 131.5 (C-2), 130.1 (C-4), 125.0 (C-3) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹³⁹

Synthese von 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-propin (**276**)¹⁴⁰

Propargylalkohol (826 µL, 14.3 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in DCM (50 mL), wurde unter Rühren bei 0 °C mit Imidazol (1.16 g, 17.1 mmol, 1.2 Äq.) und dann *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.49 g, 16.5 mmol, 1.15 Äq.) versetzt. Es wurde 1 h bei RT gerührt und das entstandene Präzipitat durch Filtration entfernt. Die organische Phase wurde mit dest. Wasser (20 mL)

¹³⁹ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.

¹⁴⁰ Wong, U.; Cox, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4926–4929.

5. Experimentalteil

gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit (2.32 g, 13.6 mmol, 95%) erhalten und bedurfte keiner weiteren Reinigung.

R_f - Wert (PE/EE 95:5): 0.88.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.31 (d, 2H, J = 2.4 Hz, H-3), 2.39 (t, 1H, J = 2.4 Hz, H-1), 0.91 (s, 9H, H-6), 0.12 (s, 6H, H-4) ppm.

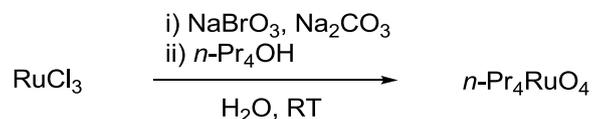
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 82.6 (C-2), 73.0 (C-1), 51.7 (C-3), 25.9 (C-6), 18.4 (C-5), -5.1 (C-4) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁴⁰

Synthese von Natriumperodat auf feuchtem Silica

In einem 1L Kolben wurden Natriumperodat (16.0 g, 75.0 mmol) in dest. Wasser (37.5 mL) suspendiert und auf 70 °C erhitzt. Nach 10 min ist die Lösung klar geworden und es wurde Silica (62.5 g) auf einmal hinzugegeben. Der Kolben wurde mit einem Stopfen verschlossen und so lange geschüttelt, bis ein homogenes Pulver vorlag. Die Endkonzentration des Natriumperodats auf feuchtem Silica betrug 0.64 g/mol.

Synthese von Tetrapropylammoniumperruthenat



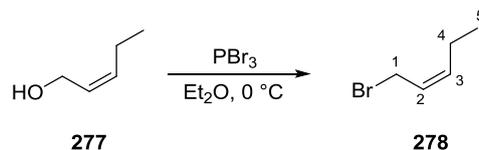
Natriumbromat (36.2 g, 240 mmol, 40 Äq.) und Natriumcarbonat (19.1 g, 180 mmol, 30 Äq.) wurden in dest. Wasser (240 mL) bei RT gelöst und mit Ruthenium(III)chlorid (35%, 1.64 g, 6.00 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach 1 h Rühren wurde Tetrapropylammoniumhydroxid (1.0 M in H_2O , 6.00 mL, 6.00 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Es bildete sich ein dunkelgrüner Niederschlag, der mit DCM (4x 200 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Tetrachlormethan versetzt bis sich erneut ein

5. Experimentalteil

dunkelgrüner Niederschlag bildete, der filtriert wurde. Das Produkt wurde als dunkelgrüner Feststoff (1.87 g, 5.32 mmol, 89%) erhalten.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M-RuO_4]^+$ berechnet für $C_{12}H_{28}N$: 186.2216, gefunden 186.2217.

Synthese von (Z)-1-Brompent-2-en (278)¹⁴¹



(Z)-Pent-2-enol (**265**, 1.00 mL, 9.90 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Diethylether (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde langsam Phosphortribromid (1.13 mL, 11.9 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und dann auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) beendet. Es wurde mit Et₂O (3x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit (1.39 g, 9.33 mmol, 94%) erhalten und bedurfte keiner weiteren Reinigung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.79-5.50 (m, 2H, H-2, H-3), 4.00 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H-1), 2.13 (dtd, 2H, J = 14.9, 7.5, 1.2 Hz, H-4), 1.02 (t, 3H, J = 7.5 Hz, H-5) ppm.

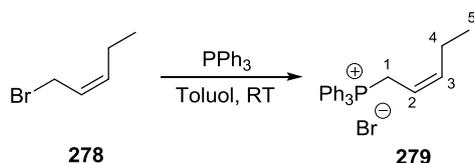
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.7 (C-2), 124.8 (C-3), 27.4 (C-1), 20.4 (C-4), 13.9 (C-5) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁴¹

¹⁴¹ Peng, B.; Geerdink, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14968–14971.

5. Experimentalteil

Synthese von (Z)-2-Pentenyl-triphenylphosphoniumbromid (**279**)¹⁴²



Zu einer Lösung aus **278** (1.36 g, 9.13 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (18 mL) wurde Triphenylphosphan (2.44 g, 9.31 mmol, 1.02 Äq.) gegeben und 72 h bei RT gerührt. Das Produkt wurde nach Filtration und Trocknung als weißer Feststoff (2.84 g, 6.91 mmol, 76%) erhalten.

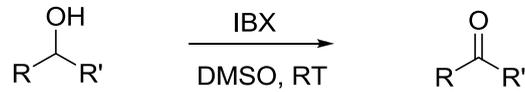
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 8.00-7.69 (m, 15H, Ph), 5.83 (dq, 1H, J = 12.3, 7.3 Hz, H-2), 5.49-5.29 (m, 1H, H-3), 4.31 (dd, 1H, J = 16.1, 7.7 Hz, H-1), 1.88 (td, 2H, J = 7.4, 3.7 Hz, H-4), 0.80 (t, 3H, J = 7.5 Hz, H-5) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.0 (C-2), 142.8 (C-2'), 136.4 (Ph), 136.3 (Ph'), 135.1 (Ph), 135.0 (Ph'), 131.5 (Ph), 131.4 (Ph'), 120.3 (C-3), 119.1 (C-3'), 23.8 (C-1), 23.7 (C-1'), 22.0 (C-4), 21.9 (C-4'), 13.6 (C-5), 13.6 (C-5') ppm.

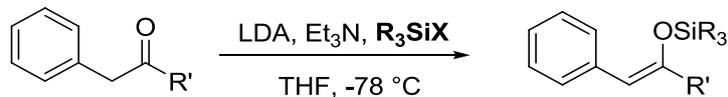
HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₂₃H₂₄P: 331.1610, gefunden 331.1612.

¹⁴² Ideses, R.; Shani, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3523–3534.

5.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Oxidation von Alkoholen via IBX in DMSO

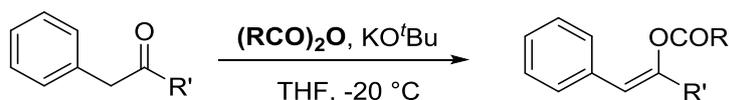
Zu einer Lösung des jeweiligen Alkohols (1.0 Äq.) in DMSO (0.2 M) wurde 2-Iodoxybenzoesäure (1.5 Äq.) hinzugefügt und 24 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und mit DCM gewaschen. Das Filtrat wurde mit dest. Wasser gewaschen, die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Silica) gereinigt.

AAV 2: Synthese von Silylenolethern

Zunächst wurde eine Lithiumdiisopropylamin-Lösung *in situ* hergestellt. In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurde zu Diisopropylamin (1.2 Äq.) gelöst in THF (0.25 M) bei -78°C *n*-Butyllithium (1.2 Äq., 1.6 M in Hexan) hinzugefügt und dann unter Rühren über 15 min auf RT erwärmt. Gleichzeitig wurde in einem zweiten ausgeheizten *Schlenk*-Kolben das jeweilige Keton (1.0 Äq.) in THF (0.1 M) gelöst und bei -78°C das jeweilige Silylierungsreagenz (1.5 Äq.) hinzugefügt. Die Lithiumdiisopropylamin-Lösung wurde via Kanüle zu der Reaktionslösung gegeben und direkt im Anschluss Triethylamin (4.5 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde über 20 h auf RT erwärmt und dann durch die Zugabe von dest. Wasser beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit Cyclohexan extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte via Säulenchromatographie (Silica).

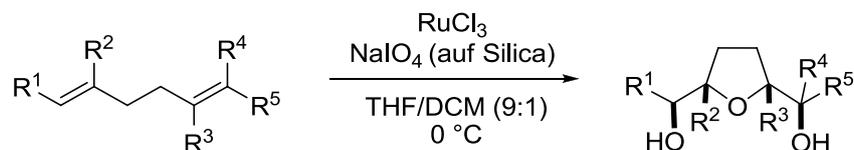
5. Experimentalteil

AAV 3: Synthese von Enolestern



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurde das jeweilige Keton (1 Äq.) in THF (1.0 M) gelöst und auf -20 °C gekühlt. Unter Rühren wurde Kalium-*tert*-Butanolat (1.1 Äq.) hinzugegeben und über 1.5 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde auf -15°C gekühlt und das jeweilige Anhydrid (1.2 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wurde über 1.5 h auf RT erwärmt und dann durch die Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet. Es wurde zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit dest. Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte via Säulenchromatographie (Silica).

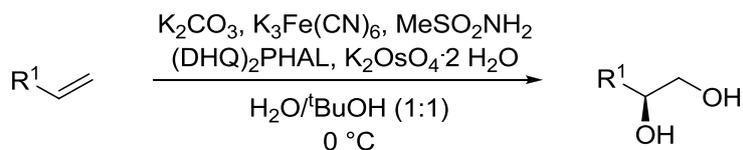
AAV 4: [Ru]-katalysierte oxidative Cyclisierung von 1,5-Dienen⁹⁶



Zu einer Suspension aus Natriumperodat auf feuchtem Silica (0.64 mmol/g, 2.2 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DCM 9:1 (7.5 M) wurde das jeweilige 1,5-Dien (1.0 Äq.) bei 0 °C hinzugefügt. Dann wurde Ruthenium(III)chlorid (0.01 M in H₂O, 0.2 mol%) langsam dazu getropft und bei 0 °C gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per Dünnschichtchromatographie. Die Reaktion wurde beendet, indem 2-Propanol hinzugegeben wurde und 10 min gerührt wurde. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und mit EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte via Säulenchromatographie (Silica).

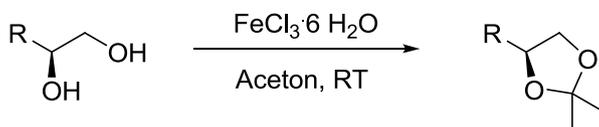
5. Experimentalteil

AAV 5: Dihydroxylierung von Alkenen nach Sharpless⁴⁰



In einem Rundkolben wurden Kaliumcarbonat (3.0 Äq.), Kaliumhexacyanoferrat(III) (3.0 Äq.), Methansulfonamid (1.0 Äq.), Hydroquinolin-1,4-phthalazindiyl-diether (1.0 mol%) und Kaliumosmat Dihydrat (0.5 mol%) vermengt und in einem Lösungsmittelgemisch aus dest. Wasser/*tert*-Butanol 1:1 (0.05 M) bei 0 °C suspendiert. Das jeweilige Alken (1.0 Äq.) wurde hinzugefügt und 18 h bei 0 °C stark gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Na₂SO₃ (2.0 g/mmol Alken) beendet und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte via Säulenchromatographie (Silica).

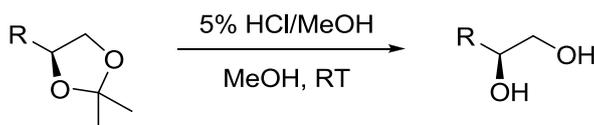
AAV 6: Acetonidschützung von 1,2-Diolen



Das jeweilige Diol (1.0 Äq.) wurde in Aceton (0.3 M) gelöst und Eisen(III)chlorid Hexahydrat (0.1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei RT gerührt und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung wurde die Reaktion beendet. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte via Säulenchromatographie (Silica).

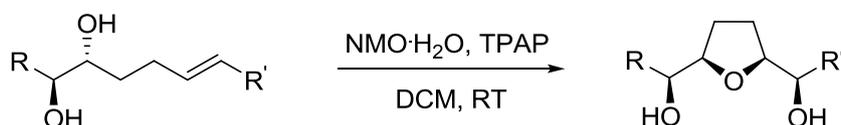
5. Experimentalteil

AAV 7: Entschützung von 1,2-Diolen



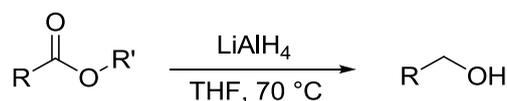
Das jeweilige Acetonid (1.0 Äq.) wurde in Methanol (0.3 M) gelöst und bei RT mit einer methanolischen HCl-Lösung (5%ig, 2.5 mL/mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 1 h beendet indem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte via Säulenchromatographie (Silica).

AAV 8: [Ru]-katalysierte oxidative Cyclisierung von 5,6-Dihydroxyalkenen⁸³



Es wurde das jeweilige 5,6-Dihydroxyalken (1.0 Äq.) in DCM (0.05 M) gelöst und mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (1.2 Äq.) versetzt. Tetrapropylammonium-perruthenat (0.05 Äq.) wurde hinzugefügt und bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. Zum Beenden der Reaktion wurde 2-Propanol (4 mL/mmol) hinzugegeben und 5 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde bis zur Trockene unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silica) gereinigt.

AAV 9: Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von Carbonsäuren/-estern

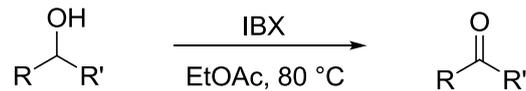


Zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (1.3 Äq. pro Carbonsäure/-ester-Funktion) in THF (1.0 M) wurde bei 0°C unter Rühren die jeweilige Carbonsäure/-ester (1.0 Äq.) gelöst in THF (2.0 M) langsam hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde auf 70 °C erhitzt und 20 h refluxiert. Zum Beenden der Reaktion wurde unter Kühlung auf 0 °C zunächst Natriumhydroxid-Lösung (5.0 M, 1.0 mL/g LiAlH₄) und dann dest. Wasser (2.0 mL/g LiAlH₄) vorsichtig hinzuge tropft. Es wurde 15 min gerührt und dann MgSO₄ hinzugefügt und erneut

5. Experimentalteil

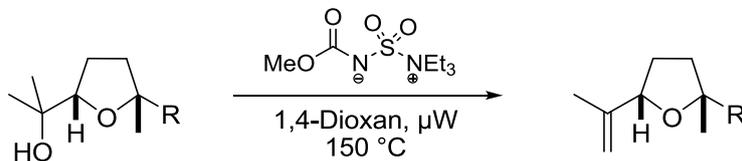
30 min bei RT gerührt. Die anorganischen Salze wurden durch Filtration entfernt und mit THF gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

AAV 10: Oxidation von Alkoholen via IBX in EtOAc⁸⁵



Zu einer Lösung aus dem jeweiligen Alkohol (1.0 Äq.) in EtOAc (3.0 M), wurde 2-Iodoxybenzoesäure (4.0 Äq.) gegeben und 4 h bei 80 °C unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde 1 h auf 0 °C gekühlt. Der Feststoff wurde filtriert, mit EtOAc gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

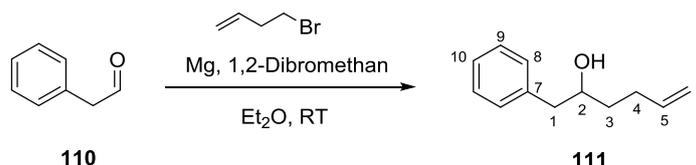
AAV 11: Dehydratisierung von *tert.* Alkoholen unter Verwendung des Burgess' Reagenzes



Der jeweilige Alkohol (1.0 Äq.) wurde in 1,4-Dioxan (2.0 M) gelöst und mit Burgess' Reagenz (2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde in der Mikrowelle in einem abgeschlossenen Druckbehälter durchgeführt, wobei die maximale Leistung der Mikrowelle 150 Watt betrug. Nach 1 min war die gewünschte Temperatur von 150 °C erreicht, welche dann für 3 min Reaktionszeit gehalten wurde. Nach Kühlen auf RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Silica) gereinigt.

5.4 Teil 1: Studien zur Synthese von Mollipilin E/F

5.4.1 Synthesen der Testsysteme und oxidative Zyklisierung

Synthese von *rac*-1-Phenyl-5-hexen-2-ol (111**)⁸⁴**

Zu einer Suspension aus Magnesium Spänen (1.17 g, 48.0 mmol, 1.2 Äq.) in Et₂O (120 mL) bei RT wurde 1,2-Dibromethan (600 µL) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde 4-Brombuten (4.87 mL, 48.0 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt. Nach 80 min haben sich die Magnesium Späne aufgelöst und es wurde vorsichtig Phenylacetaldehyd (**110**, 4.68 mL, 40.0 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Et₂O (75 mL) hinzugegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) beendet. Es wurde mit DCM extrahiert (3x 150 mL), die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 92:8, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (3.85 g, 21.8 mmol, 55%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 92:8): 0.21.

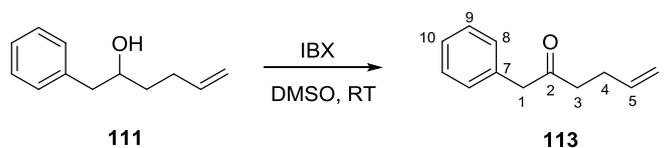
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-9), 7.24 (dd, 3H, *J* = 12.0, 7.3 Hz, H-8, H-10), 5.85 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, H-5), 5.12-4.94 (m, 2H, H-6), 3.85 (tt, 1H, *J* = 8.1, 4.5 Hz, H-2), 2.84 (dd, 1H, *J* = 13.5, 4.3 Hz, H-1a), 2.67 (dd, 1H, *J* = 13.5, 8.4 Hz, H-1b), 2.23 (dhept, 2H, *J* = 30.9, 8.0, 7.4 Hz, H-3), 1.68-1.53 (m, 2H, H-4, OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.6 (C-7), 138.5 (C-5), 129.6 (C-8), 128.7 (C-10), 126.6 (C-9), 115.0 (C-6), 72.2 (C-2), 44.2 (C-1), 36.0 (C-4), 30.3 (C-3) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.⁸⁴

5. Experimentalteil

Synthese von 1-Phenyl-5-hexen-2-on (113)



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 989 mg (5.61 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 851 mg (4.88 mmol, 87%) eines farblosen Öls.

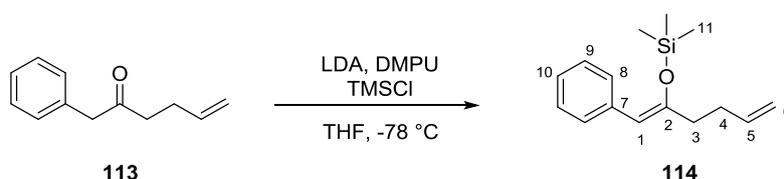
R_f-Wert (PE/EE, 95:5): 0.38.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.15 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 5.81 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, H-5), 5.14-4.91 (m, 2H, H-6), 3.74 (s, 2H, H-1), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3), 2.35 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 207.7 (C-2), 137.1 (C-5), 134.3 (C-7), 129.5 (C-10), 128.9 (C-8), 127.2 (C-9), 115.4 (C-6), 50.4 (C-1), 41.1 (C-3), 27.8 (C-4) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.⁸⁴

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-(trimethylsilyloxy)-hexa-1,5-dien (114)¹⁴³



Die Synthese erfolgte nach AAV 2, mit dem Zusatz, dass der LDA-Lösung anstelle von Triethylamin DMPU (1.2 Äq.) hinzugesetzt wurde.

Ansatzgröße: 829 mg (4.76 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 298 mg (1.21 mmol, 25%) eines farblosen Öls, welches sich schnell zersetzt.

R_f-Wert (PE/EE, 95:5): 0.80.

¹⁴³ Denmark, S. E.; Beutner, G. L.; Wynn, T.; Eastgate, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774–3789.

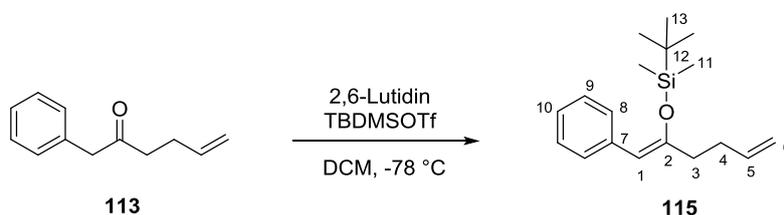
5. Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.62-7.01 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 6.02-5.75 (m, 1H, H-5), 5.47 (s, 1H, H-1), 5.20-4.95 (m, 2H, H-6), 2.48-2.18 (m, 4H, H-3, H-4), 0.20 (s, 9H, H-11) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 137.9 (C-5), 136.9 (C-7), 128.7 (C-10), 128.1 (C-8), 125.6 (C-9), 115.1 (C-6), 108.5 (C-1), 37.3 (C-3), 31.7 (C-4), 0.9 (C-11) ppm.

Da die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁴³

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexa-1,5-dien (**115**)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurde **113** (315 mg, 1.81 mmol, 1.0 Äq.) zusammen mit 2,6-Lutidin (840 μL , 7.24 mmol, 7 Äq.) in DCM (18 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (1.25 mL, 5.43 mmol, 3 Äq.) wurde langsam hinzugegeben. Die Reaktion wurde über 24 h auf RT erwärmt und dann durch die Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (15 mL) beendet. Es wurde mit DCM extrahiert (3x 15 mL), die vereinigten organischen Phasen mit dest. Wasser (15 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 99:1, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl (523 mg, 1.81 mmol, *quant.*) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 99:1): 0.61.

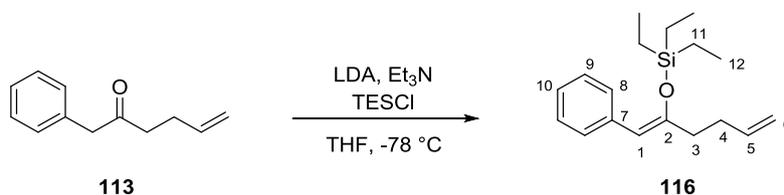
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.03 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 6.00-5.75 (m, 1H, H-5), 5.47 (s, 1H, H-1), 5.18-4.88 (m, 2H, H-6), 2.46-2.21 (m, 4H, H-3, H-4), 0.93 (s, 9H, H-13), 0.07 (s, 6H, H-11) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 137.9 (C-5), 136.8 (C-7), 128.6 (C-10), 128.0 (C-8), 125.5 (C-9), 115.1 (C-6), 108.3 (C-1), 37.3 (C-3), 32.0 (C-4), 26.1 (C-13), -3.5 (C-11) ppm.

5. Experimentalteil

Da die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁴⁴

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-(triethylsilyloxy)-hexa-1,5-dien (**116**)



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 2.44 g (14.0 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 96:4, Silica;

Ausbeute: 3.79 g (13.1 mmol, 94%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 96:4): 0.81.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-6.98 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 6.01-5.73 (m, 1H, H-5), 5.43 (s, 1H, H-1), 5.22-4.91 (m, 2H, H-6), 2.44-2.17 (m, 4H, H-3, H-4), 1.08-0.87 (m, 9H, H-12), 0.80-0.49 (m, 6H, H-11) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.8 (C-5), 137.5 (C-7), 128.2 (C-10), 128.0 (C-8), 125.3 (C-9), 115.0 (C-6), 107.7 (C-1), 37.2 (C-4), 31.8 (C-3), 6.7 (C-12), 5.6 (C-11) ppm.

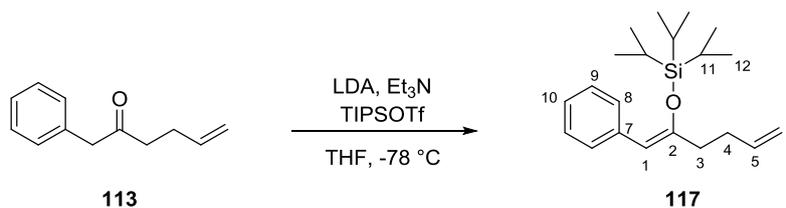
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2984 (w), 1737 (s), 1372 (m), 1233 (s), 1043 (s), 634 (w), 607 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₉OSi: 289.1982, gefunden 289.1981.

¹⁴⁴ Jung, M. E.; Zhang, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 137–140.

5. Experimentalteil

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-(triisopropylsilyloxy)-hexa-1,5-dien (117)



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 1.52 g (8.72 mmol); Säulenchromatographie: PE 100%, Silica;

Ausbeute: 2.21 g (6.69 mmol, 77%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE 100%): 0.83.

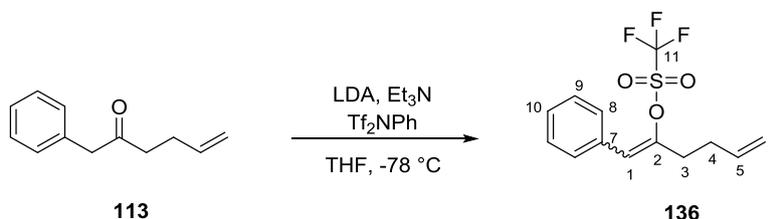
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.58-7.05 (m, 5H, Ph), 5.97-5.69 (m, 1H, H-5), 5.79 (s, 1H, H-1), 5.41 (s, 1H, H-1'), 5.16-4.91 (m, 2H, H-6), 2.47-2.24 (m, 4H, H-3, H-4), 1.36-0.98 (m, 21H, H-11, H-12) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.7 (C-2), 153.0 (C-2'), 138.3 (Ph), 137.9 (Ph), 137.0 (Ph), 129.6 (Ph), 128.6 (Ph), 128.4 (Ph), 127.9 (Ph), 125.4 (Ph), 115.2 (C-6), 114.8 (C-6'), 108.3 (C-1), 107.1 (C-1'), 37.2 (C-3), 32.2 (C-3'), 31.9 (C-4), 31.6 (C-4'), 18.1 (C-12), 17.9 (C-12'), 13.9 (C-11), 12.9 (C-11') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2943 (m), 2866 (m), 1640 (w), 1246 (m), 1178 (m), 882 (m), 698 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ berechnet für C₂₁H₃₅OSi: 331.2452, gefunden 331.2451.

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-trifluormethansulfonyloxyhexa-1,5-dien (136)



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 685 mg (3.93 mmol); Säulenchromatographie: PE 100%, Silica;

Ausbeute: 418 mg (1.36 mmol, 35%, Verhältnis *trans/cis* 65:35) eines leicht gelblichen Öls.

5. Experimentalteil

cis-Produkt:

R_f - Wert (PE 100%): 0.52.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.20 (m, 5H, Ph), 6.66 (s, 1H, H-1), 5.77 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, H-5), 5.16-4.97 (m, 2H, H-6), 2.71-2.66 (m, 2H, H-3), 2.42-2.35 (m, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.4 (C-11), 135.9 (C-5), 132.6 (C-7), 128.9 (Ph), 128.8 (Ph), 128.4 (Ph), 123.1 (C-1), 116.5 (C-6), 30.4 (C-4), 30.3 (C-3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2928 (w), 1414 (m), 1206 (s), 1141 (s), 909 (s), 697 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₃NaF₃O₃S: 329.0435, gefunden 329.1208.

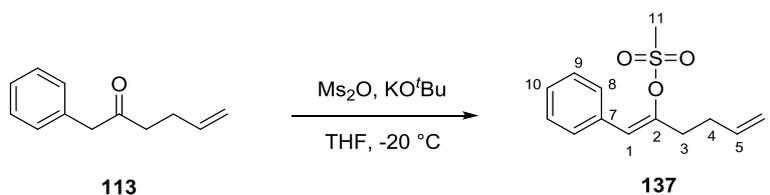
trans-Produkt:

R_f - Wert (PE 100%): 0.49.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59-7.13 (m, 5H, Ph), 6.20 (s, 1H, H-1), 5.84 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, H-5), 5.29-4.95 (m, 2H, H-6), 2.76-2.55 (m, 2H, H-3), 2.52-2.34 (m, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.1 (C-11), 136.0 (C-5), 131.9 (C-7), 129.1 (Ph), 128.7 (Ph), 128.6 (Ph), 120.6 (C-1), 116.7 (C-6), 34.0 (C-4), 30.9 (C-3) ppm.

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-methansulfonyloxyhexa-1,5-dien (**137**)



Die Synthese erfolgte nach AAV 3.

Ansatzgröße: 570 mg (3.27 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 90:10, Silica;

Ausbeute: 248 mg (0.98 mmol, 30%) eines gelblichen Öls.

R_f - Wert (PE/EE 90:10): 0.27.

5. Experimentalteil

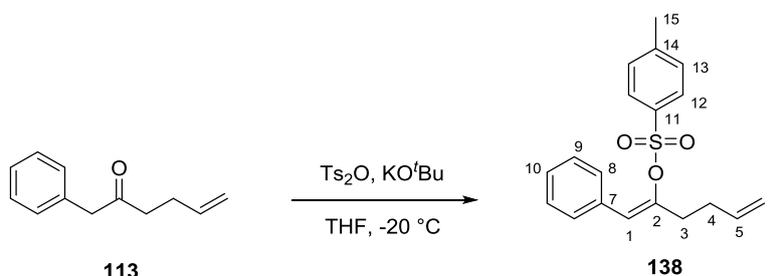
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.18 (m, 5H, Ph), 6.09 (s, 1H, H-1), 5.86 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, H-5), 5.21-4.99 (m, 2H, H-6), 2.74 (s, 3H, H-11), 2.69-2.62 (m, 2H, H-3), 2.48-2.39 (m, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.9 (C-2), 136.7 (C-5), 133.4 (C-7), 129.0 (C-8), 128.8 (C-10), 128.1 (C-9), 118.7 (C-1), 116.1 (C-6), 38.6 (C-11), 34.7 (C-3), 31.1 (C-4) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3026 (w), 2935 (w), 1363 (s), 1180 (s), 905 (s), 790 (m), 696 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₆NaO₃S: 275.0712, gefunden 275.0713.

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-(4-methylphenyl)sulfonyloxyhexa-1,5-dien (138)



Die Synthese erfolgte nach AAV 3.

Ansatzgröße: 645 mg (3.70 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 895 mg (2.73 mmol, 74%) eines gelblichen Öls.

R_f - Wert (PE/EE 95:5): 0.40.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.52 (m, 2H, H-12), 7.22-7.10 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 7.09-7.03 (m, 2H, H-13), 5.87 (s, 1H, H-1), 5.86-5.73 (m, 1H, H-5), 5.14-4.93 (m, 2H, H-6), 2.66-2.55 (m, 2H, H-3), 2.40-2.34 (m, 2H, H-4), 2.34 (s, 3H, H-15) ppm.

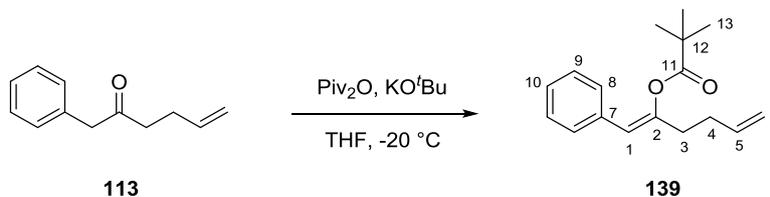
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.3 (C-2), 144.9 (C-14), 136.9 (C-5), 133.3 (C-11), 133.0 (C-7), 129.3 (C-13), 129.0 (C-8), 128.2 (C-10), 128.1 (C-12), 127.3 (C-9), 119.0 (C-1), 115.9 (C-6), 34.5 (C-3), 31.2 (C-4), 21.7 (C-15) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066 (w), 2925 (w), 1370 (m), 1191 (m), 1178 (s), 901 (m), 760 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₀NaO₃S: 351.1031, gefunden 351.1028.

5. Experimentalteil

Synthese von (*E/Z*)-1-Phenyl-2-pivaloyloxyhexa-1,5-dien (139)



Die Synthese erfolgte nach AAV 3.

Ansatzgröße: 300 mg (1.72 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 98:2, Silica;

Ausbeute: 180 mg (0.69 mmol, 40%) eines farblosen Öls.

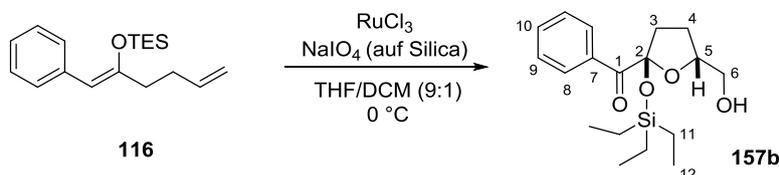
R_f - Wert (PE/EE 96:4): 0.44.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.11 (m, 5H, Ph), 6.02 (s, 1H, H-1), 5.86 (ddt, 1H, *J* = 16.7, 10.2, 6.5 Hz, H-5), 5.19-4.95 (m, 2H, H-6), 2.47 (dd, 2H, *J* = 8.8, 6.2 Hz, H-3), 2.39-2.23 (m, 2H, H-4), 1.27 (s, 9H, H-13) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.1 (C-11), 149.4 (C-2), 137.4 (C-5), 134.5 (C-7), 128.6 (C-10), 128.2 (C-8), 127.1 (C-9), 116.6 (C-1), 115.6 (C-6), 39.2 (C-12), 33.8 (C-3), 31.2 (C-4), 27.3 (C-13) ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ berechnet für C₁₇H₂₃O₂: 259.1698, gefunden 259.1690.

Synthese von *rac*-(2*R*,5*R*)-(5-(Hydroxymethyl)-2-(triethylsilyloxy)-tetrahydrofuran-2-yl)-phenylmethanon (157b)



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 550 mg (1.91 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 80:20, Silica;

Ausbeute: 56.0 mg (0.17 mmol, 9%) des überoxidierten Produkts in Form eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.31.

5. Experimentalteil

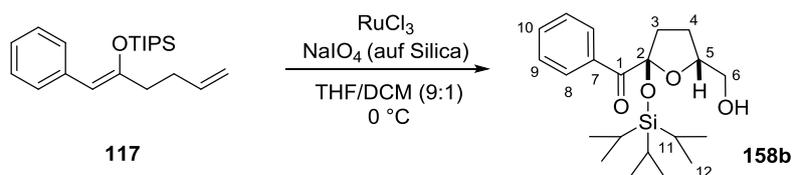
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (dd, 2H, *J* = 8.5, 1.3 Hz, H-9), 7.61-7.50 (m, 1H, H-10), 7.49-7.38 (m, 2H, H-8), 4.50 (tt, 1H, *J* = 6.5, 3.1 Hz, H-5), 3.89 (dd, 1H, *J* = 11.8, 2.9 Hz, H-6a), 3.46 (dd, 1H, *J* = 11.9, 3.5 Hz, H-6b), 2.47 (ddd, 1H, *J* = 14.2, 8.5, 5.9 Hz, H-3a), 2.28 (dt, 1H, *J* = 13.1, 7.9 Hz, H-3b), 2.19-2.06 (m, 1H, H-4a), 2.02-1.88 (m, 1H, H-4b), 0.84 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz, H-12), 0.65-0.47 (m, 6H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 133.4 (Ph), 130.9 (Ph), 128.2 (Ph), 107.8 (C-2), 80.9 (C-5), 64.2 (C-6), 39.9 (C-3), 26.0 (C-4), 6.9 (C-12), 5.7 (C-11) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3401 (br, w), 2934 (m), 1736 (m), 1454 (m), 1045 (m), 699 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₂₈NaO₄Si: 359.1649, gefunden 359.1648.

Synthese von *rac*-(2*R*,5*R*)- (5-(Hydroxymethyl)-2-(triisopropylsilyloxy)tetrahydrofuran-2-yl)-phenylmethanon (158b)



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 1.02 g (3.09 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 80:20, Silica;

Ausbeute: 120 mg (0.32 mmol, 10%) des überoxidierten Produkts in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert (PE/EE, 80:20): 0.28.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (dd, 2H, *J* = 8.5, 1.4 Hz, H-9), 7.61-7.49 (m, 1H, H-10), 7.49-7.38 (m, 2H, H-8), 4.53 (ddd, 1H, *J* = 9.7, 6.3, 3.0 Hz, H-5), 3.93 (dd, 1H, *J* = 11.9, 2.8 Hz, H-6a), 3.44 (dd, 1H, *J* = 11.9, 3.2 Hz, H-6b), 2.58 (ddd, 1H, *J* = 12.7, 8.0, 4.3 Hz, H-3a), 2.36 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 10.0, 8.2 Hz, H-3b), 2.13-1.91 (m, 2H, H-4), 1.05 (m, 3H, H-11), 0.96 (m, 18H, H-12) ppm.

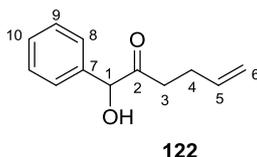
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 199.2 (C-1), 133.4 (Ph), 133.3 (Ph), 130.8 (Ph), 128.1 (Ph), 107.4 (C-2), 80.9 (C-5), 63.6 (C-6), 40.0 (C-3), 25.3 (C-4), 18.1 (C-12), 17.7 (C-12'), 12.9 (C-11), 12.3 (C-11') ppm.

5. Experimentalteil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3457 (br, w), 2943 (m), 2866 (m), 1686 (m), 1451 (m), 1068 (s), 882 (m), 682 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NaO}_4\text{Si}$: 401.2119, gefunden 401.2124.

Charakterisierung des Nebenprodukts *rac*-1-Hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-on (122)

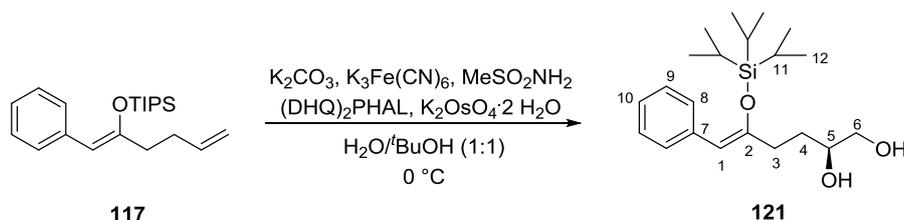


R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.52.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.46-7.28 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 5.66 (ddt, 1H, J = 17.5, 9.8, 6.4 Hz, H-5), 5.09 (s, 1H, H-1), 4.98-4.87 (m, 2H, H-6), 4.33 (s, br, OH), 2.58-2.12 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 138.1 (C-7), 136.4 (C-5), 129.2 (C-8), 128.9 (C-10), 127.6 (C-9), 115.8 (C-6), 79.9 (C-1), 37.1 (C-3), 27.7 (C-4) ppm.

Synthese von (2*S*,5*E*/*Z*)-6-Phenyl-5-(triisopropylsilyloxy)-hex-5-en-1,2-diol (121)



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 1.10 g (3.33 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 75:25, Silica;

Ausbeute: 63.0 mg (0.17 mmol, 5%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.10.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.23 (m, 3H, H-8, H-10), 7.16-7.13 (m, 2H, H-9), 5.82 (s, 1H, H-1), 3.74 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H-5), 3.58 (dd, 1H, J = 11.0, 2.8 Hz, H-6a), 3.39 (dd, 1H, J =

5. Experimentalteil

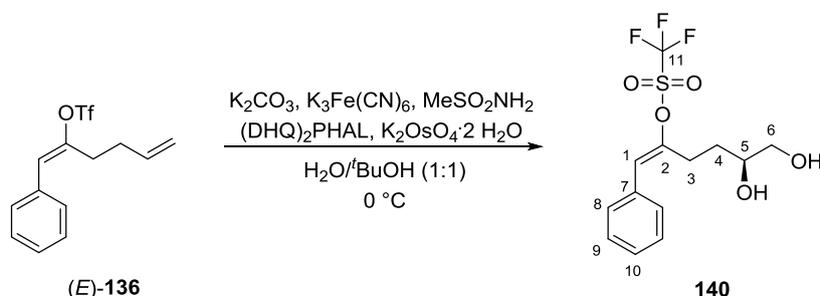
11.1, 8.1 Hz, H-6b), 3.20 (s, 2H, OH), 2.42 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-3), 1.72 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-4), 1.34-1.20 (m, 3H, H-11), 1.17-1.03 (m, 18H, H-12) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.3$ (C-2), 137.3 (C-7), 128.6 (C-9), 128.4 (C-8), 125.7 (C-10), 108.9 (C-1), 72.1 (C-5), 66.4 (C-6), 30.7 (C-4), 28.5 (C-3), 18.2 (C-12), 17.8 (C-12'), 12.9 (C-11), 12.4 (C-11') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3373$ (br, m), 1943 (s), 2866 (s), 1640 (m), 1462 (m), 1247 (m), 882 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$: 387.2326, gefunden 387.2326.

Synthese von (2S,5E)-6-Phenyl-5-trifluormethansulfonyloxyhex-5-en-1,2-diol (140)



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 318 mg (1.03 mmol); Säulenchromatographie: DCM/MeOH 90:10, Silica;

Ausbeute: 267 mg (0.78 mmol, 76%) eines farblosen Öls.

R_f -Wert (DCM/MeOH, 90:10): 0.69.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ -7.24 (m, 6H, H-8, H-9, H-10), 6.65 (s, 1H, H-1), 3.70 (dq, 1H, $J = 7.4, 3.4$ Hz, H-5), 3.62 (dd, 1H, $J = 11.1, 3.0$ Hz, H-6a), 3.41 (dd, 1H, $J = 11.0, 7.3$ Hz, H-6b), 2.87-2.52 (m, 4H, H-3, 2xOH), 1.84-1.63 (m, 2H, H-4) ppm.

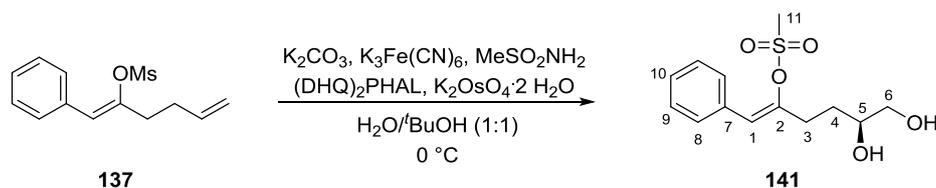
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.5$ (C-11), 132.4 (C-7), 128.9 (Ph), 128.8 (Ph), 128.5 (Ph), 123.1 (C-1), 116.5 (C-2), 71.1 (C-5), 66.6 (C-6), 29.6 (C-4), 27.2 (C-3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3363$ (br, w), 2928 (w), 1411 (m), 1204 (s), 1138 (s), 903 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NaO}_5\text{S}$: 363.0490, gefunden 363.0379.

5. Experimentalteil

Synthese von (2*S*,5*E/Z*)-6-Phenyl-5-methansulfonyloxyhex-5-en-1,2-diol (141)



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 150 mg (0.59 mmol); Säulenchromatographie: DCM/MeOH 90:10, Silica;

Ausbeute: 92.0 mg (0.32 mmol, 54%) eines leicht gelblichen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 90:10): 0.50.

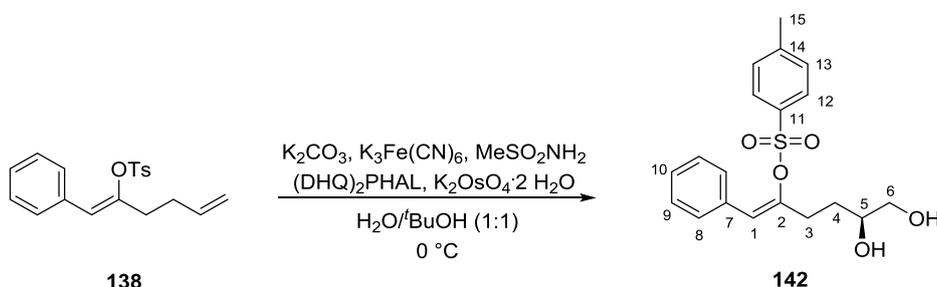
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50\text{-}7.39$ (m, 2H, H-9), $7.36\text{-}7.21$ (m, 3H, H-8, H-10), 6.12 (s, 1H, H-1), 3.77 (tt, 1H, $J = 7.6, 3.8$ Hz, H-5), 3.66 (dd, 1H, $J = 11.3, 3.0$ Hz, H-6a), 3.48 (dd, 1H, $J = 11.3, 7.4$ Hz, H-6b), 2.76 (s, 3H, H-11), 2.72 (dd, 1H, $J = 9.5, 6.3$ Hz, H-3a), $2.66\text{-}2.52$ (m, 1H, H-3b), 1.76 (ddd, 2H, $J = 14.7, 10.1, 6.2$ Hz, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.9$ (C-2), 133.2 (C-7), 129.0 (C-8), 128.7 (C-10), 128.1 (C-9), 118.7 (C-1), 71.3 (C-5), 66.6 (C-6), 38.6 (C-11), 31.3 (C-3), 30.3 (C-4) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3382$ (br, m), 2927 (m), 2855 (w), 1358 (s), 1179 (s), 906 (s), 790 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_5\text{S}$: 309.0773, gefunden 309.0767.

Synthese von (2*S*,5*E/Z*)-6-Phenyl-5-(4-methylphenyl)sulfonyloxyhex-5-en-1,2-diol (142)



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 680 mg (2.07 mmol); Säulenchromatographie: DCM/MeOH 90:10, Silica;

Ausbeute: 492 mg (1.36 mmol, 66%, 86% brsm.) eines farblosen Öls.

5. Experimentalteil

R_f - Wert (DCM/MeOH, 90:10): 0.37.

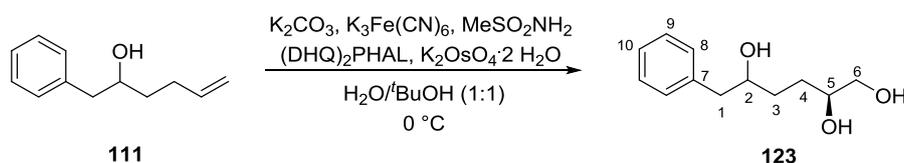
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-12), 7.17-7.10 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-13), 5.91 (s, 1H, H-1), 3.79 (tt, 1H, *J* = 7.5, 4.0 Hz, H-5), 3.68 (dd, 1H, *J* = 11.1, 3.0 Hz, H-6a), 3.54-3.44 (m, 1H, H-6b), 2.81-2.50 (m, 4H, H-3, 2xOH), 2.33 (s, 3H, H-15), 1.87-1.63 (m, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.3 (C-2), 145.1 (C-11), 133.1 (C-7), 132.7 (C-14), 129.3 (C-10), 129.0 (C-13), 128.2 (C-8), 128.1 (C-12), 127.4 (C-9), 119.2 (C-1), 71.2 (C-5), 66.7 (C-6), 31.2 (C-3), 30.5 (C-4), 21.7 (C-15) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3380 (br, m), 2932 (m), 1366 (m), 1191 (m), 1177 (s), 901 (m), 761 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₂NaO₅S: 385.1086, gefunden 385.1085.

Synthese von (2*S*,5*R/S*)-6-Phenylhexan-1,2,5-triol (**123**)



Die Synthese erfolgte nach AAV 5.

Ansatzgröße: 2.08 g (11.8 mmol); Säulenchromatographie: DCM/MeOH 92:8, Silica;

Ausbeute: 2.26 g (10.8 mmol, 92%) eines leicht gelblichen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 92:8): 0.20.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.15 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 3.82 (ddd, 1H, *J* = 13.1, 7.8, 5.0 Hz, H-2), 3.66 (td, 1H, *J* = 7.6, 6.8, 3.5 Hz, H-5), 3.56 (dd, 1H, *J* = 11.2, 2.8 Hz, H-6a), 3.45-3.36 (m, 1H, H-6b), 2.80-2.68 (m, 2H, H-1), 1.79-1.44 (m, 4H, H-4, H-3) ppm.

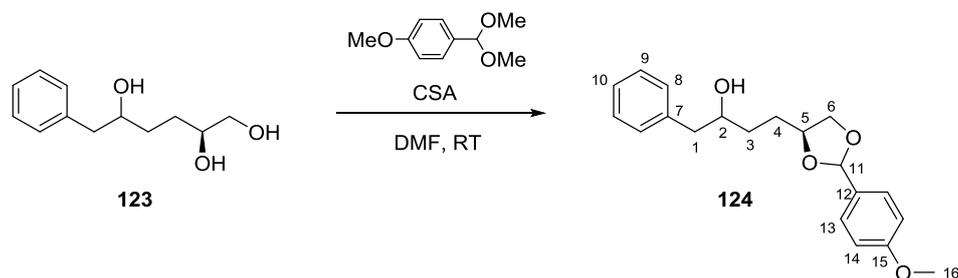
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.6 (C-7, C-7'), 129.5 (C-10, C-10'), 128.7 (C-8, C-8'), 126.6 (C-9, C-9'), 73.2 (C-2), 72.7 (C-2'), 72.5 (C-5), 72.2 (C-5'), 66.9 (C-6), 66.6 (C-6'), 44.4 (C-1), 44.1 (C-1'), 33.3 (C-4), 32.5 (C-4'), 30.1 (C-3), 29.2 (C-3') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3308 (br, m), 2932 (m), 1627 (m), 1369 (m), 1029 (m), 744 (m), 699 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₁₈NaO₃: 233.1148, gefunden 233.1150.

5. Experimentalteil

Synthese von (2*R*/3*S*,4'*S*)-4-(2'-(4''-methoxyphenyl)-1',3'-dioxolan-4'-yl)-1-phenylbutan-2-ol (124)



Triol **123** (1.29 g, 6.13 mmol, 1.0 Äq.) wird in DMF (20 mL) gelöst und unter Rühren bei RT Camphersulfonsäure (70.0 mg, 300 μ mol, 0.05 Äq.) und Anisaldehyddimethylacetal (1.15 mL, 6.74 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt. Nach 24 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc extrahiert (2x 25 mL), die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 98:2, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (1.97 g, 6.00 mmol, 98%) erhalten.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 98:2): 0.53.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.47-7.38 (m, 2H, H-13), 7.36-7.18 (m, 5H, C-8, C-9, C-10), 6.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H-14), 5.87 (s, 1H, H-11), 5.76 (s, 1H, H-11'), 4.31-4.17 (m, 1H, H-5), 4.12-4.04 (m, 1H, H-6a), 3.92-3.83 (m, 1H, H-6a'), 3.81 (s, 3H, H-16), 3.74-3.66 (m, 1H, H-6b), 3.62-3.60 (m, 1H, H-6b'), 2.82 (dd, 1H, J = 13.6, 4.6 Hz, H-1a), 2.76-2.64 (m, 1H, H-1b), 2.30 (s, 1H, OH), 1.95-1.48 (m, 4H, H-4, H-3) ppm.

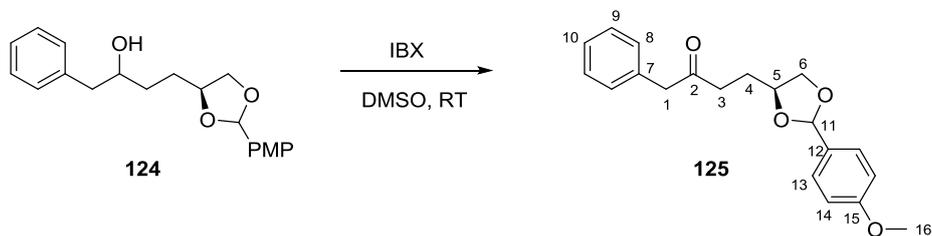
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 138.5 (C-7), 129.5 (C-8), 128.6 (C-10), 127.9 (C-13), 113.8 (C-14), 104.1 (C-11), 103.1 (C-11'), 76.4 (C-5), 72.4 (C-2), 70.8 (C-6), 70.0 (C-6'), 55.3 (C-16), 44.2 (C-1), 33.2 (C-3), 32.8 (C-3'), 29.9 (C-4), 29.7 (C-4') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3414 (br, w), 2934 (m), 1665 (m), 1514 (m), 1247 (s), 1075 (s), 829 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$: 351.1567, gefunden 351.1562.

5. Experimentalteil

Synthese von (4'S)-4-(2'-(4''-methoxyphenyl)-1',3'-dioxolan-4'-yl)-1-phenylbutan-2-on (125)



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 1.35 g (4.11 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 75:25, Silica;

Ausbeute: 1.05 g (3.22 mmol, 78%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert (PE/EE, 75:25): 0.44.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.22 (m, 7H, H-8, H-9, H-10, H-13), 6.96 (dd, 2H, *J* = 8.7, 1.9 Hz, H-14), 5.85 (s, 1H, H-11), 5.76 (s, 1H, H-11'), 4.31-4.17 (m, 1H, H-5), 4.13-4.05 (m, 1H, H-6a), 3.87 (s, 3H, H-16), 3.86 (s, 3H, H-16'), 3.77 (s, 2H, H-1), 3.75 (s, 2H, H-1'), 3.74-3.62 (m, 1H, H-6b), 2.84-2.62 (m, 2H, H-3), 2.12-1.85 (m, 2H, H-4) ppm.

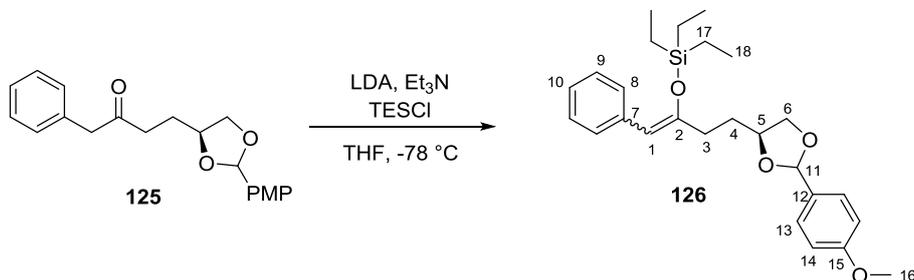
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.7 (C-2), 134.2 (C-7), 129.5 (C-8), 128.8 (C-10), 128.2 (C-13), 128.0 (C-13'), 127.1 (C-9), 113.8 (C-14), 104.1 (C-11), 103.0 (C-11'), 76.0 (C-5), 75.6 (C-5'), 70.7 (C-6), 70.0 (C-6'), 55.4 (C-16), 50.3 (C-1), 38.2 (C-3), 38.0 (C-3'), 27.5 (C-4), 27.3 (C-4') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 1712 (m), 1614 (m), 1247 (s), 1076 (s), 830 (m), 701 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₂₂NaO₄: 349.1410, gefunden 349.1410.

5. Experimentalteil

Synthese von (2*E*/*Z*,4'*S*)-2-(Triethylsilyloxy)-4-(2'-(4''-methoxyphenyl)-1',3'-dioxolan-4'-yl)-1-phenyl-1-buten (126)



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 1.53 g (4.69 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 97:3, Silica;

Ausbeute: 1.70 g (3.86 mmol, 83%) eines nicht trennbaren Doppelbindungsisomerengemisch als leicht gelbliches Öl.

R_f - Wert (PE/EE, 97:3): 0.33.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.16 (m, 7H, H-8, H-9, H-10, H-13), 6.91-6.88 (m, 2H, H-14), 5.89 (s, 1H, H-11'), 5.83 (s, 1H, H-11), 5.74 (s, 1H, H-1), 5.48 (s, 1H, H-1'), 4.31-4.20 (m, 1H, H-5), 4.06-4.01 (m, 1H, H-6a), 3.82 (s, 3H, H-16), 3.71-3.57 (m, 1H, H-6b), 2.50-2.42 (m, 2H, H-3), 2.03-1.96 (m, 2H, H-4), 1.07-0.96 (m, 9H, H-18), 0.82-0.67 (m, 6H, H-17) ppm.

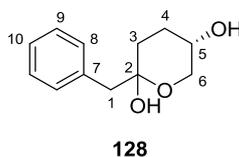
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.5 (C-15), 160.4 (C-15'), 154.2 (C-12), 152.4 (C-12'), 137.3 (C-7), 136.8 (C-7'), 130.7 (Ph), 130.1 (Ph), 128.7 (Ph), 128.4 (Ph), 128.2 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 125.7 (Ph), 113.8 (C-14), 109.2 (C-1), 108.5 (C-1'), 104.0 (C-11), 103.1 (C-11'), 76.1 (C-5), 75.9 (C-5'), 70.8 (C-6), 70.0 (C-6'), 55.4 (C-16), 31.7 (C-3), 31.4 (C-3'), 30.9 (C-4), 28.7 (C-4'), 7.0 (C-18), 6.8 (C-18'), 5.7 (C-17), 5.3 (C-17') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2929 (m), 2875 (m), 1643 (w), 1247 (s), 1170 (m), 1083 (m), 831 (m), 730 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₃₆NaO₄Si: 463.2275, gefunden 463.2274.

5. Experimentalteil

Charakterisierung des Nebenprodukts (1*R*/5*S*)-2-Benzyl-2,5-dihydroxytetrahydropyran (128)



R_f - Wert (PE/EE, 97:3): 0.17.

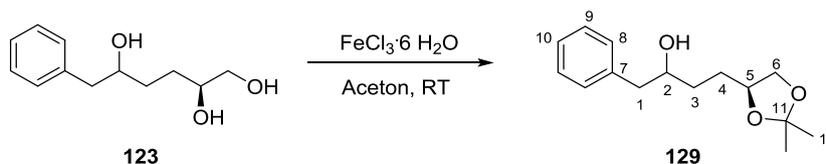
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.17 (m, 5H, Ph), 4.29 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, H-6a), 4.22-4.11 (m, 1H, H-5), 3.47 (dd, 1H, *J* = 13.1, 2.3 Hz, H-6b), 3.18 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H-1a), 3.03 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H-1b), 2.51 (td, 1H, *J* = 12.1, 10.2, 7.6 Hz, H-4a), 1.94-1.73 (m, 2H, H-3), 1.62 (dt, 1H, *J* = 11.7, 7.0 Hz, H-4b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.7 (C-7), 130.1 (C-8), 128.2 (C-10), 126.4 (C-9), 109.2 (C-2), 81.8 (C-5), 62.1 (C-6), 41.8 (C-1), 37.4 (C-3), 23.8 (C-4) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2947 (br, w), 1717 (w), 1454 (w), 1247 (m), 1113 (m), 1074 (m), 699 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M-H]⁺ berechnet für C₁₂H₁₅O₃: 207.1021, gefunden 207.1009.

Synthese von (2*S*,5*R*/*S*)-1,2-*O*-Isopropyliden-6-phenylhexan-1,2,5-triol (129)



Die Synthese erfolgte nach AAV 6.

Ansatzgröße: 1.06 g (5.04 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 75:25, Silica;

Ausbeute: 888 mg (3.55 mmol, 70%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 75:25): 0.22.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.17 (m, 5H, Ph), 4.11 (ddt, 1H, *J* = 10.1, 7.1, 3.2 Hz, H-5), 4.04 (td, 1H, *J* = 6.0, 1.6 Hz, H-6a), 3.86 (tt, 1H, *J* = 7.7, 4.0 Hz, H-2), 3.52 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.9 Hz, H-6b), 2.81 (dt, 1H, *J* = 13.5, 4.6 Hz, H-1a), 2.75-2.63 (m, 1H, H-1b), 2.31 (s, 1H, OH), 1.80-1.55 (m, 4H, H-3, H-4), 1.41 (s, 3H, H-12), 1.36 (s, 3H, H-12') ppm.

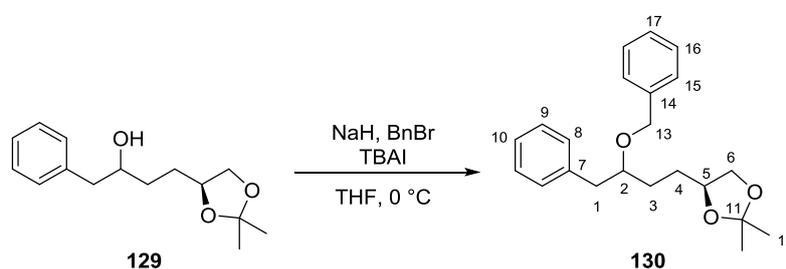
5. Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.7$ (C-7), 138.6 (C-7'), 129.5 (Ph), 128.8 (Ph), 128.7 (Ph'), 126.6 (Ph), 109.1 (C-11), 109.0 (C-11'), 76.3 (C-5), 76.2 (C-5'), 72.7 (C-2), 72.4 (C-2'), 69.6 (C-6), 44.2 (C-1), 33.3 (C-3), 33.2 (C-3'), 30.3 (C-4), 29.9 (C-4'), 27.1 (C-12), 25.9 (C-12') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3444$ (br), 2934 (m), 1737 (w), 1370 (m), 1244 (m), 1054 (s), 701 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$: 273.1461, gefunden 273.1474.

Synthese von (2*S*,5*R*/*S*)-5-Benzoyloxy-1,2-*O*-isopropyliden-6-phenylhexan-1,2-diol (**130**)¹⁴⁵



Alkohol **129** (565 mg, 2.26 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in THF (20 mL) wurde mit Natriumhydrid (60%, 181 mg, 4.52 mmol, 2.0 Äq.) bei 0 °C versetzt. Dann wurde Benzylbromid (537 μL , 4.52 mmol, 2.0 Äq.) und Tetrabutylammoniumiodid (85.0 mg, 0.23 mmol, 0.1 Äq.) hinzugefügt. Nach 5 h wurden erneut jeweils 2.0 Äq. Benzylbromid und Tetrabutylammoniumiodid hinzugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (15 mL) und 15 minütigem Rühren beendet. Es wurde mit EtOAc (4x 20 mL) extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 90:10, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (645 mg, 1.89 mmol, 84%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.26.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38$ -7.15 (m, 10H, Ph), 4.46 (s, 2H, H-13), 4.08-3.92 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.69-3.58 (m, 1H, H-2), 3.47 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-6b), 2.93 (dd, 1H, $J = 13.7, 6.4$ Hz, H-1a), 2.78 (dd, 1H, $J = 13.7, 6.1$ Hz, H-1b), 1.74-1.46 (m, 4H, H-3, H-4), 1.39 (s, 3H, H-12), 1.34 (s, 3H, H-12') ppm.

¹⁴⁵ Fernandez, R. A.; Kattanguru, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1788–1790.

5. Experimentalteil

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.9 (Ph), 138.7 (Ph), 129.6 (Ph), 128.4 (Ph), 128.0 (Ph), 127.7 (Ph), 126.3 (Ph), 108.9 (C-11), 108.8 (C-11'), 80.2 (C-2), 80.0 (C-2'), 76.3 (C-5), 76.0 (C-5'), 71.7 (C-13), 71.5 (C-13'), 69.6 (C-6), 69.4 (C-6'), 40.9 (C-1), 40.8 (C-1'), 30.4 (C-3), 29.9 (C-3'), 29.6 (C-4), 29.4 (C-4'), 27.1 (C-12), 25.8 (C-12') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2984 (w), 2934 (w), 1738 (m), 1370 (m), 1240 (s), 1060 (s), 699 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₂₈NaO₃: 363.1931, gefunden 363.1931.

Synthese von (2*S*,5*R*/*S*)-5-Benzyloxy-6-phenylhexan-1,2-diol (131)



Die Synthese erfolgte nach AAV 7.

Ansatzgröße: 1.27 g (3.73 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 75:25, Silica;

Ausbeute: 1.12 g (3.73 mmol, *quant.*) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 98:2): 0.34.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.08 (m, 10H, Ph), 4.62-4.37 (m, 2H, H-11), 4.13 (s, 2H, OH), 3.67-3.53 (m, 3H, H-2, H-5, H-6a), 3.43-3.30 (m, 1H, H-6b), 2.98 (dd, 1H, J = 13.6, 6.0 Hz, H-1a), 2.76 (dd, 1H, J = 13.6, 6.6 Hz, H-1b), 1.80-1.43 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

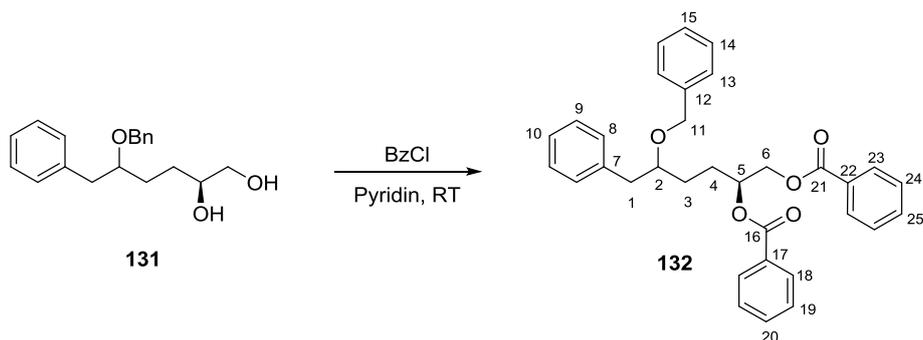
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.6 (Ph), 138.0 (Ph), 129.6 (Ph), 128.5 (Ph), 128.2 (Ph), 128.1 (Ph), 127.9 (Ph), 126.4 (Ph), 80.5 (C-2), 80.4 (C-2'), 72.3 (C-5), 71.7 (C-11), 66.7 (C-6), 66.6 (C-6'), 40.5 (C-1), 40.4 (C-1'), 30.0 (C-3), 29.9 (C-3'), 29.0 (C-4), 28.9 (C-4') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3377 (br), 2934 (w), 1708 (w), 1454 (m), 1066 (m), 737 (m), 697 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₂₄NaO₃: 323.1618, gefunden 323.1616.

5. Experimentalteil

Synthese von (2*S*,5*R*/*S*)-1,2-Dibenzoyloxy-5-benzyloxy-6-phenylhexan (**132**)¹⁴⁶



Zu Diol **131** (1.09 g, 3.63 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (5.0 mL) bei RT wurde Benzoylchlorid (1.26 mL, 10.9 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (0.5 mL) beendet. Es wurde mit Et₂O extrahiert (3x 8 mL), die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL), dest. Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 90:10, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl (1.46 g, 2.87 mmol, 79%) erhalten.

R_f-Wert (PE/EE, 90:10): 0.33.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.11-7.94 (m, 4H, H-19, H-24), 7.64-7.51 (m, 2H, H-20, H-25), 7.42 (q, 4H, *J* = 6.9 Hz, H-18, H-23), 7.25-7.10 (m, 10H, H-8, H-9, H-10, H-13, H-14, H-15), 5.46 (tt, 1H, *J* = 10.3, 6.1 Hz, H-5), 4.60-4.35 (m, 2H, H-6), 4.47 (s, 2H, H-11), 3.68 (tt, 1H, *J* = 11.0, 6.4 Hz, H-2), 2.97 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 6.2, 3.7 Hz, H-1a), 2.84-2.69 (m, 1H, H-1b), 2.02 (ddt, 1H, *J* = 14.7, 8.7, 4.7 Hz, H-4a), 1.93-1.78 (m, 1H, H-4b), 1.77-1.56 (m, 2H, H-3) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (C-21), 166.2 (C-16), 138.7 (Ph), 138.5 (Ph), 133.2 (Ph), 133.1 (Ph), 130.2 (Ph), 129.9 (Ph), 129.8 (Ph), 129.5 (Ph), 128.5 (Ph), 128.4 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 127.7 (Ph), 127.6 (Ph), 126.4 (Ph), 79.9 (C-2), 79.4 (C-2'), 72.4 (C-5), 71.8 (C-5'), 71.6 (C-11), 65.8 (C-6), 65.6 (C-6'), 40.7 (C-1), 29.6 (C-3), 29.2 (C-3'), 27.0 (C-4), 26.7 (C-4') ppm.

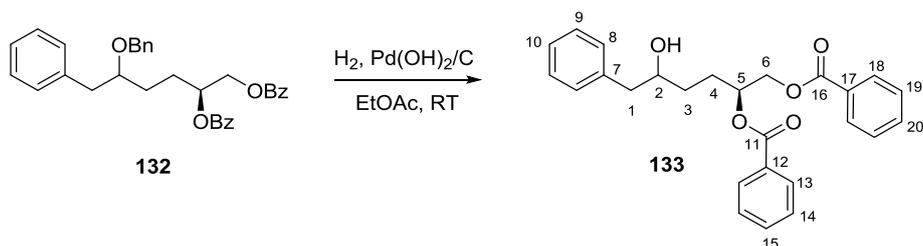
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974 (w), 1721 (m), 1262 (m), 1069 (s), 959 (m), 700 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₃₃H₃₂NaO₅: 531.2142, gefunden 531.2144.

¹⁴⁶ Mori, Y.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6725–6738.

5. Experimentalteil

Synthese von (2S,5R/S)-1,2-Dibenzoyloxy-6-phenylhexan-5-ol (**133**)¹⁴⁶



In einem Zweihalskolben mit Septum und Gasausgleich wurde Benzoylolether **132** (1.42 g, 2.79 mmol, 1.0 Äq.) bei RT in EtOAc (20 mL) gelöst. Wasserstoffgas wurde via Kanüle durch die Reaktionsmischung geleitet und unter starkem Rühren mit Palladium(II)hydroxid auf Aktivkohle (20%, 42.0 mg, 30.0 μ mol, 0.01 Äq.) versetzt. Nach 5 h war das Edukt vollständig umgesetzt und der Reaktionsansatz wurde über ein Cellitepad filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (1.16 g, 2.79 mmol, *quant.*) erhalten.

R_f-Wert (PE/EE, 80:20): 0.23.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13-7.95 (m, 4H, H-14, H-19), 7.59-7.52 (m, 2H, H-15, H-20), 7.46-7.39 (m, 4H, H-13, H-18), 7.35-7.14 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 5.54 (dtt, 1H, J = 9.1, 6.2, 4.3 Hz, H-5), 4.58 (ddd, 1H, J = 11.9, 3.6, 2.2 Hz, H-6a), 4.49 (ddd, 1H, J = 11.9, 6.4, 1.4 Hz, H-6b), 3.90 (ddd, 1H, J = 12.6, 8.4, 4.3 Hz, H-2), 2.83 (dd, 1H, J = 13.5, 4.3 Hz, H-1a), 2.68 (ddd, 1H, J = 13.5, 8.4, 2.9 Hz, H-1b), 2.17-2.01 (m, 1H, H-4a), 2.00-1.87 (m, 1H, H-4b), 1.83-1.59 (m, 3H, H-3, OH) ppm.

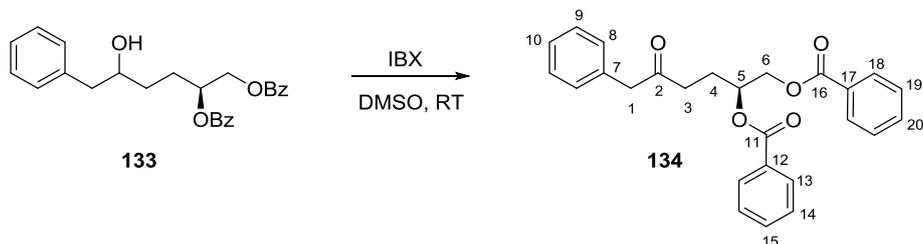
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (C-11), 166.3 (C-16), 138.2 (Ph), 133.2 (Ph), 130.2 (Ph), 129.8 (Ph), 129.5 (Ph), 128.8 (Ph), 128.5 (Ph), 126.7 (Ph), 72.5 (C-2), 72.4 (C-2'), 72.1 (C-5), 72.0 (C-5'), 65.8 (C-6), 65.7 (C-6'), 44.3 (C-1), 44.2 (C-1'), 32.5 (C-3), 32.1 (C-3'), 27.6 (C-4), 27.4 (C-4') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3513 (w), 2923 (w), 1715 (s), 1451 (m), 1260 (s), 1108 (m), 1025 (m), 706 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₂₆NaO₅: 441.1672, gefunden 441.1676.

5. Experimentalteil

Synthese von (2S)-1,2-Dibenzoyloxy-6-phenylhexan-5-on (134)



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 1.13 g (2.70 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 80:20, Silica;

Ausbeute: 1.03 g (2.47 mmol, 91%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.45.

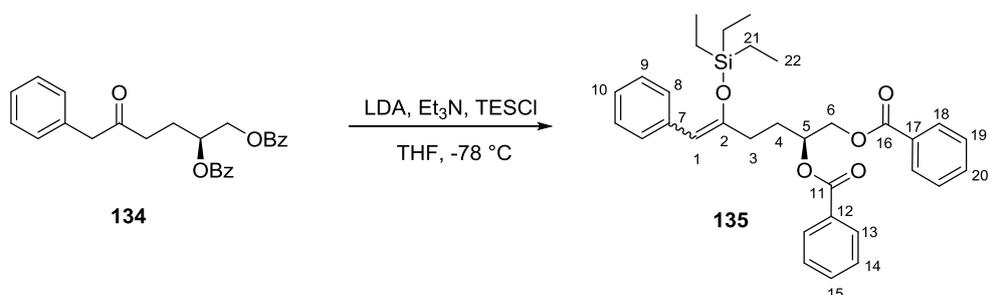
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.09-7.91 (m, 4H, H-14, H-19), 7.65-7.49 (m, 2H, H-15, H-20), 7.49-7.37 (m, 4H, H-13, H-18), 7.34-7.13 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 5.45 (ddt, 1H, *J* = 9.0, 5.4, 3.0 Hz, H-5), 4.52 (dd, 1H, *J* = 11.9, 3.8 Hz, H-6a), 4.44 (dd, 1H, *J* = 11.9, 6.2 Hz, H-6b), 3.69 (s, 2H, H-1), 2.64 (td, 2H, *J* = 7.1, 6.7, 2.4 Hz, H-3), 2.22-2.00 (m, 2H, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 206.9 (C-2), 166.3 (C-11), 166.2 (C-16), 134.1 (Ph), 133.3 (Ph), 133.2 (Ph), 129.9 (Ph), 129.8 (Ph), 129.5 (Ph), 128.9 (Ph), 128.6 (Ph), 128.5 (Ph), 127.2 (Ph), 71.5 (C-5), 65.6 (C-6), 50.3 (C-1), 37.5 (C-3), 25.1 (C-4) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950 (w), 1716 (s), 1452 (w), 1263 (s), 1109 (m), 711 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₂₄NaO₅: 439.1516, gefunden 439.1521.

Synthese von (1E/Z,5S)-1-Phenyl-2-(triethylsilyloxy)-5,6-dibenzoyloxyhex-1-en (135)



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

5. Experimentalteil

Ansatzgröße: 992 mg (2.38 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 1.02 g (1.92 mmol, 81%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 95:5): 0.33.

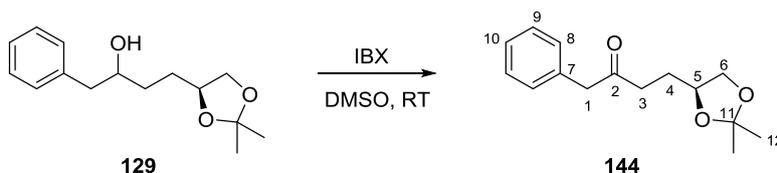
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.19-7.87 (m, 4H, H-14, H-19), 7.65-7.50 (m, 2H, H-15, H-20), 7.50-7.37 (m, 5H, H-10, H-13, H-18), 7.34-7.01 (m, 4H, H-8, H-9), 5.82 (s, 1H, H-1'), 5.66-5.53 (m, 1H, H-5), 5.47 (s, 1H, H-1), 4.68-4.37 (m, 2H, H-6), 2.64 (td, 1H, *J* = 7.1, 6.7, 2.4 Hz, H-3a), 2.53-2.45 (m, 1H, H-3b'), 2.43-2.32 (m, 1H, H-3b), 2.23-2.03 (m, 2H, H-4), 1.08-0.81 (m, 9H, H-22), 0.79-0.47 (m, 6H, H-21) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (C-11), 166.2 (C-16), 151.9 (C-2), 136.6 (Ph), 133.4 (Ph), 130.1 (Ph), 129.8 (Ph), 129.5 (Ph), 128.9 (Ph), 128.5 (Ph), 128,4 (Ph), 128.2 (Ph), 128.0 (Ph), 125.6 (Ph), 108.6 (C-1), 71.8 (C-5), 65.7 (C-6), 34.0 (C-3), 29.5 (C-4), 6.9 (C-22), 6.8 (C-22'), 5.7 (C-21), 5.3 (C-21') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 1720 (s), 1643 (w), 1451 (w), 1260 (s), 1108 (m), 709 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₃₈NaO₅Si: 553.2381, gefunden 553.2380.

Synthese von (2S)-1,2-O-Isopropyliden-6-phenylhexan-1,2-diol-5-on (144)



Die Synthese erfolgte nach AAV 1.

Ansatzgröße: 1.39 g (5.55 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 75:25, Silica;

Ausbeute: 905 mg (3.64 mmol, 66%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 75:25): 0.55.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.13 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 4.03 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 4.6, 1.9 Hz, H-5), 4.00-3.95 (m, 1H, H-6a), 3.70 (s, 2H, H-1), 3.56-3.38 (m, 1H, H-6b), 2.70-2.49 (m, 2H, H-3), 1.92-1.69 (m, 2H, H-4), 1.36 (s, 3H, H-12), 1.31 (s, 3H, H-12') ppm.

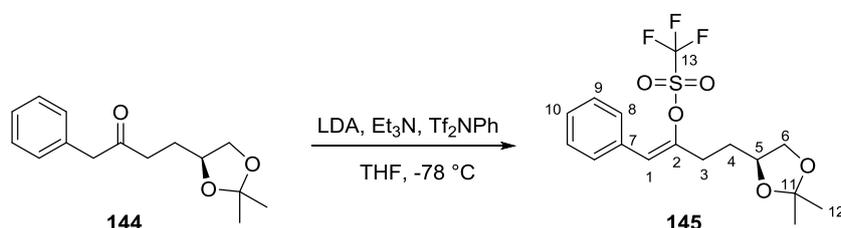
5. Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.8$ (C-2), 134.3 (C-7), 129.5 (C-10); 128.9 (C-8), 127.2 (C-9), 109.0 (C-11), 75.1 (C-5), 69.3 (C-6), 50.3 (C-1), 38.1 (C-3), 27.5 (C-4), 27.0 (C-12), 25.7 (C-12') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2985$ (w), 2934 (w), 1713 (m), 1211 (m), 1060 (s), 698 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$: 271.1310, gefunden 271.1304.

Synthese von (1*E*/*Z*,5*S*)-5,6-*O*-Isopropyliden-1-phenyl-2-trifluoromethansulfonyloxyhex-1-en-5,6-diol (145)



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 1.67 g (6.72 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 90:10, Silica;

Ausbeute: 816 mg (2.15 mmol, 32%, 42% brsm.) eines leicht gelblichen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.57.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ -7.24 (m, 5H, Ph), 6.65 (s, 1H, H-1), 4.17-4.05 (m, 1H, H-5), 4.02 (dd, 1H, $J = 7.9, 6.1$ Hz, H-6a), 3.53 (dd, 1H, $J = 7.9, 6.5$ Hz, H-6b), 2.86-2.60 (m, 2H, H-3), 1.93-1.82 (m, 2H, H-4), 1.38 (s, 3H, H-12), 1.31 (s, 3H, H-12') ppm.

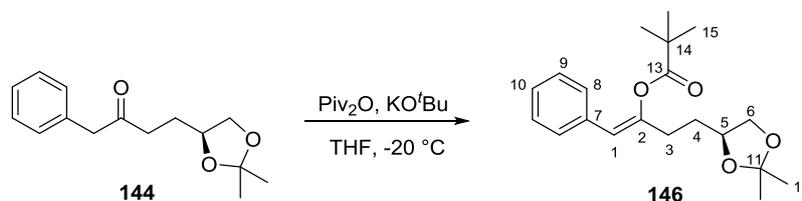
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.3$ (C-13), 132.4 (C-7), 128.9 (C-8), 128.8 (C-10), 128.5 (C-9), 123.2 (C-1), 120.8 (C-2), 109.3 (C-11), 74.7 (C-5), 69.1 (C-6), 30.6 (C-4), 27.4 (C-3), 27.0 (C-12), 25.6 (C-12') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2927$ (w), 1416 (m), 1209 (s), 1142 (m), 1054 (m), 911 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NaF}_3\text{O}_3\text{S}$: 403.0803, gefunden 403.0820.

5. Experimentalteil

Synthese von (1*E*/*Z*,5*S*)-5,6-*O*-Isopropyliden-1-phenyl-2-pivaloyloxyhex-1-en-5,6-diol (146)



Die Synthese erfolgte nach AAV 3.

Ansatzgröße: 520 mg (2.09 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 90:10, Silica;

Ausbeute: 555 mg (1.67 mmol, 80%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.38.

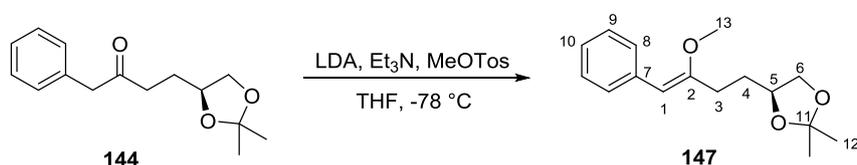
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.05 (m, 5H, Ph), 6.04 (s, 1H, H-1), 4.24-4.02 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.57 (dd, 1H, *J* = 7.7, 6.9 Hz, H-6b), 2.61-2.31 (m, 2H, H-3), 1.94-1.66 (m, 2H, H-4), 1.42 (s, 3H, H-12), 1.36 (s, 3H, H-12'), 1.25 (s, 9H, H-15) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.1 (C-13), 149.1 (C-2), 134.3 (C-7), 128.5 (Ph), 128.3 (Ph), 127.2 (Ph), 116.6 (C-1), 109.0 (C-11), 75.3 (C-5), 69.4 (C-6), 39.2 (C-14), 31.2 (C-4), 30.7 (C-3), 27.3 (C-15), 27.1 (C-12), 25.8 (C-12') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2982 (m), 2872 (w), 1743 (s), 1369 (m), 1117 (s), 1070 (m), 696 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₂₀H₂₈NaO₄: 355.1880, gefunden 355.1880.

Synthese von (1*E*/*Z*,5*S*)-5,6-*O*-Isopropyliden-1-phenyl-2-methoxyhex-1-en-5,6-diol (147)



Die Synthese erfolgte nach AAV 2.

Ansatzgröße: 375 mg (1.51 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 90:10, Silica;

Ausbeute: 75.0 mg (0.29 mmol, 19%, 41% brsm.) eines farblosen Öls.

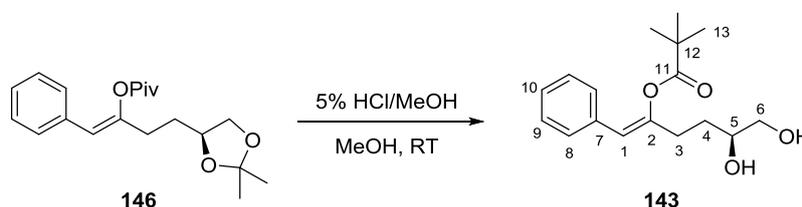
R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.47.

5. Experimentalteil

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.49 (m, 1H, Ph), 7.36-7.06 (m, 4H, Ph), 5.60 (s, 1H, H-1'), 5.45 (s, 1H, H-1), 4.22-4.12 (m, 1H, H-5), 4.08 (dd, 1H, *J* = 7.9, 6.0 Hz, H-6a), 3.68 (s, 3H, H-13), 3.58 (dd, 1H, *J* = 7.9, 6.9 Hz, H-6b), 2.58-2.42 (m, 1H, H-3a), 2.41-2.26 (m, 1H, H-3b), 1.92-1.71 (m, 2H, H-4), 1.44 (s, 3H, H-12), 1.37 (s, 3H, H-12') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.0 (C-2), 137.5 (C-7), 128.8 (Ph), 128.3 (Ph), 125.5 (Ph), 108.8 (C-1), 99.8 (C-11), 75.8 (C-5), 69.4 (C-6), 54.7 (C-13), 31.7 (C-4), 27.3 (C-3), 27.1 (C-12), 25.8 (C-12') ppm.

Synthese von (2*S*,5*E*/*Z*)-6-Phenyl-5-pivaloyloxyhex-5-en-1,2-diol (**143**)



Die Synthese erfolgte nach AAV 7.

Ansatzgröße: 108 mg (0.32 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 75:25, Silica;

Ausbeute: 93.5 mg (0.32 mmol, *quant.*) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.70.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.11 (m, 5H, Ph), 6.04 (s, 1H, H-1), 3.80 (br, s, 1H, H-5), 3.65 (br, d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H-6a), 3.48 (br, s, 1H, H-6b), 3.30 (br, s, 2H, OH), 2.47 (ddq, 2H, *J* = 30.6, 15.3, 7.2, 6.8 Hz, H-3), 1.80-1.56 (m, 2H, H-4), 1.24 (s, 9H, H-13) ppm.

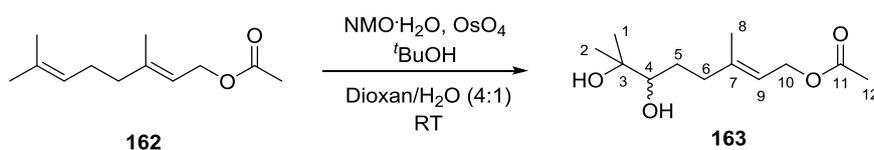
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.6 (C-11), 149.1 (C-2), 134.2 (C-7), 128.5 (Ph), 128.3 (Ph), 127.2 (Ph), 116.7 (C-1), 71.4 (C-5), 66.8 (C-6), 39.1 (C-12), 30.4 (C-3), 30.0 (C-4), 27.2 (C-13) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3398 (br, w), 2970 (w), 1741 (m), 1271 (w), 1119 (s), 697 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₄NaO₄: 315.1567, gefunden 315.1570.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-7-Acetoxy-1,5-dimethyl-5-octen-1,2-diol (**163**)¹⁴⁷



Geranylacetat (**162**, 216 μ L, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Dioxan/dest. Wasser (4:1, 40 mL) gelöst und bei RT mit *tert*-Butanol (460 μ L) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (162 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Unter starkem Rühren wurde Osmium(VIII)oxid (625 μ L, 0.10 mmol, 0.1 Äq.) hinzugegeben. Nach 24 h wurde zum Beenden der Reaktion gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (30 mL) hinzugefügt und 30 min gerührt. Es wurde mit DCM extrahiert (3x 30 mL), die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 90:10, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (**163** mg, 0.71 mmol, 71%) erhalten.

R_f - Wert (DCM/MeOH 90:10): 0.54.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.39 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-9), 4.58 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-10), 3.34 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.8 Hz, H-4), 2.39-2.26 (m, 1H, H-6a), 2.18-2.06 (m, 3H, H-6b, 2xOH), 2.05 (s, 3H, H-12), 1.72 (s, 3H, H-8), 1.64-1.56 (m, 1H, H-5a), 1.49-1.38 (m, 1H, H-5b), 1.20 (s, 3H, H-1), 1.16 (s, 3H, H-2) ppm.

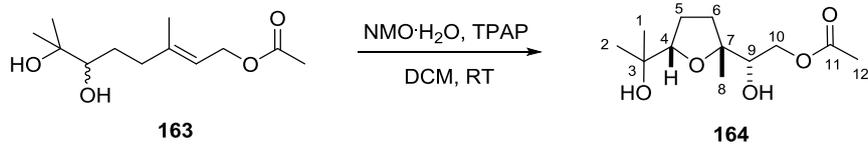
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C-11), 142.2 (C-9), 118.9 (C-7), 78.2 (C-10), 73.2 (C-3), 61.5 (C-4), 36.7 (C-12), 29.6 (C-8), 26.6 (C-6), 23.4 (C-5), 21.2 (C-1), 16.6 (C-2) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁴⁷

¹⁴⁷ Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187–213.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-2-(5-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-(methyl)-tetrahydrofuran-2-yl)-2-hydroxy-ethylacetat (164)



Die Synthese erfolgte nach AAV 8.

Ansatzgröße: 150 mg (0.65 mmol); Säulenchromatographie: DCM/MeOH 95:5, Silica;

Ausbeute: 130 mg (0.53 mmol, 82%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH 95:5): 0.79.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.28 (dd, 1H, *J* = 11.6, 3.0 Hz, H-10a), 4.09 (dd, 1H, *J* = 11.6, 8.5 Hz, H-10b), 3.84 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-4), 3.67 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.9 Hz, H-9), 2.91 (s, 2H, 2xOH), 2.22-2.12 (m, 1H, H-6a), 2.08 (s, 3H, H-12), 2.02-1.85 (m, 2H, H-5), 1.66 (dt, 1H, *J* = 12.3, 8.2 Hz, H-6b), 1.25 (s, 3H, H-1), 1.19 (s, 3H, H-8), 1.10 (s, 3H, H-2) ppm.

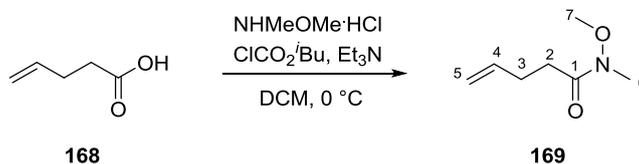
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.5 (C-11), 85.7 (C-4), 84.2 (C-7), 75.4 (C-9), 71.9 (C-3), 66.2 (C-10), 35.6 (C-6), 27.8 (C-1), 26.6 (C-5), 25.3 (C-2), 23.0 (C-8), 21.1 (C-12) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹²¹

5. Experimentalteil

5.4.2 Synthesen ausgehend von 4-Pentensäure

Synthese von Pent-4-ensäure-*N*-methoxy-*N*-methylamid (**169**)¹⁴⁸



Zu einer Lösung aus 4-Pentensäure (**169**, 250 μL , 2.45 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (15 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Triethylamin (680 μL , 4.90 mmol, 2.0 Äq.) und danach Isobutylchlorformiat (350 μL , 5.39 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Es wurde *N*-Methoxymethylamin Hydrochlorid (251 mg, 5.15 mmol, 1.05 Äq.) und dann erneut Triethylamin (680 μL , 4.90 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wurde nach 20 h durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet. Es wurde mit Et_2O (3x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O 60:40, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (351 mg, 2.45 mmol, *quant.*) erhalten.

R_f-Wert (PE/ Et_2O 60:40): 0.21.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.85 (ddt, 1H, J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, H-4), 5.12-4.92 (m, 2H, H-5), 3.67 (s, 3H, H-7), 3.17 (s, 3H, H-6), 2.52 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-2), 2.38 (q, 2H, J = 6.5 Hz, H-3) ppm.

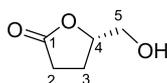
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.1 (C-1), 137.6 (C-4), 115.3 (C-5), 61.4 (C-7), 32.4 (C-6), 31.3 (C-2), 28.7 (C-3) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁴⁸

¹⁴⁸ Goncales-Martin, M. G.; Saxer, A.; Renaud, P. *Synlett* **2009**, 17, 2801–2803.

5. Experimentalteil

Charakterisierung des Nebenprodukts (5S)-5-Hydroxymethyldihydro-2(3H)-furanon (172)



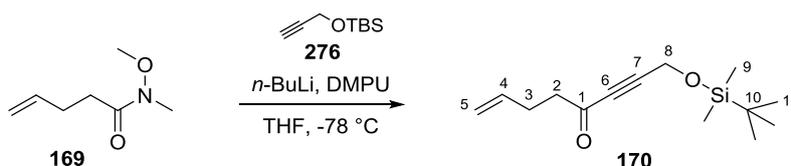
172

R_f-Wert (DCM/MeOH, 96:4): 0.36.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.64 (dtt, 1H, *J* = 7.3, 4.7, 2.9 Hz, H-4), 3.91 (dd, 1H, *J* = 12.5, 2.8 Hz, H-5a), 3.66 (dd, 1H, *J* = 12.5, 4.6 Hz, H-5b), 2.72-2.48 (m, 2H, H-2), 2.27 (dtt, 1H, *J* = 10.0, 7.6, 5.6 Hz, H-3a), 2.21-2.10 (m, 1H, H-3b) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 177.3 (C-1), 80.7 (C-4), 64.4 (C-5), 28.8 (C-2), 23.3 (C-3) ppm.

Synthese von 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)oct-7-en-2-in-4-on (170)¹⁴⁹



Alkin **276** (4.13 mL, 20.3 mmol, 1.2 Äq.) wurde in THF (40 mL) gelöst und bei -78 °C mit Dimethylpropylenharnstoff (8.17 mL, 67.6 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Es wurde langsam *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 14.8 mL, 23.7 mmol, 1.4 Äq.) hinzuge tropft und 30 min gerührt. Dann wurde Weinreb-Amid **169** (2.46 g, 16.9 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in THF (100 mL) via Kanüle hinzugefügt und die Reaktion auf RT erwärmt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (3x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (4.24 g, 16.8 mmol, 99%) erhalten.

R_f-Wert (DCM, 100%): 0.94.

¹⁴⁹ Egi, M.; Azechi, K. Saneto, M.; Shimizu, K.; Akai, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2123–2126.

5. Experimentalteil

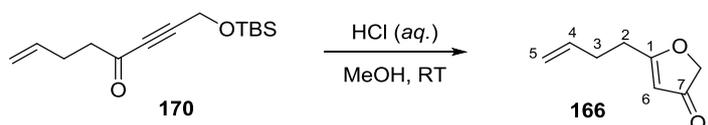
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (ddt, 1H, $J = 16.7, 10.2, 6.4$ Hz, H-4), 5.13-4.96 (m, 2H, H-5), 4.47 (s, 2H, H-8), 2.67 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-2), 2.49-2.34 (m, 2H, H-3), 0.91 (s, 9H, H-11), 0.13 (s, 6H, H-9) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 186.8$ (C-1), 136.3 (C-4), 115.9 (C-5), 90.7 (C-6), 83.9 (C-7), 51.7 (C-8), 44.5 (C-2), 27.9 (C-3), 25.9 (C-11), 18.4 (C-10), -5.1 (C-9) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2857 (m), 1638 (m), 1252 (m), 1101 (m), 835 (s), 778 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$: 253.1623, gefunden 253.1589.

Synthese von 5-(But-3-en-1-yl)-3(2H)-furanon (166)



Alkinon **170** (4.24 g, 16.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (70 mL) gelöst und bei RT Salzsäure (1.0 M, 50.0 mL, 50.0 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben. Nach 10 min war das Edukt vollständig umgesetzt und die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (3x 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 99:1, Silica) gereinigt und das Produkt als gelbliches Öl (1.87 g, 13.5 mmol, 82%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.31.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.79$ (ddt, 1H, $J = 16.8, 10.2, 6.5$ Hz, H-4), 5.48 (s, 1H, H-6), 5.16-4.98 (m, 2H, H-5), 4.47 (s, 2H, H-8), 2.60 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 2.46-2.34 (m, 2H, H-3) ppm.

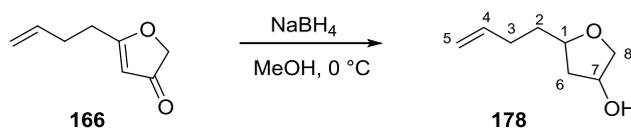
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.9$ (C-7), 194.5 (C-1), 136.0 (C-4), 116.4 (C-5), 104.4 (C-6), 75.3 (C-8), 30.2 (C-3), 29.9 (C-2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3079$ (w), 2936 (w), 1692 (s), 1590 (s), 1421 (m), 1128 (m), 994 (m), 916 (s), 782 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$: 139.0754, gefunden 139.0752.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-5-(But-3-en-1-yl)-tetrahydrofuran-3-ol (**178**)



In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde Natriumborhydrid (39.0 mg, 1.03 mmol, 1.1 Äq.) in Methanol (7.0 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde unter Rühren (2*H*)-Furanon **166** (130 mg, 0.94 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Methanol (3.0 mL) via Kanüle hinzugegropft. Nach 3 h wurde erneut Natriumborhydrid (71.0 mg, 1.88 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Es wurde weitere 3 h gerührt und zum vollständigen Umsatz des Edukts wiederholt Natriumborhydrid (71.0 mg, 1.88 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde 12 h bei RT gerührt und dann durch die Zugabe von dest. Wasser (5 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (94.0 mg, 0.66 mmol, 70%) erhalten.

R_f-Wert (PE/EE, 80:20): 0.18.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, H-4), 5.11-4.82 (m, 2H, H-5), 4.48-4.36 (m, 1H, H-7), 3.95 (dd, 1H, *J* = 9.8, 4.4 Hz, H-8b'), 3.83-3.72 (m, 2H, H-8b, H-1), 3.69-3.59 (m, 1H, H-8a), 2.58 (s, br, 1H, OH), 2.35-2.19 (m, 1H, H-6a), 2.19-2.02 (m, 2H, H-3), 1.87-1.70 (m, 1H, H-2a), 1.70-1.53 (m, 1H, H-2b), 1.53-1.42 (m, 1H, H-6b) ppm.

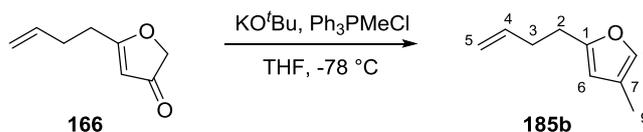
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.2 (C-4), 114.8 (C-5), 78.7 (C-1), 75.3 (C-8), 72.3 (C-7), 41.3 (C-6), 35.2 (C-2), 30.5 (C-3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3409 (m), 2930 (m), 2859 (m), 1771 (m), 1169 (m), 1036 (s), 991 (s), 910 (s), 635 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₄O₂Na: 197.1154, gefunden 197.0263.

5. Experimentalteil

Synthese von 2-(But-3-en-1-yl)-4-methylfuran (185b)



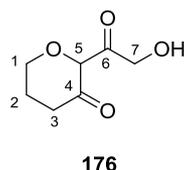
Zu einer Lösung aus Methyltriphenylphosphoniumchlorid (56.0 mg, 0.18 mmol, 1.1 Äq.) in THF (7.0 mL) bei 0 °C wird Kalium-*tert*-Butanolat (39.0 mg, 0.35 mmol, 2.2 Äq.) gegeben. Es wird 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf -78 °C gekühlt und (2H)-Furanon **166** (23.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in THF (3.0 mL) via Kanüle hinzugefügt. Nach 2 h war das Edukt vollständig umgesetzt und die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (5.0 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (3x 5.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (6.00 mg, 44.0 µmol, 28%) erhalten.

R_f-Wert (PE/EE, 80:20): 0.41.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.82 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 9.5, 6.5 Hz, H-4), 5.50 (s, 1H, H-8), 5.16-5.00 (m, 2H, H-5), 4.49 (s, 1H, H-6), 2.70-2.56 (m, 2H, H-2), 2.49-2.35 (m, 2H, H-3), 1.25 (s, 3H, H-9) ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ berechnet für C₉H₁₃O: 137.0961, gefunden 137.9463.

Charakterisierung des Nebenprodukts *rac*-Dihydro-2-(1-oxo-2-hydroxy)ethyl-2H-pyran-3(4H)-on (176)



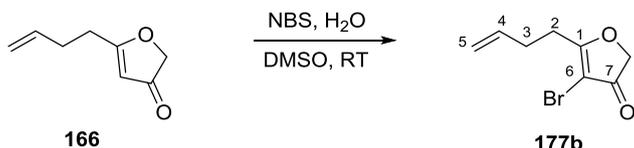
R_f-Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.42.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.50 (s, 1H, H-5), 4.50 (s, 2H, H-7), 3.72 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H-1), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-3), 1.97-1.86 (m, 2H, H-2), 1.78 (s, br, 1H, OH) ppm.

5. Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 203.0 (C-6), 195.1 (C-4), 104.3 (C-5), 75.4 (C-7), 61.6 (C-1), 28.9 (C-2), 27.4 (C-3) ppm.

Synthese von 5-(But-3-en-1-yl)-4-brom-3(2H)-furanon (177b)



(2H)-Furanon **166** (1.14 g, 8.25 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DMSO (35 mL) gelöst und bei RT unter Rühren mit dest. Wasser (370 μL , 20.6 mmol, 2.5 Äq.) und *N*-Bromsuccinimid (1.76 g, 9.90 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 15 min war das Edukt vollständig umgesetzt und die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (15 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (2x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 70:30, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (411 mg, 1.89 mmol, 23%) erhalten.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 99:1): 0.71.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.83 (ddt, 1H, J = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, H-4), 5.19-4.97 (m, 2H, H-5), 4.63 (s, 2H, H-8), 2.78 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-2), 2.55-2.38 (m, 2H, H-3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 195.7 (C-7), 189.9 (C-1), 135.7 (C-4), 116.7 (C-5), 97.7 (C-6), 74.6 (C-8), 29.5 (C-3), 29.3 (C-2) ppm.

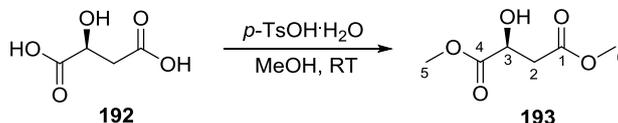
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3080 (w), 2937 (w), 1712 (s), 1592 (s), 1417 (m), 1151 (m), 979 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrO}_2$: 216.9859, gefunden 216.9859.

5. Experimentalteil

5.4.3 Synthesen ausgehend von L-Äpfelsäure

Synthese von (S)-Äpfelsäuredimethylester (193)¹⁰⁴



L-Äpfelsäure (7.00 g, 52.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (100 mL) gelöst und mit *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (500 mg, 2.63 mmol, 0.05 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 20 h bei RT gerührt und dann mit Triethylamin (365 μ L, 2.63 mmol, 0.05 Äq.) neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE 50:50, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (7.67 g, 47.3 mmol, 91%) erhalten.

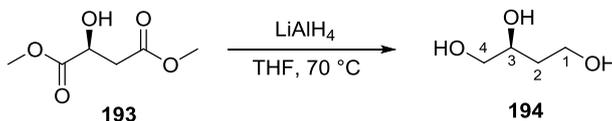
R_f - Wert (PE/EE, 50:50): 0.64.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.50 (dd, 1H, *J* = 5.9, 4.6 Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-6), 2.94-2.70 (m, 2H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 173.9 (C-4), 171.2 (C-1), 67.4 (C-3), 53.0 (c-5), 52.2 (C-6), 38.6 (C-2) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁰⁴

Synthese von (2S)-1,2,4-Butantriol (194)



Die Synthese erfolgte nach AAV 9.

Ansatzgröße: 6.04 g (37.3 mmol);

Ausbeute: 2.60 g (24.5 mmol, 66%) eines leicht gelblichen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 90:10): 0.19.

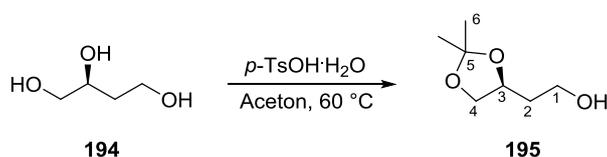
5. Experimentalteil

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 3.83-3.75 (m, 1H, H-3), 3.72 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-1), 3.56-3.42 (m, 2H, H-4), 1.81-1.68 (m, 1H, H-2a), 1.68-1.54 (m, 1H, H-2b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, MeOD): δ = 70.8 (C-3), 67.4 (C-4), 60.0 (C-1), 37.1 (C-2) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁰⁴

Synthese von (2S)-1,2-O-Isopropylidenbutan-1,2,4-triol (195)



Triol **194** (1.24 g, 11.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (50 mL) gelöst und mit *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (156 mg, 0.82 mmol, 0.07 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 2.5 h auf 60 °C erhitzt und dann mit Triethylamin (114 μ L, 0.82 mmol, 0.07 Äq.) neutralisiert. Aceton wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (30 mL) gelöst und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (15 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 60:40, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (925 mg, 6.33 mmol, 54%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 60:40): 0.20.

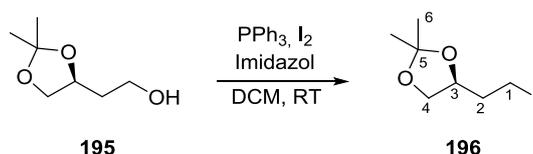
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.26 (dt, 1H, J = 12.9, 6.1 Hz, H-3), 4.08 (dd, 1H, J = 8.1, 6.0 Hz, H-4a), 3.85-3.75 (m, 2H, H-1), 3.58 (dd, 1H, J = 8.0, 7.4 Hz, H-4b), 2.19 (s, br, 1H, OH), 1.88-1.75 (m, 2H, H-2), 1.42 (s, 3H, H-6), 1.36 (s, 3H, H-6') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.2 (C-5), 75.2 (C-3), 69.6 (C-4), 60.1 (C-1), 35.8 (C-2), 27.0 (C-6), 25.8 (C-6') ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁰⁴

5. Experimentalteil

Synthese von (3S)-1-Iod-O-isopropylidenbutan-3,4-diol (**196**)¹⁰⁴



Alkohol **195** (839 mg, 5.73 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (15 mL) gelöst. Unter Rühren wurden bei RT nacheinander Triphenylphosphan (1.80 g, 6.88 mmol, 1.2 Äq.), Imidazol (1.17 g, 17.2 mmol, 3.0 Äq.) und Iod (1.89 g, 7.45 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben. Nach 1 h war das Edukt vollständig umgesetzt und die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl (1.06 g, 4.14 mmol, 72%) erhalten.

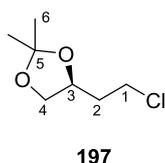
R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.68.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.17 (ddt, 1H, *J* = 8.0, 6.2, 4.0 Hz, H-3), 4.12-4.04 (m, 1H, H-4a), 3.57 (dd, 1H, *J* = 7.9, 6.4 Hz, H-4b), 3.33-3.16 (m, 2H, H-1), 2.15-1.96 (m, 2H, H-2), 1.40 (s, 3H, H-6), 1.35 (s, 3H, H-6') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.3 (C-5), 75.8 (C-3), 68.8 (C-4), 38.0 (C-2), 27.1 (C-6), 25.7 (C-6'), 1.4 (C-1) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁰⁴

Charakterisierung des Nebenprodukts (3S)-1-Chlor-O-isopropylidenbutan-3,4-diol (**197**)



R_f - Wert (PE/EE, 96:4): 0.36.

5. Experimentalteil

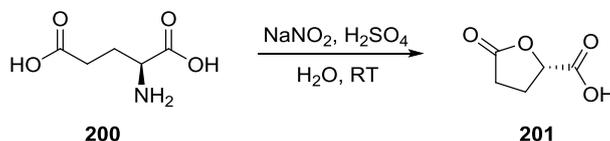
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.31-4.23 (m, 1H, H-3), 4.09 (dd, 1H, J = 8.1, 6.1 Hz, H-4a), 3.67-3.62 (m, 2H, H-1), 3.58 (dd, 1H, J = 8.1, 6.7 Hz, H-4b), 2.10-2.01 (m, 1H, H-2a), 1.95 (dtd, 1H, J = 12.1, 7.7, 4.5 Hz, H-2b), 1.40 (s, 3H, H-6), 1.35 (s, 3H, H-6') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 109.2 (C-5), 73.3 (C-3), 69.2 (C-4), 41.5 (C-1), 37.0 (C-2), 27.1 (C-6), 25.7 (C-6') ppm.

5. Experimentalteil

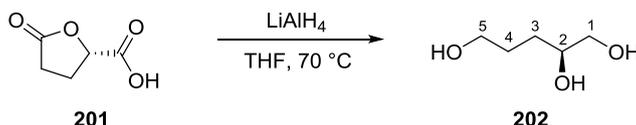
5.4.4 Synthesen ausgehend von L-Glutaminsäure

Synthese von (2S)-Tetrahydro-5-oxofuran-2-carbonsäure (**201**)¹⁰⁸



L-Glutaminsäure (**200**, 14.7 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) wird in dest. Wasser (150 mL) suspendiert. Unter Rühren wurden gleichzeitig Natriumnitrit (8.40 g, 122 mmol, 1.22 Äq.) in dest. Wasser (120 mL) und Schwefelsäure (1.0 M, 120 mL, 120 mmol, 1.2 Äq.) über 2 h bei RT hinzugegeben. Nach 24 h wurde das Wasser unter vermindertem Druck entfernt und der organische Rückstand in EtOAc (5x 40 mL) bei 50 °C gelöst und abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl (12.9 g, 99.2 mmol, 99%) erhalten und *in situ* für den darauffolgenden Syntheseschritt verwendet.

Synthese von (2S)-1,2,5-Pentantriol (**202**)¹⁰⁹



Die Synthese erfolgte nach AAV 9.

Ansatzgröße: 9.29 g (71.4 mmol);

Ausbeute: 6.07 g (50.5 mmol, 71%) eines leicht gelblichen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH 90:10): 0.24.

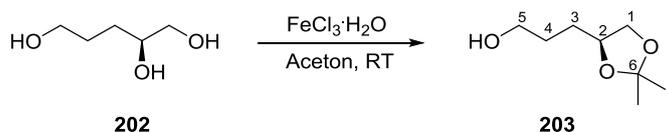
¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ = 3.70 (ddd, 1H, J = 11.7, 8.1, 4.1 Hz, H-1a), 3.64-3.54 (m, 2H, H-2, H-5), 3.52-3.42 (m, 1H, H-1b), 1.72-1.30 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): δ = 71.5 (C-2), 65.3 (C-1), 61.5 (C-5), 28.6 (C-3), 27.4 (C-4) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹⁰⁹

5. Experimentalteil

Synthese von (2S)-1,2-O-Isopropylidenpentan-1,2,5-triol (203)



Die Synthese erfolgte nach AAV 6.

Ansatzgröße: 3.98 g (33.1 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 20:80, Silica;

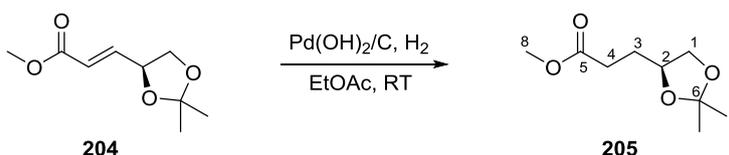
Ausbeute: 3.99 g (24.9 mmol, 75%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE 20:80): 0.28.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.16-4.07 (m, 1H, H-2), 4.07-4.00 (m, 1H, H-1a), 3.72-3.60 (m, 2H, H-5), 3.51 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-1b), 2.48 (s, br, 1H, OH), 1.73-1.60 (m, 4H, H-2, H-3), 1.40 (s, 3H, H-7), 1.34 (s, 3H, H-7') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.1 (C-6), 76.1 (C-2), 69.6 (C-1), 62.7 (C-5), 30.4 (C-3), 29.3 (C-4), 27.0 (C-7), 25.9 (C-7') ppm.

Synthese von (4S)-4,5-O-Isopropylidendihydroxypentansäuremethylester (205)¹¹¹



In einem Zweihalskolben mit Septum und Gasausgleich wurde (2*E*,4*S*)-4,5-*O*-Isopropylidendihydroxypent-2-ensäuremethylester (**204**, 1.03 g, 5.53 mmol, 1.0 Äq.) bei RT in EtOAc (20 mL) gelöst. Wasserstoffgas wurde via Kanüle durch die Reaktionsmischung geleitet und unter starkem Rühren mit Palladium(II)hydroxid auf Aktivkohle (20%, 190 mg, 0.28 mmol, 0.05 Äq.) versetzt. Nach 1.5 h war das Edukt vollständig umgesetzt und der Reaktionsansatz wurde über ein Cellitepad filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (844 mg, 4.48 mmol, 81%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE 80:20): 0.31.

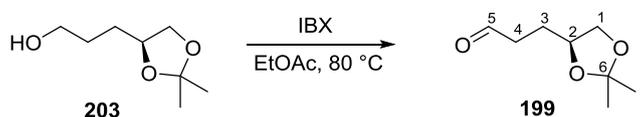
5. Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.16\text{-}4.06$ (m, 1H, H-2), 4.03 (dd, 1H, $J = 7.8, 6.1$ Hz, H-1a), 3.66 (s, 3H, H-8), 3.54 (dd, 1H, $J = 7.8, 6.6$ Hz, H-1b), 2.54-2.33 (m, 2H, H-4), 1.94-1.78 (m, 2H, H-3), 1.38 (s, 3H, H-7), 1.32 (s, 3H, H-7') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$ (C-5), 109.1 (C-6), 75.1 (C-2), 69.2 (C-1), 51.8 (C-8), 30.3 (C-3), 28.9 (C-4), 27.0 (C-7), 25.7 (C-7') ppm.

Da die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹¹¹

Synthese von (4S)-4,5-O-Isopropyliden-4,5-dihydroxypentanal (199)



Die Synthese erfolgte nach AAV 10.

Ansatzgröße: 2.00 g (12.5 mmol);

Ausbeute: 1.98 g (12.5 mmol, *quant.*) eines farblosen, wohlriechenden Öls.

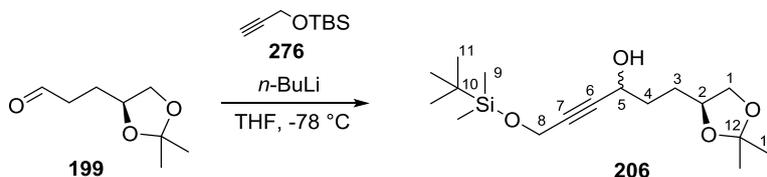
R_f - Wert (PE/EE 80:20): 0.49.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.79$ (t, 1H, $J = 1.3$ Hz, H-5), 4.18-4.07 (m, 1H, H-2), 4.04 (dd, 1H, $J = 7.8, 6.1$ Hz, H-1a), 3.58-3.49 (m, 1H, H-1b), 2.65-2.40 (m, 2H, H-4), 2.00-1.73 (m, 2H, H-3), 1.39 (s, 3H, H-7), 1.32 (s, 3H, H-7') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.8$ (C-5), 109.3 (C-6), 75.0 (C-2), 69.2 (C-1), 40.2 (C-4), 27.0 (C-7), 26.1 (C-3), 25.7 (C-7') ppm.

5. Experimentalteil

Synthese von (2*S*,5*R*/*S*)-1,2-*O*-Isopropyliden-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-oct-6-in-5-ol (206)



Alkin **276** (1.86 mL, 9.17 mmol, 1.1 Äq.) wurde in THF (60 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde langsam *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 5.48 mL, 8.76 mmol, 1.05 Äq.) hinzuge tropft und 30 min gerührt. Dann wurde auf -78 °C gekühlt und Aldehyd **199** (1.32 g, 8.34 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in THF (15 mL), via Kanüle hinzugefügt und die Reaktion auf RT erwärmt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (3x 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (1.98 g, 6.03 mmol, 72%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.25.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.48 (p, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-5), 4.35 (s, 2H, H-8), 4.22-4.00 (m, 2H, H-2, H-1a), 3.55 (td, 1H, *J* = 7.3, 1.7 Hz, H-1b), 2.56 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, OH), 2.30 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, OH'), 1.95-1.67 (m, 4H, H-3, H-4), 1.43 (s, 3H, H-13), 1.36 (s, 3H, H-13'), 0.91 (s, 9H, H-11), 0.12 (s, 6H, H-9) ppm.

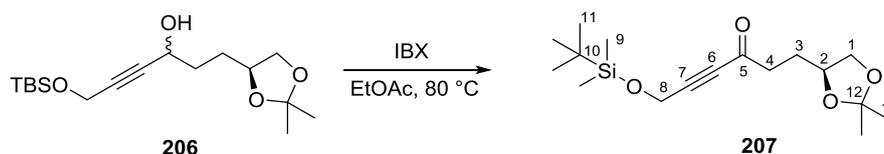
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.3 (C-12), 109.1 (C-12'), 85.5 (C-6), 85.4 (C-6'), 83.9 (C-7), 83.8 (C-7'), 76.0 (C-2), 75.8 (C-2'), 69.6 (C-1), 69.5 (C-1'), 62.4 (C-5), 62.1 (C-5'), 51.8 (C-8), 34.1 (C-3), 29.4 (C-4), 29.1 (C-4'), 27.0 (C-13), 26.0 (C-11), 25.9 (C-13'), 18.4 (C-10), -5.00 (C-9) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3433 (w, br), 2931 (m), 1370 (m), 1254 (m), 1077 (m), 836 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₃₂O₄SiNa: 351.1962, gefunden 351.1892.

5. Experimentalteil

Synthese von (2S)-1,2-O-Isopropyliden-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-6-in-5-on (207)



Die Synthese erfolgte nach AAV 10.

Ansatzgröße: 4.45 g (13.5 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 80:20, Silica;

Ausbeute: 4.28 g (13.1 mmol, 97%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.68.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.46 (s, 2H, H-8), 4.16-4.07 (m, 1H, H-2), 4.04 (dd, 1H, J = 7.7, 6.0 Hz, H-1a), 3.54 (dd, 1H, J = 7.7, 6.5 Hz, H-1b), 2.84-2.57 (m, 2H, H-4), 2.02-1.73 (m, 2H, H-3), 1.40 (s, 3H, H-13), 1.33 (s, 3H, H-13'), 0.91 (s, 9H, H-11), 0.13 (s, 6H, H-9) ppm.

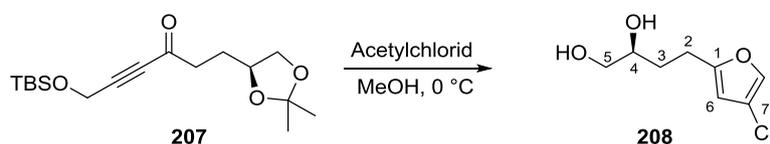
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 186.6 (C-5), 109.2 (C-12), 90.8 (C-6), 83.8 (C-7), 74.8 (C-2), 69.2 (C-1), 51.7 (C-8), 41.5 (C-4), 27.6 (C-3), 27.0 (C-13), 25.9 (C-11), 25.7 (C-13'), 18.4 (C-10), -5.1 (C-9) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2931 (m), 2215 (w), 1679 (m), 1254 (m), 1097 (s), 834 (s), 779 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa}$: 349.1806, gefunden 349.1805.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +1.6° (c = 0.98, CHCl_3).

Synthese von (3'S)-2-(3',4'-Dihydroxybut-1-yl)-4-chlorfuran (208)



In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde Acetylchlorid (1.22 mL, 17.1 mmol, 1.5 Äq.) in Methanol (60 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde Alkinon **207** (3.71 g, 11.4 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Methanol (10 mL) via Kanüle hinzugetropft. Nach 30 min war das Edukt vollständig umgesetzt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das

5. Experimentalteil

Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 94:6, Silica) gereinigt und das Produkt als leicht bräunliches Öl (1.50 g, 7.87 mmol, 69%) erhalten.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 94:6): 0.40.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.74 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-8), 6.26 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-6), 3.41 (ddt, 1H, *J* = 9.2, 5.7, 2.8 Hz, H-4), 3.35-3.26 (m, 1H, H-5a), 3.26-3.18 (m, 1H, H-5b), 2.62 (dddd, 2H, *J* = 31.9, 16.1, 9.7, 6.0 Hz, H-2), 1.75 (dddd, 1H, *J* = 13.4, 10.5, 6.9, 3.7 Hz, H-3a), 1.50 (dtd, 1H, *J* = 13.9, 8.7, 5.5 Hz, H-3b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.2 (C-1), 137.6 (C-8), 114.6 (C-7), 106.6 (C-6), 70.1 (C-4), 65.6 (C-5), 31.4 (C-3), 23.8 (C-2) ppm.

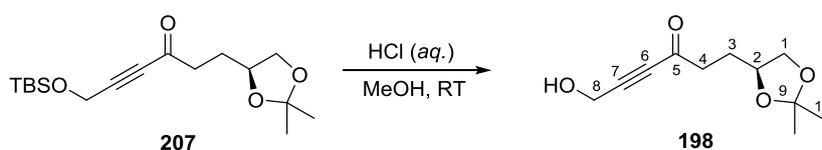
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3333 (m, br), 2932 (m), 1595 (m), 1359 (m), 1231 (m), 1036 (s), 940 (s), 794 (m), 591 (s) cm⁻¹.

MS (EI-TOF) *m/z*: gefunden für C₈H₁₁ClO₃ (M)⁺ 190 und 192 (3:1); für C₇H₈ClO₂ (M-CH₃O)⁺ 141 und 143 (3:1); für C₅H₄ClO (M-C₃H₇O₂)⁺ 115 und 117 (3:1).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+MeOH+H]⁺ berechnet für C₉H₁₆ClO₄: 223.0732, gefunden 223.0639.

[α]_D²⁰ = -10.5° (c= 0.92, CHCl₃).

Synthese von (2*S*)-1,2-*O*-Isopropyliden-8-hydroxy-oct-6-in-5-on (**198**)



Zu einer Lösung aus Alkinon **207** (170 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (3.0 mL) wurde Salzsäure (1.0 M, 1.56 mL, 1.56 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben. Nach 5 min war das Edukt vollständig umgesetzt und die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung (3.0 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (3x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 95:5, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (7.00 mg, 33.0 μmol, 6.3%) erhalten.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.50.

5. Experimentalteil

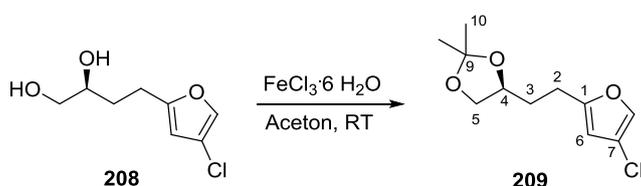
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.43 (s, 2H, H-8), 4.16-4.08 (m, 1H, H-2), 4.04 (dd, 1H, *J* = 7.8, 6.1 Hz, H-1a), 3.55 (dd, 1H, *J* = 7.7, 6.4 Hz, H-1b), 2.85-2.61 (m, 2H, H-4), 2.03 (s, br, 1H, OH), 1.98-1.77 (m, 2H, H-3), 1.40 (s, 3H, H-10), 1.33 (s, 3H, H-10') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 186.6 (C-5), 109.3 (C-9), 90.0 (C-7), 84.5 (C-6), 74.8 (C-2), 69.2 (C-1), 51.0 (C-8), 41.5 (C-4), 27.6 (C-3), 27.0 (C-10), 25.7 (C-10') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3422 (m, br), 2986 (m), 2214 (w), 1674 (s), 1371 (m), 1215 (s), 1151 (s), 1068 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₆O₄Na: 235.0941, gefunden 235.0946.

Synthese von 2-((3'*S*)-(3',4'-*O*-Isopropyliden-3',4'-dihydroxybut-1-yl)-4-chlorfuran (209)



Die Synthese erfolgte nach AAV 6.

Ansatzgröße: 265 mg (1.39 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 80:20, Silica;

Ausbeute: 61.0 mg (0.26 mmol, 19%) eines farblosen, sich schnell zersetzenden Öls.

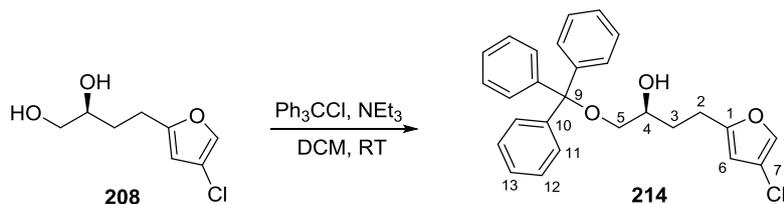
R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.71.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.27 (m, 1H, H-8), 6.04 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz, H-6), 4.16-4.06 (m, 1H, H-4), 4.02 (dd, 1H, *J* = 7.7, 6.0 Hz, H-5a), 3.52 (dd, 1H, *J* = 7.7, 6.8 Hz, H-5b), 2.84-2.56 (m, 2H, H-2), 1.97-1.77 (m, 2H, H-3), 1.41 (s, 3H, H-10), 1.35 (s, 3H, H-10') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (C-1), 137.2 (C-8), 116.0 (C-7), 109.1 (C-9), 107.3 (C-6), 75.1 (C-4), 69.2 (C-5), 31.9 (C-3), 27.1 (C-10), 25.8 (C-10'), 24.7 (C-2) ppm.

5. Experimentalteil

Synthese von (3'S)-2-(3'-Hydroxy-4'-(triphenylmethoxy)-but-1-yl)-4-chlorfuran (214)



Zu einer Lösung aus Dihydroxyalkylfuran **208** (104 mg, 0.60 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT unter Rühren Triethylamin (832 μL , 6.00 mmol, 10 Äq.) gegeben und dann Triphenylmethylchlorid (201 mg, 0.72 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt. Nach 3 h wurde erneut mit Triphenylmethylchlorid (201 mg, 0.72 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. Wasser (10 mL) beendet. Es wurde mit DCM (3x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 90:10, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (212 mg, 0.49 mmol, 82%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.23.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.52-7.38 (m, 6H, H-12), 7.38-7.15 (m, 10H, H-8, H-11, H-13), 5.97 (d, 1H, J = 0.8 Hz, H-6), 3.85-3.63 (m, 1H, H-2), 3.19 (dd, 1H, J = 9.4, 3.3 Hz, H-1a), 3.07 (dd, 1H, J = 9.4, 7.4 Hz, H-1b), 2.77-2.55 (m, 2H, H-4), 1.71 (td, 2H, J = 7.7, 5.8 Hz, H-3) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.4 (C-5), 143.9 (C-10), 137.1 (C-8), 128.8 (Ph), 128.0 (Ph), 127.3 (Ph), 115.9 (C-7), 107.3 (C-6), 86.9 (C-9), 70.0 (C-2), 67.6 (C-1), 31.4 (C-3), 24.3 (C-4) ppm.

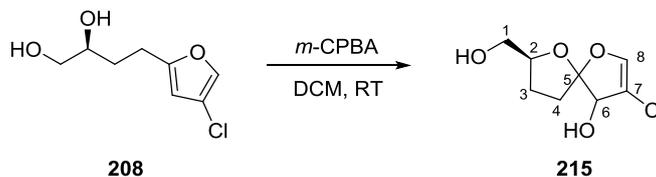
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3385 (w, br), 3059 (w), 2928 (w), 1595 (m), 1447 (m), 1073 (m), 762 (m), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClO}_3\text{Na}$: 455.1384, gefunden 455.1387.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +2.9° (c = 1.17, CHCl_3).

5. Experimentalteil

Synthese von (2*S*,5*R*/*S*,9*R*/*S*)-8-Chlor-2-hydroxymethyl-1,6-dioxaspiro-[4.4]-non-7-en-9-ol (215)



Eine Lösung aus Dihydroxyalkylfuran **208** (86.0 mg, 0.45 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (8.0 mL) wurde bei RT gerührt. *Meta*-Chlorperbenzoesäure (70%, 149 mg, 0.60 mmol, 1.3 Äq.) wurde dazugegeben. Nach 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung (5.0 mL) beendet. Die organische Phase wurde mit dest. Wasser (10 mL) gewaschen und mit DCM (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 97:3, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als nicht trennbares Gemisch aus 4 Diastomeren in Form eines farblosen Öls (58.0 mg, 0.28 mmol, 62%) erhalten.

R_f-Wert (DCM/MeOH, 97:3): 0.44.

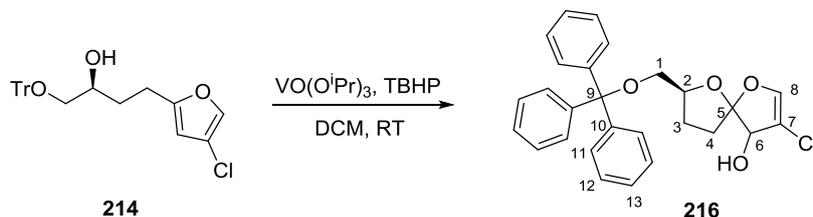
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.09-5.89 (m, 1H, H-8), 5.88-5.41 (m, 1H, H-6), 4.48-4.06 (m, 1H, H-2), 3.93-3.42 (m, 2H, H-1), 2.33-1.68 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.3, 136.2, 135.8, 135.7 (C-7); 127.5, 127.0, 126.6, 126.4 (C-8); 117.1, 116.7, 115.8, 115.3 (C-5); 100.5, 100.1, 100.1, 100.0 (C-6); 82.1, 81.7, 80.5, 80.0 (C-2); 65.3, 64.7, 64.6, 64.2 (C-1); 38.6, 37.2, 37.1, 35.8 (C-4); 26.1, 26.0, 25.3, 24.8 (C-3) ppm.

Ein IR-Spektrum sowie HRMS-Spektrum wurden nicht aufgenommen, siehe Spiroketal **216** zum Vergleich.

5. Experimentalteil

Synthese von (2*S*,5*R*/*S*,9*R*/*S*)-8-Chlor-2-(triphenylmethoxy)methyl-1,6-dioxaspiro-[4.4]-non-7-en-9-ol (**216**)



In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde eine Lösung aus Vanadium(V)oxytriisopropoxyd (4.20 μL , 17.6 μmol , 0.1 Äq.) in Dichlormethan (1.0 mL) mit *tert*-Butylhydroperoxid (48.0 μL , 264 μmol , 1.5 Äq.) bei RT versetzt. Hydroxyalkylfuran **214** (73.0 mg, 167 μmol , 1.0 Äq.) gelöst in Dichlormethan (2.0 mL) wurde via Kanüle hinzutropft. Nach 20 h Rühren bei RT war das Edukt vollständig umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt. Die Produkte wurden als farblose Öle als Gemische aus jeweils zwei Diastereomeren (unpolares Gemisch: 20.4 mg, 45.4 μmol , 27%; polares Gemisch: 25.8 mg, 57.5 μmol , 34%) mit einer Gesamtausbeute von 61% erhalten.

unpolareres Gemisch aus 2 Diastereomeren:

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.41.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.39 (m, 6H, H-12), 7.26 (m, 9H, H-11, H-13), 5.97 (d, 1H, J = 0.9 Hz, H-8), 5.94 (d, 1H, J = 0.6 Hz, H-8'), 5.81 (dd, 1H, J = 8.2, 0.6 Hz, H-6), 5.43 (d, 1H, J = 10.9 Hz, H-6'), 4.54-4.42 (m, 1H, H-2), 4.33-4.23 (m, 1H, H-2'), 3.40-3.28 (m, 1H, H-1a, H-1a'), 3.14 (dd, 1H, J = 9.7, 4.4 Hz, H-1b', H-1b), 2.91 (d, 1H, J = 11.0 Hz, OH'), 2.74 (d, 1H, J = 8.3 Hz, OH), 2.13-1.88 (m, 4H, H-3, H-3', H-4, H-4') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.2 (C-10), 144.1 (C-10'), 136.0 (C-7, C-7'), 128.9 (Ph), 128.8 (Ph), 128.1 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 127.8 (Ph), 127.2 (C-8), 127.1 (C-8'), 115.6 (C-5, C-5'), 100.3 (C-6), 100.2 (C-6'), 86.7 (C-9, C-9'), 80.6 (C-2), 79.2 (C-2'), 67.5 (C-1), 66.1 (C-1'), 36.8 (C-4, C-4'), 27.7 (C-3), 27.6 (C-3') ppm.

polareres Gemisch aus 2 Diastereomeren:

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.26.

5. Experimentalteil

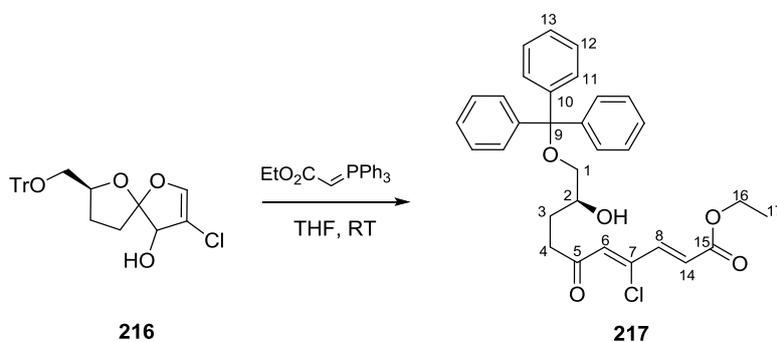
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.42 (m, 6H, H-12), 7.38-7.16 (m, 9H, H-11, H-13), 5.98 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-8), 5.97 (d, 1H, *J* = 0.7 Hz, H-8'), 5.88 (dd, 1H, *J* = 8.2, 0.8 Hz, H-6), 5.51 (dd, 1H, *J* = 10.9, 0.4 Hz, H-6'), 4.54-4.42 (m, 1H, H-2'), 4.33-4.23 (m, 1H, H-2), 3.14 (dd, 1H, *J* = 9.2, 4.9 Hz, H-1a, H-1a'), 3.11-3.04 (m, 1H, H-1b, H-1b'), 2.35-1.83 (m, 4H, H-3, H-3', H-4, H-4') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.1 (C-10), 144.01 (C-10'), 135.6 (C-7, C-7'), 128.9 (Ph), 128.8 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 127.5 (Ph), 127.2 (Ph), 127.2 (C-8), 127.1 (C-8'), 116.2 (C-5, C-5'), 100.4 (C-6), 100.2 (C-6'), 86.7 (C-9, C-9'), 79.2 (C-2), 79.1 (C-2'), 66.1 (C-1), 66.0 (C-1'), 37.4 (C-4) 36.0 (C-4'), 27.0 (C-3), 26.9 (C-3') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3396 (br, m), 2933 (m), 1645 (m), 1491 (m), 1449 (s), 1079 (s), 989 (s), 706 (s), 633 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₂₅ClO₄Na: 471.1334, gefunden 471.1329.

Synthese von (2*E*,4*E*/*Z*,9*S*)-4-Chlor-9-hydroxy-6-oxo-10-(triphenylmethoxy)-deca-2,4-diensäureethylester (**217**)



In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde Spiroketal **216** (25.0 mg, 55.7 μmol, 1.0 Äq.) in THF (5.0 mL) bei RT gelöst. Unter Rühren wurde 2-(Triphenylphosphoranyliden)-essigsäureethylester (61.0 mg, 174 μmol, 3.0 Äq.) hinzugefügt. Nach 4 h war das Edukt vollständig umgesetzt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 4:1, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (22.1 mg, 42.6 μmol, 76%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.19.

5. Experimentalteil

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (dd, 1H, *J* = 15.4, 0.8 Hz, H-8), 7.51-7.37 (m, 6H, H-12), 7.36-7.16 (m, 10H, H-11, H-13), 6.58 (s, 1H, H-6), 6.56 (dd, 1H, *J* = 15.4, 0.6 Hz, H-14), 4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-16), 3.78 (qd, 1H, *J* = 7.9, 3.5 Hz, H-2), 3.18 (dd, 1H, *J* = 9.4, 3.7 Hz, H-1a), 3.05 (dd, 1H, *J* = 9.4, 7.1 Hz, H-1b), 2.64 (td, 2H, *J* = 6.9, 4.4 Hz, H-4), 2.38 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, OH), 1.86-1.61 (m, 2H, H-3), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-17) ppm.

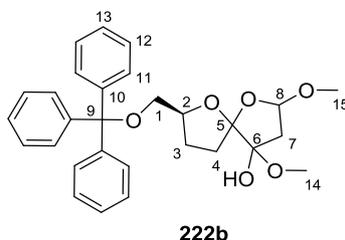
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.7 (C-5), 165.8 (C-15), 143.9 (C-10), 136.9 (C-8), 129.8 (C-14), 129.5 (C-6), 128.8 (C-12), 128.1 (C-11), 127.3 (C-13), 86.9 (C-9), 70.1 (C-2), 67.6 (C-1), 61.3 (C-16), 40.9 (C-4), 27.4 (C-3), 14.4 (C-17) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 359 (m, br), 3060 (w), 2925 (w), 1730 (s), 1447 (m), 1184 (s), 1032 (m), 762 (m), 701 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₃₁ClO₅Na: 541.1752, gefunden 541.1756.

[α]_D²⁰ = + 0.5° (c= 1.07, CHCl₃).

Charakterisierung des Nebenprodukts (2*S*,5*R*/*S*,9*R*/*S*)-2-(Triphenylmethoxy)methyl-9-hydroxy-7,9-dimethoxy-1,6-dioxaspiro-[4.4]-nonan (222b)



R_f - Wert (DCM/MeOH, 96:4): 0.35.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48-7.41 (m, 6H, H-12), 7.30-7.16 (m, 9H, H-13, H-11), 5.06 (dd, 1H, *J* = 6.2, 5.1 Hz, H-8), 3.77 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 8.8, 3.1 Hz, H-2), 3.42 (s, 3H, H-15), 3.40 (s, 3H, H-14), 3.19 (dd, 1H, *J* = 9.6, 6.7 Hz, H-1a), 2.94 (dd, 1H, *J* = 9.7, 4.2 Hz, H-1b), 2.40 (dd, 1H, *J* = 13.0, 6.1 Hz, H-7a), 2.14 (dd, 1H, *J* = 13.1, 5.1 Hz, H-7b), 2.09-2.01 (m, 1H, H-4a), 1.79-1.66 (m, 1H, H-4b), 1.51-1.41 (m, 2H, H-3) ppm.

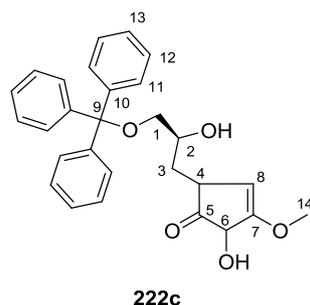
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.2 (C-10), 128.8 (C-12), 127.9 (C-11), 127.1 (C-13), 105.2 (C-6), 104.4 (C-8), 99.8 (C-5), 86.6 (C-9), 69.7 (C-2), 66.7 (C-1), 56.2 (C-15), 51.5 (C-14), 40.0 (C-7), 30.1 (C-4), 25.3 (C-3) ppm.

5. Experimentalteil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3440 (br, w), 3058 (w), 2936 (w), 1724 (w), 1600 (w), 1447 (m), 1290 (w), 1073 (s), 1025 (m), 908 (m), 729 (s), 698 (s), 633 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$: 499.2091, gefunden 499.2082.

Charakterisierung des Nebenprodukts (2*R*/5,2'*S*,5*R*/5)-2-Hydroxy-3-methoxy-5-(3'-(triphenylmethoxy)-2'-hydroxyprop-1-yl)-cyclopent-3-en-1-on (222c)



R_f - Wert (DCM/MeOH, 96:4): 0.21.

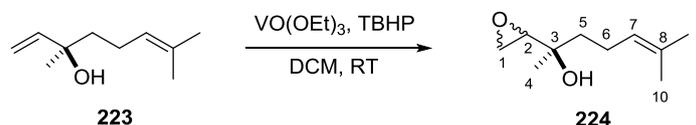
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47-7.37 (m, 6H, H-12), 7.35-7.21 (m, 9H, H-13, H-11), 5.29 (d, 1H, J = 6.8 Hz, H-8), 4.53 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H-6), 4.07 (tt, 1H, J = 7.0, 4.7 Hz, H-2), 3.87 (s, 3H, H-14), 3.27-3.13 (m, 3H, H-1, OH), 2.50 (ddd, 1H, J = 10.0, 4.6, 3.3 Hz, H-4), 1.98 (ddd, 1H, J = 14.6, 6.9, 4.6 Hz, H-3a), 1.72 (ddd, 1H, J = 14.4, 9.9, 4.3 Hz, H-3b) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 202.5 (C-5), 186.6 (C-7), 143.9 (C-10), 128.8 (C-12), 128.1 (C-11), 127.3 (C-13), 103.8 (C-8), 87.1 (C-9), 75.1 (C-6), 69.8 (C-2), 67.2 (C-1), 59.2 (C-14), 52.9 (C-4), 31.5 (C-3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3469 (br, m), 3060 (w), 2935 (w), 1682 (w), 1598 (m), 1446 (m), 1333 (w), 1075 (m), 1011 (m), 759 (s), 699 (s), 638 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 467.1829, gefunden 467.1821.

5.5 Synthesen zum Greek Tobacco Lacton

Synthese von (2*S*,3*R*)-1,2-Epoxy-3-hydroxy-3,7-dimethyloct-6-en (**224**)¹¹⁹

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde eine Lösung aus Vanadium(V)oxytriethoxid (17.7 μL , 0.10 mmol, 0.1 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) mit *tert*-Butylhydroperoxid (273 μL , 1.50 mmol, 1.5 Äq.) bei RT versetzt. *rac*-Linalool (**223**, 179 μL , 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzuge tropft. Der Reaktionsmischung wurde nach 2.5 h erneut Vanadium(V)oxytriethoxid (17.7 μL , 0.10 mmol, 0.1 Äq.) hinzugefügt und nach weiteren 20 h Rühren war das Edukt vollständig umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt. Die Produkte wurden als nicht trennbares Gemisch in Form eines farblosen Öls (86.6 mg, 0.52 mmol, 52%) in einem Diastereomerenverhältnis von 3:2 erhalten, wobei das (2*S*), (3*R*)-Diastereomer das Hauptprodukt war. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der NMR-Spektren berechnet.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.24.

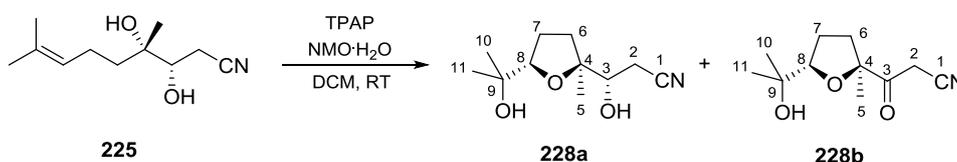
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.19-5.05 (m, 1H, H-7, H-7'), 2.96 (dd, 1H, J = 4.0, 2.9 Hz, H-2'), 2.91 (dd, 1H, J = 4.0, 2.9 Hz, H-2), 2.84 (dd, 1H, J = 5.1, 2.9 Hz, H-1a), 2.72 (dtd, 2H, J = 9.2, 5.1, 3.5 Hz, H-1b, H-1a', H-1b'), 2.12-2.01 (m, 2H, H-6, H-6'), 1.68 (s, 3H, H-9, H-9'), 1.66-1.51 (m, 5H, H-10, H-10', H-5, H-5'), 1.30 (s, 3H, H-4), 1.18 (s, 3H, H-4') ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 132.1 (C-8'), 132.0 (C-8), 124.3 (C-7), 124.2 (C-7'), 69.4 (C-3'), 69.3 (C-3), 58.0 (C-2), 57.8 (C-2'), 44.4 (C-1), 43.4 (C-1'), 41.4 (C-5'), 38.8 (C-5), 26.3 (C-4), 25.8 (C-9, C-9'), 22.9 (C-4'), 22.4 (C-6'), 22.1 (C-6), 17.8 (C-10, C-10') ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹¹⁶

5. Experimentalteil

Synthese von (2*S*,2'*S*,5'*S*)-3-(5'-(1''-Hydroxy-1''-methylethyl)-2'-methyl-tetrahydrofuran-2'-yl)-2-hydroxypropionitril (228a)



Die Synthese erfolgte nach AAV 8, mit dem Unterschied dass insgesamt 0.5 Äq. TPAP verwendet wurden.

Ansatzgröße: 35.0 mg (0.18 mmol); Säulenchromatographie: DCM/MeOH 95:5, Silica;

Ausbeute: 17.4 mg (82.0 μmol , 46%) des THF-Diols als farbloses Öl und 11.9 mg (56.0 μmol , 32%) des überoxidierten Nebenprodukts als farbloses Öl.

THF-Diol Produkt (228a):

R_f - Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.27.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (dd, 1H, J = 8.4, 6.9 Hz, H-8), 3.73 (t, 1H, J = 6.1 Hz, H-3), 2.65-2.58 (m, 2H, H-2), 2.23 (ddd, 1H, J = 12.8, 9.2, 3.9 Hz, H-6a), 2.11-2.02 (m, 1H, H-7a), 1.97-1.89 (m, 1H, H-7b), 1.74 (dt, 1H, J = 12.5, 8.9 Hz, H-6b), 1.33 (s, 3H, H-10), 1.21 (s, 3H, H-5), 1.14 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 118.9 (C-1), 85.9 (C-8), 84.8 (C-4), 73.7 (C-3), 72.5 (C-9), 36.2 (C-6), 28.1 (C-10), 27.0 (C-7), 26.0 (C-11), 24.3 (C-5), 22.1 (C-2) ppm.

Überoxidiertes Nebenprodukt (228b):

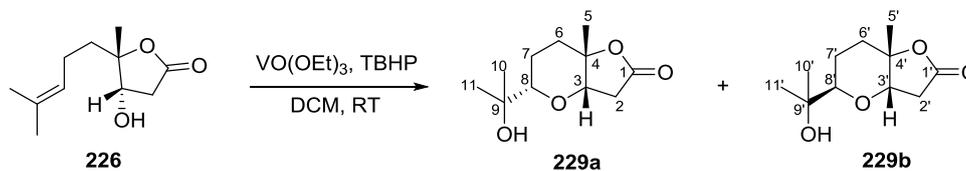
R_f - Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.48.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.21 (d, 1H, J = 19.8 Hz, H-2a), 3.98-3.87 (m, 1H, H-8), 3.76 (d, 1H, J = 19.8 Hz, H-2b), 2.45 (ddd, 1H, J = 9.4, 5.8, 3.4 Hz, H-7a), 1.94 – 1.74 (m, 3H, H-6a, H-7b, H-6b), 1.38 (s, 3H, H-5), 1.34 (s, 3H, H-10), 1.15 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 202.2 (C-3), 114.8 (C-1), 88.7 (C-4), 87.1 (C-8), 71.5 (C-9), 36.0 (C-7), 28.3 (C-2), 27.7 (C-10), 26.6 (C-11), 26.0 (C-6), 23.4 (C-5) ppm.

5. Experimentalteil

Synthese von (3a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-7a-methylhexahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pyran-2-on (229a)¹¹⁹



In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde eine Lösung aus Vanadium(V)oxytriethoxid (3.00 μ L, 15.8 μ mol, 0.1 Äq.) in Dichlormethan (2.0 mL) mit *tert*-Butylhydroperoxid (43.0 μ L, 237 μ mol, 1.5 Äq.) bei RT versetzt. (4*S*, 5*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-5-(4-methyl)-pent-3-enyl-furan-2-on (**226**, 31.0 mg, 158 μ mol, 1.0 Äq.) gelöst in Dichlormethan (1.0 mL) wurde via Kanüle hinzugegropft. Der Reaktionsmischung wurde nach 4 h erneut Vanadium(V)oxytriethoxid (3.00 μ L, 15.8 μ mol, 0.1 Äq.) hinzugefügt und nach weiteren 2 h Rühren war das Edukt vollständig umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 95:5, Silica) gereinigt. Die Produkte wurden als farblose Öle ((*S*)-Diastereomer: 28.8 mg, 134 μ mol, 85%; (*R*)-Diastereomer: 28.8 mg, 134 μ mol, 85%) mit einer Gesamtausbeute von 95% in einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 erhalten, wobei das (*S*)-Diastereomer das Hauptprodukt war.

(*S*)-Diastereomer (**229a**):

R_f - Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.39.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.07 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H-3), 3.14 (dd, 1H, *J* = 10.2, 2.6 Hz, H-8), 2.89 (dd, 1H, *J* = 17.5, 4.3 Hz, H-2a), 2.51 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-2b), 2.36-2.25 (m, 2H, H-6a, OH), 1.73-1.64 (m, 1H, H-6b), 1.60-1.51 (m, 2H, H-7), 1.30 (s, 3H, H-5), 1.16 (s, 3H, H-10), 1.13 (s, 3H, H-11) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 175.7 (C-1), 82.3 (C-8), 82.0 (C-4), 78.0 (C-3), 71.8 (C-9), 38.2 (C-2), 32.3 (C-6), 25.7 (C-10), 25.2 (C-5), 24.1 (C-11), 20.8 (C-7) ppm.

(*R*)-Diastereomer (**229b**):

R_f - Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.22.

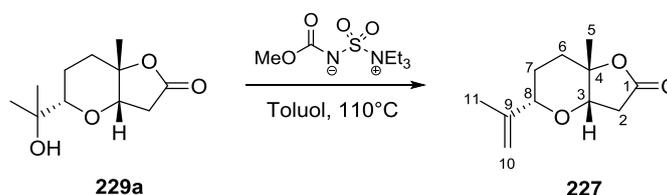
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.22 (dd, 1H, *J* = 6.1, 1.5 Hz, H-3), 3.53 (dd, 1H, *J* = 10.8, 1.8 Hz, H-8), 2.96 (dd, 1H, *J* = 18.0, 6.1 Hz, H-2a), 2.54 (dd, 1H, *J* = 18.1, 1.3 Hz, H-2b), 2.19-2.09

5. Experimentalteil

(m, 1H, H-6a), 2.00-1.91 (m, 1H, H-6b), 1.87-1.76 (m, 1H, H-7a), 1.68-1.59 (m, 1H, H-7b), 1.61 (s, 3H, H-10), 1.56 (s, 3H, H-11), 1.34 (s, 3H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 175.2 (C-1), 89.6 (C-4), 78.8 (C-8), 75.6 (C-9), 74.0 (C-3), 38.6 (C-2), 30.5 (C-6), 29.3 (C-10), 27.4 (C-11), 25.8 (C-7), 23.6 (C-5) ppm.

Synthese von (3aS,5S,7aS)-7a-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-hexahydro-2H-furo[3,2-b]pyran-2-on / Tobaccolacton (**227**)¹²⁰



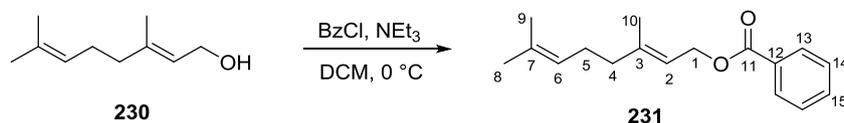
In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde Alkohol **229a** (20.0 mg, 93.3 μmol, 1.0 Äq.) in Toluol (3.0 mL) gelöst. Es wurde Burgess' Reagenz (89.0 mg, 373 μmol, 4.0 Äq.) hinzugefügt und bei 110 °C für 5 min gerührt. Die Reaktion wurde auf RT gekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 80:20, Silica) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (9.0 mg, 46 μmol, 49%) erhalten.

R_f-Wert (PE/EA, 80:20): 0.29.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.99-4.91 (m, 1H, H-10a), 4.88-4.80 (m, 1H, H-10b), 4.08 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, H-3), 3.76-3.69 (m, 1H, H-8), 2.88 (dd, 1H, *J* = 17.5, 4.3 Hz, H-2a), 2.53 (dd, 1H, *J* = 17.5, 0.5 Hz, H-2b), 2.36-2.23 (m, 1H, H-6a), 1.80-1.54 (m, 6H, H-6b, H-7, H-11), 1.31 (s, 3H, H-5) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 175.9 (C-1), 144.9 (C-10), 111.6 (C-9), 81.8 (C-4), 78.4 (C-8), 77.7 (C-3), 38.3 (C-2), 32.4 (C-6), 25.4 (C-5), 25.2 (C-7), 18.6 (C-11) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹²⁰

5.6 Synthesen und Dehydratisierung von α -Hydroxymethyl-THF-Derivaten und α -Hydroxymethyl-THP-Derivaten**Synthese von Geranylbenzoat (231)**¹²¹

Geraniol (**230**, 3.47 mL, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (60 mL) gelöst und bei 0 °C unter Rühren mit Triethylamin (6.10 mL, 44.0 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Nach 5 min wurde Benzoylchlorid (2.77 mL, 24.0 mmol, 1.2 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt. Nach 2.5 h war das Edukt vollständig umgesetzt und die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (20 mL) beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit gesättigter NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE 96:4, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (4.87 g, 18.8 mmol, 94%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 96:4): 0.31.

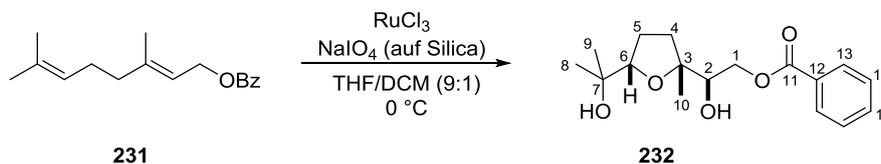
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.12- 7.98 (m, 2H, H-13), 7.61-7.49 (m, 1H, H-15), 7.47-7.37 (m, 2H, H-14), 5.53-5.43 (m, 1H, H-2), 5.14-5.04 (m, 1H, H-6), 4.85 (d, 2H, J = 7.0 Hz, H-1), 2.18-2.03 (m, 4H, H-4, H-5), 1.77 (s, 3H, H-10), 1.68 (s, 3H, H-9), 1.61 (s, 3H, H-8) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.8 (C-11), 142.5 (C-3), 132.9 (C-7), 132.0 (C-15), 130.7 (C-12), 129.7 (C-13), 128.4 (C-14), 123.9 (C-6), 118.6 (C-2), 62.0 (C-1), 39.7 (C-4), 26.5 (C-8), 25.8 (C-5), 17.8 (C-9), 16.7 (C-10) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹²¹

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(2*R*,2'*R*,5'*S*)-Benzoessäure-2-hydroxy-2-(5'-(1''-hydroxy-1''-methylethyl)-2'-methyltetrahydrofuran-2'-yl)-ethylester (232)¹²¹



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 4.85 g (18.8 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 50:50, Silica;

Ausbeute: 5.54 g (18.0 mmol, 95%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 50:50): 0.34.

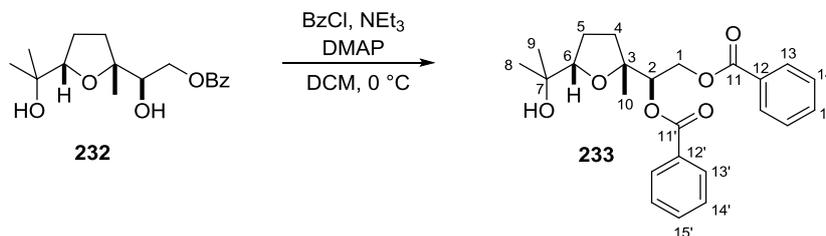
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09\text{--}8.03$ (m, 2H, H-13), $7.60\text{--}7.53$ (m, 1H, H-15), $7.47\text{--}7.40$ (m, 2H, H-14), 4.55 (dd, 1H, $J = 11.6, 3.2$ Hz, H-1a), 4.39 (dd, 1H, $J = 11.6, 8.1$ Hz, H-1b), $3.92\text{--}3.79$ (m, 2H, H-6, H-2), 2.71 (s, br, 2H, OH), 2.24 (ddd, 1H, $J = 12.4, 9.0, 5.2$ Hz, H-4a), $2.07\text{--}1.86$ (m, 2H, H-5), 1.70 (dt, 1H, $J = 12.3, 8.2$ Hz, H-4b), 1.28 (s, 3H, H-8), 1.27 (s, 3H, H-9), 1.12 (s, 3H, H-10) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ (C-11), 133.23 (C-12), 130.1 (C-15), 129.8 (C-13), 128.5 (C-14), 85.8 (C-6), 84.4 (C-2), 75.6 (C-3), 72.0 (C-7), 66.7 (C-1), 35.8 (C-4), 27.8 (C-9), 26.7 (C-8), 25.4 (C-10), 23.2 (C-5) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹²¹

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(2*R*,2'*R*,5'*S*)-Benzoessäure-2-benzoyloxy-2-(5'-(1''-hydroxy-1''-methylethyl)-2'-methyltetrahydrofuran-2'-yl)-ethylester (**233**)¹²¹



Zu einer Lösung aus THF-Diol **232** (5.50 g, 17.8 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (65 mL) bei 0 °C wurde Triethylamin (6.17 ml, 44.5 mmol, 2.5 Äq.) gegeben. Tropfenweise wurde Benzoylchlorid (6.15 mL, 53.4 mmol, 3.0 Äq.) hinzugefügt und dann 4-(Dimethylamino)pyridin (652 mg, 5.34 mmol, 0.3 Äq.). Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (20 mL) wurde die Reaktion beendet. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit DCM (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 96:4, Silica) gereinigt und das Produkt als leicht gelblicher Feststoff (6.75 g, 16.4 mmol, 92%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 60:40): 0.27.

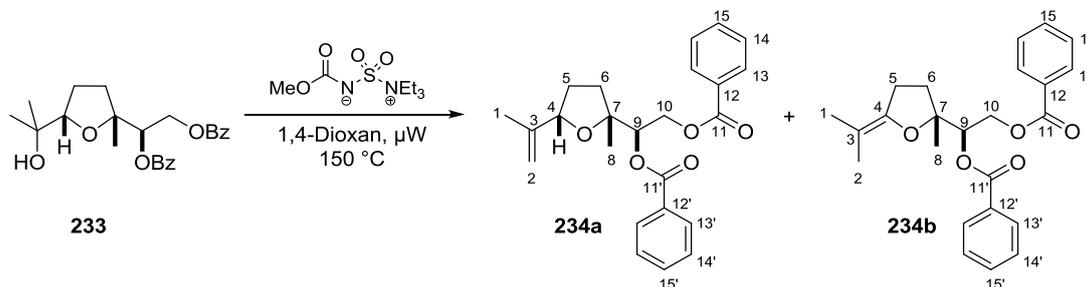
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13-8.04 (m, 2H, H-13), 7.97-7.90 (m, 2H, H-13'), 7.59-7.47 (m, 2H, H-15, H-15'), 7.47-7.40 (m, 2H, H-14), 7.40-7.33 (m, 2H, H-14'), 5.60 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.8 Hz, H-9), 4.68 (dd, 1H, *J* = 12.0, 2.8 Hz, H-10a), 4.55 (dd, 1H, *J* = 12.0, 8.6 Hz, H-10b), 3.83 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.0 Hz, H-4), 2.24-2.02 (m, 2H, H-6a, H-5a), 1.95-1.76 (m, 2H, H-5b, H-6b), 1.40 (s, 3H, H-8), 1.19 (s, 3H, H-1), 1.13 (s, 3H, H-2) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (C-11), 166.5 (C-11'), 133.3 (C-15), 133.2 (C-15'), 130.0 (C-12), 129.9 (C-13), 129.8 (C-13'), 129.7 (C-12'), 128.6 (C-14), 128.5 (C-14'), 86.1 (C-4), 83.3 (C-7), 77.0 (C-9), 70.7 (C-3), 64.1 (C-10), 35.9 (C-6), 27.9 (C-1), 26.6 (C-5), 24.9 (C-2), 23.4 (C-8) ppm.

Da die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten vollständig mit publizierten Daten übereinstimmten, wurde auf eine weitere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet.¹²¹

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(2*R*,2'*R*,5'*S*)-Benzoessäure-2-benzoyloxy-2-(5'-(prop-1''-en-2''-yl)-2'-methyltetrahydrofuran-2'-yl)-ethylester (**234a**)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 82.5 mg (0.20 mmol);

Säulenchromatographie (Biotage): PE/EE 98:2 → 20% EE, Silica;

Ausbeute: 48.1 mg (122 µmol, 61%) des gewünschten Produkts als farbloses Öl und 6.00 mg (15.1 µmol, 7%) des Regioisomers als farbloses Öl.

2-Vinyl-THF-Isomer (234a):

R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.44.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.12-8.03 (m, 2H, H-13), 7.96-7.88 (m, 2H, H-13'), 7.60-7.30 (m, 6H, H-15, H-15', H-14, H-14'), 5.62 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.7 Hz, H-9), 5.11 (s, br, 1H, H-2a), 4.86 (s, br, 1H, H-2b), 4.84-4.76 (m, 1H, H-10a), 4.58 (dd, 1H, *J* = 11.9, 8.8 Hz, H-10b), 4.41 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-4), 2.26-1.99 (m, 2H, H-6a, H-5a), 1.87-1.70 (m, 5H, H-5b, H-1, H-6b), 1.45 (s, 3H, H-8) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (C-11), 166.2 (C-11'), 144.9 (C-3), 133.2 (C-12), 133.1 (C-12'), 130.1 (C-14), 129.9 (C-15), 129.8 (C-15'), 128.5 (C-13), 128.4 (C-13'), 110.8 (C-2), 83.1 (C-7), 82.1 (C-4), 76.7 (C-9), 64.3 (C-10), 35.6 (C-6), 31.9 (C-5), 24.7 (C-8), 18.4 (C-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3069 (w), 2971 (w), 1718 (s), 1450 (m), 1259 (s), 1095 (s), 1068 (s), 1025 (s), 707 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₂₆O₅Na: 417.1678, gefunden 417.1701.

2-Alkyliden-THF-Isomer (234b):

R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.29.

5. Experimentalteil

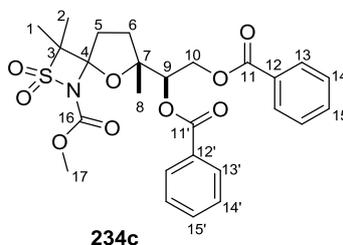
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.09-8.01 (m, 2H, H-13), 7.98-7.89 (m, 2H, H-13'), 7.62-7.31 (m, 6H, H-15, H-15', H-14, H-14'), 5.61 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.9 Hz, H-9), 4.78-4.73 (m, 1H, H-10a), 4.52 (dd, 1H, *J* = 11.9, 8.6 Hz, H-10b), 2.55 (tt, 2H, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H-5), 2.22-2.10 (m, 1H, H-6a), 1.92-1.77 (m, 1H, H-6b), 1.64 (d, 3H, *J* = 1.1 Hz, H-1), 1.56 (s, 3H, H-2), 1.46 (s, 3H, H-8) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (C-11), 166.0 (C-11'), 148.5 (C-4), 133.3 (C-12), 133.2 (C-12'), 130.0 (C-15), 129.8 (C-15'), 129.5 (C-13), 128.6 (C-13'), 126.7 (C-14), 126.6 (C-14'), 98.5 (C-3), 84.3 (C-7), 76.4 (C-9), 64.0 (C-10), 33.8 (C-6), 26.5 (C-5), 23.9 (C-8), 19.1 (C-2), 16.8 (C-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974 (w), 1705 (m), 1453 (m), 1265 (s), 1212 (s), 1172 (s), 1126 (s), 967 (m), 929 (m), 710 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ berechnet für C₂₄H₂₇O₅: 395.1853, gefunden 395.1891.

Charakterisierung des Nebenprodukts *rac*-(2*R*,2'*R*,5'*R*/*S*)-Benzoessäure-2-benzoyloxy-2-(5'-(3'',3''-dimethyl-1'',1''-dioxo-1'',2''-thiazetidin-2''-methansäuremethylester)-2'-methyltetrahydrofuran-2'-yl)-ethylester (234c)



R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.25.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05-7.95 (m, 2H, H-13), 7.93-7.84 (m, 2H, H-13'), 7.61 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-15), 7.53-7.43 (m, 3H, H-15', H-14), 7.35 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-14'), 5.54 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.8 Hz, H-9), 4.73 (dd, 1H, *J* = 12.1, 2.8 Hz, H-10a), 4.61 (dd, 1H, *J* = 12.0, 9.0 Hz, H-10b), 3.86 (s, 3H, H-17), 2.65-2.49 (m, 1H, H-5a), 2.45-2.26 (m, 2H, H-6), 2.14 (dt, 1H, *J* = 12.6, 4.,7 Hz, H-5b), 1.71 (s, 3H, H-2), 1.64 (s, 3H, H-8), 1.56 (s, 3H, H-1) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.5 (C-11), 166.3 (C-11'), 149.7 (C-16), 133.7 (C-14), 133.3 (C-14'), 129.8 (C-15), 129.7 (C-15'), 129.6 (C-12), 129.5 (C-132'), 128.8 (C-13), 128.5 (C-13'),

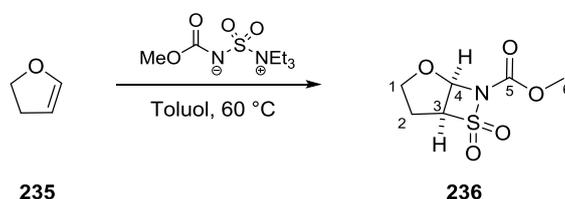
5. Experimentalteil

96.6 (C-4), 88.3 (C-7), 80.5 (C-3), 77.4 (C-9), 63.7 (C-10), 53.9 (C-17), 34.6 (C-5), 32.5 (C-6), 23.6 (C-8), 20.8 (C-1), 18.4 (C-2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2961 (w), 1719 (s), 1440 (m), 1310 (s), 1279 (s), 1261 (s), 1067 (s), 911 (m), 710 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_9\text{S}$: 532.1636, gefunden 532.1702.

Synthese von *rac*-(1*R*,4*S*)-3,3-Dioxo-2-aza-3-thia-7-oxa-[3.2.0]-bicycloheptan-2-methansäuremethylester (**236**)



In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde 2,3-Dihydrofuran (**235**, 15.0 μL , 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (2.0 mL) gelöst und mit Burgess' Reagenz (96.0 mg, 0.40 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde bei 60 °C für 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 50:50, Silica) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (27.0 mg, 0.13 mmol, 65%) erhalten.

R_f - Wert (PE/EE, 50:50): 0.36.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 5.93 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H-4), 4.85 (dd, 1H, J = 8.8, 5.0 Hz, H-3), 4.33 (t, 1H, J = 8.8 Hz, H-1a), 4.23 (ddd, 1H, J = 11.5, 9.6, 5.5 Hz, H-1b), 3.89 (s, 3H, H-6), 2.64 (dd, 1H, J = 14.3, 5.5 Hz, H-2b), 2.15 (ddt, 1H, J = 14.3, 11.6, 8.5 Hz, H-2a) ppm.

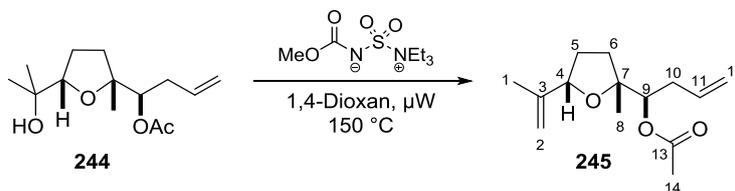
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 149.7 (C-5), 80.6 (C-4), 76.0 (C-3), 68.3 (C-1), 54.3 (C-6), 26.4 (C-2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2962 (w), 1739 (s), 1442 (m), 1341 (m), 1302 (s), 1167 (m), 1081 (m), 566 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NNaO}_6\text{S}$: 262.0361, gefunden 262.0377.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(4*R*,2'*R*,5'*S*)-4-Acetoxy-4-(5'-(prop-1''-en-2''-yl)-2'-methyl-tetrahydrofuran-2'-yl)-but-1-en (245)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 57.7 mg (220 μ mol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 35.3 mg (150 μ mol, 68%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 95:5): 0.22.

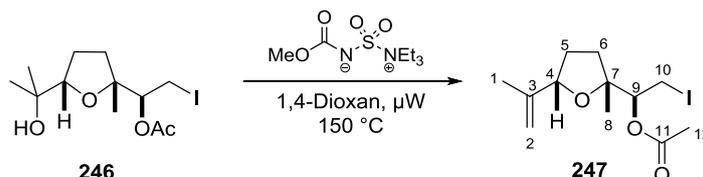
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.75 (dddd, 1H J = 17.0, 10.1, 8.1, 6.0 Hz, H-11), 5.11-4.96 (m, 4H, H-9, H-2a, H-12), 4.81 (s, 1H, H-2b), 4.37 (dd, 1H, J = 8.2, 6.1 Hz, H-4), 2.51-2.40 (m, 1H, H-10a), 2.36-2.24 (m, 1H, H-10b), 2.10-1.88 (m, 5H, H-14, H-5a, H-6a), 1.78-1.62 (m, 5H, H-1, H-5b, H-6b), 1.25 (s, 3H, H-8) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (C-13), 145.2 (C-3), 134.8 (C-11), 117.4 (C-12), 110.8 (C-2), 83.9 (C-7), 81.9 (C-4), 77.6 (C-9), 35.3 (C-10), 35.2 (C-6), 31.7 (C-5), 23.5 (C-1), 21.3 (C-14), 18.2 (C-8) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3078 (w), 2973 (w), 1737 (s), 1371 (m), 1234 (s), 1023 (s), 911 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₂O₃Na: 261.1461, gefunden 261.1444.

Synthese von *rac*-(4*R*,2'*R*,5'*S*)-4-Acetoxy-4-(5'-(prop-1''-en-2''-yl)-2'-methyl-tetrahydrofuran-2'-yl)-1-iodethan (247)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 30.0 mg (84.2 μ mol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

5. Experimentalteil

Ausbeute: 17.3 mg (51.2 μmol , 61%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 90:10): 0.23.

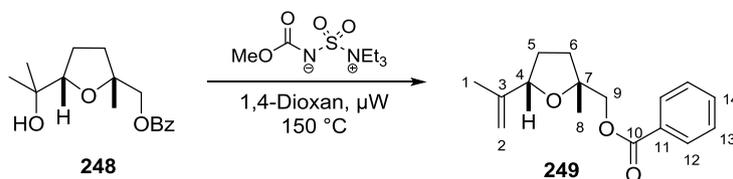
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.21 (dd, 1H, J = 10.8, 2.4 Hz, H-9), 5.02 (s, 1H, H-2a), 4.83 (s, 1H, H-2b), 4.35 (t, 1H, J = 7.1 Hz, H-4), 3.52 (dd, 1H, J = 10.8, 2.4 Hz, H-10a), 3.28 (t, 1H, J = 10.8 Hz, H-10b), 2.15 (s, 3H, H-11), 2.06-1.95 (m, 2H, H-5a, H-6a), 1.75-1.64 (m, 5H, H-1, H-5b, H-6b), 1.27 (s, 3H, H-8) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.1 (C-11), 144.7 (C-3), 111.1 (C-2), 84.1 (C-7), 82.1 (C-4), 78.4 (C-9), 35.3 (C-6), 31.7 (C-5), 24.5 (C-8), 21.2 (C-11), 18.2 (C-1), 3.9 (C-10) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (m), 2926 (m), 2854 (w), 1746 (s), 1451 (w), 1372 (m), 1232 (s), 1069 (m), 1021 (m), 901 (w) cm⁻¹.

MS (EI-TOF) m/z : berechnet für C₈H₁₃O (M-C₄H₆IO₂)⁺ 125.0966, gefunden 125.09; berechnet für C₁₀H₁₆IO (M-C₂H₃O₂)⁺ 279.0246, gefunden 279.14.

Synthese von *rac*-(2*R*,5*S*)-2-(Benzoyloxymethyl)-2-methyl-5-(prop-1'-en-2'-yl)tetrahydrofuran (249)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 46.5 mg (167 μmol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 29.0 mg (111 μmol , 67%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 95:5): 0.49.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (dd, 2H, J = 8.3, 1.4 Hz, H-13), 7.60-7.52 (m, 1H, H-14), 7.44 (dd, 2H, J = 8.3, 7.0 Hz, H-12), 5.05 (s, 1H, H-2a), 4.80 (s, 1H, H-2b), 4.45 (dd, 1H, J = 7.9, 5.8 Hz, H-4), 4.34-4.26 (m, 1H, H-9a), 4.24-4.17 (m, 1H, H-9b), 2.16-2.07 (m, 2H, H-5a, H-6a), 1.89-1.77 (m, 2H, H-5b, H-6b), 1.72 (s, 3H, H-1), 1.39 (s, 3H, H-8) ppm.

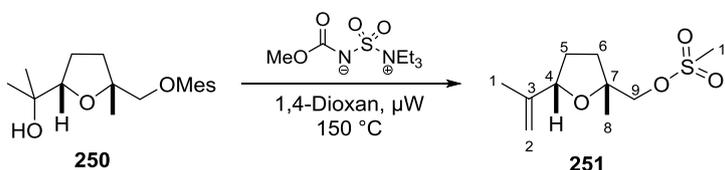
5. Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (C-10), 145.4 (C-11), 133.1 (C-14), 130.3 (C-3), 129.8 (C-13), 128.5 (C-12), 110.6 (C-2), 82.5 (C-4), 81.8 (C-7), 70.2 (C-9), 35.2 (C-6), 31.6 (C-5), 24.6 (C-8), 18.2 (C-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2972$ (m), 2872 (w), 1718 (s), 1451 (m), 1271 (s), 1249 (m), 1110 (s), 1069 (m), 1026 (m), 897 (m), 710 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$: 283.1305, gefunden 283.1309.

Synthese von *rac*-(2*R*,5*S*)-2-((Methansulfonyloxy)methyl)-2-methyl-5-(prop-1'-en-2'-yl)-tetrahydrofuran (251)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 12.7 mg (50.3 μmol); Säulenchromatographie: PE/EE 80:20, Silica;

Ausbeute: 11.1 mg (47.4 μmol , 94%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 80:20): 0.38.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.01$ (s, 1H, H-2da), 4.82 (s, 1H, H-2b), 4.42 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-4), 4.12-4.03 (m, 2H, H-9), 3.04 (s, 3H, H-10), 2.13-2.03 (m, 2H, H-5a, H-6a), 1.85-1.69 (m, 5H, H-5b, H-6b, H-1), 1.33 (s, 3H, H-8) ppm.

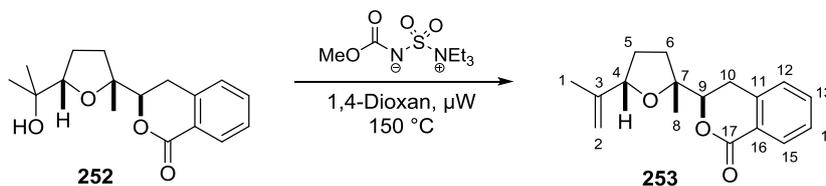
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.9$ (C-3), 110.9 (C-2), 82.6 (C-4), 81.2 (C-7), 74.4 (C-9), 37.6 (C-10), 34.9 (C-6), 31.3 (C-5), 24.1 (C-8), 18.2 (C-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2922$ (m), 2852 (w), 1722 (s), 1409 (m), 1263 (m), 1175 (s), 1100 (m), 965 (m), 729 (m), 529 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}$: 235.0999, gefunden 235.0955.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(4*R*,2'*R*,5'*S*)-3-(5'-(Prop-1''-en-2''-yl)-2'-methyltetrahydrofuran-2'-yl)-isochroman-1-on (253)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 20.0 mg (68.9 μ mol); Säulenchromatographie: PE/EE 90:10, Silica;

Ausbeute: 17.8 mg (65.4 μ mol, 95%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert (PE/EE, 90:10): 0.20.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.09 (dd, 1H, J = 7.9, 1.4 Hz, H-15), 7.53 (td, 1H, J = 7.5, 1.4 Hz, H-13), 7.41-7.35 (m, 1H, H-14), 7.29-7.26 (m, 1H, H-12), 5.02 (s, 1H, H-2a), 4.83 (s, 1H, H-2b), 4.47-4.39 (m, 2H, H-4, H-9), 3.18 (dd, 1H, J = 16.2, 12.7 Hz, H-10a), 3.00 (dd, 1H, J = 16.2, 2.9 Hz, H-10b), 2.37 (ddd, 1H, J = 12.3, 8.8, 2.9 Hz, H-6a), 2.11-2.04 (m, 1H, H-5a), 1.95-1.86 (m, 1H, H-5b), 1.86-1.78 (m, 1H, H-6b), 1.75 (s, 3H, H-1), 1.41 (s, 3H, H-8) ppm.

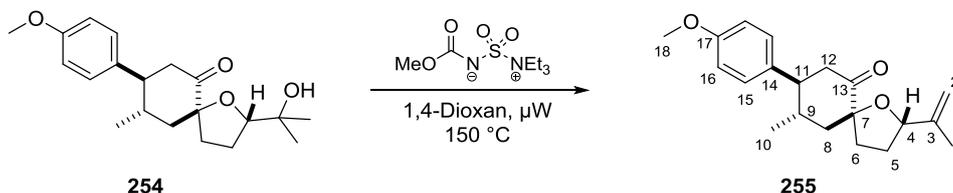
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 165.5 (C-17), 144.9 (C-3), 139.6 (C-16), 133.9 (C-13), 130.4 (C-15), 127.8 (C-12), 127.7 (C-14), 125.2 (C-11), 111.1 (C-2), 83.4 (C-9), 83.0 (C-7), 82.4 (C-4), 34.6 (C-6), 32.1 (C-5), 28.5 (C-10), 25.0 (C-8), 18.2 (C-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (m) 2925 (m), 1728 (s), 1608 (w), 1460 (m), 1276 (m) 1232 (m), 1121 (m), 1089 (m), 1030 (m), 900 (w), 744 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₁₇H₂₁O₃: 273.1485, gefunden 273.1512.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(2*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-2-(Prop-1'-en-2'-yl)-8-(4-methoxyphenyl)-9-methyl-1-oxaspiro[4.5]decan-6-on (255)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 13.0 mg (39.1 μ mol); Säulenchromatographie: PE/EE 90:10, Silica;

Ausbeute: 10.2 mg (32.4 μ mol, 83%) eines farblosen Öls.

R_f-Wert (PE/EE, 90:10): 0.28.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-15), 6.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H-16), 4.96 (s, 1H, H-2a), 4.81 (s, 1H, H-2b), 4.48 (dd, 1H, J = 10.0, 5.8 Hz, H-4), 3.80 (s, 3H, H-18), 3.25-3.11 (m, 1H, H-12a), 2.66 (ddd, 1H, J = 12.3, 7.4, 2.1 Hz, H-6a), 2.45-2.33 (m, 3H, H-9, H-12b, H-11), 2.11 (dd, 1H, J = 14.3, 3.0 Hz, H-8a), 2.00 (dddd, 1H, J = 12.7, 7.5, 5.9, 2.1 Hz, H-5a), 1.78-1.67 (m, 1H, H-5b), 1.64 (s, 3H, H-1), 1.52-1.44 (m, 2H, H-6b, H-8b), 0.70 (d, 3H, J = 5.6 Hz, H-10) ppm.

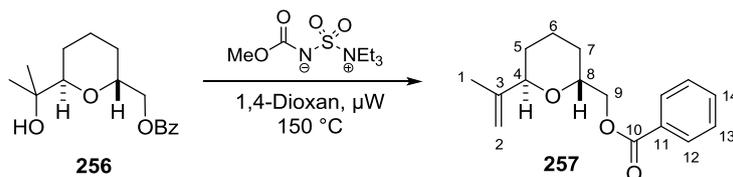
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 209.3 (C-13), 158.4 (C-17), 145.1 (C-3), 135.8 (C-14), 128.4 (C-15), 114.1 (C-16), 111.1 (C-2), 87.6 (C-7), 84.1 (C-4), 55.4 (C-18), 52.0 (C-11), 47.5 (C-8), 46.5 (C-12), 33.9 (C-9), 31.8 (C-6), 31.5 (C-5), 19.2 (C-10), 17.7 (C-1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2924 (m), 1720 (s), 1612 (w), 1513 (s), 1457 (m), 1254 (s), 1177 (m), 1037 (m), 831 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₂₇O₃: 315.1955, gefunden 315.1956.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(2*R*,6*S*)-2-Benzoyloxymethyl-6-(prop-1'-en-2'-yl)-tetrahydropyran (257)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 27.5 mg (98.5 μ mol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 25.1 mg (96.4 μ mol, 98%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 95:5): 0.53.

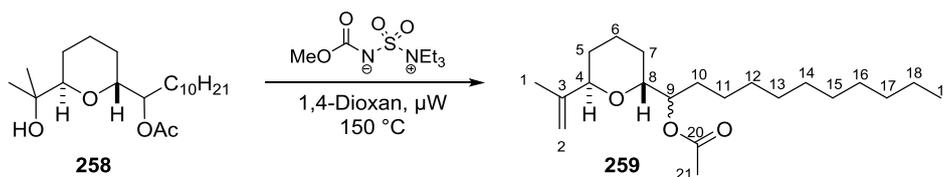
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (dd, 2H, J = 8.3, 1.4 Hz, H-13), 7.59-7.52 (m, 1H, H-14), 7.43 (dd, 2H, J = 8.3, 7.0 Hz, H-12), 5.02-4.94 (m, 2H, H-2), 4.45-4.37 (m, 1H, H-9a), 4.35-4.24 (m, 2H, H-9b, H-4), 3.97 (tdd, 1H, J = 7.5, 4.2, 2.9 Hz, H-8), 1.88-1.64 (m, 8H, H-5, H-6, H-1, H-7a), 1.55-1.43 (m, 1H, H-7b) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (C-10), 144.5 (C-11), 133.1 (C-14), 130.3 (C-3), 129.8 (C-13), 128.5 (C-12), 112.5 (C-2), 74.7 (C-4), 69.5 (C-8), 66.7 (C-9), 27.2 (C-7), 26.8 (C-5), 20.1 (C-1), 19.0 (C-6) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2942 (m), 2870 (w), 1717 (s), 1450 (m), 1269 (s), 1111 (m), 1094 (m), 900 (m), 710 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₀NaO₃: 283.1305, gefunden 283.1307.

Synthese von *rac*-(2*R*,6*R*)-2-(1'-(Acetoxy)-undec-1'-yl)-6-(prop-1''-en-2''-yl)-tetrahydropyran (259)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 22.0 mg (61.7 μ mol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

5. Experimentalteil

Ausbeute: 17.9 mg (52.9 μmol , 86%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 95:5): 0.42.

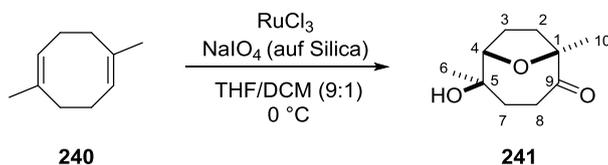
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.06-4.97 (m, 2H, H-4, H-2a), 4.92 (s, 1H, H-2b), 4.32-4.23 (m, 1H, H-9), 3.53 (ddd, 1H, J = 8.8, 5.6, 3.2 Hz, H-8), 2.09 (s, 3H, H-21), 1.86-1.58 (m, 8H, H-5, H-1, H-7, H-6a), 1.53-1.37 (m, 2H, H-6b, H-10a), 1.36-1.17 (m, 17H, H-10b, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18), 0.88 (t, 3H, J = 6.7 Hz, H-19) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (C-20), 144.5 (C-3), 112.6 (C-2), 74.9 (C-4), 74.8 (C-9), 72.3 (C-8), 32.1 (CH₂), 30.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.5 (C-5), 25.5 (CH₂), 22.8 (C-7), 21.3 (C-21), 20.3 (C-1), 19.2 (C-6), 14.3 (C-19) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2924 (s), 2854 (m), 1737 (s), 1460 (w), 1372 (m), 1239 (s), 1040 (m), 898 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ berechnet für C₂₁H₃₈NaO₃: 361.2713, gefunden 361.2708.

Synthese von *rac*-(1*R*,5*R*,6*S*)-1,5-Dimethyl-5-hydroxy-9-oxabicyclo[4.2.1]nonan-2-on (241) Fehler! Textmarke nicht definiert.



Die Synthese erfolgte nach AAV 4.

Ansatzgröße: 1.60 mL (10.2 mmol); Säulenchromatographie: PE/EE 50:50, Silica;

Ausbeute: 546 mg (2.96 mmol, 29%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 50:50): 0.37.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.21 (ddd, 1H, J = 8.9, 5.8, 1.6 Hz, H-4), 3.18 (td, 1H, J = 12.9, 3.9 Hz, H-8a), 3.12 (d, 1H, J = 0.9 Hz, OH), 2.30 (ddd, 1H, J = 12.5, 8.8, 1.9 Hz, H-2a), 2.14-2.07 (m, 2H, H-8b, H-3a), 1.81-1.67 (m, 3H, H-2b, H-7), 1.50-1.38 (m, 1H, H-3b), 1.35 (s, 3H, H-10), 1.10 (s, 3H, H-6) ppm.

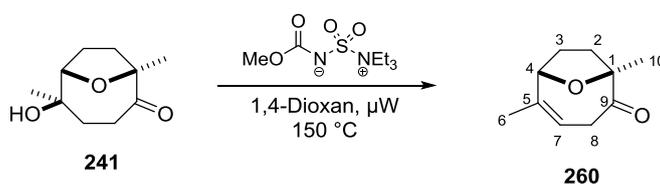
5. Experimentalteil

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 219.7 (C-9), 89.5 (C-1), 87.0 (C-4), 73.5 (C-5), 38.4 (C-2), 36.3 (C-8), 33.0 (C-7), 26.4 (C-3), 24.2 (C-6), 22.3 (C-10) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3487 (br, m), 2973 (m), 2934 (m), 1772 (s), 1709 (s), 1375 (m), 1172 (s), 1118 (s), 1035 (s), 997 (m), 923 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+K]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆KO₃: 223.0731, gefunden 223.0646.

Synthese von *rac*-(1*R*,6*S*)-1,5-Dimethyl-9-oxabicyclo[4.2.1]non-4-en-2-on (260)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 40.0 mg (217 μ mol); Säulenchromatographie: PE/EE 95:5, Silica;

Ausbeute: 33.4 mg (201 μ mol, 93%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (PE/EE, 95:5): 0.32.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.14-5.07 (m, 1H, H-7), 4.76-4.67 (m, 1H, H-4), 4.00-3.87 (m, 1H, H-8a), 2.63 (dd, 1H, *J* = 14.0, 8.9 Hz, H-8b), 2.21-1.96 (m, 2H, H-2a, H-3a), 1.86-1.70 (m, 2H, H-2b, H-3b), 1.62 (s, 3H, H-6), 1.39 (s, 3H, H-10) ppm.

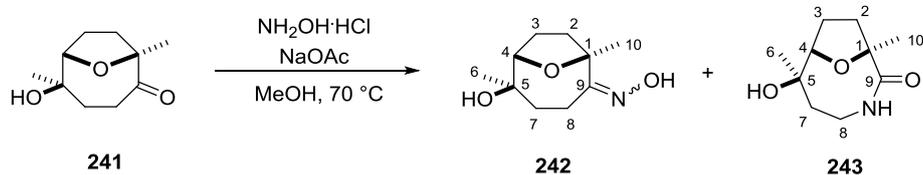
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 214.6 (C-9), 139.4 (C-5), 113.0 (C-7), 89.0 (C-1), 83.1 (C-4), 40.2 (C-8), 34.5 (C-2), 30.4 (C-3), 23.5 (C-10), 20.4 (C-6) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2972 (m), 2932 (m), 1717 (s), 1446 (m), 1368 (w), 1285 (w), 1189 (m), 1118 (m), 1056 (s), 923 (m), 844 (w), 552 (m) cm⁻¹.

MS (EI-TOF) *m/z*: berechnet für C₁₀H₁₄O₂ (M)⁺ 166.0994, gefunden 166.10.

5. Experimentalteil

Synthese von *rac*-(1*R*,5*R*,6*S*)-1,5-Dimethyl-5-hydroxy-9-oxabicyclo[4.2.1]nonan-2-oxim (**242**) und *rac*-(1*R*,6*R*,7*S*)-1,6-Dimethyl-6-hydroxy-3-aza-10-oxabicyclo[5.2.1]decan-2-on (**243**)¹⁵⁰



Zu einer Lösung aus Keton **241** (90.0 mg, 488 μmol , 1.0 Äq.) in Methanol (10 mL) wurde unter Rühren Natriumacetat (48.0 mg, 586 μmol , 1.2 Äq.) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (41.0 mg, 586 μmol , 1.2 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h lang bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE 3:1 \rightarrow 1:1, Silica) gereinigt. Die Produkte wurden jeweils als weiße Feststoffe erhalten: das Oxim (32.3 mg, 162 μmol , 33%) und das Amid (50.1 mg, 251 μmol , 52%).

Oxim (242):

R_f - Wert (PE/EE, 50:50): 0.26.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 4.14-4.10 (m, 1H, H-4), 3.59 (t, 1H, J = 3.0 Hz, H-4'), 3.09 (ddd, 1H, J = 13.8, 5.8, 2.0 Hz, H-8a), 2.36-2.17 (m, 2H, H-3a, H-8b), 2.11-2.02 (m, 1H, H-2a), 1.99-1.90 (m, 2H, H-2a', H-3b'), 1.87-1.73 (m, 2H, H-3b, H-7a), 1.61 (dt, 1H, J = 21.7, 4.3 Hz, H-7b), 1.51 (ddd, 1H, J = 12.7, 10.7, 5.2 Hz, H-2b), 1.45 (s, 3H, H-10'), 1.44 (s, 3H, H-10), 1.40 (s, 3H, H-6'), 1.05 (s, 3H, H-6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 168.1 (C-9), 167.9 (C-9'), 87.6 (C-5'), 87.1 (C-4), 85.5 (C-1'), 84.7 (C-1), 74.2 (C-4'), 73.6 (C-5), 41.0 (C-3), 39.8 (C-3'), 34.8 (C-7), 34.4 (C-7'), 29.7 (C-2'), 26.7 (C-2), 26.3 (C-10'), 26.1 (C-6'), 25.4 (C-10), 24.2 (C-6), 18.5 (C-8), 17.5 (C-8') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3334 (br, m), 2972 (m), 2932 (m), 1443 (m), 1374 (m), 1198 (w), 1115 (s), 1040 (m), 941 (s), 926 (s), 843 (m), 730 (s), 596 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 200.1281, gefunden 200.1266.

Smp. : 129-133 $^\circ\text{C}$.

¹⁵⁰ Zhao, H.; Vandenbassche, C. P.; Koenig, S. G.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 505–507.

5. Experimentalteil

Umlagerungsprodukt/Amid (**243**):

R_f - Wert (PE/EE, 50:50): 0.18.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.99-3.90 (m, 1H, H-4), 2.76 (dd, 1H, *J* = 12.2, 8.2 Hz, H-2a), 2.59 (td, 1H, *J* = 13.4, 2.3 Hz, H-8a), 1.99-1.87 (m, 2H, H-8b, H-3a), 1.64-1.57 (m, 1H, H-7a), 1.54-1.45 (m, 2H, H-7b, H-2b), 1.41 (s, 3H, H-10), 1.34-1.25 (m, 1H, H-3b), 0.89 (s, 3H, H-6) ppm.

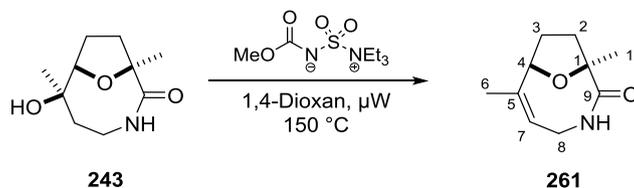
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 167.1 (C-9), 86.3 (C-4), 84.4 (C-1), 73.2 (C-5), 36.5 (C-2), 36.0 (C-7), 27.1 (C-3), 27.0 (C-8), 23.8 (C-6), 21.0 (C-10) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3314 (br, w), 2970 (m), 2934 (m), 2469 (br, w), 1448 (m), 1377 (m), 1182 (m), 1107 (m), 1043 (m), 1020 (m), 982 (s), 926 (s), 733 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ berechnet für C₁₀H₁₇NO₃: 200.1281, gefunden 200.1260.

Smp. : 175-179 °C.

Synthese von *rac*-(1*R*,7*S*)-1,6-Dimethyl-6-hydroxy-2-aza-10-oxabicyclo[5.2.1]dec-5-en-3-on (261)



Die Synthese erfolgte nach AAV 11.

Ansatzgröße: 28.0 mg (141 μ mol); Säulenchromatographie: DCM/MeOH 95:5, Silica;

Ausbeute: 13.1 mg (72.3 μ mol, 51%) eines farblosen Öls.

R_f - Wert (DCM/MeOH, 95:5): 0.38.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.99 (s, br, 1H, NH), 5.53-5.41 (m, 1H, H-7), 5.18-5.03 (m, 1H, H-8a), 4.7-4.65 (m, 1H, H-4), 3.11 (ddd, 1H, *J* = 15.0, 8.8, 7.9 Hz, H-8b), 2.65-2.54 (m, 1H, H-4a), 2.34-2.19 (m, 1H, H-3a), 1.89-1.71 (m, 2H, H-3b, H-4b), 1.61 (s, 3H, H-6), 1.59 (s, 3H, H-10) ppm.

5. Experimentalteil

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 179.2 (C-9), 142.8 (C-5), 120.7 (C-7), 83.9 (C-4), 51.0 (C-1), 40.1 (C-8), 38.2 (C-4), 31.7 (C-3), 24.7 (C-10), 19.9 (C-6) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3219 (br, m), 2974 (m), 1707 (s), 1640 (s), 1462 (m), 1351 (m), 1265 (w), 1128 (w), 766 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 182.1176, gefunden 182.1174.

6. Anhang

6.1 Verwendete Gefahrstoffe

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
4-Brombuten	5162-44-7	GHS02, GHS07, GHS08	H225-319-334-335; P210-261- 305+351+338-342+311
1,2-Dibromethan	106-93-4	GHS06, GHS08, GHS09	H301+311+331-315- 319-335-350-411; P201 -273-302+352-304+340- 305+351+338-309+310
2,3-Dihydrofuran	1191-99-7	GHS02	H225; P210
4-(Dimethylamino)pyridin	1122-58-3	GHS06	H310-301-315-319; P302+352- 305+351+338
1,4-Dioxan	123-91-1	GHS02, GHS07, GHS08	H225-351-319-335; P210-261-281- 305+351+338
2-Iodbenzoesäure	88-67-5	GHS05, GHS07	H302-315-318-335; P261-280-305+351+338
2-Iodoxybenzoesäure	61717-82-6	GHS05, GHS07	H314-335; P261-280- 305+351+338-310
2,6-Lutidin	108-48-5	GHS02, GHS07	H226-302-315-319; P210-260-302+352- 305+351+338
4-Pentensäure	591-80-0	GHS05, GHS07	H302-314; P280- 305+351+338-310
2-Propanol	67-63-0	GHS02, GHS07	H225-319-336; P210- 233-305+351+338
Aceton	67-64-1	GHS02, GHS07	H225-319-336; P210- 261-305+351+338
Acetylchlorid	75-36-5	GHS02, GHS05	H225-314; P210-280- 305+351+338-310

6. Anhang

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
L-Äpfelsäure	97-67-6	GHS07	H319; P280-305+351+338-337+313
Ammoniumchlorid	12125-02-9	GHS07	H302-319; P305+351+338
Anisaldehyd Dimethylacetal	2186-92-7	-	-
Benzoylchlorid	98-88-4	GHS05, GHS07	H332-312-302-314-317; P280-305+351+338-310
Benzylbromid	100-39-0	GHS07	H319-335-315; P305+351+338-302+352
N-Bromsuccinimid	128-08-5	GHS05, GHS07	H302-314; P280-305+351+338-310
Burgess' Reagenz	29684-56-8	GHS07	H315-319-335; P261-305+351+338
<i>tert</i> -Butanol	75-65-0	GHS02, GHS07	H225-332-319-335; P210-305+351+338-403+233
<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat	69739-34-0	GHS02, GHS05, GHS07	H226-314-335; P261-280-305+351+338-310
<i>tert</i> -Butylhydroperoxid	75-91-2	GHS02, GHS05, GHS06, GHS08, GHS09	H226-242-302-311-330-314-317-341-411; P210-280-301+312-302+352-304+340-305+351+338
<i>n</i> -Butyllithium	109-72-8	GHS02, GHS05, GHS07, GHS08, GHS09	H225-250-304-314-336-361-373-411; P210-222-231-261-273-422
Camphersulfonsäure	5872-08-2	GHS05	H314; P280-305+351+338-310
<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	937-14-4	GHS02, GHS05, GHS07	H242-302-314; P301+330+331-280-305+351+338-301+312

6. Anhang

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
Chlorwasserstoff	7647-01-0	GHS04, GHS05, GHS06	H331-314-280; P260- 280-304+340- 303+361+353- 305+351+338-315-405- 403
Cyclohexan	110-82-7	GHS02, GHS07, GHS08, GHS09	H225-304-315-336-410; P210-240-273-301+310 -331-403+235
Dichlormethan	75-09-2	GHS07, GHS08	H315-319-335-336-351- 373; P261-281- 305+351+338
Diethylether	60-29-7	GHS02, GHS07	H224-302-336; P210- 261
Diisopropylamin	108-18-9	GHS02, GHS05, GHS06	H225-331-302-314; P210-280-301+330+331 -305+351+338
Dimethylformamid	68-12-2	GHS02, GHS07	H226-312+332-319- 360D; P201-280- 305+351+338-308+313
Dimethylpropylenharnstoff	7226-23-5	GHS05, GHS07, GHS08	H302-318-361f; P280- 305+351+338-313
Dimethylsulfoxid	67-68-5	-	-
Eisentrichlorid Hexahydrat	10025-77-1	GHS05, GHS07	H302-315-318-317; P280-301+312-302+352 -305+351+338-310-501
Ethylacetat	141-78-6	GHS02, GHS07	H225-319-336; P210- 261-305+351+338
Geraniol	106-24-1	GHS05, GHS07	H315-317-318; P280- 305+351+338
Geranylacetat	105-87-3	GHS07	H315-319-335; P261- 305+351+338
L-Glutaminsäure	56-86-0	-	-
Hydroquinin-1,4- phthalazinediyl-diether	140853-10-7	-	-

6. Anhang

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
Imidazol	288-32-4	GHS05, GHS07, GHS08	H302-314-360; P201- 280-305+351+338-310
Iod	7553-56-2	GHS07, GHS09	H332-312-400; P273- 302+352
Isobutylchlorformiat	543-27-1	GHS02, GHS05, GHS06	H226-302-331-314; 260-280-301+330+331- 304+340-305+351+338- 308+310
Kalium- <i>tert</i> -Butanolat	865-47-4	GHS02, GHS05	H228-252-314; P210- 235+410-280- 305+351+338-310
Kaliumcarbonat	584-08-7	GHS07	H315-319-335; P302+352- 305+351+338
Kaliumhexacyanoferrat(III)	13746-66-2	-	-
Kaliumosmat Dihydrat	10022-66-9	GHS03, GHS05	H272-314; P260-280- 301+330+331- 305+351+338-308+310
Lithiumaluminiumhydrid	16853-85-3	GHS02, GHS05	H260-314; P223- 231+232-280- 305+351+338-370+378- 422
Magnesium	7439-95-4	GHS02	H228-251-261; P210- 231+232-241-280-420- 501
Magnesiumsulfat	7487-88-9	-	-
Methanol	67-56-1	GHS02, GHS06, GHS08	H225-331-311-301-370; P210-233-280-302+352
Methansulfonamid	3144-09-0	GHS07	H315-319; P260- 302+352-305+351+338
Methansulfonsäureanhydrid	7143-01-3	GHS05	H314; P280- 305+351+338-310
<i>N</i> -Methoxymethylamin Hydrochlorid	6638-79-5	GHS07	H315-319; P305+351+338

6. Anhang

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid Monohydrat	70187-32-5	GHS07	H315-319-335; P261- 305+351+338
Methyl- <i>para</i> -Toluolsulfonat	80-48-8	GHS05, GHS07	H302-314-317; P280- 305+351+338-310
Methyltriphenylphosphonium- chlorid	1031-15-8	GHS05, GHS07, GHS09	H302-312-315-318-411; P280-305+351+338- 310-362-301+312-501
Natriumacetat	127-09-3	-	-
Natriumborhydrid	16940-66-2	GHS02, GHS05, GHS06	H260-301-311-314; P280-301+330+331- 302+352-305+351+338- 402+404
Natriumbromat	7789-38-0	GHS03, GHS07	H272-302-315-319-335; P210-261-305+351+338
Natriumcarbonat	497-19-8	GHS07	H319; P260- 305+351+338
Natriumchlorid	7647-14-5	-	-
Natriumhydrid	7646-69-7	GHS02	H260; P223-231+232- 370+378
Natriumhydrogencarbonat	144-55-8	-	-
Natriumhydroxid	1310-73-2	GHS05	H290-314; P280- 301+330+331- 305+351+338-308+310
Natriumnitrit	7632-00-0	GHS03, GHS06, GHS09	H272-301-400; P273- 309+311
Natriumperiodat	7790-28-5	GHS03, GHS06	H272-301-315-319-335; P220-261-301+310- 305+351+338
Natriumthiosulfat	7772-98-7	-	-
Osmiumtetroxid	20816-12-0	GHS05, GHS06	H300+310+330-314; P280-301+330+331- 302+352-304+340- 305+351+338-308+310
Natriumsulfit	7757-83-7	-	-

6. Anhang

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
Oxone®	70693-62-8	GHS05	H314; P260-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Palladiumhydroxid	12135-22-7	-	-
(Z)-Pent-2-enol	1576-95-0	GHS02	H226
Phenylacetaldehyd	122-78-1	GHS07	H302-315-319-335; P261-305+351+338
N-Phenyl- <i>bis</i> trifluoromethan-sulfonimid	37595-74-7	GHS07	H315-319-335; P261-305+351+338
Phosphortribromid	7789-60-8	GHS05, GHS07	H314-335; P280-301+330+331-305+351+338-309+310
Pivaloylanhydrid	1538-75-6	GHS02, GHS05	H226-314; P280-305+351+338-310
Propargylalkohol	107-19-7	GHS02, GHS05, GHS06, GHS09	H226-331-311-301-314-411; P261-273-280-301+310-305+351+338-310
Pyridin	110-86-1	GHS02, GHS07	H225-332-302-312-319-315; P210-280-305+351+338
Rutheniumtrichlorid	10049-08-8	GHS05	H314; P280-305+351+338-310
Schwefelsäure	7664-93-9	GHS05	H290-314; P280-301+330+331-305+351+338-309+310
<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid	18162-48-6	GHS02, GHS05	H228-314; P210-280-305+351+338-310
Tetrabutylammoniumiodid	311-28-4	GHS07	H302-315-319-335; P261-305+351+338
Tetrachlormethan	56-23-5	GHS06, GHS08	H351-331-311-301-372-412-420; P273-281-314-501

6. Anhang

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
Tetrahydrofuran	109-99-9	GHS07, GHS08	H225-319-335-351; P210-261-281- 305+351+338
Tetrapropylammoniumhydroxid	4499-86-9	GHS05	H314; P280- 301+330+331- 305+351+338-308+310
Tetrapropylammonium- perruthenat	114615-82- 6	GHS03, GHS07	H272-315-319-335; P220-261-305+351+338
Toluol	108-88-3	GHS07, GHS08	H225-304-315-336- 361d-373; P210-261- 281-301+310-331
<i>para</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat	6192-52-5	GHS07	H319-335-315; P305+351+338- 302+352
<i>para</i> -Toluolsulfonsäure- anhydrid	4124-41-8	GHS05	H314; P280- 305+351+338-310
Triethylamin	121-44-8	GHS02, GHS05, GHS07	H225-302-312-314-332; P210-280- 305+351+338-310
Triethylsilylchlorid	994-30-9	GHS02, GHS05, GHS06	H226-301-314; P280- 301+310-305+351+338- 310
Triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonat	80522-42-5	GHS05	H314; P260- 303+361+353- 305+351+338- 301+330+331-405-501a
Trimethylsilylchlorid	75-77-4	GHS02, GHS05, GHS06	H225-312-314-331-335; P210-261-280- 305+351+338-310
Triphenylmethylchlorid	76-83-5	GHS05	H314; P280- 305+351+338-310
Triphenylphosphan	603-35-0	GHS07	H302-317-413; P262- 273-280-302+352
Vanadium(V)oxytriethoxid	1686-22-2	GHS07	H315-319-335; P261- 305+351+338

6. Anhang

Name	CAS-Nummer	GHS-Code	H- und P-Sätze
Vanadium(V)oxytriisopropyloxid	5588-84-1	GHS02, GHS07	H226-315-319-335; P261-305+351+338

GHS-Piktogramme:



GHS 01
Explosive Stoffe



GHS 02
Entzündbare Stoffe



GHS 03
Entzündend wirkende
Stoffe



GHS 04
Unter Druck stehende
Gase



GHS 05
Hautätzend



GHS 06
Akute Toxizität



GHS 07
Akute Toxizität



GHS 08
Gesundheitsgefährdend



GHS 09
Umweltgefährdend

6.2 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

M. Sc. Leona Johanna Gross

geboren am 31.07.1988 in Hamburg

BILDUNGSWEG

- 2012 – 2016* Promotion im Fachbereich Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. Christian B. W. Stark
- 2010 – 2012* Master of Science Chemie an der Universität Hamburg (Abschluss: 1.4), Masterarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. Bruno J. Linclau an der Universität Southampton: „Investigating the Selectivity in Additions on α -Heteroatom substituted 3-Benzoyloxypropionaldehydes“
- 2007 – 2010* Bachelor of Science Chemie an der Universität Hamburg (Abschluss: 2.3), Bachelorarbeit im AK Hahn an der Universität Hamburg: „Klonierung und Charakterisierung von RNA- Aptameren“
- 1998 – 2007* Albert-Schweizer-Gymnasium in Hamburg, Abschluss: Abitur (2.2)
- 1994 – 1998* Grundschule Strengge in Hamburg

SONSTIGE TÄTIGKEITEN

- 2013 – 2016* Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Hamburg, Betreuung des „Nebenfachpraktikums in organischer Chemie“
- 2011 – 2012* Erasmusaufenthalt an der University of Southampton in England, 6 monatiges Praktikum mit darauffolgender Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bruno J. Linclau

6. Anhang

April – Juli 2011 Studentische Tutorin an der Universität Hamburg, Übungsleitung zur
OC-Nebenfach Vorlesung

POSTERBEITRÄGE

Leona J. Gross, „Studies towards the Total Synthesis of Mollipilin E/F and Dehydration of α -Hydroxymethyl-THF-Derivatives“, 17th Tetrahedron Symposium, 28.06. – 01.07.2016, Sitges, Barcelona, Spanien.

PUBLIKATIONEN

“Stereocontrol by Quaternary Centres: A Stereoselective Synthesis of (–)-Luminacin D” – N. Bartlett, L. Gross, F. Peron, D. J. Asby, M. D. Selby, B. Linclau, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3306–3310.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Hamburg, den 06. Juli 2016

Leona Johanna Gross